



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년04월03일

(11) 등록번호 10-2517765

(24) 등록일자 2023년03월30일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 9/24* (2006.01) *A61K 31/397* (2006.01)  
*A61K 31/505* (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
*A61K 9/209* (2013.01)  
*A61K 31/397* (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2019-7009428  
(22) 출원일자(국제) 2017년08월31일  
심사청구일자 2020년08월03일  
(85) 번역문제출일자 2019년04월02일  
(65) 공개번호 10-2019-0045286  
(43) 공개일자 2019년05월02일  
(86) 국제출원번호 PCT/CZ2017/050037  
(87) 국제공개번호 WO 2018/041282  
국제공개일자 2018년03월08일  
(30) 우선권주장  
PV 2016-539 2016년09월05일 체코(CZ)  
(56) 선행기술조사문헌  
US20140287042 A1\*  
WO2009024889 A2\*  
WO2015044698 A2\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
사노피  
프랑스 75017 파리 아브뉴 드 라 그랑 아르메 46  
(72) 발명자  
프로코포바, 알레나  
체코 10100 프라하 10 불하르스카 12  
스보보도바, 야로슬라바  
체코 25084 크레니체 나드 바펜코우 362  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
양영준

전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 정성희

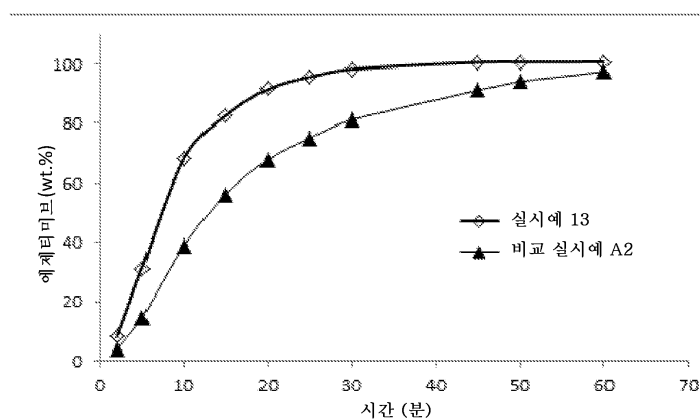
(54) 발명의 명칭 로수바스타틴 및 에제티미브를 포함하는 제약 조성물 및 그의 제조 방법

### (57) 요약

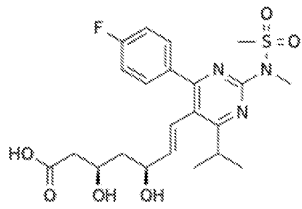
본 발명은 계통적 명칭 (3*R*,5*S*,6*E*)-7-[4-(4-플루오로페닐)-2-(*N*-메틸메탄술폰아미도)-6-(프로판-2-일)피리미딘-5-일]-3,5-디히드록시헵트-6-엔산을 가진 화학식 I의 활성 성분 로수바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물, 및 계통적 명칭 (3*R*,4*S*)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3*S*)-3-(4-플루오로페닐)-3-히

(뒷면에 계속)

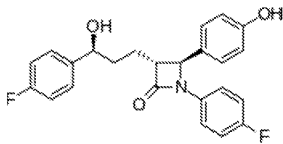
대표도 - 도1



드록시프로필]-4-(4-히드록시페닐)아제티딘-2-온을 가진 화학식 II의 에제티미브 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 제약 조성물, 뿐만 아니라 이 제약 조성물의 제조 방법에 관한 것이다. 층의 중량비는 1:2 내지 2:1이다.



(I)



(II)

(52) CPC특허분류

**A61K 31/505** (2013.01)

**A61K 9/2013** (2013.01)

**A61K 9/2018** (2013.01)

**A61K 9/2054** (2013.01)

(72) 발명자

**다머, 온드레**

체코 25301 호스티비체 노보트네호 975

**미케스, 페트르**

체코 19300 프라하 9 마르쿠포바 2581/1

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

로수바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물,  
에제티미브 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물, 및  
제약상 허용되는 부형제

를 포함하는 이층 경구용 정제이며,

하나의 에제티미브 층 및 하나의 로수바스타틴 층으로 이루어지는 것을 특징으로 하고, 여기서

에제티미브 층 및 로수바스타틴 층의 중량비가 한계치를 포함하여, 1:2 내지 2:1의 범위이고;

상기 에제티미브 층은 과립 및 과립외 상으로 이루어지며,

상기 과립외 상은

에제티미브 층의 중량에 대하여, 한계치를 포함하여, 0.15 내지 0.5 중량%의 농도의, 활택제로서의 스테아르산 또는 그의 허용되는 염, 및

충전제, 결합제 및 붕해제를 포함하는 군으로부터 선택된 적어도 1종의 추가의 제약상 허용되는 부형제를 포함하고;

상기 에제티미브 층의 과립은

에제티미브 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물, 및

충전제, 결합제, 붕해제 및 계면활성제를 포함하는 군으로부터 선택된 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제

를 포함하고;

상기 로수바스타틴 층은

로수바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물, 및

적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제

로 이루어지고, 상기 로수바스타틴 층의 제약상 허용되는 부형제(들)는 비-염기성인,

이층 경구용 정제.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 활택제가 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 및/또는 스테아르산알루미늄염을 특징으로 하는 이층 경구용 정제.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 에제티미브 층의 과립이 미세결정질 셀룰로스가 없는 것임을 특징으로 하는 이층 경구용 정제.

#### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

에제티미브 층의 과립외 상이 미세결정질 셀룰로스를 에제티미브 층의 중량에 대하여, 한계치를 포함하여, 최대 10.5 중량%의 농도로 포함하는

것임을 특징으로 하는 이층 경구용 정제.

#### 청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 에제티미브 층이 다음을 포함하는 것임을 특징으로 하는 이층 경구용 정제:

- 락토스, 글루코스, 탄산칼슘, 인산칼슘, 전분 및 당 알콜을 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 충전제; 및/또는
- 수용성 중합체, 메틸셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스 및 히드록시프로필 메틸셀룰로스를 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 결합제; 및/또는
- 크로스카르멜로스의 나트륨 염, 카르복시메틸 전분의 나트륨 염, 크로스포비돈 및 알기네이트를 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 봉해제; 및/또는
- 에틸렌 옥시드와 프로필렌 옥시드의 블록 공중합체; 알킬 술포에이트 및 소듐 디옥틸 술포숙시네이트; 알킬 아릴 술포네이트; 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리소르베이트를 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 계면활성제.

#### 청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서,

로수바스타틴 층 내의 적어도 1종의 제약상 허용되는 비-염기성 부형제가 다음을 포함하는 군으로부터 선택된 것임을 특징으로 하는 이층 경구용 정제:

- 락토스 또는 그의 일수화물, 글루코스, 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 전분 및 당 알콜을 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 충전제;
- 폴리비닐피롤리돈, 미세결정질 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 당 알콜을 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 결합제;
- 크로스카르멜로스의 나트륨 염, 카르복시메틸 전분의 나트륨 염, 크로스포비돈 및 알기네이트를 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 봉해제; 및
- 콜로이드성 이산화규소, 옥수수 전분, 활석, 폴리에틸렌 옥시드, 소듐 스테아릴 푸마레이트 및 스테아르산 또는 그의 허용되는 염을 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 활택제.

#### 청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서,

10 mg의 에제티미브 또는 상응하는 양의 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물, 및

5 내지 45 mg의 로수바스타틴 또는 상응하는 양의 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물을 함유함을 특징으로 하는 이층 경구용 정제.

#### 청구항 8

로수바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물,

에제티미브 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물, 및

제약상 허용되는 부형제

를 포함하고,

하나의 에제티미브 층 및 하나의 로수바스타틴 층으로 이루어지고,

여기서 상기 에제티미브 층은 과립 및 과립외 상으로 이루어진 것인

이층 경구용 정제를 제조하는 방법이며,

하기 단계 a) 내지 e)를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법:

- a) 에제티미브 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 미세결정질 셀룰로스가 아닌 적어도 1종의 제1의 제약상

허용되는 부형제와 함께, 습윤제로서 물을 사용하여 과립화하는 단계이며, 상기 제1의 제약상 허용되는 부형제는 충전제, 결합제, 붕해제 및 계면활성제를 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 단계;

b) 에제티미브의 수득된 과립을 적어도 1종의 제2의 제약상 허용되는 부형제와 혼합하는 단계이며, 상기 적어도 1종의 제2의 제약상 허용되는 부형제는 에제티미브 층의 중량에 대하여, 한계치를 포함하여, 0.15 내지 0.5 중량%의 농도의, 스테아르산 또는 그의 허용되는 염인 활택제이고, 상기 적어도 1종의 제2의 제약상 허용되는 부형제의 다른 하나는 충전제, 결합제 및 붕해제를 포함하는 군으로부터 선택되는 것인 단계;

c) 로수바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 함께 혼합하는 단계이며, 상기 부형제(들)는 비-염기성인 단계;

d) 에제티미브 및 로수바스타틴의 수득된 정제화 블렌드를 이층 정제로 압축하는 단계; 및

e) 수득된 이층 정제 상에 코팅을 임의로 적용하는 단계.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 단계 a)에서 에제티미브와 적어도 1종의 제1의 제약상 허용되는 부형제의 혼합물을 물을 사용하여 습윤화하고, 수득된 혼합물을 유체 과립화에 의해 과립으로 가공함을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 10

제8항에 있어서,

단계 b)에서 제2의 제약상 허용되는 부형제는

에제티미브 층의 중량에 대하여, 한계치를 포함하여, 최대 10.5 중량%의 총 농도로 함유되는, 미세결정질 셀룰로스를 포함하거나;

제2의 제약상 허용되는 부형제는 미세결정질 셀룰로스가 없는

것임을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 11

제8항에 있어서, 단계 c)에서 적어도 1종의 제약상 허용되는 비-염기성 부형제가 다음을 포함하는 군으로부터 선택된 것임을 특징으로 하는 방법:

- 락토스 또는 그의 일수화물, 글루코스, 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 전분 및 당 알콜을 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 충전제;

- 폴리비닐피롤리돈, 미세결정질 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스 및 당 알콜을 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 결합제;

- 크로스카르멜로스의 나트륨 염, 카르복시메틸 전분의 나트륨 염, 크로스포비돈 및 알기네이트를 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 붕해제; 및

- 콜로이드성 이산화규소, 옥수수 전분, 활석, 폴리에틸렌 옥사이드, 소듐 스테아릴 푸마레이트 및 스테아르산 또는 그의 허용되는 염을 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 활택제.

#### 청구항 12

삭제

#### 청구항 13

삭제

#### 청구항 14

삭제

#### 청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

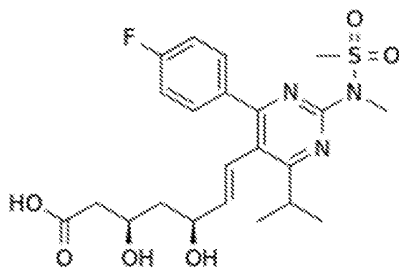
삭제

## 발명의 설명

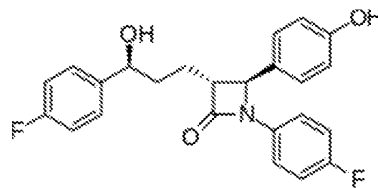
## 기술 분야

[0001]

본 발명의 목적은 계통적 명칭 (3R,5S,6E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-2-(N-메틸메탄술폰아미도)-6-(프로판-2-일)피리미딘-5-일]-3,5-디히드록시헵트-6-엔산을 가진 화학식 I의 활성 성분 로수바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및 계통적 명칭 (3R,4S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필]-4-(4-히드록시페닐)아제티딘-2-온을 가진 화학식 II의 에제티미브 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 제약 조성물, 뿐만 아니라 이 제약 조성물의 제조 방법이다.



(I)



(II)

[0002]

## 배경 기술

[0003]

로수바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염은 이상지질혈증을 치료하기 위해 콜레스테롤의 합성을 억제하는 HMG-CoA 리덕타제 억제제 중 하나이다. 로수바스타틴을 주 성분으로서 포함하는 크레스토(Crestor)<sup>®</sup> 정 (아스트라제네카(AstraZeneca)에 의해 개발된 로수바스타틴 칼슘 염)이 이상지질혈증 및 이상지질혈증-관련 장애의 치료에 널리 사용되어 왔다. 특히, 연구는 로수바스타틴과 동일한 메커니즘을 갖는 약물로서 시판되고 있는, 아토르바스타틴 또는 심바스타틴의 효과와 비교하여, 혈중 LDL 콜레스테롤 수준을 저하시키고 체내의 유익한 HDL 콜레스테롤 수준을 증가시키는데 로수바스타틴의 탁월한 효과에 대해 보고하고 있다. 따라서, 로수바스타틴 제제에 대한 관심이 증가하고 있다.

[0004]

에제티미브 (에제트롤(Ezetrol)<sup>®</sup> 정, 머크 앤드 캄파니(Merck & Co.))는 선택적 콜레스테롤 흡수 억제제이다. HMG-CoA 리덕타제 억제제는 치료 효과를 향상시키기 위해 HMG-CoA 리덕타제 억제제의 메커니즘과 상이한 메커니즘을 갖는 이상지질혈증을 위한 치료제와 조합하여 일반적으로 사용된다. 이러한 조합 중에서, 소장에서 콜레스테롤의 재-흡수를 억제하는 약물로서 HMG-CoA 리덕타제 억제제와 에제티미브 사이의 양호한 약물 상호작용으로 인해, 이들 두 성분의 복합 제제가 활발히 연구되고 있다.

[0005]

많은 연구를 통해, 에제티미브와 로수바스타틴의 조합 치료가 탁월한 약효를 갖는 것으로 또한 보고되어 있다. 에제트롤<sup>®</sup> 정 (에제티미브) 및 MSD 로수바스타틴 정 둘 다를 함유하는, 로수제트(Rosuzet)<sup>®</sup> 복합 팩(composite pack)이, 원발성 고콜레스테롤혈증의 치료를 위해 머크 앤드 캄파니에 의해 개발되었다. 에제티미브 및 로수바스타틴 아연을 함유하는 비아제트(Viazet)<sup>®</sup> 경질 캡슐이 원발성 고콜레스테롤혈증의 치료를 위해 이지스 파마슈

티칼즈 피엘씨(EGIS Pharmaceuticals PLC)에 의해 개발되었다. 효과적인 고정-용량 제제를 정제 형태로 제조하기 위해, 활성 성분의 높은 생체이용률을 보장할 필요가 있다. 경구 투여용 고체 제제의 활성 성분의 용출 패턴은 제제의 생체이용률과 밀접하게 관련되어 있으며, 여기서 높은 용출률은 높은 생체이용률을 전제로 한다.

[0006] **W02009024889** (란박시 레보라토리즈(Ranbaxy Laboratories))는 일반적으로 HMG-CoA 리덕타제 억제제와 에제티미브의 조합물에 관한 것이며, 알칼리 금속 염 첨가제의 존재하에 에제티미브의 분해의 문제점을 다룬다. 이 사안은 대신에 알칼리 토금속 첨가제의 첨가에 의해 해결된다.

[0007] **W02011019326** (빌직 마무트(Bilgic Mahmut))은 에제티미브 및 로수바스타틴을 포함하는 제약 제제의 제조 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 습식 과립화에 의한 에제티미브의 제조 및 에제티미브의 용출을 포함한다. 이러한 제제의 예는 다른 부형제 중에서도 포스페이트 및 미세결정질 셀룰로스를 포함하는 단일층 조성물만을 포함한다.

[0008] **W02012064307** (빌직 마무트)은 로수바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염 제제를 개시하고, 여기서 로수바스타틴 입자 크기 분포  $d_{(0.90)}$ 는 100  $\mu\text{m}$ 보다 더 굵다. 이중층 정제의 조성은 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 충분히 제조되도록 개시되어 있지 않다.

[0009] **W02013066279** (빌직 마무트)는 에제티미브 및/또는 그의 제약상 허용되는 염과 제2 활성 성분을 포함하는 제약 제제의 예를 개시하고 있으며, 여기서 에제티미브의 입자 크기는 10 내지 50  $\mu\text{m}$ 이다.

[0010] **W02013166117** (알테라 라이프 사이언시즈(Althera Life Sciences))은 개별적으로 경구 복용되는 2종의 활성 성분과 동일한 곡선하 면적 (AUC)을 가질 것으로 예상되는 한 정제 중의 에제티미브와 로수바스타틴의 조합물을 포함하는 고체 투여 제제의 예를 개시한다. 이 특허 출원은 로수바스타틴 층에 염기성 환경의 첨가에 의해 로수바스타틴 분해의 문제를 해결하며; 특히 인산이칼슘의 첨가가 언급된다. 에제티미브 층의 제조 방법은 매우 복잡하므로 또한 비용 부담이 크다: 다섯 단계 중 두 단계는 용매 (각각 유기 용매 및 물)의 사용을 필요로 한 후에, 이들 각각은 에너지 부담이 큰 건조를 필요로 한다. 더욱이, 매우 제한적이고 특정한 조건하에 락토스 표면 상에 에제티미브 용액의 제안된 "탑재(mounting)"로 인해 제안된 방법은 비효율적이고 충분히 강건하지 않게 된다.

[0011] **W02015044698** (이지스 파마슈티칼즈(Egis Pharmaceuticals))은 개개의 활성 성분과의 상호작용이 최소화되는 조합된 에제티미브 및 로수바스타틴 제약 조성물의 예를 개시한다. 이러한 문제점의 해결책은 로수바스타틴 아연 염 (2:1)을 포함하는 정제 및 에제티미브를 포함하는 정제를 함유하는 캡슐이다.

[0012] **W02015102400** (한미약품(HANMI Pharm. Co.))은 단일-층상화(single-layered) 또는 이중-층상화(double-layered) 정제 또는 캡슐의 형태의 에제티미브 및 로수바스타틴 조성물의 예를 개시한다. 이중-층상화 정제의 유일한 예는 에제티미브 및 로수바스타틴을 함유하는 조성물이며, 여기서 조성물의 에제티미브 부분은 1.3 중량%의 농도의 스테아르산마그네슘을 포함한다.

[0013] **W02015199356** (한미약품)은 활성 성분의 개선된 용출률 및 속도를 갖는 에제티미브 및 로수바스타틴의 복합 제제에 관한 것이다. 주 발명은 에제티미브 습식-과립의 제조를 위한 유기 용매의 임계 함량이다.

## 발명의 내용

[0014] 본 발명의 목적은 활성 성분으로서 로수바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 에제티미브 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 안정적인 이중 정제(two-layer tablet)의 제조이다.

## 발명의 개시

[0016] 본 발명은 활성 성분으로서, 로수바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르, 및 에제티미브 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르를 포함하는 안정적인 제약 조성물에 관한 것이며, 본 발명에 따른 제약 조성물은 이중 정제의 형태를 가지며 여기서 정제의 각각의 층은 이들 활성 성분 중 하나만을 함유한다.

[0017] 본 발명에 따르면, 이중 정제의 로수바스타틴 층 및 에제티미브 층의 중량비는 한계치를 포함하여, 바람직하게는 1:2 내지 2:1이다.

[0018] 본 발명에 따르면, 에제티미브 층은 바람직하게는, 에제티미브 층의 총 중량에 대하여, 0.15 내지 0.5 중량%의 활택제를 함유하며, 상기 활택제는 바람직하게는 스테아르산 또는 그의 제약상 허용되는 염으로부터 선택된다.



[0019] 본 발명에 따르면, 에제티미브 층은 바람직하게는 셀룰로스 및 그의 유도체가 없으며, 즉, 에제티미브 층은 셀룰로스 및 그의 유도체보다는 다른 제약상 허용되는 부형제를 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 에제티미브 층은 셀룰로스 및/또는 그의 유도체 (바람직하게는 미세결정질 셀룰로스)를 에제티미브 층의 총 중량에 대하여, 한계치를 포함하여, 최대 10.5 중량%의 양으로 포함하며, 한편 셀룰로스 및/또는 그의 유도체는 과립외 상 (extragranular phase)에만 존재한다.

[0020] 본 발명에 따르면, 로수바스타틴 층은 염기성 안정화 부형제가 없다.

[0021] 본 발명의 또 다른 목적은 이러한 조성물의 강건한 제조 방법이다.

### 도면의 간단한 설명

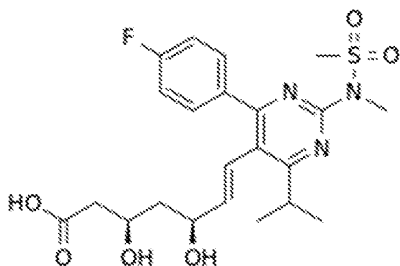
[0022] 도 1: 비교 실시예 A의 정제와 비교하여 본 발명에 따른 이층 정제 (실시예 13)로부터의 에제티미브 방출의 용출 프로파일

도 2: 비교 실시예 C의 정제와 비교하여 본 발명에 따른 이층 정제 (실시예 13)로부터의 에제티미브 방출의 용출 프로파일

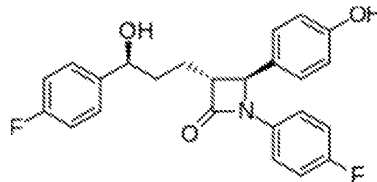
### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 발명의 상세한 설명

[0024] 본 발명의 목적은 계통적 명칭 (3R,5S,6E)-7-[4-(4-플루오로페닐)-2-(N-메틸메탄술폰아미도)-6-(프로판-2-일)피리미딘-5-일]-3,5-디히드록시헵트-6-엔산을 가진 화학식 I의 로수바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르, 및 계통적 명칭 (3R,4S)-1-(4-플루오로페닐)-3-[(3S)-3-(4-플루오로페닐)-3-히드록시프로필]-4-(4-히드록시페닐)아제티딘-2-온을 가진 화학식 II의 에제티미브 또는 그의 제약상 허용되는 염, 수화물, 용매화물 또는 에스테르, 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 제약 조성물이며, 이 제약 조성물은 유일한 활성 성분으로서 에제티미브를 포함하는 하나의 층 및 유일한 활성 성분으로서 로수바스타틴을 포함하는 하나의 층을 가진 이층 정제의 형태임을 특징으로 한다.



(I)



(II)

[0025]

[0026] 상기 이층 정제의 이점은 개개의 성분의 분리이며, 이는 그의 상호작용을 방지하고 또한 각각의 정제 층을 개개의 활성 성분의 물리화학적 특성에 맞게 독립적으로 조정할 수 있게 한다. 따라서, 정제의 개개의 층으로부터 에제티미브 및 로수바스타틴의 독립적이고 자유로운 방출이 보장될 수 있다. 본 발명의 개개의 측면에 따른 이층 정제는 추가로 개선된 물리화학적 특성을 나타낸다.

[0027] 이 본문에서 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "에제티미브"는 에제티미브 또는 그의 제약상 허용되는 무기 또는 유기 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 거울상 이성질체, 라세미체, 다형체, 결정질 형태 및 비결정질 형태 및/또는 그의 조합물을 지칭한다. 본 발명의 한 측면에 따르면, 이층 정제는 바람직하게는 유리 에제티미브, 즉 무기 또는 유기 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물의 형태가 아닌 에제티미브의 10 mg에 상응하는 양을 함유한다.

[0028] 이 본문에서 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "로수바스타틴"은 로수바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 무기 또는 유기 염, 에스테르, 수화물, 용매화물, 거울상 이성질체, 라세미체, 결정질 형태 및 비결정질 형태 및/또는 그의 조합물을 지칭한다. 제약상 허용되는 염 중에서, 무기 염, 예를 들어 칼슘, 마그네슘, 나트륨, 칼륨, 리튬, 아연, 구리, 망가니즈 또는 카드뮴 염이 바람직하다. 칼슘, 마그네슘, 아연 및 구리 염이 특별히 바람직하며, 칼슘 및 마그네슘 염이 가장 바람직하며, 특별히 칼슘 염이다. 본 발명에 따른 한 이층 정제는 바

람직하게는 유리 로수바스타틴, 즉 무기 또는 유기 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물의 형태가 아닌 로수바스타틴의 2.5 내지 40 mg에 상응하는 양을 함유한다.

- [0029] 용어 "에제티미브 층"은 이 층의 유일한 활성 물질로서 활성 물질 에제티미브, 및 제약상 허용되는 부형제를 함유하는 이층 정제의 두 층 중 하나를 지칭한다.
- [0030] 바람직하게는, 에제티미브 층은 스테아르산 또는 그의 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 활택제를 포함하며, 이는 이 층의 총 중량에 대하여, 0.15 내지 0.5 중량%의 농도로 에제티미브 층에서 사용된다.
- [0031] 바람직하게는, 에제티미브 층은 다음으로부터 선택된 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 함유할 수 있다:
- [0032] - 락토스, 글루코스, 셀룰로스 및 그의 유도체, 탄산칼슘, 인산칼슘, 전분, 만니톨 및 다른 당 알콜, 및 선행 기술로부터 공지된 다른 충전제의 군으로부터 선택된 충전제 또는 충전제의 조합물,
- [0033] - 크로스카르멜로스의 나트륨 염, 카르복시메틸 전분의 나트륨 염, 크로스포비돈 및 알기네이트의 군으로부터 선택된 붕해제 또는 붕해제의 조합물,
- [0034] - 수용성 중합체 예컨대 폴리비닐피롤리돈, 바람직하게는 평균 분자량 최대 1,500,000, 바람직하게는 최대 60,000을 가진 폴리비닐피롤리돈, 수용성 셀룰로스 유도체, 바람직하게는 메틸셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 당 알콜, 바람직하게는 만니톨, 소르비톨의 군으로부터 선택된 결합제 또는 결합제의 조합물,
- [0035] - 에틸렌 옥시드와 프로필렌 옥시드의 블록 공중합체 (폴록사머로 지칭되며, 여기서 용어 "폴록사머"는 화학식  $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4)_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4)_c\text{H}$ 의 중합체를 의미하며, 여기서 "a" 및 "b"는 옥시에틸렌 및 옥시프로필렌 단위의 수를 나타낸다), 알킬 술페이트, 바람직하게는 소듐 라우릴 술페이트, 소듐 스테아릴 술페이트, 소듐 디옥틸 술포숙시네이트, 알킬 아릴 술포네이트, 바람직하게는 소듐 도데실 벤젠 술포네이트, 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리소르베이트의 군으로부터 선택된 계면활성제 또는 계면활성제의 조합물.
- [0036] 바람직하게는, 에제티미브 층은 적어도 1종의 제1의 제약상 허용되는 부형제 및 적어도 1종의 제2의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다.
- [0037] 보다 바람직하게는, 에제티미브 층은 에제티미브 및 적어도 1종의 제1의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 과립, 및 적어도 1종의 제2의 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 과립의 상을 포함한다.
- [0038] 바람직하게는, 제2의 제약상 허용되는 부형제는 스테아르산 또는 그의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 활택제를, 에제티미브 층의 총 중량에 대하여, 0.15 내지 0.5 중량%의 양으로 포함한다.
- [0039] 바람직한 실시양태에서, 에제티미브 층은 과립 및 과립의 상을 포함하며, 여기서 과립은 셀룰로스 및 그의 유도체가 실질적으로 없다. 과립의 상은 셀룰로스 및 그의 유도체가 없을 수 있거나, 셀룰로스 및/또는 그의 유도체를 에제티미브 층의 총 중량에 대하여, 한계치를 포함하여, 최대 10.5 중량%의 양으로 함유할 수 있다. 즉, 에제티미브 층은 셀룰로스 및 그의 유도체보다는 다른 제약상 허용되는 부형제를 포함하거나, 셀룰로스 및/또는 그의 유도체 (바람직하게는 미세결정질 셀룰로스)를 과립의 상에서만, 에제티미브 층의 중량에 대하여, 한계치를 포함하여, 최대 10.5 중량%의 농도로 포함한다.
- [0040] 용어 "로수바스타틴 층"은, 바람직하게는 2.5 내지 40 mg의 로수바스타틴에 상응하는 양으로, 이 층의 유일한 활성 물질로서 활성 물질 로수바스타틴, 및 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제를 함유하는 이층 정제의 두 층 중 하나를 지칭한다. 로수바스타틴 층은 바람직하게는 염기성 안정화 부형제가 없다.
- [0041] 로수바스타틴 층의 제약상 허용되는 비-염기성 부형제는 다음을 포함할 수 있다:
- [0042] - 락토스, 글루코스, 셀룰로스 및 그의 유도체, 전분, 만니톨 및 다른 당 알콜, 및 선행 기술로부터 공지된 다른 비-염기성 충전제의 군으로부터 선택된 충전제 또는 충전제의 조합물,
- [0043] - 수용성 중합체 예컨대 폴리비닐피롤리돈, 바람직하게는 최대 1,500,000, 바람직하게는 최대 60,000의 평균 분자량을 가진 폴리비닐피롤리돈, 수용성 셀룰로스 유도체, 바람직하게는 메틸셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 당 알콜, 바람직하게는 만니톨, 소르비톨의 군으로부터 선택된 결합제 또는 결합제의 조합물,
- [0044] - 활택제 또는 활택제의 조합물 예컨대 콜로이드성 이산화규소, 옥수수 전분, 스테아르산마그네슘 또는 스테아르산칼슘, 스테아르산, 소듐 스테아릴 푸마레이트, 활석, 폴리에틸렌 옥시드 및 선행 기술로부터 공지된 다른

활택제,

- [0045] - 크로스카르멜로스의 나트륨 염, 카르복시메틸 전분의 나트륨 염, 크로스포비돈 및 알기네이트의 군으로부터 선택된 봉해제 또는 봉해제의 조합물.
- [0046] "염기성 안정화 부형제"는 수성 환경에서 제약 조성물을 분산시킨 후, pH 값을 pH 9 초과로 증가시키는 부형제이다. 이러한 물질은 예를 들어 탄산염 예컨대 탄산칼슘, 알칼리 금속 및 알칼리 토금속의 수산화물 예컨대 수산화칼슘, 인산칼슘, 또는 인산수소칼슘, 염기성 아미노산 또는 메글루민을 포함한다.
- [0047] 에제티미브 층 및 로수바스타틴 층의 정의는 청구된 "이층 정제"가 에제티미브 층과 로수바스타틴 층으로 이루어짐을 본질적으로 나타낸다. 이 이층 정제는 바람직하게 코팅될 수 있다. 그 다음에, 정제의 코팅은 필름-형성 물질 예컨대 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐 알콜, 및 임의로 연화제 예컨대 예를 들어 트리에틸 시트레이트, 디부틸 세바케이트, 또는 폴리에틸렌 글리콜, 계면활성제 예컨대 예를 들어 소듐 라우릴 술페이트, 착색제 예컨대 예를 들어 철 산화물 및 이산화티타늄, 및 정제의 점착 방지 첨가제, 예를 들어 활석의 군으로부터 선택된 다른 부형제를 포함한다. 본문이 "정제"를 지칭하는 경우, 본 발명에 따른 "이층 정제"를 지칭하는 것으로서 이해되어야 한다.
- [0048] Ph. Eur. 또는 유럽 약전에 대한 언급은 보다 구체적으로 그의 제9판 (2016년 출시, 버전 9.0)에 관한 것이다.
- [0049] 용어 "안정적인 제제" 및/또는 "안정적인 이층 정제"는 안정성 시험에 적용된 이러한 제제 및/또는 정제를 지칭하며,
- [0050] - 로수바스타틴의 표기된 양에 대하여, 로수바스타틴으로부터 유래된, 1 중량% 미만, 바람직하게는 0.7 중량% 미만, 가장 바람직하게는 0.55 중량% 미만의 불순물, 및
- [0051] - 에제티미브의 표기된 양에 대하여, 에제티미브로부터 유래된, 1 중량% 미만, 바람직하게는 0.5 중량% 미만, 가장 바람직하게는 0.2 중량% 미만의 불순물
- [0052] 을 함유한다.
- [0053] 이 본문에서 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 "입자 크기  $d_{(x)}$ "는 입자 부피의  $100x \pm \%$ 가 각각 레이저 산란법으로 측정되어, 상기 직경 값  $d$ 보다 작거나, 크거나 같은 직경을 가짐을 의미한다. 즉 예를 들어 로수바스타틴의  $d_{(0.90)}$ 가  $100 \mu\text{m}$ 보다 더 큰 경우, 이는 로수바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염의 입자의 부피의 90%가 레이저 산란법으로 측정되어,  $100 \mu\text{m}$ 보다 더 크다는 것을 의미한다. 정반대로, 예를 들어 입자 크기  $d_{(0.90)}$ 가  $15 \mu\text{m}$  이하인 경우, 이는 에제티미브 또는 그의 제약상 허용되는 염의 입자의 부피의 90%가 레이저 산란법으로 측정되어,  $15 \mu\text{m}$  이하임을 의미한다.
- [0054] 바람직하게는, 에제티미브의  $d_{(0.90)}$ 는 레이저 산란법으로 측정되어,  $25 \mu\text{m}$  이하이며, 보다 바람직하게는  $d_{(0.90)}$ 는  $20 \mu\text{m}$  이하이며, 가장 바람직하게는  $d_{(0.90)}$ 는  $15 \mu\text{m}$  이하이다.
- [0055] 바람직하게는, 로수바스타틴의  $d_{(0.90)}$ 는 레이저 산란법으로 측정되어,  $100$  내지  $225 \mu\text{m}$ 의 범위이며, 보다 바람직하게는  $d_{(0.90)}$ 는  $130$  내지  $200 \mu\text{m}$ 의 범위이며, 가장 바람직하게는  $d_{(0.90)}$ 는  $150$  내지  $175 \mu\text{m}$ 의 범위이다.
- [0056] 활성 성분 로수바스타틴 및 에제티미브를 함유하는 이층 정제의 개발 동안에, 제조 동안에, 정제 층의 파쇄 또는 분쇄가 발생하거나, 많은 비율의 정제가 추가 공정 동안에 개개의 층으로 부서짐이 관찰되었다. 또한, 개개의 층에서의 활성 성분의 평균 함량의 바람직하지 않은 가변성뿐만 아니라 함량의 균일성의 결여가 관찰되었고, 이들 두 파라미터는 유럽 약전에 의해 정의된 바와 같은 요건에 부합되지 않았다. 실시예에 의해 실증된 바와 같이, 제조 방법의 효율 및 강건성은 에제티미브 층과 로수바스타틴 층 사이의 중량비에 의존하는 것으로 밝혀졌다. 다양한 비의 시험은 개개의 층의 중량비가 1:2 내지 2:1의 범위의 값 (한계치 포함)으로 조정된 경우 이 기술적 문제점이 해결됨을 나타냈다. 이러한 정제는 유럽 약전에 따른 방법을 사용하여 결정된, 0.2% 미만의 마모를 나타냈다.
- [0057] 에제티미브 및 로수바스타틴의 이층 정제의 개발 프레임워크 내에서 해결할 필요가 있었던 또 다른 문제점은 정제로부터 에제티미브의 충분한 방출률을 달성하는 것에 있었다. 에제티미브는 물에 거의 용해되지 않아, 수성 환경에서, 예를 들어 또한 소화액에서 용출률을 감소시킨다. 이것은 에제티미브의 낮은 생물학적 이용률, 즉 그의 불충분한 효율을 초래할 수 있다. 따라서, 정제로부터 에제티미브의 높은 생물학적 이용률 및 에제티미브

의 높은 방출률을 제공하는 제제를 개발하는 것이 제약 산업에 매우 바람직하다.

- [0058] 활택제 예컨대 스테아르산 및 그의 염은 제약 제제로부터 활성 성분의 방출률에 부정적인 영향을 미친다. 활택제는 발수하여, 제제로부터 활성 성분의 용출의 속도를 감소시킨다. 참고 문헌은 스테아르산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 바람직하게는 스테아르산마그네슘 및 스테아르산알루미늄이, 제약 제제에서 0.2 내지 2 중량%의 양으로 사용될 수 있음을 명시한다. 그러나, 스테아르산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 바람직하게는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 및/또는 스테아르산알루미늄의 통상의 함량은, 제약 기술 공정의 경우, 어쨌든 제조 가능하게 될 정제의 경우 대략 1 중량% 이상임이 선행 기술로부터 널리 공지되어 있다. 불충분한 양의 활택제를 사용하는 경우, 정제의 제조 동안에 기술적 문제점, 예컨대 몰드에서 또는 펀치에 재료의 점착이 예상될 수 있다.
- [0059] 놀랍게도, 본 발명에 따른 이층 정제의 제조를 위한 에제티미브 층에서, 충분한 양의 스테아르산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 바람직하게는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 및/또는 스테아르산알루미늄이 0.15 내지 0.5 중량% (한계치 포함, 에제티미브 층의 총 중량에 대하여)임이 밝혀졌다. 저함량의 스테아르산 또는 그의 제약상 허용되는 염, 바람직하게는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 및/또는 스테아르산알루미늄은, 정제로부터의 에제티미브의 보다 빠른 용출 및 방출에 유리하다.
- [0060] 따라서, 본 발명의 이층 정제는 에제티미브의 방출을 위한 에제티미브 층에서, 스테아르산 또는 그의 허용되는 염, 바람직하게는 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘 및/또는 스테아르산알루미늄인, 저함량의 활택제의 상기-기재된 이점을 제공해 주며, 동시에, 이들 정제는 상기 저함량의 활택제에도 불구하고 제조하기 쉽다.
- [0061] 셀룰로스 및 그의 유도체, 특별히 미세결정질 셀룰로스는 또한, 정제로부터 에제티미브의 방출률에 영향을 미친다. 많은 다양성의 시험 (비교 실시예 C는 예시를 위해 제공된다)은 에제티미브 층의 과립내 상(intrgranular phase)에서, 셀룰로스 및 그의 유도체, 특별히 미세결정질 셀룰로스의 존재가 정제로부터 에제티미브의 방출을 감속시키는 것으로 나타났다. 셀룰로스 및 그의 유도체는 과립의 상에서 사용될 수 있으나, 에제티미브 층의 중량에 대하여, 한계치를 포함하여, 최대 10.5 중량%의 농도로만 사용될 수 있으며, 극한의 그리고 유리한 실시양태는 에제티미브 층이 어떠한 셀룰로스 또는 셀룰로스 유도체도 포함하지 않는 이층 정제에 의해 나타내진다.
- [0062] 따라서 본 발명에 따른 이층 경구용 정제는 에제티미브 층이 셀룰로스 및 그의 유도체보다 다른 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 것임을 특징으로 한다. 대안적으로, 에제티미브 층은 셀룰로스 및 그의 유도체, 바람직하게는 미세결정질 셀룰로스를, 과립의 상에서만, 에제티미브 층의 중량에 대하여, 한계치를 포함하여, 최대 10.5 중량%의 농도로 포함할 수 있다.
- [0063] 용출 시험에서 30분 동안에 본 발명에 따른 이층 정제로부터 85 중량% 초과와 표기된 함량의 에제티미브가 방출된다. 바람직한 실시양태에서, 90 중량% 초과와 표기된 함량의 에제티미브, 그리고 특별히 바람직한 실시양태에서, 95% 초과와 표기된 함량의 에제티미브가 용출 시험에서 30분 동안에 방출된다.
- [0064] 용출 시험에서 20분 동안에 본 발명에 따른 이층 정제로부터 75 중량% 초과와 표기된 함량의 에제티미브가 방출된다. 바람직한 실시양태에서, 80 중량% 초과와 표기된 함량의 에제티미브 그리고 특별히 바람직한 실시양태에서, 86% 초과와 표기된 함량의 에제티미브가 용출 시험에서 20분 동안에 방출된다.
- [0065] 본 발명의 제3 측면은 로수바스타틴 층에 염기성 부형제의 부재이다. 로수바스타틴 및 그의 염이 산성 환경에서 불안정하다는 것은 참고문헌 출처로부터 널리 공지되어 있다. 따라서, 로수바스타틴의 제약 제제의 안정화를 위해, 참고문헌 출처는 로수바스타틴 크레스토®의 시판용 제제에 함유된, 염기성 안정화 물질 예컨대 탄산칼슘, 수산화칼슘, 또는 인산염, 특별히 인산수소칼슘의 사용을 권장한다.
- [0066] 그러나, 염기성 안정화 부형제를 함유하는 제제의 용출은 위 내의 정상적인 산성 pH를 부자연스럽게 증가시킬 수 있으며, 이는 위의 점막에 불리한 영향을 미친다. 이러한 영향은 위 및 위 벽의 질환을 앓고 있는 환자에게는 특별히 부정적이며, 장기간의 로수바스타틴 요법 사용자 환자에서 특별한 주의가 필요하다. 제제 중의 염기성 물질의 존재는 에제티미브 및 로수바스타틴의 일반적인 제제로부터의 에제티미브의 안정성 및 용출에 부정적인 영향을 또한 미칠 수 있다.
- [0067] 개발 및 비교 시험 동안에, 놀랍게도, 본 발명에 따른 이층 정제의 경우, 로수바스타틴 층에서 염기성 안정화 물질을 사용할 필요가 없는 것으로 밝혀졌다.
- [0068] 바람직한 실시양태에서, 이층 정제는 에제티미브 층에, 에페티미브와 락토스, 크로스카르멜로스의 나트륨 염 및/또는 카르복시메틸 전분의 나트륨 염, 소듐 라우릴 술페이트 및/또는 소듐 라우릴 스테아레이트, 및 히드록시



프로필 메틸셀룰로스 및/또는 60,000 미만의 분자량을 가진 폴리비닐피롤리돈의 과립을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 이층 정제는, 에제티미브 층에, 0.15 내지 0.5 중량%의 스테아르산마그네슘 또는 스테아르산칼슘 또는 스테아르산알루미늄 (에제티미브 층의 중량에 대하여), 크로스카르멜로스의 나트륨 염 및/또는 카르복시메틸 전분의 나트륨 염, 및 임의로 최대 10.5 중량%의 농도의 미세결정질 셀룰로스 (에제티미브 층의 중량에 대하여)를 가진 과립의 상을 함유한다.

- [0069] 바람직한 실시양태에서, 이층 정제는, 로수바스타틴 층에: 로수바스타틴, 락토스, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스의 나트륨 염 및/또는 카르복시메틸 전분의 나트륨 염, 콜로이드성 이산화규소, 및 스테아르산마그네슘 및/또는 스테아르산칼슘 및/또는 스테아르산알루미늄을 포함한다.
- [0070] 특별히 바람직한 실시양태에서, 이층 정제는, 에제티미브 층에, 에제티미브와 락토스, 크로스카르멜로스의 나트륨 염, 소듐 라우릴 술페이트 및 35,000 미만의 분자량을 가진 폴리비닐피롤리돈의 과립, 및 0.15 내지 0.5 중량%의 스테아르산마그네슘 (에제티미브 층과 관련하여), 크로스카르멜로스의 나트륨 염, 및 임의로 최대 10.5 중량%의 농도의 미세결정질 셀룰로스 (에제티미브 층의 중량에 대하여)를 포함하는 과립의 상을 함유한다.
- [0071] 특별히 바람직한 실시양태에서, 이층 정제는, 로수바스타틴 층에서: 로수바스타틴, 락토스, 미세결정질 셀룰로스, 크로스카르멜로스의 나트륨 염, 콜로이드성 이산화규소 및 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0072] 본 발명에 따른 정제는 통상의 기술자에게 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0073] 에제티미브 층의 제조를 위한 정제화 블렌드는 바람직하게는 공지된 과립화 방법을 사용하여 제조되며, 습식 과립화가 바람직하다. 로수바스타틴의 제조 방법을 위한 정제화 블렌드는 건식 방법을 사용하여 바람직하게 제조될 수 있으며, 직접 혼합 및 직접 압축이 바람직하다. 바람직한 제조 방법은 에제티미브 층에 대한 습식 과립화 및 로수바스타틴 층에 대한 직접 혼합 및 압축의 조합이다. 직접 혼합 및 압축의 사용을 가능하게 하는 본 발명에 따른 로수바스타틴 층의 조성은 시간 및 경제성의 관점에서 매우 유리하다. 이층 정제로의 정제화 블렌드의 압축을 위한 압력의 비는 바람직하게는 1:2 내지 1:10이고, 제1 값은 제1 층 (전형적으로 더 높은 두께를 가진 층)의 압축을 위한 압력과 관련되며, 제2 값은 제2 층 및 전체 정제의 압축을 위한 압력과 관련된다.
- [0074] 본 발명에 따른 이층 정제의 봉해 시간은 유럽 약전에 따른 방법으로 측정되어, 15분 미만, 바람직하게는 8분 미만, 가장 바람직하게는 5분 미만이다. 본 발명에 따른 이층 정제의 강도는 유럽 약전에 따른 방법으로 측정되어, 적어도 60 N, 바람직하게는 110 N 초과, 가장 바람직하게는 140 N 초과이다.
- [0075] 본 발명에 따른 정제는 하기 단계를 포함하는 제조 방법에 의해 제조될 수 있다:
- [0076] a) 에제티미브 또는 그의 제약상 허용되는 염을, 적어도 1종의 제1의 제약상 허용되는 부형제와 함께, 바람직하게는 습윤제를 사용하여 과립화하는 단계,
- [0077] b) 에제티미브의 수득된 과립을 적어도 1종의 제2의 제약상 허용되는 부형제와 혼합하는 단계,
- [0078] c) 로수바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염을 적어도 1종의 제약상 허용되는 부형제와 함께 혼합하는 단계이며, 여기서 제약상 허용되는 부형제(들)는 비-염기성인 단계,
- [0079] d) 에제티미브 및 로수바스타틴의 수득된 정제화 블렌드를 이층 정제로 압축하는 단계,
- [0080] e) 코팅을 수득된 이층 정제 상에 임의로 적용하는 단계.
- [0081] 바람직한 실시양태는 단계 a)에서 에제티미브와 적어도 1종의 제1의 제약상 허용되는 부형제의 혼합물을 물을 사용하여 습윤화하고 수득된 혼합물을 유체 과립화에 의해 과립으로 가공하는 제조 방법을 포함한다. 단계 a)에서 적어도 1종의 제1의 제약상 허용되는 부형제는 상기에 기재된 바와 같이, 충전제, 결합제, 봉해제, 계면활성제 또는 그의 임의의 조합물을 포함하는 군으로부터 선택된다.
- [0082] 바람직한 실시양태에서, 단계 b)에서 적어도 1종의 제2의 부형제는, 상기에 기재된 바와 같이, 에제티미브 층에서 이 층의 총 중량에 대하여 0.15 내지 0.5 중량%의 농도로 사용되는, 스테아르산 또는 그의 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 활택제, 및 임의로 추가의 부형제, 예컨대 충전제, 결합제 또는 봉해제 또는 이들 물질의 조합물이다.
- [0083] 바람직한 실시양태에서, 단계 b)에서 적어도 1종의 제2의 부형제는 최대 10.5 중량%의 농도 (에제티미브 층의 중량에 대하여)의 미세결정질 셀룰로스를 포함할 수 있다.
- [0084] 제약상 허용되는 부형제로서, 로수바스타틴 층은 상기-기재된 "로수바스타틴 층"에서 정의된 바와 같은 적어도

1종의 제약상 허용되는 비-염기성 부형제를 포함할 수 있다. 제1의 제약상 허용되는 부형제 및 제2의 제약상 허용되는 부형제는 상기-기재된 "에제티미브 층"에서 정의된 바와 같다.

[0085]

본 발명의 개개의 바람직한 측면은 하기 실시양태이다:

[0086]

1. 활성 성분으로서, 로수바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물, 및 에제티미브 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 이층 정제이며, 여기서 각각의 정제 층이 이들 활성 물질 중 하나만을 함유하며 개개의 층의 중량비가 1:2 내지 2:1 (한계치 포함)인 이층 정제.

[0087]

2. 활성 성분으로서, 로수바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물, 및 에제티미브 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 이층 정제이며, 여기서 에제티미브 층이 스테아르산 또는 그의 허용되는 염인, 0.15 내지 0.5 중량%의 활택제를 포함하는 것인 이층 정제.

[0088]

3. 활성 성분으로서, 로수바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물, 및 에제티미브 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 이층 정제이며, 여기서 에제티미브 층이 셀룰로스 및 그의 유도체가 실질적으로 없거나, 여기서 에제티미브 층이 과립외 상에서만 셀룰로스 및 그의 유도체 (바람직하게는 미세결정질 셀룰로스)를 에제티미브 층의 중량에 대하여, 한계치를 포함하여, 최대 10.5 중량%의 농도로 포함하는 것인 이층 정제.

[0089]

4. 활성 성분으로서 로수바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물, 및 에제티미브 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 이층 정제이며, 여기서 로수바스타틴 층이 염기성 안정화 부형제가 실질적으로 없는 것인 이층 정제.

[0090]

5. 활성 성분으로서, 로수바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물, 및 에제티미브 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 이층 정제이며, 여기서 각각의 정제 층이 이들 활성 물질 중 하나만을 함유하며 개개의 층의 중량비가 1:2 내지 2:1 (한계치 포함)이며, 여기서 에제티미브 층이 스테아르산 또는 그의 허용되는 염인 활택제를, 에제티미브 층의 중량에 대하여 0.15 내지 0.5 중량%의 농도로 포함하는 것인 이층 정제.

[0091]

6. 활성 성분으로서, 로수바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물, 및 에제티미브 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 이층 정제이며, 여기서 각각의 정제 층이 이들 활성 물질 중 하나만을 포함하며 개개의 층의 중량비가 1:2 내지 2:1 (한계치 포함)이며, 여기서 에제티미브 층이 셀룰로스 및 그의 유도체가 실질적으로 없거나, 에제티미브 층이 과립외 상에서만 셀룰로스 및 그의 유도체 (바람직하게는 미세결정질 셀룰로스)를 에제티미브 층의 중량에 대하여, 한계치를 포함하여, 최대 10.5 중량%의 농도로 포함하는 것인 이층 정제.

[0092]

7. 활성 성분으로서, 로수바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물, 및 에제티미브 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 이층 정제이며, 여기서 각각의 정제 층이 이들 활성 물질 중 하나만을 함유하며 개개의 층의 중량비가 1:2 내지 2:1 (한계치 포함)이며, 여기서 로수바스타틴 층이 염기성 안정화 부형제가 실질적으로 없는 것인 이층 정제.

[0093]

8. 활성 성분으로서, 로수바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물, 및 에제티미브 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 이층 정제이며, 여기서 각각의 정제 층이 이들 활성 물질 중 하나만을 함유하며 개개의 층의 중량비가 1:2 내지 2:1 (한계치 포함)이며, 에제티미브 층이 스테아르산 또는 그의 허용되는 염인 활택제를, 에제티미브 층의 중량에 대하여 0.15 내지 0.5 중량%의 농도로 포함하며, 여기서 에제티미브 층이 셀룰로스 및 그의 유도체가 실질적으로 없거나, 여기서 에제티미브 층이 과립외 상에서만 셀룰로스 및 그의 유도체 (바람직하게는 미세결정질 셀룰로스)를 에제티미브 층의 중량에 대하여, 한계치를 포함하여, 최대 10.5 중량%의 농도로 포함하는 것인 이층 정제.

[0094]

9. 활성 성분으로서, 로수바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물, 및 에제티미브 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 이층 정제이며, 여기서 각각의 정제 층이 이들 활성 물질 중 하나만을 함유하며 개개의 층의 중량비가 1:2 내지 2:1 (한계치 포함)이며, 여기서 에제티미브 층이 스테아르산 또는 그의 허용되는 염인 활택제를, 에제티미브 층의 중량에 대하여 0.15 내지 0.5 중량%의 농도로 포함하며, 여기서 로수바스타틴 층이 염기성 안정화 부형제가 실질적으로 없는 것인

이층 정제.

- [0095] 10. 활성 성분으로서, 로수바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물, 및 에제티미브 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 이층 정제이며, 여기서 각각의 정제 층이 이들 활성 물질 중 하나만을 포함하며 개개의 층의 상호 중량비가 1:2 내지 2:1 (한계치 포함)이며 여기서 에제티미브 층이 셀룰로스 및 그의 유도체가 실질적으로 없거나, 여기서 에제티미브 층이 과립의 상에서만 셀룰로스 및 그의 유도체 (바람직하게는 미세결정질 셀룰로스)를 에제티미브 층의 중량에 대하여, 한계치를 포함하여, 최대 10.5 중량%의 농도로 포함하며, 여기서 로수바스타틴 층이 염기성 안정화 보조 물질이 실질적으로 없는 것인 이층 정제.
- [0096] 11. 활성 성분으로서, 로수바스타틴 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물, 및 에제티미브 또는 그의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 수화물 또는 용매화물을 포함하는 이층 정제이며, 여기서 각각의 정제 층이 이들 활성 물질 중 하나만을 함유하며 개개의 층의 중량비가 1:2 내지 2:1 (한계치 포함)이며, 여기서 에제티미브 층이 스테아르산 또는 그의 허용되는 염인 활택제를, 에제티미브 층의 중량에 대하여 0.15 내지 0.5 중량%의 농도로 포함하며, 여기서 에제티미브 층이 셀룰로스 및 그의 유도체가 실질적으로 없거나, 여기서 에제티미브 층이 과립의 상에서만 셀룰로스 및 그의 유도체 (바람직하게는 미세결정질 셀룰로스)를 에제티미브 층의 중량에 대하여, 한계치를 포함하여, 최대 10.5 중량%의 농도로 포함하며, 여기서 로수바스타틴 층이 염기성 안정화 부형제가 실질적으로 없는 것인 이층 정제.
- [0097] 12. 본 발명의 실시양태 1 내지 실시양태 11 중 어느 한 실시양태에 따른 이층 정제의 제조 방법.
- [0098] 13. 본 발명의 실시양태 1 내지 실시양태 12 중 어느 한 실시양태에 따른 이층 정제의 제조 방법이며, 여기서 에제티미브 층이 습윤제로서 물을 사용한 습식 과립화에 의해 제조되고, 로수바스타틴 층이 직접 혼합 및 직접 압축에 의해 제조되며, 압축 압력의 비가 1:2 내지 1:10의 비 범위인 것인 제조 방법.
- [0099] 이들 실시양태는 조성물의 안정성 및 조성물로부터의 활성 물질의 방출률 및 생물학적 이용률의 개선에 예기치 않은 효과를 초래하여, 정제 층 내의 개개의 활성 물질의 균등하지 않은 함량 및 제조 동안에 정제의 바람직하지 않은 마모에 관한 문제점을 해결한다.
- [0100] **실시예**
- [0101] 이하의 실시양태 예는 단지 본 발명을 예시하고 설명하기 위해 제공되는 것이며, 특허청구범위의 표현법에 의해서만 범위가 정해지는 보호 범위를 어떠한 경우에도 제한하고자 하는 것이 아니다. 조성물 또는 제조 방법의 임의의 다른 변형은, 상기 변형이 활성 물질 둘 다의 용출 프로파일 및 조성물의 안정성을 유지하는 것과 일치하여 구현되는 경우, 가능하다.
- [0102] **에제티미브 층의 안정적인 제제의 실시예**
- [0103] 모든 실시예 1 내지 실시예 6에서 에제티미브 층을 위한 정제화 블렌드는 과립화 습윤제로서 물을 사용한 습식 과립화에 의해 제조하였다.

[0104] 실시예 1

물질명	기능	조성 (mg/tbl)
과립		
에제티미브	활성 성분	10.0
락토스 일수화물	충전제	141.0
크로스카르멜로스의 나트륨 염	붕해제	12.0
소듐 라우릴 술페이트	계면활성제	4.0
포비돈 25	결합제	8.0
과립의 상		
미세결정질 셀룰로스	충전제, 결합제	20.0
크로스카르멜로스의 나트륨 염	붕해제	4.0
스테아르산마그네슘	활택제	1.0
총 - 총계:		200.0

[0105]

[0106] 실시예 2

물질명	기능	조성 (mg/tbl)
과립		
에제티미브	활성 성분	10.0
락토스 일수화물	충전제	137.0
카르복시메틸 전분의 나트륨 염	붕해제	14.0
소듐 스테아릴 술페이트	계면활성제	4.0
히드록시프로필 메틸셀룰로스 (메토셀 E5)	결합제	8.0
과립의 상		
미세결정질 셀룰로스	충전제, 결합제	20.4
카르복시메틸 전분의 나트륨 염	붕해제	6.0
스테아르산마그네슘	활택제	0.6
총 - 총계:		200.0

[0107]



[0108] 실시예 3

물질명	기능	조성 (mg/tbl)
과립		
에제티미브	활성 성분	10.0
만니톨	충전제	141.0
크로스카르멜로스의 나트륨 염	붕해제	12.0
소듐 라우릴 술페이트	계면활성제	4.0
포비돈 25	결합제	8.0
과립외 상		
미세결정질 셀룰로스	충전제, 결합제	20.7
크로스카르멜로스의 나트륨 염	붕해제	4.0
스테아르산칼슘	활택제	0.3
총 - 총계:		200.0

[0109]

[0110] 실시예 4

물질명	기능	조성 (mg/tbl)
과립		
에제티미브	활성 성분	10.0
락토스 일수화물	충전제	161.4
크로스카르멜로스의 나트륨 염	붕해제	12.0
소듐 라우릴 술페이트	계면활성제	4.0
히드록시프로필 메틸셀룰로스 (메토셀 E5)	결합제	8.0
과립외 상		
미세결정질 셀룰로스	충전제, 결합제	-
크로스카르멜로스의 나트륨 염	붕해제	4.0
스테아르산알루미늄	활택제	0.6
총 - 총계:		200.0

[0111]

[0112] 실시예 5

물질명	기능	조성 (mg/tbl)
과립		
에제티미브	활성 성분	10.0
만니톨	충전제	141.0
크로스카르멜로스의 나트륨 염	붕해제	12.0
소듐 라우릴 술페이트	계면활성제	4.0
포비돈 25	결합제	8.0
과립의 상		
미세결정질 셀룰로스	충전제, 결합제	20.0
크로스카르멜로스의 나트륨 염	붕해제	4.0
스테아르산	활택제	1.0
총 - 총계:		200.0

[0113]

[0114] 실시예 6

물질명	기능	조성 (mg/tbl)
과립		
에제티미브	활성 성분	10.0
락토스 일수화물	충전제	161.0
크로스카르멜로스의 나트륨 염	붕해제	12.0
소듐 라우릴 술페이트	계면활성제	4.0
포비돈 25	결합제	8.0
과립의 상		
미세결정질 셀룰로스	충전제, 결합제	-
크로스카르멜로스의 나트륨 염	붕해제	4.0
스테아르산마그네슘	활택제	1.0
총 - 총계:		200.0

[0115]

[0116] 로수바스타틴 층의 안정적인 제제의 실시예

[0117] 모든 실시예 7 내지 실시예 12에서 로수바스타틴 층을 위한 정제화 블렌드는 직접 혼합에 의해 제조하였다.

[0118] 실시예 7

물질명	기능	조성 (mg/tbl)
로수바스타틴 층		
로수바스타틴 칼슘 염	활성 성분	41.6
락토스 일수화물	충진제, 결합제	244.0
미세결정질 셀룰로스	충진제, 결합제	94.0
콜로이드성 이산화규소	활택제	2.4
크로스카르멜로스의 나트륨 염	붕해제	12.0
스테아르산마그네슘	활택제	6.0
층 - 총계:		400.0

[0119]

[0120] 실시예 8

물질명	기능	조성 (mg/tbl)
로수바스타틴 층		
로수바스타틴 칼슘 염	활성 성분	41.6
락토스 일수화물	충진제, 결합제	244.0
미세결정질 셀룰로스	충진제, 결합제	94.0
활석 / 탭컴 파우더	활택제	2.4
크로스카르멜로스의 나트륨 염	붕해제	12.0
스테아르산마그네슘	활택제	6.0
층 - 총계:		400.0

[0121]

[0122] 실시예 9

물질명	기능	조성 (mg/tbl)
로수바스타틴 층		
로수바스타틴 칼슘 염	활성 성분	41.6
만니톨	충진제, 결합제	244.0
24 미세결정질 셀룰로스	충진제, 결합제	94.0
콜로이드성 이산화규소	활택제	2.4
크로스카르멜로스의 나트륨 염	붕해제	12.0
스테아르산알루미늄	활택제	6.0
층 - 총계:		400.0

[0123]

[0124] 실시예 10

물질명	기능	조성 (mg/tbl)
로수바스타틴 층		
로수바스타틴 칼슘 염	활성 성분	41.6
만니톨	충전제, 결합제	240.0
미세결정질 셀룰로스	충전제, 결합제	94.0
콜로이드성 이산화규소	활택제	2.4
카르복시메틸 전분의 나트륨 염	붕해제	16.0
스테아르산칼슘	활택제	6.0
층 - 총계:		<b>400.0</b>

[0125]

[0126] 실시예 11

물질명	기능	조성 (mg/tbl)
로수바스타틴 층		
로수바스타틴 칼슘 염	활성 성분	20.8
락토스 일수화물	충전제, 결합제	122.0
미세결정질 셀룰로스	충전제, 결합제	47.0
콜로이드성 이산화규소	활택제	1.2
크로스카르멜로스의 나트륨 염	붕해제	6.0
스테아르산마그네슘	활택제	3.0
층 - 총계:		<b>200.0</b>

[0127]

[0128] 실시예 12

물질명	기능	조성 (mg/tbl)
로수바스타틴 층		
로수바스타틴 칼슘 염	활성 성분	10.4
락토스 일수화물	충전제, 결합제	61.0
미세결정질 셀룰로스	충전제, 결합제	23.5
콜로이드성 이산화규소	활택제	0.6
크로스카르멜로스의 나트륨 염	붕해제	3.0
스테아르산마그네슘	활택제	1.5
층 - 총계:		<b>100.0</b>

[0129]

[0130] 에제티미브 층 및 로수바스타틴 층을 포함하는 이중 정제의 안정적인 제제

[0131] 실시예 13 내지 실시예 15

물질명	조성 (mg/tbl)		
	실시예 13	실시예 14	실시예 15
에제티미브 층	실시예 1에 따름	실시예 1에 따름	실시예 1에 따름
로수바스타틴 층	실시예 7에 따름	실시예 11에 따름	실시예 12에 따름
정제 코어 - 총계:	600.0	400.0	300.0
코팅 층			
히드록시프로필 메틸셀룰로스	10.45	6.97	5.23
폴리에틸렌 글리콜 6000	1.50	1	0.75
이산화티타늄	1.20	0.8	0.6
활석	1.80	1.2	0.9
적색 산화철	0.05	-	-
황색 산화철	-	0.03	-
정제 - 총계:	615.0	410.0	307.48

[0132]

[0133] 유럽 약전에 따른 방법을 사용하여 결정된 마모는 실시예 13 내지 실시예 15의 경우 0.2% 미만이었다.

[0134] 용출 시험 동안에, 90 중량% 초과인 표기된 양의 에제티미브가 30분 후 정제로부터 방출되었다:

시험	실시예 13	실시예 14	실시예 15
이층 정제의 붕해 시간	3분	4분	3분
30분 후 방출된 에제티미브 (중량%, 10개 정제의 평균값)	98.3%	94.7	97.6%
30분 후 방출된 에제티미브 (중량%, 10개 정제의 최소 측정 값)	96.5%	90.7%	94.3
30분 후 방출된 로수바스타틴 (중량%, 10개 정제의 평균값)	97.6%	99.6%	99.6%
30분 후 방출된 로수바스타틴 (중량%, 10개 정제의 최소 측정 값)	95.6%	98.3%	95.7%

[0135]

시험	실시예 13	실시예 14	실시예 15
제조 후 에제티미브의 함량, 10개 정제의 평균값 (최소 및 최대 측정 값)	10.2 mg (9.9 - 10.3 mg)	10.1 mg (10.0 - 10.2 mg)	10.2 mg (9.9 - 10.2 mg)
제조 후 로수바스타틴의 함량, 10개 정제의 평균값 (최소 및 최대 측정 값)	40.2 mg (39.3 - 40.4 mg)	20.1 mg (19.8 - 20.2 mg)	10.2 mg (9.8 - 10.3 mg)

[0136]

[0137]

실시예 16 내지 실시예 18

물질명	조성 (mg/tbl)		
	실시예 16	실시예 17	실시예 18
에제티미브 층	실시예 2에 따름	실시예 4에 따름	실시예 5에 따름
로수바스타틴 층	실시예 8에 따름	실시예 11에 따름	실시예 12에 따름
정제 코어 - 총계:	600.0	400.0	300.0
코팅 층			
히드록시프로필 메틸셀룰로스	10.45	6.97	5.23
폴리에틸렌 글리콜 6000	1.50	1	0.75
이산화티타늄	1.20	0.8	0.6
활석	1.80	1.2	0.9
적색 산화철	0.05	-	-
황색 산화철	-	0.03	-
정제 - 총계:	615.0	410.0	307.48

[0138]

[0139] 유럽 약전에 따른 방법을 사용하여 결정된 마모는 실시예 16 내지 실시예 18의 경우 0.2% 미만이었다.

시험	실시예 16	실시예 17	실시예 18
이층 정제의 붕해 시간	3분	3분	4분
30분 후 방출된 에제티미브 (중량%, 10개 정제의 평균값)	96.2%	93.4	97.1%
30분 후 방출된 에제티미브 (중량%, 10개 정제의 최소 측정 값)	86.5%	85.3%	93.2%
30분 후 방출된 로수바스타틴 (중량%, 10개 정제의 평균값)	97.1%	97.1%	97.5%
30분 후 방출된 로수바스타틴 (중량%, 10개 정제의 최소 측정 값)	96.3%	93.1%	96.7%

[0140]

[0141] 실시예 19 내지 실시예 21

물질명	조성 (mg/tbl)		
	실시예 19	실시예 20	실시예 21
에제티미브 층	실시예 1에 따름	실시예 3에 따름	실시예 6에 따름
로수바스타틴 층	실시예 9에 따름	실시예 11에 따름	실시예 12에 따름
정제 코어 - 총계:	600.0	400.0	300.0
코팅 층			
히드록시프로필 메틸셀룰로스	10.45	6.97	5.23
폴리에틸렌 글리콜 6000	1.50	1	0.75
이산화티타늄	1.20	0.8	0.6
활석	1.80	1.2	0.9
적색 산화철	0.05	-	-
황색 산화철	-	0.03	-
정제 - 총계:	615.0	410.0	307.48

[0142]

[0143] 유럽 약전에 따른 방법을 사용하여 결정된 마모는 실시예 19 내지 실시예 21의 경우 0.2% 미만이었다.

시험	실시예 19	실시예 20	실시예 21
이층 정제의 붕해 시간	5분	3분	4분
30분 후 방출된 에제티미브 (중량%, 10개 정제의 평균값)	96.2%	98.2%	97.4%
30분 후 방출된 에제티미브 (중량%, 10개 정제의 최소 측정 값)	86.5%	95.8%	90.9%
30분 후 방출된 로수바스타틴 (중량%, 10개 정제의 평균값)	97.1%	97.4%	98.2%
30분 후 방출된 로수바스타틴 (중량%, 10개 정제의 최소 측정 값)	96.3%	94.7%	96.4%

[0144]

[0145] **비교 실시예**

[0146] 모든 비교 실시예 A 내지 비교 실시예 D에서, 에제티미브 층을 위한 정제화 블렌드는 실시예 1 내지 실시예 6에  
서와 동일한 방식으로, 즉 과립화 습윤제로서 물을 사용한 습식 과립화에 의해 제조하였으며, 로수바스타틴 층  
을 위한 정제화 블렌드는 실시예 7 내지 실시예 12에서와 동일한 방식으로, 즉 직접 혼합에 의해 제조하였다.  
압축 후, 실시예 13에서와 동일한 방식으로 코팅을 이층 정제 상에 적용하였다.



[0147] 비교 실시예 A - 스테아르산마그네슘 함량 1 중량% 및 1.5 중량%

물질명	조성 A1 (mg/tbl)	조성 A2 (mg/tbl)
<b>에제티미브 과립:</b>		
에제티미브	10.0	10.0
락토스 일수화물	140.0	139.0
크로스카르멜로스의 나트륨 염	12.0	12.0
소듐 라우릴 술페이트	4.0	4.0
포비돈 25	8.0	8.0
<b>과립외 상:</b>		
미세결정질 셀룰로스	20.0	20.0
크로스카르멜로스의 나트륨 염	4.0	4.0
스테아르산마그네슘	2.0	3.0
<b>에제티미브 총 - 총계:</b>	<b>200.0</b>	<b>200.0</b>
<b>로수바스타틴 총:</b>		
로수바스타틴 칼슘 염	41.6	41.6
락토스 일수화물	244.0	244.0
미세결정질 셀룰로스	94.0	94.0
콜로이드성 이산화규소	2.4	2.4
크로스카르멜로스의 나트륨 염	12.0	12.0
스테아르산마그네슘	6.0	6.0
<b>로수바스타틴 총 - 총계:</b>	<b>400.0</b>	<b>400.0</b>
<b>정제 - 총계:</b>	<b>600.0</b>	<b>600.0</b>

[0148]

시험	비교 실시예 A1	비교 실시예 A2
이층 정제의 붕해 시간	4분	5분
30분 후 방출된 에제티미브 (중량%, 10개 정제의 평균값)	84.7%	81.1%
30분 후 방출된 에제티미브 (중량%, 10개 정제의 최소 측정 값)	79.1%	77.3%
30분 후 방출된 로수바스타틴 (중량%, 10개 정제의 평균값)	97.1%	97.4%
30분 후 방출된 로수바스타틴 (중량%, 10개 정제의 최소 측정 값)	96.3%	94.7%

[0149]

[0150] 정제 A2 및 실시예 13에 따른 정제의 용출 프로파일을 도 1에 나타냈다.

[0151] 비교 실시예 B - 층의 비 1:3 및 3:1

물질명	조성 B1 (mg/tbl)	조성 B2 (mg/tbl)
<b>에제티미브 과립:</b>		
에제티미브	10.0	10.0
락토스 일수화물	90.5	224.8
크로스카르멜로스의 나트륨 염	8.0	16.0
소듐 라우릴 술페이트	2.7	5.3
포비돈 25	5.3	10.6
<b>과립외 상:</b>		
미세결정질 셀룰로스	13.3	26.6
크로스카르멜로스의 나트륨 염	2.7	5.3
스테아르산마그네슘	0.6	1.3
<b>에제티미브 층 - 총계:</b>	<b>133.1</b>	<b>299.9</b>
<b>로수바스타틴 층:</b>		
로수바스타틴 칼슘 염	41.6	10.4
락토스 일수화물	244.0	61.0
미세결정질 셀룰로스	94.0	23.5
콜로이드성 이산화규소	2.4	0.6
크로스카르멜로스의 나트륨 염	12.0	3.0
스테아르산마그네슘	6.0	1.5
<b>로수바스타틴 층 - 총계:</b>	<b>400.0</b>	<b>100.0</b>
<b>정제 - 총계:</b>	<b>533.1</b>	<b>399.9</b>

[0152]

[0153] 유럽 약전에 따른 방법을 사용하여 결정된 마모는 조성 B1의 경우 4%이며 조성 B2의 경우 6%이었다.

시험	비교 실시예 B1	비교 실시예 B2
제조 후 에제티미브의 함량 (10개 정제의 평균값, 최소 및 최대 측정 값)	10.2 mg (9.3 - 10.6 mg)	10.1 mg (9.1 - 10.7 mg)
제조 후 로수바스타틴의 함량 (10개 정제의 평균값, 최소 및 최대 측정 값)	39.9 mg (37.6 - 42.4 mg)	40.2 mg (38.0 - 42.7 mg)

[0154]

[0155] 비교 실시예 C - 에제티미브 층의 과립내 상 중의 미세결정질 셀룰로스

물질명	기능	조성 (mg/tbl)
<b>과립</b>		
에제티미브	활성 성분	10.0
락토스 일수화물	충전제	131.0
미세결정질 셀룰로스	충전제, 결합제	10.0
크로스카르멜로스의 나트륨 염	붕해제	12.0
소듐 라우릴 술페이트	계면활성제	4.0
포비돈 25	결합제	8.0
<b>과립의 상</b>		
미세결정질 셀룰로스	충전제, 결합제	20.0
크로스카르멜로스의 나트륨 염	붕해제	4.0
스테아르산마그네슘	활택제	1.0
<b>층 - 총계:</b>		<b>200.0</b>
물질명	기능	조성 (mg/tbl)
<b>로수바스타틴 층</b>		
로수바스타틴 칼슘 염	활성 성분	41.6
락토스 일수화물	충전제, 결합제	244.0
미세결정질 셀룰로스	충전제, 결합제	94.0
콜로이드성 이산화규소	활택제	2.4
크로스카르멜로스의 나트륨 염	붕해제	12.0
스테아르산마그네슘	활택제	6.0
<b>층 - 총계:</b>		<b>400.0</b>

[0156]

시험	비교 실시예 C
이층 정제의 붕해 시간	7분
30분 후 방출된 에제티미브 (중량%, 10개 정제의 평균값)	82.6%
30분 후 방출된 에제티미브 (중량%, 10개 정제의 최소 측정 값)	77.3%
30분 후 방출된 로수바스타틴 (중량%, 10개 정제의 평균값)	98.2%
30분 후 방출된 로수바스타틴 (중량%, 10개 정제의 최소 측정 값)	96.4

[0157]

[0158] 에제티미브 방출의 용출 프로파일을 측정하고 실시예 13 및 실시예 21에 따른 정제의 용출 프로파일과 비교하였다. 비교 실시예 C에 따른 정제 및 실시예 13 및 실시예 21에 따른 정제의 용출 프로파일을 도 2에 나타냈다.

[0159] 비교 실시예 D - 인산수소칼슘을 사용한 로수바스타틴 층의 안정화

물질명	조성 (mg/tbl)
<b>에제티미브 과립:</b>	
에제티미브	10.0
락토스 일수화물	141.0
크로스카르멜로스의 나트륨 염	12.0
소듐 라우릴 술페이트	4.0
포비돈 25	8.0
<b>과립의 상:</b>	
미세결정질 셀룰로스	20.0
크로스카르멜로스의 나트륨 염	4.0
스테아르산마그네슘	1.0
<b>에제티미브 층 - 총계:</b>	<b>200.0</b>
<b>로수바스타틴 층:</b>	
로수바스타틴 칼슘 염	41.6
락토스 일수화물	224.0
인산수소칼슘	20
미세결정질 셀룰로스	94.0
콜로이드성 이산화규소	2.4
크로스카르멜로스의 나트륨 염	12.0
스테아르산마그네슘	6.0
<b>로수바스타틴 층 - 총계:</b>	<b>400.0</b>
<b>코팅 층:</b>	
히드록시프로필 메틸셀룰로스	10.45
폴리에틸렌 글리콜 6000	1.50
이산화티타늄	1.20
활석	1.80

[0160]

적색 산화철	0.05
황색 산화철	-
<b>정제 - 총계:</b>	<b>615.0</b>

[0161]

[0162] 인산수소칼슘으로 안정화된 비교 실시예 D에 따른 이층 정제, 및 실시예 13에 따른 이층 정제를 6개월 동안 40 °C 및 75% 상대 습도의 조건에서 안정성 시험에 노출시켰다. 결과는 본 발명에 따른 이층 정제가 인산수소칼슘

으로 안정화된 이층 정제만큼 안정하다는 것을 보여준다.

시험	비교 실시예 2	실시예 13
에제티미브의 불순물의 총 함량 (10개 정제의 평균값, 최소 및 최대 측정 값)	0.06% ( $< 0.05 - 0.06\%$ )	$< 0.05\%$ ( $< 0.05 - 0.06\%$ )
로수바스타틴의 불순물의 총 함량 (10개 정제의 평균값, 최소 및 최대 측정 값)	0.28% 0.20 - 0.32	0.31 (0.24 - 0.37%)

#### 사용된 방법

달리 명시되지 않는 한, Ph. Eur. (유럽 약전)에 따른 방법이 사용되었다.

활성 성분의 함량의 가변성, 함량의 균일성, 마모, 봉해 시간, 강도

- Ph. Eur (유럽 약전)에 따름

용출 측정

- Ph. Eur (유럽 약전)에 따른 교반기를 갖춘 장치.

- 900 ml, 인산염 완충제, pH  $7.0 \pm 0.05$ 를 가짐, 0.5%의 소듐 라우릴 술페이트 사용, 75 rpm

- UV 또는 PDA 검출기를 갖춘 칼럼 검출기, 칼럼 키네텍스(Kinetex) 2,6  $\mu$ , C18, 30 x 4.60 mm 또는 그의 등가물, 이동상 0.1%의 인산 : 메탄올 (42:58 v/v), 용매 아세토니트릴 : 물 (60:40, v/v), 검출 242 nm를 사용하는 HPLC 크로마토그래피

안정성

- 안정성 시험, 6개월 동안 40°C 및 75% 상대 습도의 조건에서 저장

- UV (PDA) 검출기, 게미니(Gemini) C6-페닐 칼럼, 3  $\mu$ m, 150 x 4.6 mm 또는 그의 등가물, 하기 표에 명시된 바와 같은 구배 프로그램으로 1000 ml의 물 (구성성분 A) 및 메탄올 (구성성분 B)당 1.0 ml의 인산 이동상, 검출 245 nm를 사용하는 HPLC 크로마토그래피에 대한 구배 용리 방법

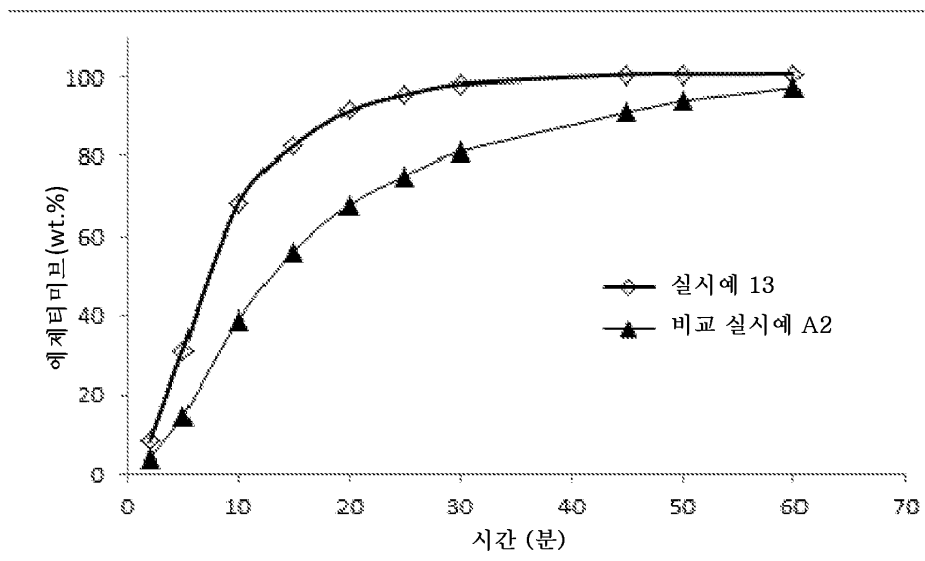
시간 (분)	구성성분 A (% v/v)	구성성분 B (% v/v)
0	45	55
11.0	40	60
14.0	25	75
19.0	25	75
19.5	45	55
23.0	45	55

함량의 가변성, 균일성

- 칼럼 온도 조절 장치 및 UV 검출기, 칼럼 게미니 C6-페닐, 3  $\mu$ m, 150 x 4.6 mm (페노메넥스(Phenomenex)) 또는 그의 등가물, 이동상 0.085%의 인산 : 메탄올 (35: 65, v/v), 검출 245 nm를 사용하는 HPLC 크로마토그래피.

## 도면

### 도면1



### 도면2

