

명세서

발명의 명칭: 약제학적 복합제제

기술분야

- [1] 본 발명은 피마살탄(fimasartan)과 로수바스타틴(rosuvastatin)을 포함하는 용출이 개선된 약제학적 복합제제에 관한 것이다.

[2]

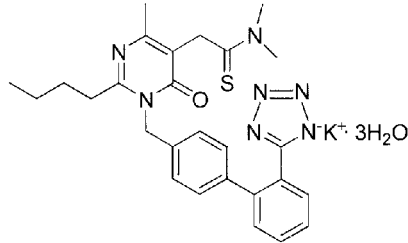
배경기술

- [3] 고혈압은 혈압 그 자체를 치료하는 것보다 혈압을 정상 범위로 유지시켜 생명을 위협하는 뇌졸중, 심부전증, 심근경색 등의 관상동맥질환, 신부전과 같은 심혈관계 합병증을 예방하는 것이 중요하므로, 꾸준히 일정압 이하로 혈압을 조절하는 것이 중요하다. 혈압 치료제는 장기간 복용할 것이 요구되므로 치료 약물의 선택에 있어서도 신중을 기하여야 한다. 따라서, 장기간에 걸친 일정한 혈압 유지를 위해서 한가지 약물을 선택하기보다는 다른 메커니즘을 가진 약물을 병용하고 병용투여로 단일 약물의 사용량을 줄임으로써, 장기간의 약물 복용에 의해 발생할 수 있는 부작용을 감소시킬 필요가 있다.
- [4] 그러나, 모든 약물은 두 성분 이상을 복용할 때 개개 약물의 흡수, 대사, 분포, 약효발현 및 배설에 관여하는 약물수송체(Transporter), 약물대사효소(Metabolic Enzyme), 유전자 등의 작용 특성들이 상이하기 때문에, 약물배합으로 인해 약효가 떨어지고 부작용이 발생하는 등의 문제점이 발생하고 있다. 예를 들어, 약물이 1차 단계로 장벽을 통과할 때, 2차 단계로 간으로 유입될 때, 3차 단계로 간세포 내에서 대사되어 활성화될 때, 그리고 4차 단계로 담도 등을 통해 간 세포 밖으로 빠져나갈 때 등 각 단계마다 약물이 곳곳에서 흡수, 대사, 배설 등에 문제를 일으킬 수 있다. 특히, pH에 따른 활성성분의 분해 및 용출 패턴은 복합 치료시 약물의 효용성에 많은 문제를 가져온다.
- [5] 안지오텐신-2-수용체 차단제는 혈관 수축을 일으키는 근원 물질 중 하나인 안지오텐신2가 안지오텐신 수용체 중 AT1 수용체와 결합하는 것을 차단하여, 심근의 수축기와 확장기모두에 있어서 혈압 강하 효과를 발휘하는 약물로, 현재까지 일련의 화합물군이 약학적으로 활용 가능한 염을 포함하여 10여 종에 이르고 있다. 또한, 이들은 고혈압과 관련된 제반 증상에 경증도부터 중등도에 이르는 환자들에게 단독으로, 혹은 유사한 기전으로 항압 효과를 보이는 안지오텐신 변환효소 억제제 등과 함께 사용되고 있다 [Angiotension II Receptor Antagonist: An Overview, Am. J. Health-Syst. Pharm. 57(13): 1231-1238, 2000].
- [6] 안지오텐신-II-수용체 차단제(Angiotensin II Receptor Blocker, ARB) 중 하나인 피마살탄은
2-n-부틸-5-디메틸아미노티오키아르본일메틸-6-메틸-3-[[2-(1H-테트라졸-5-일)비페닐-4-일] 메틸]피리미딘-4(3H)-온{2-n-butyl-5-dimethylamino thiocarbonyl

methyl-6-methyl-3-[[2-(1H-tetrazol-5-yl)biphenyl-4-yl]methyl]pyrimidin-4(3H)-one} 으로, 하기 화학식 1의 구조를 가지며, 현재 카나브(KANARB®)명으로 품목허가 받아 시판되고 있다(등록특허 제10-1058284호).

[7] [화학식 1]

[8]

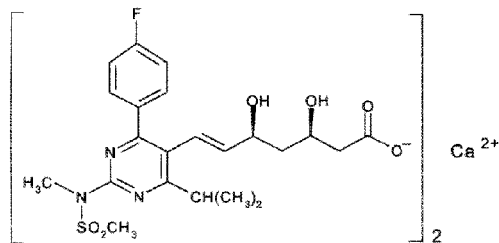


[9] HMG-CoA 환원효소 저해제는 HMG-CoA가 환원되어 mevalonate로 되는 것을 방지하여 혈중 지질농도와 콜레스테롤을 저하시키는 효과가 있어 고지혈증, 고콜레스테롤 혈증 및 죽상동맥경화증 등에 사용된다.

[10] HMG-CoA (3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitor, HMG-CoA) 환원효소 저해제 중 하나인 로수바스타틴은 (E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-6-이소프로필-2-[메틸(메틸술포닐)아미노]피리미딘-5-일]-(3R,5S)-3,5-디히드록시헵트-6-에노산으로, 하기 화학식 2의 구조를 가지며, 콜레스테롤 합성 경로를 조절하며, 현재 크레스토(CRESTOR®)명으로 품목허가 받아 시판되고 있다 (등록특허 제10-0105432호).

[11] [화학식 2]

[12]



[13] 서로 다른 작용 메커니즘을 가진 피마살탄 및 로수바스타틴 복합제제가 고혈압 치료에 유용하게 사용될 수 있으나, 이들의 복합제제는 각각에 대한 상호 간섭 영향으로 각 활성성분의 분해 및 용출에 영향을 주는 문제점이 있다. 즉, 피마살탄은 정제수, pH 6.8 등의 비교적 높은 pH에서는 매우 양호한 용해패턴을 나타내지만, 낮은 pH(예를 들어, pH 1.0 내지 pH 4.0)에서는 용해도가 떨어지는 문제점을 가지며, 현재 시판 중인 피마살탄 제제인 카나브(KANARB®)도 동일한 용해패턴을 보인다.

[14] 상기와 같은 피마살탄의 특성으로 인해 로수바스타틴과 복합제제를 제조할 경우, 피마살탄과 로수바스타틴이 서로 간섭 받아 분해 및 용출이 저하될 수 있는 문제점이 야기된다. 특히, 낮은 pH에서 용출률이 저하되는 문제점은 경구제제 복용 시 제일 처음 제제의 분해 및 용출이 일어나는 위장에서의

생체이용률에 큰 영향을 미칠 수 있다.

- [15] 이러한 배경 하에, 피마살탄과 로수바스타틴 복합제제가 정상적인 위 내 pH 변동에 따라 봉해 및 용출률 차이가 없도록 유지하는 방안에 대한 연구가 필요하다.

[16]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [17] 본 발명은 메글루민을 함유하는 피마살탄 및 로수바스타틴의 약제학적 복합제제에 관한 것으로서, 봉해 및 용출률이 향상되며 약물 상호작용을 방지하고 단회 투여로 복용을 용이하게 하는 우수한 복합제제를 제공하는 것을 그 목적으로 한다.

[18]

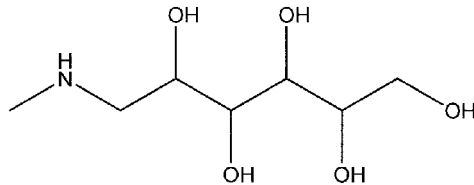
과제 해결 수단

- [19] 본 발명은 피마살탄, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 이성질체, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물; 로수바스타틴, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 이성질체, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물; 및 메글루민을 포함하는 약제학적 복합제제를 제공한다.
- [20] 본 발명의 약제학적 복합제제는 봉해 및 용출률이 크게 향상되며 약물 상호작용을 방지하고 단회 투여로 복용을 용이하게 하는 우수한 복합제제로서, 생체이용률이 매우 우수한 장점을 가진다.
- [21] 본 발명의 약제학적 복합제제는 약리학적 활성성분으로 피마살탄, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 이성질체, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물; 로수바스타틴, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 이성질체, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 포함한다. 본 발명에 있어서, 이성질체는 광학이성질체, 부분입체이성질체 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [22] 피마살탄, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 이성질체, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물은 단위 제형 중 5.0 mg 내지 240.0 mg, 바람직하게는 5.0 mg 내지 120.0 mg, 보다 바람직하게는 30.0 mg 내지 120.0 mg 으로 포함될 수 있으며, 로수바스타틴, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 이성질체, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물은 단위 제형 중 5.0 mg 내지 20.0 mg 으로 포함될 수 있다. 약리학적 활성성분으로 피마살탄의 약제학적 허용 가능한 염인 피마살탄 칼륨, 보다 바람직하게는 피마살탄 칼륨 삼수화물과, 로수바스타틴의 약제학적 허용 가능한 염인 로수바스타틴 칼슘을 사용하는 것이 바람직하다.
- [23] 본 발명의 메글루민은 솔비톨로부터 유래된 아미노당으로 하기 화학식 3의 구조를 가진다. 메글루민은 피마살탄과 로수바스타틴의 간섭에 따른 봉해 및 용출률 감소를 억제하기 위한 본 발명의 부형제로서 활성 성분의 간섭 억제, 및 봉해, 용출률 상승의 효과를 보인다. 이러한 메글루민은 복합제제 총 중량에

대하여 1.0 내지 30.0 중량%의 양으로 포함될 수 있으며, 바람직하게는 2.0 내지 15.0 중량%로 포함될 수 있으며, 보다 바람직하게는 2.0 내지 10.0 중량%로 포함될 수 있다.

[24] [화학식 3]

[25]



[26] 본 발명의 약제학적 제제는 심혈관계 질환의 예방 또는 치료를 위한 것으로, 심혈관계 질환은 고혈압, 또는 당뇨병, 비만증, 고지혈증, 관상 동맥 질환 등이 복합적으로 나타나는 이른바 대사성 증후군을 지닌 자들의 고혈압과 합병증 등을 모두 포함하며, 만성 안정성 협심증, 혈관경련성 협심증, 뇌졸중, 심근경색증, 일시적 허혈발작, 울혈성 심부전증, 인슐린 내성, 손상된 글루코스 내성, 2형 진성 당뇨병, 당뇨병 신증, 이상지질혈증, 인지기능저하 및 치매 등을 포함한다.

[27] 본 발명의 복합제제는 필요에 따라 약학적으로 허용되는 첨가제를 추가로 포함할 수 있으며, 예를 들어, 본 발명의 효과를 해치지 않는 범위 안에서 약학적으로 허용되는 안정화제, 결합제, 붕해제, 활택제, 희석제, 코팅제, pH조절제, 용해보조제, 계면활성제 등의 첨가제를 포함하여 제제화될 수 있다.

[28] 상기 안정화제는 이염기 또는 삼염기 칼슘인산염, 삼염기 마그네슘 인산염, 삼염기 알루미늄 인산염 등을 사용할 수 있다. 안정화제는 복합제제 총 중량에 대하여 1.0 내지 50.0 중량%,로 포함될 수 있으며, 바람직하게는 2.0 내지 30.0 중량%로 포함될 수 있으며, 보다 바람직하게는 2.0 내지 10.0 중량% 범위의 양으로 포함될 수 있다.

[29] 상기 결합제는 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 전분, 젤라틴, 포도당시럽, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌글리콜6000, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있다. 바람직하게는 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 및 폴리비닐피롤리돈으로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 1종 이상의 물질을 포함할 수 있다. 또한, 결합제는 복합제제 총 중량에 대하여 0.2 내지 5.0 중량%의 양, 바람직하게는 0.5 내지 4.0 중량%의 양으로 포함되는 것이 바람직하다.

[30] 상기 붕해제는 전분글리콘산나트륨, 옥수수전분, 감자전분 또는 전젤라틴화전분 등의 전분 또는 변성전분; 벤토나이트, 몬모릴로나이트, 또는 비검(veegum) 등의 클레이; 미결정셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 또는 카르복시메틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스류; 알긴산나트륨 또는 알긴산 등의 알긴류; 크로스카르멜로스(croscarmellose)나트륨 등의 가교 셀룰로오스류;

구아검, 잔탄검 등의 검류; 크로스포비돈 등의 가교 중합체; 중탄산나트륨, 시트르산 등의 비등성 제제, 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다.

바람직하게는 크로스카르멜로즈 나트륨 및 크로스포비돈의 혼합물을 사용할 수 있다. 또한, 봉해제는 복합제제 총 중량에 대하여 2.0 내지 30.0 중량%의 양, 바람직하게는 5.0 내지 20.0 중량%의 양으로 포함되는 것이 바람직하다.

[31] 상기 활택제는 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 스테아린산, 푸마르산 나트륨 스테아레이트, 폴리에틸렌글리콜 또는 이산화규소 등을 사용할 수 있다. 활택제는 복합제제 총 중량에 대하여 0.2 내지 5.0 중량%의 양, 바람직하게는 0.5 내지 3.0 중량%의 양으로 포함되는 것이 바람직하다.

[32] 상기 희석제는 셀룰로오스, 락토오스, 전분, 미결정 셀룰로오스, 유당수화물, 포도당, 만니톨, 알기네이트, 알칼리토금속류염, 클레이, 폴리에틸렌글리콜, 디칼슘포스페이트, 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있다. 희석제는 복합제제 총 중량에 대하여 약 15.0 내지 약 90.0 중량%, 바람직하게는 약 30.0 내지 약 70.0 중량%의 양, 보다 바람직하게는 35.0 내지 65.0 중량%의 양으로 사용될 수 있다.

[33] 상기 코팅제는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 폴리비닐아세테이트, 폴리에틸렌글리콜, 이산화티탄, 산화철 등이나 상품명 오파드라이® (Opadry®)를 함유할 수 있다. 코팅제는 예를 들면, 정제 조성물의 0.5 내지 10.0 중량%, 바람직하게는 1.0 내지 6.0 중량%, 보다 바람직하게는 2.0 내지 5.0 중량%로 포함될 수 있다. 정제의 코팅은 특히 제제의 광분해 생성물의 형성 속도를 줄이고 수분 및 열에 의한 제품의 보관 안정성을 향상시키기 때문에 바람직하다.

[34] 상기 pH 조절제는 침강 탄산 칼슘, 암모니아수와 같은 염기성화제 등을 사용할 수 있다.

[35] 상기 용해보조제는 라우릴황산나트륨, 폴리소르베이트 등의 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 도큐세이트 나트륨 등을 사용할 수 있다.

[36] 상기 계면활성제로서는 라우릴 황산 나트륨, 크레모포어, 폴록사머, 도큐세이트 및 약학적으로 허용되는 도큐세이트 염 등을 사용할 수 있다.

[37] 이외에도 착색제, 향료 중에서 선택되는 약학적으로 허용 가능한 다양한 첨가제를 사용하여 본 발명의 제제를 제제화할 수 있으며, 본 발명에서 사용 가능한 첨가제는 상기한 첨가제로 한정되는 것은 아니다. 상기 첨가제는 선택에 의하여 통상 범위의 용량을 함유하여 제제화될 수 있다.

[38] 본 발명의 약제학적 복합제제는 나정, 코팅정, 다층정, 또는 유헤정 등의 정제, 분말제, 과립제, 또는 캡슐제 등의 경구 투여용 제제로 제형화할 수 있다.

[39] 예를 들어, 본 발명의 약제학적 제제는 피마살탄 과립부 및 로수바스타틴 혼합부를 혼합한 후 타정하여 제조된 나정 형태일 수 있다. 피마살탄 과립부는 건식과립법, 습식과립법으로 제조될 수 있으며, 바람직하게 습식과립법에 의해 제조된다.

[40] 또한, 본 발명의 약제학적 제제는 피마살탄 과립부 및 로수바스타틴 혼합부

외부에 추가적으로 코팅층을 포함하는 코팅정 형태일 수 있다. 코팅층을 형성하는 방법은 정제층의 표면에 필름상의 코팅층을 형성할 수 있는 방법 중에서 당업자의 선택에 의하여 적절히 선택할 수 있으며, 유동층 코팅법, 펜 코팅법, 드라이 코팅법 등의 방법을 적용할 수 있다.

[41] 또한, 본 발명의 약제학적 제제는 피마살탄 과립부로 이루어진 내핵과 내핵의 외면을 둘러싸고 있는 로수바스타틴 혼합부로 이루어진 외층으로 구성된 유핵정 형태일 수 있다.

[42] 본 발명 제제의 인체 투여량은 체내에서 활성성분의 흡수도, 불활성화율 및 배설속도, 환자의 연령, 성별 및 상태 등에 따라 적절히 선택되나, 일반적으로는 성인에게 피마살탄은 1일 30.0~120.0 mg, 로수바스타틴은 1일 5.0~20.0 mg 을 투여하여 심혈관계 질환 예방 및 치료 작용을 발휘하도록 할 수 있다.

[43] 또한 본 발명은 상기 복합제제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 본 발명의 약제학적 조성물은 심혈관계 질환의 예방 및 치료에 현저한 효과를 보인다.

[44] 또한 본 발명은 피마살탄, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 이성질체, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물; 로수바스타틴, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 이성질체, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물; 및 메글루민을 포함하는 복합제제의 치료학적으로 유효한 양의 투여를 포함하는 심혈관계 질환의 치료 방법을 제공한다.

[45] 본 발명의 복합제제를 이용한 심혈관계 질환의 치료 방법은 본 발명의 복합제제의 치료학적으로 유효한 양의 투여를 포함한다. 본 발명에서 사용되는 “치료학적으로 유효한 양”이라는 용어는 심혈관계 질환의 예방 또는 치료에 유효한 본 발명의 복합제제의 양을 나타낸다. 심혈관계 질환은 고혈압, 또는 당뇨병, 비만증, 고지혈증, 관상 동맥 질환 등이 복합적으로 나타나는 이른바 대사성 증후군을 지닌 자들의 고혈압과 합병증 등을 모두 포함하며, 만성 안정성 협심증, 혈관경련성 협심증, 뇌졸중, 심근경색증, 일시적 허혈발작, 울혈성 심부전증, 인슐린 내성, 손상된 글루코스 내성, 2형 진성 당뇨병, 당뇨병 신증, 이상지질혈증, 인지기능저하 및 치매 등을 포함한다. 본 발명의 복합제제는 추가적으로 1 이상의 치료제 등과 조합하여 치료 방법에 이용될 수도 있다.

[46] 또한 본 발명은 심혈관계 질환 치료용 약제의 제조를 위한 피마살탄, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 이성질체, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물; 로수바스타틴, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 이성질체, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물; 및 메글루민을 포함하는 복합제제의 용도를 제공한다. 약제의 제조를 위한 본 발명의 복합제제는 상기 언급된 허용되는 첨가제 등을 혼합할 수 있으며, 예를 들어, 본 발명의 효과를 해치지 않는 범위 안에서 약학적으로 허용되는 안정화제, 결합제, 붕해제, 활택제, 희석제, 코팅제, pH조절제, 용해보조제, 계면활성제 등의 첨가제를 포함하여 제조될 수 있다.

[47] 또한 본 발명은 피마살탄, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 이성질체,

또는 이들의 수화물 또는 용매화물; 로수바스타틴, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 이성질체, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물; 및 메글루민을 포함하는 복합제제를 이용한 심혈관 질환의 치료를 위한 용도를 제공한다.

[48] 본 발명의 복합제제, 조성물, 치료 방법 및 용도에서 언급된 사항은 서로 모순되지 않는 한 동일하게 적용된다.

[49]

발명의 효과

[50] 본 발명의 약제학적 복합제제는 메글루민을 사용하여 낮은 pH에서 피마살탄과 로수바스타틴의 간섭 영향으로 인해 봉해 및 용출이 지연되는 문제점을 해결함으로써, 심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 복합제제로 우수한 효과를 나타낸다.

[51]

도면의 간단한 설명

[52] 도 1은 메글루민과 활성성분으로 피마살탄(fimasartan) 및 로수바스타틴(rosuvastatin)을 포함하는 약제학적 복합제제의 용출 패턴을 분석한 결과를 나타내는 도이다.

[53]

발명의 실시를 위한 형태

[54] 이하, 본 발명을 제조에 및 시험예를 통하여 더욱 상세히 설명한다. 그러나 이들 제조에 및 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 제조에 및 실시예에 한정되는 것은 아니다.

[55] [실시예] 메글루민을 포함하는 복합정제 제조

[56] [표 1] 메글루민을 포함하는 복합정제의 성분 및 함량

[57]

단위 : mg, 1 정당	실시예 1	실시예 2	실시예 3
피마살탄 과립부			
피마살탄 칼륨 삼수화물	66.00	66.00	66.00
미결정셀룰로오스	72.75	72.75	72.75
크로스카르멜로즈 나트륨	7.50	7.50	7.50
히드록시프로필셀룰로오스	1.50	1.50	1.50
스테아르산마그네슘	2.25	2.25	2.25
로수바스타틴 혼합부			
로수바스타틴 칼슘	10.40	10.40	10.40
미결정셀룰로오스	38.60	40.60	33.60
메글루민	10.00	5.00	20.00
유당수화물	37.00	40.00	32.00
크로스포비돈	2.00	2.00	2.00
스테아르산 마그네슘	2.00	2.00	2.00
총 중량(mg/정제)	250	250	250

[58] 1. 실시예 1

[59] (1) 피마살탄 과립부 제조

[60] 단위제형 당 상기 표 1과 같은 중량이 되도록 실시예 1의 피마살탄 과립부를 제조하였다. 먼저 피마살탄 칼륨 삼수화물을 일부 미결정셀룰로오스에 넣고 약 2분간 혼합하였다. 그리고 30 mesh 체에 넣고 2회 체질하여 사과하였다. 사과한 혼합물과 나머지 미결정셀룰로오스, 일부의 크로스카르멜로즈 나트륨을 고속교반기(High Speed Mixer)에 넣고 약 3분간 혼합하였다.

[61] 이와 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수 65ml에 녹여 결합액을 제조하였다.

[62] 제조된 결합액을 고속교반기에 넣고 혼합액과 함께 습식 과립화한 후 20 mesh 체로 정립하여 건조하였다. 건조된 피마살탄 과립부에 나머지 크로스카르멜로즈 나트륨을 넣고 더블콘믹서에서 약 5분간 혼합한 후, 여기에 스테아린산 마그네슘을 넣고 약 5분간 추가 혼합하여 피마살탄 과립을 제조하였다.

[63] (2) 로수바스타틴 혼합부 제조

[64] 단위제형 당 상기 표 1과 같은 중량이 되도록 실시예 1의 로수바스타틴 혼합부를 제조하였다. 먼저 로수바스타틴 칼슘을 메글루민과 일부의 락토오스를 넣고 약 2분간 혼합하였다. 그리고 30 mesh 체에 넣고 2회 체질하여

사과하였다. 사과한 혼합물과 나머지 락토오즈, 미결정셀룰로오스 및 크로스포비돈을 더블콘믹서에 넣고 약 3분간 혼합하였다. 활택제로 스테아린산 마그네슘을 넣고 약 5분간 추가 혼합하였다.

[65] (3) 타정

[66] 상기 피마살탄 과립부와 로수바스타틴 혼합부를 정제 1정의 중량이 249~251 mg(이론 중량 250.0 mg), 경도는 9~10 kp이 되도록 로타리 타정기(PICCOLA DC, RIVA)를 사용하여 약 20 kN의 타정압으로 타정하여 복합 정제를 제조하였다. 이렇게 얻어진 정제에 대해 마손도 측정계를 사용하여(25 rpm, 100회 자유낙하) 마손도를 측정하였다. 마손도는 0.1% 이하로서 정제의 강도는 양호하였다.

[67] 2. 실시예 2

[68] 메글루민의 함량을 5.0 mg으로 변경하고 실시예 1과 동일한 방법으로 표 1의 함량에 따라 정제를 제조하였다.

[69] 3. 실시예 3

[70] 메글루민의 함량을 20.0 mg으로 변경하고 실시예 1과 동일한 방법으로 표 1의 함량에 따라 정제를 제조하였다.

[71] [비교예] 메글루민을 포함하지 않는 복합정제의 제조

[72] [표 2] 메글루민을 포함하지 않는 복합정제의 성분 및 함량

[73]

단위 : mg, 1 정당	비교예 1	비교예 2
피마살탄 과립부		
피마살탄 칼륨 삼수화물	66.00	66.00
미결정셀룰로오스	72.75	72.75
크로스카르멜로즈 나트륨	7.50	7.50
히드록시프로필셀룰로오스	1.50	1.50
스테아르산 마그네슘	2.25	2.25
로수바스타틴 혼합부		
로수바스타틴 칼슘	10.40	10.40
미결정셀룰로오스	43.60	41.60
메글루민	-	-
유당수화물	42.00	41.00
크로스포비돈	2.00	-
크로스카르멜로즈 나트륨	-	5.00
스테아르산 마그네슘	2.00	2.00
총 중량(mg/정제)	250	250

[74] **1. 비교예 1**

[75] (1) 피마살탄 과립부 제조

[76] 단위제형 당 상기 표 2과 같은 중량이 되도록 비교예 1의 피마살탄 과립부를 제조하였다. 먼저 피마살탄 칼륨 삼수화물을 일부의 미결정셀룰로오스에 넣고 약 2분간 혼합하였다. 그리고 30 mesh 체에 넣고 2회 체질하여 사과하였다. 사과한 혼합물과 나머지 미결정셀룰로오스, 일부의 크로스카르멜로스 나트륨을 고속교반기(High Speed Mixer)에 넣고 약 3분간 혼합하였다. 이와 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하였다. 제조된 결합액을 고속교반기에 넣고 혼합액과 함께 습식 과립화한 후 20 mesh 체로 정립하여 건조하였다. 건조된 피마살탄 과립부에 나머지 크로스카르멜로스 나트륨을 넣고 더블콘믹서에서 약 5분간 혼합한 후, 여기에 스테아린산 마그네슘을 넣고 약 5분간 추가 혼합하여 피마살탄 과립을 제조하였다.

[77] (2) 로수바스타틴 혼합부 제조

[78] 단위제형 당 상기 표 2와 같은 중량이 되도록 비교예의 정제를 제조하였다. 먼저 로수바스타틴 칼슘을 일부의 락토오스를 넣고 약 2분간 혼합하였다. 그리고 30 mesh 체에 넣고 2회 체질하여 사과하였다. 사과한 혼합물과 나머지 락토오스, 미결정셀룰로오스 및 크로스포비돈(비교예 1)을 더블콘믹서에 넣고 약 3분간 혼합하였다. 활택제로 스테아린산 마그네슘을 넣고 약 5분간 추가 혼합하였다.

[79] (3) 타정

[80] 피마살탄 과립부와 로수바스타틴 혼합부를 정제 1정의 중량이 249~251 mg(이론 중량 250.0 mg), 경도는 9~10 kp이 되도록 로타리 타정기(PICCOLA DC, RIVA)를 사용하여 약 20 kN의 타정압으로 타정하여 복합 정제를 제조하였다. 이렇게 얻어진 정제에 대해 마손도 측정계를 사용하여(25 rpm, 100회 자유낙하) 마손도를 측정하였다. 마손도는 0.1% 이하로서 정제의 강도는 양호하였다.

[81] **2. 비교예 2**

[82] 봉해제로서 크로스포비돈을 크로스카르멜로스 나트륨으로 변경한 것 이외에는 표2의 조성으로 비교예1의 제조방법과 동일하게 비교예2를 제조하였다.

[83] **[실험예] 피마살탄 및 로수바스타틴 복합정제에서의 로수바스타틴 용출시험**

[84] 실시예 1 및 비교예 1 내지 2에서 얻어진 피마살탄 칼륨 삼수화물 및 로수바스타틴 칼슘의 복합정제와 현재 시판 중인 CRESTOR®에 대해 하기 표 3의 조건으로 용출시험을 실시하여 그 결과를 도 1에 나타내었다.

[85] [표 3]용출 조건 및 HPLC의 분석 조건

[86]

용출액	pH 1.2 액, 900 mL	
장치	USP 패들법, 50 rpm	
온도	37±0.5°C	
칼럼	C ₁₈ (5 microns, 150 * 4.6 mm)	
기기	Detection	260 nm, 242 nm
	Temperature	40°C
	Run time	30 min
	Injection	20 uL
	Flow rate	1.0 mL/min
	Sample Temp.	5°C
이동상	Water : Acetonitrile : 1 vol% Trifluoroacetic acid(57 : 42 : 1, v/v/v)	

[87] 도 1에 나타낸 바와 같이, 실시예 1은 다른 제제에 비해 피마살탄과 로수바스타틴의 간섭 영향이 현저히 적어 붕해 및 용출이 크게 향상된 것을 볼 수 있었으며, 그 효과는 단일제로 판매되고 있는 크레스토(CRESTOR®)와 거의 동일한 수준의 결과임을 확인할 수 있었다. 반면, 메글루민을 포함하지 않는 비교예는 간섭 현상에 의해 붕해 및 용출률이 매우 낮은 것을 확인할 수 있었다.

[88] 상기 결과를 통해, 메글루민을 포함하는 피마살탄과 로수바스타틴의 복합제제가 우수한 생체 이용률을 가지는 것을 알 수 있다.

[89]

산업상 이용가능성

[90] 본 발명에 따른 복합제제는 안전하고 효과적으로 심혈관계 질환을 예방 또는 치료하는데 이용될 수 있다.

청구범위

- [청구항 1] 피마살탄, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 이성질체, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물; 로수바스타틴, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 이성질체, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물; 및 메글루민을 포함하는 약제학적 복합제제.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 피마살탄의 약제학적 허용 가능한 염은 피마살탄 칼륨인 약제학적 복합제제.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 수화물은 피마살탄 칼륨삼수화물인 약제학적 복합제제.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 피마살탄, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 이성질체, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물은 단위 제형 중 5.0 mg 내지 240.0 mg으로 포함되는 약제학적 복합제제.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 로수바스타틴, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 이의 이성질체, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물의 약제학적 허용 가능한 염은 로수바스타틴 칼슘인 약제학적 복합제제.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 로수바스타틴 성분은 단위 제형 중 5.0 mg 내지 20.0 mg으로 포함되는 약제학적 복합제제.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 상기 메글루민은 복합제제 총 중량에 대하여 1.0 내지 30 중량%의 양으로 포함되는 약제학적 복합제제.
- [청구항 8] 제1항에 있어서, 상기 약제학적 복합제제는 심혈관계 질환 치료용인 약제학적 복합제제.
- [청구항 9] 제8항에 있어서, 상기 심혈관계 질환은 고혈압, 당뇨병, 비만증, 고지혈증, 관상 동맥 질환, 만성 안정성 협심증, 혈관경련성 협심증, 뇌졸중, 심근경색증, 일시적 허혈발작, 울혈성 심부전증, 인슐린 내성, 손상된 글루코스 내성, 예비당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 당뇨병 신증, 이상지질혈증, 인지기능저하, 치매, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 질환인 약제학적 복합제제.
- [청구항 10] 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 안정화제, 결합제, 붕해제 또는 활택제 중 선택되는 어느 하나 이상을 더 포함하는 약제학적 복합제제.
- [청구항 11] 제10항에 있어서, 상기 안정화제는 복합제제 총 중량에 대하여 1.0 내지 50.0 중량%의 양으로 포함되는 약제학적 복합제제.
- [청구항 12] 제10항에 있어서, 상기 결합제는 복합제제 총 중량에 대하여 0.2 내지 5.0 중량%의 양으로 포함되는 약제학적 복합제제.
- [청구항 13] 제10항에 있어서, 상기 붕해제는 복합제제 총 중량에 대하여 2.0 내지 30.0 중량%의 양으로 포함되는 약제학적 복합제제.
- [청구항 14] 제10항에 있어서, 상기 활택제는 복합제제 총 중량에 대하여 0.2

- 내지 5.0 중량%의 양으로 포함되는 약제학적 복합제제.
- [청구항 15] 제10항에 있어서, 상기 희석제는 복합제제 총 중량에 대하여 15.0 내지 90.0 중량%의 양으로 포함되는 약제학적 복합제제.
- [청구항 16] 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 복합제제는 정제 형태인 약제학적 복합제제.
- [청구항 17] 제16항에 있어서, 복합제제는 외부에 코팅층을 추가로 포함하는 코팅정 형태인 약제학적 복합제제.
- [청구항 18] 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 복합제제를 포함하는 약제학적 조성물.
- [청구항 19] 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따른 복합제제의 치료학적으로 유효한 양의 투여를 포함하는 심혈관계 질환의 치료 방법
- [청구항 20] 제19항에 있어서, 상기 심혈관계 질환은 고혈압, 당뇨병, 비만증, 고지혈증, 관상 동맥 질환, 만성 안정성 협심증, 혈관경련성 협심증, 뇌졸중, 심근경색증, 일시적 허혈발작, 울혈성 심부전증, 인슐린 내성, 손상된 글루코스 내성, 예비당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 당뇨병 신증, 이상지질혈증, 인지기능저하, 치매, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 질환인 심혈관계 질환의 치료 방법.
- [청구항 21] 심혈관계 질환 치료용 약제의 제조를 위한 제1항 내지 제17 항 중 어느 한 항에 따른 복합제제의 용도.
- [청구항 22] 심혈관계 질환의 치료를 위한 제1항 내지 제17 항 중 어느 한 항에 따른 복합제제의 용도.