

명세서

발명의 명칭: 약학적 제제

기술분야

- [1] 본 발명은 피마사르탄, 암로디핀 및 로수바스타틴을 유효성분으로 포함하는 복합제제에 관한 것이다. 보다 구체적으로 본 발명은 피마사르탄, 암로디핀 및 로수바스타틴을 유효성분으로 포함하며, 우수한 용출 패턴 및 안정성을 나타내며 복약편의성이 향상된 단위 제형에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 고혈압은 혈압 그 자체를 치료하는 것보다 혈압을 정상 범위로 유지시켜 생명을 위협하는 뇌졸중, 심부전증, 심근경색 등의 관상동맥질환 및 심혈관계 합병증을 예방하는 것이 중요하므로, 꾸준히 일정압 이하로 혈압을 조절하는 것이 중요하다.
- [3] 일반적으로, 고혈압 환자들은 고지혈증을 포함한 다른 종류의 심혈관계 질환이 동반되는 경우가 많아 두 가지 이상의 약물의 병용 처방율이 높은 편이다. 또한 장기간 약물을 복용할 것이 요구되므로 치료 약물의 선택에 있어서도 신중을 기하여야 하고, 그 결과, 한 가지 약물을 선택하기보다는 다른 작용기전을 가진 약물을 병용하고 단일 약물의 사용량을 줄임으로써, 장기간의 약물 복용에 의해 발생할 수 있는 부작용을 감소시킬 필요가 있다.
- [4]
- [5] 피마사르탄은 고혈압 및 기타 의학적 징후를 치료하기 위하여 개발된 안지오텐신 II 수용체 길항제로 알려져 있다.(등록특허 10-1058284)
- [6] 암로디핀은 고혈압 및 기타 의학적 징후를 치료하기 위하여 개발된 칼슘 채널 차단제로 알려져 있다.
- [7] 로수바스타틴은 HMG-CoA 환원효소 저해제로 HMG-CoA가 환원되어 mevalonate로 되는 것을 방지하여 혈중 지질농도와 콜레스테롤을 저하시키는 효과가 있어 고지혈증, 고콜레스테롤 혈증 및 죽상동맥경화증 등에 사용된다.
- [8] 고혈압을 포함한 심혈관계 질환 등의 치료를 보다 효과적으로 하기 위해 위와 같이 서로 다른 작용 기전을 가진 피마사르탄, 암로디핀 및 로수바스타틴을 모두 포함하는 복합제제를 고려할 수 있으나, 이 경우, 각 성분의 상호 간섭으로 인해 각 활성성분의 용출에 영향을 주는 문제가 발생할 수 있다. 특히, 피마사르탄 단일제제로 시판되고 있는 카나브는 낮은 pH(예를 들어, pH 1.2 내지 pH 1.4)에서 용해도가 낮는데 이를 다른 약리학적 활성 성분과의 복합 제제로 하면 단일 제제에서 나타내는 용출율보다 더 낮은 용출율을 나타낼 수도 있다.
- [9] 또한, 상기 각 성분들 각각의 용해도가 상이하기 때문에 상기 세 성분이 효과적인 용출 패턴을 나타내도록 이를 제제화하는 것이 어려워 피마사르탄, 암로디핀 및 로수바스타틴 모두를 유효성분으로 포함하는 복합제제 형태의

단위 제형이 상용화되지 못하고 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [10] 본 발명은 피마사르탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 제1층; 및
- [11] 로수바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물, 및 암로디핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 제2 층을 포함하며,
- [12] 상기 제2층은 저치환도히드록시프로필셀룰로오스(Low Substituted Hydroxypropylcellulose)를 포함하는 제제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결 수단

- [13] 이하, 본 발명에 대하여 더욱 상세하게 설명한다.
- [14] 본 발명은
- [15] 피마사르탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 제1층; 및
- [16] 로수바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물, 및 암로디핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 제2 층을 포함하며,
- [17] 상기 제2층은 저치환도히드록시프로필셀룰로오스(Low Substituted Hydroxypropylcellulose)를 포함하는 제제를 제공한다.
- [18] 본 발명의 제제에서, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스를 포함하는 제2층은 물과 접촉 시 빠르게 팽윤하여 제1층과 제2층이 바로 분리되며 따라서 제1층과 제2층은 서로 분리된 상태에서 각각 봉해될 수 있다.
- [19] 그 결과 상기 제1층과 상기 제2층은 서로 영향을 받지 않고 각 층이 봉해되어 각 층에 속해 있는 활성성분이 용출될 수 있다. 즉, 제1층과 제2층의 봉해 패턴이 상이하더라도 상기 각 층에 속해 있는 약학적으로 허용 가능한 담체, 봉해제 등의 첨가제 또는 약리학적 활성성분이 다른 층의 봉해 패턴 및 용출에 영향을 미치지 못한다. 특히, pH 3 이하의 산성 상태인 위액에서도 각 층이 바로 분리될 수 있기 때문에 제1층 및 제2층의 봉해가 다른 층의 활성성분의 봉해 및 용출에 영향을 미치지 않으며, 각각의 성분이 우수한 용출패턴을 나타낸다. 그 결과, 본 발명의 제제에 포함된 세 가지 약리학적 활성성분은 각각의 성분을 포함하는 단일제제와 거의 동일 또는 유사한 용출패턴을 나타낼 수 있다.
- [20] 따라서 본 발명의 복합제제의 제1층 및 제2층에 포함된 각 성분이 서로 상호 간섭하는 것 없이 각각의 약리학적 활성을 충분히 효과적으로 발휘할 수 있고 약물 상호 간섭에 따른 안정성 저하 등의 문제가 전혀 발생하지 않을 수 있으며, 복약 편의성을 현저하게 향상시킬 수 있고 용이하게 대량생산이 가능하다.
- [21] 또한, 본 발명의 제제는 우수한 안정성을 나타내어 층이 분리되는 것 없이

안정적인 상태를 장기간 유지할 수 있다.

- [22] 본 명세서에서 상기 제1, 제2 등의 용어는 다양한 층, 막, 단계 등을 서로 각각 구분하기 위해 사용되는 것일 뿐 순서를 나타낸다거나 중요도를 나타내고자 하는 것은 아니며, 상기 제1, 제2 등의 용어에 의해 층, 막, 단계 등의 특징이 한정되지 않는다. 따라서, 상기 제1, 제2 등의 용어는 발명의 상세한 설명, 실시예, 청구항 등에서 모두 동일하게 사용되지 않을 수 있으며, 제1, 제2 등의 용어에 의해 각각이 서로 구별될 수 있으면 충분하다.
- [23] 본 명세서에서 상기 '약학적으로 허용 가능한'이란 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장 장애, 현기증과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않고 이 분야의 통상의 지식을 가진 자가 의약 제제 제조 시 통상적으로 사용하는 것을 의미할 수 있다.
- [24] 본 명세서에서 '수화물'은 피마사르탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 광학 이성질체, 암로디핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 광학 이성질체, 또는 로수바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 광학 이성질체 등과 물이 비공유적 분자간 힘으로 결합되어 있는 것으로 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 물을 포함하는 것일 수 있다. 구체적으로는, 상기 수화물은 활성성분 1 물을 기준으로 물을 약 0.25몰 내지 약 10몰 비로 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로는 약 0.5몰, 약 1몰, 약 1.5몰, 약 2몰, 약 2.5몰, 약 3몰, 약 5몰 등을 포함할 수 있다.
- [25] 본 명세서에서 '용매화물'은 피마사르탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 광학 이성질체, 암로디핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 광학 이성질체, 또는 로수바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 광학 이성질체와 물이 아닌 용매가 분자간 힘으로 결합되어 있는 것으로, 용매를 화학양론적 또는 비화학양론적 양으로 포함할 수 있다. 구체적으로는, 상기 용매화물은 활성성분 1 물을 기준으로 용매분자를 약 0.25몰 내지 약 10몰 비로 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로는 약 0.5몰, 약 1몰, 약 1.5몰, 약 2몰, 약 2.5몰, 약 3몰, 약 5몰 등으로 포함할 수 있다.
- [26] 본 명세서에서, '피마사르탄을 유효성분으로 포함하는'은 '피마사르탄 유리염기, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는'을 의미할 수 있다. 예를 들면, '피마사르탄을 유효성분으로 포함하는 층'은 피마사르탄의 유리염기, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 층을 지칭하는 것이며, '피마사르탄을 유효성분으로 포함하는 혼합물'은 피마사르탄의 유리염기, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 혼합물을 지칭하는 것이다.
- [27] 본 명세서에서, '암로디핀을 유효성분으로 포함하는'은 '암로디핀 유리염기, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는'을 의미할 수 있다. 예를 들면, '암로디핀을 유효성분으로

포함하는 층'은 암로디핀의 유리염기, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 층을 지칭하는 것이며, '암로디핀을 유효성분으로 포함하는 혼합물'은 암로디핀의 유리염기, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 혼합물을 지칭하는 것이다.

- [28] 본 명세서에서, '로수바스타틴을 유효성분으로 포함하는'은 '로수바스타틴 유리염기, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는'을 의미할 수 있다. 예를 들면, '로수바스타틴을 유효성분으로 포함하는 층'은 로수바스타틴의 유리염기, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 층을 지칭하는 것이며, '로수바스타틴을 유효성분으로 포함하는 혼합물'은 로수바스타틴의 유리염기, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 혼합물을 지칭하는 것이다.
- [29] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제제는 피마사르탄, 로수바스타틴 및 암로디핀 모두를 유효성분으로 포함하는 단위 제형일 수 있다.
- [30] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제2층은 제2층의 중량을 기준으로 3 중량% 내지 50중량%의 저치환도히드록시프로필셀룰로오스를 포함할 수 있으며, 구체적으로는 5 중량% 내지 40중량%의 저치환도히드록시프로필셀룰로오스를 포함할 수 있다. 상기 저치환도히드록시프로필셀룰로오스를 위 함량으로 포함하는 경우, 제2층의 팽윤이 신속하게 진행될 수 있고, 그 결과, 제1층과 제2층이 보다 빠르게 분리될 수 있다. 따라서 제2층이 제1층보다 빨리 붕해되는 경우에도 상기 제2층의 붕해에 의해 제1층이 영향을 받지 않고 상기 제1층 및 제2층에 포함된 각각의 활성성분이 우수한 용출패턴을 나타낼 수 있다.
- [31] 이에 더하여 상기 저치환도히드록시프로필셀룰로오스를 위 함량으로 포함하는 경우, 정제가 적절한 크기를 유지할 수 있어 환자의 복약 편의성을 향상시킬 수 있으며, 타정이 용이할 수 있다. 또한, 각 정제에 포함된 각 성분의 함량균일성을 우수하게 유지할 수 있어, 경제적으로 용이하게 대량 생산이 가능할 수 있다.
- [32] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제1층과 제2층은 용출 매질에서 서로 상이한 붕해속도를 나타낼 수 있다. 이 때 상기 용출 매질은 pH 1.2의 염산 수용액일 수 있다.
- [33] 본 발명의 실시예들에 있어서, 용출 매질에서 상기 제2층은 제1층보다 먼저 붕해될 수 있으며, 이 때 상기 용출 매질은 pH 1.2의 염산 수용액일 수 있다.
- [34] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제제는 정제일 수 있으며, 구체적으로는 이층정일 수 있다. 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 이층정의 제1층은 피마사르탄을 유효성분으로 포함하며, 제2층은 암로디핀 및 로수바스타틴을 유효성분으로 포함할 수 있으며, 그 결과 상기 제1층의 유효성분인

피마사르탄과 제2층의 유효성분인 암로디핀 및 로수바스타틴은 서로 혼합되지 않고 분리되어 있다.

- [35] 일반적으로 이층정의 경우는 물리적인 힘에 의해 서로 물성이 다른 두 층이 결합되어 있으며, 봉해 시 두 층의 경계면에서 두 층이 서로 분리되어 떨어지지 않고 각 층에 포함된 성분이 다른 층의 봉해 및 용출을 저하시키는 문제가 발생한다.
- [36] 그러나 본 발명의 제제는 3가지 성분이 하나의 정제에 이층정 형태로 포함되면서도 우수한 용출 패턴을 나타낼 수 있으며, 그 결과, 피마사르탄, 암로디핀 및 로수바스타틴을 포함하는 각각의 제제를 모두 복용한 것과 동일 또는 유사한 용출 패턴 및 생체 이용율을 나타내므로 환자의 복용 편의성을 현저히 향상시킬 수 있다.
- [37] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제1층은 피마사르탄을 유효성분으로 포함하는 과립을 함유할 수 있다. 상기 과립은 건식 과립 또는 습식 과립일 수 있으며, 구체적으로는 습식 과립일 수 있다.
- [38] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제2층에는 로수바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체 또는 이의 수화물 또는 용매화물; 및 암로디핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체 또는 이의 수화물 용매화물은 혼합되어 있을 수 있다.
- [39] 본 발명의 제제는 상기 2층에 각 성분이 단순 혼합되었지만 우수한 안정성을 나타낼 수 있으며, 특히 유효성분인 로수바스타틴도 장기간 동안 안정적인 상태를 유지할 수 있다. 또한 제2층에 포함된 유효성분이 과립 형태로 제조되지 않아도 되므로 제조가 간단하여 생산 효율이 높고 대량 생산이 용이하다.
- [40] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 피마사르탄의 약학적으로 허용 가능한 염은 무기이온염, 무기산염, 유기산염, 설펜산염, 아미노산염 및 아민염으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 구체적으로, 피마사르탄의 약학적으로 허용 가능한 염은 칼슘, 칼륨, 나트륨 또는 마그네슘 등으로 제조된 무기이온염, 염산, 질산, 인산, 브롬산, 요오드산, 과염소산 또는 황산 등으로 제조된 무기산염, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말레인산, 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 프로피온산, 구연산, 젖산, 글리콜산, 글루콘산, 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산, 글루쿠론산, 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 만델산, 뮤크산, 파모산, 판토텐산 또는 숙신산 등으로 제조된 유기산염, 메탄설펜산, 에탄설펜산, 에탄디설펜산, 벤젠설펜산, p-톨루엔설펜산, 캄포르설펜산, 나프탈렌디설펜산 또는 나프탈렌설펜산 등으로 제조된 설펜산염, 글리신, 아르기닌 또는 라이신 등으로 제조된 아미노산염 또는 트리메틸아민, 메글루민, 트리에틸아민, 암모니아, 피리딘, 피콜린 또는 콜린 등으로 제조된 아민염 등이 있으나, 열거된 이들 염에 의해 본 발명에서 의미하는 염의 종류가 한정되는 것은 아니다. 구체적으로 상기 피마사르탄의 약학적으로 허용 가능한 염은 피마사르탄 칼륨, 피마사르탄 톨루엔 설펜산염

또는 피마사르탄 암모니아 염일 수 있으며, 보다 구체적으로는 피마사르탄 칼륨염일 수 있다.

- [41] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 피마사르탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 광학 이성질체의 수화물은 일수화물 또는 삼수화물일 수 있으며, 구체적으로는 피마사르탄 칼륨의 일수화물 또는 삼수화물일 수 있고 보다 구체적으로는 피마사르탄 칼륨의 삼수화물일 수 있다.
- [42] 본 발명의 실시예들에 있어서, 피마사르탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물의 1일 투여량은 피마사르탄 칼륨으로서 약 0.5 mg 내지 약 240 mg 일 수 있으며, 구체적으로는 약 10 mg 내지 180mg 일 수 있으며, 보다 구체적으로는 약 20 mg 내지 약 120 mg 일 수 있으며, 보다 더 구체적으로 약 30 mg 내지 약 60mg일 수 있으며, 예를 들면, 피마사르탄 칼륨으로서 약 30mg 또는 약 60mg 일 수 있다.
- [43] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제2층의 암로디핀은 암로디핀의 라세미체, (S)-암로디핀 또는 (R)-암로디핀을 포함할 수 있으며, 구체적으로는 암로디핀의 라세미체 또는 (S)-암로디핀을 포함할 수 있다.
- [44] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제2층에 포함될 수 있는 암로디핀의 약학적으로 허용 가능한 염은 무기 이온염, 무기산염, 유기산염, 설펜산염, 아미노산염 및 아민염으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 구체적으로는 암로디핀의 약학적으로 허용 가능한 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 아세트산, 말레산, 푸마르산, 락트산, 타르타르산, 시트르산, 글루코닉산, 베실산 또는 캄실산 등으로 제조된 것일 수 있으며, 보다 구체적으로는 암로디핀 베실산염일 수 있다.
- [45] 본 발명의 실시예들에 있어서, 암로디핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물의 1일 투여량은 암로디핀으로서 약 0.1 mg 내지 약 20mg 일 수 있으며, 구체적으로는 약 3 내지 약 15mg 일 수 있고 보다 구체적으로는 약 5 내지 약 10mg 일 수 있으며, 예를 들면, 암로디핀으로서 약 5mg 또는 약 10mg 일 수 있다.
- [46] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제2층의 로수바스타틴의 약학적으로 허용 가능한 염은 무기 이온염, 무기산염, 유기산염, 설펜산염, 아미노산염 및 아민염으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 구체적으로 상기 로수바스타틴의 약학적으로 허용 가능한 염은 칼슘, 칼륨, 나트륨 또는 마그네슘 등으로 제조된 무기이온염일 수 있으며, 보다 구체적으로는 로수바스타틴 칼슘염일 수 있다.
- [47] 본 발명의 실시예들에 있어서, 로수바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물의 1일 투여량은 로수바스타틴으로서 약 1mg 내지 약 40mg 일 수 있으며, 구체적으로는 약 3 mg 내지 약 30mg일 수 있고, 보다 구체적으로는 약 5 mg 내지 약 20mg 일 수 있으며, 예를 들면, 로수바스타틴으로서 약 5mg, 약 10 mg 또는 약 20 mg 일 수 있다.
- [48] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제제는 단위 제형 당 피마사르탄, 이의

약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 피마사르탄 칼륨으로서 약 0.5 mg 내지 약 240 mg이 되도록 포함할 수 있으며, 구체적으로는 약 10 mg 내지 약 180 mg이 되도록 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로는 약 20 mg 내지 약 120 mg이 되도록 포함할 수 있으며, 보다 더 구체적으로는 약 30 mg 내지 약 60 mg이 되도록 포함할 수 있으며, 예를 들면, 피마사르탄 칼륨으로서 약 30mg 또는 약 60mg이 되도록 포함할 수 있다.

- [49] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제제는 단위 제형 당 아로디핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 아로디핀으로서 약 0.1 mg 내지 약 20 mg이 되도록 포함할 수 있으며, 구체적으로는 약 3 mg 내지 약 15 mg이 되도록 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로는 약 5 mg 내지 약 10 mg이 되도록 포함할 수 있으며, 예를 들면, 아로디핀으로서 약 5 mg 또는 약 10 mg 이 되도록 포함할 수 있다.
- [50] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제제는 단위 제형 당 로수바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 로수바스타틴으로서 약 1 mg 내지 약 40 mg이 되도록 포함할 수 있고, 구체적으로는 약 3 mg 내지 약 30 mg이 되도록 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로는 약 5 mg 내지 약 20 mg이 되도록 포함할 수 있으며, 예를 들면, 상기 로수바스타틴으로서 약 5mg, 약 10 mg 또는 약 20 mg이 되도록 포함할 수 있다.
- [51] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제제는 1일 1회 내지 수회 투여될 수 있으며, 구체적으로는 1일 1회 내지 1일 3회, 보다 구체적으로는 1일 1회 또는 1일 2회, 보다 더 구체적으로는 1일 1회 투여될 수 있으나, 이에 한정되지 않으며 환자의 상태에 따라 적절하게 조절될 수 있다.
- [52] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제제는 심혈관계 질환을 치료 또는 예방할 수 있으며, 상기 심혈관계 질환은 고혈압, 동맥연축, 심부정맥, 심부전증, 심비대, 뇌경색, 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 등일 수 있으며, 구체적으로는 고혈압, 동맥연축, 심부정맥, 심비대, 뇌경색, 지혈증, 관상 동맥 질환, 만성 안정성 협심증, 혈관경련성 협심증, 뇌졸중, 심근경색증, 일시적 허혈발작, 울혈성 심부전증 등일 수 있으며, 보다 구체적으로는 고혈압, 고지혈증 등일 수 있다.
- [53] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제1층 및 제2층은 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 각각 더 포함할 수 있다. 상기 제1층 및 상기 제2층에 포함되는 약학적으로 허용 가능한 첨가제는 서로 같거나 상이할 수 있다.
- [54] 상기 약학적으로 허용 가능한 첨가제는 담체, 부형제, 희석제, 증량제, 향산화제, 안정화제, 용해보조제, 완충액, 충전제, 항응집제, 윤활제, 봉해제, 습윤제, 향료, 유화제, 현탁제, 계면활성제, 방부제 또는 이들의 혼합물일 수

있다. 상기 첨가제는 선택에 의하여 통상 범위의 용량을 포함하도록 제제화될 수 있다.

- [55] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제2층은 약학적으로 허용 가능한 첨가제로 안정화제를 포함할 수 있다.
- [56] 구체적으로, 상기 첨가제는 락토즈, 텍스트로즈, 규산칼슘, 옥수수전분, 전분 글리콘산 나트륨, 수크로즈, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 에리스리톨, 말티톨, 전분, 아카시아고무, 알지네이트, 프리젤라틴화 전분, 젤라틴, 인산칼슘 무수물, 제일인산칼슘, 제이인산칼슘, 칼슘 실리케이트, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 크로스카르멜로오스나트륨, 크로스포비돈, 콜로이드성 이산화규소, 포비돈, 코포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필셀룰로스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필에틸셀룰로스, 메틸하이드록시벤조에이트, 프로필하이드록시벤조에이트, 경질무수규산, 활석, 탈크, 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 수소화피마자유, 폴리에틸렌글리콜, 콜로이드화 이산화규소 또는 이들의 혼합물일 수 있으나, 이들에 한정되는 것은 아니다. 예를 들면, 상기 첨가제는 제제의 유효성분으로 포함되는 피마사르탄, 로수바스타틴 또는 암로디핀과 반응하지 않으며 제제의 안정성을 저하시키지 않는 물질일 수 있다.
- [57] 보다 구체적으로, 상기 첨가제 중 상기 안정화제는 메글루민, 인산칼슘 무수물, 제일인산칼슘, 제이인산칼슘, 삼염기 마그네슘 인산염, 삼염기 알루미늄 인산염, 메글루민 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있으며, 구체적으로는 메글루민, 인산칼슘 무수물, 제일인산칼슘, 제이인산칼슘 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 상기 첨가제에서 결합제는 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 전분, 젤라틴, 포도당시럽, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌글리콜 6000, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있다. 상기 첨가제 중 상기 붕해제는 전분글리콘산나트륨, 옥수수전분, 감자전분 또는 전젤라틴화전분 등의 전분 또는 변성전분, 벤토나이트, 몬모릴로나이트, 또는 비검(veegum) 등의 클레이, 미결정셀룰로오스 또는 카르복시메틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스류, 알긴산나트륨 또는 알긴산 등의 알긴류, 크로스카르멜로즈(croscarmellose)나트륨 등의 가교 셀룰로오스류, 구아검, 잔탄검 등의 검류; 크로스포비돈 등의 가교 중합체, 중탄산나트륨, 시트르산, 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다. 상기 활택제는 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 스테아린산, 푸마르산 나트륨 스테아레이트, 폴리에틸렌글리콜, 이산화규소 또는 이의 혼합물 등을 사용할 수 있다. 상기 희석제는 셀룰로오스, 유당, 전분, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 포도당, 만니톨, 알기네이트, 알칼리토금속류염, 클레이, 폴리에틸렌글리콜, 디칼슘포스페이트, 또는 이들의 혼합물 등 일 수 있다. 상기 용해보조제는 라우릴황산나트륨, 폴리소르베이트 등의 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 도큐세이트 나트륨, 또는 이들의

혼합물 등을 사용할 수 있다. 상기 계면활성제로서는 라우릴 황산 나트륨, 크레모포어, 폴록사머, 도큐세이트 및 약학적으로 허용되는 도큐세이트 염 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있다.

[58] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제1층은 약학적으로 허용 가능한 첨가제로, 결합제, 붕해제, 윤활제, 희석제, 활택제 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있으며, 상기 제2층은 저치환도히드록시프로필셀룰로오스에 더하여 약학적으로 허용 가능한 첨가제로 붕해제, 윤활제, 희석제, 활택제 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[59] 본 발명의 실시예들에 따르면, 상기 제2층은 저치환도히드록시프로필셀룰로오스에 더하여 각종 전분, 수크로스, 스타치 1500, 인산일수소칼슘, 소르비톨, 인산칼슘, 탄산칼슘, 만니톨, 유당, 미결정셀룰로오스 또는 이들의 혼합물을 더 포함할 수 있다. 구체적으로 상기 제2층은 저치환도히드록시프로필셀룰로오스에 더하여 만니톨, 유당, 미결정셀룰로오스 또는 이들의 혼합물을 더 포함할 수 있으며, 구체적으로는 미결정셀룰로오스를 더 포함할 수 있다.

[60] 예를 들면, 피마사르탄을 유효성분으로 포함하는 제1층은 크로스카멜로오스나트륨, 히드록시프로필셀룰로오스, 스테아르산마그네슘, 미결정셀룰로오스, 만니톨, 유당, 유당 수화물 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있으며, 로수바스타틴 및 암로디핀을 유효성분으로 포함하는 제2층은 저치환도히드록시프로필셀룰로오스에 더하여 크로스포비돈, 만니톨, 미결정셀룰로오스, 유당, 유당 수화물, 메글루민, 콜로이드성이산화규소, 스테아르산마그네슘 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[61] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 정제는 상기 제1층 및 제2층에 더하여 외부 코팅층을 더 포함할 수 있다. 상기 코팅층을 형성하는 방법은 정제층의 표면에 필름상의 코팅층을 형성할 수 있는 방법 중에서 통상의 기술자의 선택에 의하여 적절히 선택할 수 있으며, 유동층 코팅법, 팬 코팅법, 드라이 코팅법 등의 방법을 적용할 수 있다. 상기 코팅층은 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 폴리비닐아세테이트, 폴리에틸렌글리콜, 이산화티탄, 산화철 등이나 상품명 오파드라이 (Opadry)를 포함할 수 있다. 상기 코팅층은 예를 들면, 정제 전체 중량을 기준으로 0.5 내지 10.0 중량%, 구체적으로는 1.0 내지 6.0 중량%, 보다 구체적으로는 2.0 내지 5.0 중량%로 포함될 수 있다.

[62]

[63] 본 발명에 따른 제제의 제조방법은,

[64] 피마사르탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물 및 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 혼합하여 혼합물을 제조하는 제1 단계;

[65] 로수바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물; 암로디핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학

- 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물; 및 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 혼합하여 혼합물을 제조하는 제2 단계; 및
- [66] 상기 제1 단계에서 제조된 혼합물 및 상기 제2 단계에서 제조된 혼합물을 타정하는 단계를 포함한다.
- [67] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제2단계에서 상기 약학적으로 허용 가능한 첨가제는 저치환도히드록시프로필셀룰로오스를 포함한다.
- [68] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제2단계에서 제조된 혼합물은 상기 혼합물 전체 중량을 기준으로 저치환도히드록시프로필셀룰로오스를 약 3 중량% 내지 약 50중량%로 포함할 수 있으며, 구체적으로는 약 5중량% 내지 약 40중량%로 포함할 수 있다.
- [69] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제1 단계는 피마사르탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 과립을 제조하는 단계를 포함할 수 있다. 구체적으로 상기 과립을 제조하는 단계는 습식 과립법 또는 건식 과립법에 의할 수 있으며, 보다 구체적으로 습식 과립법에 의한 것일 수 있다.
- [70] 본 발명의 제제에서 언급된 사항은 서로 모순되지 않는 한 상기 제조방법들에서도 동일하게 적용될 수 있다.
- [71]
- [72] 본 발명은 피마사르탄을 유효성분으로 포함하는 제1층; 및
- [73] 암로디핀과 로수바스타틴을 유효성분으로 포함하는 제2층을 포함하며,
- [74] 상기 제2층은 저치환도히드록시프로필셀룰로오스를 포함하는 것인 심혈관계 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약학적 조성물을 제공한다.
- [75] 본 발명은 피마사르탄을 유효성분으로 포함하는 제1층; 및
- [76] 암로디핀과 로수바스타틴을 유효성분으로 포함하는 제2층을 포함하며,
- [77] 상기 제2층은 저치환도히드록시프로필셀룰로오스를 포함하는 약학적 조성물을 치료학적으로 유효한 양으로 투여하여 심혈관계 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- [78] 본 발명은 피마사르탄을 유효성분으로 포함하는 제1층; 및
- [79] 암로디핀과 로수바스타틴을 유효성분으로 포함하는 제2층을 포함하며,
- [80] 상기 제2층은 저치환도히드록시프로필셀룰로오스를 포함하는 조성물의 심혈관계 질환의 예방 또는 치료 용도를 제공한다.
- [81] 본 발명의 제제에서 언급된 사항은 서로 모순되지 않는 한 약학적 조성물, 치료 방법 및 치료 용도에 동일하게 적용될 수 있다.

발명의 효과

- [82] 본 발명은 피마사르탄, 로수바스타틴 및 암로디핀을 유효성분으로 모두 포함하는 단위 제제로, 상기 세 성분이 하나의 단위 제형에 포함되어 있음에도 불구하고 간섭 현상 없이 세 성분이 모두 우수한 용출율과 안정성을 나타내어

복약 편의성을 현저히 개선할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [83] 도 1은 실시예들에 따른 정제와 비교예들에 따른 정제에서 피마사르탄의 용출율을 보여주는 도이다.
- [84] 도 2는 실시예들에 따른 정제와 비교예들에 따른 정제에서 암로디핀의 용출율을 보여주는 도이다.
- [85] 도 3은 실시예들에 따른 정제와 비교예들에 따른 정제에서 로수바스타틴의 용출율을 보여주는 도이다.
- [86] 상기 도 1 내지 도 3에서 세로축은 용출율(%)을 나타내며, 가로축은 분(minutes)을 나타낸다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [87] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.
- [88] 상기 실시예 및 비교예에서 사용된 피마사르탄 칼륨 삼수화물은 보령제약(주), 암로디핀 베실산염은 Dr. Reddy, 로수바스타틴 칼슘은 MSN, 메글루민은 머크 및 크로스포비돈은 ISP에서 구입하여 사용하였으며, 상기 저치환도히드록시프로필셀룰로오스는 NBD-021(ShinEtsu사)을 구입하여 사용하였다.

[89]

[90] 실시예 1.

[91] (1) 피마사르탄을 유효성분으로 포함하는 과립의 제조

[92] 단위 제형 당(400mg) 하기 표 1과 같은 성분 및 함량이 되도록 파마사르탄을 유효성분으로 포함하는 과립을 다음과 같은 방법으로 제조하였다.

[93] 피마사르탄 칼륨 삼수화물, 미결정셀룰로오스, 크로스카멜로오스 나트륨을 약 10분간 혼합한 후, 상기 혼합물을 고속교반기(High Speed Mixer)에 넣고 약 3분간 더 혼합하여 피마사르탄을 유효성분으로 포함하는 혼합물을 제조하였다.

[94] 이와 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수 60ml에 녹여 결합액을 제조하였다.

[95] 상기 제조된 결합액을 고속교반기에 넣고 상기 피마사르탄을 유효성분으로 포함하는 혼합물과 함께 습식 과립화한 후 20 mesh 체로 정립하여 건조하였다. 건조 후, 크로스카르멜로스 나트륨을 더하고 더블콘믹서에서 약 5분간 혼합한 후, 여기에 스테아르산 마그네슘을 더하고 약 5분간 추가 혼합하여 피마사르탄을 유효성분으로 포함하는 과립을 제조하였다.

[96] (2) 암로디핀 및 로수바스타틴을 유효성분으로 포함하는 혼합물 제조

[97] 단위제형 당 표 1과 같은 함량이 되도록 실시예 1의 암로디핀 및

로수바스타틴을 유효성분으로 포함하는 혼합물을 제조하였다.

- [98] 먼저 암로디핀 베실산염, 로수바스타틴 칼슘, 안정화제인 메글루민, 콜로이드성 이산화규소를 넣고 약 5분간 혼합한 후, 30 mesh 체에 넣고 사과하였다. 사과한 혼합물과 미결정 셀룰로오스, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스 및 크로스포비돈을 같이 더블콘믹서에 넣고 약 15분간 혼합하였다. 활택제로 스테아르산 마그네슘을 더하고 약 5분간 추가 혼합하여 암로디핀과 로수바스타틴을 유효성분으로 포함하는 혼합물을 제조하였다.

- [99] (3) 타정

- [100] 피마사르탄을 유효성분으로 포함하는 과립 및 암로디핀과 로수바스타틴을 유효성분으로 포함하는 혼합물을 각각 펀치 다이에 넣고 타정하여 이층정을 제조하였다.

- [101] 상기 이층정 1정의 경도는 10~15 kp가 되도록 다층정 타정기(피콜라 이층정 타정기)를 사용하여 제조하였다. 이렇게 얻어진 정제에 대해 마손도 측정계를 사용하여(25 rpm, 100회 자유낙하) 마손도를 측정하였다. 마손도는 0.1% 이하로서 정제의 강도는 양호하였다. 경도는 VARIAN VK200를 이용하여 측정하였다.

- [102] 실시예 2.

- [103] 단위 제형당 성분 및 함량이 표 1의 실시예 2에 기재된 성분 및 함량이 되도록 한 점을 제외하고 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 이층정을 제조하였다.

- [104] 실시예 3.

- [105] 단위 제형당 성분 및 함량이 표 1의 실시예 3에 기재된 성분 및 함량이 되도록 한 점을 제외하고 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 이층정을 제조하였다.

- [106] 실시예 4.

- [107] 단위 제형당 성분 및 함량이 표 1의 실시예 4에 기재된 성분 및 함량이 되도록 한 점을 제외하고 상기 실시예 1과 동일한 방법으로 이층정을 제조하였다.

- [108]

[표1]

실시에 1 내지 4 정제의 성분 및 함량

mg/ 정당	실시에 1	실시에 2	실시에 3	실시에 4
피마사르탄을 유효성분으로 포함하는 과립				
피마사르탄칼륨삼수화물	66.0	66.0	66.0	66.0
미결정셀룰로오스	72.75	72.75	72.75	72.75
크로스카멜로오스나트륨	7.5	7.5	7.5	7.5
히드록시프로필셀룰로오스	1.5	1.5	1.5	1.5
스테아르산마그네슘	2.25	2.25	2.25	2.25
로수바스타틴 및 암로디핀을 유효성분으로 포함하는 혼합부				
암로디핀베실산염	13.9	13.9	13.9	13.9
로수바스타틴칼슘	20.8	20.8	20.8	20.8
미결정셀룰로오스	81.3	118.8	156.3	168.8
저치환도히드록시프로필셀룰로오스	100	62.5	25	12.5
매글루민	15.0	15.0	15.0	15.0
크로스포비돈	12.5	12.5	12.5	12.5
클로이드성이산화규소	1.5	1.5	1.5	1.5
스테아르산마그네슘	5.0	5.0	5.0	5.0

[109] 비교예 1

[110] (1) 피마사르탄을 유효성분으로 포함하는 과립

[111] 단위제형(400mg) 당 하기 표 2와 같은 성분 및 함량이 되도록 비교예 1의 피마사르탄을 유효성분으로 포함하는 과립을 제조하였다.

[112] 피마사르탄 칼륨 삼수화물, 미결정셀룰로오스, 크로스카멜로오스 나트륨을 약 10분간 혼합한 후, 상기 혼합물을 고속교반기(High Speed Mixer)에 넣고 약 3분간 더 혼합하여 피마사르탄을 유효성분으로 포함하는 혼합물을 제조하였다.

[113] 이와 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수 60ml에 녹여 결합액을 제조하였다.

[114] 제조된 결합액을 고속교반기에 넣고 피마사르탄을 포함하는 혼합물과 함께 습식 과립화한 후 20 mesh 체로 정립하여 건조하였다. 건조 후 크로스카르멜로스 나트륨을 더하고 더블콘믹서에서 약 5분간 혼합한 후, 여기에 스테아르산 마그네슘을 더하고 약 5분간 추가 혼합하여 피마사르탄을 유효성분으로 포함하는 과립을 제조하였다.

[115] (2) 암로디핀 및 로수바스타틴을 유효성분으로 포함하는 혼합물의 제조

- [116] 단위제형 당 상기 표 2의 성분 및 함량이 되도록 비교예 1의 암로디핀 및 로수바스타틴을 함유하는 혼합물을 제조하였다.
- [117] 암로디핀 베실산염, 로수바스타틴 칼슘, 안정화제인 메글루민 및 콜로이드성이산화규소를 넣고 약 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 상기 혼합물을 30 mesh 체에 넣고 사과하였다. 사과한 혼합물과 만니톨 및 크로스포비돈을 같이 더블콘믹서에 넣고 약 15분간 혼합하였다. 활택제로 스테아린산 마그네슘을 더하고 약 5분간 추가 혼합하여 암로디핀 및 로수바스타틴을 유효성분으로 포함하는 혼합물을 제조하였다.
- [118] **(3) 타정**
- [119] 피마사르탄을 유효성분으로 포함하는 과립 및 암로디핀과 로수바스타틴을 유효성분으로 포함하는 혼합물을 각각 펀치 다이에 넣고 타정하여 이층정을 제조하였다.
- [120] 상기 타정된 이층정 1정의 경도는 10~15 kp이 되도록 이층정타정기(Piccola 이층정 타정기)를 사용하여 제조하였다. 이렇게 얻어진 정제에 대해 마손도 측정계를 사용하여(25 rpm, 100회 자유낙하) 마손도를 측정하였다. 마손도는 0.1% 이하로서 정제의 강도는 양호하였다. 경도는 VARIAN VK200를 이용하여 측정하였다.
- [121] **비교예 2**
- [122] 만니톨 대신 유당을 사용한 점을 제외하고 단위 제형에 포함된 성분 및 함량이 상기 표 2의 비교예 2에 기재된 성분 및 함량이 되도록 한 점을 제외하고 비교예 1과 동일한 방법으로 이층정을 제조하였다.
- [123] **비교예 3**
- [124] 만니톨 대신 미결정 셀룰로오스를 사용한 점을 제외하고 단위 제형에 포함된 성분 및 함량이 상기 표 2의 비교예 3에 기재된 성분 및 함량이 되도록 한 점을 제외하고 비교예 1과 동일한 방법으로 이층정을 제조하였다.
- [125]

[표2]

비교예 1 내지 3의 이충정의 성분 및 함량

mg/ 정당	비교예 1	비교예 2	비교예 3
피마사르탄을 유효성분으로 포함하는 과립			
피마사르탄칼륨삼수화물	66.0	66.0	66.0
미결정셀룰로오스	72.75	72.75	72.75
크로스카멜로오스나트륨	7.5	7.5	7.5
히드록시프로필셀룰로오스	1.5	1.5	1.5
스테아르산마그네슘	2.25	2.25	2.25
로수바스타틴 및 암로디핀을 유효성분으로 포함하는 혼합분			
암로디핀베실산염	13.9	13.9	13.9
로수바스타틴칼슘	20.8	20.8	20.8
만니톨	181.3	-	-
유당	-	181.3	-
미결정셀룰로오스	-	-	181.3
매글루민	15.0	15.0	15.0
크로스포비돈	12.5	12.5	12.5
콜로이드성이산화규소	1.5	1.5	1.5
스테아르산마그네슘	5.0	5.0	5.0

[126] [실험예] 실시예 및 비교예의 정제에서 각 성분의 용출율

[127] 각각의 실시예 1 내지 4, 비교예 1 내지 3 및 시판되고 있는 대조약인 카나브정, 노바스크정 및 크레스토정을 이용하여 용출시험을 진행하였다. 용출시험방법은 표 3에 기재되어 있다. 용출 시험 결과는 도 1 내지 도 3에 기재되어 있으며, 평균 용출률을 나타내었다.

[128] 대한약전의 용출시험법 제 2법(패들법)에 따라 하기 표 3에 기재된 것과 동일한 조건으로 실시예 및 비교예에서 제조한 피마사르탄, 암로디핀 및 로수바스타틴을 유효성분으로 포함하는 복합제제의 용출시험을 수행하였다. 본 발명의 복합제제와 용출율을 비교하기 위하여, 피마사르탄 단일제 제품인 보령제약의 "카나브 60mg"과 암로디핀 단일제 제품인 화이자의 노바스크 10mg, 로수바스타틴 단일제 제품인 아스트라제네카의 크레스토 20mg을 본 발명의 복합제제와 동일한 조건 하에서 시험을 수행하였다.

[129]

[표3]

용출시험 방법

항목	조건
용출시험장치	Hanson Vision Elite 8
용출시험액	pH 1.2액
용출시험액온도	37±0.5 °C
용출액 양	900 mL
회전속도	50 rpm
샘플 채취 시간	5, 10, 15, 30, 45, 60분
샘플 채취량	10 mL
필터	0.45 µm 실린지 필터

- [130] 상기 도 1 내지 도 3에서 확인되는 바와 같이, 실시예 1 내지 4의 정제로부터 피마사르탄, 암로디핀 및 로수바스타틴의 용출은 각 성분의 단일 제제인 카나브 60mg, 노바스트 및 크레스토의 용출과 거의 유사하였으며, 각 제제별로 용출율의 차이가 거의 없었다.
- [131] 따라서 본 발명의 정제들은 복합제제의 형태임에도 불구하고 각 성분들이 서로 간섭 현상이 없이 단일제와 동일한 정도의 우수한 용출을 나타냄을 알 수 있다.
- [132] 반면, 비교예에 따른 정제들은 정제에 포함된 유효성분의 용출율이 단일제제에 비해 현저히 저하되었다.
- [133] 이로부터 본 발명의 다른 단위 제형의 복합 제제는 서로 다른 작용 기전을 가진 세 종류의 유효성분이 서로 간섭 현상 없이 우수한 용출패턴을 나타내며, 복약 편의성을 현저히 개선할 수 있음이 확인된다.
- [134] 이상의 설명으로부터, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자는 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 발명을 한정하는 것이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 등가 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

청구범위

- [청구항 1] 피마사르탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 제1층; 및
로수바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물, 및 암로디핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학이성질체 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 제2층을 포함하며,
상기 제2층은 저치환도히드록시프로필셀룰로오스(Low Substituted Hydroxypropylcellulose)를 포함하는 것인 제제.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 제2층은 제2층의 중량을 기준으로 3 중량% 내지 50중량%의 저치환도히드록시프로필셀룰로오스를 포함하는 것인 제제.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 제제는 정제인 것인 제제.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 제제는 이층정인 것인 제제.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 제2층은 미결정셀룰로오스, 만니톨 및 유당으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나를 더 포함하는 것인 제제.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 제2층은
로수바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물; 및
암로디핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물이 혼합되어 있는 것인 제제.
- [청구항 7] 제1항에 있어서, 상기 제1층은 피마사르탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 과립을 포함하는 것인 제제.