



(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년01월14일  
 (11) 등록번호 10-1008752  
 (24) 등록일자 2011년01월10일

(51) Int. Cl.

*A61K 31/165* (2006.01) *A61P 9/12* (2006.01)*A61P 9/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7024052(분할)

(22) 출원일자(국제출원일자) 2001년11월15일

심사청구일자 2008년10월31일

(85) 번역문제출일자 2008년10월01일

(65) 공개번호 10-2008-0097488

(43) 공개일자 2008년11월05일

(62) 원출원 특허 10-2008-7001407

원출원일자(국제출원일자) 2001년11월15일

심사청구일자 2008년01월17일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2001/013241

(87) 국제공개번호 WO 2002/40007

국제공개일자 2002년05월23일

(30) 우선권주장

0028151.9 2000년11월17일 영국(GB)

(56) 선행기술조사문현

KR100120256 B1

US5559111 A

KR100222252 B1

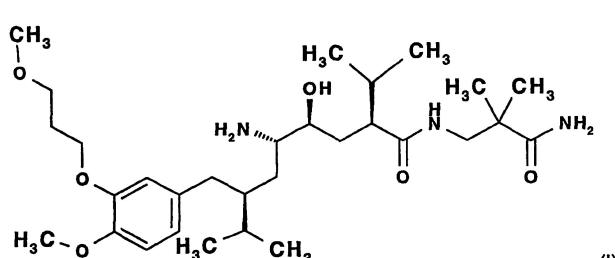
전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 여경숙

(54) 레닌 저해제를 포함하는 심장혈관 질환용 상승효과 배합물

**(57) 요 약**

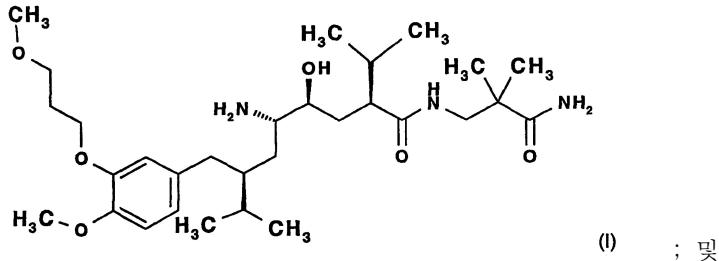
본 발명은 하기 화학식(1)의 레닌 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 배합물에 관한 것이다:



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

하기 화학식(I)의 렌닌 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염:



- (i) 발사르탄 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염과
- (ii) 베나제프릴, 베나제프릴라트 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염  
으로 구성된 그룹중에서 선택되는 적어도 하나의 치료제; 및  
담체를 포함하는, 고혈압 또는 울혈성 심부전증의 예방, 진행의 지연, 또는 치료를 위한 약제학적 조성물.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 렌닌 저해제가 헤미-푸마레이트 염 형태로 존재하는 조성물.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 치료제가 발사르탄 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염인 조성물.

### 청구항 4

제3항에 있어서, 렌닌 저해제가 헤미-푸마레이트 염 형태인 조성물.

### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 렌닌 저해제가 치료제와 동시에, 분리하여 또는 순차적으로 투여되는 조성물.

### 청구항 6

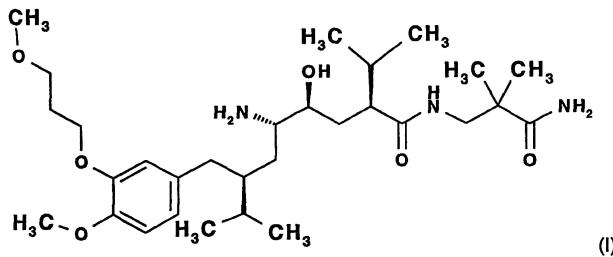
- (a) 제1항에 따른 화학식(I)의 렌닌 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제1 단위 제형;
- (b) (i) 발사르탄 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 (ii) 베나제프릴, 베나제프릴라트 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 그룹중에서 선택되는 적어도 하나의 치료제를 포함하는 제2 단위 제형; 및
- (c) 상기 제1 단위 제형 및 제2 단위 제형을 함유하는 용기를 포함하는, 고혈압 또는 울혈성 심부전의 예방, 진행의 지연 또는 치료를 위한 키트.

## 명세서

### 발명의 상세한 설명

#### 기술분야

[0001] 본 발명은 하기 화학식(I)의 렌닌 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 복합 제제 또는 약제학적 조성물과 같은 배합제에 관한 것이다:



[0002]

### 배경기술

[0003]

레닌은 자연발생 효소 레닌의 작용을 저해한다. 후자는 신장으로부터 혈액으로 가서 안지오텐시노겐을 분해하고, 폐, 신장 및 다른 기관에서 분해되어 데카펩티드 안지오텐신 I을 방출하여 옥타펩티드 안지오텐시노겐 II를 형성한다. 옥타펩티드는 직접적으로 동맥혈관수축 및 간접적으로 부신으로부터 나이트론 이온 유지 호르몬 알도스테론을 유리시켜 세포외액의 부피를 증가시키는 것을 수반하여 혈압을 증가시킨다. 상기 증가는 안지오텐신 II의 작용 때문일 수 있다. 레닌의 효소 활성 저해제는 안지오텐신 I의 형성을 감소시킨다. 결과적으로 더욱 소량의 안지오텐신 II이 생산된다. 상기 활성 펩티드 호르몬 농도의 감소는 레닌 저해제의 직접적인 원인, 예로서 저혈압 작용 때문이다.

### 발명의 내용

#### 해결하고자 하는 과제

[0004]

본 발명은 화학식 (I)의 레닌 저해제 또는 그의 염을 특정 치료제와 함께 배합하여 투여하는 경우 유리한, 특히 시너지성 치료 효능뿐만 아니라 병용 치료로부터 유래된 잇점 외에도 추가로 본 명세서에 기술된 배합물에 사용되는 약제학적 활성 화합물 중 하나를 단독 사용하는 단일요법과 비교되는 놀라운 유리한 효능을 갖는 배합제를 제공하고자 한다.

#### 과제 해결수단

[0005]

본 발명은 특히 화학식(I)의 레닌 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 이뇨제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 치료제를 포함하는, 복합 제제 또는 약제학적 조성물과 같은 배합제에 관한 것이다.

[0006]

용어 "적어도 하나의 치료제"는 화학식(I)의 화합물 외에 하나 이상, 예를 들면, 두개, 추가로 세개의 본 발명에 따라 구체화된 활성 성분이 배합될 수 있다는 것을 의미하여야 한다.

### 효과

[0007]

본 발명의 배합물은 유리한, 특히 시너지성 치료 효능뿐만 아니라 놀라운 지속 효과와 같은 병용 치료법으로부터의 잇점 외에도 광범위한 치료법 및 이하 기술되는 질환 및 이상에 대한 놀라운 유리한 효능을 가져온다고 시험적으로 발견하게 되었다.

[0008]

화립 시험 모델 및 특히 본 명세서에서 기술된 시험 모델에서 화학식 (I)의 레닌 저해제와 (i) 내지 (ix)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 치료제의 배합물이 하기 기술되는 질환에 대하여 더욱 유효하게 예방 또는 바람직하게 치료한다고 제시될 수 있다. 특히, 화립 시험 모델 및 특히 본 명세서에서 기술된 시험 모델에서 본 발명의 배합물이 하기 기술되는 질환에 대하여 더욱 유효하게 예방 또는 바람직하게 치료한다고 제시될 수 있다.

### 발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0009]

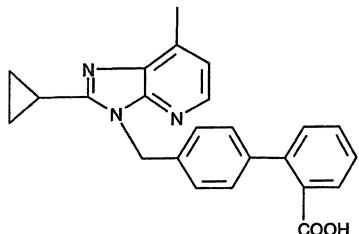
2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-아미노-2,2-디메틸-3-옥소프로필)-2,7-디(1-메틸에틸)-4-하이드록시-5-아미노-8-[4-메톡시-3-(3-메톡시-프로포시)페닐]-옥탄아미드으로 화학적으로 정의된 화학식 (I)의 레닌 저해제는 구체적으로 EP 678503 A에 기술되어 있다. 특히 바람직한 것은 그의 헤미-푸마레이트 염이다.

[0010]

AT<sub>1</sub>-수용체 길항제(또한 안지오텐신 II 수용체 길항제로 명명된)는 안지오텐신 II 수용체의 AT<sub>1</sub>-수용체 서브타입에 결합하지만 수용체를 활성화시키지 않는 활성 성분으로 이해되고 있다. AT<sub>1</sub> 수용체 저해의 결과로서, 이들 길

항제는 예를 들면 항고혈압제로서 또는 울혈심부전증 치료를 위해 사용될 수 있다.

- [0011] AT<sub>1</sub> 수용체 길항제 부류는 상이한 구조적 특징을 갖는 것을 화합물을 포함하고, 비-펩티드성인 것이 본질적으로 바람직하다. 예를 들면, 발사르탄(참조 EP 443983), 로사르탄(참조 EP253310), 칸데사탄(참조 459136), 에프로사르탄(참조 EP 403159), 이르베사탄(참조 EP454511), 오메사탄(참조 EP 503785), 타소사탄(참조 EP539086), 텔미사탄(참조 EP 522314)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물, 하기 화학식

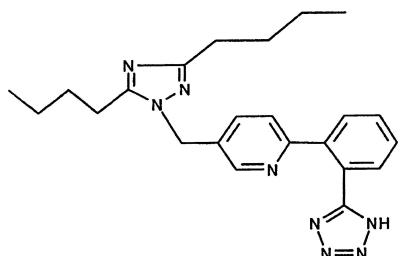


[0012]

의 명칭 E-1477의 화합물,

[0014]

하기 화학식

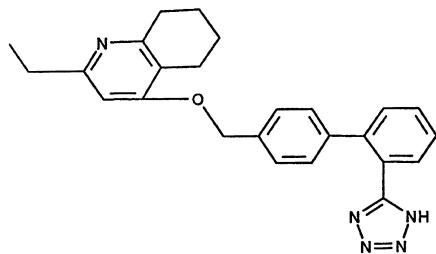


[0015]

의 명칭 SC-52458의 화합물,

[0017]

하기 화학식



[0018]

의 명칭 ZD-8731의 화합물 또는 각각의 약제학적으로 허용가능한 염이 언급될 수 있다.

[0020]

바람직한 AT<sub>1</sub>-수용체 길항제는 상용화된 약제이며, 가장 바람직한 것은 발사르탄 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0021]

HMG-Co-A 리덕타제 저해제(또한 베타-하이드록시-베타-메틸글루타릴-코-엔자임-A 리덕타제 저해제로 명명됨)는 혈액중 콜레스테롤을 포함하는 지질의 수준을 저하시키기 위하여 사용될 수 있는 활성 약제인 것으로 이해된다.

[0022]

HMG-Co-A 리덕타제 저해제 부류는 상이한 구조적 성질을 갖는 화합물을 포함한다. 예를 들면, 아토르바스타틴, 세리바스타틴, 콤팩틴, 달바스타틴, 디하이드로콤팩틴, 플루인도스타틴, 플루바스타틴, 로바스타틴, 피타바스타틴, 메바스타틴, 프라바스타틴, 리바스타틴, 심바스타틴, 및 벨로로스타틴, 또는 각각의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물을 언급할 수 있다.

[0023]

바람직한 HMG-Co-A 리덕타제 저해제는 상용화된 약제이고, 가장 바람직한 것은 플루바스타틴 및 피타바스타틴 및 또는 아토르바스타틴 또는 각각의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

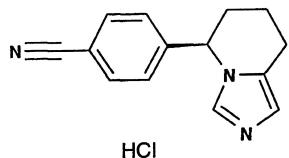
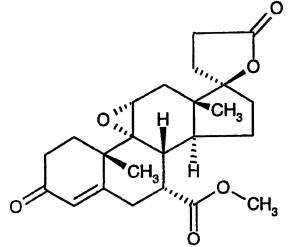
[0024]

일명 ACE-저해제를 사용하여 안지오텐신 I을 안지오텐신 II로 효소 분해하는 것을 저해하는 것이 혈압을 조절하여 울혈심부전증을 치료하기 위한 치료법을 이용가능케하는 성공적인 변형이다.

[0025]

ACE 저해제 부류는 상이한 구조적 성질을 갖는 화합물을 포함한다. 예를 들면, 알라세프릴, 베나제프릴, 베나제

프릴라트, 카토프릴, 세로나프릴, 시라자프릴, 테라프릴, 에나라프릴, 에나프릴라트, 포시노프릴, 이미다프릴, 리시노프릴, 모벨로프릴, 페리도프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 스피라프릴, 태모카프릴, 및 트란돌라프릴, 또는 각각의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물을 언급할 수 있다.

- [0026] 바람직한 ACE 저해제는 상용화된 약제이며 가장 바람직한 것은 베나제프릴 및 에나라프릴이다.
- [0027] 본질적으로 CCB 부류는 디하이드로피리딘(DHP) 및 비-DHP 예로서 딜티아젬형 및 베라파밀형 CCB를 포함한다.
- [0028] 상기 배합물에서 유용한 CCB는 바람직하게 암로디핀, 펠로디핀, 리오시딘, 이스라디핀, 락시디핀, 니카디핀, 니페디핀, 니굴디핀, 니루디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 및 니발디핀으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 DHP 대표예이며, 바람직하게 플루나리진, 프리니아민, 딜티아젬, 웬디린, 갈로파밀, 미베프라딜, 아니파밀, 티아파밀 및 베라파밀, 및 각각의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 그룹으로 선택되는 비-DHP 대표예이다. 이 모든 CCB는 치료학적으로, 예를 들면, 항고혈압제, 항협심증제 또는 항부정맥제로서 사용된다. 바람직한 CCB는 암로디핀, 딜티아젬, 이스라디핀, 니카디핀, 니페디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 및 베라파밀 또는, 예를 들면 특정 CCB에 따라 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 특히 DHP로서 바람직한 것은 암로디핀 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 특히 베실레이트이다. 특히 비-DHP의 바람직한 예는 베라파밀 또는 약제학적으로 허용가능한 염, 특히 하이드로클로라이드이다.
- [0029] 알도스테론 신타제 저해제는 코르티코스테론을 하이드록시화시켜 코르티코스테론을 알도스테론으로 전환시켜 18-OH-코르티코스테론 및 18-OH-코르티코스테론을 알도스테론으로 형성하는 효소이다. 알도스테론 신타제 저해제 부류는 고혈압 치료에 적용된다고 공지되어 있고, 원발(성) 알도스테론증은 스테로이드성 및 비스테로이드성 알도스테론 신타제 저해제를 포함하고, 후자의 것이 바람직하다.
- [0030] 상업적으로 이용가능한 알도스테론 신타제 저해제 또는 건강상의 권위자에 의해 인정받은 알도스테론 신타제 저해제가 바람직하게 주어진다.
- [0031] 알도스테론 신타제 저해제 부류는 상이한 구조적 성질을 갖는 화합물을 포함한다. 예를 들면, 바-스테로이드성 아로마타제 저해제 아나스트로졸, 파드로졸(그의 (+)-에난티오머), 및 스테로이드성 아로마타제 저해제 엑세메스탄, 또는 적용가능한 경우, 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 화합물을 언급할 수 있다.
- [0032] 가장 바람직한 비-스테로이드성 알도스테론 신타제 저해제는 하기 식의 파드로졸 하이드로클로라이드의 (+)-에난티오머(US 특허 제 4617307 호 및 제 4889861 호)이다.
- [0033] 
- [0034] 바람직한 스테로이드성 알도스테론 길항제는 하기 식의 애플레레논(참조 EP 122232 A) 또는 스피로놀락톤이다:
- [0035] 
- [0036] 안지오텐신전환효소 및 중성 엔도펩티다제 모두에 대하여 저해 작용을 갖는 화합물, 일면 이중 ACE/NEP 저해제는 심장혈관 병리 치료에 사용될 수 있다.
- [0037] 바람직한 이중 안지오텐신전환효소/중성 엔도펩티다제 (ACE/NEP) 저해제는 예를 들면, 오마파트릴레이트(참조 EP 629627), 파시도트릴 또는 파시도틀릴레이트, Z 13752A (참조 WO 97/24342) 또는, 적절한 경우 그의 약제학적으로 허용가능한 염이다.
- [0038] 엔도텔린 (ET)은 맥관내피에 의해 합성된 고도로 효능이 있는 혈관수축제 펩티드이다. 엔도텔린은 세 개의 이소폼(ET-1, ET-2 및 ET-3)으로 존재한다. (ET는 어느 또는 모든 다른 이소폼의 ET를 의미하여야 한다).

ET의 상승한 레벨은 예를 들면 본태고혈압과 같은 혈장 품 환자에게서 보고되었다. 엔도텔린 수용체 길항제를 사용하여 ET에 의해 유도된 혈관수축 작용을 저해할 수 있다.

[0039] 바람직한 엔도텔린 길항제는 예를 들면, 보센탄(참조 EP 526708 A), 엔라센탄(참조 WO 94/25013), 아트라센탄(참조 WO 96/06095), 특히 아트라센탄 하이드로클로라이드, 다루센탄 (참조 EP 785926 A), BMS 193884 (참조 EP 702012 A), 시탁스센탄(참조 US 5594021), 특히 시탁스센탄 소듐, YM 598 (참조 EP 882719 A), S 0139 (참조 WO 97/27314), J 104132 (참조 EP 714897 A 또는 WO 97/37665), 추가로, 테조센탄 (참조 WO 96/19459), 또는 각각의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

[0040] 이뇨제는 예를 들면 클로로티아지드, 하이드로클로로티아지드, 메틸클로로티아지드, 및 클로로타리돈으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 티아지드 유도체이다. 가장 바람직한 것은 하이드로클로로티아지드이다.

[0041] 바람직한 것은 배합물, 예로서 각각 화학식 (I)의 레닌 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 제 2 활성제로서 발사르탄, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 피타바스타틴, 벤제프릴, 에나라프릴, 암로디핀, 특히 그의 베실레이트, 파드로졸의 (+) 에난티오머, 에플레레논, 오마파트릴레이트, Z 13752A, 시탁스센탄, 특히 시탁스센탄 소듐, 다루센탄 및 하이드로클로로티아지드로 구성된 그룹으로부터 선택되는 활성제를 포함하는 배합제 또는 약제학적 조성물이다.

[0042] 추가로 바람직한 것은 배합물, 예로서 각각 화학식 (I)의 레닌 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 발사르탄, 플루바스타틴, 아토르바스타틴, 피타바스타틴, 벤제프릴, 에나라프릴, 암로디핀, 특히 그의 베실레이트, 파드로졸의 (+) 에난티오머, 에플레레논, 오마파트릴레이트, Z 13752A, 시탁스센탄, 특히 시탁스센탄 소듐, 다루센탄으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 하나의 활성제 및 추가로 3차 활성제 하이드로클로로티아지드를 포함하는 배합제 또는 약제학적 조성물이다.

[0043] 일반명 또는 상품명으로 식별되는 활성제의 구조는 표준 일람표 "The Merck Index"의 현판 또는 데이터베이스, 예로서 국제 특히 (예: IMS World Publications)으로부터 얻을 수 있다. 그의 상응하는 내용을 참고로 인용한다. 본 분야의 기술자는 이를 참조로 하여 활성제를 충분히 식별할 수 있고, 유사하게 시험관내 및 생체 내 모두에서 표준 시험 모델로 약제학적 인디케이션 및 성질을 제조하고 시험할 수 있다.

[0044] 상응하는 활성 성분 또는 약제학적으로 허용가능한 염으로 수화물 또는 다른 용매를 포함하는 용매화물 형태로 사용될 수 있고, 결정화에 사용될 수 있다.

[0045] 배합되는 화합물은 약제학적으로 허용가능한 염으로 존재할 수 있다. 이를 화합물이 예를 들면 적어도 하나의 염기성 중심을 갖는 경우, 이는 산 부가염을 형성할 수 있다. 상응하는 산 부가염은 또한 원하는 경우 추가로 염기 중심이 존재하도록 형성될 수 있다. 산 그룹(예: COOH)을 갖는 화합물은 또한 염기와 염을 형성할 수 있다.

[0046] 더욱 놀랍게도 화학식 (I)의 레닌 저해제 또는 그의 염을 (i) 내지 (ix)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 치료제와 함께 배합하여 투여하는 경우 유리한, 특히 시너지성 치료 효능뿐만 아니라 병용 치료로부터 유래된 잇점외에도 추가로 본 명세서에 기술된 배합물에 사용되는 약제학적 활성 화합물중 하나를 단독 사용하는 단일요법과 비교되는 놀라운 유리한 효능을 가져온다고 시험적으로 발견하게 되었다.

[0047] 특히, 더욱 놀랍게도 본 발명의 배합물은 유리한, 특히 시너지성 치료 효능뿐만 아니라 놀라운 지속 효과와 같은 병용 치료법으로부터의 잇점외에도 광범위한 치료법 및 이하 기술되는 질환 및 이상에 대한 놀라운 유리한 효능을 가져온다고 시험적으로 발견하게 되었다.

[0048] 확립 시험 모델 및 특히 본 명세서에서 기술된 시험 모델에서 화학식 (I)의 레닌 저해제와 (i) 내지 (ix)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 치료제의 배합물이 하기 기술되는 질환에 대하여 더욱 유효하게 예방 또는 바람직하게 치료한다고 제시될 수 있다. 특히, 확립 시험 모델 및 특히 본 명세서에서 기술된 시험 모델에서 본 발명의 배합물이 하기 기술되는 질환에 대하여 더욱 유효하게 예방 또는 바람직하게 치료한다고 제시될 수 있다.

[0049] 동시 투여되는 경우, 본 명세서에 기술된 다수의 배합물에 대하여 추가로 증진된 유리한, 특히 시너지성 치료 효능뿐만 아니라 놀라운 지속 효과와 같은 동시 치료법으로부터의 잇점외에도 광범위한 치료법 및 당뇨병과 관련되는 질환 및 이상에 대하여 예로서 체중 증가의 감소와 같은 놀라운 유리한 효능을 가져온다. 또한, 인간 환자, 특히 노인에게는 더욱 복잡한 치료 스케줄에 따라 교체적(stagger)으로 복용하는 것보다 예를 들면, 식사전에 2개의 정제를 동시에 복용하는 것을 기억하기 더욱 용이하고 쉽다. 더욱 바람직하게, 양 활성 성분을 본 명세서에 기술된 모든 경우에서 고정 배합물로서 즉 단일 정제로서 투여한다. 단일 정제를 복용하는 것이 두개의

정제를 동시에 투여하는 것보다 더욱 용이하다. 추가로, 포장도 더욱 용이하다.

[0050] 본 명세서에서 사용되는 용어 "시너지"는 본 발명의 조성물 및 방법으로 얻게 되는 효능이 본 발명의 활성 성분을 각각 포함하는 방법 및 조성물로부터 얻게 되는 화합물의 합보다 우수하다는 것을 의미한다.

[0051] 본 분야의 기술자는 관련 및 표준 동물 시험 동물을 선별하여 상기 및 이하 언급되는 치료적 징후 및 유리한 효능을 충분히 입증할 수 있다.

[0052] 예를 들면, 본 분야에 공지된 상응하는 약물학적 모델을 사용하여 AT<sub>1</sub>-수용체 길항제 또는 ACE 저해제 부류의 대표예를 각각 투여, 또는 본 발명에 따라 사용되는 활성제의 배합물을 투여에 의한 효능으로 약제학적 작용을 입증할 수 있다. 본 분야의 기술자는 관련 및 표준 동물 시험 동물을 선별하여 상기 및 이하 언급되는 치료적 징후 및 유리한 효능을 충분히 입증할 수 있다.

[0053] 혈압에 대한 유리한 효능은 예를 들면 [R. L. Webb et al., in J. hypertension, 16: 843-852, 1998]에 기술된 바와 같은 시험 모델에서 입증될 수 있다.

#### **방법:**

[0055] 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 본 발명에 따른 배합물은 다양한 투여 경로로 투여될 수 있지만 본 실시예에서는 피하-삽입된 삼투 미니펌프에 의해 연속적으로 주입되어 시험된다. 각 약제는 광범위한 투여량으로 시험되어 배합물중 각 약제의 최상의 약물을 결정하여 최대 반응을 유도할 수 있다. 본 연구를 위해, 각 그룹당 적어도 6마리의 동물로 구성된 치료 그룹을 사용하는 것이 바람직하다. 본 연구는 각각 성분을 평가하면서 동시에 배합물 처리 그룹의 효능을 측정하여 최상으로 수행된다. 급성 투여(예; 1일)로 약물의 효능을 관찰할 수 있지만, 2 내지 3주간의 관찰 기간동안 수행하는 시험하에서 나타나는 만성 세팅에 대한 반응을 관찰하는 것이 바람직할 수 있다. 장기 연구는 발생하는 보상 반응(compensatory response)이 충분히 전개될 수 있도록 하는 충분한 작용 시간이며, 따라서, 관찰되는 효능은 지효 또는 지속적 효능을 나타내는 시험 시스템의 실제 반응을 설명할 수 있을 것이다. 하기 설명하는 혈압에 대한 효능은 두개의 약제를 배합하여 사용하는 경우 항고혈압적 시너지 효능을 나타낸다.

#### **통계학적 분석:**

[0057] 각 처리 그룹에서 시간에 따른 혈압의 변화에 대한 곡선하 면적(AUC) 또는 혈압의 최대 변화를 특정하여 배합 요법을 단일요법 그룹의 것과 비교할 수 있다. 모든 값은 그룹 평균 ± SEM으로 나타낸다. 통계학적 유의성은 p < 0.05일 때 수득한다. 각 처리 그룹에 대한 AUC 값은 일원 ANOVA 이어서 적절한 post-hoc 분석, 예를 들면, 투키 시험을 수행하여 통계학적으로 비교할 수 있다.

#### **결과:**

[0059] 각개 단일요법으로 투여되는 경우보다 배합물로 투여되는 경우 더욱 적은 용량의 각 성분을 사용하여도 유사한 정도로 혈압은 저하될 수 있다. 예상외로 각개의 화학식(I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 더욱 많은 용량으로 단독 투여하는 경우보다 배합물로 투여하는 경우 혈압은 더욱 크게 저하될 수 있다는 것이 추가로 발견되었다.

[0060] 이를 유리한 효능은 예를 들면, [G. Jeremic et al. in J. Cardovasc. Pharmacol. 27: 347-354, 1996]에 기술된 바와 같은 시험 모델에서 입증될 수 있다.

[0061] 예를 들면, 심근경색증 (울혈심부전증의 진행을 지연시키는 심근경색증후 징후 포함)의 예방 및 치료를 위한 본 발명의 배합물의 유용한 효능을 하기 시험 모델을 사용하여 밝혀낼 수 있다.

#### **연구 계획**

[0063] 수행하는 연구에서 급성 심근경색증 모델로서 영구 관상동맥 폐쇄증(CAO)의 래트를 사용하였다. 시험은 하기 특성을 특징으로 하는 5개의 처리군으로 수행하였다:

[0064] 걸보기 수술을 받은 동물(sham-operated animals)

[0065] · CAO + 담체

[0066] · CAO + 화학식(I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 특히 그의 헤미푸마레이트,

[0067] · CAO + 알도스테론 신타제 저해제

- [0068] · CAO + 화학식(I)의 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 특히 그의 헤미푸마레이트 + 알도스테론 십타제 저해제.
- [0069] 하기의 투여량 및 경로가 적용될 수 있다:
- [0070] 파드로졸 하이드로클로라이드의 (+)-에난티오머에 대하여
- [0071] Alza 삼투 미니펌프 0.4 mg/kg/d.
- [0072] 연구하는 동안 하기의 변수들에 대하여 측정하였다:
- [0073] 경색 크기
- [0074] LV 심방실 용적
- [0075] 보존된 LV 심장근육중 간질 및 혈관주위 콜라겐 밀도
- [0076] 웨스턴 블랏에 의한 보존된 LV 심장근육중 COL-I 및 COL-III 단백질 함량
- [0077] LV 심장근육부의 심장근육세포 횡단면의 면적 및 길이
- [0078] 레닌 및 알도스테론의 혈장 농도
- [0079] 나트륨, 칼륨 및 알도스테론의 뇨 농도
- [0080] 의식있는 동물의 혈압
- [0081] 마취된 동물에서의 LV 및 목동맥 혈압
- [0082] 방법론**
- [0083] **심근경색 크기:**  $6 \mu\text{m}$ 의 좌심실 조직 횡단면을 니트로블루테트라졸리움으로 염색하고 B/W XC-77CE CCD 비디오 카메라(Sony)로 촬영하였다. 촬영한 영상을 특별히 개발된 소프트웨어(Porzio et al., 1995)를 사용하여 KS 300 영상 분석 시스템(Carl Zeiss Vision)상에서 프로세싱하였다. 서로 치료에 대하여 식별되지 않는 단일 오퍼레이터를 심실사이막의 경계로 정의하고, 각 단면상의 경색부위는 염색되지 않은 심실 조직의 면적으로서 반자동적으로 식별한다. 기하학적 파라미터 세트인 챔버, 사이막, 경색부, 경색부 LV 벽 및 생육가능한 LV 벽으로 정의된 심실 부위의 각 성분을 소프트웨어로 자동 산출하였다(Porzio et al., 1995).
- [0084] **조직학:** 0.5M KC1을 주입하여 심장을 이완기로 정지시킨 후 완충처리된 4% 포름알데히드로 역관류시켜 심장을 정위치에(*in situ*)에 고정시켰다. 고정시킨 후, 좌심실(LV) 및 우심실의 유리벽(free wall)의 중량을 각각 측정하였다; LV의 긴 반지름은 캘리퍼스로 측정하였다. 정성 연구 및 반자동화된 영상 분석 루틴으로 심근경색 단층면을 측량하기 위하여 LV 조직면을 양적 조사를 위해 혈마토실린 & 에오신으로 염색하였다. LV중 간질 콜라겐 침착을 반-자동화 영상 분석 루틴(Masson et al., 1998)으로 Sirius 적색 염색부상에서 평가하였다.
- [0085] **LV의 보존된 심근중 콜라겐 함량:** 보존된 심근중 LV 조직을 균질화하고, PAGE-SDS 전기영동시키고 니트로셀룰로오스 막상에서 전기블랏팅하였다. 블랏을 1차 항체, 즉 래빗 항-래트 콜라겐 I형 또는 항혈청 III형(Chemicon)에 노출시켰다. 1차 항체는 알칼리성 포스파타제(콜라겐 I형의 경우) 또는 퍼옥시다제(콜라겐 III형의 경우)에 컨쥬게이트된 2차 항체에 의해 인식된다.
- [0086] **좌심실 챔버 용적:** LV 챔버 용적을 이완기로 정지(KC1)된 심장에 측정하고 측정된 LV의 이완 말기 압력과 동일한 수압하에 포르말린에 고정시켰다. LV내로 측정 막대를 삽입하여 LV 내부 길이를 측정하였다. LV 챔버의 가로지름을 기저 및 심실 끝에 가까운 두개의 1-mm 두께의 횡단면에서 측정하였다(Jeremic et al., 1996). 챔버의 용적은 가로 지름 및 내부 길이를 통합하는 등식으로부터 산정하였다.
- [0087] **전신 및 좌심실 혈류역학:** 기록계에 연결된(Windograf, Gould Electronics) 마이크로팁 압력변환기(Millar SPC-320)을 목동맥내로 삽입하여 수축기 및 이완기 혈압을 기록하였다. 압력변환기를 LV로 진전시켜(advanced) LV 수축기 (LVSP) 및 확장기말 (LVEDP) 압력, 시간에 따른 LV 압령의 최초 유도( $+dP/dt$ ) 심장박동수를 측정하였다.
- [0088] **비관혈적(Non-invasive) 혈압:** 수축기 혈압 및 심장 박동수를 의식이 있는 래트에서 꼬리-카uff(tail-cuff) 방법(Letica LE 5002)에 의해 측정하였다.
- [0089] **뇨 전해질, 호르몬:** 래트를 대사 우리에서 각각 하우징(housing)하고 1ml HC1 6N상에서 뇌를 회수하였다. 급수

섭취량을 측정하였다. Bondelut C<sub>18</sub> 칼럼 (Varian)상에서 뇌 카테콜라민을 추출하고, HPLC (Apex-11 C18, 3 μm, 50x4.5 mm 분석용 칼럼, Jones Chromatography)에 의해 분리하고 전기화학적 측정기(Coulochem 11, ESA)로 분리하였다(Goldstein et al., 1981). 혈장 및 뇌 알도스테론, 및 혈장 안지오텐신 II를 특정 방사성면역에세이 (Aldoctx-2, DiaSorin and Angiotensin II, Nichols Diagnostics)로 측정하였다. 뇌 나트륨 및 칼륨을 염광도 계측(법)에 의해 측정하였다.

#### [0090] 샘플 크기

각 처리군중 분석가능한 10마리의 동물을 생물학적 유의차로 검출하기에 충분하다. 경색 크기가 LV 단면부중 적어도 10%인 한마리의 래트만을 최종 분석에 포함시킨다.

[0092] 내피성 기능장애가 혈관질환에서 중요한 인자로서 인식되고 있다. 내피는 다양한 호르몬 또는 그의 반대 효능을 갖는 부산물의 공급원으로서 이 정점(bimodal) 작용을 한다: 혈관확장 및 혈관수축, 성장 저해 또는 촉진, 섬유소용해 또는 혈전형성, 항산화제 또는 산화제 생산). 내피성 기능장애를 갖는 유전학적으로 예비처리된 고혈압 동물이 심장혈관 치료법의 효능을 평가하기 위한 확인 모델을 구성한다.

[0093] 내피 기능장애는 예를 들면, 일산화질소의 감소를 유발하면서 산화적 스트레스를 증가시키고, 플라스미노겐 활성 저해제-1 (PAI-1), 조직 인자(TF), 조직 플라스미노겐 활성제(tPA)와 같이 섬유소용해 또는 응고에 관여하는 인자를 증가시키며, ICAM 및 VCAM과 같은 유착 분자를 증가시키고, bFGF, TGF<sub>b</sub>, PDGF, VEGF과 같은 성장 인자, 세포 성장 염증 및 섬유증을 유발하는 모든 인자를 증가시키는 것을 특징으로 한다.

[0094] 예를 들면, 내피성 기능장애의 치료는 하기 약물학적 시험에서 입증될 수 있다:

#### [0095] 재료 및 방법

[0096] RCC Ldt (Fullingsdorf, Switzerland)로부터 구입한 20-24주령의 수컷 SHR을 래트 사료(Nafag 9331, Gossau, Switzerland) 및 수돗물을 자유롭게 이용할 수 있도록 하면서 온도- 및 빛이 조절되는 방에서 유지시켰다. 시험은 NIH 가이드라인에 따라 수행하고 Canton Veterinary office (Bew 161, Kantonales Veterinaramt, Liestal, Switzerland)에 의해 인정받았다. 모든 래트를 12주동안 식수(50 mg/1)에 투여된 NO 합성 저해제 L-NAME (Sigma Chemicals)으로 처리하였다. 물로부터 산출된 L-NAME의 1일 평균 소비량은 2.5 mg/kg/d (범위 2.1-2.7)였다.

[0097] 래트를 5개 그룹으로 분할할 수 있다: 그룹 1, 대조군 ( $n = 40$ ); 그룹 2, 헤미-푸마레이트 형태의 화학식(I)의 화합물 (ren 1 ;  $n = 40$ ); 그룹 3, 에나라프릴 (ena 1 ;  $n = 30$ ); 그룹 4, 에나라프릴 및 헤미-푸마레이트 형태의 화학식(I)의 화합물의 배합물(ena1 ren1)( $n = 30$ ) 및 그룹 5, 헤미-푸마레이트 형태의 화학식(I)의 화합물 (ren2-더욱 많은 투여량;  $n = 30$ ). 약물을 식수에 투여하였다. 에나라프릴의 투여량은 치유 심근경색증을 갖는 래트로 생존의 현저한 증가를 나타낸 Sweet et al. (1987)의 작업으로부터 선택된다. 대조군 정상암의 래트에서 수득된 1 mg/kg의 Ang II의 혈압상승제 효능은 헤미-푸마레이트 형태의 화학식(I)의 화합물을 처리한 후 저하될 수 있다(Gervais et al. 1999).

[0098] 체중을 매주 측정하였다. 연구 시작 3 및 2주전 및 약물 투여후 2주째 꼬리 띠 혈량측정법에 의해 수축기 압력 및 심장박동수를 기록하였다. 표준 시험 방법을 사용하여 용적 측정 및 단백질, 크레아틴, 나트륨 및 칼륨 측량을 위해 처리 시작전주 및 4주 및 12주째 각개 (대사) 우리에 있는 래트로부터 24시간에 걸쳐 뇌를 수집하였다. 동시에, 크레아틴, Na<sup>+</sup> 및 K<sup>+</sup> 분석을 위해 혈액 샘플을 안와후의 신경얼기로부터 회수하였다(최대 1mL).

[0099] 4주째 형태학적 분석을 위해 신장 및 심장을 수집하기 위하여 각 그룹에 대하여 10마리씩 래트를 희생시켰다. 남은 래트는 12주째 희생시켰다. 심장 및 신장의 중량을 기록하였다. 4주(형태 연구) 및 12주(연구 말기)째 알도스테론에 대한 최종 혈액 샘플링을 5 % EDTA에서 수행하고 DPC 코트-어-카운트 알도스테론-RIA 키트 (Buhmann, Switzerland)를 사용하여 방사선면역측정법에 의해 측정하였다.

#### [0100] 통계학적 분석

[0101] 모든 데이터는 평균±SEM으로 표시하였다. 통계학적 분석은 일원 ANOVA 이어서 던칸 다중 범위 시험 및 Newman-Keuls 시험을 수행하여 상이한 그룹을 비교하였다. 0.05 이하의 확률 수치의 결과는 통계적으로 유의하다고 간주된다.

#### [0102] 결과:

- [0103] 혈압을 저하시키지 않는 투여량에서도, 헤미-푸마레이트 형태의 화학식(I)의 화합물 및 에나라프릴 처리는 래트의 생존을 현저하게 개선시켰다.
- [0104] 놀랍게도 소량의 화학식(I)의 레닌 저해제 및 예로서, 에나라프릴으로 RAS를 차단함으로써 지속적인 신장 기능 장애 및 고혈압에도 불구하고 생존율을 개선시키는 것이 관찰되었다. 단백뇨의 감소 및 신장 병변의 감소는 없 없다. 신장 및 심장부에 사구체경화증, 섬유소성괴사 및 섬유화가 나타났다. 이 결과는 내피성 기능장애를 갖는 SHR의 생존은 혈압 강하 효능 요법과 무관하며 내피에 대한 직접적인 효능과 관련될 수 있다는 것을 명확하게 입증한다.
- [0105] 혈청 지질 수준에 대하여 작용하지 않고 아데롭성 죽상경화증의 퇴행을 개선시키는 것은 H. Kano et al. [Biochemical and Biophysical Research Communications 259, 414-419(1999)]에 기술된 바와 같은 동물 모델을 사용하여 입증될 수 있다.
- [0106] 본 발명에 따른 화합물 또는 배합물은 콜레스테롤 식이(diet)-유도된 죽상경화증의 저지를 위해 사용될 수 있고, 이는 C. Jiang et al. [Br. J. Pharmacol. (1991), 104, 1033-1037]에 기술된 바와 같은 시험 모델을 사용하여 입증될 수 있다.
- [0107] 본 발명에 따른 화합물 또는 배합물은 신부전증, 특히 만성 신부전증 치료에 사용될 수 있고, 이는 D. Cohen et al. [Journal of Cardiovascular Pharmacology, 32: 87-95 (1998)]에 기술된 바와 같은 시험 모델을 사용하여 입증될 수 있다.
- [0108] 본 발명의 조성물을 사용하는 경우 추가의 잇점은 본 발명에 따라 배합되는 각개의 약물을 더욱 소량 사용하여 투여량을 감소시킬 수 있고, 예를 들면, 더욱 소량의 투여량이 요구되고 덜 빈번하게 사용되거나, 부작용의 발생율을 감소시키기 위하여 사용될 수 있다. 이는 치료하고자 하는 환자의 바램 및 조건에 따른다.
- [0109] 바람직하게, 본 발명의 배합물에 따른 공동의 치료학적 유효량의 활성제는 순서대로, 분리로 또는 고정 배합물로 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0110] 상기 및 이하 기술된 바와 같은 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 순서대로, 분리로 또는 고정 배합물로 동시에 또는 순차적으로 사용될 수 있다.
- [0111] 따라서, 본 발명은 추가로,
- [0112] (i) AT<sub>1</sub>-수용체 길항제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,
- [0113] (ii) HMG-Co-A 리덕타제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,
- [0114] (iii) 안지오텐신전환효소 (ACE) 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,
- [0115] (iv) 칼슘 채널 차단제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,
- [0116] (v) 알도스테론 신타제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,
- [0117] (vi) 알도스테론 길항제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,
- [0118] (vii) 이중 안지오텐신전환효소/중성 엔도펩티다제 (ACE/NEP) 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,
- [0119] (viii) 엔도텔린 길항제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,
- [0120] (ix) 이뇨제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 치료제와 함께 공동으로 유효량의 화학식(I)의 레닌 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 배합물을 그를 필요로 하는 인간을 포함하는 온혈 동물에 투여하는 것을 포함하는,
- [0121] (a) 고혈압, 울혈심부전증, 신부전증, 특히 만성 신부전증, 경피경혈관확장술 후 재협착, 및 심장동맥우회술후 재협착;
- [0122] (b) 죽상경화증, 인슐린저항 및 X 증후군, 2형 당뇨병, 비만, 신장병증, 신부전증, 예를 들면, 만성 신부전증, 갑상샘저하증, 생존후 심근경색증(MI), 심장동맥성 심질환, 노인성 고혈압, 가족성 지방이상성 고혈압, 콜라겐 형성 증가, 섬유증, 및 리모델링 후 고혈압 (배합물의 효능), 고혈압과 관련이 있거나 없는 모든 이들 질환 또는 이상;
- [0123] (c) 고혈압을 수반하거나 하지 않는 내피성 기능장애;

- [0124] (d) 고지질혈증, 고지방단백혈증, 죽상경화증 및 고콜레스테롤혈증;
- [0125] (e) 녹내장 ; 추가로
- [0126] (f) 단독 수축성(isolated systolic) 고혈압 (ISH),
- [0127] (g) 당뇨망막병증, 및
- [0128] (h) 말초혈관병으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 질환 또는 이상을 예방, 진행의 지연, 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0129] 추가로, 본 발명은
- [0130] (a) 고혈압, 울혈심부전증, 신부전증, 특히 만성 신부전증, 경피경혈관확장술 후 재협착, 및 심장동맥우회술후 재협착;
- [0131] (b) 죽상경화증, 인슐린저항 및 X 증후군, 2형 당뇨병, 비만, 신장병증, 신부전증, 예를 들면, 만성 신부전증, 갑상샘저하증, 생존후 심근경색증(MI), 심장동맥성 심질환, 노인성 고혈압, 가족성 지방이상성 고혈압, 콜라겐 형성 증가, 섬유증, 및 리모델링 후 고혈압 (배합물의 항증식성 효능), 고혈압과 관련되거나 되지 않는 모든 질환 또는 이상;
- [0132] (c) 고혈압을 수반하거나 하지 않는 내피성 기능장애;
- [0133] (d) 고지질혈증, 고지방단백혈증, 죽상경화증 및 고콜레스테롤혈증;
- [0134] (e) 녹내장 ; 추가로
- [0135] (f) 단독 수축성(isolated systolic) 고혈압 (ISH),
- [0136] (g) 당뇨망막병증, 및
- [0137] (h) 말초혈관병으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 질환 또는 이상의 예방, 진행의 지연, 또는 치료를 위한
- [0138] (i) AT<sub>1</sub>-수용체 길항제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,
- [0139] (ii) HMG-Co-A 리덕타제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,
- [0140] (iii) 안지오텐신전환효소 (ACE) 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,
- [0141] (iv) 칼슘 채널 차단제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,
- [0142] (v) 알도스테론 신타제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,
- [0143] (vi) 알도스테론 길항제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,
- [0144] (vii) 이중 안지오텐신전환효소/중성 엔도펩티다제 (ACE/NEP) 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,
- [0145] (viii) 엔도텔린 길항제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,
- [0146] (ix) 이뇨제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 치료제와 함께 화학식(I)의 레닌 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 배합물의 용도에 관한 것이다.
- [0147] 본 발명은 추가로 (i) AT<sub>1</sub>-수용체 길항제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,
- [0148] (ii) HMG-Co-A 리덕타제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,
- [0149] (iii) 안지오텐신전환효소 (ACE) 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,
- [0150] (iv) 칼슘 채널 차단제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,
- [0151] (v) 알도스테론 신타제 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,
- [0152] (vi) 알도스테론 길항제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,
- [0153] (vii) 이중 안지오텐신전환효소/중성 엔도펩티다제 (ACE/NEP) 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,

- [0154] (viii) 엔도텔린 길항제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염,
- [0155] (ix) 이뇨제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 치료제와 함께 화학식(I)의 레닌 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 배합물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는,
- [0156] (a) 고혈압, 울혈심부전증, 신부전증, 특히 만성 신부전증, 경피경혈관확장술 후 재협착, 및 심장동맥우회술후 재협착;
- [0157] (b) 죽상경화증, 인슐린저항 및 X 증후군, 2형 당뇨병, 비만, 심장병증, 신부전증, 예를 들면, 만성 신부전증, 갑상샘저하증, 생존후 심근경색증(MI), 심장동맥성 심질환, 노인성 고혈압, 가족성 지방이상성 고혈압, 콜라겐 형성 증가, 섬유증, 및 리모델링 후 고혈압 (배합물의 항증식성 효능), 고혈압과 관련이 있거나 없는 모든 이들 질환 또는 이상;
- [0158] (c) 고혈압을 수반하거나 하지 않는 내피성 기능장애;
- [0159] (d) 고지질혈증, 고지방단백혈증, 죽상경화증 및 고콜레스테롤혈증;
- [0160] (e) 녹내장 ; 추가로
- [0161] (f) 단독 수축성(isolated systolic) 고혈압 (ISH),
- [0162] (g) 당뇨망막병증, 및
- [0163] (h) 말초혈관병으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 질환 또는 이상의 예방, 진행의 지연, 또는 치료를 위한 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0164] 본 발명의 조성물을 사용하는 경우 추가의 잇점은 본 발명에 따라 배합되는 각개의 약물을 더욱 소량 사용하여 투여량을 감소시킬 수 있고, 예를 들면, 더욱 소량의 투여량이 요구되고 널 빈번하게 사용되거나, 부작용의 발생율을 감소시키기 위하여 사용될 수 있다. 이는 치료하고자 하는 환자의 바램 및 조건에 따른다.
- [0165] 바람직하게, 본 발명의 배합물에 따른 공동의 치료학적 유효량의 활성제는 순서대로, 분리로 또는 고정 배합물로 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다.
- [0166] 상기 및 이하 기술된 바와 같은 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 순서대로, 분리로 또는 고정 배합물로 동시에 또는 순차적으로 사용될 수 있다.
- [0167] 본 발명의 추가의 일면은
- [0168] (a) 제 1 단위 제형중 상당량의 화학식 (I)의 레닌 저해제 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염;
- [0169] (b) 제 2 등의단위 제형중 상당량의 성분 (i) 내지 (ix)으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 치료제, 적절한 경우 각각의 약제학적으로 허용가능한 염; 및
- [0170] (c) 상기의 제 1, 제 2 등의단위 제형을 포함하는 용기를 포함하는, 본 발명에 따른 질환 또는 이상의 예방, 진행의 지연, 치료를 위한 키트이다.
- [0171] 그의 변형으로, 본 발명은 또한 본 발명에 따라 배합되는 성분은 독립적으로 또는 식별량의 성분을 포함하는 상이한 고정 배합물을 동시 또는 상이한 시점에 사용하여 투여할 수 있다는 점에서 "키트 오브 파트"(kit-of-parts)에 관한 것이다. 키트 오브 파트의 일부는 예를 들면, 동시에 또는 시간상 교대로 상이한 시점에, 키트 오브 파트에 대하여 동일하거나 상이한 시간 간격으로 투여될 수 있다. 바람직하게, 파트의 병용 사용에서 치료하고자 하는 질환 또는 이상에 대한 효능이 성분중 어느 하나만의 사용으로 수득될 수 있는 효능이 더욱 크도록 시간 간격을 선택한다.
- [0172] 본 발명은 추가로 동시, 분리 또는 연속 사용하기 위한 지침서와 함께 본 발명에 따른 배합물을 포함하는 상업용 패키지에 관한 것이다.
- [0173] 이들 약제학적 약제는 약물학적 활성 화합물만을 또는 통상의 약제학적 부속 물질과 함께 포함하는 항온성의 소화관용, 예로서 경구, 및 직장 또는 비경구 투여를 위한 것이다. 예를 들면, 본 약제학적 제제는 약 0.1 % 내지 90 %, 바람직하게 약 1 % 내지 약 80 %의 활성 화합물을 포함한다. 소화관 또는 비경구, 및 안파용 투여를 위한 약제학적 제제는 예를 들면, 단위 투여 형태, 예로서 코팅된 정제, 정제, 캡슐제 또는 좌제 및 앰플이다. 이는 그 자체로 공지된 통상의 방법, 예를 들면, 통상의 혼합, 과립화, 코팅, 용해 또는 동결건조법에 의해 제

조된다. 따라서 경구용 약제는 활성 화합물을 고형 부형제와 배합하고, 원하는 경우 수득한 혼합물을 과립화하고, 요구되거나 필요한 경우 적절한 부속 물질을 가한 후 혼합물 또는 과립을 정제 또는 코팅된 정제 코어로 프로세싱하여 제조할 수 있다.

- [0174] 활성 화합물의 투여량은 다양한 요소, 예로서 투여 방식, 항온동물의 종류, 나이 및/또는 각개의 상태에 따라 달라질 수 있다.
- [0175] 본 발명에 따른 약제학적 배합물의 활성 성분의 바람직한 용량은 치료학적 유효량, 특히 상업적으로 이용가능한 용량이다.
- [0176] 일반적으로 경구 투여의 경우 체중이 약 75kg인 환자에 대하여 1일 약 1 mg 내지 약 360 mg으로 추정된다.
- [0177] 활성 화합물의 투여량은 다양한 요소, 예로서 투여 방식, 항온동물의 종류, 나이 및/또는 각개의 상태에 따라 달라질 수 있다.
- [0178] 약제학적 제제는 적절한 단위 제형, 예로서 캡슐제 또는 정제 형태로 공급될 것이며, 공동으로 유효한 추가의 성분(들)을 함께 상당량 포함할 것이다.
- [0179] 예를 들면, 체중이 약 70kg인 인간과 같은 온혈동물에 투여되는 화학식 (I)의 레닌 저해제의 투여량, 특히 예를 들면, 혈압을 저하시키고/거나 녹내장 증상을 개선시키는데 있어서 효소 레닌 저해에 있어 유효량은 1인당 1일 약 3mg 내지 약 3g, 바람직하게 약 10mg 약 내지 1g, 예를 들면, 약 20mg 내지 200mg이고 예를 들면, 동일한 크기로 분할되어 1 내지 4개의 단일 투여될 수 있다. 통상, 어린이는 성인 투여량의 약 1/2를 투여받는다. 각 개개인에 필요한 투여량은 예를 들면 활성의 혈청내 농도를 측정하여 조사될 수 있고 최적 수준으로 조절된다. 단일 투여량은 예를 들면, 성인 환자당 10,40 또는 100 mg을 포함한다.
- [0180] AT<sub>1</sub>-수용체 길항제 부류의 대표예로서 발사르탄은 환자에게 적용될 수 있는 치료학적 유효량, 예를 들면, 약 20 내지 약 320mg의 발산탄을 포함하는 단위 제형, 예를 들면, 캡슐제 또는 정제와 같은 형태로 공급될 것이다. 활성 성분은 적용은 예를 들면 1일 투여량은 발사르탄 20mg 또는 40 mg을 시작하여, 증가시키면서 1일 80mg을 거쳐 추가로 1일 160 mg, 1일 320 mg 이하로 1일 3회일 수 있다. 바람직하게, 발사르탄은 각각 80 mg 또는 160 mg 투여량으로 1일 2회 적용된다. 동일한 투여량으로 예를 들면, 아침, 점심 또는 저녁에 투여될 수 있다. b. i. d. 투여가 바람직하다.
- [0181] HMG-Co-A 리덕타제 저해제의 경우, HMG-Co-A 리덕타제 저해제의 바람직한 투여 단위 제형은 예를 들면, 1일 1회 투여되는 약 5 mg 내지 약 120 mg, 바람직하게 플루바스타틴을 사용하는 경우 예를 들면, 20 mg, 40 mg 또는 80 mg (유리산과 동일)의 플루바스타틴을 포함하는 정제 또는 캡슐제이다.
- [0182] ACE 저해제의 경우, ACE 저해제의 바람직한 투여 단위 제형은 예를 들면, 약 5 mg 내지 약 20 mg, 바람직하게 5 mg, 10 mg, 20 mg 또는 40 mg의 베나제프릴; 약 6.5 mg 내지 100 mg, 바람직하게 6.25 mg, 12.5 mg, 25 mg, 50 mg, 75 mg 또는 100 mg의 캡토프릴; 약 2.5 mg 내지 약 20 mg, 바람직하게 2.5 mg, 5 mg, 10 mg 또는 20 mg의 에나라프릴 ; 약 10 mg 내지 약 20 mg, 바람직하게 10 mg 또는 20 mg의 포시노프릴; 약 2.5 mg 내지 약 4 mg, 바람직하게 2 mg 또는 4 mg의 폐린도프릴; 약 5 mg 내지 약 20 mg, 바람직하게 5 mg, 10 mg 또는 20 mg의 퀴나프릴; 또는 약 1.25 mg 내지 약 5 mg, 바람직하게 1.25 mg, 2.5 mg, 또는 5 mg의 라미프릴을 포함하는 정제 또는 캡슐제이다. t. i. d. 투여가 바람직하다.
- [0183] 특히 소량의 투여 배합물이 바람직하다.
- [0184] 하기 실시예는 상기 기술한 발명을 설명한다; 그러나 어느 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다.
- [0185] <실시예>
- [0186] 제법 실시예 1:

[0187]

피복-코팅된 정제 :

성분	유니트당 조정(mg)	표준
과립화제		
발사르탄(활성성분)	80.00	
미세결정질 셀룰로오스 Avicel PH 102	54.00	NF, Ph. Eur
크로스포비돈	20.00	NF, Ph. Eur
콜로이드 무수 실리카 / 콜로이드 실리콘 디옥사이드 / Aerosil 200	0.75	Ph. Eur/ NF
마그네슘 스테아레이트	2.5	NF, Ph. Eur
혼화제		
콜로이드 무수 실리카 / 콜로이드 실리콘 디옥사이드 / Aerosil 200	0.75	Ph. Eur/ NF
마그네슘 스테아레이트	2.00	NF, Ph. Eur
코팅제		
정제수")	-	
DIOLACK 열은불, 은식 00F34899	7.00	
총정제 질량	167.00	

[0188]

\*) 공정시 제거된다.

[0189]

피복-코팅된 정제를 하기와 같이 제조하였다:

[0190]

발사르탄, 미세결정질 셀룰로오스, 크로스포비돈, 콜로이드 무수 실리카/콜로이드 실리콘 디옥사이드/아에로실 200 일부, 실리콘 디옥사이드 및 마그네슘 스테아레이트의 혼합물을 확산 믹서기에서 프리믹스한 후 체질 분쇄기(scrennning mill)를 통해 시빙하였다. 생성된 혼합물을 다시 확산 믹서기에서 프리믹스하고, 롤러 압축기에서 압축시킨 후 체질 분쇄기(scrennning mill)를 통해 시빙하였다. 생성된 혼합물에 남은 콜로이드 무수 실리카/콜로이드 실리콘 디옥사이드/아에로실 200를 가하고 최종 혼합물을 확산 믹서기에서 제조하였다. 전체 혼합물을 회전식 정제 제조기에서 압축하고 정제를 천공된 팬에서 Diolack 열은 흥색을 사용하여 필름으로 코팅하였다.

[0191]

제법 실시예 2:

[0193]

피복-코팅된 정제:

성분	유니트당 조정(mg)	표준
파립화제		
발사르탄(활성성분)	160.00	
미세결정질 셀룰로오스	108.00	NF, Ph. Eur
크로스포비돈	40.00	NF, Ph. Eur
콜로이드 무수 실리카 / 콜로이드 실리콘 디옥사이드 / Aerosil 200	1.50	Ph. Eur/ NF
마그네슘 스테아레이트	5.00	NF, Ph. Eur
혼화제		
콜로이드 무수 실리카 / 콜로이드 실리콘 디옥사이드 / Aerosil 200	1.50	Ph. Eur/ NF
마그네슘 스테아레이트	4.00	NF, Ph. Eur
코팅제		
Opadry Light Brown 00F33172	10.00	
총정제 질량	330.00	

[0194]

피복- 코팅된 정제를 제법 실시예 1에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0195]

제법 실시예 3:

[0197]

피복-코팅된 정제:

성분	유니트당 조정(mg)	표준
코어: 내부상		
발사르탄(활성성분)	40.00	
실리카, 클로이드 무수 (콜로이드 실리콘 디옥사이드) (활택제)	1.00	Ph. Eur, USP/NF
마그네슘 스테아레이트 (윤활제)	2.00	USP/NF
크로스포비돈 (봉해제)	20.00	Ph. Eur
미세결정질 셀룰로오스 (결합제)	124.00	USP/NF
외부상		
실리카, 클로이드 무수 (콜로이드 실리콘 디옥사이드) (활택제)	1.00	Ph. Eur, USP/NF
마그네슘 스테아레이트 (윤활제)	2.00	USP/NF
코팅제		
Opadry® brown OOF 16711 <sup>1)</sup>	9.40	
정제수 <sup>2)</sup>	-	
총정제 질량	199.44	

[0198]

\*) Opadry<sup>R</sup> 브라운 OOF16711 촉색제의 조성은 하기에 표로 제시된다.

[0200]

\*\*) 공정시 제거된다.

[0201]

Opadry<sup>R</sup> 조성:

성분	조성비 (% 대량)
산화철, 검은색 (C.I. No. 77499, E 172)	0.50
산화철, 갈색 (C.I. No. 77499, E 172)	0.50
산화철, 붉은색 (C.I. No. 77491, E 172)	0.50
산화철, 황색 (C.I. No. 77492, E 172)	0.50
마크로콜립 (Ph. Eur)	4.00
티타늄 디옥사이드 (C.I. No. 77891, E 171)	14.00
하이프로 멜로스 (Ph. Eur)	80.00

[0202]

피복-코팅된 정제를 제법 실시예 1에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0203]

제법 실시예 4:

[0205]

캡슐제 :

성분	유니트당 조성(mg)
발사르탄(활성성분)	80.00
미세결정질 셀룰로오스	25.10
크로스포비돈	13.00
포비돈	12.50
마그네슘 스테아레이트	1.30
소듐 라우릴 설레이트	0.60
셀	
산화철,붉은색 (C.I. No. 77491, EC No. E 172)	0.123
산화철, 황색 (C.I. No. 77492, EC No. E 172)	0.123
산화철, 검은색 (C.I. No. 77499, EC No. E 172)	0.245
티타늄 디옥사이드	1.540
겔라틴	74.969
총정제 질량	209.50

[0206]

정제를 하기와 같이 제조하였다.

[0207]

과립화/건조

[0208]

발사르탄 및 미세결정질 셀룰로오스를 정제수중에 용해된 포비돈 및 소듐 라우릴 설레이트로 구성된 과립화 액체를 포함하는 유동상 입자기에서 분무-과립화시켰다. 수득한 과립을 유동상 건조기에서 건조시켰다.

[0209]

분쇄/혼화

[0210]

건조된 과립을 크로스포비돈 및 마그네슘 스테아레이트와 함께 분쇄하였다. 약 10분동안 이 매스를 원뿔형의 나선형태 혼합기에서 혼화시켰다.

[0211]

캡슐화

[0212]

Teh 빈(empty) 경질 젤라틴 캡슐제를 조절된 온도 및 습윤 조건하에서 혼화된 벌크 과립으로 충진시켰다. 충진된 캡슐제를 탈분진화시키고(dedustee), 눈으로 검사하고, 중량을 체크하고 품질관리실에 의해 검역받았다.

[0213]

제법 실시예 5 :

[0215]

캡슐제 :

성분	유니트당 조성(mg)
발사르탄(활성성분)	160.00
미세결정질 셀룰로오스	50.20
크로스포비돈	26.00
포비돈	25.00
마그네슘 스테아레이트	2.60
소듐 라우릴 설레이트	1.20
셀	
산화철, 붉은색 (C.I. No. 77491, EC No. E 172)	0.123
산화철, 황색 (C.I. No. 77492, EC No. E 172)	0.123
산화철, 검은색 (C.I. No. 77499, EC No. E 172)	0.245
티타늄 디옥사이드	1.540
젤라틴	74.969
총 정제 질량	342.00

[0216]

제제를 제법 실시예 4에 기술된 바와 같이 제조하였다.

[0217]

제법 실시예 6:

[0218]

경질 젤라틴 캡슐제:

성분	유니트당 조성(mg)
발사르탄(활성성분)	80.00
소듐 라우릴 설레이트	0.60
마그네슘 스테아레이트	1.30
포비돈	12.50
크로스포비돈	13.00
미세결정질 셀룰로오스	21.10
총 정제 질량	130.00

[0219]

[0221]

실시예 7 내지 11:

실시예	7	8	9	10	11
성분	유니트당 용량 (mg)	유니트당 용량 (mg)	유니트당 용량 (mg)	유니트당 용량 (mg)	유니트당 용량 (mg)
과립화제					
발사르탄 약물	80.000	160.000	40.000	320.000	320.000
미세결정질 셀룰로오스 (NF, Ph.Eur.)/ Avicel PH 102	54.000	108.000	27.000	216.000	216.000
크로스포비돈 (NF, Ph.Eur.)	15.000	30.000	7.500	80.000	60.000
콜로이드 무수 실리카 (Ph. Eur.)/ 콜로이드 실리콘 디옥사이드 (NF)/Aerosil 200	1.500	3.000	0.750	3.000	6.000
마그네슘 스테아레이트 (NF, Ph.Eur.)	3.000	6.000	1.500	10.000	12.000
혼화제					
콜로이드 무수 실리카 (Ph. Eur.)/ 콜로이드 실리콘 디옥사이드 (NF)/Aerosil 200	---	---	---	3.000	-
마그네슘 스테아레이트, NF, Ph.Eur.	1.500	3.000	0.750	8.000	6.000
정제수	155.000	310.000	77.500	640.000	620.000
코팅제	-	-	3.800	15.000	16.000

[0222]

실시예 12:

[0223]

경질 젤라틴 캡슐제:

성분	유니트당 조정(mg)
캡슐	
플루마스타린 소듐 <sup>1)</sup>	21.481 <sup>2)</sup>
탄산 칼슘	62.840
중탄산나트륨	2.000
미세결정질 셀룰로오스	57.220
에비겔화된 전분	41.900
정제수 <sup>3)</sup>	Q.S.
마그네슘 스테아레이트	1.050
활석	9.430
표적 캡슐 종전체 중량	195.92
캡슐 셀	
경질 젤라틴 캡슐 셀	48.500
브랜딩 잉크(에비-프린트)	
흰 잉크	미량
붉은 잉크	미량
표적 캡슐 중량	244.42

[0225]

[0226] <sup>1)</sup> 2% 초량의 수분을 포함한다.[0227] <sup>2)</sup> 20 mg의 유리산은 21.06 mg Na 염과 동일하다.[0228] <sup>3)</sup> 부분적으로 공정시 제거된다.실시예 13:

[0230] 경질 젤라틴 캡슐제

성분	유니트당 조정(mg)
플루바스타틴 소듐	42.962 <sup>1)2)</sup>
탄산 칼슘	125.680
중탄산나트륨	4.000
미세결정 질 셀룰로오스	114.440
예비 겔화된 전분	83.800
정제수 <sup>3)</sup>	Q.S.
마그네슘 스테아레이트	2.100
활석	18.860
표적 캡슐 종전제 중량	391.840
캡슐 셀	
경질 젤라틴 캡슐 셀	76.500
브랜딩 잉크(예비-프린트)	
흰 잉크	미량
붉은 잉크	미량
표적 캡슐 중량	468.34

[0231]

[0232] <sup>1)</sup> 2% 초량의 수분을 포함한다.[0233] <sup>2)</sup> 20 mg의 유리산은 21.06 mg Na 염과 동일하다.[0234] <sup>3)</sup> 부분적으로 공정시 제거된다.[0235] 실시예 14:

[0236] 베벨-모서리(beveled-edged)를 갖는, 약간 양쪽면이 볼록한 라운드형의 피복-코팅된 정제

성분	유니트당 조정(mg)
정제 코어	
플루바스타틴 소듐 <sup>1)</sup>	84.24 <sup>2)</sup>
미세결정 질 셀룰로오스 / 미세결정 질 셀룰로오스 미세 분말	111.27
하이프로멜로스/하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(Methocel K100LVP CR; HPMC100 cps)	97.50
하이드록시프로필 셀룰로오스 (Klucel HF)	16.25
탄산 수소 칼륨/ 중탄산 칼륨	8.42
포비돈	4.88
마그네슘 스테아레이트	2.44
코어 정제 중량	325.00
코팅 제	
코팅 프리믹스 - Opadry Yellow (00F22737)	9.75
총 중량	334.75
정제수 <sup>3)</sup>	Q.S.

[0237]

[0238] <sup>1)</sup> 84. 24 mg의 플루바스타틴 나트륨 염은 80 mg의 플루바스타틴 유리산과 동일하다.[0239] <sup>2)</sup> 수분이 조절된다(LOD)[0240] <sup>3)</sup> 공정하는 동안 제거된다.

[0241]

실시예 15:

[0242]

베벨-가장자리를 갖는, 양쪽면이 볼록한 라운드형의 피복-코팅된 정제

성분	유니트 wt./ Vol.(mg)	유니트 wt./ Vol.(mg)	유니트 wt./ Vol.(mg)	유니트 wt./ Vol.(mg)
페나제프릴 하이드로클로라이드	5.00	10.00	20.00	40.00
락요오스 모노하이드레이트	142.00	132.00	117.00	97.00
에비젠티아민화된 전분, NF	8.00	8.00	8.00	8.00
콜로이드 실리콘 디옥사이드, NF (Cab-O-Sil, M-5)	1.00	1.00	1.00	1.00
크로스포비돈	3.00	3.00	3.00	3.00
미세결정질 셀룰로오스	18.00	18.00	18.00	24.25
수소화된 피마자유, NF 마그네슘 스테아레이트, NF	8.00	8.00	8.00	1.75
색: 황갈색 (현탁액) 적갈색 (현탁액)	-	2.00 0.50		0.50
정제수, USP	trace	trace	trace	trace
Opadry 색: 황색 핑크	8.38	8.38	8.38	8.38
총	193.38	190.38	183.88	183.88

[0243]

실시예 16 :

[0245]

필름-코팅된 정제:

[0246]

하기 성분을 공정하여 각각 100mg의 활성 성분을 포함하는 10,000개의 정제를 제조하였다:

[0247]

화학식 (I) 화합물의 헤미-푸마레이트 1000g

[0248]

옥수수 전분 680g

[0249]

콜로이드 규산 200g

[0250]

마그네슘 스테아레이트 20g

[0251]

스테아르산 50g

[0252]

소듐 카복시메틸 전분 250g

[0253]

물 적당량

[0254]

활성 성분으로서 상기 언급한 화학식(I)의 화합물중 하나, 50g의 옥수수 전분 및 콜로이드 규산의 혼합물을 250g의 옥수수 전분 및 2.2 kg의 순화물으로부터 제조된 전분 페이스트와 함께 습성 매스로 공정하였다. 이 매스를 메쉬 크기가 3mm인 체를 통과시키고 유동상 건조기에서 30분 동안 45°C에서 건조시켰다. 건조된 과립을 메쉬 크기가 1mm인 체를 통과시키고 미리 시빙된(1 mm 체) 330g의 옥수수 전분, 마그네슘 스테아레이트, 규산 및 소듐 카복시메틸 전분의 혼합물과 혼합하고 압축시켜 약간 양쪽으로 볼록한 정제를 제조하였다.