



공개특허 10-2024-0040407



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0040407
(43) 공개일자 2024년03월28일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 9/20 (2006.01) *A61K 31/225* (2006.01)
A61K 31/41 (2006.01) *A61K 9/28* (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 9/2009 (2013.01)
A61K 31/225 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2022-0119359

(22) 출원일자 2022년09월21일

심사청구일자 2022년09월21일

(71) 출원인

주식회사 종근당
서울특별시 서대문구 충정로 8(충정로3가)

(72) 발명자

이효진
경기도 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20

김기현
경기도 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
김경교, 양용

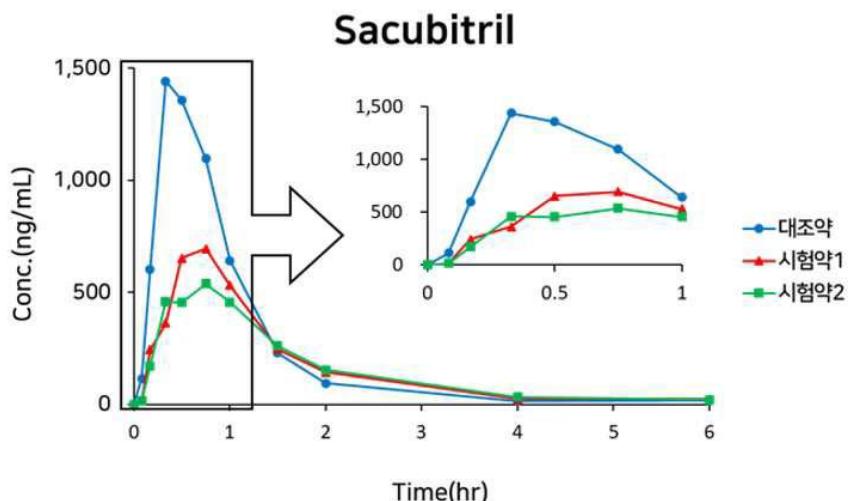
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염을 포함하는 약제학적 조성물

(57) 요약

본 발명의 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염을 포함하는 약제학적 조성물은 콜로이드성 이산화규소와 선택적으로 마그네슘 무기염을 추가로 포함함으로써 종래 사쿠비트릴 · 발사르탄 나트륨염과 비교하여 낮은 흡습성을 가지면서도 용출율과 생체이용률이 우수하다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/41 (2013.01)

A61K 9/28 (2013.01)

A61P 9/04 (2018.01)

A61K 2300/00 (2023.05)

(72) 발명자

김민수

경기도 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20

박신정

경기도 용인시 기흥구 동백죽전대로 315-20

명세서

청구범위

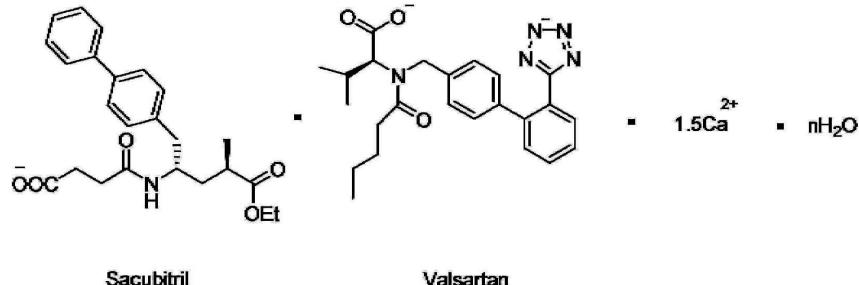
청구항 1

사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 및 콜로이드성 이산화규소를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 사쿠비트릴·밸사르탄 칼슘염은 하기 화학식 1의 사쿠비트릴·밸사르탄 칼슘염 수화물인 약제학적 조성물:

[화학식 1]



상기 화학식 1에서 n 은 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 또는 4이다.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 n 은 4인 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 콜로이드성 이산화규소는 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염의 중량에 대하여 5 내지 15 중량%로 포함되는 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 콜로이드성 이산화규소는 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염의 중량에 대하여 7 내지 13 중량%로 포함되는 약제학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 마그네슘 무기염을 더 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 마그네슘 무기염은 사쿠비트릴·발사르탄 칼슘염의 중량에 대하여 10 내지 30 중량%로 포함되는 약제학적 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 상기 마그네슘 무기염은 산화마그네슘 또는 탄산마그네슘인 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 부형제, 봉해제, 결합제, 활택제 및 코팅제로 구성된 군에서 선택된 어느 하나 이상을 더 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 대한약전 일반시험법 용출시험법 제2법(폐들법)에 따라, $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, pH 4.5 시험액, 900 mL, 50 rpm 조건에서 용출시험시 사쿠비트릴 및 발사르탄이 각각 용출개시 30분 후 85% 이상 용출되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 사쿠비트릴 및 발사르탄의 용출율이 동일한 활성성분 용량을 갖는 엔트레스토 필름코팅정TM의 사쿠비트릴 및 발사르탄 용출율과 동등한 수준인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 동일한 활성성분 용량을 갖는 엔트레스토 필름코팅정™과 비교하여 생물학적 동등 수준의 혈중농도-시간곡선면적(AUC) 및 최고혈중농도(C_{max})를 나타내는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 정제 형태인 약제학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 정제는 외부에 코팅층을 추가로 포함하는 코팅정형태인 약제학적 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 심부전의 예방 또는 치료용인, 약제학적 조성물.

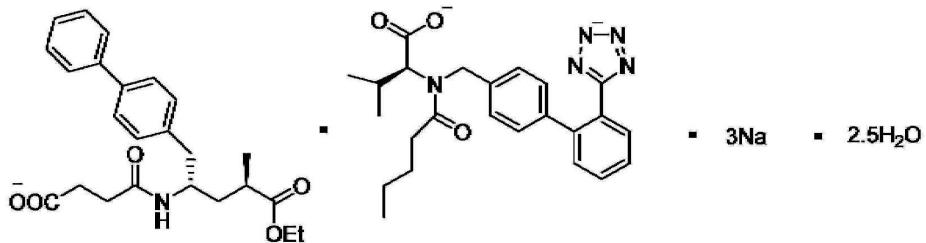
발명의 설명

기술분야

본 발명은 약물 용출이 개선된, 사쿠비트릴·발사르탄 칼슘염 및 콜로이드성 이산화규소를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경기술

노바티스가 엔트레스토(Entresto)라는 상표명으로 시판 중인 사쿠비트릴·발사르탄 공결정은 만성심부전 (chronic heart failure) 치료에 효과적으로 이용되고 있다. 상기 엔트레스토는 안지오텐신 수용체 차단제(ARB)인 발사르탄(valsartan)과 네프릴리신 억제제(NEPi)인 사쿠비트릴(sacubitril)의 이중 작용 화합물이다. 그런데 엔트레스토의 주성분인 사쿠비트릴·발사르탄 나트륨 2.5수화물은 안정성이 저조하며, 제제의 용이성이 매우 좋지 못하다는 보고가 있다.



Sacubitril

Valsartan

이에 국내등록특허 제10-2149125호에서 사쿠비트릴·발사르탄 나트륨 2.5수화물의 문제점을 극복한 새로운 사쿠비트릴 카슘염/발사르탄 공동무정형을 제시하였으나, 강한 흡습력으로 인해 새로운 문제가 야기되었다.

[0005] 또한, 본 출원인들의 선행 특허인 국내공개특허 제10-2022-0012821호에서 사쿠비트릴 · 발사르탄 나트륨 2.5수화물과 사쿠비트릴 · 발사르탄 나트륨 3수화물의 흡습성 문제를 해결한 신규 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염을 제시하였으나, 상기 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염은 용해도와 체내 흡수율이 좋지 않다는 문제를 안고 있다.

[0006] 따라서 사쿠비트릴 · 발사르탄 제제의 흡습성 문제를 해결하면서도 용출과 생체이용률이 우수한 신규 사쿠비트릴 · 발사르탄 제제의 개발이 필요하다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 대한민국 등록특허 제10-2149125호

(특허문헌 0002) 대한민국 공개특허 제10-2022-0012821호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명의 목적은 종래 사쿠비트릴 · 발사르탄 나트륨염 대비 흡습성이 개선되어 안정하고, 용출율이 개선된 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

[0009] 구체적으로 본 발명의 목적은 약물 용출이 개선된, 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 및 콜로이드성 이산화규소를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하기 위한 것이다.

[0010] 또한, 본 발명 다른 목적은 약물 용출이 개선된, 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염, 콜로이드성 이산화규소 및 마그네슘 무기염을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하기 위한 것이다.

과제의 해결 수단

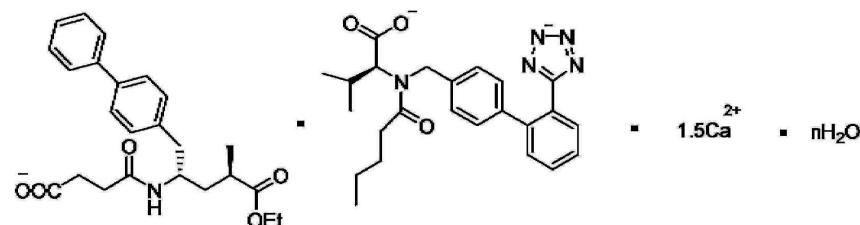
[0011] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 및 콜로이드성 이산화규소를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0012] 본 발명의 상기 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염은 사쿠비트릴과 발사르탄이 결합하여 존재하는 화합물의 칼슘염을 말한다.

[0013] 구체적으로 본 발명의 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염은 본 출원인이 발명하여 출원한 대한민국 공개특허 제10-2022-0012821호에 기재되어 있는 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 수화물을 의미한다.

[0014] 보다 구체적으로, 본 발명에서 말하는 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염은 하기 화학식 1로 표시되는 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 수화물일 수 있다:

[화학식 1]



Sacubitril

Valsartan

[0016]

[0017] 상기 화학식 1에서 n은 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 또는 4이다.

[0018]

본 발명의 상기 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 수화물은 0.5수화물, 1수화물, 1.5수화물, 2수화물, 2.5수화물, 3수화물, 3.5수화물 또는 4수화물일 수 있다.

- [0019] 또한, 본 발명의 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 수화물은 결정질일 수 있다.
- [0020] 바람직하게 상기 화학식 1에서 n은 4일 수 있다.
- [0021] 구체적으로 본 발명의 상기 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염은 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 4수화물일 수 있다.
- [0022] 상기 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염의 제조는 예를 들어 대한민국 공개특허 제10-2022-0012821호에 기재되어 있는 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 수화물의 제조방법에 따라 제조될 수 있으며, 이외 당업자에게 공지된 방법을 이용하여 제조할 수 있다.
- [0023] 본 발명의 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염은 안정성이 낮은 사쿠비트릴의 단점을 복합체를 형성함으로써 극복하였고, 흡습성 면에서 종래 사쿠비트릴 · 발사르탄 나트륨염 대비 물리화학적으로 우수한 성질을 가지기 때문에 약제학적 조성물의 유효성분으로 유용하게 활용될 수 있다.
- [0024] 다만, 본 발명자들은 상기 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염의 용해도가 낮아 체내 흡수율이 낮은 문제가 있음을 발견하였고, 이를 해결하기 위해 연구노력한 결과 조성물에 콜로이드성 이산화규소를 첨가하거나 선택적으로 마그네슘 무기염을 더 추가함으로써 유효성분의 분산력을 증가시켜 약물 방출을 획기적으로 개선할 수 있음을 발견하였다.
- [0025] 구체적으로, 종래 사쿠비트릴 · 발사르탄 나트륨염 2.5수화물과 사쿠비트릴 · 발사르탄 나트륨염 3수화물 및 본 발명의 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 4수화물을 대상으로 정제수 중 용해도를 비교실험하였다. 그 결과, 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염은 사쿠비트릴 · 발사르탄 나트륨염들 대비 사쿠비트릴의 용해도가 약 10배 가량 낮은 것을 확인할 수 있었다(실험예 1).
- [0026] 이러한 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염의 낮은 수용해도는 주성분 용출에도 중요한 영향을 미쳐 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염의 사쿠비트릴 및 발사르탄의 용출율이 사쿠비트릴 · 발사르탄 나트륨염 대비 현저히 떨어지는 것을 확인할 수 있었다(실험예 2).
- [0027] 통상적으로 정제와 같은 약제학적 조성물의 유효성분 방출을 증대시키기 위해서는 가용화제나 봉해제를 사용한다.
- [0028] 그런데 본 발명에서는 위와 같은 통상적 방출 개선 수단을 사용하지 않고, 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염을 포함하는 약제학적 조성물에 콜로이드성 이산화규소를 포함하고 여기에 선택적으로 마그네슘 무기염을 추가하여 사용함으로써 주성분 분산이 잘 이루어지고 방출 속도가 현저하게 증대된 약제학적 조성물을 제공하는 것을 특징으로 한다.
- [0029] 본 발명의 약제학적 조성물에 포함되는 콜로이드성 이산화규소는 사쿠비트릴과 발사르탄의 용출률을 획기적으로 높이는데, 이 때 포함되는 콜로이드성 이산화규소는 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염의 중량에 대하여 5 내지 15 중량%으로 포함되는 것이 바람직하다.
- [0030] 또한 보다 바람직하게는 상기 콜로이드성 이산화규소는 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염의 중량에 대하여 7 내지 13 중량%로 포함될 수 있다.
- [0031] 상기 콜로이드성 이산화규소가 통상적인 고형 경구투여용 제제 설계시 사용되는 활택제나 유동화제 포함량 수준으로 적게 포함되는 경우, 즉 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염의 중량에 대하여 5 중량% 미만으로 포함되는 경우, 본 발명이 목적으로 하는 용출율 개선 효과를 달성할 수 없고 상기 콜로이드성 이산화규소를 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염의 중량에 대하여 15 중량% 초과하여 포함하는 경우 조성물 밀도가 낮아져 대량 생산에 불리한 단점이 있다.
- [0032] 구체적인 일 실험예에서 주성분으로 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염을 포함하고 콜로이드성 이산화규소를 통상적인 활택이나 유동화 목적 포함량인 2 mg 가량 포함하는 비교예 1과, 콜로이드성 이산화규소 포함량을 10배 증가시킨 20 mg으로 포함하는 실시예 1의 용출 비교시험을 수행하였다. 그 결과 pH 1.2 및 pH 4.5에서 사쿠비트릴과 발사르탄 모두 비교예 1 대비 실시예 1의 용출율이 현저히 증가되는 것을 확인할 수 있었다(실험예 3).
- [0033] 또한 구체적인 다른 일 실험예에서 주성분으로 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염을 포함하고 통상적인 콜로이드성 이산화규소 포함량인 2 mg의 15배인 30 mg의 콜로이드성 이산화규소를 포함하는 실시예 2의 용출 비교시험을 수행하였다. 그 결과, pH 1.2 및 pH 4.5에서 사쿠비트릴과 발사르탄 모두 앞서 실시예 1 대비 용출율이 더욱 증가되었고, 대조약(엔트레스토 필름코팅정 200 mg)과 동등, 유사한 수준으로 용출율이 개선된 것을 확인할 수 있었

다(실험예 5).

[0034] 바람직하게 본 발명의 약제학적 조성물은 콜로이드성 이산화규소 외에 마그네슘 무기염을 더 포함할 수 있다.

[0035] 본 발명자들은 사쿠비트릴 · 발사르탄이 낮은 pH 보다 높은 pH에서 용해도가 증가하는 점에 착안하여 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 조성물의 방출 개선을 위해 추가적인 알칼리화제의 도입을 연구하였다.

[0036] 구체적인 일 실험예에서 주성분으로 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염을 포함하고 다양한 알칼리화제를 포함하는 실시예들의 용출 비교 시험을 수행하였다. 그 결과, 포함된 부형제들이 모두 알칼리화제임에도 불구하고 주성분 용출에 미치는 영향은 매우 상이하였으며 마그네슘 무기염을 포함하는 실시예들의 용출율이 타 알칼리화제들에 비해 현저히 우수하였음을 확인할 수 있었다(실험예 6).

[0037] 본 발명의 상기 마그네슘 무기염은 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염의 중량에 대하여 10 내지 30 중량%로 포함되는 것이 바람직하다.

[0038] 보다 바람직하게 상기 마그네슘 무기염은 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염의 중량에 대하여 15 내지 20 중량%로 포함될 수 있다.

[0039] 본 발명의 상기 마그네슘 무기염은 산화마그네슘 또는 탄산마그네슘일 수 있다.

[0040] 바람직하게 본 발명의 마그네슘 무기염은 산화마그네슘일 수 있다.

[0041] 가장 바람직하게 본 발명의 약제학적 조성물은 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염과 콜로이드성 이산화규소 및 마그네슘 무기염을 모두 포함한다. 이 때 상기 콜로이드성 이산화규소는 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 중량에 대하여 5 내지 15 중량%, 마그네슘 무기염은 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 중량에 대하여 10 내지 30 중량%로 본 발명의 약제학적 조성물에 포함될 수 있다. 또한 보다 바람직하게 상기 콜로이드성 이산화규소는 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 중량에 대하여 7 내지 13 중량%, 마그네슘 무기염은 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 중량에 대하여 15 내지 20 중량%로 본 발명의 약제학적 조성물에 포함될 수 있다.

[0042] 바람직하게 본 발명의 약제학적 조성물은 대한약전 일반시험법 용출시험법 제2법(폐들법)에 따라, $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, pH 4.5 시험액, 900 mL, 50 rpm 조건에서 용출시험시 사쿠비트릴 및 발사르탄이 각각 용출개시 30분 후 85% 이상 용출되는 것을 특징으로 한다.

[0043] 구체적인 일 실험예에서 pH 4.5에서만 대조약(엔트레스토 필름코팅정 200 mg) 대비 낮은 용출율을 나타내는 실시예 1의 동물 PK 시험을 수행하였고 그 결과 생체이용률에서 비동등한 결과값을 나타내었다(실험예 4). 이를 통해 pH 4.5에서 용출 개시 30분 시점의 용출율이 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 조성물의 생물학적 동등성 확보에 매우 중요하며, 목적하는 생체이용률을 달성하기 위해서는 최소 pH 4.5에서 대조약의 용출율인 약 95%와 유사한 수준인 적어도 85% 이상의 용출율을 나타내어야만 한다.

[0044] 또한, 바람직하게 본 발명의 약제학적 조성물은 사쿠비트릴 및 발사르탄의 용출율이 동일한 활성성분 용량을 갖는 엔트레스토 필름코팅정TM의 사쿠비트릴 및 발사르탄 용출율과 동등한 수준인 것을 특징으로 한다.

[0045] 또한, 바람직하게 본 발명의 약제학적 조성물은 동일한 활성성분 용량을 갖는 엔트레스토 필름코팅정TM과 비교하여 생물학적 동등 수준의 혈중농도-시간곡선면적(AUC) 및 최고혈중농도(C_{\max})를 나타내는 것을 특징으로 한다.

[0046] 구체적인 실험예들에서, 주성분으로 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염을 포함하고 콜로이드성 이산화규소 및 산화마그네슘을 포함하는 실시예의 용출 비교시험과 임상시험을 수행하였다. 그 결과, 본 발명의 약제학적 조성물은 앞서 언급한 것처럼 pH 4.5에서 용출 개시 30분 시점의 용출율이 85% 이상 달성되어 대조약(엔트레스토 필름코팅정 200 mg)과 유사한 수준으로 용출율이 개선되었으며(실험예 7), 피험자 24명을 대상으로 한 임상시험에서도 상기 대조약과 비교하여 혈중농도-시간곡선면적(AUC)과 최고혈중농도(C_{\max})가 생물학적 동등 수준임을 확인하였다(실험예 8).

[0047] 본 발명의 약제학적 조성물은 경구용 고체 투여 제형에 통상적으로 포함되는 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 더 포함할 수 있다. 상기 첨가제로는 예를 들어 부형제, 봉해제, 결합제, 활택제 및 코팅제로 구성된 군에서 선택된 어느 하나 이상을 더 포함할 수 있으며, 본 발명이 목적으로 하는 효과를 보유하는 한 이들로 제한되지 않는다.

[0048] 본 발명에 사용가능한 부형제는, 예를 들면, 미결정셀룰로오스, 유당, 옥수수전분, 감자전분, 밀전분, 백당, 포

도당, 과당, 디-만니톨, 합성규산알루미늄, 인산일수소칼슘, 텍스트린, 알긴산나트륨, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 카올린, 콜로이드성 실리카겔, 히드록시프로필전분, 텍스트린, 텍스트로스 또는 이들의 혼합물일 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

- [0049] 본 발명에 사용가능한 봉해제는, 예를 들어 크로스포비돈, 전분글리콘산나트륨, 전호화전분, 크로스카르복시메틸셀룰로오스나트륨 및 이들의 혼합물 중에서 1종 이상 선택되는 봉해제일 수 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0050] 본 발명에 사용가능한 결합제는, 예를 들어 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐파롤리돈(포비돈), 비닐파롤리돈과 기타 비닐 유도체의 공중합체(코포비돈), 미결정셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 예비겔라틴화 전분 또는 이들의 혼합물일 수 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0051] 본 발명에 사용가능한 활택제는, 예를 들어 콜로이드성 이산화규소, 탈크, 스테아르산 마그네슘, 메타규산알루민산마그네슘, 글리세릴베헤네이트, 스테아린산 칼슘, 스테아린산, 스테아릴푸마르산나트륨 또는 이들의 혼합물일 수 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0052] 본 발명에서 사용가능한 코팅제는, 예를 들어 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 폴리비닐아세테이트, 폴리에틸렌글리콜, 이산화티탄, 산화철 등이나 상품명 오파드라이[®] 또는 이들의 혼합물일 수 있으나 이에 제한되지 않는다.
- [0053] 본 발명의 약제학적 조성물은 다양한 형태로 투여 가능하며, 예를 들어 과립제, 정제, 캡슐제, 건조시럽제 등의 형태일 수 있다.
- [0054] 바람직하게 본 발명의 약제학적 조성물은 정제 형태일 수 있다.
- [0055] 제제화의 방법은 본 발명의 실시예에 기재된 방법 또는 본 발명 기술분야에 공지된 임의의 방법에 따라 수행할 수 있다.
- [0056] 본 발명의 약제학적 조성물이 정제인 경우 외부에 코팅층을 추가로 포함할 수 있다. 코팅층의 형성은 나정 표면에 통상적으로 사용되는 필름코팅층 형성 방법에 따라 코팅층을 형성할 수 있다.
- [0057] 또한, 본 발명의 약제학적 조성물은 심부전의 예방 또는 치료용도로 매우 유용하게 사용될 수 있다. 사쿠비트릴과 발사르탄의 심부전에 대한 예방, 치료 효과 및 그 약리기전은 당업계에 이미 잘 알려져 있다.
- [0058] 또한 본 발명은 상기 약제학적 조성물의 치료학적으로 유효한 양을, 이를 필요로 하는 대상(subject)에게 투여하는 단계를 포함하는, 심부전을 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 상기 대상(subject)은 인간을 포함하는 포유류일 수 있다.
- [0059] 본 발명에서 사용되는 "치료학적으로 유효한 양"이라는 용어는 심부전의 치료 또는 예방에 유효한 상기 약학적 조성물의 양을 나타낸다. 구체적으로, "치료학적으로 유효한 양"은 의학적 치료에 적용 가능한 합리적인 수혜/위험 비율로 질환을 치료하기에 충분한 양을 의미하며, 유효 용량 수준은 개체 종류 및 중증도, 연령, 성별, 질병의 종류, 약물의 활성, 약물에 대한 민감도, 투여 시간, 투여 경로 및 배출 비율, 치료기간, 동시 사용되는 약물을 포함한 요소 및 기타 의학 분야에 잘 알려진 요소에 따라 결정될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 개별 치료제로 투여하거나 다른 치료제와 병용하여 투여될 수 있고 시판되는 치료제와는 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 그리고 단일 또는 다중 투여될 수 있다. 상기 요소를 모두 고려하여 부작용 없이 최소한의 양으로 최대 효과를 얻을 수 있는 양을 투여하는 것이 중요하며, 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물의 투여 용량은, 환자의 상태, 연령, 성별 및 합병증 등의 다양한 요인에 따라 전문가에 의해 결정될 수 있다.
- [0060] 또한 본 발명은 심부전의 치료 또는 예방에 사용하기 위한 약제(medicament)의 제조에 사용하기 위한, 상기 약제학적 조성물의 용도(use)를 제공한다. 약제의 제조를 위한 상기 학적 조성물은 허용되는 보조제, 희석제, 담체 등을 혼합할 수 있으며, 기타 활성제제와 함께 복합 제제로 제조되어 활성 성분들의 상승 작용을 가질 수 있다.
- [0061] 상기 본 발명 약제학적 조성물의 용도, 조성물, 치료 방법에서 언급된 사항은 서로 모순되지 않는 한 동일하게 적용된다.

발명의 효과

[0062] 본 발명의 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염을 포함하는 약제학적 조성물은 종래 사쿠비트릴 · 발사르탄 나트륨염과 비교하여 낮은 흡습성을 가지면서도 용출율과 생체이용률이 우수하다.

도면의 간단한 설명

[0063] 도 1은 대조약, 시험약 1 (비교예 1) 및 시험약 2 (실시예 1)의 사쿠비트릴에 대한 동물 PK (Pharmacokinetics) 시험 결과를 나타낸 것이고,

도 2는 대조약, 시험약 1 (비교예 1) 및 시험약 2 (실시예 1)의 발사르탄에 대한 동물 PK (Pharmacokinetics) 시험 결과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0064] 이하, 실시예 및 실험예를 통하여 본 발명을 구체적으로 설명한다. 단, 이들 실시예 및 실험예는 본 발명에 대한 이해를 돋기 위한 예시의 목적으로 제공되는 것일 뿐, 본 발명의 범위가 하기 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

제조예 1: 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 수화물의 합성

[0067] 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 4수화물은 대한민국 공개특허 제10-2022-0012821호의 제조예 1, 2 및 실시예 1에 기재된 방법에 따라 합성하여 사용하였다.

실시예 1: 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 수화물의 용해도 비교 실험

[0070] 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 수화물의 용해도를 확인하기 위하여, 대표적으로 제조예 1의 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 4수화물을 사용하여 용해도 실험을 수행하였다. 구체적으로, 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 4수화물과, 종래 사쿠비트릴 · 발사르탄 나트륨염 2.5수화물, 사쿠비트릴 · 발사르탄 나트륨염 3수화물의 용해도를 비교하기 위해 각각의 시료 500 mg을 상온(25°C)에서 50 mL의 정제수에 녹인 후(10,000 ppm), 300 rpm으로 교반하면서 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 8시간 및 24시간 별로 샘플을 취하여 HPLC로 분석하였다. HPLC 분석 조건은 다음과 같다:

[0071] ① 검출기 : 자외부흡광도계(측정파장 : 254 nm)

[0072] ② 칼럼 : X-Bridge C18(4.6*150 mm, 5 μ m)

[0073] ③ 유량 : 1.0 mL/분

[0074] ④ 칼럼온도 : 45°C 부근의 일정 온도

[0075] ⑤ 검액온도 : 10°C 부근의 일정 농도

[0076] ⑥ 이동상 : 이동상 A와 이동상 B의 혼합액(5:5)

[0077] 이동상 A : 정제수, 아세토니트릴 및 트리플루오로아세트산의 혼합액(950:50:1)

[0078] 이동상 B : 아세토니트릴과 트리플루오로아세트산의 혼합액(1000:1)

[0079] ⑦ 분석시간 : 7분

[0080]

[0081] 용해도 시험 결과는 24시간 시점의 HPLC 분석 결과로 아래 표 1에 나타내었다.

표 1

용해도 (μ g/mL)	나트륨염2.5수화물	나트륨염3수화물	칼슘염4수화물
	3NA+2.5H2O	3NA+3H2O	1.5Ca2+4H2O
Sacubitril	9,662	10,109	926
Valsartan	9,609	10,051	10,765

[0085] 그 결과, 표 1에서 확인할 수 있는 바와 같이 사쿠비트릴·발사르탄 칼슘염 4수화물은 사쿠비트릴·발사르탄 나트륨염 2.5수화물 또는 사쿠비트릴·발사르탄 나트륨염 3수화물 대비 사쿠비트릴의 용해도가 약 10배 가량 낮은 것을 확인할 수 있었다.

[0087] 실험 예 2: 사쿠비트릴·발사르탄 칼슘염 수화물의 용출 비교 실험

[0088] 사쿠비트릴·발사르탄 칼슘염 수화물의 용출율을 확인하기 위하여, 대표적으로 제조예 1의 사쿠비트릴·발사르탄 칼슘염 4수화물을 사용하여 Agilent 용출기에서 용출 시험을 수행하였다. 구체적으로 사쿠비트릴·발사르탄 칼슘염 4수화물과, 종래 사쿠비트릴·발사르탄 나트륨염 3수화물의 용출을 비교하기 위해 각 시료를 사쿠비트릴·발사르탄으로서 200 mg의 해당량을 청량한 후, 다음 조건으로 용출 시험을 진행하였다: 대한약전 용출시험 제2법(패들법), $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, pH 4.5, 900 mL, 50 rpm에서 1시간 + 200 rpm에서 15분). HPLC 분석조건은 다음과 같다:

[0089] ① 검출기 : 자외부흡광광도계(측정파장 : 254 nm)

[0090] ② 칼럼 : X-Bridge C18(4.6*150 mm, 5 μm)

[0091] ③ 유량 : 1.0 mL/분

[0092] ④ 칼럼온도 : 45°C 부근의 일정 온도

[0093] ⑤ 검액온도 : 10°C 부근의 일정 농도

[0094] ⑥ 이동상 : 이동상 A와 이동상 B의 혼합액(5:5)

[0095] 이동상 A : 정제수, 아세토니트릴 및 트리플루오로아세트산의 혼합액(950:50:1)

[0096] 이동상 B : 아세토니트릴과 트리플루오로아세트산의 혼합액(1000:1)

[0097] ⑦ 분석시간 : 7분

[0098] 그 결과를 아래 표 2에 나타내었다.

표 2

시간		5분	10분	15분	30분	45분	60분	200rpm에서 15분
사쿠비트릴	칼슘염4수화물	11.4 \pm 0.3	19.8 \pm 0.3	25.1 \pm 0.5	34.3 \pm 1.6	40.6 \pm 2.3	45.2 \pm 2.7	52.4 \pm 3.4
	나트륨염3수화물	100.5 \pm 0.2	101.6 \pm 0	102.5 \pm 0.2	103.3 \pm 0.3	104.2 \pm 0.7	103.7 \pm 0.4	104.6 \pm 0.4
발사르탄	칼슘염4수화물	28.6 \pm 0.4	38.7 \pm 0.5	44.3 \pm 0.1	53.4 \pm 1	58.9 \pm 1.7	63.5 \pm 1.4	68.1 \pm 2.4
	나트륨염3수화물	102.8 \pm 0.5	103 \pm 0.6	103.3 \pm 0.3	103.6 \pm 0.5	104.4 \pm 0.8	104.1 \pm 0.7	104.5 \pm 0.4

[0102] 그 결과, 표 2에서 확인할 수 있는 바와 같이, 사쿠비트릴·발사르탄 나트륨염 3수화물은 용출 개시 5분 시점부터 사쿠비트릴과 발사르탄 모두 약 100%의 용출율을 나타내었다. 반면, 사쿠비트릴·발사르탄 칼슘염 4수화물은 용출 개시 30분 시점에 사쿠비트릴이 약 30%, 발사르탄은 약 50%의 상당히 낮은 용출율을 나타내었고, 용출 개시 1시간 후, 200 rpm으로 15분 교반 후에도 사쿠비트릴은 약 50% 용출율, 발사르탄은 약 70%의 용출율을 나타내어 사쿠비트릴·발사르탄 나트륨염 대비 최종 용출율이 낮은 것을 확인할 수 있었다.

[0104] 비교예 1 및 실시예 1: 사쿠비트릴 · 밸사르탄 칼슘염 조성물의 제조

[0105] 사쿠비트릴 · 밸사르탄 칼슘염 수화물의 용해도, 용출율을 개선하기 위해 대조약(엔트레스토 필름코팅정 200mg, 노바티스) 유사처방을 비교예 1로 하고, 이와 비교하여 콜로이드성 이산화규소 함량이 높은 실시예 1을 제조하였다. 구체적으로 하기 표 3의 분량으로 제조예 1의 사쿠비트릴 · 밸사르탄 칼슘염 4수화물과 부형제, 봉해제 및 결합제를 혼합한 후 체과하였다. 이후 활택제를 넣고 혼합한 후 강타하여 정립하였다. 정립물에 부형제, 봉해제, 및 결합제를 넣고 혼합한 후 활택제를 넣고 최종 혼합하였다. 최종 혼합물을 타정 및 코팅하여 비교예 1 및 실시예 1을 제조하였다.

표 3

배합목적	원료명	비교예 1	실시예 1
내부과립			
주성분	사쿠비트릴 · 밸사르탄 칼슘염 4수화물	230.50	230.50
부형제	미결정셀룰로오스	65.50	16.50
봉해제	크로스포비돈	20.00	4.00
결합제	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	50.00	10.00
활택제	콜로이드성이산화규소	2.00	20.00
활택제	스테아르산마그네슘	4.00	-
활택제	스테아릴푸마르산나트륨	-	6.00
정립물 총 질량(mg)		372.00	287.00
후 혼합			
부형제	미결정셀룰로오스	6.00	43.00
봉해제	크로스포비돈	16.00	24.00
결합제	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	-	40.00
활택제	스테아르산마그네슘	6.00	-
활택제	스테아릴푸마르산나트륨	-	6.00
나정 총 질량(mg)		400.00	400.00
필름코팅층			
코팅제	오파드라이 분홍색	12.00	12.00
총 중량(mg)		412.00	412.00

[0109] 실험예 3: 비교예 1 및 실시예 1의 용출 비교 시험

[0110] 사쿠비트릴 · 밸사르탄 칼슘염 수화물 조성물의 용출율을 확인하기 위하여, 대조약(엔트레스토 필름코팅정 200mg, 노바티스), 대조약과 유사처방인 비교예 1 및 실시예 1의 조성물의 용출 시험을 수행하였다. 구체적으로 대조약, 비교예 1 및 실시예 1을 Agilent 용출기에서 대한약전 용출시험 제2법(패들법), $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, 900 mL, 50 rpm의 조건으로 용출 시험을 진행하였다. HPLC 분석조건은 다음과 같다:

[0111] ① 검출기 : 자외부흡광도계(측정파장 : 254 nm)

[0112] ② 칼럼 : X-Bridge C18 (4.6*150 mm, 5 μm)

[0113] ③ 유량 : 1.0 mL/분

[0114] ④ 칼럼온도 : 45°C 부근의 일정 온도

[0115] ⑤ 검액온도 : 10°C 부근의 일정 농도

[0116] ⑥ 이동상 : 이동상 A와 이동상 B의 혼합액(5:5)

[0117] 이동상 A : 정제수, 아세토니트릴 및 트리플루오로아세트산의 혼합액(950:50:1)

[0118] 이동상 B : 아세토니트릴과 트리플루오로아세트산의 혼합액(1000:1)

[0119] ⑦ 분석시간 : 7분

[0120]

그 결과를 아래 표 4 및 5에 나타내었다.

표 4

사쿠비트릴		5분	10분	15분	30분	45분	60분	90분	120분
pH1.2	대조약*	2.0	5.7	14.8	22.4	29.5	32.0	39.7	41.3
	비교예1	1.2	3.7	5.5	8.5	10.5	12.3	15.0	17.5
	실시예1	8.0	13.3	17.4	25.1	30.4	33.9	39.4	42.4
pH4.5	대조약*	25.3	51.5	71.7	94.8	98.3	99.9		
	비교예1	8.4	20.9	26.1	34.3	40.8	46.1		
	실시예1	22.3	35.7	45.9	65.1	77.1	84.1		
pH6.8	대조약*	19.8	43.2	63.6	88.3	98.6	99.8		
	비교예1	10.9	37.8	63.2	88.4	91.5	94.3		
	실시예1	46.3	60.4	69.4	82.6	89.4	93.4		
정제수	대조약*	25.9	52.2	73.0	97.5	99.9	101.0		
	비교예1	28.1	66.7	82.0	94.8	99.6	99.5		
	실시예1	42.2	60.6	71.8	87.4	93.7	96.2		

표 5

발사르탄		5분	10분	15분	30분	45분	60분	90분	120분
pH1.2	대조약*	1.7	5.0	12.9	19.8	26.4	29.0	35.6	37.3
	비교예1	1.2	3.7	5.5	8.5	10.5	12.3	15.0	17.5
	실시예1	6.9	11.5	15.3	22.5	27.7	31.1	36.4	39.2
pH4.5	대조약*	26.1	53.1	73.2	96.1	98.6	99.4		
	비교예1	16.3	35.0	41.1	50.1	56.6	61.5		
	실시예1	33.6	48.0	57.5	74.7	84.7	90.4		
pH6.8	대조약*	19.9	43.4	63.6	88.5	98.6	99.9		
	비교예1	16.0	49.9	78.5	98.6	98.1	98.9		
	실시예1	77.5	89.3	94.2	97.7	98.6	99.2		
정제수	대조약*	26.2	52.7	73.7	98.2	100.6	101.7		
	비교예1	16.2	50.9	79.3	100.5	102.1	102.9		
	실시예1	72.6	87.8	93.4	97.8	98.7	99.0		

[0125]

그 결과, 표 4에 나타난 바와 같이 용출 개시 30분 시점에서 비교예 1의 경우 pH 6.8 및 정제수의 사쿠비트릴 용출률은 대조약 대비 유사한 용출율을 나타내었으나, pH 1.2 및 pH 4.5에서의 사쿠비트릴 용출율은 대조약 대비 현저히 떨어지는 것을 확인할 수 있었다. 또한 용출 개시 30분 시점에서 실시예 1의 경우 pH 1.2, pH 6.8 및 정제수의 사쿠비트릴 용출률은 대조약 대비 유사한 용출율을 나타내었고, pH 4.5에서의 사쿠비트릴 용출율이 비교예 1 대비 2배 가량 증가하긴 하였으나, 대조약과 비교할 때 약 30% 가량 용출율이 떨어지는 것을 확인할 수 있었다.

[0126]

또한, 표 5에 나타난 바와 같이, 용출 개시 30분 시점에서 비교예 1의 경우 pH 6.8 및 정제수의 발사르탄 용출률은 대조약 대비 유사한 용출율을 나타내었으나, pH 1.2 및 pH 4.5에서의 발사르탄 용출율은 대조약 대비 현저히 떨어지는 것을 확인할 수 있었다. 또한 용출 개시 30분 시점에서 실시예 1의 경우 pH 1.2, pH 6.8 및 정제수의 사쿠비트릴 용출률은 대조약 대비 유사한 용출율을 나타내었고, pH 4.5에서의 사쿠비트릴 용출율이 비교예 1 대비 약 30% 가량 증가하긴 하였으나, 대조약과 비교할 때 약 20% 가량 용출율이 떨어지는 것을 확인할 수 있었다.

[0128] **실험 예 4: 비교 예 1 및 실시 예 1의 동물 PK (Pharmacokinetics) 비교 시험**

[0129] 사쿠비트릴 · 밸사르탄 칼슘염 수화물 조성물의 in-vivo 생체이용률을 확인하기 위하여, 대조약(엔트레스토 필름 코팅정 200 mg, 노바티스), 대조약과 유사처방인 비교 예 1 및 실시 예 1의 조성물의 동물 PK 시험을 수행하였다. 동물시험 디자인은 다음과 같다:

[0130] 1) 군 수 : Beagle Dog, 12 마리, 3 X 3 (n=4), Wash-out: 1 week

[0131] 2) 시험약 정보 :

[0132] 대조약 : 엔트레스토 필름코팅정 200 mg(노바티스)

[0133] 시험약 1 : 비교 예 1

[0134] 시험약 2 : 실시 예 1

[0135] 3) 복용량 : 1회 1정

[0136] 4) 채혈 포인트 : blank, 0.083, 0.17, 0.33, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12, 24시간 (14 point)

[0137] 그 결과를 도 1, 2 및 아래 표 6에 나타내었다.

표 6

구분		90% 신뢰구간 (0.8~1.25)		T/R ratio	CV(%)
비교 예 1	사쿠비트릴	AUC	0.5529~1.0191	0.75	52.55
		C _{max}	0.3777~0.9248	0.59	76.94
	밸사르탄	AUC	0.6515~1.3257	0.93	61.04
		C _{max}	0.5559~1.1250	0.79	60.56
실시 예 1	사쿠비트릴	AUC	0.4688~0.9648	0.67	62.01
		C _{max}	0.2802~0.7001	0.44	78.67
	밸사르탄	AUC	0.4768~1.2705	0.78	84.21
		C _{max}	0.4537~1.1805	0.73	82.15

[0141] 앞서 실험 예 3의 용출 비교시험에서 실시 예 1은 pH 1.2, pH 6.8 및 정제수에서는 모두 사쿠비트릴과 밸사르탄의 용출율이 대조약 대비 동등, 유사한 수준이었으나 pH 4.5에서는 용출 개시 30분 시점에 대조약과 용출율에 차이가 있었다.

[0142] 도 1, 2 및 표 6에서 확인할 수 있는 바와 같이 비교 예 1과 실시 예 1은 in vivo 동물 PK 시험 결과 AUC 및 C_{max}의 90% 신뢰구간이 0.8 내지 1.25의 범위를 모두 넘어가고 T/R ratio 역시 비교 예 1의 밸사르탄 AUC 값을 제외하고 모두 생물학적 비동등한 결과값을 나타내었다.

[0143] 이를 통해 목적하는 생체이용률을 달성하기 위해서는 최소 pH 4.5에서 용출 개시 30분 시점의 용출율이 대조약의 용출율인 약 95%와 유사한 수준인 적어도 85% 이상의 용출율을 나타내어야만 한다는 것을 알 수 있었다.

[0145] 비교 예 2 및 실시 예 2: 사쿠비트릴 · 밸사르탄 칼슘염 조성물의 제조

[0146] 앞서 비교 예 1 및 실시 예 1의 용출시험 연구를 통해 콜로이드성 이산화규소 증량시 약물의 방출속도가 개선되는 것을 확인하였다. 약물 방출 속도의 향상이 콜로이드성 이산화규소에 의한 것인지 보다 정확히 확인하기 위해 콜로이드성 이산화규소를 전혀 포함하지 않는 비교 예 2와 실시 예 1 대비 콜로이드성 이산화규소를 더욱 증량한 실시 예 2를 제조하였다. 구체적으로 하기 표 7의 분량으로 제조 예 1의 사쿠비트릴 · 밸사르탄 칼슘염 4수화물과

부형제, 봉해제 및 결합제를 혼합한 후 체파하였다. 이후 활택제를 넣고 혼합한 후 강타하여 정립하였다. 정립 물에 부형제, 봉해제 및 결합제를 넣고 혼합한 후 활택제를 넣고 최종 혼합하였다. 최종 혼합물을 타정 및 코팅하여 비교예 2 및 실시예 2를 제조하였다.

표 7

배합 목적	원료명	비교예 2	실시예 2
내부과립			
주성분	사쿠비트릴 · 밸사르탄 칼슘염 4수화물	230.50	230.50
부형제	미결정셀룰로오스	191.50	161.50
봉해제	크로스포비돈	30.00	30.00
결합제	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	100.00	100.00
활택제	콜로이드성이산화규소	-	30.00
활택제	스테아르산마그네슘	6.00	6.00
정립물 총 질량(mg)		558.00	558.00
후 혼합			
부형제	미결정셀룰로오스	6.00	6.00
봉해제	크로스포비돈	30.00	30.00
활택제	스테아르산마그네슘	6.00	6.00
나정 총 질량(mg)		600.00	600.00
필름코팅층			
코팅제	오파드라이 분홍색	18.00	18.00
총 중량(mg)		618.00	618.00

[0150] 실험예 5: 비교예 2 및 실시예 2의 용출 비교 시험

사쿠비트릴 · 밸사르탄 칼슘염 수화물 조성물의 용출율을 확인하기 위하여, 대조약(엔트레스토 필름코팅정 200 mg, 노바티스), 비교예 2 및 실시예 2의 조성물의 용출 시험을 수행하였다. 구체적으로 대조약, 비교예 2 및 실시예 2를 Agilent 용출기에서 대한약전 용출시험 제2법(폐들법), $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$, 900 mL, 50 rpm의 조건으로 용출 시험을 진행하였다. HPLC 분석조건은 다음과 같다:

[0152] ① 검출기 : 자외부흡광광도계(측정파장 : 254 nm)

[0153] ② 칼럼 : X-Bridge C18 (4.6*150 mm, 5 μm)

[0154] ③ 유량 : 1.0 mL/분

[0155] ④ 칼럼온도 : 45°C 부근의 일정 온도

[0156] ⑤ 검액온도 : 10°C 부근의 일정 농도

[0157] ⑥ 이동상 : 이동상 A와 이동상 B의 혼합액(5:5)

[0158] 이동상 A : 정제수, 아세토니트릴 및 트리플루오로아세트산의 혼합액(950:50:1)

[0159] 이동상 B : 아세토니트릴과 트리플루오로아세트산의 혼합액(1000:1)

[0160] ⑦ 분석시간 : 7분

[0161] 그 결과를 아래 표 8 및 9에 나타내었다.

표 8

사쿠비트릴	5분	10분	15분	30분	45분	60분	90분	120분
-------	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	------

pH1.2	대조약*	1.6	8.3	14.6	22.2	26.8	29.0	32.8	35.3
	비교예2	6.2	7.7	8.3	9.1	9.6	10.0	10.5	11.1
	실시예2	20.0	28.6	35.2	43.8	48.6	51.6	52.5	53.4
pH4.5	대조약*	24.3	50.4	70.3	96.2	100.1	101.7		
	비교예2	26.6	34.4	38.5	43.9	48.5	52.3		
	실시예2	51.3	70.8	80.7	91.0	95.9	98.1		

표 9

발사르탄		5분	10분	15분	30분	45분	60분	90분	120분
pH1.2	대조약*	1.4	7.0	12.2	19.2	23.6	25.9	29.0	31.8
	비교예2	5.3	6.4	6.9	7.5	8.0	8.2	8.7	9.2
	실시예2	16.1	23.4	29.3	36.7	40.8	43.6	43.3	43.5
pH4.5	대조약*	24.8	51.0	70.7	96.3	99.5	100.7		
	비교예2	48.2	56.3	60.5	66.0	70.3	74.1		
	실시예2	68.2	82.2	88.7	95.6	99.1	100.5		

[0165] 그 결과, 표 8 및 9에 나타난 바와 같이 비교예 2의 경우 pH 1.2 및 pH 4.5에서 사쿠비트릴 및 발사르탄 용출률 모두 대조약 대비 현저히 떨어지는 것을 확인할 수 있었다. 반면 실시예 2의 경우, pH 1.2 및 pH 4.5에서 사쿠비트릴 및 발사르탄 용출률 모두 대조약과 동등하거나 더 개선된 용출율을 나타내었다.

실시예 3 내지 7: 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 조성물의 제조

[0169] [0170] 알칼리화제 사용에 따른 방출속도 개선 정도를 확인하기 위해 다양한 알칼리화제를 포함하는 실시예 3 내지 7의 조성물을 제조하였다. 구체적으로 하기 표 10의 분량으로 제조예 1의 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 4수화물과 부형제 및 알칼리화제를 혼합하였다. 이후 결합액을 넣어 과립을 제조한 후 제립 및 건조하였다. 건조한 정립물에 부형제 및 봉해제를 넣고 혼합한 후, 활택제를 넣고 최종 혼합하였다. 최종 혼합물을 타정 및 코팅하여 실시예 3 내지 7을 제조하였다.

표 10

배합 목적	원료명	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6	실시예 7
내부과립						
주성분	사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 4수화물	230.50	230.50	230.50	230.50	230.50
부형제	미결정셀룰로오스	35.00	35.00	35.00	35.00	35.00
결합제	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	30.50	30.50	30.50	30.50	30.50
알칼리화제	산화마그네슘	24.00	-	-	-	-
	탄산칼슘	-	24.00	-	-	-
	탄산수소나트륨	-	-	24.00	-	-
	탄산나트륨	-	-	-	24.00	-
	탄산마그네슘	-	-	-	-	24.00
용제	정제수	200.00	200.00	200.00	200.00	200.00
정립물 총 질량(mg)		320.00	320.00	320.00	320.00	320.00
후 혼합						
부형제	미결정셀룰로오스	44.00	44.00	44.00	44.00	44.00
봉해제	크로스포비돈	28.00	28.00	28.00	28.00	28.00

활택제	콜로이드성이산화규소	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
활택제	스테아릴푸마르산나트륨	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00
	나정 총 질량(mg)	400.00	400.00	400.00	400.00	400.00
필름코팅층						
코팅제	오파드라이 분홍색	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00
	총 중량(mg)	412.00	412.00	412.00	412.00	412.00

[0174] **실험예 6: 실시예 3 내지 7의 용출 비교 시험**

[0175] 알칼리화제 종류에 따른 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 수화물 조성물의 용출율을 확인하기 위하여, 대조약(엔트레스토 필름코팅정 200 mg, 노바티스), 및 실시예 3 내지 7의 조성물의 용출 시험을 수행하였다. 구체적으로 대조약, 및 실시예 3 내지 7을 Agilent 용출기에서 대한약전 용출시험 제2법(폐들법), 37±0.5°C, 900 mL, 50 rpm의 조건으로 용출 시험을 진행하였다. HPLC 분석조건은 다음과 같다:

[0176] ① 검출기 : 자외부흡광광도계(측정파장 : 254 nm)

[0177] ② 칼럼 : X-Bridge C18 (4.6*150 mm, 5 μm)

[0178] ③ 유량 : 1.0 mL/분

[0179] ④ 칼럼온도 : 45°C 부근의 일정 온도

[0180] ⑤ 검액온도 : 10°C 부근의 일정 농도

[0181] ⑥ 이동상 : 이동상 A와 이동상 B의 혼합액(5:5)

[0182] 이동상 A : 정제수, 아세토니트릴 및 트리플루오로아세트산의 혼합액(950:50:1)

[0183] 이동상 B : 아세토니트릴과 트리플루오로아세트산의 혼합액(1000:1)

[0184] ⑦ 분석시간 : 7분

[0185] 그 결과를 아래 표 11 및 12에 나타내었다.

표 11

사쿠비트릴		5분	10분	15분	30분	45분	60분
pH4.5	대조약*	24.3	50.4	70.3	96.2	100.1	101.7
	실시예3	27.9	41.7	50.3	62.8	71.1	76.0
	실시예4	13.6	21.5	27.0	37.5	46.3	52.8
	실시예5	4.6	11.2	17.7	30.8	38.6	49.4
	실시예6	1.0	2.2	3.7	9.2	14.7	22.2
	실시예7	28.5	38.9	45.9	55.2	61.1	65.2

표 12

발사르탄		5분	10분	15분	30분	45분	60분
pH4.5	대조약*	24.8	51.0	70.7	96.3	99.5	100.7
	실시예3	69.4	85.4	90.8	95.8	98.1	98.6
	실시예4	26.8	37.6	44.9	57.0	65.1	70.3
	실시예5	12.8	29.1	44.9	65.4	69.7	79.7
	실시예6	3.2	5.6	8.4	16.4	24.3	35.0
	실시예7	56.7	65.6	71.2	77.1	80.4	82.6

- [0191] 그 결과, 표 11 및 12에 나타난 바와 같이 pH 4.5에서 마그네슘 무기염을 함유하는 실시예 3 및 7은 다른 알칼리화제들을 포함하는 실시예 4 내지 6과 비교하여 월등히 우수한 용출율을 개선효과를 나타내었다.
- [0192] 구체적으로 사쿠비트릴의 경우 탄산나트륨을 포함하는 실시예 6은 용출개시 30분 시점에 10% 미만의 용출율로 용출이 거의 이루어지지 않았고, 탄산칼슘이나 탄산수소나트륨을 포함하는 실시예 4 및 5 역시 약 30% 정도의 사쿠비트릴 용출율을 나타내었다. 한편 마그네슘 무기염을 함유하는 실시예 3 및 7은 약 60% 전후의 사쿠비트릴 용출율을 나타내어 실시예 6 대비 약 5 내지 7배, 실시예 4 및 5 대비 약 2배 가량의 증가된 용출율을 나타내었다.
- [0193] 또한, 발사르탄의 경우, 탄산나트륨을 포함하는 실시예 6은 용출개시 30분 시점에 16.4%의 용출율로 용출이 거의 이루어지지 않았고, 탄산칼슘이나 탄산수소나트륨을 포함하는 실시예 4 및 5는 약 60% 전후의 발사르탄 용출율을 나타내었다. 한편 마그네슘 무기염을 함유하는 실시예 3 및 7은 용출개시 30분 시점에 70% 이상의 발사르탄 용출율을 나타내었고, 특히 실시예 3은 95% 이상의 발사르탄 용출율을 나타내어 대조약과 극히 유사한 용출율을 나타냄을 확인하였다.

실시예 8: 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 조성물의 제조

하기 표 13의 분량으로 제조예 1의 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 4수화물과 부형제, 봉해제, 결합제 및 알칼리화제를 혼합한 후 체과하였다. 이후 활택제를 넣고 혼합 후 강타하여 정립하였다. 정립물에 부형제 및 봉해제를 넣고 혼합 후 활택제를 넣고 최종 혼합하였다. 최종 혼합물을 타정 및 코팅하여 실시예 8을 제조하였다.

표 13

배합 목적	원료명	실시예 8
주성분	사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 4수화물	230.50
부형제	미결정셀룰로오스	21.50
봉해제	크로스포비돈	20.00
결합제	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	40.00
활택제	콜로이드성이산화규소	17.00
알칼리화제	산화마그네슘	42.00
활택제	스테아르산마그네슘	4.00
정립물 총 질량(mg)		375.00
부형제	미결정셀룰로오스	1.00
봉해제	크로스포비돈	20.00
활택제	스테아르산마그네슘	4.00
나정 총 질량(mg)		400.00
코팅제	오파드라이 분홍색	12.00
총 중량(mg)		412.00

실험예 7: 실시예 8의 용출 비교 시험

사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 수화물 조성물의 용출율을 확인하기 위하여, 대조약(엔트레스토 필름코팅정 200 mg, 노바티스), 및 앞서 제조한 비교예 1 및 실시예 8의 조성물의 용출 시험을 수행하였다. 구체적으로 대조약, 비교예 1 및 실시예 8을 Agilent 용출기에서 대한약전 용출시험 제2법(패들법), $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, 900 ml, 50 rpm의 조건으로 용출 시험을 진행하였다. HPLC 분석조건은 다음과 같다:

① 검출기 : 자외부흡광광도계(측정파장 : 254 nm)

- [0203] ② 칼럼 : X-Bridge C18 (4.6*150 mm, 5 μ m)
- [0204] ③ 유량 : 1.0 mL/분
- [0205] ④ 칼럼온도 : 45°C 부근의 일정 온도
- [0206] ⑤ 검액온도 : 10°C 부근의 일정 농도
- [0207] ⑥ 이동상 : 이동상 A와 이동상 B의 혼합액(5:5)
- [0208] 이동상 A : 정제수, 아세토니트릴 및 트리플루오로아세트산의 혼합액(950:50:1)
- [0209] 이동상 B : 아세토니트릴과 트리플루오로아세트산의 혼합액(1000:1)
- [0210] ⑦ 분석시간 : 7분
- [0211] 그 결과를 아래 표 14 및 15에 나타내었다.

표 14

사쿠비트릴		5분	10분	15분	30분	45분	60분	90분	120분
pH1.2	대조약*	2.0	5.7	14.8	22.4	29.5	32.0	39.7	41.3
	비교예1	1.2	3.7	5.5	8.5	10.5	12.3	15.0	17.5
	실시예8	9.0	13.0	15.8	21.0	24.4	27.0	30.3	32.7
pH4.5	대조약*	25.3	51.5	71.7	94.8	98.3	99.9		
	비교예1	8.4	20.9	26.1	34.3	40.8	46.1		
	실시예8	59.0	75.2	83.4	93.8	98.3	100.7		
pH6.8	대조약*	19.8	43.2	63.6	88.3	98.6	99.8		
	비교예1	10.9	37.8	63.2	88.4	91.5	94.3		
	실시예8	90.9	100.2	102.1	102.9	102.6	102.3		
정제수	대조약*	25.9	52.2	73.0	97.5	99.9	101.0		
	비교예1	28.1	66.7	82.0	94.8	99.6	99.5		
	실시예8	66.3	91.3	98.4	98.7	97.7	96.0		

표 15

발사르탄		5분	10분	15분	30분	45분	60분	90분	120분
pH1.2	대조약*	1.7	5.0	12.9	19.8	26.4	29.0	35.6	37.3
	비교예1	1.2	3.7	5.5	8.5	10.5	12.3	15.0	17.5
	실시예8	10.1	13.9	16.5	21.1	24.0	26.4	29.3	31.3
pH4.5	대조약*	26.1	53.1	73.2	96.1	98.6	99.4		
	비교예1	16.3	35.0	41.1	50.1	56.6	61.5		
	실시예8	93.6	97.7	99.8	102.1	103.2	103.8		
pH6.8	대조약*	19.9	43.4	63.6	88.5	98.6	99.9		
	비교예1	16.0	49.9	78.5	98.6	98.1	98.9		
	실시예8	104.8	102.7	103.7	104.1	104.1	103.8		
정제수	대조약*	26.2	52.7	73.7	98.2	100.6	101.7		
	비교예1	16.2	50.9	79.3	100.5	102.1	102.9		
	실시예8	95.8	100.5	100.5	100.9	101.6	101.3		

[0217] 그 결과 표 14에 나타난 바와 같이, pH 1.2, pH 4.5, pH 6.8 및 정제수 모두에서 실시예 8의 사쿠비트릴의 용출율은 대조약과 동등하였고, 표 15에 나타난 바와 같이 pH 1.2, pH 4.5, pH 6.8 및 정제수 모두에서 실시예 8의 발사르탄의 용출율은 대조약과 동등하였음을 확인할 수 있었다.

[0219] 실험예 8: 실시예 8의 임상시험

[0220] 사쿠비트릴 · 발사르탄 칼슘염 수화물 조성물의 생체이용율을 확인하기 위하여, 대조약(엔트레스토 필름코팅정 200 mg, 노바티스) 및 실시예 8의 조성물의 임상시험을 수행하였다. 임상시험 디자인은 아래 표 16과 같다:

표 16

디자인	공개, 무작위배정, 단회 투여, 3투여군, 6순서군, 3시기 교차설계
피험자 수	24명
시험약	REFERENCE 대조약 (엔트레스토필름코팅정 200mg)
정보	TEST 실시예8
채혈시점	0, 0.17, 0.33, 0.5, 0.75, 1, 1.33, 1.67, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 12, 24, 48h (19 points)

[0223] 결과는 아래 표 17에 나타내었다.

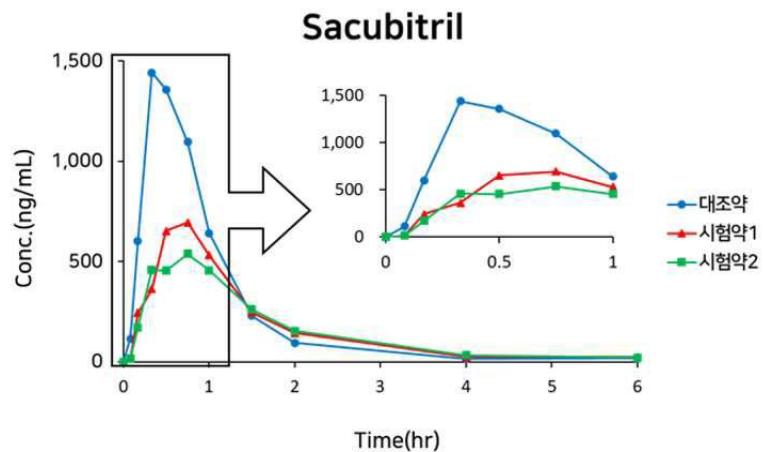
표 17

구분	AUC _t		C _{max}	
	T/R	CV	T/R	CV
사쿠비트릴	0.98	9.97	0.97	42.37
Sacubitrilat	0.97	5.84	0.97	8.18
발사르탄	0.95	19.05	1.04	16.93

[0227] 상기 표 17에 나타난 바와 같이, 실시예 8은 대조약과 비교하여 사쿠비트릴, 사쿠비트릴의 활성대사체인 Sacubitrilat, 발사르탄 모두 1에 가까운 T/R 값을 나타내어 대조약과 생물학적 동등 수준임을 확인할 수 있었다.

도면

도면1



도면2

