(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2009 년 8 월 27 일 (27.08.2009)

PCT

(10) 국제공개번호
WO 2009/104932 A2

(51) 국제특허분류:
A61K 9/52 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2009/000832

(22) 국제출원일: 2009 년 2 월 21 일 (21.02.2009)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2008-0016115 2008 년 2 월 22 일 (22.02.2008) KR

(71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): **한올제약주식회사 (HANALL PHARMACEUTICAL CO., LTD.)** [KR/KR]; 대전 대덕구 상서동 400-1, 306-120 Daejeon (KR).

(72) 발명자; 겸

(75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): **김성욱 (KIM, Sung Wuk)** [KR/KR]; 경기도 성남시 분당구 구미동 250 번지 삼환빌라 102 동 304 호, 463-802 Gyeonggi-do (KR). **전성수 (JUN, Sung Soo)** [KR/KR]; 경기도 성남시 분당구 서현동 시범단지현대아파트 426 동 701 호, 463-777 Gyeonggi-do (KR). **조영관 (JO, Young Gwan)** [US/KR]; 대전 유성구 지족동 650-1,어울림시티 103 동 202 호, 305-330 Daejeon (KR). **구자성 (KOO, Ja Seong)** [KR/KR]; 대전 유성구 송강동 한마을아파트 110 동 1407 호, 305-756 Daejeon (KR). **선상욱 (SUN, Sang Ouk)** [KR/KR]; 광주광역시 동구 운림동 라인아파트 1 차 103 동 308 호, 501-200 Gwangju (KR).

(74) 대리인: **안소영 (AHN, So-Young)**; 서울 서초구 서초동 1676-1 신승빌딩 10 층, 137-881 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, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, 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, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유럽 (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, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

(54) **Title**: COMPOSITE PREPARATION

(54) **발명의 명칭**: 복합제제

(57) **Abstract**: The present invention provides a composite preparation which comprises: a prior-release section comprising aspirin or a pharmaceutically acceptable salt thereof as a pharmacologically active component; and a delayed-release section comprising clopidogrel, an isomer thereof or a pharmaceutically acceptable salt thereof as a pharmacologically active component. The composite preparation of the present invention exhibits a far better effect in preventing platelet aggregation than does simultaneous oral therapy or treatment with the respective single preparations, and not only can it improve the patient's drug-taking compliance by administration once a day but it can also reduce the adverse reactions which follow long-term administration of aspirin. The composite preparation of the present invention is also advantageous in that it exhibits an outstanding effect in inhibiting blood platelet aggregation despite a reduction in the amount of aspirin ingested, and in that it converts clopidogrel resistance into susceptibility and prevents serious adverse reactions caused by clopidogrel resistance and in that it can be stored over the longer term since it is stable under common storage conditions.

(57) **요약서**: 본 발명은 약리학적 활성성분으로 아스피린, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로 클로피도그렐, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 복합제제를 제공한다. 본 발명의 복합제제는 각각의 단일제 치료, 또는 동시복용 치료시보다 훨씬 우수한 항혈소판 응집효과를 나타내며, 1 일 1 회 투여제형으로서 환자의 복약 순응도를 향상시킬 수 있을 뿐만 아니라 아스피린의 장기투여에 따른 부작용을 감소시킬 수 있다. 또한 본 발명의 복합제제는 아스피린의 복용량 감소에도 불구하고 우수한 혈소판 응집 억제효과를 나타내며, 클로피도그렐의 내성을 감수성으로 전환시켜 주어 클로피도그렐 내성으로 인한 중대한 부작용을 방지해 주며, 일반적인 보관조건에서 안정하여 장기간 보관이 가능한 장점이 있다.

WO 2009/104932 A2

명세서

복합제제

기술분야

[1] 본 발명은 클로피도그렐과 아스피린을 포함하는 복합제제 및 그 제조방법에 관한 것이다

배경기술

[2] 혈소판 응집에 의해 발생된 혈관속의 혈전 또는 색전은 심혈관계 질환을 유발한다. 심혈관계질환(Cardiovascular disease, CVD)이란 심장과 혈관계통의 이상에 의한 질병을 말한다. 노화가 진행되면 심장근육이 약화되고 관상동맥에 콜레스테롤, 석회질 등 이물질이 쌓여 동맥 혈관이 좁아짐으로써 원활한 혈액 순환이 어렵게 된다. 이에 따라 발생하는 고지혈증, 뇌졸중, 심근경색증, 동맥경화증, 협심증등의 질환등을 심혈관계질환이라 한다. 또한, 중대 질환이 발생할 뿐만 아니라 급증하는 스텐트 삽입 수술 환자들이 수술한 후 스텐트에 혈전이 형성되어 재수술을 해야 하는 중대한 일이 발생하고 있다.

[3] 클로피도그렐은 일반명이메틸 (+)-(S)-α-(o-클로로페닐)-6,7-디하이드로티에노[3,2-c]피리딘-5(4H)-아세테이트이고, 클로피도그렐은 혈전 형성에 중요한 역할을 하는 것으로 알려진 아데노실디포스페이트(ADP)에 의한 혈소판 응집을 특이적으로 억제한다. 클로피도그렐은 경구 투여된 후 간에서 대사를 받아 활성형대사체가 된다. 이 활성형대사체는 선택적으로 그리고 비가역적으로 혈소판에 있는 ADP 수용체를 변형시킴으로써, ADP가 ADP 수용체와 결합하는 것을 방해한다.

[4] 또한, ADP에 의해 일어나는 피브리노겐과 GPIIb/IIIa 복합체의 결합을 억제하며, ADP에 의해 유도되는 혈소판 응집 증폭 작용을 적절히 억제한다. 결과적으로, 이러한 작용기전들로 인해, 클로피도그렐은 항혈소판 응집 및 항혈전 효과를 갖게 된다. 그리고, ADP 수용체를 비가역적으로 변형시킴으로써 클로피도그렐이 일단 혈소판에 작용하게 되면 이 혈소판의 수명이 끝나는 약 7일까지 응집 억제 효과를 나타내게 된다.

[5] 이러한 클로피도그렐의 효과는 클로피도그렐의 활성형 대사체에 의한 작용이다. 즉, 간에서 클로피도그렐을 대사시키는 효소가 클로피도그렐 효력의 중요한 요인이 되는 것이다. 초기에 클로피도그렐은 싸이토크롬 P450 1A에 의해서만 대사되는 것으로 예상되었으나, 싸이토크롬 P450 3A4에 의해서 활성형 대사체로 전환됨이 발견되었다 (Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. Circulation 2003; 107:32-37). 가장 최근에 진행된 연구에서 클로피도그렐이 활성형 대사체로 전환되는데 관여하는 효소로서 싸이토크롬 P450 2C19가 관여함이 추가로 밝혀졌다. 특히, 이 연구결과는 싸이토크롬 P450 효소에 의해 대사되는

약물에 클로피도그렐이 미치는 영향을 측정하는 다른 선행연구들과는 달리, 클로피도그렐만을 투여하였을 때 싸이토크롬 P450 2C19가 클로피도그렐의 치료효과에 미치는 영향을 밝힘으로써 높은 신뢰성을 갖는다(Cytochrome P450 2C19 loss-of-function polymorphism is a major determinant of clopidogrel responsiveness in healthy subjects. Jean-Sebastein et al., The American Society of Hematology, Blood, 1 October 2006. Vol 108, Number 7.).

[6] 한편 혈전 생성을 예방하는 가장 효과적인 약물 중 하나는 아스피린이다. 아스피린은 일반명이 아세틸살리실산이고, 해열, 진통제로서 널리 사용되어 온 약물로서, 최근에는 혈소판 응집 저해제로 사용되고 있다. 저용량의 아스피린은 혈소판의 시클로-옥시게나제(Cyclo-oxygenase, COX)를 비가역적으로 아세틸화시켜 혈소판 응집 유도체인 트롬복산-A2(thromboxand A2: TXA-2) 합성을 차단하여 감소시킴으로써 혈소판이 응결되는 기본 바탕을 초기 단계부터 차단하여 혈전 형성을 방지한다. 클로피도그렐은 혈소판끼리 부착되는 ADP 결합 단계부터 차단한다. 이러한 아스피린의 혈전 억제 작용은 1일 20~30mg 정도면 전 혈소판 내 Thromboxane A2 합성 효소 COX-1을 포화시켜 불가역적으로 결합한다. 이로서 혈전 억제 작용을 발휘하지만 아스피린은 위장흡수가 적은 물질이어서 1일 최소 75~100mg을 사용하고 있다. 그러나 위장이 약한 자들은 이 정도의 아스피린 용량에도 위가 상하는 부작용을 호소하고 있다. 따라서, 아스피린의 경우에는 오래 전부터 가능한 최소량으로 사용해야 하는 것으로 제안되었다[Lancet,III (1979) 1213, Prostaglandins and Medicine 4(1980) 439]. 특히, 가장 최근에 발표된 문헌에서도 확인할 수 있듯이 아스피린의 사용량이 20~40mg 정도가 가장 효과적인 항혈소판 응집작용을 보였다.[Drug Insight : Aspirin Resistance - Fact or Fashion, Carlo Patrono et al., Nat clin pract Cardiovasc Med.2007;4(1):42-50][Low-Dose Aspirin in TIA and Thrombotic Stroke; Ask the Experts about Cardiovascular from Medscape Internal Medicine; Gerald W. Smetana, MD Division of General Medicine and Primary Care, Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvadr Medical School] 상기의 용도로서, 장용정 형태의 아스피린 프로텍트정(아스피린 100mg, 바이엘)이 유통되고 있다.

[7] 더불어 아스피린은 투여시간, 즉 체내에서 약효 발현시간에 따라 항혈소판 작용이 다르게 발생한다. 사람의 몸은 일정한 리듬에 따라 움직인다. 이에 따라 낮 시간에는 염증 유발과 관련된 시클로-옥시게나제-2(COX-2효소)가 트롬복산-A2의 합성에 주로 관여하는 시클로-옥시게나제-1(COX-1 효소) 보다 많이 생성되지만 밤 시간 잠자는 동안에는 구조적으로 존재하는 트롬복산-A2의 합성 효소(COX-1 효소)가 주로 작용하는 시간대이다. 따라서 아스피린은 취침전 복용하는 것이 합리적이며 COX-1 효소와의 비가역적인 결합에 의해 혈소판의 수명이 다할때까지 또는 새로운 혈소판이 왕성히 생성될 때가지 최대의 혈소판 응집 억제 작용을 나타내게 된다. 즉, 혈소판 응집 현상은 낮보다는 밤중 수면시간 중에 왕성하므로 아스피린은 저녁 수면 직전에 복용하는 것이

항혈소판 응집 작용의 효과를 극대화 시킬 수 있다[Administration Time-Dependent Effect of Asipirin on Blood Presure in Untreated Hypertensive Patients, Hypertension 2003; 41; 1259-1267] [Aspirin at bedtime best time to cut blood pressure May 15,2002, The Annual Scientific Meeting of the American Society of Hypertension; Dr.Ramon D. Hermida of the university of Vigo, Spain] [Differing Administration time-dependent effects of low-dose aspirin on ambulatory blood pressure in dipper and non-dipper hypertensive patients, Ramon C Hermida et al, P-151.] (Ramon C Hermida et al, P-151.].

[8] 또한 혈소판 응집은 첫 단계로 트롬복산-A2가 생성되며, 다음 단계가 ADP에 의한 혈소판간의 응집 반응이다. 따라서, 트롬복산-A2 생성을 억제하는 아스피린을 먼저 작용시킨 후, ADP 작용을 억제하는 클로피도그렐을 이후에 작용하게 하는 것이 합리적인 순서이다.

[9] 최근 문헌에 따르면 한국인을 포함한 아시아인들은 특히 약 50%(서양인들의 약 30%)가 클로피도그렐에 대하여 내성 유전자를 지니고 있다. 특히 심근경색증이나 스텐트 삽인을 한 환자등 중증 심장 질환자들에게는 아스피린과 클로피도그렐을 병용 처방하는 것이 대부분의 겨우인 바 이들이 클로피도그렐 내성인 경우 혈전 생성 악화로 인해 1년 이내 사망하는 경우가 발표되고 있다. 이는 클로피도그렐을 간에서 활성화시키는 사이토크롬 P450 2C19가 결핍된자들이기 때문이다(Cytochrome P-450 polymorphisms and response to Clopidogrel, Jessica L. Mega, M.D., The New England Journal of Medicine, Jan 6, 2009). 원래 아스피린은 클로피도그렐 내성자에게 매우 유용한 특수 작용을 발휘하는 물질이다. 아스피린은 저용량에서 사이토크롬 P450 2C19 효소를 강력하게 활성화시키므로, 사이토크롬 P450 2C19에 의해 활성화되어야 하는 클로피도그렐과 병용시 아스피린이 먼저 용출되어 간으로 먼저 들어가게 하는 것이 합리적이다[Isozyme-specific induction of low-dose aspirin on cytochrome P450 in healthy subjects.clin pharmacol ther. 2003; 73(3):264-71]. 그러나 지금까지의 아스피린과 클로피도그렐 병용 처방은 이 두약을 동시에 복용함으로써 아스피린의 이점을 활용치 못하고 있는 것이다. 따라서 아스피린을 먼저 복용하고 난 후 1~4시간 지나서 클로피도그렐을 복용하는 것이 합리적이다.

[10] 이상 위에서 언급한 바와 같이 클로피도그렐은 아데노실디포스페이트(ADP)에 의한 혈소판 응집을 특이적으로 억제하고, 아스피린은 시클로-옥시게나제(Cyclo-oxygenase, COX)를 비가역적으로 아세틸화시켜 혈소판 응집 유도체인 트롬복산-A2(thromboxand A2: TXA-2) 합성을 차단하여 감소시킴으로써 혈액속의 혈소판이 서로 달라붙는 것을 차단하여 혈소판 응집 저해작용을 하는 것이다. 이러한 상호보완적인 항혈소판 작용으로 인해 클로피도그렐과 아스피린의 동시투여의 장점에 대하여 많이 보고되고 있다[Clopidogrel inhibit platelet aggregation in patients on aspirin with stable chronic angina pectoris. J.Cardiology.][Combined therapy with clopidogrel and aspirin

significantly increase the bleeding time through a synergistic antiplatelet cation.J.Vascular surgery,2002;35:1204-9][Addition of clopidogrel to aspirin in 45852 patients with acute myocardial infraction: randomised placebo-controlled trial.The Lancet.page 1607-1621]. 이에 의해 급성관상동맥증후군 환자는 클로피도그렐 75mg과 아스피린 75 ~ 325mg을 1일 1회 병용투여 해야 한다는 치료 지침이 나와 있다[Physician desk Reference 57, "Plavix tablet"].

[11] 하지만, 두 약물의 작용기전 상 두 약물을 단순히 병용투여하거나 복합제제로 하는 것만으로는 상호 보완 작용을 기대하기 어렵다.

[12] 작용기전을 살펴보면, 아스피린이 먼저 항혈소판 응집 작용을 나타내고 클로피도그렐은 아스피린이 다하지 못한 항혈소판 응집 작용을 마무리 하는 것이 가장 이상적이다. 또한, 약물상호작용이론(Xenobitics)에 의거하여 아스피린이 싸이토크롬 P450 2C19 활성화 작용을 하므로 아스피린이 흡수된 후 클로피도그렐이 흡수되면 활성화된 싸이토크롬 P450 2C19효소에 의하여 클로피도그렐활성형 대사체가 더욱 증가하게 되어 보다 더 뛰어난 효과를 발휘할 수 있다. 따라서, 아스피린이 방출되어 흡수된 후, 클로피도그렐이 흡수되는 시간차 약물 투약 이론(Chronotherapy)이 필요하다.

[13] 그러나 아스피린의 위장관 자극이라는 문제 때문에 저용량은 장용정 형태로만 유통되는 현실에서 위의 장점을 실현하기 위해 환자에게 아스피린 장용제제를 복용하게 한 뒤 아스피린이 최고혈중농도에 도달하는 4시간 후에 클로피도그렐 제제를 복용시키는 것은 환자의 불편함에 의한 복약순응도 저하에 따라 치료효과가 떨어지게 될 것이 자명하다.

[14] 대한민국 특허 등록 제 10-0295345호에서는 클로피도그렐 및 아스피린의 활성성분을 포함하는 항혈소판응집활성을 갖는 약학조성물을 제시하고 있으나, 상기의 특허는 클로피도그렐과 아스피린의 혼합물로서의 상승작용에만 초점이 맞추어져 있다.

[15] 미국 특허 등록 제 6015577호에서는 응혈 형성 방지용 약제학적 조성물 및 이의 제조 방법을 제시하고 있다. 상기 특허에서는 응혈 형성 방지용 약제학적 조성물의 활성 성분으로서 디피리다몰 또는 모피리다몰과 아스피린을 사용하였다.

[16] 미국 특허 등록 제5041430호에서는 경구용 항응고제와 혈소판 억제제의 저용량 제형의 발명을 제공하고 있다. 항응고제로서 와파린과 혈소판 억제제로서 아스피린 조성물을 제공하고 있고, 특히 약물 상호 불안정성을 예방하기 위한 제조 방법을 언급하였다.

[17] 대한민국 특허 공개 제2007-0021830호에서는 실로스타졸 및 아스피린 포함 서방정의 제조 방법에 대한 내용을 기술하였다.

[18] 대한민국 특허 공고 제1998-0001933호, 대한민국 특허 등록 제10-0225017호에서는 아스피린의 부작용인 위장관 출혈을 억제하기 위한 완충형 아스피린의 제조방법을 개시하고 있다.

[19] 종래에는 클로피도그렐과 아스피린의 심혈관계 질환 예방 및 치료에 효과적인 복합제제의 개발이 이루어지지 않았으므로 개발이 필요하다. 특히, 아스피린의 위장관 자극의 부작용과 클로피도그렐 제제의 불안정성의 문제를 해결할 필요가 있으며, 치료상승효과가 뛰어난 복합제제의 개발이 필요하다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[20] 본 발명이 해결하고자 하는 기술적 과제는 심혈관계 질환 예방 및 치료에 유용한 클로피도그렐과 아스피린의 복합제제를 제공하는 것이다.

[21] 또한, 본 발명이 해결하고자 하는 기술적 과제는 심혈관계 질환 예방 및 치료방법을 제공하는 것이다.

기술적 해결방법

[22] 본 발명은 약리학적 활성성분으로 아스피린, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로 클로피도그렐, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 복합제제를 제공한다.

[23] 선방출성 구획은 본 발명의 복합제제에 있어서 지연방출성 구획에 비해 먼저 활성성분이 속방출되는 구획을 의미하며, 지연방출성 구획은 선방출성 구획 활성성분의 방출 일정 시간 후에 시간차를 두고 그 활성성분이 방출되는 구획을 의미한다.

[24] 본 발명에서 "시간차"라 함은 아스피린과 클로피도그렐이 각각 방출되어 각 성분이 흡수되어 약효를 발현하는 시간에 차이가 있음을 의미한다.

[25] 본 발명의 복합제제는 경구 투여 후 아스피린은 속방출 되어 위장에서 흡수되고, 클로피도그렐은 경구 투여 후 약 5분 ~ 120분 정도의 지연시간 후 방출되는 복합제제일 수 있다. 바람직하게는 약 15분 ~ 90분 정도, 보다 더 바람직하게는 약 15분 ~ 60분 정도의 지연시간 후 방출되는 복합제제이다.

[26] 본 발명에서 "속방출(또는 속방)"이라 함은 수용액 환경에서 약 15분 이내에 용출이 완료됨을 의미하며, "지연시간"이라 함은 생체 외에서 용출시험을 진행하였을 때 각 용출조건에서 제형에 포함되는 활성성분이 40중량% 용출될 때까지 소요되는 시간을 의미한다.

[27] 본 발명의 복합제제는 경구 투여 후 아스피린은 속방출되어 위장에서 흡수된다.

[28] 본 발명에서 "방출완료" 혹은 "용출완료" 라 함은 활성성분의 85%이상이 방출되는 것을 의미한다.

[29] 본 발명의 복합제제는 구체적으로 아스피린이 빠르게 방출되어 경구 투여 후 위장에서 바로 흡수될 수 있도록 함으로써 위장 자극을 최소화하며, 클로피도그렐은 지연방출되어 아스피린이 방출완료되어 흡수가 완료된 후부터 방출이 이루어진다.

[30] 본 발명의 복합제제는 아스피린을 클로피도그렐 1중량부에 대해 0.01 내지 20중량부로 포함될 수 있으며, 바람직하게 0.3 ~ 10 중량부로 포함될 수 있다. 0.01 중량부 미만은 아스피린의 항혈소판응집작용을 기대하기 어려울 염려가 있고, 20 중량부 초과는 프로스타글란딘의 합성을 억제하여 혈소판응집 작용을 하므로 효과가 반감될 염려가 있다.

[31] 상기 클로피도그렐의 약제학적으로 허용가능한 염은 클로피도그렐의 황산수소염 또는 클로피도그렐의 베실산염일 수 있다.

[32] 본 발명의 복합제제에서 아스피린을 포함하는 선방출성 구획은 아스피린 외에 속방출물질을 추가로 포함하여 방출속도를 증가시킬 수 있으며, 상기 속방출물질은 붕해제, 발포제 및 완충제 중에서 선택된 하나 이상일 수 있다. 상기 "방출"은 활성성분이 붕해되어 용해되는 것을 의미하며, 아스피린은 물 또는 산에 대한 용해도가 나쁘지 않으므로, 붕해된 아스피린은 빠른 속도로 용해된다. 따라서, 상기 붕해제를 사용하여 제제의 붕해속도를 증가시킴으로써 아스피린의 속방출이 가능하도록 할 수 있다. 또한 상기 발포제를 아스피린과 함께 사용함으로써 제제의 붕해속도를 증가시킬 수 있다. 상기 완충제는 알칼리성물질로 아스피린과 동시에 투여함으로써, 위내용물의 산도를 감소시키고, 동시에 아스피린과 반응하여 용해성 염을 형성하여 아스피린의 용해성을 증가시킨다. 따라서 상기 완충제를 사용함으로써 아스피린의 용해성을 증가시켜 아스피린의 속방출이 가능하도록 할 수 있다. 즉, 상기 붕해제와 발포제는 제제의 붕해속도를 증가시킴으로써 아스피린의 용해도를 증가시켜 속방출이 가능하도록 하는 것이며, 상기 완충제는 아스피린의 용해도를 증가시켜 속방출이 가능하도록 하는 것이다. 본 발명에서는 상기 붕해제, 발포제, 및 완충제의 각각 또는 2종 이상을 혼용함으로써 아스피린의 방출속도를 증가시킬 수 있다.

[33] 상기 붕해제는 전분글리콜산나트륨, 옥수수전분, 감자전분 또는 전젤라틴화전분 등의 전분 또는 변성전분과, 벤토나이트, 몬모릴로나이트, 비검(veegum) 등의 클레이와, 미세결정성셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 또는 카르복시메틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스류와, 알긴산나트륨 또는 알긴산 등의 알긴류와, 크로스카멜로스(croscarmellose)나트륨 등의 가교 셀룰로오스류와, 구아검, 잔탄검 등의 검류와, 가교 폴리비닐피롤리돈(crospovidone) 등의 가교 중합체 등을 각각 또는 2종 이상을 혼용할 수 있다.

[34] 상기 발포제는 탄산포함무기물 및 유기산을 포함할 수 있다.

[35] 상기 탄산포함무기물은 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼슘, 탄산칼륨, 탄산마그네슘, 탄산수소칼슘 및 탄산수소칼륨 등을 각각 또는 2종 이상을 혼용할 수 있다.

[36] 상기 유기산은 구연산, 염산, 젖산, 인산, 프로피온산, 황산, 주석산, 푸마린산, 말산 등을 각각 또는 2종 이상을 혼용할 수 있다.

[37] 상기 완충제는 탄산칼슘, 인산이수소나트륨, 인산일수소나트륨, 글루타민산나트륨, 구연산칼륨, 탄산수소나트륨, 구연산나트륨, 수산화나트륨, 인산칼슘, 인산수소칼슘 등 또는 다양한 염의 형태 중에서 선택된 하나 이상일 수 있다.

[38] 본 발명의 아스피린을 포함하는 선방출성 구획은 희석제, 결합제, 안정화제 및 필름코팅제 중에서 선택된 하나 이상을 첨가제로 추가로 포함할 수 있다.

[39] 상기 희석제는 탄산칼슘, 인산칼슘, 셀룰로오스, 덱스트린, 덱스트로스, 에칠셀룰로오스, 과당, 글리세릴팔미토스테아레이트, 말토스, 수크로스, 전분, 미세결정성셀룰로오스, 유당, 포도당, 만니톨, 알기네이트, 알칼리토금속류염, 클레이, 폴리에틸렌글리콜 또는 디칼슘포스페이트 등의 각각 또는 2종 이상일 수 있다.

[40] 상기 결합제는 알긴산, 카보머, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 덱스트린, 에칠셀룰로오스, 하이드록시에칠셀룰로오스전분, 하이드록시에칠메칠셀룰로오스, 메칠셀룰로오스, 폴리에칠렌옥사이드, 폴록사머, 미세결정성 셀룰로오스, 만니톨, 락토스, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 천연검, 합성검, 코포비돈 또는 젤라틴 등의 각각 또는 2종 이상일 수 있다.

[41] 상기 활택제는 탈크, 스테아린산 및 그 염류, 라우릴황산나트륨, 수소화식물성오일, 나트륨벤조에이트, 스테아릴푸마르산나트륨, 글리세릴모노스테아레이트 또는 폴리에틸렌글리콜 등의 각각 또는 2종 이상일 수 있다.

[42] 상기 안정화제는 부틸레이티드 히드록시 톨루엔(BHT), 부틸레이티드 히드록시 아니솔(BHA), 아스코르빈산, 토코페롤, 또는 에데트산(EDTA) 등의 제약분야에서 통상적으로 사용되는 안정화제 각각 또는 2종 이상을 혼용할 수 있다.

[43] 상기 필름코팅제는 젤라틴, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리에칠렌글리콜, 쉘락, 에칠셀룰로오스, 메칠히드록시에칠셀룰로오스, 히드록시에칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 비닐피롤리돈과 초산비닐의 중합체, 아크릴산에틸・메타크릴산메틸・메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸공중합체(에컨대, 상품명 유드라짓(Eudragit)RS 또는 RL, 데구사), 메타크릴산메틸・아크릴산에틸 공중합체 (에컨대, 상품명 유드라짓(Eudragit)NE30D, 데구사), 또는 폴리비닐아세틸디메칠아미노아세테이트 등을 각각 또는 2종 이상을 혼용할 수 있다.

[44] 본 발명의 복합제제에서 아스피린을 포함하는 선방출성 구획은 산제, 과립제,

펠렛, 나정, 코팅정, 활성성분 외에 붕해제를 추가로 포함하는 속붕해정, 활성성분 외에 발포제를 추가로 포함하는 발포정, 및/또는 활성성분 외에 완충제를 추가로 포함하는 완충정 등의 제형일 수 있다. 상기 제형은 모두 속방형일 수 있다.

[45] 본 발명에서 "속붕해"라 함은 수용액 환경에서 15분 미만의 시간 내에 붕해가 완료됨을 의미하며, "속붕해정"은 속붕해하는 정제를 의미한다. 아스피린은 물 또는 산에 대한 용해도가 나쁘지 않으므로 약물의 용해 또한 붕해 속도와 같이 이뤄지게 된다. 즉, 아스피린이 위장에 도달하여 흡수될 때는 이미 수용액 상으로 존재하게 된다.

[46] 본 발명의 복합제제에서 아스피린의 속붕해정 또는 완충정은 동결건조, 분무건조, 습식과립, 직접타정법을 통해 제조할 수 있고, 발포정은 주성분 이외에 탄산수소나트륨과 같은 탄산포함 무기물과 구연산과 같은 유기산을 포함시켜 제조할 수 있다.

[47] 상기 속붕해정은 아스피린과 결합제, 붕해제, 및 활택제로부터 선택된 하나 이상을 혼합하여 만든 과립으로부터 제조된 것일 수 있다.

[48] 상기 결합제, 붕해제, 및 활택제는 상기의 것을 사용할 수 있다.

[49] 상기 발포정은 발포제를 포함하여 발포성을 갖도록 제조된 정제로 통상 속붕해성을 가지며, 속붕해의 결과 아스피린이 신속하게 용해된다. 상기 발포정은 아스피린 외에 발포제로 구연산, 염산, 젖산, 인산, 프로피온산, 황산, 주석산, 푸마린산, 및 말산으로부터 선택된 유기산 중의 하나 이상을 추가로 포함하는 것일 수 있다.

[50] 상기 완충정은 완충제를 포함하여 약산성 약물인 아스피린의 용해성을 증가시키도록 제조된 정제를 의미한다.

[51] 상기 발포제, 및 완충제는 상기의 것을 사용할 수 있다.

[52] 본 발명의 복합제제에서, 클로피도그렐을 포함하는 지연방출성 구획은 활성성분을 친수성 고분자, 장용성고분자 또는 수불용성 고분자 등으로 코팅하거나, 또는 여러 가지 약학적 부형제의 비율을 조절하여 첨가함으로써 얻을 수 있으며, 고압 타정과 같은 제조방법을 통해서도 얻을 수 있다.

[53] 본 발명의 복합제제에서, 클로피도그렐을 포함하는 지연방출성 구획은 클로피도그렐 외에 일정 지연시간 후 위장에서 흡수되도록 약학적으로 허용 가능한 첨가제로 방출제어물질을 포함할 수 있으며, 상기 방출제어물질은 수용성 고분자, 수불용성 고분자, 및 장용성 고분자 중에서 선택된 하나 이상일 수 있다.

[54] 상기 '방출제어물질' 은 약효의 상승을 위하여 약효성분의 방출 시간 및 방출량을 조절하는 물질을 의미한다.

[55] 상기 클로피도그렐을 포함하는 지연방출성 구획은 클로피도그렐 1중량부를 기준으로, 방출제어물질 0.01 ~ 10 중량부를 포함할 수 있다. 상기 방출제어물질이 0.01중량부 미만이면 방출을 제어하기 어렵고, 10중량부 초과시

방출이 너무 지연 또는 연장되어 효과가 감소할 염려가 있다.

[56] 상기 '수용성고분자' 는 약물의 방출을 제어하는 약제학적으로 허용가능한 물에 용해되는 고분자 물질을 의미하며, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스 중에서 선택된 수용성 셀룰로오스에테르, 폴리비닐피롤리돈 및 폴리비닐알콜 중에서 선택된 수용성 폴리비닐 유도체와, 폴리에틸렌글리콜 및 폴리프로필렌글리콜 중에서 선택된 알킬렌옥시드 중합체 등 각각 또는 2종 이상일 수 있다.

[57] 또한, 상기 '수용성 고분자' 는 약물의 방출을 제어하는 약제학적으로 허용가능한 물에 용해되지 않는 고분자를 의미하며, 상기 수불용성 고분자는 폴리비닐 아세테이트, 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸메타크릴레이트 공중합체(예컨대, 유드라짓 RS 30D, 유드라짓 RL 30D, 에보닉, 독일), 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 에스테르, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 아실레이트, 셀룰로오스 디아실레이트, 셀룰로오스 트리아실레이트, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 디아세테이트, 셀룰로오스 트리아세테이트 중에서 선택된 수불용성 아크릴산계 공중합체, 폴리비닐아세테이트와 같은 수불용성 폴리비닐유도체 등의 각각 또는 2종 이상일 수 있다.

[58] 또한, 상기 '장용성 고분자' 는 pH5 미만의 산성 조건하에서 불용성이거나 또는 안정한 것으로, pH5 이상인 특정 pH조건하에서 용해되거나 또는 분해되는 고분자를 의미하며, 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 히드록시메틸에틸셀룰로오스프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 셀룰로오스아세테이트말레이트, 셀룰로오스벤조에이트프탈레이트, 셀룰로오스프로피오네이트프탈레이트, 메틸셀룰로오스프탈레이트, 카르복시메틸에틸셀룰로오스 및 에틸히드록시에틸셀룰로오스프탈레이트 중에서 선택된 장용성 셀룰로오스 유도체; 스티렌·아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸·아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체, 아크릴산부틸·스티렌·아크릴산 공중합체, 메타크릴산·메타크릴산에틸 공중합체(예컨대, 상품명 : 유드라짓 L 100, 유드라짓 S, 데구사), 메타크릴산·아크릴산에틸공중합체(예컨대, 상품명 : 유드라짓 L 100-55, 데구사) 및 아크릴산메틸·메타크릴산·아크릴산옥틸공중합체 중에서 선택된 장용성 아크릴산계 공중합체; 아세트산비닐·말레인산 무수물 공중합체, 스티렌·말레인산 무수물 공중합체, 스티렌·말레인산모노에스테르 공중합체, 비닐메틸에테르·말레인산 무수물 공중합체, 에틸렌·말레인산 무수물 공중합체, 비닐부틸에테르·말레인산 무수물 공중합체, 아크릴로니트릴·아크릴산메틸·말레인산 무수물 공중합체 및

아크릴산부틸·스티렌·말레인산 무수물 공중합체 중에서 선택된 장용성 말레인산계 공중합체와; 폴리비닐알콜프탈레이트, 폴리비닐아세탈프탈레이트, 폴리비닐부티레이트프탈레이트 및 폴리비닐아세트아세탈프탈레이트 중에서 선택된 장용성 폴리비닐 유도체 등의 각각 또는 2종 이상일 수 있다.

[59] 상기 클로피도그렐을 포함하는 지연방출성 구획은 약학적으로 허용가능한 첨가제로서 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 안정화제, 필름코팅제 중에서 선택된 하나 이상을 첨가제로서 추가로 포함할 수 있다.

[60] 상기 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 안정화제, 및 필름코팅제는 상기 아스피린을 포함하는 선방출성구획에서와 동일한 것일 수 있다.

[61] 본 발명의 복합제제를 단일제형으로 제제화할 수 있다.

[62] 본 발명의 복합제제는, 클로피도그렐을 수용성 고분자, 수불용성 고분자 및 장용성 고분자 중에서 선택된 방출 제어물질을 포함하며, 통상의 코팅방법에 의해 코팅하여 얻어진 코팅된 입자 또는 과립과 즉시 방출되는 속붕해성, 발포성 또는/ 및 완충성 아스피린을 포함하는 과립 조성물의 입자 또는 과립을 동시에 정제로 타정하거나 캡슐에 충전하는 등의 방법으로 제조할 수 있다.

[63] 또한, 본 발명의 복합제제는 펠렛, 나정, 필름상의 코팅층이 형성된 코팅정, 다층정, 유핵정 및 캡슐제 중의 하나일 수 있다.

[64] 상기 펠렛은 설탕스피어 표면에 지연방출성 구획으로 이루어진 클로피도그렐 코팅층과 상기 클로피도그렐층을 둘러싸는 선방출성 구획으로 이루어진 아스피린코팅층으로 구성될 수 있다. 상기 펠렛의 클로피도그렐 코팅층과 아스피린코팅층 사이에는 추가로 코팅하는 물질로 층을 형성할 수 있다.

[65] 상기 다층정은 선방출성구획으로 이루어진 아스피린층과 지연방출성 구획으로 이루어진 클로피도그렐층으로 구성되는 이층정의 형태일 수 있다.

[66] 상기 다층정은 선방출성 구획으로 이루어진 아스피린층, 지연방출성 구획으로 이루어진 클로피도그렐층 및 약효성분을 포함하지 않은 위약층으로 구성되는 삼층정의 형태일 수 있다.

[67] 본 발명의 복합제제는, 클로피도그렐을 포함하는 지연방출 과립층과 아스피린을 포함하는 선방출성 과립층을 이층정 또는 삼층정 또는 그 이상의 다층정제 형태로 제제화할 수 있다.

[68] 상기 유핵정은 지연방출성 구획으로 이루어진 클로피도그렐 내핵과 선방출성 구획으로 이루어진 아스피린 외층으로 구성될 수 있다. 상기 클로피도그렐 내핵은 클로피도그렐 이외에 방출제어물질로 에칠셀룰로오스를 추가로 포함할 수 있으며, 바람직하게는 방출제어물질로 에칠셀룰로오스 외에 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 추가로 포함한다.

[69] 상기 유핵정은 클로피도그렐을 포함하는 지연방출 과립층이 존재하는 내핵층과 아스피린을 포함하는 선방출성 외층으로 하는 이중유핵정 형태일 수 있다.

[70] 상기 캡슐제는 지연방출성 구획으로 이루어진 입자, 과립, 펠렛, 또는 정제와

선방출성 구획으로 이루어진 입자, 과립, 펠렛, 또는 정제를 내부에 포함하는 형태일 수 있다. 즉, 지연방출성 구획과 선방출성 구획 각각이 입자, 과립, 펠렛, 또는 정제의 형태로 동일한 캡슐에 포함될 수 있다.

[71] 상기 코팅정의 코팅층은 코팅정 총 중량 중 0.5 ~ 20 중량% 범위일 수 있다. 0.5중량%미만은 성상이 불균일하거나 편차가 발생할 염려가 있고, 20중량%초과는 정제에서 두 성분의 방출이 동시에 지연될 염려가 있다.

[72] 본 발명의 복합제제는 아스피린의 선방출성 제제 및 클로피도그렐의 지연방출성 제제를 각각 제조함으로써 제제의 상호작용에 의한 분해를 방지할 수 있다. 본 발명에 의한 지연방출성 구획은 상업적으로 판매되는 속붕해성 아스피린제제와 동시에 복용될 수도 있다.

[73] 본 발명에 따른 약물상호효소 작용이론과 시간차 투약이론에 따른 제제가 상기 제형으로 제한되는 것은 아니다. 또한, 본 발명에서 상기한 희석제 등의 첨가제로서의 범위가 상기 첨가제를 사용하는 것으로 한정되는 것은 아니며, 상기한 첨가제는 선택에 의하여 통상 범위의 용량을 포함케 하여 제제화할 수 있다.

[74] 특히, 본 발명에 적용하는 아스피린과 클로피도그렐은 수분에 민감하므로 수분에 노출시 아스피린은 가수분해되어 살리실산이 되고, 클로피도그렐은 비활성인 카르복실산대사체가 된다. 이렇게 되면, 체내 투여시 효과가 없게 되므로 의약품 제조 및 첨가제를 투입할 때에는 수분 포함율 및 흡습도를 고려하여야 한다.

[75] 본 발명은 또한 필요에 따라 상기한 바의 복합제제 외면에 필름상의 코팅층을 형성시켜 제제화한다. 이때, 상기 코팅층에는 피막제, 피막 보조제 또는 이들의 혼합물이 포함된다.

[76] 본 발명의 복합제제는 지연방출성 구획, 및 선방출성 구획을 포함하는 키트 형태일 수 있으며, 구체적으로, 상기 키트는 선방출성 구획; 지연방출성 구획; 및 상기 선방출성 구획 및 지연방출성 구획을 충진하기 위한 용기로 이루어진 것일 수 있다. 상기 키트는 선방출성 구획을 구성하는 입자, 과립물, 펠렛, 또는 정제를 제조하고, 지연방출성 구획을 구성하는 과립물, 펠렛 또는 정제를 별도로 제조하여, 호일, 블리스터, 병등에 같이 충전하여 동시에 복용이 가능한 형태로 제조할 수 있다.

[77] 본 발명에서 단위제제 당 클로피도그렐의 용량은 클로피도그렐로서 35.0 ~ 500.0 mg 범위이고, 아스피린의 용량은 10.0 ~ 1000.0 mg 범위이며, 정제 당 클로피도그렐의 용량이 75.0 ~ 300.0 mg 범위이고, 아스피린의 용량이 20 ~ 700 mg 범위가 더욱 바람직하다.

[78] 본 발명의 복합제제는, 아스피린이 먼저 방출되어 혈소판의 시클로-옥시게나제를 비가역적으로 아세틸화시켜 혈소판응집 유도체인 트롬복산-A2 합성을 감소시킴으로써 혈소판 응집 저해작용을 하고, 클로피도그렐은 혈소판에 있는 아데노실디포스페이트(ADP) 수용체를

변형시킴으로써 ADP가 ADP 수용체와 결합하는 것을 방해하고, 또한 ADP에 의해 유도되는 혈소판 응집 증폭 작용을 적절히 조절한다.

[79] 본 발명의 복합제제는, 아스피린이 먼저 방출 흡수되어 저용량에서 싸이토크롬 P450 2C19 효소를 활성화 한 후, 지연방출된 클로피도그렐이 활성화된 싸이토크롬 P450 2C19 효소에 의해 클로피도그렐 활성형 대사체를 생성할 수 있으므로 보완적인 항혈소판응집작용을 나타낸다.

[80] 본 발명의 복합제제는, 혈소판 응집이 밤 시간대에 활발하게 일어나고, 뇌졸중 및 심근경색 등의 심혈관계 질환 또한 밤 또는 새벽에 자주 발생하므로 최적의 항혈소판응집 효과를 나타내기 위해서 밤에 복용하는 것이 바람직하다.

[81] 본 발명의 복합제제는, 일반적으로 상용하는 양으로 제제화 하는 경우에는 기존 단일제제의 병용투여시 보인 항혈소판응집효과 보다 훨씬 우수하다.

[82] 본 발명의 복합제제는, 아스피린을 속붕해성 제제로 포함함으로써 복용 후 빠르게 붕해가 완료되어 위장에서는 수용액 상태로 존재하여 고형성분이 위벽에 접촉함으로써 발생하는 위장장해는 최소화하면서도 위에서의 흡수는 최대화할 수 있다.

[83] 본 발명의 복합제제는 약물효소 상호 작용 이론과 시간차 투약 이론을 제제화 기술에 접목시킴으로써 기존의 단일제제를 개별 투여 또는 동시 복용시와 비교하여 훨씬 우수한 효과가 있다. 특히 유효성분의 사용량이 감소하여도 항혈소판응집효과는 기존 사용량과 동일한 효과를 나타내고, 부작용은 감소하는 효과가 있다

[84] 또한, 본 발명은 또한 다양한 제형 및 제조방법을 통해 물리화학적으로 불안정한 특성을 갖는 클로피도그렐과 아스피린을 장기 보관시에도 안정한 효과를 나타낼 수 있다.

[85] 본 발명은 1일 1회 투여함으로써 환자의 복용 순응도를 향상시키고, 제조사의 시간적 경제적 비용을 절감할 뿐만 아니라 환자의 복약 비용을 절감시킬 수 있다.

[86] 본 발명은 또한 본 발명의 복합제제를 복용하여 항혈소판응집방법 및/또는 심혈관계 질환을 예방 및 치료하는 방법을 제공한다.

[87] 본 발명의 심혈관계 질환을 예방 및 치료하는 방법은 본 발명의 복합제제를 1일 1회 저녁 5시에서 11시 사이에 대상에게 투여하는 단계를 포함한다. 상기 '대상'은 인간을 포함한 포유류로 본 발명의 복합제제를 투여할 필요가 있는 환자를 포함한다. 따라서, 본 발명의 복합제제는 저녁(오후 5시에서 11시 사이)투여용일 수 있다.

[88] 또한, 본 발명은 본 발명 복합제제의 항혈소판응집용도 및 심혈관계 질환 치료용도를 제공한다.

[89] 본 발명은 또한 아스피린을 먼저 투여하고, 클로피도그렐을 5분 내지 120분 후에 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 항소판응집방법 또는 심혈관계 질환을 예방 및 치료하는 방법을 제공한다.

[90] 본 발명은 또한 아스피린을 포함하는 선방출성 제제와 클로피도그렐을 포함하는 지연방출성 제제를 포함하는 시간차 방출 복합제제의 제조방법을 제공한다.

[91] 본 발명의 복합제제의 제조방법을 각 단계별로 구체적으로 설명하면 다음과 같다;

[92] 제 1 단계는 아스피린을 포함하는 속붕해성, 발포성, 또는/및 완충성 과립을 제조하는 단계이다.

[93] 제 2 단계는 클로피도그렐을 수용성고분자, 수불용성고분자, 장용성 고분자를 사용하는 등 약제학적으로 허용되는 통상의 첨가제와 혼합, 연합, 건조 및 제립과 같은 경구 고형제를 생산하기 위한 통상의 과정을 통하여 얻어진 지연시간을 갖는 입자 혹은 과립을 얻는 단계이다.

[94] 제 3 단계는 상기 제 1 단계, 및 제 2 단계 얻어진 각각의 입자 혹은 과립을 약제학적인 부형제와 혼합하여 동시 또는 순차적으로 타정 또는 충전하여 경구 투여용 제제를 얻는 단계이다.

[95] 상기 제1단계와 제2단계는 순서를 바꾸거나, 동시에 실시할 수 있다.

[96] 이 과정에 의하여 본 발명의 복합제제가 제조되며, 제제화 방법을 보다 상세하게 설명하면 다음과 같다.

[97] [가] 정제의 제조

[98] 제 1 단계에서 얻어진 입자 또는 과립을 그대로 또는 고분자로 코팅한 후, 제 2 단계에서 제조한 과립과 혼합하여 일정량의 무게로 타정하여 정제를 제조한다. 얻어진 정제를 안정성 또는 성상 개선의 목적으로 필요에 따라 필름 코팅을 할 수 있다.

[99] [나] 다층정의 제조

[100] 제 1 단계에서 얻어진 과립을 그대로 또는 고분자로 추가 코팅하고 건조한 과립과 제 2 단계에서 얻어진 과립을 추가하여 다층정 타정기를 이용하여 이층정으로 제조할 수 있다. 필요에 따라 위약층 과립을 추가하여 삼층정 또는 그이상의 다층정을 제조하거나 코팅하여 코팅 다층정을 제조할 수 있다.

[101] [다] 유핵정의 제조 I

[102] 제 2 단계에서 얻어진 과립을 그대로 또는 고분자로 추가 코팅하고 건조한 후 일정량으로 타정하여 내핵을 제조한다. 제조한 내핵을 그대로 또는 추가로 코팅한 후, 제 1 단계에서 얻은 과립과 함께 유핵정타정기를 이용하여 타정하여 유핵정을 제조하거나 코팅하여 코팅 유핵정을 제조할 수 있다.

[103] [라] 유핵정의 제조 II

[104] 제 2 단계에서 얻어진 과립을 그대로 또는 고분자로 추가 코팅하고 건조한 후 내핵용 과립 호퍼에 공급한다. 따로, 제 1 단계에서 얻은 과립을 외층용 과립 호퍼에 공급한 후, 유핵정타정기를 이용하여 유핵정을 제조하거나 코팅하여 코팅 유핵정을 제조할 수 있다.

[105] [마] 캡슐제(과립)의 제조

[106] 제 1 단계에서 얻어진 과립을 그대로 또는 방출제어 물질로 추가 코팅하고 건조한 과립과, 제 2 단계에서 얻은 과립을 캡슐충전기에 넣고 일정 크기의 캡슐에 각 주성분 유효량 해당량만큼 충전하여 캡슐제를 제조할 수 있다.

[107] [바] 캡슐제(정제)의 제조

[108] 제 1 단계에서 얻어진 과립을 그대로 또는 방출제어 물질로 추가 코팅한 후 타정하여 정제를 얻는다. 따로, 제 2 단계에서 얻은 과립을 그대로 또는 방출제어 물질로 코팅한 후 타정하여 정제를 얻는다. 위에서 얻은 각각의 정제를 유효성분량을 고려하여 일정 해당량을 캡슐에 충전함으로써 캡슐제를 제조할 수 있다.

[109] [사] 펠렛제형의 제조

[110] 설탕 입자 또는 전분 등의 단독 또는 혼합물의 펠렛에 먼저 클로피도그렐 성분을 코팅하고, 아스피린 성분을 외층으로 코팅하여 펠렛 제형을 얻을 수 있다. 이 펠렛은 캡슐에 충전하거나, 타정을 함으로써 최종 제형을 확보할 수 있다.

[111] [아] 키트의 제조

[112] 제 1 단계에서 얻어진 제제와, 제 2 단계에서 얻은 제제를 호일, 블리스터, 병 등에 같이 충전하여 동시에 복용이 가능한 키트로 제조할 수 있다.

[113]

[114] 본 발명의 복합제제를 하루에 한번, 특히 저녁에(저녁 취침전에) 경구로 투여하면 시간차 투약에 따른 상승효과를 얻어 가장 뛰어난 심혈관계 질환 치료 또는 예방 작용을 발휘토록 할 수 있다. 본 발명의 복합제제에 대한 인체 내로의 투여량은 체내에서 활성성분의 흡수도, 불활성화율 및 배설속도, 환자의 연령, 성별 및 상태 등에 따라 적절히 선택되나, 바람직하게는 클로피도그렐로서 1일 75.0 ~ 300.0 mg, 아스피린은 1일 20.0 ~ 700 mg을 투여토록 한다.

유리한 효과

[115] 본 발명에 따른 클로피도그렐과 아스피린의 복합제제는 약물대사효소 상호작용 이론과 시간차 약물 투약 이론을 제제화 기술에 적용함으로써 각각의 성분을 단일제로 복용, 또는 각 성분의 단일제를 동시복용 또는 단순 복합제제로 복용하는 것보다 훨씬 더 뛰어난 항혈소판 응집억제효과를 나타내어 심혈관계 질환의 예방 및 치료효과를 나타낼 수 있다.

[116] 따라서, 본 발명의 복합제제는 임상적 치료 효과가 뛰어나 기존의 상용량보다 적은 용량으로도 동일한 결과를 나타낼 수 있다. 즉, 심혈관계 질환 예방 및 치료에 필요한 주성분의 용량을 줄일 수가 있어 부작용이 현저히 감소하고, 제조 비용을 절감하는 효과를 얻을 수 있다.

[117] 또한 본 발명의 복합제제는 아스피린의 복용량 감소에도 불구하고 우수한 혈소판 응집 억제효과를 나타내며, 클로피도그렐의 내성을 감수성으로 전환시켜 주어 클로피도그렐 내성으로 인한 중대한 부작용을 방지해 주며,

일반적인 보관조건에서 안정하여 장기간 보관이 가능한 장점이 있다.

[118] 마지막으로 본 발명의 복합제제는 다양한 제형을 통해 1일 1회 복용하는 것으로 상기의 뛰어난 효과를 얻을 수 있어 환자의 복용순응도를 향상시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

[119] 도 1은 비교예 1, 제제예 2, 3, 5의 제제에서 아스피린의 용출률을 나타낸 그래프이다.

[120] 도 2는 비교예 2, 제제예 8, 11, 12의 제제에서 클로피도그렐의 용출률을 나타낸 그래프이다.

[121] 도 3은 실시예 1, 6, 10, 12의 복합제제에서 아스피린의 용출률을 나타낸 그래프이다.

[122] 도 4는 실시예 1, 6, 10, 12의 복합제제에서 클로피도그렐의 용출률을 나타낸 그래프이다.

[123] 도 5는 실시예 7, 8, 10, 11의 복합제제에서 클로피도그렐의 용출률을 나타낸 그래프이다.

[124] 도 6은 실시예 15, 18의 복합제제에서 클로피도그렐과 아스피린의 용출률을 나타낸 그래프이다.

[125] 도 7은 실시예 20, 21의 복합제제에서 클로피도그렐과 아스피린의 용출률을 나타낸 그래프이다.

[126] 도 8은 실시예 22, 23의 복합제제에서 클로피도그렐과 아스피린의 용출률을 나타낸 그래프이다.

[127] 도 9는 실시예 25의 복합제제에서 클로피도그렐과 아스피린의 용출률을 나타낸 그래프이다.

발명의 실시를 위한 형태

[128] 본 발명의 이점 및 특징, 그리고 그것들을 달성하는 방법은 상세하게 후술되어 있는 실시예들을 참조하면 명확해질 것이다. 그러나 본 발명은 이하에서 개시되는 실시예들에 한정되는 것이 아니라 서로 다른 다양한 형태로 구현될 것이며, 단지 본 실시예들은 본 발명의 개시가 완전하도록 하고, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 발명의 범주를 완전하게 알려주기 위해서 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다.

[129] 제제예 1)아스피린을 포함하는 선방출성 구획 제조

[130] 다음 표 1에 나타난 성분 및 함량과 같이 아스피린, 미결정셀룰로오스(Avicel PH101, FMC Biopolymer, 미국), 전젤라틴화전분(Starch 1500G, Colorcon, 미국), 콜로이드성이산화규소(Aerosil200, 데구사, 독일)를 더블콘믹서로 20분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 스테아린산(화원, 한국)을 35호체로 체과한 후, 위의 혼합물과 혼합하여 4분간 혼합하여 아스피린 포함 속방형 과립을

획득하였다. 위에서 얻은 과립을 타정기(MRC-30, 세종기계)에서 타정하여 정제를 얻었다. 따로, 히드록시프로필메칠셀룰로오스(Shin-etsu, 일본), 폴리에칠렌글리콜 400(덕산, 한국), 탈크(화원, 한국), 산화티탄(화원, 한국)을 에탄올/염화메칠렌 혼액에 녹여 코팅액을 제조한다. 상기의 정제를 코팅기(SFC-30, 세종기계)에 넣고 코팅액을 분사하여 필름코팅정제를 얻었다.

[131]

[132] 제제예 2)아스피린을 포함하는 선방출성 구획 제조

[133] 다음 표 1에 나타난 성분 및 함량과 같이 아스피린, 유당(DMV, 독일) 및포비돈 과립물(상품명: 루디프레스, BASF, 독일), 탄산수소나트륨(덕산, 한국), 구연산(덕산, 한국)을 더블콘믹서에서 20분간 혼합하였다. 따로 스테아린산을 35호체로 체과한 후, 위의 혼합물과 4분간 혼합하여 아스피린 포함 속방형 과립을 획득하였다. 위에서 얻은 과립을 타정기(MRC-30, 세종기계)로 타정하여 정제를 얻었다. 따로, 히드록시프로필메칠셀룰로오스(Shin-etsu, 일본), 폴리에칠렌글리콜 400, 탈크, 산화티탄을 에탄올/염화메칠렌 혼액에 녹여 코팅액을 제조한다. 상기의 정제를 코팅기(SFC-30, 세종기계)에 넣고 코팅액을 분사하여 필름코팅정제를 얻었다.

[134]

[135] 제제예 3)아스피린을 포함하는 선방출성 구획 제조

[136] 다음 표 1에 나타난 성분 및 함량과 같이 아스피린, 산화마그네슘, 탄산 마그네슘, 탄산 칼슘, 전젤라틴화전분을 더블콘믹서에서 20분간 혼합한다. 따로 스테아린산을 35호체로 체과한 후, 위의 혼합물과 혼합하여 4분간 혼합하여 아스피린 포함 속방형 과립을 획득하였다. 위에서 얻은 과립을 타정기(MRC-30, 세종기계)로 타정하여 정제를 얻었다. 따로, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리에칠렌글리콜 400, 탈크, 산화티탄을 에탄올/염화메칠렌 혼액에 녹여 코팅액을 제조한다. 상기의 정제를 코팅기(SFC-30, 세종기계)에 넣고 코팅액을 분사하여 필름코팅정제를 얻었다.

[137]

[138] 제제예 4)아스피린을 포함하는 선방출성 구획 제조

[139] 다음 표 1에 나타난 성분 및 함량과 같이 제조하되 아스피린, 산화마그네슘, 탄산 마그네슘(덕산, 한국), 탄산 칼슘(덕산, 한국), 전젤라틴화전분 외에 전분글리콜산나트륨(상품명: 프리모젤, Primojel)을 추가하여 더블콘믹서에서 20분간 혼합한 것을 제외하고는 제제예 3에 따라 제조하였다.

[140]

[141] 제제예 5)아스피린을 포함하는 선방출성 구획 제조

[142] 다음 표 1에 나타난 성분 및 함량과 같이 아스피린, 만니톨(Pearlitol, Roquette, 프랑스), 전젤라틴화전분, 크로스포비돈(BASF, 독일)을 더블콘믹서에서 20분간 혼합한다. 따로 스테아린산을 35호체로 체과한 후, 위의 혼합물과 혼합하여 4분간 혼합하여 아스피린 포함 속방형 과립을 획득하였다. 위에서 얻은 과립을

타정기(MRC-30, 세종기계)로 타정하여 정제를 얻었다. 따로,
히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리에칠렌글리콜 400, 탈크, 산화티탄을
에탄올/염화메칠렌 혼액에 녹여 코팅액을 제조한다. 상기의 정제를
코팅기(SFC-30, 세종기계)에 넣고 코팅액을 분사하여 필름코팅정제를 얻었다.

[143]

[144] 제제예 6)아스피린을 포함하는 선방출성 구획 제조

[145] 다음 표 1에 나타난 성분 및 함량과 같이 아스피린을 유동층코팅기(SFC-mini, Freund사)를 사용하여 에탄올과 염화메칠렌 혼액(80mg, 140mg)에 녹인 에칠셀룰로오스(Ethocel, Colorcon, 미국)로 코팅 및 건조하였다. 이전 공정에서 코팅이 완료된 제피아스피린과 만니톨, 전젤라틴화전분, 크로스포비돈을 더블콘믹서에서 20분간 혼합한다. 따로 스테아린산을 35호체로 체과한 후, 위의 혼합물과 혼합하여 4분간 혼합하여 아스피린 포함 속방형 과립을 획득하였다. 위에서 얻은 과립을 타정기(MRC-30, 세종기계)로 타정하여 정제를 얻었다. 따로, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리에칠렌글리콜 400, 탈크, 산화티탄을 에탄올/염화메칠렌 혼액(에탄올 40mg, 염화메칠렌70mg)에 녹여 코팅액을 제조한다. 상기의 정제를 코팅기(SFC-30, 세종기계)에 넣고 코팅액을 분사하여 필름코팅정제를 얻었다.

[146]

[147] 제제예 7)클로피도그렐을 포함하는 지연방출성 구획 제조

[148] 다음 표 1에 나타난 성분 및 함량과 같이 황산수소클로피도그렐,
저수화미결정셀룰로오스(JRS, Vivapur 103),
저치환도히드록시프로필셀룰로오스(Shinetsu, LH-31), 폴리에칠렌글리콜
6000(BASF, PEG-6000)을 20호체로 체과 후 더블콘믹서에서 20분간 혼합한다.
위의 혼합물을 고속혼합기(Speed mixer, 금성기계)에 넣고 에탄올 을 넣어서
연합하여 과립을 제조한다. 제조한 과립을 온수건조기(금성기계)에서 건조한 후
정립한다. 이 정립물에 35호 체로 체과한 스테아린산을 넣고 4분간 혼합하여
클로피도그렐 지연방출성 과립을 획득하였다. 위에서 얻은 과립을
타정기(MRC-30, 세종기계)로 타정하여 정제를 얻었다. 따로,
히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리에칠렌글리콜 400, 탈크, 산화티탄을
에탄올/염화메칠렌 혼액에 녹여 코팅액을 제조한다. 상기의 정제를
코팅기(SFC-30, 세종기계)에 넣고 코팅액을 분사하여 필름코팅정제를 얻었다.

[149]

[150] 제제예 8)클로피도그렐을 포함하는 지연방출성 구획 제조

[151] 다음 표 1에 나타난 성분 및 함량과 같이 황산수소클로피도그렐,
저수화미결정셀룰로오스, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스,
폴리에칠렌글리콜 6000을 20호체로 체과 후 유동층과립기(SFC-mini, Freund, 일본)에서 20분간 혼합한다. 따로, 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 에탄올 30mg 에 녹인 후 결합액으로 하여 위의 혼합물을 유동층과립기를 사용하여

연합한다. 연합 완료 후 건조가 끝나면, 에칠셀룰로오스를 에탄올 염화메칠렌 혼액(에탄올 80mg, 염화메칠렌 140mg)에 녹여, 위의 건조물에 코팅한다. 코팅 완료된 과립에 전젤라틴화전분, 크로스포비돈을 혼합하여 10분간 혼합한다. 따로 스테아린산을 35호체로 체과한 후, 위의 혼합물과 혼합하여 4분간 혼합하여 클로피도그렐 지연방출성 과립을 획득하였다. 위에서 얻은 과립을 타정기(MRC-30, 세종기계)로 타정하여 정제를 얻었다. 따로, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리에칠렌글리콜 400, 탈크, 산화티탄을 에탄올/염화메칠렌 혼액(에탄올 40mg, 염화메칠렌 70mg)에 녹여 코팅액을 제조한다. 상기의 정제를 코팅기(SFC-30, 세종기계)에 넣고 코팅액을 분사하여 필름코팅정제를 얻었다.

[152]

[153] 제제예 9)클로피도그렐을 포함하는 지연방출성 구획 제조

[154] 다음 표 1에 나타난 성분 및 함량과 같이 제조하되 에칠셀룰로오스 대신 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 사용하는 것을 제외하고는 제제예 8에 따라 제조하였다.

[155]

[156] 제제예 10) 클로피도그렐을 포함하는 지연방출성 구획 제조

[157] 다음 표 1에 나타난 성분 및 함량과 같이 제조하되 에칠셀룰로오스 대신 히드록시프로필메칠셀룰로오스와 프탈산히드록시프로필메칠셀룰로오스 혼합물을 사용하는 것을 제외하고는 제제예 8에 따라 제조하였다.

[158]

[159] 제제예 11) 클로피도그렐을 포함하는 지연방출성 구획 제조

[160] 다음 표 1에 나타난 성분 및 함량과 같이 황산수소클로피도그렐을 유동층코팅기에 넣고, 에칠셀룰로오스를 에탄올-염화메칠렌 혼액(에탄올 80 mg, 염화메칠렌 140 mg)에 녹인 액으로 코팅한다. 코팅이 완료된 과립과 20호체로 체과한 저수화미결정셀룰로오스, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 폴리에칠렌글리콜6000, 콜로이드성이산화규소를 더블콘믹서에서 20분간 혼합한다. 따로 스테아린산을 35호체로 체과한 후, 위의 혼합물과 혼합하여 4분간 혼합하여 클로피도그렐 지연방출성 과립을 획득하였다. 위에서 얻은 과립을 타정기(MRC-30, 세종기계)로 타정하여 정제를 얻었다. 따로, 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리에칠렌글리콜 400, 탈크, 산화티탄을 에탄올/염화메칠렌 혼액(에탄올 40 mg, 염화메칠렌 70 mg)에 녹여 코팅액을 제조한다. 상기의 정제를 코팅기(SFC-30, 세종기계)에 넣고 코팅액을 분사하여 필름코팅정제를 얻었다.

[161]

[162] 제제예 12)클로피도그렐을 포함하는 지연방출성 구획 제조

[163] 다음 표 1에 나타난 성분 및 함량과 같이 황산수소클로피도그렐, 저수화미결정셀룰로오스, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스,

폴리에칠렌글리콜6000을 20호체로 체과 후 더블콘믹서에서 20분간 혼합한다. 스테아린산을 35호체로 체과한 후, 위의 혼합물과 혼합하여 4분간 혼합하여 클로피도그렐 지연방출성 과립을 획득하였다. 위에서 얻은 과립을 타정기(MRC-30, 세종기계)로 타정하여 정제를 얻었다. 따로, 폴리비닐알콜, 탈크, 산화티탄, 폴리에칠렌글리콜 400, 레시틴을 에탄올/염화메칠렌 혼액에 녹여 코팅액을 제조한다. 상기의 정제를 코팅기(SFC-30, 세종기계)에 넣고 코팅액을 분사하여 필름코팅정제를 얻었다.

[164] 표 1

구분	배합목적	구성성분	단위제제당 함량 (mg)											
			제제예1	제제예2	제제예3	제제예4	제제예5	제제예6	제제예7	제제예8	제제예9	제제예10	제제예11	제제예12
단일제제	활성성분	아스피린	75	75	75	75	75	75	-	-	-	-	-	-
	활성성분	황산수소클로피도그렐	-	-	-	-	-	-	97.8	97.8	97.8	97.8	97.8	97.8
	활성성분	베실산클로피도그렐	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	희석제	미결정성셀룰로오스	42	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	희석제	저수화미결정셀룰로오스	-	-	-	-	-	-	112.2	82.2	82.2	82.2	82.2	112.2
	희석제	전젤라틴화전분	21	-	30	30	10	10	-	10.4	-	-	-	-
	희석제	만니톨	-	-	-	-	60	60	-	-	-	-	-	-
	희석제	유당	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	희석제	루디프레스	-	60	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	부형제	설탕스피어	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	결합제	히드록시프로필셀룰로오스	-	-	-	-	-	-	-	5	5	5	-	-
	결합제	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	-	-	-	-	-	-	13	13	13	13	13	13
	완충제	탄산수소나트륨	-	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	완충제	산화마그네슘	-	-	30	30	-	-	-	-	-	-	-	-
	완충제	탄산마그네슘	-	-	15	15	-	-	-	-	-	-	-	-
	완충제	탄산칼슘	-	-	40	40	-	-	-	-	-	-	-	-
	붕해제	크로스포비돈	-	-	-	-	5	8	-	5	5	5	-	-
	붕해제	전분글리콘산나트륨	-	-	-	8	-	-	-	-	-	-	-	-
	활택제	폴리에틸렌글리콜6000	-	-	-	-	-	-	20.0	20.0	20	20	20	20
	활택제	콜로이드성이산화규소	0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-
	활택제	스테아린산	0.5	1.4	2	2	1	1	9	8	8	8	8	9
	수불용성고분자	에칠셀룰로오스	-	-	-	-	-	8	-	30	-	-	30	-
	친수성고분자	히드록시프로필메칠셀룰로오스	6	6	6	6	6	6	6	6	36	21	6	-

	장용성 고분자	프탈산히드록시프로필메칠셀룰로오스	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15	-	-
	유기산	구연산	-	20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	활택제	탈크	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	용매	에탄올(휘발)	-	-	-	-	-	(80)	(30)	(110)	(180)	(200)	(180)	-
	용매	염화메칠렌(휘발)	-	-	-	-	-	(140)	-	(140)	(180)	(200)	(180)	-
	코팅기제	폴리비닐알콜	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6.0
	산포제	탈크	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	차광제	산화티탄	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.8
	항산화제	레시틴	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.4
	가소제	폴리에틸렌글리콜 400	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0.4
	용매	에탄올(휘발)	(44)	(44)	(44)	(44)	(44)	(44)	(44)	(44)	(44)	(44)	(44)	(44)
	용매	염화메칠렌(휘발)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)
총중량			147.6	215.0	200.6	208.6	159.6	170.6	260.6	280.0	269.6	269.6	269.6	260.6
제형			코팅정	코팅정	코팅정	코팅정	코팅정	코팅정	코팅정	코팅정	코팅정	코팅정	코팅정	코팅정

[166] 이하, 본 발명의 복합제제의 구체적인 실시예를 제공한다.

[167] 실시예 1 : 아스피린-클로피도그렐 포함 단일정제의 제조

[168] (1) 아스피린 포함 과립의 제조

[169] 다음 표 2에 나타난 성분 및 함량과 같이 아스피린, 산화마그네슘, 탄산마그네슘, 탄산 칼슘, 전젤라틴화전분을 더블콘믹서에서 20분간 혼합하여 아스피린 포함 선방출성 과립을 획득하였다.

[170] (2) 클로피도그렐 포함 과립의 제조

[171] 다음 표 2의 조성과 같이 황산수소클로피도그렐을 유동층코팅기에 넣고, 에칠셀룰로오스를 에탄올-염화메칠렌 혼액(50:50)에 녹인 액으로 코팅한다. 코팅이 완료된 과립을 클로피도그렐 지연방출성 과립으로 한다.

[172] (3) 타정

[173] 상기의 (1), (2) 공정에서 얻은 과립을 더블콘믹서에서 10분간 혼합하고, 따로 스테아린산을 35호체로 체과한 후, 위의 혼합물과 혼합하여 4분간 혼합하여 얻은 과립을 타정기(MRC-30, 세종기계)로 타정하여 정제를 얻었다.

[174] (4) 코팅

[175] 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리에칠렌글리콜 400, 탈크, 산화티탄을 에탄올/염화메칠렌 혼액에 녹여 코팅액을 제조한다. 상기 (3)의 정제를 코팅기(SFC-30, 세종기계)에 넣고 코팅액을 분사하여 필름코팅정제를 얻었다.

[176]

[177] 실시예 2 : 아스피린-클로피도그렐 포함 단일정제의 제조

[178] 다음 표 2에 나타난 성분 및 함량과 같이 황산수소클로피도그렐 대신 베실산클로피도그렐을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1에 따라

제조하였다.

[179]

[180] 실시예 3 : 아스피린-클로피도그렐 포함 단일정제의 제조

[181] (1) 아스피린 포함 과립의 제조

[182] 다음 표 2에 나타난 성분 및 함량과 같이 아스피린, 만니톨, 전젤라틴화전분, 크로스포비돈을 더블콘믹서에서 20분간 혼합하여 아스피린 포함 선방출성 과립을 획득하였다.

[183] (2) 클로피도그렐 포함 과립의 제조

[184] 다음 표 2의 조성과 같이 황산수소클로피도그렐을 유동층코팅기에 넣고, 에칠셀룰로오스를 에탄올-염화메칠렌 혼액(50:50)에 녹인 액으로 코팅한다. 코팅이 완료된 과립을 클로피도그렐 지연방출성 과립으로 한다.

[185] (3) 타정

[186] 상기의 (1), (2) 공정에서 얻은 과립을 더블콘믹서에서 10분간 혼합하고, 따로 스테아린산을 35호체로 체과한 후, 위의 혼합물과 혼합하여 4분간 혼합하여 얻은 과립을 타정기(MRC-30, 세종기계)로 타정하여 정제를 얻었다.

[187] (4) 코팅

[188] 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리에칠렌글리콜 400, 탈크, 산화티탄을 에탄올/염화메칠렌 혼액에 녹여 코팅액을 제조한다. 상기 (3)의 정제를 코팅기(SFC-30, 세종기계)에 넣고 코팅액을 분사하여 필름코팅정제를 얻었다.

[189]

[190] 실시예 4 : 아스피린-클로피도그렐 포함 단일정제의 제조

[191] 다음 표 2에 나타난 성분 및 함량과 같이 황산수소클로피도그렐 대신 베실산클로피도그렐을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 3에 따라 제조하였다.

[192]

[193] 실시예 5 : 아스피린-클로피도그렐 포함 캡슐제의 제조

[194] 실시예 1의 (3)공정에서 얻은 최종혼합 과립을 1호 캡슐에 충전하여 캡슐 제형으로 제조하였다.

[195]

[196] 실시예 6 : 아스피린-클로피도그렐 포함 이층정제의 제조

[197] (1) 아스피린 포함 과립의 제조

[198] 다음 표 2에 나타난 성분 및 함량과 같이 아스피린, 산화마그네슘, 탄산마그네슘, 탄산 칼슘, 전젤라틴화전분을 더블콘믹서에서 20분간 혼합한다. 혼합이 완료되면, 스테아린산을 35호체로 체과한 후, 위의 혼합물과 4분간 혼합하여 아스피린 포함 선방출성 과립을 획득하였다.

[199] (2) 클로피도그렐 포함 과립의 제조

[200] 다음 표 2에 나타난 성분 및 함량과 같이 황산수소클로피도그렐을 유동층코팅기에 넣고, 에칠셀룰로오스를 에탄올-메칠렌클로라이드

혼액(50:50)에 녹인 액으로 코팅한다. 코팅이 완료된 과립과 20메쉬로 체과한 저수화미결정셀룰로오스, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 폴리에칠렌글리콜 6,000, 콜로이드성이산화규소(Aerosil 200 pharma, Deggusa)를 더블콘믹서에서 20분간 혼합한다. 따로 스테아린산을 35호체로 체과한 후, 위의 혼합물과 혼합하여 4분간 혼합하여 클로피도그렐 지연방출성 과립을 획득하였다.

[201] (3) 타정

[202] 상기의 (1), (2) 공정에서 얻은 과립을 삼중정 타정기(MRC-37, 세종기계)의 두개의 주입구에 각각 투여하고 타정하여 이층정제를 얻었다.

[203] (4) 코팅

[204] 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리에칠렌글리콜 400, 탈크, 산화티탄을 에탄올/염화메칠렌 혼액에 녹여 코팅액을 제조한다. 상기 (3)의 이층정제를 코팅기(SFC-30, 세종기계)에 넣고 코팅액을 분사하여 코팅 이층정제를 얻었다.

[205]

[206] 실시예 7 : 아스피린-클로피도그렐 포함 이층정제의 제조

[207] (1) 아스피린 포함 과립의 제조

[208] 다음 표 2에 나타난 성분 및 함량과 같이 아스피린, 유당. 포비돈 과립물(상품명: 루디프레스), 탄산수소나트륨, 구연산을 더블콘믹서에서 20분간 혼합한다. 따로 스테아린산을 35호체로 체과한 후, 위의 혼합물과 혼합하여 4분간 혼합하여 아스피린 포함 선방출성 과립을 획득하였다.

[209] (2) 클로피도그렐 포함 과립의 제조

[210] 다음 표 2에 나타난 성분 및 함량과 같이 황산수소클로피도그렐을 유동층코팅기에 넣고, 에칠셀룰로오스를 에탄올-염화메칠렌 혼액(50:50)에 녹인 액으로 코팅한다. 코팅이 완료된 과립과 20호체로 체과한 저수화미결정셀룰로오스, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 폴리에칠렌글리콜 6,000, 콜로이드성이산화규소를 더블콘믹서에서 20분간 혼합한다. 따로 스테아린산을 35호체로 체과한 후, 위의 혼합물과 혼합하여 4분간 혼합하여 클로피도그렐 지연방출성 과립을 획득하였다.

[211] (3) 타정

[212] 상기의 (1), (2) 공정에서 얻은 과립을 삼중정 타정기(MRC-37, 세종기계)의 두개의 주입구에 각각 투여하고 타정하여 이층정제를 얻었다.

[213] (4) 코팅

[214] 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리에칠렌글리콜 400, 탈크, 산화티탄을 에탄올/염화메칠렌 혼액에 녹여 코팅액을 제조한다. 상기 (3)의 이층정제를 코팅기(SFC-30, 세종기계)에 넣고 코팅액을 분사하여 코팅 이층정제를 얻었다.

[215]

[216] 실시예 8 : 아스피린-클로피도그렐 포함 이층정제의 제조

[217] 다음 표 2 나타난 성분 및 함량과 같이 황산수소클로피도그렐 대신

베실산클로피도그렐을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 7에 따라 제조하였다.

[218]

[219] 실시예 9 : 아스피린-클로피도그렐 포함 삼층정제의 제조

[220] 다음 표 2의 조성과 같이 제조하되, 미결정셀룰로오스, 스테아린산을 포함하는 위약층을 삼중정타정기 중간층 주입구에 추가하여 삼층정으로 타정하는 것을 제외하고는 실시예 7과 같이 제조하였다.

[221]

[222] 실시예 10 : 아스피린-클로피도그렐 포함 유핵정제의 제조

[223] (1) 아스피린 포함 과립의 제조

[224] 다음 표 2에 나타난 성분 및 함량과 같이 아스피린, 유당·포비돈 과립물(상품명: 루디프레스), 탄산수소나트륨, 구연산을 더블콘믹서에서 20분간 혼합한다. 따로 스테아린산을 35호체로 체과한 후, 위의 혼합물과 혼합하여 4분간 혼합하여 아스피린 포함 선방출성 과립을 획득하였다.

[225] (2) 클로피도그렐 포함 내핵정의 제조

[226] 다음 표 2에 나타난 성분 및 함량과 같이 황산수소클로피도그렐, 저수화미결정셀룰로오스, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 폴리에칠렌글리콜 6,000을 20호체로 체과 후 더블콘믹서에서 20분간 혼합한다. 스테아린산을 35호체로 체과한 후, 위의 혼합물과 혼합하여 4분간 혼합하여 클로피도그렐 지연방출성 과립을 획득하였다. 위에서 얻은 과립을 타정기(MRC-30, 세종기계)로 단독 타정하여 내핵정제를 얻었다. 따로, 에칠셀룰로오스, 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 물에 분산 또는 용해시켜 코팅액을 제조한다. 상기 내핵정제를 코팅기(SFC-30, 세종기계)에 넣고 코팅액을 분사하여 코팅 내핵정제를 얻었다.

[227] (3) 타정

[228] 상기의 (2)의 공정에서 얻은 정제를 내핵으로 하고 (1)의 과립을 외층으로 하여 유핵정 타정기(RUD-1, 킬리안)의 주입구에 각각 투여하고 타정하여 유핵정제를 얻었다.

[229] (4) 코팅

[230] 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리에칠렌글리콜 400, 탈크, 산화티탄을 에탄올/염화메칠렌 혼액에 녹여 코팅액을 제조한다. 상기 (3)의 유핵정을 코팅기(SFC-30, 세종기계)에 넣고 코팅액을 분사하여 코팅 유핵정을 얻었다.

[231]

[232] 실시예 11 : 아스피린-클로피도그렐 포함 유핵정제의 제조

[233] 다음 표 2에 나타난 성분 및 함량과 같이 황산수소클로피도그렐 대신 베실산클로피도그렐을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 10에 따라 제조하였다.

[234]

[235] 실시예 12 : 아스피린-클로피도그렐 포함 유핵정제의 제조

[236] (1) 아스피린 포함 과립의 제조

[237] 다음 표 2에 나타난 성분 및 함량과 같이 아스피린, 만니톨, 전젤라틴화전분, 크로스포비돈을 더블콘믹서에서 20분간 혼합한다. 따로 스테아린산을 35호체로 체과한 후, 위의 혼합물과 혼합하여 4분간 혼합하여 아스피린 포함 선방출성 과립을 획득하였다.

[238] (2) 클로피도그렐 포함 과립의 제조

[239] 다음 표 2에 나타난 성분 및 함량과 같이 황산수소클로피도그렐을 유동층코팅기에 넣고, 에칠셀룰로오스를 에탄올-염화메칠렌 혼액(50:50)에 녹인 액으로 코팅한다. 코팅이 완료된 과립과 20호체로 체과한 저수화미결정셀룰로오스, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 폴리에칠렌글리콜, 콜로이드성이산화규소를 더블콘믹서에서 20분간 혼합한다. 따로 스테아린산을 35호체로 체과한 후, 위의 혼합물과 혼합하여 4분간 혼합하여 클로피도그렐 지연방출성 과립을 획득하였다.

[240] (3) 타정

[241] 상기의 (1)과 (2)의 공정에서 얻은 과립중 (1)의 과립 약 151.0mg이 One-step 유핵정 타정기(OSDrC)의 외층 주입구에 (2)의 과립 약 226.0mg이 내핵층 주입구에 각각 투여되도록 설정하여 타정함으로써 유핵정제를 얻었다.

[242] (4) 코팅

[243] 히드록시프로필메칠셀룰로오스, 폴리에칠렌글리콜 400, 탈크, 산화티탄을 에탄올/염화메칠렌 혼액에 녹여 코팅액을 제조한다. 상기 (3)의 유핵정제를 코팅기(SFC-30, 세종기계)에 넣고 코팅액을 분사하여 코팅 유핵정을 얻었다.

[244] 표 2

구분	배합목적	구성성분	단위제제당 함량(mg)											
			실시예1	실시예2	실시예3	실시예4	실시예5	실시예6	실시예7	실시예8	실시예9	실시예10	실시예11	실시예12
아스피린 포함 구획	활성성분	아스피린	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
	희석제	미결정성셀룰로오스	-	-	-	-	-	-	-	-	100	-	-	
	희석제	전젤라틴화전분	30	30	10	10	30	30	-	-	-	-	-	10
	희석제	만니톨	-	-	60	60	-	-	-	-	-	-	-	60
	희석제	루디프레스	-	-	-	-	-	-	60	60	60	150	150	-
	완충제	탄산수소나트륨	-	-	-	-	-	-	50	50	50	120	120	-
	완충제	산화마그네슘	30	30	-	-	30	30	-	-	-	-	-	-
	완충제	탄산마그네슘	15	15	-	-	15	15	-	-	-	-	-	-
	완충제	탄산칼슘	40	40	-	-	40	40	-	-	-	-	-	-
	붕해제	크로스포비돈	-	-	5	5	-	-	-	-	-	-	-	5
	활택제	스테아린산	-	-	-	-	-	2	2	2	6	2	2	1
	수불용성고분자	에칠셀룰로오스	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	유기산	구연산	-	-	-	-	-	-	20	20	20	40	40	-
	용매	에탄올(휘발)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	용매	염화메칠렌(휘발)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
총량			190	190	150	150	190	192	207	207	311	387	387	151
클로피도그렐 포함 구획	활성성분	황산수소클로피도그렐	97.8	-	97.8	-	97.8	97.8	97.8	-	97.8	97.8	-	97.8
	활성성분	베실산클로피도그렐	-	111.8	-	111.8	-	-	-	111.8	-	-	111.8	-
	희석제	저수화미결정셀룰로오스	-	-	-	-	-	82.2	82.2	82.2	82.2	52.2	52.2	52.2
	결합제	히드록시프로필셀룰로오스	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	결합제	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	-	-	-	-	-	13	13	13	13	5	5	13
	붕해제	크로스포비돈	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5
	활택제	폴리에칠렌 글리콜6 000	-	-	-	-	-	20	20	20	20	6	6	20
	활택제	콜로이드성이산화규소	-	-	-	-	-	10	10	10	10	-	-	10
	활택제	스테아린산	2	2	1	1	2	8	8	8	8.	3	3	8
	수불용성고분자	에칠셀룰로오스	40	40	40	40	40	30	30	30	30	8	8	20

	친수성 고분자	히드록시프로필메칠셀룰로오스	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	4	-
	용매	에탄올(휘발)	(220)	(220)	(220)	(220)	(220)	(180)	(180)	(180)	(180)	(140)	(140)	(140)
	용매	염화메칠렌(휘발)	(220)	(220)	(220)	(220)	(220)	(180)	(180)	(180)	(180)	(140)	(140)	(140)
총량			139.8	153.8	138.8	152.8	139.8	261	261	275	261	176	190	226
필름 코팅층	코팅기제	히드록시프로필메칠셀룰로오스	10	10	10	10	-	10	10	10	10	14	14	14
	산포제	탈크	1.0	1.0	1.0	1.0	-	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	차광제	산화티탄	0.6	0.6	0.6	0.6	-	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
	가소제	폴리에틸렌글리콜400	1.0	1.0	1.0	1.0	-	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	용매	에탄올(휘발)	(70)	(70)	(70)	(70)	-	(70)	(70)	(70)	(70)	(105)	(105)	(105)
	용매	염화메칠렌(휘발)	(120)	(120)	(120)	(120)	-	(120)	(120)	(120)	(120)	(165)	(165)	(165)
필름층 중량			12.6	12.6	12.6	12.6	-	12.6	12.6	12.6	12.6	16.6	16.6	16.6
총중량			342.4	356.4	301.4	315.4	329.8	465.6	480.6	494.6	584.6	579.6	593.6	393.6
제형			단일정	단일정	단일정	단일정	캡슐제	이층정	이층정	이층정	삼층정	유핵정	유핵정	유핵정

[246] 실시예 13 : 클로피도그렐-아스피린 포함 펠렛(캡슐)의 제조

[247] 다음 표 3에 나타난 성분 및 함량과 같이 설탕스피어(400um ~ 600um)를 유동층 코팅기에 투입한다. 따로 황산수소클로피도그렐, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜을 에탄올 염화메틸렌 혼액에 녹여 위의 설탕스피어에 코팅한다. 층 구분 및 용출률 조절의 목적으로 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 에탄올 100mg에 녹인 후 추가 코팅한다. 아스피린, 탈크, 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 에탄올 염화메틸렌 혼액에 녹인 후, 위의 클로피도그렐을 포함하는 설탕스피어에 코팅한다. 다시 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 에탄올에 녹인 액으로 최종 코팅한다. 이렇게 제조한 펠렛을 캡슐에 충전하여 펠렛 제제를 제조하였다.

[248]

[249] 실시예 14 : 클로피도그렐-아스피린 포함 캡슐제의 제조

[250] (1) 아스피린 포함 정제의 제조

[251] 다음 표 3에 나타난 성분 및 함량과 같이 아스피린, 유당·포비돈 과립물(상품명: 루디프레스), 탄산수소나트륨, 구연산을 더블콘믹서에서 20분간 혼합한다. 따로 스테아린산을 35호체로 체과한 후, 위의 혼합물과 혼합하여 4분간 혼합한 후 타정하여 아스피린 포함 선방출성 정제를 획득하였다.

[252] (2) 클로피도그렐 포함 정제의 제조

[253] 다음 표 3에 나타난 성분 및 함량과 같이 황산수소클로피도그렐을 유동층코팅기에 넣고, 에칠셀룰로오스를 에탄올-메칠렌클로라이드 혼액(50:50)에 녹인 액으로 코팅한다. 코팅이 완료된 과립과 20호체로 체과한 저수화미결정셀룰로오스, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 폴리에칠렌글리콜, 콜로이드성이산화규소를 더블콘믹서에서 20분간 혼합한다. 따로 스테아린산을 35호체로 체과한 후, 위의 혼합물과 혼합하여 4분간 혼합한 후 타정하여 클로피도그렐 지연방출성 정제를 획득하였다.

[254] (3) 충전

[255] 상기의 (1), (2)의 공정에서 얻은 정제를 캡슐 충전기 주입구에 넣고 일정량을 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[256]

[257] 실시예 15 ~ 19 : 클로피도그렐과 아스피린 용량 변경 복합제제의 제조

[258] 다음 표 3에 나타난 성분 및 함량과 같이 아스피린의 사용량을 변경한 것을 제외하고는 실시예 6에 따라 제조하였다.

[259]

[260] 실시예 20, 21 : 아스피린과 클로피도그렐 용량 변경 복합제제의 제조

[261] 다음 표 3에 나타난 성분 및 함량과 같이 황산수소클로피도그렐층의 주성분 및 첨가제 사용량을 변경한 것을 제외하고는 실시예 7에 따라 제조하였다.

[262]

[263] 실시예 22 ~ 24 : 클로피도그렐과 아스피린 용량 변경 복합제제의 제조

[264] 다음 표 3에 나타난 성분 및 함량과 같이 아스피린의 사용량을 변경한 것을 제외하고는 실시예 10에 따라 제조하였다.

[265] 표 3

구분	배합목적	구성성분	단위제제당 함량(mg)											
			실시예13	실시예14	실시예 15	실시예16	실시예17	실시예18	실시예19	실시예20	실시예21	실시예22	실시예23	실시예24
아스피린 포함 제제	활성성분	아스피린	75	75	20	40	150	300	600	75	75	40	150	300
	희석제	미결정성셀룰로오스	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	희석제	전젤라틴화전분	-	-	30	30	60	100	150	-	-	-	-	-
	희석제	만니톨	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	희석제	루디프레스	-	60	-	-	-	-	-	60	60	150	150	150
	완충제	탄산수소나트륨	-	50	-	-	-	-	-	50	50	120	120	120
	완충제	산화마그네슘	-	-	30	30	60	75	100	-	-	-	-	-
	완충제	탄산마그네슘	-	-	15	15	30	45	80	-	-	-	-	-
	완충제	탄산칼슘	-	-	40	40	80	90	90	-	-	-	-	-
	붕해제	크로스포비돈	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	친수성고분자	히드록시프로필메칠셀룰로오스	7.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	활택제	탈크	7.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	활택제	콜로이드성이산화규소	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	활택제	스테아린산	-	2	2	2	4	4	6	2	2	2	2	2
	유기산	구연산	-	20	-	-	-	-	-	20	20	40	40	40
	용매	에탄올(휘발)	(500)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	용매	염화메칠렌(휘발)	(500)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
총량			90	207	137	157	384	614	1020.6	207	207	352	462	612
클로피도그렐 포함 제제	활성성분	황산수소클로피도그렐	97.8	97.8	97.8	97.8	97.8	97.8	97.8	195.7	391.5	97.8	97.8	97.8
	활성성분	베실산클로피도그렐	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	희석제	저수화미결정셀룰로오스	-	82.2	82.2	82.2	82.2	82.2	82.2	102.2	122.2	52.2	52.2	52.2
	결합제	히드록시프로필셀룰로오스	10.0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	결합제	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	-	13	13	13	13	13	13	13	13.0	5	5	5
	붕해제	크로스포비돈	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	활택제	폴리에칠렌 글리콜 6000	1.2	20	20	20	20	20	20	25	30	6	6	6
	활택제	콜로이드성이산화규소	-	10	10	10	10	10	10	10	10	-	-	-
	활택제	스테아린산	-	8	8	8	8	8	8	8	8	3	3	3
	수불용성고분자	에칠셀룰로오스	-	30	30	30	30	30	30	45	60	8	8	8

	친수성 고분자	히드록시프로필메칠셀룰로오스	5.0	-	-	-	-	-	-	-	-	4	4	4
	희석제	설탕스피어(400 ~ 600um)	100	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	용매	에탄올(휘발)	(600)	(180)	(180)	(180)	(180)	(180)	(180)	(250)	(360)	(140)	(140)	(140)
	용매	염화메칠렌(휘발)	(500)	(180)	(180)	(180)	(180)	(180)	(180)	(250)	(360)	(140)	(140)	(140)
총량			214.0	261	261	261	261	261	261	398.9	634.7	176	176	176
필름 코팅층	코팅기제	히드록시프로필메칠셀룰로오스	5	-	10	10	10	10	10	10	10	14	14	14
	산포제	탈크	-	-	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	차광제	산화티탄	-	-	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6	0.6
	가소제	폴리에칠렌글리콜 400	-	-	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
	용매	에탄올	(50)	-	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(70)	(105)	(105)	(105)
	용매	염화메칠렌	(90)	-	(120)	(120)	(120)	(120)	(120)	(120)	(120)	(165)	(165)	(165)
필름층 중량			-	-	12.6	12.6	12.6	12.6	12.6	12.6	12.6	16.6	16.6	16.6
총중량			309.0	468.0	410.6	430.6	657.6	887.6	1294.2	618.5	854.3	544.6	654.6	804.6
제형			캡슐제	캡슐제	이층정	이층정	이층정	이층정	이층정	이층정	이층정	유핵정	유핵정	유핵정

[267] 실시예 25 : 아스피린-클로피도그렐 포함 삼층정제의 제조

[268] (1) 아스피린 포함 과립의 제조

[269] 아스피린 122.5g, 미결정셀룰로오스 192.5g, 전호화전분 62.5g, 알긴산 30.0g, 콜로이드성이산화규소 2.5g, 코포비돈 5.0g을 각각 35호 체로 체과한 후 15분간 혼합한다. 혼합이 완료되면 스테아린산 2.5g을 35호 체로 체과하여 위의 혼합물에 투여하고 3분간 혼합하여 아스피린 포함 과립을 제조한다.

[270] (2) 클로피도그렐 포함 과립의 제조

[271] 황산수소클로피도그렐 146.81g, 미결정셀룰로오스 142.69g, 폴리에틸렌글리콜 22.5g, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스 10.5g을 25호 체로 체과한 후 15분간 혼합한다. 따로, 히드록시프로필셀룰로오스 4.5g을 에탄올에 녹여 결합액으로 한다. 위의 혼합물에 결합액을 넣어 연합하고, 건조한다. 건조된 과립을 20호 체로 정립한 후, 25호 체로 체과한 코포비돈 15.0g, 알긴산나트륨 34.5g을 넣어 10분간 혼합한다. 혼합이 완료되면 스테아린산 13.5g을 35호 체로 체과하여 위의 혼합물에 투여하고 3분간 혼합하여 클로피도그렐 포함 과립을 제조한다.

[272] (3) 위약층 과립의 제조

[273] 에틸셀룰로오스 105.0g, 미결정셀룰로오스 23.0g을 25호 체로 체과하고 10분간 혼합한다. 혼합이 완료되면 스테아린산마그네슘 2.0g을 35호 체로 체과하여 위의 혼합물에 투여하고 3분간 혼합하여 위약층 과립을 제조한다.

[274] (4) 타정

[275] 상기의 (1) 아스피린 포함 과립을 삼중정타정기의 첫 번째 과립공급기, (2) 클로피도그렐 포함 과립을 삼중정타정기의 두 번째 과립공급기, (3) 위약층 과립을 삼중정타정기의 세 번째 과립공급기에 각각 공급한다. 아스피린 과립이

170.0mg, 클로피도그렐 과립이 260.0mg, 위약층 과립이 130.0mg이 정제 1정에 공급되도록 삼중정 타정기(MRC-37, 세종기계, 대한민국)를 조절한 후 타정하여 삼층정제를 얻었다.

[276] (4) 코팅

[277] 히드록시프로필셀룰로오스 5.0mg 폴리비닐알콜 15.0mg, 폴리에칠렌글리콜 2.0mg, 탈크 2.0mg, 산화티탄0.5mg을 정제수에 분산 또는 용해시켜 코팅액을 제조하였다. 위 (4)의 정제를 코팅기(세종기계, SFC-30) 넣고 코팅액을 분사 코팅하여 코팅 삼층정제를 얻었다.

[278]

[279] 실시예 26 : 아스피린-클로피도그렐 포함 유핵정제의 제조

[280] 상기 실시예 25의 (2) 클로피도그렐 포함 과립을 1정당 260.0mg 중량으로 타정하여 내핵으로 한다. 유핵정 타정기(RUD-1, 킬리안)의 내핵 공급기에 클로피도그렐 내핵정을 공급하고, 외층 과립공급기에 실시예 25의 (1) 아스피린포함 과립을 1정당 340.0mg을 공급하여 유핵정으로 타정한다. 히드록시프로필셀룰로오스 5.0mg 폴리비닐알콜 15.0mg, 폴리에칠렌글리콜 2.0mg, 탈크 2.0mg, 산화티탄0.5mg을 정제수에 분산 또는 용해시켜 코팅액을 제조하였다. 위 유핵정을 코팅기(세종기계, SFC-30) 넣고 코팅액을 분사 코팅하여 코팅 유핵정을 얻었다.

[281]

[282] 실시예 27 : 아스피린-클로피도그렐 포함 블리스터 키트의 제조

[283] 실시예 7의 공정 (1) 아스피린 포함 과립과 (2) 클로피도그렐 포함 과립을 각각 로타리 타정기(MRC-30 : 세종)를 사용하여 타정하여 각각의 정제를 제조한 후, 블리스터 포장기(Minister A, 흥아엔지니어링)를 이용하여 블리스터 포장용기(은박, 동일양행, PVDC, 전민산업)에 동시 복용 가능하도록 포장하였다.

[284]

[285] 비교예 1 : 클로피도그렐 단일제제

[286] 현재 시중에 유통되는 황산수소클로피도그렐 97.875mg(클로피도그렐로서 75mg 포함)포함 제제(사노피, 플라빅스 75정)를 비교예 1로 하였다.

[287] 비교예 2 : 아스피린 단일제제

[288] 현재 시중에 유통되는 아스피린 100mg 포함 장용제제(바이엘코리아, 아스피린프로텍트)를 비교예 2로 하였다.

[289]

[290] 실험예 1 : 붕해시험 (disintegration test)

[291] 상기 제제예에서 얻은 제제를 대한약전 8개정 일반시험법 중 붕해시험법에 따라 진행하되 시험액 등의 시험 조건은 다음과 같다.

[292] 상세한 시험방법은 시험기를 수축에 달고 비커 속에 넣어 1 분간 29 ~ 32 회 왕복, 진폭 53 ~ 57 mm로 부드럽게 상하운동을 하도록 조절한다. 시험기가 가장

아래로 내려갔을 때 아래의 망 면이 비커의 바닥으로부터 25 mm가 되도록 하고 비커에 넣는 시험액의 양은 시험기가 가장 아래로 내려갔을 때 시험기의 윗면이 액의 표면과 일치하도록 한다. 액의 온도는 37 ± 2 ℃로 유지한다. 시험액으로는 붕해시험법 1액(pH 약 1.2), 붕해시험법 2액(pH 6.8)를 사용하였다.

[293] 각 제제예의 검체를 각각 6 개를 취하여 시험기의 유리관에 1 개씩 넣고 시험기를 미리 온도 및 액량을 조절한 비커 중의 시험액에 담그고 일정시간 상하운동을 한 다음 시험기를 가만히 시험액에서 꺼내고 유리관내의 검체상태를 관찰한다. 붕해시간 등의 결과는 표4에 나타내었다.

[294] 표 4

붕해시험결과

구분	실험군	붕해시험			
		붕해시험 제 1액(pH 1.2)		붕해시험 제 2액(pH6.8)	
		붕해완료여부	붕해소요시간 (평균, 분)	붕해완료여부	붕해소요시간 (평균, 분)
대조군	비교예 1	X	붕해 안됨	0	14.0
	비교예 2	0	18.4	0	17.2
아스피린 포함제제	제제예 1	0	4.3	0	4.2
	제제예 2	0	1.4	0	1.7
	제제예 3	0	2.2	0	2.9
	제제예 4	0	2.4	0	3.5
	제제예 5	0	0.9	0	1.3
	제제예 6	0	1.3	0	1.8
클로피도그렐포함제제	제제예 7	0	29.4	0	27.2
	제제예 8	0	41.5	0	41.8
	제제예 9	0	40.9	0	41.1
	제제예10	0	51.9	0	43.7
	제제예11	0	40.8	0	39.6
	제제예 12	0	63.1	0	61.5

[295]

[296] 표4의 결과에서 확인하는 바와 같이 본 발명에 따른 상기 제제예의 속방형 아스피린 정제는 빠른 붕해를 나타내었다. 특히, 제제예 2에서는 발포성 붕해 양상이 나타나면서 붕해가 빠르게 일어남을 확인할 수 있었다. 이에 반해 비교예 2의 아스피린 프로텍트는 붕해시험법 1액에서는 장용정 기준에 적합하도록 2시간 동안 붕해가 이뤄지지 않음을 확인할 수 있었다. 반면, 클로피도그렐포함제제의 붕해시험 결과 전체적인 붕해 시간이 아스피린포함제제보다 느린 것을 확인할 수 있었다. 특히, pH 1.2 붕해시험에서 제제예 10과 12의 결과가 느린 이유는 각각 장용성 고분자 사용 및 코팅에 의한

것으로 판단된다. 위의 실험결과 본 발명에서 개발하고자 하는 속방출하는 아스피린을 포함하는 선방출성 구획과 클로피도그렐을 포함하는 지연방출성 구획이 제조될 수 있음을 확인하였다.

[297]

[298] 실험예 2 : 용출 양상 시험 (dissolution profile test)

[299] 상기 제제예 및 실시예에서 얻은 제제를 인공위액(pH 1.2) 조건과 정제수 조건에서 용출 시험하였다.

[300] 상세한 시험방법은 37 ± 0.5 ℃로 가온한 정제수 또는 인공위액(대한약전 붕해시험법 1액) 900 mL를 용출구에 넣고 패들(paddle)법으로 진행하되 패들이 분당 50회 또는 75 회전하게 한다. 제제예 및 실시예에 따라 제조된 검체 6개씩을 취하여 각 용출구에 1개씩 넣는다. 단, 캡슐제의 경우에는 싱커를 보조기구로 사용한다. 용출개시 후 일정시간 간격으로 용출액 일정량을 취해 분석하여 용출률을 측정하여 그 결과를 도 1 내지 8에 나타내었다.

[301] 도 1은 비교예 1, 제제예 2, 3, 5의 제제에서 아스피린의 용출률을 나타낸 그래프이며, 도 2는 비교예 2, 제제예 8, 11, 및 12의 제제에서 클로피도그렐의 용출률을 나타낸 그래프이며, 도 3은 실시예 1, 6, 10, 12의 복합제제에서 아스피린의 용출률을 나타낸 그래프이며, 도 4는 실시예 1, 6, 10, 12의 복합제제에서 클로피도그렐의 용출률을 나타낸 그래프이며, 도 5는 실시예 7, 8, 10, 11의 복합제제에서 클로피도그렐의 용출률을 나타낸 그래프이며, 도 6은 실시예 15, 18의 복합제제에서 클로피도그렐과 아스피린의 용출률을 나타낸 그래프이며, 도 7은 실시예 20, 21의 복합제제에서 클로피도그렐과 아스피린의 용출률을 나타낸 그래프이고, 도 8은 실시예 22, 23의 복합제제에서 클로피도그렐과 아스피린의 용출률을 나타낸 그래프이다. 도 9는 실시예 25의 복합제제에서 패들의 분당회전수(50rpm, 75rpm)에 따른 클로피도그렐과 아스피린의 용출률을 나타낸 그래프이다.

[302] 도 1 내지 9의 x축은 시간이고, y축은 용출률(%)를 나타낸다.

[303] 도 1과 2에 의하여 본 발명의 복합제제 제조에 적용한 클로피도그렐 함유 지연방출성 제제와 아스피린 함유 속방출성제제의 용출양상을 확인할 수 있었다.

[304] 도 1과 2에서 보는 바와 같이, 15분에 아스피린이 85% 이상 방출되고, 클로피도그렐은 15분 후에 10%방출되기 시작하여 90분 경과시 85% 방출 즉, 85%이상 방출되어 방출이 완료되었다.

[305] 도에서 확인할 수 있듯이 제제예 2, 3, 5의 아스피린은 대조약과 다르게 빠른 용출률을 확인할 수 있었다. 이는 아스피린 성분의 빠른 방출을 통해 위장장애를 최소한으로 할 수 있었고, 완충제를 함유하더라도 빠른 용출이 가능한 것을 확인할 수 있었다. 또한, 클로피도그렐 함유 지연방출성 구획 최소 20분 정도의 지연시간을 가진 후 활성성분이 방출되는 것을 확인함으로써 본 발명의 지연시간 후 방출이라는 목적을 이룩할 수 있었다.

[306] 도 3과 4에서 보는 바와 같이, 실시예 1과 6의 경우는 클로피도그렐이15분 후에

10%방출되기 시작하여 90분 경과시 85% 방출 즉, 85%이상 방출되어 방출이 완료되었다. 실시예 10과 12의 경우는 클로피도그렐이 30분 후에 10%방출되기 시작하여 120분 경과시 85% 방출 즉, 85%이상 방출되어 방출이 완료되었다.

[307] 이와 같은 결과로부터 본 발명의 복합제제는 아스피린은 복용 후 빠르게 붕해가 완료되어 위장에서는 수용액상태로 존재하여 고형성분이 위벽에 접촉함으로써 발생하는 위장장애는 최소화하면서 위에서의 흡수는 최대화할 수 있으며, 아스피린이 먼저 방출 흡수되어 저용량에서 싸이토크롬 P450 2C19 효소를 활성화 한 후, 지연방출된 클로피도그렐이 활성화된 싸이토크롬 P450 2C19 효소에 의해 클로피도그렐 활성형 대사체를 생성할 수 있으므로 보완적인 항혈소판응집작용을 나타낼 수 있을 것으로 판단된다. 또한, 도3 과 도4 에서는 본 발명 복합제제의 제형에 따른 영향을 확인할 수 있었다. 결과에서 확인할 수 있듯이 아스피린을 포함하는 선방출성 구획의 특성은 단일정, 이층정, 유핵정 등으로 제형이 달라짐에도 불구하고 용출률은 크게 달라지지 않음을 확인 할 수 있었다. 그러나 클로피도그렐을 포함하는 지연방출성 구획에서는 제형에 따른 차이가 발생하였다. 유핵정처럼 클로피도그렐 성분이 정제의 내부에 존재하여 외부 노출이 전혀 이뤄지지 않는 제형은 단일정 또는 이층정처럼 외부와의 노출이 있는 제형보다 좀더 긴 지연시간을 보였다. 그러나 이러한 차이는 본 발명에 의도된 것으로 각 활성성분이 시간차를 두고 방출되도록 할 수 있다.

[308] 도 5에 의하면 황산수소클로피도그렐 대신 베실산클로피도그렐을 사용하여 본 발명에 따른 클로피도그렐과 아스피린 함유 복합제제를 제조하였을 때 제형간의 차이는 거의 없었음을 확인하였다. 그러나 부가염에 따른 용해도의 차이가 약간은 발생함은 확인할 수 있었다. 하지만 본 발명이 의도한 클로피도그렐의 지연시간 후 방출은 클로피도그렐의 부가염에 상관없이 이룩할 수 있었다.

[309] 도 6, 7, 8에 의하면 본 발명의 복합 제제는 제형에 무관하게 아스피린의 투여량 또는 클로피도그렐의 투여량을 증감시키더라도 본 발명이 이룩하고자 하는 아스피린 성분의 선방출과 클로피도그렐 성분의 지연 방출에는 영향이 없었다. 즉, 환자의 상태 및 투여 목적에 따라 투여가 가능하게끔 다양한 성분 함유 제제를 제조할 수 있었다.

[310] 도 9에 의하면 본 발명의 복합 제제는 삼층정 제형을 통해 아스피린과 클로피도그렐을 순차적으로 방출시킬 수 있었으며, 용출시험 패들의 회전수가 빨라짐에도 불구하고, 두 성분의 방출시간차를 확인할 수 있었다.

[311]

[312] 실험예 3 : 안정성 시험 - 가속시험, 장기보존시험

[313] 상기 실시예에서 얻은 제제를 ICH 가이드라인의 신원료의약품 및 신약의 안정성 시험(Stability Testing of New Drug Substances and Products, ICH Guideline Q1A(R2)) 가이드라인에 따라 시험을 실시하였다.

[314] 상세한 시험방법은 제제예 및 실시예에서 제조한 의약품을

고밀도폴리에칠렌병에 포장하여 40± 2℃/상대습도 75± 5%(가속시험조건), 25± 2℃/상대습도 60± 5%(장기보존시험조건)의 항온항습기에 보관하여 놓고 일정한 간격으로 꺼내어 품질 시험을 실시하였다.

[315] 안정성 시험 결과는 표 5, 표6과 같다. 표 5는 가속 안정성시험(40± 2℃/상대습도 75± 5%)결과이며, 표 6은 장기 안정성시험(25± 2℃/상대습도 60± 5%)결과이다.

[316] 표 5

가속 안정성시험(40±2℃/상대습도 75±5%)

	안정성 시험(가속시험조건)					
	아스피린 함량(중량%)			클로피도그렐 함량(중량%)		
	개시점	4주후	증감률	개시점	4주후	증감률
비교예 1	99.4	98.5	- 0.9	-	-	-
비교예 2	-	-	-	99.9	98.1	- 1.8
제제예 2	99.4	98.7	- 0.7	-	-	-
제제예 3	99.3	98.8	- 0.5	-	-	-
제제예 5	99.9	98.9	- 1.0	-	-	-
제제예 8	-	-	-	99.1	99.2	+ 0.1
제제예11	-	-	-	99.8	98.5	- 1.3
실시예 2	101.1	99.6	- 1.5	98.9	98.6	- 0.3
실시예 10	100.6	99.4	- 1.2	99.6	99.2	- 0.4
실시예 12	100.2	99.6	- 0.6	100.6	99.8	- 0.8
실시예 25	100.4	99.8	- 0.6	99.8	99.2	- 0.6

[317] 표 6

장기 안정성시험(25±2℃/상대습도 60±5%)

	안정성 시험(장기보존시험조건)					
	아스피린 함량(%)			클로피도그렐 함량(%)		
	개시점	6개월 후	증감률	개시점	6개월 후	증감률
비교예 1	99.4	99.1	- 0.3	-	-	-
비교예 2	-	-	-	99.9	99.1	- 0.8
제제예 2	99.4	99.2	- 0.2	-	-	-
제제예 3	99.3	98.9	- 0.4	-	-	-
제제예 5	99.9	99.4	- 0.5	-	-	-
제제예 8	-	-	-	99.1	99.2	+ 0.1
제제예 11	-	-	-	99.8	99.5	- 0.3
실시예 2	101.1	100.7	- 0.4	98.9	98.7	- 0.2
실시예 10	100.6	100.1	- 0.5	99.6	99.5	- 0.1
실시예 12	100.2	99.8	- 0.4	100.6	100.2	- 0.4
실시예 25	100.4	100.1	- 0.3	99.8	99.6	- 0.2

[318] 표 5, 표6에서 확인할 수 있듯이, 본 발명에서 의한 클로피도그렐과 아스피린의 복합제제는 가속시험 및 장기보존시험 결과가 우수하였다. 특히 각 성분이

단독으로 존재할 때의 제형과 비교하였을 때도 전혀 안정성이 저하되지 않았다. 따라서, 본 발명에 의한 클로피도그렐과 아스피린 복합제제는 안전성과 유효성이 확보한 상태로 장기간 보관이 가능할 것으로 예상된다.

[319]

[320] 실험예 4 : 함량균일성 시험

[321] 상기 실시예에서 얻은 정제를 대한약전 8개정 일반시험법중 함량균일성시험법에 따라 시험을 실시하였고 그 결과를 표 7에 나타내었다. 아래의 표7에서 확인할 수 있듯이 본 발명의 클로피도그렐과 아스피린 복합제제는 제형 및 주성분 포함량에 따른 함량편차의 영향이 전혀 없는 것으로 확인되었다. 따라서 본 발명에 따른 클로피도그렐과 아스피린의 복합제제는 산업현장에서 제조시 편차가 거의 발생하지 않고, 환자 또한 균일한 의약품을 복용함으로써 더욱 우수한 치료효과를 얻을 수 있음은 물론이고 함량 불균형에 따른 부작용을 예방할 수 있을 것으로 예상된다.

[322] 표 7

장기 안정성시험(25±2℃/상대습도 60±5%)

	안정성 시험(장기보존시험조건)					
	아스피린 함량(%)			클로피도그렐 함량(%)		
	개시점	6개월 후	증감률	개시점	6개월 후	증감률
비교예 1	99.4	99.1	- 0.3	-	-	-
비교예 2	-	-	-	99.9	99.1	- 0.8
제제예 2	99.4	99.2	- 0.2	-	-	-
제제예 3	99.3	98.9	- 0.4	-	-	-
제제예 5	99.9	99.4	- 0.5	-	-	-
제제예 8	-	-	-	99.1	99.2	+ 0.1
제제예 11	-	-	-	99.8	99.5	- 0.3
실시예 2	101.1	100.7	- 0.4	98.9	98.7	- 0.2
실시예 10	100.6	100.1	- 0.5	99.6	99.5	- 0.1
실시예 12	100.2	99.8	- 0.4	100.6	100.2	- 0.4
실시예 25	100.4	100.1	- 0.3	99.8	99.6	- 0.2

[323] 실험예 4 : 동물 효능 실험

[324] 본 실험은 발명의 효과를 뒷받침하는 동물시험으로 표 8과 같이 시험을 실시하였다.

[325] 표 8

동물 효능 실험

<table>
<tr><td>제 목</td><td>클로피도그렐과 아스피린 시간차 방출 복합제제의 SD랫드를 이용한 혈소판 응집력 효능 시험</td></tr>
<tr><td>목 적</td><td>심혈관계 질환 치료 및 예방 목적의 본 발명의 복합제제의 항응고능을 확인하기 위하여 ADP 응집유도에 따른 혈소판 응집력 실험과 Bleeding time 측정을 통해효능을 재확인하는데 있다.</td></tr>
<tr><td>시험동물</td><td>- 랫드(수컷), SD 9주령 (274.0 g ~ 310.0 g)</td></tr>
<tr><td>시험방법</td><td>
<table>
<tr><th></th><th>동물수(마리)</th><th>투여경로</th></tr>
<tr><td>대조군(정상, SD 랫드)</td><td rowspan="8">10</td><td>-</td></tr>
<tr><td>클로피도그렐 10mg/kg, 명</td><td rowspan="7">p.o</td></tr>
<tr><td>아스피린10mg/kg, .명</td></tr>
<tr><td>클로피도그렐 10mg/kg, 아스피린10mg/kg, 명(실시예 25)</td></tr>
<tr><td>클로피도그렐 10mg/kg, 아스피린10mg/kg, 명(동시투여)</td></tr>
<tr><td>클로피도그렐 10mg/kg, 아스피린10mg/kg, 암(실시예 25)</td></tr>
<tr><td>클로피도그렐 10mg/kg, 장용 아스피린20mg./kg, 명(동시 투여)</td></tr>
</table>
1.투여경로 및 투여방법 : 경구투여를 선택하였으며, 경구투여용 존데와 주사기를 이용하여 위내로 강제로 경구투여 하였다.
2.투여경로 선택이유 : 본 시험물질의 임상적용경로가 경구로 예상되므로 경구투여 하였다.
3.투여시각 : 아침(오전 9시)투여군(암), 저녁투여군(오후 9시)(명)
4. 투여용량
4.1 황산수소클로피도그렐 : 10 mg/kg
4.2 아스피린 : 10 mg/kg
5..투여 횟수: 1회 투여.
6. 환경조건 : 23 ±2℃, 상대습도 : 50 ±10%, 12시간 간격으로 점등및 소등 반복.</td></tr>
<tr><td>평가방법</td><td><ADP 응집 유도에 따른 혈소판 응집력 측정>
1.실험방법
1.1 약물투여 2시간 후, 랫드를 Ether에 마취시킨 후 개복하여 채혈하여 항응고제 3.8% sodium citrate 용액에 혈액:항응고제 1:9비율로 섞었다
1.2. 950rpm에서10분간 원심분리를 한 후, 상층액 Platelet rich plasma (PRP)를 수집하였다.
1.3. 남은혈액을 다시 3000rpm에서5분간 원심분리를 다시한 후, 상층액 Platelet poor plasma(PPP)를 수집하였다.
1.4. PRP속의Platelet cell을 자동혈소판측정기기를 이용하여 측정한 후 PPP와 PRP를 섞어서 Cell수를 3.0X10^{8}cells/ml로 맞춰주었다.
1.5. 각 Cuvette에 magnetic bar를 넣은 후에 PRP를 247.5ul넣은 후 약 1분간안정화 시켰다.
1.6. PRP가 안정화된 후, 30초 간격으로 agonist인 ADP를 각각의 cuvette에 2.5ul 넣었다.
1.7. Aggregometer를 이용하여 ADP응집 유도 반응을 확인하였다.
<Bleeding time 측정>
1. 약물 투여2시간 후, 랫드를 마취시킨 다음 멸균된 수술칼로 꼬리의 끝부분으로부터 2㎜를 제거하였다.
2. 흡습지를 이용하여 30초 간격으로 꼬리끝에 맺힌 혈액을 흡수하였다.
3. 출혈이 멈출 때의 시간을 기록하였다.</td></tr>
</table>

[326]

[327] 위의 실험 결과를 표 9와 10에 나타내었다. 표 9는 SD랫드에서의 출혈시간 측정 결과이며, 표 10은 SD랫드에서의 ADP 응집 유도에 따른 혈소판 응집력 측정 실험의 결과이다.

[328] 표 9와 10에서 확인할 수 있듯이, 본 발명에 따른 변형 복합제제는 각각의 성분 단일 투여 때와 비교하였을 때 우수하였고, 시간차 투여의 저녁 투여가 동시투여의 아침투여 보다 훨씬 우수한 효과를 나타내는 것을 확인할 수 있었다. 또한, 일반적으로 사용되는 장용성 아스피린 보다 투여량이 적음에도 불구하고, 훨씬 더 우수한 효과를 나타내었다.

[329] 표 9

출혈시간 측정

시험군	출혈시간
대조군(정상, SD 랫드)	750 ± 468 초
클로피도그렐 10mg/kg, 명	1177 ± 729 초
아스피린10mg./kg, 명	930 ± 296 초
클로피도그렐 10mg/kg, 아스피린10mg./kg, 명(실시예 25)	2016 ± 1345 초
클로피도그렐 10mg/kg, 아스피린10mg/kg, 명(동시투여)	1568 ± 983초
클로피도그렐 10mg/kg, 아스피린10mg/kg, 암(실시예 25)	1734 ± 852초
클로피도그렐 10mg/kg, 장용 아스피린20mg./kg, 명 (동시투여)	1626 ± 1093 초

[330] 표 10

혈소판응집능 측정

시험군	혈소판 응집력
대조군(정상, SD 랫드)	100.0 ± 7.1%
클로피도그렐 10mg/kg, 명	77.1 ± 20.9%
아스피린10mg./kg, 명	83.5 ± 16.7%
클로피도그렐 10mg/kg, 아스피린10mg./kg, 명(실시예 25)	59.6 ± 20.3%
클로피도그렐 10mg/kg, 아스피린10mg/kg, 명(동시투여)	69.2 ± 7.8%
클로피도그렐 10mg/kg, 아스피린10mg./kg, 암(실시예 25)	72.2 ± 10.8%
클로피도그렐 10mg/kg, 장용 아스피린20mg/kg, 명 (동시투여)	71.4 ± 18.6%

산업상 이용가능성

[331] 본 발명에 따른 클로피도그렐과 아스피린의 복합제제는 약물대사효소 상호작용 이론과 시간차 약물 투약 이론을 제제화 기술에 적용함으로써 각각의 성분을 단일제로 복용, 또는 각 성분의 단일제를 동시복용 또는 단순 복합제제로 복용하는 것보다 훨씬 더 뛰어난 항혈소판 응집억제효과를 나타내어 심혈관계 질환의 예방 및 치료효과를 나타낼 수 있다.

[332] 따라서, 본 발명의 복합제제는 임상적 치료 효과가 뛰어나 기존의 상용량보다 적은 용량으로도 동일한 결과를 나타낼 수 있다. 즉, 심혈관계 질환 예방 및 치료에 필요한 주성분의 용량을 줄일 수가 있어 부작용이 현저히 감소하고, 제조

비용을 절감하는 효과를 얻을 수 있다.

[333] 또한 본 발명의 복합제제는 아스피린의 복용량 감소에도 불구하고 우수한 혈소판 응집 억제효과를 나타내며, 클로피도그렐의 내성을 감수성으로 전환시켜 주어 클로피도그렐 내성으로 인한 중대한 부작용을 방지해 주며, 일반적인 보관조건에서 안정하여 장기간 보관이 가능한 장점이 있다.

[334] 마지막으로 본 발명의 복합제제는 다양한 제형을 통해 1일 1회 복용하는 것으로 상기의 뛰어난 효과를 얻을 수 있어 환자의 복용순응도를 향상시킬 수 있다.

청구범위

[1] 약리학적 활성성분으로 아스피린, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로 클로피도그렐, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 복합제제.

[2] 제 1항에 있어서, 아스피린이 클로피도그렐 1중량부에 대해 0.01 내지 20의 중량부인 복합제제.

[3] 제 1항에 있어서, 클로피도그렐이 아스피린보다 5분에서 120분 늦게 방출이 개시되는 복합제제.

[4] 제 1항에 있어서, 클로피도그렐의 약제학적으로 허용가능한 염은 클로피도그렐의 황산수소염 또는 클로피도그렐의 베실산염인 복합제제.

[5] 제 1항에 있어서, 상기 선방출성 구획은 속방출물질을 추가로 포함하는 복합제제.

[6] 제 5항에 있어서, 상기 속방출 물질은 붕해제, 발포제 및 완충제 중에서 선택된 하나 이상인 복합제제.

[7] 제 6항에 있어서, 상기 붕해제는 전분글리콜산나트륨, 옥수수전분, 감자전분 또는 전젤라틴화전분, 벤토나이트, 몬모릴로나이트, 비검(veegum), 미세결정성셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 알긴산나트륨 또는 알긴산, 크로스카멜로스(croscarmellose)나트륨, 구아검, 잔탄검, 및 가교 폴리비닐피롤리돈(crospovidone) 중에서 선택된 하나 이상인 복합제제

[8] 제 6항에 있어서, 상기 발포제는 탄산포함무기물 및 유기산인 복합제제.

[9] 제 8항에 있어서, 상기 탄산포함무기물은 탄산수소나트륨, 탄산나트륨, 탄산칼슘, 탄산칼륨, 탄산마그네슘, 탄산수소칼슘 및 탄산수소칼륨 중에서 선택된 하나 이상인 복합제제.

[10] 제 8항에 있어서, 상기 유기산은 구연산, 염산, 젖산, 인산, 프로피온산, 황산, 주석산, 푸마린산, 및 말산 중에서 선택된 하나 이상인 복합제제.

[11] 제 6항에 있어서, 상기 완충제는 탄산칼슘, 인산이수소 나트륨, 인산일수소나트륨, 글루타민산나트륨, 구연산칼륨, 탄산수소나트륨, 구연산나트륨, 수산화나트륨, 인산칼슘, 인산수소칼슘 및 그 염의 형태 중에서 선택된 하나 이상인 복합제제.

[12] 제 5항에 있어서, 상기 선방출성 구획은 희석제, 결합제, 활택제, 안정화제, 및 필름코팅제 중에서 선택된 하나 이상의 첨가제를 추가로포함하는 복합제제.

[13] 제 12항에 있어서, 상기 희석제는 탄산칼슘, 인산칼슘, 셀룰로오스, 덱스트린, 덱스트로스, 에칠셀룰로오스, 과당, 글리세릴팔미토스테아레이트, 말토스, 수크로스, 전분,

미세결정성셀룰로오스, 유당, 포도당, 만니톨, 알기네이트,
알칼리토금속류염, 클레이, 폴리에틸렌글리콜 및 디칼슘포스페이트
중에서 선택된 하나 이상인 복합제제.

[14] 제 12항에 있어서, 상기 결합제는 알긴산, 카보머,
카르복시메칠셀룰로오스나트륨, 덱스트린, 에칠셀룰로오스,
하이드록시에칠셀룰로오스전분, 하이드록시에칠메칠셀룰로오스,
메칠셀룰로오스, 폴리에칠렌옥사이드, 폴록사머, 미세결정성 셀룰로오스,
만니톨, 락토스, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈,
히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 천연검,
합성검, 코포비돈 및 젤라틴 중에서 선택된 하나 이상인 복합제제.

[15] 제 12항에 있어서, 상기 활택제는 탈크, 스테아린산 및 그 염류,
라우릴황산나트륨, 수소화식물성오일, 나트륨벤조에이트,
스테아릴푸마르산나트륨, 글리세릴모노스테아레이트 및
폴리에틸렌글리콜 중에서 선택된 하나 이상인 복합제제.

[16] 제 12항에 있어서, 상기 안정화제는 부틸레이티드 히드록시 톨루엔(BHT),
부틸레이티드 히드록시 아니솔(BHA), 아스코르빈산, 토코페롤,
에데트산(EDTA) 중에서 선택된 하나 이상인 복합제제.

[17] 제 12항에 있어서, 상기 필름코팅제는 젤라틴, 메틸셀룰로오스,
히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메칠셀룰로오스,
폴리에칠렌글리콜, 쉘락, 에칠셀룰로오스, 메칠히드록시에칠셀룰로오스,
히드록시에칠셀룰로오스, 카르복시메칠셀룰로오스나트륨,
폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 비닐피롤리돈과 초산비닐의 중합체,
아크릴산에틸・메타크릴산메틸・메타크릴산
염화트리메틸암모늄에틸공중합체, 메타크릴산메틸・아크릴산에틸
공중합체, 및 폴리비닐아세틸디메칠아미노아세테이트 중에서 선택된 하나
이상인 복합제제.

[18] 제 1항에 있어서, 상기 선방출성 구획은 활성성분 외에 붕해제를 추가로
포함하는 속붕해정인 복합제제.

[19] 제 1항에 있어서, 상기 선방출성 구획은 활성성분 외에 발포제를 추가로
포함하는 발포정인 복합제제.

[20] 제 1항에 있어서, 상기 선방출성 구획은 활성성분 외에 완충제를 추가로
포함하는 완충정인 복합제제.

[21] 제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은
클로피도그렐 이외에 방출제어물질을 추가로 포함하는 복합제제.

[22] 제 21항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 클로피도그렐 1 중량부를
기준으로, 방출제어물질 0.01 ~ 10 중량부를 포함하는 복합제제.

[23] 제 21항에 있어서, 상기 방출제어물질은 수용성 고분자, 수불용성 고분자,
및 장용성 고분자 중에서 선택된 하나 이상인 복합제제.

[24] 제 23항에 있어서, 상기 수용성 고분자는 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스 중에서 선택된 수용성 셀룰로오스에테르, 폴리비닐피롤리돈 및 폴리비닐알콜 중에서 선택된 수용성 폴리비닐 유도체와, 폴리에틸렌글리콜 및 폴리프로필렌글리콜 중에서 선택된 알킬렌옥시드 중합체 중에서 선택된 하나 이상인 복합제제.

[25] 제 23항에 있어서, 상기 수불용성 고분자는 폴리비닐 아세테이트, 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸메타크릴레이트 공중합체, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 에스테르, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 아실레이트, 셀룰로오스 디아실레이트, 셀룰로오스 트리아실레이트, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 디아세테이트, 및 셀룰로오스 트리아세테이트 중에서 선택된 하나 이상인 복합제제.

[26] 제 23항에 있어서, 상기 장용성 고분자는
히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트숙시네이트,
히드록시프로필메틸 셀룰로오스프탈레이트,
히드록시메틸에틸셀룰로오스프탈레이트,
셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트숙시네이트,
셀룰로오스아세테이트말레이트, 셀룰로오스벤조에이트프탈레이트,
셀룰로오스프로피오네이트프탈레이트,
메틸셀룰로오스프탈레이트, 카르복시메틸에틸셀룰로오스,
에틸히드록시에틸셀룰로오스프탈레이트, 스티렌 · 아크릴산공중합체,
아크릴산메틸 · 아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체,
아크릴산부틸 · 스티렌 · 아크릴산 공중합체,메타크릴산
· 메타크릴산에틸공중합체, 메타크릴산 · 아크릴산에틸공중합체,
아크릴산메틸 · 메타크릴산 · 아크릴산옥틸공중합체,
아세트산비닐 · 말레인산 무수물 공중합체, 스티렌 · 말레산 무수물
공중합체, 스티렌 · 말레인산모노에스테르공중합체,
비닐메틸에테르 · 말레인산 무수물 공중합체, 에틸렌 · 말레인산 무수물
공중합체, 비닐부틸에테르 · 말레인산 무수물 공중합체,
아크릴로니트릴 · 아크릴산메틸 · 말레인산 무수물 공중합체,
아크릴산부틸 · 스티렌 · 말레인산 무수물 공중합체,
폴리비닐알콜프탈레이트, 폴리비닐아세탈프탈레이트,
폴리비닐부티레이트프탈레이트, 및 폴리비닐아세트아세탈프탈레이트
중에서 선택된 하나 이상인 복합제제.

[27] 제 21항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 약학적으로 허용 가능한 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 안정화제, 및 필름 코팅제 중에서 선택된

하나 이상의 첨가제를 추가로 포함하는 복합제제.

[28] 제 1항에 있어서, 상기 복합제제는 펠렛, 나정, 필름상의 코팅층이 형성된 코팅정, 다층정, 유핵정 및 캡슐제 중의 하나인 복합제제.

[29] 제 28항에 있어서, 상기 펠렛은 설탕스피어 표면에 지연방출성 구획으로 이루어진 클로피도그렐 코팅층과 상기클로피도드렐 층을 둘러싸는 선방출성 구획으로 이루어진 아스피린코팅층으로 구성된 복합제제.

[30] 제 28항에 있어서, 상기 다층정은 선방출성 구획으로 이루어진 아스피린층과 지연방출성 구획으로 이루어진 클로피도그렐 층으로 구성되는 이층정의 형태인 복합제제.

[31] 제 28 항에 있어서, 상기 다층정은 선방출성 구획으로 이루어진 아스피린층, 지연방출성 구획으로 이루어진 클로피도그렐층, 및 약효성분을 포함하지 않은 위약층으로 구성되는 삼층정의 형태인 복합제제.

[32] 제 28항에 있어서, 상기 유핵정은 지연방출성 구획으로 이루어진 클로피도그렐 내핵과 선방출성 구획으로 이루어진 아스피린 외층으로 구성되는 형태인 복합제제.

[33] 제 32항에 있어서, 상기 클로피도그렐 내핵은 클로피도그렐 이외에 방출제어물질로 에칠셀룰로오스를 추가로 포함하는 것인 복합제제.

[34] 제 33항에 있어서, 상기 클로피도그렐 내핵은 방출제어물질로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 추가로 포함하는 것인 복합제제.

[35] 제 28항에 있어서, 상기 캡슐제는 지연방출성 구획으로 이루어진 입자, 과립, 펠렛, 또는 정제와 선방출성 구획으로 이루어진 입자, 과립, 펠렛, 또는 정제를 내부에 포함하는 형태인 복합제제.

[36] 제 28항에 있어서, 상기 코팅층은 코팅정 총 중량 중 0.5 ~ 20 중량%인 복합제제.

[37] 제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 지연방출성 구획, 및 선방출성 구획을 포함하는 키트 형태인 복합제제.

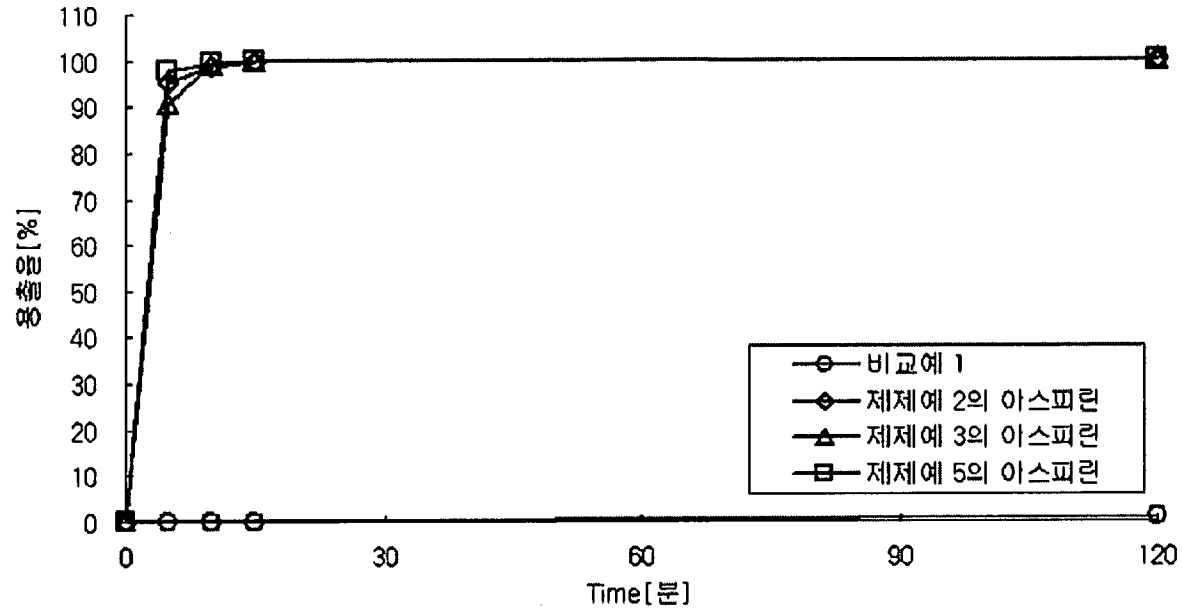
[38] 제 1 항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, 단위제제 당 클로피도그렐은 35.0 ~ 500.0 mg, 및 아스피린은 10 ~ 1000 mg으로 제형화된 것인 복합제제.

[39] 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항의 복합제제는 저녁투여용인 복합제제.

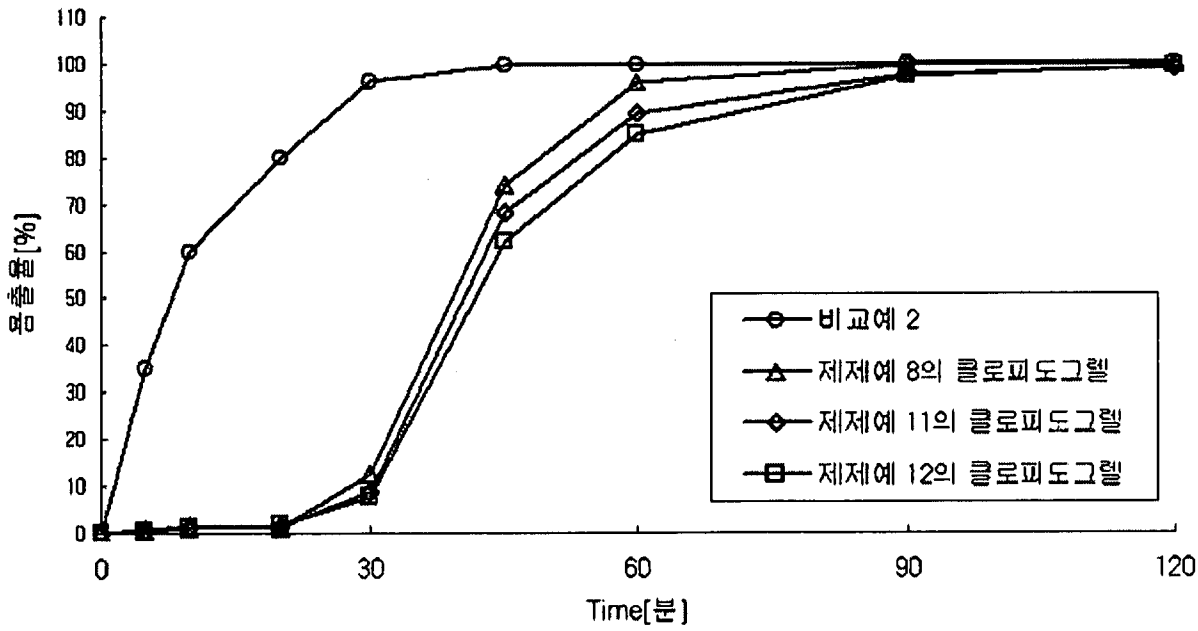
[40] 제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항의 복합제제를 1일 1회 저녁 5시에서 11시 사이에 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 심혈관계 질환 예방 및 치료 방법.

[41] 심혈관계 질환 예방 및 치료방법에 있어서, 아스피린을 먼저 투여하고, 클로피도그렐을 5분 내지 120분 후에 대상에게 투여하는 단계를 포함하는 심혈관계 질환 예방 및 치료 방법.

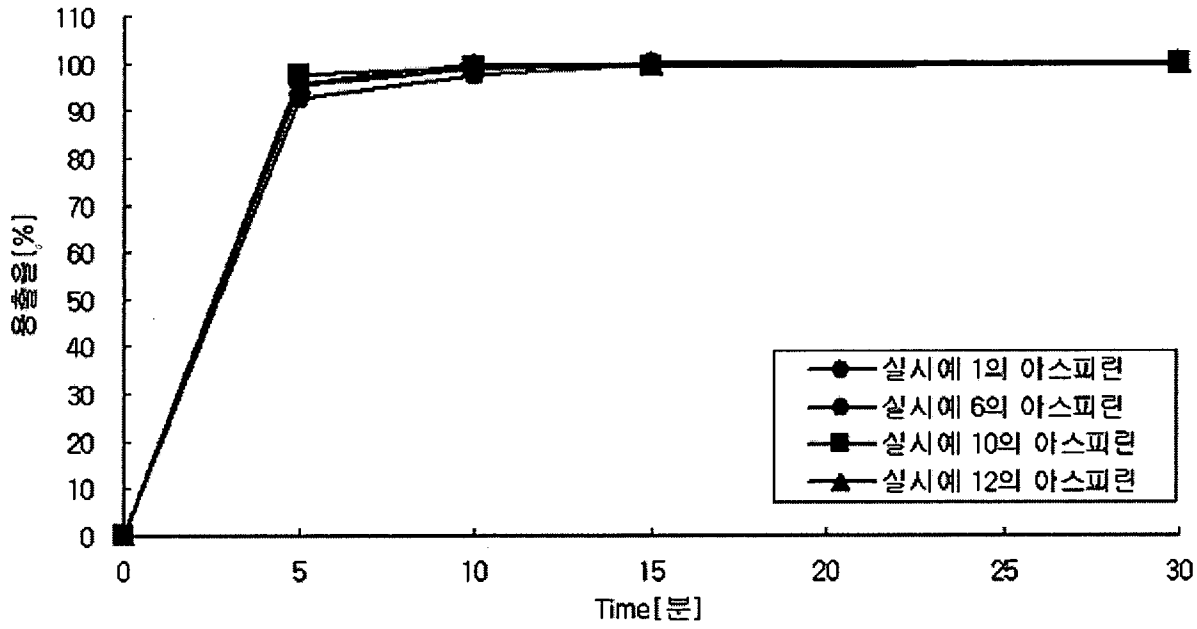
[Fig. 1]


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
용출율[%]
0
30
60
90
120
Time[분]
비교예 1
제제예 2의 아스피린
제제예 3의 아스피린
제제예 5의 아스피린

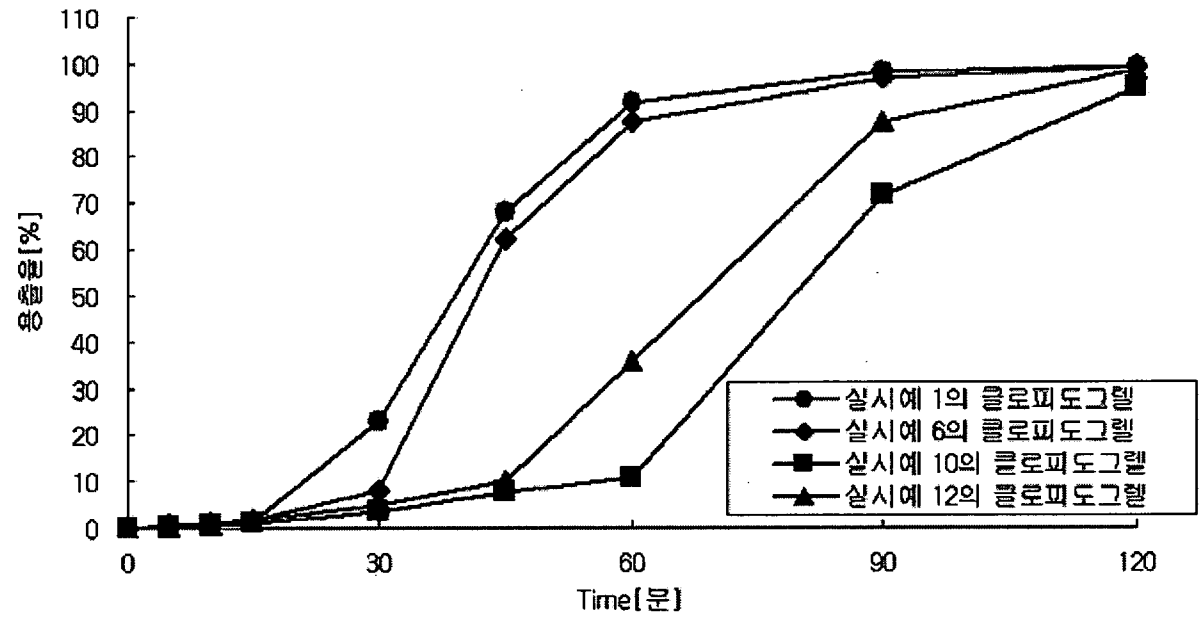
[Fig. 2]


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
용출율[%]
0
30
60
90
120
Time[분]
비교예 2
제제예 8의 클로피도그렐
제제예 11의 클로피도그렐
제제예 12의 클로피도그렐

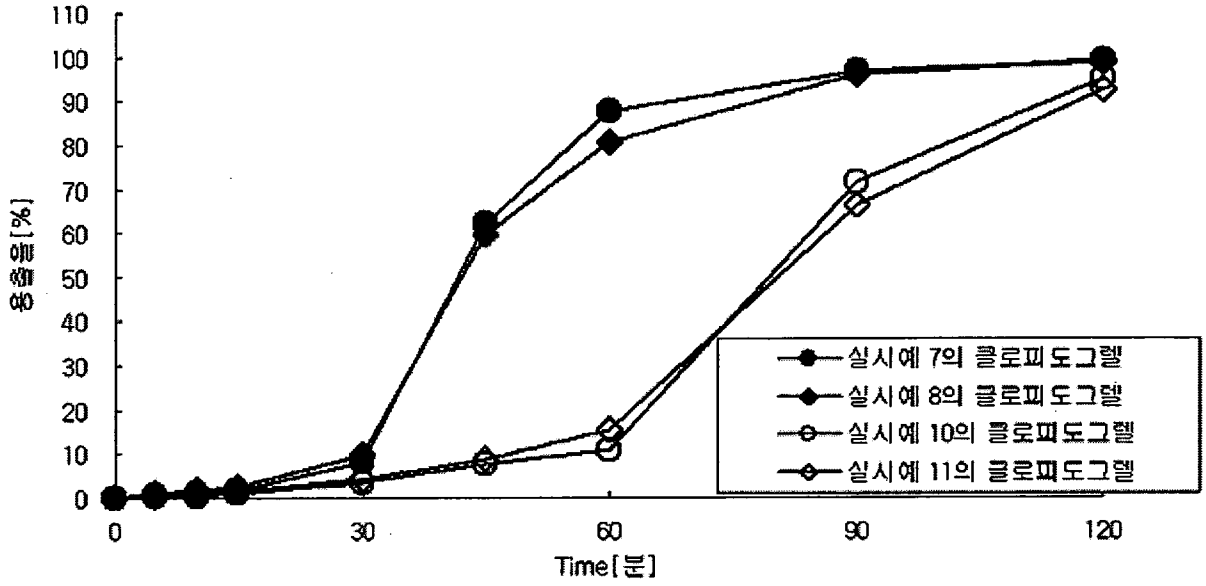
[Fig. 3]


용출율[%]
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
5
10
15
20
25
30
Time[분]
실시예 1의 아스피린
실시예 6의 아스피린
실시예 10의 아스피린
실시예 12의 아스피린

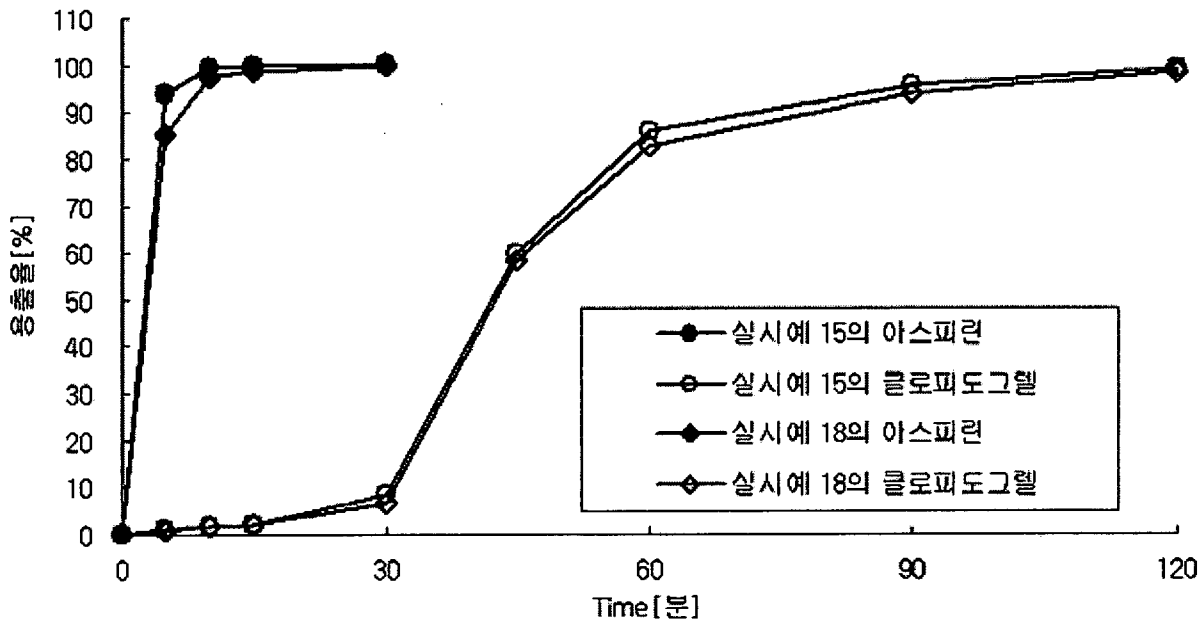
[Fig. 4]


용출율[%]
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
30
60
90
120
Time[분]
실시예 1의 클로피도그렐
실시예 6의 클로피도그렐
실시예 10의 클로피도그렐
실시예 12의 클로피도그렐

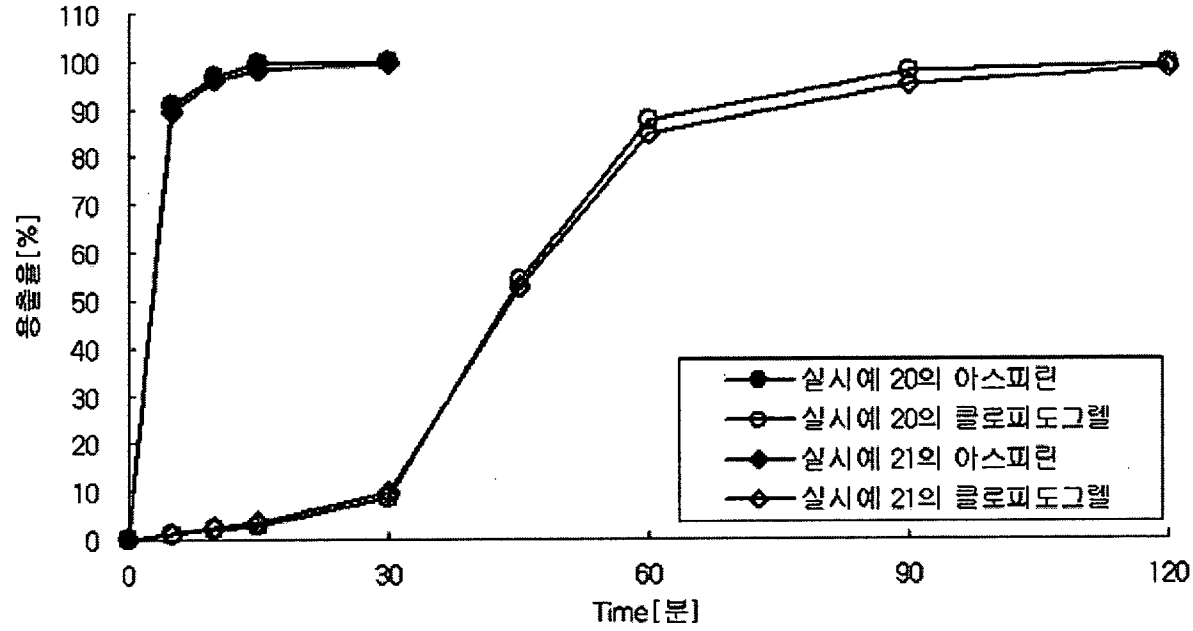
[Fig. 5]


용출율[%]
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
30
60
90
120
Time[분]
실시예 7의 클로피도그렐
실시예 8의 클로피도그렐
실시예 10의 클로피도그렐
실시예 11의 클로피도그렐

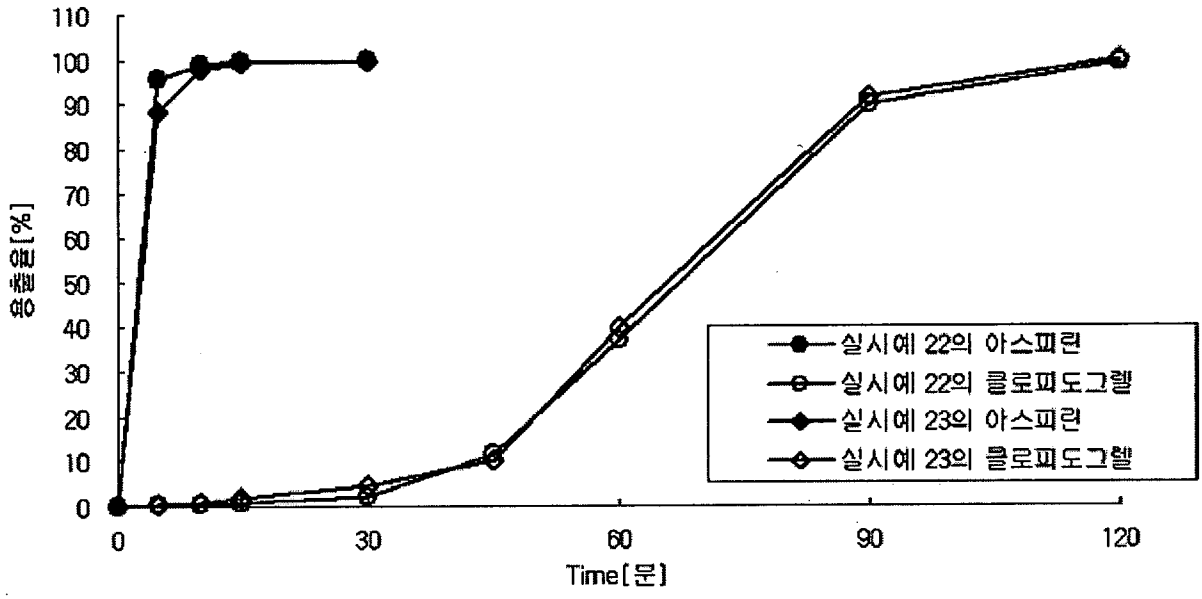
[Fig. 6]


용출율[%]
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
30
60
90
120
Time[분]
실시예 15의 아스피린
실시예 15의 클로피도그렐
실시예 18의 아스피린
실시예 18의 클로피도그렐

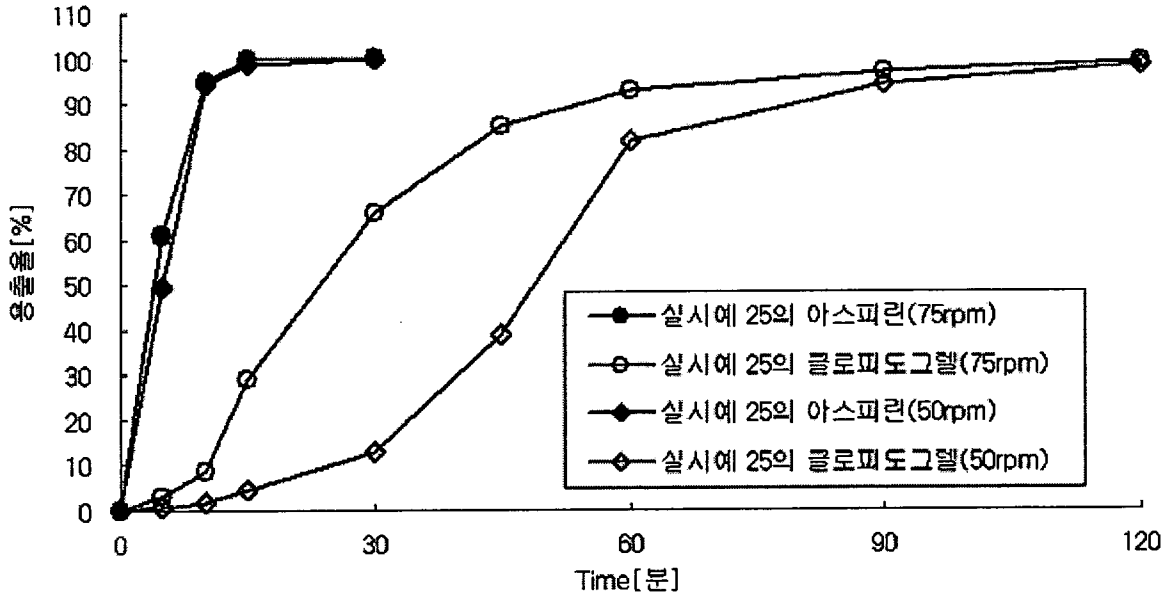
[Fig. 7]


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
용출율[%]
0
30
60
90
120
Time[분]
실시예 20의 아스피린
실시예 20의 클로피도그렐
실시예 21의 아스피린
실시예 21의 클로피도그렐

[Fig. 8]


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
용출율[%]
0
30
60
90
120
Time[분]
실시예 22의 아스피린
실시예 22의 클로피도그렐
실시예 23의 아스피린
실시예 23의 클로피도그렐

[Fig. 9]


110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
용출율[%]
0
30
60
90
120
Time[분]
실시예 25의 아스피린(75rpm)
실시예 25의 글로피도그렐(75rpm)
실시예 25의 아스피린(50rpm)
실시예 25의 글로피도그렐(50rpm)