



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0073938
(43) 공개일자 2013년07월03일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 36/537 (2006.01) A61K 36/258 (2006.01)
A61K 31/045 (2006.01) A61P 9/10 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7005703
- (22) 출원일자(국제) 2011년08월08일
심사청구일자 2013년03월12일
- (85) 번역문제출일자 2013년03월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/CN2011/078128
- (87) 국제공개번호 WO 2012/016549
국제공개일자 2012년02월09일
- (30) 우선권주장
201010253344.5 2010년08월06일 중국(CN)

- (71) 출원인
타슬리 파마슈티컬 그룹 컴퍼니 리미티드
중국, 티안진 300410, 베이첸 디스트릭트, 푸 지
헤 이스트 로드 넘버 2, 타슬리 모던 티씨엠 가든
- (72) 발명자
안, 시준
중국, 티안진 300410, 베이첸 디스트릭트, 푸 지
헤 이스트 로드 넘버 2, 타슬리 모던 티씨엠 가든
- 우, 나이펑
중국, 티안진 300410, 베이첸 디스트릭트, 푸 지
헤 이스트 로드 넘버 2, 타슬리 모던 티씨엠 가든
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
이원희

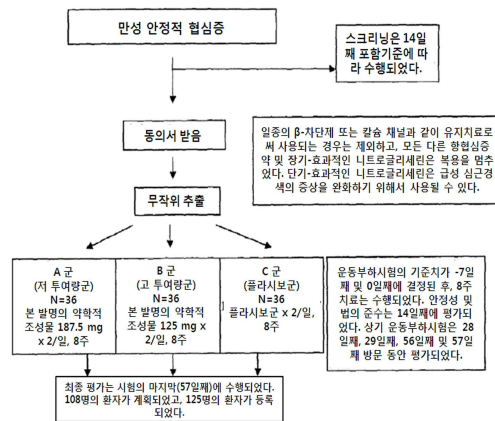
전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 관상 동맥성 심장병의 2차 예방을 위한 약의 조제에 있어서 단삼 조성물의 용도

(57) 요약

관동맥성 심장병(coronary heart disease)의 2차 예방을 위한 약의 조제에 있어서, 단삼(*Salvia Miltiorrhiza*) 조성물의 용도, 및 특히 안정적 협심증(stable angina) 형태의 관동맥성 심장병 및 심각한 혈관성 이벤트(serious vascular event)의 감소를 위한 약의 제조에 있어서 단삼 조성물의 용도를 제공한다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

안, 카이

중국, 티안진 300410, 베이첸 디스트릭트, 푸 지혜
이스트 로드 넘버 2, 타슬리 모던 티씨엠 가든

선, 헤

중국, 티안진 300410, 베이첸 디스트릭트, 푸 지혜
이스트 로드 넘버 2, 타슬리 모던 티씨엠 가든

구오, 지신

중국, 티안진 300410, 베이첸 디스트릭트, 푸 지혜
이스트 로드 넘버 2, 타슬리 모던 티씨엠 가든

주, 과평

중국, 티안진 300410, 베이첸 디스트릭트, 푸 지혜
이스트 로드 넘버 2, 타슬리 모던 티씨엠 가든

리우, 웨웨

중국, 티안진 300410, 베이첸 디스트릭트, 푸 지혜
이스트 로드 넘버 2, 타슬리 모던 티씨엠 가든

자오, 리빈

중국, 티안진 300410, 베이첸 디스트릭트, 푸 지혜
이스트 로드 넘버 2, 타슬리 모던 티씨엠 가든

루오, 뤼지

중국, 티안진 300410, 베이첸 디스트릭트, 푸 지혜
이스트 로드 넘버 2, 타슬리 모던 티씨엠 가든

특허청구의 범위

청구항 1

관동맥성 심장병(coronary heart disease; CHD)의 2차 예방을 위한 약(medicaments)의 조제에 있어서, 단삼(*Radix Salvia Miltiorrhiza*) 및 삼칠삼(*Radix Notoginseng*) 추출물 및 용뇌(*Borneol*)로 구성되고, 용뇌에 대한 상기 단삼 및 삼칠삼의 중량비(weight ratio)는 (8 ~ 15):1이며, 상기 단삼 및 삼칠삼 추출물의 중량(weight)은 건조중량인 중국 약 조성물(Chinese medicine composition)의 용도.

청구항 2

제 1항에 있어서, 상기 CHD의 2차 예방은 협심증(angina pectoris) CHD의 2차 예방인 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물의 용도.

청구항 3

제 2항에 있어서, 상기 CHD의 2차 예방은 안정적 협심증(stable angina pectoris) CHD의 2차 예방인 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물의 용도.

청구항 4

제 3항에 있어서, 상기 CHD의 2차 예방은 안정적 협심증 CHD 환자에 있어서 운동부하시험(exercise tolerance)을 증가시키기 위한 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물의 용도.

청구항 5

제 3항에 있어서, 상기 CHD의 2차 예방은 안정적 협심증 CHD 환자에 있어서 총 운동시간을 연장하기 위한 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물의 용도.

청구항 6

제 3항에 있어서, 상기 CHD의 2차 예방은 유도된 안정적 협심증 CHD 환자에 있어서 ST-부분 분절(ST-segment depression) 또는 이의 간격을 연장하는 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물의 용도.

청구항 7

제 3항에 있어서, 상기 CHD의 2차 예방은 유도된 안정적 협심증 CHD 환자에 있어서 협심증의 시작시간을 늦추거나, 또는 이의 간격을 연장하는 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물의 용도.

청구항 8

제 3항에 있어서, 상기 CHD의 2차 예방은 안정적 협심증 CHD 환자에 있어서 협심증의 빈도를 줄이는 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물의 용도.

청구항 9

제 3항에 있어서, 상기 CHD의 2차 예방은 안정적 협심증 CHD 환자에 있어서 니트로글리세린 소비(nitroglycerin consumption)를 줄이는 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물의 용도.

청구항 10

제 3항에 있어서, 상기 CHD의 2차 예방은 안정적 협심증 CHD 환자에 있어서 삶의 질을 개선하기 위한 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물의 용도.

청구항 11

제 3항에 있어서, 상기 중국 약 조성물은 β -수용체 차단제(β -receptor blocker)와 조합물(combination)로 사용되는 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물.

청구항 12

제 1항에 있어서, 상기 CHD의 2차 예방은 하기와 같은 생화학적 지표(biochemical parameter)의 개선을 위한 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물의 용도: B-형 나트륨배설증가의 펩티드(B-type natriuretic peptide; BNP), C-반응성 단백질(C-reactive protein; CRP), 지단백 포스포리파아제 A2(lipoprotein phospholipase A2; Lp-PLA2) 및 호모시스테인(homocysteine; HCY).

청구항 13

제 1항에 있어서, 상기 CHD의 2차 예방은 심각한 혈관성 이벤트(vascular event)의 발생 또는 재발생을 줄이는 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물의 용도.

청구항 14

제 13항에 있어서, 상기 심각한 혈관성 이벤트는 죽음(death)인 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물의 용도.

청구항 15

제 13항에 있어서, 상기 심각한 혈관성 이벤트는 심근경색(myocardial infarction)인 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물의 용도.

청구항 16

제 13항에 있어서, 상기 심각한 혈관성 이벤트는 허혈성 쇼크(ischemia shock)인 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물의 용도.

청구항 17

제 13항에 있어서, 상기 심각한 혈관성 이벤트는 관상동맥 우회로 이식술(coronary artery bypass grafting), 경피적 경혈관 관상동맥 확장술(percutaneous transluminal coronary angioplasty) 및 혈관심장 촬영(angiocardiology)의 상황이 요구되는 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물의 용도.

청구항 18

제 13항에 있어서, 상기 중국 약 조성물은 항혈소판제(antiplatelet agents)와 조합물로 사용되는 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물의 용도.

청구항 19

제 18항에 있어서, 상기 항혈소판제는 아스피린(aspirin)인 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물의 용도.

청구항 20

제 1항 내지 19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 중국 약 조성물은 (9 ~ 10):1의 중량비로 단삼 & 삼칠삼 추출물 및 용제로 구성되고 단삼 & 삼칠삼 추출물의 중량은 건조중량인 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물의 용도.

청구항 21

제 20항에 있어서, 상기 단삼 & 삼칠삼 추출물은 단삼 및 삼칠삼을 동시에 추출하고, 시작 물질(starting material)로 사용된 단삼 및 삼칠삼 생약(crude drug)의 중량비는 (3 ~ 7):1인 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물의 용도.

청구항 22

제 21항에 있어서, 상기 시작물질로 사용된 단삼 및 삼칠삼 생약의 중량비는 (4 ~ 6):1인 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물의 용도.

청구항 23

제 22항에 있어서, 상기 시작물질로 사용된 단삼 및 삼칠삼 생약의 중량비는 5:1인 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물의 용도.

청구항 24

제 23항에 있어서, 상기 단삼 및 삼칠삼 생약은 약한 알칼리 수용액(weak alkali aqueous solution)으로 추출된 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물의 용도.

청구항 25

제 24항에 있어서, 상기 단삼 & 삼칠삼 추출물은 하기로 구성된 방법으로 조제되는 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물의 용도:

- a. 가루로된(pulverized) 단삼 및 삼칠삼을 물 또는 약한 알칼리 수용액으로 2 내지 3번, 매회(each time) 단삼 및 삼칠삼의 중량에 4 내지 8배의 양으로 추출하는 단계; 여과, 혼합 및 여과물의 적절한 농축;
- b. 50 내지 85%(v/v)의 최종 알콜 농도를 만들기 위해 농축액(concentrated solution)에 고 농도의 알콜을 첨가하여 알콜 침전(alcohol precipitation)을 수행, 침전을 될때까지 세워둠, 상층액을 여과, 수득된 상층액에서 알콜을 재수득(recovering) 및 추출물을 제공하기 위한 농축.

청구항 26

제 25항에 있어서, 상기 중국 약 조성물은 점적 용액(dripping pill)으로 제조되고, 상기 점적 용액은 상기 언급된 조성물 및 애주번트(adjutant)로 제조되며, 상기 애주번트는 PEG-6000, 및 상기 애주번트에 대한 상기 조성물의 중량비는 (0.2 ~ 0.8):1인 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물의 용도.

청구항 27

제 26항에 있어서, 상기 중국 약 조성물은 점적 용액으로 제조되고, 상기 점적 용액은 상기 언급된 조성물 및 애주번트로 제조되며, 상기 애주번트는 PEG-6000, 및 상기 애주번트에 대한 상기 조성물의 중량비는 (0.29 ~ 0.7):1인 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물의 용도.

청구항 28

제 27항에 있어서, 상기 중국 약 조성물은 점적 용액으로 제조되고, 상기 점적 용액은 상기 언급된 조성물 및 애주번트로 제조되며, 상기 애주번트는 PEG-6000, 및 상기 애주번트에 대한 상기 조성물의 중량비는 (0.5 ~ 0.6):1인 것을 특징으로 하는 중국 약 조성물의 용도.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 관상 동맥성 심장병(coronary heart disease; CHD)의 예방을 위한 약(medicine)의 조제에 있어서, 복합약(compound drugs)의 용도와 관련된 것으로, 특히, CHD의 예방을 위한 약의 조제에 있어서, 전통적인 중국의 복합약(traditional Chinese compound medicine)의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 죽상경화 관상 동맥성 심장병(coronary atherosclerotic heart disease; CAHD)는 심장병(heart disease)의 한 종류로 언급되고, 이는 혈관의 협착증(vascular stenosis) 또는 혈관 폐색(vascular obstruction)에 의한 관상 동맥 중상경화증(coronary atherosclerosis) 또는(및) 심근 국소성 빈혈의 저산소증(myocardial ischemia hypoxia) 또는 심근 괴사(myocardial necrosis)에 의한 관상동맥(coronary artery) 기능 변화[예를 들어, 경련(spasm)]의 원인이다. 상기 모든 것들을 관상 동맥성 심장병(CHD)라고 부르고, 또한 국소빈혈성 심장병(ischemic heart disease)라고도 불린다. CAHD는 아테롬성동맥경화증-유도된(atherosclerosis-induced) 기관 병리학(organ pathology)의 가장 일반적인 형태로 알려져 있고, 이는 인간의 건강을 심각하게 위협(harm)하는 일반적인 질병으로 또한 알려져 왔다.

[0003] 일반적으로, CHD는 관상동맥 중상경화증이 원인이다. CHD의 발병은 나이의 증가와 함께 일어난다. 더 나이가 많은 환자는 더 심각한 질병을 얻는다. 어떤 데이터(data)에 의해 확인된 바와 같이, 40세 이후에 CHD의 가능성이 10세가 더해질 때마다 1배씩 증가한다. 50세 이후 남성, 또는 60세 이후 여성에 있어서, 관상동맥 중상경화증이 더욱 빠르게 발달(development)한다. 같은 방식으로, 심근경색(myocardial infarction)도 나이가 들어감에 따라 증가한다. 최근에, CHD 발병 나이는 낮아지는(low-age) 경향을 보였다. 지금, CHD로 고통받고 있는 35세 이하의 젊은 사람들의 비율(percentage)은 증가하고 있고, 가장 젊은 환자는 단지 20세이다. 이의 높은 발생률(incidence) 및 높은 사망률(mortality) 때문에, CHD는 심각하게 인간의 건강을 위협하는(threatening) 질병이 되었다. 따라서, 이는 "첫 번째 인간 킬러(first human killer)"로 불렸다. 왜냐하면, 증상들 중 아무 것도 CHD가 발병하기 전에 전혀 관찰되지 않을 수 있기 때문이고, 시기적절한 응급처치(emergency treatment)를 받지 못한 어떤 환자들의 결과(consequence)는 믿을 수 없을 정도로 좋지 않았다. 따라서, CHD의 용어에 있어서, 예방(prevention)은 치료(treatment)보다 더 중요하다.

[0004] 일반적으로, CHD의 예방은 1차 예방(primary prevention), 2차 예방(secondary prevention) 및 3차 예방(triple prevention)을 포함한다. 상기 1차 예방은 CHD로 아직 고통받고 있지는 않은 위험군(risk population)을 표적으로 한다; 2차 예방은 CHD의 초기 단계(early stage)인 환자를 위한 것이다; 3차 예방은 CHD 진행(progression) 및 합병증(complication)의 발생을 예방하기 위한 것이다. 실제로는 예방이 CHD 환자 및 CHD 고위험군(high risk population) 모두에게 매우 중요해지고 있다. CHD의 2차 예방은 CHD 환자에 있어서 초기 발견(early discovery), 진단(diagnosis) 및 치료(treatment)를 나타낸다. 2차 예방의 목표는 증상 개선(ameliorating symptoms), 질병의 악화(deterioration) 예방, 예후 개선(improving prognosis) 및 CHD의 재발을 방지하는데 초점을 맞춘다. 현재, CHD의 2차 예방을 위해 사용되는 두 가지 주요 방법이 있고, 그중 하나는 위험요소(risk factor)를 찾고 제어하는 것이고; 및 다른 하나는 믿을 수 있고 지속적인 약물요법(drug therapy)이다.

[0005] CHD의 예방은 예를 들어, 식이요법(diet), 운동(exercise), 약물치료(medication), 및 위험 요소의 제어(controlling risk factor) 등과 같은 다양한 요소에 철저히(comprehensively) 초점이 맞춰져야 한다. 특히, CHD 환자를 위해서는, 예방의 목표는 질병의 증상 개선, 이의 진행 예방, 및 이의 재발 방지이다. CHD의 예방은 질병의 각 시기(stage)에 일어나는 두 "ABCDE"를 포함한다. 오직 2차 예방의 주장(insisting)에 의하여, 치료는 효과적인 재발 감소와 함께 병인(etiology)을 효과적으로 표적으로 하고 있다.

[0006] CHD의 2차 예방의 첫 번째 "ABCDE"에 있어서, "A"는 혈소판 응집(platelet aggregation)에 저항하여 아테롬성 동맥 경화증의 형성을 막고, 프로스타글란딘(prostaglandin) 및 트롬복산 A2(thromboxane A2)을 균형있게 방출(release) 및 개선(improving)하는데 주요 효과가 있는 아스피린(aspirin)을 나타낸다. 임상시험에서, 하루에 100 mg씩, 장피복정(enteric-coated tablets) 아스피린의 지속적 투약(routine administration)은 CHD의 재발을 예방할 수 있다. "B"는 아테롬성 동맥 경화증에 있어서, 진행(progression)의 속도뿐만 아니라, 규모의 증가 또한 촉진할 수 있는 고혈압(hypertension)을 나타낸다. 더 높은 혈압(higher blood pressure)은 CHD의 발생 또는 재발의 가능성을 더 크게(greater) 한다. 혈압의 유의적인 감소는 CHD의 재발을 막을 것이다. "C"는 고지혈증(hyperlipidemia)을 나타내며, 한편으로는 고지혈증은 혈액에 점성(viscous)을 만들고 혈류(blood-flow)를 느리게 하여 뇌로 공급되는 혈액의 양을 감소시킨다; 다른 한편으로는, 이는 동맥경화반(atherosclerotic plaque)을 형성하도록 관 벽(vascular wall)에 증착되는(deposited) 정도로 내피 세포층(vascular endothelium)에 손상을 준다. 상기 모든 것은 심혈관(cardiovascular) 및 뇌혈관(cerebrovascular) 질병의 발생 및 발달에 직접적인 원인이다. "D"는 당뇨병(diabetes)을 나타낸다. 당뇨병의 80% 이상이 심혈관 및 뇌혈관 질병, 예를 들어, 아테롬성 동맥 경화증 및 고지혈증이 종종 동반되는 비정상적인 지질대사(abnormal lipid metabolism)가 발생한다. 한편, 혈액내에 증가된 글루코스(glucose) 함량(content)은 혈액 점성 및 증가된 응고작용(coagulation)을 만들고, CHD를 발달시키기 쉬운 당뇨병으로 만든다. "E"는 재활교육학(rehabilitation education)을 나타낸다. 고혈압, CHD 및 아테롬성 동맥 경화증 예방 교육의 대중성(popularity)은 매스컴의 네트워크(network publicity), 읽을거리의 무료배포 및 정기적인 재활교육(rehabilitation instruction)에 의해 강해져야 한다. 위험요소의 적극적 중재(active intervention)에 의하여, 환자는 끈기 있는 장기간(long-term) 예방 측정 및 유효한 약물 치료를 흔쾌히 수용한다.

[0007] CHD 2차 예방의 두 번째 "ABCDE"의, "A"는 유효한 운동을 나타낸다. 알맞은 운동은 지방 소모를 증가시킬 뿐만 아니라, 몸안의 콜레스테롤(cholesterol)의 축적 감소 및 인슐린 감수성(insuline seneitivity)을 개선시킨다. 이는 하기의 양상(aspects)에 있어서 유용하다: 비만예방(preventing obesity), 몸무게 조절(controlling body weight), 순환기능 증가(increasing circulation function), 혈중 지질 조절(regulation blood lipid), 혈압 감소(decreasing blood pressure) 및 CHD를 예방하기 위한 유효한 척도(active measures)로 함께 알려져 있는 혈전증 감소(reducing thromboses). 과격한 운동(strenuous exercise), 예를 들어, 전력질주(sprints) 및 등산(climbing)은 환자에게 적합하지 않다. 유산소 운동(aerobic exercise), 예를 들어, 조깅, 걷기, 미용체조(calisthenics) 및 태극권(Tai Chi)을 추천한다. "B"는 무게조절을 나타낸다. BMI는 18.5 내지 24.9 kg/m² 범위(range)에서 유지되거나 적어야 하고, 허리둘레(waist circumference)는 90 cm 이하여야 한다. "C"는 흡연 중단(smoking cessation)을 나타낸다. 보고된 바에 따르면, 담배(cigarettes)에는 3000 종류 이상의 위험한 물질이 있다. 만약 흡연할 때 니코틴(nicotine)을 들이마시면, 이는 자율신경(autonomic nervous) 자극할 수

있고, 혈관 경련(blood vessel convulsed)을 일으킬 수 있으며, 심장박동을 빠르게 할 수 있고, 혈압 및 혈중 콜레스테롤을 높게 할 수 있으며, 따라서, 아테롬성 동맥 경화증을 촉진할 수 있다. "D"는 합리적인 식사(resonable diet)를 나타낸다. 음식(food)은 다양하고 곡물로 만들어진 것이어야 한다. 환자를 위해 권유하는 식이요법(dietary)은 하기에 나타나있다: 마그네슘이 더 풍부한 음식, 예를 들어, 곡물(grains), 견과류, 해초(seaweeds); 셀룰로오스가 더 풍부한 음식, 예를 들어, 야채, 바나나 및 감자; 우유, 콩 또는 다른 데일리 제품(product daily); 적당한 양의 달걀 및 가금 살코기(lean meat); 및 저지방(less fat) 소고기(meat), 돼지고기(pork), 껍질(skin), 발굽(hooves) 및 고기요리(meat dishes). 음식 흡수(food intake) 및 신체활동은 균형을 유지해야 하고, 적절한 몸무게가 유지되어야 한다. 음식은 소금 및 설탕이 적게 들어가야 하고, 소금의 양은 하루에 6 g까지 줄여야 한다. "E"는 정서적 안정을 나타낸다. 낙관적(optimistic)이고 안정된 감정은 편안함을 포함하고, 정신(mind)의 균형잡힌 상태는 심혈관 및 뇌혈관 질병을 막을 뿐만 아니라, 장수(long life)의 열쇠(keys) 및 비밀로 중요한 요소이다.

[0008] 임상적으로, CHD는 이의 위치(site) 및 범위(scope), 혈관차폐(vascular occlusion)의 정도, 및 발달 속도, 범위 및 심근허혈(myocardial ischemia)의 정도에 따라 다섯 가지 유형(type)으로 나뉜다. 1. 증상이 없는(symptomless) CHD로도 알려진 잠복기(latent) CHD는, 비록 증상이 없지만 환자의 ECG가 휴식(resting) 또는 심장 스트레스 검사(cardiac stress test) 후, ST-부분(ST-segment) 분절(depression), 감소된(reduced), 평평해진(flattened) 또는 뒤집어진(inverted) T-파장(T-wave)의 심근허혈 이상(change)으로 나타난다. 2. 협심증(angina pectoris) CHD는 일시적인(transient) 심근허혈이 원인으로 발작성 흉골후방의 통증(paroxysmal retrosternal pain)으로 고통받는 환자를 나타낸다. 3. 심근경색(myocardial infarction) CHD는 관상동맥폐색(coronary artery occlusion)이 원인인 심근허혈 괴사(necrosis) 때문에 심각한 증상을 갖는다. 4. 심부전(heart failure) 및 부정맥(arrhythmia) CHD는 장기적인 만성적(chronic) 심근허혈 때문에 심근섬유증(myocardial fibrosis) 및 심장확대가 원인인 심장확대(cardiac enlargement), 심부전 및 부정맥의 증상을 보인다. 5. 돌연사(sudden death) CHD는 항상 심근허혈(ischemic myocardium), 예를 들어, 심실빈박(ventricular tachycardia) 및 심실세동(ventricular fibrillation)에 있어서, 국부적으로 발생된 전기생리학적 질환(electrophysiological disorder) 때문인 심각한 부정맥이 주요 원인인 주요 심장마비(primary cardiac arrest)에 의한 돌연사의 결과를 가져온다.

[0009] 현재, β -수용체 차단제(β -receptor blocker)는 협심증 CHD를 예방하기 위해 주요 사용된다. 이는 운동 및 긴장(tension)의 상태(condition)에서 심근산소소비(myocardial oxygen consumption)의 감소에 의해서 협심증의 발작(attack)을 막는다. 이의 주요 사용금지사유(contraindication)는 기관지 경련(bronchospasm), 서맥(bradycardia) 및 비대상성 심장마비(decompensated heart failure)이다. 따라서, 천식(asthma) 또는 다른 기도폐색(airway obstructive) 질병이 있는 환자를 위해서, β -수용체 차단제는 이들의 상태를 더 좋지않게 만들 것이다.

[0010] 최근에, 악성혈관성 이벤트(malignant vascular event)를 예방하기 위해 사용되는 것은 항 혈소판제(antiplatelet agents)에 주로 초점이 맞춰져 있다. 이들은 아라키돈산(arachidonic acid) 대사 억제 및 혈소판에서 cAMP 수준 증가 메카니즘(mechanism)을 통해서 혈소판의 부착(adhesion), 집적(agggregation) 및 분비(secretion) 억제에 효과를 나타낸다. 이들의 주요 부작용(side effect)은 출혈(bleeding)이다. 따라서, 이들은 혈액 응고 기능장애(dysfunction) 또는 궤양(ulcer diseases)에 시달리는 환자에게는 사용되지 않는다.

[0011] 본 발명은 중국 전통약(traditional Chinese medicine; TCM) 이론 및 현대 약학 연구 모두에 기초하여 발달한 화합물 단삼 조성물(compound Salvia Miltiorrhiza composition)과 관련되어 있다. TCM 이론에 의하면, 가슴 답답함(chest stuffiness) 및 가슴통증(heart pain) 병의 원인은 심장혈관(heart vessel)에 있어서 혈액정체(blood stasis)의 침체(stagnancy) 및 좋지 않은 혈액순환(poor blood circulation)이 원인으로 심장에서 혈액순환을 돕는데 실패했기 때문이다. 장기적인 약리시험(pharmacological trials) 및 임상시험(clinical studies) 후, 공식적인 선택에 의해 본 발명의 발명자는 방향성 허브(aromatic herbs)로 가슴의 답답함을 풀어 주고 소생시켜(resuscitating) 정체(stasis)를 없애고, 통증을 멈추게 함으로써 피를 활성화하는데 효과를 갖는

상기 화합물 단삼 조성물을 개발하였다. 상기 조성물에 있어서, 단삼은 왕의 약물(monarch drug), 삼칠삼(Panax Notoginseng)은 신하 약물(minister drug) 및 용뇌(Borneol)은 애주번트 약물(adjuvant drug)로 사용되었다. 임상적으로, 이는 협심증 CHD의 치료를 위해 주로 사용된다.

도면의 간단한 설명

[0012]

- 도 1은 T89-005-0003-US 시험의 플로차트(flow chart)를 나타내는 도이다.
- 도 2는 ITT 분석 셋트에 있어서, 인구 통계(population statistics) 및 기준치 특징을 나타내는 도이다.
- 도 3은 PPT 분석 셋트에 있어서, 인구 통계 및 기준치 특징을 나타내는 도이다.
- 도 4는 ETT의 최저 수준에 있어서, ITT 분석 셋트 집단 TED 값의 변화를 나타내는 도이다.
- 도 5는 ETT의 최고 수준에 있어서, ITT 분석 셋트 집단 TED 값의 변화를 나타내는 도이다.
- 도 6은 ETT의 최저 수준에 있어서, 기준치와 관련하여 PPT 분석 셋트 집단 TED 값의 변화를 나타내는 도이다.
- 도 7은 ETT의 최고 수준에 있어서, 기준치와 관련하여 PPT 분석 셋트 집단 TED 값의 변화를 나타내는 도이다.
- 도 8a 내지 8b는 시간의 다른 기간동안 다른 TED 기준치와 관련에 있어서, ITT 분석 셋트 집단의 변화를 나타내는 도이다; 도 8a는 29일째에 다른 TED 기준치와 관련하여 ITT 분석 셋트 집단 TED 값의 변화를 나타내는 도이다; 및 도 8b는 57일째에 다른 TED 기준치와 관련하여 ITT 분석 셋트 집단 TED 값의 변화를 나타내는 도이다.
- 도 9는 ITT 분석 셋트 집단의 변화 및 나이 사이의 관련성을 나타내는 도이다.
- 도 10a 내지 b는 최고 및 최저 농도 각각에서 ITT 분석 셋트 집단에 있어서, 기준치와 관련하여 TED 값 개선의 LSM 분석을 나타내는 도이다; 도 10a는 최저 농도에서 ITT 분석 셋트 집단에 있어서, 기준치와 관련하여 TED 개선의 LSM 분석을 나타내는 도이다; 도 10b는 최고 농도에서 ITT 분석 셋트 집단에 있어서, 기준치와 관련하여 TED 개선의 LSM 분석을 나타내는 도이다.
- 도 11a 내지 11b는 최고 및 최저 농도에서 각각 PPT 분석 셋트 집단에 있어서, 기준치와 관련하여 TED 값 개선의 LSM 분석을 나타내는 도이다; 도 11a는 최저 농도에서 PPT 분석 셋트 집단에 있어서, 기준치와 관련하여 TED 개선의 LSM 분석을 나타내는 도이다; 도 11b는 최고 농도에서 PPT 분석 셋트 집단에 있어서, 기준치와 관련하여 TED 값 개선의 LSM 분석을 나타내는 도이다.
- 도 12a 내지 12b는 ITT 및 PPT 분석 셋트 집단에 있어서, 기준치와 관련하여 주간 협심증 빈도의 평균변화를 나타내는 도이다; 도 12a는 ITT 분석 셋트 집단에 있어서, 기준치와 관련하여 주간 협심증 빈도의 평균변화를 나타내는 도이다; 도 12b는 PPT 분석 셋트 집단에 있어서, 기준치와 관련하여 주간 협심증 빈도의 평균변화를 나타내는 도이다.
- 도 13a 내지 13b는 ITT 및 PPT 분석 셋트 집단에 있어서, 기준치와 관련하여 주간 니트로글리세린(nitroglycerin) 소비의 평균변화를 나타내는 도이다; 도 13a는 ITT 분석 셋트 집단에 있어서, 기준치와 관련하여 주간 니트로글리세린 소비의 평균변화를 나타내는 도이다; 도 13b는 PPT 분석 셋트 집단에 있어서, 기준치와 관련하여 주간 니트로글리세린 소비의 평균변화를 나타내는 도이다.
- 도 14는 ETT의 최저 수준에 있어서, ITT 분석 셋트 집단 TCP의 개선을 나타내는 도이다.
- 도 15는 ETT의 최저 수준에 있어서, 다른 투여량군의 ST-부분 분절(ST-segment depression)의 개선을 나타내는 도이다.
- 도 16은 ITT 분석 셋트 집단에 있어서, 시간이 지남에 따른 삶의 질 변화를 나타내는 도이다.
- 도 17은 ITT 분석 셋트 집단에 있어서, 기준치와 관련하여 BNP 변화비율을 나타내는 도이다.
- 도 18은 ITT 분석 셋트 집단에 있어서, 기준치와 관련하여 Lp-PLA2 변화비율을 나타내는 도이다.
- 도 19는 ETT 변화 및 생화학적 계수 사이의 관련성을 나타내는 도이다.
- 도 20a 내지 b는 다른 나이의 집단에 있어서, 기준치와 관련하여 TED 값의 변화를 나타내는 도이다; 도 20a는 집단에 있어서, 기준치와 관련하여 TED 값의 변화를 나타내는 도이다(< 64.5 세); 도 20b는 집단에 있어서, 기

준치와 관련하여 TED 값의 변화를 나타내는 도이다(≥ 64.5 세).

도 21a 내지 b는 다른 기준치의 집단에 있어서, 기준치와 관련하여 TED 값의 변화를 나타내는 도이다; 도 21a는 집단에 있어서, 기준치와 관련하여 TED의 변화를 나타내는 도이다(기준치 < 300); 도 21b는 집단에 있어서, 기준치와 관련하여 TED의 변화를 나타내는 도이다(기준치 ≥ 300).

도 22는 캡슐의 복용을 놓친 ITT 분석 셋트 집단의 수를 나타내는 도이다.

도 23a 내지 b는 ITT 및 PPT 분석 셋트 집단 각각에 있어서, QTc 및 심박동 사이의 관련성을 분석한 도이다; 도 23a는 ITT 분석 셋트 집단에 있어서, QTc 및 심박동 사이의 관련성을 나타내는 도이다; 도 23bsms PPT 분석 셋트 집단에 있어서, QTc 및 심박동 사이의 관련성을 나타내는 도이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 발명의 요약

[0014] 본 발명의 목적은 심근경색(myocardial infarction)의 2차 예방을 치료하기 위한 약제(medicaments)의 조제에 있어서, 중국 약 조성물(Chinese medicine composition)을 제공하는 것이다. 상기 심근경색의 2차 예방은 협심증(angina pectoris) CHD의 2차 예방 및 심각한 혈관성 이벤트(vascular events)의 발생 및 재발생 감소를 포함한다. 상기 중국 약 조성물은 (8 ~ 15):1의 중량비로 단삼(*Salvia Miltiorrhiza*, Danshen) & 삼칠삼(*Panax Notoginseng*, Sanqi) 추출물 및 용뇌(*Borneol*, Bingpian)으로 구성되어 있고, 상기 단삼 & 삼칠삼 추출물은 건조중량(dry weight)이다.

[0015] 본 발명에 의하면, 상기 협심증 CHD의 2차 예방은 안정적인(stable) 협심증 CHD의 2차 예방을 나타낸다. 상기 중국 약 조성물은 안정적인 협심증 CHD 환자에 있어서 운동내구력(exercise tolerance)의 증가 및 전체 운동시간 연장에 효과를 갖는다. 또한, 상기 중국 약 조성물은 ST-부분(ST-segment) 분절(depression) 또는 이의 간격(interval) 연장(prolong)을 지연시킬 수 있고, 유도된 안정적인 협심증 CHD 환자에 있어서, 협심증의 발생시간(onset time) 또는 이의 간격 연장을 지연시킬 수 있으며, 협심증의 빈도를 줄일 수 있고, 니트로글리세린(nitroglycerin) 소비(consumption)를 감소시키며, 안정적인 협심증 CHD 환자에 있어서, 삶의 질을 개선시킬 수 있다. 또한, 상기 안정적인 협심증 CHD의 2차 예방은 하기의 생리학적 지수(biochemical parameters)의 개선을 포함한다: B-유형(type) 나트륨 이노펩티드(natriuretic peptide; BNP), C-반응성 단백질(C-reactive protein; CRP), 지질단백질 포스포리파아제 A2(lipoprotein phospholipase A2; Lp-PLA2) 및 호모시스테인(homocysteine; HCY). 최근에, 많은 연구에서 BNP, CRP, Lp-PLA2 및 HCY가 CHD의 발생에 관여하고, 이들이 CHD에 있어서, 국부 염증성 반응(local inflammatory reaction)을 초래하는 중요한 요소일 것이라고 보여준다. 상기 생리학적 지수는 CHD 환자에 있어서 증가한다. 본 발명의 연구에서 나타난 바와 같이, 상기 중국 약 조성물은 상기 증가한 생리학적 지수를 효과적으로 낮출 수 있고, 치료 전후의 생리학적 지수 사이에서 통계적으로 유의한 차이를 보인다($P < 0.01$)

[0016] 본 발명에 의하면, 상기 중국 약 조성물은 안정적인 협심증 CHD의 2차 예방 치료에 있어서, β -수용체 차단제(β -receptor blockers)와 조합물(combination)로 사용될 것이다. 상기 β -차단제(β -blockers)는 프로프란올로(propranolol), 핀도롤(pindolol), 티몰롤(timolol), 메토프롤롤(metoprolol)[베타록®(Betaloc®)] 및 아세부톨롤(acebutolol), 바람직하게는 베타록®을 포함하나 이에 한정하지 않는다. 또한, 다른 또는 새로운(emerging) β -수용체 차단제와의 조합물에 있어서 상기 중국 약 조성물의 용도는 본 발명의 범위(scope) 안에 포함되어야 한다.

[0017] 본 발명에 의하면, 상기 심각한 혈관성 이벤트(severe vascular event; SVE) 발생 및 재발생의 감소는 CHD 환자에 있어서 심각한 이벤트(severe events), 예를 들어, 죽음(death), 심근경색(myocardial infarction) 및 허혈성 쇼크(ischemia shock) 등의 발생 및 재발생을 줄이는 것을 나타낸다. 게다가, 이는 관상동맥 우회로 조성술(coronary artery bypass grafting; CAGB), 경피적 경혈관 관상동맥 확장술(percutaneous transluminal coronary angioplasty; PTCA) 및 혈관심장 촬영법(angiocardiology)의 필요성을 줄이는 것을 포함한다.

- [0018] 본 발명에 의하면, 상기 중국 약 조성물은 심각한 혈관성 이벤트의 발생 또는 재발생의 감소에 있어서 항 혈소판제(antiplatelet agents)와 조합물로 사용될 것이다. 상기 항 혈소판제는 아스피린(aspirin), 아세메타신(acemetacin), 트로세루틴(troxeutin), 다이피리다몰(dipyridamol), 실로스타졸(cilostazol), 염산티클로피딘(ticlopidine hydrochloride) 및 나트륨 오자그렐(sodium ozagrel), 바람직하게는 아스피린을 포함하나 이에 한정하지 않는다. 게다가, 다른 또는 새로운 항 혈소판제와의 조합물에 있어서 상기 중국 약 조성물의 용도는 본 발명의 범위 안에 포함되어야 한다.
- [0019] 본 발명에 의하면, 상기 중국 약 조성물은 바람직하게 (9 ~ 10):1의 중량비로 단삼(*Radix salvia Miltiorrhiza*) & 삼칠삼(*Radix Notoginseng*) 추출물 및 용뇌(*Borneol*, Bingpian)로 구성되고, 상기 단삼 & 삼칠삼 추출물의 중량(weight)은 건조중량(dry weight)이다. 상기 단삼 & 삼칠삼 추출물은 단삼 및 삼칠삼을 동시에 추출한 것으로부터 조제되었다. 시재료(starting material)로 사용된 단삼 & 삼칠삼 생약(crude drug)의 중량비는 (3 ~ 7):1, 바람직하게 (4 ~ 6):1 및 가장 바람직하게 5:1이다. 상기 단삼 & 삼칠삼 추출물은 전통적인 추출 방법으로, 바람직하게 약한 염기 수용액(weak base aqueous solution)에 의해 조제될 것이다. 바람직하게, 상기 약한 알칼리 수용액(weak alkali aqueous solution)은 pH가 8이거나 그보다 높은 값을 갖는 수용액, 더욱 바람직하게 pH가 8 내지 9, 가장 바람직하게 pH 8이다. 예를 들어, 상기 단삼 & 삼칠삼 추출물은 하기로 구성된 방법에 의해 조제된다: 물 또는 약한 알칼리 수용액과 함께 가루의 단삼 및 삼칠삼 추출, 여과, 여과물의 적절한 농축, 농축액에 알코올(alcohol)을 첨가하여 알코올 침전(alcohol precipitation) 수행, 그대로 둔 후, 얻어진 상층액(supernatant)을 재수득 및 추출물 제공을 위한 농축.
- [0020] 본 발명에 의하면, 상기 단삼 & 삼칠삼 추출물은 하기의 단계로 구성된 방법에 의해서 제조된다:
- [0021] a. 매 회(each time) 가루인 단삼 및 삼칠삼을 2 내지 3배, 단삼 및 삼칠삼 생약의 4 내지 8배의 물 또는 약한 알칼리 수용액과 함께 추출, 추출물의 여과, 여과물의 혼합(blending) 및 여과물을 적절하게 농축;
- [0022] b. 최종 알코올 농도가 50 ~ 85%(v/v)가 되도록 농축액에 고농도의 알코올 첨가 및 침전이 일어날 때까지 그대로 둠, 상층액의 여과, 상층액으로부터 알코올의 재수득 및 추출물 제공을 위한 농축.
- [0023] 상기 단계 (a)에 있어서, 상기 추출 온도는 바람직하게 60 내지 120℃를 유지한다. 상기 약한 알칼리 수용액의 pH 값은 8이거나 이보다 높고, 바람직하게는 8 내지 9, 가장 바람직하게는 8이다. 상기 약한 알칼리 수용액은 바람직하게 0.3% 내지 1%(w/w) 농도의 중탄산나트륨(sodium bicarbonate) 수용액, 가장 바람직하게는 0.45%(w/w) 농도의 중탄산나트륨 수용액이다. 상기 여과액은 추출물 양(extract volume, L)에 첨가된 생약의 중량이 1:(0.7 ~ 1.3)의 비율이 되도록 추출물을 농축한다.
- [0024] 상기 단계 (b)에 있어서, 알코올을 침전을 수행하기 위해 사용된다. 상기 농축액의 최종 농도는 바람직하게 50 내지 80%(v/v)이다. 상기 수득된 추출물의 상대밀도(relative density)는 1.15 내지 1.45이다.
- [0025] 본 발명에 의하면, 상기 중국 약 조성물은 전통적인 또는 자주 사용되는(frequently-used) 방법(procedure), 예를 들어, 점적액(dripping pill), 알약(pill), 캡슐(capsule), 과립(granule), 정제(tablet), 현탁액(suspension), 주사(injection), 시럽(syrup), 톱크(tincture), 가루(powder), 다제(medicinal tea), 국부 치료용 용액(local medicinal solution), 스프레이(spray), 좌약(suppository), 마이크로-캡슐(micro-capsule) 또는 다른 약학적으로 허용가능한 제형(dosage form), 바람직하게는 점적액인 약학적 제형(pharmaceutically dosage form)의 어떤 종류로 조제될 수 있다. 점적액은 상기 중국 약 조성물 및 매트릭스 애주번트(matrix adjuvant)로 구성된다.
- [0026] 본 발명에 의하면, 상기 점적액은 상기 중국 약 조성물 및 매트릭스 애주번트로 구성된다. 바람직하게, 매트릭스 애주번트는 PEG-4000 또는 PEG-6000으로부터 선택된다. 상기 중국 약 조성물과 매트릭스 애주번트의 중량비

는 (0.2 ~ 0.8):1, 바람직하게 (0.29 ~ 0.7):1, 더욱 바람직하게 (0.5 ~ 0.6):1이다.

- [0027] 본 발명에 의하면, 상기 중국 약 조성물의 점적액은 당업계에 잘 알려진 전통적인 방법으로 조제될 수 있고, 하기의 방법으로 또한 조제될 수 있다: 상기 중국 약 조성물을 매트릭스 애주번트와 잘 섞음, 열로 녹임, 녹은 용액을 점적탱크(dripping tank)에 옮김, 녹은 용액이 저온(low-temperature) 액체 파라핀(liquid paraffin)에 똑똑 떨어지게 둠, 남은 파라핀을 제거 및 최종 생산물 제공을 위한 선택. 상기 녹이는 온도는 60 내지 100℃, 바람직하게 75 내지 85℃, 및 액체 파라핀 온도는 0 내지 20℃, 바람직하게 5 내지 15℃이다.
- [0028] 본 발명에 의하면, 상기 매트릭스 애주번트는 식물로부터 유래된 자연적인 점적액 애주번트(natural dripping pill adjuvant)이고, 이는 적어도 한 종류의 매트릭스 애주번트 및 적어도 한 종류의 플라스틱화잉 애주번트(plastifying adjuvant)를 포함한다.
- [0029] 본 발명에 의하면, 상기 매트릭스 애주번트는 약학적으로 허용가능한 D-리보오스(D-ribose), 과당(fructose), 자일로스(xylose), 푸코오스(fucose), 라피노오스(raffinose), 말토스(maltose), 아가로스(agarose), 자당 에스테르(sucrose ester), D-리보닉산-γ-락톤(D-ribonic acid-γ-lactone), 에리트리톨(erythritol), 소르비톨(sorbitol), 자일리톨(xylitol), 아라비톨(arabitol), 이소말티톨(isomaltitol), 락티톨(lactitol), 말산(malic acid), 스테린(sterin), 셸락(shellac), 페닐에틸렌 글리콜(phenylethylene glycol), 폴리옥시에틸렌 알킬에테르(polyoxyethylene alkyl ether), 및 수화수(hydrate water)를 포함하는 상기 언급된 화합물로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0030] 게다가, 상기 플라스틱화잉 애주번트는 전호화분 녹말(pregelatinized starch), 카복시메틸 전분(carboxymethyl starch), 아라비아 고무(arabic gum), 텍스트란(dextran), 세스바니아 고무(sesbania gum), 카리기닌(carrageenan), 인도 고무(indian gum), 푸르셀라란(furcellaran), 트래거캔스 고무(tragacanth gum), 타마린드 고무(tamarind gum), 펙틴(pectin), 크산탄 고무(xanthan gum), 알긴산(alginic acid) 및 이의 염, 아가(agar), 락토스(lactose), 글리세릴 모노스테아레이트(glyceryl monostearate), 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트(polyoxyethylene monostearate), 가교된(cross-linked) 소듐 카르복실메틸 셀룰로오즈(sodium carboxymethyl cellulose) 및 실리카(silica)로 구성된 군으로부터 선택된다.
- [0031] 본 발명에 의하면, 만약 기존의 또는 새로운 합성의 매트릭스 애주번트 및 플라스틱화잉 애주번트는 상기 언급된 천연원료(natural-sourced)의 그것과 같거나 또는 비슷한 질(quality)을 갖고, 만약 이들이 독성 없는 안전한 특징이 있다면, 이들을 점적액 조제에 적용가능한 상기 언급된 자연적인 식물원료(plant-sourced) 매트릭스 애주번트 및 플라스틱화잉 애주번트로 대체할 수 있다.
- [0032] 본 발명에 의하면, 상기 매트릭스 애주번트와 플라스틱화잉 애주번트의 비율은 1:0 내지 1:1.15, 바람직하게 1:0.1 내지 1:0.9, 가장 바람직하게 1:0.1 내지 1:0.5이다.
- [0033] 본 발명에 의하면, 첨가물(excipients)로서 상기 매트릭스 애주번트 및 플라스틱화잉 애주번트의 사용 방법은 하기의 주요 단계로 구성된다:
- [0034] a. 상기 언급된 매트릭스 애주번트(들)의 하나 또는 그 이상의 유형을 선택, 또는 하나 또는 그 이상의 저용해(low-melt) 매트릭스 애주번트를 상기 언급된 플라스틱화잉 애주번트(들)의 하나 또는 그 이상의 유형에 첨가하여 잘 섞음;
- [0035] b. 수득된 잘 섞인 매트릭스 애주번트 또는 이의 혼합물을 약 추출물(medicine extract)가 첨가되고 애주번트와 지속적으로 잘 섞어줄 점적탱크로 옮김;
- [0036] c. 수득된 혼합물이 잘 녹을 때까지 가열, 녹은 용액을 냉각액(cooling liquid)로 똑똑 떨어지게 둠, 굳어진

후, 알약을 골라냄;

[0037] d. 도포(wiping) 또는 원심분리(centrifuge)에 의해 표면 밖의 냉각액 제거;

[0038] e. 생산물의 제공을 위해 낮은 온도에서 깨끗한 알약을 건조.

[0039] 점적액 조제의 상기 언급된 방법에 있어서, 상기 플라스틱파이프 애주버트에 대한 매트릭스 애주버트의 중량비는 1:0 내지 1:1.5, 바람직하게 1:0.1 내지 1:0.9, 가장 바람직하게 1:0.1 내지 1:0.5이다. 활성물질에 대한 매트릭스 애주버트의 중량비는 1:0.1 내지 1:1, 바람직하게는 1:0.1 내지 1:0.6, 가장 바람직하게는 1:0.2 내지 1:0.4이다.

[0040] 점적액 조제의 상기 언급된 방법에 있어서, 활성물질 및 매트릭스 애주버트의 혼합시간은 10 내지 30분이다. 활성물질이 매트릭스 애주버트와 잘 섞인 후, 열에 녹는(또는 똑똑 떨어지는) 온도는 45 내지 95℃, 바람직하게는 60 내지 95℃를 유지한다. 냉각액(cooling liquid)은 액체 파라핀(paraffin), 메틸 실리콘 오일(methyl silicon oil) 또는 식물오일(vegetable oil)(예를 들어, 콩기름, 피마자기름), 바람직하게는 액체 파라핀 또는 메틸 실리콘 오일이다. 냉각액의 온도는 -20 내지 30℃, 바람직하게는 0 내지 18℃이다. 드립퍼(dripper)의 내부 직경(inner diameter)은 1.0 내지 4.0 mm, 바람직하게는 1.2 내지 2.5 mm이다. 드립퍼의 내부(inner) 및 외부(outer) 직경 사이 값의 차이가 적을때 약의 더 나은 점적 효과가 성취될 수 있다.

[0041] 본 발명에 의하면, 상기 언급된 점적액은 냉각액 대신 냉각 공기(cooling air)를 사용하여 조제될 수 있다. 중국 특허출원 200710060640.1(제목: 냉각 공기 및 장비를 사용하여 상기 방법을 사용하여 조제된 점적액의 조제를 위한 방법, 출원일: 2008.10.08, 출원번호: CN101279220A), 중국 특허출원 200710060641.6[제목: 차가운 바람 및 차가운 가스(gas)의 덫(trap)을 사용하여 알약을 조제하기 위한 장비, 출원일: 2008.07.30, 출원번호: CN101229099A), 및 중국 특허출원 200710060642.0(제목: 차가운 덫에 의해 차가워진 공기로 점적액을 조제하기 위한 장비, 출원일" 2008.10.08, 출원번호: CN101279221A) 에서 명백히 기록된 시설(facility) 및 방법을 사용하였다. 상기 명세서는 여기에 참조로 포함된다.

[0042] 본 발명에 의하면, 언급된 점적액은 이론적으로 3wt% 내지 6wt% 증가된 중량, 바람직하게는 4wt%에 따라서 첨가한 물질(inputting material)에 의해서 코팅될(coated) 수 있다. 중량이 증가한 실제적인 코팅은 이론적으로 증가한 중량이 80% 이하여서는 안된다.

[0043] 본 발명에 의하면, 언급된 점적액은 코팅되거나, 코팅되지 않을 수 있다. 편리한 투약에 따라, 언급된 점적액은 캡슐에 담을 수 있다.

[0044] **임상실험(clinical trial)**

[0045] 제 2상 임상시험에 있어서, 이중 맹검법(double-blind), 플라시보-조절(placebo-controlled), 무작위적(randomized), 멀티-센터(multi-center), 병렬성 제어(parallel-controlled) 임상시험이 만성 안정형 협심증(chronic stable angina pectoris) 환자에 있어서 본 발명의 상기 중국 약 조성물("T89-005-0001-AU"로 표기됨)의 안전성(safety) 및 효험(efficacy)을 평가하기 위해 수행되었다. 제 2상 임상시험의 목적은 만성 안정형 협심증 환자에 있어서 상기 중국 약 조성물의 효험을 확인 및 표준 브루스 프로토콜(Standard Bruce Protocol)에 따라 운동부하시험(exercise tolerance test; ETT)에 있어서 증가된 운동시간에 의한 상기 중국 약 조성물의 효험을 가능하기 위한 것이다. 두 번째 목적은 만성 안정형 협심증 환자에 있어서 상기 중국 약 조성물의 안전성 및 내성(tolerance)을 평가하기 위한 것이다.

[0046] 오스트레일리아 의약국(Australia Drug Administration; TGA)에 의해 승인된 후, 예비시험이 오스트레일리아 및 뉴질랜드에서 수행되었다. 상기 시험의 설계는 상기 시험에서는 오직 두 개의 군이 있다는 것을 제외하고 본질

적으로 US에서의 시험("T89-005-0003-US"로 표기됨)과 같다: 플라시보군(placebo group), 시험군(trial group)(<실시예 11>에 따라 제조된 상기 중국 약 조성물 375 mg, 하루에 두번).

[0047] 상기 연구는 오스트레일리아 CRO에 의해 운용되었고, CNS에 의해 관리되었다. 총 10명의 환자가 오스트레일리아 센터 및 뉴질랜드 센터에 등록되었다. 상기 시험은 2008년 05월에 시작되었고, 2009년 07월에 종료되었다. 상기 시험의 마지막 환자는 2009년 05월에 종료되었다.

[0048] 상기 시험 연구는 두 부분을 포함한다: 하나는 군안으로 두번 ETT에 있어서 환자의 기준치 값(patients' baseline value) 스크리닝(screening)에 대한 2-주 연구였다; 다른 하나는 이중-맹검, 플라시보-조절 및 무작위 연구였고, 이는 4번째 주 및 8번째 주에 있어서 약 체내흡수(drug absorption)가 최고파장(wave peak) 및 최저파장(wave valley)에 도달할 때 트레이드밀 시험(treadmill trial)이 수행된다.

[0049] 보통의 만성 안정형 협심증을 갖는 18 내지 80세의 환자, 및 캐나다 심혈관협회(Canadian Cardiovascular Society; CCS)에 의해 2급 또는 3급 협심증으로 진단받은 환자는 표준 브루스 프로토콜에 따라 ETT를 허용할 수 있다. 14일 스크리닝 단계동안 단기-효과(short-effective) 약, 예를 들어, 니트로글리세린(nitroglycerin), β -차단제(β -blocker) 또는 칼슘 채널 차단제(calcium channel blocker)를 복용하기로 허용된 사람을 제외하고, 환자는 협심증 치료를 위해 이전에 사용된 약의 복용을 중단할 필요가 있다. 환자는 스크리닝 단계 동안 일련의 검사를 반드시 받아야 한다: 병력(case history), 신체검사(physical examination), 쉬고 있는 심전도(resting electrocardiogram), 혈압의 측정, 심박동수(heart rate) 및 임상적인 검사 항목의 시험. 포함될 자격이 있는 환자는 심근경색(myocardial infarction; MI) 또는 비외과적인(non-invasive) 또는 혈관촬영(angiography)에 의해 진단된 심각한 관동맥성 심장병(coronary heart disease)의 자세한 진단 내력문서(case history document)를 가져야 한다. 게다가 이들의 증상은 만성 협심증의 진단을 뒷받침해야 하고, 및/또는 협심증 환자는 운동 이상반응(motion abnormality reaction) 및/또는 ECG 변화의 내력을 가져야 한다. 게다가, 자격이 있는 환자는 -7번째 날 및 0번째 날에 확인되어야 할 제한된 운동능력(표준 부르스 프로토콜에 있어서 최대 TED는 3 내지 7분)을 가져야 하고, 그러나 두 검정 사이의 차이점은 더욱 긴 검정의 15%를 넘을 수 없다. -7번째 날 및 0번째 날, 두 번의 방문 후, 자격이 있는 환자는 무작위적으로 두 군으로 나뉘었다.

[0050] 전적으로, 10명의 환자는 1 및 2 치료군으로 포함되고 나뉘었다. 이중-맹검 단계에 있어서, 환자는 협심증의 빈도 및 단기-효과 니트로글리세린의 투여량을 일일 카드(daily card)에 적어야 한다. 표준 부르스 프로토콜에 의하면, ETT는 28일째 날[최고파장, 투약 후 1 내지 2 시간(들)], 29일째 날(최저파장, 투약 후 11 내지 13 시간), 56일째 날(최고파장) 및 57일째 날(최저파장)에 수행된다.

[0051] 원래의 계획에 의하면, 만성 안정형 협심증 환자가 적어도 70명 등록되어야 하고, 각각의 군에서 30개 개체씩 그들 중 60명은 시험을 완료해야 한다. 그러나, 연구자들은 오스트레일리아 및 뉴질랜드에서 개체 등록이 어렵지 않을 것이라고 예견했으나, 시험이 끝날때까지 군으로 나뉜 오직 10 개체가 있었다. 이들 환자들 중에서, 오직 3 개체만이 약속을 어기지 않았고, 일찍 연구 시험에서 빠지지 않았으나, 그러나 그들은 효험 평가를 위한 어떤 통계학적 중요성을 갖지 않았다.

[0052] 안전성 평가는 치료를 받는 모든 환자에서 수행되어야 한다. 시험에서 제공된 검정된 약에 대한 심각한 부작용(severe adverse event; SAE)이 보고되어 있지 않고, 상기 중국 약 조성물의 안전 사용 서류(safety use document)에 기록되었다.

[0053] I. 1 T89-005-0003-US 임상시험

[0054] I. 1. 1 시험의 디자인

[0055] 89-005-0003-US의 제목은 "제 2상, 만성 안정형 협심증 환자에 있어서 T89의 효험 및 안전성을 평가하기 위한 이중 맹검(double blind), 플라시보-조절(placebo-controlled), 무작위적(randomized), 멀티-센터(multi-center), 병렬군 연구(parallel group study)"이다. 시험의 플로차트(flow chart)는 도 1에 보여진다. 본 연구 시험에 있어서 총 125명의 18 내지 75세인 남자 및 여자 환자가 등록되었고, 상기 시험은 US CRO 회사인 iCS에 의해 감독되었다. 등록된 환자는 US에 15개 의료센터(medical center)에 분포되었다. 기관 감시위원회(Institutional Review Board; IRB)의 승인을 받은 후, 시험 계획인 FDA에 제출되었다. 첫번째 환자는 2008년 3월에 등록되었고, 마지막 환자의 최종 방문은 2009년 2월 22일이었다.

[0056] 시험의 표적군(target population)은 중간의 만성 안정형 협심증인 18 내지 80세의 남자 또는 여자 환자이고, 캐나다 심혈관협회(Canadian Cardiovascular Society; CCS)에 의해 2급 또는 3급 협심증으로 진단되었다. 포함될 자격이 있는 환자는 심근경색(myocardial infarction; MI) 또는 비외과적인(non-invasive) 또는 혈관촬영(angiography)에 의해 진단된 심각한 관동맥성 심장병(coronary heart disease)의 자세한 진단 내력문서(case history document)를 가져야 한다. 게다가 이들의 증상은 만성 협심증의 진단을 뒷받침해야 하고, 및/또는 협심증 환자는 운동 이상반응(motion abnormality reaction) 및/또는 ECG 변화의 내력을 가져야 한다. 14일 스크리닝 단계동안 단기-효과(short-effective) 약, 예를 들어, 니트로글리세린(nitroglycerin), β -차단제(β -blocker) 또는 칼슘 채널 차단제(calcium channel blocker)를 복용하기로 허용된 사람을 제외하고, 환자는 협심증 치료를 위해 이전에 사용된 약의 복용을 중단할 필요가 있다. 게다가, 자격이 있는 환자는 -7번째 날 및 0번째 날에 확인되어야 할 제한된 운동능력(표준 부르스 프로토콜에 있어서 최대 TED는 3 내지 7분)을 가져야 한다. 내성시험(tolerance test)에 있어서, 그러나 두 검정 사이의 차이는 긴 검정의 15%를 넘을 수 없다. -7일째 및 0일째에 두번의 방문 후, 자격있는 환자는 무작위로 군으로 나뉘었다.

[0057] 참가하는 환자들은 3개의 치료군으로 무작위로 나뉘었다: 플라시보 군, 저-투여량(low-dose) 군 및 고-투여량(high-dose) 군(0, 125 mg 또는 187.5 mg, 시험약은 실시예 11의 방법에 의해 조제되었고, 0, 250 mg 및 375 mg의 일일 투여량으로 12시간에 한번씩 투여되었다). 협심증을 치료하기 위해 동시에 복용되는 다른 약은 복용하지 않아야 한다. 만약 필요하다면, 단기-효과 니트로글리세린 및 β -수용체 차단제 또는 칼슘 채널 차단제의 종류를 복용할 수 있다. 치료 기간은 8주 였다.

[0058] 이중-맹검 단계에 있어서, 환자는 협심증의 빈도 및 단기-효과 니트로글리세린의 투여량을 일일 카드(daily card)에 적어야 한다. 표준 부르스 프로토콜에 의하면, ETT는 28일째 날[최고과장, 투약 후 1 내지 2 시간(들)], 29일째 날(최저과장, 투약 후 11 내지 13 시간), 56일째 날(최고과장) 및 57일째 날(최저과장)에 수행된다.

[0059] I. 1. 2 연구 통제(study control)

[0060] 제 2상 임상시험의 전체는 CGP의 요구(requirements)를 엄격히 따랐다. 약이 연구센터(들)에 배포되기 전에, 연구자들에게 훈련 프로그램이 완료되었고, GCP 훈련 프로그램 및 연구센터(들)의 방문이 시작되었다. 시험에 있어서, 심각한 부작용(severe adverse events; SAE)의 모든 보고는 검토되고, 기관감사위원회(Institutional Review Board; IRB)에 의해 승인되어야 한다. 시험 약 및 시험계획과의 관계에 있어서 SAE는 항상 발생하기 때문에, 전체 시험기간동안 IRB에 의해 제안된 관련된 의견(suggestions)이 있다. 모든 홍보물(publicity materials), 예를 들어, 전단(leaflet), TV 자막(TV script) 및 브로셔(brochure)은 IRB의 승인을 받을 때까지 배포되지 않는다. 시험에 있어서 참가하기위해 자원한 모든 환자들은 피험자 동의서(informed consent form)에 서명하는 것이 필요하고, 수행되었다. CRO 임상감독관(clinical inspector)를 모든 센터의 모니터링(monitoring)을 완료하였다. 게다가, 지원자 및 CRO는 방문조사(visiting research) 단계를 마치고, 관련된 사람에게 있어 프로그램 훈련을 완료하였다.

[0061] I. 1. 3 표본크기(sample size)의 결정

[0062] ETT 데이터 및 90초 내의 각각의 SD의 일반적인 분포의 추측에 기초하여, 1차 종료포인트(primary endpoint)에

있어서, 187.5 mg 중국 약 조성물군 및 플라시보군 사이에 30초 이내에 TED 다름을 감지하기 위하여 30명의 평가할 수 있는 환자가 각 군에서 필요했고, 성공률은 80% 이었다. 20% 떨어지는 비율(dropping rate)을 고려할 때, 상기 군에 들어가는 36명의 환자가 필요한 것으로 추정되었다.

[0063] I. 1. 4 데이터의 분석

[0064] 모든 데이터는 소프트웨어(software) CRF 21(DMsys 5.0)의 제공된 세번째 부분안으로 두번씩 입력되었다. 데이터 매니저(data manager)의 통제 아래, 적어도 두개의 독립적인 데이터 입력기(inputter)가 필요했다. 데이터 잠금 이전에, CRF 검토, DCF 문의, 오류 검사 및 데이터 정화(cleaning)를 포함하는 모든 작업은 완료되었다. 데이터 잠금의 기록을 잠그기 전에, 데이터 조사위원회(data examination committee)는 결과 및 왜 환자가 ITT 또는 PPT 분석 셋트(set)로부터 배제되었는지 이유에 있어 두번의 검토를 하여야한다. 블라인드(blind)를 여는 과정은 하기의 단계로 나뉜다: 첫 번째 단계는 데이터를 잠근 후, 군화(grouping) 암호를 열고, 데이터 분석을 수행하기 위한 블라인드 코드(blind code)에 따라서 A, B 및 C의 세 군으로 나누는 것이다; 두 번째 단계는 A, B 및 C로 각각 나타나지는 세 군에서 어떤 치료 방법을 쓸 것인지 명확히 하는 것이다.

[0065] ITT 분석 셋트: ITT 분석 셋트는 적어도 한번 ETT를 투약받은 환자를 포함한다. 두 명의 예외 환자는 표 1에 나타내었다.

표 1

ITT 분석 셋트로부터 제외된 개체

[0066]

번호	이유
101	1. 센터(들)에 의해 새로 구입된 ETT 시험기계에 있어서 ETT 기준치가 설정되지 않았고, 이는 임상 감독관에 의해 첫번째 환자의 무작위 추출후에 발견되었다. 상기 ETT 데이터 결과는 무효가 되었다. 나중에, 기계의 읽기 기능이 맞춰지고, 다른 환자들의 데이터에는 영향이 없었다. 2. 두 기준치 사이의 차이가 15% 이상이었다.
707	환자가 협심증 환자가 아니었고, 협심증 병력을 가지고 있지 않았다. 기준치 시험 및 ETT 검정에 있어서, 가슴 통증 또는 ST-부분 분절(ST-segment depression)의 어떤 증상도 없었다.

[0067] PPT 분석 셋트: PPT 분석 셋트는 연구 계획을 어기지 않고, 어떠한 금지된 약물도 복용하지 않았으며, 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease; COPD)을 갖지 않고, 8-주동안 약 치료를 받은 환자를 포함한다. 데이터를 놓친 환자는 셋트에 머무르기 위해 허용되었다. PPT로부터 제외된 환자의 리스트(list)는 표 2 및 표 3에 나타난다.

표 2

기준치에서 벗어나 PPT 분석 셋트로부터 제외된 개체

[0068]

번호	배제기준	
	적어도 한번 ETT 기준치가 7분 이상	두 기준치 사이의 차이가 15% 이상
101		√
103	√	
301	√	
303		√
308		√
310		√
311		√
405		√
412		√
415		√

표 3

[0069] 동시에 금지된 약을 복용해서 제외된 개체

번호	금지된 약
103	메토프롤롤 + 압로디핀
105	COPD 병력
110	COPD 병력, 2009.09.09 하루동안 분무기 치료(atomizer treatment) 받음
115	카르베딜롤 + 압로디핀 + 라놀라진
308	CPOD 병력
311	라놀라진
412	메토프롤롤 + 압로디핀
501	아테놀롤 + 니페디핀
502	COPE의 심각한 증상은 없으나 가능성이 있음
504	와파린
708	라놀라진
722	CPOD 병력
1002	CPOD 병력
1103	CPOD
1107	와파린
1108	메토프롤롤 + 압로디핀
1201	라놀라진
1501	메토프롤롤 + 압로디핀 + 라놀라진
1502	라놀라진

[0070] 안전성 데이터 세트: 안전성 데이터 세트는 적어도 한번 시험약을 복용한 환자를 포함한다.

[0071] 감소(fall-off) 또는 결측값(missing value)과의 거래(dealing): 57일째 날 데이터를 잃어버린 환자를 위해, 이전에 마지막 관측된 데이터가 관찰된 기준치를 제외하고 결측값을 대체하여 사용되었다. ITT 세트 집단(population)에 있어서, A군(group A)에서 6명의 환자(43 사례), B군(group B)에서 3명의 환자(37 사례), 및 C군(group C)에서 6명의 환자(43 사례)로 총 15명의 환자(12.2%)가 57일째 날 운동시험을 결석하고 시험을 종료하였다. 최종 관찰 시간은, 2명의 환자는 28일째 날, 4명의 환자는 56일째 날 및 2명의 환자는 29일째 날이었다. 57일째 날에 주요 종료점(main end point)에 있어서 데이터를 잃어버린 7명의 환자가 있었고, 이들은 ETT의 기준치만을 오직 갖고 있어서 N/A로 표시되었다.

[0072] I. 1. 5 집단 특성(population characteristics)

[0073] 약 70%의 개체가 백인이었다; 평균 연령은 60세였다. 기준치 및 치료군 사이에 집단 특성에 있어서 심각한 차이는 없었다. 집단 통계 및 기준치 특성은 도 2, 도 3 및 표 4에 나타나있다.

표 4

[0074] 각 치료군에 있어서 집단 통계적 특성(ITT 분석 세트)

특성	H(고 투여량) (n=40)	L(저 투여량) (n=40)	P(플라시보) (n=35)	합(n) (n=115)
나이, 평균(SD)(년)	62.15±9.16	60.68±9.77	60.09±8.64	61.01±9.19
나이, 백분율(%)				
≥60	23(57.50)	24(60.00)	18(51.43)	65(56.52)
<60	17(42.50)	16(40.00)	17(48.57)	50(43.48)
성별, n(%)				
남자	33(82.50)	27(67.50)	19(54.29)	79(68.70)
여자	7(17.50)	13(32.50)	16(45.71)	36(31.30)
인종, n(%)				
백인	31(77.50)	27(67.50)	24(68.57)	82(71.30)
흑인	2(5.00)	5(12.50)	6(17.14)	13(11.30)
아시아인	2(5.00)	2(5.00)	1(2.86)	5(4.35)
기타	5(12.50)	6(15.00)	4(11.43)	15(13.05)

키(m), 평균(SD)	1.74±0.12	1.70±0.11	1.69±0.10	1.71±0.11
무게(kg), 평균(SD)	97.13±21.82	90.27±21.07	92.67±23.32	93.39±22.03
TED 기준치, 평균(SD)	304.65±87.51	286.35±81.28	308.93±76.84	299.59±82.09

[0075] I. 1. 6 효험결과

[0076] ITT 및 PPT 분석 셋트는 함께 평가되었다. 상기 시험에 있어서 효험 평가의 중간 분석(mid-term analysis)없이, P 값은 데이터 조정이 필요없었다.

[0077] 표준 브루스 프로토콜(Standard Bruce Protocol)에 의하면, 치료효과(therapeutic effects)를 위한 주요 지표(main indexes)는 약 함유량(drug content)이 4 및 8주째에 치료군 및 플라시보군 사이의 환자에 있어서 최고, 최저에 다다를 때, TED의 변화를 비교하는 것이다. 다양한 센터로부터 수집되어 혼합된 데이터의 산술평균(arithmetic average) 및 표준편차(standard deviation; SD)는 치료지표(therapeutic parameters)를 평가하기 위해 사용되었다. 종합적인 요소, 예를 들어, 나이, 성별 및/또는 몸무게, 음식, 치료의 차이에 있어서 데이터 계산방법의 영향은 산술평균(SD) 또는 최소제곱법(least squares method; LSM)의 분석을 고려하고, 의미(significance)는 0.05였다.

[0078] A) 조정되지 않은 주요 치료 분석 데이터

[0079] 표 5 및 표 6은 산술평균 방법에 의한 ITT 및 PPT 분석의 주요 유효 변수(main effectiveness variables)의 요약을 나타낸다.

표 5

[0080] ETT, X±SD에 있어서, TED 변화의 요약(ITT 분석 셋트)

방문	변수	H(고 투여량) (n=40)	L(저 투여량) (n=40)	P(플라시보) (n=35)
-7일째 및 0일째	TED 기준치(s)	307.25±12.89	284.73±12.31	312.28±12.63
28일째	TED(s)	348.00±14.58	310.50±15.32	330.91±17.09
	기준치와 관련된 변화의 평균*	43.35±9.73	24.15±8.01	21.99±10.56
	플라시보군과 관련된 개선(s)**	21.36	2.16	N/A
29일째	TED(s)	365.44±16.58	330.38±15.22	330.94±18.90
	기준치와 관련된 변화의 평균*	62.21±10.62	41.47±10.06	22.01±12.08
	플라시보군과 관련된 개선(s)**	40.19***	19.46	N/A
56일째	TED(s)	368.38±19.42	343.76±16.82	352.85±18.63
	기준치와 관련된 변화의 평균*	62.96±12.63	54.48±12.84	42.26±12.17
	플라시보군과 관련된 개선(s)**	20.69	12.2	N/A
57일째	TED(s)	370.76±18.36	341.33±15.25	352.66±19.18
	기준치와 관련된 변화의 평균*	65.55±14.66	54.98±11.94	43.73±13.26
	플라시보군과 관련된 개선(s)**	21.82	11.25	N/A

[0081] *첫번째 단계에서, 기준치와 비교된 TED의 값 평균변화는 각각 개인 및 기준치 사이 TED의 변화 계산에 의해 계산되었다; 두번째 단계에서, 군에서 당일날의 평균값 및 SD는 계산되었다.

[0082] ** 플라시보군과 관련된 개선 데이터는 같은 날에 치료군에 상응하는 지표로부터 플라시보군의 평균값을 빼서 계산되었다.

[0083] ***P<0.05, 통계적 유의도.

[0084] ITT 분석셋트에 있어서, 8째주 최저 농도(valley concentration)에서 운동시험 수행 없이 시험을 끝낸 4 개체가 있었고, 고 투여량군(187.5 mg, b.i.d.)에서 12개체(27.9%), 저 투여량군(125 mg, b.i.d.)에서 9개체(20.9%), 플라시보군에서 4개체(10.8%)가 있었다.

표 6

[0085] **ETT, X±SD와 비교된 TED 변화의 요약(PPT 분석 셋트)**

방문	변수	H(고 투여량) (n=26)	L(저 투여량) (n=32)	P(플라시보) (n=31)
-7일째 및 0일째	TED 기준치(s)	295.46±17.29	292.59±14.56	311.80±14.28
28일째	TED(s)	346.88±19.66	314.28±15.44	332.71±18.83
	기준치와 관련된 변화의 평균*	51.42±12.68	21.69±6.19	20.90±11.33
	플라시보군과 관련된 개선(s)**	30.52	0.78	N/A
29일째	TED(s)	360.00±21.81	329.41±16.46	335.00±20.10
	기준치와 관련된 변화의 평균*	64.54±14.08	40.32±10.06	23.19±12.18
	플라시보군과 관련된 개선(s)**	41.34***	17.13	N/A
56일째	TED(s)	360.48±26.46	343.03±17.91	353.29±20.29
	기준치와 관련된 변화의 평균*	62.90±16.45	56.47±14.06	48.53±11.31
	플라시보군과 관련된 개선(s)**	14.37	7.93	N/A
57일째	TED(s)	375.08±26.70	343.56±16.33	359.55±20.16
	기준치와 관련된 변화의 평균*	79.62±20.96	50.97±13.22	47.74±13.63
	플라시보군과 관련된 개선(s)**	31.87	3.23	N/A

[0086] *첫번째 단계에서, 기준치와 비교된 TED의 값 평균변화는 각각 개인 및 기준치 사이 TED의 변화 계산에 의해 계산되었다; 두번째 단계에서, 군에서 당일날의 평균값 및 SD는 계산되었다.

[0087] ** 플라시보군과 관련된 개선 데이터는 같은 날에 치료군에 상응하는 지표로부터 플라시보군의 평균값을 빼서 계산되었다.

[0088] ***P<0.05, 통계적 유의도.

[0089] 표 5, 도 4 및 도 5에 나타난 바와 같이, ITT 분석 셋트를 위한 자격이 있는 집단을 위해 TED 평균 값의 변화는 중국 약 조성물(187.5 mg 또는 125 mg, t.i.d.)을 복용하는 환자에 있어서 플라시보 군에 있어서 하나 이상이었다. 중국 약 조성물을 복용하는 고 투여량군(187.5 mg, b.i.d.)에서 환자의 개선 결과는 투여량-영향 관계의 지원에 있어서, 최고 및 최저 농도에서 저 투여량군(125 mg, b.i.d.)보다 더욱 높았다. PPT 분석 셋트에서 비슷한 결과가 표 6, 도 6 및 도 7에 나타났다. 이는 항-협심증에 중국 약 조성물의 영향을 나타낸다.

[0090] **B) 나이에 따라 조정된 주요 효과 데이터 분석**

[0091] TED의 변화는 기준치, 몸무게 및 성별과 양의 상관관계(positive correlation)를 나타내지 않았다(도 8a 및 도 8b). TED의 변화가 ITT 분석 셋트에서 ETT의 방문에 있어서 나이와 양의 상관관계가 있음이 관찰되었다(도 9).

[0092] 나이 및 TED 개선 사이의 상관관계의 고려, 및 나이의 영향, 선형 복합모델(linear mixed model; LMM)이 LSM에 의한 치료군 및 플라시보군 사이의 통계학적으로 유의적인 차이를 계산하기 위해 사용되었다(표 7, 8 및 도 10a 및 10b, 도 10a 및 10b는 최고 및 최저 농도에서 각각의 ITT 분석 셋트 집단에서 기준치와 관련된 TED 개선의 LSM 분석을 보여준다; 도 10b는 최고 농도에서 ITT 분석 셋트 집단에서 기준치와 관련된 TED 개선의 LSM 분석을 보여준다).

표 7

[0093] ETT, X±SD에 있어서, TED 개선의 LSM 분석(ITT 분석 셋트)

TED 변화		B(고 투여량) (n=40)	A(저 투여량) (n=40)	C(플라시보) (n=35)
28일째	LSM에 의해 기준치 관련된 TED의 변화 비율	45.40(8.90)	23.55(8.88)	20.33(9.50)
	개선 대 플라시보(P-값)	25.07(p=0.057)	3.22(p=0.80)	--
29일째	LSM에 의해 기준치 관련된 TED의 변화 비율	63.74(10.55)	41.31(10.53)	29.49(11.14)
	개선 대 플라시보(P-값)	43.25*(p=0.005)	20.81(p=0.18)	--
57일째	LSM에 의해 기준치 관련된 TED의 변화 비율	65.02(11.84)	54.88(11.82)	39.59(12.36)
	개선 대 플라시보(P-값)	25.42(p=0.14)	15.28(p=0.37)	--
56일째 (LOCF)	LSM에 의해 기준치 관련된 TED의 변화 비율	67.03(12.77)	54.70(12.91)	42.31(13.81)
	개선 대 플라시보(P-값)	24.71(p=0.19)	12.38(p=0.51)	--

[0094] P<0.05, 통계학적으로 유의적인 차이

표 8

[0095] ETT, X±SD에 있어서, TED 개선의 LSM 분석(ITT 분석 셋트)

TED 변화		L(고 투여량) (n=26)	L(저 투여량) (n=32)	P(플라시보) (n=31)
28일째	LSM에 의해 기준치 관련된 TED의 변화 비율	53.60(10.60)	21.36(9.52)	19.42(9.69)
	개선 대 플라시보(P-값)	34.18*(p=0.02)	1.94(p=0.89)	--
	LSM에 의해 기준치 관련된 TED의 변화 비율	21.13(4.12)	8.10(3.70)	6.53(3.77)
	개선 대 플라시보(P-값)	14.60*(p=0.01)	1.57(p=0.77)	--
29일째	LSM에 의해 기준치 관련된 TED의 변화 비율	66.35(12.67)	40.40(11.56)	21.60(11.60)
	개선 대 플라시보(P-값)	44.74*(p=0.01)	18.79(p=0.25)	--
	LSM에 의해 기준치 관련된 TED의 변화 비율	24.87(5.35)	15.59(4.89)	6.85(4.90)
	개선 대 플라시보(P-값)	18.01*(p=0.015)	8.73(p=0.21)	--
56일째	LSM에 의해 기준치 관련된 TED의 변화 비율	65.56(14.50)	56.35(13.19)	46.43(13.22)
	개선 대 플라시보(P-값)	19.13(p=0.33)	9.91(p=0.60)	--
	LSM에 의해 기준치 관련된 TED의 변화 비율	22.64(5.81)	23.47(5.28)	15.07(5.30)
	개선 대 플라시보(P-값)	7.57(p=0.34)	8.40(p=0.26)	--
57일째 (LOCF)	LSM에 의해 기준치 관련된 TED의 변화 비율	82.94(16.48)	50.47(14.80)	45.47(15.07)
	개선 대 플라시보(P-값)	37.47(p=0.10)	5.00(p=0.81)	--
	LSM에 의해 기준치 관련된 TED의 변화 비율	30.87(6.57)	20.93(5.90)	15.68(6.00)
	개선 대 플라시보(P-값)	15.19(p=0.09)	5.24(p=0.53)	--

[0096] 상기에 보여지는 바와 같이, TED 개선에 있어서 확실한 투여량-효과 관계가 있다. 이는 투여량이 증가되면, 효험이 더욱 현저해진다는 것이다. 예를 들어, 29일째 날, 플라시보군과 비교하여, 고 투여량군 및 저 투여량군은 각각 19s 및 45s가 증가되었다.

[0097] 28일째 및 29일째 날에, 고 투여량군 및 플라시보군 사이에서 통계학적으로 유의적인 차이를 나타내었다.

[0098] C) 이차효과(secondary effective) 데이터 분석

[0099] 이차효과 데이터는 1주일 동안 협심증의 빈도(weekly frequency of angina; WFA), 1주일 동안 니트로글리세린 소모(weekly nitroglycerin consumption; WNC), ST 분절까지 시간(time to ST depression; TSTD), 가슴통증까지의 시간(time to chest pain; TCP) 및 삶의 질(quality of life; QoL)을 포함한다. ECG 및 생화학적 지표(biochemical indices)는 탐사지표(exploratory parameters)로서 관찰되었다.

[0100] 도 12a 및 도 12b에 나타난 바와 같이, 플라시보군 및 저 투여량군(125 mg, b.i.d.)과 비교하여, 고 투여량군(187.5 mg, b.i.d.)의 협심증 평균 빈도 감소에 있어서 임상적 의의가 있다. 플라시보군과 비교하여, 도 13a 및 도 13b는 두 치료군(187.5 mg 및 125 mg)이 임상적으로 감소한 투여량에 있어서 유의적인 효험을 보임을 나타낸다. 평균 기준치의 WFA는 주당 2.74회, 평균 기준치의 WNC는 주당 0.53 mg이었다.

[0101] PPT 세트에 있어, 플라시보군과 비교하여, 협심증의 빈도 및 니트로글리세린 소모는 중국 약 조성물을 복용하는 환자에 있어서 유의적으로 감소하였다. IIT 세트에 있어서, 금지된 약을 복용하는 20명의 환자가 있었고, 이는 중국 약 조성물의 임상적 효과를 줄이는 것처럼 나타났다. 도 11a 및 b는 최고 및 최저 농도에서 각각의 PPT 분석 세트 집단에 있어서 기준치와 관련된 TED 개선의 LSM 분석을 나타낸다. 도 11a는 최저 농도에서 PPT 분석 세트 집단에 있어서 기준치와 관련된 TED 개선의 LSM 분석을 나타낸다; 도 11b는 최고 농도에서 PPT 분석 세트 집단에 있어서 기준치와 관련된 TED 개선의 LSM 분석을 나타낸다.

[0102] 표 9 및 도 14에 나타난 바와 같이, 플라시보군과 비교하여 TCP(최고값 및 최저 값)는 중국 약 조성물의 치료군 양쪽에 관련되어 유의적으로 증가하였다. 이는 중국 약 조성물이 항협심증 효과를 갖음을 나타낸다.

표 9

[0103] ETT, X±SD에 있어서, 협심증(들)의 공격 시간의 변화(ITT 분석 세트)

치료 기간	H(고 투여량)	L(저 투여량)	P(플라시보)
0일째	280.18±16.33(n=25)	274.41±14.43(n=23)	293.50±16.78(n=26)
28일째	333.88±21.90(n=17)	309.00±21.56(n=18)	308.28±25.12(n=18)
29일째	329.06±25.34(n=15)	311.95±21.19(n=19)	300.59±27.31(n=17)
56일째	338.56±28.69(n=16)	332.35±22.04(n=17)	327.60±26.22(n=15)
57일째	337.78±24.51(n=18)	336.26±19.19(n=23)	318.60±26.12(n=20)

[0104] 표 10 및 도 15에 나타난 바와 같이, 고 투여량군(최저과장) 및 저 투여량군 사이 TSTD의 변화에 비교가능성이 있었다. 플라시보군과 비교하여, 양쪽 치료군에 있어서 통계학적으로 유의적인 차이가 있었다. 중국 약 조성물이 항-심근허혈(anti-myocardial ischemia) 효과를 갖는 것이 설명되었다. 비록 상대적으로 낮은 값하에 ST-부분 분절은 결과의 신뢰도(reliability)를 감소시킬 수 있음에도 불구하고, 상기 추세는 주요 종료포인트의 결과와 함께 일관되었다.

표 10

[0105]

ETT, X±SD에 있어서, 0.1 mv ST-부분 분절의 시간(ITT 분석 세트)

치료 기간	H(고 투여량)(n=40)	L(저 투여량)(n=40)	P(플라시보)(n=35)
0일째	295.18±19.34(n=20)	261.29±19.77(n=21)	288.81±21.23(n=19)
28일째	309.00±39.08(n=12)	300.15±24.53(n=13)	298.40±68.86(n=5)
29일째	308.25±41.81(n=12)	292.93±26.61(n=14)	277.80±59.95(n=5)
56일째	321.80±40.96(n=10)	308.82±28.87(n=11)	274.50±61.38(n=4)
57일째	321.79±31.73(n=19)	287.00±27.65(n=18)	306.57±34.99(n=7)

[0106] D) 생화학적 계수(biochemical indices) 및 삶의 질 설문지의 분석

[0107] 시애틀 협심증 설문지(Seattle Angina Questionnaire; SAQ)는 삶의 질 개선에 대해 조사하기 위해 사용되었다. 치료군 및 플라시보군 사이에서 어떠한 통계학적으로 유의적인 차이를 발견하지 못하였다(도 16).

[0108] 상기 시험에서, 생화학적 표지(biochemical markers)는 미래에 있어서, 오직 임상 시험 또는 임상 모니터링을 위한 생화학적 계수로 유용하게 분석하기 위해 분석되었다. 치료군 사이의 통계학적 차이는 평가되지 않았다. 탐색모델분석(exploratory model analysis)은 생화학적 계수, 주요 종료포인트 계수 및 2차 종료포인트 계수에 수행되었다. 또한, 다른 시간, 다른 투여량군 및 다른 하위집단(subgroup) 사이에서 생화학적 계수의 변화는 모니터링되었다.

[0109] 본 발명자들에게 어떤 깨우침(enlightenment) 유의성(significance)을 제공한 상기 언급된 생화학적 계수의 평균은 하기에 나타난다.

[0110] 도 17에 나타난 바와 같이, 플라시보군과 비교하면, 양쪽 치료군의 BNP는 첫번째 방문이후, 확실히 감소하였다. 14일째, 플라시보군과 비교하여, 양쪽 치료군의 LP-PLA2 값은 약간(slightly) 낮아졌다. 28일째, 양쪽 치료군에 있어서 중국 약 조성물을 복용한 환자의 LP-PLA2 값은 크게(greatly) 감소하였다(도 18).

[0111] 그러나, 상기 언급된 생화학적 지표는 29일째 및 57일째의 서로(each other)뿐만 아니라, TED의 기준치 및 TED의 변화에도 연관이 없었다. 적합(relavance) 또는 예측(predictive) 모델의 수립을 할 수 없었다. 따라서, 생화학적 계수에 의한 효험평가(efficacy evaluation)는 아직 확인되지 않았다. 도 19는 생화학적 계수 및 ETT 사이의 상관관계(correlation)를 보여준다.

[0112] I. 1. 7 집단시험(grouping trial)

[0113] 중국 약 조성물이 효과적인지 평가하기 위하여 만성 협심증집단의 넓은 범위가 일관되게 유지되었고, 탐구분석(exploratory analysis)가 다른군에서 수행되었다. 나이(< 64.5 세 또는 ≥ 64.5 세) 및 TED 기준치(< 300 또는 ≥ 300)는 각 군의 포함기준(inclusion criteria)으로써 각각 여겨졌다.

[0114] 군(64.5 세보다 어린)과 비교하면, TED는 중국 약 조성물의 다른 투여량으로 치료된 나이든 환자에 있어서 명백히 개선되었다. 플라시보가 ≥ 64.5 세군(도 20b) 보다 < 64.5 세군(도 20a)에 있어서 훨씬 더 효과적임은 주목할만하다. 도 20a 내지 20b는 다른 나이의 집단에 있어서 기준치와 관련된 TED의 변화를 나타낸다. 도 20a는 집단(< 64.5 세군)에 있어서 기준치와 관련된 TED의 변화를 나타낸다. 도 20b는 집단(≥ 64.5 세군)에 있어서 기준치와 관련된 TED의 변화를 나타낸다. 그러나, 플라시보에 의해 치료받은 ≥ 64.5 세군의 환자는 조금 또는 효과가 없는, 또는 심지어 기준치보다 낮은 효과를 보였다. 상기 현상은 왜 나이든 집단이 젊은 집단보다 더 나쁜 건강을 갖는지 설명할 수 있다. 따라서, 그들의 건강은 오직 플라시보에 의해서는 거의 개선될 수 없다. 상기 결과는 본 발명에 있어서, 나이든 집단은 1차 종료포인트에 있어서 중국 약 조성물의 효험에 대해 더욱 민감할 것임을 나타낸다.

- [0115] 비슷하게, 플라시보는 < 300 군보다 더욱 건강한군(기준치 TED 값에 따라, 기준치 \geq 300)과 관련되어 명백히 효과를 나타내었다. 상기 결과는 나이 집단(age grouping)으로부터 얻은 결론과 같았다(도 21a). 건강이 좋지 않은 환자는 기준치 수준을 갖고, 플라시보에 의해 덜 개선된 효과를 나타내었다(도 21b).
- [0116] **I. 1. 8 협조도(treatment compliance)의 평가**
- [0117] 약물순응(drug compliance)의 평가에서 나타난 바와 같이, 적어도 하나의 캡슐(capsule)의 복용을 놓친 환자의 수는 세 치료군 사이에서 고르게 분포되었다(도 22). 도 22는 ITT 분석 셋트에 있어서, 다른 투여량의 치료군에서 캡슐의 복용을 놓친 환자의 수를 나타낸다. 가장 약한 순응(the poorest compliance)은 플라시보군이었다. 각각 고 투여량 치료군, 저 투여량 치료군 및 플라시보군 사이에서 적어도 하나의 캡슐의 복용을 놓친 환자는 48%, 45% 및 63%이었다.
- [0118] 상기 결과에 나타난 바와 같이, 상기 약으로 치료된 후 개선을 발견하지 못하였을 때, 플라시보군의 환자는 약의 복용을 계속하기 위한 동기(incentive)가 없었다. 반면에, 고 투여량군의 환자는 치료동안 만족스러운 효험(satisfactory efficacy)를 가졌기때문에, 부분적으로 진지하게 약의 복용에서 더 강한 자극을 가질 것이다. 플라시보군의 환자가 4-주 "시험해보기(tryout)" 후 효과를 찾지 못했을 때, 이들은 2차 치료 기간의 끝에서 대부분의 약의 복용을 그만두었다. 그러나, 환자가 치료로부터 이득을 얻었을 때, 고 투여량군의 환자는 약간의 투여량을 놓쳤다. 추가적으로, 상기는 본 발명의 결과를 뒷받침한다.
- [0119] **I. 1. 9 효험 요약(efficacy summary)**
- [0120] 제 2상 임상시험(T89-005-003-US)에서 나타난 바와 같이, 약의 투여(b.i.d.)는 주요 종료포인트 계수를 치료적으로 개선시킬 수 있다(4째주 및 8째주의 종료 최저 함유량에서 ETT의 총 시간). 플라시보군과 비교하면, 중국 약 조성물(187.5 mg)에 의한 ETT의 개선은 29째일 및 57째일에 통계학적 및 임상학적으로 유의적이었다(최저 값).
- [0121] ETT에 있어서 내성(tolerance) 시간은 투여량-효과와 명백한 관계를 보였다. 4-주 치료 후, 기준치(300s)와 비교하여, 저 투여량 및 고 투여량군 모두의 내성 시간은 각각 17s 및 44s로 증가하였다(최저값). 플라시보군에 있어서 8-주 치료 후 개선된 훈련효과와 함께, 플라시보군과 비교하여 고 투여량 및 저 투여량군 모두의 변화는 28s이었다. TED의 절대값(absolute value)은 28일째 및 29일째로부터 지속적으로 증가가 시작되었다.
- [0122] 각 투여량군에 있어서 최저수준의 TED 변화는, 중국 약 조성물 및 농도의 최대 효과 사이에 지연된 시간으로 설명된 4주째 및 8주째 최고수준보다 높았다. 항협심증 효과에 있어서 니트로글리세린이 다른 기작(mechanism)을 가졌기때문에, 중국 약 조성물에 발생한 상기 지연된 시간은 이해할 수 있었다. 훈련 효과의 가능성(최저 ETT는 최고 ETT 이후 2번째 날에 수행되었다)을 지지하는 데이터는 없다. 최고 및 최저 TED 모두는 플라시보에 있어서 같았다.
- [0123] ITT 셋트뿐만 아니라, PPT 셋트로도 분석된 상기 언급된 결과는 일관적이었다. 더욱 중요하게, 다른 2차 효험 계수는 통일된 추세, 예를 들어 삶의 질 개선, ETT에 있어서 협심증 공격의 지연, ST-부분 분절의 지연, 협심증의 빈도가 주 1회보다 낮아짐, 1주의 니트로글리세린 소모의 감소, 생화학적 계수를 지속적으로 나타낸다. 거의 이들은 같은 투여량-효과 관계를 따랐고, 같은 임상학적 및 통계학적 유의성을 가졌다. 어떤 경우든, 분석의 결과가 통계학적으로 유의적이라면 표본크기는 타당하게 증명되었다. 따라서, 비록 상기 결과가 각 치료군에 있어서 약 30명 환자의 표본 크기에 근거하여 얻어졌지만, 진료소에서 본 발명자들이 관찰한 어떤 효험의 어떠한 무작위의 가능성은 증거(evidence) 및 통계학적 유의성의 강한 결합(combination)에 의해서 배제되었다.
- [0124] 상기 언급된 결과는 ITT 셋트 및 PPT 셋트에 있어서, 분석이 지속적이었다. 치료군 및 플라시보군 사이의 차이

는 주요 종료포인트 또는 2차 종료포인트인지, 4주 또는 8주인지에 따라서 일반적으로 더욱 커졌다.

[0125] I. 1. 10 안전성 결과

[0126] "안전성 데이터셋(safety dataset; SD)"의 방법은 적어도 한번 약 치료를 받은 모든 환자를 포함하여 안전성 분석(safety analysis)을 위해 사용되었다. 123 개체는 SD에 포함되었다. 상기 환자들의 정보 및 그들이 사용한 약은 표 11에 나타났다. 부작용(adverse drug reaction; ADR) 및 다른 단계에서 상기 부작용 발생의 수는 조사되었다. 심각한 부작용(severe adverse events; SAE) 및/또는 부작용(adverse event; AE)때문에 이전에 약의 복용을 중단한 환자는 하기의 표에 실려있다.

표 11

다른 군에 있어서 약의 투여(SD)

[0127]

정보	저 투여량군	고 투여량군	플라시보군
환자의 일련번호	42	44	38
남자(경우)	28	37	21
여자(경우)	13	7	17
평균나이(세)	60.5	61.7	61.0
약의 투여(경우)	1 - 14일	1	0
	15 - 28일	2	1
	> 28일	38	37
평균 투여기간	53.9	52.8	55.3

[0128] a) 안전성 데이터의 요약

[0129] 총 123환자의 분석에 의해, ADR을 가진 개체의 51%(21/41)는 저 투여량군, 61%는 고 투여량군(27/44), 및 66%는 플라시보군(25/38)이었다. ADR의 대부분은 임상시험에 있어서 가벼웠고, 시험된 약과 관련이 없었다. 모든 ADR은 표 12에 나타났다. 그 중에서 CHD 증상[예를 들어, 빈호흡(tachypnea), 가슴이 조임(chest tightness) 및 가슴통증(chest pain)], 통증 증상[예를 들어, 목, 어깨, 등은 근육이다(back were muscular), 다리, 팔, 손 및 이의 통증] 및 독감(flu) 증상[예를 들어, 열, 훌쩍거리, 동울혈(sinus congestion) 및 기침]은 ADR로 간주되어서는 안되며, 그러나 참조로 사용될 수 있다. 게다가, 약 치료 이전에 발생한 약간의 ADR이 있었다. 만약 상기 ADR이 AE 표로부터 제거되었다면, AE 환자의 수는 아마도 유의적으로 감소할 것이다.

[0130] 플라시보군과 비교하여, 14일째, 4주째 및 8주째에 장기적인 QTc[값이 수정된 QT 간격(QT interval corrected value)]를 지지하기 위한 심각한 증거는 나타나지 않았다. 5 SAE는 연구 또는 약과 관련되지 않았다. 다른 AE는 임상시험 이전에 발생과 아주 조금(few) 및 상대적으로 적었다(relative small). 아마도, 이들은 약과 관련이 없었다(예를 들어, 이의 통증, 독감 또는 가슴통증). 교차-비교(cross-comparison)에 의해, 플라시보군에 있어서 같은 발생율(incidence rate)을 나타내었다.

표 12

각 군에 있어서 부작용 비율(SD)

[0131]

부작용	저 투여량, 이벤트	고 투여량, 이벤트	플라시보군, 이벤트
-----	------------	------------	------------

몸	피로	3(7.3%)	4(9.1%)	5(13.2%)	
	통증(목, 어깨, 등, 근육, 다리, 팔, 손, 이)	5(12.2%)	3(6.8%)	5(13.2%)	
	독삼(열, 흠뻑거림, 코감기, 기침)	4(9.8%)	4(9.1%)	0(0%)	
	알레르기	1(2.4%)	2(4.5%)	0(0%)	
	전신감염	0(0%)	1(2.3%, 박테리아 감염)	1(2.6%, 국부 감염)	
	접액에 의한 막힘	0(0%)	0(0%)	1(2.6%)	
	경련(몸 및 팔다리)	1(2.4%)	0(0%)	0(0%)	
	몸무게 증가	0(0%)	0(0%)	1(2.6%)	
	부음	손	1(2.4%)	0(0%)	1(2.6%)
		팔	1(2.4%)	0(0%)	0(0%)
		발가락	1(2.4%)	0(0%)	0(0%)
	무감각	발	0(0%)	1(2.3%)	0(0%)
		마비	0(0%)	1(2.3%)	0(0%)
		발가락	1(2.4%)	0(0%)	0(0%)
손		1(2.4%)	1(2.3%)	0(0%)	
	팔	0(0%)	2(4.5%)	0(0%)	
심장계	짧은 숨, 가슴 통증, 가슴 조임, 가슴 통증/불편함	5(12.2%)	4(9.1%)	9(23.7%)	
	죽상경화 관상 동맥성 심장질환(CHD)	0(0%)	1(2.3%)	0(0%)	
	심방세동	0(0%)	1(2.3%)	1(2.6%)	
	급성 심근경색	1(2.4%)	0(0%)	0(0%)	
	CAD 저하	0(0%)	0(0%)	1(2.6%)	
	심방 조동	0(0%)	1(2.3%)	0(0%)	
	비정상적 심박동	0(0%)	2(4.5%)	1(2.6%)	
	혈관장애	0(0%)	0(0%)	1(2.6%)	
소화기계	소화불량	1(2.4%)	1(2.3%)	3(7.9%)	
	메스꺼움	2(4.9%)	1(2.3%)	0(0%)	
	구토	2(4.9%)	1(2.3%)	0(0%)	
	위기증	1(2.4%)	2(4.5%)	0(0%)	
	배변	1(2.4%)	0(0%)	0(0%)	
	설사	1(2.4%)	0(0%)	2(5.3%)	
	위화상(stomach burn)	0(0%)	4(9.1%)	0(0%)	
	위장의 불편함	0(0%)	0(0%)	2(5.3%)	
	체합	0(0%)	1(2.3%)	1(2.6%)	
	비정상적인 입맛	0(0%)	1(2.3%)	0(0%)	
	입 거품(mouth bubble)	0(0%)	0(0%)	1(2.6%)	
	배변	0(0%)	1(2.3%)	0(0%)	
	게실염	1(2.4%)	1(2.3%)	0(0%)	
	위장염	0(0%)	1(2.3%)	0(0%)	
	호흡계	편도염	3(7.3%)	0(0%)	0(0%)
폐결핵		1(2.4%)	1(2.3%)	1(2.6%)	
기관지염		0(0%)	1(2.3%)	0(0%)	
ACEI에 의한 기침		0(0%)	1(2.3%)	0(0%)	
신경계	현기증	2(4.9%)	3(6.8%)	3(7.9%)	
	불면증	2(4.9%)	1(2.3%)	0(0%)	
	불안감	1(2.4%)	2(4.5%)	0(0%)	
	홍조	0(0%)	1(2.3%)	0(0%)	
	두통(fullness of headache)	0(0%)	1(2.3%)	0(0%)	
	졸음	0(0%)	0(0%)	1(2.6%)	
	몽상적인	1(2.4%)	0(0%)	0(0%)	
	두통	1(2.4%)	3(6.8%)	4(10.5%)	
비뇨기계	쓸개감염	1(2.4%)	0(0%)	0(0%)	
	요로감염	0(0%)	0(0%)	1(2.6%)	

피부	가려움	0(0%)	2(4.5%)	0(0%)
	발진	1(2.4%)	1(2.3%)	0(0%)
	눈 가려움	0(0%)	0(0%)	1(2.6%)
	간헐적 밝은 눈	1(2.4%)	0(0%)	0(0%)
	몽롱함	1(2.4%)	0(0%)	0(0%)
	간헐적 이명	0(0%)	1(2.3%)	0(0%)
	늑골 타박상	1(2.4%)	0(0%)	0(0%)
눈 및 귀	눈 가려움	0(0%)	1(2.3%)	0(0%)
	간헐적 밝은 눈	0(0%)	1(2.3%)	0(0%)
	몽롱함	0(0%)	1(2.3%)	0(0%)
	간헐적 이명	0(0%)	1(2.3%)	0(0%)
바이오마커	CRP	2(4.9%)	1(2.3%)	3(7.9%)
	증가한 LP-PLA2 값	1(2.4%)	1(2.3%)	2(5.3%)
	증가한 BNP 값	0(0%)	2(4.5%)	0(0%)
연구실 내 시험된 결과의 비정상적 값	증가한 백혈구 에스테라제	1(2.4%)	0(0%)	0(0%)
	증가한 크레아티닌	0(0%)	1(2.3%)	1(2.6%)
	증가한 혈액 요소	0(0%)	1(2.3%)	0(0%)
	약한 신전성질소혈(증상)	0(0%)	1(2.3%)	0(0%)
	AST 증가	0(0%)	2(4.5%)	0(0%)
	ALT 증가	0(0%)	2(4.5%)	0(0%)
	eGFR 감소	0(0%)	0(0%)	2(5.3%)
	(+++)노단백질	0(0%)	0(0%)	1(2.6%)
	고혈당	0(0%)	1(2.3%)	0(0%)

[0132] *각 군에서 ADR의 발생율을 나타낸다. 저 투여량군에 환자 총 41명, 고 투여량군에 환자 총 44명, 및 플라시보군에 환자 총 38명이 있었다.

[0133] 세개의 심각한 ADR을 제외하고, 세 군에서 발생한 대부분의 ADR은 가볍거나 중간의 정도로 믿어졌다. 저 투여량군에 당뇨족궤양(diabetic foot ulcer) 환자 1명(관련되지 않음), 및 고 투여량군에 두통 환자 1명(관련되지 않음), 및 플라시보군에 극심한(intense) 가슴통증 환자 1명(관련되지 않음)이 있었다.

[0134] 본 연구에 포함된 환자는 복잡한 병력(complicated disease history), 진행성 질환(progressive disease) 및 혼합된 약물치료(combined medication)을 가졌다. 평가에 의해서, 치료-연관된 AE는 하기를 포함한다:

[0135] ● 저 투여량군(5 경우): 가벼운 현기증(dizziness)의 1 경우; 가벼운 설사(diarrhea)의 1 경우; 가벼운 소화불량(indigestion)의 1 경우; 가벼운 설사(watery stool)의 1 경우; 가벼운 복부팽만(abdominal distension)의 1 경우.

[0136] ● 고 투여량군(3 경우): 가벼운 간헐적 홍조(intermittent blush), 머리의 팽창성 느낌(distending feeling) 및 가벼운 두통 및 가슴 두근거림(palpitation)의 1 경우; 가벼운 복부팽만의 1 경우 및 가벼운 설사의 1 경우.

[0137] ● 플라시보군(4 경우): 가벼운 현기증 및 두통의 1 경우, 가벼운 변비(constipation)의 1 경우; 가벼운 소화불량의 1 경우 및 가벼운 졸음(sleepiness)의 1 경우.

[0138] 플라시보군, 저 투여량군 및 고 투여량군에 있어서, 단토닉®(Dantonic®)군이 플라시보군으로부터는 유의적인 차이를 보이고, 저 및 고투여량군으로부터 약간의 차이를 보임으로 증명된 관동맥성 심장병(coronary heart disease)의 증상[가쁜 숨(short breath), 가슴 고통(chest distress), 가슴 통증(chest pain) 또는 불편함(discomfort), 협심증을 포함하는]을 갖는 환자는 각각 23.7%, 12.2% 및 9.1%이었다.

[0139] b) 죽음, 다른 SAE 및 다른 중요한 AE

[0140] 미국 제 2상 임상시험에서 중국 약 조성물에 있어서 죽음의 경우는 발견되지 않았다. 표 13에 나타난 바와 같이, 시험에 있어서 상기 SAE는 하기로 나타난다:

[0141] 1. 가슴 통증, 심방세동(atrial fibrillation) 및 급성 심근경색(acute myocardial infarction; AMI)의 심혈관계 증상(cardiovascular symptoms)의 1 경우, 족궤양(foot ulcer)의 1 경우 및 고혈당(hyperglycemia)의 1 경우. 중국 약 조성물의 치료군(고 및 저 투여량)에 있어서 상기 SAE는 가슴통증의 1 경우, 심방세동의 1 경우, AMI의 1 경우, 족궤양의 1 경우, 고혈당의 1 경우를 포함한다. 반면에, 플라시보군에는 가슴통증을 나타내는 2 SAE가 있었다.

[0142] 환자들의 병력에 따라서 분석된 후, SAE 경우는 약 치료와 관련이 없었다. 결국, SAE의 결과는 좋았다(개선된 1 경우 및 완전히 해결된 6 경우). 고 투여량군에 있어서, 1명의 가슴 통증 및 다른 환자의 심각한 족궤양은 다른 가볍거나 중간의 AE보다 더욱 심각하다고 믿어졌다. 게다가, 시험에서 빠지거나/일찍 종료한 3명의 환자가 있었다; 이들은 고 투여량군에 심각한 가슴 통증의 1 경우, 저 투여량군에 가벼운 족궤양의 1 경우 및 플라시보군에 가슴 통증의 1 경우를 포함한다.

[0143] 요약하여, 본 연구에 있어서 환자의 병력과 연관된 가볍거나 중간의 AE에 주로 속하는 상기 증상은 중국 약 조성물의 약물치료에 관련되지 않는다.

표 13

보고된 SAE의 요약

[0144]

환자번호	진단	심각성정도	치치	결과	시험과의 관계
104	가슴통증 증후군 (기준치의 두배 후, 약 복용 전)	심각함	시험에서 탈퇴	완전히 해결	관계없음
307	AMI	중간	없음	완전히 해결	관계없음
401	족궤양(당뇨족)	가벼움	당뇨족을 위해 입원	개선	관계없음
413	심실세동	중간	입원	완전히 해결	관계없음
806	가슴통증 증후군 (기준치의 두배 후, 약 복용 전)	중간	입원	개선	관계없음

[0145] 안전성의 요약

[0146] 제 2상 임상시험에서 발생한 ADR의 대부분은 가볍고, 약물치료와 관계가 없었다. 플라시보군과 비교하여, 단토닉®의 군에서 발생한 AE는 오직 소화기 계통(digestive system), 예를 들어 복부 팽만에 가볍고 거슬리는 효과만을 가졌다. 약간 붉어지는 현상은 혈액순환 개선의 효과를 나타냈다. 본 연구에 있어서, 중국 약 조성물은 임상적으로-사용된 안전한 약임이 확인되었다.

[0147] 18개월의 임상시험동안, SAE의 보고된 5경우 모두 시험된 약과 관계가 없었다. 질병 분류 표에 실린 다른 AE 또는 이전에 존재한, 예를 들어, 감기, 치통(tooth pain) 및 가슴통증은 거의 발생하지 않았다. 교차비교(cross-comparison)에 의해, 중국 약 조성물의 상기 시험된 약은 플라시보군과 AS의 발생율이 같았다. 따라서, AE는 약물 치료에 아무 작용을 하지 않음을 확인하였다.

[0148] I. 1. 11 심장의 안정성(cardiac safety)

[0149] QT 간격(interval)은 심박동(heart rate; HR)과 심각하게 관련됨을 보여준다. QTc는 프레데리카 방법(Frederica method)에 의해 결정되고, 따라서 상기 QTc는 HR과 독립적이다(도 23a 및 23b). 2째주, 4째주 및 8째주에 있어서, QTc의 평균변화는 기준치 이상의 2 값에 의해 결정된다(표 14). 오래 지속된 QTc의 어떤것도 약물치료 기간동안 2 치료군에 있어서 발견되지 않았다.

표 14

[0150] 모든 치료군에 있어서 QTc의 시간-기준 변화(ITT 및 PPT 집단)

데이터셋	QTc의 시간-기준 변화			
	군	14일째	28/29일째	56/57일째
ITT 데이터	고 투여군	1.68	-3.89	0.72
	저 투여군	0.56	0.19	0.14
	플라시보군	2.98	-0.87	-2.44
PPT 데이터	고 투여군	0.91	0.71	3.38
	저 투여군	0.66	0.69	0.04
	플라시보군	2.70	-0.19	-2.56

[0151] 실시예

[0152] 본 발명은 하기 실시예에 의해 참조되어 더욱 자세히 설명될 것이고 단, 하기 실시예는 본 발명을 제한없이 오직 설명하기 위한 것이다.

[0153] 제조예 1

[0154] (1) 제형

[0155] 단삼(*Radix Salvia Miltiorrhiza*) 45.0 g

[0156] 삼칠삼(*Radix Notoginseng*) 47.0 g

[0157] 용뇌(*Borneol*) 0.1 g

[0158] 애주번트(adjuvant) PEG-6000 18 g

[0159] 천개의 점적액이 조제된다.

[0160] (2) 단삼 및 삼칠삼의 추출

[0161] 굵게 간(coarsely-ground) 단삼(45.0 g) 및 삼칠삼(47.0 g)을 추출탱크(extraction tank)에 두고, 먼저 상기 단삼 및 삼칠삼 생약(crude drug) 중량의 5배의 물을 넣고 2시간 동안 달이고(decoct), 여과 후, 잔류 약을 두 번째로 1시간 동안 달이기 위해 4배의 물을 첨가한다. 여과 후, 잔류물은 버린다. 상기 달인 즙(decoction)을 조합(combination) 후, 추출물을 얻기 위해서 단삼 및 삼칠삼 생약의 무게(Kg)에 추출물 부피(L)의 비율의 1:0.9 내지 1.1이 되도록 상기 용액은 여과되고, 농축되었다. 그리고나서, 95%(v/v) 에탄올을 얻어진 추출물 용액에 천천히 첨가하여, 최종 에탄올의 농도가 69 내지 71%가 되도록 만들고, 상층액(supernatant)이 분리되도록 12 시간동안 세워두며, 상기 상층액은 여과한다. 상기 여과액은 1.32 내지 1.40 상대밀도(relative density)의 추출물을 얻기 위하여, 에탄올 제거에 의해 농축된다.

[0162] (3) 제품의 조제

[0163] 상기 언급된 단삼 & 삼칠삼 추출물, 용뇌 및 PEG-6000(18 g)을 잘 섞고, 85 내지 90℃의 온도까지 열을 가한다. 20 내지 120분 동안 녹은 후, 상기 혼합물은 온도가 85 내지 90℃로 유지되는 점적기계 탱크(dripping machine tank)로, 7 내지 8℃의 액체 파라핀(liquid paraffin)에 떨어뜨리기 위해 이동되었다. 알약(pills)은 꺼내지고, 액체 파라핀은 제품을 제공하기 위해 제거된다.

[0164] (4) 제품의 특성

[0165] 상기 제품은 붉은-고동색(red-brownish)의 검고 둥근 알약이고, 같은 크기(uniform size), 같은 색, 냄새에 있어서 향(fragrance in smell) 및 맛에 있어서 쓴다. 알약 중량은 25 mg ± 15%/알약 및 직경은 3.34 ± 15% mm이다.

[0166] **제조예 2**

[0167] 굵게 간 단삼(70.0 g) 및 삼칠삼(13.7 g)을 추출탱크에 두고, 먼저 상기 단삼 및 삼칠삼 생약 중량의 5배의 물을 넣고 2시간 동안 달이고, 여과 후, 잔류 약을 두번째로 1시간 동안 달이기 위해 4배의 물을 첨가한다. 여과 후, 잔류물은 버린다. 상기 달인 즙을 조합 후, 추출물을 얻기 위해서 단삼 및 삼칠삼 생약의 중량(Kg)에 추출물 부피(L)의 비율의 1:0.9 내지 1.1이 되도록 상기 용액은 여과되고, 농축되었다. 그리고나서, 95%(v/v) 에탄올을 얻어진 추출물 용액에 천천히 첨가하여, 최종 에탄올의 농도가 69 내지 71%가 되도록 만들고, 상층액이 분리되도록 12 시간동안 세워두며, 상기 상층액은 여과한다. 상기 여과액은 1.32 내지 1.40 상대밀도의 추출물을 얻기 위하여, 에탄올 제거에 의해 농축된다.

[0168] 상기 언급된 단삼 & 삼칠삼 추출물, 용뇌(0.8) 및 PEG-6000(15.5 g)을 잘 섞고, 85℃의 온도까지 열을 가한다. 30분 동안 섞은 후, 상기 혼합물은 온도가 80℃로 유지되는 점적기계 탱크(dripping machine tank)로, 7℃의 액체 파라핀에 떨어뜨리기 위해 이동되었다. 알약(pills)은 꺼내지고, 액체 파라핀은 제품을 제공하기 위해 제거된다.

[0169] 상기 제품은 붉은-고동색의 둥근 알약이고, 같은 크기(uniform size), 매끄러운 표면, 냄새에 있어서 향 및 맛에 있어서 쓰다. 알약 중량은 25 mg ± 15%/알약 및 직경은 3.34 ± 15% mm이다.

[0170] **제조예 3**

[0171]	단삼(<i>Radix Salvia Miltiorrhiza</i>)	96.0 g
[0172]	삼칠삼(<i>Radix Notoginseng</i>)	1.0 g
[0173]	용뇌(<i>Borneol</i>)	3.0 g
[0174]	애주번트(adjutant) PEG-6000	20 g

[0175] 단삼 및 삼칠삼은 추출되었고, 상기 제품은 점적 기계가 64℃이고, 액체 파라핀이 0℃의 온도인 것을 제외하고 실시예 1과 같은 방법으로 제조되었다.

[0176] 상기 제품은 붉은-고동색의 둥근 알약이고, 같은 크기(uniform size), 매끄러운 표면, 냄새에 있어서 향 및 맛에 있어서 쓰다. 알약 중량은 25 mg ± 15%/알약 및 직경은 3.34 ± 15% mm이다.

[0177] **제조예 4**

[0178]	단삼 & 삼칠삼 추출물(실시예 1의 방법으로 제조)	96.0 g
[0179]	용뇌	1.0 g
[0180]	락티톨(lactitol)	3.0 g
[0181]	애주번트(adjutant) PEG-6000	20 g

[0182] 락티톨 및 전호화분 녹말(pregelatinized starch)은 잘 섞어, 단삼 & 삼칠삼 추출물 및 용뇌가 첨가된 점적 기계에 두고, 중탕냄비(water bath) 온도는 83℃도 아래로 녹을때까지 중탕냄비에서 충분히 균질화 및 가열한다. 70℃ 아래에서, 상기 녹은 용액은 0℃ 메틸실리콘 오일(methyl silicone oil)의 냉각수(coolant)에 분당 35 알약의 속도로 푹푹 떨어뜨렸다. 형성된 후, 상기 알약은 알약 표면에 붙어있는 메틸실리콘 오일을 제거하기 위

해 압지(absorbent oil)로 닦아졌다. 상기 알약은 제품으로 제공하기 위해 낮은 온도에서 건조되었다.

[0183] 상기 언급된 제품은 둥글고, 심지어 같은 크기, 같은 색 및 접착력이 없다. 상기 알약의 분해시간제한(disintegration time limit)은 중국 약전(Chinese Pharmacopoeia)(2000)의 분해시간제한의 논문(monograph)에 따라 결정된다. 상기 결과는 베플판(baffle)이 없는 스크린을 통과하는 평균시간이 3.96분임을 나타낸다. 상기 분해제한시간은 중국 약전의 필요조건(requirement)을 충족시켰다.

[0184] **실시에 5**

[0185]	단삼 & 삼칠삼 추출물(실시에 1의 방법으로 제조)	22 g
[0186]	용뇌	1.5 g
[0187]	락티톨(lactitol)	40 g
[0188]	아라비아 고무(arabic gum)	20 g

[0189] 락티톨 및 아라비아 고무는 잘 섞어, 단삼 & 삼칠삼 추출물 및 용뇌가 첨가된 점적 기계에 두고, 중탕냄비(water bath) 온도는 85℃도 아래로 녹을때까지 중탕냄비에서 충분히 균질화 및 가열한다. 64℃ 아래에서, 상기 녹은 용액은 4℃ 액체 파라핀의 냉각수(coolant)에 분당 40 알약의 속도로 똑똑 떨어뜨렸다. 형성된 후, 상기 알약은 알약 표면에 붙어있는 메틸실리콘 오일을 제거하기 위해 압지(absorbent oil)로 닦아졌다. 상기 알약은 제품으로 제공하기 위해 낮은 온도에서 건조되었다.

[0190] 상기 언급된 제품은 둥글고, 심지어 같은 크기, 같은 색 및 접착력이 없다. 상기 알약의 분해시간제한(disintegration time limit)은 중국 약전(Chinese Pharmacopoeia)(2000)의 분해시간제한의 논문(monograph)에 따라 결정된다. 상기 결과는 베플판(baffle)이 없는 스크린을 통과하는 평균시간이 4.25분임을 나타낸다. 상기 분해제한시간은 중국 약전의 필요조건(requirement)을 충족시켰다.

[0191] **제조예 6**

[0192]	단삼 & 삼칠삼 추출물(실시에 1의 방법으로 제조)	18 g
[0193]	용뇌	1.2 g
[0194]	결정 셀룰로오스(microcrystalline cellulose)	40 g
[0195]	탈컴 파우더(talcum powder)	20 g
[0196]	3% 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone; PVP) 에탄올 용액	적당량
[0197]	종래의 방법이 정제(tablet)를 제조하기 위해 사용되었다.	

[0198] **제조예 7**

[0199]	단삼 & 삼칠삼 추출물(실시에 1의 방법으로 제조)	18 g
[0200]	용뇌	1.2 g
[0201]	겔(gel)	50 g
[0202]	글리세롤(glycerol)	10 g
[0203]	종래의 방법이 캡슐(capsule)을 제조하기 위해 사용되었다.	

[0204]	제조예 8	
[0205]	단삼 & 삼칠삼 추출물(실시에 1의 방법으로 제조)	18 g
[0206]	용녀	1.2 g
[0207]	스테아린산마그네슘(magnesium stearate)	30 g
[0208]	녹말(starch)	15 g
[0209]	3% 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone; PVP) 에탄올 용액	적당량
[0210]	종래의 방법이 과립(granule)을 제조하기 위해 사용되었다.	
[0211]	제조예 9	
[0212]	단삼 & 삼칠삼 추출물(실시에 1의 방법으로 제조)	18 g
[0213]	용녀	1.2 g
[0214]	결정 셀룰로오스(microcrystalline cellulose)	35 g
[0215]	녹말(starch)	10 g
[0216]	3% 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone; PVP) 에탄올 용액	적당량
[0217]	종래의 방법이 알약을 제조하기 위해 사용되었다.	
[0218]	제조예 10	
[0219]	단삼 & 삼칠삼 추출물(실시에 1의 방법으로 제조)	600 g
[0220]	용녀	5 g
[0221]	PEG-6000	2000 g
[0222]	종래의 방법이 정제(tablet)를 제조하기 위해 사용되었다.	
[0223]	<p>상기 PEG-6000은 용융탱크(melting tank)에 두고, 전처리(pre-melt)를 위해 90℃까지 가열했다. 상기 단삼 및 삼칠삼 추출물을 첨가하고, 용액을 형성하기 위해 잘 섞는다. 공기가 가득한 진동 드립퍼(pneumatic vibration dripper)의 빈도는 50 Hz로 맞춰졌고, 보온의 방(thermal room)의 온도는 증기 재킷(stream jacket)으로 80℃로 보존하였다. 상기 용융탱크는 상기 언급된 심지어-녹은 용액(even-melted solution)이 드립퍼로 흘러 냉각 터널(cooling tunnel)로 떨어지게 만들어진 파이프(pipe)를 통하여 공기펌프(air pump)로 환기되었다. 상기 냉각 터널은 군(group)으로 수직이었다. 냉각 공기(cooling air)는 -20℃의 냉각온도로 만들기 위해 시작되었다. 냉각 공기 주입구(inlet) 및 수평면(horizontal plane) 사이의 각도는 45° 였고, 냉각 공기는 터널의 바닥 끝에 있는 유출구(outlet)을 통해 통(barrel)에 모이기 위해 드립퍼로부터 고체 점적용액으로 떨어지는 용액을 냉각 고체화시키기 위해 냉각터널을 순환하였다(중국특허 200710060640.1의 실시에 1에 개시된 방법).</p>	
[0224]	실시예 11	
[0225]	(1) 제형	
[0226]	단삼(<i>Radix Salvia Miltiorrhiza</i>)	373 g
[0227]	삼칠삼(<i>Radix Notoginseng</i>)	73 g
[0228]	용녀(<i>Borneol</i>)	5.0 g
[0229]	애주번트(adjutant) PEG-6000	182.5 g

[0230] 천개의 캡슐이 조제된다.

[0231] (2) 단삼 및 삼칠삼의 추출

[0232] 굵게 간 단삼 및 삼칠삼을 추출탱크에 두고, 먼저 상기 단삼 및 삼칠삼 생약 중량의 5배의 물과 함께 0.45%(w/w) 중탄산나트륨(sodium bicarbonate) 용액을 넣고 2시간 동안 달이고, 여과 후, 잔류 약을 두번째로 1시간 동안 달이기 위해 4배의 물을 첨가한다. 여과 후, 잔류물은 버린다. 상기 달인 즙을 조합 후, 추출물을 얻기 위해서 단삼 및 삼칠삼 생약의 중량(Kg)에 추출물 부피(L)의 비율의 1:0.9 내지 1.3이 되도록 상기 용액은 여과되고, 농축되었다. 그리고나서, 95%(v/v) 에탄올을 얻어진 추출물 용액에 천천히 첨가하여, 최종 에탄올의 농도가 70%가 되도록 만들고, 상층액이 분리되도록 12 내지 24 시간동안 세워두며, 상기 상층액은 여과한다. 상기 여과액은 1.32 내지 1.40 상대밀도인 62.5 g의 추출물을 얻기 위하여, 에탄올 제거에 의해 농축된다.

[0233] (3) 제품의 조제

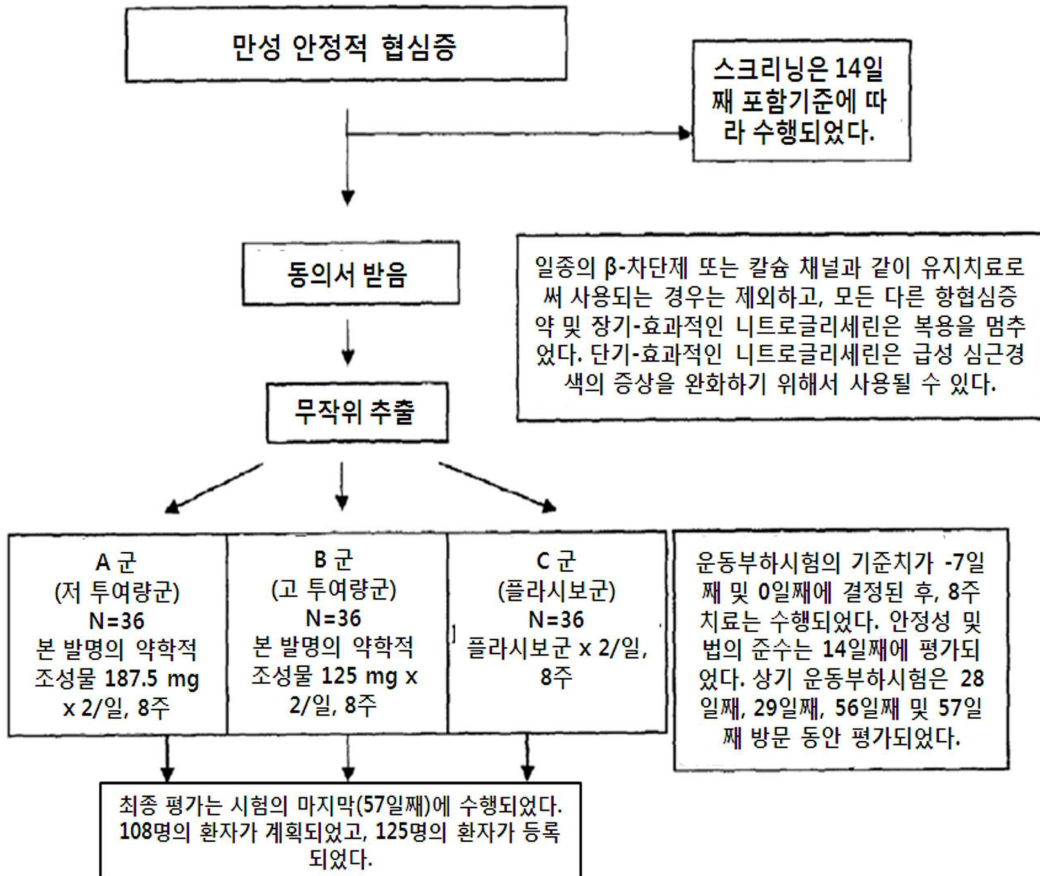
[0234] 상기 언급된 단삼 & 삼칠삼 추출물, 용뇌 및 PEG-6000을 잘 섞고, 85℃의 온도까지 열을 가한다. 30분 동안 녹은 후, 상기 혼합물은 온도가 90℃로 유지되는 점적기계 탱크(dripping machine tank)로, 10℃의 액체 파라핀(liquid paraffin)에 떨어뜨리기 위해 이동되었다. 알약(pills)은 꺼내지고, 액체 파라핀은 제품을 제공하기 위해 제거된다.

[0235] (4) 제품의 특성

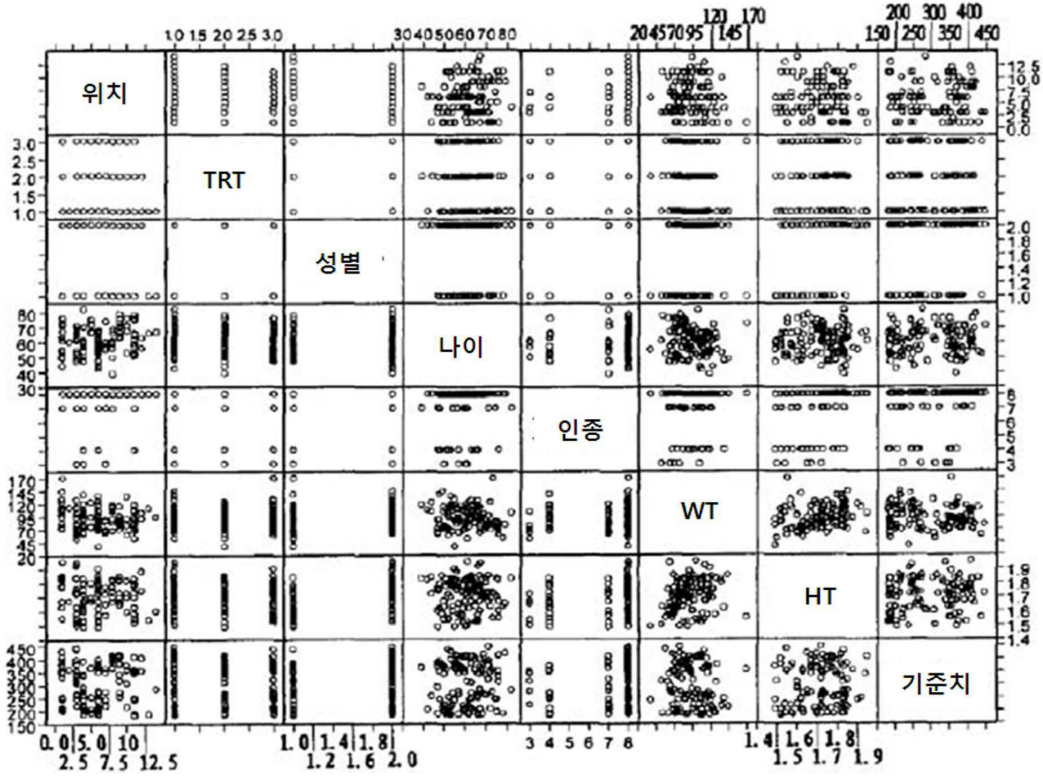
[0236] 상기 제품은 캡슐이었다. 내용물(content)은 붉은-고동색의 검고 둥근 알약이고, 같은 크기(uniform size), 같은 색, 냄새에 있어서 향(fragrance in smell) 및 맛에 있어서 쓰다. 캡슐 중량은 250 mg ± 15%/알약 및 직경은 3.34 ± 15% mm이다.

도면

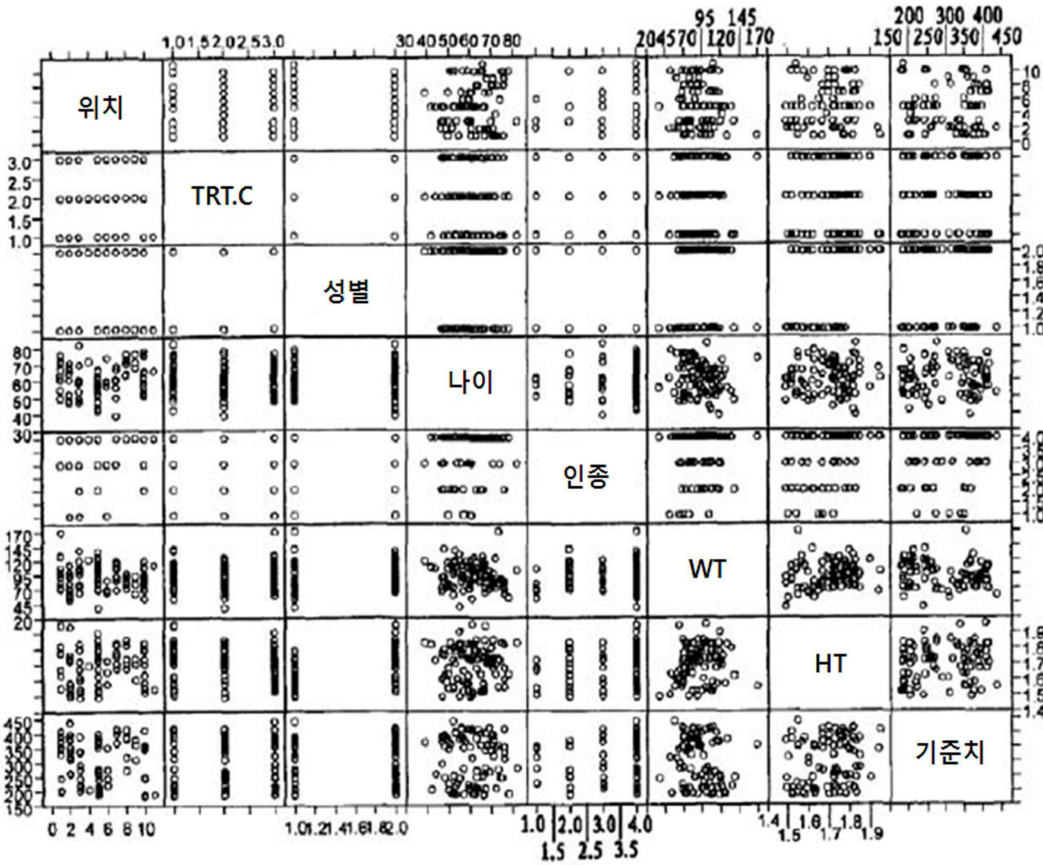
도면1



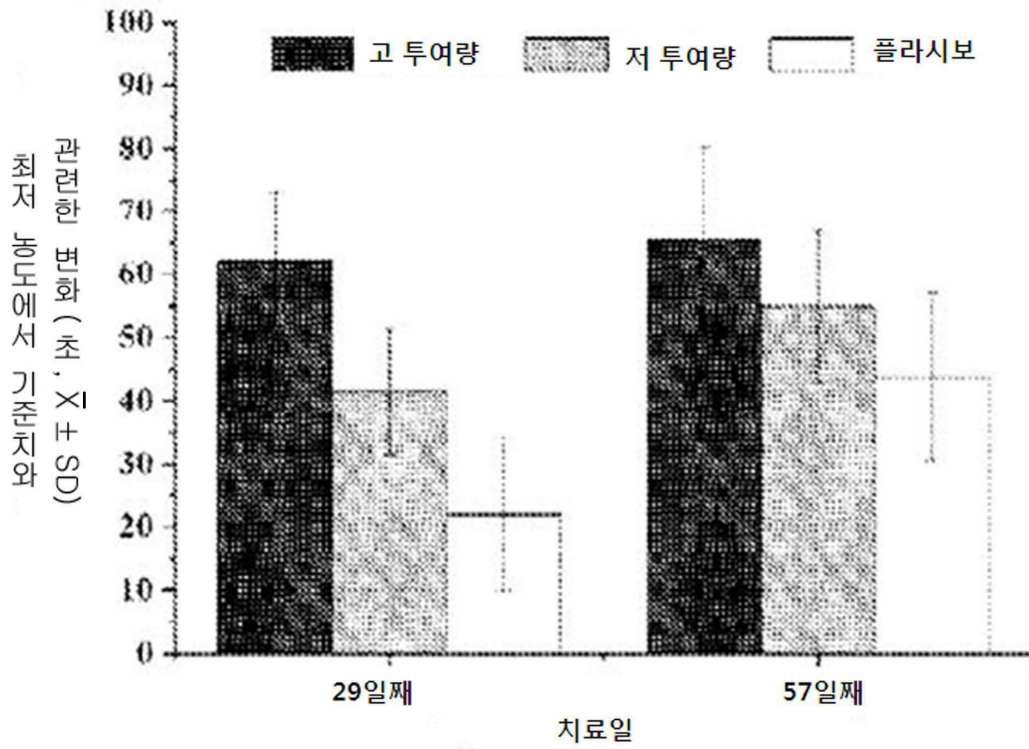
도면2



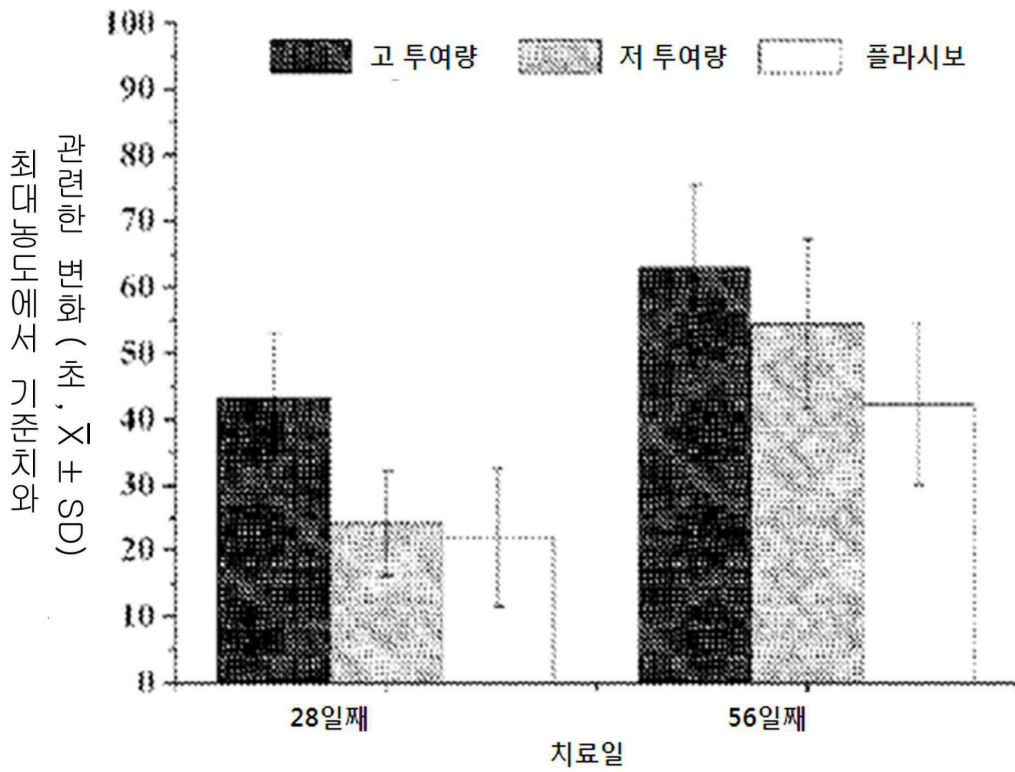
도면3



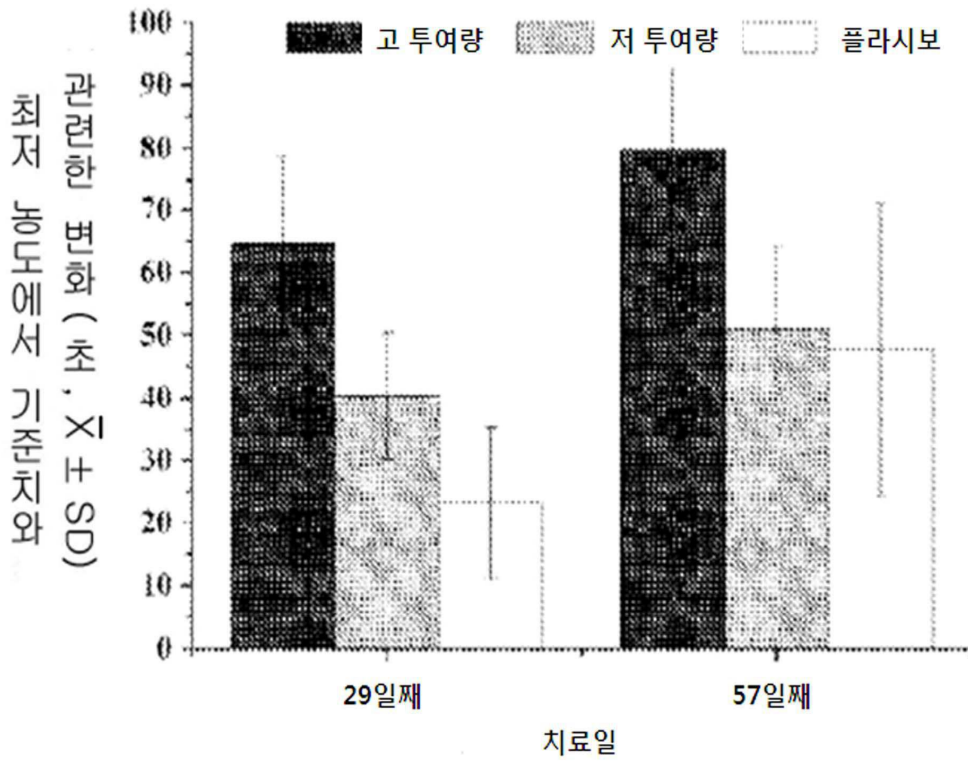
도면4



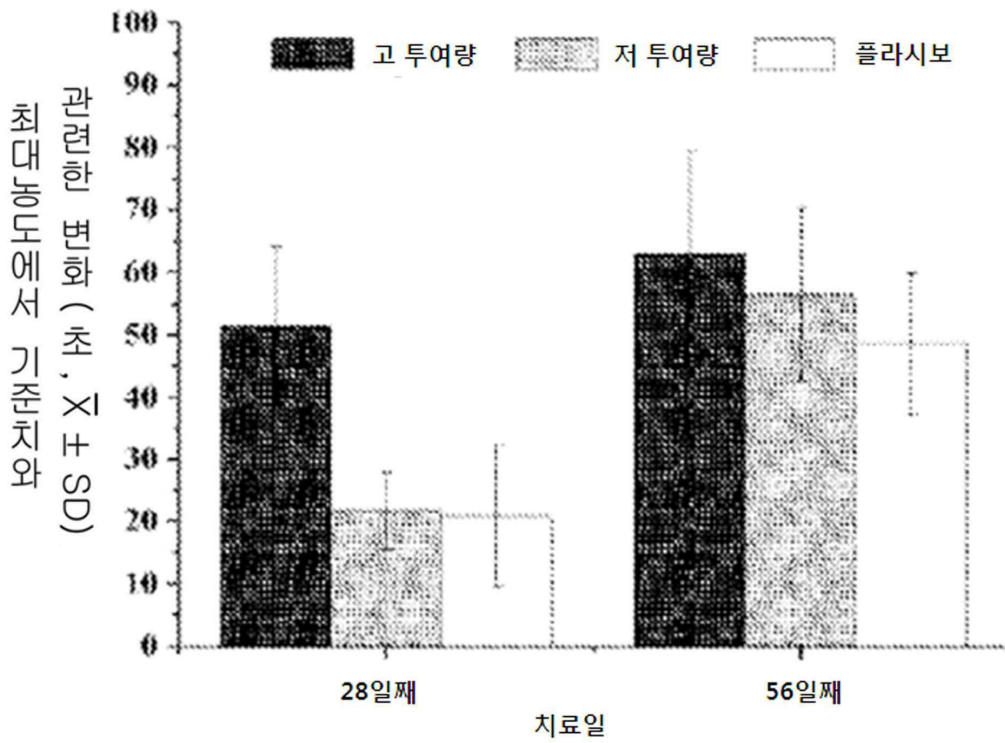
도면5



도면6

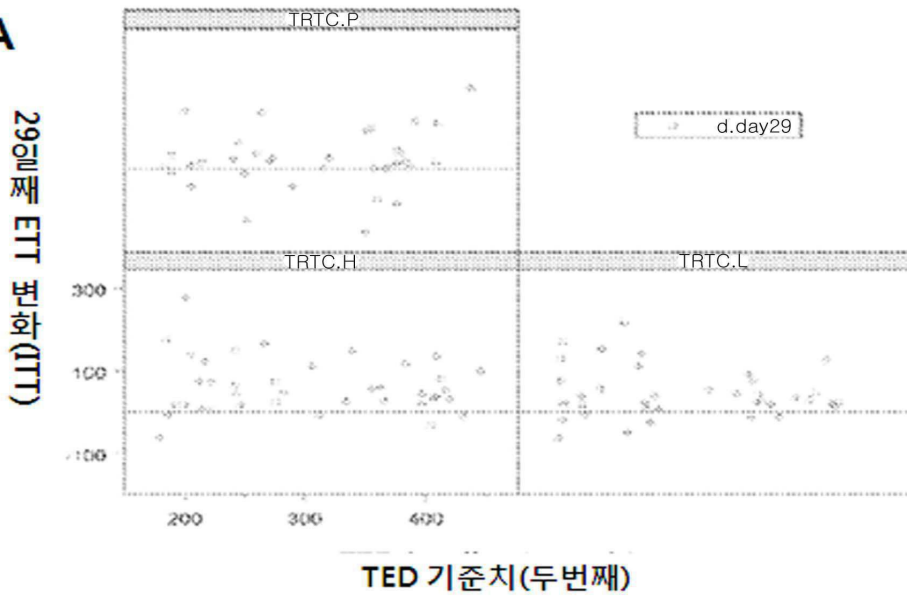


도면7

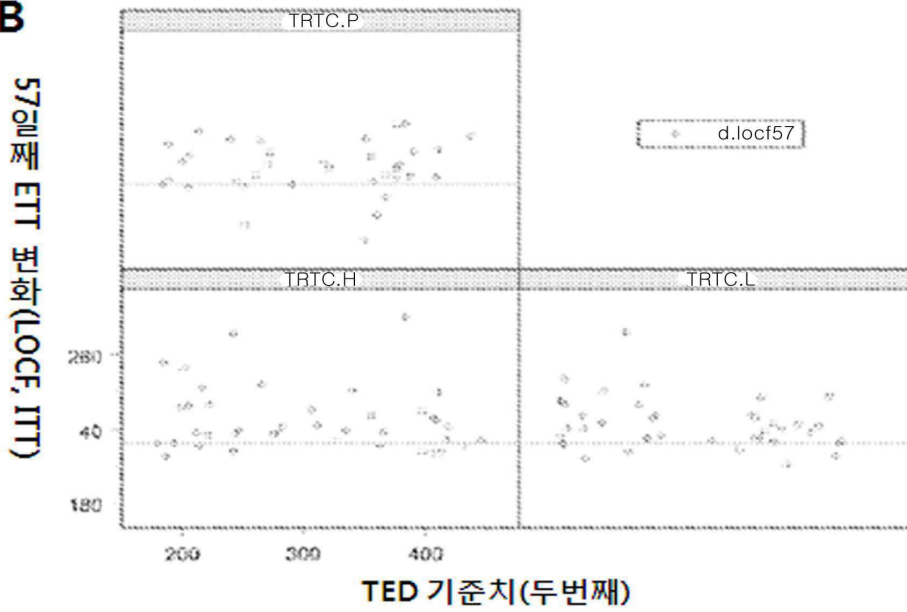


도면8

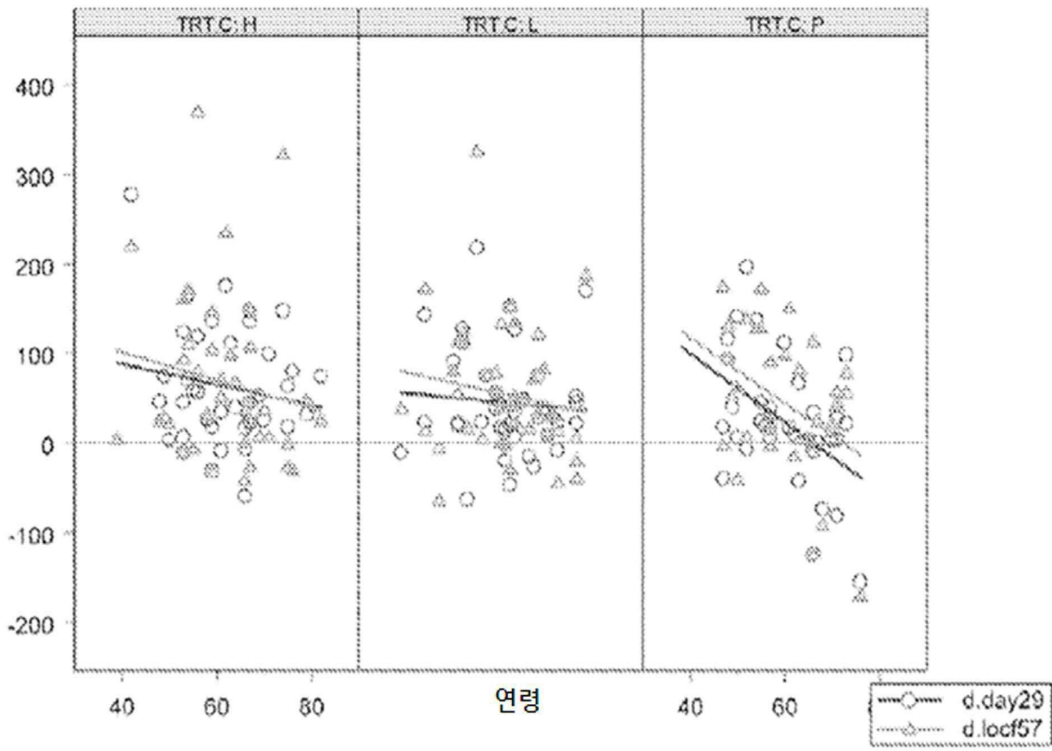
A



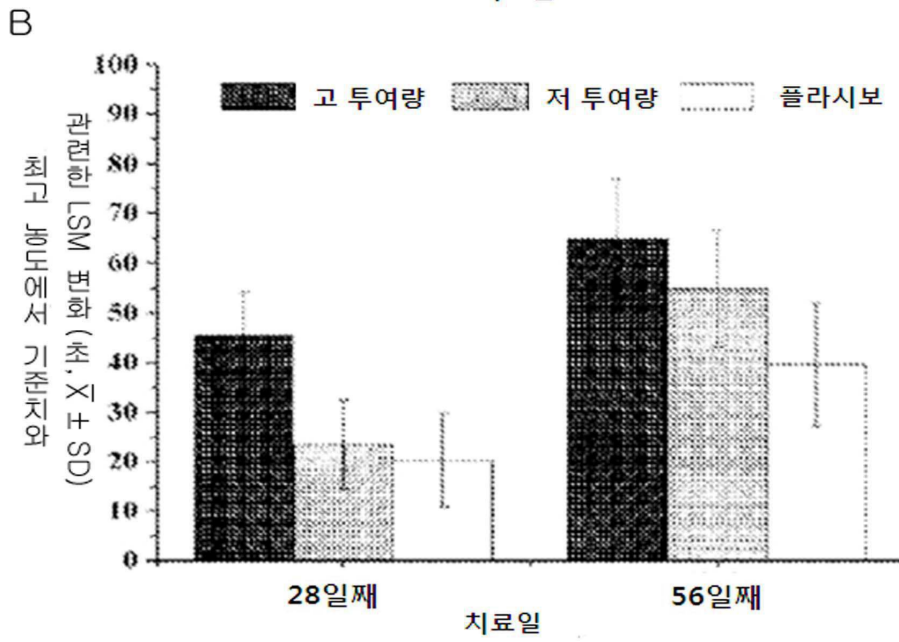
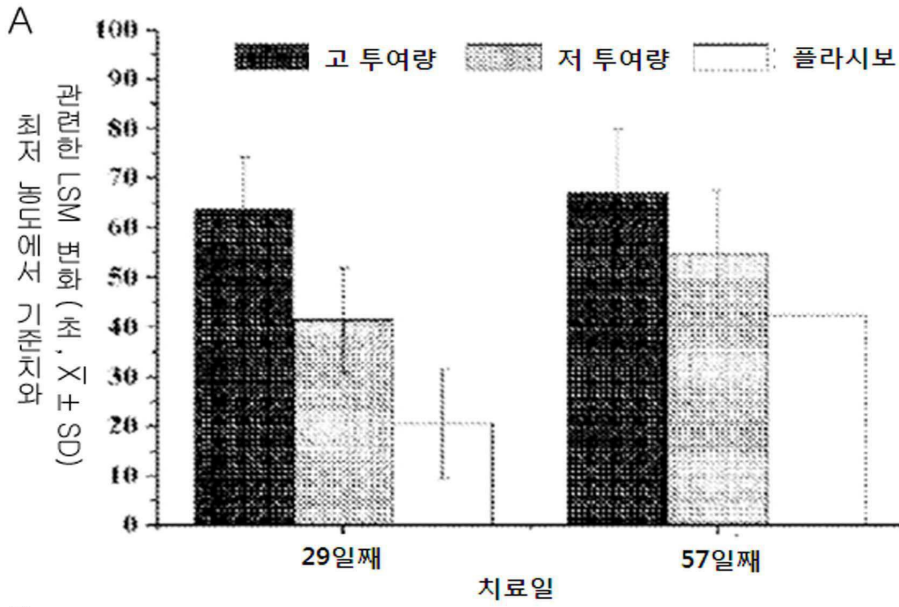
B



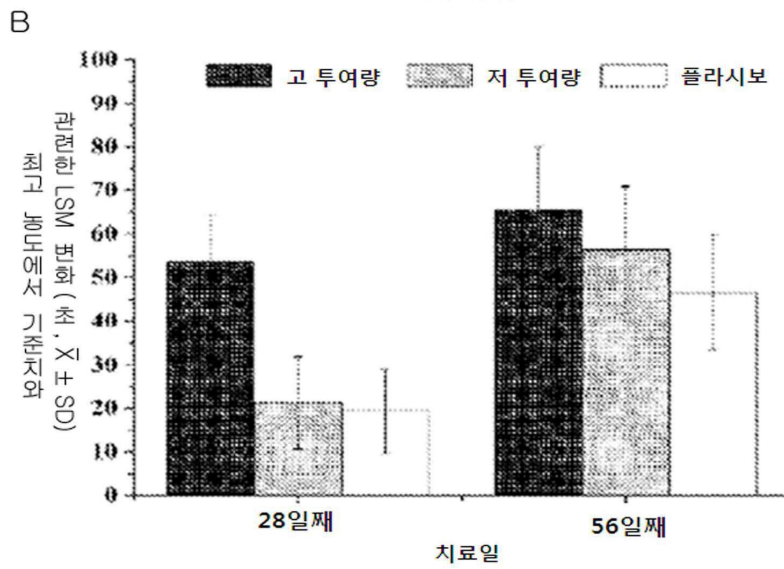
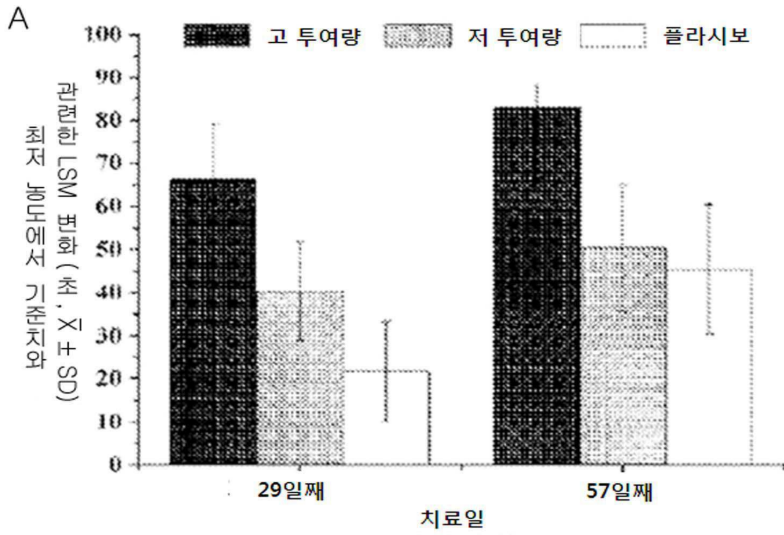
도면9



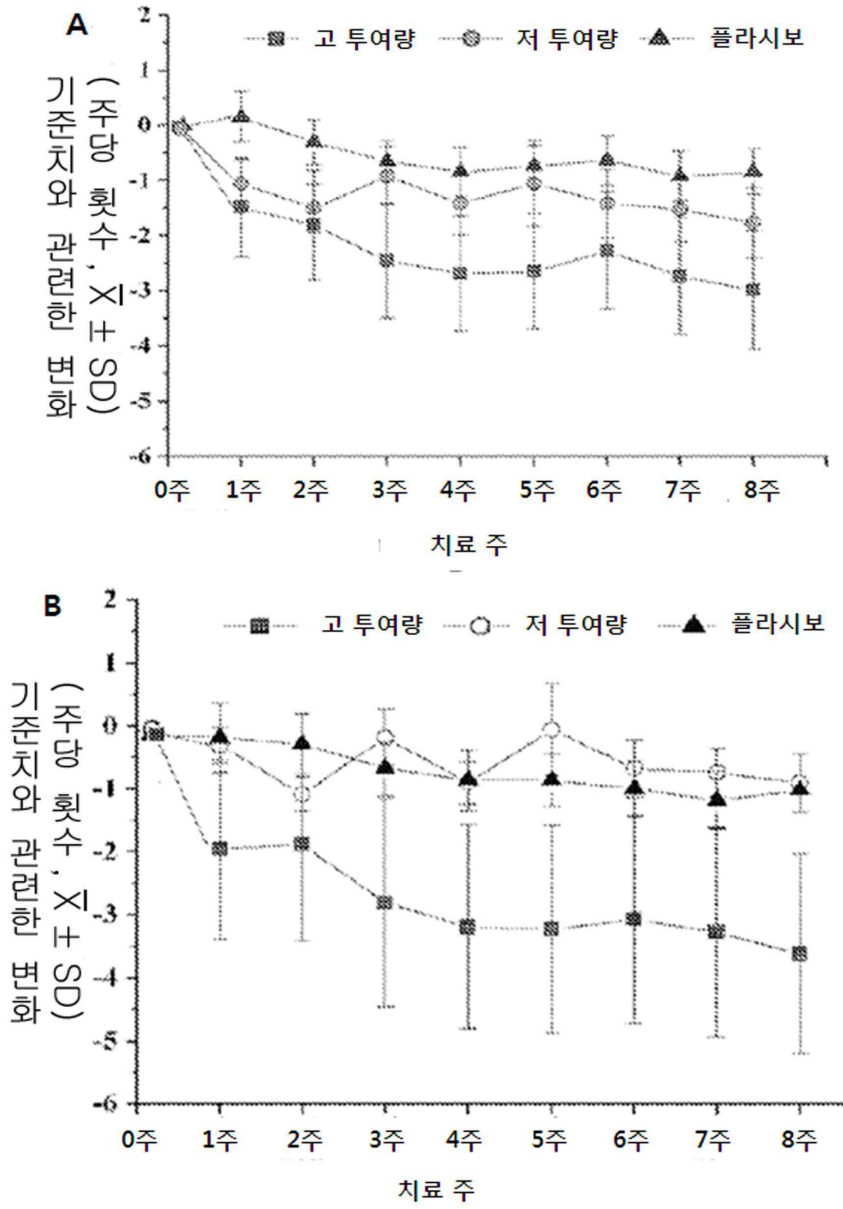
도면10



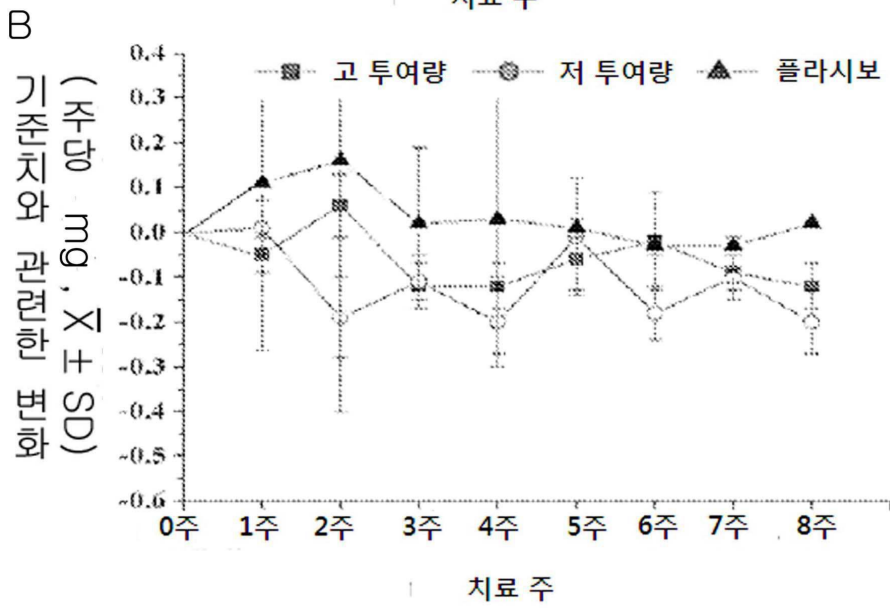
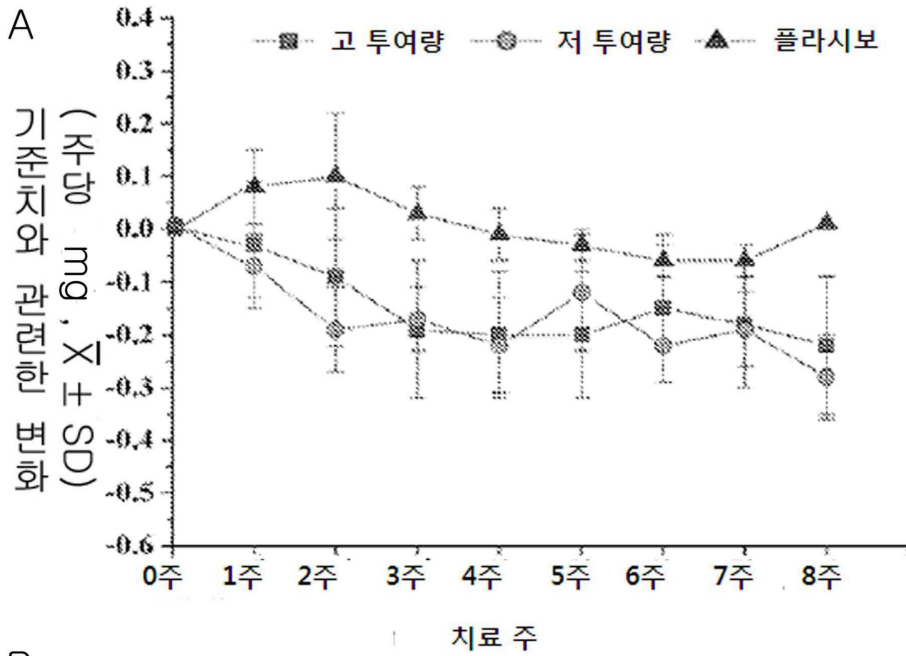
도면11



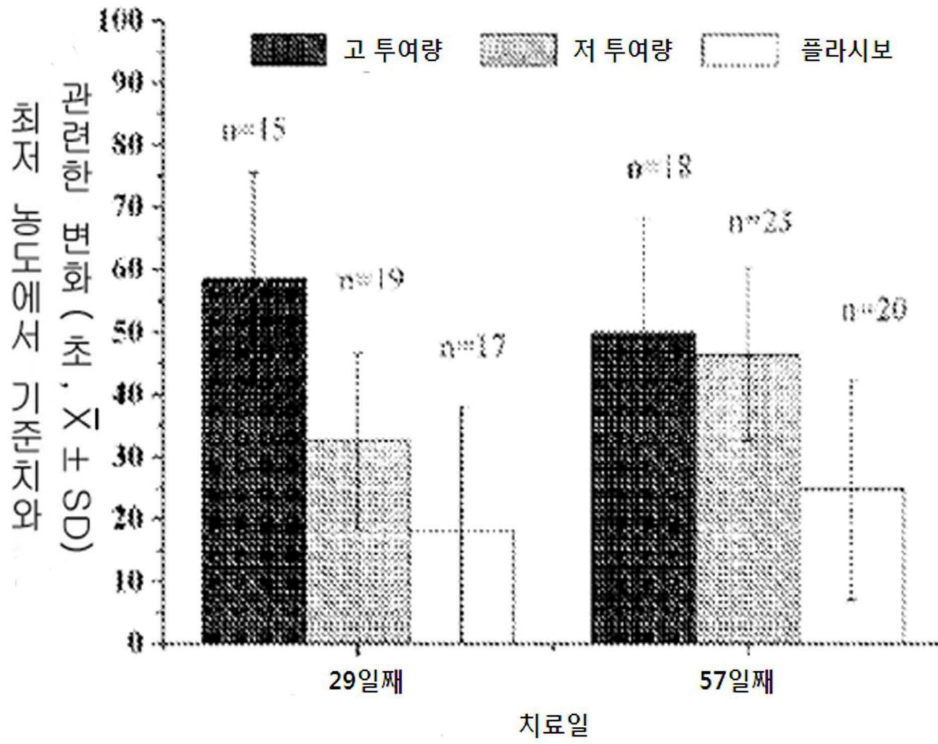
도면12



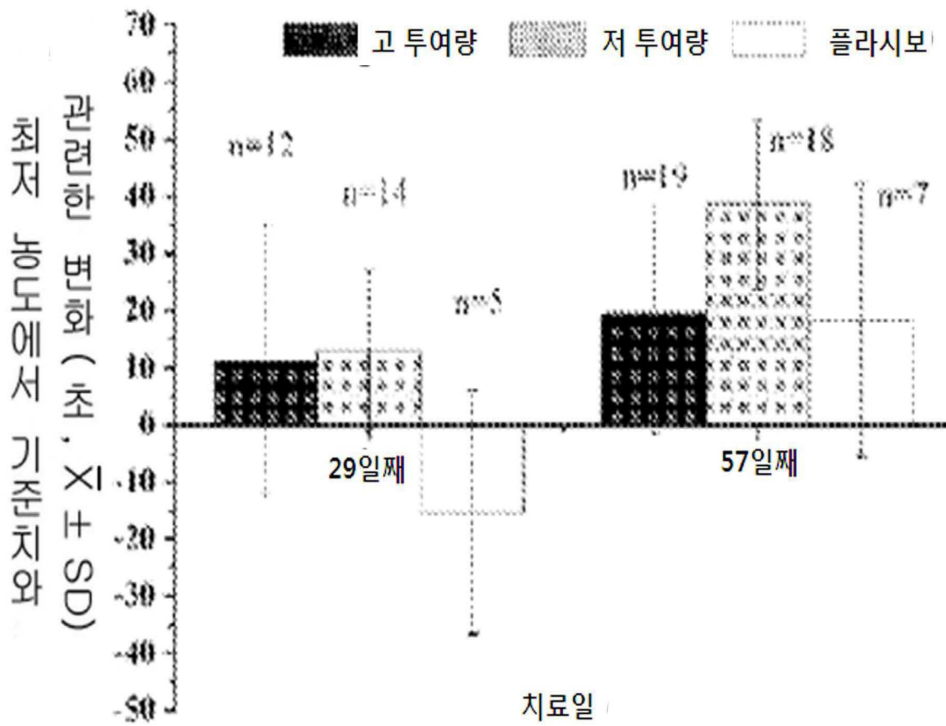
도면13



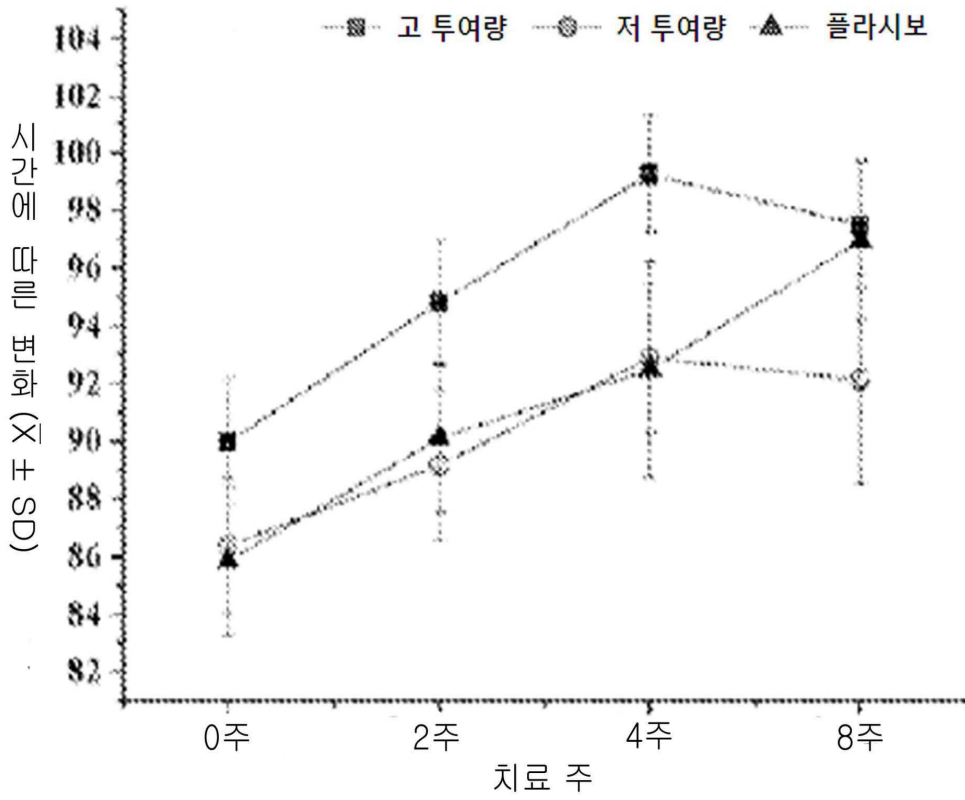
도면14



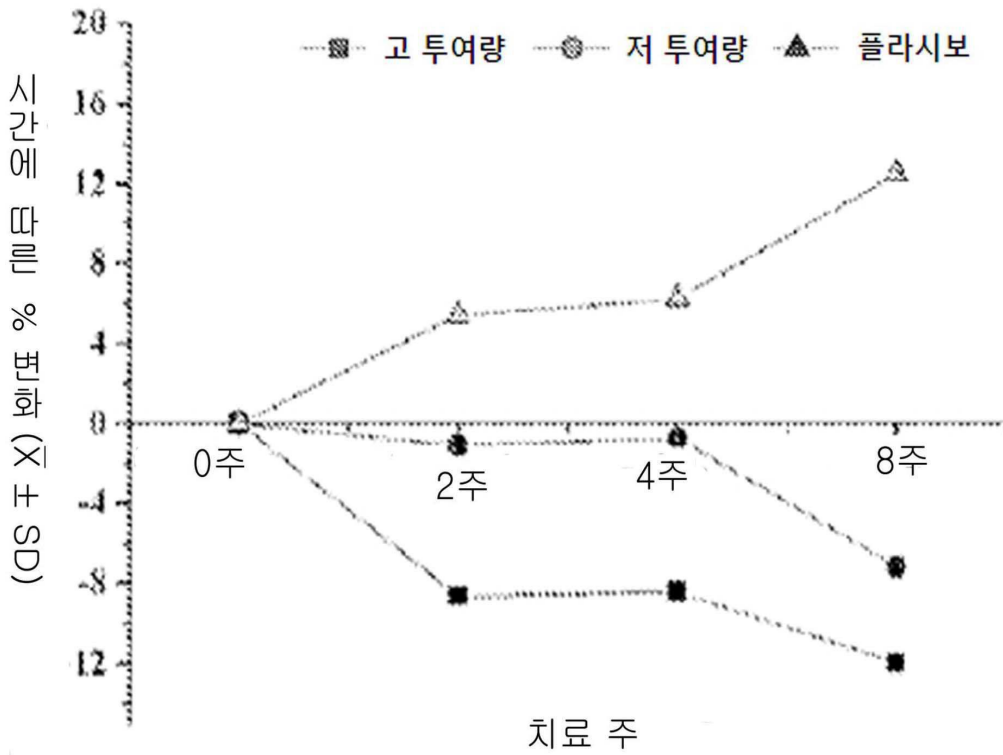
도면15



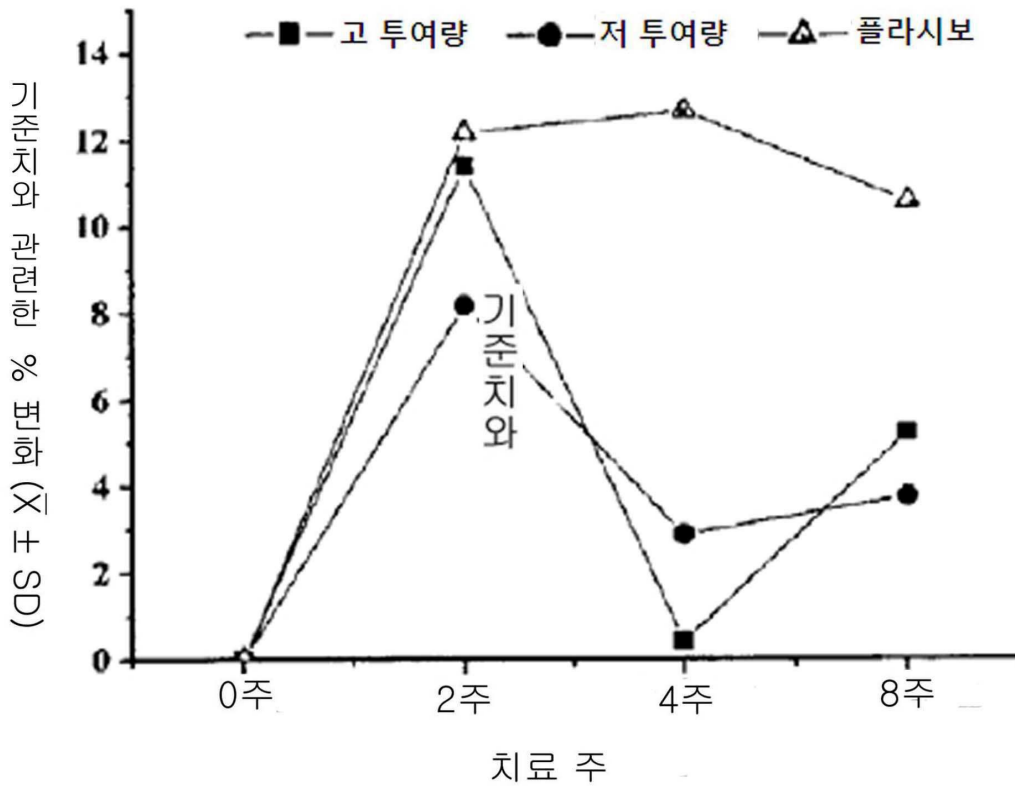
도면16



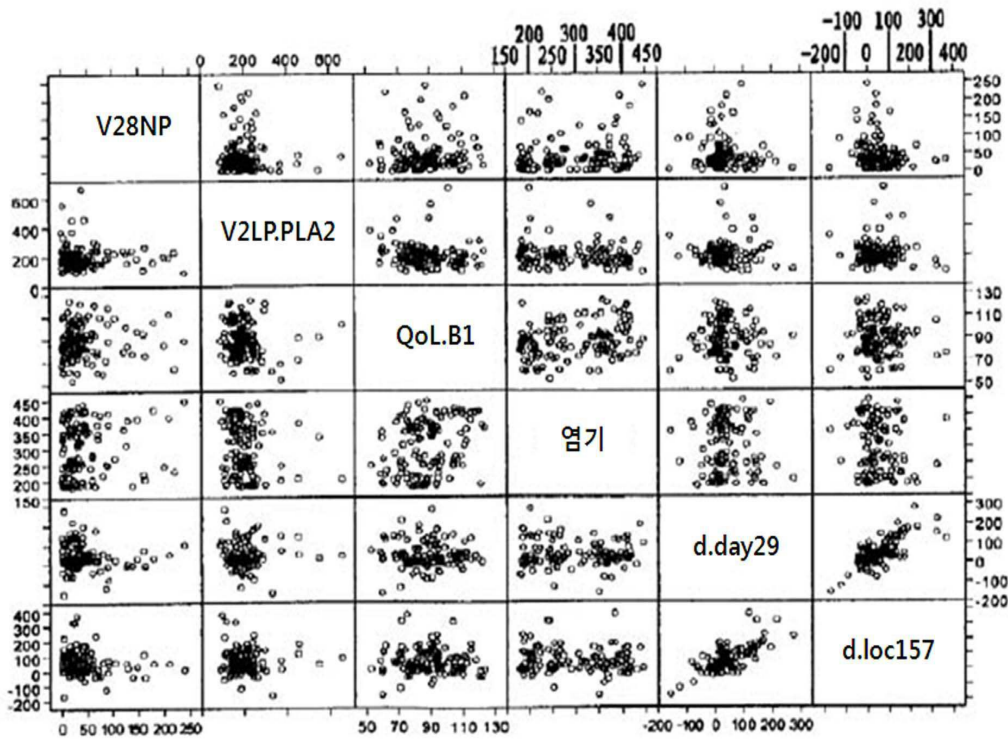
도면17



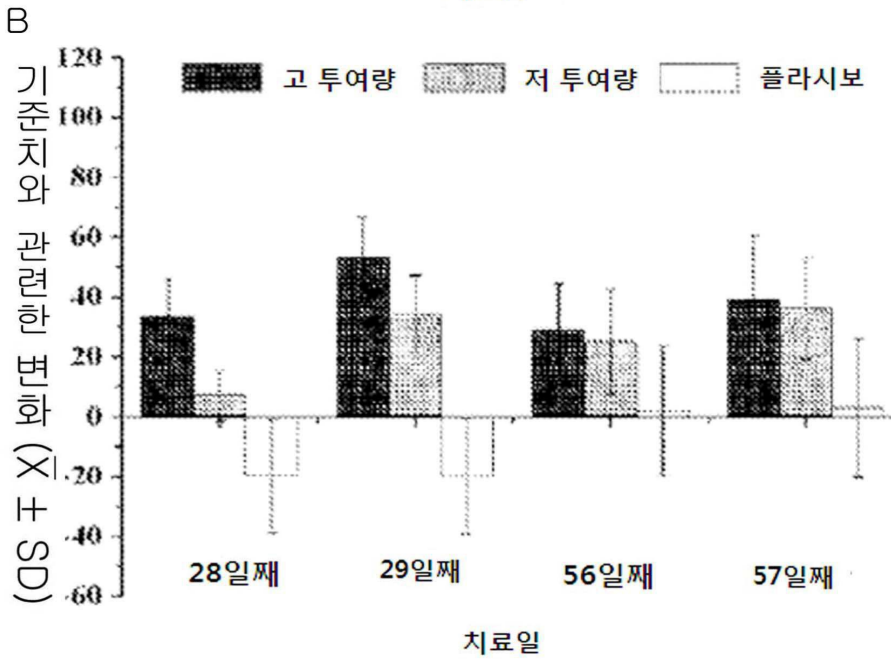
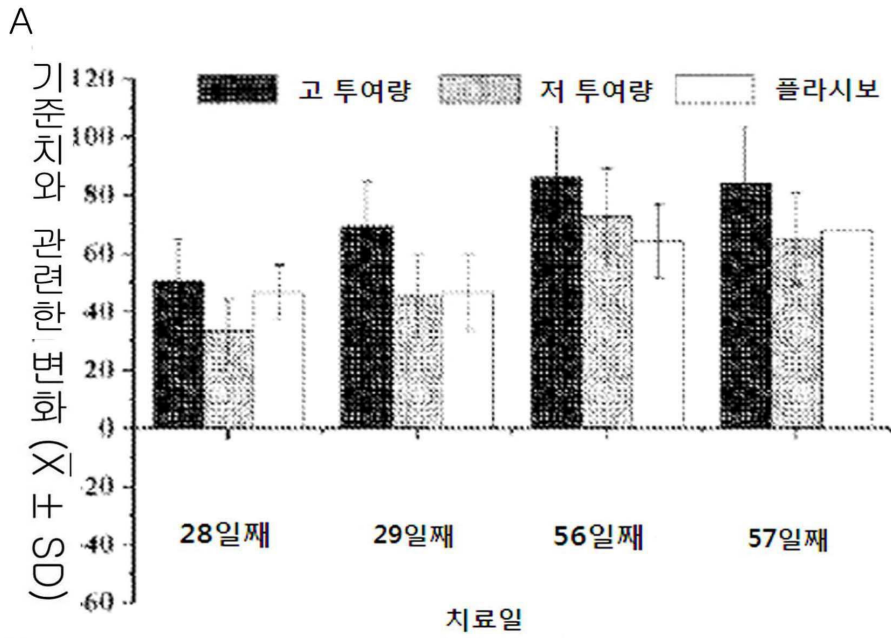
도면18



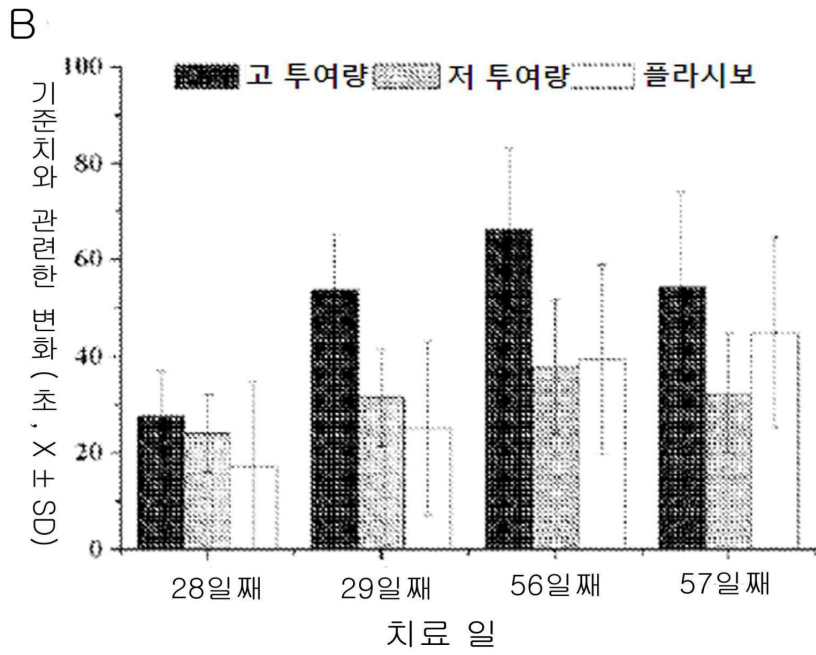
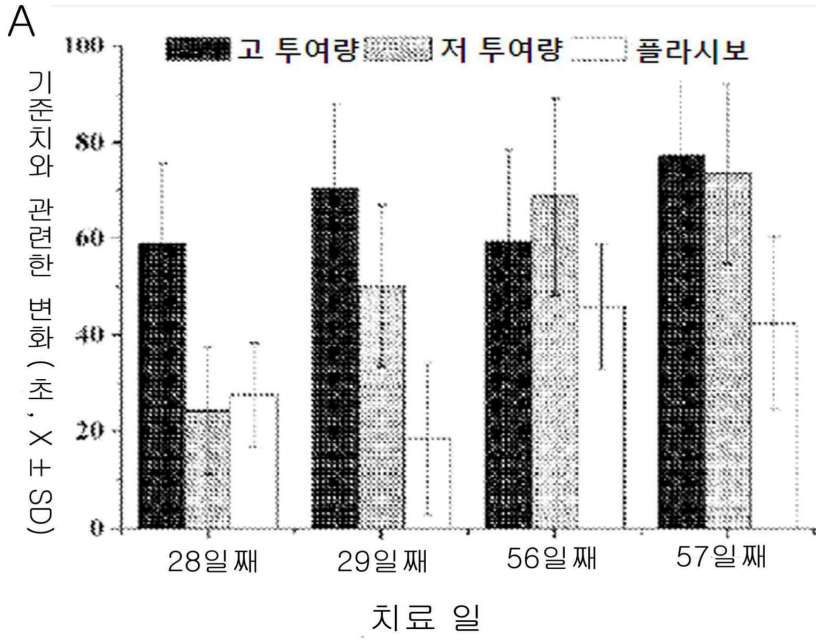
도면19



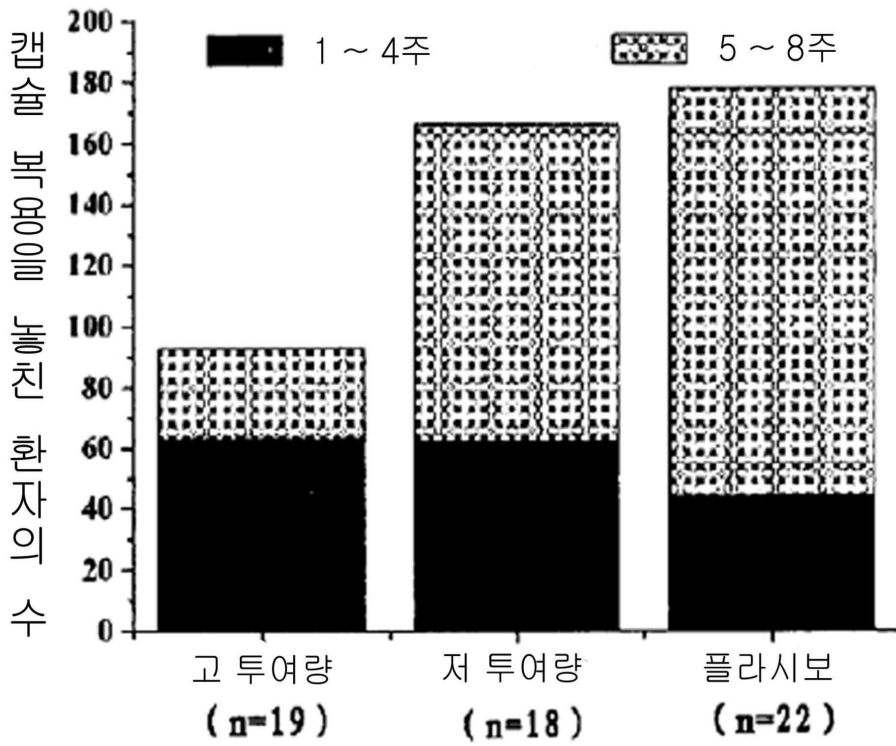
도면20



도면21



도면22



도면23

