



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0057704
(43) 공개일자 2010년05월31일

(51) Int. Cl.

A61K 31/41 (2006.01) A61K 31/216 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01) A61P 3/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7010521(분할)

(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년01월16일

심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2004-7011124

원출원일자(국제출원일자) 2003년01월16일

심사청구일자 2008년01월16일

(85) 번역문제출일자 2010년05월13일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/000415

(87) 국제공개번호 WO 2003/059345

국제공개일자 2003년07월24일

(30) 우선권주장

60/349,660 2002년01월17일 미국(US)

(71) 출원인

노파르티스 아게

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자

웹, 란디, 리

미국 08822 뉴저지주 플레밍톤 하니맨 드라이브 17

크산더, 게리, 마이클

미국 03031 뉴햄프셔주 암허스트 더 플룸 37

(74) 대리인

김영, 장수길

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발사르탄 및 NEP 저해제를 포함하는 제약학적 조성물

(57) 요약

본 발명은 (i) AT 1-길항제 발사르탄 또는 제약학적으로 허용 가능한 그의 염 및 (ii) NEP 저해제 또는 제약학적으로 허용 가능한 그의 염과 제약학적으로 허용 가능한 담체로 이루어진 조합 제제를 포함하는 제약학적 조성물 및 치료학적 유효량의 제약학적 조성물을 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 고혈압, 심부전, 예컨대 (급성 및 만성) 울혈성 심부전, 좌심실 부전 및 비대성 심근증, 당뇨병성 심근증, 상심실성 및 심실성 부정맥, 심방 세동, 심방 조동, 유해한 혈관 변형, 심근 경색 및 그의 속발증, 아테롬성 동맥경화증, 양기나(안정성 및 불안정성), 신부전증(당뇨병성 및 비당뇨병성), 심부전, 협심증, 당뇨병, 2차 알도스테론증, 1차 및 2차 폐고혈압, 신부전 증상, 예컨대 당뇨병성 신증, 사구체신염, 콩팥증, 사구체 경화증, 1차 신장 질환의 단백뇨증 및 또한 신혈관성 고혈압, 당뇨병성 망막증, 기타 혈관 질환의 관리, 예컨대 편두통, 말초 혈관 질환, 레이노병, 구경 과형성, 인지 장애(예컨대 알츠하이머병), 녹내장 및 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택된 증상 또는 질환의 치료 또는 예방 방법에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

치료학적으로 유효한 양의 (i) AT 1-길항제 발사르탄 또는 제약학적으로 허용 가능한 그의 염 및 (ii) NEP 저해제 또는 제약학적으로 허용 가능한 그의 염과 제약학적으로 허용 가능한 담체로 이루어진 조합 제제를 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 고혈압, 심부전, 예컨대 (급성 및 만성) 울혈성 심부전, 좌심실 부전 및 비대성 심근증, 당뇨병성 심근증, 상심실성 및 심실성 부정맥, 심방 세동, 심방 조동, 유해한 혈관 변형, 심근 경색 및 그의 속발증, 아테롬성 동맥경화증, 앙기나(안정성 및 불안정성), 신부전증(당뇨병성 및 비당뇨병성), 심부전, 협심증, 당뇨병, 2차 알도스테론증, 1차 및 2차 폐고혈압, 신부전 증상, 예컨대 당뇨병성 신증, 사구체신염, 콩피증, 사구체 경화증, 1차 신장 질병의 단백뇨증 및 또한 신혈관성 고혈압, 당뇨병성 망막증, 기타 혈관 질병의 관리, 예컨대 편두통, 말초 혈관 질병, 레이노병(Raynaud's disease), 구경 과형성(luminal hyperplasia), 인지 장애(예컨대 알츠하이머병), 녹내장 및 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택된 증상 또는 질병의 치료 또는 예방 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명의 한 국면은 발사르탄 또는 제약학적으로 허용 가능한 그의 염 및 중성 엔도펩티다제(NEP) 저해제 또는 제약학적으로 허용 가능한 그의 염을, 임의로 제약학적으로 허용 가능한 담체 존재 하에 포함하는 제약학적 조합 제제 및 그를 포함하는 제약학적 조성물에 관한 것이다.

[0002] 본 발명의 또 하나의 국면은 발사르탄과 NEP 저해제를 포함하는 제약학적 조성물을 투여하는 것에 의해 심장 및 신장 증상을 치료하는 방법에 관한 것이며 또는 발사르탄 또는 제약학적으로 허용 가능한 그의 염 및 중성 엔도펩티다제(NEP) 저해제 또는 제약학적으로 유효한 그의 염을 포함하는 제약학적 조성물의 용도에 관한 것이다.

배경기술

[0003] 안지오텐신 II는 표적 세포 표면 위의 특정 수용체와 반응한다. 예를 들면, AT-1 및 AT-2 수용체로 명명된 수용체 아형을 안지오텐신 II로 동정할 수 있었다. 최근에는 AT-1 수용체에 결합하는 물질을 동정하기 위한 많은 노력이 기울여졌다. 그러한 활성 성분은 종종 안지오텐신 II 길항제로 불린다. AT-1 수용체를 저해하기 때문에 그러한 길항제는 항고혈압제로서 또는 기타 적응증 중에서 울혈성 심부전의 치료를 위해 사용될 수 있다. 그러므로 안지오텐신 II 길항제는 AT-1 수용체 아형에 결합하는 활성 성분인 것으로 이해된다.

[0004] 레닌 안지오텐신 시스템의 저해제는, 예를 들면 문헌[N. Eng. J. Med. 316, 23(1987) p. 1429-1435]에 기술되어 있는 바와 같이, 혈압을 낮추고 고혈압 및 울혈성 심부전에 대해 유리한 작용을 하는 공지된 약품이다. 레닌 안지오텐신 시스템의 펩티드 및 비-펩티드 저해제 다수가 알려져 있는데, 가장 널리 연구되고 있는 것은 ACE 저해제이고, 이것은 약품 캠프토프릴, 에나라프릴, 리시노프릴, 베나제프릴 및 스피라프릴을 포함한다. ACE 저해제의 주요 작용 방식은 혈관수축제 펩티드 Ang II의 형성 방식을 포함하지만, 문헌[Hypertension, 16, 4(1990) p.363-370]에 ACE가 혈관활성 펩티드 브라디키닌 및 서브스틴스 P (substance P)를 포함하는 다수의 펩티드 기질을 분해하는 것으로 보고되어 있다. ACE 저해제에 의한 브라디키닌 분해 방지가 증명되었으며, 문헌[Circ. Res., 66, 1(1990) p.242-248]에 특정 조건에서의 ACE 저해제의 활성은 Ang II 형성 저해보다는 브라디키닌 양의 상승에 의해 매개되는 것으로 보고되어 있다. 결론적으로, ACE 저해제의 효과가 오로지 안지오텐신 형성 예방 및 그 이후의 레닌 안지오텐신 시스템의 저해에 인한 것으로 추정할 수 없다.

[0005] 중성 엔도펩티다제(EC 3.4.24.11; 엔케팔리나제; 아트리오펩티다제; NEP)는 다수의 펩티드 기질을 방향족 아미노산의 아미노 말단 부위에서 분해하는 아연 포함 메탈로프로테아제이다. 문헌[Biochem. J., 241, (1987) p. 237-247]을 참고한다. 이 효소에 대한 기질은 심방성 나트륨이노 인자(ANF, ANP로도 알려져 있음), 뇌성 나트륨이노 펩티드(BNP), met 및 leu 엔케팔린, 브라디키닌, 뉴로키닌 A 및 서브스틴스 P를 포함하는데, 이것으로 제한되는 것은 아니다.

[0006] ANP는 최근의 문헌 다수, 예를 들면 문헌[Annu. Rev. Pharm. Tox., 29, (1989) p.23-54]의 주제인 혈관확장제, 이노제 및 항고혈압제 펩티드의 부류이다. 한 형태인 ANF 99-126은 심장 팽창 상태 도중에 심장으로부터 방출되는 순환 펩티드 호르몬이다. ANF의 기능은 염분과 물의 항상성을 유지하고 혈압을 조절하는 것이다. 순환

도중에 ANF는 적어도 2개의 과정: 문헌[Am. J. Physiol., 256(1989) p. R469-R475]에 보고되어 있는 수용체 매개 클리어런스(clearance) 및 문헌[Biochem. J., 243(1987) p.183-187]에 보고되어 있는 NEP를 통한 효소적 불활성화에 의해 급속하게 불활성화된다. NEP 저해제가 실험 동물에 ANF를 약물학적으로 주입하는 것에 대한 저혈압, 이뇨, 나트륨이뇨 및 혈장 ANF 반응을 촉진한다는 것은 이미 증명되어 있다. 2종의 특정 NEP 저해제에 의한 ANF의 촉진 효과는 사이베르츠(Sybertz) 등의 문헌[J. Pharmacol. Exp. Ther. 250, 2(1989) p.624-631] 및 문헌[Hypertension, 15, 2(1990) p. 152-161]에 보고되어 있으며, NEP에 의한 ANF의 일반적인 촉진은 미국 특허 제 4,749,688 호에 개시되어 있다. 미국 특허 제 4,740,499 호에서 올린스(Olins)는 티오르판 및 켈라토르판의 심방성 펩티드를 촉진하기 위한 용도를 개시했다. 게다가 특정 형태의 실험 고혈압에서 NEP 저해제는 혈압을 강하시키며 이뇨 및 시클릭 구아노신 3',5'-모노포스페이트(cGMP)의 분비 상승과 같은 ANF 유사 효과를 나타낸다. NEP 저해제의 항고혈압 작용은 ANF를 통해 매개되는데, 왜냐하면 ANF에 대한 항체가 혈압 강하를 중화시킬 것이기 때문이다.

[0007] 오래되고 조절되지 않은 고혈압성 혈관 질병은 궁극적으로는 심장 및 신장과 같은 표적 장기에서 여러 가지 병리학적 변화를 유발한다. 고혈압이 지속되면 심장마비 유발가능성을 상승시킨다. 그러므로, 혼합 치료의 장점을 더 통찰하기 위해, 혈압 강하와 더불어, 항고혈압 요법 효능 평가, 추가적인 심장 혈관 종결점의 검증이 강력하게 요구되고 있다.

[0008] 고혈압성 혈관 질병의 특성은 다인성이다. 특정 상황에서, 여러 작용 메커니즘의 약품이 혼합되었다. 그러나, 여러 가지 작용 모드를 갖는 약품의 임의의 조합을 고려해볼 때 필연적으로 유리한 효과들이 조합되어 유발되지는 않는다. 따라서, 해로운 부작용이 보다 덜 야기되는 조합 요법이 요구되고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 본 발명은 위와 같은 요구 사항을 만족하는 새로운 조합 요법 및 제약학적 조성물을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명은 발사르탄 또는 제약학적으로 허용 가능한 그의 염 및 중성 엔도펩티다제(NEP) 저해제 또는 제약학적으로 유효한 그의 염을 포함하는 조성물, 또한 여기에 추가로 이뇨제, 특히 히드로클로로티아지드를 포함하는 제약학적 조성물로서 이러한 과제를 해결하였다.

발명의 효과

[0011] 놀랍게도 발사르탄과 NEP 저해제의 조합 제제에 의해 발사르탄, ACE 저해제 또는 NEP 저해제를 단독으로 투여할 때에 비해 보다 큰 치료 효과를 달성할 수 있으며 바소펩티다제 저해제만을 투여할 때 나타나는 것보다 혈관부종을 덜 촉진하는 것으로 발견되었다.

[0012] 또한, 본 발명에 따라서 혼합되는 개개 약품을 보다 낮은 투여량으로 사용해서 투여량을 낮출 수 있고, 이에 따라 부작용 발생을 감소시킬 수 있다.

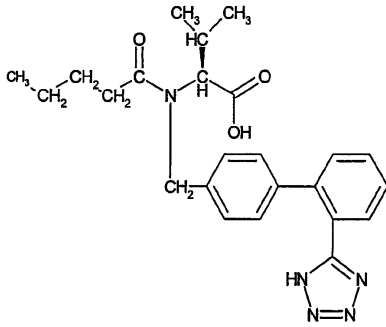
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 본 발명은 발사르탄 또는 제약학적으로 허용 가능한 그의 염 및 중성 엔도펩티다제(NEP) 저해제 또는 제약학적으로 허용 가능한 그의 염을, 임의로 제약학적으로 허용 가능한 담체 존재 하에 포함하는 제약학적 조합 제제 및 그를 포함하는 제약학적 조성물에 관한 것이다.

[0014] 또 하나의 실시태양에 있어서, 본 발명은 발사르탄 또는 제약학적으로 허용 가능한 그의 염 및 중성 엔도펩티다제(NEP) 저해제 또는 제약학적으로 유효한 그의 염과 이뇨제, 특히 히드로클로로티아지드를 포함하는 제약학적 조성물에 관한 것이다.

[0015] 발사르탄은 화학식 1의 AT₁ 수용체 길항제 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸-프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2; (1H-테트라졸-5-일)비페닐-4-일-메틸]아민이고, 참고문헌으로 인용되는 제 EP 0443983A 호 및 미국 특허 제 5,399,578 호에 개시되어 있다.

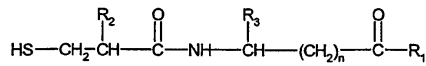
화학식 1



[0016]

[0017] 상기 조합 제제에 유용한 NEP 저해제는 화학식 2의 화합물 및 제약학적으로 허용 가능한 그의 염이다.

화학식 2



[0018]

[0019] 상기 화학식에서:

[0020] R_2 는 탄소수 1 내지 7의 알킬, 트리플루오로메틸, 페닐, 치환 페닐, $-(\text{CH}_2)_1$ 내지 4-페닐 또는 $-(\text{CH}_2)_1$ 내지 4-치환 페닐이고;

[0021] R_3 은 수소, 탄소수 1 내지 7의 알킬, 페닐, 치환 페닐, $-(\text{CH}_2)_1$ 내지 4-페닐 또는 $-(\text{CH}_2)_1$ 내지 4-치환 페닐이며;

[0022] R_1 은 히드록시, 탄소수 1 내지 7의 알콕시, 또는 NH_2 이고;

[0023] n 은 1 내지 15의 정수이며;

[0024] 용어 치환된 페닐은 탄소수 1 내지 4의 저급 알킬, 탄소수 1 내지 4의 저급 알콕시, 탄소수 1 내지 4의 저급 알킬티오, 히드록실, Cl, Br 또는 F로부터 선택된 치환기를 지칭한다.

[0025] 화학식 2의 바람직한 선택적 중성 엔도펩티다제 저해제는 다음과 같은 화합물을 포함한다:

[0026] R_2 는 벤질이고;

[0027] R_3 은 수소이며;

[0028] n 은 1 내지 9의 정수이고;

[0029] R_1 은 히드록시이다.

[0030] 화학식 2의 보다 더 바람직한 선택적 중성 엔도펩티다제 저해제는 문헌에 SQ 28,603으로 보고되어 있으며 다음과 같은 화학식 2의 화합물이다:

[0031] R_2 는 벤질이고;

[0032] R_3 은 수소이며;

[0033] n 은 1이고;

[0034] R_1 은 히드록시이다.

[0035] R_2 가 트리플루오로메틸이 아닌 화학식 2의 선택적 중성 엔도펩티다제 저해제의 제조는 델라니(Delaney) 등에 의

해 미국 특허 제 4,722,810 호에 개시되어 있다. R₂가 트리플루오로메틸인 화학식 2의 선택적 중성 엔도펩티다 제 저해제의 제조는 델라니(Delaney) 등에 의해 미국 특허 제 5,223,516 호에 개시되어 있다.

[0036] 본 발명의 범위에 속하는 NEP 저해제는 참고문헌으로 인용되는 미국 특허 제 4,610,816 호에 개시된 화합물, 특히 N-[N-[1(S)-카르복실-3-페닐프로필]-(S)-페닐알라닐]-(S)-이소세린 및 N-[N-[(1S)-카르복실-2-페닐]에틸]-(S)-페닐알라닐]-β-알라닌; 미국 특허 제 4,929,641 호에 개시된 화합물, 특히 N-[2(S)-메르캅토메틸-3-(2-메틸페닐)-프로피오닐]메티오닌; 남아프리카 특허 출원 제 84/0670 호에 개시되어 있는 SQ 28603 (N-[2-(메르캅토메틸)-1-옥소-3-페닐프로필]-β-알라닌); UK 69578 (시스-4-[[[1-[2-카르복시-3-(2-메톡시에톡시)프로필]-시클로펜틸]카르보닐]아미노]-시클로헥산카르복실산) 및 그의 활성 에난티오머(들); 티오르판 및 그의 에난티오머; 레트로-티오르판; 포스포라미돈; 및 SQ 29072 (7-[[2-(메르캅토메틸)-1-옥소-3-페닐프로필]아미노]-헵탄산)을 포함한다. 상기 NEP 저해제의 임의의 프로-드러그(pro-drug) 형태를 사용하는 것도 적합한데, 예를 들면 1개 이상의 카르복실산기가 에스테르화된 화합물이다.

[0037] 본 발명의 범위에 속하는 NEP 저해제는 또한 미국 특허 제 5,217,996 호에 개시된 화합물, 특히 N-(3-카르복시-1-옥소프로필)-(4S)-p-페닐페닐메틸)-4-아미노-2R-메틸부탄산 에틸 에스테르 및 N-(3-카르복시-1-옥소프로필)-(4S)-p-페닐페닐메틸)-4-아미노-2R-메틸부탄산 또는 각각의 경우에 있어서 제약학적으로 허용 가능한 그의 염; 제 EP 00342850 호에 개시된 화합물, 특히 (S)-시스-4-[1-[2-(5-인단일옥시카르보닐)-3-(2-메톡시에톡시)프로필]-1-시클로펜탄카르복사미도]-1-시클로헥산카르복실산; 제 GB 02218983 호에 개시된 화합물, 특히 3-(1-[6-엔도-히드록시메틸비시클로[2,2,1]헵탄-2-엑소-카르바모일]시클로펜틸)-2-(2-메톡시에틸)프로판산; 제 WO 92/14706 호에 개시된 화합물, 특히 N-(1-(3-(N-t-부톡시카르보닐)-(S)-프로필아미노)-2(S)-t-부톡시카르보닐프로필)시클로펜탄카르보닐)-O-벤질-(S)-세린 메틸 에스테르; 제 EP 00343911 호에 개시된 화합물; 제 JP 06234754 호에 개시된 화합물; 제 EP 00361365 호에 개시된 화합물, 특히 4-[[2-(메르캅토메틸)-1-옥소-3-페닐프로필]아미노]벤조산; 제 WO 90/09374 호에 개시된 화합물, 특히 3-[1-(시스-4-카르복시카르보닐-시스-3-부틸시클로헥실-r-1-카르바모일)시클로펜틸]-2S-(2-메톡시에톡시메틸)프로판산; 제 JP 07157459 호에 개시된 화합물, 특히 N-((2S)-2-(4-비페닐메틸)-4-카르복시-5-페녹시발레릴)글리신; 제 WO 94/15908 호에 개시된 화합물, 특히 N-(1-(N-히드록시카르보닐메틸)-1-시클로펜탄카르보닐)-L-페닐알라닌; 미국 특허 제 5,273,990 호에 개시된 화합물, 특히 (S)-(2-비페닐-4-일)-1-(1H-테트라졸-5-일)에틸아미노)메틸포스포산; 미국 특허 제 5,294,632 호에 개시된 화합물, 특히 (S)-5-(N-(2-(포스포노메틸아미노)-3-(4-비페닐)프로피오닐)-2-아미노에틸)테트라졸; 미국 특허 제 5,250,522 호에 개시된 화합물, 특히 β-알라닌, 3-[1,1'-비페닐]-4-일-N-[디페녹시포스포닐]메틸]-L-알라닌; 제 EP 00636621 호에 개시된 화합물, 특히 N-(2-카르복시-4-티에닐)-3-메르캅토-2-벤질프로판아미드; 제 WO 93/09101 호에 개시된 화합물, 특히 2-(2-메르캅토메틸-3-페닐프로피온아미도)티아졸-4-일카르복실산; 제 EP 00590442 호에 개시된 화합물, 특히 ((L)-1-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-메톡시)카르보닐)-2-페닐에틸]-L-페닐알라닐)-β-알라닌, N-[N-[(L)-[1-((2,2-디메틸-1,3-디옥솔란-4-일)-메톡시)카르보닐]-2-페닐에틸]-L-페닐알라닐]-(R)-알라닌, N-[N-[(L)-1-카르복시-2-페닐에틸]-L-페닐알라닐]-(R)-알라닌, N-[2-아세틸티오메틸-3-(2-메틸-페닐)프로피오닐]-메티오닌 에틸 에스테르, N-[2-메르캅토메틸-3-(2-메틸페닐)프로피오닐]-메티오닌, N-[2(S)-메르캅토메틸-3-(2-메틸페닐)프로파노일]-(S)-이소세린, N-(S)-[3-메르캅토-2-(2-메틸페닐)프로피오닐]-(S)-2-메톡시-(R)-알라닌, N-[1-[[1(S)-벤질옥시카르보닐-3-페닐프로필]아미노]시클로펜탄카르보닐]-(S)-이소세린, N-[1-[[1(S)-카르보닐-3-페닐프로필]아미노]-시클로펜탄카르보닐]-(S)-이소세린, 1,1'-[디티오비스-[2(S)-(2-메틸벤질)-1-옥소-3,1-프로판디일]-비스-(S)-이소세린, 1,1'-[디티오비스-[2(S)-(2-메틸벤질)-1-옥소-3,1-프로판디일]-비스-(S)-메티오닌, N-(3-페닐-2-(메르캅토메틸)-프로피오닐)-(S)-4-(메틸메르캅토)메티오닌, N-[2-아세틸티오메틸-3-페닐-프로피오닐]-3-아미노벤조산, N-[2-메르캅토메틸-3-페닐-프로피오닐]-3-아미노벤조산, N-[1-(2-카르복시-4-페닐부틸)-시클로펜탄카르보닐]-(S)-이소세린, N-[1-(아세틸티오메틸)시클로펜탄카르보닐]-(S)-메티오닌 에틸 에스테르, 3(S)-[2-아세틸티오메틸]-3-메틸-프로피오닐]아미노-ε-카프로락탐; 및 제 WO 93/10773 호에 개시된 화합물, 특히 N-(2-아세틸티오메틸-3-(2-메틸페닐)프로피오닐)-메티오닌 에틸 에스테르를 포함한다.

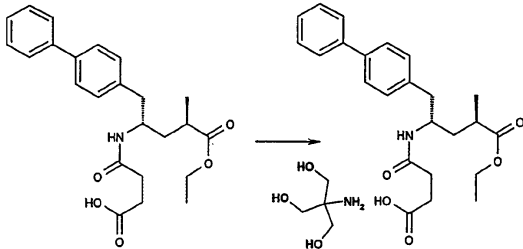
[0038] 이노제는, 예를 들면 클로로티아지드, 히드로클로로티아지드, 메틸클로로티아지드 및 클로로탈리돈으로 구성된 군으로부터 선택된 티아지드 유도체이다. 가장 바람직하게는 히드로클로로티아지드이다.

[0039] 혼합되는 화합물은 제약학적으로 허용 가능한 염으로서 존재할 수 있다. 이들 화합물이, 예를 들어 1개 이상의 염기성 중심을 갖는다면, 이들은 산부가염을 형성할 수 있다. 상응하는 산부가염은 바람직하다면, 추가적으로 존재하는 염기성 중심을 갖도록 형성될 수 있다. 1개 이상의 산기(예를 들면, COOH)를 갖는 화합물도 염기와

함께 염을 형성할 수 있다. 화합물이, 예를 들어 카르복시 및 아미노기 모두를 포함한다면, 상응하는 내부염도 또한 형성될 수 있다.

[0040] N-(3-카르복시-1-옥소프로필)-(4S)-p-페닐페닐메틸)-4-아미노-2R-메틸부탄산 에틸 에스테르에 대하여, 바람직한 염은 미국 특허 제 5,217,996 호에 개시된 나트륨염, 트리에탄올아민 염 및 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 염을 포함한다. 트리에탄올아민 염 및 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 염의 제조는 다음과 같이 수행될 수 있다:

[0041] 트리에탄올아민 - N-(3-카르복시-1-옥소프로필)-(4S)-p-페닐페닐메틸)-4-아미노-2R-메틸부탄산 에틸 에스테르 (349mg, 0.848mmol)에 5ml의 에틸 에스테르 및 1ml의 에틸 아세테이트 중의 0.113ml(0.848mmol)의 트리에탄올아민을 첨가한다. 고체를 수집하고 건조시킨다. 융점 69-71℃.



[0042]

[0043] 트리스(히드록시메틸)아미노메탄 - N-(3-카르복시-1-옥소프로필)-(4S)-p-페닐페닐메틸)-4-아미노-2R-메틸부탄산 에틸 에스테르(3.2g(7.78mmol))에 32ml의 에틸아세테이트 및 940mg(7.78mmol)의 트리스(히드록시메틸)아미노메탄을 첨가한다. 이 현탁액을 45ml의 에틸 아세테이트로 희석하고 하룻밤 환류시킨다(~20시간). 반응물을 0℃로 냉각하고, 여과하고, 고체를 에틸 아세테이트로 세척하고, 건조시킨다 융점 114-115℃.

[0044] 트리에탄올아민 및 트리스(히드록시메틸)아미노메탄에 의해 형성된 N-(3-카르복시-1-옥소프로필)-(4S)-p-페닐페닐메틸)-4-아미노-2R-메틸부탄산 에틸 에스테르의 염은 신규한 것이며 NEP 저해제로서 사용될 수 있다. 본 발명의 또 하나의 실시태양은 신규 염, 그의 NEP 저해제로서의, 특히 NEP의 저해와 관련된 증상 및 질병을 예방 및 치료하기 위한 그의 용도, 이들 염 및 그의 발사르탄과의 조합 제제를 포함하는, 특히 본 발명의 조합 제제에 대해 상기 또는 하기한 증상 및 질병의 치료용의 제약학적 조성물인 것으로 언급된다.

[0045] 놀랍게도 발사르탄과 NEP 저해제의 조합 제제에 의해 발사르탄, ACE 저해제 또는 NEP 저해제를 단독으로 투여할 때에 비해 보다 큰 치료 효과를 달성할 수 있으며 바소펩티다제 저해제만을 투여할 때 나타나는 것보다 혈관부종을 덜 촉진하는 것으로 발견되었다. 작용 지속시간이 연장되는 것으로서 보다 큰 효능도 증명할 수 있다. 작용 지속시간은 다음 투여 이전에 기본량으로 복귀하는 시간 또는 곡선 아래 면적(AUC)으로서 모니터링할 수 있으며 수는 밀리미터로의 혈압 변화량(변화량 mmHg) 및 효과 지속시간(분, 시간 또는 일)의 곱으로서 표기된다.

[0046] 다른 장점은 본 발명에 따라서 혼합되는 개개 약품을 보다 낮은 투여량으로 사용해서 투여량을 낮출 수 있다는 점인데, 예를 들면 필요한 투여량이 보다 적어질 뿐만 아니라 보다 적은 횟수로 투여되며, 또는 부작용 발생을 감소시키면서 사용될 수 있다. 발사르탄 또는 제약학적으로 허용 가능한 그의 염 및 NEP 저해제 또는 제약학적으로 허용 가능한 그의 염의 혼합 투여는 치료된 환자의 백분율을 상승시키는 상당한 반응을 유발하는데, 즉 하기 증상의 병인에 상관없이 반응자 비율이 상승된다. 이것은 치료를 받는 환자가 요망하고 필요로 하는 점과 일치한다.

[0047] 발사르탄 및 NEP 저해제로의 조합 요법은 개선된 효능과 보다 큰 반응자 비율에 의해 보다 효과적인 항고혈압 요법(약성, 특발성, 신혈관성, 당뇨병성, 분리성 심장수축기성 또는 기타 2차 유형의 고혈압 모두에 대함)을 제공하는 것으로 증명되었다. 이러한 조합 제제는 또한 심부전, 예컨대 (급성 및 만성) 울혈성 심부전, 좌심실 부전 및 비대성 심근증, 당뇨병성 심근증, 상심실성 및 심실성 부정맥, 심방 세동, 심방 조동 또는 유해한 혈관 변형에도 유용하다. 또한 발사르탄 및 NEP 저해제 요법은 심근 경색 및 그의 속발증의 치료 및 예방에 유리한 것으로 증명되었다. 발사르탄과 NEP 저해제의 조합 제제는 또한 아테롬성 동맥경화증, 양기나(안정성 및 불안정성) 및 신부전증(당뇨병성 및 비당뇨병성)의 치료에도 유용하다. 게다가, 발사르탄 및 NEP 저해제를 사용하는 조합 요법은 내피 기능 부전을 개선해서, 정상적인 내피 기능이 파괴되는 심부전, 협심증 및 당뇨병과 같은 질병 치료에 이점을 제공한다. 또한 본 발명의 조합 제제는 2차 알도스테론증, 1차 및 2차 폐고혈압, 신부전

증상, 예컨대 당뇨병성 신증, 사구체신염, 콩피증, 사구체 경화증, 1차 신장 질환의 단백뇨증, 및 신혈관성 고혈압, 당뇨병성 망막증, 기타 혈관 질환의 관리, 예컨대 편두통, 말초 혈관 질환, 레이노병(Raynaud's disease), 구경 과형성(luminal hyperplasia), 인지 장애(예컨대 알츠하이머병 병), 녹내장 및 뇌졸중의 치료 또는 예방에 사용될 수 있다.

[0048] 상표등록이 되어있지 않은 명칭 또는 상표명 또는 코드 번호에 의해 확인되는 활성제의 구조는 표준 일람표인 "머크 인덱스(The Merck Index)"의 최신판 또는 데이터베이스, 예를 들면 라이프 사이클 패튼츠 인터내셔널(Life Cycle Patents International)(예를 들면, IMS 월드 퍼블리케이션(World Publication))로부터 알 수 있다. 해당 내용은 참고문헌으로 인용된다. 당업계 숙련인은 활성제를 충분히 동정할 수 있으며, 이들 참고문헌을 근거로 해서, 제조하고, 제약학적 적응증 및 성질을 표준 시험 모델에서 시험관 내 및 생체 내 시험할 수 있다.

[0049] 예를 들면, 미국 특허, EP, GB, JP 또는 WO 특허 출원에 언급된 NEP 저해제에 대한 주요 내용이 참고문헌으로 인용되는데, 특히 청구되거나 실시예에 개시된 상승하는 NEP 저해제 및 그의 제약학적으로 허용 가능한 염과 제약학적 조성물이다.

[0050] 당업계 숙련인이란 상기 및 하기에 언급된 치료적 적응증에서 본 발명 조합 제제의 효능을 증명할 수 있는 해당 시험 모델을 충분히 선택할 수 있다.

[0051] 대표적인 연구는, 예를 들면 다음과 같은 방법을 사용해서 발사르탄과 N-(3-카르복시-1-옥소프로필)-(4S)-p-페닐페닐메틸)-4-아미노-2R-메틸부탄산 에틸 에스테르의 조합 제제로 수행된다.

[0052] 약품 효능은 정상적인 염분 식단 또는 염분 가중(쥐 식사 중 4-8% 염분 또는 식수로서 1% NaCl)으로 사육되는 데옥시코르티코스테론 아세테이트-염분 쥐(DOCA 염) 및 자발성 고혈압 쥐(SHR)를 포함하는 여러 동물 모델 중에서 평가한다.

[0053] DOCA-염 시험 모델은 급성 또는 만성 연구 프로토콜을 이용한다. 급성 연구 방법은 대퇴부 동맥 및 정맥 카테테르가 삽입된 쥐를 사용하여 6시간의 실험 시간 동안 여러 시험 물질의 효과를 평가하는 것으로 구성된다. 급성 연구 방법은 시험 물질의 DOCA-염 고혈압의 형성기 도중에 혈압을 강하시키는 성능을 분석한다. 대조적으로, 만성 연구 방법은 DOCA-염 고혈압의 발전기 도중에 혈압 상승을 방지하거나 지연하는 시험 물질의 성능을 분석한다. 그러므로 만성 연구 방법에서 라디오트랜스미터에 의해 혈압을 모니터링한다. 라디오트랜스미터는 DOCA-염 치료의 개시 이전, 그러므로 고혈압의 유도 이전에 쥐의 복부 대동맥으로 수술에 의해 이식된다. 혈압은 6주간(대략 DOCA 염 투여 이전 1주 및 그후 5주) 장기적으로 모니터링한다.

[0054] 쥐를 산소 흡입제 중 2-3% 이소플루란 그리고 다음에 아미탈(Amital) 나트륨(아모바르비탈) 100mg/kg, ip로 마취시킨다. 마취 정도는 안정적으로 안정적인 호흡 패턴으로 평가한다.

[0055] **급성 연구 방법:**

[0056] DOCA를 이식할 때 쥐에게 일측성 신절제술을 실행한다. 좌측 옆구리 및 목 뒷부분의 털을 깎고 멸균 알콜 면봉과 포비돈/요오드로 문지른다. 수술 도중에 쥐를 난방 패드 위에 놓아서 체온을 37℃로 유지한다.

[0057] 피부와 아래에 위치한 근육을 20mm 절개해서 좌측 신장을 노출시킨다. 신장을 주변 조직으로부터 분리해서 기관을 복부에서 꺼내고 2개의 결찰사(3-0실크)로 대동맥과의 연결부에 근접한 신 동맥 및 정맥 주변을 긴밀하게 묶는다. 신 동맥 및 정맥을 끊고 신장을 제거한다. 근육 및 피부 창상을 각각 4-0 실크 봉합사 및 스테인리스 창상 클립으로 각각 봉합한다. 동시에, 뒷목을 15mm 절개하고 데옥시코르티코스테론 아세테이트(100mg/kg)를 포함하는 3주 방출 펠릿(이노버티브 리서치 오브 아메리카(Innovative Research of America), 미국 플로리다주 사라소타)을 피하 이식한다. 이 창상을 스테인리스 스틸 클립으로 봉합하고 창상 모두를 포비돈/요오드로 처치한다; 쥐에 프로카인 페니실린 G(100,000U) 및 부프레노르핀(0.05-0.1mg/kg) s.c.을 수술 후에 근육내 주사했다. 쥐를 즉시 1%NaCl+0.25KCl 식수에 넣고; 이러한 처치를 적어도 3주 동안 계속하는데 이때 동물은 고혈압으로 되며 실험 가능한 상태로 된다.

[0058] 실험 48시간 전에, 동물을 이소플루란으로 마취하고 동맥 압력을 측정하고, 혈액을 수집하고 시험 화합물을 투여하기 위해 카테테르를 대퇴 동맥 및 정맥에 이식한다. 쥐를 실험 챔버의 기능도 하는 플렉시글라스 우리에 묶어 놓고 48시간 동안 회복시킨다.

[0059] **만성 연구 방법:**

- [0060] 이 방법은 일측 신절제술 및 DOCA 및 염의 개시 7-10일 이전에 쥐에게 라디오트랜스미터를 이식한다는 것을 제외하고는 상기 방법과 동일하다. 또한, 대퇴 동맥 및 정맥 카테테르를 달기 위한 수술을 쥐에게 행하지 않는다. 라디오트랜스미터는 엠. 케이. 바질(M.K. Bazil), 씨. 크루란(C. Krulan) 및 알. 엘. 웹(R. L. Webb)의 문헌[Telemetric monitoring of cardiovascular parameters in conscious spontaneously hypertensive rats. J. Cardiovasc. Pharmacol. 22: 897-905, 1993]에 기술된 바와 같이 이식한다.
- [0061] 혈압, 심박도수 등을 예정된 시점에 측정하기 위한 프로토콜을 컴퓨터에 셋업한다. 기본값 데이터를 여러 시점에서 그리고 여러 가지 시간 간격으로 수집한다. 예를 들면, 기본값 또는 투여 전 수치는 통상적으로 약품 투여 이전에 3회 연속, 24시간 주기로 데이터를 수집하고 평균을 내는 것으로 구성된다.
- [0062] 혈압, 심박도수 및 활동도를 약품 투여 이전, 도중 및 이후에 여러 번 미리 선택한 시점에서 측정한다. 모든 측정은 비구속 및 비장애 동물에서 수행한다. 배터리 수명으로 측정되는 최장 연구 시간은 9개월 정도로 길 수 있다. 이러한 기간의 연구를 위해, 쥐에게 매일 2회 이하로 경구 투여(1-3mg/kg 부형제)하거나 약품을 식수에 의해 또는 음식과 혼합해서 투여한다. 보다 단시간, 즉 8주까지의 연구를 위해서는, 약품을 피하이식된 삼투압 미니펌프를 통해서 투여한다. 삼투압 미니펌프는 약품 전달 속도 및 시간을 기초로 해서 선택한다. 발사르탄 투여량은 1 내지 10mg/kg/일의 범위이고 N-(3-카르복시-1-옥소프로필)-(4S)-p-페닐페닐메틸)-4-아미노-2R-메틸부탄산 에틸 에스테르는 10 내지 50mg/kg/일의 범위이다.
- [0063] 추가적으로, SHR을 이용해서 발사르탄을 N-(3-카르복시-1-옥소프로필)-(4S)-p-페닐페닐메틸)-4-아미노-2R-메틸부탄산 에틸 에스테르와 조합했을 때의 효과를 연구한다. 레닌 안지오텐신 시스템(RAS)을 억제하기 위한 만성 염 가중 또는 SHR에서 RAS를 활성화하기 위한 만성 염 결실에 의해 SHR의 고혈압 배경을 변경한다. 이러한 조작들은 여러 시험 물질의 효능을 평가하기 위해 보다 광범위하게 수행될 것이다. 실험은 타코닉 팜즈((Taconic Farms), 미국 뉴욕주 저먼타운)에 의해 공급되는 자발성 고혈압 쥐(SHR)인 (Tac:N(SHR)fBR)에서 수행된다. 라디오텔레메트릭 장치(데이터 사이언시스 인터내셔널 인크.(Data Sciences International, Inc.), 미국 미네소타주 세인트 폴)를 14 내지 16주령의 시험 동물 모두의 하복부 대동맥에 이식한다. 실험 개시 이전 적어도 2주 동안 모든 SHR을 수술 이식 방법에서 회복시킨다. 심혈관 변수를 지속적으로 라디오트랜스미터를 통해 모니터링하고 리시버로 전송하고 여기에서 디지털화된 신호를 전산화 데이터 획득 시스템을 사용해서 수집 및 저장한다. 혈압(평균 동맥, 심장수축기 및 심장확장기 압력) 및 심박도수를 의식이 있으며, 자유롭게 움직이고, 장애가 없는 SHR에 대해 우리에서 측정한다. 동맥 혈압 및 심박도수를 매 10분마다 10초 동안 측정하고 기록한다. 각각의 쥐에 대해 보고된 데이터는 24시간의 주기동안 평균을 낸 평균 수치이며 매일 수집된 144개-10분 샘플로 구성된다. 혈압 및 심박도수에 대한 기본값은 약품 처치 개시 이전에 얻은 3회의 연속 24시간 기록들의 평균치로 구성된다. 모든 쥐를 온도 및 습도가 조절되는 방에 가두고 12시간 라이트 다크 사이클(light dark cycle)로 사육한다.
- [0064] 심혈관 변수와 더불어, 매주 체중 측정도 또한 모든 쥐에 대해 기록한다. 치료제를 상기한 바와 같이 식수로, 일일 경구 섭식을 통해 또는 삼투압 미니펌프로 투여한다. 식수 중에 포함된다면, 물 소비량을 매주 5회 측정한다. 발사르탄 및 N-(3-카르복시-1-옥소프로필)-(4S)-p-페닐페닐메틸)-4-아미노-2R-메틸부탄산 에틸 에스테르의 투여량을 각 쥐에 대해 각각의 쥐의 물 소비량, 식수 중 약품 물질 농도 및 개개의 체중을 근거로 해서 계산한다. 모든 식수 중 약품 용액을 3일 내지 4일마다 새로 제조한다. 식수 중 발사르탄의 전형적인 투여량은 3 내지 30mg/kg/일인 반면에 N-(3-카르복시-1-옥소프로필)-(4S)-p-페닐페닐메틸)-4-아미노-2R-메틸부탄산 에틸 에스테르의 투여량은 사용되는 특정 작용제에 매우 의존한다. 대부분의 경우에 있어서, 단일요법으로 투여 시에, 일일 투여량은 50mg/kg/일을 초과하지 않을 것이다. 조합하는 경우에는, 각 작용제는 보다 낮은 투여량으로 사용되며, 상응하도록, 발사르탄은 1 내지 30mg/kg/일의 범위이고 N-(3-카르복시-1-옥소프로필)-(4S)-p-페닐페닐메틸)-4-아미노-2R-메틸부탄산 에스테르의 투여량은 50mg/kg/일 미만이다. 그러나, 반응자 비율이 조합 치료에 의해 상승되는 경우에, 투여량은 단일요법으로서 사용되는 것과 동일하다.
- [0065] 약품이 경구 섭식에 의해 투여될 때, 발사르탄의 투여량은 1 내지 50mg/kg/일의 범위이고 N-(3-카르복시-1-옥소프로필)-(4S)-p-페닐페닐메틸)-4-아미노-2R-메틸부탄산 에틸 에스테르 투여량은 100mg/kg/일을 초과하지 않는다.
- [0066] 만성 연구를 완결하고, SHR 또는 DOCA-염 쥐를 마취시키고 심장을 신속하게 제거한다. 동맥 부속기를 분리 및 제거한 후에, 좌심실과 좌 및 우심실(전체)의 중량을 재고 기록한다. 좌심실 및 전체 심실 중량을 체중에 대해 표준화하고 기록한다. 혈압 및 심장 질량에 대해 보고된 모든 수치는 군 평균 $\pm$ sem을 나타낸다.
- [0067] 혈관 기능 및 구조를 처치 후에 평가해서 조합 제제의 유리한 효과를 분석한다. SHR은 인텐간 에이취디

(Intengn HD), 티볼트 지(Thibault G), 리 제이एस(Li JS), 쉬프린 이엘(Schiffrin EL)의 문헌[Circulation 1999, 100(22): 2267-2275]에 기술된 방법에 따라서 연구한다. 유사하게, DOCA-염 쥐의 혈관 기능을 평가하기 위한 방법은 인텐간 에이취디, 박 제이비(Park JB), 쉬프린 이엘의 문헌[Hypertention, 1999, 34(4 Part 2); 907-913]에 기술되어 있다.

[0068] 얻어지는 결과는 본 발명에 따른 조합 치료의 예상 밖의 치료적 효과를 나타낸다.

[0069] 한 국면에 있어서 본 발명의 목적은 (i) AT 1-길항제 발사르탄 또는 제약학적으로 허용 가능한 그의 염 및 (ii) NEP 저해제 또는 제약학적으로 허용 가능한 그의 염과 제약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 예를 들면 고혈압, 심부전, 예컨대 (급성 및 만성) 울혈성 심부전, 좌심실 부전 및 비대성 심근증, 당뇨병성 심근증, 상심실성 및 심실성 부정맥, 심방 세동, 심방 조동, 유해한 혈관 변형, 심근 경색 및 그의 속발증, 아테롬성 동맥경화증, 양기나(안정성 및 불안정성), 신부전증(당뇨병성 및 비당뇨병성), 심부전, 협심증, 당뇨병, 2차 알도스테론증, 1차 및 2차 폐고혈압, 신부전 증상, 예컨대 당뇨병성 신증, 사구체신염, 콩피증, 사구체 경화증, 1차 신장 질병의 단백뇨증 및 또한 신혈관성 고혈압, 당뇨병성 망막증, 기타 혈관 질병의 관리, 예컨대 편두통, 말초 혈관 질병, 레이노병, 구경 과형성, 인지 장애(예컨대 알츠하이머병), 녹내장 및 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택된 증상 또는 질병의 치료 또는 예방용의 제약학적 조합 제제 조성물을 제공하는 것이다. 추가 활성 성분은 이노제, 특히 히드로클로로티아지드일 수 있다.

[0070] 이 조성물에 있어서, 성분 (i) 및 (ii)는 하나의 결합된 단위 투여 형태로 함께 또는 2개의 별개 단위 투여 형태로 순서대로 또는 별개로 제조되고 투여될 수 있다.

[0071] 본 발명의 다른 국면은 치료학적 유효량의 (i) AT 1-길항제 발사르탄 또는 제약학적으로 허용 가능한 그의 염 및 (ii) NEP 저해제 또는 제약학적으로 허용 가능한 그의 염과 제약학적으로 허용 가능한 담체로 이루어진 조합 제제를 치료를 필요로 하는 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는 고혈압, 심부전, 예컨대 (급성 및 만성) 울혈성 심부전, 좌심실 부전 및 비대성 심근증, 당뇨병성 심근증, 상심실성 및 심실성 부정맥, 심방 세동, 심방 조동, 유해한 혈관 변형, 심근 경색 및 그의 속발증, 아테롬성 동맥경화증, 양기나(안정성 및 불안정성), 신부전증(당뇨병성 및 비당뇨병성), 심부전, 협심증, 당뇨병, 2차 알도스테론증, 1차 및 2차 폐고혈압, 신부전 증상, 예컨대 당뇨병성 신증, 사구체신염, 콩피증, 사구체 경화증, 1차 신장 질병의 단백뇨증 및 또한 신혈관성 고혈압, 당뇨병성 망막증, 기타 혈관 질병의 관리, 예컨대 편두통, 말초 혈관 질병, 레이노병, 구경 과형성, 인지 장애(예컨대 알츠하이머병), 녹내장 및 뇌졸중으로 구성된 군으로부터 선택된 증상 또는 질병의 치료 또는 예방의 치료 방법이다.

[0072] 본 발명 조합 제제의 각 성분의 치료학적 유효량을 동시에 또는 차례로 그리고 임의의 순서로 투여할 수 있다.

[0073] 상응하는 활성 성분 또는 제약학적으로 허용 가능한 그의 염을 수화물 형태로 사용할 수 있고 또는 결정화를 위해 사용되는 기타 용매를 포함할 수 있다.

[0074] 본 발명에서 제약학적 조성물은 공지된 방법으로 제조될 수 있으며, 사람을 포함한 포유동물(온혈동물)에의 장내, 예컨대 경구 또는 직장, 및 비경구 투여에 적합하며 치료학적으로 유효한 양의 약리학적으로 활성인 화합물을 단독으로 또는 특히 장내 또는 비경구 투여에 적합한 1종 이상의 제약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 포함하는 것들이다. 전형적인 경구 제제는 정제, 캡슐, 시럽, 엘릭시르 및 현탁액을 포함한다. 전형적인 주사 가능한 제제는 용액 및 현탁액을 포함한다.

[0075] 상기 제제에 사용하기 위한 전형적인 제약학적으로 허용 가능한 담체의 예를 들면 다음과 같다: 제약학적 제제에 통상적으로 사용되는 당, 예컨대 락토스, 수크로스, 만니톨 및 소르비톨; 전분, 예컨대 옥수수 전분, 타피오카 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 유도체, 예컨대 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 메틸 셀룰로스; 칼슘 포스페이트, 예컨대 디칼슘 포스페이트 및 트리칼슘 포스페이트; 나트륨 술페이트; 칼슘 술페이트; 폴리비닐피롤리돈; 폴리비닐 알콜; 스테아르산; 알칼리토금속 스테아레이트, 예컨대 마그네슘 스테아레이트 및 칼슘 스테아레이트; 스테아르산; 식물성 기름, 예컨대 땅콩 기름, 면실유, 참기름, 올리브 기름 및 옥수수 기름; 비이온성, 양이온성 및 음이온성 계면활성제; 에틸렌 글리콜 중합체; 베타시클로덱스트린; 지방 알콜; 및 가수분해 곡물 고체와 기타 무독성 혼화성 충전제, 결합제, 붕해제, 완충제, 보존제, 향산화제, 윤활제, 향료 등.

[0076] 본 발명은 또한 별개의 제약학적 조성물을 키트 형태로 결합하는 것에 관한 것이다. 즉 두개의 별개 단위: 발사르탄 제약학적 조성물 및 NEP 저해제 제약학적 조성물을 결합한 키트이다. 이 키트 형태는 별개의 성분이 다른 투여 형태(예를 들면, 비경구 발사르탄 제제 및 경구 NEP 제제)로 투여되어야 하며 또는 여러 투여 간격으로 투

여되는 경우에 특히 유리하다.

[0077] 이들 제약학적 제제는 항온 동물에게 장내, 예컨대 경구 및 직장 또는 비경구 투여하기 위한 것이며, 이 제제는 약리학적 활성 화합물만 또는 통상적인 제약학적 보조제 물질을 함께 포함한다. 예를 들면, 이 제약학적 제제는 약 0.1% 내지 90%, 바람직하게는 약 1% 내지 약 80%의 활성 화합물로 구성된다. 장내 또는 비경구 투여용의 제약학적 제제는, 예를 들면 단위 투여 형태, 예컨대 코팅 정제, 정제, 캡슐 또는 좌약 및 앰플이다. 이들은 자체 공지된 방법, 예를 들면 종래의 혼합, 과립화, 코팅, 가용화 또는 동결 건조 방법에 의해 제조된다. 그러므로, 경구 사용을 위한 제약학적 제제는 활성 성분을 고체 부형제와 혼합하고, 바람직하다면 수득된 혼합물을 과립화하고, 필요하거나 필수적이라면 적절한 보조제 물질을 첨가한 후에 혼합물 또는 과립을 정제 또는 코팅 정제 중심으로 가공해서 얻을 수 있다.

[0078] 활성 성분의 투여량은 다양한 요인, 예컨대 투여 방식, 항온동물 종류, 연령 및(또는) 각각의 증상에 의존할 수 있다. 본 발명에 따른 제약학적 조합 제제의 활성 성분 각각에 대한 바람직한 투여량은 치료학적으로 유효한 투여량, 특히 상업적으로 구할 수 있는 투여량이다.

[0079] 통상적으로, 경구 투여의 경우에, 대략 체중 75kg의 환자에 대한 대략적인 일일 투여량은 어림잡아 약 1mg 내지 약 360mg이다.

[0080] 발사르탄은 치료학적 유효량, 예를 들면 약 20 내지 약 320mg의 환자에게 적용될 수 있는 발사르탄을 포함하는 적절한 투여 단위 형태, 예를 들면 캡슐 또는 정제의 형태로 공급된다. 활성 성분의 적용은, 예를 들면 20mg 또는 40mg의 발사르탄의 일일 투여량으로 출발해서, 80mg의 일일 투여량을 거쳐서 160mg 내지 320mg까지의 일일 투여량으로 상승시키면서, 매일 3회까지 수행할 수 있다. 바람직하게는 발사르탄은, 심부전 환자에게는 매일 1회 또는 2회로 각각 80mg 또는 160mg의 투여량으로 적용된다. 해당 투여량은 예를 들면, 아침, 한낮 또는 저녁에 섭취될 수 있다. 심부전의 경우에는 q.d. 또는 b.i.d 투여가 바람직하다.

[0081] NEP 저해제의 경우에, 바람직한 투여량 단위 형태는, 예를 들면 매일 1회 투여되는 약 20mg 내지 약 800mg, 바람직하게는 약 50mg 내지 약 700mg, 보다 더 바람직하게는 약 100mg 내지 약 600mg, 보다 더 바람직하게는 약 100mg 내지 약 300mg을 포함하는 정제 또는 캡슐이다.

[0082] 이노제의 경우에, 바람직한 투여량 단위 형태는, 예를 들면 약 5mg 내지 약 50mg, 바람직하게는 약 6.25mg 내지 약 25mg을 포함하는 정제 또는 캡슐이다. 6.25mg, 12.5mg 또는 25mg의 히드로클로로티아지드의 일일 투여량이 바람직하게는 매일 1회 투여된다.

[0083] 상기 투여량은 치료학적 유효량의 본 발명의 활성 성분을 포함한다.

[0084] 하기 실시예는 상기 발명을 설명하기 위한 것이지만; 본 발명의 범위를 어떤 식으로도 제한하는 것은 아니다.

[0085] 제형예 1:

[0086] 필름 코팅 정제:

표 1

성분	단위 당 조성(mg)	표준
과립화		
발사르탄[=활성 성분]	80.00	
미정질 셀룰로스/ 아비셀(Avicel) PH 102	54.00	NF, Ph. Eur
크로스포비돈	20.00	NF, Ph. Eur
콜로이드상 무수 실리카/ 콜로이드상 이산화규소/ 에어로실(Aerosil) 200	0.75	Ph.Eur/NF
마그네슘 스테아레이트	2.5	NF, Ph. Eur
혼합		
콜로이드상 무수 실리카/ 콜로이드상 이산화규소/에어로실 200	0.75	Ph. Eur/NF
마그네슘 스테아레이트	2.00	NF, Ph. Eur

코팅		
정제수 ^{*)}	-	
디오락 페일 레드(DIOLACK pale red) 00F34899	7.00	
정제 총 질량	167.00	
*) 가공 도중에 제거됨		

[0088] 필름 코팅 정제는, 예를 들면 다음과 같이 제조했다:

[0089] 발사르탄, 미정질 셀룰로스, 크로스포비돈, 일부분의 콜로이드상 무수 실리카/콜로이드상 이산화규소/에어로실 200, 이산화규소 및 마그네슘 스테아레이트의 혼합물을 확산 혼합기 중에서 예비 혼합한 다음 스크리닝 밀을 통해서 체질했다. 형성된 혼합물을 확산 혼합기 중에서 다시 예비 혼합하고, 롤러 압축기 중에서 압축하고, 스크리닝 밀을 통해 체질했다. 형성된 혼합물에, 나머지의 콜로이드상 무수 실리카/콜로이드상 이산화규소/에어로실 200을 첨가하고 최종 혼합물을 확산 혼합기 중에서 제조했다. 전체 혼합물을 회전 타정기 중에서 압축하고 정제를 천공 팬 중에서 디오락 페일 레드를 사용해서 필름으로 코팅했다.

[0090] 제형예 2:

[0091] 필름 코팅 정제:

표 2

[0092]

성분	단위 당 조성(mg)	표준
과립화		
발사르탄[=활성 성분]	160.00	
미정질 셀룰로스/ 아비셀 PH 102	108.00	NF, Ph. Eur
크로스포비돈	40.00	NF, Ph. Eur
콜로이드상 무수 실리카/ 콜로이드상 이산화규소/ 에어로실 200	1.50	Ph.Eur/NF
마그네슘 스테아레이트	5.00	NF, Ph. Eur
혼합		
콜로이드상 무수 실리카/ 콜로이드상 이산화규소/ 에어로실 200	1.50	Ph.Eur/NF
마그네슘 스테아레이트	4.00	NF, Ph. Eur
코팅		
오파드리 연갈색 (Opadry Light Brown) 00F33172	10.00	
정제 총 질량	330.00	

[0093] 예를 들면 제형예 1에 기술된 바와 같이 필름 코팅 정제를 제조했다.

[0094] 제형예 3:

[0095] 필름 코팅 정제:

표 3

[0096]

성분	단위 당 조성(mg)	표준
코어: 내부 상		
발사르탄 [=활성 성분]	40.00	
실리카, 콜로이드상 무수 (콜로이드상 이산화규소) [=활주제]	1.00	Ph. Eur, USP/NF
마그네슘 스테아레이트 [=윤활제]	2.00	USP/NF

크로스포비돈[붕해제]	20.00	Ph. Eur
미정질 셀룰로스 [=결합제]	124.00	USP/NF
외부 상		
실리카, 콜로이드상 무수, (콜로이드상 이산화규소) [=활주제]	1.00	Ph. Eur, USP/NF
마그네슘 스테아레이트 [=윤활제]	2.00	USP/NF
필름 코팅		
오파드리(등록상표, Opadry) 갈색 OOF 16711 ^{*)}	9.40	
정제수 ^{**)}	-	
정제 총 질량	199.44	
^{*)} 오파드리(등록상표) 갈색 OOF16711 착색제의 조성을 하기 표에 기재한다.		
^{**)} 가공 도중에 제거됨		

[0097] 오파드리(등록상표) 조성:

표 4

성분	근사 % 조성
아이언 옥사이드, 흑색(C.I.No. 77499, E172)	0.50
아이언 옥사이드, 갈색(C.I.No. 77499, E172)	0.50
아이언 옥사이드, 적색(C.I.No. 77491, E172)	0.50
아이언 옥사이드, 황색(C.I.No. 77492, E172)	0.50
마크로골룸(Ph. Eur)	4.00
티타늄 디옥사이드(C.I.No. 77891, E171)	14.00
히프로멜로스(Ph. Eur)	80.00

[0099] 예를 들면 제형에 1에 기술된 바와 같이 필름 코팅 정제를 제조했다.

[0100] 제형예 4:

[0101] 캡슐:

표 5

성분	단위 당 조성(mg)
발사르탄[=활성 성분]	80.00
미정질 셀룰로스	25.10
크로스포비돈	13.00
포비돈	12.50
마그네슘 스테아레이트	1.30
나트륨 라우릴 술페이트	0.60
외피	
아이언 옥사이드, 적색(C.I.No. 77491, EC No. E172)	0.123
아이언 옥사이드, 황색(C.I.No. 77492, EC No. E172)	0.123
아이언 옥사이드, 흑색(C.I.No. 77499, EC No. E172)	0.245
티타늄 디옥사이드	1.540
젤라틴	74.969
정제 총 질량	209.50

[0103] 예를 들면 다음과 같이 정제를 제조했다:

[0104] 과립화/건조

[0105] 발사르탄 및 미정질 셀룰로스를 유동층 과립기 중에서 정제수에 용해된 포비돈 및 나트륨 라우릴 술페이트로 구성된 과립화 용액으로 분무 과립화했다. 수득된 과립을 유동층 건조기 중에서 건조시켰다.

[0106] 분쇄/혼합

[0107] 건조된 과립을 크로스포비돈 및 마그네슘 스테아레이트와 함께 분쇄했다. 이 물질을 원뿔형 스크류 타입 혼합기 중에서 대략 10분 동안 혼합했다.

[0108] 캡슐화

[0109] 혼합된 벌크 과립을 비어있는 경질 젤라틴 캡슐에 온도 및 습도 조건을 조절하면서 충전했다. 충전된 캡슐에서 분진을 제거하고, 가시적으로 평가하고, 중량을 체크하고 품질보증부(Quality assurance department)에 의해 보증을 받았다.

[0110] 제형예 5:

[0111] 캡슐:

표 6

성분	단위 당 조성(mg)
[발사르탄=활성 성분]	160.00
미정질 셀룰로스	50.20
크로스포비돈	26.00
포비돈	25.00
마그네슘 스테아레이트	2.60
나트륨 라우릴 술페이트	1.20
외피	
아이언 옥사이드, 적색(C.I.No. 77491, EC No. E172)	0.123
아이언 옥사이드, 황색(C.I.No. 77492, EC No. E172)	0.123
아이언 옥사이드, 흑색(C.I.No. 77499, EC No. E172)	0.245
티타늄 디옥사이드	1.540
젤라틴	74.969
정제 총 질량	342.00

[0113] 예를 들면 제형예 4에 기술된 바와 같이 제제를 제조했다.

[0114] 제형예 6:

[0115] 경질 젤라틴 캡슐:

표 7

성분	단위 당 조성(mg)
발사르탄[=활성 성분]	80.00
나트륨 라우릴술페이트	0.60
마그네슘 스테아레이트	1.30
포비돈	12.50
크로스포비돈	13.00
미정질 셀룰로스	21.10
정제 총 질량	130.00

[0117] 제형예 7:

[0118] 활성 성분으로서, 예를 들면 (S)-N-(1-카르복시-2-메틸프로프-1-일)-N-펜타노일-N-[2'-(1H-테트라졸-5-일)비페닐-4-일-메틸]아민을 포함하는 경질 젤라틴 캡슐을, 예를 들면 다음과 같이 제형할 수 있었다:

[0119] 조성:

[0120] (1) 발사르탄 80.0mg

[0121] (2) 미정질 셀룰로스 110.0mg

[0122] (3) 폴리비돈 K30 45.2mg

- [0123] (4) 나트륨 라우릴 술페이트 1.2mg
- [0124] (5) 크로스포비돈 26.0mg
- [0125] (6) 마그네슘 스테아레이트 2.6mg
- [0126] 성분 (1) 및 (2)를 물 중 성분 (3) 및 (4)의 용액으로 과립화했다. 성분 (5) 및 (6)을 건조 과립에 첨가하고
혼합물을 사이즈 1 경질 젤라틴 캡슐에 충전했다.
- [0127] 언급된 모든 문헌 및 특허는 참고문헌으로 인용된다.