

명세서

발명의 명칭: 이중 냄새 차폐 약학 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 코팅제에 흡착제 및 포접제를 같이 포함하는 이중 냄새 차폐 코팅층을 특징으로 가진 정제 형태의 약학 조성물에 관한 것으로, 보다 상세하게는 메독소밀기를 가지는 전구약물 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 내핵층에 함유하는 약학 조성물로 코팅제, 흡착제 및 포접제를 포함한 코팅층이 내핵에서 발생하는 냄새 성분 (디아세틸)을 흡착 및 포접하여 제거하고, 외부로부터 수분을 차단함으로써 모약물과 메독소밀의 가수분해를 막아 냄새 성분의 발생을 억제하는 효과를 가지는 정제에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 아질사르탄 메독소밀은 안지오텐신수용체차단제 (Angiotensin Receptor Blocker; ARB) 계열의 약물로 AT1 (Angiotensin 1) 수용체와의 결합력과 해리력을 개선시켜 혈압강하와 동시에 혈압조절을 가능하게 한다. 전구약물의 형태를 갖는 올메사르탄 메독소밀이나 아질사르탄 메독소밀 같은 물질은 활성의 모약물 (active parent drug)과 메독소밀 (medoxomil)로 용이하게 분리되는데, 이러한 과정을 통해서 분리된 메독소밀은 가수분해로 인해 디아세틸 (diacetyl)로 전환되고, 그로 인해 특유의 불쾌한 냄새를 방출한다.
- [3] 메독소밀을 함유하는 정제에서 발생하는 불쾌한 냄새의 감소 방법으로는 실리카겔, 금속 산화물이나 제올라이트 등과 같은 흡착제를 적용한 포장형태를 이용하거나 포접 화합물 (예를 들면 베타 사이클로덱스트린 등)을 제제 첨가물로서 이용하는 종래 기술 등이 있다. 그러나, 포접제인 사이클로덱스트린 등은 단독으로 사용 시 경제적 및 효율성 측면에서 높은 비용이 요구되며, 포접하고자 하는 물질의 분자량에 따라 포접 효율이 감소되거나 많은 양을 사용해야 하는 단점이 존재한다.
- [4] 현재 시중에서 사용되고 있는 혈압조절제인 이달비®정은 냄새 차폐를 위한 기술이 미 적용되어, 환자의 복약 순응도를 감소시키는 단점을 가지고 있다. 또한, 이달비클로®정은 히프로멜로오스 (HPMC) 기반의 코팅제가 적용되어 냄새가 어느정도 차단은 되나, 여전히 후각이 예민한 환자의 복약 순응도를 감소시켜 더 효과적인 냄새 차폐 개선이 필요한 상황이다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [5] 본 발명의 과제는 메독소밀기를 가지는 전구약물의 디아세틸 (diacetyl) 물질에 의한 불쾌한 냄새를 유의하게 감소시키기 위해 메독소밀기를 가지는 전구약물 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한 약학 조성물로 코팅제, 흡착제 및 포접제를 포함한 코팅층을 특징으로 갖는 정제를 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [6] 본 발명은 메독소밀기를 가지는 전구약물을 포함하는 약제 투여 시 환자의 복약 순응도를 높이기 위해 코팅제, 흡착제 및 포접제를 포함한 코팅층을 특징으로 갖는 메독소밀기를 가지는 전구약물 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 정제 형태의 약학 조성물로, 코팅제, 흡착제 및/또는 포접제를 각자 사용했을 때의 단점 및 효과를 개선시켜 디아세틸 (diacetyl) 물질에 의한 불쾌한 냄새를 유의미하게 감소시키는 코팅층을 특징으로 갖는 정제를 제공하는 것이다.
- [7] 본 발명의 일 양상은 메독소밀기를 가지는 전구약물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물로 코팅제, 흡착제 및 포접제를 포함한 코팅층을 특징으로 갖는 정제를 제공한다.
- [8] 본 발명의 일 양상은 아질사르탄 메독소밀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물로 히프로멜로오스(HPMC), 메타규산알루미늄산 마그네슘, 및 베타사이클로텍스트린을 포함한 코팅층을 갖는 정제를 제공한다.
- [9] 본 발명의 일 양상은 아질사르탄 메독소밀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물로 총 정제 함량 대비 1 내지 10 w/w%의 코팅제, 0.01 내지 0.5 w/w%의 흡착제, 및 0.05 내지 5 w/w%의 포접제를 포함한 코팅층을 갖는 정제를 제공한다.
- [10] 본 발명의 일 양상은 아질사르탄 메독소밀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물로 아질사르탄 메독소밀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 대비 5 내지 35 w/w%의 코팅제, 0.05 내지 2.0 w/w%의 흡착제, 및 1 내지 20 w/w%의 포접제를 포함한 코팅층을 갖는 정제를 제공한다.

발명의 효과

- [11] 본 발명에 따른 정제 형태의 약학 조성물은 메독소밀기를 가지는 전구약물을 함유하는 내핵층을 코팅제, 흡착제 및 포접제를 포함한 코팅층으로 코팅하여 내핵에서 발생하는 냄새 성분 (Diacetyl)을 흡착 및 포접하여 제거하고, 외부로부터 수분을 차단함으로써 모약물과 메독소밀 (Medoxomil)의 가수분해를 막아 냄새 성분의 발생을 억제하는 냄새 차폐 기능을 개선시키는 효과를 가진다.
- [12] 본 발명에 따른 정제는 메독소밀기를 가지는 전구약물 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에서 발생하는 냄새 성분을 억제하여, 환자의 복약 순응도를 개선시키는 효과를 가진다.

도면의 간단한 설명

- [13] 도 1은 코팅제, 흡착제 및 포접제를 포함한 코팅층을 특징으로 갖는 본 발명 정제의 일 예의 도식화

발명의 실시를 위한 형태

- [14] 본 발명에서 사용되는 모든 용어는, 달리 정의 되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야의 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 또한,

본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와 유사하거나 동등한 것들도 본 발명의 범주에 포함된다.

- [15] 본 발명에서 메독소밀기를 가지는 전구약물이란, 전구약물의 형태를 갖는 메독소밀기 (Medoxomil)를 포함한 물질로, 활성 모약물 (active parent drug)과 메독소밀로 용이하게 분리되는 약학적 유효성분 물질을 의미하며, 메독소밀기를 가지는 전구약물의 예로는 올메사르탄 메독소밀, 아질사르탄 메독소밀 등이 있다.
- [16] 본 명세서에서 용어 “냄새 차폐 (odor masking)”는 약학적 유효성분의 불쾌한 냄새를 제거 또는 감소시키거나, 상기 냄새의 인지를 감소시키는 것으로 정의된다.
- [17] 본 발명은 메독소밀기를 가지는 전구약물 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한 내핵층을 코팅제, 흡착제 및 포접제를 포함한 코팅층으로 코팅하여 내핵에서 발생하는 냄새 성분 (Diacetyl)을 흡착 및 포접하여 제거하고, 외부로부터 수분을 차단함으로써 모약물과 메독소밀 (Medoxomil)의 가수분해를 막아 냄새 성분의 발생을 억제하는 냄새 차폐 기능을 개선시킨 정제를 제공한다.
- [18] 본 발명은 메독소밀기를 가지는 전구약물 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물로 코팅제, 흡착제 및 포접제를 포함한 코팅층을 특징으로 갖는다.
- [19] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 약학 조성물은 정제, 또는 과립 일 수 있으며, 일 예로는 정제일 수 있다.
- [20] 상기 약학 조성물은 내핵층을 코팅층으로 코팅한 정제일 수 있으며, 일 예로는 필름 코팅정 일 수 있다.
- [21] 상기 필름 코팅정은 약학적 유효성분이 포함된 내핵층을 코팅하는 코팅층에 코팅제, 흡착제 및 포접제를 포함한다.
- [22] 상기 내핵층은 약학적 유효성분을 포함한 단일정, 이층정 또는 다층정 일 수 있으며, 일 예로는 단일정일 수 있으며, 다른 예로는 이층정 일 수 있다.
- [23] 본 발명의 일 구현예에서, 아질사르탄 메독소밀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 암로디핀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한 내핵층을 코팅제, 흡착제 및 포접제를 포함한 코팅층으로 코팅하여 내핵에서 발생하는 냄새 성분을 흡착 및 제거하여 냄새 차폐 기능을 개선시킨 정제를 제공한다.
- [24] 본 발명의 일 구현예에서, 메독소밀기를 가지는 전구약물 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에서 발생하는 냄새 성분을 흡착 및 제거하여 냄새 차폐 기능을 가진 코팅제, 흡착제 및 포접제를 포함한 코팅층 조성물을 제공한다.
- [25] 냄새 차폐 기능의 코팅층 (코팅층 조성물)의 구성
- [26] 코팅제
- [27] 코팅제는 약물의 표면을 감싸는 특정 기능을 갖는 물질로, 약물 노출에 대한 차폐, 수분 차단, 산화 방지 등의 역할을 할 수 있다.

- [28] 본 발명의 코팅층이 가지는 코팅제의 종류는 특별히 제한되지 않으며, 예를 들어 폴리비닐알코올 (PVA), 셀룰로오스 에테르 유도체 (Cellulose ether derivative) 계열 중 수용성 코팅 기재인 히프로멜로오스 (Hydroxypropyl methyl Cellulose), 히드록시프로필셀룰로오스 (Hydroxy propyl Cellulose), 히드록시에틸셀룰로오스 (Hydroxyethyl Cellulose), 메틸셀룰로오스 (Methyl Cellulose), 에틸셀룰로오스 (Ethyl Cellulose), 카르복시메틸셀룰로오스 (Carboxy methyl cellulose) 등으로 이루어진 군에서 선택된 단독 또는 이들의 혼합물로 이루어진 코팅제를 포함할 수 있다. 일 예로는 상기 코팅제로 히프로멜로오스 (Hydroxypropyl methyl Cellulose)를 사용할 수 있다. 일 예로는 히프로멜로오스 기반 코팅기제로 오파드라이 (Opadry) 코팅제를 사용할 수 있다.
- [29] 상기 코팅제의 함량은 약학적 유효성분의 종류와 흡착제 및 포접제의 조합 및 구성에 따라 적절하게 선택될 수 있다.
- [30] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 코팅제는 총 정제 함량 대비 1 내지 10 w/w% 를 포함할 수 있으며, 일 예로 1 내지 8 w/w%로 포함될 수 있으며, 또 다른 예로 1 내지 5 w/w%로 포함될 수 있으며, 코팅제로는 히프로멜로오스 (HPMC)를 포함할 수 있다.
- [31] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 코팅제는 메독소밀기를 가지는 전구약물 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 대비 5 내지 35 w/w%로 포함될 수 있으며, 일 예로는 7 내지 28 w/w%로 포함될 수 있으며, 또 다른 예로는 10 내지 26 w/w%로 포함될 수 있으며, 코팅제로는 히프로멜로오스 (HPMC)를 포함할 수 있다.
- [32] **흡착제**
- [33] 흡착제는 냄새 물질, 수분 등 액체와 가스인 피흡착제 물질을 흡착하는 물질로, 특정 물질에 대한 차폐, 수분 차단 등의 역할을 할 수 있다.
- [34] 본 발명의 코팅층에 포함되는 흡착제로의 종류는 특별히 제한되지 않으며, 예를 들어 무기 염 및 금속 실리케이트 물질, 예컨대 메타규산알루미늄산마그네슘 (Magnesium Aluminosilicate, 상품명: Neusilin[®]), 규산칼슘 (Calcium silicate; 상품명: Florite[®] R) 또는 콜로이드성이산화규소 (Colloidal silicon dioxide; 상품명: Aerosil[®] 200), 활성탄소, 이온교환 수지 등으로 이루어진 군에서 선택된 단독 또는 이들의 혼합물로 이루어진 흡착제를 포함할 수 있다. 일 예로는 흡착제로 메타규산알루미늄산마그네슘 (Neusilin[®])을 사용할 수 있다.
- [35] 상기 흡착제의 함량은 유효성분의 냄새 성분인 디아세틸 (diacetyl)의 양과 포접제의 조합 및 구성에 따라 적절하게 선택될 수 있다. 상기 흡착제는 메독소밀기를 가지는 전구약물에서 생성되는 디아세틸 (diacetyl)의 양과 1:1비율로 동일할 수 있다.
- [36] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 흡착제는 총 정제 함량 대비 0.01 내지 0.5 w/w% 를 포함할 수 있으며, 일 예로는 0.01 내지 0.3 w/w%를 포함할 수 있으며, 또 다른

예로는 0.01 내지 0.2 w/w%를 포함할 수 있으며, 흡착제로는 메타규산알루미늄산마그네슘을 포함할 수 있다.

- [37] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 흡착제는 총 정제 함량 대비 0.01 내지 0.05 w/w%를 포함할 수 있다.
- [38] 본 발명의 일 구현예에서, 메독소밀기를 가지는 전구약물 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 상기 흡착제의 몰비율은 300:1 내지 10:1 일 수 있고, 일 예로는 300:1 내지 25:1 일 수 있고, 또 다른 예로는 300:1 내지 50:1 일 수 있고, 또 다른 예로는 300:1 내지 100:1 일 수 있다.
- [39] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 흡착제는 메독소밀기를 가지는 전구약물 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 대비 0.05 내지 2.0 w/w%로 포함될 수 있으며, 일 예로는 0.1 내지 2.0 w/w%로 포함될 수 있으며, 또 다른 예로는 0.1 내지 1.0 w/w%로 포함될 수 있으며, 흡착제로는 메타규산알루미늄산마그네슘을 포함할 수 있다.
- [40] **포접제**
- [41] 포접제는 다양한 게스트 (guest) 분자를 착화 및 포접하기 위한 물질로 게스트 분자의 분해 (예를 들면, 가수 분해 등)에 대한 안정화; 시판 제품의 맛 또는 냄새 개선 또는 증진; 냄새 또는 냄새의 지연되거나 지속적인 배출 중, 하나 이상을 제공할 수 있다.
- [42] 본 발명의 코팅층에 포함되는 포접제의 종류는 특별히 제한되지 않으며, 예를 들어 알파사이클로텍스트린, 베타사이클로텍스트린, 감마사이클로텍스트린 등을 포함할 수 있다. 일 예로는 상기 포접제로 베타사이클로텍스트린을 사용할 수 있다.
- [43] 상기 포접제의 함량은 유효성분의 냄새 성분인 디아세틸 (diacetyl)의 양과 흡착제의 조합 및 구성에 따라 적절하게 선택될 수 있다. 포접제는 상기 조성물에서 생성되는 디아세틸 (diacetyl)과 1:1 비율로 존재 할 수 있다.
- [44] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 포접제는 총 정제 함량 대비 0.05 내지 5 w/w%를 포함할 수 있으며, 일 예로는 0.1 내지 5 w/w%를 포함할 수 있으며, 또 다른 예로는 0.1 내지 3 w/w%를 포함할 수 있으며, 포접제로는 베타사이클로텍스트린을 포함할 수 있다.
- [45] 본 발명의 일 구현예에서, 메독소밀기를 가지는 전구약물 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 상기 포접제의 몰비율은 200:1 내지 10:1 일 수 있고, 일 예로는 180:1 내지 10:1 일 수 있고, 또 다른 예로는 180:1 내지 20:1 일 수 있고, 또 다른 예로는 50:1 내지 10:1 일 수 있다.
- [46] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 포접제는 메독소밀기를 가지는 전구약물 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 대비 1 내지 20 w/w%로 포함될 수 있으며, 일 예로는 1 내지 15 w/w%로 포함될 수 있으며, 또 다른 예로는 2 내지 12 w/w%로 포함될 수 있으며, 포접제로는 베타사이클로텍스트린을 포함할 수 있다.

- [47] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 흡착제와 포접제는 1:1 내지 1:50 중량비로 포함될 수 있으며, 일 예로는 1:1 내지 1:40 중량비로 포함될 수 있으며, 또 다른 예로는 1:1 내지 1:30 중량비로 포함될 수 있으며, 또 다른 예로는 1:20 내지 1:25 중량비로 포함될 수 있다.
- [48] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 흡착제와 코팅제는 1:5 내지 1:150 중량비로 포함될 수 있으며, 일 예로는 1:10 내지 1:100 중량비로 포함될 수 있고, 또 다른 예로는 1:30 내지 1:80 중량비로 포함될 수 있으며, 또 다른 예로는 1:25 내지 1:62.5 중량비로 포함될 수 있다.
- [49] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 포접제와 코팅제는 1:1 내지 1:30 중량비로 포함될 수 있으며, 일 예로는 1:1 내지 1:15 중량비로 포함될 수 있으며, 또 다른 예로는 1:1 내지 1:5 중량비로 포함될 수 있으며, 또 다른 예로는 1:1 내지 1:2.5 중량비로 포함될 수 있다.
- [50] 본 발명의 일 구현예에서, 총 정제 함량 대비 코팅제로 1 내지 5 w/w%의 히프로멜로오스 (HPMC); 흡착제로 0.01 내지 0.2 w/w%의 베타글루칸알루민산마그네슘 및; 포접제로 0.1 내지 3 w/w%의 베타사이클로덱스트린을 포함한 코팅층으로 메독소밀기를 가지는 전구약물 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한 내핵층을 코팅한 정제를 제공한다.
- [51] 본 발명의 일 구현예에서, 메독소밀기를 가지는 전구약물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 대비 10 내지 26 w/w%의 코팅제를 포함하고, 0.1 내지 1.0 w/w%의 흡착제를 포함하고, 2 내지 12 w/w%의 포접제를 포함한 코팅층으로 메독소밀기를 가지는 전구약물 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한 내핵층을 코팅한 정제를 제공한다. 본 발명에서, 코팅제, 흡착제 및 포접제를 포함한 총 코팅층 조성물은 총 정제 함량 대비 1 내지 16 w/w%를 포함할 수 있으며, 일 예로는 1 내지 12 w/w%를 포함할 수 있으며, 또 다른 예로는 2 내지 8 w/w%를 포함할 수 있으며, 또 다른 예로는 3 내지 5 w/w%를 포함할 수 있다.
- [52] 유효성분
- [53] 본 발명에 따른 정제의 약학적 유효성분은 코팅층이 코팅하는 내핵층에 포함된다.
- [54] 본 발명의 일 구현예에서, 코팅층으로 코팅된 정제의 유효성분으로 메독소밀기를 가지는 전구약물 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다. 메독소밀기를 가지는 전구약물의 예로는 올메사르탄 메독소밀, 아질사르탄 메독소밀 등이 있다.
- [55] 본 발명의 일 구현예에서, 코팅층으로 코팅된 정제의 유효성분으로 아질사르탄 메독소밀을 포함할 수 있다.
- [56] 본 발명의 일 구현예에서, 코팅층으로 코팅된 정제의 유효성분은 총 정제 함량 대비 3 내지 30 w/w%의 아질사르탄 메독소밀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있으며, 일 예로는 5 내지 30 w/w%의 아질사르탄 메독소밀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있으며, 다른 예로는

7 내지 30 w/w%의 아질사르탄 메독소밀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있으며, 또 다른 예로는 10 내지 25 w/w%의 아질사르탄 메독소밀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다.

- [57] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명에 따르는 정제의 유효성분인 아질사르탄 메독소밀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 10mg 내지 100mg으로 포함되며, 일 예로는 20mg 내지 100mg, 다른 예로는 30mg 내지 95mg, 다른 예로는 70mg 내지 90mg으로 포함될 수 있다.
- [58] 본 발명의 일 구현예에서 유효성분인 아질사르탄 메독소밀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 40mg, 80mg, 100mg 일 수 있다.
- [59] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명에 따르는 정제의 내핵층은 메독소밀기를 가지는 전구약물을 포함하는 단일제, 및/또는 추가 유효성분을 포함하는 복합제 일 수 있다. 복합정제란 메독소밀기를 가지는 전구약물 외 약리효과를 나타내는 추가 약학적 유효성분이 내핵층에 포함된 정제를 의미한다.
- [60] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 복합정제에서 메독소밀기를 가지는 전구약물 외에 추가 유효성분으로 디히드로피리딘 계열의 유효성분 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다.
- [61] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 복합정제에서 메독소밀기를 가지는 전구약물 외에 추가 유효성분으로 스타틴 계열의 유효성분 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다.
- [62] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 복합정제에서 메독소밀기를 가지는 전구약물 외에 추가 유효성분으로 티아지드 계열의 유효성분 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다.
- [63] 상기 복합정제에서 유효성분으로 고지혈증 치료제 유효성분을 추가 포함할 수 있다.
- [64] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 복합정제에서 메독소밀기를 가지는 전구약물 외에 추가 유효성분으로 아트로바스타틴, 로수바스타틴, 에제티미브, 클로르탈리돈 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 등이 하나 또는 그 이상으로 포함할 수 있다.
- [65] 본 발명의 일 구현예에서, 코팅층으로 코팅된 복합정제의 유효성분으로 아질사르탄 메독소밀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 암로디핀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다.
- [66] 본 발명의 일 구현예에서, 코팅층으로 코팅된 복합정제의 유효성분으로 아질사르탄 메독소밀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 아트로바스타틴 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다.
- [67] 본 발명의 일 구현예에서, 코팅층으로 코팅된 복합정제의 유효성분으로 아질사르탄 메독소밀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 아트로바스타틴 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염; 에제티미브 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다.

- [68] 본 발명의 일 구현예에서, 코팅층으로 코팅된 복합정제의 유효성분으로 아질사르탄 메독소밀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 로수바스타틴 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다.
- [69] 본 발명의 일 구현예에서, 코팅층으로 코팅된 복합정제의 유효성분으로 아질사르탄 메독소밀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 클로르탈리돈 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다.
- [70] 본 발명의 일 구현예에서, 코팅층으로 코팅된 복합정제의 유효성분으로 아질사르탄 메독소밀 칼륨 및 암로디핀 베실레이트를 포함할 수 있다.
- [71] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 코팅층으로 코팅된 복합정제의 유효성분 중 총 정제 함량 대비 0.05 내지 7 w/w%의 암로디핀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있으며, 일 예로는 1 내지 5 w/w%의 암로디핀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있으며, 또 다른 예로는 1 내지 3 w/w%의 암로디핀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다.
- [72] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 암로디핀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 5mg 또는 10mg 일 수 있다.
- [73] 첨가제
- [74] 본 발명의 정제는 약학적 유효성분 외 첨가제로 희석제, 붕해제, 결합제, 안정화제, 활택제 및 착색제 등을 포함할 수 있다. 첨가제는 희석제, 붕해제, 결합제, 안정화제, 활택제 및 착색제로 이루어지는 군으로부터 선택되는 하나 이상일 수 있다.
- [75] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 희석제를 포함할 수 있으며, 예시로는 유당수화물, 전분, 수크로스, 만니톨, 소르비톨, 분말 셀룰로오스, 미결정 셀룰로오스 및 인산수소칼슘 등으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [76] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 붕해제를 포함할 수 있으며, 예시로는 크로스카르멜로오스 나트륨, 전분글리콘산 나트륨, 젤라틴화 전분, 크로스포비돈, 저치환 히드록시 프로필셀룰로오스, 알긴산, 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘염 또는 나트륨염, 콜로이드성 이산화규소, 구아검, 규산알루미늄산 마그네슘, 메틸 셀룰로오스 및 알긴산나트륨으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.
- [77] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 결합제를 포함할 수 있으며, 예시로는 히드록시프로필셀룰로오스, 저치환도 셀룰로오스, 에틸 셀룰로스 폴리비닐피롤리돈, 유당수화물, 전분, 탭크, 젤라틴으로 이루어진 군에서 선택되는 하나 이상일 수 있다.
- [78] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 안정화제를 포함할 수 있으며, 안정화제로서 완충제, 점증제, 산화방지제, 가용화제 등이 포함될 수 있다.

- [79] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 활택제를 포함할 수 있으며, 예시로는 지방산 에스테르, 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 글리세릴 베헤네이트, 스테아르산칼슘, 스테아릴 푸마르산 나트륨, 라우릴 황산 나트륨, 라우릴 황산 마그네슘, 벤조산나트륨, 텔크, 수소첨가유, 카르나우바납으로 이루어진 군에서 선택된 하나 이상일 수 있다.
- [80] 본 발명의 일 구현예에서, 본 발명에 따른 약학 조성물은 약제학적으로 허용 가능한 착색제를 포함할 수 있으며, 예시로는 산화철, 나트라콜 산화철, 카로테노이드 등이 포함될 수 있다.
- [81] 본 발명의 아질사르탄 메독소밀기를 가지는 전구약물 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한 정제는 당해 기술분야에서 통상적으로 사용될 수 있는 첨가제를 추가 및 혼합하여 제조한 정제일 수 있다.
- [82] 본 발명의 메독소밀기를 가지는 전구약물에서 발생하는 냄새 차폐 효과는 메독소밀기를 가지는 전구약물 외 첨가제 및 추가 유효성분의 종류 및 함량에는 영향을 받지 않으므로, 당해 기술분야에서 통상적으로 사용될 수 있는 첨가제를 추가 및 혼합하여 제조한 정제일 수 있다.
- [83] 필름 코팅정
- [84] 본 발명에 따른 메독소밀기를 가지는 전구약물 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한 내핵층은 당해 기술분야에서 통상적으로 제조된 정제일 수 있다.
- [85] 본 발명의 일 구현예에서, 아질사르탄 메독소밀기를 가지는 전구약물 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물로 코팅제, 흡착제 및 포접제를 포함한 코팅층을 특징으로 갖는 정제를 제조하기 위해 나정은 시중에서 구입한 이달비정® (lot no.12127566, 셀트리온제약)을 사용할 수 있다.
- [86] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 약학 조성물은 약학적 유효성분을 포함한 내핵층을 코팅층으로 코팅한 정제일 수 있으며, 일 예로는 필름 코팅정 일 수 있다.
- [87] 본 발명의 일 구현예에서, 코팅제, 포접제 및 흡착제를 혼합하는 단계; 혼합된 코팅액을 코팅기를 이용해 메독소밀기를 가지는 전구약물이 함유된 내핵층에 코팅하여 필름 코팅정을 얻는 단계를 포함하여 제조할 수 있다.
- [88] 본 발명의 일 구현예에서, 하나 또는 그 이상의 유효성분을 각각 혼합하여 제조한 이층정제에 혼합된 코팅액을 코팅하여 복합 필름 코팅정을 얻는 단계를 포함하여 제조할 수 있다.
- [89] 본 발명의 일 구현예에서 제조하는 정제 제조 방법은 당해 기술분야에서 통상적으로 사용되는 정제 제조 방법인 혼합, 과립, 활택, 타정 등을 포함하며, 예컨대 한국 약전에 기재된 방법 등으로 제조할 수 있다.
- [90] 본 발명의 일 구현예에서 아질사르탄 메독소밀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물로 총 정제 함량 대비 5 내지 30 w/w%의 아질사르탄 메독소밀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한 내핵층, 총 정제 함량 대비 1 내지 10 w/w%의 히프로멜로오스 (HPMC), 0.01 내지 0.5 w/w

%의 메타규산알루미늄산마그네슘, 및 0.05 내지 5 w/w%의 베타사이클로텍스트린을 포함한 코팅층을 갖는 정제를 포함할 수 있다.

- [91] 본 발명의 일 구현예에서 아질사르탄 메독소밀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물로 총 정제 함량 대비 5 내지 30 w/w%의 아질사르탄 메독소밀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 내핵층, 총 정제 함량 대비 0.5 내지 7 w/w%의 암로디핀 및/또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 1 내지 10 w/w%의 히프로멜로오스 (HPMC), 0.01 내지 0.5 w/w%의 메타규산알루미늄산마그네슘, 및 0.05 내지 5 w/w%의 베타사이클로텍스트린을 포함한 코팅층을 갖는 정제를 포함할 수 있다.
- [92] 이하, 본 발명을 하기 실시예 및 실험예에 의거하여 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.
- [93] 실시예 1. 흡착제 및 포접제 종류에 따른 아질사르탄 메독소밀을 함유하는 정제 및 냄새 차폐 효과
- [94] 아질사르탄 메독소밀 정제 나정 (이달비정®)
- [95] 시중에서 구입한 이달비정® (lot no. 12127566, 셀트리온제약)을 사용하여 실험을 진행하였다.
- [96] 실시예 1-1 내지 1-4
- [97] 구매한 이달비정®을 사용하여 하기 표1과 같이 코팅제에 흡착제와 포접제를 첨가하여 필름 코팅정을 얻었다. 먼저 정제수 270g에 하기 표 1에 따른 실시예 1-1, 1-2, 1-3 및 1-4 조합과 같이 포접제의 종류로 각각 알파사이클로텍스트린 (Cavamax W6, Ashland) 또는 베타사이클로텍스트린 (Cavamax W7, Ashland) 6g과 흡착제의 종류로 각각 규산칼슘 (Calcium Silicate; Florite-R, Tomita) 또는 메타규산알루미늄산마그네슘 (메타규산알루미늄산마그네슘, Fuji Chem.) 0.6g을 차례로 녹인다. 이후, 히프로멜로오스 기반 코팅기제 (Opadry 03A640040 Pink, Colorcon, 히프로멜로오스 78% 함량)를 녹인다. 이후, 제조된 코팅액을 사용하여 상기 나정 360mg에 코팅기 (KC65FC, 금성)로 코팅하여 1정당 370mg의 필름 코팅정을 얻었다.
- [98] 비교예 1
- [99] 실시예 1의 방법에 따라 제조하되, 하기 표 1에 따른 비교예 1-1과 같이 히프로멜로오스 기반 코팅기제인 오파드라이 (Opadry)만 포함한 코팅층만 포함하도록 하여 1정당 367.8mg의 필름 코팅정을 얻었다.
- [100] 실험예 1. 흡착제 및 포접제 종류 선정을 위한 코팅제, 흡착제 및 포접제를 포함한 아질사르탄 메독소밀 정제의 디아세틸 검출량 측정
- [101] 상기 실시예 1에서 얻어진 코팅제, 흡착제 및 포접제를 혼합한 코팅층을 가진 아질사르탄 메독소밀 정제에 대해 GC기반 전자코를 이용하여 시간 경과에 따른 디아세틸 검출량을 측정하였다. 제조된 코팅정은 진공 건조(2.0mbar, 40°C, 12시

간)하여 실리카겔 1g과 함께 알루미늄 백에 실링하고 가혹 챔버에 로딩하였다. 가혹 챔버 로딩 이후 시간에 따라 1주차 (1W)에 언로딩하여 디아세틸 측정하였다.

[102] 전자코를 이용한 디아세틸 검출 방법

[103] 디아세틸 검출을 위하여 GC 기반 전자코(Heracles-II, Alpha-Mos)를 사용하여 크로마토그램을 얻었다. 각 실시예의 정제 5정을 50mL 바이알에 담아 전자코에 로딩한다. 각 바이알은 40 °C에서 20분간 인큐베이션 후, 5mL의 상부 기체를 채집하여 GC에 주입한다. MXT-1701-FID(약간 극성), MXT-5-FID(비극성) 두가지 컬럼을 사용했고, MXT-5-FID(비극성) 컬럼의 약 27~28.5초(RT)의 피크가 디아세틸의 피크임을 전자코 내의 Arochem library에서 확인하였다. 실시예1의 모든 샘플이 해당 피크에서만 차이를 보이며 나머지 피크는 유사한 것을 보아, 실시예 간의 냄새 차이는 디아세틸의 검출량 차이에서 기인한 것임을 알 수 있다. 디아세틸 검출량은 크로마토그램의 해당 피크 area를 계산하여 도출했으며, 비교예 1-1의 Initial 디아세틸 검출량을 기준으로 백분율로 표시하였다.

[104] [표1]

흡착제 및 포접제 종류에 따른 아질사르탄 메독소밀 정제의 디아세틸 검출량

실험예 1	코팅제	흡착제	포접제	디아세틸 검출량 (비교예 1-1 In itial 대비, %)	
	7.8mg	0.2mg	2mg	Initial	1W
실시예 1-1	Opadry	Florite-R	alpha-CD	63.5	108.1
실시예 1-2	Opadry	Neusilin	alpha-CD	45.0	149.3
실시예 1-3	Opadry	Florite-R	beta-CD	44.1	120.9
실시예 1-4	Opadry	Neusilin	beta-CD	29.5	72.1
비교예 1-1	Opadry	-	-	100.0	155.5

[105] 상기 실험예 1 결과에 따르면 코팅제, 흡착제 및 포접제를 모두 포함한 실시예 1-1 내지 1-4가 비교예 1-1 대비 낮은 디아세틸 검출량을 보여주었으며, 흡착제와 포접제의 종류로 각각 메타규산알루미늄산마그네슘 및 베타사이클로덱스트린(beta - CD)인 실시예 1-4가 가장 낮은 디아세틸 검출량을 보여주었다.

[106] 실시예 2. 흡착제 및 포접제 함량에 따른 아질사르탄 메독소밀 정제의 냄새 차폐 효과

[107] 상기 실시예 1 및 실험예 1 결과에 따라 선정된 코팅제, 흡착제 및 포접제 종류의 최적 함량 및 이의 냄새 차폐 효과를 찾아내기 위해 하기와 같이 실험을 진행했다.

[108] 실시예 2-1 내지 2-5

[109] 실시예 2에서도 실시예 1에서 구매한 이달비정[®]을 사용하여 필름 코팅정을 제조하였다. 구체적으로 먼저 정제수에 메타규산알루미늄산마그네슘 (Neusilin, Fuji Chem.)과 베타사이클로덱스트린 (beta-CD; Cavamax W7, Ashland) 을 표2의 흡착제, 포접제의 양에 맞게 차례로 녹인다. 이후, 히프로멜로오스 기반 코팅기제 (Opadry 03A640040 Pink, Colorcon)를 10mg 녹인다. 이후, 제조된 코팅액을 사용하여 상기 나정 360mg에 코팅기 (KC65FC, 금성)로 코팅하여 총 중량이 표2와 같이 되도록 실시예 2-1, 2-2, 2-3, 2-4의 필름 코팅정을 얻었다.

[110] 비교예 2-1 내지 2-4

[111] 실시예 2의 방법에 따라 제조하되, 하기 표 2에 따른 비교예 2-1, 2-2, 2-3 및 2-4의 함량 및 조합과 같이 필름 코팅정을 얻었다. 비교예 2-4는 상기 실시예 1과 같이 구매한 이달비정[®]을 사용했다.

[112] [표2]

실시예 2에 따른 코팅제, 흡착제 및 포접제를 포함한 코팅층을 가진 아질사르탄 메독소밀 정제의 조성물

	아질사르탄 메독소밀 (mg)	코팅제 (Opadry) (mg)	흡착제 (메타규산알루미늄산마그네슘) (mg)	포접제 (베타사이클로덱스트린) (mg)	총 정제 중량 (mg)
실시예 2-1	80	10	0.2	2	372.2
실시예 2-2	80	10	0.4	2	372.4
실시예 2-3	80	10	0.2	4	374.2
실시예 2-4	80	10	0.4	4	374.4
비교예 2-1	80	10	0	2	372
비교예 2-2	80	10	0.2	0	370.2
비교예 2-3	80	10	0	0	370
비교예 2-4	80	0	0	0	360

- [113] 실험예 2-1: 흡착제 및 포접제 함량에 따른 아질사르탄 메독소밀 정제의 디아세틸 검출량 측정
- [114] 상기 실시예 2 및 표2에 따른 오파드라이(Opadry), 메타규산알루미늄산마그네슘 및 베타사이클로텍스트린을 혼합한 코팅층을 가진 아질사르탄 메독소밀 정제에 대해 GC기반 전자코를 이용하여 시간 경과에 따른 디아세틸 검출량을 측정하였다.
- [115] 위에서 얻은 필름 코팅정은 진공 건조(2.0mbar, 40°C, 12시간)하여 알루미늄 백에 실링하고 가혹 챔버에 로딩하였다. 가혹 챔버 로딩 이후 시간에 따라 1주차 (1W)에 언로딩하여 디아세틸을 측정하였다.
- [116] 디아세틸의 양을 측정하기 위해 실시예 1과 같은 방법으로 GC 기반 전자코를 사용하였다. 측정된 디아세틸의 검출량은 비교예2-3의 Initial 검출량 대비 백분율로 나타내었다. 그 결과를 하기 표 3에 나타내었다.

- [117] [표3]
흡착제 및 포접제 함량에 따른 아질사르탄 메독소밀 정제의 디아세틸 검출량 측정

실험예 2-1	디아세틸 검출량 (비교예 2-3 Initial 대비, %)	
	Initial	1W
실시예 2-1	51	121
실시예 2-2	41	427
실시예 2-3	42	60
실시예 2-4	31	413
비교예 2-1	59	541
비교예 2-2	69	1331
비교예 2-3	100	2,135
비교예 2-4	316	12,508

- [118] 상기 표 3의 결과에 따르면, 함량 변화에 관계없이 코팅제 외 흡착제와 포접제를 동시 포함한 실시예 2-1 내지 2-4 에서 모두 비교예 대비 디아세틸 검출량이 현저히 줄어든 효과를 확인 할 수 있다. 본 실험을 통해 코팅제에 흡착제와 포접제를 동시에 포함한 성분 조합에 대해 우수한 효과가 있음을 알 수 있고, 디아세틸 검출량을 유의미하게 감소시키기 위해서는 세 가지 성분의 조합의 적정량이 조절되어야 한다는 것을 알 수 있다.
- [119] 실시예 3. 코팅제, 흡착제 및 포접제의 함량에 따른 아질사르탄 메독소밀 정제의 장기 냄새 차폐 효과
- [120] 실시예 3-1 내지 3-11

[121] 실시예 1과 같이 구입한 이달비정[®]을 사용하였다. 이달비정[®]을 사용하여 하기 표4와 같이 코팅제에 흡착제와 포접제를 첨가하여 실시예 3-1 내지 3-11의 필름 코팅정을 얻었다. 구체적으로, 먼저 정제수에 메타규산알루미늄산마그네슘 (Neusilin, Fuji Chem.)과 베타사이클로텍스트린 (Cavamax W7, Ashland)을 표4의 코팅제, 흡착제, 포접제의 양에 맞게 차례로 녹인다. 이후, 히프로멜로오스 기반 코팅기제 (Opadry 03A640040 Pink, Colorcon)을 하기 표4의 코팅제 함량과 같이 녹인다. 이후, 제조된 코팅액을 사용하여 상기 나정 360mg에 코팅기 (KC65FC, 금성)로 코팅하여 총 중량이 표4와 같이 되도록 필름 코팅정을 얻었다.

[122] **비교예 3-1**

[123] 비교예 3-1은 상기 실시예 1과 같이 구매한 이달비정[®]을 사용하였다.

[124] [표4]

실시예 3에 따른 코팅제, 흡착제 및 포접제 함량에 따른 아질사르탄 메독소밀 정제의 조성물

	아질사르탄 메독소밀 (mg)	코팅제 (Opadry) (mg)	흡착제 (메타규산알루미늄산마그네슘) (mg)	포접제 (베타사이클로텍스트린) (mg)	총 정제 중량 (mg)
실시예 3-1	80	12.5	0.5	5	378
실시예 3-2	80	12.5	0.5	1	374
실시예 3-3	80	12.5	0.2	5	377.7
실시예 3-4	80	7.5	0.5	5	373
실시예 3-5	80	12.5	0.2	1	373.7
실시예 3-6	80	7.5	0.5	1	369
실시예 3-7	80	7.5	0.2	5	372.7
실시예 3-8	80	7.5	0.2	1	368.7
실시예 3-9	80	10	0.35	3	373.4
실시예 3-10	80	10	0.35	3	373.4
실시예 3-11	80	10	0.35	3	373.4
비교예 3-1	80	0	0	0	360

[125] **실험예 3-1: 코팅제, 흡착제 및 포접제 함량에 따른 아질사르탄 메독소밀 정제의 디아세틸 검출량 측정**

- [126] 상기 실시예 3 및 표4에 따른 오파드라이(Opadry), 메타규산알루미늄산마그네슘 및 베타사이클로텍스트린을 혼합한 코팅층을 가진 아질사르탄 메독소닐 정제의 대해 GC기반 전자코를 이용하여 시간 경과에 따른 디아세틸 검출량을 측정하였다. 위에서 얻은 필름 코팅정은 진공 건조(2.0mbar, 40°C, 12시간)하여 알루미늄 백에 실링하고 가혹 챔버에 로딩하였다. 가혹 챔버 로딩 이후 시간에 따라 장기 가혹 조건 4주차에 언로딩하여 디아세틸 측정하였다.
- [127] 디아세틸의 양을 측정하기 위해 실시예 1과 같은 방법으로 GC 기반 전자코를 사용하였다. 측정된 디아세틸의 검출량은 비교예3-1의 Initial 검출량 대비 백분율로 나타내었다. 그 결과를 하기 표 5에 나타내었다.
- [128] [표5]
코팅제, 흡착제 및 포접제 함량에 따른 아질사르탄 메독소닐 정제의 디아세틸 검출량 측정

실험예 3-1	디아세틸 검출량 (비교예 3-1 Initial 대비, %)	
	Initial	4W
실시예 3-1	11.50	52.46
실시예 3-2	19.26	211.04
실시예 3-3	7.97	50.50
실시예 3-4	22.10	251.90
실시예 3-5	22.63	210.74
실시예 3-6	29.00	601.10
실시예 3-7	18.12	230.88
실시예 3-8	37.29	592.79
실시예 3-9	31.20	360.79
실시예 3-10	22.62	365.30
실시예 3-11	24.05	324.93
비교예 3-1	100.00	1,651.77

- [129] 상기 표 5의 결과에 따르면, 함량 변화에 관계 없이, 코팅제 외 흡착제와 포접제를 동시 포함한 실시예 3-1 내지 3-11에서 모두 비교예 3-1 대비 디아세틸 검출량이 현저히 줄어든 효과를 확인 할 수 있다. 특히, 상기 표 5의 실험예 3-1와 3-3의 경우 장기 가혹 조건 4주동안 로딩되어 있었음에도 불구하고 코팅을 하지 않은 비교예 3-1의 4주차 값 대비 약 33배 정도 낮은 검출량을 보였으므로, 해당 조성들이 우수한 냄새차폐 효과를 보이는 것을 확인하였다.

- [130] 실험예 3-2. 코팅제, 흡착제 및 포접제 함량에 따른 아질사르탄 메독소밀 정제의 설문조사를 통한 냄새 강도 측정 결과
- [131] 상기 실시예 3에 따른 아질사르탄 메독소밀 정제의 냄새 강도를 표6에 기재된 4가지 척도 (1. 냄새없음, 2. 약하게 느껴짐, 3. 확연히 느껴짐, 4. 복용에 지장이 있을 정도로 느껴짐)에 기초하여 성인 16명에게 설문 조사를 실시하였다. 상기 표 5의 전자코 기반 GC 분석 결과를 토대로 표 4의 일부 조성물 샘플에서 총 코팅량이 가장 적은 실시예 3-3, 3-7, 3-9 샘플을 선정하여, 비교예3-1과 함께 하기 표 6와 같이 4가지 냄새 척도 설문조사를 실시했다. 결과는 전체 인원 대비 백분율로 하기 표 6와 같이 나타내었다.

- [132] [표6]
코팅제, 흡착제 및 포접제 함량에 따른 정제의 냄새 강도 설문조사 점수표

실험예 3-2	냄새 강도 설문조사 점수 (인원 대비 백분율 %)				
	냄새 없음	약하게 느껴짐	확연히 느껴짐	복용에 지장이 있을 정도로 느껴짐	p-value
실시예 3-3	50.0	43.8	6.3	0.0	0.006
실시예 3-7	6.3	56.3	37.5	0.0	0.004
실시예 3-9	6.3	31.3	62.5	0.0	0.001
비교예 3-1	0.0	25.0	75.0	0.0	0.000

- [133] 코팅량에 따른 냄새 차폐 효과가 그룹 간의 유의한 차이로 확인되었고, 비교예 3-1 대비 모든 실시예에서 좋은 효과를 나타내었다. 통계적 유의성은 Chi-square 검정을 통해 신뢰구간 95% 이상인 것으로 확인했다 (p-value<0.05). 실시예 3-3의 결과에서 50% 이상이 냄새를 전혀 느끼지 못하였고, 약 94%가 냄새를 느끼지 못하거나 아주 약하게 느낄 정도로 현저한 효과를 보였다. 따라서, 해당 조성들이 우수한 냄새 차폐 효과를 보이는 것을 설문조사를 통해서도 확인하였다.
- [134] 실시예 4. 코팅제, 흡착제 및 포접제의 함량에 따른 아질사르탄 메독소밀 및 암로디핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 복합정제의 냄새 차폐 효과
- [135] 아질사르탄 메독소밀 총 제조방법
- [136] 아질사르탄 메독소밀 칼륨 853.6g, 만니톨 1058.2g, 미결정 셀룰로오스 1058.2g, 크로스카르멜로오스 나트륨 360.0g, 푸마르산 36.0g, 수산화 나트륨 18.0g, 히드록시프로필셀룰로오스 180.0g을 유동층 과립기(Unilab L, Bosch)를 사용하여 과립화한다. 스테아르산 마그네슘 36.0g을 추가하여 혼합기(FTMF 50 MCG, Muller)에서 혼합 및 활택을 진행한다.
- [137] 암로디핀 총 제조방법

- [138] 암로디핀 베실레이트 138.89g, 규화 미결정 셀룰로오스 1331.11g, 무수인산칼슘 400.00g, 콜로이드성 이산화규소 20.00g과 크로스포비돈 100.00g을 혼합기(FTMF 50 MCG, Muller)에서 혼합한다. 그리고 스테아르산 마그네슘 10.00g을 추가하여 활택한다.
- [139] 이층정 제조방법
- [140] 아질사르탄 메독소밀 혼합물과 암로디핀 베실레이트 혼합물을 사용하여 이층정 타정기(EP200L, Parle)로 타정한다. 타정 시 14.5x8.0mm 장방형 펀치를 사용해 1정당 각각 아질사르탄 메독소밀 층 360mg, 암로디핀 층 200mg로 총 560mg가 되도록 타정한다.
- [141] 이층정 필름 코팅정 제조 방법
- [142] 상기 제조된 이층정제를 사용하여 실시예 2 및 3과 같이 코팅제에 흡착제와 포접제를 첨가하여 필름 코팅정을 얻을 수 있다. 이후, 제조된 코팅액을 사용하여 상기 이층정에 코팅기(KC65FC, 금성)로 코팅하여 하기 표7과 같이 필름 코팅정을 얻었다.
- [143] 실시예 4-1
- [144] 구체적으로 먼저 정제수에 베타사이클로텍스트린 (Cavamax W7, Ashland) 0.632g 과 마그네슘 메타규산알루미늄산마그네슘 (Neusilin, Fuji Chem.) 15.820g을 차례로 녹인다. 이후, 히프로멜로오스 기반 코팅기제 (Opadry 03A640040 Pink, Colorcon)를 39.548g 녹인다. 이후, 제조된 코팅액을 사용하여 실시예 4와 같이 제조한 560mg의 이층정(나정)에 코팅기(KC65FC, 금성)로 코팅하여 하기 표7과 같이 1정당 588mg의 필름 코팅정을 얻었다.
- [145] 비교예 4-1 내지 4-2
- [146] 실시예 4의 방법에 따라 제조하되, 하기 표 7에 따른 비교예 4-1, 4-2의 함량 및 조합과 같이 나정과 필름 코팅정을 얻었다.

[147] [표7]

	아질사르탄 메독소밀 (mg)	암로디핀 (mg)	코팅제 (Opadry) (mg)	흡착제 (메타규산알루미늄산마그네슘) (mg)	포접제 (베타사이클로텍스트린) (mg)
실시예 4-1	80	10	19.774	0.316	7.91
비교예 4-1	80	10	0	0	0
비교예 4-2	80	10	19.774	0	0

- [148] 실험예 4. 코팅제, 흡착제 및 포접제 함량에 따른 아질사르탄 메독소밀 및 암로디핀 복합정제의 디아세틸 검출량 측정
- [149] 상기 실시예 4 및 표7에 따른 오파드라이(Opadry), 메타규산알루미늄산마그네슘 및 베타사이클로텍스트린을 혼합한 코팅층을 가진 아질사르탄 메독소밀 정제의

대해 GC기반 전자코를 이용하여 시간 경과에 따른 디아세틸 검출량을 측정하였다.

[150] 위에서 얻은 필름 코팅정은 진공 건조(2.0mbar, 40°C, 12시간)하여 알루미늄 백에 실링하고 가혹 챔버에 로딩하였다. 가혹 챔버 로딩 이후 시간에 따라 가혹 조건 4주차(4W)에 언로딩하여 디아세틸을 측정하였다.

[151] 디아세틸의 양을 측정하기 위해 실시예 1과 같은 방법으로 GC 기반 전자코를 사용하였다. 측정된 디아세틸의 검출량은 비교예4-2의 Initial 검출량 대비 백분율로 나타내었다. 그 결과를 하기 표 8에 나타내었다.

[152] [표8]

	디아세틸 검출량 (비교예 4-2 Initial 대비, %)	
	Initial	4W
실시예 4-1	53	160
비교예 4-1	228	7,210
비교예 4-2	100	762

[153] 상기 표 8의 결과에 따르면, 비교예 4-1 및 4-2 대비 코팅층에 코팅제 외 흡착제와 포접제를 동시 포함한 필름 코팅정인 실시예 4-1에서 디아세틸 검출량이 현저히 줄어든 효과를 확인할 수 있다. 특히, 상기 실시예 4-1의 경우 장기 가혹 조건 4주동안 로딩되어 있었음에도 불구하고 코팅제만 코팅된 비교예 4-2의 4주차 값 대비 약 5배 정도 낮은 검출량을 보였으므로, 해당 조성들이 복합정제에서도 우수한 냄새 차폐 효과를 보이는 것을 확인하였다.

청구범위

- [청구항 1] 메독소밀기를 가지는 전구약물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물로 코팅제, 흡착제 및 포접제를 포함한 코팅층을 특징으로 갖는 정제.
- [청구항 2] 제 1항에 있어서,
상기 코팅층의 코팅제로 총 정제 함량 대비 1 내지 10 w/w%를 포함하는 정제.
- [청구항 3] 제 1항에 있어서,
상기 코팅층의 흡착제로 총 정제 함량 대비 0.01 내지 0.5 w/w%를 포함하는 정제.
- [청구항 4] 제 1항에 있어서,
상기 코팅층의 포접제로 총 정제 함량 대비 0.05 내지 5 w/w%를 포함하는 정제.
- [청구항 5] 제 1항에 있어서,
상기 코팅층은 메독소밀기를 가지는 전구약물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 대비 5 내지 35 w/w%의 코팅제, 0.05 내지 2.0 w/w%의 흡착제, 1 내지 20 w/w%의 포접제를 포함하는 정제.
- [청구항 6] 제1항에 있어서,
흡착제와 포접제는 1:1 내지 1:50 중량비인 정제
- [청구항 7] 제1항에 있어서,
흡착제와 코팅제는 1:5 내지 1:150 중량비인 정제.
- [청구항 8] 제1항에 있어서,
포접제와 코팅제는 1: 1 내지 1:30 중량비인 정제
- [청구항 9] 제1항에 있어서,
메독소밀기를 가지는 전구약물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 흡착제의 물비율은 300:1 내지 10:1 정제.
- [청구항 10] 제1항에 있어서,
메독소밀기를 가지는 전구약물 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 포접제의 물비율은 200:1 내지 10:1인 정제.
- [청구항 11] 제 1항에 있어서,
상기 코팅제는 히프로멜로오스 (Hydroxypropyl methyl Cellulose), 히드록시프로필셀룰로오스 (Hydroxy propyl Cellulose), 히드록시에틸셀룰로오스 (Hydroxyethyl Cellulose), 메틸셀룰로오스 (Methyl Cellulose), 에틸셀룰로오스 (Ethyl Cellulose), 카르복시메틸셀룰로오스 (Carboxy methyl cellulose)으로 이루어진 군에서 선택된 단독 또는 이들의 혼합물로 포함되는 정제.
- [청구항 12] 제 1항에 있어서,

상기 흡착제는 메타규산알루미늄산마그네슘, 규산칼슘 또는 콜로이드성이 산화규소, 활성탄소, 이온교환 수지로 이루어진 군에서 선택된 단독 또는 이들의 혼합물로 포함되는 정제.

- [청구항 13] 제 1항에 있어서,
상기 포접제는 알파사이클로텍스트린, 베타사이클로텍스트린, 감마사이클로텍스트린으로 이루어진 군에서 선택된 단독 또는 이들의 혼합물로 포함되는 정제.
- [청구항 14] 제 1항에 있어서,
상기 코팅층은 코팅제로 히프로멜로오스를 포함하고,
흡착제로 메타규산알루미늄산마그네슘을 포함하고,
포접제로 베타사이클로텍스트린을 포함한 정제.
- [청구항 15] 제 1항에 있어서,
총 정제 함량 대비 코팅제, 흡착제 및 포접제가 혼합된 코팅층 1 내지 16 w/w%를 포함하는 정제.
- [청구항 16] 제 1항에 있어서,
상기 메독소밀기를 가지는 전구약물은 아질사르탄 메독소밀인 정제.
- [청구항 17] 제 1항에 있어서,
상기 정제는 메독소밀기를 가지는 전구약물 외에 추가로 약학적 유효성분을 포함하는 복합정제.
- [청구항 18] 제 17항에 있어서,
상기 유효성분으로 암로디핀, 아트로바스타틴, 로수바스타틴, 에제티미브, 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 하나 또는 그 이상 포함하는 복합정제.