



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(45) 공고일자 2014년07월21일  
 (11) 등록번호 10-1414814  
 (24) 등록일자 2014년06월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
 A61K 31/4422 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01)  
 A61K 9/16 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)  
 (21) 출원번호 10-2011-0130400  
 (22) 출원일자 2011년12월07일  
 심사청구일자 2011년12월07일  
 (65) 공개번호 10-2012-0089787  
 (43) 공개일자 2012년08월13일  
 (30) 우선권주장  
 1020100125804 2010년12월09일 대한민국(KR)  
 (56) 선행기술조사문헌  
 KR1020080032616 A\*  
 US20040198789 A1\*  
 \*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
 주식회사 엘지생명과학  
 서울특별시 종로구 새문안로 58 (신문로2가)  
 (72) 발명자  
 정영식  
 대전광역시 유성구 문지로 188, 엘지생명과학 기술연구원 (문지동)  
 박수아  
 서울특별시 종로구 새문안로 58, 엘지광화문빌딩 (신문로2가)  
 (뒷면에 계속)  
 (74) 대리인  
 최규팔

전체 청구항 수 : 총 9 항

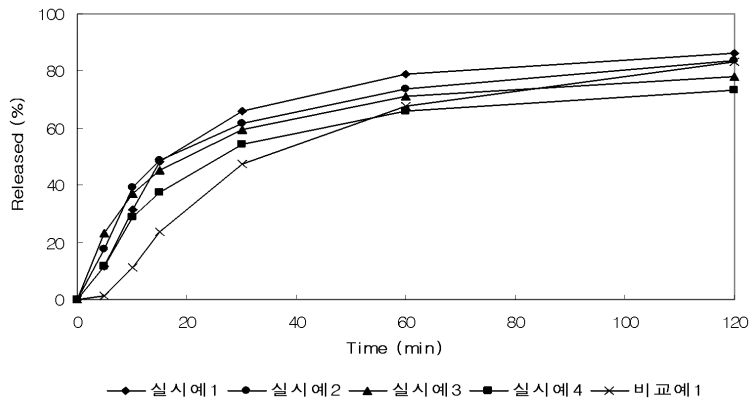
심사관 : 정현아

(54) 발명의 명칭 **염산레르카니디핀 및 발사르탄을 포함하는 복합 제제 및 이의 제조방법**

**(57) 요약**

본 발명은 염산레르카니디핀(Lercanidipine HCl) 및 발사르탄(Valsartan)을 활성 성분으로 함유함을 특징으로 하는 약제학적 조성물 및 이의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 염산레르카니디핀 및 발사르탄 함유 약제학적 조성물은 기존 단일 제제의 부작용을 완화시킴과 동시에 보다 향상된 심혈관계 질환 및 이들의 복합 질환에 대한 예방 및 치료 효과를 나타내며, 염산레르카니디핀과 발사르탄을 분리하여 포함함으로써 염산레르카니디핀과 발사르탄의 용출율을 높이고 부작용을 줄여주는 이점을 나타낸다.

**대표도 - 도1**



(72) 발명자

**김리선**

대전광역시 유성구 문지로 188, 엘지생명과학 기술  
연구원 (문지동)

**김성일**

서울특별시 종로구 새문안로 58, 엘지광화문빌딩  
(신문로2가)

**김동규**

서울특별시 종로구 새문안로 58, 엘지광화문빌딩  
(신문로2가)

**김유린**

서울특별시 종로구 새문안로 58, 엘지광화문빌딩  
(신문로2가)

**전재현**

서울특별시 종로구 새문안로 58, 엘지광화문빌딩  
(신문로2가)

**김주현**

대전광역시 유성구 문지로 188, 엘지생명과학 기술  
연구원 (문지동)

**박성재**

대전광역시 유성구 문지로 188, 엘지생명과학 기술  
연구원 (문지동)

**박희동**

대전광역시 유성구 문지로 188, 엘지생명과학 기술  
연구원 (문지동)

**이승학**

대전광역시 유성구 문지로 188, 엘지생명과학 기술  
연구원 (문지동)

**정민영**

대전광역시 유성구 문지로 188, 엘지생명과학 기술  
연구원 (문지동)

**특허청구의 범위**

**청구항 1**

삭제

**청구항 2**

염산레르카니디핀 (lercanidipine HCl)과 발사르탄 (valsartan)을 활성 성분으로 함유하는 심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 복합 제제에 있어서,

별도로 습식 과립화된 염산레르카니디핀과 발사르탄이 각각 분리된 상태로 존재하는 것을 특징으로 하는 복합 제제.

**청구항 3**

삭제

**청구항 4**

제2항에 있어서, 염산레르카니디핀 과립부 및 발사르탄 과립부에 약제학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함하는 복합 제제.

**청구항 5**

제4항에 있어서, 염산레르카니디핀 과립부에서 염산레르카니디핀 1중량부 당 약제학적으로 허용가능한 부형제 4 내지 10중량부를 포함하는 복합 제제.

**청구항 6**

제4항에 있어서, 발사르탄 과립부에서 발사르탄 1중량부 당 약제학적으로 허용가능한 부형제 1 내지 2중량부를 포함하는 복합 제제.

**청구항 7**

제4항에 있어서, 1 정제당 염산레르카니디핀 10 mg + 발사르탄 80 mg, 염산레르카니디핀 10 mg + 발사르탄 160 mg, 염산레르카니디핀 20 mg + 발사르탄 80 mg 또는 염산레르카니디핀 20 mg + 발사르탄 160 mg을 포함하는 복합 제제.

**청구항 8**

제2항에 있어서, 별도로 습식 과립화된 염산레르카니디핀과 발사르탄이 각각 별개의 층에 포함된 이층정 형태의 복합 제제.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 염산레르카니디핀층과 발사르탄층 사이에 분리층이 추가로 포함된 형태의 복합 제제.

**청구항 10**

삭제

**청구항 11**

삭제

**청구항 12**

제2항에 있어서, 협심증, 고혈압, 동맥연축, 심부정맥, 심비대, 뇌경색, 울혈심부전 및 심근경색 중에서 선택된 하나 이상의 질환을 예방 또는 치료하기 위한 복합 제제.

**청구항 13**

- (a) 염산레르카니디핀과 약제학적으로 허용가능한 부형제의 혼합물을 습식 과립화하여 건조하는 단계;
- (b) 발사르탄과 약제학적으로 허용가능한 부형제의 혼합물을 습식 과립화하여 건조하는 단계; 및
- (c) 별도로 습식 과립화된 단계 (a)의 염산레르카니디핀 과립부와 단계 (b)의 발사르탄 과립부가 분리된 상태로 존재하도록 혼합하는 단계를 포함함을 특징으로 하는, 제2항의 복합 제제를 제조하는 방법.

**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 염산레르카니디핀(Lercanidipine HCl) 및 발사르탄(Valsartan)을 활성 성분으로 함유함을 특징으로 하는 약제학적 조성물 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 고혈압은 가장 흔한 심혈관계 질환으로서 지속적으로 혈압이 상승되면 신장, 심장, 뇌의 혈관을 손상시켜 신부전, 관상동맥질환, 심부전, 뇌졸중의 발생을 증가시킨다. 고혈압은 본태성 고혈압과 2차성 고혈압으로 나누어진다. 본태성 고혈압은 그 원인이 확실하게 밝혀지지 않은 경우, 즉 특별한 원인 질환이 없으면서도 혈압이 높은 경우를 말한다. 고혈압 환자의 대부분(약 95%)이 이에 해당하며 40대 이후 사람들은 이 유형에 속한다. 원인 질환이 없기 때문에 정확한 원인 규명이 어려우나 유전적 소인, 짜게 먹는 식습관, 비만, 고령, 스트레스, 과다한 흡연 및 음주 등이 문제가 될 수 있다. 2차성 고혈압은 어떤 특별한 질환이 원인이 되어 2차적으로 혈압이 높아진 경우이다. 고혈압 환자의 약 5%가 이에 해당되며 비교적 젊은 사람들이 이에 해당한다. 주로 신장염, 내분비계 이상, 임신 중독증이 원인이 되며 원인 질환이 치료되면 혈압은 자연히 낮아진다.

[0003] 항고혈압 치료는 보통 특정 원인에 대한 치료가 아니기 때문에, 이 치료는 혈압을 조절하는 정상적인 생리기전을 차단하는데 의존한다. 항고혈압 치료는 증상이 없는 환자에서 행해지므로 이 치료가 환자의 불편함을 직접적으로 해소하는 것이 아니라 그 대신 혈압을 감소시킴으로써 언젠가 찾아올 질병과 사망을 예방하는 이점이 있다.

[0004] 혈압을 낮추는 혈압강하제는 주요 조절장소나 기전에 따라 크게 이뇨제, 교감신경억제제, 혈관확장제의 3종류로 분류되며 각각의 약이 작용하는 부위에 따라 더 자세하게 나뉜다. 이뇨제는 소변의 양을 늘려서 몸에서 수분과 염분을 내보내는 약이다. 체내의 물과 염분의 양을 줄여서 혈압을 내리게 한다. 교감신경은 심장의 수축 횟수를 늘리거나 수축을 강하게 하고 혈관을 수축시키는 일을 하는데, 이 일을 억제하여 혈압을 내리는 약이 교감신경억제제이다. 혈관을 수축시키는 교감신경을 억제하는 알파차단제, 심장을 수축시키는 교감신경을 억누르는 베타차단제, 뇌에 작용하여 교감신경을 억제하는 중추성 교감신경억제제가 있다. 혈관확장제는 혈관을 넓혀서 혈압을 낮추는 약으로서 여러 종류가 있다. 먼저 혈관 수축물질인 안지오텐신II의 생성을 억제하는 ACE억제제, 안지오텐신II의 작용을 저해하는 안지오텐신II 수용체 차단제가 있다. 또한 세포내에 칼슘이 증가하면 혈관이 수축되어 혈압이 올라가므로 칼슘이 세포 내에 들어가는 것을 억제하여 혈압을 낮추는 칼슘채널 차단제도 혈관확장제에 속한다.

[0005] 고혈압의 정도가 심하여 충분한 혈압강하 효과를 보지 못할 경우에는 보통 약물의 복용량을 증량한다. 하지만 복용량을 무리하게 증량하다 보면 그에 따라 부작용이 나타날 가능성도 커진다. 이 경우 한가지 약물의 양을 늘리기 보다는 작용이 서로 다른 약을 소량으로 함께 복용하는 것이 충분한 효과를 보면서도 부작용을 최소화할 수 있는 방법이다.

[0006] 이러한 병용 요법의 장점은

[0007] 첫째, 작용 기전이 서로 다른 약물을 병용하여 여러 기전에 동시에 작용하게 함으로서 혈압 강하 효과를 상승시킬 수 있다. 또한 한 약물의 항상성 보상 작용을 다른 약물이 억제시켜 줌으로서 더욱 효과적으로 혈압 강하의 효과가 나타나게 한다. 예를 들어 혈관 확장제를 사용할 때 올 수 있는 반사 빈맥과 염분 및 수분 저류를, 반사 빈맥은 베타-차단제가 염분 및 수분 저류는 이뇨제가 조절할 수 있으므로 혈압 강하의 효과를 상승시킬 수 있다.

- [0008] 둘째, 병용 요법은 저용량으로도 충분한 혈압 강하 효과를 가져올 수 있기 때문에 용량 의존적인 부작용을 감소시킬 수 있다. 또한 약리적 작용에 의한 부작용을 차단함으로써 부작용을 감소시킬 수 있다.
- [0009] 셋째, 고혈압은 평생 조절해야 하는데 반하여 자각적인 증세가 거의 없으므로 환자의 약물에 대한 순응도를 유지하는 것이 치료의 승패를 좌우한다고 할 수 있는데, 효과적이며 부작용이 적은, 나아가서 삶의 질을 개선할 수 있는 병용 요법에 의해 순응도를 높일 수 있다.
- [0010] 근래에는 두 가지 이상의 약물을 한 알에 혼합하여 만든 복합 약물들이 많이 시판되고 있으므로 이들을 잘 활용하면 복용하기 편하고 약 값도 싸져서 순응도를 더욱 높일 수 있으며, 고혈압으로 인한 표적 장기의 손상을 지연시키거나 예방할 수 있다.

**발명의 내용**

**해결하려는 과제**

- [0011] 이러한 상황에서 본 발명자들은 서로 다른 작용 메커니즘을 가진 두 가지 이상의 고혈압 치료제를 병용하여 상호 상승적으로 작용하게 함으로써 치료 효과를 향상시키고, 부작용을 완화시키며, 순응도를 개선한 새로운 조성물을 개발하고자 집중적인 연구를 수행하였으며, 그 결과 공지된 염산레르카니디핀 및 발사르탄을 병용하여 사용하면 이러한 목적을 달성할 수 있으며, 특히 이들을 함유하는 특정 구조의 복합 제제가 이러한 목적에 바람직하게 이용될 수 있음을 발견한 결과 본 발명을 완성하게 되었다.
- [0012] 따라서, 본 발명의 목적은 서로 다른 작용 메커니즘을 가진 염산레르카니디핀 및 발사르탄을 활성 성분으로 함유함을 특징으로 하는 심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0013] 본 발명은 특히, 염산레르카니디핀과 발사르탄이 분리된 상태로 포함되는 것을 특징으로 하는, 염산레르카니디핀과 발사르탄을 포함하는 복합 제제를 제공한다.
- [0014] 본 발명의 또 다른 목적은 염산레르카니디핀 및 발사르탄을 활성 성분으로 함유하는 심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 복합 제제의 제조 방법을 제공하는 것이다.

**과제의 해결 수단**

- [0015] 염산레르카니디핀 (Lercanidipine HCl)은 디히드로피리딘계 칼슘 길항제이다. 다른 칼슘 길항제와 같이, 이것도 동맥 평활근 세포로 칼슘의 유입을 억제하여 말초 세동맥을 이완시켜 혈압을 감소시킨다. 레르카니디핀은 부정적인 심근수축을 발생시키지 않고, 단지 가벼운 반사성 빈맥만을 일으킨다. 이것은 L-형 칼슘 채널의 디히드로피리딘 서브유닛에 대한 높은 친화성을 가지며 이에 대해 경쟁적으로 길항작용을 한다. 칼슘 채널 길항제는 안전한 것으로 간주되며, 모든 유형의 고혈압에 효과적인 것으로 증명되어 있다. 레르카니디핀은 디히드로피리딘 부류의 칼슘 길항제 중 신규 유형으로서, 전임상 연구에서 강력한 저혈압 효과 및 긴 작용 지속기간이 증명되었다. 레르카니디핀은 30mg 이하의 투여량에서 양호하게 용인되며, 투여량 의존 방식으로 혈압을 강하시킨다. 칼슘 길항제는 그들의 항고혈압 작용에 기인하여 신장 보호제로 고려된다. 이러한 가능성은 암 화학요법, 방사선 조영제, 사이클로스포린 또는 아미노글리코시드 항생물질에 의해 유발되는 신부전 및 독성에 있어서 증명되었다. 칼슘 길항제는 또한 신장 이식 시에 기증자 신장에 대한 보호 효과를 가질 수 있다. 레르카니디핀은 보통 1일 1회 10 mg 내지 20 mg 의 투여량으로 사용되며, 최대 투여량은 1 일 약 30 mg 이다. 레르카니디핀은 경구 투여 후 신속하게 흡수되며, 최대 혈장 수준은 투여 1.5내지 3시간 후에 나타나지만, 이는 광범위한 포화성 초회통과 대사를 받는다. 흡수는 음식물 섭취에 매우 의존적이어서 음식물 동시 섭취는 흡수량을 현저하게 (3 내지 4 배) 증가시킨다. 경구 투여를 위해서, 레르카니디핀은 현재 상표명 자니딕정<sup>®</sup> 하에, 10mg또는 20mg 을 함유하는 정제로서 제형화되어 판매되고 있다. 레르카니디핀은 Recordati S.p.A (Milan, Italy)가 시판 중에 있으며, 그 전체 내용이 원용에 의해 본 명세서에 포함된 EP 153016 및 US 4,705,797에 기재된 바에 따라 제조될 수 있다. 또한, US-A1-2003/0180355는 활성 성분인 레르카니디핀 및 에날라프릴을 포함하는 조합 제제의 투여를 포함하는, 고혈압 환자의 치료 방법을 개시하고 있다.
- [0016] 발사르탄 ((S)-N-발레릴-N-{[2'-(1H-테트라졸-5-일)-비페닐-4-일]-메틸}-발린)은 혈관 수축 작용과 소듐 저류 작용이 있는 안지오텐신II의 수용체 차단제로서 혈관 확장을 통해 혈압을 낮추는 기능을 한다. 이는 상업적으로 구입할 수도 있고(타렉정<sup>®</sup>) 공지된 방법에 따라 제조할 수도 있다. 예를 들어, 발사르탄의 제조 방법은 그 전체 내용이 원용에 의해 본 명세서에 포함된 미국 특허 제 5,399,578호에 기재되어 있다. 발사르탄은 유리 형태뿐

만 아니라 임의의 적절한 염 형태로 본 발명의 목적에 사용될 수 있다. 발사르탄은 미국에서 고혈압 치료제로서 초기 용량은 80-160 mg qd로 되어 있으며 320 mg qd까지 처방이 가능하다. 국내에서는 심부전 또는 심근경색 치료 후 환자에게 160 mg bid의 용법용량으로 처방되지만 160 mg qd 처방에서 목표 혈압에 도달하지 않으면 다른 약물로 대체하고 있다. 발사르탄은 통상적으로 정제 중에 약 40 mg 내지 약 320 mg, 바람직하게는 약 80 mg 내지 약 320 mg 범위의 양으로 사용되고, 가장 바람직하게는 정제 중에 약 80 mg 또는 약 160 mg의 양으로 사용된다.

[0017] 본 발명자들은 상기한 바와 같은 작용기전 및 일일 최대 투여량을 나타내는 염산레르카니디핀과 발사르탄을 대상으로 다양한 실험을 수행한 결과 이들이 병용하여 사용되는 경우 상호 상승적으로 작용하여 기존의 단일 제제보다 심혈관계 질환의 예방 또는 치료에 더욱 뛰어난 효과를 나타내고, 각각 사용되는 약물의 부작용을 감소시키며 환자의 순응도를 높이는 장점이 있음을 확인하였다. 따라서, 염산레르카니디핀 및 발사르탄을 함유하는 본 발명의 약제학적 조성물은 심혈관계 질환의 예방 또는 치료에 효과적으로 이용될 수 있다. 심혈관계 질환의 예로는 협심증, 고혈압, 동맥연축, 심부정맥, 심비대, 뇌경색, 울혈심부전, 심근경색 등을 언급할 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다.

[0018] 그러나, 염산레르카니디핀과 발사르탄을 함유하는 본 발명의 복합 제제는 활성 성분인 염산레르카니디핀과 발사르탄의 고유한 물리적 성질의 차이로 인하여 이들을 단순 혼합하여 복합 제제화하는 경우 몇 가지 문제점이 발생할 수 있다.

[0019] 첫 번째 문제점은 각 성분의 pKa 값의 차이이다. 염산레르카니디핀의 pKa는 6.83 정도이며, 발사르탄의 pKa는 3.92 정도이다. 따라서 염산레르카니디핀은 pH 4.0 이하의 낮은 pH에서 용해도가 높으며, 발사르탄은 그와 반대로 pH 4.0 이상에서 용해도가 높게 나타난다. 이러한 pKa 값의 차이로 인하여 각각의 성분의 용해도에 영향을 주게 된다.

[0020] 두 번째 문제점은 발사르탄의 겔화이다. 발사르탄은 pH 4.0이하에서 낮은 용해도로 인하여 겔화가 진행되어 매우 천천히 용해된다. 이러한 용출 지연 현상은 발사르탄의 소장에서의 흡수를 지연시키는 문제를 야기시킨다. 또한, 발사르탄의 겔화에 의해서 염산레르카니디핀의 용출까지 저하되는 문제점을 나타낼 수 있다. 이러한 현상은 위장관에서 빠르게 붕해되어 흡수되는 염산레르카니디핀의 흡수에 큰 영향을 초래할 수 있다. 따라서 낮은 pH조건하에서도 발사르탄이 겔화되지 않는 제제의 개발이 필요하다.

[0021] 세 번째 문제점은 예비실험 결과 염산레르카니디핀과 발사르탄을 동시에 혼합하여 습식과립화하여 복합 제제를 제조할 경우에 두 성분의 상호작용 때문에 약물의 용출율이 저하되는 현상이 관찰되어, 이러한 용출 저하 현상이 두 약물의 흡수율 및 생체이용률에 지대한 영향을 주게 된다는 점이다. 생체이용률 변화로 인하여 복합 제제의 약효가 저하되는 현상이 예상되므로 이를 개선할 수 있는 새로운 제형적 접근이 필요하게 된다.

[0022] 네 번째 문제점은 시판되고 있는 단일 제제들의 붕해 시간에 차이가 있기 때문에, 일반적인 제형화 방법으로는 고유의 용출 패턴을 유지하고자 하는 목적을 달성하기 어렵다는 점이다.

[0023] 상기 언급한 여러 가지 문제점을 극복하기 위한 목적으로 본 발명자들은 염산레르카니디핀과 발사르탄을 제형화함에 있어 이들을 물리적으로 분리시켜 접촉 면적과 기회를 최소화하는 복합 제제를 고안하게 되었다. 이에 따라 제공되는 복합 제제는 염산레르카니디핀 및 발사르탄 각각에 대해 우수한 용출률을 제공할 수 있게 된다.

### 발명의 효과

[0024] 본 발명에 따른 염산레르카니디핀 및 발사르탄 함유의 약제학적 조성물은 상이한 작용기전을 가지는 약물의 상승적 조합에 의하여 기존 단일 제제의 부작용을 완화시키고 동시에 보다 향상된 심혈관계 질환 및 이들의 복합 질환에 대한 예방 및 치료 효과를 나타낸다. 추가적으로 본 발명에서는 염산레르카니디핀과 발사르탄을 분리하여 포함하는 복합 제제로 구성함으로써 염산레르카니디핀과 발사르탄의 조합에 따른 문제점을 극복하여 용출율을 높이는 이점이 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0025] 도 1은 본 발명에 따른 실시예 1 내지 4의 복합 제제 및 비교예 1의 제제를 대상으로 염산레르카니디핀 용출시험 결과를 비교하여 나타낸 것이다.

도 2는 본 발명에 따른 실시예 5 내지 8의 복합 제제 및 비교예 1의 제제를 대상으로 염산레르카니디핀 용출시험 결과를 비교하여 나타낸 것이다.

도 3은 실시예 1 내지 4의 복합 제제 및 실시예 9 내지 12의 복합 제제의 염산레르카니디핀 용출시험 결과를 비교하여 나타낸 것이다.

도 4는 실시예 1의 복합 제제 및 실시예 13의 복합 제제를 대상으로 염산레르카니디핀 용출시험 결과를 비교하여 나타낸 것이다.

도 5는 본 발명에 따른 실시예 1의 복합 제제와 비교예 2 및 비교예 3의 제제를 대상으로 염산레르카니디핀 용출시험 결과를 비교하여 나타낸 것이다.

도 6은 시험예 8에 따라 염산레르카니디핀 2 mg/kg(Z) + 발사르탄 16 mg/kg(V)를 병용투여한 후 수축기(Systolic) 혈압의 경시변화(%)를 나타낸 것이다 (\*\* $P < 0.001$  (vs 대조군), # $P < 0.01$ (vs 발사르탄)).

도 7은 시험예 8에 따라 염산레르카니디핀 2 mg/kg(Z) + 발사르탄 16 mg/kg(V)를 병용투여한 후 평균(mean) 혈압의 경시변화(%)를 나타낸 것이다(\*\* $P < 0.001$  (vs 대조군), # $P < 0.01$ (vs 발사르탄)).

도 8은 시험예 8에 따라 염산레르카니디핀 2 mg/kg(Z) + 발사르탄 16 mg/kg(V)를 병용투여한 후 이완기(Diastolic) 혈압의 경시변화(%)를 나타낸 것이다(\*\* $P < 0.001$  (vs 대조군), # $P < 0.01$ (vs 발사르탄)).

도 9는 시험예 8에 따라 염산레르카니디핀 2 mg/kg(Z) + 발사르탄 16 mg/kg(V)를 병용투여한 후 심박동수의 경시변화(%)를 나타낸 것이다(\*\* $P < 0.001$  (vs 대조군), # $P < 0.01$ (vs 발사르탄)).

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0026] 바람직한 하나의 실시 형태로서 본 발명은 염산레르카니디핀과 발사르탄이 서로 분리된 상태로 존재하는 복합 제제를 제조하기 위하여 염산레르카니디핀과 발사르탄을 각각 과립화하여 염산레르카니디핀-발사르탄 복합 제제를 제조하였다.

[0027] 상기 복합 제제는

[0028] (a) 염산레르카니디핀과 약제학적으로 허용가능한 부형제의 혼합물을 습식 과립화하여 건조하는 단계;

[0029] (b) 발사르탄과 약제학적으로 허용가능한 부형제의 혼합물을 습식 과립화하여 건조하는 단계; 및

[0030] (c) 단계 (a)의 건조된 염산레르카니디핀 과립부에 단계 (b)의 건조된 발사르탄 과립부를 혼합하는 단계를 포함함을 특징으로 하여 제조할 수 있다.

[0031] 예를 들어, 염산레르카니디핀 과립부와 발사르탄 과립부를 별도로 제조하고, 두 과립부를 혼합하여 타정함으로써 복합 정제를 제조할 수 있다. 이렇게 제조한 하기 실시예 1 내지 4의 복합 제제는 염산레르카니디핀과 발사르탄의 미분리 혼합물을 습식 과립화하여 제조된 정제인 비교예 1의 복합 제제에 비해서, 발사르탄의 용출률에는 영향을 미치지 않으면서도 더욱 향상된 염산레르카니디핀의 용출률을 나타낸다 (도 1 참조).

[0032] 또 다른 구체적인 실시 형태로서 본 발명은 염산레르카니디핀과 발사르탄의 복합 이층정을 제공한다. 하기 실시예 5 내지 8에 개시한 바와 같이 이층정 타정기를 이용하여 발사르탄 과립부를 1차 정제부분으로 타정하고, 염산레르카니디핀 과립부를 2차 정제부분으로 타정하여 복합 이층정을 얻을 수 있다. 본 발명에 따른 복합 이층정도 실시예 1 내지 4의 복합 제제와 마찬가지로 뛰어난 염산레르카니디핀 용출률을 나타낸다 (도 2 참조).

[0033] 추가의 실시 형태로서, 상기 복합 이층정은 염산레르카니디핀층과 발사르탄층의 접촉면 사이에 분리층을 추가로 포함할 수 있다. 즉 분리층이 추가된 복합 삼층정을 제조할 수 있다. 분리층의 구성 성분으로는 예를 들어 미결정셀룰로오스를 사용할 수 있다.

[0034] 또 다른 실시 형태로서, 염산레르카니디핀과 발사르탄이 분리된 상태로 존재하는 본 발명의 복합 제제는 발사르탄으로 이루어진 정제에 염산레르카니디핀이 코팅된 정제일 수 있다. 이러한 제제는 염산레르카니디핀을 부형제와 함께 코팅 용매에 용해 또는 분산시켜 발사르탄으로 이루어진 정제에 코팅시킴으로써 제조할 수 있다. 부형제로는 예를 들어 폴리비닐피롤리돈을 사용할 수 있고, 코팅 용매로는 에탄올을 사용할 수 있다. 이 때, 필요에 따라 발사르탄 정제 부분과 염산레르카니디핀 코팅 부분 사이에 또 다른 분리층을 둘 수도 있다.

[0035] 본 발명에 따라 복합 제제를 제조함에 있어서, 활성 성분인 염산레르카니디핀과 발사르탄은 조성물 내에서 염산레르카니디핀 1 중량부를 기준으로 하여 발사르탄 4 내지 32 중량부, 바람직하게는 4 내지 16 중량부의 비율로 포함된다. 염산레르카니디핀 1 중량부를 기준으로 하여 발사르탄이 4 중량부 미만이면 원하는 약효가 얻어지지

않고, 32 중량부 초과는 허가되지 않는 문제가 있다.

[0036] 본 발명의 심혈관계 질환 예방 또는 치료용 조성물은 또한 염산레르카니디핀 과립부 및 발사르탄 과립부에 각각 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 포함할 수 있다. 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제로는 예를 들어 미결정셀룰로오스, 유당, 저치환히드록시프로필셀룰로오스, 붕해제 (예를 들면, 크로스카멜로스나트륨, 크로스포비돈, 전분글리콘산나트륨) 및 과립화 결합제 (예를 들면, 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필셀룰로오스)를 언급할 수 있다. 또한, 콜로이드성이산화규소, 함수이산화규소, 스테아린산마그네슘, 소듐 스테아릴 푸마레이트(상품명: Pruv), 글리세릴 베헤네이트(상품명: compritol 888), 스테아린산칼슘, 스테아린산 및 활석과 같은 활택제가 포함될 수 있다.

[0037] 본 발명에서, 염산레르카니디핀 과립부는 염산레르카니디핀 1중량부당 약제학적으로 허용가능한 부형제 4 내지 10중량부를 포함할 수 있고, 발사르탄 과립부는 발사르탄 1중량부당 약제학적으로 허용가능한 부형제 1 내지 2 중량부를 포함할 수 있다. 이러한 양적 비율은 분리 과립을 포함한 본 발명의 모든 제제에 적용된다. 상기 비율을 벗어나게 되면 정제가 너무 작거나 크게 되고, 용출이 지연되거나 빨라질 수 있다.

[0038] 특히, 본 발명에 따라 사용되는 부형제 중에서 붕해제의 비율에 주목할 필요가 있다. 통상 사용되는 슈퍼붕해제인 크로스카멜로스나트륨, 크로스포비돈, 전분글리콘산나트륨 등은 일반적으로 부형제의 총중량을 기준으로 하여 0.5 내지 8.0 중량% 정도의 사용을 권장하고 있다. 하지만 본 발명의 특성상 겔화를 방지하고, 고유의 용출 거동을 나타내게 하기 위하여 부형제의 총중량을 기준으로 하여 5 내지 20 중량% 정도 과량의 슈퍼붕해제를 사용한다. 이렇게 과량의 슈퍼붕해제를 사용하게 되면 일반적인 코팅 제제에서는 빠른 습윤으로 인하여 코팅이 이루어지기 어려울 뿐만 아니라 보관중 코팅막이 터지는 문제점이 발생할 수 있지만, 본 발명에서는 이러한 문제점의 발생이 없음을 확인할 수 있었다.

[0039] 한편, 필름 코팅층에 사용할 수 있는 코팅제로는 통상의 코팅제, 예를 들어 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 오파드라이 씨리즈, 유드라짓 씨리즈 등을 사용할 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

[0040] 이하, 본 발명을 실시예에 의거하여 상세하게 설명한다. 다만 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 어떤 의미로든 본 발명의 범위가 이로 한정되는 것은 아니다.

[0041] **실시예 1 내지 4: 분리 과립의 제조**



[0042] [표 1]

성분	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4
<b>염산레르카니디핀 과립</b>				
염산레르카니디핀	10.0 mg	20.0 mg	10.0 mg	20 mg
폴리비닐피롤리돈	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg
미결정 셀룰로오스	20.0 mg	20.0 mg	20.0 mg	20.0 mg
유당	26.5 mg	26.5 mg	26.5 mg	26.5 mg
크로스카멜로스나트륨	20.0 mg	20.0 mg	20.0 mg	20.0 mg
스테아린산마그네슘	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg
소계	80.0 mg	90.0 mg	80.0 mg	90.0 mg
<b>발사르탄 과립</b>				
발사르탄	80.0 mg	80.0 mg	160.0 mg	160.0 mg
저치환히드록시프로필셀룰로오스	25.0 mg	25.0 mg	50.0 mg	50.0 mg
크로스포비돈	15.0 mg	15.0 mg	30.0 mg	30.0 mg
미결정 셀룰로오스	22.5 mg	22.5 mg	45.0 mg	45.0 mg
크로스카멜로스나트륨	5.0 mg	5.0 mg	10.0 mg	10.0 mg
함수이산화규소	5.0 mg	5.0 mg	10.0 mg	10.0 mg
히드록시프로필셀룰로오스	6.0 mg	6.0 mg	12.0 mg	12.0 mg
스테아린산마그네슘	1.5 mg	1.5 mg	3.0 mg	3.0 mg
소계	160.0 mg	160.0 mg	320.0 mg	320.0 mg
총계	240.0 mg	250.0 mg	400.0 mg	410.0 mg

[0043]

[0044]

상기 조성의 염산레르카니디핀 과립 및 발사르탄 과립을 정제수를 이용하여 습식 과립화한 후 건조하여 25메쉬로 정립하였다. 두 과립물을 혼합한 후 타정하여 복합 정제를 수득하여 필름 코팅하였다. 필름 코팅 기제로는 Colorcon의 pvp 계열의 오파드라이 2를 사용하였고, 이하 모든 실시예 및 비교예에서 동일하게 필름 코팅하였다. 습식 과립시 첨가되는 슈퍼붕해제가 충분히 습윤될 수 있도록 연합시간을 5분이상 충분히 주었다. 이렇게 충분한 연합시간은 과립의 다공성을 증가시켜 붕해시간을 촉진시킬 수 있는 특성을 나타내어 겔화를 방지할 수 있다. 하기 실시예에서 습식 과립화 공정은 모두 상기와 같은 방법으로 수행하였다.

[0045]

**실시예 5 내지 8: 복합 이층정의 제조**

[0046] [표 2]

성분	실시예 5	실시예 6	실시예 7	실시예 8
<b>염산레르카니디핀 과립</b>				
염산레르카니디핀	10.0 mg	20.0 mg	10.0 mg	20 mg
폴리비닐피롤리돈	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg
미결정셀룰로오스	20.0 mg	20.0 mg	20.0 mg	20.0 mg
유당	26.5 mg	26.5 mg	26.5 mg	26.5 mg
크로스카멜로스나트륨	20.0 mg	20.0 mg	20.0 mg	20.0 mg
스테아린산마그네슘	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg
소계	80.0 mg	90.0 mg	80.0 mg	90.0 mg

[0047]

<b>발사르탄과립</b>				
발사르탄	80.0 mg	80.0 mg	160.0 mg	160.0 mg
저치환히드록시프로필셀룰로오스	25.0 mg	25.0 mg	50.0 mg	50.0 mg
크로스포비돈	15.0 mg	15.0 mg	30.0 mg	30.0 mg
미결정셀룰로오스	22.5 mg	22.5 mg	45.0 mg	45.0 mg
크로스카멜로스나트륨	5.0 mg	5.0 mg	10.0 mg	10.0 mg
함수이산화규소	5.0 mg	5.0 mg	10.0 mg	10.0 mg
히드록시프로필셀룰로오스	6.0 mg	6.0 mg	12.0 mg	12.0 mg
스테아린산마그네슘	1.5 mg	1.5 mg	3.0 mg	3.0 mg
소계	160.0 mg	160.0 mg	320.0 mg	320.0 mg
총계	240.0 mg	250.0 mg	400.0 mg	410.0 mg

[0048]

[0049] 상기 조성의 염산레르카니디핀 과립 및 발사르탄 과립을 정제수를 이용하여 습식 과립화한 후 건조하여 25메쉬로 정립하였다. 발사르탄 과립물 및 염산레르카니디핀 과립물을 이중층 고체 투여 형태로 압착하고, 형성된 이중층 고체 투여 형태를 필름 코팅하였다.

[0050] **실시예 9 내지 12: 복합 삼층정의 제조**

[0051] [표 3]

성분	실시예 9	실시예 10	실시예 11	실시예 12
<b>염산레르카니디핀 과립</b>				
염산레르카니디핀	10.0 mg	20.0 mg	10.0 mg	20 mg

[0052]

폴리비닐피롤리돈	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg	2.5 mg
미결정 셀룰로오스	20.0 mg	20.0 mg	20.0 mg	20.0 mg
유당	26.5 mg	26.5 mg	26.5 mg	26.5 mg
크로스카멜로스나트륨	20.0 mg	20.0 mg	20.0 mg	20.0 mg
스테아린산마그네슘	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg	1.0 mg
소계	80.0 mg	90.0 mg	80.0 mg	90.0 mg
<b>분리층</b>				
미결정 셀룰로오스	30.0 mg	30.0 mg	60.0 mg	60.0 mg
<b>발사르탄 과립</b>				
발사르탄	80.0 mg	80.0 mg	160.0 mg	160.0 mg
저치환히드록시프로필 셀룰로오스	25.0 mg	25.0 mg	50.0 mg	50.0 mg
크로스포비돈	15.0 mg	15.0 mg	30.0 mg	30.0 mg
미결정 셀룰로오스	22.5 mg	22.5 mg	45.0 mg	45.0 mg
크로스카멜로스나트륨	5.0 mg	5.0 mg	10.0 mg	10.0 mg
함수이산화규소	5.0 mg	5.0 mg	10.0 mg	10.0 mg
히드록시프로필셀룰로오스	6.0 mg	6.0 mg	12.0 mg	12.0 mg
스테아린산마그네슘	1.5 mg	1.5 mg	3.0 mg	3.0 mg
소계	160.0 mg	160.0 mg	320.0 mg	320.0 mg
총계	270.0 mg	280.0 mg	460.0 mg	470.0 mg

[0053]

[0054]

상기 조성의 염산레르카니디핀 과립 및 발사르탄 과립을 정제수를 이용하여 습식 과립화한 후 건조하여 25메쉬로 정립하였다. 발사르탄 과립물을 넣고 1차 정제부분을 타정하고, 분리층을 넣고 2차 정제부분을 타정한 후, 염산레르카니디핀 과립물을 넣어 3차 정제부분을 타정하였다. 복합 삼층정을 수득하여 필름 코팅하였다.

[0055]

**실시예 13: 염산레르카니디핀층이 코팅된 정제의 제조**

[0056] [표 4]

발사르탄 과립	
발사르탄	80.0 mg
저치환히드록시프로필셀룰로오스	25.0 mg
크로스포비돈	15.0 mg
미결정셀룰로오스	22.5 mg
크로스카멜로스나트륨	5.0 mg
함수이산화규소	5.0 mg
히드록시프로필셀룰로오스	6.0 mg
스테아린산마그네슘	1.5 mg
소계	160.0 mg
코팅층	
염산레르카니디핀	10.0mg
폴리비닐피롤리돈	10.0mg
소계	20.0mg
총계	180.0 mg

[0057]

[0058] 상기 조성의 발사르탄 과립을 타정하여 정제를 수득한 다음 코팅기에 넣었다. 염산레르카니디핀과 폴리비닐피롤리돈을 에탄올에 용해 및 현탁시킨 코팅층을 발사르탄 정제에 분무하여 코팅한 다음 필름 코팅하였다.

[0059] **비교예 1: 염산레르카니디핀 및 발사르탄의 미분리 혼합물 습식 정제의 제조**

[0060] [표 5]

성분	분량
염산레르카니디핀	10.0 mg
발사르탄	80.0 mg
폴리비닐피롤리돈	2.5 mg
미결정셀룰로오스	42.5 mg
유당	26.5 mg
크로스카멜로스나트륨	25.0 mg
저치환히드록시프로필셀룰로오스	25.0 mg
크로스포비돈	15.0 mg
함수이산화규소	5.0 mg
히드록시프로필셀룰로오스	6.0 mg
스테아린산마그네슘	2.5 mg
총계	240.0 mg

[0061]

[0062] 실시예 1과 동일한 양의 염산레르카니디핀, 발사르탄 및 부형제를 한꺼번에 혼합하고 습식 과립화한 후 타정하였다. 정제를 필름 코팅하였다.

[0063] **비교예 2: 시판제제 과립의 단순 혼합 정제**

[0064] [표 6]

염산레르카니디핀 과립	
염산레르카니디핀	10.0 mg
폴리비닐피롤리돈	4.5 mg
미결정셀룰로오스	39.0 mg
유당	30.0 mg
전분글리콘산나트륨	15.5 mg
스테아린산마그네슘	1.0 mg
소계	100.0 mg
발사르탄 과립	
발사르탄	80.0 mg
미결정셀룰로오스	54.0 mg
크로스포비돈	15.0 mg
콜로이드성무수규산	1.5 mg
스테아린산마그네슘	4.5 mg
소계	155.0 mg
총계	255.0 mg

[0065]

[0066] 시판중인 염산레르카니디핀 제제(자니딤정<sup>®</sup>) 및 발사르탄 제제(타렉정<sup>®</sup>)와 동일한 조성으로 과립을 제조하여 단순 혼합한 후 타정하여 정제를 제조한 후 필름 코팅하였다.

[0067] **비교예 3: 염산레르카니디핀 시판제제**

[0068] [표 7]

염산레르카니디핀 시판제제	
염산레르카니디핀	10.0 mg
폴리비닐피롤리돈	4.5 mg
미결정셀룰로오스	39.0 mg
유당	30.0 mg
전분글리콘산나트륨	15.5 mg
스테아린산마그네슘	1.0 mg
오파드라이 OY-S-6497	3.0 mg
소계	103.0 mg

[0069]

- [0070] 시판중인 염산레르카니디핀 제제(자니딕정<sup>®</sup>)와 동일한 처방 및 제조 방법으로 정제를 제조하였다.
- [0071] **시험예 1: 실시예 1 내지 4에 따른 제제의 염산레르카니디핀 용출시험**
- [0072] 분리 과립으로 제조된 실시예 1 내지 4의 복합 정제와 비교예 1에서 제조된 미분리 혼합물 습식 복합 정제를 대상으로 하여 하기 조건에서 용출시험을 실시하여 비교하였다.
- [0073] <용출조건>
- [0074] 용출액: pH 1.2 (900 mL)
- [0075] 장치: USP 패들법, 50rpm
- [0076] 온도: 37℃
- [0077] <분석조건>
- [0078] 컬럼: 내경 약 4.6mm, 길이 15cm인 스테인레스 관에 5μm의 액체 크로마토그래피용 옥타데실실릴화된 실리카겔을 충전한 컬럼
- [0079] 이동상: 아세트니트릴/pH 3.0 과염소산나트륨 완충액 (60/40)
- [0080] 유속: 약 1.0 mL/분
- [0081] 검출기: 자외선흡광광도계 (측정파장 240nm)
- [0082] <결과>
- [0083] 도 1에 의해 확인되는 바와 같이, 분리 과립으로 제조된 염산레르카니디핀-발사르탄 복합 제제인 실시예 1 내지 4에 따른 제제의 용출률이 비교예 1의 제제와 비교하여 초기에 높은 수준을 나타내었다.
- [0084] **시험예 2: 실시예 5 내지 8에 따른 제제의 염산레르카니디핀 용출시험**
- [0085] 분리 과립으로 제조된 실시예 5 내지 8의 복합 이층정과 비교예 1에서 제조된 미분리 혼합물 습식 복합 정제를 대상으로 하여 시험예 1과 동일한 조건에서 용출시험을 실시하여 비교하였다.
- [0086] 도 2에 의해 확인되는 바와 같이, 분리 과립으로 제조된 염산레르카니디핀-발사르탄 복합 제제인 실시예 5 내지 8에 따른 제제의 용출률이 비교예 1의 제제와 비교하여 높은 수준을 나타내었다.
- [0087] **시험예 3: 실시예 9 내지 12에 따른 제제의 염산레르카니디핀 용출시험**
- [0088] 분리 과립으로 제조된 실시예 9 내지 12의 복합 삼층정과 분리 과립으로 제조된 실시예 1 내지 4의 습식 복합 정제를 대상으로 하여 시험예 1과 동일한 조건에서 용출시험을 실시하여 비교하였다.
- [0089] 도 3에 의해 확인되는 바와 같이, 분리 과립으로 제조된 복합 삼층정과 분리 과립으로 제조된 습식 복합 정제의 용출률이 비슷한 결과를 나타내었다.
- [0090] **시험예 4: 실시예 13에 따른 제제의 염산레르카니디핀 용출시험**
- [0091] 실시예 13에서 얻어진 분리 코팅정제와 실시예 1의 습식 복합 정제를 대상으로 하여 시험예 1과 동일한 조건에서 용출시험을 실시하여 비교하였다.

[0092] 도 4에 의해 확인되는 바와 같이, 분리 코팅정제와 습식 복합 정제의 용출률이 비슷한 결과를 나타내었다.

[0093] **시험예 5: 실시예 1, 비교예 2 및 비교예 3에 따른 제제의 비교 용출시험**

[0094] 분리 과립으로 제조된 실시예 1의 복합 정제, 비교예 2의 시판 제제 단순 혼합 정제 및 비교예 3의 시판 제제를 대상으로 하여 시험예 1과 동일한 조건에서 용출시험을 실시하여 비교하였다.

[0095] 도 5에 의해 확인되는 바와 같이, 본 발명에 따른 실시예 1의 복합 정제는 비교예 3의 염산레르카니디핀 시판 제제와 동일한 염산레르카니디핀 용출패턴을 나타내는 반면, 시판되는 염산레르카니디핀 과립과 발사르탄 과립을 단순 혼합하여 타정한 비교예 2의 제제는 염산레르카니디핀의 용출이 매우 낮았는데, 이는 발사르탄의 겔화에 의한 결과로 보인다.

[0096] **시험예 6: 염산레르카니디핀과 발사르탄의 병용 투여에 따른 임상 효과**

[0097] 본태성 고혈압 환자를 대상으로 염산레르카니디핀과 발사르탄의 각 단일제 투여와 병용 투여시 유효성과 안전성을 비교 평가하기 위하여 하기 실험을 수행하였다.

[0098] 만 20세 이상 75세 이하의 본태성 고혈압 환자로서 2주간의 위약 복용후 0주에서 측정 시 혈압이 90 mmHg ≤ DBP (diasolic blood pressure; 이완기 혈압) ≤ 109 mmHg 인 환자를 대상으로 하였다. 기존에 복용하던 고혈압 약물과의 간섭 효과를 제거하고, 약물 순응도를 높이기 위해 피험자는 0 ~ 1주간 휴약기를 지내고 바로 2주간의 run-in 기간 동안 단일 눈가림 (single blind)으로 위약을 복용하게 하였다. 무작위 배정에 따라 위약군, 단일제 4개군과 복합제 4개군의 총 9개군에 피험자를 동일 확률로 배정한 다음, 하기 표에 따라 용량 조합군, 측정 시기 및 투여 기간을 설정하여 이중 눈가림(double blind)으로 약물을 복용하게 하였다. 이때, 염산레르카니디핀으로는 시판중인 자니딕정® 10 mg을 사용하였고, 발사르탄으로는 시판중인 타렉정® 80 mg을 사용하였다.

[0099] [표 8]

측정 1 (-21 일)	측정 2 (-14 일)	측정 3 (0 일)	측정 4 (28 일)	측정 5 (56 일)
스크리닝 기간	Run-in 기간 (단일 눈가림 위약 투여)	이중 눈가림 투여 기간		
	위약	그룹 1: 위약		
		그룹 2: 염산레르카니디핀(L) 10 mg		
		그룹 3: 염산레르카니디핀(L) 20 mg		
		그룹 4: 발사르탄(V) 80 mg		
		그룹 5: 발사르탄(V) 160 mg		
		그룹 6: 염산레르카니디핀(L) 10 mg + 발사르탄(V) 80 mg		
		그룹 7: 염산레르카니디핀(L) 10 mg + 발사르탄(V) 160 mg		
		그룹 8: 염산레르카니디핀(L) 20 mg + 발사르탄(V) 80 mg		
		그룹 9: 염산레르카니디핀(L) 20 mg + 발사르탄(V) 160 mg		

[0100]

[0101] 각각의 측정 시점에 대한고혈압협회 혈압모니터지침에 따라 피험자의 혈압을 측정하여 기저치 대비 8주후 DBP



및 SBP (systolic blood pressure; 수축기 혈압)의 변화량 (8주값-기저값)를 계산하고, 단독과 병용투여의 효과를 대비하여 우월성을 평가하였다.

[0102] 측정 3 (0일) 당시 100 mmHg ≤ DBP ≤ 109 mmHg 의 기준을 만족하는 환자 130명에 대한 시험 결과, 하기 표 9에 나타난 바와 같이 염산레르카니디핀 20 mg + 발사르탄 80 mg 을 투여받은 환자의 경우 위약과 단일제 대비 복합제에서 DBP 변화량, SBP 변화량 모두 통계적으로 유의적인 우월성이 입증되었다.

[0103] 하기 표 9에서 Diff는 단일제 대비 복합제 투여시 혈압 변화량의 차이(단일제 투여시 혈압 변화량 - 복합제 투여시 혈압 변화량)를 나타내고, Two-side 95% CI는 양측 95% 신뢰구간으로 신뢰구간 하한치가 0보다 클 때 유의적인 차이를 보임을 의미하며, 이하 동일하다.

[0104] [표 9]

단일제	복합제	DBP		SBP	
		Diff	Two-sided 95% CI	Diff	Two-sided 95% CI
위약	L20+V80	10.19	4.84 , 15.54	18.92	10.40 , 27.43
L20	L20+V80	6.8	1.83 , 11.77	8.67	1.95 , 15.39
V80	L20+V80	5.45	0.61 , 10.30	9.69	1.25 , 18.13

[0105]

[0106] 또한, 측정 3 (0일) 당시 90 mmHg ≤ DBP ≤ 109 mmHg 의 기준을 만족하며, 측정 5 (56일)에서 트로프 (trough) 시간 (약물 투여 후 22~26시간)에 혈압을 측정한 환자 368명에 대한 시험 결과, 염산레르카니디핀 10 mg + 발사르탄 160 mg, 염산레르카니디핀 20 mg + 발사르탄 160 mg을 투여받은 환자의 경우 위약과 단일제 대비 복합제에서 DBP 변화량, SBP 변화량이 모두 통계적으로 유의적인 차이로 우월성이 입증되었고, 염산레르카니디핀 20 mg + 발사르탄 80 mg을 투여받은 환자의 경우 DBP변화량, SBP변화량 모두 위약과 염산레르카니디핀 20 mg 단일제에 대해서만 우월성이 입증되었다 (표 10 내지 12 참조).

[0107] [표 10]

단일제	복합제	DBP		SBP	
		Diff	Two-sided 95% CI	Diff	Two-sided 95% CI
위약	L10+V160	7.72	4.82 , 10.62	11.04	5.6 , 16.47
L10	L10+V160	7.08	4.11 , 10.05	8.62	3.76 , 13.47
V160	L10+V160	3.45	0.7 , 6.2	5.31	0.28 , 10.34

[0108]

[0109] [표 11]

단일제	복합제	DBP		SBP	
		Diff	Two-sided 95% CI	Diff	Two-sided 95% CI
위약	L20+V160	8.07	4.56 , 11.58	15.52	9.63 , 21.4
L20	L20+V160	6.34	3.05 , 9.64	12.15	7.04 , 17.26
V160	L20+V160	3.79	0.46 , 7.13	9.79	4.36 , 15.23

[0110]

[0111] [표 12]

단일제	복합제	DBP		SBP	
		Diff	Two-sided 95% CI	Diff	Two-sided 95% CI
위약	L20+V80	6.4	3.06 , 9.74	9.46	3.44 , 15.48
L20	L20+V80	4.67	1.54 , 7.81	6.1	0.85 , 11.35
V80	L20+V80	2.09	-1.16 , 5.34	2.4	-3.06 , 7.86

[0112]

[0113] 시험예 7: 염산레르카니디핀과 발사르탄의 병용 투여에 따른 임상 효과

[0114] 본태성 고혈압 환자를 대상으로 염산레르카니디핀과 발사르탄의 각 단일제 투여와 병용 투여시 유효성과 안전성

을 비교 평가하기 위하여 하기 실험을 수행하였다.

[0115] 만 20세 이상 75세 이하의 본태성 고혈압 환자로서 2~4주간의 위약 복용후 0주에서 측정 시 혈압이 95 mmHg ≤ DBP ≤ 114 mmHg 인 환자를 대상으로 하였다. 기존에 복용하던 고혈압 약물과의 간섭 효과를 제거하고, 약물 순응도를 높이기 위해 피험자는 1주간 휴약기를 지내고 바로 2~4주간의 run-in 기간 동안 단일 눈가림 으로 위약을 복용하게 하였다. 무작위 배정에 따라 위약군, 단일제 2개군과 복합제 1개군의 총 4개군에 피험자를 동일 확률로 배정한 다음, 하기 표 13에 따라 용량 조합군, 측정 시기 및 투여 기간을 설정하여 이중 눈가림으로 약물을 복용하게 하였다. 이때, 염산레르카니디핀으로는 시판중인 자니딕정® 10 mg을 사용하였고, 발사르탄으로는 시판중인 타렉정® 80 mg을 사용하였다.

[0116] [표 13]

측정 1 (-35~ -21 일)	측정 2 (-28 ~ -14 일)	측정 3 (0 일)	측정 4 (28 일)	측정 5 (56 일)
스크리닝 기간	Run-in 기간 (단일 눈가림 위약 투여)	이중 눈가림 투여 기간		
	위약	그룹 1: 위약		
		그룹 2: 염산레르카니디핀(L) 10 mg		
		그룹 3: 발사르탄(V) 80 mg		
		그룹 4: 염산레르카니디핀(L) 10 mg + 발사르탄(V) 80 mg		

[0117]

[0118] 각각의 측정 시점에 대한고혈압협회 혈압모니터지침에 따라 피험자의 혈압을 측정하여 기저치 대비 8주후 DBP 및 SBP의 변화량 (8주값-기저값)를 계산하고, 단독과 병용투여의 효과를 대비하여 우월성을 평가하였다.

[0119] 측정 3 (0일) 당시 95 mmHg ≤ DBP ≤ 114 mmHg 의 기준을 만족하는 환자 193명에 대한 시험 결과, 하기 표 14에 나타난 바와 같이 염산레르카니디핀 10 mg + 발사르탄 80 mg 을 투여받은 환자의 경우 위약 대비 복합제에서 DBP 변화량, SBP 변화량 모두 통계적으로 유의적인 우월성이 입증되었다. 또한 염산레르카니디핀 10 mg + 발사르탄 80 mg 을 투여받은 환자의 경우 염산레르카니디핀 10mg 단일제를 투여받은 환자에 비해 SBP 변화량에서 통계적으로 유의적인 우월성이 입증되었다.

[0120] [표 14]

단일제	복합제	DBP		SBP	
		Diff	Two-sided 95% CI	Diff	Two-sided 95% CI
위약	L10+V80	6.70	3.21 , 10.20	13.24	7.66 , 18.82
L10	L10+V80	1.78	-1.44 , 5.01	6.54	1.80 , 11.29
V80	L10+V80	1.61	-1.82 , 5.05	3.97	-1.42 , 9.36

[0121]

[0122] **시험예 8: 염산레르카니디핀과 발사르탄의 병용 투여에 따른 랫트에서의 효과**

[0123] 13주령의 수컷 SHR (Spontaneous Hypertensive Rat, 오리엔트)을 온도 22~24℃, 습도는 50~70%로 명암 주기를 유지하면서 1주간 순화 사육하였다. 표준식이 사료와 음수는 자유롭게 섭취하도록 하였다.

[0124] 시험동물은 BP-2000 혈압 분석 시스템 (Visitech)을 이용하여 약물 투여 1일전 혈압 및 심박동수를 측정하였다. 측정 후 약 12시간 절식시켰고, 음수는 자유롭게 섭취하도록 하였다. 절식된 시험동물에 각각의 시험물질을

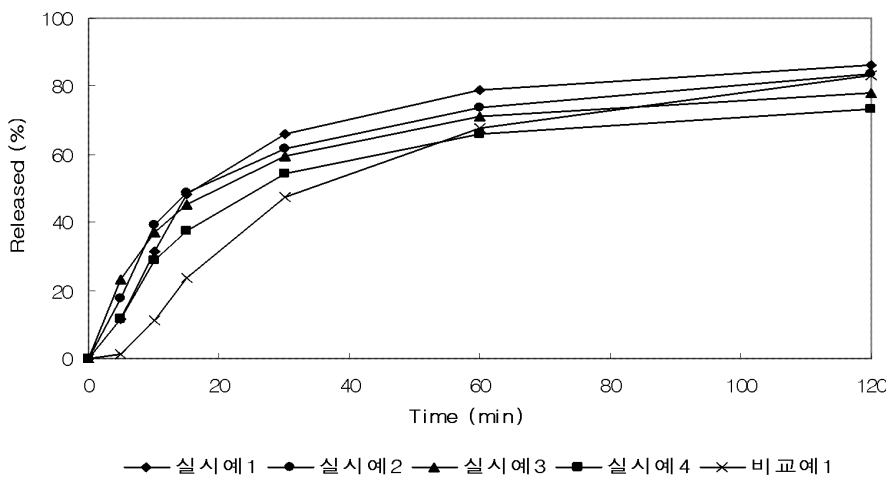
5ml/kg의 부피로 경구투여하였고, 음성 대조군에도 같은 용량의 매체를 경구 투여하였다. 시험약물인 염산레르카니디핀과 발사르탄은 20% 2-하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 (HPCD)에 녹여 사용하였고, 용해도를 증가시키기 위해 염산레르카니디핀에는 1N HCl 0.5 ml를 발사르탄에는 0.05% NaOH 0.5 ml를 넣어 완전 용해시켰다. 시험군으로는 염산레르카니디핀 2 mg/kg 및 발사르탄 16 mg/kg 병용투여군(N=10)과 발사르탄 16 mg/kg 단독투여군(N=10)에 대한 혈압 및 심박동수의 변화를 측정하였고 대조군과 비교하여 통계처리 하였다. 통계처리는 One-way ANOVA로 시험군과 대조군, 그리고 병용투여군과 단독투여군의 유의성을 각각 분석하였다.

[0125]

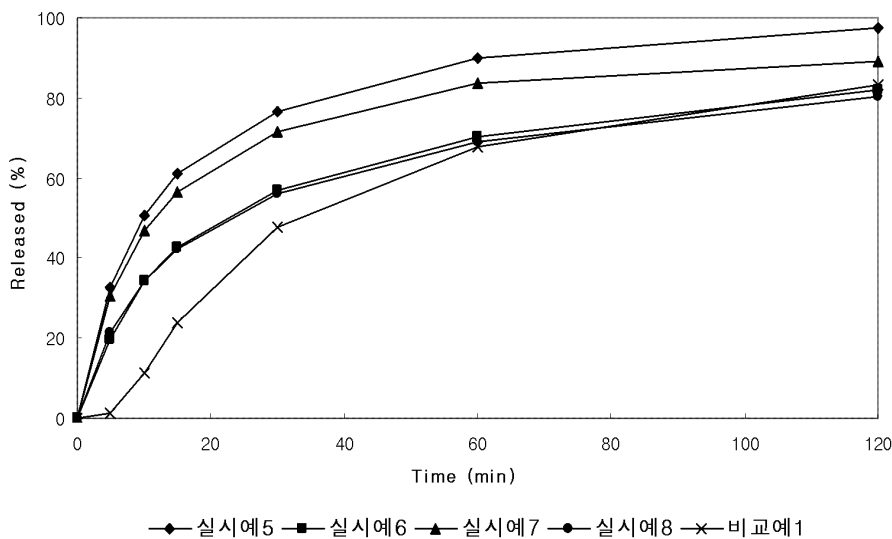
실험 결과, 도 6 내지 9에 나타낸 바와 같이, SHR에서 염산레르카니디핀 2 mg/kg + 발사르탄 16 mg/kg 병용투여군은 투여 1시간 경과 후 발사르탄 16mg/kg 단독투여군 및 대조군에 비하여 유의적인 혈압강하 및 심박동수 증가 효과가 확인되었다. 그리고 발사르탄 16 mg/kg 단독투여군은 대조군에 비하여 유의적인 혈압강하효과 및 심박동수의 변화가 없었다.

도면

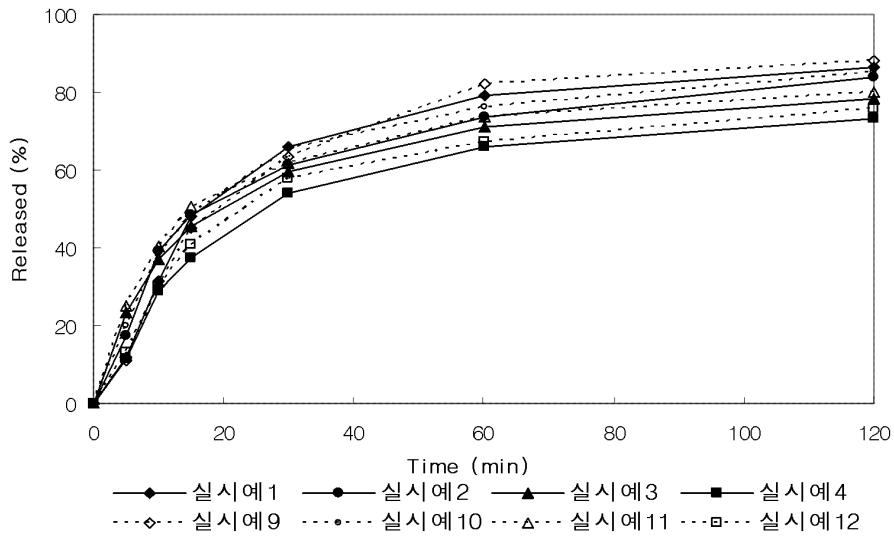
도면1



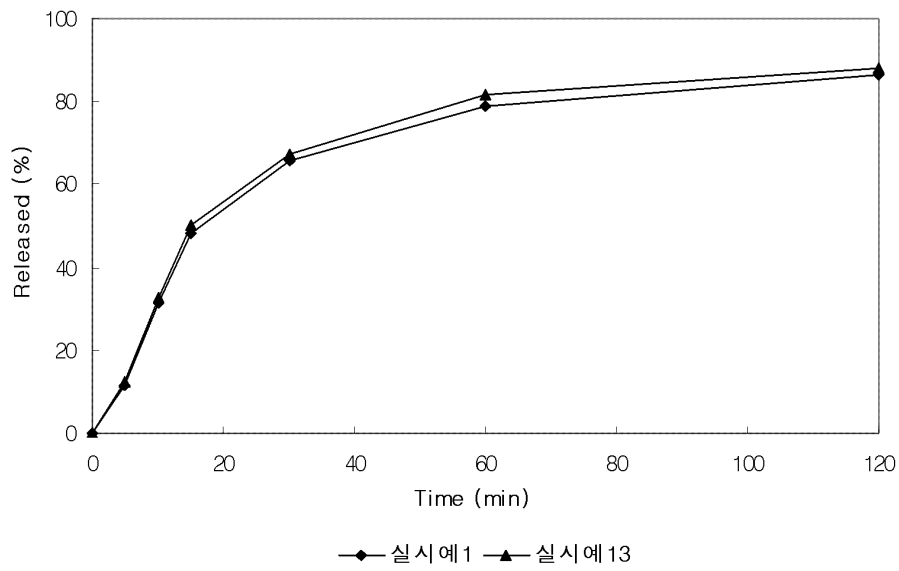
도면2



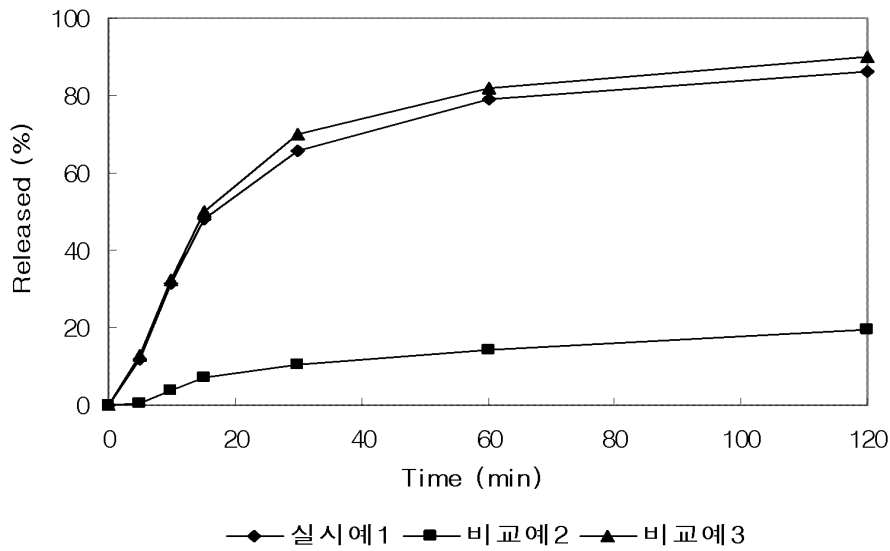
도면3



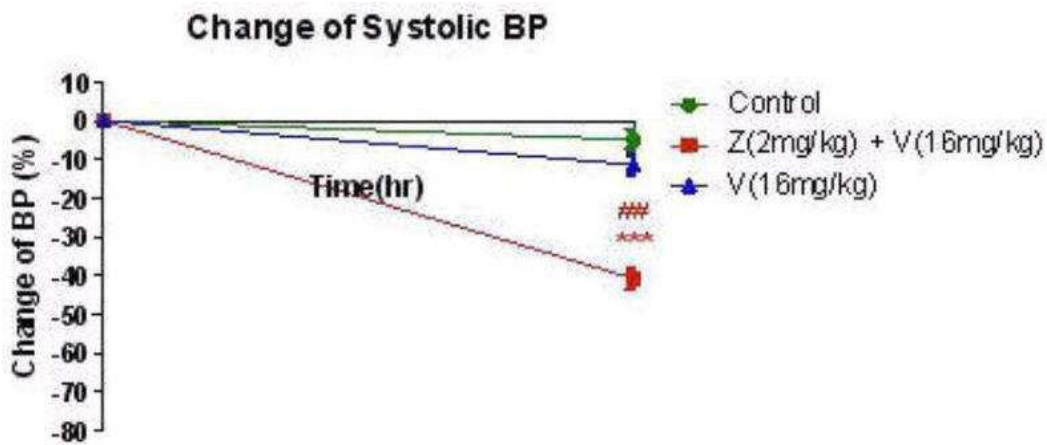
도면4



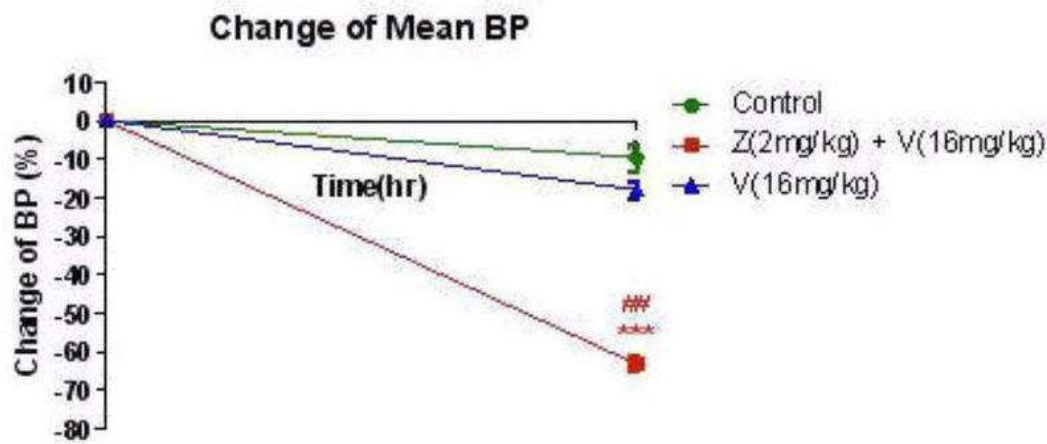
도면5



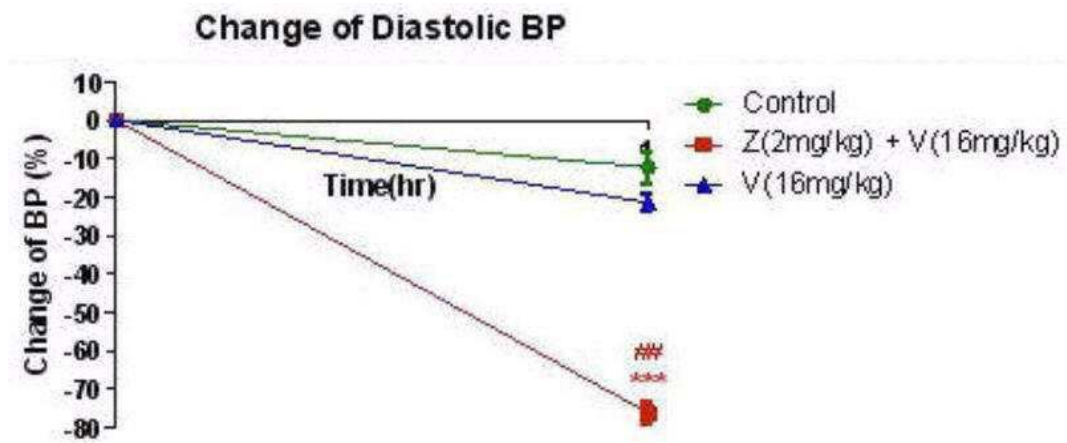
도면6



도면7



도면8



도면9

