

명세서

발명의 명칭: 약학 조성물 및 이의 제조 방법

기술분야

- [1] 관련 출원(들)과의 상호 인용
- [2] 본 출원은 2023년 7월 21일자 한국 특허 출원 제 10-2023-0095476 호에 기초한 우선권의 이익을 주장하며, 해당 한국 특허 출원들의 문헌에 개시된 모든 내용은 본 명세서의 일부로서 포함된다.
- [3] 본 발명은 에제티미브 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과, 페노피브레이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물에서, 상기 에제티미브의 분해 및 유연 물질의 생성을 감소시켜, 향상된 안정성 및 우수한 효능을 나타내는 약학 조성물 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [4] 에제티미브는 선택적 콜레스테롤 흡수 억제제로서, EZETROL™ 또는 ZETIA™이라는 상품명으로 판매되고 있다. 에제티미브는 소장에서 콜레스테롤의 재흡수를 억제하는 메커니즘을 가지고 있으며, 고지혈증 환자의 콜레스테롤 감소를 위한 치료제 또는 식이요법 보조제 등으로 사용되고 있다.
- [5] 한편, 페노피브레이트는 혈액 중 지질 단백질을 분해하는 효소의 작용을 도와 중성 지방 및 콜레스테롤을 감소시키는 체내 메커니즘을 나타내며, 고지혈증 치료제 등으로 사용되고 있다.
- [6] 이들 에제티미브 및 페노피브레이트는 함께 투여되어 중성지방 치료 등에 보다 효과적일 수 있음이 알려져 있으며, 이에 이들의 병용 투여 또는 이들을 포함하는 복합제의 개발이 시도되고 있다.
- [7] 다만, 에제티미브는 염기성 환경 등에서 불안정하여 다수의 유연 물질을 발생시키는 것으로 알려져 있다.
- [8] 일반적으로, 의약품은 항상 일정한 효과를 발휘하기 위해서 제품의 제조 직후 뿐 아니라 보관 기간 중 활성성분의 함유량 저하를 억제해야 하는 것은 물론, 동일 기간 중에 활성성분의 분해물 즉, 불순물 또는 유연 물질의 증가를 최소한으로 억제할 필요가 있다. 따라서, 의약품 중 불순물의 혼입을 방지하고 유연 물질의 증가를 억제시키는 것은 의약품 품질관리에 있어 대단히 중요하다.
- [9] 상기 서술한 바와 같이 에제티미브는 염기성 환경에서 다수의 유연 물질을 발생시키며, 만약 에제티미브와 페노피브레이트가 함께 존재할 경우에는 에제티미브의 분해 또는 에제티미브 케톤과 같은 유연 물질의 생성이 더욱 증가하는 것으로 보고되고 있다. 이에 따라, 이들 에제티미브 및 페노피브레이트를 포함하여 고지혈증 환자의 투약 편의성을 높이면서도 이들의 상승 효과를 기대할 수 있는 복합제의 개발은 한계에 부딪히고 있다.

- [10] 이에 상기 에제티미브 및 페노피브레이트를 포함하는 복합제에서, 유연 물질의 생성을 감소시켜 안정성을 향상시킬 수 있는 약학 조성물의 개발이 계속적으로 요구되고 있다.

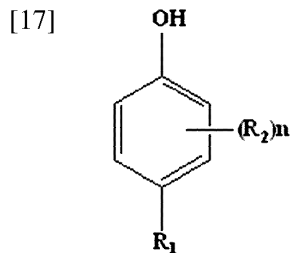
발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [11] 이에 본 발명은 에제티미브 및 페노피브레이트를 활성 성분으로 포함하는 복합제 약학 조성물에서, 상기 에제티미브의 분해 및 유연 물질의 생성을 감소시켜, 향상된 안정성 및 우수한 효능을 나타내는 약학 조성물 및 이의 제조 방법을 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

- [12] 본 발명은 에제티미브 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;
 [13] 페노피브레이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;
 [14] 하기 화학식 1의 항산화제; 및
 [15] 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다:
 [16] [화학식 1]



- [18] 상기 화학식 1에서 R₁은 탄소수 1 내지 3의 알킬기 또는 탄소수 1 내지 3의 알콕시기이고, R₂는 탄소수 1 내지 5의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기이며, n은 1 또는 2의 정수이다.
- [19] 본 발명은 또한, 에제티미브, 페노피브레이트 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한 활성 성분과, 상기 화학식 1의 항산화제와, 희석제, 붕해제 및 결합제를 포함한 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 혼합물을 과립화하는 단계; 및
- [20] 상기 과립물에 활택제를 혼합하고 타정하는 단계를 포함하는 상기 약학 조성물의 제조 방법을 제공한다.

발명의 효과

- [21] 본 발명자들은 약학적으로 허용 가능한 다양한 안정화제를 사용하여, 상기 에제티미브 및 페노피브레이트를 포함하는 약학 조성물의 안정성을 향상시키고자 연구를 계속하였다.
- [22] 이러한 연구 결과, 상기 화학식 1의 항산화제를 상기 약학 조성물에 안정화제로서 포함시킴으로써, 상기 에제티미브의 분해 및 에제티미브 케톤 등의 유연 물질

의 생성이 크게 감소되며, 안정성이 향상된 약학 조성물이 제공될 수 있음을 확인하였다.

- [23] 따라서, 이러한 약학 조성물을 사용하면, 고지혈증 환자의 복용 용이성을 확보하면서도, 에제티미브 및 페노피브레이트의 병용 투여에 따른 상승 효과를 우수하게 유지할 수 있으므로, 고지혈증 등의 효과적인 치료에 크게 기여할 수 있다.

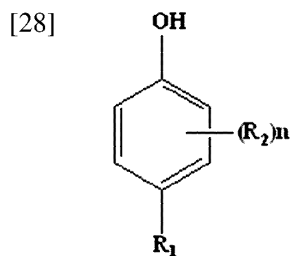
발명의 실시를 위한 형태

- [24] 이하, 발명의 구체적인 구현예에 따른 약학 조성물 및 이의 제조 방법에 대해 보다 구체적으로 설명하기로 한다.

- [25] 명세서 전체에서, “유연 물질(related substance)”의 기재는 활성성분의 원료 합성 과정 또는 약학 조성물로 제조되는 완제 의약품 상에 포함될 가능성이 있는 물질로서, 완제 의약품의 품질 평가 등에 사용될 수 있는 활성 성분에 대한 일종의 불순물(impurity)를 의미할 수 있다. 예를 들어, 해당 유연 물질의 범주에는, 후술하는 일 구현예의 약학 조성물에 활성 성분으로 포함되는 에제티미브 또는 이의 염이나, 페노피브레이트 또는 이의 염에서 유래하는 에제티미브 케톤 등 일체의 불순물이 포함될 수 있다.

- [26] 발명의 일 구현예에 따르면, 에제티미브 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 페노피브레이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 하기 화학식 1의 항산화제; 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다:

- [27] [화학식 1]



- [29] 상기 화학식 1에서 R₁은 탄소수 1 내지 3의 알킬기 또는 탄소수 1 내지 3의 알콕시기이고, R₂는 탄소수 1 내지 5의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기이며, n은 1 또는 2의 정수이다.

- [30] 본 발명자들은 연구 초기에 에제티미브가 주로 염기성 환경에서 다량의 유연 물질을 생성시키고, 열악한 안정성을 나타냄을 주목하여, 상기 에제티미브 및 페노피브레이트를 포함하는 약학 조성물에 구연산 또는 타르타르산 등 유기산 또는 무기산 형태의 안정화제를 첨가하고자 시도한 바 있다. 그러나, 하기 비교예 등을 통해 뒷받침되는 바와 같이, 이러한 산성 안정화제의 첨가만으로는, 에제티미브 및 페노피브레이트의 병용에 따른 유연 물질의 생성을 충분히 억제할 수 없음이 확인되었다.

- [31] 이에 본 발명자들은 상기 에제티미브 및 페노피브레이트를 포함하는 약학 조성물에 적합한 안정화제를 확인하기 위해 추가적인 연구 및 실험을 계속하였다. 이

러한 추가적인 연구 및 실험 결과, 상기 화학식 1의 항산화제를 안정화제로 부가함에 따라, 상기 에제티미브의 분해 및 에제티미브 케톤 등의 유연 물질의 생성을 매우 효과적으로 억제하여 상기 약학 조성물의 안정성을 향상시키고 이들 활성 성분의 우수한 상승 효과를 유지할 수 있음을 밝혀내고 발명을 완성하였다.

- [32] 참고로, 상기 화학식 1의 항산화제는 일종의 중성 항산화 성분으로서, 상기 약학 조성물 내의 pH 변화를 유발하지 않고, 상기 에제티미브 자체의 분해를 억제할 수 있는 것으로 예측된다.
- [33] 상기 일 구현예의 약학 조성물에서, 상기 항산화제는 상기 화학식 1에서 R_1 은 메틸기, 에틸기 또는 메톡시기이고, R_2 는 t-부틸기이고, n은 1 또는 2인 화합물로 될 수 있고, 보다 구체적인 일 예에서, R_1 은 메틸기이고, R_2 는 t-부틸기이고, n은 2인 화합물로 될 수 있다. 가장 구체적인 예에서, 상기 화학식 1의 항산화제는 상기 R_2 의 t-부틸기가 히드록시기에 인접한 2, 6-위치에 결합된 구조를 가질 수 있다.
- [34] 상기 항산화제가 이러한 구조를 가짐에 따라, 에제티미브의 분해 및 유연 물질의 생성을 보다 효과적으로 억제할 수 있으면서도, 상기 항산화제가 약학 조성물의 효능에 영향을 미치거나, 인체 내에서 독성을 나타내는 등의 부작용을 줄일 수 있다.
- [35] 또한, 상기 항산화제는 상기 약학 조성물의 전체 중량, 예를 들어, 상기 약학 조성물의 정제 등 단위 투여 형태의 총 중량을 기준으로, 약 0.07 내지 약 0.60 중량%, 혹은 약 0.08 내지 약 0.55 중량%, 혹은 약 0.1 내지 약 0.5 중량%의 함량으로 포함될 수 있다.
- [36] 만일, 상기 항산화제의 함량이 지나치게 작을 경우, 에제티미브 케톤을 포함한 유연 물질의 생성을 충분히 억제할 수 없고, 상기 약학 조성물의 안정성 및 효능을 우수하게 유지하기 어려움이 확인되었다. 또한, 약학 조성물의 제조 과정에서, 상기 항산화제가 균일하게 혼합되지 못하여, 국부적으로 약학 조성물의 안정성이 저하될 수 있다. 반대로, 상기 항산화제의 함량이 지나치게 클 경우, 상기 유연 물질의 생성을 더 이상 억제하기 어려울 뿐 아니라, 상기 항산화제가 인체 내 독성을 나타낼 수 있다.
- [37] 이와 달리, 상기 항산화제의 함량이 최적화됨에 따라, 유연 물질의 생성을 최소화하고, 일 구현예의 약학 조성물의 안정성을 극대화할 수 있다. 예를 들어, 본 발명자들의 실험 결과에 따르면, 상기 항산화제를 최적화된 함량으로 포함하는 일 구현예의 약학 조성물은, 약 40°C 및 상대습도 약 75%의 가속 조건 하에 3개월 이상 개방 보관한 후에도, 에제티미브 케톤을 포함한 유연 물질의 총 생성 함량이 약학 조성물의 총 중량을 기준으로 0.4 중량% 미만, 혹은 약 0 중량% 이상 약 0.4 중량% 미만, 혹은 약 0 중량% 이상 내지 약 0.35 중량% 미만, 혹은 약 0 중량% 이상 약 0.30 중량% 미만으로 되고, 상기 유연 물질로서 에제티미브 케톤의 생성 함

- 량이 약 0.2 중량% 미만, 혹은 약 0 중량% 이상 약 0.2 중량% 미만, 혹은 약 0 중량% 이상 내지 약 0.19 중량% 미만으로 되는 우수한 안정성을 나타낼 수 있다.
- [38] 한편, 상술한 일 구현예의 약학 조성물에서, 상기 에제티미브는 에제티미브 또는 이의 염의 형태로 포함될 수 있고, 상기 에제티미브 염의 구체적인 예로는 칼슘염, 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 인산염, 아세테이트염, 말레이트염, 푸마레이트염, 락테이트염, 타르트레이트염, 시트레이트염, 글루코네이트염, 베실레이트염 또는 캄실레이트염 등을 들 수 있다.
- [39] 이러한 에제티미브 또는 이의 염은 상기 약학 조성물의 전체 중량을 기준으로 약 1 내지 약 5 중량%, 혹은 약 1.5 내지 약 4 중량%의 함량으로 포함될 수 있다. 구체적인 일 예에서, 상기 에제티미브 또는 이의 염은 상기 약학 조성물의 단위 투여 형태(예를 들어, 1정의 정제) 내에 약 5 내지 약 25mg, 혹은 약 7.5 내지 약 20mg의 함량으로 포함될 수 있다.
- [40] 또한, 상기 일 구현예의 약학 조성물에서, 상기 페노피브레이트는 페노피브레이트 또는 페노피브레이트 콜린염 등의 형태로 포함될 수 있다.
- [41] 이러한 페노피브레이트 또는 이의 염은 상기 약학 조성물의 전체 중량을 기준으로 약 15 내지 약 40 중량%, 혹은 약 20 내지 약 35 중량%의 함량으로 포함될 수 있다. 구체적인 일 예에서, 상기 페노피브레이트 또는 이의 염은 상기 약학 조성물의 단위 투여 형태(예를 들어, 1정의 정제) 내에 약 75 내지 약 200mg, 혹은 약 100 내지 약 180mg의 함량으로 포함될 수 있다. 이와 같이, 각 활성 성분의 함량을 최적화하여, 에제티미브 및 페노피브레이트의 병용에 의한 우수한 상승 효과를 나타낼 수 있다.
- [42] 한편, 일 구현예의 약학 조성물은 상술한 각 활성 성분 및 항산화제 외에, 상기 약학적으로 허용 가능한 부형제를 더 포함할 수 있고, 이러한 부형제의 예로는 희석제, 붕해제, 결합제 및 활택제로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 들 수 있다.
- [43] 이중, 상기 희석제는 유당, 전분, 만니톨, 미결정셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 및 이들의 수화물, 라우릴 황산 나트륨, 폴리소르베이트(예: 폴리소르베이트 80), 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드, 및 이들의 조합들로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다. 또한, 상기 결합제는 포비돈, 히프로멜로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 코포비돈 및 이들의 유도체로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.
- [44] 또, 상기 붕해제는 크로스포비돈, 크로스카멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 및 이들의 유도체로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.
- [45] 부가하여, 상기 활택제는 스테아르산마그네슘, 탈크, 콜로이드성 이산화규소, 경질무수규산 및 스테아릴푸마르산나트륨으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함할 수 있다.

- [46] 다만, 일 구현예의 약학 조성물에 사용한 부형제가 상술한 예에 한정되지는 않으며, 기타 다양한 약학적 허용 가능한 부형제를 추가 사용할 수 있음은 물론이다. 또한, 각 부형제의 함량은 이들의 역할에 따라 통상적인 함량으로 포함될 수 있으므로, 이에 관한 추가적인 설명은 생략하기로 한다.
- [47] 한편, 상기 약학 조성물은, 예를 들어, 1일 1회 또는 2회 경구 복용되는 정제의 형태로 제조 및 제공될 수 있고, 보다 구체적으로, 1일 1회 복용되는 필름 코팅 정제의 형태로 제공될 수 있다. 이러한 복용 형태의 제공에 따라, 1일 1회 복용으로 에제티미브 및 페노피브레이트의 상승 효과를 나타낼 수 있으므로, 고지혈증 환자 등의 복용 편의성을 높일 수 있다.
- [48] 상기 약학 조성물이 이러한 필름 코팅 정제의 형태로 제공되는 경우, 상술한 약학 조성물을 정제 형태로 제조한 후, 이를 코팅하기 위한 코팅제, 예를 들어, 오파드라이게 코팅제 등이 추가 포함될 수 있다.
- [49] 상술한 약학 조성물은 고지혈증 환자의 치료제 또는식이 요법 보조제로서 사용될 수 있고, 기타 콜레스테롤 및/또는 중성 지방의 감소가 요구되는 각종 질병의 치료제 또는 보조제로서 사용될 수 있다.
- [50] 한편, 발명의 다른 구현예에 따르면, 상술한 약학 조성물의 제조 방법이 제공된다. 이러한 제조 방법은, 예를 들어, 에제티미브, 페노피브레이트 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한 활성 성분과, 상기 화학식 1의 항산화제와, 희석제, 붕해제 및 결합제를 포함한 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 혼합물을 과립화하는 단계; 및 상기 과립물에 활택제를 혼합하고 타정하는 단계를 포함할 수 있다.
- [51] 보다 구체적인 예에서, 상기 페노피브레이트 또는 이의 염, 에제티미브 또는 이의 염과 함께, 희석제, 붕해제 및 항산화제가 교반 하에 1차 혼합될 수 있고, 이어서 결합제가 정제수 등의 용매와 함께 추가 혼합되어 습식 과립화 공정 등에 의해 과립화될 수 있다.
- [52] 이후, 유동층 건조 등의 방식으로 상기 습식 과립화물을 건조 및 정립하고, 상기 과립물에 활택제를 혼합하여 타정하는 방식으로, 일 구현예의 약학 조성물을 포함하는 경구용 정제가 제조될 수 있다.
- [53] 추가로, 필요에 따라, 상기 경구용 정제를 코팅제로 코팅함에 따라, 필름 코팅 정제 형태의 약학 조성물이 제조될 수 있다.
- [54] 상기 활성 성분 및 항산화제 등의 혼합 순서를 조절하고, 과립화 등에 의해 정제 형태의 약학 조성물을 제조함에 따라, 안정성이 향상된 일 구현예의 약학 조성물을 제조할 수 있다.
- [55]
- [56] 이하, 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시한다. 그러나 하기의 실시예는 본 발명을 보다 쉽게 이해하기 위하여 제공되는 것일 뿐, 실시예에 의해 본 발명의 내용이 한정되는 것은 아니다.
- [57]

[58] 비교예 1 내지 5 및 실시예 1 내지 6

[59] 하기 표 1 또는 2의 조성을 포함하는 실시예 및 비교예의 약학 조성물(정제)을 다음의 방법으로 제조하였다.

[60] 먼저, 하이스피드믹서를 사용하여, 20mesh 표준체로 통과시킨 에제티미브 및 희석제와, 50mesh 표준체로 통과시킨 붕해제 및 항산화제(또는 안정화제)를 페노피브레이트에 순차 투입하고 고속 교반 하에 혼합하였다. 따로 결합제를 정제수와 함께 추가 혼합하여 결합액을 만든 후 결합액을 투입하여, 습식 과립화 공정에 의해 혼합물을 과립화하였다. 이후, 유동층 건조기에서 상기 습식 과립화물을 건조하고, 1.2mm Oscillator를 사용하여 정립하였다.

[61] 위 제조된 과립물에 30mesh 표준체로 통과시킨 활택제를 추가 혼합하고, 500±3% 및 7±3kp의 조건 하에 타정하여 실시예 및 비교예의 정제를 제조하였다.

[62] [표1]

구분	성분명	비교예 1 (중량%)	실시예 1 (중량%)	실시예 2 (중량%)	실시예 3 (중량%)	실시예 4 (중량%)	실시예 5 (중량%)	실시예 6 (중량%)
활성 성분 1	에제티미브	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00	2.00
활성 성분 2	페노피브레이트	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00	32.00
희석제		43.60	43.5875	43.50	43.40	43.10	42.60	40.60
붕해제		15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00	15.00
결합제		5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00	5.00
항산화제 (또는 안정화제)	부틸히드록시톨루엔	0	0.0125	0.10	0.20	0.50	1.00	3.00
활택제		2.40	2.40	2.40	2.40	2.40	2.40	2.40
합계 (1정 기준; 중량%)		100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[63] [표2]

구분	성분명	비교예 2 (중량%)	비교예 3 (중량%)	비교예 4 (중량%)	비교예 5 (중량%)
활성 성분 1	에제티미브	2.00	2.00	2.00	2.00
활성 성분 2	페노피브레이트	32.00	32.00	32.00	32.00

희석제		42.60	41.60	42.60	41.60
붕해제		15.00	15.00	15.00	15.00
결합제		5.00	5.00	5.00	5.00
항산화제 (또는 안정화제)	구연산	1.00	2.00	0	0
	타르타르산	0	0	1.00	2.00
활택제		2.40	2.40	2.40	2.40
합계 (1정 기준; 중량%)		100.0	100.0	100.0	100.0

[64] 시험예 1: 항산화제(안정화제)의 종류별 약학 조성물의 안정성 평가

[65] 실시예 2, 3 및 비교예 1 내지 5의 약학 조성물에 대해, 다음의 방법으로 항산화제(안정화제)의 종류별로 유연 물질의 생성량 및 약학 조성물의 안정성을 평가하였다. 구체적으로, 각 약학 조성물을 고밀도 플라스틱병(HDPE)에 보관하여 뚜껑이 열린 상태로 가속 보관조건인 온도 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 상대습도 $75\pm 5\%\text{RH}$ 환경에서 약 1달간 보관하면서, 1~2주 마다 유연 물질의 생성량을 HPLC의 장치로 분석 및 평가하였다. 유연 물질의 생성량은 에제티미브 케톤의 유연 물질 함량, 기타 유연 물질 함량 및 총 유연 물질 함량으로 나누어 분석 및 평가하였고, 그 평가 결과를 하기 표 3에 정리하여 나타내었다:

[66]

[67] [표3]

구분	항산화제 (중량%)	평가 대상	초기 (중량%)	7일 경과 (중량%)	14일 경과 (중량%)	28일 경과 (중량%)
비교예 1	없음	에제티미브 케톤	0.02	0.08	0.17	0.21
		기타 유연 물질	0.00	0.00	0.00	0.00
		총 유연 물질	0.02	0.08	0.17	0.21
비교예 2	구연산 (1중량%)	에제티미브 케톤	0.02	0.07	0.16	0.18
		기타 유연 물질	0.00	0.00	0.00	0.00
		총 유연 물질	0.02	0.07	0.16	0.18
비교예 3	구연산 (2중량%)	에제티미브 케톤	0.02	0.07	0.14	0.17
		기타 유연 물질	0.00	0.00	0.00	0.00
		총 유연 물질	0.02	0.07	0.14	0.17
비교예 4	타르타르산 (1중량%)	에제티미브 케톤	0.02	0.08	0.16	0.17
		기타 유연 물질	0.00	0.00	0.00	0.00

		총 유연 물질	0.02	0.08	0.16	0.17
비교 예 5	타르타르산 (2중량%)	에제티미브 케톤	0.02	0.08	0.13	0.18
		기타 유연 물질	0.00	0.00	0.00	0.00
		총 유연 물질	0.02	0.08	0.13	0.18
실시 예 2	부틸히드 록시톨루엔 (0.1중량%)	에제티미브 케톤	0.02	0.02	0.02	0.02
		기타 유연 물질	0.00	0.00	0.00	0.00
		총 유연 물질	0.02	0.02	0.02	0.02
실시 예 3	부틸히드 록시톨루엔 (0.2중량%)	에제티미브 케톤	0.02	0.02	0.02	0.02
		기타 유연 물질	0.00	0.00	0.00	0.00
		총 유연 물질	0.02	0.02	0.02	0.02

[68] 상기 표 3을 참고하면, 별도의 항산화제 및 안정화제를 포함하지 않은 비교예 1 및 유기산계 안정화제를 포함한 비교예 2 내지 5에 비해, 실시예 2 및 3의 약학 조성물은 유연 물질 생성량이 크게 감소하여 우수한 안정성을 나타냄이 확인되었다.

[69]

[70] 시험예 2: 개방 가속 조건(40℃ 및 상대습도 75%) 하의 약학 조성물의 안정성 평가

[71] 비교예 1 및 실시예 1 내지 4의 약학 조성물에 대해, 고밀도 폴라스틱병(HDPE)에 보관하여 뚜껑이 열린 상태로 가속 보관조건인 온도 40±2℃ 상대습도 75±5%RH 환경에서 약 3개월 간 보관하면서, 유연 물질의 생성량을 HPLC의 장치로 분석 및 평가하였다. 유연 물질의 생성량은 에제티미브 케톤의 유연 물질 함량 및 기타 유연 물질 함량으로 나누어 분석 및 평가하였고, 그 평가 결과를 하기 표 4에 정리하여 나타내었다:

[72] [표4]

구분	항산화제 (중량%)	평가 대상	초기 (중량%)	3개월 경 과 (중량%)
비교예 1	없음	에제티미브 케톤	N/D	0.21
		기타 유연 물질	N/D	0.47
실시예 1	부틸히드록시톨루엔 (0.0125 중량%)	에제티미브 케톤	N/D	0.21
		기타 유연 물질	N/D	0.03
실시예 2	부틸히드록시톨루엔 (0.1중량%)	에제티미브 케톤	N/D	0.19
		기타 유연 물질	N/D	0.03
실시예 3	부틸히드록시톨루엔	에제티미브 케톤	N/D	0.12

	(0.2중량%)	기타 유연 물질	N/D	0.03
실시예 4	부틸히드록시톨루엔 (0.5중량%)	에제티미브 케톤	N/D	0.11
		기타 유연 물질	N/D	0.03

[73] 상기 표 4를 참고하면, 실시예 1 내지 4의 약학 조성물은 가속 조건 하에서도 비교예 1에 비해 유연 물질 생성량이 낮아 우수한 안정성을 나타냄이 확인되었다. 단, 실시예 1은 에제티미브 케톤 유연 물질의 생성량이 기준치에 근접하여 실시예 2 내지 4에 비해서는 약학 조성물의 안정성이 충분치 않은 것으로 확인되었다.

[74]

[75] **시험예 3: 개방 가혹 조건(75℃) 하의 약학 조성물의 안정성 평가**

[76] 비교예 1 및 실시예 4 내지 6의 약학 조성물에 대해, 고밀도 폴라스틱병(HDPE)에 보관 하여 뚜껑이 열린 상태로 오븐에서 가혹한 조건인 온도 75℃ 환경에서 약 4일 간 보관하면서, 유연 물질의 생성량을 HPLC의 장치로 분석 및 평가하였다. 유연 물질의 생성량은 에제티미브 케톤의 유연 물질 함량 기타 유연 물질 함량 및 총 유연 물질 함량으로 나누어 분석 및 평가하였고, 그 평가 결과를 하기 표 5에 정리하여 나타내었다:

[77] [표5]

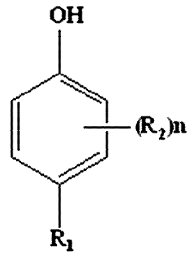
구분	항산화제 (중량%)	평가대상	초기 (중 량%)	1일 경과 (중량%)	3일 경과 (중량%)	4일 경과 (중량%)
비교 예 1	없음	에제티미 브 케톤	N/D	N/D	N/D	N/D
		기타 유연물질	0.02	0.18	0.44	0.61
		총 유연물질	0.02	0.43	1.18	1.45
실시 예 4	부틸히드 록시톨루엔 (0.5 중량%)	에제티미 브 케톤	N/D	N/D	N/D	N/D
		기타 유연물질	0.02	0.18	0.23	0.16
		총 유연물질	0.02	0.21	0.52	0.62
실시 예 5	부틸히드 록시톨루엔 (1.0중량%)	에제티미 브 케톤	N/D	N/D	N/D	N/D
		기타 유연물질	0.02	0.18	0.22	0.24
		총 유연물질	0.02	0.31	0.64	0.85
실시 예 6	부틸히드 록시톨루엔	에제티미 브 케톤	N/D	N/D	N/D	N/D

	(3.0중량%)	기타 유연물질	0.02	0.16	0.25	0.38
		총 유연물질	0.02	0.30	0.63	1.04

- [78] 상기 표 5를 참고하면, 실시예 4의 약학 조성물은 가혹 조건하에서도 비교예 1에 비해 유연 물질 생성량이 낮다. 실시예 4에서 약학 조성물을 증가시킨 실시예 5 내지 6의 총 유연물질 생성량은 오히려 증가하므로 실시예 4에 비해서는 약학 조성물의 안정성이 충분치 않은 것으로 확인되었다.

청구범위

- [청구항 1] 에제티미브 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;
페노피브레이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;
하기 화학식 1의 항산화제; 및
약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물:
[화학식 1]



- 상기 화학식 1에서 R₁은 탄소수 1 내지 3의 알킬기 또는 탄소수 1 내지 3의 알콕시기이고, R₂는 탄소수 1 내지 5의 직쇄 또는 분지쇄 알킬기이며, n은 1 또는 2의 정수이다.
- [청구항 2] 제 1 항에 있어서, 상기 항산화제는 상기 화학식 1에서 R₁은 메틸기, 에틸기 또는 메톡시기이고, R₂는 t-부틸기인 화합물을 포함하는 약학 조성물.
- [청구항 3] 제 1 항에 있어서, 상기 항산화제는 상기 약학 조성물의 전체 중량을 기준으로 0.07 내지 0.60 중량%의 함량으로 포함되는 약학 조성물.
- [청구항 4] 제 1 항에 있어서, 상기 에제티미브 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 상기 약학 조성물의 전체 중량을 기준으로 1 내지 5 중량%의 함량으로 포함되는 약학 조성물.
- [청구항 5] 제 1 항에 있어서, 상기 페노피브레이트 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 상기 약학 조성물의 전체 중량을 기준으로 15 내지 40 중량%의 함량으로 포함되는 약학 조성물.
- [청구항 6] 제 1 항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 부형제는 희석제, 붕해제, 결합제 및 활택제로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 약학 조성물.
- [청구항 7] 제 1 항에 있어서, 경구용 정제 형태를 갖는 약학 조성물.
- [청구항 8] 제 1 항에 있어서, 40°C 및 상대습도 75%의 조건 하에 3개월 이상 개방 보관한 후, 에제티미브 케톤을 포함한 유연 물질의 총 함량이 0.4 중량% 미만인 약학 조성물.
- [청구항 9] 에제티미브, 페노피브레이트 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한 활성 성분과, 상기 화학식 1의 항산화제와, 희석제, 붕해제 및 결합제를 포함한 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 혼합물을 과립화하는 단계; 및

상기 과립물에 활택제를 혼합하고 타정하는 단계를 포함하는 제 1 항의
약학 조성물의 제조 방법.

[청구항 10] 제 9 항에 있어서, 상기 과립화 단계는 상기 혼합물을 습식 과립화하는 단
계; 및
상기 습식 과립화물을 유동층 건조하는 단계를 포함하는 약학 조성물의
제조 방법.