



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년05월14일
(11) 등록번호 10-1519887
(24) 등록일자 2015년05월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/20 (2006.01) A61K 47/30 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)
A61P 3/06 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-0113386
(22) 출원일자 2013년09월24일
심사청구일자 2013년09월24일
(65) 공개번호 10-2015-0033405
(43) 공개일자 2015년04월01일
(56) 선행기술조사문헌
W02012032415 A2*
KR1020130103521 A
KR1020130054921 A
KR1020130069196 A
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
한국화학연구원
대전광역시 유성구 가정로 141 (장동)
(72) 발명자
조선행
대전 유성구 가정로 43, 111동 404호 (신성동, 삼성한울아파트)
손여원
대전 서구 도산로403번길 64, 204호 (탄방동, 금터빌)
(74) 대리인
이원희
(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 10 항

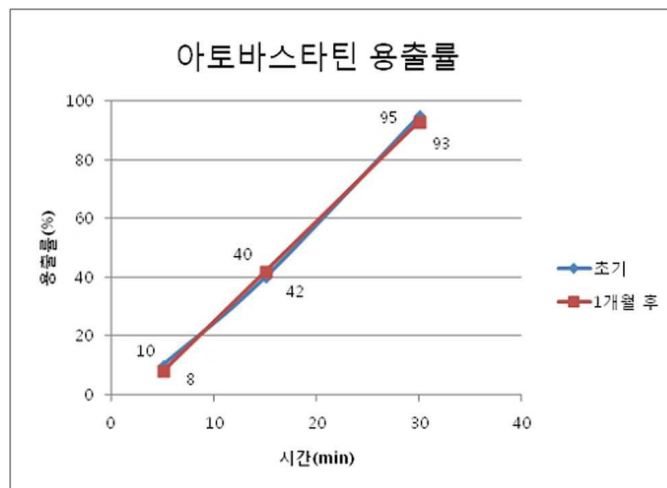
심사관 : 박수진

(54) 발명의 명칭 고지혈증치료제 및 오메가-3 지방산을 함유하는 복합제제

(57) 요약

본 발명은 고지혈증치료제 및 오메가-3 지방산을 함유하는 복합제제에 관한 것으로서, [PEO-PPO-PEO] 형태의 트리블록 공중합체류를 첨가하여 상기 트리블록 공중합체의 소수성기 부분으로 글리콜류 용해제에 용해되어 있는 고지혈증치료제를 마이셀화하고, 친수성기 부분으로 오메가-3 지방산과의 접촉을 막아, 장기 보관 후에도 방출이 지연되지 않고, 안정성이 우수하여 약물의 생체이용률을 향상시킬 수 있으며, 또한, 고지혈증치료제 및 오메가-3 지방산의 접촉을 막기 위한 별도의 코팅과정이 없어 제제화가 용이하므로 혈청 고밀도지단백질 수치를 높이고, 저밀도지단백질 및 트리글리세리드 수치를 낮추기 위한 고지혈증 치료에 유용하게 사용할 수 있다.

대표도 - 도3



(72) 발명자

신병철

대전 유성구 엑스포로123번길 46-15, 501동 2204호
(도룡동, 스마트시티주상복합아파트)

성하수

대전 유성구 배울2로 133, 208동 201호 (용산동,
경남아너스빌2단지)

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 KK-1303-B0
부처명 지식경제부
연구관리전문기관 산업기술연구회
연구사업명 기관고유사업
연구과제명 대사증후군 치료제 개발 연구
기 여 율 95/100
주관기관 한국화학연구원
연구기간 2013.01.01 ~ 2013.12.31

이 발명을 지원한 국가연구개발사업

과제고유번호 A004600537
부처명 지식경제부
연구관리전문기관 충청광역경제권선도산업지원단
연구사업명 지역산업지원사업
연구과제명 나노복합체를 이용한 항암제 개량신약 개발(1차)
기 여 율 5/100
주관기관 한국화학연구원
연구기간 2012.08.01 ~ 2013.04.30

명세서

청구범위

청구항 1

고지혈증치료제 1 중량부를 기준으로,

글리콜류 용해제 10 - 40 중량부; 및

[폴리에틸렌옥사이드(PEO)-폴리프로필렌옥사이드(PPG)-폴리에틸렌옥사이드(PEO)] 형태의 트리블록 공중합체류 10 - 40 중량부;를 포함하면서 고지혈증치료제가 내부에 봉입된 마이셀; 및

오메가-3 지방산 30 - 80 중량부를 함유하면서,

상기 오메가-3 지방산은 상기 마이셀 내부에 존재하지 않는 복합제제.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 고지혈증치료제는 아토바스타틴, 심바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 피타파스타틴, 로수바스타틴, 베자피브레이트, 시프로피브레이트, 페노피브레이트 및 겐피프로질로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 복합제제.

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 오메가-3 지방산은 천연 또는 합성 오메가-3 지방산, 이의 약학적으로 허용 가능한 에스테르, 유도체, 전구체 또는 염, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 복합제제.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 오메가-3 지방산은 시스 5,8,11,14,17-에이코사펜타엔온산(EPA), 시스 4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔온산(DHA), α -리놀렌산(linolenic acid) 및 이들의 전구체로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 복합제제.

청구항 5

제1항에 있어서,

상기 글리콜류 용해제는 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜 및 테트라글리콜로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 복합제제.

청구항 6

제1항에 있어서,

상기 글리콜류 용해제는 글리코푸롤, 폴리소르베이트, 크레모포어 및 솔루톨 HS(Solutol HS 15)로 이루어지는

군으로부터 선택되는 1종 이상을 더 혼합하여 사용하는 것을 특징으로 하는 복합 제제.

청구항 7

제1항에 있어서,

상기 [폴리에틸렌옥사이드(PEO)-폴리프로필렌옥사이드(PPO)-폴리에틸렌옥사이드(PEO)] 형태의 트리블록 공중합체류는 폴록사머184, 폴록사머185, 폴록사머188, 폴록사머124, 폴록사머237, 폴록사머338 및 폴록사머407으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 것을 특징으로 하는 복합제제.

청구항 8

제1항에 있어서,

상기 마이셀은 폴리옥실-4-라우릴에테르(brij30), 폴리옥실-23-라우릴에테르(brij35), 폴리옥실-2-세틸에테르(brij52), 폴리옥실-10-세틸에테르(brij56), 폴리옥실-20-세틸에테르(brij58), 폴리옥실-2-스테아릴에테르(brij72), 폴리옥실-10-스테아릴에테르(brij76), 폴리옥실-2-올레일에테르(brij93), 폴리옥실-10-올레일에테르(brij97) 및 폴리옥실-20-올레일에테르(brij98)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 1종 이상인 폴리옥시에틸렌계 계면활성제를 0 - 10 중량부로 더 함유하는 것을 특징으로 하는 복합제제.

청구항 9

제1항에 있어서,

상기 복합제제는 연질캡슐제 또는 경질캡슐제 형태인 경구용 제제인 것을 특징으로 하는 복합제제.

청구항 10

글리콜류 용해제 10 - 40 중량부, [폴리에틸렌옥사이드(PEO)-폴리프로필렌옥사이드(PPO)-폴리에틸렌옥사이드(PEO)] 형태의 트리블록 공중합체류 10 - 40 중량부에 고지혈증치료제 1 중량부를 첨가하고, 초음파 처리 또는 가열하여 고지혈증치료제가 내부에 봉입된 마이셀을 제조하는 단계(단계 1);

상기 단계 1에서 제조된고지혈증치료제가 내부에 봉입된 마이셀을 캡슐에 넣고, 상기 캡슐을 오메가-3 지방산 30 - 80 중량부로 채우는 단계(단계 2);를 포함하는 제1항의 복합제제의 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 고지혈증치료제 및 오메가-3 지방산을 함유하는 복합제제에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 의약에서 나노입자를 이용한 응용 연구가 활발히 진행되고 있는데 연구 분야로는 흡수율 증진을 위한 경구용 제제, 고투과 흡수를 위한 경피용 제제, 표적지향이나 수용액에서의 안정성 증진을 위한 주사용 제제, 폐 또는 점막 투과용 제제 등으로 다양한 분야에서 진행되고 있다.

[0003] 세계적으로 관상동맥질환은 주요 사망질환으로 특히 고콜레스테롤혈증은 가장 위험한 인자로 지목된다. 인체 내 총 콜레스테롤 농도의 2/3 이상은 생합성으로 만들어지며, 이 때 합성경로의 초기 단계이자 속도제한 단계는 바로 HMG-CoA 환원효소(3-hydroxy-methyl-3-glutaryl-coenzyme reductase)가 작용하는 단계이다. 현재, 전세계적

으로 사용하는 HMG-CoA 환원효소 저해제(HMG-CoA reductase inhibitor), 즉 스타틴(statins; 또는 메비놀린, 로바스타틴, 모나콜린 K, 메바코르, C24H36O5)계열의 약제류는 고콜레스테롤혈증을 효과적으로 치료하여 심혈관계 질환으로 인한 인류의 사망을 막기 위해 오랫동안 사용되어 왔다.

[0004]

스타틴(statin)은, 콜레스테롤의 80%에 해당하는 내인성 콜레스테롤의 생합성을 직접 억제하는 3-하이드록시-3-메틸 글루타릴 코엔자임 A(HMG- CoA) 리덕타아제 억제제로, 전형적으로, 스타틴 단일요법(monotherapy)은 특히 환자가 허용가능한 저밀도지단백질(LDL)-콜레스테롤 수준에 있지 않을 때 치료하기 위해 사용되어 왔다. 스타틴은 이미 혈청에 존재하는 LDL-콜레스테롤을 제거하는 간의 능력을 증가시키고 콜레스테롤의 생성을 느리게 하는 것에 의해 콜레스테롤을 저하시킨다. 따라서, 스타틴의 주 효능은 LDL-콜레스테롤 수준을 저하시키는 것이다. 스타틴은 CHD 위험을 약 1/3로 감소시키는 것으로 나타났다. 그러나 스타틴은 단지 트리글리세라이드(TG)-고밀도지단백질(HDL) 축(axis)에서만 적당한 효과를 가지는 것으로 나타난다.

[0005]

페노피브레이트, 베자피브레이트, 클로피브레이트 및 켈피프로질과 같은 피브레이트는 PPAR-알파 작용제이고, 트리글리세라이드에 풍부한 지단백질을 저하시키고, 고밀도지단백질을 증가키시며 또한 아테롬성-밀도 LDL(atherogenicdense LDL)을 감소시키기 위해서 환자에서 사용된다. 피브레이트는 전형적으로 그러한 환자들에게 경구로 투여된다.

[0006]

페노피브레이트 또는 2-[4-(4-클로로벤조일)페녹시]-2-메틸-프로파노산(propanoic acid), 1-메틸에틸 에스테르는 피브레이트 패밀리에 속하며, 혈청 트리글리세라이드 및 저밀도 콜레스테롤 수준을 저하시키는 효능에 기인하여 오랫동안 약용의 활성 성분으로 알려져 왔다. 페노피브레이트는 물에 매우 불용성인 활성 성분이고, 소화관에서 페노피브레이트의 흡수는 제한된다. 하루당 40 내지 300 mg의 페노피브레이트의 치료는 콜레스테롤혈증(cholesterolemia)의 20 내지 25% 감소 및 트리글리세라이드혈증(triglyceridemia)의 40 내지 50% 감소를 가능하게 한다.

[0007]

또한, 어유(fish oil)로 일반적으로 언급되는, 마린 오일(marine oil)은 두 개의 오메가-3 지방산인, 에이코사펜타엔산(EPA) 및 도코사헥사엔산(DHA)의 우수한 공급원이며, 이들은 지질 대사를 조절하는 것으로 알려져 왔다. 오메가-3 지방산은 심장혈관 질환, 특히 경미한 고혈압, 고중성지방혈증에 대한 위험 인자 및 응고 인자 VII 인지질 복합체 활성화에 유익한 효과를 갖는 것으로 밝혀졌다. 오메가-3 지방산은 혈청 트리글리세라이드를 낮추고, 혈청 HDL-콜레스테롤을 증가시키고, 수축기와 확장기 혈압 및 맥박수를 낮추고, 또한 혈액 응고 인자 VII-인지질 복합체의 활성을 낮춘다. 또한, 오메가-3 지방산은 어떠한 심각한 부작용도 일으키지 않고, 뛰어난 내성이 있는 것으로 보인다.

[0008]

과콜레스테롤 혈증 및 복합이상지혈증이 있는 환자는 LDL 및 TG 수치가 모두 높아진 상태이다. 오메가-3 지방산 에스테르와 스타틴의 복합 투여는 이처럼 높은 LDL과 중성지방수치를 같이 보이는 경우에 적용가능하다는 이점이 있다.

[0009]

비특허문헌 1은 고지질혈증(hyperlipemia)을 가진 환자에서 아토르바스타틴 및 오메가-3 지방산의 효과를 조사하였다. 3.84 mmol/l (약 337 mg/dl) 또는 4.22 mmol/l (약 371 mg/dl)의 기준선 트리글리세라이드 수준을 갖는 환자들을 5주간 10 mg/일 아토르바스타틴으로 치료하였다. 그 후, 추가 5주 동안, 아토르바스타틴 치료를 2g/일 Omacor[®] 또는 위약으로 보충했다. 기준선과 비교하여, 아토르바스타틴 단일요법은 HDL-C 수준을 유의하게 증가시켰고, 트리글리세라이드 및 LDL-C 수준을 유의하게 감소시켰다. 아토르바스타틴 단독과 비교하여, 조합 치료는 HDL-C 수준을 더욱 증가시켰다. 또한 아토르바스타틴 단일요법과 비교하여, 조합 치료로 트리글리세라이드 및 LDL-C 수준이 수적으로 약간 감소하였다; 그러나, 상기 감소는 유의적이지 않았으며, 트리글리세라이드 및 LDL-C 수준의 수적인 감소는 "아토르바스타틴 + 위약" 그룹에 의해 경험된 감소보다 적었다. 지방산이 HDL-C를 더욱 증가시키고 수축기 혈압을 저하시켰기 때문에, 상기 연구는 스타틴(예를 들어, 아토르바스타틴) 치료에 오메가-3 지방산을 첨가하는 것이 결합된 고지혈증을 치료하는 것에 대한 효율적인 대안인 것으로 결론을 내렸다.

[0010] 따라서, 오메가-3 지방산 에스테르와 스타틴을 복합제로 개발할 경우 고지혈증치료제로서, 혈중 HDL수치를 높이고, LDL 및 TG 수치를 낮출 수 있기 때문에 두 약물의 병용처방은 이점이 있다. 이에 따라, 오메가-3 지방산 에스테르와 같이 병용 처방되는 복합제제가 다양하게 연구되어 왔다. 예를 들어, 특허문헌 1에는 OMACOR에 중합체를 포함하는 내벽코팅(Barrier coating), 약물코팅(Drug coating), 외부코팅(Top coating)을 순차적으로 수행하여 두 약물의 복합제제를 개발하였다. 상기 약물 코팅에 포함될 수 있는 약물로서, 심바스타틴(Simvastatin), 페노피브레이트(Fenofibrate), 프라바스타틴(Pravastatin), 프로프라놀롤(Propranolol), 에날라프릴(Enalapril), 피오글리타존(Pioglitazone)을 예시하고 있다. 또한, 특허문헌 2-4에는 오메가-3 지방산 에스테르와 스타틴 계열 약물을 직접 혼합한 약학 조성물에 대하여 기재하고 있으나, 상기 약물들을 직접 혼합하면 두 약물간의 안정성을 완벽하게 보장할 수 없는 단점이 있다. 또한, 특허문헌 5-6에는 스타틴 약물 자체 또는 스타틴의 마이크로캡슐을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이나, 상기 조성물은 오메가-3 지방산 에스테르 오일과 혼합하여 연질캡슐로 제조한 것으로 오메가-3 지방산 에스테르가 스타틴의 용출을 지연시켜 시판중인 스타틴 계열 정제와 같이 빠른 용출률을 나타낼 수 없다.

[0011] 한편, 아직까지는 시판 제품과 동등한 방출 속도를 가지는 고지혈증치료제 및 오메가-3 지방산의 복합제제가 개발되고 있지 않다. 따라서 HMG-CoA 환원효소 억제제의 시판 제품과 동등한 방출 속도 및 약효를 가지며, 장기(가속) 보관 후에도 방출 지연을 나타내지 않고, 안정성이 우수한, 고지혈증치료제 및 오메가-3 지방산을 포함하는 복합제제의 개발이 요구된다.

[0012] 이에, 본 발명자들은 복합제제의 활성성분으로 고지혈증치료제 및 오메가-3 지방산을 혼합함에 있어서, [PEO-PPO-PEO] 형태의 트리블록 공중합체류를 첨가하여 상기 트리블록 공중합체의 소수성기 부분으로 글리콜류 용해제에 용해되어 있는 고지혈증치료제를 마이셀화하고, 친수성기 부분으로 오메가-3 지방산과의 접촉을 막아, 장기 보관 후에도 방출이 지연되지 않고, 안정성이 우수하여 약물의 생체이용률을 향상시킬 수 있으며, 또한, 고지혈증치료제 및 오메가-3 지방산의 접촉을 막기 위한 별도의 코팅과정이 없어 제제화가 용이하므로 혈청 고밀도지단백질 수치를 높이고, 저밀도지단백질 및 트리글리세리드 수치를 낮추기 위한 고지혈증 치료에 유용하게 사용할 수 있는 복합제제를 알아내어 본 발명을 완성하였다.

선행기술문헌

특허문헌

- [0013] (특허문헌 0001) 미국공개특허 제 2007/0212411호;
 (특허문헌 0002) 대한민국공개특허 제2007-0038553호;
 (특허문헌 0003) 대한민국공개특허 제2007-0108945호;
 (특허문헌 0004) 대한민국공개특허 제2009-0086078호;
 (특허문헌 0005) 대한민국공개특허 제2007-0108945호;
 (특허문헌 0006) 대한민국공개특허 제2007-7008798호.

비특허문헌

- [0014] (비특허문헌 0001) Nordoy, Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. (2001) 11:7-16.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0015] 본 발명의 목적은 고지혈증치료제 및 오메가-3 지방산을 함유하는 복합제제를 제공하는 것이다.
- [0016] 본 발명의 다른 목적은 상기 고지혈증치료제 및 오메가-3 지방산을 함유하는 복합제제의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0017] 상기 목적을 달성하기 위하여, 본 발명은
- [0018] 고지혈증치료제 1 중량부를 기준으로,
- [0019] 오메가-3 지방산 30 - 80 중량부;
- [0020] 글리콜류 용해제 10 - 40 중량부; 및
- [0021] [폴리에틸렌옥사이드(PEO)-폴리프로필렌옥사이드(PP0)-폴리에틸렌옥사이드(PEO)] 형태의 트리블록 공중합체류 10 - 40 중량부; 를 포함하는 고지혈증치료제 및 오메가-3 지방산을 함유하는 복합제제를 제공한다.
- [0022] 또한, 본 발명은
- [0023] 글리콜류 용해제 10 - 40 중량부, [폴리에틸렌옥사이드(PEO)-폴리프로필렌옥사이드(PP0)-폴리에틸렌옥사이드(PEO)] 형태의 트리블록 공중합체류 10 - 40 중량부에 고지혈증치료제 1 중량부를 첨가하고, 초음파 처리 또는 가열하여 내부에 고지혈증치료제가 봉입된 마이셀을 제조하는 단계(단계 1);
- [0024] 상기 단계 1에서 제조된 고지혈증치료제가 봉입된 마이셀을 캡슐에 넣고, 상기 캡슐을 오메가-3 지방산 30 - 80 중량부로 채우는 단계(단계 2);를 포함하는 상기 고지혈증치료제 및 오메가-3 지방산을 함유하는 복합제제의 제조방법을 제공한다.

발명의 효과

- [0025] 고지혈증치료제 및 오메가-3 지방산이 활성 성분인 본 발명에 따른 복합제제는 [PEO-PP0-PEO] 형태의 트리블록 공중합체류를 첨가하여 상기 트리블록 공중합체의 소수성기 부분으로 글리콜류 용해제에 용해되어 있는 고지혈증치료제를 마이셀화하고, 친수성기 부분으로 오메가-3 지방산과의 접촉을 막아, 장기 보관 후에도 방출이 지연되지 않고, 안정성이 우수하여 약물의 생체이용률을 향상시킬 수 있으며, 또한, 고지혈증치료제 및 오메가-3 지방산의 접촉을 막기 위한 별도의 코팅과정이 없어 제제화가 용이하므로 혈청 고밀도지단백질 수치를 높이고, 저밀도지단백질 및 트리글리세리드 수치를 낮추기 위한 고지혈증 치료에 유용하게 사용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0026] 도 1의 a는 본 발명의 일실시예에 따른 마이셀화된 아토바스타틴 조성물을 50℃에서 촬영한 사진이고, b는 상기 조성물을 실온(25℃)에서 촬영한 사진이다.
- 도 2의 a는 본 발명의 일실시예에 따른 경질캡셀체를 50℃에서 촬영한 사진이고, b는 상기 경질캡셀체를 실온(25℃)에서 촬영한 이미지이다.
- 도 3은 본 발명의 일실시예에 따른 경질캡셀체 내에서 시간 경과에 따른 아토바스타틴 약물의 용출률을 나타낸 그래프이다.
- 도 4는 본 발명의 일실시예에 따른 경질캡셀체 내에서 아토바스타틴의 함량에 대한 안정성을 그래프로 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0027] 이하, 본 발명에 대하여 상세히 설명한다.
- [0028] 고지혈증치료제 1 중량부를 기준으로,
- [0029] 오메가-3 지방산 20 - 80 중량부;
- [0030] 글리콜류 용해제 10 - 40 중량부; 및
- [0031] [폴리에틸렌옥사이드(PEO)-폴리프로필렌옥사이드(PPO)-폴리에틸렌옥사이드(PEO)] 형태의 트리블록 공중합체류 10 - 40 중량부;를 포함하는 고지혈증치료제 및 오메가-3 지방산을 함유하는 복합제제를 제공한다.
- [0032] 이하, 본 발명에 따른 상기 복합제제에 대하여 상세히 설명한다.
- [0033] 본 발명에 따른 복합제제에 있어서, 상기 고지혈증치료제는 혈청 저밀도지단백질(LDL) 수치를 낮추는 역할을 한다. 이러한 상기 고지혈증치료제로는 아토바스타틴, 심바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 피타파스타틴, 로수바스타틴 등의 스타틴류 또는 베자피브레이트, 시프로피브레이트, 페노피브레이트, 겐피브로질 등의 피브레이트류를 사용하는 것이 바람직하고, 스타틴류를 사용하는 것이 보다 바람직하다.
- [0034] 본 발명에 따른 복합제제에 있어서, 상기 오메가-3 지방산은 혈청 트리글리세라이드(TG)를 낮추고, 혈청 고밀도지단백질(HDL)을 증가시키며, 수축기와 확장기 혈압 및 맥박수를 낮추고, 또한 혈액 응고 인자 VII-인지질 복합체의 활성을 낮추는 역할을 한다. 이러한 상기 오메가-3 지방산으로는 천연 또는 합성 오메가-3 지방산, 이의 약학적으로 허용가능한 에스테르, 유도체, 전구체 또는 염, 이들의 혼합물 등을 사용하는 것이 바람직하고, 시스 5,8,11,14,17-에이코사펜타엔온산(EPA), 시스 4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔온산(DHA), α -리놀렌산(linolenic acid) 및 이의 약학적으로 허용가능한 에스테르, 유도체, 전구체 또는 염, 이들의 혼합물을 사용하는 것이 보다 바람직하다.
- [0035] 또한, 상기 오메가-3 지방산은 토코페롤과 같은 안정화제를 더 포함할 수 있다.
- [0036] 나아가, 상기 오메가-3 지방산은 고지혈증치료제 1 중량부에 대하여 30 - 80 중량부로 함유되는 것이 바람직하고, 40 - 70 중량부로 함유되는 것이 보다 바람직하고, 50 - 60 중량부로 함유되는 것이 가장 바람직하다.
- [0037] 상기 오메가-3 지방산이 고지혈증치료제 1 중량부에 대하여 30 중량부 미만으로 함유되는 경우에는 오메가-3 지방산에 의해 혈청 트리글리세라이드(TG)를 낮추고, 혈청 고밀도지단백질(HDL)을 증가하는 효과를 얻기 힘들고, 80 중량부를 초과하여 함유되는 경우에는 오메가-3 지방산에 의해 고지혈증치료제의 약물 방출이 어렵게 되어 흡수율이 낮아지는 문제가 발생하게 된다.
- [0038] 본 발명에 따른 복합제제에 있어서, 상기 글리콜류 용해제는 고지혈증치료제를 용해시키는 역할을 한다. 상기 글리콜류 용해제는 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 테트라글리콜 등을 사용할 수 있고, 폴리에틸렌글리콜을 사용하는 것이 바람직하다. 또한, 상기 글리콜류 용해제는 글리코푸롤, 폴리소르베이트, 크레모포어, 솔루톨 HS(Solutol HS 15) 등과 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0039] 또한, 상기 글리콜류 용해제는 고지혈증치료제 1 중량부에 대하여 10 - 40 중량부로 함유되는 것이 바람직하고, 20 - 30 중량부로 함유되는 것이 보다 바람직하고, 15 - 25 중량부로 함유되는 것이 가장 바람직하다.
- [0040] 상기 글리콜류 용해제가 고지혈증치료제 1 중량부에 대하여 10 중량부 미만으로 함유되는 경우에는 고지혈증치료제의 분산이 불완전해 약물 방출이 어려워지는 문제가 발생하고, 40 중량부를 초과하여 함유되는 경우에는 약물 용출률 또는 안정성의 개선이 미비하여 시약의 낭비가 된다.
- [0041] 본 발명에 따른 복합제제에 있어서, 상기 [PEO-PPO-PEO] 형태의 트리블록 공중합체류는 고지혈증치료제를 마이셀 형태로 형성시키는 역할을 한다. 상기 [PEO-PPO-PEO] 형태의 트리블록 공중합체류로는 폴록사머184, 폴록사

머185, 폴록사머188, 폴록사머124, 폴록사머237, 폴록사머338, 폴록사머407 등을 사용할 수 있고, 폴록사머188를 사용하는 것이 바람직하다.

- [0042] 또한, 상기 [PEO-PPO-PEO] 형태의 트리블록 공중합체류는 고지혈증치료제 1 중량부에 대하여 10 - 40 중량부로 함유되는 것이 바람직하고, 20 - 30 중량부로 함유되는 것이 더욱 바람직하다.
- [0043] 상기 [PEO-PPO-PEO] 형태의 트리블록 공중합체류가 고지혈증치료제 1 중량부에 대하여 10 중량부 미만으로 함유되는 경우에는 고지혈증치료제와 오메가-3 지방산의 접촉을 효과적으로 막을 수 없어 고지혈증치료제의 약물 방출이 어려워지고, 오메가-3지방산에 의해 고지혈증치료제의 안정성이 저하되는 문제가 발생하며, 40 중량부를 초과하여 함유되는 경우에는 약물 용출률 또는 안정성의 개선이 미비하여 시약의 낭비가 된다.
- [0044] 본 발명에 따른 복합제제는 폴리옥시에틸렌계 계면활성제를 더 함유할 수 있다. 상기 폴리옥시에틸렌계 계면활성제는 수용액 상에서 용해도를 증가시켜 약물 방출을 돕는 역할을 한다. 상기 폴리옥시에틸렌계 계면활성제로는 폴리옥실-4-라우릴에테르(brij30), 폴리옥실-23-라우릴에테르(brij35), 폴리옥실-2-세틸에테르(brij52), 폴리옥실-10-세틸에테르(brij56), 폴리옥실-20-세틸에테르(brij58), 폴리옥실-2-스테아릴에테르(brij72), 폴리옥실-10-스테아릴에테르(brij76), 폴리옥실-2-올레일에테르(brij93), 폴리옥실-10-올레일에테르(brij97), 폴리옥실-20-올레일에테르(brij98) 등을 사용할 수 있고, 폴리옥실-20-세틸에테르(brij58)를 사용하는 것이 바람직하다.
- [0045] 또한, 상기 폴리옥시에틸렌계 계면활성제의 HLB(Hydrophile-Lipophile Balance) 값은 5 - 17 범위인 것을 사용하는 것이 바람직하고, 10 -17 범위인 것을 사용하는 것이 더욱 바람직하다.
- [0046] 나아가, 상기 폴리옥시에틸렌계 계면활성제는 고지혈증치료제 1 중량부에 대하여 10 중량부 이하로 함유되는 것이 바람직하다.
- [0047] 상기 폴리옥시에틸렌계 계면활성제가 고지혈증치료제 1 중량부에 대하여 10 중량부를 초과하여 함유되는 경우에는 계면활성제 특유의 독성이 나타나는 문제가 발생하게 된다.
- [0048] 본 발명에 따른 복합제제는 경구용 제제로 사용하기에 적절한 산도로 조정하기 위한 pH 조절제를 추가적으로 포함할 수 있고, 상기 pH 조절제는 당분야에서 통상적으로 사용되는 것을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 황산, 구연산 또는 수산화나트륨을 사용할 수 있다.
- [0049] 본 발명에 따른 복합제제는 적어도 하나 이상의 부형제, 예를 들면, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드, 크로스포비돈, 락토오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐알콜, 포비돈, 소듐라우릴설페이트, 소듐스테아릴푸마레이트, 티타늄 디옥사이드, 크산틴 검, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 글루코오스, 텍스트로스, 폴리비닐피롤리돈, 염화나트륨, 염화칼륨, 페물렌 등 의약품에 사용가능한 것을 사용할 수 있다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테arate 탈크 같은 윤활제들도 사용할 수 있다.
- [0050] 또한, 본 발명은
- [0051] 글리콜류 용해제 10 - 40 중량부, [폴리에틸렌옥사이드(PEO)-폴리프로필렌옥사이드(PPO)-폴리에틸렌옥사이드(PEO)] 형태의 트리블록 공중합체류 10 - 40 중량부에 고지혈증치료제 1 중량부를 첨가하고, 초음파 처리 또는 가열하여 내부에 고지혈증치료제가 봉입된 마이셀을 제조하는 단계(단계 1);
- [0052] 상기 단계 1에서 제조된 고지혈증치료제가 봉입된 마이셀을 캡슐에 넣고, 상기 캡슐을 오메가-3 지방산 30 - 80 중량부로 채우는 단계(단계 2);를 포함하는 상기 고지혈증치료제 및 오메가-3 지방산을 함유하는 복합제제의 제조방법을 제공한다.
- [0053] 이하, 본 발명에 따른 상기 제조방법에 대하여 상세히 설명한다.

- [0054] 먼저, 본 발명에 따른 상기 복합제제의 제조방법에 있어서, 단계 1은 글리콜류 용해제 10 - 40 중량부, [폴리에틸렌옥사이드(PEO)-폴리프로필렌옥사이드(PP0)-폴리에틸렌옥사이드(PEO)] 형태의 트리블록 공중합체류 10 - 40 중량부에 고지혈증치료제 1 중량부를 첨가하고, 초음파 처리 또는 가열하여 내부에 고지혈증치료제가 봉입된 마이셀을 제조하는 단계이다.
- [0055] 구체적으로, 상기 단계 1은 고지혈증치료제를 마이셀화시키는 단계로써, 초음파 처리를 통해 용해시키거나, 가열하여 고지혈증치료제를 용융시키는 방법을 사용할 수 있으나, 고지혈증치료제를 마이셀화 할 수 있는 방법이라면 제한하지 않는다.
- [0056] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 고지혈증치료제는 아토바스타틴, 심바스타틴, 로바스타틴, 플루바스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 피타파스타틴, 로수바스타틴 등의 스타틴류 또는 베자피브레이트, 시프로피브레이트, 페노피브레이트, 겐피피로질 등의 피브레이트류를 사용하는 것이 바람직하고, 스타틴류를 사용하는 것이 보다 바람직하다.
- [0057] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 글리콜류 용해제는 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 테트라글리콜 등을 사용할 수 있고, 폴리에틸렌글리콜을 사용하는 것이 바람직하다. 또한, 상기 글리콜류 용해제는 글리코푸롤, 폴리소르베이트, 크레모포어, 솔루톨 HS(Solutol HS 15) 등과 혼합하여 사용할 수 있다.
- [0058] 또한, 상기 글리콜류 용해제는 고지혈증치료제 1 중량부에 대하여 10 - 40 중량부로 함유되는 것이 바람직하고, 20 - 30 중량부로 함유되는 것이 보다 바람직하고, 15 - 25 중량부로 함유되는 것이 가장 바람직하다.
- [0059] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 [PEO-PP0-PEO] 형태의 트리블록 공중합체류로는 폴록사머184, 폴록사머185, 폴록사머188, 폴록사머124, 폴록사머237, 폴록사머338, 폴록사머407 등을 사용할 수 있고, 폴록사머188을 사용하는 것이 바람직하다.
- [0060] 또한, 상기 [PEO-PP0-PEO] 형태의 트리블록 공중합체류는 고지혈증치료제 1 중량부에 대하여 10 - 40 중량부로 함유되는 것이 바람직하고, 20 - 30 중량부로 함유되는 것이 더욱 바람직하다.
- [0061] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 폴리옥시에틸렌계 계면활성제는 폴리옥실-4-라우릴에테르(brij30), 폴리옥실-23-라우릴에테르(brij35), 폴리옥실-2-세틸에테르(brij52), 폴리옥실-10-세틸에테르(brij56), 폴리옥실-20-세틸에테르(brij58), 폴리옥실-2-스테아릴에테르(brij72), 폴리옥실-10-스테아릴에테르(brij76), 폴리옥실-2-올레일에테르(brij93), 폴리옥실-10-올레일에테르(brij97), 폴리옥실-20-올레일에테르(brij98) 등을 사용할 수 있고, 폴리옥실-20-세틸에테르(brij58)를 사용하는 것이 바람직하다.
- [0062] 또한, 상기 폴리옥시에틸렌계 계면활성제의 HLB(Hydrophile-Lipophile Balance) 값은 5 - 17 범위인 것을 사용하는 것이 바람직하고, 10 -17 범위인 것을 사용하는 것이 더욱 바람직하다.
- [0063] 나아가, 상기 폴리옥시에틸렌계 계면활성제는 고지혈증치료제 1 중량부에 대하여 10 중량부 이하로 함유되는 것이 바람직하다.
- [0064] 다음으로, 본 발명에 따른 상기 복합제제의 제조방법에 있어서, 단계 2는 상기 단계 1에서 제조된 고지혈증치료제가 봉입된 마이셀을 캡슐에 넣고, 상기 캡슐을 오메가-3 지방산 30 - 80 중량부로 채우는 단계이다.
- [0065] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 오메가-3 지방산은 천연 또는 합성 오메가-3 지방산, 이의 약학적으로 허용가능한 에스테르, 유도체, 전구체 또는 염, 이들의 혼합물 등을 사용하는 것이 바람직하고, 시스 5,8,11,14,17-에이코사펜타엔온산(EPA), 시스 4,7,10,13,16,19-도코사헥사엔온산(DHA), α -리놀렌산(linolenic acid) 및 이의 약학적으로 허용가능한 에스테르, 유도체, 전구체 또는 염, 이들의 혼합물을 사용하는 것이 보다 바람직하다. 상기 오메가-3 지방산은 토코페롤과 같은 안정화제를 더 포함할 수 있다.
- [0066] 또한, 상기 오메가-3 지방산은 고지혈증치료제 1 중량부에 대하여 20 - 80 중량부로 함유되는 것이 바람직하고, 30 - 70 중량부로 함유되는 것이 보다 바람직하고, 40 - 60 중량부로 함유되는 것이 가장 바람직하다.

- [0067] 본 발명에 따른 제조방법에 있어서, 상기 캡슐은 경질캡셀제 또는 연질캡셀제의 형태로 제제화 할 수 있는 것이 라면 제한하지 않는다.
- [0068] 본 발명에 따른 제조방법은 경구용 제제로 사용하기에 적절한 산도로 조정하기 위한 pH 조절제를 추가적으로 첨 가할 수 있고, 상기 pH 조절제는 당분야에서 통상적으로 사용되는 것을 사용할 수 있으며, 바람직하게는 황산, 구연산 또는 수산화나트륨을 사용할 수 있다.
- [0069] 본 발명에 따른 제조방법으로 제조할 수 있는 경구용 제제에는 연질캡셀제, 경질캡셀제 등이 포함되며, 적어도 하나 이상의 부형제 예를 들면, 콜로이드성 실리콘 디옥사이드, 크로스포비돈, 락토오스, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐알콜, 포비돈, 소듐라우릴설페이트, 소듐스테아릴푸마레이트, 티타늄 디옥사이드, 크산틴 검, 솔비톨, 만니톨, 자일리톨, 글루코오스, 텍스트로스, 폴리비닐피롤리돈, 염화나트륨, 염화칼륨, 페물렌 등 의약품에 사 용가능한 것을 추가적으로 첨가하여 사용할 수 있다. 또한 단순한 부형제 이외에 마그네슘 스테이트 탈크 같 은 윤활제들도 사용할 수 있다.
- [0070] 본 발명에 따른 복합제제는 [PEO-PPO-PEO] 형태의 트리블록 공중합체류를 첨가하여 상기 트리블록 공중합체의 소수성기 부분으로 글리콜류 용해제에 용해되어 있는 고지혈증치료제를 마이셀화하고, 친수성기 부분으로 오메 가-3 지방산과의 접촉을 막아, 장기 보관 후에도 방출이 지연되지 않고, 안정성이 우수하여 약물의 생체이용률 을 향상시킬 수 있으며, 또한, 고지혈증치료제 및 오메가-3 지방산의 접촉을 막기 위한 별도의 코팅과정이 없어 제제화가 용이하므로 혈청 고밀도지단백질 수치를 높이고, 저밀도지단백질 및 트리글리세리드 수치를 낮추기 위 한 고지혈증 치료에 유용하게 사용할 수 있다.
- [0071] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명한다.
- [0072] 단 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 실험예에 한정되는 것은 아니다.
- [0073] **<실시예 1> 아토바스타틴 및 오메가-3 지방산을 함유하는 경질캡셀제의 제조**
- [0074] 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(200 mg), 폴록사머188(100 mg) 및 만니톨(200 mg)에 아토바스타틴(10 mg)을 넣고 60℃에서 중탕하여 용융된 액상 조성물을 제조하였다. 상기 액상 조성물을 경질캡셀(구입처:서흥캡셀)에 충전하 고, 오메가-3 지방산(500 mg, 상품명: 오마코, 구입처:건일제약)을 첨가하여 경질캡셀 피막의 접합부를 젤라틴 벤딩으로 봉하여 캡셀당 10 mg의 아토바스타틴을 함유하는 경질캡셀제를 제조하였다.
- [0075] **<실시예 2> 아토바스타틴 및 오메가-3 지방산을 함유하는 경질캡셀제의 제조**
- [0076] 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(200 mg), 폴록사머188(200 mg) 및 만니톨(200 mg)에 아토바스타틴(10 mg)을 넣고 60℃에서 중탕하여 용융된 액상 조성물을 제조하였다. 상기 액상 조성물을 경질캡셀(구입처:서흥캡셀)에 충전하 고, 오메가-3 지방산(500 mg, 상품명: 오마코, 구입처:건일제약)을 첨가하여 경질캡셀 피막의 접합부를 젤라틴 벤딩으로 봉하여 캡셀당 10 mg의 아토바스타틴을 함유하는 경질캡셀제를 제조하였다.
- [0077] **<실시예 3> 아토바스타틴 및 오메가-3 지방산을 함유하는 경질캡셀제의 제조**
- [0078] 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(200 mg), 폴록사머188(300 mg) 및 만니톨(200 mg)에 아토바스타틴(10 mg)을 넣고 60℃에서 중탕하여 용융된 액상 조성물을 제조하였다. 상기 액상 조성물을 경질캡셀(구입처:서흥캡셀)에 충전하 고, 오메가-3 지방산(500 mg, 상품명: 오마코, 구입처:건일제약)을 첨가하여 경질캡셀 피막의 접합부를 젤라틴

벤딩으로 봉하여 캡셀당 10 mg의 아토바스타틴을 함유하는 경질캡셀제를 제조하였다.

[0079] <실시예 4> 아토바스타틴 및 오메가-3 지방산을 함유하는 경질캡셀제의 제조

[0080] 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(200 mg), 폴록사머188(400 mg) 및 만니톨(200 mg)에 아토바스타틴(10 mg)을 넣고 60℃에서 중탕하여 용융된 액상 조성물을 제조하였다. 상기 액상 조성물을 경질캡셀(구입처:서흥캡셀)에 충전하고, 오메가-3 지방산(500 mg, 상품명: 오마코, 구입처:건일제약)을 첨가하여 경질캡셀 피막의 접합부를 젤라틴 벤딩으로 봉하여 캡셀당 10 mg의 아토바스타틴을 함유하는 경질캡셀제를 제조하였다.

[0081] <실시예 5> 아토바스타틴 및 오메가-3 지방산을 함유하는 경질캡셀제의 제조

[0082] 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(200 mg), 폴록사머188(100 mg), 폴리옥실-20-세틸에테르(brij58)(100 mg) 및 만니톨(200 mg)에 아토바스타틴(10 mg)을 넣고 60℃에서 중탕하여 용융된 액상 조성물을 제조하였다. 상기 액상 조성물을 경질캡셀(구입처:서흥캡셀)에 충전하고, 오메가-3 지방산(500 mg, 상품명: 오마코, 구입처:건일제약)을 첨가하여 경질캡셀 피막의 접합부를 젤라틴 벤딩으로 봉하여 캡셀당 10 mg의 아토바스타틴을 함유하는 경질캡셀제를 제조하였다.

[0083] <실시예 6> 아토바스타틴 및 오메가-3 지방산을 함유하는 경질캡셀제의 제조

[0084] 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(200 mg), 폴록사머188(200 mg), 폴리옥실-20-세틸에테르(brij58)(100 mg) 및 만니톨(200 mg)에 아토바스타틴(10 mg)을 넣고 60℃에서 중탕하여 용융된 액상 조성물을 제조하였다. 상기 액상 조성물을 경질캡셀(구입처:서흥캡셀)에 충전하고, 오메가-3 지방산(500 mg, 상품명: 오마코, 구입처:건일제약)을 첨가하여 경질캡셀 피막의 접합부를 젤라틴 벤딩으로 봉하여 캡셀당 10 mg의 아토바스타틴을 함유하는 경질캡셀제를 제조하였다.

[0085] <실시예 7> 아토바스타틴 및 오메가-3 지방산을 함유하는 경질캡셀제의 제조

[0086] 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(200 mg), 폴록사머188(300 mg), 폴리옥실-20-세틸에테르(brij58)(100 mg) 및 만니톨(200 mg)에 아토바스타틴(10 mg)을 넣고 60℃에서 중탕하여 용융된 액상 조성물을 제조하였다. 상기 액상 조성물을 경질캡셀(구입처:서흥캡셀)에 충전하고, 오메가-3 지방산(500 mg, 상품명: 오마코, 구입처:건일제약)을 첨가하여 경질캡셀 피막의 접합부를 젤라틴 벤딩으로 봉하여 캡셀당 10 mg의 아토바스타틴을 함유하는 경질캡셀제를 제조하였다.

[0087] <실시예 8> 아토바스타틴 및 오메가-3 지방산을 함유하는 경질캡셀제의 제조

[0088] 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(200 mg), 폴록사머188(400 mg), 폴리옥실-20-세틸에테르(brij58)(100 mg) 및 만니톨(200 mg)에 아토바스타틴(10 mg)을 넣고 60℃에서 중탕하여 용융된 액상 조성물을 제조하였다. 상기 액상 조성물을 경질캡셀(구입처:서흥캡셀)에 충전하고, 오메가-3 지방산(500 mg, 상품명: 오마코, 구입처:건일제약)을 첨가하여 경질캡셀 피막의 접합부를 젤라틴 벤딩으로 봉하여 캡셀당 10 mg의 아토바스타틴을 함유하는 경질캡셀제를 제조하였다.

[0089] <실시예 9> 아토바스타틴 및 오메가-3 지방산을 함유하는 경질캡셀제의 제조

[0090] 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(100 mg), 폴록사머188(200 mg), 폴리옥실-20-세틸에테르(brij58)(100 mg) 및 만니톨(200 mg)에 아토바스타틴(10 mg)을 넣고 60℃에서 중탕하여 용융된 액상 조성물을 제조하였다. 상기 액상 조성물을 경질캡셀(구입처:서흥캡셀)에 충전하고, 오메가-3 지방산(500 mg, 상품명: 오마코, 구입처:건일제약)을 첨가하여 경질캡셀 피막의 접합부를 젤라틴 벤딩으로 봉하여 캡셀당 10 mg의 아토바스타틴을 함유하는 경질캡셀제를 제조하였다.

- [0091] **<실시예 10> 아토바스타틴 및 오메가-3 지방산을 함유하는 경질캡셀제의 제조**
- [0092] 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(300 mg), 폴록사머188(200 mg), 폴리옥실-20-세틸에테르(brij58)(100 mg) 및 만니톨(200 mg)에 아토바스타틴(10 mg)을 넣고 60℃에서 중탕하여 용융된 액상 조성물을 제조하였다. 상기 액상 조성물을 경질캡셀(구입처:서흥캡셀)에 충전하고, 오메가-3 지방산(500 mg, 상품명: 오마코, 구입처:건일제약)을 첨가하여 경질캡셀 피막의 접합부를 젤라틴 벤딩으로 봉하여 캡셀당 10 mg의 아토바스타틴을 함유하는 경질캡셀제를 제조하였다.
- [0093] **<실시예 11> 아토바스타틴 및 오메가-3 지방산을 함유하는 경질캡셀제의 제조**
- [0094] 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(400 mg), 폴록사머188(200 mg), 폴리옥실-20-세틸에테르(brij58)(100 mg) 및 만니톨(200 mg)에 아토바스타틴(10 mg)을 넣고 60℃에서 중탕하여 용융된 액상 조성물을 제조하였다. 상기 액상 조성물을 경질캡셀(구입처:서흥캡셀)에 충전하고, 오메가-3 지방산(500 mg, 상품명: 오마코, 구입처:건일제약)을 첨가하여 경질캡셀 피막의 접합부를 젤라틴 벤딩으로 봉하여 캡셀당 10 mg의 아토바스타틴을 함유하는 경질캡셀제를 제조하였다.
- [0095] **<비교예 1> 아토바스타틴 및 오메가-3 지방산을 함유하는 경질캡셀제의 제조**
- [0096] 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(50 mg), 폴록사머188(200 mg), 폴리옥실-20-세틸에테르(brij58)(100 mg) 및 만니톨(200 mg)에 아토바스타틴(10 mg)을 넣고 60℃에서 중탕하여 용융된 액상 조성물을 제조하였다. 상기 액상 조성물을 경질캡셀(구입처:서흥캡셀)에 충전하고, 오메가-3 지방산(500 mg, 상품명: 오마코, 구입처:건일제약)을 첨가하여 경질캡셀 피막의 접합부를 젤라틴 벤딩으로 봉하여 캡셀당 10 mg의 아토바스타틴을 함유하는 경질캡셀제를 제조하였다.
- [0097] **<비교예 2> 아토바스타틴 및 오메가-3 지방산을 함유하는 경질캡셀제의 제조**
- [0098] 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(500 mg), 폴록사머188(200 mg), 폴리옥실-20-세틸에테르(brij58)(100 mg) 및 만니톨(200 mg)에 아토바스타틴(10 mg)을 넣고 60℃에서 중탕하여 용융된 액상 조성물을 제조하였다. 상기 액상 조성물을 경질캡셀(구입처:서흥캡셀)에 충전하고, 오메가-3 지방산(500 mg, 상품명: 오마코, 구입처:건일제약)을 첨가하여 경질캡셀 피막의 접합부를 젤라틴 벤딩으로 봉하여 캡셀당 10 mg의 아토바스타틴을 함유하는 경질캡셀제를 제조하였다.
- [0099] **<비교예 3> 아토바스타틴 및 오메가-3 지방산을 함유하는 경질캡셀제의 제조**
- [0100] 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(200 mg), 폴록사머188(50 mg), 폴리옥실-20-세틸에테르(brij58)(100 mg) 및 만니톨(200 mg)에 아토바스타틴(10 mg)을 넣고 60℃에서 중탕하여 용융된 액상 조성물을 제조하였다. 상기 액상 조성물을 경질캡셀(구입처:서흥캡셀)에 충전하고, 오메가-3 지방산(500 mg, 상품명: 오마코, 구입처:건일제약)을 첨가하여 경질캡셀 피막의 접합부를 젤라틴 벤딩으로 봉하여 캡셀당 10 mg의 아토바스타틴을 함유하는 경질캡셀제를 제조하였다.
- [0101] **<비교예 4> 아토바스타틴 및 오메가-3 지방산을 함유하는 경질캡셀제의 제조**
- [0102] 폴리에틸렌글리콜(PEG-400)(200 mg), 폴록사머188(500 mg), 폴리옥실-20-세틸에테르(brij58)(100 mg) 및 만니톨(200 mg)에 아토바스타틴(10 mg)을 넣고 60℃에서 중탕하여 용융된 액상 조성물을 제조하였다. 상기 액상 조성물을 경질캡셀(구입처:서흥캡셀)에 충전하고, 오메가-3 지방산(500 mg, 상품명: 오마코, 구입처:건일제약)을 첨가하여 경질캡셀 피막의 접합부를 젤라틴 벤딩으로 봉하여 캡셀당 10 mg의 아토바스타틴을 함유하는 경질캡셀제를 제조하였다.
- [0103] 상기 실시예 1-10 및 비교예 1-4에서 제조한 경질캡셀제의 성분을 하기 표 1에 나타내었다.

표 1

	스타틴(mg)	오메가-3(mg)	폴리에틸렌글리콜(mg)	폴록사머188(mg)	계면활성제(mg)	부형제(mg)
실시예 1	10	500	200	100	-	200
실시예 2	10	500	200	200	-	200
실시예 3	10	500	200	300	-	200
실시예 4	10	500	200	400	-	200
실시예 5	10	500	200	100	100	200
실시예 6	10	500	200	200	100	200
실시예 7	10	500	200	300	100	200
실시예 8	10	500	200	400	100	200
실시예 9	10	500	100	200	100	200
실시예 10	10	500	300	200	100	200
실시예 11	10	500	400	200	100	200
비교예 1	10	500	50	200	100	100
비교예 2	10	500	500	200	100	100
비교예 3	10	500	200	50	100	100
비교예 4	10	500	200	500	100	100

<실험예 1> 본 발명에 따른 복합제제의 형태

본 발명에 따른 제제의 형태를 알아보기 위하여, 상기 실시예 5에 따라 아토바스타틴을 마이셀화한 조성물의 제조 직후(50℃) 및 실온(25℃)에서 촬영하여 도 1에 나타내었고, 상기 조성물을 경질캡셀에 충전하고, 오메가-3 지방산으로 채운 경질캡셀제의 제조 직후(50℃)와 실온에서 24시간 동안 보관 후(25℃)를 촬영하여 도 1에 나타내었다.

도 1의 a는 실시예 5에 따라 마이셀화된 아토바스타틴 조성물의 제조 직후(50℃)의 이미지이고, b는 상기 조성물을 실온(50℃)에서 이미지이다.

도 2의 a는 실시예 5에 따라 경질캡셀제를 제조한 직후(50℃)의 이미지이고, b는 실온에서 보관한 후(50℃)의 이미지이다.

도 1에 나타난 바와 같이, 폴리에틸렌글리콜(PEG-400), 폴록사머188, 폴리옥실-20-세틸에테르(brij58) 및 만나톨에 아토바스타틴을 첨가하고 용융한 조성물은 제조한 직후(50℃)에는 액상 상태이나, 실온(25℃)에서는 고상 상태가 되었고, 도 2에 나타난 바와 같이, 경질캡셀제를 제조한 직후에는 캡슐 내에서 마이셀화된 고지혈증치료제와 오메가-3 지방산이 액상으로 존재하나, 실온에서는 액상과 고상으로 층이 분리되었다.

따라서, 도 1과 비교하여 경질캡셀제 내에서 액상층이 오메가-3 지방산이고 고상층이 마이셀화된 고지혈증치료제라는 것을 알 수 있으므로, 경질캡셀제 내에서 고지혈증치료제 오메가-3 지방산과 확연히 분리되어 존재하는 것을 알 수 있다.

<실험예 2> 아토바스타틴 약물의 용출률 평가

상기 실시예 1-11 및 비교예 1-4에서 제조된 경질캡셀제 내에서 아토바스타틴 약물의 용출률을 평가하기 위하여, 초기 및 보관 1개월 후의 경질캡셀제의 시간 경과에 따른 아토바스타틴 약물의 용출률을 측정하였다.

구체적으로, 상기 용출률 평가 실험은 0.05M 구연산염 완충액 900 ml를 용출 시험액으로 하여, 대환약전 용출제2법인 패들법으로 75rpm의 회전속도로 실시하였으며, 용출 시작 후 5분, 10분 및 30 후에 용출액을 취하여 아토바스타틴의 초기 용출률을 측정하였다. 또한, 상기 실시예 1-11 및 비교예 1-4에서 제조된 액상 조성물을

HDPE병에 포장하여 가속 보관조건(40℃ 및 75% 상대습도)에서 1개월간 보관한 후 용출물을 측정하였으며, 그 결과를 표 2 및 도 3에 그래프로 나타내었다.

표 2

	초기(%)	1개월 후(%)
실시예 1	93	92
실시예 2	94	91
실시예 3	92	90
실시예 4	91	93
실시예 5	95	93
실시예 6	91	90
실시예 7	92	89
실시예 8	90	91
실시예 9	89	90
실시예 10	92	89
실시예 11	90	89
비교예 1	71	61
비교예 2	88	85
비교예 3	57	54
비교예 4	87	85

[0114]

[0115]

도 3은 본 발명의 실시예 5에서 제조된 경질캡셀제 내에서 시간 경과에 따른 아토바스타틴 약물의 용출률을 나타낸 그래프이다.

[0116]

도 3 및 표 2에 나타난 바와 같이, 실시예 1-11에서 제조된 경질캡셀제 내의 아토바스타틴 약물 용출률은 초기 및 1개월이 지나도 30분 이내에 89% 이상의 우수한 용출률을 보이는 것을 알 수 있었다. 그러나, 비교예 1-4에서 제조된 경질캡셀제는 초기 30분 내의 약물 용출률이 좋지 않다는 것을 알 수 있었다. 이러한 실험 결과는 [PEO-PPO-PEO] 형태의 트리블록 공중합체류를 첨가함으로써, 소수성기 부분으로 글리콜류 용해제에 용해되어 있는 고지혈증치료제를 마이셀화하고, 친수성기 부분으로 고지혈증치료제가 오메가-3 지방산과 접촉하는 것을 막아 오메가-3 지방산에 의해 고지혈증치료제가 방출 지연되는 것을 해결하여 장기 보관 후에도 약물 방출률이 우수한 것으로 사료된다.

[0117]

따라서, 본 발명에 따른 복합제제는 활성성분으로 고지혈증치료제 및 오메가-3 지방산을 혼합하여 사용하여도 30분 이내에 89% 이상의 우수한 약물 용출률을 보이므로, 경구투여 후, 위(stomach)에서 신속한 약물 방출이 이루어질 수 있다는 것을 알 수 있다.

[0118]

<실험예 3> 아토바스타틴 약물의 안정성 평가

[0119]

상기 실시예 1-11 및 비교예 1-4에서 제조된 경질캡셀제 내에서 아토바스타틴 약물 함량에 대한 안정성을 평가하기 위하여, 1-4주 동안 경질캡셀제 내에서 아토바스타틴 약물 함량을 측정하였다.

[0120]

구체적으로, 상기 실시예 1-11 및 비교예 1-4에서 제조된 경질캡셀제를 고밀도 폴리에틸렌(HDPE)병으로 포장한 후 40℃ 및 75% 상대습도 조건(가속조건)하에 보관하였다. 시험 개시 후, 1, 2, 3 및 4주 후 시료를 적량 취하여 HPLC를 사용하여 분석하였다. HPLC 분석방법은, 길이 약 150 mm의 스테인레스 관에 5 μm C18로 충전된 컬럼 또는 이와 유사한 컬럼(Inertsil-ODS2, GL sciences)을 이용하여 0.05M 초산암모늄완충용액: 메탄올 용액(37:63(v/v))을 이동상으로 하여 1.0 ml/분 유속으로 수행하였으며, 아토바스타틴의 주피크 대비 유연물질 피크의 양을 정량분석하였고, 그 결과를 표 3 및 도 4에 나타내었다.

표 3

[0121]

	0주	1주	2주	3주	4주
실시예 1	99.3	99.0	97.9	98.4	98.0
실시예 2	98.4	98.0	98.0	97.8	96.5
실시예 3	99.5	100.0	99.4	98.7	98.6
실시예 4	97.4	96.8	96.4	96.1	96.1
실시예 5	99.6	98.9	99.1	99.5	98.1
실시예 6	99.0	99.4	99.3	98.9	98.3
실시예 7	98.9	98.8	99.0	98.0	97.0
실시예 8	96.9	94.3	93.7	93.6	93.2
실시예 9	99.7	100.5	98.2	97	97.8
실시예 10	98.8	97.2	97.0	96.4	96.4
실시예 11	99.0	98.6	98.0	97.7	97.3
비교예 1	99.1	94.3	92.3	93.5	92.2
비교예 2	98.1	98.4	98.6	98.1	97.0
비교예 3	94.0	80.4	72.6	70.8	68.0
비교예 4	95.2	94.6	88.8	85.9	73.7

[0122]

도 4는 본 발명에 따른 실시예 5의 아토바스타틴의 함량에 대한 안정성을 그래프로 나타낸 것이다.

[0123]

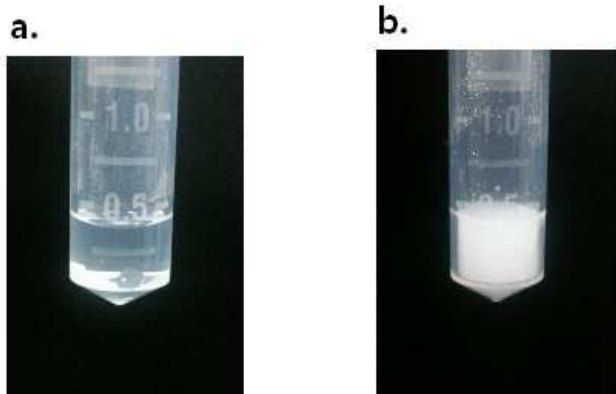
상기 표 3 및 도 4에 나타난 바와 같이, 상기 실시예 1-11에서 제조된 경질캡셀제는 1-4주 동안 90% 이상의 아토바스타틴의 함량을 유지하고 있으므로, 본 발명에 따른 제제는 약물의 안정성이 우수하다는 것을 알 수 있다. 그러나, 비교예 1-4에서 제조된 경질 캡셀제는 시간이 경과할수록 약물 안정성이 보장되지 않았다. 이러한 실험 결과는 [PEO-PPO-PEO] 형태의 트리블록 공중합체류를 첨가함으로써, 소수성기 부분으로 글리콜류 용해제에 용해되어 있는 고지혈증치료제를 마이셀화하고, 친수성기 부분으로 고지혈증치료제가 오메가-3 지방산과 접촉하는 것을 막아 약물의 안정성이 우수한 것으로 사료된다.

[0124]

따라서, 본 발명에 따른 복합제제는 활성 성분으로 고지혈증치료제 및 오메가-3 지방산을 혼합하여 사용하여도 고지혈증치료제의 약물 안정성이 우수하다는 것을 알 수 있다.

도면

도면1



도면2

a.



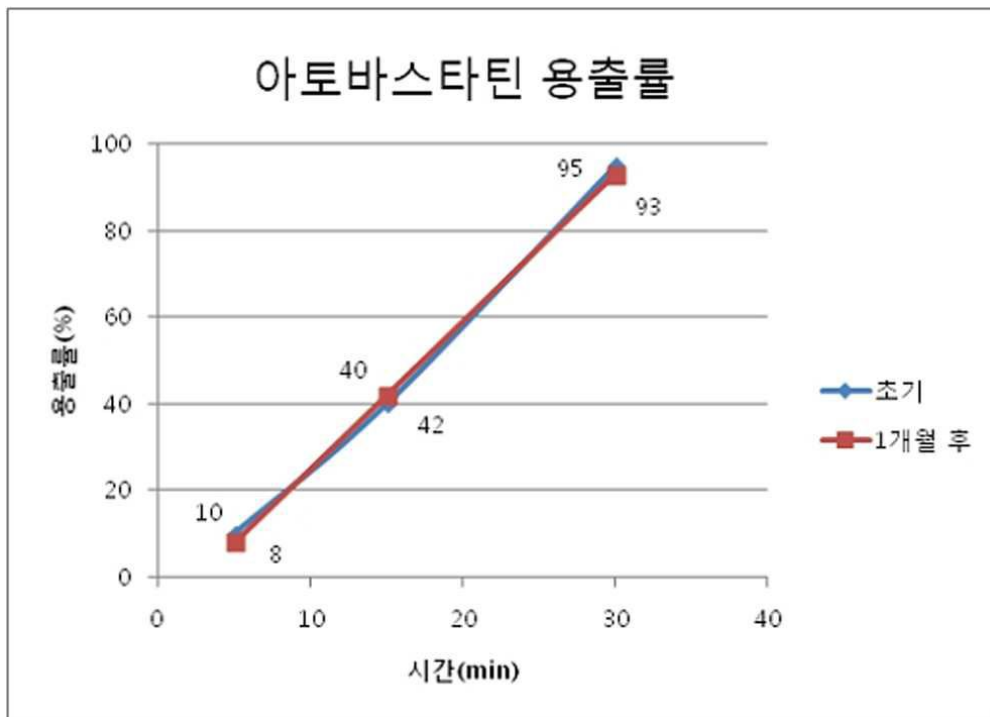
b.



오메가-3 지방산

고지혈증치료제

도면3



도면4

