명세서

발명의 명칭: 서방형 메트포르민과 속방형 HMG-CoA 환원효소 억제제를 포함하는 복합제제

기술분야

[1] 본 발명은 인슐린 비의존성 당뇨병 치료 등에 사용되는 메트포르민과 이상지질혈증 치료 등에 사용되는 HMG-CoA 환원효소 억제제를 포함하는 복합제제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

[2]

배경기술

[3] 당뇨병은 혈액 중 높은 포도당 수치를 특징으로 하는 만성질환으로 췌장에서 인슐린의 생성이 중단되는 제1형 당뇨병과 신체의 인슐린 작용에 대한 저항성 증가와 췌장 베타세포 기능저하가 동시에 발생하는 제2형 당뇨병으로 구분할 수 있다.

[4] 특히, 제2형 당뇨병은 고혈당뿐만 아니라 인슐린 저항성을 중심으로 비만, 고혈압, 이상지질혈증, 혈액의 과응고 상태 등 심혈관 질환의 위험성이 매우 높은 질환이기 때문에 적극적인 혈당 조절 외에도 동반된 대사 질환의 적절한 관리가 중요하다고 알려져 있다.

[5] 당뇨병 환자의 사망 원인 중 약 75% 정도가 관상동맥질환, 뇌혈관질환 및 말초혈관질환과 같은 대혈관합병증과 관련될 정도로 심혈관질환은 당뇨병 환자에서 매우 흔하고 중대한 질환이다. 당뇨병환자의 경우 정상인에 비해 이 같은 심혈관질환의 발생위험도가 약 2배 내지 4배 높으며 비교적 젊은 나이에 발생하고 전신에 걸쳐 나타나기 때문에 이에 따른 사망률도 매우 높은 것으로 알려져 있다. 심지어는 심혈관 질환의 병력이 없는 당뇨병 환자의 경우 당뇨병이 없지만 이미 심혈관 질환의 과거력이 있는 환자와 같은 정도의 심혈관계 질환 발생 혹은 이에 따른 사망 위험도를 가진다는 연구결과가 발표되면서 미국의 NCEP(National Cholesterol Education Program) ATP III (Adult Treatment Panel III)에서는 당뇨병 질환 자체를 CVD(Cardiovascular disease) risk equivalent로 간주하여 심혈관질환의 과거력이 있는 환자와 동등한 수준으로 철저한 예방지침을 따를 것을 권고하고 있다.

[6]

[7] 당뇨병 환자의 심혈관계 질환 위험성을 줄이는 치료법으로는 혈압, 혈당, 지질 조절이 있는데, 이 중 지질 조절이 가장 좋은 효과를 보이는 것으로 알려져 있다. 국내외 치료지침에서도 당뇨병 환자의 이상지질혈증은 적극적으로 교정해야만 하며 초기치료제로 스타틴계 약물인 HMG-CoA 환원효소 억제제의 사용을 권고하고 있다. 따라서 혈당 강하 효과가 있는 인슐린 비의존형 당뇨병 치료제인 메트포르민과 이상지질혈증 치료제인 HMG-CoA 환원효소 억제제는 당뇨

환자의 이상지질혈증 치료에 가장 유효한 방법으로 처방되고 있다. 그러나, HMG-CoA 환원효소 억제제와 경구용 혈당강하제를 동시 복용하는 환자에서 2년간의 복약 순응도를 조사한 결과, 80% 이상 약물을 복용하는 환자는 HMG-CoA 환원효소 억제제 52%, 경구용 혈당강하제 63%로 이상지질혈증 치료제의 복약순응도가 더 낮게 나타난다(p<0.001). 그러므로 이를 개선할 필요성이 있다.

[8]

[9] 이에 본 발명은 경구용 혈당강하제인 메트포르민과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 주요 성분으로 포함하는 복합제제를 제공함으로써 상기와 같은 복용편의성을 개선하고자 한다.

[10]

[11] 메트포르민은 당뇨병 합병증(예를 들어 심혈관 질환 등)의 발생 및 악화의 예방 및 치료에 널리 사용되는 효과적인 경구용 혈당 강하제이지만 물에 매우 잘 녹기 때문에 효과적인 서방출 제어를 달성할 수 있는 제형의 달성이 필수적이며, 이러한 점은 메트포르민과 물성을 가지는 다른 주성분을 포함하는 복합제의 개발에 장애로 작용할 수 있다. 즉, 메트포르민은 물에 매우 잘 녹기 때문에 일반적인 정제로 제형화하는 경우 급격한 방출로 과도한 혈당 강하를 일으킬 수 있으며, 위장관 장애를 불러올 수 있다. 또한, 메트포르민은 통상적으로 500 mg 내지 850 mg이나 되는 많은 양을 속방출성 정제로 하루에 2-3회에 걸쳐서 복용하기 때문에(하루 최대 2550 mg), 빠른 방출로 인한 급격한 혈중 농도의 변화는 메트포르민에 대한 부작용 및 내성을 더욱 심화시키는 문제가 있다.

[12]

[13] 메트포르민 서방형 제제화를 위해 종래에 사용된 기술로서 대한민국 등록특허 제10-0774774호는 서방화 담체로서 수불용성인 지방산에스테르 유도체를 사용하여 메트포르민의 방출을 조절하였고, 국제공개특허 WO 09/117130에서는 최대 40%의 왁스를 사용하여 메트포르민을 포함한 수용성 약물들의 방출을 조절하였다. 그러나, 상기와 같이 수용해성이 높은 약물들을 서방화하는데 있어 수불용성 기제를 활용하여 중합체 메트릭스에 약물을 함침시키거나 중합체 막으로 둘러쌀 경우 사용된 중합체의 수화 속도가 느림으로 인해 초기에 약물의 급격한 방출이 일어날 수 있으며, 이에 따른 급격한 혈중 농도 변화로 부작용 및 내성을 심화시킬 수 있다. 또한 약물을 서방화하기 위해 매우 많은 양의 중합체가 필요하다는 단점도 있다.

[14]

[15] 상기와 같은 문제를 개선하기 위하여 국제공개특허 WO 98/055107, WO 99/047125, WO 99/047128, WO 02/036100 및 WO 03/028704, 대한민국 등록특허 제10-0772980호, 제10-0791844호 및 제10-1043816호는 친수성의 팽윤성 고분자를 이용한 메트포르민 서방성 제제들을 개시하고 있다. 이러한 친수성의 팽윤성 고분자를 이용한 메트포르민 서방성 제제에 의하면, 수용액상에서

약물이 방출되는 환경이 조성되었을 때 수용성 중합체가 즉각적으로 수화되도록 함으로써 약물의 안정한 방출패턴이 구현될 수 있다. 그러나, 메트포르민의 서방화 담체로서 팽윤성 고분자를 이용할 경우 높은 분자량을 갖는 고점도의 기제들을 과립 외부에 그대로 사용하기 때문에 이러한 기술에 기반하여 복합제제를 개발할 경우 속방출 되어야만 하는 약물들의 방출이 지연될 수 있다는 치명적인 문제가 있으므로, 이를 극복할 수 있는 기술적 방안이 요청되고 있다.

[16]

[17] 한편, HMG-CoA 환원효소 억제제는 LDL-콜레스테롤을 낮추는 효과가 가장 뛰어나고 중성지방을 낮추며 HDL-콜레스테롤을 증가시키면서 부작용이 비교적 적은 안정성과 내약성을 보여 현재 이상지질혈증의 약물 치료에 가장 널리 사용되고 있다. HMG-CoA 환원효소 억제제의 경우, 혈중 반감기는 20~30시간으로 길지만 생체이용률은 높지 않고, 흡수가 위장관 전체에서 이루어지므로, 제형으로부터 유효성분이 빠르게 방출되는 것이 유리하다.

[18] HMG-CoA 환원효소 억제제는 불리한 물리적 및/또는 화학적 조건에 노출되는 경우 분해 및/또는 산화되기 쉬운 것으로 보고됨에 따라 장기간에 걸쳐 안정성 개선에 중심을 둔 연구들이 진행되어 왔다. 예를 들어, 영국공개특허 제2262229호에 따르면, HMG-CoA 환원효소의 억제제인 7-치환된-3,5-디히드록시-6-헵테노산 염의 약학 제제를 개시하면서 상기의 제제는 수용액 또는 조성물의 분산액의 pH를 8 이상으로 할 수 있는 알칼리 매질(예를 들면, 탄산염 또는 중탄산염)의 존재를 필요로 한다고 기재하고 있다.

[19] 또한, 논문(Determination of Rosuvastatin in the presence of Its Degradation Products by a Stability-Indicating LC Method (Journal of AOAC International Vol.88, No.4,2005))에서는 로수바스타틴 칼슘염이 pH 5 이하의 산성 pH 조건, 산화, 빛 또는 고온에 의해서 쉽게 분해되고 제형적으로 환경에 노출면적이 넓은 과립물이 나정보다 불안정하고, 필름코팅정이 나정보다 더 안정하다고 보고한 바 있으며, 논문(Stability study of cholesterol lowering statin drug in aqueous samples using HPLC and LC-MS (Environ Chem Lett (2010) 8;185))에서 심바스타틴, 로바스타틴, 프라바스타틴의 pH, 빛 또는 용매에 따른 안정성 정도를 보고한 바 있다.

[20]

[21] 이에 따라, 국제공개특허 WO 00/035425에서는 pH 7 내지 11를 제공할 수 있는 완충제를 사용하여 스타틴 배합물을 안정화시키기 위한 시도를 개시하고 있고, 대한민국 등록특허 제10-0388713호에서는 삼염기 인산염을, 대한민국 등록특허 제10-0698333호에서는 카운터 음이온이 포스페이트가 아닌 무기염의 약학 조성물을 통해 로수바스타틴의 안정화 방법을 개시하고 있다. 또한 미국등록특허 제5686104호와 제6126971호는 아토르바스타틴이 약학적으로 허용가능한 알칼리 토금속염의 첨가에 의해서 안정화된다고 개시하고 있다.

[22]

[23] 이러한 측면에서, 효과적인 메트포르민과 HMG-CoA 환원효소 억제제의 복합제제를 제공하기 위해서는, 각각의 유효성분의 체내 방출 양상이 적절하게 조절되는 동시에, 두 가지 화합물의 복합 구성으로 인해 약물 상호 간에 부정적인 영향(예를 들어, 안정성 저하 등)을 끼치지 않을 것이 보장될 필요가 있다. 구체적으로는, 메트포르민에 대해서는 유효성분의 안정적인 서방출 양상을 보장하는 제형이어야 하며, 또한 HMG-CoA 환원효소 억제제에 대해서는 유효성분의 즉각적인 방출양상이 가능한 동시에 분해 또는 산화에 안정적인 제형이어야 한다.

[24]

[25] 그런데 전술한 바와 같이 메트포르민의 서방출 기제가 HMG-CoA 환원효소 억제제의 속방출을 저해할 수 있으므로 이들 약물의 바람직한 용출을 동시에 만족시키는 제제 설계가 용이하지 않다. HMG-CoA 환원효소 억제제의 안정성을 위한 안정화제가 메트포르민의 용출률 등에 부정적 영향을 미칠 수 있다. 즉, 복합제제에 포함되는 서방성 기제 또는 안정화제 등이 약물 상호간의 안정성 및 용출율에 영향을 미칠 가능성이 높으므로, 최적의 안정성 및 용출율을 확보할 수 있는 복합제제의 설계가 용이하지 않은 실정이다.

[26]

[27] 메트포르민의 서방형 방출 제어를 목적으로, 분자량이 큰 고점도의 팽윤성 서방기제들을 일정량 이상 포함하는 매트릭스형 제제를 구성함으로써 약물이 초기에 급격히 방출되지 않도록 하는 제형 연구가 다수 이루어져 왔다.

[28]

[29] 일반적으로 팽윤성 서방기제들은 친수성을 갖는 고분자들이며 물리적이나 화학적으로 촘촘하게 결합된 3차원의 그물망 구조를 갖고 있어 수용액과 접촉했을 시 빠른 시간 안에 수화겔(hydrated gel)로 되어 서방화 하고자 하는 약물이 방출되지 못하도록 팽윤된다. 그러나 팽윤성 서방기제들을 사용한 위체류형 서방제제와 약물이 초기에 빠르게 방출되어야 하는 속방형 약물을 복합제제로 개발할 경우 팽윤성 서방기제들의 고점도성으로 인해 속방형 약물의 방출이 지연되는 문제가 있다.

[30]

[31] 이러한 문제점을 극복하고자 국제특허출원 PCT/EP2003/004472에서는 각 약물을 다른 층에 함유시키고 중간에 불활성 층을 두는 다층정 구조를 이용하였고, 국내공개번호 제10-2012-0120519호에서도 약물을 다른 층에 함유시키고 중간에 약물이 포함되지 않은 중간층을 포함하는 다층정 구조에 대해 기술하였다.

[32]

[33] 상기 공지된 기술들은 다층정 시스템을 이용하여 약물들 간의 물리적, 화학적 작용을 최소화 함으로서 안정성을 향상시키고, 각각의 약물이 효과적으로

방출되도록 하였다. 그러나 위에서 언급한 3층 이상의 다층정을 제조하기 위해서는 공정손실이 많이 발생하고 작업시간이 길어질 뿐만 아니라 중간층이 추가됨에 따라 정제질량이 더 증가하여 복용량이 많은 메트포르민 서방제제에 적용하기 어려운 단점이 있다.

[34]

[35] 한편, 국제공개번호 WO 03/026637에서는 서방출 제제에 수불용성 고분자를 중간층으로 코팅하고 외부에 속방출 제제를 코팅하여 제조하는 복합제제에 대하여 기술하고 있으며, 국내등록특허 제10-0705210호에서는 서방출 제제에 수용성 중합체를 중간층으로 코팅하고 외부에 속방출 제제를 코팅하는 복합제제에 대해 기술하고 있다. 상기 공지된 기술들은 두 약물 사이에 중간층을 코팅하여 물리적, 화학적 작용을 최소화하고, 안정성을 향상시키면서도 정제질량을 감소시키기를 도모한다.

[36]

[37] 그러나 속방형 약물을 서방형 제제 위에 코팅해서 증량해야 하기 때문에 약물을 용해 또는 분산시키는 과정에서 주성분의 결정형이 바뀔 우려가 있고, 상업적인 측면에서도 생산에 적용하여 코팅공정으로 제제의 함량균일성을 확보하는데 문제가 있다. 또한, 상기 등록특허에서 언급한 주성분이 제제 중 함유되는 양이 미량인 성분은 그 적용이 바람직할 수 있으나, 코팅 공정의 특성상 투여 용량이 많은 약물에 대해 적용하는 것은 한계가 있어 10 mg에서 80 mg까지의 단일제제 용량을 갖는 아토르바스타틴 칼슘염 제제에 적용하기에는 바람직하지 않다.

[38]

[39] 이에, 본 발명자들은 최적의 안정성 및 용출율을 확보할 수 있는 제제를 개발하기 위하여 연구한 결과, 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 팽윤성 고분자를 포함하는 과립 및 이를 둘러싼 수불용성 고분자의 피막으로 이루어진 서방출형 제1 조성물 및, HMG-CoA 환원효소 억제제를 포함하는 속방출형 제2 조성물로 구성된 복합제제를 통해, 각 유효성분의 안정적인 방출을 확보하는 동시에 유효성분 간의 물리, 화학적인 반응을 차단시켜 안정성을 효과적으로 개선한 복합제제를 제공할 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

[40]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[41] 본 발명은, 메트포르민 및 HMG-CoA 환원효소 억제제를 포함하고, 각 유효성분의 안정적인 방출을 확보하는 동시에 유효성분 간의 물리, 화학적인 반응을 차단시켜 안정성을 효과적으로 개선한 복합제제 및 이의 제조방법을 제공하기 위한 것이다.

[42]

과제 해결 수단

[43] 본 발명은 인슐린 비의존성 당뇨병 치료 등에 사용되는 메트포르민과 이상지질혈증 치료 등에 사용되는 스타틴계 약물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 상세하게 본 발명은 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 고점도의 팽윤성 고분자를 포함하는 과립에 수불용성 고분자를 피막하여 과립을 제조함으로서 서방출을 목적으로 하는 약물의 급격한 초기 방출을 제어할 뿐만 아니라, 속방성 약물이 고점도 팽윤성 기제의 영향을 받지 않고 초기에 빠르게 방출되며, 약물의 안정성이 향상될 수 있도록 하는 2상 시스템의 조성물에 관한 것이다.

[44]

발명의 효과

[45] 본 발명에 따른 수용성 약물의 방출제어시스템은 팽윤성 고분자와 수불용성 고분자를 함께 사용함으로써 2차례에 걸친 방출제어를 통해 초기의 급격한 약물방출을 억제하고 소량의 고분자를 사용하고도 효과적으로 방출을 제어하여 복약 편의성 및 순응도를 개선하였다. 뿐만 아니라, 팽윤성 고분자로 인해 속방출하고자 하는 약물이 방출 지연되는 것을 수불용성 고분자 피막으로서 제어하여 서방출과 속방출의 효과적인 2상 시스템을 가능케 제공하는 효과가 있다.

[46]

도면의 간단한 설명

[47] 도 1은, 본 발명의 실시예 1 및 2의 복합제제 및 글루코파지XR정 500 mg의 용출시험 결과를 나타낸 것이다.

[48] 도 2는, 본 발명의 실시예 1 및 2의 복합제제 및 리피토정 10 mg의 용출시험 결과를 나타낸 것이다.

[49] 도 3은, 본 발명의 실시예 3 및 4의 복합제제 및 크레스토정 10 mg의 용출시험 결과를 나타낸 것이다.

[50]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[51] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 팽윤성 고분자를 포함하는 과립; 및 상기 과립을 코팅하는 수불용성 고분자 피막을 포함하는 서방출형 제1 조성물, 및

[52] HMG-CoA 환원효소 억제제를 포함하는 속방출형 제2 조성물을 포함하는, 복합제제를 제공한다.

[53]

[54] 본 발명에서 사용되는 용어 '서방출형 제1 조성물'은, 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 것으로, 이의 급격한 방출을 억제하여

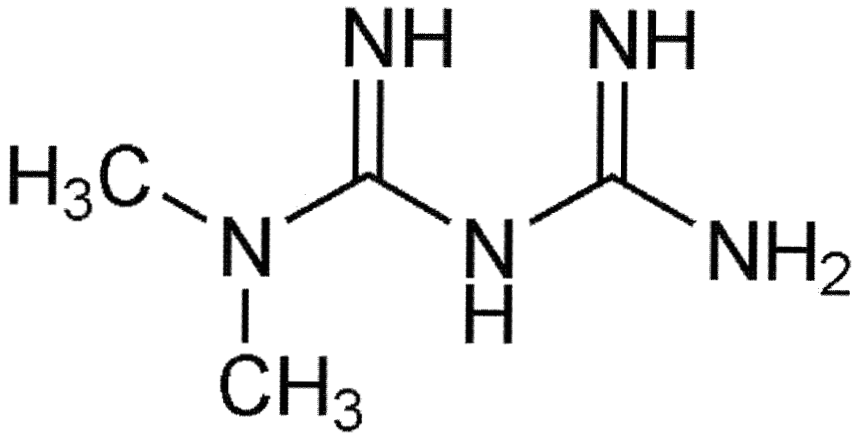
지속적인 방출을 할 수 있는 조성물을 의미한다. 서방출형을 위하여 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은, 팽윤성 고분자와 함께 과립으로 형성된 후, 개개의 과립이 수불용성 고분자 피막으로 코팅되어 있다.

[55]

[56] 본 발명에서 사용된 용어, '메트포르민(metformin)'은 화학명 N,N-Dimethylimidodicarbonimidic diamide의 화합물(하기 화학식 1)로서, 인슐린 비의존성 당뇨병의 예방 또는 치료제로 사용되는 화합물을 의미한다.

[57] [화학식 1]

[58]



[59]

[60] 상기 메트포르민은 천연 공급원으로부터 분리하거나, 천연 공급원으로부터 수득하여 화학적 개질에 의하여 제조하거나, 당업자가 공지의 합성방법에 의하여 용이하게 화학적으로 합성하여 제조하여 사용할 수 있다. 또는 상업적으로 제조된 상품을 구입하여 사용할 수 있다.

[61] 바람직하게는, 상기 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 250 mg 내지 1000 mg의 양으로 본 발명의 복합제제에 포함된다.

[62]

[63] 본 발명에서 사용된 용어, '팽윤성 고분자'란 수용액 상에서 팽윤되어 약물의 방출을 제어하는 약학적으로 허용가능한 고분자를 의미한다. 본 발명에서 상기 팽윤성 고분자는 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 함께 과립을 형성하여 이의 서방출형 특성을 나타낸다. 본 발명에서 사용가능한 팽윤성 고분자는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리에틸렌옥사이드, 카르기난, 천연검, 구아검, 트라가칸타, 아카시아검, 로커스트빈검, 잔탄검, 폴리비닐 알코올 및 폴리비닐 피롤리돈으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이며, 바람직하게는 히드록시프로필메틸셀룰로오스 또는 폴리에틸렌옥사이드를 사용할 수 있으나, 본 발명의 목적에 따른 방출을 제어할 수 있는 약학적으로 허용가능한 고분자라면 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 상기 팽윤성 고분자는 100 cps 이상의 점도를 가진다.

[64] 바람직하게는, 상기 팽윤성 고분자는 상기 서방출형 제1 조성물 총중량에 대하여 10 중량% 내지 40 중량%로 복합제제에 포함된다. 10 중량% 미만의 고분자 사용시에는 약물의 방출 제어를 효과적으로 달성하기 어려우며 40 중량% 초과의 고분자 사용시에는 정제의 크기가 복용이 어려울 정도로 커져 적합하지 않다.

[65]

[66] 본 발명에 따른 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 팽윤성 고분자를 포함하는 과립은, 외면을 수불용성 고분자로 피막하여 형성한다.

[67]

[68] 본 발명에서 사용된 용어, '수불용성 고분자'란, 약물의 방출을 제어하는 약학적으로 허용가능한 고분자로서 물에 용해되지 않거나, 또는 거의 용해되지 않는 고분자를 의미한다. 또한, 본 발명에서 상기 수불용성 고분자는 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 방출을 억제하는 목적 이외에, 상기 속방출형 제2 조성물에 포함되는 HMG-CoA 환원효소 억제제와 상기 팽윤성 고분자가 접촉되지 않도록 하는 목적이 있다. 즉, 본 발명에 따른 복합제제는, 상기 수불용성 고분자 피막에 의해, 상기 서방출형 제1 조성물의 팽윤성 고분자와 상기 HMG-CoA 환원효소 억제제의 물리적 접촉 및 화학반응이 억제되도록 성형된다.

[69]

[70] 본 발명은 메트포르민 이외에 HMG-CoA 환원효소 억제제도 함께 포함하는 복합제제에 관한 것인데, 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 서방출을 위해 사용되는 팽윤성 고분자는 HMG-CoA 환원효소 억제제의 용출을 억제하고 또한 HMG-CoA 환원효소 억제제의 유연물질을 증가시키기 때문에 안정성을 현저히 떨어뜨리게 된다. 따라서, 메트포르민의 서방출을 위한 팽윤성 고분자를 사용하면서도 상기 팽윤성 고분자가 HMG-CoA 환원효소 억제제에 영향을 주지 않는 제제의 형태를 고려하여야 하며, 이를 위하여 본 발명에서는 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 팽윤성 고분자를 포함하는 과립의 외면을 수불용성 고분자로 피막하여 형성하여, 팽윤성 고분자와 HMG-CoA 환원효소 억제제가 접촉되는 것을 방지한다.

[71] 본 발명의 일실시예에 따르면, 수불용성 고분자 피막이 없는 경우에는 팽윤성 고분자가 HMG-CoA 환원효소 억제제에 영향을 주어, HMG-CoA 환원효소 억제제의 용출율을 감소시키고 유연물질의 형성을 증가시키는 반면, 본 발명의 복합제제의 경우에는 수불용성 고분자 피막을 사용함으로써 서방출형 제1 조성물과 속방출형 제2 조성물이 각각 단일 제형의 용출패턴과 유사한 결과를 나타내었고, 또한 유연물질의 형성도 증가하지 않음을 확인할 수 있었다. 이는, 본 발명에 따른 서방출형 제1 조성물은 메트포르민의 서방출을 효과적으로 제어하면서도 팽윤성 고분자로 인한 고점도 문제가 발생하지 않으므로 메트포르민의 서방출 기제가 속방출형 제2 조성물의 속방출에 영향을 미치지

않음을 의미한다.

[72] 본 발명에서 사용가능한 수불용성 고분자는 메타크릴산 공중합체, 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 석시네이트 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 지방산, 지방산 에스테르류, 지방산 알코올류, 및 왁스류로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이며, 바람직하게는 메타크릴산 공중합체 또는 에틸셀룰로오스를 사용할 수 있으나, 본 발명의 목적에 따른 방출을 제어할 수 있는 약학적으로 허용가능한 고분자라면 이에 제한되지 않는다.

[73] 바람직하게, 본 발명에 따른 수불용성 고분자는 상기 서방출형 제1 조성물 총 중량에 대하여 1 중량% 내지 20 중량%로 포함된다. 20 중량% 초과의 고분자 사용시에는 피막이 두꺼워져 팽윤성 고분자가 수화되는 시간이 늦어짐에 따라 약물의 초기 방출 조절에 적합하지 않다.

[74]

[75] 본 발명에서 사용되는 용어 '속방출형 제2 조성물'은, HMG-CoA 환원효소 억제제를 포함하는 것으로, 37℃ 정제수에서 5분 이내에 완전히 붕해되는 것을 의미한다.

[76] 본 발명에서 사용된 용어, 'HMG-CoA'는 '3-하이드록시-메틸글루타릴-코엔자임 에이'의 약칭으로서, 콜레스테롤을 비롯한 스테롤유 생합성의 전구체를 의미한다. 본 발명에서 사용된 용어, 'HMG-CoA 환원효소 억제제'란 콜레스테롤 생합성 과정 중 HMG-CoA가 메발로네이트로 전환되는 초기 단계에 관여하는 HMG-CoA 환원효소의 활성을 저해함으로써, 체내 총 콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤을 저하시키는 효과를 제공하는 화합물들을 의미한다. 예컨대, 상기 HMG-CoA 환원효소 억제제는 로수바스타틴, 아토르바스타틴, 피타바스타틴, 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴, 플루바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 중 어느 하나일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 또한, 안정성 향상을 목적으로 약학적으로 허용 가능한 알칼리화제를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명에 따른 HMG-CoA 환원효소 억제제는 바람직하게는 아토르바스타틴 또는 로수바스타틴이다. 바람직하게는, HMG-CoA 환원효소 억제제는 5 mg 내지 160 mg의 양으로 본 발명의 복합제제에 포함될 수 있다. 또한, 로수바스타틴의 경우에는 바람직하게는 5 mg 내지 40 mg의 양으로 본 발명의 복합제제에 포함될 수 있다.

[77]

[78] 상기 속방출형 제2 조성물은, 37℃ 정제수에서 5분 이내에 완전히 붕해되는 것을 목적으로 약학적으로 허용 가능한 붕해제 및/또는 용해보조제를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명에서 사용 가능한 붕해제 및/또는 용해보조제는 크로스카멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨, 크로스포비돈, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스,

폴리소르베이트, 폴록사머, 라우릴황산나트륨으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상이며, 바람직하게는 크로스카멜로오스나트륨 또는 크로스포비돈을 사용할 수 있으나, 본 발명의 목적에 따른 붕해를 제어할 수 있는 약학적으로 허용가능한 첨가제라면 이에 제한되지 않는다.

[79]

[80] 본 발명에 따른 약제학적 복합제제는 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 HMG-CoA 환원효소 억제제의 두 가지 약물을 복합으로 제조 및 보관하는 경우에도 성상의 변화 없이 안정성을 유지시킨다.

[81] 본 발명에서 사용된 용어, '약학적으로 허용가능한 염'이란 투여되는 메트포르민 또는 HMG-CoA 환원효소 억제제의 생물학적 활성과 물성들을 손상시키지 않는 제형을 의미한다. 상기 약학적으로 허용가능한 염은, 약학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 무독성 산부가염을 형성하는 산, 예를 들어, 염산, 황산, 질산, 인산, 브롬화수소산, 요드화수소산 등과 같은 무기산, 타타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플로로아세트산, 글루콘산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 말레인산, 살리신산 등과 같은 유기 카본산, 메탄설폰산, 에탄술폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 등과 같은 설폰산 등에 의해 형성된 산부가염이 포함된다. 예를 들어, 약학적으로 허용되는 카르복실산 염에는, 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등에 의해 형성된 금속염 또는 알칼리 토금속 염, 라이신, 아르지닌, 구아니딘 등의 아미노산 염, 디시클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민, 디에탄올아민, 콜린 및 트리에틸아민 등과 같은 유기염 등이 포함된다.

[82]

[83] 또한, 본 발명에 따른 약제학적 복합제제는 외부 표면상에 필름층을 추가로 포함할 수 있다. 상기 필름층은 예를 들어, 차광 필름층, 방습 필름층 또는 당 필름층 등일 수 있다. 상기의 외부 필름층은 수용성 물질로 형성되는 것이 바람직하며, 수용성 필름층 형성 물질로서 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리메타크릴레이트, 폴리비닐알코올-폴리에틸렌글리콜 그라프트 공중합체(콜리코트(Kollicoat(등록상표); 바스프, 독일)), 폴리비닐알코올(오파드라이(Opadry(등록상표); 컬러콘(Colorcon), 미국) 및 이들의 혼합물을 사용할 수 있으나 이에 제한되지는 않는다.

[84]

[85] 또한, 본 발명의 약제학적 복합제제는 본 발명의 효과를 해치지 않는 범위 안에서 약학적으로 허용 가능한 희석제, 결합제, 붕해제, 윤활제, pH 조절제, 소포제, 용해보조제 등의 통상적으로 사용되는 첨가제를 추가로 사용하여 제제화할 수 있다.

[86]

[87] 본 발명의 약제학적 복합제제는 다양한 제형으로 제조할 수 있으며, 예를 들어 나정, 필름코팅정, 단층정, 이층정, 다층정 또는 유핵정 등의 정제, 분말제, 과립제 또는 캡슐제 등으로 제형화할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 약제학적 복합제제는 상기 서방출형 제1 조성물 및 상기 속방출형 제2 조성물이 이층정으로 구성된다.

[88]

[89] 이와 같이 제조된 본 발명의 약제학적 복합제제는 생체 투여시 메트포르민을 지속적으로 방출하고, HMG-CoA 환원효소 억제제를 신속하게 방출하여 각각의 약리 활성성분에 적합한 방출양상을 제공한다. 또한, 메트포르민을 서방출시키기 위해 필요한 서방화 기제들의 함량은 줄여서 복용 편의성을 증대시켰으며, 속방형 약물은 빠른 시간 안에 용해되고 안정화제를 포함시켜 HMG-CoA 환원효소 억제제의 안정성을 향상시킨다. 따라서, 본 발명의 약제학적 복합제제는 이상지질혈증, 이상지질혈증, 동맥경화증, 당뇨병, 당뇨병 합병증 및 이들의 복합 질환에 대한 예방 및 치료에 유용하게 사용될 수 있다.

[90]

[91] 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 팽윤성 고분자를 포함하는 과립을 제조하고, 상기 과립에 수불용성 고분자 피막을 형성시켜 서방출형 제1 조성물을 준비하는 단계;

[92] HMG-CoA 환원효소 억제제를 포함하는 속방출형 제2 조성물을 준비하는 단계; 및

[93] 상기 서방출형 제1 조성물과 속방출형 제2 조성물을 단위 제형으로 제형화 하는 단계를 포함하는, 상기 복합제제의 제조방법을 제공한다.

[94] 또한, 본 발명은 상기 복합제제의 외부 표면상에 필름층을 형성시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[95] 본 발명에서 사용되는 용어 '서방출형 제1 조성물', '메트포르민', '팽윤성 고분자', '수불용성 고분자', '속방출형 제2 조성물', 'HMG-CoA', '약학적으로 허용가능한 염' 및 '필름층'은 전술한 바와 같다.

[96]

발명의 실시를 위한 형태

[97] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

[98]

[99] **실시예 1**

[100] 1) 메트포르민 염산염 서방과립의 제조

[101] 하기 표 1에 기재한 성분과 함량으로 메트포르민 염산염 서방과립을

제조하였다. 구체적으로, 메트포르민 염산염, 콜로이드성 이산화규소를 20 메쉬 체에 통과시켜 폴리에틸렌옥사이드(Polyox WSR301)과 혼합한 후 유동층 과립기에서 이소프로필알코올, 아세톤, 정제수를 6:3:1로 혼합한 용매에 메타크릴산 공중합체(Eudragit RS PO)를 가하여 10 w/v% 농도로 녹인 결합액을 분사 및 건조하여 과립화하였고, 이를 20 메쉬 체로 체과하였다. 얻어진 과립물에 스테아르산 마그네슘을 넣고 혼합하여 메트포르민 염산염 서방과립을 제조하였다.

[102] 표 1

[Table 1]

주성분	메트포르민 염산염	500 mg
활택제	콜로이드성 이산화규소	5 mg
수불용성기제	메타크릴산 공중합체(Eudragit RS PO)	50 mg
팽윤제	폴리에틸렌옥사이드(Polyox WSR301)	150 mg
활택제	스테아르산 마그네슘	5 mg
총 중량		710 mg

[103]

[104] 2) 아토르바스타틴 속방과립의 제조

[105] 하기 표 2에 기재한 성분과 함량으로 아토르바스타틴 속방과립을 제조하였다. 구체적으로, 아토르바스타틴 칼슘염, 침강탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 크로스카멜로오스 소디움을 혼합한 후 20% 에탄올에 녹인 히드록시프로필셀룰로오스를 가해 과립을 얻고. 이를 유동층 건조기에서 건조 및 20 메쉬 체에 통과시켰다. 얻어진 과립물에 크로스카멜로오스 소디움과 스테아르산 마그네슘을 넣고 혼합하여 아토르바스타틴 속방과립을 제조하였다.

[106] 표 2

[Table 2]

주성분	아토르바스타틴 칼슘염	10.85 mg
부형제	침강탄산칼슘	20 mg
부형제	미결정셀룰로오스	58 mg
부형제	유당수화물	42.8 mg
계면활성제	폴리소베이트80	0.6 mg
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	3 mg
붕해제	크로스카멜로오스 소디움	14 mg
활택제	스테아르산 마그네슘	0.75 mg
총 중량		150 mg

[107]

[108] 3) 이층정 타정

[109] 상기 1) 및 2)에서 제조된 메트포르민 염산염 서방과립과 아토르바스타틴 속방과립을 각각 710 mg과 150 mg씩 이층정으로 타정하여 단위 정제당 860 mg의 백색의 정제를 제조하였다.

[110]

[111] 4) 코팅액 제조 및 코팅

[112] 코팅팬(Hi-coater, Freund)안에 상기 3)에서 제조된 정제를 충진하고, 배출 공기온도가 약 30~40℃가 되도록 유지하였다. 오파드라이 03B64650(히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910 62.5%, 산화티탄 30.79%, 폴리에칠렌글리콜 400 6.25%, 황색산화철 0.27%, 적색산화철 0.18%, 인디고카르민 알미늄레이트 0.01%) 코팅제 10g을 90g의 물에 용해시켜 코팅액을 제조한 후 공기압에 의해 작동되는 분무장치로 상기 건조된 정제에 분무한 다음, 공기 공급을 약 10분간 더 계속하여 건조하여, 본 발명의 단위정제 885 mg을 수득하였으며, 각 정제에서의 코팅량은 25 mg이다.

[113]

[114] **실시예 2**

[115] 하기 표 3에 기재한 성분과 함량으로 메트포르민 염산염 서방과립을 제조하였다. 구체적으로, 메트포르민 염산염, 콜로이드성 이산화규소를 20 메쉬 체에 통과시켜 히프로멜로오스 (Metolose 90SH-100,000cps)와 혼합한 후 유동층 과립기에서 이소프로필알코올, 아세톤, 정제수를 6:3:1로 혼합한 용매에 메타크릴산 공중합체(Eudragit RS PO)를 가하여 10w/v% 농도로 녹인 결합액을 분사 및 건조하여 과립화하였고, 이를 20메쉬 체로 체과하였다. 얻어진 과립물에 스테아르산 마그네슘을 넣고 혼합하여 메트포르민 염산염 서방과립을 제조하였다. 아토르바스타틴 속방과립과 이층정 타정, 코팅 공정은 실시예 1과

동일하게 실시하였다.

[116] 표 3

[Table 3]

주성분	메트포르민 염산염	500 mg
활택제	콜로이드성 이산화규소	5 mg
수불용성기제	메타크릴산 공중합체(Eudragit RS PO)	50 mg
팽윤제	히프로멜로오스(Metolose 90SH-100,000cps)	150 mg
활택제	스테아르산 마그네슘	5 mg
총 중량		710 mg

[117]

[118] **실시예 3**

[119] 하기 표 4에 기재한 성분과 함량으로 로수바스타틴 속방과립을 제조하였다. 안정화제로서 무수인산수소칼슘을 사용하였고, 구체적으로 로수바스타틴 칼슘염과 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 크로스포비돈 및 스테아르산 마그네슘을 무수인산수소칼슘과 함께 혼합하여 로수바스타틴 속방과립을 제조하였다. 메트포르민 서방과립과 이층정 타정, 코팅 공정은 실시예 1과 동일하게 실시하였다.

[120] 표 4

[Table 4]

주성분	로수바스타틴 칼슘염	10.4 mg
부형제	무수인산수소칼슘	20.9 mg
부형제	미결정셀룰로오스	30.3 mg
부형제	유당수화물	78.4 mg
붕해제	크로스포비돈	8.0 mg
활택제	스테아르산 마그네슘	2.0 mg
총 중량		150 mg

[121]

[122] **실시예 4**

[123] 로수바스타틴 속방과립은 실시예 3과 동일하게 제조하였고, 메트포르민 서방과립과 이층정 타정, 코팅 공정은 실시예 2와 동일하게 실시하였다.

[124]

[125] **비교예 1**

[126] 아토르바스타틴 속방과립을 실시예 1과 동일하게 제조하여 단일정으로 타정하였으며, 각 정제에서의 코팅량은 5 mg으로 단위 정제 155 mg을 수득하였다.

[127]

[128] **비교예 2**

[129] 로수바스타틴 속방과립을 실시예 3과 동일하게 제조하여 단일정으로 타정하였으며, 각 정제에서의 코팅량은 5 mg으로 단위정제 155 mg을 수득하였다.

[130]

[131] **비교예 3 및 4**

[132] 하기 표 5에 기재된 성분과 함량으로 메트포르민 염산염 서방과립을 제조하였다. 구체적으로, 메트포르민 염산염, 콜로이드성 이산화규소를 20 메쉬 체에 통과시켜 미결정셀룰로오스와 혼합한 후 정제수에 녹인 폴리비닐피롤리돈(K-30)을 가해 과립을 얻고. 이를 유동층 건조기에서 건조 및 20 메쉬 체에 통과시켰다. 얻어진 과립물에 폴리에틸렌옥사이드(Polyox WSR301)와 스테아르산 마그네슘을 넣고 혼합하여 메트포르민 염산염 서방과립을 제조하였다.

[133] 표 5

[Table 5]

주성분	메트포르민 염산염	500 mg
활택제	콜로이드성 이산화규소	5 mg
부형제	미결정셀룰로오스	50 mg
결합제	폴리비닐피롤리돈 (K-30)	10 mg
팽윤제	폴리에틸렌옥사이드(Polyox WSR301)	200 mg
활택제	스테아르산 마그네슘	5 mg
총 중량		770 mg

[134]

[135] 아토르바스타틴 속방과립과 이층정 타정, 코팅 공정은 실시예 1과 동일하게 실시하였으며, 최종 얻어진 정제는 945 mg이었다(비교예 3).

[136] 로수바스타틴 속방과립과 이층정 타정, 코팅 공정은 실시예 3과 동일하게 실시하였으며, 최종 얻어진 정제는 945 mg이었다(비교예 4).

[137]

[138] **비교예 5 및 6**

[139] 하기 표 6에 기재된 성분과 함량으로 메트포르민 염산염 서방과립을

제조하였다. 구체적으로, 메트포르민 염산염, 콜로이드성 이산화규소를 20 메쉬 체에 통과시켜 미결정셀룰로오스와 혼합한 후 정제수에 녹인 폴리비닐피롤리돈 (K-30)을 가해 과립을 얻고. 이를 유동층 건조기에서 건조 및 20 메쉬 체에 통과시켰다. 얻어진 과립물에 히프로멜로오스(Metolose 90SH-100,000cps)와 스테아르산 마그네슘을 넣고 혼합하여 메트포르민 염산염 서방과립을 제조하였다.

[140] 표 6

[Table 6]

주성분	메트포르민 염산염	500 mg
활택제	콜로이드성 이산화규소	5 mg
부형제	미결정셀룰로오스	50 mg
결합제	폴리비닐피롤리돈 (K-30)	10 mg
팽윤제	히프로멜로오스(Metolose 90SH-100,000cps)	200 mg
활택제	스테아르산 마그네슘	5 mg
총 중량		770 mg

[141]

[142] 아토르바스타틴 속방과립과 이층정 타정, 코팅 공정은 실시예 1과 동일하게 실시하였으며, 최종 얻어진 정제는 945 mg이었다(비교예 5).

[143] 로수바스타틴 속방과립과 이층정 타정, 코팅 공정은 실시예 3과 동일하게 실시하였으며, 최종 얻어진 정제는 945 mg이었다(비교예 6).

[144]

[145] **실시예 5 내지 8**

[146] 하기 표 7에 기재된 성분과 함량으로 메트포르민 염산염 서방과립을 제조하였다. 구체적으로, 메타크릴산 공중합체(Eudragit RS PO) 대신 하기 표 7의 성분(Eudragit S100, Ethocel Std 14, Cetyl alcohol, Kollicoat SR 30D)과 함량으로 제조하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일하게 제조하였다. 이층정으로 타정하여 코팅까지 완료하여 얻어진 각 정제는 885 mg이었다.

[147] 표 7

[Table 7]

	실시예 5	실시예 6	실시예 7	실시예 8
메트포르민 염산염	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg
콜로이드성 이산화규소	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
폴리에틸렌옥사이드(Polyox WSR301)	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg
메타크릴산 공중합체(Eudragit S100)	50 mg	-	-	-
에틸셀룰로오스(Ethocel Std 14)	-	50 mg	-	-
왁스류(Cetyl Alcohol)	-	-	50 mg	-
폴리비닐아세테이트(Kollicoat SR 30D)	-	-	-	50 mg
스테아르산 마그네슘	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
총합	710 mg	710 mg	710 mg	710 mg

[148]

[149] **실험예 1: 메트포르민의 용출시험**

[150] 본 발명에 따른 복합제제가 대조약인 글루코파지XR정 500 mg와 동등한 양상의 용출률을 나타냄을 확인하기 위하여, 상기에서 제조한 복합제제를 사용하여 용출시험을 실시하였다.

[151] 구체적으로, 상기 실시예 1 및 2, 비교예 3 및 5에서 제조된 서방정과 대조제제로 시판 중인 제품 글루코파지XR정 500 mg를 사용하여 37℃의 pH 6.8 인산염완충액 900 mL 용출액에서 50 rpm으로 USP에 기술된 용출방법(Method II)에 따라 시험하고 각 시간대 별로 용출액을 취해 용출률을 HPLC로 분석하여 표 8 및 도 1에 나타내었다.

[152] 사용한 HPLC 분석 조건은 다음과 같다.

[153] 컬럼: Waters XBridge (C18, 150 × 4.6 mm, 5 ㎛)

[154] 검출기: 흡광광도검출기(218 nm)

[155] 이동상: $NH_4H_2PO_4$ 17 g을 물 1L에 녹인 후 인산으로 pH 3.0으로 조절한 액

[156] 유속: 1.0 mL/min

[157] 컬럼온도: 40℃

[158] 분석시간: 4분

[159] 표 8

[Table 8]

용출시간(분)	메트포르민 염산염의 용출율 (%)				
	실시예 1	실시예 2	비교예 3	비교예 5	글루코파지 XR정 500 mg
30	17.3±1.6	18.6±0.1	16.2±0.1	17.6±0.5	15.8±3.2
60	25.3±1.3	26.4±1.1	25.7±0.2	26.5±0.5	24.9±3.1
90	32.4±2.2	34.1±1.2	33.6±0.5	34.8±0.7	31.6±3.2
120	39.0±2.4	40.7±1.5	40.1±0.3	41.1±0.9	37.1±3.4
180	48.8±3.4	50.8±2.0	51.6±0.7	52.0±1.2	47.1±2.8
240	58.4±3.9	60.7±2.0	60.9±1.0	61.2±1.5	55.2±3.0
360	72.1±4.6	74.6±1.9	75.4±1.0	76.1±1.8	67.3±3.1
480	80.4±3.9	82.4±1.4	85.6±0.7	86.3±1.6	76.8±2.4
600	87.2±2.1	89.4±0.7	90.7±0.1	92.1±1.4	83.9±2.3
720	92.0±1.3	94.2±0.1	94.6±0.1	96.7±0.6	88.9±2.3

[160]

[161] 실시예 1 및 2, 비교예 3 및 5에 따라 제조한 복합제제에 대해 메트포르민 염산염 용출시험을 실시하였을 때 대조약인 글루코파지XR정 500 mg과 비교하여 유사한 양상의 용출결과를 확인할 수 있었다. 이는 대조약인 글루코파지XR정 500 mg의 정제질량이 1,000 mg 이상이고, 본 발명에 따른 복합제제의 정제질량이 900 mg 이하임을 고려할 때 팽윤성 고분자와 수불용성 고분자를 사용하여 효과적으로 약물방출을 제어했음을 확인할 수 있다.

[162]

[163] 또한, 실시예 5, 6, 7 및 8에서 수불용성 고분자의 종류별로 제조된 서방정과 대조제제로 시판 중인 제품 글루코파지XR정 500 mg를 사용하여 상기와 동일한 조건으로 분석하여 하기 표 9에 나타내었다. 분석 결과, 대조약인 글루코파지XR정 500 mg 대비 유사한 양상의 용출결과를 확인할 수 있었으며, 이 결과를 통해 팽윤성 고분자와 수불용성 고분자를 사용하여 효과적으로 약물방출을 제어했음을 확인할 수 있다.

[164] 표 9

[Table 9]

용출시간(분)	메트포르민 염산염의 용출율 (%)				
	실시예 5	실시예 6	실시예 7	실시예 8	글루코파지XR정 500 mg
30	21.2±2.9	23.8±3.1	24.4±2.8	23.9±2.9	15.8±3.2
60	28.0±2.1	30.6±2.8	33.4±2.6	33.2±1.8	24.9±3.1
90	36.0±1.5	41.7±2.1	43.8±2.5	42.4±1.8	31.6±3.2
120	42.7±1.2	50.0±1.9	52.9±2.1	49.8±1.0	37.1±3.4
180	53.8±1.1	63.2±1.8	66.9±2.0	61.0±1.1	47.1±2.8
240	65.1±0.9	73.9±1.9	76.4±2.1	69.5±0.9	55.2±3.0
360	78.9±0.9	85.4±1.5	89.0±1.8	81.9±0.8	67.3±3.1
480	87.2±0.6	91.4±1.3	92.2±1.2	87.8±0.8	76.8±2.4
600	92.3±0.5	92.6±0.9	99.4±0.8	92.7±0.5	83.9±2.3
720	94.4±0.4	97.1±0.8	99.5±0.8	93.6±0.2	88.9±2.3

[165]

[166] **실험예 2: 아토르바스타틴 용출시험**

[167] 본 발명에 따른 복합제제가 속방성 약물의 즉각적인 방출을 통해 일정한 혈중농도를 유지할 수 있음을 확인하기 위하여, 아토르바스타틴 칼슘염의 대조약인 리피토정 10 mg, 비교예 1, 3 및 5와 실시예 1 및 2의 제제를 37℃의 정제수 900 mL 용출액에서 50 rpm으로 USP에 기술된 용출방법(Method II)에 따라 시험하고 각 시간대 별로 용출액을 취해 용출률을 HPLC로 분석하여 하기 표 10 및 도 2에 나타내었다.

[168] 사용한 HPLC 분석 조건은 다음과 같다.

[169] 컬럼: Phenomenex Luna (C18, 250 × 4.6 mm, 5 ㎛)

[170] 검출기: 흡광광도검출기(244 nm)

[171] 이동상: 0.05 mol/L 구연산암모늄(pH 4.0): ACN : THF = 2: 2: 1

[172] 유속: 1.5 mL/min

[173] 컬럼온도: 40℃

[174] 분석시간: 4분

[175] 표 10

[Table 10]

용출시간(분)	아토르바스타틴의 용출율 (%)					
	실시예 1	실시예 2	비교예 1	비교예 3	비교예 5	리피토정 10 mg
5	61.2±2.5	64.5±3.0	65.1±5.3	41.3±21.7	42.5±10.9	69.5±2.5
10	78.8±3.1	79.1±2.0	86.9±3.3	54.1±14.0	62.7±7.7	84.4±1.5
15	88.7±2.8	86.8±2.3	93.6±1.3	53.6±12.9	72.2±5.4	89.1±1.6
30	94.6±1.8	93.8±2.1	97.5±0.6	78.6±9.0	81.6±4.2	94.6±1.6
붕해시간	3분 20초	3분 10초	3분 10초	10분 50초	9분 40초	3분 10초

[176]

[177] 상기 실험에서 대조약인 리피토정 10 mg과 유사한 용출률을 나타내는 비교예1(아토르바스타틴 단일정)을 제조하여 용출률을 평가하였다. 비교예 1과 동일하게 제조한 아토르바스타틴 과립으로 비교예 3과 비교예 5에 따라 복합제제를 제조했을 시에는 팽윤성 고분자에 의한 아토르바스타틴 속방과립층의 붕해지연 현상이 발생하여 용출률이 감소하는 현상을 보였다.

[178] 반면, 팽윤성 고분자와 메트포르민 염산염에 수불용성 고분자를 코팅하여 메트포르민 서방 과립을 제조한 실시예 1 및 2에서는 아토르바스타틴의 붕해 시간이 아토르바스타틴 단일정의 붕해 시간과 동일 및 유사한 수준에서 확보되었다. 즉, 본 발명에 따라 두 과립 간의 물리적 접촉이 차단됨으로써 아토르바스타틴 염산염 속방과립이 비교예 1의 단일정과 유사하게 붕해 및 용출됨을 확인하였고, 이는 서방제제 및 즉시 방출이 필요한 속방제제의 2상 시스템을 필요로 하는 복합제제에 효과적으로 적용할 수 있음을 의미한다.

[179]

[180] 또한, 실시예 5 내지 8에 대해서도 동일한 실험을 진행하였다. 실시예 5 내지 8은 팽윤성 고분자와 메트포르민 염산염에 메타크릴산 공중합체(Eudragit RS PO) 대신 다른 수불용성 고분자를 코팅한 것이고, 비교예 1과 동일하게 제조한 아토르바스타틴 과립을 이층정으로 타정한 것이다. 이의 용출시험한 결과를 하기 표 11에 나타내었다.

[181] 표 11

[Table 11]

용출시간(분)	아토르바스타틴의 용출율 (%)				
	실시예 5	실시예 6	실시예 7	실시예 8	리피토정 10 mg
5	62.1±3.5	61.7±2.7	61.9±3.1	63.4±2.8	69.5±2.5
10	79.4±2.9	78.4±2.5	79.5±2.7	79.8±1.9	84.4±1.5
15	89.1±1.9	90.1±2.9	90.4±3.1	91.4±1.4	89.1±1.6
30	95.1±3.1	94.8±2.1	93.4±1.8	93.9±1.1	94.6±1.6
붕해시간	4분 30초	4분 50초	4분 40초	4분 10초	3분 10초

[182]

[183] 아토르바스타틴의 용출률은 고점도 팽윤성 고분자의 영향을 받지 않고 비교예 1과 유사하게 나타났으며, 메타크릴산 공중합체(Eudragit RS PO) 이외의 수불용성 고분자를 사용했을 시에도 두 과립간의 물리적 접촉을 차단하는 효과가 동일하게 나타남을 확인하였다.

[184]

[185] **실험예 3: 로수바스타틴 용출시험**

[186] 로수바스타틴 칼슘염 제제에 대한 용출률을 확인하기 위해 로수바스타틴 칼슘염의 대조약인 크레스토정 10 mg, 비교예 2, 4 및 6과 실시예 3 및 4의 제제를 37℃의 pH 6.6 구연산 완충액 900 mL 용출액에서 50 rpm으로 USP에 기술된 용출방법(Method II)에 따라 시험하고 각 시간대 별로 용출액을 취해 용출률을 HPLC로 분석하여 하기 표 12 및 도 3에 나타내었다.

[187] 사용한 HPLC 분석 조건은 다음과 같다.

[188] 컬럼: Capcellpak (C18, 75 × 4.6mm, 3 ㎛)

[189] 검출기: 흡광광도검출기(242 nm)

[190] 이동상: 정제수: ACN : 인산 = 600: 400: 1

[191] 유속: 1.0 mL/min

[192] 컬럼온도: 실온

[193] 분석시간: 5분

[194] 표 12

[Table 12]

용출시간(분)	로수바스타틴의 용출율 (%)					
	실시예 3	실시예 4	비교예 2	비교예 4	비교예 6	크레스토정 10 mg
5	78.3±5.1	78.1±3.7	76.8±4.8	58.4±7.1	63.4±8.1	75.3±7.0
10	92.4±3.8	91.9±2.3	91.4±2.7	84.1±6.1	86.1±3.7	91.6±3.4
15	95.2±2.2	94.7±0.9	94.4±1.1	87.4±3.1	88.4±3.4	94.2±1.8
30	96.1±1.7	95.1±0.8	95.1±0.8	89.1±2.7	89.4±3.2	95.6±1.7
붕해시간	2분 40초	2분 40초	2분 50초	9분 30초	8분 50초	2분 50초

[195]

[196] 상기 실험예에서 대조약인 크레스토정 10 mg과 유사한 용출률을 나타내는 비교예 2(로수바스타틴 단일정)을 제조하여 용출률을 평가하였고, 팽윤성 고분자의 영향을 받은 비교예 4 및 6에서는 속방과립층의 붕해지연 현상이 발생하여 용출률이 감소하는 현상을 보였다. 이는 앞서 평가했던 아토르바스타틴의 용출시험 결과와 동일하며, 고분자를 이용하여 제조한 서방과립과 속방과립의 복합제제를 제조함에 있어서 수불용성 고분자의 코팅 효과에 의해 속방과립이 즉시 방출됨을 재확인하였다.

[197]

[198] **실험예 4: 안정성시험 - 아토르바스타틴 칼슘염과 부형제들간의 상호작용**

[199] 아토르바스타틴 칼슘염의 안정성에 가장 적합한 부형제를 선정하기 위하여 아토르바스타틴 칼슘염과 부형제들 간의 화학적 안정성 시험을 실시하였다. 구체적으로 아토르바스타틴 칼슘염 1 g과 각각의 부형제들을 5 g씩 각각 실온에서 혼합하여, 분말상태로 바이알에 포장하였고, 상기 바이알을 가혹 조건(60℃, 80% 상대습도)에서 4주간 저장한 후, 총 유연물질의 함량(%)을 HPLC로 확인하여 하기 표 13에 나타내었다.

[200] 사용한 HPLC 분석 조건은 다음과 같다.

[201] 컬럼: Gemini (C18, 250 × 4.6 mm, 5 ㎛)

[202] 검출기: 흡광광도검출기(244 nm)

[203] 이동상: 0.05 M 구연산암모늄(pH 4.0) : ACN : THF = 53 : 27 : 20

[204] 유속: 1.5 mL/min

[205] 표 13

[Table 13]

샘플	초기	4주
아토르바스타틴 칼슘염	0.02	0.13
아토르바스타틴 칼슘염 / Eudragit RS PO	0.06	0.22
아토르바스타틴 칼슘염 / Eudragit S100	0.06	0.27
아토르바스타틴 칼슘염 / Kollicoat SR 30D	0.06	0.29
아토르바스타틴 칼슘염 / Cetyl Alcohol	0.05	0.22
아토르바스타틴 칼슘염 / Ethocel Std 14	0.05	0.23
아토르바스타틴 칼슘염 / Polyox WSR301	0.10	0.53
아토르바스타틴 칼슘염 / Metolose 90SH-100,000cps	0.08	0.37
아토르바스타틴 칼슘염 / 메트포르민 염산염	0.07	0.31

[206]

[207] 상기 표 13에서 확인할 수 있듯이, 아토르바스타틴 칼슘염은 혼합된 부형제들의 종류에 따라 상이한 총 유연물질의 값을 나타내었다. 복합제의 다른 한 성분을 구성하는 메트포르민 염산염과 팽윤성 고분자로 사용된 폴리에틸렌옥사이드(Polyox WSR301), 히프로멜로오스(Metolose 90SH-100,000cps)는 수불용성 고분자들에 비해 상대적으로 높은 총 유연물질 값을 나타내 복합제형에서 아토르바스타틴 칼슘염과 직접 닿을 경우 안정성이 현저하게 떨어짐을 확인할 수 있었다.

[208] 수불용성 고분자 중에서는 메타크릴산 공중합체(Eudragit RS PO), 왁스류(Cetyl Alcohol), 에틸셀룰로오스(Ethocel Std 14)의 유연물질 증가량이 다른 수불용성 고분자와 팽윤성 고분자, 메트포르민 염산염과의 유연물질 결과보다 낮아 아토르바스타틴 칼슘염의 복합제형을 제조함에 있어서 기존에 알려진 메트포르민 서방제형의 제조방법을 이용하는 것보다 안정성 측면에서 유리한 제형을 확보할 수 있다.

[209]

[210] 이상의 설명으로부터, 본 발명이 속하는 기술분야의 당업자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이와 관련하여, 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 한정적인 것이 아닌 것으로서 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 등가 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

청구범위

[청구항 1] 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 팽윤성 고분자를 포함하는 과립; 및 상기 과립을 코팅하는 수불용성 고분자 피막을 포함하는 서방출형 제1 조성물, 및 HMG-CoA 환원효소 억제제를 포함하는 속방출형 제2 조성물을 포함하는, 복합제제.

[청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 팽윤성 고분자는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리에틸렌옥사이드, 카르기난, 천연검, 구아검, 트라가칸타, 아카시아검, 로커스트빈검, 잔탄검, 폴리비닐알코올 및 폴리비닐피롤리돈으로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 복합제제.

[청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 팽윤성 고분자는 100 cps 이상의 점도를 가지는 것을 특징으로 하는, 복합제제.

[청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 수불용성 고분자는 메타크릴산 공중합체, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트 석시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 지방산, 지방산 에스테르, 지방산 알코올, 및 왁스로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 것을 특징으로 하는, 복합제제.

[청구항 5] 제4항에 있어서, 상기 지방산 및 지방산 에스테르는 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 글리세릴 비헤네이트, 세틸 팔미테이트, 글리세릴 모노올레이트, 스테아린산 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 어느 하나이고; 상기 지방산 알코올은 세토스테아릴 알코올, 세틸알코올, 스테아릴알코올 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 어느 하나이고; 상기 왁스는 카르나우바왁스, 밀납, 미결정왁스 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 복합제제.

[청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 250 mg 내지 1000 mg의 양으로 포함되는 것을 특징으로 하는, 복합제제.

[청구항 7] 제1항에 있어서, 상기 수불용성 고분자는 상기 서방출형 제1 조성물 총 중량에 대하여 1 중량% 내지 20 중량%인 것을 특징으로 하는, 복합제제.

[청구항 8] 제1항에 있어서, 상기 팽윤성 고분자는 상기 서방출형 제1 조성물 총 중량에 대하여 1 중량% 내지 40 중량%인 것을 특징으로 하는, 복합제제.

[청구항 9] 제1항에 있어서, 상기 HMG-CoA 환원효소 억제제는

로수바스타틴, 아토르바스타틴, 피타바스타틴, 로바스타틴, 심바스타틴, 프라바스타틴 및 플루바스타틴으로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나인 것을 특징으로 하는, 복합제제.

[청구항 10] 제1항에 있어서, 상기 HMG-CoA 환원효소 억제제는 5 mg 내지 160 mg의 양으로 포함되는 것을 특징으로 하는, 복합제제.

[청구항 11] 제1항에 있어서, 상기 속방출형 제2 조성물은 37℃ 정제수에서 5분 이내에 완전히 붕해되는 것을 특징으로 하는, 복합제제.

[청구항 12] 제1항에 있어서, 상기 수불용성 고분자 피막에 의해, 상기 서방출형 제1 조성물의 팽윤성 고분자와 상기 HMG-CoA 환원효소 억제제의 물리적 접촉 및 화학반응이 억제되도록 성형된 것을 특징으로 하는, 복합제제.

[청구항 13] 제1항에 있어서, 상기 복합제제는 나정, 필름코팅정, 이층정, 다층정 또는 유핵정인 것을 특징으로 하는 복합제제.

[청구항 14] 제1항에 있어서, 상기 복합제제는 상기 서방출형 제1 조성물 및 상기 속방출형 제2 조성물이 이층정으로 구성되는 것을 특징으로 하는, 복합제제.

[청구항 15] 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 팽윤성 고분자를 포함하는 과립을 제조하고, 상기 과립에 수불용성 고분자 피막을 형성시켜 서방출형 제1 조성물을 준비하는 단계;
HMG-CoA 환원효소 억제제를 포함하는 속방출형 제2 조성물을 준비하는 단계; 및
상기 서방출형 제1 조성물과 속방출형 제2 조성물을 단위 제형으로 제형화하는 단계를 포함하는, 제1항의 복합제제의 제조방법.

[청구항 16] 제15항에 있어서, 복합제제의 외부 표면상에 필름층을 형성시키는 단계를 추가로 포함하는, 복합제제의 제조방법.