



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년03월26일
(11) 등록번호 10-1247583
(24) 등록일자 2013년03월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/44 (2006.01) A61P 9/02 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2006-0124552
(22) 출원일자 2006년12월08일
심사청구일자 2009년04월15일
(65) 공개번호 10-2008-0052852
(43) 공개일자 2008년06월12일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020080032616 A*
WO2006048208 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
한미사이언스 주식회사
경기도 화성시 동탄면 동탄기흥로 550
(72) 발명자
우종수
경기도 수원시 장안구 천천로74번길 92, 대월마을 821-105 (정자동)
이흥기
경기도 수원시 권선구 매실로 61, 202동 604호 (호매실동, 삼익2차아파트)
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
제일특허법인, 김선장, 장성구

전체 청구항 수 : 총 5 항

심사관 : 정현아

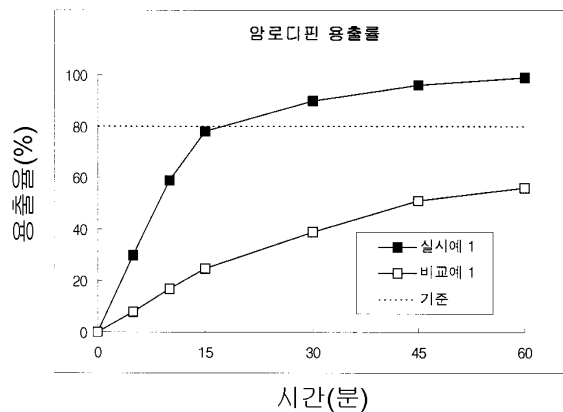
(54) 발명의 명칭 **암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 및 로자탄또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 함유하는 약제학적조성물**

(57) 요약

본 발명은 암로디핀(amlodipine) 또는 이의 약제학적 허용가능한 염; 및 로자탄(losartan) 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 포함하는 약제학적 조성물 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

본 발명에 따른 암로디핀 및 로자탄의 약제학적 조성물은 기존 단일 제제의 부작용을 완화시킴과 동시에 보다 향상된 심혈관계 질환의 예방 및 치료 효과를 나타내며, 암로디핀과 로자탄을 분리하여 포함함으로써 암로디핀과 로자탄의 용출율을 높이고 안정성을 향상시킨 이점이 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

지문혁

경기도 수원시 장안구 덕영대로407번길 63-27, 10
2동 602호 (율전동, 벽산블루밍아파트)

김경수

경기도 수원시 권선구 일월천로15번길 22-10, 204
호 (구운동)

특허청구의 범위

청구항 1

암로디핀 캄실레이트와 제1 약제학적 허용가능한 부형제의 혼합물을 먼저 과립화한 후 건조하고, 건조된 암로디핀 캄실레이트 과립부에 로자탄 포타슘과 제2 약제학적 허용가능한 부형제의 혼합물을 혼합하여 제조됨으로써 상기 암로디핀 캄실레이트와 상기 로자탄 포타슘을 분리된 상태로 포함하고,

상기 제1 약제학적 허용가능한 부형제가 미결정 셀룰로오스, 만니톨, 인산이수소칼슘, 전분 글리콜산 나트륨 및 포비돈 중에서 선택된 1종 이상을 포함하고,

상기 제2 약제학적 허용가능한 부형제가 미결정 셀룰로오스, 만니톨, 전분 글리콜산 나트륨 및 스테아르산 마그네슘 중에서 선택된 1종 이상을 포함하는,

심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 암로디핀 캄실레이트 과립부에 코팅층이 추가된 조성물.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

제 1 항에 있어서, 암로디핀 캄실레이트 과립부에서 암로디핀 캄실레이트와 약제학적 허용가능한 부형제의 중량비가 1:10 ~ 1:60 인 조성물.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

제 1 항에 있어서, 심혈관계 질환은 협심증, 고혈압, 동맥연축, 심부정맥, 심비대, 뇌경색, 울혈심부전 및 심근경색으로 이루어진 군에서 선택되는 것인 조성물.

청구항 13

- a) 암로디핀 캄실레이트와 제1 약제학적 허용가능한 부형제의 혼합물을 습식과립화하여 건조하는 단계; 및
- b) a) 단계의 건조된 암로디핀 캄실레이트 과립부에 로자탄 포타슘과 제2 약제학적 허용가능한 부형제의 혼합물을 혼합하는 단계로 이루어지고,

상기 제1 약제학적 허용가능한 부형제가 미결정 셀룰로오스, 만니톨, 인산이수소칼슘, 전분 글리콜산 나트륨 및 포비돈 중에서 선택된 1종 이상을 포함하고,

상기 제2 약제학적 허용가능한 부형제가 미결정 셀룰로오스, 만니톨, 전분 글리콜산 나트륨 및 스테아르산 마그네슘 중에서 선택된 1종 이상을 포함하는,

제 1 항의 조성물을 제조하는 방법.

명세서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

- [0006] 본 발명은 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 및 로자탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 함유하는 심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 조성물 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.
- [0007] 고혈압은 본태성 고혈압과 이차성 고혈압으로 분류되는데, 고혈압의 대부분, 즉, 90~95%가 원인을 정확히 알 수 없는 본태성 고혈압이다. 고혈압의 치료는 이차성 고혈압일 경우 그 원인을 제거하면 치료가 가능하지만, 본태성 고혈압의 경우는 그 원인을 정확히 알 수 없으므로 안정요법, 식이요법, 운동요법 등을 시행하며, 이상의 요법으로 크게 효과를 거두지 못할 경우 약물 요법을 병행하게 된다. 고혈압의 치료에 흔히 사용되는 약물로는 약물의 작용 메커니즘에 따라 이노제, 교감신경억제제, 혈관확장제로 크게 나뉘지며, 현재 많이 사용되고 있는 혈관확장제는 다시 작용 메커니즘에 따라 ACE (Angiotensin converting enzyme) 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제 및 칼슘 채널 차단제로 나뉜다.
- [0008] 고혈압은 혈압 그 자체를 치료하는 것보다 혈압을 정상범위로 유지시켜 생명을 위협하는 뇌졸중, 심부전증, 심근경색증 등의 관상동맥질환, 신부전과 같은 심혈관계 합병증을 예방하는 것이 중요하므로, 꾸준하게 끈기 있게 혈압을 조절하는 것이 중요하다. 이처럼 혈압약은 장기간 복용할 것이 요구되므로 치료 약물 선택에 있어서도 신중을 기한다. 따라서, 꾸준한 치료를 위해 한 가지 약물을 선택하기보다는 다른 메커니즘을 가진 약물을 서로 병용함으로써 보다 우수한 예방 및 치료 효과를 발휘하고, 병용 투여로 단일 약물의 사용량을 줄임으로써 장기간의 약물 복용에 의해 발생할 수 있는 부작용을 감소시킬 필요가 있다.
- [0009] 이에 본 발명자들은 서로 다른 작용 메커니즘을 가진 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염과 로자탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 함유하는 약제학적 조성물을 개발하여 본 발명을 완성하였다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

- [0010] 본 발명의 목적은 서로 다른 작용 메커니즘을 가진 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 및 로자탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 함유하는 심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공하는 것이다.
- [0011] 본 발명의 또 다른 목적은 상기 암로디핀과 로자탄을 함유하는 심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 조성물의 제조 방법을 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

- [0012] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명은 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 및 로자탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 함유하는 심혈관계 질환 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.
- [0013] 암로디핀(amlodipine)은 3-에틸-5-메틸-2-(2-아미노에톡시-메틸)-4-(2-클로로페닐)-6-메틸-1,4-디하이드로-

3,5-피리딘 디카르복실레이트의 일반명으로, 유럽 특허출원 공개 제89167호는 암로디핀의 약제학적으로 허용가능한 염의 상이한 형태를 다양하게 기술하고 있다. 본 발명에서 사용하고 있는 암로디핀의 약제학적으로 허용가능한 염은 약제학적으로 허용가능한 음이온을 함유하는 비독성 산부가염을 형성하는 산으로부터 형성된 것으로서, 예를 들어 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 인산염, 아세테이트, 말레이트, 푸마레이트, 락테이트, 타르트레이트, 시트레이트, 글루코네이트, 베실레이트 및 캄실레이트 등이 있으며, 이에 제한되는 것은 아니다. 이 중 암로디핀 베실레이트 염은 노바스크(Novasc[®])란 상품명으로 판매되고 있으며, 베실레이트 염보다 용해도, 안정성 등의 물리적 성질이 우수한 캄실레이트 염에 관하여는 한국특허 제452491호에 기재되어 있다. 따라서, 본 발명의 암로디핀의 약제학적 허용가능한 염으로서 암로디핀 캄실레이트가 가장 바람직하다. 암로디핀은 인체 내에서 장기간 작용하는 칼슘 채널 차단제로서 협심증, 고혈압 및 울혈성 심장마비와 같은 심장 혈관계 질환의 치료에 유용한 물질이나, 암로디핀을 사용한 만성 항-고혈압 치료가 자주 용량-제한 말초 부종, 특히 발목 부종과 같은 부작용과 관련되는 것으로 보고되고 있다. 암로디핀은 발목 부종을 유도하고, 발목 부종은, 예를 들면, 다리의 모세혈관이전세동맥의 차별적인 확장 및 결과적으로 체액의 간질 공간내로의 유출에 기인한 것으로 여겨진다. 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염의 1일 투여량은 암로디핀으로서 0.5~20mg, 바람직하게는 1~10mg, 보다 바람직하게는 5~10mg이다.

[0014] 로자탄은 2-부틸-4-클로로-1-[[2'-(1H-테트라졸-5-일)(1,1'-비페닐)-4-일]메틸]-1H-이미다졸-5-메탄올의 일반명으로, 미국특허 제5,608,075호; 제5,138,069호; 제5,153,197호 등에 기술되어 있다. 특히, 로자탄 포타슘은 코자(Cozaar[®])라는 상품명으로 현재 판매되고 있다. 따라서, 바람직한 본 발명의 로자탄의 약제학적 허용가능한 염은 로자탄 포타슘이다. 로자탄은 혈관 수축물질인 안지오텐신 II가 수용체에 결합하는 것을 차단하여 고혈압 및 심부전을 치료하고, 허혈성 말초 순환 장애, 심근 허혈 (협심증)을 치료하고, 심근 경색 후 심부전의 진행을 예방하고, 당뇨병성 신경병증, 녹내장 등을 치료하는데 사용된다. 기침, 부종 등의 부작용 발현율은 매우 적으나 때때로 현기증이나 기립성 저혈압의 부작용이 나타나기도 한다. 로자탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염의 1일 투여량은 0.1~500mg, 바람직하게 1~200mg, 더욱 바람직하게 25~200mg이다.

[0015] 따라서, 본 발명의 암로디핀 및 로자탄을 함유하는 약제학적 조성물은 심혈관계 질환의 예방 또는 치료에 이용될 수 있다. 심혈관계 질환은 협심증, 고혈압, 동맥연축, 심부정맥, 심비대, 뇌경색, 울혈심부전, 심근경색 등을 포함하나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0016] 본 발명의 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 및 로자탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 함유하는 복합제제는 기존의 단일 제제보다 심혈관계 질환의 예방 또는 치료에 더욱 뛰어난 효과를 나타내고, 각각 사용되는 약물의 부작용을 감소시키며 환자의 순응도를 높이는 장점이 있다. 하지만, 암로디핀과 로자탄의 고유의 물리적 성질의 차이로 인하여 이들을 단순 혼합하여 복합 제제화할 경우 문제점이 있다.

[0017] 첫 번째 문제점으로는 로자탄의 겔화(gelation)이다. 로자탄은 정제수, pH 4.0, pH 6.8 등의 비교적 높은 pH에서 용출될 경우에는 매우 양호한 용출패턴을 나타낸다. 하지만, 낮은 pH (예를 들어, pH 2.0, pH 1.2 등)에서는 겔화가 되어 매우 천천히 용출된다. 이러한 현상은 경구제제의 복용시 제일 처음 붓해 및 용출이 일어나는 장기가 낮은 pH를 나타내는 위장이라는 점에서 제제의 용출률에 큰 영향을 미치며, 나아가 생체내 흡수에도 영향을 줄 수 있다. 또한, 제제중에서 로자탄이 겔화됨에 따라 함께 포함된 암로디핀이 겔 내부에 갇혀 용출이 저하되는 문제점을 가지고 있다. 이러한 현상은 시험예 1을 나타낸 도 1에서도 확인할 수 있는데, 단순히 두 성분을 혼합한 정제의 경우 일반적인 암로디핀의 용출기준인 30분 시점, 80% 용출률에 훨씬 미치지 못하는 결과를 나타낸다. 따라서, 낮은 pH 조건하에서도 로자탄이 겔화되지 않는 제제의 개발이 필요하다.

[0018] 두 번째 문제점은 암로디핀과 로자탄을 단순 혼합 직타하여 복합제제를 제조할 경우에 이러한 제제의 안정성이 가속 조건에서 매우 저하되는 것이다. 이는 로자탄이 암로디핀의 안정성에 영향을 미치기 때문인 것으로 판단된다.

[0019] 이에, 본 발명에서는 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염과 로자탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 물리적으로 분리시켜 이들의 접촉 표면적을 최대한 감소시킨 복합 제제를 제공하며, 본 발명의 복합 제제는 암로디핀 및 로자탄의 우수한 용출율 및 향상된 안정성을 나타낸다.

[0020] 구체적인 실시 형태로서 본 발명은 암로디핀과 로자탄이 서로 분리된 상태로 존재하는 단일 제제를 제조하기 위하여 암로디핀을 별도 과립화하여 암로디핀-로자탄 복합 제제를 제조하였다. 즉, 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 별도의 과립부로 먼저 제조하고, 그 후에 로자탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염의 혼합분을 넣어 혼합하여 제조하는 것이다. 이렇게 제조한 아래의 실시예 1~4의 복합제제는 암로디핀 또는 이의 약제학

적 허용가능한 염, 및 로자탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염의 미분리 혼합물의 직타정제인 비교예 1의 복합제에 비해서, 로자탄의 용출율에는 영향을 미치지 않으면서도 더욱 향상된 암로디핀 용출율을 나타내며 (도 1 내지 3 참조), 암로디핀의 안정성 면에서도 우수하다 (표 1 참조).

- [0021] 또 다른 구체적인 실시 형태로서, 본 발명은 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염과 로자탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염의 복합 이층 정제를 제조하였다. 아래의 실시예 8과 같이 이층정 타정기를 이용하여 암로디핀 과립부를 1차 정제부분으로 타정하고, 로자탄 혼합분을 넣어 2차 정제부분으로 타정하여 복합 이층정제를 얻을 수 있다. 이러한 복합 이층정제도 도 4에서 보는 바와 같이 실시예 1의 제제와 같이 뛰어난 암로디핀 용출율을 나타낸다.
- [0022] 추가의 실시 형태로서, 상기 암로디핀을 별도 과립화하여 제조한 복합제제 또는 암로디핀-로자탄 이층 정제는 암로디핀과 로자탄의 접촉면 사이에 코팅층을 추가로 포함할 수 있다. 즉, 코팅층이 추가된, 암로디핀이 별도 과립화된 복합제제는 암로디핀의 별도 과립에 코팅제를 분사 및 건조하여 코팅시킨 후, 로자탄을 혼합시켜 제조할 수 있다.
- [0023] 또 다른 실시 형태로서, 암로디핀과 로자탄이 서로 분리된 상태로 존재하는 본 발명의 단일 제제는 로자탄으로 이루어진 정제에 암로디핀이 코팅된 정제일 수 있다. 이러한 제제는 암로디핀을 코팅 용매에 용해 또는 분산시켜 로자탄으로 이루어진 정제에 코팅시킴으로써 제조할 수 있다. 이때, 로자탄 정제부분과 암로디핀 코팅 부분 사이에 또 다른 분리층을 둘 수도 있다. 이러한 코팅층에 사용될 수 있는 코팅제제는 통상 사용될 수 있는 코팅제이며, 예를 들어 메틸셀룰로스(MC), 에틸셀룰로스(EC), 히드록시에틸셀룰로스(HEC), 히드록시프로필메틸셀룰로스(HPMC), 폴리비닐피롤리돈(PVP) 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0024] 따라서, 본 발명은 하나의 실시 형태로서 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염과 로자탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염이 분리된 상태로 존재하는 것을 특징으로 하는, 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염과 로자탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 포함하는 심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다.
- [0025] 또 다른 실시 형태로서, 본 발명은 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 별도의 과립으로 제조한 후, 상기 암로디핀의 과립부에 로자탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 혼합하여 제조한, 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염과 로자탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 포함하는 심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다. 추가로 본 발명은 상기 조성물에서 암로디핀의 과립부에 코팅층이 추가된 조성물을 제공한다.
- [0026] 또 다른 실시 형태로서, 본 발명은 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염과 로자탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염이 별도의 층으로 나뉜 이층 정제 형태인, 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염과 로자탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 포함하는 심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다. 추가로 본 발명은 상기 이층 정제에서 암로디핀 정제 부분에 코팅층이 추가된 이층 정제를 제공한다.
- [0027] 또 다른 실시 형태로서, 본 발명은 로자탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염으로 이루어진 정제에 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염으로 코팅한, 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염과 로자탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 포함하는 심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 조성물을 제공한다. 추가로 본 발명은 상기 조성물의 로자탄 정제부분과 암로디핀 코팅 부분 사이에 또 다른 분리층이 추가된 조성물을 제공한다.
- [0028] 상기 본 발명의 심혈관계 질환 예방 또는 치료용 조성물은 암로디핀 과립부 및 로자탄 혼합부에 각각 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 약제학적 허용가능한 담체 또는 부형제로는 예를 들어 미정질 셀룰로오스, 락토스, 나트륨 시트레이트, 칼슘 포스페이트, 글리신 및 전분, 봉해제 (예를 들면, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스카르멜로즈 나트륨 및 특정 복합 실리게이트) 및 과립화 결합제 (예를 들면, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로스 (HPMC), 히드록시프로필셀룰로스 (HPC), 수크로스, 젤라틴 및 아카시아 검)이다. 또한, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 글리세릴 베헤네이트 및 활석과 같은 활택제가 포함될 수 있다.
- [0029] 본 발명 조성물의 보다 바람직한 형태는, 암로디핀 과립부에 있어서 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염과 나머지 부형제의 중량비가 1:10~1:60인 조성물이다. 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염과 부형제의 중량비가 1:10 미만인 경우 용출이 저하되는 문제가 발생하며 (실시예 5-7 및 도 4 참조), 1:60 초과인 경우 전체 질량이 너무 커져서 복용의 불편함을 줄 수 있기 때문이다.
- [0030] 또한, 본 발명의 조성물에서 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염과 로자탄 또는 이의 약제학적 허용가

능한 염의 중량비는 1:2.5 내지 1:20, 바람직하게는 1:5 내지 1:10 이다.

- [0031] 본 발명의 조성물은 정제, 캡슐, 다중입자의 형태로 경구, 구강, 설하 등의 경로로 투여될 수 있다. 투여 방법은 개체의 증상 및 요구치의 평가 후에 의사에 의해 측정될 것이다.
- [0032] 본 발명은 또한 a) 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염 및 약제학적 허용가능한 담체의 혼합물을 습식 과립화하여 건조하는 단계; 및
- [0033] b) a) 단계의 건조된 암로디핀 과립부에 로자탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 및 약제학적 허용가능한 담체의 혼합분을 혼합하는 단계로 이루어진,
- [0034] 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 및 로자탄 또는 이의 허용가능한 염을 함유하는 약제학적 조성물의 제조 방법을 제공한다.
- [0035] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의거하여 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

[0036] **실시예 1: 복합 정제의 제조 I**

[0037] -암로디핀 과립부-

[0038]	암로디핀 캄실레이트	7.84mg (암로디핀으로서 5mg)
[0039]	미결정 셀룰로오스	70.0mg
[0040]	인산이수소칼슘	60.0mg
[0041]	전분글리콜산소듐	12.0mg
[0042]	포비돈	3.0mg
[0043]	정제수	70.0mg

[0044] -로자탄 혼합분-

[0045]	로자탄 포타슘	50.0mg
[0046]	미결정 셀룰로오스	80.0mg
[0047]	전분글리콜산소듐	12.0mg
[0048]	스테아린산 마그네슘	2.0mg

[0049] 상기 암로디핀 과립부에 해당하는 분말을 단위 정제당 정제수 70.0mg을 이용하여 습식과립화한 후 20메쉬로 정립하여 건조하였다. 건조된 암로디핀 과립부에 로자탄 혼합분을 넣어 혼합한 후 타정하여 암로디핀 5mg - 로자탄 50mg 복합정제를 수득하였다.

[0050] **실시예 2: 복합 정제의 제조 II**

[0051] -암로디핀 과립부-

[0052]	암로디핀 캄실레이트	7.84mg (암로디핀으로서 5mg)
[0053]	만니톨	70.0mg
[0054]	인산이수소칼슘	60.0mg

[0055]	전분글리콜산소듐	12.0mg
[0056]	포비돈	3.0mg
[0057]	정제수	70.0mg

[0058] -로자탄 혼합분-

[0059]	로자탄 포타슘	50.0mg
[0060]	만니톨	80.0mg
[0061]	전분글리콜산소듐	12.0mg
[0062]	스테아린산 마그네슘	2.0mg

[0063] 미결정셀룰로오스 대신 만니톨을 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 과정을 거쳐 암로디핀 5mg - 로자탄 50mg 복합정제를 수득하였다.

[0064] **실시예 3: 복합 정제의 제조 III**

[0065] -암로디핀 과립부-

[0066]	암로디핀 캄실레이트	15.68mg
[0067]	미결정셀룰로오스	140.0mg
[0068]	인산이수소칼슘	120.0mg
[0069]	전분글리콜산소듐	24.0mg
[0070]	포비돈	6.0mg
[0071]	정제수	140.0mg

[0072] -로자탄 혼합분-

[0073]	로자탄 포타슘	50.0mg
[0074]	미결정셀룰로오스	80.0mg
[0075]	전분글리콜산소듐	12.0mg
[0076]	스테아린산 마그네슘	2.0mg

[0077] 암로디핀 과립부의 양을 2배로 한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 과정을 거쳐 암로디핀 10mg - 로자탄 50mg 복합정제를 수득하였다.

[0078] **실시예 4: 복합 정제의 제조 IV**

[0079] -암로디핀 과립부-

[0080]	암로디핀 캄실레이트	15.68mg
[0081]	미결정셀룰로오스	140.0mg
[0082]	인산이수소칼슘	120.0mg

[0083]	전분글리콜산소듐	24.0mg
[0084]	포비돈	6.0mg
[0085]	정제수	140.0mg

[0086]	-로자탄 혼합분-	
[0087]	로자탄 포타슘	100.0mg
[0088]	미결정셀룰로오스	160.0mg
[0089]	전분글리콜산소듐	24.0mg
[0090]	스테아린산 마그네슘	4.0mg

[0091] 로자탄 혼합분의 양을 2배로 한 것을 제외하고는 실시예 3과 동일한 과정을 거쳐 암로디핀 10mg - 로자탄 100mg 복합정제를 수득하였다.

[0092] **실시예 5: 복합 정제의 제조 V**

[0093]	-암로디핀 과립부-	
[0094]	암로디핀 캄실레이트	7.84mg (암로디핀으로서 5mg)
[0095]	미결정셀룰로오스	35.0mg
[0096]	인산이수소칼슘	30.0mg
[0097]	전분글리콜산소듐	6.0mg
[0098]	포비돈	1.5mg
[0099]	정제수	35.0mg

[0100]	-로자탄 혼합분-	
[0101]	로자탄 포타슘	50.0mg
[0102]	미결정셀룰로오스	80.0mg
[0103]	전분글리콜산소듐	12.0mg
[0104]	스테아린산 마그네슘	2.0mg

[0105] 암로디핀 과립부에서 암로디핀 캄실레이트 1중량부에 대해서 10중량부에 해당하는 부형제를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 과정을 거쳐 복합 정제를 제조하였다.

[0106] **실시예 6: 복합 정제의 제조 VI**

[0107]	-암로디핀 과립부-	
[0108]	암로디핀 캄실레이트	7.84mg (암로디핀으로서 5mg)
[0109]	미결정셀룰로오스	231.0mg
[0110]	인산이수소칼슘	198.0mg

[0111]	전분글리콜산소듐	40.0mg
[0112]	포비돈	10.0mg
[0113]	정제수	462.0mg

[0114] -로자탄 혼합분-

[0115]	로자탄 포타슘	50.0mg
[0116]	미결정셀룰로오스	80.0mg
[0117]	전분글리콜산소듐	12.0mg
[0118]	스테아린산 마그네슘	2.0mg

[0119] 암로디핀 과립부에서 암로디핀 캄실레이트 1중량부에 대해서 60중량부에 해당하는 부형제를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 과정을 거쳐 복합 정제를 제조하였다.

[0120] **실시예 7: 복합 정제의 제조 VII**

[0121] -암로디핀 과립부-

[0122]	암로디핀 캄실레이트	15.68mg (암로디핀으로서 10mg)
[0123]	미결정셀룰로오스	462.0mg
[0124]	인산이수소칼슘	396.0mg
[0125]	전분글리콜산소듐	80.0mg
[0126]	포비돈	20.0mg
[0127]	정제수	924.0mg

[0128] -로자탄 혼합분-

[0129]	로자탄 포타슘	50.0mg
[0130]	미결정셀룰로오스	80.0mg
[0131]	전분글리콜산소듐	12.0mg
[0132]	스테아린산 마그네슘	2.0mg

[0133] 암로디핀 과립부에서 암로디핀 캄실레이트 1중량부에 대해서 60중량부에 해당하는 부형제를 사용한 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 과정을 거쳐 복합 정제를 제조하였다.

[0134] **실시예 8: 복합 이층정제의 제조**

[0135] -암로디핀 정제부분-

[0136]	암로디핀 캄실레이트	7.84mg (암로디핀으로서 5mg)
[0137]	미결정셀룰로오스	70.0mg
[0138]	인산이수소칼슘	60.0mg

[0139]	전분글리콜산소듐	12.0mg
[0140]	포비돈	3.0mg
[0141]	정제수	70.0mg
[0142]	-로자탄 정제부분-	
[0143]	로자탄 포타슘	50.0mg
[0144]	미결정셀룰로오스	80.0mg
[0145]	전분글리콜산소듐	12.0mg
[0146]	스테아린산 마그네슘	2.0mg

[0147] 암로디핀 정제부분에 해당하는 분말을 단위 정제당 정제수 70.0mg을 이용하여 습식과립화한 후 20메쉬로 정립하여 건조하였다. 건조된 암로디핀 과립부를 이층정 타정기(MRC-45, 세종과마텍)를 이용하여 1차 정제 부분을 타정하고 로자탄 혼합분을 넣어 2차 정제 부분을 타정하여 암로디핀 5mg - 로자탄 50mg 복합 이층정제를 수득하였다.

[0148] **비교예 1: 암로디핀 및 로자탄의 미분리 혼합물 직타 정제의 제조**

[0149]	암로디핀 캄실레이트	7.84mg (암로디핀으로서 5mg)
[0150]	미결정셀룰로오스	150.0mg
[0151]	인산이수소칼슘	60.0mg
[0152]	전분글리콜산소듐	24.0mg
[0153]	포비돈	3.0mg
[0154]	로자탄 포타슘	50.0mg
[0155]	스테아린산 마그네슘	2.0mg

[0156] 상기 실시예 1에서 사용된 것과 동일한 양의 암로디핀, 로자탄 및 부형제를 한꺼번에 혼합, 타정하여 직타처방의 암로디핀 5mg - 로자탄 50mg 정제를 수득하였다.

[0157] **시험예 1: 암로디핀 용출시험**

[0158] 실시예 1에서 얻어진 분리과립으로 제조된 암로디핀 5mg-로자탄 50mg 복합정제와 비교예 1에서 제조된 미분리 혼합물 직타 복합정제를 이용하여 아래의 조건에서 용출시험을 실시하여 비교하였다.

[0159] - 용출조건 -

[0160] 용출액 : 0.01N HCl 500mL (pH 2.0)

[0161] 장치 : USP 패들법, 75rpm

[0162] 온도 : 37도

[0163] - 분석조건 -

[0164] 컬럼 : 안지름 약 4.6mm, 길이 25cm인 스테인레스관에 5um의 역체크로마토그래프용 옥타데실실릴화한 실리카겔을 충전한 컬럼

[0165] 이동상 : 메탄올 : 0.03M 인산이수소칼륨액 (600 : 400, v/v)

[0166] 검출기 : 자외부흡광 광도계 (측정파장 237nm)

[0167] 유속 : 1.5 mL/분

[0168] 주입량 : 20 μ L

[0169] - 판정기준 -

[0170] 30분 시점에서의 용출률이 80% 이상.

[0171] - 결과 -

[0172] 도 1에서 보는 바와 같이 분리 과립으로 제조된 암로디핀-로자탄 복합제제인 실시예 1의 암로디핀 용출율이 미분리혼합물 직타정제인 비교예 1과 비교하여 2배 이상 뛰어남을 확인하였다. 또한, 비교예 1은 판정기준을 만족하지 못한 반면, 실시예 1은 판정기준을 만족하였다.

[0173] **시험예 2: 로자탄 용출시험**

[0174] 실시예 1에서 얻어진 분리과립으로 제조된 암로디핀 5mg-로자탄 50mg 복합정제와 비교예 1에서 제조된 미분리혼합물 직타 복합정제를 이용하여 아래의 조건에서 용출시험을 실시하여 비교하였다.

[0175] - 용출조건 -

[0176] 용출액 : 정제수

[0177] 장치 : USP 패들법, 50rpm

[0178] 온도 : 37도

[0179] - 분석조건 -

[0180] 컬럼 : 안지름 약 4.6mm, 길이 15cm인 스테인레스관에 5 μ m의 액체크로마토그래프용 옥타실릴화한 실리카겔을 충전한 컬럼

[0181] 이동상 :

[0182] 이동상 A : 인산완충액 : 아세토니트릴 (850 : 150, v/v)

[0183] 이동상 B : 아세토니트릴

[0184] 농도구배(gradient) 시스템

시간(분)	이동상 A %	이동상 B %
0	80	20
10	40	60
11	80	20
15	80	20

[0185]

[0186] 검출기 : 자외부흡광 광도계 (측정파장 250nm)

[0187] 유속 : 1.5 mL/분

[0188] 주입량 : 10 μ L

[0189] - 판정기준 -

[0190] 45분 시점에서 85% 이상 용출되어야 한다.

[0191] - 결과 -

[0192] 도 2에서 보는 바와 같이 분리과립으로 제조된 암로디핀-로자탄 복합제제인 실시예 1의 로자탄 용출율은 미분리 혼합물 직타정제인 비교예 1과 거의 동일하였으며, 둘 다 판정기준을 만족하였다. 즉, 실시예 1과 같이 암로디핀의 용출율을 향상시키기 위해 암로디핀을 별도로 과립화하여 복합제제를 제조하여도 로자탄의 용출율에 대해서는 영향을 미치지 않음을 확인할 수 있었다.

[0193] **시험예 3: 실시예 1~4 제제의 암로디핀 용출시험**

[0194] 실시예 1, 2, 3 및 4에서 얻어진 분리과립 복합정제를 이용하여 용출시험을 실시하였다. 용출시험조건과 분석조건은 시험예 1과 동일하다.

[0195] - 결과 -

[0196] 도 3에서 보는 바와 같이 실시예 1과 비교하여 부형제를 변경하거나, 암로디핀 또는 로자탄의 과립부 양을 2배로 늘린 실시예 2~4의 복합정제도 실시예 1과 거의 유사한 암로디핀 용출율을 나타내었다.

[0197] **시험예 4: 실시예 1, 5 및 6 제제의 암로디핀 용출시험**

[0198] 실시예 1, 5, 6에서 얻어진 복합정제를 이용하여 용출시험을 실시하였다. 용출시험조건과 분석조건은 시험예 1과 동일하다.

[0199] - 결과 -

[0200] 도 4에서 보는 바와 같이 암로디핀 캡슐레이트 1중량부에 대해서 60중량부에 해당하는 부형제를 사용한 실시예 6의 제제는 실시예 1과 거의 유사한 암로디핀 용출율을 나타내나, 암로디핀 캡슐레이트 1중량부에 대해서 10중량부의 부형제를 사용한 실시예 5의 제제는 보다 낮은 용출율을 나타내었다. 이러한 실시예 5에서 제조한 제제는 30분 시점에서 용출율이 80%를 나타내어 판정기준을 만족시켰지만, 만약, 10중량부 이하의 부형제를 사용할 경우에는 암로디핀 용출율의 판정기준을 만족시킬 수 없다는 것을 또한 예측할 수 있다.

[0201] **시험예 5: 실시예 1 및 8 제제의 암로디핀 용출시험**

[0202] 실시예 1의 분리과립 단일정과 실시예 8의 이층정을 이용하여 용출시험을 실시하였다. 용출시험조건과 분석조건은 시험예 1과 동일하다.

[0203] - 결과 -

[0204] 도 5에서 보는 바와 같이, 분리 과립 단일정 형태의 실시예 1의 제제와 이층정 형태의 실시예 8의 제제의 암로디핀 용출율은 거의 동일하다. 따라서, 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염이 분리된 과립으로 제제화된다면 그 제제화 형태가 단일정 형태이든 또는 이층정 형태이든 관계없이 모두 적합함을 확인할 수 있다.

[0205] **시험예 6: 암로디핀의 안정성 시험**

[0206] 실시예 1에서 얻어진 분리과립으로 제조된 암로디핀 5mg-로자탄 50mg 복합정제와 비교예 1에서 제조한 미분리 혼합물 직타 복합정제를 이용하여 아래의 조건에서 안정성시험을 실시하여 함량의 안정성을 비교하였다.

[0207] 보관조건 : 40℃, 75% 상대습도에서 HDPE병 포장상태

[0208] 시험시점 : 초기, 1개월, 2개월, 4개월, 6개월

[0209] 분석대상 : 암로디핀

[0210] 분석조건 : 실시예 1의 분석조건

[0211] 그 결과는 하기 표 1과 같다.

표 1

제제	초기	1개월	2개월	4개월	6개월
시험예 1	100.3 %	100.2 %	99.6 %	98.9 %	99.1 %
비교예 1	100.2 %	97.8 %	94.9 %	90.3 %	85.7 %

[0212]

[0213]

상기 표에서 알 수 있는 바와 같이, 암로디핀을 분리 과립화하여 제조한 실시예 1의 제제가 미분리 혼합물 직 타 정제인 비교예 1에 비해 암로디핀의 안정성에 있어서 보다 우수함을 알 수 있다.

발명의 효과

[0214]

이상 설명한 바와 같이, 본 발명에 따른 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 및 로자탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 함유하는 조성물은 보다 우수한 심혈관계 질환의 예방 또는 치료 효과를 나타낸다. 또한, 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 별도로 과립화하여 제조한 본 발명의 조성물은 암로디핀-로자탄의 미분리 혼합 조성물에 비해서 우수한 암로디핀의 용출율 및 안정성을 나타낸다.

도면의 간단한 설명

[0001]

도 1은 시험예 1의 결과로서 암로디핀의 용출율을 나타내는 그래프이다.

[0002]

도 2는 시험예 2의 결과로서 로자탄의 용출율을 나타내는 그래프이다.

[0003]

도 3은 시험예 3의 결과로서 암로디핀의 용출율을 나타내는 그래프이다.

[0004]

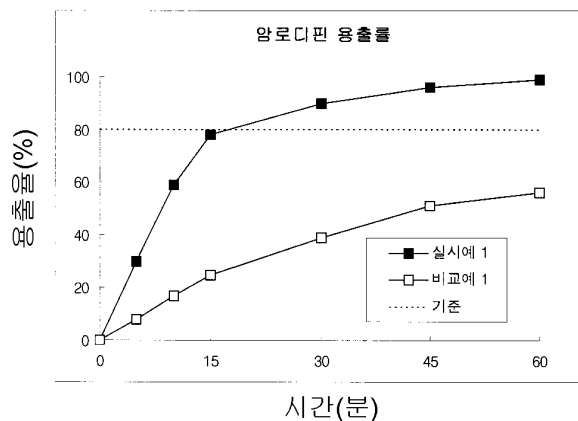
도 4는 시험예 4의 결과로서 암로디핀의 용출율을 나타내는 그래프이다.

[0005]

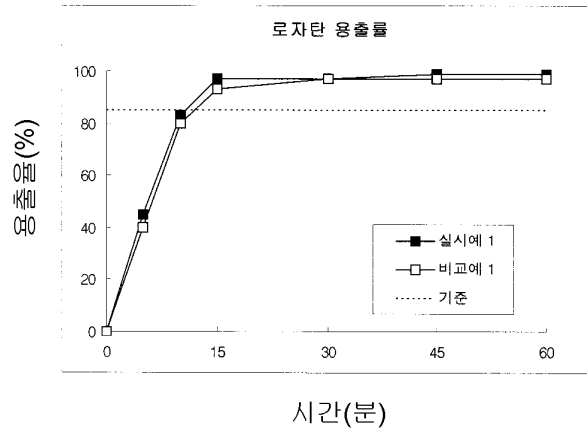
도 5는 시험예 5의 결과로서 암로디핀의 용출율을 나타내는 그래프이다.

도면

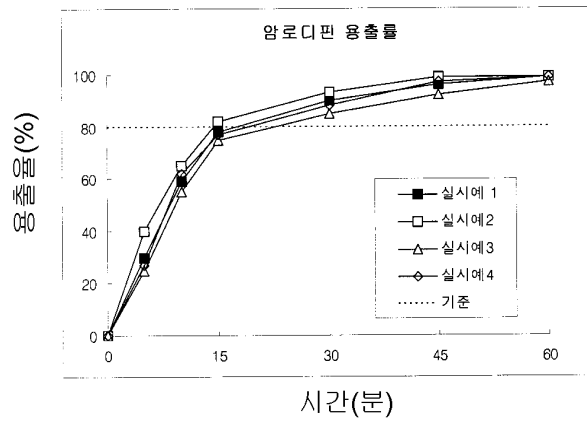
도면1



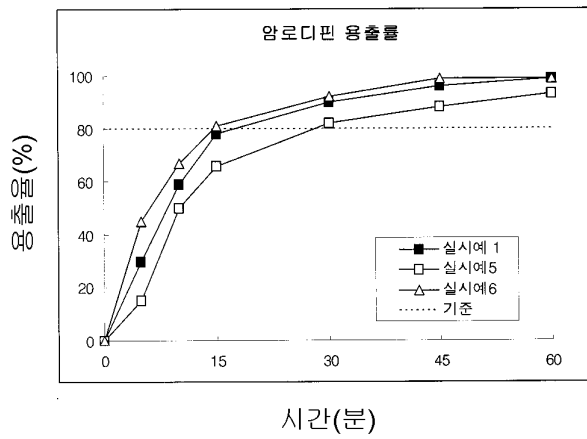
도면2



도면3



도면4



도면5

