

명세서

발명의 명칭: 에제티미브 및 로사르탄을 포함하는 약제학적 복합제제

기술분야

- [1] 본 발명은 에제티미브 및 로사르탄을 포함하는 약제학적 복합제제에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 에제티미브 및 로사르탄을 포함하고, 각 약물 간의 용출영향이 최소화된 약제학적 복합제제에 관한 것이다.
- [2] 본 출원은 2019년 4월 18일자 한국 특허 출원 제10-2019-0045295호에 기초한 우선권의 이익을 주장하며, 해당 한국 특허 출원의 문헌에 개시된 모든 내용을 본 명세서의 일부로서 포함한다.

배경기술

- [3] 로사르탄(Losartan)은 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 및 제5,153,197호 등에 기술되어 있으며, 특히, 로사르탄 칼슘이 코자(Cozaar®)라는 상품명으로 현재 판매되고 있다. 로사르탄은 혈관수축물질인 안지오텐신 II가 수용체에 결합하는 것을 차단하여 고혈압 및 심부전을 치료하고, 허혈성 말초 순환장애, 심근허혈(협심증)을 치료하고, 심근경색 후 심부전의 진행을 예방하고, 당뇨병성 신병증, 녹내장 등을 치료하는데 사용된다.
- [4] 에제티미브(Ezetimibe)는 아제티디논(Azetidinone) 유도체로서 화합물명인 1-(4-플루오로페닐)-3(R)-[3-(4-플루오로페닐)-3(S)-히드록시프로필]-4(S)-(4-히드록시페닐)-2-아제티디논이며, 동맥경화증 치료 및 예방에 있어서 콜레스테롤 흡수를 저해하는 약물로 사용되고 있고, 간에서 콜레스테롤 합성을 억제하는 스타틴계 약물과의 복합제로도 사용되고 있다. 이러한 에제티미브는 물에 거의 녹지 않는(practically insoluble) 물질이어서, 위액과 같은 수성 매질에서 낮은 용해도를 나타내게 되고, 그로 인해 경구 투여 시 낮은 생체이용률을 나타낸다.
- [5] 심혈관계 질환을 효과적으로 치료하기 위하여, 로사르탄 및 에제티미브 등의 서로 다른 메커니즘을 이용한 복합제제가 임상영역에서 점차 요구되고 있는 추세이나, 상기 약물간 상호작용으로 인해 용출률 및 안정성이 저하될 가능성이 있고, 개발의 난이도가 높아 상용화되지 못하고 있다.
- [6] 효과적인 복합제제를 제조하기 위해서는 활성성분들의 높은 생체이용률이 확보되어야 한다. 경구용 고형 제제로부터 유효성분의 용출패턴은 제제의 생체이용률과 밀접한 관계가 있으며, 높은 생체이용률은 높은 용출율을 전제로 한다. 일반적으로 정제를 구성하는 과립의 입도가 낮아질수록 용출율이 개선되는 경향을 가지긴 하지만, 과립의 입도가 낮아지면 과립이 유동성이 낮아져 안식각이 작아진다. 과립의 유동성이 낮아지면 정제 및 캡슐의 제조 시

생산성이 저하되는 문제가 있다.

- [7] 따라서, 해당 기술 분야에서는 로사르탄 및 에제티미브를 포함하는 복합제제에 대해서도 우수한 약제학적 특성을 갖는 복합제제의 개발이 필요하고, 이에 대한 지속적인 연구가 진행되고 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [8] 본 발명의 발명자는 유효성분으로 에제티미브 및 로사르탄을 포함하는 약제학적 복합제제에서 각 약물의 용출 상관관계를 실험을 통해 확인하고, 에제티미브 및 로사르탄을 포함하는 약제학적 복합제제에 있어서 각 약물간 용출영향이 최소화된 약제학적 복합제제를 제공함으로써, 에제티미브 단일제제와 비교하여 약동학적 파라미터가 유사한 약제학적 복합제제를 제공하고자 한다.

과제 해결 수단

- [9] 본 발명의 제1 측면에 따르면,
- [10] 본 발명은 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하고, pH 4.0 내지 5.0의 용액에서 용출 시 10분에 용출된 로사르탄의 양이 5,700 μ g 이하이고, 용출된 에제티미브의 양이 270 μ g 이상인 약제학적 복합제제를 제공한다.
- [11] 본 발명의 구체예에 있어서, 상기 pH 4.0 내지 5.0의 용액에서 용출은 20mg의 에제티미브 및 183mg의 로사르탄을 포함하는 약제학적 복합제제에 대해 미국약전에 따라 500mL의 아세트산 완충액에서 37°C의 온도 및 50rpm의 패들법 조건 하에 수행된다.
- [12] 본 발명의 구체예에 있어서, 상기 pH 4.0 내지 5.0의 용액에서 용출 시 10분에 용출된 로사르탄의 양이 5,200 μ g 이하이고, 용출된 에제티미브의 양이 300 μ g 이상이다.
- [13] 본 발명의 구체예에 있어서, 상기 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 서로 물리화학적으로 분리되어 존재한다.
- [14] 본 발명의 구체예에 있어서, 상기 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 각각 과립 형태로 존재한다.
- [15] 본 발명의 구체예에 있어서, 상기 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 과립은 250 μ m를 초과하는 직경을 갖는 과립의 함량이 15 중량% 이하이다.
- [16] 본 발명의 구체예에 있어서, 상기 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 과립은 250 μ m를 초과하는 직경을 갖는 과립의 함량이 35 내지 55 중량%이고, 500 μ m를 초과하는 직경을 갖는 과립의 함량이 10 내지 30

중량%이다.

- [17] 본 발명의 구체예에 있어서, 상기 약제학적 복합제제는 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 에제티미브 자유산 형태로 환산하여 5 내지 10mg 포함하고, 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 로사르탄 자유산 형태로 환산하여 40 내지 100mg 포함한다.
- [18] 본 발명의 구체예에 있어서, 상기 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 과립은 가용화제를 더 포함한다.
- [19] 본 발명의 구체예에 있어서, 상기 가용화제는 라우릴황산나트륨이다.
- [20] 본 발명의 구체예에 있어서, 상기 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 과립에서 가용화제는 에제티미브 100 중량부에 대하여 5 내지 50 중량부가 포함된다.
- [21] 본 발명의 구체예에 있어서, 상기 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 과립은 로사르탄 100 중량부에 대하여 1 내지 30 중량부의 붕해제를 더 포함한다.
- [22] 본 발명의 구체예에 있어서, 상기 약제학적 복합제제는, 상기 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제1 층; 및 상기 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제2 층으로 이루어진 이층정제 형태로 존재한다.
- [23]
- [24] 본 발명의 제2 측면에 따르면,
- [25] 본 발명은 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 암로디핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 로수바스타틴 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제1 층; 및 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제2 층으로 이루어진 이층정제 형태를 가지며, pH 4.0 내지 5.0의 용액에서 용출 시 10분에 용출된 로사르탄의 양이 5,700 μ g 이하이고, 용출된 에제티미브의 양이 270 μ g 이상인 약제학적 복합제제를 제공한다.
- [26] 본 발명의 구체예에 있어서, 상기 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 제1 층에 과립 형태로 포함되고, 상기 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 제2 층에 과립 형태로 포함된다.

발명의 효과

- [27] 본 발명은 에제티미브 및 로사르탄을 포함하는 약제학적 복합제제를 제공함에 있어서, 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 물리적으로 분리된 상태로 존재하며 로사르탄의 용출속도를 조절함으로써, 각 약물간 용출영향이 최소화된 약제학적 복합제제를 제공하고, 생물학적 동등성이 확보된 약제학적 복합제제를 제공할 수 있다.
- [28] 또한, 에제티미브 및 로사르탄에 추가로 암로디핀 및 로수바스타틴을 포함하는

약제학적 복합제제를 제공하는 경우, 에제티미브를 암로디핀, 로사르탄, 및 로수바스타틴과 각각 물리적으로 분리시키고 로사르탄의 용출속도를 조절함으로써, 약제학적 복합제제의 생물학적 동등성을 확보할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [29] 도 1은 실시예 1에 따른 정제의 pH 별(pH 1.2, 4.5 및 6.8) 에제티미브 용출결과를 나타낸 그래프이다.
- [30] 도 2는 실시예 1 및 비교예 1에 따른 정제와 실시예 3 및 비교예 2에 따른 캡슐의 pH 4.5에서 에제티미브 용출결과를 나타낸 그래프이다.
- [31] 도 3은 실시예 1 및 비교예 1에 따른 정제와 실시예 3 및 비교예 2에 따른 캡슐의 pH 4.5에서 로사르탄 용출결과를 나타낸 그래프이다.
- [32] 도 4는 실시예 1 및 2에 따른 정제와 비교예 3 및 4에 따른 정제의 pH 4.5에서 에제티미브 용출결과를 나타낸 그래프이다.
- [33] 도 5는 실시예 1 및 2에 따른 정제와 비교예 3 및 4에 따른 정제의 pH 4.5에서 로사르탄 용출결과를 나타낸 그래프이다.
- [34] 도 6은 실시예 1 및 4에 따른 정제의 pH 4.5에서 에제티미브 용출결과를 나타낸 그래프이다.
- [35] 도 7은 실시예 1 및 4에 따른 정제의 pH 4.5에서 로사르탄 용출결과를 나타낸 그래프이다.
- [36] 도 8은 실시예 1, 비교예 1 및 3에 따른 정제의 에제티미브 혈중농도 양상을 나타낸 그래프이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [37] 본 발명에 따라 제공되는 구체에는 하기의 설명에 의하여 모두 달성될 수 있다. 하기의 설명은 본 발명의 바람직한 구체예를 기술하는 것으로 이해되어야 하며, 본 발명이 반드시 이에 한정되는 것은 아님을 이해해야 한다.
- [38]
- [39] 본 발명은 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 복합제제를 제공한다.
- [40] 본 발명에 따른 약제학적 복합제제는 제1 유효성분으로 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 상기 에제티미브는 동맥경화의 치료 및 예방을 위해 주로 콜레스테롤 흡수를 억제하는 역할을 한다. 상기 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 1일 투여량은 5mg 내지 15mg이다. 본 발명의 일 구체예에 있어서, 상기 약제학적 복합제제는 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 에제티미브 자유산 형태로 환산하여 5 내지 10mg 포함한다. 여기서, 유효성분의 자유산 형태는 염기 등의 다른 화합물이 결합되지 않은 유효성분 그 자체를 의미한다.
- [41] 본 발명에 따른 약제학적 복합제제는 제2 유효성분으로 로사르탄 또는 이의

약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다. 상기 로사르탄의 약제학적으로 허용가능한 염의 예로는 로사르탄 칼륨염을 들 수 있으나, 이에 반드시 한정되지 않는다. 상기 로사르탄은 혈관수축물질인 안지오텐신 II가 수용체에 결합하는 것을 차단하여 고혈압 및 심부전을 치료하고, 허혈성 말초 순환장애, 심근허혈(협심증)을 치료하고, 심근경색후 심부전의 진행을 예방하고, 당뇨병성 신경병증, 녹내장 등을 치료하는데 기여한다. 상기 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 1일 투여량은 40mg 내지 100mg이다. 본 발명의 일 구체예에 있어서, 상기 약제학적 복합제제는 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 로사르탄 자유산 형태로 환산하여 40 내지 100mg 포함한다.

- [42] 유효성분으로 에제티미브 및 로사르탄을 포함하는 약제학적 복합제제에서는 로사르탄의 용출이 에제티미브의 용출에 영향을 미칠 수 있다. 상기 영향은 모든 조건 하에서 동일하게 나타나는 것은 아니기 때문에, 이러한 영향을 확인할 수 있는 특정 조건을 선정하는 것이 보다 중요할 수 있다. 본 발명자는 하기의 실시예 등을 통해, 에제티미브 및 로사르탄을 포함하는 약제학적 복합제제가 pH 4.0 내지 5.0의 용액에서 에제티미브의 용출량이 로사르탄의 용출량에 크게 의존하는 것을 확인하였고, 이하에서는 에제티미브 및 로사르탄 간의 용출영향이 최소화된 약제학적 복합제제를 제공한다.
- [43] 본 발명에 따른 에제티미브 및 로사르탄을 포함하는 약제학적 복합제제는 pH 4.0 내지 5.0의 용액에서 용출 시 10분에 용출된 로사르탄의 양이 5,700 μ g 이하, 바람직하게는 5,450 μ g 이하, 보다 바람직하게는 5,200 μ g 이하이다. 또한, 상기 약제학적 복합제제는 pH 4.0 내지 5.0의 용액에서 용출 시 10분에 용출된 에제티미브의 양이 270 μ g 이상, 바람직하게는 285 μ g 이상, 보다 바람직하게는 300 μ g 이상이다. 상기 용출 시험은 20mg의 에제티미브 및 183mg의 로사르탄을 포함하는 약제학적 복합제제에 대해 미국약전에 따라 500mL의 아세트산 완충액에서 37°C의 온도 및 50rpm의 패들법 조건 하에 수행되며, 상기 용출량은 5회 이상, 바람직하게는 10회 이상 측정된 평균 값이 사용된다. 상기 용출량은 첨가제의 사용, 과립 또는 제제의 형태 등 다양한 방법으로 조절될 수 있다.
- [44] 상술한 바와 같이, 로사르탄은 에제티미브의 용출 및 포화용해도에 영향을 미칠 수 있기 때문에, 상기 에제티미브 및 로사르탄은 물리적으로 분리된 상태로 존재하여 로사르탄의 용출속도를 조절하는 것이 바람직할 수 있다. 여기서, 물리적으로 분리된 상태라 함은 기준이 되는 유효성분을 타 유효성분으로부터 분리하기 위한 가공 단계를 거치며, 이러한 가공 단계를 거쳐서 얻은 최종 복합제제 내에서 기준이 되는 유효성분이 타 유효성분과 구별되는 상태로 유지되고 있는 것을 가리키며, 이러한 가공 단계 없이 성분들 그 자체가 선행하여 혼합 공정으로 혼합되는 경우는 이에 해당하지 않는다. 물리적으로 분리된 상태는 예시적으로 과립 제조를 이용한 물리적 분리, 층을 나누어 타정한 물리적 분리, 서로 각각의 정제로 타정한 물리적 분리, 및 코어-셸 구조를 이용한

물리적 분리 등을 통해 형성될 수 있다. 본 발명의 일 구체예에 따르면, 에제티미브와 로사르탄을 물리적으로 분리시키기 위하여, 에제티미브 및 로사르탄을 별도의 과립 형태로 제조하는 가공을 한 후, 혼합할 수 있다. 이 때 복합제제의 완성 후에도 가공 단계에서와 같이 그 과립 내에 실질적으로 에제티미브를 제외한 다른 유효성분(로사르탄)이 존재하지 않는 상태가 유지되는 경우는, 비록 복합제제 내 각각의 에제티미브 과립의 표면에서 로사르탄과 접촉하는 경계면이 존재하더라도, 에제티미브는 복합제제 내에서 로사르탄과 본 발명에서 말하는 물리적으로 분리된 상태에 있다고 할 수 있다. 마찬가지로 다른 구체예에서는 에제티미브의 과립화 가공 후 로수바스타틴 및 암로디핀을 혼합하여 복합제제를 얻을 수 있는데, 이 때 에제티미브의 과립 내에 다른 유효성분(로수바스타틴 및 암로디핀)이 실질적으로 존재하지 않는 경우는 에제티미브가 로수바스타틴 및 암로디핀과 물리적으로 분리된 상태에 있다고 볼 수 있다. 본 발명의 일 구체예에 있어서, 상기 약제학적 복합제제는 상기 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제1 층, 및 상기 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제2 층으로 이루어진 이층정제 형태로 존재할 수 있다.

- [45] 에제티미브 과립을 제조하는 방법은 특별히 한정되는 것은 아니나, 습식 상태로 과립을 제조하는 것이 바람직할 수 있다. 에제티미브는 체액 조건인 산성 내지 약염기성에 모두 1ppm 전후의 낮은 포화용해도를 보이는 난용성 약물이다. 포화 용해도 및 용해 시작 시점으로부터 포화될 때까지의 용해속도는 난용성 약물의 생체이용률 평가에 중요한 지표가 될 수 있는데, 습식 과립의 경우 보다 빠른 속도로 포화용해도에 도달할 수 있어 난용성 약물인 에제티미브에 대해 높은 생체이용률을 확보할 수 있다. 로사르탄 과립을 제조하는 방법은 특별히 한정되는 것은 아니나, 압축과립법에 의해 과립을 제조하는 것이 바람직할 수 있다. 에제티미브 과립은 250 μ m의 체눈 크기를 갖는 체(60호)로 체과(Sieving) 시, 250 μ m를 초과하는 직경을 갖는 과립(잔류분)의 함량이 15 중량% 이하, 바람직하게는 10 중량% 이하일 수 있다. 로사르탄 과립은 250 μ m의 체눈 크기를 갖는 체로 체과 시, 250 μ m를 초과하는 직경을 갖는 과립(잔류분)의 함량이 35 내지 55 중량%, 바람직하게는 40 내지 50 중량%이고, 500 μ m의 체눈 크기를 갖는 체(35호)로 체과 시, 500 μ m를 초과하는 직경을 갖는 과립(잔류분)의 함량이 10 내지 30 중량%, 바람직하게는 15 내지 25 중량% 일 수 있다. 에제티미브 과립과 로사르탄 과립을 상기 범위 내로 조절하는 경우, 에제티미브와 로사르탄의 용출량을 적절한 수준에서 조절할 수 있다.

- [46] 상기 본 발명의 복합제제는 상기 유효성분 이외에 제제화에 필요한 1 종 이상의 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 추가로 포함할 수 있다. 구체적으로, 상기 에제티미브 과립부 또는 로사르탄 과립부는 부형제, 결합제, 및 붕해제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함할 수 있다. 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 부형제는 에제티미브

과립부에서 에제티미브 100 중량부에 대하여 50 내지 5,000 중량부, 바람직하게는 500 내지 4,000 중량부, 보다 바람직하게는 1,000 내지 3,000 중량부가 포함될 수 있다. 상기 결합제는 에제티미브 과립부에서 에제티미브 100 중량부에 대하여 10 내지 1,000 중량부, 바람직하게는 20 내지 500 중량부, 보다 바람직하게는 30 내지 100 중량부가 포함될 수 있다. 상기 봉해제는 에제티미브 과립부에서 에제티미브 100 중량부에 대하여 10 내지 1,000 중량부, 바람직하게는 20 내지 500 중량부, 보다 바람직하게는 30 내지 300 중량부가 포함될 수 있다. 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 부형제는 로사르탄 과립부에서 로사르탄 100 중량부에 대하여 50 내지 1,000 중량부, 바람직하게는 100 내지 500 중량부, 보다 바람직하게는 150 내지 300 중량부가 포함될 수 있다. 로사르탄의 용출은 에제티미브의 용출에 영향을 미칠 수 있기 때문에, 로사르탄 과립부의 봉해제의 함량은 본 발명에 따른 약제학적 복합제제를 제조 시에 중요한 요소가 될 수 있다. 본 발명의 일 구체예에 있어서, 상기 봉해제는 로사르탄 100 중량부에 대하여, 1 내지 30 중량부, 바람직하게는 10 내지 25 중량부가 포함될 수 있다. 1 중량부 미만의 봉해제를 포함하는 경우, 로사르탄의 용출이 저하되고, 30 중량부 초과인 봉해제를 포함하는 경우, 로사르탄의 용출에 의해 에제티미브의 용출이 저하될 수 있다. 상기 에제티미브 과립부 또는 로사르탄 과립부는 과립 제조 후에 활택제와 혼합될 수 있다. 본 발명의 일 구체예에 따르면, 상기 활택제는 에제티미브 100 중량부에 대하여, 5 내지 300 중량부, 바람직하게는 10 내지 200 중량부, 보다 바람직하게는 15 내지 100 중량부가 에제티미브 과립부와 혼합될 수 있고, 로사르탄 100 중량부에 대하여, 0.1 내지 20 중량부, 바람직하게는 0.5 내지 15 중량부, 보다 바람직하게는 1 내지 10 중량부가 로사르탄 과립부와 혼합될 수 있다.

[47] 이러한 첨가제의 종류 및 함량의 선택은 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 제조하고자 하는 구체적인 제형의 종류에 따라 적절히 선택할 수 있다. 예를 들어, 상기 부형제는 유당, 전분, 만니톨, 미결정셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 상기 결합제는 포비돈, 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 코포비돈 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 상기 봉해제는 크로스포비돈, 크로스카멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 상기 활택제는 스테아르산마그네슘, 탈크, 경질무수규산, 스테아릴푸마르산나트륨 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있으며, 이에 한정되는 것은 아니다.

[48] 에제티미브는 상술한 내용과 같이 난용성 약물이기 때문에, 에제티미브 과립부에는 가용화제가 추가적으로 포함될 수 있다. 본 발명의 일 구체예에 있어서, 상기 에제티미브 과립부는 에제티미브 100 중량부에 대하여, 5 내지 50 중량부, 바람직하게는 10 내지 40 중량부, 보다 바람직하게는 15 내지 30

중량부의 가용화제를 포함할 수 있다. 상기 가용화제의 양이 5 중량부 미만인 경우, 에제티미브의 용출률이 현저히 저하되며, 이와 달리 가용화제의 양이 상기 중량비에서 50 초과인 경우, 가용화제 증가에 따른 에제티미브의 용출률 개선의 효과가 미미하다. 또한, 상기 가용화제가 지나치게 많이 사용되는 경우 에제티미브 과립의 안정성이 저하될 수 있다. 상기 가용화제로서 라우릴황산나트륨(Sodium Lauryl Sulfate, SLS)가 바람직하게 사용될 수 있다.

[49]

[50] 본 발명에 따른 약제학적 복합제제는 암로디핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 로수바스타틴 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 이의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 성분을 더 포함할 수 있다.

[51] 본 발명에 따른 약제학적 복합제제는 제3 유효성분으로 암로디핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다. 상기 암로디핀의 약제학적으로 허용 가능한 염의 예로는 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 인산염, 아세테이트, 말레이트, 푸마레이트, 락테이트, 타르트레이트, 시트레이트, 글루코네이트, 베실레이트 및 캄실레이트 등을 들 수 있으며, 바람직하게는 암로디핀 베실레이트 염 및 캄실레이트 염을 들 수 있으나, 이에 반드시 한정되지 않는다. 또한, 본 발명의 암로디핀은 암로디핀 라세미체 및 (S)-암로디핀을 포함한다. 상기 암로디핀은 칼슘채널을 차단하여 협심증, 고혈압 및 울혈성 심장마비와 같은 심혈관계 질환의 치료에 사용된다. 상기 암로디핀 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 1일 투여량은 암로디핀으로서 5 mg 내지 20 mg이다.

[52] 본 발명에 따른 약제학적 복합제제는 제4 유효성분으로 로수바스타틴 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 상기 로수바스타틴의 약제학적으로 허용 가능한 염의 예로는 칼슘염, 마그네슘염, 및 스트론튬염 등을 들 수 있으며, 바람직하게는 로수바스타틴 칼슘염을 들 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 상기 로수바스타틴은 콜레스테롤의 합성과정에 필수적인 HMG-CoA 환원효소를 억제하여 혈중 LDL-콜레스테롤 수치를 낮추고 반대로 HDL-콜레스테롤 수치는 높여 주어 이상지질혈증 치료에 기여한다. 상기 로수바스타틴 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염의 1일 투여량은 10mg 내지 20mg이다.

[53] 에제티미브는 로수바스타틴, 암로디핀, 및 로사르탄과 각각 물리적으로 분리된 상태로 존재한다. 여기서, 물리적으로 분리된 상태는 상술한 내용을 따른다. 상기 약제학적 복합제제가 유효성분으로서 에제티미브, 로수바스타틴, 암로디핀 및 로사르탄을 모두 포함하는 경우, 상기 약제학적 복합제제는 상기 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 로수바스타틴 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 암로디핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제1 층; 및 상기 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제2 층으로 이루어진 이층정제 형태로 존재할 수 있다. 상기 제1 층에서 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 과립 형태로

로수바스타틴 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 암로디핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 혼합되어 존재한다. 상기 제2 층에서 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 과립 형태로 존재한다. 상기 이층정제에서 제1 층 및 제2 층은 부형제, 결합제, 붕해제, 및 활택제로 이루어진 군으로부터 선택되는 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함할 수 있다.

[54]

[55] 본 발명은 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약제학적 복합제제의 제조방법을 제공한다.

[56]

본 발명에 따른 약제학적 복합제제의 제조방법은 i) 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 에제티미브 과립을 제조하는 단계; ii) 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 로사르탄 과립을 제조하는 단계; iii) 에제티미브 또는 로사르탄의 용출량을 조절하는 단계를 포함한다. 상기 iii) 단계는 상술한 기준에 맞게 에제티미브 또는 로사르탄의 용출량을 조절하는 것이며, 첨가제의 사용, 과립 또는 제제의 형태 등으로 에제티미브 또는 로사르탄의 용출량을 조절할 수 있다. 상기 제조방법에 대한 구체적인 내용은 상술한 내용 및 하기 실시예를 통해 보충된다.

발명의 실시를 위한 형태

[57]

이하, 본 발명의 이해를 돕기 위해 바람직한 실시예를 제시하지만, 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

[58]

[59] 실시예

[60]

[61] 실시예 1: 에제티미브 및 로사르탄을 포함하는 이층정제의 제조

[62]

하기 표 1에 기재된 조성에 따라 유효성분으로 에제티미브 및 로사르탄을 포함하는 코팅된 이층정제를 제조하였다.

[63]

구체적으로, 에제티미브를 유당수화물(Lactose hydrate), 미결정셀룰로오스(Microcrystalline cellulose), 크로스카멜로오스나트륨(Croscarmellose sodium) 및 라우릴황산나트륨(Sodium lauryl sulfate)과 유동층 과립기에 넣고 3분간 혼합하였다. 여기에 포비돈(Povidone)을 물에 녹인 결합액을 넣고 이송 펌프를 2rpm으로 설정하여 약 50분간 연합하여 조립하였다. 결과물을 45°C의 유동층 건조기에서 건조한 후, 0.6mm 체눈 크기의 체로 체과(sieving)하여 에제티미브 과립을 제조하였다. 이 때, 상기 에제티미브 과립은 250 μ m를 초과하는 직경을 갖는 과립의 함량이 5 중량%이었다.

- [64] 로사르탄 칼륨(Losartan potassium)을 유당수화물, 미결정셀룰로오스, 크로스포비돈과 혼합기에 넣고 20분간 혼합하였다. 결과물을 롤러 압축기(TF-1-A60, Freund vector)를 이용하여 2MPa의 유압, 5rpm의 피더 스피드(feeder speed), 및 1rpm의 롤러 스피드(roller speed) 조건으로 압착하여 플레이크를 형성한 후, 0.8mm 체눈 크기의 체로 정립하여 로사르탄 과립을 제조하였다. 이 때, 상기 로사르탄 과립은 250 μ m를 초과하는 직경을 갖는 과립의 함량이 45 중량%이고, 500 μ m를 초과하는 직경을 갖는 과립의 함량이 20 중량%이었다.
- [65] 상기 에제티미브 과립에 스테아르산 마그네슘을 넣고 혼합기에서 5분간 추가적으로 혼합하여 이층정제의 상층부 혼합분을 제조하였다. 또한, 상기 로사르탄 과립에 스테아르산 마그네슘을 넣고 혼합기에서 5분간 추가적으로 혼합하여 이층정제의 하층부 혼합분을 제조하였다. 상기 상층부 혼합분 및 하층부 혼합분을 타정기(Autotab-200TR, ichihashi seiki)로 압력을 가해 경도가 약 12kp인 이층정제를 수득하였다.
- [66] 상기 이층정제를 하기 표 1에 기재된 코팅층 처방으로 코팅기(SFC-30F, Sejong)를 이용하여 코팅하였다.
- [67]
- [68] 실시예 2: 에제티미브 및 로사르탄을 포함하는 이층정제의 제조
- [69] 하기 표 1에 기재된 구성에 따라 실시예 1과 동일한 방법으로 유효성분으로 에제티미브, 로사르탄을 포함하는 코팅된 이층정제를 제조하였다.
- [70]
- [71] 실시예 3: 에제티미브 및 로사르탄을 포함하는 미니정제가 포함된 캡슐의 제조
- [72] 하기 표 1에 기재된 구성에 따라 유효성분으로 에제티미브, 로사르탄을 각각 포함하는 코팅된 미니정제가 포함된 캡슐을 제조하였다.
- [73] 구체적으로, 실시예 1과 동일한 방법으로 에제티미브 과립과 로사르탄 과립을 제조하였다. 각각의 과립을 타정기로 지름 2mm이고, 경도가 약 1.5kp인 로사르탄 포함 미니정제(303mg/30T) 및 에제티미브 포함 미니정제(157mg/10T) 각각 제조하였다. 상기 로사르탄 포함 미니정제 및 에제티미브 포함 미니정제를 표 1의 코팅층 처방으로 유동층 코팅기를 이용하여 각각 코팅하고, 이를 0호 경질캡슐에 충전하였다.
- [74]
- [75] 실시예 4: 에제티미브, 로수바스타틴, 암로디핀 및 로사르탄을 포함하는 이층정제의 제조
- [76] 하기 표 1에 기재된 구성에 따라 유효성분으로 에제티미브, 로수바스타틴, 암로디핀 및 로사르탄을 포함하는 코팅된 이층정제를 제조하였다.
- [77] 구체적으로, 실시예 1과 동일한 방법으로 로사르탄 과립을 제조하고, 상기 로사르탄 과립에 스테아르산 마그네슘을 혼합하여 상층부 혼합분을 제조하였다.

- [78] 또한, 실시예 1과 동일한 방법으로 에제티미브 과립을 제조하고, 상기 에제티미브 과립을 표 1의 혼합부에 기재된 조성의 혼합물과 함께 혼합기에 넣어 15분간 혼합하였다. 그 후, 스테아르산 마그네슘을 넣고, 5분간 추가적으로 혼합하여 하층부 혼합분을 제조하였다. 상기 상층부 혼합분 및 하층부 혼합분을 타정기로 압력을 가해 경도가 약 20kp인 이층정제를 수득하였다.
- [79] 상기 이층정제를 하기 표 1에 기재된 코팅층 처방으로 코팅기를 이용하여 코팅하였다.
- [80]
- [81] 실시예 1 내지 4에 따른 약제학적 복합제제의 구체적인 조성을 하기 표 1에 나타내었다.
- [82]

[83] [표1]

구분	성분	실시예 1 (mg/T)	실시예 2 (mg/T)	실시예 3(mg/C)		실시예 4 (mg/T)
로사르탄 과립	로사르탄 칼륨(로사르탄으로서)	100.0(91. 5)	100.0(91. 5)	100.0(9 1.5)	-	100.0(91. 5)
	미결정 셀룰로오스(Av icel PH101)	125.0	120.0	125.0	-	125.0
	유당수화물(#200)	60.0	60.0	60.0	-	60.0
	크로스포비돈(XL-10)	<u>15.0</u>	<u>20.0</u>	15.0	-	15.0
후 혼합	스테아르산 마그네슘	3.0	3.0	3.0	-	3.0
총 질량		303.0	303.0	303.0	-	303.0
에제티미 브 과립	에제티미브	10.0	10.0	-	10.0	10.0
	미결정 셀룰로오스(Av icel PH101)	90.0	90.0	-	90.0	90.0
	유당수화물(#200)	35.0	35.0	-	35.0	35.0
	크로스카멜로오스나 트륨	15.0	15.0	-	15.0	15.0
	라우릴 황산나트륨	2.0	2.0	-	2.0	2.0
	포비돈(k-30)	5.0	5.0	-	5.0	5.0
	정제수*	(70.0)	(70.0)	-	(70.0)	(70.0)
후 혼합	스테아르산 마그네슘	2.0	2.0	-	2.0	-
총 질량		159.0	159.0	-	159.0	157.0

혼합부	암로디핀 베실레이트(암로디핀 으로서)	-	-	-	-	6.94(5.0)
	로수바스타틴 칼슘(로수바스타틴으 로서)	-	-	-	-	20.8(20.0)
	만니톨(SD200)	-	-	-	-	120.0
	유당수화(supertab)	-	-	-	-	120.0
	미결정 셀룰로오스(Av icel PH101)	-	-	-	-	30.0
	크로스포비돈(XL-10)	-	-	-	-	24.0
	스테아르산 마그네슘	-	-	-	-	4.0
나정 총 질량		462.0	462.0	303.0	159.0	785.74
코팅층	히드록시프로필셀룰 로오스	6.4	6.4	4.3	10.9	2.1
	폴리에틸렌글리콜	0.9	0.9	0.6	1.6	0.3
	탈크	0.2	0.2	0.2	0.4	0.1
	산화티탄	0.9	0.9	0.6	1.5	0.3
	적색산화철	0.4	0.4	0.2	0.6	0.1
	정제수*	(80.6)	(80.6)	(52.8)	(137.0)	(27.7)
코팅정 총 질량		470.8	470.8	308.9	161.9	470.8

[84] * 정제수는 공정 중 제거됨.

[85]

[86] **비교예 1:** 에제티미브를 포함하는 정제의 제조

[87] 하기 표 2에 기재된 조성에 따라 유효성분으로 에제티미브를 포함하는 코팅된 정제를 제조하였다.

[88] 구체적으로, 실시예 1과 동일한 방법으로 에제티미브 과립을 포함하는 혼합분을 만들고, 타정기로 압력을 가해 경도가 약 7kp인 정제를 제조하였다.

[89] 상기 정제를 하기 표 2에 기재된 코팅층 처방으로 코팅기를 이용하여 코팅하였다.

[90]

[91] **비교예 2:** 에제티미브 미니정제 및 로사르탄 과립을 포함하는 캡슐의 제조

[92] 실시예 1에서 수득한 로사르탄 과립과 실시예 3에서 수득한 에제티미브를

포함하는 코팅된 미니정제(157mg/10T)를 0호 경질캡슐에 충전하였다.

[93]

[94] 비교예 3 및 4: 에제티미브 및 로사르탄을 포함하는 이중정제의 제조

[95] 하기 표 2에 기재된 조성에 따라 실시예 1과 동일한 방법으로 유효성분으로
에제티미브 및 로사르탄을 포함하는 코팅된 이중정제를 제조하였다.

[96]

[97] 비교예 1, 3 및 4에 따른 약제학적 복합제제의 구체적인 조성을 하기 표 2에
나타내었다.

[98]

[99] [표2]

구분	성분	비교예 1 (mg/T)	비교예 3 (mg/T)	비교예 4 (mg/T)
로사르탄 과립	로사르탄 칼륨(로사르탄으로서)	-	100.0(91.5)	100.0(91.5)
	미결정셀룰로오스(Avicel PH101)	-	110.0	95.0
	유당수화물(#200)	-	60.0	60.0
	크로스포비돈(XL-10)	-	<u>30.0</u>	<u>45.0</u>
후 혼합	스테아르산 마그네슘	-	3.0	3.0
총 질량		-	303.0	303.0
에제티미 브과립	에제티미브	10.0	10.0	10.0
	미결정셀룰로오스(Avicel PH101)	90.0	90.0	90.0
	유당수화물(#200)	35.0	35.0	35.0
	크로스카멜로오스나트륨	15.0	15.0	15.0
	라우릴황산나트륨	2.0	2.0	2.0
	포비돈(k-30)	5.0	5.0	5.0
	정제수*	(70.0)	(70.0)	(70.0)
후 혼합	스테아르산 마그네슘	2.0	2.0	2.0
총 질량		159.0	159.0	159.0
나정 총 질량		159.0	462.0	462.0
코팅층	히드록시프로필셀룰로오스	2.2	6.4	6.4
	폴리에틸렌글리콜	0.3	0.9	0.9
	탈크	0.1	0.2	0.2
	산화티탄	0.3	0.9	0.9
	적색산화철	0.1	0.4	0.4
	정제수*	(27.7)	(80.6)	(80.6)
코팅정 총 질량		162.0	470.8	470.8

- [100] * 정제수는 공정 중 제거됨.
- [101]
- [102] 시험예
- [103]
- [104] 시험예 1: 용출시험
- [105] 하기 용출조건 및 분석조건 하에서, 실시예 1 내지 4 및 비교예 1 내지 4에 따른 정제 또는 캡슐의 에제티미브와 로사르탄의 용출률을 각각 측정하고, 그 결과로도 1 내지 7에 나타내었다.
- [106]
- [107] <용출조건>
- [108] 용출액: 2정 또는 2캡슐 (에제티미브로서 20mg, 로사르탄으로서 183mg)을 가지고 아래 액 500mL에서 시험한다.
- [109] - pH 1.2: 효소 미포함 인공위액 USP(Simulated gastric fluid USP without enzyme)
- [110] - pH 4.5: 아세트산 완충액 USP(Acetic acid buffer USP)
- [111] - pH 6.8: 효소 미포함 인공장액 USP(Simulated intestinal fluid USP without enzyme)
- [112] 장치: 패들법, 50 ± 2 rpm
- [113] 온도: 37 ± 0.5 °C
- [114] 용출시간: 5, 10, 15, 30, 45, 60분
- [115] (60분은 45분 이후 패들속도를 변경하여 150rpm으로 15분간 교반 후 용출액을 취함.)
- [116]
- [117] <분석조건>
- [118] 컬럼: 안지름이 약 4.6mm이고, 길이가 15cm인 스테인레스관에 $3\mu\text{m}$ 의 액체크로마토그래프용 옥타데실실릴화한 실리카겔을 충전한 컬럼
- [119] 이동상: *9mM 헥산설폰산나트륨/0.13%(v/v) 인산 : 아세토니트릴(52:48,v/v)
- [120] (*9mM 헥산설폰산나트륨/0.13%(v/v) 인산: 헥산설폰산나트륨(sodium 1-hexanesulfonate monohydrate) 1.86g을 취하여 1L 플라스크에 넣고, 인산 1.3mL를 주의하여 첨가한다. 정제수를 넣어 녹이고 희석한 후 잘 섞어준다.)
- [121] 검출기: 자외부흡광광도계(측정파장 254nm)
- [122] 유속: 1.3 mL/분
- [123] 주입량: 10 μL
- [124] 컬럼온도: 45°C
- [125]
- [126] 도 1은 실시예 1에 따른 정제의 pH 별 에제티미브 용출결과를 나타낸다. 상기 도 1에 따르면, pH 1.2와 pH 6.8에서 실시예 1에 따른 정제를 용출 시 용출된 주성분의 양이 유지되는 반면, pH 1.2와 pH 6.8 사이의 pH인 pH 4.5에서 용출 시 약 10분에 용출된 주성분의 양이 최대치에 도달한 이후 점차 낮아져서

최대치보다 낮은 상태로 유지되는 양상이 확인되었다.

- [127] 도 2 및 3은 실시예 1 및 비교예 1에 따른 정제와 실시예 3 및 비교예 2에 따른 캡슐의 pH 4.5에서 에제티미브 및 로사르탄 용출결과를 나타낸다. 먼저, 에제티미브 및 로사르탄을 포함하는 실시예 1에 따른 정제와 로사르탄을 포함하지 않고 에제티미브에 대해서만 동일한 방법으로 제조한 비교예 1에 따른 정제의 용출양상을 비교하였다. 도 2에 따르면, 로사르탄을 포함하지 않는 비교예 1에 따른 정제의 경우 pH 4.5에서 에제티미브 용출된 양이 최고치에서 유지되는 양상이 확인되었다. 에제티미브는 난용성 약물로서 계면활성제를 포함하지 않는 용출액에서는 낮은 용해도를 나타내는 것으로 알려져 있으나, 용출이 일어난 이후 다시 에제티미브가 석출되는 현상은 특이한 현상으로 여겨지며, 이는 로사르탄이 에제티미브의 용출 및 포화용해도에 영향을 주는 것으로 판단된다.
- [128] 이어서, 에제티미브는 동일하게 제조되었으나, 로사르탄을 코팅된 미니정제의 형태로 포함하여 용출속도가 조절된 실시예 3에 따른 캡슐과 로사르탄을 과립형태로 포함하여 빠른 용출이 특징인 비교예 2에 따른 캡슐을 비교하였다. 도 2 및 3에 따르면, 비교예 2에 따른 캡슐과 같이 로사르탄의 용출이 빠른 경우 에제티미브의 초기 용출속도 및 포화용해도가 낮은 것으로 확인되었다. 이러한 결과를 통해, 앞선 실시예 1에 따른 정제와 비교예 1에 따른 정제의 비교에서와 마찬가지로, 로사르탄이 에제티미브의 용출양상에 영향을 주는 것으로 판단된다.
- [129] 도 4 및 5는 실시예 1 및 2에 따른 정제와 비교예 3 및 4에 따른 정제의 pH 4.5에서 에제티미브 및 로사르탄 용출결과를 나타낸다. 실시예 1 및 2에 따른 정제와 비교예 3 및 4에 따른 정제는 각각 로사르탄 층의 붕해제의 양을 달리한다. 실시예 1 및 2에 따른 정제와 같이 로사르탄 층에 붕해제를 각각 15mg 및 20mg을 포함하는 경우, 로사르탄 및 에제티미브의 용출양상이 유사하게 나타나는 것으로 확인되었다. 이와 달리, 비교예 3 및 4에 따른 정제와 같이 로사르탄 층에 붕해제를 각각 30mg 및 45mg을 포함하는 경우, 실시예 1 및 2에 따른 정제와 비교하여 로사르탄의 용출속도는 증가하였으나, 에제티미브가 최대 용출된 양은 적은 것으로 확인되었다.
- [130] 도 6 및 7은 실시예 1 및 4에 따른 정제의 pH 4.5에서 에제티미브 및 로사르탄 용출결과를 나타낸다. 도 6 및 7에 따르면, 실시예 4에 따른 정제와 같이 에제티미브 과립에 암로디핀 및 로수바스타틴을 혼합하더라도, 실시예 1에 따른 정제와 비교하여 에제티미브가 최대 용출된 양은 크게 차이가 없는 것이 확인되었다. 이러한 결과를 통해, 에제티미브의 용출양상이 암로디핀 및 로수바스타틴보다 로사르탄에 의해 직접적인 영향을 받는 것으로 판단된다.
- [131]
- [132] 시험예 2: 에제티미브의 약동학적 평가
- [133] 실시예 1 및 비교예 1, 비교예 3의 조성물에 대하여, 비글견을 대상으로

에제티미브의 약동학적 파라미터를 평가하였다. 비글견 (Male, 20월령, 12±2 kg) 18마리를 무작위로 3군으로 나누어 군당 6마리씩 3-way 교차 연구를 진행하였다. 전날 14시간 동안 미리 절식시킨 비글견에 각 군에 실시예 1, 비교예 1, 비교예 3을 각각 경구투여 후 물을 40mL씩 강제투여하였다. 채혈은 경구 투여 전(0시간) 및 경구투여 한 후 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10 및 24시간 시점에서 2mL의 혈액을 항응고제 (1,000 IU/mL, heparin 5μL)가 들어간 튜브에 요측피정맥으로부터 취하였다. 혈액 샘플은 원심분리 (12,000 rpm, 2분, Eppendorf)하여 혈장을 분리하고, -20°C 냉동고에 보관하였다.

[134] 분석을 위해 혈장 100μL에 β-Glucuronidase(Helix pomatia) 15μL를 넣고 30초간 혼합한다. 여기에 증류수 100μL 넣고 30초간 혼합한 후 50°C에서 1시간 반응시킨다. 1시간 효소반응 시킨 혈장에 내부표준액 (Ezetimibe-d4, 50ppb) 15μL를 넣고 30초간 혼합한다. 여기에 MTBE (Methy tert-buthyl ether) 1mL를 넣고 10분간 혼합한 다음 원심분리(15,000rpm, 3분)한다. 상층액을 취하여 45°C 질소증발기로 증발한다. 50% ACN 1mL로 재용해 한 다음 액체 크로마토그래피-질량 분석기(LC-MS)를 이용하여 분석하였다.

[135]

[136] <분석조건>

[137] 사용기기: Xevo TQ-S (Waters)

[138] 이온화 모드: [M-H]⁺ (Negative)

[139] 컬럼: CHS C18 (2.1*150mm, 1.8μm, Waters)

[140] 컬럼 온도: 35 °C

[141] 이동상: ACN / 2mM 암모늄 아세테이트= 70 / 30 (v/v)

[142] 유속: 0.18 mL/min

[143] 주입량: 5μL

[144]

[145] 그 결과를 하기 표 3 및 도 8에 나타내었다. 도 8는 선형 스케일로 에제티미브(ng/mL) 대 시간(hr)의 산술적 평균 혈장 농도를 기록한 것이다.

[146]

[147] [표3]

에제티미브의 약동학적 평가					
파라미터	실시예 1 (T1)	비교예 3 (T2)	비교예 1 (R)	T1/R	T2/R
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/ mL)	347.01 ±109.51	299.81 ±115.12	360.62 ±148.25	0.962	0.831
C _{max} (ng/mL)	87.68 ±47.29	78.74 ±50.94	86.79 ±44.15	1.010	0.907

[148]

- [149] 표 3 및 도 8과 같이, 실시예 1에 따른 정제는 비교예 1에 따른 정제와 비교했을 때, AUC, C_{max}가 $\pm 10\%$ 이내로 동등한 수준으로 확인되었으나, 비교예 3에 따른 정제의 경우 하한치 기준에 근접한 비동등한 수준으로 확인되었다.
- [150] 시험예 1 및 2의 결과를 종합하면, 로사르탄의 용출속도에 따라 에제티미브의 용출양상이 변화되었고, 이에 따라 약동학적 파라미터에서의 변화가 확인되었다. 따라서, 에제티미브 및 로사르탄을 포함한 약물학적 제제 개발 시 pH 4.5에서 로사르탄의 용출속도가 조절되어야 함을 확인하였다.
- [151]
- [152] 본 발명의 단순한 변형 내지 변경은 모두 본 발명의 영역에 속하는 것이며, 본 발명의 구체적인 보호 범위는 첨부된 특허청구범위에 의하여 명확해질 것이다.

청구범위

- [청구항 1] 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하고, pH 4.0 내지 5.0의 용액에서 용출 시 10분에 용출된 로사르탄의 양이 5,700 μ g 이하이고, 용출된 에제티미브의 양이 270 μ g 이상인 약제학적 복합제제.
- [청구항 2] 청구항 1에 있어서, 상기 pH 4.0 내지 5.0의 용액에서 용출은 20mg의 에제티미브 및 183mg의 로사르탄을 포함하는 약제학적 복합제제에 대해 미국약전에 따라 500mL의 아세트산 완충액에서 37°C의 온도 및 50rpm의 패들법 조건 하에 수행되는 것을 특징으로 하는 약제학적 복합제제.
- [청구항 3] 청구항 1에 있어서, 상기 pH 4.0 내지 5.0의 용액에서 용출 시 10분에 용출된 로사르탄의 양이 5,200 μ g 이하이고, 용출된 에제티미브의 양이 300 μ g 이상인 약제학적 복합제제.
- [청구항 4] 청구항 1에 있어서, 상기 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 서로 물리화학적으로 분리되어 존재하는 것을 특징으로 하는 약제학적 복합제제.
- [청구항 5] 청구항 4에 있어서, 상기 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염과 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 각각 과립 형태로 존재하는 것을 특징으로 하는 약제학적 복합제제.
- [청구항 6] 청구항 5에 있어서, 상기 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 과립은 250 μ m를 초과하는 직경을 갖는 과립의 함량이 15 중량% 이하인 것을 특징으로 하는 약제학적 복합제제.
- [청구항 7] 청구항 5에 있어서, 상기 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 과립은 250 μ m를 초과하는 직경을 갖는 과립의 함량이 35 내지 55 중량%이고, 500 μ m를 초과하는 직경을 갖는 과립의 함량이 10 내지 30 중량%인 것을 특징으로 하는 약제학적 복합제제.
- [청구항 8] 청구항 1에 있어서, 상기 약제학적 복합제제는 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 에제티미브 자유산 형태로 환산하여 5 내지 10mg 포함하고, 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 로사르탄 자유산 형태로 환산하여 40 내지 100mg 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적

- 복합제제.
- [청구항 9] 청구항 5에 있어서,
상기 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는
과립은 가용화제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 복합제제.
- [청구항 10] 청구항 9에 있어서,
상기 가용화제는 라우릴 황산나트륨인 것을 특징으로 하는 약제학적
복합제제.
- [청구항 11] 청구항 9에 있어서,
상기 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는
과립에서 가용화제는 에제티미브 100 중량부에 대하여 5 내지 50
중량부가 포함되는 것을 특징으로 하는 약제학적 복합제제.
- [청구항 12] 청구항 5에 있어서,
상기 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는
과립은 로사르탄 100 중량부에 대하여 1 내지 30 중량부의 붕해제를 더
포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 복합제제.
- [청구항 13] 청구항 1에 있어서,
상기 약제학적 복합제제는,
상기 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제1
층; 및
상기 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제2
층으로 이루어진 이층정제 형태로 존재하는 것을 특징으로 하는
약제학적 복합제제.
- [청구항 14] 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 암로디핀 또는 이의
약제학적으로 허용 가능한 염, 및 로수바스타틴 또는 이의 약제학적으로
허용 가능한 염을 포함하는 제1 층; 및
로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제2 층으로
이루어진 이층정제 형태를 가지며,
pH 4.0 내지 5.0의 용액에서 용출 시 10분에 용출된 로사르탄의 양이
5,700 μ g 이하이고, 용출된 에제티미브의 양이 270 μ g 이상인 약제학적
복합제제.
- [청구항 15] 청구항 14에 있어서,
상기 에제티미브 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 제1 층에
과립 형태로 포함되고,
상기 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 제2 층에 과립
형태로 포함되는 것을 특징으로 하는 약제학적 복합제제.