

명세서

발명의 명칭: 앰로디핀, 로사르탄 및 클로르탈리돈을 단층정에 포함하는 심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 복합제제 기술분야

- [1] 본 발명은 유효성분으로서 앰로디핀, 로사르탄 및 클로르탈리돈을 단층정에 포함하는 심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 단층정 복합제제에 관한 것으로, 보다 구체적으로 앰로디핀, 로사르탄 및 클로르탈리돈을 저용량으로 단층정에 포함하는 용출률, 안정성 및 생산성이 향상된 약제학적 복합제제에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 전 세계적으로 심혈관계 질환은 유병률이 높고 오랜 기간을 통해 발병해 계속 재발하는 만성 질환이 많으므로 초기부터 적절한 치료 관리가 중요하다. 기존에는 고혈압을 비롯한 심혈관계 치료를 위해 단일제 치료부터 시작하는 단계적 치료 접근방식(steppped care approach)이 선호되었으나 이러한 치료법에서는 단일제 약물의 용량 증량에 따른 용량-의존적 이상반응이 증가, 약물 용량 증량 및 약물 추가를 위한 환자의 병원 방문횟수가 증가, 이에 따른 환자 복용 순응도 저하 및 이에 따른 혈압 조절의 실패, 그리고 반복된 상향적정(up-titration) 및 약물 추가에 따른 치료적 타성(treatment inertia; 혈압이 조절되지 않아도 수용하게 됨)이 문제되었다. 따라서, 기존의 복잡한 단계적 치료 접근방식을 대체할 수 있는 효과적인 심혈관계 질환 치료 방법이 임상적으로 필요하다.
- [3] 서로 다른 작용 메커니즘을 가진 약물의 복합제제 예컨대 앰로디핀 및 로사르탄의 복합제제는 기존의 단일제제보다 고혈압 및 심혈관계질환의 예방 또는 치료에 더욱 뛰어난 효과를 나타내고, 각각 사용되는 약물의 부작용을 감소시키며 환자의 순응도를 높이는 장점이 있다. 상기 복합제제는 대한민국 특허등록 제1160151호 및 제1232296호 등에 개시되어 있으며, 현재 아모잘탄이라는 상품명으로 판매되고 있다. 또한, 앰로디핀, 로사르탄 및 클로르탈리돈의 복합제제에 관한 연구가 이루어지고 있으며, 대한민국 특허등록 제1914930호 및 제1910902호는 로사르탄 겔화로 인한 약물의 용출률 저하를 방지하기 위해 앰로디핀 및 클로르탈리돈을 포함하는 제1혼합부와 로사르탄을 포함하는 제2혼합부를 분리하여 복합제제를 제조하는 방법을 제시한다.
- [4] 그런데, 기존에 알려진 단일제제의 상용량을 포함하는 복합제제를 초기 심혈관계 질환, 예를 들어 경증 고혈압 내지는 중등증 고혈압으로 분류되는 환자에게 투여하면, 과도한 혈압강화와 이에 따른 부작용을 나타낼 수 있는 문제점이 있다. 또한, 심혈관계 질환 치료제의 이상사례 보고 건수는 매년 증가하고 있으며, 예를 들어 앰로디핀을 비롯한 칼슘채널길항제에는 말초부종,

전신부종, 얼굴부종 등 부종과 관련한 이상반응이 다른 계열 보다 많은 것으로 알려져 있다. 또한, 기존에 연구된 복합제제와 이의 제조방법은 저용량 복합제제를 제공하는 방법으로는 용출률, 안정성 또는 생산성 면에서 바람직하지 못하다. 따라서, 따라서, 초기 심혈관계 질환의 예방 또는 치료에 사용될 수 있는 용출률, 안정성 및 생산성이 개선된 저용량 복합제제를 개발할 필요가 있다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [5] 일 양상은 초기 심혈관계 질환의 예방 또는 치료에 사용될 수 있는 용출률, 안정성 및 생산성이 개선된 저용량 약제학적 복합제제를 제공하는 것이다.
- [6] 다른 일 양상은 상기 복합제제의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [7] 다른 일 양상은 상기 복합제제를 이용한 심혈관계 질환의 치료 방법을 제공하는 것이다.

기술적 해결방법

- [8] 일 양상은 유효성분으로서 아로디핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 저용량으로 포함하는 심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 단층정 복합제제를 제공한다.
- [9] 다른 일 양상은 유효성분으로서 아로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 및 로사르탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 저용량으로 포함하는 심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 단층정 복합제제의 제조방법을 제공한다.
- [10] 다른 일 양상은 유효성분으로서 아로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 및 로사르탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 저용량으로 포함하는 약제학적 단층정 복합제제를 투여함에 따른 초기 심혈관계 질환의 치료 방법을 제공한다.

발명의 효과

- [11] 일 양상에 따른 약제학적 단층정 복합제제는 초기 심혈관계 질환의 예방 또는 치료에 사용될 수 있고, 유효성분의 용출률이 개선되고, 복합제제의 안정성 및 생산성이 개선된다.
- [12] 일 양상에 따른 유효성분으로서 아로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 로사르탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 및 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 저용량으로 포함하는 약제학적 복합제제는, 임상적으로 약물 투여에 따른 이상반응을 최소화하면서도 개선된 혈압강화 효과를 나타내므로 과도한 혈압강화 또는 이상반응에 따른 기존 혈압치료법의 한계를 극복할 수 있으며, 위험성 대비 유익성이 우수하다. 또한, 상기 복합제제는 서로 다른 메커니즘을 가진 약물을 병용 투여함에 따라 심혈관계

질환을 효과적으로 예방 또는 치료하며, 가능한 모든 고혈압 발생기전을 한번에 억제하여 혈압 강하 효과를 최대화하고, 상호 보완적인 작용기전으로 효과에 대한 환자별 변동성을 감소시킬 수 있고, 다인성(multifactorial) 기전에 의한 고혈압에 대한 혈압 치료율을 높일 수 있다. 이와 동시에 상기 복합제제는 각 단일 성분의 투여 용량을 최대한 낮추어 용량-의존적인 이상반응을 줄일 수 있으므로 고혈압 치료제로서 안전성이 우수하다.

- [13] 이에 따라, 상기 저용량 약제학적 복합제제는 경미한 고혈압 내지 중등증의 고혈압을 앓고 있는 개체의 혈압을 초기에 신속하고 효과적으로 치료하고, 혈압 조절률을 높임으로써 임상적 또는 환자들의 치료적 관성 또는 타성(treatment inertia)에 따른 혈압 조절의 실패를 피할 수 있으며, 빠르게 목표 혈압에 도달하여 궁극적으로 환자 순응도를 개선할 수 있다.
- [14] 또한, 일 구체예에서 상기 저용량 약제학적 복합제제는 암로디핀 약제 특이적 이상반응인 발목부종의 발현을 낮출 수 있다.
- [15] 또한, 상기 복합제제는 환자의 복용 부담(Pill burden)을 감소시키고 복용 편의성을 향상시킬 수 있으며, 환자별 변동성을 감소시키고, 단순한 투여용법의 적용이 가능하여 환자 순응도를 개선할 수 있으며, 기존의 stepped-care 치료법보다 약제 비용이 감소되므로 경제적이다.
- [16] 또한, 일 구체예에서 상기 복합제제는 유효성분으로서 암로디핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 하나의 동일한 층, 단층정에 포함하여 이중정 등 다층정 보다 제조 시 타정속도를 높일 수 있으므로 복합제제 제조의 생산성을 향상시킨다. 또한, 상기 복합제제는 타정공정 수율이 우수하고 동시에 제제 균일성이 우수하여 의약품 품질을 향상시킨다.
- [17] 또한, 상기 복합제제 중에 유효성분으로 포함된 암로디핀, 로사르탄 및 클로르탈리돈의 용출률, 함량 균일성 및 열 안정성이 우수하고, 유연물질 발생이 감소되며, 보관 안정성이 우수하므로 제약 분야에 유용하게 사용될 수 있다. 또한, 상기 복합제제는 상호 보완적인 작용기전으로 효과에 대한 환자별 변동성을 감소시킬 수 있다. 상기 복합제제는 24시간 동안 약효가 유지되어 야간 고혈압 및 활동 후 혈압 변동성을 감소시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [18] 도 1은 일 구체예에서 임상시험 대상자에게 도입기(Run-in period)를 거쳐서 처리 기간(Treatment period) 동안 암로디핀 2.5mg, 로사르탄 칼륨 25mg, 클로르탈리돈 6.25mg; 암로디핀 1.67mg, 로사르탄 칼륨 16.67mg, 클로르탈리돈 4.17mg; 또는 암로디핀 1.25mg, 로사르탄 칼륨 12.5mg, 클로르탈리돈 3.13mg을 각각 포함하는 시험용 의약품, 또는 암로디핀 5 mg 또는 10 mg, 또는 로사르탄 칼륨 100mg 을 각각 포함하는 대조용 의약품, 또는 위약(placebo)을 투여하는

방법을 도시한다.

- [19] 도 2는 8주차에 FAS에서 기저치(baseline)로부터의 sitSBP 변화를 나타낸다.
- [20] 도 3은 8주차에 FAS에서 기저치로부터의 sitDBP 변화를 나타낸다.
- [21] 도 4는 8주차에 FAS에서 혈압 조절을 달성한 대상체 비율을 나타낸다. 이 때, 혈압 조절의 달성은 $\text{sitSBP} < 140\text{mmHg}$ 및 $\text{sitDBP} < 90\text{mmHg}$ 로 정의한다.
- [22] 도 5는 8주차에 FAS에서 혈압 반응자의 비율을 나타낸다. 이 때, 혈압 반응자는 기저치 대비 sitSBP 감소량 $\geq 20\text{ mmHg}$ 또는 sit DBP 감소량 $\geq 10\text{ mmHg}$ 시험대상자를 지칭한다.
- [23] 도 6은 8주차에 FAS에서 기저치로부터의 맥압 변화를 나타낸다.
- [24] 도 7은 8주차에 FAS ($\text{sitSBP} < 160\text{ mmHg}$)에서 기저치로부터의 sitSBP 변화를 나타낸다.
- [25] 도 8은 암로디핀 2.5mg, 로사르탄 칼륨 25mg, 클로르탈리돈 6.25mg; 암로디핀 1.67mg, 로사르탄 칼륨 16.67mg, 클로르탈리돈 4.17mg; 또는 암로디핀 1.25mg, 로사르탄 칼륨 12.5mg, 클로르탈리돈 3.13mg을 각각 포함하는 시험용 의약품, 또는 암로디핀 5 mg 및 10 mg을 각각 포함하는 대조용 의약품 투여에 따른 8주차 FAS에서 발목 둘레의 기저치로부터의 변화(양쪽 발목 중 기저치로부터 8주차 발목 둘레 변화의 절대값이 큰 발목을 기준으로 함)를 나타낸다.
- [26] 도 9는 비교예 1 및 2의 시간에 따른 (a)암로디핀 베실레이트, (b)클로르탈리돈의 용출률(%)을 나타낸다.
- [27] 도 10은 실시예 1과 비교예 3 및 4의 시간에 따른 (a)암로디핀 베실레이트, (b)클로르탈리돈의 용출률(%)을 나타낸다.
- [28] 도 11은 실시예 4와 비교예 5 및 6의 시간에 따른 (a)암로디핀 베실레이트, (b)클로르탈리돈의 용출률(%)을 나타낸다.
- [29] 도 12는 비교예 3, 비교예 4, 및 실시예 1에서 클로르탈리돈의 (a)Imp B와 (b)Unknown max 유연물질 함량(%)을 나타낸다.
- [30] 도 13은 실시예 1 및 2의 시간에 따른 (a)암로디핀 베실레이트, (b)로사르탄 칼륨, (c)클로르탈리돈의 용출률(%)을 나타낸다.
- [31] 도 14은 실시예 2 내지 6의 시간에 따른 (a)암로디핀 베실레이트, (b)로사르탄 칼륨, (c)클로르탈리돈의 용출률(%)을 나타낸다.
- [32] 도 15는 (a) 비교예 3 및 (b) 실시예 3 각각에서 타정 속도에 따른 함량판정치(%)를 나타낸다.

발명의 실시를 위한 형태

- [33] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.
- [34]
- [35] 일 양상은 유효성분으로서 암로디핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 저용량으로 포함하는 심혈관계 질환의 예방

또는 치료용 약제학적 단층정 복합제제를 제공한다.

- [36] 본 명세서에서 사용된 용어 "심혈관계 질환"은, 생체 내 순환계 시스템의 이상, 기능장애, 손상 등의 다양한 원인으로 인하여 발생하는 직접적인 질환뿐만 아니라, 이러한 직접적인 질환에 의해 파생되는 2차적 질환을 포함한다. 예를 들어, 상기 심혈관계 질환은 고혈압, 이상지질혈증, 협심증, 동맥연축, 심부정맥, 심비대, 뇌경색, 울혈심부전, 동맥경화증, 관상동맥심장병, 또는 심근경색을 포함할 수 있다.
- [37] 본 명세서에서 사용된 용어 "혈압"은 혈관을 따라 흐르는 혈액이 혈관의 벽에 주는 압력을 말한다. 혈압은 맥박에서 수축기의 최고 혈압과 이완기의 최저 혈압의 두 측정치로 요약될 수 있다.
- [38] 본 명세서에서 사용된 용어 "고혈압(hypertension)"은 혈압이 정상 범위보다 높은 만성 질환을 말한다. 고혈압은 본태성 고혈압(원발성 고혈압)과 이차성 고혈압으로 구분할 수 있다. 또한, 고혈압의 기준은 여러 가지 역학 조사를 통하여 심혈관계 합병증에 의한 사망률이 증가하는 혈압으로 정의될 수 있다. 또한, 고혈압의 기준은 위험대비 효과 즉, 해당 혈압을 낮추었을 때 이로 인한 위험보다 이득이 큰 것이 증명된 수치를 고려하여 정의될 수 있다. 예컨대 2018년 유럽고혈압학회(ESH) 가이드라인의 고혈압 진단기준에 따를 때 다음과 같이 정상 또는 고혈압을 구분할 수 있다.

[39] [표 1]

혈압분류	수축기 혈압(SBP)(mmHg)	이완기 혈압(DBP)(mmHg)
최적(Optimal)	120 미만	(및) 80 미만
정상(Normal)	120~129	(및/또는) 80~84
정상보다 높은 혈압 (High normal BP)	130~139	(및/또는) 85~89
1기 (Grade 1)	140~159	(및/또는) 90~99
2기 (Grade 2)	160~179	(및/또는) 100~109
3기 (Grade 3)	180 또는 그 이상	(및/또는) 110 또는 그 이상
수축기 단독 고혈압 (Isolated systolic hypertension)	140 이상	(및) 90 미만

- [41] ESH(2018) 가이드라인에 따를 때, 사람에게 가장 이상적인 적정 혈압은 120/80mmHg 이하이며, 수축기 혈압이 120~129mmHg, 및/또는 이완기 혈압이 80~84mmHg인 경우 정상이라고 지칭할 수 있다. 또한, ESH 가이드라인은 수축기 혈압과 이완기 혈압에 따라 분류를 세분화하여 정상보다 높은 혈압(130~139/85~89mmHg), 고혈압 1기(140~159/90~99mmHg), 고혈압 2기(160~179/100~109mmHg), 고혈압 3기(180/110mmHg 이상), 수축기 단독 고혈압(140mmHg 이상/90mmHg 미만) 등으로 구분한다.
- [42] 또한, 일반적으로 휴식 시 정상 혈압은 수축시 100~140mmHg에 이완시 60~90mmHg이고, 혈압이 지속적으로 140/90mmHg 이상일 때 고혈압이 있다고

말할 수 있다.

- [43] 2018 대한고혈압학회 고혈압 진료지침에 따르면, 고혈압 전단계의 이완기혈압(DBP) 기준을 80 mmHg까지 낮춤으로서 적극적인 고혈압 예방을 장려하고 있다. 또한 '주의혈압(SBP 120~129 mmHg 및 DBP 80 mmHg 미만)'이라는 개념의 도입을 통해 정상혈압보다 혈압이 조금 높더라도 가급적 혈압을 정상범위로 유지하도록 개정하였고 140/90 mmHg 미만으로 혈압을 조절하더라도 130/80 mmHg까지 혈압을 최대한 낮출 것을 권고하고 있다.
- [44] 본 명세서에서 사용된 용어 “맥압”은 수축기 혈압과 이완기 혈압의 차이(sitSBP - sitDBP)를 말한다. 맥압은 심장이 수축하고 이완할 때의 혈압 차이로, 노화에 따라 혈관 벽이 두꺼워져서 탄력을 잃으면 수축기 압력이 커지고, 이 때 팽창한 동맥이 원래 상태로 돌아가기 어려워 이완기 혈압은 내려가므로 맥압이 커질 수 있다. 1999년의 Framingham 연구에서 Franklin 등은 연령, 성별, 기타 위험인자들을 보정했을 경우 맥압이 관동맥 질환의 강력한 위험 예측인자라고 보고하였다. 또한, 50세 이상에서는 이완기 혈압보다 수축기혈압, 맥압이 심혈관 합병증에 대해 더 큰 예측력을 가질 수 있다(일차 의료용 근거기반 고혈압 권고 요약본, 대한의학회, 질병관리본부).
- [45] 본 명세서에서 사용된 용어“합병증(complication)”은 어떤 질병에 다른 증상이 같이 있는 것을 말한다. 고혈압은 어지러움, 두통, 심계, 호흡곤란 등을 증상을 동반할 수 있으며, 만약 인체가 장기적으로 고혈압 상태에 처해 있을 경우, 중풍, 관상동맥 심장병, 신기능 실조 등과 같은 매우 많은 합병증을 유발할 수 있다.
- [46] 상기 복합제제는 고혈압을 비롯한 심혈관계 질환 또는 이에 따른 합병증의 예방 또는 치료에 사용될 수 있다.
- [47] 심혈관계 치료의 예로 고혈압의 치료에 사용되는 약물은 약물의 작용 메커니즘에 따라 이노제, 교감신경 억제제, 혈관확장제로 크게 구분되며 혈관확장제는 다시 작용 메커니즘에 따라 ACE(Angiotension converting enzyme) 억제제, 안지오텐신 II 수용체 차단제 및 칼슘 채널 차단제로 구분될 수 있다.
- [48] "암로디핀(amlodipine)"은 3-에틸 5-메틸 2-[(2-아미노에톡시)메틸]-4-(2-클로로페닐)-6-메틸-1,4-디하이드로피리딘-3,5-디카복실레이트의 일반명으로, 칼슘 채널 차단제로서 심근 및 혈관 평활근 표면에 있는 칼슘 이온 채널을 막아 혈관 평활근을 이완시키고, 신장의 수입 세동맥을 이완시켜 사구체 여과율을 증가시킴으로써 이노작용을 유발하여 혈압 강화 효과를 나타낸다. 암로디핀은 칼슘 채널을 차단하여 협심증, 고혈압 및 울혈성 심장마비와 같은 심혈관계 질환의 치료에 사용된다. 암로디핀은 제 3 세대 CCB로서 경구투여 시 천천히 흡수되면서 약 35~40시간의 긴 반감기로 인하여, 장시간 완만한 혈압 강화효과를 나타내며 기립성 저혈압 등의 부작용이 경감되었으며, 수축기 고혈압 및 뇌졸중을 예방하는데 효과적이고, 관상동맥 확장작용이 있어 협심증에 유용하다.
- [49] "클로르탈리돈(chlorthalidone)"은

벤젠술폰아마이드-2-클로로-5-(2,3-다이히드로-1-히드록시-3-옥소-1H-아이소인돌-1-일)의 일반명으로, 하이그로톤(Hygroton®)이라는 상품명으로 현재 판매되고 있다. 클로르탈리돈은 티아지드 계열의 이뇨제로서 신장 원위세뇨관의 Na^+/Cl^- 동시 수송체를 차단하여, Na^+ 와 Cl^- 의 재흡수를 억제하고 K^+ 의 배설을 증가시켜 노에 수분을 저류하게 하는 작용을 한다. 구체적으로 클로르탈리돈은 티아지드 계열의 이뇨제로서 신장 원위세뇨관의 Na^+/Cl^- 동시 수송체를 차단하여, Na^+ 와 Cl^- 의 재흡수를 억제하고 K^+ 의 배설을 증가시켜 노의 수분을 저류하게 하는 작용을 한다. 클로르탈리돈은 반감기가 50 내지 60시간이고, 작용시간이 48 내지 72시간이므로, 반감기가 9 내지 10시간, 작용시간이 16 내지 24시간인 하이드로클로로티아지드에 비해 지속시간 및 작용시간이 길어 야간 혈압조절에 더 유용하다.

- [50] "로사르탄(losartan)"은 2-부틸-4-클로로-1-[(2'-(1H-테트라졸-5-일)[1,1'-비페닐]-4-일)메틸]-1H-이미다졸-5-메탄올의 일반명으로, 안지오텐신 수용체 길항제 계열 성분 중 가장 처음으로 개발되었다. 로사르탄은 혈관수축 물질인 안지오텐신 II가 수용체에 결합하는 것을 차단하여 고혈압 및 심부전을 치료하는데 사용된다. 또한 허혈성 말초 순환장애, 심근허혈(협심증)을 치료하고, 심근경색 후 심부전의 진행을 예방하며, 당뇨병성 신경병증, 녹내장 등을 치료하는데 사용된다. 또한, 강력한 혈관수축 물질인 안지오텐신 II의 수용체를 선택적, 경쟁적으로 길항함으로써 혈압 강하효과를 나타내며, 고혈압, 심부전, 허혈성 말초 순환장애, 심근허혈(협심증) 등을 치료하거나, 심근경색후 심부전의 진행을 예방하고, 당뇨병성 신경병증, 녹내장 등에 유용하다.
- [51]
- [52] 일 구체예에서 상기 복합제제는 유효성분으로서 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 및 로사르탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 저용량으로 포함한다.
- [53] 본 명세서에서 사용된 용어 "일일상용량(Daily Defined Dose; DDD)"은 해당 의약품의 주성분별로 주요 적응증에 대하여 70 kg의 성인 1인이 1일 동안 복용해야 하는 평균 유지용량을 말한다. 예를 들어, 시판 중인 의약품의 경우 암로디핀, 로사르탄 칼륨, 및 클로르탈리돈의 일일 상용량은 각각 약 5 내지 10 mg, 50 내지 100 mg, 및 12.5 내지 25 mg일 수 있다. 예를 들어, 암로디핀, 로사르탄 칼륨, 및 클로르탈리돈의 일일 상용량 중 최저용량은 각각 약 5 mg, 50 mg, 및 12.5 mg일 수 있다.
- [54] 본 명세서에서 사용된 용어 "저용량"은 의약품의 일일 상용량 대비 더 적은 용량을 의미한다. 상기 저용량은 일일 상용량 대비 약 1/6 내지 약 1/2 용량, 약 1/5 내지 약 1/2 용량, 또는 약 1/4 내지 약 1/2 용량일 수 있다.
- [55] 일 구체예에서, 암로디핀 또는 이의 약제학적 가능한 염은 암로디핀 자유 염기 형태로 환산했을 때 0.5 내지 5 mg의 양으로 포함할 수 있다. 일 구체예에서,

- 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염은 암로디핀 자유 염기 형태로 환산했을 때 0.8 내지 3 mg의 양으로 포함할 수 있다.
- [56] 일 구체예에서, 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적 허용 가능한 염은 클로르탈리돈 자유 염기 형태로 환산했을 때 1 내지 7 mg의 양으로 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 클로르탈리돈 자유 염기 형태로 환산했을 때 2 내지 7 mg의 양으로 포함할 수 있다.
- [57] 일 구체예에서, 상기 로사르탄 또는 이의 약제학적 허용 가능한 염은 로사르탄 자유 산 형태로 환산했을 때 7 내지 30 mg 양으로 포함할 수 있다.
- [58] 일 구체예에서, 암로디핀 또는 이의 약제학적 가능한 염은 암로디핀 자유 염기 형태로 환산했을 때 0.5 내지 5 mg의 양으로 포함하고, 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적 허용 가능한 염은 클로르탈리돈 자유 염기 형태로 환산했을 때 1 내지 7 mg의 양으로 포함하고, 로사르탄 또는 이의 약제학적 허용 가능한 염은 로사르탄 자유 산 형태로 환산했을 때 7 내지 30 mg의 양으로 포함할 수 있다.
- [59] 일 구체예에서, 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염은 암로디핀 자유 염기 형태로 환산했을 때 0.8 내지 3 mg의 양으로 포함하고, 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적 허용가능한 염은 클로르탈리돈 자유 염기 형태로 환산했을 때 2 내지 7 mg의 양으로 포함하고, 로사르탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염은 로사르탄 자유 산 형태로 환산했을 때 7 내지 30 mg의 양으로 포함할 수 있다.
- [60] 일 구체예에서, 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염은 암로디핀 자유 염기 형태로 환산했을 때 1.25 내지 3.5 mg 또는 1.25 내지 2.5 mg의 양으로 포함할 수 있다.
- [61] 일 구체예에서, 클로르탈리돈 자유 염기 형태로 환산했을 때 3 내지 6.25 mg의 양으로 포함할 수 있다.
- [62] 일 구체예에서, 로사르탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염은 로사르탄 자유 산 형태로 환산했을 때 11 내지 22 mg의 양으로 포함할 수 있다. 일 구체예에서, 로사르탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염은 로사르탄 자유 산 형태로 환산했을 때 11.5 내지 25 mg 또는 11.5 내지 23 mg의 양으로 포함할 수 있다.
- [63] 일 구체예에서, 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염은 암로디핀 자유 염기 형태로 환산했을 때 1.25 내지 2.5 mg으로 포함하고, 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적 허용가능한 염은 클로르탈리돈 자유 염기 형태로 환산했을 때 3 내지 6.25 mg으로 포함하고, 로사르탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염은 로사르탄 자유 산 형태로 환산했을 때 11 내지 22 mg으로 포함할 수 있다.
- [64] 일 구체예에서, 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염은 암로디핀 자유 염기 형태로 환산했을 때 1.25 내지 2.5 mg으로 포함되고, 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적 허용가능한 염은 클로르탈리돈 자유 염기 형태로 환산했을 때 3 내지 6.25 mg으로 포함하고, 로사르탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염은 로사르탄 자유 산 형태로 환산했을 때 11.5 내지 23 mg으로 포함할 수 있다.
- [65] 상기 저용량 약제학적 복합제제에서 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한

염은 암로디핀 자유 염기 형태로 환산했을 때 0.5 내지 4 mg, 0.5 내지 3 mg, 0.8 내지 3 mg, 0.8 내지 2.5 mg, 0.83 내지 2.5 mg, 1.25 내지 2.5 mg, 1 내지 3 mg, 1.5 내지 3.5 mg, 1.5 내지 2.5 mg, 또는 1.25 내지 2.5 mg의 양으로 포함될 수 있다. 예를 들어, 상기 암로디핀 자유 염기 또는 암로디핀의 약제학적으로 허용가능한 염은 0.83 mg, 1 mg, 1.25 mg, 1.5 mg, 1.67 mg, 2.5 mg, 3 mg, 또는 3.5 mg의 양으로, 또는 상기 수치를 상한 또는 하한으로 하는 범위로 포함될 수 있다.

[66] 상기 암로디핀은 약제학적 허용가능한 염의 형태 예컨대 암로디핀 캄실레이트 또는 암로디핀 베실레이트로서 1 내지 4 mg, 1.3 내지 3.9 mg, 1.5 내지 4 mg, 1.8 내지 4 mg, 또는 1.96 내지 3.9 mg의 양으로 포함될 수 있다. 예를 들어, 상기 암로디핀의 약제학적으로 허용가능한 염 예컨대 암로디핀 캄실레이트 또는 암로디핀 베실레이트는 1.3 mg, 1.57 mg, 1.74 mg, 1.96 mg, 2.32 mg, 2.62 mg, 3.47 mg, 또는 3.92 mg의 양으로, 또는 상기 수치를 상한 또는 하한으로 하는 범위로 포함될 수 있다.

[67] 상기 저용량 약제학적 복합제제에서 클로르탈리돈 자유 염기 형태로 환산했을 때 1 내지 7 mg, 2 내지 7 mg, 2 내지 6.5 mg, 2.1 내지 6.25 mg, 3 내지 6.25 mg, 3.13 내지 6.25 mg, 3 내지 6.5 mg, 또는 3 내지 7 mg의 양으로 포함될 수 있다. 예를 들어, 상기 클로르탈리돈은 2.08 mg, 2.5 mg, 3.13 mg, 4.17 mg, 또는 6.25 mg의 양으로, 또는 상기 수치를 상한 또는 하한으로 하는 범위로 포함될 수 있다.

[68] 상기 저용량 약제학적 복합제제에서 로사르탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염은 로사르탄 자유 산 형태로 환산했을 때 5 내지 30 mg, 7 내지 30 mg, 7 내지 25 mg, 7.5 내지 23 mg, 7.6 내지 22.9 mg, 10 내지 30 mg, 11 내지 23 mg, 11 내지 22 mg, 11.4 내지 22.95 mg, 11.47 내지 22.93 mg, 11.5 내지 23 mg 또는 12 내지 25 mg의 양으로 포함될 수 있다. 예를 들어, 상기 로사르탄 자유 산은 약 7.64 mg, 9.17 mg, 11.47 mg, 12.5 mg, 15.29 mg, 16.67 mg, 22.93 mg, 또는 25 mg의 양으로, 또는 상기 수치를 상한 또는 하한으로 하는 범위로 포함될 수 있다.

[69] 상기 로사르탄은 약제학적 허용가능한 염의 형태, 예컨대 로사르탄 칼륨으로서 8 내지 30 mg, 예를 들어 8.3 내지 25 mg, 10 내지 25 mg, 또는 12.5 내지 25 mg일 수 있다. 예를 들어, 상기 로사르탄의 약제학적으로 허용가능한 염 예컨대 로사르탄 칼륨은 약 8.33 mg, 10 mg, 12.5 mg, 16.67 mg, 또는 25 mg의 양으로, 또는 상기 수치를 상한 또는 하한으로 하는 범위로 포함될 수 있다.

[70]

[71] 상기 저용량 약제학적 복합제제는 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 로사르탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 및 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 각각 암로디핀 자유 염기, 로사르탄 자유 산, 및 클로르탈리돈 자유 염기 형태로 환산했을 때 각각, 0.5 내지 3 mg, 5 내지 30 mg, 및 1 내지 7 mg의 양으로; 0.8 내지 3 mg, 8 내지 30 mg, 및 2 내지 7 mg의 양으로; 0.62 내지 2.5 mg, 6.25 내지 25 mg, 및 1.56 내지 6.25 mg의 양; 0.8 내지 2.5 mg, 8.3 내지 25 mg, 및 2 내지 6.5 mg의 양; 0.8 내지 2.5 mg, 8 내지 25 mg, 및 2 내지 6.25

- mg의 양; 1 내지 3 mg, 10 내지 30 mg, 및 3 내지 7 mg의 양; 1.25 내지 2.5 mg, 11 내지 23 mg, 및 3.13 내지 6.25 mg의 양; 1.25 내지 2.5 mg, 12 내지 27 mg, 및 3 내지 6.5 mg의 양; 1.25 내지 2.5 mg, 12.5 내지 25 mg의 양, 3.13 내지 6.25 mg의 양; 또는 1.5 내지 2.5 mg, 12.5 내지 25 mg, 및 3.13 내지 6.25 mg의 양으로 포함할 수 있다.
- [72] 예를 들어, 상기 저용량 약제학적 복합제제에서 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 로사르탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적 허용가능한 염은 각각 암로디핀 자유 염기, 로사르탄 자유 산, 클로르탈리돈 자유 염기 형태로 환산했을 때 각각, 2.5 mg, 25 mg, 및 6.25 mg의 양; 2.5 mg, 23 mg, 및 6.5 mg의 양; 2.5 mg, 22.9 mg, 및 6.25 mg의 양; 1.7 mg, 15.3 mg, 및 4.2 mg의 양; 1.67 mg, 15.29 mg, 및 4.17 mg의 양; 1.25 mg, 11.47 mg, 및 3.13 mg의 양; 1.25 mg, 12.5 mg, 및 3.13 mg의 양; 1.67 mg, 16.67 mg, 및 4.17 mg의 양; 1 mg, 10 mg, 및 2.5 mg의 양; 1 mg, 9.2 mg, 및 2.5 mg의 양; 1 mg, 9 mg, 및 3 mg의 양; 1 mg, 9 mg, 및 2.5 mg의 양; 0.8 mg, 8 mg, 및 2 mg의 양; 또는 0.8 mg, 7.6 mg, 및 2 mg의 양, 또는 상기 범위를 상한 또는 하한으로 하는 범위로 포함될 수 있다.
- [73] 상기 용량은 환자의 나이, 성별, 체중, 병증의 정도, 연령, 인종, 투여경로 고려하여 달라질 수 있다.
- [74]
- [75] 고혈압 치료제 임상시험 가이드라인을 참고할 때 고혈압 치료제의 유효성은 일반적으로 혈압 강하 효과 평가 시 치료 전, 후 좌위 수축기 혈압의 변화량을 우선적으로 일차 평가 항목으로 평가하고, 치료 전·후 좌위 이완기 혈압의 변화량을 이차 평가 항목으로 평가될 수 있다.
- [76] 본 명세서에서 고혈압 치료 반응 정도는 혈압의 정상화 비율 즉, 혈압 조절률(Control rate)(치료 후 수축기 혈압 140 mmHg 미만 및 이완기 혈압 90 mmHg 미만인 시험 대상자 비율)(sitSBP < 140mmHg 및 sitDBP < 90mmHg 시험대상자 비율)로 평가될 수 있다.
- [77] 또한, 본 명세서에서 고혈압 치료 반응 정도는 혈압 반응율(Responder rate)(치료 후 기저치 대비 수축기 혈압 20 mmHg 이상 감소 또는 이완기 혈압 10 mmHg 이상 감소된 시험대상자 비율)(기저치 대비 sitSBP 감소량 $\geq$ 20mmHg 또는 sitDBP 감소량 $\geq$ 10mmHg 시험대상자 비율)로 평가될 수 있다.
- [78] 또한, 본 명세서에서 고혈압 치료제의 유효성은 맥압(pulse pressure) 변화량, 예를 들어 평균 맥압 변화량(평균 sitSBP - sitDBP)에 기초하여 평가될 수 있다.
- [79]
- [80] 일 구체예에 따른 저용량 약제학적 복합제제는 좌위 수축기 혈압의 변화량 및/또는 좌위 이완기 혈압의 변화량을 감소시킬 수 있고, 이와 동시에 또는 선택적으로 맥압 변화량을 감소시킬 수 있다.
- [81] 일 구체예에 따른 상기 저용량 약제학적 복합제제는 경증 고혈압 내지는 중등증 정도의 고혈압을 가진 개체에서 안전하고도 신속하고 충분하게 혈압

상승을 억제하고, 혈압 강하 효과를 나타낼 수 있다.

- [82] 일 구체예에 따른 상기 저용량 약제학적 복합제제는 고혈압 치료를 위한 초기 요법으로 사용될 수 있다.
- [83] 일 구체예에 따른 상기 저용량 약제학적 복합제제는 위약과 대비하여 우월한 혈압 개선 효과를 보이고, 아미노디핀 5 mg 또는 10 mg을 투여하거나, 또는 로사르탄 100 mg을 투여 시와 유사한 혈압 개선 효과를 보일 수 있다.
- [84]
- [85] 일 구체예에 따른 저용량 약제학적 복합제제는 경증 고혈압 내지 중등증 고혈압의 치료에 효과적으로 사용될 수 있다.
- [86] 본 명세서에서 경증 고혈압은 수축기 혈압(mmHg)이 140이상 160미만 및/또는 이완기 혈압(mmHg)이 90이상 100미만인 경우를 말한다. 본 명세서에서 중등증 고혈압은 수축기 혈압(mmHg)이 160이상 180미만 및/또는 이완기 혈압(mmHg)이 100이상 110미만인 경우를 말한다.
- [87] 일 구체예에 따른 상기 저용량 약제학적 복합제제는 수축기 혈압(mmHg)이 140이상 180미만 및/또는 이완기 혈압(mmHg)이 90이상 110미만인 개체의 혈압을 효과적으로 개선할 수 있고, 위험성 대비 유익성이 우수할 수 있다. 예를 들어, 상기 복합제제는 수축기 혈압(mmHg)이 140이상 179이하 및/또는 이완기 혈압(mmHg)이 90이상 109이하인 개체의 혈압을 효과적으로 개선할 수 있다.
- [88] 일 구체예에서 경증 고혈압 내지 중등증 고혈압은 2018년 유럽고혈압학회(ESH) 가이드라인에 따른 때 고혈압 1기 내지 2기를 포함할 수 있다.
- [89] 일 구체예에 따른 저용량 약제학적 복합제제는 ESH(2018) 가이드라인에 따른 고혈압 1기(Grade 1) 또는 2기(Grade 2)의 치료에 효과적으로 사용될 수 있다.
- [90] 본 명세서에서 고혈압 1기는 수축기 혈압(mmHg)이 140이상 159이하 및/또는 이완기 혈압(mmHg)이 90이상 99이하인 경우를 말한다. 본 명세서에서 고혈압 2기는 수축기 혈압(mmHg)이 160이상 179이하 및/또는 이완기 혈압(mmHg)이 100이상 109이하인 경우를 말한다.
- [91] 일 구체예에 따른 상기 저용량 약제학적 복합제제는 수축기 혈압(mmHg)이 140이상 179이하 및/또는 이완기 혈압(mmHg)이 90이상 109이하인 개체의 혈압을 효과적으로 개선할 수 있다. 예를 들어, 상기 복합제제는 수축기 혈압(mmHg)이 140이상 159이하 및/또는 이완기 혈압(mmHg)이 90이상 99이하인 개체의 혈압을 효과적으로 개선할 수 있다. 일 구체예에 따른 저용량 약제학적 복합제제는 좌위 수축기 혈압(sitSBP)이 160 mmHg 미만인 개체의 혈압을 효과적으로 개선할 수 있다.
- [92] 일 구체예에 따른 저용량 약제학적 복합제제는 경증 고혈압 내지 중등증 고혈압 환자를 위한 효과적인 초기 요법 치료제를 제공할 수 있다.
- [93] 일 구체예에 따른 저용량 약제학적 복합제제는 좌위 수축기 혈압(sitSBP)이 160 mmHg 미만인 고혈압에 효과적일 수 있다. 상기 복합제제는 sitSBP가 160 mmHg

- 미만인 개체에서 용량에 따라 비례적으로 증가된 혈압감소량을 나타낼 수 있다.
- [94] 상기 저용량 약제학적 복합제제는 상기 언급된 함량의 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 로사르탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 및 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 포함하는 고정용량 복합제형(fixed-dose combination formulation)으로 제제화될 수 있다. 상기 복합제제는 투여량에 따라 1일 1회 내지 수회 예를 들어, 1회 또는 3회 투여할 수 있다.
- [95] 일 구체예에 있어서, 상기 저용량 약제학적 복합제제는 1일 1회 투여용일 수 있다. 상기 복합제제는 1일 1회 투여함에 따라 환자 편의와 복약 순응도를 향상시킴과 아울러, 혈압강하 효과 면에서 최적의 약리학적 임상효과를 제공할 수 있다. 상기 복합제제는 투여 받을 대상의 병리 상태 및 그 심각도 등을 고려하여 적어도 4 주 또는 8주 동안, 또는 그 이상이나 이하로 투여될 수 있다.
- [96]
- [97] 상기 저용량 약제학적 복합제제에서 암로디핀, 로사르탄, 또는 클로르탈리돈의 약제학적 허용가능한 염은 당해 기술분야에서 통상적인 방법에 따라 제조된 염을 의미하며, 이러한 제조방법은 당업자에게 공지되어 있다. 구체적으로, 상기 약제학적으로 허용 가능한 염은 약리학적 또는 생리학적으로 허용되는 무기산과 유기산 및 염기로부터 유도된 염을 포함하지만 이것으로 제한되지는 않는다. 예를 들어, 적합한 산의 예로는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 툴루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산, 카르복실산, 베실산, 캄실산 등을 포함할 수 있다. 적합한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속, 예를 들어, 나트륨, 또는 칼륨, 알칼리 토금속, 예를 들어, 칼슘, 마그네슘을 포함할 수 있으며 이에 제한되지 않는다.
- [98] 상기 암로디핀의 약제학적으로 허용가능한 염은 약제학적으로 허용가능한 음이온을 함유하는 비독성 산부가염을 형성하는 산으로부터 형성된 것으로서, 예를 들어, 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 인산염, 아세트산염, 말레산염, 푸마르산염, 락트산염, 주석산염, 구연산염, 글루코네이트, 베실레이트 및 캄실레이트 등을 들 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 예를 들어, 암로디핀 베실레이트염 또는 캄실레이트염을 사용할 수 있다. 상기 암로디핀은 암로디핀 라세미체 및 (S)-암로디핀을 포함한다. 상기 로사르탄의 약제학적으로 허용가능한 염은 바람직하게는 예를 들어 로사르탄 칼륨염을 사용할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [99] 일 구체예에서, 상기 복합제제는 암로디핀 캄실레이트(amlodipine camsylate), 로사르탄 칼륨(losartan potassium), 및 클로르탈리돈(chlorthalidone)을 포함할 수 있다.
- [100] 일 구체예에서, 상기 복합제제는 암로디핀 베실레이트(amlodipine besylate),

로사르탄 칼륨, 및 클로르탈리돈을 포함할 수 있다.

[101]

[102] 상기 저용량 약제학적 복합제제는 경구 사용 예컨대 산제, 정제, 캡슐제, 수성 또는 유성 현탁액, 유액 또는 분산성 분말 또는 과립, 비경구 투여 예컨대 정맥내, 피하내, 근육내 또는 혈관내 투여하기 위한 멸균 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액, 국소 사용에 적합한 형태 예컨대 크림, 젤 또는 연고제, 또는 직장 투여용 좌제로서 존재할 수 있다.

[103] 일 구체예에서, 상기 저용량 약제학적 복합제제는 정제, 캡슐제, 또는 캐플릿(caplet) 형태로 제형화될 수 있다. 일 구체예에서, 상기 복합제제는 단층정이다.

[104] 본 명세서에서 사용된 용어 "정제"는 모든 모양 및 크기의 압축된 제약 투여 형태를 포함하는 것을 지칭한다.

[105] 본 명세서에서 사용된 용어 "이층정"은 다른 두 가지 이상의 성분이 구획을 분리하여 두 개의 층에 독립적으로 존재하는 정제를 의미한다.

[106] 본 명세서에서 사용된 용어 "단층정"은 다른 두 가지 이상의 성분이 한 개의 층에 혼합되어 존재하는 정제를 의미한다. 일 구체예에 따른 단층정 복합제제에서 암로디핀, 클로르탈리돈 및 로사르탄은 구획을 분리하여 존재하지 않고 동일한 하나의 층에 존재할 수 있다. 상기 용어 단층정은 두 가지 이상의 성분이 구획을 분리하여 서로 다른 층에 독립적으로 존재하는 이층정, 삼층정 등의 다층정과 구분되어 사용된다.

[107] 일 구체예에 따른 약제학적 복합제제는 단층정이며, 상기 로사르탄의 겔화 또는 이로 인한 용출 저하 또는 유연물질 발생 등의 문제점을 일으키지 않는다.

[108]

[109] 암로디핀, 클로르탈리돈 및 로사르탄을 포함하는 복합 제제를 제조할 경우 로사르탄의 겔화(gelation)가 문제될 수 있다. 로사르탄은 정제수, pH 4.0, pH 6.8 등의 비교적 높은 pH에서 용출되는 경우에는 매우 양호한 용출 패턴을 나타낸다. 하지만, 로사르탄은 낮은 pH(예를 들어 pH 1.2, pH 2.0 등)에서는 겔화가 되어 천천히 용출된다. 이러한 현상은 경구제제의 복용시 제일 처음 봉해 및 용출이 일어나는 곳이, 낮은 pH의 소화액이 분비되는 위라는 점에서 제제의 용출률에 큰 영향을 미치며, 나아가 약물의 생체 내 흡수에도 영향을 줄 수 있다. 또한, 상기와 같이 로사르탄이 겔화됨에 따라 로사르탄과 혼합된 암로디핀과 클로르탈리돈 역시 겔 내부에 갇혀 용출이 저하되는 문제가 발생한다.

[110] 그런데 로사르탄을 저용량, 예를 들어 로사르탄 자유 산 형태로 환산했을 때 30 mg 이하, 예컨대 7 내지 30 mg로 포함하는 복합제제에서는 상기 로사르탄의 겔화로 인한 용출 저하가 발생하지 않을 수 있다.

[111] 이에 따라, 암로디핀, 클로르탈리돈 및 로사르탄을 저용량으로 포함하는 단층정 복합제제는 이와 같은 겔화 문제를 일으키지 않으면서도 개선된 용출률, 안정성 및 생산성을 나타낸다.

- [112] 따라서, 일 구체예에 따른 저용량 단층정 약제학적 복합제제는 함유 약물 성분의 용출률, 함량균일성, 보관 안전성, 타정 속도, 생산성을 개선할 수 있다.
- [113] 일 구체예에 따른 저용량 단층정 약제학적 복합제제는 암로디핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 혼합과립부로 포함한다.
- [114] 상기 단층정 약제학적 복합제제는 유효성분을 혼합과립부 중에 포함하며, 유효성분을 분리과립부 중에 포함하여 이층정 또는 단층정으로 하는 경우와 비교하여도 유효성분의 용출률 저하 또는 유연물질의 증가를 나타내지 않고, 암로디핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 용출률 및 복합제제의 안정성이 우수하다.
- [115]
- [116] 일 구체예에서, 심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 단층정 복합제제의 총 중량은 350 mg 이하일 수 있다. 일 구체예에서, 상기 복합제제의 총 중량은 330 mg 이하, 300 mg 이하, 200 mg 이하, 170 mg 이하, 또는 165 mg 이하 일 수 있다. 상기 복합제제의 총 중량을 330 mg 이하, 300 mg 이하, 200 mg 이하, 170 mg 이하, 또는 165 mg 이하로 함에 따라 보다 개선된 암로디핀, 클로르탈리돈 및 로사르탄의 용출률을 나타낼 수 있다.
- [117] 상기 복합제제의 총 중량은 42 mg 이상, 40 mg 이상, 50 mg 이상, 60 mg 이상, 70 mg 이상, 또는 80 mg일 수 있다.
- [118] 일 구체예에서, 심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 단층정 복합제제의 총 중량이 70 mg 이상 350 mg 이하일 수 있다.
- [119] 복합제제의 총 중량을 상기 언급된 범위로 함에 따라 유효성분의 용출률이 향상될 수 있으며, 이와 동시에 제제 균일성을 확보할 수 있고, 우수한 품질로 복합제제를 제조할 수 있다.
- [120]
- [121] 일 구체예에서, 복합제제 중 유효성분으로서 암로디핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염의 총 중량이 15 mg 이상일 수 있다.
- [122] 복합제제 중 유효성분의 총 중량을 상기 언급된 범위로 함에 따라 유효성분의 용출률이 향상될 수 있으며, 이와 동시에 제제 균일성을 확보할 수 있고, 우수한 품질로 복합제제를 제조할 수 있다.
- [123]
- [124] 일 구체예에서, 복합제제 총 중량을 기준으로 상기 유효성분은 10% 이상으로 포함될 수 있다.
- [125] 일 구체예에서, 복합제제 총 중량을 기준으로 상기 유효성분은 20% 이상으로

포함될 수 있다.

- [126] 복합제제 중 상기 유효성분을 상기 언급된 중량 범위로 포함함에 따라 용출률이 향상될 수 있고, 우수한 품질로 복합제제를 제조할 수 있다.
- [127]
- [128] 일 구체예에서, 붕해제를 더 포함하고, 이 때 붕해제의 함량은 복합제제 총 중량을 기준으로 1 내지 15%일 수 있다.
- [129] 복합제제 총 중량을 기준으로 붕해제를 1% 미만으로 포함할 때는 빠른 용출 양상을 달성할 수 없고, 15%를 초과할 때는 제제의 안정성이 저하되는 반면에, 붕해제를 복합제제 총 중량을 기준으로 1 내지 15%로 포함함에 따라 원하는 용출률 및 제제 안정성을 달성할 수 있다.
- [130] 일 구체예에서, 붕해제를 더 포함하고, 이 때 붕해제의 함량은 복합제제 총 중량을 기준으로 2% 이상, 3% 이상, 4% 이상, 또는 5% 이상일 수 있다.
- [131] 일 구체예에서, 붕해제를 더 포함하고, 이 때 붕해제의 함량은 복합제제 총 중량을 기준으로 4 내지 15%일 수 있다.
- [132] 일 구체예에서, 붕해제를 더 포함하고, 이 때 붕해제의 함량은 복합제제 총 중량을 기준으로 4.5 내지 10%일 수 있다.
- [133] 일 구체예에서, 붕해제를 더 포함하고, 이 때 붕해제의 함량은 복합제제 총 중량을 기준으로 9 내지 15%일 수 있다.
- [134] 복합제제 중 붕해제를 상기 언급된 중량 범위로 포함함에 따라 용출률이 향상될 수 있고, 우수한 품질로 복합제제를 제조할 수 있다.
- [135]
- [136] 일 구체예에서, 상기 복합제제는 희석제, 붕해제, 활택제, 및 이들의 조합 중에서 선택되는 약제학적 첨가제를 더 포함할 수 있다.
- [137] 일 구체예에서, 상기 희석제는 미결정 셀룰로오스, 전분, 전호화전분, 제2인산칼슘, 락토오스, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스 및 이들의 조합 중에서 선택되는 어느 하나일 수 있다.
- [138] 일 구체예에서, 상기 붕해제는 크로스포비돈, 크로스카르멜로즈 나트륨, 전분 글리콘산 나트륨, 전분, 전호화전분 또는 이들의 조합 중에서 선택되는 어느 하나일 수 있다.
- [139] 일 구체예에서, 상기 활택제는 스테아르산 마그네슘, 팔미트산, 활석(탈크), 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 아연, 스테아르산 칼슘 또는 이들의 조합 중에서 선택되는 어느 하나일 수 있다.
- [140] 일 구체예에서, 상기 복합제제는 결합제를 더 포함할 수 있다.
- [141] 일 구체예에서, 결합제는 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 젤라틴, 아카시아 검 및 이들의 조합 중에서 선택되는 어느 하나일 수 있다.
- [142]
- [143] 일 구체예에서, 복합제제 중 암로디핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한

염은 0.1 내지 7 중량%로 포함할 수 있다. 예를 들어, 0.5 내지 3 중량%로 포함할 수 있다.

- [144] 일 구체예에서, 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염은 0.3 내지 9 중량%로 포함할 수 있다. 예를 들어, 1 내지 5 중량%로 포함할 수 있다.
- [145] 일 구체예에서, 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 1 내지 40 중량%로 포함할 수 있다. 예를 들어, 5 내지 20 중량%로 포함할 수 있다.
- [146] 일 구체예에서, 희석제는 40 내지 95 중량%로 포함할 수 있다. 예를 들어, 50 내지 90 중량%로 포함할 수 있다.
- [147] 일 구체예에서, 붕해제는 1 내지 20 중량%로 포함할 수 있다. 예를 들어, 1.5 내지 15 중량%로 포함할 수 있다.
- [148] 일 구체예에서, 활택제는 0.1 내지 2 중량%로 포함할 수 있다. 예를 들어, 0.5 내지 1.5 중량%로 포함할 수 있다.
- [149] 일 구체예에서, 결합제는 0 내지 10 중량%로 포함할 수 있다. 예를 들어, 0.1 내지 10 중량%로 포함할 수 있다. 예를 들어, 0.5 내지 5 중량%로 포함할 수 있다.
- [150] 상기 복합제제는 필요에 따라 pH조절제, 현탁화제, 보존제, 착향제, 착색제, 감미제, 흡착제, 가용화제 등을 더 포함할 수 있다. 상기 첨가제의 함량은 본 발명에서 특별히 제한되지 않고 필요에 따라 적절히 조절될 수 있다.
- [151]
- [152] 일 구체예에서, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 제외한 희석제 대 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스의 중량비가 6:1 내지 1:1가 되도록 희석제를 포함할 수 있다.
- [153] 일 구체예에서, 희석제로 미결정 셀룰로오스 및 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 더 포함하고, 이 때 미결정 셀룰로오스 대 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스의 중량비가 2:1 내지 1:1일 수 있다.
- [154] 예를 들어, 상기 중량비는 6:1 내지 1:1, 5:1 내지 1:1, 4:1 내지 1:1, 또는 2:1 내지 1.5:1 일 수 있다.
- [155] 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 상기 함량 범위로 사용할 경우 향상된 타정성과 용출율을 나타낼 수 있다. 구체적으로는 정제의 흐름성 및 타정성을 높이고, 클로르탈리돈의 용출률을 개선할 수 있다.
- [156] 상기 함량 범위보다 적을 경우 타정 작업 시 타정 장애가 발생하고, 상기 함량 범위보다 많으면 필요 이상으로 큰 제형이 만들어지는 문제가 발생한다.
- [157] 따라서, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 제외한 희석제 대 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 예를 들어 미결정 셀룰로오스 대 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 전술한 함량 범위로 사용함으로써 품질이 개선된 정제의 제조가 가능해진다.
- [158]
- [159] 일 구체예에서, 유효성분으로서 암로디핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 로사르탄 또는

이의 약제학적으로 허용가능한 염의 총 중량 대 희석제를 중량비 1:2 내지 1:9로 더 포함할 수 있다.

- [160] 복합제제 중 유효성분 및 희석제를 상기 중량비로 포함함에 따라 유효성분의 용출률이 향상될 수 있고, 우수한 품질로 복합제제를 제조할 수 있다.
- [161]
- [162] 일 구체예에서, 상기 단층정 복합제제는 경구의약품 용출규격 설정 가이드라인에 따라 용출시험시, 30분 이내에 유효성분의 용출률이 각각 80% 이상일 수 있다.
- [163] 일 구체예에서, 상기 복합제제는 경구의약품 용출규격 설정 가이드라인에 따라 용출시험시, 30분 이내에 암로디핀의 용출률이 80% 이상일 수 있다.
- [164] 일 구체예에서, 상기 복합제제는 경구의약품 용출규격 설정 가이드라인에 따라 용출시험시, 30분 이내에 클로르탈리돈의 용출률이 80 % 이상일 수 있다.
- [165] 일 구체예에서, 상기 복합제제는 경구의약품 용출규격 설정 가이드라인에 따라 용출시험시, 30분 이내에 로사르탄의 용출률이 80 % 이상일 수 있다.
- [166] 일 구체예에서, 상기 단층정 복합제제는 미국 약전 용출 시험 항목 패들법에 따라 100 ± 5 rpm, 37 ± 0.5 °C, 0.01 M 염산용액, 900 mL에서 용출 시험 시, 30분 이내 암로디핀의 용출률이 80 % 이상일 수 있다.
- [167] 일 구체예에서, 상기 단층정 복합제제는 미국약전 클로르탈리돈 타블렛 항의 용출 시험 항목에 따라 패들법으로 $75 \text{ rpm} \pm 2 \text{ rpm}$, 37 ± 0.5 °C, 정제수 900 mL에서 용출 시험 시, 30분 이내에 클로르탈리돈의 용출률이 80 % 이상일 수 있다.
- [168] 일 구체예에서, 상기 단층정 복합제제는 미국약전 로사르탄 칼륨 타블렛 항의 용출 시험 항목에 따라 패들법으로 $75 \text{ rpm} \pm 2 \text{ rpm}$, 37 ± 0.5 °C, 정제수 900 mL에서 용출 시험 시 용출시험시, 30분 이내 로사르탄의 용출률이 80 % 이상일 수 있다.
- [169] 상기 복합제제는 미국약전 용출 시험 항목의 패들법에 따라 용출 시험 시, 각 유효성분의 용출률이 30분 이내에 85 % 이상, 일 구체 예에서 15분 이내에 용출률이 85 % 이상일 수 있다.
- [170]
- [171] 일 구체예에서, 상기 단층정 중에 암로디핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염은 하나의 혼합부 또는 과립부 중에 존재할 수 있다.
- [172] 상기 복합제제에서 암로디핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 하나의 혼합부 또는 과립부 중에 포함하는 경우, 상기 약물을 분리된 혼합부 또는 과립부 중에 포함하는 경우 보다 최대 타정 속도, 타정 공정 수율이 높고, 함량 균일성이 우수하다.

[173]

[174] 상기 복합제제는 암로디핀 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 및 로사르탄 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염과, 약제학적 첨가제 예컨대 희석제 및 붕해제를 혼합하여 혼합부로 할 수 있다. 상기 혼합부는 통상의 과립화 방법, 예를 들어 압축과립법에 의해 과립화 후 타정될 수 있다. 다른 구체예에서, 상기 혼합부는 롤러압축공정을 거친 과립형태일 수 있다. 상기 압축과립화된 혼합부를 활택제와 혼합하여 최종과립부로 할 수 있다.

[175] 상기 혼합부 또는 최종과립부를 단층정으로 타정하는 경우, 암로디핀, 클로르탈리돈 및 로사르탄의 용출률이 우수하며, 로사르탄의 겔화 없이 원하는 용출양상을 나타내며, 복합제제의 안정성이 우수하다.

[176] 또한, 상기 복합제제를 단층정으로 타정하는 경우 이중층으로 타정하는 경우보다 최대 타정 속도, 타정 공정 수율이 높고, 함량 균일성이 우수하다.

[177]

[178] 상기 복합제제 중 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적 허용 가능한 염의 입도(D90)는 약 0.5 내지 50 μm , 예를 들어 0.5 내지 25 μm , 또는 예를 들어 0.5 내지 10 μm 일 수 있다. 클로르탈리돈의 입자를 상기와 같이 미분화 할 경우, 유효성분의 용출율, 함량 균일성 및 열 안정성을 향상시킬 수 있다. 상기 입도는 Mie 이론에 의거한 레이저 회절·산란법에 의거하여 시판의 장치를 이용하여 행할 수 있다. 예를 들면, HELOS (Helium-neon Laser for Optical Spectrometry, Sympatec사) 레이저 회절 장치 등의 시판의 장치를 이용하여 측정할 수 있다. 이 장치는 헬륨-네온 레이저빔을 입자에 조사하면 산란이 일어나 디텍터에 광 산란 패턴이 나타나고, 이 광 산란 패턴을 Mie 이론에 따라 해석함으로써 입자 지름 분포를 구하는 것일 수 있다.

[179] 상기 복합제제 제조에서의 입도 조절 방법은 특별히 제한되지 않으며 당 업계에 공지된 방법을 적절히 선택할 수 있다. 구체적으로, 상기 클로르탈리돈은 제트 밀(Jet mill), 해머 밀(hammer mill), 볼 밀(ball mill), 플루이드 에너지 밀(fluid energy mill) 등 입자를 미분화할 수 있는 통상의 밀을 사용하여 분쇄할 수 있다. 또한, 체(sieve)를 사용하여 수행되는 체과법 또는 기류 분급(air current classification) 등의 분급법(size classification method)이 사용하여 약물의 입도를 세분화할 수 있다.

[180]

[181] 다른 일 양상은 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 및 로사르탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 저용량으로 단층정에 포함하는 심혈관계 질환의 예방 또는 치료용 약제학적 복합제제의 제조방법을 제공한다.

[182] 상기 제조방법은 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 혼합하는 단계를 포함한다. 상기 제조방법은, 암로디핀 자유 염기 형태로 환산했을 때 0.5 내지 5

mg의 양에 해당하는 암로디핀 또는 이의 약제학적 가능한 염, 클로르탈리돈 자유 염기 형태로 환산했을 때 1 내지 7 mg의 양에 해당하는 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적 허용 가능한 염, 로사르탄 자유 산 형태로 환산했을 때 7 내지 30 mg의 양에 해당하는 로사르탄 또는 이의 약제학적 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 혼합하는 단계를 포함할 수 있다.

- [183] 상기 제조방법은, 암로디핀 자유 염기 형태로 환산했을 때 0.8 내지 3 mg의 양에 해당하는 암로디핀 또는 이의 약제학적 가능한 염, 클로르탈리돈 자유 염기 형태로 환산했을 때 2 내지 7 mg의 양에 해당하는 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적 허용 가능한 염, 로사르탄 자유 산 형태로 환산했을 때 7 내지 30 mg의 양에 해당하는 로사르탄 또는 이의 약제학적 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 혼합하는 단계를 포함할 수 있다.
- [184] 상기 제조방법은, 암로디핀 자유 염기 형태로 환산했을 때 1 내지 3 mg의 양에 해당하는 암로디핀 또는 이의 약제학적 가능한 염, 클로르탈리돈 자유 염기 형태로 환산했을 때 3 내지 7 mg의 양에 해당하는 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적 허용 가능한 염, 로사르탄 자유 산 형태로 환산했을 때 10 내지 30 mg의 양에 해당하는 로사르탄 또는 이의 약제학적 허용 가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 혼합하는 단계를 포함할 수 있다.
- [185] 상기 제조방법은 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 로사르탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 및 약제학적으로 허용가능한 첨가제를 혼합하여 혼합물로 하는 단계 (1),
- [186] 상기 혼합물을 과립화하여 과립부를 제조하는 단계 (2);
- [187] 상기 과립부를 약제학적으로 허용가능한 첨가제와 혼합하여 최종과립부로 하는 단계 (3); 및
- [188] 상기 최종과립부를 타정하여 단층정을 제조하는 단계 (4)를 포함할 수 있다.
- [189] 상기 단계 (1)에서 혼합되는 약제학적 허용가능한 첨가제는 희석제, 붕해제, 및 이들의 조합을 포함할 수 있다.
- [190] 상기 단계 (2)에서 혼합되는 약제학적 허용가능한 첨가제는 활택제를 포함할 수 있다.
- [191]
- [192] 다른 일 양상은 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 및 로사르탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 저용량으로 단층정에 포함하는 포함하는 복합제제를 투여함에 따른 초기 심혈관계 질환의 치료 방법을 제공한다.
- [193] 일 구체예에 따른 치료 방법은 경증 고혈압 내지 중등증 고혈압 치료에 대한 초기 요법으로서 효과적일 수 있다.
- [194] 상기 복합제제 또는 조성물에 포함되는 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 및 로사르탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염은 개체 또는 환자의 치료 또는 예방에 유효한

양으로서, 목적하는 바에 따라 경구 또는 비경구의 다양한 투여방법으로 투여할 수 있다. 상기 투여 방법은 특정 개체 또는 환자에 대한 투여 용량은 환자의 체중, 연령, 인종, 성별, 건강 상태, 식이, 투여 시간, 투여 방법, 질환의 중증도 등의 여러 관련 인자에 비추어 결정되어야 하는 것이고 전문가에 의해 적절히 가감될 수 있는 것으로 이해되어야 하며, 상기 투여량은 어떠한 면으로든 본 발명의 범위를 한정하기 위한 것은 아니다. 관련 기술 분야의 통상의 기술을 갖는 의사는 사용되는 화합물의 투여량을 필요에 따라 용이하게 결정 및 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사는 제약 조성물에 사용되는 본 발명의 화합물의 용량을 목적하는 치료효과를 달성하는데 요구되는 것보다 낮은 수준에서 출발하여, 목적하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시킬 수 있다.

[195]

[196] 본 명세서에서 사용된 용어 “치료”는 질병의 치료(treatment), 개선(improvement), 완화(amelioration) 또는 관리(management)를 모두 포함하는 개념으로서 사용된다. 본 명세서에서 용어 “치료하는” 또는 “치료”는 질환을 저해하는 것, 예를 들어, 질환, 병태 또는 장애의 병리 또는 징후를 경험하거나 또는 나타내는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 저해하는 것, 병리 및/또는 징후의 추가적인 발생을 막는 것, 질환을 개선시키는 것, 또는 병리 및/또는 징후를 반전시키는 것, 예컨대 질환 중증도를 감소시키는 것을 말한다.

[197] 본 명세서에서 사용된 용어 “예방하는” 또는 “예방”은 질환을 예방하는 것, 예를 들어 질환, 병태 또는 장애의 성향이 있을 수 있지만 질환의 병리 또는 징후를 아직 경험하지 않았거나 나타내지 않는 개체에서 질환, 병태 또는 장애를 예방하는 것을 말한다.

[198] 본 명세서에서 사용된 용어 “개체” 또는 “환자”는 포유류, 예를 들어, 마우스, 래트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류 및 인간을 포함하는 임의의 동물을 말한다.

[199]

[200] 일 구체예에 따른 치료방법에서 상기 암로디핀 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 클로르탈리돈 또는 이의 약제학적 허용가능한 염, 및 로사르탄 또는 이의 약제학적 허용가능한 염을 포함하는 하나의 단일 제형으로 투여되거나, 각각을 개별적으로 포함하는 복수 제형으로 투여될 수 있다. 상기 성분들은 하나의 단일 투여형으로 존재하거나, 각각 개별 투여형으로 존재하여 병용 투여될 수 있다. 상기 단일 투여형 또는 개별 투여형은 정제 또는 캡슐 형태일 수 있다. 예를 들어, 개별 투여형으로 존재하여 투여될 경우 상이한 경로로 투여될 수 있다. 상기 활성 성분의 투여가 순차적이거나 개별적일 경우, 제 2 성분을 투여하는데 있어서의 지연이 바람직하게는, 예를 들면, 병용 요법의 이로운 효과를 손상시키지 않아야 한다. 이러한 맥락에서, 순차 투여는 또한 (제한되지 않고), 예를 들면, 활성 성분의 교호 투여를 포함할 수 있다.

[201] 일 구체예에 따른 치료방법에서 약물의 투여량은 투여 받을 대상의 연령, 성별,

체중, 병리 상태 및 그 심각도, 투여 경로 또는 처방자의 판단에 따라 달라질 수 있다. 이러한 인자에 기초한 적용량의 결정은 당업자의 수준 내에 있다. 또한, 필요에 따라 하나 이상의 다른 심혈관계 질환 예방 또는 치료용 의약품과 병용하여 투여될 수 있다.

[202]

[203] 본 명세서에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 또한, 본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와 유사하거나 동등한 것들도 본 명세서의 범주에 포함된다.

[204] 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 전체가 본 명세서에 참고로 통합된다. 본 명세서에 기재된 수치는 명시하지 않아도 "약"의 의미를 포함하는 것으로 간주하며, 본 명세서에서 사용된 용어, "약"은 언급하는 값이 어느 정도 변할 수 있다는 것을 의미한다. 예를 들어, 상기 값은 10%, 5%, 2%, 또는 1%로 변할 수 있다. 예를 들어, "약 5"는 4.5 및 5.5 사이, 4.75 및 5.25 사이, 또는 4.9 및 5.1 사이, 또는 4.95 및 5.05 사이의 임의의 값을 포함하는 것을 의미한다. 본 명세서에서 용어 "내지"를 이용하여 표시된 수치 범위는 용어 "내지" 전과 후에 기재되는 수치를 각각 하한 및 상한으로서 포함하는 범위를 말한다. 본 명세서에서 사용된 용어, "가진다", "가질 수 있다", "포함한다", 또는 "포함할 수 있다" 등의 표현은 해당 특징(예: 수치, 또는 성분 등의 구성요소)의 존재를 가리키며, 추가적인 특징의 존재를 배제하지 않는다.

[205]

[206] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의거하여 상세하게 설명하고자 한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

[207]

[208] [실시예]

[209] 제조예 1: 시험 대상자 선정 및 임상 시험 의약품의 투여

[210]

[211] **1. 시험 대상자의 선정**

[212] 하기 선정 기준 및 제외 기준에 기초하여 시험 대상자를 선정하였다.

[213] **(1) 선정 기준**

[214] 1) 만 19세 이상의 본태성 고혈압 환자

[215] 2) 임상시험의 과정을 이해하고, 동의서에 서명한 시험대상자

[216] 3) 제1차 방문(Visit 1) 및 제2차 방문(Visit 2)에서 측정한 평균 혈압이 $140 \text{ mmHg} \leq \text{sitSBP} < 180 \text{ mmHg}$ 이면서 $\text{sitDBP} < 110 \text{ mmHg}$ 인 환자

[217] 단, 하기 예시한 제외 기준에 기초하여 임상시험계획서에서 설정된 기준에 따라 임상시험에 적절하지 않은 경우 대상자에서 제외하였다.

[218] **(2) 제외 기준**

- [219] 1) 제1차 방문에서 양쪽 팔에서 측정한 혈압의 평균값의 차이가 sitSBP 20 mmHg 이상이거나 sitDBP 10 mmHg 이상인 환자
- [220] 2) 제1차 방문과 제2차 방문 사이의 평균 sitSBP 차이가 15 mmHg 를 초과하는 환자
- [221] 3) 제1차 방문과 제2차 방문에서 평균 sitSBP가 180 mmHg 이상 또는 평균 sitDBP가 110 mmHg 이상인 환자
- [222] 4) 이차성 고혈압 또는 이차성 고혈압이 의심되는 환자(대동맥축착증, 원발성 알도스테론증, 신동맥협착, 신성고혈압, 갈색세포종, 쿠싱 증후군 등)
- [223] 5) 제1차 방문을 기준으로 2주 이내에 항고혈압 약물을 복용하였거나, 시험기간 중 병용금지약물에 제시된 약물을 복용해야 하는 환자(본문 82 병용약물 및 투여 금지 약물)
- [224] 6) 제1형 당뇨병 환자 또는 조절되지 않는 제2형 당뇨병 환자(제1차 방문에서 HbA1c $\geq$ 9%) 등
- [225]
- [226] **2. 임상시험의약품의 준비 및 투여 방법**
- [227] **(1) 시험용 의약품의 준비**
- [228] 선정된 대상군에 투여할 시험약으로 하기 함량을 포함하는 시험용 의약품을 준비하였다. 경증 고혈압 내지 중등증 고혈압 환자를 대상으로 한 치료제 개발을 위해서는, 적절한 수준의 혈압 감소 효과를 입증할 필요가 있다. 이에 본 발명자들은 안전성과 유효성을 모두 고려하여 적정한 용량의 저용량 복합제제 개발을 위해 아모잘탄플러스™정의 최저 용량인 암로디핀, 로사르탄 및 클로르탈리돈의 각 5/50/12.5mg을 기준으로 주요 성분간 비율을 동일하게 유지한 채 일정한 비율로 감량하여 용량을 탐색하였다. 그 결과 본 발명자들은 다음과 같은 비율의 시험용 의약품을 제시하게 되었다.
- [229] 1) HCP1803-2.5/25/6.25 : 암로디핀 2.5mg, 로사르탄 칼륨 25mg, 클로르탈리돈 6.25mg
- [230] 2) HCP1803-1.67/16.67/4.17 : 암로디핀 1.67mg, 로사르탄 칼륨 16.67mg, 클로르탈리돈 4.17mg
- [231] 3) HCP1803-1.25/12.5/3.13 : 암로디핀 1.25mg, 로사르탄 칼륨 12.5mg, 클로르탈리돈 3.13mg
- [232] **(2) 대조용 의약품(활성대조군)의 준비**
- [233] 대조용 의약품으로는 HGP0904 (노바스크™정 5 mg)(암로디핀으로서 5 mg)(한국화이자제약(주)) 및 코자™정 100 mg (로사르탄 칼륨으로서 100mg)(한국엠에스디(유))를 준비하였다.
- [234] **(3) 위약(Placebo)의 준비**
- [235] 1) HGP0904 (암로디핀 5 mg)의 위약 (흰색의 팔각형 정제)
- [236] 2) HCP1803-1.25/12.5/3.13의 위약 (흰색의 원형 필름코팅정제)
- [237] **(4) 이중눈가림을 위한 DB캡슐 제조**

- [238] 이중눈가림을 확보하기 위하여 (1) 내지 (3)에서 준비된 정제를 DB캡슐 (DB caps® size A; Capsugel, USA)에 포장하여 임상시험을 진행하였다.
- [239] 각 투여군별로 복용하게 되는 DB캡슐의 무게를 유사하게 하기 위해서, 시험약 또는 대조약과 HGP0904의 위약 또는 HCP1803-1.25/12.5/3.13의 위약을 DB캡슐에 함께 충전하였다. 단, 암로디핀 10mg투여군에서는 DB캡슐의 size를 고려하여 HGP0904 2정을 DB capsule에 충전하였다.
- [240] (5) 투여 방법
- [241] 모든 시험대상자들은 2주 간의 도입기(run-in period) 기간 동안, 노바스크정 5mg의 위약 1정을 단일눈가림하여 복용하고, 8주 간의 처리 기간(treatment period) 동안 무작위배정 된 투여군에 따라 임상시험용의약품 1캡슐을 1일 1회 식사와 관계없이 아침에 경구 투여하였다.
- [242]
- [243] 3. 임상시험 계획 및 방법
- [244] 본 임상시험은 다기관 공동, 무작위배정, 이중눈가림, 평행설계방식 임상시험으로 설계되었다.
- [245] 제1차 방문(Visit 1)에서 선정/제외 기준에 적합한 대상자는 2주의 도입기(run-in period)를 진행하며, 식사(식염 섭취량), 흡연, 알코올 섭취, 체중 및 운동량 등을 조절하도록 하였다. 제2차 방문(Visit 2)에서 선정/제외기준에 적합한 환자를 sitSBP 160mmHg를 기준으로 층화하여 7군으로 나누어 1:1:1:1:1:1:1의 비율로 무작위배정하고, 8주 동안 해당하는 임상시험용의약품을 투여하였다. 처리 기간(treatment period) 중 시험대상자는 0주(Visit 2), 4주(Visit 3), 8주(Visit 4)째에 시험기관에 방문하여 유효성 및 안전성 평가를 시행하며, 시험 기간 동안 임상시험용의약품의 용량 조절 없이 같은 치료방법을 유지하였다. 또한 모든 대상자들은 임상시험 전 기간 동안 식사(식염 섭취량), 흡연, 알코올 섭취, 체중 및 운동량 등 혈압 측정 결과에 영향을 미칠 수 있는 생활습관을 일정하게 유지하도록 하였다.
- [246] 도 1은 상술한 임상시험 계획에 따라 임상시험 대상자에게 도입기(run-in period)를 거쳐서 처리 기간(treatment period) 동안 상술한 시험용 의약품(암로디핀 2.5mg, 로사르탄 칼륨 25mg, 클로르탈리돈 6.25mg; 암로디핀 1.67mg, 로사르탄 칼륨 16.67mg, 클로르탈리돈 4.17mg; 또는 암로디핀 1.25mg, 로사르탄 칼륨 12.5mg, 클로르탈리돈 3.13mg), 대조용 의약품(암로디핀 5 mg; 암로디핀 10 mg; 로사르탄 칼륨 100mg), 또는 위약(placebo)을 투여하는 방법을 도시한다.
- [247]
- [248] 4. 임상시험 결과 평가 기준
- [249] 다음과 같은 유효성 및 안전성 평가 항목을 기준으로 임상시험 결과를 평가하였다.
- [250] (1) 유효성 평가

- [251] 1) 1차 유효성 평가 항목
- [252] ① 기저치 대비 8주 후의 평균 sitSBP 변화량
- [253] 2) 2차 유효성 평가 항목
- [254] ① 기저치 대비 4주 후의 평균 sitSBP 변화량
- [255] ② 기저치 대비 4, 8주 후의 평균 sitDBP 변화량
- [256] ③ 4, 8주에서의 혈압 조절률(sitSBP/sitDBP < 140/90mmHg 시험대상자 비율)
- [257] ④ 4, 8주에서의 혈압 반응률 (Responder rate) (기저치 대비 sitSBP/sitDBP 감소량 $\geq 20/10$ mmHg 시험대상자 비율)
- [258] ⑤ 기저치 대비 4, 8주 후의 평균 맥압 변화량 (평균 sitSBP - sitDBP)
- [259] (2) 안전성 평가
- [260] 1) 이상반응
- [261] 2) 활력 징후, 임상실험실검사, 신체 검사, 심전도(electrocardiogram: ECG)
- [262] (3) 용량 선정
- [263] 각 투여군의 유효성과 안전성을 종합적으로 평가하여 제3상 확증시험에 적합한 용량을 선정하였다.
- [264]
- [265] 5. 통계 분석 방법
- [266] 상기 임상시험 평가 항목에 기초하여 얻은 결과 값을 다음과 같은 방법으로 통계 분석하였다. 유효성 평가분석은 모든 분석 대상자군(Full analysis set: FA set 또는 FAS)(무작위 배정된 이후 임상시험용의약품을 1회 이상 복용한 시험대상자 중, 임상시험용의약품을 투여 후 임상시험 종료 시까지 한번이라도 sitSBP를 측정된 시험대상자)을 주 분석대상으로 하고, 계획서 준응 임상시험대상자군(Per protocol set: PP set 또는 PPS)을 보조분석대상으로 하였다.
- [267] (1) 유효성 평가 분석
- [268] 1) 1차 유효성 평가
- [269] ① 기저치 대비 8주 후의 평균 sitSBP 변화량
- [270] 시험군의 기저치 대비 8주 후 sitSBP 변화가 위약대조군에 비해 우월한지를 검정하기 위해 기저치를 공변량(Covariate)으로 하는 공분산분석(ANCOVA)을 실시하였다.
- [271] 2) 2차 유효성 평가
- [272] ① 기저치 대비 8주 후의 평균 sitSBP 변화량
- [273] 기저치 대비 8주 후 sitSBP 변화에 대해 시험군과 대조군을 비교하기 위해 기저치를 공변량 (Covariate)으로 하는 공분산분석 (ANCOVA)을 실시하였다. (1차 평가변수인 시험약과 위약과의 비교 제외)
- [274] ② 기저치 대비 4주 후의 평균 sitSBP 변화량
- [275] 기저치 대비 4주 후 sitSBP 변화에 대해 시험군과 대조군을 비교하기 위해 기저치를 공변량 (Covariate)으로 하는 공분산분석 (ANCOVA)을 실시하였다.
- [276] ③ 기저치 대비 4, 8주 후의 평균 sitDBP 변화량

- [277] 기저치 대비 4, 8주 후 sitDBP 변화에 대해 시험군과 대조군을 비교하기 위해 기저치 및 증화변수를 공변량 (Covariate)으로 하는 공분산분석 (ANCOVA)을 실시하였다.
- [278] ④ 4, 8주에서의 혈압 조절률(sitSBP < 140mmHg 및 sitDBP < 90mmHg 시험대상자 비율)
- [279] 4, 8주 시점의 시험군과 대조군의 혈압조절률을 비교하기 위해 Pearson's chi-square test 또는 Fisher's exact test를 실시하여 투여군간 비교하였다.
- [280] ⑤ 4, 8주에서의 혈압 반응률 (Responder rate) (기저치 대비 sitSBP 감소량 $\geq$ 20mmHg 또는 sitDBP 감소량 $\geq$ 10mmHg 시험대상자 비율)
- [281] 4, 8주 시점의 시험군과 대조군의 혈압반응률을 비교하기 위해 Pearson's chi-square test 또는 Fisher's exact test를 실시하여 투여군간 비교하였다.
- [282] ⑥ 기저치 대비 4, 8주 후의 평균 맥압 변화량(평균 sitSBP - sitDBP)
- [283] 기저치 대비 4, 8주 후 맥압 변화에 대해 시험군과 대조군을 비교하기 위해 기저치 및 증화변수를 공변량(Covariate)으로 하는 공분산분석(ANCOVA)을 실시하였다.
- [284] (2) 안전성 평가 분석
- [285] 안전성 분석은 무작위배정된 이후 임상시험용의약품을 1회 이상 복용한 시험대상자 중, 임상시험용의약품을 복용 후 임상시험 종료 시까지 시험자가 안전성 관련 데이터를 최소한 한번 이상 확인한 시험대상자를 대상으로 하였다.
- [286] 1) 이상반응
- [287] 이상반응이란 임상시험용의약품을 투여한 시험대상자에게 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 증후(sign: 실험실 검사치의 이상), 증상(symptom) 또는 질병을 말하며, 해당 임상시험용의약품과 반드시 인과관계를 가져야 하는 것은 아니다. 시험자는 시험 중 발생하는 모든 이상반응을 기록하고 평가하였다.
- [288] 무작위 배정 전에 발현되었던 이상반응(pre-existing AEs)에 대하여 리스팅으로 제시하였고, 무작위배정 이후 발현된 이상반응(TEAEs; Treatment Emergent Adverse Events)에 대해서는 투여군 별로 그리고, 중대한 이상반응의 여부, 중증도 및 임상시험용의약품과의 연관성에 대하여 시험대상자 수와 발현율(%)을 제시하여 비교 평가하였다.
- [289] 2) 활력징후, 임상실험실검사, 신체검사, 심전도(ECG)
- [290] 각 투여군별로 정상, 임상적으로 유의하지 않은 비정상(NCS), 임상적으로 유의한 비정상(CS)에 대해 시점별로 shift table을 제시하고 McNemar's test를 실시하여 투여 전/후 군내 변화에 대한 통계적 유의성 검정을 실시하였다. 연속형 변수의 경우, 각 측정시점별로 기술통계량(시험대상자 수, 산술평균, 표준편차, 중앙값, 최소값, 최대값)을 제시하였다.
- [291]
- [292] 임상시험예 1: 시험 대상자군에서 저용량 고혈압 치료제를 투여함에 따른 중대한 이상반응 및 약물이상반응의 관찰

- [293] 약물이상반응은 임상시험용 의약품의 임의 용량에서 발생한 모든 유해하고 의도하지 않은 반응으로서 임상시험용 의약품과의 인과관계를 배제할 수 없는 경우를 말한다. 본 임상시험에서는 인과관계가 '있다'고 평가된 이상반응을 약물이상반응으로 분류하였다.
- [294] 중대한 이상반응, 약물이상반응(Serious AE, ADR)이란 임상시험용 의약품의 임의 용량에서 발생한 이상반응 또는 약물이상반응 중에서 다음의 어느 하나에 해당하는 경우를 말한다.
- [295] 1) 사망하거나 생명에 대한 위험이 발생한 경우
- [296] 2) 입원할 필요가 있거나 입원 기간을 연장할 필요가 있는 경우
- [297] 3) 영구적이거나 중대한 장애 및 기능 저하를 가져온 경우
- [298] 4) 태아에게 기형 또는 이상이 발생한 경우
- [299] 5) 1)에서 4)까지의 사례 외에 약물 의존성이나 남용의 발생 또는 혈액질환 등 그 밖에 의학적으로 중요한 상황이 발생하는 사례
- [300] 본 임상시험에 따른 임상시험용 의약품 중 저용량 고혈압 치료제(암로디핀 2.5mg, 로사르탄 칼륨 25mg, 클로르탈리돈 6.25mg; 암로디핀 1.67mg, 로사르탄 칼륨 16.67mg, 클로르탈리돈 4.17mg ; 또는 암로디핀 1.25mg, 로사르탄 칼륨 12.5mg, 클로르탈리돈 3.13mg)의 투여는 임상적으로 유의미한 중대한 이상반응 또는 약물이상반응을 보이지 않았다.
- [301]
- [302] **임상시험예 2: 경증 고혈압 내지 중등증 고혈압 환자에서 저용량 고혈압 치료제를 투여함에 따른 혈압 개선 효과**
- [303] (1) 대상군의 약물 투여 전 혈압 측정
- [304] 시험용 의약품 투여 전 시험대상자 군의 수축기 혈압 및 이완기 혈압을 측정하였다.
- [305] (2) 저용량 고혈압 치료제 투여에 따른 혈압 개선 효과
- [306] 상기 대상군에서 시험용 의약품 투여에 따른 수축기 혈압 및 이완기 혈압을 측정하였고, 대조약 또는 위약을 투여한 결과와 비교하였다. 그 결과, 시험용 의약품으로 준비한 저용량 고혈압 치료제(HCP1803-2.5/25/6.25, HCP1803-1.67/16.67/4.17, HCP1803-1.25/12.5/3.13)는 위약과 대비하여 우월한 혈압 개선 효과를 보였고, 암로디핀 5 mg 또는 10 mg을 투여 시, 또는 로사르탄 100 mg을 투여 시와 유사한 혈압 개선 효과를 보였다. 상기 시험용 의약품은 경증 고혈압 내지 중등증 고혈압 환자에서 과도한 혈압 감소를 나타내지 않음과 동시에 혈압 조절에 충분한 평균 혈압강하 효과를 보여서 안전성 및 내약성이 우수함을 확인하였다. 또한, 상기 대상군에서 시험용 의약품은 대조약 또는 위약 보다 경증 또는 중등증의 고혈압, 예컨대 ESH(2018) 가이드라인에 따른 1기 내지 2기 고혈압에서 위험성 대비 유익성이 우수함을 확인하였다.
- [307]
- [308] **임상시험예 3: 혈압 정상화를 측정**

- [309] 임상시험 의약품으로 저용량 고혈압 치료제(암로디핀 2.5mg, 로사르탄 칼륨 25mg, 클로르탈리돈 6.25mg; 암로디핀 1.67mg, 로사르탄 칼륨 16.67mg, 클로르탈리돈 4.17mg; 또는 암로디핀 1.25mg, 로사르탄 칼륨 12.5mg, 클로르탈리돈 3.13mg)를 투여함에 따라 ESH(2018) 가이드라인에 따른 고혈압 1기 또는 2기를 포함하는, 경증 또는 중등증 고혈압 환자군에서 위약과 대비하여 우월한 혈압 개선 효과를 보였고, 저용량 투여에도 불구하고 상용량의 암로디핀 또는 상용량의 로사르탄 투여 시와 유사한 효과를 보였다. 구체적으로는 대조약으로서 암로디핀 5 mg 또는 10 mg, 또는 로사르탄 100 mg을 투여한 경우와 비교하여, 시험용 의약품으로 준비한 저용량 고혈압 치료제(HCP1803-2.5/25/6.25, HCP1803-1.67/16.67/4.17, HCP1803-1.25/12.5/3.13)는 ESH(2018) 가이드라인에 따른 고혈압 1기 또는 2기를 포함하는 경증 고혈압 내지 중등증 고혈압에서 개선된 혈압 정상화율을 보였다.
- [310]
- [311] <1차 유효성 평가 결과>
- [312] 임상시험예 4: 기저치 대비 8주 후의 평균 sitSBP 변화량
- [313] 기저치 대비 8 주 후의 sitSBP 변화에 대해 시험군과 위약대조군을 비교하기 위하여, 기저치에서의 평균 sitSBP를 공변량으로 보정한 공분산 분석(ANCOVA)을 시행하였다.
- [314] 공분산 분석 결과로 추정된 기저치 대비 8 주 후 sitSBP 변화량의 최소제곱평균 $\pm$ 표준오차 (LS Mean $\pm$ SE)에 대하여 FAS를 기준으로 각 시험군과 위약대조군을 비교한 결과는 다음과 같다.
- [315] 본 임상시험의 일차 유효성 평가 변수인 기저치 대비 8 주 후 sitSBP 변화량의 최소제곱평균 $\pm$ 표준오차(LS Mean $\pm$ SE)는 암로디핀/ 로사르탄 칼륨/클로르탈리돈 1.25/12.5/3.13mg (이하, A/L/C-1.25/12.5/3.13), 암로디핀/로사르탄 칼륨/클로르탈리돈 1.67/16.67/4.17mg (이하, A/L/C-1.67/16.67/4.17), 암로디핀/로사르탄 칼륨/클로르탈리돈 2.5/25/6.25mg (이하, A/L/C-2.5/25/6.25) 투여군이 위약 투여군에 비해 각각 -14.91 ± 3.89 mmHg, -19.49 ± 4.36 mmHg, -17.21 ± 3.60 mmHg 더 컸으며, 이는 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다($p=0.0003$, $p<0.0001$, $p<0.0001$). 이를 통해 시험약 HCP1803의 모든 용량에 대하여 기저치 대비 8 주 후 sitSBP 변화가 위약 대비 우월함을 통계적으로 입증하였다.
- [316]
- [317] <2차 유효성 평가 결과>
- [318] 임상시험예 5: 기저치 대비 8주 후의 평균 sitSBP 변화량
- [319] - 모든 분석 대상자군(FAS)에서 sitSBP 기저치로부터의 변화 측정
- [320] 기저치 대비 8 주 후의 sitSBP 변화에 대해 시험군과 활성대조군을 비교하기 위하여, 기저치에서의 평균 sitSBP를 공변량으로 보정한 공분산 분석(ANCOVA)을 시행하였다.

[321] 공분산 분석 결과로 추정된 기저치 대비 8 주 후 sitSBP 변화량의 최소제곱평균 $\pm$ 표준오차 (LS Mean $\pm$ SE)에 대하여 FAS를 기준으로 각 시험군과 활성대조군을 비교한 결과를 표 2와 도 2에 나타내었다.

[322] [표 2]

[323]

sitSBP (mmHg)	A/L/C (N=35)	A/L/C (N=33)	A/L/C (N=36)	A5 (N=34)	A10 (N=33)	L100 (N=34)	P (N=33)
Baseline							
N	35	33	36	34	33	34	33
MEAN (SD)	154.36(10.30)	153.71(10.05)	155.32(8.67)	154.65(10.31)	154.32(7.43)	154.57(9.75)	153.62(8.86)
MEDIAN	152.50	151.50	153.50	152.75	152.00	153.50	154.00
MIN, MAX	140.50, 178.50	140.00, 177.00	140.00, 177.00	141.00, 178.00	141.50, 171.00	140.50, 178.00	140.50, 171.00
Week 8							
N	35	33	36	34	33	34	33
MEAN (SD)	138.23(13.61)	133.15(15.38)	137.21(13.95)	142.25(15.77)	134.77(12.11)	143.47(16.02)	152.59(20.73)
MEDIAN	136.00	132.00	134.75	140.50	135.00	140.75	148.50
MIN, MAX	115.50, 175.00	112.00, 168.50	121.50, 184.00	103.00, 175.50	107.50, 162.00	114.00, 191.50	117.00, 212.00
Week 8 - Baseline							
N	35	33	36	34	33	34	33
MEAN (SD)	-16.13(13.62)	-20.56(17.87)	-18.11(10.44)	-12.40(13.13)	-19.55(10.67)	-11.10(15.89)	-1.03(18.38)
MEDIAN	-16.50	-22.50	-20.50	-12.50	-19.50	-14.75	-2.50
MIN, MAX	-46.50, 22.00	-57.00, 20.50	-33.00, 7.00	-43.50, 22.00	-44.50, -3.00	-39.00, 21.00	-31.50, 41.00
ANCOVA Result ^{a)}							
LS Mean (SE)	-16.04(2.71)						-1.13(2.79)
LS Mean difference (SE)	-14.91(3.89)						
95% C.I for LS Mean difference	(-22.68, -7.13)						
p-value	0.0003						
ANCOVA Result ^{a)}							
LS Mean (SE)		-20.54(3.08)					-1.05(3.08)
LS Mean difference (SE)		-19.49(4.36)					

[324]

sitSBP (mmHg)	A/L/C (N=35)	A/L/C 1.67/16.67/4.17 (N=33)	A/L/C 2.5/25/6.25 (N=36)	A5 (N=34)	A10 (N=33)	L100 (N=34)	P (N=33)
95% C.I for LS Mean difference p-value	1.25/12.5/3.13	1.67/16.67/4.17 (-28.19,-10.8)	2.5/25/6.25 (N=36)				
ANCOVA Result ^{a)}							
LS Mean (SE)			-18.17(2.48)				-0.96(2.60)
LS Mean difference (SE)			-17.21(3.60)				
95% C.I for LS Mean difference p-value			(-24.40,-10.0)				
ANCOVA Result ^{a)}			<0.0001				
LS Mean (SE)				-12.37(2.75)			-1.05(2.80)
LS Mean difference (SE)				-11.32(3.93)			
95% C.I for LS Mean difference p-value				(-19.17,-3.47)			
ANCOVA Result ^{a)}				0.0054			
LS Mean (SE)					-19.53(2.64)		-1.04(2.64)
LS Mean difference (SE)					-18.49(3.73)		
95% C.I for LS Mean difference p-value					(-25.95,-11.0)		
ANCOVA Result ^{a)}					<0.0001		
LS Mean (SE)						-11.00(2.95)	-1.14(2.99)
LS Mean difference (SE)						-9.86(4.20)	

[325]

sitSBP (mmHg)	A/L/C (N=35)	A/L/C (N=33)	A/L/C (N=36)	A5 (N=34)	A10 (N=33)	L100 (N=34)	P (N=33)
95% C.I for LS Mean difference p-value	1.25/12.5/3.13 (-11.88, 1.62)	1.67/16.67/4.17 (-18.25, 1.47)	2.5/25/6.25 (-13.19, -0.49)				
ANCOVA Result ^{b)}							
LS Mean (SE)	-16.18(2.37)						
LS Mean difference (SE)	-5.13(3.38)						
95% C.I for LS Mean difference p-value	0.1339						
ANCOVA Result ^{b)}							
LS Mean (SE)		-20.87(2.71)					
LS Mean difference (SE)		-10.06(3.80)					
95% C.I for LS Mean difference p-value		0.0102					
ANCOVA Result ^{b)}							
LS Mean (SE)			-18.03(2.22)				
LS Mean difference (SE)			-6.84(3.18)				
95% C.I for LS Mean difference p-value			0.0353				
ANCOVA Result ^{b)}							
LS Mean (SE)				-12.39(2.46)			
LS Mean difference (SE)				-1.27(3.49)			

[326]

sitSBP (mmHg)	A/L/C (N=35)	A/L/C 1.67/16.67/4.17 (N=33)	A/L/C 2.5/25/6.25 (N=36)	A5 (N=34) (-8.23, 5.69)	A10 (N=33)	L100 (N=34)	P (N=33)
95% C.I for LS Mean difference p-value	1.25/12.5/3.13 (N=35)	1.67/16.67/4.17 (N=33)	2.5/25/6.25 (N=36)	(-8.23, 5.69) 0.7163			
ANCOVA Result ^{b)}							
LS Mean (SE)							
LS Mean difference (SE)							
95% C.I for LS Mean difference p-value							
ANCOVA Result ^{c)}							
LS Mean (SE)							
LS Mean difference (SE)							
95% C.I for LS Mean difference p-value							
ANCOVA Result ^{c)}							
LS Mean (SE)							
LS Mean difference (SE)							
95% C.I for LS Mean difference p-value							
ANCOVA Result ^{c)}							
LS Mean (SE)							
LS Mean difference (SE)							
95% C.I for LS Mean difference p-value							

[327]

sitSBP (mmHg)	A/L/C (N=35)	A/L/C 1.67/16.67/4.17 (N=33)	A/L/C 2.5/25/6.25 (N=36)	A5 (N=34)	A10 (N=33)	L100 (N=34)	P (N=33)
95% C.I for LS Mean difference p-value	1.25/12.5/3.13 (N=35)	1.67/16.67/4.17 (N=33)	2.5/25/6.25 (N=36) (-3.65, 6.60)				
ANCOVA Result ^{e)}			0.5673				
LS Mean (SE)							
LS Mean difference (SE)							
95% C.I for LS Mean difference p-value							
ANCOVA Result ^{d)}							
LS Mean (SE)							
LS Mean difference (SE)							
95% C.I for LS Mean difference p-value							
ANCOVA Result ^{d)}							
LS Mean (SE)							
LS Mean difference (SE)							
95% C.I for LS Mean difference p-value							
ANCOVA Result ^{d)}							
LS Mean (SE)							
LS Mean difference (SE)							
95% C.I for LS Mean difference p-value							
ANCOVA Result ^{d)}							
LS Mean (SE)							
LS Mean difference (SE)							
95% C.I for LS Mean difference p-value							

[328]

[329]

sitSBP (mmHg)	A/L/C 1.25/12.5/3.13 (N=35)	A/L/C 1.67/16.67/4.17 (N=33)	A/L/C 2.5/25/6.25 (N=36)	A5 (N=34)	A10 (N=33)	L100 (N=34)	P (N=33)
95% C.I for LS Mean difference p-value			(-11.36, 0.01)				0.0502
ANCOVA Result ^{e)}							
LS Mean (SE)	-16.26(2.02)						-17.99(1.99)
LS Mean difference (SE)	1.73(2.84)						
95% C.I for LS Mean difference p-value	(-3.93, 7.40)						0.5441
ANCOVA Result ^{e)}							
LS Mean (SE)		-20.96(2.42)					-17.75(2.32)
LS Mean difference (SE)		-3.21(3.36)					
95% C.I for LS Mean difference p-value		(-9.91, 3.50)					0.3434
ANCOVA Result ⁱ⁾							
LS Mean (SE)	-15.91(2.41)						-20.79(2.48)
LS Mean difference (SE)	4.88(3.46)						
95% C.I for LS Mean difference	(-2.03, 11.80)						

[330]

sitSBP (mmHg)	A/L/C (N=35)	A/L/C (N=33)	A/L/C (N=36)	A5 (N=34)	A10 (N=33)	L100 (N=34)	P (N=33)
p-value	0.1635						
Treatments:							
A/L/C 1.25/12.5/3.13: amlodipine/losartan/chlorthalidone 1.25/12.5/3.13mg							
A/L/C 1.67/16.67/4.17: amlodipine/losartan/chlorthalidone 1.67/16.67/4.17mg							
A/L/C 2.5/25/6.25: amlodipine/losartan/chlorthalidone 2.5/25/6.25mg							
A5: amlodipine 5mg; A10: amlodipine 10mg; L100: losartan 100mg; P: placebo							
Compared with:							
a) Placebo; b) L100; c) A5; d) A5; e) A/L/C 2.5/25/6.25; f) A/L/C 1.67/16.67/4.17							
Report Generated by Program : Table 10.2.3. Change from Baseline in sitSBP at Week 8-FAS.SAS							

[331] 도 2는 8주차에 모든 분석 대상자군(FAS)에서 기저치(baseline)로부터의 sitSBP 변화를 나타낸다.

[332] A/L/C-1.25/12.5/3.13 투여군의 기저치 대비 8주 후 sitSBP 변화량을 암로디핀 5mg (이하, A5) 투여군, 암로디핀 10mg (이하, A10) 투여군, 로사르탄 칼륨 100mg (이하, L100) 투여군과 각각 비교하였을 때, 투여군 간 변화량의 차이 (LS Mean $\pm$ SE)는 각각 -3.83 ± 3.14 mmHg, 3.43 ± 2.87 mmHg, -5.13 ± 3.38 mmHg으로,

- A/L/C-1.25/12.5/3.13 투여군은 모든 활성대조군과 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다 ($p=0.2280$, $p=0.2355$, $p=0.1339$).
- [333] A/L/C-1.67/16.67/4.17 투여군의 기저치 대비 8주 후 sitSBP 변화량을 A5 투여군, A10 투여군, L100 투여군과 각각 비교하였을 때, 투여군 간 변화량의 차이 (LS Mean $\pm$ SE)는 각각 -8.64 ± 3.64 mmHg, -1.42 ± 3.35 mmHg, -10.06 ± 3.80 mmHg으로, A/L/C-1.67/16.67/4.17 투여군은 A5 투여군, L100 투여군과 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다 ($p=0.0205$, $p=0.6745$, $p=0.0102$).
- [334] A/L/C-2.5/25/6.25 투여군의 기저치 대비 8주 후 sitSBP 변화량을 A5 투여군, A10 투여군, L100 투여군과 각각 비교하였을 때, 투여군 간 변화량의 차이 (LS Mean $\pm$ SE)는 각각 -5.68 ± 2.85 mmHg, 1.48 ± 2.57 mmHg, -6.84 ± 3.18 mmHg으로, A/L/C-2.5/25/6.25 투여군은 L100 투여군과 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다 ($p=0.0502$, $p=0.5673$, $p=0.0353$).
- [335] 시험군 간에는 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.
- [336]
- [337] **임상시험예 6: 기저치 대비 8주 후의 평균 sitDBP 변화량**
- [338] 기저치 대비 8주 후의 sitDBP 변화에 대해 시험군과 대조군을 비교하기 위하여, 기저치에서의 평균 sitDBP 및 증화변수를 공변량으로 보정한 공분산 분석 (ANCOVA)을 시행하였다.
- [339] - 모든 분석 대상자군(FAS)에서 sitDBP 기저치로부터의 변화 측정
- [340] 공분산 분석 결과로 추정된 기저치 대비 8주 후 sitDBP 변화량의 최소제곱평균 $\pm$ 표준오차 (LS Mean $\pm$ SE)에 대하여 FAS를 기준으로 각 시험군과 대조군을 비교한 결과를 도 3에 나타내었다.
- [341] 도 3은 8주차에 FAS에서 기저치로부터의 sitDBP 변화를 나타낸다.
- [342] A/L/C-1.25/12.5/3.13 투여군의 기저치 대비 8주 후 sitDBP 변화량을 A5 투여군, A10 투여군, L100 투여군, Placebo 투여군과 각각 비교하였을 때, 투여군 간 변화량의 차이 (LS Mean $\pm$ SE)는 각각 0.44 ± 1.77 mmHg, 4.07 ± 1.87 mmHg, -4.12 ± 1.93 mmHg, -8.17 ± 2.27 mmHg으로, A/L/C-1.25/12.5/3.13 투여군은 A10 투여군, L100 투여군, Placebo 투여군과 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다($p=0.8033$, 0.0333 , $p=0.0362$, $p=0.0006$).
- [343] A/L/C-1.67/16.67/4.17 투여군의 기저치 대비 8주 후 sitDBP 변화량을 A5 투여군, A10 투여군, L100 투여군, Placebo 투여군과 각각 비교하였을 때, 투여군 간 변화량의 차이 (LS Mean $\pm$ SE)는 각각 -1.59 ± 1.66 mmHg, 1.63 ± 1.74 mmHg, -6.02 ± 1.73 mmHg, -10.03 ± 2.16 mmHg으로, A/L/C-1.67/16.67/4.17 투여군은 L100 투여군, Placebo 투여군과 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다($p=0.3415$, $p=0.3533$, $p=0.0009$, $p<0.0001$).
- [344] A/L/C-2.5/25/6.25 투여군의 기저치 대비 8주 후 sitDBP 변화량을 A5 투여군, A10 투여군, L100 투여군, Placebo 투여군과 각각 비교하였을 때, 투여군 간 변화량의 차이 (LS Mean $\pm$ SE)는 각각 -0.69 ± 1.58 mmHg, 2.62 ± 1.68 mmHg, -5.52

± 1.69 mmHg, -9.36 ± 2.06 mmHg으로, A/L/C-2.5/25/6.25 투여군은 L100 투여군, Placebo 투여군과 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다($p=0.6620$, $p=0.1253$, $p=0.0018$, $p<0.0001$).

[345] 시험군 간에는 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.

[346]

[347] **임상시험예 7: 8주 시점에서의 혈압조절률**

[348] 임상시험용의약품 투여 8 주 후 sitSBP 140 mmHg 미만 및 sitDBP 90 mmHg 미만으로 조절된 시험대상자의 비율을 투여군 간 비교하기 위하여 Pearson's chi-square test 또는 Fisher's exact test를 시행하였으며, FAS를 기준으로 각 시험군과 대조군을 비교한 결과는 다음과 같다.

[349] 도 4는 8주차에 FAS에서 혈압 조절을 달성한 대상체 비율을 나타낸다. 이 때, 혈압 조절의 달성은 sitSBP < 140mmHg 및 sitDBP < 90mmHg 로 정의한다.

[350] 임상시험용의약품 투여 8 주 후 sitSBP 140 mmHg 미만 및 sitDBP 90 mmHg 미만으로 조절된 시험대상자의 비율은 A/L/C-1.25/12.5/3.13 투여군이 57.14%(20 / 35명), A/L/C-1.67/16.67/4.17 투여군이 69.70%(23 / 33명), A/L/C-2.5/25/6.25 투여군이 63.89%(23 / 36명), A5 투여군이 44.12%(15 / 34명), A10 투여군이 66.67%(22 / 33명), L100 투여군이 41.18%(14 / 34명), Placebo 투여군이 18.18%(6 / 33명)이었다.

[351] 임상시험용의약품 투여 8 주 후 A/L/C-1.25/12.5/3.13 투여군의 혈압조절률을 A5 투여군, A10 투여군, L100 투여군, Placebo 투여군과 각각 비교하였을 때, A/L/C-1.25/12.5/3.13 투여군은 Placebo 투여군과 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다 ($p=0.0010$).

[352] 임상시험용의약품 투여 8 주 후 A/L/C-1.67/16.67/4.17 투여군의 혈압조절률을 A5 투여군, A10 투여군, L100 투여군, Placebo 투여군과 각각 비교하였을 때, A/L/C-1.67/16.67/4.17 투여군은 A5 투여군, L100 투여군, Placebo 투여군과 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다 ($p=0.0346$, $p=0.0189$, $p=0.0000$).

[353] 임상시험용의약품 투여 8 주 후 A/L/C-2.5/25/6.25 투여군의 혈압조절률을 A5 투여군, A10 투여군, L100 투여군, Placebo 투여군과 각각 비교하였을 때, A/L/C-2.5/25/6.25 투여군은 Placebo 투여군과 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다 ($p=0.0001$).

[354] 시험군 간에는 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.

[355]

[356] **임상시험예 8: 8주 시점에서의 혈압반응률**

[357] 임상시험용의약품 투여 8 주 후 기저치 대비 sitSBP 감소량이 20 mmHg 이상 또는 sitDBP 감소량이 10 mmHg 이상인 시험대상자의 비율을 투여군 간 비교하기 위하여 Pearson's chi-square test 또는 Fisher's exact test를 시행하였으며, FAS를 기준으로 각 시험군과 대조군을 비교한 결과는 다음과 같다.

[358] 도 5는 8주차에 FAS에서 혈압 반응자의 비율을 나타낸다. 이 때, 혈압 반응자는

기저치 대비 sitSBP 감소량 ≥ 20 mmHg 또는 sit DBP 감소량 ≥ 10 mmHg
시험대상자를 지칭한다.

- [359] 임상시험용의약품 투여 8 주 후 기저치 대비 sitSBP 감소량 ≥ 20 mmHg 또는 sitDBP 감소량 ≥ 10 mmHg 인 시험대상자의 비율은 A/L/C-1.25/12.5/3.13 투여군이 51.43%(18 / 35명), A/L/C-1.67/16.67/4.17 투여군이 60.61%(20 / 33명), A/L/C-2.5/25/6.25 투여군이 58.33%(21 / 36명), A5 투여군이 47.06%(16 / 34명), A10 투여군이 63.64%(21 / 33명), L100 투여군이 32.35%(11 / 34명), Placebo 투여군이 21.21%(7 / 33명)이었다.
- [360] 임상시험용의약품 투여 8 주 후 A/L/C-1.25/12.5/3.13 투여군의 혈압반응률을 A5 투여군, A10 투여군, L100 투여군, Placebo 투여군과 각각 비교하였을 때, A/L/C-1.25/12.5/3.13 투여군은 Placebo 투여군과 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다 ($p=0.0098$).
- [361] 임상시험용의약품 투여 8 주 후 A/L/C-1.67/16.67/4.17 투여군의 혈압반응률을 A5 투여군, A10 투여군, L100 투여군, Placebo 투여군과 각각 비교하였을 때, A/L/C-1.67/16.67/4.17 투여군은 L100 투여군, Placebo 투여군과 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다 ($p=0.0204$, $p=0.0011$).
- [362] 임상시험용의약품 투여 8 주 후 A/L/C-2.5/25/6.25 투여군의 혈압반응률을 A5 투여군, A10 투여군, L100 투여군, Placebo 투여군과 각각 비교하였을 때, A/L/C-2.5/25/6.25 투여군은 L100 투여군, Placebo 투여군과 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다 ($p=0.0292$, $p=0.0017$).
- [363] 시험군 간에는 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.
- [364]
- [365] **임상시험예 9: 기저치 대비 8주 후의 평균 맥압 변화량 (평균 sitSBP - sitDBP)**
- [366] 기저치 대비 8 주 후의 맥압(sitSBP - sitDBP) 변화에 대해 시험군과 대조군을 비교하기 위하여, 기저치에서의 평균 맥압(평균 sitSBP - sitDBP) 및 증화변수를 공변량으로 보정한 공분산 분석 (ANCOVA)을 시행하였다.
- [367]
- [368] - 모든 분석 대상자군(FAS)에서 8주 후의 평균 맥압 변화량 측정
- [369] 공분산 분석 결과로 추정된 기저치 대비 8 주 후 맥압 변화량의 최소제곱평균 $\pm$ 표준오차 (LS Mean $\pm$ SE)에 대하여 FAS를 기준으로 각 시험군과 대조군을 비교한 결과를 도 6에 나타내었다.
- [370] 도 6은 8주차에 FAS에서 기저치로부터의 맥압 변화를 나타낸다.
- [371] A/L/C-1.25/12.5/3.13 투여군의 기저치 대비 8주 후 맥압 변화량을 A5 투여군, A10 투여군, L100 투여군, Placebo 투여군과 각각 비교하였을 때, 투여군 간 변화량의 차이(LS Mean $\pm$ SE)는 각각 -4.23 ± 2.10 mmHg, 0.05 ± 1.93 mmHg, -0.92 ± 2.31 mmHg, -6.85 ± 2.82 mmHg으로, A/L/C-1.25/12.5/3.13 투여군은 A5 투여군, Placebo 투여군과 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다($p=0.0483$, $p=0.9801$, $p=0.6910$, $p=0.0180$).

- [372] A/L/C-1.67/16.67/4.17 투여군의 기저치 대비 8주 후 맥압 변화량을 A5 투여군, A10 투여군, L100 투여군, Placebo 투여군과 각각 비교하였을 때, 투여군 간 변화량의 차이(LS Mean $\pm$ SE)는 각각 -6.71 ± 2.54 mmHg, -2.67 ± 2.40 mmHg, -3.86 ± 2.65 mmHg, -9.43 ± 3.18 mmHg으로, A/L/C-1.67/16.67/4.17 투여군은 A5 투여군, Placebo 투여군과 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다($p=0.0104$, $p=0.02710$, $p=0.1503$, $p=0.0043$).
- [373] A/L/C-2.5/25/6.25 투여군의 기저치 대비 8주 후 맥압 변화량을 A5 투여군, A10 투여군, L100 투여군, Placebo 투여군과 각각 비교하였을 때, 투여군 간 변화량의 차이(LS Mean $\pm$ SE)는 각각 -4.88 ± 1.91 mmHg, -0.73 ± 1.80 mmHg, -1.88 ± 2.27 mmHg, -7.54 ± 2.71 mmHg으로, A/L/C-2.5/25/6.25 투여군은 A5 투여군, Placebo 투여군과 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다($p=0.0157$, $p=0.6855$, $p=0.4109$, $p=0.0071$).
- [374] 시험군 간에는 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.
- [375]
- [376] **임상시험예 10: 하위그룹 분석 : 기저치 대비 8 주 후의 평균 sitSBP 변화량 측정 (기저치 혈압 sitSBP < 160 mmHg)**
- [377] 기저치 대비 8주 후의 평균 sitSBP 변화량에 대하여, FAS 대상자를 층화변수에 따라 기저치 혈압이 sitSBP < 160 mmHg 인 대상자(178명)에 대해서 추가분석하였다.
- [378] 기저치 혈압이 sitSBP < 160 mmHg 인 대상자의 기저치 대비 8 주 후의 sitSBP 변화에 대해 시험군과 대조군을 비교하기 위하여, 기저치에서의 평균 sitSBP를 공변량으로 보정한 공분산 분석 (ANCOVA)을 시행하였다.
- [379] 공분산 분석 결과로 추정된 기저치 대비 8 주 후 sitSBP 변화량의 최소제곱평균 $\pm$ 표준오차 (LS Mean $\pm$ SE)에 대하여 FAS를 기준으로 각 시험군과 대조군을 비교한 결과를 표 3과 도 7에 나타내었다.
- [380] 도 7은 8주차에 FAS (sitSBP < 160 mmHg)에서 기저치로부터의 sitSBP 변화를 나타낸다.
- [381] A/L/C-1.25/12.5/3.13 투여군의 기저치 대비 8주 후 sitSBP 변화량을 A5 투여군, A10 투여군, L100 투여군, Placebo 투여군과 각각 비교하였을 때, 투여군 간 변화량의 차이(LS Mean $\pm$ SE)는 각각 -1.40 ± 3.74 mmHg, 5.44 ± 3.25 mmHg, -7.02 ± 3.62 mmHg, -13.13 ± 4.06 mmHg으로, A/L/C-1.25/12.5/3.13 투여군은 Placebo 투여군과 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다($p=0.7100$, $p=0.1013$, $p=0.0586$, $p=0.0022$).
- [382] A/L/C-1.67/16.67/4.17 투여군의 기저치 대비 8주 후 sitSBP 변화량을 A5 투여군, A10 투여군, L100 투여군, Placebo 투여군과 각각 비교하였을 때, 투여군 간 변화량의 차이(LS Mean $\pm$ SE)는 각각 -4.42 ± 4.27 mmHg, 1.17 ± 3.78 mmHg, -9.94 ± 4.19 mmHg, -16.11 ± 4.59 mmHg으로, A/L/C-1.67/16.67/4.17 투여군은 L100 투여군, Placebo 투여군과 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다($p=0.3503$,

p=0.6524, p=0.0220, p=0.0010).

- [383] A/L/C-2.5/25/6.25 투여군의 기저치 대비 8주 후 sitSBP 변화량을 A5 투여군, A10 투여군, L100 투여군, Placebo 투여군과 각각 비교하였을 때, 투여군 간 변화량의 차이(LS Mean $\pm$ SE)는 각각 -6.07 ± 3.40 mmHg, 1.29 ± 2.77 mmHg, -11.94 ± 3.26 mmHg, -17.77 ± 3.71 mmHg으로, A/L/C-2.5/25/6.25 투여군은 L100 투여군(, Placebo 투여군(과 통계적으로 유의한 차이를 나타내었다(p=0.0806, p=0.6427, p=-0.0006, p<0.0001).

- [384] 시험군 간에는 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았다.

- [385] [표 3]

[386]

sitSBP (mmHg)	A/L/C (N=26)	A/L/C (N=24)	A/L/C (N=27)	A5 (N=26)	A10 (N=25)	L100 (N=25)	P (N=25)
Baseline							
N	26	24	27	26	25	25	25
MEAN (SD)	149.23(5.42)	148.71(5.73)	151.31(5.06)	149.81(5.20)	151.02(4.90)	149.70(5.24)	149.92(6.42)
MEDIAN	148.50	148.25	152.00	149.25	151.50	149.50	148.50
MIN, MAX	140.50,159.50	140.00,158.50	140.00,158.50	141.00,159.00	141.50,159.00	140.50,159.50	140.50,159.50
Week 8							
N	26	24	27	26	25	25	25
MEAN (SD)	135.88(12.91)	132.92(15.02)	132.85(10.31)	137.73(14.92)	131.40(10.17)	143.32(14.36)	149.54(16.91)
MEDIAN	134.50	130.75	129.50	137.00	132.50	144.00	147.00
MIN, MAX	115.50,175.00	112.00,168.50	121.50,158.00	103.00,175.50	107.50,149.50	114.00,173.00	117.00,192.50
Week 8 - Baseline							
N	26	24	27	26	25	25	25
MEAN (SD)	-13.35(12.51)	-15.79(16.31)	-18.46(9.82)	-12.08(14.21)	-19.62(10.52)	-6.38(13.09)	-0.38(16.09)
MEDIAN	-14.75	-18.75	-20.00	-11.25	-18.50	-10.00	-1.50
MIN, MAX	-38.50, 22.00	-45.00, 20.50	-32.00, 6.00	-43.50, 22.00	-44.50, 4.00	-27.50, 21.00	-31.50, 33.00
ANCOVA Result ^{a)}							
LS Mean (SE)	-13.43(2.84)						-0.30(2.89)
LS Mean difference (SE)	-13.13(4.06)						
95% C.I for LS Mean difference	(-21.28,-4.97)						
p-value	0.0022						
ANCOVA Result ^{a)}							
LS Mean (SE)		-16.15(3.27)					-0.04(3.20)
LS Mean difference (SE)		-16.11(4.59)					

[387]

[388]

sitSBP (mmHg)	A/L/C (N=26)	A/L/C (N=24)	A/L/C (N=27)	A5 (N=26)	A10 (N=25)	L100 (N=25)	P (N=25)
95% C.I for LS Mean difference	1.25/12.5/3.13	1.67/16.67/4.17	2.5/25/6.25				
p-value	(-25.35, -6.88)						
ANCOVA Result ^{a)}	0.0010						
LS Mean (SE)			-18.31(2.56)				-0.54(2.67)
LS Mean difference (SE)			-17.77(3.71)				
95% C.I for LS Mean difference			(-25.23, -10.3)				
p-value	<0.0001						
ANCOVA Result ^{a)}							
LS Mean (SE)				-12.09(3.00)			-0.37(3.06)
LS Mean difference (SE)				-11.71(4.28)			
95% C.I for LS Mean difference				(-20.33, -3.10)			
p-value	0.0087						
ANCOVA Result ^{a)}							
LS Mean (SE)					-19.43(2.72)		-0.57(2.72)
LS Mean difference (SE)					-18.86(3.86)		
95% C.I for LS Mean difference					(-26.63, -11.1)		
p-value	<0.0001						
ANCOVA Result ^{a)}							
LS Mean (SE)						-6.39(2.96)	-0.37(2.96)
LS Mean difference (SE)						-6.01(4.19)	
95% C.I for LS Mean difference						(-14.44, 2.42)	
p-value	0.1582						

[389]

[390]

sitSBP (mmHg)	A/L/C (N=26)	A/L/C (N=24)	A/L/C (N=27)	A5 (N=26)	A10 (N=25)	L100 (N=25)	P (N=25)
ANCOVA Result ^{b)}							
LS Mean (SE)	1.25/12.5/3.13	1.67/16.67/4.17	2.5/25/6.25				
LS Mean difference (SE)	-13.37(2.53)					-6.35(2.58)	
95% C.I for LS Mean difference	-7.02(3.62)						
p-value	(-14.30, 0.26)						
	0.0586						
ANCOVA Result ^{b)}							
LS Mean (SE)		-16.06(2.99)				-6.12(2.93)	
LS Mean difference (SE)		-9.94(4.19)					
95% C.I for LS Mean difference		(-18.38,-1.50)					
p-value		0.0220					
ANCOVA Result ^{b)}							
LS Mean (SE)			-18.40(2.25)			-6.45(2.34)	
LS Mean difference (SE)			-11.94(3.26)				
95% C.I for LS Mean difference			(-18.50,-5.38)				
p-value			0.0006				
ANCOVA Result ^{b)}							
LS Mean (SE)				-12.08(2.71)		-6.38(2.76)	
LS Mean difference (SE)				-5.70(3.87)			
95% C.I for LS Mean difference				(-13.48, 2.08)			
p-value				0.1474			
ANCOVA Result ^{b)}							
LS Mean (SE)					-19.47(2.40)	-6.53(2.40)	

[391]

sitSBP (mmHg)	A/L/C (N=26)	A/L/C (N=24)	A/L/C (N=27)	A5 (N=26)	A10 (N=25)	L100 (N=25)	P (N=25)
LS Mean difference (SE)	1.25/12.5/3.13	1.67/16.67/4.17	2.5/25/6.25				
95% C.I for LS Mean difference					-12.93(3.41) (-19.79,-6.08)		
p-value					0.0004		
ANCOVA Result ^{e)}							
LS Mean (SE)	-13.76(2.26)				-19.19(2.31)		
LS Mean difference (SE)	5.44(3.25)						
95% C.I for LS Mean difference	(-1.11,11.98)						
p-value	0.1013						
ANCOVA Result ^{e)}							
LS Mean (SE)		-16.87(2.67)			-18.58(2.61)		
LS Mean difference (SE)		1.71(3.78)					
95% C.I for LS Mean difference		(-5.89, 9.32)					
p-value		0.6524					
ANCOVA Result ^{e)}							
LS Mean (SE)			-18.40(1.92)		-19.69(2.00)		
LS Mean difference (SE)			1.29(2.77)				
95% C.I for LS Mean difference			(-4.28, 6.87)				
p-value			0.6427				
ANCOVA Result ^{e)}							
LS Mean (SE)				-12.29(2.47)	-19.40(2.52)		
LS Mean difference (SE)				7.10(3.54)			
95% C.I for LS Mean difference				(-0.01,14.21)			

[392]

[393]

sitSBP (mmHg)	A/L/C (N=26)	A/L/C (N=24)	A/L/C (N=27)	A5 (N=26)	A10 (N=25)	L100 (N=25)	P (N=25)
p-value	1.25/12.5/3.13	1.67/16.67/4.17	2.5/25/6.25	0.0503			
ANCOVA Result ^{d)}							
LS Mean (SE)	-13.41(2.64)			-12.01(2.64)			
LS Mean difference (SE)	-1.40(3.74)						
95% C.I for LS Mean difference	(-8.92, 6.12)						
p-value	0.7100						
ANCOVA Result ^{d)}							
LS Mean (SE)		-16.16(3.07)		-11.74(2.95)			
LS Mean difference (SE)		-4.42(4.27)					
95% C.I for LS Mean difference		(-13.01, 4.16)					
p-value		0.3053					
ANCOVA Result ^{d)}							
LS Mean (SE)			-18.31(2.37)	-12.24(2.42)			
LS Mean difference (SE)			-6.07(3.40)				
95% C.I for LS Mean difference			(-12.90, 0.77)				
p-value			0.0806				
ANCOVA Result ^{e)}							
LS Mean (SE)	-13.68(2.22)		-18.14(2.18)				
LS Mean difference (SE)	4.46(3.14)						
95% C.I for LS Mean difference	(-1.86, 10.77)						
p-value	0.1624						
ANCOVA Result ^{e)}							

[394]

[395]

sitSBP (mmHg)	A/L/C (N=26)	A/L/C (N=24)	A/L/C (N=27)	A5 (N=26)	A10 (N=25)	L100 (N=25)	P (N=25)
LS Mean (SE)	1.25/12.5/3.13	1.67/16.67/4.17	2.5/25/6.25				
LS Mean difference (SE)		-16.81(2.65)	-17.56(2.50)				
95% C.I for LS Mean difference		0.75(3.70) (-6.68, 8.18)					
p-value		0.8407					
ANCOVA Result ⁹⁾							
LS Mean (SE)		-13.16(2.75)	-15.99(2.86)				
LS Mean difference (SE)		2.83(3.97)					
95% C.I for LS Mean difference		(-5.17,10.82)					
p-value		0.4807					
Treatments:							
A/L/C 1.25/12.5/3.13: amlodipine/losartan/chlorthalidone 1.25/12.5/3.13mg							
A/L/C 1.67/16.67/4.17: amlodipine/losartan/chlorthalidone 1.67/16.67/4.17mg							
A/L/C 2.5/25/6.25: amlodipine/losartan/chlorthalidone 2.5/25/6.25mg							
A5: amlodipine 5mg; A10: amlodipine 10mg; L100: losartan 100mg; P: placebo							
Compared with:							
a) Placebo; b) L100; c) A10; d) A5; e) A/L/C 2.5/25/6.25; f) A/L/C 1.67/16.67/4.17							
Report Generated by Program : Table 4-2. Change from Baseline in sitSBP at Week 8-FAS(SBP160미만)SAS							

[396]

[397] 임상시험예 11: 부종검사를 통한 기저치 대비 8주 후의 평균 발목 둘레 변화량

[398] 임상시험용의약품 투여군 별로 발목둘레를 측정하여 부종검사를 실시하였다. 기저치 대비 8주 후의 발목둘레 변화에 대해 시험약 투여군과 암로디핀 단일제 투여군의 군간 비교를 위해 Wilcoxon rank sum test를 시행하였으며, 각각의 군내 변화에 대한 통계적 유의성을 확인하고자 Wilcoxon signed-rank test를

시행하였다. 분석 시, 각 대상자의 양쪽 발목 중 기저치 대비 8주 후 발목둘레 변화의 절대값이 큰 발목을 선택하였고, 양쪽 발목 둘레 변화의 절대값이 같을 경우에는 발목 둘레가 증가한 발목을 선택하였으며, 그 결과를 도 8에 나타내었다.

- [399] 도 8은 암로디핀 2.5mg, 로사르탄 칼륨 25mg, 클로르탈리돈 6.25mg; 암로디핀 1.67mg, 로사르탄 칼륨 16.67mg, 클로르탈리돈 4.17mg; 또는 암로디핀 1.25mg, 로사르탄 칼륨 12.5mg, 클로르탈리돈 3.13mg을 각각 포함하는 시험용 의약품 투여군, 또는 암로디핀 5 mg 및 10 mg 을 각각 포함하는 대조용 의약품 투여군의 8주차 FAS에서 발목 둘레의 기저치로부터의 변화(양쪽 발목 중 기저치로부터 8주차 발목 둘레 변화의 절대값이 큰 발목을 기준으로 함)를 나타낸다.
- [400] 도 8에서와 같이, 기저치 대비 8 주 후 발목둘레 변화량의 평균 $\pm$ 표준편차 (Mean $\pm$ SD)는 시험약 투여군이 -0.76 ± 6.33 mm, 암로디핀 단일제 투여군이 2.48 ± 8.79 mm 이었다. 시험약 투여군 보다 암로디핀 단일제 투여군에서 발목둘레가 3.23 mm 더 증가하였으며, 이는 통계적으로도 유의한 차이를 나타내었다($p=0.0033$). 또한 시험약 투여군에서는 기저치 대비 8주 후의 발목둘레의 변화가 통계적으로 유의한 차이를 나타내지 않았으며 ($p=0.2668$), 암로디핀 단일제 투여군에서는 기저치 대비 8주 후의 발목둘레가 통계적으로 유의하게 증가하였다 ($p=0.0150$).
- [401] [약어의 설명]
- [402] A2.5, A1.67, A1.25 : 각각 암로디핀(amlodipine: A) 2.5 (mg), 1.67 (mg), 1.25 (mg)
- [403] L25, L16.67, L12.5: 각각 로사르탄 칼륨(losartan potassium: L) 25 (mg), 16.67 (mg), 12.5 (mg)
- [404] C6.25, C4.17, C3.13 : 각각 클로르탈리돈(chlorthalidone: C) 6.25 (mg), 4.17 (mg), 3.13 (mg)
- [405] DBP : 이완기 혈압(diastolic blood pressure)
- [406] SBP : 수축기 혈압(systolic blood pressure)
- [407] sitDBP : 좌위 이완기 혈압(sitting diastolic blood pressure)
- [408] sitSBP : 좌위 수축기 혈압(sitting systolic blood pressure)
- [409] HbA1c : 당화혈색소(Hemoglobin A_{1c})
- [410] ANCOVA : 공분산분석(analysis of covariance)
- [411]
- [412] <복합제제의 제조>
- [413]
- [414] 실시예 1 내지 6 : 암로디핀, 클로르탈리돈 및 로사르탄을 포함하는 단층정의 제조
- [415] 하기 표 4에 기재된 구성에 따라 암로디핀, 클로르탈리돈, 로사르탄 미결정셀룰로오스(Microcrystalline Cellulose) 및 저치환도 히드록시프로필 셀룰로오스(Low-Substituted Hydroxypropyl Cellulose)와

크로스포비돈(Crospovidone)을 취하여 10분간 혼합한다. 혼합물을 컴팩팅하여 슬러그를 만든 후, 1.0 mm 체눈 크기의 체로 정립하여 과립부를 제조한다. 이 과립부를 스테아르산 마그네슘(Magnesium Stearate)를 넣고 5분간 혼합하여 최종과립부를 만든다. 최종과립부를 이용하여 단층정 복합제를 생산하였다.

[416] 실시예 1 내지 6에 따른 약제학적 복합제제의 조성을 하기 표 4에 나타내었다.

[417] [표 4]

[418]

성분 (mg)		실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6
컴팩팅	암로디핀 베실레이트	3.47	3.47	3.47	3.47	1.74	2.32
	클로르탈리돈	6.25	6.25	6.25	6.25	3.13	4.17
	로사르탄 칼륨	25.00	25.00	25.00	25.00	12.50	16.67
	MCC PH101	190.08	83.86	78.39	70.19	35.09	46.79
	L-HPC (LH-11)	96.00	42.36	42.36	42.36	21.18	28.24
	크로스포비돈 (XL-10)	6.20	2.74	8.21	16.41	8.21	10.94
최종 혼합	스테아르산 마그네슘	3.00	1.32	1.32	1.31	0.66	0.87
총 정제 중량		330.0	165.0	165.0	165.0	82.5	110.0

[419]

[420] 비교예 1 내지 4 : 암로디핀, 클로르탈리돈을 포함하는 과립부 I 과 로사르탄을 포함하는 과립부 II를 포함하는 이층정 또는 단층정의 제조

[421]

[422] 하기 표 5에 기재된 조성에 따라 암로디핀, 클로르탈리돈, 미결정 셀룰로오스 및 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스와 크로스포비돈을 취하여 10분간 혼합한다. 혼합물을 컴팩팅하여 슬러그를 만든 후, 1.0 mm 체눈 크기의 체로 정립한다. 이 과립부를 스테아르산 마그네슘을 넣고 5분간 혼합하여 과립부 I 을 제조한다.

[423] 또한 로사르탄, 미결정 셀룰로오스 및 크로스포비돈을 취하여 10분간 혼합한다. 혼합물을 컴팩팅하여 슬러그를 만든 후, 1.0 mm 체눈 크기의 체로 정립한다. 이 과립과 스테아르산 마그네슘과 5분간 혼합하여 과립부 II를 제조한다.

[424] 비교예 1, 3 : 과립부 I을 상층과립부로, 과립부 II를 하층과립부로 하여 이층정을 생산한다.

[425] 비교예 2, 4 : 과립부 I과 과립부 II를 최종혼합하여 단층정을 생산한다.

[426] [표 5]

[427]

성분 (mg)		비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4
컴팩팅	암로디핀 베실레이트	6.94	6.94	3.47	3.47
	클로르탈리돈	12.5	12.5	6.25	6.25
	MCC (PH101)	114.56	114.56	57.28	57.28
	L-HPC (LH-11)	186	186	93	93
	크로스포비돈 (XL-10)	6	6	3	3
후혼합	스테아르산 마그네슘	4	-	2	-
과립부 I		330	326	165	163
컴팩팅	로사르탄 칼륨	50	50	25	25
	MCC (PH101)	271.6	271.6	135.8	135.8
	크로스포비돈 (XL-10)	6.4	6.4	3.2	3.2
후혼합	스테아르산 마그네슘	2	-	1	-
과립부 II		330	328	165	164
후혼합	스테아르산 마그네슘	-	6	-	3
총 정제 중량		660.0	660.0	330.0	330.0

[428]

[429] 비교예 5 내지 8: 암로디핀, 클로르탈리돈을 포함하는 과립부 I 과 로사르탄을 포함하는 과립부 II를 포함하는 단층정의 제조

[430]

[431] 하기 표 6에 기재된 구성에 따라 암로디핀, 클로르탈리돈, 미결정셀룰로오스 및 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스와 크로스포비돈을 취하여 10분간 혼합한다. 혼합물을 컴팩팅하여 슬러그를 만든 후, 1.0 mm 체눈 크기의 체로 정립한다. 이 과립부를 스테아르산 마그네슘을 넣고 5분간 혼합하여 과립부 I 을 제조한다.

[432] 또한 로사르탄, 미결정셀룰로오스 및 크로스포비돈을 취하여 10분간 혼합한다. 혼합물을 컴팩팅하여 슬러그를 만든 후, 1.0 mm 체눈 크기의 체로 정립한다. 이 과립과 스테아르산 마그네슘과 5분간 혼합하여 과립부 II을 제조한다.

[433] 비교예 5 내지 8에 따른 약제학적 복합제제의 구성을 하기 표 5에 나타내었다.

[434] [표 6]

[435]

성분 (mg)		비교예 5	비교예 6	비교예 7	비교예 8
컴팩팅	암로디핀 베실레이트	6.94	4.63	1.39	1.16
	클로르탈리돈	12.5	8.33	2.50	2.08
	로사르탄 칼륨	50.0	33.33	10.0	8.33
	MCC PH101	156.78	104.52	31.36	26.13
	L-HPC (LH-11)	84.72	56.48	16.94	14.12
	크로스포비돈 (XL-10)	16.42	10.95	3.28	2.74
최종혼합	스테아르산 마그네슘	2.64	1.76	0.53	0.44
총 정제 중량		330.0	220.0	66.0	55.0

[436]

[437] 시험예

[438]

- [439] 시험예 1: 로사르탄 함량에 의한 겔화(Gelling)에 따른 암로디핀과 클로르탈리돈의 용출 시험
- [440]
- [441] 비교예 1 내지 6의 정제를 이용하여 하기 조건에 따라 암로디핀과 클로르탈리돈의 용출률을 확인하였다. 용출 조건 및 HPLC 분석 조건은 하기와 같다.
- [442] [용출 조건]
- [443] 장 치 : USP <711> Dissolution항목 중 Apparatus 2법 (패들법)
- [444] 시 험 액 : 0.01 M 염산용액, 900 mL
- [445] 용출온도 : 37 ± 0.5 °C
- [446] 회 전 수 : 100 ± 5 rpm
- [447]
- [448] [분석 조건]
- [449] 검 출 기 : 자외부흡광관도계 (측정과장 : 240 mm)
- [450] 컬 럼 : Inertsil ODS-4, 4.6 x 250 mm, 5 μ m 혹은 이와 동등한 수준의 컬럼
- [451] 이 동 상 : 10 mM 헥산설폰산나트륨수화물 (pH2.5) : ACN = 64 : 36 (v/v)
- [452] 컬럼온도 : 35 °C
- [453] 분석시간 : 25 분
- [454] 유 속 : 1.3 mL/분
- [455] 주 입 량 : 40 μ L
- [456]
- [457] 암로디핀과 클로르탈리돈의 용출 시험 결과를 도 9 내지 도 11에 나타내었다.
- [458] 도 9는 비교예 1 및 2의 시간에 따른 (a)암로디핀 베실레이트, (b)클로르탈리돈의 용출률(%)을 나타낸다.
- [459] 도 10은 실시예 1과 비교예 3 및 4의 시간에 따른 (a)암로디핀 베실레이트, (b)클로르탈리돈의 용출률(%)을 나타낸다.
- [460] 도 11은 실시예 4와 비교예 5 및 6의 시간에 따른 (a)암로디핀 베실레이트, (b)클로르탈리돈의 용출률(%)을 나타낸다.
- [461]
- [462] 도 9에서 보는 바와 같이, 고용량(50 mg)의 로사르탄을 암로디핀 또는 클로르탈리돈과 분리된 과립부 중에 포함하고 이층정인 비교예 1은, 동일한 조건에서 단층정인 비교예 2와 비교하여 암로디핀 및 클로르탈리돈의 용출률이 높게 나타났다.
- [463]
- [464] 그러나, 도 10에서 보는 바와 같이, 저용량(25 mg)의 로사르탄을 암로디핀 및 클로르탈리돈과 분리된 과립부 중에 포함하고 이층정인 비교예 3과, 동일한 조건에서 단층정인 비교예 4는 암로디핀, 클로르탈리돈의 용출률의 차이가 크지 않았다.

[465] 또한, 도 10에서 보는 바와 같이, 저용량(25 mg)의 로사르탄을 암로디핀 및 클로르탈리돈과 분리된 과립부 중에 포함하고 단층정인 비교예 4와, 저용량(25 mg)의 로사르탄을 암로디핀 및 클로르탈리돈과 혼합된 과립부 중에 포함하고 단층정인 실시예 1은 유사한 용출률을 보였다.

[466]

[467] 또한, 도 11에서 보는 바와 같이, 고용량(각각 50 mg 또는 33.33 mg)의 로사르탄을 암로디핀 및 클로르탈리돈과 혼합된 과립부 중에 포함하고 단층정인 비교예 5 및 비교예 6은, 저용량(25 mg)의 로사르탄을 암로디핀 및 클로르탈리돈과 혼합된 과립부 중에 포함하고 단층정인 실시예 4와 비교하여 낮은 용출률을 보였다.

[468]

[469] 이로부터 복합제제 중 로사르탄의 용량에 따른 겔화 정도로 인해 암로디핀과 클로르탈리돈의 용출률이 영향을 받을 수 있는 점과, 특히 로사르탄 용량이 고용량인 경우 겔화로 인해 암로디핀과 클로르탈리돈의 용출률이 낮아짐을 확인하였다.

[470] 또한, 로사르탄을 고용량으로 포함할 경우 정제의 형태(단층정, 이층정)가 암로디핀과 클로르탈리돈의 용출률에 영향을 미치지만(도 9), 로사르탄을 저용량으로 포함할 경우에는 복합제제의 정제 형태(단층정, 이층정) 또는 과립 형태(혼합과립부, 분리과립부)가 암로디핀과 클로르탈리돈의 용출률에 미치는 영향이 크지 않음을 확인하였다(도 10, 도 11).

[471]

[472] 시험예 2: 정제 및 과립 형태에 따른 안정성 시험

[473] - 분리과립 이층정, 분리과립 단층정 및 혼합과립 단층정의 유연물질 시험

[474]

[475] 비교예 3의 분리과립 이층정, 비교예 4의 분리과립 단층정, 실시예 1의 혼합과립 단층정을 대상으로 하기 가속 보관 조건하에서 암로디핀, 클로르탈리돈 및 로사르탄 유연물질의 함량 변화를 측정하여 정제의 안정성을 평가하였다.

[476]

[477] [가속 보관 시험조건]

[478] 보관조건 : 60 °C에서 HDPE(High Density Polyethylene)병 포장

[479] 시험조건 : 초기, 1주, 2주

[480] 분석대상 : 암로디핀, 클로르탈리돈, 로사르탄

[481]

[482] [분석조건]

[483] [표 7]

[484]

시간 (분)	이동상 A (%)	이동상 B (%)
0.0	77	23
11.0	77	23
65	50	50
90	30	70
90.1	77	23
110.0	77	23

[485]

[486] 검 출 기 : 자외부흡광관도계 (측정과장 : 239 mm)

[487] 컬 럼 : Zorbax SB-C18, 4.6 x 250 mm, 5 μ m 혹은 이와 동등한 수준의 컬럼

[488] 이동상 : A - 17 mM 헥산설폰산나트륨/0.05 % (v/v) 인산

[489] B - 17 mM 헥산설폰산나트륨/0.05 % (v/v) 인산 : ACN = 10 : 90 (v/v)

[490] 컬럼온도 : 35 °C

[491] 분석시간 : 110 분

[492] 유 속 : 1.0 mL/분

[493] 주 입 량 : 40 μ L

[494]

[495] 도 12는 비교예 3, 비교예 4, 및 실시예 1에서 클로르탈리돈의 (a) impurity B

(Imp B)와 (b) 미지 유연물질 (Unknown max)의 유연물질 함량(%)을 측정하여 유연물질 발생 여부를 확인한 결과를 나타낸다.

[496] 도 12에서 보는 바와 같이, 비교예 3, 비교예 4, 및 실시예 1은 가혹 조건 2주 동안 유연물질 함량(%)이 (a) Imp B (1.00%) (b) Unknown max (0.3%)로 일정하여 유연물질의 함량 증가 없이 복합제제가 매우 안정한 양상을 나타내는 것을 확인할 수 있었다.

[497] 또한, 비교예 3의 분리과립 이층정, 비교예 4의 분리과립 단층정, 실시예 1의 혼합과립 단층정 모두에서 암로디핀, 로사르탄의 유연물질은 검출되지 않았다. 도 12와 같이 클로르탈리돈의 (a)Imp B와 (b)Unknown max 유연물질 발생도 거의 없어 복합제제가 안정한 것으로 확인하였다.

[498]

[499] 이로부터 복합제제 중 로사르탄을 저용량(25 mg)으로 포함할 경우 복합제제의 정제 형태(단층정, 이층정) 또는 과립 형태(혼합과립부, 분리과립부)가 복합제제로부터 유연물질 발생에 거의 영향을 미치지 않은 것을 확인하였다.

[500]

[501] 시험예 3: 암로디핀, 로사르탄, 클로르탈리돈의 용출 시험

[502] - 복합제제 중 유효성분 또는 붕해제 함량, 또는 복합제제 총 중량에 따른 용출 시험

[503]

[504] 상기 실시예 1 내지 6에서 얻은 정제를 이용하여 용출 시험을 진행하였다. 용출

조건 및 HPLC 분석 조건은 하기와 같다.

- [505]
- [506] [용출 조건 - 암로디핀]
- [507] 장 치 : USP <711> Dissolution항목 중 Apparatus 2법 (패들법)
- [508] 시 험 액 : 0.01 M 염산용액, 900 mL
- [509] 용출온도 : 37 ± 0.5 °C
- [510] 회 전 수 : 100 ± 5 rpm
- [511] 판정조건 : 30분 후 용출률 80 % 이상
- [512]
- [513] [용출 조건 - 로사르탄, 클로르탈리돈]
- [514] 장 치 : USP <711> Dissolution항목 중 Apparatus 2법 (패들법)
- [515] 시 험 액 : 정제수, 900 mL
- [516] 용출온도 : 37 ± 0.5 °C
- [517] 회 전 수 : 75 ± 2 rpm
- [518] 판정조건 : 30분 후 용출률 80 % 이상
- [519]
- [520] [분석 조건]
- [521] 검 출 기 : 자외부흡광관도계 (측정파장 : 240 nm)
- [522] 컬 럼 : Inertsil ODS-4, 4.6 x 250 mm, 5 μ m 혹은 이와 동등한 수준의 컬럼
- [523] 이 동 상 : 10 mM 헥산설폰산나트륨수화물 (pH2.5) : ACN = 64 : 36 (v/v)
- [524] 컬럼온도 : 35 °C
- [525] 분석시간 : 25 분
- [526] 유 속 : 1.3 mL/분
- [527] 주 입 량 : 40 μ L
- [528] 도 13 내지 14에 암로디핀, 클로르탈리돈 및 로사르탄 용출률 결과를 나타냈다.
- [529] 도 13은 실시예 1 및 2의 시간에 따른 (a)암로디핀 베실레이트, (b)로사르탄 칼륨, (c)클로르탈리돈의 용출률(%)을 나타낸다.
- [530] 도 14은 실시예 2 내지 6의 시간에 따른 (a)암로디핀 베실레이트, (b)로사르탄 칼륨, (c)클로르탈리돈의 용출률(%)을 나타낸다.
- [531]
- [532] 도 13에서 보는 바와 같이, 실시예 1 과 2의 용출률을 측정한 결과, 실시예 1 보다 정제 총 중량을 50%로 감소시킨 실시예 2에서 암로디핀, 클로르탈리돈 및 로사르탄의 용출률이 더 높게 나타났다.
- [533] 도 14에서 보는 바와 같이, 실시예 2 보다 붕해제의 함량을 증량한 실시예 3 내지 4에서, 붕해제의 함량이 증가할수록 높은 용출률을 보였다(실시예 2 내지 4의 정제 경도 18 kp).
- [534] 또한, 도 14에서 보는 바와 같이, 실시예 4의 정제 총 중량과 각각의 성분의 함량을 1/2로 감량한 실시예 5와, 정제 총 중량과 각각의 성분의 함량을 2/3으로

감량한 실시예 6은 각각 실시예 4와 유사한 용출률을 보였다(실시예 5 내지 6의 정제 정도 16 kp). 또한, 실시예 4 내지 6의 정제 모두 제제균일성의 판정조건에 만족하였다(시험예 4).

[535]

[536] 시험예 4: 암로디핀, 클로르탈리돈 및 로사르탄의 제제균일성 시험

[537]

[538] 실시예 4 내지 5, 비교예 7 내지 8의 정제를 이용하여 1정에 따른 암로디핀, 클로르탈리돈 및 로사르탄의 제제균일성을 확인하였다.

[539]

[540] [분석 조건]

[541] 검출기: 자외부흡광관도계 (측정파장: 240 nm)

[542] 컬럼: Inertsil ODS-4, 4.6 x 250 mm, 5 μ m 혹은 이와 동등한 수준의 컬럼

[543] 이동상: 10 mM 헥산설폰산나트륨수화물 (pH2.5) : ACN = 64 : 36 (v/v)

[544] 컬럼온도: 35 °C

[545] 분석시간: 25 분

[546] 유속: 1.3 mL/분

[547] 주입량: 10 μ L

[548]

[549] 암로디핀, 클로르탈리돈 및 로사르탄 제제균일성 결과를 표 8에 나타냈다.

[550] [표 8]

[551]

제제균일성	실시예 4	실시예 5	실시예 6	비교예 7	비교예 8
암로디핀 베실레이트	99.8 $\pm$ 0.3 %	99.3 $\pm$ 0.7 %	100.3 $\pm$ 1.2 %	97.1 $\pm$ 2.8 %	94.5 $\pm$ 3.7 %
클로르탈리돈	99.1 $\pm$ 0.1 %	100.0 $\pm$ 0.9 %	100.3 $\pm$ 1.6 %	97.9 $\pm$ 5.1 %	96.0 $\pm$ 8.1 %
로사르탄 킬륨	101.1 $\pm$ 0.5 %	99.9 $\pm$ 0.8 %	100.8 $\pm$ 1.4 %	98.3 $\pm$ 3.9 %	98.0 $\pm$ 4.1 %

[552] 표 8에서 보는 바와 같이, 주성분의 함량이 높은 실시예 4 내지 6에서는 제제균일성 판정에서 98.0 ~ 102.0% 이내에 결과 값이 나왔으며, 편차가 2.0% 이하로 나와 판정조건에 만족하였다.

[553] 하지만 주성분의 함량이 낮은 비교예 7 내지 8의 경우 각 샘플별 값의 편차가 2.0% 이상으로 매우 크게 나타났다. 이는 주성분의 함량이 적을수록 1정의 정제안에 일정한 양으로 균일하지 않음을 의미한다.

[554]

[555] 시험예 5: 생산성(타정속도) 및 품질(함량균일성) 시험

[556] 동일한 중량인 비교예 3의 이층정과 실시예 1의 단층정을 생산을 하는 경우 생산성(타정속도) 및 타정속도에 따른 품질(함량균일성)을 확인하였다.

[557] [표 9]

[558]

	생산가능 최대 타정속도	타정공정 수율
비교예 3 이층정	5 만 T/h	약 92%
실시예 1 단층정	18 만 T/h	약 98%

- [559] 표 9에서 보는 바와 같이, 동일한 양의 정제를 생산할 때 비교예 3의 이층정의 경우 타정속도는 5만 T/h의 속도까지 정제를 생산이 가능하였지만, 실시예 1 단층정의 경우 18만 T/h의 속도로 비교예 3보다 3.6배나 빠른 속도로 정제를 생산할 수 있었다.
- [560] 즉, 분리된 과립을 상하층으로 타정한 이층정(비교예 3)보다 혼합과립부를 단층정(실시예 1)으로 타정하여 생산하는 경우 보다 높은 생산성을 나타낸다. 또한, 분리와립부를 포함하는 단층정 보다도 혼합과립부를 단층정으로 타정 시 높은 생산성을 나타낸다.
- [561] 또한, 표 9에서 타정공정 수율의 경우 이층정의 경우 각 층의 중량을 맞추는데 소비되는 양과 호퍼내 잔류량이 단층정에 비해 많기 때문에, 비교예 3의 이층정보다 실시예 1의 단층정에서 생산 수율이 더 높게 확인되었다.
- [562]
- [563] 도 15는 (a) 비교예 3 및 (b) 실시예 1 각각에서 타정 속도에 따른 함량판정치(%)를 나타낸다.
- [564] 도 15에서 보는 바와 같이, 비교예 3의 이층정의 경우 타정속도가 높아질수록 함량균일성이 고르지 못하였지만, 실시예 1의 단층정의 경우 타정속도가 높아져도 함량균일성이 고르게 나타났다. 이는 이층정으로 분리될 경우 각 층별 중량이 낮기 때문에, 각 유효성분의 함량균일성이 고르게 나타나기 어렵기 때문이다.
- [565]
- [566] 이제까지 본 발명에 대하여 그 바람직한 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로, 상기 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.