

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2017년 10월 5일 (05.10.2017)



(10) 국제공개번호
WO 2017/171483 A1

- (51) 국제특허분류:
A61K 9/28 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/44 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2017/003567
- (22) 국제출원일: 2017년 3월 31일 (31.03.2017)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2016-0039635 2016년 3월 31일 (31.03.2016) KR
- (71) 출원인: 한미약품 주식회사 (HANMI PHARM. CO., LTD.) [KR/KR]; 18536 경기도 화성시 팔탄면 무하로 214, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 김형서 (KIM, Hyung Seo); 18587 경기도 화성시 향남읍 삼천병마로 281-15, 105-402, Gyeonggi-do (KR). 조정현 (CHO, Jung Hyun); 18396 경기도 화성시 동탄원천로 382-37, 119-1004, Gyeonggi-do (KR). 김진철 (KIM, Jin Cheul); 07216 서울시 영등포구 당산로 42길 16, 506-401, Seoul (KR). 김용일 (KIM, Yong Il); 16325 경기도 수원시 장안구 정자로 42번길 52, 732-504, Gyeonggi-do (KR). 박재현 (PARK, Jae Hyun); 16707 경기도 수원시 영통구 영통로 460, 311-404,

Gyeonggi-do (KR). 우중수 (WOO, Jong Soo); 16420 경기도 수원시 장안구 화산로 85, 120-2303, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 리앤목 특허법인 (Y.P.LEE, MOCK & PARTNERS); 06292 서울시 강남구 언주로 30길 13 대림아크로텔 12층, Seoul (KR).

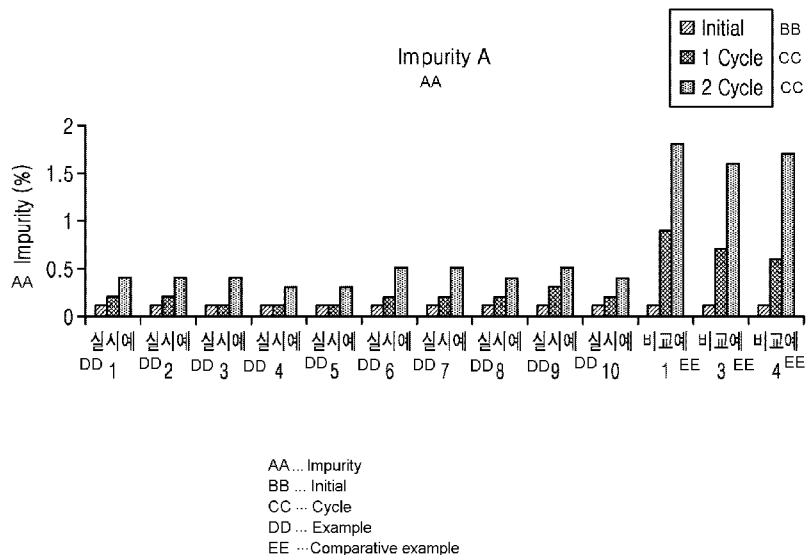
(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,

[다음 쪽 계속]

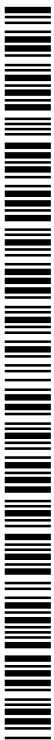
(54) Title: SOLID COMPOSITE PREPARATION CONTAINING TADALAFIL AND AMLODIPINE

(54) 발명의 명칭 : 타다라필 및 아몰로디핀 함유 고형 복합제제



(57) Abstract: One aspect of the present invention provides a solid composite preparation and a preparation method therefor, the solid composite preparation containing tadalafil or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and amlodipine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and comprising, on the surface thereof and as a film coating material, a film coating layer, which has an average molecular weight of 13,000 to 50,000 and comprises a polyvinyl alcohol (PVA) or a copolymer comprising PVA.

(57) 요약서: 본 발명의 일 양상은 타다라필 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 아몰로디핀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 고형 복합제제로서, 상기 고형 복합제제는 표면에 코팅제로서 평균 분자량이 13,000 ~ 50,000의 PVA(폴리비닐알콜) 또는 PVA 함유 공중합체를 포함하는 필름코팅층을 포함하는 것인 고형 복합제제, 및 그 제조방법을 제공한다.



WO 2017/171483 A1



ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, **공개:**

MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK,

SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ,

GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

명세서

발명의 명칭: 타다라필 및 아로디핀 함유 고정 복합제제 기술분야

- [1] 본 발명은 표면에 필름코팅층을 갖는 타다라필 및 아로디핀 함유 고정 복합제제에 관한 것으로서, 보다 상세하게는 광안정성을 구비하면서 적절한 활성성분용출양상을 나타낼 수 있어, 취급이 편리하면서도 효과가 우수한 타다라필 및 아로디핀 함유 고정 복합제제에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 타다라필은 “시알리스(Cialis®) 정”이라는 상품명으로 판매 중이며, 발기부전 및 양성 전립선 비대증의 치료, 또는 발기부전과 양성 전립선 비대증 동반 환자의 치료에 사용될 수 있다고 알려져 있다(특허문헌 1).
- [3] 아로디핀(amlodipine)[3-에틸 5-메틸 2-[(2-아미노에톡시)메틸]-4-(2-클로로페닐)-6-메틸-1,4-디하이드로피리딘-3,5-디카복실레이트]은 현재 화이자사의 “노바스크®” 등의 제품으로 시판되고 있으며, 칼슘 채널 길항제로서 수축기 고혈압 및 뇌졸중을 예방하는데 효과적이다. 또한, 아로디핀과 같은 칼슘 채널 길항제는 관상동맥 확장작용이 있어 협심증에 효과적이며, 특히 관상동맥의 연축이 관여하는 변이형 협심증에 매우 유용하다.
- [4] 미국 건강보험 자료에 의하면, 발기부전 환자의 약 41%가 고혈압 질환을 함께 가지고 있는 것으로 알려져 있으며, 우리나라에서는 2008년 질병관리본부 국민건강영양조사에서는 고혈압 환자의 54.3%가 발기부전을 동반하고 있음을 발표하였다. 또한, 2013 대한고혈압학회 진료지침에 따르면 고혈압의 일차약제로서 안지오텐신전환효소 억제제, 안지오텐신차단제, 베타차단제, 칼슘채널길항제, 또는 이뇨제를 사용하고, 발기부전을 동반하는 경우에는 발기부전이 순응도에 영향을 주지 않도록 적극적으로 문진하고, PDE5 억제제(Phosphodiesterase-5 inhibitors)는 고혈압약과 병용투여 가능하다고 명시하고 있다.
- [5] 국내 시판중인 PDE-5 억제제 계열 약물 중 하나인 실데나필은 화이자사의 “비아그라®” 라는 제품으로 시판되고 있으나, 이 약물의 경우는 필요한 경우에만 투여 가능하여 혈압약을 매일 복용하는 환자가 매일 함께 복용하기에는 안전성이 입증되어 있지 않다. 반면, 타다라필(시알리스®)의 경우 5 mg 용량으로 1 일 1 회 요법 가능하며, 따라서 매일 복용하는 고혈압 약제와 함께 복용하기에 적합하다. 또한, 타다라필과 칼슘 길항제 약물의 병용투여에 대한 연구에서 타다라필의 혈관이완 작용이 칼슘길항제의 혈압강하 효과를 증가시키고, 저혈압에 대한 위험성은 낮다고 보고되고 있다.
- [6] 특허문헌 2는 타다라필 및 아로디핀을 하나의 제제에 포함시켜, 환자의 순응도 개선된 경구용 복합제제를 개시하고 있다.

- [7] 그런데, 상기 복합제제에서 타다라필은 광에 대한 안정성이 우수한 것으로 알려져 있으나, 암로디핀은 광에 대한 안정성이 낮기 때문에 시판 암로디핀 제제 노바스크®는 차광 PVC/PVDC/Al 블리스터 포장 상태로 유통된다. 그런데, 이러한 블리스터 포장된 암로디핀 제제는 다른 의약품들과 함께 처방될 경우 약사가 조제 시 다른 의약품과 함께 약포지에 넣을 수 없으므로, 조제 시 번거로울 뿐만 아니라 환자가 복용 시 다른 약들과 별도로 챙겨서 복용해야 하므로 복용 순응도가 떨어지는 등의 문제가 있다. 또한, 일반적인 고형제제의 보틀 포장은 포장단위가 자유로운데 반해, 블리스터 포장은 포장단위가 최대 약 28T 정도이고 동일한 수의 단위제형당 차지하는 공간이 크기 때문에 경제성이 떨어지는 단점이 있다.

[8] [선행기술문헌]

[9] [특허문헌]

[10] 1. WO2000/066099

[11] 2. WO2015/072700

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [12] 본 발명의 일 양상은 차광 포자제를 이용한 포장 없이도 암로디핀의 안정성을 확보할 수 있고 용출율의 저하가 없어, 취급의 편리성, 우수한 약효, 및 복용 순응도를 증가시킬 수 있는 암로디핀 및 타다라필을 모두 포함하는 고형 복합제제를 제공하는 것이다.
- [13] 본 발명의 다른 일 양상은 상기 고형 복합제제의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [14] 본 발명의 일 양상은
- [15] 타다라필 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 고형 복합제제로서, 상기 고형 복합제제는 표면에 코팅기제로서 평균 분자량이 13,000 ~ 50,000인 PVA(폴리비닐알콜) 또는 그 PVA 함유 공중합체를 포함하는 필름코팅층을 포함하는 것인 고형 복합제제를 제공한다.
- [16] 본 발명의 다른 일 양상은
- [17] 타다라필 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 및 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 타다라필 과립부의 제조단계;
- [18] 암로디핀 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 및 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 암로디핀 혼합부의 제조단계;
- [19] 상기 타다라필 과립부 및 암로디핀 혼합부를 함께 타정하는 단계; 및
- [20] 상기 타정된 복합정제의 표면에 코팅기제로서 PVA 또는 PVA 함유 공중합체를 포함하는 필름코팅층을 형성시키는 단계를 포함하는,
- [21] 상기 본 발명의 일 양상에 따른 고형 복합제제의 제조방법을 제공한다.

발명의 효과

- [22] 본 발명의 일 양상에 따른 고형 복합제제는 표면에 평균 분자량이 13,000 ~ 50,000인 폴리비닐알콜(PVA) 또는 PVA 함유 공중합체를 포함하는 필름코팅층을 포함함으로써, 특수한 차광 포자재를 이용한 블리스터 포장 없이 일반적인 고형제제의 포장으로 포장될 수 있다. 이로 인해, 상기 고형 복합제제는 하나의 포장단위에 현저히 다수의 단위제형을 포장할 수 있으며 공간을 덜 차지하여 경제적이고 편리한 장점이 있다. 뿐만 아니라, 상기 고형 복합제제는 공간을 많이 차지하는 블리스터 포장을 포함하지 않아 하나의 약포지에 다른 의약품과 함께 조제할 수 있어, 약사가 조제하기 편리하고 환자가 복용하기 편리하며, 특히 고령 환자의 복용 순응도를 증가시킬 수 있다. 더욱이, 상기 고형 복합제제는 두 가지 활성성분을 하나의 단위제형에 포함할 뿐만 아니라, 각각의 기존 단일제제에 비해 크지 않게 제조할 수 있어, 두 가지 활성성분의 투여가 필요한 환자의 복용 순응도를 더욱 증가시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [23] 도 1은 실시예 1-10 및 비교예 1, 3 및 4의 정제에 대한 광안정성 시험에서 유연물질 A를 측정된 결과를 나타낸 그래프이다.
- [24] 도 2는 실시예 1-10 및 비교예 1, 3, 및 4의 정제에 대한 광안정성 시험에서 총 유연물질을 측정된 결과를 나타낸 그래프이다.
- [25] 도 3은 실시예 1-12 및 비교예 2, 5, 및 6에 대해 시간에 따른 암로디핀 베실레이트의 용출율을 나타낸 그래프이다.
- [26] 도 4는 실시예 13-15 및 비교예 7, 8에 대해 시간에 따른 타다라필의 용출율을 나타낸 그래프이다.

발명의 실시를 위한 형태

- [27] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.
- [28] 본 발명자들은 타다라필 및 암로디핀 두 가지 약제를 하나의 단위제형에 포함하는 복합제제로서 제제화함으로써, 타다라필 및 암로디핀 두 가지 약제의 투여가 필요한 환자의 복용 순응도를 높일 뿐만 아니라, 차광 포자재를 이용한 블리스터 포장 없이도 암로디핀의 광안정성을 높임과 동시에 약물의 용출에는 부정적인 영향을 미치지 않는 복합제제의 개발을 연구하였다. 그 결과, 타다라필 및 암로디핀 함유 고형 복합제제의 표면에 특정 분자량 범위의 폴리비닐알콜(PVA) 또는 PVA 함유 공중합체를 포함하는 필름코팅층을 도입할 경우, 암로디핀의 광안정성을 확보할 수 있으면서도 활성성분의 용출에 부정적인 영향을 미치지 않아, 안정성 및 유효성을 모두 갖는 타다라필 및 암로디핀 함유 고형 복합제제를 개발하였다.
- [29] 따라서, 본 발명의 일 양상은
- [30] 타다라필 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 고형 복합제제로서, 상기 고형

복합제제는 표면에 코팅기제로서 평균 분자량이 약 13,000 ~ 약 50,000인 PVA(폴리비닐알콜) 또는 PVA 함유 공중합체를 포함하는 필름코팅층을 포함하는 것인 고형 복합제제를 제공한다.

- [31] 상기 PVA 또는 PVA 함유 공중합체는 과립, 펠렛, 또는 정제와 같은 고형제제의 필름코팅을 위해 코팅제로서 사용될 수 있는 것으로 공지된 임의의 PVA 또는 PVA 함유 공중합체를 포함한다.
- [32] 상기 PVA 함유 공중합체는 폴리비닐알콜-폴리에틸렌글리콜 공중합체(PVA-PEG 코폴리머) 등이 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [33] 상기 PVA는 가수분해도(Degree of Hydrolysis)가 약 85.0 ~ 89.0 %일 수 있다.
- [34] 일 구체예에서, 상기 PVA는 가수분해도(Degree of Hydrolysis)가 약 85.0 ~ 89.0 % 이고, 약 20°C의 4 w/w% 수용액으로 제조 시 점도(viscosity)가 약 4.8 ~ 5.8 mpa.s이고, pH가 약 5.0 ~ 6.5인 PVA일 수 있다.
- [35] 상기 PVA 조건을 벗어날 경우, 코팅 시, 코팅 부착률 저하, 코팅 균일성 저하, 코팅기 고장 등의 문제점이 나타날 우려가 있다.
- [36] 일 구체예에서, 상기 고형 복합제제는 PVA 또는 PVA 함유 공중합체를 포함하는 필름코팅층의 도입에 의해, 필름 코팅층을 도입하지 않은 나정에 비해 암로디핀의 광안정성이 현저히 우수한 것으로 나타났으며, 평균 분자량이 13,000 미만의 PVA를 포함하는 필름 코팅층을 가질 경우(비교예 3, 4)에 비해 광안정성이 현저히 우수한 것으로 나타났다(시험예 1 참조). 이는 코팅 기제로서 평균 분자량이 13,000 미만인 PVA를 이용할 경우, 필름코팅층의 형성이 잘 이루어지지 않기 때문인 것으로 보인다.
- [37] 또한, 상기 고형 복합제제는 PVA 또는 PVA 함유 공중합체를 포함하는 필름코팅층의 도입에 의해, 다른 종류의 코팅기제로 필름코팅층이 형성된 고형 복합제제(비교예 2)에 비해 활성성분의 용출율이 현저히 우수한 것으로 나타났으며, 평균 분자량이 50,000을 초과하는 PVA를 포함하는 필름 코팅층을 가질 경우(비교예 5, 6)에 비해 활성성분의 용출율이 현저히 우수한 것으로 나타났다(시험예 2 참조). 본 발명의 일 양상에 따른 복합제제가 종래 단일제제와 동일한 효능 및 효과를 나타내기 위해서는, 종래 단일제제의 용출률(30분 이내에 75% 이상의 용출율)과 동등 이상인 암로디핀 용출률을 나타내야 하는데, 상기 고형 복합제제는 평균 분자량이 13,000 ~ 50,000인 PVA 또는 PVA 함유 공중합체를 포함하는 필름코팅층의 도입에 의해, 상기 암로디핀의 용출기준을 만족시키는 것으로 확인되었다.
- [38] 따라서, 상기 고형 복합제제는 평균 분자량이 약 13,000 ~ 약 50,000인 PVA 또는 PVA 함유 공중합체를 포함하는 필름코팅층의 도입에 의해 암로디핀의 광안정성 및 우수한 용출율을 동시에 확보할 수 있는 것으로 확인되었다.
- [39] 상기 코팅기제인 평균 분자량이 13,000 ~ 50,000인 PVA 또는 PVA 함유 공중합체는, 통상적인 필름코팅 방법 및 필름코팅 용량에 따라 상기 고형 복합제제의 표면에 코팅층을 형성할 수 있다. 일 구체예에서, 상기 PVA 또는

PVA 함유 공중합체는 코팅층을 제외한 복합제제(예: 나정) 총중량에 대해 약 1 내지 7 중량%, 보다 구체적으로는 약 1 내지 6 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 상기 비율을 초과할 경우에는 활성성분의 용출율이 감소하는 경향을 나타내어 약효에 영향을 미칠 수 있다..

- [40] 상기 필름코팅층은 상기 코팅기제 이외에 필름코팅을 형성하는데 필요한 것으로 공지된 임의의 필름코팅용 첨가제를 포함할 수 있다. 상기 필름코팅용 첨가제는 착색제, 제피보조제(가소제), 착향제 (딸기향, 블루베리향, 오렌지향, 박하향 등), 안정화제(NH_3 , Sodium Lauryl Sulfate 등), 또는 이들의 임의의 조합 등을 포함할 수 있다. 상기 착색제는 탈크(Talc), 이산화티탄(TiO_2), 황색 산화철, 적색 산화철, 흑색 산화철, 갈색 산화철, 또는 청색 산화철 등이 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 제피 보조제는 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜(propylene glycol), 트리아세틴(triacetin), 에틸시트레이트 에스터(ethylcitrate ester), 피마자유, 또는 폴리소르베이트류(polysorbates) 등이 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [41] 일 구체예에서, 상기 필름코팅층은 PVA, 이산화티탄, PEG3350, 탈크 및 황색산화철을 포함한다. 다른 일 구체예에서, 상기 필름코팅층은 PVA-PEG 코폴리머, 이산화티탄, PEG3350, 탈크 및 황색산화철을 포함한다.
- [42] 일 구체예에서, 상기 고형 복합제제는 타다라필 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 타다라필 과립부; 및
- [43] 암로디핀 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 암로디핀 혼합부를 포함하고, 상기 타다라필 및 암로디핀의 합이 제제 총중량에 대해 6 내지 14 중량%로 존재하는 것인 복합제제이다.
- [44] 통상적으로 고형제제 중의 총 질량 대비 활성성분의 비율이 높을 경우, 필연적으로 용출률 저하가 발생할 수 있다. 일 구체예에서, 본 발명은 상기 타다라필 과립부 및 암로디핀 혼합부를 포함함으로써 활성성분의 비율이 증가하였음에도 활성성분의 용출의 종래 단일제제의 용출률과 동등이상으로 유지될 수 있도록 할 수 있었다. 상기 과립은 습식과립 또는 건식과립일 수 있다. 상기 일 구체예에 따른 고형 복합제제는 특허문헌 2에 보다 상세하게 기재되어 있으며, 상기 특허문헌은 전체가 참고로 본 명세서에 참조로 통합된다.
- [45] 상기 고형 복합제제 중의 타다라필 및 암로디핀의 비율은 종래 단일제제에 비해 상대적으로 높은 비율이며, 이로 인해 종래 단일제제의 활성성분의 합의 약제를 포함하면서도, 종래 단일제제의 사이즈보다 크지 않도록 할 수 있다. 따라서, 타다라필 및 암로디핀을 하나의 제제로서 복용 가능하면서도 삼키기 용이하여, 환자의 복용 순응도가 증가할 수 있다.
- [46] 상기 고형 복합제제가 종래 단일제제와 동일한 효능 및 효과를 나타내기 위해서는, 종래 단일제제의 용출률 (30분 이내에 75% 이상의 용출율)과 동등 이상인 타다라필 및 암로디핀 용출률을 나타내야 한다. 일 구체예에서, 상기 복합 제제는 상기 복합제제는 타다라필 및 암로디핀 각각의 용출률이 USP38

시험법에 따른 용출 시험 시 30분 이내에 75% 이상의 용출율을 나타내는 것인 복합제제이다.

- [47] 상기 USP38 시험법에 따른 용출시험은 미국약전 USP38의 일반시험법의 용출시험법을 의미하며, 상기 용출시험은 각각 USP38 Tadalafil tablets 또는 USP38 Amlodipine tablets의 시험법에 따라 수행한다.
- [48] 일 구체예에서, 상기 타다라필 과립부는 220 μm ~ 450 μm (60 ~ 35 mesh)인 입자를 5 ~ 50 중량%, 140 μm ~ 220 μm (100 ~ 60 mesh)인 입자를 10 ~ 50 중량%), 75 μm (200 mesh 이하) 이하인 입자를 30 중량% 미만의 비율로 포함한다. 타다라필의 과립부 제조 시 체과 또는 정립기(Fitz mill)를 사용하여 과립의 입도를 상기 범위로 조절할 수 있다.
- [49] 시험 결과, 평균 입도가 상기 범위에서 있을 때 암로디핀의 함량균일성이 판정치 10 % 이하로 매우 우수하게 나타났을 뿐만 아니라, 타다라필의 용출율이 현저히 높은 것으로 나타났다(시험예 3 및 4 참조). 상기 타다라필 과립부 또는 암로디핀 혼합부는 희석제, 붕해제, 결합제, 및 활택제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함할 수 있다. 상기 부형제, 결합제, 붕해제, 및 활택제는 당해 기술분야에서 통상적으로 사용되는 것으로 공지되어 있는 임의의 첨가제가 사용될 수도 있다. 상기 복합제제는 복합제제 총 중량 100 중량부에 대해 희석제는 약 20 내지 60 중량부, 결합제는 약 1 내지 10 중량부, 바람직하게는 약 2 내지 6 중량부, 붕해제는 약 2 내지 16 중량부, 바람직하게는 약 4 내지 10 중량부, 활택제는 약 0.1 내지 5 중량부, 바람직하게는 약 0.5 내지 2 중량부의 양으로 사용될 수 있다.
- [50] 예를 들어, 상기 희석제는 락토오스, 인산이수소칼슘, 전분, 만니톨, 미결정셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니고; 상기 결합제는 포비돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 전호화전분, 코포비돈, 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니고; 상기 붕해제는 크로스포비돈, 크로스카멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니며; 상기 활택제는 스테아르산, 스테아르산 금속염류, 탈크, 콜로이드 실리카, 자당 지방산 에스테르, 수소화 식물성 오일, 왁스, 글리세릴 지방산 에스테르류 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [51] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 타다라필 과립부는 수용성 희석제를 포함한다. 상기 수용성 희석제는 락토오스, 만니톨, 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 이러한 수용성 희석제로 인해 상기 타다라필 과립부는 과립의 붕해가 빨라질 수 있다. 상기 수용성 희석제는 복합제제 총중량 100 중량부에 대해 약 20 내지 60 중량부로 존재할 수 있다.

- [52] 본 발명의 일 구체예에 따르면, 암로디핀 혼합부는 봉해제로서 전분글리콜산나트륨을 포함할 수 있다. 이러한 전분글리콜산나트륨으로 인해 정제의 봉해를 용이하게 할 수 있다. 상기 전분글리콜산나트륨은 복합제제 총중량 100 중량부에 대해 약 2 내지 16 중량부, 바람직하게는 약 4 내지 10 중량부로 존재할 수 있다.
- [53] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 복합제제는
- [54] 타다라필 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 타다라필 습식과립부; 및
- [55] 암로디핀 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 암로디핀 혼합부를 포함하고,
- [56] 상기 타다라필 습식과립부는 락토오스, 만니톨, 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 수용성 희석제를 제제 총중량 100 중량부에 대해 20 내지 60 중량부로 포함하고, 상기 암로디핀 혼합부는 전분글리콜산나트륨을 제제 총중량 100 중량부에 대해 4 내지 10 중량부로 포함한다.
- [57] 상기 타다라필의 약학적으로 허용 가능한 염의 예로는 브롬화수소산염, 인산염, 황산염, 염산염, 말레이트, 푸마레이트, 락테이트, 타르트레이트, 시트레이트, 베실레이트, 캄실레이트, 글루코네이트 등을 들 수 있으며, 바람직하게는 타다라필 유리형을 들 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [58] 상기 고형 복합제제는 타다라필 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 공지된 1일 투여량을 고려할 때, 단위제형을 기준으로, 타다라필 유리형으로서 약 5mg 내지 약 20 mg, 바람직하게는 약 5mg 내지 약 10mg의 양으로 함유할 수 있다.
- [59] 상기 암로디핀의 약학적으로 허용 가능한 염의 예로는 브롬화수소산염, 인산염, 황산염, 염산염, 말레이트, 푸마레이트, 락테이트, 타르트레이트, 시트레이트, 베실레이트, 캄실레이트, 글루코네이트 등을 들 수 있으며, 바람직하게는 캄실레이트 또는 베실레이트를 들 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [60] 상기 고형 복합제제는 암로디핀 또는 약학적으로 허용 가능한 그의 염을 공지된 1일 투여량을 고려할 때, 단위 제형을 기준으로, 암로디핀 유리형으로서 약 1.25mg 내지 20mg, 바람직하게는 약 2.5mg 내지 약 10mg, 더욱 바람직하게는 약 5mg 내지 약 10mg의 양으로 함유할 수 있다.
- [61] 상기 고형 복합제제는 1 일 1 회 투여할 수 있으며, 매일 복용 가능하다.
- [62] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 고형 복합제제는 정제, 캡슐제, 또는 펠렛의 경구 복합제제일 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 정제는 단층정 또는 이층정의 형태일 수 있다. 상기 고형 복합제제가 캡슐제인 경우, 상기 캡슐제는 내부에 타다라필 과립부 및 암로디핀 혼합부를 포함하는 정제 또는 펠렛을 함유하는 형태일 수 있다. 상기 복합제제는 경구, 설하 등을 포함한 투여방법으로 투여될 수 있으며, 바람직하게는 경구로 투여될 수 있다.

- [63] 일 구체예에서, 상기 고형 복합제제는 표면에 코팅기제로서 평균 분자량이 13,000 ~ 50,000인 PVA(폴리비닐알콜) 또는 PVA 함유 공중합체를 포함하는 필름코팅층을 포함하는 정제이다.
- [64] 일 구체예에서, 상기 고형 복합제제는 타다라필 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 고형 복합제제로서, 상기 고형 복합제제는 표면에 코팅기제로서 평균 분자량이 약 13,000 ~ 약 50,000이며, 가수분해도(Degree of Hydrolysis)가 약 85.0 ~ 89.0 % 인 PVA(폴리비닐알콜) 또는 PVA 함유 공중합체를 포함하는 필름코팅층을 포함하는 것인 고형 복합제제를 제공한다.
- [65] 상기 고형 복합제제는 타다라필 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 및 암로디핀 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 활성성분으로서 포함하므로, 심혈관계 질환, 발기부전, 또는 이들의 조합의 예방 또는 치료용으로 사용될 수 있다. 구체적으로는, PDE-5 억제제인 타다라필의 혈관확장 작용과 칼슘 채널 길항제로 사용되는 암로디핀의 혈압강하 작용으로 고혈압 환자의 치료에 유용하며, 발기부전 질환을 동반한 환자에게도 유용하게 사용될 수 있다.
- [66] 상기 심혈관계 질환은 암로디핀의 적응증으로서 공지된 임의의 심혈관계 질환일 수 있으며, 예를 들어 협심증, 고혈압, 동맥연축, 심부정맥, 심비대, 뇌경색, 울혈심부전 및 심근경색으로 이루어진 군에서 선택될 수 있다. 특히, 상기 복합제제는 하나의 단위제형에 타다라필 및 암로디핀의 1일 투여량을 모두 포함할 수 있어, 1일 1회의 투여로 심혈관계 질환 및 발기부전 모두의 예방 및 치료가 가능하므로, 두 가지 질환 모두의 위험성이 있거나 치료가 필요한 환자의 복용 순응도를 현저히 향상시킬 수 있다.
- [67] 일 구체예에서, 상기 고형 복합제제는 필름코팅층을 포함함으로써 암로디핀의 광안정성을 확보할 수 있으므로, 종래 시판 암로디핀 단일제(노바스크)와 같이 차광 포장재로 포장할 필요가 없으며, 통상적인 고형제제의 포장법으로 포장될 수 있다. 통상적인 고형제제의 포장법은 유리 보틀 또는 플라스틱 보틀을 이용한 포장을 포함한다. 일 구체예에서, 상기 고형 복합제제는 HDPE(고밀도폴리에틸렌) 보틀을 이용하여 포장할 수 있다. 이러한 고형제제의 포장법은 하나의포장 단위에 많은 수의 단위제형을 포함할 수 있으므로, 종래 차광 포장재를 이용한 블리스터 포장이 하나의 블리스터당 약 28 정만을 수용할 수 있는 것에 비해, 경제적인 수 있고 단위 정제 당 차지하는 공간이 줄어들게 되어 보관이 편리할 수 있다.
- [68] 또한, 본 발명의 일 구체예에서 상기 고형 복합제제는 차광 포장재로 포장되지 않을 수 있으므로, 다른 의약품과 함께 처방 시에도 하나의 약포지에 다른 의약품과 함께 담겨질 수 있어 별도로 주의해서 챙길 필요가 없으므로 약사가 조제하기 편리하다. 또한, 상기 고형 복합제제는 환자가 복용 시 따로 챙길 필요 없이 하나의 약포지 안의 의약품만 섭취하기만 하면 되므로 복용이 편리하다.

고혈압, 발기부전, 및 전립선비대증이 일반적으로 고령에서 발생하는 질환임을 고려하면, 이러한 복약의 편리성은 복약 순응도를 증가시킬 수 있는 매우 유의한 효과라고 할 수 있다.

[69] 본 발명의 또 다른 일 양상은

[70] 타다라필 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 및 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 타다라필 과립부의 제조단계;

[71] 암로디핀 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 및 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 암로디핀 혼합부의 제조단계;

[72] 상기 타다라필 과립부 및 암로디핀 혼합부를 함께 타정하는 단계; 및

[73] 상기 타정된 복합정제의 표면에 코팅기제로서 평균 분자량이 13,000 ~ 50,000인 PVA 또는 PVA 함유 공중합체를 포함하는 필름코팅층을 형성시키는 단계를 포함하는,

[74] 상기 본 발명의 일 양상에 따른 고품 복합제제의 제조방법을 제공한다.

[75] 상기 제조방법의 상세는 상기 본 발명의 일 양상에 따른 고품 복합제제에 대한 설명이 그대로 적용될 수 있다.

[76] 상기 타정된 복합정제의 표면에 코팅기제로서 평균 분자량이 13,000 ~ 50,000인 PVA 또는 PVA 함유 공중합체를 포함하는 필름코팅층을 형성시키는 단계는, 통상적인 필름코팅층 형성방법에 따라 수행할 수 있다. 예를 들어, 필름코팅 기제를 포함한 필름코팅용 첨가제를 모두 조합하여 코팅 용액을 제조한 다음 그 코팅 용액으로 상기 타정된 복합정제의 표면을 코팅할 수 있다. 상기 코팅용액의 제조를 위한 용매는 코팅 기제의 종류, 농도 등에 따라 달라질 수 있으며, 예를 들어 증류수, 에탄올 등이 사용될 수 있다. 상기 필름코팅층의 형성은 예를 들어, 팬 코팅기에 타정된 정제를 넣고 코팅용액을 분무하면서 코팅을 수행할 수 있다.

[77] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의거하여 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

[78]

[79] 실시예 1 ~ 15 및 비교예 1 ~ 9

[80] 하기 표 1, 2, 3 및 4에 기재된 구성에 따라 실시예 및 비교예의 고품 복합제제를 제조하였다.

[81] 습식과립화 방법을 사용하여 정제로서 제조하였다. 먼저 타다라필 5.0 mg을 수용성 희석제인 만니톨 30.0mg, 그리고 전호화전분 4.0mg 및 히드록시프로필셀룰로오스 3.4mg과 함께 혼합하였다. 얻어진 분말 혼합물을 히드록시프로필셀룰로오스 0.6mg 및 라우릴황산나트륨 0.6mg을 포함하는 수용액(결합액)을 사용하여 습식 과립화하였다. 얻어진 습식 과립 혼합물을 유동층 건조기를 사용하여 건조시켰다.

[82] 획득된 타다라필 습식과립에 암로디핀 베실산염 6.94mg, 미결정 셀룰로오스

25.96mg, 만니톨 47.0mg, 전분글리콜산나트륨 6.0mg을 첨가하고 브이믹서를 사용하여 30 분간 40 rpm의 속도로 혼합하였다. 혼합된 1차 혼합물에 스테아르산마그네슘 1.5mg을 첨가하고 5 분간 40 rpm의 속도로 2차 혼합하였다. 얻어진 혼합물을 타정기를 이용하여 정제화 하였다. 그런 다음, 하기 표 1, 2, 3 및 4에 기재된 실시예 및 비교예의 코팅 기제를 호모믹서(Homo Mixer)를 사용하여 10 % 농도(w/w)로 제조하였다. 용매로서 실시예 1 ~ 5 및 9 ~ 12, 그리고 비교예 2 ~ 6은 증류수(DW)를 사용하였고, 실시예 6 ~ 8은 50 % EtOH를 사용하였다. 펠 코팅기 (SFC-30, SEJONMG)를 이용하여, 상기 제조된 코팅액으로 각 정제를 코팅하였다. 35°C에서 30분 동안 건조하여 코팅 정제를 완성하였다.

[83] 하기 표 4에 대해서는, 정립 과정을 거쳐 습식과립의 입도분포를 표 4에 나타낸 바와 같이 한 다음, 정제로 제조하였다. 또한, 실시예 1과 동일한 코팅부 조성으로 코팅을 실시하여 평가하였다.

[84] [표 1]

[85]

	정제부 (mg)	코팅부 (mg)				
		PVA (MW 26,500~30,000)	TiO ₂	PEG	Talc	Iron Oxide Yellow
실시예 1	타다라필 5.00 만니톨 77.00 히드록시프로필 셀룰 로오스 4.00 전호화전분 4.00 라우릴황산나트륨 0.60 미결정셀룰로오스 25.96 전분글리콜산나트륨 6.00 암로디핀 베실레이트 6.94 스테아르산마그네슘 1.50	1.60 (1.2 %)	0.96	0.81	0.59	0.04
실시예 2		3.20 (2.4 %)	1.91	1.62	1.18	0.09
실시예 3		4.80 (3.7 %)	2.87	2.64	1.78	0.13
실시예 4		6.40 (4.9 %)	3.82	3.23	2.37	0.18
실시예 5		8.00 (6.1 %)	4.78	4.04	2.96	0.22
실시예 6		Kollicoat IR 2.62 mg (2%) (PVA-Polyethylene glycol copolymer, 75 : 25 %)				
실시예 7		Kollicoat IR 5.24 mg (4%) (PVA-Polyethylene glycol copolymer, 75 : 25 %)				
실시예 8		Kollicoat IR 7.86 mg (6%) (PVA-Polyethylene glycol copolymer, 75 : 25 %)				

[86] [표 2]

[87]

	정제부 (mg)	코팅부 (mg)				
		PVA	TiO ₂	PEG	Talc	Iron Oxide Yellow
비교예 1	타다라필 5.00 만니톨 77.00 히드록시프로필셀룰로오스 4.00 전호화전분 4.00 라우릴황산나트륨 0.60	-				
비교예 2	미결정셀룰로오스 25.96 전분글리콜산나트륨 6.00 암로디핀 베실레이트 6.94 스테아르산마그네슘 1.50					
		HPMC 2910 2.5 mg, TiO ₂ 1.25 mg, PEG 0.25 mg				

[88]

[표 3]

[89]

	정제부 & 코팅부	코팅부 PVA 평균 분자량
실시예 9	실시예 1과 동일	13,000 – 23,000
실시예 10		25,000
실시예 11		30,000
실시예 12		31,000 – 50,000
비교예 3		3,000
비교예 4		9,000 – 10,000
비교예 5		77,000 – 79,000
비교예 6		85,000 ~ 124,000

[90]

[표 4]

[91]

	타다라필 습식 과립 정립부 조성	타다라필 습식과립의 평균입경에 따른 중량 비율 (%)				
		450 μm 이 상	220 ~ 450 μm	140 ~ 220 μm	75 ~ 140 μm	75 μm 이하
실시에 13	타다라필 5.0 mg, 만니톨 30.0mg, 전호 화전분 4.0mg, 히드록시프로 필셀룰로오스 4.0, mg, 라우 릴황산나트륨 0.6mg	2	33	24	24	17
실시에 14		4	40	25	25	6
실시에 15		0	6	41	30	23
비교예 7		5	55	23	12	5
비교예 8		6	31	53	8	2
비교예 9		0	4	14	43	39

[92]

[93] 시험예 1: 암로디핀의 광 안정성 시험

[94] 실시예 1-10 및 비교예 1, 3, 4의 정제를 페트리 디쉬(Petri dish)에 담아 18.44 시간동안 120만 Lux의 조건에서 광 노출시켰다. 이를 1 사이클(Cycle)이라고 하고, 1 회 더 실시하여 광노출 2 사이클을 수행하였다. 광 노출전(개시), 1 사이클, 및 2 사이클 후의 샘플에 대해, 미국약전(USP)38 Amlodipine Besylate Tablet, impurities항에 따라 유연물질 시험을 수행하였으며, 그 결과를 하기 표 5 및 도 1, 2에 나타내었다.

[95] [표 5]

[96]

광노출	개시(Initial)												
	실시예										비교예		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	3	4
유연물질 A	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
총 유연물질	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
광노출	1 사이클												
	실시예										비교예		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	3	4
유연물질 A	0.2	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.3	0.2	0.9	0.7	0.6
총 유연물질	0.3	0.3	0.2	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	1.7	1.5	1.3
광노출	2 사이클												
	실시예										비교예		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	1	3	4
유연물질 A	0.4	0.4	0.4	0.3	0.3	0.5	0.5	0.4	0.5	0.4	1.8	1.6	1.7
총 유연물질	0.5	0.6	0.5	0.4	0.4	0.6	0.6	0.5	0.6	0.5	2.3	2.2	2.1

[97] 시험 결과, 필름코팅을 수행하지 않은 나정인 비교예 1과 10,000 이하의 평균 분자량을 가지는 PVA로 코팅을 실시한 비교예 3 및 4는 실시예 1-10과 비교했을 때, 광노출 시 현저한 유연물질의 증가를 보였다. 비교예 3, 4는 PVA의 낮은 분자량에 의해 코팅이 형성되지 않은 것으로 확인되었다. 이에 반해, 실시예 1-10은 PVA 또는 PVA 함유 공중합체를 포함하는 코팅층을 통한 광차단 효과로 광에 의한 암로디핀 베실레이트의 분해가 현저히 적었다.

[98]

[99] 시험예 2: 암로디핀 베실레이트의 용출율 시험

[100] 실시예 1-12 및 비교예 2, 5, 6의 정제를 미국약전(USP) 38 Amlodipine Besylate Tablet, Dissolution 항에 따라 용출시험을 수행하였다 (용출조건: 0.01N HCl 500mL/75rpm, 기준 30 min, 75Q (%)).

[101] 그 결과를 하기 표 6 및 도 3에 나타내었다.

[102] [표 6]

[103]

	30분 용출률 (%) (기준 80%)
실시예 1	98.77
실시예 2	95.86
실시예 3	96.55
실시예 4	89.30
실시예 5	82.30
실시예 6	96.90
실시예 7	96.55
실시예 8	89.31
실시예 9	99.02
실시예 10	98.95
실시예 11	89.31
실시예 12	85.50
비교예 2	68.50
비교예 5	75.03
비교예 6	70.62

[104] 시험 결과 실시예 1-12는 USP38 기준인 75 Q % (80%) 에 모두 적합하였으나, 비교예 2, 5, 6은 상기 기준에 부합하지 못했다.

[105] 상기 결과에 따르면, 코팅기제로서 PVA를 사용하는 것이 다른 코팅기제에 비해 암로디핀의 용출율을 저해하지 않는다는 측면에서 바람직한 것으로 나타났다. 또한, 평균 분자량이 50,000을 초과하는 PVA를 코팅기제로서 사용할 경우, 암로디핀의 용출저하가 나타나 암로디핀 베실레이트의 빠른 용출 양상을 획득할 수 없어 바람직하지 않은 것으로 확인되었다.

[106]

[107] 시험예 3 : 타다라필 과립 입도에 따른 암로디핀의 함량균일성 평가

[108] 실시예 13, 14 및 15 그리고 비교예 7, 8 의 정제를 미국약전(USP) 38 Amlodipine Besylate Tablet, UNIFORMITY OF DOSAGE UNITS 항에 따라 시험을 수행하였다. 그 결과를 하기 표 7 에 나타내었다.

[109] [표 7]

[110]

	실시예	실시예	실시예	비교예	비교예	비교예 9
	13	14	15	7	8	
판정치 (기준 15% 이하)	5.4	7.9	4.6	15.6	13.6	타정장애로 평가 불가 (Sticking)

[111] 상기 표 7에 나타난 바와 같이, 실시예 13, 14, 및 15의 고형 제제는 제제균일성이 판정치 10 % 이하로 우수한 반면, 비교예 7 및 8의 고형 제제는 판정치 10 % 이상으로 균일성이 저하되는 결과를 보였다.

[112] 상기 결과는 타다라필 습식과립의 입도분포가 적정 수준 (220 μm ~ 450 μm (60 ~ 35 mesh)인 입자 : 5 ~ 50 중량%, 140 μm ~ 220 μm (100 ~ 60 mesh)인 입자 : 10 ~ 50 중량%, 75 μm (200 mesh 이하) 이하인 입자 : 30 중량% 미만의 비율)을 유지할 경우, 암로디핀 원료(평균입도 : 150 μm 이하)와의 혼합 균일성을 확보할 수 있음을 보여준다.

[113]

[114] 시험예 4 : 타다라필 과립 입도에 따른 타다라필 용출률

[115] 상기 실시예 13, 14, 및 15 그리고 비교예 7 및 8의 정제를 미국약전(USP) Tadalafil Tablets에 따라 타다라필 용출시험을 수행하였다.

[116] 타다라필의 용출률 결과를 하기 표 8 및 도 4에 나타내었다.

[117] [표 8]

[118]

시간	실시예 13		실시예 14		실시예 15		비교예 7		비교예 8	
	Average	S.D	Average	S.D	Average	S.D	Average	S.D	Average	S.D
0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
5	70.8	5.6	56.3	4.8	79.6	6.9	23.4	3.4	15.5	2.6
10	86.6	3.5	77.3	3.3	90.3	4.5	42.1	5.4	32.6	2.7
15	93.8	1.5	88.2	2.1	95.5	2.0	58.1	1.9	47.3	2.2
30	97.6	1.3	94.1	1.0	99.3	0.3	75.4	1.6	69.8	2.0

[119] 상기 표 8 및 도 4에 나타난 바와 같이, 실시예 13, 14, 및 15의 고형 제제는 시험 시작 30분 후 타다라필의 용출률이 약 90% 이상으로 매우 높은 반면, 비교예 7 및 8의 고형 제제는 30분 후 타다라필의 용출률이 약 80% 미만으로서 낮게 나타났다.

[120] 상기 결과는 타다라필 및 암로디핀 복합 조성물에서 타다라필 습식과립부의 입도에 따라 용출률의 현저한 차이를 보여준다.

[121] 실시예 13, 14 및 15의 타다라필 습식과립부는 속방형 제제인 타다라필의

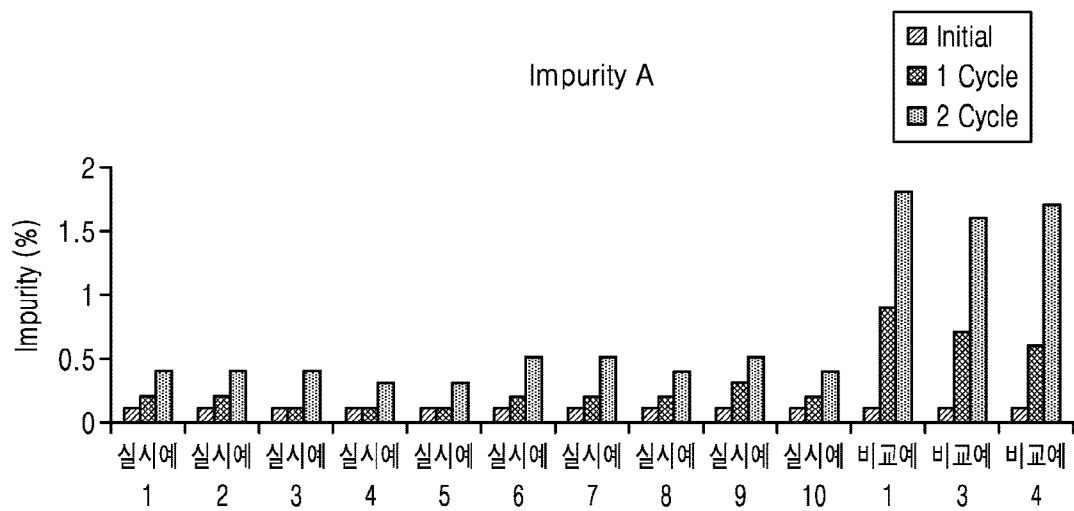
빠르고 높은 용출률을 위한 최적화된 입도 범위를 입증한다.

청구범위

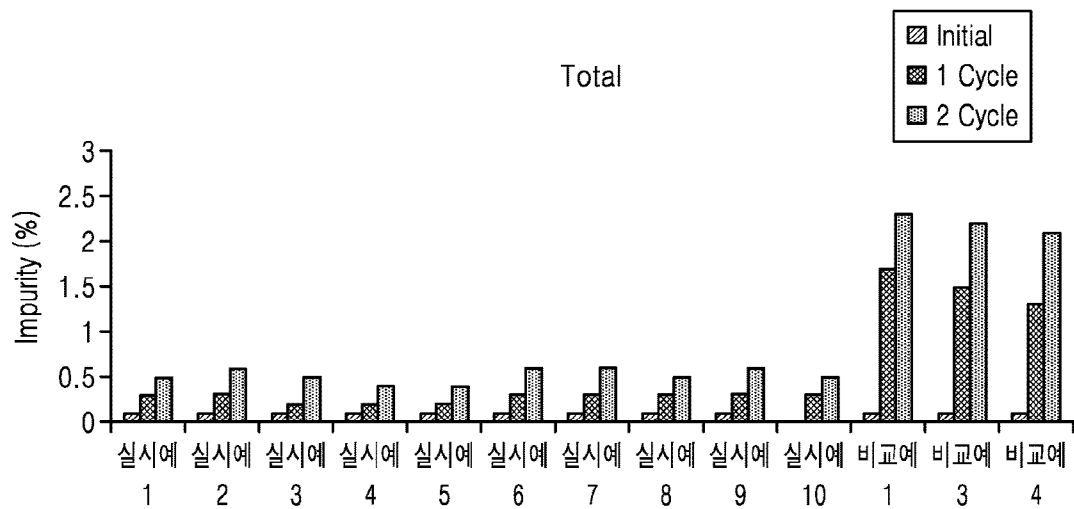
- [청구항 1] 타다라필 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 암로디핀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 고형 복합제제로서, 상기 고형 복합제제는 표면에 코팅기체로서 평균 분자량이 13,000 ~ 50,000인 PVA(폴리비닐알콜) 또는 PVA 함유 공중합체를 포함하는 필름코팅층을 포함하는 것인 고형 복합제제.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 PVA은 가수분해도가 85.0 ~ 89.0% 의 PVA인 것인 고형 복합제제.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 PVA 또는 PVA 함유 공중합체를 코팅층을 제외하고 고형 복합제제 총중량에 대해 1 내지 7 중량%의 양으로 존재하는 것인 고형 복합제제.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 고형 복합제제는 타다라필 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 타다라필 과립부; 및 암로디핀 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 암로디핀 혼합부를 포함하고, 상기 타다라필 및 암로디핀의 합이 제제 총중량에 대해 6 내지 14 중량%로 존재하는 것인 고형 복합제제.
- [청구항 5] 제1항에 있어서, 상기 복합제제는 타다라필 및 암로디핀 각각의 용출률이 USP38 시험법에 따른 용출 시험 시 30분 이내에 75% 이상의 용출율을 나타내는 것인 고형 복합제제.
- [청구항 6] 제4항에 있어서, 상기 과립부의 입도가 $220\ \mu\text{m}$ ~ $450\ \mu\text{m}$ 인 입자를 5 ~ 50 중량%, $140\ \mu\text{m}$ ~ $220\ \mu\text{m}$ 인 입자를 10 ~ 50 중량%, $75\ \mu\text{m}$ 이하인 입자를 30 중량% 미만의 비율로 포함하는 것인, 고형 복합제제.
- [청구항 7] 제4항에 있어서, 상기 타다라필 과립부는 락토오스, 만니톨, 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 수용성 희석제를 복합제제 총중량에 대해 20 내지 60 중량%로 존재하는 것인 고형 복합제제.
- [청구항 8] 제4항에 있어서, 상기 암로디핀 혼합부는 붕해제로서 전분글리콜산나트륨을 복합제제 총중량에 대해 4 내지 10 중량%로 포함하는 것인 고형 복합제제.
- [청구항 9] 제4항에 있어서, 상기 타다라필 과립부는 락토오스, 만니톨, 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는 수용성 희석제를 복합제제 총중량에 대해 20 내지 60 중량% 포함하고, 상기 암로디핀 혼합부는 전분글리콜산나트륨을 복합제제 총중량에 대해 4 내지 10 중량%로 포함하는 것인 고형 복합제제.
- [청구항 10] 제1항에 있어서, 1 일 1 회 투여하는 것인 고형 복합제제.
- [청구항 11] 제1항에 있어서, 상기 복합제제는 정제의 형태인 것인 고형 복합제제.

- [청구항 12] 제1항에 있어서, 상기 복합제제는 HDPE 보트에 포장된 것인 고형 복합제제.
- [청구항 13] 제1항에 있어서, 상기 복합제제는 심혈관계 질환, 발기부전, 또는 이들의 조합의 예방 또는 치료용인 것인 고형 복합제제.
- [청구항 14] 타다라필 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 및 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 타다라필 과립부의 제조단계;
암로디핀 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 및 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 암로디핀 혼합부의 제조단계;
상기 타다라필 과립부 및 암로디핀 혼합부를 함께 타정하는 단계; 및
상기 타정된 복합정제의 표면에 코팅기제로서 평균 분자량이 13,000 ~ 50,000인 PVA 또는 PVA 함유 공중합체를 포함하는 필름코팅층을 형성시키는 단계를 포함하는,
제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 고형 복합제제의 제조방법.

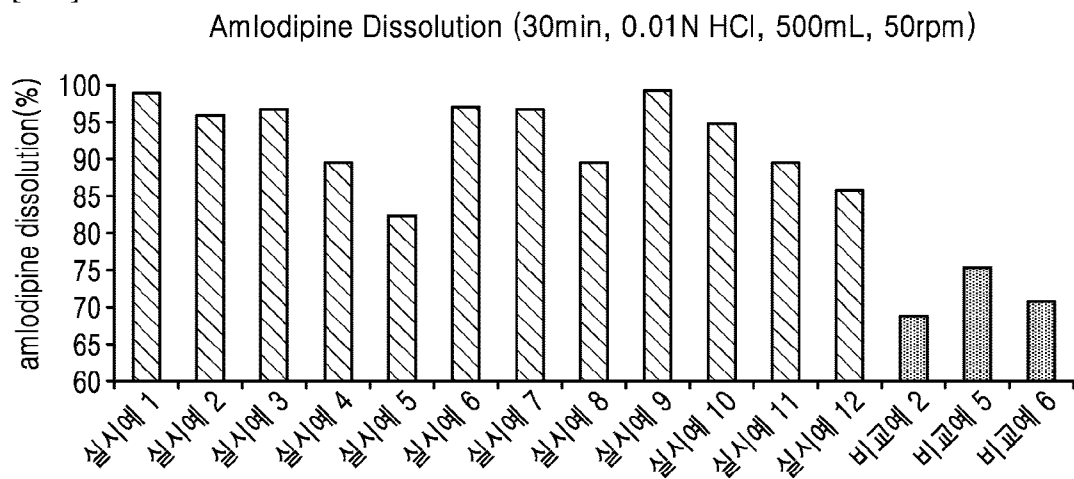
[도1]

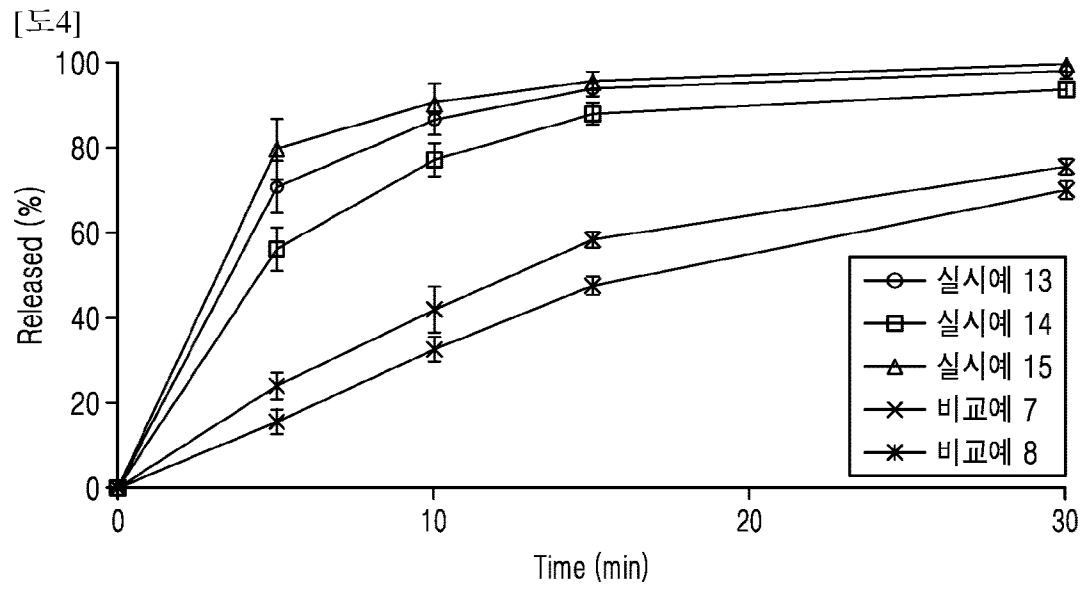


[도2]



[도3]





INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2017/003567**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER***A61K 9/28(2006.01)i, A61K 9/20(2006.01)i, A61K 31/4985(2006.01)i, A61K 31/44(2006.01)i*

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/28; A61K 9/20; A61K 31/18; A61K 47/38; A61K 9/48; A61K 31/4985; A61K 31/44; A61K 9/70

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

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

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: tadalafil, Tamsulosin, granule, grain size, PVA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KR 10-2015-0056444 A (HANMI PHARM. CO., LTD.) 26 May 2015 See paragraphs [0049]-[0051], [0088]; claims 1-14; and table 1.	1-14
Y	KR 10-2016-0002412 A (HANMI PHARM. CO., LTD.) 07 January 2016 See paragraph [0053]; and claims 1-15.	1-14
A	KR 10-2013-0014656 A (KWANG DONG PHARM. CO., LTD. et al.) 08 February 2013 See the entire document.	1-14
A	KR 10-2015-0002550 A (HANMI PHARM. CO., LTD.) 07 January 2015 See the entire document.	1-14
A	KR 10-2011-0011628 A (PHARNEXT) 08 February 2011 See the entire document.	1-14



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 JULY 2017 (10.07.2017)

Date of mailing of the international search report

10 JULY 2017 (10.07.2017)

Name and mailing address of the ISA/KR

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

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2017/003567

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2015-0056444 A	26/05/2015	AU 2014-349417 A1	21/05/2015
		CA 2927720 A1	21/05/2015
		EP 3068380 A1	21/09/2016
		KR 10-1665641 B1	13/10/2016
		KR 10-2015-0056443 A	26/05/2015
		US 2016-0263040 A1	15/09/2016
		WO 2015-072700 A1	21/05/2015
KR 10-2016-0002412 A	07/01/2016	EP 3150201 A1	05/04/2017
		EP 3162363 A1	03/05/2017
		KR 10-2016-0002411 A	07/01/2016
		KR 10-2017-0026424 A	08/03/2017
		WO 2016-003180 A1	07/01/2016
		WO 2016-003181 A1	07/01/2016
KR 10-2013-0014656 A	08/02/2013	KR 10-1303479 B1	06/09/2013
		WO 2013-015545 A1	31/01/2013
KR 10-2015-0002550 A	07/01/2015	AU 2014-299447 A1	31/12/2014
		CN 105338970 A	17/02/2016
		EP 3013327 A1	04/05/2016
		WO 2014-209087 A1	31/12/2014
KR 10-2011-0011628 A	08/02/2011	AU 2009-242127 A1	05/11/2009
		AU 2009-242127 B2	27/03/2014
		CA 2722314 A1	05/11/2009
		CN 102065897 A	18/05/2011
		CN 102065897 B	13/11/2013
		EP 2282779 A1	16/02/2011
		EP 2282779 B1	13/03/2013
		IL 208983 A	31/01/2011
		JP 2011-518865 A	30/06/2011
		JP 2014-205696 A	30/10/2014
		JP 5615805 B2	29/10/2014
		US 2012-0071483 A1	22/03/2012
		US 8552041 B2	08/10/2013
		WO 2009-133142 A1	05/11/2009

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 9/28(2006.01)i, A61K 9/20(2006.01)i, A61K 31/4985(2006.01)i, A61K 31/44(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 9/28; A61K 9/20; A61K 31/18; A61K 47/38; A61K 9/48; A61K 31/4985; A61K 31/44; A61K 9/70

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 타다라필, 탐수로신, 과립, 입도, PVA

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	KR 10-2015-0056444 A (한미약품 주식회사) 2015.05.26 단락 [0049]-[0051], [0088]; 청구항 1-14; 및 표 1 참조.	1-14
Y	KR 10-2016-0002412 A (한미약품 주식회사) 2016.01.07 단락 [0053]; 및 청구항 1-15 참조.	1-14
A	KR 10-2013-0014656 A (광동제약 주식회사 등) 2013.02.08 전체 문헌 참조.	1-14
A	KR 10-2015-0002550 A (한미약품 주식회사) 2015.01.07 전체 문헌 참조.	1-14
A	KR 10-2011-0011628 A (파넥스트) 2011.02.08 전체 문헌 참조.	1-14

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

“A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌

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

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

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

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

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

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

“&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

“P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌

국제조사의 실제 완료일

2017년 07월 10일 (10.07.2017)

국제조사보고서 발송일

2017년 07월 10일 (10.07.2017)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



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

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

조기윤

전화번호 +82-42-481-5655



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2015-0056444 A	2015/05/26	AU 2014-349417 A1 CA 2927720 A1 EP 3068380 A1 KR 10-1665641 B1 KR 10-2015-0056443 A US 2016-0263040 A1 WO 2015-072700 A1	2015/05/21 2015/05/21 2016/09/21 2016/10/13 2015/05/26 2016/09/15 2015/05/21
KR 10-2016-0002412 A	2016/01/07	EP 3150201 A1 EP 3162363 A1 KR 10-2016-0002411 A KR 10-2017-0026424 A WO 2016-003180 A1 WO 2016-003181 A1	2017/04/05 2017/05/03 2016/01/07 2017/03/08 2016/01/07 2016/01/07
KR 10-2013-0014656 A	2013/02/08	KR 10-1303479 B1 WO 2013-015545 A1	2013/09/06 2013/01/31
KR 10-2015-0002550 A	2015/01/07	AU 2014-299447 A1 CN 105338970 A EP 3013327 A1 WO 2014-209087 A1	2014/12/31 2016/02/17 2016/05/04 2014/12/31
KR 10-2011-0011628 A	2011/02/08	AU 2009-242127 A1 AU 2009-242127 B2 CA 2722314 A1 CN 102065897 A CN 102065897 B EP 2282779 A1 EP 2282779 B1 IL 208983 A JP 2011-518865 A JP 2014-205696 A JP 5615805 B2 US 2012-0071483 A1 US 8552041 B2 WO 2009-133142 A1	2009/11/05 2014/03/27 2009/11/05 2011/05/18 2013/11/13 2011/02/16 2013/03/13 2011/01/31 2011/06/30 2014/10/30 2014/10/29 2012/03/22 2013/10/08 2009/11/05