



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0063645
(43) 공개일자 2018년06월12일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) A61K 31/505 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 9/2086 (2013.01)
A61K 31/155 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2016-0163660
(22) 출원일자 2016년12월02일
심사청구일자 2016년12월02일</p> | <p>(71) 출원인
주식회사유한양행
서울특별시 동작구 노량진로 74 (대방동)</p> <p>(72) 발명자
김상호
서울특별시 구로구 남부순환로95길 88, 101동 1806호 (개봉동, 두산아파트)
김용한
경기도 수원시 영통구 매영로 346, 664동 802호 (영통동, 신나무실 건영아파트)
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
안소영</p> |
|---|---|

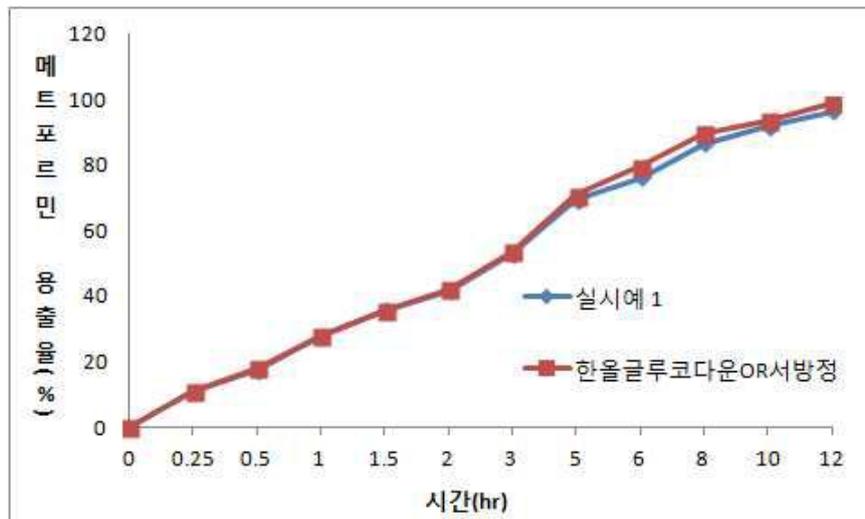
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **메트포르민 및 HMG-CoA 환원효소 억제제를 포함하는 정제**

(57) 요약

본 발명은 메트포르민 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 제1층 및 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 제2층을 포함하고, 상기 제1층 및 제2층 중 어느 하나 이상의 층은 글리세릴베헤네이트를 포함하는 정제를 제공한다. 본 발명의 정제는 다층정으로 제조시 마손도 및 경도가 우수하고, 특히 층간분리 현상이 없으며, 유효성분의 단일제와 비교하여 동등한 용출률을 나타낸다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/40 (2013.01)

A61K 31/505 (2013.01)

A61K 9/2866 (2013.01)

(72) 발명자

박성배

경기도 화성시 동탄중앙로 189, 347동 2003호 (반송동, 동탄시범다운마을 월드메르디앙반도유보라)

박용식

경기도 용인시 수지구 대지로 49, 201동 1801호 (죽전동, 죽전퍼스트하임)

현창근

경기도 수원시 영통구 태장로82번길 32, 108동 805호 (망포동, 동수원자이1차)

명세서

청구범위

청구항 1

메트포르민 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 제1층; 및 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 제2층을 포함하고,

상기 제1층 및 제2층 중 어느 하나 이상의 층은 글리세릴베헤네이트를 포함하는 정제.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 메트포르민의 약제학적으로 허용 가능한 염은 염산염인 정제.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 HMG-CoA 환원효소 억제제는 로수바스타틴 또는 아토르바스타틴인 정제.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 로수바스타틴 또는 아토르바스타틴의 약제학적으로 허용 가능한 염은 칼슘염인 정제.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 글리세릴베헤네이트는 정제의 총 중량에 대하여 0.05 내지 3.0 중량%로 포함되는 것인 정제.

청구항 6

제1항에 있어서, 글리세릴베헤네이트 : 메트포르민 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 : HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 중량비는 1 : 100 ~ 500 : 1.5 ~ 10 인 정제.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 글리세릴베헤네이트는 제2층에 포함되는 것인 정제.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 글리세릴베헤네이트는 제2층의 총 중량에 대하여 0.5 내지 5.0 중량%로 포함되는 것인 정제.

청구항 9

제1항에 있어서, 서방성 담체를 더 포함하는 정제.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 서방성 담체는 제1층에 포함되는 것인 정제.

청구항 11

제9항에 있어서, 상기 서방성 담체는 히드록시프로필메틸셀룰로오스(예, 히프로멜로오스 등), 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸메틸셀룰로오스, 히드록시에틸에틸셀룰로오스, 히드록시프로필에틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 알킬 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리비닐아세테이트, 폴리비닐알콜, 포비돈 및 이의 유도체, 옥수수전분, 감자전분, 호화전분 및 이의 유도체, 히드록시에틸 전분, 텍스트린 및 이의 유도체, 텍스트란, 말토텍스트린, 시클로텍스트린, 폴리텍스트로오스, 알긴산 염 또는 이의 유도체, 천연검, 합성검, 카제인, 젤라틴, 콜라겐, 프로타민, 제인, 카보머, 폴리아크릴아미드, 폴리비닐아세탈 디에틸아미노아세테이트, 글루코만난,

글루코사민, 아라비노갈라탄, 피셀레란, 플루란, 폴리우레탄, 키토산, 키틴, 아가, 펙틴, 카라기난 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 정제.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 서방성 담체는 제1층의 총 중량에 대하여 5 내지 25 중량%로 포함되는 것인 정제.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 제1층 및 제2층 사이에 하나 이상의 불활성 중간층을 더 포함하는 정제.

청구항 14

제1항에 있어서, 부형제, 결합제, 붕해제, 활택제 또는 착색제 중 어느 하나 이상의 첨가제를 더 포함하는 정제.

청구항 15

제14항에 있어서,

- (a) 메트포르민 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 50 내지 75 중량%;
- (b) HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 0.5 내지 5 중량%;
- (c) 글리세릴베헤네이트 0.05 내지 1 중량%;
- (d) 서방성 담체 5 내지 20 중량%; 및
- (e) 첨가제 10 내지 40 중량%;

를 포함하는 정제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 메트포르민 및 HMG-CoA 환원효소 억제제를 포함하는 정제에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 메트포르민, HMG-CoA 환원효소 억제제 및 글리세릴베헤네이트를 포함하고, 층간분리 현상이 없으며, 단일제와 비교하여 동등한 용출률을 나타내는 정제에 관한 것이다.

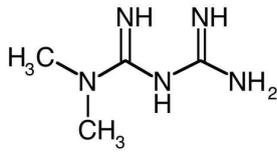
배경 기술

[0002] 당뇨병은 인슐린 작용 부족으로 고혈당을 비롯한 대사 이상이 지속되며, 만성적으로는 혈관 합병증 발생 가능성이 높은 질환으로, 크게 제1형 당뇨병과 제2형 당뇨병으로 나뉠 수 있다. 특히, 제2형 당뇨병은 고혈당뿐만 아니라 인슐린 저항성을 중심으로 비만, 고혈압, 이상지질혈증, 혈액의 과응고 상태 등 심혈관 질환의 위험성이 매우 높은 질환이기 때문에 적극적인 혈당 조절 외에도 동반된 대사 질환의 적절한 관리가 중요하다고 알려져 있다.

[0003] 당뇨병 환자의 심혈관계 질환 위험성을 줄이는 치료법으로는 혈압, 혈당, 지질 조절이 있는데, 이 중 지질 조절이 가장 좋은 효과를 보이는 것으로 알려져 있다. 국내외 치료지침에서도 당뇨병 환자의 이상지질혈증은 적극적으로 교정해야만 하며 초기 치료제로 스타틴계 약물인 HMG-CoA 환원효소 억제제의 사용을 권고하고 있다. 따라서, 혈당 강하 효과가 있는 인슐린 비의존형 당뇨병 치료제인 메트포르민과 이상지질혈증 치료제인 HMG-CoA 환원효소 억제제는 당뇨 환자의 이상지질혈증 치료에 가장 유효한 방법으로 처방되고 있다.

[0004] 메트포르민(Metformin)은 비구아나이드(Biguanide) 계열 약물들 중 하나로서, 구조식은 아래 화학식 1과 같다.

[0005] [화학식 1]



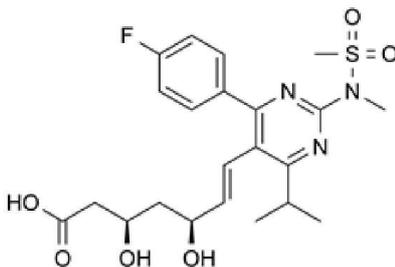
[0006]

[0007] 메트포르민은 물에 매우 잘 녹기 때문에 효과적인 서방출 제어를 달성할 수 있는 제형의 달성이 필수적이며, 이러한 점은 메트포르민과 물성을 가지는 다른 주성분을 포함하는 복합제의 개발에 장애로 작용할 수 있다. 즉, 메트포르민은 물에 매우 잘 녹기 때문에 일반적인 정제로 제형화하는 경우 급격한 방출로 과도한 혈당 강하를 일으킬 수 있으며, 위장관 장애를 불러올 수도 있다. 또한, 메트포르민은 통상적으로 500 mg 내지 850 mg이나 되는 많은 양을 속방출성 정제로 하루에 2-3회에 걸쳐서 복용하기 때문에(하루 최대 2550 mg), 빠른 방출로 인한 급격한 혈중 농도의 변화는 메트포르민에 대한 부작용 및 내성을 더욱 심화시키는 문제가 있다.

[0008] 한편, 스타틴계 지질저해제인 HMG-CoA 환원효소 억제제는 이상지질혈증에 의해 상승된 콜레스테롤, LDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드의 수치를 감소시키며, 동시에 고밀도지질단백(HDL)-콜레스테롤 수치를 증가시키는 효과가 있다.

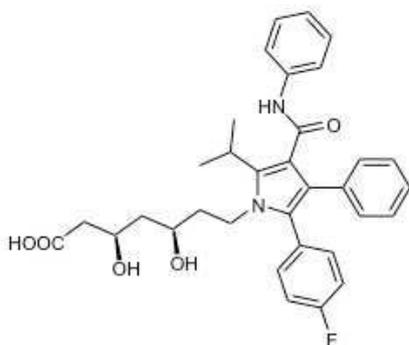
[0009] 그 중, 하기 화학식 2로 표시되는 로수바스타틴(Rosuvastatin) 및 하기 화학식 3으로 표시되는 아토르바스타틴(Atorvastatin)은 기존의 다른 스타틴계 약물보다 더 많이 LDL-콜레스테롤 및 트리글리세라이드의 수치를 감소시키고 HDL-콜레스테롤을 증가시킨다.

[0010] [화학식 2]



[0011]

[0012] [화학식 3]



[0013]

[0014] 메트포르민 및 로수바스타틴의 복합제제는 대한민국 공개특허공보 제2012-0112689호에 개시되어 있다. 상기 문헌의 복합제제는 로수바스타틴의 근육 독성 문제를 해결하는 효과를 보이는 것으로 개시되어 있다. 그러나, 상기 문헌에 개시된 방법으로 복합제제, 특히 다층정을 제조할 경우 층간분리 현상이 나타나는 문제점이 발견되었다.

[0015] 따라서, 이러한 문제점을 해결하면서 동시에 우수한 용출률을 나타내는 메트포르민 및 HMG-CoA 환원효소 억제제의 복합제제의 개발이 필요하다.

선행기술문헌

특허문헌

[0016] (특허문헌 0001) 대한민국 등록특허공보 제10-0780553호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0017] 본 발명의 목적은 메트포르민 및 HMG-CoA 환원효소 억제제의 정제의 제조에 있어서, 층간분리 현상을 방지할 수 있는 정제를 제공하는 것이다.

[0018] 또한, 본 발명의 다른 목적은 메트포르민의 서방성 방출 및 HMG-CoA 환원효소 억제제의 즉시 방출이 가능하고, 단일제제를 병용투여한 경우와 비교하여 PK 데이터가 동등한 정제를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0019] 본 발명의 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은 메트포르민 및 HMG-CoA 환원효소 억제제를 포함하는 정제를 제공한다. 이하에서는 이에 대하여 보다 상세히 살핀다.

[0020] 본 발명의 정제는 메트포르민 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 제1층 및 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 제2층을 포함하고, 상기 제1층 및/또는 제2층 중 어느 하나 이상의 층은 글리세릴베헤네이트를 포함할 수 있다.

[0021] 본원에서, 메트포르민의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약제학적으로 허용가능한 모든 메트포르민의 염을 의미하며, 바람직하게는, 메트포르민 염산염, 메트포르민 아세틸살리실산염, 메트포르민 푸마르산염, 메트포르민 석신산염, 메트포르민 말레인산염, 메트포르민 말론산염 등을 포함하고, 보다 바람직하게는, 메트포르민 염산염을 포함한다. 다만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0022] 본원에서, HMG-CoA 환원효소 억제제는 로수바스타틴 또는 아토르바스타틴이 될 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

[0023] 로수바스타틴의 약제학적으로 허용가능한 염은 약제학적으로 허용 가능한 모든 로수바스타틴의 염을 의미하며, 바람직하게는, 로수바스타틴 칼슘염, 로수바스타틴 염산염, 로수바스타틴 아세틸살리실산염, 로수바스타틴 푸마르산염, 로수바스타틴 석신산염, 로수바스타틴 말레인산염, 로수바스타틴 말론산염 등을 포함하고, 보다 바람직하게는, 로수바스타틴 칼슘염을 포함한다. 다만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0024] 아토르바스타틴의 약제학적으로 허용가능한 염은 약제학적으로 허용 가능한 모든 아토르바스타틴의 염을 의미하며, 바람직하게는, 아토르바스타틴 칼슘염, 아토르바스타틴 염산염, 아토르바스타틴 아세틸살리실산염, 아토르바스타틴 푸마르산염, 아토르바스타틴 석신산염, 아토르바스타틴 말레인산염, 아토르바스타틴 말론산염 등을 포함하고, 보다 바람직하게는, 아토르바스타틴 칼슘염을 포함한다. 다만, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0025] 본원에서, 메트포르민 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염 및 HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염은 치료적 유효량으로 포함된다. 예를 들어, 메트포르민 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약 100 내지 약 2500 mg으로 포함될 수 있고, 바람직하게는 약 150 내지 약 1500 mg으로 포함될 수 있으며, 보다 바람직하게는 약 200 내지 약 1000 mg, 예컨대 500 mg 또는 750 mg으로 포함될 수 있다. 또한, HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 그의 약제학적으로 허용 가능한 염은 약 1 내지 약 100 mg으로 포함될 수 있고, 바람직하게는 약 2 내지 약 50 mg으로 포함될 수 있으며, 보다 바람직하게는 약 5 내지 약 20 mg, 예를 들어 5, 10, 또는 20 mg으로 포함될 수 있다. 다만, 이에 한정되지 않는다.

[0026] 본원에서, 상기 글리세릴베헤네이트는 층간분리방지제로서 작용하며, 제1층 및/또는 제2층 중 어느 하나 이상의 층에 포함됨으로써 정제의 제조 이후 보관 조건에서 다양한 요인에 의하여 층이 분리되는 것을 방지하는 역할을 한다.

[0027] 통상적으로 글리세릴베헤네이트는 정제 또는 캡슐제에서 활택제(lubricant)로 사용되거나, 겔 또는 유탕액 제형의 화장품에서 점도 증진제로서 사용되어 왔다. 그런데 본 발명자들은 글리세릴베헤네이트를 본 발명의 정제에 첨가하면 층간 분리가 방지되는 효과가 나타나며, 정제의 마손도와 경도가 우수해짐을 확인하였다.

- [0028] 본 발명의 일 실시양태에 따르면, 상기 글리세틸베헤네이트는 정제의 총 중량에 대하여 0.05 내지 3.0 중량%, 예를 들어 0.05 내지 1 중량%, 예컨대 0.05 내지 0.7 중량%, 바람직하게는 0.063 내지 0.625 중량%로 포함될 수 있다. 글리세틸베헤네이트 함량이 너무 적으면 층간 분리 방지 효과가 감소될 수 있으며, 너무 많으면 유효성분의 용출이 지연될 우려가 있다.
- [0029] 본 발명의 다른 실시양태에 따르면, 글리세틸베헤네이트 : 메트포르민 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 : HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 중량비는 1 : 100 ~ 500 : 1.5 ~ 10 일 수 있고, 보다 바람직하게는 1: 200 ~ 300 : 3 ~ 6 일 수 있다.
- [0030] 본원에서 상기 글리세틸베헤네이트는 제1층 및/또는 제2층 중 어느 하나 이상에 포함될 수 있으며, HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이 함유된 제2층에 포함되는 것이 바람직하다. 이 때, 글리세틸베헤네이트는 제2층의 총 중량에 대하여 0.5 내지 5.0 중량%로 포함될 수 있다.
- [0031] 또한, 본 발명의 정제는 서방성 담체를 더 포함할 수 있으며, 바람직하게는 상기 서방성 담체는 제1층에 포함되는 것이 바람직하다.
- [0032] 상기 서방성 담체는 메트포르민 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 서방성 패턴으로 용출시키는 역할을 할 수 있는 것이라면 어떠한 것이든 사용할 수 있다. 예를 들어, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(예, 히프로멜로오스 등), 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸메틸셀룰로오스, 히드록시에틸에틸셀룰로오스, 히드록시프로필에틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 알킬 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 소듐 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리비닐아세테이트, 폴리비닐알콜, 포비돈 및 이의 유도체, 옥수수전분, 감자전분, 호화전분 및 이의 유도체, 히드록시에틸 전분, 텍스트린 및 이의 유도체, 텍스트란, 말토덱스트린, 시클로덱스트린, 폴리덱스트로오스, 알긴산 염 또는 이의 유도체, 천연검, 합성검, 카제인, 젤라틴, 콜라겐, 프로타민, 제인, 카보머, 폴리아크릴아미드, 폴리비닐아세탈 디에틸아미노아세테이트, 글루코만난, 글루코사민, 아라비노갈라탄, 펠레레탄, 플루란, 폴리우레탄, 키토산, 키틴, 아가, 펙틴, 카라기난 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 1종 이상일 수 있다. 바람직하게는 히드록시프로필메틸셀룰로오스 및/또는 히드록시프로필셀룰로오스를 사용할 수 있다. 또한, 상기 서방성 담체는 제1층의 총 중량에 대하여 5 내지 25 중량%로 포함될 수 있다.
- [0033] 본 발명의 일 실시양태에 따르면, 상기 제1층 및 제2층 사이에 하나 이상의 불활성 중간층을 더 포함할 수 있다. 상기 중간층에는 유효성분이 포함되지 않고, 모든 비활성의 부형제가 포함될 수 있다.
- [0034] 본 발명의 정제는 본 발명의 효과를 해치지 않는 범위 내에서 약제학적으로 허용가능한 부형제, 결합제, 붕해제, 활택제 또는 착색제 등의 통상적으로 사용되는 첨가제를 더 포함할 수 있다. 상기 첨가제는 본 발명의 정제의 총 중량에 대하여 10 내지 40 중량%로 포함될 수 있다.
- [0035] 상기 부형제는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 스테아르산, 메타규산알루미늄산마그네슘, 마이크로셀락 및 글리세로인산칼슘으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 다만, 이에 한정되지 않는다.
- [0036] 상기 결합제는 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 비닐피롤리돈과 기타 비닐 유도체의 공중합체(코포비돈), 미세결정성 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 및 예비젤라틴화 전분으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며, 포비돈이 바람직하다. 다만, 이에 한정되지 않는다.
- [0037] 상기 붕해제는 크로스포비돈(가교결합된 폴리비닐피롤리돈), 크로스카멜로스나트륨(가교결합된 카복시메틸셀룰로스 나트륨), 나트륨 전분 글리콜레이트, 옥수수 전분, 예비젤라틴화 전분, 저치환된 히드록시프로필셀룰로스 및 미세결정성 셀룰로오스로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며, 크로스포비돈이 바람직하다. 다만, 이에 한정되지 않는다.
- [0038] 상기 활택제는 탭크, 스테아르산마그네슘, 푸마르산스테아릴나트륨 또는 콜로이드성 이산화규소일 수 있다. 다만, 이에 한정되지 않는다.
- [0039] 상기 착색제는 이산화티탄, 산화철, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 수산화마그네슘, 황산칼슘 및 알루미늄레이트로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 다만, 이에 한정되지 않는다.
- [0040] 본 발명의 일 실시양태에 따르면, 본 발명의 정제는, (a) 메트포르민 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 50 내지 75 중량%; (b) HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 0.5 내지 5 중량%; (c) 글리세틸베헤네이트 0.05 내지 1 중량%; (d) 서방성 담체 5 내지 25 중량%; 및 (e) 첨가제 10 내지 40 중량%를 포함할 수 있다. 보다 바람직하게는, 본 발명의 정제는, (a) 메트포르민 또는 이의 약제학적으로 허용 가

능한 염 55 내지 70 중량%; (b) HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 0.5 내지 3 중량%; (c) 글리세릴베헤네이트 0.05 내지 0.7 중량%; (d) 서방성 담체 8 내지 25 중량%; 및 (e) 첨가제 15 내지 30 중량%를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 정제는 (a) 메트포르민 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 60 내지 70 중량%; (b) HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 0.5 내지 3 중량%; (c) 글리세릴베헤네이트 0.05 내지 0.7 중량%; (d) 서방성 담체 8 내지 25 중량%; 및 (e) 첨가제 15 내지 30 중량%를 포함할 수 있다.

[0041] 본 발명의 일 실시양태에 따르면, 본 발명의 정제는 제1층 총 중량에 대하여, 메트포르민 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 60 내지 75 중량%; 서방성 담체 20 내지 25 중량%; 첨가제 5 내지 10 중량%를 포함할 수 있다.

[0042] 본 발명의 정제는 하기와 같은 단계로 제조될 수 있다.

[0043] (S1) 메트포르민 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 과립을 제조하는 단계;

[0044] (S2) HMG-CoA 환원효소 억제제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 함유하는 혼합물을 제조하는 단계; 및

[0045] (S3) 타정하는 단계.

[0046] 또한, 본 발명의 정제는 상기 방법으로 나정을 제조한 후, (S4) 코팅하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0047] (S1) 내지 (S4) 단계는 정제의 제조시 통상적으로 수행되는 공정에 의하여 수행될 수 있다.

발명의 효과

[0048] 본 발명의 정제는 메트포르민 및 HMG-CoA 환원효소 억제제 각각을 함유하는 층간의 분리 현상을 방지하는 작용 효과를 나타낸다.

[0049] 또한, 본 발명의 정제는 메트포르민의 서방성 방출 및 HMG-CoA 환원효소 억제제의 즉시 방출이 가능하고, 단일 제제를 병용투여한 경우와 비교하여 PK 데이터가 동등한 작용효과를 나타낸다.

도면의 간단한 설명

[0050] 도 1은 본 발명의 복합제제(실시예 1)와 시판중인 단일제의 메트포르민 용출율을 비교한 그래프이다.

도 2는 본 발명의 복합제제(실시예 1)와 시판중인 단일제의 로수바스타틴 용출율을 비교한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0051] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 실시예 및 실험예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 다만 하기의 실시예 및 실험예는 본 발명의 내용을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예 및 실험예에 한정되는 것은 아니다. 본 발명의 실시예 및 실험예는 당업계에서 평균적인 지식을 가진 자에게 본 발명을 보다 완전하게 설명하기 위해 제공되는 것이다.

[0053] 실시예 1

[0054] 단계 1 : 메트포르민 염산염을 포함하는 과립의 제조

[0055] 메트포르민 염산염을 포함하는 과립을 제조하기 위하여 하기 표 1과 같은 조성으로 메트포르민 염산염에 포비돈을 물에 녹인 결합액으로 연합하여 건조하고 정립하여 습식과립을 제조한 다음, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로스, 스테아르산, 메타규산알루미늄산마그네슘을 투입하고 혼합하였다. 이 혼합물에 탭크, 스테아르산마그네슘을 투입하고 혼합하여 메트포르민 염산염 과립을 제조하였다.

[0056] 단계 2 : 로수바스타틴 칼슘염을 포함하는 혼합물 제조

[0057] 하기 표 1과 같은 조성으로 로수바스타틴 칼슘염에 마이크로셀락 100, 글리세로인산칼슘, 글리세릴베헤네이트, 크로스포비돈, 적색산화철을 투입하여 혼합한 다음, 푸마르산스테아릴나트륨을 투입하고 혼합하여 로수바스타틴 칼슘염 혼합물을 제조하였다.

[0058] 단계 3 : 복합제제의 제조

[0059] 이층정 타정기를 이용하여 메트포르민 염산염 과립을 제1층으로, 로수바스타틴 칼슘염 혼합물을 제2층으로 하여 이층정을 타정하여, 메트포르민 염산염 750 mg 해당량과 로수바스타틴 10 mg 해당량의 이층정 복합제제를 완성하였다.

[0060] [표 1]

실시에 1	성분명	중량	중량%
제1층	메트포르민 염산염	750	62.500
	히드록시프로필메틸셀룰로스	130	10.833
	포비돈	53	4.417
	히드록시프로필셀룰로스	94	7.833
	스테아르산	10	0.833
	메타규산알루미늄산마그네슘	5	0.417
	텔크	5	0.417
	스테아르산마그네슘	3	0.250
제2층	로수바스타틴 칼슘염	10.4	0.867
	마이크로셀락 100	102.15	8.513
	글리세로인산칼슘	10	0.833
	글리세릴베헤네이트	3	0.250
	크로스포비돈	22.4	1.867
	적색산화철	0.05	0.004
	푸마르산스테아릴나트륨	2	0.167

[0061]

실시에 2

[0062]

단계 1 : 메트포르민 염산염을 포함하는 과립의 제조

[0063]

[0064] 메트포르민 염산염을 포함하는 과립을 제조하기 위하여 하기 표 2와 같은 조성으로 메트포르민 염산염에 포비돈을 물에 녹인 결합액으로 연합하여 건조하고 정립하여 습식과립을 제조한 다음, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로스, 스테아르산, 메타규산알루미늄산마그네슘, 글리세릴베헤네이트를 투입하고 혼합하였다. 이 혼합물에 텔크, 스테아르산마그네슘을 투입하고 혼합하여 메트포르민 염산염 과립을 제조하였다.

[0064]

단계 2 : 로수바스타틴 칼슘염을 포함하는 혼합물 제조

[0065]

[0066] 하기 표 2와 같은 조성으로 로수바스타틴 칼슘염에 마이크로셀락 100, 글리세로인산칼슘, 크로스포비돈, 적색산화철을 투입하여 혼합한 다음, 푸마르산스테아릴나트륨을 투입하고 혼합하여 로수바스타틴 칼슘염 혼합물을 제조하였다.

[0066]

단계 3 : 복합제제의 제조

[0067]

[0068] 실시예 1과 같은 방법으로, 메트포르민 염산염 750 mg 해당량과 로수바스타틴 10 mg 해당량의 이층정 복합제제를 완성하였다.

[0068]

[0069] [표 2]

실시예 2	성분명	중량	중량%
제1층	메트포르민 염산염	750	62.500
	히드록시프로필메틸셀룰로스	130	10.833
	포비돈	53	4.417
	히드록시프로필셀룰로스	94	7.833
	스테아르산	10	0.833
	메타규산알루미늄산마그네슘	5	0.417
	글리세릴베헤네이트	3	0.250
	탈크	5	0.417
	스테아르산마그네슘	3	0.250
제2층	로수바스타틴 칼슘염	10.4	0.867
	마이크로셀락 100	102.15	8.513
	글리세로인산칼슘	10	0.833
	크로스포비돈	22.4	1.867
	적색산화철	0.05	0.004
	푸마르산스테아릴나트륨	2	0.167

[0070]

[0071] 실시예 3

[0072] 단계 1 : 메트포르민 염산염을 포함하는 과립의 제조

[0073] 메트포르민 염산염을 포함하는 과립을 제조하기 위하여 하기 표 3과 같은 조성으로 메트포르민 염산염에 포비돈을 물에 녹인 결합액으로 연합하여 건조하고 정립하여 습식과립을 제조한 다음, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로스, 스테아르산, 메타규산알루미늄산마그네슘, 글리세릴베헤네이트를 투입하고 혼합하였다. 이 혼합물에 탈크, 스테아르산마그네슘을 투입하고 혼합하여 메트포르민 염산염 과립을 제조하였다.

[0074] 단계 2 : 로수바스타틴 칼슘염을 포함하는 혼합물 제조

[0075] 하기 표 3과 같은 조성으로 로수바스타틴 칼슘염에 마이크로셀락 100, 글리세로인산칼슘, 글리세릴베헤네이트, 크로스포비돈, 적색산화철을 투입하여 혼합한 다음, 푸마르산스테아릴나트륨을 투입하고 혼합하여 로수바스타틴 칼슘염 혼합물을 제조하였다.

[0076] 단계 3 : 복합제제의 제조

[0077] 실시예 1과 같은 방법으로, 메트포르민 염산염 750 mg 해당량과 로수바스타틴 10 mg 해당량의 이중정 복합제제를 완성하였다.

[0078] [표 3]

실시예 3	성분명	중량	중량%
제1층	메트포르민 염산염	750	62.500
	히드록시프로필메틸셀룰로스	130	10.833
	포비돈	53	4.417
	히드록시프로필셀룰로스	94	7.833
	스테아르산	10	0.833
	메타규산알루미늄산마그네슘	5	0.417
	글리세릴베헤네이트	3	0.250
	탈크	5	0.417
	스테아르산마그네슘	3	0.250
제2층	로수바스타틴 칼슘염	10.4	0.867
	마이크로셀락 100	99.15	8.263
	글리세로인산칼슘	10	0.833
	글리세릴베헤네이트	3	0.250
	크로스포비돈	22.4	1.867
	적색산화철	0.05	0.004
	스테아르산 마그네슘	2	0.167

[0079]

[0080] 실시예 4

[0081] 단계 1. 메트포르민 염산염을 포함하는 과립의 제조

[0082] 메트포르민 염산염을 포함하는 과립을 제조하기 위하여 하기 표 4와 같은 조성으로 메트포르민 염산염에 포비돈을 물에 녹인 결합액으로 연합하여 건조하고 정립하여 습식과립을 제조한 다음 히드록시프로필메틸셀룰로스, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로스, 스테아르산, 메타규산알루미늄산마그네슘을 투입하고 혼합하였다. 이 혼합물에 탈크, 스테아르산마그네슘을 투입하고 혼합하여 메트포르민 염산염 과립을 제조하였다.

[0083] 단계 2. 아토르바스타틴 칼슘염을 포함하는 혼합물의 제조

[0084] 하기 표 4와 같은 조성으로 아토르바스타틴 칼슘염에 탄산칼슘, 미결정셀룰로오스를 혼합하고 폴리소르베이트80과 히드록시프로필셀룰로오스를 물에 녹인 결합액으로 연합하여 건조하고 정립하여 습식과립을 제조한 다음 유당, 크로스카멜로오스나트륨, 글리세릴베헤네이트를 투입하고 혼합하였다. 이 혼합물에 스테아르산마그네슘을 투입하고 혼합하여 아토르바스타틴 칼슘염 과립을 제조하였다.

[0085] 단계 3 : 복합제제의 제조

[0086] 실시예 1과 같은 방법으로, 메트포르민 염산염 750 mg 해당량과 아토르바스타틴 10 mg 해당량의 이중정 복합제제를 완성하였다.

[0087] [표 4]

실시예 4	성분명	중량	중량%
제1층	메트포르민 염산염	750	62.500
	히드록시프로필메틸셀룰로스	130	10.833
	포비돈	53	4.417
	히드록시프로필셀룰로스	94	7.833
	스테아르산	10	0.833
	메타규산알루미늄산마그네슘	5	0.417
	탈크	5	0.417
	스테아르산마그네슘	3	0.250
제2층	아토르바스타틴 칼슘염	10.37	0.864
	탄산칼슘	33	2.750
	미결정셀룰로오스	57.4	4.783
	유당	32.83	2.736
	크로스카멜로스나트륨	9	0.750
	폴리소르베이트80	0.6	0.050
	히드록시프로필셀룰로오스	3	0.250
	글리세릴베헤네이트	3	0.250
	적색산화철	0.05	0.004
	스테아르산마그네슘	0.75	0.063

[0088]

[0089] 실시예 5

[0090] 단계 1 : 메트포르민 염산염을 포함하는 과립의 제조

[0091] 메트포르민 염산염을 포함하는 과립을 제조하기 위하여 하기 표 5와 같은 조성으로 메트포르민 염산염에 포비돈을 물에 녹인 결합액으로 연합하여 건조하고 정립하여 습식과립을 제조한 다음, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로스, 스테아르산, 메타규산알루미늄산마그네슘을 투입하고 혼합하였다. 이 혼합물에 탈크, 스테아르산마그네슘을 투입하고 혼합하여 메트포르민 염산염 과립을 제조하였다.

[0092] 단계 2 : 로수바스타틴 칼슘염을 포함하는 혼합물 제조

[0093] 하기 표 5와 같은 조성으로 로수바스타틴 칼슘염에 마이크로셀락 100, 글리세로인산칼슘, 글리세릴베헤네이트, 크로스포비돈, 적색산화철을 투입하여 혼합한 다음, 푸마르산스테아릴나트륨을 투입하고 혼합하여 로수바스타틴 칼슘염 혼합물을 제조하였다.

[0094] 단계 3 : 복합제제의 제조

[0095] 실시예 1과 같은 방법으로, 메트포르민 염산염 750 mg 해당량과 로수바스타틴 10 mg 해당량의 이중정 복합제제를 완성하였다.

[0096] [표 5]

실시예 5	성분명	중량	중량%
제1층	메트포르민 염산염	750	62.500
	히드록시프로필메틸셀룰로스	130	10.833
	포비돈	53	4.417
	히드록시프로필셀룰로스	94	7.833
	스테아르산	10	0.833
	메타규산알루미늄산마그네슘	5	0.417
	탈크	5	0.417
	스테아르산마그네슘	3	0.250
제2층	로수바스타틴 칼슘염	10.4	0.867
	마이크로셀락 100	104.4	8.700
	글리세로인산칼슘	10	0.833
	글리세릴베헤네이트	0.75	0.063
	크로스포비돈	22.4	1.867
	적색산화철	0.05	0.004
	푸마르산스테아릴나트륨	2	0.167

[0097]

[0098] **실시예 6**

[0099] 단계 1 : 메트포르민 염산염을 포함하는 과립의 제조

[0100] 메트포르민 염산염을 포함하는 과립을 제조하기 위하여 하기 표 6과 같은 조성으로 메트포르민 염산염에 포비돈을 물에 녹인 결합액으로 연합하여 건조하고 정립하여 습식과립을 제조한 다음, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로스, 스테아르산, 메타규산알루미늄산마그네슘을 투입하고 혼합하였다. 이 혼합물에 탈크, 스테아르산마그네슘을 투입하고 혼합하여 메트포르민 염산염 과립을 제조하였다.

[0101] 단계 2 : 로수바스타틴 칼슘염을 포함하는 혼합물 제조

[0102] 하기 표 6과 같은 조성으로 로수바스타틴 칼슘염에 마이크로셀락 100, 글리세로인산칼슘, 크로스포비돈, 적색산화철을 투입하여 혼합한 다음, 푸마르산스테아릴나트륨을 투입하고 혼합하여 로수바스타틴 칼슘염 혼합물을 제조하였다.

[0103] 단계 3 : 복합제제의 제조

[0104] 실시예 1과 같은 방법으로, 메트포르민 염산염 750 mg 해당량과 로수바스타틴 10 mg 해당량의 이중정 복합제제를 완성하였다.

[0105] [표 6]

실시예 6	성분명	중량	중량%
제1층	메트포르민 염산염	750	62.500
	히드록시프로필메틸셀룰로스	130	10.833
	포비돈	53	4.417
	히드록시프로필셀룰로스	94	7.833
	스테아르산	10	0.833
	메타규산알루미늄산마그네슘	5	0.417
	탈크	5	0.417
	스테아르산마그네슘	3	0.250
제2층	로수바스타틴 칼슘염	10.4	0.867
	마이크로셀락 100	97.65	8.138
	글리세로인산칼슘	10	0.833
	글리세릴베헤네이트	7.5	0.625
	크로스포비돈	22.4	1.867
	적색산화철	0.05	0.004
	푸마르산스테아릴나트륨	2	0.167

[0106]

[0107] **비교예 1**

[0108] 단계 1 : 메트포르민 염산염을 포함하는 과립의 제조

[0109] 메트포르민 염산염을 포함하는 과립을 제조하기 위하여 하기 표 7과 같은 조성으로 메트포르민 염산염에 포비돈을 물에 녹인 결합액으로 연합하여 건조하고 정립하여 습식과립을 제조한 다음, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로스, 스테아르산, 메타규산알루미늄산마그네슘을 투입하고 혼합하였다. 이 혼합물에 탈크, 스테아르산마그네슘을 투입하고 혼합하여 메트포르민 염산염 과립을 제조하였다.

[0110] 단계 2 : 로수바스타틴 칼슘염을 포함하는 혼합물 제조

[0111] 하기 표 7과 같은 조성으로 로수바스타틴 칼슘염에 마이크로셀락 100, 글리세로인산칼슘, 크로스포비돈, 적색산화철을 투입하여 혼합한 다음, 푸마르산스테아릴나트륨을 투입하고 혼합하여 로수바스타틴 칼슘염 혼합물을 제조하였다.

[0112] 단계 3 : 복합제제의 제조

[0113] 실시예 1과 같은 방법으로, 메트포르민 염산염 750 mg 해당량과 로수바스타틴 10 mg 해당량의 이중정 복합제제를 완성하였다.

[0114] [표 7]

비교예 1	성분명	중량	중량%
제1층	메트포르민 염산염	750	62.500
	히드록시프로필메틸셀룰로스	130	10.833
	포비돈	53	4.417
	히드록시프로필셀룰로스	94	7.833
	스테아르산	10	0.833
	메타규산알루미늄산마그네슘	5	0.417
	탈크	5	0.417
	스테아르산마그네슘	3	0.250
제2층	로수바스타틴 칼슘염	10.4	0.867
	마이크로셀락 100	105.15	8.763
	글리세로인산칼슘	10	0.833
	크로스포비돈	22.4	1.867
	적색산화철	0.05	0.004
	푸마르산스테아릴나트륨	2	0.167

[0115]

[0116] **비교예 2**

[0117] 단계 1 : 메트포르민 염산염을 포함하는 과립의 제조

[0118] 메트포르민 염산염을 포함하는 과립을 제조하기 위하여 하기 표 8과 같은 조성으로 메트포르민 염산염에 포비돈을 물에 녹인 결합액으로 연합하여 건조하고 정립하여 습식과립을 제조한 다음, 히드록시프로필메틸셀룰로스, 포비돈, 히드록시프로필셀룰로스, 스테아르산, 메타규산알루미늄산마그네슘을 투입하고 혼합하였다. 이 혼합물에 탈크, 스테아르산마그네슘을 투입하고 혼합하여 메트포르민 염산염 과립을 제조하였다.

[0119] 단계 2 : 로수바스타틴 칼슘염을 포함하는 혼합물 제조

[0120] 하기 표 8과 같은 조성으로 로수바스타틴 칼슘염에 마이크로셀락 100, 글리세로인산칼슘, 크로스포비돈, 적색산화철을 투입하여 혼합한 다음, 푸마르산스테아릴나트륨을 투입하고 혼합하여 로수바스타틴 칼슘염 혼합물을 제조하였다.

[0121] 단계 3 : 복합제제의 제조

[0122] 실시예 1과 같은 방법으로, 메트포르민 염산염 750 mg 해당량과 로수바스타틴 10 mg 해당량의 이중정 복합제제를 완성하였다.

[0123] [표 8]

비교예 2	성분명	중량	중량%
제1층	메트포르민 염산염	750	62.500
	히드록시프로필메틸셀룰로스	130	10.833
	포비돈	53	4.417
	히드록시프로필셀룰로스	94	7.833
	스테아르산	10	0.833
	메타규산알루미늄산마그네슘	5	0.417
	탈크	5	0.417
	스테아르산마그네슘	3	0.250
제2층	로수바스타틴 칼슘염	10.4	0.867
	마이크로셀락 100	97.65	8.013
	글리세로인산칼슘	10	0.833
	글리세릴베헤네이트	9	0.750
	크로스포비돈	22.4	1.867
	적색산화철	0.05	0.004
	푸마르산스테아릴나트륨	2	0.167

[0124]

[0125] **실험예 1 : 마손도 시험**

[0126] 마손도 시험은 정제의 물리적 강도를 나타내는 방법의 하나로 정제를 원통안에 넣고 일정한 속도로 회전시키면서 일정한 높이에서 떨어뜨릴 때 생성되는 분말양 또는 훼손되는 정도를 측정하여 구한다. 정제 취급, 포장 및 운반 중 정제가 파손에 견딜 수 있는 능력 평가로 판단된다. 각각의 실시예 및 비교예에서 제조된 정제 20개를 마손도시험기 원통에 넣고, 25rpm의 속도에서 4분간 작동시킨 후 정제의 상태를 확인하였다.

[0127] 시험 결과는 다음과 같이 평가하였고, 그 결과는 하기 표 9에 나타내었다.

[0128] ◎ : 시험정제 중 층간 분리되거나 또는 테두리가 떨어져 나가는 정제가 없음

[0129] ○ : 시험정제 중 층간 분리되는 정제는 없으나, 테두리가 떨어져 나가는 정제가 2개 이하

[0130] △ : 시험정제 중 층간 분리되는 정제가 1개 이상이며, 테두리가 떨어져 나가는 정제가 2개 이상

[0131] X : 시험정제 중 층간 분리되는 정제가 2개 이상이며, 테두리가 떨어져 나가는 정제가 3개 이상

[0132] [표 9]

항목	정제의 테두리가 떨어져 나감		층간분리	종합결과
	제1층	제2층		
실시예 1	없음	없음	없음	◎
실시예 2	없음	1 개	없음	○
실시예 3	없음	없음	없음	◎
실시예 4	없음	없음	없음	◎
실시예 5	없음	없음	없음	◎
실시예 6	없음	없음	없음	◎
비교예 1	없음	2 개	5 개	X
비교예 2	없음	없음	없음	◎

[0133]

[0134] 표 9에서 알 수 있는 바와 같이, 제2층에 글리세릴베헤네이트를 투입한 실시예 1, 3 내지 6은 정제의 테두리 부분이 조금씩 떨어져 나가는 현상이 나타나지 않았으며 층간분리 현상도 나타나지 않았다. 또한, 제1층에 글리세릴베헤네이트를 투입한 실시예 2는 정제의 테두리가 떨어져 나가는 정제가 있었으나 층간분리 현상은 전혀 발생하지 않았고, 특히, 제1층 또는 제2층의 어디에도 글리세릴베헤네이트를 포함하지 않은 비교예 1과 비교하여 마손도가 극히 우수하였다. 글리세릴베헤네이트가 들어간 로수바스타틴 혼합물 또는 아토르바스타틴 혼합물과 메트포르민 염산염 과립 혼합물은 입자간의 응집력이 증가되어 마손도 시험에서 다른 제품보다 더 좋은 결과를 나

타낸 것으로 추정되며, 이에 따라 층간분리 현상이 방지되는 것으로 생각된다.

[0136] **실험예 2 : 경도 시험**

[0137] 경도 시험은 정제의 파괴 강도를 측정하는 시험이다 (단위: kN). 시험 방법으로는 경도측정기에 정제를 위치시키고 경도를 측정한다. 위의 방법으로 각각의 실시예 및 비교예에서 제조된 정제 10정을 시험하였다.

[0138] 시험결과는 다음과 같이 평가하였고, 그 결과는 하기 표 10에 나타내었다.

[0139] ◎ : 시험정제 중 정제의 경도가 20 kN 이상의 정제가 10정

[0140] ○ : 시험정제 중 정제의 경도가 20 kN 이상의 정제가 7정 이상

[0141] △ : 시험정제 중 정제의 경도가 20 kN 이상의 정제가 5정 이상

[0142] X : 시험정제 중 정제의 경도가 20 kN 이상의 정제가 5정 미만

[0143] [표 10]

구분	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6	비교예 1	비교예 2
경도	◎	○	◎	◎	◎	◎	△	◎

[0144]

[0145] 경도시험에서도, 제2층에 글리세릴베헤네이트를 포함하는 실시예 1, 3 내지 6은 경도가 매우 우수하였으며, 글리세릴베헤네이트를 전혀 포함하지 않은 비교예 1은 경도가 불량하였다.

[0147] **실험예 3 : 붕해 시험**

[0148] 대한약전의 붕해시험법에 따라 하기 표 11에 기재된 것과 동일한 조건으로 실시예 1 내지 6, 비교예 1 및 2에서 제조한 로수바스타틴 또는 아토르바스타틴의 붕해시험을 수행하였다.

[0149] [표 11]

구분	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6	비교예 1	비교예 2
붕해 시간	5.5분 이내	5분 이내	5.5분 이내	5.5분	5분 이내	5.5분	5분 이내	15분

[0150]

[0151] 위 표에서 알 수 있는 바와 같이 비교예 2는 실시예 1 내지 6과 비교하여 로수바스타틴 칼슘염이 즉시 방출을 나타내기에는 붕해시간이 불량하였다.

[0153] **실험예 4 : 용출 시험**

[0154] 대한약전의 용출시험법 제2법(패들법)에 따라 하기 표 12에 기재된 것과 동일한 조건으로 실시예 1에서 제조한 메트포르민 및 로수바스타틴의 용출시험을 수행하였다. 본 발명의 복합제제와 용출율을 비교하기 위하여, 메트포르민 및 로수바스타틴의 단일제 제품인 한올바이오파마 사의 "글루코다운OR 서방정" 과 AstraZeneca 사의 "Crestor" 를 본 발명의 복합제제와 동일한 조건 하에서 시험을 수행하였다.

[0155] [표 12]

항목	조건	
용출시험장치	VK7025 (VARIAN)	
용출액	물	
용출액 온도	37 °C	
용출액 양	900 mL	
회전속도 (Paddle speed)	50 rpm	
샘플 채취 시간	메트포르민	0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 5, 6, 8, 10, 12 시간
	로수바스타틴	5, 10, 15, 30 분
샘플 채취량	10 mL	
필터	0.45 μm 실린지 필터	

[0156]

[0157] 10 mL메트포르민에 대하여, 실시예 1의 용출시험 결과는 다음 표 13 및 도 1과 같이 나타났다.

[0158] [표 13]

샘플 채취 시간(시간)	실시예 1	글루코다운OR서방정
0	0	0
0.25	10.8	10.9
0.5	17.4	17.9
1	27.8	27.9
1.5	35.8	35.5
2	41.8	42.0
3	52.9	53.7
5	69.2	70.8
6	76.2	79.5
8	86.5	89.8
10	91.7	93.6
12	96.3	98.7

[0159]

[0160] 위 표 13 및 도 1에 나타난 바와 같이, 실시예 1에서 메트포르민의 용출속도는 글루코다운OR 서방정과 거의 동일하게 12시간 동안 일정하게 서방성으로 나타났다.

[0161] 로수바스타틴에 대하여, 실시예 1의 용출시험 결과는 다음 표 14 및 도 2와 같이 나타났다.

[0162] [표 14]

샘플 채취 시간(분)	실시예 1	Crestor
0	0	0
5	82.2	92.8
10	97.3	95.8
15	101	96.7
30	103.3	98.3

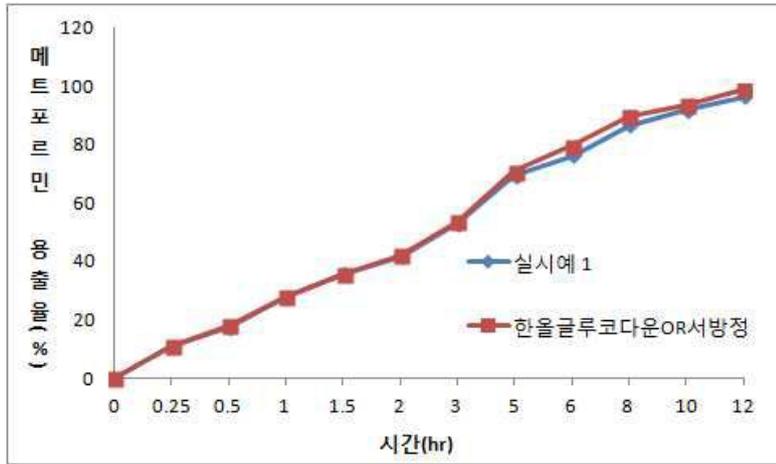
[0163]

[0164] 위 표 14 및 도 2에 나타난 바와 같이, 실시예 1에서 로수바스타틴의 용출 속도는 Crestor정과 유사하게 속방성

으로 나타났다.

도면

도면1



도면2

