



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년11월07일
(11) 등록번호 10-1198822
(24) 등록일자 2012년11월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/47 (2006.01) A61K 33/08 (2006.01)

A61P 3/06 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-0097892

(22) 출원일자 2010년10월07일

심사청구일자 2010년10월07일

(65) 공개번호 10-2012-0036168

(43) 공개일자 2012년04월17일

(56) 선행기술조사문헌

KR1020080058449 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

한미약품 주식회사

경기도 화성시 팔탄면 무하로 214

(72) 발명자

김용일

경기도 수원시 팔달구 화산로 57, 진흥아파트 14
7동 2201호 (화서동)

나영준

경기도 과천시 별양로 163, 702동 506호 (별양동,
주공아파트)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

제일특허법인, 장성구

전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 윤소라

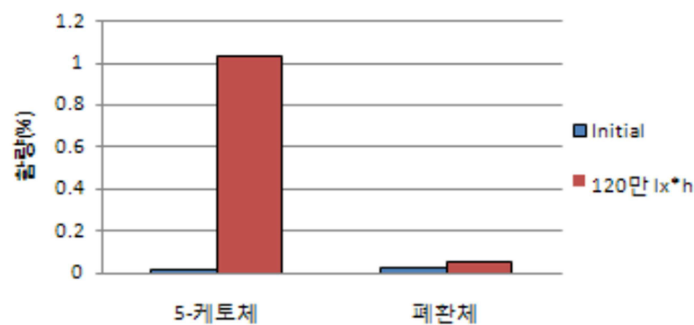
(54) 발명의 명칭 피타바스타틴류 및 500 nm 초과 600 nm 이하에서 극대 흡수 파장을 갖는 착색제를 포함하는
광안정성이 우수한 의약 제제

(57) 요약

본 발명은 광안정성이 향상된 피타바스타틴류, 500 nm초과 600 nm이하에서 극대 흡수 파장을 가지는 착색제, 및 추가 차광물을 함유하는 의약 제제에 관한 것으로서, 상기 의약 제제는 광안정성이 우수하여 폭광에 의한 분해를 효율적으로 억제함으로써, 안전하고 유효한 고지혈증 및 콜레스테롤 혈증 치료제로서 활용될 수 있다.

대표도 - 도1

원료의 광분해 산물



(72) 발명자

이윤아

경기도 부천시 원미구 송내대로205번길 70, 2505동
601호 (상동, 푸른마을)

정기우

경기도 수원시 장안구 하พล로1번길 6-9, 306호 (천
천동, 굿모닝빌)

박재현

경기도 수원시 영통구 영통로 460, 청명마을 동신
아파트 311동 404호 (영통동)

우중수

경기도 수원시 장안구 화산로125번길 9, 120동
2303호 (천천동, 천천 푸르지오)

특허청구의 범위

청구항 1

피타바스타틴, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 수화물, 용매화물 및 이의 조합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 피타바스타틴류; 적색 40호, 적색 102호, 코치닐 색소, 락 색소 및 이의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 착색제; 및 추가 차광물을 포함하는 의약 제제.

청구항 2

삭제

청구항 3

제 1항에 있어서, 상기 피타바스타틴류가 피타바스타틴 칼슘인 것을 특징으로 하는 의약 제제.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

제 1항에 있어서, 상기 착색제가 적색 40호인 것을 특징으로 하는 의약 제제.

청구항 7

제 1항에 있어서, 상기 착색제가 코치닐 색소인 것을 특징으로 하는 의약 제제.

청구항 8

제 1항에 있어서, 상기 착색제가 적색 40호 또는 적색 102호이며, 피타바스타틴류 1 중량부에 대하여 0.007~2.8 중량부의 비율로 포함되는 것을 특징으로 하는 의약 제제.

청구항 9

제 1항에 있어서, 상기 착색제가 코치닐 색소 또는 락색소이며, 피타바스타틴류 1 중량부에 대하여 0.1~5.6 중량부의 비율로 포함되는 것을 특징으로 하는 의약 제제.

청구항 10

제 1항에 있어서, 상기 추가 차광물이 탈크, 산화 티탄, 산화 아연, 카올리나이트, 염화철, 산화철 및 이의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 의약 제제.

청구항 11

제 10항에 있어서, 상기 추가 차광물이 산화티탄인 것을 특징으로 하는 의약 제제.

청구항 12

제 1항에 있어서, 상기 의약 제제가 피타바스타틴, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 수화물, 용매 화물 및 이의 조합물로 이루어지는 군으로부터 선택되는 피타바스타틴류 0.1 내지 10 중량%; 적색 40호, 적색 102호, 코치닐 색소, 락 색소 및 이의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 착색제 0.01~8 중량%; 및 추가 차광물 0.01~25 중량%를 포함하는 것을 특징으로 하는 의약 제제.

청구항 13

제 1항에 있어서, 상기 의약 제제가 60만 lx 내지 120만 lx의 빛을 조사하였을 때 생성되는 하기 화학식 2의 5-케토체의 함량이 0.2중량% 미만인 것을 특징으로 하는 의약 제제:

<화학식 2>



청구항 14

제 1항에 있어서, 상기 의약 제제가 경구 고형 제제인 것을 특징으로 하는 의약 제제.

청구항 15

제 14항에 있어서, 상기 경구 고형 제제가 할선정제인 것을 특징으로 하는 의약 제제.

명세서

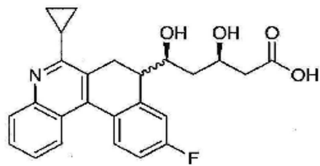
기술분야

[0001] 본 발명은 피타바스타틴류 함유 의약 제제에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 피타바스타틴류 외에 500 nm 초과 600 nm 이하에서 극대 흡수 파장을 갖는 착색제 및 추가 차광물을 포함하는 광안정성이 개선된 제제에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 피타바스타틴(pitavastatin)은 HMG-CoA 환원효소 억제제로서, 고지혈증 및 고콜레스테롤혈증 치료제로 널리 사용되는 약물로, 한국에서는 리바로(중외제약)라는 제품명으로 판매되고 있다. 하지만, 피타바스타틴은 유사약 물인 아토르바스타틴 및 심바스타틴과 같은 스타틴류에 비해 광안정성이 낮아 빛에 노출시 하기 화학식 1의 폐 환체(closed ring) 및 하기 화학식 2의 5-케토체가 생성되어, 제제 중의 피타바스타틴의 함량을 일정하게 유지하는 것이 불가능하며, 충분한 치료 효과를 얻을 수 없는 단점이 있다.

[0003] [화학식 1]

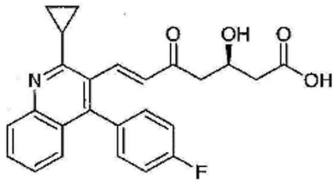


폐고리체 1, 2

[0004]

[0005]

[화학식 2]



5-케토체

[0006]

[0007]

특히, 피타바스타틴 2mg 정은 분할선을 따라 정제를 분할하여 복용 용량을 조절하는데, 이러한 할선정제의 경우 빛에 의해 분할 단면의 피타바스타틴의 분해가 일어나므로 내광성을 부여하는 처리가 더더욱 요구된다.

[0008]

일반적으로 광안정성을 개선하기 위하여, 가시광선을 차단시킨 조건하에서 제품을 제조한 후 탈크나 산화 바륨 또는 산화 티탄과 같은 차광제로 코팅하여 보관 중 혹은 복용량 관리시 빛의 직접적인 접촉을 피하는 것이 일반적이다. 이와 유사한 방법이 일본공개특허공보 2002-212104호 및 국제공개 97/39752호에서 개시되어 있다. 하지만, 차광제를 사용하는 경우, 폐환체의 생성은 어느 정도 방지할 수 있지만, 5-케토체의 생성은 막기 힘든 문제가 있다.

[0009]

다른 방법으로, 코팅과 같이 빛의 접촉을 직접적으로 차단하지 않고, 특정 색소를 이용하여 광에 대한 안정성을 개선시키는 방법이 연구되어 왔다(일본 공개특허공보 2000-7583호 참조). 특히 피타바스타틴류에 적용된 예로서, 대한민국 공개특허 제2008-0058449호에서는 산화 티탄을 배합하여 폐환체의 생성을 방지함과 동시에 특정 파장의 착색제를 사용하여 광안정성을 개선한 약제학적 조성물을 개시하고 있다. 하지만, 약제학적으로 적용하기에 광안정성 효과가 그리 높지 않은 문제가 있다.

[0010]

이에 본 발명자들은 상기 광 분해물의 생성 방지 수단에 대해 다양한 검토를 한 결과 500 nm 초과 600 nm 이하에서 극대 흡수 파장을 갖는 착색제를 배합할 경우, 400 nm 초과 500 nm 이하에서 극대 흡수 파장을 갖는 착색제에 비해 피타바스타틴의 광 분해물의 생성을 효과적으로 억제할 수 있음을 확인하고, 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011]

따라서 본 발명의 목적은 광안정성이 우수한 피타바스타틴류를 유효성분으로 함유하는 의약 제제를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0012]

상기 목적에 따라 본 발명은 피타바스타틴류, 500 nm 초과 600 nm 이하에서 극대 흡수 파장을 갖는 착색제, 및 추가 차광물을 포함하는 의약 제제를 제공한다.

발명의 효과

[0013] 본 발명에 따른 피타바스타틴류를 함유하는 의약 제제는 광안정성이 우수하여 폭광에 의하여도 광 분해물이 생성되지 않는 바, 안전하고 유효한 고지혈증 및 콜레스테롤 혈증 치료제로서 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0014] 도 1은 폭광에 의한 피타바스타틴의 분해산물의 함량을 HPLC 법에 의해 측정한 결과로서, 폭광에 의해 피타바스타틴의 분해산물인 5-케토체의 생성이 증가함을 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0015] 본 발명은 피타바스타틴류, 500 nm 초과 600 nm 이하에서 극대 흡수 파장을 갖는 착색제, 및 추가 차광물을 포함하는 의약 제제를 제공한다.

[0016] 상기 본 발명에 따른 의약 제제에 사용된 성분을 구체적으로 설명한다.

[0017] (1) 피타바스타틴류

[0018] 본 발명의 의약 제제는 약리활성성분으로서 피타바스타틴류를 함유한다. 상기 피타바스타틴류는 HMG-CoA 환원 효소 억제제로서, 고지혈증 및 고콜레스테롤혈증의 치료약으로 유용하다고 알려져 있다. 본 발명의 의약 제제는 피타바스타틴, 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 그 에스테르(락톤화 형성체도 포함한다), 이들의 수화물 및 의약품으로서 허용되는 용매와의 용매화물을 단독으로 또는 조합하여 포함할 수 있다.

[0019] 상기 피타바스타틴의 약제학적으로 허용 가능한 염으로는, 나트륨염, 칼륨염 등의 알칼리 금속염; 칼슘염, 마그네슘염 등의 알칼리 토금속염; 페네틸아민염 등의 유기 아민염 또는 암모늄염 등을 들 수 있다. 또한, 그 에스테르로는, 탄소수 1~6의 저급 알킬에스테르를 들 수 있고, 예를 들어 메틸에스테르, 에틸에스테르, i-프로필에스테르, n-프로필에스테르 등을 들 수 있다. 이들 중, 피타바스타틴류로는, 피타바스타틴의 염이 바람직하고, 특히 칼슘염이 바람직하나, 이에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 의약 제제 중의 피타바스타틴류의 함유량은, 제제 총량에 대하여 0.1~10 중량%가 바람직하고, 보다 바람직하게는 0.3~7 중량%이며, 특히 바람직하게는 0.5~4 중량%이다.

[0020] (2) 착색제

[0021] 본 발명에 사용되는 착색제는 500 nm 초과 600 nm 이하에서 UV 흡수 곡선의 극대 흡수 파장을 갖는 것을 특징으로 한다. 상기 500 nm 초과 600 nm 이하에서 극대 흡수 파장을 갖는 착색제는 그 외의 극대 흡수 파장을 갖는 착색제, 특히 400 nm 초과 500 nm 이하에서 극대 흡수 파장을 갖는 착색제에 비해 현저하게 피타바스타틴류의 광분해물, 예컨대 5-케토체의 생성을 억제할 수 있다(표 1 참조). 상기 착색제는 본 발명의 의약 제제의 총량에 대하여 0.01~8 중량%의 범위로 사용되는 것이 바람직하다.

[0022] 본 발명에 따른 의약 제제에 사용되는 착색제는 식용 합성 착색제 또는 천연 착색제일 수 있다.

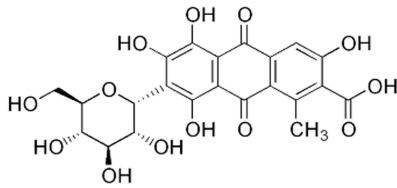
[0023] 식용 합성 착색제의 경우, 바람직하게는 적색 40호(극대 흡수 파장 503 ± 2 nm) 또는 적색 102호(극대 흡수 파장 505 ± 2 nm)가 사용될 수 있으며, 보다 바람직하게는 적색 40호가 사용될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 합성 착색제는 바람직하게는 피타바스타틴류 1 중량부에 대해 0.007~2.8 중량부, 보다 바람직하게는 0.04~1.4 중량부, 가장 바람직하게는 0.08~0.7 중량부의 비율로 함유될 수 있다. 피타바스타틴류 1 중량부에 대하여 상기 착색제가 0.007 중량부 이하로 사용될 경우 안정성 개선 효과가 부족하며, 2.8 중량부 이상으로 사용될 경우 색상이 너무 진하여 상품가치가 떨어질 뿐만 아니라 색소로 인해 안정성이 저하될 우려가 있다. 또한, 바람직한 합성 착색제의 함유 비율은 제제 총량에 대해 0.01~4 중량%이다.

[0024] 나아가, 식용 천연 착색제의 경우, 바람직하게는 하기 화학식 3의 코치닐 추출 색소(극대 흡수 파장 516 ± 2 nm) 또는 하기 화학식 4의 락 색소(극대 흡수 파장 523 ± 2 nm)가 사용될 수 있으며, 보다 바람직하게는 코치닐 추출

색소가 사용될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 코치닐 추출 색소는 코치닐 선인장 등에 기생하는 연지 벌레 암컷의 건조충체를 물-알코올성 용액으로 추출하여 얻어지는 농축물로서 색소의 주성분은 카민산(carminic acid; $C_{22}H_{20}O_{13}$)이다. 또한, 락 색소는 패각충과 락크패각충의 유충이 분비하는 수지상 물질을 물로 추출하여 얻어지는 색소로서, 주 색소는 안트라퀴논계의 락카인산(Laccaic acid, $C_{26}H_{19}NO_{12}$)이다.

[0025]

[화학식 3]

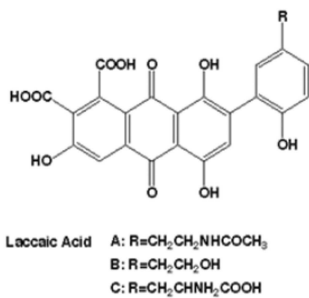


코치닐 색소

[0026]

[0027]

[화학식 4]



락 색소

[0028]

[0029]

본 발명에서 사용 가능한 천연 착색제의 양은 바람직하게는 피타바스타틴류 1 중량부에 대하여 0.1~5.6 중량부로 사용하는 것이 바람직하다. 또한, 본 발명에 따른 의약 제제 총량에 대하여 바람직하게는 0.2~8 중량%로 사용될 수 있다. 피타바스타틴류 1 중량부에 대하여 상기 착색제가 0.1 중량부 이하로 사용될 경우 안정성 개선 효과가 미비하며, 5.6 중량부 이상으로 사용될 경우 색상이 너무 진하여 상품가치가 떨어질 수 있다.

[0030]

(3) 추가 차광물

[0031]

추가 차광물은 약리활성성분과 혼합공정을 통하여 사용하며, 약리활성성분에 영향을 줄 수 있는 빛을 물리적으로 차단하여 광안정성 효과를 얻을 수 있는 물질들을 의미한다. 본 발명에서 사용 가능한 추가 차광물로는 탈크, 산화 티탄, 산화 아연, 카올리나이트, 염화철, 산화철, 및 이의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있으며, 바람직하게는 산화 티탄이 사용될 수 있다. 본 발명에서 사용할 수 있는 산화 티탄은 루틸형, 아나타제형 중 어느 결정형이어도 무방하다. 루틸형으로는 산화 티탄 NA-65(토호 티타늄사), 아나타제형으로는 산화 티탄 A-HR(TIOXIDE사) 등을 들 수 있다. 상기 산화 티탄은 피타바스타틴류와 함께 배합되어 광안정성 효과를 상승시킬 수 있다. 본 발명에서 사용할 수 있는 산화철로는 적색 산화철, 황색 산화철, 갈색 산화철, 흑색 산화철 등이 있다. 이 산화철들은 '자원보존 및 복원법(RCRA, Resource Conservation and Recovery Act)'에 위험물로 구분되어 있지 않으며, 산화철안료의 금속분은 미국 FDA에 의해 설정 기준 이하이다. 본 발명에서 가장 바람직한 산화철은 적색 산화철로서, 다른 산화철과 비교하여 가장 안정한 형태를 유지하고 있다. 적색 산화철은 산?알칼리의 저항성, 순도, 열안정성, 호환성이 좋고 자외선 흡수에 강하며 햇빛으로부터 제품들이 변성되는 것을 방지하는데 도움을 준다.

[0032]

상기 차광물은 본 발명에 따른 의약 제제 총량에 대하여 0.01 내지 25 중량%, 바람직하게는 0.01~15 중량%의 범위로 사용될 수 있다. 사용량이 미미할 경우 그 효과를 보기 힘들 것으로 사료되며, 사용량이 너무 많을 경우 정제화 과정이나 충전 과정 중에 타정장애(예를 들면, 캐핑, 스티킹, 라미네이팅) 혹은 충전 장애(예를 들면, 질량편차, 혼합불균질성)등을 야기할 수 있다.

[0033] 일 구체예에 있어서, 본 발명에 따른 의약 제제는 피타바스타틴류 0.1 내지 10 중량%; 500 nm 초과 600 nm 이하에서 극대 흡수 파장을 갖는 착색제 0.01~8 중량%; 및 추가 차광물 0.01~25 중량%를 포함한다.

[0034] 본 발명에 따른 의약 제제는 피타바스타틴류 외에 500 nm 초과 600 nm 이하에서 극대 흡수 파장을 갖는 착색제, 및 추가 차광물을 포함함으로써, 60만 lx 내지 120만 lx의 빛을 조사하였을 때 생성되는 하기 화학식 2의 5-케토체의 함량이 0.2% 미만인 것을 특징으로 한다:

[0035] <화학식 2>



[0036]

[0037] 본 발명의 의약 제제는 경구 고형 제제일 수 있으며, 정제, 캡슐제, 과립제, 세립제, 필름코팅제 등으로 제형화될 수 있으나, 피타바스타틴류의 광안정성을 유지한다는 점에서 과립을 제조한 후에 캡슐제, 정제 등으로 제형화하는 것이 바람직하다. 보다 바람직하게는, 본 발명의 의약 제제는 할선정제일 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0038] 또한, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 피타바스타틴류를 함유하는 의약 제제의 제조방법을 제공한다:

[0039] 1) 피타바스타틴류를 포함하는 과립을 제조하는 단계;

[0040] 2) 500 nm 초과 600 nm 이하에서 극대 흡수 파장을 갖는 착색제, 및 추가 차광제를 혼합하는 단계; 및

[0041] 3) 상기 혼합물을 정제화하거나 캡슐에 충전하는 단계.

[0042] 바람직한 일 실시예로서 상기 본 발명의 의약제제는 습식과립법에 의해 제조될 수 있다. 종래 피타바스타틴의 제조방법에 있어서 대한민국 공개특허 제2008-0058449호는 유동층 코팅법으로 과립을 제조하는 과정에 광안정성을 개선할 수 있는 첨가제를 추가하는 공정이 개시되어 있다. 다만 이러한 방법은 유동층 코팅을 하는 제조사 혹은 제조자의 코팅 기술에 따라 제제의 광안정성 개선에 편차가 발생할 수 있다. 따라서, 본 발명과 같이 일반 습식과립법을 사용할 경우, 단순히 광안정성 개선 첨가제를 첨가하여 연합하는 공정이므로 편차가 적게 발생할 수 있는 장점이 있어, 재현성 있는 제제의 생산이 가능하다.

[0043] 하기 실시예에 의하여 본 발명을 좀 더 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[0044] **실시예 1: 착색제로 적색 40호를 포함하는 제제의 제조**

[0045] 피타바스타틴 칼슘(MSN, 인도) 2g, 탄산 칼슘 10g, D-만니톨 100g, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 12g, 히드록시프로필메틸셀룰로오스2910 2g, 산화 티탄 5.8g 및 적색 40호 0.26g을 혼합하여 균질의 분말 혼합물을 조제하고, 정제수 40g을 혼합하여 과립화하였다. 상기 과립에 스테아르산마그네슘 1.2g을 혼합하고 타정하여, 피타바스타틴 칼슘을 함유하는 할선정제(1정 133.3mg, 직경 7.0mm)를 제조하였다.

- [0046] 실시예 2: 착색제로 적색 102호를 포함하는 제제의 제조
- [0047]
- [0048] 실시예 1에서 적색 40호 대신에 동일한 양의 적색 102호를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1의 과정을 반복하여 할선정제를 제조하였다.
- [0049] 실시예 3: 착색제로 코치닐 색소를 포함하는 제제의 제조
- [0050] 피타바스타틴 칼슘(MSN, 인도) 2g, 탄산 칼슘 10g, D-만니톨 100g, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 12g, 히드록시프로필메틸셀룰로오스2910 2g, 산화 티탄 5.8g을 혼합하여 균질의 분말 혼합물을 조제하고, 미리 정제수 40g에 용해한 코치닐 색소(NK120 ; 보락) 1.3g을 혼합하여 과립화하였다. 상기 과립에 스테아르산마그네슘 1.3g을 혼합하고 타정하여, 할선정제(1정 134.4mg, 직경 7.0mm)를 제조하였다.
- [0051] 실시예 4: 착색제로 락 색소를 포함하는 제제의 제조
- [0052]
- [0053] 실시예 3에서 코치닐 색소 대신에 동일한 양의 락 색소(HF-21433; 한빛)를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 3의 과정을 반복하여 할선정제를 제조하였다.
- [0054] 실시예 5: 적색 40호의 함량이 증가된 제제의 제조
- [0055]
- [0056] 실시예 1에서 적색 40호 0.26g 대신에 적색 40호 1.3g을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1의 과정을 반복하여 할선정제를 제조하였다.
- [0057] 실시예 6: 코치닐 색소의 함량이 증가된 제제의 제조
- [0058] 실시예 3에서 코치닐 색소 1.3g 대신에 코치닐 색소 2.6g을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 3의 과정을 반복하여 할선정제를 제조하였다.
- [0059] 실시예 7: 락 색소의 함량이 증가된 제제의 제조
- [0060] 실시예 4에서 락 색소 1.3g 대신에 락 색소 2.6g을 사용하는 것을 제외하고, 실시예 4의 과정을 반복하여 할선정제를 제조하였다.
- [0061] 비교예 1: 착색제를 포함하지 않는 제제의 제조
- [0062] 실시예 1에서 착색제(적색 40호)를 사용하지 않는 것을 제외하고, 실시예 1의 과정을 반복하여 할선정제를 제조하였다.
- [0063] 비교예 2: 착색제로 황색 5호를 포함하는 제제의 제조

[0064]

[0065] 실시예 1에서 적색 40호 대신에 동일한 양의 황색 5호(극대 흡수 파장: 482 ± 2 nm)를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1의 과정을 반복하여 할선정제를 제조하였다.

[0066] **비교예 3: 착색제로 청색 1호를 포함하는 제제의 제조**

[0067]

[0068] 실시예 1에서 적색 40호 대신에 동일한 양의 청색 1호(극대 흡수 파장: 628 ± 2 nm)를 사용하는 것을 제외하고, 실시예 1의 과정을 반복하여 할선정제를 제조하였다.

[0069]

[0070] **비교예 4: 시판 제제**

[0071] 시판되는 피타바스타틴류 함유제제(리바로정 2mg(제조:(주)교와, 판매원:(주)중외제약))를 사용하였다.

[0072] 상기 본 발명에 따른 실시예 및 비교예의 제제를 하기 표 1에 정리하였다.

표 1

[0073]

	실시예							비교예		
	1	2	3	4	5	6	7	1	2	3
피타바스타틴 칼슘	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
탄산 칼슘	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
D-만니톨	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100
저치환도 히드록시프로필셀룰로오스	12	12	12	12	12	12	12	12	12	12
히드록시프로필메틸셀룰로오스2910	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
산화 티탄	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8	5.8
적색 40호	0.26	-	-	-	1.3	-	-	-	-	-
적색 102호	-	0.26	-	-	-	-	-	-	-	-
코치닐 색소	-	-	1.3	-	-	2.6	-	-	-	-
락 색소	-	-	-	1.3	-	-	2.6	-	-	-
적색 산화철	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
황색 5호	-	-	-	-	-	-	-	-	0.26	-
청색 1호	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.26
정제수	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40
스테아르산 마그네슘	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2

[0074] **시험예 1: 피타바스타틴 광분해 시험**

[0075] 피타바스타틴 원료 2g을 두 개의 페트리 디쉬에 각각 담고 하나는 백색 형광등 하에서 120만 lx*h를 조사 ($0.80W/m^2$, 18.44h)하고, 나머지 하나는 차광하여 같은 시간 동안 보관한 후, 폐환체 및 5-케토체의 함량(중량%)을 HPLC 법에 의해 측정하였다. 측정 결과를 도 1에 나타내었다.

[0076] 도 1에서 보는 바와 같이, 피타바스타틴 원료에 백색 형광등을 120만 lx*h 조사 시, 빛에 의해 폐환체가 약간 증가한 반면 5-케토체의 경우 초기보다 약 50배 이상 증가하는 것으로 나타났다. 따라서 제제의 광안정성을 유지하여 복용량 관리를 최적으로 하고, 처방시의 유효성을 높이기 위해서는 폭광에 의한 분해물인 5-케토체의 생성을 충분히 저해할 필요가 있다.

[0077]

[0078] **시험예 2: 본 발명에 따른 제제의 광분해 시험**

[0079]

[0080] 본 발명에 따른 실시예 1 내지 7 및 비교예 1 내지 4의 할선정제 표면을 백색 형광등 하에서 60만 lx*h(0.80W/m²/nm, 9.22h) 및 120만 lx*h(0.80W/m²/nm, 18.44h)를 각각 조사한 다음, 생성된 5-케토체의 함량(중량%)을 HPLC 법에 의해 측정하였다. 측정 결과를 하기 표 2에 나타내었다.

표 2

성분		실시예						
		1	2	3	4	5	6	7
5-케토체	조사전	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
	60만 lx*h	0.09	0.10	0.12	0.12	0.06	0.07	0.10
	120만 lx*h	0.12	0.14	0.18	0.19	0.09	0.14	0.14
		비교예						
		1	2	3	4			
5-케토체	조사전	n.d.	0.03	0.10	0.05			
	60만 lx*h	0.47	0.16	0.17	0.18			
	120만 lx*h	0.67	0.21	0.29	0.34			

[0081]

[0082] 상기 표 2에서 보는 바와 같이, 착색제가 포함되지 않은 제제(비교예 1)는 120만 lx*h 조사 후 제제 중의 5-케토체 함량이 0.67%로 광 안정성이 매우 좋지 않았다. 이에 반해, 실시예 1 내지 7의 제제는, 120만 lx*h 조사 후의 5-케토체의 함량이 모두 0.2% 이하로, 500 nm 초과 600 nm 이하 외의 범위에서 극대 흡수 파장을 갖는 착색제를 포함하는 제제(비교예 2 내지 4)에 비해 광 안정성이 우수하였다. 또한, 500 nm 초과 600 nm 이하에서 극대 흡수 파장을 갖는 합성 착색제를 사용한 제제(실시예 1~2)가 500 nm 초과 600 nm 이하에서 극대 흡수 파장을 갖는 천연 착색제를 사용한 제제(실시예 3~4)보다 5-케토체의 생성이 더욱 저해 되는 것으로 나타났으며, 합성 및 천연 착색제 모두 그 양을 증가시킬수록(실시예 5 내지 7) 제제의 광 안정성이 향상됨을 알 수 있었다.

도면

도면1

