



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년01월22일
(11) 등록번호 10-2206535
(24) 등록일자 2021년01월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/397 (2006.01)
A61K 31/505 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/2072 (2013.01)
A61K 31/397 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-0160513
(22) 출원일자 2016년11월29일
심사청구일자 2018년11월02일
(65) 공개번호 10-2018-0060705
(43) 공개일자 2018년06월07일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020160000762 A*
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
한미약품 주식회사
경기도 화성시 팔탄면 무하로 214
(72) 발명자
조정현
경기도 화성시 동탄원천로 382- 37, 119동 1004호(반월동, 에스케이뷰파크)
김진철
서울특별시 영등포구 당산로42길 16, 506동 401호(당산동4가, 당산현대5차아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
리앤목특허법인

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 광희찬

(54) 발명의 명칭 **에제티미브 및 로수바스타틴을 포함하는 경구용 복합정제**

(57) 요약

본 발명이 일 양상은 에제티미브를 포함하는 에제티미브 습식과립부; 및 로수바스타틴 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 로수바스타틴 혼합부를 포함하는 경구용 복합정제로서,
상기 에제티미브 습식과립부는 결합제로서 중량평균 분자량 30,000 ~ 50,000의 포비돈을 포함하고,
상기 로수바스타틴 혼합부는 희석제로서 수용성 희석제 및 수불용성 희석제를 포함하고, 상기 수불용성 희석제는 입도 누적분포에서 최대 입도에 대해 90%에 해당하는 입도(d90)가 98~229 μm인 경구용 복합정제, 및 그 제조방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 31/505 (2013.01)

A61K 9/2027 (2013.01)

A61K 9/2077 (2013.01)

A61K 9/2086 (2013.01)

(72) 발명자

김용일

경기도 수원시 장안구 정자로42번길 52, 732동 50
4호 (천천동, 비단마을 베스트타운)

박재현

경기도 수원시 영통구 영통로 460, 311동 404호(영
통동, 대우동신아파트)

우중수

경기도 수원시 장안구 화산로 85, 120동 2303호 (천천동, 천천푸르지오)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020150079454 A

KR1020160105044 A

WO2009024889 A2

US20140287042 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

에제티미브를 포함하는 에제티미브 습식과립부; 및
 로수바스타틴 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 로수바스타틴 혼합부를 포함하는 경구용 복합정제로서,
 상기 에제티미브 습식과립부는 결합제로서 중량평균 분자량 30,000 내지 50,000 Da의 포비돈을 포함하고,
 상기 로수바스타틴 혼합부는 희석제로서 수용성 희석제 및 수불용성 희석제를 포함하고, 상기 수불용성 희석제는 입도 누적분포에서 최대 입도에 대해 90%에 해당하는 입도(d90)가 98~229 μm인 경구용 복합정제이며,
 상기 수불용성 희석제는 로수바스타틴 1 중량부에 대해 2 내지 10 중량부로 존재하고,
 상기 수불용성 희석제는 미결정 셀룰로오스이고,
 상기 에제티미브는 단위 제형당 5 mg 내지 20 mg의 양으로 포함되고, 상기 로수바스타틴 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염은 단위 제형당 유리염기로서 2.5 mg 내지 40 mg의 양으로 포함되고,
 상기 로수바스타틴 혼합부는 단순 혼합물 또는 건식과립의 형태인 것인 경구용 복합정제.

청구항 2

삭제

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 에제티미브 습식과립부 및 로수바스타틴 혼합부는 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 및 이들의 임의의 조합에서 선택되는 약제학적 첨가제를 포함하는 것인 경구용 복합정제.

청구항 4

청구항 3에 있어서, 상기 희석제는 유당, 전분, 만니톨, 미결정셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

상기 결합제는 포비돈, 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 코포비돈, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

상기 붕해제는 크로스포비돈, 크로스카멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되고,

상기 활택제는 스테아르산마그네슘, 탈크, 경질무수규산, 스테아릴푸마르산나트륨, 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것인 경구용 복합정제.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 경구용 복합정제가 단층정, 이중정, 또는 내핵정의 형태인 것인 경구용 복합정제.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 상기 경구용 복합정제를 대한약전 용출 제2법에 따라 75rpm의 패들 회전속도로 용출 시험

시, 37.5℃, pH 4.5, 0.45%(w/v) 소듐라우릴설페이트 함유 소듐아세테이트 완충액 중에서 30 분에 90% 이상인 에제티미브의 용출률을 나타내는 것인 경구용 복합정제.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 복합정제를 대한약전 용출 제2법에 따라 50rpm의 패들 회전속도로 용출 시험 시, 37.5℃ pH 1.2 인공위액(SGF) 중에서 30 분에 20% 이상의 에제티미브의 용출률을 나타내는 것인 경구용 복합정제.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 상기 복합정제를 60℃ 조건 하에서 2 주동안 가혹시험 시, 로수바스타틴 락톤 유연물질의 총 함량이 1.5% 미만인 것인 경구용 복합정제.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

에제티미브를 결합제로서 중량평균 분자량 30,000 내지 50,000 Da의 포비돈을 포함하는 약제학적 첨가제와 함께 습식과립화 하여 에제티미브 습식과립부를 제조하는 단계; 및

로수바스타틴 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염 및 약제학적 첨가제를 포함하는 로수바스타틴 혼합부를 상기 에제티미브 습식과립부와 함께 타정하는 단계를 포함하고, 그 약제학적 첨가제는 희석제로서 수용성 희석제 및 수불용성 희석제를 포함하고, 상기 수불용성 희석제는 입도 누적분포에서 최대 입도에 대해 90%에 해당하는 입도(d90)가 98~229 μm인 것인,

청구항 1, 3 내지 4 및 7 내지 10 중 어느 한 항에 따른 경구용 복합정제의 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 에제티미브, 및 로수바스타틴 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 우수한 에제티미브의 초기 용출을 및 생산성을 갖는 경구용 복합정제 및 그 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 로수바스타틴(rosuvastatin) 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염은 콜레스테롤의 합성을 저해하여 이상지질혈증을 치료하는 HMG-CoA 환원효소 억제제 중 하나이다. 로수바스타틴을 주성분으로 하는 크레스토정(로수바스타틴 칼슘염, 아스트라제네카 사)은 국내외에서 이상지질혈증 및 그 관련 질환의 치료에 널리 사용되고 있다. 특히 로수바스타틴은 다른 시판 중인 HMG-CoA 환원효소 억제제 약물인 아토르바스타틴 또는 심바스타틴에 비해 혈중 LDL 콜레스테롤 농도를 낮추는 효과가 우수할 뿐만 아니라, 체내에 이로인 HDL 콜레스테롤의 농도를 높이는 효과까지 우수하다는 연구 보고가 나오고 있어 로수바스타틴 함유 제제에 대한 관심이 높아지고 있다.

[0003] HMG-CoA 환원효소 억제제는 일반적으로 다른 기전의 이상지질혈증 치료제와 병용 투여하여 치료 효과를 높이는 데, 이중 소장에서 콜레스테롤 재흡수를 억제하는 약물인 에제티미브(Ezetimibe)와는 그 상호작용이 우수하여 두 성분을 포함한 복합제제 연구가 활발하다. 예를 들어, 심바스타틴과 에제티미브의 복합제형인 바이토린®은 이미 그 약리효과의 우수성과 안정성이 입증되어 우수한 판매량을 보이며 상용 중에 있다.

[0004] 로수바스타틴 또한 에제티미브와 병용 투여 시 그 약효의 우수성이 많은 연구에 의해 입증되었다(비특허문헌 1 및 2). 이에 따라, 유효성 및 생산성 등이 우수한 로수바스타틴 및 에제티미브 복합제제에 대한 연구가 진행되고 있다.

[0005] 에제티미브는 T_{max}가 1시간 이내로 빠르기 때문에 정제 형태로 투여된 후 빠르게 분해 및 용출되어야 체내로 흡

수되어 원하는 치료효과를 얻을 수 있다. 그런데, 에제티미브는 물에 거의 녹지 않는(practically insoluble) 물질이어서, 높은 용출율을 얻기 어렵고 그로 인해 충분한 생체 이용율을 확보하기 쉽지 않다. 따라서, 에제티미브의 높은 용출율을 확보할 수 있으면서도 생산성, 안정성 등의 약제학적 측면에서 우수한 복합제제의 개발이 필요하다.

선행기술문헌

비특허문헌

- [0006] (비특허문헌 0001) Brandon Ason et al., J Lipid Res. Apr 2011; 52(4): 679-687
- (비특허문헌 0002) Torimoto et al., Lipids in Health and Disease 2013, 12:137

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0007] 본 발명의 일 양상은 에제티미브의 높은 용출율을 나타내면서도 생산성이 높은 로수바스타틴 및 에제티미브의 경구용 복합정제를 제공하는 것이다.
- [0008] 본 발명의 다른 일 양상은 상기 로수바스타틴 및 에제티미브의 경구용 복합정제의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0009] 본 발명의 일 양상은
- [0010] 에제티미브를 포함하는 에제티미브 습식과립부; 및
- [0011] 로수바스타틴 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 로수바스타틴 혼합부를 포함하는 경구용 복합정제로서,
- [0012] 상기 에제티미브 습식과립부는 결합제로서 중량평균 분자량 30,000 ~ 50,000의 포비돈을 포함하고,
- [0013] 상기 로수바스타틴 혼합부는 희석제로서 수용성 희석제 및 수불용성 희석제를 포함하고, 상기 수불용성 희석제는 입도 누적분포에서 최대 입도에 대해 90%에 해당하는 입도(d90)가 98-229 μm인 경구용 복합정제를 제공한다.
- [0014] 본 발명의 또 다른 일 양상은
- [0015] 에제티미브를 결합제로서 중량평균 분자량 30,000 ~ 50,000의 포비돈을 포함하는 약제학적 첨가제와 함께 습식과립화 하여 에제티미브 습식과립부를 제조하는 단계; 및
- [0016] 로수바스타틴 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염 및 약제학적 첨가제를 포함하는 로수바스타틴 혼합부를 상기 에제티미브 습식과립부와 함께 타정하는 단계를 포함하고, 그 약제학적 첨가제는 희석제로서 수용성 희석제 및 수불용성 희석제를 포함하고, 상기 수불용성 희석제는 입도 누적분포에서 최대 입도에 대해 90%에 해당하는 입도(d90)가 98-229 μm인 것인,
- [0017] 상기 본 발명의 일 양상에 따른 경구용 복합정제의 제조방법을 제공한다.

발명의 효과

- [0018] 본 발명의 일 양상에 따른 에제티미브 습식과립부 및 로수바스타틴 혼합부를 함유하는 경구용 복합정제는 에제티미브 습식과립부에 결합제로서 중량평균 분자량 30,000 ~ 50,000의 포비돈을 포함시킴으로써 초기 용출율이 높으면서도 생산성이 우수한 안식각을 갖는 과립을 가질 수 있다.
- [0019] 또한, 로수바스타틴 혼합부에 하위 90% 입자의 평균 입도 크기(d90)가 98-229 μm인 불용성 희석제를 포함시킴으로써 입도가 더 큰 불용성 희석제를 사용할 경우에 비해 에제티미브의 초기 용출율이 증가하면서도, 에제티미브 습식과립부 및 로수바스타틴 혼합부의 혼합물의 적절한 흐름성을 확보할 수 있다. 또한, 복합정제의 용출시험 시 불용성 희석제가 용출구에 쌓이는 현상이 완화되어 에제티미브의 용출편차를 현저히 낮출 수 있어 복합정

제의 적절한 품질평가가 이루어질 수 있다.

[0020] 따라서, 본 발명의 일 양상 따른 경구용 복합정제는 높은 에제티미브의 초기 용출율을 확보할 수 있고, 에제티미브 용출율에 대한 적절한 품질평가가 이루어질 수 있으면서도, 우수한 생산성을 가질 수 있는 등 여러 약제학적 측면에서 매우 바람직한 에제티미브 및 로수바스타틴의 복합정제라고 할 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 또한, 본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와 유사하거나 동등한 것들도 본 발명의 범주에 포함된다. 또한, 본 명세서에 기재된 수치는 명시하지 않아도 "약"의 의미를 포함하는 것으로 간주한다. 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 전체가 본 명세서에 참고로 통합된다.

[0022] 본 발명의 일 양상은

[0023] 에제티미브를 포함하는 에제티미브 습식과립부; 및

[0024] 로수바스타틴 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 로수바스타틴 혼합부를 포함하는 경구용 복합정제로서,

[0025] 상기 에제티미브 습식과립부는 결합제로서 중량평균 분자량 30,000 ~ 50,000의 포비돈을 포함하고,

[0026] 상기 로수바스타틴 혼합부는 희석제로서 수용성 희석제 및 수불용성 희석제를 포함하고, 상기 수불용성 희석제는 입도 누적분포에서 최대 입도에 대해 90%에 해당하는 입도(d90)가 98-229 μm인 경구용 복합정제를 제공한다.

[0027] 본 명세서에서, "d90"이란 입도 누적분포에서 최대 입도에 대해 90%에 해당하는 입도를 의미하며, 업계에서 통상적으로 이해되고 있는 의미와 동일하다. 예를 들어, "d90이 100 μm"는 유효 성분 입자들의 90% 이상이 100 μm 이하의 등가 구형 부피 직경(equivalent spherical volume diameter)을 갖는다는 것을 의미한다. 이러한 등가 구형 부피 직경은 예를 들어, Mastersizer (Malvern Instruments), HELOS Particle Size Analysis (Sympatec) 등을 이용해 측정될 수 있으나, 본 발명은 이러한 입도 측정 기기에 한정되는 것은 아니다.

[0028] 약동학(Pharmacokinetics)의 관점에서 볼 때 에제티미브의 Tmax는 1시간 이내로 빠르기 때문에 정제 형태로 투여된 후 빠르게 붕해 및 용출되어 체내로 흡수되어야 원하는 치료효과를 얻을 수 있다. 빠른 초기 용출을 얻기 위해서는 활성성분을 포함하는 과립을 벌키하게(밀도를 작게) 제조하여야 하나, 벌키한 과립은 타정 시 캡핑(Capping) 등의 타정장애 또는 제조된 정제의 큰 질량편차를 유발한다. 반대로 타정 시 문제가 없는 과립을 제조하면 이로부터 생산된 정제의 경우 붕해시간이 느려 빠른 초기 용출율을 기대할 수 없다. 이와 같이, 생산성이 우수하면서도 높은 초반용출율을 확보하는 정제의 제조는 용이하지 않다.

[0029] 상기 본 발명의 일 양상에 따른 경구용 복합정제는 에제티미브 습식과립부에 결합제로서 중량평균 분자량 30,000 ~ 50,000의 포비돈을 포함함으로써 복합정제의 에제티미브의 높은 초기 용출율을 확보할 수 있게 되었다. 이와 동시에, 에제티미브 습식과립의 적절한 흐름성을 확보하기 위한 과립의 안식각 범위(35-40)를 가질 수 있게 되었다. 시험 결과, 일 구체예에 따른 복합정제는 에제티미브 습식과립부에 결합제로서 중량평균 분자량 30,000 ~ 50,000의 포비돈을 포함할 경우, 상기 복합정제를 대한약전 용출 제2법에 따라 75rpm의 패들 회전속도로 용출 시험 시, 37.5℃, pH 4.5, 0.45% 소듐라우릴설페이트 함유 소듐아세테이트 완충액 중에서 30분에 90% 이상인 에제티미브의 용출률을 나타내는 것으로 확인되었으며(시험예 2, 표 7), 에제티미브 습식과립에 대한 물성 측정 시 타정시 생산성 확보에 필요한 안식각 범위 35-40 내에 있는 것으로 나타났다(시험예 1, 표 5). 따라서, 상기 경구용 복합정제는 에제티미브의 높은 초기 용출율을 가지면서도 높은 생산성을 확보할 수 있다는 점에서 약제학적으로 매우 우수한 장점이 있다.

[0030] 일 구체예에서, 상기 에제티미브 습식과립부는, 결합제로서 중량평균 분자량 30,000 ~ 50,000의 포비돈을 에제티미브 1 중량부에 대하여 약 0.2 내지 0.6 중량부의 범위로 포함할 수 있다.

[0031] 또한, 상기 경구용 복합정제의 로수바스타틴 혼합부는 희석제로서 수용성 희석제 및 수불용성 희석제를 포함하고, 그 수불용성 희석제로서 d90이 98-229 μm인 것을 함유함으로써, 복합정제의 에제티미브의 높은 초기 용출율을 확보할 수 있다. 이와 동시에, 에제티미브 습식과립부 및 로수바스타틴 혼합부의 최종 혼합물을 타정 시 적절한 흐름성을 확보하기 위한 최종 혼합물의 안식각 범위(35-40)를 가질 수 있다. 시험 결과, 일 구체예에

따른 복합정제는 로수바스타틴 혼합부의 수불용성 희석제로서 d90이 98-229 μm인 것을 함유할 경우, 상기 복합정제를 대한약전 용출 제2법에 따라 75rpm의 패들 회전속도로 용출 시험 시, 37.5℃, pH 4.5, 0.45% 소듐라우릴 설페이트 함유 소듐아세테이트 완충액 중에서 30 분에 90% 이상인 에제티미브의 용출률을 나타내면서(시험예 2, 표 7), 에제티미브 습식과립부 및 로수바스타틴 혼합부의 최종 혼합물의 안식각이 35-40 인 것으로 나타났다(시험예 1, 표 4). 따라서, 상기 경구용 복합정제는 로수바스타틴 혼합부에 특정 입도 범위의 수불용성 희석제를 함유시킴으로써 에제티미브의 높은 초기 용출율을 가지면서도 복합정제의 제조를 위한 타정 시 높은 생산성을 확보할 수 있게 되었다.

[0032] 또한, 상기 경구용 복합정제는, 복합정제의 용출시험 시 불용성 희석제가 용출시험 장치의 용출구(dissolution vessel)에 쌓이는 현상이 완화되어 에제티미브의 용출편차가 현저히 작아지는 효과를 나타낼 수 있으며, 따라서 복합정제의 적절한 품질평가가 이루어질 수 있다. 상기 복합정제는 로수바스타틴 혼합부에 희석제로서 불용성 희석제 및 수불용성 희석제 모두를 포함하는데, 불용성 희석제는 복합정제의 용출시험 시 용해되지 않고 용출구에 쌓이는 현상을 나타낼 수 있다. 이러한 수불용성 희석제의 용출구 쌓임 현상은 물에 거의 녹지 않는 에제티미브가 용출액으로의 용출을 지연시키는 결과를 초래할 수 있는데, 이는 복합정제의 품질 평가를 위한 용출 시험에서 용출을 지연시키고 용출을 편차를 크게 하는 원인이 될 수 있다. 상기 경구용 복합정제의 로수바스타틴 혼합부는 희석제로서 수용성 희석제 및 수불용성 희석제를 포함하고, d90이 98-229 μm인 수불용성 희석제를 함유함으로써, 상기 수불용성 희석제의 용출구 쌓임 현상을 현저히 약화시킬 수 있으며, 이를 통해 에제티미브의 용출율을 증가시키고 용출 편차를 감소시킬 수 있다(시험예 2, 표 6, 및 시험예 3, 표 8 참조). 따라서, 상기 경구용 복합정제는 로수바스타틴 혼합부에 특정 입도 범위의 수불용성 희석제를 함유시킴으로써 에제티미브의 높은 초기 용출율을 가질 수 있을 뿐만 아니라, 에제티미브 용출 시험 시 용출편차가 현저히 작아지는 효과가 있어서 복합정제의 에제티미브 용출율과 관련하여 적절한 품질평가가 이루어질 수 있다

[0033] 상기 로수바스타틴 혼합부에 포함되는 d90이 98-229 μm인 수불용성 희석제는 당해 기술분야에 공지된 임의의 희석제가 사용될 수 있으며, 예를 들어 미결정 셀룰로오스, 전분, 전산화전분, 제2인산칼슘(DCP), 저치환히드록시프로필셀룰로오스, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 일 구체예에서, 상기 수불용성 희석제는 미결정 셀룰로오스이다.

[0034] 일 구체예에서, d90이 98-229 μm인 수불용성 희석제는 d90이 98-229 μm이고, 입도 누적분포에서 최대 입도에 대해 50%에 해당하는 입도(d50)가 44-108 μm인 불용성 희석제이다. 일 구체예에서, 상기 d90이 98-229 μm인 수불용성 희석제는 d90이 98-229 μm이고, d50이 44-108 μm인 미결정 셀룰로오스이다.

[0035] 상기 수불용성 희석제는 로수바스타틴 1 중량부에 대해 약 2 내지 10 중량부, 로 존재할 수 있다.

[0036] 상기 수용성 희석제는 로수바스타틴 1 중량부에 대해 약 2 내지 10 중량부, 로 존재할 수 있다.

[0037] 본 명세서에서 "습식 과립부"는 습식 상태로 제조된 혼합 과립물을 의미하며, "혼합부"는 과립화하지 않은 상태로 단지 혼합되지만 한 단순 혼합물을 의미하거나 임의의 방법으로 제조된 혼합 과립물을 의미한다.

[0038] 일 구체예에서, 상기 로수바스타틴 혼합부는, 단순 혼합물 또는 건식과립의 형태를 갖는다. 시험 결과, 로수바스타틴 혼합부를 수분을 사용하여 습식과립의 형태로 제조한 다음 복합정제를 제조할 경우에 비해, 수분을 전혀 사용하지 않고 단순혼합물 또는 건식과립으로 제조한 다음 복합정제를 제조할 경우가 복합정제를 가혹조건에서 보관 시 로수바스타틴의 락톤 유연물질의 생성양이 현저히 낮은 것으로 나타나, 1.5% 미만으로 낮출 수 것으로 확인되었다(시험예 4, 표 9 참조). 따라서, 상기 복합정제는 로수바스타틴에 노출되는 수분을 최소화한 생산 공정을 통해 로수바스타틴에 대한 안정성이 현저히 개선된 복합제형으로서 제조될 수 있다.

[0039] 상기 일 양상에 따른 복합정제에서, 에제티미브 습식과립부 및 로수바스타틴 혼합부는 희석제, 결합제, 봉해제, 및 활택제, 및 이들의 임의의 조합에서 선택되는 약제학적 첨가제를 더 포함할 수 있다.

[0040] 상기 희석제, 결합제, 봉해제, 및 활택제는 당해 기술분야에서 통상적으로 사용되는 것으로 공지되어 있는 임의의 첨가제가 사용될 수도 있다. 상기 희석제는 유당, 전분, 만니톨, 미결정셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 균으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니고; 상기 결합제는 포비돈, 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 코포비돈, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 균으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니고; 상기 봉해제는 크로스포비돈, 크로스카멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 균으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며; 상기 활택제는 스테아르산마그네슘, 탈크, 경질무수규산, 스테아릴푸마르산나트륨, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어지는 균으로부터 선택될 수 있

나, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [0041] 상기 복합정제에 함유되는 제 1 활성성분인 에제티미브는 상기 복합정제의 단위 제형을 기준으로, 약 5 mg 내지 약 20 mg, 바람직하게는 약 5 mg 내지 약 10 mg의 양으로 사용될 수 있다.
- [0042] 상기 복합정제는 제 2 활성성분으로서 로수바스타틴 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함한다. 즉, 상기 로수바스타틴은 유리 염기 상태이거나, 약학적으로 허용 가능한 그의 염의 형태일 수 있다. 상기 약학적으로 허용 가능한 염의 예로는 칼슘염, 마그네슘염, 및 스트론튬염 등을 들 수 있으며, 일 구체예에서 로수바스타틴 칼슘염을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.
- [0043] 상기 로수바스타틴 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염은 본 발명의 복합정제의 단위 제형을 기준으로, 유리 염기로서 약 2.5 mg 내지 약 40 mg, 구체적으로는 약 5 mg 내지 약 20 mg의 양으로 사용될 수 있다.
- [0044] 상기 경구용 복합정제는, 에제티미브 습식과립부 및 로수바스타틴 혼합부를 포함하는 임의의 정제 형태를 가질 수 있으며, 예를 들어 단층정, 이층정, 내핵정 등의 형태일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0045] 일 구체예에서, 상기 경구용 복합정제는 대한약전 용출 제2법에 따라 75rpm의 패들 회전속도로 용출 시험 시, 37.5°C, pH 4.5, 0.45% 소듐라우릴설페이트 함유 소듐아세테이트 완충액 중에서 30 분에 90% 이상인 에제티미브의 용출률을 나타내는 것인 경구용 복합정제이다.
- [0046] 일 구체예에서, 상기 경구용 복합정제는 대한약전 용출 제2법에 따라 50rpm의 패들 회전속도로 용출 시험 시, 37.5°C pH 1.2 인공위액(SGF) 중에서 30 분에 20% 이상의 에제티미브의 용출률을 나타내는 것인 경구용 복합정제이다.
- [0047] 일 구체예에서, 상기 경구용 복합정제는 60°C 조건 하에서 2 주동안 가혹시험 시, 로수바스타틴 락톤 유연물질의 총 함량이 1.5% 미만인 것인 경구용 복합정제이다.
- [0048] 본 발명의 다른 양상은
- [0049] 에제티미브를 결합제로서 중량평균 분자량 30,000 ~ 50,000의 포비돈을 포함하는 약제학적 첨가제와 함께 습식과립화 하여 에제티미브 습식과립부를 제조하는 단계; 및
- [0050] 로수바스타틴 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염 및 약제학적 첨가제를 포함하는 로수바스타틴 혼합부를 상기 에제티미브 습식과립부와 함께 타정하는 단계를 포함하고, 그 약제학적 첨가제는 희석제로서 수용성 희석제 및 수불용성 희석제를 포함하고, 상기 수불용성 희석제는 d90이 98~229 μm인 것인,
- [0051] 상기 본 발명의 일 양상에 따른 경구용 복합정제의 제조방법을 제공한다.
- [0052] 상기 제조방법의 상세는 상기 본 발명의 일 양상에 따른 경구용 복합정제에 대한 설명이 그대로 적용될 수 있다.
- [0053] 일 구체예에서, 상기 에제티미브 습식과립부의 제조를 위한 습식과립화는 유동층조립법, 분무건조법, 또는 하이 스피드믹서에 의해 수행될 수 있다.
- [0054] 상기 로수바스타틴 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염 및 약제학적 첨가제의 혼합물은 단지 혼합에 의해 형성된 단순 혼합물이거나, 건식과립법에 의해 제조된 건식과립일 수 있다.
- [0055] 상기 에제티미브 습식과립부는, 결합제로서 중량평균 분자량 30,000 ~ 50,000의 포비돈을 에제티미브 1 중량부에 대하여 약 0.2 내지 0.6 중량부의 범위로 포함하도록 제조할 수 있다.
- [0056] 상기 제조방법에서 에제티미브 과립부 및 상기 로수바스타틴 혼합부는 각각 에제티미브 1 중량부에 대하여, 희석제 약 0.5 - 약 50 중량부, 결합제 약 0.1 - 약 20 중량부, 붕해제 약 0.1 - 약 40 중량부, 활택제 약 0.1 - 약 3 중량부, 또는 이들의 임의의 조합을 더 포함할 수 있다.
- [0057] 상기 제조방법의 일 구체예는 (i) 에제티미브를 결합제로서 중량평균 분자량 30,000 ~ 50,000의 포비돈을 포함하는 약제학적 첨가제와 함께 습식과립화 하여 에제티미브 습식과립부를 제조하는 단계, (ii) 로수바스타틴 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염 및 약제학적 첨가제를 포함하는 단순 혼합물 또는 건식과립을 제조하는 로수바스타틴 혼합부를 제조하는 단계, 및 (iii) 상기 단계 (i)에서 제조된 습식과립부와 단계 (ii)에서 제조된 혼합부를 포함한 최종 혼합물을 통상적인 정제의 제조 방법에 따라 단층 정제를 제조하는 단계를 포함할 수 있다.

- [0058] 상기 제조방법의 다른 일 구체예는 (i) 에제티미브를 결합제로서 중량평균 분자량 30,000 ~ 50,000의 포비돈을 포함하는 약제학적 첨가제와 함께 습식과립화 하여 에제티미브 습식과립부를 제조하고, 이를 타정하여 정제화 하는 단계, (ii) 로수바스타틴 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염 및 약제학적 첨가제를 포함하는 단순 혼합물 또는 건식과립을 제조하는 로수바스타틴 혼합부를 제조하는 단계, 및 (iii) 이층정 타정기를 이용하여 상기 단계 (i)에서 제조된 정제를 1층으로 하고, 단계 (ii)에서 제조된 혼합부를 2층으로 하여 통상적인 정제의 제조 방법에 따라 이층정을 제조하는 단계를 포함할 수 있다.
- [0059] 상기 건식과립의 제조는 당해 기술분야 공지된 임의의 방법으로 수행할 수 있으며, 일 구체예에서는 로수바스타틴 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염 및 약제학적 첨가제의 단순 혼합물을 플러킵팩터를 이용하여 건식과립화한 후 오실레이터로 정립하는 과정을 수행할 수 있다.
- [0060] [실시예]
- [0061] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 이에 의해 본 발명의 범위가 한정되는 것은 아니다.
- [0062] **제조예 1 : 로수바스타틴 혼합부의 제조방법에 따른 복합정제의 제조**
- [0063] **[에제티미브 습식과립의 제조]**
- [0064] 하기 표 1에 기재된 바와 같이, 습식과립부에 기재된 성분 및 함량으로 에제티미브를 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 라우릴황산나트륨 및 크로스카멜로오스나트륨과 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 유동층조립기에 투입하여 유동시킨 후 Inlet 온도 50도(℃), 스프레이 압력 1.0 bar로 기계를 가동하며 10 rpm의 속도로 스프레이를 분무하여 결합액(포비돈 4 mg을 물 90 mg에 녹인 액)을 주입하였다. 결합액이 주입되는 동안에는 초기 동일 조건으로 조립한 후 건조 시 Inlet 온도를 45도로 낮춘 후 건조를 진행하였으며 건조한 후 20 메쉬체로 체과하여 에제티미브 습식과립을 제조하였다.
- [0065] **실시예 1: 로수바스타틴 단순혼합 및 복합정제의 제조**
- [0066] 상기 제조된 에제티미브 습식과립을 에제티미브 습식과립부로 하고 하기 표 1에 기재된 로수바스타틴 혼합부에 기재된 성분의 단순 혼합물과 혼합하였다. 얻어진 최종 혼합물을 타정기로 타정하여 복합정제를 제조하였다.
- [0067] **실시예 2: 로수바스타틴 건식과립의 제조 및 복합정제의 제조**
- [0068] 하기 표 1에 기재된 로수바스타틴 혼합부에 기재된 성분의 혼합물을 체과, 혼합한 뒤 플러킵팩터를 사용하여 건식과립화 한 후 오실레이터로 정립하여 건식과립을 제조하였다. 얻어진 로수바스타틴 건식과립을 상기 제조된 에제티미브 습식과립과 혼합하고, 얻어진 혼합물을 타정기로 타정하여 복합정제를 제조하였다.
- [0069] **비교예 1: 로수바스타틴 하이스피드 믹서 습식과립의 제조 및 복합정제의 제조**
- [0070] 하기 표 1에 기재된 로수바스타틴 혼합부에 기재된 물을 제외한 성분의 혼합물을 하이스피드믹서(High speed mixer)를 이용하여 물 50mg으로 연합(연합조건: Agitator 속도:150rpm, Agitator 압력:1.6 A, Chopper 속도:3000rpm)하여 건조한 후 약 20 메쉬체로 체과하여 로수바스타틴 습식과립을 제조하였다. 얻어진 로수바스타틴 습식과립을 상기 제조된 에제티미브 습식과립과 혼합하고, 얻어진 혼합물을 타정기로 타정하여 복합정제를 제조하였다.
- [0071] **비교예 2: 로수바스타틴 유동층 조립 습식과립의 제조 및 복합정제의 제조**
- [0072] 하기 표 1에 기재된 바와 같이, 습식과립부에 기재된 물을 제외한 성분의 혼합물을 유동층조립기(Fluid bed granulator)에 투입하여 유동시킨 후 Inlet 온도 50도, 스프레이 압력 1.0 bar로 기계를 가동하며 10rpm의 속도로 스프레이를 분무하여 물을 주입하였다. 물이 주입되는 동안에는 초기 동일 조건으로 조립한 후 건조 시 Inlet 온도를 45도로 낮춘 후 건조를 진행하였으며 건조한 후 약 20메쉬체로 체과하여 로수바스타틴 습식과립을 제조하였다. 얻어진 로수바스타틴 습식과립을 상기 제조된 에제티미브 습식과립과 혼합하고, 얻어진 혼합물을 타정기로 타정하여 복합정제를 제조하였다.

[0073] [표 1]

로수바스타틴 혼합부 제조방법에 따른 복합정제의 제조

	로수바스타틴 혼합부 제조방법	로수바스타틴 혼합부 첨가제 종류 및 양(mg)	에제티미브 습식과립부 첨가제 종류 및 양(mg)
실시예 1	단순혼합	로수바스타틴 칼슘 (로수바스타틴으로서 20) 미결정셀룰로오스 50 유당수화물 100	에제티미브 10 유당수화물 30 미결정셀룰로오스 90 라우릴황산나트륨 2 포비돈 4 크로스카멜로오스나트륨 물 (90)
실시예 2	건식과립 (Compacting)	만니톨 100 크로스포비돈 3 스테아르산마그네슘 4	
비교예 1	습식과립 (High speed mixer)	로수바스타틴 칼슘 (로수바스타틴으로서 20) 미결정셀룰로오스 50 유당수화물 100	
비교예 2	습식과립 (Fluid bed granulator)	만니톨 100 크로스포비돈 3 스테아르산마그네슘 4 물 (50)	

(혼합부 미결정셀룰로오스 : Comprecel M101D+)

(에제티미브 과립부 포비돈 : PVP K-30 (중량평균 분자량: 30,000))

[0074]

[0075] **제조예 2: 로수바스타틴 혼합부의 희석제 입도에 따른 복합정제의 제조**

[0076]

하기 표 2에 기재된 바와 같이, 로수바스타틴 혼합부에 사용되는 미결정셀룰로오스를 다양한 입도의 미결정셀룰로오스를 사용하는 것만을 제외하고 상기 실시예 1에 기재된 방법과 동일한 방법으로 에제티미브 습식과립을 제조한 다음 로수바스타틴 단순혼합물과 혼합하여 최종 혼합물을 제조한 다음, 타정하여 복합정제를 제조하였다.

[0077]

[표 2]

	혼합부 미결정 셀룰로오스	d50 (μm)	d90 (μm)	에제티미브 습식과립부 첨가제 종류 및 양(mg)	로수바스타틴 혼합부 첨가제 종류 및 양(mg)
비교예 3	Avicel PH105	23	50	에제티미브 10 유당수화물 30 미결정셀룰로오스 90 라우릴황산나트륨 2 포비돈 4 크로스카멜로오스나트륨 10 물 (90)	로수바스타틴 칼슘 20 (로수바스타틴으로서 20) 미결정셀룰로오스 50 유당수화물 100 만니톨 100 크로스포비돈 3 스테아르산마그네슘 4
실시예 1	Comprecel M101D+	44	98		
실시예 3	Avicel PH101	53	116		
실시예 4	Avicel PH102	108	229		
비교예 4	Vivapur 12	195	379		

(에제티미브 과립부 포비돈 : PVP K-30 (중량평균 분자량: 30,000))

D50 = median diameter of particle distribution

[0078]

[0079] **제조예 3: 에제티미브 습식과립의 포비돈 중량평균 분자량에 따른 복합정제의 제조**

[0080] 하기 표 3에 기재된 바와 같이, 에제티미브 습식과립의 제조에 사용되는 결합제를 다양한 중량평균 분자량의 포비돈을 사용하는 것만을 제외하고, 상기 실시예 1에 기재된 방법과 동일한 방법으로 에제티미브 습식과립을 제조한 다음, 로수바스타틴 단순혼합물과의 복합정제를 제조하였다.

[0081] [표 3]

	로수바스타틴 혼합부	결합제 (포비돈) 중량평균 분자량	에제티미브 습식과립부 첨가제 종류 및 양(mg)	로수바스타틴 혼합부 첨가제 종류 및 양(mg)
비교예 5	단순혼합	10,000	에제티미브 10 유당수화물 30 미결정셀룰로오스 90 라우릴황산나트륨 2 포비돈 4 크로스카멜로오스나트륨 10 물 (90)	로수바스타틴 칼슘 20 (로수바스타틴으로서 20) 미결정셀룰로오스 50 유당수화물 100 만니톨 100 크로스포비돈 3 스테아르산마그네슘 4
실시예 1		30,000		
실시예 5		50,000		
비교예 6		400,000		
비교예 7		1,000,000		

[0082]

[0083] **시험예 1: 에제티미브를 포함하는 습식과립부의 물성 측정**

[0084] 상기 제조예 2에서 얻어진, 에제티미브 습식과립 및 로수바스타틴 단순혼합물을 혼합한 최종혼합물에 대해 밀도 및 안식각을 측정하고, Hausner ratio(탭밀도/벌크 밀도)를 구했다. 그 결과를 하기 표 4에 나타내었다. 타정시 생산성 확보를 위한 안식각의 범위는 35-40 이다.

[0085] [표 4]

		비교예3	실시예1	실시예3	실시예4	비교예4
밀도 (g/ml)	벌크(Bulk)	0.40	0.38	0.39	0.37	0.32
	탭(Tapped)	0.56	0.47	0.46	0.44	0.37
Hausner ratio		1.40	1.24	1.18	1.19	1.16
		Poor	Fair	Good	Fair	Good
안식각(°)		46	38	38	37	32

[0086] Poor: 좋지않음; Fair: 양호; Good: 우수

[0087] 추가로, 상기 제조예 3에서 얻어진, 포비돈 중량평균 분자량에 따른 에제티미브 습식과립에 대해 밀도 및 안식각을 측정하였다. 그 결과를 하기 표 5에 나타내었다.

[0088] [표 5]

에제티미브 습식과립의 포비돈 중량평균 분자량에 따른 과립의 물성

		비교예5	실시예1	실시예5	비교예6	비교예7
밀도 (g/ml)	Bulk	0.42	0.38	0.37	0.36	0.37
	Tapped	0.57	0.46	0.44	0.41	0.41
Hausner ratio		1.36	1.21	1.19	1.14	1.11
		Poor	Fair	Fair	Good	Good
안식각(°)		42	36	38	32	33

[0089]

[0090] **시험예 2: 용출시험(1)**

[0091] 상기 제조예 2에서 얻어진, 상기 실시예 1, 3, 4 및 비교예 3, 4의 복합정제에 대해 하기 조건으로 용출시험을 수행하였다. 또한, 상기 제조예 3에서 얻어진, 상기 실시예 1, 5 및 비교예 5, 6, 7의 복합정제에 대해 하기

조건으로 용출시험을 수행하였다.

- [0092] <용출시험 조건>
- [0093] 1) 용출 방법 : 대한약전의 용출 제 2법(패들법)
- [0094] 2) 용출액 : pH 4.5 sodium acetate buffer + 0.45 % SLS
- [0095] 3) 용출액량 : 500 mL
- [0096] 4) 용출기 온도 : 37.5℃
- [0097] 5) 패들 속도 : 75rpm
- [0098] 6) 시험군수 : 6
- [0099] 7) 검체 채취 시간 : 5분 및 30분

[0100] <검체 분석 조건>

- [0101] 검출기 : 자외선흡광광도계(측정파장 : 250nm)
- [0102] 칼럼 : ODS-2 C18 150mm 컬럼
- [0103] 유속 : 1.5ml/min
- [0104] 컬럼온도 : 40℃
- [0105] 분석시간 : 20분

[0106] <시험결과>

[0107] [표 6]

로수바스타틴 혼합부의 희석제 입도에 따른 복합정제의 용출율 비교

	5분 용출율 (%)		30분 용출율 (%)	
	평균	표준편차	평균	표준편차
비교예 3	63.2	7.4	93.7	5.1
실시예 1	61.5	4.8	93.5	3.3
실시예 3	59.7	5.2	92.9	3.1
실시예 4	57.0	8.6	93.1	5.3
비교예 4	56.6	15.1	92.7	12.8

[0108]

[0109] [표 7]

에제티미브 습식과립의 포비돈 중량평균 분자량에 따른 복합정제의 용출율 비교

	5분 용출율 (%)		30분 용출율 (%)	
	평균	표준편차	평균	표준편차
대조제제 : 이지트롤® (MSD)	56.2	5.2	90.6	3.4
비교예5	68.2	3.7	98.1	2.4
실시예1	61.5	4.8	93.5	3.3
실시예5	58.3	5.1	91.0	3.3
비교예6	55.1	4.2	89.7	3.7
비교예7	51.0	4.4	85.1	4.2

[0110]

[0111] **시험예 3: 용출시험(2)**

[0112] 상기 제조예 2에서 얻어진, 상기 실시예 1, 3, 4 및 비교예 3, 4의 복합정제에 대해 하기 조건으로 용출시험을 수행하였다.

- [0113] <용출 시험 조건>
- [0114] 1) 용출 방법 : 대한약전의 용출 제 2법(패들법)
- [0115] 2) 용출액 : 인공위액 - 염화나트륨 2.0g과 정제펩신 3.2g을 7.0ml의 염산을 넣은 물 1000ml에 용해한다.
- [0116] 3) 용출액양 : 900 mL
- [0117] 4) 용출기 온도 : 37.5℃
- [0118] 5) 패들 속도 : 50 rpm
- [0119] 6) 시험군수 : 6
- [0120] 7) 검체 채취 시간 : 5분 및 30분

[0121] <검체 분석 조건>

[0122] 검출기 : 자외선흡광광도계(측정파장 : 250nm)

[0123] 칼럼 : ODS-2 C18 150mm 컬럼

[0124] 유속 : 1.5ml/min

[0125] 컬럼온도 : 40℃

[0126] 분석시간 : 20분

[0127] <시험결과>

[0128] [표 8]

로수바스타틴 혼합부의 희석제 입도에 따른 복합정제의 용출을 비교

	5분 용출율 (%)		30분 용출율 (%)	
	평균	표준편차	평균	표준편차
비교예 3	4.7	1.1	29.7	1.8
실시예 1	3.9	0.8	25.5	1.8
실시예 3	3.6	1.4	26.1	2.1
실시예 4	2.7	1.2	23.5	2.6
비교예 4	1.6	1.2	15.3	3.2

[0129]

[0130] 상기 표 4 및 6의 결과에 따르면, 로수바스타틴 혼합부의 불용성 희석제 입도가 작은 비교예 3의 경우 용출률은 개선되지만, 안식각이 높아 흐름성이 좋지 않다. 흐름성은 정제의 타정성에 영향을 미치며 낮은 흐름성은 정제의 질량 편차를 크게 하는 원인이 되며, 생산 효율을 낮추므로 양산에 적합하지 않다. 로수바스타틴 혼합부의 불용성 희석제 입도가 큰 비교예 4의 경우, 우수한 흐름성을 보이거나 용출 편차가 매우 크다. 이는 로수바스타틴 혼합부에 함유된 큰 입도의 불용성 희석제가 용출시험 시 용출구(dissolution vessel)에 쌓이면서 활성성분인 에제티미브의 방출을 방해하였기 때문으로 여겨진다. 미국약전(USP)에 따르면 용출시험 시 적절한 편차범위는 10분 이내 용출률에서 20% 이내, 10분 이후 용출률에서 10% 이내로 규정하고 있으므로(USP <1092> 참조), 표 6에 따르면 비교예 4의 복합정제는 용출시험 시 큰 표준편차로 인하여 적절한 제품 품질평가가 이루어 질 수 없다는 문제가 있다.

[0131] 또한, 표 4 및 표 8에 따르면 비교예 4의 복합정제는 인공위액에서 다른 실시예의 복합정제에 비해 용출이 지연되는 양상을 보인다. 에제티미브는 Tmax 1시간 이내인 성분으로, 초기 용출률인 위액 내에서의 용출이 생체이용률에 큰 영향을 미친다. 따라서, 비교예 4의 복합정제는 낮은 초기 용출율에 의해 실제로 낮은 생체이용률을 가질 것으로 예상된다.

[0132] 표 5 및 표 7의 결과에 따르면, 에제티미브 습식과립의 제조에 사용된 결합제인 포비돈의 중량평균 분자량이 큰 비교예 6 및 7의 에제티미브 습식과립은 흐름성이 우수한 것으로 나타났으나, 비교예 6 및 7의 복합정제는 용출시험에서는 에제티미브의 용출이 지연되어 대조제에 비해 초기 용출률이 낮은 것으로 나타났다. 에제티미브는 초기 용출률이 생체이용률에 있어 중요하므로, 비교예 6 및 7과 같이 에제티미브 습식과립의 제조 시 높은 중량

평균 분자량의 포비돈을 사용하는 것은 용출율의 측면에서 바람직하지 않은 것으로 나타났다. 반대로 낮은 중량평균 분자량의 비교예 5의 경우는 복합정제의 초기 에제티미브 용출률은 개선되었으나, 에제티미브 습식과립의 흐름성이 좋지 않아 정제 생산성을 악화시키므로 생산성 측면에서 적합하지 않음을 알 수 있다.

[0133] **시험예 4: 유연물질 시험**

[0134] 상기 실시예 1-2 및 비교예 1-2에서 얻어진 복합정제를 알루미늄-알루미늄 블리스터 포장 후 가혹조건(약 60℃)에서 2 주간 노출시킨 뒤, 하기 조건으로 락톤유연물질을 측정하는 시험을 수행하였다. 그 결과를 하기 표 9에 나타내었다.

[0135] <시험 조건>

[0136] 검출기 : 자외선흡광도계(측정파장 : 250nm)

[0137] 칼럼 : ODS-2 C18 250 mm 컬럼

[0138] 유속 : 1.0 ml/min

[0139] 컬럼온도 : 45℃

[0140] 분석시간 : 70 분

[0141] [표 9]

로수바스타틴 혼합부 공정에 따른 복합정제의 락톤 유연물질 생성(%)

	초기	60℃, 2주 (Alu/Alu blister포장)
실시예1	0.03	0.26
실시예2	0.04	0.29
비교예1	0.04	2.44
비교예2	0.03	1.97

[0142]

[0143] 상기 시험 결과에 따르면, 로수바스타틴 혼합부를 습식과립으로 제조한 비교예 1 및 비교예 2의 복합정제는 가혹조건에서 2주간 방치 후 락톤 유연물질이 현저하게 증가하는 것으로 나타났다. 따라서, 로수바스타틴 혼합부를 물의 사용은 배제하고 단순혼합 또는 건식과립으로 제조 시 로수바스타틴의 안정성이 높은 복합정제를 제조할 수 있다.

[0144] 이제까지 본 발명에 대하여 그 바람직한 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로, 상기 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.