



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년02월21일
(11) 등록번호 10-2501636
(24) 등록일자 2023년02월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/216 (2006.01)
A61K 31/22 (2006.01) A61K 9/24 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/2009 (2013.01)
A61K 31/216 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-0173686
(22) 출원일자 2021년12월07일
심사청구일자 2021년12월07일
(56) 선행기술조사문헌
KR1020180024505 A*
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
에이스바이오팜 주식회사
서울특별시 서초구 방배로20길 5, 세명빌딩 4,5,6층 (방배동)
연세대학교 산학협력단
서울특별시 서대문구 연세로 50 (신촌동, 연세대학교)
(72) 발명자
황성주
서울특별시 강남구 자곡로 260, 419동 302호(자곡동, 강남수자인아파트)
이중주
인천광역시 남동구 포구로 35, 105동 501호(논현동, 유호엔시티 1단지 오피스텔)
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
특허법인리체

전체 청구항 수 : 총 11 항

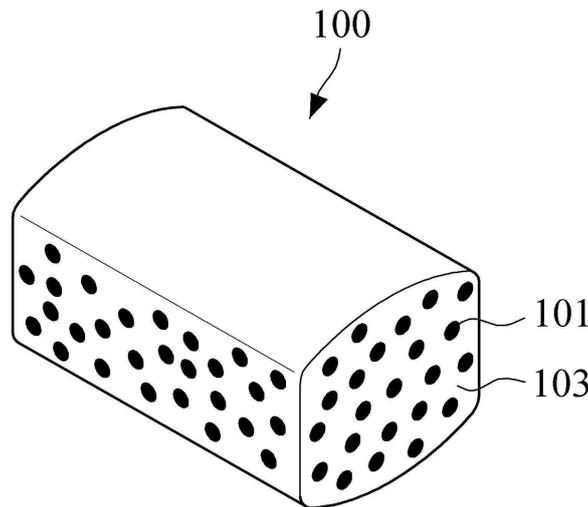
심사관 : 광희찬

(54) 발명의 명칭 페노피브린산을 포함하는 경구용 정제 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 페노피브린산을 포함하는 경구용 정제에 관한 것으로, 보다 상세하게는 본 발명의 정제는 유효성분인 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 규산칼슘 및 서방출조절제를 포함하는 혼합물 과립을 포함함으로써, 캡핑이나 라미네이팅 없는 우수한 품질을 나타낼 수 있고, 유효성분의 초기방출을 억제하여 위산으로부터 유효성분과 규산칼슘을 보호할 수 있고 최종적으로 생체 이용률을 향상시킬 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/22 (2013.01)
A61K 9/2022 (2013.01)
A61K 9/2077 (2013.01)
A61K 9/209 (2013.01)
A61P 3/06 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

고수진

인천광역시 미추홀구 소성로 120, 121동 1104호(학익동, 동아, 풍림아파트)

김지은

인천광역시 연수구 해돋이로 107, 4동 5603호(송도동, 송도 더샵 퍼스트월드)

(56) 선행기술조사문헌

US20070092567 A1
KR1020080008352 A
KR1020110097168 A
KR1020060085682 A
KR1020110114073 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

페노피브린산, 규산칼슘 및 서방출조절제를 포함하는 혼합물 과립; 및 봉해제를 포함하고, 상기 봉해제는 상기 혼합물 과립의 외부에 포함됨, 경구용 정제.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 서방출조절제는 폴리에틸렌옥사이드, 폴리에틸렌글라이콜, 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머, 에틸아크릴레이트·메틸메타크릴레이트 코폴리머, 메타크릴산 코폴리머 및 아미노 메타크릴레이트로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나인, 경구용 정제.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 서방출조절제는 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머 및 메타크릴산 코폴리머 중 적어도 하나인, 경구용 정제.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 서방출조절제는 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머 및 메타크릴산 코폴리머이고, 상기 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머 및 상기 메타크릴산 코폴리머의 중량비는 0.5:1 내지 2:1인, 경구용 정제.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 혼합물 과립의 외부에 희석제, 활택제 및 안정화제로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나를 더 포함하는, 경구용 정제.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 규산칼슘은 상기 페노피브린산 1 중량부에 대해 0.3 내지 1 중량부로 포함되는, 경구용 정제.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 서방출조절제는 상기 페노피브린산 1 중량부에 대해 0.05 내지 0.4 중량부로 포함되는, 경구용 정제.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 상기 봉해제는 크로스카르멜로오스 나트륨, 전분글리콘산나트륨, CMCCa(carboxymethyl cellulose-Ca), 크로스포비돈, 알긴산, 폴리비닐피롤리돈, 옥수수전분, 미결정셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 히드록시프로필셀룰로오스로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나인, 경구용 정제.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 정제는 상기 혼합물 과립에 봉해제를 포함하는 조성물을 혼합하여 후혼합물을 수득하는 단계; 및

상기 단계에서 수득한 후혼합물을 타정하는 단계;를 포함하는 방법으로 제조된 것인, 경구용 정제.

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

페노피브린산과 규산칼슘을 포함하는 혼합물에 서방출조절제를 첨가하여 혼합물 과립을 수득하는 단계; 및

상기 혼합물 과립에 봉해제를 포함하는 조성물을 혼합하여 후혼합물을 제조하는 단계; 및

상기 후혼합물을 제조하는 단계에서 수득한 후혼합물을 타정하는 단계;를 포함하는, 경구용 정제의 제조방법.

청구항 17

청구항 16에 있어서, 상기 혼합물 과립은 12 내지 55 메쉬(mesh) 크기의 체로 걸러 수득된 것인, 경구용 정제의 제조방법.

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 페노피브린산을 포함하는 경구용 정제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

[0002] 본 발명은 페노피브린산 및 프라바스타틴나트륨을 포함하는 경구용 이중층 정제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

[0004] 피브레이트계 약물 중 하나인 페노피브레이트 (Fenofibrate)는 고지혈증 (hyperlipidemias), 고콜레스테롤혈증 (hypercholesterolemias), 고중성지방혈증 (hypertriglyceridemias) 치료제로 사용된다. 페노피브레이트는 생체 내에서 주요 대사산물인 페노피브린산(화학명 : 2-[4-(4-로로벤조일)페녹시]-2-메틸 프로판산)으로 대사된다. 페노피브린산은 PPARs(Peroxisome proliferator-activated receptors)의 활성화로 지단백 리파아제를 활성화하여 VLDL (Very low-density lipoprotein)과 트리글리세라이드의 이화 작용을 촉진한다. 또한 아세틸-CoA 카르복시라아제의 활성 억제효과로 간에서 지방산 합성을 억제한다. 페노피브레이트와 페노피브린산은 물에서 난용성일 뿐만 아니라 산성환경인 위장 영역에서 더 낮은 용해도를 나타내는 문제점이 있다. 또한, 페노피브레이트와 페노피브린산은 음식물 섭취 여부에 따라 생체 이용률이 달라질 수 있으며, 특히 페노피브레이트는 지용성 음식을 섭취했을 때 소화관에서의 흡수가 높아져 식후 복용의 용법으로 기재해야 한다는 불편함이 있다. 또한, 페노피브린산의 경우 소장 영역과 같이 높은 pH 영역에서 더 높은 용해도를 나타낸다. 이에, 용해도 및 생체 이용률이 개선된 페노피브레이트/페노피브린산 제제를 제조하기 위한 다수의 연구가 수행되고 있다.

[0005] 한편, 프라바스타틴나트륨 (Pravastatin sodium, 1-나프탈렌헵타노이드산)은 이상지질혈증 (Dyslipidemia) (예컨대, 고지혈증(hyperlipidemia), 고콜레스테롤혈증 (hypercholesterolemia), 고중성지방혈증 (hypertriglyceridemia))의 치료제로서, 간에서 콜레스테롤 합성 속도조절단계에서 작용하는 효소인 HMG-CoA(3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A) 환원효소를 경쟁적으로 억제하여 콜레스테롤의 합성을 억제한다. 프라바스타틴나트륨은 혈중 콜레스테롤 수치의 저하시 세포의 콜레스테롤 항상성을 유지하기 위해 저밀도 지단백 콜레스테롤 (Low density lipoprotein-cholesterol, 이하 LDL-C) 수용체의 발현을 증가시키고, 간에서의 초저밀도 지단백 콜레스테롤 (Very low density lipoprotein-Cholesterol, 이하 VLDL-C)과 LDL-C의 생산을 감소시킨다. 동시에 고밀도 지단백 콜레스테롤 (High density lipoprotein-Cholesterol, 이하 HDL-C) 수치를 증가시키는 효과가 있다. 이에 따라 프라바스타틴나트륨 및 HMG-CoA 저해제 (스타틴계 약물)는 이상지질혈증의 1차 치료제로 광범위하게 사용되고 있다. 피브레이트계 약물 (페노피브린산, 페노피브레이트 또는 겐피프로질)과 스타틴계 약물은 모두 근병증(예를 들어, 횡문근융해증 (Rhabdomyolysis))의 발생 위험이 높고 그 둘의 병용시 근병증의 위험이 더 커지며, 스타틴의 용량이 높을수록 이러한 위험 또한 증가한다. 특히, 피브레이트계 약물 중 겐피프로질 (gemfibrozil)은 CYP효소를 억제하는 기능이 있기 때문에, CYP효소를 주 대사경로로 하는 스타틴계 약물과 병용시 특히 근병증 발생 위험이 가장 큰 것으로 알려져 있다. 하지만 피브레이트계 약물과 스타틴계 약물의 병용요법은, 각각의 약물 계열을 단독으로 사용하여 LDL-C 수치가 정상화되지 않는 복합적인 이상지질혈증 환자들에게 콜레스테롤 수치와 트리글리세라이드 수치의 감소에 굉장히 효과적으로 추가적인 치료 선택지를 제공할 수 있다. 특히 스타틴계 약물 중 프라바스타틴나트륨은 CYP효소에 의한 대사가 거의 없는 약물로, 피브레이트계 약물의 CYP효소 억제 작용에 영향을 받지 않는다. 이에 피브레이트계 약물과 방출 시간을 조절한다면 약물 병용시 부작용을 최소화하고 효과적인 이상지질혈증 치료 효과를 얻을 수 있을 것으로 기대된다. 이에, 본 출원인은 스타틴계 약물과 페노피브린산의 병용으로 인한 근병증 발생 위험을 낮추며 페노피브린산의 생체 이용률을 개선시킨 이중 복합정제를 개발하였다.

선행기술문헌

특허문헌

[0007] (특허문헌 0001) 한국공개특허 제2007-0119700호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 본 발명은 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 경구용 정제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0009] 본 발명은 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 프라바스타틴나트륨을 포함하는 경구용 이중층 복합정제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0010] 본 발명은 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 경구용 정제의 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

[0011] 본 발명은 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 프라바스타틴나트륨을 포함하는 경구용 이중층 복합정제의 제조방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제의 해결 수단

[0013] 1. 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 규산칼슘 및 서방출조절제를 포함하는 혼합물 과립을 포함하는 경구용 정제.

[0014] 2. 위 1에 있어서, 상기 서방출조절제는 폴리에틸렌옥사이드, 폴리에틸렌글라이콜, 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머, 에틸아크릴레이트·메틸메타크릴레이트 코폴리머, 메타크릴산 코폴리머 및 아미노 메타크릴레이트로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나인, 경구용 정제.

[0015] 3. 위 1에 있어서, 상기 서방출조절제는 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머 및 메타크릴산 코폴리머 중 적어도 하나인, 경구용 정제.

[0016] 4. 위 1에 있어서, 상기 서방출조절제는 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머 및 메타크릴산 코폴리머이고, 상기 메타크릴레이트 코폴리머 및 상기 메타크릴산 코폴리머의 중량비는 0.5:1 내지 2:1인, 경구용 정제.

[0017] 5. 위 1에 있어서, 상기 정제는 봉해제, 희석제, 활택제 및 안정화제로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나를 더 포함하는, 경구용 정제.

[0018] 6. 위 1에 있어서, 상기 규산칼슘은 상기 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 1 중량부에 대해 0.3 내지 1 중량부로 포함되는, 경구용 정제.

[0019] 7. 위 1에 있어서, 상기 서방출조절제는 상기 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 1 중량부에 대해 0.05 내지 0.4 중량부로 포함되는, 경구용 정제.

[0020] 8. 위 1에 있어서, 상기 혼합물 과립은 습식과립법으로 제조된 것인, 경구용 정제.

[0021] 9. 위 1에 있어서, 상기 정제는 상기 혼합물 과립에 봉해제, 희석제, 활택제 및 안정화제로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나를 혼합한 후 타정하여 제조된 것인, 경구용 정제.

[0022] 10. 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 규산칼슘 및 서방출조절제를 포함하는 제1혼합물 과립을 포함하는 서방층; 및

[0023] 프라바스타틴나트륨 및 규산칼슘 또는 산화마그네슘으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 알칼리화제를 포함하는 제2혼합물 과립을 포함하는 속방층;을 포함하는 경구용 복합 정제.

[0024] 11. 위 10에 있어서, 상기 서방층 또는 상기 속방층 중 적어도 하나는 봉해제, 희석제, 활택제 및 안정화제로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나를 더 포함하는, 경구용 복합 정제.

[0025] 12. 위 10에 있어서, 상기 속방층에 포함된 제2혼합물 과립은 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 텍스트린, 젤라틴, 메틸셀룰로오스, 히드록시셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스 및 폴리비닐알코올로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 결합제를 더 포함하는, 경구용 복합 정제.

[0026] 13. 위 10에 있어서, 상기 알칼리화제는 상기 프라바스타틴나트륨 1 중량부에 대해 0.5 내지 2 중량부로 포함되는, 경구용 복합 정제.

[0027] 14. 위 10에 있어서, 상기 제1혼합물 과립 또는 상기 제2혼합물 과립 중 적어도 하나는 습식과립법으로 제조된 것인, 경구용 복합 정제.

[0028] 15. 위 10에 있어서, 상기 정제는 상기 제1혼합물 과립에 봉해제, 희석제, 활택제 및 안정화제로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나를 더 혼합하여 제1후혼합물을 제조하고, 상기 제2혼합물 과립에 봉해제, 희석제, 활택제 및 안정화제로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나를 더 혼합하여 제2후혼합물을 제조하는 단계; 및

- [0029] 상기 제1후혼합물을 제1층으로 하고 상기 제2후혼합물을 제2층으로 하여 타정하는 단계;를 포함하는 방법으로 제조된, 경구용 정제.
- [0030] 16. 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 규산칼슘을 포함하는 혼합물에 서방출조절제를 첨가하여 혼합물 과립을 수득하는 단계; 및
- [0031] 상기 혼합물 과립에 붕해제, 희석제, 활택제 및 안정화제로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나를 혼합한 후 타정하는 단계;를 포함하는, 경구용 정제의 제조방법.
- [0032] 17. 위 16에 있어서, 상기 혼합물 과립은 12 내지 55 메쉬 (mesh) 크기의 체로 걸러 수득된 것인, 경구용 정제의 제조방법.
- [0033] 18. 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 규산칼슘을 포함하는 혼합물에 서방출조절제를 첨가하여 제1혼합물 과립을 수득하는 단계;
- [0034] 프라바스타틴나트륨과 규산칼슘 또는 산화마그네슘으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 알칼리화제를 포함하는 혼합물에 C1 내지 C4의 저급 알코올을 첨가하여 제2혼합물 과립을 수득하는 단계;
- [0035] 상기 제1혼합물 과립에 붕해제, 희석제, 활택제 및 안정화제로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나를 혼합하여 제1후혼합물을 제조하고, 상기 제2혼합물 과립에 붕해제, 희석제, 활택제 및 안정화제로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나를 더 혼합하여 제2후혼합물을 제조하는 단계; 및
- [0036] 상기 제1후혼합물을 제1층으로 하고 상기 제2후혼합물을 제2층으로 하여 타정하는 단계;를 포함하는, 경구용 정제의 제조방법.
- [0037] 19. 위 18에 있어서, 상기 제1혼합물 과립은 12 내지 55 메쉬 (mesh) 크기의 체로 걸러 수득된 것인, 경구용 정제의 제조방법.

발명의 효과

- [0039] 본 발명의 페노피브린산을 포함하는 경구용 정제는 유효성분인 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 규산칼슘 및 서방출조절제를 포함하는 혼합물 과립을 포함함으로써, 캡핑(capping)이나 라미네이팅(laminating) 없는 우수한 품질을 나타낼 수 있고, 약리 활성성분과 알칼리화제의 초기방출을 억제하여 위산환경에서 규산칼슘의 기능 소실을 방지하여 약리 활성성분의 생체 이용률을 높일 수 있다.
- [0040] 본 발명의 경구용 정제의 제조방법은 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 규산칼슘 및 서방출조절제를 포함하는 혼합물 과립을 제조한 후, 후속 단계로 상기 과립에 붕해제, 희석제, 활택제 및 안정화제로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나를 더 혼합하여 후혼합물을 제조하여 이를 타정함으로써, 타정 공정에서 우수한 타정성(예컨대, 타정압에 대한 완충작용, 타정기에 과립이 달라붙는 것을 방지)을 나타내어 우수한 품질의 정제를 제조할 수 있고, 위장환경 또는 pH 낮은 환경에서의 알칼리화제와 약리 활성성분의 초기방출을 효과적으로 억제하여 유효성분의 생체 이용률을 향상시킨 정제를 제조할 수 있다.
- [0041] 또한, 본 발명의 경구용 정제의 제조방법은 타정 공정 수행 전 과립 제조 단계에서 약리 활성성분인 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 규산칼슘에 서방출조절제를 혼합함으로써, 별도의 결합제를 첨가하지 않더라도 약리 활성성분과 규산칼슘이 보다 잘 분산되어 약리 활성성분이 규산칼슘의 다공 구조에 잘 봉입될 수 있도록 하여 후속 타정 공정에서 타정압에 대한 완충작용을 나타낼 수 있고, 타정 공정을 통해 제조된 정제로부터 약리 활성성분의 빠른 방출을 효과적으로 억제하여 위산으로부터 유효성분과 규산칼슘을 보호할 수 있으며, 최종적으로 약리 활성성분의 생체 이용률을 향상시킬 수 있다.
- [0042] 본 발명의 경구용 복합 정제는 서방층에 유효성분인 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 규산칼슘 및 서방출조절제를 포함하는 혼합물 과립을 포함하고, 속방층에 상기 서방출조절제 없이 유효성분인 프라바스타틴나트륨과 규산칼슘 및/또는 산화마그네슘을 포함함으로써, 두 유효성분의 방출 속도를 다르게 하여, 궁극적으로 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 프라바스타틴나트륨의 약물비용으로 인한 부작용을 감소시키고, 동시에 우수한 이상지질혈증 치료 효과를 나타낼 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0044] 도 1은 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 경구용 정제의 일 형태를 도식한 것이다.

도 2는 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 프라바스타틴나트륨을 포함하는 경구용 복합 정제의 몇몇 형태를 도식한 것이다.

도 3은 페노피브린산 단일정의 용출 시험 결과를 나타낸다.

도 4는 페노피브린산 서방 과립 단일정의 봉해시험 결과를 나타낸다.

도 5는 페노피브린산 서방 과립 단일정의 용출 시험 결과를 나타낸다.

도 6은 페노피브린산 서방 과립 단일정의 최대 용출율을 100%로 환산하여 용출 패턴을 나타낸 결과이다.

도 7은 페노피브린산 서방 과립 단일정의 용출 시험 결과를 나타낸다.

도 8은 프라바스타틴나트륨 단일정의 용출 시험 결과를 나타낸다.

도 9는 일 실시예에 따른 페노피브린산 및 프라바스타틴나트륨 이층정의 사진을 나타낸다.

도 10은 페노피브린산 및 프라바스타틴나트륨 이층정에서 페노피브린산의 용출 시험 결과를 나타낸다.

도 11은 페노피브린산 및 프라바스타틴나트륨 이층정에서 프라바스타틴나트륨의 용출 시험 결과를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0045] 이하, 본 발명을 설명한다.
- [0047] 본 발명은 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 규산칼슘 및 서방출조절제를 포함하는 혼합물 과립을 포함하는 경구용 정제를 제공한다.
- [0048] 본 발명의 경구용 정제는 과립을 포함하는 제형으로, 약리 활성성분을 과립의 형태로 포함함으로써 약리 활성성분의 초기 방출을 보다 효과적으로 억제할 수 있으며 높은 안정성을 나타낼 수 있다.
- [0049] 도 1은 본 발명의 경구용 정제의 일 실시예에 따른 형태를 도식화한 것이다. 도 1은 본 발명의 경구용 정제에 포함된 과립과 약리 활성성분의 방출 기작을 설명하기 위해 나타낸 것으로, 본 발명의 경구용 정제가 도 1의 형태로 제한되는 것은 아니다.
- [0050] 본 발명의 경구용 정제(100)는 적어도 하나의 혼합물 과립(101)을 포함한다. 본 발명의 경구용 정제(100)는 혼합물 과립(101)을 둘러싸고 있는 후혼합물 영역(103)이 먼저 봉해된 후, 혼합물 과립(101)이 노출되면 약리 활성성분이 방출될 수 있다.
- [0051] 혼합물 과립은 약리 활성성분인 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 규산칼슘 및 서방출조절제를 포함하는 과립일 수 있다. 예를 들어, 혼합물 과립은 약리 활성성분, 규산칼슘 및 서방출조절제와 그 외의 성분들이 혼합된 형태일 수 있다.
- [0052] 혼합물 과립은 약리 활성성분 및 규산칼슘을 포함하는 혼합물에 서방출조절제를 가하여 혼합한 후 이를 과립화한 것으로, 후속 단계에서 타정압이 가해지더라도 과립의 서방성을 유지할 수 있다.
- [0053] 한편, 약리 활성성분 및 규산칼슘을 포함하는 혼합물로 과립을 형성한 후 그 표면을 서방출조절제로 코팅한 코팅 과립의 경우, 후속 단계에서 코팅 과립에 타정압을 가할 때 서방출조절제 코팅이 깨질 수 있어 서방성이 유지될 수 없는 문제가 나타날 수 있다.
- [0054] 혼합물 과립은 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 규산칼슘 및 서방출조절제를 사용하여 통상의 과립화 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0055] 예를 들어, 혼합물 과립은 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 규산칼슘을 혼합한 후, 서방출조절제를 가하여 습식 과립을 얻은 후, 이를 건조하여 과립화할 수 있다. 이 때 상기 서방출조절제는 C1 내지 C4의 알코올에 용해된 것일 수 있다.
- [0056] 혼합물 과립은 습식과립법으로 제조된 것일 수 있다.
- [0057] 본 발명은 습식과립법으로 혼합물 과립을 제조한 후 약리학적으로 허용가능한 첨가제를 추가하여 타정함으로써, 타정상 장애를 줄이고 효율적으로 정제를 생산할 수 있다.
- [0058] 혼합물 과립은 입자의 직경이 0.3mm 이상일 수 있고, 예컨대, 0.3mm 내지 5.0mm, 0.4mm 내지 4.5mm, 0.5mm 내지 4.0mm, 0.6mm 내지 3.5mm, 0.7mm 내지 3.0mm, 0.8mm 내지 2.5mm, 또는 0.8mm 내지 2.0mm일 수 있으나, 이에

제한되지 않는다.

- [0059] 입자의 직경은 메쉬 사이즈(mesh size)에 따라 결정된다. 혼합물 과립의 입자 직경이 상기 범위일 때 마이크로 캡슐화 된 과립이 타정 중에 손상을 입지 않아 과립으로부터 약리활성성분의 용출이 재현성 있게 나타날 수 있다.
- [0060] 혼합물 과립은 경구용 정제 전체 중량에 대하여 35 중량% 내지 70 중량%, 40 내지 65 중량%, 45 내지 60 중량%, 또는 50 내지 55 중량%로 포함되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0061] 본 발명의 경구용 정제는 혼합물 과립을 포함함으로써, 캡핑이나 라미네이팅 없는 우수한 품질을 나타낼 수 있고, 약리 활성성분의 초기방출을 억제하여 pH가 낮은 환경으로부터 약리 활성성분과 규산칼슘을 보호하여 생체 이용률을 높일 수 있다.
- [0062] 상기와 같이 얻어진 혼합물 과립에 약학적으로 허용가능한 첨가제(예를 들어, 붕해제, 희석제, 활택제 또는 안정화제)를 후혼합한 후, 타정함으로써 정제를 제조할 수 있다. 구체적으로, 본 발명의 경구용 정제는 상기 혼합물 과립에 붕해제, 희석제, 활택제 및 안정화제로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나를 후혼합하여 수득한 후 혼합물을 타정하여 제조된 것일 수 있다.
- [0063] 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 경구용 정제에 포함된 약리 활성성분으로, 페노피브레이트의 대사사산물이다. 페노피브린산은 페노피브레이트보다 수용해도가 개선되어 높은 약물 생체 이용률을 가지며 또한 흡수에 있어 음식물의 영향을 적게 받는 장점이 있다. 이에 본 발명의 경구용 정제 및 경구용 복합 정제는 음식물 상관없이 복용 가능하다.
- [0064] 용어 "약학적으로 허용 가능한"은 화합물 또는 조성물이 투여되는 개체, 세포, 조직 등에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성과 물질들을 손상시키지 않는 특성을 나타내는 것을 의미한다.
- [0065] 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 본 발명에 따른 특정 화합물과 비교적 무독성인 산 또는 염기를 이용해서 조제되는 염을 의미한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 예를 들어 산 부가염 또는 금속염일 수 있다.
- [0066] 페노피브린산은 고중성지방혈증, 원발성 고콜레스테롤혈증 또는 혼합형 이상지질혈증 환자에게 처방되는 약물이다. 저밀도 지단백 콜레스테롤 (LDL-C), 총 콜레스테롤, 중성지방 및 아포지단백 B를 감소시키고 고밀도 지단백 콜레스테롤 (HDL-C)을 증가시킬 수 있다.
- [0067] 페노피브린산 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 단위 정제 당 90mg 내지 155mg, 95 mg 내지 150mg, 100mg 내지 145mg, 105mg 내지 140mg 또는 110mg 내지 135mg으로 포함되는 것일 수 있다. 본 발명에 따른 경구용 정제는 우수한 생체 이용률을 나타내므로 단위 정제 대비 적은 양으로도 높은 치료 효과를 나타낼 수 있으며, 부작용 또한 줄일 수 있다.
- [0068] 본 발명의 경구용 정제는 규산칼슘을 포함함으로써, 제조된 정제의 안정성 및 용해도 등을 개선하여 유효성분의 생체 이용률을 증진시킬 수 있고, 정제 제조 공정에서 우수한 타정상의 효과를 나타낼 수 있다. 이러한 효과는 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 규산칼슘의 조합에 따른 우수한 효과일 수 있다.
- [0069] 구체적으로, 규산칼슘은 다공성 구조를 가지기 때문에 약리 활성성분인 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 효과적으로 봉입할 수 있고, 이에 적은 양의 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 이용해 높은 함량의 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 정제를 제조할 수 있다. 또한, 본 발명의 정제는 다공성 구조를 갖는 규산칼슘을 포함함으로써 약리 활성성분이 규산칼슘의 다공성 구조에 효과적으로 봉입될 수 있고, 서방출조절제만 사용하는 경우에 비해 약리 활성성분의 초기 방출이 효과적으로 억제될 수 있다.
- [0070] 또한, 규산칼슘은 다공성 구조를 가지기 때문에 과립 제조 후 타정하는 공정에서 타정압에 대해 유연한 완충작용을 나타낼 수 있고, 또한 규산칼슘은 유동성과 압축성이 뛰어나 활택제로서 역할을 수행할 수 있어, 타정장에 (예컨대, 캡핑(capping) 및 라미네이팅 (laminating))를 감소시키고 효과적으로 정제를 타정할 수 있다.
- [0071] 규산칼슘은 약리 활성성분이 체내에 노출되었을 때 약리 활성성분 근처에 알칼리성 미세환경을 조성할 수 있고, 유효성분이 존재하는 위장관의 전체 pH가 급격하게 상승하는 것을 방지함으로써 유효성분의 안정성 및 약물의 생체 이용률을 개선할 수 있다. 또한, 규산칼슘은 페노피브린산의 소화관에서의 용해도를 높일 수 있으며, 궁극적으로 식품의 섭취 없이도 약물의 용해도를 높여 복약편의성을 증진시킬 수 있다.
- [0072] 규산칼슘은 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 1 중량부에 대해 0.1 내지 2 중량부, 0.2 내지

1.5 중량부, 0.3 내지 1 중량부 또는 0.4 내지 0.9 중량부로 포함될 수 있다. 규산칼슘이 상기 범위보다 적게 포함되는 경우 서방형 과립의 형성이 어려우며, 규산칼슘이 상기 범위를 초과하여 포함되는 경우 용해도 개선 효과가 크지 않아 경제성이 떨어지고 정제의 크기가 커져 이층정제의 제조가 어렵고 환자의 복용편의성이 저하될 수 있다.

- [0073] 서방출조절제는 생체 내 약리 활성성분의 방출을 조절하기 위해 사용되는 물질을 의미한다. 서방출조절제는 유효성분의 소장 내 용출시 초기 방출 (burst release)를 낮추고 약물이 서서히 방출되게 함으로써 유효성분의 약리활성을 연장시킬 수 있다.
- [0074] 본 발명의 경구용 정제는 다공성의 규산칼슘을 포함하는바 유효성분의 초기 방출을 억제할 수 있으나, 서방출조절제를 더 포함하면 유효성분의 초기 방출을 보다 효과적으로 억제할 수 있다.
- [0075] 본 발명의 경구용 정제는 서방출조절제를 포함함으로써 별도의 결합제를 첨가하지 않더라도 약리 활성성분과 규산칼슘을 잘 섞어주어 약리 활성성분이 규산칼슘의 다공 구조에 잘 봉입될 수 있도록 하여 후속 타정 공정에서 타정압에 대한 완충작용을 나타낼 수 있다. 또한, 본 발명의 경구용 정제는 서방출조절제를 포함함으로써 타정 공정을 통해 제조된 정제로부터 약리 활성성분의 초기 방출을 효과적으로 억제하여 위산으로부터 유효성분을 보호할 수 있으며, 궁극적으로 소장에서의 흡수를 최대화시켜 약리 활성성분의 생체 이용률을 향상시킬 수 있다.
- [0076] 일 실시예에 따르면, 본 발명의 경구용 정제를 대한약전 (KP) 용출시험 제2법(패들법)에 따라 인공위액(pH 1.2, USP) 750ml에서 75rpm으로 2시간 동안 용출을 유도한 후, 추가로 인공장액(pH 6.8, USP) 1000 ml에서 75rpm으로 4시간 동안 용출을 유도할 때, 약리 활성성분인 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 2시간이 경과한 후부터 4시간 이내에 80% 이상 용출될 수 있다.
- [0077] 서방출조절제는 혼합물 과립 제조시 '페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염'과 '규산칼슘'을 서로 균일하게 연결하는 결합제로서의 역할을 함으로써 생체 내 노출되었을 때 페노피브린산 주변의 미세 알칼리성 환경을 조성하여 유효성분의 안정성을 증가시킬 수 있다.
- [0078] 서방출조절제는 폴리에틸렌옥사이드, 폴리에틸렌글라이콜 및 유드라짓으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나일 수 있다.
- [0079] 유드라짓은 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머(유드라짓 RS 계열, 유드라짓 RL 계열), 에틸아크릴레이트·메틸 메타크릴레이트 코폴리머(유드라짓 NE 계열), 메타크릴산 코폴리머(유드라짓 L 계열, 유드라짓 S 계열) 및 아미노 메타크릴레이트(유드라짓 E 계열)로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나일 수 있다. 구체적으로, 유드라짓 RS는 메타아크릴산에틸·메타아크릴산트리메틸암모늄에틸염화물공중합체 (Ethyl Methacrylate·Trimethylammoniumethyl Methacrylate Chloride Copolymer)이다.
- [0080] 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머는 상품명 유드라짓 RS, 유드라짓 RL일 수 있다. 예컨대, 분말형태인 유드라짓 RS PO 또는 유드라짓 RL PO일 수 있으며, 유드라짓 RL100 또는 유드라짓 RS 100일 수 있고, 30% 수분산액 형태인 유드라짓 RL30D 또는 유드라짓 RS 30D일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0081] 메타크릴산 코폴리머는 메타크릴산(methacrylic acid)과 메틸 메타아크릴레이트(Methyl Methacrylate)의 공중합체일 수 있다. 예컨대, 메타크릴산 코폴리머는 상품명 유드라짓 S-100(Eudragit S-100), 유드라짓 L-100(Eudragit L-100) 또는 유드라짓 L-100-55(Eudragit L-100-55)있으나, 이에 제한되지 않는다. 구체적으로, 유드라짓 L은 메타아크릴산·메타아크릴산메틸공중합체(메타아크릴산·메타아크릴산메틸공중합체(Methacrylic Acid·Methyl Methacrylate Copolymer)이다.
- [0082] 서방출조절제는 메타크릴레이트 코폴리머 및 메타크릴산 코폴리머 중 적어도 하나일 수 있다.
- [0083] 서방출조절제는 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머 및 메타크릴산 코폴리머일 수 있고, 이 때 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머 및 메타크릴산 코폴리머의 중량비는 0.1:1 내지 10:1, 0.2:1 내지 8:1, 0.3:1 내지 6:1, 0.4:1 내지 4:1, 0.5:1 내지 2:1, 또는 0.8:1 내지 1.5:1 일 수 있다. 일 실시예에 따르면, 서방출조절제는 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머 및 메타크릴산 코폴리머일 수 있고, 이 때 암모니오 메타크릴레이트 코폴리머 및 메타크릴산 코폴리머의 중량비는 1:1일 수 있다.
- [0084] 일 실시예에 따르면, 본 발명의 경구용 정제는 서방출조절제로 유드라짓 RS 100을 포함할 수 있다.
- [0085] 일 실시예에 따르면, 본 발명의 경구용 정제는 서방출조절제로 유드라짓 RS 100 및 유드라짓-L 100을 포함할 수 있다. 서방출조절제로 유드라짓 RS 100 및 유드라짓-L 100을 모두 포함하는 정제는 봉해 과정에서 과립이 뭉치

는 현상이 나타나지 않을 수 있다. 한편, 서방출조절제로 유드라짓 RS 100만 포함하는 경우도 체내 환경에서 정제가 방해되나, 방해 과정에서 과립이 뭉쳐 떡(cake)이 생성되는 현상이 발생할 수 있다. 이 경우, 투여된 약물에서 충분한 방출(100% 방출)이 일어나지 않을 수 있기 때문에 생체 이용률이 저하될 수 있다.

- [0086] 서방출조절제는 물 또는 C1 내지 C4의 저급 알코올에 용해된 것일 수 있다.
- [0087] 서방출조절제는 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 1 중량부에 대해 0.01 내지 0.6 중량부, 0.02 내지 0.5 중량부, 0.05 내지 0.4 중량부 또는 0.1 내지 0.25 중량부로 포함될 수 있다. 서방출조절제가 0.01 중량부보다 적은 양으로 포함될 경우 초기 방출(burst release)을 조절하기 어려울 수 있으며, 0.6 중량부보다 많은 양으로 사용할 경우 과립이 매우 단단해지며 유효성분이 생체 내에서 유효한 6시간 이내에 모두 방출되지 못할 가능성이 있다.
- [0088] 본 발명의 경구용 정제는 약학적으로 허용가능한 첨가제를 더 포함할 수 있다. 상기 약학적으로 허용가능한 첨가제는 봉해제, 희석제, 활택제 및 안정화제로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나일 수 있다.
- [0089] 봉해제, 희석제, 활택제 및 안정화제는 당업계에 공지된 물질이면 제한 없이 적용 가능하다.
- [0090] 봉해제는 크로스카르멜로오스 나트륨, 전분글리콘산나트륨, CMC-Ca(carboxymethyl cellulose-Ca), 크로스포비돈, 알긴산, 폴리비닐피롤리돈, 옥수수전분, 미결정셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 히드록시프로필셀룰로오스, 및 그의 조합으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나일 수 있다.
- [0091] 본 발명의 경구용 정제는 약리 활성성분으로 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 서방 단일 정제일 수 있다.
- [0092] 본 발명의 경구용 정제는 나정 또는 코팅정일 수 있다.
- [0094] 또한, 본 발명은 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 규산칼슘 및 서방출조절제를 포함하는 제1 혼합물 과립을 포함하는 서방층; 및
- [0095] 프라바스타틴나트륨, 및 규산칼슘 또는 산화마그네슘으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 알칼리화제를 포함하는 제2혼합물 과립을 포함하는 속방층;을 포함하는 경구용 정제를 제공한다. 상기 정제는 두 가지 약리 활성성분을 포함하는 복합 정제이다.
- [0096] 도 2는 본 발명의 경구용 복합 정제의 일 실시예에 따른 형태를 도식화한 것이다. 도 2은 본 발명의 경구용 복합 정제에 포함된 서방층, 속방층, 각 층에 포함된 과립을 설명하기 위해 도식화한 것으로, 본 발명의 경구용 복합 정제가 도 2에 개시된 형태로만 제한되는 것은 아니다.
- [0097] 본 발명의 경구용 복합 정제는 상기 서방층(210 또는 310)과 상기 속방층(230 또는 330)이 적층된 다중층 복합 정제(200 또는 300)일 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 경구용 복합 정제는 상기 서방층(310)과 상기 속방층(330)이 적층된 이층 복합 정제(300)일 수 있다. 다른 예를 들어, 본 발명의 경구용 복합 정제는 상기 서방층(210)이 코어에 위치하고, 상기 속방층(230)이 코어를 둘러싸는 형태의 유핵 복합 정제(200)일 수 있다 (도 2 참조).
- [0098] 본 발명의 경구용 복합 정제(200 또는 300)의 서방층(210 또는 310)은 약리 활성성분인 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 규산칼슘 및 서방출조절제를 포함하는 적어도 하나의 제1혼합물 과립(101)을 포함한다.
- [0099] 본 발명의 경구용 복합 정제(200 또는 300)의 속방층(230 또는 330)은 약리 활성성분인 프라바스타틴나트륨과 규산칼슘 및/또는 산화 마그네슘을 포함하는 적어도 하나의 제2혼합물 과립(201)을 포함한다.
- [0100] 본 발명의 경구용 복합 정제(200 또는 300)는 속방층(230 또는 330)에 포함된 제2혼합물 과립(201)으로부터 프라바스타틴나트륨이 방출된 후, 서방층(210 또는 310)에 포함된 제1혼합물 과립(101)으로부터 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 방출될 수 있다.
- [0101] 용어 “복합 정제”는 단일 투여 단위 중에 존재하는 2종 이상의 활성성분을 포함하는 정제를 의미할 수 있다.
- [0102] 프라바스타틴나트륨과 같은 스타틴계 약물과 페노피브레이트계 약물(예시: 페노피브린산)의 상보적 작용 및/또는 상승 작용 메커니즘은 공지된 사항으로, 이들을 병용하는 경우 단독으로 사용하는 경우에 비해 트리글리세리드 수치를 감소시키고 HDL-C를 증가시키는 효과가 보다 우수하다. 이에, 일부 임상되는 이미 환자에게 스타틴계 약물과 페노피브레이트계 약물을 병용하여 처방한다. 그런데 이처럼 분리된 각 약물을 병용투여하는 것은 환자

의 용법을 복잡하게 하고, 약물 섭취의 실수 또는 누락의 위험을 증가시키고, 활성 물질의 약동학의 정확한 제어를 제공하기 어려운 단점이 있다. 뿐만 아니라, 피브레이트계 약물과 스타틴계 약물은 근육 부작용(예컨대 근병증)을 유발할 수 있으며 최악의 경우 치명적인 횡문근융해증을 유발할 수 있는데, 이들을 병용하는 경우 근병증 발생에 의한 위험이 커지며, 특히 스타틴계 약물의 용량이 높을수록 근병증 발생에 의한 위험이 더욱 증가할 수 있다. 따라서, 스타틴계 약물과 페노피브레이트계 약물을 모두 포함하여 이상지질혈증 관련 환자에게 우수한 치료 효과를 제공하되, 근병증 발생 같은 부작용의 위험을 감소시킨 제형을 개발하는 것이 중요하다.

- [0103] 본 발명의 경구용 복합 정제는 페노피브레이트계 약물에 서방출조절제를 가한 후 과립화하여 서방층에 포함시키고, 스타틴계 약물에 상기 서방출조절제를 가하지 않고 과립화하여 속방층에 포함시킴으로써, 두 약리 활성성분의 방출 특성을 독립적으로 설정해 혈중농도 최고치 도달 시간(Tmax)이 서로 다른 시간대에 형성되도록 하여 병용으로 인한 약물 부작용을 최소화하면서, 복약의 개수를 줄여 환자의 복용 편의성을 증가시킬 수 있다.
- [0104] 구체적으로, 본 발명의 경구용 복합 정제의 속방층에 포함된 프라바스타틴나트륨은 초기 방출되어 pH가 낮은 위장 환경에서 흡수되고, 서방층에 포함된 페노피브린산은 서서히 용출되어 pH가 높은 소장 환경에서 흡수될 수 있다.
- [0105] 본 발명의 경구용 복합 정제의 속방층은 상기 서방층에 포함되는 서방출조절제를 포함하지 않을 수 있다. 본 발명의 경구용 복합 정제에서 속방층은 서방출조절제를 포함하지 않고 서방층은 서방출조절제를 포함함으로써, 각 층의 약리 활성성분의 방출을 제어할 수 있다.
- [0106] 본 발명의 경구용 복합 정제 중 속방층의 약리 활성성분인 프라바스타틴나트륨은 체내 투여 후 2시간 이내에 위장영역에서 방출되며, 서방층의 약리 활성성분인 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 체내 투여 후 2시간이 경과한 후 소장영역에서 방출될 수 있다.
- [0107] 일 실시예에 따르면, 본 발명의 경구용 복합 정제를 대한약전 (KP) 용출시험 제2법 (패들법)에 따라 인공위액 (pH 1.2, USP) 750ml에서 75rpm으로 2시간 동안 용출을 유도한 후, 추가로 인공장액 (pH 6.8, USP) 1000ml에서 75rpm으로 4시간 동안 용출을 유도할 때, 속방층의 약리 활성성분인 프라바스타틴나트륨은 2시간 이내에 80% 이상 용출될 수 있고, 서방층의 약리 활성성분인 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 2시간이 경과한 후부터 6시간 이내에 80% 이상 용출될 수 있다.
- [0108] 제1혼합물 과립은 약리 활성성분인 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 규산칼슘 및 서방출조절제를 포함하는 과립일 수 있다.
- [0109] 제2혼합물 과립은 약리 활성성분인 프라바스타틴나트륨과 규산칼슘 및/또는 산화마그네슘을 포함하는 과립일 수 있다.
- [0110] 제1혼합물 과립 및 제2혼합물 과립은 통상의 과립화 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [0111] 예를 들어, 제2혼합물 과립은 프라바스타틴나트륨과 규산칼슘 및/또는 산화 마그네슘을 혼합한 후, 결합액을 가하여 습식 과립을 얻은 후, 이를 건조하여 과립화할 수 있다. 이 때 상기 결합액은 C1 내지 C4의 알코올일 수 있다.
- [0112] 제1혼합물 과립 및 제2혼합물 과립 중 적어도 하나는 습식과립법으로 제조된 것일 수 있다. 본 발명의 경구용 복합 정제는 습식과립법으로 제조된 것일 수 있다. 프라바스타틴나트륨과 특정 알칼리화제의 조합을 습식과립법에 적용하여 타정상 장애를 줄이고 효율적으로 정제를 생산할 수 있다.
- [0113] 제1혼합물 과립은 입자의 직경이 0.3mm 이상일 수 있고, 예컨대 0.3mm 내지 5.0mm, 0.4mm 내지 4.5mm, 0.5mm 내지 4.0mm, 0.6mm 내지 3.5mm, 0.7mm 내지 3.0mm, 0.8mm 내지 2.5mm, 또는 0.8mm 내지 2.0mm일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0114] 제1혼합물 과립은 경구용 정제 전체 중량에 대하여 35 중량% 내지 70 중량%, 40 내지 65 중량%, 45 내지 60 중량%, 또는 50 내지 55 중량%로 포함되는 것일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0115] 상기 경구용 복합 정제는 상기 제1혼합물 과립에 약학적으로 허용가능한 첨가제(예를 들어, 붕해제, 희석제, 활택제 또는 안정화제)를 더 혼합하여 제1후혼합물을 제조하고, 상기 제2혼합물 과립에 약학적으로 허용가능한 첨가제를 더 혼합하여 제2후혼합물을 제조한 후, 상기 제1후혼합물을 제1층으로 하고 상기 제2후혼합물을 제2층으로 하여 타정하여 제조된 것일 수 있다. 이 때, 제1혼합물 과립에 첨가되는 첨가제와 제2혼합물 과립에 첨가되는 첨가제는 동일하거나 상이할 수 있다.

- [0116] 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 규산칼슘 및 서방출조절제에 대해서는 전술한 바 있어, 구체적인 설명은 생략한다.
- [0117] 프라바스타틴나트륨은 본 발명의 경구용 복합 정제의 속방층에 포함되는 약리 활성성분으로, HMG Co-A 환원효소를 억제하여 콜레스테롤 생합성의 속도 제한 단계에 선택적으로 작용한다. 프라바스타틴나트륨은 간 LDL 수용체를 상향 조절하여 LDL 대사 및 제거를 유도함으로써 순환 중인 총 혈장 콜레스테롤 수치를 낮출 수 있다. 또한 VLDL-C, 트리글리세리드 및 아포지단백 B를 감소시키고 HDL-C 수치를 증가시킬 수 있다.
- [0118] 프라바스타틴나트륨은 단위 정제 당 5mg 내지 60mg, 5mg 내지 50mg, 5mg 내지 45mg 또는 5mg 내지 40mg으로 포함될 수 있다. 본 발명에 따른 경구용 복합 정제는 우수한 생체 이용률을 나타내므로 단위 정제 대비 적은 양으로도 높은 치료 효과를 나타낼 수 있으며, 부작용 또한 줄일 수 있다.
- [0119] 본 발명의 경구용 복합 정제의 서방층은 규산칼슘을 포함함으로써, 제조된 정제의 안정성 및 용해도 등을 개선하여 유효성분의 생체 이용률을 증진시킬 수 있고, 정제 제조 공정에서 우수한 타정상의 효과를 나타낼 수 있다.
- [0120] 본 발명의 경구용 복합 정제의 속방층은 알칼리화제를 포함할 수 있다.
- [0121] 속방층에 포함되는 알칼리화제는 규산칼슘, 산화마그네슘 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나일 수 있다.
- [0122] 속방층에 포함되는 알칼리화제는 유효성분인 프라바스타틴나트륨의 안정성을 유지할 수 있다. 프라바스타틴나트륨은 하이드록시 그룹의 과도한 치환 가능성 및 이중결합의 존재 때문에 중성 내지 산성 pH에서 화합물이 쉽게 반응하여 다른 분해 생성물을 형성하는 불안정성을 지닌다. 이러한 분해는 열과 빛, 그리고 수분에 의해서도 가속화될 수 있다. 속방층의 알칼리화제가 규산칼슘을 포함하는 경우 정제 제조 공정에서 타정상의 효과가 보다 우수해질 수 있다.
- [0123] 속방층에서 알칼리화제는 프라바스타틴나트륨 1 중량부에 대해 0.5 내지 3 중량부, 0.5 내지 2.5 중량부, 0.5 내지 2 중량부 또는 1.5 내지 2 중량부로 포함될 수 있다. 알칼리화제가 상기 범위보다 적게 포함되는 경우 정제의 안정성이 떨어질 수 있고, 알칼리화제가 상기 범위를 초과하여 포함되는 경우 안정성 유지 효과의 차이가 미미해 경제성이 낮아진다.
- [0124] 본 발명의 경구용 복합 정제의 속방층은 결합제를 더 포함할 수 있다.
- [0125] 속방층에 포함되는 결합제는 프라바스타틴나트륨과 알칼리화제를 균일하게 연결하는 역할을 하는 물질이면 제한되지 않는다. 예컨대, 결합제는 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 텍스트린, 젤라틴, 메틸셀룰로오스, 히드록시셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스 및 폴리비닐알코올로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나일 수 있다.
- [0126] 본 발명의 경구용 복합 정제의 서방층 또는 속방층은 약학적으로 허용가능한 붕해제, 희석제, 활택제 및 안정화제로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나를 더 포함할 수 있다. 붕해제, 희석제, 활택제 및 안정화제는 당업계에 공지된 물질이면 제한 없이 적용 가능하다.
- [0127] 본 발명의 경구용 복합 정제는 서방층 및 속방층을 포함하면 충분하며 그 형태는 제한되지 않는다.
- [0128] 본 발명의 경구용 복합 정제에서 상기 속방층의 표면 중 적어도 일부는 상기 서방층의 표면 중 적어도 일부와 접할 수 있다.
- [0129] 본 발명의 경구용 복합 정제는 상기 서방층과 상기 속방층이 적층된 다중층 복합 정제일 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 경구용 복합 정제는 상기 서방층(310)과 상기 속방층(330)이 적층된 이층 복합 정제(300)일 수 있다. 다른 예를 들어, 본 발명의 경구용 복합 정제는 상기 서방층(210)이 코어에 위치하고, 상기 속방층(230)이 코어를 둘러싸는 형태의 유핵 복합 정제(200)일 수 있다 (도 2 참조).
- [0130] 본 발명의 경구용 복합 정제는 나정 또는 코팅정일 수 있다.
- [0132] 전술한 본 발명의 경구용 정제 또는 경구용 복합 정제는 이상지질혈증 치료용 약제로 사용될 수 있다. 예컨대, 이상지질혈증은 고콜레스테롤혈증(IIa형), 고콜레스테롤혈증과 고트리글리세라이드혈증의 복합형(IIb형) 및 고트리글리세라이드혈증(IV형)일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0133] 용어 "이상지질혈증(dyslipidemia)"은 혈액 내의 중성지방, LDL 콜레스테롤, 인지질 및 유리 지방산 등의 지질

성분이 증가된 상태거나 HDL 콜레스테롤이 감소된 상태를 의미할 수 있다. 상기 이상 지질혈증은 예를 들어, 고지혈증, 고LDL 콜레스테롤혈증, 고중성지방혈증 및 저HDL 콜레스테롤혈증으로 구성되는 군으로부터 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.

- [0135] 또한, 본 발명은 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 경구용 정제의 제조방법을 제공한다.
- [0136] 본 발명의 경구용 정제의 제조방법은 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 규산칼슘을 포함하는 혼합물에 서방출조절제를 첨가한 후 혼합물 과립을 수득하는 단계; 및
- [0137] 상기 혼합물 과립에 약학적으로 허용가능한 첨가제를 혼합한 후 타정하는 단계;를 포함할 수 있다.
- [0138] 본 발명의 경구용 정제의 제조방법은 과립을 제조한 후, 후속 단계로 상기 과립에 첨가제를 더 혼합하여 후혼합물을 제조하여 이를 타정함으로써, 타정 공정에서 우수한 타정성(예컨대 타정압에 대한 완충작용, 타정기에 과립이 달라붙는 것을 방지)을 나타내어 우수한 품질의 정제를 제조할 수 있고, 위에서의 유효성분의 초기방출을 효과적으로 억제하여 생체 이용률이 높은 정제를 제조할 수 있다.
- [0139] 혼합물 과립은 통상의 과립화 방법에 따라 제조될 수 있고, 예컨대 습식과립법으로 제조된 것일 수 있다.
- [0140] 예를 들어, 혼합물 과립을 수득하는 단계는 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 규산칼슘을 포함하는 혼합물에 서방출조절제를 추가한 후 습식 과립을 수득하는 것을 포함할 수 있다. 또한, 혼합물 과립을 수득하는 단계는 수득한 습식 과립을 건조하는 것을 더 포함할 수 있다.
- [0141] 서방출조절제는 물 또는 C1 내지 C4의 저급 알코올에 용해된 것일 수 있다.
- [0142] 본 발명의 경구용 정제의 제조방법은 타정 공정 수행 전 서방출조절제를 혼합함으로써, 별도의 결합제를 첨가하지 않더라도 약리 활성성분과 규산칼슘을 잘 섞어주어 약리 활성성분이 규산칼슘의 다공 구조에 잘 봉입될 수 있도록 할 수 있다.
- [0143] 혼합물 과립은 체로 걸러 수득된 것일 수 있다.
- [0144] 예컨대, 수득된 습식 과립이나 건조 과립은 체를 통해 압출될 수 있다.
- [0145] 습식 과립이나 건조 과립을 압출시키는 체의 사이즈는 동일하거나 상이할 수 있고, 예컨대 압출 과립을 수득하기 위해 사용되는 체는 건조 과립을 압출시키는 체에 비해 큰 사이즈일 수 있다.
- [0146] 체는 12 내지 55메쉬, 12 내지 40메쉬, 12 내지 30메쉬, 12 내지 20메쉬, 13메쉬, 14메쉬, 15메쉬, 16메쉬, 17메쉬, 18메쉬, 19메쉬, 20메쉬, 25메쉬, 30메쉬, 35메쉬, 40메쉬, 45메쉬, 50메쉬 또는 55메쉬 크기일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 체는 12 내지 55메쉬, 15 내지 55메쉬, 20 내지 55 메쉬, 25 내지 55메쉬, 30내지 55메쉬 또는 35 내지 50메쉬 크기일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0147] 메쉬의 크기가 너무 큰 경우 과립의 크기가 커져서 후 혼합으로 첨가되는 봉해제, 희석제, 활택제, 안정화제 등이 과립과 균일하게 혼합되지 못하고, 메쉬의 크기가 너무 작은 경우 과립의 표면적이 증가하여 물과 접촉 면적이 넓어져 유효성분의 방출 지연효과가 낮아질 수 있다.
- [0148] 상기 약학적으로 허용가능한 첨가제는 봉해제, 희석제, 활택제 및 안정화제로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나일 수 있다.
- [0149] 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 규산칼슘, 서방출조절제, 혼합물 과립, 봉해제, 희석제, 활택제 및 안정화제에 대해서는 전술한 바 있어 구체적인 설명은 생략한다.
- [0151] 또한, 본 발명은 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 프라바스타틴나트륨을 포함하는 경구용 복합 정제의 제조방법을 제공한다.
- [0152] 본 발명의 경구용 복합 정제의 제조방법은 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 규산칼슘을 포함하는 혼합물에 서방출조절제를 첨가하여 제1혼합물 과립을 수득하는 단계;
- [0153] 프라바스타틴나트륨과 규산칼슘 또는 산화마그네슘으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 알칼리화제를 포함하는 혼합물에 C1 내지 C4의 저급 알코올을 첨가하여 제2혼합물 과립을 수득하는 단계;
- [0154] 상기 제1혼합물 과립에 약학적으로 허용가능한 첨가제를 혼합하여 제1후혼합물을 제조하고, 상기 제2혼합물 과립에 약학적으로 허용가능한 첨가제를 더 혼합하여 제2후혼합물을 제조하는 단계; 및

- [0155] 상기 제1후혼합물을 제1층으로 하고 상기 제2후혼합물을 제2층으로 하여 타정하는 단계;를 포함할 수 있다.
- [0156] 상기 제2혼합물 과립을 수득하는 단계에서 상기 혼합물은 결합제를 더 포함할 수 있다. 상기 결합제는 파우더 형태일 수 있다.
- [0157] 상기 결합제는 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 텍스트린, 젤라틴, 메틸셀룰로오스, 히드록시셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스 및 폴리비닐알코올로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0158] 프라바스타틴나트륨과 규산칼슘 또는 산화마그네슘으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 알칼리화제를 포함하는 혼합물에 결합액(예컨대, 물 또는 C1 내지 C4의 저급 알코올)을 첨가하여
- [0159] 제1혼합물 과립 및 제2혼합물 과립은 통상의 과립화 방법에 따라 제조될 수 있다. 제1혼합물 과립 및 제2혼합물 과립 중 적어도 하나는 습식과립법으로 제조된 것일 수 있다.
- [0160] 예를 들어, 제1혼합물 과립을 수득하는 단계는 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 규산칼슘을 포함하는 혼합물에 서방출조절제를 첨가하여 제1습식 과립을 수득하는 것을 포함할 수 있다. 또한, 제1혼합물 과립을 수득하는 단계는 수득한 제1습식 과립을 건조하는 것을 더 포함할 수 있다. 서방출조절제는 물 또는 C1 내지 C4의 저급 알코올에 용해된 것일 수 있다.
- [0161] 예를 들어, 제2혼합물 과립을 수득하는 단계는 프라바스타틴나트륨과 규산칼슘 또는 산화마그네슘으로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 알칼리화제를 포함하는 혼합물에 결합액(예컨대, 물 또는 C1 내지 C4의 저급 알코올)을 첨가하여 제2습식 과립을 수득하는 것을 포함할 수 있다. 또한, 제2혼합물 과립을 수득하는 단계는 수득한 제2습식 과립을 건조하는 것을 더 포함할 수 있다.
- [0162] 제2혼합물 과립을 수득하는 단계에서는 서방출조절제를 첨가하지 않을 수 있다.
- [0163] 제1혼합물 과립 및/또는 제2혼합물 과립은 체로 걸러 수득된 것일 수 있다. 예컨대, 제1 및/또는 제2습식 과립이나 제1 및/또는 제2건조 과립은 체를 통해 압출될 수 있다.
- [0164] 제1혼합물 과립과 제2혼합물 과립은 동일 또는 상이한 사이즈의 체로 압출될 수 있다. 예컨대 제1혼합물 과립을 압출하는 체의 사이즈는 제2혼합물 과립을 압출하는 체의 사이즈 보다 클 수 있다.
- [0165] 제1 및/또는 제2습식 과립이나 제1 및/또는 제2건조 과립을 압출시키는 체의 사이즈는 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0166] 체는 12 내지 55메쉬, 12 내지 40메쉬, 12 내지 30메쉬, 12 내지 20메쉬, 13메쉬, 14메쉬, 15메쉬, 16메쉬, 17메쉬, 18메쉬, 19메쉬, 20메쉬, 25메쉬, 30메쉬, 35메쉬, 40메쉬, 45메쉬, 50메쉬 또는 55메쉬 크기일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 체는 12 내지 55메쉬, 15 내지 55메쉬, 20 내지 55 메쉬, 25 내지 55메쉬, 30내지 55메쉬 또는 35 내지 50메쉬 크기일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.
- [0167] 상기 약학적으로 허용가능한 첨가제는 붕해제, 희석제, 활택제 및 안정화제로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나일 수 있다. 제1혼합물 과립 및 제2혼합물 과립에 첨가되는 첨가제는 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0168] 페노피브린산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 프라바스타틴나트륨, 규산칼슘, 산화마그네슘, 서방출조절제, 혼합물 과립, 붕해제, 희석제, 활택제 및 안정화제에 대해서는 전술한 바 있어 구체적인 설명은 생략한다.
- [0169] 본 발명의 제조방법을 이용하면 두 가지 유효성분을 모두 포함하는 복합 제제를 보다 간단한 공정으로 제조할 수 있다.
- [0170] 구체적으로, 본 발명의 제조방법은 제1혼합물 과립에 규산칼슘 및 서방출조절제를 포함시키고, 제2혼합물 과립에 상기 서방출제제를 포함시키지 않고 규산칼슘 또는 산화마그네슘 중 적어도 하나를 포함함으로써, 타정 장어를 줄이고 효과적으로 복합 정제를 제조할 수 있다.
- [0172] 이하, 본 발명을 구체적으로 설명하기 위해 실시예를 들어 상세하게 설명하기로 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 예에 의해 제한되는 것은 아니다.
- [0174] **1. 페노피브레이트, 페노피브린산 및 콜린 페노피브레이트의 용해도 시험**
- [0175] 1.5ml EP tube에 증류수, pH 1.2 위액(USP) 혹은 pH 6.8 인공장액(USP)을 각각 1ml 채운 후 페노피브레이트, 페노피브린산 및 콜린 페노피브레이트 각각을 석출지점까지 첨가한 후 72시간 동안 혼화하였다. 혼화액을

0.45um 필터로 여과한 후 HPLC로 분석하여 각 용해도를 측정하였고, 분석방법은 USP(United States Pharmacopeia)의 'Fenofibrate'항을 참고하였다(하기 표 1 참조, 단위 ppm).

표 1

[0176]

	페노피브레이트	페노피브린산	콜린 페노피브레이트
증류수	0	17.3	1000 이상
pH 1.2 인공위액	0	9.2	1000 이상
pH 6.8 인공장액	12.5	1000 이상	1000 이상

[0177]

상기 표 1의 결과로부터, 용해도가 페노피브레이트 < 페노피브린산 < 콜린페노피브레이트 순으로 증가하는 것을 알 수 있었다. 페노피브레이트의 경우 매우 난용성으로 물에 거의 녹지 않는 것을 확인하였고, 페노피브린산의 경우 pH 1.2 에서는 용해도가 낮으나, pH 6.8에서는 1000ppm 이상으로 잘 녹는 것을 확인하였다. 콜린 페노피브레이트는 용해도가 전부 1000ppm이상으로 조건에 상관없이 잘 녹는 것을 확인하였다. 후속 실험에서는 인공장액에서 특히 용해도가 높은 페노피브린산을 이용하였다.

[0179]

2. 페노피브린산 서방 과립 단일정의 제조 및 용출시험

[0180]

2-1. 페노피브린산 서방 과립 단일정의 제조

[0181]

페노피브린산에 알칼리화제인 규산칼슘(Calcium silicate)을 혼합하여 bag mixing 하여 페노피브린산/알칼리화제 혼합물을 얻었다. 이와 별개로서방출조절제 (Eudragit, PEO 등)를 에탄올에 첨가하여 교반하며 용해시켰다. 상기 페노피브린산/알칼리화제 혼합물에 에탄올에 용해된 서방출조절제를 1ml씩 추가하며 수과립하였다. 수과립물을 제립 및 정립하여 습식 과립을 제조하였다. 구체적으로, 수과립물을 14 mesh로 sieving 하여 제립물을 수득하고, 제립물을 60℃에서 10분 건조하여 건조과립을 수득하였다.

[0182]

건조과립을 14 mesh로 sieving하여 습식 과립을 제조하였다. 수득한 습식 과립에 미세결정 셀룰로오스와 붕해제를 혼합하고, 스테아린산마그네슘을 활택제로 첨가하여 활택한 후, China Zp10 rotary tablet press machine으로 직경 10mm 원형 편치를 이용하여 경도 9kgf을 목표로 타정하여 과립을 포함하는 단일정(제조예 1-4)을 제조하였다. 각 제조예 별 구성성분 및 중량은 아래 표 2에 나타내었다. 정제의 경도 측정은 COPLEY사의 TBF 1000으로 측정하였다.

표 2

[0183]

성분 (단위: mg/T)	제조예1	제조예2	제조예3	제조예4	
페노피브린산 (Fenofibric acid)	135	135	135	135	
규산칼슘	65	65	65	115	
서방출조절제	Eudragit RS 100	10	20	20	25
	HPMC	10	-	-	-
	PEO	10	2	0.5	1.25
후혼합제	Kollidon K-30				
	유당 수화물	-	-	-	-
	미결정셀룰로오스	50	50	50	37.5
	스테아린산마그네슘	5	5	5	5
Sodium starch glycolate	30	30	30	37.5	
규산칼슘 /페노피브린산 중량비율	0.48	0.48	0.48	0.85	
규산칼슘 /서방출조절제 중량비율	0.22	0.16	0.15	0.19	
총량	315	337	335.5	356.25	

[0185] **2-2. 페노피브린산 서방 과립 단일정의 용출시험**

[0186] 제조예 1 내지 제조예 4의 정제에 대하여, 대한약전 제2법(패들법)을 적용하여 용출시험을 실시하였다. 용출 시험방법은 위장내 머무름 시간 1 내지 2시간을 고려하여 설계하였다. 구체적으로, 인공위액(pH 1.2, USP) 750ml 에서 75rpm으로 2시간 동안 용출 진행 후, 인공장액(pH 6.8, USP)에서 4시간 동안 용출시험을 진행하였다. 대조 약으로는 시판되는 페노시드캡슐(한미약품)을 구입하여 비교예 1로 사용하였다.

[0187] 그 결과, 제조예 1 내지 4 모두 산성인 위장의 pH 1.2에서는 용출이 관찰되지 않았고, 용출 시작 2시간 후 인공 장액 환경에서 용출이 시작되었다(도 3 참조).

[0189] **3. 페노피브린산 서방 과립 단일정의 서방출조절제의 종류에 따른 효과**

[0190] **3-1. 페노피브린산 서방 과립 단일정의 제조**

[0191] 위 2-1과 동일하되, 각 제조예 별 구성성분(특히 서방출조절제의 종류) 및 중량을 달리하고, 최종 정제를 경도 9kgf(kP), 11kgf를 목표로 타정하여 과립을 포함하는 단일정(제조예 11-14)을 제조하였다. 각 제조예 별 구성성 분 및 중량은 아래 표 3에 나타내었다. 정제의 경도 측정은 COPLEY사의 TBF 1000으로 측정하였다.

표 3

[0192]

성분 (단위: mg/T)		제조예11	제조예12	제조예13	제조예14
경도		9kgf	11kgf	9kgf	11kgf
페노피브린산 (Fenofibric acid)		135	135	135	135
규산칼슘		65	65	65	65
서방출 조절제	Eudragit RS 100	20	20	10	10
	Eudragit L 100	-	-	10	10
	PEO	1	1	1	1
후혼합제	스테아린산마그네슘	5	5	5	5
	유당 수화물	45	45	45	45
	미결정 셀룰로오스	45	45	45	45
	Sodium starch glycolate	35	35	35	35
총량		351	351	351	351

[0194] **3-2. 페노피브린산 서방 과립 단일정의 분해시험 결과**

[0195] 제조예 11 내지 제조예 14의 정제에 대하여, 인공위액(pH 1.2, USP) 에서 분해 시험을 진행하였다. 구체적으로, LabFine. Inc의 Disintegration tester DIT-200을 사용하여 시험기 내에 정제를 넣은 후, 37.5° C에서 시험기 를 표면까지 잠길 정도로 상하운동을 30분간 진행하였다.

[0196] 그 결과, 제조예 11 및 12는 분해는 되었으나 분해 과정에서 과립이 뭉친 떡(cake)이 나타난 반면, 제조예 13 및 14는 분해 과정에서 과립이 뭉치는 현상 없이 정제가 전부 분해되었다(아래 표 4 및 도 4 참조).

표 4

[0197]

USP 1액에 투입 한 시간	제조예11	제조예12	제조예13	제조예14
투입 직후	정제 형태 살짝 부서짐	정제 형태 살짝 부서짐	정제 형태 살짝 부서짐	정제 형태 살짝 부서짐
1분	분해 되었으나 정제 형 태 보임	분해 되었으나 정제 형태 보임	절반 이상 분해 됨	절반 이상 분해 됨
3분	과립은 다 분해되었으나, 과립이 뭉친 떡(cake) 존재	과립은 다 분해되었으나, 과립이 뭉친 떡(cake) 존재	작은 덩어리 존 재	작은 덩어리 존 재
5분	과립은 다 분해되었으나, 과립이 뭉친 떡(cake) 존재	과립은 다 분해되었으나, 과립이 뭉친 떡(cake) 존재	분해 완료	분해 완료
7분				
10분				
20분				
30분				
최종 결과			전부 분해됨	전부 분해됨

[0199] **3-3. 페노피브린산 서방 과립 단일정의 용출시험 결과**

[0200] 제조예 11 내지 제조예 14의 정제에 대하여, 대한약전 제2법(패들법)을 적용하여 용출시험을 실시하였다. 구체적인 방법은 위 '2-2. 페노피브린산 서방 과립 단일정의 용출시험'에 기재된 내용과 동일하다. 대조약으로는 시판되는 페노시드캡슐(한미약품)을 구입하여 비교예 1로 사용하였다. 그 결과, 제조예 11 내지 14 모두 산성인 위장의 pH 1.2에서는 용출이 관찰되지 않았고, 용출 시작 2시간 후 인공장액 환경에서 용출이 시작되었다(도 5 참조). 함량 균일성 시험 결과를 통해 제조예 13 및 14 군의 경우 정제 타정시 함량의 초과분만큼 용출물이 나타난 것으로 확인하였다. 한편, 제조예 11 내지 14와 비교예 1의 최대 용출율을 100%로 환산하여 용출 패턴을 비교하였고, 전체적인 용출 패턴은 비교예 1과 비교하여 초기 용출율이 조금 더 높았으나 큰 차이가 나타나지 않음을 확인하였다(도 6 참조).

[0201] 또한, 서방출조절제 혼합 제형의 재현성을 확인하고, 과립 사이즈를 축소한 정제의 용출 패턴을 확인하기 위해, 위 3-1의 제조예 13 또는 14와 동일하되, 최종 정제를 경도 10kgf를 목표로 타정하고, 체의 사이즈를 18 또는 20mesh 로 하여 과립을 포함하는 단일정(제조예 15-16)을 제조하였다. 제조예 15-16의 구체적인 성분, 함량 및 특성은 아래 표 5에 기재하였다. 그 후, 대한약전 제2법(패들법)을 적용하여 용출률을 확인하였다. 그 결과 제조예 15-16의 용출 양상이 대조약(비교예 1)과 유사한 것을 확인하였다(도 7 참조).

표 5

[0202]

성분 (단위: mg/T)		제조예15	제조예16
경도		10kgf	10kgf
체의 사이즈		18mesh	20mesh
페노피브린산 (Fenofibric acid)		135	135
규산칼슘		65	65
서방출 조절제	Eudragit RS 100	10	10
	Eudragit L 100	10	10
	PEO	1	1
후혼합제	스테아린산마그네슘	5	5
	유당 수화물	45	45
	미결정셀룰로오스	45	45
	Sodium starch glycolate	35	35
총량		351	351

[0204] **3-4. 페노피브린산 서방 과립 단일정의 마손도 시험 결과**

[0205] 제조예 11 및 12의 정제의 마손도 시험을 수행하였다. 시험조건은 25rpm, 회전수 100회의 조건에서 수행하였다. COPLEY사의 FRV 2000 기기를 사용하여 대한민국 약전 11개정 별표 6에 따라 정제 약 6.5g에 대해 시험을 진행하였으며, 마손도 시험 전 후 정제에 대하여 정제 무게 차이가 1% 미만으로 나타나야 한다. 마손도 시험 결과 아래 표 6처럼 시험 전과 시험 후 정제의 무게 차이가 1% 이하로 나타났으며, 공지된 마손도 시험 적합도 판정 기준에 따라 제조된 정제가 적합한 것으로 판정하였다.

표 6

[0206]

	제조예11	제조예12
시험 전 무게	6.579 g	6.652 g
시험 후 무게	6.567 g	6.628 g
마손도	0.18%	0.36%
시험결과	적합	적합

[0208] **4. 프라바스타틴나트륨 단일정의 제조 및 용출시험**

[0209] **4-1. 프라바스타틴나트륨 단일정의 제조**

[0210] **1) 습식과립법 제조**

[0211] 프라바스타틴나트륨에 알칼리화제(규산칼슘 혹은 산화마그네슘) 및 희석제를 혼합하여 bag mixing 하여 프라바스타틴나트륨/알칼리화제 혼합물을 얻었다. 상기 프라바스타틴나트륨/알칼리화제 혼합물에 결합액으로서 에탄올을 1ml씩 추가하며 수과립하였다. 수과립물을 제립 및 정립하여 습식 과립을 제조하였다. 구체적으로, 수과립물을 12mesh로 sieving 하여 제립물을 수득하고, 제립물을 60[°]C에서 15분 건조하여 건조과립을 수득하였다. 건조과립을 14mesh로 sieving하여 습식 과립을 제조하였다. 수득한 습식과립에 봉해제, 희석제, 활택제 등을 혼합한 후, China Zp10 rotary tablet press machine으로 직경 10mm 원형 펀치를 이용하였고 경도 9kgf을 목표로 타정하여 과립을 포함하는 단일정(제조예 7-8)을 제조하였다.

[0212] **2) 직타법 제조**

[0213] 프라바스타틴나트륨에 알칼리화제(규산칼슘 혹은 산화마그네슘), 봉해제, 희석제, 활택제 등을 혼합하여 혼합물을 얻었다. 이 혼합물을 China Zp10 rotary tablet press machine으로 직경 10mm 원형 펀치를 이용하여 경도 9kgf을 목표로 타정하여 단일정(제조예 5-6)을 제조하였다. 각 제조예 별 성분 중량은 아래 표 7에 나타내었다.

표 7

성분 (단위: mg/T)		제조예5	제조예6	제조예7	제조예8
과립 제조방법		직타법		습식과립법	
프라바스타틴나트륨		40	40	40	40
알칼리화제	규산칼슘			-	80
	산화마그네슘	80	80	80	-
결합제	L-HPC	5	-		20
	Crospovidone	10	-		
유당 수화물		-	-	-	25
미결정셀룰로오스		50	50	50	25
스테아린산마그네슘		4	4	4	4
Sodium starch glycolate		-	20	30	30
알칼리화제/ 프라바스타틴나트륨 중량비율		2	2	2	2
총량		189	194	194	224

[0215] 습식과립법으로 제조된 정제(제조예 7, 8)는 직타법으로 제조된 정제(제조예 5, 6)에 비해 캡핑(capping) 및 라미네이팅(laminating)과 같은 타정장애가 감소하였다. 습식과립법을 통해 흐름성이 개선되었고, 결과적으로 타정장애가 감소한 것으로 볼 수 있다.

[0217] **4-2. 프라바스타틴나트륨 단일정의 용출시험**

[0218] 제조예 5 내지 제조예 8의 정제에 대하여, 대한약전 제2법(패들법)을 적용하여 용출시험을 실시하였다. 구체적으로, 인공위액(pH 1.2, USP) 750ml에서 75rpm으로 1시간 동안 용출 진행하였다. 대조약으로는 시판되는 메바로친정(에이치케이이노엔)을 구입하여 비교예 2로 사용하였다.

[0219] 그 결과, 비교예 2와 비슷한 수준으로, 15분 내 유효성분의 80% 이상의 급격한 용출을 확인할 수 있었다(도 8 참조).

[0221] **5. 페노피브린산 및 프라바스타틴나트륨 이층정 제조 및 용출시험**

[0222] **5-1. 페노피브린산 및 프라바스타틴나트륨 이층정의 제조**

[0223] 페노피브린산에 알칼리화제인 규산칼슘(Calcium silicate)을 혼합하여 bag mixing 하여 페노피브린산/알칼리화제 혼합물을 얻었다. 이와 별개로서방출조절제 (Eudragit, PEO 등)를 에탄올에 첨가하여 교반하며 용해시켰다. 상기 페노피브린산/알칼리화제 혼합물에 에탄올에 용해된서방출조절제를 1ml씩 추가하며 수과립하였다. 수과립물을 제립 및 정립하여 습식 과립을 제조하였다. 구체적으로, 수과립물을 18mesh로 sieving 하여 제립물을 수득하고, 제립물을 60[°]C에서 10분 건조하여 건조과립을 수득하였다. 건조과립을 18mesh로 sieving하였다. 수득한 과립에 미세결정 셀룰로오스와 봉해제를 혼합하고, 스테아린산마그네슘을 활택제로 첨가하여 후혼합물을 수득하였다.

[0224] 또한, 프라바스타틴나트륨에 알칼리화제(규산칼슘 혹은 산화마그네슘) 및 결합제를 혼합하여 bag mixing 하여

프라바스타틴나트륨/알칼리화제 혼합물을 얻었다. 상기 프라바스타틴나트륨/알칼리화제 혼합물에 결합액으로서 에탄올을 1ml씩 추가하며 수과립하였다. 수과립물을 제립 및 정립하여 습식 과립을 제조하였다. 구체적으로, 수과립물을 18mesh로 sieving 하여 제립물을 수득하고, 제립물을 60℃에서 15분 건조하여 건조과립을 수득하였다. 건조과립을 18mesh로 sieving하였다. 수득한 과립에 붕해제, 희석제, 활택제 등을 혼합하여 후혼합물을 수득하였다.

[0225] 상기 방법을 통해 최종적으로 얻어진 페노피브린산이 포함된 과립을 포함하는 후혼합물을 제1층으로 하고, 프라바스타틴나트륨이 포함된 과립을 포함하는 후혼합물을 제2층으로 한 후, Flexitab 기기를 이용하여 장방형 이중정을 제조하였다. 장방형 펀치는 장축 14.00mm, 단축 8.00mm로 사용하였고, Fill up 6.3-7.8mm, 본압 8-10kN에서 타정을 진행하여 정제 경도 11kgf 내지 14kgf를 목표로 타정하여 페노피브린산 및 프라바스타틴나트륨 이중정을 제조하였다(제조예 9-10)(도 9 참조).

[0226] 각 제조예 별 성분 중량은 아래 표 8에 나타내었다.

표 8

성분 (단위: mg/T)		제조예9	제조예10	
페노피브린산 서방층	페노피브린산	135	135	
	규산칼슘	65	115	
	서방출조절제	Eudragit	20	25
		HPMC	-	-
		PEO	1	1.25
	유당 수화물			
	미결정 셀룰로오스	30	37.5	
	스테아린산마그네슘	5	5	
Sodium starch glycolate	30	37.5		
프라바스타틴나트륨 속방층	프라바스타틴나트륨	40	40	
	알칼리화제	규산칼슘	30	30
		산화마그네슘	40	40
	결합제	L-HPC	-	20
	유당 수화물	-	25	
	미결정 셀룰로오스	50	25	
	스테아린산마그네슘	4	4	
	Sodium starch glycolate	30	30	

[0229] 5-2. 페노피브린산 및 프라바스타틴나트륨 이중정의 용출시험

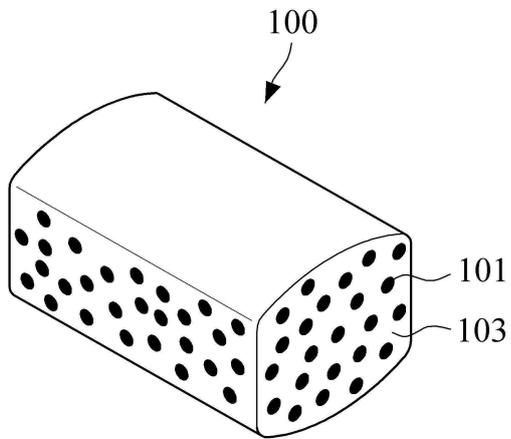
[0230] 제조예 9, 10의 정제에 대하여, 위 '2-2. 페노피브린산 서방 과립 단일정의 용출시험'과 동일한 방법으로 용출시험을 진행하였다. 그 결과, 페노피브린산은 위액 환경인 낮은 pH 1.2에서는 용출되지 않았지만, 장액 환경인 pH 6.8에서 급격한 용출을 보였다. 한편, 프라바스타틴은 초기 15분 이내 유효성분의 80%이상의 용출률을 나타내었다(도 10 및 도 11 참조).

부호의 설명

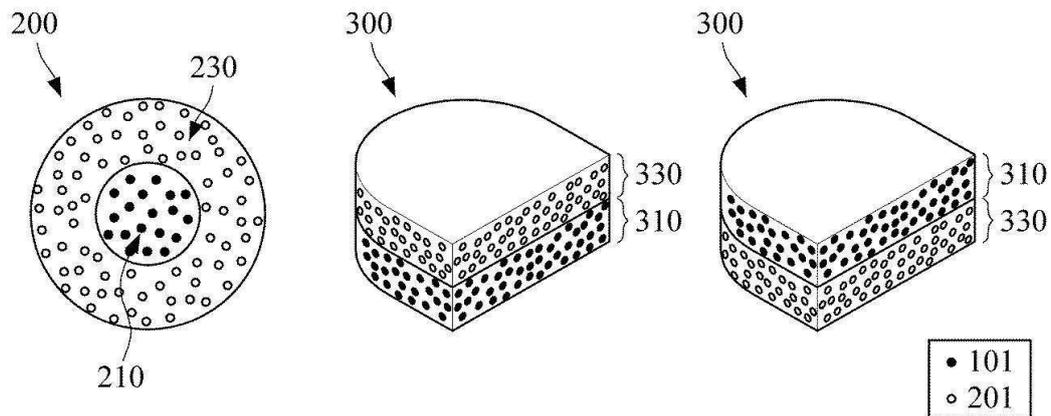
- [0232] 100: 경구용 정제
- 101, 201: 혼합물 과립
- 103: 후혼합물 영역
- 200, 300: 다중층 복합 정제
- 210, 310: 서방층
- 230, 330: 속방층

도면

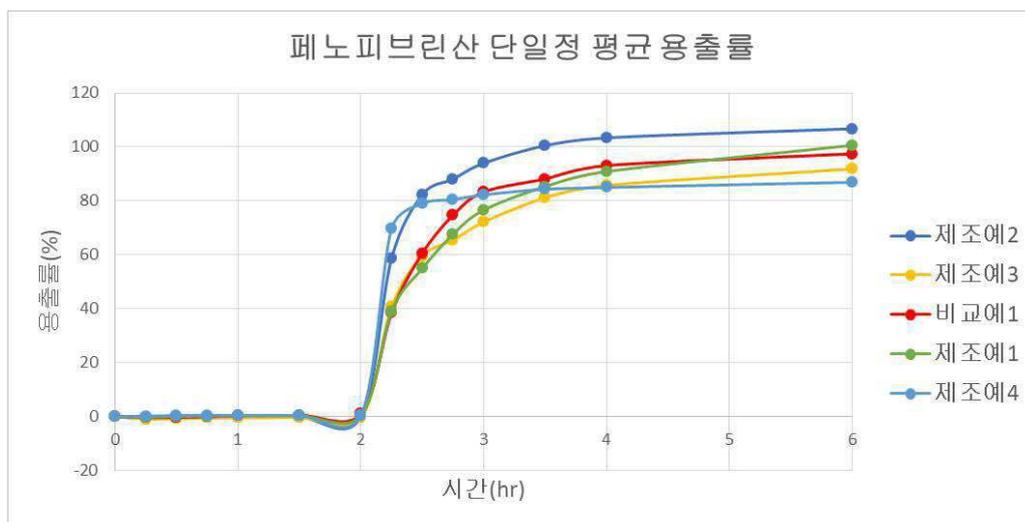
도면1



도면2



도면3



도면4

제조예 11

제조예 12

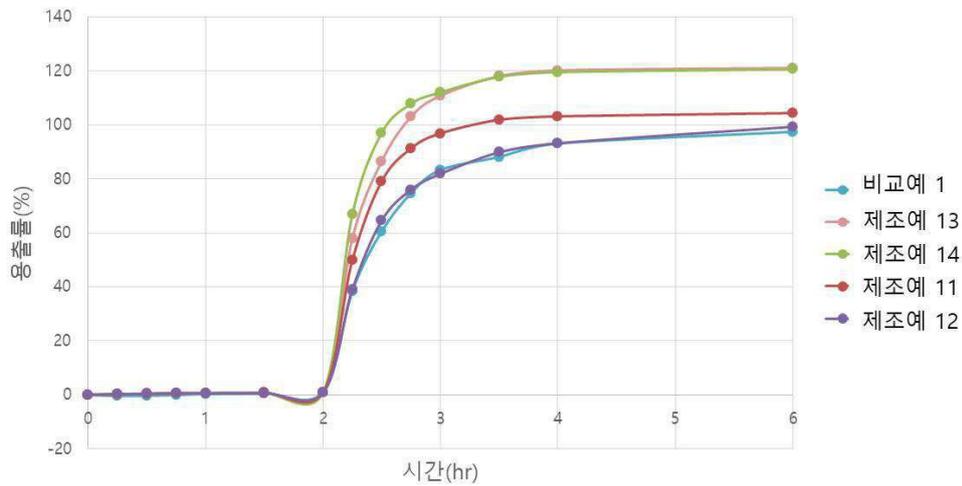
제조예 13

제조예 14



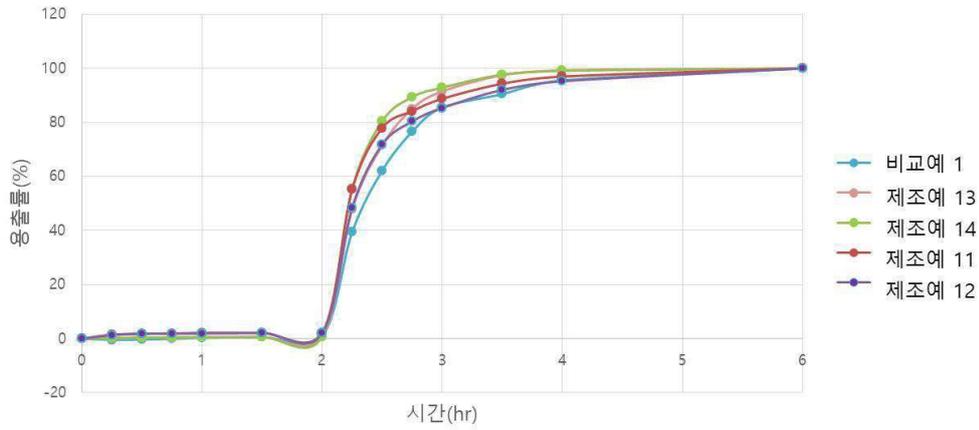
도면5

페노피브린산 단일정 용출률



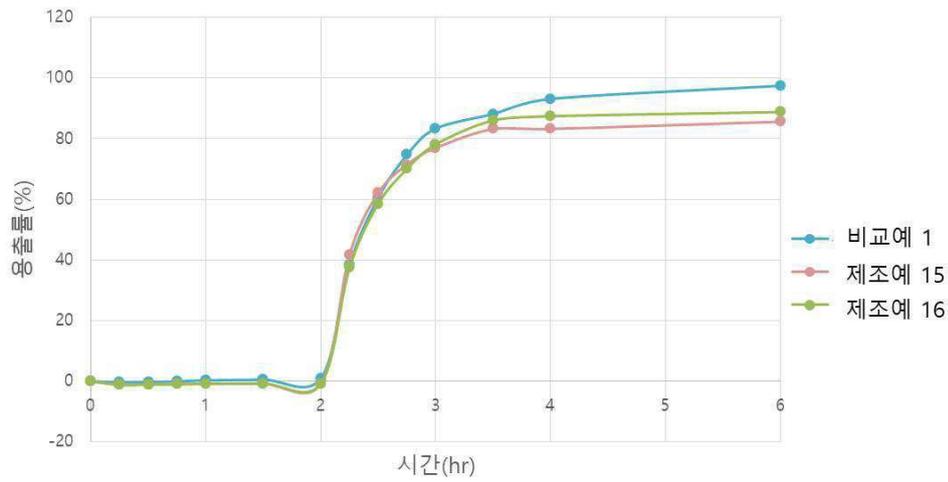
도면6

페노피브린산 단일정 용출률 (100%환산)

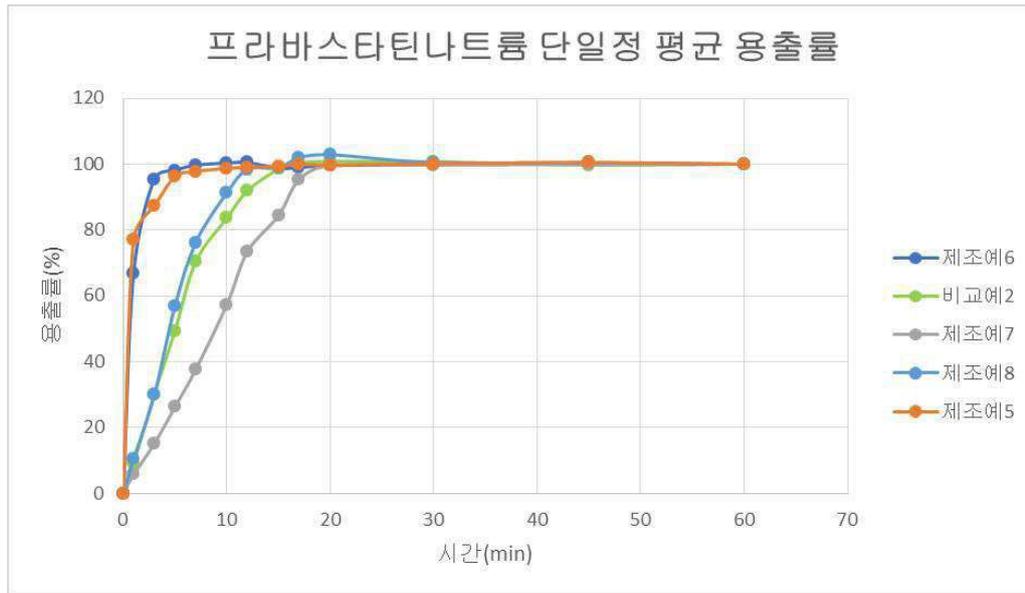


도면7

페노피브린산 단일정 용출률



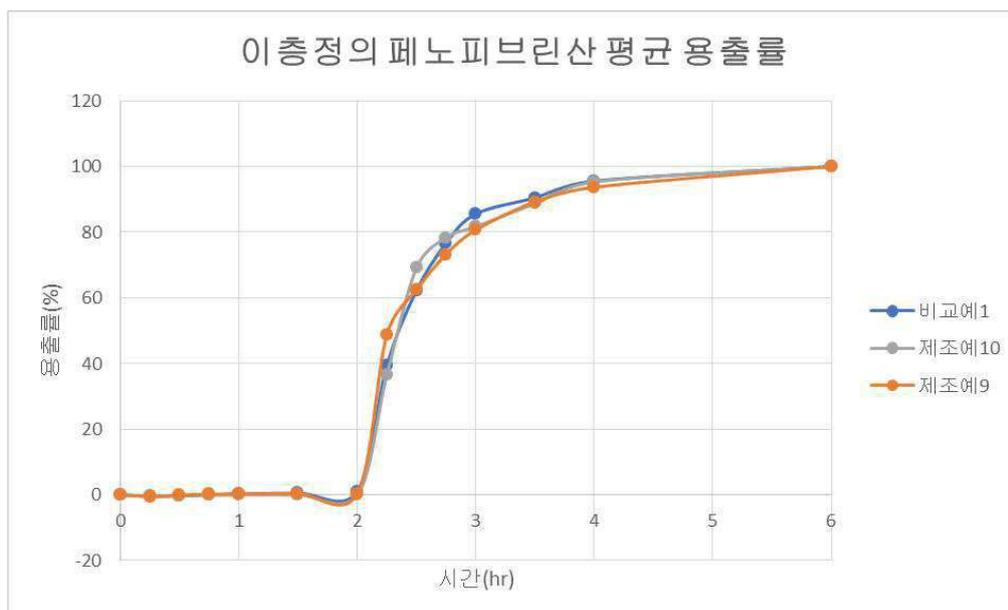
도면8



도면9



도면10



도면11

