



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0030505  
(43) 공개일자 2014년03월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 9/48* (2006.01) *A61K 31/41* (2006.01)

*A61K 9/24* (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2012-0096036  
(22) 출원일자 2012년08월31일  
심사청구일자 없음

(71) 출원인  
한미약품 주식회사  
경기도 화성시 팔탄면 무하로 214

(72) 발명자  
김용일  
경기도 수원시 팔달구 화산로 57 진홍아파트 147  
동 2201호  
권용진  
경기도 화성시 봉담읍 수영리 61-16 신창비바페밀  
리아파트 112동 1004호  
(뒷면에 계속)

(74) 대리인  
제일특허법인

전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 이베살탄 및 HMG-CoA 환원효소 억제제를 포함하는 약제학적 캡슐 복합제제

### (57) 요 약

본 발명은 1) 이베살탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 이베살탄 독립부; 및 2) HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 염기성 첨가제를 포함하는 HMG-CoA 환원효소 억제제 독립부를 분리된 상태로 포함하는, 약제학적 캡슐 복합제제 및 이의 제조방법에 관한 것으로서, 본 발명에 따른 제제는 이베살탄 및 HMG-CoA 환원효소 억제제의 상호작용을 방지함으로써 안정성 및 용출률을 향상시켜 약물의 생체이용률을 향상시킬 수 있을 뿐만 아니라, 환자의 복약순응도를 높일 수 있어 고혈압 및 고콜레스테롤혈증 치료제로 유용하게 사용될 수 있다.

대 표 도 - 도7



(72) 발명자

**박형민**

경기도 수원시 팔달구 매산로 2가 40-1 동인트루빌  
521호

**이승엽**

경기도 수원시 장안구 서부로 2105번길 16-22 305  
호

**박재현**

경기도 수원시 영통구 영통로 460 청명마을 동신아  
파트 311동 404호

**우종수**

경기도 수원시 장안구 화산로 85 천천푸르지오아파  
트 120동 2303호

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

- 1) 이베살탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 이베살탄 독립부; 및
- 2) HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 염기성 첨가제를 포함하는 HMG-CoA 환원효소 억제제 독립부

를 분리된 상태로 포함하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 HMG-CoA 환원효소 억제제가 로수바스타틴(rosuvastatin), 로바스타틴(lovastatin), 아토르바스타틴(atorvastatin), 프라바스타틴(pravastatin), 플루바스타틴(fluvastatin), 피타바스타틴(pitavastatin), 심바스타틴(simvastatin), 리바스타틴(rivastatin), 세리바스타틴(cerivastatin), 벨로스타틴(velostatin), 메바스타틴(mevastatin), 이의 약학적으로 허용가능한 염, 전구체, 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

### 청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 HMG-CoA 환원효소 억제제가 아토르바스타틴 칼슘인 것을 특징으로 하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

### 청구항 4

제 1 항에 있어서,

상기 이베살탄 독립부 또는 HMG-CoA 환원효소 억제제 독립부가 과립 또는 정제의 형태인 것을 특징으로 하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

### 청구항 5

제 4 항에 있어서,

상기 이베살탄 독립부 또는 HMG-CoA 환원효소 억제제 독립부 중 하나 이상이 정제의 형태인 것을 특징으로 하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

### 청구항 6

제 4 항에 있어서,

상기 정제의 지름이 3mm 이하인 것을 특징으로 하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

### 청구항 7

제 4 항에 있어서,

상기 정제의 두께가 3mm 이하인 것을 특징으로 하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

### 청구항 8

제 4 항에 있어서,

상기 정제가 코팅층을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

### 청구항 9

제 8 항에 있어서,

상기 코팅층에 사용되는 코팅기제가 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 폴리비닐알콜, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

### 청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 코팅기제가 정제 총 중량을 기준으로 1 내지 20중량%의 양으로 사용되는 것을 특징으로 하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

### 청구항 11

제 1 항에 있어서,

상기 캡슐이 경질 캡슐인 것을 특징으로 하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

### 청구항 12

제 11항에 있어서

상기 캡슐의 기제가 히프로멜로오스, 폴루란, 젤라틴 및 폴리비닐 알콜로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

### 청구항 13

제 1 항에 있어서,

상기 염기성 첨가제가  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{MgCO}_3$ ,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{HPO}_3$ , 삼염화인산칼슘, 아르기닌, 라이신, 히스티딘, 메글루민, 알루미늄 마그네슘 실리케이트, 알루미늄 마그네슘 메타실리케이트, 이의 염, 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

### 청구항 14

제 13 항에 있어서,

상기 염기성 첨가제가  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{MgCO}_3$  또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

### 청구항 15

제 1 항에 있어서,

상기 염기성 첨가제가 HMG-CoA 환원효소 억제제 1 중량부에 대하여 2 내지 10 중량부의 양으로 포함하는 것을 특징으로 하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

### 청구항 16

제 1 항에 있어서,

상기 이베살탄 독립부가 약학적으로 허용가능한 결합제, 봉해제, 활택제, 회석제, 착색제, 점착방지제, 계면활성제 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 성분을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

### 청구항 17

제 16 항에 있어서,

상기 결합제가 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 에틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 젤라틴, 포비돈 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

### 청구항 18

제 16 항에 있어서,

상기 봉해제가 옥수수전분, 크로스포비돈, 크로스카멜로스 나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 나트륨 전분 글리콜레이트, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

#### 청구항 19

제 16 항에 있어서,

상기 활택제가 스테아르산칼슘, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 스테아르산마그네슘, 라우릴황산나트륨, 스테아릴푸마르산나트륨, 스테아르산아연, 스테아르산, 경화된 식물성 오일, 폴리에틸렌글리콜, 벤조산나트륨, 탈크 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

#### 청구항 20

제 16 항에 있어서,

상기 계면활성제가 라우릴 황산나트륨, 폴록사미, 폴리에틸렌글리콜 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

#### 청구항 21

제 1 항에 있어서,

상기 HMG-CoA 환원효소 억제제 독립부가 수용성 희석제, 봉해제, 결합제, 캐리어, 충전제, 활택제, 유동조절제, 결정화 지연제, 가용화제, 착색제, pH 조절제, 계면활성제, 유화제, 코팅제 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 약학적으로 허용가능한 첨가제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

#### 청구항 22

제 21 항에 있어서,

상기 수용성 희석제가 만니톨, 수크로스, 락토스, 소르비톨, 자일리톨, 글루코스 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

#### 청구항 23

제 1 항에 있어서,

상기 복합제제가 이베살탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 단위 제형 당 8mg 내지 600mg의 양으로 포함하는 것을 특징으로 하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

#### 청구항 24

제 1 항에 있어서,

상기 복합제제가 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 단위 제형 당 5mg 내지 80mg의 양으로 포함하는 것을 특징으로 하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

#### 청구항 25

제 1 항에 있어서,

상기 복합제제가 이베살탄 및 HMG-CoA 환원효소 억제제를 각각 30분에 80% 이상 방출시키는 것을 특징으로 하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

#### 청구항 26

제 25 항에 있어서,

상기 복합제제가 이베살탄 및 HMG-CoA 환원효소 억제제를 각각 15분에 80% 이상 방출시키는 것을 특징으로

하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

### 청구항 27

제 1 항에 있어서,

상기 복합제제가 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 심근경색증, 뇌졸증, 혈관재생술 및 만성 안정형 협심증으로 이루어진 군에서 선택되는 질환의 예방 또는 치료에 사용되는 것을 특징으로 하는, 약제학적 캡슐 복합제제.

### 청구항 28

- 1) 이베살탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 이베살탄 과립 또는 정제를 제조하는 단계;
- 2) HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 염기성 첨가제를 포함하는 HMG-CoA 환원효소 억제제 과립 또는 정제를 제조하는 단계;
- 3) 상기 단계 1)에서 제조된 이베살탄 과립 또는 정제, 및 단계 2)에서 제조된 HMG-CoA 환원효소 억제제 과립 또는 정제를 분리된 상태로 경질 캡슐에 충전하는 단계를 포함하는, 제 1항에 따른 약제학적 캡슐 복합제제의 제조방법.

### 청구항 29

제 28 항에 있어서,

상기 단계 1) 또는 단계 2)에서 제조된 산물이 정제 형태인 것을 특징으로 하는 제조방법.

### 청구항 30

제 29 항에 있어서,

상기 정제를 코팅하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

## 명세서

### 기술 분야

[0001]

본 발명은 1) 이베살탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 이베살탄 독립부; 및 2) HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 염기성 첨가제를 포함하는 HMG-CoA 환원효소 억제제 독립부를 분리된 상태로 포함하는, 안정성 및 용출률이 향상된 약제학적 캡슐 복합제제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002]

"고지질혈증"이란 혈장 내에 콜레스테롤이나 트리글리세라이드 등과 같은 지질이 비정상적으로 증가된 상태를 말하며, 고지질혈증, 특히 고콜레스테롤혈증은 동맥 혈전증을 유발하여 혈관을 따라 지질이 두껍게 쌓이는 동맥경화증을 유발하는데, 이는 혈류를 감소시켜 허혈성 심장질환과 협심증, 심근경색의 원인이 된다. 이처럼, 고지질혈증과 동맥경화증은 서로 밀접한 관련이 있으므로 고지질혈증을 치료함으로써 동맥경화증을 예방할 수 있다.

[0003]

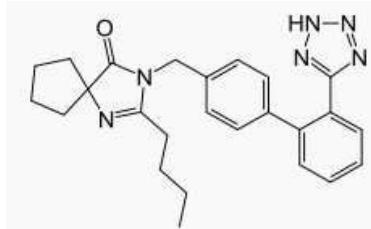
HMG-CoA 환원효소 억제제는 메발로네이트의 생성을 억제하여 콜레스테롤 생합성을 방해하며, 이를 통해 총콜레스테롤 저하 효과 및 LDL-콜레스테롤 저하 효과를 나타내어 고지혈증의 치료에 이용되어 왔다(Grundi S. M., *N Engl J Med*, 319(1): 24-32, 25-26, 31(1998) 참고).

[0004]

한편, 하기 화학식 1의 이베살탄(화합물명: 2-부틸-3-(4-[2-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)페닐]페닐)메틸)-1,3-디아자스피로[4.4]논-1-엔-4-온, 미국특허 제5,270,317호)은 강력한 AT<sub>1</sub> 수용체 차단제로 혈관 수축을 일으키는 근원 물질 중 하나인 안지오텐신-2가 AT<sub>1</sub>에 결합하는 것을 방해하여 강압효과를 나타내는 안지오텐신-2-수용체

차단제의 일종이다.  $AT_1$  수용체를 선택적으로 차단하지만 안지오텐신-2가  $AT_2$  수용체에 결합하는 것을 허용함으로써 혈관 확장 작용은 그대로 유지시키면서 내피 세포 증식, 혈관 수축 및 조직 재생 등을 억제하는 효과가 있다. 이러한 안지오텐신-2-수용체 차단제는 고혈압치료 약물로서 상용화되어 급격한 성장을 보여 왔으며, 이들의 효과는 임상시험을 통해 증명되고 있다(Jessica C. Song Pharm. D., C. Michael White Pharm. D., *Pharmacotherapy*, 20(2): 130-139, 2000 참고).

### 화학식 1



[0005]

[0006] 고혈압 환자의 약 60%가 고지질혈증 환자이고, 고혈압과 고지질혈증은 서로 밀접하게 연관된 질병임이 입증되고 있다. 따라서, 심혈관 질환 환자에게 안지오텐신-2-수용체 차단제와 HMG-CoA 환원효소 억제제를 병용 투여하면 각각의 단일제에 비해 고혈압 및 고지질혈증의 치료 뿐만 아니라, 혈관의 보호막 역할을 하는 내피세포의 기능을 향상시키고, 인슐린 민감도를 상승시켜 당뇨병의 치료에도 효과를 나타낼 수 있다(Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Piconi L, Quagliaro L, et al., *Circulation*, 111: 2518-2524, May 2005; 및 Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al., *Circulation*, 110: 3687-3692, Dec 2004 참고).

[0007]

[0007] 대한민국 공개특허 제2009-0114328호 및 제2009-0114190호는 이베살탄 및 아토르바스타틴의 복합제제를 개시하고 있는데, 상기 복합제제는 이베살탄을 포함하는 안지오텐신 수용체 차단제(Angiotensin receptor blocker, ARB)계 약물 및 HMG-CoA 환원효소 억제제 간의 상호작용을 우려하여 이중 1종의 약물을 2시간 이상 지연 방출시킨다. 그러나, 상기 방출 지연 복합제제의 경우 시험관 내 테스트(*in vitro* test)를 위주로 설계한 제제로서 일정한 방출 지연 속도를 나타내는 제품의 제조가 쉽지 않을 뿐만 아니라, 사람마다 위장관 운동에 차이가 있어 그 방출 지연 시간을 정확히 예측하기 어렵다.

[0008]

[0008] 한편, 이베살탄은 간 대사 효소로 사이토크롬 P450의 2C9에 의해 주로 대사되는 반면, HMG-CoA 환원효소 억제제는 간에 의해 대사되는 효율이 적고 사이토크롬 P450의 3A4에 의해 주로 대사되기 때문에, 이베살탄과 HMG-CoA 환원효소 억제제 간에는 서로 약리학적 상호작용이 없을 가능성이 크다[Yoshihisa Shitaraa, Yuichi Sugiyama, *Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 112, Issue 1, October 2006. 71-105, 및 FDA Avapro label]. 따라서, 상호작용이 서로 없을 것으로 예상되는 두 약물의 경우 모두 빠른 시간 내에 약효를 나타내는 속방성 제제가 바람직하다고 판단된다.

[0009]

[0009] 유효 성분간에 물리적 또는 화학적 상호작용이 있는 경우, 이에 따른 부작용을 최소화하기 위하여 이층정, 이중 코팅 약물(double layer coated drug) 및 코팅된 펠렛을 포함하는 정제를 제조하는 등 약물간 분리를 위한 다양한 제제의 제조방법이 공지되어 있다. 그러나, 상기 방법들은 주성분들의 혼입에 의한 오염 가능성이 있기 때문에 완벽한 분리는 이루어 낼 수 없다. 예를 들어, 이층정의 경우 타정 공정에서 타정기 내의 공극 및 떨림, 진동, 기기설계상 문제 등의 요인으로 다른 부분으로 과립이 혼입된 상태로 정제화되고 두 성분의 차폐가 완벽하지 않다는 구조적인 단점이 있다. 또한, 이중 코팅 약물의 경우에도 코팅되는 동안 제품의 마모 및 파쇄 현상으로 인한 충간 오염이 발생할 가능성이 높다.

[0010]

[0010] 대한민국 공개특허 제2011-0007602호에서 아세틸살리실산, HMG-CoA 환원효소 억제제 및 안지오텐신 전환 효소(Angiotensin converting enzyme, ACE) 억제제 등을 포함하는 폴리필 및 이를 정제형태로 포함한 후 캡슐에 충진하는 캡슐 제제에 대해 개시하고 있으나, 상기 제제는 정제의 개수에 제한이 있으며, 각 성분들의 안정성 및 용출률 개선 효과에 대해서는 알려진 바가 없다.

[0011]

[0011] 또한, 국제특허공개 제 WO 03/011283호는 아토바스타틴 칼슘 및 암로디핀 베실레이트를 포함하는 복합제제를 개시하면서, pH 5 이상을 형성하는 알칼리화제를 안정화제로 첨가함으로써 아토바스타틴 칼슘의 안정성을 향상시키고자 하는 구성을 개시하고 있으나, 이러한 알칼리화제의 사용은 아토바스타틴 이외의 다른 주성분의 안정성

에 영향을 준다.

[0012] 한편, 이베살탄 및 HMG-CoA 환원효소 억제제를 각각 별도로 과립을 제조하는 방법도 공지되어 있지만, 두 활성 성분의 접촉을 근본적으로 방지할 수 없어 활성성분의 안정성이 떨어지고, 이러한 과립을 포함하는 제제의 크기 및 부피가 너무 커지게 되어 캡슐 충진이 불가능하거나 복약 순응도가 낮아지게 된다.

[0013] 상기와 같은 문제점을 해결하기 위하여, 본 발명자들은 이베살탄 및 HMG-CoA 환원효소 억제제를 캡슐 내에 상호 독립적으로 존재하게 하여 물리적인 접촉을 방지함으로써 안정성 및 용출률을 개선시킬 수 있는 속방형 캡슐 제제를 개발하였다.

### 선행기술문헌

[0014] [특허문헌 1] 미국특허 제5,270,317호

[0015] [특허문헌 2] 대한민국 공개특허 제2009-0114328호

[0016] [특허문헌 3] 대한민국 공개특허 제2009-0114190호

[0017] [특허문헌 4] 대한민국 공개특허 제2011-0007602호

[0018] [특허문헌 5] 국제특허공개 제 WO 03/011283호

[0019] [비]특허문헌 1] Grundt S. M., *N Engl J Med*, 319(1): 24-32, 25-26, 31, 1998

[0020] [비]특허문헌 2] Jessica C. Song Pharm. D., C. Michael White Pharm. D., *Pharmacotherapy*, 20(2):130-139, 2000

[0021] [비]특허문헌 3] Ceriello A, Assaloni R, Da Ros R, Maier A, Piconi L, Quagliaro L, et al., *Circulation*, 111: 2518-2524, May 2005

[0022] [비]특허문헌 4] Koh KK, Quon MJ, Han SH, et al., *Circulation*, 110: 3687-3692, Dec 2004

[0023] [비]특허문헌 5] Yoshihisa Shitaraa, Yuichi Sugiyamab, *Pharmacology & Therapeutics*, Vol.112, Issue 1, 71-105, October 2006

[0024] [비]특허문헌 6] FDA Avapro label

### 발명의 내용

#### 해결하려는 과제

[0025] 본 발명의 목적은 이베살탄 및 HMG-CoA 환원효소 억제제를 포함하며 향상된 용출률 및 생체이용률을 나타내는 약학 제제를 제공하는 것이다.

[0026] 본 발명의 다른 목적은 상기 약학 제제의 제조방법을 제공하는 것이다.

#### 과제의 해결 수단

[0027] 상기 목적을 달성하기 위해 본 발명은

[0028] 1) 이베살탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 이베살탄 독립부; 및

[0029] 2) HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 염기성 첨가제를 포함하는 HMG-CoA 환원효소 억제제 독립부

[0030] 를 분리된 상태로 포함하는, 약제학적 캡슐 복합제제를 제공한다.

[0031] 상기 다른 목적을 달성하기 위해 본 발명은

[0032] 1) 이베살탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 이베살탄 과립 또는 정제를 제조하는 단계;

[0033] 2) HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 염기성 첨가제를 포함하는 HMG-CoA 환원효소 억제제 과립 또는 정제를 제조하는 단계;

[0034] 3) 상기 단계 1)에서 제조된 이베살탄 과립 또는 정제, 및 단계 2)에서 제조된 HMG-CoA 환원효소 억제제 과립 또는 정제를 분리된 상태로 경질 캡슐에 충전하는 단계를 포함하는, 상기 약제학적 캡슐 복합제제의 제조방법을 제공한다.

### 발명의 효과

[0035] 본 발명에 따른 캡슐 복합제제는 이베살탄 및 HMG-CoA 환원효소 억제제의 상호작용에 의한 용출저하 현상 없이 약물의 속방성 방출을 가능하게 하여 향상된 약물의 용출률 및 생체이용률을 나타낼 뿐만 아니라, 경시 변화에 따른 제품 안정성이 우수하고, 부형제의 함량을 크게 낮출 수 있어 제형 크기로 인한 환자의 복약순응도를 높일 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0036] 도 1 및 2는 각각 실시예 5 및 비교예 1 내지 3의 제제의 장기 보관 시 생성되는 이베살탄 및 아토바스타틴 분해산물의 양을 나타낸 것이다.  
 도 3 및 4는 각각 실시예 5 및 비교예 1 내지 3의 제제에 대한 이베살탄 및 아토바스타틴의 용출률을 나타낸 것이다.  
 도 5는 실시예 5 및 비교예 1의 제제에 대한 이베살탄의 포화용해도를 비교한 결과이다.  
 도 6은 실시예 5 및 비교예 1의 제제에 대한 이베살탄의 약물동력학적 파라미터를 비교한 결과이다.  
 도 7은 본 발명의 제제의 사진을 나타낸 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] 이하, 본 발명을 구체적으로 설명한다.

[0038] 본 발명은 1) 이베살탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 이베살탄 독립부; 및 2) HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 염기성 첨가제를 포함하는 HMG-CoA 환원효소 억제제 독립부를 분리된 상태로 포함하는, 약제학적 캡슐 복합제제를 제공한다. 본 발명에 따른 약제학적 캡슐 복합제제의 사진을 도 7에 나타내었다.

[0039] 본 발명의 캡슐 제제는 상기 이베살탄 독립부 및 HMG-CoA 환원효소 억제제 독립부가 각각 과립 또는 정제의 형태인 것을 특징으로 하며, 본 발명의 캡슐은 이베살탄 과립 또는 정제, 및 HMG-CoA 환원효소 억제제 과립 또는 정제를 포함하되, 이중 하나 이상이 정제의 형태인 상태로 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0040] 따라서 본 발명의 캡슐 제제는 1) 이베살탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 이베살탄 과립 또는 정제; 및 2) HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 염기성 첨가제를 포함하는 HMG-CoA 환원효소 억제제 과립 또는 정제가 서로 분리된 상태로 경질 캡슐에 충전된 캡슐 제제이다. 이때, 상기 정제의 지름 및 두께는 각각 3mm 이하의 미니정제인 것이 바람직하며, 보다 완벽한 물리적 차폐를 위해 두 제형 단위는 통상의 코팅성분으로 코팅될 수 있다.

[0041] 본 발명의 한 실시양태에 따르면, 본 발명에서는 이베살탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 정제; 및 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 염기성 첨가제를 포함하는 정제가 경질 캡슐에 충전되어 있는 캡슐 제제를 제공한다. 상기 캡슐 제제는, 예를 들어, 이베살탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 정제를 타정하고, 이와 별도로 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 염기성 첨가제를 포함하는 정제를 타정한 후, 각각 코팅을 실시하여, 이들을 적당한 크기의 캡슐,

예를 들어, 1호 캡슐에 충전함으로써 제조될 수 있다.

[0042] 본 발명의 다른 실시양태에 따르면, 본 발명에서는 이베살탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 과립; 및 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 염기성 첨가제를 포함하는 정제가 경질 캡슐에 충전되어 있는 캡슐 제제를 제공한다.

[0043] 본 발명의 또 다른 실시양태에 따르면, 본 발명에서는 이베살탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 정제; 및 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 염기성 첨가제를 포함하는 과립이 경질 캡슐에 충전되어 있는 캡슐 제제를 제공한다.

[0044] 본 발명에 따른 이베살탄 독립부는 활성성분으로 이베살탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 상기 이베살탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 강력한 장기 작용형 안지오텐신-2-수용체 길항제로 안지오텐신 수용체와 높은 친화력으로 결합하여 안지오텐신에 의한 혈관 수축을 억제하고 알도스테론의 분비를 억제하고 수분과 나트륨의 재흡수를 억제할 수 있어 고혈압 및 심부전과 같은 심혈관 질환의 치료에 특히 유용하게 사용될 수 있다. 상기 이베살탄의 약학적으로 허용가능한 염은 나트륨염, 칼륨염, 칼슘염, 마그네슘염 및 암모늄 등을 포함하는 당업자가 용이하게 사용할 수 있는 염이면 모두 가능하다.

[0045] 본 발명에 따른 이베살탄 또는 이의 약학적으로 가능한 염은, 이베살탄 과립 또는 정제 총 중량을 기준으로 약 20 내지 약 70중량%, 바람직하게는 40 내지 70중량%의 양으로 포함될 수 있으며, 치료학적으로 유효한 양, 예를 들어, 단위 제형 당 8 내지 600mg, 바람직하게는 약 100 내지 200mg으로 포함될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0046] 본 발명에서 이베살탄 독립부, 구체적으로, 이베살탄 과립 또는 정제는 약학적으로 허용가능한 결합제, 봉해제, 활택제, 희석제, 착색제, 점착방지제 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 약학적으로 허용가능한 첨가제를 추가로 포함할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 또한, 이베살탄의 소수성 성질을 개선하기 위해 계면활성제를 추가로 포함할 수 있는데, 계면활성제는 수성 과립화를 개선하고 압축 후 정제의 배출을 용이하게 하고 약리 활성성분의 용해 가속화를 촉진시킬 수 있다.

[0047] 본 발명에서 사용가능한 결합제는 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 에틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 젤라틴, 포비돈 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 결합제는 과립 또는 정제 총 중량을 기준으로 약 2 내지 약 20중량%, 바람직하게는 약 2 내지 약 10중량% 범위의 양으로 사용될 수 있다.

[0048] 본 발명에서 사용가능한 봉해제는 옥수수전분, 크로스포비돈, 크로스카멜로스 나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 나트륨 전분 글리콜레이트, 저치환 히드록시프로필셀룰로오스 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 봉해제는 과립 또는 정제 총 중량을 기준으로 약 1 내지 약 20중량%, 바람직하게는 약 1 내지 약 15중량% 범위의 양으로 사용될 수 있다.

[0049] 본 발명에서 사용가능한 활택제는 스테아르산칼슘, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 스테아르산마그네슘, 라우릴황산나트륨, 스테아릴푸마르산나트륨, 스테아르산아연, 스테아르산, 경화된 식물성 오일, 폴리에틸렌글리콜, 벤조산나트륨, 탈크 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 활택제는 과립 또는 정제 총 중량을 기준으로 약 0.2 내지 약 5중량%, 바람직하게는 약 0.5 내지 약 4중량% 범위의 양으로 사용될 수 있다.

[0050] 본 발명에서 사용가능한 계면활성제는 라우릴 황산나트륨, 폴록사미, 폴리에틸렌글리콜 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택될 수 있으며, 폴록사미가 바람직하나, 이에 한정되지는 않는다. 본 발명의 일실시예에 따르면, 상기 계면활성제는 안정성 향상을 위해서 이베살탄 독립부에만 존재하는 것이 바람직하나, 이에 한정되지는 않는다.

[0051] 바람직한 일 실시예로서, 본 발명에 따른 이베살탄 과립부는, 이베살탄 과립 또는 정제의 총 중량을 기준으로 (a) 이베살탄 20 내지 70중량%(예를 들면 50중량%), (b) 희석제 1 내지 70중량%, (c) 결합제 2 내지 20 중량%, (d) 봉해제 1 내지 20중량%, (e) 점착 방지제 0.1 내지 5중량%, (f) 활택제 0.2 내지 5중량%, 및 (g) 착색제 2 중량% 이하(예를 들면 0.1 내지 약 1중량%)를 함유할 수 있다.

[0052] 한편, 본 발명에 따른 HMG-CoA 환원효소 억제제 독립부는 활성성분으로 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 염기성 첨가제를 포함한다.

[0053] 상기 HMG-CoA 환원효소 억제제는 로수바스타틴(rosuvastatin)(미국 특허 제4,231,938호), 로바스타틴(lovastatin), 아토르바스타틴(atorvastatin), 프라바스타틴(pravastatin)(미국 특허 제4,346,227호 및 제4,410,629호), 플루바스타틴(fluvastatin), 피타바스타틴(pitavastatin), 벨로스타틴(velostatin), 심바스타틴(simvastatin)(미국 특허 제4,448,784호 및 제4,450,171호), 리바스타틴(rivastatin), 세리바스타틴(cerivastatin), 벨로스타틴(velostatin), 메바스타틴(mevastatin)(미국 특허 제3,983,140호), 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 전구체, 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택될 수 있으며, 바람직하게는 아토르바스타틴 칼슘이나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0054] 본 발명에 따른 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약학적으로 가능한 염은 HMG-CoA 환원효소 억제제 과립 또는 정제 총 중량을 기준으로 약 5 내지 약 20중량%, 바람직하게는 5 내지 10중량%(예를 들어 약 8중량%)의 양으로 포함될 수 있으며, 치료학적으로 유효한 양, 예를 들어, 단위 제형 당 0.5 내지 100mg, 보다 바람직하게는 2.5 내지 80mg, 가장 바람직하게는 5 내지 80mg으로 포함될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0055] 본 발명에 따른 염기성 첨가제는 HMG-CoA 환원효소 억제제와 동일 층에만 존재하게 함으로써 HMG-CoA 환원효소 억제제의 안정성은 향상시키면서, 이베살탄에 대해서는 추후 염기성의 미세 환경조건을 제공하여 이베살탄의 용해도를 향상시켜 궁극적으로는 이베살탄의 생체이용률을 증가시킬 수 있다.

[0056] 상기 염기성 첨가제는  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{MgCO}_3$ ,  $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ,  $\text{K}_2\text{HPO}_3$  및 삼염화인산칼슘 등과 같은 염기성 무기물, 아르기닌, 라이신, 히스티딘, 메글루민, 알루미늄 마그네슘 실리케이트, 알루미늄 마그네슘 메타실리케이트, 이의 염, 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택될 수 있으며, 바람직하게는  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{CaCO}_3$ ,  $\text{MgCO}_3$  또는 이의 혼합물일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 염기성 첨가제는 HMG-CoA 환원효소 억제제 1 중량부를 기준으로 2 내지 10 중량부의 양으로 사용할 수 있으며, HMG-CoA 환원효소 억제제 과립 또는 정제 총 중량을 기준으로 약 8 내지 약 65중량%의 양으로 포함될 수 있다.

[0057] 본 발명에서 HMG-CoA 환원효소 억제제 독립부, 구체적으로, HMG-CoA 환원효소 억제제 과립 또는 정제는 약학적으로 허용가능한 수용성 희석제, 봉해제, 결합제, 캐리어, 충전제, 활택제, 유동조절제, 결정화 지연제, 가용화제, 착색제, pH 조절제, 계면활성제, 유화제, 코팅제 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 약학적으로 허용가능한 첨가제를 추가로 포함할 수 있다.

[0058] 상기 수용성 희석제는 만니톨, 수크로스, 락토스, 소르비톨, 자일리톨, 글루코스 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0059] 상기 봉해제의 예로는 히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 글루콘산 전분 나트륨 및 크로스카르멜로스 나트륨 등이 있으며, 일반적으로 사용되는 봉해제 중에서 적절히 선택가능하다. 상기 결합제의 예로는 포비돈, 코포비돈, 셀룰로오스류 등이 바람직하다. 상기 활택제의 예로는 스테아린산마그네슘, 푸마르산 스테아릴 나트륨, 탈크, 글리세릴지방산 에스테르류 및 글리세롤디베헤네이트 등이 있으며, 일반적으로 사용되는 활택제 중에서 적절히 선택가능하다. 상기 코팅제의 예로는 폴리비닐알콜, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스 및 에틸셀룰로오스 등이 있으며, 일반적으로 사용되는 코팅제 중에서 적절히 선택가능하다.

[0060] 바람직한 일 실시예로서, 본 발명에 따른 HMG-CoA 환원효소 억제제 독립부는 HMG-CoA 환원효소 억제제 과립 또는 정제 총 중량을 기준으로 (a) HMG-CoA 환원효소 억제제 5 내지 20중량% (b) 약학적으로 허용가능한 희석제, 봉해제 및 결합제 2 내지 70중량%, (c) 활택제 또는 코팅제 0.5 내지 2중량%, 및 (d) 염기성 첨가제 8 내지 65중량%를 포함할 수 있다.

[0061] 본 발명에 따른 이베살탄 독립부 또는 HMG-CoA 환원효소 억제제 독립부를 구성하는 정제는 각각 코팅층을 추가로 포함할 수 있다. 상기 코팅층은 이베살탄과 HMG-CoA 환원효소 억제제를 완전히 분리시켜 안정성 및 용출특성을 개선하기 위하여 각각의 정제 중 하나 이상의 정제의 표면에 코팅될 수 있다.

[0062] 본 발명에 있어 상기 코팅 공정은 캡슐 내에 충전되는 3mm 이하의 지름 및 두께를 갖는 미니정제의 기계적 강도를 증가시켜 캡슐 충진 공정 및 최종 제품의 품질을 개선시킬 수 있다. 또한, 미니 정제의 코팅은 최종 제품의 생산 속도 향상에 큰 영향을 줄 수 있는데, 예를 들어, 적당한 기계적 강도 이상의 특성을 가진 코팅된 미니 정

제는 캡슐 충전 시 대기하게 되는 캡슐 충진기 내의 호퍼 및 이송 펌프에서의 파괴를 예방할 수 있게 해 준다.

[0063] 본 발명에 따른 정제의 코팅층에는 통상의 고분자가 코팅기제로서 사용될 수 있다. 예를 들면, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 폴리비닐알콜, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸세룰로오스 등이 사용될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 코팅기제의 사용량은 최적의 제제크기를 제공하고 효과적인 제조를 하기 위해 최소한으로 유지되는 것이 바람직하며, 정제의 총 중량을 기준으로 1 내지 20중량%, 바람직하게는 2 내지 10중량% 범위의 양으로 사용될 수 있다.

[0064] 본 발명의 캡슐 제제에서 캡슐은 의약품에 사용되는 일반적인 경질 캡슐이라면 모두 사용가능하다. 본 발명에서 사용가능한 경질 캡슐의 기제는 예를 들어, 젤라틴, 히프로멜로오스, 풀루란(NP caps TM 등, Capsugel사) 또는 폴리비닐알콜일 수 있다.

[0065] 본 발명의 캡슐제제에 사용가능한 경질 캡슐의 크기는 의약품에 사용되는 일반적인 캡슐 사이즈면 가능하다. 캡슐의 크기는 캡슐의 호수에 따라 다양한 내부 부피를 가지는데 00호 캡슐은 0.95ml, 0호 캡슐은 0.68ml, 1호 캡슐은 0.47ml, 2호 캡슐은 0.37ml, 3호 캡슐은 0.27ml, 4호 캡슐은 0.20ml로 알려져 있다(서홍캡셀 홈페이지). 상기 캡슐의 크기는 본 발명의 제제를 복용하는 환자의 복약편의성을 고려하면 작은 것이 더 바람직하나, 본 발명에서는 캡슐 안에 충전되는 내용물의 질량 한계 때문에 0호, 1호, 2호, 3호 및 4호 캡슐을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 1호, 2호 및 3호 캡슐을 사용할 수 있다.

[0066] 또한 본 발명은, 1) 이베살탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 이베살탄 과립 또는 정제를 제조하는 단계; 2) HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 염기성 첨가제를 포함하는 HMG-CoA 환원효소 억제제 과립 또는 정제를 제조하는 단계; 3) 상기 단계 1)에서 제조된 이베살탄 과립 또는 정제, 및 단계 2)에서 제조된 HMG-CoA 환원효소 억제제 과립 또는 정제를 분리된 상태로 경질 캡슐에 충전하는 단계를 포함하는, 상기 약제학적 캡슐 복합제제의 제조방법을 제공한다.

[0067] 구체적으로, 상기 제조방법은 i) 이베살탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약제학적 허용가능한 첨가제와 혼합하여 과립화하거나, 또는 상기 과립을 타정하여 정제화 하는 단계; ii) HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 염기성 첨가제를 약제학적 허용가능한 첨가제와 혼합하여 과립화하거나, 또는 상기 과립을 타정하여 정제화하는 단계; iii) 상기 단계 i)에서 제조된 이베살탄 과립 또는 정제, 및 단계 ii)에서 제조된 HMG-CoA 환원효소 억제제 과립 또는 정제를 코팅하는 단계; 및 iii) 상기 단계 i)에서 제조된 이베살탄 과립 또는 정제, 및 단계 ii)에서 제조된 HMG-CoA 환원효소 억제제 과립 또는 정제를 경질 캡슐에 분리된 독립부를 형성하도록 충전하는 단계를 포함한다.

[0068] 본 발명에 따른 복합제제의 제조에 수반되는 각종 공정은 통상적인 공정에 의거하여 수행할 수 있다. 상기 단계 i) 또는 ii)에서, 과립을 타정하여 정제를 제조할 때는 통상의 정제 제조방법에 따라 타정기를 사용하여 수행될 수 있으며, 제조된 정제는 적절한 경도, 예를 들어, 1 내지 30kp 범위의 평균 경도를 나타내는 것이 바람직하다. 평균 경도의 측정은 정제에 임의의 필름 코팅층을 형성하기 전에 수행할 수 있다. 또한, 상기 단계 i) 또는 ii)에서 정제가 제조된 경우 정제를 코팅하는 단계를 추가로 포함할 수도 있다.

[0069] 상기 단계 iii)에서는 이베살탄 과립 또는 정제, 및 HMG-CoA 환원효소 억제제 과립 또는 정제를 경질 캡슐에 충전하여 분리된 독립부를 형성하도록 하되, 이중 하나 이상이 정제의 형태인 상태로 캡슐 내에 충전한다.

[0070] 상기에서 제조된 본 발명의 캡슐 제제는 경구, 구강, 설하 등의 경로로 투여될 수 있으며, 고혈압, 고콜레스테롤혈증, 고지혈증, 심근경색증, 뇌졸증, 혈관재생술 및 만성 안정형 협심증으로 이루어진 군에서 선택되는 질환의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다.

[0071] 본 발명에 따른 캡슐 제제는 이베살탄 및 HMG-CoA 환원효소 억제제를 경질캡슐 내부에 서로 분리된 형태로 포함함으로써 두 활성성분을 완전히 분리할 수 있다. 이에 따라 활성성분간의 반응성이 최소화되어 경시 변화에 따른 제품안정성이 우수하여 치료 효과를 극대화할 수 있을 뿐만 아니라, 제품의 경시변화에 따른 안정성 평가를 위한 분석방법을 별도로 개발할 필요 없이 기존 단일제의 분석법을 사용할 수 있는 장점이 있다.

[0072] 본 발명에서는 이베살탄 및 HMG-CoA 환원효소 억제제를 포함하는 속방형 약학 제제에 있어 HMG-CoA 환원효소 억제제를 안정시키는 염기성 첨가제가 이베살탄의 안정성에 영향을 준다는 점에 착안하여 본 발명의 캡슐 복합제제를 제조하였다. 본 발명에 따르면, 각 주성분을 따로 포함하는 과립을 제조하여 지름 및 두께가 3mm 이하인

미니 정제로 각각 타정한 뒤, 필요시 상기 정제를 코팅한 후에 경질 캡슐에 충진함으로써, 안정성이 우수하여 장기 보관이 가능하고, 부형제의 함량을 크게 낮출 수 있어 최종 약학조성물의 크기로 인한 문제점을 해결할 수 있으므로 경구 투여시 환자의 복약편의성이 높아진 복합제제를 얻을 수 있다. 나아가, 이베살탄 및 HMG-CoA 환원효소 억제제가 물리적으로 분리된 미니 정제 형태로 캡슐에 충전될 경우, 상호작용에 의한 용출저하 현상 없이 약물의 속방성 방출을 가능하게 하므로(이베살탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 각각을 30분에 80% 이상, 바람직하게는 15분에 80%이상 방출), 초반 용출률을 상승시킬 수 있고, 경구투여 시 생체이용률을 증가시키는 동시에 환자의 치료 효과를 향상시킬 수 있다.

[0073] [실시예]

[0074] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[0075] 실시예 1: 로수바스타틴 미니정제 및 이베살탄 과립을 포함하는 캡슐의 제조-(1)

[0076] 하기 표 1 중 실시예 1에 기재된 조성을 이용하여 이베살탄(한미정밀, 대한민국), 락토스, 전호화 전분 및 크로스포비돈을 혼합한 후, 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L, Nisso, 일본) 및 폴록사미 188(BASF, 독일)을 물에 녹인 결합액으로 연합하여 건조하고 30매쉬 체로 체과하여 습식과립을 제조하였다. 이후, 탈크를 첨가하여 최종 혼합함으로써 이베살탄 과립을 제조하였다.

[0077] 한편, 하기 표 1 중 실시예 1에 기재된 조성을 이용하여 로수바스타틴 칼슘, 락토스, 크로스포비돈 및 탄산일수소나트륨을 혼합한 후, 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L) 및 폴리소르베이트 80(Croda, 미국)을 물에 녹인 결합액으로 연합하여 건조하고 30매쉬 체로 체과하여 습식과립을 제조하였다. 이어, 크로스카멜로오스 나트륨을 첨가하여 혼합하고 스테아르산마그네슘을 첨가하여 최종 혼합함으로써 로수바스타틴 칼슘 과립을 제조하였다. 상기에서 제조된 로수바스타틴 칼슘 과립을 미니 정제로 타정한 후 코팅을 수행하였다. 미니 정제 타정을 위하여 로타리 타정기(Sejung, GRC-18)를 사용하였으며, 정제의 지름 및 두께는 2mm로 하여 타정하였다. 제조된 미니 정제를 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 이용하여 유동층 코팅기(Dalton, NQ-160)로 탑스프레이 코팅법을 이용하여 코팅하였다.

[0078] 상기에서 제조된 이베살탄 과립 및 로수바스타틴 미니정제를 하기 표 1에 기재된 총 중량만큼 각각 취하고 캡슐 충진기(GKF-2500, Bosch)를 사용하여 1호 경질 캡슐에 충진하였다.

[0079] 실시예 2: 로수바스타틴 미니정제 및 이베살탄 과립을 포함하는 캡슐의 제조-(2)

[0080] 하기 표 1 중 실시예 2에 기재된 조성을 이용하여 이베살탄(한미정밀, 대한민국), 락토스, 전호화 전분 및 크로스포비돈을 혼합한 후, 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L, Nisso, 일본) 및 라우릴황산나트륨을 물에 녹인 결합액으로 연합하여 건조하고 30매쉬 체로 체과하여 습식과립을 제조하였다. 이후, 탈크를 첨가하여 최종 혼합함으로써 이베살탄 과립을 제조하였다.

[0081] 한편, 하기 표 1 중 실시예 2에 기재된 조성을 이용하여 로수바스타틴 칼슘, 미결정셀룰로오스, 크로스포비돈 및 탄산일수소나트륨을 혼합한 후, 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L) 및 폴리소르베이트 80(Croda, 미국)을 물에 녹인 결합액으로 연합하여 건조하고 30매쉬 체로 체과하여 습식과립을 제조하였다. 이어, 크로스카멜로오스 나트륨을 첨가하여 혼합하고 스테아르산마그네슘을 첨가하여 최종 혼합함으로써 로수바스타틴 칼슘 과립을 제조하였다. 상기에서 제조된 로수바스타틴 칼슘 과립을 미니 정제로 타정한 후 코팅을 수행하였다. 미니 정제 타정을 위하여 로타리 타정기(Sejung, GRC-18)를 사용하였으며, 정제의 지름 및 두께는 2mm로 하여 타정하였다. 제조된 미니 정제를 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 이용하여 유동층 코팅기(Dalton, NQ-160)로 탑스프레이 코팅법을 이용하여 코팅하였다.

[0082] 상기에서 제조된 이베살탄 과립 및 로수바스타틴 미니정제를 하기 표 1에 기재된 총 중량만큼 각각 취하고 캡슐 충진기(GKF-2500, Bosch)를 사용하여 1호 경질 캡슐에 충진하였다.

### 표 1

[0083] 이베살탄 과립 및 로수바스타틴 미니 정제를 포함하는 경질 캡슐의 성분 및 함량(단위: mg)

		구분	실시예 1	실시예 2	
이베살탄 과립	과립	이베살탄	150	150	
		락토스	30	20	
		전호화 전분	23	23	
		크로스포비돈	12	6	
		히드록시프로필셀룰로오스	9	6	
		폴록사미 188	12	-	
		라우릴황산나트륨	-	9	
		최종혼합	탈크	4	
		이베살탄 과립 총중량	240	218.5	
		로수바스타틴 칼슘	10.4	10.4	
로수바스타틴 칼슘 미니정제	과립	락토스	15	-	
		미결정셀룰로오스	-	16	
		크로스포비돈	7	7	
		NaHCO <sub>3</sub>	60	40	
		히드록시프로필셀룰로오스	4	5	
		폴리소르베이트 80	0.6	0.6	
		혼합	크로스카멜로오스 나트륨	3	
		최종혼합	스테아르산마그네슘	1.25	
		타정			
		코팅	히드록시프로필 메틸셀룰로오스	2	
		로수바스타틴 칼슘	103.25	85.25	
		미니정제 총중량			
캡슐충진		총 중량(캡슐 제외)	343.25	303.75	

[0084] 실시예 3: 아토르바스타틴 과립 및 이베살탄 미니정제를 포함하는 캡슐의 제조-(1)

[0085] 하기 표 2 중 실시예 3에 기재된 조성을 이용하여 이베살탄(한미정밀, 대한민국), 만니톨, 전호화 전분 및 크로스포비돈을 혼합한 후, 포비돈(BASF, 독일) 및 폴록사미 188(BASF, 독일)을 물에 녹인 결합액으로 연합하여 건조하고 30메쉬 체로 체과하여 습식과립을 제조하였다. 이후, 만니톨, 이산화규소 및 크로스포비돈을 첨가하여 혼합하고, 스테아르산마그네슘을 첨가하여 최종 혼합함으로써 이베살탄 과립을 제조하였다. 상기에서 제조된 이베살탄 과립을 미니 정제로 타정한 후 코팅을 수행하였다. 미니 정제 타정을 위하여 로타리 타정기(Sejung, GRC-18)를 사용하였으며, 정제의 지름 및 두께는 2mm로 하여 타정하였다. 이후 제조된 미니 정제를 히드록시프로필 메틸셀룰로오스를 이용하여 유동층 코팅기(Dalton, NQ-160)로 탑스프레이 코팅법을 이용하여 코팅하였다.

[0086] 한편, 하기 표 2 중 실시예 3에 기재된 조성을 이용하여 아토르바스타틴 칼슘(TEVA, 인도), 락토스, 크로스카멜로오스 나트륨 및 탄산일수소나트륨을 혼합한 후, 포비돈 및 폴리소르베이트 80(Croda, 미국)을 물에 녹인 결합액으로 연합하여 건조하고 30메쉬 체로 체과하여 습식과립을 제조하였다. 이어, 스테아르산마그네슘을 첨가하여 최종 혼합함으로써 아토바스타틴 칼슘 과립을 제조하였다.

[0087] 상기에서 제조된 이베살탄 미니정제 및 아토바스타틴 과립을 하기 표 2에 기재된 총 중량만큼 각각 취하고 캡슐 충진기(GKF-2500, Bosch)를 사용하여 1호 경질 캡슐에 충진하였다.

[0088] 실시예 4: 아토르바스타틴 과립 및 이베살탄 미니정제를 포함하는 캡슐의 제조-(2)

[0089] 하기 표 2 중 실시예 4에 기재된 조성을 이용하여 아토르바스타틴 칼슘(TEVA, 인도), 락토스, 크로스카멜로오스

나트륨 및 탄산마그네슘(Tomita, 일본)을 혼합한 후, 포비돈 및 폴리소르베이트 80(Croda, 미국)을 물에 녹인 결합액으로 연합하여 건조하고 30메쉬 체로 체과하여 습식과립을 제조하였다. 이어, 스테아르산마그네슘을 첨가하여 최종 혼합함으로써 아토르바스타틴 칼슘 과립을 제조하였다.

[0090] 상기 실시예 3과 동일한 방법으로 제조된 이베살탄 미니정제 및 아토르바스타틴 과립을 하기 표 2에 기재된 총 중량만큼 각각 취하고 캡슐 충진기(GKF-2500, Bosch)를 사용하여 1호 경질 캡슐에 충진하였다.

## 표 2

이베살탄 미니정제 및 아토르바스타틴 과립을 포함하는 경질 캡슐의 성분 및 함량(단위: mg)

		구분	실시예 3	실시예 4
이베살탄 미니정제	과립	이베살탄	150	
		만니톨	15	
		전호화 전분	20	
		크로스포비돈	6	
		포비돈	8	
		폴록사미188	9	
	혼합	만니톨	28.5	
		이산화규소	10	
		크로스포비돈	6	
	최종혼합	스테아르산마그네슘	2.5	
	타정			
	코팅	히드록시프로필 메틸셀룰로오스	2	
		이베살탄 미니정제 총중량	257	257
아토르바스타틴 칼슘 과립	과립	아토르바스타틴 칼슘	10.36	10.36
		락토스	20	20
		크로스카멜로오스 나트륨	10	10
		포비돈	5	5
		폴리소르베이트 80	0.6	0.6
		탄산마그네슘	-	57
		NaHCO <sub>3</sub>	57	-
	최종혼합	스테아르산마그네슘	1.25	1.25
		아토르바스타틴 칼슘 미니정제 총중량	104.21	104.21
	캡슐충진	총 중량(캡슐 제외)	361.21	361.21

[0092] 실시예 5: 아토르바스타틴 미니정제 및 이베살탄 미니정제를 포함하는 캡슐의 제조

[0093] 하기 표 3에 기재된 조성을 이용하여 이베살탄(한미정밀, 대한민국), 만니톨, 전호화 전분 및 크로스카르멜로스 나트륨(DMV international)을 혼합한 후, 포비돈(BASF, 독일) 및 폴록사미 188(BASF, 독일)을 물에 녹인 결합액으로 연합하여 건조하고 30메쉬 체로 체과하여 습식과립을 제조하였다. 이후, 만니톨, 이산화규소 및 크로스카르멜로스 나트륨을 첨가하여 혼합하고, 스테아르산마그네슘을 첨가하여 최종 혼합함으로써 이베살탄 과립을 제조하였다.

[0094] 한편, 하기 표 3에 기재된 조성을 이용하여 아토르바스타틴 칼슘(TEVA, 인도), 만니톨, 미결정셀룰로오스, 크로스카멜로오스 나트륨 및 탄산마그네슘(Tomita, 일본)을 혼합한 후, HPC 및 폴리소르베이트 80(Croda, 미국)을 물에 녹인 결합액으로 연합하여 건조하고 30메쉬 체로 체과하여 습식과립을 제조하였다. 이어, 크로스카멜로오스 나트륨을 첨가하고 스테아르산마그네슘을 첨가하여 최종 혼합함으로써 아토르바스타틴 칼슘 과립을 제조하였다.

[0095] 상기에서 제조된 이베살탄 과립 및 아토르바스타틴 칼슘 과립을 각각 미니 정제로 타정한 후 코팅을 수행하였다. 미니 정제 타정을 위하여 로타리 타정기(Sejung, GRC-18)를 사용하였으며, 정제의 지름 및 두께는 2mm로 하여 타정하였다. 이후 제조된 각각의 미니 정제를 오파드라이 II 85F18422 white를 이용하여 유동층 코팅기(Dalton, NQ-160)로 탑스프레이 코팅법을 이용하여 코팅하였다.

[0096]

상기에서 제조된 이베살탄 미니정제 및 아토르바스타틴 미니정제를 하기 표 3에 기재된 총 중량만큼 각각 취하고 캡슐 충진기(GKF-2500, Bosch)를 사용하여 1호 경질 캡슐에 충진하였다.

[0097]

표 3

이베살탄 및 아토르바스타틴 미니 정제를 포함하는 경질 캡슐의 성분 및 함량(단위: mg)

		구분	실시예 5	비교예 1
이베살탄 정제	과립	이베살탄	150	150
		만니톨	15	15
		전호화 전분	23	23
		크로스카르멜로스 나트륨	6	6
		포비돈	8	8
		폴록사머188	9	9
	혼합	만니톨	28.5	28.5
		이산화규소	10	10
		크로스카르멜로스 나트륨	6	6
		최종혼합	스테아르산마그네슘	2.5
	타정		미니정제	미니정제
	코팅	Opadry II 85F18422 white	4	4
		총중량	262	262
아토르바스타틴 칼슘 정제	과립	아토르바스타틴 칼슘	10.36	10.36
		만니톨	10	10
		미결정셀룰로오스	6	6
		크로스 카멜로오스 나트륨	7	7
		탄산마그네슘	57	-
		HPC	5	5
	혼합	폴리소르베이트 80	0.6	0.6
		크로스카멜로오스 나트륨	3	3
	최종혼합	스테아르산마그네슘	1.25	1.25
	타정	미니정제	미니정제	미니정제
	코팅	Opadry II 85F18422 white	2	2
		총중량	102.21	45.21
	캡슐충진	총 중량(캡슐 제외)	364.21	307.21

[0098]

비교예 1: 염기성 첨가제를 포함하지 않는 아토르바스타틴 및 이베살탄 미니 정제를 포함하는 캡슐의 제조

[0099]

염기성 첨가제로서 탄산마그네슘을 사용하지 않은 것을 제외하고는, 상기 표 3에 기재된 조성을 이용하여 실시예 5에 기재된 것과 동일한 방식으로 캡슐제를 제조하였다.

[0100]

비교예 2: 아토르바스타틴 및 이베살탄의 정제를 포함하는 경질캡슐의 제조

[0101]

상기 실시예 5에 기재된 것과 동일한 방식으로 이베살탄 및 아토르바스타틴 칼슘 과립을 각각 제조하였다. 이어, 로타리 타정기(Sejung, GRC-18)를 이용하여 이베살탄 과립의 경우 2개의 정제, 아토르바스타틴 과립의 경우 1개의 정제로 각각 타정하였다. 이때, 캡슐 충진을 위하여 정제의 지름은 5mm로 하여 타정하였는데, 이는 본 발명의 실시예에서 타정한 미니정제보다 큰 사이즈를 나타낸다.

[0102]

상기에서 제조된 단일 정제를 오파드라이 II 85F18422 white를 이용하여 팬 코팅기(Sejung, SFC-30)로 코팅한 후, 실시예 5와 동일한 방식으로 0호 경질 캡슐에 충진하였다.

[0103] 비교예 3: 아토르바스타틴 및 이베살탄 미니정제를 포함하는 이충정의 제조

[0104] 하기 표 4에 기재된 조성을 이용하여 실시예 5에 기재된 방식에 따라 이베살탄(Korea) 과립 및 아토르바스타틴 칼슘(TEVA, India) 과립을 제조하였다. 상기에서 제조된 이베살탄 과립 및 아토르바스타틴 칼슘 과립을 이충정 타정기를 이용하여 이충정으로 타정하였다. 이어, 오파드라이 II 85F18422 white를 이용하여 팬코팅기(Sejung, SCF-30)를 사용하여 코팅하였다.

#### 표 4

[0105] 이베살탄 및 아토르바스타틴을 포함하는 이충정의 성분 및 함량 (단위: mg)

	구분	비교예 3
과립	이베살탄	150
	만니톨	47
	전호화 전분	23
	크로스카르멜로스 나트륨	12
	포비돈	8
	풀록사머188	9
최종혼합	스테아르산마그네슘	4
과립	아토르바스타틴칼슘	10.85
	유당	120
	미결정셀룰로오스	65.6
	크로스 카멜로오스 소다음	36
	탄산마그네슘	57
	HPC	3
최종혼합	폴리소르베이트 80	1.2
타정	스테아르산마그네슘	3
코팅	Opadry II 85F18422 white	2
	총중량	551.65

[0106] <실험예 1> 제제의 안정성 시험

[0107] 실시예 5 및 비교예 1 내지 3에서 제조한 제제의 안정성을 평가하기 위하여, 각각의 제제를 HDPE 병에 실리카겔 1g을 넣어 포장한 후 장기 조건(25°C 및 60%RH) 하에서 보관하여, 시험 시작 후 3, 6, 9, 12, 18, 24 및 36개월 후에 아토르바스타틴의 분해산물(RRT 1.81)의 양을 측정하였다.

[0108] <아토르바스타틴의 유연물질 분석조건>

[0109] (1) 검출기: 자외부흡광광도계 (측정파장 254 nm)

[0110] (2) 컬럼: 안지름 약 4.6 mm, 길이 약 250 mm의 스테인레스 관에 5  $\mu$ m C<sub>18</sub>으로 충진된 컬럼 또는 이와 유사한 컬럼 (예: Kromasil 100-5, C18)

[0111] (3) 이동상: 이동상 A: 아세토니트릴: 테트라하이드로푸란: 완충액 1(31: 9: 60)(v/v)

[0112] - 완충액 1: 0.05M NH<sub>4</sub>H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (pH 5.0, 암모니아수로 pH를 맞춘다.

[0113] - 이동상 B: 아세토니트릴 : 완충액 2(75: 25)(v/v)

[0114] (완충액 2: 완충액 1 : THF (60 : 9)(v/v))

[0115] (4) 희석액: 아세토니트릴: 테트라하이드로푸란: 물(60:5:35)(v/v)

[0116] (5) 주입량: 10 uL

[0117] (6) 온도: 35°C

[0118] (7) 유속: 1.8 mL/분

시간(분)	이동상 A (%)	이동상 B (%)	유속 (mL/min)
0	100	0	1.8
20	100	0	1.8
30	45	55	2.0
40	0	100	2.5
50	0	100	2.5

[0119]

[0120] 또한, 각각의 제제를 가속조건(40°C 및 75%RH) 하에서 보관하여, 시험 시작 후 1, 3 및 6개월 후에 이베살탄의 분해산물(RRT 0.8)의 양을 측정하였다.

[0121] &lt;○] 베살탄의 유연물질 분석조건&gt;

[0122] (1) 검출기: 자외부흡광광도계 (측정파장 220 nm)

[0123] (2) 컬럼: 안지름 약 4.6 mm, 길이 약 250 mm의 스테인레스 관에 5  $\mu$ m C<sub>18</sub>으로 층진된 컬럼 또는 이와 유사한 컬럼

[0124] (3) 이동상: 아세토니트릴: 인산완충액 (60: 40)(v/v)

[0125] (인산완충액= 5.5 mL 인산을 1L 정제수에 녹인 용액(pH 5.0, 트리에틸아민으로 pH 조절)

[0126] (4) 희석액: 메탄올

[0127] (5) 주입량: 15  $\mu$ L

[0128] (6) 온도: 30°C

[0129] (7) 유속: 1.2 mL/분

[0130] 그 결과를 하기 표 5 및 6, 및 도 1 및 2에 나타내었다.

표 5

[0131] 장기 조건(25°C 및 60% RH) 보관 후의 아토르바스타틴 분해산물(RRT 1.81)

구분	장기 조건 (개월)								
	0	3	6	9	12	18	24	36	
아토르바스타틴 분해산물 양 (%)	실시예 5	0.07	0.09	0.09	0.11	0.12	0.14	0.16	0.18
	비교예 1	0.12	0.13	0.15	0.17	0.18	0.23	0.28	0.45
	비교예 2	0.1	0.1	0.09	0.12	0.13	0.14	0.17	0.19
	비교예 3	0.08	0.06	0.1	0.12	0.14	0.17	0.19	0.26

표 6

[0132] 가속 조건(40°C 및 75% RH) 보관 후의 이베살탄 분해산물(RRT 0.8)

구분	가속 조건(개월)			
	0	3	6	
이베살탄 분해산물 양 (%)	실시예 5	0.031	0.042	0.072
	비교예 1	0.031	0.035	0.062
	비교예 2	0.028	0.031	0.073
	비교예 3	0.044	0.073	0.161

[0133] 상기 표 5 및 6에서 알 수 있는 바와 같이, 시간이 지남에 따라 아토르바스타틴 분해산물(RRT1.81) 및 이베살탄 분해산물(RRT 0.8)의 양이 증가하는 것을 알 수 있다. ICH 가이드라인(guideline)에 의한 유연물질 기준에 따르면 가속 6개월 또는 장기 24 내지 36개월까지 이베살탄 및 아토르바스타틴 분해산물은 0.2% 이하이어야 한다. 본 발명에 따른 제제는 염기성 첨가제를 포함함으로써 아토르바스타틴의 안정성을 특이적으로 향상시킬 수 있었으며, 비교예 1 내지 3의 제제들과 비교하여 가장 안정한 결과를 나타내어 3년 이상 제품으로서 유효함을 알 수 있었다.

[0134] <실험 예 2> 이베살탄의 용출 평가

[0135] 실시예 5, 비교예 1 내지 3, 및 대조약으로서 아프로벨 150mg(사노피-아벤티스)에 대하여 하기 용출시험 조건에 따라 이베살탄 용출 시험을 실시한 후, 그 결과를 도 3에 나타내었다.

[0136] <용출시험 조건>

[0137] (1) 용출시험 장치 : PTWS-1210(Pharmatest, 독일)

[0138] (2) 용출액 : 0.1mol/L 염산용액

[0139] (3) 용출액의 온도 :  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

[0140] (4) 용출액량 : 1000ml

[0141] (5) 회전속도 : 50rpm

[0142] (6) 샘플채취 : 5, 10, 15, 30 및 45분마다 용출액을 취하여  $0.45\text{ }\mu\text{m}$  막여과기로 여과하여 검액으로 사용하였다. 용출액을 취한 후에는 용출시험 장치에 동량의 새로운 용출액을 보충하였다.

[0143] <분석방법>

[0144] (1) 분석기기 : 고속액체 크로마토그래피(HPLC)

[0145] (2) 이동상 : 아세토니트릴 : 테트라하이드로퓨란 : 완충액 1 = 31:9:60

[0146] (완충액 1 = 0.05M  $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ , pH5.0, 암모니아수로 pH를 조절)

[0147] (3) 검출기 : 자외선 흡광광도계(244nm)

[0148] (4) 칼럼 : 옥타데실실릴화한  $5\text{ }\mu\text{m}$  실리카겔로 총전한 안지를 약 4.6 및 길이 약 150mm의 칼럼

[0149] (5) 유속 : 1.8 ml/분

[0150] <실험 예 3> 아토르바스타틴 칼슘의 용출 평가

[0151] 실시예 5, 비교예 1 내지 3, 및 대조약으로서 리피토 20mg(대조약, 화이자)에 대하여 하기 용출시험 조건에 따라 상기 실험 예 2의 분석방법과 방식으로 아토르바스타틴 칼슘의 용출 시험을 실시한 후, 그 결과를 도 4에 나타내었다.

[0152] <용출시험 조건>

[0153] (1) 용출시험 장치 : PTWS-1210(Pharmatest, 독일)

[0154] (2) 용출액 : 정제수

[0155] (3) 용출액의 온도 :  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$

[0156] (4) 용출액량 : 900ml

[0157] (5) 회전속도 : 50rpm

[0158] (6) 샘플채취 : 5, 10, 15, 30 및 45분마다 용출액을 취하여  $0.45 \mu\text{m}$  막여과기로 여과하여 검액으로 사용하였다. 용출액을 취한 후에는 용출시험 장치에 동량의 새로운 용출액을 보충하였다.

[0159] 도 3 및 4에서 알 수 있는 바와 같이, 미니 정제가 아닌 3mm 초과의 정제를 포함하는 캡슐(비교예 2)의 경우 초기 5분 용출률이 낮고, 10분 이후로 대조군의 용출 양상과 유사해짐을 알 수 있었다. 이는 젤라틴 캡슐의 영향으로 내부 정제 용출 전에 외부의 젤라틴 캡슐이 봉해가 이루어져야 하는 지연 시간(lag time)이 존재하며 젤라틴이 내부 정제의 봉해에 영향을 주는 것이 관찰되었다. 또한, 염기성 안정화제를 포함하지 않은 캡슐(비교예 1)의 경우 아토르바스타틴의 용출률이 후반까지도 낮음을 알 수 있었다.

[0160] 반면, 본 발명에 따른 캡슐제제(실시예 5)는 미니 정제를 포함함으로써 빠른 봉해를 나타내었다. 구체적으로 젤라틴 캡슐의 일부 봉해로 인해 생성된 구멍으로 유입된 용출액에 의해 즉각 봉해가 시작되었고, 작은 입자크기로 인해 캡슐 외부로 빠르게 용출되는 것을 알 수 있었다. 또한, 활성성분을 분석한 결과 각 대조약의 용출율과 동등한 수준의 결과를 나타냄을 알 수 있었다.

[0161] 아울러, 본 발명에 따른 캡슐제제는 이층정제(비교예 3)와 비교하여서도 제제의 총 중량이 적음에도 이와 동등한 용출률을 나타내어 우수한 용출 효과를 나타냄을 알 수 있었다. 따라서, 본 발명에 따른 캡슐제제는 안정성 및 용출률을 향상시키는 것은 물론, 부형제의 양을 감소시킬 수 있어 환자들에게 복약 순응도를 높일 수 있을 것으로 기대된다.

#### [0162] <실험 예 4> 이베살탄의 포화용해도 평가

[0163] 실시예 5 및 비교예 1에서 제조한 제제에 대하여 이베살탄의 포화 용해도를 확인하였다. 검체 각각 10정을 USP 용출 제2법(Paddle 법)에 따라 용출액으로 물 1000mL 및 pH 6.8액 1000mL을 이용하고 회전속도 50rpm으로 수행한 후, 시험 실시 12시간 후에 검액을 취하여 이베살탄의 포화용해도를 확인하였다. 그 결과를 도 5에 나타내었다.

[0164] 도 5에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 제제는 염기성 첨가제가 포함되지 않은 비교예 1의 제제와 비교하여 물 및 pH 6.8액에서의 포화용해도가 크게 증가하는 양상을 볼 수 있었으며, 이를 통해 염기성 첨가제가 수난용성인 이베살탄의 용해도를 향상시키는 역할을 수행함을 알 수 있었다.

#### [0165] <실험 예 4> 이베살탄의 생체이용률 평가

[0166] 실시예 5 및 비교예 1에서 제조한 제제에 대하여 비글견을 대상으로 이베살탄의 생체이용률을 확인하였다. 실험 방법은 하기 표 7에 기재된 바와 같다.

**표 7**

#### [0167] 이베살탄의 생체이용률 평가방법

제목	비글견에서의 이베살탄 조성물의 단화투여 후 생체 약물동력학적 연구
목적	용해도가 증가된 이베살탄 조성물의 생체 이용률 증가 효과를 평가
시험계	사용동물 : 비글견 성별 : 수컷 사용동물 수 : 각 군당 6마리, 무작위화 교차 연구
시험군	시험군 : 실시예 5의 제제 사용 대조군 : 비교예 1의 제제 사용

시험방법	1) 12시간 이전 공복상태 유지, 물만 공급 2) 실시예 5 또는 비교예 1의 제제의 경구투여 3) 0, 0.33, 0.66, 1, 2, 3, 8, 12, 24, 48시간 후에 채혈 4) LC/MS를 사용하여 이베살탄 농도측정
통계처리	데이터 처리 프로그램(KE-Test)를 이용하여 약물 동력학적 파라미터를 측정함.

[0168] 결과를 하기 표 8 및 도 6에 나타내었다. 도 6은 선형 스케일로 이베살탄( $\text{ng}/\text{mL}$ ) 대 시간(hr)의 산술적 평균 혈장 농도를 기록한 것이다.

### 표 8

[0169]

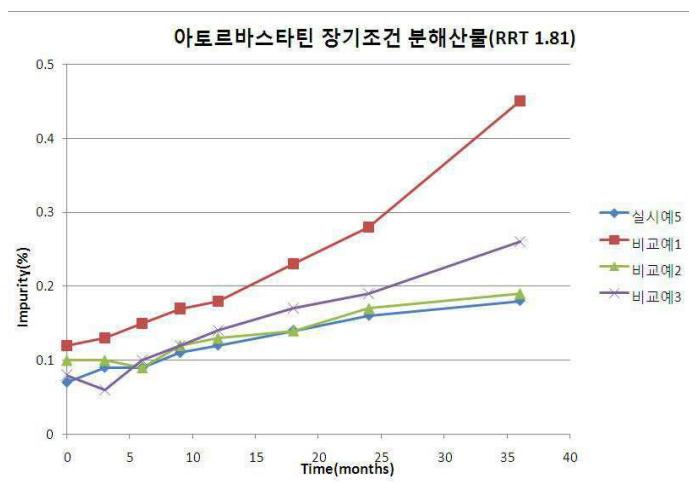
이베살탄의 약물동력학적 파라미터(pharmacokinetic parameter)

파라미터	이베살탄	
	실시예 1	비교예 1
$\text{AUC}_{0-48}$ ( $\text{ng} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ )	$20136.4 \pm 4835.7$	$9956.0 \pm 6859.6$
$C_{\text{max}}$ ( $\text{ng}/\text{mL}$ )	$13856.4 \pm 5746.5$	$6493.4 \pm 3349.8$
$T_{\text{max}}$ (hr)	$1.3 \pm 0.7$	$0.8 \pm 0.6$

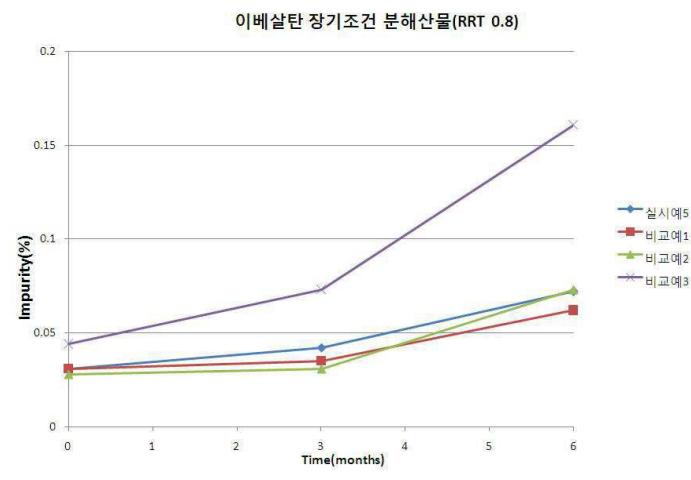
[0170] 표 8 및 도 6에서 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 제제는 염기성 첨가제가 포함되지 않은 비교예 1의 제제와 비교하여 높은 생체이용률을 나타내었으며, 이를 통해 염기성 첨가제가 이베살탄의 생체이용률을 증가시킴을 알 수 있었다.

## 도면

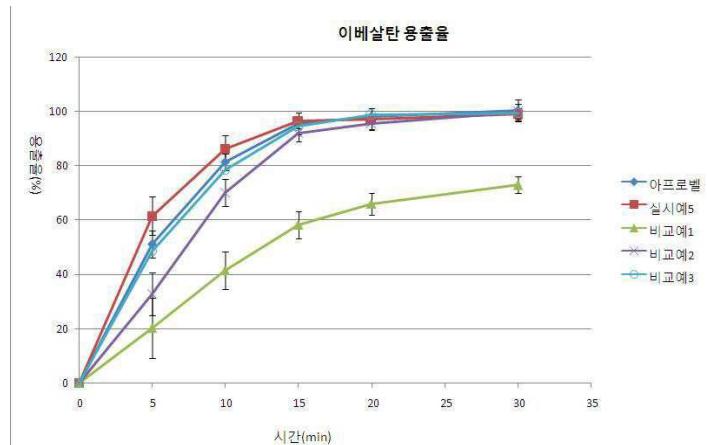
### 도면1



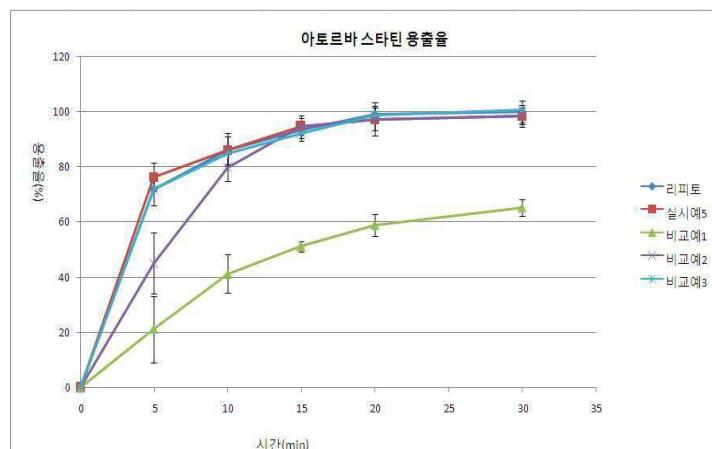
## 도면2



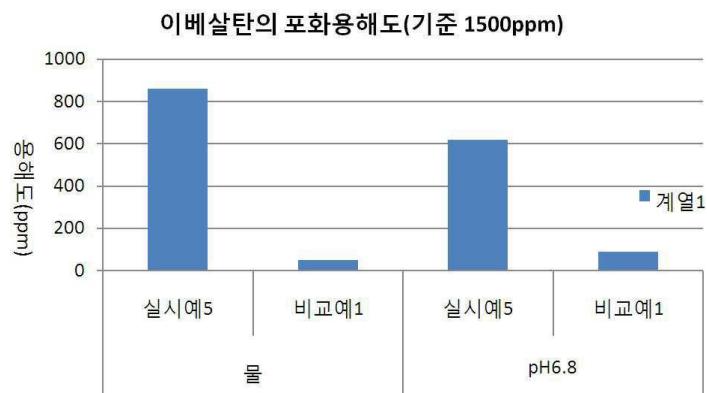
## 도면3



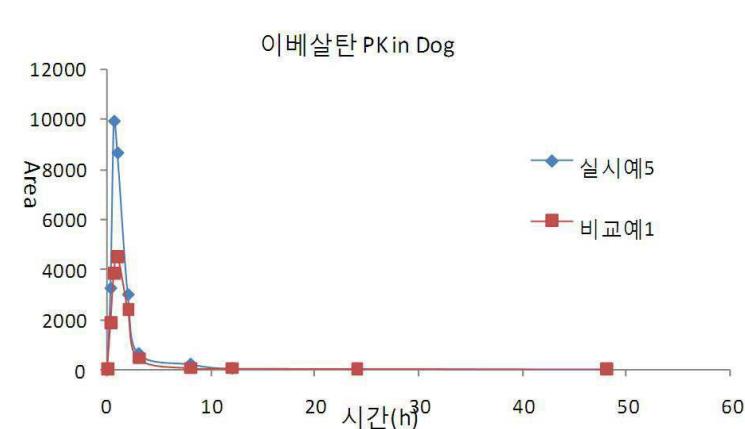
## 도면4



### 도면5



### 도면6



### 도면7

