

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2016년 8월 4일 (04.08.2016)



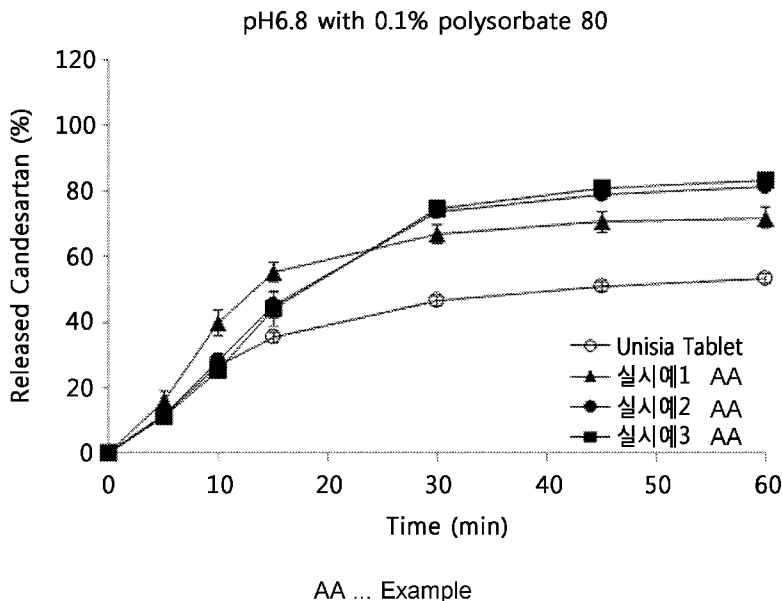
(10) 국제공개번호
WO 2016/122256 A1

- (51) 국제특허분류:
A61K 31/4184 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01) A61K 47/36 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/001012
- (22) 국제출원일: 2016년 1월 29일 (29.01.2016)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2015-0015370 2015년 1월 30일 (30.01.2015) KR
- (71) 출원인: 씨제이헬스케어 주식회사 (CJ HEALTH-CARE CORPORATION) [KR/KR]; 04560 서울시 중구 동호로 330, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 한성균 (HAN, Sung Kyun); 18482 경기도 화성시 동탄순환대로 21길 54, 1323동 1104호, Gyeonggi-do (KR). 서혁성 (SEO, Hyuk Seong); 05209 서울시 강동구 아리수로 97길 20, 506동 1004호, Seoul (KR). 오택운 (OH, Tack Oon); 12771 경기도 광주시 오포읍 상대길 41-12, 302호, Gyeonggi-do (KR). 류춘선 (LYU, Chun Seon); 17072 경기도 용인시 기흥구 금화로 82번길 14, 107동 201호, Gyeonggi-do (KR). 전은경 (JEON, Eun Kyung); 18446 경기도 화성시 동탄반석로 207, 208동 1203호, Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 손민 (SON, Min); 06302 서울시 강남구 양재천로 163 6층 한얼국제특허사무소, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, 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 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, 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 제 21 조(3))

[다음 쪽 계속]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING CANDESARTAN AND AMLODIPINE

(54) 발명의 명칭 : 칸데사르탄 및 암로디핀을 포함하는 약제학적 조성물



(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition and a method for preparing the same, the pharmaceutical composition comprising candesartan or candesartan cilexetil, amlodipine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and sugar alcohol, wherein the sugar alcohol is included in an amount of 50 weight % or less with respect to the total weight of the composition.

(57) 요약서: 본 발명은 칸데사르탄 또는 칸데사르탄실렉세틸, 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 당알코올을 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 당알코올을 전체 조성물 중량의 50 중량% 이하로 포함하는 약제학적 조성물, 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

- 청구범위 보정 기한 만료 전의 공개이며, 보정서를 접수하는 경우 그에 관하여 별도 공개함 (규칙 48.2(h))

명세서

발명의 명칭: 칸데사르탄 및 암로디핀을 포함하는 약제학적 조성물 기술분야

- [1] 본 발명은 칸데사르탄 또는 칸데사르탄실렉세틸, 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 당알코올을 포함하는 약제학적 조성물, 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] 칸데사르탄(candesartan)은 고혈압 치료에 주로 사용되는 안지오텐신 II 수용체 차단제(Angiotensin II Receptor Blocker: ARB)로 알려져 있으며, 그 화학명이 2-에톡시-1-[[2'-(1H-테트라졸-5-일)바이페닐-4-일]-메틸]-1H-벤즈이미다졸-7-카복실레이트인 벤즈이미다졸계 화합물이다. 칸데사르탄의 전구약물인 칸데사르탄실렉세틸(candesartan cilexetil)이 상업적으로 시판되고 있으며, 칸데사르탄실렉세틸은 위장관에서 흡수 시 칸데사르탄으로 가수분해되어 활성을 나타낸다. 칸데사르탄실렉세틸은 성인에서 본태성 고혈압 치료제로 사용되며, 울혈성 심부전에서 발병을 및 사망률을 낮추는 효과가 있기 때문에, 울혈성 심부전 치료에 안지오텐신 전환효소 억제제(Angiotensin II Converting Enzyme Inhibitor: ACE 억제제)와 병용하거나 ACE 억제제 투약이 어려운 울혈성 심부전 환자에게 ACE 억제제의 대체 약물로 사용된다.

[4]

- [5] 고혈압은 전세계적으로 가장 심각하게 건강을 위협하는 원인 중의 하나이며, 고혈압은 심혈관 질환의 가장 공통된 위험 인자 중 하나이므로, 혈압을 적절히 관리하는 것이 중요하다. 그러나, 혈압강하제 단독요법으로는 혈압 조절 효능에 한계가 있기 때문에, 보다 적절히 혈압을 관리하고 환자의 복용 순응도를 유지하기 위해 하나의 약제에 여러 가지 혈압강하제를 함유하는 복합 제제가 임상적으로 요구되고 있다.

[6]

- [7] 이에, 이러한 복합 제제의 하나로써, 칸데사르탄실렉세틸과 칼슘 채널 차단제(Calcium Channel Blocker: CCB)인 암로디핀(amlodipine)을 함유한 복합 제제가 상품명 Unisia®로 출시되어 있다. 칸데사르탄과 암로디핀을 포함하는 복합 제제는 암로디핀 단독 요법에 비해 심혈관 사건 감소 효과를 보인 것으로 보고된 바 있고, 약제의 병용으로 충분한 혈압강하 효과를 얻을 수 있어 임상적 유용성이 매우 높다.

[8]

- [9] 그러나, 칸데사르탄은 난용성 약물로서 경구 투여 시 생체이용률이 낮다는 문제가 있고, 나아가 복합 제제로 할 경우 추가로 배합되는 활성 성분의 특성에

기인하여 각 단일 제형 대비 제제의 용출성이 저하될 수 있다. 특히 칸테사르탄과 암로디핀은 pH 변화에 따라 서로 반대 성향의 용해도를 보이는데 이와 같이 상반된 용해도 특성을 가지는 활성성분 각각에 대하여 목적하는 수준의 용출을 동시에 획득할 수 있는 제형을 설계하는 것은 매우 어렵다.

[10]

[11] 실제로, 한국공개특허 2012-0026060호에서는 칸테사르탄 및 암로디핀을 포함하는 복합 제제의 용출성을 확보하기 위해 당알코올을 부형제로 사용하였는데, 실제로 본 발명자가 확인한 결과 만니톨 이외의 당알코올 성분을 사용한 경우 칸테사르탄의 용출률 확보가 어려웠다. 또한 상기 특허의 기술적 구성에 의할 경우 당알코올의 사용량도 제제 전체 중량의 60중량% 이상을 차지하므로 대량 생산 시 원가가 상승하는 문제점도 있다.

[12]

[13] 이에, 본 발명자들은 보다 양호한 용출률을 확보할 수 있는 칸테사르탄-암로디핀 복합 제제를 개발하기 위해 연구 노력한 결과, 칸테사르탄 또는 칸테사르탄실렉세틸, 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 당알코올을 포함하는 약제학적 조성물이 대조약 대비 우수한 칸테사르탄의 용출 프로파일을 나타내며, 특히 어떠한 당알코올을 사용하더라도 대조약 대비 우수한 칸테사르탄 용출 프로파일을 나타냄을 확인하였다. 아울러, 당알코올을 제제 전체 중량의 50% 이하로 사용가능 하므로 대량생산 시 원가를 절감할 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하였다.

[14]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[15] 본 발명은 어떠한 당알코올을 사용하더라도 대조약 대비 칸테사르탄의 우수한 용출률을 확보할 수 있는 칸테사르탄 또는 칸테사르탄실렉세틸, 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 당알코올을 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 당알코올을 전체 조성물 중량의 50중량% 이하로 포함하는 약제학적 조성물 및 이의 제조방법을 제공하기 위한 것이다.

[16]

과제 해결 수단

[17] 상기 과제를 해결하기 위하여, 하나의 양태로서 본 발명은 칸테사르탄 또는 칸테사르탄실렉세틸, 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 당알코올을 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 당알코올을 전체 조성물 중량의 50중량% 이하로 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[18]

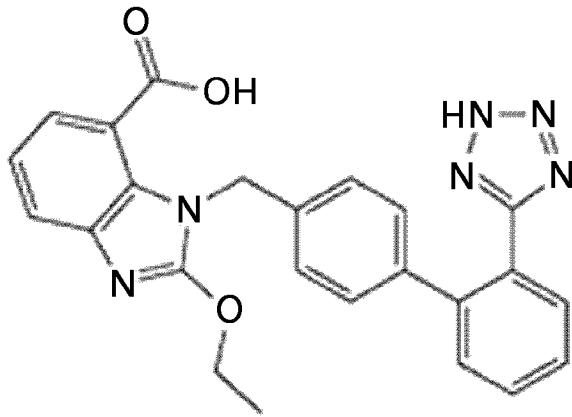
[19] 본 발명에서 사용되는 용어 “칸테사르탄”은 하기 화학식 1로 표시되는 벤즈이미다졸계 약물로서 주로 고혈압 치료에 사용되는 안지오텐신 II 수용체

차단제(Angiotensin II Receptor Blocker: ARB)를 의미한다. 이의 구체적인 화학명은

2-에톡시-1-[[2'-(4,5-디히드로-5-옥소-1,2,4-옥사디아졸-3-일)비페닐-4-일]메틸]-1H-벤즈이미다졸-7-카르복실산이다.

[20] [화학식 1]

[21]



[22]

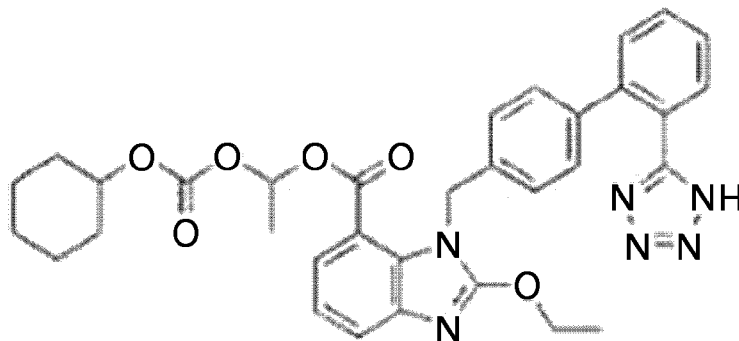
[23] 본 발명에서 사용되는 칸데사르탄은, 바람직하게는 이의 전구약물인 하기 화학식 1-1)의 구조를 갖는 칸데사르탄실렉세틸(화학명:

1-(시클로헥실옥시카르보닐옥시)에틸

2-에톡시-1-[[2'-(1H-테트라졸-5-일)비페닐-4-일]메틸]벤즈이미다졸-7-카르복실레이트)로 제공될 수 있다.

[24] [화학식 1-1]

[25]



[26]

[27] 상기 칸데사르탄 또는 칸데사르탄실렉세틸은 당업자가 공지된 합성방법에 의하여 용이하게 화학적으로 합성하여 제조하여 사용할 수 있다. 또는 상업적으로 제조된 상품을 구입하여 사용할 수 있다.

[28]

[29] 바람직하게는, 본 발명의 약제학적 조성물은 4mg 내지 32mg의 칸데사르탄실렉세틸을 포함할 수 있다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 약제학적 조성물은 16mg의 칸데사르탄실렉세틸을 포함할 수 있다.

[30]

[31] 상기 칸데사르탄실렉세틸은 위장관에서 흡수시 에스테르 가수분해되어 칸데사르탄으로 활성화된다.

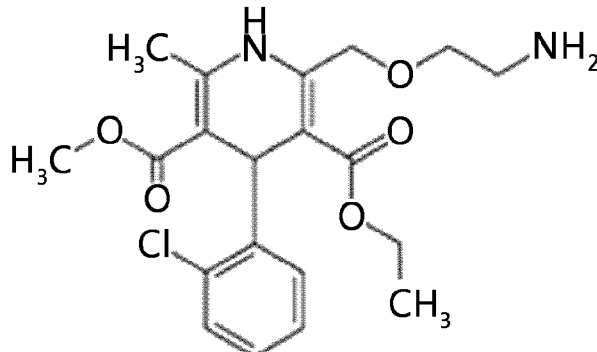
[32]

[33] 본 발명에서 사용되는 용어 “암로디핀”은 하기 화학식 2로 표시되는 화합물로서, 고혈압 및 협심증 치료에 주로 사용되는 칼슘 채널 차단제이다. 화학명은

3-에틸-5메틸-2-(2-아미노에톡시-메틸)-4-(2-클로로페닐)-6-메틸-1,4-디하이드로-3,5-피리딘 디카르복실레이트이다.

[34] [화학식 2]

[35]



[36]

[37] 상기 암로디핀은 당업자가 공지된 합성방법에 의하여 용이하게 화학적으로 합성하여 제조하여 사용할 수 있다. 또는 상업적으로 제조된 상품을 구입하여 사용할 수 있다.

[38]

[39] 본 발명에서 사용된 용어, “약학적으로 허용 가능한 염”은 투여되는 유기체에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성 및 물성을 손상시키지 않는 임의의 무기산 또는 유기산 또는 염기와 형성된 염을 의미한다. 상기 약학적으로 허용 가능한 염에는 약학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 무독성 산부가염을 형성하는 산, 예를 들어, 염산, 황산, 질산, 인산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 등과 같은 무기산, 타르타르산, 포름산, 시트르산, 아세트산, 트리클로로아세트산, 트리플로로아세트산, 숙신산, 글루콘산, 벤조산, 락트산, 푸마르산, 말레인산, 살리실산 등과 같은 유기 카본산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 등과 같은 설폰산 등에 의해 형성된 산부가염이 포함된다. 또한, 약학적으로 허용되는 염에는, 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등에 의해 형성된 금속염 또는 알칼리 토금속염, 라이신, 아르지닌, 구아니딘 등의 아미노산염, 디시클로헥실아민, N-메틸-D-글루카민, 트리스(히드록시메틸)메틸아민, 디에탄올아민, 콜린 및 트리에틸아민 등과 같은 유기염 등이 포함된다.

[40]

[41] 바람직하게는, 암로디핀은 약제학적으로 허용되는 음이온을 함유하는 무독성

산부가염을 형성하는 산으로부터 형성되는 염 형태, 예를 들어, 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 인산염, 아세테이트, 말레이트, 푸마레이트, 락테이트, 타르트레이트, 시트레이트, 글루코네이트, 베실레이트 등의 염 형태로 사용될 수 있다. 더욱 바람직하게는, 암로디핀베실레이트가 사용될 수 있다.

[42]

[43] 바람직하게는, 본 발명의 약제학적 조성물은 3.69mg 내지 13.87mg의 암로디핀베실레이트(암로디핀으로서 2.5mg 내지 10mg)를 포함할 수 있다. 더욱 바람직하게는, 본 발명의 약제학적 조성물은 13.87mg의 암로디핀베실레이트(암로디핀으로서 10mg)을 포함할 수 있다.

[44]

[45] 본 발명에서 사용되는 당알코올은 당에서 유래한 알코올로서 칸데사르탄 또는 칸데사르탄실렉세틸의 제제 중에서의 안정성에 영향을 미치지 않고, 제제로부터 칸데사르탄 또는 칸데사르탄실렉세틸의 용출성을 향상시킬 수 있으며, 의약품에 적용 가능한 것이면 어떠한 당 알코올이라도 사용할 수 있다.

[46]

[47] 본 발명에서 사용할 수 있는 당알코올은 테트리톨(예를 들어, 에리트리톨, D-트레이톨, L-트레이톨 등), 펜티톨, (예를 들어, D-아라비니톨, 크실리톨 등), 헥시톨 (예를 들어, D-이디톨, 갈락티톨 (둘시톨), D-글루시톨 (소르비톨), 만니톨 등), 시클리톨 (예를 들어, 이노시톨 등) 등과 같은 단당류 당알코올; 말티톨, 락티톨, 환원 파라티노오스 (이소말트) 등과 같은 이당류 당알코올; 펜타에리트리톨, 수소화 말토오스 전분 시럽 등과 같은 올리고당 당알코올 등을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[48]

[49] 바람직하게는, 만니톨, 소르비톨, 또는 이소말트가 사용될 수 있다. 상기 당 알코올은 단독으로 사용하거나 이의 2 종 이상을 병용할 수 있다.

[50]

[51] 본 발명에 있어서, 약제학적 조성물은 당알코올을 제제 전체 중량의 50중량% 이하로 포함하는 것일 수 있다.

[52]

[53] 본 발명에 있어서, 약제학적 조성물은 충전제(filler)를 추가로 포함할 수 있다. 충전제로는 과립화 및 타정시 입자간에 충분한 결합력(압축성)을 부여할 수 있고 압축된 정제에 적합한 붕해력을 부여할 수 있는 것이 선택될 수 있다. 예컨대 충전제로 통상적으로 사용되는 옥수수전분, 프리젤라틴화전분 등 전분류, 미결정 셀룰로오스, 규화미결정 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 저치환도히드록시프로필 셀룰로오스, 카르복시메칠 셀룰로오스칼슘, 카르복시메칠 셀룰로오스나트륨 등 셀룰로오스 유도체, 덱스트린류, 및 알긴산나트륨 등이 충전제로 사용될 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

[54]

- [55] 본 발명에 있어서, 약제학적 조성물은 당알코올과 충전제를 1: 0.5 내지 1.5의 중량비로 포함하는 것이 바람직하다. 충전제의 사용량이 당알코올 0.5 중량비 미만으로 낮아져 당알코올이 과량이 되는 경우에는 과립이 단단하게 고화되어 칸데사르탄의 용출률이 낮아지고, 충전제의 사용량이 1.5 중량비를 초과하여 당알코올의 함량이 상대적으로 낮아지게 되는 경우에는 정제의 정상 불량 등 품질적인 문제가 발생할 수 있다.
- [56]
- [57] 본 발명에 있어서, 약제학적 조성물은 경구투여용 단위 제형으로 제형화 될 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 제형화를 위해 제제학 분야에서 통상적으로 사용되는 각종 첨가제를 더 함유할 수 있다. 통상의 첨가제로는 붕해제, 활택제 등을 들 수 있다.
- [58]
- [59] 상기 붕해제로는 크로스카르멜로오스나트륨, 저치환된 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 전분글리콘산나트륨 및 크로스포비돈으로 이루어진 그룹에서 선택된 1 종 이상을 들 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니며, 크로스카르멜로오스나트륨이 바람직하다.
- [60]
- [61] 상기 활택제로는 경질 무수규산, 금속 스테아레이트 (예: 스테아르산 마그네슘), 탈크, 스테아르산, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 수소 첨가된 식물성 오일, 고융점의 왁스 및 이들의 조합으로 구성된 그룹에서 선택되는 1종 이상을 들 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며, 스테아르산 마그네슘이 바람직하다.
- [62]
- [63] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 상기 첨가제 이외에도 제조하고자 하는 제형의 종류에 따라 흡수제, 착색제, 향미제 및 감미제 등의 제제학 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 첨가제를 더 함유할 수 있다.
- [64]
- [65] 본 발명에 따른 약제학적 조성물에 사용되는 부형제에 대해 주성분과의 배합적합성을 시험한 결과, 대부분의 부형제에서 유연물질 발생이 적고 주성분과 배합시 안정성에 문제가 발생되지 않음을 확인하였다(실험예 1, 표 6).
- [66]
- [67] 본 발명의 약제학적 조성물은 다양한 단위 제형으로 제조할 수 있으며, 예를 들어 나정, 필름코팅정, 단층정, 이중정, 다층정 또는 유핵정 등의 정제, 분말제, 과립제 또는 캡슐제 등으로 제형화 할 수 있다.
- [68]
- [69] 본 발명의 일 실시예에 따르면, 본 발명의 약제학적 조성물(실시예 1 내지 3)은 대조 제제인 Unisia Tablet에 대비하여 우수한 칸데사르탄의 용출 프로필을 나타낸다(도 1).

[70]

[71] 다른 하나의 양태에서, 본 발명은

[72] 1) 칸테사르탄 또는 칸테사르탄실렉세틸, 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 당알코올, 및 충전제를 혼합하고 과립화하는 단계; 및

[73] 2) 단계 1)에서 과립화하여 수득한 과립물을 제형화하는 단계를 포함하는 상기 약제학적 조성물의 제조방법을 제공한다.

[74]

[75] 본 발명에 따른 방법에서, 상기 과립화하는 단계는 건식 과립화 또는 습식과립화에 의한 방법으로 수행될 수 있다.

[76]

[77] 본 발명에 따른 방법에서, 바람직하게는 상기 단계 1)에서 봉해제를 추가로 첨가하여 혼합 및 과립화할 수 있다.

[78]

[79] 본 발명에 따른 방법에서 사용되는 용어 “칸테사르탄”, “칸테사르탄실렉세틸”, “암로디핀”, “약학적으로 허용 가능한 염”, “당알코올”, “충전제”는 상기에서 정의된 바와 같다.

[80]

발명의 효과

[81] 본 발명에 따른 칸테사르탄 또는 칸테사르탄실렉세틸, 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 당알코올을 포함하는 약제학적 조성물은, 대조 제제 대비 우수한 칸테사르탄의 용출 프로필을 나타내며, 특히 어떠한 당알코올을 사용하더라도 대조약 대비 우수한 칸테사르탄 용출 프로파일을 나타냄을 확인하였다. 아울러, 당알코올을 제제 전체 중량의 50% 이하로 사용 가능하므로 대량생산 시 원가를 절감할 수 있는 효과가 있다.

[82] 본 발명에 의할 경우 당알코올의 종류에 구애되지 않고 다양한 당알코올을 사용하여 우수한 용출 프로필을 갖는 칸테사르탄 및 암로디핀을 포함하는 복합 제제를 구성할 수 있다.

[83]

도면의 간단한 설명

[84] 도 1은 본 발명의 실시예 1 내지 3의 정제와 대조 제제(Unisia Tablet 8/5mg) 2정을 사용한 용출시험(바스켓법, 50rpm) 결과를 나타낸 도면이다.

[85] 도 2는 본 발명의 실시예 1의 정제와 대조 제제(Unisia Tablet 8/5mg) 2정을 사용한 용출시험(패들법, 25rpm) 결과를 나타낸 도면이다.

[86] 도 3은 소르비톨을 사용한 실시예 4의 정제와 대조 제제(Unisia Tablet 8/5mg) 2정을 사용한 용출시험(바스켓법, 50rpm) 결과를 나타낸 도면이다.

[87] 도 4는 만니톨을 사용한 비교예 1, 소르비톨을 사용한 비교예 2, 및 이소말트를 사용한 비교예 3의 정제를 사용한 용출시험(패들법, 50rpm) 결과를 나타낸

도면이다.

[88] 도 5는 칸테사르탄 단일 제제인 비교예 2, 3 및 칸테사르탄-암로디핀 복합 제제인 비교예 4, 5를 사용한 용출시험(패들법, 50rpm) 결과를 나타낸 도면이다.

[89] 도 6은 소르비톨 및 이소말트를 각각 사용한 비교예 6 내지 7의 정제와 대조 제제(Unisia Tablet 8/5mg) 2정을 사용한 용출시험(바스켓법, 50rpm) 결과를 나타낸 도면이다.

[90]

발명의 실시를 위한 형태

[91] 이하, 실시예를 통하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하고자 한다. 이들 실시예는 본 발명을 보다 구체적으로 설명하기 위한 것으로, 본 발명의 범위가 이들 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

[92]

[93] 실시예 1~3: 이소말트를 포함하는 복합 제제의 제조

[94] 1) 실시예 1

[95] 히드록시프로필셀룰로오스(7mg), 폴리에틸렌글리콜(2.6mg), 및 삼이산화철(적색)(0.2mg)을 정제수(160mg)에 투입하여 결합액을 조제하고, 칸테사르탄실렉세틸(16mg), 암로디핀베실레이트(13.87mg), 이소말트(90.83mg), 미결정셀룰로오스(122mg), 및 크로스카르멜로오스나트륨(25mg)를 혼합하여 유동층 과립기에 투입하고, 상기 결합액을 분무하여 과립을 제조한 뒤 건조하고 스테아르산 마그네슘(2.5mg)으로 후혼합 후, 타정하여 정제(1정당 280mg)를 제조하였다.

[96]

[97] 2) 실시예 2

[98] 이소말트(110.83mg), 및 미결정셀룰로오스(102mg)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 정제를 제조하였다.

[99]

[100] 3) 실시예 3

[101] 이소말트(130.83mg), 및 미결정셀룰로오스(82mg)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 정제를 제조하였다.

[102]

[103] 4) 실시예 4

[104] 소르비톨(90.83mg), 및 미결정셀룰로오스(122mg)를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로 정제를 제조하였다.

[105]

[106] 상기 실시예 1 내지 3의 복합 제제의 조성을 하기 표 1에 나타내었다.

[107]

[108] [표1]

구분	배합 목적	원료명	실시예 1		실시예 2		실시예 3		실시예 4	
			중량 (mg)	비율 (%)	중량 (mg)	비율 (%)	중량 (mg)	비율 (%)	중량 (mg)	비율 (%)
과립	주성 분	칸데사르 탄실렉세 틸	16.00	5.71	16.00	5.71	16.00	5.71	16.00	5.71
	주성 분	암로디핀 베실레이 트	13.87	4.95	13.87	4.95	13.87	4.95	13.87	4.95
	부형 제	이소말트	90.83	32.44	110.83	39.58	130.83	46.73		
	부형 제	소르비톨							90.83	32.44
	충전 제	미결정셀 룰로오스	122.00	43.57	102.00	36.43	82.00	29.29	122.0	43.57
	붕해 제	크로스카 르멜로오 스나트륨	25	8.93	25	8.93	25	8.93	25.0	8.93
	결합 제	히드록시 프로필셀 룰로오스	7.00	2.50	7.00	2.50	7.00	2.50	7.00	2.5
	부형 제	폴리에칠 렌글리콜	2.60	0.93	2.60	0.93	2.60	0.93	2.60	0.93
	착색 제	삼이산화 철(적색)	0.2	0.07	0.2	0.07	0.2	0.07	0.20	0.07
후혼 합	활택 제	스테아르 산마그네 슘	2.50	0.89	2.50	0.89	2.50	0.89	2.50	0.89
총중량			280.00	100.0	280.00	100.0	280.00	100.0	280.00	100.0

[109]

[110] 비교예 1~3: 칸데사르탄실렉세틸 단일 제제의 제조

[111] 1) 비교예 1

- [112] 히드록시프로필셀룰로오스(2.5mg), 및 폴리에틸렌글리콜(2.6mg)을 정제수(20mg)에 투입하여 결합액을 조제하고, 칸데사르탄실렉세틸(16mg), 만니톨(71.4mg), 및 미결정셀룰로오스(25mg)를 혼합하여 하이스피드믹서에 투입하고, 상기 결합액을 투입하여 과립을 제조한 뒤 건조하고 크로스카르멜로오스나트륨(10mg), 및 스테아르산마그네슘(2.5mg)으로 후혼합 후, 타정하여 정제(1정당 130mg)를 제조하였다.
- [113]
- [114] 2) 비교예 2
- [115] 비교예 1에서 만니톨 대신 소르비톨을 사용한 것을 제외하고는 비교예 1과 동일한 방법으로 정제를 제조하였다.
- [116]
- [117] 3) 비교예 3
- [118] 비교예 1에서 만니톨 대신 이소말트를 사용한 것을 제외하고는 비교예 1과 동일한 방법으로 정제를 제조하였다.
- [119]
- [120] 상기 비교예 1 내지 3의 칸데사르탄 단일제의 조성을 하기 표 2에 나타내었다.
- [121]

[122] [표2]

공정	배합목적	원료약품	비교예 1		비교예 2		비교예 3	
			중량 (mg)	비율 (%)	중량 (mg)	비율 (%)	중량 (mg)	비율 (%)
과립화	주성분	칸데사르탄실렉세틸	16.00	12.31	16.00	12.31	16.00	12.31
	부형제	만니톨	71.40	54.92				
	부형제	소르비톨			71.40	54.92		
	부형제	이소말트					71.40	54.92
	충전제	미결정셀룰로오스	25.00	19.23	25.00	19.23	25.00	19.23
	결합제	히드록시프로필셀룰로오스	2.50	1.92	2.50	1.92	2.50	1.92
	활택제	폴리에틸렌글리콜	2.60	2.00	2.60	2.00	2.60	2.00
후혼합	붕해제	크로스카르멜로오스나트륨	10.00	7.69	10.00	7.69	10.00	7.69
	활택제	스테아르산마그네슘	2.50	1.92	2.50	1.92	2.50	1.92
총중량			130.00	100.0	130.00	100.0	130.00	100.0

[123]

[124] 비교예 4~5: 칸데사르탄실렉세틸-암로디핀 복합 제제의 제조

[125] 1) 비교예 4

[126] 히드록시프로필셀룰로오스(2.5mg), 및 폴리에틸렌글리콜(2.6mg)을 정제수(20mg)에 투입하여 결합액을 조제하고, 칸데사르탄실렉세틸(16mg), 암로디핀베실레이트(13.87mg), 소르비톨(71.4mg), 및 미결정셀룰로오스(11.13mg)를 혼합하여 하이스피드믹서에 투입하고, 상기 결합액을 투입하여 과립을 제조한 뒤 건조하고 크로스카르멜로오스나트륨(10mg), 및 스테아르산마그네슘(2.5mg)으로 후혼합 후, 타정하여 정제(1정당 130mg)를 제조하였다.

[127]

[128] 2) 비교예 5

[129] 비교예 4에서 소르비톨 대신 이소말트를 사용한 것을 제외하고는 비교예 4와 동일한 방법으로 정제를 제조하였다.

[130]

[131] 상기 비교예 4 내지 5의 정제의 조성을 하기 표 3에 나타내었다.

[132]

[133] [표3]

공정	배합목적	원료약품	비교예 4		비교예 5	
			중량 (mg)	비율 (%)	중량 (mg)	비율 (%)
과립	주성분	암로디핀베실레이트	13.87	10.67	13.87	
	주성분	칸테사르탄실렉세틸	16.00	12.31	16.00	12.31
	부형제	소르비톨	71.40	54.92		
	부형제	이소말트			71.40	54.92
	충전제	미결정셀룰로오스	11.13	8.56	11.13	8.56
	결합제	히드록시프로필셀룰로오스	2.50	1.92	2.50	1.92
	활택제	폴리에틸렌글리콜	2.60	2.00	2.60	2.00
후혼합	붕해제	크로스카르멜로오스나트륨	10.00	7.69	10.00	7.69
	활택제	스테아르산마그네슘	2.50	1.92	2.50	1.92
총중량			130.00	100.0	130.00	100.0

[134]

[135] 비교예 6~7: 칸테사르탄실렉세틸-암로디핀 복합 제제의 제조[136] 1) 비교예 6

[137] 히드록시프로필셀룰로오스(8.0mg), 폴리에틸렌글리콜(3.6mg), 및 삼이산화철(0.20mg)을 정제수(166.67mg)에 투입하여 결합액을 조제하고, 칸테사르탄실렉세틸(16mg), 암로디핀베실레이트(13.87mg), 소르비톨(165.33mg), 미결정셀룰로오스(40.00mg), 크로스카르멜로오스나트륨(11.20mg)을 혼합하여 유동층과립기에 투입하고, 상기 결합액을 투입하여 과립을 제조한 뒤 건조하고 스테아르산마그네슘(2.5mg)으로 후혼합 후, 타정하여 정제(1정당 260mg)를 제조하였다.

[138]

[139] 2) 비교예 7

[140] 비교예 6에서 소르비톨 대신 이소말트를 사용한 것을 제외하고는 비교예 6과 동일한 방법으로 정제를 제조하였다.

[141]

[142] 상기 비교예 6 내지 7의 정제의 조성을 하기 표4에 나타내었다.

[143]

[144] [표4]

구분	배합 목적	원료명	Unisia		비교예 6		비교예 7	
			중량 (mg)	비율 (%)	중량 (mg)	비율 (%)	중량 (mg)	비율 (%)
과립	주성 분	칸데사르탄실 렉세틸	8.00	6.15	16.00	6.15	16.00	6.15
	주성 분	암로디핀베실 레이트	6.93	5.33	13.87	5.33	13.87	5.33
	부형 제	만니톨	82.67	63.59				
	부형 제	이소말트					165.33	63.59
	부형 제	소르비톨			165.33	63.59		
	충전 제	미결정셀룰로 오스	20.00	15.38	40.00	15.38	40.00	15.38
	붕해 제	크로스카르멜 로오스나트륨	5.60	4.31	11.20	4.31	11.20	4.31
	결합 제	히드록시프로 필셀룰로오스	4.00	3.08	8.00	3.08	8.00	3.08
	부형 제	폴리에틸렌글 리콜	1.80	1.38	3.60	1.38	3.60	1.38
	착색 제	삼이산화철(적 색)	0.10	0.08	0.20	0.08	0.20	0.08
후혼 합	활택 제	스테아르산마 그네슘	0.90	0.69	1.80	0.69	1.80	0.69
총중량			130.00	100.00	260.00	100.00	260.00	100.00

[145]

[146] 실험예 1: 배합적합성 평가

[147] 본 발명에 따른 제제에 포함될 다양한 부형제 성분에 대하여 주성분인 칸데사르탄실렉세틸 및 암로디핀베실레이트와의 배합적합성을 평가하기 위하여, 표 5에 기재된 바와 같은 배합비로 주성분과 부형제를 혼합하여 체과한 뒤, 바이알에 넣고 가속조건(40°C, 75% RH) 및 가혹조건(60°C, 80% RH)에서 시간에 따른 유연물질 생성 정도를 측정하였다.

[148]

[149] [표5]

번 호	API-1(칸데 사르탄)	API-2(암 로디핀)	부형제	배합량
1	칸데사르탄	-	-	100mg API
2	칸데사르탄	암로디핀	-	API-1 : API-2 = 100mg : 50mg
3	칸데사르탄	암로디핀	히드록시프로필셀룰로오 스	API-1 : API-2 : 결합제 = 100mg : 50mg : 100mg
4	칸데사르탄	암로디핀	히프로멜로오스	
5	칸데사르탄	암로디핀	포비돈	
6	칸데사르탄	암로디핀	크로스카르멜로오스나트 륨	
7	칸데사르탄	암로디핀	콜리돈	
8	칸데사르탄	암로디핀	콜리코트	
9	칸데사르탄	암로디핀	유당수화물	API-1 : API-2 : 충전제 = 100mg : 50mg : 1,000mg
10	칸데사르탄	암로디핀	옥수수전분	
11	칸데사르탄	암로디핀	프리젤라틴화전분	
12	칸데사르탄	암로디핀	노이실린	
13	칸데사르탄	암로디핀	글리세릴베헤네이트	
14	칸데사르탄	암로디핀	미결정셀룰로오스	
15	칸데사르탄	암로디핀	폴리에틸렌글리콜	
16	칸데사르탄	암로디핀	카르복시메칠셀룰로오스 나트륨*	API-1 : API-2 : 붕해제 =100mg : 50mg : 100mg
17	칸데사르탄	암로디핀	크로스포비돈	
19	칸데사르탄	암로디핀	전분글리콘산나트륨	API-1 : API-2 : 활택제 = 100mg : 50mg : 100mg
20	칸데사르탄	암로디핀	스테아르산마그네슘	

[150] * 카르복시메칠셀룰로오스나트륨은 100mg을 혼합

[151]

[152] 시험결과, 표 6에 나타낸 바와 같이, 대부분의 부형제에서 유연물질 발생이 적고 주성분과 배합시 안정성에 문제가 발생되지 않음을 확인하였다.

[153]

[154] [표6]

바이알 #	칸테사르탄 유연물질					암로디핀 유연물질				
	Initial	가혹시험		가속시험		Initial	가혹시험		가속시험	
		2 주	4 주	6 주	3개월		2 주	4 주	6 주	3개월
1	0.50	1.09	1.63	1.05	1.07	-	-	-	-	-
2	0.50	1.30	1.90	1.05	0.35	-	-	-	-	-
3	0.44	1.29	1.52	0.95	1.23	-	-	-	-	-
4	0.53	2.09	2.64	1.30	1.87	-	-	-	-	-
5	0.53	1.01	2.23	0.83	0.93	-	0.73	1.29	0.20	0.41
6	0.60	1.51	1.78	1.06	1.37	-	-	-	-	-
7	0.41	1.78	2.70	0.85	1.37	-	0.67	1.00	0.13	0.23
8	0.81	1.35	2.15	0.99	1.00	-	-	-	-	-
9	0.49	1.33	1.30	1.20	1.43	-	-	-	-	-
10	0.57	1.47	1.69	1.26	1.87	-	-	-	-	0.11
11	0.72	1.40	1.66	1.19	1.43	-	-	-	-	-
12	0.43	37.98	50.82	15.67	27.22	-	7.64	15.58	1.67	6.05
13	0.43	0.73	2.37	0.43	0.48	-	0.62	2.49	-	0.06
14	0.53	2.71	3.61	2.00	2.62	-	-	-	-	0.11
15	0.73	33.38	93.38	1.43	2.16	-	54.53	97.29	1.87	0.24
16	0.57	1.40	1.79	1.14	1.40	-	-	-	-	-
17	0.47	1.34	2.07	1.16	1.55	-	-	-	-	-
19	0.45	1.38	1.64	1.07	1.45	-	-	-	-	-
20	0.55	1.16	2.60	0.97	1.31	-	-	-	-	-
21	0.59	1.63	2.07	1.23	1.64	-	-	-	-	-
22	0.66	0.86	1.09	0.96	1.24	-	-	-	-	-
23	0.52	1.53	1.94	1.15	1.49	-	-	-	-	-

[155]

[156] 실험예 2: 대조 제제와의 비교 용출 시험

[157] 실험예 2-1) 실시예 1 내지 3의 정제와 대조 제제와의 비교 용출 시험

- [158] 일본에서 시판되고 있는 Unisia Tablet 8/5mg(칸테사르탄실렉세틸과 암로디핀베실레이트 복합 제제)을 대조 제제(2정 사용)로 사용하여 실시예 1 내지 3에서 제조된 정제와 비교하여 칸테사르탄실렉세틸 성분의 용출시험을 실시하였다. 용출시험은 대한약전 용출시험법에 따라 시험하였으며, 구체적인 시험 방법은 아래와 같다.
- [159]
- [160] 시험법: 대한약전 용출시험법 제1법(바스켓법)
- [161] 회전수: 50rpm
- [162] 용출시험액: 0.1% Polysorbate80이 첨가된 pH6.8 시험액 900mL
- [163]
- [164] 용출시험 결과, 실시예 1 내지 3의 정제는 대조 제제인 Unisia Tablet 8/5mg에 비해 우수한 용출 프로파일을 나타내었다(도 1).
- [165]
- [166] 실험예 2-2) 실시예 1의 정제와 대조 제제와의 비교 용출 시험
- [167] 실시예 1의 정제와 대조 제제인 Unisia Tablet 8/5mg(2정 사용)를 대한약전 용출시험법에 따라 다음과 같은 조건으로 추가 용출시험을 실시하였다.
- [168]
- [169] 시험법: 대한약전 용출시험법 제2법(패들법)
- [170] 회전수: 25rpm
- [171] 용출시험액: 0.35% Polysorbate 20이 첨가된 pH6.8 시험액 900mL
- [172]
- [173] 시험결과, 실시예 1의 정제는 대조 제제인 Unisia Tablet 8/5mg 에 비해 우수한 용출 프로파일을 나타내었다(도 2).
- [174]
- [175] 실험예 2-3) 실시예 4의 정제와 대조 제제와의 비교 용출 시험
- [176] 실시예 4의 정제와 대조 제제인 Unisia Tablet 8/5mg(2정 사용)를 대한약전 용출시험법에 따라 다음과 같은 조건으로 추가 용출시험을 실시하였다.
- [177]
- [178] 시험법: 대한약전 용출시험법 제1법(바스켓법)
- [179] 회전수: 50rpm
- [180] 용출시험액: 0.1% Polysorbate 80이 첨가된 pH6.8 시험액 900mL
- [181]
- [182] 시험결과, 실시예 4의 정제는 대조 제제인 Unisia Tablet 8/5mg 에 비해 우수한 용출 프로파일을 나타내었다(도 3).
- [183]
- [184] 실험예 3: 당알코올 종류에 따른 제제의 비교 용출 시험
- [185] 당알코올의 함량을 제제 총중량의 50중량%를 초과하여 함유하는 칸테사르탄실렉세틸 단일 제제에 관한 비교예 1 내지 3에 대해

칸데사르탄실렉세틸 성분의 용출시험을 실시하였다. 용출시험은 대한약전 용출시험법에 따라 시험하였으며, 구체적인 시험 방법은 아래와 같다.

[186]

[187] 시험법: 대한약전 용출시험법 제2법(패들법)

[188] 회전수: 50rpm

[189] 용출시험액: pH6.8 시험액 500 mL

[190]

[191] 만니톨을 적용한 비교예 1과는 달리 소르비톨과 이소말트를 각각 적용한 비교예 2 및 비교예 3의 정제는 비교예 1의 정제 대비 낮은 용출률을 나타내었다(도 4).

[192]

[193] 실험예 4: 비교예 2 내지 5의 비교 용출 시험

[194] 당알코올의 함량을 제제 총중량의 50중량%를 초과하여 함유하는 제제에 관한 비교예 2 및 3(칸데사르탄실렉세틸 단일 제제)과 비교예 4 및 5(칸데사르탄실렉세틸-암로디핀베실레이트 복합 제제)에 대해 칸데사르탄실렉세틸의 용출시험을 실시하였다. 용출시험은 대한약전 용출시험법에 따라 시험하였으며, 구체적인 시험 방법은 아래와 같다.

[195]

[196] 시험법: 대한약전 용출시험법 제2법(패들법)

[197] 회전수: 50rpm

[198] 용출시험액: pH6.8 시험액 500mL

[199]

[200] 시험결과, 칸데사르탄 단일 제제인 비교예 2 및 3과 비교해 볼 때, 암로디핀-칸데사르탄 복합 제제인 비교예 4 및 5은 칸데사르탄의 용출률이 더욱 저하되는 결과를 나타내었다(도 5). 칸데사르탄은 30분 이내(최대 1시간) 신속하게 용출되지 않을 경우 약물의 체내 흡수에 많은 영향을 받는 약물이기 때문에, 비교예 4 및 5의 복합 제제는 인체에 투여되기 적당하지 않다.

[201]

[202] 상기 실험예의 결과로 볼 때, 만니톨이 아닌 다른 당알코올을 전체 중량의 50중량%를 초과하여 사용할 경우, 칸데사르탄을 포함하는 단일 제제에서 칸데사르탄의 용출률이 현저하게 저하되고, 암로디핀-칸데사르탄 복합 제제에서는 용출률이 더욱 현저하게 불량해짐을 확인할 수 있다.

[203]

[204] 실험예 5: 비교예 6 내지 7의 비교 용출 시험

[205] 만니톨을 함유한 대조 제제인 Unisia와 비율적으로 동일한 제제(각 성분이 동일 비율로 포함)로서 만니톨 대신 소르비톨 및 이소말트를 각각 함유하는 제제에 관한 비교예 6 및 7에 대해 칸데사르탄실렉세틸의 용출시험을 실시하였다. 용출시험은 대한약전 용출시험법에 따라 시험하였으며, 구체적인 시험 방법은

아래와 같다.

[206]

[207] 시험법: 대한약전 용출시험법 제1법(바스켓법)

[208] 회전수: 50rpm

[209] 용출시험액: 0.1% polysorbate80 pH 6.8 시험액 900mL

[210]

[211] 상기 실험예의 결과로 볼 때, 만니톨을 함유한 대조 제제의 경우, 만니톨이 아닌 당알콜, 즉, 소르비톨 및 이소말트를 함유하게 되면 용출률이 현저하게 저하됨을 확인할 수 있다(도 6). 칸데사르탄은 30분 이내(최대 1시간) 신속하게 용출되지 않을 경우 약물의 체내 흡수에 많은 영향을 받는 약물이기 때문에, 비교예 6 및 7의 복합 제제는 인체에 투여되기 적당하지 않다.

[212]

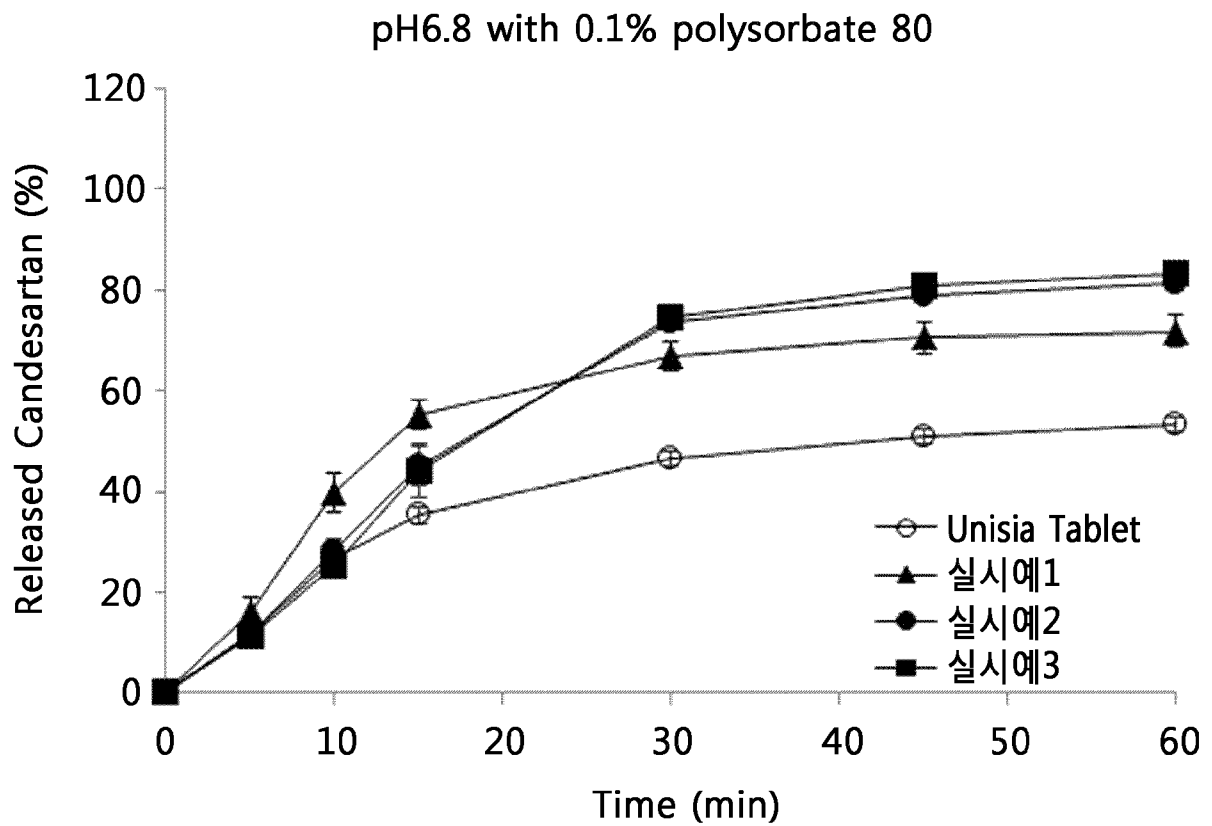
[213] 그러나, 본 발명의 경우 어떠한 당알콜을 사용하더라도 만니톨을 포함하는 대조 제제보다 오히려 더욱 우수한 용출률을 확보할 수 있음을 확인할 수 있다(실험예 2 참조). 이와 같이 개선된 용출성은 특히 낮은 위장관 운동성을 갖는 환자에서 특히 유용하다. 환자의 생체 내 환경을 반영한 생체 외 용출시험법에서, 위장관 운동성이 낮은 환자들의 생체 내 환경과 같이 낮은 회전속도를 갖는 용출조건인 25rpm(패들시험법), 50rpm(바스켓시험법)을 적용한 결과 본 발명에 의한 제제가 대조 제제에 비해 더 우수한 용출성능을 가짐을 확인할 수 있다(도 1, 2, 및 3 참조).

[214]

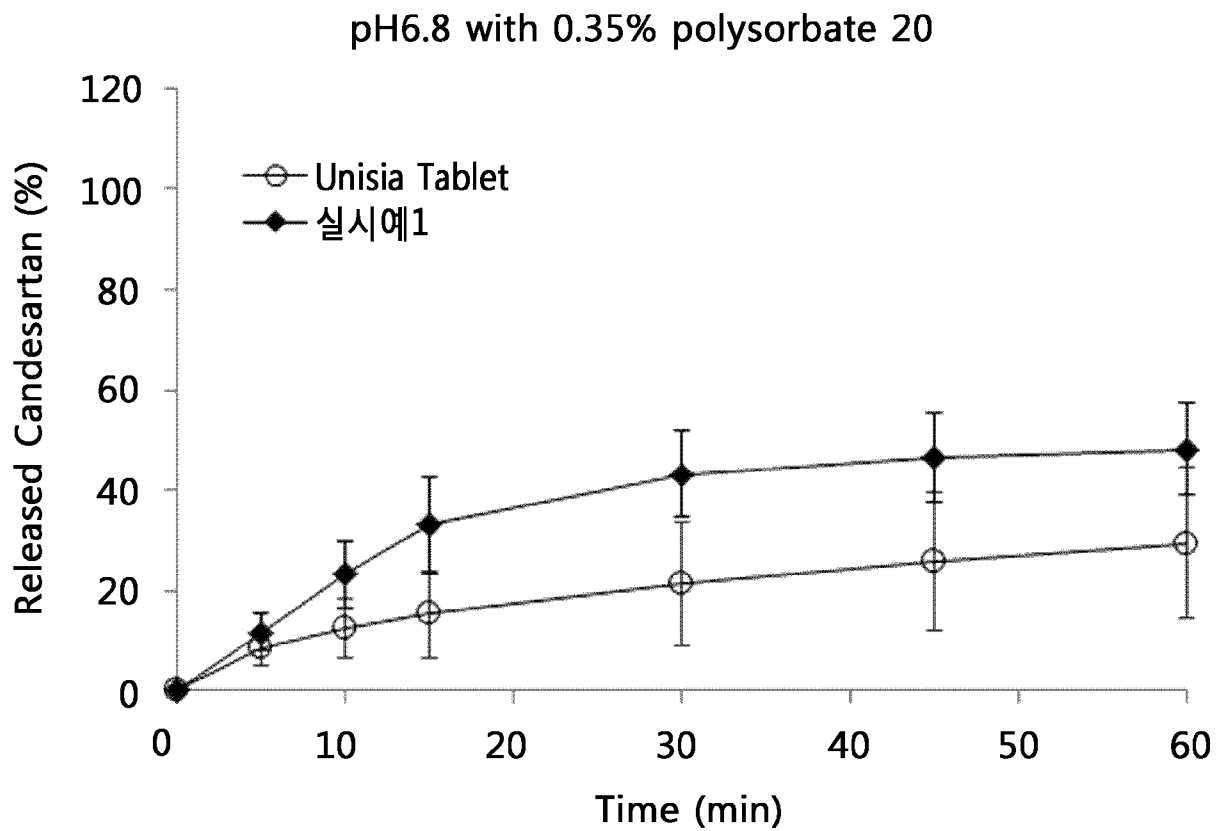
청구범위

- [청구항 1] 칸데사르탄 또는 칸데사르탄실렉세틸, 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 당알코올을 포함하는 약제학적 조성물로서, 상기 당알코올을 전체 조성물 중량의 50중량% 이하로 포함하는 약제학적 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 충전제(filler)를 더 포함하는 약제학적 조성물로서, 당알코올과 충전제(filler)의 중량비는 1: 0.5 내지 1.5인 약제학적 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 당알코올은 단당류 당알코올, 이당류 당알코올, 및 올리고당 당알코올로 구성된 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상인 약제학적 조성물.
- [청구항 4] 제2항에 있어서, 충전제는 전분류, 셀룰로오스 유도체, 텍스트린류, 및 알긴산나트륨으로 구성되는 군에서 선택되는 어느 하나 이상인 약제학적 조성물.
- [청구항 5] 제3항에 있어서, 단당류 당알코올은 만니톨, 소르비톨, 크실리톨, 에리트리톨 및 이노시톨로 구성된 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.
- [청구항 6] 제3항에 있어서, 이당류 당알코올은 말티톨, 락티톨, 및 이소말트로 구성된 군으로부터 선택되는 약제학적 조성물.
- [청구항 7] 제3항에 있어서, 올리고당 당알코올은 펜타에리트리톨 또는 수소화 말토오스 전분 시럽인 약제학적 조성물.
- [청구항 8] 제4항에 있어서, 셀룰로오스 유도체는 미결정셀룰로오스, 규화미결정셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 및 카르복시메틸셀룰로오스나트륨으로 구성된 군으로부터 선택된 것인 약제학적 조성물.
- [청구항 9] 제1항에 있어서, 암로디핀의 약학적으로 허용가능한 염이 암로디핀베실레이트인 약제학적 조성물.
- [청구항 10] 제1항에 있어서, 경구 투여용 단위 제형인 약제학적 조성물.
- [청구항 11] 제10항에 있어서, 단위 제형이 캡슐, 나정, 필름코팅정, 단층정, 이중정, 다층정 또는 유헤정인 약제학적 조성물.
- [청구항 12] 제1항에 있어서, 4mg 내지 32mg의 칸데사르탄실렉세틸 및 3.69mg 내지 13.87mg의 암로디핀베실레이트(암로디핀으로서 2.5mg 내지 10mg)를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

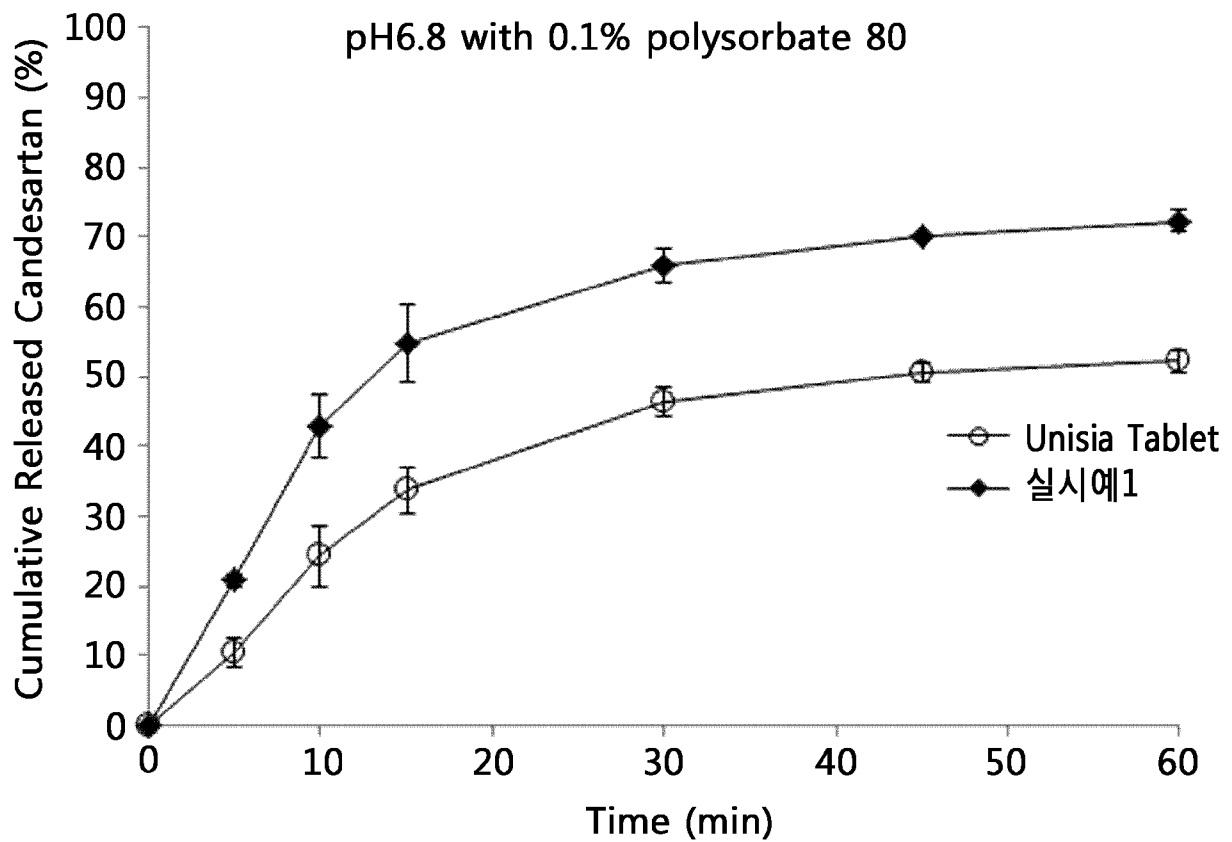
[도1]



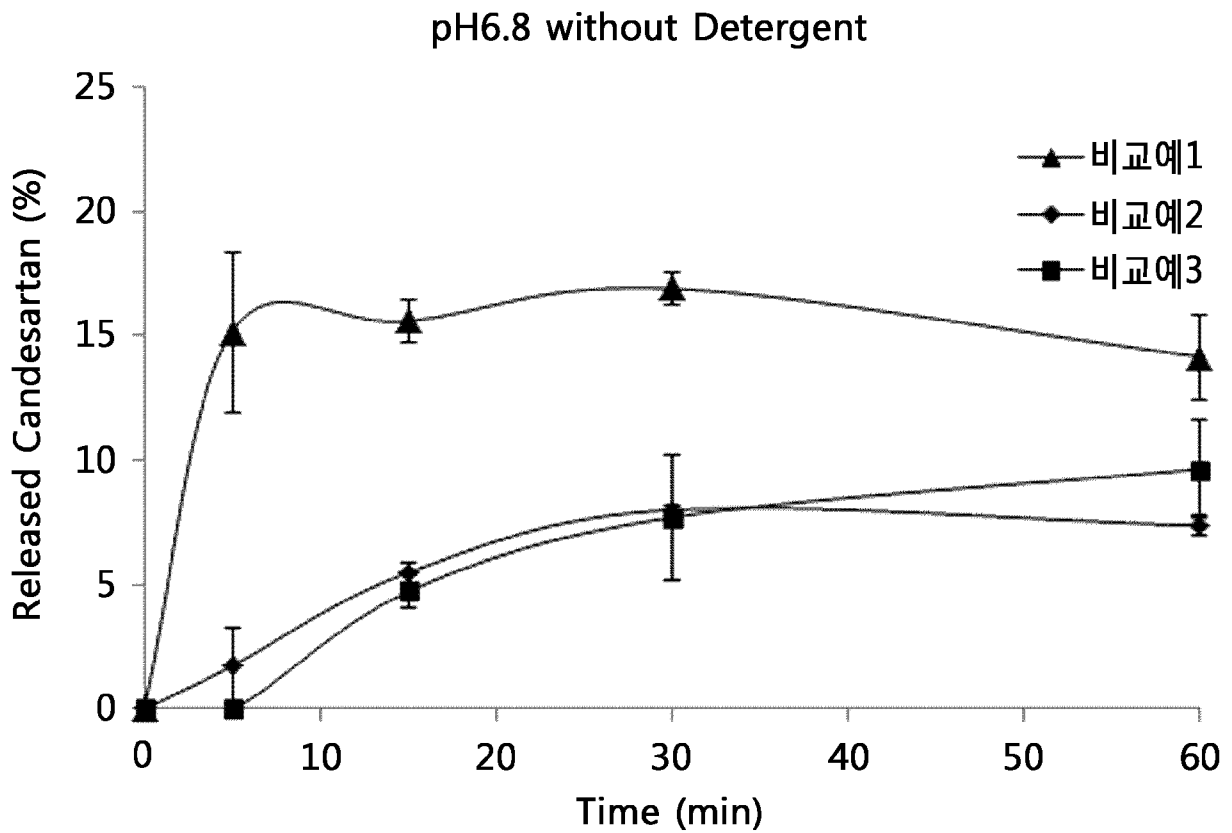
[도2]



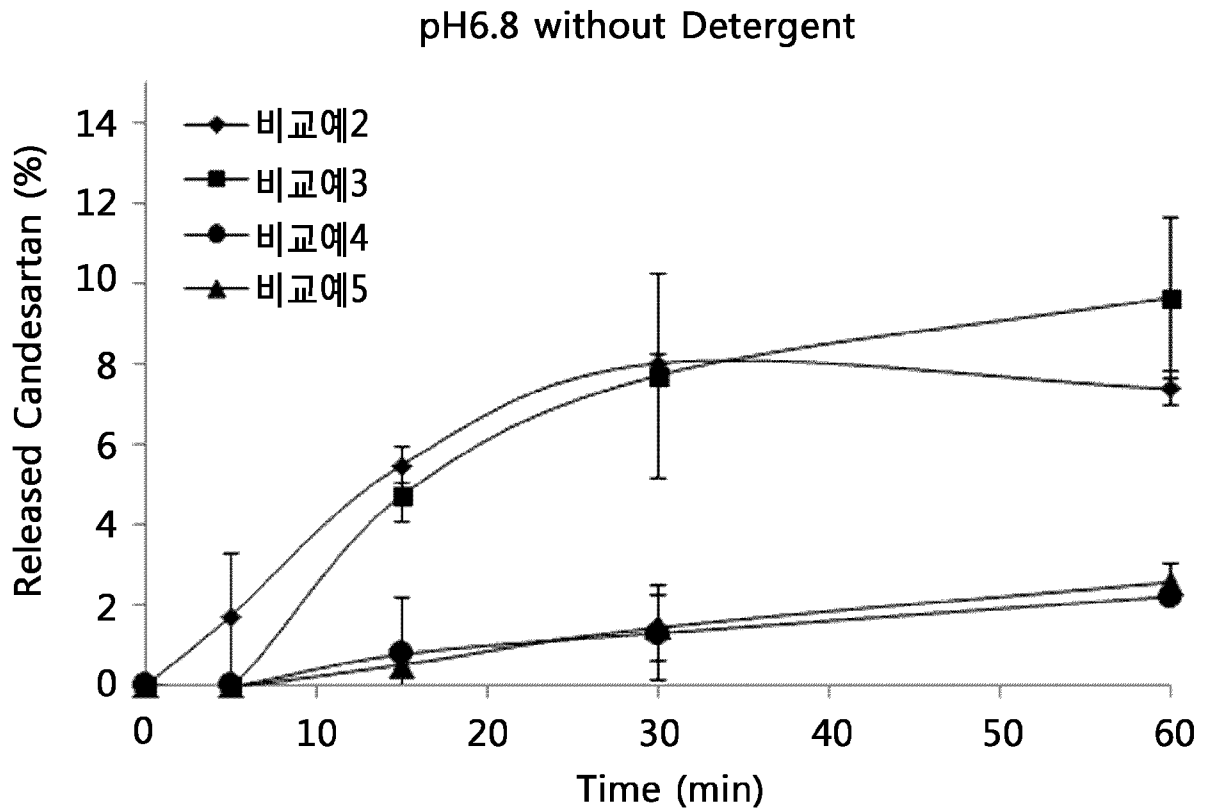
[도3]



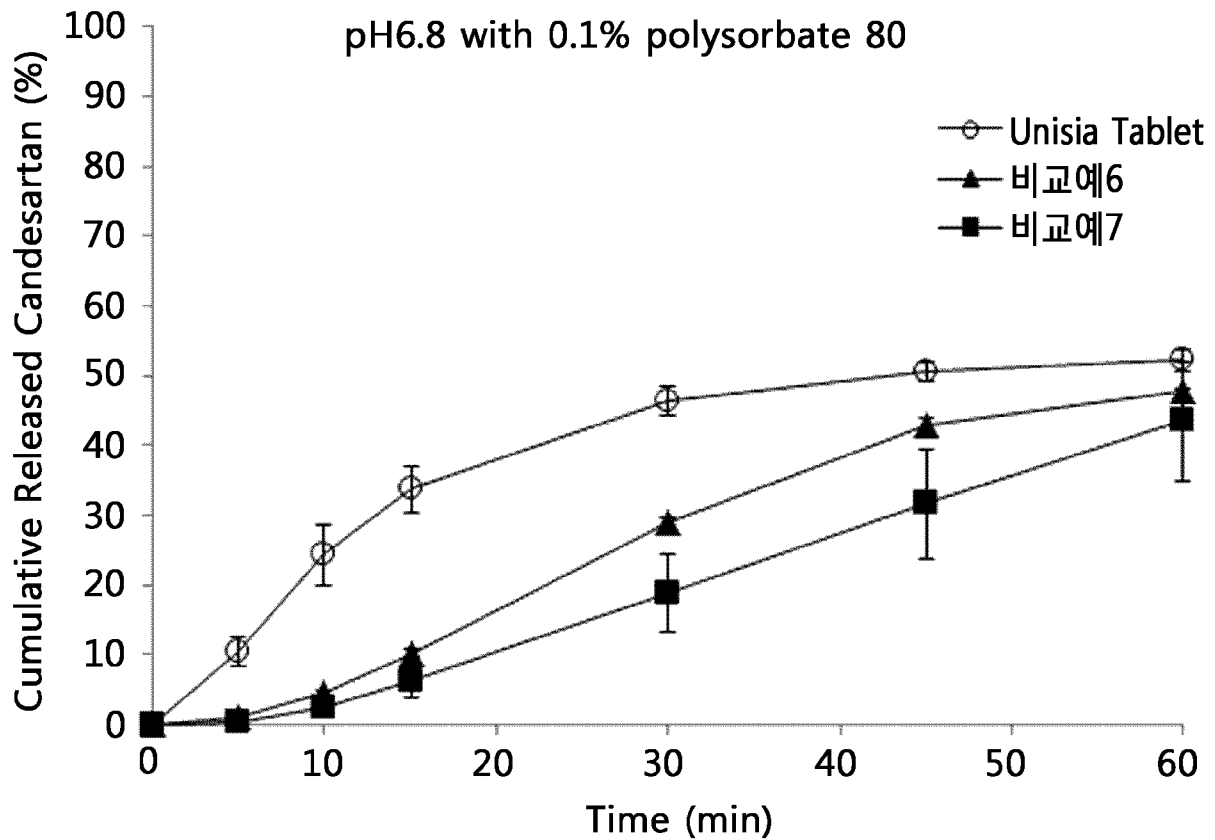
[도4]



[도5]



[도6]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2016/001012

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/4184(2006.01)i, A61K 31/44(2006.01)i, A61K 9/48(2006.01)i, A61K 9/20(2006.01)i, A61K 47/38(2006.01)i, A61K 47/36(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 31/4184; A61K 9/22; A61K 31/00; A61K 9/20; A61K 31/41; A61K 31/435; A61P 9/12; A61K 31/21; A61K 31/44; A61K 9/48; A61K 47/38; A61K 47/36

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 above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: candesartan, amlodipine, sugar-alcohol, filler, combination drug

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2012-0026060 A (TAKEDA PHARMACEUTICAL COMPANY LIMITED) 16 March 2012 See abstract; paragraphs [0063], [0064], [0084]-[0090]; examples 1, 12; claims 1-12; tables 1, 12.	1-12
A	KR 10-2009-0107959 A (HANALL BIOPHARMA. CO., LTD.) 14 October 2009 See the entire document.	1-12
A	KR 10-2010-0046736 A (PARK, Sa - Ryong) 07 May 2010 See the entire document.	1-12
A	KR 10-2010-0048137 A (HYUNDAI PHARM. CO., LTD.) 11 May 2010 See the entire document.	1-12
A	KR 10-2008-0032616 A (HANALL BIOPHARMA. CO., LTD.) 15 April 2008 See the entire document.	1-12



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

21 JUNE 2016 (21.06.2016)

Date of mailing of the international search report

22 JUNE 2016 (22.06.2016)

Name and mailing address of the ISA/KR



Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2016/001012

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2012-0026060 A	16/03/2012	AU 2010-242308 A1	04/11/2010
		CA 2760073 A1	04/11/2010
		CN 102481248 A	30/05/2012
		CN 102481248 B	11/12/2013
		EP 2424501 A2	07/03/2012
		JP 2011-202993 A	13/10/2011
		JP 2012-525323 A	22/10/2012
		JP 5666471 B2	12/02/2015
		TW 201041873 A	01/12/2010
		TW 1438201 B	21/05/2014
		US 2012-0115837 A1	10/05/2012
		WO 2010-126168 A2	04/11/2010
KR 10-2009-0107959 A	14/10/2009	KR 10-2009-0107954 A	14/10/2009
		KR 10-2009-0107955 A	14/10/2009
		KR 10-2009-0107956 A	14/10/2009
		KR 10-2009-0107958 A	14/10/2009
		KR 10-2009-0107960 A	14/10/2009
		KR 10-2009-0107961 A	14/10/2009
		WO 2009-125987 A2	15/10/2009
KR 10-2010-0046736 A	07/05/2010	NONE	
KR 10-2010-0048137 A	11/05/2010	NONE	
KR 10-2008-0032616 A	15/04/2008	AU 2007-307482 A1	17/04/2008
		AU 2007-307482 B2	10/11/2011
		CA 2663805 A1	17/04/2008
		CN 101528203 A	09/09/2009
		CN 101528203 B	14/09/2011
		EP 2079451 A1	22/07/2009
		JP 2010-505943 A	25/02/2010
		US 2010-0047341 A1	25/02/2010
		WO 2008-044862 A1	17/04/2008

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 31/4184(2006.01)i, A61K 31/44(2006.01)i, A61K 9/48(2006.01)i, A61K 9/20(2006.01)i, A61K 47/38(2006.01)i, A61K 47/36(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 31/4184; A61K 9/22; A61K 31/00; A61K 9/20; A61K 31/41; A61K 31/435; A61P 9/12; A61K 31/21; A61K 31/44; A61K 9/48; A61K 47/38; A61K 47/36

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: 칸테사르탄, 암로디핀, 당알코올, 충전제, 복합 제제

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2012-0026060 A (다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤) 2012.03.16 요약; 단락 [0063], [0064], [0084]-[0090]; 실시예 1, 12; 청구항 1-12; 표 1, 12 참조.	1-12
A	KR 10-2009-0107959 A (한올제약주식회사) 2009.10.14 문헌 전체 참조.	1-12
A	KR 10-2010-0046736 A (박사롱) 2010.05.07 문헌 전체 참조.	1-12
A	KR 10-2010-0048137 A (현대약품 주식회사) 2010.05.11 문헌 전체 참조.	1-12
A	KR 10-2008-0032616 A (한올제약주식회사) 2008.04.15 문헌 전체 참조.	1-12

☐ 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

“T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌

“E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌

“X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.

“L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌

“Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.

“O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2016년 06월 21일 (21.06.2016)

국제조사보고서 발송일

2016년 06월 22일 (22.06.2016)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소

 대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

이정아

전화번호 +82-42-481-8740



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2012-0026060 A	2012/03/16	AU 2010-242308 A1 CA 2760073 A1 CN 102481248 A CN 102481248 B EP 2424501 A2 JP 2011-202993 A JP 2012-525323 A JP 5666471 B2 TW 201041873 A TW 1438201 B US 2012-0115837 A1 WO 2010-126168 A2	2010/11/04 2010/11/04 2012/05/30 2013/12/11 2012/03/07 2011/10/13 2012/10/22 2015/02/12 2010/12/01 2014/05/21 2012/05/10 2010/11/04
KR 10-2009-0107959 A	2009/10/14	KR 10-2009-0107954 A KR 10-2009-0107955 A KR 10-2009-0107956 A KR 10-2009-0107958 A KR 10-2009-0107960 A KR 10-2009-0107961 A WO 2009-125987 A2	2009/10/14 2009/10/14 2009/10/14 2009/10/14 2009/10/14 2009/10/14 2009/10/15
KR 10-2010-0046736 A	2010/05/07	없음	
KR 10-2010-0048137 A	2010/05/11	없음	
KR 10-2008-0032616 A	2008/04/15	AU 2007-307482 A1 AU 2007-307482 B2 CA 2663805 A1 CN 101528203 A CN 101528203 B EP 2079451 A1 JP 2010-505943 A US 2010-0047341 A1 WO 2008-044862 A1	2008/04/17 2011/11/10 2008/04/17 2009/09/09 2011/09/14 2009/07/22 2010/02/25 2010/02/25 2008/04/17