(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0146217
(43) 공개일자 2024년10월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4365 (2006.01) *A61K 31/40* (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01) *A61P 9/10* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4365 (2013.01)
A61K 31/40 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-0040884
(22) 출원일자 2023년03월29일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
한림대학교 산학협력단
강원도 춘천시 한림대학길 1, 한림대학교(옥천동)
(72) 발명자
한동훈
서울특별시 영등포구 신길로 1, 한림대학교 강남성심 병원
이남호
서울특별시 영등포구 신길로 1, 한림대학교 강남성심 병원
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인본

전체 청구항 수 : 총 12 항

(54) 발명의 명칭 **클로피도그렐 및 아토르바스타틴 또는 로슈바스타틴의 복합 제제**

(57) 요 약

본 발명은 클로피도그렐 및 아토르바스타틴 또는 로슈바스타틴의 복합 제제에 관한 것이다. 본 발명은 클로피도그렐, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 아토르바스타틴 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 복합 제제를 제공한다. 본 발명은 클로피도그렐, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 로슈바스타틴 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 복합 제제를 제공한다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/505 (2013.01)
A61K 9/2018 (2013.01)
A61K 9/2054 (2013.01)
A61K 9/209 (2013.01)
A61P 9/10 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)
(72) 발명자
최성훈
서울특별시 영등포구 신길로 1, 한림대학교 강남성심 병원
조정래
서울특별시 영등포구 신길로 1, 한림대학교 강남성심 병원
강민경
서울특별시 영등포구 신길로 1, 한림대학교 강남성심 병원
신동금
서울특별시 영등포구 신길로 1, 한림대학교 강남성심 병원

명 세 서

청구범위

청구항 1

클로피도그렐, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 아토르바스타틴 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 복합 제제.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 클로피도그렐, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 클로피도그렐 유리염기를 포함하는 것을 특징으로 하는 복합제제.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 클로피도그렐의 약제학적으로 허용가능한 염은 클로피도그렐의 황산수소염, 레지네이트염, 캄실산염, 베실산염, 나파디실레이트일수화물염, 염산염 및 그 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 복합제제.

청구항 4

제1항에 있어서,

부형제를 추가로 포함하는 복합제제.

청구항 5

제4항에 있어서,

상기 부형제는 구형 백당, 설탕, 전분, 미결정셀룰로오스, 락토오스, 칸나우바납, 만니톨, 주석산, 자일리톨 및 그 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 복합제제.

청구항 6

클로피도그렐, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 로슈바스타틴 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 복합 제제.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 클로피도그렐, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 클로피도그렐 유리염기를 포함하는 것을 특징으로 하는 복합제제.

청구항 8

제6항에 있어서,

상기 클로피도그렐의 약제학적으로 허용가능한 염은 클로피도그렐의 황산수소염, 레지네이트염, 캄실산염, 베실산염, 나파디실레이트일수화물염, 염산염 및 그 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 복합제제.

청구항 9

제6항에 있어서,

부형제를 추가로 포함하는 복합제제.

청구항 10

제9항에 있어서,

상기 부형제는 구형 백당, 설탕, 전분, 미결정셀룰로오스, 락토오스, 칸나우바납, 만니톨, 주석산, 자일리톨 및 그 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 복합제제.

청구항 11

클로피도그렐, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 아토르바스타틴 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 동맥경화성 혈관 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 12

클로피도그렐, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 로슈바스타틴 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 동맥경화성 혈관 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 클로피도그렐 및 아토르바스타틴 또는 로슈바스타틴의 복합 제제에 관한 것이다.

배 경 기 술

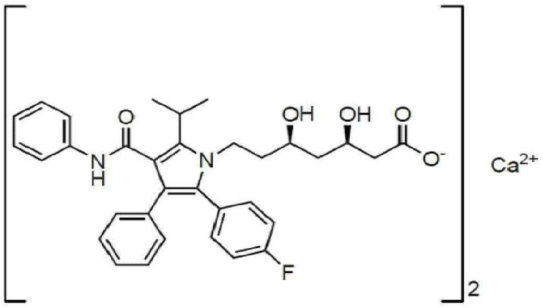
[0002] 클로피도그렐은 뇌졸중, 혈전증, 색전증, 심근경색과 같은 말초 또는 관상 동맥 질환의 치료에 효과적인 혈소판 응집 억제제로, 화학명칭은 메틸 (+)-(S)-α-(2-클로로페닐)-6,7-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-5(4H)-아세테이트이다. 클로피도그렐은 혈전형성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 아데노신디포스페이트(Adenosinediphosphate, 이하 'ADP'라고 한다) 수용체에 대한 ADP 결합의 직접적인 억제 및 뒤이은 당단백질 GPIIb/IIa 복합체의 ADP-매개된 활성화의 직접적인 억제에 의하여, ADP-유도된 혈소판 응집을 특이적으로 억제한다. 또한, 클로피도그렐은 방출된 ADP에 의한 혈소판 활성화의 증폭을 차단함으로써 ADP를 제외한 아고니스트(agonist)에 의해 유발된 혈 소판 응집을 억제한다.

[0003] 이러한 클로피도그렐의 약리작용은 클로피도그렐이 경구 투여된 후 간에서 대사되어 형성되는 활성형 대사체에 의해 이루어진다. 이 활성형 대사체는 선택적으로 그리고 비가역적으로 혈소판에 있는 ADP 수용체를 변형시킴으로써, ADP가 ADP 수용체와 결합하는 것을 방해한다. 그러므로 클로피도그렐의 효과는 간에서 클로피도그렐을 대사시키는 효소에 크게 의존한다.

[0004] 클로피도그렐의 대표적인 제약원료인 클로피도그렐 비술페이트(또는 클로피도그렐황산수소염)의 화학 명칭은 메틸 (+)-(S)-α-(2-클로로페닐)-6,7-디히드로티에노[3,2-c]피리딘-5(4H)-아세테이트술페이트(1:1)이고, 분자량은 419.9이며, 실험식은 $C_{16}H_{16}ClNO_2S.H_2SO_4$이다. 클로피도그렐 비술페이트는 백색 내지 회색 분말이다. 이것은 실질적으로 중성 pH의 물에서 불용성이지만, pH 1.0에서 매우 가용성이다. 또한 메탄올에서 잘(freely) 용해되고, 메틸렌 클로라이드에서 약간 용해되며, 에틸 에테르에서 실질적으로 불용성이다. 클로피도그렐 비술페이트는 급성(recent) 심근 경색(myocardial infarction, 이하 'MI'라고 한다), 급성 뇌졸중(stroke), 또는 확립된(established) 동맥 질환(arterial disease)과 같은 혈전성 사건(thrombotic event)의 감소를 위해 처방되고, 새로운(new) 허혈성 뇌졸중(ischemic stroke), 새로운 MI, 및 그 밖의 혈관성 사망 (vascular death)의 복합된 종점(combined end point)의 속도를 감소시킨다고 밝혀졌다. 급성 관상 동맥 증후 군이 있는 환자의 경우, 클로피도그렐 비술페이트는 심장혈관성 사망, MI, 뇌졸중, 또는 불응성 허혈(refractory ischemia)의 복합된 종점의 속도를 감소시킨다고 밝혀졌다.

[0005] 아토르바스타틴[(βR,δR)-2-(4-Fluorophenyl)-β,δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4-[(phenylamino)carbonyl]-1H-pyrrole-1-heptanoic acid]은 고지혈증, 고콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증과 같은 이상지질혈증(dyslipidemia) 또는 심혈관계 질환 치료제로 주로 사용되는 데, 일반적으로 아래 화학식 1의 헤미칼슘염 형태로 시판되고 있다(상품명 "Lipitor TM ", Phizer사).

[0006] [화학식 1]



[0007]

[0008] 로슈바스타틴(Rosuvastatin)은 기존의 다른 스타틴계 약물보다 더 많이 LDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드의 수치를 감소시키고 고밀도지질단백질(HDL)을 증가시킨다. 그러나, 이것은 메발로네이트(mevalonate)의 합성을 저해하는, 콜레스테롤 합성의 율속 단계 동안에 콜레스테롤의 저하뿐만 아니라, 유비퀴논(CoQ10), 돌리콜(dolichols), 이소프레노이드(iosprenoids)의 전구물질감소에 따라 근육 독성에 영향을 주어 결국에 근육통, 근세포 손상 및 횡문근 융해(rhabdomyolysis)와 같은 심각한 부작용을 초래한다(Am J. Cardiol, 102, pp.1654-1662, 2008; Life science, 82, pp.969-975, 2008

[0009] 상기 아토르바스타틴과 로슈바스타틴은 혈관질환(major adverse cardiovascular event, MACE)으로 인한 합병증에 일차적 예방 효과가 있으며, 관상동맥 질환, 말초혈관질환으로 인해 스텐트 삽입술 이후 저밀도 콜레스테롤 낮추는 효과도 있다.

[0010] 스텐트 삽입술에서 항혈소판제로서 아스피린과 P2Y12 저해제인 클로피도그렐을 사용하고 있다. 스텐트 시술 후 이중 항혈소판제를 6~12개월 정도 사용하고, 단일제로 변경하는데 있어서 클로피도그렐을 단일 제제로서 사용한다.

[0011] 본 발명자들은 클로피도그렐과 아트로바스타틴 또는 로슈바스타틴을 포함하는 약학 조성물이 스타틴계 약물로부터 기인하는 부작용을 억제하고, 안전성, 이의 1일 1회 투여로 환자의 편의성 및 복약 순응도를 향상시키고, 약물의 초기 유효 혈중 농도를 조절하고, 방출제 조성물로서 기능하여 생체 내에서 일정한 수준으로 약물의 농도를 유지하고, 안정한 효과를 가지는 것을 확인하였다.

선행기술문헌

[0012] 한국 등록특허제 10-1502588호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0013] 본 발명은 클로피도그렐 및 아트로바스타틴 또는 로슈바스타틴의 복합 제제를 제공하여, 스타틴계 약물로부터 기인하는 부작용을 억제하고, 안전성, 이의 1일 1회 투여로 환자의 편의성 및 복약 순응도를 향상시키고, 약물의 초기 유효 혈중 농도를 조절하고, 방출제 조성물로서 기능하여 생체 내에서 일정한 수준으로 약물의 농도를 유지하고, 안정한 효과를 갖는 복합 제제를 제공할 수 있다.

[0014] 본 개시의 목적들은 이상에서 언급한 목적으로 제한되지 않으며, 언급되지 않은 본 개시의 다른 목적 및 장점들은 하기의 설명에 의해서 이해될 수 있고, 본 개시의 실시 예에 의해 보다 분명하게 이해될 것이다. 또한, 본 개시의 목적 및 장점들은 특허 청구 범위에 나타낸 수단 및 그 조합에 의해 실현될 수 있음을 쉽게 알 수 있을 것이다.

과제의 해결 수단

[0015] 본 발명은 클로피도그렐, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 아토르바스타틴 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 복합 제제를 제공한다.

[0016] 상기 클로피도그렐, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 클로피도그렐 유리염기를 포함할 수 있다.

[0017] 상기 클로피도그렐의 약제학적으로 허용가능한 염은 클로피도그렐의 황산수소염, 레지네이트염, 캄실산염, 베실산염, 나파디실레이트일수화물염, 염산염 및 그 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 것일 수 있다.

[0018] 상기 복합제제는 부형제를 추가로 포함할 수 있다.

[0019] 상기 부형제는 구형 백당, 설탕, 전분, 미결정셀룰로오스, 락토오스, 칸나우바납, 만니톨, 주석산, 자일리톨 및 그 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 것일 수 있다.

[0020] 본 발명은 또한, 클로피도그렐, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 로슈바스타틴 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 복합 제제를 제공한다.

[0021] 상기 클로피도그렐, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 클로피도그렐 유리염기를 포함할 수 있다.

[0022] 상기 클로피도그렐의 약제학적으로 허용가능한 염은 클로피도그렐의 황산수소염, 레지네이트염, 캄실산염, 베실산염, 나파디실레이트일수화물염, 염산염 및 그 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 것일 수 있다.

[0023] 상기 복합제제는 부형제를 추가로 포함할 수 있다.

[0024] 상기 부형제는 구형 백당, 설탕, 전분, 미결정셀룰로오스, 락토오스, 칸나우바납, 만니톨, 주석산, 자일리톨 및 그 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 것일 수 있다.

[0025] 본 발명은 또한, 클로피도그렐, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 아토르바스타틴 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 동맥경화성 혈관 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0026] 본 발명은 또한, 클로피도그렐, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 로슈바스타틴 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 동맥경화성 혈관 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0027] 상기 동맥경화성 혈관 질환은 고지혈증에 의한 것일 수 있다.

발명의 효과

[0028] 본 발명에 따르면, 클로피도그렐 및 아트로바스타틴 또는 로슈바스타틴의 복합 제제를 제공하여, 스타틴계 약물로부터 기인하는 부작용을 억제하고, 안전성, 이의 1일 1회 투여로 환자의 편의성 및 복약 순응도를 향상시키고, 약물의 초기 유효 혈중 농도를 조절하고, 방출제 조성물로서 기능하여 생체 내에서 일정한 수준으로 약물의 농도를 유지하고, 안정한 효과를 갖는 복합 제제를 제공할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0030] 본 발명은 클로피도그렐, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 아토르바스타틴 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 복합 제제를 제공한다.

[0031] 상기 클로피도그렐, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 클로피도그렐 유리염기를 포함할 수 있다.

[0032] 상기 클로피도그렐의 약제학적으로 허용가능한 염은 클로피도그렐의 황산수소염, 레지네이트염, 캄실산염, 베실산염, 나파디실레이트일수화물염, 염산염 및 그 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 것일 수 있다.

[0033] 상기 복합제제는 부형제를 추가로 포함할 수 있다.

[0034] 상기 부형제는 구형 백당, 설탕, 전분, 미결정셀룰로오스, 락토오스, 칸나우바납, 만니톨, 주석산, 자일리톨 및 그 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 것일 수 있다.

[0035] 본 발명은 또한, 클로피도그렐, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 로슈바스타틴 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 복합 제제를 제공한다.

[0036] 상기 클로피도그렐, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염은 클로피도그렐 유리염기를 포함할 수 있다.

[0037] 상기 클로피도그렐의 약제학적으로 허용가능한 염은 클로피도그렐의 황산수소염, 레지네이트염, 캄실산염, 베실산염, 나파디실레이트일수화물염, 염산염 및 그 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 것일 수 있다.

[0038] 상기 복합제제는 부형제를 추가로 포함할 수 있다.

[0039] 상기 부형제는 구형 백당, 설탕, 전분, 미결정셀룰로오스, 락토오스, 칸나우바납, 만니톨, 주석산, 자일리톨 및 그 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 것일 수 있다.

[0040] 본 발명은 또한, 클로피도그렐, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 아토르바스타틴 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 동맥경화성 혈관 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0041] 본 발명은 또한, 클로피도그렐, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과 로슈바스타틴 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 동맥경화성 혈관 질환 예방 또는 치료용 약학적 조성물을 제공한다.

[0042] 상기 동맥경화성 혈관 질환은 고지혈증에 의한 것일 수 있다.

[0043] 약학적 조성물은 단위 제형당 클로피도그렐 1 내지 200 mg과, 아토르바스타틴 1 내지 200mg 또는 로슈바스타틴 1 내지 200g을 포함하는 것일 수 있다. 바람직하게는 단위 제형당 클로피도그렐 75mg과 아토르바스타틴 10~80mg, 클로피도그렐 75mg과 로슈바스타틴 5~20mg을 포함하는 것일 수 있다.

[0044] 보다 바람직하게는 약학적 조성물은 단위 제형당 클로피도그렐 75mg에 대해 아토르바스타틴의 양은 10, 20, 40, 80mg 중 어느 하나의 값 이상 및 어느 하나의 값 이하의 양으로 포함하는 것일 수 있다. 보다 바람직하게는 약학적 조성물은 단위 제형당 클로피도그렐 75mg에 대해 로슈바스타틴의 양은 5, 10, 20mg 중 어느 하나의 값 이상 및 어느 하나의 값 이하의 양으로 포함하는 것일 수 있다.

[0045] 본 발명에서 사용되는 용어 '약제학적으로 허용가능한 염'이란 투여되는 클로피도그렐, 아토르바스타틴 및 로슈바스타틴의 생물학적 활성과 물성들을 손상시키지 않는 제형을 의미한다. 상기 약학적으로 허용가능한 염은, 약학적으로 허 용되는 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 아미노산염, 디시클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민, 디에탄올아민, 콜린 및 트리에틸아민 등과 같은 유기염 등이 포함된다.

[0046] 본 발명의 약학적 조성물은 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 단층정 또는 이층정의 정제로 제형화할 수 있다.

[0047] 본 발명의 일실시예에 따르면, 단층정인 경우에도 이층정인 경우와 비교하여 우수한 안정성 및 유사한 용출율을 나타내어 제조공정이 간편하고 공정비용이 절감되는 단층정을 구현할 수 있다.

[0048] 본 발명의 약학적 조성물을 정제로 제형화하기 위해 다양한 첨가제, 즉 부형제, 붕해제 또는 결합제를 첨가할 수 있다. 여기서, 부형제, 붕해제 또는 결합제는 특별히 제한되지 않으나, 부형제에는 전분, 미결정셀룰로오스가 사용될 수 있다. 붕해제에는 카르복시메틸셀룰로오스의 칼슘염, 크로스포비돈, 크로스카멜레오스나트륨 등이 사용될 수 있다. 또한, 결합제에는 히드록시프로필셀룰오스 또는 폴리비닐피롤리딘이 사용될 수 있다.