

명세서

발명의 명칭: 정제 및 이의 제조방법

기술분야

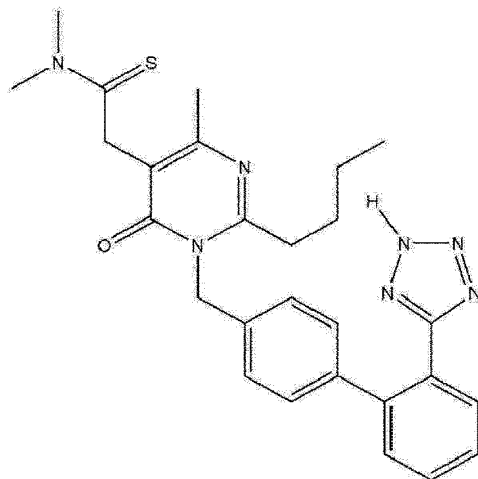
- [1] 본 발명은 정제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

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] 하기 화학식 1로 표시되는 피마살탄은 고혈압 및 기타 의학적 징후를 치료하기 위해 개발된 안지오텐신 II 수용체 길항제로 알려져 있다(한국등록특허 제10-1058284호). 상기 피마살탄은 2-n-부틸-5-디메틸아미노티오펜일메틸-6-메틸-3-[[2'-(1H-테트라졸-5-일)비페닐-4-일]메틸]피리미딘-4(3H)-온으로, 분자 화학적으로 기술된 비헵타이드이며, 실험식은 $C_{27}H_{30}N_7OS$ 이고, 분자량은 501.65이다. 피마살탄은 국내에서 피마살탄 칼륨 삼수화물로 품목허가 받아 시판되고 있다.

- [5] [화학식 1]

- [6]



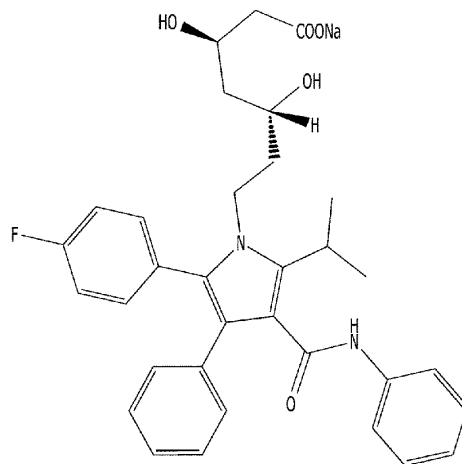
- [7] 한편, 하기 화학식 2로 표시되는 아토르바스타틴(Atorvastatin)은 선택적이고 경쟁적인 HMG-CoA 환원효소 억제제로서, 이중 아토르바스타틴의 대표 염인

아토르바스타틴 칼슘염(화학명:

[R-(R*,R*)]-2-(4-플루오로페닐)-β,δ-디하이드록시-5-(1-메틸에틸)-3-페닐-4-[(페닐아미노)카르보닐]-1H-피롤-1-헵탄산 칼슘염(2:1))은 저밀도 지단백 콜레스테롤(Low-density lipoprotein cholesterol) 농도를 저하시키는 지질 저하제로 알려져 있으며 고지혈증의 치료에 유용하다. 또한, 아토르바스타틴 칼슘은 심혈관 관련된 질환에 의한 사망률 및 뇌졸중을 감소시키는 것으로 알려져 있다.

[8] [화학식 2]

[9]



[10] 고혈압을 포함한 심혈관계 질환 등의 치료를 보다 효과적으로 하기 위해 위와 같이 서로 다른 작용 기전을 가진 피마살탄과 아토르바스타틴을 포함하는 정제를 고려할 수 있으나, 이와 같은 정제화 과정에서 아토르바스타틴의 스틱킹(Sticking)과 같은 타정 장애가 발생한다.

[11] 따라서, 아토르바스타틴의 타정 장애를 해소하여 고혈압을 포함한 심혈관계 질환 등의 치료를 보다 효과적으로 할 수 있는 피마살탄과 아토르바스타틴을 포함하는 정제의 개발이 필요하다.

[12] [선행기술문헌]

[13] [비특허문헌]

[14] (비특허문헌 1) Compatibility study of Atorvastatin Calcium and Telmisartan with selected excipients and formulation of a bilayer tablet using box behnken design, Bajracharya et. al., Am. J. PharmTech Res. 2015; 5(3) ISSN: 2249-3387

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[15] 본 발명은 아토르바스타틴 과립물의 입도분포를 일정 이상의 값이 되도록 조정하여 피마살탄과 정제화 과정에서 타정성을 현저히 향상시킬 수 있는 정제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

[16] 구체적으로, 본 발명은 피마살탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물

또는 용매화물과 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 함유하는 피마살탄 과립부; 및 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물과 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 함유하는 아토르바스타틴 과립부를 포함하고, 상기 피마살탄 과립부와 아토르바스타틴 과립부는 각각 분리된 상태로 존재하는 것인 정제를 제공한다.

[17] 또한, 본 발명은 피마살탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물과 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 함유하는 과립을 포함하는 제1층; 및 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물과 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 함유하는 과립을 포함하는 제2층을 포함하고, 상기 제2층의 과립은 D_{50} 이 80 μm 이상인 입도분포를 나타내는 것인 정제를 제공한다.

[18] 또한, 본 발명은 (S1) 피마살탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물과 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함하는 과립을 함유하는 제1층을 제조하는 단계; (S2) 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물과 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함하는 과립을 함유하는 제2층을 제조하는 단계; 및 (S3) 상기 제1층 및 제2층을 타정하여 이층정을 제조하는 단계를 포함하는, 정제의 제조방법을 제공한다.

[19] 또한, 본 발명은 상기 정제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[20] 또한, 본 발명은 상기 정제의 치료학적으로 유효한 양으로 인간을 포함한 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는 심혈관계 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[21] 또한, 본 발명은 심혈관계 질환 제제의 제조에 사용하기 위한, 상기 정제의 용도를 제공한다.

[22] 또한, 본 발명은 심혈관계 질환의 치료를 위한, 상기 정제의 용도를 제공한다.

과제 해결 수단

[23] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명에서는 아토르바스타틴 과립물의 입도 조절 기술을 적용하여 피마살탄과 정제화 과정에서 아토르바스타틴의 타정 장애를 해결함으로써 피마살탄 유효성분과 아토르바스타틴 유효성분이 포함된 정제를 개발하였으며, 상기 정제는 특히 아토르바스타틴의 질량 편차가 적합 범위 내에 있어, 목표 중량에 맞게 제조할 수 있으므로 우수한 함량균일성을 가질 수 있음을 확인하였다.

[24] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[25]

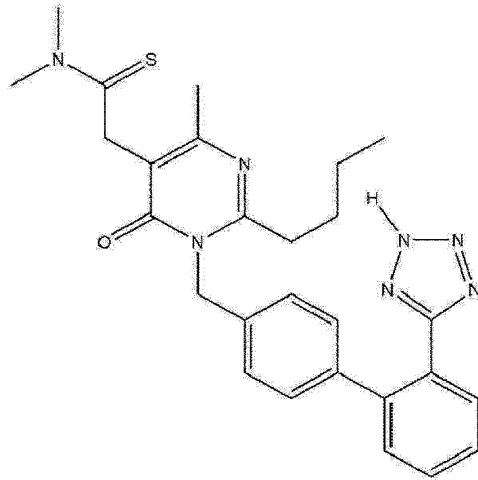
[26] 정제

[27] 본 발명은 피마살탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물과 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 함유하는 피마살탄 과립부; 및

아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물과 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 함유하는 아토르바스타틴 과립부를 포함하고, 상기 피마살탄 과립부와 아토르바스타틴 과립부는 각각 분리된 상태로 존재하는 것인 정제를 제공한다.

- [28] 본 발명은 피마살탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물과 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 함유하는 과립을 포함하는 제1층; 및 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물과 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 함유하는 과립을 포함하는 제2층을 포함하고, 상기 제2층의 과립은 D_{50} 이 $80\ \mu\text{m}$ 이상인 입도분포를 나타내는 것인 정제를 제공한다.
- [29] 아토르바스타틴은 피마살탄과 복합제 제조 시, 제제화가 매우 어려우며, 아토르바스타틴의 안정성이 낮기 때문에 안정화제로 미분의 침강탄산칼슘을 다량 첨가하게 되며, 이로 인하여 피마살탄과 이층정으로 타정 공정시에 타정 장애를 일으켜, 제제의 일부가 결여되는 성형 장애로 연결되게 된다. 생산 스케일로 제조하는 경우에는, 이러한 타정 장애는 기계의 정지의 원인이 되어, 생산 자체가 곤란하게 되는 것도 상정된다. 또한, 정제 표면에 식별 코드를 각인하는 경우에도, 타정 장애에 의해 각인 누락이 발생하여 큰 문제가 된다. 또한, 실생산에서 이러한 저부착이 발생한 경우에는 일단 생산을 중단하여, 저표면의 부착물을 제거하는 작업이 필요해지고, 이러한 트러블이 생산 중에 많이 발생하게 되면, 생산 효율의 저하, 불량률의 증가에 따른 품질 저하(수율의 저하)라는 여러 가지의 문제로 발전해 가게 된다.
- [30] 이러한 타정 장애를 해결하기 위해 탈크 등의 활택제를 이용한 경우가 있으나, 활택제를 보다 많이 첨가할 경우 제제 자체의 성형성을 저하시켜, 그것에 따른 정도 저하나 마멸 손상도 저하를 야기하는 경우가 있기 때문에, 이러한 방법은 문제를 직접적으로 해결하지 못한다.
- [31] 또한, 타정 공정시에 사용하는 구저 표면에 연마를 실시함으로써 타정 장애를 막을 수 있지만, 연마의 효과는 영구적인 것은 아니기 때문에, 마모에 의해 타정 장애가 발생하여, 이러한 방법은 문제를 직접적으로 해결하지 못한다.
- [32] 따라서, 상기 문제를 해결하기 위해 본 발명에서는 상기 제2층에 포함하는 아토르바스타틴 과립의 입도분포를 일정 이상의 값이 되도록 조정하여 피마살탄과 복합제 제조를 위한 정제화 과정에서 용이한 타정성을 발현할 수 있다. 또한, 각 정제에 포함된 각 성분의 함량균일성을 우수하게 유지할 수 있어, 경제적으로 용이하게 대량 생산이 가능할 수 있다.
- [33] 본 발명에 있어서, 용어 「피마살탄」이란, 하기 화학식 1로 표시되는 2-n-부틸-5-디메틸아미노티오펜일메틸-6-메틸-3-[[2'-(1H-테트라졸-5-일)비페닐-4-일]메틸]피리미딘-4(3H)-온으로, 고혈압 및 기타 의학적 징후를 치료하기 위해 개발된 안지오텐신 II 수용체 길항제를 의미한다.
- [34] [화학식 1]

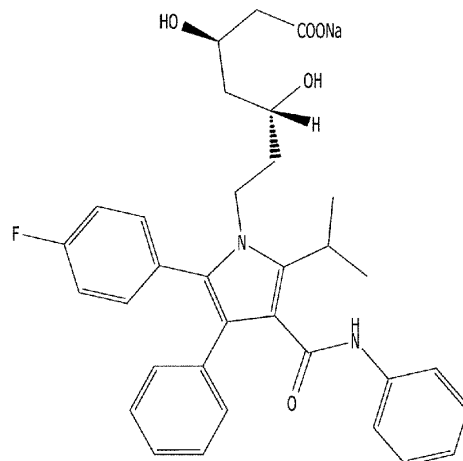
[35]



[36] 본 발명에 있어서, 용어 「아토르바스타틴」이란, 하기 화학식 2로 표시되는 저밀도 지단백 콜레스테롤(Low-density lipoprotein cholesterol) 농도를 저하시키는 지질 저하제로서, 고지혈증의 치료에 유용한 선택적이고 경쟁적인 HMG-CoA 환원효소 억제제이다.

[37] [화학식 2]

[38]



[39] 본 발명에 있어서, 용어 「약학적으로 허용되는」이란, 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장 장애, 현기증과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않는 것을 말하며, 용어 「염」이란, 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산 부가염을 의미한다.

[40] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 피마살탄의 약학적으로 허용 가능한 염은 무기이온염, 무기산염, 유기산염, 설펜산염, 아미노산염 및 아민염으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 구체적으로, 피마살탄의 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, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 에탄디설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 캄포르설폰산, 나프탈렌디설폰산 또는 나프탈렌설폰산 등으로 제조된 설폰산염, 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 피마살탄의 약학적으로 허용 가능한 염은 피마살탄 칼륨, 피마살탄 톨루엔설폰산염 또는 피마살탄 암모니아염일 수 있으며, 보다 구체적으로는 피마살탄 칼륨염일 수 있다.

- [41] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 아토르바스타틴의 약학적으로 허용 가능한 염은 칼슘, 스트론튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 암모늄 등으로 제조된 무기이온염, 염산, 질산, 인산, 브롬산, 요오드산, 과염소산 또는 황산 등으로 제조된 무기산염 등이 있으나, 열거된 이들 염에 의해 본 발명에서 의미하는 염의 종류가 한정되는 것은 아니다. 구체적으로 상기 아토르바스타틴의 약학적으로 허용 가능한 염은 아토르바스타틴 칼슘염일 수 있다.
- [42] 본 발명에 있어서, 용어 「수화물」이란, 활성성분과 물이 비공유 분자간의 힘에 의해 결합된 것으로, 화학량론적 또는 비-화학량론적인 양의 물을 포함하는 것을 의미한다. 구체적으로는, 상기 수화물은 활성성분 1몰을 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 3몰, 약 5몰 등을 포함할 수 있다.
- [43] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 피마살탄 수화물은 피마살탄 칼륨 삼수화물, 피마살탄 염산 삼수화물, 피마살탄 칼슘 삼수화물, 피마살탄 황산 삼수화물, 피마살탄 아디페이트 삼수화물, 피마살탄 캄실레이트 삼수화물 및 피마살탄 베실레이트 삼수화물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니나, 구체적으로는 피마살탄 칼륨 삼수화물일 수 있다.
- [44] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 피마살탄 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 수화물은 일수화물 또는 삼수화물일 수 있으며, 구체적으로는 피마살탄 칼륨의 일수화물 또는 삼수화물일 수 있고 보다 구체적으로는 피마살탄 칼륨의 삼수화물일 수 있다.
- [45] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 아토르바스타틴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 수화물은 삼수화물일 수 있으며, 구체적으로는 아토르바스타틴 칼슘의 삼수화물일 수 있고, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [46] 본 발명에 있어서, 용어 「용매화물」은 활성성분과 용매가 비공유 분자간의

함에 의해 결합된 것으로, 화학량론적 또는 비-화학량론적인 양의 용매를 포함하는 것을 의미한다. 바람직한 용매들은 휘발성이고, 비독성이며, 인간에게 극소량 투여될 수 있다. 예를 들어, 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올, 1-부탄올, 2-부탄올, 1-아세트이트, 아세톤, 초산, 아니솔, 테트라히드로푸란, 메틸아세트이트, 에틸아세트이트, 프로필아세트이트, 이소프로필아세트이트, 이소부틸아세트이트, n-부틸아세트이트, 디메틸설폭시드, 펜탄, 헥탄 등이 있으나, 이들의 예로 인하여 본 발명의 용매화물이 한정되는 것은 아니며, 구체적으로는, 상기 용매화물은 활성성분 1몰을 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 3몰, 약 5몰 등을 포함할 수 있다.

- [47] 본 발명에 있어서, 용어 「약」은, 표지된 값(예, 1몰, 2몰%, 3몰%, 등)에서의 10% 편차를 의미하거나, 수치 범위인 경우에는 범위의 하한 및 상한 양쪽에서의 10% 편차를 의미한다. 예를 들어, "약 1몰"은 0.9몰 내지 1.1몰 범위를 지칭한다.
- [48] 본 발명에 있어서, 용어 「과립」이란, 보다 작은 1차 입자 또는 1차 입자로부터 구성된 고체 입자를 의미한다. 용어 「피마살탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물과 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 함유하는 과립」은 피마살탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물과 약제학적으로 허용 가능한 첨가제가 혼합되어 형성된 1차 입자이거나, 1차 입자로부터 구성된 고체 입자를 의미하며, 용어 「아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물과 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 함유하는 과립」은 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물과 약제학적으로 허용 가능한 첨가제가 혼합되어 형성된 1차 입자이거나, 1차 입자로부터 구성된 고체 입자를 의미한다.
- [49] 본 명세서에 있어서, 「입도」는 $D(X)$ 가 Y (여기에서 X 및 Y 는 양의 숫자임)와 같은 입도분포(*particle size distribution*)로 표현될 수 있다. $D(X)$ 가 Y 라는 것은 제제 내 어떤 약물의 입자 지름을 측정하여 얻어지는 약물의 입도분포를 누적곡선에 의해 나타낼 때, 입도가 작은 순으로 누적하여 $X\%$ ($\%$ 는 수, 부피 또는 중량을 기준으로 계산됨)가 되는 지점의 입자 지름이 Y 임을 의미한다. 예를 들어, $D(10)$ 은 약물의 입도를 작은 순으로 누적하여 10%가 되는 지점의 입자의 지름을, $D(50)$ 은 약물의 입도를 작은 순으로 누적하여 50%가 되는 지점의 입자의 지름을, $D(90)$ 은 약물의 입도를 작은 순으로 누적하여 90%가 되는 지점의 입자의 지름을 표현하는 것일 수 있다.
- [50] 본 명세서 내에서 $D(X)$ 는 다르게는 $D(0.X)$ 로도 표현되는데, $D(X)$ 와 $D(0.X)$ 는 상호교환적으로 사용 가능하다. 예를 들어, $D(50)$ 은 $D(0.5)$ 로도 표현되며, $D(10)$ 및 $D(90)$ 은 각각 $D(0.1)$ 및 $D(0.9)$ 로도 표현된다.
- [51] 입도분포 $D(X)$ 가 수, 부피, 또는 중량 중 어떠한 것을 기준으로 전체 누적 입자 중의 퍼센트를 나타내는지 입도분포를 측정하는데 사용하는 방법에 따라

달라진다. 입도분포를 측정하는 방법과 이와 관련한 %의 유형은 이 분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 잘 알려진 레이저 회절법에 의해 입도분포를 측정하는 경우, $D(X)$ 중 X 값은 부피 평균에 의해 계산된 퍼센트를 나타낼 수 있다. 특정 방법에 의해 얻어진 입도분포 측정 결과는 통상적인 실험에 의한 경험을 바탕으로 하여 다른 기술로부터 얻은 것과 상관관계에 있을 수 있음은 이 분야의 통상의 기술자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 레이저 회절법은 입자의 부피에 감응하여 부피 평균 입도를 제공하는데, 이는 밀도가 일정한 경우 중량 평균 입도에 상당한다.

- [52] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 제2층의 과립은 D_{50} 이 $80\ \mu\text{m}$ 이상인 입도분포를 가질 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니고, 구체적으로는 $80\ \mu\text{m}$ 내지 $260\ \mu\text{m}$, $90\ \mu\text{m}$ 내지 $240\ \mu\text{m}$ 또는 $100\ \mu\text{m}$ 내지 $235\ \mu\text{m}$ 일 수 있다. 상기 제2층의 과립은 D_{50} 이 상기 범위 내일 경우 피마살탄과 이층정으로 타정 공정시에 용이한 타정성을 제공할 수 있다. 또한, 각 정제에 포함된 각 성분의 함량균일성을 우수하게 유지할 수 있어, 경제적으로 용이하게 대량 생산이 가능할 수 있다.
- [53] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 제2층의 과립은 D_{10} 이 14 내지 $70\ \mu\text{m}$ 일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니나, 구체적으로는 제2층의 과립은 14 내지 $50\ \mu\text{m}$ 일 수 있다. 상기 제2층의 과립은 D_{10} 이 상기 범위 내일 경우 피마살탄과 이층정으로 타정 공정시에 용이한 타정성을 제공할 수 있다. 또한, 각 정제에 포함된 각 성분의 함량균일성을 우수하게 유지할 수 있어, 경제적으로 용이하게 대량 생산이 가능할 수 있다.
- [54] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 제2층의 과립은 D_{90} 이 290 내지 $600\ \mu\text{m}$ 일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니나, 구체적으로는 제2층의 과립은 D_{90} 이 300 내지 $550\ \mu\text{m}$ 또는 300 내지 $500\ \mu\text{m}$ 일 수 있다. 상기 제2층의 과립은 D_{90} 이 상기 범위 내일 경우 피마살탄과 이층정으로 타정 공정시에 용이한 타정성을 제공할 수 있다. 또한, 각 정제에 포함된 각 성분의 함량균일성을 우수하게 유지할 수 있어, 경제적으로 용이하게 대량 생산이 가능할 수 있다.
- [55] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 정제는 상기 피마살탄 과립을 포함하는 제1층과 아토르바스타틴 과립을 포함하는 제2층에 포함된 이층정 형태일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [56] 본 발명에 있어서, 용어 「정제」란, 모든 모양 및 크기의 압축된 제약 투여 형태를 포함하는 것을 의미하고, 용어 「이층정」이란, 다른 두 가지 이상의 성분이 혼재되어 있지 않고, 구획을 분리하여 각 성분이 독립적으로 존재하는 다른 두 가지 이상의 성분을 복합한 복합제를 의미한다. 본 발명에 있어서, 이층정의 제1층은 피마살탄 과립이 포함되어 있고, 제2층은 아토르바스타틴 과립이 포함되어 있을 수 있으며, 제1층과 제2층에 독립적으로 존재하는 피마살탄 과립과 아토르바스타틴 과립은 서로 혼재되어 있지 않고, 다른 구획에 독립적으로 존재하므로, 고혈압을 포함한 심혈관계 질환 등의 치료를 보다

효과적으로 할 수 있다.

- [57] 본 발명에 있어서, 용어 「피마살탄 과립」은 피마살탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물과 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 함유하는 과립을 의미하며, 본 발명에 있어서, 용어 「아토르바스타틴 과립」은 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물과 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 함유하는 과립을 의미한다.
- [58] 본 발명에 있어서, 용어 「제1, 제2」는, 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.
- [59] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 피마살탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물이 단위 제형 당 0.5 내지 240.0 mg의 양으로 포함되는 것일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니나, 구체적으로는 10 내지 180 mg 또는 20 내지 120 mg의 양으로 포함될 수 있다.
- [60] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물이 단위 제형 당 1.0 내지 100.0 mg의 양으로 포함되는 것일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니나, 구체적으로는 10 내지 80 mg의 양으로 포함될 수 있다.
- [61] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 제1층 및 제2층의 첨가제는 부형제, 용해보조제, 붕해제, 결합제, 활택제 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [62] 본 발명에 있어서, 용어 「부형제」란, 치료제가 아닌, 어느 물질을 의미하며, 치료제의 전달을 위한 담체 또는 매체로 이용되거나 또는 약학 조성물에 추가되는 것을 의미한다. 이에 의해, 취급 및 저장 특성을 개선하거나 또는 조성물의 단위 투여량 형성을 허용 및 촉진시키게 된다. 예를 들면, 부형제는 침강탄산칼슘, 유당 또는 이의 수화물, 미결정 셀룰로오스, 만니톨 및 콜로이드성 이산화규소를 포함하는 군에서 선택된 어느 하나 이상일 수 있으며, 보다 구체적으로 침강탄산칼슘, 미결정 셀룰로오스, 및 유당을 포함하는 군에서 선택된 어느 하나 이상일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [63] 본 발명에 있어서, 용어 「용해보조제」란, 난용성 약품의 용해도를 높여 용제(주로 물)에 녹기 쉽게 할 목적으로 가하는 물질을 의미한다. 예를 들면, 용해보조제는 생리식염수, 포도당 및 D-소르비톨, D-마노스, D-만니톨 및 염화 나트륨과 같은 그 외의 보조제를 포함하는 등장액; 에탄올과 같은 알코올; 프로필렌글리콜 및 폴리에틸렌글리콜 같은 폴리에틸; 및 폴리소르베이트 80 및 HCO-50 같은 비이온성 계면활성제 등일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [64] 본 발명에 있어서, 용어 「붕해제」란, 정제, 캡슐제, 과립제 따위가 소화액

중에서 봉해하는 것을 촉진할 목적으로 첨가하는 물질을 의미한다. 예를 들면, 봉해제는 크로스포비돈(가교결합된 폴리비닐피롤리돈), 크로스카멜로오스나트륨(가교결합된 카복시메틸셀룰로오스나트륨), 나트륨 전분 글리콜레이트, 옥수수 전분, 예비 젤라틴화 전분, 저치환된 히드록시프로필셀룰로오스 및 미결정 셀룰로오스로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [65] 본 발명에 있어서, 용어 「결합제」란, 알약이나 환약을 만들 때, 약의 형태를 이룰 수 있도록 첨가하는 물질을 의미한다. 예를 들면, 결합제는 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 비닐피롤리돈과 기타 비닐 유도체의 공중합체(코포비돈), 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 및 예비젤라틴화 전분으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [66] 본 발명에 있어서, 용어 「활택제」란, 정제를 만들 때에, 과립에 유동성을 주고 정제가 틀에서 빠져나오기 쉽게 하기 위하여 쓰는 첨가제를 의미한다. 예를 들면, 활택제는 탈크, 스테아르산 마그네슘, 푸마르산스테아릴나트륨 또는 콜로이드성 이산화규소일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [67] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 제2층의 과립은 유당 수화물과 미결정 셀룰로오스의 혼합물을 포함하며, 상기 혼합물은 제2층의 과립 전체 중량에 대해 40 내지 50 중량%를 포함할 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 구체적으로, 유당 수화물과 미결정 셀룰로오스의 혼합물은 아토르바스타틴과 피마살탄의 유효성분을 포함하는 복합제 제조 시 정제화 과정에서 아토르바스타틴 과립의 타정성에 영향을 줄 수 있다. 상기 제2층의 과립 전체 중량에 대해 40 내지 50 중량%의 유당 수화물 및 미결정 셀룰로오스의 혼합물을 포함함으로써 제2층의 아토르바스타틴 과립의 입도분포에 영향을 주어 피마살탄과 정제화 과정에서 스틱킹 (Sticking)과 같은 타정 장애가 발생되지 않도록 함으로써 타정을 용이하게 할 수 있다. 또한, 각 정제에 포함된 각 성분의 함량균일성을 우수하게 유지할 수 있어, 경제적으로 용이하게 대량 생산이 가능할 수 있다.
- [68] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 제2층의 과립은 침강탄산칼슘을 더 포함할 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 구체적으로, 아토르바스타틴과 피마살탄의 복합제 제조 시 정제화 과정에서 아토르바스타틴의 안정화를 위해 다량의 침강탄산칼슘을 첨가할 수 있다.
- [69] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 유당 수화물 및 미결정 셀룰로오스의 혼합물은 D_{50} 이 $75\ \mu\text{m}$ 이상인 입도분포를 나타낼 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니고, 구체적으로는 $75\ \mu\text{m}$ 내지 $200\ \mu\text{m}$, $85\ \mu\text{m}$ 내지 $180\ \mu\text{m}$ 또는 $95\ \mu\text{m}$ 내지 $170\ \mu\text{m}$ 일 수 있다. 상기 범위 내 입도분포를 갖는 유당 수화물 및 미결정 셀룰로오스의 혼합물을 사용함으로써 제2층의 과립의 입자 사이즈를 크게 하여 피마살탄과의 복합제 제조 시 정제화 과정에서 용이한 타정성을 발현할 수 있다.

또한, 각 정제에 포함된 각 성분의 함량균일성을 우수하게 유지할 수 있어, 경제적으로 용이하게 대량 생산이 가능할 수 있다.

- [70] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 유당 수화물 및 미결정 셀룰로오스의 혼합물은 D_{10} 이 15 내지 50 μm 인 입도분포를 나타낼 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니고, 구체적으로는 20 내지 40 μm 또는 23 내지 35 μm 일 수 있다. 상기 범위 내 입도분포를 갖는 유당 수화물 및 미결정 셀룰로오스의 혼합물을 사용함으로써 제2층의 과립의 입자사이즈를 크게 하여 피마살탄과의 복합제 제조 시 정제화 과정에서 용이한 타정성을 발현할 수 있다. 또한, 각 정제에 포함된 각 성분의 함량균일성을 우수하게 유지할 수 있어, 경제적으로 용이하게 대량 생산이 가능할 수 있다.
- [71] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 유당 수화물 및 미결정 셀룰로오스의 혼합물은 D_{90} 이 150 내지 400 μm 인 입도분포를 나타낼 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니고, 구체적으로는 180 내지 350 μm 또는 200 내지 300 μm 일 수 있다. 상기 범위 내 입도분포를 갖는 유당 수화물 및 미결정 셀룰로오스의 혼합물을 사용함으로써 제2층의 과립의 입자 사이즈를 크게 하여 피마살탄과의 복합제 제조 시 정제화 과정에서 용이한 타정성을 발현할 수 있다. 또한, 각 정제에 포함된 각 성분의 함량균일성을 우수하게 유지할 수 있어, 경제적으로 용이하게 대량 생산이 가능할 수 있다.
- [72] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 제2층의 과립은, 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물 1 내지 10 중량부, 부형제 50 내지 99.9 중량부, 용해보조제 0.1 내지 2 중량부, 붕해제 0.5 내지 15 중량부, 결합제 0.1 내지 10 중량부 및 활택제 0.1 내지 5 중량부를 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [73] 본 발명에서, 단위 「중량부」는 특별히 달리 규정하지 않는 한 각 성분간의 중량의 비율을 의미할 수 있다. 예를 들어, 상기 제2층의 과립은, 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물 1 내지 10 중량부, 부형제 50 내지 99.9 중량부, 용해보조제 0.1 내지 2 중량부, 붕해제 0.5 내지 15 중량부, 결합제 0.1 내지 10 중량부 및 활택제 0.1 내지 5 중량부를 포함한다는 것은 제2층의 과립이 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물, 부형제, 용해보조제, 붕해제, 결합제 및 활택제를 1~10 : 50~99.9 : 0.1~2 : 0.5~15 : 0.1~10 : 0.1~5의 중량비율로 혼합되어 제2층의 과립이 형성되었음을 의미할 수 있다. 구체적으로, 제2층의 과립이 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물, 부형제, 용해보조제, 붕해제, 결합제 및 활택제를 3~7 : 70~85 : 0.1~0.5 : 1~10 : 0.5~2 : 0.1~0.5의 중량비율로 혼합되어 상기 아토르바스타틴 과립부가 형성된 것일 수 있다.
- [74] 다른 측면에서 상기 제2층의 과립은 1 내지 20 중량%의 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물, 50 내지 98.2 중량%의

부형제, 0.1 내지 5 중량%의 용해보조제, 0.5 내지 15 중량%의 붕해제, 0.1 내지 10 중량%의 결합제 및 0.1 내지 5 중량%의 활택제가 혼합되어 상기 제2층의 과립이 형성되었음을 의미할 수 있다. 구체적으로, 제2층의 과립은 5 내지 15 중량%의 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물, 70 내지 85 중량%의 부형제, 0.1 내지 1 중량%의 용해보조제, 1 내지 10 중량%의 붕해제, 0.5 내지 5 중량%의 결합제 및 0.1 내지 3 중량%의 활택제가 혼합되어 상기 제2층의 과립이 형성되었음을 의미할 수 있다.

- [75] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 부형제는 침강탄산칼슘, 유당 수화물, 미결정 셀룰로오스, 또는 이들의 혼합물 중 어느 하나일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [76] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 부형제의 혼합물은 침강탄산칼슘 30 내지 50 중량부, 유당 수화물 20 내지 40 중량부 및 미결정 셀룰로오스 15 내지 35 중량부를 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 구체적으로, 혼합물은 침강탄산칼슘, 유당 수화물, 및 미결정 셀룰로오스를 30~50 : 20~40 : 15~35의 중량비율로 혼합되어 부형제의 혼합물이 형성되었음을 의미할 수 있다.
- [77] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 정제는 심혈관계 질환 치료용일 수 있다. 본 발명에 있어서, 용어 「심혈관계 질환」이란, 심장 및/또는 혈관계 (동맥, 모세관 및 정맥 등의 모든 혈관)에 나타나는 임의의 질환을 의미한다.
- [78] 본 발명의 일 구현예에 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 질환일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [79] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 정제는 외부에 코팅층을 추가로 포함하는 코팅정 형태일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 구체적으로 코팅층으로 오파드라이(Colorcon; 415 Moyer Blvd., P.O. Box 4, West Point, PA 19486-0024, U.S.A.)를 사용할 수 있다.
- [80] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 외부에 코팅층이 추가로 포함된 정제는 외부에 시광제를 추가로 포함할 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명에 있어서, 용어 「시광제」는, 제제의 성상을 좋게 하기 위해 제제의 표면에 광택 처리하는 물질을 의미한다. 예를 들면, 시광제는 밀랍 또는 카르나우바왁스일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [81] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 제1층 및 제2층의 과립은 건식 과립 또는 습식 과립일 수 있으며, 구체적으로는 습식 과립일 수 있다.
- [82] **정제의 제조방법**
- [83] 본 발명은 (S1) 피마살탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물과 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함하는 과립을 함유하는

제1층을 제조하는 단계; (S2) 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물과 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함하는 과립을 함유하는 제2층을 제조하는 단계; 및 (S3) 상기 제1층 및 제2층을 타정하여 이층정을 제조하는 단계를 포함하는, 정제의 제조방법을 제공한다.

[84] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 제1층 및 제2층을 타정하는 단계는 5 내지 15 KN의 타정압을 가하여 수행되는 것일 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[85] 정제를 포함하는 약제학적 조성물

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

[87] 본 발명의 약학적 조성물은 경구 투여용일 수 있다. 본 발명에 있어서, 용어 「경구 투여」는, 활성물질이 소화되도록 제조된 물질, 즉 흡수를 위한 위장기관으로 투여되는 것을 의미한다. 상기 경구 투여용 제제의 비제한적인 예로는, 정제, 트로키제 (troches), 로젠지 (lozenge), 수용성 현탁액, 유성 현탁액, 조제 분말, 과립, 에멀전, 하드 캡슐, 소프트 캡슐, 시럽 또는 엘릭시르제 등을 들 수 있다. 본 발명의 약학적 조성물을 경구 투여용으로 제제화하기 위하여, 락토오스, 사카로오스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 아밀로펙틴, 셀룰로오스 또는 젤라틴 등과 같은 결합제; 디칼슘 포스페이트 등과 같은 부형제; 옥수수 전분 또는 고구마 전분 등과 같은 붕해제; 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 스테아릴 푸마르산 나트륨 또는 폴리에틸렌글리콜 왁스 등과 같은 윤활유 등을 사용할 수 있으며, 감미제, 방향제, 시럽제 등도 사용할 수 있다. 나아가 캡슐제의 경우에는 상기 언급한 물질 외에도 지방유와 같은 액체 담체 등을 추가로 사용할 수 있다.

[88] 심혈관계 질환의 예방 또는 치료 방법

[89] 본 발명은 상기 정제의 치료학적으로 유효한 양으로 인간을 포함한 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는 심혈관계 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[90] 본 발명에 있어서, 용어 「예방」은, 질병, 장애 또는 질환의 발병의 지연을 의미한다. 질병, 장애 또는 질환의 발병이 예정된 기간 동안 지연된 경우 예방은 완전한 것으로 간주될 수 있다.

[91] 본 발명에 있어서, 용어 「치료」란, 특정 질병, 장애 및/또는 질환의 발병을 부분적으로 또는 완전히 경감, 개선, 완화, 저해 또는 지연시키며, 중증도를 감소시키거나, 하나 이상의 증상 또는 특징의 발생을 감소시키는 것을 의미한다.

[92] 본 발명에 있어서, 용어 「치료학적으로 유효한 양」이란, 심혈관계 질환의 예방 또는 치료에 유효한 본 발명의 정제의 유효한 양으로, 심혈관계 질환의 발생 또는 재발을 예방하거나, 증상을 완화시키거나, 직접 또는 간접적인 병리학적 결과를 저해시키거나, 전이를 예방하거나, 진행 속도를 감소시키거나, 상태를 경감 또는 일시적 완화시키거나, 예후를 개선시키는 정제의 양을 모두 포함할 수 있다. 즉, 상기 치료학적 유효한 양은 상기 정제에 의해 심혈관계 질환의 증세가 호전되거나 완치되는 모든 용량을 포괄하는 것으로 해석될 수

있다.

- [93] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 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.
- [94] 본 발명의 예방 또는 치료 방법은 정제를 투여함으로써, 징후의 발현 전에 질병 그 자체를 다룰 뿐만 아니라, 이의 징후를 저해하거나 피하는 것을 또한 포함한다. 질환의 관리에 있어서, 특정 활성 성분의 예방적 또는 치료학적 용량은 질병 또는 상태의 본성(nature)과 심각도, 그리고 활성 성분이 투여되는 경로에 따라 다양할 것이다. 용량 및 용량의 빈도는 개별 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 다양할 것이다. 적합한 용량 용법은 이러한 인자를 당연히 고려하는 이 분야의 통상의 지식을 가진 자에 의해 쉽게 선택될 수 있다. 또한, 본 발명의 치료 방법은 정제와 함께 질환 치료에 도움이 되는 추가적인 활성 제제의 치료학적으로 유효한 양의 투여를 더 포함할 수 있으며, 추가적인 활성제제는 약학적 조성물과 함께 시너지 효과 또는 상승적 효과를 나타낼 수 있다.
- [95] 본 발명에 있어서, 용어 「포유류」는 생물 분류학상 포유강에 속하는 각각의 동물을 의미한다. 구체적으로 인간을 포함하는 포유류는, 인간, 원숭이, 소, 말, 개, 고양이, 토끼, 레트, 마우스 등의 포유류를 포함한다.
- [96] 심혈관계 질환 제제의 제조에 사용하기 위한 정제의 용도
- [97] 본 발명은 심혈관계 질환 제제의 제조에 사용하기 위한, 상기 정제의 용도를 제공한다.
- [98] 약제의 제조를 위한 본 발명의 정제는 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.
- [99] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 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.
- [100] 심혈관계 질환의 치료를 위한 정제의 용도
- [101] 본 발명은 심혈관계 질환의 치료를 위한, 상기 정제의 용도를 제공한다.
- [102] 본 발명의 일 구현예에 있어서, 상기 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.

[103]

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

발명의 효과

[105] 본 발명은 정제 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 아토르바스타틴 과립물의 입도분포를 일정 이상의 값이 되도록 조정하여 피마살탄과 정제화 과정에서 타정성이 현저히 향상되어 우수한 함량균일성을 나타낼 수 있어, 경제적으로 용이하게 대량 생산이 가능할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[106] 도 1은 본 발명인 정제의 제조방법을 개략적으로 나타낸 순서도이다.

[107] 도 2는 비교예 1에 따른 정제의 표면을 나타낸 것이다.

[108] 도 3은 실시예 1에 따른 정제의 표면을 나타낸 것이다.

[109] 도 4는 실시예 2에 따른 정제의 표면을 나타낸 것이다.

[110] 도 5는 실시예 3에 따른 정제의 표면을 나타낸 것이다.

발명의 실시를 위한 형태

[111] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 그러나 본 발명의 범위는 이러한 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예들은 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공하는 것이다.

[112] 하기 제조예에서 사용된 피마살탄 칼슘 삼수화물은 보령제약(주), 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물은 닥터레디(Dr, reddy's), 침강탄산칼슘은 Bihoku, 유당 수화물은 DFE Pharma, 미결정 셀룰로오스는 Asahi kasei, 폴리소르베이트 80은 Croda, 크로스카멜로오스나트륨은 DPE Pharma, 히드록시프로필셀룰로오스는 Nippon soda, 스테아르산 마그네슘은 FACI, 오파드라이는 Colorcon, 그 이외의 시약은 sigma-aldrich에서 구입하여 사용하였다.

[113] <제조예 1> 피마살탄 과립부 제조

[114] 단위 제형 (350 mg) 당 하기 표 1과 같은 성분 및 함량이 되도록 피마살탄 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립부를 다음과 같은 방법으로 제조하였다.

[115] 피마살탄 칼슘 삼수화물, 미결정 셀룰로오스, 크로스카멜로오스나트륨을 약 10분간 혼합한 후, 상기 혼합물을 고속교반기(High Speed Mixer)에 넣고 약 3분간 더 혼합하여 피마살탄을 유효성분으로 포함하는 혼합물을 제조하였다.

[116] 이와 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수 41.7 mL에 녹여 결합액을

제조하였다.

- [117] 상기 제조된 결합액을 고속교반기에 넣고 상기 피마살탄을 유효성분으로 포함하는 혼합물과 함께 습식 과립화한 후 20 mesh 체로 정립하여 건조하였다. 건조 후, 크로스카멜로오스나트륨을 더하고 더블콘믹서에서 약 5분간 혼합한 후, 여기에 스테아르산 마그네슘을 더하고 약 5분간 추가 혼합하여 피마살탄 과립부를 제조하였다.

[118] [표 1]

[119]

피마살탄을 유효성분으로 포함하는 과립	
mg/ 정당	
피마살탄칼륨삼수화물	66
미결정셀룰로오스	72.75
크로스카멜로오스나트륨	7.5
히드록시프로필셀룰로오스	1.5
스테아르산마그네슘	2.25

[120]

[121] <제조예 2-1> 아토르바스타틴 과립부 제조 1

- [122] 단위 제형 (350 mg) 당 표 2와 같은 함량이 되도록 아토르바스타틴 과립부를 제조하였다.

[123] 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물 (D_{50} : 3 μm), 침강탄산칼슘 (D_{50} : 45 μm 미만), 유당 수화물 (D_{50} : 40 μm) 미결정 셀룰로오스 (D_{50} : 50 μm), 폴리소르베이트 80을 약 10분간 혼합한 후, 상기 혼합물을 고속교반기(High Speed Mixer)에 넣고 약 3분간 더 혼합하여 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 혼합물을 제조하였다. 이때, 유당 수화물과 미결정 셀룰로오스의 혼합물의 입도분포는 D_{10} 이 12.33 μm , D_{50} 이 53.56 μm , D_{90} 이 128.86 μm 였다.

- [124] 이와 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수 60 mL에 녹여 결합액을 제조하였다.

[125] 상기 제조된 결합액을 고속교반기에 넣고 상기 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 혼합물과 함께 습식 과립화한 후 18 mesh 체로 정립한 후 건조하여 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립을 제조하였다. 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립의 입도분포는 D_{10} 이 13.37 μm , D_{50} 이 71.66 μm , 및 D_{90} 이 288.58 μm 였다.

- [126] 건조 후, 크로스카멜로오스나트륨을 더하고 더블콘믹서에서 약 5분간 혼합한 후, 여기에 스테아르산 마그네슘을 더하고 약 5분간 추가 혼합하여 아토르바스타틴 과립부를 제조하였다.

[127] [표 2]

[128]

아토르바스타틴을 유효성분으로 포함하는 과립	
mg/ 정당	
아토르바스타틴칼슘삼수화물	21.7
침강탄산칼슘	66
유당200(PHARMATOSE® 200M)	54.5
미결정셀룰로오스(CEOLUS® PH101)	40
폴리소르베이트 80	0.8
크로스카멜로오스나트륨	12
히드록시프로필셀룰로오스	4
스테아르산마그네슘	1

[129]

[130] <제조예 2-2> 아토르바스타틴 과립부 제조 2

[131] 단위 제형 (350 mg) 당 표 3과 같은 함량이 되도록 아토르바스타틴 과립부를 제조하였다.

[132] 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물 (D_{50} : 3 μm), 침강탄산칼슘 (D_{50} : 45 μm 미만), 유당 수화물 (D_{50} : 150 μm) 미결정 셀룰로오스 (D_{50} : 50 μm), 폴리소르베이트 80을 약 10분간 혼합한 후, 상기 혼합물을 고속교반기(High Speed Mixer)에 넣고 약 3분간 더 혼합하여 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 혼합물을 제조하였다. 이때, 아토르바스타틴 과립의 타정에 영향을 주는 유당 수화물과 미결정 셀룰로오스의 혼합물의 입도분포는 D_{10} 이 28.00 μm , D_{50} 는 97.70 μm , D_{90} 이 229.38 μm 였다.

[133] 이와 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수 60 mL에 녹여 결합액을 제조하였다.

[134] 상기 제조된 결합액을 고속교반기에 넣고 상기 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 혼합물과 함께 습식 과립화한 후 18 mesh 체로 정립한 후 건조하여 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립을 제조하였다. 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립의 입도분포는 D_{10} 이 15.79 μm , D_{50} 이 111.06 μm , 및 D_{90} 이 423.35 μm 였다.

[135] 건조 후, 크로스카멜로오스나트륨을 더하고 더블콘믹서에서 약 5분간 혼합한 후, 여기에 스테아르산 마그네슘을 더하고 약 5분간 추가 혼합하여 아토르바스타틴 과립부를 제조하였다.

[136] [표 3]

[137]

아토르바스타틴을 유효성분으로 포함하는 과립	
mg/ 정당	
아토르바스타틴칼슘삼수화물	21.7
침강탄산칼슘	66
유당100(PHARMATOSE® 100M)	54.5
미결정셀룰로오스(CEOLUS® PH101)	40
폴리소르베이트 80	0.8
크로스카멜로오스나트륨	12
히드록시프로필셀룰로오스	4
스테아르산마그네슘	1

[138]

[139] <제조예 2-3> 아토르바스타틴 과립부 제조 3

[140] 단위 제형 (350 mg) 당 표 4와 같은 함량이 되도록 아토르바스타틴 과립부를 제조하였다.

[141] 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물 (D_{50} : 3 μm), 침강탄산칼슘 (D_{50} : 45 μm 미만), 유당 수화물 (D_{50} : 150 μm) 미결정 셀룰로오스 (D_{50} : 90 μm), 폴리소르베이트 80을 약 10분간 혼합한 후, 상기 혼합물을 고속교반기(High Speed Mixer)에 넣고 약 3분간 더 혼합하여 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 혼합물을 제조하였다. 이때, 아토르바스타틴 과립의 타정에 영향을 주는 유당 수화물과 미결정 셀룰로오스의 혼합물의 입도분포는 D_{10} 이 25.88 μm , D_{50} 는 115.11 μm , D_{90} 이 234.22 μm 였다.

[142] 이와 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수 60 mL에 녹여 결합액을 제조하였다.

[143] 상기 제조된 결합액을 고속교반기에 넣고 상기 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 혼합물과 함께 습식 과립화한 후 18 mesh 체로 정립한 후 건조하여 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립을 제조하였다. 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립의 입도분포는 D_{10} 이 24.59 μm , D_{50} 이 160.02 μm , 및 D_{90} 이 494.80 μm 였다.

[144] 건조 후, 크로스카멜로오스나트륨을 더하고 더블콘믹서에서 약 5분간 혼합한 후, 여기에 스테아르산 마그네슘을 더하고 약 5분간 추가 혼합하여 아토르바스타틴 과립부를 제조하였다.

[145] [표 4]

[146]

아토르바스타틴을 유효성분으로 포함하는 과립	
mg/ 정당	
아토르바스타틴칼슘삼수화물	21.7
침강탄산칼슘	66
유당100(PHARMATOSE® 100M)	54.5
미결정셀룰로오스(CEOLUS® PH102)	40
폴리소르베이트 80	0.8
크로스카멜로오스나트륨	12
히드록시프로필셀룰로오스	4
스테아르산마그네슘	1

[147]

[148] <제조예 2-4> 아토르바스타틴 과립부 제조 4

[149] 단위 제형 (350 mg) 당 표 5와 같은 함량이 되도록 아토르바스타틴 과립부를 제조하였다.

[150] 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물 (D_{50} : 3 μm), 침강탄산칼슘 (D_{50} : 45 μm 미만), 유당 수화물 (D_{50} : 150 μm) 미결정 셀룰로오스 (D_{50} : 170 μm), 폴리소르베이트 80을 약 10분간 혼합한 후, 상기 혼합물을 고속교반기(High Speed Mixer)에 넣고 약 3분간 더 혼합하여 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 혼합물을 제조하였다. 이때, 아토르바스타틴 과립의 타정에 영향을 주는 유당 수화물과 미결정 셀룰로오스의 혼합물의 입도분포는 D_{10} 이 52.99 μm , D_{50} 이 115.11 μm , D_{90} 이 282.48 μm 였다.

[151] 이와 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수 60 mL에 녹여 결합액을 제조하였다.

[152] 상기 제조된 결합액을 고속교반기에 넣고 상기 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 혼합물과 함께 습식 과립화한 후 18 mesh 체로 정립한 후 건조하여 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립을 제조하였다. 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립의 입도분포는 D_{10} 이 47.40 μm , D_{50} 이 230.84 μm , 및 D_{90} 이 460.13 μm 였다.

[153] 건조 후, 크로스카멜로오스나트륨을 더하고 더블콘믹서에서 약 5분간 혼합한 후, 여기에 스테아르산 마그네슘을 더하고 약 5분간 추가 혼합하여 아토르바스타틴 과립부를 제조하였다.

[154] [표 5]

[155]

아토르바스타틴을 유효성분으로 포함하는 과립	
mg/ 정당	
아토르바스타틴칼슘삼수화물	21.7
침강탄산칼슘	66
유당100(PHARMATOSE® 100M)	54.5
미결정셀룰로오스(CEOLUS® PH200)	40
폴리소르베이트 80	0.8
크로스카멜로오스나트륨	12
히드록시프로필셀룰로오스	4
스테아르산마그네슘	1

[156]

[157] <제조예 2-5> 아토르바스타틴 과립부 제조 5

[158] 단위 제형 (350 mg) 당 표 2와 같은 함량이 되도록 아토르바스타틴 과립부를 제조하였다.

[159] 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물 (D_{50} : 3 μm), 침강탄산칼슘 (D_{50} : 45 μm 미만), 유당 수화물 (D_{50} : 40 μm) 미결정 셀룰로오스 (D_{50} : 50 μm), 폴리소르베이트 80을 약 10분간 혼합한 후, 상기 혼합물을 고속교반기(High Speed Mixer)에 넣고 약 3분간 더 혼합하여 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 혼합물을 제조하였다. 이때, 유당 수화물과 미결정 셀룰로오스의 혼합물의 입도분포는 D_{10} 이 12.33 μm , D_{50} 이 53.56 μm , D_{90} 이 128.86 μm 였다.

[160] 이와 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수 70 mL에 녹여 결합액을 제조하였다.

[161] 상기 제조된 결합액을 고속교반기에 넣고 상기 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 혼합물과 함께 습식 과립화한 후 18 mesh 체로 정립한 후 건조하여 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립을 제조하였다. 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립의 입도분포는 D_{10} 이 24.35 μm , D_{50} 이 177.98 μm , 및 D_{90} 이 507.06 μm 였다.

[162] 건조 후, 크로스카르멜로오스나트륨을 더하고 더블콘믹서에서 약 5분간 혼합한 후, 여기에 스테아르산 마그네슘을 더하고 약 5분간 추가 혼합하여 아토르바스타틴 과립부를 제조하였다.

[163]

[164] <제조예 2-6> 아토르바스타틴 과립부 제조 6

[165] 단위 제형 (350 mg) 당 표 2와 같은 함량이 되도록 아토르바스타틴 과립부를 제조하였다.

[166] 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물 (D_{50} : 3 μm), 침강탄산칼슘 (D_{50} : 45 μm 미만),

유당 수화물 (D_{50} : 40 μm) 미결정 셀룰로오스 (D_{50} : 50 μm), 폴리소르베이트 80을 약 10분간 혼합한 후, 상기 혼합물을 고속교반기(High Speed Mixer)에 넣고 약 3분간 더 혼합하여 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 혼합물을 제조하였다. 이때, 유당 수화물과 미결정 셀룰로오스의 혼합물의 입도분포는 D_{10} 이 12.33 μm , D_{50} 이 53.56 μm , D_{90} 이 128.86 μm 였다.

- [167] 이와 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수 60 mL에 녹여 결합액을 제조하였다.
- [168] 상기 제조된 결합액을 고속교반기에 넣고 상기 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 혼합물과 함께 습식 과립화한 후 14 mesh 체로 정립한 후 건조하여 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립을 제조하였다. 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립의 입도분포는 D_{10} 이 14.19 μm , D_{50} 이 118.77 μm , 및 D_{90} 이 303.93 μm 였다.
- [169] 건조 후, 크로스카멜로오스나트륨을 더하고 더블콘믹서에서 약 5분간 혼합한 후, 여기에 스테아르산 마그네슘을 더하고 약 5분간 추가 혼합하여 아토르바스타틴 과립부를 제조하였다.
- [170] <실시예 1> 피마살탄과 아토르바스타틴을 포함하는 이층정
- [171] <제조예 1>에 따른 피마살탄 칼륨 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립 및 <제조예 2-2>에 따른 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립을 각각 펀치 다이에 넣고 5~15 KN의 타정압으로 타정하여 이층정을 제조하였다.
- [172] 상기 이층정 1정의 경도는 5~20 kp이 되도록 다층정 타정기(피콜라 이층정 타정기)를 사용하여 제조하였다.
- [173] 이후, 오파드라이(Colorcon; 415 Moyer Blvd., P.O. Box 4, West Point, PA 19486-0024, U.S.A.), 10.5 mg을 사용하여 코팅정을 제조하였고, 코팅정 표면에 카르나우바왁스 0.5 mg을 사용하여 광택 처리하여 피마살탄과 아토르바스타틴을 포함하는 이층정을 제조하였다.
- [174] <실시예 2> 피마살탄과 아토르바스타틴을 포함하는 이층정
- [175] <제조예 1>에 따른 피마살탄 칼륨 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립 및 <제조예 2-3>에 따른 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립을 각각 펀치 다이에 넣고 5~15 KN의 타정압으로 타정하여 이층정을 제조하였다.
- [176] 상기 이층정 1정의 경도는 5~20 kp이 되도록 다층정 타정기(피콜라 이층정 타정기)를 사용하여 제조하였다.
- [177] 이후, 오파드라이(Colorcon; 415 Moyer Blvd., P.O. Box 4, West Point, PA 19486-0024, U.S.A.), 10.5 mg을 사용하여 코팅정을 제조하였고, 코팅정 표면에 카르나우바왁스 0.5 mg을 사용하여 광택 처리하여 피마살탄과 아토르바스타틴을 포함하는 이층정을 제조하였다.

- [178] <실시예 3> 피마살탄과 아토르바스타틴을 포함하는 이층정
- [179] <제조예 1>에 따른 피마살탄 칼륨 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립 및 <제조예 2-4>에 따른 아토르바스타틴 칼륨 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립을 각각 펀치 다이에 넣고 5~15 KN의 타정압으로 타정하여 이층정을 제조하였다.
- [180] 상기 이층정 1정의 경도는 5~20 kp이 되도록 다층정 타정기(피콜라 이층정 타정기)를 사용하여 제조하였다.
- [181] 이후, 오파드라이(Colorcon; 415 Moyer Blvd., P.O. Box 4, West Point, PA 19486-0024, U.S.A.), 10.5 mg을 사용하여 코팅정을 제조하였고, 코팅정 표면에 카르나우바왁스 0.5 mg을 사용하여 광택 처리하여 피마살탄과 아토르바스타틴을 포함하는 이층정을 제조하였다.
- [182] <실시예 4> 피마살탄과 아토르바스타틴을 포함하는 이층정
- [183] <제조예 1>에 따른 피마살탄 칼륨 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립 및 <제조예 2-5>에 따른 아토르바스타틴 칼륨 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립을 각각 펀치 다이에 넣고 5~15 KN의 타정압으로 타정하여 이층정을 제조하였다.
- [184] 상기 이층정 1정의 경도는 5~20 kp이 되도록 다층정 타정기(피콜라 이층정 타정기)를 사용하여 제조하였다.
- [185] 이후, 오파드라이(Colorcon; 415 Moyer Blvd., P.O. Box 4, West Point, PA 19486-0024, U.S.A.), 10.5 mg을 사용하여 코팅정을 제조하였고, 코팅정 표면에 카르나우바왁스 0.5 mg을 사용하여 광택 처리하여 피마살탄과 아토르바스타틴을 포함하는 이층정을 제조하였다.
- [186] <실시예 5> 피마살탄과 아토르바스타틴을 포함하는 이층정
- [187] <제조예 1>에 따른 피마살탄 칼륨 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립 및 <제조예 2-6>에 따른 아토르바스타틴 칼륨 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립을 각각 펀치 다이에 넣고 5~15 KN의 타정압으로 타정하여 이층정을 제조하였다.
- [188] 상기 이층정 1정의 경도는 5~20 kp이 되도록 다층정 타정기(피콜라 이층정 타정기)를 사용하여 제조하였다.
- [189] 이후, 오파드라이(Colorcon; 415 Moyer Blvd., P.O. Box 4, West Point, PA 19486-0024, U.S.A.), 10.5 mg을 사용하여 코팅정을 제조하였고, 코팅정 표면에 카르나우바왁스 0.5 mg을 사용하여 광택 처리하여 피마살탄과 아토르바스타틴을 포함하는 이층정을 제조하였다.
- [190] <비교예 1> 피마살탄과 아토르바스타틴을 포함하는 이층정
- [191] <제조예 1>에 따른 피마살탄 칼륨 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립 및 <제조예 2-1>에 따른 아토르바스타틴 칼륨 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립을 각각 펀치 다이에 넣고 5~15 KN의 타정압으로 타정하여 이층정을 제조하였다.

- [192] 상기 이층정 1정의 경도는 5~20 kp이 되도록 다층정 타정기(피콜라 이층정 타정기)를 사용하여 제조하였다.
- [193] 이후, 오파드라이(Colorcon; 415 Moyer Blvd., P.O. Box 4, West Point, PA 19486-0024, U.S.A.,) 10.5 mg을 사용하여 코팅정을 제조하였고, 코팅정 표면에 카르나우바왁스 0.5 mg을 사용하여 광택 처리하여 피마살탄과 아토르바스타틴을 포함하는 이층정을 제조하였다.
- [194] 시험방법
- [195] <방법 1> 입도 측정 방법
- [196] 얻어진 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립과, 아토르바스타틴 과립의 타정에 영향을 주는 유당 수화물과 미결정 셀룰로오스의 혼합물의 입도는 건식법으로 Sumpatec 사의 HELOS 입도 분석기(레이저 입도 분석기)를 이용하여 측정하였다.
- [197] <방법 2> 타정 장애 여부 평가 방법
- [198] 실시예 1 내지 3 및 비교예 1에 따른 피마살탄과 아토르바스타틴을 포함하는 이층정 표면의 각인을 육안으로 관찰하였다.
- [199] <방법 3> 함량균일성 평가 방법
- [200] <제조예 2-1> 내지 <제조예 2-4>에 따른 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립(목표중량: 200 mg)을 타정 후, 60°C에서 1주일간 보관하여, 시간에 따른 정제의 질량을 측정하여 질량 편차를 산출하였다.
- [201]
- [202] 이하, 실험예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 그러나 본 발명의 범위는 이러한 실험예에 의해 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 실험예들은 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공하는 것이다.
- [203] 실험예
- [204] <실험예 1> 타정 장애 여부 평가
- [205] 상기 방법 2에 따라 실시예 1 내지 3 및 비교예 1에 따른 피마살탄과 아토르바스타틴을 포함하는 이층정의 타정 장애 여부를 평가하였다.
- [206] 구체적으로, 도 2를 참조하면, 비교예 1에 따른 피마살탄과 아토르바스타틴을 포함하는 이층정 정제 표면의 각인은 육안으로 식별할 수 없을 정도로 표면이 뜯겨져 있음을 확인하였다.
- [207] 그러나, 도 3 내지 도 5를 참조하면, 실시예 1 내지 3에 따른 피마살탄과 아토르바스타틴을 포함하는 이층정 정제 표면의 각인은 육안으로 식별이 가능할 정도로 선명하게 유지되어 있었고, 정제 성상이 양호함을 확인하였다.
- [208] 이는 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립(목표중량: 200 mg)을 타정할 때, 비교예 1의 경우 제조예 2-1에 따른 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립을 타정하여 이층정을 제조하게 되고, 이때 과립은 D_{50} 이 71.66 μm 인 입도분포를 나타낸다.

그런데, 실시예 1 내지 3은 각각 <제조예 2-2> 내지 <제조예 2-4>에 따른 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립을 타정하여 이층정을 제조하게 되고, 이때 과립은 D_{50} 이 $80.00\ \mu\text{m}$ 이상의 입도분포를 갖게 된다. 과립의 입도분포가 일정 수준 이하일 경우, 정제화 과정에서 스티킹 (Sticking)과 같은 타정 장애 현상이 일어나게 되는 원인임을 확인하였고, 정제 성상(각인 등)이 의약품 기준치에 부합되지 않게 됨을 확인하였다.

[209] 즉, 정제화 과정에서 타정에 영향을 미치는 유당 수화물과 미결정 셀룰로오스의 혼합물이 제2층에 포함되는 아토르바스타틴 과립 전체에 대해 40 내지 50 중량%가 포함되므로, 유당 수화물 및 미결정 셀룰로오스 혼합물의 입도분포 (D_{50})를 조정하여 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립의 입도분포 (D_{50})를 일정 이상이 되게 함으로써 피마살탄과 아토르바스타틴을 2층 정으로 정제화하는 과정에서 타정 공정을 수행할 때 타정 장애가 발생하지 않게 됨을 확인하였다.

[210] 또한, 동일한 조건의 유당 수화물 및 미결정 셀룰로오스의 혼합물을 사용한다고 하더라도, <제조예 2-5>에 따라 습식 과립 시 결합액의 양을 증대시키거나, <제조예 2-6>에 따라 정립 사이즈를 증가시킬 경우, <제조예 2-1>에 따른 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립의 입도분포 (D_{50}) 보다 증가된 과립의 입도분포 (D_{50})를 얻을 수 있고, 결과적으로 피마살탄과 정제화 과정에서 타정 공정을 수행할 때 스티킹 (Sticking)과 같은 타정 장애가 발생하지 않음을 확인하였다.

[211] <실험예 2> 함량균일성 평가

[212] 상기 방법 3에 따라 <제조예 2-1> 내지 <제조예 2-6>에 따른 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립 (목표중량: 200 mg)을 타정 후, 정제의 질량의 편차를 측정하였고, 그 결과를 하기 표 6에 나타내었다.

[213] [표 6]

[214]

	제조예 2-1		제조예 2-2		제조예 2-3		제조예 2-4		제조예 2-5		제조예 2-6	
	정제 질량	함량 %	정제 질량	함량 %	정제 질량	함량 %	정제 질량	함량 %	정제 질량	함량 %	정제 질량	함량 %
정제 중량 (mg)	199.5	99.6	199.4	99.5	200.4	100.0	194.5	97.1	202.5	101.0	198.6	99.1
	191.6	95.4	201.5	100.5	201.4	100.5	197.8	98.7	201.5	100.5	199.7	99.7
	175.8	87.6	200.2	99.9	199.2	99.4	195.8	97.7	200.5	100.0	199.4	99.5
	186.7	94.8	196.8	98.2	200.3	99.9	198	98.8	198.6	99.1	201.6	100.6
	203.4	101.8	197.4	98.5	198.4	99.0	200.8	100.2	201.5	100.5	200.4	100.0
	179.5	90.1	198.2	98.9	199.7	99.7	204.2	101.9	197.8	98.7	200.6	100.1
	192.3	97.6	201.5	100.5	198.4	99.0	202.8	101.2	198.0	98.8	201.8	100.7
	183.1	90.9	200.4	100.0	200.4	100.0	201.7	100.6	200.9	100.2	202.4	101.0
	195.8	96.7	198.4	99.0	201.4	100.5	200.6	100.1	199.7	99.7	197.6	98.6
	176.5	88.1	199.2	99.4	200.4	100.0	199.7	99.7	201.4	100.5	199.7	99.7
평균	188.4	94.3	199.3	99.5	200.0	99.8	199.6	99.6	200.2	99.9	200.2	99.9
표준편차	9.7	4.9	1.6	0.8	1.1	0.5	3.1	1.5	1.6	0.8	1.5	0.7
상대표준편차	5.1	5.2	0.8	0.8	0.5	0.5	1.5	1.5	0.8	0.8	0.7	0.7
판정값 (기준:15 이내)		15.4		1.9		1.2		3.5		2.2		2.0

- [215] 상기 표 6을 참조하면, <제조예 2-1>에 따른 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립물은 정제화 과정에서 스틱킹 (Sticking)과 같은 타정 장애가 발생하여 목표 중량 (200 mg)에 맞게 설비 조건을 세팅하더라도 목표 중량에 도달하지 않고, 정제의 질량편차가 크게 발생하여 함량균일성에 대해 부적합 판정을 받음을 확인하였다 (판정값: 15.4, 판정계수: 2.4, 기준값: 98.5).
- [216] 그러나, <제조예 2-2>에 따른 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립물 (판정값: 1.9, 판정계수: 2.4, 기준값: 99.5), <제조예 2-3>에 따른 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립물 (판정값: 1.2, 판정계수: 2.4, 기준값: 99.8) 및 <제조예 2-4>에 따른 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립물 (판정값: 3.5, 판정계수: 2.4, 기준값: 99.6)은 정제화 과정에서 타정 장애 현상이 발생하지 않고, 정제 성상이 양호하며, 질량 편차에 대한 판정값이 기준값 (기준값: 15) 이하로 산출되어 함량균일성 평가 시 적합 판정을 받음을 확인하였다.
- [217] 또한, <제조예 2-5>에 따른 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립물 (판정값: 2.2, 판정계수: 2.4, 기준값: 99.9), <제조예 2-6>에 따른 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립물 (판정값: 2.0, 판정계수: 2.4, 기준값: 99.9)은 정제화 과정에서 타정 장애 현상이 발생하지 않고, 정제 성상이 양호하며, 질량 편차에 대한 판정값이 기준값 (기준값: 15) 이하로 산출되어 함량균일성 평가 시 적합 판정을 받음을 확인하였다.
- [218] 구체적으로, 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립 제조 시, 안정화제로 다량의 침강탄산칼슘이 첨가되어야 하며, 이는 미분이므로,

아토르바스타틴 과립물의 정제화 과정에서 스틱킹 (Sticking)과 같은 타정 장애 현상이 일어나게 되는 원인이 된다. 그러나, 동일한 조건에서, 유당 수화물과 미결정 셀룰로오스의 혼합물에 대한 입도 (D_{50})를 조절하여 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 유효성분으로 포함하는 과립의 입도분포 (D_{50})가 일정 이상의 값이 되게 함으로써 타정성이 현저히 향상되어 우수한 함량균일성을 나타낼 수 있음을 확인하였다.

[219]

[220] 이상으로 본 발명 내용의 특정한 부분을 상세히 기술하였는바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시양태일 뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

청구범위

- [청구항 1] 피마살탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물과 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 함유하는 피마살탄 과립부; 및 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물과 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 함유하는 아토르바스타틴 과립부를 포함하고, 상기 피마살탄 과립부와 아토르바스타틴 과립부는 각각 분리된 상태로 존재하는 것인 정제.
- [청구항 2] 피마살탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물과 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 함유하는 과립을 포함하는 제1층; 및 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물과 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 함유하는 과립을 포함하는 제2층을 포함하고, 상기 제2층의 과립은 D_{50} 이 $80\ \mu\text{m}$ 이상인 입도분포를 나타내는 것인 정제.
- [청구항 3] 제2항에 있어서, 상기 제2층의 과립은 D_{10} 이 14 내지 $70\ \mu\text{m}$ 인 입도분포를 나타내는 것인 정제.
- [청구항 4] 제2항에 있어서, 상기 제2층의 과립은 D_{90} 이 290 내지 $600\ \mu\text{m}$ 인 입도분포를 나타내는 것인 정제.
- [청구항 5] 제2항에 있어서, 상기 정제는 이층정인 것인 정제.
- [청구항 6] 제2항에 있어서, 상기 피마살탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물이 단위 제형 당 0.5 내지 240.0 mg의 양으로 포함되는 것인 정제.
- [청구항 7] 제2항에 있어서, 상기 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물이 단위 제형 당 1.0 내지 100.0 mg의 양으로 포함되는 것인 정제.
- [청구항 8] 제2항에 있어서, 상기 제1층 및 제2층의 첨가제는 부형제, 용해보조제, 붕해제, 결합제, 활택제 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나인 것인 정제.
- [청구항 9] 제2항에 있어서, 상기 제2층의 과립은, 유당 수화물과 미결정 셀룰로오스의 혼합물을 포함하며, 상기 혼합물은 제2층의 과립 전체 중량에 대해 40 내지 50 중량%를 포함하는 것인 정제.
- [청구항 10] 제9항에 있어서, 상기 제2층의 과립은, 침강탄산칼슘을 더 포함하는 것인 정제.
- [청구항 11] 제9항에 있어서, 상기 유당 수화물과 미결정 셀룰로오스의 혼합물은, D_{50} 이 $75\ \mu\text{m}$ 이상의 입도분포를 나타내는 것인 정제.
- [청구항 12] 제2항에 있어서, 상기 제2층의 과립은, 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는

- 용매화물 1 내지 10 중량부, 부형제 50 내지 99.9 중량부, 용해보조제 0.1 내지 2 중량부, 붕해제 0.5 내지 15 중량부, 결합제 0.1 내지 10 중량부 및 활택제 0.1 내지 5 중량부를 포함하는 정제.
- [청구항 13] 제12항에 있어서, 상기 부형제는 침강탄산칼슘, 유당 수화물, 미결정 셀룰로오스, 또는 이들의 혼합물 중 어느 하나인 것인 정제.
- [청구항 14] 제13항에 있어서, 상기 혼합물은 침강탄산칼슘 30 내지 50 중량부, 유당 수화물 20 내지 40 중량부 및 미결정 셀룰로오스 15 내지 35 중량부를 포함하는 것인 정제.
- [청구항 15] 제2항에 있어서, 상기 정제는 코팅층을 추가로 포함하는 정제.
- [청구항 16] 제2항에 있어서, 상기 제1층 및 제2층의 과립은 습식과립인 것인 정제.
- [청구항 17] (S1) 피마살탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물과 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함하는 과립을 함유하는 제1층을 제조하는 단계;
(S2) 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 수화물 또는 용매화물과 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함하는 과립을 함유하는 제2층을 제조하는 단계; 및
(S3) 상기 제1층 및 제2층을 타정하여 이층정을 제조하는 단계를 포함하는, 정제의 제조방법.
- [청구항 18] 제17항에 있어서, 상기 상기 피마살탄 과립부 및 상기 아토르바스타틴 과립부를 타정하는 단계는,
5 내지 15 KN의 타정압을 가하여 수행되는 것인 제조방법.
- [청구항 19] 제2항에 있어서, 상기 정제는 심혈관계 질환 치료용인 정제.
- [청구항 20] 제2항에 따른 정제를 치료학적으로 유효한 양으로 인간을 포함한 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는 심혈관계 질환의 예방 또는 치료 방법.
- [청구항 21] 심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 제제의 제조에 사용하기 위한 제2항에 따른 정제의 용도.
- [청구항 22] 심혈관계 질환의 예방 또는 치료를 위한, 제2항에 따른 정제의 용도.
- [청구항 23] 제19항 내지 제22항 중 어느 한 항에 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 것인 정제.