

(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.<sup>7</sup>  
A61K 31/397  
A61K 31/366

(11) 공개번호 10-2005-0045993  
(43) 공개일자 2005년05월17일

(21) 출원번호 10-2005-7001458

(22) 출원일자 2005년01월26일

번역문 제출일자 2005년01월26일

(86) 국제출원번호 PCT/US2003/022889

(87) 국제공개번호 WO 2004/010993

국제출원출원일자 2003년07월22일

국제공개일자 2004년02월05일

(30) 우선권주장 60/398,691 2002년07월26일 미국(US)

(71) 출원인 머크 샤프 앤드 돔 리미티드  
영국 허트포드셔 이엔11 9비유 호데스돈 허트포드 로오드  
쉐링 코포레이션

(72) 발명자 미국 뉴저지주 07033 케늘위어스시 개롭핑 힐 로드 2000  
무어윌리엄디  
영국 이엔11 9비유 허트포드셔 호데스돈 허트포드 로드  
피츠패트릭슨  
영국 이엔11 9비유 허트포드셔 호데스돈 허트포드 로드  
자일러크리슈티안  
영국 이엔11 9비유 허트포드셔 호데스돈 허트포드 로드  
사클라트발라로버트  
영국 이엔11 9비유 허트포드셔 호데스돈 허트포드 로드  
페츠키더린알  
영국 이엔11 9비유 허트포드셔 호데스돈 허트포드 로드  
초윙키피립  
미국 뉴저지주 07033-0530 케닐위스 갠로핑 힐 로드 2000

(74) 대리인 김영관  
홍동오

심사청구 : 없음

(54) 콜레스테롤 흡수 억제제, HMG-CoA 리덕타제 억제제 및 안정화제를 포함하는 조성물

명세서

발명의 배경

본 발명은 지질 관리 및 죽상동맥경화성 질환 및 관련 상태와 질환 발생의 예방 및 치료용으로 유용한, 3-하이드록시-3-메틸글루타릴 조효소 A(HMG-CoA) 리덕타제 억제제, 특히 심바스타틴과 콜레스테롤 흡수 억제제, 특히 에제티미베, 또는 이들 화합물의 약제학적으로 허용되는 염, 용매화물 또는 에스테르의 배합물을 포함하는 벌크 조성물 및 경구 용량 단위용 약제학적 제형에 관한 것이다.

몇세기 동안, 상승된 혈중 콜레스테롤이 관상 심장 질환(CHD)에 대한 주요 위험 요소임이 명백해졌으며, 많은 연구로 CHD 발생의 위험성은 지질 저하 치료요법으로 감소시킬 수 있음이 밝혀졌다. 1987년 이전에는, 지질 강하 의약품은 필수적으로 저급 포화 지방 및 콜레스테롤 식이, 담즙산 격리제(콜레스티라민 및 콜레스티폴), 니코틴산(니아신), 피브레이트 및 프로부콜로 제한되었다. 불행히도, 이들 치료 모두는 제한된 효능 또는 내약성 또는 이들 둘다를 갖고 있다. HDL(고밀도 지단백질) 콜레스테롤의 증가와 동반된 LDL(저밀도 지단백질) 콜레스테롤의 상당한 감소는 니코틴산이 첨가되거나 첨가되지 않은 지질 강하 식이와 담즙산 격리제의 배합물로 달성될 수 있었다. 그러나, 이러한 치료요법은 시행하거나 허용되기가 용이하지 않으므로 전문적인 지질 클리닉을 제외하고는 흔히 성공하지 못했다. 피브레이트는 증가된 HDL 콜레스테롤과 동반된 LDL 콜레스테롤의 적절한 감소 및 트리글리세라이드의 상당한 감소를 유발시키며, 이들 약물은 내약성이 우수하기 때문에 보다 광범위하게 사용되어 왔다. 프로부콜은 LDL 콜레스테롤을 단지 소량 감소시키며 또한 HDL 콜레스

테를을 감소시키는데, 이는 HDL 콜레스테롤 수준과 CHD 위험성 사이의 강한 역 관계 때문에 일반적으로 바람직하지 않은 것으로 간주된다. 1987년에는 최초의 HMG-CoA 리덕타제 억제제인 로바스타틴이 처방용으로 사용하기 위해 도입됨에 따라 처음으로 내과의들은 부작용이 거의 없이 혈장 콜레스테롤을 크게 감소시킬 수 있었다.

최근의 연구는, 모두 HMG-CoA 리덕타제 억제제 부류의 일원인 로바스타틴, 심바스타틴 및 프라바스타틴이 관상 및 경동맥에서 죽상동맥경화성 병소의 진행을 둔화시킨다는 것을 명백히 입증하고 있다. 심바스타틴 및 프라바스타틴은 또한 관상 심장 질환 발생의 위험을 감소시키는 것으로 나타났으며, 심바스타틴의 경우 관상 사망의 위험과 전체 사망율의 매우 현저한 감소가 스칸디나비아 심바스타틴 생존 연구(Scandinavian Simvastatin Survival Study)에 의해 제시되었다. 상기 연구는 또한 뇌혈관 질환 발생의 감소에 대한 몇가지 증거를 제공한다.

심바스타틴으로 달성된, 관상 사망율의 위험과 사망율의 상당한 감소에 불구하고, 치료된 환자에는 여전히 상당한 위험이 존재한다. 예를 들어, 스칸디나비아 심바스타틴 생존 연구에서 관상 사망의 위험이 42% 감소되었으나, 치료된 환자의 5%는 여전히 본 5년간의 연구 과정에 걸쳐서 질병으로 사망하였다. 위험의 추가 감소가 명백히 요구된다.

에제티미베[참조: 미국 특허 제5,767,115호 및 Re. 37721에 기재됨]과 같은 특정 하이드록시-치환된 아제티딘은 현재 죽상동맥경화증의 치료 및 예방시에 콜레스테롤저하제로서 유용한 것으로 공지되어 있다. 콜레스테롤 에스테르는 죽상동맥경화성 병변의 주요 성분이며 동맥 벽 세포내 콜레스테롤의 주요 저장형태이다. 콜레스테롤 에스테르의 형성도 식이 콜레스테롤의 장 흡수에서 중요 단계이다. 따라서, 콜레스테롤 에스테르 형성의 억제 및 혈청 콜레스테롤의 감소는 죽상동맥경화성 병변 형성의 진행을 억제하고, 동맥 벽내 콜레스테롤 에스테르의 축적을 감소시키고, 식이 콜레스테롤의 장 흡수를 차단할 것이다.

추가 위험 감소는 지질 관리를 제공하고 죽상동맥경화성 질환의 위험을 치료하거나 감소시키기 위한, 심바스타틴과 같은 HMG-CoA 리덕타제 억제제와 에제티미베와 같은 콜레스테롤 흡수 억제제를 포함하는 배합 치료요법을 이용하여 달성할 수 있으며, 이러한 2가지 활성 제제의 병용은 미국 특허 제5,846,966호에 기재되어 있다. 에제티미베는 심바스타틴과 같은 HMG-CoA 리덕타제처럼 1일 1회 경구 투여될 수 있기 때문에, 2개의 활성 제제를, 안정하고 활성 제제의 분해를 최소화하는 제형을 사용하여 정제와 같은 경구 투여가능한 단일 약제학적 용량 단위로 배합하는 것이 유리할 수 있다.

본 발명은 최소한의 원치않는 분해 부산물 및 바람직하지 않은 저장수명 안정성을 갖는 고품질의 완제품을 제공하는 완건(頑健) 공정으로 제조할 수 있는 심바스타틴과 에제티미베를 포함하는 벌크 약제학적 조성물 및 약제학적 경구 용량 단위용의 신규한 제형을 제공함으로써 이러한 요구를 충족시킨다.

발명의 요약

본 발명은 목적하는 안정성을 갖지만 아스코르브산의 존재를 필요로 하지 않을뿐 아니라 예비젤라틴화된 전분의 존재도 필요로 하지 않는, 콜레스테롤 흡수 억제제와 HMG-CoA 리덕타제 억제제를 포함하는 신규한 약제학적 제형을 제공한다.

보다 특히, 본 발명은 에제티미베와 같은 콜레스테롤 흡수 억제제 1 내지 20중량%; 심바스타틴과 같은 HMG-CoA 리덕타제 억제제 1 내지 80중량%; 및 BHA와 같은 안정화제 0.01 내지 2중량%를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 당해 조성물은 미정질 셀룰로즈 1 내지 80중량%; 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 0.5 내지 10중량%; 마그네슘 스테아레이트 0.1 내지 4중량%; 및 락토즈 25 내지 70중량%를 추가로 포함한다. 당해 조성물은 또한, 임의로 하나 이상의 크로스카멜로즈 나트륨, 시트르산, 아스코르브산 및 프로필 갈레이트를 포함할 수 있다. 당해 조성물이 아스코르브산을 포함할 수 있다 해도, 목적하는 결과를 수득하기 위해서 아스코르브산을 포함하는 것이 필수적이지는 않다. 마찬가지로, 당해 조성물이 예비젤라틴화된 전분을 포함할 수 있다 해도, 목적하는 결과를 수득하기 위해서 예비젤라틴화된 전분을 포함할 필요는 없다. 당해 조성물은 벌크 형태로 제조할 수 있으며, 고콜레스테롤혈증을 포함하는 고지혈증과 같은 혈관 상태를 치료하고 죽상동맥경화성 질환 및 심근경색과 같은 상황의 발생을 치료하는데 유용한, 정제와 같은 개개의 경구 용량 단위로 형성하기에 적합하다.

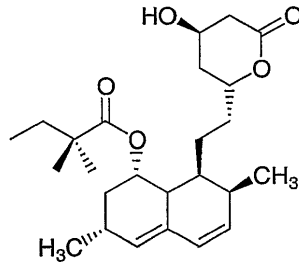
본 발명은 다른 측면은 에제티미베와 같은 콜레스테롤 흡수 억제제 1 내지 20중량%; 하나 이상의 HMG-CoA 리덕타제 억제제 1 내지 80중량%; 및 하나 이상의 안정화제 0.005 내지 10중량%를 포함하는 약제학적 조성물이다. 추가의 측면은 다음의 상세한 설명으로부터 명백할 것이다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 HMG-CoA 리덕타제 억제제 및 콜레스테롤 흡수 억제제의 제형에 관한 것이다. 보다 특히, HMG-CoA 리덕타제 억제제는 예를 들어, 심바스타틴, 로바스타틴, 아트로바스타틴, 플루바스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 피타바스타틴 및 로수바스타틴을 포함하는 스타틴이다. 콜레스테롤 흡수 억제제는 본원에서 참조로 인용되는 미국 특허 제RE 37,721호; 제5,688,990호; 제5,656,624호; 제5,624,920호; 제5,698,548호; 제5,627,176호; 제5,633,246호; 제5,688,785호; 제5,688,787호; 제5,744,467호; 제5,756,470호; 제5,767,115호 및 미국 특허원 제10/166,942호(2002년 6월 11자로 출원)에 기재된 것들로부터 선택될 수 있다. 이러한 화합물을 제조하는 방법도 또한 상기 특허들에 기재되어 있다. 구체적으로는, 본 발명은 심바스타틴 및 에제티미베의 제형에 관한 것이다.

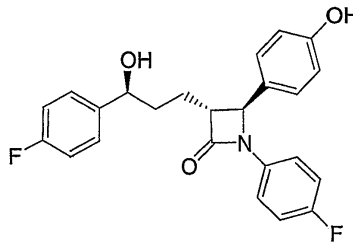
심바스타틴은 전세계적으로 시판되고 있으며 미국에서는 ZOCOR<sup>®</sup>란 상표명하에 시판되고 있다. 이를 제조하는 방법은 특허 및 공보 문헌 중에서 미국 특허 제4,444,784호; 제4,916,239호; 제4,820,850호에 기재되어 있다. 심바스타틴은 하기 화학식 I로서 제시된다.

화학식 I



에제티미베는 현재 미국에서 ZETIA<sup>R</sup>이란 상표명하에 시판되고 있다. ZETIA<sup>R</sup> 제형은 유일한 활성 성분으로서 에제티미베를 함유한다. 에제티미베를 제조하는 방법은 미국 특허 제5,631,365호; 제Re. 37721호; 제5,846,966호; 제5,767,115호; 제6,207,822호; 미국 특허 제10/105,710호(2002년 3월 25일자로 출원됨) 및 PCT 제93/02048호에 기재되어 있다. 에제티미베는 하기 화학식 II로 제시되며, 무수 형태 또는 수화 형태로 존재할 수 있다.

화학식 II



HMG-CoA 리덕타제 억제제 및 콜레스테롤 흡수 억제제 활성 성분, 특히 심바스타틴 및 에제티미베 이외에도, 당해 경구 약제학적 조성물은 미정질 셀룰로즈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈(HPMC), 마그네슘 스테아레이트, 락토즈 및 포비돈(PVP) 중 하나 이상을 함유할 수 있다. 당해 조성물은 또한, 예를 들어, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 2,6-디-3급-부틸-4-메틸페놀(BHT), 프로필 갈레이트, 아스코르브산, 시트르산, 에테레이트 이나트륨 및 메타중아황산칼슘과 같은 항산화제를 포함하는 하나 이상의 안정화제를 포함하며, BHA, 프로필 갈레이트 및 이들의 배합물이 바람직하며, BHA와 프로필 갈레이트의 배합물이 가장 바람직하다. 임의로, 크로스카멜로즈 나트륨(CCNa), 시트르산, 락트산, 말산, 석신산, 타르타르산 및 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA) 및 이의 염 중 하나 이상이 또한 당해 조성물에 포함될 수 있다. 특히, 아스코르브산이 당해 조성물에 포함될 수 있다 해도, 조성물은 우수한 결과를 달성하기 위한 성분으로서 아스코르브산의 존재를 필요로 하지 않는다. 마찬가지로, 예비젤라틴화된 전분이 필요에 따라 당해 조성물에 포함될 수 있다 해도, 조성물은 우수한 결과를 달성하기 위한 성분으로서 예비젤라틴화된 전분의 존재를 필요로 하지 않는다. "아스코르브산"이란 용어가 본원에서 사용되는 경우, 이의 유리 산 및 염 형태, 예를 들어, 나트륨 아스코르베이트를 포함하는 것으로 의도된다.

아스코르브산이 성분인 경우, 조성물, 약제 등을 변색시키는 경향이 있다는 것은 공지되어 있다. 약제학적 정제에서 사용되는 경우, 이러한 변색 효과는 변색을 차폐하기 위해 정제위에 피복물의 사용을 필요로 할 수 있다. 본 발명의 조성물은 아스코르브산을 사용하지 않으면서 제형화할 수 있기 때문에, 이와 같이 아스코르브산 없이 형성된 정제를 피막을 첨가하는 여분의 단계 없이 제조할 수 있다. 물론, 피막은 필요에 따라, 예를 들어, 미적 목적으로 첨가될 수 있으나, 아스코르브산에 의해 유발된 변색을 차폐하기 위해 피복물이 첨가되어야 할 필요는 제거된다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "약제학적 조성물" 및 "조성물"이란 용어는 둘다 2가지의 약제학적 활성 제제, 예를 들어, 심바스타틴 및 에제티미베와 함께 본원에서 기술하는 약제학적으로 불활성인 부형제(활성 제제 및 부형제는 본원에서 당해 조성물의 "성분"으로서 총칭된다)를 포함하는 벌크 조성물 및 개개의 경구 용량 단위(정제, 환제 등)를 포함한다. 벌크 조성물은 아직 개개의 경구 용량 단위로 형성되지 않은 물질이다. 약제학적 조성물의 경구 용량 단위 형태는 바람직하게는 정제이다.

조각 예에서와 다른 경우 또는 달리 명시하는 경우, 명세서 및 청구의 범위에서 사용되는 성분의 양, 반응 조건 등을 표시하는 모든 수는 모든 경우에서 "약"이란 용어에 의해 변경되는 것으로 이해된다.

본원에서 의도하는 바와 같이, 단일 경구 용량 단위의 총 중량, 예를 들어, 1개의 정제의 중량은 용량 단위 중의 모든 성분들(즉, 2개의 활성 제제 및 부형제)를 합함으로써 결정되며, 벌크 조성물로부터 형성된 후에 외부에서 용량 단위에 임의로 적용될 수 있는 임의의 피복물의 중량은 포함하지 않는다. 이는 또한 건조 동안에 후속적으로 제거되는, 과립화 공정 동안 사용되는 임의의 용매를 포함하지 않는다. 상기 정의한 바와 같은 단일 경구 용량 단위의 총 중량은 용량 단위를 포함하는 성분 각각의 중량%를 계산하기 위한 기초가 된다. 그러나, 피복되지 않은, 본원에서 기술하는 성분들을 포함하는 용량 단위뿐만 아니라, 왁스, 착색제 등으로 피복된 용량 단위도 본 발명의 범주내에 포함된다.

본원에서 기술하는 성분들을 포함하는 벌크 조성물의 총 중량은 제조하고자 목적하는 벌크 조성물의 양에 따라서 반드시 다를 것이다. 벌크 조성물의 임의의 소정량을 차지하는 성분 각각의 중량%를 계산하고자 하는 목적으로, 소정량의 벌크 조

성물 중의 모든 성분들(즉, 2개의 활성 제제 및 부형제)의 중량을 함께 합하여 벌크 조성물의 총 중량을 결정한다. 당해 분야에서 이해될 수 있는 바와 같이, 벌크 조성물은 과립화 공정에서 사용되는 용매뿐 아니라 성분으로서의 피복 물질을 함유하지 않으므로, 이러한 피복 물질 및 용매는 벌크 조성물의 총 중량 계산에 포함되지 않을 것이다.

본원에서 단일 경구 용량 단위의 조성을 기술하기 위해 사용되는 성분 중량 범위 및 구체적 중량을 벌크 조성물을 제조하기 위해 비례적으로 조정할 수 있다는 것은 당해 분야에서 이해되고 있다. 물론, 본원에서 사용되는 성분 중량% 양은 개개의 경구 용량 단위 또는 벌크 조성물에 적용할 수 있다.

약제학적 용량 단위의 총 중량이 경우에 따라 변화될 수 있다 해도, 실제성의 이유로 단일 경구 용량 단위의 총 중량이 50 내지 1000mg, 특히 100 내지 800mg의 범위에 있는 것이 바람직하다.

본 발명의 하나의 양태에서, 약제학적 조성물은 조성물의 1 내지 20중량%, 특히 1.25 내지 10중량%가 되는 양의 에제티미베와 같은 콜레스테롤 흡수 억제제; 조성물의 1 내지 80중량%, 특히 1 내지 20중량%, 보다 특히 5 내지 10중량%가 되는 양의 심바스타틴과 같은 HMG-CoA 리덕타제 억제제 활성 제제; 및 조성물의 0.005 내지 20중량%, 특히 0.01 내지 2중량%, 보다 특히 0.01 내지 0.05중량%, 가장 특히 약 0.02%가 되는 양의 BHA와 같은 하나 이상의 안정화제를 포함한다. 이러한 양태의 한 측면에서, 당해 조성물은 프로필 갈레이트 0 내지 0.2중량%(즉, 0.2% 이하), 특히 0.001 내지 0.05중량%, 가장 특히 약 0.005중량%를 추가로 포함한다. 한 예로서, 총 중량이 100 내지 800mg의 범위인 경구 용량 단위는 에제티미베 1.25 내지 10중량%, 심바스타틴 5 내지 10중량%, BHA 약 0.02중량% 및 임의로 프로필 갈레이트 약 0.005중량%를 포함할 수 있다.

이러한 양태에서, 예를 들어, 총 중량이 100 내지 800mg의 범위인 경구 용량 단위를 포함하나 이로 제한되지 않는 약제학적 조성물은 다음과 같은 중량% 양의 부형제들을 포함한다: 미정질 셀룰로즈 1 내지 80중량%, 특히 5 내지 20중량%, 가장 특히 약 15중량%; HPMC 0.5 내지 10중량%, 특히 1 내지 4중량%, 가장 특히 약 2중량%; 및 마그네슘 스테아레이트 0.1 내지 4중량%, 특히 0.5 내지 2중량%, 가장 특히 1.5중량%.

락토즈도 또한 당해 조성물의 성분이며 목적하는 총 정제 중량을 달성하기 위해서 다양한 양으로 사용될 수 있다. 예를 들어, 단일 용량 단위의 경우, 락토즈 이외의 모든 성분들의 배합된 중량이 36.77mg이면, 락토즈 63.23mg을 첨가하여 100mg의 총 용량 단위 중량을 달성할 수 있다. 단일 용량 단위의 경우, 락토즈 이외의 모든 성분들의 배합된 중량이 73.54mg이면, 락토즈 126.46mg을 첨가하여 200mg의 총 용량 단위 중량을 달성할 수 있다. 당해 분야에서 이해되는 바와 같이, 이러한 성분 중량 양은 벌크 조성물을 제조하기 위해 비례적으로 상향 조정할 수 있다. 일반적으로, 조성물의 약 25 내지 70중량%가 락토즈로 이루어진다.

이러한 양태의 한 측면에서, 크로스카멜로즈 나트륨이 조성물 중의 성분으로 임의로 포함될 수 있다. 따라서, 크로스카멜로즈 나트륨 0 내지 10중량%(즉, 10중량% 이하), 특히 2 내지 4중량%, 가장 특히 약 3중량%가 당해 조성물에 포함될 수 있다.

이러한 양태의 다른 측면에서, 시트르산이 조성물 중의 성분으로서 임의로 포함될 수 있다. 따라서, 시트르산 0 내지 10중량%(즉, 10중량% 이하), 특히 0.1 내지 1.25중량%, 가장 특히 약 0.25중량%가 조성물에 포함될 수 있다.

추가로, 락트산, 말산, 석신산, 타르타르산 및 EDTA 중 하나 이상이 조성물에 임의로 포함될 수 있다.

본 발명의 제2 양태에서, 약제학적 조성물은 조성물의 1 내지 20중량%가 되는 양의 에제티미베와 같은 콜레스테롤 흡수 억제제; 조성물의 1 내지 80중량%가 되는 양의 스타틴과 같은 하나 이상의 HMG-CoA 리덕타제 억제제; 및 조성물의 0.005 내지 10중량%, 특히 0.01 내지 5중량%, 보다 특히 0.01 내지 2중량%가 되는 양의 하나 이상의 안정화제를 포함한다.

이러한 양태의 한 측면에서, 안정화제는 항산화제이다. 추가의 측면에서, 항산화제는 부틸화 하이드록시아니솔, 시트르산 및 에데이트 이나트륨 및 이들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.

이러한 양태의 다른 측면에서, 조성물은 나트륨 라우릴 설페이트, 크로스카멜로즈 나트륨, 포비돈, 미정질 셀룰로즈 및 락토즈 일수화물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 성분을 추가로 포함한다.

본 발명의 제3 양태에서, 에제티미베 5 내지 20mg, 특히 10mg; 심바스타틴 5 내지 80mg, 특히 5mg, 10mg, 20mg, 40mg 및 80mg으로부터 선택되는 용량; 및 심바스타틴 mg당 BHA 0.002 내지 0.004mg을 포함하는 경구 용량 단위가 제공된다. 보다 특히, 당해 조성물은 또한 심바스타틴 mg당 프로필 갈레이트 0.0005 내지 0.001mg을 임의로 포함한다. 예를 들어, 당해 조성물은 BHA 0.01 내지 16mg, 특히 0.02 내지 0.16mg을 포함할 수 있으며, 추가로 프로필 갈레이트 0.001 내지 0.05mg, 특히 0.005 내지 0.04mg을 포함할 수 있다. 요구되지는 않지만, 프로필 갈레이트를 당해 조성물에 포함시키는 것이 바람직하다.

제3 양태의 한 측면에서, 용량 단위는 추가로 미정질 셀룰로즈 1 내지 640mg, 특히 15 내지 120mg; HPMC 0.5 내지 80mg, 특히 2 내지 16mg; 마그네슘 스테아레이트 0.1 내지 32mg, 특히 1.5 내지 12mg; 및 락토즈를 포함한다.

상기 논의한 바와 같이, 용량 단위 중의 락토즈의 양은 선택의 문제이며 목적하는 총 정제 중량을 달성하도록 선택할 수 있다. 일반적으로, 용량 단위당 락토즈 약 1000mg 이하, 예를 들어, 약 25 내지 1000mg을 사용하여 실시가능한 크기의 용량 단위를 제조할 수 있다.

제3 양태의 다른 측면에서, 크로스카멜로즈 나트륨이 조성물 중의 성분으로서 임의로 포함될 수 있다. 예를 들어, 경구 용량 단위는 크로스카멜로즈 나트륨 0 내지 80mg(즉, 80mg 이하), 특히 3 내지 24mg을 함유할 수 있다.

제3 양태의 또 다른 측면에서, 시트르산은 조성물 중의 성분으로서 임의로 포함될 수 있다. 예를 들어, 경구 용량 단위는 시트르산 0 내지 80mg(즉, 80mg 이하), 특히 0.25 내지 2mg을 함유할 수 있다.

추가로, 락트산, 말산, 석신산, 타르타르산 및 EDTA 중 하나 이상이 용량 단위에 임의로 포함될 수 있다.

본 발명의 제4 양태에서, 혈관 상태와 관련된 질환의 치료가 필요한 환자에게 본 발명의 약제학적 조성물의 치료학적 유효량을 투여함으로써, 당해 환자에서 혈관 상태와 관련된 하나 이상의 질환을 치료하는 방법이 제공된다. 또한, 혈관 상태와 관련된 질환의 치료가 필요한 환자에게 본 발명의 약제학적 조성물의 치료학적 유효량을 투여함으로써, 당해 환자에서 혈관 상태와 관련된 하나 이상의 질환을 치료하는 방법이 제공된다.

본 발명의 모든 양태의 측면에서, 용량 단위당 에제티미베의 양은 10mg이며, 용량 단위당 심바스타틴의 양은 (a) 심바스타틴이 조성물의 1 내지 20중량% 및 특히 5중량%가 되는 양인, 5mg; (b) 심바스타틴이 조성물의 1 내지 20중량% 및 특히 10중량%가 되는 양인, 10mg; (c) 심바스타틴이 조성물의 2 내지 20중량% 및 특히 10중량%가 되는 양인, 20mg; (d) 심바스타틴이 조성물의 4 내지 20중량% 및 특히 10중량%가 되는 양인, 40mg; 및 (e) 심바스타틴이 조성물의 8 내지 20중량% 및 특히 10중량%가 되는 양인, 80mg로부터 선택된다.

보다 구체적으로, 심바스타틴의 양이 조성물의 5중량%인 경우, 에제티미베의 양은 조성물의 10중량%이며, 심바스타틴의 양이 조성물의 10중량%인 경우, 에제티미베의 양은 (a) 조성물의 1 내지 20중량% 및 특히 10중량%; (b) 조성물의 1 내지 20중량% 및 특히 5중량%; (c) 조성물의 1 내지 20중량% 및 특히 2.5중량%; 및 (d) 조성물의 1 내지 20중량% 및 특히 1.25중량%로부터 선택된다.

본 발명의 모든 양태의 다른 측면에서, BHA 및 프로필 갈레이트가 당해 조성물에 포함된다.

본 발명의 모든 양태의 또 다른 측면에서, 아스코르브산은 조성물 중에 존재하지 않는다. 특히, 아스코르브산은 조성물 중에 존재하지 않으며, 벌크 조성물로부터 형성된 정제 용량 단위는 당해 정제위에 피막을 갖지 않는다.

본 발명의 모든 양태의 또 다른 측면에서, 예비젤라틴화된 전분은 조성물 중에 존재하지 않는다. 특히, 예비젤라틴화된 전분과 아스코르브산은 둘다 조성물 중에 존재하지 않는다. 보다 특히, 예비젤라틴화된 전분과 아스코르브산은 둘다 조성물 중에 존재하지 않으며 BHA와 프로필 갈레이트는 둘다 조성물 내에 포함된다.

본 발명의 범주내의 예에는 에제티미베, 심바스타틴, BHA 및 프로필 갈레이트를 포함하는 조성물이 포함되며, 여기서 당해 조성물에는 아스코르브산 및 예비젤라틴화된 전분 중 하나 또는 둘다가 존재하지 않는다. 추가의 예에는 에제티미베, 심바스타틴, BHA 및 프로필 갈레이트를 포함하며, 아스코르브산 및 정제위의 피막이 둘다 용량 단위로부터 존재하지 않거나, 보다 특히 아스코르브산, 예비젤라틴화된 전분 및 정제상의 피막이 모두 용량 단위로부터 존재하지 않는 약제학적 정제 용량 단위가 포함된다.

과립화 유액은 벌크 분말을 응집시켜 벌크 물질의 가공 특성을 개선시키는데 사용한다. 본 발명의 경우에는, 에탄올과 물의 혼합물이 과립화 유액으로서 사용하기에 적합하다. 물:에탄올의 다양한 비율은 용적을 기준으로 하여, 예를 들어, 10:1 내지 1:3의 물 대 에탄올의 범위로 사용할 수 있다. 특히, 과립화 유액은 용적을 기준으로 하여 3:1 비의 물 대 에탄올이다. 첨가되는 과립화 유액의 총 양은 조작 규모에 따라 달라질 수 있다. 당해 조성물과 함께 사용되는 사용되는 과립화 유액에 대한 통상적 범위는 조성물의 약 15 내지 30중량% 및 특히 약 25중량%이다. 과립화 유액은 벌크 물질을 정제로 압착하기 전에 트레이 건조, 유동층 건조, 마이크로파 건조 및 진공 건조와 같은 당해 분야에 공지된 기술을 사용하여 제거한다.

벌크 및 정제 형태인 당해 약제학적 조성물은 다음 공정으로 제조할 수 있다. 락토즈, 미정질 셀룰로즈, 심바스타틴, 에제티미베, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 및 크로스카멜로즈 나트륨을 각 성분의 균일한 분포를 보장하기 위해서 고전단 혼합 과립화기에서 혼합한다. BHA 및 프로필 갈레이트를 에탄올 속에 용해시켜 과립화 용매를 제조하고, 시트르산을 물 속에 용해시킨다. 이어서, 물 및 에탄올 용액을 혼합하고 고전단 혼합 과립화기내의 분말층에 분무한다. 이어서, 수득된 습윤 덩어리를 건조시키고 스크리닝한다. 이어서, 마그네슘 스테아레이트를 첨가하여 윤활시킨다. 윤활된 최종 분말 배합물을 정제로 압착시킨다.

경구 용량 단위의 보다 구체적인 예는 다음과 같다. 실시예 1 내지 6에 기재된 경구 용량 단위는 상기한 공정을 사용하여 적절하게 조정된 벌크 조성물로부터 제조할 수 있다.

실시예 1

성분	양(mg)
심바스타틴	5.0
에제티미베	10.0
미정질 셀룰로즈	15.0
락토즈	63.23
HPMC	2.0
크로스카멜로즈 나트륨	3.0
시트르산	0.25
프로필 갈레이트	0.005

BHA	0.02
마그네슘 스테아레이트	1.5
정제총량	100.0

실시예 2

성분	양(mg)
심바스타틴	10.0
에제티미베	10.0
미정질 셀룰로즈	15.0
락토즈	58.23
HPMC	2.0
크로스카멜로즈 나트륨	3.0
시트르산	0.25
프로필 갈레이트	0.005
BHA	0.02
마그네슘 스테아레이트	1.5
정제총량	100.0

실시예 3

성분	양(mg)
심바스타틴	20.0
에제티미베	10.0
미정질 셀룰로즈	30.0
락토즈	126.45
HPMC	4.0
크로스카멜로즈 나트륨	6.0
시트르산	0.5
프로필 갈레이트	0.01
BHA	0.04
마그네슘 스테아레이트	3.0
정제총량	200.0

실시예 4

성분	양(mg)
심바스타틴	40.0
에제티미베	10.0
미정질 셀룰로즈	60.0
락토즈	262.90
HPMC	8.0
크로스카멜로즈 나트륨	12.0
시트르산	1.0
프로필 갈레이트	0.02
BHA	0.08
마그네슘 스테아레이트	6.0
정제총량	400.0

실시예 5

성분	양(mg)
심바스타틴	80.0
에제티미베	10.0
미정질 셀룰로즈	120.0
락토즈	535.84
HPMC	16.0
크로스카멜로즈 나트륨	24.0
시트르산	2.0
프로필 갈레이트	0.04
BHA	0.16
마그네슘 스테아레이트	12.0
정제총량	800.0

실시예 6

성분	양(mg)
심바스타틴(0.025% BHA)	10.0
에제티미베	10.0
미정질 셀룰로즈	40.0
락토즈	98.98
예비젤라틴화된 전분	20.0
크로스카멜로즈 나트륨	20.0
시트르산	0
프로필 갈레이트	0
BHA	0.02
마그네슘 스테아레이트	1.0
정제총량	200.0

실시예 7에 기재된 경구 용량 단위는 하기와 같이 제조할 수 있다.

실시예 7

에제티미베 과립화:	mg/정제
성분	
에제티미베	10.0
락토즈	53.74
미정질 셀룰로즈	20.0
크로스카멜로즈 나트륨	8.0
포비돈	4.0
BHA	0.01
아스코르브산	2.5
시트르산	1.25
심바스타틴 과립화:	
성분	
심바스타틴(0.025% BHA)	10.0
락토즈	21.87
미정질 셀룰로즈	10.0
크로스카멜로즈 나트륨	4.0
포비돈	2.0

BHA	0.005
아스코르브산	1.25
시트르산	0.625
유효제	
마그네슘 스테아레이트	0.75
총량	150.0

에제티미베 과립화: 에제티미베 과립화에 대해 상기 기재한 양의 BHA 및 시트르산을 70:30 물/알콜 혼합물 속에 용해시킨다. 에제티미베 과립화에 대해 상기 기재한 양의 포비돈(PVP) 및 아스코르브산을 물속에 용해시킨다. 에제티미베 과립화에 대해 상기 기재한 양의 에제티미베, 락토즈, 절반의 크로스카멜로즈 나트륨 및 절반의 미정질 셀룰로스를 호바트(Hobart) 혼합기에서 혼합하였다. 배합하면서, 상기한 BHA 용액을 에제티미베 혼합물에 첨가하였다. 수득된 혼합물을 상기한 포비돈/아스코르브산 용액을 사용하여 과립화하였다. 수득된 습윤 덩어리를 상기한 바와 같이 과립화시킨 다음, 나머지 절반의 크로스카멜로즈 나트륨 및 미정질 셀룰로스와 배합하였다.

심바스타틴 과립화: 심바스타틴 과립화에 대해 상기 기재한 양의 BHA 및 시트르산을 7:3 물/알콜 혼합물 속에 용해시켰다. 심바스타틴 과립화에 대해 상기 기재한 양의 포비돈(PVP) 및 아스코르브산을 물속에 용해시킨다. 심바스타틴 과립화에 대해 상기 기재한 양의 심바스타틴, 락토즈, 절반의 크로스카멜로즈 나트륨 및 절반의 미정질 셀룰로스를 호바트 혼합기에서 혼합하였다. 배합하면서, 상기한 바와 같은 BHA 용액을 심바스타틴 혼합물에 첨가하였다. 수득된 혼합물을 상기한 바와 같은 포비돈/아스코르브산 용액을 사용하여 과립화하였다. 수득된 습윤 덩어리를 상기한 바와 같이 과립화시킨 다음, 나머지 절반의 크로스카멜로즈 나트륨 및 미정질 셀룰로스와 배합하였다.

복합 과립: 에제티미베 과립과 심바스타틴 과립을 투블라(Turbula) 혼합기에서 함께 혼합하였다. 마그네슘 스테아레이트를 과립 혼합물과 혼합하고, 상기한 방식과 유사한 방식으로 압착시켰다.

따라서, 다른 양태에서, 본 발명은 (a) 하나 이상의 스테롤 흡수 억제제 또는 억제학적으로 허용되는 이의 염 1 내지 20중량% 또는 용매화물 및 하나 이상의 제1 안정화제 0.005 내지 10중량%의 제1의 양; 및 (b) 하나 이상의 HMG CoA 리덕타제 억제제 1 내지 80중량% 및 하나 이상의 제2 안정화제 0.005 내지 10중량%의 제2의 양을 포함하고 상기 제1의 양과 제2의 양이 함께 죽상동맥경화증을 치료 또는 예방하기에 치료학적으로 유효한 양으로 포함하는 치료학적 배합물을 제공한 다. 제1 안정화제 및 제2 안정화제는 동일하거나 화학적으로 상이할 수 있으며, 예를 들어, 상기 열거한 안정화제를 포함한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, "치료학적 배합물"은 죽상동맥경화증 또는 상기 논의한 바와 같은 이의 관련 상태 중 어느 하나를 예방 또는 치료하기 위해 스테롤 흡수 억제제(들) 및 HMG CoA 리덕타제 억제제(들)과 같은 2가지 이상의 치료제를 투여함을 의미한다. 이러한 투여는 실질적으로 동시적 방식으로, 예를 들어, 활성 성분들의 비가 고정된 단일 정제 또는 캡슐제로서 또는 각 치료제에 대한 다수의 개별적 캡슐제로서의 치료제를 공동 투여함을 포함한다. 또한, 이러한 투여는 각 유형의 치료제를 순차적 방식으로 사용함을 포함한다. 어느 쪽의 경우에도 배합 치료요법을 사용한 치료는 죽상동맥경화증 상태를 치료하는데 있어 유리한 효과를 제공할 것이다. 본원에서 기술하는 배합 치료요법의 잠재적 잇점은 개개의 치료학적 화합물의 필요량 또는 죽상동맥경화증 상태를 치료하는데 있어 유효한 치료학적 화합물의 전반적인 총 양을 감소시킬 수 있다. 치료제의 배합물을 사용함으로써, 단일요법과 비교하여 개개 화합물의 부작용을 감소시킬 수 있으며, 이는 환자 순응도를 개선시킬 수 있다. 또한, 치료제는 광범위한 유리한 효과 또는 유리한 작용 방식을 제공하도록 선택할 수 있다.

본 발명을 이의 특정한 구체적 양태를 참조로 하여 기술하고 설명하였지만, 당해 분야의 숙련가라면 본 발명의 취지와 범주에서 벗어남이 없이 다양한 변화, 변형 및 치환이 이루어질 수 있음을 인지할 것이다. 예를 들어, 본원에서 상기 제시한 특정 투여량 이외의 유효 투여량을 명시한 바와 같은 본 발명에서 사용되는 활성 제제에 관한 모든 지시에 있어 치료될 포유동물의 반응성의 변화에 따라서 적용할 수 있다. 따라서, 본 발명은 하기 청구의 범위에 의해 한정되며 청구의 범위는 합당하다면 가능한 한 광범위하게 해석되어야 한다.

**(57) 청구의 범위**

**청구항 1.**

에제티미베 1 내지 20중량%; 심바스타틴 1 내지 80중량%; 및 BHA 0.01 내지 2중량%를 포함하는 억제학적 조성물.

**청구항 2.**

제1항에 있어서, 에제티미베 1.25 내지 10중량% 및 심바스타틴 1 내지 20중량%를 포함하는 억제학적 조성물.

**청구항 3.**

제2항에 있어서, 심바스타틴 5 내지 10중량%를 포함하는 억제학적 조성물.

**청구항 4.**

제1항에 있어서, BHA 0.01 내지 0.05중량%를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 5.**

제4항에 있어서, BHA 약 0.02중량%를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 6.**

제1항에 있어서, 프로필 갈레이트 0.2중량% 이하를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 7.**

제6항에 있어서, 프로필 갈레이트 0.001 내지 0.05중량%를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 8.**

제7항에 있어서, 프로필 갈레이트 약 0.005중량%를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 9.**

제1항에 있어서, 미정질 셀룰로즈 5 내지 20중량%; 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 1 내지 4중량%; 및 마그네슘 스테아레이트 0.5 내지 2중량%를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 10.**

제1항에 있어서, 크로스카멜로즈 나트륨 10중량% 이하를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 11.**

제10항에 있어서, 크로스카멜로즈 나트륨 2 내지 4중량%를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 12.**

제1항에 있어서, 시트르산 10중량% 이하를 추가로 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 13.**

제12항에 있어서, 시트르산 0.1 내지 1.25중량%를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 14.**

에제티미베 5 내지 20mg; 심바스타틴 5 내지 80mg; 및 심바스타틴 mg당 BHA 0.002 내지 0.004mg을 포함하는 약제학적 용량 단위.

**청구항 15.**

제14항에 있어서, 에제티미베 10mg과, 5mg, 10mg, 20mg, 40mg 및 80mg으로부터 선택되는 용량의 심바스타틴을 포함하는 약제학적 용량 단위.

**청구항 16.**

제14항에 있어서, 심바스타틴 mg당 프로필 갈레이트 0.0005 내지 0.001mg을 추가로 포함하는 약제학적 용량 단위.

**청구항 17.**

제14항에 있어서, 미정질 셀룰로즈 1 내지 640mg; 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 0.5 내지 80mg; 마그네슘 스테아레이트 0.1 내지 32mg; 및 락토스를 추가로포함하는 약제학적 용량 단위.

**청구항 18.**

제17항에 있어서, 미정질 셀룰로즈 15 내지 120mg; 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈 2 내지 16mg; 및 마그네슘 스테아레이트 1.5 내지 12mg을 포함하는 약제학적 용량 단위.

**청구항 19.**

제14항에 있어서, 크로스카멜로즈 나트륨 80mg 이하를 추가로 포함하는 약제학적 용량 단위.

**청구항 20.**

제14항에 있어서, 시트르산 80mg 이하를 추가로 포함하는 약제학적 용량 단위.

**청구항 21.**

제1항에 있어서, 아스코르브산을 포함하지 않는 약제학적 조성물.

**청구항 22.**

제21항에 있어서, 정제이지만 피막을 갖지 않는 약제학적 조성물.

**청구항 23.**

제1항에 있어서, 예비젤라틴화된 전분을 포함하지 않는 약제학적 조성물.

**청구항 24.**

- (a) 콜레스테롤 흡수 억제제 1 내지 20중량%;
- (b) 하나 이상의 HMG-CoA 리덕타제 억제제 1 내지 80중량%; 및
- (c) 하나 이상의 안정화제 0.005 내지 10중량%를 포함하는 약제학적 조성물.

**청구항 25.**

제24항에 있어서, 콜레스테롤 흡수 억제제가 에제티미베인 약제학적 조성물.

**청구항 26.**

제24항에 있어서, HMG-CoA 리덕타제 억제제가 스타틴인 약제학적 조성물.

**청구항 27.**

제26항에 있어서, 스타틴이 로바스타틴, 심바스타틴, 아트로바스타틴, 프라바스타틴, 로수바스타틴, 플루바스타틴, 세리바스타틴 및 피타바스타틴으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 약제학적 조성물.

**청구항 28.**

제27항에 있어서, 스타틴이 심바스타틴인 약제학적 조성물.

**청구항 29.**

제27항에 있어서, 스타틴이 로바스타틴인 약제학적 조성물.

**청구항 30.**

제27항에 있어서, 스타틴이 아트로바스타틴인 약제학적 조성물.

**청구항 31.**

제24항에 있어서, 안정화제가 항산화제인 약제학적 조성물.

**청구항 32.**

제31항에 있어서, 항산화제가 부틸화 하이드록시아니솔, 아스코르브산, 시트르산 및 에데테이트 이나트륨으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 약제학적 조성물.

**청구항 33.**

제24항에 있어서, 아스코르브산을 포함하지 않는 약제학적 조성물.

**청구항 34.**

제24항에 있어서, 예비젤라틴화된 전분을 포함하지 않는 약제학적 조성물.

**청구항 35.**

안정화제가 조성물의 0.01 내지 5중량%를 차지하는 약제학적 조성물.

**청구항 36.**

제35항에 있어서, 안정화제가 조성물의 0.01 내지 2중량%를 차지하는 억제학적 조성물.

### 청구항 37.

제24항에 있어서, 나트륨 라우릴 설페이트, 크로스카멜로즈 나트륨, 예비젤라틴화된 전분, 포비돈, 미정질 셀룰로즈 및 락토스 일수화물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 화합물을 추가로 포함하는 억제학적 조성물.

### 청구항 38.

혈관 상태와 관련된 질환의 치료가 필요한 환자에게 제1항에 따른 억제학적 조성물의 치료학적 유효량을 투여함으로써, 당해 환자에서 혈관 상태와 관련된 하나 이상의 질환을 치료하는 방법.

### 청구항 39.

혈관 상태와 관련된 질환의 치료가 필요한 환자에게 제24항에 따른 억제학적 조성물의 치료학적 유효량을 투여함으로써, 당해 환자에서 혈관 상태와 관련된 하나 이상의 질환을 치료하는 방법.

### 청구항 40.

(a) 하나 이상의 스테롤 흡수 억제제 또는 억제학적으로 허용되는 이의 염 또는 용매화물 1 내지 20중량% 및 하나 이상의 제1 안정화제 0.005 내지 10중량%의 제1의 양; 및 (b) 하나 이상의 HMG CoA 리덕타제 억제제 1 내지 80중량% 및 하나 이상의 제2 안정화제 0.005 내지 10중량%의 제2의 양을 포함하고, 당해 제1의 양과 제2의 양이 함께 죽상동맥경화증의 치료 또는 예방에 치료학적으로 유효한 양을 포함하는 치료학적 배합물.

### 요약

본 발명은 콜레스테롤 흡수 억제제와 HMG-CoA 리덕타제 억제제, 하나 이상의 항산화제, 미정질 셀룰로즈, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 마그네슘 스테아레이트 및 락토스를 포함하는 억제학적 조성물을 제공한다. 당해 조성물은 목적하는 안정성을 수득하기 위해 아스코르브산을 함유할 필요가 없다.

### 색인어

콜레스테롤 흡수 억제제, HMG-CoA 억제제, 죽상동맥경화증, 안정화제, 아스코르브산, 예비젤라틴화된 전분