



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년03월11일
(11) 등록번호 10-0888131
(24) 등록일자 2009년03월03일

(51) Int. Cl.
A61K 9/22 (2006.01) A61K 31/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-0101492
(22) 출원일자 2007년10월09일
심사청구일자 2007년10월09일
(65) 공개번호 10-2008-0032616
(43) 공개일자 2008년04월15일
(30) 우선권주장
1020060098438 2006년10월10일 대한민국(KR)
(56) 선행기술조사문헌
W02005070462 A2
W02006048208 A1
W003059327 A1

(73) 특허권자
한울제약주식회사
대전 대덕구 상서동 400-1
(72) 발명자
김성욱
경기 성남시 분당구 구미동 250번지 삼환빌라 102-304
전성수
경기 성남시 분당구 서현동 시범단지현대아파트 426-701
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
안소영, 이학수

전체 청구항 수 : 총 22 항

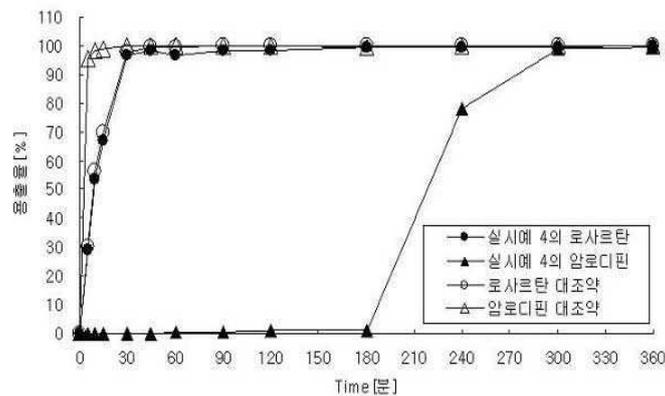
심사관 : 송건형

(54) 시간차 투약 원리를 이용한 심혈관계 질환 치료용 복합제제

(57) 요약

본 발명은 암로디핀과 같은 디하이드로피리딘계 칼슘채널차단제와 로사르탄과 같은 ARB(Angiotensin-2 수용체 길항제)의 복합제제에 관한 것이다. 더욱 상세하게 설명하면 두 성분간의 시간 차 용출을 가능케 함으로서 약물 대사 효소 상호 작용 이론과 시간차 투약 원리에 적합하도록 제제화하여 이 두 성분을 단일제로 따로 따로 동시에 복용하는 경우보다 약효를 증가시키고 부작용을 감소시킬 수 있을 뿐 아니라 심혈관계 질환합병증 발생 위험도가 가장 높은 일중 시간대에 그 약효를 최대한 유지할 수 있도록 한 심혈관계 질환 치료 및 예방용 기능성 시간차 복합제제에 관한 것이다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

조영관

대전 유성구 지족동 650-1어울림시티 103-202

구자성

대전 유성구 송강동 한마을아파트 110-1407

선상욱

광주 동구 운림동 라인아파트 1차 103-308

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

안지오텐신-2 수용체 길항제(ARB)를 약효성분으로 함유하고, 투여 후 즉시 상기 약효성분이 방출되는 속방출성 구획 및;

디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제를 약효성분으로 함유하고, 상기 디하이드로피리딘계 칼슘채널 차단제를 방출제어하는 약제학적으로 허용가능한 방출제어물질로서, 수용성 고분자, 수불용성 고분자 및 장용성 고분자 중에서 선택된 1종 이상의 것을 함유하며, 상기 약효성분은 상기 속방출성 구획의 약효성분보다 지연되어 방출되는, 지연방출성 구획을 함유하는 방출성이 조절된 복합 제제.

청구항 4

제 3 항에 있어서, 상기 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제는 아로디핀, 레르카니디핀, 펠로디핀, 니페디핀, 니카르디핀, 이스라디핀, 니솔디핀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 복합 제제.

청구항 5

제 3 항에 있어서, 상기 안지오텐신-2 수용체 길항제(ARB)는 로사르탄, 발사르탄, 텔미사르탄, 이르베사르탄, 칸데사르탄, 올메사르탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 복합 제제.

청구항 6

제3항에 있어서, 상기 속방출성 구획은 과립이고, 상기 지연방출성 구획은 과립 또는 코팅정인 복합제제.

청구항 7

제 3 항에 있어서, 상기 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제가 안지오텐신-2 수용체 길항제(ARB) 보다 늦게 흡수될 수 있도록 1시간 내지 6시간 동안의 지연시간을 갖는 방출성이 조절된 복합제제.

청구항 8

제 6 항에 있어서, 상기 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제는 아로디핀, 레르카니디핀, 펠로디핀, 니페디핀, 니카르디핀, 이스라디핀, 니솔디핀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 복합제제.

청구항 9

제 6 항에 있어서, 상기 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제는 아로디핀 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 복합제제.

청구항 10

제 6 항에 있어서, 상기 안지오텐신-2 수용체 길항제(ARB)는 로사르탄, 발사르탄, 텔미사르탄, 이르베사르탄, 칸데사르탄, 올메사르탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 복합제제.

청구항 11

제 6 항에 있어서, 상기 안지오텐신-2 수용체 길항제(ARB)는 로사르탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 복합제제.

청구항 12

제 3 항에 있어서, 상기 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제 1 중량부를 기준으로, 안지오텐신-2 수용체 길항제(ARB)는 0.2 ~ 20 중량부를 함유하는 것인 복합제제.

청구항 13

제 3 항에 있어서, 상기 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제 1 중량부를 기준으로, 방출 제어물질은 0.5 ~ 100 중량부를 함유하는 것인 복합제제.

청구항 14

제 3 항에 있어서, 상기 수용성 고분자는 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스 중에서 선택된 수용성 셀룰로오스에테르, 폴리비닐피롤리돈 및 폴리비닐알콜 중에서 선택된 수용성 폴리비닐 유도체와, 폴리에틸렌글리콜 및 폴리프로필렌글리콜 중에서 선택된 알킬렌옥시드 중합체 중에서 선택된 1종 이상인 것인 복합제제.

청구항 15

제 3 항에 있어서, 상기 수불용성 고분자는 에틸셀룰로오스 및 셀룰로오스아세테이트 중에서 선택된 수불용성 셀룰로오스에테르와, 아크릴산에틸·메타크릴산메틸·메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸공중합체 및 메타크릴산메틸·아크릴산에틸 공중합체 염화트리메틸암모늄에틸공중합체 중에서 선택된 수불용성 아크릴산계 공중합체 중에서 선택된 1종 이상인 것인 복합제제.

청구항 16

제 3 항에 있어서, 상기 장용성 고분자는 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 히드록시메틸에틸셀룰로오스프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 셀룰로오스아세테이트말레이트, 셀룰로오스벤조에이트프탈레이트, 셀룰로오스프로피오네이트프탈레이트, 메틸셀룰로오스프탈레이트, 카복시메틸에틸셀룰로오스 및 에틸히드록시에틸셀룰로오스프탈레이트 중에서 선택된 장용성 셀룰로오스 유도체; 스티렌·아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸·아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체, 아크릴산부틸·스티렌·아크릴산 공중합체, 메타크릴산·메타크릴산에틸 공중합체, 메타크릴산·아크릴산에틸공중합체 및 아크릴산메틸·메타크릴산·아크릴산옥틸공중합체 중에서 선택된 장용성 아크릴산계 공중합체; 아세트산비닐·말레인산 무수물 공중합체, 스티렌·말레인산 무수물 공중합체, 스티렌·말레인산노노에스테르 공중합체, 비닐메틸에테르·말레인산 무수물 공중합체, 에틸렌·말레인산 무수물 공중합체, 비닐부틸에테르·말레인산 무수물 공중합체, 아크릴로니트릴·아크릴산메틸·말레인산 무수물 공중합체 및 아크릴산부틸·스티렌·말레인산 무수물 공중합체 중에서 선택된 장용성 말레인산계 공중합체와; 폴리비닐알콜프탈레이트, 폴리비닐아세탈프탈레이트, 폴리비닐부티레이트프탈레이트 및 폴리비닐아세탈프탈레이트 중에서 선택된 장용성 폴리비닐 유도체 중에서 선택된 1종 이상인 것인 복합제제.

청구항 17

제 3 항에 있어서, 상기 복합제제는 나정, 필름상의 코팅층이 형성된 코팅정, 다층정 또는 유크정의 정제, 분말제, 과립제 또는 캡슐제로 제형화된 것인 복합제제.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 상기 다층정은 상기 속방출성 구획으로 이루어진 층 및 상기 지연방출성 구획으로 이루어진 층을 포함하는 것인 복합제제.

청구항 19

제 18 항에 있어서, 상기 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제가 안지오텐신-2 수용체 길항제(ARB) 보다 늦게 흡수될 수 있도록 1시간 내지 6시간 동안의 지연시간을 갖는 방출성이 조절된 복합제제.

청구항 20

제 17 항에 있어서, 상기 유크정은 상기 속방출성 구획으로 이루어진 외층과 상기 지연방출성 구획으로 이루어진 내핵을 포함하는 것인 복합제제.

청구항 21

제 17 항에 있어서, 상기 캡슐제는 상기 속방출성 구획으로 이루어진 과립과 상기 지연방출성 구획으로 이루어진 과립을 포함하는 것인 복합제제.

청구항 22

제 17 항에 있어서, 상기 코팅층은 피막제, 피막 보조제 또는 이들의 혼합물을 포함하는 것인 복합제제.

청구항 23

제 17 항에 있어서, 상기 정제 당 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제는 2.5 ~ 30 mg, 안지오텐신-2 수용체 길항제(ARB)는 12.5 ~ 300 mg으로 제형화된 것인 복합제제.

청구항 24

제3항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 고혈압 예방 및 치료, 심부전 예방 및 치료, 심근경색 후 부정맥 예방 및 치료, 심근경색 후 심부전 예방 및 치료, 뇌졸중 예방 및 치료, 또는 동맥경화 예방용인 복합제제.

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

<1> 본 발명은 암로디핀과 같은 디하이드로피리딘계 칼슘채널차단제와 로사르탄과 같은 ARB(Angiotensin-2 수용체 길항제)의 복합제제에 관한 것이다. 더욱 상세하게 설명하면 두성분간의 시간 차 용출을 가능케 함으로서 약물 대사 효소 상호 작용 이론과 시간차 투약 원리에 적합하도록 제제화하여 이 두 성분을 단일제로 따로 따로 동시에 복용하는 경우보다 약효를 증가시키고 부작용을 감소시킬 수 있을 뿐 아니라 심혈관계 질환합병증 발생 위험도가 가장 높은 일중 시간대에 그 약효를 최대한 유지할 수 있도록 한 심혈관계 질환 치료 및 예방용 기능성 시간차 복합제제에 관한 것이다.

배경기술

- <2> 현대 사회에는 우수한 항압제가 많이 개발되어 처방되고 있다. 그럼에도 불구하고 고혈압 치료는 50% Rule이 지배한다. 즉, 자기가 고혈압인 줄 아는 자가 50%이다. 이 중 50% 즉, 25% 만이 치료를 받지만 그 중 50%만이 제대로 된 치료를 받는다. 따라서, 12.5% 만이 제대로 된 치료를 받고 있다는 의미다.
- <3> 특히, 항압 요법은 혈압만 내리는 것이 목적이 아니다. 고혈압 환자에게 합병되기 쉬운 심근 경색, 심부전, 뇌졸중, 조기 사망 등을 예방해주고 그 병태의 악화를 막아 주어 건강 장수를 누리게 해 주는 것이 항압 요법의 목적인 것이다.
- <4> 이러한 목적을 달성하기 위해서는 약물은 더욱 혁신되어야 한다. 처방의 처방 방법이 간편해야 하고, 환자의 복약 준수가 쉬워져야 한다.
- <5> 지난 30년 동안 발표된 대단위 임상(예: HOT, UKPOS 등) 보고서에는 경증 내지 중등증 고혈압 때부터 복합제로 치료함으로써 합병증 발생 및 악화를 예방하고 장수를 보장받을 수 있다는 입증자료가 계속 증가 해 왔다.[미국 고혈압 대책 위원회 고혈압 치료 지침(JNC VI & VII), WHO-ISH(1999)].
- <6> 고혈압이란, 그 원인이 매우 다양하다. 다양한 원인이 동일한 환자에게 중복적으로 고혈압을 유발시키고 있다. 따라서, 단일 항압제를 사용하는 경우 어떤 결과가 나오는 지는 미리 판단하기 어렵다[Journal of many hypertension 1995: 9: S33-S36]. 때문에 항압제끼리의 복합 처방이 계속 증가되어 왔다. 특히, 이러한 복합 처방 경향은 로사르탄과 같은 ARB(Angiotensin Receptor Blockers)를 기초 약물로 하여 처방하기 시작한 이후 더욱 두드러지게 나타났다.
- <7> 임상계 및 학계를 통해 매우 빈번하게 발표되어 온 고혈압약 복합 처방의 필요성을 요약하면 다음과 같다[J. Hum. Hypertens 1995: S33-S36].

- <8> 1) 동일 환자라 할지라도 다양한 원인이 중복되어 고혈압을 일으키고 있다.
- <9> 2) 단일제제가 다양한 병태를 모두 다스릴 수 없음은 당연하다.
- <10> 3) 단일제제의 효과는 처방 환자의 50% 이하에게 유효할 뿐이다.
- <11> 4) 복합제제의 효과는 처방 환자의 80% 이상에게 유효하다.
- <12> 5) 특히, 당뇨병 등 합병증을 지닌 자의 고혈압에 대해 단일제제는 목적하는 바의 항압 효과를 얻을 수 없을 뿐 아니라 합병증을 예방하기는 더욱 어렵다.
- <13> 6) 단일제의 저용량으로 듣지 않는 경우에 용량을 증가시킨다는 것은 부작용만 증가시키는 경우가 많다. 오히려 복합제는 부작용을 줄여 줄 수가 있다.
- <14> 7) 복합제제는 약리 작용을 달리하는 약효군 끼리를 복합함으로써 다양한 원인을 제거함과 동시에 합병증을 예방하고 부작용을 상쇄시킬 수가 있다. 따라서, 고혈압을 처음부터 치료하는 경우에도 단일제로 시작하는 것보다 복합제로 시작하는 것이 최선의 치료법이라고 미국 심장학회(American Heart Association)는 강조하고 있다.
- <15> 8) 특히, 합병증을 지닌 고혈압자는 합병증이 없는 고혈압자보다 혈압을 더 내려야 한다. 이러한 경우는 반드시 복합 처방이 필수적이다. 그럼에도 불구하고 단일 제제를 사용하는 경우 26%의 환자에게만 효과를 볼 수 있다. 복합 처방은 무려 74%의 환자에게 목표로 하는 혈압을 유지시켜 합병증의 악화를 예방 할 수 있다 [HOT 대단위 임상].
- <16> 9) 미국 FDA는 30년 전부터 이른바 고정 비율 복합 원리(Fixed-dose Combination Therapy)에 의거 복합 제제의 필요성을 인정해 왔다. 약리 작용이 서로 다른 약물을 복합시킬 때는 단일제제 각각을 단독으로 처방 할 때와 같은 동량씩을 복합시켜야 한다는 원리다. 이를 고정 비율 복합제라 하며, 단일제제의 약효와 안전성이 이미 인정되어 있는 한 그리고 처방의들에 의해 복합 처방이 실시되고 있는 한 이러한 복합제제는 별도의 실험 없이 허가되고 있다.
- <17> 10) 고정 비율 복합 항압제는 보다 혈압 강하 작용이 우수하다는 것은 주지의 사실이다.
- <18> 11) 개개 성분의 용량을 증가시키지 아니하므로 개개 성분의 부작용 출현을 현저히 예방해 줄 수 있다.
- <19> 12) 혈압 강하제의 부작용은 상당수가 순환기계에 대한 부작용이다. 따라서, 서로 다른 약리를 지닌 성분을 복합함으로써 서로의 부작용을 상쇄시키는 경우가 많다.
- <20> 13) 복합 제제는 환자의 복약 준수를 매우 쉽게 해준다. 노년 인구 증가에 따라 복약 지도에 소요되는 처방 의의 시간 낭비를 반으로 줄여 줄 수가 있는 것이다.
- <21> 14) 복합제제는 순환기계 합병증의 발병위험 인자를 감소시켜 줄 수 있으므로 장기간의 예방 경비를 절감시켜 줄 수 있다.
- <22> 15) 단일제제를 각각 유지하는 포장비용 절감과 고급 인력의 투약 조제 시간 절감은 엄청난 액수에 달할 수 있다.
- <23> 일반적으로 혈압은 나이와 함께 상승하는 경향이 있다. 60세 이상에서는 약 63%가 고혈압의 증상이 나타난다. 특히, 60세 전후에 수축기 혈압은 높아지고, 확장기 혈압은 오히려 낮으면서 고립성 수축기 고혈압이 나타나게 된다. 이를 특히 노인성 고혈압이라고 한다.
- <24> 한편, 고혈압 환자들이 노화할수록 신기능이 저하된다. 이로 인해 혈압 상승인자인 안지오텐신Ⅱ의 분비가 증가되어 혈압을 더욱 올라가게 한다. 이러한 경우 단일제 고혈압 약으로는 수축기 고혈압을 목적하는 수준으로까지 내리기 어려우며 신장 기능 보호 작용을 지닌 로사르탄과 아로디핀의 복합 처방이 최적 처방으로 발표되어 있다[Clin Ther. 2003 May 25 (5): 1469-69, Nephrol Dial Transplant vol 18(2003): p1806-1813, J. American Society of Nephrology, vol. 12 (2001) p. 822-827].
- <25> 노인성 고혈압에는 낮과 밤 동안 24시간을 공히 균형있게 혈압을 유지시켜 주어야 한다. 수면 중에 나타날 수 있는 급발성 심장마비도 예방해 주고, 낮 활동시의 과격한 스트레스로 발생한 고혈압으로 인한 뇌졸중도 예방해 줄 수 있어야 한다.
- <26> 모든 항압제는 독특한 생체 리듬적 약리 작용을 지닌다. ARB 중 하나인 로사르탄은 RAAS 계가 강하게 작동

하는 한밤중 이후 새벽까지 발근의 항압 효과를 발휘하며 디하이드로피리딘계 칼슘채널차단제 중 하나인 아로디핀은 기상시 이후 스트레스성 혈관 경련에 의한 혈압 상승을 잘 조절하는 약이다.

<27> 따라서, 이러한 약물을 효과적으로 복합함으로써 약효를 더욱 증강시킬 수가 있다. Clin. Hypertension 5(1): 17-23, 30, 2003].

<28> 본 발명의 복합제에 함유된 개개 성분의 약리 작용은 다음 표 1과 같이 서로 상이하여 복합처방으로는 매우 이상적이다.

표 1

<29> 아로디핀과 로사르탄의 약리 작용

| 구분 | 아로디핀 | 로사르탄 |
|----------------------------|--|--|
| 1) 혈압 내리는 혈관 이완 작용 | 혈관벽 평활근 세포내로 칼슘 유입을 감소시켜 혈관을 이완 시킨다. | 혈관수축 인자의 작용을 차단시키고 혈압 상승 물질인 안지오텐신-2를 증가시키는 알도스테론 작용을 차단시켜 혈관을 이완 시킨다. |
| 2) 각 약물의 바이오피드름에 따른 적응증. | 기상후 오진증의 스트레스 성 혈관 경련에 적합. | 자정 이후 수면 중의 RAAS*계 흥분 상태를 억제하므로 자정 이후 항압 효과가 강하여 Non-dipper형 고혈압*자에게 적합. |
| 3) 전해질 영향 | K ⁺ 손실을 유발. | K ⁺ 손실을 억제. |
| 4) 환자의 레닌 생리 | 저 레닌증 환자에게 매우 유효한 항압제. | 고 레닌증 환자에게 매우 유효한 항압제. |
| 5) 당 대사 | 당 대사를 개선하여 당뇨병 자에게 도움 -인슐린 혈중 감소. | 인슐린 감도를 증가시켜 당뇨병 자에게 도움. |
| 6) 합병증의 원흉즉상동맥 경화 지질 악화 방지 | - 혈관벽의 동맥경화성 세포 증식 억제. - 혈관벽 결합조직의 과잉 생성 억제. - LDL 의 과산화를 방지. - 혈중 중성 지질 정상화. | 안지오텐신-2 의 혈관벽 자극을 억제하여 병태 세포 증식을 막아줌. |
| 7) 혈관 내피 세포 | - 기능 재생 및 유지. | 기능 재생 및 유지. |
| 8) 신장 사구체 동맥 이완 작용 | 사구체의 들세동맥 (Afferent vessel)에 작용. | 사구체의 날세동맥 (Efferent vessel)에 작용. |
| 9) 단백질 | 감소 | 감소 |
| 10) 신장혈관 사이 세포 | 증식 억제 | 증식 억제 |

* RASS(Renin and Angiotensin System, 레닌-안지오텐신시스템) : 생체내 혈압 조절 기전 중 하나임.
* Non-dipper 형 고혈압 : 수면중 혈압이 일반 고혈압 환자와는 다르게 저하되지 않는 유형의 고혈압 환자로, 노인이나 당뇨병자, 심장비대자등에서 나타나고, 뇌졸중과 같은 합병증 위험이 높은 고혈압 환자.

<30> 즉, 혈압 강하의 기전이 다르고 최고 효과 발현 시간이 다르므로 단일 성분으로 항압 효과가 부족한 환자에게는 두 성분 복합 처방을 시간차를 두고 복용하면 상승적인 항압 효과를 나타낼 수 있다. 또한, 칼륨 이온을 손실시키는 아로디핀의 특성에 대비해 로사르탄은 칼륨 손실을 억제 시키므로 두성분의 복합 처방은 상호 보완적이라 할 수 있다. 또한, 두 약물의 시간차에 따른 복합 처방은 제 2형 당뇨병자에게 발생하기 쉬운 인슐린 내성을 감소시킬 수 있다.

<31> 아로디핀은 3-에틸-5-메틸-2-(2-아미노에톡시메틸)-4-(2-클로로페닐)-1,4-디하이드로-6-메틸-3,5-피리딘디카르복실레이트로서 장시간에 걸쳐 활성을 나타내는 지속성 칼슘 채널 차단제이며, 그 효과와 안전성은 고혈압 치료제 분야에서 세계 처방 1위라는 사실로도 입증되고 있다[유럽특허공개 제89,167호 및 미국 특허 제 4,572,909호, 미국 특허 제 4,879,303호, 미국 특허 5,115,120호].

<32> 로사르탄은 2-부틸-4클로로-1-[2-(1H-테트라졸-5-일)비페닐-4-일메틸]-1H-이미다졸-5-메탄올로서 안지오텐신II (AII)가 혈관벽 수용체(AII 수용체)에 결합하는 것을 길항하는 항압제이다. 이 안지오텐신-II는 혈압 상승, 좌심실 비대, 혈관 비대, 죽상 경화, 신부전, 뇌졸중 등을 유발하는 인자이다[미국특허 제 5,138,069호 공보].

- <33> 로사르탄은 혈압 강하 작용을 하면서 심부전 예방 및 치료, 심근 경색 후 부정맥과 심부전 예방 치료, 당뇨병성 합병증 예방 및 치료, 신부전 예방 및 치료, 뇌졸중 예방 및 치료, 항 혈소판 작용, 동맥 경화 예방 작용, 알도스테론 유해 작용 억제, 대사 증후군 영향력 완화, 순환기계 질환 연쇄적 악화 예방 등 광범위한 작용을 나타내는 약물이다[Clin.Exp.Hypertens.,vol.20(1998), p.205-221, J.Hypertens., vol. 13 (8) (1995), p.891-899, Kidney Int., vol.57(2)(2000), p.601-606, Am.J.Hypertens.,vol.10 (12PT2) Suppl. (1997), p.325-331, Circulation, vol. 101(14)(2000), p.1653-1659, J.Hypertension., vol 17 (7) (1999), p.907-716, Circulation, vol.101(2000), p.2349].
- <34> 상기 표 1에서 볼 수 있는 바와 같이, 아미로디핀과 로사르탄의 개개 약리 작용은 매우 광범위하며 작용 양상이 서로 보완적이므로 가장 합리적인 복합 처방의 대상이 되고 있다.
- <35> 상술한 바와 같이, 아미로디핀과 로사르탄 복합 처방은 이론적으로 가장 적합한 처방이고 광범위한 적응증 때문에 단일제끼리틀을 동시 복용케 하는 복합 처방이 전 세계적으로 시도되어 왔다.
- <36> 그러나, 이 두 성분은 각각 작용해야 할 최적 시간대가 다르며 동시에 용출되어 간에 동시에 유입되는 경우 동일 효소에 의해 상반되는 작용을 받거나 동일효소에 대해 상반되는 작용을 가한다는 사실이 약물 효소 상호작용학(Xenobiotics)에 의해 알려져 왔다.[Cytochrome P450 Drug Interaction Table, Department of Medicine .Indiana University updated 2004 March 11]
- <37> 이른바 이종약물 대사학(Xenobiotics, 약물 대사효소 상호 작용 이론)은 이종 물질로서의 약물이 체내에서 대사 되는 과정을 밝힘으로서 적절한 복용 시간을 결정하고, 복합제 성분 개개의 흡수 차이를 이용하여 약물간의 상호 길항관계를 제거하고, 개인마다 다른 효소 대사를 규명하여 각 개인에 적합한 약물을 개발하는데 까지 발전 하려는 학문임은 주지의 사실이다.
- <38> 이러한 견지에서 볼 때 아미로디핀과 로사르탄 각각을 동시에 복용할 때 다음과 같은 문제점을 지니고 있다.
- <39> 로사르탄은 흡수되면 일차로 간으로 들어간다. 그 중 일부는 활성형 자체인 로사르탄 분자 그대로 혈중으로 유출되어 1시간 내에 혈중 최고 농도에 이르게 된다. 그러나, 나머지 일부는 간내 효소 사이토크롬 P450 2C7와 3A4라는 두 가지 효소에 의해 대사를 받아 더욱 활성이 높은 로사르탄 카르복실산으로 변화된 후 3 ~ 4시간 후에 최고 혈중 농도에 이르게 된다. 즉, 로사르탄의 약리 작용은 로사르탄과 로사르탄 카르복실산 혼합체의 약리 작용이다.
- <40> 한편, 아미로디핀은 사이토크롬 P450 3A4의 새로운 생성을 억제한다. 그러나, 아미로디핀도 그 자체가 활성형이지만 간의 사이토크롬 P450 3A4가 존재한다면 이에 의해 대사되어 불활성화 될 수가 있다. 따라서 아미로디핀은 60 ~ 90%의 활성형이 6 ~ 12시간에서 최고 혈중 농도를 유지하게 된다.
- <41> 따라서, 아미로디핀이 로사르탄과 동시에 간으로 이행되거나 아미로디핀이 로사르탄 보다 3 ~ 4시간 이내 먼저 간으로 유입되면 로사르탄이 활성형 대사체인 로사르탄 카르복실산으로 변화되는 것을 억제할 수 있다.
- <42> 특히, 노인의 고립성 수축기 혈압은 약간만 조절이 잘 안되어도 뇌졸중을 발생시킬 수 있기 때문에 합병증을 지닌 고혈압은 24시간 균일하게 혈압을 정상 상태로 유지시켜 주어야 한다.
- <43> 그러나, 아직까지는 이러한 임상상의 현실적 단점을 해결할 수 있는 복합 제제가 개발되지 않았다.
- <44> 본 발명에서 제안한 심혈관 질환 치료용 기능성 복합제제에 관한 선행기술은 다음과 같다.
- <45> Osvaldo Kohlmann 등은 아미로디핀 단일 요법과 로사르탄 단일 요법을 아미로디핀과 로사르탄 복합제제와 비교한 결과를 발표하였으며 복합 처방의 필요성을 입증하는 연구보고서를 게시한 바 있다. 하지만 복합 제제화 기술을 통해 최대의 치료 효과를 얻는 본 발명과는 다르다[evaluation of efficacy and tolerability of the fixed combination of amlodipine and losartan in the treatment of essential hypertension. J.Cardiol 2006.].
- <46> 미국 공개 특허 제 20050209288호에서는 (S)형 아미로디핀 및 로사르탄과 같은 ARB 제제인 텔미사르탄(미국특허 제 5,591,762호 공보)의 병용 투여시 각각 단독으로 사용할 때보다 복합제의 투여 용량을 감소 시켜 동일 효과를 얻을 수 있다는 점을 강조하고 있다. 그러나, 다른 선행기술에서는 텔미사르탄의 물리적인 성질 때문에 염기성 기체가 제제상 공존하여야 체내에서 유효한 혈중 농도 및 치료 효과를 기대할 수 있는데 상기 특허에서는 이러한 점을 고려하지 않았다[대한민국 공개특허 제2005-0053690호]. 또한, 단일제제를 각각 동시 복용하는 복합 처방의 필요성일 뿐이며 본 발명에서와 같이 효율적인 심혈관 질환 치료를 위해 복합 제제화하는 내용은 다루지 않고 있다.

- <47> 미국 공개특허 제2003-0158244호에서는 경구 투여 후 위내에 머무르면서 지속 방출하는 로사르탄이 함유된 제형과 이러한 특성을 갖는 제제와 다른 항압제와의 복합제제를 언급하고 있다. 이 제제는 적절한 흡수를 유도하고, 혈중 농도 및 최고 농도 도달 시간을 완만하게 늦추며, 혈중 최고농도를 감소시켜 과량 투여에 대한 부작용을 감소시킬 수 있다고 언급한다. 하지만 이종약물 대사학과 시간차 투약 원리에 의거한 본 발명과는 정반대의 제제이므로 상기의 제형으로는 발명자가 의도한 치료 효과를 얻을 수 없다.
- <48> 대한민국 공개특허 제 2004-0078140호에서는 ARB 제제인 발사르탄과 칼슘 채널 차단제의 항 고혈압 복합제제의 조성 및 치료 효과에 관한 것이나, 복합 처방에 포함된 성분만 동일할 뿐, 시간 차를 두고 약물을 방출하는 효과는 얻을 수 없었다.
- <49> 특허 W006/048208 에서는 텔미사르탄 및 아로디핀을 포함하는 이층정 정제를 언급하고 있다. 이 기술은 유효성분의 안정성을 향상시키기 위한 제형으로 이층정을 선택하였고, 두 성분모두 빨리 분해되도록 설계한 것이다. 이 기술은 이종약물 대사학과 시간차 투약 원리에 의거해 아로디핀과 같은 칼슘 채널 차단제를 의도적으로 지연시켜 방출시키는 본 발명과는 전혀 다르다. 또한, 각 약물의 특성을 고려하지 않은 단순 복합제제는 기술적 진보성이 없음은 자명한 사실이다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- <50> 이에, 본 발명자들은 상기와 같은 문제점을 해결하기 위하여 연구 노력한 결과, 로사르탄과 같은 ARB 제제를 복용 즉시 빠른 속도로 소장에서 흡수시키고 아로디핀과 같은 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제는 3 ~ 4 시간 후에 소장에서 흡수되도록 하여 저녁에 단 1회 복용케 하여 24시간 균등한 혈압 조절 작용과 합병증 억제 작용과 부작용 감소 작용을 발휘토록 하는 복합 약물 시스템 및 기능성 복합제제를 개발함으로써 본 발명을 완성하게 되었으며, 다음의 표 2와 같은 우수한 장점을 가진다.

표 2

- <51> 단순복합제보다 본 발명의 복합제가 우수한 점

| |
|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) 혈압 강하 효과가 더욱 우수하다 (한올제약 실험에 2의 결과 : 15% 차이) 2) 부작용을 더욱 감소시킨다 3) 합병증 발생 위험 시간대에 최적 효과를 나타낸다. 4) 합병증 발생 위험도 높은 층인 Non-dipper 형 고혈압자에게 최적이다. 5) 복용지도 시간을 절약해주는 처방 투약 정도를 실현한다. |
|--|

- <52> 따라서, 본 발명은 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제 단일제제와 ARB 단일제제를 동시에 복용하는 경우 보다 약리학적 임상학적 항압 효과와 합병증 예방 효과를 극대화시킬 뿐 아니라 부작용을 더욱 감소시켜 주는 복합 약물 시스템 및 기능성 복합제제를 제공하는데 그 목적이 있다.
- <53> 또한, 본 발명은 이종약물 대사학(Xenobiotics) 이론과 시간차 투약원리(Chronotherapy) 이론을 제제화 기술에 접목하여 세계 약학계에 알림으로써 고정 비율 복합제 개발의 전성기를 개막시켜 보려는데 또 다른 목적이 있다.
- <54> 또한, 본 발명은 복합제제의 투약 시간을 저녁 시간대에 단 한번 맞춤으로써 복합 성분의 종합적 치료 효과를 극대화시킬 수 있을 뿐 아니라 증가하는 노년층의 복용 준수를 용이케 하는데 또 다른 목적이 있다.
- <55> 또한, 본 발명은 복합 처방량이 급증함에 따라 증가하는 단일제제 포장 경비와 조제 시간 낭비는 2배수로 증가하는 바 이러한 비경제적 낭비를 줄여주는데 또 다른 목적이 있다.

과제 해결수단

- <56> 본 발명은 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제와 ARB(안지오텐신-2 수용체 길항제)를 약효성분으로 함유하는 복합 약물 시스템에 있어서, 투여 후 ARB(안지오텐신-2 수용체 길항제)가 즉시 방출되고 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제는 지연시간을 갖고 방출되는 방출성이 조절된 복합 약물 시스템을 그 특징으로 한다.

효 과

- <57> 본 발명에 따른 기능성 복합제제는 이중약물 대사학 이론과 시간차 투약이론을 제제 기술에 접목시켜 암로디핀과 로사르탄의 단일 제제를 동시 복용함으로써 잃게 되는 약리학적 임상학적 치료 효과를 완벽하게 발휘케 할 수 있고, 저녁 식사 시간에 복용케 함으로서 24시간 균등하게 항압 작용과 합병증 예방 작용을 발휘할 수 있을 뿐만 아니라 간단한 복용 준수 방법으로서 증가하는 수많은 노년층 환자에게 기대 이상의 공헌을 하게 될 것이다.
- <58> 또한, 경증 고혈압자에게 복용케 함으로써 치료 및 예방 효과를 단일제의 50% 수준에서 복합제의 80% 수준 이상으로 끌어 올려 줄 것이라 기대되며, 심장 신장 뇌졸중이라는 3대 합병증 예방에 최대 효과를 얻을 수 있는 복합 처방이므로 국민의 건강 장수에 막대한 기여를 할 것이며, 당뇨병이 합병된 고혈압자에게 최우수 복합 처방이 될 것이다.
- <59> 아울러, 서로 다른 약리를 지닌 성분의 복합제제이므로 부작용을 상쇄시켜 줄 뿐 아니라 순환기계 합병증의 발병 위험 인자를 감소시켜 줄 수 있으므로 장기간의 예방 경비를 절감시켜 줄 수 있으며, 단일 제제를 각각 유지하는 포장비용 절감과 고급 인력의 투약 조제 시간 절감 등의 경제적인 면에서 매우 효율적이라 기대된다.
- <60> 따라서, 이중약물 대사학 이론과 시간차 투약 원리 이론을 제제화 기술로 접목시킨 점에서 기능성 복합제 개발의 전성기를 개막시킬 것이다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

- <61> 본 발명은 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제와 ARB(안지오텐신-2 수용체 길항제)를 약효성분으로 함유하는 복합 약물 시스템에 있어서, 투여 후 ARB(안지오텐신-2 수용체 길항제)가 즉시 방출되고 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제는 지연시간을 갖고 방출되는 방출성이 조절된 복합 약물 시스템을 그 특징으로 한다.
- <62> 또한, 본 발명은 1) ARB(안지오텐신-2 수용체 길항제)를 약효성분을 함유하는 속방출성 과립 및; 2) 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제의 약효성분과,
- <63> 수용성 고분자, 수불용성 고분자 및 장용성 고분자 중에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 혼합물의 방출 제어물질을 함유하는 지연성 속방형 과립 또는 코팅정을 함유하는 심혈관계 질환 치료용 복합제제를 또 다른 특징으로 한다.
- <64> 이와 같은 본 발명을 더욱 상세하게 설명하면 다음과 같다.
- <65> 본 발명은 암로디핀과 같은 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제의 단일제제와, 로사르탄과 같은 ARB(안지오텐신-2 수용체 길항제)의 단일제제를 동시에 복용하는 경우보다 복합 제제화하여 두 약물 간에 일정한 시간 차를 유지시켜 항압 효과와 합병증 예방 효과가 24시간 균등하게 유지되도록 하여 복합 성분의 종합적 치료 효과를 극대화시킨 심혈관계 질환 치료용 기능성 복합 제제에 관한 것이다.
- <66> 본 발명은 투여 후 ARB(안지오텐신-2 수용체 길항제)가 즉시 방출되고 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제는 지연시간을 갖고 방출되는 것을 특징으로 하는 방출성이 조절된 복합 약물 시스템에 그 특징이 있으며, 바람직하게는 ARB(안지오텐신-2 수용체 길항제)를 약효성분으로 함유하는 속방출성 구획 및; 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제의 약효성분과, 수용성 고분자, 수불용성 고분자 및 장용성 고분자 중에서 선택된 1종 또는 2종 이상의 혼합물의 방출 제어물질을 함유하는 지연성 속방형 구획으로 이루어진 약물 시스템이다.
- <67> 상기 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제는 암로디핀, 레르카니디핀, 펠로디핀, 니페디핀, 니카르디핀, 이스라디핀, 니솔디핀 등이 있고, 또한 이의 약학적으로 허용가능한 염도 포함되며, 상기 ARB(안지오텐신-2 수용체 길항제)는 로사르탄, 발사르탄, 텔미사르탄, 이르베사르탄, 칸데사르탄, 올메사르탄 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.
- <68> 본 발명은 약효를 발휘하는 약학 성분의 방출을 의도적으로 지연시킨 후 방출되는 시점에서는 즉시 방출할 수 있도록 매트릭스내로 효과적으로 압착 제제화 시키는 기술을 적용시키며 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제를 함유하는 과립 또는 코팅정과 즉시 방출을 나타내는 ARB를 함유하는 과립 조성물을 복합 제제화하는 기술이다.
- <69> 즉, 본 발명은 ARB(안지오텐신-2 수용체 길항제)를 약효성분을 함유하는 속방출성 과립 및; 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제의 약효성분과, 수용성 고분자, 수불용성 고분자 및 장용성 고분자 중에서 선택된 1종 또는 2

중 이상의 혼합물의 방출 제어물질을 함유하는 지연성 속방형 과립 또는 코팅정을 함유하는 심혈관계 질환 치료용 기능성 복합제제를 포함한다.

- <70> 본 발명의 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제 함유 과립 조성물은 수용성 고분자, 수불용성 고분자 및 장용성 고분자 중에서 선택된 방출 제어물질을 포함하고 통상의 코팅방법에 의해 코팅될 수 있으며, 이렇게 얻어진 과립 또는 코팅정은 즉시 방출형 ARB를 함유하는 과립 조성물의 다성분 입자 또는 과립과 정제로 타정되거나 캡슐에 충전될 수 있다.
- <71> 본 발명은 의도적으로 방출을 지연시킨 후 방출 시에는 즉시 방출을 나타내는 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제 과립과 투여 즉시 방출을 나타내는 ARB 과립층을 가지는 다층 정제 형태로 제제화할 수 있다.
- <72> 본 발명은 의도적으로 방출을 지연시킨 후 방출 시에는 즉시 방출을 나타내는 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제 내핵층과 즉시 방출을 나타내는 ARB 외층을 가지는 이중 유효성 형태로 제제화할 수 있다.
- <73> 본 발명은 즉시 방출형 ARB 층으로 하여금 경구 투여 후 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제 층과 분리되어 빠르게 분해되고 방출되어 위장관에서 빠르게 흡수되도록 약학적으로 허용 가능한 첨가제 예컨대, 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 안정화제, 필름 코팅제 등으로 제조하는 기술이다.
- <74> 본 발명은 약효성분의 방출을 의도적으로 지연시킨 후 방출시 즉시 방출(지연성 속방형)시키는 제제화 기술인바, 경구 투여 후 일반적으로 1시간에서 6시간 사이에 의도한 시간까지 20% 미만의 약효 성분이 용출되는 지연 시간을 가지며 의도한 시간이 경과 후 85% 이상 용출된다. 이에 의해 본 발명에서는 암로디핀을 포함하는 디하이드로피리딘계 약물을 지연성 속방형제제로 개발함으로써 로사르탄을 포함하는 ARB 약물층이 먼저 방출되어 흡수된 후 1에서 6시간 후, 더욱 바람직하게는 3에서 4시간 후 암로디핀을 포함하는 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제를 방출 흡수 시키는 기술로 적용되었다.
- <75> 이러한 지연성 속방형 제제는 약효 성분과 지연성 속방형 성질을 부여하는 고분자 물질과 약학적으로 허용 가능한 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 안정화제 등과 같이 사용하여 제조하는 기술이다.
- <76> 특히, 본 발명은 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제 1 중량부를 기준으로, ARB(안지오텐신-2 수용체 길항제)는 0.2 ~ 20 중량부를 함유하는 것이 바람직하며, 더욱 바람직하기로는 2 ~ 12 중량부이고, 만일 0.2 중량부 미만으로 사용할 경우에는 기대한 항압 효과를 얻기 힘든 문제가 있고, 20 중량부를 초과하면 저혈압 등의 부작용이 발생할 수 있는 문제가 있다.
- <77> 본 발명의 지연성 속방형 구획의 경우에는 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제 1 중량부에 대하여 방출 제어물질 0.5 ~ 100 중량부를 사용하며, 바람직하게는 1 ~ 50 중량부, 가장 바람직하게는 2 ~ 30 중량부를 사용하여 제제화한다. 상기 방출 제어물질이 0.5 중량부 미만으로 사용하면 충분한 지연 시간을 갖기 힘들고, 100 중량부를 초과하면 약물의 방출이 일어나지 않거나 지연 시간이 12시간을 초과하는 문제점이 있다.
- <78> 상기 수용성 고분자로는 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 및 히드록시프로필메틸셀룰로오스 중에서 선택된 수용성 셀룰로오스에스테르, 폴리비닐피롤리돈 및 폴리비닐알콜 중에서 선택된 수용성 폴리비닐 유도체와, 폴리에틸렌글리콜 및 폴리프로필렌글리콜 중에서 선택된 알킬렌옥사이드 중합체 중에서 선택된 1종 또는 2종 이상을 사용할 수 있다.
- <79> 또한, 상기 수불용성 고분자로는 에틸셀룰로오스 및 셀룰로오스아세테이트 중에서 선택된 수불용성 셀룰로오스 에테르와, 아크릴산에틸·메타크릴산메틸·메타크릴산 염화트리메틸암모늄에틸공중합체(예컨대, 상품명 유드라짓(Eudragit)RS 또는 RL, 데구사) 및 메타크릴산메틸·아크릴산에틸 공중합체 염화트리메틸암모늄에틸공중합체(예컨대, 상품명 유드라짓(Eudragit)NE30D, 데구사) 중에서 선택된 수불용성 아크릴산계 공중합체 중에서 선택된 1종 또는 2종 이상을 사용할 수 있다.
- <80> 또한, 상기 장용성 고분자로는 히드록시프로필메틸셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 히드록시프로필메틸셀룰로오스프탈레이트, 히드록시메틸에틸셀룰로오스프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 셀룰로오스아세테이트숙시네이트, 셀룰로오스아세테이트말레이트, 셀룰로오스벤조에이트프탈레이트, 셀룰로오스프로피오네이트프탈레이트, 메틸셀룰로오스프탈레이트, 카르복시메틸에틸셀룰로오스 및 에틸히드록시메틸셀룰로오스프탈레이트 중에서 선택된 장용성 셀룰로오스 유도체; 스티렌·아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸·아크릴산 공중합체, 아크릴산메틸메타크릴산 공중합체, 아크릴산부틸·스티렌·아크릴산 공중합체, 메타크릴산·메타크릴산에틸 공중합체(예컨대, 상품명 : 유드라짓 L 100, 유드라짓 S, 데구사), 메타크릴산·아크릴산에틸공중합체(예컨대, 상품명 : 유드라짓 L 100-55, 데구사) 및 아크릴산메틸·메타크릴산·아크릴산옥틸공중합체

중에서 선택된 장용성 아크릴산계 공중합체; 아세트산비닐·말레인산 무수물 공중합체, 스티렌·말레인산 무수물 공중합체, 스티렌·말레인산모노에스테르 공중합체, 비닐메틸에테르·말레인산 무수물 공중합체, 에틸렌·말레인산 무수물 공중합체, 비닐부틸에테르·말레인산 무수물 공중합체, 아크릴로니트릴·아크릴산메틸·말레인산 무수물 공중합체 및 아크릴산부틸·스티렌·말레인산 무수물 공중합체 중에서 선택된 장용성 말레인산계 공중합체와; 폴리비닐알콜프탈레이트, 폴리비닐아세탈프탈레이트, 폴리비닐부티레이트프탈레이트 및 폴리비닐아세트아세탈프탈레이트 중에서 선택된 장용성 폴리비닐 유도체 중에서 선택된 1종 또는 2종 이상을 사용할 수 있다.

<81> 본 발명에서 상기한 고분자와 약효 성분 외에 정제층에는 본 발명의 효과를 해치지 않는 범위 안에서 약학적으로 허용 가능한 희석제로서 전분, 미세결정성셀룰로오스, 유당, 포도당, 만니톨, 알기네이트, 알칼리토금속류염, 클레이, 폴리에틸렌글리콜 및 디칼슘포스페이트 등을 사용하여 제제화할 수 있다.

<82> 또한, 본 발명은 결합제로서 전분, 미세결정성 셀룰로오스, 고분산성 실리카, 만니톨, 락토스, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 천연검, 합성검, 코포비돈 및 젤라틴 등을 사용하여 제제화할 수 있다.

<83> 또한, 본 발명은 붕해제로서 나트륨진분글리콜레이트, 옥수수진분, 감자전분 또는 진젤라틴화전분 등의 전분 또는 변성전분과, 벤토나이트, 몬모릴로나이트, 비검(veegum) 등의 클레이와, 미세결정성셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 또는 카르복시메틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스류와, 알긴산나트륨 또는 알긴산 등의 알긴류와, 크로스카멜로스(croscarmellose)나트륨 등의 가교 셀룰로오스류와, 구아검, 잔탄검 등의 검류와, 가교 폴리비닐피롤리돈(crospovidone) 등의 가교 중합체와, 중탄산나트륨, 시트르산 등의 비등성 제제 등을 혼합 사용하여 제제화할 수 있다.

<84> 또한, 본 발명에서 윤활제로서는 탈크, 스테아린산 마그네슘 및 스테아린산 칼슘 등, 라우릴설페이트나트륨, 수소화식물성오일, 나트륨벤조에이트, 나트륨스테아릴푸마레이트, 글리세릴모노스테아레이트 및 폴리에틸렌글리콜 등을 사용할 수 있고, 이외에도 착색제, 향료 중에서 선택된 다양한 첨가제로서 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 선택 사용하여 제제화할 수 있다.

<85> 본 발명에서 상기한 첨가제로서의 범위가 상기 첨가제를 사용하는 것으로 한정되는 것은 아니며, 상기한 첨가제는 선택에 의하여 통상 범위의 용량을 함유하여 제제화한다.

<86> 본 발명은 또한 필요에 따라 상기한 바의 정제층 외면에 필름상의 코팅층을 형성시켜 제제화한다. 이때, 상기 코팅층에는 피막제, 피막 보조제 또는 이들의 혼합물이 포함된다.

<87> 상기 물리적인 구획은 다양한 제형으로 구현 가능한 바, 예를 들어 나정, 코팅정, 다층정 또는 유헤정의 정제, 분말제, 과립제 또는 캡슐제로 제제화할 수 있다.

<88> 본 발명에서 정제 당 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제의 용량은 1 ~ 60 mg 범위이고, ARB의 용량은 1 ~ 600 mg 범위이며, 바람직하게는 정당 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제의 용량이 2.5 ~ 30 mg 범위이고, ARB의 용량이 2.5 ~ 200 mg 범위로 하여 제제화한다.

<89> 본 발명의 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제와 ARB의 복합제제의 제조방법을 각 단계별로 구체적으로 설명하면 다음과 같다;

<90> 제 1 단계는 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제를 수용성 고분자, 수불용성 고분자, 장용성 고분자 중에서 선택된 방출제어 물질 1종 또는 2종 이상을 사용하고 약제학적으로 사용되는 통상의 첨가제를 투여하여 혼합, 제립 혹은 코팅 방법에 의해 얻어진 지연성 속방출형 과립 또는 코팅정을 얻는 단계이다.

<91> 제 2 단계는 ARB를 약제학적으로 허용되는 통상의 첨가제와 혼합, 연합, 건조 및 제립등과 같은 경구 고형제를 생산하기 위한 통상의 과정을 통하여 얻어진 속방출성 입자 혹은 과립을 얻는 단계이다.

<92> 제 3 단계는 상기 제 1 단계 및 제 2 단계에서 얻어진 각각의 과립 혹은 코팅정을 약제학적인 부형제와 혼합하여 타정 또는 충전하여 경구 투여용 정제를 얻는 단계이다.

<93> 이 과정에 의하여 본 발명의 복합제제가 제조되며, 제제화 방법을 보다 상세하게 설명하면 다음과 같다.

<94> [가] 정제의 제조

<95> 제 1 단계에서 얻어진 입자 또는 과립을 그대로 또는 방출제어 물질로 추가 코팅한 후, 제 2 단계에서 제조한 과립과 혼합하여 일정량의 무게로 타정하여 정제를 제조한다. 얻어진 정제를 안정성 또는 성상 개선의 목적

으로 필요에 따라 필름 코팅을 할 수 있다.

<96> [나] 다층정의 제조

<97> 제 1 단계에서 얻어진 과립을 그대로 또는 방출제어 물질로 추가 코팅하고 건조한 과립과 제 2 단계에서 얻어진 과립을 추가하여 다층정 타정기를 이용하여 2중정으로 제조할 수 있다. 필요에 따라 방출 보조층을 추가하여 3중 또는 그이상의 다층정을 제조하거나 코팅하여 코팅 다층정을 제조할 수 있다.

<98> [다] 유핵정의 제조

<99> 제 1 단계에서 얻어진 코팅정 또는 과립을 그대로 또는 방출제어 물질로 추가 코팅하고 건조한 후 일정량으로 타정하여 그대로 혹은 추가로 코팅을 하여 내핵으로 한 후, 제 2 단계에서 얻은 과립과 함께 유핵정타정기를 이용하여 유핵정을 제조하거나 코팅하여 코팅 유핵정을 제조할 수 있다.

<100> [라] 캡슐제(과립)의 제조

<101> 제 1 단계에서 얻어진 과립을 그대로 또는 방출제어 물질로 추가 코팅하고 건조한 과립과, 제 2 단계에서 얻은 과립을 캡슐충전기에 넣고 일정 크기의 캡슐에 각 주성분 유효량 해당량 만큼 충전하여 캡슐제를 제조할 수 있다.

<102> [마] 캡슐제(펠렛)의 제조

<103> 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제와 방출제어 물질 또는 제제학적으로 허용 가능한 첨가제를 물 또는 유기 용매 또는 혼합용매에 용해시키거나 현탁시켜 설탕 구형과립에 코팅, 건조 후 필요에 따라 방출제어 물질 단독 또는 2종 이상을 사용하여 물 또는 유기용매 또는 혼합용매에 용해시킨 후 코팅, 건조한 후 제 2 단계에서 얻은 과립과 혼합 후 캡슐에 충전하여 캡슐제를 제조할 수 있다.

<104> 이렇게 제조된 본 발명의 복합제제를 하루에 한번, 특히 저녁에 투여하면 24시간 균등하게 항압작용과 합병증 예방 작용을 발휘토록 할 수 있다. 본 발명의 복합제제에 대한 인체 내로의 투여량은 체내에서 활성성분의 흡수도, 불활성화율 및 배설속도, 환자의 연령, 성별 및 상태 등에 따라 적절히 선택되나, 일반적으로는 성인에게 함계량으로, 1일 6.5 ~ 350.0 mg 투여도록 하는 것이 바람직하다. 더욱 바람직하게는 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제는 1일 2.5 ~ 40.0 mg, ARB는 1일 2.5 ~ 300 mg을 투여토록 한다.

<105> 본 발명의 복합제제를 저녁에 투여하는 것이 바람직한 이유는 다음과 같다.

<106> 암로디핀과 로사르탄은 다른 약물들과 마찬가지로 하루 24시간이 경과하는 과정에서 그 작용이 독특한 생체 리듬 곡선(Biorhythm)을 지니고 있다[J. Clin. Hypertens 5(1): 17-23, 30, 2003].

<107> 즉, 암로디핀은 새벽 1시부터 낮 정오 1시까지 항압 작용이 강하다. 이는 낮 동안의 여러 가지 스트레스적 요소로 인해 혈관벽 경련 현상이 더 심하게 나타날 수 있으며 암로디핀은 이러한 혈관 경련성 혈압증가에 바로 작용하는 약물이기 때문이다.

<108> 따라서, 본 발명의 복합제제를 초저녁 7시경에 복용하면 암로디핀이 최고 혈중농도에 도달하는 것은 새벽 4시 이후가 되어 하루 활동 시간 중의 혈압 유지를 잘해 줄 수가 있다.

<109> 한편, 로사르탄은 암로디핀 보다 혈압강하 작용이 약한 것으로 나타나지만 특히 낮 4시부터 밤중 12시까지의 혈압 강하 작용은 암로디핀 보다 강하다. 이는 레닌계의 혈압상승 물질인 알도스테론과 안지오텐신-2가 밤중에 주로 생성되어 작동하기 때문이며 로사르탄은 바로 알도스테론의 생성을 억제하고 안지오텐신-2의 작용을 억제하기 때문이다. 주로 밤중에 혈압이 오르는 것을 잘 막아줄 수 있다는 의미다.

<110> 특히, 혈압을 24시간 균등하게 유지시켜 주어야 하고 심장의 교감계 과잉 흥분 상태를 24시간 균등하게 억제해 주어야 하는 합병증을 지닌 고혈압자에게 매우 유용하리라 기대된다.

<111> 본 발명의 기능성 복합제와 일반 단순 복합제와의 차이는 다음의 표 3과 같이 볼 수 있다. 가장 중요한 혈압 강하 효과에서 본 연구자에 의해 실시된 동물 효력시험에서 본 발명의 기능성 복합제가 단순복합제 보다 뛰어난 효과를 확인할 수 있었다. 또한, 약물간의 작용에 따른 부작용을 감소시켜 주고, 합병증 발생 위험시간에 가장 최대의 효과를 나타내어 합병증 발생 빈도를 줄여준다. 또한, 본 발명의 모든 효과가 저녁 1회 투여라는 단순한 복용으로 이뤄지므로 처방하는 사람과 복용자도 하는 사람, 복용하는 사람 모두 쉽게 이해할 수 있어 의료사고 발생 빈도 및 시간 절약의 효과 또한 기대할 수 있게 된다.

표 3

본 발명의 기능성 복합제와 단순 복합제와의 비교

| 구분 | 단순 복합제 | 기능성 복합제 |
|-------------------------------------|--|--|
| 1) 복용 시간 | 주로 오전에 복용 | 저녁 복용 |
| 2) 두 성분 용출 및 흡수 | 오전 동시 용출 흡수 | 저녁 시간차 용출 흡수 |
| 3) 항압 작용 집중 시간 | 오전 10시 ~ 오후 10시 | 오후 10시 ~ 오전 10시 |
| 4) Non-dipper 혈압 조절 | 부적당 | 합병증 발생 위험을 높은 Non-dipper에 유효. |
| 5) 합병증 발생 위험 시간대 (새벽 부터 오전)에 대한 예방력 | (1) 아침 식사 후 복용하면 위험 시간대에 적정 혈중 농도 유지 어려움 (2) 저녁에 복용해도 두 성분 동시 용출되어 간에서 상호 길항하므로 항압 작용이 감소 | 저녁 식사 후 복용하면 로사르탄이 먼저 용출되고 3-4시간 후 아로디핀이 용출되므로 두 성분은 길항하지 않고 위험 시간대에 최적 혈중 농도를 유지 |
| 6) 두 성분 상호 작용 | 두 성분 동시 용출되므로 간에서 동일효소 (CYP3A4)에 의해 상호 길항 작용을 나타냄. 로사르탄을 활성화시키는 효소 (CYP3A4)의 생성을 아로디핀이 억제하여 로사르탄이 약효가 감소됨. | 로사르탄이 먼저 간에 유입되어 간에서 효소 CYP3A4에 의해 활성화되고 난 후 3-4시간 지나서 아로디핀이 간을 통과하게 되므로 아로디핀과 로사르탄은 서로의 약효를 방해하지 않는다. |

<113> 이 발명의 개념을 이용하여 시간차 투여와 동시 투여를 비교한 효력시험(동물시험)을 실시한 결과 또한 저녁 투여가 낮에 투여하는 것보다 항압 효과가 우수하고 시간차 투여가 동시투여보다 우수함을 보여주고 있다.

<114> 이하, 실시예를 들어 본 발명을 상세히 기술할 것이나 본 발명의 범위를 이들 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

<115> **실시예 1: 단일정제 제조**

<116> (1) 로사르탄 칼륨 과립 제조

<117> 다음 표 4에 나타난 성분 및 함량과 같이 로사르탄 칼륨, 유당, 미결정셀룰로오스를 달아 35 호체로 사과하고 더블콘믹서에서 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액을 제조하였다. 상기 혼합물을 유동층과립기에 넣고 결합액을 가하여 조립하였다. 조립 공정에서 고속혼합기를 사용할 수도 있다. 유동층 과립기는 GPCG-1(Glatt, Germany)을 사용하여 탑-스프레이 시스템 (Top-spray system)을 사용하였다. 과립을 넣은 후 다음과 같은 예열 조건에서 Air flow는 80 m³/시간, Inlet air 온도는 40℃, 필터 shaking(delta P 필터 < 500pa 로 유지)은 비동시성 모드로 30초에 5초간 진행하였다. 예열 공정에서 제품온도가 35℃에 도달하면 결합액을 분당 1.0 ~ 10 g으로 분사하면서 조립하고 분무된 공기(atomizing air)는 1.0 ~ 2.0 bar 범위에서 조절하며 코팅액 분사각을 조절하였다. 공정이 진행되면서 입자가 생성되기 때문에 Air flow는 80 m³/h에서 120 m³/h로 증가시키고, 손실을 막기 위해 필터 shaking(delta P 필터 <4000 pa로 유지)을 동시성 모드로 1분에 5초간 실시하면서 조립하였다.

<118> 조립이 완료된 후 유동층 건조기 조립물을 건조시켰다.

<119> 유동층 과립 건조기는 GPCG-1(Glatt, Germany)을 사용하였고 조립물을 넣은 후 다음과 같은 조건에서 진행하였다. Air flow는 120 m³/시간, Inlet air 온도는 65 ℃, 필터 shaking(delta P 필터 < 4000 pa로 유지)은 비동시성 모드로 30초에 5초간 진행하였다. 제품온도가 40 ℃에 이르면 샘플을 채취하여 건조 감량 2.5% 이하 기준에 적합하면 완료하고, 초과 시에는 더 진행한 후 재측정 하여 건조를 완료하였다.

<120> 건조가 완료되면 건조물을 20호체가 장착된 F형 정립기를 사용하여 정립하고, 더블콘 믹서에 정립물을 넣고 전호화진분을 넣고 10분간 혼합 후, 스테아린산 마그네슘을 투입 후 4분간 혼합하여 로사르탄 속방출 과립을 제조하였다.

<121> (2) 아로디핀의 지연성 속방형 과립

<122> 다음 표 4에 나타난 성분 및 함량과 같이 말레인산 아로디핀, 미결정셀룰로오스, 가교 폴리비닐피롤리돈, 염화나트륨을 35메쉬 체로 사과하고 더블콘믹서로 5분간 혼합하여 혼합물을 제조하였다. 별도로 히드록시프로

필셀룰로오스를 정제수에 녹여 결합액으로 하였다. 유동층 과립기 및 유동층 건조 등의 조건은 로사르탄 속 방층 과립의 공정과 동일하다. 건조물을 유동층 코팅기에 넣고, 별도로 셀룰로오스아세테이트(아세탈기 32%), 셀룰로오스아세테이트(아세탈기 39.8%), 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 에탄올과 염화메틸렌에 녹인 액을 조제하여 상기 조립물을 유동층 과립 코팅기에 넣고 코팅하였다.

<123> 유동층 과립코팅기는 GPCG-1(Glatt, Germany)을 사용하여 바텀-스프레이 시스템(bottom-spray system)을 이용하였다. 과립의 크기에 따라 조절하여야 하는 plate는 B 또는 C 타입, Partition gap은 25 mm 위치, 분사 노즐은 1 mm 크기를 장착하여 사용하였다. 과립을 넣은 후 다음과 같은 예열 조건에서 Air flow는 100 m³/시간, Inlet air 온도는 45 ~ 60 °C, 제품온도는 40 ~ 50 °C, 필터 shaking(delta P 필터 < 500 pa로 유지)은 비동시성 모드로 30초에 5초간 진행하였다. 예열 공정에서 제품온도가 35°C에 도달하면 필름 코팅액을 분당 1 ~ 5 g으로 분사하면서 코팅하고 분무된 공기(atomizing air)는 1.0 ~ 1.5 bar 범위에서 조절하며 코팅액 분사 각을 조절하였다. 공정이 진행되는 동안에는 제품온도를 34 ~ 38 °C로 유지시키고, 코팅이 완료되면 제품온도를 40 °C로 유지하면서 약 1시간 정도 건조 및 표면 작업을 하였다. 코팅 완료 후 스테아린산 마그네슘 투입 후 4분간 혼합하여 암로디핀 지연성 속방출 과립을 제조하였다.

<124> 상기의 두 과립물을 혼합한 후 직경 10.0 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(MRC-33 : 세종기계, 한국)에서 타정하였다. 타정이 완료된 정제를 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910, 폴리에틸렌글리콜 6,000, 산화티탄을 에탄올, 염화메틸렌에 녹인 코팅액으로 통상적인 정제 코팅 조건으로 코팅하였다.

<125> **실시예 2**

<126> 다음 표 4에 나타난 성분 및 함량과 같이 셀룰로오스아세테이트(아세탈기 32%), 셀룰로오스아세테이트(아세탈기 39.8%), 히드록시프로필메틸셀룰로오스 대신 셀룰로오스아세테이트(아세탈기 32%)를 단독으로 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1에 따라 제조하였다.

<127> **실시예 3**

<128> 다음 표 4에 나타난 성분 및 함량과 같이 셀룰로오스아세테이트(아세탈기 32%), 셀룰로오스아세테이트(아세탈기 39.8%), 히드록시프로필메틸셀룰로오스 대신 에틸셀룰로오스를 단독으로 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 1에 따라 제조하였다.

<129> **실시예 4**

<130> 다음 표 4에 나타난 성분 및 함량과 같이 셀룰로오스아세테이트 코팅이 완료된 과립에 에틸셀룰로오스를 에탄올, 염화 메틸렌 혼합액에 녹여 조제한 액으로 추가 코팅한 후, 스테아린산 마그네슘을 투입 후 4분간 혼합하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1에 따라 제조하였다.

<131> **실시예 5**

<132> 다음 표 4에 나타난 성분 및 함량과 같이 에틸셀룰로오스 대신 유드라짓 RL로 변경한 것을 제외하고는 상기 실시예 4에 따라 제조하였다.

<133> **실시예 6**

<134> 다음 표 4에 나타난 성분 및 함량과 같이 에틸셀룰로오스 대신 유드라짓 RS로 변경한 것을 제외하고는 상기 실시예 4에 따라 제조하였다.

<135> **실시예 7**

<136> 다음 표 4에 나타난 성분 및 함량과 같이 상기 실시예 4에서 에틸셀룰로오스 대신 에틸셀룰로오스, 프탈산 히드록시프로필메틸셀룰로오스로 변경한 것을 제외하고는 상기 실시예 4에 따라 제조한다.

<137> **실시예 8 : 다층정제 제조**

<138> 다음 표 4에 나타난 성분 및 함량과 같이 상기 실시예 4에서 제조한 암로디핀 지연성 속방형 과립과 상기 실시예 1에서 제조된 로사르탄 속방형 과립을 직경 10 mm 펀치가 장착된 로타리 삼중정 타정기(MRC-37T : 세종기계, 한국)의 다른 과립 투입구에 각각 넣고 타정한 후, 타정이 완료된 정제를 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910, 폴리에틸렌글리콜 6,000, 산화티탄을 에탄올, 염화메틸렌에 녹인 코팅액으로 통상적인 정제 코팅 조건으로 코팅한 정제를 제조하였다.

- <139> **실시예 9: 유핵정제 제조**
- <140> 다음 표 4에 나타난 성분 및 함량과 같이 상기 실시예 4의 암로디핀 지연성 속방출 과립을 직경 8 mm 펀치가 장착된 로타리 타정기(RUD-I : kilian, 독일)로 타정을 하여 내핵을 제조한 후 10 mm 펀치가 장착된 유핵정타정기에서 상기 실시예 1의 로사르탄 속방형 과립과 함께 타정한 후, 타정이 완료된 정제를 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910, 폴리에틸렌글리콜 6,000, 산화티탄을 에탄올, 염화메틸렌 혼합액에 녹인 코팅액으로 통상적인 정제 코팅 조건으로 코팅한 정제를 제조하였다.
- <141> **실시예 10: 캡슐제 제조**
- <142> 다음 표 4에 나타난 성분 및 함량과 같이 상기 실시예 4의 암로디핀 지연성 속방출 과립과 상기 실시예 1의 로사르탄 속방형 과립을 혼합 후 캡슐 충전기에서 0 내지 1호 캡슐에 충전하여 캡슐제를 획득하였다.
- <143> **실시예 11: 암로디핀-발사르탄 다층정제**
- <144> 다음 표 4에 나타난 성분 및 함량과 같이 로사르탄 칼륨 대신 발사르탄을 사용하고, 유당 대신 인산칼슘을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 8에 따라 제조하였다.
- <145> **실시예 12: 암로디핀-텔미사르탄 다층정제**
- <146> 다음 표 4에 나타난 성분 및 함량과 같이 로사르탄 칼륨 대신 텔미사르탄을 사용하고, 유당 대신 수산화나트륨을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 8에 따라 제조하였다.
- <147> **실시예 13: 암로디핀-칸테사르탄 다층정제**
- <148> 다음 표 4에 나타난 성분 및 함량과 같이 로사르탄 칼륨 대신 칸테사르탄 실렉세틸을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 8에 따라 제조하였다.
- <149> **실시예 14: 암로디핀-이르베사르탄 다층정제**
- <150> 다음 표 5에 나타난 성분 및 함량과 같이 로사르탄 칼륨 대신 이르베사르탄을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 8에 따라 제조하였다.
- <151> **실시예 15: 암로디핀-올메사르탄 다층정제**
- <152> 다음 표 5에 나타난 성분 및 함량과 같이 로사르탄 대신 올메사르탄 메독소밀을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 8에 따라 제조하였다.
- <153> **실시예 16 : 레르카니디핀-로사르탄 다층정제**
- <154> 다음 표 5에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 대신 염산레르카니디핀을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 8에 따라 제조하였다.
- <155> **실시예 17 : 라시디핀-로사르탄 다층정제**
- <156> 다음 표 5에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 대신 라시디핀을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 8에 따라 제조하였다.
- <157> **실시예 18 : 암로디핀 - 로사르탄 유핵정의 제조**
- <158> 1) 암로디핀 지연성 속방출정의 제조
- <159> 다음 표 5에 나타난 성분 및 함량과 같이 베실산암로디핀과 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고, 따로 히드록시프로필메틸셀룰로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조완료 하였다. 다시 상기의 과립에 카보머 71G를 분말상태로 투입하여 10분간 혼합한 후, 여기에 스테아린산 마그네슘을 넣어 최종 더블콘믹서로 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33 : 세종)를 사용하여 지름 5.5 mm로 타정하였다. 이렇게 제조한 나정을 프탈산히드록시프로필메틸셀룰로오스로 코팅하여 핵정으로 하였다.
- <160> 2) 로사르탄 속방출 과립의 제조
- <161> 다음 표 5에 나타난 성분 및 함량과 같이 로사르탄, 미결정셀룰로오스, 유당, 전젤라틴화전분을 35호체로 체과한 후 더블콘믹서로 20분간 혼합하였다. 혼합이 완료되면 스테아린산 마그네슘을 35호체로 체과한 후 더블

콘믹서에 투입하여 4분간 최종 혼합하여 로사르탄층 속방형 과립을 제조하였다.

<162> 3) 후혼합, 타정 및 코팅

<163> 유핵정 타정기(RUD-1: Kilian)를 사용하여 암로디핀 핵정을 내핵으로 하고 로사르탄을 포함하는 조성물을 외층으로 하여 타정하여 유핵정 제조를 완료한 후, 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로서 필름 코팅 층을 형성하여 유핵정을 제조하였다.

<164> 실시예 19 : 암로디핀 - 로사르탄 유핵정의 제조

<165> 1) 암로디핀 지연성 속방층의 제조

<166> 다음 표 5에 나타난 성분 및 함량과 같이 베실산암로디핀과 미결정 셀룰로오스를 35호체로 사과하고 더블콘믹서로 혼합한 후 유동층과립기(GPCG 1: Glatt)에 투입하고, 따로 히드록시프로필메칠셀룰로오스를 물에 녹여 만든 결합액을 분무하여 과립을 형성, 건조완료 하였다. 여기에 스테아린산 마그네슘을 넣어 더블콘믹서로 최종 혼합한 후 상기 최종 혼합물을 로타리 타정기(MRC-33 : 세종)를 사용하여 지름 5.5 mm로 타정하였다. 이렇게 제조한 나정을 에칠셀룰로오스로 코팅하여 핵정으로 하였다.

<167> 2) 로사르탄 속방층 과립의 제조

<168> 다음 표 5에 나타난 성분 및 함량과 같이 로사르탄, 미결정셀룰로오스, 유당, 전젤라틴화전분을 35호체로 체과한 후 더블콘믹서로 20분간 혼합하였다. 혼합이 완료되면 스테아린산 마그네슘을 35호체로 체과한 후 더블콘믹서에 투입하여 4분간 최종 혼합하여 로사르탄층 속방형 과립을 제조하였다.

<169> 3) 후혼합, 타정 및 코팅

<170> 유핵정 타정기(RUD-1: Kilian)를 사용하여 암로디핀 핵정을 내핵으로 하고 로사르탄을 포함하는 조성물을 외층으로 하여 타정하여 유핵정 제조를 완료한 후, 하이코터(SFC-30N, 세종 기계, 한국)로서 필름 코팅 층을 형성하여 유핵정을 제조하였다.

<171> 실시예 20: 암로디핀-발사르탄 유핵정의 제조

<172> 다음 표 5에 나타난 성분 및 함량과 같이 로사르탄 칼륨 대신 발사르탄을 사용하고, 유당 대신 인산칼슘을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 18에 따라 제조하였다.

<173> 실시예 21: 암로디핀-텔미사르탄 유핵정의 제조

<174> 다음 표 5에 나타난 성분 및 함량과 같이 로사르탄 칼륨 대신 텔미사르탄을 사용하고, 유당 대신 수산화나트륨을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 18에 따라 제조하였다.

<175> 실시예 22: 암로디핀-칸데사르탄 유핵정의 제조

<176> 다음 표 5에 나타난 성분 및 함량과 같이 로사르탄 칼륨 대신 칸데사르탄 실렉세틸을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 18에 따라 제조하였다.

<177> 실시예 23: 암로디핀-이르베사르탄 유핵정의 제조

<178> 다음 표 5에 나타난 성분 및 함량과 같이 로사르탄 칼륨 대신 이르베사르탄을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 18에 따라 제조하였다.

<179> 실시예 24: 암로디핀-올메사르탄 유핵정의 제조

<180> 다음 표 5에 나타난 성분 및 함량과 같이 로사르탄 대신 올메사르탄 메독소밀을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 18에 따라 제조하였다.

<181> 실시예 25 : 레르카니디핀-로사르탄 유핵정의 제조

<182> 다음 표 5에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 대신 염산레르카니디핀을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 18에 따라 제조하였다.

<183> 실시예 26 : 라시디핀-로사르탄 유핵정의 제조

<184> 다음 표 5에 나타난 성분 및 함량과 같이 암로디핀 대신 라시디핀을 사용하는 것을 제외하고는 상기 실시예 18에 따라 제조하였다.

표 4

| 구성성분 | | 조성비(mg/tablet) | | | | | | | | | | | | |
|--------------|----------------------------|----------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|--------|--------|--------|
| | | 실시예 1 | 실시예 2 | 실시예 3 | 실시예 4 | 실시예 5 | 실시예 6 | 실시예 7 | 실시예 8 | 실시예 9 | 실시예 10 | 실시예 11 | 실시예 12 | 실시예 13 |
| AFB 약물 | 로스르탄 칼슘 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | - | - | - |
| | 발사르탄 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 80,0 | - | - |
| | 텔미사르탄 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 40,0 | - |
| | 칸데사르탄 실릭세틸 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 16,0 |
| | 이르베사르탄 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | 오메사르탄 메독스말 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 무형제 | 유당 | 55,0 | 55,0 | 55,0 | 55,0 | 55,0 | 55,0 | 55,0 | 55,0 | 55,0 | 55,0 | - | - | 55,0 |
| 무형제 | 미결정셀룰로오스 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 |
| 인칼리화제 | 수산화나트륨 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 55 | - |
| 무형제 | 인산칼슘 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 55 | - | - |
| 결합제 | 히드록시프로필 셀룰로오스 | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 3,0 |
| 활택제 | 스테아린산 마그네슘 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 |
| 윤제 | 정제수(취발성) | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 |
| | 합계 | 160,0 | 160,0 | 160,0 | 160,0 | 160,0 | 160,0 | 160,0 | 160,0 | 160,0 | 160,0 | 190,0 | 150,0 | 126,0 |
| 칼슘 결합제 | 말레인산암모니움 | 6,4 | 6,4 | 6,4 | 6,4 | 6,4 | 6,4 | 6,4 | 6,4 | 6,4 | 6,4 | 6,4 | 6,4 | 6,4 |
| 무형제 | 염산레르카니디핀 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 무형제 | 미결정셀룰로오스 | 25,6 | 25,6 | 25,6 | 25,6 | 25,6 | 25,6 | 25,6 | 25,6 | 25,6 | 25,6 | 25,6 | 25,6 | 25,6 |
| 붕해제 | 가교 폴리비닐피롤리돈 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 |
| 삼투압형성 유도제 | 염화나트륨 | 25,0 | 25,0 | 25,0 | 25,0 | 25,0 | 25,0 | 25,0 | 25,0 | 25,0 | 25,0 | 25,0 | 25,0 | 25,0 |
| 결합제 | 히드록시프로필 셀룰로오스 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 |
| 반투과성 고분자 | 셀룰로오스아세테이트 320S | 20,0 | 42,0 | - | 20,0 | 20,0 | 20,0 | 20,0 | 20,0 | 20,0 | 20,0 | 20,0 | 20,0 | 20,0 |
| | 셀룰로오스아세테이트 398NF10 | 20,0 | - | - | 20,0 | 20,0 | 20,0 | 20,0 | 20,0 | 20,0 | 20,0 | 20,0 | 20,0 | 20,0 |
| 수분흡성 고분자 | 메틸셀룰로오스 | - | - | 42,0 | 10,0 | - | - | 5,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 |
| 수분흡성 고분자 | 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 | 2,0 | - | - | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 |
| 서방성 기제 | 유드라짓 RL | - | - | - | - | 10,0 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | 유드라짓 RS | - | - | - | - | - | 10,0 | - | - | - | - | - | - | - |
| 장용성 고분자 | 프탈산히드록시프로필 메틸셀룰로오스 | - | - | - | - | - | - | 10,0 | - | - | - | - | - | - |
| 활택제 | 스테아린산 마그네슘 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| 윤제 | 정제수(취발성) | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 |
| 윤제 | 에탄올(취발성) | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 |
| 윤제 | 염화메틸렌(취발성) | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 |
| | 합계 | 155,0 | 155,0 | 155,0 | 165,0 | 165,0 | 165,0 | 170,0 | 165,0 | 165,0 | 165,0 | 165,0 | 165,0 | 165,0 |
| 필름코팅 기제 | 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 2910 | 9,0 | 9,0 | 9,0 | 9,0 | 9,0 | 9,0 | 9,0 | 9,0 | 9,0 | - | 9,0 | 9,0 | 9,0 |
| 가소제 | 폴리에틸렌글리콜6 000 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | - | 0,7 | 0,7 | 0,7 |
| 착색제 | 산화티탄 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | - | 0,3 | 0,3 | 0,3 |
| 필름코팅 윤제 | 에탄올(취발성) | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | - | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| 필름코팅 윤제 | 염화메틸렌 (취발성) | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | - | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| | 총 합 | 325,0 | 325,0 | 325,0 | 335,0 | 335,0 | 335,0 | 335,0 | 335,0 | 335,0 | 325,0 | 365,0 | 325,0 | 301,0 |
| | 경구투여 제형 | 정제 | 정제 | 정제 | 정제 | 정제 | 정제 | 정제 | 정제 | 다중정 | 내핵정 | 핵술제 | 다중정 | 다중정 |

표 5

| 구성성분 | | 조성비(mg/tablet) | | | | | | | | | | | | |
|--------------|----------------------------|----------------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| | | 실시에 14 | 실시에 15 | 실시에 16 | 실시에 17 | 실시에 18 | 실시에 19 | 실시에 20 | 실시에 21 | 실시에 22 | 실시에 23 | 실시에 24 | 실시에 25 | 실시에 26 |
| ARB 단일제 | 로사르탄 칼륨 | - | - | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | - | - | - | - | - | 50,0 | 50,0 |
| | 발사르탄 | - | - | - | - | - | - | 80,0 | - | - | - | - | - | - |
| | 텔미사르탄 | - | - | - | - | - | - | - | 40,0 | - | - | - | - | - |
| | 텔미사르탄 칼륨세틸 | - | - | - | - | - | - | - | - | 16,0 | - | - | - | - |
| | 이르베사르탄 | 150 | - | - | - | - | - | - | - | - | 150,0 | - | - | - |
| | 올메사르탄 메톡소일 | - | 20,0 | - | - | - | - | - | - | - | - | 20,0 | - | - |
| 부형제 | 유당 | 55,0 | 55,0 | 55,0 | 55,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| 부형제 | 미결정셀룰로오스 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 175,0 | 175,0 | 175,0 | 175,0 | 175,0 | 175,0 | 175,0 | 175,0 | 175,0 |
| 부형제 | 전질리탄화점분 | - | - | - | - | 65,0 | 65,0 | 65,0 | 65,0 | 65,0 | 65,0 | 65,0 | 65,0 | 65,0 |
| 결합제 | 히드록시프로필 셀룰로오스 | 3,0 | 3,0 | 3,0 | 3,0 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 활택제 | 스테아린산 마그네슘 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 |
| 용제 | 정제수(취발성) | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | 합계 | 260,0 | 130,0 | 160,0 | 160,0 | 395,0 | 395,0 | 425,0 | 385,0 | 361,0 | 495,0 | 365,0 | 395,0 | 395,0 |
| 칼슘 결합제 | 말레인산암로디핀 | 6,4 | 6,4 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | 베실산암로디핀 | - | - | - | - | 6,94 | 6,94 | 6,94 | 6,94 | 6,94 | 6,94 | 6,94 | - | - |
| | 염산레르카니디핀 | - | - | 10,0 | - | - | - | - | - | - | - | - | 10,0 | - |
| | 라시디핀 | - | - | - | 4,0 | - | - | - | - | - | - | - | - | 4,0 |
| 부형제 | 미결정셀룰로오스 | 25,6 | 25,6 | 22,0 | 27,0 | 80,06 | 80,06 | 80,06 | 80,06 | 80,06 | 80,06 | 80,06 | 80,0 | 80,0 |
| 부형제 | 카복시 폴리비닐피롤리돈 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | 50,0 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 심층입형성 고분자 | 염화나트륨 | 25,0 | 25,0 | 25,0 | 25,0 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 결합제 | 히드록시프로필 셀룰로오스 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | 5,0 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 반투과성 고분자 | 셀룰로오스아세테이트 320S | 20,0 | 20,0 | 20,0 | 20,0 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | 셀룰로오스아세테이트 398NF10 | 20,0 | 20,0 | 20,0 | 20,0 | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 수분흡성 고분자 | 에틸셀룰로오스 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | - | 10,0 | - | - | - | - | - | - | - |
| 수분흡성 고분자 | 카보머 71G | - | - | - | - | 10,0 | - | - | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 | 10,0 |
| 수용성 고분자 | 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 | 2,0 |
| 시방성 기체 | 유도리징 RL | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| | 유도리징 RS | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - |
| 장용성 고분자 | 프틸사히드록시프로필 메틸셀룰로오스 | - | - | - | - | 20,0 | - | 20,0 | 20,0 | 20,0 | 20,0 | 20,0 | 20,0 | 20,0 |
| 활택제 | 스테아린산 마그네슘 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 | 1,0 |
| 용제 | 정제수(취발성) | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 | 15,0 |
| 용제 | 에탄올(취발성) | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 |
| 용제 | 염화메틸렌(취발성) | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 | 200,0 |
| | 합계 | 165,0 | 165,0 | 165,0 | 164,0 | 120,0 | 100,0 | 110,0 | 120,0 | 120,0 | 120,0 | 120,0 | 123,0 | 117,0 |
| 필름코팅 기체 | 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 2910 | 9,0 | 9,0 | 9,0 | 9,0 | 9,0 | 9,0 | 9,0 | 9,0 | 9,0 | 9,0 | 9,0 | 9,0 | 9,0 |
| 가소제 | 폴리에틸렌글리콜6 000 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 | 0,7 |
| 착색제 | 산화티탄 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 | 0,3 |
| 필름코팅 용제 | 에탄올(취발성) | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| 필름코팅 용제 | 염화메틸렌 (취발성) | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 | 100,0 |
| | 총 합 | 435,0 | 305,0 | 335,0 | 334,0 | 525,0 | 505,0 | 545,0 | 515,0 | 491,0 | 625,0 | 495,0 | 528,0 | 522,0 |
| | 경구투여 제형 | 다중정 | 다중정 | 다중정 | 다중정 | 내핵정 |

<186>

<187> 비교예 1: ARB 단일제

<188> 현재 시중에서 유통되는 ARB 제제 중 코자 50 mg 정-한국엠에스디® (로사르탄 단일제), 디오반 80 mg 정-한국노바티스® (발사르탄 단일제), 프리토 40 mg 정-한국노바티스® (텔미사르탄 단일제)와 비교하였다.

<189> 비교예 2: 암로디핀 단일제

<190> 현재 시중에서 유통되는 디하이드로피리딘계 칼슘 채널 차단제 제제 중 애니디핀 5 mg-중근당® (말레인산암로디핀 단일제), 노바스크 5mg-화이자(베실산암로디핀 단일제), 자니딤-엘지생명과학(염산레르카니디핀), 박사르 4mg-글락소 스미스클라인(라시디핀 단일제)와 비교하였다.

<191> 실험예 1 : 용출 양상 시험 (dissolution profile test)

<192> 상기 실시예에서 얻은 정제를 대한약전 8개정 일반시험법 중 용출시험법에 따라 진행한다.

- <193> 상세한 시험방법은 37±0.5 ℃로 가온한 인공장액(대한약전 8개정 봉해시험법 제 2액)에서 용출시험을 진행하였다. 용출구에 넣고 패들(paddle)법으로 진행하되 패들이 분당 50회 회전하게 하였다. 단, 염산레르카니딘 제제의 경우에는 용출 양상의 판별을 위해 가용화제인 폴리소르베이트 80을 1%로 추가하여 실험한다. 용출 개시 후 일정시간 간격으로 용출액 일정량을 취해 분석하여 용출율을 측정하여 그 결과를 첨부 도면 도 1 내지 8과 같이 나타내었다(시험 개체수는 각각 12개이다).
- <194> 도 1에 의하면 본 발명의 아로디핀-로사르탄 복합제의 실험에 조건의 용출시험에서 로사르탄은 시중에 유통되는 대조약과 동일하게 용출 시험 개시와 동시에 봉해가 빠르게 이루어져 pH 6.8액에서 30분 이내에 85% 이상의 방출을 보였고, 아로디핀의 지연성 속방형 제제는 시중에 유통되는 대조약과는 다르지만 본 발명이 의도한 용출시험개시 3시간 내지 5시간 후에 약물이 용출되기 시작하여 1시간 이내에 85% 이상이 용출되는 것을 확인할 수 있었다.
- <195> 도 2에서 의하면 본 발명의 목적인 경구 투여 시 로사르탄이 먼저 용출되어 밤 시간동안 혈압을 조절하고 몇 시간 후에 용출되는 아로디핀이 낮 시간동안의 혈압을 조절하는 제제는 경구투여 형태가 달라지더라도 아로디핀의 용출율의 편차가 크지 않으므로 실시예의 모든 제형 개발이 가능하다는 것을 확인할 수 있었다.
- <196> 도 3과 도 4에서는 로사르탄이 아닌 다른 ARB계열 약물인 발사르탄과 텔미사르탄 약물 또한 본 발명에 따라 제조하면 약물의 용해도에 따라 다르지만 본 발명이 의도한 효과를 확인할 수 있었다.
- <197> 도 5, 6, 7에서는 아로디핀이 아닌 염산레르카니딘, 라시디핀 등의 다른 칼슘채널차단제 계열 약물 및 다른 염류인 베실산아로디핀과 로사르탄을 본 발명에 따라 제조하면 본 발명이 의도한 효과를 얻을 수 있음을 확인하였다.
- <198> 도 8에 의하면 본 발명이 의도한 아로디핀의 지연성 속방형 과립을 얻기 위해서는 셀룰로오스아세테이트의 1종 고분자를 사용하여도 얻을 수 있다는 것을 확인하였다.
- <199> **실험예 2 : 효력시험 (동물 시험)**
- <200> 본 실험은 발명의 효과를 뒷받침하는 실험으로서 아로디핀과 같은 칼슘 채널 차단제와 로사르탄과 같은 ARB 제제의 저녁 투여의 효과와 시간차 투여의 효과를 확인하기 위한 동물시험으로 표 6과 같이 시험을 실시하였다.

표 6

| 제 목 | 고혈압 동물에서 아로디핀과 로사르탄의 동시투여요법과 시간차투여요법간의 항고혈압 유효성 비교를 위한 동물시험 | | | | | | | | | | | | | |
|---------------------------------|---|---------|---------|------|-------------------------|---|-----|-----------------|---|--------------------------------|---|--------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 목 적 | 간 내의 동일효소에 의해 대사하는 아로디핀과 로사르탄 성분의 동시 치료시 복용 최적의 투여시간과 용법을 확인하기 위함. | | | | | | | | | | | | | |
| 시험동물 | - Spontaneous Hypertensive Rat (SHR Rat) - Wistar-Kyoto Rat (WKY Rat) | | | | | | | | | | | | | |
| 시험 방법 | <table border="1"> <thead> <tr> <th>시험군</th> <th>동물수(마리)</th> <th>투여경로</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Normal(WKY Rat, Saline)</td> <td>4</td> <td rowspan="6">p.o</td> </tr> <tr> <td>Vehicle(Saline)</td> <td>6</td> </tr> <tr> <td>Amlodipine & Losartan(동시투여, 명)</td> <td rowspan="4">5</td> </tr> <tr> <td>Amlodipine & Losartan(동시투여, 암)</td> </tr> <tr> <td>Amlodipine & Losartan(시간차투여, 명)</td> </tr> <tr> <td>Amlodipine & Losartan(시간차투여, 암)</td> </tr> </tbody> </table> | 시험군 | 동물수(마리) | 투여경로 | Normal(WKY Rat, Saline) | 4 | p.o | Vehicle(Saline) | 6 | Amlodipine & Losartan(동시투여, 명) | 5 | Amlodipine & Losartan(동시투여, 암) | Amlodipine & Losartan(시간차투여, 명) | Amlodipine & Losartan(시간차투여, 암) |
| | 시험군 | 동물수(마리) | 투여경로 | | | | | | | | | | | |
| Normal(WKY Rat, Saline) | 4 | p.o | | | | | | | | | | | | |
| Vehicle(Saline) | 6 | | | | | | | | | | | | | |
| Amlodipine & Losartan(동시투여, 명) | 5 | | | | | | | | | | | | | |
| Amlodipine & Losartan(동시투여, 암) | | | | | | | | | | | | | | |
| Amlodipine & Losartan(시간차투여, 명) | | | | | | | | | | | | | | |
| Amlodipine & Losartan(시간차투여, 암) | | | | | | | | | | | | | | |
| 평가 방법 | <ol style="list-style-type: none"> 투여경로 및 투여방법 : 경구투여를 선택하였으며, 경구투여용 주사기를 이용하여 위 내로 강제로 경구투여 하였다. 투여경로 선택이유 : 본 시험물질의 임상적용경로가 경구로 예상되므로 경구투여 하였다. 투여시간 : <ol style="list-style-type: none"> 동시투여군 : Amlodipine, Losartan 모두 오후 2시에 투여하였다. 시간차 투여군 : Losartan은 오후 2시에 투여하였으며, Amlodipine은 오후 6시에 투여하였다. 투여용량 <ol style="list-style-type: none"> Amlodipine : 5 mg/kg Losartan : 50 mg/kg 투여액량 : 투여당일 측정된 체중을 기준으로 투여액량을 계산하였다. 투여액량은 5 ml/kg로 산출하였다. 투여 횟수 및 투여기간 : 1일 1회 투여로 5일간 연속 투여하였다. <ol style="list-style-type: none"> 혈압측정 <ol style="list-style-type: none"> Blood Pressure monitor의 rat holder에 rat을 한 마리씩 넣는다. 꼬리에 cuff-pulse sensor를 이용하여 혈압을 측정한다. 총 1 ~ 3회 측정하여 평균치를 기록하였다. 측정항목 Heart Rate(HR), SBP(Systolic BP), MBP(Mean BP), DBP(Diastolic BP) 측정시간 <ol style="list-style-type: none"> 약물투여전 혈압을 측정하였다. 시험물질 투여후 20 hr에서의 혈압을 측정하였다. 투여 1, 2, 5일 투여 후 혈압을 측정하였다. | | | | | | | | | | | | | |

- <201>
- <202> 동물시험의 상세 결과는 표 7 및 도 9, 10, 11과 같다.
- <203> 동물시험의 결과
- <204> 1. 투여 1일째에는 시간차 투여군에서만 유의한 혈압강하 효과를 확인할 수 있었다 (표 7과 도면 9).
- <205> 2. 특히 명조건(저녁 시간대 투여)에서 투여가 암조건(아침 시간대 투여)에서 투여보다 약 15% 정도 높은 혈압강하효과를 관찰할 수 있었다.
- <206> 3. 투여 2일 및 5일째는 모든 시험군에서 유의한 혈압강하 효과를 확인할 수 있었다. (표 7과 도면 10와 11)
- <207> 4. 혈압강하효과는 본 발명과 같은 시간차 투여군(저녁시간 투여)가 가장 뛰어났고 다음으로 시간차 투여군 (아침시간 투여), 동시투여군(저녁시간 투여), 동시투여군(아침시간 투여) 순으로 나타났다.
- <208> 본 시험결과 시간차 투여군이 동시 투여군보다 우수한 항압 효과를 보인다는 것은 본 발명에서 주장한 이종약물 대사학(Xenobiotics)이론과 시간차 투약 이론에 의해 설명될 수 있다. 즉, 동시 투여군에서는 아로디핀이 간 대사 효소인 사이토크롬 P450 3A4의 효소를 억제함으로써 로사르탄이 활성형으로 변환되는 것을 길항한다. 그러나, 시간차 투여군에서는 로사르탄이 활성형으로 변환이 된 후 아로디핀이 방출 또는 흡수가 되므로 보다 우수한 항압 효과를 보일 수 있는 것이다.
- <209> 또한, 아로디핀과 로사르탄의 복합처방은 저녁 시간대 투여가 아침 시간대 투여보다 높은 효력을 가지는 것으로

확인되었다. 이는 생체내 고혈압 유발물질인 레닌의 경우 수면시간에 합성이 활발하므로 관련 기전의 억제제인 로사르탄은 저녁에 투약하는 것이 적합하기 때문이다. 또한, 투여 초기 혈압 제어 능력은 시간차 투여군이 현저히 우수한 것으로 나타났다. 따라서, 고혈압 치료에 아몰디핀과 로사르탄을 복합으로 처방할 경우에는 저녁시간대에 시간차 투여(로사르탄 투여 후 아몰디핀 투여)가 안정적인 혈압강하 효과를 나타내는 최적의 치료법이다.

표 7

| 0 Day | | | | |
|-------------------------------|-------------|--------------|--------------|-------------|
| Group | HR | SBP | MBP | DBP |
| Normal | 471.8±45.5 | 125.0±7.5 | 95.5±9.7 | 80.8±12.6 |
| Vehicle | 477.7±45.3 | 171.0±8.7 | 139.0±12.4 | 124.3±15.5 |
| Amlodipine & Losartan(동시, 명) | 499.2±49.6 | 164.6±15.3 | 128.0±11.7 | 110.2±11.8 |
| Amlodipine & Losartan(동시, 암) | 424.4±58.3 | 166.8±14.0 | 130.6±12.6 | 112.0±12.4 |
| Amlodipine & Losartan(시간차, 명) | 480.6±72.7 | 166.4±7.1 | 124.4±7.2 | 103.4±8.4 |
| Amlodipine & Losartan(시간차, 암) | 418.2±38.9 | 163.6±8.7 | 127.4±12.9 | 109.2±19.7 |
| 1 Day | | | | |
| Group | HR | SBP | MBP | DBP |
| Normal | 487.8±25.8 | 123.0±6.2 | 90.3±14.5 | 74.3±19.9 |
| Vehicle | 473.3±46.1 | 169.8±15.3 | 128.2±11.1 | 107.2±13.0 |
| Amlodipine & Losartan(동시, 명) | 466.2±39.0 | 156.0±17.7 | 119.0±13.8 | 100.4±16.4 |
| Amlodipine & Losartan(동시, 암) | 458.8±18.1 | 160.2±5.7 | 121.4±14.2 | 98.8±16.8 |
| Amlodipine & Losartan(시간차, 명) | 442.0±74.1 | 135.6±19.7** | 100.0±13.2** | 82.4±13.7* |
| Amlodipine & Losartan(시간차, 암) | 486.4±48.2 | 141.0±11.2** | 105.2±12.3** | 87.2±15.4* |
| 2 Day | | | | |
| Group | HR | SBP | MBP | DBP |
| Normal | 486.3±35.6 | 123.5±10.8 | 91.8±7.4 | 75.8±10.6 |
| Vehicle | 477.2±27.5 | 175.8±8.3 | 132.3±10.9 | 110.5±13.0 |
| Amlodipine & Losartan(동시, 명) | 444.2±83.4 | 146.6±3.0** | 111.0±4.9** | 92.8±7.5* |
| Amlodipine & Losartan(동시, 암) | 432.2±20.4 | 147.8±17.8** | 119.4±13.3 | 105.2±12.4 |
| Amlodipine & Losartan(시간차, 명) | 426.8±111.4 | 124.6±6.4** | 97.6±16.1** | 84.0±23.1* |
| Amlodipine & Losartan(시간차, 암) | 468.2±23.1 | 137.8±9.4** | 94.6±10.6** | 73.0±13.6** |
| 5 Day | | | | |
| Group | HR | SBP | MBP | DBP |
| Normal | 460.0±37.1 | 131.8±3.8 | 94.5±6.6 | 75.8±8.5 |
| Vehicle | 453.8±77.2 | 170.5±9.2 | 131.3±12.6 | 111.5±19.2 |
| Amlodipine & Losartan(동시, 명) | 426.6±42.0 | 129.2±4.3** | 93.0±2.0** | 75.0±3.5* |
| Amlodipine & Losartan(동시, 암) | 440.4±18.3 | 134.0±15.3** | 108.2±13.4* | 95.0±14.5 |
| Amlodipine & Losartan(시간차, 명) | 510.2±20.1 | 120.4±3.9** | 89.0±6.6** | 73.0±10.3* |
| Amlodipine & Losartan(시간차, 암) | 427.0±74.2 | 122.2±13.8** | 96.0±14.6* | 82.6±15.5 |

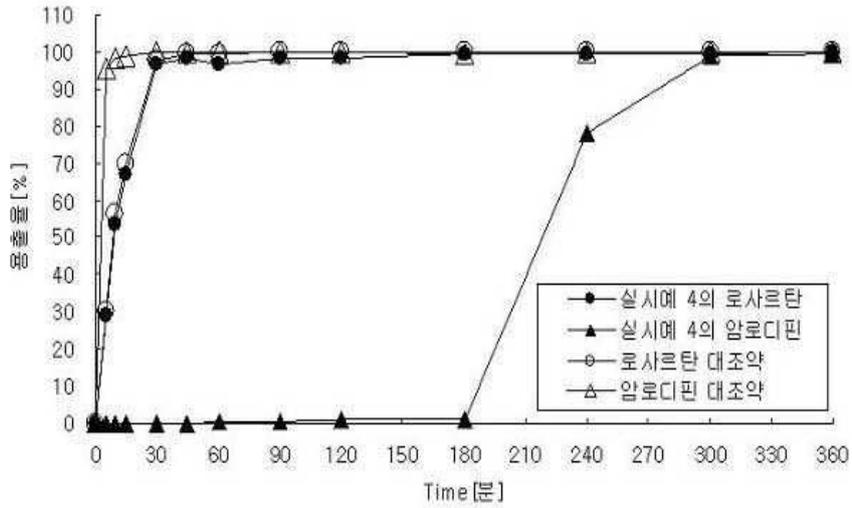
도면의 간단한 설명

- <210>
- <211> 도 1은 실험예 1에 따른 로사르탄 단일제, 아몰디핀 단일제, 실시예 4의 복합제제에서 로사르탄과 아몰디핀의 용출율을 나타낸 그래프이다.
- <212> 도 2는 실험예 1에 따른 실시예 4, 8, 9, 10의 복합제제에서 아몰디핀의 용출율을 나타낸 그래프이다.
- <213> 도 3은 실험예 1에 따른 발사르탄 단일제, 아몰디핀 단일제, 실시예 11의 복합제제에서의 발사르탄과 아몰디핀의 용출율을 나타낸 그래프이다.
- <214> 도 4는 실험예 1에 따른 텔미사르탄 단일제, 아몰디핀 단일제, 실시예 12의 복합제제에서의 텔미사르탄과 아몰디핀의 용출율을 나타낸 그래프이다.
- <215> 도 5는 실험예 1에 따른 레르카니디핀 단일제, 로사르탄 단일제, 실시예 16의 복합제제에서의 레르카니디핀과 로사르탄의 용출율을 나타낸 그래프이다.
- <216> 도 6은 실험예 1에 따른 라시디핀 단일제, 로사르탄 단일제, 실시예 27의 복합제제에서의 라시디핀과 로사르탄의 용출율을 나타낸 그래프이다.
- <217> 도 7은 실험예 1에 따른 베실산아몰디핀 단일제, 로사르탄 단일제, 실시예 18의 복합제제에서의 베실산아몰디핀과 로사르탄의 용출율을 나타낸 그래프이다.

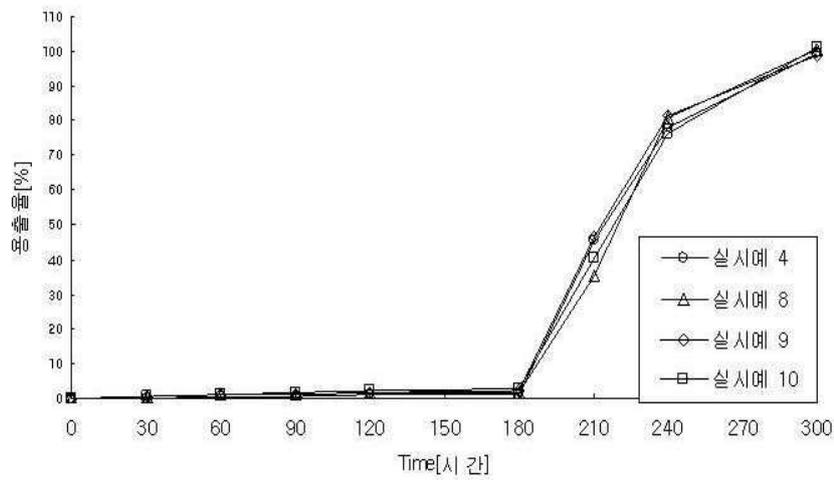
- <218> 도 8은 실험예 1에 따른 실시예 2, 3, 4의 복합제제에서의 아로디핀의 용출율을 나타낸 그래프이다.
- <219> 도 9는 실험예 2에 따른 약물투여 후 20시간에서 수축기 혈압(SBP)을 나타내는 도면이다.
- <220> 도 10은 실험예 2에 따른 약물투여 후 20시간에서 평균 혈압(MBP)을 나타내는 도면이다.
- <221> 도 11은 실험예 2에 따른 약물투여 후 20시간에서 이완기 혈압(DBP)을 나타내는 도면이다.

도면

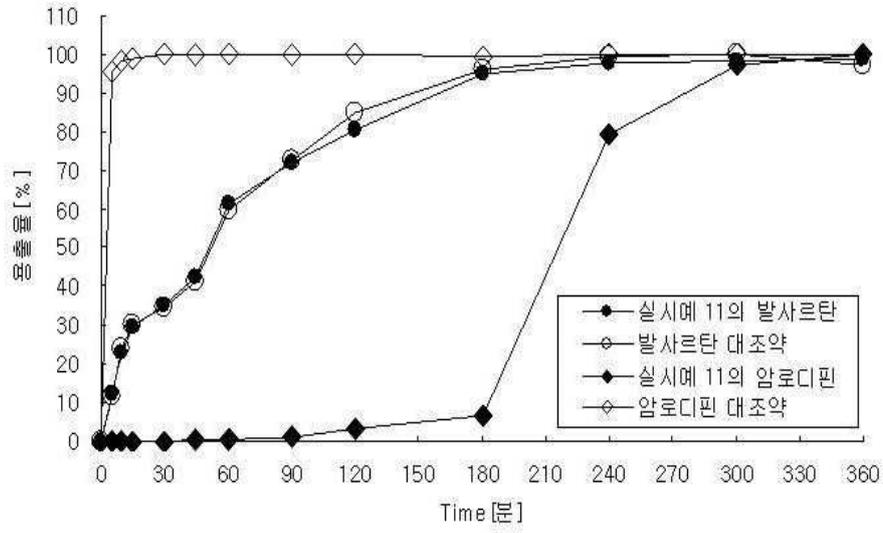
도면1



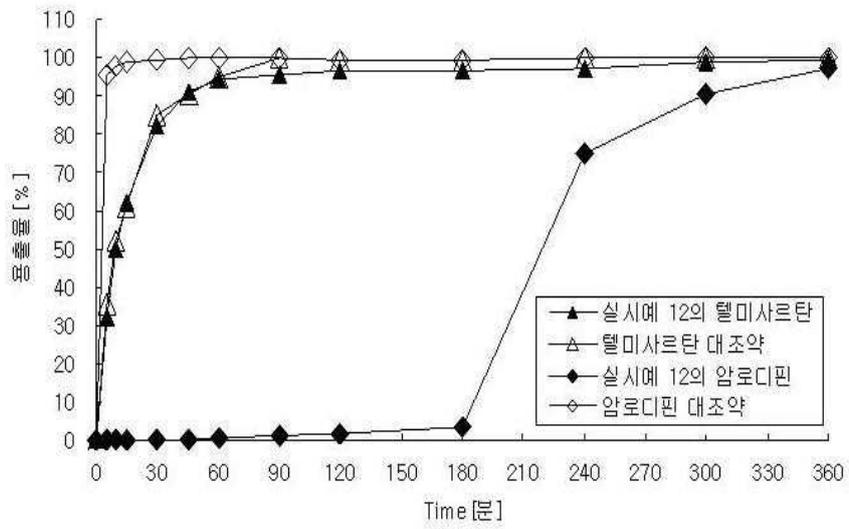
도면2



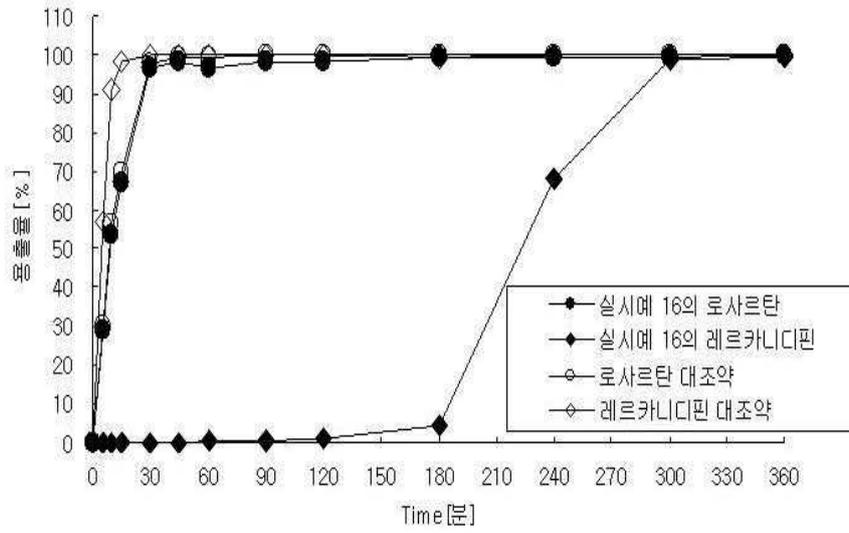
도면3



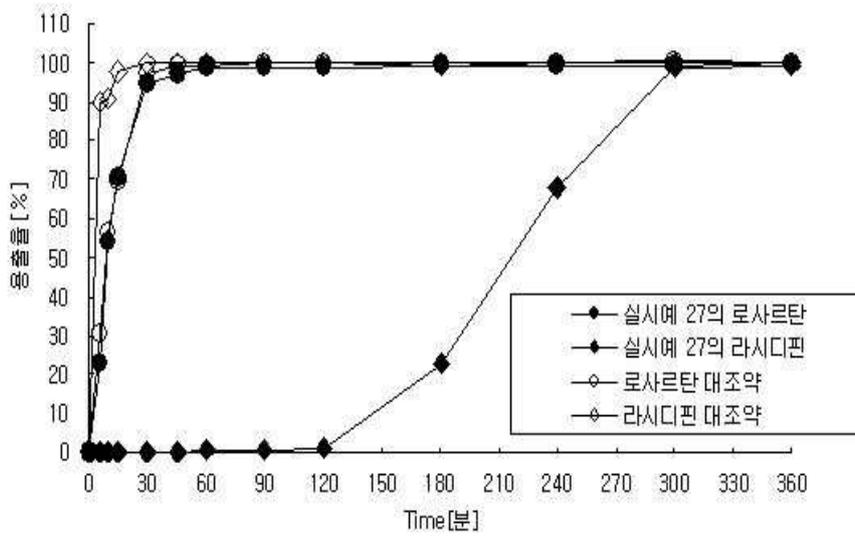
도면4



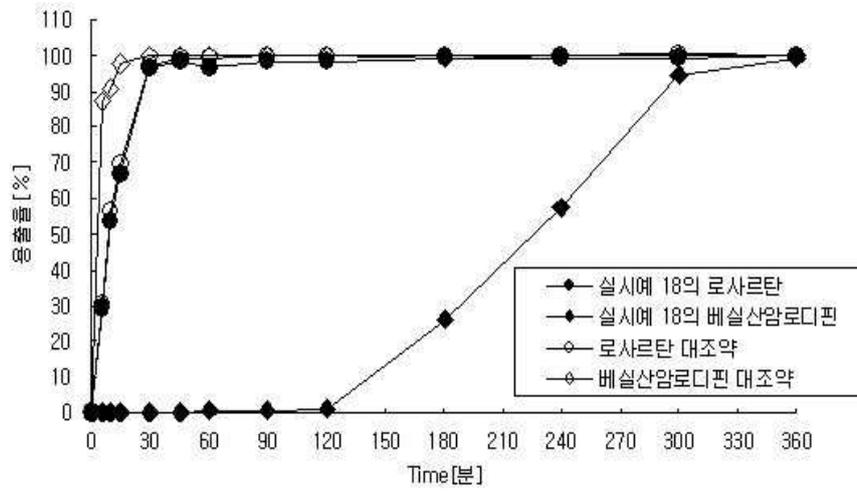
도면5



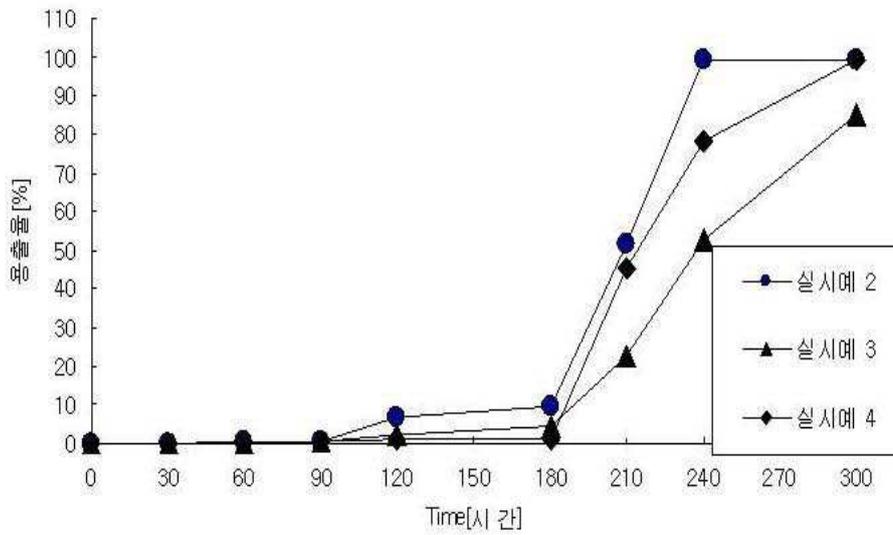
도면6



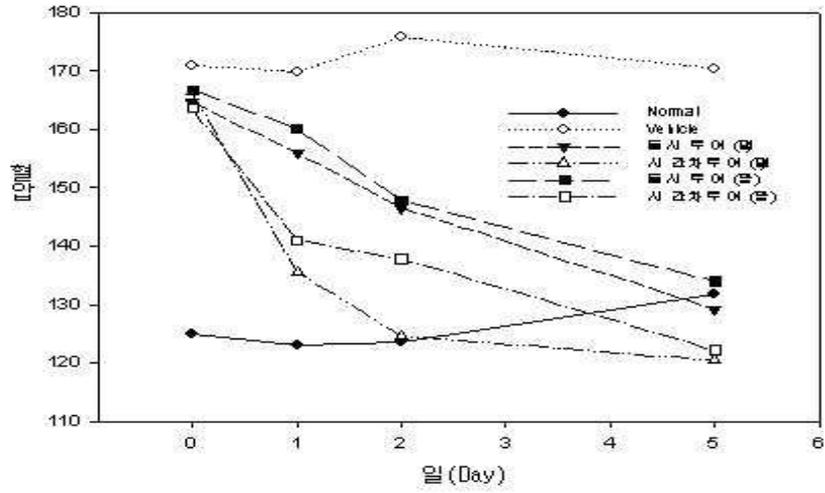
도면7



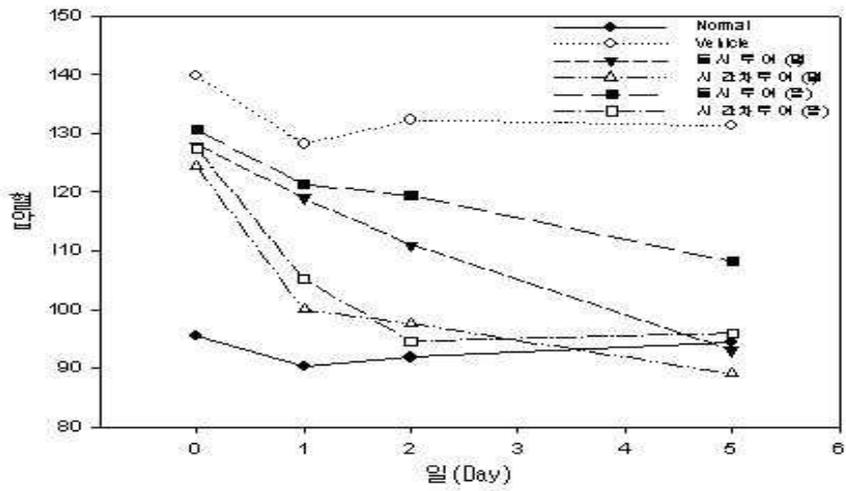
도면8



도면9



도면10



도면11

