



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2014-0053337  
 (43) 공개일자 2014년05월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
**A61K 9/22** (2006.01) **A61K 47/38** (2006.01)  
**A61K 31/135** (2006.01) **A61K 31/41** (2006.01)  
**A61P 9/12** (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2014-7006939  
 (22) 출원일자(국제) 2012년08월23일  
 심사청구일자 2014년03월14일  
 (85) 번역문제출일자 2014년03월14일  
 (86) 국제출원번호 PCT/IB2012/054257  
 (87) 국제공개번호 WO 2013/030725  
 국제공개일자 2013년03월07일  
 (30) 우선권주장  
 2395/MUM/2011 2011년08월26일 인도(IN)  
 (뒷면에 계속)

(71) 출원인  
**옥크하르트 리미티드**  
 인도 마하라스트라 오우란가바드 431210 키칼타나  
 엠아이디씨 에어리어 디-4  
 (72) 발명자  
**코드굴 만다르 마드후카르**  
 인도 400065 뭄바이 고리가온 (이스트) 시바 로드  
 두드호사가르 씨에이치에스 비/8/1/5  
**나크햇 프렘찬드 달리찬드지**  
 인도 야바트말 디스트릭트 야바트말 티큐 달와 옛  
 포스트 로히 (바자르) 구루크루과 메디칼즈 앤 일  
 렉트로닉스 내  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
**김진희, 김성기**

전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **심혈관 질환의 치료 방법**

**(57) 요약**

1 일 1 회의 심혈관 질환 치료용의 치료 상승 작용적 약학적 제형으로서, 서방형의 메토프롤롤 및 1 이상의 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 II 수용체 차단제 또는 안지오텐신 전환 효소 억제제의 고정 용량 복합제를 1 이상의 속도 조절 부형제와 함께 포함하는 약학적 제형이 제공된다.

(72) 발명자

**굽타 아미트**

인도 칸푸르 유타르 프라데쉬 판키 이-블락 274

**자인 기리쉬 쿠마르**

인도 110034 델리 피탐 푸라 티처스 콜로니 니케탄  
4-사다

(30) 우선권주장

2399/MUM/2011 2011년08월26일 인도(IN)

2411/MUM/2011 2011년08월27일 인도(IN)

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

서방형의 메토프롤롤(metoprolol) 및 1 이상의 칼슘 채널 차단제의 고정 용량 복합제(fixed dose combination)를 1 이상의 속도 조절 부형제와 함께 포함하는, 1 일 1 회 투여에 적절한 심혈관 질환 치료용 약학적 제형.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 칼슘 채널 차단제는 암로디핀(amlodipine), 아라니디핀(aranidipine), 아젤니디핀(azelnidipine), 바르니디핀(barnidipine), 벤시클란(bencyclane), 베니디핀(benidipine), 베프리딜(bepridil), 실니디핀(cilnidipine), 클렌티아젠펜(clentiazem), 클레비디핀(clevidipine), 딜티아젠펜(diltiazem), 에포니디핀(efonidipine), 엘고디핀(elgodipine), 에타페논(etafenone), 펠로디핀(felodipine), 펜딜린(fendiline), 플루나리진(flunarizine), 갈로파밀(gallopamil), 이스라디핀(isradipine), 라시디핀(lacidipine), 레르카니디핀(lercanidipine), 리도플라진(lidoflazine), 로메리진(lomerizine), 마니디핀(manidipine), 미베프라딜(mibefradil), 니카르디핀(nicardipine), 니페디핀(nifedipine), 닐바디핀(nilvadipine), 니모디핀(nimodipine), 니솔디핀(nisoldipine), 니트렌디핀(nitrendipine), 프라니디핀(pranidipine), 프레닐라민(prenylamine), 세모티아딜(semotiadil), 테로딜린(terodiline) 및 베라파밀(verapamil) 중 1 이상을 포함하는 약학적 제형.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 약 25 mg 내지 약 200 mg의 메토프롤롤, 및 약 2.5 mg 내지 약 800 mg의 칼슘 채널 차단제를 포함하는 약학적 제형.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 칼슘 채널 차단제의 속방성(immediate release)을 나타내는 약학적 제형.

### 청구항 5

서방형의 메토프롤롤 및 1 이상의 안지오텐신 II 수용체 차단제의 고정 용량 복합제를 1 이상의 속도 조절 부형제와 함께 포함하는, 1 일 1 회 투여에 적절한 심혈관 질환 치료용 약학적 제형.

### 청구항 6

제5항에 있어서, 안지오텐신 II 수용체 차단제는 발사르탄(valsartan), 텔미사르탄(telmisartan), 로사르탄(losartan), 이르베사르탄(irbesartan), 아질사르탄(azilsartan), 칸데사르탄(candesartan), 에프로사르탄(eprosartan) 및 올메사르탄(olmesartan) 중 1 이상을 포함하는 약학적 제형.

### 청구항 7

제5항에 있어서, 약 25 mg 내지 약 200 mg의 메토프롤롤, 및 약 20 mg 내지 약 800 mg의 안지오텐신 II 수용체 차단제를 포함하는 약학적 제형.

### 청구항 8

제5항에 있어서, 안지오텐신 II 수용체 차단제의 속방성을 나타내는 약학적 제형.

### 청구항 9

서방형의 메토프롤롤 및 1 이상의 ACE 억제제의 고정 용량 복합제를 1 이상의 속도 조절 부형제와 함께 포함하는, 1 일 1 회 투여에 적절한 심혈관 질환 치료용 약학적 제형.

### 청구항 10

제9항에 있어서, ACE 억제제는 베나제프릴(benazepril), 캡토프릴(captopril), 실라자프릴(cilazapril), 델라프릴(delapril), 에날라프릴(enalapril), 에날라프릴라트(enalaprilat), 포시노프릴(fosinopril), 렌티아프릴(rentiapril), 자비시프릴(zabicipril), 스피라프릴(spirapril), 리시노프릴(lisinopril), 페린도프릴

(perindopril), 라미프릴(ramipril), 스피라프릴라트(spiraprilat), 트란돌라프릴(trandolapril), 조페노프릴(zofenopril), 이미다프릴(imidapril) 및 퀴나프릴(quinapril) 중 1 이상을 포함하는 약학적 제형.

**청구항 11**

제9항에 있어서, 약 25 mg 내지 약 200 mg의 메토프롤롤, 및 약 1 mg 내지 약 100 mg의 ACE 억제제를 포함하는 약학적 제형.

**청구항 12**

제9항에 있어서, ACE 억제제의 속방성을 나타내는 약학적 제형.

**청구항 13**

제1항, 제5항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 1 이상의 속도 조절 부형제로 코팅된 1 이상의 수팽윤성 또는 수불용성 불활성 코어를 포함하는 약학적 제형.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 수팽윤성 코어는 미정질 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 전분 또는 이의 혼합물을 포함하는 약학적 제형.

**청구항 15**

제13항에 있어서, 수불용성 불활성 코어는 이산화규소, 유리 입자, 플라스틱 수지 입자 또는 이의 혼합물을 포함하는 약학적 제형.

**청구항 16**

제1항, 제5항, 제9항 및 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 속도 조절 부형제는 중합체 속도 조절 부형제, 비중합체 속도 조절 부형제 또는 이의 혼합물을 포함하는 약학적 제형.

**청구항 17**

제16항에 있어서, 중합체 및 비중합체 속도 조절 부형제는 셀룰로오스 유도체; 다가 알콜; 당류, 검 및 이의 유도체; 비닐 유도체, 이의 중합체, 공중합체 또는 혼합물; 말레산 공중합체; 폴리알킬렌 옥시드 또는 이의 공중합체; 아크릴산 중합체 및 아크릴산 유도체; 지방; 왁스; 지방산; 지방산 에스테르; 장쇄 일가 알콜 또는 이의 에스테르; 또는 이의 혼합물 중 1 이상을 포함하는 약학적 제형.

**청구항 18**

제1항, 제5항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 용해 매질로서 37°C ± 0.5°C의 pH 6.8 인산염 완충액 500 ml를 이용하여 USP 2형 용해 장치(패들, 50 rpm)에서 방출 속도를 측정시, 메토프롤롤의 약 6% 미만이 1 시간 이내에 방출되고, 메토프롤롤의 약 25% 내지 약 50%가 6 시간 이내에 방출되고, 메토프롤롤의 90% 이상이 20 시간 후에 방출되는 용해 프로파일을 나타내는 약학적 제형.

**청구항 19**

제1항, 제5항 및 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 정제, 캡슐, 과립, 펠렛, 정제 내 정제, 캡슐 내 정제, 캡슐 내 과립 또는 펠렛, 이층 정제, 삼층 정제 및 인레이(inlay) 정제의 형태인 약학적 제형.

**청구항 20**

고혈압, 울혈 심부전, 양기나, 심근 경색증, 동맥 경화증, 당뇨 신장병, 당뇨병성 심근증, 신부전, 말초혈관병, 좌심실 비대, 인지 기능 장애, 만성 심장 기능 상실 중 1 이상에서 선택되는 질환의 치료 방법으로서, 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 제1항, 제5항 및 제9항 중 어느 한 항의 약학적 제형을 투여하는 것을 포함하는 치료 방법.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 1 일 1 회의 심혈관 질환 치료용의 치료 상승 작용적 약학적 제형으로서, 서방형의 메토프롤롤 및 1 이상의 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 II 수용체 차단제 또는 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제의 고정 용량 복합제를 1 이상의 속도 조절 부형제와 함께 포함하는 약학적 제형에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] "심혈관 질병 또는 질환"은 울혈 심부전, 당뇨병과 관련된 합병증, 고호모시스테인혈증, 고콜레스테롤혈증, 죽상 동맥 경화증, 염증성 심장병, 판막 심장병, 재협착, 고혈압(예컨대 폐 고혈압, 불안정 고혈압, 특발성 고혈압, 저레닌성 고혈압, 염 민감성 고혈압, 저레닌성, 염 민감성 고혈압, 혈전색전성 폐 고혈압; 임신 유도성 고혈압; 신장 혈관 고혈압; 고혈압 의존성 말기 신장병, 심혈관 수술 절차와 관련된 고혈압, 좌심실 비대 동반 고혈압 등), 확장기 기능 장애, 심장 동맥병, 심근 경색증, 뇌경색증, 동맥 경화증, 죽종 형성, 뇌혈관 질환, 양기나(만성, 안정성, 불안정성 및 변형성(프린즈메탈) 협심증), 동맥류, 허혈 심장병, 대뇌 허혈, 심근 허혈, 혈전증, 혈소판 응집, 혈소판 부착, 평활근 세포 증식, 의료 기기 사용과 관련된 혈관 또는 비혈관 합병증, 혈관 또는 비혈관 벽 손상, 말초혈관병, 경피적 관상 동맥 성형술 후 신생 내막 과형성(neointimal hyperplasia), 혈관 이식, 관상 동맥 우회로 조성술, 혈전색전성 이벤트, 혈관 성형 후 재협착, 심장관 염증(coronary plaque inflammation), 색전증, 뇌졸중, 쇼크, 부정맥, 심방 세동 또는 심방 조동, 혈전 폐색 및 은둔 뇌혈관 사건(reclusion cerebrovascular incident) 등을 비롯한 당업계에 공지된 임의의 심혈관 질병 또는 질환을 의미하고자 한다.

[0003] 다수의 개인이 경색증(심장 발작), 심장 정지, 울혈 심부전, 뇌졸중, 말초혈관병 및/또는 절뚝거림을 비롯한 생명을 위협하는 심혈관 이벤트로부터 심각하게 고통받을 위험이 상승하고 있다. 위험 요인은 다양하며, 세계 인구 전체에 널리 퍼져 있다. 이들은 흡연, 당뇨병, 고콜레스테롤혈증(높은 혈청 콜레스테롤), 고혈압, 양기나, 전신 홍반 루푸스, 이전의 심장 발작 또는 뇌졸중, 혈액 투석, 고호모시스테인 수준, 비만, 좌위 라이프스타일, 기관 이식 수용, 죽상 동맥 경화증 및 기타를 포함한다. 이들 위험 요소를 가진 개인에서의 심혈관 이벤트의 발생 위험을 효율적으로 감소시키는 안전하고 편리한 약학적 제제가 필요하다.

[0004] 심혈관 질병에 대해 당업계에서 발견되거나 공지된 치료 및 약물은 베타 차단제, 예컨대 아테놀롤, 메토프롤롤, 나돌롤, 옥스프레놀롤, 핀돌롤, 프로프라놀롤, 티몰롤; 알파 차단제, 예컨대 독사조신, 퀴놀라민, 인도라민, 페녹시벤자민, 프라조신, 테트라조신, 톨라졸린; 혼합된 알파 및 베타 차단제, 예컨대 부신돌롤, 카르베딜롤 및 라베탈롤을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0005] 베타 차단제, 예컨대 메토프롤롤은 심장의 아드레날린 자극을 차단함으로써 작용하여 심장 조직의 산소 요구를 감소시킨다. 명백하게, 이는 협심증에서의 이의 유리한 효과 및 심근 경색증에서의 심장 보호 작용을 설명해준다. 또한, 베타 차단제는 동맥 고혈압을 앓는 환자의 대부분에서 혈압을 정상화시키는데, 이는 아마도 혈류에 대한 주변 저항의 제어에 대한 추가의 작용으로 인한 것으로 보인다.

[0006] 메토프롤롤(포플러 I)은 베타1 선택적(심장 선택적) 아드레날린 수용체 차단제이다. 이는 2개의 염 형태로 상업적으로 입수 가능한데, 이들 중 하나가 Lopressor® 정제로서 입수 가능한 타르트레이트 염이고, 다른 하나가 Toprol®-XL 정제로서 입수 가능한 숙시네이트 염이다. Toprol®-XL 정제는 각각 25 mg, 50 mg, 100 mg 및 200 mg의 메토프롤롤 타르트레이트 염, USP에 상당하는 23.75 mg, 47.5 mg, 95 mg 및 190 mg의 메토프롤롤 숙시네이트 염을 함유한다. 메토프롤롤은 고혈압, 심부전 및 협심증의 치료에 제시된다.

[0007] 이노제 또는 베타 차단제로서의 초기 요법이 심혈관 질환의 치료를 위한 일반적인 제1 접근법이었다. ACE 억제제, 칼슘 채널 차단제 및 안지오텐신 수용체 차단제도 제1선 요법으로서 효과적이다. 따라서, 의사는 초기 요법을 위해 상기 부류의 제제로부터 선택해야 한다.

[0008] 칼슘 채널 차단제는 특정 이온 채널을 통해 세포의 칼슘 이온의 이들 세포로의 운동을 조절하여 심장근 및 혈관 평활근의 수축 과정에서 중요한 역할을 한다. 칼슘 채널 차단제는 심장근 및 혈관에서 전압 개폐 칼슘 채널(VGCC)을 차단하여 작용한다. 이는 근육 수축의 감소를 초래하는 세포내 칼슘을 감소시킨다. 심장 내에서는, 각각의 박동에 이용 가능한 칼슘의 감소가 심장 수축성의 감소를 일으킨다. 혈관 내에서, 칼슘의 감소는 혈관 평활근의 수축 감소를 일으켜서, 혈관 확장이라고 불리우는 현상인 동맥 직경의 증가(CCB는 정맥 평활근에는 작용하지 않음)를 일으킨다.

[0009] 안지오텐신 II 수용체 길항제, AT1-수용체 길항제 또는 "사르탄"으로도 공지된 안지오텐신 II 수용체 차단제

(ARB)는 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템을 조정하는 약물군이다. 이의 주요 용도는 고혈압(높은 혈압), 당뇨병 신장병(당뇨로 인한 신장 손상) 및 울혈 심부전의 치료이다. 안지오텐신 II 수용체 차단제는 안지오텐신 II AT1 수용체의 활동을 차단한다. AT1 수용체의 차단이 다른 작용들 중에서도 직접 혈관 확장을 초래하고, 바소프 레신의 분비를 감소시키고, 알도스테론의 생성 및 분비를 감소시킨다. 조합된 효과가 혈압을 감소시킨다.

[0010] ACE 억제제 또는 안지오텐신 전환 효소 억제제는 또한 심부전, 당뇨병 신장병, 신질환, 전신성 경화증, 좌심실 비대 및 기타 질환에 대해서도 처방될 수 있지만, 이는 고혈압(높은 혈압) 및 울혈 심부전의 치료에 우선적으로 사용되는 약물군이다. 원래는 피트 바이퍼 베놈(pit viper venom)에서 발견되는 화합물로부터 합성되지만, 이는 혈압 조절 레닌-안지오텐신 시스템의 성분인 안지오텐신 전환 효소(ACE)를 억제한다.

[0011] 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACE 억제제)는 레닌-안지오텐신-알도스테론 시스템의 활성을 감소시킨다. 혈압을 유지하는 하나의 기전은 신장 내 세포(특정하게는, 사구체결 장치(juxtglomerular apparatus))로부터 레닌이라고 불리는 단백질을 방출하는 것이다. 이는 부신을 신호화하여 알도스테론을 생성시키는 다른 단백질인 안지오텐신을 생성시킨다. 이 시스템은 혈압 강하(저혈압) 뿐 아니라, 신장의 원위 세관의 나트륨 농도 감소, 혈액 부피의 감소 및 교감 신경계에 의한 신장의 자극과 같은 신체의 염수 균형 관련 문제의 마커에 반응하여 활성화된다. 이러한 상황에서, 신장은 효소로서 작용하고 안지오텐시노겐(간에서 생성되고 혈액 내를 순환하는 단백질)의 모든 그러나 처음 10개의 아미노산 잔기를 절단하는 레닌을 방출한다. 이들 10개의 잔기는 안지오텐신 I로서 공지되어 있다. 안지오텐신 I은 그 다음 안지오텐신 전환 효소(ACE)에 의해 안지오텐신 II로 전환된다.

[0012] 안지오텐신 전환 효소 억제제(ACE 억제제)는 안지오텐신 I의 안지오텐신 II로의 전환을 차단한다. 이에 따라, 이는 세동맥 저항을 낮추고 정맥 용량을 증가시키고; 심장 출력, 심장 지수, 뇌졸중 작업량 및 부피를 증가시키며; 신장 혈관 저항을 낮추고; 나트륨 배설 항진(방광 내 나트륨의 배설) 증가를 초래한다.

[0013] 질병 병태 및 진단에 기초하여, 의사는 환자에게 2 이상의 항고혈압 약물의 조합을 처방하는 경향이 있다. 이러한 조합은 다양한 심혈관 질병에 대한 더 양호한 제어를 제공할 것으로 예상된다. 상기 조합은 동시에 또는 상이한 시기에 개별적으로 투여되는 2개의 별개의 약물로서 제공될 수 있다. 항고혈압 약물의 몇 가지 고정 용량 복합제가 시장에서 이용 가능하다. 가능할 경우, 투여 요법을 간단화하기 위해 의사가 고정 용량 복합제를 사용한다. 몇 가지 상업적으로 이용 가능한 심혈관 약물 복합제는 Lopressor HCT®(메토프롤롤 및 히드로클로로티아지드); Valtorna®(알리시키렌 헤미푸마레이트 및 발사르탄); Exforge HCT®(암로디핀 베실레이트, 히드로클로로티아지드); Exforge®(암로디핀 베실레이트 및 발사르탄); Diovan HCT®(히드로클로로티아지드 및 발사르탄); Twynsta®(암로디핀 베실레이트 및 텔미사르탄); Micardis HCT®(히드로클로로티아지드 및 텔미사르탄); Hyzaar®(히드로클로로티아지드 및 로사르탄 칼륨); Avalide®(히드로클로로티아지드 및 이르베사르탄); Atacand HCT®(칸데사르탄 실락세틸 및 히드로클로로티아지드); Tribenzor®(암로디핀 베실레이트, 히드로클로로티아지드 및 올메사르탄 메독소밀); Azor®(암로디핀 베실레이트 및 올메사르탄 메독소밀); Benicar HCT®(히드로클로로티아지드 및 올메사르탄 메독소밀); Vaseretic®(에날라프릴 말레이트 및 히드로클로로티아지드); Quinaretic®(히드로클로로티아지드 및 퀴나프릴 염산염); Accuretic®(히드로클로로티아지드 및 퀴나프릴 염산염); Zestoretic®(히드로클로로티아지드 및 리시노프릴); Prinzide®(히드로클로로티아지드 및 리시노프릴); Lotrel®(암로디핀 베실레이트 및 베나제프릴 염산염); Lotensin HCT®(베나제프릴 염산염 및 히드로클로로티아지드); Capozide®(감토프릴 및 히드로클로로티아지드); 및 Tarka®(트란돌라프릴 및 베라파밀 염산염)을 포함한다. 그러나, 이들 고정 용량 복합제는 환자의 필요에 따라 이들 고정 용량 복합제 내 약물의 용량을 조정할 옵션을 의사에게 제공하지 않는다.

[0014] 이들 심혈관 복합제는 또한 심장 보호제, 혈소관 응집 억제제, 항응고제, 정신병약 등과 같은 다른 약물과 함께 처방된다. 이 다중 투약 투여, 복합 약물 요법 및 빈번한 용량 투여는 환자의 순응도를 복잡화한다. 심혈관 질환은 종종 만성 질환이기 때문에, 여러 가지의 약물을 수반하는 복잡한 약물 요법은 환자의 생활에 부정적인 영향을 미쳐 불순응을 일으킨다. 대부분의 환자는 꽤 자주 투여 요법을 잊어버리는 경향이 있다. 또한, 병용시 적절한 용량의 상이한 약물을 처방하는 것은 의사에게 어렵다. 또한, 투여 요법의 복잡성으로 인해, 치료받는 환자에게 치료 요법을 설명하는 것이 약사에게 어려워진다. 따라서, 불순응은 모든 3개의 수준에서, 즉 의사, 약사 및 환자 수준에서 일어난다. 순응도를 개선시키기 위해, 적절한 고정 용량 복합제를 포함하는, 환자에게 자기 설명적인 적절한 순응도 패키지가 필요하다.

[0015] 미국 특허 제4,572,909호는 암로디핀을 개시하고; 미국 특허 제4,446,325호는 아라니디핀을 개시하고; 미국 특허 제4,772,596호는 아젤니디핀을 개시하고; 미국 특허 제4,220,649호는 바르니디핀을 개시하고; 미국 특허 제

4,448,964호는 베니디핀을 개시하고; 미국 특허 제5,856,346호는 클레비디핀을 개시하고; 미국 특허 제 4,466,972호는 이스라디핀을 개시하고; 미국 특허 제4,885,284호는 에포니디핀을 개시하고; 미국 특허 제 4,264,611호는 펠로디핀을 개시한다.

- [0016] 미국 특허 제5,399,578호는 발사르탄을 개시하고; 유럽 특허 제0 502 314호는 텔미사르탄을 개시하고; 미국 특허 제5,138,069호는 로사르탄을 개시하고; 미국 특허 제5,270,317호는 이르베사르탄을 개시하고; 미국 특허 제 5,583,141호 및 제5,736,555호는 아질사르탄을 개시하고; 미국 특허 제5,196,444호는 칸데사르탄을 개시하고; 미국 특허 제5,616,599호는 올메사르탄을 개시하고; 미국 특허 제5,185,351호는 에프로사르탄을 개시한다.
- [0017] 미국 특허 제4,374,829호는 에날라프릴을 개시하고; 미국 특허 제4,587,258호는 라미프릴을 개시하고; 미국 특허 제4,344,949호는 퀴나프릴을 개시하고; 미국 특허 제4,508,729호는 페린도프릴을 개시하고; 미국 특허 제 4,374,829호는 리시노프릴을 개시하고; 미국 특허 제4,410,520호는 베나제프릴을 개시하고; 미국 특허 제 4,508,727호는 이미다프릴을 개시하고; 미국 특허 제4,316,906호는 조페노프릴을 개시하고; 미국 특허 제 4,046,889호 및 제4,105,776호는 캅토프릴을 개시하고; 미국 특허 제4,337,201호는 포시노프릴을 개시한다.
- [0018] 베타 아드레날린 차단제 및/또는 칼슘 채널 차단제를 포함하는 약학적 조성물이 하기 특허 및 비특허 문헌에 개시되어 있다.
- [0019] 중국 특허 출원 제101249083호는 암로디핀 및 메토프롤롤을 함유하는 1 일 2 회의 서방형 매트릭스 제제로서, 약물의 25 내지 45%가 1 시간 내에 방출되고, 45 내지 75%가 4 시간 내에 방출되며, 75% 초과가 8 시간 내에 방출되는 제제를 개시한다.
- [0020] PCT 특허 출원 제1999018957호는 아테놀롤과 암로디핀 베실레이트의 약학적 복합제를 개시한다.
- [0021] 미국 특허 제4,942,040호는 디히드로피리딘, 예컨대 펠로디핀 및 베타-아드레날린 수용체 길항제, 즉 메토프롤롤 양쪽의 제어 방출 및 서방을 제공하는 약학적 제제를 개시한다.
- [0022] Kumaravelrajan 등(Lipids in Health and Disease (2011), 10-51)은 12 시간 이하에 제어된 방식으로 니페디핀 (NP) 및 메토프롤롤(MP)을 전달하기 위한 제어된 제어된 다공성 삼투압 펌프(controlled porosity osmotic pump, CPOP) 정제 시스템을 개시한다. 개발된 삼투압 시스템은 고혈압의 다중 약물 치료에 효과적이었다.
- [0023] Trenkwalder 등(Journal of human hypertension, (1995), 9 (2), S37-42)은 펠로디핀, 5 mg 및 메토프롤롤, 50 mg을 합한 서방형(ER) 제제를 개시한다.
- [0024] CTRI/2008/091/000190은 메토프롤롤 XL+암로디핀의 고정 용량 복합제와 복합제의 개별 성분의 효능 및 안정성을 비교하는 무작위 오픈 라벨의 병행 집단 다중심성 연구를 개시한다.
- [0025] CTRI/2009/091/000269는 본태성 고혈압에서 메토프롤롤 및 암로디핀의 고정 용량 복합제의 효능 및 내약성을 평가하는 단일군 시험(single arm trial)을 개시한다.
- [0026] 베타 아드레날린 차단제 및/또는 안지오텐신 II 수용체 차단제를 포함하는 약학적 조성물이 하기 특허 및 비특허 문헌에 개시되어 있다.
- [0027] PCT 특허 출원 제201128016호는 베타 아드레날린 차단제 네비볼롤을 포함하는 속방 구획 및 안지오텐신 II 수용체 차단제 로사르탄을 포함하는 서방 구획을 포함하는 제제를 개시한다.
- [0028] 인도 특허 출원 제2205/MUM/2007호는  $\beta_1$  수용체 길항제 네비볼롤 및 안지오텐신 II 수용체 차단제 텔미사르탄을 포함하는 약학적 복합제를 개시한다.
- [0029] 인도 특허 출원 제1324/MUM/2008호는 모노리틱 매트릭스 기술에서의 로사르탄 칼륨과 같은 안지오텐신 II 수용체 차단제 및 베타 선택적 아드레날린 수용체 차단제 메토프롤롤 숙시네이트의 약학적 조성물을 개시한다.
- [0030] CTRI/2010/091/001438호는 심혈관 질병을 앓는 고혈압 환자에서의 올메사르탄 및 메토프롤롤 숙시네이트 ER의 고정 용량 복합제의 안전성 및 효능을 평가하는 단일군 시험을 개시한다.
- [0031] 베타 아드레날린 차단제 및/또는 ACE 억제제를 포함하는 약학적 조성물이 하기 특허 및 비특허 문헌에 개시되어 있다.
- [0032] PCT 특허 출원 제2007010501호('501)는 베타 차단제 및 ACE 억제제를 포함하는 1 일 1 회의 약학적 조성물로서, 베타 차단제는 서방형으로 존재하고 ACE 억제제는 속방형으로 존재하는 조성물을 개시한다. 상기 조성물은

12~13 시간의 기간에 걸쳐 메토프롤롤의 방출을 나타낼 수 있다.

[0033] 미국 특허 출원 제20050032879호('879)는 고혈압의 치료를 위한 베타 차단제 및 ACE 억제제의 병용을 개시한다. 제형으로부터의 약물의 방출은 12~15 시간의 기간에 걸쳐 제공될 수 있어서, 병용은 적당한 상승 작용 효과를 제공할 수 없다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

[0034] 메토프롤롤은 생물약제학적 분류 체계(Biopharmaceutics Classification Scheme, BCS)에 따라 I군 물질로서 분류되어 왔으며, 이는 이것이 용해성이 높고 투과성이 높음을 의미한다. 이 약물은 전체 장관 전체에 용이하고 완전하게 흡수되지만, 광범위한 제1 통과 대사(extensive first pass metabolism)가 이루어져 불완전한 생체 이용률(약 50%)이 생긴다. 칼슘 채널 차단제의 부류에서 대표적인 예인 아미로디핀 베실레이트는 물에 약간 용해되고 에탄올에는 난용성이다. 아미로디핀은 또한 광범위한 제1 통과 대사를 거친다. 따라서, 서방형 메토프롤롤 및 칼슘 채널 차단제에 속하는 고수용성 활성 물질, 안지오텐신 II 수용체 차단제 및 ACE 억제제를 포함하는 고정 용량 복합제 내 고수용성 메토프롤롤의 1 일 1 회 제형의 제제화는 약사에게는 도전적인 과제이다.

[0035] 상기 언급한 종래 기술 중 어느 것도 안전하고 기존 개별 약물 요법에 비해 향상된 치료 효과를 갖는, 서방형 메토프롤롤을 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 II 수용체 차단제 또는 ACE 억제제와 함께 포함하는 1 일 1 회의 고정 용량 제제를 제공하지 않는다. 메토프롤롤을 1 이상의 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 II 수용체 차단제 또는 ACE 억제제와 함께 포함하는 약학적 조성물을 개시하는 종래 기술은 소정의 상승 작용적 치료 효과를 갖는 1 일 1 회 제형을 제공하지 않는다. 종래 기술에 개시된 복합제는 또한 1 일 1 회 제형으로 제제화시 메토프롤롤, 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 II 수용체 차단제 또는 ACE 억제제 모두의 균일한 방출 및 생체 이용률 관련 측면을 해결하지 않는다. 본 발명자들은 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 II 수용체 차단제 또는 ACE 억제제와 조합된  $\beta_1$  차단제 약물의 복합제를 포함하는 매트릭스 제형을 개발하였다. 매트릭스 정제로부터 얻어진 방출 프로파일은 산만하며 회분마다 변동되었다. 메토프롤롤의 높은 용해 및 높은 투과 성질로 인해, 매트릭스 제형으로 1 일 1 회의 서방형 제제를 제제화하고 얻기는 어려움이 밝혀졌다. 또한, 서방형 메토프롤롤을 포함하는 고정 용량 복합제의 제조도, 단일 단위 제형으로 조합시 복합제의 소정 요법 방출을 달성하기 어려워져 주요한 도전 과제이다. 따라서, 안전하고 효과적인, 서방형 메토프롤롤을 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 II 수용체 차단제 또는 ACE 억제제와 함께 포함하는 새로운 제형의 개발이 현재 필요하다.

**과제의 해결 수단**

[0036] 일측면에서, 본 발명은 서방형의 메토프롤롤 및 1 이상의 칼슘 채널 차단제의 고정 용량 복합제를 1 이상의 속도 조절 부형제와 함께 포함하는, 1 일 1 회 투여에 적절한 심혈관 질환 치료용 약학적 제형을 제공한다.

[0037] 다른 측면에서, 본 발명은 서방형의 메토프롤롤 및 1 이상의 안지오텐신 II 수용체 차단제의 고정 용량 복합제를 1 이상의 속도 조절 부형제와 함께 포함하는, 1 일 1 회 투여에 적절한 심혈관 질환 치료용 약학적 제형을 제공한다.

[0038] 다른 측면에서, 본 발명은 서방형의 메토프롤롤 및 1 이상의 ACE 억제제의 고정 용량 복합제를 1 이상의 속도 조절 부형제와 함께 포함하는, 1 일 1 회 투여에 적절한 심혈관 질환 치료용 약학적 제형을 제공한다.

[0039] 다른 측면에서, 본 발명은 약 25 mg 내지 200 mg의 서방형의 메토프롤롤 및 약 2.5 mg 내지 800 mg의 1 이상의 칼슘 채널 차단제의 고정 용량 복합제를 포함하는, 1 일 1 회의 심혈관 질환 치료용 약학적 제형을 제공한다.

[0040] 다른 측면에서, 본 발명은 약 25 mg 내지 200 mg의 서방형의 메토프롤롤 및 약 20 mg 내지 약 800 mg의 안지오텐신 II 수용체 차단제의 고정 용량 복합제를 포함하는, 1 일 1 회의 심혈관 질환 치료용 약학적 제형을 제공한다.

[0041] 다른 측면에서, 본 발명은 약 25 mg 내지 200 mg의 서방형의 메토프롤롤 및 약 1 mg 내지 약 100 mg의 ACE 억제제의 고정 용량 복합제를 포함하는, 1 일 1 회의 심혈관 질환 치료용 약학적 제형을 제공한다.

[0042] 다른 측면에서, 1 일 1 회의 심혈관 질환 치료용 약학적 제형은 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 II 수용체 차단제 및 ACE 억제제의 속방성을 나타낸다.

[0043] 다른 측면에서, 제형의 서방형 메토프롤롤 성분은 1 이상의 속도 조절 부형제로 코팅된 수팽윤성 또는 수불용성

불활성 코어를 포함한다.

- [0044] 다른 측면에서, 수팽윤성 코어는 미정질 셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 전분 또는 이의 혼합물을 포함한다.
  - [0045] 다른 측면에서, 수불용성 불활성 코어는 이산화규소, 유리 입자, 플라스틱 수지 입자 또는 이의 혼합물을 포함한다.
  - [0046] 다른 측면에서, 속도 조절 부형제는 1 이상의 중합체 속도 조절 부형제, 비중합체 속도 조절 부형제 또는 이의 혼합물을 포함한다.
  - [0047] 다른 측면에서, 중합체 속도 조절 부형제는 셀룰로오스 유도체; 다가 알콜; 당류, 검 및 이의 유도체; 비닐 유도체, 이의 중합체, 공중합체 또는 혼합물; 말레산 공중합체; 폴리알킬렌 옥시드 또는 이의 공중합체; 아크릴산 중합체 및 아크릴산 유도체; 또는 이의 임의의 조합 중 1 이상으로 이루어진 군에서 선택되며, 비중합체 속도 조절 부형제는 지방, 왁스, 지방산, 지방산 에스테르, 장쇄 일가 알콜 또는 이의 에스테르 또는 이의 임의의 조합으로 이루어진 군에서 선택된다.
  - [0048] 다른 측면에서, 본 발명은 서방형의 메토프롤롤, 및 1 이상의 칼슘 채널 차단제, 1 이상의 안지오텐신 II 수용체 차단제 및 1 이상의 ACE 억제제의 고정 용량 복합제를 1 이상의 속도 조절 부형제와 함께 포함하는, 1 일 1 회의 심혈관 질환 치료용 약학적 제형으로서; 상기 조성물은, 용해 매질로서 37°C ± 0.5°C의 pH 6.8 인산염 완충액 500 ml를 이용하여 USP 2형 용해 장치(패들, 50 rpm)에서 방출 속도를 측정시, 메토프롤롤 또는 이의 염의 6% 미만이 1 시간 이내에 방출되고, 메토프롤롤 또는 이의 염의 25%-50%가 6 시간 이내에 방출되며, 메토프롤롤의 90% 이상이 20 시간 후에 방출되는 용해 프로파일을 나타내는 것을 특징으로 하는 제형을 제공한다.
  - [0049] 다른 측면에서, 약학적 조성물은 1 이상의 희석제, 결합제, 활택제(glidant), 가용화제, 윤활제(lubricant), 붕해제, 착색제, 현탁제, 증점제 또는 맛 차폐제에서 선택되는 약학적으로 허용되는 부형제를 포함한다.
  - [0050] 다른 측면에서, 약학적 제형은 정제, 캡슐, 과립, 정제 내 정제, 캡슐 내 정제, 캡슐 내 과립, 구강 붕해 정제, 이층 정제, 삼층 정제, 인레이 정제, 또는 현탁액의 형태이다.
  - [0051] 다른 측면에서, 본 발명은 고혈압, 울혈 심부전, 앙기나, 심근 경색증, 동맥 경화증, 당뇨 신장병, 당뇨병성 심근증, 신부전, 말초혈관병, 좌심실 비대, 인지 기능 장애 및 만성 심장 기능 상실에서 선택되는 1 이상의 질환의 치료 방법으로서, 상기 치료를 필요로 하는 환자에게, 서방형의 메토프롤롤, 및 1 이상의 칼슘 채널 차단제, 1 이상의 안지오텐신 II 수용체 차단제 및 1 이상의 ACE 억제제에서 선택되는 제제의 고정 용량 복합제를 1 이상의 속도 조절 부형제와 함께 포함하는 1 일 1 회의 약학적 제형을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
  - [0052] 약학적 조성물의 구체에는 하기 특징 중 1 이상을 포함할 수 있다. 예컨대, 약학적으로 허용되는 부형제는 단독으로 사용되거나 병용되는 당업계에 공지된 희석제, 붕해제, 결합제, 충전제(bulking agent), 부착 방지제, 산화 방지제, 완충제, 착색제, 향미제, 코팅제, 가스제, 안정화제, 보존제, 윤활제, 활택제, 킬레이트제 등을 포함할 있다.
- 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**
- [0053] 본 발명자들은 서방형 메토프롤롤과 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 II 수용체 차단제, 또는 ACE 억제제의 고정 용량 복합제를 포함하는 약학적 조성물의 개발 작업을 하면서, 본 발명의 약학적 조성물이 예상 가능하고 균일한 용해 프로파일을 제공하여 약 24 시간의 기간에 걸쳐 활성 물질을 치료 효과적으로 방출함을 놀랍게도 발견하였다.
  - [0054] 본 발명은 서방형 메토프롤롤, 및 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 II 수용체 차단제 및 ACE 억제제에서 선택되는 활성 제제의 1 일 1 회의 고정 용량 약학적 조성물을 제공한다. 복합제는 심혈관 질환의 치료에 안전하고 효과적인 투약일 뿐 아니라, 효능이 향상되면서 상승 작용적이기도 한 것으로 밝혀졌다. 이 효능 상승으로 인해 심혈관 질환의 관리가 간단해진다.
  - [0055] 본 발명자들은 이제 서방형의 메토프롤롤, 및 1 이상의 칼슘 채널 차단제, 1 이상의 안지오텐신 II 수용체 차단제 및 1 이상의 ACE 억제제에서 선택되는 제제를 포함하는, 안전하고 효과적인 1 일 1 회의 치료 상승 작용적 약학적 조성물을 개발하였다. 예비 연구로부터, 본 발명자들은, 조합 요법이 단일 요법에 비해 개별 반응에서 10% 이상의 개선을 가져옴을 놀랍게도 발견하였다.
  - [0056] 본 명세서에서 사용되는 바의 용어 "메토프롤롤"은 메토프롤롤 베이스, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용되는

염을 지칭한다. 구체예에서, 메토프롤롤 염은 숙시네이트 염 또는 타르트레이트 염이다.

- [0057] 구체예에서, 고정 용량 제형은 각각 25 mg, 50 mg, 100 mg 및 200 mg의 메토프롤롤 타르트레이트에 상당하거나, 또는 9.75 mg, 19.5 mg, 39 mg 및 78 mg의 메토프롤롤 베이스에 상당하는 메토프롤롤 숙시네이트 23.75 mg, 47.5 mg, 95 mg 및 190 mg을 포함한다.
- [0058] 본 명세서에서 사용되는 바의 용어 "칼슘 채널 차단제"는 칼슘 채널 차단제 베이스, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 지칭한다.
- [0059] 본 명세서에서 사용되는 바의 용어 "안지오텐신 II 수용체 차단제"는 안지오텐신 II 수용체 차단제 베이스, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 지칭한다.
- [0060] 본 명세서에서 사용되는 바의 용어 "안지오텐신 전환 효소 억제제" 또는 "ACE 억제제"는 안지오텐신 전환 효소 억제제 베이스, 또는 이의 임의의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 지칭한다.
- [0061] 본 명세서에서 사용되는 바의 용어 "염"은 개체에게 투여시 본 발명의 화합물 또는 이의 활성 대사물 또는 잔류물을 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 임의의 약학적으로 허용되는 염(예컨대, 산 또는 염기)을 지칭한다. 당업자에게 공지된 바와 같이, 본 발명의 화합물의 "염"은 무기 또는 유기 산 및 염기로부터 유래될 수 있다. 이의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 과염산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 틀루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 그 자체로 약학적으로 허용되는 것은 아니지만 옥살산과 같은 다른 산을 본 발명의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 산부가염을 얻는 데 있어서 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용할 수 있다. 염기의 예는 알칼리 금속(예컨대 나트륨) 수산화물, 알칼리 토 금속(예컨대 마그네슘) 수산화물, 암모니아, 화학식  $NW_4^+$  (식 중, W는  $C_{1-4}$  알킬임)의 화합물 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 염의 예는 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 부셀페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 디글루코네이트, 도데실설포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 플루코헵타노에이트, 글리세포스페이트, 헤미설포네이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 2-히드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레에이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 과황산염, 페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데카노에이트 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0062] 본 명세서에서 사용되는 바의 용어 "에스테르"는 개체에게 투여시 본 발명의 화합물 또는 이의 활성 대사물 또는 잔류물을 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 임의의 약학적으로 허용되는 에스테르를 지칭한다. 에스테르의 대표예는 메독소밀, 실렉세틸 등을 포함한다.
- [0063] 본 발명의 목적을 위해, "1 일 1 회의"는 24 시간 기간에 걸쳐 본 발명의 조성물을 단 1 회 투여하여 활성 제제의 치료적으로 유리한 혈중 농도를 제공함을 의미한다.
- [0064] 본 명세서에서 사용되는 바의 용어 "고정 용량 복합제"는 소정 용량으로 단일 단위 제형에 조합된 2 이상의 개별 활성 제제의 복합제를 지칭한다.
- [0065] 용어 "순응도"는 환자가 치료의 처방 과정을 따르는 자진도(willingness) 또는 정도를 설명한다.
- [0066] 본 명세서에서 사용되는 바의 용어 "치료 상승 작용적"은 병용시 동일한 약물과 관련된 단일 요법에 의해 달성되는 최적 효과를 초과하는, 고정 용량 복합제 치료에 의해 달성되는 치료 효과를 지칭한다. 예컨대, 투여시 X가 "A" 약물에 의해 얻어지는 치료 효과이고, Y가 "B" 약물에 의해 얻어지는 치료 효과이고, "A" 및 "B" 약물을 함께 제공한 후, 예상되는 치료 효과가 "X+Y"이지만, 고정 용량 복합제 중 두 약물의 공동 투여에 의해 달성되는 치료 효과가 "X+Y"를 초과할 경우, 즉 "(X+Y)\*Z" (Z는 1 초과)일 경우, 복합제를 치료 상승 작용적이라고 한다.
- [0067] 본 명세서에서 사용되는 바의 표현 "불활성 코어"는 수불용성 또는 비팽윤성인 코어를 포함한다.
- [0068] 본 명세서에서 사용되는 바의 표현 "불용성"은 물에 용해되지 않는 불활성 코어를 지칭한다.
- [0069] 본 명세서에서 사용되는 바의 표현 "비팽윤성"은 24 시간 후 20% 이하가 팽윤되는 불활성 코어를 지칭한다.
- [0070] 본 명세서에서 사용되는 바의 용어 '인레이된(inlaid) 정제' 또는 '인레이 정제'는 코어 정제가 코팅에 의해

완전히 둘러싸이는 대신에 상부 표면이 완전히 노출되는 층상(layered) 정제의 유형을 지칭한다.

- [0071] 본 명세서에서 사용되는 바의 용어 '상기 층에 인레이되다'는 메토프롤롤의 정제가 상기 층의 임의의 위치에 존재할 수 있음을 의미한다.
- [0072] 본 명세서에서 사용되는 바의 용어 "생체 이용 가능한(bioavailable)"은 투여 후 활성 제제(들)가 작용 부위에 대해 이용 가능해지는 속도 및 정도를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0073] 용어 "Cmax"는 투여 간격 내에 달성되는 약물의 최고 혈장 농도이다.
- [0074] 용어 "Tmax"는 활성 제제의 혈장 농도가 투여 간격 내에 최고 혈장 농도를 달성하는, 제형의 투여 후 경과되는 기간이다.
- [0075] 본 명세서에서 사용되는 바의 용어 "AUC<sub>0-t</sub>"는 시간 t에서 약물 투여로부터 마지막 관찰되는 농도까지의 혈장 농도-시간 곡선 아래의 면적을 의미한다.
- [0076] 본 명세서에서 사용되는 바의 용어 "AUC<sub>0-∞</sub>"는 무한 시간으로 외삽된 혈장 농도-시간 곡선 아래의 면적을 의미한다.
- [0077] 약동학적 값 앞에 붙었을 때 용어 "평균"(예컨대 평균 Tmax)은 환자 또는 건강한 지원자의 개체군으로부터 취한 약동학적 값의 평균 값을 나타낸다.
- [0078] 본 발명은 1 일 1 회의 심혈관 질환 치료용의 치료 상승 작용적 약학적 제형으로서, 서방형 메토프롤롤과 1 이상의 칼슘 채널 차단제, 1 이상의 안지오텐신 II 수용체 차단제 및 1 이상의 안지오텐신 전환 효소 억제제에서 선택되는 제제의 고정 용량 복합제를 1 이상의 속도 조절 부형제와 함께 포함하는 제형을 제공한다.
- [0079] 칼슘 채널 차단제는 암로디핀, 베프리딜, 클렌티아젠프, 딜티아젠프, 펜딜린, 갈로파밀, 미베프라딜, 프레닐라민; 세모티아딜, 테로딜린, 엘고디핀, 라시디핀, 레르카니디핀, 마니디핀, 니카르디핀, 니페디핀, 닐바디핀, 니모디핀, 니솔디핀, 니트렌디핀, 플루나리진, 리도플라진, 로메리진, 벤시클란, 에타페논, 퍼헥실린(perhexiline), 아라니디핀, 아젤니디핀, 바르니디핀, 베니디핀, 실니디핀, 클레비디핀, 이스라디핀, 에포니디핀, 펠로디핀, 프라니디핀 및/또는 베라파밀 중 1 이상에서 선택될 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0080] 구체예에서, 칼슘 채널 차단제는 암로디핀 또는 니페디핀 또는 둘다이다.
- [0081] 칼슘 채널 차단제의 바람직한 염은 암로디핀 베실레이트, 베프리딜 염산염, 딜티아젠프 염산염, 니카르디핀 염산염 및 베라파밀 염산염을 포함한다.
- [0082] 안지오텐신 II 수용체 차단제는 발사르탄, 텔미사르탄, 로사르탄, 이르베사르탄, 아질사르탄, 칸데사르탄, 에프로사르탄 및 올메사르탄 중 1 이상에서 선택될 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0083] 구체예에서, 안지오텐신 II 수용체 차단제는 발사르탄 또는 올메사르탄 메독소밀 또는 둘다이다.
- [0084] 안지오텐신 II 수용체 차단제의 바람직한 염 또는 에스테르는 로사르탄 칼륨, 칸데사르탄 실렉세틸, 올메사르탄 메독소밀 및 에프로사르탄 메실레이트를 포함한다.
- [0085] ACE 억제제는 베나제프릴, 캅토프릴, 실라자프릴, 텔라프릴, 에날라프릴, 에날라프릴라트, 포시노프릴, 렌티아프릴, 자비시프릴, 스피라프릴, 리시노프릴, 페린도프릴, 라미프릴, 스피라프릴라트, 트란돌라프릴, 조페노프릴 및 퀴나프릴 중 1 이상에서 선택될 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0086] 구체예에서, ACE 억제제는 리시노프릴 또는 에날라프릴, 또는 둘다이다.
- [0087] ACE 억제제의 바람직한 염 또는 에스테르는 베나제프릴 염산염, 에날라프릴 말레에이트, 포시노프릴 나트륨, 리시노프릴 이수화물, 페린도프릴 에르부민(erbumine) 및 퀴나프릴 염산염을 포함한다.
- [0088] 구체예에서, 본 발명의 1 일 1 회의 치료 상승 작용적 약학적 제형이 서방형의 메토프롤롤 및 칼슘 채널 차단제를 포함할 경우, 제형 중 메토프롤롤 및 칼슘 채널 차단제의 양은 각각 약 25 mg 내지 약 200 mg 및 약 2.5 mg 내지 약 800 mg 범위이다.
- [0089] 추가의 구체예에서, 1 일 1 회의 치료 상승 작용적 약학적 제형은 하기 조합의 서방형 메토프롤롤 및 칼슘 채널 차단제를 포함한다:

메토프롤롤 용량	메토프롤롤과 조합된 "칼슘 채널 차단제"의 용량						
	암로디 핀	베프리 딜	딜티아 젬	이스 라디 핀	니카르 디핀	니페디 핀	베라파 밀
25mg	2.5mg	200mg	30 mg	5mg	20 mg	400mg	40 mg
50mg	5mg	300mg	60 mg	10mg	30 mg	600mg	80 mg
100mg	10mg		90 mg			800mg	120mg
200mg			120 mg				

[0090]

[0091]

다른 추가의 구체예에서, 본 발명은 25 mg의 서방형의 메토프롤롤과 2.5 mg의 암로디핀, 25 mg의 서방형의 메토프롤롤과 5 mg의 암로디핀, 50 mg의 서방형의 메토프롤롤과 5 mg의 암로디핀, 50 mg의 서방형의 메토프롤롤과 10 mg의 암로디핀, 100 mg의 서방형의 메토프롤롤과 5 mg의 암로디핀, 및 100 mg의 서방형의 메토프롤롤과 10 mg의 암로디핀의 고정 용량 복합제를 포함하는 1 일 1 회의 치료 상승 작용적 단위 제형을 제공한다.

[0092]

다른 구체예에서, 본 발명의 1 일 1 회의 치료 상승 작용적 약학적 제형이 서방형의 메토프롤롤 및 안지오텐신 II 수용체 차단제를 포함할 경우, 제형 중 메토프롤롤 및 안지오텐신 II 수용체 차단제의 양은 각각 약 25 mg 내지 약 200 mg 및 약 4 mg 내지 약 800 mg 범위이다.

[0093]

추가 구체예에서, 1 일 1 회의 치료 상승 작용적 약학적 제형은 하기 조합의 서방형 메토프롤롤 및 안지오텐신 II 수용체 차단제를 포함한다:

메토프롤롤 용량	메토프롤롤과 조합된 "안지오텐신 II 수용체 차단제"의 용량						
	로사르 탄	발사르 탄	칸데 사르 탄	이르베 사르탄	올메 사르 탄	텔미 사르 탄	에프로 사르탄
25mg	25mg	40mg	4mg	75mg	5mg	20mg	400 mg
50mg	50mg	80mg	8mg	150mg	20mg	40mg	600 mg
100mg	100mg	160mg	16mg	300mg	40mg	80mg	800mg
200mg		320mg	32mg				

[0094]

[0095]

다른 추가의 구체예에서, 본 발명은 25 mg의 서방형의 메토프롤롤과 80 mg의 발사르탄, 25 mg의 서방형의 메토프롤롤과 160 mg의 발사르탄, 50 mg의 서방형의 메토프롤롤과 160 mg의 발사르탄, 50 mg의 서방형의 메토프롤롤과 320 mg의 발사르탄, 100 mg의 서방형의 메토프롤롤과 160 mg의 발사르탄, 및 100 mg의 서방형의 메토프롤롤과 320 mg의 발사르탄의 고정 용량 복합제를 포함하는 1 일 1 회의 치료 상승 작용적 단위 제형을 제공한다.

[0096]

다른 구체예에서, 본 발명의 1 일 1 회의 치료 상승 작용적 약학적 제형이 서방형 메토프롤롤 및 ACE 억제제를 포함할 경우, 제형 중 메토프롤롤 및 ACE 억제제의 양은 각각 약 25 mg 내지 약 200 mg 및 약 1 mg 내지 약 100 mg 범위이다.

[0097]

추가 구체예에서, 1 일 1 회의 치료 상승 작용적 약학적 제형은 하기 조합의 서방형 메토프롤롤 및 ACE 억제제를 포함한다:

메토프롤롤 용량	메토프롤롤과 조합된 "ACE 억제제"의 용량								
	베나제프릴	캅토프릴	에날라프릴	포시노프릴	리시노프릴	페린도프릴	라미프릴	트란돌라프릴	퀴나프릴
25mg	5mg	12.5mg	2.5mg	10mg	2.5mg	2mg	1.25mg	1mg	5mg
50mg	10mg	25mg	5mg	20mg	5mg	4mg	2.5mg	2mg	10mg
100mg	20mg	50mg	10mg	40mg	10mg	8mg	5mg	4mg	20mg
200mg	40mg	100mg	20mg		20mg 40mg		10mg		40mg

[0098]

[0099]

다른 추가의 구체예에서, 본 발명은 25 mg의 서방형의 메토프롤롤과 10 mg의 리시노프릴, 25 mg의 서방형의 메토프롤롤과 20 mg의 리시노프릴, 50 mg의 서방형의 메토프롤롤과 20 mg의 리시노프릴, 50 mg의 서방형의 메토프롤롤과 40 mg의 리시노프릴, 100 mg의 서방형의 메토프롤롤과 20 mg의 리시노프릴, 및 100 mg의 서방형의 메토프롤롤과 40 mg의 리시노프릴의 고정 용량 복합제를 포함하는 1 일 1 회의 치료 상승 작용적 단위 제형을 제공한다.

[0100]

본 발명의 추가의 구체예에서, 1 일 1 회의 치료 상승 작용적 단위 제형은 서방형의 메토프롤롤 및 1 이상의 칼슘 채널 차단제, 1 이상의 안지오텐신 II 수용체 차단제 및 1 이상의 ACE 억제제에서 선택되는 활성 제제의 고정 용량 복합제를 1 이상의 속도 조절 부형제와 함께 포함하며, 여기서 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 II 수용체 차단제 또는 ACE 억제제는 단위 제형으로부터 속방성을 나타낸다.

[0101]

추가에 구체예에서, 본 발명은 서방형의 메토프롤롤 및 1 이상의 칼슘 채널 차단제, 1 이상의 안지오텐신 II 수용체 차단제 및 1 이상의 ACE 억제제에서 선택되는 활성 제제의 고정 용량 복합제를 1 이상의 속도 조절 부형제와 함께 포함하는 1 일 1 회의 심혈관 질환 치료용의 치료 상승 작용적 약학적 제형을 제공한다. 상기 조성물은 1 이상의 속도 조절 부형제로 코팅된 불활성 코어를 포함한다. 이러한 불활성 코어 조성물은 PCT 특허 출원 제 2007110753호 A에 개시되어 있으며, 이를 본 명세서에서 참고로 인용한다.

[0102]

추가에 구체예에서, 본 발명은 서방형의 메토프롤롤 및 1 이상의 칼슘 채널 차단제, 1 이상의 안지오텐신 II 수용체 차단제 및 1 이상의 ACE 억제제에서 선택되는 활성 제제의 고정 용량 복합제를 1 이상의 속도 조절 부형제와 함께 포함하는 1 일 1 회의 심혈관 질환 치료용의 치료 상승 작용적 약학적 제형으로서, 상기 조성물은 용해 매질로서 37°C ± 0.5°C의 pH 6.8 인산염 완충액 500 ml를 이용하여 USP 2형 용해 장치(패들, 50 rpm)에서 방출 속도를 측정시, 메토프롤롤의 6% 미만이 1 시간 이내에 방출되고, 메토프롤롤의 25% 내지 50%가 6 시간 이내에 방출되고, 메토프롤롤의 90% 이상이 20 시간 후에 방출되는 용해 프로파일을 나타내는 제형을 제공한다.

[0103]

본 발명의 몇 개의 구체예에서 언급한 바와 같이, 속도 조절 부형제는 중합체 속도 조절 부형제 또는 비중합체 속도 조절 부형제, 또는 이의 조합이다.

[0104]

적절한 중합체 속도 조절 부형제는 셀룰로오스 유도체; 다가 알콜; 당류, 검 및 이의 유도체; 비닐 유도체, 이의 중합체, 공중합체 또는 혼합물; 말레산 공중합체; 폴리알킬렌 옥시드 또는 이의 공중합체; 아크릴산 중합체 및 아크릴산 유도체; 또는 이의 임의의 조합 중 1 이상에서 선택되지만, 이에 한정되지 않는다.

[0105]

셀룰로오스 유도체는 에틸 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 히드록시에틸 셀룰로오스, 히드록시메틸 셀룰로오스, 히드록시프로필 에틸셀룰로오스, 카르복시메틸에틸 셀룰로오스, 카르복시에틸셀룰로오스, 카르복시메틸 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시에틸메틸 카르복시메틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스(CMC), 메틸히드록시에틸 셀룰로오스, 메틸히드록시프로필 셀룰로오스, 카르복시메틸 설포에틸 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 또는 이의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0106]

다가 알콜은 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 또는 폴리프로필렌 글리콜; 또는 이의 임의의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0107]

당류, 검 및 이의 유도체는 텍스트린, 폴리텍스트린, 텍스트란, 펙틴 및 펙틴 유도체, 알긴산, 알긴산나트륨, 폴리갈락투론산, 크실란, 아라비노크실란, 아라비노갈락탄, 전분, 히드록시프로필 전분, 아밀로오스 및 아밀로

펙틴, CMC 한천; 구아 검, 로커스트 빈 검, 크산탄 검, 카라야 검, 트래거캔스, 카라기난, 아카시아 검, 아라빅 검 또는 겔란 검 등; 또는 이의 임의의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

- [0108] 비닐 유도체, 이의 중합체, 공중합체 또는 혼합물은 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 아세테이트 (8 부 w/w) 및 폴리비닐피롤리돈(2 부 w/w)(Kollidon SR)의 혼합물, 비닐 피롤리돈의 공중합체, 비닐 아세테이트 공중합체, 폴리비닐피롤리돈(PVP); 또는 이의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0109] 폴리알킬렌 옥시드 또는 이의 공중합체는 폴리에틸렌 옥시드, 폴리프로필렌 옥시드, 폴리(옥시에틸렌)-폴리(옥시프로필렌) 블록 공중합체(폴록사머) 또는 이의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0110] 말레산 공중합체는 비닐아세테이트-말레산 무수물 공중합체, 스티렌-말레산 무수물 공중합체, 스티렌-말레산 모노에스테르 공중합체, 비닐메틸에테르-말레산 무수물 공중합체, 에틸렌-말레산 무수물 공중합체, 비닐부틸에테르-말레산 무수물 공중합체, 아세토니트릴-메틸 아크릴레이트-말레산 무수물 공중합체, 부틸 아크릴레이트-스티렌-말레산 무수물 공중합체 등 또는 이의 임의의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0111] 아크릴산 중합체는 카르보폴이라는 브랜드명 하에서 입수 가능한 것들과 같은 임의의 적절한 폴리아크릴산 중합체 또는 카르복시비닐 중합체를 포함한다. 약학적으로 허용되는 아크릴 중합체는 아크릴산 및 메타크릴산 공중합체, 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에톡시에틸 메타크릴레이트, 시아노에틸 메타크릴레이트, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 메타크릴산 알킬아미드 공중합체, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(메타크릴산)(무수물), 메틸 메타크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리아크릴아미드, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리(메타크릴산 무수물) 및 글리시딜 메타크릴레이트 중 1 이상을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0112] 적절한 비중합체 속도 조절 부형제는 지방, 왁스, 지방산, 지방산 에스테르, 장쇄 일가 알콜 또는 이의 에스테르 또는 이의 임의의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0113] 왁스는 장쇄 일가 알콜을 갖는 지방산의 에스테르이다. 천연 왁스는 종종 이러한 에스테르의 혼합물이며, 또한 탄화수소를 포함할 수 있다. 본 발명에 사용되는 왁스는 천연 왁스, 예컨대 동물성 왁스, 식물성 왁스 및 석유 왁스, 파라핀 왁스, 미정질 왁스, 바셀린 왁스, 광물 왁스, 및 합성 왁스를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 구체예는 경랍 왁스, 카나우바 왁스, 일본 왁스, 베이베리 왁스, 아마 왁스, 밀랍, 엘로우 왁스, 중국 왁스, 셀락 왁스, 라놀린 왁스, 사탕수수 왁스, 칸데릴라 왁스, 피마자 왁스, 파라핀 왁스, 미정질 왁스, 경랍 왁스, 카보왁스 등 또는 이의 혼합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0114] 왁스는 또한 글리세롤의 히드록실기 중 1 이상이 지방산으로 치환된, 약 10 내지 약 22 개의 탄소 원자를 갖는 지방산 및 글리세롤로부터 형성된 모노글리세릴 에스테르, 디글리세릴 에스테르, 또는 글리세릴 에스테르(글리세리드), 및 이의 유도체 및 혼합물이다. 본 발명에 사용되는 글리세리드는 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 디스테아레이트, 글리세릴 트리스테아레이트, 글리세릴 디팔미테이트, 글리세릴 트리팔미테이트, 글리세릴 모노팔미테이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 글리세릴 디라우레이트, 글리세릴 트리라우레이트, 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 디도코사노에이트, 글리세릴 트리도코사노에이트, 글리세릴 모노도코사노에이트, 글리세릴 모노카프로에이트, 글리세릴 디카프로에이트, 글리세릴 트리카프로에이트, 글리세릴 모노미리스테이트, 글리세릴 디미리스테이트, 글리세릴 트리미리스테이트, 글리세릴 모노데세노에이트, 글리세릴 디데세노에이트, 글리세릴 트리데세노에이트, 글리세릴 베헤네이트(코프리트), 폴리글리세릴 디이소스테아레이트, 라우로일 마크로콜글리세리드(Gelucire), 올레오일 마크로콜글리세리드, 스테아로일 마크로콜글리세리드, 올레산의 모노글리세리드 및 디글리세리드의 혼합물(Peceol), 또는 이의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0115] 지방산은 수소화 팜커널유, 수소화 낙화생유, 수소화 팜유, 수소화 포도씨유, 수소화 쌀겨유, 수소화 대두유, 수소화 해바라기유, 수소화 피마자유(Lubritab), 수소화 면실유 및 이의 혼합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 다른 지방산은 테산산, 도데산산, 스테아르산, 팔미트산, 라우르산, 미리스트산 등 또는 이의 혼합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0116] 장쇄 일가 알콜은 세틸 알콜, 또는 스테아릴 알콜 또는 이의 혼합물을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0117] 수팽윤성 불활성 코어는 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 전분 또는 이의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0118] 수불용성 불활성 코어는 이산화규소, 유리 입자, 플라스틱 수지 입자 또는 이의 혼합물을 포함할 수 있다.

- [0119] 본 발명의 약학적 제형은 희석제, 결합제, 활택제, 가용화제, 안정화제, 유허제, 봉해제, 완충제, 현탁제, 증점제, 감미제, 향미제 또는 가소제로 이루어진 군에서 선택되는 다른 약학적으로 허용되는 부형제를 더 포함한다.
- [0120] 적절한 희석제의 예는 락토오스, 락토오스 일수화물, 만니톨, 수크로오스, 말토덱스트린, 텍스트린, 말티톨, 소르비톨, 크실리톨, 분말 셀룰로오스, 셀룰로오스 겜, 미정질 셀룰로오스, 전분, 인산칼슘, 또는 금속 탄산염 중 1 이상을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0121] 적절한 결합제의 예는 전분, 겜, 전호화 전분, 폴리비닐 피롤리돈(PVP), 코포비돈, 셀룰로오스 유도체, 예컨대 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 히드록시프로필 셀룰로오스(HPC) 및 카르복시메틸 셀룰로오스(CMC) 및 이의 염을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0122] 적절한 유허제는 1 이상의 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 수소화 식물성유, 스테아르산, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 탈크 및 나트륨 벤조에이트를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0123] 본 발명의 조성물은 콜로이드 실리카, 실리카 겔, 침전형 실리카 또는 이의 조합을 포함하지만, 이에 한정되지 않는 활택제를 포함할 수 있다.
- [0124] 적절한 봉해제는 전분, 크로스카르멜로오스 나트륨, 크로스포비돈 및 나트륨 전분 글리콜레이트 중 1 이상을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0125] 가용화제는 1 이상의 계면 활성제, pH 조정제, 착화제 또는 친수제(hydrotropic agent)를 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0126] 적절한 계면 활성제는 당업자에게 공지된 것들이며, 양쪽성, 비이온성, 양이온성 또는 음이온성 계면 활성제 중 1 이상을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 적절한 계면 활성제는 나트륨 라우릴 설페이트, 모노올레에이트, 모노라우레이트, 모노팔미테이트, 모노스테아레이트 또는 폴리옥시에틸렌 소르비탄의 다른 에스테르, 나트륨 디옥틸설포숙시네이트(DOSS), 레시틴, 스테아릴 알콜, 세토스테아릴 알콜, 콜레스테롤, 폴리옥시에틸렌 피마자유, 폴리옥시에틸렌 지방산 글리세리드, 폴록사머, 크레모포어 RH 40 등 중 1 이상을 포함한다.
- [0127] 적절한 pH 조정제는 완충액, 아미노산 또는 아미노산 당을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0128] 착화제는 시클로덱스트린류의 분자, 예컨대 6 내지 12 개의 글루코오스 단위를 포함하는 시클로덱스트린, 특히 알파-시클로덱스트린, 베타-시클로덱스트린, 감마-시클로덱스트린, 또는 이의 유도체, 예컨대 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린 또는 이의 혼합물을 포함한다. 착화제는 또한 환형 아마이드, 히드록실 벤조산 유도체 뿐 아니라 겐티스산을 포함할 수 있다.
- [0129] 적절한 가소제는 디에틸 프탈레이트, 트리에틸 시트레이트, 아세틸 트리부틸 시트레이트, 디부틸 프탈레이트, 트리아세틴, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜 중 1 이상을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0130] 용매는 디클로로메탄, 아세톤, 에탄올, 메탄올, 이소프로필 알콜, 물 또는 이의 혼합물 중 1 이상을 포함한다.
- [0131] 적절한 완충제는 PEG 및 콜로이드 이산화규소 중 1 이상을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0132] 적절한 증점제 또는 점도 조정제는 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 미정질 셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 알기네이트, 카라기난, 크산탄 겜, 아카시아, 트래거캔스, 로커스트 빈 겜, 구아 겜, 카르복시폴리메틸렌, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 알콜, 폴록사머, 마그네슘 알루미늄 실리케이트(veegum), 벤토나이트, 핵토라이트, 포비돈, 말티톨, 키토산 또는 이의 조합 등 중 1 이상을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0133] 보존제는 나트륨 벤조에이트, 소르베이트, 예컨대 칼륨 소르베이트, 에데테이트의 염(에틸렌디아민테트라아세트산의 염 또는 EDTA, 예컨대 나트륨 에데테이트로도 공지됨), 염화벤잘디올, 파라벤 등을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0134] 본 발명의 제제는 제형으로 제제화시 현탁액의 안정성 및/또는 상용성을 증가시키기 위해 1 이상의 안정화제를 임의로 포함한다. 적절한 안정화제는 현탁제, 응집제, 증점제, 겔화제, 완충제, 산화 방지제, 보존제, 향균제 및 이의 혼합물이다. 이상적으로는, 상기 제제는 현탁된 입자의 비가역적 응집을 최소화시키고, 적절한 유허 특성을 유지시켜 제조 공정을 용이하게 하는, 예컨대 제제가 용이하게 펄핑되어 소정 용기에 충전될 수 있도록 보장하는 작용을 한다.

- [0135] 적절한 현탁제는 셀룰로오스 유도체, 클레이, 천연 검, 합성 검 또는 당업계에 공지된 다른 제제 중 1 이상을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 구체적인 현탁제는 예컨대 미정질 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 분말 셀룰로오스, 에틸메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 에틸히드록시 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 아타풀자이트(attapulgit), 벤토나이트, 헥토라이트, 몬모틸로나이트, 실리카 겔, 흙드 이산화규소, 콜로이드 이산화규소, 아카시아, 한천, 카라기난, 구아 검, 로커스트 빈 검, 펙틴, 나트륨 알기네이트, 프로필렌 글리콜 알기네이트, 타마린드 검, 크산탄 검, 카르보머, 포비돈, 나트륨 전분 글리콜레이트, 전분, 트래거캔스, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 알루미늄 실리케이트, 마그네슘 실리케이트, 젤라틴, 글리시리진 등 중 1 이상을 포함한다. 이들 현탁제는 현탁액에 상이한 유동 특성을 더 부여할 수 있다. 현탁액의 유동 특성은 뉴턴성, 가소성, 유사 가소성, 틱소트로픽성 또는 이의 조합일 수 있다. 현탁제의 혼합물은 또한 유동 특성 및 점도를 최적화하기 위해 사용될 수 있다.
- [0136] 적절한 완충제는 IA족 금속의 중탄산염, 알칼리 토금속 완충제, 아미노산, 아미노산의 산 염, 아미노산의 알칼리 염 및 상기 중 임의의 것의 조합 중 1 이상을 포함할 수 있지만, 이에 한정되지 않는다.
- [0137] 또한, 본 발명의 조성물은 시트르산, 락트산, 말산, 숙신산, 아스코르브산, 아디프산, 푸마르산, 타르타르산과 같은 타액 자극제; 말티톨, 모노멘틸 숙시네이트, 울트라콜과 같은 정량제; 검, 한천과 같은 안정화제; 아크릴 중합체, 아크릴레이트의 공중합체, 셀룰로오스, 수지와 같은 맛 차폐제; 이산화티탄, 천연 식물 킬러, 식품, 약물 및 화장품 용도에 적절한 염료와 같은 착색제; 알파-토코페롤, 시트르산, 부틸화 히드록시톨루엔, 부틸화 히드록시아니솔, 아스코르브산, 푸마르산, 말산, 나트륨 아스코르베이트 또는 아스코르브산 팔미테이트와 같은 보존제, 또는 시트르산, 타르타르산, 중탄산나트륨, 탄산나트륨과 같은 발포제 등과 같은 당업계에 공지된 통상적인 보조제를 임의로 포함한다.
- [0138] 본 발명의 제형은 정제, 캡슐, 과립, 정제 내 정제, 구강 봉쇄 정제, 펠렛, 캡슐 내 정제, 캡슐 내 과립/펠렛, 이층 정제, 삼층 정제, 인레이 정제 또는 현탁액의 형태일 수 있다.
- [0139] 본 발명의 정제 내 정제 제형은 메토프롤롤과 1 이상의 속도 조절 부형제를 압축하여 코어 정제를 형성시키는 단계; 및 1 이상의 칼슘 채널 차단제 또는 1 이상의 안지오텐신 수용체 차단제 또는 1 이상의 ACE 억제제를 임의로 1 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 함께 상기 코어 정제 위에 압축하여 압축된 외부 정제를 형성하는 단계에 의해 제조할 수 있다.
- [0140] 구체예에서, 정제 내 정제 제형은 메토프롤롤과 속도 조절 부형제 및 다른 약학적으로 허용되는 부형제를 블렌딩하여 제조한다. 제조된 블렌드를 압축하여 코어 정제를 형성시킨다. 별도로, 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 수용체 차단제, 또는 ACE 억제제를 1 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 블렌딩한다. 상기 블렌드의 일부를 다이에 넣고, 코어 정제를 블렌드의 중앙에 놓고, 나머지 블렌드를 다이에 채우고, 메토프롤롤 정제가 내부 정제를 형성하고 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 수용체 차단제 또는 ACE 억제제가 외부 정제를 형성하도록 압축한다.
- [0141] 본 발명의 1 일 1 회 제형은 또한 메토프롤롤과 1 이상의 속도 조절 부형제를 압축하여 코어를 형성하고, 1 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 함께 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 수용체 차단제 및 ACE 억제제에서 선택되는 활성 제제로 외부 코팅을 형성하여 제조할 수 있다.
- [0142] 다른 구체예에서, 1 일 1 회 제형은 메토프롤롤과 속도 조절 부형제 및 1 이상의 다른 약학적으로 허용되는 부형제를 블렌딩하여 제조한다. 제조된 블렌드를 압축하여 정제를 형성시킨다. 그 다음, 형성된 정제를 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 수용체 차단제 및 ACE 억제제에서 선택되는 제제를 포함하는 분산액으로 코팅하고, 1 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 함께 적절한 용매계에 용해 또는 분산시킨다. 외부 코팅은 메토프롤롤 정제를 완전히 또는 부분적으로 둘러쌀 수 있다.
- [0143] 다른 구체예에서, 1 일 1 회 제형은 2 부분을 1 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 블렌딩한 후 압축하여 제조할 수 있다. 제1 부분은 불활성 코어를 용매 중 메토프롤롤의 용액 또는 현탁액으로 코팅하여 제조할 수 있다. 메토프롤롤 약물층을 1 이상의 방출 제어층(들)으로 더 코팅한다. 불활성 코어 위에 임의로 1 이상의 속도 조절층과 함께 1 이상의 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 수용체 차단제 또는 ACE 억제제를 코팅하여 제2 부분을 제조할 수 있다.
- [0144] 다른 구체예에서, 1 일 1 회 제형은 2 부분을 1 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 블렌딩한 후 압축하여 제조할 수 있다. 제1 부분은 메토프롤롤, 1 이상의 속도 조절 부형제를 용매 중에 포함하는 분산액으로 불활성 코어를 코팅하여 제조하였다. 코팅된 내부 코어를 1 이상의 속도 조절층 또는 밀봉 코트(seal coat)로 추가로 코

팅할 수 있다. 용매 중에 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 수용체 차단제 또는 ACE 억제제를 포함하는 분산액으로 불활성 코어를 코팅하여 제2 부분을 제조하였다.

[0145] 구체예에서, 1 일 1 회 제형은 서방형 메토프롤롤을 1 이상의 속도 조절 부형제와 함께 포함하는 정제를 포함할 수 있는데, 여기서 정제는 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 수용체 차단제, 또는 ACE 억제제 및 임의로 다른 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 다른 층에 인레이된다.

[0146] 추가의 구체예에서, 인레이된 제형은 메토프롤롤을 속도 조절 부형제 및 다른 약학적으로 허용되는 부형제와 블렌딩하여 제조할 수 있다. 제조된 블렌드를 압축하여 코어 정제를 형성하였다. 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 수용체 차단제 및 ACE 억제제에서 선택되는 1 이상의 제제를 별도로 1 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 블렌딩한다. 상기 블렌드의 일부를 다이에 넣고, 메토프롤롤 정제의 상부 표면이 압축 후 완전히 노출되는 방식으로 코어 정제를 놓는다.

[0147] 추가의 구체예에서, 1 일 1 회 제형은 서방형 메토프롤롤을 1 이상의 속도 조절 부형제와 함께 포함하는 제1 층, 및 1 이상의 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 수용체 차단제 또는 ACE 억제제, 1 이상의 약학적으로 허용되는 부형제 및 임의로 속도 조절 부형제를 포함하는 제2 층을 이층 정제로 압축하여 제조할 수 있다.

[0148] 추가의 구체예에서, 이층 제형은 메토프롤롤을 속도 조절 부형제 및 다른 약학적으로 허용되는 부형제와 블렌딩하여 제조한다. 제조된 블렌드를 압축하여 제1 층을 형성시킨다. 이 제1 층 위에, 칼슘 채널 차단제, 안지오텐신 수용체 차단제 또는 ACE 억제제를 1 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 함께 포함하는 블렌드를 압축하여 이층 정제를 형성시킨다.

[0149] 본 발명은 고혈압, 울혈 심부전, 앙기나, 심근 경색증, 동맥 경화증, 당뇨 신장병, 당뇨병성 심근증, 신부전, 말초혈관병, 좌심실 비대, 인지 기능 장애 및 만성 심장 기능 상실에서 선택되는 1 이상의 질환의 치료 방법으로서, 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 본 발명의 약학적 제형을 투여하는 것을 포함하는 방법을 더 제공한다.

[0150] 다른 측면에서, 본 발명은 고혈압의 치료 방법으로서, 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 본 발명의 약학적 제형을 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0151] 구체예에서, 울혈 심부전의 치료 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 본 발명의 약학적 제형을 투여하는 것을 포함한다.

[0152] 다른 구체예에서, 심근 경색증의 치료 방법은 이러한 치료를 필요로 하는 환자에게 본 발명의 약학적 제형을 투여하는 것을 포함한다.

[0153] 하기 제공된 실시예는 본 발명의 구체예를 예시하는 역할을 한다. 그러나, 이는 본 발명의 범위를 제한하려 하는 것이 아니다.

[0154] 실시예 1: 메토프롤롤 속시네이트 ER/암로디핀 베실레이트 정제

표 1

메토프롤롤 속시네이트 ER/아몰디핀 베실레이트; Eq 50 mg 타르트레이트/10 mg

단계	성분	% w/w
밀봉 코트 I	미정질 셀룰로오스 구체	0.1-20
	에틸 셀룰로오스	0.01-10
	트리에틸 시트레이트	0.001-5
약물 층상화 (메토프롤롤 속시네이트)	메토프롤롤 속시네이트	2-70
	오파드리 클리어	0.1-20
서방 코팅 -I	에틸 셀룰로오스	0.1-20
	오파드리 클리어	0.1-20
서방 코팅 -II	유드라짓 L30-D55	0.1-20
	트리에틸 시트레이트	0.001-5
	탈크	0.1-20
밀봉 코트 II	오파드리 클리어	0.1-20
PEG 코팅	폴리에틸렌 글리콜	0.1-20
약물의 첨가 (아몰디핀 베실레이트) 및 정제화	아몰디핀 베실레이트	0.1-30
	프로솔브 SMCC 90	10-75
	나트륨 전분 글리콜레이트	0.1-20
	폴리에틸렌 글리콜	0.1-20
	나트륨 스테아릴 푸마레이트	0.1-5
막 코팅	오파드리 화이트	0.1-10

[0155]

[0156] 절차:

[0157] 미정질 셀룰로오스 구체에 에틸 셀룰로오스의 밀봉 코트 I을 제공하였다. 이들 밀봉 코팅된 펠렛에 수성 용매계 중 결합제로 메토프롤롤 속시네이트 층상화 처리를 하였다. 약물 층상화된 펠렛에 에틸 셀룰로오스 및 오파드리를 사용하여 서방 코팅-I을 제공하였다. 가스제, 트리에틸 시트레이트 및 탈크를 사용하여 유드라짓의 서방 코팅-II를 제공하였다. 서방 코팅된 펠렛에 밀봉 코트-II를 제공한 후 적절한 용매계 중 PEG 코팅을 제공하였다. 이들 PEG 코팅된 펠렛을 프로솔브, 아몰디핀 베실레이트, 크로스카멜로오스 나트륨, PEG 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트와 블렌딩하고, 정제로 압축하였다. 코어 정제에 오파드리 코트를 제공하였다.

[0158] 실시예 1로부터 얻어진 정제에 대해 용해 연구를 실시하였다. 실시된 용해 연구의 결과를 표 2에 제공한다.

**표 2**

용해 프로파일

메토프롤롤 속시네이트의 용해		아몰디핀의 용해	
방법: 500 ml 의 pH 6.8 인산염 완충액, 50 rpm 에서 USP II 장치		방법: 500 ml 의 pH 0.01N HCl, 75 rpm 에서 USP II 장치	
시점 (시간)	용해된 약물 %	시점 (분)	용해된 약물 %
1	6	10	89
2	10	20	95
4	24	30	96
6	40	45	97
8	53	60	98
10	66	-	-
12	75	-	-
16	88	-	-
20	95	-	-
24	98	-	-

[0159]

[0160] 실시예 2: 메토프롤롤 속시네이트 ER/아몰디핀 베실레이트 정제

표 3

메토프롤롤 속시네이트 ER/아몰디핀 베실레이트; Eq 25mg 타르트레이트/2.5 mg

단계	성분	% w/w
밀봉 코트 I	미정질 셀룰로오스 구체	0.1-20
	에틸 셀룰로오스	0.01-10
	트리에틸 시트레이트	0.001-5
약물 층상화 (메토프롤롤 속시네이트)	메토프롤롤 속시네이트	2-70
	오파드리 클리어	0.1-20
서방 코팅 -I	에틸 셀룰로오스	0.1-20
	오파드리 클리어	0.1-20
서방 코팅 -II	유드라짓 L30-D55	0.1-20
	트리에틸 시트레이트	0.001-5
	탈크	0.1-20
밀봉 코트 II	오파드리 클리어	0.1-20
약물 층상화 (아몰디핀 베실레이트)	아몰디핀 베실레이트	0.1-25
	오파드리 클리어	0.1-40
PEG 코팅	폴리에틸렌 글리콜	0.1-10
정제화	프로솔브 SMCC 90	10-60
	크로스카멜로오스 나트륨	0.5-15
	폴리에틸렌 글리콜	0.1-10
	나트륨 스테아릴 푸마레이트	0.01-5
막 코팅	오파드리 화이트	0.1-10

[0161]

[0162] 절차:

[0163] 미정질 셀룰로오스 구체에 에틸 셀룰로오스의 밀봉 코트 I을 제공하였다. 이들 밀봉 코팅된 펠렛에 수성 용매계 중 결합제로 메토프롤롤 속시네이트 층상화 처리를 하였다. 약물 층상화된 펠렛에 에틸 셀룰로오스 및 오파드리를 사용하여 서방 코팅-I을 제공하였다. 가소제, 트리에틸 시트레이트 및 탈크를 사용하여 유드라짓의 서방 코팅-II를 제공하였다. 서방 코팅된 펠렛에 밀봉 코트-II를 제공한 후, 아몰디핀 베실레이트의 약물 층상화 및 적절한 용매계 중 PEG 코팅을 제공하였다. 이들 PEG 코팅된 펠렛을 프로솔브, 크로스카멜로오스 나트륨, PEG 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트와 블렌딩하고, 정제로 압축하였다. 코어 정제에 오파드리 코트를 제공하였다.

[0164] 실시예 2로부터 얻어진 정제에 대해 용해 연구를 실시하였다. 실시된 용해 연구의 결과를 표 4에 제공한다.

**표 4**

용해 프로파일

메토프롤롤 속시네이트의 용해		아몰디핀의 용해	
방법: 500 ml 의 pH 6.8 인산염 완충액, 50 rpm 에서 USP II 장치		방법: 500 ml 의 pH 0.01N HCl, 75 rpm 에서 USP II 장치	
시점 (시간)	용해된 약물 %	시점 (분)	용해된 약물 %
1	6	10	84
2	9	20	94
4	25	30	98
6	39	45	99
8	61	60	99
10	68	-	-
12	81	-	-
16	92	-	-
20	98	-	-
24	99	-	-

[0165]

[0166] 실시예 3: 메토프롤롤 속시네이트 ER/아몰디핀 베실레이트 정제

표 5

메토프롤롤 속시네이트 ER/아몰디핀 베실레이트; Eq 25mg 타르트레이트/5 mg

단계	성분	% w/w
밀봉 코트 I	미정질 셀룰로오스 구체	0.1-20
	에틸 셀룰로오스	0.01-10
	트리에틸 시트레이트	0.001-5
약물 층상화 (메토프롤롤 속시네이트)	메토프롤롤 속시네이트	2-70
	오파드리 클리어	0.1-20
서방 코팅 -I	에틸 셀룰로오스	0.1-20
	오파드리 클리어	0.1-20
서방 코팅 -II	유드라짓 L30-D55	0.1-20
	트리에틸 시트레이트	0.001-5
	탈크	0.1-20
밀봉 코트 II	오파드리 클리어	0.1-20
PEG 코팅	폴리에틸렌 글리콜	0.1-10
정제화	프로솔브 SMCC 90	10-60
	크로스카멜로오스 나트륨	0.5-15
	폴리에틸렌 글리콜	0.1-10
	나트륨 스테아릴 푸마레이트	0.01-5
약물 층상화 (아몰디핀 베실레이트)	아몰디핀 베실레이트	0.1-50
	오파드리 클리어	0.1-25
막 코팅	오파드리 화이트	0.1-10

[0167]

[0168] 절차:

[0169] 미정질 셀룰로오스 구체에 에틸 셀룰로오스의 밀봉 코트 I을 제공하였다. 이들 밀봉 코팅된 펠렛에 수성 용매계 중 결합제로 메토프롤롤 속시네이트 층상화 처리를 하였다. 약물 층상화된 펠렛에 에틸 셀룰로오스 및 오파드리를 사용하여 서방 코팅-I을 제공하였다. 가소제, 트리에틸 시트레이트 및 탈크를 사용하여 유드라짓의 서방 코팅-II를 제공하였다. 서방 코팅된 펠렛에 밀봉 코트-II를 제공한 후 적절한 용매계 중 PEG 코팅을 제공하였다. 이들 PEG 코팅된 펠렛을 프로솔브, 크로스카멜로오스 나트륨, PEG 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트와 블렌딩하고, 정제로 압축하였다. 제조된 메토프롤롤 속시네이트 코어 정제를 결합제로서 오파드리를 사용하여 아몰디핀 베실레이트로 코팅하였다. 제조된 코트 정제에 오파드리 코트를 제공하였다.

[0170] 실시예 3으로부터 얻어진 정제에 대해 용해 연구를 실시하였다. 실시된 용해 연구의 결과를 표 6에 제공한다.

표 6

용해 프로파일

메토프롤롤 숙시네이트의 용해		아몰디핀의 용해	
방법: 500 ml 의 pH 6.8 인산염 완충액, 50 rpm 에서 USP II 장치		방법: 500 ml 의 pH 0.01N HCl, 75 rpm 에서 USP II 장치	
시점 (시간)	용해된 약물 %	시점 (분)	용해된 약물 %
1	3	10	91
2	6	20	98
4	22	30	100
6	38	45	100
8	61	60	101
10	67	-	-
12	77	-	-
16	89	-	-
20	98	-	-
24	100	-	-

[0171]

[0172] 실시예 4: 메토프롤롤 숙시네이트 ER/발사르탄 정제; Eq 25 mg 타르트레이트/160 mg

표 7

메토프롤롤 속시네이트 ER/발사르탄 정제 조성물

성분	단계	성분	%w/w
정제 I (내부 코어)	밀봉 코트 I	미정질 셀룰로오스 구체	0.1-20
		에틸 셀룰로오스	0.01-20
		트리에틸 시트레이트	0.001-1
	약물 층상화 (메토프롤롤 속시네이트)	메토프롤롤 속시네이트	2-70
		오파드리 클리어	0.1-10
	서방 코팅 -I	에틸 셀룰로오스	0.1-30
		오파드리 클리어	0.1-10
	서방 코팅 -II	유드라짓 L30-D55	0.1-10
		트리에틸 시트레이트	0.001-5
		탈크	0.1-10
	밀봉 코트 II	오파드리 클리어	0.1-10
	PEG 코팅	폴리에틸렌 글리콜	0.1-10
	블렌딩	프로솔브 SMCC 90	10-80
		크로스카멜로오스 나트륨	0.5-15
폴리에틸렌 글리콜		0.1-10	
나트륨 스테아릴 푸마레이트		0.01-5	
정제 II (외부 부분)	과립화	발사르탄	5-70
		미정질 셀룰로오스	5-40
		히프로멜로오스	0.1-20
		크로스포비돈	0.1-10
		이산화규소	0.1-10
		마그네슘 스테아레이트	0.1-5
코팅	막 코팅	오파드리 화이트	0.1-10

[0173]

[0174] 절차:

[0175] 공정은 에틸 셀룰로오스의 밀봉 코트 I이 제공된 미정질 셀룰로오스 구체를 사용하여 코어 정제를 제조하는 정제 내 정제(tab-in-tab) 기술을 수반하였다. 이들 밀봉 코팅된 펠렛에 수성 용매계 중 결합제로 메토프롤롤 속시네이트 층상화 처리를 하였다. 약물 층상화된 펠렛에 에틸 셀룰로오스 및 오파드리를 사용하여 서방 코팅-I을 제공하였다. 가소제, 트리에틸 시트레이트 및 탈크를 사용하여 유드라짓의 서방 코팅-II를 제공하였다. 서방 코팅된 펠렛에 밀봉 코트-II를 제공한 후 적절한 용매계 중 PEG 코팅을 제공하였다. 이들 PEG 코팅된 펠렛을 프로솔브, 크로스카멜로오스 나트륨, PEG 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트와 블렌딩하여 코어 정제를 얻었다. 발사르탄을 미정질 셀룰로오스, 히프로멜로오스, 크로스포비돈, 이산화규소 및 윤활제, 마그네슘 스테아레이트와 블렌딩하여 정제 내 정제의 외부 부분을 제조하였다. 양쪽 블렌드를 사용하여 정제 내 정제 체제를 제조하였다. 제

조된 메토프롤롤 숙시네이트/발사르탄 정제를 오파드리로 코팅하였다.

[0176] 실시예 4로부터 얻어진 정제에 대해 용해 연구를 실시하였다. 실시된 용해 연구의 결과를 표 8에 제공한다.

**표 8**

용해 프로파일

메토프롤롤 숙시네이트의 용해		발사르탄의 용해	
방법: 500 ml 의 pH 6.8 인산염 완충액, 50 rpm 에서 USP II 장치		방법: 1000ml 의 pH 6.8 인산염 완충액, 50 rpm 에서 USP II 장치	
시점 (시간)	용해된 약물 %	시점 (분)	용해된 약물 %
1	5	10	75
2	7	20	86
4	21	30	99
6	39	45	99
8	61	60	100
10	68	-	-
12	76	-	-
16	90	-	-
20	98	-	-
24	98	-	-

[0177]

[0178] 실시예 5: 메토프롤롤 숙시네이트 ER/발사르탄 정제; Eq 25 mg 타르트레이트/80 mg

표 9

메토프롤롤 속시네이트 ER/발사르탄 정제 조성물

성분	단계	성분	% w/w
정제 I (내부 코어)	밀봉 코팅 I	미정질 셀룰로오스 구체	0.1-20
		에틸 셀룰로오스	0.01-20
		트리에틸 시트레이트	0.001-1
	약물 증상화 (메토프롤롤 속시네이트)	메토프롤롤 속시네이트	2-70
		오파드리 클리어	0.1-10
	서방 코팅 -I	에틸 셀룰로오스	0.1-30
		오파드리 클리어	0.1-10
	서방 코팅 -II	유드라짓 L30-D55	0.1-10
		트리에틸 시트레이트	0.001-5
		탈크	0.1-10
	밀봉 코팅 II	오파드리 클리어	0.1-10
	PEG 코팅	폴리에틸렌 글리콜	0.1-10
	블렌딩	프로솔브 SMCC 90	10-80
		크로스카멜로오스 나트륨	0.5-15
폴리에틸렌 글리콜		0.1-10	
나트륨 스테아릴 푸마레이트		0.01-5	
정제 II (외부 부분)	과립화	발사르탄	5-70
		미정질 셀룰로오스	5-40
		히프로멜로오스	0.1-20
		크로스포비돈	0.1-10
		이산화규소	0.1-10
		마그네슘 스테아레이트	0.1-5

[0179]

[0180]

절차:

[0181]

공정은 코어로서 적절한 용매계를 사용하여 밀봉 코팅 I이 제공된 미정질 셀룰로오스를 사용하여 코어 정제를 제조한 인레이 정제를 수반하였다. 이들 밀봉 코팅된 펠렛에 수성 용매계 중 결합제로 메토프롤롤 속시네이트 증상화 처리를 하였다. 약물 증상화된 펠렛에 에틸 셀룰로오스 및 오파드리를 사용하여 적절한 용매계 중 서방 코팅-I을 제공하였다. 가소제, 트리에틸 시트레이트 및 탈크를 사용하여 유드라짓의 서방 코팅-II를 제공하였다. 서방 코팅 펠렛에 밀봉 코팅-II를 제공한 후, 적절한 용매계 중 PEG 코팅을 제공하였다. 이들 PEG 코팅된 펠렛을 프로솔브, 크로스카멜로오스 나트륨, PEG 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트와 블렌딩하여 코어 정제를 얻었다. 발사르탄을 미정질 셀룰로오스, 히프로멜로오스, 크로스포비돈, 이산화규소와 함께 과립화한 후 윤활제, 마그네슘 스테아레이트를 첨가하여 인레이 정제의 외부 부분을 제조하였다. 양쪽 블렌드를 사용하여 인

레이 정제를 제조하였다.

[0182] 실시예 5로부터 얻어진 정제에 대해 용해 연구를 실시하였다. 실시된 용해 연구의 결과를 표 10에 제공한다.

**표 10**

용해 프로파일

메토프롤롤 숙시네이트의 용해		발사르탄의 용해	
방법: 500 ml의 pH 6.8 인산염 완충액, 50 rpm 에서 USP II 장치		방법: 1000ml의 pH 6.8 인산염 완충액, 50 rpm 에서 USP II 장치	
시점 (시간)	용해된 약물 %	시점 (분)	용해된 약물 %
1	4	10	76
2	7	20	84
4	22	30	96
6	44	45	98
8	61	60	98
10	71	-	-
12	80	-	-
16	94	-	-
20	99	-	-
24	100	-	-

[0183]

[0184] 실시예 6: 메토프롤롤 숙시네이트 ER/발사르탄 캡슐; Eq 50 mg 타르트레이트/80 mg

표 11

메토프롤롤 숙시네이트 ER/발사르탄 정제 조성물

성분	단계	성분	% w/w
메토프롤롤 숙시네이트 ER 펠렛	밀봉 코트 I	미정질 셀룰로오스 구체	0.1-20
		에틸 셀룰로오스	0.01-20
		트리에틸 시트레이트	0.001-1
	약물 층상화 (메토프롤롤 숙시네이트)	메토프롤롤 숙시네이트	2-70
		오파드리 클리어	0.1-10
	서방 코팅 -I	에틸 셀룰로오스	0.1-30
		오파드리 클리어	0.1-10
	서방 코팅 -II	유드라짓 L30-D55	0.1-10
		트리에틸 시트레이트	0.001-5
		탈크	0.1-10
밀봉 코트 II	오파드리 클리어	0.1-10	
윤활화	탈크	0.05-5	
발사르탄 과립	과립화	발사르탄	5-50
		미정질 셀룰로오스	1-40
		포비돈	0.1-10
		크로스포비돈	10-50
		마그네슘 스테아레이트	1-5

[0185]

[0186] 절차:

[0187] 미정질 셀룰로오스 구체에 에틸 셀룰로오스의 밀봉 코트 I을 제공하였다. 이들 밀봉 코팅된 펠렛에 수성 용매계 중 결합제로 메토프롤롤 숙시네이트 층상화 처리를 하였다. 약물 층상화된 펠렛에 에틸 셀룰로오스 및 오파드리 클리어를 사용하여 서방 코팅-I을 제공하였다. 가소제, 트리에틸 시트레이트 및 탈크를 사용하여 유드라짓의 서방 코팅-II를 제공하였다. 서방 코팅된 펠렛에 밀봉 코트-II를 제공한 후, 밀봉 코팅 II를 제공하여 메토프롤롤 숙시네이트 ER 펠렛을 얻었다. 결합제로서 포비돈을 사용하여 발사르탄, 미정질 셀룰로오스 및 크로스포비돈을 습식 과립화한 후, 건조 및 마그네슘 스테아레이트로의 윤활화에 의해 발사르탄 과립을 제조하였다.

[0188] 실시예 6으로부터 얻어진 정제에 대해 용해 연구를 실시하였다. 실시된 용해 연구의 결과를 표 12에 제공한다.

**표 12**

용해 프로파일

메토프롤롤 숙시네이트의 용해		발사르탄의 용해	
방법: 500 ml 의 pH 6.8 인산염 완충액, 50 rpm 에서 USP II 장치		방법: 1000ml 의 pH 6.8 인산염 완충액, 50 rpm 에서 USP II 장치	
시점 (시간)	용해된 약물 %	시점 (분)	용해된 약물 %
1	3	10	74
2	7	20	85
4	24	30	94
6	38	45	97
8	60	60	98
10	66	-	-
12	77	-	-
16	89	-	-
20	97	-	-
24	99	-	-

[0189]

[0190] 실시예 7: 메토프롤롤 숙시네이트 ER/리시노프릴 ER 캡슐

표 13

메토프롤롤 숙시네이트 ER/리시노프릴 ER 캡슐; Eq 50mg 타르트레이트/5 mg

성분	단계	성분	% w/w
메토프롤롤 숙시네이트 ER 펠렛	밀봉 코트 I	미정질 셀룰로오스 구체	0.1-20
		에틸 셀룰로오스	0.01-20
		트리에틸 시트레이트	0.001-1
	약물 층상화 (메토프롤롤 숙시네이트)	메토프롤롤 숙시네이트	2-40
		오파드리 클리어	0.1-10
	서방 코팅 -I	에틸 셀룰로오스	0.1-30
		오파드리 클리어	0.1-10
	서방 코팅 -II	유드라짓 L30-D55	0.1-10
		트리에틸 시트레이트	0.001-5
		탈크	0.1-10
밀봉 코트 II	오파드리 클리어	0.1-10	
윤활화	탈크	0.1-10	
리시노프릴 펠렛	약물 층상화 (리시노프릴)	미정질 셀룰로오스 구체	0.1-10
		리시노프릴	0.1-25
		오파드리 클리어	0.1-10
		탈크	0.1-10
	윤활화	탈크	0.01-5

[0191]

[0192]

절차:

[0193]

미정질 셀룰로오스 구체에 에틸 셀룰로오스의 밀봉 코트 I을 제공하였다. 이들 밀봉 코팅된 펠렛에 수성 용매계 중 결합제로 메토프롤롤 숙시네이트 층상화 처리를 하였다. 약물 층상화된 펠렛에 에틸 셀룰로오스 및 오파드리를 사용하여 서방 코팅-I을 제공하였다. 가소제, 트리에틸 시트레이트 및 탈크를 사용하여 유드라짓의 서방 코팅을 제공하였다. 서방 코팅된 II 펠렛에 밀봉 코트-II를 제공한 후, 밀봉 코트 II 및 탈크로의 윤활화를 제공하여 메토프롤롤 숙시네이트 ER 펠렛을 얻었다.

[0194]

얻어진 리시노프릴 펠렛에, 미정질 셀룰로오스 구체를 결합제로서의 오파드리와 함께 리시노프릴로 직접 코팅하였다. 이들 약물 층상화 펠렛을 탈크로 윤활화하고, 빈 경질 젤라틴 캡슐에 메토프롤롤 숙시네이트 ER 펠렛으로 채웠다.

[0195]

실시에 7로부터 얻어진 캡슐에 대해 용해 연구를 실시하였다. 실시된 용해 연구의 결과를 표 14에 제공한다.

표 14

용해 연구

메토프롤롤 숙시네이트의 용해		리시노프릴의 용해	
방법: 500 ml 의 pH 6.8 인산염 완충액, 50 rpm 에서 USP II 장치		방법: 900ml 의 0.1N HCl, 50 rpm 에서 USP II 장치	
시점 (시간)	용해된 약물 %	시점 (분)	용해된 약물 %
1	4	10	86
2	6	20	98
4	20	30	98
6	34	45	99
8	60	60	99
10	66	-	-
12	76	-	-
16	89	-	-
20	97	-	-
24	100	-	-

[0196]

[0197]

실시예 8: 메토프롤롤 숙시네이트 ER/에날라프릴 말레에이트 정제

표 15

메토프롤롤 속시네이트 ER/에날라프릴 말레에이트 정제; Eq 50mg 타르트레이트/10 mg

단계	성분	%w/w
밀봉 코트 I	미정질 셀룰로오스 구체	0.1-20
	에틸 셀룰로오스	0.01-20
	트리에틸 시트레이트	0.001-5
약물 층상화 (메토프롤롤 속시네이트)	메토프롤롤 속시네이트	2-70
	오파드리 클리어	0.1-20
서방 코팅 -I	에틸 셀룰로오스	0.1-30
	오파드리 클리어	0.1-20
서방 코팅 -II	유드라짓 L30-D55	0.1-20
	트리에틸 시트레이트	0.001-5
	탈크	0.1-20
밀봉 코트 II	오파드리 클리어	0.1-20
PEG 코팅	폴리에틸렌 글리콜	0.1-20
과립화	에날라프릴 말레에이트	0.1-30
	락토오스	1-40
	중탄산나트륨	0.1-30
	옥수수 전분	0.1-10
블렌딩 및 정제화	프로솔브 SMCC 90	10-80
	전호화 전분	0.1-20
	폴리에틸렌 글리콜	0.1-20
	나트륨 스테아릴 푸마레이트	0.01-10
막 코팅	오파드리 화이트	0.1-10

[0198]

[0199] 절차:

[0200] 미정질 셀룰로오스 구체에 에틸 셀룰로오스의 밀봉 코트 I을 제공하였다. 이들 밀봉 코팅된 펠렛에 수성 용매계 중 결합제로 메토프롤롤 속시네이트 층상화 처리를 하였다. 약물 층상화된 펠렛에 에틸 셀룰로오스 및 오파드리를 사용하여 서방 코팅-I을 제공하였다. 가소제, 트리에틸 시트레이트 및 탈크를 사용하여 유드라짓의 서방 코팅-II를 제공하였다. 서방 코팅된 펠렛에 밀봉 코트-II를 제공한 후 적절한 용매계 중 PEG 코팅을 제공하였다. 별도로, 에날라프릴 말레에이트를 락토오스와 혼합하고, 중탄산나트륨으로 처리하였다. 중탄산나트륨 처리된 블렌드를 그 다음 전분 페이스트를 사용하여 과립화하였다. 메토프롤롤 속시네이트 PEG 코팅된 펠렛을 에날라프릴 말레에이트 과립, 프로솔브, 전호화 전분, PEG 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트와 블렌딩하고, 정제로 압축하였다. 코어 정제에 오파드리 코트를 제공하였다.

[0201] 실시예 8로부터 얻어진 정제에 대해 용해 연구를 실시하였다. 실시된 용해 연구의 결과를 표 16에 제공한다.

표 16

용해 연구

메토프롤롤 숙시네이트의 용해		에날라프릴 말레에이트의 용해	
방법: 500 ml 의 pH 6.8 인산염 완충액, 50 rpm 에서 USP II 장치		방법: 900 ml 의 pH 6.8 인산염 완충액, 50 rpm 에서 USP II 장치.	
시점 (시간)	용해된 약물 %	시점 (분)	용해된 약물 %
1	6	10	89
2	10	20	95
4	24	30	96
6	40	45	97
8	53	60	98
10	66	-	-
12	75	-	-
16	88	-	-
20	95	-	-
24	98	-	-

[0202]

[0203]

실시예 9: 메토프롤롤 숙시네이트 ER/에날라프릴 말레에이트 정제

표 17

메토프롤롤 속시네이트 ER/에날라프릴 말레에이트 이층 정제; Eq 100mg

타르트레이트/10 mg

성분	단계	성분	% w/w	
층 I (메토프롤롤 속시네이트)	밀봉 코트 I	미정질 셀룰로오스 구체	0.1-20	
		에틸 셀룰로오스	0.01-20	
		트리에틸 시트레이트	0.001-5	
	약물 층상화 (메토프롤롤 속시네이트)		메토프롤롤 속시네이트	2-70
			오파드리 클리어	0.1-20
	서방 코팅 -I		에틸 셀룰로오스	0.1-30
			오파드리 클리어	0.1-20
	서방 코팅 -II		유드라짓 L30-D55	0.1-20
			트리에틸 시트레이트	0.001-5
			탈크	0.1-20
	밀봉 코트 II		오파드리 클리어	0.1-20
	PEG 코팅		폴리에틸렌 글리콜	0.1-10
	블렌딩		프로솔브 SMCC 90	10-80
			크로스카멜로오스 나트륨	0.5-15
			폴리에틸렌 글리콜	0.1-10
나트륨 스테아릴 푸마레이트			0.01-5	
층 II (에날라프릴 말레에이트)	과립화	에날라프릴 말레에이트	0.1-25	
		락토오스	0.1-25	
		중탄산나트륨	0.1-25	
		전분	0.1-20	
		마그네슘 스테아레이트	0.1-10	
코팅	막 코팅	오파드리 화이트	0.1-10	

[0204]

[0205]

절차:

[0206]

미정질 셀룰로오스 구체에 에틸 셀룰로오스의 밀봉 코트 I을 제공하였다. 이들 밀봉 코팅된 펠렛에 수성 용매계 중 결합제로 메토프롤롤 속시네이트 층상화 처리를 하였다. 약물 층상화된 펠렛에 에틸 셀룰로오스 및 오파드리 클리어를 사용하여 서방 코팅-I을 제공하였다. 가소제, 트리에틸 시트레이트 및 탈크를 사용하여 유드라짓의 서방 코팅-II를 제공하였다. 서방 코팅된 펠렛에 밀봉 코트-II를 제공한 후 적절한 용매계 중 PEG 코팅을 제공하였다. 이들 PEG 코팅된 펠렛을 프로솔브, 크로스카멜로오스 나트륨, PEG 및 나트륨 스테아릴 푸마레이트와 블렌딩하여 층 I 블렌드를 얻었다. 에날라프릴 말레에이트 및 락토오스를 중탄산나트륨으로 처리하여 층 II 과립을 제조하였다. 이들 처리된 과립을 전분으로 과립화하고, 건조한 후, 마그네슘 스테아레이트로 윤활화하였다. 양쪽 블렌드를 사용하여 이층 정제의 2개 층을 제조하였다. 제조된 메토프롤롤 속시네이트/에날라프릴 말레에이트 이층

정제를 오파드리로 코팅하였다.

[0207] 실시예 9로부터 얻어진 정제에 대해 용해 연구를 실시하였다. 실시된 용해 연구의 결과를 표 18에 제공한다.

**표 18**

용해 연구

메토프롤롤 숙시네이트의 용해		에날라프릴 말레에이트의 용해	
방법: 500 ml 의 pH 6.8 인산염 완충액, 50 rpm 에서 USP II 장치		방법: 900 ml 의 pH 6.8 인산염 완충액, 50 rpm 에서 USP II 장치.	
시점 (시간)	용해된 약물 %	시점 (분)	용해된 약물 %
1	3	10	65
2	6	20	85
4	20	30	96
6	25	45	98
8	56	60	98
10	63	-	-
12	73	-	-
16	88	-	-
20	98	-	-
24	99	-	-

[0208]

[0209] **실시예 10: 임상 연구**

[0210] 이 연구는 혈압을 낮추기 위한 다중심, 무작위, 위약 제어, 불균형 계승 연구(unbalanced factorial study)를 수반하였다. II 단계 고혈압 진단을 받은 환자를 선택하여 연구에 참여시켰다. 환자를 다수 치료군 중 하나에 무작위 배당하였다:

[0211] 연구 1: I군에는 서방형(ER) 메토프롤롤 숙시네이트(Eq 25 mg 타르트레이트, Eq 50 mg 타르트레이트, Eq 100 mg 타르트레이트)를 투여하고, II군에는 암로디핀 베실레이트(2.5 mg, 5 mg, 10 mg)를 투여하고, III군에는 메토프롤롤 숙시네이트 ER/암로디핀 베실레이트 IR(본 발명의 투여)을 투여하였다.

[0212] 연구 2: I군에는 서방형 메토프롤롤 숙시네이트(Eq 25 mg 타르트레이트, Eq 50 mg 타르트레이트, Eq 100 mg 타르트레이트)를 투여하고, II군에는 발사르탄(40 mg, 80 mg, 160 mg, 320 mg)을 투여하고, III군에는 메토프롤롤 숙시네이트 ER/발사르탄 IR(본 발명의 투여)을 투여하였다.

[0213] 연구 3: I군에는 서방형 메토프롤롤 숙시네이트(Eq 25 mg 타르트레이트, Eq 50 mg 타르트레이트, Eq 100 mg 타르트레이트)를 투여하고, II군에는 리시노프릴(10 mg, 20 mg, 40 mg)을 투여하고, III군에는 서방형 메토프롤롤 숙시네이트/속방형 리시노프릴(본 발명의 투여)을 투여하였다.

[0214] 치료 한 달 후, 비응답 환자를 용량-적정 또는 구조 투약(rescue medication)으로 관리하였다.

[0215] 모든 3개 연구에서 치료군은 기저선에서 평형을 잘 이루었고, 혈압의 기저선으로부터 1 주일에서 절대적 변화를 달성하였다. 본 발명의 약학적 제형을 이용한 3 개월의 치료 후 혈압(최고 혈압 및 확장기 혈압)에서의 10% 이상의 개선이 달성된 것으로 밝혀졌다.