

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

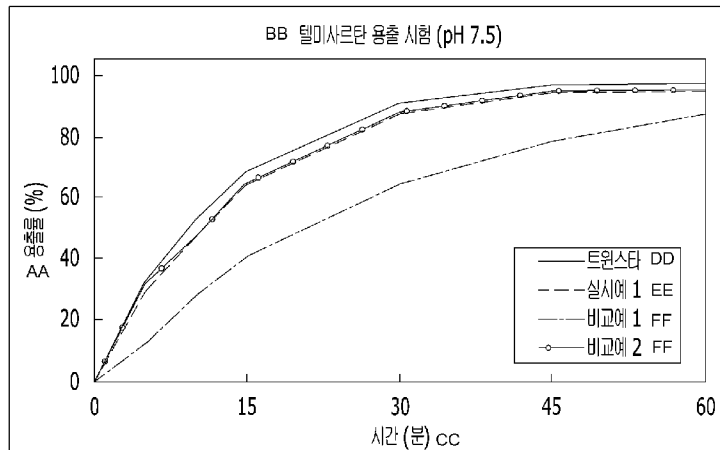
WO 2019/209058 A1

2019년 10월 31일 (31.10.2019) WIPO | PCT

- (51) 국제특허분류: A61K 9/24 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/4422 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2019/005029
- (22) 국제출원일: 2019년 4월 25일 (25.04.2019)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2018-0048144 2018년 4월 25일 (25.04.2018) KR
- (71) 출원인: 제일약품주식회사 (JEIL PHARMACEUTICAL CO.,LTD) [KR/KR]; 06543 서울시 서초구 사평대로 343, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 박준홍 (PARK, Junhong); 17090 경기도 용인시 처인구 지삼로590번길 9, 208동 704호, Gyeonggi-do (KR). 김민정 (KIM, Minjeong); 17156 경기도 용인시 처인구 양지면 식송로 124번길 43-2, Gyeonggi-do (KR). 차진선 (CHA, Jinsun); 07776 서울시 강서구 곰달래로 96, 419호, Seoul (KR). 박유빈 (PARK, Youbin); 17063 경기도 용인시 처인구 백옥대로 1085, 512호, Gyeonggi-do (KR). 김예린 (KIM, Yearin); 17154 경기도 용인시 처인구 금령로 140번길 5-10, 402호, Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 안소영 (AHN, So Young); 06224 서울시 강남구 논현로 416, 3층, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATION

(54) 발명의 명칭: 약학적 제제



AA ... Dissolution rate (%)
BB ... Telmisartan dissolution test (pH 7.5)
CC ... Time (min)
DD ... Twinstar
EE ... Example
FF ... Comparative example

(57) Abstract: The present invention provides a formulation comprising telmisartan, amlodipine, and rosuvastatin as active ingredients. The present invention provides the formulation in which each of the active ingredients has an excellent dissolution rate, high stability, and excellent bioavailability.

(57) 요약서: 본 발명은 텔미사르탄, 암로디핀, 로수바스타틴을 유효성분으로 포함하는 제제를 제공한다. 본 발명은 각 유효성분의 용출률이 우수하고 안정성이 높으며, 생체이용률이 우수한 제제를 제공한다.

[다음 쪽 계속]



WO 2019/209058 A1

ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 약학적 제제

기술분야

- [1] 본 발명은 텔미사르탄, 로수바스타틴 및 암로디핀을 유효성분으로 포함하는 약제학적 복합제제에 관한 것이다. 보다 구체적으로 본 발명은 텔미사르탄을 유효성분으로 포함하는 제1 혼합부와 로수바스타틴 및 암로디핀을 유효성분으로 포함하는 제2 혼합부를 포함하며, 우수한 용출률과 안정성을 나타내는 약제학적 복합제제에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 고혈압의 치료에 사용되는 약물은 작용 메커니즘에 따라 이뇨제, 교감신경억제제, 혈관확장제로 나뉘며 그 중에서도 가장 많이 사용되는 혈관확장제는 안지오텐신 2 수용체 차단제, ACE 억제제 및 칼슘채널 차단제로 나뉜다.
- [3] 안지오텐신 2 수용체 차단제는 ACE 억제제를 사용할 수 없는 고혈압 환자에게 주로 사용되며 당뇨병성 신장질환과 울혈성 심부전의 치료에도 사용된다. 이 물질은 안지오텐신 2와 안지오텐신 2-AT1 수용체와의 결합을 차단하여 안지오텐신 2-AT1 수용체의 활성화를 억제하며, 대표적인 약물로는 텔미사르탄, 발사탄, 올메사탄, 칸데사탄, 이베사탄 등이 있다.
- [4] 대표적인 디히드로피리딘 계열의 칼슘채널 차단제인 암로디핀은 약물이 흡수되면 동맥벽의 평활근을 이완시키고 이에 따라 혈압을 낮추며 심근으로 흐르는 혈류를 증가시키는 작용을 한다. 암로디핀은 베실산, 말레인산, 캄실산 등 다양한 염의 형태로 시판되고 있으며, 암로디핀 베실레이트가 가장 널리 사용되고 있다.
- [5] 한편, HMG-CoA 환원효소 억제제 (hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor)는 고지혈증의 치료에 가장 널리 사용되고 있으며, 간세포에서 콜레스테롤 생합성 과정 중 속도 결정 단계인 HMG-CoA에서 메발로네이트(Mevalonate)로의 변환 단계에 관여하는 효소를 억제하여 간에서 콜레스테롤의 합성을 억제하는 약물로서 대표적으로는 로수바스타틴(Rosuvastatin), 아토르바스타틴(Atorvastatin), 피타바스타틴 등이 있으며, 이들 화합물은 인체 내의 총콜레스테롤 및 LDL-콜레스테롤을 저하시키고, 일부 개체 내의 HDL-콜레스테롤 수치를 상승시키는 효과를 제공하는 것으로 알려져 있다.
- [6] 고혈압과 고지혈증은 대표적인 심혈관 질환으로 고혈압 환자의 50% 이상이 고지혈증을, 고지혈증 환자의 50% 이상이 고혈압을 동반하고 있을 정도로 연관성이 많으며, 각 치료제의 병용투여 또는 복합제제의 투여가 합병증의 발생이나 그로 인한 사망을 줄이고 당뇨병을 예방하는 등 심혈관 질환의 치료에

- 효과가 있다는 것이 임상적으로도 보고되고 있다. (American Journal of Cardiology, 93, 5, 603-606, 2004)
- [7] 최근에는 서로 다른 작용 메커니즘을 가진 고혈압 치료제와 고지혈증 치료제를 혼합한 복합제제가 기존의 단일 성분 제제보다 고혈압 및 고지혈증을 포함한 심혈관계 질환의 예방 또는 치료에 더욱 뛰어난 효과를 나타냄이 보고되고 있으나, 복합제제를 구현하는 데에는 여러 가지 어려움이 존재한다.
- [8] 여러 활성성분을 복합제제로 제형화 함에 있어서 각 성분들의 물리화학적 특성 뿐만 아니라, 활성성분 사이의 체내/외(In vivo/vitro) 상호반응으로 인한 생체이용률 및 안정성에 대한 영향을 고려해야 한다.
- [9] 대표적인 안지오텐신 2 수용체 차단제로서 텔미사르탄은 pH 3 내지 9의 범위에서 수용해도가 매우 낮은 난용성 약물이거나 Tmax 값이 약 0.3 내지 1.0 시간으로 위에서 약물이 빠르게 방출 및 흡수되어야 하기 때문에 알칼리화제나 가용화제를 사용하여 제형을 제조하는 것이 통상적이다.
- [10] 암로디핀은 불안정한 유리염기로서 빛, 열 및 수분에 의해 큰 영향을 받아 그 치료효과가 떨어지는 단점이 있기에 이를 극복하기 위해 다양한 산부가염과 결합된 형태로 사용되어 안정성을 유지하고 있으나, 안정성 확보에 대한 연구는 여전히 필요하다.
- [11] 대표적인 HMG-CoA 환원효소 억제제로서 로수바스타틴은 생물약제학적 분류체계 II 또는 III에 해당하는 약물로서, 특정 pH에서 유리된 약물의 이온화 정도에 따른 용출률 변화로 인해 그 생체이용률이 매우 쉽게 영향 받을 수 있어 복합제제의 구성이 까다롭다. 특정 물리화학적 조건(산, 수분, 광)에 노출될 경우 분해 또는 산화되기 쉬워 안정성 확보가 어려우며, 알칼리화제로 인한 체내 pH 변화시 로수바스타틴의 체내 흡수율은 50% 정도 감소한다고 보고되어 있다. (Curr Med Res Opin. 2008, 24, 4, 1231-1235)
- [12] 상기와 같은 약물들의 특성은 다른 성분과의 복합제제 개발에 큰 장애로 작용하며, 비록 단일 성분의 제제에서 안정성이 확보된 제형이나 조성이라도 다른 약물 성분과의 복합제제에서 제제의 안정성을 보장하지 못할 수 있으며 필요한 생체이용률을 충족시키지 못할 수 있다.
- [13] 이러한 배경 하에, 상기 제제가 갖는 문제점을 보완하여 각 성분들의 생체이용률이 확보될 수 있는 용출패턴과 안정성을 확보한 복합제제의 개발이 필요한 실정이다.
- [14] [선행기술문헌]
- [15] (비특허문헌 1) American Journal of Cardiology, 93, 5, 603-606, 2004
- [16] (비특허문헌 2) Curr Med Res Opin. 2008, 24, 4, 1231-1235

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [17] 본 발명은 2 이상의 약물을 포함하는 복합제제의 보관 안정성 및 우수한

용출률을 달성하기 위하여, 복합제제에 포함된 제1 혼합부와 제2 혼합부가 약물의 특성에 맞는 부형제를 포함하고, 상기 제1 혼합부와 제2 혼합부가 서로 물리적으로 분리된 형태로 존재하는 약제학적 복합제제를 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [18] 이하, 본 발명에 대하여 더욱 상세하게 설명한다.
- [19] 본 발명은
- [20] 텔미사르탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 제1 혼합부;
- [21] 로수바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물과 암로디핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 제2 혼합부를 포함하고,
- [22] 상기 제1 혼합부와 제2 혼합부가 서로 물리적으로 분리된 형태로 존재하는 약제학적 복합제제를 제공한다.
- [23] 본 발명은
- [24] 텔미사르탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물, 및 당 또는 당알코올을 포함하는 제1 혼합부;
- [25] 로수바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물과 암로디핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 제2 혼합부를 포함하고,
- [26] 상기 제1 혼합부와 제2 혼합부가 서로 물리적으로 분리된 형태로 존재하는 약제학적 복합제제를 제공한다.
- [27] 본 발명은
- [28] 텔미사르탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물, 및 당 또는 당알코올을 포함하는 제1 혼합부;
- [29] 로수바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물과 암로디핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물, 및 미결정셀룰로오스를 포함하는 제2 혼합부를 포함하고,
- [30] 상기 제1 혼합부와 제2 혼합부가 서로 물리적으로 분리된 형태로 존재하는 약제학적 복합제제를 제공한다.
- [31] 본 발명은
- [32] 텔미사르탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물, 및 당 또는 당알코올을 포함하는 제1 혼합부;
- [33] 로수바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물과 암로디핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물, 및 크로스카르멜로오스나트륨을 포함하는 제2 혼합부를 포함하고,

- [34] 상기 제1 혼합부와 제2 혼합부가 서로 물리적으로 분리된 형태로 존재하는 약제학적 복합제제를 제공한다.
- [35] 본 발명은
- [36] 텔미사르탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물, 및 당 또는 당알코올을 포함하는 제1 혼합부;
- [37] 로수바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물과 암로디핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물, 및 미결정 셀룰로오스와 크로스카르멜로오스나트륨을 포함하는 제2 혼합부를 포함하고,
- [38] 상기 제1 혼합부와 제2 혼합부가 서로 물리적으로 분리된 형태로 존재하는 약제학적 복합제제를 제공한다.
- [39] 본 발명의 복합제제에서, 제1 혼합부와 제2 혼합부는 상호간 물리적으로 분리된 형태, 구체적으로 이층정 형태로 존재하여 본 발명의 제제에 포함된 세 가지 약리학적 활성성분의 용출률에 영향을 주지 않아 신속히 용출될 수 있다.
- [40] 구체적으로, 본 발명의 제제는 제1 혼합부와 제2 혼합부를 물리적으로 분리함으로써 제1 혼합부의 유효성분인 텔미사르탄과 제2 혼합부의 유효성분인 로수바스타틴 및 암로디핀의 물리적인 접촉으로 인한 약물상호작용을 억제할 수 있다. 특히, 상기 유효성분들을 분리하지 않고 하나의 부로 구성할 경우 높은 pH에서 용해도가 높은 텔미사르탄의 특성상 생체 내 흡수를 개선하기 위해서 알칼리화제가 사용되는데, 위장관에서 빠르게 분해되어 흡수되는 로수바스타틴의 경우 위와 같은 알칼리화제에 의해 분해가 지연되고 용출률이 저하되는 문제점이 있다. 그러나, 본 발명의 제제는 낮은 pH에서도 텔미사르탄의 생체 내 흡수가 우수할 뿐만 아니라, 동시에 로수바스타틴과 암로디핀의 우수한 용출률 및 안정성을 달성할 수 있다. 상기 제1 혼합부와 제2 혼합부는 상호간 물리적으로 분리된 형태, 구체적으로 이층정 형태로 존재하기 때문에 각 층을 구성하는 유효성분과 부형제의 물리화학적 특성상 분해되는 속도를 조절할 수 있으며, 바람직하게는 제2 혼합부가 제1 혼합부보다 먼저 분해되어 용출될 수 있다.
- [41] 본 발명의 복합제제에서 제1 혼합부는 당 또는 당알코올을 포함할 수 있다.
- [42] 구체적으로, 당 또는 당알코올을 포함하는 제1 혼합부가 본 발명의 복합제제에서 제2 혼합부와 존재하여도 상기 당 또는 당알코올은 제1 혼합부의 약리학적 활성성분은 물론 제2 혼합부의 두 가지 약리학적 활성성분의 용출률에 영향을 미치지 않아, 본 발명의 제제에 포함된 세 가지 약리학적 활성성분이 각각의 성분을 포함하는 단일제제와 거의 동일 또는 유사한 용출패턴을 나타낼 수 있다.
- [43] 또한, 본 발명의 복합제제에서 제2 혼합부는 미결정 셀룰로오스, 크로스카르멜로오스나트륨 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [44] 구체적으로, 미결정 셀룰로오스, 크로스카르멜로오스나트륨 또는 이들의

혼합물을 포함하는 제2 혼합부가 본 발명의 복합제제에서 제1 혼합부와 존재하여도 상기 미결정셀룰로오스, 크로스카르멜로오스나트륨 또는 이들의 혼합물은 제2 혼합부의 두 가지 약리학적 활성성분은 물론 제1 혼합부의 약리학적 활성성분의 용출률에 영향을 미치지 않아, 본 발명의 제제에 포함된 세 가지 약리학적 활성성분이 각각의 성분을 포함하는 단일제제와 거의 동일 또는 유사한 용출패턴을 나타낼 수 있다.

[45] 특히, 본 발명의 복합제제는 가속조건에서도 유연물질이 거의 발생하지 않아 우수한 안정성을 나타낸다.

[46] 따라서, 당 또는 당알코올을 포함하는 제1 혼합부, 및 미결정셀룰로오스, 크로스카르멜로오스나트륨 또는 이들의 혼합물을 포함하는 제2 혼합부를 포함하는 복합제제는 제1 혼합부 및 제2 혼합부의 약리학적 활성성분이 우수한 용출률을 나타내어, 그 약리학적 활성을 충분히 발휘할 수 있고, 안정성 저하 등의 문제가 전혀 발생하지 않을 수 있으며, 복약 편의성을 현저하게 향상시킬 수 있고 대량생산이 용이하다.

[47] 본 명세서에서 상기 제1, 제2 등의 용어는 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.

[48] 본 명세서에서 '약학적으로 허용 가능한'이란 생리학적으로 허용되고 인간에게 투여될 때, 통상적으로 위장 장애, 현기증과 같은 알레르기 반응 또는 이와 유사한 반응을 일으키지 않고 이 분야의 통상의 지식을 가진 자가 의약 제제 제조 시 통상적으로 사용하는 것을 의미할 수 있다.

[49] 본 명세서에서 '수화물'은 텔미사르탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 광학 이성질체, 로수바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 광학 이성질체, 또는 암로디핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 광학 이성질체 등과 물이 비공유적 분자간 힘으로 결합되어 있는 것으로 화학양론적 또는 비화학양론적 양의 물을 포함하는 것일 수 있다. 구체적으로는, 상기 수화물은 활성성분 1 몰을 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 2.5몰, 약 3몰, 약 5몰 등을 포함할 수 있다.

[50] 본 명세서에서 '용매화물'은 텔미사르탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 광학 이성질체, 로수바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 이의 광학 이성질체, 또는 암로디핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 이의 광학 이성질체와 물이 아닌 용매가 분자간 힘으로 결합되어 있는 것으로, 용매를 화학양론적 또는 비화학양론적 양으로 포함할 수 있다. 구체적으로는, 상기 용매화물은 활성성분 1 몰을 기준으로 용매분자를 약 0.25몰 내지 약 10몰 비로

포함할 수 있으며, 보다 구체적으로는 약 0.5몰, 약 1몰, 약 1.5몰, 약 2몰, 약 2.5몰, 약 3몰, 약 5몰 등으로 포함할 수 있다.

- [51] 본 명세서에서, '텔미사르탄(Telmisartan)' 은 4'-((1,4'-dimethyl-2'-propyl(2,6'-bi-1H-benzimidazol)-1'-yl)methyl)-(1,1'-biphenyl)-2-carboxylic acid의 화학식을 갖는 대표적인 ARB (Angiotensin II Receptor Blockers) 계열 약물로서 혈압상승의 원인이 되는 효소 안지오텐신 2가 AT1 수용체와 결합하는 최종 단계를 억제하여 혈압을 낮추는 대표적인 고혈압 치료제이다.
- [52] 본 명세서에서, '텔미사르탄을 유효성분으로 포함하는' 은 '텔미사르탄 유리염기, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는' 을 의미할 수 있다. 예를 들면, '텔미사르탄을 유효성분으로 포함하는 층' 은 텔미사르탄의 유리염기, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 층을 지칭하는 것이며, '텔미사르탄을 유효성분으로 포함하는 혼합물' 은 텔미사르탄의 유리염기, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학이성질체, 또는 이들의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 혼합물을 지칭하는 것이다.
- [53] 본 명세서에서, '로수바스타틴(Rosuvastatin)' 은 [(E)-7-[4-(4-fluorophenyl)-6-isopropyl-2-[methyl(methylsulfonyl)amino]pyrimidin-5-yl](3R,5S)-3,5-dihydroxyhept-6-enoic acid]의 화학식을 갖는 대표적인 HMG-CoA 환원효소 저해제 또는 '스타틴'이라 부르는 혈중 지질 저하제로서, 고콜레스테롤혈증, 고지질 단백질혈증 및 죽상동맥경화증의 치료에 사용된다.
- [54] 본 명세서에서, '로수바스타틴을 유효성분으로 포함하는' 은 '로수바스타틴 유리염기, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는' 을 의미할 수 있다. 예를 들면, '로수바스타틴을 유효성분으로 포함하는 층' 은 로수바스타틴의 유리염기, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 층을 지칭하는 것이며, '로수바스타틴을 유효성분으로 포함하는 혼합물' 은 로수바스타틴의 유리염기, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 혼합물을 지칭하는 것이다.
- [55] 본 명세서에서, '암로디핀(Amlodipine)' 은 (RS)-3-ethyl-5-methyl-2-[(2-aminoethoxy)methyl]-4-(2-chlorophenyl)-6-methyl-1,4-dihydropyridine-3,5-dicarboxylate의 화학식을 갖는 대표적인 지속성 작용성의 디히드로피리딘 계열의 칼슘채널 차단제로서, 말초동맥을 확장하여 총 말초혈관 저항을 감소시켜 심박동수를 낮춰 혈압을 낮추고 협심증의 통증을 감소시키는 기전으로 고혈압과 협심증 치료에 사용된다.
- [56] 본 명세서에서, '암로디핀을 유효성분으로 포함하는' 은 '암로디핀 유리염기, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는' 을 의미할 수 있다. 예를 들면, '암로디핀을 유효성분으로

포함하는 층'은 암로디핀의 유리염기, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 층을 지칭하는 것이며, '암로디핀을 유효성분으로 포함하는 혼합물'은 암로디핀의 유리염기, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 혼합물을 지칭하는 것이다.

[57] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제1 혼합부는 당, 당알코올, 또는 당 및 당알코올을 포함하여 제1 혼합부의 약리학적 활성성분은 물론 제2 혼합부의 두 가지 약리학적 활성성분의 우수한 용출률 효과를 달성할 수 있다.

[58] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제1 혼합부에 포함되는 당은 락토스, 수크로스, 프룩토스, 말토스 및 이들의 혼합물을 포함하는 군에서 선택된 어느 하나 이상일 수 있다. 또한, 상기 제1 혼합부에 포함되는 당알코올은 만니톨, 솔비톨, 자일리톨, 말티톨, 트레이톨, 아도니톨, 이소말트, 에리스리톨, 아라비톨, 프실리톨, 덜시톨, 이노시톨, 트레할로스, 리비톨, 갈락티톨, 락티톨 및 이들의 혼합물을 포함하는 군에서 선택된 어느 하나 이상일 수 있다. 구체적으로 상기 제1 혼합부는 만니톨 및 솔비톨 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.

[59] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 당 또는 당알코올은 제1 혼합부의 전체 중량을 기준으로 30 내지 80 중량% 일 수 있고, 구체적으로는 45 내지 75 중량%일 수 있다. 제1 혼합부의 전체 중량을 기준으로 당 또는 당알코올이 상기 범위의 중량비를 나타내는 경우, 본 발명에 따른 제제 내에서 습윤 채널을 형성하여 약리학적 활성성분의 용해가 서서히 촉진되어 제한된 시간 내에 목표한 용출 양상을 달성할 수 있다.

[60] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제1 혼합부는 알칼리화제를 더 포함할 수 있다.

[61] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 알칼리화제는 알칼리 금속 수산화물로서 수산화나트륨 또는 수산화칼륨, 염기성 아미노산으로서 아르기닌 또는 라이신, 및 메글루민(N-메틸-D-글루카민)을 포함하는 군에서 선택된 어느 하나 이상일 수 있으며, 구체적으로는 수산화나트륨 또는 메글루민일 수 있다.

[62] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제2 혼합부는 미결정셀룰로오스 및 크로스카르멜로오스나트륨을 포함하여 제2 혼합부의 두 가지 약리학적 활성성분의 우수한 용출률 효과를 달성할 수 있다.

[63] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 미결정셀룰로오스는 제2 혼합부의 전체 중량을 기준으로 10 내지 80 중량% 일 수 있고, 구체적으로는 20 내지 70 중량%일 수 있다. 또한, 상기 크로스카르멜로오스 나트륨은 제2 혼합부의 전체 중량을 기준으로 2 내지 30 중량% 일 수 있고, 구체적으로는 5 내지 25 중량%일 수 있다. 제2 혼합부의 전체 중량을 기준으로 미결정셀룰로오스 또는 크로스카르멜로오스나트륨이 상기 범위의 중량비를 나타내는 경우, 본 발명에 따른 제제의 제조를 위한 타정 작업시 원활한 제형의 성형이 이루어질 수 있고, 제2 혼합부가 빠르게 붕해되어 높은 초기 용출률을 확보할 수 있다.

- [64] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 당 또는 당알코올은 제1 혼합부의 전체 중량을 기준으로 30 내지 80 중량%이고, 상기 미결정셀룰로오스는 제2 혼합부의 전체 중량을 기준으로 10 내지 80 중량%이며, 상기 크로스카르멜로오스 나트륨은 제2 혼합부의 전체 중량을 기준으로 2 내지 30 중량%일 수 있고, 이 경우 제제에 포함된 세 가지 약리학적 활성성분의 우수한 용출률 효과를 달성할 수 있다.
- [65] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제2 혼합부는 차광제를 더 포함할 수 있으며, 구체적으로는 상기 차광제는 탈크, 산화티탄 및 색소로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상일 수 있다.
- [66] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제2 혼합부에 포함되는 로수바스타틴은 광에 장시간 노출시 분해 또는 산화되어 락톤 분해산물을 생성할 수 있는데, 이 경우 상기 제2 혼합부에 차광제를 로수바스타틴과 함께 포함하여 나정 상태에서도 광에 의한 분해산물을 억제할 수 있는 효과를 달성할 수 있다.
- [67] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제1 혼합부에 포함되는 텔미사르탄의 약학적으로 허용 가능한 염은 소듐염, 포타슘염, 마그네슘염 및 칼슘염으로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 수 있다.
- [68] 본 발명의 실시예들에 있어서, 텔미사르탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물의 1일 투여량은 약 5 mg 내지 약 240 mg 일 수 있으며, 구체적으로는 약 10 mg 내지 180 mg 일 수 있으며, 보다 구체적으로는 약 20 mg 내지 약 120 mg 일 수 있으며, 보다 더 구체적으로 약 40 mg 내지 약 80 mg 일 수 있다.
- [69] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제2 혼합부에 포함되는 로수바스타틴의 약학적으로 허용 가능한 염은 다가의 양이온을 갖는 무기염일 수 있으며, 구체적으로는 로수바스타틴 칼슘염일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [70] 본 발명의 실시예들에 있어서, 로수바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물의 1일 투여량은 약 0.3 mg 내지 약 50 mg 일 수 있으며, 구체적으로는 약 0.8 mg 내지 40 mg 일 수 있으며, 보다 구체적으로는 약 2.5 mg 내지 약 30 mg 일 수 있으며, 보다 더 구체적으로 약 5 mg 내지 약 20 mg 일 수 있다.
- [71] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제2 혼합부의 암로디핀은 암로디핀의 라세미체, (S)-암로디핀 또는 (R)-암로디핀을 포함할 수 있으며, 구체적으로는 암로디핀의 라세미체 또는 (S)-암로디핀을 포함할 수 있다.
- [72] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제2 혼합부에 포함되는 암로디핀의 약학적으로 허용 가능한 염은 무기산염, 유기산염, 설펜산염, 금속염 또는 알칼리 토금속염, 아미노산염 및 아민염으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 구체적으로는 암로디핀의 약학적으로 허용 가능한 염은 염산, 황산, 질산, 인산, 브롬화수소산, 요드화수소산, 타타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플로로 아세트산, 글루콘산, 벤조산, 락트산,

푸마르산, 말레인산, 살리신산, 베실산, 캄실산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산, 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 라이신, 아르지닌, 구아니딘, 디시클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민, 디에탄올아민, 콜린 또는 트리에틸아민 등으로 제조된 것일 수 있으며, 보다 구체적으로는 암로디핀 베실산염일 수 있다.

[73] 본 발명의 실시예들에 있어서, 암로디핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이들의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물의 1일 투여량은 약 1 mg 내지 약 40 mg 일 수 있으며, 구체적으로는 약 1.5 mg 내지 30 mg 일 수 있으며, 보다 구체적으로는 약 2 mg 내지 약 20 mg 일 수 있으며, 보다 더 구체적으로 약 2.5 mg 내지 약 10 mg 일 수 있다.

[74] 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제제는 단위 제형 당 텔미사르탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 텔미사르탄으로서 약 5 mg 내지 약 240 mg이 되도록 포함할 수 있고, 구체적으로는 약 10 mg 내지 약 180 mg이 되도록 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로는 약 20 mg 내지 약 120 mg이 되도록 포함할 수 있으며, 보다 더 구체적으로는 약 40 mg 내지 약 80 mg이 되도록 포함할 수 있다.

[75] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제제는 단위 제형 당 로수바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 로수바스타틴으로서 약 0.3 mg 내지 약 50 mg이 되도록 포함할 수 있고, 구체적으로는 약 0.8 mg 내지 약 40 mg이 되도록 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로는 약 2.5 mg 내지 약 30 mg이 되도록 포함할 수 있으며, 보다 더 구체적으로는 약 5 mg 내지 약 20 mg이 되도록 포함할 수 있다.

[76] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제제는 단위 제형 당 암로디핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 암로디핀으로서 약 1 mg 내지 약 40 mg이 되도록 포함할 수 있고, 구체적으로는 약 1.5 mg 내지 약 30 mg이 되도록 포함할 수 있으며, 보다 구체적으로는 약 2 mg 내지 약 20 mg이 되도록 포함할 수 있으며, 보다 더 구체적으로는 약 2.5 mg 내지 약 10 mg이 되도록 포함할 수 있다.

[77] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제제는 1일 1회 내지 수회 투여될 수 있으며, 구체적으로는 1일 1회 내지 1일 3회, 보다 구체적으로는 1일 1회 또는 1일 2회, 보다 더 구체적으로는 1일 1회 투여될 수 있으나, 이에 한정되지 않으며 환자의 상태에 따라 적절하게 조절될 수 있다.

[78] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제제는 심혈관계 질환을 치료 또는 예방할 수 있으며, 상기 심혈관계 질환은 고혈압, 동맥연축, 심부정맥, 심부전증, 심비대, 뇌경색, 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 등일 수 있으며, 구체적으로는 고혈압,

- 동맥연축, 심부정맥, 심비대, 뇌경색, 지혈증, 관상 동맥 질환, 만성 안정성 협심증, 혈관경련성 협심증, 뇌졸중, 심근경색증, 일시적 허혈발작, 울혈성 심부전증 등일 수 있으며, 보다 구체적으로는 고혈압, 고지혈증 등일 수 있다.
- [79] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제제는 정제일 수 있으며, 구체적으로는 이층정일 수 있다.
- [80] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제1 혼합부는 텔미사르탄을 유효성분으로 포함하는 과립을 함유할 수 있다. 상기 과립은 건식 과립 또는 습식 과립일 수 있으며, 구체적으로는 습식 과립일 수 있다.
- [81] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제2 혼합부는 로수바스타틴 및 암로디핀을 유효성분으로 포함하는 과립을 함유할 수 있다. 상기 과립은 건식 과립 또는 습식 과립일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [82] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 복합제제는 외부 표면에 필름층을 추가로 포함할 수 있으며, 구체적으로 상기 필름층은 차광 필름층, 방습 필름층 또는 당 필름층 등일 수 있다.
- [83] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 필름층은 수용성 물질로 형성될 수 있고, 구체적으로는 수용성 필름층 형성 물질로서 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 하이드록시프로필셀룰로오스(HPC), 하이드록시에틸셀룰로오스(HEC), 셀룰로오스아세테이트프탈레이트(CAP), 에틸셀룰로오스(EC), 메틸셀룰로오스(MC), 폴리메타크릴레이트, 폴리비닐알코올-폴리에틸렌글리콜 그래프트 공중합체(콜리코트(Kollicoat(등록상표); 바스프, 독일)), 폴리비닐알코올(PVA)(오파드라이(Opadry(등록상표); 컬러콘(Colorcon), 미국) 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 어느 하나 이상일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [84] 본 발명에 따른 제제의 제조방법은,
- [85] 텔미사르탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물, 및 당 또는 당알코올을 혼합하여 혼합물을 제조하는 제1 단계;
- [86] 로수바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물; 암로디핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물; 및 미결정셀룰로오스와 크로스카르멜로오스나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하는 제2 단계; 및
- [87] 상기 제1 단계에서 제조된 혼합물 및 상기 제2 단계에서 제조된 혼합물을 타정하는 단계를 포함한다.
- [88] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제제는 상기 텔미사르탄을 유효성분으로 포함하는 층과, 로수바스타틴 및 암로디핀을 유효성분으로 포함하는 층이 서로 물리적으로 분리된 형태로 존재할 수 있다.
- [89] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제1 단계는 알칼리화제를 추가로 혼합하는

단계를 포함할 수 있다.

- [90] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제1 단계는 텔미사르탄을 유효성분으로 포함하는 과립을 제조하는 단계를 포함할 수 있다. 구체적으로 상기 과립을 제조하는 단계는 건식 과립법 또는 습식 과립법에 의할 수 있으며, 보다 구체적으로 습식 과립법에 의한 것일 수 있다.
- [91] 본 발명의 실시예들에 있어서, 상기 제2 단계는 로수바스타틴 및 암로디핀을 유효성분으로 포함하는 과립을 제조하는 단계를 포함할 수 있다. 구체적으로 상기 과립을 제조하는 단계는 건식 과립법 또는 습식 과립법에 의할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [92] 본 발명의 제제에서 언급된 사항은 서로 모순되지 않는 한 상기 제조방법들에서도 동일하게 적용될 수 있다.
- [93] 본 발명은 텔미사르탄을 유효성분으로 포함하는 제1 혼합부; 및
- [94] 로수바스타틴과 암로디핀을 유효성분으로 포함하는 제2 혼합부를 포함하는 심혈관계 질환을 치료 또는 예방하기 위한 약학적 조성물을 제공한다.
- [95] 본 발명은 텔미사르탄을 유효성분으로 포함하는 제1 혼합부; 및
- [96] 로수바스타틴과 암로디핀을 유효성분으로 포함하는 제2 혼합부를 포함하는 약학적 조성물을 치료학적으로 유효한 양으로 투여하여 심혈관계 질환을 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- [97] 본 발명은 텔미사르탄을 유효성분으로 포함하는 제1 혼합부; 및
- [98] 로수바스타틴과 암로디핀을 유효성분으로 포함하는 제2 혼합부를 포함하는 조성물의 심혈관계 질환의 치료 용도를 제공한다.
- [99] 본 발명의 제제에서 언급된 사항은 서로 모순되지 않는 한 약학적 조성물, 치료 방법 및 치료 용도에 동일하게 적용될 수 있다.

발명의 효과

- [100] 본 발명은 텔미사르탄, 로수바스타틴 및 암로디핀을 유효성분으로 모두 포함하는 약제학적 복합제제로, 상기 세 성분이 하나의 약제학적 복합제제에 포함되어 있음에도 불구하고 간섭 현상 없이 세 성분이 모두 우수한 용출률과 안정성을 나타내어, 안전하고 효과가 우수한 고혈압 및 고지혈증 치료제로 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [101] 도 1은 실시예에 따른 제제와 비교예들에 따른 제제의 비교시 실시예의 제제의 텔미사르탄 용출률이 우수함을 나타낸 그래프이다.
- [102] 도 2는 실시예에 따른 제제와 비교예들에 따른 제제의 비교시 실시예의 제제의 로수바스타틴 용출률이 우수함을 나타낸 그래프이다.
- [103] 도 3은 실시예에 따른 제제와 비교예들에 따른 제제의 비교시 실시예의 제제의 암로디핀 용출률이 우수함을 나타낸 그래프이다.
- [104] 도 4는 실시예에 따른 제제와 비교예들에 따른 제제의 비교시 실시예의 제제의

텔미사르탄 용출률이 우수함을 나타낸 그래프이다.

- [105] 도 5는 실시예에 따른 제제와 비교예들에 따른 제제의 비교시 실시예의 제제의 로수바스타틴 용출률이 우수함을 나타낸 그래프이다.
- [106] 도 6은 실시예에 따른 제제와 비교예들에 따른 제제의 비교시 실시예의 제제의 암로디핀 용출률이 우수함을 나타낸 그래프이다.
- [107] 도 7은 실시예에 따른 제제와 비교예에 따른 제제의 비교시 실시예의 제제의 텔미사르탄 생체이용률이 우수함을 나타낸 그래프이다.
- [108] 도 8은 실시예에 따른 제제와 비교예에 따른 제제의 비교시 실시예의 제제의 로수바스타틴 생체이용률이 우수함을 나타낸 그래프이다.
- [109] 도 9는 실시예에 따른 제제와 비교예에 따른 제제의 비교시 실시예의 제제의 암로디핀 생체이용률이 우수함을 나타낸 그래프이다.

발명의 실시를 위한 형태

- [110] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.
- [111] **실시예 1: 텔미사르탄, 로수바스타틴 및 암로디핀의 복합 이층정 제조**
- [112] 텔미사르탄을 유효성분으로 포함하는 제1 혼합부의 제조
- [113] 단위 제형 당 하기 표 1의 실시예 1에 기재된 성분 및 함량에 따라 텔미사르탄을 유효성분으로 포함하는 제1 혼합부를 다음과 같은 방법으로 제조하였다.
- [114] 구체적으로, 텔미사르탄, 메글루민 및 포비돈을 정제수에 녹인 후, 솔비톨에 스프레이하여 과립을 제조하였다. 상기 과립을 20 메쉬의 체로 정립한 후, 스테아르산 마그네슘을 첨가하고 믹서에서 최종 혼합하여 텔미사르탄을 포함하는 제1 혼합부를 제조하였다.
- [115] 로수바스타틴 및 암로디핀을 유효성분으로 포함하는 제2 혼합부의 제조
- [116] 단위 제형 당 하기 표 1의 실시예 1에 기재된 성분 및 함량에 따라 로수바스타틴 및 암로디핀을 유효성분으로 포함하는 제2 혼합부를 다음과 같은 방법으로 제조하였다.
- [117] 구체적으로, 로수바스타틴 칼슘, 암로디핀 베실산염, 인산수소칼슘수화물, 미결정셀룰로오스, 전호화전분 및 크로스카르멜로오스나트륨을 혼합하고 30 메쉬 체로 정립하였다. 스테아르산 마그네슘을 첨가하고 믹서에서 최종 혼합하여 로수바스타틴 및 암로디핀을 포함하는 제2 혼합부(과립)를 제조하였다.
- [118] 이층정의 제조
- [119] 이층정타정기를 사용하여 텔미사르탄을 포함하는 제1 혼합부와 로수바스타틴 및 암로디핀을 포함하는 제2 혼합부로 구성된 복합 이층 정제를 제조하였다.
- [120] **비교예 1: 텔미사르탄, 로수바스타틴 및 암로디핀의 단층정 제조**

- [121] 단위 제형 당 하기 표 1의 비교예 1에 기재된 성분 및 함량에 따라 상기 실시예 1과 같이 텔미사르탄을 포함하는 제1 혼합부 및 로수바스타틴 및 암로디핀을 포함하는 제2 혼합부를 제조하였다.
- [122] 이후, 상기 제1 혼합부와 제2 혼합부를 믹서에서 추가적으로 혼합한 후, 타정기를 사용하여 단층 정제를 제조하였다.
- [123] **비교예 2: 텔미사르탄의 단층정 제조**
- [124] 단위 제형 당 하기 표 1과 같이 비교예 1에서 제조한 텔미사르탄을 포함하는 제1 혼합부만 사용하여 타정기로 단층 정제를 제조하였다.
- [125] **비교예 3: 로수바스타틴 및 암로디핀의 단층정 제조**
- [126] 단위 제형 당 하기 표 1과 같이 비교예 1에서 제조한 로수바스타틴 및 암로디핀을 포함하는 제2 혼합부만 사용하여 타정기로 단층 정제를 제조하였다.
- [127]

[표 1]

| 성분 | 실시예 1 | 비교예 1 | 비교예 2 | 비교예 3 |
|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 텔미사르탄을 유효성분으로 포함하는 제1 혼합부 | | | | |
| 텔미사르탄 | 80.00 mg | 80.00 mg | 80.00 mg | - |
| 수산화나트륨 | 6.72 mg | 6.72 mg | 6.72 mg | - |
| 메글루민 | 24.00 mg | 24.00 mg | 24.00 mg | - |
| 포비돈 | 24.00 mg | 24.00 mg | 24.00 mg | - |
| 솔비톨 | 340.28 mg | 340.28 mg | 340.28 mg | - |
| 스테아르산마그네슘 | 5.00 mg | 5.00 mg | 5.00 mg | - |
| 소계 | 480.00 mg | 480.00 mg | 480.00 mg | - |
| 로수바스타틴 및 암로디핀을 유효성분으로 포함하는 제2 혼합부 | | | | |
| 로수바스타틴 칼슘 | 20.80 mg | 20.80 mg | - | 20.80 mg |
| 암로디핀 베실산염 | 13.87 mg | 13.87 mg | - | 13.87 mg |
| 인산수소칼슘수화물 | 20.00 mg | 20.00 mg | - | 20.00 mg |
| 미결정셀룰로오스 | 93.33 mg | 93.33 mg | - | 93.33 mg |
| 전호화전분 | 30.00 mg | 30.00 mg | - | 30.00 mg |
| 크로스카르멜로오스나트륨 | 20.00 mg | 20.00 mg | - | 20.00 mg |
| 스테아르산마그네슘 | 2.00 mg | 2.00 mg | - | 2.00 mg |
| 소계 | 200.00 mg | 200.00 mg | - | 200.00 mg |
| 총계 | 680.00 mg | 680.00 mg | 480.00 mg | 200.00 mg |

[128] 실험예 1: 용출 시험

[129] 상기에서 제조한 실시예 1 및 비교예 1 내지 3의 정제를 이용하여 하기 조건으로 시간에 따른 텔미사르탄, 로수바스타틴 및 암로디핀의 용출 시험을 진행하였다. 대조군으로는 텔미사르탄 및 암로디핀 복합제인 트윈스타와 로수바스타틴의 크레스토를 사용하였다.

[130] <용출조건>

- [131] 용출액 : pH 7.5 인산염 완충액, 900 mL
- [132] 장치 : Paddle법 75 rpm
- [133] 온도 : 37°C
- [134] 용출시간 : 30분
- [135] <분석조건>
- [136] 컬럼 : Phenomenex Kinetex 5u C18, 4.6 × 150 mm (이와 동등품)
- [137] 이동상A : pH 3.0 완충액, 아세토니트릴 및 메탄올을 7:2:1로 혼합한 액
- [138] 이동상B : 물, 아세토니트릴 및 메탄올을 2:5:3으로 혼합한 액

| 시간 (분) | 이동상 A (vol%) | 이동상 B (vol%) |
|----------|--------------|--------------|
| 0 ~ 7 | 60 → 20 | 40 → 80 |
| 7 ~ 7.1 | 20 → 60 | 80 → 40 |
| 7.1 ~ 10 | 60 | 40 |

- [140] 검출기 : 자외부흡광도계 (측정파장 238 nm)
- [141] 유속 : 1.0 mL/분
- [142] 주입량 : 5 uL
- [143] 컬럼온도 : 40°C
- [144] 용출률 측정 결과를 도 1 내지 도 3에 나타내었다. 도면에서 보는 바와 같이, 비교예 1 내지 3의 단층정 제제에서는 텔미사르탄, 로수바스타틴 및 암로디핀의 용출이 현저히 저하되었다. 반면, 실시예 1의 이층정 제제의 경우 각각의 유효성분의 용출률이 저하되지 않고, 대조군과 동등한 수준의 용출률을 나타냄을 확인하였다.
- [145] 따라서, 텔미사르탄, 로수바스타틴 및 암로디핀을 포함하는 복합제제가 텔미사르탄을 포함하는 부와 로수바스타틴 및 암로디핀을 포함하는 부로 각각 분리된 형태로 제조시 약물 상호간의 용출률에 영향을 미치지 않고, 우수한 용출률을 유지할 수 있음을 알 수 있었다.
- [146] 실시예 2: 만니톨을 포함하는 복합 이층정 제조
- [147] 만니톨을 포함하는 제1 혼합부의 제조
- [148] 단위 제형 당 하기 표 2의 실시예 2에 기재된 성분 및 함량에 따라 텔미사르탄을 유효성분으로 포함하고, D-만니톨을 포함하는 제1 혼합부를 다음과 같은 방법으로 제조하였다.
- [149] 구체적으로, 텔미사르탄, 메글루민 및 포비돈을 정제수에 녹인 후, D-만니톨에 스프레이하여 과립을 제조하였다. 상기 과립을 20 메쉬의 체로 정립한 후, 스테아르산 마그네슘을 첨가하고 믹서에서 최종 혼합하여 텔미사르탄을 포함하는 제1 혼합부를 제조하였다.
- [150] 제2 혼합부의 제조
- [151] 단위 제형 당 하기 표 2의 실시예 2에 기재된 성분 및 함량에 따라 로수바스타틴

및 암로디핀을 유효성분으로 포함하는 제2 혼합부를 다음과 같은 방법으로 제조하였다.

- [152] 구체적으로, 로수바스타틴 칼슘, 암로디핀 베실산염, 인산수소칼슘수화물, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 크로스카르멜로오스나트륨, 산화티탄 및 혼합회색소가루를 혼합하고 30 메쉬 체로 정립하였다. 스테아르산 마그네슘을 첨가하고 믹서에서 최종 혼합하여 로수바스타틴 및 암로디핀을 포함하는 제2 혼합부를 제조하였다.
- [153] 이층정의 제조
- [154] 이층정타정기를 사용하여 텔미사르탄을 포함하는 제1 혼합부와 로수바스타틴 및 암로디핀을 포함하는 제2 혼합부로 구성된 복합 이층 정제를 제조하였다.
- [155] **비교예 4: 크로스카르멜로오스나트륨 대신 크로스포비돈을 포함하는 복합 이층정 제조**
- [156] 단위 제형 당 하기 표 2의 실시예 2에 기재된 성분 및 함량에 따라 제2 혼합부의 제조시 크로스카르멜로오스나트륨 대신 크로스포비돈을 사용한 점을 제외하고, 실시예 2와 동일한 방법으로 복합 이층정을 제조하였다.
- [157] **비교예 5: 미결정셀룰로오스 대신 만니톨을 포함하는 복합 이층정의 제조**
- [158] 단위 제형 당 하기 표 2의 실시예 2에 기재된 성분 및 함량에 따라 제2 혼합부의 제조시 미결정셀룰로오스 대신 D-만니톨을 사용한 점을 제외하고, 실시예 2와 동일한 방법으로 복합 이층정을 제조하였다.
- [159] **비교예 6: 만니톨 대신 미결정셀룰로오스를 포함하는 복합 이층정의 제조**
- [160] 단위 제형 당 하기 표 2의 실시예 2에 기재된 성분 및 함량에 따라 제1 혼합부의 제조시 D-만니톨 대신 미결정셀룰로오스를 사용한 점을 제외하고, 실시예 2와 동일한 방법으로 복합 이층정을 제조하였다.
- [161] **비교예 7: 복합 이층정의 제조**
- [162] 단위 제형 당 하기 표 2의 실시예 2에 기재된 성분 및 함량에 따라 제1 혼합부의 제조시 D-만니톨 대신 미결정셀룰로오스를 사용하고, 제2 혼합부의 제조시 다른 부형제를 사용한 점을 제외하고, 실시예 2와 동일한 방법으로 복합 이층정을 제조하였다.
- [163]

[표2]

| 성분 | 실시예 2 | 비교예 4 | 비교예 5 | 비교예 6 | 비교예 7 |
|-----------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 텔미사르탄을 유효성분으로 포함하는 제1 혼합부 | | | | | |
| 텔미사르탄 | 80.00 mg | 80.00 mg | 80.00 mg | 80.00 mg | 80.00 mg |
| 수산화나트륨 | 6.72 mg | 6.72 mg | 6.72 mg | 6.72 mg | 6.72 mg |
| 메글루민 | 24.00 mg | 24.00 mg | 24.00 mg | 24.00 mg | 24.00 mg |
| 포비돈 | 24.00 mg | 24.00 mg | 24.00 mg | 24.00 mg | 24.00 mg |
| D-만니톨 | 340.28 mg | 340.28 mg | 340.28 mg | - | - |
| 미결정셀룰로오스 | - | - | - | 340.28 mg | 340.28 mg |
| 스테아르산마그네슘 | 5.00 mg | 5.00 mg | 5.00 mg | 5.00 mg | 5.00 mg |
| 소계 | 480.00 mg | 480.00 mg | 480.00 mg | 480.00 mg | 480.00 mg |
| 로수바스타틴 및 암로디핀을 유효성분으로 포함하는 제2 혼합부 | | | | | |
| 로수바스타틴 칼슘 | 20.80 mg | 20.80 mg | 20.80 mg | 20.80 mg | 20.80 mg |
| 암로디핀 베실산염 | 13.87 mg | 13.87 mg | 13.87 mg | 13.87 mg | 13.87 mg |
| 인산수소칼슘수화물 | 20.00 mg | 20.00 mg | 20.00 mg | 20.00 mg | 20.00 mg |
| 미결정셀룰로오스 | 91.03 mg | 91.03 mg | - | 91.03 mg | - |
| D-만니톨 | - | - | 91.03 mg | - | 91.03 mg |
| 전호화전분 | 30.00 mg | 30.00 mg | 30.00 mg | 30.00 mg | 30.00 mg |
| 크로스카르멜로오스나트륨 | 20.00 mg | - | 20.00 mg | 20.00 mg | - |
| 크로스포비돈 | - | 20.00 mg | - | - | 20.00 mg |
| 산화티탄 | 2.00 mg | 2.00 mg | 2.00 mg | 2.00 mg | 2.00 mg |
| 혼합희색소가루 | 0.30 mg | 0.30 mg | 0.30 mg | 0.30 mg | 0.30 mg |
| 스테아르산마그네슘 | 2.00 mg | 2.00 mg | 2.00 mg | 2.00 mg | 2.00 mg |
| 소계 | 200.00 mg | 200.00 mg | 200.00 mg | 200.00 mg | 200.00 mg |
| 총계 | 680.00 mg | 680.00 mg | 680.00 mg | 680.00 mg | 680.00 mg |

[164] 실험예 2: 용출 시험

[165] 상기에서 제조한 실시예 2 및 비교예 4 내지 7의 정제를 이용하여 상기 실험예 1과 동일한 조건으로 시간에 따른 텔미사르탄, 로수바스타틴 및 암로디핀의 용출 시험을 진행하였다. 대조군으로는 텔미사르탄 및 암로디핀 복합제인 트윈스타와 로수바스타틴의 크레스토를 사용하였다.

[166] 상기 용출률 측정 결과를 도 4 내지 도 6에 나타내었다. 도면에서 보는 바와

같이, 텔미사르탄을 포함하는 제1 혼합부에 D-만니톨을 포함하고, 로수바스타틴 및 암로디핀층을 포함하는 제2 혼합부에 미결정셀룰로오스 및 크로스카르멜로오스 나트륨을 포함하는 실시예 2의 정제는 모든 유효성분들의 용출률이 저하되지 않고, 우수한 용출률을 나타내었다. 반면, 비교예 4 내지 7의 정제의 경우, 제1 혼합부 또는 제2 혼합부의 제조시 실시예 2의 정제와는 다른 부형제들을 사용한 결과, 각 혼합부의 붕해가 지연되고, 유효성분들의 용출률이 감소됨을 확인하였다.

- [167] 구체적으로, 제2 혼합부의 크로스카르멜로오스나트륨 대신 크로스포비돈을 사용한 비교예 4와 미결정셀룰로오스 대신 D-만니톨을 사용한 비교예 5의 정제의 경우 제2 혼합부에 포함된 로수바스타틴과 암로디핀의 용출률이 급격히 감소할 뿐만 아니라, 제1 혼합부의 텔미사르탄의 용출률도 함께 감소하여, 제1 혼합부에도 영향이 미침을 확인하였다. 또한, 제1 혼합부의 D-만니톨 대신 미결정셀룰로오스를 사용한 비교예 6의 정제의 경우에도 제1 혼합부에 포함된 텔미사르탄의 용출률이 급격히 감소할 뿐만 아니라, 제2 혼합부의 로수바스타틴과 암로디핀의 용출률도 함께 감소하여, 제2 혼합부에도 영향을 미침을 확인하였다. 나아가, 제1 혼합부의 D-만니톨 대신 미결정셀룰로오스를 사용하고, 제2 혼합부의 크로스카르멜로오스나트륨 대신 크로스포비돈 및 미결정셀룰로오스 대신 D-만니톨을 사용한 비교예 7 역시 모든 유효성분의 용출률이 모두 급격히 감소함을 확인하였다.
- [168] 상기 비교예 4 내지 7에서 확인한 것과 같이, 제1 혼합부 또는 제2 혼합부 중 어느 하나의 부가 적합한 부형제를 사용하더라도, 다른 부에서 부적절한 부형제를 사용할 경우, 부적절한 부형제를 포함한 부 뿐만 아니라, 적합한 부형제를 사용한 부에서도 유효성분의 용출률이 감소함을 확인하였다.
- [169] 따라서, 2 이상의 유효성분을 포함하는 복합제제는 유효성분들에 대한 우수한 용출률 향상 효과를 달성하기 위해서는, 각 유효성분들의 용해 및 생물학적인 흡수 특성에 따른 부형제의 사용이 바람직함을 알 수 있었다.
- [170] **실험예 3 : 유연물질 시험 (온도, 수분)**
- [171] 실시예 2와 비교예 1 내지 3의 정제에 대하여 Alu-Alu 포장 후 가속조건 (40°C, 75%RH) 하에서 보관하여, 시험 시작 후 3개월 및 6개월 후에 초기값 대비 유연물질 증가량을 확인하였다.
- [172]

[표3]

| | 초기 | | 가속3개월 | | 가속6개월 | |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| | 개개유연 | 총유연물질 | 개개유연 | 총유연물질 | 개개유연 | 총유연물질 |
| 실시예 2 | 0.38% | 0.80% | 0.41% | 0.88% | 0.76% | 1.20% |
| 비교예 1 | 0.92% | 1.32% | 1.34% | 2.19% | 1.57% | 3.52% |
| 비교예 2 | 0.09% | 0.18% | 0.15% | 0.25% | 0.16% | 0.28% |
| 비교예 3 | 0.31% | 0.70% | 0.56% | 1.14% | 0.92% | 1.43% |

[173] 상기 표 3에서 보는 바와 같이, 비교예 2 및 3의 단일 정제는 유효성분으로 텔미사르탄(비교예 2) 또는 로수바스타틴 및 암로디핀(비교예 3)을 사용하여 가속조건에서 6개월 보관 후에도 유연물질이 거의 발생하지 않아 안정성이 우수함을 확인하였다. 한편, 실시예 2와 비교예 1의 정제는 3 가지의 유효성분이 포함된 복합제제인데, 상기 유효성분들을 모두 혼합하여 단층정으로 제조한 비교예 1의 경우 초기와 비교하여 가속조건에서 6개월 보관 후 유연물질이 현저히 증가하여 유연물질 발생이 가속화된 반면, 텔미사르탄의 제1 혼합부와 로수바스타틴 및 암로디핀의 제2 혼합부로 분리하여 이층정으로 제조한 실시예 2의 경우 가속조건에서 6개월 보관 후에도 유연물질이 거의 발생하지 않아 안정성이 우수함을 확인하였다.

[174] 위와 같은 결과로부터 3 가지의 유효성분을 단순혼합의 방법으로 제조한 정제의 경우, 열 또는 수분에 의한 가속조건에서 경시변화에 따른 충분한 안정성 확보가 어려운 반면, 본 발명에 따른 제제는 약물 간 혹은 약물과 안정성에 영향을 주는 물질과의 접촉을 최소화함으로써 텔미사르탄, 로수바스타틴 및 암로디핀 복합제제의 제조시와 보관시에 향상된 안정성을 달성할 수 있음을 알 수 있었다.

[175] **실험예 4: 생체이용률 평가**

[176] 복합제제의 약동학적 특성을 확인하기 위해 트윈스타정 40/5 mg 2정과 크레스토정 20 mg을 대조군으로 사용하여 실시예 2 및 비교예 7의 정제와 비교 평가하였다.

[177] 구체적으로, 약 14 내지 15개월의 수컷 비글견 (Covance Beagles) 9마리를 이용하여 대조군, 실시예 2 또는 비교예 7의 정제를 3주간 각각 3마리씩 교차되도록 투여하여 (3 X 3 cross over test) 텔미사르탄, 로수바스타틴 칼슘 및 암로디핀 배설산염의 생체이용률을 확인하였다.

[178] 상기 생체이용률 평가 결과는 정제 투여 후 정해진 시간에 따라 채혈한 샘플을 분석하여 약동학적 파라미터를 산출하였으며, 대조군과 시험군과의 비교는 평가 항목치를 로그변환 한 후 이들의 평균비율에 대한 90% 신뢰구간을

산출하여 평가하였다. 결과는 하기 표 4 및 도 7 내지 도 9와 같으며, 표 4에서는 대조군 평균값에 대한 시험군 개별값의 하한치와 상한치를 표시하였다. T/R ratio는 시험군에 대한 평가항목의 기하평균을 대조군에 대한 평가항목의 기하평균으로 나누어 구하였다.

[179] [표4]

| 비교군 | 파라미터 | 구분 | 하한치 | 상한치 | T/R ratio |
|-------|------|--------|-------|--------|-----------|
| 실시예 2 | AUC | 텔미사르탄 | 87.23 | 114.75 | 100.04 |
| | | 로수바스타틴 | 77.21 | 124.53 | 98.06 |
| | | 암로디핀 | 76.33 | 140.20 | 103.45 |
| | Cmax | 텔미사르탄 | 80.24 | 117.32 | 98.82 |
| | | 로수바스타틴 | 65.40 | 136.14 | 94.36 |
| | | 암로디핀 | 84.93 | 118.86 | 100.47 |
| 비교예 7 | AUC | 텔미사르탄 | 73.88 | 97.19 | 84.74 |
| | | 로수바스타틴 | 70.62 | 113.91 | 89.69 |
| | | 암로디핀 | 58.02 | 106.56 | 78.63 |
| | Cmax | 텔미사르탄 | 60.74 | 97.12 | 76.80 |
| | | 로수바스타틴 | 46.38 | 96.54 | 66.91 |
| | | 암로디핀 | 71.35 | 99.86 | 84.41 |

[180] 상기 표 4의 결과로부터 용출률이 대조군과 동등하게 확보된 실시예 2의 경우 T/R ratio 값으로 확인한 생체이용률 역시 대조군과 동등한 수준임을 확인하였다.

반면, 대조군과 비교하여 낮은 용출률을 나타낸 비교예 7의 경우, AUC와 C_{max} 값이 모두 낮아 생체 내 흡수가 제대로 이루어지지 않았고, 전반적으로 생체이용률이 낮음을 확인하였다.

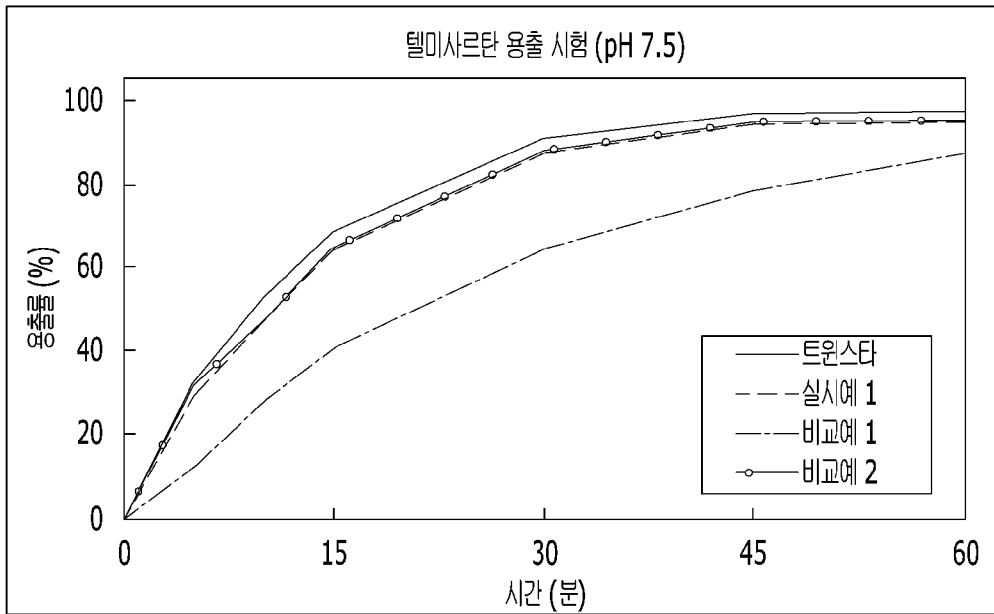
- [181] 이상의 설명으로부터, 본 발명이 속하는 기술분야의 통상의 기술자는 본 발명이 그 기술적 사상이나 필수적 특징을 변경하지 않고서 다른 구체적인 형태로 실시될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이와 관련하여, 이상에서 기술한 실시예들은 모든 면에서 예시적인 것이며 발명을 한정하는 것이 아닌 것으로 이해해야만 한다. 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명보다는 후술하는 특허 청구범위의 의미 및 범위 그리고 그 등가 개념으로부터 도출되는 모든 변경 또는 변형된 형태가 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 해석되어야 한다.

청구범위

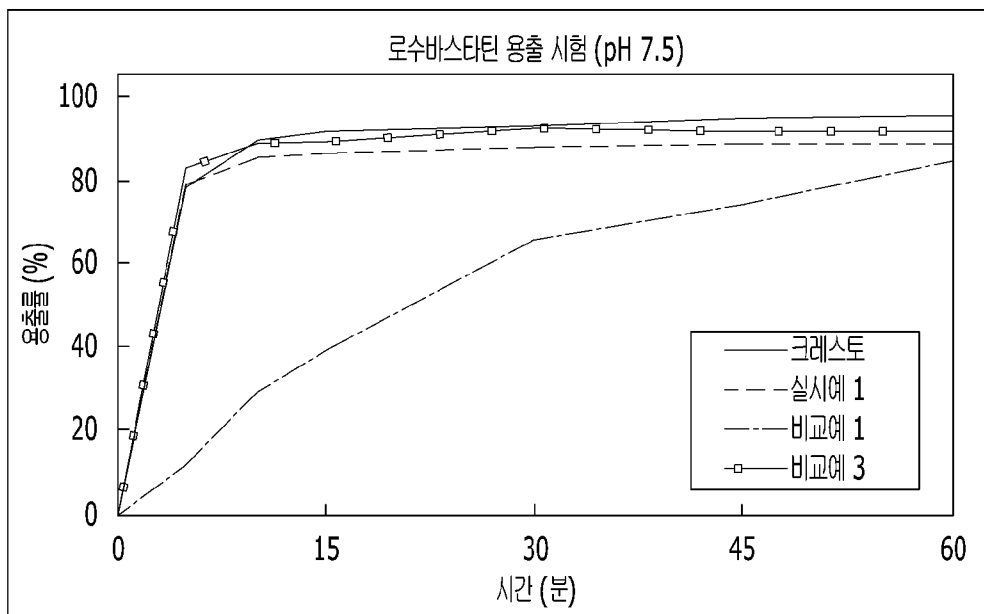
- [청구항 1] 텔미사르탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물, 및 당 또는 당알코올을 포함하는 제1 혼합부; 로수바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물과 암로디핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 제2 혼합부를 포함하고, 상기 제1 혼합부와 제2 혼합부가 서로 물리적으로 분리된 형태로 존재하는 약제학적 복합제제.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 당은 락토스, 수크로스, 프룩토스, 말토스 및 이들의 혼합물을 포함하는 군에서 선택된 어느 하나 이상을 포함하는 것인 약제학적 복합제제.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 당알코올은 만니톨, 솔비톨, 자일리톨, 말티톨, 트레이톨, 아도니톨, 이소말트, 에리스리톨, 아라비톨, 프실리톨, 덤시톨, 이노시톨, 트레할로스, 리비톨, 갈락티톨, 락티톨 및 이들의 혼합물을 포함하는 군에서 선택된 어느 하나 이상을 포함하는 것인 약제학적 복합제제.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 당알코올은 만니톨 또는 솔비톨인 것인 약제학적 복합제제.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 당 또는 당알코올은 제1 혼합부의 전체 중량을 기준으로 30 내지 80 중량% 포함되는 것인 약제학적 복합제제.
- [청구항 6] 제1항에 있어서, 상기 제2 혼합부는 로수바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물과 암로디핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물, 및 미결정 셀룰로오스와 크로스카르멜로오스나트륨을 포함하는 것인 약제학적 복합제제.
- [청구항 7] 제6항에 있어서, 상기 미결정 셀룰로오스는 제2 혼합부의 전체 중량을 기준으로 10 내지 80 중량% 포함되는 것인 약제학적 복합제제.
- [청구항 8] 제6항에 있어서, 상기 크로스카르멜로오스 나트륨은 제2 혼합부의 전체 중량을 기준으로 2 내지 30 중량% 포함되는 것인 약제학적 복합제제.
- [청구항 9] 제1항에 있어서, 상기 제2 혼합부가 제1 혼합부보다 먼저 붕해되어 용출되는 것을 특징으로 하는 약제학적 복합제제.
- [청구항 10] 제1항에 있어서, 상기 약제학적 복합제제는 이층정인 것인 약제학적 복합제제.
- [청구항 11] 제1항에 있어서, 상기 제1 혼합부는 알칼리화제를 추가로 포함하는 것인 약제학적 복합제제.
- [청구항 12] 제1항에 있어서, 상기 제2 혼합부는 차광제를 추가로 포함하는 것인 약제학적 복합제제.

- [청구항 13] 제12항에 있어서, 상기 차광제는 탈크, 산화티탄 및 색소를 포함하는 군에서 선택된 어느 하나 이상인 것인 약제학적 복합제제.
- [청구항 14] 제1항에 있어서, 상기 텔미사르탄이 5 내지 240 mg의 양으로 포함되는 것인 약제학적 복합제제.
- [청구항 15] 제1항에 있어서, 상기 로수바스타틴이 0.3 내지 50 mg의 양으로 포함되는 것인 약제학적 복합제제.
- [청구항 16] 제1항에 있어서, 상기 암로디핀이 1 내지 40 mg의 양으로 포함되는 것인 약제학적 복합제제.
- [청구항 17] 텔미사르탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물, 및 당 또는 당알코올을 혼합하여 혼합물을 제조하는 제1 단계;
 로수바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물; 암로디핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물; 및
 미결정셀룰로오스와 크로스카르멜로오스나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하는 제2 단계; 및
 상기 제1 단계에서 제조된 혼합물 및 상기 제2 단계에서 제조된 혼합물을 타정하는 단계를 포함하는 약제학적 복합제제의 제조방법.
- [청구항 18] 제17항에 있어서, 상기 제1 단계는 알칼리화제를 추가로 혼합하는 단계를 포함하는 약제학적 복합제제의 제조방법.
- [청구항 19] 제17항 또는 제18항에 있어서, 상기 제1 단계는 텔미사르탄, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물을 포함하는 과립을 제조하는 단계를 포함하는 것인 약제학적 복합제제의 제조방법.
- [청구항 20] 제17항에 있어서, 상기 제2 단계는 로수바스타틴, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물과 암로디핀, 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 이의 광학 이성질체, 또는 이의 수화물 또는 용매화물, 및 미결정셀룰로오스와 크로스카르멜로오스나트륨을 포함하는 과립을 제조하는 단계를 포함하는 것인 약제학적 복합제제의 제조방법.

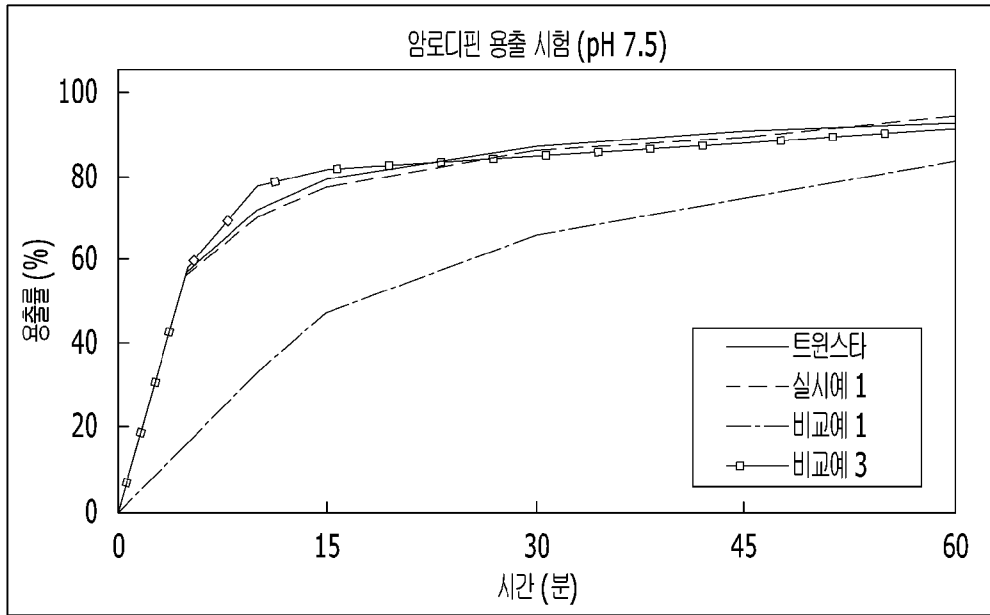
[도1]



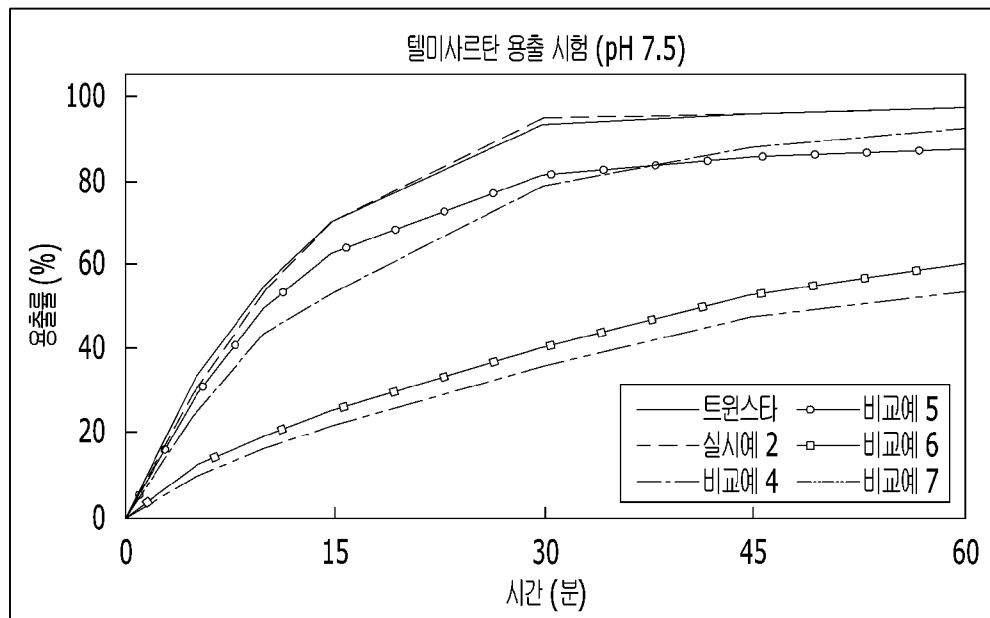
[도2]



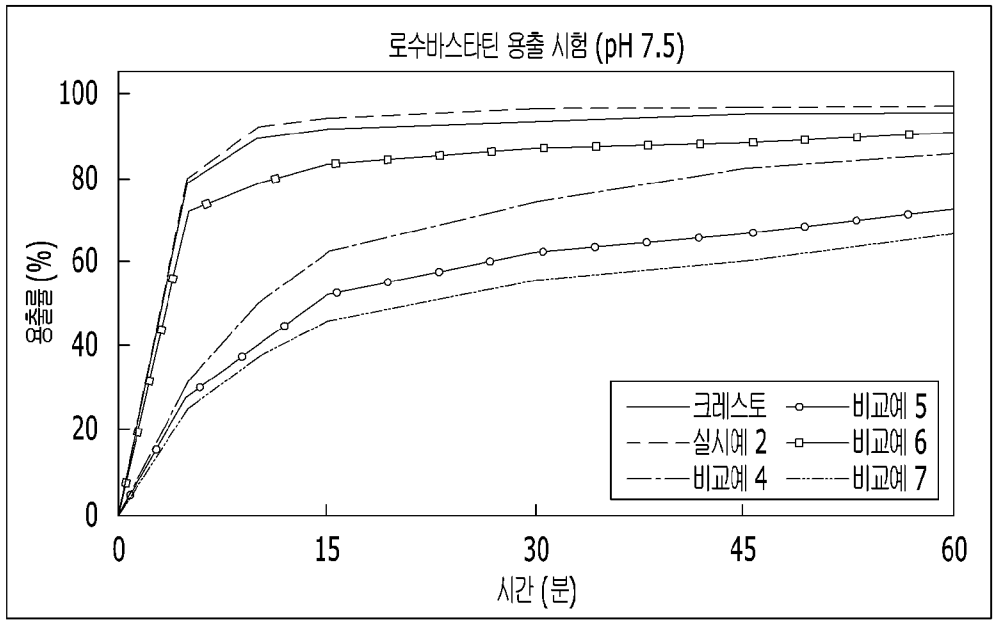
[도3]



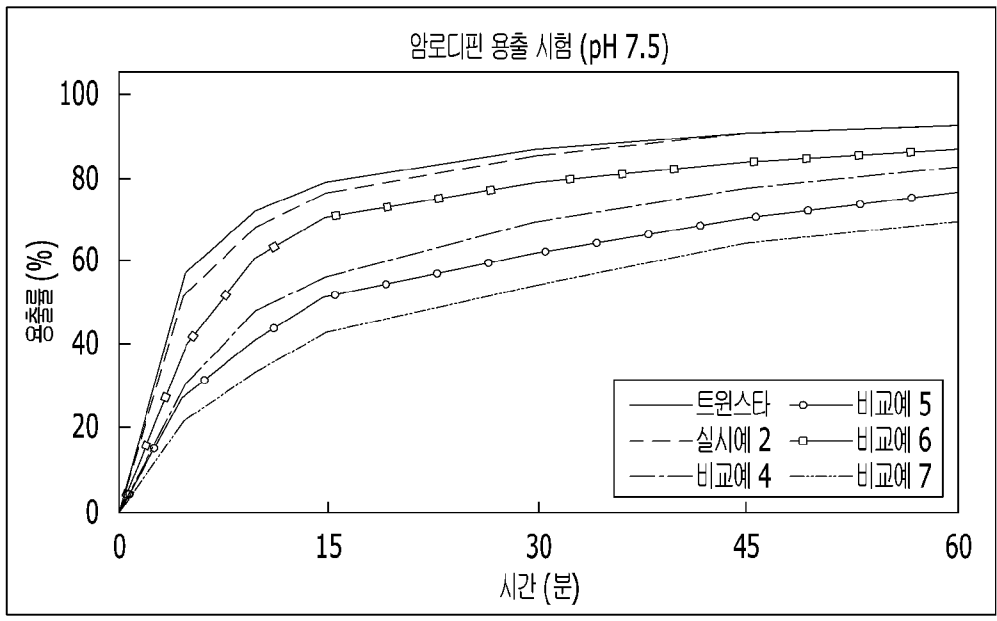
[도4]



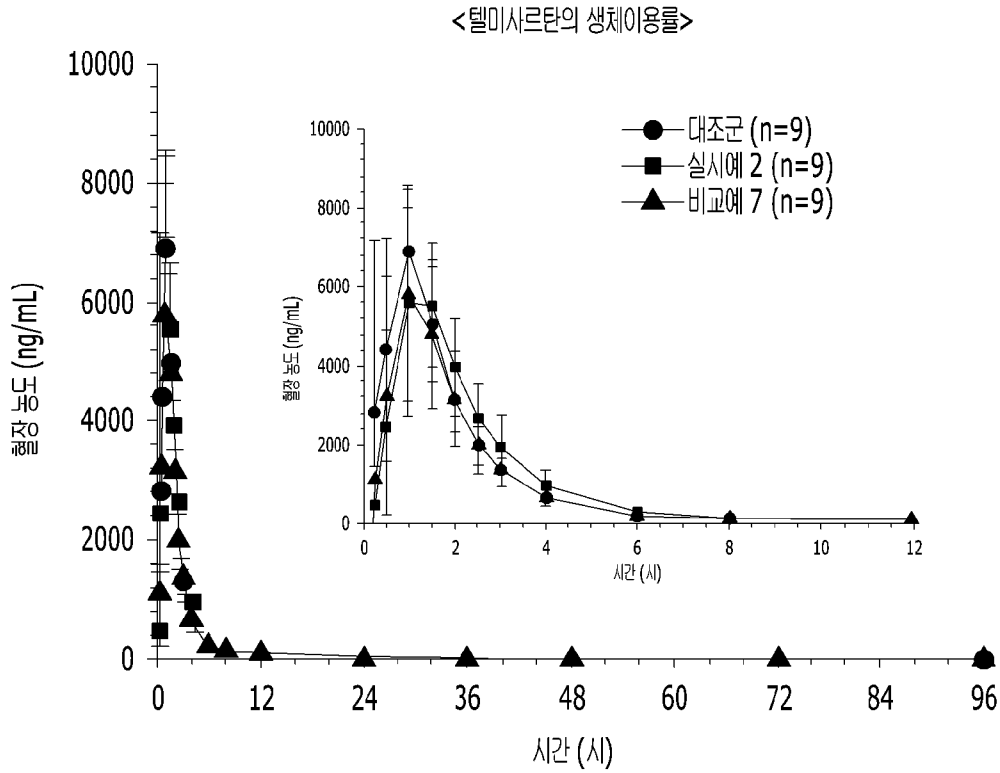
[도5]



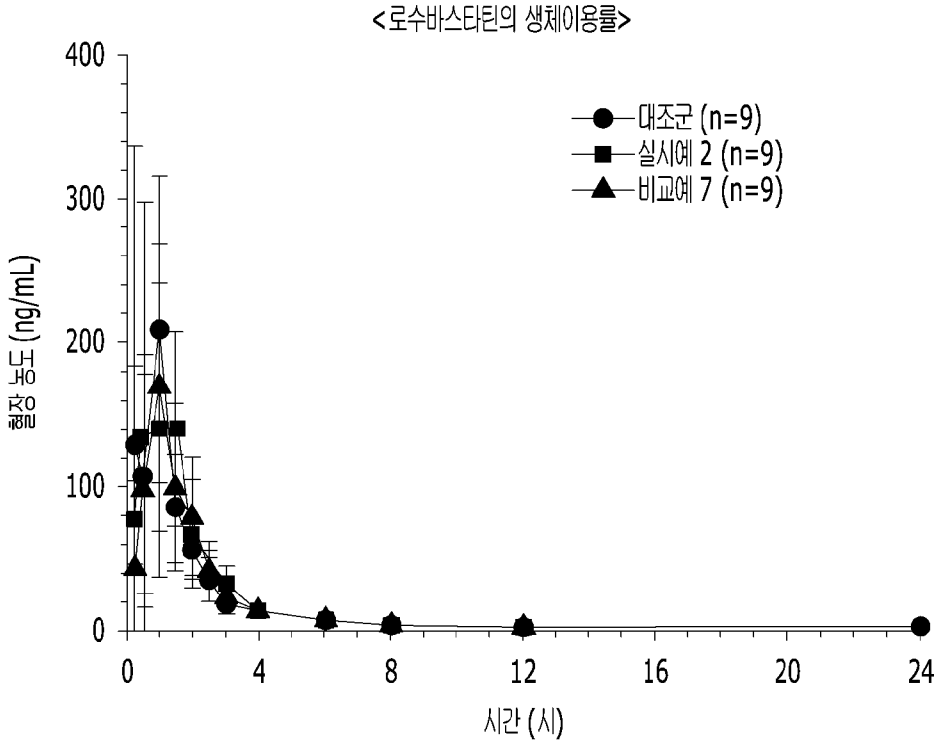
[도6]



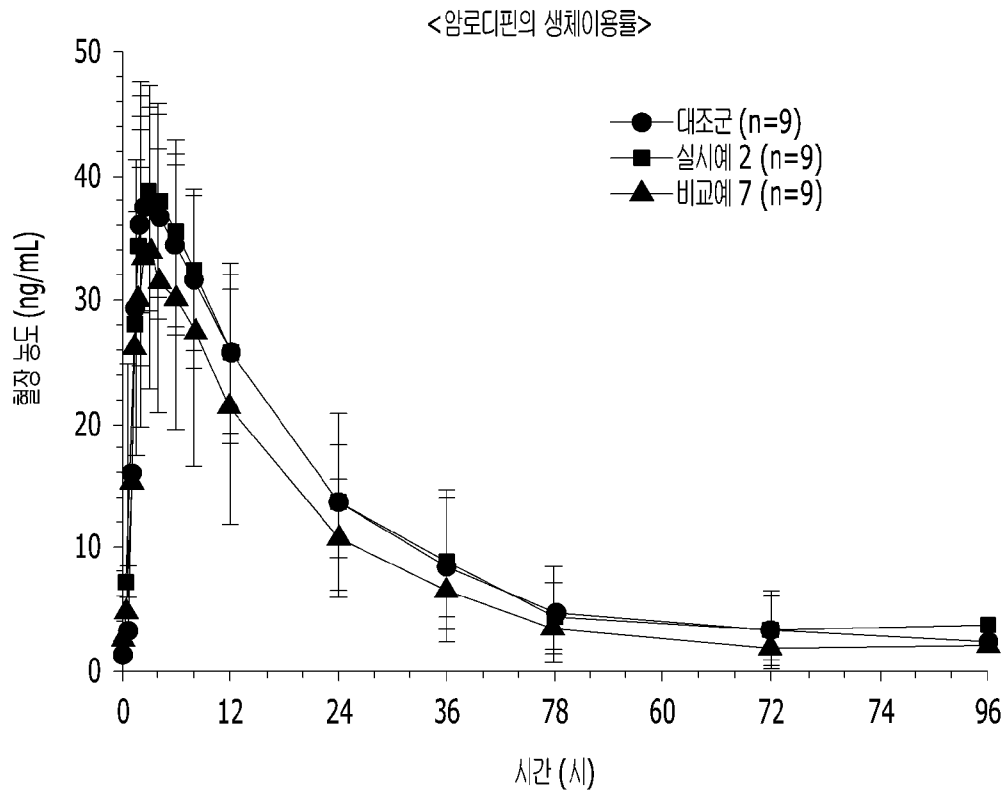
[도7]



[도8]



[도9]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/005029

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/24(2006.01)i, A61K 9/20(2006.01)i, A61K 31/4184(2006.01)i, A61K 31/505(2006.01)i, A61K 31/4422(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/24; A61K 31/41; A61K 31/44; A61K 31/4422; A61K 31/455; A61K 45/06; A61K 47/38; A61K 9/20; A61P 3/06; A61K 31/4184; A61K 31/505

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
Korean utility models and applications for utility models: IPC as above
Japanese utility models and applications for utility models: IPC as aboveElectronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: telmisartan, rosuvastatin, amlodipine, bilayer tablet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| Y | US 2006-0110450 A1 (EISENREICH, Wolfram) 25 May 2006 See paragraphs [0002], [0013], [0021], [0025], [0027], [0041], [0045], [0047], [0054]-[0078]. | 1-20 |
| Y | KR 10-2015-0067777 A (HANMI PHARM. CO., LTD.) 19 June 2015 See paragraph [0010]; and claims 1, 9. | 1-20 |
| A | CN 103463082 A (YANGZIJANG PHARMACEUTICAL GROUP SICHUAN HAIRONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 25 December 2013 See the entire document. | 1-20 |
| A | CN 101618215 A (WANG, Liyan) 06 January 2010 See the entire document. | 1-20 |
| A | KR 10-2017-0007695 A (CJ HEALTHCARE CORPORATION) 19 January 2017 See the entire document. | 1-20 |

 Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family


Date of the actual completion of the international search

14 AUGUST 2019 (14.08.2019)

Date of mailing of the international search report

14 AUGUST 2019 (14.08.2019)

Name and mailing address of the ISA/KR


 Korean Intellectual Property Office
 Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsa-ro, Seo-gu,
 Daejeon, 35208, Republic of Korea
 Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/005029

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member | Publication date |
|--|------------------|----------------------|------------------|
| US 2006-0110450 A1 | 25/05/2006 | CA 2582049 A1 | 11/05/2006 |
| | | CA 2582049 C | 24/08/2010 |
| | | CN 101052381 A | 10/10/2007 |
| | | CN 103083318 A | 08/05/2013 |
| | | EP 1814527 A1 | 08/08/2007 |
| | | EP 1814527 B1 | 18/12/2013 |
| | | JP 2008-518888 A | 05/06/2008 |
| | | JP 5134963 B2 | 30/01/2013 |
| | | KR 10-2007-0085801 A | 27/08/2007 |
| | | WO 2006-048208 A1 | 11/05/2006 |
| | | KR 10-2015-0067777 A | 19/06/2015 |
| EP 3073998 A4 | 31/05/2017 | | |
| JP 2017-501126 A | 12/01/2017 | | |
| JP 6427572 B2 | 21/11/2018 | | |
| KR 10-1910901 B1 | 24/10/2018 | | |
| US 2017-0027871 A1 | 02/02/2017 | | |
| US 9833413 B2 | 05/12/2017 | | |
| WO 2015-080433 A1 | 04/06/2015 | | |
| CN 103463082 A | 25/12/2013 | None | |
| CN 101618215 A | 06/01/2010 | None | |
| KR 10-2017-0007695 A | 19/01/2017 | EP 3320903 A1 | 16/05/2018 |
| | | EP 3320903 A4 | 20/03/2019 |
| | | KR 10-1875112 B1 | 09/07/2018 |
| | | WO 2017-007287 A1 | 12/01/2017 |

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))
A61K 9/24(2006.01)i, A61K 9/20(2006.01)i, A61K 31/4184(2006.01)i, A61K 31/505(2006.01)i, A61K 31/4422(2006.01)i

B. 조사된 분야
조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)
A61K 9/24; A61K 31/41; A61K 31/44; A61K 31/4422; A61K 31/455; A61K 45/06; A61K 47/38; A61K 9/20; A61P 3/06; A61K 31/4184; A61K 31/505

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌
한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))
eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 텔미사르탄(telmisartan), 로수바스타틴(rosuvastatin), 암로디핀(amlodipine), 이중정(bilayer tablet)

C. 관련 문헌

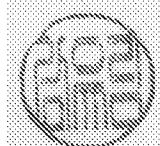
| 카테고리* | 인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재 | 관련 청구항 |
|-------|---|--------|
| Y | US 2006-0110450 A1 (EISENREICH, WOLFRAM) 2006.05.25 단락 [0002], [0013], [0021], [0025], [0027], [0041], [0045], [0047], [0054]-[0078] 참조. | 1-20 |
| Y | KR 10-2015-0067777 A (한미약품 주식회사) 2015.06.19 단락 [0010]; 및 청구항 1, 9 참조. | 1-20 |
| A | CN 103463082 A (YANGZIJIANG PHARMACEUTICAL GROUP SICHUAN HAIRONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2013.12.25 전체 문헌 참조. | 1-20 |
| A | CN 101618215 A (WANG, LIYAN) 2010.01.06 전체 문헌 참조. | 1-20 |
| A | KR 10-2017-0007695 A (씨제이헬스케어 주식회사) 2017.01.19 전체 문헌 참조. | 1-20 |

추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:
 “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌
 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌
 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌
 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
 “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
 “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

| | |
|--|---|
| 국제조사의 실제 완료일 2019년 08월 14일 (14.08.2019) | 국제조사보고서 발송일 2019년 08월 14일 (14.08.2019) |
|--|---|

| | |
|---|------------------------------------|
| ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578 | 심사관 감유림 전화번호 +82-42-481-3516 |
|---|------------------------------------|



| 국제조사보고서에서 인용된 특허문헌 | 공개일 | 대응특허문헌 | 공개일 |
|-----------------------|------------|---|--|
| US 2006-0110450 A1 | 2006/05/25 | CA 2582049 A1 CA 2582049 C CN 101052381 A CN 103083318 A EP 1814527 A1 EP 1814527 B1 JP 2008-518888 A JP 5134963 B2 KR 10-2007-0085801 A WO 2006-048208 A1 | 2006/05/11 2010/08/24 2007/10/10 2013/05/08 2007/08/08 2013/12/18 2008/06/05 2013/01/30 2007/08/27 2006/05/11 |
| KR 10-2015-0067777 A | 2015/06/19 | EP 3073998 A1 EP 3073998 A4 JP 2017-501126 A JP 6427572 B2 KR 10-1910901 B1 US 2017-0027871 A1 US 9833413 B2 WO 2015-080433 A1 | 2016/10/05 2017/05/31 2017/01/12 2018/11/21 2018/10/24 2017/02/02 2017/12/05 2015/06/04 |
| CN 103463082 A | 2013/12/25 | 없음 | |
| CN 101618215 A | 2010/01/06 | 없음 | |
| KR 10-2017-0007695 A | 2017/01/19 | EP 3320903 A1 EP 3320903 A4 KR 10-1875112 B1 WO 2017-007287 A1 | 2018/05/16 2019/03/20 2018/07/09 2017/01/12 |