

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구  
국제사무국



(43) 국제공개일  
2009년 11월 5일 (05.11.2009)

PCT

(10) 국제공개번호  
WO 2009/134079 A2

- (51) 국제특허분류:  
A61K 9/22 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2009/002261
- (22) 국제출원일: 2009년 4월 29일 (29.04.2009)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:  
10-2008-0039864 2008년 4월 29일 (29.04.2008) KR
- (71) 출원인 (US 을(를) 제외한 모든 지정국에 대하여): 한  
올제약주식회사 (HANALL PHARMACEUTICAL  
CO., LTD.) [KR/KR]; 대전 대덕구 상서동 400-1,  
306-120 Daejeon (KR). 이영주 (LEE, Young Joo) [KR/  
KR]; 대전 유성구 지족동 반석마을 3단지 호반아파  
트 303-504, 305-330 Daejeon (KR).
- (72) 발명자: 김
- (75) 발명자/출원인 (US 에 한하여): 김성욱 (KIM, Sung  
Wuk) [KR/KR]; 경기도 성남시 분당구 구미동 250 번  
지 삼환빌라 102 동 304 호, 463-802 Gyeonggi-do (KR).  
전성수 (JUN, Sung Soo) [KR/KR]; 경기도 성남시 분  
당구 서현동 현대아파트 426 동 701 호, 463-777  
Gyeonggi-do (KR). 조영관 (JO, Young Gwan)  
[US/KR]; 대전 유성구 전민동 461-58, 305-811 Dae-  
jeon (KR). 구자성 (KOO, Ja Seong) [KR/KR]; 대전 유  
성구 송강동 한마을아파트 110 동 1407 호, 305-756  
Daejeon (KR). 이아람 (LEE, Ah Ram) [KR/KR]; 인천  
부평구 청천동 금호아파트 102-1001 호, 403-765 In-  
cheon (KR). 손재운 (SON, Jae Woon) [KR/KR]; 경기  
도 수원시 팔달구 우만 2 동 주공 2 단지아파트 202 동

- 505 호, 442-753 Gyeonggi-do (KR). 박윤상 (PARK,  
Yun Sang) [KR/KR]; 경기도 용인시 수지구 성북동 대  
우푸르지오아파트 102 동 304 호, 448-737 Gyeonggi-  
do (KR). 최진원 (CHOI, Jin Won) [KR/KR]; 경기도  
용인시 수지구 성북동 LG빌리지 3 차 315 동 701 호,  
448-531 Gyeonggi-do (KR). 남태영 (NAM, Tae Young)  
[KR/KR]; 경상북도 의성군 안계면 용기 3 리 856-6,  
769-933 Gyeongsangbuk-do (KR). 김병하 (KIM, Byung  
Ha) [KR/KR]; 대전 유성구 관평동 네오미아아파트  
613 동 2503 호, 305-746 Daejeon (KR). 이길호 (LEE,  
Keel Ho) [KR/KR]; 대전 유성구 전민동 296-9 404 호,  
305-810 Daejeon (KR).
- (74) 대리인: 안소영 (AHN, So-Young); 서울 서초구 서초  
동 1676-1 신승빌딩 10 층 안소영국제특허법률사무  
소, 137-881 Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의  
국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO,  
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA,  
CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC,  
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA,  
LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,  
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM,  
PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,  
SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,  
UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의  
역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM,  
KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),  
유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 유  
럽 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR,

[다음 쪽 계속]

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATION

(54) 발명의 명칭: 약제학적 제제

(57) Abstract: The present invention provides (1) a release-controlled pharmaceutical formulation including an Atorvastatin-containing early release compartment and a Losartan-containing retarded release compartment, (2) a release-controlled pharmaceutical formulation including an Atorvastatin-containing early release compartment and an Irbesartan-containing retarded release compartment, (3) a release-controlled pharmaceutical formulation including an Atorvastatin-containing early release compartment and an Olmesartan-containing retarded release compartment, (4) a release-controlled pharmaceutical formulation including an Atorvastatin-containing early release compartment and a Valsartan-containing retard release compartment, (5) a release-controlled pharmaceutical formulation including an Atorvastatin-containing early release compartment and a Telmisartan-containing retarded release compartment, (6) a release-controlled pharmaceutical formulation including an Atorvastatin-containing early release compartment and a Candesartan-containing retarded release compartment, (7) a release-controlled pharmaceutical formulation including a Pitavastatin-containing early release compartment and a Losartan-containing retarded release compartment, and (8) release-controlled pharmaceutical formulation including a Pitavastatin-containing early release compartment and an Irbesartan-containing retard release compartment. The pharmaceutical formulation of the present invention minimizes an antagonism between drugs and side effects of the drugs and maximizes unique effects of drugs because different drugs contained in different compartments in the formulation are released with a time difference. The pharmaceutical formulation of the present invention prepared by the specific combination of two drugs exhibits remarkably excellent effects of treatment or prevention of disease as compared with with a single medication or a simply combined medication.

(57) 요약서: 본 발명은 (1) 아토르바스타틴을 함유하는 선방출성 구획과 로사르탄을 함유하는 지연방출성 구획을 포함하는 방출성이 제어된 약제학적 제제, (2) 아토르바스타틴을 함유하는 선방출성 구획과 이베사르탄을 함유하는 지연방출성 구획을 포함하는 방출성이 제어된 약제학적 제제, (3) 아토르바스타틴을 함유하는 선방출성 구획과 올메사르탄을 함유하는 지연방출성 구획을 포함하는 방출성이 제어된 약제학적 제제, (4) 아토르바스타틴을 함유하는 선방출성 구획과 발사르탄을 함유하는 지연방출성 구획을 포함하는 방출성이 제어된 약제학적 제제, (5) 아토르바스타틴을 함유하는 선방출성 구획과 텔미사르탄을

[다음 쪽 계속]

WO 2009/134079 A2



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))

---

함유하는 지연방출성 구획을 포함하는 방출성이 제어된 약제학적 제제, (6) 아토르바스타틴을 함유하는 선방출성 구획과 칸데사르탄을 함유하는 지연방출성 구획을 포함하는 방출성이 제어된 약제학적 제제, (7) 피타바스타틴을 함유하는 선방출성 구획과 로사르탄을 함유하는 지연방출성 구획을 포함하는 방출성이 제어된 약제학적 제제, 및 (8) 피타바스타틴을 함유하는 선방출성 구획과 이베사르탄을 함유하는 지연방출성 구획을 포함하는 방출성이 제어된 약제학적 제제를 제공한다. 본 발명의 약제학적 제제는 제제 내 다른 구획 내 포함된 상이한 약물이 시간차를 두고 방출됨으로써 약물 상호간 길항작용 및 부작용을 최소화하고, 약물 본래의 효과를 최대화한다. 본 발명의 두가지 약물의 특정 조합에 의한 약제학적 제제는, 각각의 단독 투여 및 단순 복합 투여에 비하여 현저히 우수한 질환의 치료 내지 예방 효과를 나타낸다.

# 명세서

## 약제학적 제제

### 기술분야

- [1] 본 발명은 (1) 아토르바스타틴을 함유하는 선방출성 구획과 로사르탄을 함유하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제, (2) 아토르바스타틴을 함유하는 선방출성 구획과 이베사르탄을 함유하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제, (3) 아토르바스타틴을 함유하는 선방출성 구획과 올메사르탄을 함유하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제, (4) 아토르바스타틴을 함유하는 선방출성 구획과 발사르탄을 함유하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제, (5) 아토르바스타틴을 함유하는 선방출성 구획과 텔미사르탄을 함유하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제, (6) 아토르바스타틴을 함유하는 선방출성 구획과 칸데사르탄을 함유하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제, (7) 피타바스타틴을 함유하는 선방출성 구획과 로사르탄을 함유하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제, 및 (8) 피타바스타틴을 함유하는 선방출성 구획과 이베사르탄을 함유하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제에 관한 것이다.

[2]

### 배경기술

- [3] 고혈압이란 혈압이 정상 범위를 넘어 높게 유지됨에 따라 초래되는 병증으로, 일반적으로 수축기 혈압이 140mmHg 이상이거나 확장기 혈압이 90mmHg 이상인 경우를 의미한다. 우리나라 성인의 5명 중 1명이 그 대상일 정도로 발생빈도가 높은 만성 순환기계 질환이며, 그 발생 빈도는 전세계적으로 증가하고 있는 추세이다. 또한 고혈압은 중증도 이하의 환자에서도 외견상의 증상이 없음에도 불구하고 뇌졸중, 심부전, 관상동맥질환등 치명적인 합병증을 유발할 수 있기 때문에 보다 적극적인 환자의 관리와 치료가 요구되는 질환이다.

[4]

- [5] 고혈압은 매우 다양한 원인에 의해 중복적으로 유발되는 증상이다. 따라서 단일 항압제를 사용하는 경우 어떤 결과가 나오는지 미리 판단하기 어렵다[Journal of hypertension 1995: 9: S33-S36]. 고혈압 환자의 2/3이상은 상기와 같은 하나의 단일제제의 투약으로서 조절되지 않으며 서로 분류가 다른 2가지 이상의 고혈압 약이 필요하다고 보고되었다. 단일제 고혈압 약으로서는 혈압을 목적하는 수준으로까지 내리기 어려우며, 유의적인 치료효과를 얻기 위해서는 서로 분류가 다른 2가지 이상의 약물의 복합투여가 이루어져야 한다.

[6]

- [7] 일반적으로 혈압은 나이와 함께 상승하는 경향이 있다. 60세 이상에서는 약 63%가 고혈압의 증상이 나타난다. 특히, 60세 전후에 수축기 혈압은 높아지고,

확장기 혈압은 오히려 낮은 고립성 수축기 고혈압이 나타나게 된다. 이를 노인성 고혈압이라고 한다. 노인성 고혈압은 낮과 밤동안 24시간을 균형있게 혈압을 유지시켜야 수면 중에 나타날 수 있는 급발성 심장마비도 예방해 주고, 낮 활동시의 과격한 스트레스로 발생한 고혈압으로 인한 뇌졸중도 예방해 줄 수 있다.

[8]

[9] 한편, 고혈압 환자들이 노화할수록 신기능이 저하된다. 이로 인해 혈압 상승인자인 안지오텐신II의 분비가 증가되어 혈압을 더욱 올라가게 한다. 이러한 경우 단일제 고혈압 약으로서는 수축기 혈압을 목적하는 수준으로까지 내리기 어려우며, 고혈압 약의 복합 처방으로 원하는 항압 효과를 기대할 수 있다.

[10]

[11] 고혈압 환자의 치료에서 또 다른 중요한 요소는 혈압의 생체리듬(Circadian variation of blood pressure)을 고려해야 함이다. 환자를 포함한 일반인의 하루 중 혈압은 수면-기상 주기(sleep-wake cycle)에 맞춰 밤과 새벽 사이에 혈압이 하강하고, 기상 후 오전 중의 혈압 상승을 시작으로 하여 일과시간 중(활동 중)에는 혈압이 상승해 최고조에 이르게 된다. 이러한 이유로 고혈압 합병증의 관리의 치료는 혈압이 최고조에 이르는 발생 위험시간은 이른 아침시간부터 오전일과 시간대를 중심으로 이루어 져야 하는 것으로 알려져 있다 [Adv. Drug Deliv. Rev., 2007: 923-939].

[12]

[13] 또한, 일반 고혈압 환자와 달리 수면 중 혈압이 저하되지 않는 유형의 고혈압인 Non-dipper형 환자의 경우도 허혈성 심질환, 뇌졸중 등 합병증 발현의 위험이 높아 생체리듬을 감안한 치료가 이루어져야 한다[Adv. Drug Deliv. Rev., 2007: 904-922].

[14]

[15] 따라서, 고혈압 치료는 질환의 다인성, 다형성을 이해하고 병증에 적합한 제제화를 통하여, 이를 최적의 시간대에 투여함으로써, 24시간 균등하게 혈압을 유지시켜 주고 나아가 이를 통하여 치명적인 합병증을 예방하여야 한다. 또한, 고혈압 치료는 혈압만 내리는 것이 목적이 아니다. 고혈압 환자에게 합병되기 쉬운 심근 경색, 심부전, 뇌졸중, 조기 사망 등의 심혈관계 질환을 예방해 주고 그 병태의 악화를 막아 주어 건강하게 오래 살 수 있도록 하는 것이 고혈압 치료의 목적인 것이다.

[16]

[17] 고혈압 치료를 위한 지침으로서 복합 처방의 필요성을 요약하면 다음과 같다[J. Hum. Hypertens 1995: 33-36].

[18] 1) 동일 환자라 할지라도 다양한 원인이 중복되어 고혈압을 일으키고 있다.

[19] 2) 단일제제가 다양한 병태를 모두 다스릴 수는 없다.

[20] 3) 단일제제의 효과는 처방 환자의 50% 이하에게 유효하다.

- [21] 4) 복합제제의 효과는 처방 환자의 80% 이상에게 유효하다.
- [22] 5) 특히, 당뇨병 등 합병증을 지닌 자의 고혈압에 대해 단일제제는 목적하는 바의 항압 효과를 얻을 수 없을 뿐 아니라 합병증을 예방하기는 더욱 어렵다.
- [23] 6) 저용량의 단일제제의 사용으로 효과를 보지 못한 경우 용량을 증가시키면 부작용만 증가시키는 경우가 많지만 복합제 사용으로 이같은 부작용을 줄일 수 있다.
- [24] 7) 복합제제는 약리 작용을 달리하는 약효군을 복합함으로써 다양한 원인을 제거함과 동시에 합병증을 예방하고 부작용을 상쇄시킬 수가 있다. 따라서, 고혈압을 처음부터 치료하는 경우에도 단일제로 시작하는 것보다 복합제로 시작하는 것이 최선의 치료법이라고 미국 심장학회(American Heart Association)는 강조하고 있다.
- [25] 8) 특히, 합병증을 지닌 고혈압 환자는 합병증이 없는 고혈압 환자보다 혈압을 더 내려야 한다. 이러한 경우는 반드시 복합 처방이 필수적이다. 단일 제제를 사용하는 경우 26%의 환자에게만 효과를 볼 수 있지만 복합 처방은 무려 74%의 환자에게 목표로 하는 혈압을 유지시켜 합병증의 악화를 예방 할 수 있다[Hypertension Optimal Treatment, United Kingdom Prospective Diabetes Study, 대단위 임상].
- [26] 9) 미국 FDA는 30년 전부터 이른바 고정 비율 복합 원리(Fixed-dose Combination Therapy)에 의거 복합 제제의 필요성을 인정해 왔다. 고정 비율 복합 원리란 약리 작용이 서로 다른 약물을 복합시킬 때는 단일제제 각각을 단독으로 처방 할 때와 같은 양으로 복합시켜야 한다는 원리다. 이를 고정 비율 복합제제라 하며, 단일제제의 약효와 안전성이 이미 인정되어 있고 처방의들에 의해 복합 처방이 실시되고 있는 한 이러한 복합제제는 별도의 실험 없이 허가되고 있다.
- [27] 10) 고정 비율 복합 항압제는 단일제제보다 혈압 강하 작용이 우수하다는 것은 주지되어 있다.
- [28] 11) 개별 성분의 용량을 증가시키지 아니하므로 개별 성분의 부작용 출현을 현저히 예방할 수 있다.
- [29] 12) 항압제의 부작용은 상당수가 순환기계에 대한 부작용이다. 따라서, 서로 다른 약리를 지닌 성분을 복합함으로써 서로의 부작용을 상쇄시키는 경우가 많다.
- [30] 13) 복합제제는 환자의 복약 준수를 쉽게 해준다. 노년 인구 증가에 따라 복약 지도에 소요되는 처방의의 시간 낭비를 줄일 수 있다.
- [31] 14) 복합제제는 순환기계 합병증의 발병위험 인자를 감소시켜 줄 수 있으므로 장기간의 예방 경비를 절감시켜 줄 수 있다.
- [32] 15) 단일제제를 각각 유지하는 포장비용 절감과 고급 인력의 투약 조제 시간 절감이 가능하다.
- [33] 상기에서 언급한 다인성, 다형성의 고혈압에 효과적인 약리활성 성분으로서,

그 화학구조의 유사성 또는 치료 기전에 따라 칼슘채널차단제, 안지오텐신 II 수용체 차단제 레닌 차단제, 베타 아드레날린 차단제, 안지오텐신 전환효소 억제제, 이노제 등을 들 수 있다.

[34]

[35] 고혈압 치료를 위해 권장되는 복합 처방의 조합으로 칼슘채널차단제와 안지오텐신 II 수용체 차단제; 이노제와 안지오텐신 전환효소 억제제 혹은 안지오텐신 II 수용체 차단제; 칼슘채널 차단제와 베타 차단제; 칼슘채널 차단제와 안지오텐신 전환효소 억제제 혹은 안지오텐신 II 수용체 차단제; 칼슘채널 차단제와 이노제; 안지오텐신 II 수용체 차단제 또는 칼슘채널 차단제와 HMG CoA 환원효소 억제제 등이 있다[J Hypertension 2003; 21: 1011-53].

[36]

[37] 1. HMG CoA 환원효소 억제제

[38] HMG CoA 환원효소 억제제는 심혈관계 질환을 가진 사람들의 콜레스테롤 수준을 낮추는 약물로서, 콜레스테롤 합성의 메발로네이트 경로의 속도결정 효소인 HMG CoA 환원효소를 저해함으로써 콜레스테롤을 낮춘다. HMG CoA 환원효소의 저해는 콜레스테롤 합성을 낮출 뿐만 아니라 LDL 수용체의 합성을 증가시켜 혈류 내 LDL 의 제거율을 증가시킨다.

[39] HMG CoA 환원효소 차단제로서 다음과 같은 것들이 있다.

[40]

[41] 1) 아토르바스타틴

[42] 아토르바스타틴은 가장 많이 처방되는 대표적인 HMG CoA 환원효소 억제제로, HMG-CoA 환원효소인

3-하이드록시-3-메틸글루타릴-코엔자임에이(HMG-CoA)에서 메발로네이트로의 전환을 촉매하는 것을 강력히 억제하여 간에서의 콜레스테롤 생성을 억제하고 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C)을 저하시키는 효과를 나타낸다. 이러한 효과로 복합 고지혈증의 치료, 임상적으로 정상적인 동맥경화장애의 치료 및 이의 진행을 예방하는데 뛰어나다. 더욱이 저밀도 지단백질 콜레스테롤의 수준을 감소시키는 작용은 관상 심장 질환에 매우 효과적이라는 사실이 연구로 입증되었다["Reduction in Cardiovascular Events With Atorvastatin in 2,532 Patients With Type 2 Diabetes" Diabetes Care 200528: 1151-1157, "Different Time Course for Prevention of Coronary and Stroke Events by Atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA)" The American Journal of Cardiology 2005; 96: 39-44]. 이러한 지질 저하 작용을 위해 아토르바스타틴은 간 내에서 작용하여야 한다.

[43]

[44] 아토르바스타틴의 경우 반감기가 길고 효능을 지속시킴에 있어 다른 HMG-CoA 환원효소 억제제에 비해 우수할 뿐만 아니라, 2형 당뇨병 환자에게

있어 나타나는 관상질환 증상과 뇌졸중 증상 같은 심혈관 질환 발생 억제에 놀라운 효과를 가지고 있다.[Diabetes Care, 28, 1151-1157(2005)] 따라서 아토르바스타틴은 대사성 증후군 환자의 고지혈증 치료를 위한 최적의 약물인 것이다.

[45]

[46] 아토르바스타틴은 사이토크롬 P450 3A4에 의해 대사되고 간 내에서 작용하면서 배설되므로, 사이토크롬 P450 3A4 효소를 억제하는 약물과 병용투여시 아토르바스타틴의 간 내 대사가 억제되어 혈중농도가 증가하게 되고, 이로 인해 근육용해증과 같은 부작용이 발생할 수 있다.

[47]

[48] 2) 피타바스타틴

[49] 피타바스타틴은 HMG CoA가 그 환원효소인

3-하이드록시-3-메틸글루타릴-코엔자임에이(HMG CoA) 환원효소에 의해서 메발로네이트로 환원되는 것을 억제한다. 이에 의하여, 간에서의 콜레스테롤 생성이 억제되고 저밀도 지단백질 콜레스테롤(LDL-C)의 수준이 저하된다. 이러한 기전에 의하여 피타바스타틴은 복합 고지혈증의 치료 효과, 임상적으로 비정상적인 동맥경화증의 치료 및 이의 진행의 예방효과를 나타낸다. 특히 피타바스타틴은 저밀도 지단백질 콜레스테롤의 수준을 감소시켜 관상 심장 질환에 매우 효과적인 예방 또는 치료제로 사용된다.

[50]

[51] 피타바스타틴은 원발성 고콜레스테롤혈증(primary hypercholesterolemia), 및 혼합형 이상지질혈증(mixed dyslipidemia)에서 상승된 전체 콜레스테롤 수치, LDL-콜레스테롤 수치, 아포-B단백질 수치, 및 트리글리세라이드 수치를 감소시키고 고밀도지질단백(HDL)-콜레스테롤의 수치를 증가시키기 위한 식이요법의 보조제로 사용되고 있다. 간 내에서의 지질 합성은 초저녁 식사 이후 왕성해지므로 HMG-CoA 환원효소 억제제는 초저녁에 복용토록 권장되어 왔다.

[52]

[53] 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.

[54]

[55] 2. 안지오텐신 II 수용체 차단제

[56] 안지오텐신 II 수용체 차단제(Angiotensin II receptor blocker, 이하 'ARB')는 혈관수축 인자의 작용을 차단시키고 혈압상승물질인 안지오텐신-2를 증가시키는 알도스테론 작용을 차단시켜 혈관을 이완시키는 작용을 한다. 이러한 안지오텐신-2 수용체 차단제는 자정 이후 수면 중의 RAAS(Renin and Angiotensin System)계 흥분상태를 억제하므로 자정 이후 항압효과가 강하여

Non-dipper형 고혈압 환자에 적합하다.

[57]

[58] ARB 약물은 혈압 강하 작용을 하면서 심부전 예방 및 치료, 심근 경색 후 부정맥, 당뇨병성 합병증 예방 및 치료, 신부전 예방 및 치료, 뇌졸중 예방 및 치료, 항 혈소판 작용, 동맥 경화 예방 작용, 알도스테론 유해 작용 억제, 대사 증후군 영향력 완화, 순환기계 질환 연쇄적 악화 예방 등 광범위한 작용을 나타내는 약물이다[Clin,Exp.Hypertens.,vol.20(1998), p.205-221, J.Hypertens., vol. 13 (8) (1995), p.891-899, Kidney Int., vol.57(2)(2000), p.601-606, Am.J. Hypertens., vol.10 (12PT2) Suppl. (1997), p.325-331, Circulation, vol. 101(14)(2000), p.1653-1659, J.Hypertension., vol 17 (7) (1999), p.907-716, Circulation, vol.101(2000), p.2349].

[59] 안지오텐신-2 수용체 차단제로서 다음과 같은 것들이 있다.

[60]

[61] 1) 로사르탄

[62] 로사르탄[2-부틸-4클로로-1-[2-(1H-테트라졸-5-일)비페닐-4-일메틸]-1H-이미다졸-5-메탄올]은 안지오텐신2가 혈관벽 수용체에 결합하는 것을 길항하는 항고혈압제이다. 이 안지오텐신-2는 혈압 상승, 좌심실 비대, 혈관 비대, 죽상 경화, 신부전, 뇌졸중 등을 유발하는 인자이다.[미국특허 제 5,138,069호 공보] 로사르탄은 심부전 예방 및 치료, 심근 경색 후 부정맥, 당뇨병성 합병증 예방 및 치료, 신부전 예방 및 치료, 뇌졸중 예방 및 치료, 항 혈소판 작용, 동맥 경화 예방 작용, 알도스테론 유해 작용 억제, 대사 증후군 영향력 완화, 순환기계 질환 연쇄적 악화 예방 등 광범위한 작용을 나타내는 약물로 알려져 있다[Clin,Exp.Hypertens. 1998, 20, p.205-221. Circulation, 2000;101,p.1653-1659].

[63]

[64] 로사르탄은 흡수되면 일차로 간으로 들어간다. 그 중 일부는 활성형 자체인 로사르탄 분자 그대로 혈중으로 유출되어 1시간 내에 혈중 최고 농도에 이르게 된다. 그러나 나머지 일부는 간 내 효소 사이토크롬 P450 2C9 와 3A4 라는 두 가지 효소에 의해 대사를 받아 더욱 활성이 높은 로사르탄 카르복실산으로 변화된 후 3-4 시간 후에 최고 혈중 농도에 이르게 된다. 즉, 로사르탄의 약리 작용은 로사르탄과 로사르탄 활성대사체인 로사르탄 카르복실산 혼합체의 약리 작용이다. 경구 투여 용량의 약 14%가 간내 효소에 의해 활성형 대사체인 로사르탄 카르복실산의 형태로 전환되며, 활성형 대사체는 로사르탄의 40배에 해당하는 약리 작용을 나타낸다. 혈중 소실 속도도 로사르탄이 600mL/min이고, 활성형 대사체가 50mL/min 으로서 활성형 대사체가 더욱 느린 소실속도를 나타내어 지속적인 작용 시간의 유지에 중요한 역할을 한다.

[65]

[66] 로사르탄은 적정 투여량에서 심근 수축기와 확장기에 대한 혈압강하 효과를 보이며, 고혈압의 제반증상에 관련된 부가적인 심부전 예방 및 치료, 심근 경색

후 부정맥과 심부전 예방 치료, 당뇨병성 합병증 예방 치료, 신부전 예방 치료, 뇌졸중 예방 치료, 항 혈소판 작용, 동맥 경화 예방 작용, 알도스테론 유해 작용억제, 대사 증후군 작용 완화, 순환기계 질환 연쇄적 악화예방 효과, 야(夜)뇨로 인한 수면장애 등 광범위한 작용을 나타내는 약물이다[참조: Clin,Exp.Hypertens., vol.20(1998), [p.205-221] ; J.Hypertens .,vol. 13 (8) (1995), [p.891-899] ; Kidney Int., vol.57(2)(2000),[p.601-606] ; Am.J.Hypertens.,vol.10 (12PT2) Suppl. (1997), [p.325-331] ; Circulation, vol. 101(14) (2000), [p.1653-1659] ; J.Hypertension., vol 17 (7) (1999),[p.907-716] ; Circulation, vol.101(2000),p.2349].

[67]

[68] 2) 이베사르탄

[69] 이베사르탄은 비펩타이드성 안지오텐신 II 수용체 차단제중 대표적인 약물로서, 혈관 평활근 세포와 부신과 같은 조직에서 안지오텐신 II 가 수용체에 결합하는 것을 선택적으로 억제하여 혈관을 이완시키는 작용을 한다.[M burnier et al., The Lancet. vol.355(2000), p637-645] 이러한 혈관이완작용으로 이베사르탄은 고혈압 및 제2형 당뇨병 환자의 신질환(nephropathy in Type 2 Diabetic Patients) 치료에 사용되고 있다.

[70]

[71] 3) 올메사르탄

[72] 올메사르탄은 안지오텐신 II 수용체 차단제 중 선택적인 안지오텐신 II 수용체(type AT1) 길항제이다. 특히 Cytochrome P450 시스템에 의해 대사되지 않는 약물로 병용투여하기에 매우 우수한 약물이다.

[73]

[74] 4) 발사르탄

[75] 안지오텐신-2 수용체 차단제 중 발사르탄 [화학식명 :

N-(1-옥소펜틸)-N-[[2'-(1H-테트라졸-5-일)[비페닐-4-일]메틸]-L-발린]은 혈관수축인자의 작용을 차단시키고 혈압 상승 물질인 안지오텐신 II 를 증가시키는 알도스테론 작용을 차단시켜 혈관을 이완시키는 항압제이다.

안지오텐신 II 는 혈압 상승, 좌심실 비대, 혈관 비대, 죽상 경화, 신부전, 뇌졸중 등을 유발하는 인자이다[미국특허 제 5,399,578 호 공보].

[76]

[77] 발사르탄은 안지오텐신 II 수용체 길항제에 속하는 약물로 1996년 독일에서 처음 발매됐고 96년에 미 FDA 승인을 받은 매우 뛰어난 혈압 강하 효과를 보이는 항고혈압제이다. 경증에서 중등도의 고혈압이 있는 61~80세 노인들을 대상으로 16주간 진행한 임상 연구에서 수축기 혈압을 평균 18.6mmHg, 이완기 혈압은 13.7mmHg 낮추는 것으로 확인됐다. 발사르탄은 뛰어난 혈압 강화 효과와 함께 심부전, 심근경색증 등 더욱 광범위한 심혈관 질환의 치료제로 사용되고 있고 2003년 미 심장학회에서 발표된 임상 연구에서 발사르탄은 심근경색 후 환자의 사망률을 25% 낮추는 것으로 나타났다. 31개국의 환자 1만5000여명을

대상으로 한 임상 연구에서 발사르탄이 장기적인 심장 보호 효과도 있는 것으로 밝혀졌다. 이러한 특징을 가진 발사르탄은 한밤중 이후 새벽까지의 혈압 강하 작용이 강한 것으로 알려져 있다[Hypertension, 2003; 42: 283-290], [Chronobiol. Int., 2005; 22: 755-776].

[78]

[79] ARB 중 하나인 발사르탄은 RAAS(Renin and angiotensin system)가 강하게 작동하는 한밤중 이후 새벽까지 강한 혈압 강하 효과를 발휘한다[J. Hypertens, 2005; 23: 1913-1922], [Hypertension, 2003; 42: 283-290], [Chronobiol. Int. 2005; 22: 755-776].

[80]

[81] 5) 텔미사르탄

[82] 텔미사르탄은 우수한 항압효과를 가지고 있으며, 혈당 조절 효과를 가지고 있어 고혈압 및 고지혈증 환자, 그리고 대사성 증후군 환자들에게 최적의 선택 약물이다. 다른 안지오텐신 II 수용체 차단제들은 서로 비슷한 분자 구조식을 가지고 있는 반면, 텔미사르탄은 다른 안지오텐신 II 수용체 차단제들과는 다른 독특한 분자 구조식을 가지고 있어 인슐린으로 당뇨 조절시 목표로 하는 receptor에 작용을 할 수 있다. 또한 PPAR $\gamma$ 를 활성화 시키는 능력이 다른 안지오텐신 II 수용체 차단제와 비교했을 때 현저히 높다. 이것은 당뇨치료제로 이용되고 있는 피오글리타존이 PPAR $\gamma$ 의 효능제(agonist)임을 보았을 때 이러한 텔미사르탄의 효능은 혈압 강하제로서 뿐만 아니라 인슐린 저항성을 억제시킴으로써 대사성 증후군 환자의 혈압 강하제로써 최적의 약물이다.

[83]

[84] 6) 칸데사르탄

[85] 칸데사르탄[2-에틸옥시-1-( { 4-[2-(2H-1,2,3,4-테트라졸-5-일)페닐]-페닐 } -1H-1,3-벤조디아졸-6-카르복실산)은 비펩타이드성 안지오텐신-2-수용체 차단제 중 대표적인 약물로서, 혈관 평활근 세포와 부신과 같은 조직에서 안지오텐신-2가 수용체에 결합하는 것을 선택적으로 억제하여 혈관을 이완시키는 작용을 한다.[M burnier et al., The Lancet. vol.355(2000), p637-645] 이러한 혈관이완작용으로 칸데사르탄은 고혈압 및 제2형 당뇨병 환자의 신질환(nephropathy in Type 2 Diabetic Patients) 치료에 사용된다.

[86]

칸데사르탄은 생체이용률이 낮기 때문에 칸데살탄 실렉세틸의 프로드럭 형태로 시판되고 있다(칸데사르탄 실렉세틴 정제 15%, 용액 40%). 이는 소장 벽에서 칸데사르탄으로 분리 되어 흡수되며 흡수 속도는 Tmax 3~4시간으로 빠르다. 따라서 칸데사르탄 투여로 고혈압, 뇌졸중 치료 및 기타 합병증을 예방하기 위해서는 안지오텐신과 알도스테론이 분비되는 자정 이후부터 아침까지 혈압 강하를 지속시켜야 한다. 따라서, 칸데사르탄은 저녁 이후 투여가 필요하다[참조: Easthope SE et al.: Candesartan Cilexetil: An Update of its Use in Essential Hypertension, Drugs Volume 62(8)2002 pp 1253-1287 ].

[87]

[88] 고혈압 치료를 위해 HMG CoA 환원효소 억제제 계열의 약물과 안지오텐신-2 수용체 차단제 계열의 약물의 조합이 바람직함에도 불구하고, 양자를 단순히 혼합하여 제제화할 경우에는, 두 약물의 단순 혼합시 약물의 용해도가 감소되므로, 이를 개선하기 위해서 추가로 산성물질과 유동화제 등 첨가제들이 추가로 사용되어야 한다는 한계가 있으며, 또한, 두 약물이 동시에 방출되기 때문에 약물 상호간의 대사적인 간섭에 의해 최고 혈중농도 또는 생체 이용률과 같은 약물동태에 영향을 주게 되어 서로의 약효에 직접적인 영향을 미칠 수 있으며, 부작용을 초래할 수 있다는 등의 한계가 있다.

[89]

[90] 이에, 본 발명자들은 단순 복합제제의 문제점을 해결함과 동시에 고혈압 등의 심혈관질환 치료에 보다 효과적인 복합제제를 개발하기 위한 연구결과 본 발명을 완성하였다.

[91]

[92] 본 발명은 두 약물을 동시에 투여할 때 약물상호작용으로 인해 약효가 감소하는 것을 억제하고 부작용이 발생하는 것을 억제할 수 있는 기능성 복합제의 제제화 기술에 대한 발명이다.

[93]

[94] 모든 약물은 두 성분 이상을 복용할 때 개개 약물의 흡수, 대사, 분포, 약효발현 및 배설에 관여하는 약물수송체(Transporter), 약물대사효소(Metabolic Enzyme), 유전자 등의 작용 특성을 면밀히 검토하여 배합 성분의 용출 순서와 시간차를 결정하고, 흡수 시간차를 유지할 수 있도록 해주어야 약물간의 체내에서의 상호 길항 작용을 최소화 줄 수 있다 그 결과 약물배합으로 인한 부작용을 감소시키고 약효를 증강시켜줄 수 있음은 주지의 사실이다.

[95]

[96] 더욱 상세하게 설명한다면 약물이 1차 단계로 장벽을 통과할 때, 2차단계로 간으로 유입될 때, 3차 단계로 간 세포 내에서 대사되어 활성화될 때, 그리고 4차 단계로 담도 등을 통해 간 세포 밖으로 빠져나갈 때 등 각 단계마다 약물을 곳곳에서 흡수, 대사, 배설시키는 배출수송체(Efflux transporter), 흡수수송체(Influx transporter), 대사효소 등이 곳곳에 존재한다.

[97]

[98] 그러나 약물의 종류에 따라서는 이러한 수송체와 효소와 유전자의 작용을 억제하기도 한다.

[99]

[100] 따라서 두 종류의 약물이 동시에 각 단계에 통과하는 경우, 한 성분이 다른 성분의 흡수, 분포, 대사를 방해하여 약효를 감소하거나 부작용을 증가시킬 수가 있다. 따라서 한 성분을 먼저 통과시키고 다른 성분은 시간차를 두고 통과시켜 약물간 상호길항작용을 없애주어야 한다.

[101]

[102] 이러한 수송체는 현재 300여종 발견되어 있고, 대사효소는 500여종 발견되어 있으며, 유전자도 57종이 발견되어 있다. 머지않아 유전자 게놈 해석기술을 통해 모든 약물에 대한 수송체와 효소가 발견될 것이다.

[103]

[104] 따라서 현재 대사 효소나 수송체가 알려져 있지 않은 어떤 약물이라 할지라도 곧 발견 될 것임은 사필귀정이므로 두 종 이상의 약물의 상호작용이 없다라고 주장할 수는 없다. 따라서 대사 효소나 수송체가 알려져 있지 아니한 두 성분의 약물이라 할지라도 두 성분간 용출 시간차이를 두고 흡수시키는 것이 합리적이다.

[105]

[106] 본 발명의 배경은 이상 언급한 바와 같이 모든 약물을 이중 이상 복합 투여할 때 이상적인 복합 방식을 실현시키려는 목적으로 두 성분간 상호 길항 작용이 확실한 것 들을 중심으로 성분간 용출순서를 결정하고 시간차를 유지시켜 흡수되어 약효를 극대화하고 부작용을 극소화한 기능성 복합제를 가능하게 하였다.

[107]

[108] 본 발명의 기능성 복합제를 제제화하기 위한 실험을 하였거나 그 자료를 검토한 수송체와 약물 대사 효소를 예시하면 아래와 같다.

[109]

1) 배출수송체(Efflux Transporter): P-glycoprotein(P-gp), Multidrug resistance(MDR), Multidrug resistance associated protein(MRP)

[110]

2) 흡수수송체(Influx Transporter): Organic anion transport protein(OATP), Sodium taurocholate cotransporting polypeptide(NTCP), Organic cation transporter(OCT)

[111]

3) 약물대사효소: Cytochrome P450 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2E1, 3A4/5

[112]

4) 기타 대사효소: Uridine-5-phosphate-glucuronosyltransferase(UDP-gt), Sulfatase, Sulfotransferase (1a1, 2a1, 1e1)

[113]

5) 핵수용체(Nucleic Receptor): Pregnane-X-Receptor(PXR), Constitutive Androstane Receptor(CAR)

[114]

### 발명의 상세한 설명 기술적 과제

[115]

본 발명이 해결하고자 하는 기술적 과제는 각각의 약물을 병용 투여시의 부작용은 최소화하고, 최적의 약리효과를 유도하며, 각 약물의 약리효과를 발현하는 시간대에 약물을 투여하여 임상적인 상승효과를 얻을 수 있고, 복약 순응도를 높일 수 있는 약제학적 제제로서, 당뇨병, 비만증, 고지혈증, 관상 동맥 질환 등이 복합적으로 나타나는 이른바 대사성 증후군을 지닌 자들의 고혈압 치료와 합병증 예방에 유용하며, 체내 흡수시 가장 이상적인 효과를 발휘할 수

있도록 제제화된 약제학적 제제를 제공하는 것이다.

[116]

### 기술적 해결방법

[117] 본 발명은 약리학적 활성성분으로서 HMG CoA 환원효소 억제제를 함유하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로서 안지오텐신-2 수용체 차단제를 함유하는 지연 방출성 구획을 포함하는 방출성이 조절된 약제학적 제제에 관한 것이다.

[118]

[119] 보다 상세하게, 본 발명은 약리학적 활성성분으로 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 이성질체(이하, 특별한 언급이 없는 한, '아토르바스타틴')를 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로 로사르탄, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 이성질체(이하, 특별한 언급이 없는 한, '로사르탄')를 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제를 제공한다.

[120]

[121] 또한, 본 발명은 약리학적 활성성분으로 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 이성질체를 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로 이베사르탄, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 이성질체(이하, 특별한 언급이 없는 한, '이베사르탄')를 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제를 제공한다.

[122]

[123] 또한, 본 발명은 약리학적 활성성분으로 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 이성질체를 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로 올메사르탄, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 이성질체 또는 그의 프로드럭(이하, 특별한 언급이 없는 한, '올메사르탄')을 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제를 제공한다.

[124]

[125] 또한, 본 발명은 약리학적 활성성분으로 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 이성질체를 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로 발사르탄, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 이성질체(이하, 특별한 언급이 없는 한, '발사르탄')를 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제를 제공한다.

[126]

[127] 또한, 본 발명은 약리학적 활성성분으로 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 이성질체를 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로 텔미사르탄, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 이성질체(이하, 특별한 언급이 없는 한, '텔미사르탄')를 포함하는 지연방출성

구획을 포함하는 약제학적 제제를 제공한다.

[128]

[129] 또한, 본 발명은 약리학적 활성성분으로 아토르바스타틴, 그의 이성질체, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로 칸데사르탄, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 그의 프로드럭(이하, 특별한 언급이 없는 한, '칸데사르탄')을 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제를 제공한다.

[130]

[131] 또한, 본 발명은 약리학적 활성성분으로 피타바스타틴, 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 그의 이성질체(이하, 특별한 언급이 없는 한, '피타바스타틴')를 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로 로사르탄, 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 그의 이성질체를 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제를 제공한다.

[132]

[133] 또한, 본 발명은 약리학적 활성성분으로 피타바스타틴, 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 그의 이성질체를 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로 이베사르탄, 그의 약학적으로 허용되는 염, 또는 그의 이성질체를 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제를 제공한다.

[134]

[135] 본 명세서에서 언급되는 '프로드럭'은 생체 내에 투여되는 경우에, 효소 작용, 대사 작용 등에 의해 그 활성성분으로 전환될 수 있는 특정한 약제 활성 화합물의 유도체이며, 예를 들면 올메사르탄 메독소밀, 칸데사르탄 실렉세틸 등이 있다.

[136]

[137] 본 명세서에서 언급되는 '약학적으로 허용되는 염'은 의약업계에서 통상적으로 사용되는 염을 의미하며, 예를 들어 칼슘, 칼륨, 나트륨 및 마그네슘 등으로 제조된 무기이온염, 염산, 질산, 인산, 브롬산, 요오드산, 과염소산, 주석산 및 황산 등으로 제조된 무기산염, 메탄설포산, 에탄설포산, 벤젠설포산, p-톨루엔설포산, 나프탈렌설포산, 트리플루오로아세트산, 시트르산, 말레인산, 숙신산, 옥살산, 벤조산, 타르타르산, 푸마르산, 만데르산, 프로피온산, 구연산, 젖산, 글리콜산, 글루콘산, 갈락투론산, 글루탐산, 글루타르산, 글루쿠론산, 아스파르트산, 아스코르브산, 카본산, 바닐릭산, 하이드로 아이오딕산 등으로 제조된 유기산염, 메탄설포산, 에탄설포산, 벤젠설포산, p-톨루엔설포산 및 나프탈렌설포산 등으로 제조된 설포산염, 글리신, 아르기닌, 라이신 등으로 제조된 아미노산염 및 트리메틸아민, 트리에틸아민, 암모니아, 피리딘, 피콜린 등으로 제조된 아민염 등이 있다.

[138]

[139] 본 발명의 약제학적 제제는 두 활성성분 간의 방출성을 제어하는 물리적인

구획을 제공함으로써, 기존 단일제제의 병용투여 또는 동시투여의 문제점을 개선하여 우수한 치료 또는 예방 효과를 나타낸다. 즉, 두 약물을 복합하여 사용하면서도, 이들의 방출속도를 달리함으로써 약물 상호간의 길항 작용 및 부작용을 방지함과 동시에 약효의 상승 작용을 얻을 수 있으며, 환자의 복약이 용이하다.

[140]

[141] **I. 아토르바스타틴-로사르탄 함유 약제학적 제제**

[142] 본 발명은 약리학적 활성성분으로 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 이성질체를 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로 로사르탄, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 이성질체를 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제에 관한 것이다.

[143]

[144] 본 발명의 약제학적 제제에 의하면, 경구 투여시 아토르바스타틴이 먼저 방출되어 1시간 이내 약물의 80% 이상이 용출되고, 로사르탄은 방출이 충분히 지연되어 경구 투여 후 2시간 이후에 용출되며, 총 4시간 경과시까지의 용출률이 40% 이하의 수준으로 방출되도록 두 약물의 방출 패턴이 조절된다. 바람직하게는 본 발명의 약제학적 제제에 의하면, 아토르바스타틴은 경구 투여후 1시간 이내에 약물의 90%이상 용출되고, 로사르탄은 경구 투여 후 총 4시간까지의 용출률이 30% 이하의 수준으로 방출되도록 조절된다. 더욱 바람직하게는 아토르바스타틴의 용출 개시시부터 4시간 경과한 후 로사르탄이 실질적으로 방출되도록 제어된다.

[145]

[146] **II. 아토르바스타틴-이베사르탄 함유 약제학적 제제**

[147] 또한, 본 발명은 약리학적 활성성분으로 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 이성질체를 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로 이베사르탄, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 이성질체를 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제에 관한 것이다.

[148]

[149] 본 발명의 약제학적 제제는 선방출성 구획의 아토르바스타틴의 방출 개시 후 약 2시간 경과시까지 지연방출성 구획의 이베사르탄을 그 총량의 10% 이하로 방출하며, 아토르바스타틴의 방출 개시 후 3시간 경과시까지 이베사르탄을 20% 이하로 방출하며, 약 4시간 내지 10시간 경과시 방출이 완료된다.

[150]

[151] 본 발명의 약제학적 제제는 아토르바스타틴의 콜레스테롤 저하효과의 최적화 및 이베사르탄의 혈압조절효과의 최적화, 즉 약물전달시간의 최적화를 달성한 것이다.

[152] 본 발명에 따른 약제학적 제제를 저녁에 복용하면 아토르바스타틴의 선방출로 약효 발현시간의 최적화를 통하여 콜레스테롤합성 저하를 효과적으로

달성하고, 일정한 방출지연시간 후에 즉 약물복용 후 1~4시간이 지난 시점부터 이베사르탄이 방출됨으로 새벽과 아침에 혈압저하효과를 최대로 누릴 수 있다. 하지만 방출지연시간이 4 시간 이상으로 너무 길게 되면 아침이 지난 후 혈압저하효과가 나타남으로 약물의 아침복용과 같아지게 됨으로 약효발현시간의 최적화에 부적하게 된다.

[153]

[154] 본 발명의 약제학적 제제는 아토르바스타틴의 방출 이후에 이베사르탄을 방출하기 때문에, 아토르바스타틴이 선방출되어 간에서 충분히 대사를 받은 후, 1~4시간 지연되어 방출된 이베사르탄이 흡수되어 간대사를 받음으로 인해 약물 상호작용의 회피를 도모할 수 있게 한다. 이로 인해 단순 복합제제에서 나타날 수 있는 약물상호작용 및 부작용의 증가를 제거할 수 있게 한다.

[155]

[156] 본 발명의 약제학적 제제 투여 후 선방출 구획의 아토르바스타틴은 2시간 경과 후 Tmax가 도달하게 되고, 지연방출 구획의 이베사르탄은 1~4시간의 방출지연시간을 가진 후 약물이 방출되기 시작하여 아토르바스타틴의 Tmax시간이 경과한 후 Tmax에 도달하게 됨으로 두 약물의 Tmax에 최대 4시간이 존재하게 된다. 따라서 Tmax간의 충분한 시간차를 갖는 본 발명의 아토르바스타틴과 이베사르탄의 약제학적 제제는 각각의 약물의 Cmax가 짧은 시간에 겹쳐 나타나지 않음으로 인해 Tmax가 충분한 시간을 두지 못하고 발현되는 단순 복합제제에 비하여 적은 부작용을 나타낸다.

[157]

[158] 본 발명의 약제학적 제제는 아토르바스타틴 1중량부에 대하여 이베사르탄을 0.2~120 중량부로 포함한다.

[159]

### [160] III. 아토르바스타틴-올메사르탄 함유 약제학적 제제

[161] 또한, 본 발명은 약리학적 활성성분으로 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 이성질체를 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로 올메사르탄, 그의 약제학적으로 허용되는 염, 그의 이성질체 또는 그의 프로드럭을 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제에 관한 것이다.

[162]

[163] 본 발명의 약제학적 제제는 선방출성 구획 내 아토르바스타틴을 먼저 방출하고, 일정 지연시간 경과 후, 즉, 선방출성 구획의 아토르바스타틴의 방출 1시간 내지 8시간 후, 바람직하게는 2시간 내지 6시간 후에 지연방출성 구획 내 올메사르탄을 방출한다.

[164]

### [165] IV. 아토르바스타틴-발사르탄 함유 약제학적 제제

[166] 또한, 본 발명은 약리학적 활성성분으로 아토르바스타틴, 이의 약학적으로

허용되는 염, 또는 이의 이성질체를 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로 발사르탄, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 이성질체를 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제에 관한 것이다.

[167]

[168] 본 발명의 제제 중 지연방출성 구획에 포함되는 활성성분은 선방출성 구획에 포함되는 활성성분 방출 후 1시간 내지 4시간의 지연시간 경과 후, 바람직하게는 1시간 내지 2시간의 지연시간 경과 후 방출된다. 또한, 1시간, 바람직하게는 2시간까지 지연방출성 구획에 포함되는 활성성분의 40% 이하, 바람직하게는 20% 이하가 방출된다. 40% 이하, 바람직하게는 20% 이하가 선방출성 구획에 포함되는 활성성분 방출 개시 후 3시간 이내, 바람직하게는 2시간 이내에 방출된다.

[169]

[170] 본 발명의 제제 중 선방출성 구획의 활성성분은 그 방출개시 후 1시간 이내에 제제 중 선방출성 구획의 활성성분 총량의 85중량% 이상이 방출되며, 바람직하게는 1시간 이내에 제제 중 활성성분이 90 중량 % 이상이 방출된다.

[171]

[172] 본 발명은 제제 중 지연방출성 구획의 활성성분이 선방출성 구획의 활성성분보다 2 내지 4시간 늦게 간에서 흡수되는 약제학적 제제를 제공한다.

[173]

[174] 본 발명 제제의 투여량은 체내에서 활성성분의 흡수도, 불활성화율 및 배설속도, 연령, 성별 및 상태 등에 따라 적절히 선택되나, 일반적으로는 성인에게 아토르바스타틴과 발사르탄의 합계량으로 1일 2 ~ 960mg 투여하며, 바람직하게는 1일 22~700mg을 투여하여 항압작용, 지질저하작용 및 고혈압 또는 고지혈증으로 인한 합병증의 예방 및 치료작용을 발휘하도록 할 수 있다.

[175]

[176] **V. 아토르바스타틴-텔미사르탄 함유 약제학적 제제**

[177] 또한, 본 발명은 약리학적 활성성분으로 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 이들의 이성질체를 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로 텔미사르탄, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 이성질체를 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제에 관한 것이다.

[178]

[179] 본 발명은 경구 투여시 선방출성 구획 내 아토르바스타틴이 빠른 속도로 위장에서 흡수되며, 경구 투여 2~4시간 후에 지연방출성 구획 내 텔미사르탄이 흡수됨으로써, 저녁에 단 1회 복용하여 24시간 동안 대사성 증후군 환자들의 혈압 강하 작용 및 합병증 예방 효과를 나타내는 약제학적 제제를 제공한다.

[180]

[181] **VI. 아토르바스타틴-칸데사르탄 함유 약제학적 제제**

[182] 또한, 본 발명은 약리학적 활성성분으로 아토르바스타틴, 그의 이성질체, 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로 칸데사르탄, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 또는 그의 프로드럭을 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제에 관한 것이다.

[183]

[184] 본 발명의 약제학적 제제는 지연방출성 구획의 활성성분인 칸데사르탄의 방출이 선방출성 구획의 활성성분인 아토르바스타틴 방출 개시 후 약 1시간 내지 8시간 사이에, 바람직하게는 약 2시간 내지 4시간 사이에 개시된다.

[185]

[186] 본 발명은 또한 지연방출성 구획의 칸데사르탄이 선방출성 구획의 아토르바스타틴 방출 개시 후 약 2시간 경과시까지 단위제제 중 칸데사르탄 총량의 약 0 내지 20% 방출되는 약제학적 제제 또는 약 3시간 경과시까지 약 0 내지 40% 방출되는 약제학적 제제를 제공한다.

[187]

[188] 본 발명의 약제학적 제제는 선방출성 구획의 아토르바스타틴이 방출되고 일정시간이 지난 후 지연방출성 구획의 칸데사르탄이 방출되어 각각의 약물의 특성에 적합한 방출을 갖게 된다.

[189]

[190] **VII. 피타바스타틴-로사르탄 함유 약제학적 제제**

[191] 또한, 본 발명은 약리학적 활성성분으로 피타바스타틴, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 이성질체를 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로 로사르탄, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 이성질체를 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제에 관한 것이다.

[192]

[193] 본 발명의 제제 중 지연방출성 구획에 포함되는 로사르탄은 선방출성 구획에 포함되는 피타바스타틴 보다 1시간 내지 10시간의 지연시간 경과 후, 바람직하게는 2시간 내지 4시간의 지연시간 경과 후 방출된다.

[194]

[195] 또한, 본 발명의 제제 중 지연방출성 구획에 포함되는 활성성분의 40% 이하, 바람직하게는 20% 이하가 선방출성 구획에 포함되는 활성성분 방출 개시 후 1시간 이내, 바람직하게는 2시간 이내에 방출된다.

[196]

[197] 본 발명의 제제 중 선방출성 구획의 활성성분은 그 방출개시 후 1시간 이내에 제제 중 선방출성 구획의 활성성분 총량의 80중량% 이상이 방출되며, 바람직하게는 1시간 이내에 제제 중 활성성분이 90 중량 % 이상이 방출된다.

[198]

[199] 본 발명의 제제는 선방출성 구획의 피타바스타틴 1중량부에 대하여

지연방출성 구획의 로사르탄 0.1~500 중량부를 포함한다.

[200]

[201] 본 발명은 제제 중 지연방출성 구획의 활성성분이 선방출성 구획의 활성성분보다 1 내지 10시간 늦게 간에서 대사되는 약제학적 제제를 제공한다.

[202]

[203] 본 발명 제제의 투여량은 체내에서 활성성분의 흡수도, 불활성화율 및 배설속도, 연령, 성별 및 상태 등에 따라 적절히 선택되나, 일반적으로는 성인에게 피타바스타틴과 로사르탄의 합계량으로 1일 2 ~ 1000mg 투여하며, 바람직하게는 1일 4~200mg을 투여하여 항압작용, 지질저하작용 및 고혈압 또는 고지혈증으로 인한 합병증의 예방 및 치료작용을 발휘하도록 할 수 있다.

[204]

[205] **VIII. 피타바스타틴-이베사르탄 함유 약제학적 제제**

[206] 또한, 본 발명은 약리학적 활성성분으로 피타바스타틴, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 이성질체를 포함하는 선방출성 구획, 및 약리학적 활성성분으로 이베사르탄, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 이성질체를 포함하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제에 관한 것이다.

[207]

[208] 본 발명의 제제 중 지연방출성 구획에 포함되는 이베사르탄은 선방출성 구획에 포함되는 피타바스타틴 보다 1시간 내지 10시간의 지연시간 경과 후, 바람직하게는 2시간 내지 4시간의 지연시간 경과 후 방출된다.

[209]

[210] 또한, 본 발명의 제제 중 1시간, 바람직하게는 2시간까지 지연방출성 구획에 포함되는 활성성분의 40% 이하, 바람직하게는 20% 이하가 1시간 이내, 바람직하게는 2시간 이내에 방출된다.

[211]

[212] 본 발명의 제제 중 선방출성 구획의 활성성분은 그 방출개시 후 1시간 이내에 제제 중 선방출성 구획의 활성성분 총량의 80 이상이 방출되며, 바람직하게는 1시간 이내에 제제 중 활성성분이 90% 이상이 방출된다.

[213]

[214] 본 발명은 제제 중 지연방출성 구획의 활성성분이 선방출성 구획의 활성성분보다 1 내지 10시간 늦게 간에서 대사되는 약제학적 제제를 제공한다.

[215]

[216] 본 발명의 제제는 두 활성성분간의 방출성을 제어하는 물리적인 구획을 제공함으로써, 기존 단일제제의 병용투여 또는 동시투여의 문제점을 개선하여 보다 유용한 치료효과를 제공한다.

[217]

[218] 본 발명의 약제학적 제제는 두 약물을 복합하여 사용하면서도, 이들의 방출속도를 달리함으로써 약물 상호간의 길항 작용 및 부작용을 방지함과

동시에 약효의 상승 작용을 얻을 수 있으며, 환자의 복약이 용이하다.

[219]

[220] 본 발명의 약제학적 제제는 물리적으로 분리되거나 구획되어 2개의 약물의 상이한 방출 시간 및 속도를 얻을 수 있도록, HMG CoA 환원효소 억제제, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 이성질체 및 원하는 부형제로 이루어지는 선방출성 구획과 안지오텐신-2 수용체 차단제, 이의 약학적으로 허용가능한 그의 염, 이의 이성질체, 또는 이의 프로드럭 및 원하는 부형제로 이루어지는 지연방출성 구획으로 이루어진다. 또한 제시된 선방출성 구획과 지연방출성 구획은 다양한 제형으로 구현 가능하다.

[221]

[222] 이하에서는 본 발명의 약제학적 제제의 선방출성 구획 및 지연방출성 구획에 대해 보다 상세히 설명한다.

[223]

[224] I. 선(先)방출성 구획

[225] 선방출성 구획은 본 발명의 약제학적 제제에 있어서 지연방출성 구획보다 먼저 방출되는 구획을 의미한다. 선방출성 구획은 약리학적 활성성분, 및 필요에 따라 약학적으로 허용가능한 첨가제, 기타 부형제를 포함한다. 선방출성 구획 내 포함된 약리학적 활성성분은 충분한 시간의 차이를 두고 먼저 방출되어, 지연방출성 구획 내 포함된 약리학적 활성성분에 앞서 신속히 약효를 나타낸다.

[226]

[227] 본 발명에서 선방출성 구획은 약리학적 활성성분 외에 약제학적을 허용되는 첨가제와 함께 혼합, 연합, 건조 및 제립 등의 경구투여제를 제조하기 위한 통상의 과정을 통하여 혼합물, 과립, 펠렛, 또는 정제 형태로 제조할 수 있다. 또한, 유동성이 좋지 않아 직접 타정이 가능하지 않은 경우는 압착, 제립, 및 정립하여 과립화할 수 있다.

[228]

[229] 1. 약리학적 활성성분

[230] (1) 아토르바스타틴

[231] 선방출성 구획은 약리학적 활성성분으로서 아토르바스타틴, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 및/또는 그의 이성질체를 포함한다. 아토르바스타틴의 T<sub>max</sub>는 약 1~2시간이다.

[232]

[233] 본 발명의 아토르바스타틴 및 로사르탄 함유 약제학적 제제에서, 선방출성 구획 내 활성성분인 아토르바스타틴은 단일 제제 중 약 1 ~ 160mg, 바람직하게는 2 ~ 80mg, 더욱 바람직하게는 10 ~ 80mg 으로 포함되며, 이는 1일 성인(체중 65~75kg의 성인남자) 기준 용량이다. 상기 선방출성 구획의 아토르바스타틴은 그의 방출개시 후 1시간 이내에 아토르바스타틴 총량의 80% 이상, 바람직하게는 90% 이상이 방출되어, 원하는 약효를 신속하게 발생시킬 수 있다.

[234]

[235] 본 발명의 아토르바스타틴 및 이베사르탄 함유 약제학적 제제에서, 선방출성 구획 내 활성성분인 아토르바스타틴은 단일 제제 중 약 1 ~ 160mg, 바람직하게는 약 10 ~ 80mg으로 포함되며, 이는 1일 성인(체중 65~75kg의 성인남자) 기준 용량이다.

[236]

[237] 본 발명의 아토르바스타틴 및 올메사르탄 함유 약제학적 제제에서, 선방출성 구획 내 약리학적 활성성분인 아토르바스타틴은 단일 제제 중 약 5 ~ 160mg, 바람직하게는 약 10 ~ 80mg으로 포함되며, 이는 1일 성인(체중 65~75kg의 성인남자) 기준 용량이다. 선방출성 구획의 아토르바스타틴은 속방출성이며, 바람직하게는 아토르바스타틴의 방출개시 후 1시간 이내에 아토르바스타틴 총량의 85% 이상이 방출되어, 원하는 약효를 신속하게 발생할 수 있다.

[238]

[239] 본 발명의 아토르바스타틴 및 발사르탄 함유 약제학적 제제에서, 선방출성 구획 중 활성성분은 단위제제 중 아토르바스타틴으로 1 ~ 160mg, 바람직하게는 2 ~ 80mg 포함될 수 있다. 상기 아토르바스타틴 용량은 1일 성인(체중 65 ~ 75kg의 성인남자) 기준의 용량이다. 선방출성 구획 중 아토르바스타틴은 방출개시 후 1시간 이내에 단위제제 중 아토르바스타틴 총량의 85% 이상, 바람직하게는 90% 이상이 방출되어, 약효를 신속하게 나타낼 수 있다.

[240]

[241] 본 발명의 아토르바스타틴 및 텔미사르탄 함유 약제학적 제제에서, 선방출성 구획 내 활성성분인 아토르바스타틴은 단일 제제 중 약 1 ~ 160mg, 바람직하게는 약 10~80mg으로 포함되며, 이는 1일 성인(체중 65~75kg의 성인남자) 기준 용량이다. 상기 선방출성 구획의 아토르바스타틴은 방출개시 후 1시간 이내, 바람직하게는 30분 이내에 아토르바스타틴 총량의 75% 이상이 방출되어, 원하는 약효를 나타낸다.

[242]

[243] 본 발명의 아토르바스타틴 및 칸데사르탄 함유 약제학적 제제에서, 선방출성 구획의 약리학적 활성성분은 아토르바스타틴, 그의 이성질체, 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하며, 바람직하게는 아토르바스타틴 또는 약학적으로 그의 허용가능한 그의 염을, 보다 바람직하게는 아토르바스타틴 칼슘염을 포함 할 수 있다. 선방출성 구획 내 약리학적 활성성분인 아토르바스타틴은 단위제제 중 약 0.1 ~ 500mg 으로 포함되고, 바람직하게는 약 0.2 ~ 100mg, 보다 바람직하게는 약 10 ~ 80mg으로 포함된다.

[244]

[245] (2) 피타바스타틴

[246] 선방출성 구획은 약리학적 활성성분으로서 피타바스타틴, 그의 약학적으로 허용 가능한 염, 및/또는 그의 이성질체를 포함한다.

[247]

[248] 본 발명의 피타바스타틴 및 로사르탄 함유 약제학적 제제에서, 선방출성 구획 중 활성성분은 단위제제 중 피타바스타틴, 그의 이성질체, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 0.1 ~ 100mg, 바람직하게는 0.2 ~ 50mg 포함될 수 있다. 선방출성 구획 중 피타바스타틴은 방출개시 후 1시간 이내에 단위제제 중 피타바스타틴 총량의 80% 이상, 바람직하게는 90% 이상이 방출되어, 약효를 신속하게 나타낼 수 있다.

[249]

[250] 본 발명의 피타바스타틴 및 이베사르탄 함유 약제학적 제제에서, 선방출성 구획 중 활성성분은 단위제제 중 피타바스타틴, 그의 이성질체, 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염으로 0.1 ~ 10mg, 바람직하게는 0.2 ~ 5mg 포함될 수 있다. 선방출성 구획 중 피타바스타틴은 방출개시 후 1시간 이내에 단위제제 중 피타바스타틴 총량의 80% 이상, 바람직하게는 90% 이상이 방출되어, 약효를 신속하게 나타낼 수 있다.

[251]

[252] 2. 약제학적으로 허용가능한 첨가제

[253] 본 발명의 제제의 선방출성 구획은 또한 본 발명의 효과를 해치지 않는 범위 안에서 약리학적으로 활성성분의 성질을 고려하여 선택된 약제학적으로 허용 가능한 희석제, 결합제, 붕해제, 안정화제, 유희제, pH 조절제, 소포제, 용해보조제, 계면활성제 등의 첨가제를 포함할 수 있다.

[254]

[255] 상기 희석제는 전분, 미세결정성 셀룰로오스, 유당, 포도당, 만니톨, 알기네이트, 알칼리토금속류염, 클레이, 폴리에틸렌글리콜, 디칼슘포스페이트, 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있다.

[256]

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

[258]

[259] 상기 붕해제는 전분글리콜산나트륨, 옥수수전분, 감자전분 또는 전젤라틴화전분 등의 전분 또는 변성전분; 벤토나이트, 몬모릴로나이트, 또는 비검(veegum) 등의 클레이; 미세결정성 셀룰로오스, 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.

[260]

[261] 상기 윤활제는 탈크, 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 라우릴설페이트나트륨, 수소화식물성오일, 나트륨벤조에이트, 나트륨스테아릴푸마레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 또는 이들의 혼합물 등을 사용할 수 있다.

[262]

[263] 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 톨루엔, 토코페롤 유도체를 사용할 수도 있다.

[264]

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

[266]

[267] 상기 소포제는 디메시콘, 올레일 알코올, 프로필렌글리콜 알지네이트, 시메티콘 에멀전과 같은 시메티콘류 등을 사용할 수 있다.

[268]

[269] 상기 용해보조제는 라우릴황산나트륨, 폴리소르베이트 등의 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테류, 도큐세이트 나트륨, 폴락사머 (poloxamer)등을 사용할 수 있다.

[270]

[271] 상기 계면활성제로서는 라우릴 황산 나트륨, 크레모포어, 폴락사머, 도큐세이트 및 약학적으로 허용되는 도큐세이트 염 등을 사용할 수 있다.

[272]

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

[274]

[275] 본 발명에서 사용가능한 첨가제가 상기 예시된 첨가제에 한정되는 것은 아니며, 상기한 첨가제를 선택에 의하여 통상 범위의 용량을 함유하여 제제화할 수 있다.

[276]

[277] 바람직하게는, 본 발명의 아토르바스타틴 및 로사르탄 함유 약제학적 제제에서 바람직한 첨가제의 함량은 아토르바스타틴 100 중량부에 대하여 1 내지 3,000 중량부이며, 본 발명의 아토르바스타틴 및 올메사르탄 함유 약제학적 제제에서 첨가제는 아토르바스타틴 1 중량부에 대하여 0.01~100 중량부로 포함되며, 본 발명의 아토르바스타틴 및 발사르탄 함유 약제학적 제제에서 첨가제는

활성성분 1 중량부에 대하여 0.1 ~ 300 중량부로 포함되며, 본 발명의 아토르바스타틴 및 칸데사르탄 함유 약제학적 제제에서 첨가제의 함량은 아토르바스타틴 1 중량부에 대하여 약 10 ~ 100 중량부이며, 본 발명의 피타바스타틴 및 로사르탄 함유 약제학적 제제에서 첨가제는 활성성분 1 중량부에 대하여 0.1 ~ 300 중량부로 포함되며, 본 발명의 피타바스타틴 및 이베사르탄 함유 약제학적 제제에서 첨가제는 활성성분 1 중량부에 대하여 0.1 ~ 500 중량부로 포함된다.

[278]

[279] II. 지연방출성 구획

[280] 지연방출성 구획은 본 발명에 의한 약제학적 제제에 있어서 선방출성 구획 내 활성성분의 방출 개시 후 일정 시간부터 그 활성성분이 방출되는 구획을 의미한다. 지연방출성 구획은 (1) 약리학적 활성성분; (2-1) 방출제어물질, 또는 (2-2) 삼투압 조절제 및 반투과성막 코팅기제를 포함하며; (3) 필요에 따라 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 지연방출성 구획 중 내 포함된 약리학적 활성성분은 선방출성 구획 내 포함된 약리학적 활성성분의 방출 개시하고 충분한 시간이 경과된 이후에 방출된다.

[281]

[282] 1. 약리학적 활성성분

[283] (1) 로사르탄

[284] 지연방출성 구획은 약리학적 활성성분으로 로사르탄, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 이의 이성질체를 포함한다.

[285]

[286] 아토르바스타틴 및 로사르탄 함유 약제학적 제제에서, 지연방출성 구획 내 활성성분인 로사르탄은 단일 제제 중 약 1 ~ 200mg, 바람직하게는 약 12.5 ~ 100mg, 더욱 바람직하게는 25 ~ 100mg 으로 포함되며, 이는 1일 성인(체중 65~75kg의 성인남자) 기준 용량이다. 상기 지연방출성 구획의 로사르탄은 지연방출성 구획의 다양한 조성 및 형태에 따라 경구 투여 후 2시간 내지 8시간 이후에 방출되며, 경구 투여 후 4시간 경과시까지 제제 내 로사르탄 총량의 40% 이하로 용출된다. 즉, 로사르탄은 아트로바스타틴의 방출 후 충분한 지연 시간 경과 후에 방출되어, 원하는 약효를 나타낸다.

[287]

[288] 피타바스타틴 및 로사르탄 함유 약제학적 제제에서, 지연방출성 구획 내 활성성분인 로사르탄은 피타바스타틴 보다 1시간 내지 10시간의 지연시간 경과 후, 바람직하게는 2시간 내지 4시간의 지연시간 경과 후 방출된다. 본 발명의 제제 중 로사르탄의 40% 이하, 바람직하게는 20% 이하가 피타바스타틴 방출 개시 후 1시간 이내, 바람직하게는 2시간 이내에 방출된다. 그 결과 로사르탄의 약효 발생시간을 지연시킨다. 지연방출성 구획 중 활성성분인 로사르탄은 단위제제 중 1 ~ 1000mg 포함될 수 있으며, 바람직하게는 2 ~ 500mg 포함된다.

[289]

[290] (2) 이베사르탄

[291] 지연방출성 구획은 약리학적 활성성분으로 이베사르탄, 이의 약제학적으로 허용가능한 염, 및/또는 이의 이성질체를 포함한다.

[292]

[293] 아토르바스타틴 및 이베사르탄 함유 약제학적 제제에서, 지연방출성 구획 내 활성성분인 이베사르탄은 단일 제제 중 약 1 ~ 1000mg, 바람직하게는 약 20 ~ 500mg으로 포함되며, 이는 1일 성인(체중 65~75kg의 성인남자) 기준 용량이다.

[294]

[295] 피타바스타틴 및 이베사르탄 함유 약제학적 제제에서, 본 발명의 제제 중 이베사르탄은 피타바스타틴 보다 1시간 내지 10시간의 지연시간 경과 후, 바람직하게는 2시간 내지 4시간의 지연시간 경과 후 방출된다. 본 발명의 제제 중 1시간, 바람직하게는 2시간까지 이베사르탄의 40% 이하, 바람직하게는 20% 이하가 1시간 이내, 바람직하게는 2시간 이내에 방출된다. 그 결과 이베사르탄의 약효 발생시간을 지연시킨다. 지연방출성 구획 중 활성성분은 단위제제 중 1 ~ 1000mg 포함될 수 있으며, 바람직하게는 2 ~ 500mg 포함된다.

[296]

[297] (3) 올메사르탄

[298] 지연방출성 구획은 약리학적 활성성분으로서 올메사르탄, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 이의 이성질체, 및/또는 이의 프로드럭(이하, 별도로 표시하지 않는 이상 '올메사르탄'이라 함)을 포함한다.

[299]

[299] 아토르바스타틴 및 올메사르탄 함유 약제학적 제제에서, 지연방출성 구획 내 활성성분인 올메사르탄은 단일 제제 중 약 5 ~ 80mg, 바람직하게는 약 10 ~ 40mg으로 포함되며, 이는 1일 성인(체중 65~75kg의 성인남자) 기준 용량이다. 지연방출성 구획은 아토르바스타틴의 방출 개시 후 3시간 이내에 방출되는 올메사르탄의 방출량이 올메사르탄 총량의 0~40% 이도록 올메사르탄의 방출을 제어한다. 올메사르탄의 방출이 아토르바스타틴의 방출 이후로 지연되어, 원하는 올메사르탄의 약효를 지연시간 경과 후 효과적으로 발생할 수 있다.

[300]

[301] (4) 발사르탄

[302] 지연방출성 구획은 약리학적 활성성분으로서 발사르탄, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및/또는 이의 이성질체(이하, 별도로 표시하지 않는 이상 '발사르탄'이라 함)을 포함한다.

[303]

[304] 아토르바스타틴 및 발사르탄 함유 약제학적 제제에서, 지연방출성 구획 내 활성성분인 발사르탄은 아토르바스타틴 방출 후 1시간 내지 8시간의 지연시간 경과 후, 바람직하게는 1시간 내지 4시간의 지연시간 경과 후, 더욱 바람직하게는 1시간 내지 2시간의 지연시간 경과 후 방출된다. 또한, 1시간,

바람직하게는 2시간까지 발사르탄의 40% 이하, 바람직하게는 20% 이하가 방출된다. 40% 이하, 바람직하게는 20% 이하가 아토르바스타틴 방출 개시 후 3시간 이내, 바람직하게는 2시간 이내에 방출된다. 그 결과 발사르탄의 약효 발생시간을 지연시킨다. 지연방출성 구획 중 활성성분은 단위제제 중 발사르탄으로 1 ~ 800mg 포함될 수 있으며, 바람직하게는 20~640mg 포함된다. 상기 발사르탄 용량은 1일 성인(체중 65 ~ 75kg의 성인남자) 기준의 용량이다.

[305]

[306] (5) 텔미사르탄

[307] 지연방출성 구획은 약리학적 활성성분으로서 텔미사르탄, 이의 약학적으로 허용되는 염, 및/또는 이들의 이성질체를 포함한다.

[308] 아토르바스타틴 및 텔미사르탄 함유 약제학적 제제에서, 지연방출성 구획 내 활성성분인 텔미사르탄은 단일 제제 중 약 1 ~ 200mg, 바람직하게는 약 10 ~ 160mg으로 포함되며, 이는 1일 성인(체중 65~75kg의 성인남자) 기준 용량이다. 상기 지연방출성 구획의 텔미사르탄은 아토르바스타틴 방출 개시후 1 내지 4시간, 바람직하게는 2 내지 3 시간 경과한 후 방출이 개시된다. 상기 지연방출성 구획의 텔미사르탄은 경구 투여후 2시간 경과시까지 제제 내 텔미사르탄 총량의 20% 이하로 방출되도록 방출이 지연되고, 일단 방출이 개시되면 그로부터 2시간 이내에 텔미사르탄 총량의 75% 이상이 방출되어, 원하는 약효를 나타낸다.

[309]

[310] (6) 칸데사르탄

[311] 지연방출성 구획은 약리학적 활성성분으로서 칸데사르탄, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이들의 이성질체, 및/또는 이의 프로드럭을 포함한다. 칸데사르탄의 Tmax는 3~4시간이다.

[312]

[313] 칸데사르탄 및 텔미사르탄 함유 약제학적 제제에서, 지연방출성 구획 중 활성성분은 단위제제 중 칸데사르탄 실렉세틸으로 약 1~ 1000mg, 바람직하게는 약 2 ~ 500mg을, 보다 바람직하게는 약 4 ~ 32mg을 포함한다.

[314]

[315] 2-1. 방출제어물질

[316] 본 발명의 약제학적 제제 중 지연방출성 구획은 장용성 고분자, 수불용성 중합체, 소수성 화합물, 친수성 고분자, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 방출제어물질을 포함하며, 바람직하게는 수불용성 중합체 및 중합체 및 친수성 고분자를 포함한다.

[317]

[318] 본 발명의 약제학적 제제에서 지연방출성 구획은 방출제어물질을 활성성분 1 중량부에 대하여 0.05~100 중량부로 포함할 수 있는데, 사용량이 상기 범위 미만이면 충분한 지연방출성을 얻을 수 없고, 사용량이 상기 범위를 초과하면 약물방출이 지나치게 지연되어 유의성 있는 임상적 효과를 얻을 수 없다.

[319]

[320] 상기 장용성 고분자는 pH 5 미만의 산성 조건하에서 불용성이거나 또는 안정한 것으로, pH 5 이상인 특정 pH조건하에서 용해되거나 또는 분해되는 고분자를 말한다. 본 발명에서 사용가능한 장용성 고분자는 장용성 셀룰로오스 유도체, 장용성 아크릴산계 공중합체, 장용성 폴리메타크릴레이트 공중합체, 장용성 말레인산계 공중합체, 장용성 폴리비닐 유도체, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 것이며, 상기 장용성 셀룰로오스 유도체는 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트, 히프로멜로오스프탈레이트, 히드록시메틸에틸셀룰로오스프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 셀룰로오스아세테이트말레이트, 셀룰로오스벤조에이트프탈레이트, 셀룰로오스프로피오네이트프탈레이트, 메틸셀룰로오스프탈레이트, 카르복시메틸에틸셀룰로오스, 에틸히드록시에틸셀룰로오스프탈레이트, 메틸히드록시에틸셀룰로오스 및 이들의 혼합물에서 선택된 1종 이상; 상기 장용성 아크릴산계 공중합체는 스티렌-아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸-아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체(예컨대, 아크릴-이즈), 아크릴산부틸-스티렌-아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸-메타크릴산-아크릴산옥틸공중합체 및 이들의 혼합물에서 선택된 1종 이상; 상기 장용성 폴리메타크릴레이트 공중합체는 메타크릴산-메타크릴산메틸 공중합체(예컨대, 유드라짓 L 100, 유드라짓 S, 에보닉, 독일) 또는 메타크릴산·아크릴산에틸공중합체(예컨대, 유드라짓 L 100-55, 에보닉, 독일)에서 선택된 1종 이상; 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 혼합물에서 선택된 1종 이상; 상기 장용성 폴리비닐 유도체는 폴리비닐알콜프탈레이트, 폴리비닐아세탈프탈레이트, 폴리비닐부티레이트프탈레이트, 폴리비닐아세트아세탈프탈레이트 및 이들의 혼합물에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있다.

[321]

[322] 상기 수불용성 중합체는 약물의 방출을 제어하는 약제학적으로 허용가능한 물에 용해되지 않는 고분자를 말한다. 본 발명에서 사용가능한 수불용성 중합체는 폴리비닐 아세테이트, 수불용성 폴리메타크릴레이트 공중합체(예: 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트) 공중합체(예컨대, 유드라짓 NE30D), 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸메타크릴레이트

클로라이드)공중합체(예컨대, 유드라짓RS PO)등), 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 에스테르, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 아실레이트, 셀룰로오스 디아실레이트, 셀룰로오스 트리아실레이트, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 디아세테이트, 셀룰로오스 트리아세테이트 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있다.

[323]

[324] 상기 소수성 화합물은 약물의 방출을 제어하는 약제학적으로 허용가능한 물에 용해되지 않는 물질을 말한다. 본 발명에서 사용가능한 소수성 화합물은 지방산 및 지방산 에스테르류, 지방산 알코올류, 왁스류, 무기물질, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 것이며, 상기 지방산 및 지방산 에스테르류는 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 글리세릴 비헤네이트, 세틸 팔미테이트, 글리세릴 모노 올레이트, 스테아린산 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 하나 이상; 상기 지방산 알코올류는 세토스테아릴 알코올, 세틸알코올, 스테아릴알코올 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 하나 이상; 상기 왁스류는 카르나우바왁스, 밀납, 미결정왁스 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 하나 이상; 및 상기 무기물질은 탈크, 침강탄산칼슘, 인산일수소칼슘, 산화아연, 산화티탄, 카올린, 벤토나이트, 몬모릴로나이트, 비검 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 하나 이상이다.

[325]

[326] 상기 친수성 고분자는 약물의 방출을 제어하는 약제학적으로 허용가능한 물에 용해되는 고분자 물질을 말한다. 본 발명에서 사용가능한 친수성 고분자는 당류, 셀룰로오스 유도체, 검류, 단백질류, 폴리비닐 유도체, 친수성 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리에틸렌 유도체, 카르복시비닐폴리머, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있다. 여기서 당류는 덱스트린, 폴리덱스트린, 덱스트란, 펙틴 및 펙틴 유도체, 알긴산염, 알긴산염, 폴리갈락투론산, 자일란, 아라비노자일란, 아라비노갈락탄, 전분, 히드록시프로필스타치, 아밀로오스, 아밀로펙틴 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 1종 이상; 상기 셀룰로오스 유도체는 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트, 히드록시에틸메틸셀룰로오스 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 하나 이상; 상기 검류는 구아검, 로커스트 콩 검, 트라가칸타, 카라기난, 아카시아검, 아라비아검, 젤란검, 잔탄검 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 하나 이상; 상기 단백질류는 젤라틴, 카제인, 제인 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 하나 이상; 상기 폴리비닐 유도체는 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐아세탈디에틸아미노아세테이트 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 하나 이상; 상기 친수성 폴리메타크릴레이트 공중합체는 폴리(부틸

메타크릴레이트-(2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트) 공중합체(예컨대, 유드라짓E100, 에보닉, 독일), 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 하나 이상; 상기 폴리에틸렌 유도체는 폴리에틸렌글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드 및 이들의 혼합물 중에서 선택된 하나 이상; 및 상기 카르복시비닐폴리머는 카보머를 사용한다.

[327]

[328] 지연방출성 구획내 포함된 약리학적 활성성분의 방출 제어를 보다 용이하게 하기 위하여, 지연방출성 구획내 포함된 약리학적 활성성분의 고유의 물리·화학적 특성을 고려하여 바람직한 방출제어물질을 선택할 수 있다.

[329]

[330] 본 발명의 구현예에서 바람직한 방출제어물질 및 이의 함량은 다음과 같다.

[331]

[332] (1) 아토르바스타틴 및 로사르탄 함유 약제학적 제제

[333] 지연방출성 구획 내 방출제어물질은 로사르탄 100 중량부에 대하여, 1~ 5000 중량부로 포함된다. 방출제어물질이 1 중량부 미만일 경우 충분한 지연 시간을 갖기 어려우며, 5000 중량부 초과시 약물의 방출이 지나치게 지연되어 유의성 있는 임상적 효과를 얻을 수 없다.

[334]

[335] 바람직한 장용성 고분자로서, 장용성 셀룰로오스 유도체, 장용성 아크릴산계 공중합체, 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 히프로멜로오스프탈레이트, 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체, 메타크릴산-메타크릴산메틸 공중합체, 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다. 장용성 고분자는 로사르탄 100 중량부에 대하여 10 내지 2000 중량부, 바람직하게는 50내지 1000 중량부로 포함될 수 있으며, 10 중량부 미만인 경우에는 경우에는 pH 5 미만에서 쉽게 용해될 염려가 있고, 2000 중량부 초과인 경우에는 불필요하게 제제 총중량이 커지거나 과도하게 용출이 지연될 염려가 있다.

[336]

[337] 바람직한 수불용성 중합체로서, 셀룰로오스 아세테이트, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸메타크릴레이트클로라이드)공중합체, 에틸셀룰로오스, 폴리비닐아세테이트, 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다. 수불용성 중합체는 로사르탄 100 중량부에 대하여 10 내지 3000 중량부, 바람직하게는 50 내지 2000 중량부로 포함될 수 있으며, 10중량부 미만인 경우에는 약물의 방출이 제어되지 않을 염려가 있고, 3000 중량부 초과인 경우에는 과도하게 용출이 지연될 염려가 있다.

[338]

[339] 바람직한 소수성 화합물로서, 상기 지방산 및 지방산 에스테르류를 사용할 수

있다. 소수성 화합물은 로사르탄 100 중량부에 대하여 10 내지 2000 중량부, 바람직하게는 50 내지 1000 중량부로 포함될 수 있으며, 10 중량부 미만인 경우에는 약물의 방출이 제어되지 않을 염려가 있고, 2000 중량부 초과인 경우에는 과도하게 용출이 지연될 염려가 있다.

[340]

[341] 바람직한 친수성 고분자는 셀룰로오스 유도체, 폴리비닐유도체, 친수성 폴리메타크릴레이트 공중합체 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 히프로멜로오스, 가교 폴리비닐피롤리돈, 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다. 친수성 고분자는 로사르탄 100 중량부에 대하여 5 내지 3000 중량부, 바람직하게는 50 내지 2000 중량부로 포함될 수 있으며, 5 중량부 미만인 경우에는 방출속도가 조절되지 않을 염려가 있고, 3000 중량부 초과인 경우에는 과도하게 용출이 지연될 염려가 있다.

[342]

[343] 바람직한 방출제어물질로서, 2 이상의 방출제어물질을 동시에 사용할 수 있으며, 수불용성 중합체, 장용성 고분자, 또는 이들 모두와 친수성 고분자를 함께 사용할 수 있다.

[344]

[345] (2) 아토르바스타틴 및 이베사르탄 함유 약제학적 제제

[346] 지연방출성 구획 내 방출제어물질은 이베사르탄 1 중량부에 대하여, 0.05 ~ 10 중량부, 바람직하게는 0.1 ~ 5 중량부를 포함한다. 지연방출물질이 0.05 중량부 미만일 경우 충분한 지연 시간을 갖기 어려울 염려가 있고, 10 중량부 초과시 약물의 방출이 일어나지 않거나 지연시간의 10시간 이상이 되어 지나치게 길어지는 문제점이 있다.

[347]

[348] 바람직한 장용성 고분자로서, 장용성 셀룰로오스 유도체를 사용할 수 있고, 더욱 바람직하게는 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트를 사용할 수 있으며; 바람직한 수불용성 중합체로서, 폴리비닐아세테이트를 사용할 수 있으며; 바람직한 소수성 화합물로서, 왁스류를 사용할 수 있고, 더욱 바람직하게는 카르나우바왁스를 사용할 수 있으며; 바람직한 친수성 고분자로서, 셀룰로오스 유도체 및 카르복시비닐폴리머를 사용할 수 있고, 더욱 바람직하게는 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 카보머, 또는 이들의 조합을 사용할 수 있다.

[349]

[350] (3) 아토르바스타틴 및 올메사르탄 함유 약제학적 제제

[351] 지연방출성 구획 내 방출제어물질은 올메사르탄 1 중량부에 대하여, 0.1 ~ 100 중량부를 포함한다. 방출제어물질이 0.1 중량부 미만일 경우 충분한 지연 시간을 갖기 어려울 염려가 있고, 100 중량부 초과 시 약물의 방출이 일어나지 않거나 지연시간의 9시간 이상이 되어 지나치게 길어지는 문제점이 있다.

[352]

[353] 바람직한 장용성 고분자로서, 장용성 셀룰로오스 유도체, 또는 장용성 아크릴산계 공중합체에서 선택되는 하나 이상을 사용할 수 있으며, 가장 바람직하게는 히프로멜로오스프탈레이트, 또는 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체에서 선택되는 하나 이상을 사용할 수 있다. 본 발명에 의한 장용성 고분자는 올메사르탄 1 중량부 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.

[354]

[355] 바람직한 수불용성 중합체로서, 셀룰로오스 아세테이트를 사용할 수 있다. 본 발명에 의한 수불용성 중합체는 올메사르탄 1 중량부 대비 0.1~30 중량부, 바람직하게는 0.5~20 중량부로 포함될 수 있으며, 0.1 중량부 미만인 경우에는 약물의 방출이 제어되지 않는 문제점이 있고, 30 중량부 초과인 경우에는 과도하게 용출이 지연되는 문제점이 있다.

[356]

[357] 지연방출성 구획 내 소수성 화합물은 올메사르탄 1 중량부 대비 0.1~20 중량부, 바람직하게는 0.5~10 중량부 포함될 수 있으며, 0.1 중량부 미만인 경우에는 약물의 방출이 제어되지 않는 문제점이 있고, 20 중량부 초과인 경우에는 과도하게 용출이 지연되는 문제점이 있다.

[358]

[359] 바람직한 친수성 고분자로서, 셀룰로오스 유도체, 또는 카르복시비닐폴리머로부터 선택되는 하나 이상을 사용할 수 있으며, 가장 바람직하게는 히드록시프로필셀룰로오스, 카보머, 또는 이들 모두를 사용할 수 있다. 본 발명에 의한 친수성 고분자는 올메사르탄 1 중량부에 대하여 0.05~30 중량부, 바람직하게는 0.5~20 중량부로 포함될 수 있으며, 0.05 중량부 미만인 경우에는 방출속도가 조절되지 않는 문제점이 있고, 30 중량부 초과인 경우에는 방출속도가 조절되지 않는 문제점이 있고, 30 중량부 초과인 경우에는 과도하게 용출이 지연되는 문제점이 있다.

[360]

[361] 바람직한 방출제어물질로서, 2 이상의 방출제어물질을 동시에 사용할 수 있으며, 구체적으로 수불용성 중합체 및 친수성 고분자, 보다 바람직하게는 셀룰로오스아세테이트 및 히프로멜로오스를 사용할 수 있으며; 또는 장용성 고분자 및 친수성 고분자, 보다 바람직하게는 히프로멜로오스프탈레이트와, 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체, 히프로멜로오스, 또는 이들 모두를 함께 사용할 수 있다.

[362]

[363] (4) 아토르바스타틴 및 발사르탄 함유 약제학적 제제

- [364] 지연방출성 구획 내 방출제어물질은 활성성분 1 중량부에 대하여, 0.05 ~ 100 중량부, 바람직하게는 0.1~50 중량부를 포함한다. 상기 방출제어물질은 0.05 중량부 미만에서 충분한 지연 시간을 갖기 어려울 염려가 있고, 100 중량부 초과에서 약물의 방출이 지연되어 유의성 있는 임상적 효과를 얻기 어려울 염려가 있다.
- [365]
- [366] 바람직한 장용성고분자로서, 히프로멜로오스프탈레이트, 및 메타크릴산아크릴산에틸공중합체 중에서 선택된 하나 이상을 사용할 수 있다. 장용성 고분자는 활성성분 1 중량부에 대해서 0.1 중량부 ~ 20 중량부, 바람직하게는 0.5 중량부 ~ 10 중량부로 포함될 수 있으며, 0.1 중량부 미만인 경우에는 pH 5 미만에서 쉽게 용해될 염려가 있고, 20 중량부 초과인 경우에는 불필요하게 제제 총중량이 커지거나 과도하게 용출이 지연될 염려가 있다.
- [367]
- [368] 바람직한 수불용성중합체로서, 폴리비닐 아세테이트, 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸아미노에틸메타크릴레이트 클로라이드)공중합체 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있다. 수불용성 중합체는 활성성분 1 중량부에 대해서 0.1 중량부 ~ 30 중량부, 바람직하게는 0.5 중량부 ~ 20 중량부로 포함될 수 있으며, 0.1 중량부 미만인 경우에는 약물의 방출이 제어되지 않을 염려가 있고, 30 중량부 초과인 경우에는 과도하게 용출이 지연될 염려가 있다.
- [369]
- [370] 지연방출성 구획 내 소수성 화합물은 활성성분 1 중량부에 대해서 0.1 중량부 ~ 20 중량부, 바람직하게는 0.5 중량부~ 10 중량부로 포함될 수 있으며, 0.1 중량부 미만인 경우에는 약물의 방출이 제어되지 않을 염려가 있고, 20 중량부 초과인 경우에는 과도하게 용출이 지연될 염려가 있다.
- [371]
- [372] 바람직한 친수성 고분자로서, 히프로멜로오스 또는 카르복시비닐공중합체를 사용할 수 있다. 친수성 고분자는 활성성분 1 중량부에 대해서 0.05 중량부 ~ 30 중량부, 바람직하게는 0.5~20 중량부로 포함될 수 있으며, 0.05 중량부 미만인 경우에는 방출속도가 조절되지 않을 염려가 있고, 30 중량부 초과인 경우에는 과도하게 용출이 지연될 염려가 있다.
- [373]
- [374] 상기 방출제어물질의 바람직한 예는, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스, 히프로멜로오스 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트, (에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸메타크릴레이트 클로라이드)공중합체, 글리세릴 디스테아레이트 및 카르복시비닐폴리머 중에서 선택된 1종 이상이다.
- [375]

- [376] (5) 아토르바스타틴 및 텔미사르탄 함유 억제학적 제제
- [377] 지연방출성 구획 내 방출제어물질은 텔미사르탄 1 중량부에 대하여, 0.1 ~ 100 중량부, 바람직하게는 1 ~ 50 중량부를 포함된다. 방출제어물질이 0.1 중량부 미만일 경우 충분한 지연 시간을 갖기 어려울 수 있으며, 100 중량부 초과시 약물의 방출이 일어나지 않거나 지연시간이 9시간 이상이 되어 지나치게 길어지는 문제점이 있다.
- [378]
- [379] 바람직한 장용성 고분자로서, 장용성 셀룰로오스 유도체, 장용성 폴리비닐 유도체, 장용성 아크릴산계 공중합체, 또는 이들의 조합을 사용할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트, 히프로멜로오스프탈레이트, 폴리비닐아세테이트프탈레이트, 아크릴산메타크릴산공중합체, 또는 이들의 조합을 사용할 수 있다.
- [380]
- [381] 바람직한 수불용성 중합체로서, 셀룰로오스 아세테이트를 사용할 수 있다.
- [382]
- [383] 바람직한 친수성 고분자로서, 셀룰로오스 유도체, 카르복시비닐폴리머, 또는 이들의 조합을 사용할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 카보머, 히프로멜로오스, 또는 이들의 조합을 사용할 수 있다.
- [384]
- [385] 바람직한 방출제어물질로서, 2 이상의 방출제어물질을 동시에 사용할 수 있으며, 이러한 방출제어물질은 장용성 고분자, 수불용성 중합체, 또는 이들 모두와 친수성 고분자를 포함할 수 있다.
- [386]
- [387] (6) 아토르바스타틴 및 칸데사르탄 함유 억제학적 제제
- [388] 지연방출성 구획 내 방출제어물질은 칸데사르탄 1 중량부에 대하여, 약 0.05 ~ 100 중량부, 바람직하게는 약 0.1 ~ 50 중량부를 포함한다. 방출제어물질이 0.05 중량부 미만일 경우 충분한 지연 시간을 갖기 어려울 염려가 있고, 100 중량부 초과시 약물의 방출이 일어나지 않거나 지연시간의 10시간 이상이 되어 지나치게 길어지는 문제점이 있다.
- [389]
- [390] 바람직한 장용성 고분자로서, 히프로멜로오스프탈레이트, 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트, 아크릴산메타크릴산 공중합체, 메타크릴산·아크릴산에틸공중합체 중에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있다. 장용성 고분자는 제제 총중량에 대하여 약 5~80 중량%, 바람직하게는 약 10~30 중량%로 포함될 수 있으며, 5 중량% 미만인 경우에는 산성조건에서 용해되거나 안정하지 못한 문제점이 있고, 80 중량% 초과인 경우에는 염기성조건 하에서도 용해되지 않는 문제점이 있다.
- [391]

- [392] 바람직한 수불용성 중합체로서, 폴리비닐 아세테이트, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스아세테이트 중에서 선택된 1종 이상 일 수 있다. 수불용성 중합체는 제제 총중량에 대하여 약 5~80 중량%, 바람직하게는 약 10~30 중량%로 포함될 수 있으며, 5 중량% 미만인 경우에는 충분한 지연 시간을 갖기 어려운 문제점이 있고, 80 중량% 초과인 경우에는 약물의 방출이 일어나지 않거나 지연시간의 9시간 이상이 되어 지나치게 길어지는 문제점이 있다.
- [393]
- [394] 바람직한 소수성 화합물로서, 글리세릴 베헤네이트, 스테아르산, 카르나우바왁스 중에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있다. 소수성 화합물은 제제 총중량에 대하여 약 5~80 중량%, 바람직하게는 약 10~30 중량%로 포함될 수 있으며, 5 중량% 미만인 경우에는 약물의 방출에 전혀 영향을 주지 못하는 문제점이 있고, 80 중량% 초과인 경우에는 약물의 방출이 일어나지 않거나 제형화 하기 어려운 문제점이 있다.
- [395]
- [396] 바람직한 친수성 고분자로서, 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 잔탄검, 폴리비닐 피롤리돈 중에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있다. 친수성 고분자는 제제 총중량에 대하여 약 5~80 중량%, 바람직하게는 약 10~30 중량%로 포함될 수 있으며, 5 중량% 미만인 경우에는 정제의 붕해에 전혀 영향을 주지 못하는 문제점이 있고, 80 중량% 초과인 경우에는 붕해 및 방출을 제어하기 힘든 문제점이 있다.
- [397]
- [398] 바람직한 방출제어물질은 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트, 히프로멜로오스프탈레이트, 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체, 폴리비닐아세테이트, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 카르나우바왁스, 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 수 있고, 보다 바람직한 방출제어물질은 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트, 히프로멜로오스프탈레이트, 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체, 폴리비닐아세테이트, 에틸셀룰로오스, 카르나우바왁스, 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것일 수 있으며, 또한 더욱 바람직한 방출제어물질은 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트, 폴리비닐아세테이트, 히드록시프로필셀룰로오스, 및 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트와 폴리비닐아세테이트의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것이다.
- [399]
- [400] (7) 피타바스타틴 및 로사르탄 함유 약제학적 제제
- [401] 지연방출성 구획 내 방출제어물질은 활성성분 1 중량부에 대하여, 0.05 ~ 100

중량부, 바람직하게는 0.1~50 중량부를 포함한다. 상기 방출제어물질은 0.05 중량부 미만에서 충분한 지연 시간을 갖기 어려울 염려가 있고, 100 중량부 초과에서 약물의 방출이 지연되어 유의성 있는 임상적 효과를 얻기 어려울 염려가 있다.

[402]

[403] 바람직한 장용성 고분자로서, 히프로멜로오스프탈레이트, 및 메타크릴산아크릴산에틸공중합체 중에서 선택된 하나 이상을 사용할 수 있다. 장용성 고분자는 활성성분 1 중량부에 대해서 0.1 중량부 ~ 20 중량부, 바람직하게는 0.5 중량부 ~ 10 중량부로 포함될 수 있으며, 0.1 중량부 미만인 경우에는 pH 5 미만에서 쉽게 용해될 염려가 있고, 20 중량부 초과인 경우에는 불필요하게 제제 총중량이 커지거나 과도하게 용출이 지연될 염려가 있다.

[404]

[405] 바람직한 수불용성 중합체는 폴리비닐 아세테이트, 폴리 (에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸아미노에틸메타크릴레이트 클로라이드)공중합체 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있다. 수불용성 중합체는 활성성분 1 중량부에 대해서 0.1 중량부 ~ 30 중량부, 바람직하게는 0.5 중량부 ~ 20 중량부로 포함될 수 있으며, 0.1 중량부 미만인 경우에는 약물의 방출이 제어되지 않을 염려가 있고, 30 중량부 초과인 경우에는 과도하게 용출이 지연될 염려가 있다.

[406]

[407] 지연방출성 구획 내 소수성 화합물은 활성성분 1 중량부에 대해서 0.1 중량부 ~ 20 중량부, 바람직하게는 0.5 중량부 ~ 10 중량부로 포함될 수 있으며, 0.1 중량부 미만인 경우에는 약물의 방출이 제어되지 않을 염려가 있고, 20 중량부 초과인 경우에는 과도하게 용출이 지연될 염려가 있다.

[408]

[409] 바람직한 친수성 고분자는 카르복시비닐폴리머이며, 친수성 고분자는 활성성분 1 중량부에 대해서 0.05 중량부 ~ 30 중량부, 바람직하게는 0.5~20 중량부로 포함될 수 있으며, 0.05 중량부 미만인 경우에는 방출속도가 조절되지 않을 염려가 있고, 30 중량부 초과인 경우에는 과도하게 용출이 지연될 염려가 있다.

[410]

[411] (8) 피타바스타틴 및 이베사르탄 함유 약제학적 제제

[412] 지연방출성 구획 내 방출제어물질은 이베사르탄 1중량부에 대하여, 0.01 ~ 10 중량부, 바람직하게는 0.05 ~ 5 중량부를 포함한다. 상기 방출제어물질은 0.01 중량부 미만에서 충분한 지연 시간을 갖기 어려울 염려가 있고, 10 중량부 초과에서 약물의 방출이 지연되어 유의성 있는 임상적 효과를 얻기 어려울 염려가 있다.

[413]

- [414] 바람직한 장용성고분자로서, 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트, 히프로멜로오스프탈레이트, 및 메타크릴산아크릴산공중합체 중에서 선택된 하나 이상을 사용할 수 있다. 장용성 고분자는 활성성분 1 중량부에 대해서 0.01 ~ 10 중량부, 바람직하게는 0.05 ~ 5 중량부로 포함될 수 있으며, 0.01 중량부 미만인 경우에는 pH 5 미만에서 쉽게 용해될 염려가 있고, 10 중량부 초과인 경우에는 불필요하게 제제 총중량이 커지거나 과도하게 용출이 지연될 염려가 있다.
- [415]
- [416] 바람직한 수불용성중합체로서, 폴리비닐 아세테이트, 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 트리메틸아미노에틸메타크릴레이트 클로라이드)공중합체 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있다. 수불용성 중합체는 활성성분 1 중량부에 대해서 0.01 ~ 10 중량부, 바람직하게는 0.05 ~ 5 중량부로 포함될 수 있으며, 0.01 중량부 미만인 경우에는 약물의 방출이 제어되지 않을 염려가 있고, 10 중량부 초과인 경우에는 과도하게 용출이 지연될 염려가 있다.
- [417]
- [418] 바람직한 소수성 화합물로서 카르바우바왁스를 사용할 수 있다. 소수성 화합물은 활성성분 1 중량부에 대해서 0.01 ~ 10 중량부, 바람직하게는 0.05 ~ 5 중량부로 포함될 수 있으며, 0.01 중량부 미만인 경우에는 약물의 방출이 제어되지 않을 염려가 있고, 10 중량부 초과인 경우에는 과도하게 용출이 지연될 염려가 있다.
- [419]
- [420] 바람직한 친수성 고분자로서, 히프로멜로오스를 사용할 수 있다. 친수성 고분자는 활성성분 1 중량부에 대해서 0.01 ~ 10 중량부, 바람직하게는 0.05 ~ 5 중량부로 포함될 수 있으며, 0.01 중량부 미만인 경우에는 방출속도가 조절되지 않을 염려가 있고, 10 중량부 초과인 경우에는 과도하게 용출이 지연될 염려가 있다.
- [421]
- [422] 또한, 방출제어물질의 바람직한 예는 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트, 히프로멜로오스 프탈레이트, 폴리비닐아세테이트, 카르나우바왁스, 글리세릴디스테아레이트 및 카르복시비닐폴리머 중에서 선택된 1종 이상이다.
- [423]
- [424] 2-2. 삼투압 조절제 및 반투과성막 코팅기제
- [425] 본 발명의 약제학적 제제 중 지연방출성 구획은 삼투압 조절제를 포함하며, 반투과성막 코팅기제로 코팅된 구획일 수 있다.
- [426]
- [427] 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 수도 있다. 본 발명에서 반투과성막 코팅기제는 예컨대 폴리비닐 아세테이트, 수불용성 폴리메타크릴레이트 공중합체 (예, 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸아미노에틸메타크릴레이트 클로라이드)공중합체), 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 에스테르, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 아실레이트, 셀룰로오스 디아세테이트, 셀룰로오스 트리아실레이트, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 디아세테이트, 셀룰로오스 트리아세테이트, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있다. 바람직하게는 에틸셀룰로오스를 사용할 수 있다.

[428]

[429] 상기 삼투압조절제는 삼투압의 원리를 이용하여 약물의 방출속도를 조절하는데 사용되는 성분을 말하며, 본 발명에서 사용가능한 삼투압조절제는 황산마그네슘, 염화마그네슘, 염화나트륨, 염화리튬, 황산칼륨, 황산나트륨, 황산리튬, 황산나트륨, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 것이다. 바람직하게는 염화나트륨 또는 황산나트륨을 사용할 수 있다.

[430]

[431] 지연방출성 구획내 포함된 약리학적 활성성분의 방출 제어를 보다 용이하게 하기 위하여, 약리학적 활성성분의 고유의 물리·화학적 특성을 고려하여 반투과성막 코팅기제 및 삼투압조절제를 선택할 수 있다.

[432]

[433] 본 발명의 구체적 구현예에서 바람직한 삼투압 조절제 및 반투과성막 코팅기제, 및 이의 함량은 다음과 같다.

[434]

[435] (1) 아토르바스타틴 및 로사르탄 함유 약제학적 제제

[436] 바람직한 반투과성막 코팅기제로서, 폴리비닐 아세테이트, 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸아미노에틸메타크릴레이트 클로라이드)공중합체, 에틸셀룰로오스 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있으며, 더욱 바람직하게는 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸아미노에틸메타크릴레이트 클로라이드)공중합체 또는 이들의 혼합물을 사용할 수 있다.

[437]

[438] 반투과성막 코팅기제는 로사르탄 100 중량부에 대하여 1 내지 1000 중량부,

바람직하게는 5 내지 125 중량부로 포함될 수 있으며, 1 중량부 미만인 경우에는 충분한 지연 시간을 갖기 어려울 염려가 있고, 1000 중량부 초과인 경우에는 약물의 방출이 일어나지 않거나 지연시간이 길어지는 문제점이 있다.

[439]

[440] 삼투압 조절제는 로사르탄 100 중량부에 대하여 1 내지 1000 중량부, 바람직하게는 5 내지 50 중량부로 포함될 수 있으며, 1 중량부 미만인 경우에는 삼투압 발생 효과가 미약한 문제점이 있고, 1000 중량부 초과인 경우에는 불필요하게 제제 총중량을 증가시키거나 적합한 약물 방출 속도를 구현할 수 없는 문제점이 있다.

[441]

[442] (2) 아토르바스타틴 및 이베사르탄 함유 약제학적 제제

[443] 바람직한 반투과성막 코팅기제로서, 에틸셀룰로오스를 사용할 수 있으며, 반투과성막 코팅기제는 이베사르탄 1 중량부에 대하여 0.05 내지 10 중량부, 바람직하게는 0.1 내지 5 중량부로 포함될 수 있다. 0.05 중량부 미만인 경우에는 방출속도가 조절되지 않는 문제점이 있고, 10 중량부 초과인 경우에는 과도하게 용출이 지연되는 문제점이 있다.

[444]

[445] 바람직한 삼투압 조절제는 염화나트륨을 사용할 수 있으며, 삼투압 조절제는 이베사르탄 1 중량부에 대하여 0.05 내지 10 중량부, 바람직하게는 0.1 내지 5 중량부로 포함될 수 있다. 0.05 중량부 미만인 경우에는 삼투압 발생 효과가 미약한 문제점이 있고, 10 중량부 초과인 경우에는 불필요하게 제제 총중량을 증가시키거나 적합한 약물 방출 속도를 구현할 수 없는 문제점이 있다.

[446]

[447] (3) 아토르바스타틴 및 올메사르탄 함유 약제학적 제제

[448] 바람직한 반투과성막 코팅기제로서, 에틸셀룰로오스를 사용할 수 있으며, 반투과성막 코팅기제는 올메사르탄 1 중량부에 대해서 0.05 중량부 ~ 30 중량부, 바람직하게는 0.1 중량부 ~ 20 중량부로 포함될 수 있으며, 0.05 중량부 미만인 경우에는 충분한 지연 시간을 갖기 어려운 문제점이 있고, 30 중량부 초과인 경우에는 약물의 방출이 일어나지 않거나 지연시간이 9시간 이상이 되어 지나치게 길어지는 문제점이 있다.

[449]

[450] 바람직한 삼투압 조절제로서, 염화나트륨을 사용할 수 있으며, 삼투압조절제는 올메사르탄 1 중량부에 0.05 내지 30 중량부, 바람직하게는 0.1 내지 20 중량부로 포함될 수 있으며, 0.1 중량부 미만인 경우에는 삼투압 발생 효과가 미약한 문제점이 있고, 30 중량부 초과인 경우에는 불필요하게 제제 총중량을 증가시키거나 적합한 약물 방출속도를 구현할 수 없는 문제점이 있다.

[451]

[452] (4) 아토르바스타틴 및 발사르탄 함유 약제학적 제제

- [453] 반투과성막 코팅기제는 발사르탄 1 중량부에 대해서 0.01 중량부 ~ 10 중량부, 바람직하게는 0.05 중량부 ~ 1.25 중량부로 포함될 수 있으며, 0.01 중량부 미만인 경우에는 목적하는 반투과성막을 형성하기 어려운 문제점이 있고, 10 중량부 초과인 경우에는 모든 성분이 통과되지 않을 수 있는 문제점이 있다.
- [454]
- [455] 삼투압 조절제는 발사르탄 1 중량부에 대해서 0.01 중량부 ~ 10 중량부, 바람직하게는 0.05 중량부 ~ 0.5 중량부로 포함될 수 있으며, 0.01 중량부 미만인 경우에는 삼투압이 형성되지 않는 문제점이 있고, 10 중량부 초과인 경우에는 큰 삼투압의 형성으로 반투막이 손상되어 제어방출물질이 되지 않는 문제점이 있다.
- [456]
- [457] (5) 아토르바스타틴 및 텔미사르탄 함유 억제학적 제제
- [458] 바람직한 반투과성막 코팅기제로서 에틸셀룰로오스를 사용할 수 있으며, 반투과성막 코팅기제는 텔미사르탄 1 중량부에 대하여 0.5 내지 10 중량부, 바람직하게는 1 내지 5 중량부로 포함될 수 있으며, 0.5 중량부 미만인 경우에는 방출속도가 조절되지 않는 문제점이 있고, 10 중량부 초과인 경우에는 과도하게 용출이 지연되는 문제점이 있다.
- [459]
- [460] 바람직한 삼투압 조절제로서 염화나트륨을 사용할 수 있으며, 삼투압 조절제는 텔미사르탄 1 중량부에 대하여 0.5 내지 10 중량부, 바람직하게는 2 내지 5 중량부로 포함될 수 있으며, 0.5 중량부 미만인 경우에는 삼투압 발생 효과가 미약한 문제점이 있고, 10 중량부 초과인 경우에는 불필요하게 제제 총중량을 증가시키거나 적합한 약물 방출 속도를 구현할 수 없는 문제점이 있다.
- [461]
- [462] (6) 아토르바스타틴 및 칸데사르탄 함유 억제학적 제제
- [463] 바람직한 반투과성막 코팅기제로서, 폴리비닐 아세테이트, 수불용성 폴리메타크릴레이트 공중합체, 에틸셀룰로오스 중에서 선택된 1종 이상을 사용할 수 있으며, 반투과성막 코팅기제는 제제 총중량에 대하여 약 5~80 중량%, 바람직하게는 약 10~30 중량%로 포함될 수 있으며, 5 중량% 미만인 경우에는 목적하는 반투과성막을 형성하기 어려운 문제점이 있고, 80 중량% 초과인 경우에는 모든 성분이 통과 되지 않을 수 있는 문제점이 있다.
- [464] 바람직한 반투과성막 코팅기제로서, 염화나트륨을 사용할 수 있으며, 삼투압조절제는 제제 총중량에 대하여 약 1~80 중량%, 바람직하게는 약 2~50 중량%로 포함될 수 있으며, 1 중량% 미만인 경우에는 삼투압이 형성되지 않는 문제점이 있다.
- [465]
- [466] (7) 피타바스타틴 및 로사르탄 함유 억제학적 제제에서,
- [467] 바람직한 삼투압 조절제는 염화나트륨이며, 삼투압 조절제는 활성성분 1

중량부에 대해서 0.01 중량부 ~ 10 중량부, 바람직하게는 0.05 중량부~ 0.5 중량부로 포함될 수 있으며, 0.01 중량부 미만인 경우에는 삼투압이 형성되지 않는 문제점이 있고, 10 중량부 초과인 경우에는 큰 삼투압의 형성으로 반투막이 손상되어 제어방출물질이 되지 않는 문제점이 있다.

[468]

[469] 반투과성막 코팅기제는 활성성분 1 중량부에 대해서 0.01 중량부 ~ 10 중량부, 바람직하게는 0.05 중량부 ~ 1.25 중량부로 포함될 수 있으며, 0.01 중량부 미만인 경우에는 목적하는 반투과성막을 형성하기 어려운 문제점이 있고, 10 중량부 초과인 경우에는 모든 성분이 통과되지 않을 수 있는 문제점이 있다.

[470]

[471] (8) 피타바스타틴 및 이베사르탄 함유 약제학적 제제

[472] 바람직한 삼투압 조절제로서 염화나트륨을 사용할 수 있으며, 삼투압 조절제는 활성성분 1 중량부에 대해서 0.01 ~ 10 중량부, 바람직하게는 0.05 ~ 5 중량부로 포함될 수 있으며, 0.01 중량부 미만인 경우에는 삼투압이 형성되지 않는 문제점이 있고, 10 중량부 초과인 경우에는 큰 삼투압의 형성으로 반투막이 손상되어 제어방출물질이 되지 않는 문제점이 있다.

[473]

[474] 반투과성막 코팅기제는 활성성분 1 중량부에 대해서 0.01 ~ 10 중량부, 바람직하게는 0.05 ~ 5 중량부로 포함될 수 있으며, 0.01 중량부 미만인 경우에는 목적하는 반투과성막을 형성하기 어려운 문제점이 있고, 10 중량부 초과인 경우에는 모든 성분이 통과되지 않을 수 있는 문제점이 있다.

[475]

[476] 3. 약제학적으로 허용가능한 첨가제

[477] 본 발명의 제제의 지연방출성 구획은 또한 본 발명의 효과를 해치지 않는 범위 안에서 상기 방출제어물질로 언급한 것 이외의 약제학적으로 허용 가능한 희석제, 결합제, 붕해제, 운환제, pH 조절제, 소포제, 용해보조제, 계면활성제 등의 첨가제를 포함할 수 있다.

[478]

[479] 상기 희석제, 결합제, 붕해제, 운환제, pH 조절제, 소포제, 용해보조제, 계면활성제는 상기 "I.선방출성 구획"에서 언급한 것을 사용할 수 있다.

[480]

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

[482]

[483] 또한 본 발명의 방출성이 지연된 약제학적 제제에서, 결합용매와 지연 방출성 첨가제의 용매로 정제수, 에탄올, 염화메틸렌 등을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 정제수 또는 에탄올을 사용할 수 있다.

[484]

- [485] 본 발명에서 사용가능한 첨가제는 상기 예시된 첨가제에 한정되는 것은 아니며, 상기한 첨가제는 선택에 의하여 통상 범위의 용량을 함유하여 제제화할 수 있다.
- [486]
- [487] 이하에서는 본 발명의 약제학적 제제의 제조방법에 대해 보다 상세히 설명한다.
- [488]
- [489] 본 발명의 약제학적 제제는 다양한 제형으로 제조할 수 있으며, 예를 들어 나정, 코팅정, 다층정, 또는 유크정 등의 정제, 분말제, 과립제, 또는 캡슐제 등으로 제형화할 수 있다.
- [490]
- [491] 본 발명의 약제학적 제제는 지연방출성 구획 및 선방출성 구획이 균일하게 혼합된 후 타정하여 얻어지는 2상의 매트릭스 정제 형태일 수 있다.
- [492]
- [493] 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 약물이 먼저 용출되게 된다.
- [494]
- [495] 또한, 본 발명의 약제학적 제제는 지연방출성 구획과 선방출성 구획을 구성하는 과립물에 약제학적인 첨가제를 혼합하고, 다중 타정기를 사용하여 2중정 혹은 3중정으로 타정하여 얻어진, 지연방출성 구획과 선방출성 구획이 다층구조를 이루는 다층정 형태일 수 있다. 이 제제는 층별로 선방출과 지연방출이 가능하도록 제제화된 경구 투여용 정제이다.
- [496]
- [497] 또한, 본 발명의 약제학적 제제는 지연방출성 구획으로 이루어진 내핵과 상기 내핵의 외면을 둘러싸고 있는 선방출성 구획으로 이루어진 외층으로 구성된 유크정 형태일 수 있다. 상기 유크정은 삼투성 유크정일 수 있으며, 상기 삼투성 유크정은 지연방출을 위해 삼투제를 정제의 내부에 함유하게 하여 타정한 후, 반투과성막 코팅기제로 정제의 표면을 코팅하여 이를 내핵정으로 하고, 선방출성 구획을 구성하는 과립물을 약제학적인 첨가제와 혼합한 뒤 외층으로 하여 타정함으로써 지연방출성의 내핵정을 갖고 상기 내핵정의 표면을 선방출층이 둘러싼 형태의 제형이다.
- [498]
- [499] 본 발명의 약제학적 제제는 지연방출성 구획으로 이루어진 입자, 과립, 펠렛, 또는 정제와 선방출성 구획으로 이루어진 입자, 과립, 펠렛, 또는 정제를 포함하는 캡슐제 형태일 수 있다.
- [500]

- [501] 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.
- [502]
- [503] 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.
- [504]
- [505] 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.
- [506]
- [507] 코팅층을 형성하는 방법은 정제층의 표면에 필름상의 코팅층을 형성할 수 있는 방법 중에서 당업자의 선택에 의하여 적절히 선택할 수 있으며, 유동층 코팅법, 펜 코팅법, 드라이 코팅법 등의 방법을 적용할 수 있으며, 바람직하게는 펜 코팅법을 적용할 수 있다.
- [508]
- [509] 코팅층은 피막제, 피막 보조제 또는 이들의 혼합물을 사용하여 형성할 수 있으며, 구체적으로 피막제는 히프로멜로오스, 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.
- [510]
- [511] 코팅층은 정제 총 중량에 대하여 0.5 ~ 30중량퍼센트 (% w/w), 바람직하게는 0.5~15중량% 범위로 포함될 수 있다.
- [512]
- [513] 상기 범위 미만인 경우 제품의 보호와 제형에 따라 안정성의 확보가 어려울 수 있으며, 상기 범위를 초과하는 경우에는 활성성분의 방출양상에 영향을 미칠 우려가 있다.
- [514]
- [515] 본 발명의 약제학적 제제는 당 분야의 적절한 방법으로, 일례로 Chronotherapeutics(2003, Peter Redfern, PhP) 에 개시되어 있는 시간차 투약 원리를 이용하여 제제화 할 수 있으며, 구체적으로 이하의 단계를 포함하는

방법에 의해 제조될 수 있다.

[516] 제 1 단계는 안지오텐신-2 수용체 차단제와, 장용성 고분자, 수불용성 중합체, 소수성 화합물 및 친수성 고분자 중에서 선택된 1종 또는 2종의 방출제어물질과 약제학적으로 사용되는 통상의 첨가제를 투여하여 혼합, 연합, 건조, 제립 혹은 코팅, 및 타정을 통해 지연방출성 과립 또는 정제를 얻는 단계이다.

[517] 상기 방출제어물질 대신 삼투압 조절제 및 반투과성 코팅기제를 사용하는 경우, 약리학적 활성성분, 삼투압 조절제 및 약제학적으로 사용되는 통상의 첨가제를 투여하여 혼합, 연합, 건조, 제립 또는 타정한 후, 반투과성막 코팅기제로 코팅하여 지연방출성 과립 또는 정제를 제조한다.

[518] 제 2 단계는 HMG CoA 환원효소 억제제와 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.

[519] 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.

[520] 상기 제 1 단계와 상기 제 2 단계는 순서를 바꾸거나, 동시에 실시할 수 있다.

[521] 상기 과정에 의하여 본 발명의 복합제제가 제조될 수 있으며, 제제화 방법을 보다 상세하게 설명하면 다음과 같으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[522]

[523] [가] 2상의 매트릭스 정제의 제조

[524] 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 성능 개선의 목적으로 필요에 따라 필름 코팅을 할 수 있다.

[525]

[526] [나] 활성성분을 함유한 필름코팅정의 제조

[527] 제 1 단계에서 얻어진 코팅정 또는 과립을 그대로 또는 방출제어물질로 추가 코팅하고 건조한 후 일정량으로 타정하여 그대로 혹은 추가로 코팅하여 정제를 제조한 후, 따로 HMG CoA 환원효소 억제제를 수용성의 필름코팅용액에 용해 후 분산시켜 제 1 단계에서 얻은 정제 외층에 코팅함으로써 필름코팅에 활성성분을 함유한 경구투여형 필름코팅정제를 제조할 수 있다.

[528]

[529] [다] 다층정의 제조

[530] 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.

[531]

[라] 유핵정의 제조

[533] 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 유핵정타정기로 타정하여 1단계 정제의 표면을 선방출층으로 둘러싼 형태의 유핵정을 제조하거나 코팅하여 코팅 유핵정을 제조할 수 있다.

[534]

[마] 캡슐제(과립 또는 정제 함유)의 제조

[536] 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 해당 량만큼 충전하여 캡슐제를 제조할 수 있다.

[537]

[바] 캡슐제(펠렛)의 제조

[539] (1) 약리학적 활성성분, 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.

[540]

[541] (2) 약리학적 활성성분과 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 물, 유기용매, 또는 혼합용매에 용해시키거나 현탁시켜 설탕 구형과립에 코팅, 건조 후 상기(1)에서 제조된 방출제어 펠렛과 혼합 후 캡슐충진기로 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조할 수 있다.

[542]

[사] 키트의 제조

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

[545]

[546] 상기와 같은 본 발명의 복합 약물 시스템은 서로 다른 두 약물을 활성성분으로 포함하여 복합 제제화되어 단 1회씩 투여케 함으로써 각 활성성분을 별도로 제제화하여 이를 동시에 복용케 하는 경우보다 복용지도가 쉽고, 또한 약물의 방출시간의 차이로 인해 약물 상호간의 길항작용이 일어나지 않아 길항작용에 따른 부작용을 감소시킬 수 있으며, 각 약물이 가지는 효과가 이들의 자체가 단독으로 가지는 효과보다 향상되어 나타난다.

[547]

[548] 본 발명의 제제는 서로 다른 약리를 지닌 성분의 복합제제이므로 부작용을 상쇄시켜 줄 뿐 아니라 순환기계 합병증의 발병 위험 인자를 감소시켜 줄 수 있으므로 장기간의 예방 경비를 절감시켜 줄 수 있으며, 단일 제제를 각각 유지하는 포장비용 절감과 고급 인력의 투약 조제 시간을 절감시켜 경제적인 면에서 매우 효율적이다.

[549]

[550] 또한, 본 발명은 저녁시간대, 즉, 오후 5시 내지 11시 (17 내지 23시) 투여용 약제학적 제제를 제공한다.

[551]

[552] 또한, 본 발명은 본 발명의 약제학적 제제를 포유류에게 투여하는 단계를 포함하는 심혈관계 질환의 치료방법을 제공한다. 바람직하게는 본 발명의 약제학적 제제를 포유류에게 1일 1회 오후 5시 내지 11시에 투여하는 단계를 포함하는 고혈압 및 고지혈증 또는 그로 인한 심혈관계 질환 또는 대사증후군의 치료방법을 제공한다.

[553]

[554] 상기 심혈관계 질환은 고혈압, 또는 당뇨병, 비만증, 고지혈증, 관상 동맥 질환 등이 복합적으로 나타나는 이른바 대사성 증후군을 지닌 자들의 고혈압과 합병증 등을 모두 포함하며, 만성 안정성 협심증, 혈관경련성 협심증, 뇌졸중, 심근경색증, 일시적 허혈발작, 울혈성 심부전증, 인슐린 내성, 손상된 글루코스 내성, 예비당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 당뇨병 신증, 이상지질혈증, 인지기능저하 및 치매 등을 포함한다.

[555]

[556] 본 발명의 제제는 각각의 약물의 방출을 조절함으로써, 약물상호작용의 회피를 도모할 수 있으며 이로 인해 단순 복합제제에서 나타날 수 있는 약물상호작용에 의한 부작용의 증가를 제거할 수 있다. 단순한 약물 복합제제의 경우 약물 흡수 시 서로 다른 2가지 약물의 특성으로 인하여 약물상호작용이 나타날 수 있지만 본 발명의 제제는 약물방출을 제어함으로써 이러한 흡수 시 발생하는 상호작용을 피할 수 있게 된다. 즉 선방출성 구획의 HMG CoA 환원효소 억제제가 방출되고 일정 방출지연시간을 갖은 후 지연방출성 구획의 안지오텐신-2 수용체 차단제가 방출되는 특징을 지니고 있어 선방출성 구획의 약물이 방출 후 충분히 흡수된 다음 지연방출성 구획의 약물이 흡수됨으로 인하여 같은 시간대에 두 약물의 흡수되어 나타날 수 있는 약물상호작용이 나타나지 않게 된다. 또한 본 발명에서 사용되는 HMG CoA 환원효소 억제제는 사이토크롬 P450(CYP450)계 효소에 의하여 대사되는 약물로서 주로 CYP 450 2C9에 의하여 대사가 이루어지며, 본 발명에서 사용되는 안지오텐신-2 수용체 차단제의 경우도 CYP 450 2C9에 대사가 이루어지므로, 두 약물의 조합은 두 약물이 같은 효소에 의하여 경쟁적으로 작용하게 된다. 따라서 상기 두 약물의

단순 복합제형은 약물대사에 두 약물이 경쟁적으로 작용하게 되어 약물상호작용을 유발하게 되며 이로 인하여 약물대사가 원활하지 않아 원치 않는 혈중농도의 상승을 유발하여, 원하는 치료효과를 얻는데 문제가 발생할 뿐만 아니라 높은 혈중농도로 인하여 부작용의 발현이 증가할 수 있으나, 본 발명의 제제는 HMG CoA 환원효소 억제제의 방출 이후에 안지오텐신-2 수용체 차단제가 방출되도록 방출을 조절함으로 인해 HMG CoA 환원효소 억제제가 선방출되어 간에서 충분히 CYP450 2C9에 의하여 대사를 받은 후 1~10시간 지연방출된 안지오텐신-2 수용체 차단제가 흡수되어 CYP450 2C9에 의하여 대사를 받으므로 약물상호작용의 회피를 도모할 수 있게 한다. 이로 인해 단순 복합제제에서 나타날 수 있는 약물상호작용 및 부작용의 증가를 제거할 수 있게 한다.

[557]

### 유리한 효과

[558] 상술한 바와 같이, 본 발명의 약제학적 제제는 질환의 예방 또는 치료에서 약리학적, 임상학적, 과학적 및 경제적으로 각각의 약물의 단일 제제 및 단순 복합 제제보다 매우 유용하다. 본 발명의 약제학적 제제는 두 약물 상호간의 길항 작용 및 부작용을 방지하고, 최적의 약효를 나타낸다. 또한, 본 발명의 약제학적 제제는 한 번에 복용할 수 있으므로 환자에 대한 복용지도 및 복용이 용이하다.

[559]

### 도면의 간단한 설명

[560] 도 1은 실시예 I-2에 따라 제조된 아토르바스타틴핀/로사르탄 유희정제와 대조약(리피토 : 아토르바스타틴 단일제, 코자 : 로사르탄 단일제)의 비교 용출의 곡선을 나타낸 그래프이다.

[561] 도 2는 실시예 I-4, I-14, I-20의 용출 양상을 나타낸 그래프이다.

[562] 도 3은 실시예 II-2, II-3, II-6의 약제학적 제제 및 대조제제인 리바로정, 아프로벨정에서 아토르바스타틴, 이베사르탄의 용출률을 나타낸 그래프이다.

[563] 도 4는 실시예 II-5, II-13, II-15의 약제학적 제제 및 대조제제인 리바로정, 아프로벨정에서 아토르바스타틴, 이베사르탄의 용출률을 나타낸 그래프이다.

[564] 도 5는 실험예에 따른 실시예 III-1의 시험제제와 대조약으로 아토르바스타틴 단일제 (Ripitor, Pfizer) 및 올메사르탄 메독소밀 단일제 (Benicar, Daiichi Sankyo)의 비교용출시험에 따른 아토르바스타틴과 올메사르탄 메독소밀의 용출률을 나타낸 그래프이다.

[565] 도 6은 실험예에 따른 실시예 III-5, III-6의 시험제제(캡슐제)와 대조약으로 아토르바스타틴 단일제/올메사르탄 메독소밀 단일제의 비교용출시험에 따른 아토르바스타틴과 올메사르탄 메독소밀의 용출률을 나타낸 그래프이다.

[566] 도 7은 실험예에 따른 실시예 III-7, III-8의 시험제제(캡슐제)와 대조약으로

아토르바스타틴 단일제/올메사르탄 메독소밀 단일제의 비교용출시험에 따른 아토르바스타틴과 올메사르탄 메독소밀의 용출률을 나타낸 그래프이다.

- [567] 도 8은 실험예에 따른 실시예 III-2, III-3, III-9의 시험제제(이중정, 다층정, 단일정)와 대조약으로 아토르바스타틴 단일제/올메사르탄 메독소밀 단일제의 비교용출시험에 따른 아토르바스타틴과 올메사르탄 메독소밀의 용출률을 나타낸 그래프이다.
- [568] 도 9는 실험예에 따른 실시예 III-4, III-12의 시험제제(유핵정, 삼투성 유핵정)와 대조약으로 아토르바스타틴 단일제/올메사르탄 메독소밀 단일제의 비교용출시험에 따른 아토르바스타틴과 올메사르탄 메독소밀의 용출률을 나타낸 그래프이다.
- [569] 도 10은 실험예에 따른 실시예 III-10, III-11의 시험제제(키트제, 필름코팅정)와 대조약으로 아토르바스타틴 단일제/올메사르탄 메독소밀 단일제의 비교용출시험에 따른 아토르바스타틴과 올메사르탄 메독소밀의 용출률을 나타낸 그래프이다.
- [570] 도 11은 실시예 IV-1따라 제조된 아토르바스타틴-발사르탄 유핵정과 각각의 단일제인 리피토의 아토르바스타틴과 디오반의 발사르탄을 비교용출하여 용출률을 나타낸 그래프이다.
- [571] 도 12는 실시예 IV-3따라 제조된 아토르바스타틴-발사르탄 다층정과 각각의 단일제인 리피토의 아토르바스타틴과 디오반의 발사르탄을 비교용출하여 용출률을 나타낸 그래프이다.
- [572] 도 13은 실시예 IV-5에따라 제조된 아토르바스타틴-발사르탄 매트릭스 정제와 각각의 단일제인 리피토의 아토르바스타틴과 디오반의 발사르탄을 비교 용출하여 용출률을 나타낸 그래프이다.
- [573] 도 14는 실시예 IV-8에따라 제조된 아토르바스타틴-발사르탄 정제를 함유한 캡슐제와 각각의 단일제인 리피토의 아토르바스타틴과 디오반의 발사르탄을 비교 용출하여 용출률을 나타낸 그래프이다.
- [574] 도 15는 실험예에 따른 실시예 V-1의 시험제제와 대조약으로 미카르디스와 리피토 단일제의 비교 용출의 곡선을 나타낸 그래프이다.
- [575] 도 16은 실험예에 따른 실시예 V-5~V-7의 시험제제(캡슐제)와 대조약으로 미카르디스와 리피토 단일제의 비교 용출의 곡선을 나타낸 그래프이다.
- [576] 도 17은 실험예에 따른 실시예 V-8~V-9의 시험제제(캡슐제)와 대조약으로 미카르디스와 리피토 단일제의 비교 용출의 곡선을 나타낸 그래프이다.
- [577] 도 18은 실험예에 따른 실시예 V-2, V-3, V-4의 시험제제(이중정, 다층정, 유핵정)와 대조약으로 미카르디스와 리피토 단일제의 비교 용출의 곡선을 나타낸 그래프이다.
- [578] 도 19는 실험예에 따른 실시예 V-11, V-12의 시험제제(키트제, 필름코팅정)와 대조약으로 미카르디스와 리피토 단일제의 비교 용출의 곡선을 나타낸 그래프이다.

- [579] 도 20은 실험예에 따른 실시예 V-13의 시험제제(삼투성 유핵정)와 대조약으로 미카르디스와 리피토 단일제의 비교 용출의 곡선을 나타낸 그래프이다.
- [580] 도 21은 실시예 VI-18, VI-20, VI-24의 약제학적 제제 및 대조제제인 리피토정, 아타칸정에서 아토르바스타틴, 칸데사르탄의 용출률을 나타낸 그래프이다.
- [581] 도 22는 실시예 VI-22, VI-31, VI-33, VI-35의 약제학적 제제 및 대조제제인 리피토정, 아타칸정에서 아토르바스타틴, 칸데사르탄의 용출률을 나타낸 그래프이다.
- [582] 도 23은 실시예 VII-2, VII-4, VII-8의 제제 및 대조제제인 리바로정, 코자정에서 피타바스타틴, 로사르탄의 용출률을 나타낸 그래프이다.
- [583] 도 24는 실시예 VII-6, VII-15, VII-17의 제제 및 대조제제인 리바로정, 코자정에서 피타바스타틴, 로사르탄의 용출률을 나타낸 그래프이다.
- [584] 도 25는 실시예 VIII-2, VIII-3, VIII-6의 제제 및 대조제제인 리바로정, 아프로벨정에서 피타바스타틴, 이베사르탄의 용출률을 나타낸 그래프이다.
- [585] 도 26은 실시예 VIII-5, VIII-13, VIII-15의 제제 및 대조제제인 리바로정, 아프로벨정에서 피타바스타틴, 이베사르탄의 용출률을 나타낸 그래프이다.

[586]

### 발명의 실시를 위한 형태

[587]

[588] [실시예 및 실험예 I] 아토르바스타틴 및 로사르탄 함유 약제학적 제제

[589]

[590] &lt;실시예 I-1&gt; 유핵정 제조

[591] 표 1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 유핵정을 제조하였다.

[592] 1) 아토르바스타틴 선방출성 과립의 제조

[593] 아토르바스타틴 칼슘 무수물(Dr. Reddy's, India), 탄산 칼슘(Precipitated calcium carbonate, NITTO FUNKA, Japan), 미결정 셀룰로오스(AvicelPH101, FMC Biopolymer, USA), 유당수화물(DMV, Germany), 전호화전분(Starch 1500G, Colorcon, USA), 라우릴황산나트륨을 달아 35호체로 사과하고, 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC-L, Nippon Soda, Japan)를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터(AR402, ERWEKA, Germany)를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기(H-W-C, 삼공사, Japan)를 이용하여 60°C에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립하였다. 정립물에 크로스카르멜로오스나트륨(Primellose, DMV, Germany)을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘(Nitika Chemical, India)을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

[594]

[595] 2) 로사르탄 지연방출성 정제의 제조

[596] 로사르탄 칼륨(동우, 한국), 미결정 셀룰로오스, 전호화전분, 코포비돈(Basf, Germany), 에어로실 200(콜로이드성 이산화규소, Evonik degussa, America)을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히프로멜로오스를 정제수에 녹여 결합액으로 하여 연합, 제립 및 건조하였다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립한다. 정립물을 유동층 코팅기에 넣고, 따로 셀룰로오스아세테이트 320S(아세탈기 32 %)(Eastman Chemical Company, USA), 셀룰로오스아세테이트 398NF10(아세탈기 39.8%)(Eastman Chemical Company, 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 5.5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-30, 세종기계, 한국)로 타정을 하여 핵정을 제조하였다.

[597]

[598] 3) 타정 및 코팅

[599] 11 mm 펀치가 장착된 유핵정타정기(RUD-1 : Kilian, Germany)로 상기 1)의 아토르바스타틴 칼슘 선방출성 과립을 외층으로 사용하고, 상기 2)의 로사르탄 칼륨 지연방출성 정제를 핵정으로 하여 타정하였다. 따로 히프로멜로오스 2910(Shin-etsu, Japan), 폴리에틸렌글리콜 6,000(BASF, Germany), 탈크(Luzenac, France), 산화티탄(Tioxide Americas, USA)을 에탄올과 정제수에 용해 및 분산시킨 코팅액을 조제하여 상기 정제를 하이코터(SFC-30F, 세종 기계, 한국)로서 필름 코팅층을 형성하여 유핵정 형태의 정제를 제조하였다.

[600]

[601] <실시에 I-2> 유핵정 제조

[602] 표 1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 유핵정을 제조하였다.

[603]

[604] 1) 아토르바스타틴 선방출성 과립의 제조

[605] 실시예 I-1의 1)과 동일한 방법으로 아토르바스타틴 선방출성 과립을 제조하였다.

[606]

[607] 2) 로사르탄 지연방출성 정제의 제조

[608] 로사르탄 칼륨, 미결정 셀룰로오스, 전호화전분, 코포비돈, 에어로실 200을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다.

혼합물을 유동층 코팅기에 넣고, 따로 유드라짓 RS30D (폴리(에틸 아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 트리메틸아미노에틸메타크릴레이트 클로라이드), Evonik Degussa, Germany) 및 트리에틸시트레이트(Vertellus, England)를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 조제하여 위의 조립물을 유동층 과립 코팅기에 넣고 코팅하였다. 코팅 완료 후, 스테아르산 마그네슘을 투입하여 4 분간 혼합하고, 직경 5.5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-30 : 세종)로 타정을 하여 핵정을 제조하였다.

[609]

[610] 3) 타정 및 코팅

[611] 실시예 I-1의 3)과 동일 방법으로 타정 및 코팅하여 유핵정 형태의 정제를 제조하였다.

[612]

[613] &lt;실시예 I-3&gt; 유핵정 제조

[614] 표 1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 유핵정을 제조하였다.

[615]

[616] 1) 아토르바스타틴 선방출성 과립의 제조

[617] 실시예 I-1의 1)과 동일한 방법으로 아토르바스타틴 선방출성 과립을 제조하였다.

[618]

[619] 2) 로사르탄 지연방출성 정제의 제조

[620] 로사르탄 칼륨, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 코포비돈, 에어로실 200을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 혼합물을 유동층 코팅기에 넣고, 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 5.5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-30 : 세종)로 타정을 하여 핵정을 제조하였다.

[621]

[622] 3) 타정 및 코팅

[623] 실시예 I-1의 3)과 동일 방법으로 타정 및 코팅하여 내핵정 형태의 정제를 제조하였다.

[624]

[625] &lt;실시예 I-4&gt; 유핵정 제조

[626] 표 1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 유핵정을 제조하였다.

[627]

[628] 1) 아토르바스타틴 선방출성 과립의 제조

[629] 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산 칼슘, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 전호화전분을 달아 35호체로 사과하고, 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 Tween 80(폴리소르베이트 80; ICI Americas INC, USA)를 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60°C에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 18호체로 정립하였다. 정립물에 전분글리콜산나트륨(DMV, Germany), 스테아르산 마그네슘을 넣어

더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

[630]

[631] 2) 로사르탄 지연방출성 정제의 제조

[632] 로사르탄 칼륨, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 코포비돈, 에어로실 200을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 혼합물에 35호체로 체과한 스테아르산 마그네슘을 투입 후, 4 분간 혼합하여 로사르탄 지연 방출성 과립을 제조하였다. 로사르탄 지연방출성 과립을 직경 5.5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-30 : 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 로사르탄 정제를 하이코터(SFC-30F, 세종 기계, 한국)로서 코팅층을 형성하여 로사르탄 정제 제조를 완료하였다.

[633]

[634] 3) 타정 및 코팅

[635] 11 mm 펀치가 장착된 내핵정타정기(RUD-1, Kilian, Germany)에서 아토르바스타틴 속방출 과립을 외층으로 사용하고, 상기 2)의 로사르탄 지연방출성 정제를 핵정으로 하여 타정하였다. 따로 히프로멜로오스 2910, 폴리에틸렌글리콜 6,000, 탈크, 산화티탄을 에탄올과 정제수에 용해 및 분산시킨 코팅액을 조제하여 위의 핵정을 하이코터(SFC-30F, 세종 기계, 한국)로서 필름코팅층을 형성하여 유핵정 형태의 정제를 제조하였다.

[636]

[637] <실시에 I-5> 유핵정 제조

[638] 표 1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 유핵정을 제조하였다.

[639]

[640] 1) 아토르바스타틴 선방출성 과립의 제조

[641] 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산 칼슘, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 옥수수전분(DMV, Germany), 라우릴황산나트륨을 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°C에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립하였다. 정립물에 크로스카르멜로오스나트륨을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

[642]

[643] 2) 로사르탄 지연방출성 정제의 제조

[644] 로사르탄 칼륨, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 코포비돈, 에어로실 200, 가교폴리비닐피롤리돈(Basf, Germany)을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 혼합물을 더블콘믹서에 투입하고

콜리코트 SR30D (Kollicoat SR 30D, 주성분 폴리비닐아세테이트 30% 현탁액, BASF, Germany)를 가하여 연합한 다음 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고, 이를 온수 건조기를 이용하여 60 °C에서 건조한 후 다시 20호체로 정립하였다. 정립물에 35호체로 체과한 스테아르산 마그네슘을 투입하여, 4분간 혼합한 후, 직경 5.5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-30 : 세종)로 타정을 하여 핵정을 제조하였다. 따로 히프로멜로오스프탈레이트(Shin-etsu, Japan)를 에탄올과 염화메틸렌에 용해 및 분산시킨 코팅액을 조제하여 상기 제조된 정제를 하이코더(SFC-30F, 세종 기계, 한국)로서 코팅층을 형성하여 로사르탄 지연방출성 정제를 제조하였다.

[645]

[646] 3) 타정 및 코팅

[647] 실시예 I-1의 3)과 동일 방법으로 타정 및 코팅하여 유핵정 형태의 정제를 제조하였다.

[648]

[649] &lt;실시예 I-6&gt; 유핵정 제조

[650] 표 1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 유핵정을 제조하였다.

[651]

[652] 1) 아토르바스타틴 선방출성 과립의 제조

[653] 실시예 I-4의 1)과 동일한 방법으로 아토르바스타틴 선방출성 과립을 제조하였다.

[654]

[655] 2) 로사르탄 지연방출성 정제의 제조

[656] 로사르탄 칼륨, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 코포비돈, 에어로실 200, 가교폴리비닐피롤리돈을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 혼합물을 유동층 코팅기에 넣고, 따로

히프로멜로오스프탈레이트를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 조제하여 위의 조립물을 유동층 과립 코팅기(GPCG-1 ; Glatt, Germany)에 넣고 코팅하였다. 코팅 완료 후, 스테아르산 마그네슘을 투입하여, 4분간 혼합한 후 직경 5.5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-30 : 세종)로 타정을 하여 핵정을 제조하였다.

[657]

[658] 3) 타정 및 코팅

[659] 실시예 I-1의 3)과 동일 방법으로 타정 및 코팅하여 유핵정 형태의 정제를 제조하였다.

[660]

[661] &lt;실시예 I-7&gt; 2상 매트릭스 정제 제조

[662] 표 1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.

[663]

- [664] 1) 아토르바스타틴 선방출성 과립의 제조
- [665] 아토르바스타틴 칼슘 무수물, 탄산칼슘, 유당수화물, 전호화전분을 달아 35호체로 사과하고 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 Tween 80(폴리소르베이트 80)을 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60°C에서 건조 후 다시 20호체로 정립하였다.
- [666]
- [667] 2) 로사르탄 지연방출성 과립의 제조
- [668] 로사르탄 칼슘, 미결정셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 혼합물을 유동층 코팅기에 넣고, 따로 셀룰로오스아세테이트 320S(아세탈기 32%), 셀룰로오스아세테이트 398NF10(아세탈기 39.8%)를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 조제하여 위의 조립물을 유동층 과립 코팅기(GPCG-1: Glatt, Geramny)에 넣고 코팅하였다.
- [669]
- [670] 3) 후혼합, 타정 및 코팅
- [671] 상기 1)과 2)의 산물을 더블콘믹서에 넣고 혼합하였다. 이 혼합물에 전분 글리콘산 나트륨, 및 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다. 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-30 : 세종 기계, 한국)를 사용하여 타정하였다.
- [672] 따로 히프로멜로오스 2910, 폴리에틸렌글리콜 6,000, 탈크, 및 산화티탄을 에탄올과 정제수에 용해 및 분산시킨 코팅액을 조제하여, 위의 정제에 하이코터(SFC-30F:세종 기계, 한국)를 이용하여 필름코팅층을 형성하여 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.
- [673]
- [674] <실시에 I-8> 2상 매트릭스 정제 제조
- [675] 표 1에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.
- [676]
- [677] 1) 아토르바스타틴 선방출성 과립의 제조
- [678] 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 라우릴황산나트륨을달아 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°C에서 건조 후 다시 20호체로 정립하였다.
- [679]
- [680] 2) 로사르탄 지연방출성 과립의 제조

[681] 로사르탄 칼륨, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 코포비돈, 에어로시 200을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히프로멜로오스를 정제수에 녹여 결합액으로 하여 연합, 제립 및 건조하였다. 건조물을 유동층 코팅기에 넣고, 따로 유드라짓 RS30D 및 트리에틸시트레이트를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 조제하여 위의 조립물을 유동층 과립 코팅기(GPCG-1 ; Glatt, Germany)에 넣고 코팅하였다.

[682]

[683] 3) 후혼합, 타정 및 코팅

[684] 실시예 I-7의 3)과 동일 방법으로 후혼합, 타정 및 코팅하여 2상 매트릭스 형태의 정제를 제조하였다.

[685]

[686] <실시예 I-9> 2상 매트릭스 정제 제조

[687] 표 2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.

[688]

[689] 1) 아토르바스타틴 선방출성 과립의 제조

[690] 아토르바스타틴 스트론튬 이수화물, 탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 유당수화물을 달아 35호체로 사과하고 더블콘믹서에서 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°C에서 건조 후 다시 20호체로 정립하였다.

[691]

[692] 2) 로사르탄 지연방출성 과립의 제조

[693] 로사르탄 칼륨, 미결정셀룰로오스, 전호화전분을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 혼합물을 고속혼합기에 투입하고 콜리코트 SR30D를 가하여 연합한 다음 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고, 이를 온수 건조기를 이용하여 60°C에서 건조한 후 다시 20호체로 정립하였다.

[694]

[695] 3) 후혼합, 타정 및 코팅

[696] 실시예 I-7의 3)과 동일 방법으로 후혼합, 타정 및 코팅하여 2상 매트릭스 형태의 정제를 제조하였다.

[697]

[698] <실시예 I-10> 2상 매트릭스 정제 제조

[699] 표 2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.

[700]

- [701] 1) 아토르바스타틴 선방출성 과립의 제조
- [702] 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘, 옥수수전분, 전호화전분, 라우릴황산나트륨을 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°C에서 건조 후 다시 20호체로 정립하였다.
- [703]
- [704] 2) 로사르탄 지연방출성 과립의 제조
- [705] 로사르탄 칼륨, 미결정셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 혼합물을 유동층 코팅기에 넣고, 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.
- [706]
- [707] 3) 후혼합, 타정 및 코팅
- [708] 실시예 I-7의 3)과 동일 방법으로 후혼합, 타정 및 코팅하여 2상 매트릭스 형태의 정제를 제조하였다.
- [709]
- [710] <실시예 I-11> 다층정 제조
- [711] 표 2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 다층정을 제조하였다.
- [712]
- [713] 1) 아토르바스타틴 선방출성 과립의 제조
- [714] 아토르바스타틴 칼슘 무수물, 탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 라우릴황산나트륨을 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°C에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립하였다. 정립물에 전분 글리콘산 나트륨을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.
- [715]
- [716] 2) 로사르탄 지연방출성 과립의 제조
- [717] 로사르탄 칼륨, 전호화전분, 에어로실 200, 가교 폴리비닐피롤리돈을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 혼합물을 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 투입하고 4 분간 혼합하여 로사르탄 지연방출성 과립을 제조하였다.

[718]

[719] 3) 후혼합, 타정 및 코팅

[720] 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, 히프로멜로오스 2910, 폴리에틸렌글리콜 6,000, 탈크, 및 산화티탄을 에탄올과 정제수에 용해 및 분산시킨 코팅액을 조제하여 위의 정제를 하이코터(SFC-30F: 세종 기계, 한국)로서 필름코팅층을 형성하여 다층정 형태의 정제를 제조하였다.

[721]

[722] <실시예 I-12> 다층정 제조

[723] 표 2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 다층정을 제조하였다.

[724]

[725] 1) 아토르바스타틴 선방출성 과립의 제조

[726] 실시예 I-11의 1)과 동일한 방법으로 아토르바스타틴 선방출성 과립을 제조하였다.

[727]

[728] 2) 로사르탄 지연방출성 과립의 제조

[729] 로사르탄 칼륨, 미결정셀룰로오스, 코포비돈, 에어로실 200을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 혼합물을 유동층 코팅기에 넣고, 따로 셀룰로오스아세테이트 320S(아세탈기 32%), 셀룰로오스아세테이트 398NF10(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.

[730]

[731] 3) 후혼합, 타정 및 코팅

[732] 실시예 I-11의 3)과 동일 방법으로 후혼합, 타정 및 코팅하여 다층정 형태의 정제를 제조하였다.

[733]

[734] <실시예 I-13> 다층정 제조

[735] 표 2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 다층정을 제조하였다.

[736]

[737] 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획 과립의 제조

[738] 아토르바스타틴 스트론튬 이수화물, 탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 옥수수전분, 라우릴황산나트륨을 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°C에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립하였다. 정립물에 크로스카르멜로오스 나트륨을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

[739]

[740] 2) 로사르탄 지연방출성 과립의 제조

[741] 로사르탄 칼륨, 미결정셀룰로오스, 코포비돈, 에어로실 200을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 혼합물을 고속혼합기에 투입하고 콜리코트 SR30D를 가하여 연합한 다음 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고, 이를 온수 건조기를 이용하여 60°C에서 건조한 후 다시 20호체로 정립하였다. 정립물에 스테아르산 마그네슘을 투입 후, 4분간 혼합하였다.

[742]

[743] 3) 후혼합, 타정 및 코팅

[744] 실시예 I-11의 3)과 동일 방법으로 후혼합, 타정 및 코팅하여 다층정 형태의 정제를 제조하였다.

[745]

[746] &lt;실시예 I-14&gt; 다층정 제조

[747] 표 2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 다층정을 제조하였다.

[748]

[749] 1) 아토르바스타틴 선방출성 과립의 제조

[750] 실시예 I-13의 1)과 동일한 방법으로 아토르바스타틴 선방출성 과립을 제조하였다.

[751]

[752] 2) 로사르탄 지연방출성 과립의 제조

[753] 로사르탄 칼륨, 전호화전분, 코포비돈, 에어로실 200, 가교폴리비닐피롤리돈을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 혼합물을 유동층 코팅기에 넣고, 따로 유드라짓 RS30D 및 트리에틸시트레이트를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 조제하여 위의 조립물을 유동층 과립 코팅기(GPCG-1 ; Glatt, Germany)에 넣고 코팅하였다. 코팅 완료 후, 스테아르산 마그네슘을 투입 후, 4분간 혼합하였다.

[754]

[755] 3) 후혼합, 타정 및 코팅

[756] 실시예 I-11의 3)과 동일 방법으로 후혼합, 타정 및 코팅하여 다층정 형태의 정제를 제조하였다.

[757]

[758] &lt;실시예 I-15&gt; 캡슐제 제조(펠렛-과립)

- [759] 표 2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.
- [760]
- [761] 1) 아토르바스타틴 선방출성 펠렛의 제조
- [762] 슈가 시드(Sugar sphere)(NP Pharmaceutical, France)를 유동층 과립기(GPCG, Glatt, Germany)에 투입한 뒤, 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 용해시킨 결합액을 분무하여 펠렛을 형성, 건조하였다.
- [763]
- [764] 2) 로사르탄 지연방출성 과립의 제조
- [765] 로사르탄 칼륨, 미결정셀룰로오스, 코포비돈을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 콜리코트 SR30D 를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 건조하였다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립하였다.
- [766]
- [767] 3) 후혼합, 타정 및 코팅
- [768] 상기 1)과 2)의 최종 산물을 더블콘믹서로 혼합하였다. 혼합물에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 혼합하였다. 최종 혼합된 혼합물을 분말공급기에 투입하고 캡슐충전기(SF 40N, 세종기계, 한국)를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 캡슐형태의 제제를 제조하였다.
- [769]
- [770] <실시에 I-16> 캡슐제 제조(펠렛-펠렛)
- [771] 표 2에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.
- [772]
- [773] 1) 아토르바스타틴 선방출성 펠렛의 제조
- [774] 슈가 시드(Sugar sphere)를 유동층 과립기(GPCG1 : Glatt)에 투입한 뒤 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 용해시킨 결합액을 분무하여 아토르바스타틴 함유 펠렛을 형성, 건조하였다.
- [775]
- [776] 2) 로사르탄 지연방출성 펠렛의 제조
- [777] 슈가 시드(Sugar sphere)를 35호체로 체과하고 유동층 과립기(GPCG1 : Glatt)에 투입한 뒤, 따로 히프로멜로오스와 로사르탄 칼륨을 용해시킨 결합액을 분무하여 로사르탄 함유 펠렛을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 펠렛에 히프로멜로오스프탈레이트(Shin-etsu, Japan)를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 분무하여 로사르탄 지연방출성 펠렛을 제조하였다.
- [778]
- [779] 3) 후혼합, 타정 및 코팅
- [780] 공정 1)과 2)의 최종 산물을 캡슐충전기를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에

충전하여 캡슐형태의 제제를 제조하였다.

[781]

[782] <실시예 I-17> 캡슐제 제조(펠렛-삼투성 정제)

[783] 표 3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

[784]

[785] 1) 아토르바스타틴 선방출성 펠렛의 제조

[786] 슈가 시드(Sugar sphere)를 유동층 과립기(GPCG1 : Glatt)에 투입한 뒤 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 용해시킨 결합액을 분무하여 아토르바스타틴 함유 펠렛을 형성, 건조하였다.

[787]

[788] 2) 로사르탄 지연방출성 정제(삼투성 정제)의 제조

[789] 로사르탄 칼륨, 미결정셀룰로오스, 전호화전분을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 혼합물에 염화나트륨 및 스테아르산 마그네슘을 넣고 4분간 혼합하였다. 상기 혼합물을 직경 5.5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-30 : 세종)로 타정을 하여 정제를 제조하였다. 따로 셀룰로오스아세테이트 320S(아세탈기 32%), 셀룰로오스아세테이트 398NF10(아세탈기 39.8%)를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 조제하여, 상기 정제에 하이코터(SFC-30F : 세종기계, 한국)로 필름코팅층을 형성하여 로사르탄 삼투성 정제를 제조하였다.

[790]

[791] 3) 후혼합, 타정 및 코팅

[792] 상기 1)과 2)의 최종 산물을 캡슐충전기(EXC 40F, 서흥캡셀, 한국)를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 캡슐형태의 제제를 제조하였다.

[793]

[794] <실시예 I-18> 캡슐제 제조(펠렛-정제)

[795] 표 3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

[796]

[797] 1) 아토르바스타틴 선방출성 펠렛의 제조

[798] 슈가 시드(Sugar sphere)를 유동층 과립기(GPCG1 : Glatt)에 투입한 뒤 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물을 용해시킨 결합액을 분무하여 아토르바스타틴 함유 펠렛을 형성, 건조하였다.

[799]

[800] 2) 로사르탄 지연방출성 정제의 제조

[801] 로사르탄 칼륨, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 코포비돈, 에어로실 200을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 혼합물에 35호체로 체과한 스테아르산 마그네슘을 투입하여, 4분간 혼합한 후, 혼합물을 직경 5.5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-30 : 세종)로 타정하여 정제를 제조하였다. 따로 아크릴-이즈를 정제수에 용해 및 분산시킨 코팅액을

조제하여 위의 로사르탄 정제를 하이코터(SFC-30F, 세종 기계, 한국)로서 코팅층을 형성하여 로사르탄 정제를 제조하였다.

[802]

[803] 3) 후혼합, 타정 및 코팅

[804] 상기 1)과 2)의 최종 산물을 캡슐충전기를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 캡슐형태의 제제를 제조하였다.

[805]

[806] &lt;실시예 I-19&gt; 캡슐제 제조(정제-펠렛)

[807] 표 3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

[808]

[809] 1) 아토르바스타틴 선방출성 정제의 제조

[810] 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘, 미결정 셀룰로오스, 옥수수전분, 라우릴황산나트륨을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액으로 하여 연합, 제립 및 건조하였다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립한다. 정립물에 전분 글리콘산 나트륨 및 스테아르산 마그네슘을 투입하여, 4분간 혼합한 후, 직경 5.5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-30, 세종)로 타정을 하여 정제를 제조하였다.

[811]

[812] 2) 로사르탄 지연방출성 펠렛의 제조

[813] 슈가 시드(Sugarsphere)를 유동층 과립기(GPCG1 : Glatt)에 투입한 뒤, 따로 히프로멜로오스와 로사르탄 칼륨을 용해시킨 결합액을 분무하여 로사르탄 함유 펠렛을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 펠렛에 유드라짓 RS30D(Evonik Degussa, Germany) 및 트리에틸시트레이트(Vertellus, England)를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 분무하여 로사르탄 지연방출성 펠렛을 제조하였다.

[814]

[815] 3) 후혼합, 타정 및 코팅

[816] 상기 1)과 2)의 산물을 캡슐충전기를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 캡슐형태의 제제를 제조하였다.

[817]

[818] &lt;실시예 I-20&gt; 캡슐제 제조(정제-정제)

[819] 표 3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

[820]

[821] 1) 아토르바스타틴 선방출성 정제의 제조

[822] 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘, 옥수수전분, 라우릴황산나트륨을 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°C에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립하였다. 정립물에 35호체로 체과한 전분 글리콘산 나트륨과 스테아르산 마그네슘을 투입하여, 4 분간 혼합한 후 직경 5.5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-30, 세종기계, 한국)로 타정하여, 아트로바스타틴 정제를 제조하였다.

[823]

[824] 2) 로사르탄 지연방출성 정제의 제조

[825] 로사르탄 칼륨, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 코포비돈, 에어로실 200을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 폴리코트 SR30D 를 결합액으로 하여 연합, 제립 및 건조하였다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립한다. 정립물에 35호체로 체과한 스테아르산 마그네슘을 투입하여, 4 분간 혼합한 후 직경 5.5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-30 : 세종)로 타정하여 정제를 제조하였다. 따로 폴리(메타크릴레이트, 메틸메타크릴레이트)공중합체(Colorcon, USA)를 정제수에 용해 및 분산시킨 코팅액을 조제하여 위의 로사르탄 정제를 하이코터(SFC-30F, 세종 기계, 한국)로서 코팅층을 형성하여 로사르탄 정제를 제조하였다.

[826]

[827] 3) 후혼합, 타정 및 코팅

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

[829]

[830] &lt;실시에 I-21&gt; 캡슐제 제조(과립-과립)

[831] 표 3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

[832]

[833] 1) 아트로바스타틴 선방출성 과립의 제조

[834] 아트로바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘, 유당수화물, 라우릴황산나트륨을 달아 35호체로 사과하고, 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 혼합물에 크로스카르멜로오스를 넣어 최종혼합하였다.

[835]

[836] 2) 지연방출성 구획(로사르탄 지연성 과립)의 제조

[837] 로사르탄 칼륨, 미결정셀룰로오스, 코포비돈, 에어로실 200을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 주성분 혼합물에 폴리코트 SR30D 를 넣어 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 건조하였다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립하였다.

[838]

[839] 3) 후혼합, 타정 및 코팅

[840] 상기 1)과 2)의 산물을 더블콘믹서로 혼합하였다. 혼합물에 전분,

글리콘산나트륨을 투입하고 더블콘믹서로 혼합하였다. 다시 혼합물에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 혼합하였다. 최종 혼합된 혼합물을 분말공급기에 투입하고 캡슐충전기를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 캡슐형태의 제제를 제조하였다.

[841]

[842] &lt;실시예 I-22&gt; 캡슐제 제조(과립-펠렛)

[843] 표 3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

[844]

[845] 1) 아토르바스타틴 선방출성 과립의 제조

[846] 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 라우릴황산나트륨을 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°C에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립하였다.

[847]

[848] 2) 로사르탄 지연방출성 펠렛의 제조

[849] 슈가 시드(Sugar sphere)를 유동층 과립기(GPCG1 : Glatt)에 투입한 뒤, 따로 히프로멜로오스 및 로사르탄 칼슘을 용해시킨 결합액을 분무하여 로사르탄 함유 펠렛을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 펠렛에 유드라짓 RS30D와 트리에틸시트레이트를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 분무하여 로사르탄 지연성 펠렛을 제조하였다.

[850]

[851] 3) 후혼합, 타정 및 코팅

[852] 상기 1)과 2)의 산물을 더블콘믹서로 혼합하였다. 혼합물에 전분글리콘산나트륨을 투입하고 더블콘믹서로 혼합하였다. 다시 혼합물에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 혼합하였다. 최종 혼합된 혼합물을 분말공급기에 투입하고 캡슐충전기를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 캡슐형태의 제제를 제조하였다.

[853]

[854] &lt;실시예 I-23&gt; 캡슐제 제조(과립-정제)

[855] 표 3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

[856]

[857] 1) 아토르바스타틴 선방출성 과립의 제조

[858] 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘, 유당수화물, 옥수수전분을 달아 35호체로 사과하고, 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 Tween 80을 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를

온수 건조기를 이용하여 60°C에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립하였다. 정립물에 전분글리콘산나트륨을 투입하고 더블콘믹서로 혼합하였다. 다시 혼합물에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 혼합하였다.

[859]

[860] 2) 로사르탄 지연방출성 정제의 제조

[861] 로사르탄 칼륨, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 코포비돈, 에어로실 200을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다.

혼합물에 35호체로 체과한 스테아르산 마그네슘을 투입하여, 4 분간 혼합한 후 혼합물을 직경 5.5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-30 : 세종)로 타정하여 정제를 제조하였다. 따로 아크릴-이즈를 정제수에 용해 및 분산시킨 코팅액을 조제하여 상기 제조된 정제를 하이코터(SFC-30F, 세종 기계, 한국)로서 코팅층을 형성하여 로사르탄 지연방출성 정제를 제조하였다.

[862]

[863] 3) 후혼합, 타정 및 코팅

[864] 상기 1)과 2)의 산물을 캡슐충전기를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 캡슐형태의 제제를 제조하였다.

[865]

[866] &lt;실시에 I-24&gt; 캡슐제 제조(정제-과립)

[867] 표 3에 기재된 성분과 함량으로, 이하의 방법에 의해 캡슐제를 제조하였다.

[868]

[869] 1) 아토르바스타틴 선방출성 정제의 제조

[870] 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 전호화전분을 달아 35호체로 사과하고 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 Tween 80을 정제수에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 연합하였다. 연합이 끝나면 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60°C에서 건조한다. 건조가 끝나면 다시 20호체로 정립하였다. 정립물에 35호체로 체과한 크로스카르멜로오스 나트륨과 스테아르산 마그네슘을 투입하여, 4 분간 혼합한 후, 혼합물을 직경 5.5 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-30, 세종, 한국)로 타정하여 아토르바스타틴 정제를 제조하였다.

[871]

[872] 2) 로사르탄 지연방출성 과립의 제조

[873] 로사르탄 칼륨, 전호화전분, 히프로멜로오스를 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 20호체로 정립하였다. 정립물에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종혼합하였으며, 로사르탄 지연방출성 과립을 제조하였다.

[874]

[875] 3) 후혼합, 타정 및 코팅

[876] 상기 1)과 2)의 산물을 캡슐충전기를 이용하여 캡슐(서흥캡셀, 한국)에 충전하여 캡슐형태의 제제를 제조하였다.

[877]

[878] <실시에 I-25> 아토르바스타틴-로사르탄 칼륨 블리스터 포장키트 제조

[879] 이하의 방법에 의해 아토르바스타틴-로사르탄 칼륨 블리스터 포장키트를 제조하였다.

[880] 실시예 I-11의 1)에서 제조한 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물 선방출 과립과 실시예 I-11의 2)에서 제조한 로사르탄 칼륨 지연 방출 과립 각각을 로타리 타정기(MRC-30, 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.

[881] 표 1

구성성분		조성비(mg/tablet)							
		실시에							
		I-1	I-2	I-3	I-4	I-5	I-6	I-7	I-8
선방출 성구획	아토르바스타틴 칼슘 무수물	10.35	-	-	-	-	-	10.35	-
	아토르바스타틴 칼슘 삼수화물	-	10.85	-	10.85	10.85	10.85	-	10.85
	아토르바스타틴 스트론튬 이수화물	-	-	11.595	-	-	-	-	-
	탄산칼슘	90	90	90	90	90	90	40	40
	미결정셀룰로오스	188.65	188.15	187.405	188.15	168.15	188.15	-	43.15
	유당수화물	100	100	100	100	100	80	18.65	
	옥수수전분	-	-	-	-	71	76		
	전호화전분	51	51	51	56	-	-	25	
	라우릴황산나트륨	10	10	10	-	10	-	-	2
	Polysorbate 80	-	-	-	5	-	5	2	
	히드록시프로필셀룰로오스	5	5	5	5	5	5	2	2
	정분글리콜산나트륨	-	-	-	40	-	40	-	
	크로스카르멜로오스나트륨	40	40	40	-	40	-	-	-
	스테아르산 마그네슘	5	5	5	5	5	5		
계									
로사르탄 칼륨	로사르탄 칼륨	50	50	50	50	50	50	50	50
	미결정셀룰로오스	12	17	15	22	10	20	25	14
	전호화전분	6.5	11.5	8.5	12.5	5	10	-	12.5
	코포비돈	4.5	4.5	4.5	4.5	4	4		4.5
	에어로실 200	1	1	1	1	1	1		1
	가교폴리비닐피롤리돈					4	4		
	히프로멜로오스	1	-	-	-	-	-	-	2

[882]

지연방출성구획	아크릴-이츠	-	-	-	9	-	-	-	-
	히프로멜로오스프탈레이트	-	-	-	-	5	10	-	-
	셀룰로오스아세테이트 320S(아세탈기32%)	12	-	-	-	-	-	12	-
	셀룰로오스아세테이트 398NF(아세탈기39.8%)	12	-	-	-	-	-	12	-
	폴리코트 SR 30D	-	-	-	-	20	-	-	-
	유드라젯 RS 30D	-	12	-	-	-	-	-	12
	에틸셀룰로오스	-	-	10	-	-	-	-	-
	폴리(메타크릴레이트, 에틸메타크릴	-	-	10	-	-	-	-	-
	트리아ethyl시트레이트	-	3	-	-	-	-	-	3
	스테아르산 마그네슘	1	1	1	1	1	1	-	-
계									
후혼합	전분글리콜산나트륨	-	-	-	-	-	-	2	2
	스테아르산마그네슘	-	-	-	-	-	-	1	1
코형층	히프로멜로오스2910	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
	산화탄	4	4	4	4	4	4	2	2
	탈크	3	3	3	3	3	3	1.6	1.6
	에탄올	144	144	144	144	144	144	72	72
	정제수	36	36	36	36	36	36	18	18
캡슐	-	-	-	-	-	-	-	-	-
합계	620	620	620	620	620	620	210	210	

[883]

[884] 표 2

구성성분	조성비(mg/tablet)							
	실시예							
	I-9	I-10	I-11	I-12	I-13	I-14	I-15	I-16
아토르바스타틴 칼슘 무수물	-	-	10.35	-	-	-	-	-
아토르바스타틴 칼슘 삼수화물	-	10.85	-	10.85	-	10.85	10.85	10.85
아토르바스타틴 스트론튬 이수화물	11.595	-	-	-	11.595	-	-	-
탄산칼슘	40	40	60	60	60	60	-	-
미결정셀룰로오스	26	-	27.65	37.15	25.405	19.15	-	-
유당수화물	16.405	-	40	-	10	-	-	-
옥수수전분	-	18.15	-	30	30	-	-	-
전호화전분	-	25	-	-	-	50	-	-
슈가사이드	-	-	-	-	-	-	50	50
라우릴황산나트륨	-	2	3	3	3	3	-	-
Polysorbate 80	2	-	-	-	-	-	-	-
히드록시프로필셀룰로오스	2	2	2	2	2	2	3	2.15
전분글리콜산나트륨	-	-	6	6	-	-	-	-
크로스카르멜로오스나트륨	-	-	-	-	6	6	-	-
스테아르산 마그네슘	-	-	1	1	1	1	-	-
계								
로스ارت탄 칼슘	50	50	50	50	50	50	50	50
미결정셀룰로오스	15	29	-	67	56	-	37.15	-
전호화전분	14	-	18	-	-	45	-	-
슈가사이드	-	-	-	-	-	-	-	50
코포비돈	-	-	-	3	3	3	4.5	-
에어로실 200	-	-	1	1	1	1	-	-
가교폴리비닐피롤리돈	-	-	50	-	-	30	-	-
히프로멜로오스	-	-	-	-	-	-	-	1

[885]

지연방출 성구획	아크릴-이즈	-	-	-	-	-	-	-	-
	히프로멜로오스프탈레이트	-	-	-	-	-	-	-	7
	셀룰로오스아세테이트 320S(아세탈기32%)	-	-	-	14	-	-	-	-
	셀룰로오스아세테이트 398NF(아세탈기39.8%)	-	-	-	14	-	-	-	-
	폴리코트 SR 30D	20	-	-	-	30	-	20	-
	유드라짓 RS 30D	-	-	-	-	-	15	-	-
	에틸셀룰로오스	-	10	15	-	-	-	-	-
	폴리(메타크릴레이트, 메탈메타크릴)	-	10	15	-	-	-	-	-
	트리에틸시트레이트	-	-	-	-	-	3	-	-
	스테아르산 마그네슘	-	-	1	1	1	1	-	-
계									
후혼합	전분글리콜산나트륨	2	2	-	-	-	-	-	-
	스테아르산마그네슘	1	1	-	-	-	-	-	1.5
코팅층	히프로멜로오스2910	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		
	알크	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	310	310	310	310	240	234	

[886]

[887] 표 3

구성성분	조성비(mg/tablet)							
	실시에							
	I-17	I-18	I-19	I-20	I-21	I-22	I-23	I-24
아토르바스타틴 칼슘 삼수화물	10.85	10.85	10.85	10.85	10.85	10.85	10.85	10.85
탄산칼슘	-	-	40	40	30	60	30	20
미결정셀룰로오스	-	-	25.15	-	-	19.15	-	40.15
유당수화물	-	-	-	-	19.15	-	20	-
옥수수전분	-	-	16	38.15	-	-	13.65	-
전호화전분	-	-	-	-	-	50	-	20
슈가시드	50	50						
라우릴황산나트륨	-	-	2	3	2	3	-	-
Polysorbate 80	-	-	-	-	-	-	1	2
히드록시프로필셀룰로오스	3	3	1	1	-	1		2
전분글리콜산나트륨	-	-	2	6	-	-	2	
크로스카르멜로오스나트륨	-	-	-	-	2	-		4
스테아르산 마그네슘	-	-	1	1			1	1
로사르탄 칼슘	50	50	50	50	50	50	50	50
미결정셀룰로오스	18.15	21.65	-	14.5	14		14	-
전호화전분	10	12	-	9			9	19
슈가시드	-	-	50	-	-	50	-	-
코포비든	-	8.5	-	4.5	3		4.5	-
에어로실 200	-	1	-	1	1		1	-
가교폴리비닐피롤리돈	-	-	-	-	-		-	-
히프로멜로오스	-	-	1	-	-	1	-	30

[888]

지연방출성구획	아크릴-이즈	-	9	-	-	-	-	9	-
	히프로멜로오스프탈레이트	-	-	-	-	-	-	-	-
	셀룰로오스아세테이트 320S(아세틸기32%)	12	-	-	-	-	-	-	-
	셀룰로오스아세테이트 398NF(아세틸기39.8%)	12	-	-	-	-	-	-	-
	콜리코트 SR 30D	-	-	-	10	20	-	-	-
	유드라젯 RS 30D	-	-	12	-	-	12	-	-
	에틸셀룰로오스	-	-	-	-	-	-	-	-
	폴리(메타크릴레이트, 메탈메타	-	-	-	10	-	-	-	-
	트리에틸시트레이트	-	-	3	-	-	3	-	-
	염화 나트륨	10	-	-	-	-	-	-	-
후혼합	스테아르산 마그네슘	1	1	-	1	-	-	1	1
	전분글리콜산나트륨	-	-	-	-	3	3	-	-
	스테아르산마그네슘	-	-	-	-	2	2	-	-
	겔룰	63	63	63	63	63	63	63	63
	합계	240	230	280	263	220	333	230	263

[889]

[890] 실험예 I-1 : 로사르탄-아토르바스타틴 유해정의 비교 용출시험(comparative dissolution profile test)

[891] 상기 실시예 I-2에 따라 제조된 아토르바스타틴/로사르탄 칼륨 유해정과 대조약(리피토:아토르바스타틴 단일제, 화이자, 코자:로사르탄 단일제, 머크)의 비교 용출시험을 실시하였다. 로사르탄 성분 용출시험의 경우 2시간을 기점으로 용출액을 인공 위액에서 인공 장액으로 변경하여 용출시험을 진행하였다. 각 성분별 용출시험 방법은 아래와 같으며, 그 결과를 도 1과 같이 나타내었다.

[892] 도 1에 나타난 바와 같이, 본 발명의 실시예 I-2의 유해정 내 선방출성 구획의 아토르바스타틴 성분은 대조약인 리피토와 비교하여 거의 동등한 용출특성을 나타내는 것으로 확인되었으나, 지연방출성 구획의 로사르탄 성분은 대조약인 코자와 비교하여 용출이 2시간 이상 지연됨을 확인 할 수 있다. 본 발명의 실시예 I-2의 유해정은 120분까지의 로사르탄 성분의 용출률이 모두 10% 이내로서 대조 제제의 용출률(약 60%)에 비하여 현저히 낮게 나타나는 것을 확인할 수 있다. 따라서, 본 발명의 제제에 의하여 두 약물의 시간차 제어 방출이 효과적으로 달성되고 있음을 확인할 수 있다.

[893] 이처럼 본 발명의 아토르바스타틴/로사르탄의 유해정은 대조약인 아토르바스타틴 단일제와 로사르탄 단일제를 동시 복용하였을 경우의 용출 양상과는 달리 로사르탄이 아토르바스타틴 방출 후 일정한 지연시간 경과 후 방출되기 때문에, 아토르바스타틴이 먼저 간에서 대사를 받은 후 대사 관련 효소인 사이토크롬 P450 이 재생될 시간을 충분히 확보할 수 있다. 따라서, 아토르바스타틴과 로사르탄을 동시 복용하였을 때 발생 가능한 부작용을 피할 수 있다.

[894]

[895] [로사르탄 시험방법]

[896] 용출시험 근거: 대한약전 제 9 개정 중 일반시험법의 용출시험법

- [897] 시험 방법: 패들법(Paddle method), 50회전/분
- [898] 시험액: 0.01M 염산용액, 750mL (0~2시간)
- [899] pH 6.8 인공장액, 1,000mL (2시간 이후)
- [900] 분석방법: 자외가시부흡광광도법 (검출 파장 = 최대 240nm)
- [901]
- [902] [아토르바스타틴 시험방법]
- [903] 용출시험 근거: 대한약전 제 9 개정 중 일반시험법의 용출시험법
- [904] 시험 방법: 패들법(Paddle method), 50회전/분
- [905] 시험액: 0.01M 염산용액, 750mL (0~2시간)
- [906] pH 6.8 인공장액, 1,000mL (2시간 이후)
- [907] 분석방법: 자외가시부흡광광도법 (검출 파장 = 244nm)
- [908]
- [909] **실험예 I-2: 제형별 로사르탄 비교 용출 시험(comparative dissolution profile test)**
- [910] 상기 실시예 I-4, I-14, I-20의 제제에 대하여 비교 용출시험을 실시하여, 로사르탄 성분의 용출결과를 도 2에 나타내었다. 용출시험 방법은 실험예 I-1과 같았다.
- [911] 도 2에 나타난 바와 같이, 실험예 I-1의 조건에서 용출 시험 시 본 발명의 유희정 (실시예 I-4), 다층정 (실시예 I-14), 캡슐제 (실시예 I-20) 모두 로사르탄 성분이 원하는 시간까지 지연시간을 가진 후 방출되는 것을 확인할 수 있었다.
- [912] 본 발명의 제제는 제형에 관계없이 의도한 시간까지 지연 시간을 가진 후 로사르탄을 방출시킬 수 있음을 확인할 수 있었다.
- [913]
- [914] **[실시예 및 실험예 II] 아토르바스타틴 및 이베사르탄 함유 약제학적 제제**
- [915]
- [916] <제조예 II-1> 아토르바스타틴 선방출성 과립 제조
- [917] 표 4에 나타난 성분 및 함량으로 아토르바스타틴칼슘(Atorvastatin calcium, Ranbaxy), 탄산칼슘(Calcium carbonate, Rhodia), 크로스카멜로오스나트륨(Vivasol, JRS), 전호화전분(Starch1500, Colorcon), 미결정셀룰로오스(Vivapur101, JRS)를 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 결합액으로 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L, Hercules)과 폴리소르베이트80(Polysorbate80, Basf)을 물에 혼합하여 위 혼합물과 연합한 다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 스테아르산마그네슘(Magnesium stearate, Nof)을 투입한 뒤 혼합하여 아토르바스타틴 선방출성 과립을 제조하였다.
- [918]
- [919] <제조예 II-2> 아토르바스타틴 선방출성 과립 제조
- [920] 표 4에 나타난 성분 및 함량으로 제조예 II-1과 동일한 방법으로 제조하였다.

[921]

[922] <제조예 II-3> 아토르바스타틴 선방출성 과립 제조

[923] 표 4에 나타난 성분 및 함량으로 제조예 II-1과 동일한 방법으로 제조하였다.

[924] 표 4

아토르바스타틴 선방출성 과립 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/tablet)		
		제조예 II-1	제조예 II-2	제조예 II-3
주성분	아토르바스타틴칼슘	10.85	10.85	10.85
안정화제	탄산칼슘	33.15	78.20	102.60
붕해제	크로스카멜로오스나트륨	3.00	13.00	25.00
부형제	전호화전분	15.00	63.00	183.00
부형제	미결정셀룰로오스	13.85	68.00	157.00
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	2.00	6.50	12.00
계면활성제	폴리소르베이트80	0.40	1.40	3.00
활택제	스테아르산 마그네슘	0.75	2.20	4.00
합	계	79.00	243.15	497.45

[925] <제조예 II-4> 아토르바스타틴의 선방출성 펠렛 제조

[926] 표 5에 나타난 성분 및 함량으로 슈가비드(Non-pareil-101, Freund)에

아토르바스타틴칼슘, 탄산칼슘, 히드록시프로필셀룰로오스, 크로스카멜로오스나트륨, 및 전호화전분을 정제수에 분산 및 용해시킨 액을 유동층 과립기(GPCG1, Glatt)를 이용하여 분무하여 코팅한 다음 건조하여 아토르바스타틴 선방출성 펠렛을 제조하였다.

[927] 표 5

아토르바스타틴 선방출성 펠렛 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/tablet)
		제조예 II-4
비드	슈가비드	90.00
주성분	아토르바스타틴칼슘	10.85
안정화제	탄산칼슘	33.20
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	2.00
붕해제	크로스카멜로오스나트륨	4.50
부형제	전호화전분	20.00
합	계	160.55

[928]

[929] <제조예 II-5> 장용성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립 제조

[930] 표 6에 나타난 성분 및 함량으로 이베사르탄(Irbesartan USP, Ranbaxy),

유당수화물(Lactose200, DMV), 미결정 셀룰로오스(Vivapur101, JRS), 전호화전분 및 크로스카멜로오스나트륨 및 카보머(Carbopol 71G, Lubrizol)를 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴록사머188(Lutrol F68, Basf)을 정제수에 녹인 후 이 액을 위 혼합물에 유동층 과립기를 이용하여 분무하여 과립을 형성하였다. 따로 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트(HPMC-AS LF, Shinetsu)를 80%에탄올에 용해시킨 후 위에서 형성된 과립에 분무하여 과립을 코팅한 다음 건조 하였다. 상기 과립물에 스테아르산마그네슘 투입한 뒤 혼합하여 이베사르탄 지연방출성 과립을 제조하였다.

[931]

[932] <제조예 II-6> 장용성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 정제 제조

[933] 표 6에 나타난 성분 및 함량으로 이베사르탄, 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 및 크로스카멜로오스나트륨 및 카보머를 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴록사머188을 물에 녹인 후 위 혼합물과 연합한 다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 이산화규소(Aerosil 200VV, Degussa), 및 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 직경 6.0 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제에 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트를 80%에탄올에 용해시켜 제조한 코팅액으로 코팅기(SFC-30F, 세종기계)를 사용하여 이베사르탄 지연방출성 정제를 제조하였다.

[934]

표 6

**장용성고분자를이용한이베사르탄지연방출성과립및정제조성**

배합목적	성분명	조성비(mg/tablet)	
		제조예 II-5	제조예 II-6
주성분	이베사르탄	75	75
부형제	유당수화물	20	10
부형제	미결정셀룰로오스	18	8
부형제	전호화전분	5	5
붕해제	크로스카르멜로스나트륨	35	20
계면활성제	폴록사머188	5	5
친수성고분자	카보머	24	10
활택제	이산화규소	-	5
활택제	스테아르산마그네슘	2	2
장용성고분자	히프로멜로오스아세테이트 숙시네이트	80	20
합	계	264	160

[935]

[936] <제조예 II-7> 수불용중합체를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립 제조  
 [937] 표 7에 나타난 성분 및 함량으로 이베사르탄, 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 및 크로스카멜로오스나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴록사머188을 정제수에 녹인 후 이 액을 위 혼합물에 유동층 과립기를 이용하여 분무하여 과립을 형성하였다. 따로 콜리코트 SR30D(폴리비닐아세테이트 27%, 포비돈 2.7%, 소디움라우릴설페이트 0.3% 및 정제수 70%의 조성으로 구성된 혼합상품으로 액상으로 판매하고 있으며 코팅시 위 조성에서 정제수는 증발하여 제거됨)를 위에서 형성된 과립에 분무하여 과립을 코팅한 다음 건조 하였다. 상기 과립물에 스테아르산마그네슘 투입한 뒤 혼합하여 이베사르탄 지연방출성 과립을 제조하였다.

[938] <제조예 II-8> 수불용중합체를 이용한 이베사르탄 지연방출성 정제 제조  
 [939] 표 7에 나타난 성분 및 함량으로 이베사르탄, 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 및 크로스카멜로오스나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴록사머188을 물에 녹인 후 위 혼합물과 연합한 다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 이산화규소, 및 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 직경 6.0 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-33, 세종기계)에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제에 콜리코트 SR30D를 코팅액으로 코팅하여 이베사르탄 지연방출성 정제를 제조하였다.

[941] 표 7

수불용중합체를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립 및 정제 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/tablet)	
		제조예 II-7	제조예 II-8
주성분	이베사르탄	75	75
부형제	유당수화물	20	10
부형제	미결정셀룰로오스	28	8
부형제	전호화전분	5	5
붕해제	크로스카멜로오스나트륨	45	20
계면활성제	폴록사머188	5	5
활택제	이산화규소	-	5
활택제	스테아르산마그네슘	2	2
수불용중합체	콜리코트 SR30D	120	40
합	계	300	170

[942] <제조예 II-9> 소수성화합물 및 친수성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립 제조

[944] 표 8에 나타난 성분 및 함량으로 이베사르탄, 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 및 크로스카멜로오스나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴록사머188을 정제수에 녹인 후 이 액을 위 혼합물에 유동층 과립기를 이용하여 분무하여 과립을 형성하였다. 따로 카르나우바왁스(Cavawax W6, ISP), 히프로멜로오스(Pharmacoat 603, Shinetsu), 및 폴리에틸렌글리콜6000(PEG6000, Duksan)을 물에 분산시킨 후 위에서 형성된 과립에 분무하여 과립을 코팅한 다음 건조 하였다. 상기 과립물에 스테아르산마그네슘 투입한 뒤 혼합하여 이베사르탄 지연방출성 과립을 제조하였다.

[945]

[946] <제조예 II-10> 소수성화합물 및 친수성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 정제 제조

[947] 표 8에 나타난 성분 및 함량으로 이베사르탄, 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 및 크로스카멜로오스나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴록사머188을 물에 녹인 후 위 혼합물과 연합 한 다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 직경 6.0 mm 편치가 장착된 로타리 타정기에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제에 카르나우바왁스, 히프로멜로오스, 및 폴리에틸렌글리콜6000을 물에 분산시켜 제조한 코팅액으로 코팅하여 이베사르탄 지연방출성 정제를 제조하였다.

[948] 표 8

소수성화합물 및 친수성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립 및 정제 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/tablet)	
		제조예	
		II-9	II-10
주성분	이베사르탄	75	75
부형제	유당수화물	20	10
부형제	미결정셀룰로오스	28	8
부형제	전호화전분	5	5
붕해제	크로스카멜로오스나트륨	45	20
계면활성제	폴록사머188	5	5
활택제	이산화규소	-	5
활택제	스테아르산마그네슘	2	2
소수성화합물	카르나우바왁스	45	8
친수성고분자	히프로멜로오스	45	8
가소제	폴리에틸렌글리콜6000	10	4
합	계	280	150

[949]

[950] <제조예 II-11> 친수성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립 제조  
 [951] 표 9에 나타난 성분 및 함량으로 이베사르탄, 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 및 크로스카멜로오스나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴록사머188을 정제수에 녹인 후 이 액을 위 혼합물에 유동층 과립기를 이용하여 분무하여 과립을 형성하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스, 및 폴리에틸렌글리콜6000을 물에 녹인 후 위에서 형성된 과립에 분무하여 과립을 코팅한 다음 건조 하였다. 상기 과립물에 스테아르산마그네슘 투입한 뒤 혼합하여 이베사르탄 지연방출성 과립을 제조하였다.

[952]

[953] <제조예 II-12> 친수성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 정제 제조  
 [954] 표 9에 나타난 성분 및 함량으로 이베사르탄, 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 및 크로스카멜로오스나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴록사머188을 물에 녹인 후 위 혼합물과 연합 한 다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 이산화규소, 및 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 직경 6.0 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제에 히드록시프로필셀룰로오스 및 폴리에틸렌글리콜6000을 물에 녹여 제조한 코팅액으로 코팅하여 이베사르탄 지연방출성 정제를 제조하였다.

[955]

표 9

**친수성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립 및 정제 조성**

배합목적	성분명	조성비(mg/tablet)	
		제조예 II-11	제조예 II-12
주성분	이베사르탄	75	75
부형제	유당수화물	20	10
부형제	미결정셀룰로오스	28	8
부형제	전호화전분	5	5
붕해제	크로스카멜로오스나트륨	35	20
계면활성제	폴록사머188	5	5
활택제	이산화규소	-	5
활택제	스테아르산마그네슘	2	2
친수성고분자	히드록시프로필셀룰로오스	80	26
가소제	폴리에틸렌글리콜6000	5	4
합	계	255	160

[956]

[957] <제조예 II-13> 반투과성막 코팅기제 및 삼투압 조절제를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립 제조

[958] 표 10에 나타난 성분 및 함량으로 이베사르탄, 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 및 크로스카멜로오스나트륨 및 염화나트륨 (Sodium Chloride, Duksan)을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴록사머188을 정제수에 녹인 후 이 액을 위 혼합물에 유동층 과립기를 이용하여 분무하여 과립을 형성하였다. 따로 에틸셀룰로오스(Ethocel, Colorcon)를 메틸렌클로라이드와 에탄올의 1:1혼합액에 용해시킨 후 위에서 형성된 과립에 분무하여 과립을 코팅한 다음 건조 하였다. 상기 과립물에 스테아르산마그네슘 투입한 뒤 혼합하여 이베사르탄 지연방출성 과립을 제조하였다.

[959]

[960] <제조예 II-14> 반투과성막 코팅기제 및 삼투압 조절제를 이용한 이베사르탄 지연방출성 정제 제조

[961] 표 10에 나타난 성분 및 함량으로 이베사르탄, 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 전호화전분 및 크로스카멜로오스나트륨 및 염화나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴록사머188을 물에 녹인 후 위 혼합물과 연합 한 다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 이산화규소, 및 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 직경 6.0 mm 편치가 장착된 로타리 타정기에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제에 에틸셀룰로오스를 메틸렌클로라이드와 에탄올의 1:1혼합액에 용해시켜 제조한 코팅액으로 코팅하여 이베사르탄 지연방출성 정제를 제조하였다.

[962] 표 10

반투과성막 코팅기제 및 삼투압 조절제를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립 및 정제 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/tablet)	
		제조예	제조예
		II-13	II-14
주성분	이베사르탄	75	75
부형제	유당수화물	20	10
부형제	미결정셀룰로오스	28	8
부형제	전호화전분	5	5
붕해제	크로스카멜로오스나트륨	35	20
계면활성제	폴록사머188	5	5
삼투압 조절제	염화나트륨	10	10
활택제	이산화규소	-	5
활택제	스테아르산마그네슘	2	2
반투과막성막	에틸셀룰로오스	50	20
코팅기제			
합	계	230	160

[963]

[964] <제조예 II-15> 장용성고분자를 이용한 이베사르탄의 지연방출성 펠렛 제조

[965] 표 11에 나타난 성분 및 함량으로 슈가비드에 이베사르탄, 폴록사머188, 히드록시프로필셀룰로오스, 및 크로스카멜로오스나트륨을 정제수에 분산 및 용해시킨 액을 유동층 과립기를 이용하여 분무하여 코팅한다. 별도로 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트(HPMC-AS LF, Shinetsu)를 80%에 탄올에 용해시켜 제조한 액을 위 비드에 다시 분무하여 코팅한 후 건조하여 이베사르탄의 지연방출성 펠렛을 제조하였다.

[966] 표 11

**장용성고분자를 이용한 이베사르탄의 지연방출성 펠렛 조성**

배합목적	성분명	조성비 (mg/tablet) 제조예 II-15
비드	슈가비드	90
주성분	이베사르탄	75
계면활성제	폴록사머188	5
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	2
붕해제	크로스카멜로오스나트륨	28
장용성고분자	히프로멜로오스아세테이트숙시네이트	50
합	계	250

[967]

[968] <실시예 II-1 > 아토르바스타틴 - 이베사르탄 2상의 매트릭스 정제 제조

[969] 상기 제조예 II-2의 아토르바스타틴 선방출성 과립과 제조예 II-5의 장용성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립을 혼합한 다음 직경 10 mm 편치가 장착된 로타리 타정기로 타정하였다. 타정이 완료된 2상의 매트릭스 정제를 표 12에 나타난 성분 및 함량으로 물을 이용하여 제조된 코팅액으로 코팅하였다.

[970] 표 12

**필름코팅층의 조성**

배합목적	성분명	조성비 (mg/tablet)
필름코팅기제	히프로멜로오스	20
가소제	폴리에틸렌글리콜6000	5
차광제	산화티탄 (Titanium dioxide, Hwawon)	5
합	계	30

[971]

[972] <실시예 II-2 > 아토르바스타틴을 코팅층에 함유한 이베사르탄 필름코팅정의 제조

[973] 상기 제조에 II-8의 수불용중합체를 이용한 이베사르탄 지연방출성 정제에 표 13에 나타난 성분 및 함량으로 물을 이용하여 제조된 코팅으로 코팅하여 아토르바스타틴을 코팅층에 함유한 필름코팅정 정제를 제조하였다.

[974] 표 13

**아토르바스타틴을 함유한 필름코팅층의 조성**

배합목적	성분명	조성비 (mg/tablet)
주성분	아토르바스타틴칼슘	10.85
안정화제	탄산칼슘	18.00
붕해제	크로스카멜로오스나트륨	3.00
필름코팅기제	히프로멜로오스	20.00
가소제	폴리에틸렌글리콜6000	5.00
차광제	산화티탄	5.00
합	계	61.85

[975]

[976] <실시예 II-3 > 아토르바스타틴 - 이베사르탄 2중정 제조

[977] 상기 제조에 II-2의 아토르바스타틴 선방출성 과립과 제조에 II-7의 수불용중합체를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립을 직경 11 mm 펀치가 장착된 로타리 삼중정 타정기의 다른 과립 주입구에 각각 넣고 타정하여 2중정 제조하였다. 타정이 완료된 정제를 표 12에 나타난 성분 및 함량으로 물을 이용하여 제조된 코팅액으로 코팅하였다.

[978]

[979] <실시예 II-4 > 아토르바스타틴 - 이베사르탄 다중정 제조

[980] 상기 제조에 II-2의 아토르바스타틴 선방출성 과립을 1층 및 3층으로 분할하고 제조에 II-9의 소수성화합물과 친수성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립을 중간층(2번째층)으로 하여 직경 11 mm 편치가 장착된 로타리 삼중정 타정기(MRC-37T, 세종기계)의 다른 과립 주입구에 각각 넣고 타정하여 다층정을 제조하였다. 타정이 완료된 정제를 표 12에 나타난 성분 및 함량으로 물을 이용하여 제조된 코팅액으로 코팅하였다.

[981]

[982] <실시예 II-5> 아토르바스타틴 - 이베사르탄 유핵정 제조

[983] 상기 제조에 II-6의 장용성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 정제를 내핵으로 하여 제조에 II-3의 아토르바스타틴 선방출성 과립과 함께 12 mm 편치가 장착된 유핵정타정기(RUD-1, Kilian)에서 타정하여 유핵정을 제조하였다. 타정이 완료된 정제를 표 12에 나타난 성분 및 함량으로 물을 이용하여 제조된 코팅액으로 코팅하였다.

[984]

[985] <실시예 II-6> 아토르바스타틴 - 이베사르탄 캡슐제(정제+정제) 제조

[986] 상기 제조에 II-1의 아토르바스타틴 선방출성 과립을 6 mm 편치가 장착된 로타리 타정기에서 타정하여 제조에 II-12의 친수성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 정제와 함께 0호 캡슐에 충전하여 정제2개가 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.

[987]

[988] <실시예 II-7> 아토르바스타틴 - 이베사르탄 캡슐제(과립+정제) 제조

[989] 상기 제조에 II-1의 아토르바스타틴 선방출성 과립을 제조에 II-10의 소수성화합물과 친수성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 정제와 함께 0호 캡슐에 충전하여 과립과 정제가 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.

[990]

[991] <실시예 II-8> 아토르바스타틴 - 이베사르탄 캡슐제(정제+과립) 제조

[992] 상기 제조에 II-1의 아토르바스타틴 선방출성 과립을 6 mm 편치가 장착된 로타리 타정기에서 타정하여 제조에 II-11의 친수성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립과 함께 0호 캡슐에 충전하여 정제와 과립이 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.

[993]

[994] <실시예 II-9> 아토르바스타틴 - 이베사르탄 캡슐제(과립+과립) 제조

[995] 상기 제조에 II-1의 아토르바스타틴 선방출성 과립과 제조에 II-13의 반투과성막 코팅기제와 삼투압 조절제를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립과 함께 0호 캡슐에 충전하여 과립과 과립이 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.

[996]

[997] <실시예 II-10> 아토르바스타틴 - 이베사르탄 캡슐제(펠렛+정제) 제조

[998] 상기 제조에 II-4의 아토르바스타틴 선방출성 펠렛과 제조에 II-14의

반투과성막 코팅기제와 삼투압 조절제를 이용한 이베사르탄 지연방출성 정제와 함께 0호 캡슐에 충전하여 펠렛과 정제가 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.

[999]

[1000] <실시예 II-11 > 아토르바스타틴 - 이베사르탄 캡슐제(펠렛+과립) 제조

[1001] 상기 제조에 II-4의 아토르바스타틴 선방출성 펠렛과 제조에 II-5의 장용성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립과 함께 0호 캡슐에 충전하여 펠렛과 과립이 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.

[1002]

[1003] <실시예 II-12 > 아토르바스타틴 - 이베사르탄 캡슐제(정제+펠렛) 제조

[1004] 상기 제조에 II-1의 아토르바스타틴 선방출성 과립을 6 mm 편치가 장착된 로타리 타정기에서 타정하여 제조에 II-15의 장용성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 펠렛과 함께 0호 캡슐에 충전하여 정제와 펠렛이 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.

[1005]

[1006] <실시예 II-13 > 아토르바스타틴 - 이베사르탄 캡슐제(과립+펠렛) 제조

[1007] 상기 제조에 II-1의 아토르바스타틴 선방출성과 제조에 II-15의 장용성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 펠렛과 함께 0호 캡슐에 충전하여 과립과 펠렛이 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.

[1008]

[1009] <실시예 II-14 > 아토르바스타틴 - 이베사르탄 캡슐제(과립+캡슐) 제조

[1010] 상기 제조에 II-5의 장용성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립을 2호 캡슐에 충전하고 제조에 II-1의 아토르바스타틴 선방출성 과립과 함께 0호 캡슐에 충전하여 과립과 캡슐이 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.

[1011]

[1012] <실시예 II-15 > 아토르바스타틴 - 이베사르탄 캡슐제(과립+지연방출성 캡슐) 제조

[1013] 표 14에 나타난 성분 및 함량으로 이베사르탄, 유당수화물, 크로스카멜로오스나트륨, 폴록사머188, 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 2호 캡슐에 충전한 다음 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트를 80%에탄올에 용해시켜 제조한 코팅액을 이용하여 코팅한다. 장용성고분자로 코팅된 캡슐을 제조에 II-1의 아토르바스타틴 선방출성 과립과 함께 0호 캡슐에 충전하여 과립과 지연방출성 캡슐이 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.

[1014] 표 14

이베사르탄을 함유한 지연방출성 캡슐 조성

배합목적	성분명	조성비 (mg/capsule)
주성분	이베사르탄	75
부형제	유당수화물	10
계면활성제	폴록사머188	5
붕해제	크로스카멜로오스나트륨	5
활택제	이산화규소	3
활택제	스테아르산마그네슘	2
장용성고분자	히프로멜로오스아세테이트속시네이트	20
합	계	120

[1015]

[1016] <실시에 II-16 > 아토르바스타틴 - 이베사르탄 블리스터 포장 키트의 제조

[1017] 상기 제조에 II-1의 아토르바스타틴 선방출성 과립을 6 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기에서 타정하고 제조에 II-6의 장용성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 정제와 함께 하나의 PTP(Press Through Pack)포장용기에 포장하여 동시복용이 가능한 포장키트를 제조하였다.

[1018]

[1019] <실험에 II-1> 용출 양상 시험1 (dissolution profile test)

[1020] 상기 실시예 II-2 (주성분의 필름코팅 정제), 및 실시예 II-3 (2중정제)에서 얻은 정제와 실시예 II-6 (정제+정제가 캡슐에 충전된 캡슐제)에서 얻은 캡슐제, 대조제제로 리피토정(Pfizer: 아토르바스타틴칼슘 단일제)와 아프로벨정(sanofi-aventis: 이베사르탄 단일제)을 사용하여 아래 조건에 따라 비교 용출시험을 실시하였다.

[1021] 생체의 약물의 흡수경로와 유사하게 위의 산성조건은 pH 1.2액(대한약전 9개정 용출시험법의 제1액) 및 장관 조건은 pH 6.8(대한약전 9개정 용출시험법의 제2액)액으로 설정하여 시험을 진행하였으며 위 체류시간을 고려하여 pH 1.2액에서 2시간동안 용출을 진행하고 이후 pH 6.8에서 시험을 진행하는 방법으로 용출시험을 진행하였다.

[1022]

[1023] 용출시험 조건

[1024] 시험법: 패들법

[1025] 검 체: 실시예 II-2, II-3의 정제, 실시예 II-6의 캡슐제, 및 대조제제

[1026] 검체수: 각각 12 개

- [1027] 회전수: 50회전/분
- [1028] 시험액: 0.1N 염산용액 750 mL (0~2시간), 0.1N 염산용액 750 mL과 0.2 mol/L 인산나트륨용액 250mL 및 필요에 따라 1 mol/L 수산화나트륨용액 또는 2 mol/L 염산용액으로 pH6.8을 맞춘 용액 (2시간 이후)
- [1029] 액 량: 900 mL
- [1030]
- [1031] 용출시험에서 얻어진 검액을 다음 조건에 따라 액체크로마토그래프법으로 정량하여 각각 제형의 용출율을 구하였다.
- [1032]
- [1033] 분석조건
- [1034] 분석법: 액체크로마토그래프
- [1035] 유 속: 1 mL/분
- [1036] 컬 럼: C18, 150 mm x 4.6 mm, 5  $\mu$ m
- [1037] 주입량: 10  $\mu$ L
- [1038] 검출기: 자외부흡광광도계(측정파장 235 nm)
- [1039] 이동상: 인산염 완충액과 아세토니트릴의 55 : 45 혼합액
- [1040] 인산염완충액: 1.36 g의 인산이수소칼륨을 정제수에 녹여 1,000 mL로 하고 인산을 이용하여 pH를 3.4으로 조절한다.
- [1041]
- [1042] 용출시험결과를 다음 표 15 및 도 3에 나타내었다.
- [1043] 실시예 II-2, II-3, II-6의 아토르바스타틴 성분은 대조 제제인 리피토정과 유사한 용출특성을 나타낸 반면, 이베사르탄 성분은 대조 제제인 아프로벨정과 비교할 때 150분~210분 정도 지연 방출됨을 확인할 수 있었다.
- [1044] 상기 실시예의 다양한 종류의 방출제어물질과 제형으로 약물의 방출 속도 및 시간을 제어할 수 있음을 확인할 수 있었다.
- [1045] 표 15

실험예 II-1의 용출시험결과표

시간(분)	평균 용출율(%)							
	이베사르탄				아토르바스타틴			
	대조제 제	실시에 II-2	실시에 II-3	실시에 II-6	대조제제	실시에 II-2	실시에 II-3	실시에 II-6
15	19.8	18.4	17.3	18.8	84.0	0.0	0.0	0.0
30	31.5	30.2	28.5	32.2	89.4	0.0	0.0	1.2
60	45.0	44.6	43.7	45.5	92.8	0.0	0.0	2.8
90	50.0	49.3	49.3	51.1	-	2.3	0.8	5.5
120	51.0	50.7	49.7	52.4	-	5.5	3.4	8.7
150	-	-	-	-	-	10.2	6.6	13.4
180	-	-	-	-	-	17.8	11.4	20.0
210	-	-	-	-	-	27.3	19.8	33.2
240	-	-	-	-	-	43.2	34.4	50.4
270	-	-	-	-	-	64.3	62.0	70.2
300	-	-	-	-	-	77.7	80.4	84.8
360	-	-	-	-	-	87.2	90.3	93.4
지연시간 (10%방출)					15분미만	약150분	약150분	약120분
지연시간 (30%방출)					15분미만	약210 ~240분	약210 ~240분	약180 ~210분

[1046]

[1047] <실험예 II-2> 용출 양상 시험2 (dissolution profile test)

[1048] 상기 실시에 II-5 (유핵정제)에서 얻은 정제와 실시에 II-13 (과립+펠렛이 충전된 캡슐제), 및 실시에 II-15 (과립+지연방출성 캡슐이 충전된 캡슐제)에서 얻은 캡슐제, 대조제제로서 리피토정(Pfizer : 아토르바스타틴칼슘 단일제)와 아프로벨정(sanofi-aventis : 이베사르탄 단일제)을 사용하여 비교 용출시험을 실시하였다. 시험용액의 경우 0.1N HCl액 (1000mL) 에서 2시간 동안 용출을 진행시키고 이후 pH 6.8 (1000mL) 에서 용출을 진행시키는 방법으로 용출시험을 진행하고 나머지 조건은 실험예 II-1과 동일하게 하였다.

[1049] 용출시험결과를 다음 표 16 및 도 4에 나타내었다.

[1050] 실시에 II-5, II-13, II-15의 아토르바스타틴 성분은 대조 제제인 리피토정과 유사한 용출특성을 나타낸 반면, 이베사르탄 성분은 대조 제제인 아프로벨정과 비교할 때 135분~210분 정도 지연 방출됨을 확인할 수 있었다.

[1051] 상기 실시에의 다양한 제형으로 약물의 방출을 제어할 수 있음을 확인할 수 있었다.

[1052] 표 16

실험예 II-2의 용출시험결과표

시간(분)	평균 용출율(%)							
	아토르바스타틴				이베사르탄			
	대조제제 (실험예 II-1)	실시에 II-5	실시에 II-13	실시에 II-15	대조제제 (실험예 II-1)	실시에 II-5	실시에 II-13	실시에 II-15
15	19.8	17.3	15.8	16.2	84.0	0.0	0.0	0.0
30	31.5	28.7	25.3	29.3	89.4	0.0	0.0	0.0
60	45.0	42.1	48.4	50.2	92.8	0.0	0.0	0.0
90	50.0	48.4	45.9	49.9	-	0.0	0.0	0.0
120	51.0	50.2	48.7	50.8	-	0.0	0.0	0.0
135	-	-	-	-	-	2.2	5.5	3.0
150	-	-	-	-	-	4.5	12.2	7.8
180	-	-	-	-	-	15.3	25.5	22.2
210	-	-	-	-	-	32.2	44.2	58.2
240	-	-	-	-	-	48.5	72.2	78.8
300	-	-	-	-	-	75.2	87.5	96.0
360	-	-	-	-	-	95.4	98.8	97.2
지연시간 (10%방출)	-	-	-	-	15분미만	약150 ~180분	약135 ~150분	약150 ~180분
지연시간 (30%방출)	-	-	-	-	15분미만	약180 ~210분	약180 ~210분	약180 ~210분

[1053]

[1054] [실시에 및 실험예 III] 아토르바스타틴 및 올메사르탄 함유 약제학적 제제

[1055]

[1056] <실시에 III-1> 아토르바스타틴 -올메사르탄 메독소밀 2상 매트릭스 정제 제조

[1057] (1) 아토르바스타틴 선방출성 과립 제조

[1058] 표 17에 나타난 성분 및 함량으로 아토르바스타틴 칼슘 무수물, 탄산칼슘(sorbitol, Merck, 독일), 유당(Parmatose, DMV Pharma, 네덜란드), 크로스포비돈(Kollidone, Basf, 독일), 미결정셀룰로오스(AvicelPH, FMC Biopolymer, 미국), 만니톨(Pearlitol, Roquette America INC, 미국)을 달아 35호체로 사과하고 유동층 과립기(GPCG-1, Glatt, 독일)에 넣고 5분간 혼합하여 혼합물을 제조한 후, 별도로 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L, Nippon soda, 일본)와 폴리소르베이트(Tween 80, Merck, 독일)을 정제수에 녹여 결합액을 제조하였다. 상기 혼합물을 유동층과립기에 넣고 결합액을 가하여 조립하였다. 조립 공정에서 고속혼합기(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)를 선택적으로 사용할 수 있다. 유동층 과립기를 사용하여 바텀-스프레이 시스템(bottom-spray system)을 사용하였다. 과립을 넣은 후, 다음과 같은 조건에서 예열하였다. Air flow는 80 m3/시간, Inlet air 온도는 40°C, 필터 shaking(delta P 필터 < 500pa 로 유지)은 비동시성 모드로 30초에 5초간 진행하였다. 예열 공정에서 제품온도가 35°C에 도달하면 결합액을 분당 1.0 ~ 10 g으로 분사하면서 조립하고 분무된

공기(atomizing air)는 1.0 ~ 2.0 bar 범위에서 조절하며 코팅액 분사각을 조절하였다. 공정이 진행되면서 입자가 생성되기 때문에 Air flow는 80 m<sup>3</sup>/h에서 120 m<sup>3</sup>/h로 증가시키고, 손실을 막기 위해 필터 shaking(delta P 필터 <4000 pa로 유지)을 동시성 모드로 1분에 5초간 실시하면서 조립하였다.

- [1059] 조립 완료 후 유동층 건조기(GPCG-1, Glatt, 독일)에 조립물을 넣은 후 다음과 같은 조건에서 건조시켰다. Air flow는 120 m<sup>3</sup>/시간, Inlet air 온도는 65 °C, 필터 shaking(delta P 필터 < 4000 pa로 유지)은 비동시성 모드로 30초에 5초간 진행하였다. 제품온도가 40 °C에 이르면 샘플을 채취하여 건조 감량 2.5% 이하 기준에 적합하면 완료하고, 초과시에는 더 진행한 후 재측정하여 건조시켰다.
- [1060] 건조가 완료되면 건조물을 20호체가 장착된 F형 정립기(KYK-60, 코리아메디, 한국)를 사용하여 정립하여 아토르바스타틴 선방출성 과립을 제조하였다.
- [1061] 완성된 과립은 더블콘믹서(다산파마텍, 한국)에 정립물과 전분글리콘산나트륨을 넣고 혼합한 후, 스테아르산 마그네슘을 투입 후 4분간 혼합하여 아토르바스타틴 선방출성 최종혼합물을 제조하였다.
- [1062]
- [1063] (2) 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 과립 제조
- [1064] 표 17에 나타난 성분 및 함량으로 올메사르탄 메독소밀, 유당(Parmatose, DMV Pharma, 네덜란드), 크로스카멜로스나트륨(Vivasol, JRS PHARMA, 독일), 가교 폴리비닐피롤리돈(Crospovidone, BASF, 독일), 저치환-히드록시프로필셀룰로스(L-HPC, Shin-etsu, 일본)을 35호체로 사과하고 유동층 과립기(GPCG-1, Glatt, 독일)에 넣고 5분간 혼합하여 혼합물을 제조한 후, 별도로 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L, Nippon soda, 일본)를 정제수에 녹여 결합액을 제조하였다. 유동층 과립기 및 유동층 건조 등의 조건은 상기 아토르바스타틴 선방출성 과립의 제조공정과 동일하다. 별도로 셀룰로오스아세테이트(아세탈기 32%)(Eastman Chemical Company, 미국), 셀룰로오스아세테이트(아세탈기 39.8%)(Eastman Chemical Company, 미국), 히프로멜로오스를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 조제하여 상기 유동층 과립 코팅기(GPCG-1, Glatt, 독일) 안의 조립물을 다음과 같은 조건으로 코팅하였다.
- [1065] 스프레이 방식은 탑-스프레이 시스템(Top-spray system)을 이용하였다. 과립의 크기에 따라 조절하여야 하는 plate는 B 또는 C 타입, Partition gap은 25 mm 위치, 분사노즐은 1 mm 크기를 장착하여 사용하였다. 과립을 넣은 후 다음과 같은 예열 조건에서 예열하였다. Air flow는 100 m<sup>3</sup>/시간, Inlet air 온도는 45 ~ 60 °C, 제품온도는 40 ~ 50 °C, 필터 shaking(delta P 필터 < 500 pa로 유지)은 비동시성 모드로 30초에 5초간 진행하였다. 예열 공정에서 제품온도가 35°C에 도달하면 펄름 코팅액을 분당 1 ~ 5 g으로 분사하면서 코팅하고 분무된 공기(atomizing air)는 1.0 ~ 1.5 bar 범위에서 조절하며 코팅액 분사각을 조절하였다. 공정이 진행되는 동안에는 제품온도를 34 ~ 38 °C로 유지시키고, 코팅이 완료되면

제품온도를 40 °C로 유지하면서 약 1시간 정도 건조 및 표면 작업을 하였다. 코팅 완료 후 제조된 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 과립에 스테아르산 마그네슘을 투입 후 4분간 혼합하여 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 최종혼합물을 제조하였다.

[1066]

[1067] (3) 타정 및 코팅

[1068] 상기 (1), (2)의 두 최종혼합물을 혼합한 후 로타리 타정기(MRC-30: 세종파마텍, 한국)에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제를 히프로멜로오스 2910(Pharmacoat, Shin-etsu, 일본), 폴리에틸렌글리콜 6,000(Lutrol 6000, BASF, 독일)을 에탄올과 정제수에 용해 후 산화티탄(Tioside Americas, 미국)을 분산시켜 제조한 코팅액을 사용하여 코팅(SFC-30F, 세종파마텍, 한국)하였다.

[1069]

[1070] <실시에 III-2> 아토르바스타틴-올메사르탄 메독소밀 이중정제 제조

[1071] (1) 아토르바스타틴 선방출성 과립 제조

[1072] 표 17에 나타난 성분 및 함량으로 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘(sorbitol, Merck, 독일), 유당(Parmatose, DMV Pharma, 네덜란드), 미결정셀룰로오스(AvicelPH, FMC Biopolymer, 미국), 라우릴황산나트륨(Elfan 240, Akzo Nobel, 미국)을 달아 35 호체로 사과하고 유동층 과립기(GPCG-1, Glatt, 독일)에 넣고 5분간 혼합하여 혼합물을 제조한 후, 별도로 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L, Nippon soda, 일본)을 정제수에 녹여 결합액을 제조하였다.

[1073] 이후 실시에 III-1의 (1)과 동일한 방법으로 조립 및 건조하고, 건조가 완료되면 건조물을 20호체가 장착된 F형 정립기(KYK-60, 코리아메디, 한국)를 사용하여 아토르바스타틴 선방출성 과립을 제조하고, 다시 더블콘믹서(다산파마텍, 한국)에 과립과 크로스카멜로스나트륨(Vivasol, JRS PHARMA, 독일)을 넣고 혼합한 후, 스테아르산 마그네슘을 투입 후 4분간 혼합하여 아토르바스타틴 선방출성 최종혼합물을 제조하였다.

[1074]

[1075] (2) 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 과립 제조

[1076] 실시에 III-1의 (2)의 방법에 따라 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 최종혼합물을 제조 하였다.

[1077]

[1078] (3) 타정 및 코팅

[1079] 완성된 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 최종혼합물과 아토르바스타틴 선방출성 최종혼합물을 로타리 다중정 타정기[MRC-37T, 세종파마텍, 한국]의 다른 과립 주입구에 각각 넣고 타정한 후, 타정이 완료된 정제를 히프로멜로오스 2910, 폴리에틸렌글리콜 6,000을 에탄올과 정제수에 용해 후 산화티탄을 분산시켜 제조한 코팅액을 사용하여 코팅하였다.

[1080]

[1081] <실시에 III-3> 아토르바스타틴-올메사르탄 메독소밀 다층정제 제조

[1082] (1) 아토르바스타틴 선방출성 과립 제조

[1083] 표 17에 나타난 성분 및 함량으로 아토르바스타틴 스트론튬 오수화물, 탄산칼슘, 유당, 미결정셀룰로오스, 라우릴 황산나트륨을 달아 35 호체로 사과하고 유동층 과립기(GPCG-1, Glatt, 독일)에 넣고 5분간 혼합하여 혼합물을 제조한 후, 별도로 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L, Nippon soda, 일본)을 정제수에 녹여 결합액을 제조하였다.

[1084] 이후 과립 제조과정은 실시예 III-2 의 (1) 의 방법과 동일한 방법으로, 아토르바스타틴 선방출성 최종혼합물을 제조하였다.

[1085]

[1086] (2) 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 과립 제조

[1087] 표 17에 나타난 성분과 함량으로 상기 실시예 III-1의 (2)의 방법으로 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 최종혼합물을 제조하였다.

[1088]

[1089] (3) 타정 및 코팅

[1090] 제조된 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 최종혼합물을 중간층(2번째층)으로 쌓고, 실시예 III-1의 (1)의 방법에 따라 제조된 아토르바스타틴 선방출성 최종혼합물을 1층 및 3층으로 분할하여 로타리 삼중정 타정기(MRC-37T: 세종파마텍, 한국)의 다른 과립 주입구에 각각 넣고 타정한 후, 타정이 완료된 정제를 히프로멜로오스 2910, 폴리에틸렌글리콜 6,000을 에탄올, 정제수에 용해 후 산화티탄을 분산시켜 제조한 코팅액을 사용하여 코팅한 정제를 제조하였다.

[1091]

[1092] <실시에 III-4> 아토르바스타틴-올메사르탄 메독소밀 유희정제 제조

[1093] (1) 아토르바스타틴 선방출성 과립 제조

[1094] 표 17에 나타난 성분 및 함량으로 아토르바스타틴 칼슘 무수물, 탄산칼슘, 유당, 미결정셀룰로오스, 옥수수전분(Starch1500, Colorcon, 미국), 라우릴 황산나트륨을 달아 35 호체로 사과하고 35호체로 사과하고 고속혼합기(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)에 넣고 5분간 고속으로 혼합한 뒤, 별도로 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L, Nippon soda, 일본)를 정제수에 녹여 제조한 결합액을 가하여 조립하였다. 완료된 조립물을 유동층 건조기(GPCG-1, Glatt, 독일)에서 건조한 후, 20호체가 장착된 F형 정립기(KYK-60, 코리아메디, 한국)를 사용하여 아토르바스타틴 선방출성 과립을 제조하고, 다시 더블콘믹서(다산파마텍, 한국)에 과립과 크로스카멜로스나트륨(Vivasol, JRS PHARMA, 독일)을 넣고 혼합한 후, 스테아르산 마그네슘을 투입 후 4분간 혼합하여 아토르바스타틴 선방출성 최종혼합물을 제조하였다.

[1095]

[1096] (2) 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 내핵정 제조

- [1097] 표 17에 나타난 성분 및 함량으로 올메사르탄 메독소밀, 유당(Parmatose, DMV Pharma, 네덜란드), 크로스카멜로스나트륨(Vivasol, JRS PHARMA, 독일), 가교 폴리비닐피롤리돈(Crospovidone, BASF, 독일), 저치환-히드록시프로필셀룰로스(L-HPC, Shin-etsu, 일본)을 35호체로 사과하고 고속혼합기(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)에 넣고 5분간 고속으로 혼합한 뒤, 별도로 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L, Nippon soda, 일본)를 정제수에 녹여 제조한 결합액을 가하여 조립하였다. 완료된 조립물을 유동층 건조기(GPCG-1, Glatt, 독일)에서 건조한 후, 20호체가 장착된 F형 정립기(KYK-60, 코리아메디, 한국)를 사용하여 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 과립을 제조하고, 완료된 과립에 스테아르산 마그네슘을 투입 후 4분간 혼합하여 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 최종혼합물을 제조하였다.
- [1098] 상기의 아토르바스타틴 선방출성 최종혼합물을 로타리 타정기(MRC-30: 세종기계, 한국)에서 타정하였다.
- [1099] 제조된 내핵을 코팅기(SFC-30F, 세종파마텍, 한국)에 투여하고, 별도로 셀룰로오스아세테이트(아세탈기 32%)(Eastman Chemical Company, 미국), 셀룰로오스아세테이트(아세탈기 39.8%)(Eastman Chemical Company, 미국), 히프로멜로오스를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 코팅액으로 코팅하여 코팅정을 제조하였다.
- [1100]
- [1101] (3) 유핵정 제조
- [1102] 유핵정타정기(RUD-1, Killian, 독일)에서 상기의 아토르바스타틴 선방출성 최종혼합물과 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 내핵을 함께 타정한 후, 타정이 완료된 정제를 히프로멜로오스 2910, 폴리에틸렌글리콜 6,000을 에탄올, 정제수에 용해 후 산화티탄을 분산시켜 제조한 코팅액을 사용하여 코팅한 정제를 제조하였다.
- [1103]
- [1104] <실시에 III-5> 아토르바스타틴-올메사르탄 메독소밀 캡슐제(정제 + 정제)의 제조
- [1105] (1) 아토르바스타틴 선방출성 정제 제조
- [1106] 표 17에 나타난 성분 및 함량으로 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘, 미결정셀룰로오스를 달아 35 호체로 사과하고 고속혼합기(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)에 넣고 5분간 고속으로 혼합한 뒤, 별도로 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L, Nippon soda, 일본)와 폴리소르베이트 80을 정제수에 녹여 제조한 결합액을 가하여 조립하였다. 완료된 조립물을 유동층 건조기(GPCG-1, Glatt, 독일)에서 건조한 후, 20호체가 장착된 F형 정립기(KYK-60, 코리아메디, 한국)를 사용하여 아토르바스타틴 선방출성 과립을 제조하고, 다시 더블콘믹서(다산파마텍, 한국)에 과립과 전분글리콘산나트륨을 넣고 60분간 혼합한 후, 스테아르산 마그네슘을 투입 후

4분간 혼합하여 아토르바스타틴 선방출성 최종혼합물을 제조하였다.

[1107] 상기의 아토르바스타틴 선방출성 최종혼합물을 로타리 타정기(MRC-30: 세종기계, 한국)에서 타정하였다.

[1108]

[1109] (2) 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 정제 제조

[1110] 표 17에 나타난 성분 및 함량으로 올메사르탄 메독소밀, 유당(Parmatose, DMV Pharma, 네덜란드), 크로스카멜로스나트륨(Vivasol, JRS PHARMA, 독일), 가교 폴리비닐피롤리돈(Crospovidone, BASF, 독일)을 35호체로 사과하고 저치환-히드록시프로필셀룰로스(L-HPC, Shin-etsu, 일본)을 35호체로 사과하고 고속혼합기(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)에 넣고 5분간 고속으로 혼합한 뒤, 별도로 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L, Nippon soda, 일본)를 정제수에 녹여 제조한 결합액을 가하여 조립하였다.

[1111] 완료된 조립물을 유동층 건조기에서 건조한 후, 20호체가 장착된 F형 정립기(KYK-60, 코리아메디, 한국)를 사용하여 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 과립을 제조하였다.

[1112] 상기의 과립을 더블콘믹서(다산파마텍, 한국)에 넣고, 카보머 71G(카복시비닐폴리머, 루브리졸, 미국)를 분말상태로 투입하여 10분간 혼합한 후, 스테아르산 마그네슘을 투입 하여 4분간 혼합하여 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 최종혼합물을 제조한 후 로타리 타정기(MRC-30: 세종파마텍, 한국)로 타정하였다.

[1113] 정제를 코팅기(SFC-30F, 세종파마텍, 한국)에 투입하고, 히프로멜로오스프탈레이트(HPMCP, Shin-etsu, 일본)를 80%에탄올에 녹인 액을 코팅액으로 코팅하여 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 정제를 제조 하였다.

[1114]

[1115] (3) 캡슐제 제조

[1116] 타정이 완료된 두 정제를 캡슐충진기(SFN-8N, 세종파마텍, 한국)로 충전하여 아토르바스타틴 - 올메사르탄 메독소밀 캡슐제(정제 + 정제)를 제조하였다.

[1117]

[1118] <실시예 III-6> 아토르바스타틴-올메사르탄 메독소밀 캡슐제(과립 + 정제)의 제조

[1119] (1) 아토르바스타틴 선방출성 과립 제조

[1120] 표 17에 나타난 성분 및 함량으로 아토르바스타틴 스트론튬 이수화물, 탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 유당, 옥수수전분 및 라우릴황산나트륨을 달아 35호체로 사과하고 고속혼합기(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)에 넣고 5분간 고속으로 혼합한 뒤, 별도로 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L, Nippon soda, 일본)를 정제수에 녹여 제조한 결합액을 가하여 조립하였다. 완료된 조립물을 유동층 건조기(GPCG-1, Glatt, 독일)에서 건조한 후, 20호체가 장착된 F형 정립기(KYK-60, 코리아메디, 한국)를 사용하여 아토르바스타틴 선방출성

과립을 제조하고, 더블콘믹서(다산파마텍, 한국)에 과립과 전분글리콘산나트륨을 넣고 60분간 혼합하여 아토르바스타틴 선방출성 최종혼합물을 제조하였다.

[1121]

[1122] (2) 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 정제 제조

[1123] 표 17에 나타난 성분 및 함량으로 실시예 III-5의 (2)의 방법에 따라 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 정제를 제조하였다.

[1124]

[1125] (3) 캡슐제 제조

[1126] 완성된 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 정제와 상기의 아토르바스타틴 선방출성 최종혼합물을 캡슐충진기(SFN-8N, 세종파마텍, 한국)로 충전하여 아토르바스타틴-올메사르탄 메독소밀 캡슐제(과립 + 정제)를 제조하였다.

[1127]

[1128] <실시예 III-7> 아토르바스타틴-올메사르탄 메독소밀 캡슐제(과립 + 과립)의 제조

[1129] (1) 아토르바스타틴 선방출성 과립 제조

[1130] 표 17에 나타난 성분 및 함량으로 아토르바스타틴 칼슘 무수물, 탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 유당, 옥수수전분 및 라우릴황산나트륨을 달아 35 호체로 사과하고 고속혼합기(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)에 넣고 5분간 고속으로 혼합한 뒤, 별도로 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L, Nippon soda, 일본)를 정제수에 녹여 제조한 결합액을 가하여 조립하였다.

[1131] 이후 과립 제조과정은 실시예 III-6의 (1)의 아토르바스타틴 선방출성 과립제조 방법과 동일한 방법으로, 아토르바스타틴 선방출성 최종혼합물을 제조하였다.

[1132]

[1133] (2) 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 과립 제조

[1134] 표 17에 나타난 성분 및 함량으로 올메사르탄 메독소밀, 유당(Parmatose, DMV Pharma, 네덜란드), 크로스카멜로스나트륨(Vivasol, JRS PHARMA, 독일), 가교 폴리비닐피롤리돈(Crospovidone, BASF, 독일), 저치환-히드록시프로필셀룰로스(L-HPC, Shin-etsu, 일본)를 35호체로 사과하고 35호체로 사과하고 유동층 과립기(GPCG-1, Glatt, 독일)에 넣고 5분간 혼합하여 혼합물을 제조한 후, 별도로 히드록시프로필셀룰로스(HPC-L, Nippon soda, 일본)를 정제수에 녹여 결합액으로 하였다. 유동층 과립기 및 유동층 건조 등의 조건은 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 과립의 공정과 동일하다. 다시 완료된 건조물을 유동층 코팅기에 넣고, 별도로 셀룰로오스아세테이트(아세탈기 32%)(Eastman Chemical Company, 미국), 셀룰로오스아세테이트(아세탈기 39.8%)(Eastman Chemical Company, 미국), 히프로멜로오스를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 조제하여 상기 조립물을 유동층 과립 코팅기(GPCG-1, Glatt, 독일)에 넣고 실시예 III-1의 (2)에 기재된 조건과 동일한

조건으로 코팅하였다. 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 과립을 제조하였다.

[1135]

[1136] (3) 캡슐제 제조

[1137] 완성된 최종혼합물과 과립을 1호 캡슐에 캡슐충진기로 충전하여 아토르바스타틴 - 올메사르탄 메독소밀 캡슐제(과립 + 과립)를 제조하였다.

[1138]

[1139] <실시에 III-8> 아토르바스타틴-올메사르탄 메독소밀 캡슐제(과립+펠렛)의 제조

[1140] (1) 아토르바스타틴 선방출성 과립의 제조

[1141] 표 17에 나타난 성분 및 함량으로 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 유당, 만니톨, 크로스포비돈을 달아 35 호체로 사과하고 고속혼합기(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)에 넣고 5분간 고속으로 혼합한 뒤, 별도로 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L, Nippon soda, 일본)를 정제수에 녹여 제조한 결합액을 가하여 조립하였다.

[1142] 이후 과립제조과정은 실시예 III-1의 아토르바스타틴 선방출성 과립의 제조 방법과 동일하게 하여, 아토르바스타틴 선방출성 과립을 제조하였다.

[1143]

[1144] (2) 올메사르탄 메독소밀 지연 방출 펠렛의 제조

[1145] 슈가 시드(Sugar sphere)를 35호체로 체과하고 유동층 코팅기(GPCG-1, Glatt, 독일)에 투입한 뒤, 따로 정제수와 에탄올에 히드록시프로필셀룰로오스와 올메사르탄 메독소밀을 용해 또는 현탁시킨 결합액을 분무하여 올메사르탄 메독소밀 함유 펠렛을 형성하고, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 히프로멜로오스프탈레이트를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 분무하여 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 펠렛을 제조하였다.

[1146]

[1147] (3) 캡슐제 제조

[1148] 표 17의 성분과 함량으로, 상기 제조된 두 종의 과립과 펠렛을 혼합하여 1호 캡슐에 캡슐충진기로 충전하여 아토르바스타틴-올메사르탄 메독소밀 캡슐제(과립+펠렛)를 제조하였다.

[1149]

[1150] <실시에 III-9> 아토르바스타틴-올메사르탄 메독소밀 2상 매트릭스 정제의 제조

[1151] (1) 아토르바스타틴 선방출성 과립의 제조

[1152] 표 17에 나타난 성분 및 함량으로 아토르바스타틴 스트론튬 이수화물, 탄산칼슘, 유당, 미결정셀룰로오스, 만니톨, 크로스포비돈을 칭량하여 35 호체로 사과하고 고속혼합기(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)에 넣고 5분간 고속으로 혼합한 뒤, 별도로 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L, Nippon soda, 일본)와 폴리소르베이트 80을 정제수에 녹여 결합액을 제조하였다. 완료된

조립물을 유동층 건조기(GPCG-1, Glatt, 독일)에서 건조한 후, 20호체가 장착된 F형 정립기(KYK-60, 코리아메디, 한국)를 사용하여 아토르바스타틴 선방출성 과립을 제조하였다.

[1153]

[1154] (2) 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 과립의 제조

[1155] 표 17에 나타난 성분 및 함량으로 올메사르탄 메독소밀, 유당, 크로스카멜로스나트륨, 가교 폴리비닐피롤리돈, 저치환-히드록시프로필셀룰로스(L-HPC, Shin-etsu, 일본)을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 30분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액으로 하였다. 위의 혼합물을 유동층 과립기 또는 고속혼합기에 투입한 후, 결합액을 분무하며 과립을 제조하였다. 완료된 과립을 유동층 건조기에서 건조한 후, 다시 상기의 건조물에 카보머 71G(카복시비닐폴리머, 루브리졸, 미국)를 분말상태로 투입하여 10분간 혼합한 후, 일정한 크기로 체과하였다. 별도로 히프로멜로오스를 에탄올 및 정제수에 녹인 액과 아크릴이즈(Acryl-eze, Colorcon, 미국)를 80%에탄올에 녹여 코팅액을 제조하였다. 코팅액 제조가 완료된 후, 상기 과립을 유동층 코팅기에 투입하고 1차 코팅(히프로멜로오스 코팅액)을 한 후, 2차 코팅(아크릴이즈 코팅액)을 하여 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 최종혼합을 제조하였다.

[1156]

[1157] (3) 타정 및 코팅

[1158] 상기의 아토르바스타틴 과립과 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 최종혼합물을 혼합물을 더블콘믹서(다산파마텍, 한국)에 전분글리콘산나트륨과 함께 넣고 60분간 혼합한 후, 스테아르산 마그네슘을 투입 후 4분간 혼합하여 로타리 타정기(MRC-30: 세종파마텍, 한국)에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제를 히프로멜로오스 2910, 폴리에틸렌글리콜 6,000을 에탄올과 정제수에 용해시킨 후 산화티탄을 분산시킨 코팅액으로 코팅하였다.

[1159]

[1160] <실시에 III-10> 아토르바스타틴-올메사르탄 메독소밀 블리스터 포장 키트의 제조

[1161] (1) 아토르바스타틴 선방출성 정제 제조

[1162] 표 17에 나타난 성분 및 함량으로 활성성분으로는 아토르바스타틴 칼슘 무수물을 사용하여, 실시에 III-5의 아토르바스타틴 선방출성 정제 제조와 동일하게 하여 아토르바스타틴 선방출성 정제를 제조하였다.

[1163]

[1164] (2) 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 정제 제조

[1165] 표 17에 나타난 성분 및 함량으로 올메사르탄 메독소밀, 크로스카멜로스나트륨, 가교 폴리비닐피롤리돈, 유당, 저치환-히드록시프로필셀룰로스(L-HPC, Shin-etsu, 일본)을 35호체로 사과하고,

- 유동층 과립기(GPCG-1, Glatt, 독일)에 투여한 후, 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 분무하여 과립을 제조하였다. 완료된 과립을 유동층 건조기(GPCG-1, Glatt, 독일)에서 건조한 후, 건조물을 별도로 폴리비닐아세테이트프탈레이트(Phthalavin, Colorcon, 미국)를 에탄올에 녹인 액을 조제하여 실시예 III-1의 (2)의 동일한 조건으로 코팅하였다.
- [1166] 다시 상기의 과립에 카보머 71G(카복시비닐폴리머, 루브리졸, 미국)를 분말상태로 투입하여 10분간 혼합한 후, 일정한 크기로 체과하였다.
- [1167] 체과 후 스테아르산 마그네슘 투입하고 4분간 혼합하여 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 최종혼합물을 제조하였다.
- [1168] 완성된 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 최종혼합물은 로타리 타정기(MRC-30: 세종파마텍, 한국)로 타정하였다.
- [1169]
- [1170] (3) 타정 및 코팅 후 포장 키트 제조
- [1171] 코팅이 완료된 각각의 정제는 하나의 PTP(Press Through Pack)포장용기에 포장하여 동시복용이 가능한 포장키트를 제조하였다.
- [1172]
- [1173] <실시예 III-11> 올메사르탄-아토르바스타틴 코팅정
- [1174] (1) 아토르바스타틴 코팅액의 제조
- [1175] 표 17에 나타난 성분 및 함량으로, 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 폴리에틸렌글리콜 6000, 히프로멜로오스2910을 정제수와 에탄올의 혼합액에 녹인 후 산화티탄, 탈크(Altaic, Luzenac America, 미국)를 분산시켜 선방출성 아토르바스타틴 코팅액을 제조하였다.
- [1176]
- [1177] (2) 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 정제 제조
- [1178] 표 17에 나타난 성분 및 함량으로 올메사르탄 메독소밀, 유당, 크로스카멜로스나트륨, 가교 폴리비닐피롤리돈, 저치환-히드록시프로필셀룰로스(L-HPC, Shin-etsu, 일본)을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 30분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액으로 하였다. 위의 혼합물을 유동층 과립기 또는 고속혼합기에 투여한 후, 결합액을 분무하며 과립을 제조하였다. 완료된 과립을 유동층 건조기에서 건조한 후, 다시 상기의 건조물에 카보머 71G(카복시비닐폴리머, 루브리졸, 미국)를 분말상태로 투입하여 10분간 혼합한 후, 일정한 크기로 체과하였다. 별도로 히프로멜로오스를 에탄올 및 정제수에 녹인 액과 아크릴이즈(Acryl-eze, Colorcon, 미국)를 80%에탄올에 녹여 코팅액을 제조하였다. 코팅액 제조가 완료된 후, 상기 과립을 유동층 코팅기에 투여하고 1차 코팅(히프로멜로오스 코팅액)을 한 후, 2차 코팅(아크릴이즈 코팅액)을 코팅하였다. 코팅이 완료된 혼합물에 스테아르산 마그네슘 투입하고 4분간 혼합하여 올메사르탄 메독소밀 지연방출 최종혼합물을 제조하였다.

- [1179] 완성된 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 최종혼합물은 로타리 타정기(MRC-30: 세종파마텍, 한국)로 타정하였다.
- [1180]
- [1181] (3) 코팅
- [1182] 올메사르탄 정제를 코팅기(SFC-30F, 세종파마텍, 한국)에 투여하고 아토르바스타틴 코팅액으로 코팅하였다.
- [1183]
- [1184] <실시에 III-12> 아토르바스타틴-올메사르탄 메독소밀 삼투성 유핵정의 제조
- [1185] (1) 아토르바스타틴 선방출성 과립의 제조
- [1186] 표 17에 나타난 성분 및 함량으로 아토르바스타틴 스트론튬 오수화물, 탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 유당, 옥수수전분 및 라우릴황산나트륨을 35호체로 사과하고 실시예 III-7의 (1)의 제조 방법에 따라 아토르바스타틴 선방출성 최종혼합물을 제조하였다.
- [1187]
- [1188] (2) 올메사르탄 메독소밀 지연방출성 정제의 제조 (내핵)
- [1189] 표 17의 성분 및 함량으로 올메사르탄 메독소밀, 미결정셀룰로오스, 크로스카멜로스나트륨, 가교 폴리비닐피롤리돈, 유당, 염화나트륨, 저치환-히드록시프로필셀룰로스(L-HPC, Shin-etsu, 일본)을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 여기에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종적으로 더블콘믹서로 혼합하고, 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-30, 세종파마텍, 한국)를 사용하여 타정하였다. 타정 후 삼투성 코팅기제로서 에틸셀룰로오스를 에탄올과 염화메틸렌에 용해시킨 후 코팅기(SFC-30F, 세종파마텍, 한국)를 이용하여 내핵에 코팅하여 삼투성 핵정을 제조하였다.
- [1190]
- [1191] (3) 타정 및 코팅
- [1192] 유핵정 타정기(RUD-1: Kilian)를 사용하여 올메사르탄 메독소밀 삼투성 핵정을 내핵으로 하고 아토르바스타틴 선방출성 과립을 외층으로 하여 타정한 다음 코팅기(SFC-30F, 세종파마텍, 한국)로서 필름 코팅층을 형성하여 유핵정을 제조하였다. 타정이 완료된 정제를 히프로멜로오스 2910, 폴리에틸렌글리콜 6,000을 에탄올과 정제수에 용해 후 산화티탄을 분산 시켜 제조한 코팅액을 사용하여 코팅하였다.
- [1193] 표 17

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	III-11	III-12
아토르바스타틴 칼슘 무수물	10.4	-	-	10.4	-	-	10.4	-	-	10.4	-	-
아토르바스타틴 칼슘 삼수화물	-	10.9	-	-	10.9	-	-	10.9	-	-	10.9	-
아토르바스타틴 스트루클로 오수화물	-	-	11.6	-	-	11.6	-	-	11.6	-	-	11.6
탄산칼슘	50.0	66.0	66.0	100.0	60.0	60.0	50.0	50.0	50.0	60.0	-	100.0
미결정셀룰로오스	100.0	130.0	130.0	190.7	60.15	50.00	70.5	99.5	99.3	60.60	-	195.95
유당	19.15	64.65	62.91	98.50	-	22.5	20.65	18.11	19.15	-	-	98.0
옥수수전분	-	-	-	43.0	-	45.0	64.0	-	-	-	-	43.0
만나톨	40.0	-	-	-	-	-	-	40.0	40.0	-	-	-
리우일황산나트륨	-	8.0	8.0	10.0	-	3.0	5.0	-	-	-	-	5.0
폴리스크베이트 80	1.0	-	-	-	1.0	-	-	1.0	1.0	1.0	-	-
히드록시프로필셀룰로오스	3.0	2.0	2.0	5.0	2.0	3.0	3.0	3.0	3.0	2.0	-	5.0
크로스포버든	9.0	-	-	-	-	-	-	9.0	9.0	-	-	-
크로스카르멜로오스나트륨	-	18.0	18.0	40.0	-	-	-	-	-	-	-	-
스테아르산 마그네슘	1.5	1.5	1.5	2.5	1.0	-	1.5	1.5	-	1.0	-	2.5
전분글리콜산나트륨	5.0	-	-	-	5.0	5.0	5.0	5.0	-	5.0	-	40.0
정제수(휘발성)	45.0	45.0	45.0	48.0	16.0	35.0	35.0	35.0	-	22.0	-	52.0
계	239.0	301.0	300.0	500.0	140.0	200.0	230.0	238.0	233.0	140.0	10.9	501.0
올메사르탄 메독소밀	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
유당	35	35	35	35	35	35	35	-	34.5	35	35.1	34.7
가교폴리비닐피롤리돈	2	2	2	2	2	2	2	-	2	2	2	2
크로스카르멜로오스나트륨	3	3	3	3	3	3	3	-	3	3	3	3
슈가사이드	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-
저지환-히드록시프로필셀룰로오스	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	10.0	-	10.0	10.0	10.0	10.0

[1194]

셀룰로오스 아세테이트 320s	10.0	10.0	10.0	10.0	-	-	10.0	-	-	-	-	-
셀룰로오스아세테이트 398NF10	10.0	10.0	10.0	10.0	-	-	10.0	-	-	-	-	-
염화나트륨	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	19.3
카보머 71G	-	-	-	-	8.0	8.0	-	-	8.0	8.0	8.0	-
에틸셀룰로오스	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	32.0
히드록시프로필셀룰로오스	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	-
폴리비닐 아세테이트 프탈레이트	-	-	-	-	-	-	-	-	-	15.0	-	-
히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트	-	-	-	-	15.0	15.0	-	9.0	-	-	-	-
아크릴아이드	-	-	-	-	-	-	-	-	8.0	-	8.0	-
스테아르산 마그네슘	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	-	-	-	1.0	1.0	1.0
정제수(휘발성)	20.0	20.0	20.0	20.0	160.0	160.0	20.0	160.0	160.0	20.0	160.0	-
염화 메틸렌(휘발성)	200.0	200.0	200.0	200.0	-	-	200.0	100.0	-	-	-	200.0
에탄올(휘발성)	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0	200.0
계	93.0	93.0	93.0	93.0	96.0	96.0	92.0	41.0	87.5	96.0	89.1	122.0
전분글리콜산나트륨									5.0			
스테아르산 마그네슘									2.5			
히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910	10.5	10.5	10.5	10.5	-	-	-	-	10.5	-	10.5	10.5
폴리에틸렌글리콜 6000	1.0	1.0	1.0	1.0	-	-	-	-	1.0	-	1.0	1.0
탈크											0.25	
산화티탄	0.5	0.5	0.5	0.5	-	-	-	-	0.5	-	0.25	0.5
에탄올(휘발성)	92.0	92.0	92.0	92.0	-	-	-	-	92.0	-	92.0	92.0
정제수(휘발성)	23.0	23.0	23.0	23.0	-	-	-	-	23.0	-	23.0	23.0
계	344.0	406.0	405.0	605.0	236.0	296.0	322.0	279.0	340.0	236.0	112.0	635.0

[1195]

[1196] 실험에 III-1: 비교 용출시험(comparative dissolution profile test)

[1197] 상기 실시예 III-1 내지 III-12 에서 얻은 시험제제와 대조약으로

아토르바스타틴 단일제(Pfizer: Ripitor), 올메사르탄 메독소밀 단일제 (Daiichi Sankyo: Benicar)을 사용하여 비교 용출시험을 실시하였다. 아토르바스타틴 성분 용출 시험의 경우 미국약전 (USP30)의 근거하여 용출시험을 진행하였고, 올메사르탄 성분 용출시험의 경우 경우 2시간을 기점으로 용출액을 0.1 N-염산용액(산성환경)에서 pH 6.8(인공장액)완충액으로 변경하여 아토르바스타틴과 올메사르탄 메독소밀을 용출시험을 진행하였다. 그 결과를

도 5 내지 10 에 나타내었다(시험 개체수는 각각 12개).

[1198]

[1199] [아토르바스타틴 시험방법]

[1200] 용출시험 근거: 대한약전 제 9 개정 중 일반시험법의 용출시험법

[1201] 시험 방법: 패들법(Paddle method), 50회전/분

[1202] 시험액: 물, 900mL

[1203] 분석방법: 자외가시부흡광광도법 (검출 파장 = 246nm)

[1204]

[1205] [올메사르탄 메독소밀 용출시험방법]

[1206] 용출시험 근거: 상기 실시예에서 얻은 복합제제와 올메사르탄 메독소밀정제를 대한약전 9개정 일반시험법 중 용출시험법에 따라 진행한다.

[1207] 상세한 시험방법은  $37 \pm 0.5$  °C로 가온한 인공위액(대한약전 9개정 봉해시험법 제 1액)에서 2시간 동안 용출시험을 진행한 후 인공장액(대한약전 9개정 봉해시험법 제 2액)에서 용출시험을 진행하였다.

[1208] 시험 방법: 패들법(Paddle method), 50회전/분

[1209] 시험액: 시험액 : 0.1 N 염산용액, 500 mL (0~2시간),

[1210] pH 6.8 인공장액, 900 mL (2시간 이후)

[1211] 분석방법: 고성능액체크로마토그래피분석

[1212] 컬럼: C-18, 4.6mm 25cm, 5 $\mu$ m,

[1213] 검출파장(올메사르탄 메독소밀) = 237 nm

[1214]

[1215] 도5 내지 10 에 나타난 바와 같이, 실시예에서 얻은 여러 제형의 복합제는 모두 일관된 용출을 나타내며, 특히 올메사르탄 메독소밀은 처방 및 제형에 따라 모두 일정한 용출 지연 시간을 가지는 것을 확인할 수 있다.

[1216] 본 발명의 시험 제제의 올메사르탄 메독소밀 성분은 3시간 경과시까지 용출률이 모두 약 40% 이내로서 대조 제제의 경우 99% 이상 용출된 것과 비교할 때 매우 늦어진 용출 속도를 확인할 수 있었으며, 아토르바스타틴 성분은 본 발명의 시험제제와 대조 제제가 비슷한 용출 결과를 나타내었다.

[1217]

[1218] [실시예 및 실험예 IV] 아토르바스타틴 및 발사르탄 함유 약제학적 제제

[1219]

[1220] <실시예 IV-1> 아토르바스타틴 발사르탄 유헤정의 제조

[1221] 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조

[1222] 다음 표 18에 나타난 성분 및 함량과 같이 아토르바스타틴칼슘무수물(Dr. Reddy's, India), 탄산칼슘(Precipitated calcium carbonate, Nitto Funka, Japan), 미결정 셀룰로오스(AvicelPH, FMC Biopolymer, USA), 유당(DMV, Germany), 옥수수전분,라우릴산황산나트륨(Jeelate, Jeen, USA)을 35호체로 사과하고, 고속혼합기(Lab. Pharma Mixer P, Diosna, Germany)로 혼합하였다. 따로

히드록시프로필셀룰로오스(Klucel, Hercules, USA)를 물에 녹여 결합액을 제조하고 이를 주성분 혼합물과 함께 고속혼합기에 투입하고 연합한 후 20호체로 오실레이터(AR402, Erweka, Germany)를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기(H-W-C, 삼공사, Japan)를 이용하여 60 °C에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 크로스카멜로오스나트륨(Primellose, DMV-Fonterra, Germany)을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘(Nitika chemical, India)을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

[1223]

[1224] 2) 발사르탄 지연방출성 구획의 제조

[1225] 다음 표 18에 나타난 성분 및 함량과 같이 발사르탄(Dr.Reddy's, India)을 35호체로 사과하고 고속 혼합기에 투입하였다. 따로

히드록시프로필셀룰로오스(Klucel EF, Hercules, USA)를 물에 녹인 결합액을 고속혼합기에 투입하고 연합한 후 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 유동층 과립 건조기로 건조시켰다.

[1226] 유동층 과립 건조기는 GPCG-1(Glatt, Germany)을 사용하였고 조립물을 넣은 후 다음과 같은 조건에서 진행하였다. Air flow는 120 m<sup>3</sup>/시간, Inlet air 온도는 65 °C, 필터 shaking(delta P 필터 < 4000 pa로 유지)은 비동시성 모드로 30초에 5초간 진행하였다. 제품온도가 40 °C에 이르면 샘플을 채취하여 건조 감량 2.5% 이하 기준에 적합하면 완료하고, 초과시에는 더 진행한 후 재측정하여 건조를 완료하였다.

[1227] 건조가 완료되면 건조물을 20호체가 장착된 F형 정립기를 사용하여 정립하고, 더블콘믹서에 정립물을 넣고, 미결정셀룰로오스(AvicelPH, FMC Biopolymer, USA), 가교 폴리비닐피롤리돈(Crospovidone, BASF, Germany), 콜로이드성 이산화규소(Aerosol 200), 라우릴황산나트륨을 투입 후 더블콘믹서로 혼합한 후 상기 혼합물에 스테아르산 마그네슘.. 확인바랍니다..)을 넣고 최종 혼합하였다. 상기의 최종 혼합물은 로타리 타정기(MRC-33: 세종)를 사용하여 타정하고 이를 핵정으로 하였다.

[1228] 다시 상기의 정제에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히프로멜로오스프탈레이트 용액으로 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)를 사용하여 필름 코팅 층을 형성하여 핵정을 제조하였다.

[1229]

[1230] 3) 타정 및 코팅

[1231] 내핵정 타정기(RUD-1: Kilian)를 사용하여 발사르탄 핵정을 내핵으로 하고 아토르바스타틴을 포함하는 조성물을 외층으로 하여 타정한 다음

히프로멜로오스2910(Pharmacoat 603, Shin-Etsu, Japan),

히드록시프로필셀룰로오스, 산화티탄(Fanglian, JHP, China ), 탈크(Talc, Nippon soda, Japan)를 에탄올 및 정제수에 녹여 제조한 코팅액으로 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)를 사용하여 필름코팅 유핵정을 제조하였다.

[1232]

[1233] <실시에 IV-2> 아토르바스타틴 발사르탄 유핵정의 제조

[1234] 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조

[1235] 다음 표 18에 나타난 성분 및 함량으로, 실시예 IV-1의 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

[1236]

[1237] 2) 발사르탄 지연방출성 구획의 제조 (내핵)

[1238] 다음 표 18에 나타난 성분 및 함량과 같이 발사르탄(Dr.Reddy's, India)을 35호체로 사과하고 고속 혼합기에 투입하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스(Klucel EF, Hercules, USA)를 물에 녹인 결합액을 고속혼합기에 투입하고 연합한 후 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 유동층 건조기로 건조시켰다.

[1239] 건조가 완료되면 건조물을 20호체가 장착된 F형 정립기를 사용하여 정립하고, 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하였다. 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히프로멜로오스프탈레이트 용액을 분무하여 과립을 코팅하였다. 상기의 과립은 더블콘믹서에 넣고, 미결정셀룰로오스(AvicelPH, FMC Biopolymer, USA), 가교 폴리비닐피롤리돈(Crospovidone, BASF, Germany), 콜로이드성 이산화규소(Aerosil 200, Evonic, Germany), 라우릴황산나트륨을 투입하고 혼합하였다.

[1240] 여기에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 더블콘믹서로 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33: 세종)를 사용하여 타정하고 이를 핵정으로 하였다.

[1241]

[1242] 3) 타정 및 코팅

[1243] 표 18의 조성 및 함량으로, 실시예 IV-1의 3) 타정 및 코팅 방법에 따라 아토르바스타틴-발사르탄 유핵정을 제조하였다.

[1244]

[1245] <실시에 IV-3> 아토르바스타틴 발사르탄 다층정의 제조

[1246] 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조

[1247] 다음 표 18에 나타난 성분 및 함량으로, 옥수수전분을 사용하지 않은 것을 제외하고 실시예 IV-1의 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

[1248]

[1249] 2) 발사르탄 지연방출성 구획의 제조

[1250] 다음 표 18에 나타난 성분 및 함량으로, 발사르탄, 미결정셀룰로오스와 폴록사머 188를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합하고, 따로 히프로멜로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다.

다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히프로멜로오스프탈레이트 용액을 분무하여 과립을 코팅하였다. 여기에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 더블 콘믹서로 혼합하였다

[1251]

[1252] 3) 타정 및 코팅

[1253] 본 공정에서는 다층정 타정기(MRC-37T: 세종)를 사용하여 타정하였다. 즉, 상기 아토르바스타틴을 포함하는 조성물을 1차 분말공급기에 넣고, 발사르탄을 포함하는 조성물을 2차 분말 공급기에 넣어 층간의 혼입을 최소화할 수 있는 조건으로 타정하고, 히프로멜로오스2910(Pharmacoat 603, Shin-Etsu, Japan), 히드록시프로필셀룰로오스, 산화티탄(Fanglian, JHP, China), 탈크(Talc, Nippon soda, Japan)를 에탄올 및 정제수에 녹여 제조한 코팅액으로 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)를 사용하여, 필름 코팅층을 형성하여 다층정 형태의 제제를 제조하였다.

[1254]

[1255] <실시에 IV-4> 아토르바스타틴 발사르탄 다층정의 제조

[1256] 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조

[1257] 다음 표 18에 나타난 성분 및 함량으로, 실시에 IV-1의 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

[1258]

[1259] 2) 발사르탄 지연방출성 구획의 제조

[1260] 다음 표 18에 나타난 성분 및 함량으로, 발사르탄, 미결정 셀룰로오스와 폴록사머 188을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합하고, 따로 히프로멜로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 유드라짓 RS PO 용액을 분무하여 과립을 코팅하였다. 여기에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 더블 콘믹서로 혼합하였다.

[1261]

[1262] 3) 타정 및 코팅

[1263] 표 18의 조성과 함량으로, 실시에 IV-3의 3) 타정 및 코팅 방법과 동일하게 아토르바스타틴-발사르탄 다층정을 제조하였다.

[1264]

[1265] <실시에 IV-5> 아토르바스타틴 발사르탄 2상 매트릭스 정제의 제조

[1266] 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조

[1267] 다음 표 18에 나타난 성분 및 함량으로, 아토르바스타틴칼슘무수물, 탄산칼슘, 미결정셀룰로오스, 유당, 만니톨(Pearlitol, Roquette, France)을 35호체로 사과하고 고속혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 폴리소르베이트80(Tween 80, ICI Americas INC, USA)을 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 크로스포비돈(Kollidon CL, BASF, USA)을 넣고 혼합하였다.

[1268]

[1269] 2) 발사르탄 지연방출성 구획의 제조

[1270] 다음 표 18에 나타난 성분 및 함량으로, 발사르탄, 미결정 셀룰로오스와 폴록사머 188을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합하였다. 상기의 혼합물을 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고 따로 히프로멜로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 유드라짓 RS PO 용액을 분무하여 과립을 코팅하였다.

[1271]

[1272] 3) 후혼합, 타정 및 코팅

[1273] 상기 제조된 각각의 최종 조성물을 더블콘믹서로 혼합하고, 전분 글리콘산 나트륨, 콜로이드성 이산화규소를 혼합한 후 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

[1274] 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33: 세종)를 사용하여 타정한 다음 히프로멜로오스2910(Pharmacoat 603, Shin-Etsu, Japan), 히드록시프로필셀룰로오스, 산화티탄(Fanglian, JHP, China), 탈크(Talc, Nippon soda, Japan)를 에탄올 및 정제수에 녹여 제조한 코팅액으로 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)를 사용하여 필름 코팅 층을 형성하여 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.

[1275]

[1276] <실시에 IV-6> 아토르바스타틴 발사르탄 2 상 매트릭스 정제의 제조

[1277] 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조

[1278] 다음 표 18에 나타난 성분 및 함량으로, 실시에 IV-5의 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

[1279]

[1280] 2) 발사르탄 지연 방출성 구획의 제조

[1281] 다음 표 18에 나타난 성분 및 함량으로, 발사르탄, 미결정 셀룰로오스와 폴록사머 188을 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합하였다. 상기의 혼합물을 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고 따로 히프로멜로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조하였다. 다시 상기의 과립에 에탄올과 염화메틸렌의 1:1혼액에 용해시킨 히프로멜로오스프탈레이트 용액을 분무하여 과립을 코팅하였다.

[1282]

[1283] 3) 타정 및 코팅

[1284] 표 18의 조성과 함량으로, 실시에 IV-5의 3) 후혼합, 타정 및 코팅 방법과

동일하게 아토르바스타틴-발사르탄 2상 매트릭스 정제를 제조하였다.

[1285]

[1286] <실시에 IV-7> 아토르바스타틴 발사르탄 2상 캡슐 제제

[1287] 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 (과립)

[1288] 다음 표 18에 나타난 성분 및 함량으로, 실시에 IV-5의 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

[1289]

[1290] 2) 발사르탄 지연방출성 구획의 제조 (과립)

[1291] 다음 표 18에 나타난 성분 및 함량으로, 실시에 IV-6의 2) 발사르탄 지연방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

[1292]

[1293] 3) 혼합 및 캡슐충전

[1294] 공정 1)과 2)의 최종 조성물을 더블콘믹서로 혼합하고, 여기에 전분글리콘산나트륨을 투입한 후 더블콘믹서로 혼합하고, 콜로이드성 이산화규소를 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 혼합하였다. 최종 혼합된 혼합물을 분말 공급기에 투입하고 캡슐충전기(SF-40N, 세종과마텍, 한국)를 이용하여 0호 젤라틴 경질캡슐에 충전하였다.

[1295]

[1296] <실시에 IV-8> 아토르바스타틴 발사르탄 정제를 함유한 캡슐제

[1297] 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 (정제)

[1298] 다음 표 18에 나타난 성분 및 함량으로, 아토르바스타틴, 탄산칼슘, 미결정셀룰로오스를 35호체로 사과하고 고속혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스와 폴리소르베이트 80을 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 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33: 세종)를 사용하여 타정하였다. 상기 정제는 히프로멜로오스 2910, 폴리에틸렌글리콜 6000(PEG6000, Duksan, Korea), 산화티탄(Fanglian, JHP, China 및 탈크(Talc, Nippon soda, Japan 를 80% (w/w)에 탄올에 용해 및 분산시켜 제조한 코팅액을 이용하여 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로 코팅하였다.

[1299]

[1300] 2) 발사르탄 지연방출성 구획의 제조 (정제)

[1301] 다음 표 18에 나타난 성분 및 함량으로, 실시에 IV-1의 2) 발사르탄 지연방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

[1302]

[1303] 3) 캡슐충전

[1304] 공정 1)의 아토르바스타틴 정제와 공정 2)의 발사르탄 정제를 캡슐충전기를

이용하여 1호의 경질 젤라틴 캡슐에 충전하였다.

[1305]

[1306] <실시에 IV-9> 암로디핀-아토르바스타틴 캡슐제

[1307] 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 (과립)

[1308] 다음 표 18에 나타난 성분 및 함량으로, 탄산칼슘, 아토르바스타틴, 미결정셀룰로오스, 유당, 옥수수전분, 라우릴 황산나트륨을 35호체로 사과하고 고속혼합기로 혼합하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 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 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합하였다.

[1309]

[1310] 2) 발사르탄 지연방출성 구획의 제조 (정제)

[1311] 다음 표 18에 나타난 성분 및 함량으로, 실시예 IV-1의 2) 발사르탄 지연방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

[1312]

[1313] 3) 캡슐충전

[1314] 공정 1)의 아토르바스타틴 과립과 공정 2)의 발사르탄 정제를 캡슐충전기를 이용하여 1호의 히프로멜로오스 경질캡슐에 충전하였다.

[1315]

[1316] <실시에 IV-10> 아토르바스타틴-발사르탄 코팅정

[1317] 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획(코팅액)의 제조

[1318] 다음 표 18에 나타난 성분 및 함량으로, 아토르바스타틴, 폴리소르베이트 80히프로멜로오스2910, 폴리에틸렌글리콜 6000, 산화티탄, 탈크를 에탄올과 염화메틸렌 1:1혼액(w/w)에 용해 및 분산시켜 선방출성 아토르바스타틴 코팅액을 제조하였다.

[1319]

[1320] 2) 발사르탄 지연방출성 구획의 제조 (정제)

[1321] 다음 표 18에 나타난 성분 및 함량으로, 실시예 IV-1의 2) 발사르탄 지연방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

[1322]

[1323] 3) 1차 코팅

[1324] 위에서 제조한 발사르탄 정을 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)에 투여한 후 아토르바스타틴 코팅액으로 1차 코팅하였다.

[1325]

[1326] 4) 2차 코팅

[1327] 표 2의 코팅층에 기재된 히프로멜로오스2910, 히드록시프로필셀룰로오스, 산화티탄, 탈크를 에탄올 및 정제수에 녹여 제조한 코팅액으로 1차 코팅완료된

정제에 2차 코팅을 하여 필름코팅정을 제조하였다.

[1328]

[1329] <실시에 IV-11> 아토르바스타틴-발사르탄 삼투성 유핵정의 제조

[1330] 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조

[1331] 다음 표 18에 나타난 성분 및 함량으로, 실시예 IV-1의 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

[1332]

[1333] 2) 발사르탄 지연방출성 구획의 제조 (정제)

[1334] 다음 표 18에 나타난 성분 및 함량으로, 발사르탄을 35호체로 사과하고 고속 혼합기에 투입하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스를 물에 녹인 결합액을 고속혼합기에 투입하고 연합한 후 20호체로 오실레이터를 이용하여 제립하고 이를 유동층 건조기로 건조시켰다.

[1335] 건조가 완료되면 건조물을 20호체가 장착된 F형 정립기를 사용하여 정립하였다. 상기의 과립은 더블콘믹서에 넣고, 미결정셀룰로오스, 가교 폴리비닐피롤리돈, 콜로이드성 이산화규소, 라우릴황산나트륨, 염화나트륨을 투입하고 혼합하였다.

[1336] 여기에 스테아르산 마그네슘을 넣어 최종 더블콘믹서로 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33: 세종)를 사용하여 타정하였다.

[1337] 타정 후 콜리코드 SR 30D와 트리에틸시트레이트를 정제수에 분산시킨 후 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)를 이용하여 내핵에 코팅하여 삼투성 핵정을 제조하였다.

[1338]

[1339] 3) 타정 및 코팅

[1340] 표 18의 조성과 함량으로, 실시예 IV-1의 3) 타정 및 코팅 방법과 동일한 방법으로, 삼투성 유핵정제를 제조하였다.

[1341]

[1342] <실시에 IV-12> 아토르바스타틴-발사르탄 블리스터 포장 키트

[1343] 다음 표 18에 나타난 성분 및 함량으로, 실시예 IV-8의 1)에서와 동일하게 제조한 발사르탄 정과 실시예 IV-8의 2)에서와 동일하게 제조한 아토르바스타틴 정제를 블리스터 포장기(minster A, 흥아엔지니어링)로 동시복용 가능하도록 포장용기(은박, 동일양행; PVDC, 진민산업)에 포장하여 블리스터 포장 키트를 제조하였다.

[1344]

[1345] <실시에 IV-13> 아토르바스타틴 발사르탄 유핵정의 제조

[1346] 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조

[1347] 다음 표 19에 나타난 성분 및 함량으로, 실시예 IV-1의 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.

[1348]

- [1349] 2) 발사르탄 지연방출성 구획의 제조
- [1350] 다음 표 19에 나타난 성분 및 함량으로, 실시예 IV-1의 2) 발사르탄 지연방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.
- [1351]
- [1352] 3) 타정 및 코팅
- [1353] 다음 표 19에 나타난 성분 및 함량으로, 실시예 IV-1의 3) 타정 및 코팅 방법에 따라 제조하였다.
- [1354]
- [1355] <실시예 IV-14> 아토르바스타틴 발사르탄 다층정의 제조
- [1356] 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조
- [1357] 다음 표 19에 나타난 성분 및 함량으로, 실시예 IV-3의 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.
- [1358]
- [1359] 2) 발사르탄 지연방출성 구획의 제조
- [1360] 다음 표 19에 나타난 성분 및 함량으로, 실시예 IV-3의 2) 발사르탄 지연방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.
- [1361]
- [1362] 3) 타정 및 코팅
- [1363] 다음 표 19에 나타난 성분 및 함량으로, 실시예 IV-3의 3) 타정 및 코팅 방법에 따라 제조하였다.
- [1364]
- [1365] <실시예 IV-15> 아토르바스타틴 발사르탄 정제를 함유한 캡슐제
- [1366] 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조
- [1367] 다음 표 19에 나타난 성분 및 함량으로, 실시예 IV-8의 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.
- [1368]
- [1369] 2) 발사르탄 지연방출성 구획의 제조
- [1370] 다음 표 19에 나타난 성분 및 함량으로, 실시예 IV-8의 2) 발사르탄 지연방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.
- [1371]
- [1372] 3) 캡슐충전
- [1373] 실시예 IV-8의 3) 캡슐충전 방법에 따라 제조하였다.
- [1374]
- [1375] <실시예 IV-16> 아토르바스타틴 발사르탄 유희정의 제조
- [1376] 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조
- [1377] 다음 표 19에 나타난 성분 및 함량으로, 실시예 IV-2의 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.
- [1378]

- [1379] 2) 발사르탄 지연방출성 구획의 제조
- [1380] 다음 표 19에 나타난 성분 및 함량으로, 실시예 IV-2의 2) 발사르탄 지연방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.
- [1381]
- [1382] 3) 타정 및 코팅
- [1383] 다음 표 19에 나타난 성분 및 함량으로, 실시예 IV-2의 3) 타정 및 코팅 방법에 따라 제조하였다.
- [1384]
- [1385] <실시예 IV-17> 아토르바스타틴 발사르탄 다층정의 제조
- [1386] 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조
- [1387] 다음 표 19에 나타난 성분 및 함량으로, 실시예 IV-4의 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다
- [1388]
- [1389] 2) 발사르탄 지연방출성 구획의 제조
- [1390] 다음 표 19에 나타난 성분 및 함량으로, 실시예 IV-4의 2) 발사르탄 지연방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.
- [1391]
- [1392] 3) 타정 및 코팅
- [1393] 다음 표 19에 나타난 성분 및 함량으로, 실시예 IV-4의 3) 타정 및 코팅 방법에 따라 제조하였다.
- [1394]
- [1395] <실시예 IV-18> 아토르바스타틴-발사르탄 캡슐제
- [1396] 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조
- [1397] 다음 표 19에 나타난 성분 및 함량으로, 실시예 IV-9의 1) 아토르바스타틴 선방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다
- [1398]
- [1399] 2) 발사르탄 지연방출성 구획의 제조
- [1400] 다음 표 19에 나타난 성분 및 함량으로, 실시예 IV-9의 2) 발사르탄 지연방출성 구획의 제조 방법에 따라 제조하였다.
- [1401]
- [1402] 3) 캡슐충전
- [1403] 실시예 IV-9의 3) 캡슐충전 방법에 따라 제조하였다.
- [1404] 표 18

구성성분		조성비(mg/단위제제)											
		실시예											
		IV-1	IV-2	IV-3	IV-4	IV-5	IV-6	IV-7	IV-8	IV-9	IV-10	IV-11	IV-12
자연 방출 성구획	발사르탄	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80	80
	미결정 셀룰로오스	10.8	10.8	79	69	70	70	70	10.8	10.8	10.8	10.8	10.8
	폴록사머188	-	-	10	10	10	10	10	-	-	-	-	-
	염화나트륨	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-
	히드록시프로필셀룰로오스	1.5	1.5	-	-	-	-	-	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
	히프로멜로오스	-	-	20	20	20	20	20	-	-	-	-	-
	가고 폴리비닐피롤리돈	6	6	-	-	-	-	-	6	6	16	6	6
	라우릴황산나트륨	0.5	0.5	-	-	-	-	-	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
	콜로이드성 이산화규소	0.5	0.5	-	-	-	-	-	0.5	0.5	1	0.5	0.5
	유드라짓 RS PO <sup>1)</sup>	-	-	-	20	20	-	-	-	-	-	-	-
	히프로멜로오스프탈레이트	10	10	10	-	-	10	10	10	10	10	-	10
	콜리코트 SR30D <sup>2)</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	12	-
	트리에틸시트레이트	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
스테아린산 마그네슘	0.7	0.7	1	1	-	-	-	0.7	0.7	1	0.7	0.7	
합계	110	110	200	200	200	190	190	110	110	120.8	124	110	
자연 방출 성구획	아토르바스타틴 칼슘 무수물	20.7	20.7	20.7	20.7	20.7	20.7	20.7	20.7	20.7	20.7	20.7	20.7
	탄산칼슘	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	55.00	-	100	100
	미결정셀룰로오스	208.30	208.30	200.30	200.30	200.00	200.00	200.00	100.30	93.00	-	208.3	100.3
	유당	100.00	100.00	96.00	96.00	38.30	38.30	38.30	-	35.30	-	100	-
	목수수전분	36.00	36.00	-	-	-	-	-	-	48.00	-	36	-
	만니톨	-	-	-	-	62.00	62.00	62.00	-	-	-	-	-
선방출 성구획	라우릴황산나트륨	20.00	20.00	12.00	12.00	-	-	-	-	10.00	-	20	-
	폴리소르베이트 80	-	-	-	-	2.00	2.00	2.00	2.00	-	2.00	-	2
	히드록시프로필셀룰로오스	10.00	10.00	4.00	4.00	6.00	6.00	6.00	4.00	6.00	-	10.00	4.00
	크로스포비돈	-	-	-	-	18.00	18.00	18.00	-	-	-	-	-
	크로스카르멜로오스나트륨	80.00	80.00	24.00	24.00	-	-	-	-	-	-	80.00	-
	스테아린산 마그네슘	5.00	5.00	3.00	3.00	-	-	-	2.00	2.00	-	5.00	2.00
	히프로멜로오스2910	-	-	-	-	-	-	-	4	-	13.3	-	4
	폴리에틸렌글리콜 6000	-	-	-	-	-	-	-	1	-	2	-	1
	산화티탄	-	-	-	-	-	-	-	0.8	-	1	-	0.8
	탈크	-	-	-	-	-	-	-	0.2	-	1	-	0.2
합계	580	580	460	460	447	447	447	235	270	40	580	235	
후혼 합	전분글리콜산나트륨	-	-	-	-	1	1	1	-	-	-	-	-
	콜로이드성 이산화규소	-	-	-	-	1	1	1	-	-	-	-	-
	스테아린산마그네슘	-	-	-	-	2.5	2.5	2.5	-	-	-	-	-
합계	0.00	0.00	0.00	0.00	4.50	4.50	4.50	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	
코팅 층	히프로멜로오스2910	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	2.6	-	-	-	2.6	2.6	-
	히드록시프로필셀룰로오스	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	-
	탈크	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	-
합계	780.00	780.00	750.00	750.00	741.50	731.50	721.50	425.00	460.00	250.80	794.00	345.00	

1) 유드라짓 RS PO - 주성분명 : 폴리메타크릴레이트 공중합체, 제조사명 : 데구사  
 2) 콜리코트 SR30D - 주성분명 : 폴리 비닐 아세테이트 30% 현탁액, 제조사명 : 바스프

[1405]

[1406]

[1407] 표 19

구성성분		조성비(mg/단위제제)					
		실시예					
		IV-13	IV-14	IV-15	IV-16	IV-17	IV-18
자연 출생 구획	발사르탄	80	80	80	80	80	80
	미결정 셀룰로오스	10.8	79	10.8	10.8	69	10.8
	폴록사머188	-	10	-	-	10	-
	히드록시프로필셀룰로오스	1.5	-	1.5	1.5	-	1.5
	히프로멜로오스	-	20	-	-	20	-
	가교 폴리비닐피롤리돈	6	-	6	6	-	6
	라우릴황산나트륨	0.5	-	0.5	0.5	-	0.5
	콜로이드성 이산화규소	0.5	-	0.5	0.5	-	0.5
	유드라짓 RS PO <sup>1)</sup>	-	-	-	-	20	-
	히프로멜로오스프탈레이트	10	10	10	10	-	10
	스테아린산 마그네슘	0.7	1	0.7	0.7	1	0.7
합계	110	200	110	110	200	110	
	아토르바스타틴 칼슘 삼수화물	21.70	21.70	21.70	-	-	-
	아토르바스타틴 스트론튬 이수화물	-	-	-	23.19	23.19	23.19
	탄산칼슘	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00	55.00
	미결정셀룰로오스	208.30	200.30	100.30	205.81	197.81	92.51
	유당	100.00	96.00	-	100.00	96.00	35.30
	옥수수전분	36.00	-	-	36.00	-	48.00

[1408]

선방출성구획	만니톨	-	-	-	-	-	-
	라우릴황산나트륨	20.00	12.00	-	20.00	12.00	10.00
	폴리소르베이트 80	-	-	2.00	-	-	-
	히드록시프로필셀룰로오스	10.00	4.00	4.00	10.00	4.00	6.00
	크로스카르멜로오스나트륨	80.00	24.00	-	80.00	24.00	-
	스테아린산 마그네슘	5.00	3.00	2.00	5.00	3.00	-
	히프로멜로오스2910	-	-	4	-	-	-
	폴리에틸렌글리콜 6000	-	-	1	-	-	-
	산화티탄	-	-	0.8	-	-	-
	탈크	-	-	0.2	-	-	-
합계	581	461	236	580	460	270.00	
코팅층	히프로멜로오스2910	2.6	2.6	-	2.6	2.6	-
	히드록시프로필셀룰로오스	2.6	2.6	-	2.6	2.6	-
	산화티탄	2.3	2.3	-	2.3	2.3	-
	탈크	1.5	1.5	-	1.5	1.5	-
	에탄올	64.8	64.8	-	64.8	64.8	-
	정제수	16.2	16.2	-	16.2	16.2	-
캡슐	-	-	80	-	-	80	
합계	781	751	426	780	750	460	
1)유드라짓 RS PO - 주성분명 : 폴리에타크릴레이트 공중합체, 제조사명 : 대구사							

[1409]

[1410] <실험예 IV-1> 용출 양상 시험 (dissolution profile test)

[1411] 상기 실시예 IV-1, IV-3, IV-5, IV-8의 여러 제형의 정제와 대조약 리피토(Lipitor, Pfizer): 아토르바스타틴 단일제, 디오반(Diovan, Novartis): 발사르탄 단일제) 을 사용하여 비교 용출시험을 실시하였다. 아토르바스타틴 성분 용출시험의 경우 정제수로 용출 시험을 진행하였고 발사르탄 성분 용출시험의 경우 2시간을 기점으로 용출액을 0.1 N-염산용액(산성환경)에서 pH 6.8완충액(인공장액)으로 변경하여 용출시험을 진행하였다(시험 개체수는 각각 12개).

[1412]

[1413] [아토르바스타틴 시험방법]

[1414] 시험 방법: 패들법(Paddle method), 50회전/분

[1415] 시험약: 정제수, 900mL

[1416] 분석 방법: 자외가시부흡광광도법 (검출 파장 = 244nm)

[1417]

[1418] [발사르탄 시험방법]

[1419] 용출시험 근거: 미국약전(USP 31)중의 'Valsartan and Hydrochlorothiazide tablet'항

- [1420] 시험 방법: 패들법(Paddle method), 50회전/분
- [1421] 시험액: 0.01 N 염산용액, 1000ml (0~2시간)
- [1422] pH=6.8 완충액(인산염 용액), 1000 mL (2시간 이후)
- [1423] 분석방법: 자외가시부흡광도법 (검출파장 = 최대 270, 최소 250 nm)
- [1424] 도 11은 실시예 IV-1따라 제조된 아토르바스타틴-발사르탄 유효정과 각각의 단일제인 리피토의 아토르바스타틴과 디오반의 발사르탄을 비교용출하여 용출률을 나타낸 그래프이고, 도 12는 실시예 IV-3에 따라 제조된 아토르바스타틴-발사르탄 다층정과 각각의 단일제인 리피토의 아토르바스타틴과 디오반의 발사르탄을 비교용출하여 용출률을 나타낸 그래프이고, 도 13은 실시예 IV-5에 따라 제조된 아토르바스타틴-발사르탄 매트릭스 정제와 각각의 단일제인 리피토의 아토르바스타틴과 디오반의 발사르탄을 비교 용출 하여 용출률을 나타낸 그래프이며, 도 14는 실시예 IV-8에 따라 제조된 아토르바스타틴-발사르탄 정제를 함유한 캡슐제와 각각의 단일제인 리피토의 아토르바스타틴과 디오반의 발사르탄을 비교 용출하여 용출률을 나타낸 그래프이다.
- [1425] 도 11 ~ 14에서 x축은 시간(분)을 나타내고, y축은 용출률(%)을 나타낸다.
- [1426] 도 11, 12, 13, 14에 의하면 실시예 IV-1, IV-3, IV-5, IV-8의 정제는 상기 조건에서 용출 시험시 아토르바스타틴 성분은 대조 제제인 리피토와 비교하여 거의 동등한 용출특성을 나타내는 것으로 확인 되었으나, 발사르탄 성분은 대조 제제인 디오반과 비교할 때 늦어진 용출 속도를 확인 할 수 있다. 발사르탄 성분의 용출 시험 결과를 보면, 인공 위액 구간인 120분 까지의 발사르탄 성분의 용출률이 본 발명의 아토르바스타틴/발사르탄 제제에서 모두 5%이내이나 대조제제는 약 30%임을 알 수 있어, 본 발명 제제 중 발사르탄은 지연방출됨을 확인할 수 있었다.
- [1427]
- [1428] [실시예 및 실험예 V] 아토르바스타틴 및 텔미사르탄 함유 약제학적 제제
- [1429]
- [1430] <실시예 V-1> 텔미사르탄-아토르바스타틴 2상 매트릭스 정제 제조
- [1431] (1) 아토르바스타틴 선방출성 과립의 제조
- [1432] 다음 표 20에 나타낸 성분 및 함량과 같이 아토르바스타틴 칼슘 무수물, 탄산칼슘(Precipitated calcium carbonate, Nitto Funka, 일본), 미결정셀룰로오스(AvicelPH, FMC Biopolymer, 미국), 유당, 만니톨(Roquette, 미국) 및 크로스포비돈을 35호체로 사과하고 하이 스피드 믹서(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)로 60분간 혼합하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L, Nippon soda, 일본)와 폴리소르베이트80을 정제수에 녹여 결합액으로 하였다. 상기 용액과 상기 혼합물을 하이 스피드 믹서(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)를 이용하여 연합한 후 20호체 오실레이터(AR402, ERWEKA, 독일)를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를

이용하여 60°C 에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 전분글리콜산나트륨을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘(Nitika Chemical, 인도)을 넣어 더블콘혼합기[다산파마텍, 한국]로 최종 혼합하였다.

[1433]

[1434] (2) 텔미사르탄 지연방출성 과립 제조

[1435] 다음 표 20에 나타난 성분 및 함량과 같이,

가교폴리비닐피롤리돈(Crosspovidone, Basf, 독일), 미결정 셀룰로오스(AvicelPH, FMC Biopolymer, 미국)를 35호체로 사과하고 유동층 과립기GPCG-1(Glatt, Germany)에서 30분간 혼합 후 스테아르산 마그네슘(Nitika Chemical, 인도)을 추가하여 4분간 혼합하였다. 텔미사르탄, 수산화나트륨, 메글루민, 히프로멜로오스(Pharmacoat645, Shin-etsu, 일본)를 정제수에 녹여 텔미사르탄액을 제조하였다. 상기 텔미사르탄액을 유동층 과립기를 GPCG-1(Glatt, Germany)이용하여 상기 혼합물에 가하여 조립하였다. 유동층 과립기는 GPCG-1(Glatt, Germany)의 바텀-스프레이 시스템(Bottom-spray system)을 사용하였다.

[1436] 조립이 완료된 후 유동층 건조기를 이용하여 조립물을 건조시켰다. 유동층 건조기는 GPCG-1(Glatt, Germany)을 사용하였다.

[1437] 별도로 셀룰로오스아세테이트(아세탈기 32%)(Eastman Chemical Company, 미국), 셀룰로오스아세테이트(아세탈기 39.8%)(Eastman Chemical Company, 미국), 히프로멜로오스(Pharmacoat2910, Shin-etsu, 일본)를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 조제하여 상기 건조된 조립물을 유동층 코팅기(GPCG-1, Glatt, 독일)에 넣고 코팅하였다. 코팅 완료 후 더블콘 혼합기(다산파마텍, 한국)에 코팅물과 메글루민, 전분글리콜산나트륨을 넣고 10분간 혼합 후, 스테아르산 마그네슘(Nitika Chemical, 인도)을 투입 후 4분간 혼합하여 텔미사르탄 지연방출 과립을 제조하였다.

[1438]

[1439] (3) 타정 및 코팅

[1440] 상기 (1), (2)의 두 과립물을 혼합한 후 로타리 타정기(MRC-30, 세종파마텍, 한국)에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제를 히프로멜로오스(Pharmacoat2910, Shin-etsu, 일본), 폴리에틸렌글리콜 (Lutrol6000, Basf, 독일)을 에탄올과 정제수에 용해 후 산화티탄(Tioside Americas, 미국)을 분산 시켜 제조한 코팅액을 코팅기(SFC-30F, 세종파마텍, 한국)를 사용하여 코팅하였다.

[1441]

[1442] <실시에 V-2> 텔미사르탄-아토르바스타틴 이중정제 제조

[1443] (1) 아토르바스타틴 선방출성의 제조

[1444] 다음 표 20에 나타난 성분 및 함량과 같이 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘(Precipitated calcium carbonate, Nitto Funka, 일본), 미결정 셀룰로오스(AvicelPH, FMC Biopolymer, 미국), 유당 및

라우릴황산나트륨(Texapon K12P, Cognis Corp, 미국)을 35호체로 사과하고 하이 스피드 믹서(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)로 60분간 혼합하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액으로 하였다. 상기 용액과 상기 혼합물을 하이 스피드 믹서(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)를 이용하여 연합한 후 20호체 오실레이터(AR402, ERWEKA, 독일)를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60°C에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 크로스카르멜로오스 나트륨을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘(Nitika Chemical, 인도)을 넣어 더블콘혼합기[다산파마텍, 한국]로 최종 혼합하였다.

[1445]

[1446] (2) 텔미사르탄 지연방출성 과립 제조

[1447] 다음 표20에 나타난 성분 및 함량과 같이, 텔미사르탄, 수산화나트륨, 메글루민, 폴리비닐피롤리돈을 에탄올에 녹여 텔미사르탄액을 제조하였다. 상기 용액을 분무 건조기(Mini spray dryer B-290, Buchi, 스위스)를 이용하여 분무 건조시켜 무정형의 고체분산체를 가진 텔미사르탄 과립을 제조하였다.

[1448] 별도로 셀룰로오스아세테이트(아세탈기 32%)(Eastman Chemical Company, 미국), 셀룰로오스아세테이트(아세탈기 39.8%)(Eastman Chemical Company, 미국), 히프로멜로오스(Pharmacoat2910, Shin-etsu, 일본)를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 조제하여 상기 건조된 조립물을 유동층 코팅기(GPCG-1, Glatt, 독일)에 넣고 코팅하였다. 코팅 완료 후 더블콘 혼합기(다산파마텍, 한국)에 코팅물과 가고 폴리비닐피롤리돈, 규화 미결정셀룰로오스를 넣고 10분간 혼합 후, 스테아르산 마그네슘(Nitika Chemical, 인도)을 투입 후 4분간 혼합하여 텔미사르탄 지연방출 과립을 제조하였다.

[1449]

[1450] (3) 타정 및 코팅

[1451] 상기 (1), (2)의 두 과립을 로타리 다중정 타정기[MRC-37T, 세종파마텍, 한국]의 다른 과립 주입구에 각각 넣고 타정한 후, 타정이 완료된 정제를 히프로멜로오스(Pharmacoat2910, Shin-etsu, 일본), 폴리에틸렌글리콜 (Lutrol 6000, BASF, 독일)을 에탄올과 정제수에 용해 후 산화티탄(Tioside Americas, 미국)을 분산 시켜 제조한 코팅액을 코팅기(SFC-30F, 세종파마텍, 한국)를 사용하여 코팅하였다.

[1452]

[1453] &lt;실시예 V-3&gt; 텔미사르탄-아토르바스타틴 다층정제 제조

[1454] (1) 아토르바스타틴 선방출성 과립의 제조

[1455] 다음 표 20에 나타난 성분 및 함량과 같이 아토르바스타틴 스트론튬 이수화물, 탄산칼슘(Precipitated calcium carbonate, Nitto Funka, 일본), 미결정셀룰로오스(AvicelPH, FMC Biopolymer, 미국), 유당 및 라우릴황산나트륨(Texapon K12P, Cognis Corp, 미국)을 35호체로 사과하고 하이

스피드 믹서(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)로 60분간 혼합하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액으로 하였다. 상기 용액과 상기 혼합물을 하이 스피드 믹서(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)를 이용하여 연합한 후 20호체 오실레이터(AR402, ERWEKA, 독일)를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60°C에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 크로스카르멜로오스 나트륨을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘(Nitika Chemical, 인도)을 넣어 더블콘혼합기[다산파마텍, 한국]로 최종 혼합하였다.

[1456]

[1457] (2) 텔미사르탄 지연방출성 과립 제조

[1458] 다음 표 20에 나타난 성분 및 함량과 같이, 가교 폴리비닐피롤리돈, 미결정셀룰로오스(AvicelPH, FMC Biopolymer, 미국)를 달아 35호체로 사과하고 더블혼합기에서 30분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 수산화나트륨, 메글루민, 텔미사르탄, 히프로멜로오스를 에탄올과 물의 혼합물에 녹여 텔미사르탄액을 제조하였다. 상기 용액과 상기 혼합물을 하이 스피드 믹서(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)를 이용하여 연합 및 제립 후 건조하였다.

[1459] 별도로 셀룰로오스아세테이트(아세탈기 32%)(Eastman Chemical Company, 미국), 셀룰로오스아세테이트(아세탈기 39.8%)(Eastman Chemical Company, 미국), 히프로멜로오스(Pharmacoat2910, Shin-etsu, 일본)를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 조제하여 상기 건조된 조립물을 유동층 코팅기(GPCG-1, Glatt, 독일)에 넣고 코팅하였다. 코팅 완료 후 더블콘 혼합기(다산파마텍, 한국)에 코팅물과 메글루민, 크로스카멜로스나트륨을 넣고 10분간 혼합 후, 스테아르산 마그네슘(Nitika Chemical, 인도)을 투입 후 4분간 혼합하여 텔미사르탄 지연방출 과립을 제조하였다.

[1460]

[1461] (3) 타정 및 코팅

[1462] 상기 (1), (2)의 두 과립을 로타리 다중정 타정기[MRC-37T, 세종파마텍, 한국]의 다른 과립 주입구에 각각 넣고 타정한 후, 타정이 완료된 정제를 히프로멜로오스(Pharmacoat2910, Shin-etsu, 일본), 폴리에틸렌글리콜 (Lutrol 6000, BASF, 독일)을 에탄올과 정제수에 용해 후 산화티탄(Tioside Americas, 미국)을 분산시켜 제조한 코팅액을 코팅기(SFC-30F, 세종파마텍, 한국)를 사용하여 코팅하였다.

[1463]

[1464] &lt;실시에 V-4&gt; 텔미사르탄-아토르바스타틴 유핵정제 제조

[1465] (1) 아토르바스타틴 선방출성 과립의 제조

[1466] 다음 표 20에 나타난 성분 및 함량과 같이 아토르바스타틴 칼슘 무수물, 탄산칼슘(Precipitated calcium carbonate, Nitto Funka, 일본), 미결정셀룰로오스(AvicelPH, FMC Biopolymer, 미국), 유당, 옥수수전분 및

라우릴황산나트륨(Texapon K12P, Cognis Corp, 미국)을 35호체로 사과하고 하이 스피드 믹서(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)로 60분간 혼합하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액으로 하였다. 상기 용액과 상기 혼합물을 하이 스피드 믹서(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)를 이용하여 연합한 후 20호체 오실레이터(AR402, ERWEKA, 독일)를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60°C에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 크로스카르멜로오스 나트륨을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘 혼합기[다산마파텍, 한국]로 최종 혼합하였다.

[1467]

[1468] (2) 텔미사르탄 지연방출성 핵정의 제조

[1469] 다음 표 20에 나타난 성분 및 함량과 같이, 텔미사르탄, 수산화나트륨, 메글루민을 정제수에 녹여 텔미사르탄액을 제조하였다. 별도로 히프로멜로오스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)를 에탄올과 디클로로메탄의 혼합물에 녹인다. 이 두액을 양방향 압출기(twin screw extruder)를 이용하여 무정형의 고체분산체를 가진 텔미사르탄 과립을 제조하였다.

[1470] 더블콘 혼합기(다산파마텍, 한국)에 상기의 과립과 가교 폴리비닐피롤리돈, 규화 미결정셀룰로오스를 넣고 10분간 혼합 후, 스테아르산 마그네슘을 투입 후 4분간 혼합하여 텔미사르탄 지연방출 과립을 제조 후 로타리 타정기(MRC-30, 세종파마텍, 한국)에서 타정하여 내핵정을 제조하였다.

[1471] 상기 제조된 내핵정을 코팅기(SFC-30F, 세종파마텍, 한국)에 투입하고, 별도로 셀룰로오스아세테이트(아세탈기 32%)(Eastman Chemical Company, 미국), 셀룰로오스아세테이트(아세탈기 39.8%)(Eastman Chemical Company, 미국), 히프로멜로오스(Pharmacoat2910, Shin-etsu, 일본)를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 코팅액으로 사용하여 코팅정을 제조하였다.

[1472]

[1473] (3) 유핵정 제조

[1474] 유핵정타정기(RUD-1, 킬리안, 독일)에서 상기 (2)의 내핵정과 (1)의 아토르바스타틴 선방출형 과립과 함께 타정한 후, 타정이 완료된 정제를 히프로멜로오스(Pharmacoat2910, Shin-etsu, 일본), 폴리에틸렌글리콜을 에탄올, 정제수에 용해 후 산화티탄을 분산시켜 제조한 코팅액을 사용하여 코팅한 정제를 제조하였다.

[1475]

[1476] <실시예 V-5> 텔미사르탄-아토르바스타틴 캡슐제(정제+정제)의 제조

[1477] (1) 아토르바스타틴 선방출성 정제 제조

[1478] 다음 표 20에 나타난 성분 및 함량과 같이 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘(Precipitated calcium carbonate, Nitto Funka, 일본) 및 미결정셀룰로오스(AvicelPH, FMC Biopolymer, 미국)를 35호체로 사과하고 하이 스피드 믹서(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)로 혼합하였다. 별도로

히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L, Nippon soda, 일본)와 폴리소르베이트 80을 정제수에 녹여 결합액으로 하였다. 상기 용액과 상기 혼합물을 고속혼합기에 투입하고 연합한 후 20호체로 오실레이터(AR402, ERWEKA, 독일)를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60°C에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 전분 글리콘산 나트륨(Primojel, DMV Pharma, 네덜란드),을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘혼합기[다산파마텍, 한국]로 최종 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-30, 세종파마텍, 한국)를 사용하여 타정하였다. 상기 정제를 표 20의 코팅층에 기재된 성분 및 함량으로 히프로멜로오스(Pharmacoat2910, Shin-etsu, 일본), 폴리에틸렌글리콜 (Lutrol 6000, BASF, 독일)을 에탄올과 정제수에 용해 후 산화티탄(Tioxide Americas, 미국)을 분산시켜 제조한 코팅액을 코팅기(SFC-30F, 세종파마텍, 한국)를 사용하여 코팅하였다.

[1479]

[1480] (2) 텔미사르탄 지연방출성 정제 제조

[1481] 표 20에 나타난 성분 및 함량으로 실시예 V-1의 방법을 사용하여 로타리 타정기(MRC-30: 세종파마텍, 한국)에서 타정하였다. 정제를 코팅기(SFC-30F, 세종파마텍, 한국)에 투입하고, 히프로멜로오스프탈레이트(HPMCP, Shin-etsu, 일본)를 80%에탄올에 녹인 액을 코팅액으로 사용하여 텔미사르탄 지연방출성 정제를 제조 하였다.

[1482]

[1483] (3) 충전

[1484] 두 정제를 캡슐충진기(SFN-8N, 세종파마텍, 한국)를 이용하여 캡슐에 충전하여 아토르바스타틴 - 텔미사르탄 캡슐제(정제 + 정제)를 제조하였다. 단, 텔미사르탄 지연방출성 정제의 경우 1정당 텔미사르탄 용량이 20mg이므로 4정을 충전한다.

[1485]

[1486] &lt;실시예 V-6&gt; 텔미사르탄-아토르바스타틴 캡슐제(과립 + 정제)의 제조

[1487] (1)아토르바스타틴 선방출성 정제의 제조

[1488] 다음 표 20에 나타난 성분 및 함량과 같이 아토르바스타틴 스트론튬 이수화물, 스테아르산 칼슘, 미결정셀룰로오스(AvicelPH, FMC Biopolymer, 미국), 유당 및 옥수수 전분을 35호체로 사과하고 하이 스피드 믹서(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)로 60분간 혼합하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스와 폴리소르베이트 80을 정제수에 녹여 결합액으로 하였다. 상기 용액과 상기 혼합물을 하이 스피드 믹서(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)를 이용하여 연합한 후 20호체 오실레이터(AR402, ERWEKA, 독일)를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60°C에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 전분글리콘산 나트륨(Primojel, DMV Pharma, 네덜란드),을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘혼합기[다산파마텍, 한국]로 최종 혼합한 후

상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-30, 세종파마텍, 한국)를 사용하여 타정하였다.

- [1489] 타정이 완료된 정제를 표1의 코팅층에 기재된 성분 및 함량으로 히프로멜로오스(Pharmacoat2910, Shin-etsu, 일본), 폴리에틸렌글리콜 (Lutrol 6000, BASF, 독일)을 에탄올과 정제수에 용해 후 산화티탄(Tioside Americas, 미국)을 분산시켜 제조한 코팅액을 코팅기(SFC-30F, 세종파마텍, 한국)를 사용하여 코팅하였다.
- [1490]
- [1491] (2) 텔미사르탄 지연방출성 과립 제조
- [1492] 표 20에 나타난 성분 및 함량으로 실시예 V-1의 방법을 사용하여 과립을 제조한다.
- [1493]
- [1494] (3) 충전
- [1495] 캡슐충진기(SFN-8N, 세종파마텍, 한국)를 사용하여 캡슐에 충전하여 아토르바스타틴 - 텔미사르탄 캡슐제(정제 + 과립)를 제조하였다.
- [1496]
- [1497] <실시예 V-7> 텔미사르탄-아토르바스타틴(과립 + 과립)의 제조
- [1498] (1) 아토르바스타틴 선방출성 과립의 제조
- [1499] 다음 표 20에 나타난 성분 및 함량과 같이 아토르바스타틴 칼슘 무수물, 탄산칼슘(Precipitated calcium carbonate, Nitto Funka, 일본), 미결정셀룰로오스(AvicelPH, FMC Biopolymer, 미국), 유당, 옥수수전분 및 라우릴황산나트륨(Texapon K12P, Cognis Corp, 미국)을 35호체로 사과하고 하이 스피드 믹서(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)로 60분간 혼합하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액으로 하였다. 상기 용액과 상기 혼합물을 하이 스피드 믹서(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)를 이용하여 연합한 후 20호체 오실레이터(AR402, ERWEKA, 독일)를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60°C에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다.
- [1500]
- [1501] (2) 텔미사르탄 지연방출성 과립 제조
- [1502] 표 20에 나타난 성분 및 함량으로 상기 실시예 V-1의 텔미사르탄 지연방출성 과립과 동일하게 제조하되, 건조물을 유동층 코팅기에 넣고, 셀룰로오스아세테이트(아세탈기 32%)(Eastman Chemical Company, 미국), 셀룰로오스아세테이트(아세탈기 39.8%)(Eastman Chemical Company, 미국), 히프로멜로오스(Pharmacoat2910, Shin-etsu, 일본)를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액 대신 폴리비닐아세테이트프탈레이트(Phthalavin, Colorcon, 미국)를 에탄올에 녹인 액을 조제하여 상기 조립물을 유동층 과립 코팅기(GPCG-1, Glatt, 독일)에 넣고 코팅하였다. 코팅 완료 후 스테아르산 마그네슘을 투입 후 4분간 혼합하여

텔미사르탄 지연방출성 과립을 제조하였다.

[1503]

[1504] (3) 충전

[1505] 캡슐충진기(SFN-8N, 세종파마텍, 한국)를 사용하여 캡슐에 충전하여 아토르바스타틴 - 텔미사르탄 캡슐제(과립 + 과립)를 제조하였다.

[1506]

[1507] <실시에 V-8> 텔미사르탄-아토르바스타틴 캡슐제(펠렛 + 펠렛)의 제조

[1508] (1) 아토르바스타틴 선방출성 펠렛의 제조

[1509] 표 20에 나타난 성분 및 함량과 같이, 슈가 시드(Sugar shpere)를 16호체로 체과하고 유동층 코팅기(GPCG-1, Glatt, 독일)에 투입한 뒤, 따로 물과 에탄올에 히드록시프로필셀룰로오스와 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 탄산칼슘(Precipitaed calcium carbonate, Nitto Funka, 일본)을 용해 또는 현탁시킨 코팅액을 제조하였다.

[1510] 상기 코팅액을 유동층 과립기를 GPCG-1(Glatt, Germany)이용하여 슈가 시드(Sugar shpere)에 가하여 아토르바스타틴 펠렛을 제조하였다. 유동층 과립기는 GPCG-1(Glatt, Germany)의 바텀-스프레이 시스템(Bottom-spray system)을 사용하였다.

[1511] 아토르바스타틴 펠렛 제조가 완료된 후 유동층 건조기를 이용하여 아토르바스타틴 펠렛을 건조시켰다. 유동층 건조기는 GPCG-1(Glatt, Germany)을 사용하였다.

[1512]

[1513] (2) 텔미사르탄 지연방출성 펠렛의 제조

[1514] 표 20에 나타난 성분 및 함량과 같이, 슈가 시드(Sugar sphere)를 16호체로 체과하고 유동층 코팅기(GPCG-1, Glatt, 독일)에 투입한 뒤, 따로 물과 에탄올에 히프로멜로오스(Pharmacoat910, Shin-etsu, 일본)과 텔미사르탄, 수산화나트륨, 메글루민을 용해 또는 현탁시킨 코팅액을 제조하였다.

[1515] 상기 코팅액을 유동층 과립기를 GPCG-1(Glatt, Germany)이용하여 슈가 시드(Sugar shpere)에 가하여 텔미사르탄 펠렛을 제조하였다. 유동층 과립기는 GPCG-1(Glatt, Germany)의 바텀-스프레이 시스템(Bottom-spray system)을 사용하였다.

[1516] 텔미사르탄 펠렛 제조가 완료된 후 유동층 건조기를 이용하여 텔미사르탄 펠렛을 건조시켰다. 유동층 건조기는 GPCG-1(Glatt, Germany)을 사용하였다.

[1517] 다시 상기의 펠렛을 유동층 코팅기 GPCG-1(Glatt, Germany)에서, 히프로멜로오스프탈레이트(HPMCP, Shin-etsu, 일본)를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 분무하여 텔미사르탄 지연방출성 펠렛을 제조하였다.

[1518]

[1519] (3) 충전

[1520] 캡슐충진기(SFN-8N, 세종파마텍, 한국)를 사용하여 캡슐에 충전하여

아토르바스타틴 - 텔미사르탄 캡슐제(펠렛 + 펠렛)를 제조하였다.

[1521]

[1522] <실시에 V-9> 텔미사르탄-아토르바스타틴 캡슐제 제조(펠렛 + 정제)

[1523] (1) 아토르바스타틴 선방출성 정제 제조

[1524] 다음 표 20에 나타난 성분 및 함량과 같이 아토르바스타틴 칼슘 무수물, 탄산칼슘 (Precipitated calcium carbonate, Nitto Funka, 일본) 및 미결정셀룰로오스(AvicelPH, FMC Biopolymer, 미국)를 35호체로 사과하고 하이 스피드 믹서(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)로 혼합하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L, Nippon soda, 일본)와 폴리소르베이트 80을 정제수에 녹여 결합액으로 하였다. 상기 용액과 상기 혼합물을 고속혼합기에 투입하고 연합한 후 20호체로 오실레이터(AR402, ERWEKA, 독일)를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60°C에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 전분 글리콘산 나트륨(Primojel, DMV Pharma, 네덜란드),을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘혼합기[다산파마텍, 한국]로 최종 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-30, 세종파마텍, 한국)를 사용하여 타정하였다. 상기 정제를 표 20의 코팅층에 기재된 성분 및 함량으로 히프로멜로오스(Pharmacoat2910, Shin-etsu, 일본), 폴리에틸렌글리콜 (Lutrol 6000, BASF, 독일)을 에탄올과 정제수에 용해 후 산화티탄(Tioside Americas, 미국)을 분산시켜 제조한 코팅액을 코팅기(SFC-30F, 세종파마텍, 한국)를 사용하여 코팅하였다.

[1525]

[1526] (2) 텔미사르탄 지연방출성 펠렛의 제조

[1527] 표 20에 나타난 성분 및 함량으로, 상기 실시에 V-8과 동일한 방식으로 텔미사르탄 지연방출성 펠렛을 제조한다.

[1528]

[1529] (3) 충전

[1530] 캡슐충진기(SFN-8N, 세종파마텍, 한국)를 사용하여 캡슐에 충전하여 아토르바스타틴 - 텔미사르탄 캡슐제(정제-펠렛)를 제조하였다.

[1531]

[1532] <실시에 V-10> 텔미사르탄-아토르바스타틴 2상 매트릭스 정제의 제조

[1533] (1) 아토르바스타틴 선방출성 과립의 제조

[1534] 다음 표 20에 나타난 성분 및 함량과 같이 아토르바스타틴 스트론튬 이수화물, 탄산칼슘(Precipitated calcium carbonate, Nitto Funka, 일본), 미결정셀룰로오스(AvicelPH, FMC Biopolymer, 미국), 유당, 만니톨(Roquette, 미국) 및 크로스포비돈을 35호체로 사과하고 하이 스피드 믹서(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)로 60분간 혼합하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L, Nippon soda, 일본)와 폴리소르베이트80을 정제수에 녹여 결합액으로 하였다. 상기 용액과 상기 혼합물을 하이 스피드

믹서(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)를 이용하여 연합한 후 20호체 오실레이터(AR402, ERWEKA, 독일)를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60°C 에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 전분글리콜산나트륨을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘혼합기[다산파마텍, 한국]로 최종 혼합하였다

[1535]

[1536] (2) 텔미사르탄 지연방출성 과립 제조

[1537] 표 20에 나타난 성분 및 함량으로, 상기 실시예 V-1과 동일한 방법으로 텔미사르탄 과립을 제조하되, 셀룰로오스아세테이트(아세탈기 32%)(Eastman Chemical Company, 미국), 셀룰로오스아세테이트(아세탈기 39.8%)(Eastman Chemical Company, 미국), 히프로멜로오스(Pharmacoat2910, Shin-etsu, 일본)를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액 대신 히프로멜로오스(Pharmacoat2910, Shin-etsu, 일본)를 정제수에 녹인 액과 아크릴리즈(Acryl-eze, Colorcon, 미국)를 80%에탄올에 녹여 코팅액을 제조하였다. 코팅액 제조가 완료된 후, 상기 과립을 유동층 코팅기 GPCG-1(Glatt, Germany) 에 투입하고 1차 코팅(히프로멜로오스 코팅액)을 한 후, 2차 코팅(아크릴리즈 코팅액)을 하였다. 코팅 완료 후 스테아르산 마그네슘 투입 후 4분간 혼합하여 텔미사르탄 지연방출성 과립을 제조하였다.

[1538]

[1539] (3) 타정 및 코팅

[1540] 상기의 두 과립물을 혼합한 후 로타리 타정기(MRC-30, 세종파마텍, 한국)에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제를 히프로멜로오스(Pharmacoat2910, Shin-etsu, 일본), 폴리에틸렌글리콜 (Lutrol 6000, BASF, 독일)을 에탄올과 정제수에 용해 후 산화티탄(Tioside Americas, 미국)을 분산 시켜 제조한 코팅액을 코팅기(SFC-30F, 세종파마텍, 한국)를 사용하여 코팅하였다.

[1541]

[1542] &lt;실시예 V-11&gt; 텔미사르탄-아토르바스타틴 블라스터 포장 키트의 제조

[1543] (1) 아토르바스타틴 선방출성 정제 제조

[1544] 다음 표 20에 나타난 성분 및 함량과 같이 아토르바스타틴 칼슘 무수물, 탄산칼슘(Precipitated calcium carbonate, Nitto Funka, 일본) 및 미결정셀룰로오스(AvicelPH, FMC Biopolymer, 미국)를 35호체로 사과하고 하이 스피드 믹서(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)로 혼합하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L, Nippon soda, 일본)와 폴리소르베이트 80을 정제수에 녹여 결합액으로 하였다. 상기 용액과 상기 혼합물을 고속혼합기에 투입하고 연합한 후 20호체로 오실레이터(AR402, ERWEKA, 독일)를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60°C에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 전분 글리콘산 나트륨(Primojel, DMV Pharma, 네덜란드),을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘혼합기[다산파마텍, 한국]로 최종

혼합하여 아토르바스타틴 선방출성 과립을 제조하였다.

[1545]

[1546] (2) 텔미사르탄 과립 제조

[1547] 다음 표 20에 나타난 성분 및 함량과 같이,

가교폴리비닐피롤리돈(Crosspovidone, Basf, 독일), 미결정 셀룰로오스(AvicelPH, FMC Biopolymer, 미국)를 35호체로 사과하고 유동층 과립기GPCG-1(Glatt, Germany)에서 30분간 혼합 후 스테아르산 마그네슘을 추가하여 4분간 혼합하였다. 텔미사르탄, 수산화나트륨, 메글루민, 히프로멜로오스(Pharmacoat645, Shin-etsu, 일본)를 정제수에 녹여 텔미사르탄액을 제조하였다. 상기 텔미사르탄액을 유동층 과립기 GPCG-1(Glatt, Germany)이용하여 상기 혼합물에 가하여 조립하였다. 유동층 과립기는 GPCG-1(Glatt, Germany)의 바텀-스프레이 시스템(Bottom-spray system)을 사용하였다.

[1548] 조립이 완료된 후 유동층 건조기를 이용하여 조립물을 건조시켰다. 유동층 건조기는 GPCG-1(Glatt, Germany)을 사용하였다.

[1549] 별도로 폴리비닐아세테이트프탈레이트(Phthalavin, Colorcon, 미국)를 에탄올에 녹인 액을 조제하여 상기 조립물을 유동층 과립 코팅기(GPCG-1, Glatt, 독일)에 넣고 실시예 V-1의 (1)의 동일한 조건으로 코팅하였다.

[1550] 코팅이 완료된 후 유동층 건조기를 이용하여 텔미사르탄 지연방출성 과립을 건조시켰다. 유동층 건조기 GPCG-1(Glatt, Germany)을 사용하였다.

[1551] 건조된 텔미사르탄 지연방출성 과립을 20호체가 장착된 F형 정립기를 사용하여 정립하고, 더블콘 혼합기(다산파마텍, 한국)에 정립물과 카보머 71G(Carboxyvinylpolymer, Lubrizole, 미국)를 분말상태로 넣고 10분간 혼합 후, 스테아르산 마그네슘을 투입 후 4분간 혼합하여 텔미사르탄 지연방출성 과립을 제조하였다.

[1552]

[1553] (3) 타정 및 코팅 후 포장 키트 제조

[1554] 상기(1),(2)의 과립으로 텔미사르탄 지연방출 정제 및 아토르바스타틴 선방출 정제 각각을 로타리 타정기(MRC-30, 세종파마텍, 한국)로 타정하였다. 타정이 완료된 정제를 히프로멜로오스(Pharmacoat2910, Shin-etsu, 일본), 폴리에틸렌글리콜 (Lutrol 6000, BASF, 독일)을 에탄올과 정제수에 용해 후 산화티탄(Tioside Americas, 미국)을 분산 시켜 제조한 코팅액을 코팅기(SFC-30F, 세종파마텍, 한국)를 사용하여 코팅하였다. 코팅이 완료된 각각의 정제는 하나의 PTP(Press Through Pack)포장용기에 포장하여 동시복용이 가능한 포장키트를 제조하였다.

[1555]

[1556] <실시예 V-12> 텔미사르탄-아토르바스타틴 함유 필름코팅정의 제조

[1557] (1) 아토르바스타틴 선방출성 코팅액의 제조

[1558] 다음 표 20에 나타난 성분 및 함량과 같이 아토르바스타틴 칼슘 삼수화물, 표 20의 코팅층에 기재된 함량으로 히프로멜로오스(Pharmacoat2910, Shin-etsu, 일본), 폴리에틸렌글리콜 6000, 산화티탄, 탈크를 에탄올과 물의 혼합액에 용해 및 분산시켜 선방출성 아토르바스타틴 코팅액을 제조하였다.

[1559]

[1560] (2) 텔미사르탄 지연방출성 정제의 제조

[1561] 다음 표 20에 나타난 성분 및 함량과 같이,

가교폴리비닐피롤리돈(Crosspovidone, Basf, 독일), 미결정 셀룰로오스(AvicelPH, FMC Biopolymer, 미국)를 35호체로 사과하고 유동층 과립기GPCG-1(Glatt, Germany)에서 30분간 혼합 후 스테아르산 마그네슘을 추가하여 4분간 혼합하였다. 텔미사르탄, 수산화나트륨, 메글루민, 히프로멜로오스(Pharmacoat645, Shin-etsu, 일본)를 정제수에 녹여 텔미사르탄액을 제조하였다. 상기 텔미사르탄액을 유동층 과립기를 GPCG-1(Glatt, Germany)이용하여 상기 혼합물에 가하여 조립하였다. 유동층 과립기는 GPCG-1(Glatt, Germany)의 바텀-스프레이 시스템(Bottom-spray system)을 사용하였다.

[1562] 조립이 완료된 후 유동층 건조기를 이용하여 조립물을 건조시켰다. 유동층 건조기는 GPCG-1(Glatt, Germany)을 사용하였다.

[1563] 건조 완료 후 더블콘 혼합기(다산파마텍, 한국)에 건조물과 메글루민, 전분글리콘산나트륨, 카보머 71G(Carboxyvinylpolymer, Lubrizole, 미국)를 넣고 10분간 혼합 후, 스테아르산 마그네슘을 투입 후 4분간 혼합하여 텔미사르탄 지연방출 과립을 제조 후 로타리 타정기(MRC-30: 세종기계, 한국)로 타정하였다.

[1564] 별도로 히프로멜로오스(Pharmacoat2910, Shin-etsu, 일본)를 정제수에 녹인 액과 아크릴리즈(Acryl-eze, Colorcon, 미국)를 80%에탄올에 녹여 코팅액을 제조하였다. 코팅액 제조가 완료된 후, 상기 정제를 코팅기(SFC-30F, 세종파마텍, 한국)에 투입하고 1차 코팅(히프로멜로오스 코팅액)을 한 후, 2차 코팅(아크릴리즈 코팅액)을 하여 텔미사르탄 지연방출성 정제를 제조하였다.

[1565]

[1566] (3) 코팅

[1567] 텔미사르탄 나정을 코팅기(SFC-30F, 세종파마텍, 한국)에 투입하고 아토르바스타틴 코팅액으로 코팅하였다. 약물 코팅완료 후, 히프로멜로오스(Pharmacoat2910, Shin-etsu, 일본), 폴리에틸렌글리콜 (Lutrol 6000, BASF, 독일)을 에탄올과 정제수에 용해 후 산화티탄(Tioside Americas, 미국)을 분산 시켜 제조한 코팅액을 코팅기(SFC-30F, 세종파마텍, 한국)를 사용하여 코팅하였다.

[1568]

[1569] <실시예 V-13> 텔미사르탄-아토르바스타틴 삼투성 유흥정의 제조

[1570] (1) 아토르바스타틴 선방출성 과립의 제조

[1571] 다음 표 20에 나타난 성분 및 함량과 같이 아토르바스타틴 스트론튬 이수화물, 탄산칼슘(Precipitated calcium carbonate, Nitto Funka, 일본), 미결정셀룰로오스(AvicelPH, FMC Biopolymer, 미국), 유당, 옥수수전분 및 라우릴황산나트륨(Texapon K12P, Cognis Corp, 미국)을 35호체로 사과하고 하이 스피드 믹서[Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일]로 혼합하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하였다. 상기 용액과 상기 혼합물을 하이 스피드 믹서(Lab. Pharma Mixer P, 디오스나, 독일)를 이용하여 연합한 후 20호체 오실레이터(AR402, ERWEKA, 독일)를 이용하여 제립하고 이를 온수 건조기를 이용하여 60°C 에서 건조한 다음 다시 20호체로 정립하였다. 여기에 전분글리콜산나트륨을 혼합하고, 스테아르산 마그네슘을 넣어 더블콘혼합기[다산파마텍, 한국]로 최종 혼합하였다.

[1572]

[1573] (2) 텔미사르탄 지연방출성 내핵정의 제조

[1574] 다음 표 20에 나타난 성분 및 함량과 같이,

가교폴리비닐피롤리돈(Crosspovidone, Basf, 독일), 미결정셀룰로오스(AvicelPH, FMC Biopolymer, 미국), 염화나트륨을 35호체로 사과하고 유동층 과립기GPCG-1(Glatt, Germany)에서 30분간 혼합 후 스테아르산 마그네슘을 추가하여 4분간 혼합하였다. 텔미사르탄, 수산화나트륨, 메글루민, 히프로멜로오스(Pharmacoat645, Shin-etsu, 일본)를 정제수에 녹여 텔미사르탄액을 제조하였다. 상기 텔미사르탄액을 유동층 과립기를 GPCG-1(Glatt, Germany) 이용하여 상기 혼합물에 가하여 조립하였다. 유동층 과립기는 GPCG-1(Glatt, Germany)의 바텀-스프레이 시스템(Bottom-spray system)을 사용하였다.

[1575] 조립이 완료된 후 유동층 건조기를 이용하여 조립물을 건조시켰다. 유동층 건조기는 GPCG-1(Glatt, Germany)을 사용하였다.

[1576] 건조 완료 후 더블콘 혼합기(다산파마텍, 한국)에 건조물과 메글루민, 전분글리콜산나트륨을 넣고 10분간 혼합 후, 스테아르산 마그네슘을 투입 후 4분간 혼합하여 텔미사르탄 지연방출 과립을 제조 후 로타리 타정기(MRC-30: 세종기계, 한국)로 타정하였다.

[1577] 타정 후 반투과성막 코팅기체로서 에틸셀룰로오스를 에탄올과 염화메틸렌에 용해시킨 후 코팅기(SFC-30F, 세종파마텍, 한국)를 이용하여 내핵정에 코팅하여 삼투성 핵정을 제조하였다.

[1578]

[1579] (3) 타정 및 코팅

[1580] 유핵정 타정기(RUD-1: Kilian, 독일)를 사용하여 텔미사르탄 삼투성 핵정을 내핵으로 하고 아토르바스타틴 선방출성 과립을 외층으로 하여 타정하였다. 타정이 완료된 정제를 히프로멜로오스(Pharmacoat2910, Shin-etsu, 일본), 폴리에틸렌글리콜 (Lutrol 6000, BASF, 독일)을 에탄올과 정제수에 용해 후

산화티탄(Tioside Americas, 미국)을 분산 시켜 제조한 코팅액을 코팅기(SFC-30F, 세종파마텍, 한국)를 사용하여 코팅하였다.

[1581] 따라서, 본 발명의 약제학적 제제에 의하면, 아토르바스타틴과 텔미사르탄의 시간차 제어 방출을 달성할 수 있음을 알 수 있다.

[1582] 표 20

구성성분	조성비(mg/tablet) / 실시예												
	V-1	V-2	V-3	V-4	V-5	V-6	V-7	V-8	V-9	V-10	V-11	V-12	V-13
아토르바스타틴 칼슘 유수물	20.70	-	-	20.70	-	-	20.70	-	20.70	-	20.70	-	-
아토르바스타틴 칼슘 삼수화물	-	21.70	-	-	21.70	-	-	21.70	-	-	-	21.80	-
아토르바스타틴스트론튬 오수화물	-	-	23.19	-	-	23.19	-	-	-	23.19	-	-	23.19
스테아린산 칼슘	-	-	-	-	-	100.00	-	-	-	-	-	-	-
탄산칼슘	100.00	132.00	132.00	100.00	100.00	-	100.00	100.30	100.00	100.00	100.00	-	100.00
슈가사이드	-	-	-	-	-	-	-	50.00	-	-	-	-	-
이질성셀룰로오스	122.00	200.00	120.01	200.00	120.30	100.00	140.00	-	200.30	200.51	121.30	-	199.81
유당	38.30	35.30	65.80	100.30	-	44.80	41.30	-	-	38.30	-	-	198.00
옥수수전분	-	-	-	86.00	-	90.00	128.00	-	-	-	-	-	86.00
안니콜	80.00	-	-	-	-	-	-	-	-	80.00	-	-	-
라우릴황산나트륨	-	18.00	18.00	20.00	-	-	10.00	-	-	-	-	-	10.00
폴리소르베이트 80	2.00	-	-	-	2.00	6.00	-	-	2.00	2.00	2.00	-	-
히드록시프로필셀룰로오스	6.00	4.00	4.00	10.00	4.00	6.00	6.00	6.00	6.00	6.00	4.00	-	10.00
크로스포비론	18.00	-	-	-	-	-	-	-	-	18.00	-	-	-
크로스카로멜로오스나트륨	-	16.00	36.00	80.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
스테아린산미그네슘	3.00	3.00	3.00	5.00	2.00	2.00	-	-	3.00	3.00	2.00	-	5.00
전분글리콜산나트륨	10.00	-	-	-	10.00	10.00	-	-	10.00	10.00	10.00	-	10.00
에탄올(휘발성)	-	-	-	-	-	-	-	70.00	-	-	-	-	-
정제수(휘발성)	90.00	90.00	90.00	96.00	32.00	70.00	70.00	70.00	32.00	-	44.00	-	104.00
계	400.00	428.00	400.00	622.00	260.00	381.89	448.00	178.00	342.00	481.00	260.00	21.80	640.00
텔미사르탄	80.00	80.00	80.00	80.00	20.00	80.00	80.00	80.00	80.00	80.00	80.00	80.00	80.00
수산화나트륨	6.70	6.70	6.70	6.70	1.70	6.70	6.70	6.70	6.70	6.70	6.70	6.70	6.70
메글루민	48.00	24.00	48.00	24.00	12.00	48.00	48.00	24.00	24.00	48.00	48.00	48.00	36.00
히프로멜로오스	8.00	-	8.00	-	2.00	8.00	8.00	50.00	50.00	8.00	8.00	8.00	8.00
히프로멜로오스아세테이트속시네이트	-	-	-	80.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
슈가사이드	-	-	-	-	-	-	-	199.30	199.30	-	-	-	-
폴리비닐피롤리돈	-	24.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
전분글리콜산나트륨	14.00	-	-	-	3.50	14.00	14.00	-	-	14.00	14.00	14.00	8.00
크로스카멜로스나트륨	-	-	14.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

[1583]

자연 방출 성 구 획	가고올리비닐 피롤리돈	14.00	28.00	14.00	10.00	3.50	14.00	14.00	-	-	14.00	14.00	14.00	8.00
	규화 미결정셀룰로오스	-	237.50	-	40.50	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	미결정셀룰로오스	149.70	-	149.50	-	39.30	149.70	149.70	-	-	149.70	149.70	149.90	80.40
	폴로이드성 이산화 규소	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	스테아린산마그네슘	9.60	4.80	4.80	4.80	2.40	9.60	9.60	-	-	9.60	9.60	9.60	9.60
	셀룰로오스 아세데이트 트 320s	15.00	15.00	15.00	15.00	-	15.00	-	-	-	-	-	-	-
	셀룰로오스아세데이트 398NF10	15.00	15.00	15.00	15.00	-	15.00	-	-	-	-	-	-	-
	염화나트륨	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	19.30
	카보머 71G	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	16.00	16.00
	에틸셀룰로오스	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	32.00
	히프로멜로오스	4.00	4.00	4.00	4.00	-	4.00	-	-	-	4.00	-	4.00	-
	폴리비닐 아세데이트 프탈레이트	-	-	-	-	-	-	15.00	-	-	-	15.00	-	-
	히프로멜로오스 프탈 레이트	-	-	-	-	15.60	-	-	10.00	10.00	-	-	-	-
	아크릴아즈	-	-	-	-	-	-	-	-	-	8.00	-	8.00	-
	스테아린산 마그네슘	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	4.00	-	-	4.00	4.00	4.00	4.00
	디클로로메탄	-	-	-	200.00	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	정제수(휘발성)	400.00	-	50.00	400.00	400.00	400.00	400.00	400.00	400.00	400.00	400.00	400.00	400.00
	염화 메틸렌(휘발성)	200.00	200.00	200.00	200.00	-	200.00	-	100.00	200.00	-	-	-	200.00
	에탄올(휘발성)	400.00	400.00	50.00	200.00	-	400.00	400.00	590.00	590.00	-	400.00	-	-
	계	368.00	443.00	363.00	284.00	104.00	368.00	349.00	370.00	370.00	346.00	365.00	362.20	292.00
코팅 층	히프로멜로오스	10.50	10.50	10.50	10.50	10.50	10.50	-	-	10.50	10.50	84.00	10.50	10.50
	폴리에틸렌글리콜	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	-	-	1.00	1.00	8.00	1.00	1.00
	산화티탄	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	0.50	-	-	0.50	0.50	4.00	0.50	0.50
	에탄올(휘발성)	92.80	92.80	92.80	92.80	92.80	92.80	-	-	92.80	92.80	742.40	92.80	92.80
	정제수(휘발성)	23.20	23.20	23.20	23.20	23.20	23.20	-	-	23.20	23.20	185.60	23.20	23.20
	계	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	12.00	0.00	0.00	12.00	12.00	96.00	12.00	12.00
총계	780.00	883.00	775.00	918.00	376.00	761.99	795.00	548.00	724.00	839.00	721.00	396.00	944.00	
경구투여 제형	정제	이중정	다중정	유핵정	캡슐제	캡슐제	캡슐제	캡슐제	캡슐제	캡슐제	단일정	키트제	필름 코팅정	삼투성 유핵정

[1584]

[1585] [실험예 V-1] 용출 양상 시험 (dissolution profile test)

[1586] 상기 실시예 V-1~9, V-11~13에서 얻은 시험제제와 대조약으로 텔미사르탄 단일제(미카르디스, 베링거 잉겔하임), 아토르바스타틴 단일제(리피토, 화이자)을 사용하여 비교용출시험을 실시하였다. 시험제제의 경우 2시간을 기점으로 용출액을 pH 1.2-염산용액(인공위액)에서 pH 6.8-인산염용액(인공장액)으로 변경하여 텔미사르탄과 아토르바스타틴을 용출시험을 진행하였다. 그 결과를 도 15 내지 20 에 나타내었다.

[1587]

[1588] [텔미사르탄/아토르바스타틴 용출시험방법]

[1589] 용출시험 근거: 상기 실시예에서 얻은 복합제제를 대한약전 9개정 일반시험법 중 용출시험법에 따라 진행한다.

[1590] 상세한 시험방법은 37±0.5 °C로 가온한 인공위액(대한약전 9개정 용출시험법 제 1액)에서 2시간 동안 용출시험을 진행한 후 인공장액(대한약전 9개정 용출시험법 제 2액)에서 용출시험을 진행하였다.

- [1591] 시험 방법: 패들법(Paddle method), 50회전/분
- [1592] 시험액: 시험액 : pH 1.2 인공위액 (0.1 N 염산용액) (0~2시간),
- [1593] pH 6.8 인공장액,(0.1 N 인산염용액) (2시간 이후)
- [1594] 분석방법: 고성능액체크로마토그래피분석
- [1595] 컬럼: C-18, 4.6mm X 25cm, 5 $\mu$ m,
- [1596] 검출파장(텔미사르탄/아토르바스타틴) = 230 / 240 nm
- [1597]
- [1598] 도 15 내지 20 에 나타난 바와 같이, 실시예에서 얻은 여러 제형의 제제는 모두 일관된 용출패턴을 나타내며, 텔미사르탄은 처방 및 제형에 따라 모두 일정한 용출 지연 시간을 가지는 것을 확인할 수 있다.
- [1599] 본 발명의 제제 내 텔미사르탄 성분은 대조 제제와 비교할 때 매우 늦어진 용출 속도 및 충분히 지연된 용출 시간을 나타내고, 아토르바스타틴 성분은 대조 제제와 비슷한 용출 결과를 나타냄을 확인할 수 있다.
- [1600] 본 발명의 시험제제의 경우 2시간 경과시까지 텔미사르탄 성분의 용출률이 모두 30% 이내로서, 대조 제제의 텔미사르탄의 용출률(약 99%)과 비교하여 충분히 지연된 용출 속도 및 시간을 나타냄을 확인할 수 있다.
- [1601]
- [1602] [실시예 및 실험예 VI] 아토르바스타틴 및 칸데사르탄 함유 약제학적 제제
- [1603]
- [1604] <실시예 VI-1> 아토르바스타틴칼슘 선방출성 과립 제조
- [1605] 표 21 에 나타난 성분 및 함량으로 아토르바스타틴칼슘, 탄산칼슘, 크로스카멜로오스나트륨, 전호화전분, 및 미결정셀룰로오스를 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스 및 폴리소르베이트80을 정제수에 녹인 후 위 혼합물과 스피드믹서(LaB. Pharma Mixer, Diosna, 이하 동일기종 사용)를 사용하여 연합 한 다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 아토르바스타틴칼슘 선방출성 과립을 제조하였다.
- [1606]
- [1607] <실시예 VI-2> 아토르바스타틴칼슘 선방출성 과립 제조
- [1608] 표 21 에 나타난 성분 및 함량으로 실시예 VI-1과 동일한 방법으로 제조하였다.
- [1609]
- [1610] <실시예 VI-3> 아토르바스타틴칼슘 선방출성 과립 제조
- [1611] 표 21 에 나타난 성분 및 함량으로 실시예 VI-1과 동일한 방법으로 제조하였다.
- [1612] 표 21

아토르바스타틴 선방출성 과립 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/단위제형)		
		실시예 VI-1	실시예 VI-2	실시예 VI-3
주성분	아토르바스타틴칼슘	10.85	10.85	10.85
안정화제	탄산칼슘	33.15	78.20	102.60
붕해제	크로스카멜로오스나트륨	3.00	13.00	25.00
부형제	전호화전분	15.00	63.00	183.00
부형제	미결정세룰로오스	13.85	68.00	157.00
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	2.00	6.50	12.00
계면활성제	폴리소르베이트80	0.40	1.40	3.00
활택제	스테아르산 마그네슘	0.75	2.20	4.00
	합 계	79.00	243.15	497.45

[1613]

[1614] <실시예 VI-4> 아토르바스타틴칼슘의 선방출성 펠렛 제조

[1615] 표 22에 나타난 성분 및 함량으로 슈가비드에 아토르바스타틴칼슘, 탄산칼슘, 히드록시프로필셀룰로오스, 크로스카멜로오스나트륨, 및 전호화전분을 정제수에 10%(v/v)가 되도록 분산 및 용해시킨 액을 유동층 과립기(GPCG 1, Glatt, 이하 동일기종 사용)를 이용하여 분무하여 코팅한 다음 건조하여 아토르바스타틴칼슘 선방출성 펠렛을 제조하였다.

[1616] 표 22

아토르바스타틴 선방출성 펠렛 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/pellet)
		실시예 VI-4
비드	슈가비드	90.00
주성분	아토르바스타틴칼슘	10.85
안정화제	탄산칼슘	33.20
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	2.00
붕해제	크로스카멜로오스나트륨	4.50
부형제	전호화전분	20.00
	합 계	160.55

[1617]

[1618] <실시예 VI-5> 장용성 고분자를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 과립 제조

[1619] 표 23에 나타난 성분 및 함량으로 유당수화물, 옥수수전분, 및 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로

폴리에틸렌글리콜6000을 정제수에 녹이고 이 액에 칸데사르탄실렉세틸을 분산시킨 다음 이 분산액을 위 유당일수화물, 옥수수전분, 및 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘 혼합물에 유동층 과립기를 이용하여 분무하였다. 얻어진 물질에 추가로 히드록시프로필셀룰로오스 수용액(5%(v/v))으로 분무하여 과립을 형성하였다. 따로 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트를 80%에탄올에 8%(w/w)가 되도록 용해시킨 후 위에서 형성된 과립에 분무하여 과립을 코팅한 다음 건조 하였다. 상기 과립물에 스테아르산마그네슘 투입한 뒤 혼합하여 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 과립을 제조하였다.

[1620]

[1621] <실시에 VI-6> 장용성 고분자를 필름코팅으로 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 정제 제조

[1622] 표 23에 나타난 성분 및 함량으로 칸데사르탄실렉세틸, 유당수화물, 옥수수전분, 및 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴리에틸렌글리콜6000, 및 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹인 후 위 혼합물과 연합 한 다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 직경 6.0 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-33, Sejong, 이하 동일기종 사용)에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제에 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트를 80%에탄올에 8%(w/w)가 되도록 용해시켜 제조한 액을 가지고 코팅기(SFC-30F, Sejong, 이하 동일기종 사용)를 이용하여 코팅하여 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 정제를 제조하였다.

[1623]

[1624] <실시에 VI-7> 장용성 고분자를 드라이코팅으로 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 유희정 제조

[1625] 표 23에 나타난 성분 및 함량으로 칸데사르탄실렉세틸, 유당수화물, 옥수수전분, 및 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴리에틸렌글리콜6000, 및 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹인 후 위 혼합물과 연합 한 다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 직경 6.0 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제를 내핵으로 하고 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트, 미결정셀룰로오스, 및 스테아르산마그네슘의 혼합물과 함께 11 mm 펀치가 장착된 유희정타정기(RUD-1, Killian, 이하 동일기종 사용)에서 타정하여 드라이코팅 된 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 유희정을 제조하였다.

[1626] 표 23

장용성 고분자를 포함하는 칸데사르탄 지연방출성 과립 및 정제 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/단위제형)		
		실시예	실시예	실시예
		VI-5	VI-6	VI-7
주성분	칸데사르탄실렉세틸	16	16	16
부형제	유당수화물	58	68	68
부형제	옥수수전분	10	10	10
안정화제	폴리에틸렌글리콜6000	15	15	15
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	2	2	2
붕해제	카르복시메틸셀룰로오스칼슘	38	18	28
활택제	스테아르산마그네슘	1	1	1
장용성 고분자	히프로멜로오스아세테이드숙시네이트	100	20	240
부형제	미결정셀룰로오스	-	-	300
활택제	스테아르산마그네슘	-	-	10
	합 계	240	150	690

[1627]

[1628] <실시예 VI-8> 수불용중합체를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 과립 제조

[1629] 표 24에 나타난 성분 및 함량으로 유당수화물, 옥수수전분, 및 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴리에틸렌글리콜6000을 정제수에 녹이고 이 액에 칸데사르탄실렉세틸을 분산시킨 다음 이 분산액을 위 유당수화물, 옥수수전분, 및 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘 혼합물에 유동층 과립기를 이용하여 분무하였다. 얻어진 물질에 추가로 히드록시프로필셀룰로오스 수용액(5%(v/v))으로 분무하여 과립을 형성하였다. 따로 콜리코트 SR30D (Kollicoat SR 30D, 폴리비닐에세테이트 27%, 포비돈 2.7%, 소듐라우릴설페이트 0.3%, 및 정제수 70%, Basf)를 위에서 형성된 과립에 분무하여 과립을 코팅한 다음 건조 하였다. 상기 과립물에 스테아르산마그네슘 투입한 뒤 혼합하여 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 과립을 제조하였다.

[1630]

[1631] <실시예 VI-9> 수불용중합체를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 정제 제조

[1632] 표 24에 나타난 성분 및 함량으로 칸데사르탄실렉세틸, 유당수화물, 옥수수전분, 및 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴리에틸렌글리콜6000, 및 히드록시프로필셀룰로오스를

정제수에 녹인 후 위 혼합물과 연합한 다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 직경 6.0 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제에 콜리코트 SR30D로 코팅하여 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 정제를 제조하였다.

[1633] 표 24

수불용중합체를 포함하는 칸데사르탄 지연방출성 과립 및 정제 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/tablet)	
		실시에 VI-8	실시에 VI-9
주성분	칸데사르탄실렉세틸	16	16
부형제	유당수화물	38	58
부형제	옥수수전분	10	10
안정화제	폴리에틸렌글리콜6000	15	15
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	2	2
붕해제	카르복시메틸셀룰로오스칼슘	48	18
활택제	스테아르산마그네슘	1	1
수불용중합체	콜리코트 SR30D	120	40
	(정제수량을 제외한 합량)		
합 계		250	160

[1634]

[1635] <실시에 VI-10> 소수성화합물 및 친수성고분자를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 과립 제조

[1636] 표 25에 나타난 성분 및 함량으로 유당수화물, 옥수수전분, 및 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴리에틸렌글리콜6000을 정제수에 녹이고 이 액에 칸데사르탄실렉세틸을 분산시킨 다음 이 분산액을 위 유당수화물, 옥수수전분, 및 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘 혼합물에 유동층 과립기를 이용하여 분무하였다. 얻어진 물질에 추가로 히드록시프로필셀룰로오스 수용액(5%(v/v))으로 분무하여 과립을 형성하였다. 따로 카르나우바왁스, 히프로멜로오스, 및 폴리에틸렌글리콜6000을 정제수에 10%(v/v)가 되도록 분산시킨 후 위에서 형성된 과립에 분무하여 과립을 코팅한 다음 건조 하였다. 상기 과립물에 스테아르산마그네슘 투입한 뒤 혼합하여 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 과립을 제조하였다.

[1637]

[1638] <실시에 VI-11> 소수성화합물 및 친수성고분자를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 정제 제조

[1639] 표 25에 나타난 성분 및 함량으로 칸데사르탄실렉세틸, 유당수화물, 옥수수전분, 및 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴리에틸렌글리콜6000, 및 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹인 후 위 혼합물과 연합 한 다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 직경 6.0 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제에 카르나우바왁스, 히프로멜로오스, 및 폴리에틸렌글리콜6000을 정제수에 10%(v/v)가 되도록 분산시켜 제조한 코팅액으로 코팅하여 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 정제를 제조하였다.

[1640] 표 25

소수성화합물 및 친수성고분자를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 과립 및 정제 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/단위제형)	
		실시에 VI-10	실시에 VI-11
주성분	칸데사르탄실렉세틸	16	16
부형제	유당수화물	38	68
부형제	옥수수전분	10	10
안정화제	폴리에틸렌글리콜6000	15	15
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	2	2
붕해제	카르복시메틸셀룰로오스칼슘	48	18
활택제	스테아르산마그네슘	1	1
소수성화합물	카르나우바왁스	45	8
친수성고분자	히프로멜로오스	45	8
가소제	폴리에틸렌글리콜6000	10	4
	합 계	230	150

[1641]

[1642] <실시에 VI-12> 친수성고분자를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 과립 제조

[1643] 표 26에 나타난 성분 및 함량으로 유당수화물, 옥수수전분, 및 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴리에틸렌글리콜6000을 정제수에 녹이고 이 액에 칸데사르탄실렉세틸을 분산시킨 다음 이 분산액을 위 유당수화물, 옥수수전분, 및 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘 혼합물에 유동층 과립기를 이용하여 분무하였다. 얻어진 물질에 추가로 히드록시프로필셀룰로오스 수용액(5%(v/v))으로 분무하여 과립을 형성하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스 및 폴리에틸렌글리콜6000을 정제수에 10%(v/v)가 되도록 녹인 후 위에서 형성된

과립에 분무하여 과립을 코팅한 다음 건조 하였다. 상기 과립물에 스테아르산마그네슘 투입한 뒤 혼합하여 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 과립을 제조하였다.

[1644]

[1645] <실시에 VI-13> 친수성고분자를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 정제 제조

[1646] 표 26에 나타난 성분 및 함량으로 칸데사르탄실렉세틸, 유당수화물, 옥수수전분, 및 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴리에틸렌글리콜6000, 및 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹인 후 위 혼합물과 연합 한 다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 직경 6.0 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제에 히드록시프로필셀룰로오스 및 폴리에틸렌글리콜6000을 정제수에 10%(v/v)가 되도록 녹여 제조한 코팅액으로 코팅하여 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 정제를 제조하였다.

[1647] 표 26

친수성고분자를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 과립 및 정제 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/단위제형)	
		실시에 VI-12	실시에 VI-13
주성분	칸데사르탄실렉세틸	16	16
부형제	유당수화물	38	58
부형제	옥수수전분	10	10
안정화제	폴리에틸렌글리콜6000	15	15
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	2	2
붕해제	카르복시메틸셀룰로오스칼슘	48	28
활택제	스테아르산마그네슘	1	1
친수성고분자	히드록시프로필셀룰로오스	110	26
가소제	폴리에틸렌글리콜6000	20	4
	합 계	260	160

[1648]

[1649] <실시에 VI-14> 반투과성막 코팅기제 및 삼투압 조절제를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 과립 제조

[1650] 표 27에 나타난 성분 및 함량으로 유당수화물, 옥수수전분, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 및 염화나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴리에틸렌글리콜6000을 정제수에 녹이고 이 액에 칸데사르탄실렉세틸을 분산시킨 다음 이 분산액을 위 유당수화물, 옥수수전분, 및 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘 혼합물에 유동층 과립기를

이용하여 분무하였다. 얻어진 물질에 추가로 히드록시프로필셀룰로오스 수용액(5%(v/v))으로 분무하여 과립을 형성하였다. 따로 에틸셀룰로오스를 메틸렌클로라이드와 에탄올의 1:1 혼합액에 8%(w/w)가 되도록 용해시킨 후 위에서 형성된 과립에 분무하여 과립을 코팅한 다음 건조하였다. 상기 과립물에 스테아르산마그네슘 투입한 뒤 혼합하여 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 과립을 제조하였다.

[1651]

[1652] <실시에 VI-15> 반투과성막 코팅기제 및 삼투압 조절제를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 정제 제조

[1653] 표 27에 나타난 성분 및 함량으로 칸데사르탄실렉세틸, 유당수화물, 옥수수전분, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 및 염화나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴리에틸렌글리콜6000 및 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹인 후 위 혼합물과 연합 한 다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 직경 6.0 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제에 에틸셀룰로오스를 메틸렌클로라이드와 에탄올의 1:1 혼합액에 8%(w/w)가 되도록 용해시켜 제조한 코팅액으로 코팅하여 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 정제를 제조하였다.

[1654] 표 27

반투과성막 코팅기제 및 삼투압 조절제를 포함하는 칸데사르탄 지연방출성 과립 및 정제 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/단위제형)	
		실시에 VI-14	실시에 VI-15
주성분	칸데사르탄실렉세틸	16	16
부형제	유당수화물	28	58
부형제	옥수수전분	10	10
안정화제	폴리에틸렌글리콜6000	15	15
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	2	2
붕해제	카르복시메틸셀룰로오스칼슘	48	28
삼투압 조절제	염화나트륨	10	10
활택제	스테아르산마그네슘	1	1
반투과성막 코팅기제	에틸셀룰로오스	50	20
	합 계	180	160

[1655]

[1656] <실시에 VI-16> 장용성 고분자를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸의 지연방출성 펠렛 제조

[1657] 표 28에 나타난 성분 및 함량으로 슈가비드에 칸데사르탄실렉세틸, 폴리에틸렌글리콜6000, 히드록시프로필셀룰로오스, 및

카르복시메틸셀룰로오스칼슘을 정제수에 분산 및 용해시킨 액을 유동층 과립기를 이용하여 분무하여 코팅한다. 별도로 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트를 80%에 탄올에 8%(w/w)가 되도록 용해시켜 제조한 액을 위 비드에 다시 분무하여 코팅한 후 건조하여 칸데사르탄실렉세틸의 지연방출성 펠렛을 제조하였다.

[1658] 표 28

장용성 고분자를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸의 지연방출성 펠렛 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/pellet)
		실시에 VI-16
비드	슈가비드	90
주성분	칸데사르탄실렉세틸	16
안정화제	폴리에틸렌글리콜6000	15
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	2
붕해제	카르복시메틸셀룰로오스칼슘	20
장용성 고분자	히프로멜로오스아세테이트숙시네이트	76
	합 계	219

[1659]

[1660] <실시에 VI-17> 아토르바스타틴칼슘 - 칸데사르탄실렉세틸 2상의 매트릭스 정제 제조

[1661] 상기 실시에 VI-2의 아토르바스타틴칼슘 선방출성 과립(아토르바스타틴 칼슘으로서 10.85 mg 해당량)과 실시에 VI-5의 장용성 고분자를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 과립(칸데사르탄실렉세틸로서 16 mg 해당량)을 혼합한 다음 직경 10 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기로 타정하였다. 타정이 완료된 2상의 매트릭스정제를 표 29에 나타난 성분 및 함량으로 정제수에 10%(v/v)가 되도록 녹인 코팅액으로 코팅하였다.

[1662] 표 29

필름코팅층의 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/tablet)
필름코팅기제	히프로멜로오스	20
가소제	폴리에틸렌글리콜6000	5
차광제	산화티탄	5
	합 계	30

[1663] <실시에 VI-18> 아토르바스타틴칼슘을 코팅층에 함유한 칸데사르탄실렉세틸 필름코팅정의 제조

[1664] 상기 실시예 VI-9의 수불용중합체를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 정제에 표 30에 나타난 성분 및 함량으로 정제수에 10%(v/v)가 되도록 분산 용해시킨 코팅액으로 코팅하여 아토르바스타틴칼슘을 코팅층에 함유한 필름코팅정 정제를 제조하였다.

[1665] 표 30

아토르바스타틴칼슘을 함유한 필름코팅층의 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/tablet)
주성분	아토르바스타틴칼슘	10.85
안정화제	탄산칼슘	18.00
붕해제	크로스카멜로오스나트륨	3.00
필름코팅기제	히프로멜로오스	20.00
가소제	폴리에틸렌글리콜6000	5.00
차광제	산화티탄	5.00
	합 계	61.85

[1666]

[1667] <실시예 VI-19> 아토르바스타틴칼슘을 코팅층에 함유한 칸데사르탄실렉세틸 유핵필름코팅정의 제조

[1668] 상기 실시예 VI-7의 장용성 고분자를 드라이코팅으로 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 유핵정에 표 30에 나타난 성분 및 함량으로 정제수에 10%(v/v)가 되도록 녹인 코팅액으로 코팅하여 아토르바스타틴칼슘을 코팅층에 함유한 유핵필름코팅정을 제조하였다.

[1669]

[1670] <실시예 VI-20> 아토르바스타틴칼슘 - 칸데사르탄실렉세틸 2층정 제조

[1671] 상기 실시예 VI-2의 아토르바스타틴칼슘 선방출성 과립(아토르바스타틴 칼슘으로서 10.85 mg 해당량)과 실시예 VI-8의 수불용중합체를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 과립(칸데사르탄실렉세틸로서 16 mg 해당량)을 직경 10 mm 펀치가 장착된 로타리 삼층정 타정기(모델명, 제조사명, 이하 동일기종 사용)의 다른 과립 주입구에 각각 넣고 타정하여 2층정 제조하였다. 타정이 완료된 정제를 표 29에 나타난 성분 및 함량으로 정제수에 10%(v/v)가 되도록 녹인 코팅액으로 코팅하였다.

[1672]

[1673] <실시예 VI-21> 아토르바스타틴칼슘 - 칸데사르탄실렉세틸 다층정 제조

[1674] 상기 실시예 VI-2의 아토르바스타틴칼슘 선방출성 과립(아토르바스타틴 칼슘으로서 10.85 mg 해당량)을 1층 및 3층으로 1/2씩 분할투입하고 실시예 VI-10의 소수성화합물과 친수성고분자를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 과립(칸데사르탄실렉세틸로서 16 mg 해당량)을

중간층(2번째층)으로 하여 직경 10 mm 펀치가 장착된 로타리 삼층정 타정기의 다른 과일 주입구에 각각 넣고 타정하여 다층정을 제조하였다. 타정이 완료된 정제를 표 29에 나타난 성분 및 함량으로 정제수에 10%(v/v)가 되도록 녹인 코팅액으로 코팅하였다.

[1675]

[1676] <실시에 VI-22> 아토르바스타틴칼슘 - 칸데사르탄실렉세틸 유헤정 제조

[1677] 상기 실시에 VI-6의 장용성 고분자를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 정제를 내핵으로 하여 실시에 VI-3의 아토르바스타틴칼슘 선방출성 과일(아토르바스타틴 칼슘으로서 10.85 mg 해당량)과 함께 11 mm 펀치가 장착된 유헤정타정기에서 타정하여 유헤정을 제조하였다. 타정이 완료된 정제를 표 29에 나타난 성분 및 함량으로 정제수에 10%(v/v)가 되도록 녹인 코팅액으로 코팅하였다.

[1678]

[1679] <실시에 VI-23> 아토르바스타틴칼슘 - 칸데사르탄실렉세틸 유헤2중정 제조

[1680] 상기 실시에 VI-7의 장용성 고분자를 드라이코팅으로 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 유헤정의 타정 시 실시에 VI-1의 아토르바스타틴 선방출성 과일(아토르바스타틴 칼슘으로서 10.85 mg 해당량)을 또 다른 주입구로 가하여 2중정 중 한 층이 유헤정이 되도록 타정하여 유헤2중정을 제조하였다. 타정이 완료된 정제를 표 29에 나타난 성분 및 함량으로 정제수에 10%(v/v)가 되도록 녹인 코팅액으로 코팅하였다.

[1681]

[1682] <실시에 VI-24> 아토르바스타틴칼슘 - 칸데사르탄실렉세틸

캡슐제(정제+정제) 제조

[1683] 상기 실시에 VI-1의 아토르바스타틴칼슘 선방출성 과일(아토르바스타틴 칼슘으로서 10.85 mg 해당량)을 6 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기에서 타정한 후 그 정제를, 실시에 VI-13의 친수성고분자를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 정제와 함께 0호 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[1684]

[1685] <실시에 VI-25> 아토르바스타틴칼슘 - 칸데사르탄실렉세틸

캡슐제(과립+정제) 제조

[1686] 상기 실시에 VI-1의 아토르바스타틴칼슘 선방출성 과일(아토르바스타틴 칼슘으로서 10.85 mg 해당량)을 실시에 VI-11의 소수성화합물과 친수성고분자를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 정제와 함께 0호 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[1687]

[1688] <실시에 VI-26> 아토르바스타틴칼슘 - 칸데사르탄실렉세틸

캡슐제(정제+과립) 제조

[1689] 상기 실시에 VI-1의 아토르바스타틴칼슘 선방출성 과일(아토르바스타틴

칼슘으로서 10.85 mg 해당량)을 6 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기에서 타정한 후 그 정제를, 실시예 VI-12의 친수성고분자를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 과립(칸데사르탄실렉세틸로서 16 mg 해당량)과 함께 0호 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[1690]

[1691] <실시예 VI-27> 아토르바스타틴칼슘 - 칸데사르탄실렉세틸  
캡슐제(과립+과립) 제조

[1692] 상기 실시예 VI-1의 아토르바스타틴칼슘 선방출성 과립(아토르바스타틴 칼슘으로서 10.85 mg 해당량)과 실시예 VI-14의 반투과성막 코팅기제와 삼투압 조절제를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 과립(칸데사르탄실렉세틸로서 16 mg 해당량)과 함께 0호 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[1693]

[1694] <실시예 VI-28> 아토르바스타틴칼슘 - 칸데사르탄실렉세틸  
캡슐제(펠렛+정제) 제조

[1695] 상기 실시예 VI-4의 아토르바스타틴칼슘 선방출성 펠렛(아토르바스타틴 칼슘으로서 10.85 mg 해당량)과 실시예 VI-15의 반투과성막 코팅기제와 삼투압 조절제를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 정제와 함께 0호 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[1696]

[1697] <실시예 VI-29> 아토르바스타틴칼슘 - 칸데사르탄실렉세틸  
캡슐제(펠렛+과립) 제조

[1698] 상기 실시예 VI-4의 아토르바스타틴칼슘 선방출성 펠렛(아토르바스타틴 칼슘으로서 10.85 mg 해당량)과 실시예 VI-5의 장용성 고분자를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 과립(칸데사르탄실렉세틸로서 16 mg 해당량)과 함께 0호 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[1699]

[1700] <실시예 VI-30> 아토르바스타틴칼슘 - 칸데사르탄실렉세틸  
캡슐제(정제+펠렛) 제조

[1701] 상기 실시예 VI-1의 아토르바스타틴칼슘 선방출성 과립(아토르바스타틴 칼슘으로서 10.85 mg 해당량)을 6 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기에서 타정한 후 그 정제를, 실시예 VI-16의 장용성 고분자를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 펠렛(칸데사르탄실렉세틸로서 16 mg 해당량)과 함께 0호 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[1702]

[1703] <실시예 VI-31> 아토르바스타틴칼슘 - 칸데사르탄실렉세틸  
캡슐제(과립+펠렛) 제조

[1704] 상기 실시예 VI-1의 아토르바스타틴칼슘 선방출성 과립(아토르바스타틴

캡슐으로서 10.85 mg 해당량)과 실시예 VI-16의 장용성 고분자를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 펠렛과 함께 0호 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[1705]

[1706] <실시예 VI-32> 아토르바스타틴칼슘 - 칸데사르탄실렉세틸 캡슐제(과립+캡슐) 제조

[1707] 상기 실시예 VI-5의 장용성 고분자를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 과립(칸데사르탄실렉세틸로서 16 mg 해당량)을 2호 캡슐에 충전하고 그 캡슐을, 실시예 VI-1의 아토르바스타틴칼슘 선방출성 과립(아토르바스타틴 칼슘으로서 10.85 mg 해당량)과 함께 0호 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[1708]

[1709] <실시예 VI-33> 아토르바스타틴칼슘 - 칸데사르탄실렉세틸 캡슐제(과립+지연방출성 캡슐) 제조

[1710] 표 31에 나타난 성분 및 함량으로 칸데사르탄실렉세틸, 유당수화물, 폴리에틸렌글리콜6000, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 및 스테아르산마그네슘을 2호 캡슐에 충전한 다음 그 캡슐을, 히프로멜로오스아세테이트속시네이트를 80%에탄올에 용해시켜 제조한 코팅액을 이용하여 코팅하였다. 장용성 고분자로 코팅된 캡슐을 실시예 VI-1의 아토르바스타틴칼슘 선방출성 과립(아토르바스타틴 칼슘으로서 10.85 mg 해당량)과 함께 0호 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조하였다.

[1711] 표 31

칸데사르탄실렉세틸을 함유한 지연방출성 캡슐 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/capsule)
주성분	칸데사르탄실렉세틸	16
부형제	유당수화물	50
안정화제	폴리에틸렌글리콜6000	15
붕해제	카르복시메틸셀룰로오스칼슘	18
활택제	스테아르산마그네슘	1
장용성 고분자	히프로멜로오스아세테이트속시네이트	20
	합 계	120

[1712]

[1713] <실시예 VI-34> 아토르바스타틴칼슘 - 칸데사르탄실렉세틸 블리스터 포장 키트의 제조

[1714] 상기 실시예 VI-1의 아토르바스타틴칼슘 선방출성 과립(아토르바스타틴 칼슘으로서 10.85 mg 해당량)을 6 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기에서 타정한

후 그 정제를, 실시예 VI-6의 장용성 고분자를 포함하는 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 정제와 함께 하나의 PTP(Press Through Pack)포장용기(Minister A, 홍아엔지니어링)에 포장하여 동시복용이 가능한 포장키트를 제조하였다.

[1715]

[1716] <실시예 VI-35> 아토르바스타틴칼슘 - 칸데사르탄실렉세틸 유핵정 제조

[1717] 표 32에 나타난 성분 및 함량으로 칸데사르탄실렉세틸, 유당수화물, 옥수수전분, 및 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴리에틸렌글리콜6000, 및 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹인 후 위 혼합물과 연합한 다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 직경 6.0 mm 편치가 장착된 로타리 타정기에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제에 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트 및 콜리코트 SR30D를 80%에탄올에 8%(w/w)가 되도록 용해시켜 제조한 액을 가지고 코팅하여 칸데사르탄실렉세틸 지연방출성 정제를 제조하였다. 장용성 고분자와 수불용중합체가 포함되도록 제조된 정제를 실시예 VI-3의 아토르바스타틴칼슘 선방출성 과립과 함께 11 mm 편치가 장착된 유핵정타정기에서 타정하여 유핵정을 제조하였다. 타정이 완료된 정제를 표 29에 나타난 성분 및 함량으로 정제수에 10%(v/v)가 되도록 녹인 코팅액으로 코팅하였다.

[1718] 표 32

장용성 고분자와 수불용중합체를 포함하는 칸데사르탄 지연방출성 정제 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/tablet)
		실시예 VI-35
주성분	칸데사르탄실렉세틸	16
부형제	유당수화물	68
부형제	옥수수전분	10
안정화제	폴리에틸렌글리콜6000	15
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	2
붕해제	카르복시메틸셀룰로오스칼슘	18
활택제	스테아르산마그네슘	1
장용성 고분자	히프로멜로오스아세테이트숙시네이트	20
수불용중합체	콜리코트 SR30D	10*
	합 계	160

\*정제수량 제외 함량

[1719]

[1720] <실험예 VI-1> 용출 양상 시험1 (dissolution profile test)

[1721] 상기 실시예 VI-18 및 실시예 VI-20에서 얻은 정제와 실시예 VI-24에서 얻은

캡슐제를 대조제제로 리피토정(Pfizer: 아토르바스타틴 단일제)와 아타칸정(Astrazeneca: 칸데사르탄 단일제)을 사용하여 아래 조건에 따라 비교 용출시험을 실시하였다.

- [1722] 생체의 약물의 흡수경로와 유사하게 위의 산성조건은 pH 1.2액(대한약전 9개정 용출시험법의 제1액) 및 장관 조건은 pH 6.8(대한약전 9개정 용출시험법의 제2액)액으로 설정하여 시험을 진행하였으며 위 체류시간을 고려하여 pH 1.2액에서 2시간동안 용출을 진행하고 이후 pH 6.8에서 시험을 진행하는 방법으로 용출시험을 진행하였다.
- [1723] 용출시험 조건은 아래와 같다. 칸데사르탄이 난용성 물질임으로 계면활성제인 폴리소르베이트80을 1%농도로 용출액에 첨가하여 시험하였다.
- [1724]
- [1725] 용출시험 조건
- [1726] 시험법: 패들법
- [1727] 검체수: 각각 12개
- [1728] 회전수: 50회전/분
- [1729] 시험액: 1% 폴리소르베이트80을 함유한 pH 1.2액, 및 pH 6.8액
- [1730] 액 량: 900 mL
- [1731]
- [1732] 용출시험에서 얻어진 검액을 다음 조건에 따라 액체크로마토그래프법으로 정량하여 각각 제형의 용출율을 구하였다.
- [1733]
- [1734] 분석조건
- [1735] 분석법: 액체크로마토그래프
- [1736] 유 속: 1.5 mL/분
- [1737] 컬 럼: C18, 150 mm × 4.5 mm (5 μm)
- [1738] 주입량: 10 μL
- [1739] 검출기: 자외부흡광광도계(측정파장 257 nm)
- [1740] 이동상: 초산완충액과 아세트니트릴의 45 : 55 혼합액
- [1741] 초산완충액: 1.54 g의 초산암모늄을 정제수에 녹여 1,000 mL로 하고 초산을 이용하여 pH를 4.5로 조절한다.
- [1742]
- [1743] 용출시험결과 다음 도 21과 같은 결과를 얻을 수 있었으며 실시예 VI-18, VI-20, 및 VI-24의 아토르바스타틴 성분은 대조 제제인 리피토정과 비교하여 동등한 용출특성을 나타냈다. 하지만 칸데사르탄 성분은 대조 제제인 아타칸정과 비교할 때 120분~150분의 방출지연시간을 가짐을 확인할 수 있었다.
- [1744] 또한 지연방출성 물질의 종류와 제형에 따라 방출지연시간을 제어할 수 있음을 알 수 있었으며 이를 통하여 실시예의 모든 제형으로 본 발명의 약제학적 제제를 개발할 수 있음을 확인할 수 있다.

[1745]

[1746] <실험예 VI-2> 용출 양상 시험2 (dissolution profile test)

[1747] 상기 실시예 VI-22에서 얻은 정제와 실시예 VI-31, 실시예 VI-33에서 얻은 캡슐제, 및 실시예 VI-35에서 얻은 정제의 용출시험을 실시하였으며 용출시험 조건 및 분석조건은 실험예 VI-1과 동일하게 진행하였다.

[1748] 용출시험결과 다음 도 22와 같은 결과를 얻을 수 있었으며 실시예 VI-22, VI-31, VI-33, 및 VI-35의 아토르바스타틴 성분은 대조 제제인 리피토정과 비교하여 동등한 용출특성을 나타냈다. 하지만 칸데사르탄 성분은 대조 제제인 아타칸정과 비교할 때 120분~210분의 방출지연시간을 가짐을 확인할 수 있었다.

[1749] 또한 제형에 따라 방출지연시간을 제어할 수 있음을 알 수 있었으며 이를 통하여 실시예의 모든 제형으로 본 발명의 약제학적 제제를 개발할 수 있음을 확인할 수 있다.

[1750]

[1751] [실시예 및 실험예 VII] 피타바스타틴 및 로사르탄 함유 약제학적 제제

[1752]

[1753] <제조예 VII-1> 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립 제조

[1754] 표 33에 나타난 성분 및 함량으로 피타바스타틴칼슘(pitavastatin calcium, MSN.), 유당수화물(Lactose 200, DMV), 히프로멜로오스(Methocel, Colorcon), 메타규산알루미늄산마그네슘(Neusilin UFL2, Fujichemical), 및 저치환도히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC, Shinetsu)를 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 결합액으로 정제수(조성비당 35mg)를 이용하여 위 혼합물과 연합한 다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 스테아르산마그네슘(Magnesium stearate, Nof)을 투입한 뒤 혼합하여 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립을 제조하였다.

[1755]

[1756] <제조예 VII-2> 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립 제조

[1757] 표 33에 나타난 성분 및 함량으로 제조예 VII-1과 동일한 방법으로 제조하였다.

[1758]

[1759] <제조예 VII-3> 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립 제조

[1760] 표 33에 나타난 성분 및 함량으로 제조예 VII-1과 동일한 방법으로 제조하였다.

[1761] 표 33

피타바스타틴 선방출성 과립 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/단위제형)		
배합목적	성분명	제 조 예 VII-1	제 조 예 VII-2	제 조 예 VII-3
주성분	피타바스타틴칼슘	2	2	2
부형제	유당수화물	100.4	300.1	401.5
결합제	히프로멜로오스	2	6	9
안정화제	메타규산알루미늄산마그네슘	2.4	5.5	8.8
붕해제	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	12	24	48
활택제	스테아르산 마그네슘	1.2	2.4	4.7
합	계	120	340	474

[1762]

[1763] <제조예 VII-4> 피타바스타틴칼슘 선방출성 펠렛 제조

[1764] 표 34에 나타난 성분 및 함량으로 슈가비드(Non-pareil-101, Freund)에 피타바스타틴칼슘, 유당수화물, 메타규산알루미늄산마그네슘, 히프로멜로오스, 메타규산알루미늄산마그네슘, 및 저치환도히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 10%(w/w)가 되도록 분산 및 용해시킨 액을 유동층 과립기(GPCG 1, Glatt)를 이용하여 분무하여 코팅한 다음 건조하여 피타바스타틴칼슘 선방출성 펠렛을 제조하였다.

[1765] 표 34

피타바스타틴 선방출성 펠렛 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/단위제형)
배합목적	성분명	제조예 VII-4
비드	슈가비드	90
주성분	피타바스타틴칼슘	2
부형제	유당수화물	20
안정화제	메타규산알루미늄산마그네슘	0.4
결합제	히프로멜로오스	2
붕해제	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	10
합	계	124.4

[1766]

[1767] <제조예 VII-5> 장용성 고분자를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 과립 제조

[1768] 표 35에 나타난 성분 및 함량으로 로사르탄칼륨(Losartan potassium, Cipla), 미결정셀룰로오스(Vivapur 102, JRS), 유당수화물, 전호화전분(Starch 1500,

Colorcon), 및 전분글리콜산나트륨(Explotab, JRS)을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스(HPC-L, Hercules)를 정제수(조성비당 35mg)에 녹인 후, 이 액을 위 로사르탄칼륨, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 전호화전분, 및 전분글리콜산나트륨 혼합물에 유동층 과립기를 이용하여 분무하여 과립을 형성하였다. 따로 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트를 80%(v/v) 에탄올에 8%(w/w)가 되도록 용해시킨 후 위에서 형성된 과립에 분무하여 과립을 코팅한 다음 건조 하였다. 상기 과립물에 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 로사르탄칼륨 지연방출성 과립을 제조하였다.

[1769]

[1770] <제조예 VII-6> 장용성 고분자를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 정제 제조

[1771] 표 35에 나타난 성분 및 함량으로, 로사르탄칼륨, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 전호화전분, 및 전분글리콜산나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 물에 녹인 후 위 혼합물과 연합 한 다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 직경 6.0 mm 편치가 장착된 로타리 타정기(MRC-33, Sejong)에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제에 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트를 80%(v/v) 에탄올에 8%(w/w)가 되도록 용해시켜 제조한 액을 가지고 코팅기(SFC-30F, Sejong)를 사용하여 코팅하여 로사르탄칼륨 지연방출성 정제를 제조하였다.

[1772]

[1773] <제조예 VII-7> 장용성 고분자로 드라이코팅된 로사르탄 지연방출성 정제 제조

[1774] 표 35에 나타난 성분 및 함량으로, 로사르탄칼륨, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 전호화전분, 및 전분글리콜산나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수(조성비당 35mg)에 녹인 용액을 위 혼합물과 연합 한 다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 직경 6.0 mm 편치가 장착된 로타리 타정기에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제를 내핵으로 하고 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트, 미결정셀룰로오스, 및 스테아르산마그네슘의 혼합물과 함께 11 mm 편치가 장착된 유핵정타정기(RUD-1, Killian)에서 타정하여 드라이코팅된 로사르탄 지연방출성 유핵정을 제조하였다.

[1775] 표 35

장용성 고분자를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 과립 및 정제 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/단위제형)		
배합목적	성분명	제조예 VII-5	제조예 VII-6	제조예 VII-7
주성분	로사르탄칼륨	50	50	50
부형제	미결정셀룰로오스	21	21	21
부형제	유당수화물	15	15	15
부형제	전호화전분	15	15	15
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	2	2	2
붕해제	전분글리콜산나트륨	25	15	25
활택제	스테아르산마그네슘	2	2	2
장용성고분자	히프로멜로오스아세테이트속시네이트	80	20	240
부형제	미결정셀룰로오스	-	-	300
활택제	스테아르산마그네슘	-	-	10
합	계	210	140	680

[1776]

[1777] <제조예 VII-8> 수불용중합체를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 과립 제조

[1778] 표 36에 나타난 성분 및 함량으로 로사르탄칼륨, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 전호화전분, 및 전분글리콜산나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹인 후 이 액을 위 로사르탄칼륨, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 전호화전분, 및 전분글리콜산나트륨 혼합물에 유동층 과립기를 이용하여 분무하여 과립을 형성하였다. 따로 콜리코트 SR30D(Kollicoat SR 30D(폴리비닐아세테이트 27%, 포비돈 2.7%, 소디움라우릴설페이트 0.3%, 및 정제수 70%의 조성으로 구성된 혼합상품으로 액상으로 판매하고 있으며 코팅시 위 조성에서 정제수는 증발하여 제거 됨), Basf)를 위에서 형성된 과립에 분무하여 과립을 코팅한 다음 건조 하였다. 상기 과립물에 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 로사르탄칼륨 지연방출성 과립을 제조하였다.

[1779]

[1780] <제조예 VII-9> 수불용성 중합체를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 정제 제조

[1781] 표 36에 나타난 성분 및 함량으로 로사르탄칼륨, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 전호화전분, 및 전분글리콜산나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수(조성비당 35mg)에 녹인 용액을 위 혼합물과 연합 한 다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 직경 6.0 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기로 타정하였다. 타정이 완료된 정제에 콜리코트 SR30D로 코팅하여

로사르탄칼륨 지연방출성 정제를 제조하였다.

[1782] 표 36

수불용성 중합체를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 과립 및 정제 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/단위제형)	
배합목적	성분명	제조예 VII-8	제조예 VII-9
주성분	로사르탄칼륨	50	50
부형제	미결정셀룰로오스	21	16
부형제	유당수화물	15	15
부형제	전호화전분	15	15
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	2	2
붕해제	전분글리콜산나트륨	35	20
활택제	스테아르산마그네슘	2	2
수불용중합체	콜리코트 SR30D	120	40
합	계	260	160.2

[1783]

[1784] <제조예 VII-10> 소수성화합물 및 친수성고분자를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 과립 제조

[1785] 표 37에 나타난 성분 및 함량으로 로사르탄칼륨, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 전호화전분, 및 전분글리콜산나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수(조성비당 35mg)에 녹인 후 이 액을 위 로사르탄칼륨, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 전호화전분, 및 전분글리콜산나트륨 혼합물에 유동층 과립기를 이용하여 분무하여 과립을 형성하였다. 따로 카르나우바왁스(Cavawax W6, ISP), 히프로멜로오스(Pharmacoat, Shinetsu), 및 폴리에틸렌글리콜6000(PEG6000, Duksan)을 정제수에 10%(w/w)가 되도록 분산시킨 후 위에서 형성된 과립에 분무하여 과립을 코팅한 다음 건조 하였다. 상기 과립물에 스테아르산마그네슘 투입한 뒤 혼합하여 로사르탄칼륨 지연방출성 과립을 제조하였다.

[1786]

[1787] <제조예 VII-11> 소수성화합물 및 친수성고분자를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 정제 제조

[1788] 표 37에 나타난 성분 및 함량으로, 로사르탄칼륨, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 전호화전분, 및 전분글리콜산나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수(조성비당 35mg)에 녹인 후 위 혼합물과 연합 한 다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 직경 6.0 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제에 카르나우바왁스,

히프로멜로오스, 및 폴리에틸렌글리콜6000을 정제수에 10%(w/w)가 되도록 분산시켜 제조한 코팅액으로 코팅하여 로사르탄칼륨 지연방출성 정제를 제조하였다.

[1789] 표 37

소수성화합물 및 친수성고분자를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 과립 및 정제 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/단위 제형)	
배합목적	성분명	제조예 VII-10	제조예 VII-11
주성분	로사르탄칼륨	50	50
부형제	미결정셀룰로오스	21	26
부형제	유당수화물	15	15
부형제	전호화전분	15	15
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	2	2
붕해제	전분글리콜산나트륨	30	10
활택제	스테아르산마그네슘	2	2
소수성화합물	카르나우바왁스	45	8
친수성고분자	히프로멜로오스	45	8
가소제	폴리에틸렌글리콜6000	10	4
합	계	235	140

[1790]

[1791] <제조예 VII-12> 친수성고분자를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 과립 제조

[1792] 표 38에 나타난 성분 및 함량으로 로사르탄칼륨, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 전호화전분, 및 전분글리콜산나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수(조성비당 35mg)에 녹인 후 이 액을 위 로사르탄칼륨, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 전호화전분, 및 전분글리콜산나트륨 혼합물에 유동층 과립기를 이용하여 분무하여 과립을 형성하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스, 및 폴리에틸렌글리콜6000을 정제수에 10%(w/w)가 되도록 녹인 후 위에서 형성된 과립에 분무하여 과립을 코팅한 다음 건조 하였다. 상기 과립물에 스테아르산마그네슘 투입한 뒤 혼합하여 로사르탄칼륨 지연방출성 과립을 제조하였다.

[1793]

[1794] <제조예 VII-13> 친수성고분자를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 정제 제조

[1795] 표 38에 나타난 성분 및 함량으로 로사르탄칼륨, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 전호화전분, 및 전분글리콜산나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수(조성비당 35mg)에 녹인 후 위 혼합물과 연합 한 다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 직경 6.0 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제에 히드록시프로필셀룰로오스 및

폴리에틸렌글리콜6000을 정제수에 10%(w/w)가 되도록 녹여 제조한 코팅액으로 코팅하여 로사르탄칼륨 지연방출성 정제를 제조하였다.

[1796] 표 38

친수성고분자를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 과립 및 정제 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/단위제형)	
배합목적	성분명	제조예 VII-12	제조예 VII-13
주성분	로사르탄칼륨	50	50
부형제	미결정셀룰로오스	21	21
부형제	유당수화물	15	15
부형제	전호화전분	15	15
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	2	2
붕해제	전분글리콜산나트륨	25	15
활택제	스테아르산마그네슘	2	2
친수성고분자	포비돈	82	26
가소제	폴리에틸렌글리콜6000	5	4
합	계	215	150

[1797]

[1798] <제조예 VII-14> 반투과성막 코팅기제 및 삼투압 조절제를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 과립 제조

[1799] 표 39에 나타난 성분 및 함량으로 로사르탄칼륨, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 전호화전분, 염화나트륨(NaCl, Duksan), 및 전분글리콜산나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수(조성비당 35mg)에 녹인 후 이 액을 위 혼합물에 유동층 과립기를 이용하여 분무하여 과립을 형성하였다. 따로 에틸셀룰로오스(Etohccl, Colorcon)를 메틸렌클로라이드와 에탄올의 1:1 혼합액에 8%(w/w)가 되도록 용해시킨 후 위에서 형성된 과립에 분무하여 과립을 코팅한 다음 건조 하였다. 상기 과립물에 스테아르산마그네슘 투입한 뒤 혼합하여 로사르탄칼륨 지연방출성 과립을 제조하였다.

[1800]

[1801] <제조예 VII-15> 반투과성막 코팅기제 및 삼투압조절제를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 정제 제조

[1802] 표 39에 나타난 성분 및 함량으로, 로사르탄칼륨, 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 전호화전분, 염화나트륨, 및 전분글리콜산나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수(조성비당 35mg)에 녹인 후 위 혼합물과 연합 한 다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 직경 6.0 mm 펀치가 장착된

로타리 타정기에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제에 에틸셀룰로오스를 메틸렌클로라이드와 에탄올의 1:1 혼합액에 8%(w/w)가 되도록 용해시켜 제조한 코팅액으로 코팅하여 로사르탄칼륨 지연방출성 정제를 제조하였다.

[1803] 표 39

반투과성막 코팅기제 및 삼투제를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 과립 및 정제 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/단위 제형)	
배합목적	성분명	제조예 VII-14	제조예 VII-15
주성분	로사르탄칼륨	50	50
부형제	미결정셀룰로오스	21	16
부형제	유당수화물	15	15
부형제	전호화전분	15	15
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	2	2
붕해제	전분글리콜산나트륨	20	10
삼투압조절제	염화나트륨	10	10
활택제	스테아르산마그네슘	2	2
반투과성막 코팅 기제	에틸셀룰로오스	50	20
합	계	185	140

[1804]

[1805] <제조예 VII-16> 장용성고분자를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 펠렛 제조

[1806] 표 40에 나타난 성분 및 함량으로 슈가비드에 로사르탄칼륨,

히드록시프로필셀룰로오스, 및 전분글리콜산나트륨을 정제수에 10%(w/w)가 되도록 분산 및 용해시킨 액을 유동층 과립기를 이용하여 분무하여 코팅한다. 별도로 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트를 80%(v/v)에탄올에 8%(w/w)가 되도록 용해시켜 제조한 액을 위 비드에 다시 분무하여 코팅한 후 건조하여 로사르탄칼륨의 지연방출성 펠렛을 제조하였다.

[1807] 표 40

장용성고분자를 이용한 로사르탄칼륨의 지연방출성 펠렛 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/단위제형)
배합목적	성분명	제조예 VII-16
비드	슈가비드	90
주성분	로사르탄칼륨	50
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	5
붕해제	전분글리콜산나트륨	20
장용성고분자	히프로멜로오스아세테이트속시네이트	50
합	계	215

[1808]

[1809] <실시에 VII-1> 피타바스타틴칼슘 - 로사르탄칼륨 2상의 매트릭스 정제 제조

[1810] 상기 제조예 VII-2의 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립과 제조예 VII-5의 장용성고분자를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 과립을 혼합한 다음 직경 10 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기로 타정하였다. 타정이 완료된 2상의 매트릭스정제를 표 41에 나타난 함량을 갖는 성분을 정제수에 10%(w/w)가 되도록 녹인 코팅액으로 코팅하였다.

[1811] 표 41

필름코팅층의 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/tablet)
필름코팅기제	히프로멜로오스(Pharmacoat, Shinetsu)	20
가소제	폴리에틸렌글리콜6000	5
차광제	산화티탄(Fanglian, JHP)	5
합	계	30

[1812]

[1813] <실시에 VII-2> 피타바스타틴칼슘을 코팅층에 함유한 로사르탄칼륨 필름코팅정의 제조

[1814] 상기 제조예 VII-9의 수불용성 중합체를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 정제에 표 42에 나타난 함량을 갖는 성분을 정제수에 10%(w/w)가 되도록 녹인 코팅액으로 코팅하여 피타바스타틴칼슘을 코팅층에 함유한 필름코팅정 정제를 제조하였다.

[1815]

[1816] <실시에 VII-3> 피타바스타틴칼슘을 코팅층에 함유한 로사르탄 유핵필름코팅정의 제조

[1817] 상기 제조에 VII-7의 장용성고분자로 드라이코팅된 로사르탄 지연방출성 유핵정에 표 42에 나타난 함량을 갖는 성분을 정제수에 10%(w/w)가 되도록 녹인 코팅액으로 코팅하여 피타바스타틴칼슘을 코팅층에 함유한 유핵필름코팅정을 제조하였다.

[1818] 표 42

피타바스타틴칼슘을 함유한 필름코팅층의 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/tablet)
주성분	피타바스타틴칼슘	10.4
안정화제	삼염기칼슘인산염(TCP, Rhodia)	5
붕해제	크로스포비돈	9.6
필름코팅기제	히프로멜로오스(Pharmacoat, Shinetsu)	20
가소제	폴리에틸렌글리콜6000	5
차광제	산화티탄	5
합	계	55

[1819]

[1820] <실시에 VII-4> 피타바스타틴칼슘 - 로사르탄칼륨 2중정 제조

[1821] 상기 제조에 VII-2의 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립과 제조에 VII-8의 수불용성중합체를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 과립을 직경 10 mm 펀치가 장착된 로타리 삼중정 타정기(MRC-37T, Sejong)의 다른 과립 주입구에 각각 넣고 타정하여 2중정을 제조하였다. 타정이 완료된 정제를 표41에 나타난 함량을 갖는 성분을 정제수에 10%(w/w)가 되도록 녹인 코팅액으로 코팅하였다.

[1822]

[1823] <실시에 VII-5> 피타바스타틴칼슘 - 로사르탄칼륨 다중정 제조

[1824] 상기 제조에 VII-2의 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립을 1층 및 3층으로 분할하고, 제조에 VII-10의 소수성화합물과 친수성고분자를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 과립을 중간층(2번째층)으로 하여 직경 10 mm 펀치가 장착된 로타리 삼중정 타정기의 다른 과립 주입구에 각각 넣고 타정하여 다중정을 제조하였다. 타정이 완료된 정제를 표 41에 나타난 함량을 갖는 성분을 정제수에 10%(w/w)가 되도록 녹인 코팅액으로 코팅하였다.

[1825]

[1826] <실시에 VII-6> 피타바스타틴칼슘 - 로사르탄칼륨 유핵정 제조

[1827] 상기 제조에 VII-6의 장용성고분자를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 정제를 내핵으로 하여 제조에 VII-3의 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립과 함께 11 mm 펀치가 장착된 유핵정타정기에서 타정하여 유핵정을 제조하였다. 타정이 완료된 정제를 표 41에 함량을 갖는 성분을 정제수에 10%(w/w)가 되도록 녹인

코팅액으로 코팅하였다.

[1828]

[1829] <실시에 VII-7> 피타바스타틴칼슘 - 로사르탄 유핵2중정 제조

[1830] 상기 제조에 VII-7의 장용성고분자로 드라이코팅된 로사르탄 지연방출성 유핵정의 타정시 제조에 VII-1의 피타바스타틴 선방출성 과립을 또 다른 주입구로 가하여 2중정 중 한 층이 유핵정이 되도록 타정하여 유핵2중정을 제조하였다. 타정이 완료된 정제를 표 41에 나타난 함량을 갖는 성분을 정제수에 10%(w/w)가 되도록 녹인 코팅액으로 코팅하였다.

[1831]

[1832] <실시에 VII-8> 피타바스타틴칼슘 - 로사르탄칼륨 캡슐제(정제+정제) 제조

[1833] 상기 제조에 VII-1의 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립을 6 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기에서 타정하고, 제조에 VII-13의 친수성고분자를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 정제와 함께 0호 캡슐에 충전하여 정제 2개가 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.

[1834]

[1835] <실시에 VII-9> 피타바스타틴칼슘 - 로사르탄칼륨 캡슐제(과립+정제) 제조

[1836] 상기 제조에 VII-1의 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립을 제조에 VII-11의 소수성화합물과 친수성고분자를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 정제와 함께 0호 캡슐에 충전하여 과립과 정제가 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.

[1837]

[1838] <실시에 VII-10> 피타바스타틴칼슘 - 로사르탄칼륨 캡슐제(정제+과립) 제조

[1839] 상기 제조에 VII-1의 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립을 6 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기에서 타정하고, 제조에 VII-12의 친수성고분자를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 과립과 함께 0호 캡슐에 충전하여 정제와 과립이 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.

[1840]

[1841] <실시에 VII-11> 피타바스타틴칼슘 - 로사르탄칼륨 캡슐제(과립+과립) 제조

[1842] 상기 제조에 VII-1의 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립과, 제조에 VII-14의 반투과성막코팅기제와 삼투압 조절제를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 과립을 함께 0호 캡슐에 충전하여 과립과 과립이 포함되어 있는 캡슐제를 제조하였다.

[1843]

[1844] <실시에 VII-12> 피타바스타틴칼슘 - 로사르탄칼륨 캡슐제(펠렛+정제) 제조

[1845] 상기 제조에 VII-4의 피타바스타틴칼슘 선방출성 펠렛과, 제조에 VII-15의 반투과성막 코팅기제와 삼투압 조절제를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 정제를 함께 0호 캡슐에 충전하여 펠렛과 정제가 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.

[1846]

- [1847] <실시예 VII-13> 피타바스타틴칼슘 - 로사르탄칼륨 캡슐제(펠렛+과립) 제조
- [1848] 상기 제조에 VII-4의 피타바스타틴칼슘 선방출성 펠렛과 제조에 VII-5의 장용성고분자를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 과립을 함께 0호 캡슐에 충전하여 펠렛과 과립이 포함되어 있는 캡슐제를 제조하였다.
- [1849]
- [1850] <실시예 VII-14> 피타바스타틴칼슘 - 로사르탄칼륨 캡슐제(정제+펠렛) 제조
- [1851] 상기 제조에 VII-1의 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립을 6 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기에서 타정하고, 제조에 VII-16의 장용성고분자를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 펠렛과 함께 0호 캡슐에 충전하여 정제와 펠렛이 포함되어 있는 캡슐제를 제조하였다.
- [1852]
- [1853] <실시예 VII-15> 피타바스타틴칼슘 - 로사르탄칼륨 캡슐제(과립+펠렛) 제조
- [1854] 상기 제조에 VII-1의 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립과 제조에 VII-16의 장용성고분자를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 펠렛을 함께 0호 캡슐에 충전하여 과립과 펠렛이 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.
- [1855]
- [1856] <실시예 VII-16> 피타바스타틴칼슘 - 로사르탄칼륨 캡슐제(과립+캡슐) 제조
- [1857] 상기 제조에 VII-5의 장용성고분자를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 과립을 2호 캡슐에 충전한 후, 제조에 VII-1의 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립과 함께 0호 캡슐에 충전하여 과립과 캡슐이 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.
- [1858]
- [1859] <실시예 VII-17> 피타바스타틴칼슘 - 로사르탄칼륨 캡슐제(과립+지연방출성 캡슐) 제조
- [1860] 표 43에 나타난 성분 및 함량으로 로사르탄칼륨, 유당수화물, 전분글리콜산나트륨, 및 이산화규소를 2호 캡슐에 충전한 다음, 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트를 80%(v/v)에 탄올에 8%(w/w)가 되도록 용해시켜 제조한 코팅액으로 코팅하여 지연방출성 캡슐을 제조하였다. 지연방출성 캡슐을 제조에 VII-1의 피타바스타틴칼슘 속방출 과립과 함께 0호 캡슐에 충전하여 과립과 지연방출성 캡슐이 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.
- [1861] 표 43

로사르탄칼륨을 함유한 지연방출성 캡슐 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/capsule)
주성분	로사르탄칼륨	50
부형제	유당수화물	15
붕해제	전분글리콜산나트륨	15
활택제	이산화규소	5
장용성고분자	히프로멜로오스아세테이트속시네이트	30
합	계	115

[1862]

[1863] <실시에 VII-18> 피타바스타틴칼슘 - 로사르탄칼륨 블리스터 포장 키트의 제조

[1864] 상기 제조에 VII-1의 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립을 6 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기에서 타정하고, 제조에 VII-6의 장용성고분자를 이용한 로사르탄칼륨 지연방출성 정제와 함께 하나의 PTP(Press Through Pack)포장용기에 포장하여 동시복용이 가능한 포장키트를 제조하였다.

[1865]

[1866] <실험에 VII-1> 용출 양상 시험1 (dissolution profile test)

[1867] 상기 실시예 VII-2(주성분의 필름코팅 정제), 및 실시예 VII-4(2중정제)에서 얻은 정제와 실시예 VII-8(정제+정제가 캡슐에 충전된 캡슐제)에서 얻은 캡슐제와 대조제제로 리마로정(choong-wae: 피타바스타틴 단일제)와 코자정(MSD : 로사르탄 단일제)을 사용하여 아래 조건에 따라 비교 용출시험을 실시하였다.

[1868] 생체의 약물의 흡수경로와 유사하게 위의 산성조건은 pH 1.2액(대한약전 9개정 용출시험법의 제1액) 및 장관 조건은 pH 6.8(대한약전 9개정 용출시험법의 제2액)액으로 설정하여 시험을 진행하였으며 위 체류시간을 고려하여 pH 1.2액에서 2시간동안 용출을 진행하고 이후 pH 6.8에서 시험을 진행하는 방법으로 용출시험을 진행하였다.

[1869]

[1870] 용출시험 조건

[1871] 시험법: 패들법

[1872] 검체수: 각각 12 개

[1873] 회전수: 50회전/분

[1874] 시험액: pH 1.2액, 및 pH 6.8액

[1875] 액 량: 900 mL

[1876]

- [1877] 용출시험에서 얻어진 검액을 다음 조건에 따라 액체크로마토그래프법으로 정량하여 각각 제형의 용출율을 구하였다.
- [1878]
- [1879] 분석조건
- [1880] 분석법: 액체크로마토그래프
- [1881] 유 속: 1 mL/분
- [1882] 컬럼: C18, 150 mm x 4.5 mm, 5  $\mu$ m
- [1883] 주입량: 10  $\mu$ L
- [1884] 검출기: 자외부흡광도계(측정파장 254 nm)
- [1885] 이동상: 아세토니트릴, 메탄올, 인산완충액(25 : 30 : 45) 혼합액
- [1886] 인산완충액: 정제수 1,000 mL에 트리에틸아민 7 mL를 가하고 인산을 이용하여 pH를 2.5로 조절한다.
- [1887]
- [1888] 용출시험결과 다음 표 44 및 도 23과 같은 결과를 얻을 수 있었다. 도 23은 그 결과 실시예 VII-2, VII-4, VII-8의 피타바스타틴 성분은 대조 제제인 리바로정과 비교하여 동등한 용출특성을 나타냈다. 그러나 로사르탄 성분은 대조 제제인 코자정과 비교할 때 120분~180분의 방출지연시간을 가짐을 확인할 수 있었다.
- [1889] 또한 지연방출성 물질의 종류와 제형에 따라 방출지연시간을 제어할 수 있음을 알 수 있었으며, 이를 통하여 실시예의 모든 제형은 본 발명의 피타바스타틴과 로사르탄을 목적하는 바와 같이 방출할 수 있음을 확인할 수 있었다.
- [1890] 표 44

실험예 VII-1의 용출시험결과표

시간(분)	평균 용출률(%)							
	피타바스타틴				로사르탄			
	대 조 제 제	실 시 예 VII-2	실 시 예 VII-4	실 시 예 VII-8	대 조 제 제	실 시 예 VII-2	실 시 예 VII-4	실 시 예 VII-8
15	92.5	95.7	95.1	93.1	5.6	0.0	0.0	0.0
30	96.8	96.2	98.2	98.0	12.4	0.0	0.0	1.1
60	97.5	97.4	99.8	99.9	36.1	0.0	0.0	3.0
90	-	-	-	-	67.8	2.6	1.6	8.3
120	-	-	-	-	81.8	11.8	8.5	22.1
150	-	-	-	-	-	31.8	20.8	51.3
180	-	-	-	-	-	65.0	38.7	81.1
210	-	-	-	-	-	85.7	65.1	95.6
240	-	-	-	-	-	92.3	82.1	98.1
270	-	-	-	-	-	95.1	93.7	99.0
300	-	-	-	-	-	96.3	95.3	99.5
360	-	-	-	-	-	96.6	96.4	100.6
지연시간 (20%방출)	15 분 미 만	15 분 미 만	15 분 미 만	15분미만	약30분	약120분	약150분	약90분
지연시간 (40%방출)	15 분 미 만	15 분 미 만	15 분 미 만	15분미만	약60분	약150분	약180분	약120분

[1891]

[1892] <실험예 VII-2> 용출 양상 시험2 (dissolution profile test)

[1893] 상기 실시예 VII-6(유핵정제)에서 얻은 정제와 실시예 VII-15(과립+펠렛이 충전된 캡슐제), 및 실시예 VII-17(과립+지연방출성 캡슐이 충전된 캡슐제)에서 얻은 캡슐제의 용출시험을 실시하였으며 용출시험 조건 및 분석조건은 실험예 VII-1과 동일하게 진행하였다.

[1894] 용출시험결과 다음 표 45 및 도 24와 같은 결과를 얻을 수 있었다. 도 24는 도의 실시예 VII-6, VII-15, VII-17의 피타바스타틴 성분은 대조 제제인 리바로정과 비교하여 동등한 용출특성을 나타냈다. 그러나 로사르탄 성분은 대조 제제인 코자정과 비교할 때 120분~150분의 방출지연시간을 가짐을 확인할 수 있었다.

[1895] 또한 제형에 따라 방출지연시간을 제어할 수 있음을 알 수 있었으며, 이를 통하여 실시예의 모든 제형은 본 발명의 피타바스타틴과 로사르탄을 목적하는 바와 같이 방출할 수 있음을 확인할 수 있었다.

[1896] 표 45

실험예2의 용출시험결과표

시간(분)	평균 용출률(%)							
	피타바스타틴				로사르탄			
	대 조 제 제 ( 실험 예 VII-1)	실 시 예 VII-6	실 시 예 VII-15	실 시 예 VII-17	대 조 제 제 ( 실험 예 VII-1)	실 시 예 VII-6	실 시 예 VII-15	실 시 예 VII-17
15	92.5	95.4	91.2	97.6	5.6	0.0	0.0	0.0
30	96.8	98.7	99.0	99.8	12.4	0.0	0.0	0.0
60	97.5	99.0	99.6	100.4	36.1	0.0	0.0	0.0
90	-	-	-	-	67.8	0.0	0.0	0.0
120	-	-	-	-	81.8	0.0	0.0	0.0
135	-	-	-	-	-	25.8	10.7	39.7
150	-	-	-	-	-	72.3	22.6	88.9
180	-	-	-	-	-	97.5	51.8	99.6
210	-	-	-	-	-	99.5	85.9	100.0
240	-	-	-	-	-	100.1	95.6	100.3
300	-	-	-	-	-	100.4	98.7	100.6
360	-	-	-	-	-	100.8	99.0	101.2
지연시간 (20%방출)	15 분 미 만	15 분 미 만	15 분 미 만	15분미만	약30분	약120분	약135분	약120분
지연시간 (40%방출)	15 분 미 만	15 분 미 만	15 분 미 만	15분미만	약60분	약135분	약150분	약135분

[1897]

[1898] [실시에 및 실험예 VIII] 피타바스타틴 및 이베사르탄 함유 약제학적 제제

[1899]

[1900] <제조예 VIII-1> 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립 제조

[1901] 표 46에 나타난 성분 및 함량으로, 피타바스타틴칼슘(Pitavastatin calcium, MSN), 유당수화물(Lactose200, DMV), 히프로멜로오스(Pharmacoat 603, Shinetsu) 메타규산알루미늄산마그네슘(Neusilin UFL2, Fujichemical) 및 저치환도히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC 21, Shinetsu)를 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 결합액으로 정제수(조성비 당 20mg)을 이용하여 위 혼합물과 연합한 다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 스테아르산마그네슘(Magnesium stearate, Nof)을 투입한 뒤 혼합하여 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립을 제조하였다.

[1902]

[1903] <제조예 VIII-2> 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립 제조

[1904] 표 46에 나타난 성분 및 함량으로, 제조예 VIII-1과 동일한 방법으로 정제수(조성비 당 40mg)을 이용하여 제조하였다.

[1905]

- [1906] <제조예 VIII-3> 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립 제조
- [1907] 표 46에 나타난 성분 및 함량으로, 제조예 VIII-1과 동일한 방법으로 정제수(조성비 당 55mg)을 이용하여 제조하였다.
- [1908] 표 46

피타바스타틴 선방출성 과립 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/단위제형)		
		제조예 VIII-1	제조예 VIII-2	제조예 VIII-3
주성분	피타바스타틴칼슘	2	2	2
부형제	유당수화물	100.4	300.1	401.5
결합제	히프로멜로오스	2	6	9
안정화제	메타규산알루미늄산마그네슘	2.4	5.5	8.8
붕해제	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	12	24	48
활택제	스테아르산마그네슘	1.2	2.4	4.7
합	계	120	340	474

- [1909]
- [1910] <제조예 VIII-4> 피타바스타틴칼슘 선방출성 펠렛 제조
- [1911] 표 47에 나타난 성분 및 함량으로, 슈가비드(Non-pareil-101, Freund)에 피타바스타틴칼슘, 유당수화물, 메타규산알루미늄산마그네슘, 히프로멜로오스, 및 저치환도히드록시프로필셀룰로오스를 정제수(조성비당 800mg)에 분산 및 용해시킨 액을 유동층 과립기(GPCG1, Glatt)를 이용하여 분무하여 코팅한 다음 건조하여 피타바스타틴칼슘 선방출성 펠렛을 제조하였다.
- [1912] 표 47

피타바스타틴 선방출성 펠렛 조성

배합목적	성분명	조성비 (mg/단위제형)
		제조예 VIII-4
비드	슈가비드	90
주성분	피타바스타틴칼슘	2
부형제	유당수화물	20
안정화제	메타규산알루미늄산마그네슘	0.4
결합제	히프로멜로오스	2
붕해제	저치환도히드록시프로필셀룰로오스	10
합	계	124.4

- [1913]

[1914] <제조예 VIII-5> 장용성 고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립 제조  
 [1915] 표 48에 나타난 성분 및 함량으로, 이베사르탄(Irbesartan USP, Ranbaxy) 유당수화물, 미결정셀룰로오스(Vivapur 101, JRS), 전호화전분(Starch 1500, Colorcon) 및 크로스카멜로스나트륨(Vivasol, JRS)을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴록사머188(Lutrol F68, Basf)을 정제수(조성비당 35mg)에 녹인 후 이 액을 위 이베사르탄, 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 및 크로스카멜로스나트륨 혼합물에 유동층 과립기를 이용하여 분무하여 과립을 형성하였다. 따로 히프로멜로오스아세테이트속시네이트(HPMC-AS, Shinetsu)를 80%v/v에탄올(조성비당 1200mg)에 용해시킨 후 위에서 형성된 과립에 분무하여 과립을 코팅한 다음 건조 하였다. 상기 과립물에 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 이베사르탄 지연방출성 과립을 제조하였다.

[1916]

[1917] <제조예 VIII-6> 장용성 고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 정제제조  
 [1918] 표 48에 나타난 성분 및 함량으로, 이베사르탄, 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 및 크로스카멜로스나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴록사머188을 정제수(조성비당 20mg)에 녹인 후 위 혼합물과 연합 한 다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 콜로이드성 이산화규소(Aerosil 200VV, Degussa), 및 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 직경 6.0 mm 편치가 장착된 로타리 타정기(MRC-33, 세종기계)에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제에 히프로멜로오스아세테이트속시네이트를 80%v/v에탄올(조성비당 300mg)에 용해시켜 제조한 코팅액으로 코팅하여 이베사르탄 지연방출성 정제를 제조하였다.

[1919] 표 48

장용성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립 및 정제 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/단위제형)	
		제조예 VIII-5	제조예 VIII-6
주성분	이베사르탄	75	75
부형제	유당수화물	20	10
부형제	미결정셀룰로오스	18	8
부형제	전호화전분	5	5
붕해제	크로스카멜로스나트륨	35	20
부형제	폴록사머188	5	5
활택제	콜로이드성 이산화규소	-	5
활택제	스테아르산마그네슘	2	2
장용성고분자	히프로멜로오스아세테이트속시네이트	80	20
합	계	240	150

[1920]

[1921] <제조예 VIII-7> 수불용성 중합체를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립 제조

[1922] 표 49에 나타난 성분 및 함량으로 이베사르탄, 유당수화물, 미결정셀룰로오스,

전호화전분, 및 크로스카멜로스나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다.

별도로 폴록사머188을 정제수(조성비 당 25mg)에 녹인 후 이 액을 위

이베사르탄, 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 및

크로스카멜로스나트륨 혼합물에 유동층 과립기를 이용하여 분무하여 과립을

형성하였다. 따로 콜리코트 SR30D(Kollicoat SR 30D(폴리비닐아세테이트 27%,

포비돈 2.7%, 소디움라우릴설페이트 0.3%, 및 정제수 70%의 조성으로 구성된

혼합상품으로 액상으로 판매하고 있으며 코팅시 위 조성에서 정제수는

증발하여 제거 됨), Basf) 를 위에서 형성된 과립에 분무하여 과립을 코팅한 다음

건조 하였다. 상기 과립물에 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여

이베사르탄 지연방출성 과립을 제조하였다.

[1923]

[1924] <제조예 VIII-8> 수불용성 중합체를 이용한 이베사르탄 지연방출성 정제 제조

[1925] 표 49에 나타난 성분 및 함량으로, 이베사르탄, 유당수화물, 미결정셀룰로오스,

전호화전분, 및 크로스카멜로스나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다.

별도로 폴록사머188을 정제수 (조성비 당 20mg)에 녹인 후 위 혼합물과 연합 한

다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 이산화규소, 및

스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 직경 6.0 mm 펀치가 장착된 로타리

타정기에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제에 콜리코트 SR30D(Kollicoat SR

30D(폴리비닐아세테이트 27%, 포비돈 2.7%, 소디움라우릴설페이트 0.3%, 및

정제수 70%의 조성으로 구성된 혼합상품으로 액상으로 판매하고 있으며 코팅시

위 조성에서 정제수는 증발하여 제거 됨), Basf) 코팅액으로 코팅하여

이베사르탄 지연방출성 정제를 제조하였다.

[1926] 표 49

수불용성 중합체를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립 및 정제 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/단위제형)	
		제조예 VIII-7	제조예 VIII-8
주성분	이베사르탄	75	75
부형제	유당수화물	20	10
부형제	미결정셀룰로오스	28	8
부형제	전호화전분	5	5
붕해제	크로스카멜로스나트륨	45	20
부형제	폴록사머188	5	5
활택제	이산화규소	-	5
활택제	스테아르산마그네슘	2	2
수불용중합체	콜리코트 SR30D	120	40
합	계	300	170

[1927]

[1928] <제조예 VIII-9> 소수성화합물 및 친수성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립 제조

[1929] 표 50 에 나타난 성분 및 함량으로 이베사르탄, 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 및 크로스카멜로스나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴록사머188을 정제수(조성비 당 25mg)에 녹인 후 이 액을 위 이베사르탄, 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 및 크로스카멜로스나트륨 혼합물에 유동층 과립기를 이용하여 분무하여 과립을 형성하였다. 따로 카르나우바왁스(Cavawax W6, ISP), 히프로멜로오스(Pharmacoat 603, Shinetsu), 및 폴리에틸렌글리콜6000(PEG6000, Duksan)을 정제수(조성비 당 1000mg)에 분산시킨 후 위에서 형성된 과립에 분무하여 과립을 코팅한 다음 건조 하였다. 상기 과립물에 스테아르산마그네슘 투입한 뒤 혼합하여 이베사르탄 지연방출성 과립을 제조하였다.

[1930]

[1931] <제조예 VIII-10> 소수성화합물 및 친수성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 정제 제조

[1932] 표 50 에 나타난 성분 및 함량으로, 이베사르탄, 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 및 크로스카멜로스나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴록사머188을 정제수(조성비 당 20mg)에 녹인 후 위 혼합물과 연합 한 다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 이산화규소, 및 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 직경 6.0 mm 펀치가 장착된 로타리

타정기에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제에 카르나우바왁스, 히프로멜로오스, 및 폴리에틸렌글리콜6000을 정제수(조성비 당 1200mg)에 분산시켜 제조한 코팅액으로 코팅하여 이베사르탄 지연방출성 정제를 제조하였다.

[1933] 표 50

소수성화합물 및 친수성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립 및 정제 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/단위제형)	
		제조예 VIII-9	제조예 VIII-10
주성분	이베사르탄	75	75
부형제	유당수화물	20	10
부형제	미결정셀룰로오스	28	8
부형제	전호화전분	5	5
붕해제	크로스카멜로스나트륨	45	20
부형제	폴록사머188	5	5
활택제	이산화규소	-	5
활택제	스테아르산마그네슘	2	2
소수성화합물	카르나우바왁스	45	8
친수성고분자	히프로멜로오스	45	8
가소제	폴리에틸렌글리콜6000	10	4
합	계	280	150

[1934]

[1935] <제조예 VIII-11> 친수성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립 제조

[1936] 표 51에 나타난 성분 및 함량으로, 이베사르탄, 유당수화물, 미결정셀룰로오스,

전호화전분, 및 크로스카멜로스나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다.

별도로 폴록사머188을 정제수(조성비 당 20mg)에 녹인 후 이 액을 위

이베사르탄, 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 및

크로스카멜로스나트륨 혼합물에 유동층 과립기를 이용하여 분무하여 과립을

형성하였다. 따로 히드록시프로필셀룰로오스, 및 폴리에틸렌글리콜6000을

정제수(조성비 당 900mg)에 녹인 후 위에서 형성된 과립에 분무하여 과립을

코팅한 다음 건조 하였다. 상기 과립물에 스테아르산마그네슘 투입한 뒤

혼합하여 이베사르탄 지연방출성 과립을 제조하였다.

[1937]

[1938] <제조예 VIII-12> 친수성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 정제 제조

[1939] 표 51에 나타난 성분 및 함량으로, 이베사르탄, 유당수화물, 미결정셀룰로오스,

전호화전분, 및 크로스카멜로스나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다.

별도로 폴록사머188을 정제수(조성비 당 20mg)에 녹인 후 위 혼합물과 연합 한 다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 이산화규소, 및 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 직경 6.0 mm 편치가 장착된 로타리 타정기에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제에 히드록시프로필셀룰로오스 및 폴리에틸렌글리콜6000을 정제수(조성비 당 350mg)에 녹여 제조한 코팅액으로 코팅하여 이베사르탄 지연방출성 정제를 제조하였다.

[1940] 표 51

친수성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립 및 정제 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/단위제형)	
		제조예 VIII-11	제조예 VIII-12
주성분	이베사르탄	75	75
부형제	유당수화물	20	10
부형제	미결정셀룰로오스	28	8
부형제	전호화전분	5	5
붕해제	크로스카멜로스나트륨	35	20
부형제	폴록사머188	5	5
활택제	이산화규소	-	5
활택제	스테아르산마그네슘	2	2
친수성고분자	포비돈	80	26
가소제	폴리에틸렌글리콜6000	5	4
합	계	255	160

[1941]

[1942] <제조예 VIII-13> 반투과성막 코팅기제 및 삼투압 조절제를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립 제조

[1943] 표 52에 나타난 성분 및 함량으로 이베사르탄, 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 및 크로스카멜로스나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴록사머188을 정제수(조성비 당 25mg)에 녹인 후 이 액을 위 이베사르탄, 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 및 크로스카멜로스나트륨 혼합물에 유동층 과립기를 이용하여 분무하여 과립을 형성하였다. 따로 에틸셀룰로오스(Ethocel, Colorcon)를 메틸렌클로라이드와 에탄올의 1:1혼합액(조성비 당 650mg)에 용해시킨 후 위에서 형성된 과립에 분무하여 과립을 코팅한 다음 건조 하였다. 상기 과립물에 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 이베사르탄 지연방출성 과립을 제조하였다.

[1944]

[1945] <제조예 VIII-14> 반투과성막 코팅기제 및 삼투압 조절제를 이용한 이베사르탄 지연방출성 정제 제조

[1946] 표 52에 나타난 성분 및 함량으로, 이베사르탄, 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 전호화전분, 및 크로스카멜로스나트륨을 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 폴록사머188을 정제수(조성비 당 20mg)에 녹인 후 위 혼합물과 연합한 다음 건조하였다. 건조된 과립물을 정립한 후 이산화규소, 및 스테아르산마그네슘을 투입한 뒤 혼합하여 직경 6.0 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제에 에틸셀룰로오스를 메틸렌클로라이드와 에탄올의 1:1혼합액(조성비 당 270mg)에 용해시켜 제조한 코팅액으로 코팅하여 이베사르탄 지연방출성 정제를 제조하였다.

[1947] 표 52

반투과성막 코팅기제 및 삼투압 조절제를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립 및 정제 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/단위제형)	
		제조예 VIII-13	제조예 VIII-14
주성분	이베사르탄	75	75
부형제	유당수화물	20	10
부형제	미결정셀룰로오스	28	8
부형제	전호화전분	5	5
붕해제	크로스카멜로스나트륨	35	20
부형제	폴록사머188	5	5
삼투압 조절제	염화나트륨	10	10
활택제	이산화규소	-	5
활택제	스테아르산마그네슘	2	2
반투과성막 코팅기제	에틸셀룰로오스	50	20
합	계	230	160

[1948]

[1949] <제조예 VIII-15> 장용성고분자를 이용한 이베사르탄의 지연방출성 펠렛 제조

[1950] 표 53에 나타난 성분 및 함량으로, 슈가비드에 이베사르탄, 폴록사머188, 히드록시프로필셀룰로오스, 및 크로스카멜로스나트륨을 디메틸포름아미드와 에탄올의 2:1혼합액(조성비 당 2500mg)에 분산 및 용해시킨 액을 유동층 과립기를 이용하여 분무하여 코팅한다. 별도로 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트를 80%v/v에탄올(조성비 당 700mg)에

용해시켜 제조한 액을 위 비드에 다시 분무하여 코팅한 후 건조하여 이베사르탄의 지연방출성 펠렛을 제조하였다.

[1951] 표 53

장용성고분자를 이용한 이베사르탄의 지연방출성 펠렛 조성

배합목적	성분명	조성비(mg/단위제형)
제조예 VIII-15		
비드	슈가비드	90
주성분	이베사르탄	75
부형제	폴록사머188	5
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	2
붕해제	크로스카멜로스나트륨	28
장용성고분자	히프로멜로오스아세테이트속시네이트	50
합	계	250

[1952]

[1953] <실시에 VIII-1> 피타바스타틴칼슘 - 이베사르탄 2상의 매트릭스 정제 제조

[1954] 상기 제조예 VIII-2의 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립과 제조예 VIII-5의 장용성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립을 혼합한 다음 직경 10 mm 편치가 장착된 로타리 타정기로 타정하였다. 타정이 완료된 2상의 매트릭스정제를 표 54에 기재된 함량의 성분을 정제수(조성비 당 300mg)에 분산 및 용해시켜 제조한 용액으로 코팅하였다.

[1955] 표 54

필름코팅층의 조성

배합목적	성분명	조성비 (mg/단위제형)
필름코팅기제	히프로멜로오스 (Pharmacoat 603, Shinetsu)	20
가소제	폴리에틸렌글리콜6000	5
차광제	산화티탄 (Fanglian, JHP)	5
합	계	30

[1956]

[1957] <실시에 VIII-2> 피타바스타틴칼슘을 코팅층에 함유한 이베사르탄 필름코팅정의 제조

[1958] 상기 제조에 VIII-8의 수불용중합체를 이용한 이베사르탄 지연방출성 정제에 표 55에 나타난 함량의 성분을 정제수(조성비 당 900mg)에 용해시켜 제조한 용액으로 코팅하여 피타바스타틴칼슘을 코팅층에 함유한 필름코팅정 정제를 제조하였다.

[1959] 표 55

**피타바스타틴칼슘을 함유한 필름코팅층의 조성**

배합목적	성분명	조성비 (mg/단위제형)
주성분	피타바스타틴칼슘	10.4
안정화제	삼염기칼슘인산염 (TCP, Rhodia)	5
붕해제	크로스포비돈	9.6
필름코팅기제	히프로멜로오스	20
가소제	폴리에틸렌글리콜6000	5
차광제	산화티탄	5
합	계	55

[1960]

[1961] <실시에 VIII-3> 피타바스타틴칼슘 - 이베사르탄 2중정 제조

[1962] 상기 제조에 VIII-2의 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립과 제조에 VIII-7의 수불용성 중합체를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립을 직경 10 mm 펀치가 장착된 로타리 삼중정 타정기(MRC-37T, 세종기계)의 다른 과립 주입구에 각각 넣고 타정하여 2중정을 제조하였다. 타정이 완료된 정제를 표 54에 기재된 함량의 성분을 정제수(조성비 당 300mg)에 분산 및 용해시켜 제조한 용액으로 코팅하였다.

[1963]

[1964] <실시에 VIII-4> 피타바스타틴칼슘 - 이베사르탄 다중정 제조

[1965] 상기 제조에 VIII-2의 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립을 1층 및 3층으로 분할하고 제조에 VIII-9의 소수성화합물과 친수성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립을 중간층(2번째층)으로 하여 직경 10 mm 펀치가 장착된 로타리 삼중정 타정기의 다른 과립 주입구에 각각 넣고 타정하여 다중정을 제조하였다. 타정이 완료된 정제를 표 54에 기재된 함량의 성분을 정제수(조성비 당 300mg)에 분산 및 용해시켜 제조한 용액으로 코팅하였다.

[1966]

[1967] <실시에 VIII-5> 피타바스타틴칼슘 - 이베사르탄 유희정 제조

[1968] 상기 제조에 VIII-6의 장용성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 정제를 내핵으로 하여 제조에 VIII-3의 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립과 함께 11 mm

편치가 장착된 유핵정타정기(RUD-1, Kilian)에서 타정하여 유핵정을 제조하였다. 타정이 완료된 정제를 표 54에 기재된 함량의 성분을 정제수(조성비당 300mg)에 분산 및 용해시켜 제조한 용액으로 코팅하였다.

[1969]

[1970] <실시에 VIII-6> 피타바스타틴칼슘 - 이베사르탄 캡슐제(정제+정제) 제조

[1971] 상기 제조에 VIII-1의 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립을 6 mm 편치가 장착된 로타리 타정기에서 타정하여 제조에 VIII-12의 친수성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 정제와 함께 0호 캡슐에 충전하여 정제2개가 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.

[1972]

[1973] <실시에 VIII-7> 피타바스타틴칼슘 - 이베사르탄 캡슐제(과립+정제) 제조

[1974] 상기 제조에 VIII-1의 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립을 제조에 VIII-10의 소수성화합물과 친수성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 정제와 함께 0호 캡슐에 충전하여 과립과 정제가 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.

[1975]

[1976] <실시에 VIII-8> 피타바스타틴칼슘 - 이베사르탄 캡슐제(정제+과립) 제조

[1977] 상기 제조에 VIII-1의 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립을 6 mm 편치가 장착된 로타리 타정기에서 타정하여 제조에 VIII-11의 친수성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립과 함께 0호 캡슐에 충전하여 정제와 과립이 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.

[1978]

[1979] <실시에 VIII-9> 피타바스타틴칼슘 - 이베사르탄 캡슐제(과립+과립) 제조

[1980] 상기 제조에 VIII-1의 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립과 제조에 VIII-13의 반투과성막 코팅기제와 삼투압조절제를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립과 함께 0호 캡슐에 충전하여 과립과 과립이 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.

[1981]

[1982] <실시에 VIII-10> 피타바스타틴칼슘 - 이베사르탄 캡슐제(펠렛+정제) 제조

[1983] 상기 제조에 VIII-4의 피타바스타틴칼슘 선방출성 펠렛과 제조에 VIII-14의 반투과성막코팅기제와 삼투압조절제를 이용한 이베사르탄 지연방출성 정제와 함께 0호 캡슐에 충전하여 펠렛과 정제가 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.

[1984]

[1985] <실시에 VIII-11> 피타바스타틴칼슘 - 이베사르탄 캡슐제(펠렛+과립) 제조

[1986] 상기 제조에 VIII-4의 피타바스타틴칼슘 선방출성 펠렛과 제조에 VIII-5의 장용성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립과 함께 0호 캡슐에 충전하여 펠렛과 과립이 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.

[1987]

[1988] <실시에 VIII-12> 피타바스타틴칼슘 - 이베사르탄 캡슐제(정제+펠렛) 제조

[1989] 상기 제조에 VIII-1의 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립을 6 mm 편치가 장착된

로타리 타정기에서 타정하여 제조에 VIII-15의 장용성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 펠렛과 함께 0호 캡슐에 충전하여 정제와 펠렛이 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.

[1990]

[1991] <실시에 VIII-13> 피타바스타틴칼슘 - 이베사르탄 캡슐제(과립+펠렛) 제조

[1992] 상기 제조에 VIII-1의 피타바스타틴칼슘 선방출성과립과 제조에 VIII-15의 장용성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 펠렛과 함께 0호 캡슐에 충전하여 과립과 펠렛이 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.

[1993]

[1994] <실시에 VIII-14> 피타바스타틴칼슘 - 이베사르탄 캡슐제(과립+캡슐) 제조

[1995] 상기 제조에 VIII-5의 장용성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 과립을 2호 캡슐에 충전하고 제조에 VIII-1의 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립과 함께 0호 캡슐에 충전하여 과립과 캡슐이 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.

[1996]

[1997] <실시에 VIII-15> 피타바스타틴칼슘 - 이베사르탄 캡슐제(과립+지연방출성 캡슐) 제조

[1998] 표 56에 나타난 성분 및 함량으로 이베사르탄, 유당수화물, 폴록사머 188, 크로스카멜로스나트륨, 이산화규소, 및 스테아르산마그네슘을 2호 캡슐에 충전한 다음 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트를 80%v/v에탄올(조성비 당 280mg)에 용해시켜 제조한 코팅액을 이용하여 코팅한다. 상기 코팅된 캡슐을 제조에 VIII-1의 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립과 함께 0호 캡슐에 충전하여 과립과 지연방출성 캡슐이 함유되어 있는 캡슐제를 제조하였다.

[1999] 표 56

**이베사르탄을 함유한 지연방출성 캡슐 조성**

배합목적	성분명	조성비 (mg/capsule)
주성분	이베사르탄	75
부형제	유당수화물	10
부형제	폴록사머188	5
붕해제	크로스카멜로스나트륨	5
활택제	이산화규소	3
활택제	스테아르산마그네슘	2
장용성고분자	히프로멜로오스아세테이트숙시네이트	20
합	계	120

[2000]

[2001] <실시에 VIII-16> 피타바스타틴칼슘 - 이베사르탄 블리스터 포장 키트의 제조

- [2002] 상기 제조에 VIII-1의 피타바스타틴칼슘 선방출성 과립을 6 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기에서 타정하고 제조에 VIII-6의 장용성고분자를 이용한 이베사르탄 지연방출성 정제와 함께 블리스터 포장용기(Minister A, 홍아엔지니어링)를 사용하여 동시복용이 가능한 포장키트로 제조하였다.
- [2003]
- [2004] <실험예 VIII-1> 용출 양상 시험1 (dissolution profile test)
- [2005] 상기 실시예 VIII-2(필름코팅 정제), 및 실시예 VIII-3(2중정제)에서 얻은 정제와 실시예 VIII-6(정제+정제가 캡슐에 충전된 캡슐제)에서 얻은 캡슐제를 대조제제로 리바로정(choong-wae : 피타바스타틴칼슘 단일제)와 아프로벨정(sanofi-aventis : 이베사르탄 단일제)을 사용하여 아래 조건에 따라 비교 용출시험을 실시하였다.
- [2006] 생체의 약물의 흡수경로와 유사하게 위의 산성조건은 pH 1.2액(대한약전 9개정 용출시험법의 제1액) 및 장관 조건은 pH 6.8(대한약전 9개정 용출시험법의 제2액)액으로 설정하여 시험을 진행하였으며 위 체류시간을 고려하여 pH 1.2액에서 2시간동안 용출을 진행하고 이후 pH 6.8에서 시험을 진행하는 방법으로 용출시험을 진행하였다.
- [2007]
- [2008] 용출시험 조건
- [2009] 시험법: 패들법
- [2010] 검 체: 실시예 VIII-2, VIII-3의 정제, 실시예 VIII-6의 캡슐제, 및 대조제제
- [2011] 검체수: 각각 12 개
- [2012] 회전수: 50회전/분
- [2013] 시험액: pH 1.2액, 및 pH 6.8액
- [2014] 액 량: 900 mL
- [2015]
- [2016] 용출시험에서 얻어진 검액을 다음 조건에 따라 액체크로마토그래프법으로 정량하여 각각 제형의 용출율을 구하였다.
- [2017]
- [2018] 분석조건
- [2019] 분석법: 액체크로마토그래프
- [2020] 유 속: 1 mL/분
- [2021] 컬 럼: C18, 150 mm × 4.5 mm, (5 μm)
- [2022] 주입량: 10 μL
- [2023] 검출기: 자외부흡광광도계(측정 파장 245 nm)
- [2024] 이동상: 초산액과 메탄올의 35 : 65 혼합액
- [2025] 초산액: 묽은 초산 10 mL에 정제수를 가하여 1,000 mL로 한다.
- [2026]
- [2027] 용출시험결과 다음 표 57 및 도 25와 같은 결과를 얻을 수 있었다. 도 25는

실시에 VIII-2, VIII-3, VIII-6의 제제 및 대조제제인 리바로정, 아프로벨정에서 피타바스타틴, 이베사르탄의 용출률을 나타낸 그래프이다. 도의 x축은 시간(분), y축은 용출률(%)을 나타낸다.

[2028] 실시예 VIII-2, VIII-3, VIII-6의 피타바스타틴 성분은 대조 제제인 리바로정과 비교하여 동등한 용출특성을 나타냈다. 그러나 이베사르탄 성분은 대조 제제인 아프로벨정과 비교할 때 120분~180분의 방출지연시간을 가짐을 확인할 수 있었다.

[2029] 또한 지연방출성 물질의 종류와 제형에 따라 방출지연시간을 제어할 수 있음을 알 수 있었으며 이를 통하여 실시예의 모든 제형으로 본 발명의 지연방출 제제를 개발할 수 있음을 확인할 수 있다.

[2030] 표 57

실험예 VIII-1의 용출시험결과표

시간(분)	평균 용출률(%)							
	피타바스타틴				이베사르탄			
	대조제제	실시예 VIII-2	실시예 VIII-3	실시예 VIII-6	대조제제	실시예 VIII-2	실시예 VIII-3	실시예 VIII-6
15	95.6	96.2	96.5	94.1	84.0	0.0	0.0	0.5
30	99.1	98.0	100.2	99.3	89.4	0.0	0.7	2.6
60	100.5	98.7	100.6	100.9	92.8	0.0	2.4	4.5
90	-	-	-	-	-	1.1	7.5	9.2
120	-	-	-	-	-	8.4	16.7	22.4
150	-	-	-	-	-	26.5	26.3	50.3
180	-	-	-	-	-	60.7	42.6	75.8
210	-	-	-	-	-	78.1	61.6	89.2
240	-	-	-	-	-	85.5	76.1	94.7
270	-	-	-	-	-	89.2	83.5	96.3
300	-	-	-	-	-	91.8	87.6	97.9
360	-	-	-	-	-	92.0	88.9	98.3
지연시간 (20%방출)	15분미만	15분 미만	15분 미만	15분 미만	15분 미만	약120 ~150분	약120 ~150분	약90 ~120분
지연시간 (40%방출)	15분미만	15분 미만	15분 미만	15분 미만	15분 미만	약150 ~180분	약150 ~180분	약120 ~150분

[2031]

[2032] <실험예 VIII-2> 용출 양상 시험2 (dissolution profile test)

[2033] 상기 실시예 VIII-5(유핵정제)에서 얻은 정제와 실시예 VIII-13(과립+펠렛이 충전된 캡슐제), 및 실시예 VIII-15(과립+지연방출성 캡슐이 충전된 캡슐제)에서 얻은 캡슐제의 용출시험을 실시하였으며 용출시험 조건 및 분석조건은 실험예 VIII-1과 동일하게 진행하였다.

[2034] 용출시험결과 다음 표 58 및 도26과 같은 결과를 얻을 수 있었다. 도 26은 실시예 VIII-5, VIII-13, VIII-15의 제제 및 대조제제인 리바로정, 아프로벨정에서 피타바스타틴, 이베사르탄의 용출률을 나타낸 그래프이다. 도의 x축은 시간(분), y축은 용출률(%)을 나타낸다.

[2035] 실시예 VIII-5, VIII-13, VIII-15의 피타바스타틴 성분은 대조 제제인 리바로정과 비교하여 동등한 용출특성을 나타냈다. 하지만 이베사르탄 성분은 대조 제제인 아프로벨정과 비교할 때 120분~150분의 방출지연시간을 가짐을 확인할 수 있었다.

[2036] 또한 제형에 따라 방출지연시간을 제어할 수 있음을 알 수 있었으며 이를 통하여 실시예의 모든 제형으로 본 발명의 지연방출 제제를 개발할 수 있음을 확인할 수 있었다.

[2037] 표 58

실험예 VIII-2의 용출시험결과표

시간(분)	평균 용출율(%)							
	피타바스타틴				이베사르탄			
	대조제제 (실험예 VIII-1)	실시예 VIII-5	실시예 VIII-13	실시예 VIII-15	대조제제 (실험예 VIII-1)	실시예 VIII-5	실시예 VIII-13	실시예 VIII-15
15	95.6	92.4	91.2	92.7	84.0	0.0	0.0	0.0
30	99.1	98.0	99.0	99.4	89.4	0.0	0.0	0.0
60	100.5	99.3	99.6	99.8	92.8	0.0	0.0	0.0
90	-	-	-	-	-	0.0	0.0	0.0
120	-	-	-	-	-	0.0	0.0	0.0
135	-	-	-	-	-	19.4	55.4	38.4
150	-	-	-	-	-	51.8	81.9	79.5
180	-	-	-	-	-	82.2	92.7	92.8
210	-	-	-	-	-	91.2	94.3	94.0
240	-	-	-	-	-	94.6	95.0	95.7
300	-	-	-	-	-	95.0	95.4	96.2
360	-	-	-	-	-	96.7	96.7	97.5
지연시간 (20%방출)	15분 미만	15분 미만	15분 미만	15분 미만	15분 미만	약135 ~150분	약120 ~135분	약120 ~135분
지연시간 (40%방출)	15분 미만	15분 미만	15분 미만	15분 미만	15분 미만	약135 ~150분	약120 ~135분	약135 ~150분

## 청구범위

- [1] (a) 약리학적 활성성분으로 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 이성질체를 함유하는 선방출성 구획, 및 (b) 약리학적 활성성분으로 로사르탄, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 이성질체를 함유하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제.
- [2] (a) 약리학적 활성성분으로 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 이성질체를 함유하는 선방출성 구획, 및 (b) 약리학적 활성성분으로 이베사르탄, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 이성질체를 함유하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제.
- [3] (a) 약리학적 활성성분으로 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 또는 이의 이성질체를 함유하는 선방출성 구획, 및 (b) 약리학적 활성성분으로 올메사르탄, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이의 이성질체, 또는 이의 프로드럭을 함유하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제.
- [4] (a) 약리학적 활성성분으로 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 이성질체를 함유하는 선방출성 구획, 및 (b) 약리학적 활성성분으로 발사르탄, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 이성질체를 함유하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제.
- [5] (a) 약리학적 활성성분으로 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 이성질체를 함유하는 선방출성 구획, 및 (b) 약리학적 활성성분으로 텔미사르탄, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 이성질체를 함유하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제.
- [6] (a) 약리학적 활성성분으로 아토르바스타틴, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 이성질체를 함유하는 선방출성 구획, 및 (b) 약리학적 활성성분으로 칸데사르탄, 이의 약학적으로 허용되는 염, 이들의 이성질체, 또는 이의 프로드럭을 함유하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제.
- [7] (a) 약리학적 활성성분으로 피타바스타틴, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 이성질체를 함유하는 선방출성 구획, 및 (b) 약리학적 활성성분으로 로사르탄, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 이성질체를 함유하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제.
- [8] (a) 약리학적 활성성분으로 피타바스타틴, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이의 이성질체를 함유하는 선방출성 구획, 및 (b) 약리학적 활성성분으로 이베사르탄, 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 이성질체를 함유하는 지연방출성 구획을 포함하는 약제학적 제제.
- [9] 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 장용성 고분자, 수불용성 중합체, 소수성 화합물 및 친수성 고분자로 이루어진

- 군에서 선택된 1종 이상의 방출제어물질을 포함하는 약제학적 제제.
- [10] 제9항에 있어서, 상기 장용성 고분자는 장용성 셀룰로오스 유도체, 장용성 아크릴산계 공중합체, 장용성 폴리메타크릴레이트 공중합체, 장용성 말레인산계 공중합체 및 장용성 폴리비닐 유도체 중에서 선택된 1종 이상인 것인 약제학적 제제.
- [11] 제10항에 있어서, 상기 장용성 셀룰로오스 유도체는 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트, 히프멜로오스프탈레이트, 히드록시메틸에틸셀룰로오스프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 셀룰로오스아세테이트말레이트, 셀룰로오스벤조에이트프탈레이트, 셀룰로오스프로피오네이트프탈레이트, 메틸셀룰로오스프탈레이트, 카르복시메틸에틸셀룰로오스, 에틸히드록시에틸셀룰로오스프탈레이트 및 메틸히드록시에틸셀룰로오스 중에서 선택된 1종 이상이고; 상기 장용성 아크릴산계 공중합체는 스티렌-아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸-아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체, 아크릴산부틸-스티렌-아크릴산 공중합체, 및 아크릴산메틸-메타크릴산-아크릴산옥틸공중합체 중에서 선택된 1종 이상이며; 상기 장용성 폴리메타크릴레이트 공중합체는 메타크릴산-메타크릴산메틸 공중합체 또는 메타크릴산·아크릴산에틸공중합체에서 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 및 아크릴산부틸-스티렌-말레인산 무수물 공중합체중에서 선택된 1종 이상이고; 또는 상기 장용성 폴리비닐 유도체는 폴리비닐알콜프탈레이트, 폴리비닐아세탈프탈레이트, 폴리비닐부티레이트프탈레이트, 및 폴리비닐아세트아세탈프탈레이트 중에서 선택된 1종 이상인 약제학적 제제.
- [12] 제9항에 있어서, 상기 수불용성 중합체는 폴리비닐아세테이트, 수불용성 폴리메타크릴레이트 공중합체, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 에스테르, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 아실레이트, 셀룰로오스 디아실레이트, 셀룰로오스 트리아실레이트, 셀룰로오스아세테이트, 셀룰로오스 디아세테이트, 및 셀룰로오스 트리아세테이트 중에서 선택된 1종 이상인 약제학적 제제.
- [13] 제9항에 있어서, 상기 소수성 화합물은 지방산 및 지방산 에스테르류, 지방산 알코올류, 왁스류 및 무기물질 중에서 선택된 1종 이상인 약제학적

- 제제.
- [14] 제13항에 있어서, 상기 지방산 및 지방산 에스테르류로는 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 글리세릴 비헤네이트, 세틸 팔미테이트, 글리세릴 모노 올레이트 및 스테아르산 중에서 선택된 1종 이상 이고; 상기 지방산 알코올류는 세토스테아릴 알코올, 세틸알코올 및 스테아릴알코올 중에서 선택된 1종 이상 이며; 상기 왁스류는 카르나우바왁스, 밀납 및 미결정왁스 중에서 선택된 1종 이상 이고; 상기 무기물질은 탈크, 침강탄산칼슘, 인산일수소칼슘, 산화아연, 산화티탄, 카올린, 벤토나이트, 몬모릴로나이트 및 비검중에서 선택된 1종 이상인 약제학적 제제.
- [15] 제9항에 있어서, 상기 친수성 고분자는 당류, 셀룰로오스 유도체, 검류, 단백질류, 폴리비닐 유도체, 친수성 폴리메타크릴레이트 공중합체, 폴리에틸렌 유도체 및 카르복시비닐폴리머 중에서 선택된 1종 이상인 약제학적 제제.
- [16] 제15항에 있어서, 상기 당류는 덱스트린, 폴리덱스트린, 덱스트란, 펙틴 및 펙틴 유도체, 알긴산염, 폴리갈락투론산, 자일란, 아라비노자일란, 아라비노갈락탄, 전분, 히드록시프로필스타치, 아밀로오스 및 아밀로펙틴 중에서 선택된 1종 이상이고; 상기 셀룰로오스 유도체는 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 및 히드록시에틸메틸셀룰로오스에서 선택된 1종 이상이며; 상기 검류는 구아검, 로커스트 콩검, 트라가칸타, 카라기난, 아카시아검, 아라비아검, 젤란검 및 잔탄검 중에서 선택된 1종 이상이고; 상기 단백질류는 젤라틴, 카제인 및 제인 중에서 선택 1종 이상이며; 상기 폴리비닐 유도체는 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈 및 폴리비닐아세탈디에틸아미노아세테이트 중에서 선택된 1종 이상이며; 상기 친수성 폴리메타크릴레이트 공중합체는 폴리(부틸 메타크릴레이트, (2-디메틸아미노에틸)메타크릴레이트-메틸메타크릴레이트) 공중합체이고; 상기 폴리에틸렌 유도체는 폴리에틸렌글리콜 및 폴리에틸렌 옥사이드 중에서 선택된 1종 이상이며; 상기 카르복시비닐폴리머는 카보머인 약제학적 제제.
- [17] 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 삼투압 조절제를 포함하고, 반투과성막 코팅기제로 코팅되어 이루어지는 약제학적 제제.
- [18] 제17항에 있어서, 상기 반투과성막 코팅기제는 폴리비닐 아세테이트, 수불용성 폴리메타크릴레이트 공중합체, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 에스테르, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 아실레이트, 셀룰로오스

디아실레이트, 셀룰로오스 트리아실레이트, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 디아세테이트, 셀룰로오스 트리아세테이트, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 약제학적 제제.

- [19] 제17항에 있어서, 상기 삼투압조절제는 황산마그네슘, 염화마그네슘, 염화나트륨, 염화리튬, 황산칼륨, 황산나트륨, 황산리튬, 황산나트륨, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 약제학적 제제.
- [20] 제17항에 있어서, 상기 삼투압조절제는 염화나트륨이고, 반투과성막 코팅기제는 에틸셀룰로오스인 약제학적 제제.
- [21] 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 지연방출성 구획과 선방출성 구획이 균일하게 혼합된 후 제조된 2상의 매트릭스 정제 형태인 약제학적 제제.
- [22] 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 상기 지연방출성 구획과 상기 선방출성 구획이 층을 이루는 다층정 형태인 약제학적 제제.
- [23] 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 지연방출성 구획으로 이루어진 내핵과, 상기 내핵의 외면을 둘러싸고 있는 선방출성 구획으로 이루어진 외층으로 구성된 유핵정 형태인 약제학적 제제.
- [24] 제 23 항에 있어서, 상기 유핵정은 삼투성 유핵정인 약제학적 제제.
- [25] 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 지연방출성 구획으로 이루어진 입자, 과립, 펠렛, 또는 정제와, 선방출성 구획으로 이루어진 입자, 과립, 펠렛, 또는 정제를 포함하는 캡슐제 형태인 약제학적 제제.
- [26] 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 지연방출성 구획, 또는 상기 선방출성 구획 중 하나 이상의 외부에 코팅층을 추가로 포함하는 약제학적 제제.
- [27] 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 외부에 코팅층을 추가로 포함하는 코팅정 형태인 약제학적 제제.
- [28] 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 지연방출성 구획, 및 선방출성 구획을 포함하는 키트 형태인 약제학적 제제.
- [29] 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 저녁투여용인 약제학적 제제.
- [30] 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 고혈압, 당뇨병, 비만증, 고지혈증, 관상 동맥 질환, 만성 안정성 협심증, 혈관경련성 협심증, 뇌졸중, 심근경색증, 일시적 허혈발작, 울혈성 심부전증, 인슐린 내성, 손상된 글루코스 내성, 예비당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 당뇨병 신증, 이상지질혈증, 인지기능저하, 치매 및 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 제제.
- [31] 제1항에 있어서, 아토르바스타틴은 방출개시 후 1시간 이내에 아토르바스타틴 총량의 80% 이상이 방출되는 약제학적 제제.

- [32] 제1항에 있어서, 상기 로사르탄은 아토르바스타틴 방출 개시 후 2시간 내지 8시간 이후에 방출되는 약제학적 제제.
- [33] 제1항에 있어서, 상기 아토르바스타틴은 제제 중 1 ~ 160mg으로 포함되는 약제학적 제제.
- [34] 제1항에 있어서, 상기 로사르탄은 제제 중 1 ~ 200mg으로 포함되는 약제학적 제제.
- [35] 제1항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 방출제어물질을 로사르탄 100 중량부에 대하여 1 ~ 5000 중량부로 포함하는 약제학적 제제.
- [36] 제1항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 방출제어물질로서 히프로멜로오스프탈레이트, 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체, 메타크릴산-메타크릴산메틸 공중합체 또는 이들의 혼합물로부터 선택되는 장용성 고분자를 포함하는 약제학적 제제.
- [37] 제1항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 방출제어물질로서 셀룰로오스 아세테이트, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸메타크릴레이트 클로라이드)공중합체, 에틸셀룰로오스, 폴리비닐아세테이트, 또는 이들의 혼합물로부터 선택되는 수불용성 중합체를 포함하는 약제학적 제제.
- [38] 제1항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 방출제어물질로서 히프로멜로오스, 가교 폴리비닐피롤리돈 또는 이들의 혼합물로부터 선택되는 친수성 고분자를 포함하는 약제학적 제제.
- [39] 제1항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 방출제어물질로서 수불용성 중합체 또는 장용성 고분자로부터 선택되는 하나 이상과 친수성 고분자를 포함하는 약제학적 제제.
- [40] 제2항에 있어서, 지연방출성 구획의 이베사르탄이 선방출성 구획의 아토르바스타틴 방출 개시 후 1 내지 2 시간 경과 후 방출되기 시작하는 약제학적 제제.
- [41] 제2항에 있어서, 상기 아토르바스타틴 1 중량부에 대하여 이베사르탄을 0.2 ~ 120 중량부로 함유하는 약제학적 제제.
- [42] 제2항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 방출제어물질을 이베사르탄 1 중량부에 대하여 0.05~ 10 중량부로 포함하는 약제학적 제제.
- [43] 제2항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 방출제어물질로서 장용성고분자를 포함하고, 장용성고분자는 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트인 약제학적 제제.
- [44] 제2항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 방출제어물질로서 수불용성 중합체를 포함하고, 수불용성 중합체는 폴리비닐아세테이트인 약제학적 제제.
- [45] 제2항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 방출제어물질로서 소수성 화합물과 친수성 고분자를 포함하고, 소수성 화합물은

- [46] 카르나우바왁스이고, 친수성 고분자는 히프로멜로오스인 약제학적 제제. 제2항에 있어서, 상기 아토르바스타틴은 제제 중 1 ~ 160 mg 으로 포함되는 약제학적 제제.
- [47] 제2항에 있어서, 상기 이베사르탄은 제제 중 1 ~ 1000 mg 으로 포함되는 약제학적 제제.
- [48] 제3항에 있어서, 상기 아토르바스타틴이 그 방출개시 후 1시간 이내에 아토르바스타틴 총량의 85% 이상이 방출되는 약제학적 제제.
- [49] 제3항에 있어서, 상기 올메사르탄은 아토르바스타틴 방출 개시 후 1시간 내지 8시간 이후에 방출되는 약제학적 제제.
- [50] 제3항에 있어서, 상기 올메사르탄은 아토르바스타틴 방출 개시 후 2시간 이후에 방출되는 약제학적 제제.
- [51] 제3항에 있어서, 상기 약제학적 제제는 아토르바스타틴 방출 개시 후 3시간 경과시까지 방출되는 올메사르탄의 방출량이 올메사르탄 총량의 40% 이하인 약제학적 제제.
- [52] 제3항에 있어서, 올메사르탄의 프로드럭은 올메사르탄 메독소밀인 약제학적 제제.
- [53] 제3항에 있어서, 상기 올메사르탄은 제제 중 5 ~ 80mg 으로 포함되는 약제학적 제제.
- [54] 제3항에 있어서, 상기 아토르바스타틴은 제제 중 5 ~ 160 mg 으로 포함되는 약제학적 제제.
- [55] 제3항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 방출제어물질을 올메사르탄 1 중량부에 대하여 0.1 ~ 100 중량부로 포함하는 약제학적 제제.
- [56] 제3항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 방출제어물질로서 장용성 고분자를 포함하고, 장용성 고분자는 폴리비닐아세테이트프탈레이트인 약제학적 제제.
- [57] 제3항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 방출제어물질로서 수불용성 중합체를 포함하고, 수불용성 중합체는 셀룰로오스 아세테이트인 약제학적 제제.
- [58] 제3항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 방출제어물질로서 친수성 고분자를 포함하고, 친수성 고분자는 히드록시프로필셀룰로오스, 카보머, 또는 이들의 혼합물인 약제학적 제제.
- [59] 제3항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 방출제어물질로서 장용성 고분자 및 친수성 고분자를 함유하는 약제학적 제제.
- [60] 제3항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 방출제어물질로서 수불용성 중합체 및 친수성 고분자를 함유하는 약제학적 제제.
- [61] 제4항에 있어서, 상기 제제는 지연방출성 구획에 포함되는 발사르탄이 선방출성 구획에 포함되는 아토르바스타틴 보다 1시간 내지 4시간의 지연시간 경과 후 방출되는 약제학적 제제.

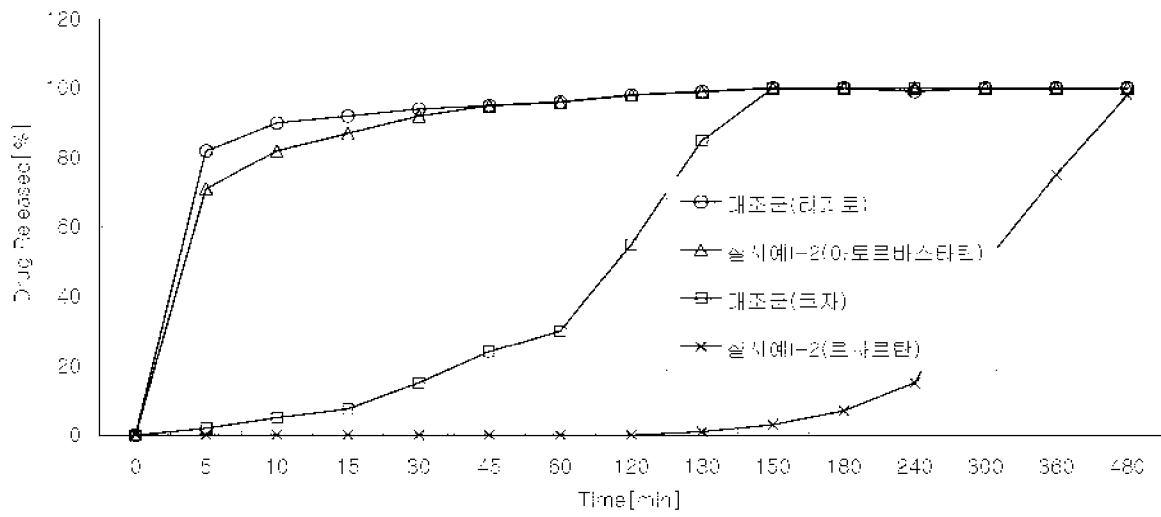
- [62] 제4항에 있어서, 상기 제제는 선방출성 구획에 포함되는 아토르바스타틴이 방출개시 후 1시간 이내에 85% 이상이 방출되는 것인 약제학적 제제.
- [63] 제4항에 있어서, 상기 선방출성 구획의 아토르바스타틴은 제제 중 1 ~ 160 mg 으로 포함되는 약제학적 제제.
- [64] 제4항에 있어서, 상기 지연방출성 구획의 발사르탄은 제제 중 1 ~ 800 mg 으로 포함되는 약제학적 제제.
- [65] 제4항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 방출제어물질을 발사르탄 1 중량부에 대하여 0.05 ~ 100 중량부로 함유하는 약제학적 제제.
- [66] 제4항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 장용성 고분자, 친수성 고분자, 및 수불용성 중합체 중에서 선택된 1종 이상의 방출제어물질을 포함하는 약제학적 제제.
- [67] 제66항에 있어서, 상기 방출제어물질은 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스, 히프로멜로오스프탈레이트, 폴리비닐아세테이트, 폴리(에틸아크릴레이트-메틸 메타크릴레이트-트리메틸아미노에틸메타크릴레이트 클로라이드)공중합체, 글리세릴디스테아레이트 및 카르복시비닐폴리머 중에서 선택된 1종 이상인 약제학적 제제.
- [68] 제5항에 있어서, 상기 선방출성 구획의 아토르바스타틴은 방출개시 후 1시간 이내에 아토르바스타틴 총량의 75% 이상이 방출되는 약제학적 제제.
- [69] 제5항에 있어서, 상기 텔미사르탄은 아토르바스타틴 방출 개시 후 1시간 내지 4시간 이후에 방출되는 약제학적 제제.
- [70] 제5항에 있어서, 상기 약제학적 제제는 아토르바스타틴 방출 개시 후 2시간 이내에 방출되는 텔미사르탄 방출량이 텔미사르탄 총량의 0~20%인 약제학적 제제.
- [71] 제5항에 있어서, 상기 아토르바스타틴은 제제 중 1 ~ 160mg 으로 포함되는 약제학적 제제.
- [72] 제5항에 있어서, 상기 텔미사르탄은 제제 중 10 ~ 200 mg 으로 포함되는 약제학적 제제.
- [73] 제5항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 방출제어물질을 텔미사르탄 1 중량부에 대하여, 0.1 ~ 100 중량부로 포함하는 약제학적 제제.
- [74] 제5항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 방출제어물질로서 장용성 고분자를 포함하고, 장용성고분자는 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트, 히프로멜로오스프탈레이트, 폴리비닐아세테이트프탈레이트, 아크릴산메타크릴산공중합체, 또는 이들의 혼합물인 약제학적 제제.
- [75] 제5항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 방출제어물질로서 수불용성 중합체를 포함하고, 수불용성 중합체는 셀룰로오스 아세테이트인 약제학적 제제.

- [76] 제5항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 방출제어물질로서 친수성 고분자를 포함하고, 친수성 고분자는 카보머, 히프로멜로오스, 또는 이들의 혼합물인 약제학적 제제.
- [77] 제5항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 방출제어물질로서 장용성 고분자, 수불용성 중합체, 또는 이들 모두와 친수성 고분자를 포함하는 약제학적 제제.
- [78] 제6항에 있어서, 상기 칸데사르탄의 방출이 상기 아토르바스타틴 방출 개시 후 1시간 내지 8시간 사이에 개시되는 약제학적 제제.
- [79] 제6항에 있어서, 상기 칸데사르탄의 방출이 상기 아토르바스타틴 방출 개시 후 2시간 내지 4시간 사이에 개시되는 약제학적 제제.
- [80] 제6항에 있어서, 상기 칸데사르탄이 상기 아토르바스타틴 방출 개시 후 2시간 경과시까지 단위제제 중 칸데사르탄 총량의 0 내지 20% 방출되는 약제학적 제제.
- [81] 제6항에 있어서, 상기 칸데사르탄이 상기 아토르바스타틴 방출개시 후 3시간 경과시까지 단위제제 중 칸데사르탄 총량의 0 내지 40% 방출되는 약제학적 제제.
- [82] 제6항에 있어서, 상기 아토르바스타틴은 제제 중 10~ 80 mg 포함되는 약제학적 제제.
- [83] 제6항에 있어서, 상기 칸데사르탄은 칸데사르탄실렉세틸으로 제제 중 4 ~ 32 mg 포함되는 약제학적 제제.
- [84] 제6항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 방출제어물질을 칸데사르탄 1 중량부에 대하여, 0.05 ~ 100 중량부로 포함하는 약제학적 제제.
- [85] 제6항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트, 히프로멜로오스프탈레이트, 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체, 폴리비닐아세테이트, 에틸셀룰로오스, 셀룰로오스 아세테이트, 카르나우바왁스, 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 방출제어물질을 포함하는 약제학적 제제.
- [86] 제6항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트, 폴리비닐아세테이트, 히드록시프로필셀룰로오스, 및 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트와 폴리비닐아세테이트의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 방출제어물질을 포함하는 약제학적 제제.
- [87] 제7항에 있어서, 상기 제제는 지연방출성 구획에 포함되는 로사르탄이 선방출성 구획에 포함되는 피타바스타틴 보다 1시간 내지 10시간의 지연시간 경과 후 방출되는 약제학적 제제.
- [88] 제7항에 있어서, 상기 제제는 지연방출성 구획에 포함되는 로사르탄의 40% 이하가 선방출성 구획에 포함되는 피타바스타틴 방출 개시 후 1시간

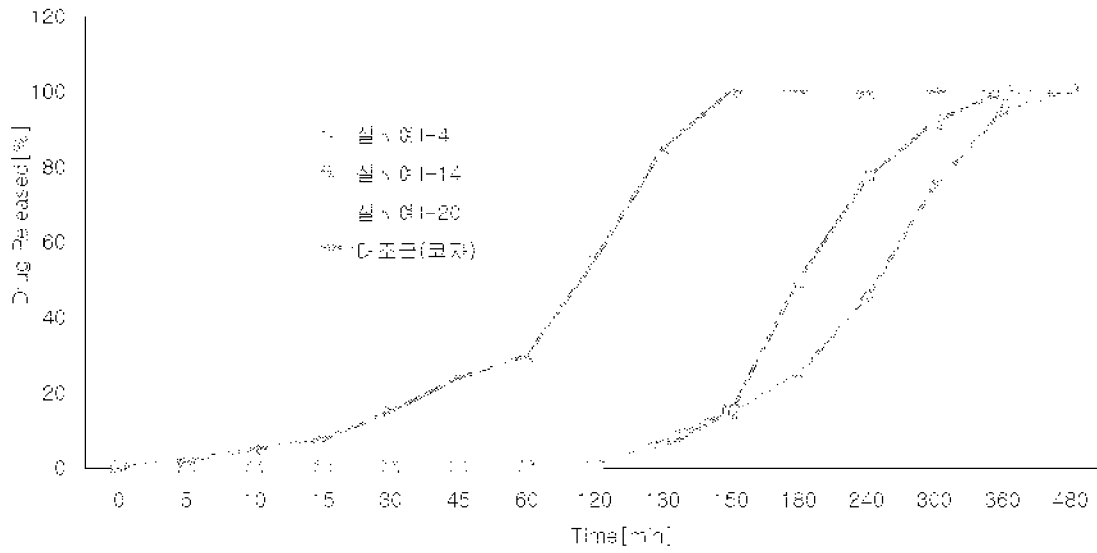
- 이내에 방출되는 약제학적 제제.
- [89] 제7항에 있어서, 상기 제제는 선방출성 구획의 피타바스타틴 1 중량부에 대하여, 지연방출성 구획의 로사르탄 0.1 ~ 500 중량부를 포함하는 약제학적 제제.
- [90] 제7항에 있어서, 상기 선방출성 구획의 피타바스타틴은 제제 중 0.1 ~ 100 mg 으로 포함되는 약제학적 제제.
- [91] 제7항에 있어서, 상기 지연방출성 구획의 로사르탄은 제제 중 1 ~ 1000 mg 으로 포함되는 약제학적 제제.
- [92] 제7항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 방출제어물질을 로사르탄 1중량부에 대하여 0.05 ~ 100 중량부로 함유하는 약제학적 제제.
- [93] 제7항에 있어서, 상기 수불용성 중합체가 폴리비닐 아세테이트, 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트, 트리메틸아미노에틸메타크릴레이트 클로라이드)공중합체 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상인 약제학적 제제.
- [94] 제7항에 있어서, 상기 방출제어물질은 수불용성중합체, 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스, 히프로멜로오스프탈레이트, 메타크릴산아크릴산에틸공중합체, 폴리비닐아세테이트, 글리세릴 디스테아레이트, 및 카르복시비닐폴리머 중에서 선택된 1종 이상인 약제학적 제제.
- [95] 제8항에 있어서, 상기 제제는 지연방출성 구획에 포함되는 이베사르탄이 선방출성 구획에 포함되는 피타바스타틴 보다 1시간 내지 10시간의 지연시간 경과 후 방출되는 약제학적 제제.
- [96] 제8항에 있어서, 상기 제제는 선방출성 구획에 함유된 피타바스타틴 방출 개시 후 1시간까지 지연방출성 구획에 포함되는 이베사르탄의 40% 이하가 1시간 이내에 방출되는 약제학적 제제.
- [97] 제8항에 있어서, 상기 제제는 선방출성 구획의 피타바스타틴 1 중량부에 대하여, 지연방출성 구획의 이베사르탄 0.01 ~ 10 중량부를 포함하는 약제학적 제제.
- [98] 제8항에 있어서, 상기 선방출성 구획의 피타바스타틴은 제제 중 0.1 ~ 10 mg 으로 포함되는 약제학적 제제.
- [99] 제8항에 있어서, 상기 지연방출성 구획의 이베사르탄은 제제 중 1 ~ 1000 mg 으로 포함되는 약제학적 제제.
- [100] 제8항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 방출제어물질을 이베사르탄 1중량부에 대하여 0.01 ~ 10 중량부로 함유하는 약제학적 제제.
- [101] 제8항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 폴리비닐 아세테이트, 폴리(에틸아크릴레이트, 메틸메타크릴레이트, 트리메틸아미노에틸메타크릴레이트 클로라이드)공중합체 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상의 수불용성 중합체를

- 방출제어물질로서 포함하는 약제학적 제제.
- [102] 제8항에 있어서, 상기 지연방출성 구획은 장용성고분자, 친수성 고분자, 수불용성 중합체 중에서 선택된 1종 이상의 방출제어물질을 포함하는 약제학적 제제.
- [103] 제102항에 있어서, 상기 방출제어물질은 히드록시프로필셀룰로오스, 히프로멜로오스, 폴리비닐 피롤리돈, 히프로멜로오스아세테이트숙시네이트, 히프로멜로오스프탈레이트, 폴리비닐아세테이트, 카르나우바왁스, 글리세릴디스테아레이트 및 카르복시비닐폴리머 중에서 선택된 1종 이상인 약제학적 제제.

[Fig. 1]

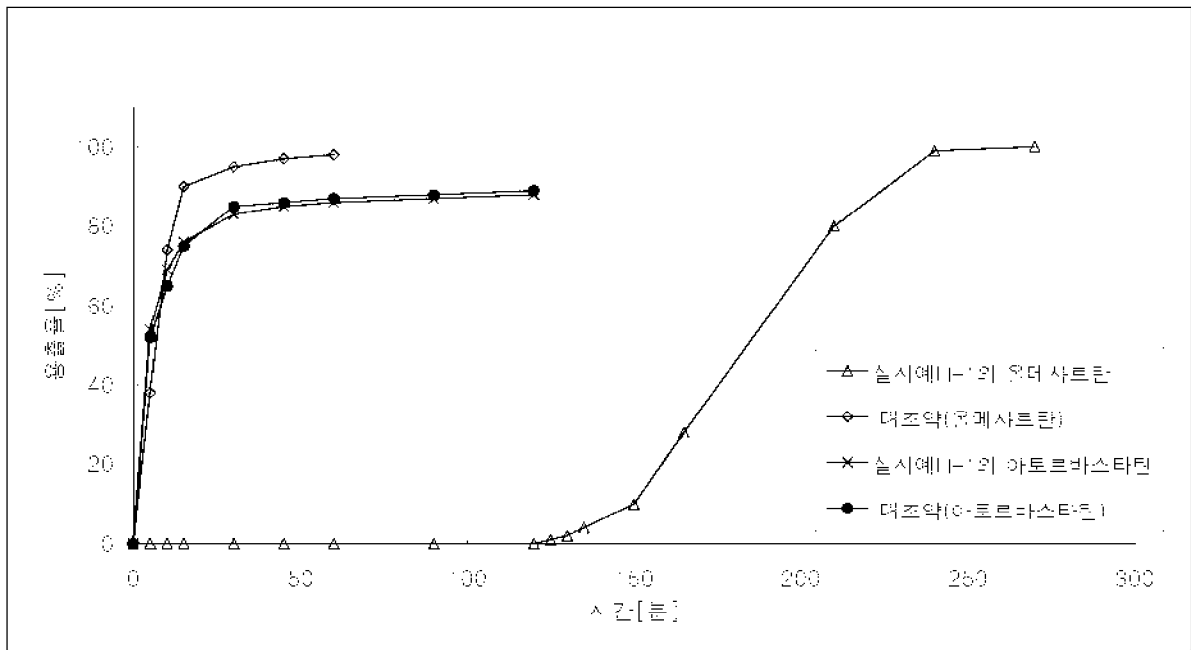


[Fig. 2]

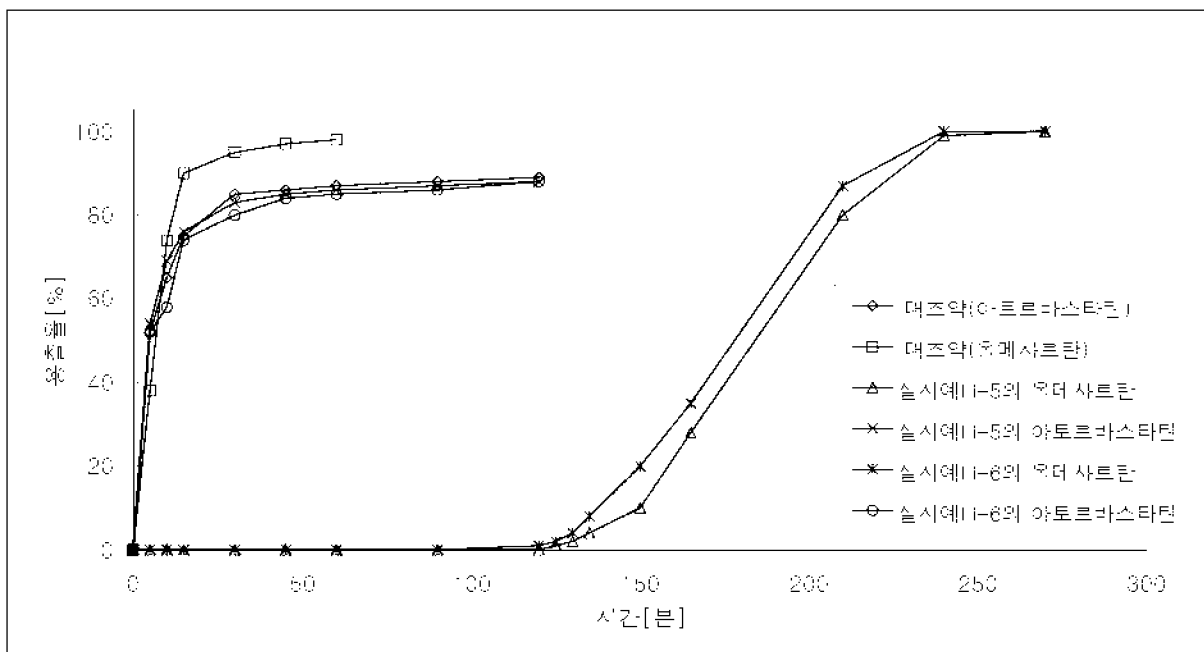




[Fig. 5]

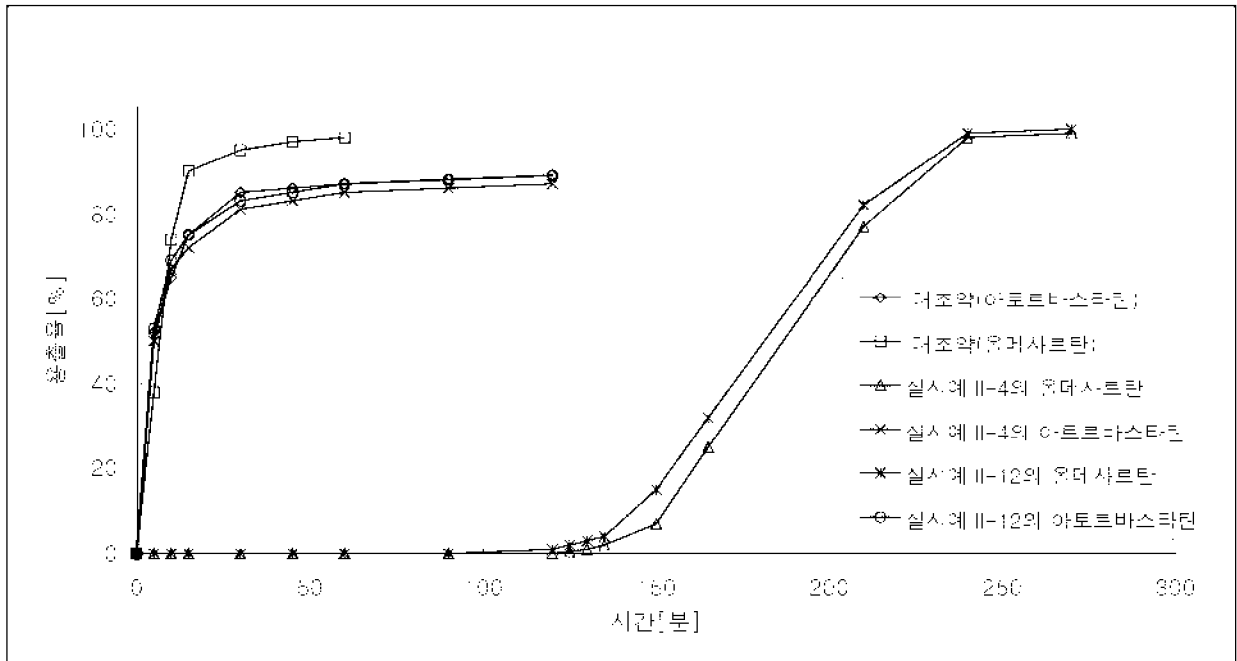


[Fig. 6]

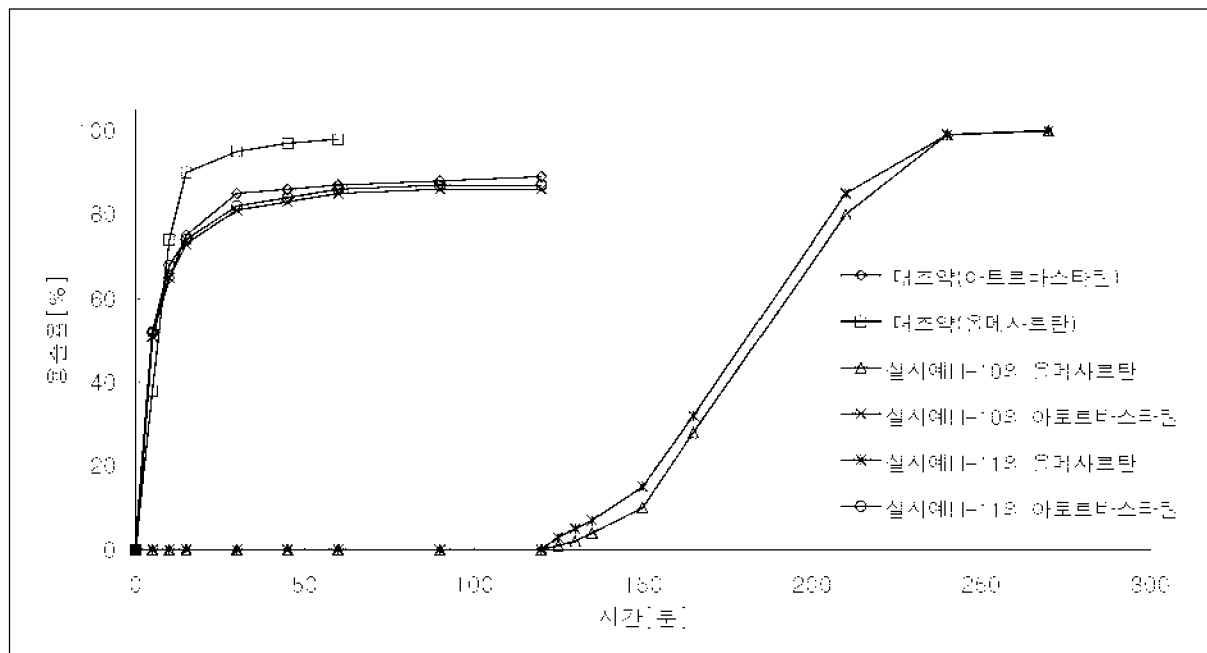




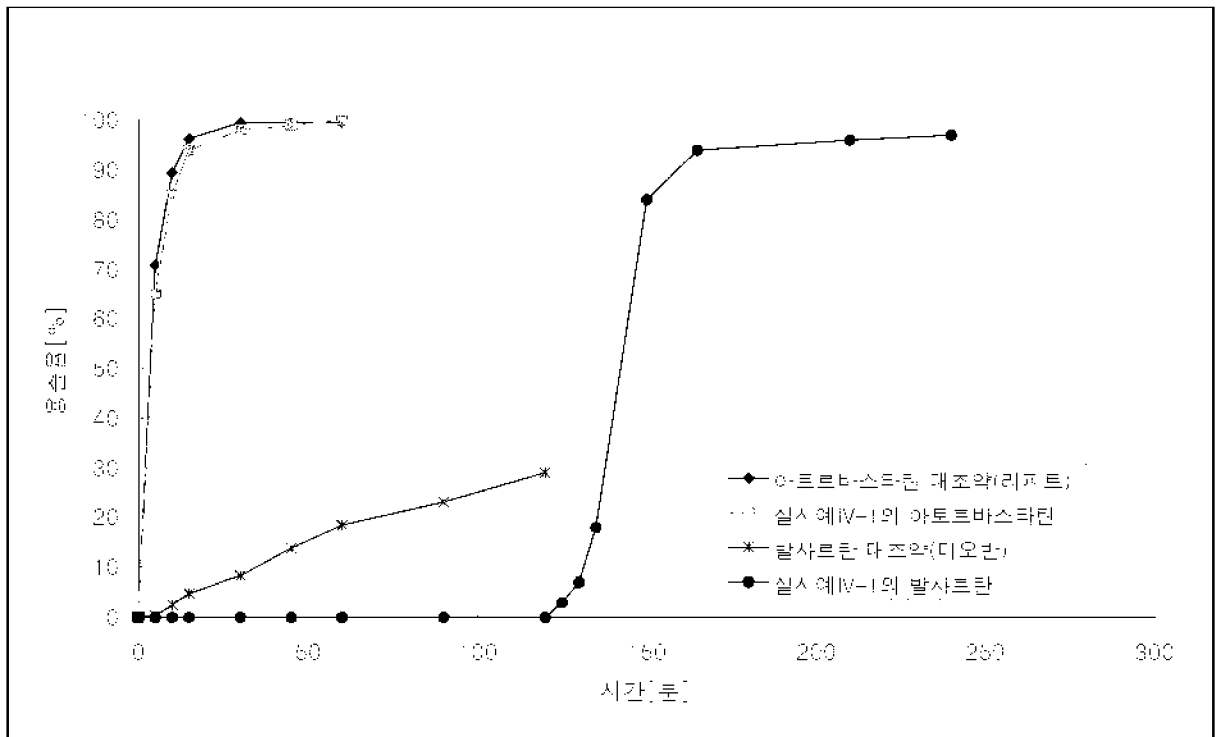
[Fig. 9]



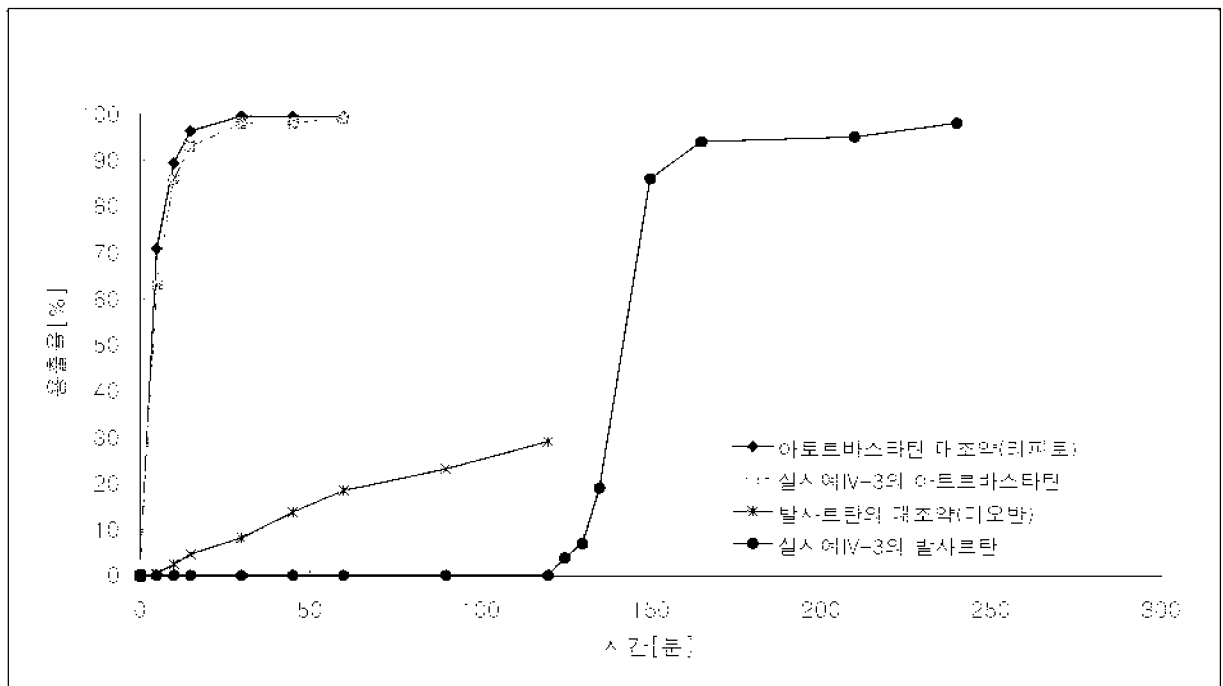
[Fig. 10]



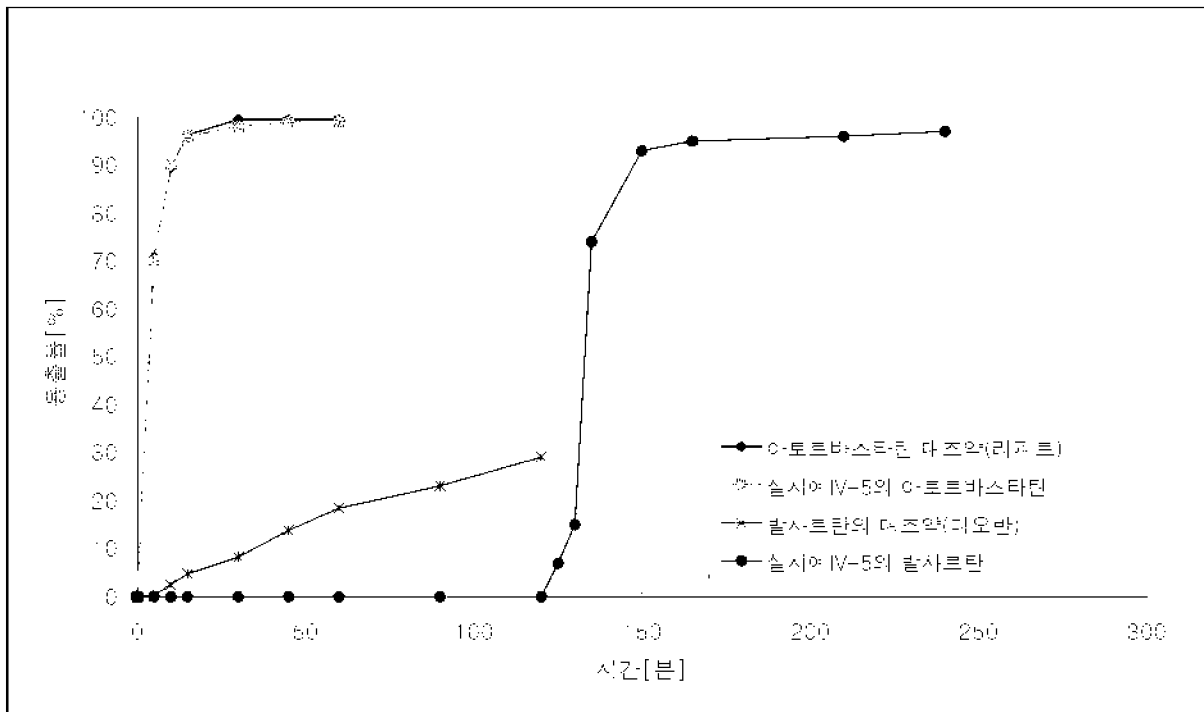
[Fig. 11]



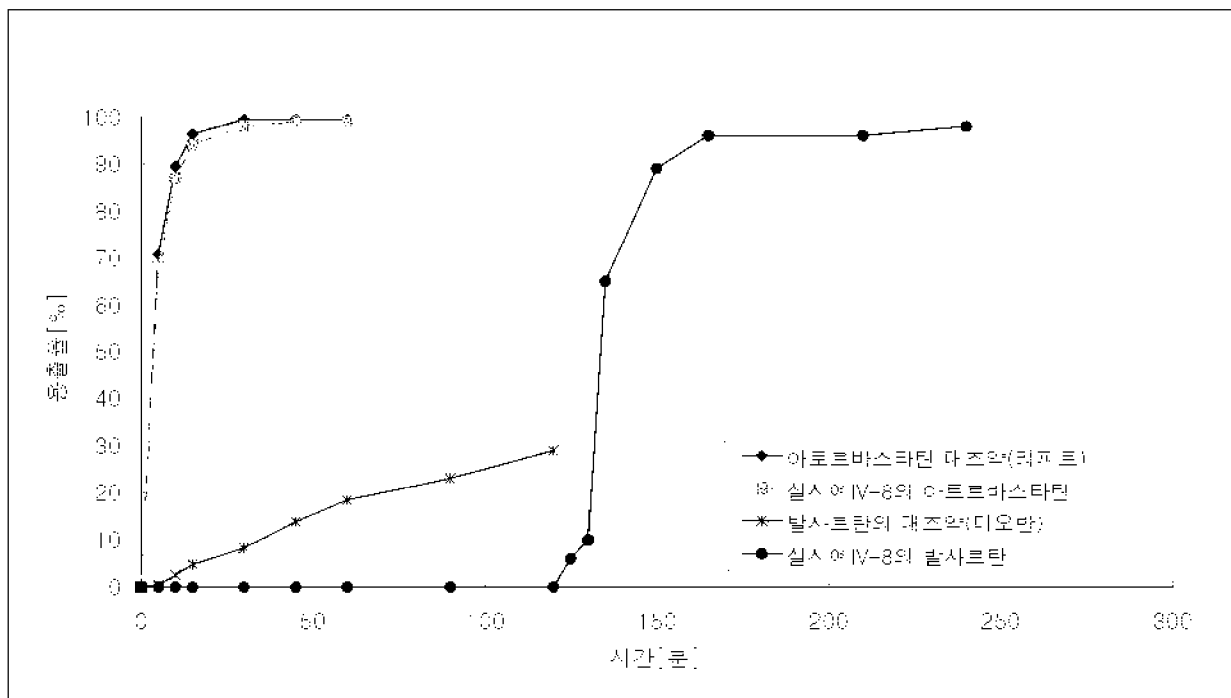
[Fig. 12]



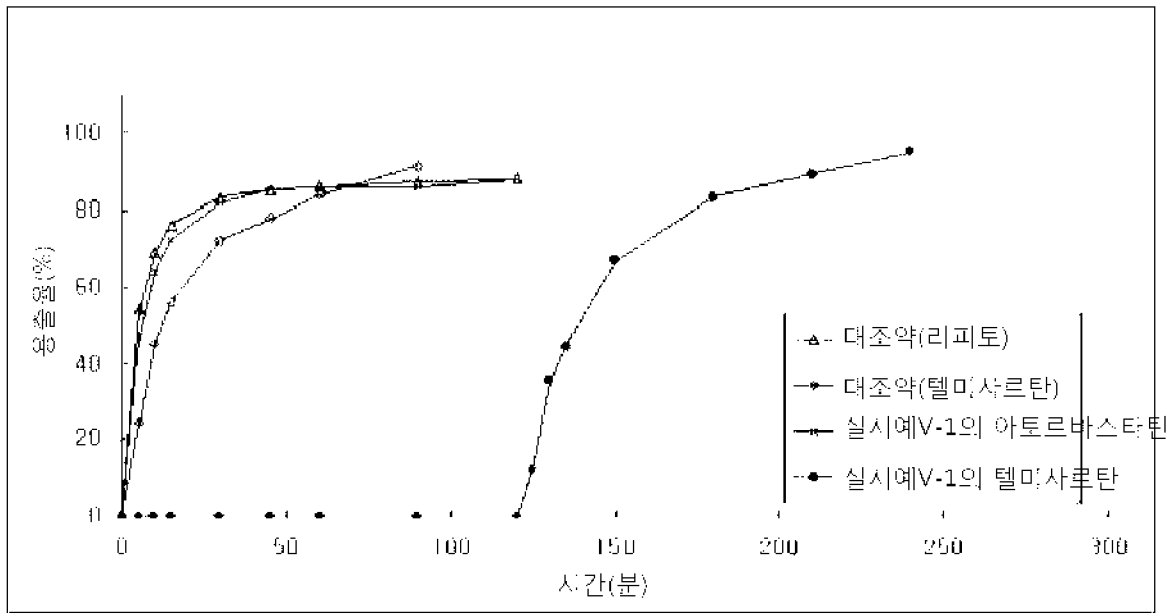
[Fig. 13]



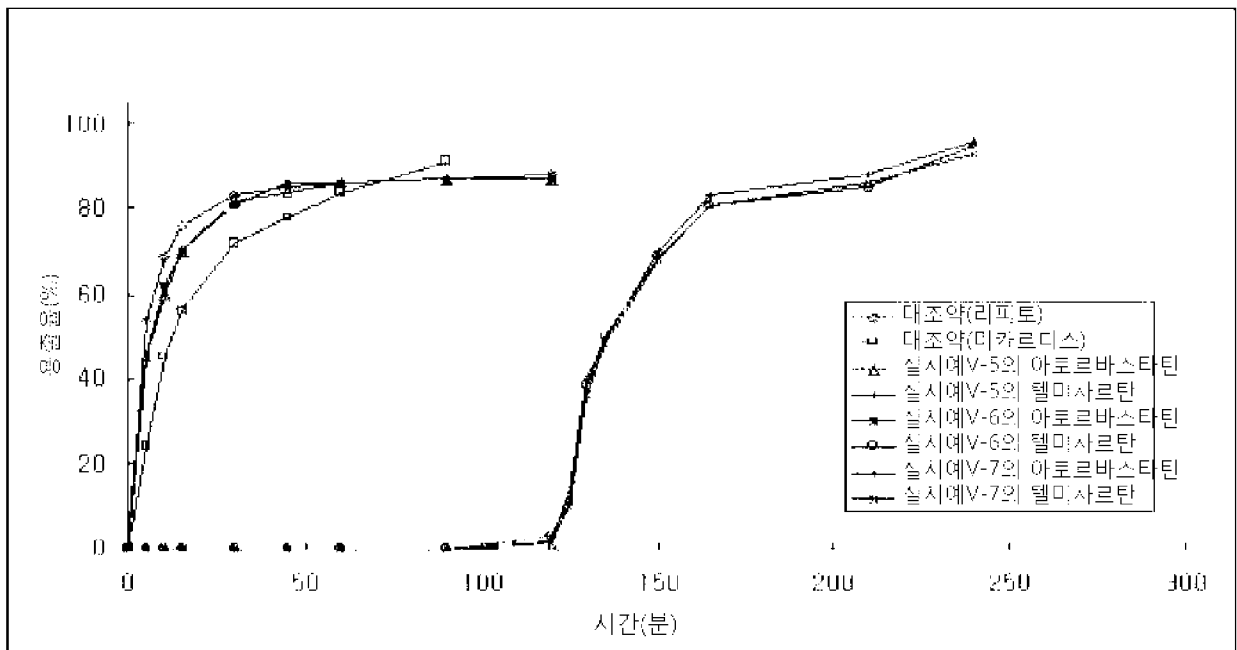
[Fig. 14]



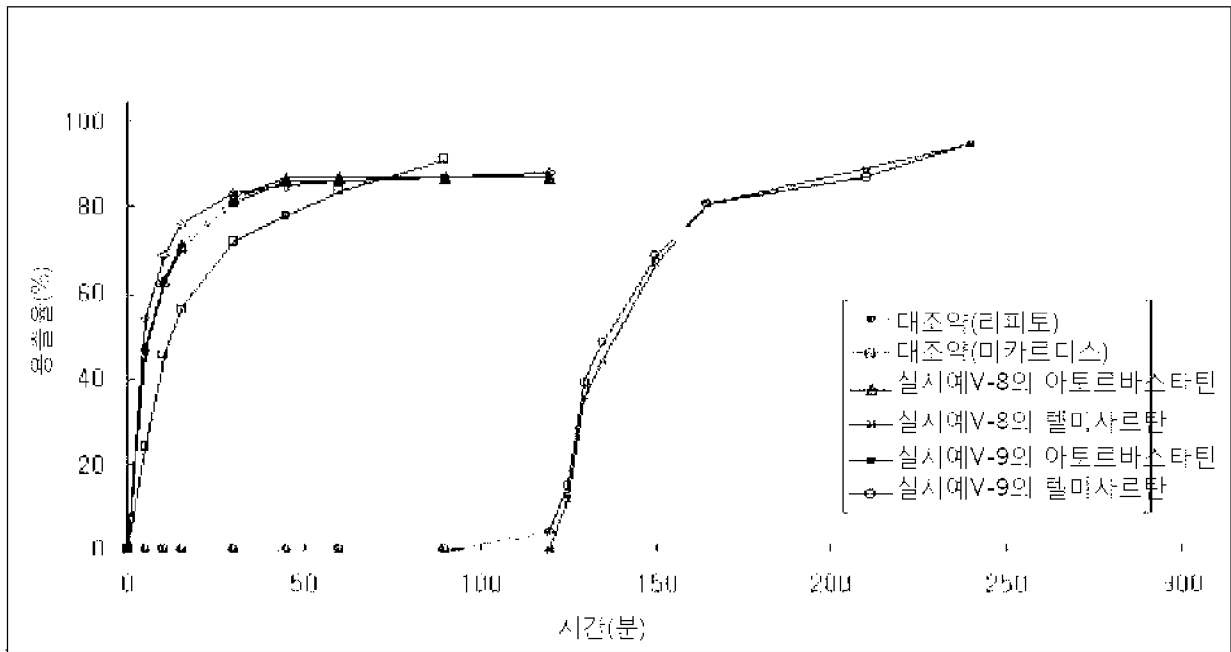
[Fig. 15]



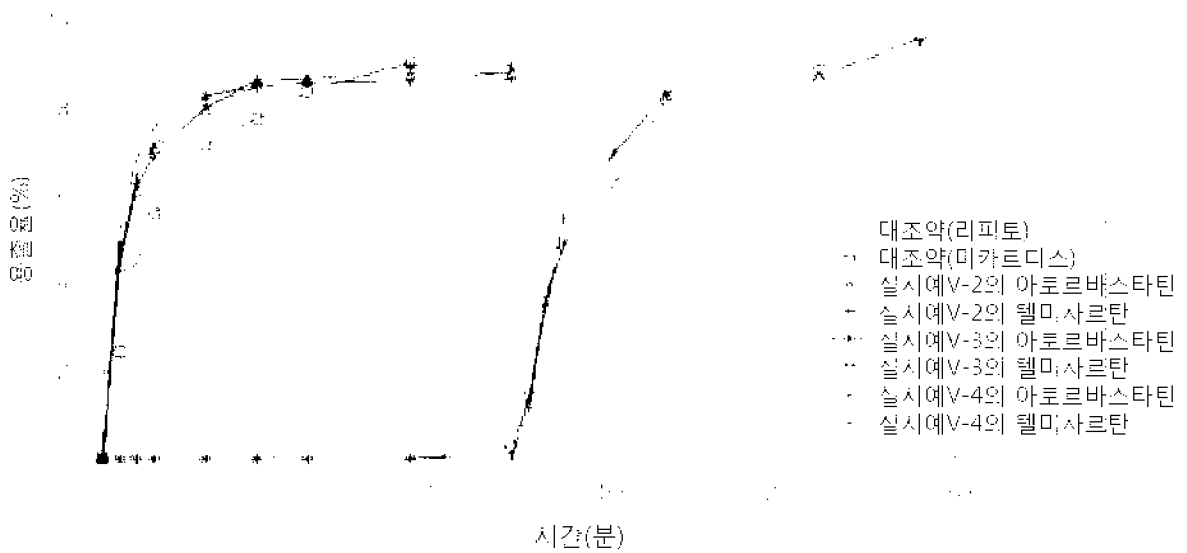
[Fig. 16]



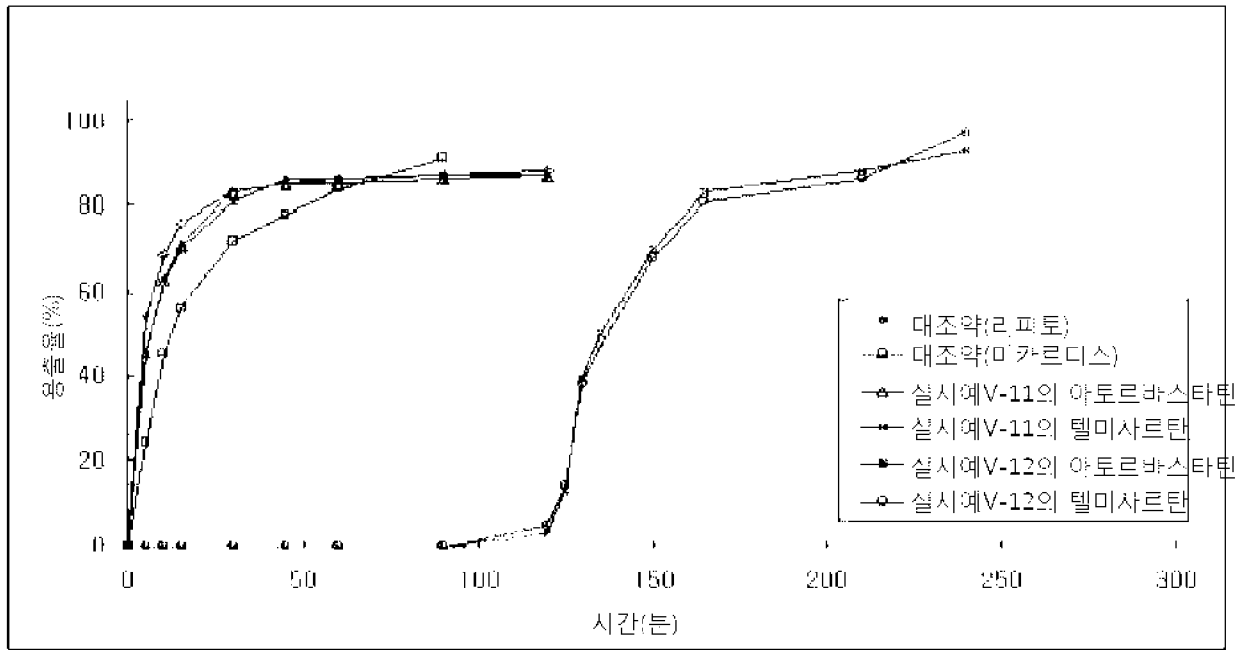
[Fig. 17]



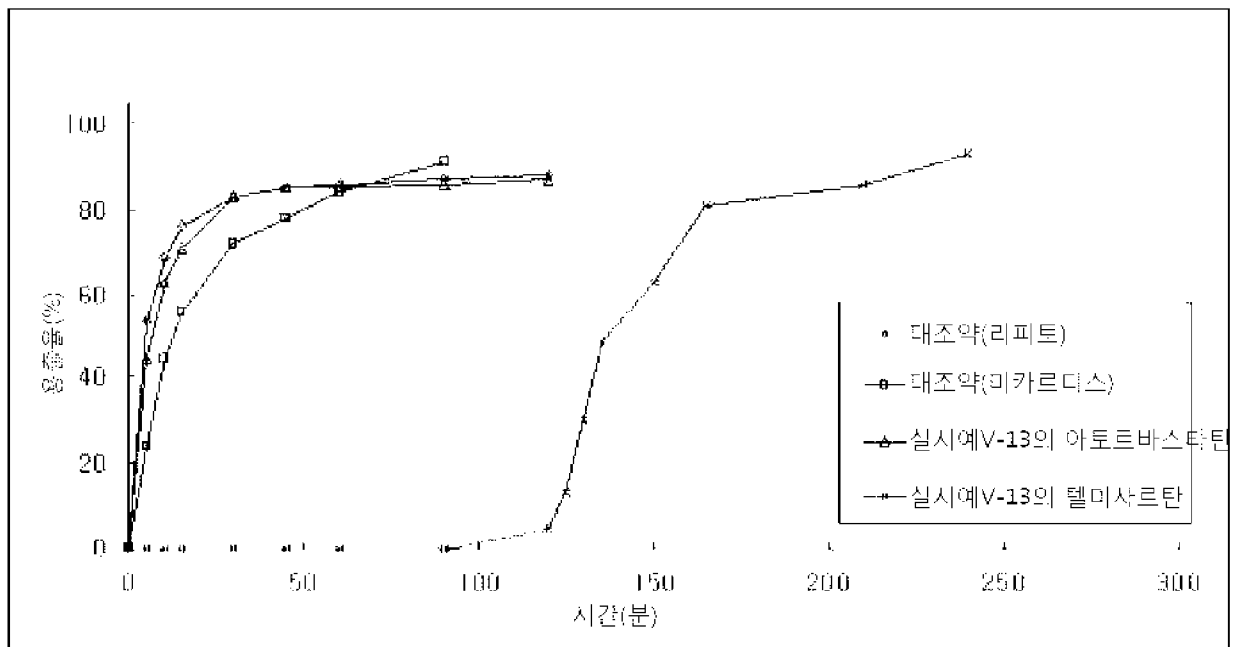
[Fig. 18]



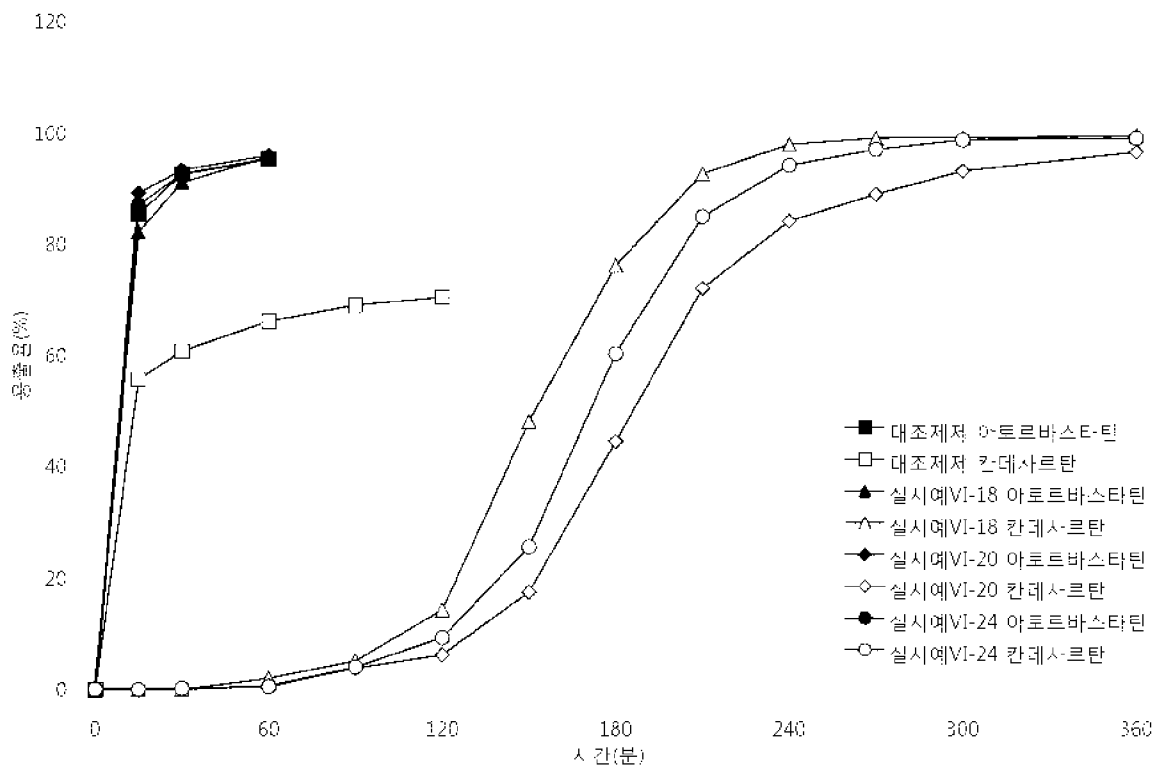
[Fig. 19]



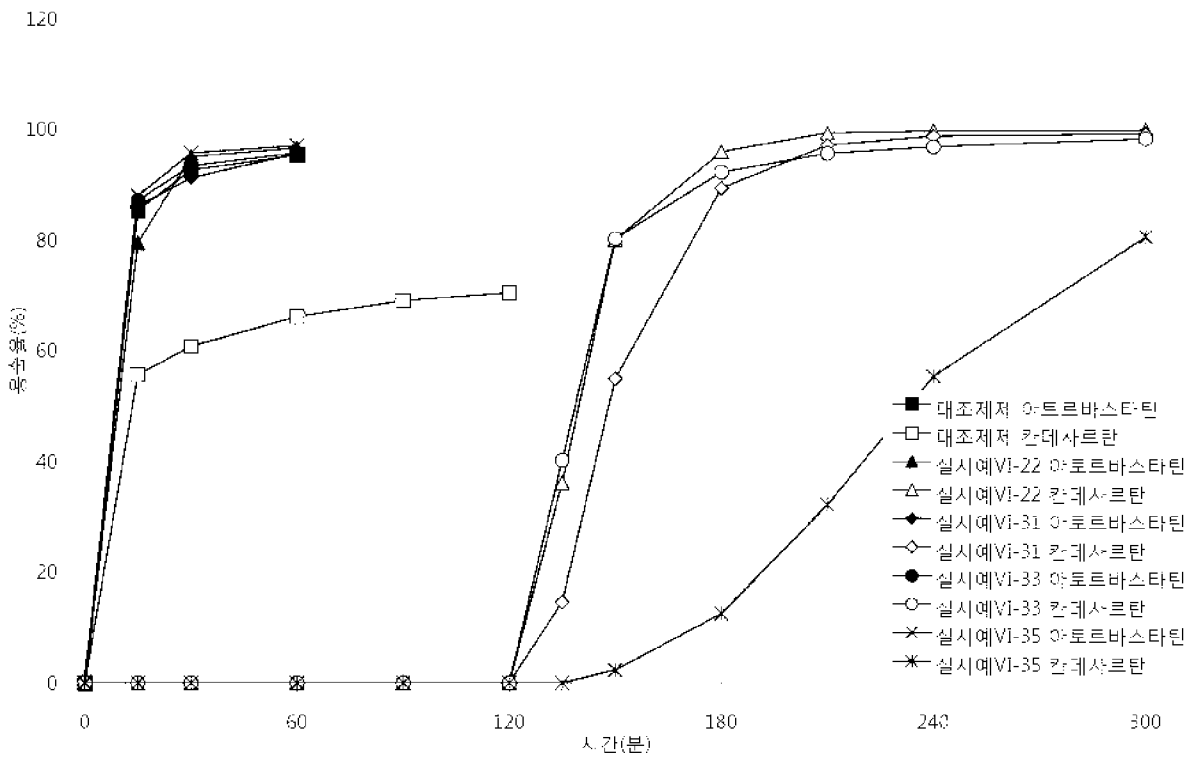
[Fig. 20]



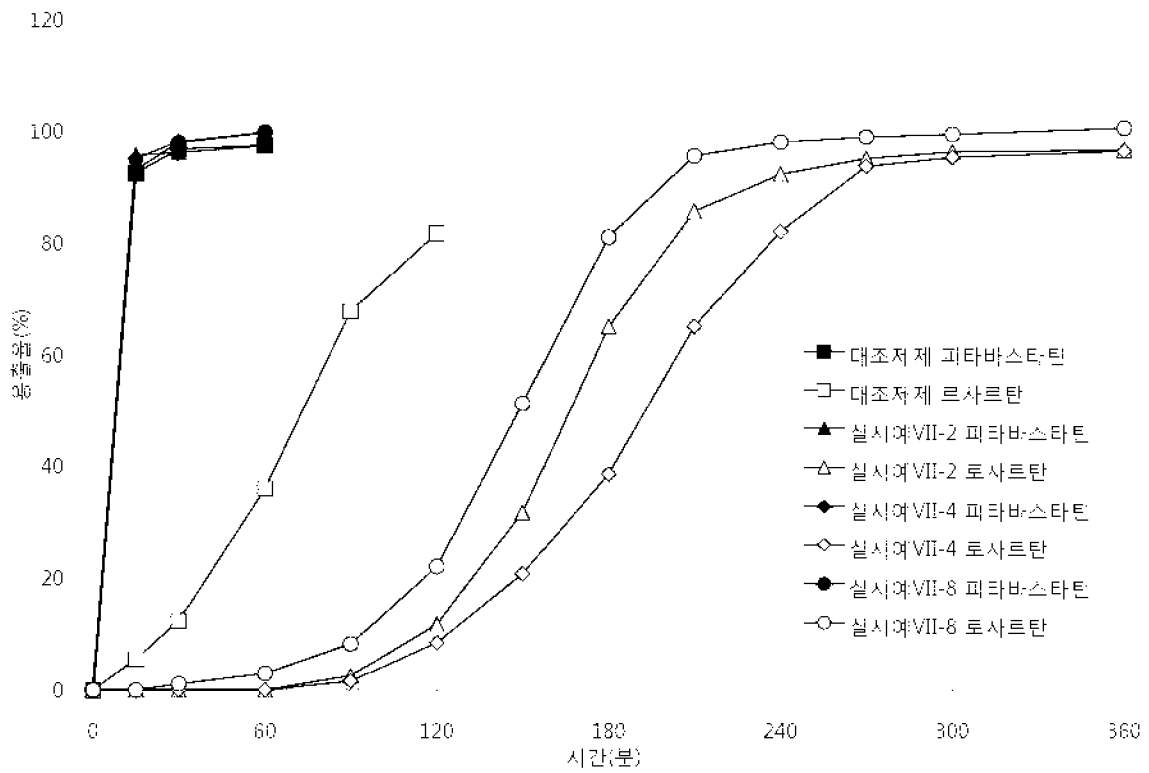
[Fig. 21]



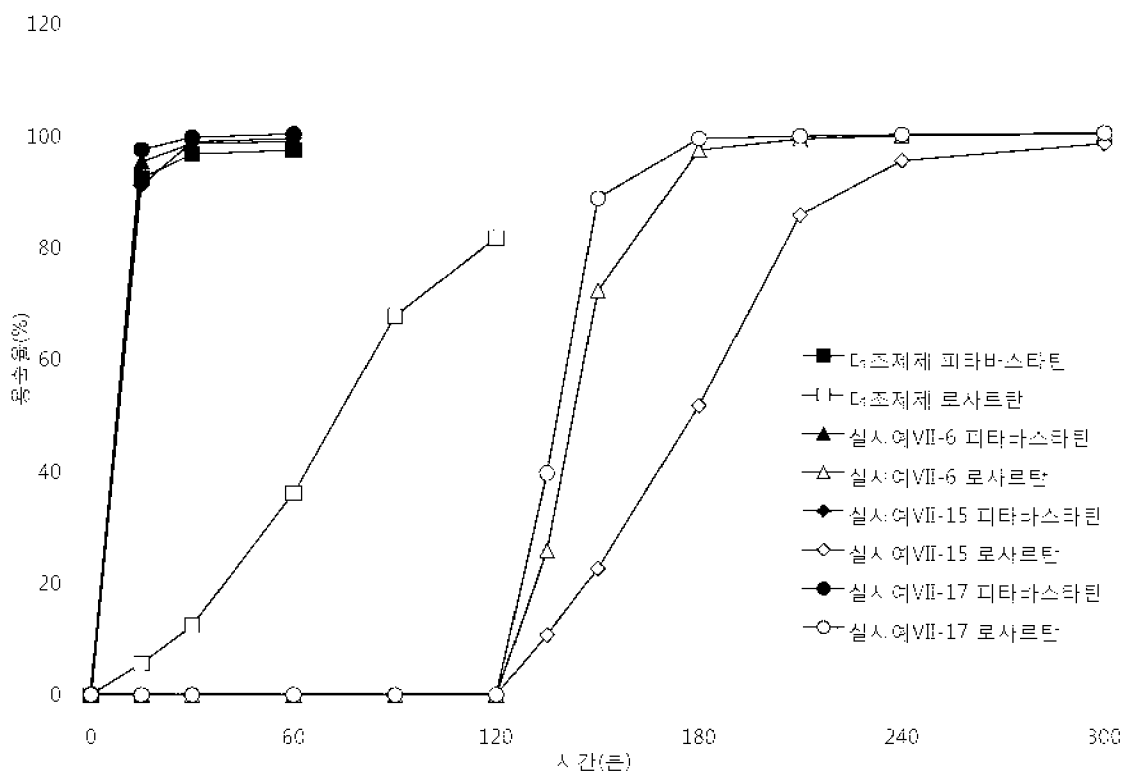
[Fig. 22]



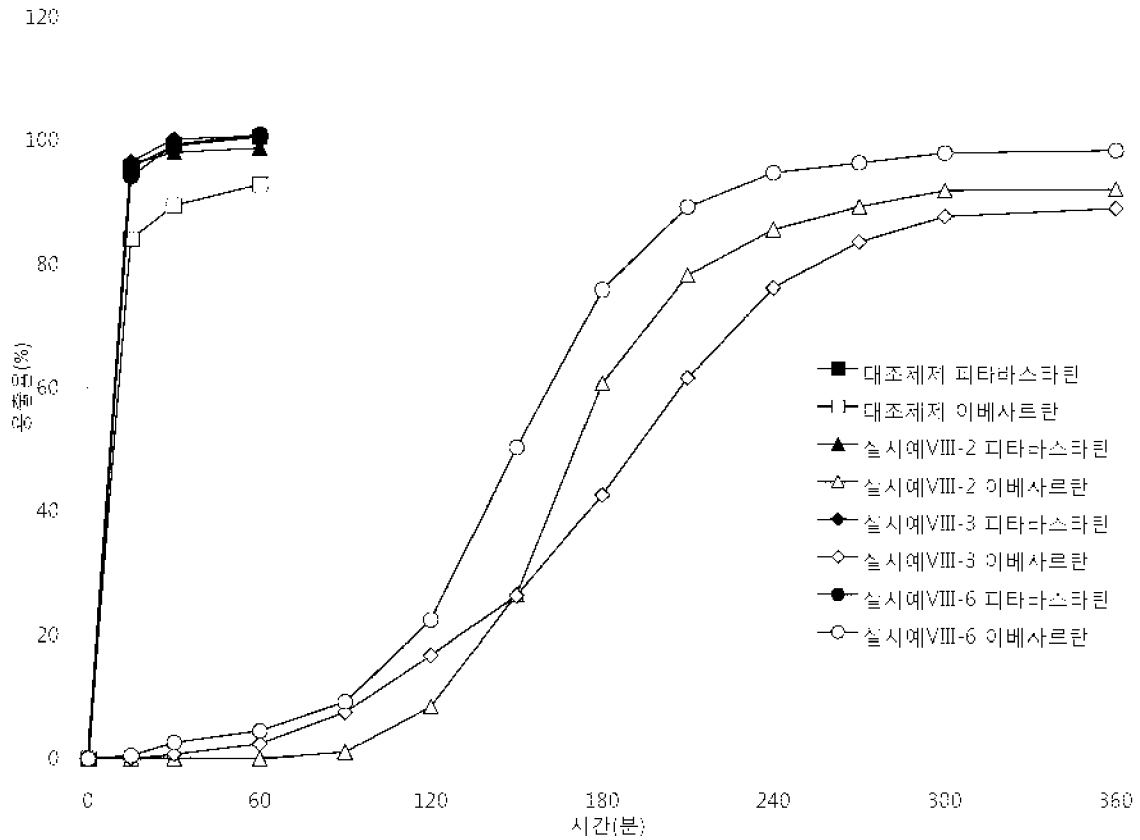
[Fig. 23]



[Fig. 24]



[Fig. 25]



[Fig. 26]

