



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0135356
(43) 공개일자 2012년12월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/44 (2006.01) *A61K 9/28* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2012-7030872(분할)

(22) 출원일자(국제) 2006년08월15일
심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2012-7014789
원출원일자(국제) 2006년08월15일
심사청구일자 2012년07월06일

(85) 번역문제출일자 2012년11월26일

(86) 국제출원번호 PCT/US2006/031699

(87) 국제공개번호 WO 2007/022113
국제공개일자 2007년02월22일

(30) 우선권주장
60/709,083 2005년08월17일 미국(US)

(71) 출원인
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자
조쉬, 앤드류
미국 08540 뉴 저지주 프린스턴 워커 드라이브 38
와그너, 로버트, 프랭크
미국 08844 뉴 저지주 헬스버러 시다류 코트 1
(뒷면에 계속)

(74) 대리인
위혜숙, 양영준

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 발사르탄 및 암로디핀의 고체 투여 형태 및 이의 제조 방법

(57) 요약

발사르탄 (valsartan)과 암로디핀 (amlodipine)의 조합물의 단일층 및 이중층 고체 투여 형태가 제조된다.

(72) 발명자

푸디페디, 마두수단

미국 08826 뉴 저지주 에디슨 캘버트 애비뉴 이스트 51

순카라, 간가다르

미국 07054 뉴 저지주 파시페니 에밀리 플레이스 205

리, 평

미국 07920 뉴 저지주 배스킹 럿지 허니맨 로드 34

특허청구의 범위

청구항 1

발사르탄 (valsartan);

암로디핀 (amlodipine); 및

발사르탄의 고체 투여 형태의 제조에 적절한 약학적 허용 첨가제

를 포함하는 발사르탄의 고체 투여 형태를 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 고혈압, 울혈성 심부전, 협심증, 심근 경색, 아테롬성 동맥경화증, 당뇨병성 신병증, 당뇨병성 심근증, 신부전, 말초 혈관 질환, 뇌졸중, 좌심실 비대, 인지 기능장애, 두통, 또는 만성 심부전의 치료 방법.

명세서

기술 분야

[0001]

본 발명은 발사르탄 (valsartan) 및 암로디핀 (amlodipine)의 조합물을 함유하는 고체 투여 제형 뿐만 아니라, 상기 고체 투여 형태의 제조 방법 및 상기 고체 투여 형태로 대상체를 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002]

특정 활성 성분의 고정 조합 (fixed-combination) 고체 투여 제형의 개발은 어려운 것이다. 본원에서 사용시, "고정 조합물"은 정제 또는 캡슐과 같이 단일 투여 단위에 존재하는 2 가지 약물 또는 활성 성분의 조합물을 말하며; 또한 본원에서 사용시, "자유 조합물 (free-combination)"은 동시에, 그러나 2 개의 투여 단위로서 투여 되는 2 가지 약물 또는 활성 성분의 조합물을 말한다. 고정 조합 고체 투여 제형을 제형화하는 경우, 그 목적은 동일한 활성 성분의 해당 자유 조합물과 생물학적으로 등가인 활성 성분을 환자에게 편리한 조합 투여 형태로 제공하는 것이다. 자유 조합물과 생물학적으로 등가인 고정 조합 투여 제형의 개발은, 조합하고자 하는 약물의 약동학적 및 약학적 특성으로부터 발생하는 다양한 과제로 인하여 어려운 것이다.

[0003]

예를 들어, 발사르탄은 10 ? 35%의 넓은 범위로 오로지 약 25%의 절대 경구 생체이용률을 갖는다. 발사르탄은 또한 pH 의존적 용해성을 가져서, 이에 따라 산성 환경 중 매우 약간 가용성인 것으로부터 위장관의 중성 환경 중 가용성인 것까지의 범위를 갖는다. 또한, 환자에게 편리한 발사르탄 경구 투여 형태의 개발은 발사르탄의 낮은 별크 밀도로 인하여 어려운 것이다. 암로디핀 베실레이트는 물에 약간 가용성이고 64 ? 90%의 절대 생체이용률을 갖는다. 이러한 복잡한 생물약학적 특성의 결과로서, 발사르탄과 암로디핀의 자유 조합물과 생물학적으로 등가인 발사르탄과 암로디핀의 고정 조합 투여 형태의 개발은 어려운 것이다.

[0004]

따라서, 발사르탄과 암로디핀의 자유 조합물과 생물학적으로 등가인 상응하는 고정 조합 고체 투여 제형이 필요 할 것이다.

발명의 내용

[0005]

[발명의 요약]

[0006]

제 1 측면에서, 본 발명은 발사르탄과 암로디핀의 조합물, 및 발사르탄의 고체 투여 제형의 제조에 적절한 약학적 허용 첨가제를 포함하는 고체 투여 형태에 관한 것이다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 암로디핀 유리 염기는 암로디핀 베실레이트의 형태로 제공되고, 약학적 허용 첨가제는 희석제, 봉해제, 활택제, 윤활제, 착색제 및 이의 조합물 중에서 선택된다.

[0007]

본 발명의 특정 바람직한 실시양태에서, 고체 투여 형태는 단일층 정제이다. 상기 단일층 정제에 사용되는 발사르탄의 양은 바람직하게는 약 40 mg 내지 약 640 mg의 범위이고, 더 바람직하게는 80 mg 또는 160 mg이다. 상기 단일층 정제에 사용되는 암로디핀의 양은 바람직하게는 약 1.25 mg 내지 약 20 mg의 범위이고, 더 바람직하게는 2.5 mg, 5 mg 또는 10 mg이다.

[0008]

본 발명의 기타 바람직한 실시양태에서, 고체 투여 형태는 하나의 층에 발사르탄을 갖고, 또 다른 층에 암로디핀을 갖는 이중층 정제이다. 상기 이중층 정제에 사용되는 발사르탄의 양은 바람직하게는 약 40 mg 내지 약 640 mg의 범위이고, 더 바람직하게는 320 mg이다. 상기 이중층 정제에 사용되는 암로디핀의 양은 바람직하게는 약

1.25 mg 내지 약 20 mg의 범위이고, 더 바람직하게는 5 mg 또는 10 mg이다.

[0009] 제 2 측면에서, 본 발명은 (a) 발사르탄, 암로디핀 및 약학적 허용 첨가제를 혼합하여 혼합된 물질을 형성하는 단계; (b) 혼합된 물질을 체질하여 체질된 물질을 형성하는 단계; (c) 체질된 물질을 혼합하여 혼합/체질된 물질을 형성하는 단계; (d) 혼합/체질된 물질을 압축하여 압축된 물질을 형성하는 단계; (e) 압축된 물질을 제분하여 제분된 물질을 형성하는 단계; (f) 제분된 물질을 혼합하여 혼합/제분된 물질을 형성하는 단계; 및 (g) 혼합/제분된 물질을 압착하여 단일층 고체 투여 형태를 형성하는 단계를 포함하는, 발사르탄의 고체 투여 형태의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명의 바람직한 실시양태는 또한 임의의 단계인 (h) 단일층 고체 투여 형태를 필름 코팅하는 단계를 포함한다.

[0010] 제 3 측면에서, 본 발명은 제 2 측면의 방법에 따라 제조된 발사르탄의 고체 투여 형태에 관한 것이다.

[0011] 제 4 측면에서, 본 발명은 (a) 발사르탄 및 약학적 허용 첨가제를 과립화하여 발사르탄 과립화물을 형성하는 단계; (b) 암로디핀 및 약학적 허용 첨가제를 혼합하여 암로디핀 혼합물을 형성하는 단계; 및 (c) 발사르탄 과립화물 및 암로디핀 혼합물을 함께 압착하여 이중층 고체 투여 형태를 형성하는 단계를 포함하는, 발사르탄의 고체 투여 형태의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 단계 (a)는 (a1) 발사르탄 및 약학적 허용 첨가제를 혼합하여 혼합된 물질을 형성하는 단계; (a2) 혼합된 물질을 체질하여 체질된 물질을 형성하는 단계; (a3) 체질된 물질을 혼합하여 혼합/체질된 물질을 형성하는 단계; (a4) 혼합/체질된 물질을 압축하여 압축된 물질을 형성하는 단계; (a5) 압축된 물질을 제분하여 제분된 물질을 형성하는 단계; 및 (a6) 제분된 물질을 혼합하여 발사르탄 과립화물을 형성하는 단계를 포함한다. 또다른 바람직한 실시양태에서, 단계 (b)는 (b1) 암로디핀 및 약학적 허용 첨가제를 혼합하여 혼합된 물질을 형성하는 단계; (b2) 혼합된 물질을 체질하여 체질된 물질을 형성하는 단계; (b3) 체질된 물질을 혼합하여 혼합/체질된 물질을 형성하는 단계; (b4) 혼합/체질된 물질을 압축하여 압축된 물질을 형성하는 단계; (b5) 압축된 물질을 제분하여 제분된 물질을 형성하는 단계; 및 (b6) 제분된 물질을 혼합하여 암로디핀 과립화물을 형성하는 단계의 과립화 공정을 포함한다. 본 발명의 또다른 바람직한 실시양태는 또한 임의의 단계인 (d) 이중층 고체 투여 형태를 필름 코팅하는 단계를 포함한다.

[0012] 제 5 측면에서, 본 발명은 제 4 측면의 방법에 따라 제조된 발사르탄의 고체 투여 형태에 관한 것이다.

[0013] 본 발명의 더욱 또다른 측면은 치료를 필요로 하는 대상체에게 발사르탄 및 암로디핀의 고체 투여 형태를 투여하는 것을 포함하는, 고혈압, 울혈성 심부전, 협심증, 심근 경색, 아테로스 성 동맥경화증, 당뇨병성 신병증, 당뇨병성 심근증, 신부전, 말초 혈관 질환, 뇌졸중, 좌심실 비대, 인지 기능장애, 두통, 또는 만성 심부전의 치료 방법에 관한 것이다. 바람직한 실시양태에서, 고체 투여 형태는 대상체에게 경구 투여된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014] 본 발명은 발사르탄과 암로디핀의 조합물을 함유하는 발사르탄의 고체 투여 형태에 관한 것이다.

[0015] 본 발명의 제 1 실시양태는 발사르탄과 암로디핀의 조합물, 및 발사르탄의 고체 투여 형태의 제조에 적절한 약학적 허용 첨가제를 포함하는 발사르탄의 고체 투여 형태에 관한 것이다. 본 발명의 고체 투여 형태는 단일층 정제 (발사르탄 및 암로디핀 모두를 하나의 층에 가짐) 또는 이중층 정제 (발사르탄을 하나의 층에 갖고 암로디핀을 또다른 층에 가짐)의 형태를 취할 수 있다.

[0016] 본 발명에 사용하기에 적절한 발사르탄 ((S)-N-발레릴-N-{[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-메틸}-발린)은 상업적 공급원으로부터 구입할 수 있거나 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 예를 들어, 발사르탄의 제조는 그 전문이 본원에 포함되는 미국 특허 제 5,399,578호에 기재되어 있다. 발사르탄은 이의 유리 형태 뿐만 아니라 임의의 적절한 염 형태로 본 발명의 목적에 사용될 수 있다.

[0017] 발사르탄은 전형적으로 약 40 mg 내지 약 640 mg, 바람직하게는 약 40 mg 내지 약 320 mg, 더 바람직하게는 약 80 mg 내지 약 320 mg 범위의 양으로 사용되고, 가장 바람직하게는 단일층 정제 중에 약 80 mg 또는 약 160 mg의 양으로 사용되고 이중층 정제 중에 약 320 mg의 양으로 사용된다. 상기 기재된 발사르탄의 양은 당해 고체 투여 형태에 존재하는 유리 발사르탄의 양을 말한다.

[0018] 단일층 및 이중층 정제 모두가 상기 기재된 범위 이내의 발사르탄의 임의의 양을 사용하여 형성될 수 있기는 하지만, 발사르탄과 암로디핀의 자유 조합물에 대한 생물학적 등가성의 전반적인 목적을 고려하는 것이 중요하다. 따라서, 단일층 정제는 바람직하게는 160 mg 이하의 발사르탄의 투여량을 함유하고, 그 내부의 더 높은 투여량은 해당 자유 조합물과 비교시 완전한 생물학적 등가성을 제공하지 않는다. 따라서, 160 mg보다 더 높은 발사

르탄 투여량은 본 발명의 이중층 고체 제형에 더 적절하다. 사실상, 이중층 정제는 상기 발사르탄 투여량의 전 범위를 수용할 수 있다. 그러나, 조성의 변화, 즉 봉해제 유형의 변화가 발사르탄의 용해 특성을 변형시켜 단 일층 정제 중의 더 높은 투여량에서도 생물학적 등가성을 달성할 수 있다는 점에 주목해야 한다.

[0019] 본 발명에 사용하기에 적절한 암로디핀 (3-에틸-5-메틸-2(2-아미노에톡시메틸)-4-(2-클로로페닐)-1,4-디히드로-6-메틸-3,5-피리딘디카르복실레이트 벤젠설포네이트)은 상업적 공급원으로부터 구입할 수 있거나 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 암로디핀은 이의 유리 형태 뿐만 아니라 임의의 적절한 염 형태로 본 발명의 목적에 사용될 수 있고, 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 암로디핀 유리 염기는 암로디핀 베실레이트의 사용을 통해 고체 투여 형태에 공급된다.

[0020] 암로디핀은 1.25 mg 내지 약 20 mg, 바람직하게는 약 1.875 mg 내지 약 15 mg, 더 바람직하게는 약 2.5 mg 내지 약 10 mg 범위의 양으로 사용되고, 가장 바람직하게는 단일층 정제 중에 약 2.5 mg 또는 약 5 mg의 양으로 사용되고 이중층 정제 중에 약 5 mg 또는 약 10 mg의 양으로 사용된다. 상기 기재된 암로디핀의 양은 당해 고체 투여 형태에 존재하는 유리 암로디핀의 양을 말한다.

[0021] 본 발명에 사용하기에 적절한 약학적 허용 첨가제의 비제한적인 예로는 희석제 또는 총전재, 봉해제, 활택제, 윤활제, 결합제, 착색제 및 이의 조합물을 들 수 있다. 바람직한 약학적 허용 첨가제로는 희석제 및 봉해제를 들 수 있다. 고체 투여 제형 중 각 첨가제의 양은 종래 기술에 통상적인 범위 내에서 달라질 수 있다.

[0022] 적절한 희석제의 비제한적인 예로는 미세결정질 셀룰로오스 (예를 들어, 셀룰로오스 MK GR), 만니톨, 슈크로오스 또는 기타 당 또는 당 유도체, 낮은 치환도의 히드록시프로필 셀룰로오스, 및 이의 조합물을 들 수 있다. 존재시, 희석제는 고체 투여 형태 (임의의 선택적 필름 코팅 이전)의 중량을 기준으로 약 15% 내지 약 70%, 바람직하게는 약 32% 내지 약 55% 범위의 양으로 사용될 수 있다. 단일층 정제에 있어서, 희석제는 고체 투여 형태의 중량을 기준으로 바람직하게는 약 15% 내지 약 50% 범위의 양, 더 바람직하게는 약 33%의 양으로 사용된다. 이중층 정제에 있어서, 희석제는 고체 투여 형태의 중량을 기준으로 바람직하게는 약 40% 내지 약 70% 범위의 양, 더 바람직하게는 약 55%의 양으로 사용된다.

[0023] 적절한 봉해제의 비제한적인 예로는 크로스포비돈, 나트륨 전분 글리콜레이트, L-히드록시 프로필 셀룰로오스, 및 이의 조합물을 들 수 있다. 존재시, 봉해제는 고체 투여 형태 (임의의 선택적 필름 코팅 이전)의 중량을 기준으로 약 2% 내지 약 40%, 바람직하게는 약 7% 내지 약 13% 범위의 양으로 사용될 수 있다. 단일층 정제에 있어서, 봉해제는 고체 투여 형태의 중량을 기준으로 바람직하게는 약 2% 내지 약 40% 범위의 양, 더 바람직하게는 약 13%의 양으로 사용된다. 이중층 정제에 있어서, 봉해제는 고체 투여 형태의 중량을 기준으로 바람직하게는 약 2% 내지 약 40% 범위의 양, 더 바람직하게는 약 7%의 양으로 사용된다.

[0024] 적절한 활택제의 비제한적인 예로는 콜로이드성 이산화규소 (예를 들어, Aerosil 200), 마그네슘 트리실리케이트, 분말 셀룰로오스, 전분, 탈크 및 이의 조합물을 들 수 있다. 존재시, 활택제는 고체 투여 형태 (임의의 선택적 필름 코팅 이전)의 중량을 기준으로 약 0.1% 내지 약 10%, 바람직하게는 약 0.6% 내지 약 1% 범위의 양으로 사용될 수 있다. 단일층 정제에 있어서, 활택제는 고체 투여 형태의 중량을 기준으로 바람직하게는 약 0.1% 내지 약 10% 범위의 양, 더 바람직하게는 약 1%의 양으로 사용된다. 이중층 정제에 있어서, 활택제는 고체 투여 형태의 중량을 기준으로 약 0.1% 내지 약 10% 범위의 양, 더 바람직하게는 약 0.7%의 양으로 사용된다.

[0025] 적절한 윤활제의 비제한적인 예로는 마그네슘 스테아레이트, 알루미늄 또는 칼슘 실리케이트, 스테아르산, 큐티나 (cutina), PEG 4000-8000, 탈크 및 이의 조합물을 들 수 있다. 존재시, 윤활제는 고체 투여 형태 (임의의 선택적 필름 코팅 이전)의 중량을 기준으로 약 0.1% 내지 약 5%, 바람직하게는 약 2% 내지 약 3% 범위의 양으로 사용될 수 있다. 단일층 정제에 있어서, 윤활제는 고체 투여 형태의 중량을 기준으로 바람직하게는 약 0.1% 내지 약 5% 범위의 양, 더 바람직하게는 약 3%의 양으로 사용된다. 이중층 정제에 있어서, 윤활제는 고체 투여 형태의 중량을 기준으로 바람직하게는 약 0.1% 내지 약 5% 범위의 양, 더 바람직하게는 약 2%의 양으로 사용된다.

[0026] 적절한 결합제의 비제한적인 예로는 폴리비닐파리돈, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 전호화 전분 및 이의 조합물을 들 수 있다. 존재시, 결합제는 고체 투여 형태 (임의의 선택적 필름 코팅 이전)의 중량을 기준으로 약 2% 내지 약 40%, 바람직하게는 약 7% 내지 약 13% 범위의 양으로 사용될 수 있다. 단일층 정제에 있어서, 결합제는 고체 투여 형태의 중량을 기준으로 바람직하게는 약 2% 내지 약 40% 범위의 양, 더 바람직하게는 약 13%의 양으로 사용된다. 이중층 정제에 있어서, 결합제는 고체 투여 형태의 중

량을 기준으로 바람직하게는 약 2% 내지 약 40% 범위의 양, 더 바람직하게는 약 7%의 양으로 사용된다.

[0027] 적절한 착색제의 비제한적인 예로는 산화철, 예컨대 황색, 백색, 적색 및 흑색 산화철, 및 이의 조합물을 들 수 있다. 존재시, 착색제는 고체 투여 형태 (임의의 선택적 필름 코팅 이전)의 중량을 기준으로 약 0.01% 내지 약 0.1% 범위의 양으로 사용될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 단일층 정제는 착색제를 함유하지 않는다.

[0028] 본 발명의 제 1 실시양태의 고체 투여 형태는 적절한 경도 (예를 들어, 단일층 형태의 경우 약 30 N 내지 약 180 N 범위의 평균 경도, 및 이중층 형태의 경우 약 250 N 내지 약 300 N 범위의 평균 경도)의 단일층 또는 이 중층 정제 투여 형태이다. 상기 평균 경도는 고체 투여 형태에 임의의 필름 코팅제를 도포하기 전에 측정된다. 이와 관련하여, 본 발명의 바람직한 실시양태는 필름 코팅된 고체 투여 형태에 관한 것이다. 적절한 필름 코팅제는 공지되어 있고, 시판되거나 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 전형적으로 필름 코팅 물질은 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 폴리에틸렌 글리콜, 탈크 및 착색제와 같은 물질을 포함하는 중합체 필름 코팅 물질이다. 전형적으로, 필름 코팅 물질은 필름 코팅 정제의 중량을 기준으로 약 1% 내지 약 6% 범위의 필름 코팅제를 제공하는 양으로 도포된다.

[0029] 본 발명의 제 2 실시양태는 (a) 발사르탄, 암로디핀 및 약학적 허용 첨가제를 혼합하여 혼합된 물질을 형성하는 단계; (b) 혼합된 물질을 체질하여 체질된 물질을 형성하는 단계; (c) 체질된 물질을 혼합하여 혼합/체질된 물질을 형성하는 단계; (d) 혼합/체질된 물질을 압축하여 압축된 물질을 형성하는 단계; (e) 압축된 물질을 제분하여 제분된 물질을 형성하는 단계; (f) 제분된 물질을 혼합하여 혼합/제분된 물질을 형성하는 단계; 및 (g) 혼합/제분된 물질을 압착하여 단일층 고체 투여 형태를 형성하는 단계를 포함하는, 발사르탄의 고체 투여 형태의 제조 방법에 관한 것이다. 발사르탄, 암로디핀, 및 약학적 허용 첨가제에 대한 세부 사항, 즉, 공급원, 양 등은 본 발명의 제 1 실시양태와 관련하여 상기 기재된 바와 같다.

[0030] 제 2 실시양태의 방법의 첫번째 단계에서, 발사르탄, 암로디핀 및 약학적 허용 첨가제는 혼합되어 혼합된 물질을 형성한다. 혼합은 확산 블렌더 또는 확산 믹서와 같은 임의의 적절한 수단을 이용하여 달성될 수 있다. 두 번째 단계에서, 혼합된 물질은 체질되어 체질된 물질을 형성한다. 체질은 임의의 적절한 수단을 이용하여 달성될 수 있다. 제 2 실시양태의 방법의 세번째 단계에서, 체질된 물질은 혼합되어 혼합/체질된 물질을 형성한다. 마찬가지로, 혼합은 임의의 적절한 수단을 이용하여 달성될 수 있다.

[0031] 네번째 단계에서, 혼합/체질된 물질은 압축되어 압축된 물질을 형성한다. 압축은 임의의 적절한 수단을 이용하여 달성될 수 있다. 전형적으로, 압축은 롤러 압축기를 이용하여 약 20 kN 내지 약 60 kN, 바람직하게는 약 30 kN 내지 약 40 kN 범위의 압축력으로 달성된다. 압축은 또한 혼합된 분말을 큰 정제로 슬러징 (slugging)한 후 크기를 감소시킴으로써 수행될 수 있다.

[0032] 제 2 실시양태의 방법의 다섯번째 단계에서, 압축된 물질은 제분되어 제분된 물질을 형성한다. 제분은 임의의 적절한 수단을 이용하여 달성될 수 있다. 여섯번째 단계에서, 제분된 물질은 혼합되어 혼합/제분된 물질을 형성한다. 여기서도 마찬가지로, 혼합은 임의의 적절한 수단을 이용하여 달성될 수 있다. 제 2 실시양태의 방법의 최종 단계에서, 혼합/제분된 물질은 압착되어 단일층 고체 투여 형태를 형성한다. 압착은 임의의 적절한 수단을 이용하여 달성될 수 있다. 전형적으로, 압착은 회전식 타정기를 이용하여 달성된다. 상기 회전식 타정기에 있어서의 압착력은 전형적으로 약 2 kN 내지 약 30 kN의 범위이다.

[0033] 임의로, 제 2 실시양태의 방법은 (h) 단일층 고체 투여 형태를 필름 코팅하는 단계를 포함한다. 필름 코팅 물질에 대한 세부 사항, 즉, 성분, 양 등은 본 발명의 제 1 실시양태와 관련하여 상기 기재된 바와 같다. 필름 코팅은 임의의 적절한 수단을 이용하여 달성될 수 있다.

[0034] 본 발명의 제 3 실시양태는 제 2 실시양태의 방법에 따라 제조된 발사르탄의 단일층 고체 투여 형태에 관한 것이다.

[0035] 본 발명의 제 4 실시양태는 (a) 발사르탄 및 약학적 허용 첨가제를 과립화하여 발사르탄 과립화물을 형성하는 단계; (b) 암로디핀 및 약학적 허용 첨가제를 혼합하여 암로디핀 혼합물을 형성하는 단계; 및 (c) 발사르탄 과립화물 및 암로디핀 혼합물을 함께 압착하여 이중층 고체 투여 형태를 형성하는 단계를 포함하는, 발사르탄의 고체 투여 형태의 제조 방법에 관한 것이다. 발사르탄, 암로디핀, 및 약학적 허용 첨가제에 대한 세부 사항, 즉, 공급원, 양 등은 본 발명의 제 1 실시양태와 관련하여 상기 기재된 바와 같다.

[0036] 제 4 실시양태의 방법의 첫번째 단계에서, 발사르탄은 약학적 허용 첨가제와 함께 과립화되어 발사르탄 과립화물을 형성한다. 발사르탄 과립화는 임의의 적절한 수단에 의해 달성될 수 있다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 발사르탄 과립화는 (a1) 발사르탄 및 약학적 허용 첨가제를 혼합하여 혼합된 물질을 형성하는 단계; (a2)

혼합된 물질을 체질하여 체질된 물질을 형성하는 단계; (a3) 체질된 물질을 혼합하여 혼합/체질된 물질을 형성하는 단계; (a4) 혼합/체질된 물질을 압축하여 압축된 물질을 형성하는 단계; (a5) 압축된 물질을 제분하여 제분된 물질을 형성하는 단계; 및 (a6) 제분된 물질을 혼합하여 발사르탄 과립화물을 형성하는 단계에 의해 달성된다.

[0037] 단계 (a1)의 혼합은 임의의 적절한 수단을 이용하여 달성될 수 있다. 전형적으로, 발사르탄 및 약학적 허용 첨가제는 적절한 용기, 예컨대 화산 블렌더 또는 화산 미서로 급송된다. 단계 (a2)의 체질은 임의의 적절한 수단을 이용하여 달성될 수 있다. 단계 (a3)의 혼합은 임의의 적절한 수단을 이용하여 달성될 수 있다. 단계 (a4)의 압축은 임의의 적절한 수단을 이용하여 달성될 수 있다. 전형적으로, 압축은 롤러 압축기를 이용하여 약 20 kN 내지 약 60 kN의 범위, 바람직하게는 약 35 kN의 압축력으로 달성된다. 압축은 또한 혼합된 분말을 큰 정제로 슬러깅한 후 크기를 감소시킴으로써 달성될 수 있다. 단계 (a5)의 제분은 임의의 적절한 수단을 이용하여 달성될 수 있다. 전형적으로, 압축된 물질은 스크리닝 제분기를 통해 제분된다. 단계 (a6)의 혼합은 임의의 적절한 수단을 이용하여 달성될 수 있다. 바람직하게는, 제분된 물질은 화산 블렌더 중에서 종종 약학적 허용 첨가제, 예컨대 윤활제와 함께 혼합된다.

[0038] 제 4 실시양태의 방법의 두번째 단계에서, 암로디핀은 약학적 허용 첨가제와 혼합되어 암로디핀 혼합물을 형성한다. 암로디핀 혼합은 임의의 적절한 수단에 의해 달성될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 혼합 단계 (b)는 암로디핀의 과립화 공정을 포함한다. 암로디핀 과립화는 습식 과립화 또는 건식 과립화를 비롯한 임의의 적절한 수단에 의해 달성될 수 있다. 본 발명의 더 바람직한 실시양태에서, 암로디핀 과립화는 (b1) 암로디핀 및 약학적 허용 첨가제를 혼합하여 혼합된 물질을 형성하는 단계; (b2) 혼합된 물질을 체질하여 체질된 물질을 형성하는 단계; (b3) 체질된 물질을 혼합하여 혼합/체질된 물질을 형성하는 단계; (b4) 혼합/체질된 물질을 압축하여 압축된 물질을 형성하는 단계; (b5) 압축된 물질을 제분하여 제분된 물질을 형성하는 단계; 및 (b6) 제분된 물질을 혼합하여 암로디핀 과립화물을 형성하는 단계에 의해 달성된다.

[0039] 단계 (b1)의 혼합은 임의의 적절한 수단을 이용하여 달성될 수 있다. 단계 (b2)의 체질은 임의의 적절한 수단을 이용하여 달성될 수 있다. 단계 (b3)의 혼합은 임의의 적절한 수단을 이용하여 달성될 수 있다. 단계 (b4)의 압축은 임의의 적절한 수단을 이용하여 달성될 수 있다. 전형적으로, 압축은 롤러 압축기를 이용하여 약 20 kN 내지 약 50 kN, 바람직하게는 약 30 kN 내지 약 40 kN 범위의 압축력으로 달성된다. 단계 (b5)의 제분은 임의의 적절한 수단을 이용하여 달성될 수 있다. 전형적으로, 압축된 물질은 스크리닝 제분기를 통해 제분된다. 단계 (b6)의 혼합은 임의의 적절한 수단을 이용하여 달성될 수 있다.

[0040] 제 4 실시양태의 방법의 최종 단계에서, 발사르탄 과립화물 및 암로디핀 혼합물을 함께 압착되어 이중층 고체 투여 형태를 형성한다. 압착은 임의의 적절한 수단을 이용하여 달성될 수 있다. 전형적으로, 압착은 이중층 회전식 타정기를 이용하여 달성된다. 전형적인 압착력은 약 5 kN 내지 약 35 kN의 범위이다.

[0041] 임의로, 제 4 실시양태의 방법은 (d) 이중층 고체 투여 형태를 필름 코팅하는 단계를 포함한다. 필름 코팅 물질에 대한 세부 사항, 즉, 성분, 양 등은 본 발명의 제 1 실시양태와 관련하여 상기 기재된 바와 같다. 필름 코팅은 임의의 적절한 수단을 이용하여 달성될 수 있다.

[0042] 본 발명의 제 5 실시양태는 제 4 실시양태의 방법에 따라 제조된 발사르탄의 이중층 고체 투여 형태에 관한 것이다.

[0043] 본 발명의 더욱 또 다른 실시양태는 고혈압, 울혈성 심부전, 협심증, 심근 경색, 아테롬성 동맥경화증, 당뇨병성 신병증, 당뇨병성 심근증, 신부전, 말초 혈관 질환, 뇌졸중, 좌심실 비대, 인지 기능장애, 두통, 또는 만성 심부전의 치료 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 본 발명의 제 1, 제 3 또는 제 5 실시양태에 의해 정의된 바와 같은 발사르탄의 고체 투여 형태를 상기 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 고체 투여 형태는 대상체에게 경구 투여된다.

[0044] 본 발명의 구체적 실시양태는 이제 하기 실시예를 참고로 하여 설명될 것이다. 이들 실시예는 오로지 본 발명을 예시하기 위하여 개시된 것이고 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되지 않아야 함을 이해해야 한다.

[0045] [실시예]

[0046] 실시예 1

[0047] 80/2.5 mg 정제

[0048] 발사르탄의 단일층 고체 투여 형태를 하기 표 1에 기재된 성분을 사용하여 제조하였다.

[0049] <표 1>

	성분	(mg)	%
A	발사르탄	80.00	48.78
B	암로디핀 베실레이트	3.47 [*]	2.11 ^{**}
C	미세결정질 셀룰로오스	54.53	33.25
D	크로스포비돈	20.00	12.20
E	콜로이드성 이산화규소	1.50	0.91
F	마그네슘 스테아레이트 (I)	3.00	1.83
G	마그네슘 스테아레이트 (II)	1.50	0.91
	총계	164.00	

^{*} - 2.5 mg의 암로디핀 유리 염기에 해당함

^{**} - 1.52%의 암로디핀 유리 염기에 해당함

[0050]

[0051] 성분 A ? F를 확산 블렌더에 넣고 혼합하였다. 그 후, 혼합된 물질을 체질하였다. 그 후, 체질된 물질을 확산 블렌더에서 다시 혼합하였다. 그 후, 혼합/체질된 물질을 롤러 압축기를 이용하여 압축하였다. 압축된 물질을 스크린을 통해 제분한 후, 확산 블렌더에서 성분 G와 함께 혼합하였다 (상기 두번째 혼합 단계는 과립화를 위해 필요한 유후제 수준을 달성하며, 특정 경우에, 성분 A ? F의 세분된 배치를 배합한다). 그 후, 혼합/제분된 물질을 회전식 타정기를 이용하여 단일층 고체 투여 형태로 압착하고, 상기 단일층 고체 투여 형태를 임의로 필름 코팅하였다.

[0052] 실시예 2

[0053] 80/5 mg 정제

[0054] 발사르탄의 단일층 고체 투여 형태를 하기 표 2에 기재된 성분을 사용하여 제조하였다.

[0055] <표 2>

	성분	(mg)	%
A	발사르탄	80.00	47.90
B	암로디핀 베실레이트	6.94 [*]	4.15 ^{**}
C	미세결정질 셀룰로오스	54.06	32.37
D	크로스포비돈	20.00	11.98
E	콜로이드성 이산화규소	1.50	0.90
F	마그네슘 스테아레이트 (I)	3.00	1.80
G	마그네슘 스테아레이트 (II)	1.50	0.90
	총계	167.00	

^{*} - 5 mg의 암로디핀 유리 염기에 해당함

^{**} - 2.99%의 암로디핀 유리 염기에 해당함

[0056]

[0057] 성분 A ? F를 확산 블렌더에 넣고 혼합하였다. 그 후, 혼합된 물질을 체질하였다. 그 후, 체질된 물질을 확산 블렌더에서 다시 혼합하였다. 그 후, 혼합/체질된 물질을 롤러 압축기를 이용하여 압축하였다. 압축된 물질을 스크린을 통해 제분한 후, 확산 블렌더에서 성분 G와 함께 혼합하였다 (상기 두번째 혼합 단계는 과립화를 위해 필요한 유후제 수준을 달성하며, 특정 경우에, 성분 A ? F의 세분된 배치를 배합한다). 그 후, 혼합/제분된 물질을 회전식 타정기를 이용하여 단일층 고체 투여 형태로 압착하고, 상기 단일층 고체 투여 형태를 임의로 필름 코팅하였다.

[0058] 실시예 3

[0059] 160/5 mg 정제

[0060] 발사르탄의 단일층 고체 투여 형태를 하기 표 3에 기재된 성분을 사용하여 제조하였다.

[0061]

<표 3>

	성분	(mg)	%
A	발사르탄	160.00	48.78
B	암로디핀 베실레이트	6.94 [*]	2.11 ^{**}
C	미세결정 셀룰로오스	109.06	33.25
D	크로스포비돈	40.00	12.20
E	콜로이드성 이산화규소	3.00	0.91
F	마그네슘 스테아레이트 (I)	6.00	1.83
G	마그네슘 스테아레이트 (II)	3.00	0.91
	총계	328.00	

^{*} - 5 mg의 암로디핀 유리 염기에 해당함^{**} - 1.52%의 암로디핀 유리 염기에 해당함

[0062]

[0063]

성분 A ? F를 확산 블렌더에 넣고 혼합하였다. 그 후, 혼합된 물질을 체질하였다. 그 후, 체질된 물질을 확산 블렌더에서 다시 혼합하였다. 그 후, 혼합/체질된 물질을 롤러 압축기를 이용하여 압축하였다. 압축된 물질을 스크린을 통해 제분한 후, 확산 블렌더에서 성분 G와 함께 혼합하였다 (상기 두번째 혼합 단계는 과립화를 위해 필요한 윤활제 수준을 달성하며, 특정 경우에, 성분 A ? F의 세분된 배치를 배합한다). 그 후, 혼합/제분된 물질을 회전식 타정기를 이용하여 단일층 고체 투여 형태로 압착하고, 상기 단일층 고체 투여 형태를 임의로 필름 코팅하였다.

[0064]

실시예 4

[0065]

160/10 mg 정제

[0066]

발사르탄의 단일층 고체 투여 형태를 하기 표 4에 기재된 성분을 사용하여 제조하였다.

[0067]

<표 4>

	성분	(mg)	%
A	발사르탄	160.00	47.90
B	암로디핀 베실레이트	13.87 [*]	4.15 ^{**}
C	미세결정 셀룰로오스	108.13	32.37
D	크로스포비돈	40.00	11.98
E	콜로이드성 이산화규소	3.00	0.90
F	마그네슘 스테아레이트 (I)	6.00	1.80
G	마그네슘 스테아레이트 (II)	3.00	0.90
	총계	334.00	

^{*} - 10 mg의 암로디핀 유리 염기에 해당함^{**} - 2.99%의 암로디핀 유리 염기에 해당함

[0068]

성분 A ? F를 확산 블렌더에 넣어 혼합하였다. 그 후, 혼합된 물질을 스크린을 통해 체질하였다. 그 후, 체질된 물질을 확산 블렌더에서 다시 혼합하였다. 그 후, 혼합/체질된 물질을 롤러 압축기를 이용하여 압축하였다. 압축된 물질을 스크린을 통해 제분한 후, 확산 블렌더에서 성분 G와 함께 혼합하였다 (상기 두번째 혼합 단계는 과립화를 위해 필요한 윤활제 수준을 달성하며, 특정 경우에, 성분 A ? F의 세분된 배치를 배합한다). 그 후, 혼합/제분된 물질을 회전식 타정기를 이용하여 단일층 고체 투여 형태로 압착하고, 상기 단일층 고체 투여 형태를 임의로 필름 코팅하였다.

[0070]

실시예 5

[0071]

320/5 mg 정제

[0072]

발사르탄의 단일층 고체 투여 형태를 하기 표 5에 기재된 성분을 사용하여 제조하였다.

[0073]

<표 5>

성분	(mg)	%
A 발사르탄	320.00	49.46
B 암로디핀 베실레이트	6.94 [*]	1.07
C 미세결정질 셀룰로오스	216.07	33.40
D 크로스포비돈	80.00	12.36
E 콜로이드성 이산화규소	6.00	0.93
F 마그네슘 스테아레이트 (I)	12.00	1.85
G 마그네슘 스테아레이트 (II)	6.00	0.93
총계	647.00	

^{*} - 5 mg의 암로디핀 유리 염기에 해당함

[0074]

[0075]

성분 A ? F를 확산 블렌더에 넣어 혼합하였다. 그 후, 혼합된 물질을 스크린을 통해 체질하였다. 그 후, 체질된 물질을 확산 블렌더에서 다시 혼합하였다. 그 후, 혼합/체질된 물질을 롤러 압축기를 이용하여 압축하였다. 압축된 물질을 스크린을 통해 제분한 후, 확산 블렌더에서 성분 G와 함께 혼합하였다 (상기 두번째 혼합 단계는 과립화를 위해 필요한 윤활제 수준을 달성하며, 특정 경우에, 성분 A ? F의 세분된 배치를 배합한다). 그 후, 혼합/제분된 물질을 회전식 타정기를 이용하여 단일층 고체 투여 형태로 압착하고, 상기 단일층 고체 투여 형태를 임의로 필름 코팅하였다.

[0076]

실시예 6

[0077]

320/5 mg 정제

[0078]

발사르탄의 이중층 고체 투여 형태를 하기 표 6에 기재된 성분을 사용하여 제조하였다.

[0079]

<표 6>

성분	(mg)	%
발사르탄 총		
A 발사르탄	320.00	34.78
B 미세결정질 셀룰로오스	216.00	23.48
C 크로스포비돈	60.00	6.52
D 콜로이드성 이산화규소	6.00	0.65
E 마그네슘 스테아레이트 (I)	12.00	1.30
F 마그네슘 스테아레이트 (II)	6.00	0.65
소계	620.00	
암로디핀 총		
G 암로디핀 베실레이트	6.94 [*]	0.75
H 미세결정질 셀룰로오스	285.96	31.08
I 나트륨 친분 글리콜레이트	6.00	0.65
J 차색제	0.20	0.02
K 마그네슘 스테아레이트 (III)	0.30	0.03
L 마그네슘 스테아레이트 (IV)	0.60	0.07
소계	300.00	
총계	920.00	

^{*} - 5 mg의 암로디핀 유리 염기에 해당함

[0080]

[0081]

먼저, 확산 블렌더에서 성분 A ? E를 배합함으로써 발사르탄을 과립화하였다. 그 후, 혼합된 물질을 스크린을 통해 체질하였다. 그 후, 체질된 물질을 확산 블렌더에서 다시 혼합하였다. 그 후, 혼합/체질된 물질을 롤러 압축기를 이용하여 압축하였다. 압축된 물질을 스크린을 통해 제분한 후, 확산 블렌더에서 성분 F와 함께 혼합하였다 (상기 두번째 혼합 단계는 과립화를 위해 필요한 윤활제 수준을 달성하며, 특정 경우에, 성분 A ? E의 세분된 배치를 배합한다).

[0082]

두번째로, 확산 블렌더에서 성분 G ? K를 배합함으로써 암로디핀 베실레이트를 과립화하였다. 그 후, 혼합된 물질을 스크린을 통해 체질하였다. 그 후, 체질된 물질을 확산 블렌더에서 다시 혼합하였다. 그 후, 혼합/체질된 물질을 롤러 압축기를 이용하여 압축하였다. 압축된 물질을 스크린을 통해 제분한 후, 확산 블렌더에서 성분 L과 함께 혼합하였다 (상기 두번째 혼합 단계는 과립화를 위해 필요한 윤활제 수준을 달성하며, 특정 경우에, 성분 G ? K의 세분된 배치를 배합한다).

[0083]

마지막으로, 발사르탄 과립화물 및 암로디핀 과립화물을 이중층 회전식 타정기를 이용하여 이중층 고체 투여 형태로 압착하고, 상기 이중층 고체 투여 형태를 임의로 필름 코팅하였다.

[0084]

실시예 7

[0085] 320/10 mg 정제

[0086] 발사르탄의 이중층 고체 투여 형태를 하기 표 7에 기재된 성분을 사용하여 제조하였다.

[0087] <표 7>

성분	(mg)	%
발사르탄 총		
A 발사르탄	320.00	34.78
B 미세결정질 셀룰로오스	216.00	23.48
C 크로스포비돈	60.00	6.52
D 폴리이드성 이산화규소	6.00	0.65
E 마그네슘 스테아레이트 (I)	12.00	1.30
F 마그네슘 스테아레이트 (II)	6.00	0.65
소계	620.00	
암로디핀 총		
G 암로디핀 베실레이트	13.87*	1.51
H 미세결정질 셀룰로오스	279.03	30.33
I 나트륨 전분 글리콜레이트	6.00	0.65
J 착색제	0.20	0.02
K 마그네슘 스테아레이트 (III)	0.30	0.03
L 마그네슘 스테아레이트 (IV)	0.60	0.07
소계	300.00	
총계	920.00	

* - 10 mg의 암로디핀 유리 염기예 해당함

[0088]

[0089] 먼저, 확산 블렌더에서 성분 A ? E를 배합함으로써 발사르탄을 과립화하였다. 그 후, 혼합된 물질을 스크린을 통해 체질하였다. 그 후, 체질된 물질을 확산 블렌더에서 다시 혼합하였다. 그 후, 혼합/체질된 물질을 롤러 압축기를 이용하여 압축하였다. 압축된 물질을 스크린을 통해 제분한 후, 확산 블렌더에서 성분 F와 함께 혼합하였다 (상기 두번째 혼합 단계는 과립화를 위해 필요한 유탈제 수준을 달성하며, 특정 경우에, 성분 A ? E의 세분된 배치를 배합한다).

[0090]

두번째로, 확산 블렌더에서 성분 G ? K를 배합함으로써 암로디핀 베실레이트를 과립화하였다. 그 후, 혼합된 물질을 스크린을 통해 체질하였다. 그 후, 체질된 물질을 확산 블렌더에서 다시 혼합하였다. 그 후, 혼합/체질된 물질을 롤러 압축기를 이용하여 압축하였다. 압축된 물질을 스크린을 통해 제분한 후, 확산 블렌더에서 성분 L과 함께 혼합하였다 (상기 두번째 혼합 단계는 과립화를 위해 필요한 유탈제 수준을 달성하며, 특정 경우에, 성분 G ? K의 세분된 배치를 배합한다).

[0091]

마지막으로, 발사르탄 과립화물 및 암로디핀 과립화물을 이중층 회전식 타정기를 이용하여 이중층 고체 투여 형태로 압착하고, 상기 이중층 고체 투여 형태를 임의로 필름 코팅하였다.

[0092]

생물학적 등가성 시험

[0093]

본 발명의 고정 조합 투여 형태의 생체이용률을 상응하는 자유 조합물의 것과 비교하였다. 본원에서 사용시, 용어 "생체이용률"은 투여 형태의 투여 후에 변하지 않은 상태로 전신 순환에 도달하는 약물의 속도 및 양의 측정치로서 정의된다. 시험 (고정 조합물) 및 참조 (자유 조합물) 투여 형태를 대상체에게 경구 투여하고, 48 시간의 기간에 걸쳐 혈장 샘플을 수집하였다. 발사르탄 및 암로디핀의 농도에 대하여 혈장 샘플을 분석하였다. 시험 및 참조 투여 형태로 달성된 최대 혈장 농도 (Cmax), 및 시간에 대한 혈장 농도 곡선 하부의 영역 (AUC)에 대한 통계 비교를 수행하였다. 시험 및 참조 생성물이 생물학적 등가이기 위하여, AUC 및 Cmax 비율에 대한 90 % 신뢰 구간은 0.8 ? 1.25 이내에 있어야 한다.

[0094]

시험 및 참조 생성물 간의 생물학적 등가성을 얻는 것은, 특히 약물의 조합물의 경우에 어렵고, 결과는 연역적으로 예측될 수 없다. 생물학적 등가성의 어려움은, 1종 이상의 약물이 용해성에 제약이 있고 가변 흡수성을 갖는 경우에 (예를 들어, 발사르탄) 더 현저하다. 용해 (투여 형태로부터 용매 매질, 예컨대 수성 완충제로의 약물의 방출)의 비교가 종종 이용되어 생물학적 등가성을 얻기 위한 투여량 결정의 지표가 된다. 그러나, 약물 용해 (시험관내 용해)가 생체내 (동물 또는 인체 내) 약물 흡수성과 완전한 상관성을 나타내지 않을 수 있다. 본 발명은 자유 조합물과 생물학적으로 등가인 고정 조합 형태로 발사르탄 및 암로디핀을 함유하는 고체 투여 제형에 관한 것이다.

[0095]

27 명의 건강한 인간 지원자에서, 공개 (open-label), 무작위, 단회 투여, 3 주기, 교차 연구로, 실시예 4에 따라 제조된 발사르탄과 암로디핀 베실레이트 (160/10 mg)의 고정 조합 고체 투여 형태 (단일층 정제)를 160 mg의 발사르탄과 10 mg의 암로디핀 베실레이트 정제의 자유 조합물과 비교하였다. 시험 매질, 예컨대 pH 4.5의

포스페이트 용액 또는 pH 6.8의 포스페이트 용액 중에서 USP II 장치를 이용하여 시험하는 경우, 고정 조합 단일층 정제로부터 발사르탄의 시험관내 용해는 자유 조합물 중 발사르탄의 용해와 유사한 것으로 밝혀졌다. 고정 조합 투여 제형과 자유 조합 투여 제형으로부터 용해된 발사르탄의 백분율 간의 차이는 용해가 거의 완료되는 시간인 10, 20 또는 30 분째에 10% 이하였다. 그러나, 고정 조합 정제로부터 암로디핀의 용해는 pH 4.5 및 6.8 매질 모두에 있어서 자유 조합물 중 암로디핀의 용해와는 상이하였다. pH 6.8의 포스페이트 용액에 있어서, 고정 조합 투여 형태의 암로디핀은, 예를 들어 30 분째에 약 30%의 용해 분율만큼 더 빠르게 용해되었다. pH 4.5의 포스페이트 용액에 있어서, 고정 조합 투여 형태의 암로디핀은, 예를 들어 30 분째에 약 35%의 용해 분율만큼 더 느렸다. 그러나, 놀랍게도, 발사르탄과 암로디핀 베실레이트의 고정 조합 정제의 생체이용률을 자유 조합물과 비교하는 경우, AUC 및 Cmax 비율에 대한 90% 신뢰 구간은 암로디핀의 경우 0.80 ? 1.25의 간격 이내에 있었다. 상기 결과는 고정 조합 투여 형태의 암로디핀이 자유 조합물 중의 암로디핀과 생물학적으로 등가임을 나타내었다. 발사르탄의 경우, AUC에 대한 90% 신뢰 구간은 0.80 ? 1.25 이내에 있었다. Cmax에 대한 90% 신뢰 구간은 0.77 ? 1.21이었고, 하한에서 0.80의 약간 바깥에 존재하였다. 고정 조합물과 자유 조합물로부터의 Cmax의 평균값의 비율은 매우 가까웠다 (0.97). 상기 결과는 고정 조합물로부터의 발사르탄이 자유 조합물 중의 발사르탄과 생물학적으로 거의 등가임을 나타내었고, 대상체의 수를 증가시킴으로써, 0.8 ? 1.25의 통계적 90% 구간 범위가 Cmax에 대해서도 달성되었다.

[0096] 또한, 건강한 인간 지원자에서, 공개, 무작위, 단회 투여, 3 주기, 교차 연구로, 실시예 5에 따라 제조된 발사르탄과 암로디핀 베실레이트 (320/5 mg)의 고정 조합 고체 투여 형태 (단일층 정제)를 320 mg의 발사르탄과 5 mg의 암로디핀 베실레이트 정제의 자유 조합물과 비교하였다. 시험 매질, 예컨대 pH 4.5의 포스페이트 용액 또는 pH 6.8의 포스페이트 용액 중에서 USP II 장치를 이용하여 시험하는 경우, 고정 조합 단일층 정제로부터 발사르탄의 시험관내 용해는 자유 조합물 중 발사르탄의 용해와 유사한 것으로 밝혀졌다. 고정 조합 투여 제형과 자유 조합 투여 제형으로부터 용해된 발사르탄의 백분율 간의 차이는 용해가 거의 완료되는 시간인 10, 20 또는 30 분째에 10% 이하였다. 그러나, 고정 조합 정제로부터 암로디핀의 용해는 pH 4.5 및 6.8 매질 모두에 있어서 자유 조합물 중 암로디핀의 용해와는 상이하였다. pH 6.8의 포스페이트 용액에 있어서, 고정 조합 투여 형태의 암로디핀은, 예를 들어 30 분째에 약 15%의 용해 분율만큼 더 빠르게 용해되었다. pH 4.5의 포스페이트 용액에 있어서, 고정 조합물로부터 암로디핀의 용해는 자유 조합물로서의 암로디핀의 용해보다, 예를 들어 30 분째에 약 45%의 용해 분율만큼 더 느렸다. 매우 놀랍게도, 발사르탄과 암로디핀 베실레이트의 고정 조합 정제의 생체이용률을 자유 조합물과 비교하는 경우, AUC 및 Cmax 기하 평균 비율에 대한 90% 신뢰 구간은 암로디핀의 경우 0.80 ? 1.25의 간격 이내에 있었다. 상기 결과는 고정 조합 투여 형태의 암로디핀이 자유 조합물 중의 암로디핀과 생물학적으로 등가임을 나타내었다. 발사르탄의 경우, AUC에 대한 90% 신뢰 구간은 0.77 ? 0.99였다. Cmax에 대한 90% 신뢰 구간은 0.63 ? 0.98이었다. 상기 결과는 고정 조합물로부터의 발사르탄이 자유 조합물 중의 발사르탄과 생물학적으로 등가가 아님을 나타내었다. 그러나, 상기 결과는 본 발명의 또 다른 측면, 즉 실시예 6 및 7에 기재된 바와 같은 발사르탄의 이중층 고정 조합 투여 제형의 개발을 초래하였다.

[0097] 본 발명이 구체적 실시양태에 관하여 상기 기재되기는 했지만, 다수의 변화, 수정 및 변형이 본원에 개시된 본 발명의 개념으로부터 벗어나지 않고 실시될 수 있음이 명백하다. 따라서, 첨부된 특허청구범위의 의미 및 넓은 범위 내에 속하는 모든 상기 변화, 수정 및 변형을 포함하고자 한다. 본원에 인용된 모든 특허 출원, 특허 및 기타 공보는 그 전문이 본원에 포함된다.