

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(43) 국제공개일
2009년 10월 22일 (22.10.2009)

PCT

(10) 국제공개번호
WO 2009/127922 A2

(51) 국제특허분류:

A61K 9/52 (2006.01) A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01) A61K 47/38 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/IB2009/000331

(22) 국제출원일: 2009년 2월 23일 (23.02.2009)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2008-0016516 2008년 2월 22일 (22.02.2008) KR

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

(72) 발명자: 김

(75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): 김성욱 (KIM, Sung
Wuk) [KR/KR]; 경기도 성남시 분당구 구미동 250 삼
환빌라 102-304, 463-777 Gyeonggi-do (KR). 전성수
(JUN, Sung Soo) [KR/KR]; 경기도 성남시 분당구 서

현동 시범단지 현대아파트 426-701, 463-802 Gyeong-
gi-do (KR). 구자성 (KOO, Ja Seong) [KR/KR]; 대전
유성구 송강동 한마을아파트 110-1407, 305-756 Dae-
jeon (KR). 김진욱 (KIM, Jin, Wook) [KR/KR]; 대전 서
구 둔산동 1370 넥서스 벨리 A-508, 302-120 Daejeon
(KR). 박선우 (PARK, Sun Woo) [KR/KR]; 대전 유성
구 전민동 365-15 2층, 305-810 Daejeon (KR). 장석영
(JANG, Seok Young) [KR/KR]; 대전 동구 가오동 은
어송마을 5단지 508-2103, 300-741 Daejeon (KR). 이
상주 (LEE, Sang Ju) [KR/KR]; 대전 유성구 전민동
298-12 202, 305-810 Daejeon (KR). 조영관 (JO, Young
Gwan) [US/KR]; 대한민국 대전 유성구 지족동 650-1
어울림시티 103-202, 305-330 Daejeon (KR). 이준영
(LEE, Jun Young) [KR/KR]; 대전 유성구 전민동
201-365-15, 305-810 Daejeon (KR).

(74) 대리인: 패트릭 티 스카셀 (SKACEL, Patrick, T.); 미
국 워싱턴 디씨 슈트 800 엔더블유 케이 스트리트스
1425 로스웰 피그 언스트 앤드 맨베크 피.씨., 20005
Washington DC (US).

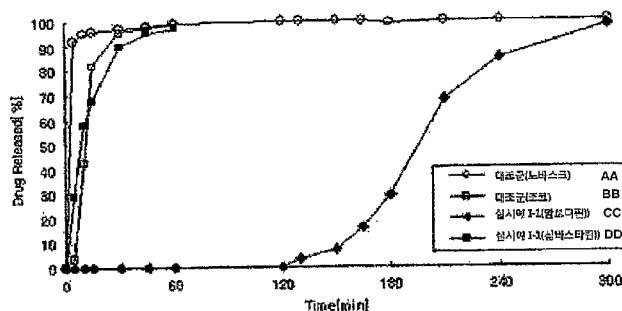
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의
국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,

[다음 쪽 계속]

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATION FOR TREATING CARDIOVASCULAR DISEASE

(54) 발명의 명칭: 심혈관계 질환 치료용 약제학적 제제

【도 1】



AA ... Control group (Norvasc)
BB ... Control group (Zocor)
CC ... Example I-1 (Amlodipine)
DD ... Example I-1 (Simvastatin)

(57) Abstract: The present invention provides a pharmaceutical formulation containing an immediate-release compartment and an extended-release compartment. The immediate-release compartment comprises a statin lipid-lowering drug, its isomer, or its pharmaceutically acceptable salt as a pharmacologically active ingredient and the extended-release compartment contains a dihydropyridine calcium channel blocker, its isomer, or its pharmaceutically acceptable salt as a pharmacologically active ingredient. The combined formulation of immediate-release, statin lipid-lowering drug and extended-release dihydropyridine calcium channel blocker, is pharmacologically, clinically, scientifically, and economically more useful than the single formulation of each of the drugs or a simple combination of the drugs, in preventing and treating cardiovascular disease, cardiopulmonary disease, pulmonary disease, or kidney disease in patients with metabolic syndrome and insulin resistance and patients with diabetes or suspected prediabetes. The formulation of the present invention allows different release times for the statin lipid-lowering drug and the dihydropyridine calcium channel blocker, and thus prevents mutual antagonism and side effects between the two drugs, and provides easy administration for patients simultaneously taking the two drugs simultaneously.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]

WO 2009/127922 A2



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))

본 발명은 약리학적 활성성분으로 스타틴계 지질저하제, 그의 이성질체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제, 그의 이성질체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제를 제공한다. 본 발명에 의한 스타틴계 지질저하제를 함유하는 선방출성 구획, 및 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제를 함유하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제는 대사 증후군 및 인슐린 저항성 환자 및 당뇨병 혹은 당뇨병 전증으로 의심되는 환자들의 심혈관 질환, 심폐 질환, 폐질환 또는 신장 질환의 예방 또는 치료에서 약리학적, 임상학적, 과학적 및 경제적으로 각각의 약물의 단일 제제 및 단순 복합 제제보다 매우 유용하다. 본 발명에 의한 제제는 스타틴계 지질저하제와 디히드로피리딘계 칼슘채널 차단제의 용출속도를 달리 구성하여 약물 상호간의 길항 작용 및 부작용을 방지하고, 2종의 약물을 단회 투여함으로써 환자의 복용을 용이하게 하는 효과를 나타낸다.

【명세서】**【발명의 명칭】**

심혈관계 질환 치료용 약제학적 제제

【기술분야】

본 발명은 복합성분 각각의 체내 약리 작용 발현 시간에 시차를 두어 투약하는 이른바 시간차 투약(Chronotherapy) 원리와 약물의 체내 대사 원리(Xenobiotics)를 적용하여 특정 속도로 각 약물을 제어 방출할 수 있도록 설계한 방출성이 제어된 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제 및 스타틴계 지질저하제를 활성성분으로 포함하는 약제학적 제제에 관한 것이다.

【배경기술】

고혈압은 관상 동맥 질환과 공존하는 경우가 많으며, 심장 질환을 초래하는 주요 원인이다. 고혈압은 고지혈증에 기인한 동맥 경화와 서로 밀접한 관련이 있다. 즉, 혈압이 상승하면 동맥경화가 악화되고 동맥경화가 악화되면 혈압이 더욱 상승하여 서로를 악화시키는 작용을 나타낸다. 이 같은 증상은 심혈관 질환을 발병시키는 심각한 위험인자로서 인식되고 있다. 고지혈증의 한가지 유형인 고콜레스테롤혈증은 상승된 혈청내 저밀도지단백(LDL)콜레스테롤 및 혈청내 총콜레스테롤의 상승을 특징으로 한다. 따라서, 혈청내 지질, 특히 LDL콜레스테롤 수치를 낮추면 심혈관 질환의 발병 가능성을 낮추고, 동맥경화증의 진행을 지연시키거나 또는 동맥경화증의 퇴행을 유도할 수 있다[참조: American diabetes association, Diabetic care 2000; 23: S57].

고콜레스테롤혈증은, 관상 동맥, 경동맥 및 말초 동맥을 포함하는 동맥 내에 지질 침적물이 불균등하게 분포하는 것을 특징으로 하는 죽상동맥경화증의 초기 발병에 관여한다. 이러한 불규칙한 죽종 분포는 관상 동맥 손상, 심혈관 질환의 특징이 된다[참조: Am J Cardiol 1987 59(14): 91G].

동맥경화와 고혈압은 악순환적으로 증상을 상호 악화시키는 증상이며, 따라서 고지혈증 환자나 고혈압 환자는 모두가 동맥경화와 고혈압을 동시에 치료해야 하며 악화를 방지해야 한다[HypertensRes2001;24:3-11, HypertensRes2003;26:1-36, HypertensRes2003;26:979-990].

이에, 혈압강하 효과를 나타내는 칼슘채널차단제와 콜레스테롤 합성 억제 효

과를 나타내는 스타틴계 지질저하제를 병용 투여하면 상승효과를 나타낸다는 임상
에 대한 연구는 많이 발표되어 왔다. 크람시(Kramsch)등의 문헌[Journal of Human
Hypertension(1995) (Suppl.1), 53-59]에 의하면 죽상동맥경화증을 예방 치료하기
위해 아미노디핀과 지질저하제를 배합하여 더욱 좋은 치료 효과를 나타내고 있다.
주크마(Jukema) 등의 문헌[Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology,
vol.16No.3, 1996, 425-430]에서도 칼슘채널차단제가 지질저하제와 배합함으로써 상
호 상승적 효과를 얻을 수 있음을 입증하고 있다. 또한 오레코브(Orekhov) 등의 문
헌[Int J Cardiol, 62, p.67-77, 1997]에는 동맥경화증의 치료를 위해 지질저하제
로바스타틴과 배합한 아미노디핀의 용도가 알려진 바 있다.

디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제는 고혈압 치료제일 뿐 아니라 협심증 치
료제임은 주지의 사실이고, 또한 스타틴계 약물은 지질저하제일 뿐 아니라 여러 병
태에 대한 항염 작용을 나타내는 것으로도 잘 알려진 약이며, 그 중 심바스타틴은
이미 영국에서는 처방 없이 약국에서 구입이 가능할 정도로 안정성을 인정받는 약
이다[Cardiology 1992; 80(Suppl 1): S31-S36, J Cardiovasc Pharmacol 1988; 12(Suppl 7):
S110-S113, Lancet 2000; 356: 359-365, Hypertens Res 2002; 25: 717-725,
Hypertens Res 2002; 25: 329-333, Am J Manag Care. 2004 Oct; 10(11 Suppl): S332-
8, Curr Control Trials Cardiovasc Med 2000, 1: 161165]. 이 두 약물군은 모두가
1일 1회 투여하는 제형으로 개발할 수 있어, 저녁 식사시 복용하는 것이 약리학적
으로 가장 이상적인 투약 시간대임이 공통된 특성이다.

두 약물군 중 병용 처방되는 사례가 많은 약물로는 디히드로피리딘계 칼슘
채널 차단제 중 아미노디핀과 스타틴계 지질저하제 중 심바스타틴을 들 수 있다. 이
러한 두 약물의 병용시 아미노디핀은 고유의 항압작용 뿐 아니라 지질저하제와 상승
작용을 통해 심바스타틴의 지질저하 작용을 높여주는 기능을 발휘하고, 심바스타틴
역시 고유의 지질저하작용뿐만 아니라 아미노디핀과의 상승작용을 통해 약물고유의
혈압강하 작용을 증가시키는 기능을 발휘하게 되는 장점이 있다.

또다른 병용 처방제인 아미노디핀과 아토르바스타틴을 병용할 경우에는 다음과
같은 장점이 있다.

동맥내에 지질 침적물이 불균등하게 분포함을 특징으로 하는 죽상동맥경화증
을 보인 환자는 혈관벽 내의 NO 생성계(eNOS)가 비정상적이며, 이 때문에 NO 생성

이 감소하여 혈압을 높이게 된다. 일반적인 HMG-CoA 환원효소 억제제는 NO 방출 효과가 거의 없지만 암로디핀은 NO 방출을 촉진하는 기능을 갖는다. 그러나 암로디핀과 아토르바스타틴의 복합투여는 NO에 대한 상승효과가 훨씬 더 발휘된다. 아토르바스타틴이 타 스타틴계 약물과 달리 페녹시기(phenoxy group)가 있으며 이 작용기에 의해 양자 공여 및 전자 안정화로 인하여 항산화 작용을 촉매함을 알 수 있다. 이는 $O_2^{\cdot-}$ 는 혈관 수축 작용을 $NO^{\cdot-}$ 는 혈관 확장 작용을 하는 것으로 즉, 암로디핀과 아토르바스타틴의 복합투여는 이러한 혈관벽 내 eNOS에 대한 상승효과로 인해 지질저하제인 아토르바스타틴이 칼슘채널 길항제인 암로디핀의 효과를 도와주는 복합처방인 것이다[The American Journal of Medicine, 118, 54-61, 2005]

스타틴계 지질저하제 및 디히드리포리딘계 칼슘 채널 차단제에 대해 구체적으로 살펴본다.

스타틴(Statin)계 지질저하제는 HMG-CoA 환원효소 억제제로 다음과 같은 일반 정보를 가지며, 본원에서 스타틴계 지질저하제 및 HMG-CoA 환원효소 억제제는 상호 교환적으로 사용된다. 스타틴계 지질저하제는 협심증이나 심근경색 등, 관상동맥경화증으로 인한 심장병 예방과 치료에 일차 선택 약이다[Lancet1995;346:750-753, AmJCardiol1998;82:57T-59T, AmJCardiol1995;76:107C-112C, HypertensRes2003;26:699-704, HypertensRes2003;26:273-280, BrMedBull2001;59:3-16, AmJMed1998;104(Suppl1):6S-8S, ClinPharmacokinet2002;41:343-370.]. 스타틴계 지질저하제 중에는 심바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 피타바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴 및 그의 약학적으로 허용되는 염과 이성질체가 주로 사용되며 그 중 심바스타틴이 가장 대표적으로 처방된다.

스타틴계 지질저하제는 간 내에서의 지질 합성은 초저녁 식사 이후 왕성해지므로 스타틴계 약물은 초저녁에 복용토록 권장되어 왔다[Arterioscler Thromb 11: 816-826, Am J Cardiol. 2006 Jan 1;97(1):44-7. Epub 2005 Nov 8].

죽상동맥경화 환자나 당뇨병 환자는 혈관벽 내의 NO 생성계(eNOS)가 비정상적이다. 때문에 NO 생성이 감소하여 혈압을 증가시키게 된다. 심바스타틴을 포함한 스타틴계 지질저하제는 바로, 이러한 혈관벽 내 eNOS를 정상 수준으로 증가시켜 놓는다. 이것 또한 지질저하 작용이 항압작용을 도와주는 복합 처방 효과 중 하나다 [Am J Physiol Renal Physiol Vol 281 Issue 5: F802-F809, 2001].

스타틴계 지질저하제를 주로 활성화시키는 대사효소는 사이토크롬 P450 3A4

및 2C9이며, 대사물은 간 내에서 작용하면서 간에서부터 담도를 통해 배설된다 [DrugMetabDispos1990;18:138-145, DrugMetabDispos1990;18:476-483, DrugMetabDispos1997;25:1191-1199.:Drugs 1997;53:828-847, ClinPharmacokinet1996;5:348-371, ArchBiochemBiophys1991;290:355-361, DrugMetabDispos1997;25:321-331:DrugMetabDispos.1999Mar;27(3):410-6.].

따라서, 스타틴계 지질저하제와 병용하는 약물이 스타틴계를 활성화 시키는 사이토크롬 P450 효소를 억제하는 경우에는 스타틴계 지질저하제의 간내 대사가 억제되어 스타틴계 물질과 중간 대사물질이 혈중으로 유출되어 혈중농도가 증가하게 된다. 이와 같이 혈중으로 유리된 스타틴계 본체물질 및 활성대사물질은 근육용해 증가는 심각한 부작용을 유발할 수 있다[ClinPharmacolTher1998;63:332-341, ClinPharmacolTher1998;64:177-182, PhysiciansDeskReference 2006(Zocor), JPharmacolExpTher 1997;282:294-300, PharmacolExpTher 1999;290:1116-1125, LifeSci2004;76:281-292.:Drug Metab Dispos 1991;19:740-748:EurJ ClinPharmacol1996;50:209-215].

즉, 두 약물의 단순 병용시 디히드로피리딘계 칼슘채널 길항제가 먼저 간에 도달하고 사이토크롬 P450 효소의 유도를 억제하게 되며, 뒤따라 간으로 들어오거나 동시에 들어오게 되는 스타틴계 지질저하제의 상당 부분은 사이토크롬 P450 효소의 대사 작용을 받지 못하므로 혈중으로 많은 양이 유출되거나 배설이 지연되거나 축적 작용을 일으키게 되며, 상기 사이토크롬 P450 효소에 의해 대사 되지 않은 스타틴계 지질저하제나 그의 β -히드록시산이 혈중으로 이행하여 혈중 농도가 필요 이상 높아져 근육 용해증과 같은 큰 장애를 유발시킬 수 있는 것이다.

심바스타틴은 그 자체가 불활성 락톤(Lactone)계 화합물이며 일차적으로 간으로 들어가서 지질저하작용을 지닌 활성형인 심바스타틴의 β -히드록시산(β -hydroxy acid) 등 활성 대사물로 변한다. 심바스타틴은 간 내의 사이토크롬 P450 3A4 에 의해 여러 단계로 대사되고, 활성화된 대사물질들은 강력한 지질 저하 작용을 발휘한다. 심바스타틴이 관상동맥성 심장질환 발병률을 감소시키고 사망률을 감소시키는 효과가 대단위 임상시험을 통해 입증되어온 것도 잘 알려진 사실인 데 [Lancet1994;344:1383-1389.], 이는 간 내에서의 콜레스테롤을 합성하는 과정에서 핵심 역할을 하는 HMG-CoA 환원 효소를 심바스타틴이 강력하게 억제하기 때문이며 동시에 염증 유발 인자를 억제하는 작용을 발휘하기 때문이다["Scandinavian Simvastatin Survival Study" published in the Lancet, 1994, 344, 1383-89].

피타바스타틴은 사이토크롬 P450 2C9에 의해 대사되고 간 내에서 작용하면서 배설되므로, 사이토크롬 P450 효소를 억제하는 약물과 병용투여시 피타바스타틴의 간 내 대사가 억제되어 혈중농도가 증가하게 되고, 이로 인해 근육용해증과 같은 부작용이 발생할 수 있다.

칼슘 채널 차단제는 스타틴계 지질저하제와 가장 많이 병용 처방 되는 항압제의 하나로써 칼슘 채널 차단제 중에서 대표적으로 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제가 있으며 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제로서, 암로디핀, 레르카니디핀, 라시디핀, 펠로디핀, 바니디핀, 베니디핀, 실니디핀, 이스라디핀, 마니디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 니모디핀, 닐바디핀, 니솔로디핀, 니트렌디핀, 아젤니디핀 및 그의 염 및 이성질체가 주로 사용되며 그 중에서도 암로디핀이 가장 대표적으로 처방된다. 특히 암로디핀은 항압제 및 협심증 치료제로서 전 세계적으로 가장 많이 처방되고 있다[Cardiology1992;80(Suppl1):S31-S36, JCardiovascPharmacol1988;12(Suppl7):S110-S113, Lancet2000;356:359-365, HypertensRes2002;25:717-725, HypertensRes2002;25:329-333.].

디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제는 혈관 평활근 내 칼슘 유입을 차단하여 말초 동맥 확장을 유도함으로써 혈압을 강하하는 항고혈압 약물로서 경련성 혈관수축으로 인한 협심증에 유효한 공통의 특성을 갖는다. 또한, 칼슘채널 차단제가 초기 동맥경화성 병소의 치료에 유리한 효과를 가져올 수 있음이 알려져 있다[Lancet, 335, p.1109-1139, 1990 ; 및 Circulation, 82, p.1940-1953, 1990].

병태생리학적인 견지에서 볼 때, 특히 아침 기상 후 오전 중의 혈압 상승은 스트레스 자극에 기인하는 혈관벽 경련에 의한 혈압 상승인데, 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제는 이러한 경련성 혈관 수축을 이완시키는 작용이 주작용이므로 특히 아침 기상 후 오전 중의 혈압 강하 작용이 강하게 나타난다. 따라서, 저녁시간 대에 투여한 만약 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제를 저녁시간에 복용하게 되면 기상전에 최고 혈중농도에 도달하게 되고, 기상 후 일과 중에 가장 강력하게 혈압 강하 작용을 나타나게 할 수 있다.

디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제의 대표적인 예인 암로디핀은 혈관 평활근 내 칼슘 유입을 차단하여 말초 동맥 확장을 유도함으로써 혈압을 강하하는 항고혈압 약물로서 경련성 혈관수축으로 인한 협심증에 유효한 특성을 가지며, 그 화학명이 3-에틸-5-메틸-2-(2-아미노에톡시메틸)-4-(2-클로로페닐)-1,4-디하이드로-6-메틸-3,5-피리딘디카르복실레이트로서 반감기가 30 ~ 50 시간으로 매우 지속적이

고 장기간에 걸쳐 활성을 나타내는 매우 유용한 칼슘채널차단제이다[유럽특허공개 제89,167호 및 미국 특허 제 4,572,909호]. 암로디핀을 단일제로 경구 투여하면 소장에서 흡수되어 간에서 40% 이상 분해되고, 나머지 60% 정도만이 혈중으로 나가게 되며 충분한 혈압 강하 작용을 발휘한다. 또한 암로디핀은 1일 24 시간 지속형 약물이며, 저녁 시간대에 복용하는 것이 익일 아침 시간부터 한낮 동안에 혈압 저하 작용을 가장 강력하게 발휘한다.

니페디핀은 단일제로 경구 투여하면 대부분이 불활성형의 대사체의 형태로 변하며, 투여량의 60~80%가 신장을 통해 뇨로 배설되고, 일부가 담도를 거쳐 변으로 배설된다. 니페디핀의 대사는 사이토크롬 P450 효소계에 관여하며, 사이토크롬 P450 3A4 에 강력한 억제 작용을 나타낸다. 니페디핀의 배설 반감기는 약 2시간 남짓으로 알려져 있다. 투여시 하루 종일 혈압강하 작용을 얻기 위해서, 시판되는 니페디핀 제제는 하루동안 서서히 방출되는 형태로 제공되고 있다. 병태생리학적 견지에서 볼 때, 특히 아침 기상 이후 오전 중의 혈압 상승은 스트레스 자극에 기인하는 혈관벽 경련에 의한 혈압 상승인데, 니페디핀은 이러한 경련성 혈관 수축을 이완시키는 작용이 주작용이다. 특히 아침 기상 후 오전 중의 혈압을 효과적으로 강하시킨다. 따라서, 니페디핀을 저녁시간(17~23시)에 복용하게 되면 기상전에 최고 혈중농도에 도달하게 되고, 기상 후 일과 중에 가장 강력하게 혈압 강하 작용을 나타나게 할 수 있다.

상기 살핀 바와 같이, 사이토크롬 P450 효소가 이미 존재할 때는 암로디핀과 같은 디히드로피리딘계 약물은 이 효소에 의해 일부가 억제될 수 있으나, 곧 사이토크롬 P450 3A4 효소의 생성을 억제하는 작용을 발휘하게 된다. 디히드로피리딘계 약물은 대부분 사이토크롬 P450 3A4 효소에 의해 주로 대사되며 사이토크롬 P450 2C9 등 사이토크롬 P450 3A4 이외의 효소에 의해서도 대사된다 [ArchInternMed.2002Feb25;162(4):405-12., DrugMetabDispos.2000Feb;28(2):125-30.] 이러한 특성 때문에 사이토크롬 P450 효소를 필요로 하는 약물인 스타틴계 지질저하제와 디히드로피리딘계 약물의 병용시에는 약물의 상호작용을 막기 위해 시간차를 두고 투여해야 한다 [MedChem1991;34:1838-1844, EurJ Clin Pharmacol2000;55:843-852.].

따라서, 스타틴계를 활성화시키는 사이토크롬 P450 효소의 생성을 억제하는 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제와 같은 약물과 병용 투여시에는 특별한 투여법

이 필요하다. 그러나 지금까지 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제와 스타틴계 지질저하제를 시간차를 두고 작용할 수 있도록 한 약제학적 제제는 발명된 바 없고 허가된 바도 없다. 또한 처방의 들은 이 두 약물을 병용처방 하면서도 환자에게 이 두 약물을 시간차를 두고 복용하라는 등의 적절한 복용지도를 해주지 못하고 있다.

상기 두 약물을 동시 복용할 경우 스타틴계 지질저하제의 혈중 농도가 상승하여 부작용을 초래할 수 있으며, 두 약물을 병용함으로써 얻을 수 있는 보다 효과적인 혈압 강하 작용 및 효과적인 지질 저하 작용도 얻기 어렵다.

이에 대하여 신이치로 니시오(Shinichiro Nishio) 등의 [Hypertens Res, 2005, Vol.28, No.3] 연구는 고지혈증을 지닌 고혈압 환자에게 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제인 아로디핀과 스타틴계 지질저하제인 심바스타틴의 단일제를 동시에 투여할 경우와 심바스타틴 단일제만을 투여한 경우를 비교 실험한 경우를 발표하고 있다.

아래 표 1의 실험 결과에 의하면, 심바스타틴과 아로디핀을 동시에 투약하면 아로디핀으로 인해 사이토크롬P450 3A4 효소가 억제되어 심바스타틴과 활성 대사체의 혈중 농도가 활성 역가 측정법으로 측정해 보았을 때 30% 이상 증가했음이 밝혀졌으며, 이로 인한 부작용 발생 위험 가능성을 발표하고 있다[Hypertension Research Vol. 28 (2005), No.3 March 223-227].

[표1]

1일 투여량	Cmax(ng/mL)	AUC (ng·h/mL)
Simvastatin 5mg	9.6 ± 3.7	34.3 ± 16.5
Simvastatin 5mg + Amlodipine 5mg	13.7 ± 4.7	43.9 ± 16.6
Hypertension Research Vol. 25(2005), No. 3 March 223-227		

상기 표 1에 나타낸 바와 같이, 지질저하 성분의 혈중 농도가 심바스타틴만을 단일 투여했을 때 보다 복합 처방시의 혈중 농도가 활성 역가 측정치로 볼 때 30% 정도 더 높게 나타났다. 그럼에도 불구하고, 지질 저하 작용은 상승하지 않았다. 간에서 작용해야 할 심바스타틴 활성 대사체의 혈중 농도가 필요이상 높아지면 오히려 콜레스테롤의 생합성 저해 효과는 감소되고, 근육 용해증과 같은 중대한 부작용이 나타날 확률이 높아질 뿐인 것이다.

한국등록 특허 제582347호는 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제인 암로디핀이 속방출되어 맨 먼저 용출되게 하고 스타틴계는 24시간을 통해 서서히 용출되게 하여 스타틴계 약물이 일시에 용출되어 흡수되는 것을 억제하는 복합제에 관하여 개시하고 있다. 이는 본 발명에서 스타틴계를 먼저 용출하여 간에서 먼저 대사되게 하는 개념과는 전혀 다른 개념의 복합제로서, 논리적으로나 약리학적으로 스타틴계의 약효를 감소시키는 비합리적 제제로 사료된다. 왜냐하면 암로디핀이 먼저 간에 유입되면 사이토크롬 P450 3A4의 생성이 간에서 억제되므로 곧 이어 간으로 유입되는 소량의 스타틴계는 간에서 전혀 대사 받지 못하고 혈중으로 유출되고 만다. 상기 특허는 간에서 작용해야 할 스타틴이 혈중으로 유출되어 근육 용해 등의 부작용만 증가시킬 뿐이다.

또한, 한국등록 특허 제742432호는 암로디핀 캄실레이트 및 심바스타틴을 포함하는 약제학적 제제 및 이의 제조방법에 관한 특허이나, 두 성분이 동시에 용출되어 간으로 흡수되므로 심바스타틴이 필요로 하는 사이토크롬 P450 3A4가 암로디핀에 의해 억제되기 때문에, 심바스타틴은 간에서 충분히 활성화되지 못한 채 중간활성체와 함께 혈중으로 30% 이상이 방출되어 지질저하작용은 감소되고 부작용만 증가시킬 수 있다(본 발명의 임상 실험을 통해서도 입증되어 있음). 따라서, 상기 발명은 단순 복합제 개념이며 이러한 단순 복합제는 진보성 부족으로 인해 거절되고 있다. 또한, 화이자의 한국공개특허 제2000-7002144호 역시 암로디핀과 아토르바스타틴이 단순 복합제라 하여 한국 특허청으로부터 거절된 바 있다.

즉, 상기한 결과 등으로 볼 때 그 동안 단일 제제를 단순히 복합 처방하거나, 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제를 스타틴계 지질저하제 보다 먼저 복용하는 것으로부터 나타나기 쉬운 문제점인 약물의 상호 길항 작용을 예방할 수 있는 투약법 혹은 약제학적인 제제의 개발의 필요성이 더욱 커지게 되었다.

이에, 본 발명자들은 고혈압과 고지혈증 및 그로 인한 심혈관계 질환 또는 대사증후군의 예방 및 치료에 효과적인 약제학적 제제를 개발하기 위해 연구한 결과 본 발명을 완성하였다.

【발명의 상세한 설명】

【기술적 과제】

본 발명은 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제 및 스타틴계 지질저하제를 포함하는 제제의 방출을 제어하여 위장관내 용출 및 흡수 시간에 있어서 약 2시간 내

지 약 4시간 이상의 차이를 나타내는 약제학적 제제를 제공하고자 한다.

본 발명은 또한 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제 및 스타틴계 지질저하제를 포함하는 제제로서, 약물의 약물전달시간을 최적화하여 대사 증후군 및 인슐린 저항성 환자, 및 당뇨병 혹은 당뇨병 전증으로 의심되는 환자들의 심혈관 질환, 심폐질환, 폐질환 또는 신장 질환의 예방 또는 치료라는 칼슘 채널 차단제의 효과와 협심증이나 심근경색 등 관상동맥경화증으로 인한 심장병 예방 또는 치료라는 HMG-CoA 환원 효소 억제제의 효과를 극대화하고, 두 약물간 상호작용 및 이로 인한 부작용을 피할 수 있는 약제학적 제제를 제공하고자 한다.

나아가 본 발명은 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제 및 스타틴계 지질저하제를 포함하는 제제로서, 저녁시간대, 바람직하게는 저녁 5시 내지 11시 사이에 1일 1회 1정을 복용함으로써 편리성까지 부가하여 환자의 복약 순응도를 더욱 높여 줄 수 있는 약제학적 제제를 제공하고자 한다.

【기술적 해결방법】

본 발명은 복합성분 각각의 체내 약리 작용 발현 시간에 시차를 두어 투약하는 이른바 시간차 투약 이론(Chronotherapy) 원리를 적용하여 특정 속도로 각 약물을 제어 방출할 수 있도록 설계된 약제학적 제제에 관한 것이다. 즉, 본 발명의 약제학적 제제는 복합 성분 각각의 체내 약리 작용 발현에 시간차투약(Chronotherapy)원리와 약물의 체내대사(Xenobiotics)원리를 적용하여 특정 속도로 체내에서 제어 방출하여 체내 흡수시 가장 이상적인 효과를 나타낼 수 있도록 설계된 약물 송달 시스템이다.

본 발명은 약리학적 활성성분으로 스타틴계 지질저하제, 그의 이성질체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제, 그의 이성질체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제를 제공한다.

본 발명은 디히드로피리딘계 칼슘 길항제를 활성성분으로 하며, 과립, 펠렛 또는 정제로 제조된 지연방출성 구획과, 스타틴계 지질저하제를 활성성분으로 하며, 과립, 펠렛 또는 정제로 제조된 선방출성 구획을 포함하여 이루어진 캡슐제인 시간차 용출이 가능하도록 방출성이 조절된 약제학적 제제를 제공한다.

본 발명의 제제 중 상기 디히드로피리딘계 칼슘 길항제는 스타틴계 지질저하

제 보다 2시간 내지 4시간 늦게 간에서 흡수되도록 방출성이 조절될 수 있다.

본 발명에 있어서, 디히드로피리딘계 칼슘 길항제는 암로디핀, 페르카니디핀, 라시디핀, 펠로디핀, 바니디핀, 베니디핀, 실니디핀, 이스라디핀, 마니디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 니모디핀, 닐바디핀, 니솔로디핀, 니트렌디핀, 아젤니디핀 이들의 약학적으로 허용 가능한 염 및 이들의 이성질체 중에서 선택된 것일 수 있으며, 제제 중 1 ~ 400 mg 범위로 포함될 수 있다.

본 발명에 있어서 상기 지연방출성 구획은 장용중합체, 수불용성 중합체, 소수성 화합물, 친수성 고분자, 삼투성 반투막 코팅기제 및 삼투압 조절제 중에서 선택된 1종 이상의 방출제어 물질을 포함할 수 있으며 상기 장용중합체는 폴리비닐아세테이트프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 셀락, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 셀룰로오스프로피오네이트프탈레이트, 폴리(메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)공중합체 및 폴리(메타크릴레이트, 에틸아크릴레이트)공중합체 중에서 선택된 1 종 또는 2 종 이상의 혼합물 반투과성막 코팅기제 코팅기제는 폴리비닐 아세테이트, 폴리메타크릴레이트 공중합체로서 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸메타크릴레이트)공중합체, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 에스테르, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 아실레이트, 셀룰로오스 디아실레이트, 셀룰로오스 트리아실레이트, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 디아세테이트 및 셀룰로오스 트리아세테이트에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 혼합물인 것; 상기 삼투압 조절제는 황산마그네슘, 염화마그네슘, 염화나트륨, 염화리튬, 황산칼륨, 황산나트륨, 황산리튬 및 황산나트륨 선택된 1종 또는 2종 이상의 혼합물인 것;

상기 스타틴계 지질저하제는 심바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 피타바스타틴, 로수바스타틴, 플루바스타틴, 프라바스타틴, 이들의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 이들의 이성질체 중에서 선택된 1 종 또는 2 종 이상의 혼합물인 것일 수 있다.

본 발명은 또한 (a) 활성성분으로서 디히드로피리딘계 칼슘길항제, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 이성질체와, 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제가 포함된 지연방출성 구획 (b) 활성성분으로서 스타틴계 지질저하제, 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 이의 이성질체와, 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 이용하여 제조한 선방출성 구획 및 (c) 상기 제1제와 제2제를 함께 충

진하기 위한 용기 수단을 포함하는 키트를 제공한다.

본 발명은 또한, 디히드로피리딘계 칼슘 길항제를 활성성분으로 하며, 정제로 제조된 지연방출성 구획과, 스타틴계 지질저하제를 활성성분으로 하며, 상기 제1제의 표면에 코팅되는 선방출성 구획을 포함하여 이루어진 코팅정제인 시간차 용출이 가능하도록 방출성이 조절된 약제학적 제제를 제공한다.

본 발명은 또한 디히드로피리딘계 칼슘 길항제를 활성성분으로 하며 삼투압에 의해 약물을 방출하는 내핵을 구성하는 지연방출성 구획과, 스타틴계 지질저하제를 활성성분으로 하며, 상기 내핵의 외층을 구성하는 선방출성 구획을 포함하여 이루어진 이중층의 단일정인 시간차 용출이 가능하도록 방출성이 조절된 약제학적 제제를 제공한다.

본 발명은 약리학적 활성성분으로 스타틴계 지질저하제, 그의 이성질체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제, 그의 이성질체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제를 제공한다.

본 발명에 의한 제제는 두 활성성분간의 방출성을 제어하는 물리적으로 분리되거나 구획되어 두 성분간의 상이한 방출속도를 얻을 수 있도록함으로써, 기존 단일제제의 병용투여 또는 동시투여의 문제점을 개선하여 보다 유용한 치료효과를 제공한다.

본 발명의 제제는 스타틴계 지질저하제를 일차로 용출시켜 소장에서 먼저 흡수되도록 하는 선방출성 구획 및 디히드로피리딘계 칼슘길항제는 스타틴계 지질저하제 보다 2시간 내지 4시간 늦게 간에서 흡수될 수 있도록 하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제이다.

본 발명은 약리학적 활성성분으로 심바스타틴, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로 아토르바스타틴, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제(이하 '심바스타틴/아토르바스타틴 제제'라 함)를 제공한다.

또한, 본 발명은 약리학적 활성성분으로 아토르바스타틴, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활

성성분으로 암로디핀, 이의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제(이하 '아토르바스타틴/암로디핀 제제'라 함)를 제공한다.

또한, 본 발명은 약리학적 활성성분으로 아토르바스타틴, 이의 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로 니페디핀, 이의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제(이하 '아토르바스타틴/니페디핀 제제'라 함)를 제공한다.

또한, 본 발명은 약리학적 활성성분으로 피타바스타틴, 이의 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로 암로디핀, 이의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제(이하 '피타바스타틴/암로디핀 제제'라 함)를 제공한다.

또한, 본 발명은 약리학적 활성성분으로 로슈바스타틴, 이의 이성질체 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로 암로디핀, 이의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제(이하 '로슈바스타틴/암로디핀 제제'라 함)를 제공한다.

또한, 본 발명은 지방출성 구획의 약리학적 활성성분 및 선방출성 구획의 약리학적 활성성분이 각각 베니디핀 및 피타바스타틴, 니모디핀 및 프라바스타틴, 니발디핀 및 피타바스타틴, 니솔디핀 및 로바스타틴, 니카르디핀 및 로슈바스타틴, 니트렌디핀 및 프라바스타틴, 니페디핀 및 플루바스타틴, 라시디핀 및 심바스타틴, 레르카니디핀 및 심바스타틴, 마니디핀 및 로바스타틴, 바니디핀 및 로바스타틴, 실니디핀 및 프라바스타틴, 암로디핀 및 로바스타틴, 이스라디핀 및 플루바스타틴, 아젤니디핀 및 심바스타틴 또는 펠로디핀 및 아토르바스타틴인 약제학적 제제를 제공한다.

본 발명은 또한 제제 중 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제의 방출이, 스타틴계 지질저하제 방출 약 1시간 이후에 개시되고 약 8시간 이전에 완료되는, 바람직하게는 스타틴계 지질저하제 방출 약 2시간 이후에 개시되고 약 6시간 이전에 완료되는 약제학적 제제를 제공한다.

상기 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제 중 니페디핀을 활성성분으로 포함

하는 제제는 니페디핀의 방출이 충분히 지연되어 약 1~8시간이 지난 후 용출이 개시되도록 조절되고, 바람직하게는 아토르바스타틴은 1시간 이내에 약물의 90%이상 용출되고, 니페디핀은 방출이 충분히 지연되어 경구 투여 후 약 2~6 시간이 지난 후 용출이 개시되도록 조절된다.

예를 들어, 본 발명의 심바스타틴/암로디핀 제제, 또는 피타바스타틴/암로디핀 제제 중 암로디핀의 방출은, 각 스타틴계 지질저하제 방출 약 1시간 이후에 개시되고 약 8시간 이전에 완료되거나, 바람직하게는 약 2시간 이후에 개시되고 약 6시간 이전에 완료되며 본 발명의 아토르바스타틴/암로디핀 제제 중 암로디핀 방출은, 아토르바스타틴 방출 약 1시간 이후에 개시되고 약 8시간 이전에 완료되거나, 바람직하게는 약 1시간 이후에 개시되고 약 6시간 이전에 완료되고 로슈바스타틴/암로디핀 제제 중 암로디핀 방출은 로슈바스타틴 방출 약 1시간 이후에, 바람직하게는 약 2시간 이후에 개시될 수 있다.

본 발명의 약제학적 제제는 스타틴계 지질저하제의 방출 개시 후, 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제 총량의 약 40% 이하 방출이 유지되는 시간이 약 2시간 이내, 바람직하게는 약 3시간 이내, 더욱 바람직하게는 약 4시간 이내인 제제를 제공하여, 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제의 약효를 일정 지연시간 경과 후 효과적으로 발생할 수 있게 한다. 예를 들어 심바스타틴/암로디핀 제제 또는 아토르바스타틴/암로디핀 제제, 심바스타틴 또는 아토르바스타틴의 방출 개시 후, 암로디핀 총량의 약 40% 이하 방출이 유지되는 시간이 약 2시간 이내, 바람직하게는 약 3시간 이내, 더욱 바람직하게는 약 4시간 이내이며 피타바스타틴/암로디핀 제제 또는 로슈바스타틴/암로디핀 제제는 암로디핀의 4시간까지의 용출률이 총량의 40%를, 바람직하게는 30%를 넘지 않을 수 있다.

본 발명의 보다 바람직한 약제학적 제제는, 스타틴계 지질저하제가 먼저 방출되어 1시간 이내에 80%, 바람직하게는 90% 이상이 용출 완료되고 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제는 약 2시간 이후에 용출이 개시되어, 약 4시간 이내에 총량의 40%, 바람직하게는 약 30%이내로 방출되는 제제이다. 예를 들어, 심바스타틴/암로디핀 제제, 아토르바스타틴/암로디핀 제제, 아토르바스타틴/니페디핀 제제, 또는 피타바스타틴/암로디핀 제제에서 각 스타틴계 지질저하제는 1시간 이내 80% 이상이, 바람직하게는 90% 이상이 용출되고 암로디핀 또는 니페디핀은 2시간 이후에 용출이 개시되며, 4시간까지의 용출률이 40%를, 바람직하게는 30%를 넘지 않는 수

준으로 방출되도록 조절된다. 또한 로슈바스타틴/암로디핀 제제에서 로슈바스타틴은 30분 이내, 바람직하게는 15분 이내에 80% 이상이 방출되고, 암로디핀은 방출이 충분히 지연되어 경구 투여 후 총 4시간 이내에 40%이하로, 바람직하게는 30% 이하로 방출된 약제학적 제제를 제공한다. 또한, 아토르바스타틴/니페디핀 제제에 있어서는 아토르바스타틴이 1시간 이내 80% 이상이 용출되고, 니페디핀은 방출이 충분히 지연되어 약 1~8시간이 지난 후 용출이 개시되도록 조절되고, 바람직하게는 아토르바스타틴은 1시간 이내에 90%이상 용출되고, 니페디핀은 방출이 충분히 지연되어 경구 투여 후 약 2~6 시간이 지난 후 용출이 개시되도록 조절될 수 있다.

본 발명의 약제학적 조성물은 1일 1회, 저녁 5시 내지 11시 사이에 복용되는 경우, 가장 유효한 효과를 발휘한다.

또한 상기 제시된 선방출성 구획과 제어방출성 구획은 다양한 제형으로 구현 가능하다.

본 발명의 약제학적 제제의 각 구성성분을 보다 상세히 설명하면 다음과 같다.

1. 선(先)방출성 구획

선방출성 구획은 본 발명의 약제학적 제제에 있어서 지연방출성 구획에 비해 먼저 방출되는 구획을 의미한다.

(1) 약리학적 활성성분

선방출성 구획의 약리학적 활성성분은 스타틴계 지질저하제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하며, 필요에 따라 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 추가로 포함할 수 있다.

본 발명의 스타틴계 지질저하제는 심바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 피타바스타틴, 로슈바스타틴, 플루바스타틴, 프라바스타틴 등을 들 수 있으며, 그의 광학 이성질체를 포함하는 이성질체, 라세미체 등을 모두 포함한다. 예를 들어, 아토르바스타틴의 이성질체에는 (R,R) 이성질체, (R,S) 이성질체, (S,S) 이성질체 또는 (S,R) 이성질체와 이들의 라세미체를, 로슈바스타틴의 이성질체에는 (R,R) 이성질체, (R,S) 이성질체, (S,R) 이성질체 또는 (S,S) 이성질체와 같은 광학 이성질체를 들 수 있다.

선방출성 구획 중 활성성분은 단위제제 중 스타틴계 지질저하제로 약 1 ~ 약160 mg, 바람직하기로는 약2 ~ 약80 mg 포함될 수 있다. 예를 들어, 심바스타틴은 약 1 ~ 약160 mg, 바람직하기로는 약2 ~ 약80 mg이 아토르바스타틴은 약 1 ~ 160 mg, 바람직하기로는 5 ~ 160 mg, 보다 바람직하기로는 10 ~ 80 mg이 피타바스타틴은 약 1 ~ 20mg이 로슈바스타틴은 1~160mg, 바람직하기로는 5 ~ 80 mg이 포함될 수 있다.

선방출성 구획 중 스타틴계 지질저하제는 방출개시 후 1시간 이내에, 바람직하게는 30분 이내에, 보다 바람직하게는 15분 이내에 단위제제 중 스타틴계 지질저하제 총량의 약 80% 이상, 바람직하게는 약 90 % 이상이 방출되어, 약효를 신속하게 나타낼 수 있다. 예를 들어, 심바스타틴은 방출개시 후 1시간 이내에 총량의 약 80% 이상, 바람직하게는 약 90 % 이상이 아토르바스타틴은 방출개시 후 1시간 이내에 총량의 약 80% 이상, 바람직하게는 90% 이상이 피타바스타틴은 방출개시 후 1시간 이내, 바람직하게는 30분 이내, 보다 바람직하게는 15 분 이내에 총량의 약 80 % 이상이 로슈바스타틴은 방출개시 후 1시간 이내, 바람직하게는 30분 이내, 보다 바람직하게는 15분 이내에 총량의 약 80% 이상이 방출될 수 있다.

(2) 약제학적으로 허용가능한 첨가제

본 발명의 제제는 또한 본 발명의 효과를 해치지 않는 범위 안에서 약제학적으로 허용 가능한 희석제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 안정화제, pH 조절제, 용해보조제, 착색제, 향료 등의 첨가제를 사용하여 제제화할 수 있다. 이의 함량은 스타틴계 지질저하제 100 중량부에 대하여 100 ~ 30,000 중량부가 바람직하며, 더욱 바람직하게는 100~ 20,000 중량부이다. 예를 들어, 심바스타틴/암로디핀 제제에서는 심바스타틴 100 중량부에 대하여 100 ~ 30,000 중량부, 바람직하게는 100~ 20,000 중량부이며 아토르바스타틴/암로디핀 제제, 피타바스타틴/암로디핀 제제, 또는 아토르바스타틴/니페디핀 제제에서는 각 스타틴계 지질저하제 1중량부에 대하여 1~100중량부, 바람직하게는 1~30중량부이며 로슈바스타틴/암로디핀 제제에서는 로슈바스타틴 1중량부에 대하여 0.01-100 중량부를 포함할 수 있다.

상기 희석제는 전분, 미세결정성셀룰로오스, 유당, 포도당, 만니톨, 알기네이트, 알칼리토금속류염, 클레이, 폴리에틸렌글리콜, 디칼슘포스페이트, 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있다.

상기 결합제는 전분, 미세결정성 셀룰로오스, 고분산성 실리카, 만니톨, 자당, 유당, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 천연검, 합성검, 코포비돈, 젤라틴, 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있다.

상기 봉해제는 전분글리콘산나트륨, 옥수수전분, 감자전분 또는 전젤라틴화전분 등의 전분 또는 변성전분 벤토나이트, 몬모릴로나이트, 또는 비검(veegum) 등의 클레이 미세결정성셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 또는 카르복시메틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스류 알긴산나트륨 또는 알긴산 등의 알긴류 크로스카멜로스(croscarmellose)나트륨 등의 가교 셀룰로오스류 구아검, 잔탄검 등의 검류 가교 폴리비닐피롤리돈(crospovidone) 등의 가교 중합체 중탄산나트륨, 시트르산 등의 비등성 제제, 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다.

상기 윤활제는 탈크, 스테아린산, 스테아르산 마그네슘, 스테아린산 칼슘 등, 라우릴설페이트나트륨, 수소화식물성오일, 나트륨벤조에이트, 나트륨스테아릴푸마레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 모노레이트, 글리세릴모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트 및 폴리에틸렌글리콜 등을 사용할 수 있다.

상기 안정화제는 알칼리금속의 염, 알칼리토금속의 염, 또는 이들의 혼합물인 알칼리화제를 사용할 수 있으며, 바람직하게는 탄산칼슘, 탄산나트륨, 탄산수소나트륨, 산화마그네슘, 탄산마그네슘, 구연산나트륨 등을 사용할 수 있으며, 아스코르빈산, 구연산, 부틸레이티드히드록시 아니솔, 부틸레이티드히드록시 툴루엔, 토코페롤 유도체를 사용할 수도 있다.

상기 pH 조절제는 초산, 아디프산, 아스코르브산, 사과산, 숙신산, 주석산, 푸마르산, 구연산과 같은 산성화제와 침강 탄산 칼슘, 암모니아수, 메글루민와 같은 염기성화제 등을 사용할 수 있다.

상기 용해보조제는 라우릴황산나트륨, 폴리소르베이트 등의 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테류, 도큐세이트 나트륨 등을 사용할 수 있다.

이외에도 착색제, 향료 중에서 선택된 다양한 첨가제로서 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 선택 사용하여 본 발명의 제제를 제제화할 수 있다.

본 발명에서 사용가능한 첨가제의 범위가 상기 첨가제를 사용하는 것으로 한정되는 것은 아니며, 상기한 첨가제는 선택에 의하여 통상 범위의 용량을 함유하여 제제화할 수 있다.

2. 지연방출성 구획

본 발명에서 지연방출성 구획은 선방출성 구획 활성성분의 방출 일정 시간 후에 그 활성성분이 방출되는 구획을 의미한다. 지연방출성 구획은 (1)약리학적 활성성분인 암로디핀, 이의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 및 (2-1)방출제어 물질 및/또는 (2-2)삼투압 조절제 및 반투과성막 코팅기제를 포함하며, 필요에 따라, (3) 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 본 발명에 의한 지연방출성 구획은 상업적으로 판매되는 스타틴계 지질저하제를 포함하는 제제와 동시에 복용될 수도 있다.

(1) 약리학적 활성성분

지연방출성 구획의 약리학적 활성성분은 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제, 그의 이성질체 및 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제는 사이토크롬 P450계 효소의 저해를 받는 성분을 선택 사용할 수 있으며, 예를 들면, 암로디핀, 레르카니디핀, 라시디핀, 펠로디핀, 바니디핀, 베니디핀, 실니디핀, 이스라디핀, 마니디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 니모디핀, 닐바디핀, 니솔로디핀, 니트렌디핀, 아젤니디핀 등이 있으나, 이들이 종류에 한정하지 아니하고 상기 제시된 바와 같이 사이토크롬 P450 계 효소의 저해를 받는 디히드로피리딘계 칼슘길항제 중에서 선택 사용가능하다. 바람직하기로는 암로디핀, 니페디핀 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 사용할 수 있으며, 암로디핀의 약제학적으로 허용가능한 염은 구체적으로 암로디핀의 말레인산 염 및 암로디핀의 베실산염을 들 수 있다.

지연방출성 구획 중 활성성분은 단위제제 중 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제로 1일 성인(체중 65 ~ 75 kg의 성인 남자) 기준, 단위제제 중 약1 ~ 약400 mg, 바람직하기로는 약2 ~ 약120 mg 포함될 수 있다. 그 중 암로디핀은 약1 ~ 약40mg, 바람직하게는 약2 ~ 약20mg이, 니페디핀은 1일 약 1 ~ 약90mg을 포함할 수 있다.

디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제는 스타틴계 지질저하제의 방출 개시 후, 단위제제 중 총량의 약40% 이하가 방출에 도달하는 시간이 약 2시간 이내, 바람직하게는 약 3시간 이내, 더욱 바람직하게는 약 4시간 이내이며, 그 결과 약효 발생시간을 지연시킨다. 예를 들어, 심바스타틴/암로디핀 제제 또는 아토르바스타틴/니페디핀 제제는 암로디핀 또는 니페디핀 총량의 약40% 이하가 방출에 도달하는 시간이

약 2시간 이내, 바람직하게는 약 3시간 이내, 더욱 바람직하게는 약 4시간 이내 아토르바스타틴/암로디핀 제제는 암로디핀 총량의 20% 이하가 방출에 도달하는 시간이 약 2시간 이내, 바람직하게는 약 3시간 이내, 더욱 바람직하게는 약 4시간이며 피타바스타틴/암로디핀 제제는 4시간까지 제제 중 암로디핀 총량의 40% 이하로, 바람직하게는 30% 이하로 방출되며, 로슈바스타틴/암로디핀 제제는 3시간 까지 암로디핀 총량의 30% 이하가, 바람직하게는 20%이하가 방출될 수 있다.

(2-1) 방출제어물질

본 발명의 약제학적 제제 중 지연방출성 구획은 장용성 고분자, 수불용성 중합체, 소수성 화합물, 친수성 고분자 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상의 방출제어물질을 포함한다. 상기 방출제어 물질은 디히드로피리딘계 칼슘길항제 100 중량부에 대하여 10 ~ 3,000 중량부 사용 가능한데, 사용량이 상기 범위 미만이면 충분한 지연방출성을 얻을 수 없고, 사용량이 상기 범위를 초과하면 약물방출이 지나치게 지연되어 유의성 있는 임상적 효과를 얻을 수 없다.

심바스타틴/암로디핀 제제에서 상기 방출제어물질은 바람직하게는 장용성 고분자 및 친수성 고분자의 혼합물을 포함하거나, 수불용성 중합체를 포함하며, 암로디핀 1중량부에 대하여, 0.1 ~ 100 중량부를 포함한다.

아토르바스타틴/암로디핀 제제에서 상기 방출제어물질은 암로디핀 1중량부에 대하여, 0.05~100 중량부, 바람직하게는 0.05 ~ 30 중량부를 포함될 수 있으며 바람직하게는 장용성 고분자 및 친수성 고분자의 혼합물일 수 있고, 상기 장용성 고분자 및 친수성 고분자 혼합물은 각각 암로디핀 1중량부에 대하여 각각 0.5~10중량부 및 0.5~20중량부로 포함될 수 있다

피타바스타틴/암로디핀 제제에서 상기 방출제어물질은 암로디핀 1 중량부에 대하여 0.05~100 중량부로 사용가능하고, 바람직하게는 수불용성 중합체 및 중합체 및 친수성 고분자를 포함하며 로슈바스타틴/암로디핀 제제에서 상기 방출제어물질은 암로디핀 1 중량부에 대하여 0.05~100 중량부 사용가능하고, 바람직하게는 수불용성 중합체 및 친수성 고분자 중에서 선택된 1종 이상의 방출제어물질을 포함하며 아토르바스타틴/니페디핀 제제에서 상기 방출제어물질은 니페디핀 100 중량부에 대하여 5 내지 300 중량부로 사용가능하고, 바람직하게는 장용성 고분자 및 친수성 고분자를 포함할 수 있다.

본 발명의 지연방출성 구획에서, 장용성 고분자는 pH 5 미만의 산성 조건하에서 불용성이거나 또는 안정한 것으로, pH 5 이상의 조건하에서 용해되거나 또는분해되는 고분자를 말하며, 예컨대 장용성 셀룰로오스 유도체, 장용성 아크릴산계 공중합체, 장용성 말레인산계 공중합체, 장용성 폴리비닐 유도체, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 것이다. 여기서, 장용성 셀룰로오스 유도체는 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 히드록시메틸에틸셀룰로오스프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 셀룰로오스아세테이트말레이트, 셀룰로오스벤조에이트프탈레이트, 셀룰로오스프로피오네이트프탈레이트, 메틸셀룰로오스프탈레이트, 카르복시메틸에틸셀룰로오스, 에틸히드록시에틸셀룰로오스프탈레이트, 메틸히드록시에틸셀룰로오스 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상 상기 장용성 아크릴산계 공중합체는 스티렌-아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸-아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체, 아크릴산부틸-스티렌-아크릴산 공중합체, 메타크릴산-메타크릴산메틸 공중합체(예컨대, 유드라짓 L 100, 유드라짓 S, 데구사, 독일), 메타크릴산·아크릴산에틸공중합체(예컨대, 유드라짓 L 100-55, 데구사, 독일), 아크릴산메틸-메타크릴산-아크릴산옥틸공중합체 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상 상기 장용성 말레인산계 공중합체는 아세트산비닐-말레인산 무수물 공중합체, 스티렌-말레인산 무수물 공중합체, 스티렌-말레인산모노에스테를 공중합체, 비닐메틸에테르-말레인산 무수물 공중합체, 에틸렌-말레인산 무수물 공중합체, 비닐부틸에테르-말레인산 무수물 공중합체, 아크릴로니트릴-크릴산메틸·말레인산 무수물 공중합체, 아크릴산부틸-스티렌-말레인산 무수물 공중합체 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상 장용성 폴리비닐 유도체는 폴리비닐알콜프탈레이트, 폴리비닐아세탈프탈레이트, 폴리비닐부티레이트프탈레이트, 폴리비닐아세트아세탈프탈레이트 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상일 수 있다.

심바스타틴/암로디핀 제제에서 바람직한 장용성 고분자는 폴리비닐아세테이트프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 셀락, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 셀룰로오스프로피오네이트프탈레이트, 폴리(메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)공중합체 및 폴리(메타크릴레이트, 에틸아크릴레이트)공중합체 중에서 선택된 1 종 이상일 수 있으며 암로디핀 1 중량부 대비 0.1~20 중량부, 바람직하게는 0.5~10 중량부로 포함될 수 있다.

아토르바스타틴/암로디핀 제제에서 바람직한 장용성 고분자는 히드록시프로필메틸

셀룰로오스프탈레이트, 아크릴산메틸-아크릴산 공중합체, 메타크릴산-메타크릴산메틸 공중합체, 폴리비닐알콜프탈레이트, 폴리비닐아세트아세탈프탈레이트를 사용하며, 보다 바람직하게는 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 아크릴산메틸-아크릴산 공중합체, 메타크릴산-메타크릴산메틸 공중합체 중에서 선택된 1종 이상일 수 있으며 암로디핀 1중량부 대비 0.1~20 중량부, 바람직하게는 0.5~10 중량부로 포함될 수 있다.

피타바스타틴/암로디핀 제제에서 바람직한 장용성 고분자는 아크릴산계 공중합체들 수있으며 바람직하게는 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체 (제품명, 아크릴-이즈)를 사용할 수 있고, 활성성분인 암로디핀 1 중량부에 대해 0.1~20 중량부, 바람직하게는 0.5~10 중량부로 포함될 수 있다.

로슈바스타틴/암로디핀 제제에서 바람직한 장용성 고분자는 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 중에서 선택된 1종 이상이며 암로디핀 대비 0.1~20 중량부, 바람직하게는 0.5~10 중량부로 포함될 수 있으며, 0.1 중량부 미만인 경우에는 pH 5 미만에서 쉽게 용해되는 문제점이 있고, 20 중량부 초과인 경우에는 불필요하게 제제 총중량이 커지거나 과도하게 용출이 지연되는 문제점이 있다.

아토르바스타틴/니페디핀 제제에서 바람직하게는 장용성 셀룰로오스 유도체, 장용성 아크릴산계 공중합체, 장용성 폴리비닐 유도체가 사용가능하며, 보다 바람직하게는 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 메타크릴산-메타크릴산메틸공중합체를 사용할 수 있으며 니페디핀 100중량부에 대해 5 내지 150 중량부, 바람직하게는 10 내지 50 중량부로 포함될 수 있다.

상기 제제들에서 장용성 고분자가 각 하한의 미만으로 포함되는 경우에는 pH 5 미만에서 쉽게 용해되는 문제점이 있고, 각 상한 초과로 포함되는 경우에는 불필요하게 제제 총중량이 커지거나 과도하게 용출이 지연되는 문제점이 있다.

본 발명의 지연방출성 구획에서, 수불용성 중합체는 약물의 방출을 제어하는 약제학적으로 허용가능한 물에 용해되지 않는 중합체를 말하며 예컨대, 폴리비닐 아세테이트, 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸메타크릴레이트)공중합체, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 에스테르, 셀룰로오스 에테

르, 셀룰로오스 아실레이트, 셀룰로오스 디아실레이트, 셀룰로오스 트리아실레이트, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 디아세테이트, 셀룰로오스 트리아세테이트 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 들 수 있다.

심바스타틴/암로디핀 제제에 있어서 수불용성 중합체는 바람직하게는 폴리비닐 아세테이트, 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸 메타크릴레이트)공중합체, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트를, 보다 바람직하게는 폴리비닐 아세테이트, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸메타크릴레이트)공중합체, 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트) 공중합체등을 사용할 수 있으며 암로디핀 1증량부 대비 0.1~30 증량부, 바람직하게는 0.5~20 증량부로 포함될 수 있다.

아토르바스타틴/암로디핀 제제에 있어서 수불용성 중합체는 바람직하게는 폴리비닐 아세테이트, 유드라짓 RS PO, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스아세테이트를 사용하며, 보다 바람직하게는 폴리비닐아세테이트, 유드라짓 RS PO, 에틸셀룰로오스를 사용할 수 있고, 활성성분인 암로디핀 1 증량부 대비 약 0.1~30 증량부, 바람직하게는 0.5~20 증량부로 포함될 수 있다.

피타바스타틴/암로디핀 제제에 있어서 수불용성 중합체는 바람직하게는 아크릴산계 공중합체를, 보다 바람직하게는 유드라짓 RS30D를 사용할 수 있으며 암로디핀 1증량부에 대해 0.1~30 증량부, 바람직하게는 0.5~20 증량부로 포함될 수 있다.

로슈바스타틴/암로디핀 제제에 있어서, 수불용성 중합체는 폴리비닐 아세테이트(콜리코트 SR30D), 셀룰로오스아세테이트 및 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸메타크릴레이트)공중합체 (유드라짓 RS30D) 중에서 선택된 1종 이상인 것이 바람직하며, 암로디핀 대비 0.1~30 증량부, 바람직하게는 0.5~20 증량부로 포함될 수 있다.

아토르바스타틴/니페디핀 제제에 있어서 수불용성 중합체는 바람직하게는 아크릴산 공중합체를 사용하며, 보다 바람직하게는 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸메타크릴레이트)공중합체(유드라짓 RS30D 및 유드라짓 LR30D와 혼합물)을 사용하며 니페디핀 100 증량부에 대해 5 내지 200 증량부, 바람직하게는 10 내지 100증량부로 포함될 수 있다. 상기 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸메타크릴레이트)공중합체는 니페디핀 100증량부에 대해 20 내지 100 증량부를 사용하는 것이 바람직하다.

상기 제제들에서 수불용성 증합체가 각 하한의 미만으로 포함되는 경우에는 약물의 방출이 제어되지 않는 문제점이 있고, 각 상한 초과로 포함되는 경우에는 불필요하게 과도하게 용출이 지연되는 문제점이 있다.

본 발명의 지연방출성 구획에서, 소수성 화합물은 약물의 방출을 제어하는 억제적으로 허용가능한 물에 용해되지 않는 물질을 말하며, 예컨대 지방산 및 지방산 에스테르류, 지방산 알코올류, 왁스류, 무기물질, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 들 수 있다. 여기서, 지방산 및 지방산 에스테르류는 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 글리세릴 비헤네이트, 세틸 팔미테이트, 글리세릴 모노 올레이트, 스테아린산 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상; 지방산 알코올류는 세토스테아릴 알코올, 세틸알코올, 스테아릴알코올 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상; 왁스류는 카르나우바왁스, 밀납, 미결정 왁스, 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상; 무기물질은 탈크, 침강탄산칼슘, 인산일수소칼슘, 산화아연, 산화티탄, 카올린, 펜토나이트, 몬모릴로나이트, 비경 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있다.

심바스타틴/암로디핀 제제에 있어서, 소수성 화합물은 바람직하게는 지방산 에스테르류, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 글리세릴 비헤네이트를, 보다 바람직하게는 글리세릴 스테아레이트, 글리세릴 비헤네이트를 사용할 수 있으며 암로디핀 1중량부 대비 0.1~20 중량부, 바람직하게는 0.5~10 중량부로 포함될 수 있다.

아토르바스타틴/암로디핀 제제에 있어서, 소수성 화합물은 바람직하게는 지방산 에스테르류, 지방산 알코올류, 왁스류, 무기물질을 사용하며, 보다 바람직하게는 지방산 에스테르류, 지방산 알코올류를 사용할 수 있으며, 암로디핀 1중량부 대비 0.1~20 중량부, 바람직하게는 0.5~10 중량부로 포함될 수 있다.

피타바스타틴/암로디핀 제제에 있어서, 소수성 화합물은 바람직하게는 지방산 에스테르류를 사용하며, 보다 바람직하게는 글리세릴 스테아레이트를 사용할 수 있으며 암로디핀 1 중량부에 대해 0.1~20 중량부, 바람직하게는 0.5~10 중량부로 포함될 수 있다.

로수바스타틴/암로디핀 제제에 있어서, 소수성 화합물은 암로디핀 대비 0.1~20 중량부, 바람직하게는 0.5~10 중량부 포함될 수 있다.

아토르바스타틴/니페디핀 제제에 있어서, 소수성 화합물은 바람직하게는 지방산 에

스테르류를, 보다 바람직하게는 글리세릴 스테아레이트를 사용할 수 있으며, 니페디핀 100 중량부에 대해 5 내지 300 중량부, 바람직하게는 15 내지 100 중량부로 포함될 수 있다.

상기 제제들에서 소수성 화합물이 각 하한의 미만으로 포함되는 경우에는 약물의 방출이 제어되지 않는 문제점이 있고, 각 상한 초과로 포함되는 경우에는 불필요하게 과도하게 용출이 지연되는 문제점이 있다.

본 발명에 있어서 친수성 고분자는 약물의 방출을 제어하는 약제학적으로 허용가능한 물에 용해되는 고분자 물질을 당류, 셀룰로오스 유도체, 검류, 단백질류, 폴리비닐 유도체, 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리에틸렌 유도체 및 카르복시비닐중합체 등을 선택 사용할 수 있으며, 구체적으로 당류로서 덱스트린, 폴리덱스트린, 덱스트란, 펙틴 및 펙틴 유도체, 알긴산염, 폴리갈락투론산, 자일란, 아라비노자일란, 아라비노갈락탄, 전분, 히드록시프로필스타치, 아밀로오스, 아밀로펙틴등을 선택 사용할 수 있고, 셀룰로오스 유도체로서 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 히드록시에틸메틸셀룰로오스 등을 선택하여 사용할 수 있으며, 검류로서 구아검, 로커스트 콩 검, 트라가칸타, 카라기난, 아카시아검, 아라비아검, 젤란검, 잔탄검 등을 선택 사용할 수 있으며, 단백질류로서 젤라틴, 카제인, 및 제인 등을 선택 사용할 수 있고, 폴리비닐 유도체로서 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈 및 폴리비닐아세탈디에틸아미노아세테이트 등을 선택 사용할 수 있으며, 폴리메타크릴레이트 공중합체로서 폴리(부틸 메타크릴레이트, (2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트) 공중합체, 폴리(메타크릴산-메틸메타크릴레이트) 공중합체, 폴리(메타크릴산-에틸아크릴레이트) 공중합체 등을 선택하여 사용할 수 있으며, 폴리에틸렌 유도체로서 폴리에틸렌글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드 등을 선택 사용할 수 있으며, 카르복시비닐폴리머로서 카보머를 사용할 수 있다.

심바스타틴/암로디핀 제제에 있어서, 상기 친수성 고분자는 바람직하게는 전분, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 잔탄검, 폴리비닐 알코올 또는 카보머를 사용할 수 있으며 암로디핀 1중량부 대비 0.05~30 중량부, 바람직하게는 0.5~20중량부로 포함될 수 있다.

아토르바스타틴/암로디핀 제제에 있어서, 상기 친수성 고분자는 바람직하게는 셀룰로오스 유도체, 폴리비닐유도체, 카르복시비닐폴리머, 폴리에틸렌 유도체를 사용하며, 보다 바람직하게는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트 숙시네이트, 폴리비닐피롤리돈, 카보머, 폴리에틸렌 옥사이드를 사용할 수 있으며 암로디핀 1중량부 대비 0.05~30 중량부, 바람직하게는 0.5~20중량부로 포함될 수 있다.

피타바스타틴/암로디핀 제제에 있어서, 상기 친수성 고분자는 바람직하게는 카르복시비닐폴리머를, 보다 바람직하게는 카보머를 사용할 수 있으며, 암로디핀 1 중량부에 대해 0.05~30 중량부, 바람직하게는 0.5~20중량부로 포함될 수 있다.

로슈바스타틴/암로디핀 제제에 있어서, 상기 친수성 고분자는 바람직하게는 히드록시프로필셀룰로오스 및/또는 폴리메타크릴레이트 공중합체를, 보다 바람직하게는 폴리(메타크릴산-메틸메타크릴레이트)를 사용할 수 있으며 암로디핀 1중량부에 대하여 0.05~30 중량부, 바람직하게는 0.5~20중량부로 포함될 수 있다.

아토르바스타틴/니페디핀 제제에 있어서, 상기 친수성 고분자는 바람직하게는 셀룰로오스 유도체, 카르복시비닐폴리머를, 보다 바람직하게는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 카보머를 사용할 수 있으며 니페디핀 100 중량부에 대해 5 내지 200 중량부, 바람직하게는 10 내지 100 중량부로 포함될 수 있다.

상기 제제들에서 친수성 고분자가 각 하한의 미만으로 포함되는 경우에는 약물의 방출속도가 조절되지 않는 문제점이 있고, 각 상한 초과로 포함되는 경우에는 과도하게 용출이 지연되는 문제점이 있다.

심바스타틴/암로디핀 제제에 있어서, 바람직한 방출제어물질은 폴리비닐아세테이트, 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸아미노에틸메타크릴레이트)공중합체, 카르복시비닐 폴리머, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 폴리에틸렌 옥사이드, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 것; 또는 카르복시비닐폴리머, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 것; 또는 카르복시비닐폴리머 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 포함하는 것일 수 있다.

아트로바스타틴/암로디핀 제제에 있어서, 바람직한 방출제어물질은 폴리비닐아세테이트, 폴리메타크릴레이트 공중합체, 카르복시비닐 폴리머, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 에틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 옥사이드 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 것 카르복시비닐폴리머, 폴리메타크릴레이트 공중합체 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 것 또는 카르복시비닐폴리머 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스의 혼합물을 들 수 있다.

피타바스타틴/암로디핀 제제에 있어서, 바람직한 방출제어물질은 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트, 폴리비닐아세테이트, 폴리메타크릴레이트공중합체, 에틸셀룰로오스, 폴리(메타크릴레이트 메틸메타크릴레이트)공중합체 및 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 것, 또는 히드록시프로필셀룰로오스, 셀룰로오스아세테이트, 에틸셀룰로오스, 폴리(메타크릴레이트 메틸메타크릴레이트)공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상이다.

로슈바스타틴/암로디핀 제제에 있어서, 바람직한 방출제어물질은 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트, 폴리비닐아세테이트, 폴리메타크릴레이트공중합체, 에틸셀룰로오스, 폴리(메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)공중합체, 및 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 1 이상의 것, 또는 히드록시프로필셀룰로오스, 셀룰로오스아세테이트, 에틸셀룰로오스, 폴리(메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 1 이상의 것이다.

아트로바스타틴/니페디핀 제제에 있어서, 바람직한 방출제어물질은 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 메타크릴산-메타크릴산메틸공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸메타크릴레이트)공중합체, 글리세릴 스테아레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 및 카보머로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상이며, 특히 바람직하게는 방출제어물질은 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트 숙시네이트 또는 메타크릴산-메타크릴산메틸공중합체로부터 선택되는 하나 이상의 장용성 고분자 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 또는 카보머로부터 선택되는 친수성 고분자를 포함한다.

(2-2) 삼투압 조절제 및 반투과성막 코팅기제

본 발명의 지연방출성 구획은 삼투압 조절제를 포함하며, 반투과성막 코팅기제로 코팅된 구획일 수 있다.

본 발명의 지연방출성 구획에서, 삼투압조절제는 삼투압의 원리를 이용하여 약물의 방출속도를 조절하는데 사용되는 성분을 말하며, 예컨대 황산마그네슘, 염화마그네슘, 염화나트륨, 염화칼륨, 인산나트륨, 인산칼륨, 초산암모늄, 염화리튬, 황산칼륨, 황산나트륨, 황산리튬, 황산나트륨 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 들 수 있다. 바람직하게는 염화나트륨, 염화칼륨, 인산나트륨, 인산칼륨을 사용할 수 있다.

심바스타틴/암로디핀 제제에 있어서, 삼투압 조절제는 암로디핀 1 중량부에 대해서 0.01 중량부 ~ 10 중량부, 바람직하게는 0.05 중량부~ 5 중량부로 아토르바스타틴/암로디핀 제제, 피타바스타틴/암로디핀 제제 또는 로슈바스타틴/암로디핀 제제에 있어서는 암로디핀 1중량부 대비 0.05~30 중량부, 바람직하게는 0.1~20중량부로 아토르바스타틴/니페디핀 제제에 있어서는 니페디핀 100중량부에 대해 5 내지 150 중량부, 바람직하게는 10 내지 100중량부로 포함될 수 있다.

상기 제제들에서 삼투압 조절제가 각 하한의 미만으로 포함되는 경우에는 삼투압 발생 효과가 미약한 문제점이 있고, 각 상한 초과로 포함되는 경우에는 불필요하게 제제 총중량을 증가시키거나 적합한 약물 방출속도를 구현할 수 없는 문제점이 있다.

본 발명의 지연방출성 구획에서, 반투과성막 코팅기제는 약학적으로 사용가능한 코팅기제로서, 약학적 제제의 코팅층에 배합하여 일부 성분은 통과시키지만, 다른 성분은 통과시키지 않는 막을 형성하는데 사용하는 물질을 말하며, 상기 언급된 수불용성 중합체를 사용할 수 도 있다. 본 발명에서 반투과성막 코팅기제는 예컨대 폴리비닐 아세테이트, 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸아미노에틸메타크릴레이트)공중합체, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 에스테르, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 아실레이트, 셀룰로오스 디아실레이트, 셀룰로오스 트리아실레이트, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 디아세테이트, 셀룰로오스 트

리아세테이트, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 들 수 있다.

심바스타틴/암로디핀 제제에 있어서, 반투과성막 코팅기제는 바람직하게는 셀룰로오스 아세테이트, 폴리비닐 아세테이트, 셀룰로오스 아세테이트, 에틸셀룰로오스, 폴리메타크릴레이트 공중합체를 사용할 수 있으며 암로디핀 1 중량부에 대해서 0.01 중량부 ~ 10 중량부, 바람직하게는 0.05 중량부 ~ 1.25 중량부로 포함될 수 있다.

아토르바스타틴/암로디핀 제제에 있어서, 반투과성막 코팅기제는 바람직하게는 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸아미노에틸메타크릴레이트)공중합체, 셀룰로오스 에스테르, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트를 사용할 수 있으며 암로디핀 1중량부 대비 0.5~20 중량부, 바람직하게는 1~10중량부로 포함될 수 있다.

피타바스타틴/암로디핀 제제에 있어서, 반투과성막 코팅기제는 바람직하게는 셀룰로오스 아세테이트를 사용할 수 있으며 1중량부에 대해 0.1 내지 20 중량부, 바람직하게는 1 내지 10중량부로 포함될 수 있다.

로슈바스타틴/암로디핀 제제에 있어서, 반투과성막 코팅기제는 암로디핀 1 중량부에 대해서 0.05 중량부 ~ 30 중량부, 바람직하게는 0.1 중량부 ~ 20 중량부로 포함될 수 있다.

아토르바스타틴/니페디핀 제제에 있어서, 반투과성막 코팅기제는 바람직하게는 셀룰로오스 아세테이트를 사용할 수 있으며 니페디핀 100중량부에 대해 5 내지 2000 중량부, 바람직하게는 10 내지 500중량부로 포함될 수 있다.

상기 제제들에서 반투과성막 코팅기제가 각 하한의 미만으로 포함되는 경우에는 충분한 지연시간을 갖기 어려운 등 방출속도가 조절되지 않는 문제점이 있고, 각 상한 초과로 포함되는 경우에는 약물의 방출이 일어나지 않거나 과도하게(예: 9시간 이상 등) 용출이 지연되는 문제점이 있다.

(3) 약제학적으로 허용가능한 첨가제

본 발명의 제제는 본 발명의 효과를 해치지 않는 범위 안에서 약제학적으로 허용 가능한 (2-1) 또는 (2-2)의 물질로 언급한 것 이외의 희석제, 결합제, 붕해제, 윤활제, pH 조절제, 소포제, 용해보조제 등의 통상적으로 사용되는 첨가제를 지연방출성의 성격을 벗어나지 않는 범위내에서 추가로 사용하여 제제화할 수 있다.

예를 들어, 회석제로 전분, 미결정셀룰로오스, 유당, 포도당, 만니톨, 알기네이트, 알칼리토금속류염, 클레이, 폴리에틸렌글리콜, 디칼슘포스페이트, 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있으며 결합제로 전분, 미결정셀룰로오스, 고분산성 실리카, 만니톨, 자당, 유당, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 천연검, 합성검, 코포비돈, 포비돈, 젤라틴, 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있다.

붕해제로는 전분글리콘산나트륨, 옥수수전분, 감자전분 또는 전젤라틴화전분 등의 전분 또는 변성전분 벤토나이트, 몬모릴로나이트, 또는 비검(veegum) 등의 클레이 미결정셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 또는 카르복시메틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스류 알긴산나트륨 또는 알긴산 등의 알긴류 크로스카멜로스(croscarmellose)나트륨 등의 가교 셀룰로오스류 구아검, 잔탄검 등의 검류 가교 폴리비닐피롤리돈(crospovidone) 등의 가교 중합체 중탄산나트륨, 시트르산 등의 비등성 제제, 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다.

윤활제로 탈크, 스테아린산, 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘 등, 라우릴황산나트륨, 수소화식물성오일, 나트륨벤조에이트, 콜로이드성 이산화규소, 나트륨스테아릴푸마레이트, 글리세릴 페헤네이트, 글리세릴 모노레이트, 글리세릴모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트 및 폴리에틸렌글리콜 등을 사용할 수 있다.

본 발명의 약제학적으로 허용 가능한 첨가제로서 pH 조절제는 초산, 아디프산, 아스코르브산, 사과산, 숙신산, 주석산, 푸마르산, 구연산과 같은 산성화제와 침강탄산 칼슘, 암모니아수, 메글루민과 같은 염기성화제 등을 사용할 수 있다.

본 발명의 약제학적 허용 가능한 첨가제로서 소포제는 디메시콘, 올레일 알코올, 프로펠렌글리콜 알지네이트, 시메티콘 에멀전과 같은 시메티콘류 등을 사용할 수 있다.

본 발명의 약제학적으로 허용가능한 첨가제에서, 용해보조제는, 라우릴황산나트륨, 폴리소르베이트 등의 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르류, 도큐세이트 나트륨등을 사용할 수 있다.

이외에도 착색제, 향료 중에서 선택된 다양한 첨가제로서 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 선택 사용하여 본 발명의 제제를 제제화할 수 있다. 본 발명에서 사용가능한 첨가제의 범위가 상기 첨가제를 사용하는 것으로 한정되는 것은 아니며, 상기한 첨가제는 선택에 의하여 통상 범위의 용량을 함유하여 제제화할 수 있다.

또한 본 발명의 지연방출제제에서, 결합용매와 지연 방출성 첨가제의 용매로 정제수, 에탄올, 염화메틸렌등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 정제수 또는 에탄올을 사용할 수 있다.

본 발명의 약제학적으로 허용가능한 첨가제에서, 사용가능한 첨가제의 범위가 상기 첨가제를 사용하는 것으로 한정되는 것은 아니며, 상기한 첨가제는 선택에 의하여 통상 범위의 용량을 함유하여 제제화할 수 있다.

본 발명의 지연방출성 구획은 디히드로피리딘계 칼슘길항제와, 시간차 제어 물질 및 약제학적으로 사용되는 통상의 첨가제의 혼합, 제립 혹은 코팅 방법에 의해 얻어진 입자 또는 과립으로 이루어진다.

본 발명의 선방출성 구획은 스타틴계 지질저하제를 약제학적으로 허용되는 첨가제와 함께 혼합, 연합, 건조 및 제립과 같은 경구 고형제를 생산하기 위한 통상의 과정을 통하여 얻어진 입자 혹은 과립으로 제조할 수 있다. 스타틴계 지질저하제 혼합물의 유동성이 직접 타정이 가능할 경우 혼합하여 조성물을 얻을 수 있고, 유동성이 좋지 않을 경우 압착, 제립 및 정립하여 과립화하여 조성물을 얻을 수 있으며, 이렇게 선방출성 구획으로 구성할 수 있다.

본 발명은 다음과 같이 단일 정제로 타정하여 선방출형 스타틴계 지질저하제 연속상 내에 지연방출성 디히드로피리딘계 칼슘길항제 불연속상이 위치하는 2상 매트릭스 정제, 다층정제, 유핵정제와 같은 단일 정제의 제조방법 및 투여 방법으로 실시가 가능하나, 이에 한정되는 것은 아니다.

또한, 지연방출성 구획과 선방출성 구획을 구성하는 과립물을 약제학적인 첨가제와 혼합하여 다중 타정기를 사용하여 각층이 평행한 2중정 혹은 3중정으로 타정하여 각 층에 따른 선방출과 지연 방출이 가능한 경구 투여용 정제를 얻을 수 있다.

또한, 지연방출성 구획을 구성하는 과립물을 약제학적인 첨가제와 혼합 및 타정하여 이를 핵정으로 하거나, 지연방출성을 나타내도록 약제학적인 코팅을 시행한 후, 선방출성 구획을 구성하는 과립물을 약제학적인 첨가제와 혼합한 뒤 외층으로 하여 타정함으로써 내핵으로 지연방출성을 갖고 상기 내핵의 표면을 속방층이 둘러싼 형태의 경구 투여용 정제를 얻을 수 있다.

또한, 지연방출성 구획을 구성하는 과립물을 약제학적인 첨가제와 혼합 및 타정하거나, 지연방출성을 나타내도록 약제학적인 코팅을 시행한 후, 선방출성 구획을 구성하는 약물층을 수용성의 특징을 나타내는 필름코팅용액에 용해 및 분산시킨 후

지연방출성 정제층의 외층에 코팅함으로써 경구투여용 정제를 얻을 수 있다.

또한, 디히드로피리딘계의 방출 제어를 위해 삼투성 물질을 정제의 내부에 함유하게 하여 타정한 후, 반투과성 고분자로 정제의 표면을 코팅하여 이를 핵정으로 하고, 선방출성 구획을 구성하는 과립물을 약제학적인 첨가제와 혼합한 뒤 외층으로 하여 타정함으로써 내핵으로 지연방출성 구획을 갖고 상기 내핵의 표면을 속방층이 둘러싼 형태의 경구 투여용 정제를 얻을 수 있다.

본 발명은 지연방출성 구획과 선방출성 구획이 2상의 과립, 선방출성 과립 또는 펠렛과 지연방출성 정제, 지연방출성 과립 또는 펠렛과 선방출성 정제, 및 지연방출성 정제와 선방출성 정제로 충전된 캡슐제의 제조방법 및 투여 방법으로 실시가 가능하나, 이에 한정되는 것은 아니다

이하, 본 발명을 구체적으로 설명하면, 본 발명으로 상기 지연방출성 제2제와 속방성 제1제를 구성하는 과립물을 필요에 따라 약제학적인 첨가제와 혼합하여 캡슐에 충전하여 2상의 제어 방출이 가능한 캡슐제를 얻을 수 있다.

또한, 지연방출성 구획을 구성하는 과립물을 그대로 또는 정제로 타정한 후 지연방출성을 나타내도록 코팅을 하고, 선방출성 구획을 구성하는 과립물을 타정하거나 코팅한 후, 지연방출성 정제와 선방출성 정제를 캡슐에 충전하여 시간차 방출이 가능한 캡슐제를 얻을 수 있다.

또한, 지연방출성 구획을 구성하는 과립물을 그대로 또는 정제로 타정한 후 지연방출성을 나타내도록 코팅을 하고, 선방출성 구획을 구성하는 분말, 과립 또는 펠렛을 캡슐에 충전하여 시간차 방출이 가능한 캡슐제를 얻을 수 있다.

또한, 선방출성 구획을 구성하는 과립물을 타정 및 필요시 코팅하여 정제로 제조 후, 지연방출성 구획을 구성하는 과립 및 펠렛을 캡슐에 충전하여 시간차 방출이 가능한 캡슐제를 얻을 수 있다.

또한, 지연방출성 구획을 구성하는 과립 또는 펠렛과, 선방출성 구획을 구성하는 과립 또는 펠렛을 캡슐에 충전하여 시간차 방출이 가능한 캡슐제를 얻을 수 있다.

또한, 디히드로피리딘계 칼슘길항제의 방출 제어를 위해 삼투성 물질을 정제의 내부에 함유하게 하여 타정한 후, 반투과성 고분자로 정제의 표면을 코팅하여 이를 핵정으로 하고, 선방출성 구획을 구성하는 과립물을 약제학적인 첨가제와 혼합한 뒤 캡슐에 충전하여 시간차 방출이 가능한 캡슐제를 얻을 수 있다.

본 발명은 선방출성 구획을 구성하는 과립물 펠렛 또는 선방출성 정제층을 별도로 제조하고, 지연방출성 구획을 구성하는 과립물, 펠렛 또는 지연방출성 정제층을 호

일, 블리스터, 병 등에 같이 충전하여 동시에 복용이 가능한 키트로 제조가 가능하다.

본 발명의 약제학적 제제는 다양한 제형으로 제조할 수 있으며, 예를 들어 나정, 코팅정, 다층정, 또는 유핵정 등의 정제, 분말제, 과립제, 또는 캡슐제 등으로 제형화할 수 있다.

본 발명의 약제학적 제제는 지연방출성 구획과, 이를 둘러싸는 선방출성 구획으로 이루어진 2상의 매트릭스 정제 형태일 수 있다. 상기 제조된 지연방출성 구획과 선방출성 구획을 이루는 조성물에 약제학적으로 허용가능한 첨가제들을 후혼합하여 타정하거나 혹은 캡슐에 충전하여 경구 투여용 제제로 제조하여 지연방출성 구획과 선방출성 구획의 매트릭스가 2상으로 존재하는 제제일 수 있다. 본 발명의 약제학적 제제는 지연방출성 구획 및 선방출성 구획이 균일하게 혼합된 후 타정하여 얻어지는 2상의 매트릭스 정제 형태일 수 있으며, 바람직하게는 상기 지연방출성 구획은 입(粒)상으로 제조된 것이다.

또한, 본 발명의 약제학적 제제는 지연방출성 구획으로 이루어진 정제와 상기 정제의 외부를 둘러싸는 선방출성 구획으로 이루어진 필름코팅층으로 구성된 필름코팅정 형태일 수 있으며, 필름코팅층이 용해됨에 따라 필름코팅층의 심바스타틴이 먼저 용출되게 된다.

또한, 본 발명의 약제학적 제제는 지연방출성 구획과 선방출성 구획을 구성하는 과립물에 약제학적인 첨가제를 혼합하고, 다중 타정기를 사용하여 2층정 혹은 3층정으로 타정하여 얻어진, 지연방출성 구획과 선방출성 구획이 다층구조를 이루는 다층정 형태일 수 있다. 이 제제는 층별로 선방출과 지연방출이 가능하도록 제제화된 경구 투여용 정제이다.

또한, 본 발명의 약제학적 제제는 지연방출성 구획으로 이루어진 내핵과 상기 내핵의 외면을 둘러싸고 있는 선방출성 구획으로 이루어진 외층으로 구성된 유핵정 형태일 수 있다. 상기 유핵정은 삼투성 유핵정일 수 있으며, 상기 삼투성 유핵정은 지연방출을 위해 삼투압조절제를 정제의 내부에 함유하게 하여 타정한 후, 반투과성막 코팅기제로 정제의 표면을 코팅하여 이를 내핵으로 하고, 선방출성 구획을 구성하는 과립물을 약제학적인 첨가제와 혼합한 뒤 외층으로 하여 타정함으로써 지연방출성의 내핵을 갖고 상기 내핵의 표면을 선방출층이 둘러싼 형태의 제형이다.

본 발명의 약제학적 제제는 지연방출성 구획으로 이루어진 입자, 과립, 펠렛, 또는

정제와 선방출성 구획으로 이루어진 입자, 과립, 펠렛, 또는 정제를 포함하는 캡슐 제 형태일 수 있다.

본 발명의 제제는 지연방출성 구획 및/또는 선방출성 구획의 외부에 코팅층을 추가로 형성할 수 있다. 즉 지연방출성 구획 및/또는 선방출성 구획으로 이루어진 입자, 과립, 펠렛, 또는 정제 등의 표면에 방출제어 또는 제제 안정을 위한 목적으로 코팅을 할 수 있다.

또한 본 발명의 약제학적 제제는 지연방출성 구획, 및 선방출성 구획을 포함하는 키트 형태일 수 있으며, 구체적으로 본 발명은 선방출성 구획을 구성하는 입자, 과립물, 펠렛, 또는 정제를 제조하고, 지연방출성 구획을 구성하는 과립물, 펠렛 또는 정제를 별도로 제조하여, 호일, 블리스터, 병 등에 같이 충전하여 동시에 복용이 가능한 형태로 제조한 키트 형태일 수 있다.

본 발명에 따른 제제는, 추가의 코팅이 없는 나정 등의 상태로도 제공되지만, 필요에 따라 상기 제제의 외부에 코팅층을 형성시켜, 코팅층을 추가로 포함하는 코팅정 형태의 제제일 수 있다. 코팅층을 형성함으로써, 활성성분의 안정성을 더욱 확보할 수 있는 제제를 제공할 수 있다.

코팅층을 형성하는 방법은 정제층의 표면에 필름상의 코팅층을 형성할 수 있는 방법 중에서 당업자의 선택에 의하여 적절히 선택할 수 있으며, 유동층 코팅법, 팬 코팅법 등의 방법을 적용할 수 있으며, 바람직하게는 팬 코팅법을 적용할 수 있다. 코팅층은 피막제, 피막 보조제 또는 이들의 혼합물을 사용하여 형성할 수 있으며, 구체적으로 피막제는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 등과 같은 셀룰로오스 유도체, 당 유도체, 폴리비닐 유도체, 왁스류, 지방류, 젤라틴, 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있고, 피막 보조제는 폴리에틸렌글리콜, 에틸셀룰로오스, 글리세라이드류, 산화티탄, 탈크, 디에틸프탈레이트, 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있다. 코팅층은 정제 총 중량에 대하여 0.5 ~ 15 중량퍼센트 (% w/w) 범위로 포함될 수 있다.

본 발명은 또한 저녁투여용인 본 발명에 의한 약제학적 제제를 제공한다.

본 발명의 제제는 하루에 한 번 특히 저녁시간(17 ~ 23시)에 복용함으로써, 각각의 유효 성분의 효과는 최대화하고 부작용은 최소화할 수 있다. 일반적으로 고혈압, 고지혈증 환자의 치료에서 고려해야할 중요한 요소는 생체리듬이다. 일례로 간 내에서의 지질 합성은 초저녁 식사 이후 왕성해지고, 고혈압 질환자를 포함한 일반인

의 혈압은 밤과 새벽 사이에 하강하고 기상 후 오전 중에 혈압이 상승하기 시작하여 일과시간 중(활동 중)에 최고조에 이르게 된다. 이러한 사실을 감안할 때, 본 발명의 제제를 저녁시간에 복용할 경우 선방출되는 심바스타틴이 간 효소가 활성화 되는 시간대에 투여 되어 더 큰 지질 저하 효과를 보이고 지연방출되는 아미노디핀에 의해 새벽 이후의 혈압이 효과적으로 강하되어 새벽부터 오전 시간에 혈압을 균등하게 유지시켜 줄 수 있으므로 약물의 경쟁적 상호 길항 작용을 피하며 각각의 유효 성분의 효과를 최대화할 수 있다.

본 발명은 본 발명의 약제학적 제제를 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는 심혈관계 질환 치료방법을 제공한다.

상기 심혈관계 질환은 고혈압, 또는 당뇨병, 비만증, 고지혈증, 관상 동맥 질환 등이 복합적으로 나타나는 이른바 대사성 증후군을 지닌 자들의 고혈압과 합병증등을 적용한다.

본 발명의 약제학적 제제는 당 분야의 적절한 방법으로, 일 예로 Chronotherapeutics(2003, Peter Redfern, PhP)에 개시되어 있는 시간차 투약 원리를 이용하여 각 질환에 따라 또는 성분에 따라 바람직하게 제제화 할 수 있으며, 구체적으로 이하의 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.

제 1 단계는 아미노디핀을 장용성 고분자, 수불용성 중합체, 소수성 화합물, 친수성 고분자 중에서 선택된 방출제어물질 1종 또는 2종과 약제학적으로 사용되는 통상의 첨가제를 투여하여 혼합, 연합, 건조, 제립 또는 코팅, 및 타정을 통해 지연방출성 과립 또는 정제를 얻거나, 아미노디핀을 삼투압조절제와 약제학적으로 사용되는 통상의 첨가제를 투여하여 혼합, 연합, 건조, 제립 또는 타정한 후 반투과성막 코팅기로 코팅 하여 지연방출성 과립 또는 정제를 얻는 단계이다.

제 2 단계는 심바스타틴과 약제학적으로 허용되는 통상의 첨가제를 투여하여 혼합, 연합, 건조, 제립 혹은 코팅, 및 타정을 통해 경구 고형제를 생산하기 위한 통상의 과정을 통하여 얻어진 선방출성 과립 또는 정제를 얻는 단계이다.

제 3 단계는 상기 제 1 단계 및 제 2 단계에서 얻어진 각각의 과립 혹은 정제를 약제학적인 부형제와 혼합하여 타정 또는 충전하여 경구 투여용 제제를 얻는 단계이다.

상기 제 1 단계와 상기 제 2 단계는 순서를 바꾸거나, 동시에 실시할 수 있다.
상기 과정에 의하여 본 발명의 약제학적 제제가 제조될 수 있으며, 제3단계의 제제화 방법을 보다 상세하게 설명하면 다음과 같으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[가] 2상의 매트릭스 정제의 제조

제 1 단계에서 얻어진 입자 또는 과립을 그대로 또는 방출제어물질로 추가 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.

[나] 활성성분을 함유한 필름코팅정의 제조

제 1 단계에서 얻어진 코팅정 또는 과립을 그대로 또는 방출제어물질로 추가 코팅하고 건조한 후 일정량으로 타정하여 그대로 혹은 추가로 코팅하여 정제를 제조한 후, 별도로 심바스타틴을 수용성의 필름코팅용액에 용해 후 분산시켜 제 1 단계에서 얻은 정제 외층에 코팅함으로써 필름코팅에 활성성분을 함유한 경구투여형 필름코팅정제를 제조할 수 있다.

[다] 다층정의 제조

제 1 단계에서 얻어진 과립을 그대로 또는 방출제어물질로 추가 코팅하고 건조하여 얻은 과립과 제 2 단계에서 얻어진 과립을 타정기를 이용하여 2층정으로 제조할 수 있다. 제형설계 또는 필요에 따라 방출 보조층을 추가하여 3층 또는 그 이상의 다층정을 제조하거나 코팅하여 코팅 다층정을 제조할 수 있다.

[라] 유핵정의 제조

제 1 단계에서 얻어진 코팅정 또는 과립을 그대로 또는 방출제어물질로 추가 코팅하고 건조한 후 일정량으로 타정하여 그대로 혹은 추가로 코팅을 하여 내핵으로 한 후, 제 2 단계에서 얻은 과립과 함께 유핵타정기로 타정하여 1단계 정제의 표면을 선방출층이 둘러싼 형태의 유핵정을 제조하거나 코팅하여 코팅 유핵정을 제조할 수 있다.

[마] 캡슐제(과립 또는 정제 함유)의 제조

제 1 단계에서 얻어진 과립을 그대로 또는 방출제어물질로 추가 코팅하고 건조한 과립 또는 정제와, 제 2 단계에서 얻은 과립 또는 정제를 캡슐충진기에 넣고 일정 크기의 캡슐에 각 주성분 유효량 해당량만큼 충전하여 캡슐제를 제조할 수 있다.

[바] 캡슐제(펠렛)의 제조

(1) 암로디핀과 방출제어물질, 필요에 따라 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 물, 유기용매, 또는 혼합용매에 용해시키거나 현탁시켜 설탕 구형과립에 코팅, 건조 후 필요에 따라 방출제어물질 단독 또는 2종 이상을 사용하여 물, 유기용매, 또는 혼합용매에 용해시킨 후 코팅, 건조한 후 제 2 단계에서 얻은 과립 또는 제 3 단계에서 얻은 정제와 혼합 후 캡슐충진기로 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조할 수 있다.

(2) 심바스타틴과 제제학적으로 허용 가능한 첨가제를 물, 유기용매, 또는 혼합용매에 용해시키거나 현탁시켜 설탕 구형과립에 코팅, 건조 후 상기(1)의 암로디핀을 함유한 방출제어 펠렛과 혼합 후 캡슐충진기로 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조할 수 있다.

[사] 키트의 제조

제 1 단계에서 얻어진 암로디핀 함유 제제와, 제 2 단계에서 얻은 심바스타틴 함유 제제를 호일, 블리스터, 병 등에 같이 충전하여 동시에 복용이 가능한 키트로 제조할 수 있다.

상기와 같은 본 발명의 복합 약물 시스템은 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제와 스타틴계 지질저하제를 활성성분으로 포함하여 복합 제제화되어 저녁 시간대에 단 1회씩 투여케 함으로써 각 활성성분을 별도로 제제화하여 이를 동시에 복용케 하는 경우보다 복용지도가 쉽고, 또한 약물 상호간의 대사 간섭 작용이 일어나지 않아 이에 따른 부작용을 감소시킬 수 있으며, 각 약물이 가지는 혈압조절과 지질조절효과가 이들의 자체가 단독으로 가지는 효과보다 향상되어 나타난다.

【유리한 효과】

심바스타틴으로 대표되는 스타틴계 지질저하제와, 암로디핀으로 대표되는 디히드로피리딘계 칼슘길항제의 위장관내 용출 및 흡수 시간에 각각 차이를 두도록

할 경우 스타틴계 지질저하제의 필요 이상의 혈중 농도 상승을 막고 축적 작용을 막아 그 부작용을 예방할 수 있을 것으로 판단하여 이들을 혈중 농도 상승을 막고 그 부작용을 예방할 수 있을 것임을 확인하였다.

상술한 바와 같이, 본 발명은 이종약물의 병용시 발생할 수 있는 부작용을 약물동태학적 관점에서 개선하고자 하는 이종 약물 대사학(Xenobiotics)을 근거로 하여 치료 효과를 극대화시키는 이른바 시간 차 투약 치료법(Chronotherapeutics)을 제제화시킨 것으로서, 동일한 효소인 사이토크롬 P 450계 효소에 영향을 주거나 또는 받는 성분인 디히드로피리딘계 칼슘길항제와 스타틴계 지질 저하제를 유효 활성성분으로 복합하여 사용하면서, 이들이 체내에서 용출되는 시간을 제어할 수 있도록 지연방출성 물질을 차별성 있게 사용함으로써 활성성분을 특정 속도로 시간차를 두고 송달 가능하므로, 상기 약물성분을 따로따로 동시에 복용하는 복합 처방의 경우 보다 만성 순환기 질환의 예방과 치료에서 약리학적, 임상학적, 과학적 및 경제적으로 보다 유용한 약제학적 제제를 실현케 할 수 있다.

또한, 본 발명에 의하면 상기 약물의 방출속도를 달리 구성하여 약물 상호간의 길항 작용 및 부작용을 방지함과 동시에 약효의 상승 작용을 얻을 수 있다.

또한, 본 발명에 의하면 복합 제제를 한번에 복용할 수 있으므로 환자에 대한 복약 지도 및 환자의 복약이 용이하다.

또한, 본 발명의 스타틴계 지질저하제를 함유하는 선방출성 구획, 및 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제를 함유하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제는 대사 증후군 및 인슐린 저항성 환자 및 당뇨병 혹은 당뇨병 전증으로 의심되는 환자들의 심혈관 질환, 심폐 질환, 폐질환 또는 신장 질환의 예방 또는 치료에서 약리학적, 임상학적, 과학적 및 경제적으로 각각의 약물의 단일 제제 및 단순 복합 제제보다 매우 유용하다.

【도면의 간단한 설명】

도 1은 실시예 I-1에 따라 제조된 암로디핀/심바스타틴 유핵정제와 대조약(조코 : 심바스타틴 단일제, 노바스크 : 암로디핀 단일제)의 비교 용출의 곡선을 나타낸 그래프이다.

도 2는 실시예 I-4, 10에 따라 제조된 암로디핀/심바스타틴의 복합 제제와 대조약(조코 : 심바스타틴 단일제, 노바스크 : 암로디핀 단일제)의 비교 용출의 곡선을 나타낸 그래프이다.

도 3은 실시예 I-11에 따라 제조된 암로디핀/로바스타틴의 복합 제제와 대조

약(메바코 : 로바스타틴 단일제, 노바스크 : 암로디핀 단일제)의 비교 용출의 곡선을 나타낸 그래프이다.

도 4는 실시예 I-13에 따라 제조된 암로디핀/아토르바스타틴의 복합 제제와 대조약(리피토 : 아토르바스타틴 단일제, 노바스크 : 암로디핀 단일제)의 비교 용출의 곡선을 나타낸 그래프이다.

도 5는 실시예 I-16에 따라 제조된 레르카니디핀/심바스타틴의 복합 제제와 대조약(조코 : 심바스타틴 단일제, 자니덥 : 레르카니디핀 단일제)의 비교 용출의 곡선을 나타낸 그래프이다.

도 6은 실시예 I-18에 따라 제조된 라시디핀/심바스타틴의 복합 제제와 대조약(조코 : 심바스타틴 단일제, 탁사르 : 라시디핀 단일제)의 비교 용출의 곡선을 나타낸 그래프이다.

도 7은 실시예 I-20에 따라 제조된 암로디핀 베실레이트/심바스타틴 유헤정제와 대조약(조코:심바스타틴 단일제, MSD, 노바스크 : 암로디핀 단일제, 화이자)의 비교 용출의 곡선을 나타낸 그래프이다.

도 8은 상기 실시예 I-22에 따라 제조된 암로디핀 베실레이트/심바스타틴 복합정제를 함유한 캡슐제와 대조약(조코:심바스타틴 단일제, MSD, 노바스크:암로디핀 단일제, 화이자)의 비교 용출곡선을 나타낸 그래프이다.

도 9는 상기 실시예 I-30에 따라 제조된 암로디핀 베실레이트/아토르바스타틴 칼슘의 복합 제제와 대조약(리피토 : 아토르바스타틴 단일제, 화이자, 노바스크:암로디핀 단일제, 화이자)의 비교 용출곡선을 나타낸 그래프이다.

도 10은 상기 실시예 I-36에 따라 제조된 펠로디핀/아토르바스타틴 캡슐제 형태의 2상 제제와 대조약(리피토:아토르바스타틴 단일제, 화이자, 무노발:펠로디핀 단일제, 한독약품)의 비교 용출곡선을 나타낸 그래프이다.

도 11은 상기 실시예 I-40에 따라 제조된 이스라디핀/폴루바스타틴 캡슐제 형태의 2상 제제와 대조약(레스콜:폴루바스타틴 단일제, 노바티스, 다이나썬크:이스라디핀 단일제, 대웅제약)의 비교 용출곡선을 나타낸 그래프이다.

도 12은 상기 실시예 I-51, 55에 따라 제조된 (S)-암로디핀/심바스타틴 복합 제제의 용출시험 결과를 나타낸 그래프이다.

도 13은 상기 실시예 I-52, 53, 54에 따라 제조된 (S)-암로디핀/심바스타틴 복합제제의 용출시험 결과를 나타낸 그래프이다.

도 14는 상기 실험예 I-14에 의한 임상시험결과로서 실험군간 심바스타틴 β

-히드록시산의 혈중 농도를 비교한 그래프이다.

도 15는 상기 실험에 I-14에 의한 임상시험결과로서 실험군간 심바스타틴 β -히드록시산 및 심바스타틴의 혈중 농도를 비교한 그래프이다.

도 16은 상기 실험에 I-14에 의한 임상시험결과로서 시간차 투여군과 동시투여군 간의 암로디핀의 혈중 농도를 비교한 그래프이다.

도 17은 실시예 II-1에 따라 제조된 암로디핀/심바스타틴 유헤정제와 대조약(조코 : 심바스타틴 단일제, MSD, 노바스크 : 암로디핀 단일제, 화이자)의 비교 용출의 곡선을 나타낸 그래프이다.

도 18은 실시예 II-4, 10에 따라 제조된 암로디핀/심바스타틴의 약제학적 제제와 대조약(조코 : 심바스타틴 단일제, 노바스크 : 암로디핀 단일제)의 비교 용출의 곡선을 나타낸 그래프이다.

도 19는 실시예 II-11에 따라 제조된 암로디핀 베실레이트/심바스타틴 유헤정제와 대조약(조코:심바스타틴 단일제, 노바스크 : 암로디핀 단일제)의 비교 용출의 곡선을 나타낸 그래프이다.

도 20은 상기 실시예 II-13에 따라 제조된 암로디핀 베실레이트/심바스타틴 복합정제를 함유한 캡슐제와 대조약(조코:심바스타틴 단일제, 노바스크:암로디핀 단일제)의 비교 용출곡선을 나타낸 그래프이다.

도 21은 실시예 III-1에 따라 제조된 암로디핀/아토르바스타틴 유헤정제와 대조약 (리피토: 아토르바스타틴 단일제, 노바스크: 암로디핀 단일제)의 비교 용출의 곡선을 나타낸 그래프이다.

도 22는 실시예 III-1, 2, 3의 암로디핀 용출 양상을 나타낸 그래프이다.

도 23은 실시예 III-6, 7의 용출 양상을 나타낸 그래프이다.

도 24는 실시예 III-1의 아토르바스타틴 혈중 농도-시간 프로필을 나타낸 그래프이다.

도 25는 실시예 III-1의 암로디핀 혈중 농도-시간 프로필을 나타낸 그래프이다.

도 26은 실시예 IV-2에 따라 제조된 피타바스타틴/암로디핀 유헤정제와 대조약 (피바로 : 피타바스타틴 단일제, 노바스크 : 암로디핀 단일제)의 비교 용출의 곡선을 나타낸 그래프이다.

도 27은 실시예 IV-1, 2, 3의 암로디핀 용출 양상을 나타낸 그래프이다.

도 28은 실시예 IV-17, 18의 암로디핀 용출 양상을 나타낸 그래프이다.

도 29는 실시예 V-4에 따라 제조된 로슈바스타틴/암로디핀 유효정제와 대조약 (크레스토: 로슈바스타틴 단일제, 노바스크: 암로디핀 단일제)의 비교 용출의 곡선을 나타낸 그래프이다.

도 30은 실시예 V-17 및 실시예 V-18 에 따라 제조된 제제 내의 로슈바스타틴/암로디핀의 용출 양상을 나타낸 그래프이다.

도 31은 실시예 VI-1에 따라 제조된 아토르바스타틴/니페디핀 유효정제와 대조약(리피토: 아토르바스타틴 단일제, 프로카디아XL: 니페디핀 단일제)의 비교 용출의 곡선을 나타낸 그래프이다.

도 32는 실시예 VI-6의 용출 양상을 나타낸 그래프이다.

도 33은 실시예 VI-8의 용출 양상을 나타낸 그래프이다.

도 34는 실시예 VI-10의 용출 양상을 나타낸 그래프이다.

【발명의 실시를 위한 형태】

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 위해 제공되는 것이며, 본 발명은 청구항의 범주에 의해 정의될 뿐이다.

실시예 I-1: 암로디핀 - 심바스타틴 유효정제의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조

다음 표 I-2에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 말레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 카보머 71G를 분말상태로 투입한 후, 스테아린산 마그네슘을 넣어 최종 더블콘믹서로 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33: 세종)를 사용하여 분당 30회전의 속도로 경도 7~9kp, 두께 3.0 mm, 지름 5.5 mm으로 타정하여 이를 핵정으로 하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 I-2에 나타난 성분 및 함량과 같이 심바스타틴, 미결정셀룰로오스, 만니톨을 35호체로 사과하고 고속혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와

구연산을 물에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 고속혼합기에 투입하고 연합한 후 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 부틸레이티드 히드록시아니솔, 전분 글리콘산 나트륨, 콜로이드성 이산화규소를 혼합하고, 스테아린산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

3) 타정 및 코팅

유핵정 타정기(RUD-1: Kilian)를 사용하여 암로디핀 핵정을 내핵으로 하고 심바스타틴을 포함하는 조성물을 외층으로 하여 분당 30회전의 속도로, 경도 7~9kp, 두께 6.0mm, 지름 9.5mm으로 타정한 다음 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)를 사용하여 필름 코팅 층을 형성하여 유핵정을 제조하였다.

실시예 I-2 : 암로디핀 - 심바스타틴 유핵정의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (내핵)

다음 표 I-2에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 말레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사파하고 더블콘믹서로 혼합한 후 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 용액을 분무하여 과립을 코팅하였다. 여기에 스테아린산 마그네슘을 넣어 최종 더블콘믹서로 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33 : 세종)를 사용하여 분당 30회전의 속도로, 경도 7 ~ 9 kp, 두께 3.0 mm, 지름 5.5 mm으로 타정하여 이를 핵정으로 하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 I-2에 나타난 성분 및 함량과 실시예 I-1의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

실시예 I-1의 3) 타정 및 코팅 방법에 따라 조작하여 암로디핀-심바스타틴 유핵정을 제조하였다.

실시예 I-3 : 암로디핀 - 심바스타틴 유핵정의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (내핵)

다음 표 I-2에 나타난 함량과 같이 암로디핀 말레이트와 미결정셀룰로오스를 35호

체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합하고, 고속혼합기에 투입한 후 폴리코트 SR30D를 가하여 연합한 다음 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고, 이를 은수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 스테아린산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하고, 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기 (MRC-33 : 세종)를 사용하여 분당 30회전의 속도로, 경도 7~9kp, 두께 3.0mm, 지름 5.5mm으로 타정하여 이를 핵정으로 하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 I-2에 나타난 성분 및 함량과 실시예 I-1의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

실시예 I-1의 3) 타정 및 코팅 방법에 따라 조작하여 암로디핀-심바스타틴 유헤정을 제조하였다.

실시예 I-4 : 암로디핀 - 심바스타틴 다층정의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (내핵)

다음 표 I-2에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 말레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀룰로오스프 말레이트 용액을 분무하여 과립을 코팅하였다. 여기에 스테아린산 마그네슘을 넣어 최종 더블 콘믹서로 혼합하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 I-2에 나타난 성분 및 함량과 실시예 I-1의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

본 공정에서는 다층정 타정기(MRC-37T : 세종)를 사용하여 타정하였다. 즉, 상기 심바스타틴을 포함하는 조성물을 1차 분말공급기에 넣고, 암로디핀을 포함하는 조성물을 2차 분말 공급기에 넣어 층간의 혼입을 최소화할 수 있는 조건으로 분당 30회전의 속도로, 경도 7 ~ 9 kp, 두께 6.0 mm, 지름 9.5 mm으로 타정하고, 하이코터로서 필름 코팅층을 형성하여 다층정 을 제조하였다.

실시에 I-5 : 암로디핀 - 심바스타틴 다층정의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조

다음 표 I-2에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 말레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 유드라짓 RS PO 용액을 분무하여 과립을 코팅하였다. 여기에 스테아린산 마그네슘을 넣어 최종 더블 콘믹서로 혼합하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 I-2에 나타난 성분 및 함량과 실시예 I-1의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

실시예 I-4의 3) 타정 및 코팅 방법에 따라 조작하여 암로디핀-심바스타틴 다층정을 제조하였다.

실시예 I-6 : 암로디핀 - 심바스타틴 2상 매트릭스 정제의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조

다음 표 I-2에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 말레이트와 미결정셀룰로오스를 35호체로 사과하고 혼합하고, 이를 고속 혼합기에 투입하여 콜리코트 SR30D를 첨가한 후 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고, 이를 온수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 다음 다시 20 호로 정립하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 I-2에 나타난 성분 및 함량과 같이 심바스타틴, 미결정셀룰로오스, 만니톨을 35호체로 사과하고 고속혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 구연산을 물에 녹여 결합액을 제조하고 이를 상기 주성분의 혼합물과 함께 고속혼합기에 투입하고 연합한 후 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하고, 여기에 부틸레이터드히드록시아니솔을 넣고 혼합하였다.

3) 후혼합, 타정 및 코팅

상기 제조된 각각의 최종 조성물을 더블콘믹서로 혼합하고, 전분 글리콘산 나트륨,

콜로이드성 이산화규소를 혼합한 후 스테아린산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33 : 세종)를 사용하여 분당 30회전의 속도로, 정도 7 ~ 9 kp, 두께 6.0 mm, 지름 9.5 mm으로 타정한 다음 하이코터로서 펠름 코팅 층을 형성하여 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.

실시에 I-7 : 암로디핀 - 심바스타틴 2 상 매트릭스 정제의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 과립의 제조

다음 표 I-2에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 말레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합하였다. 상기의 혼합물을 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 유드라짓 RS PO 용액을 분무하여 과립을 코팅하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 I-2에 나타난 성분 및 함량과 실시예 I-6의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

실시예 I-6의 3) 후혼합, 타정 및 코팅 방법에 따라 조작하여 암로디핀-심바스타틴 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.

실시에 I-8 : 암로디핀 - 심바스타틴 2 상 매트릭스 정제의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조

다음 표 I-2에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 말레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합하였다. 상기의 혼합물을 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 용액을 분무하여 과립을 코팅하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 I-2에 나타난 성분 및 함량과 실시예 I-6의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

실시에 I-6의 3) 후혼합, 타정 및 코팅 방법에 따라 조작하여 암로디핀-심바스타틴 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.

실시에 I-9 : 암로디핀 - 심바스타틴 2상 캡슐 제제

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (과립)

다음 표 I-2에 나타난 성분 및 함량과 실시에 I-8의 1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 (과립)

다음 표 I-2에 나타난 성분 및 함량과 실시에 I-6의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 혼합 및 캡슐충전

공정 1)과 2)의 최종 조성물을 더블콘믹서로 혼합하고, 여기에 전분글리콘산나트륨을 투입한 후 더블콘믹서로 혼합하고, 콜로이드성 이산화규소를 혼합하고, 스테아린산 마그네슘을 넣어 최종 혼합하였다. 최종 혼합된 혼합물을 분말 공급기에 투입하고 캡슐충전기를 이용하여 1호 젤라틴 경질캡슐에 충전하였다.

실시에 I-10 : 암로디핀 - 심바스타틴 2상 캡슐 제제

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (과립)

다음 표 I-2에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 말레이트와 미결정셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 다음 이를 유동층과립기(GPCG 1 : Glatt)에 투입하고 콜리코트 SR30D 를 분무하여 과립을 형성, 건조시켰다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 (과립)

다음 표 I-2에 나타난 성분 및 함량과 실시에 I-6의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 혼합 및 캡슐 충전

실시에 I-9의 3) 후혼합, 타정 및 코팅 방법에 따라 조작하여 암로디핀-심바스타틴 2상 캡슐제제를 제조하였다.

실시에 I-11 : 암로디핀 - 로바스타틴 다층정의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조

다음 표 I-3에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 말레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합하고, 상기의 혼합물을 유동층과립기(GPCG 1 : Glatt)에 투입하고 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 용액을 분무하여 과립을 코팅하였다. 여기에 스테아린산 마그네슘을 넣어 최종 더블 콘믹서로 혼합하였다.

2) 로바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 I-3에 나타난 성분 및 함량과 같이 로바스타틴, 미결정셀룰로오스, 만니톨을 35호체로 사과하고 고속혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 구연산을 물에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 고속혼합기에 투입하고 연합한 다음 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 후 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 부틸레이티드 히드록시아니솔, 전분 글리콘산 나트륨, 콜로이드성 이산화규소를 혼합하고, 스테아린산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

3) 타정 및 코팅

본 공정에서는 다층정 타정기(MRC-37T : 세종)를 사용하여 타정하였다. 즉, 상기 로바스타틴을 포함하는 조성물을 1차 분말공급기에 넣고, 암로디핀을 포함하는 조성물을 2차 분말 공급기에 넣어 층간의 혼입을 최소화할 수 있는 조건으로 분당 30회전의 속도로, 경도 7 ~ 9 kp, 두께 6.0 mm, 지름 9.5 mm으로 타정하고, 하이코터로서 필름 코팅층을 형성하여 다층정을 제조하였다.

실시예 I-12 : 암로디핀 - 로바스타틴 다층정의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조

다음 표 I-3에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 말레이트와 미결정셀룰로오스를 35 호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 고속혼합기에 투입하고 콜리코트 SR30D 를 가하여 연합한 다음 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고, 이를 온수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 후 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 스테아린산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

2) 로바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 I-3에 나타난 성분 및 함량과 실시예 I-11의 2) 로바스타틴 선방출성 구획

의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

실시에 I-11의 3) 타정 및 코팅 방법에 따라 조작하여 암로디핀-로바스타틴 다층정을 제조하였다.

실시에 I-13 : 암로디핀 - 아토르바스타틴 다층정의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조

다음 표 I-3에 나타난 성분 및 함량과 실시에 I-11의 1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

2) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 I-3에 나타난 성분 및 함량과 같이 아토르바스타틴, 미결정 셀룰로오스, 만니톨을 35호체로 사과하고 고속혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 구연산을 물에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 고속혼합기에 투입하고 연합한 다음 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 후 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 부틸레이티드히드록시아니솔, 전분 글리콘산 나트륨, 콜로이드성 이산화규소를 혼합하고, 스테아린산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

3) 타정 및 코팅

본 공정에서는 다층정 타정기(MRC-37T : 세종)를 사용하여 타정하였다. 즉, 상기 아토르바스타틴을 포함하는 조성물을 1차 분말공급기에 넣고, 암로디핀을 포함하는 조성물을 2차 분말 공급기에 넣어 층간의 혼입을 최소화할 수 있는 조건으로 분당 30회전의 속도로, 경도 7 ~ 9 kp, 두께 6.0 mm, 지름 9.5 mm으로 타정하고, 하이코터로서 필름 코팅층을 형성하여 다층정 형태의 지연방출성 다층정을 제조하였다.

실시에 I-14 : 암로디핀 - 아토르바스타틴 다층정의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조

다음 표 I-3에 나타난 성분 및 함량과 실시에 I-12의 1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

2) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 I-3에 나타난 성분 및 함량과 실시에 I-13의 2) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

실시에 I-13의 3) 타정 및 코팅 방법에 따라 조작하여 암로디핀-아토르바스타틴 다충정을 제조하였다.

실시에 I-15 : 암로디핀 - 아토르바스타틴 유핵정의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (내핵)

다음 표 I-3에 나타난 성분 및 함량과 실시에 I-1의 1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

2) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 I-3에 나타난 성분 및 함량과 실시에 I-13의 2) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

유핵정 타정기(RUD-1: Kilian)를 사용하여 암로디핀 핵정을 내핵으로 하고 아토르바스타틴을 포함하는 조성물을 외층으로 하여 분당 30회전의 속도로, 경도 7 ~ 9 kp, 두께 6.0 mm, 지름 9.5 mm로 타정한 다음 하이코터를 사용하여 필름 코팅 층을 형성하여 유핵정을 제조하였다.

실시에 I-16 : 레르카니디핀 - 심바스타틴 다충정의 제조

1) 레르카니디핀 지연방출성 구획의 제조

다음 표 I-3에 나타난 성분 및 함량과 같이 레르카니디핀과 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합하고, 상기의 혼합물을 유동층과립기(GPCG 1 : Glatt)에 투입하고 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 용액을 분무하여 과립을 코팅하였다. 여기에 스테아린산 마그네슘을 넣어 최종 더블 콘믹서로 혼합하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 I-3에 나타난 성분 및 함량과 실시에 I-1의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

본 공정에서는 다충정 타정기(MRC-37T : 세종)를 사용하여 타정하였다. 즉, 상기

심바스타틴을 포함하는 조성물을 1차 분말공급기에 넣고, 레르카니디핀을 포함하는 조성물을 2차 분말 공급기에 넣어 층간의 혼입을 최소화할 수 있는 조건으로 분당 30회전의 속도로, 경도 7 ~ 9 kp, 두께 6.0 mm, 지름 9.5 mm으로 타정하고, 하이 코터로서 필름 코팅층을 형성하여 다층정을 제조하였다.

실시에 I-17 : 레르카니디핀 - 심바스타틴 다층정의 제조

1) 레르카니디핀 지연방출성 구획의 제조

다음 표 I-3에 나타난 성분 및 함량과 같이 레르카니디핀과 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 고속혼합기에 투입하고 콜리코트 SR30D를 가하여 연합한 다음 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고, 이를 온수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 후 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 스테아린산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 I-3에 나타난 성분 및 함량과 실시예 I-1의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

실시예 I-16의 3) 타정 및 코팅 방법에 따라 조작하여 레르카니디핀-심바스타틴 다층정을 제조하였다.

실시에 I-18 : 라시디핀 - 심바스타틴 다층정의 제조

1) 라시디핀 지연방출성 구획의 제조

다음 표 I-3에 나타난 성분 및 함량과 같이 라시디핀과 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합하고, 상기의 혼합물을 유동층과립기(GPCG 1 : Glatt)에 투입하고 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 용액을 분무하여 과립을 코팅하였다. 여기에 스테아린산 마그네슘을 넣어 최종 더블 콘믹서로 혼합하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 I-3에 나타난 성분 및 함량과 실시예 I-11의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

본 공정에서는 다층정 타정기(MRC-37T : 세종)를 사용하여 타정하였다. 즉, 상기 심바스타틴을 포함하는 조성물을 1차 분말공급기에 넣고, 라시디핀을 포함하는 조성물을 2차 분말 공급기에 넣어 층간의 혼입을 최소화할 수 있는 조건으로 분당 30 회전의 속도로, 경도 7 ~ 9 kp, 두께 6.0 mm, 지름 9.5 mm으로 타정하고, 하이코터로서 필름 코팅층을 형성하여 다층정을 제조하였다.

실시예 I-19 : 라시디핀 - 심바스타틴 다층정의 제조

1) 라시디핀 지연방출성 구획의 제조

다음 표 I-3에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 말레이트와 미결정셀룰로오스를 35 호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 고속혼합기에 투입하고 폴리코트 SR30D 를 가하여 연합한 다음 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고, 이를 온수 건조기를 이용하여 60 ℃에서 건조한 후 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 스테아린산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 I-3에 나타난 성분 및 함량과 실시예 I-1의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

실시예 I-18의 3) 타정 및 코팅 방법에 따라 조작하여 라시디핀-심바스타틴 다층정을 제조하였다.

실시예 I-20 : 암로디핀-심바스타틴 유헤정의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (내핵)

다음 표 I-4에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 베실레이트와 미결정 셀룰로오스, 디칼슘 포스페이트를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 카보머 71G를 분말상태로 투입한 후, 여기에 스테아린산 마그네슘을 넣어 최종 더블콘믹서로 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33 : 세종)를 사용하여 분당 30 회전의 속도로, 경도 7 ~ 9 kp, 두께 3.0 mm, 지름 5.5 mm으로 타정하였다. 다시 상기의 정제에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀룰

로오스포탈레이트 용액과 아세틸레이티드모노글리세리드 용액을 하이코터를 사용하여 필름 코팅 층을 형성하여 핵정을 제조하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 I-4에 나타난 성분 및 함량과 같이 심바스타틴, 미결정 셀룰로오스, 옥수수 전분 및 유당을 35호체로 사과하고 고속혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필 셀룰로오스와 구연산을 물에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 고속혼합기에 투입하고 연합한 후 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 부틸레이티드히드록시아니솔, 전분 글리콘산 나트륨, 콜로이드성 이산화규소를 혼합하고, 스테아린산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

3) 타정 및 코팅

유핵정 타정기(RUD-1: Kilian)를 사용하여 암로디핀 핵정을 내핵으로 하고 심바스타틴을 포함하는 조성물을 외층으로 하여 분당 30회전의 속도로, 경도 7 ~ 9 kp, 두께 6.0 mm, 지름 9.5 mm으로 타정한 다음 하이코터로서 필름 코팅 층을 형성하여 유핵정을 제조하였다.

실시에 I-21 : 암로디핀-심바스타틴 다층정

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조

다음 표 I-4에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 베실레이트와 미결정 셀룰로오스 및 디칼슘포스페이트를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀룰로오스포탈레이트와 아세틸레이티드모노글리세리드로 구성된 코팅액을 분무하여 과립을 코팅하였다. 여기에 스테아린산 마그네슘을 넣어 최종 더블콘믹서로 혼합하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 I-3에 나타난 성분 및 함량과 실시예 I-1의 2) 심바스타틴 선방출의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

본 공정에서는 다층정 타정기(MRC-37T : 세종)를 사용하여 타정하였다. 즉, 상기 심바스타틴을 포함하는 조성물을 1차 분말공급기에 넣고, 암로디핀을 포함하는 조

성물을 2차 분말 공급기에 넣어 층간의 혼입을 최소화할 수 있는 조건으로 분당 30 회전의 속도로, 정도 7 ~ 9 kp, 두께 6.0 mm, 지름 9.5 mm으로 타정하고, 하이코 터로서 필름 코팅층을 형성하여 다층정을 제조하였다.

실시에 I-22 : 암로디핀 정제-심바스타틴 정제를 함유한 캡슐제

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표 I-4에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 베실레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 카보머 71G를 분말상태로 투입한 후, 여기에 스테아린산 마그네슘을 넣어 최종 더블콘믹서로 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33 : 세종)를 사용하여 분당 30회전의 속도로, 정도 7 ~ 9 kp, 두께 3.0 mm, 지름 5.0 mm으로 타정하였다. 다시 상기의 정제에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 용액(5 중량%)과 아세틸레이티드모노글리세리드 용액을 하이코터를 사용하여 필름 코팅 층을 형성하여 정제를 제조하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표 I-4에 나타난 성분 및 함량과 같이 심바스타틴, 미결정셀룰로오스, 만니톨을 35호체로 사과하고 고속혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 구연산을 물에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 고속혼합기에 투입하고 연합한 후 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 부틸레이티드 히드록시아니솔, 전분 글리콘산 나트륨, 콜로이드성 이산화규소를 혼합하고, 스테아린산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33: 세종)를 사용하여 분당 30회전의 속도로, 정도 7 ~ 9 kp, 두께 4.0 mm, 지름 5.0 mm의 정제를 타정하였다. 상기 정제는 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜 6000, 산화티탄 및 탈크를 80% 에탄올에 용해 및 분산시켜 제조한 코팅액을 이용하여 하이코터로 코팅하였다.

3) 캡슐충전

공정 1)의 암로디핀 정제와 공정 2)의 심바스타틴 정제를 캡슐충전기를 이용하여 3호의 경질 젤라틴 캡슐에 충전하였다.

실시에 I-23 : 암로디핀-심바스타틴 캡슐제

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표 I-4에 나타난 성분 및 함량과 실시예 I-22의 1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 (과립)

다음 표 I-4에 나타난 성분 및 함량과 같이 심바스타틴, 미결정셀룰로오스, 유당, 옥수수전분을 35호체로 사과하고 고속혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 구연산을 물에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 고속혼합기에 투입하고 연합한 다음 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 후 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 부틸레이티드히드록시아니솔, 전분 글리콘산 나트륨, 콜로이드성 이산화규소를 혼합하고, 스테아린산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

3) 캡슐충전

공정 1)의 암로디핀 정제와 공정 2)의 심바스타틴 과립을 캡슐충전기를 이용하여 2호의 히드록시프로필메틸셀룰로오스 경질캡슐에 충전하였다.

실시에 I-24 : 암로디핀-심바스타틴 코팅정

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표 I-4에 나타난 성분 및 함량과 실시예 I-20의 1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 코팅액의 제조

다음 표 I-4에 나타난 성분 및 함량과 같이 심바스타틴, 부틸레이티드히드록시아니솔, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 콜로이드성이산화규소, 폴리에틸렌글리콜 6000, 산화티탄, 탈크를 에탄올과 염화메틸렌 혼합액에 용해 및 분산시켜 선방출성 심바스타틴 코팅액을 제조하였다.

3) 1차 코팅

위에서 제조한 암로디핀정을 하이코터에 투여한 후 심바스타틴 코팅액으로 1차 코팅하였다.

4) 2차 코팅

표 I-4의 필름코팅층 조성물을 용매에 녹여 필름코팅액을 제조한 후 1차 코팅완료

된 정제에 2차 코팅을 하여 필름코팅정을 제조하였다.

실시에 I-25 : 심바스타틴 속방-암로디핀 삼투성 유핵정의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표 I-4에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 베실레이트와 미결정 셀룰로오스 및 염화나트륨을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 여기에 스테아린산 마그네슘을 넣어 최종 더블콘믹서로 혼합하고 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33 : 세종)를 사용하여 분당 30회전의 속도로, 경도 7 ~ 9 kp, 두께 3.0 mm, 지름 5.5 mm으로 타정하였다. 타정 후 삼투성 기재로서 콜리코드 SR 30D와 트리에틸시트레이트를 정제수에 분산시킨 후 하이코터를 이용하여 내핵에 코팅하여 삼투성 핵정을 제조하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 I-4에 나타난 성분 및 함량과 실시예 I-20의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

실시에 I-20의 3) 타정 및 코팅 방법에 따라 조작하여 심바스타틴 속방-암로디핀 삼투성 유핵정제를 제조하였다.

실시에 I-26 : 암로디핀-심바스타틴 블리스터 포장 키트

다음 표 I-4에 나타난 성분 및 함량과 같이 제조하되, 실시예 I-22의 암로디핀 정과 심바스타틴 정제를 캡슐에 동시 충전하는 것 대신 블리스터 포장용기에 동시복용 가능하도록 포장하는 것을 제외하고는 실시예 I-22와 같이 제조하였다.

실시에 I-27 : 암로디핀-아토르바스타틴 유핵정

심바스타틴 대신에 아토르바스타틴을 사용한 것 이외에는 표 I-4의 성분과 함량에 의해, 실시예 I-20의 제조방법에 따라 암로디핀-아토르바스타틴 유핵정을 제조하였다.

실시에 I-28 : 암로디핀-아토르바스타틴 다층정

심바스타틴 대신에 아토르바스타틴을 사용한 것 이외에는 표 I-4의 성분과 함량에 의해, 실시예 I-21의 제조방법에 따라 암로디핀-아토르바스타틴 다층정을 제조하였

다.

실시에 I-29 : 암로디핀-아토르바스타틴 캡슐제

심바스타틴 대신에 아토르바스타틴을 사용한 것 이외에는 표 I-4의 성분과 함량에 의해, 실시예 I-22의 제조방법에 따라 암로디핀-아토르바스타틴 캡슐을 제조하였다.

실시에 I-30 : 암로디핀-아토르바스타틴 캡슐제

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표 I-4에 나타난 성분 및 함량과 실시예 I-22의 1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

2) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 (과립)

다음 표 I-4에 나타난 성분 및 함량과 실시예 I-23의 2) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 캡슐충전

공정 1)의 암로디핀 정제와 공정 2)의 아토르바스타틴 과립을 캡슐충전기를 이용하여 히드록시프로필메틸셀룰로오스 경질캡슐에 충전하였다.

실시에 I-31 : 암로디핀-아토르바스타틴 코팅정제의 제조

선방출성 구획 제조시 심바스타틴 대신에 아토르바스타틴을 사용한 것과 콜로이드 성 이산화규소를 사용하지 않은 것 이외에는 표 I-5의 성분과 함량에 의해, 실시예 I-24의 제조방법에 따라 암로디핀-아토르바스타틴 코팅정제를 제조하였다.

실시에 I-32 : 아토르바스타틴-암로디핀 삼투성 유헤정의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (내핵)

다음 표 I-5에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 베실레이트와 미결정 셀룰로오스 및 염화나트륨을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 여기에 스테아린산 마그네슘을 넣어 최종 더블콘믹서로 혼합하고 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33 : 세종)를 사용하여 분당 30회전의 속도로, 경도 7 ~ 9 kp, 두께 3.0 mm, 지름 5.5 mm으로 타정하였다. 타정 후 삼투성 기계로서 유드라짓 RS 30D와 트리에틸시트레이트를 정제수에 분산시킨 후 하이코터를 이용하여 내핵에 코팅하여

삼투성 핵정을 제조하였다.

2) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 I-5에 나타난 성분 및 함량과 실시예 I-25의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

유핵정 타정기(RUD-1: Kilian)를 사용하여 압로디핀 삼투성 핵정을 내핵으로 하고 아토르바스타틴을 포함하는 조성물을 외층으로 하여 분당 30회전의 속도로, 경도 7 ~ 9 kp, 두께 6.0 mm, 지름 9.5 mm으로 타정한 다음 하이코터로서 필름 코팅 층을 형성하여 유핵정을 제조하였다.

실시예 I-33 : 압로디핀-아토르바스타틴 블리스터 포장 키트

다음 표 I-5에 나타난 성분 및 함량과 같이 제조하되, 실시예 I-29의 압로디핀 정과 아토르바스타틴 정제를 캡슐에 동시 충전하는 것 대신 블리스터 포장용기에 동시 복용 가능하도록 포장하는 것을 제외하고는 실시예 I-29와 같이 제조하였다.

실시예 I-34 : 니페디핀-심바스타틴 유핵정

1) 니페디핀 지연방출성 구획의 제조 (내핵)

다음 표 I-5에 나타난 성분 및 함량과 같이 니페디핀을 폴리에틸렌글리콜 6000과 혼합한 후 용융시켜 고체분산체를 제조하였다. 제조된 고체분산체를 35호체로 사과하고, 35호체로 사과한 미결정셀룰로오스 및 라우릴 황산나트륨과 함께 더블콘믹서로 혼합하였다. 다시 상기의 과립에 카보머 71G를 분말상태로 투입한 후, 여기에 스테아린산 마그네슘을 넣어 최종 더블콘믹서로 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33 : 세종)를 사용하여 분당 30회전의 속도로, 경도 7 ~ 9 kp, 두께 3.0 mm, 지름 5.5 mm으로 타정하였다. 다시 상기의 정제에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 용액과 아세틸레이티드모노글리세리드 용액을 하이코터를 사용하여 필름 코팅 층을 형성하여 핵정을 제조하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 I-5에 나타난 성분 및 함량과 실시예 I-20의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

유핵정 타정기(RUD-1: Kilian)를 사용하여 니페디핀 핵정을 내핵으로 하고 심바스타틴을 포함하는 조성물을 외층으로 하여 분당 30회전의 속도로, 경도 7 ~ 9 kp, 두께 6.0 mm, 지름 9.5 mm으로 타정한 다음 하이코터로서 필름 코팅 층을 형성하여 유핵정을 제조하였다.

실시에 I-35 : 니페디핀-아토르바스타틴 유핵정

심바스타틴 대신 아토르바스타틴을 사용한 것 이외에는 표 I-5의 성분과 함량에 의해, 실시에 I-34의 제조방법에 따라 니페디핀-아토르바스타틴 유핵정을 제조하였다.

실시에 I-36 : 펠로디핀 - 아토르바스타틴 2상 캡슐제제

1) 펠로디핀 지연방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표 I-6에 나타난 성분 및 함량과 같이 펠로디핀과 미결정 셀룰로오스를 35호 체로 사파하고 더블콘믹서로 혼합한 후 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 용액을 분무하여 과립을 코팅하였다. 여기에 과립에 카보머 71G를 분말상태로 투입한 후, ~~스테아린산 마그네슘을 넣어 최종~~ 더블콘믹서로 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33 : 세종)를 사용하여 분당 30회전의 속도로, 경도 7 ~ 9 kp, 두께 3.0 mm, 지름 5.0 mm의 정제를 타정하였다.

2) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표 I-7에 나타난 성분 및 함량과 실시에 I-22의 2) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 캡슐충전

공정 1)의 펠로디핀 정제와 공정 2)의 아토르바스타틴 정제를 캡슐충전기를 이용하여 2호 젤라틴 경질캡슐에 충전하였다.

실시에 I-37 : 바니디핀 - 로바스타틴 2상 캡슐 제제

1) 바니디핀 지연방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표 I-6에 나타난 함량과 같이 염산바니디핀과 미결정 셀룰로오스를 35호체로

사과하고 더블콘믹서로 혼합하고, 고속혼합기에 투입한 후 콜리코트 SR30D 를 가하여 연합한 다음 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고, 이를 온수 건조기를 이용하여 60 ℃에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 스테아린산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하고, 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33 : 세종)를 사용하여 분당 30회전의 속도로, 경도 7~9kp, 두께 3.0mm, 지름 5.5 mm의 정제를 타정하였다.

2) 로바스타틴 선방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표 I-7에 나타난 성분 및 함량과 같이 로바스타틴, 미결정셀룰로오스, 만니톨을 35호체로 사과하고 고속혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 구연산을 물에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 고속혼합기에 투입하고 연합한 후 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60 ℃에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 부틸레이티드 히드록시아니솔, 전분 글리콘산 나트륨, 콜로이드성 이산화규소를 혼합하고, 스테아린산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33 : 세종)를 사용하여 분당 30회전의 속도로, 경도 7 ~ 9 kp, 두께 5.0 mm, 지름 5.5 mm의 정제를 타정하였다.

3) 캡슐충전

공정 1)의 바니디핀 정제와 공정 2)의 로바스타틴 정제를 캡슐충전기를 이용하여 2호의 히드록시프로필메틸셀룰로오스 경질캡슐에 충전하였다.

실시에 I-38 : 베니디핀 - 피타바스타틴 2상 캡슐제제

1) 베니디핀 지연방출성 구획의 제조 (정제)

펠로디핀 대신에 염산베니디핀을 사용한 것 이외에, 다음 표 I-6에 나타난 성분 및 함량과 실시에 I-36의 1) 펠로디핀 지연방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

2) 피타바스타틴 선방출성 구획의 제조 (파립)

심바스타틴 대신에 피타바스타틴 칼슘을 사용한 것 이외에, 다음 표 I-7에 나타난 성분 및 함량과 같이 실시에 I-1의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조방법에 따라 제조하였다.

3) 캡슐충전

공정 1)의 베니디핀 정제와 2)의 최종 조성물을 캡슐충전기를 이용하여 1호 젤라틴

경질캡슐에 충전하였다.

실시에 I-39 : 실니디핀 - 프라바스타틴 2상 캡슐제제

1) 실니디핀 지연방출성 구획의 제조 (정제)

바니디핀 대신에 실니디핀을 사용한 것 이외에, 다음 표 I-6에 나타난 성분 함량과 같이 실시예 I-37의 1) 바니디핀의 지연방출성층의 제조방법에 따라 제조하였다.

2) 프라바스타틴 선방출성 구획의 제조 (과립)

심바스타틴 대신에 프라바스타틴 나트륨을 사용한 것을 이외에, 다음 표 I-7에 나타난 성분 및 함량과 같이 실시예 I-11의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 캡슐충전

공정 1)의 실니디핀 정제와 2)의 최종 조성물 캡슐충전기를 이용하여 1호의 히드록시프로필메틸셀룰로오스 경질캡슐에 충전하였다.

실시에 I-40 : 이스라디핀 - 플루바스타틴 2상 캡슐제제

1) 이스라디핀 지연방출형 펠렛의 제조

표 I-6에 나타난 성분 및 함량과 같이 이스라디핀 및 미결정셀룰로오스를 35호체로 사과하고, 더블콘믹서에서 혼합하여 혼합분을 제조하였다. 따로, 히드록시프로필셀룰로오스를 물에 용해시켜 결합제용액을 제조하였다. CF과립기 내에서의 결정성 슈크로오스 시드에 결합제 용액을 분무하면서, 혼합분말을 결정성 슈크로오스 시드에 산포하여 펠렛을 제조하였다. 얻어진 펠렛을 수분함량이 2%이하로 될 때까지 50℃에서 건조하여 이스라디핀 함유 코어펠렛을 제조하였다. 다시, 상기의 펠렛에 에탄올과 아세톤의 1:1혼액에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트용액을 분무하여 펠렛을 코팅하였다

2) 플루바스타틴 선방출성 구획의 제조 (과립)

심바스타틴 대신에 플루바스타틴 나트륨을 사용한 것을 이외에, 다음 표 I-7에 나타난 성분 및 함량과 같이 실시예 I-1의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 캡슐충전

공정 1)과 2)의 최종 조성물을 캡슐충전기를 이용하여 1호 젤라틴 경질캡슐에 충전하였다.

실시에 I-41 : 마니디핀 - 로바스타틴 2상 캡슐제제

1) 마니디핀 지연방출성 구획의 제조 (과립)

다음 표 I-6에 나타난 성분 및 함량과 같이 염산마니디핀과 미결정셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 유동층 과립기(GPCG 1 : Glatt)에 투입하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 용액을 분무하여 과립을 코팅하였다. 여기에 스테아린산 마그네슘을 넣고 더블콘믹서를 이용하여 최종 혼합을 하였다.

2) 로바스타틴 선방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표 I-7에 나타난 성분 및 함량과 같이 로바스타틴, 미결정셀룰로오스, 만니톨을 35호체로 사과하고 고속혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 구연산을 물에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 고속혼합기에 투입하고 연합한 후 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 부틸레이티드 히드록시아니솔, 전분글리콘산 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아린산 마그네슘을 넣고 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

상기 최종 혼합물을 로타리 타정기 (MRC-33; 세종)를 이용하여 분당 30회전의 속도로, 경고 7~9kp, 두께 3.0mm, 지름 5.5mm 의 정제를 타정하였다.

3) 혼합 및 캡슐충전

공정 1)과 2)의 최종 조성물을 캡슐충전기를 이용하여 2호 젤라틴 경질캡슐에 충전하였다.

실시에 I-42 : 니카르디핀 - 로수바스타틴 유핵정의 제조

1) 니카르디핀 지연방출성 구획의 제조 (내핵)

펠로디핀 대신에 염산니카르디핀을 사용한 것 이외에, 다음 표 I-6에 나타난 성분 및 함량과 실시예 I-36의 1) 펠로디핀 지연방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

2) 로수바스타틴 선방출성 구획의 제조

심바스타틴 대신에 로수바스타틴 칼슘을 사용한 것을 이외에, 다음 표 I-7에 나타

난 성분 및 함량과 같이 실시예 I-1의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

유핵정 타정기(RUD-1: Kilian)를 사용하여 니카르디핀 핵정을 내핵으로 하고 로수바스타틴을 포함하는 조성물을 외층으로 하여 분당 30회전의 속도로, 경도 7 ~ 9 kp, 두께 6.0 mm, 지름 9.5 mm으로 타정한 다음 하이코터로서 필름 코팅 층을 형성하여 유핵정을 제조하였다.

실시예 I-43 : 니페디핀 - 플루바스타틴 유핵정의 제조

1) 니페디핀 지연방출성 구획의 제조 (내핵)

펠로디핀 대신에 니페디핀을 사용한 것 이외에, 다음 표 I-8에 나타난 성분 및 함량과 실시예 I-36의 1) 펠로디핀 지연방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

2) 플루바스타틴 선방출성 구획의 제조

심바스타틴 대신에 플루바스타틴 나트륨을 사용한 것을 이외에, 다음 표 I-9에 나타난 성분 및 함량과 같이 실시예 I-1의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

유핵정 타정기(RUD-1: Kilian)를 사용하여 니페디핀 핵정을 내핵으로 하고 심바스타틴을 포함하는 조성물을 외층으로 하여 분당 30회전의 속도로, 경도 7 ~ 9 kp, 두께 6.0 mm, 지름 9.5 mm으로 타정한 다음 하이코터로서 필름 코팅 층을 형성하여 유핵정을 제조하였다.

실시예 I-44 : 암로디핀-피타바스타틴 유핵정의 제조

심바스타틴 대신에 피타바스타틴 칼슘을 사용한 것 이외에는 표 I-8 및 9의 성분과 함량에 의해, 실시예 I-20의 제조방법에 따라 암로디핀-피타바스타틴 유핵정을 제조하였다.

실시예 I-45 : 암로디핀-로수바스타틴 유핵정의 제조

심바스타틴 대신에 로수바스타틴 칼슘을 사용한 것 이외에는 표 I-8 및 9의 성분과 함량에 의해, 실시예 I-20의 제조방법에 따라 암로디핀-로수바스타틴 유핵정을 제조하였다.

실시예 I-46: 니모디핀 - 프라바스타틴 코팅정의 제조

1) 니모디핀 지연방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표 I-8에 나타난 성분 및 함량과 같이 니모디핀과 미결정 셀룰로오스를 35호 체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 용액을 분무하여 과립을 코팅하였다. 여기에 과립에 카보머 71G를 분말상태로 투입한 후, 스테아린산 마그네슘을 넣어 최종 더블콘믹서로 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33 : 세종)를 사용하여 분당 30회전의 속도로, 경도 7 ~ 9 kp, 두께 3.0 mm, 지름 7.0 mm의 정제를 타정하였다.

2) 프라바스타틴 선방출성부의 코팅

하이코터를 사용하여 니모디핀 정제를 다음 표 I-9에 나타난 성분 및 함량과 같이 에탄올 및 정제수에 히드록시프로필셀룰로오스, 산화티탄 및 달크를 용해, 분산시키고 프라바스타틴 나트륨염을 용해시켜 플루바스타틴 나트륨염을 포함한 선방출성 코팅용액을 제조하고, 이 코팅액으로 니모디핀 지연방출성 구획의 외층에 코팅층을 형성하여 코팅정을 제조하였다.

3) 코팅

상기 2) 프라바스타틴 선방출성부의 코팅부 위에 하이코터(SFC-30N)를 사용하여 표 I-7에 나타난 성분 및 함량과 같이 코팅층을 형성하여 필름코팅정제를 완성하였다.

실시예 I-47 : 니발디핀 - 피타바스타틴 다층정의 제조

1) 니발디핀 지연방출성 구획 과립의 제조

다음 표 I-8에 나타난 성분 및 함량과 같이 니발디핀과 미결정 셀룰로오스를 35호 체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 용액을 분무하여 과립을 코팅하였다. 여기에 과립에 카보머 71G를 분말상태로 투입한 후, 스테아린산 마그네슘을 넣어 최종 더블 콘믹서로 혼합하였다.

2) 피타바스타틴 선방출성 구획의 제조

심바스타틴 대신에 피타바스타틴 칼슘을 사용한 것을 이외에, 다음 표 I-9에 나타난 성분 및 함량과 같이 실시예 I-1의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

본 공정에서는 다층정 타정기(MRC-37T : 세종)를 사용하여 타정하였다. 즉, 상기 피타바스타틴을 포함하는 조성물을 1차 분말공급기에 넣고, 니발디핀을 포함하는 조성물을 2차 분말 공급기에 넣어 층간의 혼입을 최소화할 수 있는 조건으로 분당 30회전의 속도로, 경도 7 ~ 9 kp, 두께 6.0 mm, 지름 9.5 mm으로 타정하고, 하이코터로서 필름 코팅층을 형성하여 다층정 형태의 정제를 제조하였다.

실시예 I-48 : 니솔디핀 - 로바스타틴 다층정의 제조

1) 니솔디핀 지연방출성 구획 과립의 제조

다음 표 I-8에 나타난 성분 및 함량과 같이 니솔디핀과 미결정 셀룰로오스를 35호 체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 유드라짓 RS PO 용액을 분무하여 과립을 코팅하였다. 여기에 스테아린산 마그네슘을 넣어 최종 더블 콘믹서로 혼합하였다.

2) 로바스타틴 선방출성 구획의 제조

심바스타틴 대신에 로바스타틴을 사용한 것을 이외에, 다음 표 I-9에 나타난 성분 및 함량과 같이 실시예 I-1의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

본 공정에서는 다층정 타정기(MRC-37T : 세종)를 사용하여 타정하였다. 즉, 상기 로바스타틴을 포함하는 조성물을 1차 분말공급기에 넣고, 니솔디핀을 포함하는 조성물을 2차 분말 공급기에 넣어 층간의 혼입을 최소화할 수 있는 조건으로 분당 30회전의 속도로, 경도 7 ~ 9 kp, 두께 6.0 mm, 지름 9.5 mm으로 타정하고, 하이코터로서 필름 코팅층을 형성하여 다층정 형태의 정제를 제조하였다.

실시예 I-49 : 니트렌디핀 - 프라바스타틴 블리스터 포장 키트

1) 니트렌디핀 지연방출성 구획의 제조

펠로디핀 대신에 니트렌디핀을 사용한 것 이외에, 다음 표 I-8에 나타난 성분 및

합량과 실시예 I-36의 1) 펠로디핀 지연방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

2) 프라바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 I-9에 나타난 성분 및 합량과 같이 프라바스타틴 나트륨염, 미결정셀룰로오스, 만니톨을 35호체로 사과하고 고속혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 구연산을 물에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 고속혼합기에 투입하고 연합한 후 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 부틸레이티드히드록시아니솔, 전분 글리콘산 나트륨, 콜로이드성 이산화규소를 혼합하고, 스테아린산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33 : 세종)를 사용하여 분당 30회전의 속도로, 경도 7 ~ 9 kp, 두께 4.0 mm, 지름 8.5 mm의 정제를 타정하였다.

3) 포장

공정 1)의 나트렌디핀 정제와 공정 2)의 프라바스타틴 정제를 하나의 블리스터에 포장하며 동시 복용하도록 명시하였다.

실시예 I-50: (S)-암로디핀 - 심바스타틴 유효성의 제조

1) (S)-암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (내핵)

다음 표 I-10에 나타난 성분 및 합량과 같이 (S)-암로디핀 베실레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고, 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성시킨 후, 건조하였다. 상기의 생성된 과립에 카보머 71G를 분말상태로 투입하여 더블콘믹서에서 10분간 혼합한 후, 35호체로 체과한 스테아린산 마그네슘을 넣고 4분간 최종 혼합하였다. 상기의 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33 : 세종)를 사용하여 분당 30회전의 속도로, 경도 6 ~ 10 kp, 두께 3.0 mm, 지름 5.5 mm로 타정하여 (S)-암로디핀 핵정을 제조하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 I-10에 나타난 성분 및 합량과 같이 심바스타틴, 미결정셀룰로오스, 만니톨을 20호체로 체과한 후, 고속혼합기에서 10분간 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 구연산을 정제수에 녹여 결합액을 제조하였다. 위의 혼합물에 결합액을 가하면서, 연합을 완료한 후 제립, 건조, 정립하여 과립제조를 완료하였다.

여기에 미리 35호 체로 체과한 부틸레이티드히드록시아니솔, 전분글리콘산나트륨, 콜로이드성 이산화규소를 위의 과립과 함께 더블콘믹서에 투입한 후, 약 10분간 혼합하고, 스테아린산 마그네슘을 35호 체로 체과하여 더블콘믹서에 투입한 후 약 4분간 최종 혼합하여 심바스타틴층 과립 제조를 완료하였다.

3) 타정 및 코팅

유핵정 타정기(RUD-1: Kilian)를 사용하여 압로디핀 핵정을 내핵으로 하고 심바스타틴을 포함하는 조성물을 외층으로 하여 분당 30회전의 속도로, 경도 7 ~ 13 kp, 두께 6.0 mm, 지름 9.5 mm으로 타정하여 내핵을 제조하였다. 따로 표 I-8의 필름코팅층 조성물을 용매에 녹여 필름코팅액을 제조하였다. 위에서 제조한 내핵을 하이코터에 투입한 후 필름코팅액으로 코팅하여 유핵정 제조를 완료하였다.

실시에 I-51 : (S)-암로디핀 - 심바스타틴 유핵정의 제조

다음 표 I-10에 나타난 성분 및 함량과 같이 제조하되, 실시에 I-50의 핵정 제조 후 폴리(메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)공중합체로 장용 코팅한 것을 제외하고는 실시에 I-50과 동일하게 제조하였다.

실시에 I-52 : (S)-암로디핀 - 심바스타틴 캡슐제의 제조

1) (S)-암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표 I-10에 나타난 성분 및 함량과 같이 (S)-암로디핀 베실레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고, 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성시킨 후, 건조하였다. 상기의 생성된 과립에 카보머 71G를 분말상태로 투입하여 더블콘믹서에서 10분간 혼합한 후, 35호체로 체과한 스테아린산 마그네슘을 넣고 4분간 최종 혼합하였다. 상기의 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33 : 세종)를 사용하여 분당 30회전의 속도로, 경도 6 ~ 10 kp, 두께 3.0 mm, 지름 5.5 mm으로 타정하여 제조한 (S)-암로디핀 정제를 폴리(메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)공중합체로 코팅하여 (S)-암로디핀 정제 제조를 완료하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표 I-10에 나타난 성분 및 함량과 같이 심바스타틴, 미결정셀룰로오스, 만니톨을 20호체로 체과한 후, 고속혼합기에서 10분간 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 구연산을 정제수에 녹여 결합액을 제조하였다. 위의 혼합물에 결합

액을 가하면서, 연합을 완료한 후 제립, 건조, 정립하여 과립제조를 완료하였다. 여기에 미리 35호 체로 체과한 부틸레이티드히드록시아니솔, 전분글리콘산나트륨, 콜로이드성 이산화규소를 위의 과립과 함께 더블콘믹서에 투입한 후, 약 10분간 혼합하고, 스테아린산 마그네슘을 35호 체로 체과하여 더블콘믹서에 투입한 후 약 4분간 최종 혼합하여 심바스타틴층 과립 제조를 완료하였다. 상기의 과립을 로타리 타정기(MRC-33 : 세종)를 사용하여 분당 30회전의 속도로, 경도 6 ~ 10 kp, 두께 3.0 mm, 지름 5.5 mm으로 타정하여 제조한 심바스타틴 정제를 표 I-8의 필름층 성분으로 코팅하여 심바스타틴 정제 제조를 완료하였다.

3) 캡슐충전

캡슐충전기를 사용하여 위의 (S)-암로디핀 정제와 심바스타틴 정제를 3호의 젤라틴 경질캡슐에 동시 충전하여 캡슐제 제조를 완료하였다.

실시에 I-53 : (S)-암로디핀 - 심바스타틴 캡슐제의 제조

1) (S)-암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표 I-10에 나타난 성분 및 함량과 같이 (S)-암로디핀 베실레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고, 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성시킨 후, 건조하였다. 상기의 생성된 과립에 카보머 71G를 분말상태로 투입하여 더블콘믹서에서 10분간 혼합한 후, 35호체로 체과한 스테아린산 마그네슘을 넣고 4분간 최종 혼합하였다. 상기의 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33 : 세종)를 사용하여 분당 30회전의 속도로, 경도 6 ~ 10 kp, 두께 3.0 mm, 지름 5.5 mm으로 타정하여 제조한 (S)-암로디핀 정제를 폴리(메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)공중합체로 코팅하여 (S)-암로디핀 정제 제조를 완료하였다.

2) 심바스타틴층 선방출성 구획의 제조 (과립)

다음 표 I-10에 나타난 성분 및 함량과 같이 심바스타틴, 미결정셀룰로오스, 만니톨을 20호체로 체과한 후, 고속혼합기에서 10분간 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 구연산을 정제수에 녹여 결합액을 제조하였다. 위의 혼합물에 결합액을 가하면서, 연합을 완료한 후 제립, 건조, 정립하여 과립제조를 완료하였다. 여기에 미리 35호 체로 체과한 부틸레이티드히드록시아니솔, 전분글리콘산나트륨, 콜로이드성 이산화규소를 위의 과립과 함께 더블콘믹서에 투입한 후, 약 10분간 혼합하고, 스테아린산 마그네슘을 35호 체로 체과하여 더블콘믹서에 투입한 후 약 4

분간 최종 혼합하여 심바스타틴층 과립 제조를 완료하였다.

3) 캡슐충전

캡슐충전기를 사용하여 위의 (S)-암로디핀 정제와 심바스타틴 과립을 1호의 히드록시프로필메틸셀룰로오스 경질캡슐에 동시 충전하여 캡슐제 제조를 완료하였다.

실시에 I-54 : (S)-암로디핀정 + 심바스타틴 블리스터 포장 키트

다음 표 I-10에 나타난 성분 및 함량과 같이 제조하되, 실시에 I-50의 (S)-암로디핀정과 심바스타틴 정제를 캡슐에 동시 충전하는 것 대신 PTP 포장용기에 동시복용 가능하도록 포장하는 것을 제외하고는 실시에 I-52와 같이 제조하였다.

실시에 I-55 : (S)-암로디핀 - 심바스타틴 코팅정제의 제조

1) (S)-암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표 I-10에 나타난 성분 및 함량과 같이, (S)-암로디핀과 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고, 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성시킨 후, 건조하였다. 상기의 생성된 과립에 카보머 71G를 분말상태로 투입하여 더블콘믹서에서 10분간 혼합한 후, 35호체로 체과한 스테아린산 마그네슘을 넣고 4분간 최종 혼합하였다. 상기의 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33 : 세종)를 사용하여 분당 30회전의 속도로, 경도 6 ~ 10 kp, 두께 4.0 mm, 지름 8.0 mm으로 타정하여 제조한 (S)-암로디핀 정제를 아래 표 I-10의 폴리(메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)공중합체로 코팅하여 (S)-암로디핀 정제 제조를 완료하였다.

2) 심바스타틴코팅액의 제조

다음 표 I-10에 나타난 성분 및 함량과 같이 심바스타틴, 부틸레이티드히드록시아니솔, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 콜로이드성이산화규소를 에탄올, 염화메틸렌 혼합액에 녹여 심바스타틴 코팅액을 제조한다.

3) 1차 코팅

위에서 제조한 (S)-암로디핀정을 하이코터에 투입한 후 심바스타틴 코팅액으로 1차 코팅하였다.

4) 2차 코팅

표 I-10의 필름코팅층 조성물을 용매에 녹여 필름코팅액을 제조한 후 1차 코팅완료된 정제에 2차 코팅을 하여 필름코팅정을 제조하였다.

실시에 I-56 : (S)-암로디핀 - 아토르바스타틴 캡슐제의 제조

1) (S)-암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표 I-11에 나타난 성분 및 함량과 같이 실시에 I-53의 1) (S)-암로디핀 지연방출성 구획의 제조방법에 따라 제조하였다.

2) 아토르바스타틴층 선방출성 구획의 제조 (펠렛)

표 I-11에 나타난 성분 및 함량과 같이 아토르바스타틴 칼슘, 부틸레이티드히드록시 아니솔 및 미결정셀룰로오스를 35호체로 사과하고, 더블콘믹서에서 혼합하여 혼합분을 제조하였다. 따로, 히드록시프로필 셀룰로오스를 물에 용해시켜 결합제 용액을 제조하였다. CF과립기 내에서의 결정성 슈크로오스 시드에 결합제 용액을 분무하면서, 혼합분말을 결정성 슈크로오스 시드에 산포하여 펠렛을 제조하였다. 얻어진 펠렛을 수분함량이 2%이하로 될 때까지 50 °C에서 건조하여 아토르바스타틴 칼슘 함유 펠렛을 제조하였다.

3) 캡슐 충전

캡슐충전기를 사용하여 위의 (S)-암로디핀 정제와 아토르바스타틴 칼슘 펠렛을 2호의 히드록시프로필메틸셀룰로오스 경질캡슐에 동시 충전하여 캡슐제 제조를 완료하였다.

실시에 I-57 : (S)-암로디핀 - 아토르바스타틴 캡슐제의 제조

1) (S)-암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (펠렛)

표 I-11에 나타난 성분 및 함량과 같이 (S)-암로디핀 베실레이트 및 미결정셀룰로오스를 35호체로 사과하고, 더블콘믹서에서 혼합하여 혼합분을 제조하였다. 따로, 히드록시프로필 셀룰로오스를 물에 용해시켜 결합제 용액을 제조하였다. CF과립기 내에서의 결정성 슈크로오스 시드에 결합제 용액을 분무하면서, 혼합분말을 결정성 슈크로오스 시드에 산포하여 펠렛을 제조하였다. 얻어진 펠렛을 수분함량이 2%이하로 될 때까지 50 °C에서 건조하여 (S)-암로디핀 베실레이트 함유 코어 펠렛을 제조하였다.

2) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표 I-11에 나타난 성분 및 함량과 같이 아토르바스타틴 칼슘, 미결정셀룰로오스, 만니톨을 20호체로 체과한 후, 고속혼합기에서 10분간 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 구연산을 정제수에 녹여 결합액을 제조하였다. 위의 혼합

물에 결합액을 가하면서, 연합을 완료한 후 제립, 건조, 정립하여 과립제조를 완료하였다. 여기에 미리 35호 체로 체과한 부틸레이티드히드록시아니솔, 전분글리콘산나트륨, 콜로이드성 이산화규소를 위의 과립과 함께 더블콘믹서에 투입한 후, 약 10분간 혼합하고, 스테아린산 마그네슘을 35호 체로 체과하여 더블콘믹서에 투입한 후 약 4분간 최종 혼합하여 아토르바스타틴 과립 제조를 완료하였다. 상기의 과립을 로타리 타정기(MRC-33 : 세종)를 사용하여 분당 30회전의 속도로, 경도 6 ~ 10 kp, 두께 3.0 mm, 자름 5.5 mm으로 타정하여 제조한 아토르바스타틴 칼슘 정제를 표 I-11의 코팅층 성분으로 코팅하여 아토르바스타틴 칼슘 정제 제조를 완료하였다.

3) 캡슐충전

캡슐충전기를 사용하여 위의 (S)-암로디핀 베실레이트 펠렛과 아토르바스타틴 칼슘 정제를 1호의 히드록시프로필메틸셀룰로오스 경질캡슐에 동시 충전하여 캡슐제 제조를 완료하였다.

실시에 I-58 : (S)-암로디핀 - 아토르바스타틴 캡슐제의 제조

1) (S)-암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (펠렛)

표 I-11에 나타난 성분 및 함량과 같이 실시에 I-57의 1) (S)-암로디핀 지연방출성 구획의 제조방법에 따라 제조하였다.

2) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 (펠렛)

다음 표 I-11에 나타난 성분 및 함량과 같이 실시에 I-56의 2) 아토르바스타틴 칼슘 선방출성 구획의 제조방법에 따라 제조하였다.

3) 캡슐충전

캡슐충전기를 사용하여 위의 (S)-암로디핀 펠렛과 아토르바스타틴 펠렛을 2호의 히드록시프로필메틸셀룰로오스 경질캡슐에 동시 충전하여 캡슐제 제조를 완료하였다.

실시에 I-59 : (S)-암로디핀 - 아토르바스타틴 캡슐제의 제조

1) (S)-암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (과립)

표 I-11에 나타난 성분 및 함량과 같이 (S)-암로디핀 베실레이트와 미결정셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 다음 이를 유동층과립기(GPCG 1 : Glatt)에 투입하고 콜리코트 SR30D 를 분무하여 과립을 형성, 건조시켰다.

2) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 (펠렛)

다음 표 I-11에 나타난 성분 및 함량과 같이 실시예 I-56의 2) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조방법에 따라 제조하였다.

3) 캡슐충전

캡슐충전기를 사용하여 위의 (S)-암로디핀 과립과 아토르바스타틴 펠렛을 1호의 히드록시프로필메틸셀룰로오스 경질캡슐에 동시 충전하여 캡슐제 제조를 완료하였다.

실시예 I-60 : (S)-암로디핀 - 아토르바스타틴 캡슐제의 제조

1) (S)-암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (펠렛)

표 I-11에 나타난 성분 및 함량과 같이 실시예 I-57의 1) (S)-암로디핀 지연방출성 구획의 제조방법에 따라 제조하였다.

2) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 (과립)

다음 표 I-11에 나타난 성분 및 함량과 같이 아토르바스타틴 칼슘, 미결정셀룰로오스, 만니톨을 20호체로 체과한 후, 고속혼합기에서 10분간 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 구연산을 정제수에 녹여 결합액을 제조하였다. 위의 혼합물에 결합액을 가하면서, 연합을 완료한 후 제립, 건조, 정립하여 과립제조를 완료하였다. 여기에 미리 35호 체로 체과한 부틸레이티드히드록시아니솔, 전분글리콘산 나트륨, 콜로이드성 이산화규소를 위의 과립과 함께 더블콘믹서에 투입한 후, 약 10분간 혼합하고, 스테아틴산 마그네슘을 35호 체로 체과하여 더블콘믹서에 투입한 후 약 4분간 최종 혼합하여 아토르바스타틴층 과립 제조를 완료하였다.

3) 캡슐충전

캡슐충전기를 사용하여 위의 (S)-암로디핀 펠렛과 아토르바스타틴 과립을 1호의 히드록시프로필메틸셀룰로오스 경질캡슐에 동시 충전하여 캡슐제 제조를 완료하였다.

[표 I-2]

	구성성분	조성비(mg/tablet)									
		원사제									
		I-1	I-2	I-3	I-4	I-5	I-6	I-7	I-8	I-9	I-10
지연 방출성 구성	알로디핀 알테이트	6.42	6.42	6.42	6.42	6.42	6.42	6.42	6.42	6.42	6.42
	형산 테르카니디온	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	라시다핀	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	미결정 셀룰로오스	70.83	75.83	72.83	70.83	70.83	73.58	71.58	81.58	81.58	73.58
	폴리코트 SR30D ¹⁾	-	-	20	-	-	20	-	-	-	20
	유드라겟 RS PO ²⁾	-	-	-	-	20	-	20	-	-	-
	카복미 71G ³⁾	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	히드록시프로필 베타셀룰로오스	2	7	-	2	2	-	2	2	2	-
	히드록시프로필 베타셀룰로오스 프탈레이트	-	10	-	20	-	-	-	10	10	-
	스테아린산 마그네슘	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	-	-	-	-	-
신 방출성 구성	심바스타틴	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20
	로바스타틴	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	아토르바스타틴	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	미결정 셀룰로오스	57	57	57	57	57	57	57	57	57	57
	만니톨	112.46	112.46	112.46	112.46	112.46	112.46	112.46	112.46	112.46	112.46
	천문글리콜산나트륨	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-
	부틸레이트드히드록시 아니솔	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
	히드록시프로필 베타셀룰로오스	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	클로이드성 이산화규소 ⁴⁾	1	1	1	1	1	-	-	-	-	-
	구연산	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
후판	스테아린산 마그네슘	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	-	-	-	-	-
	천문글리콜산나트륨	-	-	-	-	-	1	1	1	1	1
	클로이드성 이산화규소	-	-	-	-	-	1	1	1	1	1
	스테아린산 마그네슘	-	-	-	-	-	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
규격	히드록시프로필 베타셀룰로오스 2910	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	-	-
	히드록시프로필 베타셀룰로오스	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	-	-
	산화티탄	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	-	-
	원크	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	-	-
	에탄올	(64.8)	(64.8)	(64.8)	(64.8)	(64.8)	(64.8)	(64.8)	(64.8)	-	-
	정제수	(16.2)	(16.2)	(16.2)	(16.2)	(16.2)	(16.2)	(16.2)	(16.2)	-	-
	총합									80	80
합계		269	309	309	309	309	309	309	309	380	380

1) 폴리코트 SR30D - 주성분명 : 폴리 비닐 아세테이트 30% 현탁액, 제조사명 : 테스프
2) 유드라겟 RS PO - 주성분명 : 폴리알로모니오메타크릴레이트 공중합체, 제조사명 : 테구사
3) 카복미 71G - 주성분명 : 카복시비닐폴리머, 제조사명 : 루브리콜
4) 클로이드성 이산화규소 - 성분명 : 헤아로실 200, 제조사명 : 테구사

[丑I-3]

구성성분		조성비(mg/tablet)								
		실시례								
		I-11	I-12	I-13	I-14	I-15	I-16	I-17	I-18	I-19
지연성분	알루미늄 팔레이트	6.42	6.42	6.42	6.42	6.42	-	-	-	-
	알루미늄 페트카나디엔	-	-	-	-	-	10	10	-	-
	락시디엔	-	-	-	-	-	-	-	4	4
	미결정 셀룰로오스	80.83	72.83	80.83	72.83	77.83	79.25	64.25	78.25	75.25
	폴리크로스비트 SR300 ¹⁾	-	20	-	20	-	-	25	-	20
	슈도라지트 RS PO ²⁾	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	카보미 71G ³⁾	-	-	-	-	10	-	-	-	-
	히드록시프로필 메틸셀룰로오스	2	-	2	-	2	4	-	7	-
	히드록시프로필셀룰로오스 트랄레이트	10	-	10	-	-	6	-	10	-
	스테아린산 마그네슘	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75
상용성분	살리시산	-	-	-	-	-	20	20	20	20
	코바츠라틴	20	20	-	-	-	-	-	-	-
	아세트산 나트륨	-	-	21.69	21.69	21.69	-	-	-	-
	미결정 셀룰로오스	57	57	55.31	55.31	55.31	57	57	57	57
	탄산수소나트륨	112.46	112.46	112.46	112.46	112.46	112.46	112.46	112.46	112.46
	폴리비닐피롤리돈	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	부틸레이트 디히드록시 에틸셀룰로오스	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
	히드록시프로필셀룰로오스	5	5	5	5	5	5	5	5	5
	폴리비닐알콜 이산화규소	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	구연산	2	2	2	2	2	2	2	2	2
조일성분	스테아린산 마그네슘	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
	히드록시프로필 메틸셀룰로오스 2910	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6
	히드록시프로필 셀룰로오스	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6
	살리시산	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3	2.3
	탄산수소나트륨	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
	에탄올	(64.8)	(64.8)	(64.8)	(64.8)	(64.8)	(64.8)	(64.8)	(64.8)	(64.8)
	정제수	(16.2)	(16.2)	(16.2)	(16.2)	(16.2)	(16.2)	(16.2)	(16.2)	(16.2)
	합계	309	309	309	309	306	309	309	309	309

1) 폴리크로스비트 SR300 : 주성분 : 폴리 비닐 아세테이트 30% 필러, 제조사명 : 파스코
2) 슈도라지트 RS PO : 주성분 : 폴리비닐피롤리돈 2910, 제조사명 : 대우사
3) 카보미 71G : 주성분 : 카복시비닐폴리머, 제조사명 : 우르리움
4) 폴리비닐알콜 이산화규소 : 성분명 : 에어로신 300, 제조사명 : 대우사

[표 I-5]

구성성분		조성비(mg/tablet)					
		실시예					
		I-30	I-31	I-32	I-33	I-34	I-35
지연 방출성 구성	알로디진 배설레이트	6.94	6.94	6.94	6.94	-	-
	니페디핀	-	-	-	-	30	30
	비질장셀룰로오스	57.46	57.06	52.06	57.46	22.5	22.6
	디알루미늄하이드록사이드	-	30	-	-	-	-
	염화나트륨	-	-	10	-	-	-
	히드록시프로필셀룰로오스	3	6	-	3	-	-
	카보머 710 ¹⁾	10	15	-	10	10	10
	히드록시프로필셀룰로오스	10	12	-	10	10	10
	발레이트	-	-	-	-	-	-
	유트라겔 RS 300 ²⁾	-	-	12	-	-	-
	아세틸레이티드 옥도글락테이드	2	2	-	2	2	2
	트라이메틸스테아레이트	-	-	3	-	-	-
	폴리메틸렌글리콜 4000	-	-	-	-	30	30
생분해성 구성	라우릴 황산 나트륨	-	-	-	-	5	5
	스테아린산 마그네슘	0.5	1	1	0.5	0.5	0.5
	심리소타민	-	-	-	-	20	-
	아로클라스트린 함유	10.85	10.85	10.85	10.85	-	10.85
	리튬정제셀룰로오스	20	-	80	10	100	102.61
	만니톨	-	-	-	63.61	-	-
	유당	48.61	-	160.61	-	160.46	160
	옥수수전분	20	-	20	-	20	20
	천문글리세린나트륨	2	-	2	2	4	4
	부틸메타크릴레이트/히드록시이소옥틸	0.04	0.05	0.04	0.04	0.04	0.04
	히드록시프로필셀룰로오스	3	-	6	3	6	6
	폴리비닐피롤리돈	2	-	2	2	3	3
	구연산	2	-	2	2	2	2
	스테아린산 마그네슘	0.5	-	1.5	0.5	1.5	1.5
	히드록시프로필셀룰로오스	-	15	-	4	-	-
	2910	-	-	-	-	-	-
	에어로실 200 ³⁾	-	2.1	-	-	-	-
	PEG 6000	-	2	-	1	-	-
	산화티탄	-	1	-	0.8	-	-
보정	합계	-	1	-	0.2	-	-
	히드록시프로필셀룰로오스	-	3	6	-	6	6
	비닐셀룰로오스 2910	-	-	-	-	-	-
	히드록시프로필셀룰로오스	-	3	6	-	6	6
	산화티탄	-	1	2.5	-	2.5	2.5
	폴리	-	1	1.5	-	1.5	1.5
	에탄올	-	(18)	(80)	-	(80)	(80)
	정제수	-	(12)	(20)	-	(80)	(30)
합계		265	240	396	190	443	430

1) 카보머 710 - 주성분명 : 카르복시메틸셀룰로오스, 제조사명 : 부브리온
2) 유트라겔 RS 300 - 주성분명 : 폴리알부민오메타크릴레이트 공중합체, 제조사명 : 제루사
3) 에어로실 200 - 산화티탄 - 산물명 : 에어로실 200, 제조사명 : 제루사

[표 I-6]

구성성분		조성비(mg/tablet)						
		설사제						
		I- 36	I- 37	I- 38	I- 39	I- 40	I- 41	I- 42
전 체 성 분 구 성	펜토리핀	5	-	-	-	-	-	-
	염산파니디핀	-	10	-	-	-	-	-
	염산베니디핀	-	-	4	-	-	-	-
	실니디핀	-	-	-	10	-	-	-
	이스라피딘	-	-	-	-	2.5	-	-
	염산파니디핀	-	-	-	-	-	10	-
	염산니카르바핀	-	-	-	-	-	-	20
	비경성 셀룰로오스	72.25	69.25	73.25	69.25	32	72.25	54.25
	결정성 수크로오스	-	-	-	-	20	-	-
	폴리코트 SR300 ¹⁾	-	20	-	20	-	-	-
	유드라젯 RS 10 ²⁾	-	-	-	-	-	-	-
	카보머 79G ³⁾	10	-	10	-	-	-	13
	하이드록시프로필 셀룰로오스	-	-	-	-	5	-	-
	하이드록시프로필 메틸셀룰로오스	2	-	2	-	-	2	2
	하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트	10	-	10	-	15	15	10
	스테아린산 마그네슘	0.75	0.75	0.75	0.75	-	0.75	0.75

1) 폴리코트 SR300 - 주성분명 : 폴리비닐 아세레이트 80% 원탁제, 제조사명 : 미스프
2) 유드라젯 RS 10 - 주성분명 : 폴리알도나오데카르발레이트 공중합체, 제조사명 : 대우제
3) 카보머 79G - 주성분명 : 카르복시비닐폴리머, 제조사명 : 루브러콜

[표 I-7]

구성성분		조성비(mg/tablet)						
		상사여						
		I-36	I-37	I-38	I-39	I-40	I-41	I-42
신약성분	아세트아세트산 칼슘	21.69	-	-	-	-	-	-
	폴루바스타틴 나트륨	-	-	-	-	21.05	-	-
	로바스타틴	-	20	-	-	-	20	-
	피타바스타틴 칼슘	-	-	2	-	-	-	-
	프라바스타틴 나트륨	-	-	-	10	-	-	-
	로수바스타틴 칼슘	-	-	-	-	-	-	10.4
	미결정 셀룰로오스	48.31	50	68	60	51.44	29.45	59.6
	만니톨	112.46	112.46	112.46	112.46	112.46	20	112.46
	질분글리콘산나트륨	1	1	1	1	1	1	1
	부틸레이트트라이드록시아나솔	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
	히드록시프로필셀룰로오스	5	5	5	6	5	5	5
	폴로이도정미산화구소 ¹⁾	1	1	1	1	1	1	1
	구연산	2	2	2	2	2	2	2
보조성분	스테아린산 마그네슘	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
	히드록시프로필메틸셀룰로오스 2010	-	-	-	-	-	-	2.6
	히드록시프로필셀룰로오스	-	-	-	-	-	-	2.6
	산화티탄	-	-	-	-	-	-	2.3
	발크	-	-	-	-	-	-	1.5
	옥탈론	-	-	-	-	-	-	(64.2)
	정제수	-	-	-	-	-	-	(16.2)
합계		65	65	80	80	80	65	-
합계		359	359	373	373	350	245	302

1) 폴로이도정 미산화구소 : 상품명 : 메어포실 200, 제조사명 : 테구사

[표 I-8]

주성분		조성비(ng/tablet)						
		실시예						
		I-43	I-44	I-45	I-46	I-47	I-48	I-49
지연형 출혈 구제	니페디핀	10	-	-	-	-	-	-
	알로다핀 제제제제제	-	5.95	5.95	-	-	-	-
	니페디핀	-	-	-	30	-	-	-
	니페디핀	-	-	-	-	4	-	-
	니페디핀	-	-	-	-	-	10	-
	니페디핀	-	-	-	-	-	-	20
	미결정 셀룰로오스	67.25	40.46	40.46	142.25	73.25	72.25	42.25
	미결정 셀룰로오스	-	15	15	-	-	-	-
	유드라겔 RS PO ¹⁾	-	-	-	-	-	20	-
	아세탈레이프도 모노하이드레이트	-	2	2	-	-	-	-
	카보미 716 ²⁾	10	10	10	15	10	-	15
	히드록시프로필 메틸셀룰로오스	2	4	4	2	2	2	2
	히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트	10	10	10	10	10	-	10
	스티라탄산 마그네슘	0.75	0.6	0.6	0.75	0.75	0.75	0.75

1) 폴리코트 5530P - 주성분명 : 폴리에틸렌 아세탈레이트 30%, 첨가제 : 바스프
 2) 유드라겔 RS PO - 주성분명 : 폴리비닐피롤리돈 40,000, 첨가제 : 바스프
 3) 카보미 716 - 주성분명 : 카르복시비닐폴리머, 첨가제 : 유드라겔

[표 I-9]

구성성분	조성비 (mg/tablet)						
	실시예						
	I-43	I-44	I-45	I-46	I-47	I-48	I-49
성분총합	아로바스타틴 칼슘	-	-	-	-	-	-
	올루바스타틴 나트륨	21.06	-	-	-	-	-
	로바스타틴	-	-	-	-	20	-
	피타바스타틴 칼슘	-	2	-	-	-	-
	프라바스타틴 나트륨	-	-	-	10	-	10
	로수바스타틴 칼슘	-	-	20	-	-	-
	미결정 콜레스테롤	48.94	98	80	-	60	60
	만니톨	112.46	-	-	-	112.46	112.46
	유당	-	160.46	160.46	-	-	-
	옥수수전분	-	20	20	-	-	-
	정원클리프산나트륨	1	2	2	-	1	1
	무터페이트트라이브루시나 나트륨	0.04	0.04	0.04	-	0.04	0.04
	히드록시프로필셀룰로오스	6	6	6	13	5	5
	히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910	-	-	-	13	-	-
	폴록시리브산나트륨(1)	1	2	2	-	1	1
	구연산	2	2	2	-	2	2
	스테아린산 마그네슘	1.5	1.5	1.5	-	1.5	1.5
	산화티탄	-	-	-	11.5	-	-
	알코	-	-	-	7.6	-	-
조제	에탄올	-	-	-	(208.0)	-	-
	정제수	-	-	-	(52.0)	-	-
	히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910	2.6	6	6	3	2.6	-
	히드록시프로필셀룰로오스	2.6	6	6	3	2.6	-
	산화티탄	2.3	2.5	2.5	2	2.3	-
	알코	1.5	1.5	1.5	1	1.5	-
	에탄올	(64.8)	(80)	(80)	(64.8)	(64.8)	-
	정제수	(16.2)	(20)	(20)	(16.2)	(16.2)	-
합계		362	400	400	284	307	283

I-폴록시리브산 나트륨(1) 상용명 : 에이로실 200 제조사명 : 대우사

[표 I-10]

구성성분		조성비(mg/1ahlet)					
		실시예					
		I-50	I-51	I-52	I-53	I-54	I-55
1차원형성구형	(S)알트러핀 배설레이트	3.74	3.74	3.74	3.74	3.74	3.74
	미결정 셀룰로오스	48.26	48.26	48.26	48.66	48.26	152.68
	폴리코트 SR30D ¹⁾	-	-	-	-	-	-
	유드라지 RS PO ²⁾	-	-	-	-	-	-
	카보미 71G ³⁾	6.0	6.0	6.0	6.0	6.0	18.0
	히드록시프로필셀룰로오스	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	4.5
	폴리(메타크릴레이트, 에틸메타크릴레이트)공중합체	-	6.6	6.6	6.6	6.6	20.0
	스테아린산 마그네슘	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1.5
	경제수(취발)	(22)	(88)	(88)	(88)	(88)	(270)
	심바스타틴	20	20	20	20	20	20.0
2차원형성구형	미결정 셀룰로오스	123.0	123.0	31.0	31.0	31.0	-
	만니톨	247.42	247.42	61.5	61.5	61.5	-
	천문클린콘한나트륨	13.0	13.0	3.2	3.2	3.2	-
	무결정히드록시프로필셀룰로오스	0.08	0.08	0.04	0.04	0.04	0.08
	히드록시프로필셀룰로오스	13.0	13.0	3.2	3.2	3.2	-
	히드록시프로필	-	-	-	-	-	10
	에틸셀룰로오스 2910	-	-	-	-	-	-
	폴리(도징 이산화규소) 3)	-	-	0.6	0.5	0.5	5.0
	구형산	3.5	3.5	1.0	1.0	1.0	-
	스테아린산 마그네슘	4.0	4.0	0.56	0.56	0.56	-
코팅액	경제수	(80.0)	(80.0)	(20.0)	(20.0)	(20.0)	-
	에탄올	-	-	-	-	-	(200.0)
	설파메틸렌	-	-	-	-	-	(500.0)
	히드록시프로필	-	-	-	-	-	-
	에틸셀룰로오스 2910	-	-	-	-	-	-
	오파드라지 5)	17	174	4.4	-	4.4	4.5
	삼하리탈	-	-	-	-	-	-
	말크	-	-	-	-	-	-
	에탄올	(115.84)	(115.84)	(36.0)	-	(36.0)	(36.0)
	경제수	(28.99)	(28.99)	(9.0)	-	(9.0)	(9.0)
합계(조성물 양)		501	508	242	253	192	240

1) 폴리코트 SR30D - 구성분명 : 폴리 비닐 아세테이트 30%, 입막제, 제조사명 : 파스코
2) 유드라지 RS PO - 구성분명 : 폴리 알코니오 메타크릴레이트 공중합체, 제조사명 : 미구사
3) 카보미 71G - 구성분명 : 카로복시미닐폴리머, 제조사명 : 무브리콜
4) 폴로히도징 이산화규소 - 성분명 : 에어로실 200, 제조사명 : 미구사
5) 오파드라지 - 구성분 : 히드록시프로필셀룰로오스+삼하리탈+ 폴리메틸렌폴리올핀+색소의
결합물 ;
결합물

[표 I-11]

구성성분		조성비(mg/tablet)				
		실시에				
		I-56	I-57	I-58	I-59	I-60
지연방출성구획	(3)암로디핀 페실레이트	3.74	3.74	3.74	3.74	3.74
	결정성 수크로오스	-	40	40	-	40
	미결정 셀룰로오스	48.66	31.26	31.26	61.26	31.26
	폴리코트 SR30D ¹⁾	-	-	-	20	-
	카보머 71G ²⁾	8.0	-	-	-	-
	히드록시프로필셀룰로오스	1.5	5	5	-	5
	폴리(메타크릴레이트-에틸메타크릴레이트)공중합체	6.6	-	-	-	-
	스테아린산 마그네슘	0.5	-	-	-	-
	정제수(취합)	(40)	(50)	(50)	(20)	(40)
유동층과립구획	이트라바스타틴 할염	21.69	21.69	21.69	21.69	21.69
	결정성 수크로오스	40	-	40	50	-
	미결정 셀룰로오스	40.27	55.31	40.27	40.27	55.31
	만니톨	-	62.46	-	-	112.46
	천문글리콜산나트륨	-	1	-	-	1
	부틸메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트 공중합체	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
	히드록시프로필셀룰로오스	6	5	6	6	5
	폴리아크릴 이산화규소 ³⁾	-	1	-	-	1
	구연산	-	2	-	-	2
	스테아린산 마그네슘	-	1.5	-	-	1.5
외피층	정제수	(60)	(50)	(60)	(60)	(60)
	히드록시프로필	-	3.5	-	-	-
	에틸셀룰로오스 SR30D	-	-	-	-	-
	히드록시프로필셀룰로오스	-	2.6	-	-	-
	산화티탄	-	2.3	-	-	-
	탈크	-	1.5	-	-	-
	에탄올	-	(84.8)	-	-	-
	정제수	-	(16.2)	-	-	-
	합계	50	65	50	65	65
	합계(조성물 양)	225	305	258	258	345

1) 폴리코트 SR30D - 조성분명 : 폴리 비닐 아세테이트 80% 현탁액, 제조사명 : 바스프
2) 카보머 71G - 조성분명 : 카르복시비닐폴리피마, 제조사명 : 루브리콜
3) 폴리아크릴 이산화규소 - 상품명 : 에어로실 200, 제조사명 : 태구사.

실시에 II-1: 암로디핀-심바스타틴 유해정의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조

다음 표 II-2에 나타난 성분 및 함량으로 암로디핀 말레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 정제수에 녹여 만든 결합액(10% w/w)을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 카보머 71G를 분말상태로 투입한 후, 스테아린산 마그네슘을 넣어 최종 더블콘믹서로 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-30: 세종)를 사용하여 타정하고 이를 내핵으로 하였

다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표II-2에 나타난 성분 및 함량으로 심바스타틴, 미결정셀룰로오스, 만니톨을 35호체로 사과하고 고속혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 구연산을 정제수에 녹여 결합액(10% w/w)을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 고속혼합기에 투입하고 연합한 후 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 은수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 부틸레이티드히드록시아니솔, 전분 글리콘산 나트륨, 콜로이드성 이산화규소를 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

3) 타정 및 코팅

유핵정 타정기(RUD-1: Kilian)를 사용하여 암로디핀 내핵을 심바스타틴을 포함하는 조성물을 외층으로 하여 타정한 다음 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)를 사용하여 표II-2 기재 성분 및 함량으로 필름 코팅 층을 형성하여 유핵정을 제조하였다.

실시에 II-2 : 암로디핀-심바스타틴 유핵정의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (내핵)

다음 표II-2에 나타난 성분 및 함량으로 암로디핀 말레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 정제수에 녹여 만든 결합액(10% w/w)을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 용액(20%w/w)을 분무하여 과립을 코팅하였다. 여기에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 더블콘믹서로 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-30: 세종)를 사용하여 타정하고 이를 내핵으로 하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표II-2에 나타난 성분 및 함량으로 실시에 II-1의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

표 II-2 기재 성분 및 함량으로 실시에 II-1의 3) 타정 및 코팅 방법에 따라 암로디핀-심바스타틴 유핵정을 제조하였다.

실시에 II-3 : 암로디핀-심바스타틴 유핵정의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (내핵)

다음 표II-2에 나타난 함량으로 암로디핀 말레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합하고, 고속혼합기에 투입한 후 콜리코트 SR30D를 가하여 연합한 다음 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고, 이를 온수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하고, 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-30: 세종)를 사용하여 타정하고 이를 내핵으로 하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표II-2에 나타난 성분 및 함량으로 실시예 II-1의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

표 II-2 기재 성분 및 함량으로 실시예 II-1의 3) 타정 및 코팅 방법에 따라 암로디핀-심바스타틴 유핵정을 제조하였다.

실시에 II-4 : 암로디핀-심바스타틴 다층정의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (내핵)

다음 표II-2에 나타난 성분 및 함량으로 암로디핀 말레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 정제수에 녹여 만든 결합액(10% w/w)을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 용액을 분무하여 과립을 코팅하였다. 여기에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 더블 콘믹서로 혼합하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표II-2에 나타난 성분 및 함량과 실시예 II-1의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

본 공정에서는 다층정 타정기(MRC-37T : 세종)를 사용하여 타정하였다. 즉, 상기 심바스타틴을 포함하는 조성물을 1차 분말공급기에 넣고, 암로디핀을 포함하는 조성물을 2차 분말 공급기에 넣어 층간의 혼입을 최소화할 수 있는 조건으로 타정하

고, 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로서 필름 코팅층을 형성하여 다층정을 제조하였다.

실시에 II-5 : 암로디핀-심바스타틴 다층정의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조

다음 표II-2에 나타난 성분 및 함량으로 암로디핀 말레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 정제수에 녹여 만든 결합액(10% w/w)을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 유드라짓 RS PO 용액(20%w/w)을 분무하여 과립을 코팅하였다. 여기에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 더블 콘믹서로 혼합하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표II-2에 나타난 성분 및 함량으로 실시에 II-1의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

표 II-2 기재 성분 및 함량으로 실시에 II-4의 3) 타정 및 코팅 방법에 따라 암로디핀-심바스타틴 다층정을 제조하였다.

실시에 II-6 : 암로디핀-심바스타틴 2상 매트릭스 정제의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조

다음 표II-2에 나타난 성분 및 함량으로 암로디핀 말레이트와 미결정셀룰로오스를 35호체로 사과하고 혼합하고, 이를 고속 혼합기에 투입하여 콜리코트 SR30D를 첨가한 후 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고, 이를 온수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 다음 다시 20 호로 정립하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표II-2에 나타난 성분 및 함량으로 심바스타틴, 미결정셀룰로오스, 만니톨을 35호체로 사과하고 고속혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 구연산을 정제수에 녹여 결합액(10% w/w)을 제조하고 이를 상기 주성분의 혼합물과 함께 고속혼합기에 투입하고 연합한 후 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하고, 여기에 부틸레이티드히드록시아니솔을 넣고 혼합하였다.

3)후혼합, 타정 및 코팅

상기 제조된 각각의 최종 조성물을 더블콘믹서로 혼합하고, 전분 글리콘산 나트륨, 콜로이드성 이산화규소를 혼합한 후 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-30: 세종)를 사용하여 타정한 다음 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로서 필름 코팅 층을 형성하여 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.

실시에 II-7 : 암로디핀-심바스타틴 2 상 매트릭스 정제의 제조

1)암로디핀 지연방출성 구획인 과립의 제조

다음 표II-2에 나타난 성분 및 함량으로 암로디핀 말레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합하였다. 상기의 혼합물을 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 정제수에 녹여 만든 결합액(10% w/w)을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 유드라짓 RS PO 용액(20%w/w)을 분무하여 과립을 코팅하였다.

2)심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표II-2에 나타난 성분 및 함량과 실시예 II-6의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3)타정 및 코팅

표 II-2 기재 성분 및 함량으로 실시예 II-6의 3) 후혼합, 타정 및 코팅 방법에 따라 암로디핀-심바스타틴 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.

실시에 II-8 : 암로디핀-심바스타틴 2 상 매트릭스 정제의 제조

1)암로디핀 지연방출성 구획의 제조

다음 표II-2에 나타난 성분 및 함량으로 암로디핀 말레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합하였다. 상기의 혼합물을 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 정제수에 녹여 만든 결합액(10% w/w)을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 용액(20%w/w)을 분무하여 과립을 코팅하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 II-2에 나타난 성분 및 함량과 실시예 II-6의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

표 II-2 기재 성분 및 함량으로 실시예 II-6의 3) 후혼합, 타정 및 코팅 방법에 따라 암로디핀-심바스타틴 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.

실시예 II-9 : 암로디핀-심바스타틴 2상 캡슐 제제

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (과립)

다음 표 II-2에 나타난 성분 및 함량과 실시예 II-8의 1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 (과립)

다음 표 II-2에 나타난 성분 및 함량과 실시예 II-6의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 혼합 및 캡슐 충전

공정 1)과 2)의 최종 조성물을 더블콘믹서로 혼합하고, 여기에 전분글리콘산나트륨을 투입한 후 더블콘믹서로 혼합하고, 폴로이드성 이산화규소를 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 혼합하였다. 최종 혼합된 혼합물을 분말 공급기에 투입하고 캡슐충전기를 이용하여 1호 젤라틴 경질캡슐에 충전하였다.

실시예 II-10 : 암로디핀-심바스타틴 2상 캡슐 제제

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (과립)

다음 표 II-2에 나타난 성분 및 함량으로 암로디핀 말레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 다음 이를 유동층과립기(GPCG 1 : Glatt)에 투입하고 폴리코트 SR30D를 분무하여 과립을 형성, 건조시켰다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 (과립)

다음 표 II-2에 나타난 성분 및 함량과 실시예 II-6의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 혼합 및 캡슐 충전

표 II-2 기재 성분 및 함량으로 실시예 II-9의 3) 혼합 및 캡슐충전 방법에 따라 암로디핀-심바스타틴 2상 캡슐제제를 제조하였다.

실시에 II-11 : 암로디핀-심바스타틴 유핵정의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (내핵)

다음 표II-3에 나타난 성분 및 함량으로 암로디핀 베실레이트와 미결정 셀룰로오스, 디칼슘 포스페이트를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 정제수에 녹여 만든 결합액(10% w/w)을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 카보머 71G를 분말상태로 투입한 후, 여기에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 더블콘믹서로 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-30: 세종)를 사용하여 타정하였다.

다시 상기의 정제에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트와 아세틸레이티드모노글리세리드를 투입하여 용해한 액을 코팅액(20%w/w)으로 하여 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)를 사용하여 필름 코팅 층을 형성하여 내핵을 제조하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표II-3에 나타난 성분 및 함량으로 심바스타틴, 미결정셀룰로오스, 옥수수전분 및 유당을 35호체로 사과하고 고속혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 구연산을 정제수에 녹여 결합액(10% w/w)을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 고속혼합기에 투입하고 연합한 후 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 부틸레이티드히드록시아니솔, 전분 글리콘산 나트륨, 콜로이드성 이산화규소를 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

3) 타정 및 코팅

유핵정 타정기(RUD-1: Kilian)를 사용하여 암로디핀 내핵을 심바스타틴을 포함하는 조성물을 외층으로 하여 타정한 다음 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로서 표3 기재 성분 및 함량으로 필름 코팅 층을 형성하여 유핵정을 제조하였다.

실시에 II-12 : 암로디핀-심바스타틴 다층정의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조

다음 표II-3에 나타난 성분 및 함량으로 암로디핀 베실레이트와 미결정 셀룰로오스 및 디칼슘포스페이트를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합하고, 따로 히드록시

프로필메틸셀룰로오스를 정제수에 녹여 만든 결합액(10% w/w)을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트와 아세틸레이티드모노글리세리드로 구성된 코팅액(20%w/w)을 분무하여 과립을 코팅하였다. 여기에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 더블콘믹서로 혼합하였다.

2)심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표II-3에 나타난 성분 및 함량과 실시예 II-1의 2) 심바스타틴 선방출 성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3)타정 및 코팅

본 공정에서는 다층정 타정기(MRC-37T : 세종)를 사용하여 타정하였다. 즉, 상기 심바스타틴을 포함하는 조성물을 1차 분말공급기에 넣고, 암로디핀을 포함하는 조성물을 2차 분말 공급기에 넣어 층간의 혼입을 최소화할 수 있는 조건으로 타정하고, 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로서 표3 기재 성분 및 함량으로 필름 코팅층을 형성하여 다층정을 제조하였다.

실시예 II-13 : 암로디핀 정제-심바스타틴 정제를 함유한 캡슐제의 제조

1)암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표II-3에 나타난 성분 및 함량으로 암로디핀 페실레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 정제수에 녹여 만든 결합액(10% w/w)을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 카보머 71G를 분말 상태로 투입한 후, 여기에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 더블콘믹서로 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-30: 세종)를 사용하여 타정하였다. 다시 상기의 정제에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1 혼액에 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트와 아세틸레이티드모노글리세리드를 투입하여 용해한 액을 코팅액(20%w/w)으로 하여 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)를 사용하여 필름 코팅 층을 형성하여 정제를 제조하였다.

2)심바스타틴 선방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표II-3에 나타난 성분 및 함량으로 심바스타틴, 미결정셀룰로오스, 만니톨을 35호체로 사과하고 고속혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 구연산을 정제수에 녹여 결합액(10% w/w)을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 고

속혼합기에 투입하고 연합한 후 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60 ℃에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 부틸레이티드히드록시아니솔, 전분 글리콘산 나트륨, 콜로이드성 이산화규소를 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-30: 세종)를 사용하여 타정하였다. 상기 정제는 히드록시프로필셀룰로오스 2910, 폴리에틸렌글리콜 6000, 산화티탄 및 탈크를 80% 에탄올에 용해 및 분산시켜 제조한 코팅액(20%w/w)을 이용하여 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로 코팅하였다.

3)캡슐충전

공정 1)의 암로디핀 정제와 공정 2)의 심바스타틴 정제를 캡슐충전기를 이용하여 3호의 경질 젤라틴 캡슐에 충전하였다.

실시에 II-14 : 암로디핀-심바스타틴 캡슐제의 제조

1)암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표II-3에 나타난 성분 및 함량과 실시예 II-13의 1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

2)심바스타틴 선방출성 구획의 제조 (과립)

다음 표II-3에 나타난 성분 및 함량으로 심바스타틴, 미결정셀룰로오스, 유당, 옥수수전분을 35호체로 사과하고 고속혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 구연산을 정제수에 녹여 결합액(10% w/w)을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 고속혼합기에 투입하고 연합한 다음 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60 ℃에서 건조한 후 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 부틸레이티드히드록시아니솔, 전분 글리콘산 나트륨, 콜로이드성 이산화규소를 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

3)캡슐충전

공정 1)의 암로디핀 정제와 공정 2)의 심바스타틴 과립을 캡슐충전기를 이용하여 2호의 히드록시프로필메틸셀룰로오스 경질캡슐에 충전하였다.

실시에 II-15 : 암로디핀-심바스타틴 코팅정의 제조

1)암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표II-3에 나타난 성분 및 함량과 실시예 II-11의 1) 암로디핀 지연방출성 구

획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 코팅액의 제조

다음 표II-3에 나타난 성분 및 함량으로 심바스타틴, 부틸레이티드히드록시아니솔, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910, 콜로이드성이산화규소, 폴리에틸렌글리콜 6000, 산화티탄, 탈크를 80% 에탄올에 용해 및 분산시켜 선방출성 심바스타틴 코팅액(20%w/w)을 제조하였다.

3) 1차 코팅

위에서 제조한 암로디핀정을 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)에 투여한 후 심바스타틴 코팅액으로 1차 코팅하였다.

4) 2차 코팅

표 II-3의 필름코팅층 조성물을 80% 에탄올 및 정제수 혼액에 녹여 필름코팅액을 제조한 후 1차 코팅완료된 정제에 2차 코팅을 하여 필름코팅정을 제조하였다.

실시에 II-16 : 심바스타틴 속방-암로디핀 삼투성 유헤정의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표3에 나타난 성분 및 함량으로 암로디핀 베실레이트와 미결정 셀룰로오스 및 염화나트륨을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 여기에 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하고 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-30: 세종)를 사용하여 타정하였다. 타정 후 반투과성막 코팅기제로서 콜리코트 SR 30D와 가소제로써 트리에틸시트레이트를 정제수에 분산시킨 후(20%w/w) 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)를 이용하여 내핵에 코팅하여 삼투성 내핵을 제조하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표II-3에 나타난 성분 및 함량과 실시에 II-11의 2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

실시에 II-11의 3) 타정 및 코팅 방법에 따라 조작하여 심바스타틴 속방-암로디핀 삼투성 유헤정제를 제조하였다.

실시에 II-17 : 암로디핀-심바스타틴 블리스터 포장 키트

다음 표II-3에 나타난 성분 및 함량으로 제조하되, 실시에 II-13의 암로디핀 정제

과 심바스타틴 정제를 캡슐에 동시 충전하는 것 대신 블리스터 포장용기에 동시복용 가능하도록 포장하는 것을 제외하고는 실시예 II-13과 같이 제조하였다.

실시예 II-18: (S)-암로디핀-심바스타틴 유핵정의 제조

1) (S)-암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (내핵)

다음 표 II-4에 나타난 성분 및 함량으로 (S)-암로디핀 베실레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고, 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 만든 결합액(10% w/w)을 분무하여 과립을 형성시킨 후, 건조하였다. 상기의 생성된 과립에 카보머 71G를 분말상태로 투입하여 더블콘믹서에서 10분간 혼합한 후, 35호체로 체과한 스테아르산 마그네슘을 넣고 4분간 최종 혼합하였다. 상기의 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-30: 세종)를 사용하여 분당 30회전의 속도로 타정하여 (S)-암로디핀 내핵을 제조하였다.

2) 심바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 II-4에 나타난 성분 및 함량으로 심바스타틴, 미결정셀룰로오스, 만니톨을 20호체로 체과한 후, 고속혼합기에서 10분간 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 구연산을 정제수에 녹여 결합액(10% w/w)을 제조하였다. 위의 혼합물에 결합액을 가하면서, 연합을 완료한 후 제립, 건조, 정립하여 과립제조를 완료하였다. 여기에 미리 35호 체로 체과한 부틸레이티드히드록시아니솔, 전분글리콘산나트륨을 위의 과립과 함께 더블콘믹서에 투입한 후, 약 10분간 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 35호 체로 체과하여 더블콘믹서에 투입한 후 약 4분간 최종 혼합하여 심바스타틴층 과립 제조를 완료하였다.

3) 타정 및 코팅

유핵정 타정기(RUD-1: Kilian)를 사용하여 암로디핀 내핵을 심바스타틴을 포함하는 조성물을 외층으로 하여 분당 30회전의 속도로 타정하여 유핵정을 제조하였다. 따로 표 II-4의 필름코팅층 조성물을 용매에 녹여 필름코팅액을 제조하였다. 위에서 제조한 유핵정을 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)에 투입한 후 필름코팅액으로 코팅하여 유핵정 제조를 완료하였다.

실시예 II-19 : (S)-암로디핀-심바스타틴 유핵정의 제조

다음 표 II-4에 나타난 성분 및 함량으로 제조하되, 실시예 II-18의 핵정 제조 후

폴리(메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)공중합체를 정제수 분산시킨 용액(20%w/w)으로 추가적으로 코팅한 것을 제외하고는 실시예 II-18과 동일하게 제조하였다.

실시예 II-20 : (S)-암로디핀-심바스타틴 캡슐제의 제조

1)(S)-암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표 II-4에 나타난 성분 및 함량으로 (S)-암로디핀 베실레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고, 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 만든 결합액(10% w/w)을 분무하여 과립을 형성시킨 후, 건조하였다. 상기의 생성된 과립에 카보머 71G를 분말상태로 투입하여 더블콘믹서에서 10분간 혼합한 후, 35호체로 체과한 스테아르산 마그네슘을 넣고 4분간 최종 혼합하였다. 상기의 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-30: 세종)를 사용하여 분당 30회전의 속도로 타정하여 제조한 (S)-암로디핀 정제를 폴리(메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)공중합체를 정제수에 분산시킨 용액(20%w/w)으로 코팅하여 (S)-암로디핀 정제 제조를 완료하였다.

2)심바스타틴 선방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표 II-4에 나타난 성분 및 함량으로 심바스타틴, 미결정셀룰로오스, 만니톨을 20호체로 체과한 후, 고속혼합기에서 10분간 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 구연산을 정제수에 녹여 결합액(10% w/w)을 제조하였다. 위의 혼합물에 결합액을 가하면서, 연합을 완료한 후 제립, 건조, 정립하여 과립제조를 완료하였다. 여기에 미리 35호 체로 체과한 부틸레이티드히드록시아니솔, 전분글리콘산나트륨, 콜로이드성 이산화규소를 위의 과립과 함께더블콘믹서에 투입한 후, 약 10분간 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 35호 체로 체과하여 더블콘믹서에 투입한 후 약 4분간 최종 혼합하여 심바스타틴층 과립 제조를 완료하였다. 상기의 과립을 로타리 타정기(MRC-30: 세종)를 사용하여 분당 30회전의 속도로 타정하여 제조한 심바스타틴 정제를 표 8의 필름층 성분으로 코팅하여 심바스타틴 정제 제조를 완료하였다.

3)캡슐충전

캡슐충전기를 사용하여 위의 (S)-암로디핀 정제와 심바스타틴 정제를 3호의 젤라틴 경질캡슐에 동시 충전하여 캡슐제 제조를 완료하였다.

실시예 II-21 : (S)-암로디핀-심바스타틴 캡슐제의 제조

1)(S)-암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표 II-4에 나타난 성분 및 함량으로 실시예 II-20-1)의 방법에 의해 (S)-암로디핀 정제 제조를 완료하였다.

2)심바스타틴층 선방출성 구획의 제조 (과립)

다음 표 II-4에 나타난 성분 및 함량으로 심바스타틴, 미결정셀룰로오스, 만니톨을 20호체로 체과한 후, 고속혼합기에서 10분간 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 구연산을 정제수에 녹여 결합액(10% w/w)을 제조하였다. 위의 혼합물에 결합액을 가하면서, 연합을 완료한 후 제립, 건조, 정립하여 과립제조를 완료하였다. 여기에 미리 35호 체로 체과한 부틸레이티드히드록시아니솔, 전분글리콘산나트륨, 콜로이드성 이산화규소를 위의 과립과 함께 더블콘믹서에 투입한 후, 약 10분간 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 35호 체로 체과하여 더블콘믹서에 투입한 후 약 4분간 최종 혼합하여 심바스타틴층 과립 제조를 완료하였다.

3)캡슐충전

캡슐충전기를 사용하여 위의 (S)-암로디핀 정제와 심바스타틴 과립을 1호의 히드록시프로필메틸셀룰로오스 경질캡슐에 동시 충전하여 캡슐제 제조를 완료하였다.

실시예 II-22 : (S)-암로디핀정 + 심바스타틴 블리스터 포장 키트

다음 표 II-4에 나타난 성분 및 함량으로 제조하되, 실시예 II-20의 (S)-암로디핀 정제와 심바스타틴 정제를 캡슐에 동시 충전하는 것 대신 PTP 포장용기에 동시복용 가능하도록 포장하는 것을 제외하고는 실시예 II-20과 같이 제조하였다.

실시예 II-23 : (S)-암로디핀-심바스타틴 코팅정제의 제조

1)(S)-암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표 II-4에 나타난 성분 및 함량으로, (S)-암로디핀과 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고, 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 만든 결합액(10% w/w)을 분무하여 과립을 형성시킨 후, 건조하였다. 상기의 생성된 과립에 카보머 71G를 분말 상태로 투입하여 더블콘믹서에서 10분간 혼합한 후, 35호체로 체과한 스테아르산 마그네슘을 넣고 4분간 최종 혼합하였다. 상기의 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-30: 세종)를 사용하여 분당 30회전의 속도로 타정하여 제조한 (S)-암로디핀 정제를 아래 표II-4의 폴리(메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)공중합체를 정제

[표 II-3]

구성성분		조성비(mg/tablet)						
		실시예						
		II-11	II-12	II-13	II-14	II-15	II-16	II-17
지연 방출성 구획	알로디핀 베실레이트	6.95	6.95	6.95	6.95	6.95	6.95	6.95
	미결정 셀룰로오스	50.45	50.45	67.45	67.45	127.05	88.05	67.45
	다할술포스페이트	18	15	-	-	30	-	-
	염화나트륨	-	-	-	-	-	10	-
	하이드록시프로필메틸셀룰로오스	4	4	3	3	6	-	3
	카보머 71G ¹⁾	10	-	10	10	15	-	10
	하이드록시프로필메틸셀룰로오스	10	20	10	10	12	-	10
	오스팔레이트	-	-	-	-	-	12	-
	콜리코트 SR30D ²⁾	-	-	-	-	-	-	-
	아세트산 나트륨	2	3	2	2	2	-	2
	모노글리세리드	-	-	-	-	-	2	-
	트리아틸시트레이트	-	-	-	-	-	-	-
	스테아르산 마그네슘	0.6	0.6	0.6	0.6	1	1	0.6
선 방출성 구획	경제수	40	40	30	30	60	-	30
	에탄올	30	57.5	30	30	35	35	30
	염화 패럴렌	30	57.5	30	30	35	35	30
	살바스타틴	20	20	20	20	20	20	20
	미결정 셀룰로오스	80	48.96	10.85	20	-	80	10.85
	디-만니톨	-	120	53.61	-	-	-	53.61
	유당	166.46	-	-	40.46	-	166.46	-
	옥수수전분	20	-	-	10	-	20	-
	전분글리콜산나트륨	2	2	2	2	-	2	2
	부틸레이티드하이드록시아니솔	0.04	0.04	0.04	0.04	0.05	0.04	0.04
	하이드록시프로필셀룰로오스	8	5	3	3	-	8	3
	메어로실 200 ³⁾	2	1	2	2	2.95	2	2
	구연산	2	2	2	2	-	2	2
코팅층	스테아르산 마그네슘	1.5	1	0.5	0.5	-	1.5	0.5
	하이드록시프로필메틸셀룰로오스	-	-	4	-	13	-	4
	스2910	-	-	-	-	-	-	-
	폴리에틸렌글리콜 9000	-	-	1	-	2	-	1
	산화티탄	-	-	0.8	-	1	-	0.8
	탈크	-	-	0.2	-	1	-	0.2
	경제수	60	50	36	30	40	60	36
	에탄올	-	-	24	-	160	-	24
	하이드록시프로필메틸셀룰로오스	2.6	2.6	-	-	2	2.6	-
	스2910	2.6	2.6	-	-	1	2.6	-
	하이드록시프로필셀룰로오스	2.3	2.3	-	-	1	2.3	-
	산화티탄	1.5	1.5	-	-	1	1.5	-
	탈크	64.8	64.8	-	-	48	64.8	-
	경제수	16.2	16.2	-	-	12	16.2	-
합계		409	309	200	200	245	409	200

1) 카보머 71G - 주성분명 : 카복시비닐폴리머, 제조사명 : 루브리콜
2) 콜리코트 SR30D - 주성분명 : 폴리 비닐 아세테이트 30% 현탁액, 제조사명 : 바스프
3) 메어로실 200 - 주성분명 : 폴리비드셀 아산화규소, 제조사명 : 데구사

[표II-4]

구성성분		조성비(mg/tablet)					
		실시에					
		II-18	II-19	II-20	II-21	II-22	II-23
지연방출성 구획	(S)-암로디핀 베실레이트	3.74	3.74	3.74	3.74	3.74	3.74
	미결정 셀룰로오스	48.26	45.66	41.66	41.66	41.66	152.26
	카보머 71G ¹⁾	6	2	6	6	6	18
	히드록시프로필셀룰로오스	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	4.5
	폴리(메타크릴레이트)	-	6.6	6.6	6.6	6.6	20
	메틸메타크릴레이트)공중합체	-	-	-	-	-	-
	스테아르산 마그네슘	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	1.5
	정제수(취발)	15	33	33	33	33	100
선방출성 구획	심바스타틴	20	20	20	20	20	20
	미결정 셀룰로오스	123	123	31	31	31	-
	탄닌	223.42	223.42	70.5	70.5	70.5	-
	전분글리콘산나트륨	13	13	3.2	3.2	3.2	164.92
	부틸레이티드히드록시아니솔	0.08	0.08	0.04	0.04	0.04	0.08
	히드록시프로필셀룰로오스	13	13	3.2	3.2	3.2	-
	히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910	-	-	-	-	-	10
	에어로실200 ²⁾	-	-	0.5	0.5	0.5	5
크립총	히드록시프로필메틸셀룰로오스2910	2.6	2.6	-	-	2	2.6
	히드록시프로필셀룰로오스	2.6	2.6	-	-	1	2.6
	산화티탄	2.3	2.3	-	-	1	2.3
	말크	1.5	1.5	-	-	1	1.5
	에탄올	64.8	64.8	-	-	48	64.8
	정제수	16.2	16.2	-	-	12	16.2
칼슘		-	-	50	65	-	-
합계		469	469	190	190	195	409
1)카보머 71G - 주성분명 : 카복시비닐폴리머, 제조사명 : 루브리콜							
2)에어로실 200 - 주성분명 : 콜로이드성 이산화규소, 제조사명 : 데구사							

실시에 III-1: 암로디핀-아토르바스타틴 유헤정의 제조

1)암로디핀 지연방출성 구획의 제조(내핵)

다음 표III-1에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 베실레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 정제수에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 카보머 71G를 분말상태로 투입한 후, 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 더블콘믹서로 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33: 세종)를 사용하여 타정하고 이를 내핵으로 하였다.

2)아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표III-1에 나타난 성분 및 함량과 같이 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 유당, 전호화전분 및 라우릴황산나트륨(sodium lauryl sulfate)을 35호체로 사과하고 고속혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰

로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 고속혼합기에 투입하고 연합한 후 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 크로스카르멜로오스 나트륨을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

3)타정 및 코팅

유핵정 타정기(RUD-1: Kilian)를 사용하여 암로디핀 내핵과 아토르바스타틴을 포함하는 조성물을 외층으로 하여 타정한 다음 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)를 사용하여 표III-1기재 성분과 함량으로 필름 코팅층을 형성하여 유핵정을 제조하였다.

실시에 III-2: 암로디핀-아토르바스타틴 유핵정의 제조

1)암로디핀 지연방출성 구획의 제조(내핵)

다음 표III-1에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 베실레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 정제수에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1 혼합액에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 용액을 분무하여 과립을 코팅하였다. 여기에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 더블콘믹서로 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33: 세종)를 사용하여 타정하고 이를 내핵으로 하였다.

2)아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표III-1에 나타난 성분 및 함량으로 실시에 III-1의 방법에 따라 제조하였다.

3)타정 및 코팅

유핵정 타정기(RUD-1: Kilian)를 사용하여 암로디핀 내핵과 아토르바스타틴을 포함하는 조성물을 외층으로 하여 타정한 다음 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)를 사용하여 표III-1기재 성분과 함량으로 필름 코팅 층을 형성하여 유핵정을 제조하였다.

실시에 III-3: 암로디핀-아토르바스타틴 유핵정의 제조

1)암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (내핵)

다음 표III-1에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 베실레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합하였다. 상기의 혼합물을 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 정제수에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 염화메틸렌에 용해시킨 유드라짓 RS P0 용액을 분무하여 과립을 코팅하였다. 여기에 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하고, 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33: 세종)를 사용하여 타정하고 이를 핵정으로 하였다.

2) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표III-1에 나타난 성분 및 함량으로 실시예 III-1-2)의 방법에 따라 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

유핵정 타정기(RUD-1: Kilian)를 사용하여 암로디핀 내핵과 아토르바스타틴을 포함하는 조성물을 외층으로 하여 타정한 다음 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)를 사용하여 표III-1 기재 성분과 함량으로 필름 코팅 층을 형성하여 유핵정을 제조하였다.

실시예 III-4: 암로디핀-아토르바스타틴 다층정의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조

다음 표III-1에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 말레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 혼합하고, 이를 고속 혼합기에 투입하여 콜리코트 SR30D를 첨가한 후 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고, 이를 온수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 다음 다시 20 호로 정립하였다. 여기에 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

2) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표III-1에 나타난 성분 및 함량과 같이 아토르바스타틴 칼슘 무수물, 탄산칼슘, 미결정 셀룰로오스, 유당 및 라우릴황산나트륨(sodium lauryl sulfate)을 35호체로 사과하고 고속혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 고속혼합기에 투입하고 연합한 후 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 크로스카르멜로오스 나트륨을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

3)타정 및 코팅

본 공정에서는 다층정 타정기(MRC-37T: 세종)를 사용하여 타정하였다. 즉, 상기 아토티바스타틴을 포함하는 조성물을 1차 분말공급기에 넣고, 암로디핀을 포함하는 조성물을 2차 분말 공급기에 넣어 층간의 혼입을 최소화할 수 있는 조건으로 타정하고, 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로서 표 III-1 기재 성분과 함량으로 필름 코팅층을 형성하여 다층정을 제조하였다.

실시에 III-5: 암로디핀-아토티바스타틴 다층정의 제조

1)암로디핀 지연방출성 구획의 제조

다음 표III-1에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 말레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 정제수에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 용액을 분무하여 과립을 코팅하였다. 여기에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 더블 콘믹서로 혼합하였다.

2)아토티바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표III-1에 나타난 성분 및 함량과 같이 아토티바스타틴 칼슘 스트론튬 오수화물, 탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 유당 및 라우릴황산나트륨(sodium lauryl sulfate)을 35호체로 사과하고 고속혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 고속혼합기에 투입하고 연합한 후 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60 ℃에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 크로스카르멜로오스 나트륨을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

3)타정 및 코팅

본 공정에서는 다층정 타정기(MRC-37T: 세종)를 사용하여 타정하였다. 즉, 상기 아토티바스타틴을 포함하는 조성물을 1차 분말공급기에 넣고, 암로디핀을 포함하는 조성물을 2차 분말 공급기에 넣어 층간의 혼입을 최소화할 수 있는 조건으로 타정하고, 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로서 표 III-1 기재 성분과 함량으로 필름 코팅층을 형성하여 다층정을 제조하였다.

실시에 III-6: 암로디핀-아토르바스타틴 2상 매트릭스 정제의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조

다음 표III-1에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 베실레이트와 미결정셀룰로오스를 35호체로 사과하고 혼합하고, 이를 고속 혼합기에 투입하여 폴리코트 SR30D를 첨가한 후 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고, 이를 온수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 다음 다시 20 호로 정립하였다.

2) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표III-1에 나타난 성분 및 함량과 같이 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 유당, 만니톨 및 크로스포비돈을 35호체로 사과하고 고속 혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 폴리소르베이트 80을 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 상기 주성분의 혼합물과 함께 고속혼합기에 투입하고 연합한 후 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다.

3) 후혼합, 타정 및 코팅

상기 제조된 각각의 최종 조성물을 더블콘믹서로 혼합하고, 전분 글리콜산 나트륨을 혼합한 후 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33: 세종)를 사용하여 타정한 다음 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로서 표 III-1 기재 성분과 함량으로 필름 코팅 층을 형성하여 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.

실시에 III-7: 암로디핀-아토르바스타틴 2 상 매트릭스 정제의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조

다음 표III-1에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 베실레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합하였다. 상기의 혼합물을 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 정제수에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 염화메틸렌에 용해시킨 유드라짓 RS PO 용액을 분무하여 과립을 코팅하였다.

2) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표III-1에 나타난 성분 및 함량으로 실시에 III-6-2)의 방법으로 제조하였다

3) 타정 및 코팅

상기 제조된 각각의 최종 조성물을 더블콘믹서로 혼합하고, 전분 글리콜산 나트륨을 혼합한 후 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다. 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33: 세종)를 사용하여 타정한 다음 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로서 표 III-1 기재 성분과 함량으로 필름 코팅 층을 형성하여 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.

실시예 III-8: (S)-암로디핀-아토르바스타틴 2 상 매트릭스 정제의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조

다음 표 III-1에 나타난 성분 및 함량으로 암로디핀 베실레이트 대신 S-암로디핀 베실레이트를 사용한 것을 제외하고 실시예 III-6-1)의 방법과 동일하게 제조하였다.

2) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 III-1에 나타난 성분 및 함량으로 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물 대신 아토르바스타틴 칼슘 무수물을 사용한 것을 제외하고 실시예 III-6-2)의 방법과 동일하게 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

다음 표 III-1에 나타난 성분 및 함량으로 실시예 III-6-3)의 방법과 동일하게 제조하였다.

실시예 III-9: (S)-암로디핀-아토르바스타틴 2상 캡슐 제제

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (과립)

다음 표 III-1에 나타난 성분 및 함량과 같이 S-암로디핀 베실레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 정제수에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 용액을 분무하여 과립을 코팅하였다.

2) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 (과립)

다음 표 III-1에 나타난 성분 및 함량과 같이 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 유당, 전호화전분 및 라우릴황산나트륨을 35호체로 사과

하고 고속혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 상기 주성분의 혼합물과 함께 고속혼합기에 투입하고 연합한 후 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60 ℃에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다.

3)혼합 및 캡슐충전

공정 1)과 2)의 최종 조성물을 더블콘믹서로 혼합하고, 여기에 전분글리콜산나트륨을 투입한 후 더블콘믹서로 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 혼합하였다. 최종 혼합된 혼합물을 분말 공급기에 투입하고 캡슐충전기를 이용하여 1호 캡슐에 충전하였다.

실시에 III-10: 암로디핀-아토르바스타틴 2상 캡슐 제제의 제조

1)암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (과립)

다음 표III-1에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 말레이트와 미결정셀룰로오스를 35호체로 사파하고 더블콘믹서로 혼합한 다음 이를 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고 콜리코트 SR30D 를 분무하여 과립을 형성, 건조시켰다.

2)아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 (과립)

다음 표III-1에 나타난 성분 및 함량과 같이 아토르바스타틴 스트론튬 오수화물, 탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 유당, 만니톨 및 크로스포비돈을 35호체로 사파하고 고속혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 폴리소르베이트 80을 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 상기 주성분의 혼합물과 함께 고속혼합기에 투입하고 연합한 후 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60 ℃에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다.

3)혼합 및 캡슐 충전

공정 1)과 2)의 최종 조성물을 더블콘믹서로 혼합하고, 여기에 전분글리콜산나트륨을 투입한 후 더블콘믹서로 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 혼합하였다. 최종 혼합된 혼합물을 분말 공급기에 투입하고 캡슐충전기를 이용하여 1호 캡슐에 충전하였다.

실시에 III-11: 암로디핀-아토르바스타틴 유핵정의 제조

1)암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (내핵)

다음 표III-2에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 베실레이트와 미결정 셀룰로

오스, 디칼슘 포스페이트를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 정제수에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 카보머 71G를 분말상태로 투입한 후, 여기에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 더블콘믹서로 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33: 세종)를 사용하여 타정하였다.

다시 상기의 정제에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 용액과 아세틸레이티드모노글리세리드를 100:1로 혼합한 용액을 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)를 사용하여 필름 코팅 층을 형성하여 내핵을 제조하였다.

2) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표III-2에 나타난 성분 및 함량과 같이 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 스테아르산 칼슘, 미결정셀룰로오스, 옥수수전분 및 유당을 35호체로 사과하고 고속혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 폴리소르베이트 80을 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 고속혼합기에 투입하고 혼합한 후 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 전분 글리콘산 나트륨을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

3) 타정 및 코팅

유핵정 타정기(RUD-1: Kilian)를 사용하여 암로디핀 내핵과 아토르바스타틴을 포함하는 조성물을 외층으로 하여 타정한 다음 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로서 표 III-2 기재 성분과 함량으로 필름 코팅 층을 형성하여 유핵정을 제조하였다.

실시예 III-12: (S)-암로디핀-아토르바스타틴 다층정의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조

다음 표III-2에 나타난 성분 및 함량과 같이 S-암로디핀 베실레이트와 미결정 셀룰로오스 및 디칼슘포스페이트를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 정제수에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 용액과 아세틸레이티드모노글리세리드를 100:1로 혼합한 용액을 분무하여 과립을 코팅하였다. 여기에 스테아르산 마그네슘

을 넣어 최종 더블콘믹서로 혼합하였다.

2) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조

다음 표 III-2에 나타난 성분 및 함량으로 실시예 III-11-2)의 방법으로 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

본 공정에서는 다층정 타정기(MRC-37T: 세종)를 사용하여 타정하였다. 즉, 상기 아토르바스타틴을 포함하는 조성물을 1차 분말공급기에 넣고, 암로디핀을 포함하는 조성물을 2차 분말 공급기에 넣어 층간의 혼입을 최소화할 수 있는 조건으로 타정하고, 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로서 표 III-2 기재 성분과 함량으로 필름 코팅층을 형성하여 다층정을 제조하였다.

실시예 III-13: 암로디핀-아토르바스타틴 캡슐제의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표 III-2에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 베실레이트와 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 정제수에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 카보머 71G를 분말상태로 투입한 후, 여기에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 더블콘믹서로 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33: 세종)를 사용하여 타정하였다. 다시 상기의 정제에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트 용액과 아세틸레이티드모노글리세리드를 100:1로 혼합한 용액을 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)를 사용하여 필름 코팅 층을 형성하여 정제를 제조하였다.

2) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표 III-2에 나타난 성분 및 함량과 같이 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘 및 미결정셀룰로오스를 35호체로 사과하고 고속혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 폴리소르베이트 80을 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 고속혼합기에 투입하고 연합한 후 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 전분 글리콘산 나트륨을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-

33: 세종)를 사용하여 타정하였다. 상기 정제는 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜 6000, 산화티탄 및 탈크를 80% 에탄올에 용해 및 분산시켜 제조한 코팅액을 이용하여 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로 코팅하였다.

3)캡슐충전

공정 1)의 암로디핀 정제와 공정 2)의 아토르바스타틴 정제를 캡슐충전기를 이용하여 3호 캡슐에 충전하였다.

실시에 III-14: 암로디핀-아토르바스타틴 캡슐제의 제조

1)암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표III-2에 나타난 성분 및 함량으로 실시에 III-13-1)의 방법에 의해 제조하였다.

2)아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 (과립)

다음 표III-2에 나타난 성분 및 함량과 같이 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 유당, 옥수수전분 및 라우릴황산나트륨을 35호체로 사과하고 고속혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 고속혼합기에 투입하고 연합한 다음 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60 ℃에서 건조한 후 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 전분 글리콘산 나트륨을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

3)캡슐충전

공정 1)의 암로디핀 정제와 공정 2)의 아토르바스타틴 과립을 캡슐충전기를 이용하여 2호의 히드록시프로필메틸셀룰로오스 경질캡슐에 충전하였다.

실시에 III-15: 암로디핀-아토르바스타틴 코팅정의 제조

1)암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (정제)

다음 표III-2에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 베실레이트와 미결정 셀룰로오스, 디칼슘 포스페이트를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 정제수에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 카보머 71G를 분말상태로 투입한 후, 여기에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 더블콘믹서로 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33: 세종)를 사용하여 타정하

였다. 다시 상기의 정제에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 용액과 아세틸레이티드모노글리세리드를 100:1혼합한 용액을 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)를 사용하여 필름 코팅 층을 형성하여 정제를 제조하였다.

2) 아토르바스타틴 선방출성 코팅액의 제조

다음 표III-2에 나타난 성분 및 함량과 같이 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 히드록시프로필셀룰로오스를 80% 에탄올에 용해 및 분산시켜 선방출성 아토르바스타틴 코팅액을 제조하였다.

3) 차 코팅

위에서 제조한 암로디핀정을 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)에 투여한 후 아토르바스타틴 코팅액으로 1차 코팅하였다.

4) 차 코팅

표 III-2의 필름코팅층 조성물을 용매에 녹여 필름코팅액을 제조한 후 1차 코팅완료된 정제에 2차 코팅을 하여 필름코팅정을 제조하였다.

실시에 III-16: 암로디핀-아토르바스타틴 삼투성 유핵정의 제조

1) 암로디핀 지연방출성 구획의 제조 (삼투성 정제)

다음 표III-2에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 베실레이트와 미결정 셀룰로오스 및 염화나트륨을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 여기에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 더블콘믹서로 혼합하고 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33: 세종)를 사용하여 타정하였다. 타정 후 트리에틸시트레이트와 삼투성 기제로서 콜리코트 SR 30D를 정제수에 분산시킨 후 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)를 이용하여 내핵에 코팅하여 삼투성 내핵을 제조하였다.

2) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 (과립)

다음 표III-2에 나타난 성분 및 함량으로 실시예 III-14-2)의 방법으로 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

유핵정 타정기(RUD-1: Kilian)를 사용하여 암로디핀 내핵과 아토르바스타틴을 포함하는 조성물을 외층으로 하여 타정한 다음 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로서 필름 코팅 층을 형성하여 삼투성 유핵정제를 제조하였다.

실시에 III-17: 암로디핀-아토르바스타틴 블리스터 포장 키트의 제조

다음 표 III-2에 나타난 성분 및 함량과 같이 실시예 III-13-1) 및 13-2)의 방법으로 암로디핀 지연방출성 구획(정제) 및 아토르바스타틴 선방출성 구획(정제)을 제조하고, 블리스터 포장용기에 동시복용 가능하도록 포장하여 제조하였다.

[표 III-1]

구성성분		조성비(mg/tablet)									
		실시예									
		III-1	III-2	III-3	III-4	III-5	III-6	III-7	III-8	III-9	III-10
지 연 방 출 성 구 획	암로디핀 말레이트	-	-	-	6.42	6.42	-	-	-	-	6.42
	암로디핀 베실레이트	6.94	6.94	6.94	-	-	6.94	6.94	-	-	-
	S-암로디핀 베실레이트	-	-	-	-	-	-	-	3.74	3.74	-
	마클렌 셀룰로오스	80.31	75.31	70.31	72.83	80.83	43.06	39.56	46.26	54.26	43.58
	폴리코트 SR30D TM	-	-	-	20	-	20	-	20	-	20
	유드라짓 RS PO TM	-	-	20	-	-	-	20	-	-	-
	카보머 71G TM	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	하드록시프로필메틸셀룰로오스	2	7	2	-	2	-	3.5	-	2	-
	폴로오스	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	하드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트	-	10	-	-	10	-	-	-	10	-
	스테아르산 마그네슘	0.75	0.75	0.75	0.75	0.75	-	-	-	-	-
	경제수(취발)	30	30	30	-	30	-	30	-	30	-
선 방 출 성 구 획	염화메틸렌(취발)	-	45	140	-	45	-	140	-	45	-
	메탄올(취발)	-	45	-	-	45	-	-	-	45	-
	아토르바스타틴 칼슘	-	-	-	10.35	-	-	-	10.35	-	-
	무수물	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	아토르바스타틴 칼슘	10.85	10.85	10.85	-	-	10.85	10.85	-	10.85	-
	삼수화물	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	아 토 르 바 스 타 린	-	-	-	-	11.80	-	-	-	-	11.80
	스트론튬 오수화물	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	탄산칼슘	90	90	90	66	66	50	50	50	50	50
	마클렌셀룰로오스	190.65	190.65	190.65	130	130	100	100	100	70	90
	유당	100	100	100	64.15	62.60	19.15	19.15	19.85	20.15	18.40
	전산화전분	51	51	51	-	-	-	-	-	64	-
후 편 합	만니톨	-	-	-	-	-	40	40	40	-	40
	라우릴황산나트륨	10	10	10	8	8	-	-	-	5	-
	폴리소르베이트 80	-	-	-	-	-	1	1	1	-	1
	하드록시프로필메틸셀룰로오스	5	5	5	2	2	3	3	3	3	3
	크로스포비론	-	-	-	-	-	9	9	9	-	9
	크로스카르멜로오스나트륨	40	40	40	18	18	-	-	-	-	-
	스테아르산 마그네슘	2.5	2.5	2.5	1.5	1.5	-	-	-	-	-
	경제수(취발)	120	120	120	90	90	60	60	60	60	60
	전분글리콜산나트륨	-	-	-	-	-	5	5	5	5	5
	스테아르산마그네슘	-	-	-	-	-	2	2	2	2	2

코 성 분	하드 록시프로필 메칠 셀 룰로오스 2910	6.5	6.5	6.5	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	-	-
	폴리에틸렌 글리콜 6000	6.5	6.5	6.5	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	-	-
	산화탄	4.0	4.0	4.0	2	2	2	2	2	-	-
	알크	3.0	3.0	3.0	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	-	-
	에탄올(취발)	144	144	144	72	72	72	72	72	-	-
	경제수(취발)	36	36	36	18	18	18	18	18	-	-
	합계	620	620	620	410	410	320	320	320	380	380

1) 울리코트 SR30D - 주성분명: 폴리 비닐 아세테이트 30% 현탁액, 제조사명: 바스프
 2) 유드라젯 RS PO - 주성분명: 폴리에타크릴레이트 공중합체, 제조사명: 테구사
 3) 카보머 71G - 주성분명: 카복시비닐폴리머, 제조사명: 루브리졸

[표 III-2]

구성성분		조성비(mg/tablet)						
		실시예						
		III-11	III-12	III-13	III-14	III-15	III-16	III-17
지 연 방 출 성 상 구 획	알로디핀 베실레이트	6.94		6.94	6.94	6.94	6.94	6.94
	S-알로디핀 베실레이트		3.74					
	미결정 셀룰로오스	51.46	54.66	68.46	68.46	154.21	71.06	68.46
	디칼슘포스페이트	16	15	-	-	30	-	-
	염화나트륨	-	-	-	-	-	10	-
	히드록시프로필메틸셀룰로오스	4	4	3	3	6	-	3
	카보머 71G ¹⁾	10	-	10	10	15	-	10
	히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트	10	20	10	10	12	-	10
	폴리코트 SR30D ²⁾	-	-	-	-	-	10	-
	아세틸레이터드 모노글리세리드	1	2	1	1	1	-	1
	트라이메틸스테레이트	-	-	-	-	-	1	-
	스테아르산 마그네슘	0.6	0.6	0.6	0.6	1	1	0.6
	정제수(취발)	30	30	30	30	60	89	30
	염화메틸렌(취발)	45	45	45	45	45	-	45
	에탄올(취발)	45	45	45	45	45	-	45
선 방 출 성 상 구 획	아토티비스타틴 칼슘 삼수화물	10.85	10.85	10.85	10.85	10.85	10.85	10.85
	탄산칼슘	-	-	60	60	-	90	60
	스테아르산 칼슘	100	100	-	-	-	-	-
	미결정셀룰로오스	198.65	198.65	60.15	50	-	195.65	60
	유당	98	98	-	22.15	-	100	-
	옥수수전분	43	43	-	45	-	51	-
	라우릴황산나트륨	-	-	-	3	-	5	-
	폴리소르베이트 80	2	2	1	-	-	-	1
	히드록시프로필셀룰로오스	5	5	2	3	3	5	2
	전분글리콜산나트륨	20	20	5	5	-	40	5
	스테아르산 마그네슘	2.5	2.5	1	1	-	2.5	1
	정제수(취발)	120	120	60	70	5.4	120	60
	에탄올(취발)	-	-	-	-	21.6	-	-
	합계	600	600	300	350	250	620	250
	코 령 층	히드록시프로필메틸셀룰로오스2910	6.5	6.5	3.2	-	3.2	6.5
폴리에틸렌글리콜 6000		6.5	6.5	3.2	-	3.2	6.5	3.2
산화티탄		4.0	4.0	2	-	2	4.0	2
탈크		3.0	3.0	1.6	-	1.6	3.0	1.6
에탄올(취발)		144	144	72	-	72	144	7.2
정제수(취발)		36	36	18	-	18	36	18
합계		-	-	50	50	-	-	-
합계	600	600	300	350	250	620	250	

1) 카보머 71G - 주성분명: 카복시비닐폴리머, 제조사명: 루브리콜

2) 폴리코트 SR30D - 주성분명: 폴리 비닐 아세테이트 30% 현탁액, 제조사명: 바스프

실시에 IV-1: 암로디핀-피타바스타틴 유핵정 제조

표 IV-1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 유핵정을 제조하였다.

1) 선방출성 구획(피타바스타틴 선방출 과립)제조

피타바스타틴 칼슘, 메타규산알루미늄산마그네슘, 미결정셀룰로오스(AvicelPH101, FMC Biopolymer, USA), 유당수화물(DMV, Germany), 전호화전분(Starch 1500G, Colorcon, USA)을 달아 35호체로 사과하고, 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L, Nippon Soda, Japan)를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 18호체로 오실레이터(AR402, ERWEKA, Germany)를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기(H-W-C, 삼공사, Japan)를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립하였다. 정립물에 저치환도히드록시프로필셀룰로오스를 혼합하고, 스테아르산 마그네슘(Nitika Chemical, India)을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출 정제)제조

암로디핀 베실레이트, 미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 전호화전분(Starch 1500G, Colorcon, USA)을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액으로 하여 연합, 제립 및 건조하였다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립한다. 정립물을 유동층 코팅기에 넣고, 따로 셀룰로오스아세테이트 320S(아세탈기 32 %), 셀룰로오스아세테이트 398-10NF(아세탈기 39.8%)를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 조제하여 위의 조립물을 유동층 과립 코팅기(GPCG-1 ; Glatt, Germany)에 넣고 코팅하였다. 코팅 완료 후, 스테아르산 마그네슘을 투입하여 4 분간 혼합하고, 직경 5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-37, 세종기계, 한국)로 타정을 하여 핵정을 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

11 mm 펀치가 장착된 유핵정타정기(RUD-1 : Kilian, 독일)로 상기 1)의 피타바스타틴 칼슘 선방출 과립을 외층으로 사용하고, 상기 2)의 암로디핀 베실레이트 지연방출 정제를 핵정으로 하여 타정하였다. 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스

2910(Shin-etsu, Japan), 폴리에틸렌글리콜 6,000(BASF, Germany), 탈크(Luzenac, France), 산화티탄(Tioside Americas, USA)을 에탄올과 정제수에 용해 및 분산시킨 코팅액을 조제하여 상기 정제를 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로서 필름 코팅층을 형성하여 유핵정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 IV-2 : 암로디핀-피타바타틴 유핵정 제조

표 IV-1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 유핵정을 제조하였다.

1) 선방출성 구획(피타바스타틴 선방출 파립)제조

피타바스타틴 칼슘, 메타규산알루미늄산마그네슘, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 전호화전분을 달아 35호체로 사과하고, 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 18호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립하였다. 정립물에 저치환도히드록시프로필셀룰로오스를 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출 정제)제조

암로디핀 베실레이트, 미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 전호화전분을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액으로 하여 연합, 제립 및 건조하였다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립한다. 정립물을 유동층 코팅기에 넣고, 따로 유드라짓 RS30D(Evonik Degussa, Germany) 및 트리에틸시트레이트(Vertellus, England)를 염화메틸렌에 녹인 액을 조제하여 위의 조립물을 유동층 파립 코팅기(GPCG-1 ; Glatt, Germany)에 넣고 코팅하였다. 코팅 완료 후, 스테아르산 마그네슘을 투입하여 4 분간 혼합하고, 직경 5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-37 ; 세종)로 타정을 하여 핵정을 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

실시에 IV-1의 3)과 동일 방법으로 타정 및 코팅하여 유핵정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 IV-3 : 암로디핀-피타바타틴 유핵정 제조

표 IV-1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 유핵정을 제조하였다.

1) 선방출성 구획(피타바스타틴 선방출 과립)제조

피타바스타틴 칼슘, 메타규산알루미늄산마그네슘, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 전호화전분을 달아 35호체로 사과하고, 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 18호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립하였다. 정립물에 저치환도히드록시프로필셀룰로오스를 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출 정제)제조

암로디핀 배실레이트, 미결정셀룰로오스, 디-만니톨을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 폴리비닐피롤리돈(Kollidon 30, BASF, Germany)을 정제수에 녹여 결합액으로 하여 연합, 제립 및 건조하였다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립한다. 정립물을 유동층 코팅기에 넣고, 따로 따로 에틸셀룰로오스(HERCULES, USA), 폴리(메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)공중합체(Evonik degussa, USA)를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 조제하여 위의 조립물을 유동층 과립 코팅기(GPCG-1 ; Glatt, Germany)에 넣고 코팅하였다. 코팅 완료 후, 스테아르산 마그네슘을 투입하여 4 분간 혼합하고, 직경 5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-37 : 세종)로 타정을 하여 핵정을 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

실시에 IV-1의 3)과 동일 방법으로 타정 및 코팅하여 유핵정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 IV-4 : 암로디핀-피타바스타틴 유핵정 제조

표 IV-1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 유핵정을 제조하였다.

1) 선방출성 구획(피타바스타틴 선방출 과립)의 제조

피타바스타틴 칼슘, 메타규산알루미늄산마그네슘, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 전호화전분을 달아 35호체로 사과하고, 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이

를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 18호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립하였다. 정립물에 전분글리콜산나트륨(DMV, Germany), 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출 정제)의 제조

암로디핀 말레이트, 미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 디-만니톨을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액으로 하여 연합, 제립 및 건조하였다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립한다. 정립물에 35호체로 체과한 스테아르산 마그네슘을 투입 후, 4 분간 혼합하여 암로디핀 지연 방출층 파립을 제조하였다. 암로디핀 지연방출 파립을 직경 5 mm 편치가 장착된 로타리 타정기(MRC-37 : 세종)로 타정하여 핵정을 제조하였다. 따로 아크릴-이즈(메타크릴산 공중합체 type C, 탈크, PEG, 콜로이달실리콘다이옥사이드, 중탄산나트륨, SLS, Colorcon, USA)를 정제수에 용해 및 분산시킨 코팅액을 조제하여 위의 암로디핀 정제를 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로서 코팅층을 형성하여 암로디핀 정제 제조를 완료하였다.

3) 타정 및 코팅

11 mm 편치가 장착된 유핵정타정기(RUD-1, Kilian, 독일)에서 피타바스타틴 속방출 파립을 외층으로 사용하고, 상기 2)의 암로디핀 지연방출 정제를 핵정으로 하여 타정하였다. 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910, 폴리에틸렌글리콜 6,000, 탈크, 산화티탄을 에탄올과 정제수에 용해 및 분산시킨 코팅액을 조제하여 위의 핵정을 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로서 필름코팅층을 형성하여 유핵정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 IV-5 : 암로디핀-피타바스타틴 유핵정 제조

표 IV-1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 유핵정을 제조하였다.

1) 선방출성 구획(피타바스타틴 속방출 파립)의 제조

피타바스타틴 칼슘, 메타규산알루미늄산마그네슘, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 옥수수전분(DMV, Germany)을 달아 35호체로 사과하고, 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액

을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 18호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립하였다. 정립물에 저치환도히드록시프로필셀룰로오스를 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출 정제)의 제조

암로디핀 말레이트, 미결정셀룰로오스를 35호체로 사파하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 혼합물을 더블콘믹서에 투입하고 콜리코트 SR30D(주성분 폴리비닐아세테이트 30% 현탁액, BASF사 제조, Germany)를 가하여 연합한 다음 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고, 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한 후 다시 18호체로 정립하였다. 정립물에 35호체로 체과한 스테아르산 마그네슘을 투입하여, 4 분간 혼합한 후, 직경 5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-37 : 세종)로 타정을 하여 핵정을 제조하였다. 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트(Shin-etsu, Japan)를 에탄올과 염화메틸렌에 용해 및 분산시킨 코팅액을 조제하여 위의 암로디핀 정제를 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로서 코팅층을 형성하여 암로디핀 정제 제조를 완료하였다.

3) 타정 및 코팅

실시에 IV-1의 3)과 동일 방법으로 타정 및 코팅하여 유핵정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 IV-6 : 암로디핀-피타바타틴 유핵정 제조

표 IV-1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 유핵정을 제조하였다.

1) 선방출성 구획(피타바스타틴 속방출 과립)의 제조

피타바스타틴 칼슘, 메타규산알루미늄산마그네슘, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 옥수수전분을 달아 35호체로 사파하고, 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 18호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립하였다. 정립물에 전분글리콜산나트륨(DMV, Germany), 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합 하였다.

2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출 정제)의 제조

암로디핀 베실레이트, 전호화전분, 옥수수전분을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액으로 하여 연합, 제립 및 건조하였다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립한다. 정립물을 유동층 코팅기에 넣고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스 프탈레이트를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 조제하여 위의 조립물을 유동층 파워 코팅기(GPCG-1 ; Glatt, Germany)에 넣고 코팅하였다. 코팅 완료 후, 스테아르산 마그네슘을 투입하여, 4 분간 혼합한 후 직경 5 mm 편치가 장착된 로타리 타정기(MRC-37 : 세종)로 타정을 하여 핵정을 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

실시에 IV-1의 3)과 동일 방법으로 타정 및 코팅하여 유핵정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 IV-7 : 암로디핀-피타바스타틴 2상 매트릭스 정제 제조

표 IV-1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.

1) 전방출성 구획(피타바스타틴 속방출 파립)의 제조

피타바스타틴 칼슘, 메타규산알루미늄산마그네슘, 유당수화물, 전호화전분을 달아 35호체로 사과하고 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조 후 다시 18호체로 정립하였다.

2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연성 속방출 파립)의 제조

암로디핀 베실레이트, 미결정셀룰로오스, 무소인산수소칼슘을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액으로 하여 연합, 제립 및 건조하였다. 건조물을 유동층 코팅기에 넣고, 따로 셀룰로오스아세테이트 320S(아세탈기 32 %), 셀룰로오스아세테이트 398-10NF10(아세탈기 39.8%)를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 조제하여

위의 조립물을 유동층 과립 코팅기(GPCG-1: Glatt, Germany)에 넣고 코팅하였다.

3) 후혼합, 타정 및 코팅

상기 1)과 2)의 산물을 더블콘믹서에 넣고 혼합하였다. 이 혼합물에 전분 글리콜산 나트륨, 및 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다. 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33 : 세종 기계, 한국)를 사용하여 타정하였다. 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910, 폴리에틸렌글리콜 6,000, 탈크, 및 산화티탄을 에탄올과 정제수에 용해 및 분산시킨 코팅액을 조제하여, 위의 정제에 하이코터(SFC-30N:세종 기계, 한국)를 이용하여 필름코팅층을 형성하여 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.

실시에 IV-8 : 암로디핀-피타바스타틴 2상 매트릭스 정제 제조

표 IV-1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.

1) 선방출성 구획(피타바스타틴 속방출 과립)의 제조

피타바스타틴 칼슘, 메타규산알루미늄산마그네슘, 미결정셀룰로오스를 달아 35호체로 사과하고 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조 후 다시 18호체로 정립하였다.

2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연성 속방출 과립)의 제조

암로디핀 말레이트, 미결정셀룰로오스, 전호화전분을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 폴리비닐피롤리돈을 정제수에 녹여 결합액으로 하여 연합, 제립 및 건조하였다. 건조물을 유동층 코팅기에 넣고, 따로 유드라짓 RS30D 및 트리에틸시트레이트를 염화메틸렌에 녹인 액을 조제하여 위의 조립물을 유동층 과립 코팅기(GPCG-1 ; Glatt, Germany)에 넣고 코팅하였다.

3) 후혼합, 타정 및 코팅

실시에 IV-7의 3)과 동일 방법으로 후혼합, 타정 및 코팅하여 2상 매트릭스 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 IV-9 : 암로디핀-피타바타틴 2상 매트릭스 정제 제조

표 IV-2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.

1) 선방출성 구획(피타바스타틴 속방출 과립)의 제조

피타바스타틴 칼슘, 메타규산알루미늄산마그네슘, 미결정셀룰로오스, 유당수화물을 달아 35호체로 사과하고 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조 후 다시 18호체로 정립하였다.

2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연성 속방출 과립)의 제조

S-암로디핀 베실레이트, 미결정셀룰로오스, 디-만니톨을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 혼합물을 고속혼합기에 투입하고 콜리코트 SR30D를 가하여 연합한 다음 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고, 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한 후 다시 18호체로 정립하였다.

3) 후혼합, 타정 및 코팅

실시에 IV-7의 3)과 동일 방법으로 후혼합, 타정 및 코팅하여 2상 매트릭스 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 IV-10 : 암로디핀-피타바타틴 2상 매트릭스 정제 제조

표 IV-2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.

1) 선방출성 구획(피타바스타틴 속방출 과립)의 제조

피타바스타틴 칼슘, 메타규산알루미늄산마그네슘, 옥수수전분, 전호화전분을 달아 35호체로 사과하고 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조 후 다시 18호체로 정립하였다.

2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연성 속방출 과립)의 제조

암로디핀 베실레이트, 미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 전호화전분을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 폴리비닐피롤리돈을 정제수에 녹여 결합액으로 하여 연합, 제립 및 건조하였다. 건조물을 유동층 코팅기에 넣고, 따로 따로 에틸셀룰로오스(HERCULES, USA), 폴리(메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)공중합체를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 조제하여 위의 조립물을 유동층 과립 코팅기(GPCG-1 ; Glatt, Germany)에 넣고 코팅하였다.

3) 후혼합, 타정 및 코팅

실시에 IV-7의 3)과 동일 방법으로 후혼합, 타정 및 코팅하여 2상 매트릭스 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 IV-11 : 암로디핀-피타바타틴 다층정 제조

표 IV-2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 다층정을 제조하였다.

1) 선방출성 구획(피타바스타틴 속방출 과립)의 제조

피타바스타틴 칼슘, 메타규산알루미늄산마그네슘, 미결정셀룰로오스, 유당수화물을 달아 35호체로 사과하고 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립하였다. 정립물에 전분 글리콜산 나트륨을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연성 속방출 과립)의 제조

암로디핀 베실레이트, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 옥수수전분을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 폴리비닐피롤리돈을 정제수에 녹여 결합액으로 하여 연합, 제립 및 건조하였다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립하였다. 정립물을 유동층 코팅기에 넣고, 따로 에틸셀룰로오스, 폴리(메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)공중합체를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 조제하여 위의 조립물을 유동층 과립 코팅기(GPCG-1 ; Glatt, Germany)에 넣고 코팅하였다. 코팅 완료 후, 스테아르산 마그네슘을 투입 후, 4 분간 혼합하였다.

3) 후혼합, 타정 및 코팅

다층정 타정기(MRC-37T: 세종)를 사용하여 타정하였다. 상기 1)의 최종 혼합물을 1차 분말공급기에 넣고, 상기 2)의 최종 혼합물을 2차 분말 공급기에 넣어 층간의 혼입을 최소화할 수 있는 조건으로 타정하였다. 따로, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910, 폴리에틸렌글리콜 6,000, 탈크, 및 산화티탄을 에탄올과 정제수에 용해 및 분산시킨 코팅액을 조제하여 위의 정제를 하이코터(SFC-30N: 세종 기계, 한국)로서 필름코팅층을 형성하여 다층정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 IV-12 : 암로디핀-피타바타틴 다층정 제조

표 IV-2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 다층정을 제조하였다.

1) 선방출성 구획(피타바스타틴 속방출 과립)의 제조

피타바스타틴 칼슘, 메타규산알루미늄산마그네슘, 미결정셀룰로오스, 옥수수전분을 달아 35호체로 사과하고 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립하였다. 정립물에 전분 글리콜산 나트륨을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연성 속방출 과립)의 제조

암로디핀 말레이트, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 디-만니톨을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 폴리비닐피롤리돈을 정제수에 녹여 결합액으로 하여 연합, 제립 및 건조하였다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립하였다. 정립물을 유동층 코팅기에 넣고, 따로 셀룰로오스아세테이트 320S(아세탈기 32%), 셀룰로오스아세테이트 398-10NF(아세탈기 39.8%)를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 조제하여 위의 조립물을 유동층 과립 코팅기(GPCG-1: Glatt, Germany)에 넣고 코팅하였다. 코팅 완료 후, 스테아르산 마그네슘을 투입 후, 4 분간 혼합하였다.

3) 후혼합, 타정 및 코팅

실시에 IV-11의 3)과 동일 방법으로 후혼합, 타정 및 코팅하여 다층정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 IV-13 : 암로디핀-피타바타틴 다층정 제조

표 IV-2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 다층정을 제조하였다.

1) 선방출성 구획(피타바스타틴 속방출 과립)의 제조

피타바스타틴 칼슘, 메타규산알루미늄산마그네슘, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 옥수수전분을 달아 35호체로 사과하고 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립하였다. 정립물에 저치환도히드록시프로필셀룰로오스를 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연성 속방출 과립)의 제조

S-암로디핀 베실레이트, 미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 전호화전분을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 혼합물을 고속 혼합기에 투입하고 콜리코트 SR30D를 가하여 연합한 다음 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고, 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한 후 다시 18호체로 정립하였다. 정립물 에스테아르산 마그네슘을 투입 후, 4 분간 혼합하였다.

3) 후혼합, 타정 및 코팅

실시에 IV-11의 3)과 동일 방법으로 후혼합, 타정 및 코팅하여 다층정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 IV-14 : 암로디핀-피타바타틴 다층정 제조

표 IV-2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 다층정을 제조하였다.

1) 선방출성 구획(피타바스타틴 속방출 과립)의 제조

피타바스타틴 칼슘, 메타규산알루미늄산마그네슘, 미결정셀룰로오스, 전호화전분을 달아 35호체로 사과하고 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼

합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립하였다. 정립물에 저치환도히드록시프로필셀룰로오스를 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연성 속방층 과립)의 제조

암로디핀 베실레이트, 무수인산수소칼슘, 디-만니톨을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액으로 하여 연합, 제립 및 건조하였다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립하였다. 정립물을 유동층 코팅기에 넣고, 따로 유드라짓 RS30D 및 트리에틸 시트레이트를 염화메틸렌에 녹인 액을 조제하여 위의 조립물을 유동층 과립 코팅기(GPCG-1; Glatt, Germany)에 넣고 코팅하였다. 코팅 완료 후, 스테아르산 마그네슘을 투입 후, 4 분간 혼합하였다.

3) 후혼합, 타정 및 코팅

실시에 IV-11의 3)과 동일 방법으로 후혼합, 타정 및 코팅하여 다층정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 IV-15 : 암로디핀-피타바타틴 캡슐제 제조(펠렛-과립)

표 IV-2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

1) 선방출성구획(피타바스타틴 펠렛)의 제조

슈가 시드(Sugar sphere)(NP Pharmaceutical, France)를 유동층 과립기(GPCG, Glatt, Germany)에 투입한 뒤, 따로 정제수에 히드록시프로필셀룰로오스와 피타바스타틴 칼슘을 용해시킨 결합액을 분무하여 펠렛을 형성, 건조하였다.

2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출성 과립)의 제조

암로디핀 베실레이트, 미결정 셀룰로오스, 무수인산수소칼슘을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 콜리코트 SR30D 넣어 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 건조하였다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립하였다.

3) 후혼합, 타정 및 코팅

상기 1)과 2)의 최종 산물을 더블콘믹서로 혼합하였다. 혼합물에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 혼합하였다. 최종 혼합된 혼합물을 분말공급기에 투입하고 캡슐 충전기(SF 40N, 세종기계, 한국)를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 캡슐형태의 시간차 방출 제제의 제조를 완료하였다.

실시에 IV-16 : 암로디핀-피타바스타틴 캡슐제 제조(펠렛-펠렛)

표 IV-2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

1) 선방출성 구획(피타바스타틴 속방출 펠렛)의 제조

슈가 시드(Sugar sphere)를 유동층 과립기(GPCG1 : Glatt)에 투입한 뒤 따로 물에 히드록시프로필셀룰로오스와 피타바스타틴 칼슘을 용해시킨 결합액을 분무하여 피타바스타틴 함유 펠렛을 형성, 건조하였다.

2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출 펠렛)의 제조

슈가 시드(Sugar sphere)를 유동층 과립기(GPCG1 : Glatt)에 투입한 뒤, 따로 물에 히드록시프로필셀룰로오스, 암로디핀 베실레이트를 용해시킨 결합액을 분무하여 암로디핀 함유 펠렛을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 펠렛에 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트(Shin-etsu, Japan)를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 분무하여 암로디핀 지연성 펠렛을 제조하였다.

3) 후혼합, 타정 및 코팅

공정 1)과 2)의 최종 산물을 캡슐충전기를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 캡슐형태의 시간차 방출 제제의 제조를 완료하였다.

실시에 IV-17 : 암로디핀-피타바스타틴 캡슐제 제조(펠렛-삼투성 정제)

표 IV-3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

1) 선방출성 구획(피타바스타틴 속방출 펠렛)의 제조

슈가 시드(Sugar sphere)를 유동층 과립기(GPCG1 : Glatt)에 투입한 뒤 따로 물에 히드록시프로필셀룰로오스와 피타바스타틴 칼슘을 용해시킨 결합액을 분무하여 피타바스타틴 함유 펠렛을 형성, 건조하였다.

2) 지연방출성 구획(암로디핀 삼투성 정제)의 제조

암로디핀 베실레이트, 미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 옥수수전분을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액으로 하여 연합, 제립 및 건조하였다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립하였다. 정립물에 염화나트륨 및 스테아르산 마그네슘을 넣고 4분간 혼합하였다. 상기 혼합물을 직경 5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-37 : 세종)로 타정을 하여 정제를 제조하였다. 따로 셀룰로오스아세테이트 320S(아세탈기 32 %), 셀룰로오스아세테이트 398-10NF(아세탈기 39.8%)를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 조제하여, 상기 정제에 하이코터(SFC-30N : 세종기계, 한국)로 필름코팅층을 형성하여 암로디핀의 삼투성 정제를 제조하였다.

3) 후혼합, 타정 및 코팅

상기 1)과 2)의 최종 산물을 캡슐충전기(EXC 40F, 서흥캡셀, 한국)를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 캡슐형태의 지연방출제제의 제조를 완료하였다.

실시에 IV-18 : 암로디핀-피타바스타틴 캡슐제 제조(펠렛-정제)

표 IV-3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

1) 선방출성 구획(피타바스타틴 속방출 펠렛)의 제조

슈가 시드(Sugar sphere)를 유동층 과립기(GPCG1 : Glatt)에 투입한 뒤 따로 물에 히드록시프로필셀룰로오스와 피타바스타틴 칼슘을 용해시킨 결합액을 분무하여 피타바스타틴 함유 펠렛을 형성, 건조하였다.

2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출 정제)의 제조

암로디핀 베실레이트, 미결정셀룰로오스, 전호화전분을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액으로 하여 연합, 제립 및 건조하였다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립한다. 정립물에 35호체로 체과한 스테아르산 마그네슘을 투입하여, 4 분간 혼합한 후, 혼합물을 직경 5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-37 : 세종)로 타정하여 정제를 제조하였다. 따로 아크릴-이즈를 정제수에 용해 및 분산시킨 코팅액을 조제하여 위의 암로디핀 정제를 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로서 코

팅층을 형성하여 암로디핀 정제 제조를 완료하였다.

3) 후혼합, 타정 및 코팅

상기 1)과 2)의 최종 산물을 캡슐충전기를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 캡슐형태의 시간차 방출 제제의 제조를 완료하였다.

실시에 IV-19 : 암로디핀-피타바타틴 캡슐제 제조(정제-펠렛)

표 IV-3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

1) 선방출성 구획(피타바스타틴 속방출 정제)의 제조

피타바스타틴 칼슘, 메타규산알루미늄산마그네슘, 미결정셀룰로오스, 옥수수전분을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액으로 하여 연합, 제립 및 건조하였다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립한다. 정립물에 전분 글리콜산 나트륨 및 스테아르산 마그네슘을 투입하여, 4분간 혼합한 후, 직경 5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-37, 세종)로 타정을 하여 정제를 제조하였다.

2) 지연방출성 구획(HMG-CoA 환원 효소 억제제의 지연성 속방출 펠렛)의 제조

슈가 시드(Sugarsphere)를 유동층 과립기(GPCG1 : Glatt)에 투입한 뒤, 따로 물에 폴리비닐피롤리돈, S-암로디핀 베실레이트를 용해시킨 결합액을 분무하여 암로디핀 함유 펠렛을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 펠렛에 유드라짓 RS30D(Evonik Degussa, Germany) 및 트리에틸시트레이트(Vertellus, England)를 염화메틸렌에 녹인 액을 분무하여 암로디핀 지연성 펠렛을 제조하였다.

3) 후혼합, 타정 및 코팅

상기 1)과 2)의 산물을 캡슐충전기를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 캡슐형태의 시간차 방출 제제의 제조를 완료하였다.

실시에 IV-20 : 암로디핀-피타바타틴 캡슐제 제조(정제-정제)

표 IV-3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

1) 선방출성 구획(피타바스타틴 속방출 정제)의 제조

피타바스타틴 칼슘, 메타규산알루미늄산마그네슘, 옥수수전분을 달아 35호체로 사과

하고 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립하였다. 정립물에 35호체로 체과한 전분 글리콜산 나트륨과 스테아르산 마그네슘을 투입하여, 4 분간 혼합한 후 직경 5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-37, 세종기계, 한국)로 타정하여, 피타바스타틴 정제 제조를 완료하였다.

2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연성 정제)의 제조

S-암로디핀 베실레이트, 미결정셀룰로오스, 무수인산칼슘을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 콜리코트 SR30D를 결합액으로 하여 연합, 제립 및 건조하였다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립한다. 정립물에 35호체로 체과한 스테아르산 마그네슘을 투입하여, 4 분간 혼합한 후 직경 5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-37 : 세종)로 타정하여 정제를 제조하였다. 따로 폴리(메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)공중합체(Colorcon, USA)를 정제수에 용해 및 분산시킨 코팅액을 조제하여 위의 암로디핀 정제를 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로서 코팅층을 형성하여 암로디핀 정제 제조를 완료하였다.

3) 후혼합, 타정 및 코팅

상기 1)과 2)의 산물을 캡슐충전기를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 캡슐형태의 제어 방출 제제의 제조를 완료하였다.

실시에 IV-21 : 암로디핀-피타바스타틴 캡슐제 제조(과립-과립)

표 IV-3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

1) 전방출성 구획(피타바스타틴 속방출 과립)의 제조

피타바스타틴 칼슘, 메타규산알루미늄산마그네슘, 유당수화물을 달아 35호체로 사과하고, 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립하였다.

2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연성 과립)의 제조

암로디핀 베실레이트, 미결정셀룰로오스, 다-만니톨을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 콜리코트 SR30D 넣어 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 건조하였다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립하였다.

3) 후혼합, 타정 및 코팅

상기 1)과 2)의 산물을 더블콘믹서로 혼합하였다. 혼합물에 전분 글리콜산 나트륨을 투입하고 더블콘믹서로 혼합하였다. 다시 혼합물에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 혼합하였다. 최종 혼합된 혼합물을 분말공급기에 투입하고 캡슐충전기를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 캡슐형태의 시간차 방출제제의 제조를 완료하였다.

실시에 IV-22 : 암로디핀-피타바스타틴 캡슐제 제조(과립-펠렛)

표 IV-3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

1) 선방출성 구획(피타바스타틴 속방층 과립)의 제조

피타바스타틴 칼슘, 메타규산알루미늄산마그네슘, 미결정셀룰로오스, 전호화전분을 달아 35호체로 사과하고 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 허드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립하였다.

2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연성 펠렛)의 제조

슈가 시드(Sugar sphere)를 유동층 과립기(GPCG1 : Glatt)에 투입한 뒤, 따로 정제수에 폴리비닐피롤리돈 및 암로디핀 베실레이트를 용해시킨 결합액을 분무하여 암로디핀 함유 펠렛을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 펠렛에 유드라짓 RS30D와 트리에틸시트레이트를 염화메틸렌에 녹인 액을 분무하여 암로디핀 지연성 펠렛을 제조하였다.

3) 후혼합, 타정 및 코팅

상기 1)과 2)의 산물을 더블콘믹서로 혼합하였다. 혼합물에 전분글리콜산나트륨을 투입하고 더블콘믹서로 혼합하였다. 다시 혼합물에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 혼합하였다. 최종 혼합된 혼합물을 분말공급기에 투입하고 캡슐충전기를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 캡슐형태의 시간차 방출 제제의 제조를 완료하였다.

실시에 IV-23 : 암로디핀-피타바타틴 캡슐제 제조(과립-정제)

표 IV-3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

1) 선방출성 구획(피타바스타틴 속방출 과립)의 제조

피타바스타틴 칼슘, 메타규산알루미늄산마그네슘, 유당수화물, 옥수수전분을 달아 35호체로 사과하고, 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 혼합물에 정제수를 넣어 연합하였다. 연합이 끝나면 18호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립하였다. 정립물에 전분 글리콜산나트륨을 투입하고 더블콘믹서로 혼합하였다. 다시 혼합물에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 혼합하였다.

2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출 정제)의 제조

암로디핀 베실레이트, 무수인산칼슘, 전산화전분을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액으로 하여 연합, 제립 및 건조하였다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립한다. 정립물에 35호체로 체과한 스테아르산 마그네슘을 투입하여, 4 분간 혼합한 후 혼합물을 직경 5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-37 : 세종)로 타정하여 정제를 제조하였다. 따로 아크릴-이즈를 정제수에 용해 및 분산시킨 코팅액을 조제하여 위의 암로디핀 정제를 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로서 코팅층을 형성하여 암로디핀 정제 제조를 완료하였다

3) 후혼합, 타정 및 코팅

상기 1)과 2)의 산물을 캡슐충전기를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 캡슐형태의 시간차 방출 제제의 제조를 완료하였다.

실시에 IV-24 : 암로디핀-피타바타틴 캡슐제 제조(정제-과립)

표 IV-3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

1) 선방출성 구획(피타바스타틴 속방출 정제)의 제조

피타바스타틴 칼슘, 메타규산알루미늄산마그네슘, 미결정셀룰로오스, 전호화전분을 달아 35호체로 사과하고 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립하였다. 정립물에 35호체로 체과한 저치환도히드록시프로필셀룰로오스와 스테아르산 마그네슘을 투입하여, 4 분간 혼합한 후, 혼합물을 직경 5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-37, 세종, 한국)로 타정하여 피타바스타틴 정제 제조를 완료하였다.

2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출성 과립)의 제조

암로디핀 베실레이트, 미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 정제수를 넣어 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고, 이를 온수 건조기를 이용하여 건조하였다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립하였다. 정립물에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종혼합하였으며, 암로디핀 지연방출성 과립을 제조하였다.

3) 후혼합, 타정 및 코팅

상기 1)과 2)의 산물을 캡슐충전기를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 캡슐형태의 시간차 방출 제제의 제조를 완료하였다.

실시에 IV-25 : 피타바스타틴-암로디핀 베실레이트 블리스터 포장키트 제조

이하의 방법에 의해 피타바스타틴- 암로디핀 베실레이트 블리스터 포장키트를 제조하였다.

실시에 IV-7의 1)에서 제조한 피타바스타틴 칼슘 선방출 과립과 실시에 IV-7 의 2)에서 제조한 암로디핀 베실레이트 지연 방출 과립 각각을 로타리 타정기(MRC-33:세종기계, 한국)를 사용하여 타정하여 각각의 정제를 제조한 후, 블리스터 포장기(Minister A, 홍아엔지니어링)를 이용하여 블리스터 포장용기(은박, 동일양행,

PVDC, 전민산업)에 각각의 정제를 동시복용 가능하도록 포장하여 블리스터 포장키트를 제조하였다.

[표 IV-1]

구성 성분		조성 (mg/tablet)							
		실시에	IV-2	IV-3	IV-4	IV-5	IV-6	IV-7	IV-8
선 방 출 성 구 획	피타바스타틴 칼슘	2	2	2	2	2	2	2	2
	메타규산알루미늄산마그네슘	30	30	30	30	30	30	10	20
	미결정셀룰로오스	187	197	197	197	180	180	-	74
	유당수화물	170	170	170	170	130	130	40	-
	옥수수전분	-	-	-	-	108	108	-	-
	전호화전분	51	51	51	51	-	-	44	-
	히드록시프로필셀룰로오스	5	5	5	5	5	5	2	2
	전분글리콜산나트륨	-	-	-	40	-	40	-	-
	저치환도히드록시프로필셀 룰로오스	40	40	40	-	40	-	-	-
	스테아르산 마그네슘	5	5	5	5	5	5	-	-
	경제수	120	120	120	120	120	120	50	50
	알로디핀 베실레이트	6.94	6.94	6.94	-	-	6.94	6.94	-
자 연 방 출 성 구 획	알로디핀 말레이트	-	-	-	6.42	6.42	-	-	6.42
	미결정셀룰로오스	40	35	50	35	67.58	-	40	40
	무수인산수소칼슘	10	25	-	26.58	-	-	26.06	-
	전호화전분	16.06	17.06	-	-	-	40	-	35.58
	옥수수전분	-	-	-	-	-	37.06	-	-
	디-만니톨	-	-	18.06	20	-	-	-	-
	히드록시프로필셀룰로오스	2	2	-	2	-	-	2	-
	폴리비닐피롤리돈	-	-	4	-	-	-	-	2
	히드록시프로필메틸셀룰로 오스	-	-	-	-	-	5	-	-
	아크릴-이즈	-	-	-	9	-	-	-	-
	히드록시프로필메틸셀룰로 오스프랄레이트	-	-	-	-	5	10	-	-
	셀룰로오스아세테이트	12	-	-	-	-	-	12	-
	320S(아세틸기32%) 셀룰로오스아세테이트	12	-	-	-	-	-	12	-
	398-10NF(아세틸기39.6%)	-	-	-	-	20	-	-	-
	폴리코플 SR 30D	-	12	-	-	-	-	-	12
	유드라진 RS 30D	-	-	10	-	-	-	-	-
	에틸셀룰로오스	-	-	10	-	-	-	-	-
	폴리(메타크릴레이트), 메틸메타크릴레이트)공동 합체	-	-	10	-	-	-	-	-
	트리에틸시트레이트	-	1	-	-	-	-	-	3
	스테아르산 마그네슘	1	1	1	1	1	1	-	-
	경제수	50	50	50	86	-	50	50	50
	염화메틸렌	108	84	90	-	22.5	45	108	84
	에탄올	108	-	90	-	22.5	45	108	-

종 목	정분글리콜산나트륨	-	-	-	-	-	-	2	2
	스테아르산마그네슘	-	-	-	-	-	-	1	1
부 속 금 속	히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	3.2	3.2
	폴리에틸렌글리콜 6000	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	3.2	3.2
	산화티탄	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	4.0	2	2
	말크	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	1.6	1.6
	에타올	144	144	144	144	144	144	72	72
	경제수	38	38	38	38	38	38	18	18
	합계	620	620	620	620	620	620	210	210

[표 IV-2]

구성성분		조성 (mg/tablet)							
		실시예	IV-9	IV-10	IV-11	IV-12	IV-13	IV-14	IV-15
성 분 구 성	피타바스타틴 칼슘	2	2	2	2	2	2	2	2
	메타규산알루미늄산화마그네슘	10	10	20	20	20	20	-	-
	미결정셀룰로오스	46	-	70	90	50	69	-	-
	유당수화물	38	-	51	-	30	-	-	-
	옥수수전분	-	39	-	31	41	-	-	-
	전호화전분	-	45	-	-	-	50	-	-
	슈가시드	-	-	-	-	-	-	50	50
	하이드록시프로필셀룰로오스	2	2	2	2	2	2	2	2
	전분글리콜산나트륨	-	-	4	4	-	-	-	-
	저지환도하이드록시프로필셀 룰로오스	-	-	-	-	6	6	-	-
	스테아르산 마그네슘	-	-	1	1	1	1	-	-
	경채수	50	50	70	70	70	70	48	48
지 연 성 분 구 성	알로디핀 베실레이트		6.94	6.94				6.94	6.94
	알로디핀 말레이트				6.42				
	S-알로디핀 베실레이트	3.74				3.74			
	미결정셀룰로오스	40	30	50	50	70		40	
	무수인산수소칼슘		20			40	80	24.56	
	전호화전분		18.06	80	60	33.26			
	옥수수전분			29.06					
	다-만니톨	35.26			31.58		73.06		
	하이드록시프로필셀룰로오스						3		2
	폴리비닐피롤리돈		3	3	3				
	슈가시드								50.06
	하이드록시프로필메틸셀룰로 오스프탈레이트	-	-	-	-	-	-	-	10
	셀룰로오스아세테이트	-	-	-	14	-	-	-	-
	320S(아세틸기32%) 셀룰로오스아세테이트	-	-	-	14	-	-	-	-
	398-10NF(아세틸기39.8%)	-	-	-	14	-	-	-	-
	클리코트 SR 30D	20	-	-	-	30	-	20	-
	유드라진 RS 30D	-	-	-	-		15	-	-
	에틸셀룰로오스	-	10	15	-	-	-	-	-
	폴리(메타크릴레이트), 에틸메타크릴레이트)공동 합제	-	10	15	-	-	-	-	-
	트리아실사트레이트						1		
	스테아르산 마그네슘			1	1	1	1		-
	경채수		50	70	70		70		98
	열화메틸렌		90	135	126		105		45
	에탄올		90	135	126				45

후 원 합	전분글리콜산나트륨	2	2	-	-	-	-		
	스테아르산마그네슘	1	1	-	-	-	-	1.5	
코 형 층	히드록시프로필셀룰로오스 오스2910	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2		
	폴리에틸렌글리콜 6000	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2		
	산화티탄	2	2	2	2	2	2		
	탈크	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6		
	에탄올	72	72	72	72	72	72		
	경제수	18	18	18	18	18	18		
캡슐		-	-	-	-	-	-	63	63
합계		210	210	340	340	340	340	210	186

[표IV-3]

구성성분		조성(mg/tablet)							
		실시예							
		IV-17	IV-18	IV-19	IV-20	IV-21	IV-22	IV-23	IV-24
선행 조성 성 구 분	피타바스타틴 칼슘	2	2	2	2	2	2	2	2
	메타규산알루미늄산화마그네슘	-	-	20	20	30	20	30	20
	미결정셀룰로오스	-	-	50	-	-	40	-	41
	유당수화물	-	-	-	-	22	-	20	-
	옥수수전분	-	-	24	70	-	-	15	-
	전호화전분	-	-	-	-	-	20	-	30
	슈가사이드	50	50						
	히드록시프로필셀룰로오스	2	2	1	1	1	1		2
	전분글리콜산나트륨	-	-	2	6	-	-	2	
	저치환도히드록시프로필셀	-	-	-	-				4
	룰로오스	-	-	-	-				
	스테아르산 마그네슘	-	-	1	1			1	1
정제수	48	48	50	50	20	50	30	50	
지 연 성 성 구 분	알로디핀 베실레이트	6.94	6.94			6.94	6.94	6.94	6.94
	S-알로디핀 베실레이트			3.74	3.74				
	미결정셀룰로오스	30	50	-	50	30			25
	무수인산수소칼슘	10		-	25.26			23.06	22.06
	전호화전분	-	34.06	-	-	-	-	40	-
	옥수수전분	19.06	-	-	-	-	-	-	-
	D-만니톨	-	-	-	-	13.06		-	-
	히드록시프로필셀룰로오스	2	2	-	-	-		2	-
	폴리비닐피롤리돈			1.26			1.06		
	히드록시프로필메틸셀룰로	-	-		-	-		-	20
	오스								
	슈가사이드			50			50		
	아크릴-이츠	-	9	-	-	-	-	9	-
	셀룰로오스아세테이트	12	-	-	-	-	-	-	-
	320S(아세틸기32%)								
	셀룰로오스아세테이트								
	398-10NF(아세틸기39.8%)	12	-	-	-	-	-	-	-
	)								
	폴리코트 SR 30D	-	-	-	10	20	-	-	-
	유드라겐 RS 30D	-	-	12	-	-	12	-	-
	폴리 (메타크릴레이트), 메틸메타크릴레이트)공중 합체	-	-	-	10	-	-	-	-
	트리에틸시트레이트		-	3			3	-	
	염화 나트륨	10	-	-					
	스테아르산 마그네슘	1	1	-	1	-	-	1	1
	정제수	30	86	49	45			76	30
염화메틸렌	108		84			105			
메탄올	108				45				

후 혼 합 량 슬 합	전분글리콜산나트륨	-	-	-	-	3	3	-	-
	스테아르산마그네슘	-	-	-	-	2	2	-	-
		63	63	63	63	63	63	63	63
합계		220	220	233	263	193	224	215	238

실시에 V-1: 암로디핀-로슈바스타틴 유핵정 제조

표 V-1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 유핵정을 제조하였다.

(1) 선방출성 구획(로슈바스타틴 선방출 과립)제조

로슈바스타틴 칼슘(MSN, INDIA), 삼염기칼슘인산염, 미결정셀룰로오스(AvicelPH101, FMC Biopolymer, USA), 유당수화물(DMV, Germany), 전호화전분(Starch 1500G, Colorcon, USA)을 35호체로 사과하고, 더블콘믹서(다산파마텍, 한국)을 이용하여 실온에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L, Nippon Soda, Japan)를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 18호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기(H-W-C, 삼공사, Japan)를 이용하여 60℃에서 건조 시킨 후 20호체로 정립하였다. 정립물에 크로스포비돈을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘(Nitika Chemical, India)을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하여 표제의 선방출성 구획을 제조하였다.

(2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출성 정제)제조

암로디핀 베실레이트, 미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 전호화전분(Starch 1500G, Colorcon, USA)을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 18호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기(H-W-C, 삼공사, Japan)를 이용하여 60℃에서 건조 시킨 후 20호체로 정립하였다. 별도로 셀룰로오스아세테이트 320S(아세탈기 32%), 셀룰로오스아세테이트 398-10NF(아세탈기 39.8%)를 에탄올과 염화메틸렌 혼합액에 녹인 액을 조제하여 위의 정립물과 함께 유동층 과립 코팅기(GPCG-1; Glatt, Germany)에 넣고 코팅하였다. 코팅 완료 후, 스테아르산 마그네슘을 투입하여 4 분간 혼합하고, 직경 5 mm 편치가 장착된 로타리 타정기(MRC-30, 세종파마텍, 한국)로 타정을 하여 표제의 지연방출성 구획인 핵정을 제조하였다.

(3) 타정 및 코팅

11 mm 펀치가 장착된 유핵정타정기(RUD-1: Kilian, 독일)로 상기 (1)의 로슈바스타틴 칼슘 선방출 과립을 외층으로 사용하고, 상기 (2)의 암로디핀 베실레이트 지연방출성 정제를 핵정으로하여 타정하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스 2910(Shin-etsu, Japan), 폴리에틸렌글리콜 6,000(BASF, Germany), 탈크(Luzenac, France), 산화티탄(Tioside Americas, USA)을 에탄올과 정제수에 용해 및 분산시킨 코팅액을 조제하여 상기 정제를 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로서 필름 코팅층을 형성하여 유핵정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 V-2 : 암로디핀-로슈바스타틴 유핵정 제조

표 V-1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 유핵정을 제조하였다.

(1) 선방출성 구획(로슈바스타틴 선방출 과립)제조

로슈바스타틴 칼슘, 삼염기칼슘인산염, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 전호화전분을 달아 35호체로 사과하고, 더블콘믹서에서 실온에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 18호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조시킨 후 20호체로 정립하였다. 정립물에 크로스포비돈을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하여 표제의 선방출성 구획을 제조하였다.

(2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출성 정제)제조

암로디핀 베실레이트, 미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 전호화전분을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 실온에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액으로 하여 연합 및 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조시킨 후 20호체로 정립하였다. 별도로 유드라짓 RS30D(Evonik Degussa, Germany) 및 트리에틸시트레이트(Vertellus, England)를 염화메틸렌에 녹인 액을 조제하고 위의 정립물을 유동층 과립 코팅기에 넣고 코팅하였다. 코팅 완료 후, 스테아르산 마그네슘을 투입하여 4 분간 혼합하고, 직경 5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-30, 세종파마텍, 한국)로 타정을 하여 표제의 지연방출성 구획인 핵정을 제조하였다.

(3) 타정 및 코팅

실시에 V-1의 (3)과 동일 방법으로 타정 및 코팅하여 유핵정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 V-3: 암로디핀-로슈바스타틴 유핵정 제조

표 V-1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 유핵정을 제조하였다.

(1) 선방출성 구획(로슈바스타틴 선방출 과립)제조

로슈바스타틴 칼슘, 삼염기칼슘인산염, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 전호화전분을 35호체로 사과하고, 더블콘믹서에서 실온에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 18호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조시켰다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립한 후 정립물에 크로스포비돈을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하여 표제의 선방출성 구획을 제조하였다.

(2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출성 정제)제조

암로디핀 베실레이트, 미결정셀룰로오스, 디-만니톨(Roquette, USA)을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴리비닐피롤리돈(Kollidon 30, BASF, Germany)을 정제수에 녹여 결합액으로 하여 연합 및 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조시킨 후 20호체로 정립하였다. 별도로 에틸셀룰로오스(HERCULES, USA), 폴리(메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)공중합체(Evonik degussa, USA)를 에탄올과 염화메틸렌 혼합액에 녹인 액을 조제하여 위의 정립물을 유동층 과립 코팅기에 넣고 코팅하였다. 코팅 완료 후, 스테아르산 마그네슘을 투입하여 4 분간 혼합하고, 직경 5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기로 타정을 하여 표제의 지연방출성 구획을 제조하였다.

(3) 타정 및 코팅

실시에 V-1의 (3)과 동일 방법으로 타정 및 코팅하여 유핵정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 V-4: 암로디펜-로슈바스타틴 유핵정 제조

표 V-1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 유핵정을 제조하였다.

(1) 선방출성 구획(로슈바스타틴 선방출성 과립)의 제조

로슈바스타틴 칼슘, 삼염기칼슘인산염, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 전호화전분을 35호체로 사과하고, 더블콘믹서에서 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 상기 주성분 혼합물과 함께 실온에서 연합하였다. 연합이 끝나면 18호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조시킨 후 20호체로 정립하였다. 정립물에 전분글리콜산나트륨(DMV, Germany), 스테아르산 마그네슘을 넣고 더블콘믹서로 실온에서 최종 혼합하여 표제의 선방출성 구획을 제조하였다.

(2) 지연방출성 구획(암로디펜 지연방출성 정제)의 제조

암로디펜 말레이트(대희화학, 한국) 미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 디-만니톨을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액으로 제조한 후, 이에 주성분의 혼합물과 연합 및 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조시킨 후 20호체로 정립하였다. 정립물에 35호체로 체과한 스테아르산 마그네슘을 투입 후, 4 분간 혼합하여 HMG-CoA 환원효소억제제 지연용출층 과립을 제조하였다. HMG-CoA 환원효소 억제제 지연성 속용출 과립을 직경 5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기로 타정하여 핵정을 제조하였다. 별도로 아크릴-이즈(메타크릴산 공중합체 type C, 탈크, PEG, 콜로이드실리콘다이옥사이드, 중탄산나트륨, SLS, Colorcon, USA)를 정제수에 용해 및 분산시킨 코팅액을 조제하여 위의 암로디펜 정제를 하이크터로서 코팅층을 형성하여 표제의 지연방출성 구획인 암로디펜 정제를 제조하였다.

(3) 타정 및 코팅

실시에 V-1의 (3)과 동일 방법으로 타정 및 코팅하여 유핵정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 V-5: 암로디펜-로슈바스타틴 유핵정 제조

표 V-1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 유핵정을 제조하였다.

(1) 선방출성 구획(로슈바스타틴 선방출성과립)의 제조

로슈바스타틴 칼슘, 삼염기칼슘인산염, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 옥수수전분(Colorcon, USA)을 달아 35호체로 사과하고, 더블콘믹서에서 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합 후 18호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조시켰다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립하였다. 정립물에 크로스포비돈을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하여 표제의 선방출성 구획을 제조하였다.

(2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출성 정제)의 제조

암로디핀 말레이트, 미결정셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 혼합물을 더블콘믹서에 투입하고 콜리코트 SR30D(BASF, Germany)를 가하여 연합한 다음 18호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고, 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한 후 20호체로 정립하였다. 정립물에 35호체로 체과한 스테아린산 마그네슘을 투입하고, 4분간 혼합한 후, 직경 5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기로 타정하여 핵정을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트(Shin-etsu, Japan)를 에탄올과 염화메틸렌 혼합액에 용해 및 분산시켜 코팅액을 조제하였다. 이 코팅액을 이용하여 암로디핀 핵정에 하이코터로 코팅층을 형성시켜 표제의 지연방출성 구획인 암로디핀 정제를 제조하였다.

(3) 타정 및 코팅

실시에 V-1의 (3)과 동일 방법으로 타정 및 코팅하여 유핵정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 V-6: 암로디핀-로슈바스타틴 유핵정 제조

표 V-1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 유핵정을 제조하였다.

(1) 선방출성 구획(로슈바스타틴 선방출성 과립)의 제조

로슈바스타틴 칼슘, 삼염기칼슘인산염, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 옥수수전분

을 달아 35호체로 사과하고, 더블콘믹서를 이용하여 실온에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합한 후 18호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조시켰다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립하였다. 정립물에 전분 글리콜산 나트륨(DMV, Germany), 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하여 표제의 선방출성 구획을 제조하였다.

(2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출성 정제)의 제조

암로디핀 베실레이트, 전호화전분, 옥수수전분을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 실온에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이에 주성분 혼합물을 넣고 연합 및 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조시킨 후 20호체로 정립하였다. 별도로 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트를 에탄올과 염화메틸렌 혼합액에 녹여 코팅액을 조제하고 이와 정립물을 유동층 과립 코팅기(GPCG-1 ; Glatt, Germany)에 넣고 상기 코팅액으로 코팅하였다. 코팅 완료 후, 스테아린산 마그네슘을 투입하여, 4 분간 혼합한 후 직경 5 mm 편치가 장착된 로타리 타정기로 타정을 하여 표제의 지연방출성 구획인 핵정을 제조하였다.

(3) 타정 및 코팅

실시에 V-1의 (3)과 동일 방법으로 타정 및 코팅하여 유핵정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 V-7: 암로디핀-로슈바스타틴 2상 매트릭스 정제 제조

표 V-1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.

(1) 선방출성 구획(로슈바스타틴 선방출성 과립)의 제조

로슈바스타틴 칼슘, 삼염기칼슘인산염, 유당수화물, 전호화전분을 달아 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 실온에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조 후 다시 18호체로 정립하여 표제의 선방출 구획을 제조하였다.

(2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출 과립)의 제조

암로디핀 베실레이트, 미결정셀룰로오스, 무소인산수소칼슘을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 실온에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액으로하고 상기 주성분 혼합물과 연합 및 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조시킨 후 20호체로 정립하였다. 별도로 셀룰로오스아세테이트 320S(아세탈기 32 %) 및 셀룰로오스아세테이트 398-10NF(아세탈기 39.8%)를 에탄올과 염화메틸렌 혼합액에 녹여 코팅액을 제조한 후 이를 이용하여 위 정립물을 유동층 과립 코팅기(GPCG-1: Glatt, Germany)에 넣고 코팅하여 표제의 지연방출성 구획을 제조하였다.

(3) 후혼합, 타정 및 코팅

상기 (1)과 (2)의 산물을 더블콘믹서에 넣고 실온에서 혼합하였다. 이 혼합물에 전분 글리콜산 나트륨, 및 스테아르산 마그네슘을 넣고 더블콘믹서로 최종 혼합하였다. 최종 혼합물을 직경 10mm 편치가 장착된 로타리 타정기를 사용하여 타정하였다. 별도로 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910, 폴리에틸렌글리콜 6,000, 탈크, 및 산화티탄을 에탄올과 정제수에 용해 및 분산시켜 코팅액을 조제하고, 위의 정제에 하이코터(SFC-30N:세종 기계, 한국)를 이용하여 필름코팅층을 형성하여 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.

실시에 V-8: 암로디핀-로슈바스타틴 2상 매트릭스 정제 제조

표 V-1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.

(1) 선방출성 구획(로슈바스타틴 선방출성 과립)의 제조

로슈바스타틴 칼슘, 삼염기칼슘인산염, 미결정셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조 후 다시 18호체로 정립하여 표제의 선방출성 구획을 제조하였다.

(2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출성 과립)의 제조

암로디핀 말레이트, 미결정셀룰로오스, 전호화전분을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴리비닐피롤리돈을 정제수에 녹여 결합액으로 하여 연합, 제립 및 건조하였다. 건조물을 유동층 코팅기에 넣고, 별도로 유드라짓 RS30D 및 트리에틸시트레이트를 염화메틸렌에 녹인 액을 조제하여 위의 조립물을 유동층 과립 코팅기에 넣고 코팅하여 표제의 지연방출성 구획을 제조하였다.

(3) 후혼합, 타정 및 코팅

실시에 V-7의 (3)과 동일 방법으로 후혼합, 타정 및 코팅하여 2상 매트릭스 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 V-9:(S)-암로디핀-로슈바스타틴 2상 매트릭스 정제 제조

표 V-2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.

(1) 선방출성 구획(로슈바스타틴 선방출 과립)의 제조

로슈바스타틴 칼슘, 삼염기칼슘인산염, 미결정셀룰로오스, 유당수화물을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조 후 다시 18호체로 정립하여 표제의 선방출성 구획을 제조하였다.

(2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출성 과립)의 제조

S-암로디핀 베실레이트(Glochem, INDIA), 미결정셀룰로오스, 디-만니톨을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 혼합물을 고속혼합기에 투입하고 콜리코트 SR30D를 가하여 연합한 다음 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고, 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한 후 다시 18호체로 정립하여 표제의 지연방출성 구획을 제조하였다.

(3) 후혼합, 타정 및 코팅

실시에 V-7의 (3)과 동일 방법으로 후혼합, 타정 및 코팅하여 2상 매트릭스 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 V-10: 암로디핀-로슈바스타틴 2상 매트릭스 정제 제조

표 V-2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.

(1) 선방출성 구획(로슈바스타틴 선방출성 과립)의 제조

로슈바스타틴 칼슘, 삼염기칼슘인산염, 옥수수전분, 전호화전분을 달아 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조 후 다시 18호체로 정립하여 표제의 선방출성 구획을 제조하였다.

(2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출성 과립)의 제조

암로디핀 베실레이트, 미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 전호화전분을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴리비닐피롤리돈을 정제수에 녹여 결합액을 제조하고, 주성분 혼합물과 함께 합 및 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조시킨 후 20호체로 정립하였다. 정립물을 유동층 코팅기에 넣고, 별도로 에틸셀룰로오스(HERCULES, USA), 폴리(메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)공중합체를 에탄올과 염화메틸렌혼액에 녹인 코팅액을 조제하고, 이를 코팅액으로 사용하여 위의 조립물을 유동층 과립 코팅기(GPCG-1 ; Glatt, Germany)로 코팅하여 표제의 지연방출성 구획을 제조하였다.

(3) 후혼합, 타정 및 코팅

실시에 V-7의 (3)과 동일 방법으로 후혼합, 타정 및 코팅하여 2상 매트릭스 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 V-11: 암로디핀-로슈바스타틴 다층정 제조

표 V-2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 다층정을 제조하였다.

(1) 선방출성 구획(로슈바스타틴 선방출성 과립)의 제조

로슈바스타틴 칼슘, 삼염기칼슘인산염, 미결정셀룰로오스, 유당수화물을 달아 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조시킨 후 18호체로 정립하였다. 이 후 정립물과 전분 글리콘산 나트륨을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하여 표제의 선방출성 구획을 제조하였다.

(2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출성 과립)의 제조

암로디핀 베실레이트, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 옥수수전분을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴리비닐피롤리돈을 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 연합 및 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조시킨 후 20호체로 정립하였다. 정립물을 유동층 코팅기에 넣고, 별도로 에틸셀룰로오스, 폴리(메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)공중합체를 에탄올과 염화메틸렌 혼합액에 녹여 코팅액을 조제하고, 이 코팅액을 사용하여 위의 조립물을 유동층 과립 코팅기로 코팅하였다. 코팅 완료 후, 스테아르산 마그네슘을 투입 후, 4 분간 혼합하여 표제의 지연방출성 구획을 제조하였다.

(3) 후혼합, 타정 및 코팅

상기 (1)의 최종 결과물을 다충정 타정기(MRC-37T: 세종)의 1차 분말공급기에 넣고, 상기 (2)의 최종 결과물을 2차 분말 공급기에 넣어 충간의 혼입을 최소화할 수 있는 조건으로 타정하였다. 별도로, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910, 폴리에틸렌글리콜 6,000, 탈크, 및 산화티탄을 에탄올과 정제수에 용해 및 분산시켜 코팅액을 조제하고 이를 이용하여 위의 정제를 하이코터로 필름코팅층을 형성시켜 표제의 다충정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 V-12: 암로디핀-로슈바스타틴 다충정 제조

표 V-2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 다충정을 제조하였다.

(1) 선방출성 구획(로슈바스타틴 선방출성 과립)의 제조

로슈바스타틴 칼슘, 삼염기칼슘인산염, 미결정셀룰로오스, 옥수수전분을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히

드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한 후 18호체로 정립하였다. 정립물에 전분 글리콜산 나트륨을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하여 표제의 선방출성 구획을 제조하였다.

(2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출성 과립)의 제조

암로디핀 말레이트, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 디-탄니톨을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴리비닐 피롤리돈을 정제수에 녹여 결합액을 제조한 후 이와 주성분 혼합물을 연합 및 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조시킨 후 20호체로 정립하였다. 정립물을 유동층 코팅기에 넣고, 별도로 셀룰로오스아세테이트 320S(아세탈기 32 %), 셀룰로오스아세테이트 398-10NF(아세탈기 39.8%)를 에탄올과 염화메틸렌1:1 혼합액에 녹인 액을 조제하여 위의 조립물을 유동층 과립 코팅기에 넣고 코팅하였다. 코팅 완료 후, 스테아르산 마그네슘을 투입 후, 4 분간 혼합하여 표제의 지연방출성 구획을 제조하였다.

(3) 후혼합, 타정 및 코팅

실시에 V-11의 (3)과 동일 방법으로 후혼합, 타정 및 코팅하여 다층정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 V-13: (S)-암로디핀-로슈바스타틴 다층정 제조

표 V-2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 다층정을 제조하였다.

(1) 선방출성 구획(로슈바스타틴 속방출 과립)의 제조

로슈바스타틴 칼슘, 삼염기칼슘인산염, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 옥수수전분을 달아 35호체로 사과하고 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조시킨 후, 18호체로 정립하였다. 정립물에 크로스포비돈을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하여 표제의 선방출성 구획을 제조하였다.

(2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출성 파립)의 제조

S-암로디핀 베실레이트, 미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 전호화전분을 35호 체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 혼합물을 고속혼합기에 투입하고 콜리코트 SR30D를 가하여 연합한 다음 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고, 이를 온수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 후 다시 18호체로 정립하였다. 정립물(에스테아르산 마그네슘을 투입 후, 4 분간 혼합하여 표제의 지연방출성 구획을 제조하였다.

(3) 후혼합, 타정 및 코팅

실시에 V-11의(3)과 동일 방법으로 후혼합, 타정 및 코팅하여 다층정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 V-14: 암로디핀-로슈바스타틴 다층정 제조

표 V-2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 다층정을 제조하였다.

(1) 선방출성 구획(로슈바스타틴 선방출성 파립)의 제조

로슈바스타틴 칼슘, 삼염기칼슘인산염, 미결정셀룰로오스, 전호화전분을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 이 후 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60°C에서 시킨 후 18호체로 정립하였다. 정립물에 크로스포비돈을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하여, 표제의 선방출성 구획을 제조하였다.

(2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출성 파립)의 제조

암로디핀 베실레이트, 무수인산수소칼슘, 다-만니톨을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액으로 하여 연합, 제립 및 건조하였다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립하였다. 정립물을 유동층 코팅기에 넣고, 별도로 유드라짓 RS30D 및 트리에틸시트레이트를 염화메틸렌에 녹인 액을 조제하여 위의 조립물을 유동층 파립 코팅기에 넣고 코팅하였다. 코팅 완료 후, 스테아르산 마그네슘을 투입 후, 4 분간 혼합하여 표제의 지연방출성 구획을 제조하였다.

(3) 후혼합, 타정 및 코팅

실시에 V-11의 (3)과 동일 방법으로 후혼합, 타정 및 코팅하여 다층정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 V-15: 암로디핀-로슈바스타틴 캡슐제 제조(펠렛-과립)

표 V-2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

(1) 선방출성 구획(로슈바스타틴 펠렛)의 제조

슈가 시드(Sugar sphere)(NP Pharmaceutical, France)를 유동층 과립기(GPCG, Glatt, Germany)에 투입한 뒤, 별도로 정제수에 히드록시프로필셀룰로오스와 로슈바스타틴 칼슘을 용해시킨 결합액을 분무하여 펠렛을 형성, 건조하여 표제의 선방출성 구획을 제조하였다.

(2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출성 과립)의 제조

암로디핀 베실레이트, 미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 콜리코트 SR30D 넣어 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 건조시킨 후 다시 18호체로 정립하여 표제의 지연방출성 구획을 제조하였다.

(3) 후혼합, 타정 및 코팅

상기 (1)과 (2)의 최종 결과물을 더블콘믹서로 실온에서 혼합하고 혼합물에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 혼합하였다. 최종 혼합된 혼합물을 분말공급기에 투입하고 캡슐충전기(SF 40N, 세종기계, 한국)를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 표제의 캡슐제를 제조하였다.

실시에 V-16: 암로디핀-로슈바스타틴 캡슐제 제조(펠렛-펠렛)

표 V-2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

(1) 선방출성 구획(로슈바스타틴 선방출성 펠렛)의 제조

슈가 시드를 유동층 과립기에 투입한 뒤 별도로 물에 히드록시프로필셀룰로오스와 로슈바스타틴 칼슘을 용해시킨 결합액을 분무하고 건조시켜 표제의 선방출성 구획인 로슈바스타틴 함유 펠렛을 형성하였다.

(2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출성 펠렛)의 제조

슈가 시드를 유동층 과립기에 투입한 뒤, 별도로 정제수에 히드록시프로필셀룰로오스 및 암로디핀 베실레이트를 용해시킨 결합액을 분무하여 암로디핀 함유 펠렛을

형성, 건조하였다. 다시 상기의 펠렛에 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트 (Shin-etsu, Japan)를 에탄올과 염화메틸렌 혼합액에 녹인 액을 분무하여 표제의 지연방출성 구획인 암로디핀 지연방출 펠렛을 제조하였다.

(3) 후혼합, 타정 및 코팅

공정 (1)과 (2)의 최종 결과물을 캡슐충전기를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 캡슐형태의 약제학적 제제의 제조를 완료하였다.

실시에 V-17: 암로디핀-로슈바스타틴 캡슐제 제조(펠렛-삼투성 정제)

표 V-3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

(1) 선방출성 구획(로슈바스타틴 선방출성 펠렛)의 제조

슈가 사드를 유동층 파립기에 투입한 뒤 별도로 정제수에 히드록시프로필셀룰로오스와 로슈바스타틴 칼슘을 용해시킨 결합액을 분무하고 건조시켜, 표제의 선방출성 구획인 로슈바스타틴 함유 펠렛을 제조하였다.

(2) 지연방출성 구획(암로디핀 삼투성 정제)의 제조

암로디핀 베실레이트, 미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘, 옥수수전분을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액으로 제조하고, 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조시킨 후 18호체로 정립하였다. 그 정립물에 염화나트륨 및 스테아르산 마그네슘을 넣고 4분간 혼합하였다. 상기 혼합물을 직경 5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기로 타정을 하여 정제를 제조하였다. 별도로 셀룰로오스아세테이트 320S(아세탈기 32 %), 셀룰로오스아세테이트 398-10NF(아세탈기 39.8%)를 에탄올과 염화메틸렌 혼합액에 녹여 코팅액을 조제하였다. 이를 이용하여 상기 정제에 하이코터로 필름코팅층을 형성하여 표제의 지연방출성 구획인 암로디핀의 삼투성 정제를 제조하였다.

(3) 후혼합, 타정 및 코팅

상기 (1)과 (2)의 최종 결과물을 캡슐충전기(EXC 40F, 서흥캡셀, 한국)를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 표제의 캡슐형태의 지연방출제제를 제조하였다.

실시에 V-18: 암로디핀-로슈바스타틴 캡슐제 제조(펠렛-정제)

표 V-3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

(1) 선방출성 구획(로슈바스타틴 선방출성 펠렛)의 제조

슈가 시드를 유동층 과립기에 투입한 뒤 별도로 물에 히드록시프로필셀룰로오스와 로슈바스타틴 칼슘을 용해시킨 결합액을 분무하고 건조시켜 표제의 선방출성 로슈바스타틴 함유 펠렛을 제조하였다.

(2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출성 정제)의 제조

암로디핀 베실레이트, 미결정셀룰로오스, 전호화전분을 35호체로 사과하고 더블콘 믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조한 후 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조시킨 후 18호체로 정립하였다. 정립물에 35호체로 체과한 스테아르산 마그네슘을 투입하여, 4 분간 혼합한 후, 혼합물을 직경 5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기로 타정하여 정제를 제조하였다. 별도로 아크릴-이즈를 정제수에 용해 및 분산시킨 코팅액을 조제하고 이를 이용하여 상기 정제를 하이코터로 코팅층을 형성시켜 표제의 지연방출성 암로디핀 정제 제조하였다.

(3) 후혼합, 타정 및 코팅

상기 (1)과 (2)의 최종 결과물을 캡슐충전기를 이용하여 캡슐(서홍캡셀, 한국)에 충전하여 표제의 캡슐제를 제조하였다.

실시에 V-19: (S)-암로디핀-로슈바스타틴 캡슐제 제조(정제-펠렛)

표 V-3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

(1) 선방출성 구획(로슈바스타틴 선방출 정제)의 제조

로슈바스타틴 칼슘, 삼염기칼슘인산염, 미결정셀룰로오스, 옥수수전분을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조시킨 후 18호체로 정립하였다. 정립물에 전분 글리콘산 나트륨 및 스테아르산 마그네슘을 투입하여, 4분간 혼합한 후, 직경 5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기로 타정하여 표제의 선방출성 구획을 제조하였다.

(2) 지연방출성 구획(암로디핀의 지연방출성 펠렛)의 제조

슈가 시드(Sugarsphere)를 유동층 과립기에 투입한 뒤 별도로정제수에 폴리비닐피

롤리돈, S-암로디핀 베실레이트를 용해시킨 결합액을 분무하여 암로디핀 함유 펠렛을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 펠렛에 유드라짓 RS30D(Evonik Degussa, Germany) 및 트리에틸시트레이트(Vertellus, England)를 염화메틸렌에 녹인 액을 분무하여 표제의 지연방출성 구획을 제조하였다.

(3) 후혼합, 타정 및 코팅

상기 (1)과 (2)의 최종 결과물을 캡슐충전기를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 표제의 캡슐제를 제조하였다.

실시에 V-20: (S)-암로디핀-로슈바스타틴 캡슐제 제조(정제-정제)

표 V-3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

(1) 선방출성 구획(로슈바스타틴 선방출성 정제)의 제조

로슈바스타틴 칼슘, 삼염기칼슘인산염, 옥수수전분을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조시킨 후 18호체로 정립하였다. 정립물에 35호체로 체과한 전분 글리콜산 나트륨과 스테아르산 마그네슘을 투입하여, 4 분간 혼합한 후 직경 5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기로 타정하여, 표제의 선방출성 구획을 제조하였다.

(2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연성 정제)의 제조

S-암로디핀 베실레이트, 미결정셀룰로오스, 무수인산칼슘을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴리코트 SR30D를 결합액으로 하여 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조시킨 후 18호체로 정립하였다. 정립물에 35호체로 체과한 스테아르산 마그네슘을 투입하여, 4 분간 혼합한 후 직경 5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기로 타정하여 정제를 제조하였다. 별도로 폴리(메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)공중합체(Colorcon, USA)를 정제수에 용해 및 분산시킨 코팅액을 조제하여 위의 암로디핀 정제를 하이코터로서 코팅층을 형성하여 표제의 지연방출성 구획을 제조하였다.

(3) 후혼합, 타정 및 코팅

상기 (1)과 (2)의 최종 결과물을 캡슐충전기를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 표제의 캡슐제를 제조하였다.

실시에 V-21: 암로디핀-로슈바스타틴 캡슐제 제조(과립-과립)

표 V-3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

(1) 선방출성 구획(로슈바스타틴 속방층 과립)의 제조

로슈바스타틴 칼슘, 삼염기칼슘인산염, 유당수화물을 달아 35호체로 사과하고, 더블콘믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조시킨 후 18호체로 정립하여 표제의 선방출성 구획을 제조하였다.

(2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연성 과립)의 제조

암로디핀 메실레이트, 미결정셀룰로오스, 다-만니톨을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 폴리코트 SR30D 넣어 주성분 혼합물과 함께 연합하고 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조하였다. 건조 후 18호체로 정립하였다.

(3) 후혼합, 타정 및 코팅

상기 (1)과 (2)의 최종 결과물을 더블콘믹서로 혼합하였다. 혼합물에 전분 글리콜산 나트륨을 투입하고 더블콘믹서로 혼합하였다. 다시 혼합물에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 혼합하였다. 최종 혼합된 혼합물을 분말공급기에 투입하고 캡슐충전기를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 표제의 캡슐제를 제조하였다.

실시에 V-22: 암로디핀-로슈바스타틴 캡슐제 제조(과립-겔렛)

표 V-3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

(1) 선방출성 구획(로슈바스타틴 선방출 과립)의 제조

로슈바스타틴 칼슘, 삼염기칼슘인산염, 미결정셀룰로오스, 전호화전분을 35호체로 사과하고 더블콘믹서에서 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이

를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립하여 표제의 선방출성 구획을 제조하였다.

(2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출성 펠렛)의 제조

슈가 시드를 유동층 과립기에 투입한 뒤, 별도로 정제수에 폴리비닐피롤리돈 및 암로디핀 베실레이트를 용해시킨 결합액을 분무하여 암로디핀 함유 펠렛을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 펠렛에 유드라짓 RS30D와 트리에틸시트레이트를 염화메틸렌에 녹인 액을 분무하여 표제의 지연방출성 구획을 제조하였다

(3) 후혼합, 타정 및 코팅

상기 (1)과 (2)의 최종 결과물을 더블콘믹서로 혼합하였다. 혼합물에 전분글리콘산 나트륨을 투입하고 더블콘믹서로 혼합하였다. 다시 혼합물에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 혼합하였다. 최종 혼합된 혼합물을 분말공급기에 투입하고 캡슐충전기를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 표제의 캡슐제를 제조하였다.

실시에 V-23: 암로디핀-로슈바스타틴 캡슐제 제조(과립-정제)

표 V-3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

(1) 선방출성 구획(로슈바스타틴 속방출성 과립)의 제조

로슈바스타틴 칼슘, 삼염기칼슘인산염, 유당수화물, 옥수수전분을 달아 35호체로 사과하고, 더블콘믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 혼합물에 정제수를 넣어 연합한 후 18호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조시켰다. 이 후 20호체로 정립하고 정립물에 전분 글리콜산 나트륨을 투입하고 더블콘믹서로 혼합하였다. 다시 혼합물에 스테아르산 마그네슘을 넣고 최종 혼합하여 표제의 선방출성 구획을 제조하였다.

(2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출성 정제)의 제조

암로디핀 베실레이트, 무수인산수소칼슘, 전호화전분을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액으로 하여 연합, 제립 및 건조하였다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립한다. 정립물에 35호체로 체과한 스테아르산 마그네슘을 투입하여, 4 분간 혼합한 후 혼합물을 직경 5 mm 편치가 장착된 로타리 타정기로 타정하여 정제를 제조하였다. 별도로 아크릴-이즈를 정제수에 용해 및 분산시킨 코팅액을 조제하고 이를 이용하여 위의 암로디핀 정제를 하이코터로 코팅층을 형성시켜

표제의 지연방출성 구획을 제조하였다.

(3) 후혼합, 타정 및 코팅

상기 (1)과 (2)의 산물을 캡슐충전기를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 표제의 캡슐제를 제조하였다.

실시에 V-24: 암로디핀-로슈바스타틴 캡슐제 제조(정제-과립)

표 V-3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

(1) 선방출성 구획(로슈바스타틴 속방출 정제)의 제조

로슈바스타틴 칼슘, 삼염기칼슘인산염, 미결정셀룰로오스, 전호화전분을 달아 35호 체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 실온에서 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합 후 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조시킨 후 18호체로 정립하였다. 정립물에 35호체로 체과한 크로스포비돈과 스테아르산 마그네슘을 투입하여, 4 분간 혼합한 후, 혼합물을 직경 5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기로 타정하여 표제의 선방출성 구획을 제조하였다.

(2) 지연방출성 구획(암로디핀 지연방출성 과립)의 제조

암로디핀 베실레이트, 미결정셀룰로오스, 무수인산수소칼슘 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 정제수를 넣어 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고, 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조시킨 후 18호체로 정립하였다. 정립물에 스테아린산 마그네슘을 넣어 최종혼합하여 표제의 지연방출성 구획을 제조하였다.

(3) 후혼합, 타정 및 코팅

상기 (1)과 (2)의 최종 결과물을 캡슐충전기를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 표제의 캡슐제를 제조하였다.

실시에 V-25: 로슈바스타틴-암로디핀 베실레이트 블리스터 포장키트 제조

이하의 방법에 의해로슈바스타틴- 암로디핀 베실레이트 블리스터 포장키트를 제조

하였다.

실시에 V-7 의 (1)에서 제조한 로슈바스타틴 칼슘 선용출 과립과 실시에 V-7 의 (2)에서 제조한 암로디핀 베실레이트 지연 용출 과립 각각을 7mm 펀치가 장착된 로타리 타정기를 사용하여 타정하여 각각의 정제를 제조한 후, 블리스터 포장기 (Minister A, 홍아엔지니어링)를 이용하여 블리스터 포장용기(은박, 동일양행, PVDC, 전민산업)에 각각의 정제를 동시복용 가능하도록 포장하여 블리스터 포장키트를 제조하였다

[표V-1]

구성성분		조성(mg/tablet)							
		실시예							
		V-1	V-2	V-3	V-4	V-5	V-6	V-7	V-8
성방 출성 구획	리튬바스타틴 칼슘	10.4	10.4	10.4	10.4	10.4	10.4	10.4	10.4
	살렘기랄슘인산염	30	30	30	30	30	30	10	20
	미결정셀룰로오스	188.6	188.6	188.6	188.6	171.6	171.6	-	65.6
	유탄수화물	170	170	170	170	130	130	40	-
	옥수수전분	-	-	-	-	108	108	-	-
	전호화전분	51	51	51	51	-	-	35.6	-
	히드록시프로필셀룰로오스	5	5	5	5	5	5	2	2
	정분말리콜산나트륨	-	-	-	40	-	40	-	-
	크로스포비론	40	40	40	-	40	-	-	-
	스테아르산 마그네슘	5	5	5	5	5	5	-	-
	정제수	120	120	120	120	120	120	50	50
	알루미늄 베실레이트	6.94	6.94	6.94	-	-	6.94	6.94	-
자면 출성 구획	알루미늄 말레이트	-	-	-	6.42	6.42	-	-	6.42
	미결정셀룰로오스	40	35	50	35	67.58	-	40	40
	무수인산수소칼슘	10	25	-	26.58	-	-	26.06	-
	전호화전분	18.06	17.06	-	-	-	40	-	35.58
	옥수수전분	-	-	-	-	-	37.06	-	-
	디-만니톨	-	-	18.06	20	-	-	-	-
	히드록시프로필셀룰로오스	2	2	-	2	-	-	2	-
	폴리비닐피롤리돈	-	-	4	-	-	-	-	2
	히드록시프로필메틸셀룰로오스	-	-	-	-	-	5	-	-
	아크릴-이즈	-	-	-	9	-	-	-	-
	히드록시프로필메틸셀룰로오스	-	-	-	-	5	10	-	-
	스프랄레이트	-	-	-	-	-	-	-	-
	셀룰로오스아세테이트	12	-	-	-	-	-	12	-
	320S(아세틸기32%)	-	-	-	-	-	-	-	-
	셀룰로오스아세테이트	12	-	-	-	-	-	12	-
	398-10NF(아세틸기39.8%)	-	-	-	-	-	-	-	-
	폴리코트 SR 30D ¹³	-	-	-	-	20	-	-	-
	유드라진RS 30D ¹⁴	-	12	-	-	-	-	-	12
	에틸셀룰로오스	-	-	10	-	-	-	-	-
	폴리(메타크릴레이트), 메틸메타크릴레이트)공중합 체	-	-	10	-	-	-	-	-
	트라이메틸스테레이트	-	1	-	-	-	-	-	3
	스테아르산 마그네슘	1	1	1	1	1	1	-	-
	정제수	50	50	50	86	-	50	50	50
	염화메틸렌	108	84	90	-	22.5	45	108	84
	에탄올	108	-	90	-	22.5	45	108	-

[ÆV-2]

구성 성분		조성 (mg/tablet)							
		실시예							
		V-9	V-10	V-11	V-12	V-13	V-14	V-15	V-16
선 방 출 성 구 획	로슈바스타틴 칼슘	10.4	10.4	10.4	10.4	10.4	10.4	10.4	10.4
	삼염기칼슘인산염	10	10	20	20	20	20	-	-
	미결정셀룰로오스	41.6	-	70	81	50	69	-	-
	유당수화물	34	-	42.6	-	27	-	-	-
	옥수수전분	-	35.6	-	31.6	35.6	-	-	-
	전호화전분	-	40	-	-	-	41.6	-	-
	슈가시드	-	-	-	-	-	-	50.6	40.6
	히드록시프로필셀룰로오스	2	2	2	2	2	2	2	2
	전분글리콜산나트륨	-	-	4	4	-	-	-	-
	크로스포비돈	-	-	-	-	6	6	-	-
	스테아르산 마그네슘	-	-	1	1	1	1	-	-
	경제수	50	50	70	70	70	70	48	48
지 연 방 출 성 구 획	암로디핀 베실레이트		6.94	6.94			6.94	6.94	6.94
	암로디핀 말레이트				6.42				
	S-암로디핀 베실레이트	3.74				3.74			
	미결정셀룰로오스	40	30	50	50	70		40	
	무수인산수소칼슘		20			40	80	25.56	
	전호화전분		19.06	60	60	33.26			
	옥수수전분			29.06					
	디-만니톨	35.26			31.58		73.06		
	히드록시프로필셀룰로오스						3		2
	폴리비닐피롤리돈		3	3	3				
	슈가시드								50.06
	히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트	-	-	-	-	-	-	-	10
	셀룰로오스아세테이트 320S(아세틸기32%)	-	-	-	14	-	-	-	-
	셀룰로오스아세테이트 398-10NF(아세틸기39.8%)	-	-	-	14	-	-	-	-
	폴리코트 SR 30D	20	-	-	-	30	-	20	-
	유드라젯 RS 30D	-	-	-	-		15	-	-
	에틸셀룰로오스	-	10	15	-	-	-	-	-
	폴리(메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)공중	-	10	15	-	-	-	-	-

	합제								
	트리에틸시트레이트						1		
	스테아르산 마그네슘			1	1	1	1		-
	정제수		50	70	70		70		98
	염화매틸렌		90	135	126		105		45
	에탄올		90	135	126				45
후 혼 합	전분글리콜산나트륨	2	2	-	-	-	-		
	스테아르산마그네슘	1	1	-	-	-	-	1.5	
코 팅 층	히드록시프로필매틸셀룰 로오스2910	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2		
	폴리에틸렌글리콜 6000	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2	3.2		
	산화티탄	2	2	2	2	2	2		
	말크	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6	1.6		
	에탄올	72	72	72	72	72	72		
	정제수	18	18	18	18	18	18		
캡슐		-	-	-	-	-	-	63	63
합계		210	210	340	340	340	340	220	195

[ÆV-3]

구성성분		조성(mg/tablet)							
		실시에							
		V-17	V-18	V-19	V-20	V-21	V-22	V-23	V-24
선 방 출 성 구 획	로슈바스타틴 칼슘	10.4	10.4	10.4	10.4	10.4	10.4	10.4	10.4
	삼염기칼슘인산염	-	-	20	20	30	20	30	20
	미결정셀룰로오스	-	-	50	-	-	40	-	41
	유당수화물	-	-	-	-	22.6	-	20	-
	옥수수전분	-	-	15.6	61.6	-	-	15.6	-
	전호화전분	-	-	-	-	-	20.6	-	30.6
	슈가사드	50	50						
	히드록시프로필셀룰로오스	2	2	1	1	1	1		2
	전분글리콜산나트륨	-	-	2	6	-	-	2	
	크로스포비든	-	-	-	-				4
	스테아르산 마그네슘	-	-	1	1			1	1
지 연 방 출 성 구 획	정제수	48	48	50	50	20	50	30	50
	암로디핀 베실레이트	6.94	6.94			6.94	6.94	6.94	6.94
	S-암로디핀 베실레이트			3.74	3.74				
	미결정셀룰로오스	30	50	-	50	30			25
	무수인산수소칼슘	10		-	25.26			23.06	22.06
	전호화전분	-	25.66		-	-	-	40	-
	옥수수전분	18.6 6	-	-					-
	디-만니톨	-		-		13.06			-
	히드록시프로필셀룰로오스	2	2	-	-	-		2	-
	폴리비닐피롤리돈			1.26			1.06		
	히드록시프로필메틸셀룰로오스	-	-		-	-		-	20
	슈가사드			50			50		
	아크릴-이즈	-	9	-	-	-	-	9	-
	셀룰로오스아세테이트 320S(아세틸기32%)	12	-	-	-	-	-	-	-
	셀룰로오스아세테이트 398-10NF(아세틸기39.8%)	12	-	-	-	-	-	-	-
	콜리코트 SR 30D	-	-	-	10	20	-	-	-
	유드라짓 RS 30D	-	-	12	-		12	-	-
	폴리(메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)공중 합체	-	-	-	10	-	-	-	-

	트리에틸시트레이트		-	3			3	-	
	염화 나트륨	10	-	-					
	스테아르산 마그네슘	1	1	-	1	-	-	1	1
	정제수	30	86	49	45			76	30
	염화메틸렌	108		84			105		
	에탄올	108			45				
후 혼 합 캡슐	전분글리콜산나트륨	-	-	-	-	3	3	-	-
	스테아르산마그네슘	-	-	-	-	2	2	-	-
	합계	63	63	63	63	63	63	63	63
합계		220	220	233	263	202	233	224	247

실시에 VI-1 : 니페디핀-아토르바스타틴 유핵정 제조

표 VI-1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 유핵정을 제조하였다.

1) 선방출성 구획(아토르바스타틴 선방출 과립) 제조

아토르바스타틴 칼슘 무수물, 탄산 칼슘(Precipitated calcium carbonate, Nitto Funka, 일본), 미결정셀룰로오스(Avicel PH101, FMC Biopolymer, 미국), 유당수화물(DMV, 독일), 전호화전분(Starch 1500G, Colorcon, 미국), 라우릴황산나트륨(Texapon K12P, Cognis Corp, 미국)를 달아 35호체로 사과하고, 더블콘 혼합기(다산파마텍, 한국)에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L, Nippon Soda, 일본)를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 18호체로 오실레이터(AR402, Erweka, 독일)를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기(H-W-C, 삼공사, 일본)를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립하였다. 정립물에 크로스카르멜로오스나트륨(Primellose, DMV, 독일)을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘(Nitika Chemical, 인도)을 넣어 더블콘 혼합기로 최종 혼합하였다.

2) 지연방출성 구획(니페디핀 지연방출성 서방 정제) 제조

니페디핀, 미결정셀룰로오스, 라우릴황산나트륨을 35호체로 사과하고 더블콘 혼합기로 5분간 혼합한 후 유동층 과립기(GPCG 1, Glatt, 독일)에 투입하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조

하였다. 여기에 클리돈 SR(Basf, 독일)을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-30, 세종 기계, 한국)로 타정하여 이를 핵정으로 하였다.

상기 제조한 핵정에 코팅기(SFC-30F, 세종 기계, 한국)를 사용하여, 80% 에탄올에 용해시킨 유드라짓 L 100 용액을 분무하여 코팅 핵정으로 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

유핵정 타정기(RUD-1, 킬리안, 독일)로 상기 1)의 아토르바스타틴 칼슘 선방출 파립을 외층으로 사용하고, 상기 2)의 니페디핀 지연방출성 서방 정제를 핵정으로 하여 타정하였다. 따로 80% 에탄올에 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910(Shin-etsu, 일본), 폴리에틸렌글리콜 6000(Basf, 독일)을 용해시키고, 탈크(Luzenac, 프랑스), 산화티탄(Tioxide Americas, 미국)을 분산시켜 코팅액을 제조한 후 상기 유핵정에 코팅기로서 코팅층을 형성하여 필름코팅된 유핵정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 VI-2 : 니페디핀-아토르바스타틴 유핵정 제조

표 VI-1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 유핵정을 제조하였다.

1) 선방출성 구획(아토르바스타틴 선방출 파립)제조

아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산 칼슘, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 전호화 전분, 라우릴황산나트륨을 달아 35호체로 사과하고, 더블콘 혼합기에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 18호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립하였다. 정립물에 크로스카르멜로오스나트륨을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘 혼합기로 최종 혼합하였다.

2) 지연방출성 구획(니페디핀 지연방출성 서방 정제)제조

니페디핀, 미결정셀룰로오스, 라우릴황산나트륨을 35호체로 사과하고 더블콘 혼합기로 5분간 혼합한 후 유동층 과립기에 투입하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 여기에 히드록시프로필메틸셀룰로오스(Benecel, Hercules, 미국) 및 히드록시프로필셀룰로오스(Klucel, Hercules, 미국)를 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 혼합한

후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기로 타정하여 이를 핵정으로 하였다.

상기 제조한 핵정에 코팅기를 사용하여, 정제수에 유드라짓 RS 30D(에보닉, 독일) 및 유드라짓 RL 30D(에보닉, 독일)를 분산시켜 제조한 코팅액을 분무하여 코팅 핵정으로 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

실시에 VI-1의 3)과 동일 방법으로 타정 및 코팅하여 필름코팅된 유핵정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 VI-3 : 니페디펜-아토르바스타틴 유핵정 제조

표 VI-1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 유핵정을 제조하였다.

1) 선방출성 구획(아토르바스타틴 선방출 과립)제조

아토르바스타틴 스트론튬 오수화물, 탄산 칼슘, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 전호화전분, 라우릴황산나트륨을 달아 35호체로 사과하고, 더블콘 혼합기에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 18호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립하였다. 정립물에 크로스카르멜로오스나트륨을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘 혼합기로 최종 혼합하였다.

2) 지연방출성 구획(니페디펜 지연방출성 서방 정제)제조

니페디펜, 미결정셀룰로오스, 라우릴황산나트륨을 35호체로 사과하고 더블콘 혼합기로 5분간 혼합한 후 유동층 과립기에 투입하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 여기에 유드라짓 RS P0(에보닉, 독일), 유드라짓 RL P0(에보닉, 독일) 및 염화나트륨을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기로 타정하여 이를 핵정으로 하였다.

상기 제조한 핵정에 코팅기를 사용하여, 정제수에 셀룰로오스아세테이트프탈레이트(Aquacoat CPD, FMC, 미국), 폴리에틸렌글리콜 6000(Basf, 독일) 및 트리에틸시트레이트(Vertellus, 영국)를 희석시켜 제조한 코팅액을 분무하여 코팅 핵정으로 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

실시에 VI-1의 3)과 동일 방법으로 타정 및 코팅하여 필름코팅된 유핵정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 VI-4 : 니페디핀-아토르바스타틴 유핵정 제조

표 VI-1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 유핵정을 제조하였다.

1) 선방출성 구획(아토르바스타틴 선방출 파립)의 제조

아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산 칼슘, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 전호화 전분을 달아 35호체로 사과하고, 더블콘 혼합기에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와Tween 80(AkzoNobel, 네덜란드)를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 18호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립하였다. 정립물에 전분글리콜산나트륨(DMV, 독일), 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘 혼합기로 최종 혼합하였다.

2) 지연방출성 구획(니페디핀 지연방출성 서방 정제)의 제조

니페디핀, 미결정셀룰로오스, 라우릴황산나트륨을 35호체로 사과하고 더블콘 혼합기로 5분간 혼합한 후 유동층 과립기에 투입하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 여기에 다시 정제수에 에틸셀룰로오스(Aquacoat ECD, FMC, 미국)를 희석하고 폴리에틸렌글리콜 6000을 용해시켜 제조한 용액을 분무하여 과립을 코팅, 건조하였다. 상기 제조한 과립에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 혼합한 후 로타리 타정기로 타정하여 이를 핵정으로 하였다.

상기 제조한 핵정에 코팅기를 사용하여, 정제수에 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트숙시네이트(Shin-etsu, 일본) 및 트리에틸시트레이트를 녹여 제조한 코팅액을 분무하여 코팅 핵정으로 제조하였다.

3) 타정 및 코팅

실시에 VI-1의 3)과 동일 방법으로 타정 및 코팅하여 필름코팅된 유핵정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 VI-5 : 니페디핀-아토르바스타틴 유핵정 제조

표 VI-1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 유핵정을 제조하였다.

1) 선방출성 구획(아토르바스타틴 선방출 과립)의 제조

아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산 칼슘, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 옥수수 전분(DMV, 독일), 라우릴황산나트륨을 달아 35호체로 사과하고, 더블콘 혼합기에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 18호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립하였다. 정립물에 크로스카르멜로오스나 트륨을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘 혼합기로 최종 혼합하였다.

2) 지연방출성 구획(니페디핀 지연방출성 서방 정제)의 제조

니페디핀, 미결정셀룰로오스, 라우릴황산나트륨을 35호체로 사과하고 더블콘 혼합기로 5분간 혼합한 후 유동층 과립기에 투입하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트(Shin-etsu, 일본)를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 상기 제조한 과립에 카보머 71G를 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 혼합한 후 로타리 타정기로 타정하여 이를 핵정으로 하였다.

3) 타정 및 코팅

실시에 VI-1의 3)과 동일 방법으로 타정 및 코팅하여 유핵정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 VI-6 : 니페디핀-아토르바스타틴 2상 매트릭스 정제 제조

표 VI-1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.

1) 선방출성 구획(아토르바스타틴 선방출 과립)의 제조

아토르바스타틴 칼슘 무수물, 탄산칼슘, 유당수화물, 전호화전분을 달아 35호체로 사과하고 더블콘 혼합기에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 Tween 80을 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조 후 다시 18호체로 정립하였다.

2) 지연방출성 구획(니페디핀 지연방출성 서방 과립)의 제조

니페디핀, 미결정셀룰로오스, 라우릴황산나트륨을 35호체로 사과하고 더블콘 혼합기로 5분간 혼합한 후 유동층 과립기에 투입하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 여기에 다시 정제수에 에틸셀룰로오스(Aquacoat ECD, FMC, 미국)를 희석하고 폴리에틸렌글리콜 6000을 용해시켜 제조한 용액을 분무하여 과립을 코팅, 건조하였다. 상기 제조한 과립에 별도로 정제수에 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트숙시네이트(Shin-etsu, 일본) 및 트리에틸시트레이트를 녹여 제조한 코팅액을 분무하여 과립을 코팅하였다.

3) 후혼합, 타정 및 코팅

상기 1)과 2)의 산물을 더블콘 혼합기에 넣고 혼합하였다. 이 혼합물에 전분 글리콘산 나트륨을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 혼합하였다. 최종 혼합물을 로타리 타정기로 타정하여 2상 매트릭스 정제를 제조하였다. 따로 에탄올과 정제수에 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910, 폴리에틸렌글리콜 6,000을 용해시키고, 탈크, 산화티탄을 분산시킨 코팅액을 조제하고, 코팅기를 이용하여 상기 제조한 2상 매트릭스 정제에 필름코팅층을 형성하였다.

실시에 VI-7 : 니페디핀-아토르바스타틴 2상 매트릭스 정제 제조

표 VI-1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.

1) 선방출성 구획(아토르바스타틴 선방출 과립)의 제조

아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 라우릴황산나트륨을 달아 35호체로 사과하고 더블콘 혼합기에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조 후 다시 18호체로 정립하였다.

2) 지연방출성 구획(니페디핀 지연방출성 서방 과립)의 제조

니페디핀을 폴리에틸렌글리콜 6000과 혼합한 후 용융시켜 고체분산체를 제조하였다. 제조된 고체분산체를 35호체로 사과하고, 35호체로 사과한 미결정셀룰로오스, 라우릴황산나트륨 및 카보머 71G와 함께 더블콘 혼합기로 혼합하였다. 상기의 혼합물에 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 별도로 에탄올과 정제수에 용해시킨 히드록시프로필메틸셀

를로오스프탈레이트 용액과 아세틸레이티드모노글리세리드(Riken, 일본) 용액을 분무하여 과립을 코팅하였다.

3) 후혼합, 타정 및 코팅

실시에 6의 3)과 동일 방법으로 후혼합, 타정 및 코팅하여 2상 매트릭스 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 VI-8 : 니페디핀-아토르바스타틴 다층정 제조

표 VI-2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 다층정을 제조하였다.

1) 선방출성 구획(아토르바스타틴 선방출 과립)의 제조

아토르바스타틴 칼슘 무수물, 탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 라우릴황산나트륨을 달아 35호체로 사과하고 더블콘 혼합기에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립하였다. 정립물에 전분 글리콘산 나트륨을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘 혼합기로 최종 혼합하였다.

2) 지연방출성 구획(니페디핀 지연방출성 서방 과립)의 제조

실시에 VI-6의 2)과 동일한 방법으로 니페디핀 지연방출성 서방 과립을 제조하였다.

3) 후혼합, 타정 및 코팅

다층정 타정기(MRC-37T, 세종파마텍, 한국)를 사용하여 타정하였다. 상기 1)의 최종 혼합물을 1차 분말공급기에 넣고, 상기 2)의 최종 혼합물을 2차 분말 공급기에 넣어 층간의 혼입을 최소화할 수 있는 조건으로 타정하였다. 따로, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910, 폴리에틸렌글리콜 6,000, 탈크, 및 산화티탄을 에탄올과 정제수에 용해 및 분산시킨 코팅액을 조제하여 위의 정제를 코팅기로서 필름코팅층을 형성하여 다층정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 VI-9 : 니페디핀-아토르바스타틴 다층정 제조

표 VI-2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 다층정을 제조하였다.

1) 선방출성 구획(아토르바스타틴 선방출 과립)의 제조

아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 옥수수전분을 달아

35호체로 사과하고 더블콘 혼합기에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립하였다. 정립물에 전분 글리콘산 나트륨을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘 혼합기로 최종 혼합하였다.

2) 지연방출성 구획(니페디핀 지연방출성 서방 과립)의 제조

실시에 VI-7의 2)과 동일한 방법으로 니페디핀 지연방출성 서방 과립을 제조하였다.

3) 후혼합, 타정 및 코팅

실시에 VI-8의 3)과 동일 방법으로 후혼합, 타정 및 코팅하여 다층정 형태의 정제를 제조하였다.

실시에 VI-10 : 니페디핀-아토르바스타틴 캡슐제 제조(펠렛-과립)

표 VI-2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

1) 선방출성구획(아토르바스타틴 펠렛)의 제조

슈가 시드(Sugar sphere, NP Pharmaceutical, 프랑스)를 35 호체로 체과하고 유동층 과립기에 투입한 뒤, 따로 정제수에 히드록시프로필셀룰로오스와 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 용해시킨 결합액을 분무하여 펠렛을 형성, 건조하였다.

2) 지연방출성 구획(니페디핀 지연방출성 서방 과립)의 제조

실시에 VI-7의 2)과 동일한 방법으로 니페디핀 지연방출성 서방 과립을 제조하였다.

3) 후혼합 및 캡슐충진

상기 1)과 2)의 최종 산물을 더블콘 혼합기로 혼합하였다. 혼합물에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 혼합하였다. 상기 최종 혼합물을 분말공급기에 투입하고 캡슐충진기(SF 40N, 세종파마텍, 한국)를 이용하여 캡슐(서홍캡셀, 한국)에 충전하여 캡슐형태의 지연방출성 서방 제제의 제조를 완료하였다.

실시에 VI-11 : 니페디핀-아토르바스타틴 캡슐제 제조(펠렛-펠렛)

표 VI-2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

1) 선방출성 구획(아토르바스타틴 선방출 펠렛)의 제조

슈가 시드를 35 호체로 체과하고 유동층 과립기에 투입한 뒤 따로 물에 히드록시프로필셀룰로오스와 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 용해시킨 결합액을 분무하여 아토르바스타틴 함유 펠렛을 형성, 건조하였다.

2) 지연방출성 구획(니페디핀 지연성 서방 펠렛)의 제조

슈가 시드를 35호체로 체과하고 유동층 과립기에 투입한 뒤, 따로 물에 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌글리콜 6000, 라우릴황산나트륨, 및 니페디핀을 용해시킨 결합액을 분무하여 니페디핀 함유 펠렛을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 펠렛에 폴리코트 SR 30D(Basf, 독일)를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 분무하여 니페디핀 지연성 펠렛을 제조하였다. 다시 상기의 펠렛에 아크릴-이즈(Colorcon, 미국)를 에탄올과 정제수에 녹인 액을 분무하여 니페디핀 지연방출성 서방 펠렛을 제조하였다.

3) 캡슐충진

공정 1)과 2)의 최종 산물을 캡슐충진기를 이용하여 캡슐에 충전하여 캡슐형태의 제제의 제조를 완료하였다.

실시에 VI-12 : 니페디핀-아토르바스타틴 캡슐제 제조(펠렛-삼투성 정제)

표 VI-2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

1) 선방출성 구획(아토르바스타틴 선방출 펠렛)의 제조

슈가 시드(Sugar sphere)를 35 호체로 체과하고 유동층 과립기에 투입한 뒤 따로 물에 히드록시프로필셀룰로오스와 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 용해시킨 결합액을 분무하여 아토르바스타틴 함유 펠렛을 형성, 건조하였다.

2) 지연방출성 구획(니페디핀 삼투성 정제)의 제조

실시에 VI-3의 2)과 동일한 방법으로 니페디핀 지연방출성 서방 정제를 제조하였다.

3) 캡슐충진

상기 1)과 2)의 최종 산물을 캡슐충진기를 이용하여 캡슐에 충전하였다.

실시에 VI-13 : 니페디핀-아토르바스타틴 캡슐제 제조(펠렛-정제)

표 VI-2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

1) 선방출성 구획(아토르바스타틴 선방출 펠렛)의 제조

슈가 시드를 35 호체로 체과하고 유동층 과립기에 투입한 뒤 따로 물에 히드록시프로

로필셀룰로오스와 아토프바스타틴 칼슘 삼수화물을 용해시킨 결합액을 분무하여 아토프바스타틴 함유 펠렛을 형성, 건조하였다.

2) 지연방출성 구획(니페디핀 지연방출성 서방 정제)의 제조

실시에 VI-1의 2)과 동일한 방법으로 니페디핀 지연방출성 서방 정제를 제조하였다.

3) 캡슐충진

상기 1)과 2)의 최종 산물을 캡슐충전기를 이용하여 캡슐에 충전하였다.

실시에 VI-14 : 니페디핀-아토프바스타틴 캡슐제 제조(정제-펠렛)

표 VI-3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

1) 선방출성 구획(아토프바스타틴 선방출 정제)의 제조

아토프바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 옥수수전분, 라우릴 황산나트륨을 35호체로 사과하고 더블콘 혼합기로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액으로 하여 연합, 제립 및 건조하였다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립한다. 정립물에 전분 글리콘 산 나트륨 및 스테아르산 마그네슘을 투입하여, 4분간 혼합한 후, 직경 5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-37, 세종)로 타정을 하여 정제를 제조하였다.

2) 지연방출성 구획(니페디핀의 지연방출성 서방 펠렛)의 제조

실시에 VI-11의 2)과 동일한 방법으로 니페디핀 지연방출성 서방 펠렛을 제조하였다.

3) 캡슐충진

상기 1)과 2)의 산물을 캡슐충전기를 이용하여 캡슐에 충전하였다.

실시에 VI-15 : 니페디핀-아토프바스타틴 캡슐제 제조(정제-정제)

표 VI-3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

1) 선방출성 구획(아토프바스타틴 선방출 정제)의 제조

아토프바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘, 옥수수전분, 라우릴황산나트륨을 달아 35호체로 사과하고 더블콘 혼합기에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립

하였다. 정립물에 35호체로 체과한 전분글리콘산나트륨과 스테아르산 마그네슘을 투입하여, 4 분간 혼합한 후 직경 5 mm 편치가 장착된 로타리 타정기로 타정하여, 아토르바스타틴 정제 제조를 완료하였다.

2) 지연방출성 구획(니페디핀 지연방출성 서방 정제)의 제조
실시에 VI-1의 2)과 동일한 방법으로 니페디핀 지연방출성 서방 정제를 제조하였다.

3) 캡슐충진

상기 1)과 2)의 산물을 캡슐충전기를 이용하여 캡슐에 충전하였다.

실시에 VI-16 : 니페디핀-아토르바스타틴 캡슐제 제조(과립-과립)

표 VI-3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

1) 선방출성 구획(아토르바스타틴 선방출성 과립)의 제조

아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘, 유당수화물, 라우릴황산나트륨을 달아 35호체로 사과하고, 더블콘 혼합기에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 혼합물에 크로스카르멜로오스나트륨을 넣어 최종혼합하였다.

2) 지연방출성 구획(니페디핀 지연방출성 서방 과립)의 제조

실시에 VI-6의 2)과 동일한 방법으로 니페디핀 지연방출성 서방 과립을 제조하였다.

3) 캡슐충진

상기 1)과 2)의 산물을 더블콘 혼합기로 혼합하였다. 혼합물에 전분, 글리콘산나트륨을 투입하고 더블콘 혼합기로 혼합하였다. 다시 혼합물에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 혼합하였다. 최종 혼합된 혼합물을 분말공급기에 투입하고 캡슐충전기를 이용하여 캡슐에 충전하였다.

실시에 VI-17 : 니페디핀-아토르바스타틴 캡슐제 제조(과립-펠렛)

표 VI-3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

1) 선방출성 구획(아토르바스타틴 선방출성 과립)의 제조

아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 라우릴 황산나트륨을 달아 35호체로 사과하고 더블콘 혼합기에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이

용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립하고, 여기에 크로스카르멜로오스나트륨을 혼합하였다.

2) 지연방출성 구획(니페디핀 지연방출성 서방 펠렛)의 제조

실시에 VI-11의 2)과 동일한 방법으로 니페디핀 지연방출성 서방 펠렛을 제조하였다.

3) 캡슐충진

상기 1)과 2)의 산물을 더블콘 혼합기로 혼합하였다. 혼합물에 전분글리콘산나트륨을 투입하고 더블콘 혼합기로 혼합하였다. 다시 혼합물에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 혼합하였다. 최종 혼합된 혼합물을 분말공급기에 투입하고 캡슐충전기를 이용하여 캡슐에 충전하였다.

실시에 VI-18 : 니페디핀-아토르바스타틴 캡슐제 제조(과립-정제)

표 VI-3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

1) 선방출성 구획(아토르바스타틴 선방출 과립)의 제조

아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘, 유당수화물, 옥수수전분을 달아 35호체로 사과하고, 더블콘 혼합기에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 Tween 80 을 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 18호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립하였다. 정립물에 전분글리콘산나트륨을 투입하고 더블콘 혼합기로 혼합하였다. 다시 혼합물에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 혼합하였다.

2) 지연방출성 구획(니페디핀 지연방출성 서방 정제)의 제조

실시에 VI-1의 2)과 동일한 방법으로 니페디핀 지연방출성 서방 정제를 제조하였다.

3) 캡슐충진

상기 1)과 2)의 산물을 캡슐충전기를 이용하여 캡슐에 충전하였다.

실시에 VI-19 : 니페디핀-아토르바스타틴 캡슐제 제조(정제-과립)

표 VI-3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

1) 선방출성 구획(아토르바스타틴 선방출 정제)의 제조

아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 전호화전분을 달아

35호체로 사과하고 더블론 혼합기에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 Tween 80을 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주 성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60℃에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립하였다. 정립물에 35호체로 체과한 크로스카르멜로오스 나트륨과 스테아르산 마그네슘을 투입하여, 4 분간 혼합한 후, 혼합물을 직경 5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-37, 세종, 한국)로 타정하여 아토르바스타틴 정제 제조를 완료하였다.

2) 지연방출성 구획(니페디핀 지연방출성 파립)의 제조

실시에 VI-7의 2)과 동일한 방법으로 니페디핀 지연방출성 서방 파립을 제조하였다.

3) 캡슐충진

상기 1)과 2)의 산물을 캡슐충전기를 이용하여 캡슐에 충전하였다.

실시에 VI-20 : 아토르바스타틴-니페디핀 블리스터 포장키트 제조

이하의 방법에 의해 아토르바스타틴-니페디핀 블리스터 포장키트를 제조하였다.

실시에 VI-7의 1)에서 제조한 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물 선방출 파립과 실시에 VI-7 의 2)에서 제조한 니페디핀 지연방출성 서방 파립 각각을 로타리 타정기로 타정하여 각각의 정제를 제조한 후, 블리스터 포장기(Minister A, 홍아엔지니어링)를 이용하여 블리스터 포장용기(은박, 동일양행, PVDC, 전민산업, 이상 한국)에 각각의 정제를 동시복용 가능하도록 포장하여 블리스터 포장키트를 제조하였다.

[표VI-1]

구성성분		조성(mg/tablet)						
		실시예						
		VI-1	VI-2	VI-3	VI-4	VI-5	VI-6	VI-7
선 발 출 성 구 획	아트로바스타틴 칼슘 무수물	10.35					10.35	
	아트로바스타틴 칼슘 삼수화물		10.85		10.85	10.85		10.85
	아트로바스타틴 스트론튬 무수화물			11.595				
	탄산칼슘	90	90	90	90	90	40	40
	미결정셀룰로오스	188.65	188.15	187.40 5	188.15	188.15	-	43.15
	유당수화물	100	100	100	100	100	18.65	
	옥수수전분					71		
	전호화전분	51	51	51	56		25	
	라우릴황산나트륨	10	10	10		10		2
	Polysorbate 80 (트윈 80)				5		2	
	하이드록시프로필셀룰로오스	5	5	5	5	5	2	2
	정분글리콜산나트륨				40			
	크로스카르멜로오스나트륨	40	40	40		40		
지 연 발 출 성 구 획	스테아르산 마그네슘	5	5	5	5	5		
	니페디핀	30	30	30	30	30	30	30
	미결정셀룰로오스	30	40	32	74	46	64	38
	라우릴황산나트륨	3	3	3	3	3	3	3
	하이드록시프로필메틸셀룰로오스	2	12	2	2		2	3
	하이드록시프로필셀룰로오스		10					
	하이드록시프로필메틸셀룰로오스					12		12

	로오스프탈레이트						
	히드록시프로필메틸셀룰로오스 로오스아세테이트속시네이트			10		10	
	칼리톤 SR	59					
	카보머 71G				18		10
	유드라젯 L100	15					
	유드라젯 RS 300		4				
	유드라젯 RL 300		10				
	유드라젯 RS PO			15			
	유드라젯 RL PO			25			
	셀룰로오스아세테이트프탈레이트			12			
	에틸셀룰로오스			15		15	
	폴리에틸렌글리콜 6000			3	3	3	30
	트리에틸시트레이트			2	2	2	
	염화나트륨			15			
	아세틸레이티드다만노를리세리드						3
	스테아르산 마그네슘	1	1	1	1		
후 속 합	전분글리콜산나트륨					10	10
	스테아르산마그네슘					1	1
요 형 성	히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	3.2
	폴리에틸렌글리콜 6000	6.5	6.5	6.5	6.5	6.5	3.2
	산화티탄	4	4	4	4	4	2
	말크	3	3	3	3	3	1.6
합계		660	660	660	660	660	248

[図VI-2]

구성성분		조성 (mg/tablet)					
		실시예					
		VI-8	VI-9	VI-1 0	VI-1 1	VI-1 2	VI-1 3
선량출성구획	아토르바스타틴 칼슘 무수물	10.35					
	아토르바스타틴 칼슘 삼수화물		10.85	10.85	10.85	10.85	10.85
	탄산칼슘	60	60				
	미결정셀룰로오스	27	36.5				
	유당수화물	40					
	옥수수전분		30				
	슈가시드			50	50	50	50
	라우릴황산나트륨	3	3				
	히드록시프로필셀룰로오스	2.65	2.65	3.15	2.15	3.15	3.15
	전분글리콜산나트륨	6	6				
	스테아르산 마그네슘	1	1				
자연방출성구획	니페디핀	30	30	30	30	30	30
	슈가시드				50		
	미결정셀룰로오스	65	39	39		28	27
	라우릴황산나트륨	3	3	3	3	3	3
	히드록시프로필메틸셀룰로오스	2	3	3	2	2	2
	히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트		12	12			
	히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트속시네이트	10					
	폴리돈 SR						58
	클리코트 SR 30D				12		
	카보머71G		10	10			
	유드라젯 L100						15
	유드라젯 RS PO					15	
	유드라젯 RL PO					25	
	아크릴-이존				10		
	셀룰로오스아세테이트프탈레이트					12	
	에틸셀룰로오스	15					

	폴리에틸렌글리콜 6000	3	30	30	30	3	
	트리에틸시트레이트	2				2	
	염화나트륨					15	
	아세틸레이티드디모노글리세리드		3	3			
	스테아르산 마그네슘					1	1
후혼합	스테아르산마그네슘			1			
코팅층	히드록시프로필셀룰로오스2910	3.2	3.2				
	폴리에틸렌글리콜 6000	3.2	3.2				
	산화티탄	2	2				
	탈크	1.6	1.6				
캡슐				63	63	63	63
합계		290	290	258	263	263	263

[~~FIG~~VI-3]

구성성분		조성 (mg/tablet)					
		실시예					
		VI-1	VI-1	VI-1	VI-1	VI-1	VI-1
		4	5	6	7	8	9
선방출성구획	아토르바스타틴 칼슘 삼수화물	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8
		5	5	5	5	5	5
	탄산칼슘	40	40	30	60	30	20
	미결정셀룰로오스	25.1			19.1		40.1
		5			5		5
	유당수화물			19.1		20	
			5	5			
	옥수수전분	16	38.1			13.1	
			5			5	
	전호화전분				47		20
	라우릴황산나트륨	2	3	2	3		
	Polysorbate 80					1	2
지연방출성구획	히드록시프로필셀룰로오스	1	1		1		2
	전분글리콜산나트륨	2	6			2	
	크로스카르멜로오스나트륨			2	2		4
	스테아르산 마그네슘	1	1			1	1
	니페디핀	30	30	30	30	30	30
	슈가시드	50			50		
	미결정셀룰로오스		30	66		32	39
	라우릴황산나트륨	3	3	3	3	3	3
	히드록시프로필메틸셀룰로오스	2	2	2	2	2	3
	히드록시프로필셀룰로오스						
	히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트						12
	히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트			10			
	속시네이트						
	콜리톤 SR		59			59	
	콜리코트 SR 30D	12			12		
	카보머 71G						10
	유드라젯 L100		15			15	
	유드라젯 RS 30D						
	유드라젯 RL 30D						
	유드라젯 RS PO						
	유드라젯 RL PO						
	아크릴-이츠	10			10		
	셀룰로오스아세테이트프탈레이트						
	에틸셀룰로오스			15			
	폴리에틸렌글리콜 6000	30		3	30		30
	트리에틸시트레이트			2			
	아세틸레이티드디모노글리세리드						3
	스테아르산 마그네슘		1			1	
캡슐		63	63	63	74	63	63
합계		298	303	258	354	283	293

실험예 I-1 : 암로디핀-심바스타틴 유핵정의 비교 용출시험(comparative dissolution profile test)

상기 실시예 I-1에 따라 제조된 암로디핀 말레이트/심바스타틴 유핵정제와 대조약(조코:심바스타틴 단일제, MSD, 노바스크:암로디핀 단일제, 화이자)의 비교 용출시험을 실시하였다. 암로디핀 성분 용출시험의 경우 2시간을 기점으로 용출액을 인공 위액에서 인공 장액으로 변경하여 용출시험을 진행하였다. 각 성분별 용출시험 방법은 아래와 같으며, 그 결과를 첨부 도면 도 1과 같이 나타내었다.

도 1에 의하면 본 발명의 유핵정제는 하기 조건에서 용출 시험 시 심바스타틴 성분은 대조 제제인 조코와 비교하여 거의 동등한 용출특성을 나타내는 것으로 확인되었으나, 암로디핀 성분은 대조 제제인 노바스크와 비교할 때 매우 늦어진 용출 속도를 확인할 수 있다. 본 발명의 암로디핀 말레이트/심바스타틴의 유핵정제는 1시간까지의 암로디핀 성분의 용출률이 모두 50% 이내로서 대조 제제의 용출률(약 99%) 보다 훨씬 느리다.

이처럼 본 발명의 암로디핀 말레이트/심바스타틴의 유핵정제는 대조약인 암로디핀 단일제와 달리 암로디핀의 초기 방출이 심바스타틴 보다 매우 느리기 때문에 심바스타틴 보다 먼저 간에서 대사를 받을 확률이 낮아지게 된다.

실험예 I-2 : 암로디핀-심바스타틴 다층정의 비교 용출 시험(comparative dissolution profile test)

상기 실시예 I-4, 10에 따라 제조된 암로디핀 말레이트/심바스타틴의 복합 제제와 대조약(조코:심바스타틴 단일제, 노바스크:암로디핀 단일제)의 비교 용출시험을 실시하였다. 심바스타틴과 암로디핀 성분의 각각의 용출 특성을 하기의 방법으로 측정하였으며, 암로디핀 성분 용출시험의 경우 2시간을 기점으로 용출액을 인공 위액에서 인공 장액으로 변경하여 용출시험을 진행하였다. 그 결과를 첨부도면 도 2와 같이 나타내었다.

도 2에 의하면 본 발명의 실시예 I-4, 10은 하기 조건에서 용출 시험시 심바스타틴 성분은 대조 제제인 조코와 비교하여 거의 동등한 용출특성을 나타내는 것으로 확인되었으나, 암로디핀 성분은 대조 제제인 노바스크와 비교할 때 매우 늦어진 용출 속도를 확인할 수 있다. 본 발명의 암로디핀 말레이트/심바스타틴의 다층 정제는 1시간까지의 암로디핀 성분의 용출률이 모두 50% 이내로서 대조 제제의 용출률(약

99%)보다 훨씬 느리다.

이처럼 본 발명의 암로디핀 말레이트/심바스타틴의 다층 정제는 대조약인 암로디핀 단일제와 달리 암로디핀의 초기 방출이 심바스타틴 보다 매우 느리기 때문에 심바스타틴 보다 먼저 간에서 대사를 받을 확률이 낮아지게 된다.

실험예 I-3 : 암로디핀-로바스타틴 다층정의 비교 용출 시험(comparative dissolution profile test)

상기 실시예 I-11에 따라 제조된 암로디핀 말레이트/로바스타틴의 복합 제제와 대조약(테바코 : 로바스타틴 단일제, 노바스크: 암로디핀 단일제, 화이자)의 비교 용출시험을 실시하였다. 암로디핀 성분 용출시험을 경우 2시간을 기점으로 용출액을 인공 위액에서 인공 장액으로 변경하여 용출시험을 진행하였다. 각 성분별 용출시험 방법은 아래와 같으며, 그 결과를 첨부도면 도 3과 같이 나타내었다.

도 3에 의하면 본 발명의 실시예 I-11은 하기 조건에서 용출 시험시 로바스타틴 성분은 대조 제제인 테바코와 비교하여 거의 동등한 용출특성을 나타내는 것으로 확인되었으나, 암로디핀 성분은 대조 제제인 노바스크와 비교할 때 매우 늦어진 용출 속도를 확인할 수 있다. 본 발명의 암로디핀 말레이트/로바스타틴의 다층 정제는 1 시간까지의 암로디핀 성분의 용출률이 모두 50% 이내로서 대조 제제의 용출률(약 99%)보다 훨씬 느리다.

이처럼 본 발명의 암로디핀 말레이트/로바스타틴의 다층 정제는 대조약인 암로디핀 단일제와 달리 암로디핀의 초기 방출이 로바스타틴보다 매우 느리기 때문에 로바스타틴보다 먼저 간에서 대사를 받을 확률이 낮아지게 된다.

실험예 I-4 : 암로디핀-아토르바스타틴의 비교 용출 시험(comparative dissolution profile test)

상기 실시예 I-13에 따라 제조된 암로디핀 말레이트/아토르바스타틴의 복합 제제와 대조약(리피토 : 아토르바스타틴 단일제, 화이자, 노바스크: 암로디핀 단일제, 화이자)의 비교 용출시험을 실시하였다. 암로디핀 성분 용출시험을 경우 2시간을 기점으로 용출액을 인공 위액에서 인공 장액으로 변경하여 용출시험을 진행하였다. 그 결과를 첨부 도면 도 4와 같이 나타내었다.

도 4에 의하면 본 발명의 실시예 I-13은 하기 조건에서 용출 시험시 아토르바스타

틴 성분은 대조 제제인 리피토와 비교하여 거의 동등한 용출특성을 나타내는 것으로 확인되었으나, 암로디핀 성분은 대조 제제인 노바스크와 비교할 때 매우 늦어진 용출 속도를 확인할 수 있다. 본 발명의 암로디핀 말레이트/아토르바스타틴의 다층 정제는 1시간까지의 암로디핀 성분의 용출률이 모두 50% 이내로서 대조 제제의 용출률(약 99%) 보다 훨씬 느리다.

이처럼 본 발명의 암로디핀 말레이트/아토르바스타틴의 다층 정제는 대조약인 암로디핀 단일제와 달리 암로디핀의 초기 방출이 아토르바스타틴보다 매우 느리기 때문에 아토르바스타틴보다 먼저 간에서 대사를 받을 확률이 낮아지게 된다.

실험예 I-5 : 레르카니디핀-심바스타틴 다층정의 비교 용출시험(comparative dissolution profile test)

상기 실시예 I-16에 따라 제조된 레르카니디핀/심바스타틴의 복합 제제와 대조약(조코:심바스타틴 단일제, MSD, 자니덱:레르카니디핀 단일제, 엘지생명과학)의 비교 용출시험을 실시하였다. 레르카니디핀 성분 용출시험을 경우 2시간을 기점으로 용출액을 인공 위액에서 인공 장액으로 변경하여 용출시험을 진행하였다. 그 결과를 첨부 도면 도 5와 같이 나타내었다.

도 5에 의하면 본 발명의 실시예 I-16은 하기 조건에서 용출 시험 시 심바스타틴 성분은 대조 제제인 조코와 비교하여 거의 동등한 용출특성을 나타내는 것으로 확인되었으나, 레르카르디핀 성분은 대조 제제인 자니덱과 비교할 때 매우 늦어진 용출 속도를 확인할 수 있다. 본 발명의 레르카르디핀/심바스타틴의 다층 정제는 1시간까지의 레르카르디핀 성분의 용출률이 모두 50% 이내로서 대조 제제의 용출률(약 99%) 보다 훨씬 느리다.

이처럼 본 발명의 레르카르디핀/심바스타틴의 다층 정제는 대조약인 레르카르디핀 단일제와 달리 레르카르디핀의 초기 방출이 심바스타틴 보다 매우 느리기 때문에 심바스타틴 보다 먼저 간에서 대사를 받을 확률이 낮아지게 된다.

실험예 I-6 : 라시디핀-심바스타틴 다층정의 비교 용출시험(comparative dissolution profile test)

상기 실시예 I-18에 따라 제조된 라시디핀/심바스타틴의 복합 제제와 대조약(조코:심바스타틴 단일제, MSD, 박사르:라시디핀 단일제, 글락소 스미스클라인)의 비교 용출시험을 실시하였다. 라시디핀 성분 용출시험을 경우 2시간을 기점으로 용출액

을 인공 위액에서 인공 장액으로 변경하여 용출시험을 진행하였다. 그 결과를 첨부 도면 도 6과 같이 나타내었다.

도 6에 의하면 본 발명의 실시예 I-18은 하기 조건에서 용출 시험시 심바스타틴 성분은 대조 제제인 조코와 비교하여 거의 동등한 용출특성을 나타내는 것으로 확인되었으나, 라시디핀 성분은 대조 제제인 박사르와 비교할 때 매우 늦어진 용출 속도를 확인할 수 있다. 본 발명의 라시디핀/심바스타틴의 다층 정제는 1시간까지의 라시디핀 성분의 용출률이 모두 50% 이내로서 대조 제제의 용출률(약 99%)보다 훨씬 느리다.

이처럼 본 발명의 라시디핀/심바스타틴의 다층 정제는 대조약인 라시디핀 단일제와 달리 라시디핀의 초기 방출이 심바스타틴 보다 매우 느리기 때문에 심바스타틴 보다 먼저 간에서 대사를 받을 확률이 낮아지게 된다.

실험예 I-7 : 암로디핀-심바스타틴 유헤정의 비교 용출시험(comparative dissolution profile test)

상기 실시예 I-20에 따라 제조된 암로디핀 베실레이트/심바스타틴 유헤정제와 대조약(조코:심바스타틴 단일제, MSD, 노바스크 : 암로디핀 단일제, 화이자)의 비교 용출시험을 실시하였다. 암로디핀 성분 용출시험의 경우 2시간을 기점으로 용출액을 인공 위액에서 인공 장액으로 변경하여 용출시험을 진행하였다. 각 성분별 용출 시험 방법은 아래와 같으며, 그 결과를 첨부 도면 도7과 같이 나타내었다.

도 7에 의하면 본 발명의 유헤정제는 하기 조건에서 용출 시험 시 심바스타틴 성분은 대조 제제인 조코와 비교하여 거의 동등한 용출특성을 나타내는 것으로 확인되었으나, 암로디핀 성분은 대조 제제인 노바스크와 비교할 때 매우 늦어진 용출 속도를 확인할 수 있다. 본 발명의 암로디핀 베실레이트/심바스타틴의 유헤정제는 1시간까지의 암로디핀 성분의 용출률이 모두 50% 이내로서 대조 제제의 용출률보다 훨씬 느리다.

이처럼 본 발명의 암로디핀 베실레이트/심바스타틴의 유헤정제는 대조약인 암로디핀 단일제와 달리 암로디핀의 초기 방출이 심바스타틴 보다 매우 느리기 때문에 심바스타틴 보다 먼저 간에서 대사를 받을 확률이 낮아지게 된다.

실험예 I-8 : 암로디핀-심바스타틴 2상 캡슐제제의 비교 용출시험(comparative dissolution profile test)

상기 실시예 I-22에 따라 제조된 암로디핀 베실레이트/심바스타틴 복합정제를 함유한 캡슐제와 대조약(조코:심바스타틴 단일제, MSD, 노바스크:암로디핀 단일제, 화이자)의 비교 용출시험을 실시하였다. 암로디핀 성분 용출시험의 경우 2시간을 기점으로 용출액을 인공 위액에서 인공 장액으로 변경하여 용출시험을 진행하였다. 각 성분별 용출시험 방법은 아래와 같으며, 그 결과를 첨부 도면 도 8과 같이 나타내었다.

도 8에 의하면 본 발명의 2상 캡슐제제는하기 조건에서 용출 시험 시 심바스타틴 성분은 대조 제제인 조코와 비교하여 거의 동등한 용출특성을 나타내는 것으로 확인되었으나, 암로디핀 성분은 대조 제제인 노바스크와 비교할 때 매우 늦어진 용출 속도를 확인할 수 있다. 본 발명의 암로디핀 베실레이트/심바스타틴 복합정제를 함유한 캡슐제는 1시간까지의 암로디핀 성분의 용출률이 모두 50% 이내로서 대조 제제의 용출률 보다 훨씬 느리다.

이처럼 본 발명의 암로디핀 베실레이트/심바스타틴 복합정제를 함유한 캡슐제는 대조약인 암로디핀 단일제와 달리 암로디핀의 초기 방출이 심바스타틴보다 매우 느리기 때문에 심바스타틴 보다 먼저 간에서 대사를 받을 확률이 낮아지게 된다.

실험예 I-9 : 암로디핀-아토르바스타틴 2상 캡슐제제의 비교 용출 시험 (comparative dissolution profile test)

상기 실시예 I-30에 따라 제조된 암로디핀 베실레이트/아토르바스타틴 칼슘의 복합제제와 대조약(리피토 : 아토르바스타틴 단일제, 화이자, 노바스크:암로디핀 단일제, 화이자)의 비교 용출시험을 실시하였다. 암로디핀 성분 용출시험을 경우 2시간을 기점으로 용출액을 인공 위액에서 인공 장액으로 변경하여 용출시험을 진행하였다. 그 결과를 첨부 도면 도 9와 같이 나타내었다.

도 9에 의하면 본 발명의 실시예 I-30은 하기 조건에서 용출 시험시 아토르바스타틴 성분은 대조 제제인 리피토와 비교하여 거의 동등한 용출특성을 나타내는 것으로 확인되었으나, 암로디핀 성분은 대조 제제인 노바스크와 비교할 때 매우 늦어진 용출 속도를 확인할 수 있다. 본 발명의 암로디핀 베실레이트/아토르바스타틴 칼슘의 복합 제제는 1시간까지의 암로디핀 성분의 용출률이 모두 50% 이내로서 대조 제제의 용출률보다 훨씬 느리다.

이처럼 본 발명의 암로디핀 베실레이트/아토르바스타틴 칼슘의 복합 제제는 대조약인 암로디핀 단일제와 달리 암로디핀의 초기 방출이 아토르바스타틴보다 매우 느리

기 때문에 아토르바스타틴보다 먼저 간에서 대사를 받을 확률이 낮아지게 된다.

실험예 I-10 : 펠로디핀-아토르바스타틴 2상 캡슐제제의 비교 용출시험 (comparative dissolution profile test)

상기 실시예 I-36에 따라 제조된 펠로디핀/아토르바스타틴 2상 캡슐제제와 대조약(리피토:아토르바스타틴 단일제, 화이자, 무노발:펠로디핀 단일제, 한독약품)의 비교 용출시험을 실시하였다. 펠로디핀 성분 용출시험의 경우 2시간을 기점으로 용출액을 계면활성제로서 라우릴 황산 나트륨을 함유한 인공 위액에서 계면활성제로서 라우릴 황산 나트륨을 함유한 인공 장액으로 변경하여 용출시험을 진행하였다. 각 성분별 용출시험 방법은 아래와 같으며, 그 결과를 첨부 도면 도 10과 같이 나타내었다.

도 10에 의하면 본 발명의 2상 캡슐제제는 하기 조건에서 용출 시험 시 아토르바스타틴 성분은 대조 제제인 리피토와 비교하여 거의 동등한 용출특성을 나타내는 것으로 확인되었으나, 펠로디핀 성분은 대조 제제인 무노발과 용출결과를 비교할 때 초기 약물방출이 지연이 된 것을 확인할 수 있다.

이처럼 본 발명의 펠로디핀/아토르바스타틴의 2상 캡슐제제는 대조약인 펠로디핀 단일제와 달리 펠로디핀의 초기 방출이 아토르바스타틴 보다 매우 느리기 때문에 아토르바스타틴 보다 먼저 간에서 대사를 받을 확률이 낮아지게 된다.

실험예 I-11 : 이스라디핀-플루바스타틴 2상 캡슐제제의 비교 용출시험 (comparative dissolution profile test)

상기 실시예 I-40에 따라 제조된 이스라디핀/플루바스타틴 2상 캡슐제제와 대조약(레스콜:플루바스타틴 단일제, 노바티스, 다이나썬크:이스라디핀 단일제, 대웅제약)의 비교 용출시험을 실시하였다. 이스라디핀 성분 용출시험의 경우 2시간을 기점으로 용출액을 계면활성제로서 라우릴 황산 나트륨을 함유한 인공 위액에서 계면활성제로서 라우릴 황산 나트륨을 함유한 인공 장액으로 변경하여 용출시험을 진행하였다. 각 성분별 용출시험 방법은 아래와 같으며, 그 결과를 첨부 도면 도 11과 같이 나타내었다.

도 11에 의하면 본 발명의 2상 캡슐제제는 하기 조건에서 용출 시험 시 플루바스타틴 성분은 대조 제제인 레스콜과 비교하여 거의 동등한 용출특성을 나타내는 것으로 확인되었으나, 이스라디핀 성분은 대조 제제인 다이나썬크와 비교할 때 매우 늦

어진 용출 속도를 확인할 수 있다. 본 발명의 이스라디핀 성분은 대조 제제인 다이 나쎄크와 용출결과를 비교할 때 초기 약물방출이 지연이 된 것을 확인할 수 있다. 이처럼 본 발명의 이스라디핀/플루바스타틴의 2상 캡슐제제는 대조약인 이스라디핀 단일제와 달리 이스라디핀의 초기 방출이 플루바스타틴 보다 매우 느리기 때문에 플루바스타틴 보다 먼저 간에서 대사를 받을 확률이 낮아지게 된다.

실험예 I-12 : (S)-암로디핀-심바스타틴 제제의 봉해시험(Disintegration test)

상기 실시예 I-51, 52, 54에서 얻은 제제를 대한약전 8개정 일반시험법 중 봉해시험법에 따라 진행하되 시험액 등의 시험 조건은 다음과 같다.

상세한 시험방법은 시험기를 수축에 달고 비커 속에 넣어 1 분간 29 ~ 32 회 왕복, 진폭 53 ~ 57 mm로 부드럽게 상하운동을 하도록 조절하였다. 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 하였다. 액의 온도는 37.2 °C로 유지하였다. 시험액으로는 봉해시험법 1액(pH 약 1.2), 봉해시험법 2액(pH 6.8)을 사용하였다.

각 실시예의 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 관찰하였다.

봉해시간 등의 결과는 표I-12와 같이 나타났다.

표 I-12의 결과에서 확인하는 바와 같이 본 발명에 따른 상기 실시예의 심바스타틴 층 정제 또는 파립은 모든 조건에서 빠른 봉해를 나타내었다. 반면, (S)-암로디핀 층의 정제는 봉해시험 결과 pH 1.2 봉해시험액에서는 2시간동안 봉해가 되지 않았고, pH 6.8에서는 일정한 지연시간 후 봉해가 개시됨을 확인할 수 있었다. 위의 실험결과를 통해, 본 발명의 약제학적 제제를 환자가 복용하였을 때 심바스타틴 성분이 먼저 봉해, 용출되어 흡수가 이루어지고, 일정시간이 지난 후 암로디핀 성분이 용출 흡수될 것이라는 것을 보여주었다. 이는 본 발명이 개발하고자 하는 약제학적 제제의 목적과 부합되는 것이다.

[표I-12]

붕해 시험 결과

구분	실험군	붕해시험			
		붕해시험 제 1 액(pH 1.2)		붕해시험 제 2 액(pH6.8)	
		붕해완료여부	붕해소요시간 (평균, 분)	붕해완료여부	붕해소요시간 (평균, 분)
심바스타틴 중	실시에 I-51	○	20.2	○	21.8
	실시에 I-52	○	19.6	○	18.3
	실시에 I-54	○	19.4	○	17.9
(S)-암로디핀 중	실시에 I-51	X	-	○	약 240
	실시에 I-52	X	-	○	약 240
	실시에 I-54	X	-	○	약 240

실험예 I-13 : (S)-암로디핀/심바스타틴 약제학적 제제의 용출시험(Dissolution profile test)

상기 실시예 I-51, 52, 53, 54, 55에 따라 제조된 (S)-암로디핀/심바스타틴 약제학적 제제를 용출 시험하였다. 용출시험은 0.1N-염산용액(산성환경)에서 2시간동안 용출을 진행한 후, pH 6.8(인공장액)완충액에서 추가로 용출시험을 진행하였다. 단, 심바스타틴 성분의 경우에는 일반 용출 조건에서는 용해도가 낮아 검출하기가 힘들므로, 별도의 조건으로 용출시험을 진행하였으며 각 성분별 용출시험 방법은 아래와 같으며, 그 결과를 첨부 도면 도 12, 도 13과 같이 나타내었다.

도 12와 13에 의하면 본 발명의 (S)-암로디핀/심바스타틴 약제학적 제제는 본 발명이 의도한 것처럼 심바스타틴은 빨리 용출되어 흡수되고, (S)-암로디핀은 심바스타틴이 흡수된 후에 용출되어 흡수될 수 있도록 제제화 되었다. 또한, 환자의 복용이 편할 수 있도록 다양한 제형으로 제조가 가능한 반면, 용출 그래프에서 확인할 수 있듯이 제형 차이에 의한 각 성분의 용출률 차이는 거의 발생하지 않았다.

실험예 I-14 : 임상시험(clinical study)

본 실험은 시판중인 '조코정'(심바스타틴 20 mg, MSD) 및 '노바스크정'(메실산 암로디핀 6.944 mg, 화이자) 동시투여군과 실험군으로서 '조코정' 및 '노바스크정'을 본 발명의 실시예에 의하여 제공되는 조성물에서와 같은 방출시간을 갖도록

시간차 투여함으로써 본 발명에 의한 조성물로서의 효과를 갖도록 하여 표I-13과 같이 임상실험을 실시하였다.

[표I-13]

제 목	코헨알과 고지혈증을 동반한 환자에서 아토르디핀과 심바스타틴의 시간차투여요법, 단독투여요법의 약동학적 특성, 유효성 및 안전성을 확인하기 위한 다기관 임상시험(학술연구, 연구자주도임상)		
목 적	아토르디핀과 심바스타틴의 저녁 시간차 복합요법이 저녁 동시 복합요법에 있어서의 항정상태의 약동학적 특성, 유효성 및 안전성을 비교 평가		
대상 피험자	코헨알과 고지혈증을 가진 만30세 이상~ 75세 이하의 남녀 환자로 각 그룹당 8명으로 총 16명		
시험 디자인	본 시험의 디자인은 아래와 같다. 2open-label, single dose, randomized으로 설계됨 시험약1: 노바스코 5mg(1캡) 시험약2: 조코 20mg(1캡)으로 각 군당 8명씩 2그룹으로 총 16명이 노바스코 및 조코 저녁동시투여군, 노바스코 및 조코 저녁시간차 투여군으로 나누어 6주간(42일) 복용하고 이 2군을 비교하는 시험으로 설계됨.		
평가방법	1. 유효성 평가 -1차 유효성평가: 동시투여군과 시간차투여군인 2그룹간의 자동혈압제로 측정된 평균 수축기혈압과 LDL-C의 방류3(시험 종료 시) 정상화를 -2차 유효성평가: 자동혈압제로 측정된 평균 이완기혈압, 맥압과 lipid profiles(total cholesterol(mg/dl), LDL-cholesterol(mg/dl), HDL-cholesterol(mg/dl), Triglyceride(mg/dl)에 있어서 시험종료 후(방류3)의 동시투여군과 시간차 투여군의 정상화를 2. 약동농도 평가 시험약 투여 후 혈장에서 simvastatin, simvastatin β -hydroxyacid, amlodipine의 농도를 LC/MS/MS를 이용하여 측정하고 아래의 파라미터들의 항목을 4그룹간의 비교 평가 한다. -혈장농도-시간곡선하 면적 : $AUC_{0-\infty}$, AUC_{0-12} , $AUC_{0-\infty}$ -혈장최고농도 : C_{max} -최고 혈장농도 도달시간 : T_{max} -소설 반감기 : $T_{1/2}$		
시험군	군 제목	투여 약물및 방법	환자수
	저녁시간차 투여군	심바스타틴 20mg 오후 7시투여 3-4 시간 후 아토르디핀 5mg 오후 10-11시 투여	8명
	저녁동시 투여군	아토르디핀 5mg, 심바스타틴 20mg 오후 7시 동시투여	8명

본 실험은 발명의 효과를 뒷받침하는 실험으로서 시판을 목적으로 의약품의 허가를 위해 진행되는 국내의 임상시험기준과 실험군수를 줄여 실시되었으나, 시험기간 중 피험자 관리 및 기타 임상시험으로써의 기준은 엄수하여 실시되었다.

비교 임상실험의 상세 결과는 표I-14 및 도 14 ~ 16과 같다.

[표1-14]

본 비교 임상 결과 밝혀진 임상결과와 약동학/약력학

시간차투여와 동시투여와의 비교임상 실험결과 (고려대학교 의과대학 병원)			
1	대상 질환	고혈압 고지혈증자	고혈압 고지혈증자
2	비교 군	시간차투여군	동시투여군
3	환자수	7 명	9 명
		41 일간 매일 투약 후 환자들의 상태	
4	혈압 (수축기)	121 mmHg	127 mmHg
5	혈압 (확장기)	80 mmHg	82 mmHg
6	평균혈압	84 mmHg	97 mmHg
7	맥압	40 mmHg	45 mmHg
8	총콜레스테롤	158 mg/dl	164 mg/dl
9	LDL	88 mg/dl	94 mg/dl
10	중성지방	107 mg/dl	143 mg/dl
11	HDL	61 mg/dl	46 mg/dl
12	S-GPT	23 IU/L	39 IU/L
13	S-GOT	23 IU/L	38 IU/L
14	CPK	71 IU/L	85 IU/L
15	r-GPT	38 IU/L	46 IU/L
16	Alkaline Phosphatase	70 IU/L (유의적 변화 없음)	67 IU/L (유의적 변화 없음)
17	임상적 부작용	1예 (원사)	1예 (피로) 1예 (감기)
18	심바스타틴 β -히드록시산 AUC (ng·hr/mL)	14.21	23.4
19	심바스타틴+ 심바스타틴 β -히드록시산 AUC (ng·hr/mL)	82.6	43.73
20	알토더펜 AUC ₀₋₁₅ (ng·hr/mL)	111.98	107.11

1. 혈압 강하면에서 시간차 투여군은 수축기 혈압과 확장기 혈압에서 41일째의 혈압 측정에서 동시 투여군보다 낮은 혈압 수치를 나타내었다

2. 총콜레스테롤, 저밀도지질단백콜레스테롤의 저하면에서 시간차 투여군은 동시 투여군보다 41일째 지질 상태가 가장 낮은 수치를 보였다

3. 고지혈증의 가장 중요한 지질인 중성 지질 저하상태는 시간차 투여군이 우수하였고, 동시 투여군은 중성 지질 저하 작용이 전혀 나타나지 않았다. 스타틴계는 콜레스테롤 합성 저해제이지만 콜레스테롤 합성 반응 자체가 지질 단백

합성 반응의 속속 조절작용을 하므로 중성 지질저하 작용도 8%-25% 범위로 알려져
은 약물이다. 이 수치와 비교해 볼 때 본 임상에서 나타난 중성 지질저하 작용
은 시간차 투여군이 20%로 나타난 반면, 동시 투여군은 거의 작용이 나타나지 않았
다.

이는 동시 투여군은 간 내 효소에 의해 상호 길항 작용을 일으켜 심바스타틴
이 혈중으로 유출됨으로써 저하작용이 중성 지질 저하까지는 미치지 못한 것으로
해석할 수 있다.

4. 또한, 지질개선은 HDL 수치가 증가해야 함은 주지의 사실인바 시간차 투
여군의 경우 HDL 증가를 관찰할 수 있었다.

5. 약물요법의 안전성을 평가하기 위한 투약 41일째의 혈액 내 Biomark 변화
를 보면

1) S-GPT, S-GOT, CPK, γ -GPT, 알칼라인 포스파타제(Alkaline Phosphatase)
수치에서 시간차 투여 법이 보다 안전한 Biomarks 수치를 나타내었다.

2) 이는 동시 투여군이 시간차 투여 군보다 보다 많은 심바스타틴이 혈중으
로 유출되므로 이로 인한 심바스타틴의 불필요한 염증 유발 반응 때문으로 유추할
수 있다.

6. 임상적 부작용 관찰에 의하면 치료 대상자 중 단 2명에서 가벼운 부작용
3건이 관찰되었다. 시간차 투여군에서는 설사가 1예 나타났고 동시 투여군에서는 1
명에서 피로증상과 기침이 각 1예씩 나타났다.

본 비교 임상을 통해 나타난 약물의 혈중농도변화는 아래와 같다.

1) 심바스타틴 β -히드록시산의 혈중 농도: 혈중에서 낮은 수치를 보여야 할
심바스타틴 β -히드록시산의 혈중농도에 있어서 시간차 투여법이 다른 동시요법이
나 심바스타틴 단독 요법보다 40%나 감소되어 있음을 볼 수가 있다(표 I-15 및 도
14).

이는 시간차 투여법이 지질 저하작용은 보다 우수하고 부작용은 더욱 낮출
수 있다는 약동학적 증명이 된다.

[표1-15]

심바스타틴 β -히드록시산의 혈중농도 증가비율

심바스타틴 β -히드록시산	AUC INF(ng·hr/mL)		심바스타틴 β -히드록시산의 혈중 농도 증가율 %
	평균	편차	
동시 투여군 (ENC)	23.44	12.52	-
시간차 투여군 (EC)	14.21	7.67	-39.38

2) 심바스타틴과 심바스타틴 β -히드록시산 합계: 표 I-16 및 도 15에서 보는 바와 같이 심바스타틴과 심바스타틴 β -히드록시산의 혈중농도 합계는 간 내에서 작용하는 심바스타틴의 농도가 시간차 투여법의 경우가 압도적으로 높음을 볼 수 있으며, 이는 시간차 투여법이 동시 투여법에 비해 지질 저하작용이 우수하고 부작용 발현도가 낮을 수 있음을 입증한다.

[표1-16]

심바스타틴 및 심바스타틴 β -히드록시산의 합계 혈중농도 증가비율

심바스타틴 + 심바스타틴 β -히드록시산	AUC INF(ng·hr/mL)		심바스타틴+ 심바스타틴 β -히드록시산의 혈중 농도 증가율 %
	평균	편차	
동시 투여군 (ENC)	43.74	22.92	-
시간차 투여군 (EC)	38.50	13.40	-11.98

3) 아로디핀의 혈중농도: 아로디핀 혈중 농도는 혈압 강하 작용과 직결되고 지질 저하작용도 증가시키는 부가적 작용을 가지고 있으므로 혈중 농도가 높을수록 혈압 강하 작용이 우수하다.

[표1-17]

암로디핀의 혈중농도

암로디핀	AUC ₀₋₁₅ (ng·hr/mL)	
	평균	편차
동시투여군 (ENC)	107.11	20.38
시간차 투여군 (EC)	111.38	17.73

도 14 ~ 15에 드러나는 바와 같이, 심바스타틴으로 대표되는 스타틴계 지질저하제와, 암로디핀으로 대표되는 디히드로피리딘계 칼슘길항제의 위장관내 흡수 시간에 각각 차이를 두도록 할 경우 스타틴계 지질저하제(심바스타틴) 및 활성형인 변화체(심바스타틴 β -히드록시산)의 혈중 농도가 대조군에 비하여 현저히 저하됨으로써 이의 측정에 의한 근육해증의 부작용을 예방할 수 있음이 확인되었으며, 또한 이는 본 발명에 의한 조성물이, 시간차 투여에 의하여 스타틴계 지질저하제가 먼저 흡수되어 간에서 활성형으로 전환되게 하고 비활성형 대사물은 사이토크롬 P450 3A4 효소에 의해 대사되어 배설되고, 충분한 흡수 시차를 두고 뒤이어 투여된 디히드로피리딘계 칼슘길항제 즉, 암로디핀이 위장관에서 흡수됨으로써 암로디핀의 사이토크롬 P450 3A4에 대한 억제작용이 심바스타틴에 대해 아무런 영향이 미치지 않음을 보여주고 있다.

또한, 도 16에 드러나는 바와 같이, 시간차 투여군은 암로디핀으로 대표되는 디히드로피리딘계 칼슘길항제의 T_{max}(약물의 최대 혈중농도 도달시간)가 약 4 내지 5시간 지연됨으로써 시험군 전반에 걸쳐 저녁 7시에 동시 복용되었으나, 저녁 12시에 투여된 것과 동일한 지연된 혈압강하효과를 나타냄을 알 수 있다. 이로서 본 발명에 의한 조성물이 통상적인 동시투여군과는 달리, 평균혈압이 최고조에 이르는 투여 익일 아침부터 한낮에 이르는 시간동안의 최적의 혈압강하효과를 가지게 됨을 알 수 있다.

이로서, 본 발명에 의한 디히드로피리딘계 칼슘길항제와 스타틴계 지질저하제의 약제학적 제제와 같이, 시간차 투여한 경우가 디히드로피리딘계 칼슘길항제와 스타틴계 지질저하제의 단일 제제 각각을 동시에 투여할 때의 경우 보다 스타틴계 지질저하제의 부작용을 현저히 경감시킬 뿐만 아니라, 혈압 강하의 목적으로 투여된 디히드로피리딘계 칼슘길항제의 임상적인 최적의 효과가 발현되게 함을 알 수 있다.

표 I-18은 암로디핀과 심바스타틴의 동시투여군 및 본 발명에 따르는 시간차 투여군간의 지질을 측정 한 결과이다. 시간차 투여군은 '노바스크정'(베실산 암로디핀 6.944 mg)과 '조코정'(심바스타틴 20 mg)의 저녁시간대 동시 투여군에 비하여, 지질저하제로서 투여된 심바스타틴의 LDL-콜레스테롤 및 총콜레스테롤의 혈중농도 수치를 현저히 저하시킴을 알 수 확인할 수 있었다. 이는 본 발명에 의한 조성물이 동시 투여된 디히드로피리딘계 칼슘길항제인 암로디핀에 의한 사이토크롬 P450 3A4 효소가 저해됨에 따른 영향을 받지 않고, 투여된 약물 전량이 간에서 활성형으로 전환되어 혈중 콜레스테롤 수치를 증가시키는 HMG-CoA 환원효소를 저해함에 따른 것이다.

[표I-18]

시간차 투여 및 동시투여의 총 콜레스테롤, HDL, LDL 및 중성지질 비교 결과

(* p < 0.05, ** p < 0.01 vs 스크리닝)

투여군	총 콜레스테롤		HDL		LDL		Triglyceride	
	스크리닝	D41	스크리닝	D41	스크리닝	D41	스크리닝	D41
시간차 투여 (EC)	225±28.0	158±25.1**	61±18.0	61±20.5	153±14.6	88±11.8**	135±69.3	107±29.1
동시투여 (ENC)	239±52.9	164±32.9**	48±13.6	48±7.6	161±43.1	94±31.0**	150±57.3	143±65.2

한편, 표I-19 및 표 I-20은 암로디핀과 심바스타틴의 동시투여군 및 본 발명에 따르는 시간차 투여군 간의 혈압을 측정 한 결과이다. 디히드로피리딘계 칼슘길항제인 암로디핀에 의한 혈압강하작용이 본 발명에 의해 제공되는 시험군에서 평균 좌위 수축기 혈압과 평균 좌위 이완기 혈압이 유의적으로 저하됨이 드러나고 있으며, 이는 도 16에서 보여지고 있는 시간차 투여군의 암로디핀 혈중농도의 상승이 환자군의 실제 혈압강하효과로 드러남을 보여주고 있다. 이로서 본 발명에 의해 의도된 바와 같이 약 4시간에 걸친 시간차를 두고 혈압 강하의 목적으로 투여된 암로디핀의 지연된 약물방출을 통하여 시간차 투여군이 동시 투여군에 비하여 우수한 혈압 강하효과를 가짐이 증명되었다.

[표1-19]

시간차 투약과 동시 투여의 혈압 비교

(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs Scr)

투여 군	혈압(수축기) (mmHg)			혈압(확장기) (mmHg)			혈압(평균) (mmHg)		
	스크리닝	D41	D42	스크리닝	D41	D42	스크리닝	D41	D42
시간 차 투여 (EC)	148 ± 6.3	121 $\pm 8.8^{**}$	117 $\pm 10.2^{**}$	95 ± 4.0	80 $\pm 5.4^{**}$	74 $\pm 8.2^{**}$	113 ± 4.5	94 $\pm 5.8^{**}$	88 $\pm 8.6^{**}$
동시 투여 (ENC)	150 ± 5.9	127 $\pm 7.1^{**}$	125 $\pm 8.8^{**}$	95 ± 2.8	82 $\pm 6.1^{**}$	79 $\pm 7.3^{**}$	113 ± 3.6	97 $\pm 7.1^{**}$	94 $\pm 7.5^{**}$

[표1-20]

시간차 투약과 동시 투여의 맥박 및 맥박수 비교

(* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ vs 스크리닝)

투여군	맥박(mmHg)			맥박수(rate/min)		
	스크리닝	D41	D42	스크리닝	D41	D42
시간차투여 (EC)	53 ± 4.3	40 $\pm 7.1^{**}$	43 $\pm 4.6^{**}$	75 ± 16.2	73 ± 14.8	76 ± 12.5
동시투여 (ENC)	55 ± 4.2	45 $\pm 7.0^{**}$	48 $\pm 4.6^{**}$	63 ± 10.1	72 $\pm 11.5^{*}$	68 ± 10.5

결론적으로, 상기 임상시험을 통하여 본 발명에 의한 디히드로피리딘계 칼슘길항제와 스타틴계 지질저하제의 약제학적 제제를 시간차 투여한 경우가 디히드로피리딘계 칼슘길항제와 스타틴계 지질저하제의 단일 제제 각각을 동시에 투여할 때의 경우보다 동일한 투여용량에서도 스타틴계 지질저하제의 항고지혈증 효과가 더욱 우수하게 발휘될 뿐만 아니라 혈압 강하의 목적으로 투여된 디히드로피리딘계 칼슘길항제의 상승된 혈압강하 효과가 증명되었으며, 방출시간 연장에 의한 최적효과 발현을 예측됨을 알 수 있다.

실험에 II-1 : 유핵정의 비교 용출시험(comparative dissolution profile test)
 상기 실시예 II-1의 암로디핀 말레이트/심바스타틴 유핵정제와 대조약(조코:심바스타틴 단일제, MSD, 노바스크:암로디핀 단일제, 화이자)의 비교 용출시험을 실시하였다. 암로디핀 성분 용출시험의 경우 2시간을 기점으로 용출액을 인공 위액에서 인공 장액으로 변경하여 용출시험을 진행하였다. 각 성분별 용출시험 방법은 아래와 같으며, 그 결과를 도 17과 같이 나타내었다.

도 17에 의하면 본 발명의 유핵정제 중 심바스타틴 성분은 대조 제제인 조코와 비교하여 거의 동등한 용출특성을 나타낸 반면, 암로디핀 성분은 3시간까지의 용출률이 30% 이내로서 대조 제제가 1시간 내에 이미 거의 99% 용출된 것과 비교해 볼 때 현저히 지연되어 용출됨을 확인할 수 있었다.

이처럼 본 발명의 암로디핀 말레이트/심바스타틴의 유핵정제는 대조약인 암로디핀 단일제와 달리 암로디핀의 초기 방출이 심바스타틴 보다 매우 느리기 때문에 심바스타틴 보다 먼저 간에서 대사를 받을 확률이 현저히 낮아지게 됨을 알 수 있다

실험에 II-2 : 다층정의 비교 용출 시험(comparative dissolution profile test)
 상기 실시예 II-4, 5의 암로디핀 말레이트/심바스타틴의 약제학적 제제와 대조약(조코:심바스타틴 단일제, 노바스크:암로디핀 단일제)의 비교 용출시험을 실시하였다. 심바스타틴과 암로디핀 성분의 각각의 용출 특성을 하기의 방법으로 측정하였으며, 암로디핀 성분 용출시험을 경우 2시간을 기점으로 용출액을 인공 위액에서 인공 장액으로 변경하여 용출시험을 진행하였다. 그 결과를 첨부도면 도 18와 같이 나타내었다.

도 18에 의하면 본 발명의 다층정 중 심바스타틴 성분은 대조 제제인 조코와 비교하여 거의 동등한 용출특성을 나타낸 반면, 암로디핀 성분은 3시간까지의 용출률이 모두 40% 이내로서 대조 제제가 1시간 내에 이미 거의 99% 용출된 것과 비교해 볼 때 현저히 지연되어 용출됨을 확인할 수 있었다.

이처럼 본 발명의 암로디핀 말레이트/심바스타틴의 다층 정제는 대조약인 암로디핀 단일제와 달리 암로디핀의 초기 방출이 심바스타틴 보다 매우 느리기 때문에 심바스타틴 보다 먼저 간에서 대사를 받을 확률이 낮아지게 된다.

실험예 II-3 : 유핵정의 비교 용출시험(comparative dissolution profile test)

상기 실시예 II-11의 암로디핀 베실레이트/심바스타틴 유핵정제와 대조약(조코:심바스타틴 단일제, MSD, 노바스크 : 암로디핀 단일제, 화이자)의 비교 용출시험을 실시하였다. 암로디핀 성분 용출시험의 경우 2시간을 기점으로 용출액을 인공 위액에서 인공 장액으로 변경하여 용출시험을 진행하였다. 각 성분별 용출시험 방법은 아래와 같으며, 그 결과를 첨부 도면 도19와 같이 나타내었다.

도 19에 의하면 본 발명의 유핵정 중 심바스타틴 성분은 대조 제제인 조코와 비교하여 거의 동등한 용출특성을 나타낸 반면, 암로디핀 성분은 3시간까지의 용출률이 모두 40% 이내로서 대조 제제가 1시간 내에 이미 거의 99% 용출된 것과 비교해 볼 때 현저히 지연되어 용출됨을 확인할 수 있었다.

이처럼 본 발명의 암로디핀 베실레이트/심바스타틴의 유핵정제는 대조약인 암로디핀 단일제와 달리 암로디핀의 초기 방출이 심바스타틴 보다 매우 느리기 때문에 심바스타틴 보다 먼저 간에서 대사를 받을 확률이 낮아지게 된다.

실험예 II-4 : 2상 캡슐제제의 비교 용출시험(comparative dissolution profile test)

상기 실시예 II-13의 암로디핀 베실레이트/심바스타틴 복합정제를 함유한 캡슐제와 대조약(조코:심바스타틴 단일제, MSD, 노바스크:암로디핀 단일제, 화이자)의 비교 용출시험을 실시하였다. 암로디핀 성분 용출시험의 경우 2시간을 기점으로 용출액을 인공 위액에서 인공 장액으로 변경하여 용출시험을 진행하였다. 각 성분별 용출시험 방법은 아래와 같으며, 그 결과를 첨부 도면 도20과 같이 나타내었다.

도 20에 의하면 본 발명의 2상 캡슐제제 중 심바스타틴 성분은 대조 제제인 조코와 비교하여 거의 동등한 용출특성을 나타낸 반면, 암로디핀 성분은 3시간까지의 용출률이 30% 이내로서 대조 제제가 1시간 내에 이미 거의 99% 용출된 것과 비교해 볼 때 현저히 지연되어 용출됨을 확인할 수 있었다.

이처럼 본 발명의 암로디핀 베실레이트/심바스타틴 복합정제를 함유한 캡슐제는 대조약인 암로디핀 단일제와 달리 암로디핀의 초기 방출이 심바스타틴보다 매우 느리기 때문에 심바스타틴 보다 먼저 간에서 대사를 받을 확률이 낮아지게 된다.

실험예 III-1: 암로디핀-아토르바스타틴 유핵정의 비교 용출시험(comparative dissolution profile test)

상기 실시예 III-1에 따라 제조된 암로디핀 /아토르바스타틴 유핵정제와 대조약(리피토: 아토르바스타틴 단일제, 화이자, 노바스크: 암로디핀 단일제, 화이자)의 비교 용출시험을 실시하였다. 암로디핀 성분 용출시험의 경우 2시간을 기점으로 용출액을 인공 위액에서 인공 장액으로 변경하여 용출시험을 진행하였다. 각 성분별 용출시험 방법은 아래와 같으며, 그 결과를 도 21과 같이 나타내었다.

도 21에 의하면 본 발명의 유핵정제는 하기 조건에서 용출 시험 시 아토르바스타틴 성분은 대조 제제인 리피토와 비교하여 거의 동등한 용출특성을 나타내는 것으로 확인되었으나, 암로디핀 성분은 대조 제제인 노바스크와 비교할 때 매우 늦어진 용출 속도를 확인할 수 있다. 본 발명의 암로디핀/아토르바스타틴의 유핵정제는 4시간까지의 암로디핀 성분의 용출률이 20% 이내로서 1시간 내에 이미 약 99%에 이른 대조 제제의 용출률보다 훨씬 낮아 뛰어난 지연방출 효과를 나타낼 뿐만 아니라, 이후 다시 약 2시간 이내에 80% 수준의 용출에 이르는 급격한 방출을 나타냄을 확인할 수 있었다.

이처럼 본 발명의 암로디핀/아토르바스타틴의 유핵정제는 대조약인 암로디핀 단일제와 달리 암로디핀의 초기 방출이 아토르바스타틴 보다 현저히 지연되어 본 발명의 유핵 정제 복용시 제제 중 암로디핀이 제제 중 아토르바스타틴보다 먼저 간에서 대사를 받을 확률이 현저히 낮아지게 됨을 알 수 있다.

실험예 III-2: 아토르바스타틴-암로디핀 유핵정의 비교 용출 시험(comparative dissolution profile test)

상기 실시예 III-1, 2, 3의 제제에 대하여 암로디핀의 비교 용출시험을 실시하였다. 암로디핀의 용출시험 방법은 실시예 III-1과 동일하였으며, 그 결과를 도 22에 나타내었다.

도 22에 의하면 실시예 III-1의 조건에서 용출 시험 시 본 발명의 제어 방출 유핵정은 친수성 고분자를 타점 전 후 혼합한 것(실시예 III-1)보다, 타점 후 장용성 고분자로 코팅을 하였을 때(실시예 III-2) 및 타점 후 수불용성 중합체로 코팅을 하였을 때(실시예 III-3), 암로디핀 성분이 의도한 시간까지 지연시간을 가진 후 비교적 더 급격하게 방출되는 것을 확인할 수 있었다. 암로디핀 성분의 용출률은 총 480분까지 90% 이내이며, 방출제어물질 및 방출제어 코팅의 종류에 따라 암로디핀

베실레이트 성분이 급격하게 방출되었다.

이처럼 본 발명의 아토르바스타틴/암로디핀의 유핵정은 방출제어물질을 사용함으로써 의도한 시간까지 지연 시간을 가진 후 급격하게 암로디핀을 방출시킬 수 있다.

또한, 본 발명의 아토르바스타틴/암로디핀의 유핵정은 대조약인 아토르바스타틴 단일제와 암로디핀 단일제를 동시 복용하였을 경우의 용출 양상과는 달리 암로디핀의 초기 방출이 아토르바스타틴보다 매우 느리기 때문에 아토르바스타틴이 먼저 간에서 대사를 받은 후 대사 관련 효소인 사이토크롬 P450이 재생될 시간을 충분히 확보할 수 있어, 부작용 등 발생 가능성을 감소시킬 수 있다.

실험예 III-3 : 아토르바스타틴-암로디핀 2상 매트릭스정의 비교 용출 시험 (comparative dissolution profile test)

상기 실시예 III-6, 7의 제제에 대하여 비교 용출시험을 실시하였다. 각 성분별 용출시험 방법은 실시예 III-1과 같으며, 그 결과를 도 23에 나타내었다.

도 23에 의하면 실시예 III-1의 조건에서 용출 시험 시 본 발명의 제어 방출 2상 매트릭스정제는 결합제로 수불용성 중합체를 사용한 것(실시예 III-6)과 과립 제조 후 수불용성 중합체로 코팅을 하였을 때(실시예 III-7), 암로디핀 베실레이트 성분이 의도한 시간까지 지연시간을 가진 후 비교적 급격하게 방출되는 것을 확인할 수 있었다. 암로디핀 베실레이트 성분의 용출률은 총 480분까지 90% 이내이며, 방출제어물질 및 방출제어 코팅의 종류에 따라 암로디핀 베실레이트 성분이 급격하게 방출되었다.

이처럼 본 발명의 아토르바스타틴 칼슘/암로디핀 베실레이트의 2상 매트릭스 정제는 방출제어물질을 사용함으로써 의도한 시간까지 지연 시간을 가진 후 급격하게 암로디핀 베실레이트를 방출시킬 수 있다.

또한, 본 발명의 아토르바스타틴 칼슘/암로디핀 베실레이트의 유핵정은 대조약인 아토르바스타틴 칼슘 단일제와 암로디핀 베실레이트 단일제를 동시 복용하였을 경우의 용출 양상과는 달리 암로디핀 베실레이트의 초기 방출이 아토르바스타틴보다 매우 느리기 때문에 아토르바스타틴 칼슘이 먼저 간에서 대사를 받은 후 대사 관련 효소인 사이토크롬 P450 이 재생될 시간을 충분히 확보할 수 있어, 부작용 등 발생 가능성을 감소시킬 수 있다.

실험예 III-4: 혈중농도시험

본 실험은 대조군으로서 시판중인 ‘리피토정’ (아토르바스타틴 칼슘 10.85mg, 화이자)과 ‘노바스크정’ (베실산 암로디핀 6.94mg, 화이자)을 단독 투여 군으로 하고, 실험군으로 실시예 III-1에서 제조된 제제를 투여하여 본 발명에 의한 방출 지연효과를 확인하는 혈중농도시험을 실시하였다.

한편, 대조군1, 대조군2, 시험군에 대하여 각 시험군당 피험자는 6명, 총 18명으로 시험을 실시하였으며, 자세한 내용은 표 III-3과 같다.

[표III-3]

제목	아토르바스타틴과 암로디핀의 복합 투여에 따른 약동학적 특성을 확인하기 위한 혈중농도 시험
시험 디자인	본 시험의 디자인은 아래와 같다. 대조군 1: 리피토 10mg 1정을 투여 대조군 2: 노바스크 5mg 1정을 투여 시험군: 실시예 III-1에서 제조된 복합 제제 1정을 투여 (아토르바스타틴으로서 10mg/암로디핀으로서 5mg) 피험자 수: 각 군당 6명, 총18명
평가방법	약물혈중농도의 평가 시험약 투여 후 혈중에서 Atorvastatin, Amlodipine의 농도를 LC/MS/MS를 이용하여 측정하고 아래의 항목을 파라미터 그룹과 차이를 비교평가한다. -혈중농도-시간곡선하 면적 $AUC_{0-\infty}$ -최고 혈중농도 도달시간: T_{max}

대조군 1과 시험군에 의한 아토르바스타틴의 혈중농도 시험결과는 표 III-4(아토르바스타틴의 혈중농도) 및 도 24에 나타내었다.

[표III-4]

	시험군	대조군 1
$AUC(ng \cdot hr/mL)$	99.531	98.994
$C_{max}(ng/mL)$	23.127	23.456
$T_{max}(hr)$	0.5	0.5

시험군과 대조군 1의 평균 T_{max} 값의 차이는 없었으며, C_{max} 값과 $AUC(0-\infty)$ 값에서도 유의적인 차이가 없었다.

대조군 2와 시험군에 의한 암로디핀의 혈중농도 시험결과는 표 III-5(암로디핀의 혈중농도) 및 도 25에 나타내었다.

[표III-5]

	시험군	대조군 2
AUC(ng·hr/mL)	88.945	88.493
Cmax(ng/mL)	1.968	1.925
Tmax(hr)	9.8	6.5

대조군 2에 의한 암로디핀의 Tmax는 6.5시간임을 알 수 있었으며, 시험군의 암로디핀의 Tmax가 대조군 2에 의한 암로디핀의 Tmax에 비해서 약 3시간 이상 지연됨이 확인되었다.

한편, 암로디핀의 Cmax 및 AUC 값은 시험군과 대조군 두 군에서 유의적인 차이가 없었다.

이로서 본 발명에 의한 약제학적 제제(실시에 III-1)로 1일 1회 저녁에 투약함으로써, 병용처방에 따른 약물 상호작용을 배제할 수 있음을 확인하였다.

실험예 IV-1 : 암로디핀-피타바스타틴 유효성의 비교 용출실험(comparative dissolution profile test)

상기 실시예 IV-1에 따라 제조된 피타바스타틴/암로디핀 베실레이트 유효정과 대조약(리바로:피타바스타틴 단일제, 중의제약, 노바스크:암로디핀 단일제, 화이자)의 비교 용출실험을 실시하였다. 암로디핀 성분 용출시험의 경우 2시간을 기점으로 용출액을 인공 위액에서 인공 장액으로 변경하여 용출시험을 진행하였다. 각 성분별 용출시험 방법은 아래와 같으며, 그 결과를 도 26에 나타내었다.

도 26에 의하면 본 발명의 유효정제는 하기 조건에서 용출 시험 시 아토르바스타틴 성분은 대조약인 리바로와 비교하여 거의 동등한 용출특성을 나타내는 것으로 확인되었으나, 암로디핀 성분은 대조약인 노바스크와 비교할 때 매우 늦어진 용출 속도를 확인할 수 있다. 본 발명의 암로디핀 베실레이트/피타바스타틴의 유효정은 1시간까지의 암로디핀 성분의 용출률이 모두 50% 이내로서 대조약의 용출률(약 99%) 보다 훨씬 느리다.

이처럼 본 발명의 암로디핀 베실레이트/피타바스타틴의 유효정은 대조약인 암로디핀 단일제와 달리 암로디핀의 초기 방출이 피타바스타틴 보다 매우 느리기 때문에 피타바스타틴보다 먼저 간에서 대사를 받을 확률이 낮아지게 된다.

실험예 IV-2: 피타바스타틴-암로디핀 유헤정의 비교 용출 실험(comparative dissolution profile test)

상기 실시예 IV-1, 2, 3의 제제에 대하여 비교 용출실험을 실시하였다. 각 성분별 용출시험 방법은 실험예 IV-1과 같으며, 그 결과를 도 27에 나타내었다.

도 27에 의하면 실험예 IV-1의 조건에서 용출 시험 시 본 발명의 방출성이 제어된 유헤정은 정제 타정후 장용성 코팅을 제조한 것(실시예 IV-1, 2)과 장용성 기제로 과립 제조하였을 때(실시예 IV-3) 암로디핀 성분이 의도한 시간까지 지연시간을 가진 후 비교적 급격하게 방출되는 것을 확인할 수 있었다. 암로디핀 성분의 용출률은 총 480분까지 90% 이내이며, 장용성 기제 및 장용성 코팅의 종류에 따라 암로디핀 성분이 급격하게 방출되었다.

이처럼 본 발명의 피타바스타틴 칼슘/암로디핀 베실레이트의 유헤정은 장용코팅을 함으로써 의도한 시간까지 지연 시간을 가진 후 급격하게 암로디핀을 방출시킬 수 있다.

또한, 본 발명의 피타바스타틴 칼슘/암로디핀 베실레이트의 유헤정은 대조약인 피타바스타틴 칼슘 단일제와 암로디핀 단일제를 동시 복용하였을 경우의 용출 양상과는 달리 암로디핀 베실레이트의 초기 방출이 피타바스타틴 칼슘보다 매우 느리기 때문에 피타바스타틴 칼슘이 먼저 간에서 대사를 받은 후 대사 관련 효소인 사이토크롬 P450 이 재생될 시간을 충분히 확보할 수 있어, 부작용 등 발생 가능성을 감소시킬 수 있다.

실험예 IV-3 : 피타바스타틴-암로디핀 캡슐제의 비교 용출 실험(comparative dissolution profile test)

상기 실시예 IV-17, 18 의 제제에 대하여 비교 용출실험을 실시하였다. 각 성분별 용출시험 방법은 실시예 IV-1과 같으며, 그 결과를 도 28에 나타내었다.

도 28에 의하면 실험예 IV-1의 조건에서 용출 시험 시 본 발명의 제어 방출 정제는 삼투성 정제(실시예 IV-17)와 정제 타정 후 장용성 코팅을 하였을 때(실시예 IV-18), 암로디핀 성분이 의도한 시간까지 지연시간을 가진 후 비교적 급격하게 방출되는 것을 확인할 수 있었다. 암로디핀 성분의 용출률은 총 480분까지 90% 이내이며, 장용성 기제 및 장용성 코팅의 종류에 따라 암로디핀 성분이 급격하게 방출되었다.

이처럼 본 발명의 피타바스타틴 칼슘/암로디핀 베실레이트의 다층정은 장용코팅을

함으로써 의도한 시간까지 지연 시간을 가진 후 급격하게 암로디핀 칼슘을 방출시킬 수 있다.

또한, 본 발명의 피타바스타틴 칼슘/암로디핀 베실레이트의 다층정은 대조약인 피타바스타틴 칼슘 단일제와 암로디핀 베실레이트 단일제를 동시 복용하였을 경우의 용출 양상과는 달리 암로디핀 베실레이트의 초기 방출이 피타바스타틴보다 매우 느리기 때문에 피타바스타틴 칼슘이 먼저 간에서 대사를 받은 후 대사 관련 효소인 사이토크롬 P450 이 재생될 시간을 충분히 확보할 수 있어, 부작용 등 발생 가능성을 감소시킬 수 있다.

실험예 V-1: 암로디핀-로슈바스타틴 유헤정의 비교 용출시험(comparative dissolution profile test)

상기 실시예 V-4에 따라 제조된 로슈바스타틴/암로디핀 베실레이트 유헤정과 대조약(크레스토:로슈바스타틴 단일제, 아스트라제네카, 노바스크:암로디핀 단일제, 화이자)의 비교 용출시험을 실시하였다. 암로디핀 성분 용출시험의 경우 2시간을 기점으로 용출액을 인공 위액에서 인공 장액으로 변경하여 용출시험을 진행하였다. 각 성분별 용출시험 방법은 아래와 같다.

그 결과를 첨부 도면 도 29과 같이 나타내었다.

도29에 의하면 본 발명의 유헤정의 로슈바스타틴 성분은 대조 제제인 크레스토와 비교하여 거의 동등한 용출특성을 나타내는 것으로 확인되었으나, 암로디핀 성분은 대조 제제인 노바스크와 비교할 때 매우 늦어진 용출 속도를 확인할 수 있다. 구체적으로 본 발명의 암로디핀/로슈바스타틴의 유헤정은 용출시험 시작 후 1시간까지의 암로디핀 성분이 거의 용출되지 않아, 대조 제제의 1시간의 용출률(약99%)보다 훨씬 느린 것을 확인 할 수 있었다.

이처럼 본 발명의 암로디핀 /로슈바스타틴의 유헤정은 대조약인 암로디핀 단일제와 달리 암로디핀의 초기 용출이 로슈바스타틴보다 매우 느리기 때문에 로슈바스타틴보다 먼저 간에서 대사를 받을 확률이 낮아지게 된다.

실험예 V-2: 로슈바스타틴-암로디핀 캡슐의 비교 용출 시험(comparative dissolution profile test)

상기 실시예 V-17, 18 제제에 대하여 실험예 V-1과 같은 방법으로 용출 시험을 실시하였으며, 각 제제에서의 암로디핀의 용출률을 측정하여 도30에 나타내었다.

도 30에 의하면 실시예 V-17(정제 타정 후 반투과성막 코팅을 한 경우) 및 실시예 V-18(정제 타정 후 장용성 코팅을 한 경우)에서 암로디핀은 로슈바스타틴 용출 개시후 1시간 30분 이후에야 비로소 급격하게 용출되는 것을 확인할 수 있었다. 또한, 암로디핀 성분의 용출률은 총 480분 이내 90% 이상 용출되었다.

이처럼 본 발명의 로슈바스타틴/암로디핀 캡슐은 반투과성막코팅 및 장용코팅을 함으로써 의도한 시간까지 지연 시간을 가진 후 급격하게 암로디핀 베실레이트를 용출시킨다.

또한, 본 발명의 로슈바스타틴 칼슘/암로디핀 베실레이트의 캡슐제는 대조약인 로슈바스타틴 칼슘 단일제와 암로디핀 베실레이트 단일제를 동시 복용하였을 경우의 용출 양상과는 달리 암로디핀 베실레이트의 초기 용출이 로슈바스타틴보다 매우 느리기 때문에 로슈바스타틴 칼슘이 먼저 간에서 대사를 받은 후 대사 관련 효소인 사이토크롬 P450 이 재생될 시간을 충분히 확보할 수 있어, 부작용 등 발생 가능성을 감소시킬 수 있다.

실험예 VI-1 : 니페디핀-아토르바스타틴 유헤정의 비교 용출실험(comparative dissolution profile test)

상기 실시예 VI-1에 따라 제조된 아토르바스타틴/니페디핀 유헤정과 대조약(리피토: 아토르바스타틴 단일제 프로카디아XL: 니페디핀 단일제, 이상 화이자)의 비교 용출시험을 실시하였다. 각 성분별 용출시험 방법은 아래와 같으며, 그 결과를 첨부 도31과 같이 나타내었다.

도 31에 의하면 하기 조건에서 용출 실험시 본 발명의 유헤정 내 아토르바스타틴 성분은 대조 제제인 리피토와 비교하여 거의 동등한 용출특성을 나타내는 것으로 확인되었으나, 니페디핀 성분은 대조 제제인 프로카디아XL과 비교할 때 방출 시간이 지연된 것을 확인할 수 있다.

이처럼 본 발명의 아토르바스타틴/니페디핀의 유헤정은 대조약인 아토르바스타틴 단일제와 니페디핀 단일제를 동시 복용하였을 경우의 용출 양상과는 달리 니페디핀의 초기 방출이 아토르바스타틴과 충분한 시간차를 두고 개시되기 때문에 간으로 두 약물이 동시에 유입되어 대사적 상호작용이 발생하는 것을 차단할 수 있다.

실험예 VI-2 : 니페디핀-아토르바스타틴 2상 매트릭스정의 비교 용출실험 (comparative dissolution profile test)

상기 실시예 VI-6에 따라 제조된 아토르바스타틴/니페디핀 2상 매트릭스정제의 용출시험을 실시하였다. 니페디핀의 용출시험 방법은 아래와 같으며, 그 결과를 첨부도 32와 같이 나타내었다.

도 32에 의하면 본 발명의 2상 매트릭스정제는 하기 조건에서 용출 시험 시 니페디핀 성분은 대조 제제인 프로카디아XL (도31의 방출 모습 참조)과 비교할 때 방출 지연시간이 늦어진 것을 확인할 수 있다.

이처럼 본 발명의 아토르바스타틴/니페디핀의 2상 매트릭스정은 니페디핀의 초기 방출이 아토르바스타틴보다 충분한 시간차를 두고 개시되기 때문에 간으로 두 약물이 동시에 유입되어 대사적 상호작용이 발생하는 것을 차단할 수 있다.

실험예 VI-3 : 니페디핀-아토르바스타틴 다층정의 비교 용출시험(comparative dissolution profile test)

상기 실시예 VI-8에 따라 제조된 아토르바스타틴/니페디핀 다층정의 용출시험을 실시하였다. 니페디핀의 용출시험 방법은 아래와 같으며, 그 결과를 첨부도 33과 같이 나타내었다.

도 33에 의하면 본 발명의 다층정제는 하기 조건에서 용출 시험 시 니페디핀 성분은 대조 제제인 프로카디아XL (도31의 방출 모습 참조)과 비교할 때 방출 지연시간이 늦어진 것을 확인할 수 있다.

이처럼 본 발명의 아토르바스타틴/니페디핀의 다층정은 니페디핀의 초기 방출이 아토르바스타틴보다 충분한 시간차를 두고 개시되기 때문에 간으로 두 약물이 동시에 유입되어 대사적 상호작용이 발생하는 것을 차단할 수 있다.

실험예 VI-4 : 니페디핀-아토르바스타틴 캡슐제의 비교 용출시험(comparative dissolution profile test)

상기 실시예 VI-10에 따라 제조된 아토르바스타틴/니페디핀 캡슐제의 용출시험을 실시하였다. 니페디핀의 용출시험 방법은 아래와 같으며, 그 결과를 첨부도면도 34와 같이 나타내었다.

도 34에 의하면 본 발명의 캡슐제는 하기 조건에서 용출 시험 시 니페디핀 성분은 대조 제제인 프로카디아XL (도31의 방출 모습 참조)과 비교할 때 방출 지연시간이 늦어진 것을 확인할 수 있다.

이처럼 본 발명의 아토르바스타틴/니페디핀의 캡슐제는 니페디핀의 초기 방출이 아

토르바스타틴보다 충분한 시간차를 두고 개시되기 때문에 간으로 두 약물이 동시에 유입되어 대사적 상호작용이 발생하는 것을 차단할 수 있다.

[각 활성성분의 용출시험 방법]

[암로디핀 시험방법]

용출시험 근거 : 대한약전 제 8 개정 중 일반시험법의 용출시험법

시험 방법 : 패들법(Paddle method), 75회전/분

시험액 : 0.01M 염산용액, 750mL (0~2시간)

pH 6.8 인공장액, 1,000mL (2시간 이후)

분석방법 : 자외가시부흡광광도법 (검출 파장 = 최대 240nm)

[레르카니디핀 시험방법]

용출시험 근거 : 대한약전 제 8 개정 중 일반시험법의 용출시험법

시험 방법 : 패들법(Paddle method), 75회전/분

시험액 : 0.01M 염산용액, 750mL (0~2시간)

pH 6.8 인공장액, 1,000mL (2시간 이후)

분석방법 : 고속액체크로마토그래프법

검출 파장 : 356 nm

이동상 : 아세트니트릴 : 0.01M 인산염 완충액 = 45 : 55(pH=4.0)

컬럼 : 안지름 4.6mm, 길이 250 mm의 스테인레스관에 옥타데실실릴화한 겔

유속 : 1.0 mL/분

[라시디핀 시험방법]

용출시험 근거 : 대한약전 제 8 개정 중 일반시험법의 용출시험법

시험 방법 : 패들법(Paddle method), 75회전/분

시험액 : 0.01M 염산용액, 750mL (0~2시간)

pH6.8 인공장액, 1,000mL (2시간 이후)

분석방법 : 고속액체크로마토그래프법

검출 파장 : 282nm

이동상 : 아세트니트릴 : 0.05M 암포늄 아세테이트 완충액 = 80 : 20

컬럼 : 안지름 4.6mm, 길이 250 mm의 스테인레스관에 옥타데실실릴화한 겔

유속 : 1.0mL/분

[펠로디핀 시험방법]

용출시험 근거 : 대한약전 제 8 개정 중 일반시험법의 용출시험법

시험 방법 : 패들법(Paddle method), 50회전/분

시험액 : 0.01M 염산용액, 750mL-라우릴 황산 나트륨, 2% (0~2시간)

pH 6.8 인공장액, 1,000mL-라우릴 황산 나트륨, 2% (2시간 이후)

분석방법 : 자외가시부흡광광도법 (검출 파장 = 최대 254nm)

[이스라디핀 시험방법]

용출시험 근거 : 대한약전 제 8 개정 중 일반시험법의 용출시험법

시험 방법 : 패들법(Paddle method), 50회전/분

시험액 : 0.01M 염산용액, 750mL-라우릴 황산 나트륨, 2% (0~2시간)

pH 6.8 인공장액, 1,000mL-라우릴 황산 나트륨, 2% (2시간 이후)

분석방법 : 자외가시부흡광광도법 (검출 파장 = 최대 328nm)

[니페디핀 시험방법]

용출시험 근거 : 대한약전 제8 개정 중 일반시험법의 용출시험법

시험 방법 : 패들법(Paddle method), 100 회전/분

시험액 : 1% 라우릴황산나트륨, pH 6.8 인산완충액, 900mL (0~24시간)

분석방법 : 고속액체크로마토그래프법 (검출 파장 : 350 nm)

[심바스타틴 시험방법]

용출시험 근거 : 미국약전(USP 29)중의 'Simvastatin tablet'항

시험 방법 : 패들법(Paddle method), 50회전/분

시험액 : pH=7.0 완충액(조성 = 계면활성제로서 라우릴 황산 나트륨 0.5% 중량/중량을 함유하는 0.01M 인산이수소나트륨 용액), 900mL

분석방법 : 자외가시부흡광광도법 (검출 파장 = 최대 247, 최소 257nm)

[로바스타틴 시험방법]

용출시험 근거 : 미국약전(USP 29)중의 'Lovastatin tablet'항

시험 방법 : 패들법(Paddle method), 50회전/분

시험액 : pH=7.0 완충액(조성 = 계면활성제로서 라우릴 황산 나트륨 약 2% 중량/중량을 함유하는 0.01M 인산이수소나트륨 용액), 900mL

분석방법 : 고속액체크로마토그래프법

검출 파장 : 230nm

이동상 : 아세토니트릴 : 0.02M 인산이수소나트륨 완충액(pH=4.0) : 메탄올 = 5 : 3 : 1

컬럼 : 안지름 4.6mm, 길이 250 mm의 스테인레스관에 옥타데실실릴화한 겔

유속 : 1.5mL/분

[아토르바스타틴 시험방법]

용출시험 근거 : 대한약전 제 8 개정 중 일반시험법의 용출시험법

시험 방법 : 패들법(Paddle method), 50회전/분

시험액 : pH=7.0 완충액(조성 = 계면활성제로서 라우릴 황산 나트륨 2% 중량/중량을 함유하는 0.01M 인산이수소나트륨 용액), 900mL

분석방법 : 고속액체크로마토그래프법

검출 파장 : 247nm

이동상 : 메탄올:0.025M 인산이수소나트륨 완충액(pH=4.0) = 67:33 (pH=4.0)

컬럼 : 안지름 4.6mm, 길이 250 mm의 스테인레스관에 옥타데실실릴화한 겔

유속 : 1.5mL/분

[플루바스타틴 시험방법]

용출시험 근거 : 미국약전(USP 30)중의 'Fluvastatin capsules'항

시험 방법 : 패들법(Paddle method), 50회전/분

시험액 : 정제수, 900mL

분석방법 : 고속액체크로마토그래프법

검출 파장 : 235nm

이동상 : 메탄올/아세토니트릴(3:2)혼액:0.016M 인산이수소암모늄 완충액(pH 3.5) = 7:3

컬럼 : 안지름 4.6mm, 길이 100 mm의 스테인레스관에 옥타데실실릴화한 겔

유속 : 2.0mL/분

[피타바스타틴 시험방법]

용출시험 근거 : 대한약전 제 9 개정 중 일반시험법의 용출시험법

시험 방법 : 패들법(Paddle method), 50회전/분

시험액 : 0.01M 염산용액, 750mL (0~2시간)

pH 6.8 인공장액, 1,000mL (2시간 이후)

분석방법 : 자외가시부흡광광도법 (검출 파장 = 254nm)

[로슈바스타틴 시험방법]

용출시험 근거 : 대한약전 제 9 개정 중 일반시험법의 용출시험법

시험 방법 : 패들법(Paddle method), 50회전/분

시험액 : 0.01M 염산용액, 750mL (0~2시간)

6.8 인공장액, 1,000mL (2시간 이후)

분석방법 : 자외가시부흡광광도법 (검출 파장 = 220nm)

【산업상 이용가능성】

상술한 바와 같이, 본 발명은 이종약물의 병용시 발생할 수 있는 부작용을 약물동태학적 관점에서 개선하고자 하는 이종 약물 대사학(Xenobiotics)을 근거로 하여 치료 효과를 극대화시키는 이른바 시간 차 투약 치료법(Chronotherapeutics)을 제제화시킨 것으로서, 동일한 효소인 사이토크롬 P 450계 효소에 영향을 주거나 또는 효소활성을 저해하는 성분인 디히드로피리딘계 칼슘길항제와 스타틴계 지질 저하제를 유효 활성성분으로 복합하여 사용하면서, 이들이 체내에서 용출되는 시간을 제어할 수 있도록 시간차 방출성 물질 및 속방성 물질을 차별성 있게 사용함으로써 활성성분을 특정 속도로 시간차를 두고 송달 가능하므로, 상기 약물성분을 따로따로 동시에 복용하는 복합 처방의 경우 보다 만성 순환기 질환의 예방과 치료에서 약리학적, 임상학적, 과학적 및 경제적으로 보다 유용한 기능성 시간차 투여 약제학적 제제를 실현케 할 수 있다.

또한, 본 발명에 의하면 상기 약물의 방출속도를 달리 구성하여 약물 상호간의 길항 작용 및 부작용을 방지함과 동시에 약효의 상승 작용을 얻을 수 있다.

또한, 본 발명에 의하면 복합 제제를 한 번에 복용할 수 있으므로 환자에 대한 복약 지도 및 환자의 복약이 용이하다.

【청구의 범위】

【청구항 1】

디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제, 그의 이성질체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 활성성분으로 하며, 과립으로 제조된 지연방출성 구획 및 스타틴계 지질저하제를 활성성분으로 하며, 펠렛 또는 정제로 제조된 선방출성 구획을 포함하는 캡슐제인 약제학적 제제.

【청구항 2】

디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제, 그의 이성질체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 활성성분으로 하며, 펠렛 또는 정제로 제조된 지연방출성 구획 및 스타틴계 지질저하제를 활성성분으로 하며, 과립, 펠렛, 또는 정제로 제조된 선방출성 구획을 포함하여 이루어진 캡슐제인 약제학적 제제.

【청구항 3】

(a) 활성성분으로서 디히드로피리딘계 칼슘길항제, 그의 이성질체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 지연방출성 구획

(b) 활성성분으로서 스타틴계 지질저하제, 그의 이성질체, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 선방출성 구획 및 (c) 상기 지연방출성 구획과 선방출성 구획을 함께 충전하기 위한 용기 수단을 포함하는 키트인 약제학적 제제.

【청구항 4】

디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제를 활성성분으로 하며, 정제로 제조된 지연방출성 구획 및 스타틴계 지질저하제를 활성성분으로 하며, 상기 지연방출성 구획의 표면에 코팅되는 선방출성 구획을 포함하여 이루어진 코팅정제인 약제학적 제제.

【청구항 5】

디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제를 활성성분으로 하며, 삼투압 조절제를 포함하여 삼투압에 의해 약물을 방출하는 내핵을 구성하는 지연방출성 구획 및 스타틴계 지질저하제를 활성성분으로 하며, 상기 내핵의 외층을 구성하는 선방출성 구획을 포함하여 이루어진 삼투성 유흥정인 약제학적 제제.

【청구항 6】

제 1 항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 디히드로피리딘계 칼슘

채널 차단제가 스타틴계 지질저하제 보다 2시간 내지 4시간 늦게 간에서 흡수되도록 방출성이 조절된 약제학적 제제.

【청구항 7】

제 1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제는 아로디핀, 레르카니디핀, 라시디핀, 펠로디핀, 바니디핀, 베니디핀, 실니디핀, 이스라디핀, 마니디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 니모디핀, 닐바디핀, 니솔로디핀, 니트렌디핀, 아젤니디핀, 그의 이성질체, 및 약학적으로 허용 가능한 중에서 선택된 1종 이상인 약제학적 제제.

【청구항 8】

제 7 항에 있어서, 상기 디히드로피리딘계 칼슘 채널 차단제는 제제 중 1 ~ 400 mg 범위로 포함되는 약제학적 제제.

【청구항 9 1/2】

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 스타틴계 지질저하제는 심바스타틴, 로바스타틴, 아토르바스타틴, 피타바스타틴, 로수바스타틴, 플루바스타틴, 프라바스타틴, 그의 이성질체, 및 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 중에서 선택된 1 종 이상인 혼합물인 약제학적 제제.

【청구항 10】

약리학적 활성성분으로 심바스타틴, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 선방출성 구획 및 약리학적 활성성분으로 아로디핀, 그의 이성질체 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제.

【청구항 11】

약리학적 활성성분으로 아토르바스타틴, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 선방출성 구획 및 약리학적 활성성분으로 아로디핀 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제.

【청구항 12】

약리학적 활성성분으로 피타바스타틴 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 선방출성 구획 및 약리학적 활성성분으로 아로디핀 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제.

【청구항 13】

약리학적 활성성분으로 로슈바스타틴, 그의 이성질체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 선방출성 구획 및 약리학적 활성성분으로 암로디핀, 그의 이성질체 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약학적인 제제.

【청구항 14】

약리학적 활성성분으로 아토르바스타틴 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 선방출성 구획 및 약리학적 활성성분으로 니페디핀 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제.

【청구항 15】

제 1 항 내지 제5항 및 제10항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 장용성 고분자, 수불용성 중합체, 소수성 화합물, 친수성 고분자 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 방출제어물질을 1종 이상 포함하는 약제학적 제제.

【청구항 16】

제15항에 있어서, 상기 장용성 고분자는 장용성 셀룰로오스 유도체, 장용성 아크릴산계 공중합체, 장용성 말레인산계 공중합체, 장용성 폴리비닐 유도체, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 약제학적 제제.

【청구항 17】

제16 항에 있어서, 상기 장용성 셀룰로오스 유도체는 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 히드록시메틸에틸셀룰로오스프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 셀룰로오스아세테이트말레이트, 셀룰로오스벤조에이트프탈레이트, 셀룰로오스프로피오네이트프탈레이트, 메틸셀룰로오스프탈레이트, 카르복시메틸에틸셀룰로오스, 에틸히드록시에틸셀룰로오스프탈레이트, 메틸히드록시에틸셀룰로오스 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상이고; 상기 장용성 아크릴산계 공중합체는 스티렌-아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸-아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체, 아크릴산부틸-스티렌-아크릴산 공중합체, 메타크릴산-메타크릴산메틸 공중합체, 메타크릴산·아크릴산에틸공중합체, 아크릴산메틸-메타크릴산-아크릴산옥틸공중합체 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상이며; 상기

장용성 말레인산계 공중합체는 아세트산비닐-말레인산 무수물 공중합체, 스티렌-말레인산 무수물 공중합체, 스티렌-말레인산모노에스테르 공중합체, 비닐메틸에테르-말레인산 무수물 공중합체, 에틸렌-말레인산 무수물 공중합체, 비닐부틸에테르-말레인산 무수물 공중합체, 아크릴로니트릴-크릴산메틸·말레인산 무수물 공중합체, 아크릴산부틸-스티렌-말레인산 무수물 공중합체 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상이고; 상기 장용성 폴리비닐 유도체는 폴리비닐알콜프탈레이트, 폴리비닐아세탈프탈레이트, 폴리비닐부티레이트프탈레이트, 및 폴리비닐아세트아세탈프탈레이트 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상인 약제학적 제제.

【청구항 18】

제 15 항에 있어서, 상기 수불용성 중합체는 폴리비닐 아세테이트, 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸메타크릴레이트)공중합체, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 에스테르, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 아실레이트, 셀룰로오스 디아실레이트, 셀룰로오스 트리아실레이트, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 디아세테이트, 셀룰로오스 트리아세테이트 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1 종 이상인 약제학적 제제.

【청구항 19】

제 15 항에 있어서, 상기 소수성 화합물은 지방산 및 지방산 에스테르류, 지방산 알코올류, 왁스류, 무기물질 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상인 약제학적 제제.

【청구항 20】

제 19 항에 있어서, 상기 지방산 및 지방산 에스테르류로는 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 글리세릴 비헤네이트, 세틸 팔미테이트, 글리세릴 모노 올레이트, 스테아린산 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상이고; 상기 지방산 알코올류는 세토스테아릴 알코올, 세틸알코올, 스테아릴알코올 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상이며; 상기 왁스류는 카르나우바왁스, 밀납, 미결정왁스 및 이들의 혼합물중에서 선택된 1종 이상이고; 상기 무기물질은 탈크, 침강탄산칼슘, 인산일수소칼슘, 산화아연, 산화티탄, 카올린, 벤토나이트, 몬모릴로나이트, 비점 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상인 약제학적 제제.

【청구항 21】

제 15항에 있어서, 상기 친수성 고분자는 당류, 셀룰로오스 유도체, 검류,

단백질류, 폴리비닐 유도체, 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리에틸렌 유도체, 카르복시비닐공중합체 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상인 약제학적 제제.

【청구항 22】

제 21 항에 있어서, 상기 당류는 덱스트린, 폴리덱스트린, 덱스트란, 펙틴 및 펙틴 유도체, 알긴산염, 폴리갈락투론산, 자일란, 아라비노자일란, 아라비노갈락탄, 전분, 히드록시프로필스타치, 아밀로오스, 아밀로펙틴 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상이고; 상기 셀룰로오스 유도체는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 히드록시에틸메틸셀룰로오스 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상이며; 상기 검류는 구아검, 로커스트 콩검, 트라가칸타, 카라기난, 아카시아검, 아라비아검, 젤란검, 잔탄검 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상이고; 상기 단백질류는 젤라틴, 카제인, 제인 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상이며; 상기 폴리비닐 유도체는 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 아세탈디에틸아미노아세테이트 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상이며; 상기 폴리메타크릴레이트 공중합체는 폴리(부틸 메타크릴레이트, (2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트) 공중합체, 폴리(메타크릴산-메틸메타크릴레이트) 공중합체 및 폴리(메타크릴산-에틸아크릴레이트) 공중합체, 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상이고; 상기 폴리에틸렌 유도체는 폴리에틸렌글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상이며; 상기 카르복시비닐 중합체는 카보머인 것인 약제학적 제제.

【청구항 23】

제10항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 지연방출성 구획 및 선방출성 구획이 균일하게 혼합된 후 타정하여 얻어지는 2상의 매트릭스 정제 형태인 약제학적 제제.

【청구항 24】

제10항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제제는 지연방출성 구획으로 이루어진 정제와 상기 정제의 외부를 둘러싸는 선방출성 구획으로 이루어진 필름코팅층으로 구성된 필름코팅정 형태인 약제학적 제제.

【청구항 25】

제10항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제제는 상기 지

연방출성 구획과 상기 선방출성 구획이 층을 이루는 다층정 형태인 약제학적 제제.

【청구항 26】

제10항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 지연방출성 구획으로 이루어진 내핵정과, 상기 내핵의 외면을 둘러싸고 있는 선방출성 구획으로 이루어진 외층으로 구성된 유핵정 형태인 약제학적 제제.

【청구항 27】

제 26 항에 있어서, 상기 유핵정은 삼투성 유핵정인 약제학적 제제.

【청구항 28】

제10항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적 제제는 지연방출성 구획으로 이루어진 입자, 과립, 펠렛, 또는 정제와, 선방출성 구획으로 이루어진 입자, 과립, 펠렛, 또는 정제를 포함하는 캡슐제 형태인 약제학적 제제.

【청구항 29】

제10항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지연방출성 구획, 또는 상기 선방출성 구획 중 하나 이상의 외부에 코팅층을 추가로 포함하는 약제학적 제제.

【청구항 30】

제10항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 삼투압 조절제를 포함하며 반투과성막 코팅기제로 코팅된 것인 약제학적 제제.

【청구항 31】

제 30 항에 있어서, 상기 삼투압 조절제는 황산마그네슘, 염화마그네슘, 염화나트륨, 염화칼륨, 인산나트륨, 인산칼륨, 초산암모늄, 염화리튬, 황산칼륨, 황산나트륨, 황산리튬, 황산나트륨, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 것인 약제학적 제제.

【청구항 32】

제 30 항에 있어서, 상기 반투과성막 코팅기제는 폴리비닐 아세테이트, 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸아미노에틸메타크릴레이트)공중합체, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 에스테르, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 아실레이트, 셀룰로오스 디아실레이트, 셀룰로오스 트리아실레이트, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 디아세테이트, 셀룰로오스 트리아세테이트, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 것인 약제학적 제제.

【청구항 33】

제10항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 외부에 코팅층을 추가로 포함하는 코팅정 형태인 약제학적 제제.

【청구항 34】

제10항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 지연방출성 구획, 및 선방출성 구획을 포함하는 키트 형태인 약제학적 제제.

【청구항 35】

제10항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 저녁투여용인 약제학적 제제.

【청구항 36】

제1항 내지 제5항 및 제 10 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항의 약제학적 제제를 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는 심혈관계 질환 치료방법.

【청구항 37】

제10 항에 있어서, 심바스타틴은 그 방출개시 후 1시간 이내에 제제 중 심바스타틴 총량의 80% 이상이 방출되는 것인 약제학적 제제.

【청구항 38】

제10항에 있어서, 암로디핀은 심바스타틴 방출개시 후 1시간 이후에 방출이 개시되고, 8시간 내에 방출이 완료되는 것인 약제학적 제제.

【청구항 39】

제38 항에 있어서, 암로디핀은 심바스타틴 방출 개시 후 3시간 이내에 단위 제제 중 총량의 40% 이내가 방출되는 것인 약제학적 제제.

【청구항 40】

제10항에 있어서, 상기 심바스타틴은 약제학적 제제 중 1 내지 160 mg 범위로 포함되는 약제학적 제제.

【청구항 41】

제10항에 있어서, 상기 암로디핀은 약제학적 제제 중 1 내지 40 mg 범위로 포함되는 약제학적 제제.

【청구항 42】

제 10 항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 장용성 고분자 및 친수성 고분자를 방출제어물질로 포함하는 것인 약제학적 제제.

【청구항 43】

제 15 항에 있어서, 상기 제10항의 장용성 고분자는 폴리비닐아세테이트프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 셀락, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 셀룰로오스프로피오네이트프탈레이트, 폴리(메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)공중합체 및 폴리(메타크릴레이트, 에틸아크릴레이트)공중합체 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1 종 이상인 약제학적 제제.

【청구항 44】

제42항에 있어서, 상기 장용성 고분자는 폴리비닐아세테이트프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 셀락, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 셀룰로오스프로피오네이트프탈레이트, 폴리(메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)공중합체 및 폴리(메타크릴레이트, 에틸아크릴레이트)공중합체 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1 종 이상인 약제학적 제제.

【청구항 45】

제 15 항에 있어서, 상기 제10항의 수불용성 중합체는 폴리비닐 아세테이트, 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리 (에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸아미노에틸메타크릴레이트)공중합체, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상인 약제학적 제제.

【청구항 46】

제 15 항에 있어서, 상기 제10항의 친수성 고분자는 전분, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 잔탄검, 폴리비닐 알코올, 카르복시비닐폴리머 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 것인 약제학적 제제.

【청구항 47】

제 42 항에 있어서, 상기 친수성 고분자는 전분, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 잔탄검, 폴리비닐 알코올, 카르복시비닐폴리머 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 것인 약제학적 제제.

【청구항 48】

제15항에 있어서, 상기 제10항의 방출제어물질이 암로디핀 1중량부에 대하여 0.1 내지 100 중량부로 함유된 약제학적 제제.

【청구항 49】

제15항에 있어서, 상기 제10항의 방출제어물질은 폴리비닐아세테이트, 폴리 메타크릴레이트 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸 아미노에틸메타크릴레이트)공중합체, 카르복시비닐 폴리머, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 폴리에틸렌 옥사이드, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 것인 약제학적 제제.

【청구항 50】

제49항에 있어서, 상기 방출제어물질은 카르복시비닐폴리머, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 것인 약제학적 제제.

【청구항 51】

제42항 또는 제49항에 있어서, 상기 방출제어물질은 카르복시비닐폴리머 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스의 혼합물인 약제학적 제제.

【청구항 52】

제11항에 있어서, 상기 아토르바스타틴은 그 방출개시 후 1시간 이내에 단위 제제 중 아토르바스타틴 총량의 90% 이상이 방출되는 것인 약제학적 제제.

【청구항 53】

제11항에 있어서, 상기 암로디핀은 아토르바스타틴 방출 1시간 이후에 방출 개시되고 8시간 이전에 방출 완료되는 것인 약제학적 제제.

【청구항 54】

제53 항에 있어서, 상기 암로디핀은 아토르바스타틴 방출 1시간 이후에 방출 개시되고 6시간 이전에 방출 완료되는 것인 약제학적 제제.

【청구항 55】

제53항에 있어서, 상기 약제학적 제제는 아토르바스타틴 방출 개시 후 4시간 이내에 단위 제제 중 암로디핀 총량의 20% 이내가 방출되는 것인 약제학적 제제.

【청구항 56】

제11항에 있어서, 상기 암로디핀은 그의 (S)이성질체, (R) 이성질체, 및 라세미체로 이루어진 군에서 선택된 것인 약제학적 제제.

【청구항 57】

제11항에 있어서, 상기 아토르바스타틴은 그의 (RR)이성질체, (RS) 이성질체 (SR)이성질체, (SS) 이성질체, 및 라세미체로 이루어진 군에서 선택된 것인 약제학

적 제제.

【청구항 58】

제11항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 장용성 고분자 및 친수성 고분자의 혼합물인 방출제어물질을 포함하는 것인 약제학적 제제.

【청구항 59】

제58항에 있어서, 상기 장용성 고분자 및 친수성 고분자는 각각 암로디핀 1 중량부 대비 0.5 내지 10 중량부 및 0.5 내지 20 중량부로 포함되는 약제학적 제제.

【청구항 60】

제58항 또는 제59항에 있어서, 상기 장용성 고분자는 장용성 셀룰로오스 유도체로서 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 히드록시메틸에틸셀룰로오스프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 셀룰로오스아세테이트말레이트, 셀룰로오스벤조에이트프탈레이트, 셀룰로오스프로피오네이트프탈레이트, 메틸셀룰로오스프탈레이트, 카르복시메틸에틸셀룰로오스, 에틸히드록시에틸셀룰로오스프탈레이트, 및 메틸히드록시에틸셀룰로오스 중에서 선택된 하나 이상; 장용성 아크릴산계 공중합체로서 스티렌-아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸-아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체, 아크릴산부틸-스티렌-아크릴산 공중합체, 메타크릴산-메타크릴산메틸 공중합체, 메타크릴산·아크릴산에틸공중합체, 및 아크릴산메틸-메타크릴산-아크릴산옥틸공중합체 중에서 선택된 하나 이상; 장용성 말레인산계 공중합체로서 아세트산비닐-말레인산 무수물 공중합체, 스티렌-말레인산 무수물 공중합체, 스티렌-말레인산모노에스테르 공중합체, 비닐메틸에테르-말레인산 무수물 공중합체, 에틸렌-말레인산 무수물 공중합체, 비닐부틸에테르-말레인산 무수물 공중합체, 아크릴로니트릴-크릴산메틸·말레인산 무수물 공중합체, 및 아크릴산부틸-스티렌-말레인산 무수물 공중합체 중에서 선택된 하나 이상; 장용성 폴리비닐 유도체로서 폴리비닐알콜프탈레이트, 폴리비닐아세탈프탈레이트, 폴리비닐부티레이트프탈레이트 및 폴리비닐아세트아세탈프탈레이트 중에서 선택된 하나 이상 및 그 혼합물 중에서 선택된 하나 이상이고,

상기 친수성 고분자는 셀룰로오스 유도체로서 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테

이트 숙시네이트, 및 히드록시에틸메틸셀룰로오스 중에서 선택된 하나 이상; 검류로서 구아검, 로커스트 콩 검, 트라가칸타, 카라기난, 아카시아검, 아라비아검, 젤란검, 및 잔탄검 중에서 선택된 하나 이상; 단백질을로서 젤라틴, 카제인, 및 제인 중에서 선택된 하나 이상; 폴리비닐 유도체로서 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 및 폴리비닐아세탈디에틸아미노아세테이트 중에서 선택된 하나 이상; 폴리메타크릴레이트 공중합체로서 폴리(부틸 메타크릴레이트-(2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트) 공중합체, 폴리(메타크릴산-메틸메타크릴레이트) 공중합체, 및 폴리(메타크릴산-에틸아크릴레이트) 공중합체 중에서 선택된 하나 이상; 폴리에틸렌 유도체로서 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리에틸렌 옥사이드 중에서 선택된 하나 이상 카르복시비닐폴리머로서 카보머 및 그 혼합물 중에서 선택된 하나 이상인 약제학적 제제.

【청구항 61】

제 11 항에 있어서, 상기 암로디핀은 단위제제 중 1 내지 20mg 포함되는 것인 약제학적 제제.

【청구항 62】

제11항에 있어서, 상기 아토티바스타틴은 단위제제 중 5 내지 160 mg 포함되는 것인 약제학적 제제.

【청구항 63】

제15항에 있어서, 상기 제11항의 방출제어물질은 폴리비닐아세테이트, 폴리메타크릴레이트 공중합체, 카르복시비닐 폴리머, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 에틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 옥사이드 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 것인 약제학적 제제.

【청구항 64】

제63항에 있어서, 상기 방출제어물질은 카르복시비닐폴리머, 폴리메타크릴레이트 공중합체 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스로 구성된 군으로부터 선택된 1종 이상의 것인 약제학적 제제.

【청구항 65】

제58항 또는 제63항에 있어서, 상기 방출제어물질은 카르복시비닐폴리머 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스인 약제학적 제제.

【청구항 66】

제12항에 있어서, 상기 선험출성 구획의 피타바스타틴은 방출개시 후 15분 이내에 피타바스타틴 총량의 80% 이상이 방출되는 약제학적 제제.

【청구항 67】

제12항에 있어서, 상기 암로디핀은 피타바스타틴 방출 개시 후 2시간 내지 4시간 이후에 방출되는 약제학적 제제.

【청구항 68】

제12항에 있어서, 상기 피타바스타틴은 제제 중 1 내지 20mg으로 포함되는 약제학적 제제.

【청구항 69】

제12항에 있어서, 상기 피타바스타틴은 그의 이성질체이고, 상기 암로디핀은 그의 (S)이성질체, (R)이성질체, 및 라세미체로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약제학적 제제.

【청구항 70】

제12항에 있어서, 상기 암로디핀은 제제 중 1 내지 20mg으로 포함되는 약제학적 제제.

【청구항 71】

제12항에 있어서, 상기 암로디핀은 피타바스타틴 방출 개시 후 4시간 경과시 까지 단위 제제 중 총량의 40% 이하로 방출되는 약제학적 제제.

【청구항 72】

제12항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 수불용성 중합체 및 친수성 고분자의 혼합물인 방출제어물질을 포함한 약제학적 제제.

【청구항 73】

제15항에 있어서, 상기 제12항의 방출제어물질이 암로디핀 1중량부에 대하여 0.05 내지 100 중량부로 함유된 약제학적 제제.

【청구항 74】

제72항에 있어서, 상기 수불용성 중합체는 폴리비닐 아세테이트, 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸메타크릴레이트)공중합체, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 에스테르, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 아실레이트, 셀룰로오스 디아실레이트, 셀룰로오스 트리아실레이트, 셀룰로오스아세테이트, 셀룰로오스 디아세테이트, 셀룰로오스 트리아세테이트 및 이들의 혼합물로 이

루어진 군에서 선택된 것이고,

상기 친수성 고분자는 셀룰로오스 유도체로서 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 및 히드록시에틸메틸셀룰로오스 중에서 선택된 하나 이상; 검류로서 구아검, 로커스트 콩 검, 트라가칸타, 카라기난, 아카시아검, 아라비아검, 젤란검, 및 잔탄검 중에서 선택된 하나 이상; 단백질류로서 젤라틴, 카제인, 및 제인 중에서 선택된 하나 이상; 폴리비닐 유도체로서 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 및 폴리비닐아세탈디에틸아미노아세테이트 중에서 선택된 하나 이상; 폴리메타크릴레이트 공중합체로서 폴리(부틸 메타크릴레이트-(2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트) 공중합체, 폴리(메타크릴산- 메틸메타크릴레이트) 공중합체, 및 폴리(메타크릴산-에틸아크릴레이트) 공중합체 중에서 선택된 하나 이상; 폴리에틸렌 유도체로서 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리에틸렌 옥사이드 중에서 선택된 하나 이상; 카르복시비닐폴리머로서 카보머 및 그 혼합물 중에서 선택된 하나 이상인 약제학적 제제.

【청구항 75】

제15항에 있어서, 상기 제12항의 방출제어물질은 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시 프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트, 폴리비닐아세테이트, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌옥사이드, 폴리메타크릴레이트공중합체, 에틸셀룰로오스, 폴리(메타크릴레이트 메틸메타크릴레이트)공중합체 및 아크릴산메틸 메타크릴산 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 것인 약제학적 제제.

【청구항 76】

제 72 항 또는 제 75 항에 있어서, 상기 제어방출물질은 히드록시프로필셀룰로오스, 셀룰로오스아세테이트, 에틸셀룰로오스 및 폴리(메타크릴레이트메틸메타크릴레이트) 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상인 것인 약제학적 제제.

【청구항 77】

제13항에 있어서, 상기 로슈바스타틴이 방출 개시 후 15분 이내에 로슈바스타틴 총량의 80% 이상이 방출되는 약제학적 제제.

【청구항 78】

제13항에 있어서, 상기 암로디핀이 로슈바스타틴 방출개시 후 2시간 이후에 방출되는 약제학적 제제.

【청구항 79】

제13항에 있어서, 상기 암로디핀이 로슈바스타틴 용출개시 후 3시간 이내에 단위제제 중 암로디핀 총량의 20%이하로 방출되는 약제학적 제제.

【청구항 80】

제13항에 있어서, 상기 암로디핀이 8시간 이내에 방출 완료되는 약제학적 제제.

【청구항 81】

제13항에 있어서, 상기 로슈바스타틴은 제제 중 5 내지 80mg인 약제학적 제제.

【청구항 82】

제13항에 있어서, 상기 암로디핀은 제제 중 1 내지 20mg인 약제학적 제제.

【청구항 83】

제13항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 장용성 고분자 및 수불용성 중합체 중에서 선택된 1종 이상인 약제학적 제제.

【청구항 84】

제15항에 있어서, 상기 제13항의 방출제어물질이 암로디핀 1중량부에 대하여 0.05중량부 내지 100중량부로 포함되는 것인 약제학적 제제.

【청구항 85】

제15항에 있어서, 상기 제13항의 장용성 고분자가 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체 및 히드록시프로필메틸셀룰로소스프탈레이트 중에서 선택된 1종 이상인 약제학적 제제.

【청구항 86】

제15항에 있어서, 상기 제13항의 장용성 고분자가 암로디핀 1 중량부에 대해서 0.1 중량부 내지 20 중량부인 약제학적 제제.

【청구항 87】

제15항에 있어서, 상기 제13항의 수불용성 중합체는 폴리비닐아세테이트, 셀룰로오스아세테이트 및 폴리(에틸아크릴레이트-메틸메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸메타크릴레이트) 공중합체 중에서 선택된 1종 이상인 약제학적 제제.

【청구항 88】

제15항에 있어서, 상기 제13항의 수불용성 증합체는 암로디핀 1 중량부에 대해서 0.1 중량부 내지 30 중량부로 포함되는 약제학적 제제.

【청구항 89】

제15항에 있어서, 상기 제13항의 소수성 화합물이 암로디핀 1 중량부에 대해서 0.1 중량부 내지 20 중량부인 약제학적 제제.

【청구항 90】

제 15 항에 있어서, 상기 제13항의 친수성 고분자가 암로디핀 1 중량부에 대해서 0.05 중량부 내지 30 중량부인 약제학적 제제.

【청구항 91】

제15항에 있어서, 상기 제13항의 방출제어물질이 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트, 폴리비닐아세테이트, 폴리메타크릴레이트 공중합체, 에틸셀룰로오스, 폴리(메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트) 공중합체, 및 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체로 이루어진 군으로부터 선택된 1 종 이상인 것인 약제학적 제제.

【청구항 92】

제14항에 있어서, 상기 선방출성 구획의 아토르바스타틴은 방출개시 후 1시간 이내에 아토르바스타틴 총량의 80% 이상이 방출되는 약제학적 제제.

【청구항 93】

제14항에 있어서, 상기 니페디핀은 아토르바스타틴 방출개시 후 2시간 내지 6시간 이후에 방출되는 약제학적 제제.

【청구항 94】

제14항에 있어서, 아토르바스타틴은 제제 중 1 내지 160mg으로 포함되는 약제학적 제제.

【청구항 95】

제14항에 있어서, 상기 아토르바스타틴은 그의 이성질체인 약제학적 제제.

【청구항 96】

제14항에 있어서, 니페디핀은 제제 중 1 내지 90mg으로 포함되는 약제학적 제제.

【청구항 97】

제 14 항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 장용성 고분자 및 친수성 고분

자를 포함하는 약제학적 제제.

【청구항 98】

제15항에 있어서, 상기 제14항의 방출제어물질이 니페디핀 100 중량부에 대하여 5 내지 300 중량부로 함유된 약제학적 제제.

【청구항 99】

제97항에 있어서, 상기 제14항의 방출제어물질이 니페디핀 100 중량부에 대하여 5 내지 300 중량부로 함유된 약제학적 제제.

【청구항 100】

제97항 또는 제98항에 있어서, 상기 장용성 고분자는 장용성 셀룰로오스 유도체로서 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 히드록시메틸에틸셀룰로오스프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 셀룰로오스아세테이트말레이트, 셀룰로오스벤조에이트프탈레이트, 셀룰로오스프로피오네이트프탈레이트, 메틸셀룰로오스프탈레이트, 카르복시메틸에틸셀룰로오스, 에틸히드록시에틸셀룰로오스프탈레이트, 및 메틸히드록시에틸셀룰로오스 중에서 선택된 하나 이상; 장용성 아크릴산계 공중합체로서 스티렌-아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸-아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체, 아크릴산부틸-스티렌-아크릴산 공중합체, 메타크릴산-메타크릴산메틸 공중합체, 메타크릴산·아크릴산에틸공중합체, 및 아크릴산메틸-메타크릴산-아크릴산옥틸공중합체 중에서 선택된 하나 이상; 장용성 말레인산계 공중합체로서 아세트산비닐-말레인산 무수물 공중합체, 스티렌-말레인산 무수물 공중합체, 스티렌-말레인산모노에스테르 공중합체, 비닐메틸에테르-말레인산 무수물 공중합체, 에틸렌-말레인산 무수물 공중합체, 비닐부틸에테르-말레인산 무수물 공중합체, 아크릴로니트릴-크릴산메틸·말레인산 무수물 공중합체, 및 아크릴산부틸-스티렌-말레인산 무수물 공중합체 중에서 선택된 하나 이상; 또는 장용성 폴리비닐 유도체로서 폴리비닐알콜프탈레이트, 폴리비닐아세탈프탈레이트, 폴리비닐부티레이트프탈레이트 및 폴리비닐아세트아세탈프탈레이트 중에서 선택된 하나 이상이고,

상기 친수성 고분자는 셀룰로오스 유도체로서 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 및 히드록시에틸메틸셀룰로오스 중에서 선택된 하나 이상; 겔

류로서 구아검, 로커스트 콩 검, 트라가칸타, 카라기난, 아카시아검, 아라비아검, 젤란검, 및 잔탄검 중에서 선택된 하나 이상 단백질을 류로서 젤라틴, 카제인, 및 제인 중에서 선택된 하나 이상 폴리비닐 유도체로서 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 및 폴리비닐아세탈디에틸아미노아세테이트 중에서 선택된 하나 이상; 폴리메타크릴레이트 공중합체로서 폴리(부틸 메타크릴레이트-(2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트) 공중합체, 폴리(메타크릴산-메틸메타크릴레이트) 공중합체, 및 폴리(메타크릴산-에틸아크릴레이트) 공중합체 중에서 선택된 하나 이상; 폴리에틸렌 유도체로서 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리에틸렌 옥사이드 중에서 선택된 하나 이상 카르복시비닐폴리머로서 카보머 및 그 혼합물 중에서 선택된 하나 이상인 약제학적 제제.

【청구항 101】

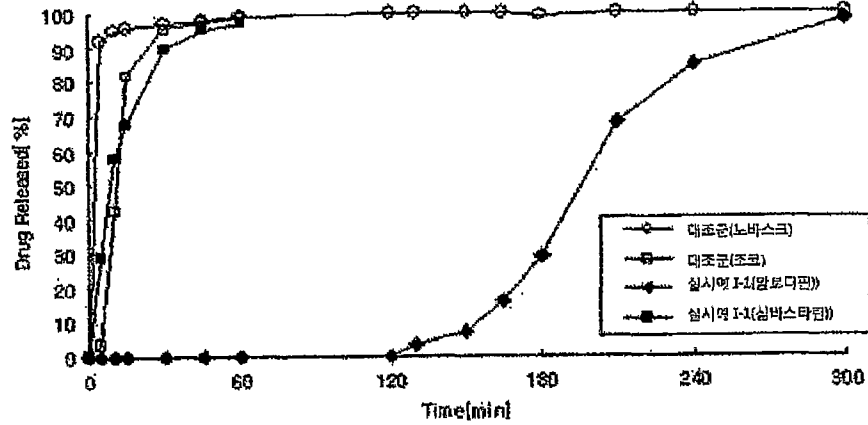
제15항에 있어서, 상기 제14항의 방출제어물질은 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 메타크릴산-메타크릴산메틸공중합체, 글리세릴 스테아레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 카보머, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적 제제.

【청구항 102】

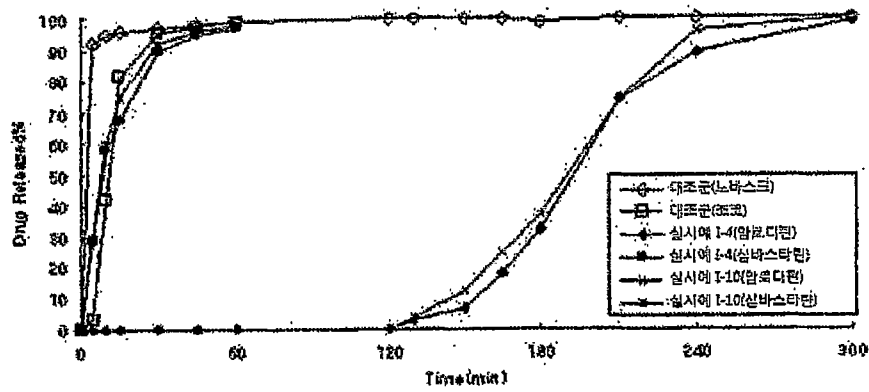
제97항 또는 제101항에 있어서, 방출제어물질은 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트 숙시네이트, 메타크릴산-메타크릴산메틸공중합체, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 카보머, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적 제제.

【도면】

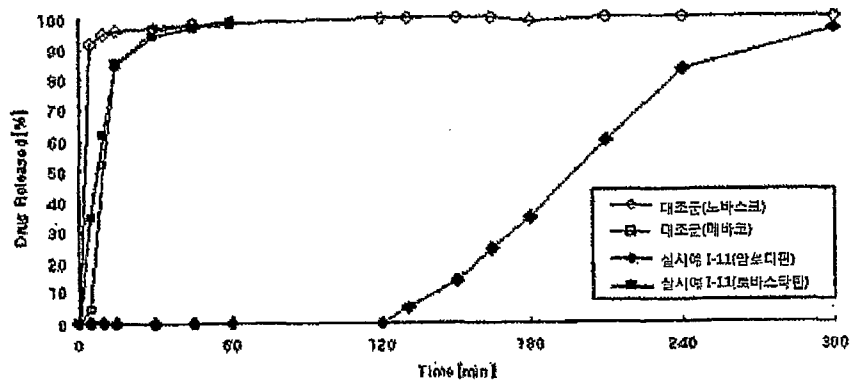
【도 1】



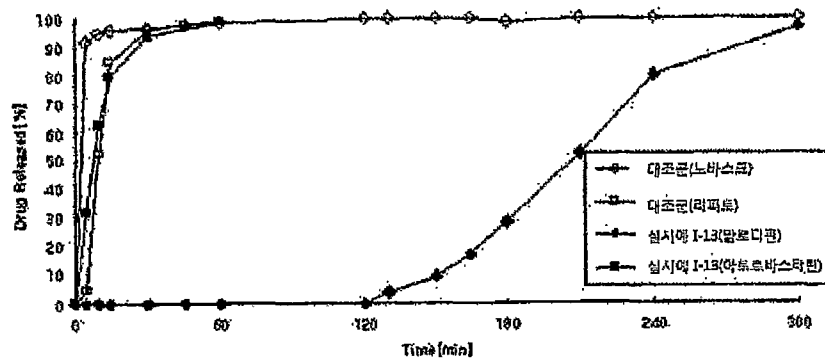
【도 2】



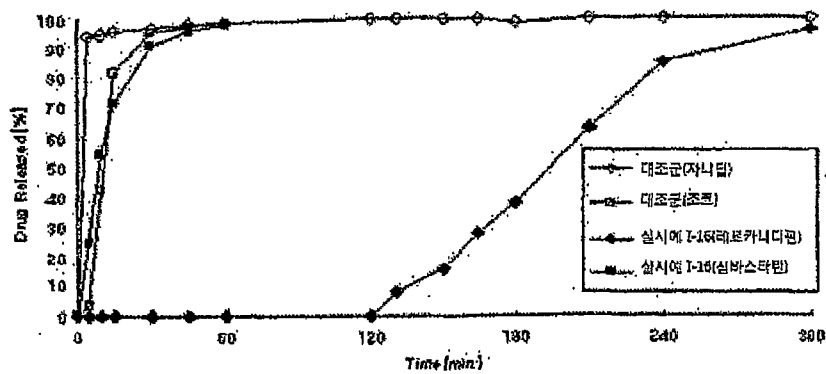
【도 3】



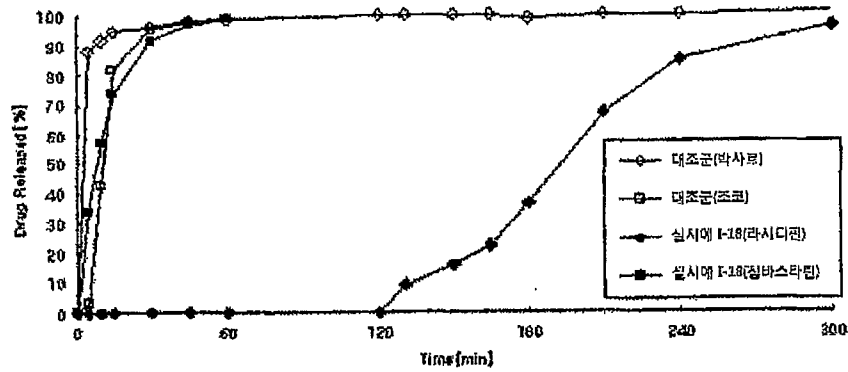
【도 4】



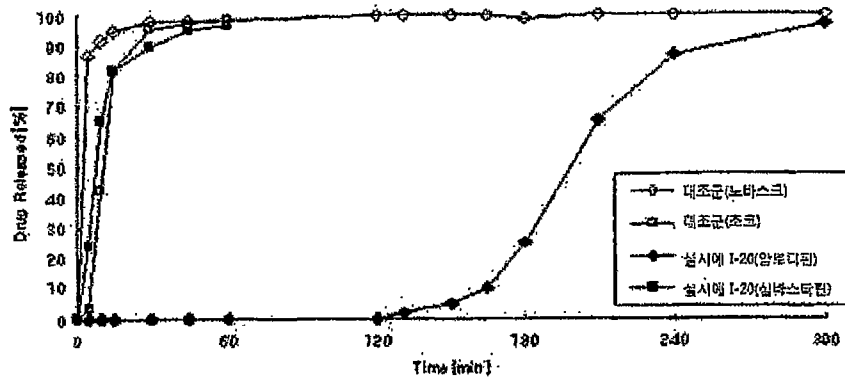
【도 5】



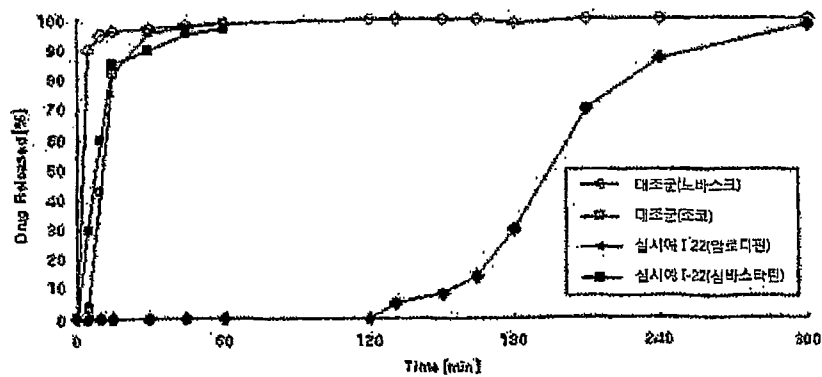
【도 6】



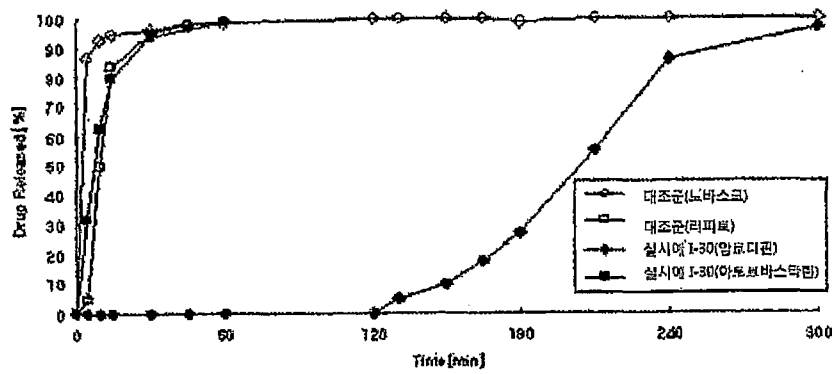
【도 7】



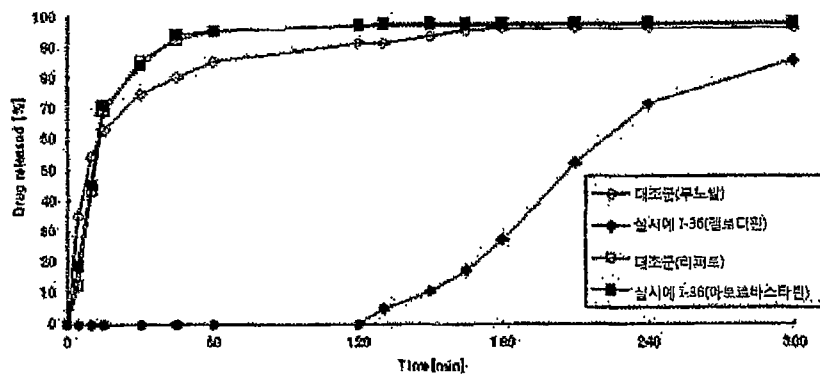
【도 8】



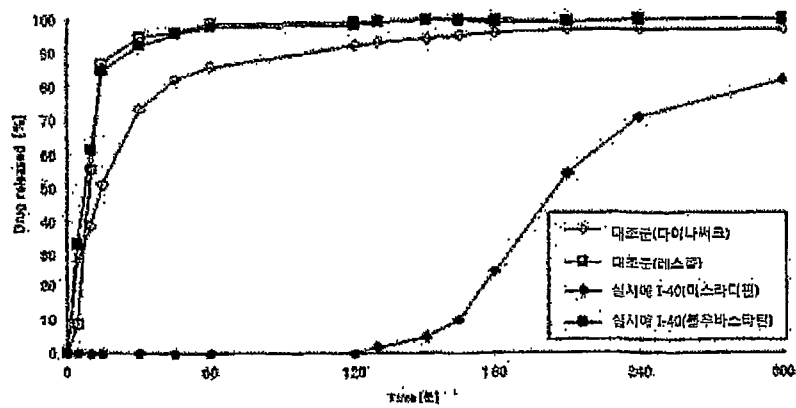
【도 9】



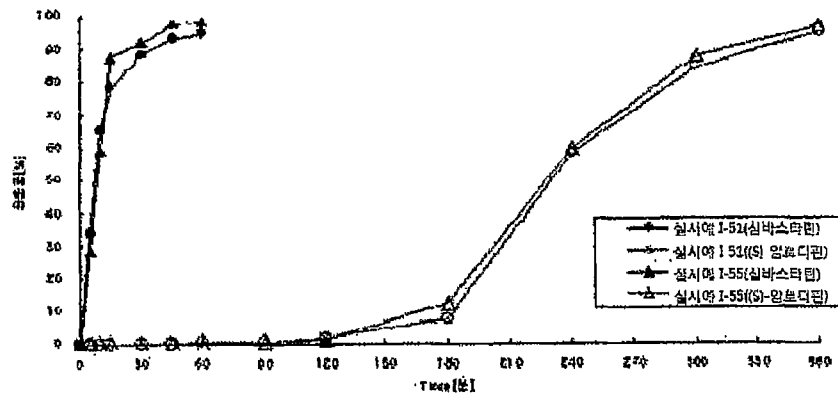
【도 10】



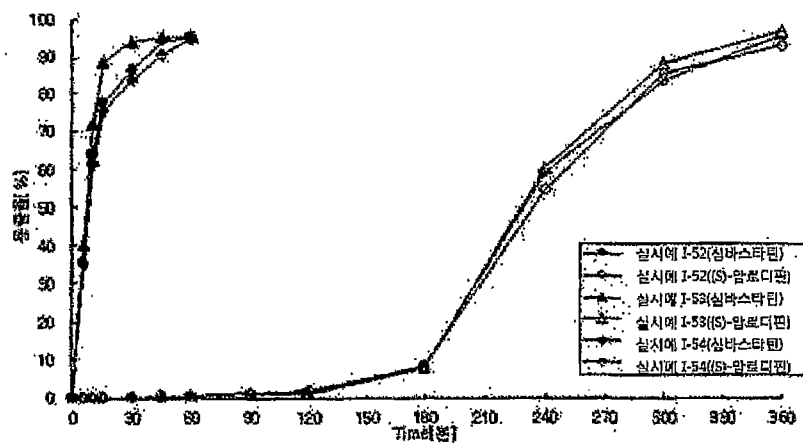
【도 11】



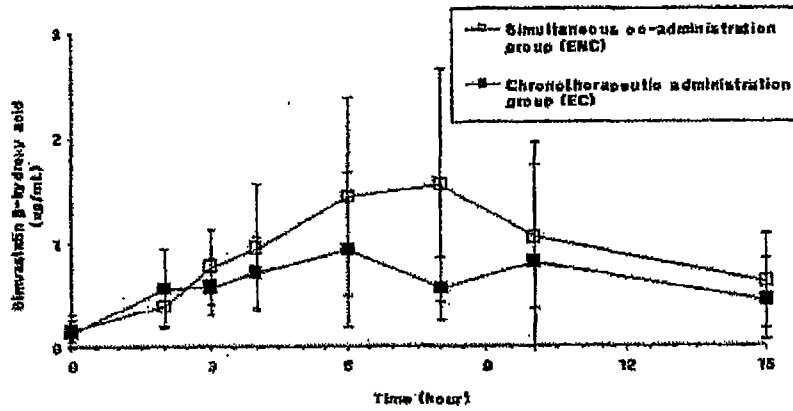
【도 12】



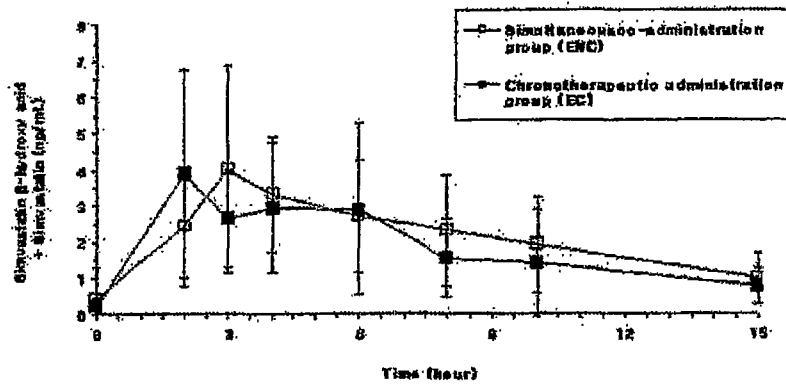
【도 13】



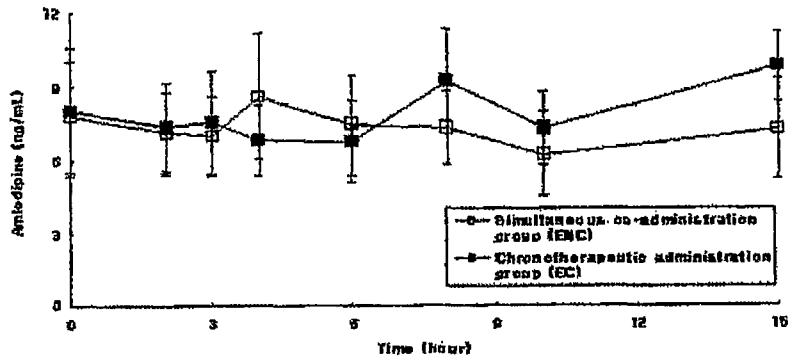
【図 14】



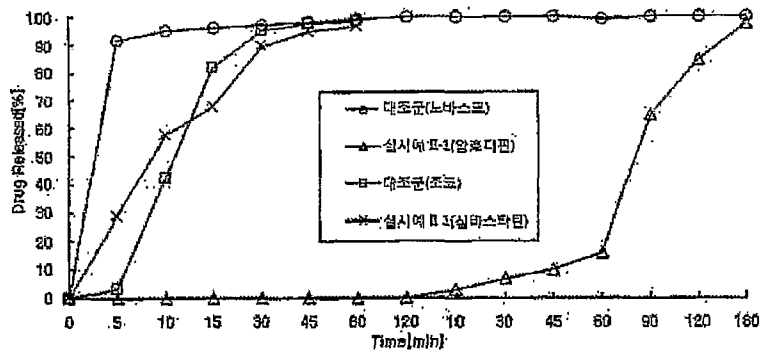
【図 15】



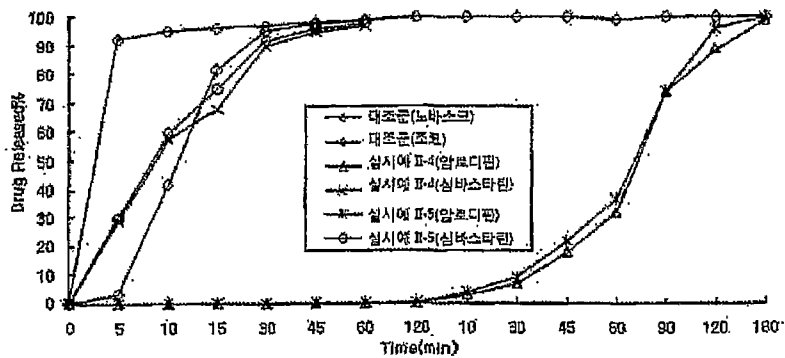
【도 16】



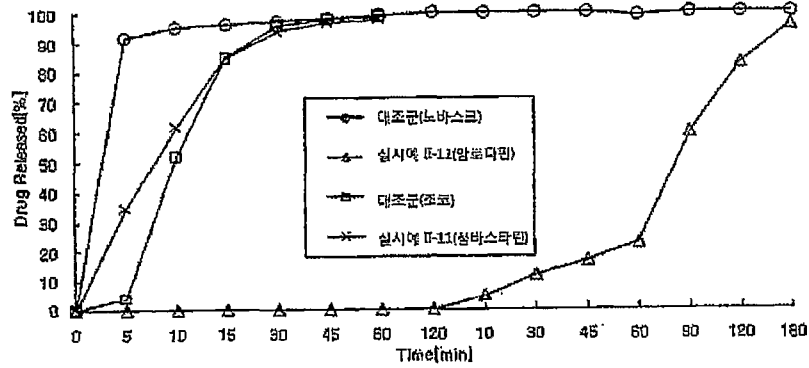
【도 17】



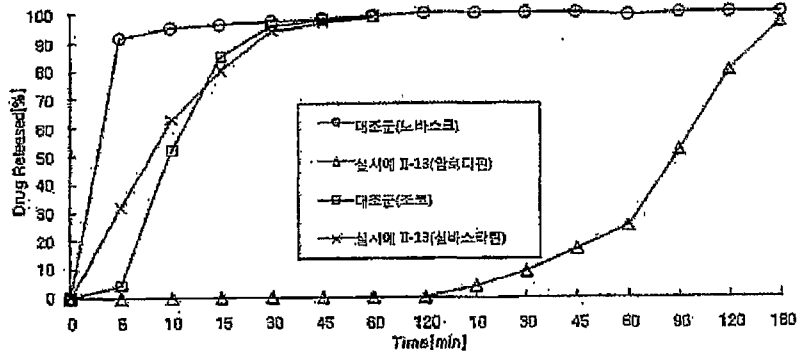
【청구항 18】



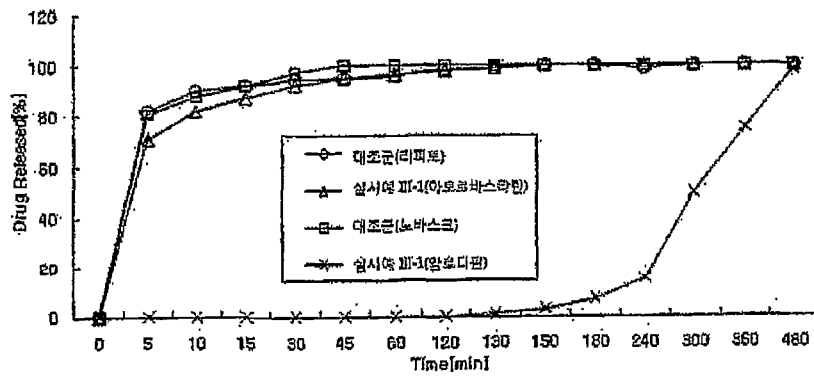
【도 19】



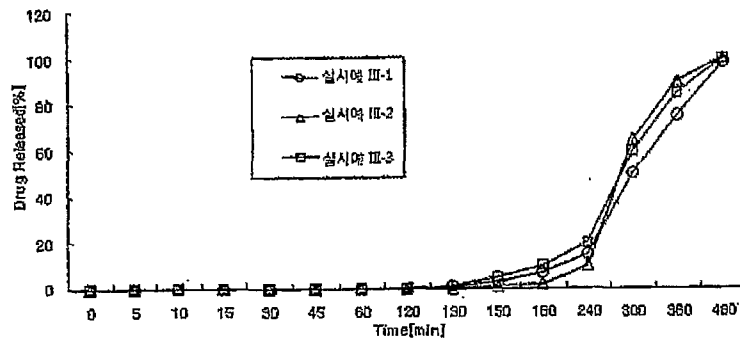
【도 20】



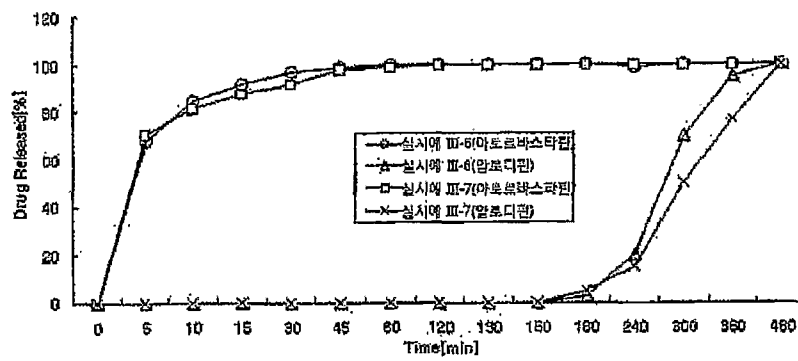
【도 21】



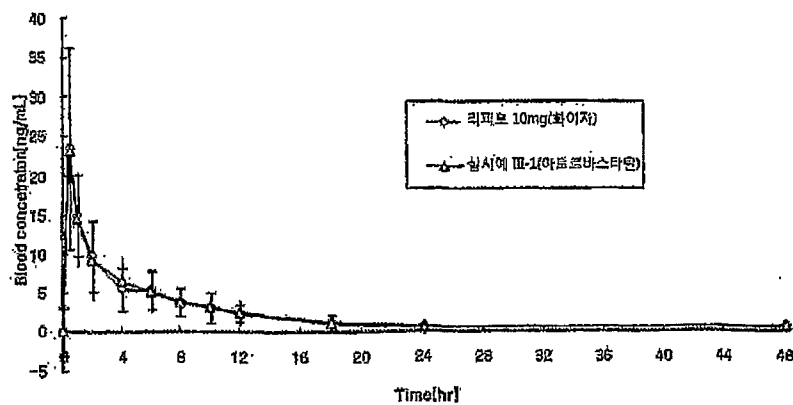
【도 22】



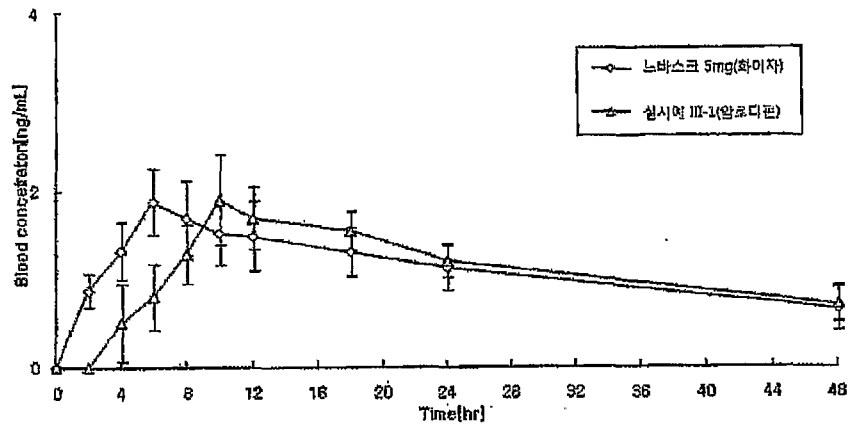
【도 23】



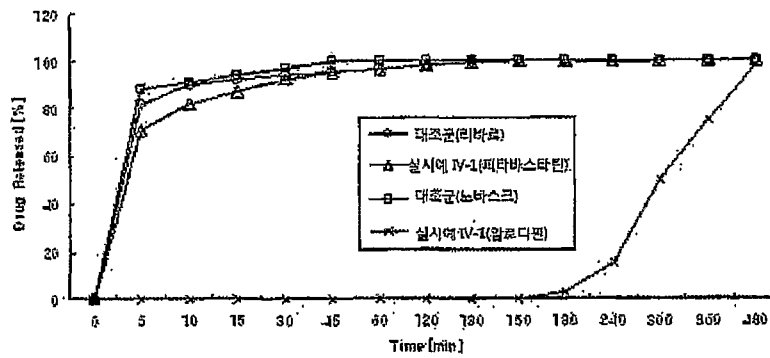
【도 24】



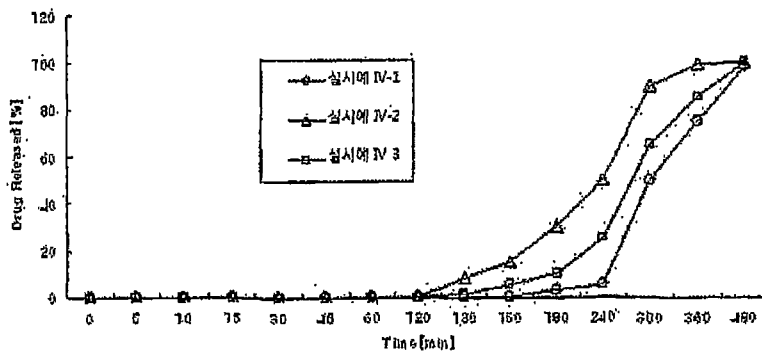
【도 25】



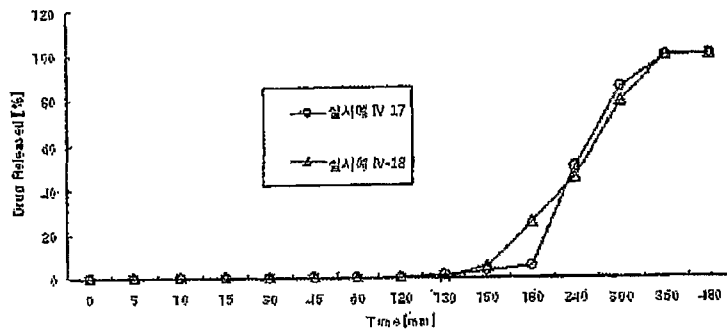
【도 26】



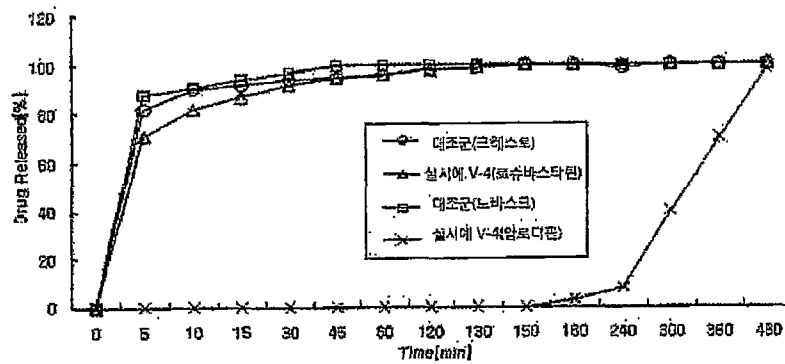
【도 27】



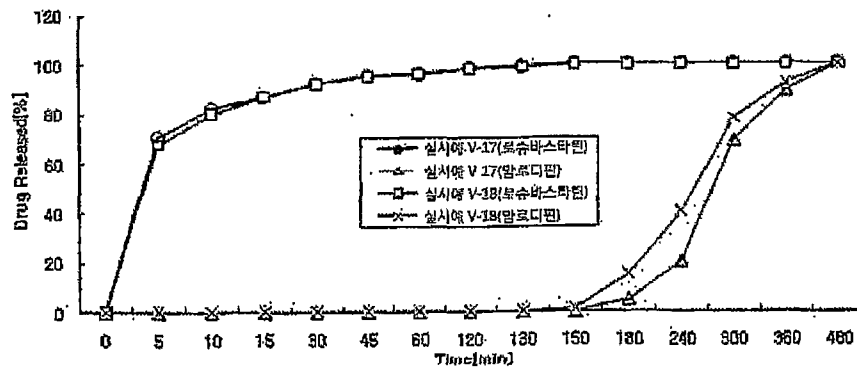
【도 28】



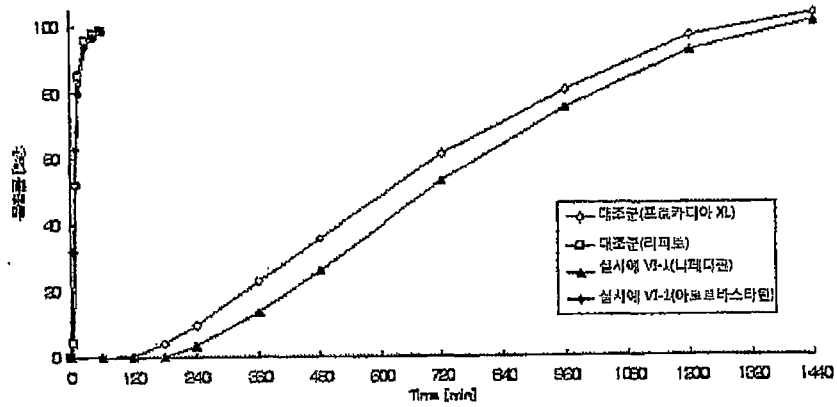
【도 29】



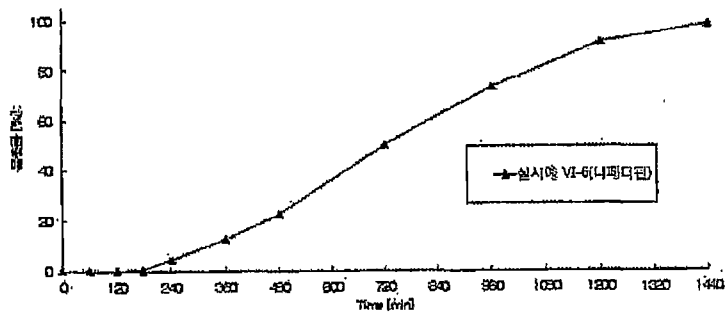
【도 30】



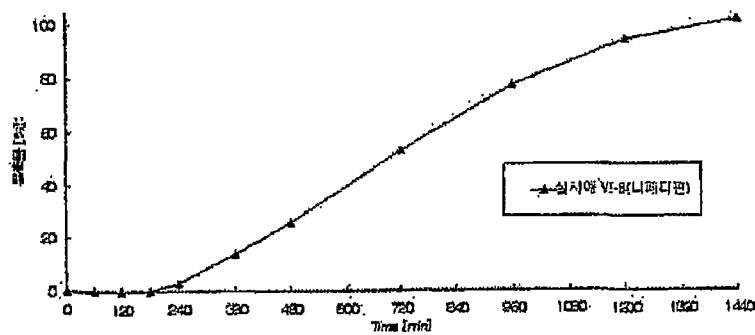
【도 31】



【도 32】



【도 33】



【도 34】

