(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 9/22
A61K 31/44

(45) 공고일자 2004년09월04일
(11) 등록번호 10-0438133
(24) 등록일자 2004년06월21일

(21) 출원번호 10-1996-0702254
(22) 출원일자 1996년05월01일
번역문제출일자 1996년05월01일
(86) 국제출원번호 PCT/SE1995/000972
(86) 국제출원일자 1995년08월30일
(81) 지정국 국내특허 : 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 체코 그루지야 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 리투아니아 라트비아 마다가스카르 몽고 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 슬로베니아 트리니다드토바고 AP ARIPO특허 : 케냐 말라위 수단
EA 유라시아특허 : 아르메니아 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아
EP 유럽특허 : 오스트리아 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 핀랜드 영국 룩셈부르크 포르투칼 스웨덴
OA OAPI특허 : 부르키나파소 베넹 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고

(65) 공개번호 10-1996-0705549
(43) 공개일자 1996년11월08일
(87) 국제공개번호 WO 1996/07400
(87) 국제공개일자 1996년03월14일

(30) 우선권주장 9402924-6 1994년09월02일 스웨덴(SE)
9402925-3 1994년09월02일 스웨덴(SE)

(73) 특허권자 아스트라제네카 악티에볼라그
스웨덴 에스-151 85 소델탈제 베스트라 멜라렌함넨 9
(72) 발명자 바우어, 브리기테
독일연방공화국 데-64291 담쉬타트 에테스터스트라쎄 34
칼슨, 크리스터
스웨덴왕국 에스-437 35 린도메 회가내스베겐 48
룬드버그, 페르, 요한
스웨덴왕국 에스-431 38 묄른달 토스가탄 6
닐슨, 베리트
스웨덴왕국-411 34 괴테보그 괴타버그스가탄 11
산드버그, 안더스
스웨덴왕국 에스-431 38 묄른달 회케게드스가탄 57
지크뮐러, 알프레트
독일연방공화국 데-60599 프랑크푸르트 암 마인쉬바인푸르터 베크 72
(74) 대리인 장수길

심사관 : 이미정

(54) ACE억제제라미프릴및디히드로피리딘화합물을함유하는신규의제약조성물

명세서

기술분야

<1> 신규의 제약 조성물인 본 발명은 경구 투여를 위한 신규의 제약 제제 및 인간을 포함한 포유동물의 고혈압 및 심장 혈관계의 질병과 그의 합병증 치료에서 상기 제약 제제의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 제약 조성물 및 상기의 제약 제제의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명의 제약 제제는 즉시 방출 형태의 장기간 작용하는 안지오텐신 전환 효소 (ACE) 억제제 라미프릴 및 연장 방출 제제 형태의 디히드로피리딘계의 칼슘 길항제, 즉 칼슘 채널 차단제 (디히드로피리딘 화합물)의 고정(fixed) 단위 투여 형태이다.

<2> 또한, 본 발명은 즉시 방출 형태의 장기간 작용하는 ACE 억제제 라미프릴과, 1일 1회 투여후 24시간에 걸쳐서 효과를 갖는 특징이 있는 연장 방출 형태의 혈관 선택성 약물 펠로디핀과 같은 디히드로피리딘 화합물과의 고정 복합제인 고형 제제에 관한 것이다. 본 발명의 제약제제는 활성 약물을 적은 투여량으로 투여한 경우에도 고혈압의 치료에 양호한 치료 효과를 보유한다. 본 발명의 제약제제는 각각의 약물을 별개로 더 높은 투여량으로 투여함으로써 발생하는 투여량에 관련된 부작용을 감소시킨다. 본 발명의 제약 제제는 요법을 단순화하고 환자가 쉽게 받아들이도록 한다.

배경기술

<3> ACE 억제제는 활성 혈관 확장제 브라디키닌의 붕괴 뿐만 아니라 안지오텐신 I의 활성 안지오텐신 II로의 전환을 억제하는 화합물이다. 상기 2개의 메카니즘은 혈관의 확장을 초래한다. 이러한 화합물은 예를 들면, 유럽 특허 제158927호, 동 제317878호, 미합중국 특허 제4,743,450호, 및 동 제4,857,520호에 기술되어 있다. 라미프릴 (유럽 특허 제079022호에 개시됨)은 장기간 작용하는 ACE 억제제이다. 그의 활성 대사산물은 유리 산 라미프릴라트이고, 라미프릴 투여후에 생체내에서 그러한 형태로 얻어진다. 고혈압 환자에게 라미프릴을 투여하면 말초 동맥의 저항이 감소하고 따라서 그에 따른 심박동수의 증가 없이 혈압이 감소하는 것으로 공지되어 있다. 라미프릴은 고혈압 및 울혈성 심부전증의 치료에 사용되고 있다. 또한, 라미프릴은 급성 심근 경색을 견뎌낸 후 울혈성 심부전증의 임상 증상을 갖는 환자의 사망율을 감소시키는 것으로 밝혀졌다. 라미프릴은 조직에서 ACE를 현저하게 억제하여 예를 들면 심장, 폐, 및 신장에서 기관 보호 효과를 발생시키기 때문에 다수의 다른 ACE 억제제보다 추가의 이점을 갖는 것으로 제안되었다.

<4> 라미프릴 물질은 고온, 습기 또는 압축에 민감하고 따라서, 제약 제제로의 제제화시 그의 안정성을 유지하기 위하여 특별한 주의를 필요로 한다 (미합중국 특허 제5,151,433호).

<5> 칼슘 길항제는 칼슘 이온이 세포내로, 특히 평활근 세포내로 유입하는 것에 영향을 미치는 화합물이다. 이러한 디히드로피리딘계 화합물은 예를 들면, 영국 특허 제1358951호 (니트렌디핀), 미합중국 특허 제3,644,627호 (니페디핀), 유럽 특허 제007293호 (펠로디핀), 및 영국 특허 제2164336호 (라시디핀)에 기술되어 있다.

<6> 본 발명의 ACE 억제제 및 칼슘 길항제를 임상에 사용할 때 관찰되는 가장 일반적인 부작용은 두통, 기침, 말초 부종, 발열, 현기증, 피로 및 구토증이다.

<7> 일부의 디히드로피리딘, 예를 들면 니페디핀 및 펠로디핀은 빛에 노출되었을 때 분해되고, 따라서 제약 제제로의 처리 및 제제화시 그의 안정성을 유지하기 위하여 특별한 주의를 필요로 한다.

<8> 고혈압의 치료에서 ACE 억제제와 디히드로피리딘계 칼슘 길항제의 혼합물은 예를 들면 유럽 특허 제488059호, 동 제180785호 및 동 제265685호에 기술되어 있다.

<9> 베인브리지 (Bainbridge), A.D.(Br.J. Clin. Pharmac. 1993, 36: 323-330) 등은 별개의 투여 형태로서 자유(free) 혼합물로 제공되는, 안지오텐신 전환 효소 억제제 라미프릴과, 디히드피리딘 칼슘 채널 길항제 펠로디핀의 연장 방출 제제의 용도를 연구하였다.

<10> 미합중국 특허 제4,703,038호에는 특정 ACE 억제제 및 예를 들면, 니트렌디핀 및 펠로디핀을 포함하는 특정 디히드로피리딘 화합물의 경구 투여용 고형 혼합물이 기술되어 있다. 또한, 상기 특허에는 상기의 혼합뭍을 사용하여 인간의 고혈압을 치료하는 방법을 기술하고 있다. 그러나, 미합중국 특허 제4,703,038호는 ACE 억제제로서 라미프릴을 개시하고 있지 않다. 또한, 그것은 디히드로피리딘의 연장 방출 제제를 사용하는 것을 기술하고 있지 않다.

<11> 미합중국 특허 제5,236,933호에는 예를 들면 라미프릴을 포함하는 특정 ACE 억제제와, 특정 칼슘 길항제, 예를 들면 펠로디핀과의 혼합물이 단백뇨의 예방 및(또는) 치료에 이용되는 것이 기술되어 있다.

발명의 상세한 설명

<12> 본 명세서에서 사용한 용어 "즉시 방출"은, Q=75%이고 시간 간격이 60분이며 용해 매질이 하기 실시예 5-8에 명시된 것일 때, 엔트리 "<711> 용해"하의 USP XXII의 기준에 따르는 활성 약물 성분의 방출을 의미한다.

<13> 본 명세서에서 사용한 용어 "연장 방출"은 연장된 기간에 걸쳐서, 즉 하기 실시예 5-8에 기술한 시험 방법으로 측정했을 때 6시간 이상의 시간 동안에 투여 형태로부터 활성 약물 성분이 용해됨을 의미한다.

<14> 본 명세서에서 사용한 용어 "고정 단위 투여 형태"는 1 이상의 활성 약물 성분을 함유하고 불균질 구조를 갖는 물리적 형태를 의미한다.

<15> 본 명세서의 활성 약물의 제약학상 허용가능한 염의 투여량은 대응하는 유리 염기 또는 산의 양에 대한 것이다.

<16> 본 발명은 장기간 작용하는 ACE 억제제 라미프릴 또는 라미프릴의 제약학상 허용가능한 염의 즉시 방출 제제, 및 펠로디핀, 니트렌디핀, 니페디핀, 및 라시디핀 또는 제약학상 허용가능한 그의 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 디히드로 피리딘의 연장 방출 제제의 경구 투여를 위한 고형의 고정 단위 투여 형태, 예를 들면 정제 또는 캡슐제를 제공한다. 상기의 고형의 고정 단위 투여 형태는 1일 1회 투여 후에도 효과적이며 허용가능하다. 가장 바람직한 디히드로피리딘은 펠로디핀 또는 제약학상 허용가능한 그의 염이다. 장기간 작용하는 ACE 억제제 라미프릴의 즉시 방출 제제 및 디히드로피리딘의 연장 방출 제제의 양자의 선택은 두 약물의 최적의 사용에 도움이 되며, 이로써 부작용을 최소화하면서도 혈압 상승에 대하여 효과적이다.

<17> 라미프릴에 대응하는 분자는 5개의 키랄 센터를 갖고, 따라서 32개의 상이한 거울상 이성질체의 형태로 존재할 수 있다. (2S,3aS,6aS)-1-[N-[(S)-1-(에톡시카르보닐)-3-페닐프로필]-L-알라닐]-옥타히드로-시클로펜타[b]피롤-2-카르복실산으로 명명되는 거울상 이성질체가 바람직하다. 이 화합물이 라미프릴이다.

<18> 제약학상 허용가능한 라미프릴의 염은 예를 들면, 제약학상 허용가능한 아민 또는 무기 또는 유기산, 예를 들면 HCl, HBr, H_2SO_4, 말레산, 푸마르산, 타르타르산 및 시트르산과 형성된 염이다.

<19> 펠로디핀은 1개의 키랄 센터를 갖고, 따라서 2개의 상이한 거울상 이성질체의 형태로 존재할 수 있다. S 형태의 혈관 확장 효과는 R 형태의 혈관 확장 효과보다 더 강하다. 그러나, S 형태, 및 S 형태와 R 형태의 라세미 혼합물 모두를 사용할 수 있다.

<20> 제약학상 허용가능한 펠로디핀의 염은 예를 들면 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포르술폰산, 시트르산, 에텐술폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 이세톤산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산, 무크산, 질산, 팜산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, 및 p-톨루엔-술폰산을 포함하는 무기 및 유기산으로부터 제조할 수 있다.

<21> 연장 방출 제제는 예를 들면, 활성 물질을 둘러싸고 수성 용액과 접촉시 팽윤하여 활성 물질을 분산 및(또는) 연마에 의하여 방출시키는 친수성 겔 매트릭스를 제공하도록 제조할 수 있다.

<22> 보관 중의 습기 또는 제조 과정 중의 압축의 작용에 의한 라미프릴 물질의 분해를 방지하기 위해서 이 물질은 투여 형태의 압축 부분에 포함될 때 본 발명에 따라 분말 코팅되는 것이 바람직하다. 디히드로피리딘 물질은 감광성이고, 따라서 코팅층에 의해 보호시킨다.

<23> 복합 고정 단위 투여 형태 중의 라미프릴의 양은 1 - 10 mg이다. 복합 고정 단위 투여 형태 중의 디히드로피리딘의 양은 펠로디핀의 경우에는 1 - 10 mg, 니트렌디핀의 경우에는 2 - 40 mg, 니페디핀의 경우에는 5 - 70 mg, 라시디핀의 경우에는 1 - 8 mg이다.

<24> 복합 고정 단위 투여 형태 중의 가장 바람직한 양은, 라미프릴의 경우에는 1 - 5 mg, 펠로디핀의 경우에는 1 - 5 mg, 니트렌디핀의 경우에는 5 - 20 mg, 니페디핀의 경우에는 10 - 60 mg, 라시디핀의 경우에는 2 - 6 mg이다.

<25> 본 발명의 바람직한 형태는 장기간 작용하는 ACE 억제제 라미프릴 또는 제약학상 허용가능한 그의 염 1-5 mg의 즉시 방출 제제와, 혈관 선택성 칼슘 길항제 펠로디핀 또는 제약학상 허용가능한 그의 염 1-5 mg의 연장 방출 제제와의 저투여량 혼합물인 경구 투여를 위한 고형의 고정 단위 투여 형태로 이루어진다. 본 발명의 상기의 바람직한 형태의 특히 바람직한 양은 라미프릴 1-3 mg 및 펠로디핀 1-3 mg이다. 본 발명의 바람직한 형태에서 라미프릴과 펠로디핀 간의 바람직한 함량 비율은 1:1이다.

<26> 본 발명의 제약 제제는 즉시 방출 제제로서의 ACE 억제제 라미프릴, 및 연장 방출 제제로서의 펠로디핀, 니트렌디핀, 니페디핀 및 라시디핀으로 이루어진 군으로부터 선택된, 디히드로피리딘 화합물의 상이한 혈압 저하 메카니즘을 이용하여 1일 1회 투여를 위한 것이다. 라미프릴라트의 혈장 농도에 의하여 측정한, 본 발명에 따른 제약 제제의 라미프릴 성분의 생체 이용성은 별개로 투여한 동일 성분의 생체 이용성과 같다 (실시예 1 참조). 또한, 제약 제제의 디히드로피리딘 성분의 생체 이용성은 상기와 동일한 방법으로 측정한 바, 별개로 투여한 동일 성분의 생체 이용성과 같다 (실시예 2 참조). 시험한 정제의 조성은 실시예 12에 기재되어 있다.

<27> 1일 1회 투여하는 본 발명에 따른 제약 제제의 2개의 활성 성분을 저투여량으로 사용하고 디히드로피리딘 성분이 연장 방출되는 것은 혈압 저하 효과를 제공하지만 그에 따른 심박동수의 증가는 발생시키지 않는다. 이것은 확장성 고혈압 뿐만아니라 수축성 고혈압의 치료에도 효과적이다. 본 발명의 제약 제제는 특히 수축성 고혈압의 치료에 효과적이다. 따라서, 제약 제제의 투여는 인간을 포함한 포유동물의 고혈압 및 그와 관계된 질병에 대하여 유리한 효과를 갖는다. 실시예 3 및 4는 라미프릴 또는 펠로디핀 중 어느 하나와 라미프릴 및 펠로디핀의 고형의 고정 복합 투여 형태간의 비교 시험에서 본 발명 제약 제제의 유용성을 증명한다. 상기 실시예의 저투여량 (라미프릴 2.5 mg + 펠로디핀 2.5 mg)의 복합 제제는 단일 성분 요법의 각각의 성분 제제 및 고투여량 (5 mg + 5 mg) 성분의 고정 복합 제제 모두와 비교하여 수축기 및 확장기의 혈압을 놀라울 정도로 많이 감소시켰음을 알수 있다. ACE 억제제 투여시의 가장 일반적인 부작용인 현기증, 두통, 피로, 구토증 및 기침의 발생률이 낮고 위약과 동등하다. 또한, 디히드로피리딘 칼슘 길항제 투여시의 부작용인 심박동수 증가, 발열, 말초 부종, 두통 및 현기증도 적고 위약과 동등하다.

<28> 특히, ACE 억제제 투여의 가장 큰 부작용, 즉 기침, 및 디히드로피리딘 칼슘 길항제의 가장 큰 부작용, 즉 말초 부종 및 발열이 단일 성분 치료 (F5 및 R5)에 비해 저투여량 혼합물에서 덜하다는 것이 실시예 3 및 4로부터 분명하다.

<29> 시험관내 시험에서 각 성분의 방출은 실시예 5 - 8에서 볼 수 있다.

<30> 제약 제제는 1일 1회 투여로 요법을 단순화하고 환자가 쉽게 받아들이도록 하는 경구 투여를 위한 고형의 복합 고정 단위 투여 형태로서 제제화된다.

<31> 본 발명의 고형의 복합 고정 단위 투여 형태는 예를 들면 임의로 코팅될 수 있는 캡슐 또는 정제일 수 있다.

<32> 캡슐 내에 봉입할 수 있는 라미프릴의 제제의 예로는 담체 물질에 임의로 부착되는 분말제 또는 과립제, 및 정제 형태의 라미프릴을 들 수 있다. 상기의 캡슐 내에 봉입할 수 있는 디히드로피리딘의 연장 방출 제제의 예는 과립제 또는 정제이다. 라미프릴 물질이 담체 물질에 부착되고 디히드로피리딘이 친수성 겔 매트릭스로 이루어진 정제 코어 내에 봉입된 캡슐 및 그의 제조 방법을 실시예 9에서 설명.

<33> 라미프릴 및 연장 방출 디히드로피리딘 부분의 고정 단위 투여 형태로서의 정제의 제조예는 제 1, 2 및 3도에 표시된다.

<34> 제 1도는 디히드로피리딘 ER (D) 매트릭스 제제가 즉시 방출 라미프릴 (R) 물질을 함유하는 포위층으로 둘러싸인 정제를 나타낸다. 이러한 정제는 적합한 정제화 기계로 제조할 수 있다. 별법으로, 디히드로피리딘을 함유하는 매트릭스를 정제화 기계를 사용하여 정제로 압축하고 이어서 라미프릴을 함유하는 코팅물질로 코팅할 수 있다. 이런 유형의 정제 1개를 실시예 10에서 설명한다.

<35> 제 2도는 라미프릴 (R) 성분이 디히드로피리딘 ER (D) 제제를 함유하는 매트릭스의 상층부에 위치하는 정제를 나타낸다. 즉시 방출 라미프릴 성분은 펠로디핀의 연장 방출 제제를 함유하는 더 큰 별개

의 부분으로 둘러싸인 작은 부분에 포함된다. 라미프릴의 즉시 방출은 라미프릴이 매트릭스 내에 완전히 봉입되지는 않기 때문에 가능하다. 이러한 정제는 적합한 정제화 기계로 제조할 수 있다.

<36> 제 3도는 즉시 방출 라미프릴 (R) 물질을 함유하는 하나의 정제층이 디히드로피리딘 ER (D) 제제를 함유하는 또다른 정제층과 결합하여 다층 구조의 정제를 형성하는 정제를 나타낸다. 2개의 정제층을 서로 직접 또는 1 이상의 중간층 (L)을 통하여 결합시킬 수 있다.

<37> 실시예 1

<38> 실시예 12에 따른 본 발명 정제 및 개별 단일 성분 치료용 라미프릴 정제(B)를 18명의 건강한 지원자에게 각각 5 mg씩 1일 1회 투여후 7일째에 라미프릴라트의 약물 속도론을 관찰하였다. C_{max}는 피크 혈장 농도이고, t_{max}는 투여후 피크 농도에 도달하기까지의 시간이다. C_{min}은 그 기간 동안의 최저 혈장 농도이다. AUC는 혈장 농도 곡선 아래의 면적이다. SD는 표준편차이다. 0.05 보다 큰 p값은 몫 또는 차에서 통계적 의미가 없다.

파라미터		처리		비교
		A	B	
C_{max} (nmol/L)	평균	23.8	24.2	A/B
	SD	13.8	12.2	p=0.57
t_{max} (h)	평균	2.8	2.5	A-B
	SD	1.1	0.9	p=0.35
C_{min} (nmol/L)	평균	3.9	4.1	A-B
	SD	1.2	0.9	p=0.64
AUC (nmol·h/L)	평균	211.1	213.3	A/B
	SD	54.7	45.3	p=0.94

<40> 실시예 2

<41> 실시예 12에 따른 본 발명 제제 및 개별 단일 성분 치료용 펠로디핀 정제(B)를 18명의 건강한 지원자에게 각각 5 mg씩 1일 1회 투여후 7일째의 펠로디핀의 약물 속도론을 관찰하였다. C_{max}는 피크 혈장 농도이고, t_{max}는 투여후 피크 농도에 도달하기까지의 시간이다. C_{min}은 그 기간 동안의 최저 혈장 농도이다. AUC는 혈장 농도 곡선 아래의 면적이다. SD는 표준편차이다. 0.05 보다 큰 p값은 몫 또는 차에서 통계적 의미가 없다.

파라미터		처리		비교
		A	B	
C_{max} (nmol/L)	평균	2.8	3.2	A/B
	SD	1.0	1.3	p=0.18
t_{max} (h)	평균	4.6	4.6	A-B
	SD	1.9	2.6	p=0.91
C_{min} (nmol/L)	평균	0.9	0.9	A-B
	SD	0.3	0.3	p=0.16
AUC (nmol·h/L)	평균	38.4	39.5	A/B
	SD	14.5	12.9	p=0.33

<43> 실시예 3

<44> 투여량 5 + 5 mg 및 2.5 + 2.5 mg의 펠로디핀 ER - 라미프릴의 복합 고정 단위 투여 형태의 고혈압 치료 효능 및 허용성을, 이중 맹검의, 5 암드 패러렐 그룹 멀티센터 (double blind, five armed parallel group multicentre) 연구에서 위약, 및 펠로디핀 ER 5 mg 및 라미프릴 5 mg의 개별 단일 성분 치료의 효능 및 허용성과 비교하였다. 4-6주의 위약 투여 기간 동안 2개의 별개의 경우에 배와(背臥) 확장기 혈압 (DBP)이 95-110 mmHg인 원발성 고혈압 환자를 무작위로 추출하여 펠로디핀 ER-라미프릴 5+5 mg (FR 5+5), 펠로디핀 ER-라미프릴 2.5+2.5 mg (FR 2.5+2.5), 펠로디핀 ER 5 mg (F5), 라미프릴 5 mg (R5), 또는 위약으로 치료하였다.

<45> 1103명의 환자가 등록했고, 6개국 (호주, 카나다, 덴마크, 이탈리아, 뉴질랜드 및 스웨덴)의 939명의 환자를 무작위로 추출하여 상기 연구의 대상으로 하였다. 870명의 환자에 대하여 연구를 완결하였다. 이 분석에서는 연령 범위가 24 내지 86세이고, 평균 연령이 57세인 518명의 남성 및 421명의 여성이 포함되었다.

<46> 배와 확장기 혈압 (DBP) 및 배와 수축기 혈압 (SBP)을 무작위로 투여후 4시간 및 24시간 경과시 (기준선) 및 11주 및 12주 치료후에 측정하였다.

<47> 기준선부터 11 및 12주 치료의 평균까지의 배와 DBP 및 SBP의 평균 저하량 (0.05 미만의 p값은 통계적으로 의미있다.)

<48> 배와 DBP (mmHg)

투여제	4시간	24시간
위약	-6.5	-5.9
FR 2.5+2.5	-12.4	-10.1
FR 5+5	-14.0	-11.5
F5	-11.4	-9.4
R5	-8.9	-7.6

<50> 배와 SBP (mmHg)

투여제	4시간	24시간
위약	-6.8	-5.6
FR 2.5+2.5	-17.9	-14.2
FR 5+5	-20.1	-14.8
F5	-13.3	-11.9
R5	-12.1	-8.6

<52> 모든 활성 치료제는 위약과 비교하여 기준선부터 11 내지 12주 치료의 평균까지의 배와 DBP (투여후 24시간 및 4시간)의 통계적으로 의미있는 감소를 제공했다.

<53> 혈압 변화 (기준선부터 11 내지 12주 평균까지)의 평균 차이 (복합제 치료와 위약 간의 비교)

비 교	배와 DBP		배와 SBP	
	24시간 p값	4시간 p값	24시간 p값	4시간 p값
FR 2.5+2.5				
대 위약	-4.5 < 0.001	-6.6 < 0.001	-9.0 < 0.001	-13.2 < 0.001
FR 5+5				
대 위약	-6.0 < 0.001	-8.0 < 0.001	-9.6 < 0.001	-15.0 < 0.001

<56> 복합 고정 단위 투여 형태를 고혈압 환자에게 1일 1회 투여한 두 치료는 위약과 비교하여 피크 (투여 흡수후 4시간) 및 골 (투여 흡수후 24시간) 양쪽에서 배와 수축기 및 확장기 혈압 모두에서 통계적으로 의미있는 감소를 제공하였다.

<57> 배와 혈압 변화 (기준선부터 11 내지 12주 평균까지)의 평균 차이(치료제간 비교)

비 교	배와 DBP				배와 SBP			
	24시간	p값	4시간	p값	24시간	p값	4시간	p값
FR 5+5								
대 F5	-1.9	0.015	-2.8	0.004	-1.9	0.198	-7.3	< 0.001
FR 5+5								
대 R5	-3.9	< 0.001	-5.7	< 0.001	-6.9	< 0.001	-8.5	< 0.001
FR 2.5+2.5								
대 F5	-0.4	0.617	-1.3	0.166	-1.3	0.379	-5.5	0.001
FR 2.5+2.5								
대 R5	-2.4	0.003	-4.2	< 0.001	-6.3	< 0.001	-6.7	< 0.001

<59> 또한, 복합 고정 단위 투여 형태를 이용한 치료는 개별 단일 성분 치료보다 배와 수축기 및 확장기 혈압 양쪽에서 의미있게 더 큰 감소를 제공하였다.

<60> 또한, 저투여량의 혼합물은 배와 확장기 및 수축기 혈압을 저하시킴에 있어서 투여량이 2배인 개별 단일 성분 요법과 동일하게 효과적이거나 (펠로디핀과 비교하여) 또는 더 효과적이다 (라미프릴과 비교하여).

<61> 어떠한 치료로도 기립 효과는 나타내지 않는 정상(standing) 상태에서 유사한 결과를 얻었다.

<62> 가장 일반적인 부작용 (환자 %)

	N=187 위약	N=186 FR 2.5+2.5	N=190 FR 5+5	N=188 F5	N=188 R5
두통	9.1	5.9	7.4	6.9	5.9
현기증	5.3	4.3	3.2	5.3	6.4
피로	1.6	1.1	2.6	<1.0	3.2
구토증	2.7	1.6	1.1	1.6	3.2
말초 부종	3.7	3.8	4.7	5.9	1.6
덥게 느낌/발열	<1.0	3.8	2.6	7.4	2.7
기침	2.7	5.9	7.4	4.8	10.6

<64> 복합 고정 단위 투여 형태를 이용한 두 치료는 매우 양호한 허용성을 보였다. 부작용을 보인 환자의 수 및 고정 혼합물군의 치료를 중단시키는 부작용을 보인 환자의 수는 위약의 그것과 동등하였다.

<65> ACE 억제제 투여중에 관찰되는 가장 일반적인 부작용 (현기증, 두통, 피로, 구토증 및 기침) 및 디히드로피리딘 칼슘 길항제 투여중에 관찰되는 가장 일반적인 부작용 (심박동수 증가, 발열, 말초 부종, 두통 및 현기증)의 발생률은 개별 단일 성분 요법의 치료보다 복합 고정 단위 투여 형태의 치료 동안에 더 낮은 경향이 있었다. 무엇보다도, 이것은 ACE 억제제의 가장 심한 부작용인 기침 및 디히드로피리딘 칼슘 길항제의 가장 심한 부작용인 말초 부종 및 발열에서 분명하다.

<66> 실시예 4

<67> 1일 1회 투여한 개별 단일 성분 요법의 라미프릴 2.5 mg (R2.5) 및 펠로디핀 ER 2.5 mg (F2.5)과 비교하여 투여량 2.5 + 2.5 mg의 펠로디핀 ER과 라미프릴의 복합 고정 단위 투여 형태(FR 2.5+2.5)의 치료 효능 및 허용성을 평가하는 임상 연구 결과를 나타낸다. 연구는 이중 맹검의, 멀티센터, 3-암드 패러렐 그룹 디자인이었다. 실시예1과 유사한 포함 기준 및 처리 기간 12주를 사용하였다. 약 600명의 환자에 대하여 연구를 끝마쳤다. 투여 24시간 후에 혈압을 측정한 결과를 나타낸다.

<68> 기준선부터 12주까지 배와 DBP 및 SBP의 평균 저하량 (입력: mmHg) (24시간에서 측정한 배와 BP)

투여제	배와 DBP	배와 SBP
FR 2.5+2.5	-12.0	-15.5
F 2.5	-9.6	-12.0
R 2.5	-9.8	-11.3

<70> 기준선부터 12주까지 혈압 변화의 조정된 평균 차이(24시간에서 측정한 배와 BP)

비 교	배와 DBP		배와 SBP	
	24시간	p값	24시간	p값
FR 2.5+2.5 대 F2.5	-2.4	0.01	-4.0	0.02
FR 2.5+2.5 대 R2.5	-1.6	0.07	-3.9	0.02

<72> 가장 일반적인 부작용 (환자 %)

	N = 216	N = 213	N = 213
	FR 2.5+2.5	F 2.5	R 2.5
두통	5.1	5.6	4.2
등 통증	3.7	3.8	6.6
기침	6.0	1.4	5.2
혈관 확장	3.7	3.3	1.9
감염	1.9	3.3	2.3
말초 부종	2.3	3.8	0.9
현기증	2.3	1.9	2.3

<74> 실시예 5

<75> 담체 상의 라미프릴 2.5 mg 및 펠로디핀 5.0 mg 압축 단위를 함유하는 캡슐제에 관한 실시예이다. 라미프릴은 빨리 방출되고 ("즉시 방출") 펠로디핀은 연장된 기간 동안 방출된다 ("연장 방출").

<76> 라미프릴/펠로디핀의 시험관내 용해도를 0.4% 세틸트리메틸 암모늄 브로마이드 (CTAB)를 첨가한 0.1 M 포스페이트 완충제 (pH 6.5)의 500 mL 중에서 시험하였다. 정지 바스켓(stationary basket)이 구비되고, 100 rpm에서 작동되는 USP용해 장치 No.2 (패들)을 사용하였다. 방출 수치 (%)는 평균치를 나타내고 괄호내 숫자는 최소-최대치를 나타낸다. 6개의 캡슐을 시험하였다. 캡슐의 조성은 실시예 9 참조.

시 간 (h)	라미프릴	펠로디핀
0.5	102 (100-103)	미측정
1	미측정	11 (11-13)
4	미측정	61 (58-64)
7	미측정	101 (99-104)

<78> 실시예 6

<79> 0.4% 세틸트리메틸 암모늄 브로마이드 (CTAB)를 첨가한 0.1 M 포스페이트 완충제 (pH 6.5)의 500 mL 중에서 시험 활성 물질을 각각 2.5 mg/5 mg 함유한 코팅 정제로부터 라미프릴/펠로디핀의 시험관내 용해도를 측정하였다. 정지 바스켓이 구비되고, 100 rpm에서 작동되는 USP 용해 장치 No.2 (패들)을 사용하였다. 방출 수치 (%)는 평균치를 나타내고 괄호내 숫자는 최소-최대치를 나타낸다. 6개의 정제를 시험하였다. 정제의 조성은 실시예 10 참조.

시 간 (h)	라미프릴	펠로디핀
0.5	103 (99-107)	미측정
1	미측정	9 (8-9)
4	미측정	53 (50-56)
7	미측정	90 (86-94)

<81> 실시예 7

<82> 0.4% 세틸 트리메틸 암모늄 브로마이드 (CTAB)를 첨가한 0.1 M 포스페이트 완충제 (pH 6.5) 500 mL 중에서 활성 물질을 각각 2.5 mg/2.5 mg 함유한 층상 정제로부터 라미프릴/펠로디핀의 시험관내 용해도를 측정하였다. 정지 바스켓이 구비되고, 100 rpm에서 작동되는 USP용해 장치 No.2 (패들)을 사용하였다. 방출 수치 (%)는 평균치를 나타내고 괄호내 숫자는 최소-최대치를 나타낸다. 6개의 정제를 시험하였다. 시험한 정제의 조성은 실시예 11 참조.

시 간 (h)	라미프릴	펠로디핀
0.5	97 (90-103)	미측정
1	미측정	8 (6-9)
4	미측정	54 (51-56)
7	미측정	92 (89-94)

<84> 실시예 8

<85> 0.4% 세틸 트리메틸 암모늄 브로마이드 (CTAB)를 첨가한 0.1 M 포스페이트 완충제 (pH 6.5) 500 mL 중에서 시험 활성 물질을 각각 5 mg/5 mg 함유한 층상 정제로부터 라미프릴/펠로디핀의 시험관내 용해도를 측정하였다. 정지 바스켓이 구비되고, 100 rpm에서 작동되는 USP 용해 장치 No.2 (패들)을 사용하였다. 방출 수치 (%)는 평균치를 나타내고 괄호내 숫자는 최소-최대치를 나타낸다. 6개의 정제를 시험하였

다. 시험한 정제의 조성은 실시예 12 참조.

시 간 (h)	라미프릴	펠로디핀
0.5	94 (89-100)	미측정
1	미측정	12 (12-13)
4	미측정	60 (58-61)
7	미측정	95 (93-96)

<87> 실시예 9

<88> 담체 상의 라미프릴 2.5 mg 및 펠로디핀 5.0 mg 압축 단위를 함유하는 캡슐제에 관한 실시예이다. 라미프릴은 빨리 방출되고 ("즉시 방출") 펠로디핀은 연장된 기간 동안 방출된다 ("연장 방출").

<89> 펠로디핀 정제 코어를 문헌[Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 8(4): 395-421 (1991)에 멜리아 (Colin D. Melia)가 기고한 "Hydrophilic Matrix Sustained Release Systems Based on Polysaccharide Carriers"]에 기술된 친수성 겔 매트릭스 원리에 따라서 다음 방법으로 제조하였다: 2개의 상이한 과립화 용액 (I 및 II)을 제조하고 용액을 분말 덩어리 (III)을 과립화하기 위하여 사용하였다.

용액 I	mg/정제
펠로디핀	5.00
폴리옥실 40 경화 피마자유	12.50
프로필갈레이트	0.060
에탄올	30.00
용액 II	
폴리비닐피롤리딘	24.00
에탄올	300.0
과립물의 분말 III	
히드록시프로필 메틸셀룰로스	200.00
소듐 알루미늄 실리케이트	94.00
락토스	56.00
미세결정 셀룰로스	6.00
히드록시프로필 메틸셀룰로스	30.00
소듐 스테아릴푸마레이트	8.60

<91> 분말 혼합물을 용액 I로 적시고 균일하게 될 때까지 혼합하였다. 이어서 용액 II를 첨가하고 균일하게 될 때까지 계속 혼합하였다. 건조 오븐에서 과립물을 건조시켰다.

<92> 프루이트 (Frewitt) 진동 과립기를 사용하여 건조 과립물을 분쇄하였다. 분쇄 후, 과립물에 추가로 정제당 30 mg의 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)를 균일하게 될 때까지 혼합하고 이어서 소듐 스테아릴 푸마레이트로 윤활시켰다. 최종적으로 혼합을 3분 동안 계속하였다. 7 x 13 펀치 (스코어드)를 갖는 코시 파머프레스 (Korsch Pharmapress) 100으로 압축을 수행하였다. 장축에 대해서 측정한 수득 정제의 경도는 20 kP 이상이었다.

<93> 라미프릴 담체는 다음 방법으로 제조하였다:

코팅 용액

라미프릴	3.33 g
HPMC	10.00 g
아세트산 (0.01 M)	200 g
에탄올	200 g

코 어

비파레일레 (Non-Pareille) 불활성 코어 210 g

("슈가 스피어 (Sugar Spheres)"에 대한 USP 논문에 따름)

장 치

유체 베드 (부르스터 (Wurster) 구비됨),

분사 노즐: 쉬리크 (Schlick)

불활성 튜브 직경 50 mm, 길이 60 mm

<95> 코팅 처리로 라미프릴 함량이 13.5 mg/g인 비트를 얻었다. 상기의 정제 1개를 라미프릴 함유 비드 185mg과 함께 경질 젤라틴 캡슐(사이즈 00) 내에 충전하였다.

수득 캡슐의 특성

캡슐 중량	747 mg
펠로디핀 함량	5.0
라미프릴 함량	2.4 mg/캡슐

<97> 실시예 10

<98> 외피에 라미프릴을 함유하고 정제 코어에 펠로디핀을 함유하는 정제에 관한 실시예이다. 라미프릴은 즉시 방출되나 펠로디핀은 연장된 기간 동안 방출된다.

<99> 펠로디핀 정제 코어를 친수성 겔 매트릭스 원리 (실시예 7 참조)에 따라서 다음 방법으로 제조하였다: 2개의 상이한 과립화 용액 (I 및 II)을 제조하고 분말 덩어리 (III)을 과립화하기 위하여 이들 용액을 사용하였다.

용액 I	mg/정제
펠로디핀	5.00
폴리옥실 40 경화 피마자유	5.00
프로필 갈레이트	0.060
에탄올	30.00
용액 II	
히드록시프로필 셀룰로스	10.00
에탄올	160.00
분말 III	
히드록시프로필 메틸셀룰로스	100.00
소듐 알루미늄 실리케이트	47.00
락토스	28.00
미세결정 셀룰로스	3.00
소듐 스테아릴푸마레이트	4.20

<101> 분말 혼합물을 용액 I로 적시고 균일하게 될 때까지 혼합하였다. 용액 II를 첨가하고 균일하게 될 때까지 계속 혼합하였다. 건조 오븐에서 과립물을 건조시켰다.

<102> 프루이트 진동 과립기를 사용하여 건조 과립물을 분쇄하였다. 분쇄 후, 과립물을 소듐 스테아릴 푸마레이트로 윤활시키고, 최종적으로, 혼합을 3분 동안 계속하였다. 정제화는 9 mm의 원형 오목 펀치를 사용하여 정제화 기계 상에서 수행하였다. 쉴류니거 (Schleuniger) 경도 시험기로 측정한 수득 정제의 경도는 약 7-8 kP였다.

<103> 상기 방법에 따라 수득한 펠로디핀 정제를 라미프릴을 포함하는 코팅층을 적용하는 코팅 처리에서 코어로서 사용하고, 알콜 및 아세트산 수용액의 혼합물에 용해된 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC) 6 cps를 결합제로서 사용하였다.

<104> 정제 코어를 다음 방법으로 코팅하였다:

코팅 용액

아세트산 용액 (0.01 M)	200 g
에탄올	200 g
HPMC 6 cps	10 g
라미프릴	3.46 g

코 어

펠로디핀 ER 정제 5 mg,

직경 9 mm (1000 정)	206 g

장 치

유체 베드 (부르스터 구비됨),

분사 노즐: 쉬리크

불활성 튜브 직경 50 mm, 길이 60 mm

<107> HPMC를 아세트산 수용액과 에탄올의 혼합물 중에 용해시키고, 이어서 라미프릴 분말을 상기 용액에 용해시켰다. 용액을 상기 조건 하에서 상기 장치를 사용하여 정제 상에 분사하였다. 별법으로, 코팅을 기타 통상의 장치, 즉 악셀라 코타(Accela Coata)또는 코팅 팬으로 실시할 수 있다.

수득 정제의 특성

정제 중량	216 mg/정
펠로디핀 함량	4.9 mg/정
라미프릴 함량	2.4 mg/정

<109> 실시예 11

<110> 즉시 방출 라미프릴 및 연장 방출 펠로디핀의 층상 복합 정제 2.5 mg/2.5 mg. 조성.

성 분	mg/정
라미프릴층	
라미프릴	2.5
히드록시프로필 메틸셀룰로스	0.4
락토스	24.0
옥수수 전분 1500	48.8
미세결정 셀룰로스	24.0
소듐 스테아릴 푸마레이트	≤ 1.0
정제수	충분량
펠로디핀층	
펠로디핀	2.5
히드록시프로필셀룰로스	10.0
히드록시프로필 메틸셀룰로스	100

락토스	28.0
미세결정 셀룰로스	3.0
폴리옥실 40 경화 피마자유	2.5
프로필 갈레이트	0.06
소듐 알루미늄 실리케이트	47.0
소듐 스테아릴 푸마레이트	≤ 6
에탄올	충분량

코팅층

컬러 산화철	약 0.3
히드록시프로필 메틸셀룰로스	7.4
파라핀	약 0.1
폴리에틸렌글리콜	1.9
이산화티타늄	0.8
정제수	약 64

<113> 라미프릴을 정제수 중에서 히드록시프로필 메틸셀룰로스로 과립화하였다. 건조 물질을 분류하여 락토스, 옥수수 전분 및 미세결정 · 셀룰로스와 혼합하였다. 최종적으로, 체로 거른 소듐 스테아릴 푸마레이트와 혼합하였다. 펠로디핀 과립물을 실시예 8에서 기술한 방법에 따라서 별개로 제조하였다. 이어서, 2개의 과립물을 2개의 충전 스테이션이 구비된 층 압축기 내에 넣고 압축하여 정제로 만들었다.

<114> 정제를 통상의 장치를 사용하여 외각 코팅층으로 최종 코팅하였다.

<115> 실시예 12

<116> 즉시 방출 라미프릴 및 연장 방출 펠로디핀의 층상 복합 정제 5 mg/5 mg에 관한 실시예이다. 조성.

성 분	mg/정
<u>라미프릴층</u>	
라미프릴	5.0
히드록시프로필 메틸셀룰로스	0.9
락토스	23.5
옥수수 전분 1500	46.8
미세결정 셀룰로스	23.5
소듐 스테아릴 푸마레이트	≤ 1.0
정제수	충분량
<u>펠로디핀층</u>	
펠로디핀	5.0

히드록시프로필셀룰로스	10.0
히드록시프로필 메틸셀룰로스	100.0
락토스	28.0
미세결정 셀룰로스	3.0
폴리옥실 40 경화 피마자유	5.0
프로필 갈레이트	0.06
소듐 알루미늄 실리케이트	47.0
소듐 스테아릴 푸마레이트	≤ 6
에탄올	충분량

코팅층

컬러 산화철	약 0.3
히드록시프로필 메틸셀룰로스	7.5
파라핀	약 0.1
폴리에틸렌 글리콜	1.9
이산화티타늄	0.8
정제수	약 65

<119> 제조 방법은 실시예 11 참조.

(57) 청구의 범위

청구항 1

a) ACE 억제제 라미프릴, 또는 제약학상 허용가능한 그의 염, 및 b) 펠로디핀, 니트렌디핀, 니페디핀, 및 라시디핀으로 이루어지는 군으로부터 선택된 디히드로피리딘 화합물 또는 제약학상 허용가능한 그의 염으로 이루어진 복합제제로서,

여기서, 상기 라미프릴은 즉시 방출 형태이고, 상기 디히드로피리딘은 친수성 겔 매트릭스에 포함되는 연장 방출 (ER) 형태이며,

상기 복합제제는

a) 상기 연장방출형태의 디히드로피리딘 성분이 라미프릴 성분을 함유하는 코팅층에 의해 둘러싸인 형태, 또는

b) 상기 연장방출형태의 디히드로피리딘 성분을 함유하는 정제층과 라미프릴 성분을 함유하는 별개의 정제층을 결합시킨 형태, 또는

c) 상기 연장방출형태의 디히드로피리딘 성분을 함유하는 정제층과 라미프릴 성분을 함유하는 별개의 정제층을, 활성 성분이 없는 1개 이상의 층을 사이에 끼워넣어 간접적으로 결합시킨 형태, 또는

d) 상기 두 성분 중 한 성분이 제제 중 작은 부분에 함유되고 이 작은 부분은 나머지 한 성분을 함유하는 별개의 더 큰 부분 안에 함유되는 형태인 고형의 고정 단위 투여형이고,

상기 라미프릴 또는 제약학상 허용가능한 그의 염의 양은 투여 단위 당 1 내지 10mg이고 디히드로피리딘 화합물 또는 제약학상 허용가능한 그의 염의 양은 투여 단위 당 1 내지 70 mg임을 특징으로 하는 경구 투여용 제약 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 디히드로피리딘 화합물이 펠로디핀인 제약 제제.

청구항 3

제1항에 있어서, 디히드로피리딘 화합물이 니트렌디핀인 제약 제제.

청구항 4

제1항에 있어서, 디히드로피리딘 화합물이 니페디핀인 제약 제제.

청구항 5

제1항에 있어서, 디히드로피리딘 화합물이 라시디핀인 제약 제제.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 라미프릴 또는 제약학상 허용가능한 그의 염의 양은 투여 단위 당 1 내지 5 mg이고, 디히드로피리딘 화합물 또는 제약학상 허용가능한 그의 염의 양은 투여 단위당 1 내지 60 mg인 제약 제제.

청구항 7

제2항에 있어서, 라미프릴 또는 제약학상 허용가능한 그의 염, 및 펠로디핀 또는 제약학상 허용가능한 그의 염의 양이 각각 투여 단위 당 1 내지 5 mg인 제약제제.

청구항 8

제7항에 있어서, 라미프릴 또는 제약학상 허용가능한 그의 염, 및 펠로디핀 또는 제약학상 허용가능한 그의 염의 양이 각각 투여 단위 당 1 내지 3mg인 제약 제제.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, 두 성분의 투여 비율이 1:1인 제약 제제.

청구항 10

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 고형의 고정 단위 투여 형태가 캡슐제인 제약 제제.

청구항 11

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 고형의 고정 단위 투여 형태가 정제인 제약 제제.

청구항 12

라미프릴 및 연장 방출 형태의 디히드로피리딘 성분을 정제화 기계를 사용하여 정제로 압축시키는 것을 특징으로 하는 제11항에 따른 제약 제제의 제조 방법.

청구항 13

라미프릴 성분을 함유하는 정제층을 연장 방출 형태의 디히드로피리딘 물질을 함유하는 정제층에 결합시켜 복합 정제를 제조하는 것을 특징으로 하는 제11항에 따른 제약 제제의 제조 방법.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 정제 생성물을 제약학상 허용가능한 코팅물로 코팅하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

라미프릴 및 연장 방출 형태의 디히드로피리딘을 캡슐 내로 봉입하는 것을 특징으로 하는 제10항에 따른 제약 제제의 제조 방법.

청구항 16

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에있어서, 인간을 포함한 포유동물의 심장 혈관계 질병의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 제약 제제.

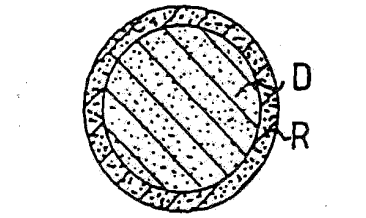
청구항 17

제16항에 있어서, 상기 심장 혈관계 질병이 고혈압인 제약 제제.

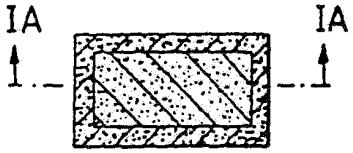
요약

본 발명은 ACE 억제제 라미프릴과 칼슘 길항제인 멜로디핀, 니트렌디핀, 니페디핀 및 라시디핀으로 이루어지는 군으로부터 선택된 디히드로피리딘계 화합물 1종의 혼합물로 이루어지는 신규의 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 제약 조성물은 인간을 포함한 포유동물의 고혈압 예방 및 치료에 사용할 수 있다.

대표도



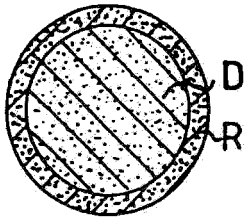
제1A도



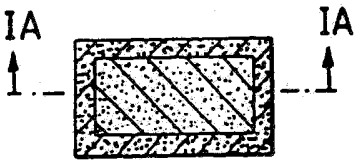
제1B도

도면

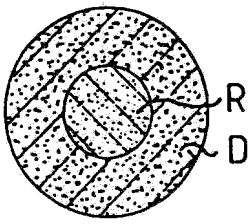
도면1a



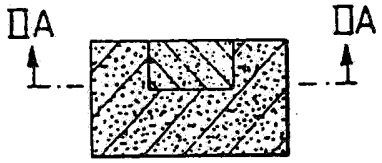
도면1b



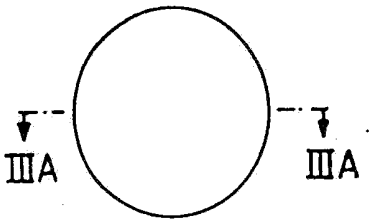
도면2a



도면2b



도면3a



도면3b

