



등록특허 10-2695126



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월16일
(11) 등록번호 10-2695126
(24) 등록일자 2024년08월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4155 (2006.01) *A61K 31/7034*
(2006.01)
A61K 31/7042 (2006.01) *A61K 31/7048*
(2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 9/16* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 9/28* (2006.01)
A61P 3/04 (2006.01) *A61P 3/10* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)

- (52) CPC특허분류
A61K 31/4155 (2013.01)
A61K 31/7034 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7037631

(22) 출원일자(국제) 2019년05월28일

심사청구일자 2020년12월28일

(85) 번역문제출일자 2020년12월28일

(65) 공개번호 10-2021-0016420

(43) 공개일자 2021년02월15일

(86) 국제출원번호 PCT/CN2019/088863

(87) 국제공개번호 WO 2019/228364

국제공개일자 2019년12월05일

(30) 우선권주장

201810556685.6 2018년05월31일 중국(CN)

(56) 선행기술조사문헌

CN106474480 A

(뒷면에 계속)

전체 청구항 수 : 총 83 항

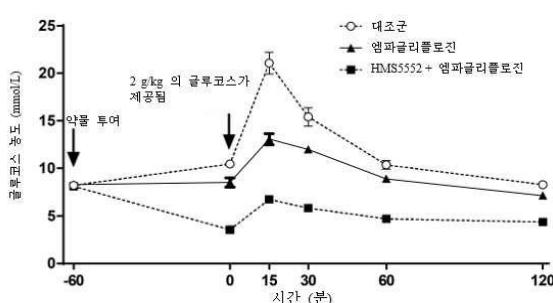
심사관 : 김수진

(54) 발명의 명칭 글루코키나제 활성화제 및 SGLT-2 억제제를 포함하는 약제학적 병용물, 조성물, 및 병용제제, 및 이의 제조방법 및 용도

(57) 요약

본 발명은 글루코키나제 활성화제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 표지된 유사체, 결정질 형태, 수화물, 용매화물, 부분입체이성질체 형태 또는 거울상이성질체 형태, 및 SGLT-2 억제제를 포함하는 약제학적 병용물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 약제학적 조성물, 고정 용량 병용 제제, 및 이의 제조방법 및 용도에 관한 것이다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/7042 (2013.01)

A61K 31/7048 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/1635 (2013.01)

A61K 9/1652 (2013.01)

A61K 9/2054 (2013.01)

A61K 9/2077 (2013.01)

A61K 9/2866 (2013.01)

A61P 3/10 (2018.01)

(72) 발명자

왕, 가오선

중국 상하이 200051 창닝 안순 로드 레인 240 넘
버 10 알엠. 603

가오, 후이경

중국 상하이 201318 푸동 조우푸 타운 관위에 로드
레인 229 넘버143 알엠. 301

(56) 선행기술조사문현

CN107854435 A*

KR1020150013838 A

KR1020150082301 A*

WO2010107610 A1

WO2015176640 A1

*는 심사관에 의하여 인용된 문현

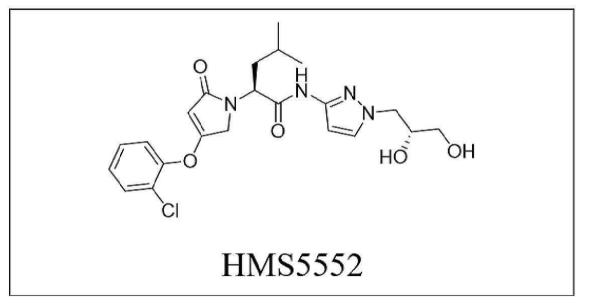
명세서

청구범위

청구항 1

I형 당뇨병, II형 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 인슐린 저항성; 및 진성 당뇨병의 합병증으로서의 과체중, 비만, 고혈압, 당뇨병성 신장 질환, 신장 기능 감소, 및 대사 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 대사 장애를 예방하거나, 상기 대사 장애의 진행을 서행시키거나, 지연시키거나 또는 치료하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 약제학적 조성물은, SGLT-2 억제제와 병용 투여되는 글루코키나제 활성화제를 포함하고, 이때

(a) 상기 글루코키나제 활성화제는 하기 일반식으로 표시되는 화합물 HMS5552, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고:



(b) 상기 SGLT-2 억제제는 다파글리플로진(dapagliflozin), 엠파글리플로진(empagliflozin), 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제 대 상기 SGLT-2 억제제의 중량비가 30:1 내지 1:30인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 3

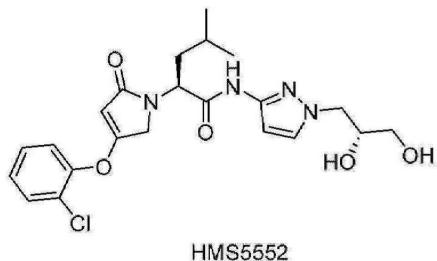
제1항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제 대 상기 SGLT-2 억제제의 중량비가 20:1 내지 1:12인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제 대 상기 SGLT-2 억제제의 중량비가 0.75:1, 1:2, 1:1, 1:4, 1:6, 1:12, 2:1, 2.5:1, 3:1, 5:1, 6:1, 7.5:1, 10:1, 15:1, 또는 20:1인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 하기 일반식으로 표시되는 화합물 HMS5552인 것인, 약제학적 조성물:

**청구항 6**

제1항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 고체 분산체의 형태로 존재하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 중합체 담체(polymer carrier)를 함유하는 고체 분산체의 형태로 존재하고, 여기서 상기 중합체 담체는 에스테르에 대한 유리 카르복실의 몰비가 1:1인 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 음이온성 공중합체인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체의 형태로 존재하고, 여기서 상기 중합체 담체는 유드라짓(Eudragit)인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체의 형태로 존재하고, 여기서 상기 중합체 담체는 유드라짓 L100인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 10

제7항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제 대 상기 중합체 담체의 중량비가 1:10 내지 10:1인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 11

제7항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제 대 상기 중합체 담체의 중량비가 1:9 내지 9:1, 1:4 내지 4:1, 3:7 내지 7:3, 2:3 내지 3:2, 3:4 내지 4:3, 4:5 내지 5:4 또는 5:6 내지 6:5인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 12

제7항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제 대 상기 중합체 담체의 중량비가 1:1, 2:3, 3:4, 4:5 또는 5:6인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 1mg 내지 200mg의 범위의 용량으로 존재하는 것인, 약제학적 조

성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 25mg 내지 100mg의 범위의 용량으로 존재하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 15

제13항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제의 용량이 25mg, 50mg, 75mg 또는 100mg인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제가 1mg 내지 500mg의 범위의 용량으로 존재하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제가 5mg 내지 300mg의 범위의 용량으로 존재하는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제의 용량이 2.5mg, 5mg, 10mg, 12.5mg, 20mg, 25mg, 100mg, 200 mg 또는 300mg인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제의 용량은 5mg, 10mg, 12.5mg, 25mg, 100mg 또는 300mg인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제는 엠파글리플로진이고, 이의 용량은 0.5mg 내지 50mg인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 21

제1항에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제는 엠파글리플로진이고, 이의 용량은 1mg 내지 25mg인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 22

제1항에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제는 엠파글리플로진이고, 이의 용량은 5mg, 10mg, 12.5mg 또는 25mg인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 23

제1항에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제는 다파글리풀로진이고, 이의 용량은 1mg 내지 50mg인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 24

제1항에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제는 다파글리풀로진이고, 이의 용량은 2.5mg, 5mg, 10mg, 또는 25mg인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 25

제1항에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제는 다파글리풀로진이고, 이의 용량은 2.5mg, 5mg 또는 10mg의 용량인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 26

제13항에 있어서, 상기 용량은 단위 용량인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 약물들 (a) 및 (b)는 동시에, 별도로 또는 순차적으로 사용되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 상기 SGLT-2 억제제 및 상기 글루코키나제 활성화제의 고체 분산체를 포함하고, 여기서 상기 글루코키나제 활성화제의 고체 분산체 대 상기 SGLT-2 억제제의 중량비가 60:1 내지 1:15인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제의 고체 분산체 대 상기 SGLT-2 억제제의 중량비가 40:1 내지 1:6인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 30

제28항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제의 고체 분산체 대 상기 SGLT-2 억제제의 중량비가 1.5:1, 1:1, 2:1, 1:2, 1:3, 1:6, 4:1, 5:1, 6:1, 10:1, 12:1, 15:1, 20:1, 30:1, 또는 40:1인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 31

제27항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 글루코키나제 활성화제의 고체 분산체 및 SGLT-2 억제제를 포함하고, 상기 글루코키나제 활성화제의 고체 분산체가 1 내지 96중량%이고; 상기 SGLT-2 억제제가 0.1 내지 80중량%인 것인, 약제학적 조성물.

청구항 32

제27항에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 하나 이상의 부형제를 추가로 포함하고, 상기 부형제는 결합제, 충전제, 봉해제, 윤활제, 활택제, 계면활성제, 습윤제, 항산화제, 착향료, 감미료, 착색제 및 코팅제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것인, 약제학적 조성물.

청구항 33

제27항에 있어서, 약물들 (a) 및 (b)는 동시에 사용되고, 상기 조성물은 정제, 캡슐, 환제 및 로젠지(Lozenge)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 형태인, 약제학적 조성물.

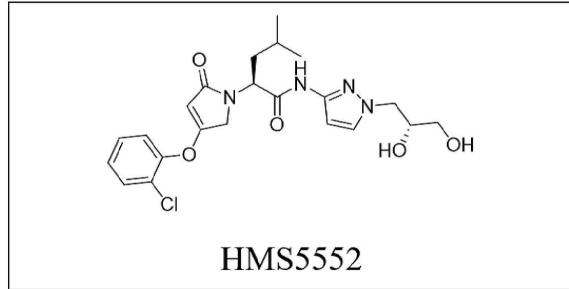
청구항 34

제33항에 있어서, 코팅된 정제로 존재하는, 약제학적 조성물.

청구항 35

I형 당뇨병, II형 당뇨병, 내당뇨 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 인슐린 저항성; 및 진성 당뇨병의 합병증으로서의 과체중, 비만, 고혈압, 당뇨병성 신장 질환, 신장 기능 감소, 및 대사 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택된 하나 이상의 대사 장애를 예방하거나, 상기 대사 장애의 진행을 서행시키거나, 지연시키거나 또는 치료하기 위한 고정 용량 배합 제제로서, 상기 고정 용량 배합 제제는,

(a) 글루코키나제 활성화제로서, 하기 일반식으로 표시되는 화합물 HMS5552, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인 것인, 글루코키나제 활성화제:



; 및

(b) SGLT-2 억제제로서, 상기 SGLT-2 억제제는 다파글리풀로진, 엠파글리풀로진, 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인, SGLT-2 억제제; 및

(c) 하나 이상의 부형제

를 포함하는, 고정 용량 배합 제제.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제 대 상기 SGLT-2 억제제의 중량비가 30:1 내지 1:30인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 37

제35항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제 대 상기 SGLT-2 억제제의 중량비가 20:1 내지 1:12인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 38

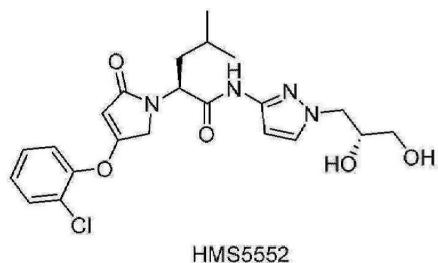
제35항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제 대 상기 SGLT-2 억제제의 중량비가 0.75:1, 1:2, 1:1, 1:4, 1:6, 1:12, 2:1, 2.5:1, 3:1, 5:1, 6:1, 7.5:1, 10:1, 15:1, 또는 20:1 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 39

제35항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 1 내지 96중량%이고; 상기 SGLT-2 억제제가 0.1 내지 80중량%인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 40

제35항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 하기 일반식으로 표시되는 화합물 HMS5552인 것인, 고정 용량 배합 제제:

**청구항 41**

제35항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 고체 분산체의 형태로 존재하는 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 42

제35항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또한 상기 중합체 담체는 에스테르에 대한 유리 카르복실의 몰비가 1:1인 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 음이 온성 공중합체인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 43

제35항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또한 상기 중합체 담체는 유드라짓인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 44

제35항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또한 상기 중합체 담체는 유드라짓 L100인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 45

제42항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제 대 상기 중합체 담체의 중량비가 1:10 내지 10:1인 것인, 고정

용량 배합 제제.

청구항 46

제42항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제 대 상기 중합체 담체의 중량비가 1:9 내지 9:1, 1:4 내지 4:1, 3:7 내지 7:3, 2:3 내지 3:2, 3:4 내지 4:3, 4:5 내지 5:4 또는 5:6 내지 6:5인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 47

제42항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제 대 상기 중합체 담체의 중량비가 1:1, 2:3, 3:4, 4:5 또는 5:6인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 48

제35항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 1mg 내지 200mg의 범위의 용량으로 존재하는 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 49

제35항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 25mg 내지 100mg의 범위의 용량으로 존재하는 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 50

제35항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제의 용량이 25mg, 50mg, 75mg 또는 100mg인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 51

제35항에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제가 1mg 내지 500mg의 범위의 용량으로 존재하는 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 52

제35항에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제가 5mg 내지 300mg의 범위의 용량으로 존재하는 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 53

제35항에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제의 용량이 2.5mg, 5mg, 10mg, 12.5mg, 20mg, 25mg, 100mg, 200 mg 또는 300mg인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 54

제35항에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제의 용량이 5mg, 10mg, 12.5mg, 25mg, 100mg, 또는 300mg인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 55

제35항에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제는 엠파글리플로진이고, 이의 용량은 0.5mg 내지 50mg인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 56

제35항에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제는 엠파글리플로진이고, 이의 용량은 1mg 내지 25mg인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 57

제35항에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제는 엠파글리플로진이고, 이의 용량은 5mg, 10mg, 12.5mg 또는 25mg의 용량인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 58

제35항에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제는 다파글리플로진이고, 이의 용량은 1mg 내지 50mg인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 59

제35항에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제는 다파글리플로진이고, 이의 용량은 2.5mg, 5mg, 10mg, 또는 25mg인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 60

제35항에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제는 다파글리플로진이고, 이의 용량은 2.5mg, 5mg 또는 10mg의 용량인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 61

제41항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제의 고체 분산체 대 상기 SGLT-2 억제제의 중량비가 60:1 내지 1:15인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 62

제41항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제의 고체 분산체 대 상기 SGLT-2 억제제의 중량비가 40:1 내지 1:6인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 63

제41항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제의 고체 분산체 대 상기 SGLT-2 억제제의 중량비가 1.5:1, 1:1, 2:1, 1:2, 1:3, 1:6, 4:1, 5:1, 6:1, 10:1, 12:1, 15:1, 20:1, 30:1, 또는 40:1인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 64

제61항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제의 고체 분산체가 1 내지 96중량%이고; 상기 SGLT-2 억제제가 0.1 내지 50중량%인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 65

제35항에 있어서, 상기 하나 이상의 부형제가 결합제, 충전제, 봉해제, 윤활제, 활택제, 계면활성제, 습윤제, 항산화제, 착향료, 감미료, 착색제 및 코팅제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 66

제65항에 있어서, 상기 결합제가 폴리비닐피롤리돈, 하이드록시프로필 셀룰로스 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 상기 충전제가 미세결정질 셀룰로스, 규화된(silicified) 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 인산 2수소 칼슘, 만니톨, 옥수수 전분 및 전호화(pregelatinized) 전분으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 상기 봉해제가 크로스카르멜로스 나트륨(croscarmellose sodium), 크로스포비돈(crospovidone) 및 전분 글리콜산 나트륨으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 상기 윤활제가 스테아르산 마그네슘 및 푸마르산 스테아릴 나트륨으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고; 상기 활택제가 콜로이달 실리콘 디옥사이드(colloidal silicon dioxide) 및 탈크(talc)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 67

제35항에 있어서, 상기 고정 용량 배합 제제는 정제인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 68

제67항에 있어서, 상기 고정 용량 배합 제제는 코팅된 정제인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 69

제68항에 있어서, 상기 코팅된 정제가 필름(film)-코팅된 정제인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 코팅된 정제가 필름-코팅된 정제이고, 필름 코팅제가 오파드라이(Opadry)인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 71

제35항에 있어서,

- 1 내지 96 중량%의 글루코키나제 활성화제;
- 0.1 내지 80 중량의 SGLT-2 억제제;
- 0 내지 80 중량%의 충전제(들);

- 1 내지 25 중량%의 결합제(들);
- 0 내지 15 중량%의 봉해제(들);
- 0.1 내지 10 중량%의 윤활제(들); 및
- 0 내지 3 중량%의 활택제(들);

를 포함하는, 고정 용량 배합 제제.

청구항 72

제71항에 있어서, 상기 고정 용량 배합 제제는 1 내지 48 중량%의 글루코키나제 활성화제를 포함하는, 고정 용량 배합 제제.

청구항 73

제71항에 있어서, 상기 고정 용량 배합 제제는 1 내지 50 중량%의 SGLT-2 억제제를 포함하는, 고정 용량 배합 제제.

청구항 74

제71항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제는 HMS5552인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 75

제71항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제는 HMS5552를 함유하는 고체 분산체의 형태인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 76

제71항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제는 HMS5552 및 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체의 형태인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 77

제71항에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제는 HMS5552 및 유드라짓 L100를 1:1의 중량비로 함유하는 고체 분산체의 형태인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 78

제71항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 활성 성분들의 용량이:

- 25mg, 50mg, 75mg 또는 100mg의 HMS5552; 및
- 5mg, 10mg, 12.5mg, 또는 25mg의 엠파글리플로진인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 79

제78항에 있어서, 상기 고정 용량 배합 제제는,

(1) 75mg의 HMS5552/5mg의 엠파글리플로진의 정제로서, 하기 양의 구성성분들을 포함하는 정제:

- 75mg의 HMS5552로서, 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체의 형태인 것인, HMS5552; 및

- 5mg의 엠파글리플로진;

(2) 75mg의 HMS5552/12.5mg의 엠파글리플로진의 정제로서, 하기 양의 구성성분들을 포함하는 정제:

- 75mg의 HMS5552로서, 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체의 형태인 것인, HMS5552; 및

- 12.5mg의 엠파글리플로진;

(3) 75mg의 HMS5552/10mg의 엠파글리플로진의 정제로서, 하기 양의 구성성분들을 포함하는 정제:

- 75mg의 HMS5552로서, 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체의 형태인 것인, HMS5552; 및

- 10mg의 엠파글리플로진;

(4) 75mg의 HMS5552/25mg의 엠파글리플로진의 정제로서, 하기 양의 구성성분들을 포함하는 정제:

- 75mg의 HMS5552로서, 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체의 형태인 것인, HMS5552; 및

- 25mg의 엠파글리플로진;

(5) 50mg의 HMS5552/25mg의 엠파글리플로진의 정제로서, 하기 양의 구성성분들을 포함하는 정제:

- 50mg의 HMS5552로서, 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체의 형태인 것인, HMS5552; 및

- 25mg의 엠파글리플로진;

(6) 50mg의 HMS5552/10mg의 엠파글리플로진의 정제로서, 하기 양의 구성성분들을 포함하는 정제:

- 50mg의 HMS5552로서, 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체의 형태인 것인, HMS5552; 및

- 10mg의 엠파글리플로진;

(7) 100mg의 HMS5552/10mg의 엠파글리플로진의 정제로서, 하기 양의 구성성분들을 포함하는 정제:

- 100mg의 HMS5552로서, 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체의 형태인 것인, HMS5552; 및

- 10mg의 엠파글리플로진;

(8) 25mg의 HMS5552/25mg의 엠파글리플로진의 정제로서, 하기 양의 구성성분들을 포함하는 정제:

- 25mg의 HMS5552로서, 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체의 형태인 것인, HMS5552; 및

- 25mg의 엠파글리플로진;

(9) 25mg의 HMS5552/10mg의 엠파글리플로진의 정제로서, 하기 양의 구성성분들을 포함하는 정제:

- 25mg의 HMS5552로서, 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체의 형태인 것인, HMS5552; 및

- 10mg의 엠파글리플로진;

(10) 100mg의 HMS5552/5mg의 엠파글리플로진의 정제로서, 하기 양의 구성성분들을 포함하는 정제:

- 100mg의 HMS5552로서, 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체의 형태인 것인, HMS5552; 및
- 5mg의 엠파글리플로진;

(11) 100mg의 HMS5552/12.5mg의 엠파글리플로진의 정제로서, 하기 양의 구성성분들을 포함하는 정제:

- 100mg의 HMS5552로서, 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체의 형태인 것인, HMS5552; 및
- 12.5mg의 엠파글리플로진; 또는

(12) 100mg의 HMS5552/25mg의 엠파글리플로진의 정제로서, 하기 양의 구성성분들을 포함하는 정제:

- 100mg의 HMS5552로서, 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체의 형태인 것인, HMS5552; 및
- 25mg의 엠파글리플로진;

를 포함하는 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 80

제78항에 있어서, 상기 고정 용량 배합 제제는

(1) 150mg의 고체 분산체, 5.00mg의 엠파글리플로진, 88.10mg의 미세결정질 셀룰로스, 7.80mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 6.50mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 2.60mg의 스테아르산 마그네슘 및 7.80mg의 오파드라이를 포함하는 고정 용량 배합 제제로서, 여기서 상기 고체 분산체가 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 포함하고, 75mg의 HMS5552를 함유하는 것인, 고정 용량 배합 제제;

(2) 150mg의 고체 분산체, 12.50mg의 엠파글리플로진, 99.30mg의 미세결정질 셀룰로스, 8.40mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 7.00mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 2.80mg의 스테아르산 마그네슘 및 8.40mg의 오파드라이를 포함하는 고정 용량 배합 제제로서, 여기서 상기 고체 분산체가 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 포함하고, 75mg의 HMS5552를 함유하는 것인, 고정 용량 배합 제제;

(3) 150mg의 고체 분산체, 10.00mg의 엠파글리플로진, 84.40mg의 미세결정질 셀룰로스, 7.80mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 5.20mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 2.60mg의 스테아르산 마그네슘 및 7.80mg의 오파드라이를 포함하는 고정 용량 배합 제제로서, 여기서 상기 고체 분산체가 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 포함하고, 75mg의 HMS5552를 함유하는 것인, 고정 용량 배합 제제;

(4) 150mg의 고체 분산체, 25.00mg의 엠파글리플로진, 88.20mg의 미세결정질 셀룰로스, 8.40mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 5.60mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 2.80mg의 스테아르산 마그네슘 및 8.40mg의 오파드라이를 포함하는 고정 용량 배합 제제로서, 여기서 상기 고체 분산체가 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 포함하고, 75mg의 HMS5552를 함유하는 것인, 고정 용량 배합 제제;

(5) 200mg의 고체 분산체, 10.00mg의 엠파글리플로진, 72.00mg의 미세결정질 셀룰로스, 9.00mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 6.00mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 3.00mg의 스테아르산 마그네슘, 및 9.00mg의 오파드라이를 포함하는 고정 용량 배합 제제로서, 여기서 상기 고체 분산체가 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 포함하고, 100mg의 HMS5552를 함유하는 것인, 고정 용량 배합 제제;

(6) 100mg의 고체 분산체, 10.00mg의 엠파글리플로진, 96.80mg의 미세결정질 셀룰로스, 6.60mg의 포비돈, 4.40mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 2.20mg의 스테아르산 마그네슘, 및 6.60mg의 오파드라이를 포함하는 고정 용량 배합 제제로서, 여기서 상기 고체 분산체가 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 포함하고, 50mg의 HMS5552를 함유하는 것인, 고정 용량 배합 제제;

(7) 100mg의 고체 분산체, 25.00mg의 엠파글리플로진, 100.30mg의 미세결정질 셀룰로스, 7.20mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 5.10mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 2.40mg의 스테아르산 마그네슘 및 7.20mg의 오파드라이를 포함하는 고정 용량 배합 제제로서, 여기서 상기 고체 분산체가 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 포함하고, 50mg의 HMS5552를 함유하는 것인, 고정 용량 배합 제제; 또는

(8) 50mg의 고체 분산체, 25.00mg의 엠파글리플로진, 309.00mg의 미세결정질 셀룰로스, 8.00mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 4.00mg의 미소화된 실리카겔, 4.00mg의 스테아르산 마그네슘 및 12.00mg의 오파드라이를 포함하는 고정 용량 배합 제제로서, 여기서 상기 고체 분산체가 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 포함하고, 25mg의 HMS5552를 함유하는 것인, 고정 용량 배합 제제;

인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 81

제71항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 활성 성분들의 용량이

25mg, 50mg, 75mg 또는 100mg의 HMS5552; 및

2.5mg, 5mg, 또는 10mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물인 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 82

제81항에 있어서, 상기 고정 용량 배합 제제는,

(1) 75mg의 HMS5552/5mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 정제로서, 하기 양의 구성성분들을 포함하는 정제:

- 75mg의 HMS5552로서, 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체의 형태인 것인, HMS5552; 및

- 5mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물;

(2) 75mg의 HMS5552/10mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 정제로서, 하기 양의 구성성분들을 포함하는 정제:

- 75mg의 HMS5552로서, 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체의 형태인 것인, HMS5552; 및

- 10mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물;

(3) 50mg의 HMS5552/5mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 정제로서, 하기 양의 구성성분들을 포함하는 정제:

- 50mg의 HMS5552로서, 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체의 형태인 것인, HMS5552; 및

- 5mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물;

(4) 50mg의 HMS5552/10mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 정제로서, 하기 양의 구성성분들을 포함하는 정제:

- 50mg의 HMS5552로서, 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체의 형태인 것인, HMS5552; 및

- 10mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물;

(5) 100mg의 HMS5552/5mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 정제로서, 하기 양의 구성성분들을 포함하는 정제:

- 100mg의 HMS5552로서, 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체의 형태인 것인, HMS5552; 및

- 5mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물;

(6) 25mg의 HMS5552/10mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 정

제로서, 하기 양의 구성성분들을 포함하는 정제:

- 25mg의 HMS5552로서, 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체의 형태인 것인, HMS5552; 및

- 10mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물;

(7) 25mg의 HMS5552/5mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 정제로서, 하기 양의 구성성분들을 포함하는 정제:

- 25mg의 HMS5552로서, 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체의 형태인 것인, HMS5552; 및

- 5mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물; 또는

(8) 100mg의 HMS5552/10mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 정제로서, 하기 양의 구성성분들을 포함하는 정제:

- 100mg의 HMS5552로서, 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체의 형태인 것인, HMS5552; 및

- 10mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물

를 포함하는 것인, 고정 용량 배합 제제.

청구항 83

제81항에 있어서, 상기 고정 용량 배합 제제는

(1) 150mg의 고체 분산체, 6.15mg의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물, 88.25mg의 미세결정질 셀룰로스, 7.80mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 5.20mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 2.60mg의 스테아르산 마그네슘 및 7.80mg의 오파드라이를 포함하는 고정 용량 배합 제제로서, 여기서 상기 고체 분산체가 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 포함하고, 75mg의 HMS5552를 함유하는 것인, 고정 용량 배합 제제;

(2) 100mg의 고체 분산체, 6.15mg의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물, 100.65mg의 미세결정질 셀룰로스, 6.60mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 4.40mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 2.20mg의 스테아르산 마그네슘 및 6.60mg의 오파드라이를 포함하는 고정 용량 배합 제제로서, 여기서 상기 고체 분산체가 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 포함하고, 50mg의 HMS5552를 함유하는 것인, 고정 용량 배합 제제;

(3) 150mg의 고체 분산체, 12.30mg의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물, 91.50mg의 미세결정질 셀룰로스, 8.10mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 5.40mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 2.70mg의 스테아르산 마그네슘 및 8.10mg의 오파드라이를 포함하는 고정 용량 배합 제제로서, 여기서 상기 고체 분산체가 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 포함하고, 75mg의 HMS5552를 함유하는 것인, 고정 용량 배합 제제;

(4) 200mg의 고체 분산체, 6.15mg의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물, 75.55mg의 미세결정질 셀룰로스, 9.00mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 6.30mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 3.00mg의 스테아르산 마그네슘 및 9.00mg의 오파드라이를 포함하는 고정 용량 배합 제제로서, 여기서 상기 고체 분산체가 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 포함하고, 100mg의 HMS5552를 함유하는 것인, 고정 용량 배합 제제;

(5) 100mg의 고체 분산체, 12.30mg의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물, 113.06mg의 미세결정질 셀룰로스, 7.20mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 5.40mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 2.40mg의 스테아르산 마그네슘 및 7.20mg의 오파드라이를 포함하는 고정 용량 배합 제제로서, 여기서 상기 고체 분산체가 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 포함하고, 50mg의 HMS5552를 함유하는 것인, 고정 용량 배합 제제; 또는

(6) 50mg의 고체 분산체, 12.30mg의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물, 313.70mg의 미세결정질 셀룰로스, 8.00mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 8.00mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 4.00mg의 미소화된 실리카겔, 4.00mg의 스테아르산 마그네슘 및 12.00mg의 오파드라이를 포함하는 고정 용량 배합 제제로서, 여기서 상기 고체 분산체가 1:1의 중량비의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 포함하고, 25mg의 HMS5552를 함유하는 것인, 고정 용량 배합 제제;

인 것인, 고정 용량 배합 제제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 우선권 출원

본 출원은 2018년 5월 31일에 출원된 중국 특허 출원 제201810556685.6호의 우선권을 주장하고, 이의 전문은 본 원에 참조로 포함된다.

[0003] 기술 분야

본 개시는 글루코키나제 활성화제(GKA: glucokinase activator) 약물 및 파트너 약물(partner drug)을 포함하는 약제학적 병용물, 조성물 및 고정 용량 병용(FDC: fixed dose combination) 제제(formulation), 이들의 제조 방법에 그리고 소정 질환의 치료에서의 이들의 용도에 관한 것이다.

보다 구체적으로, 본 개시는 글루코키나제 활성화제 약물 및 파트너 약물을 포함하는 고정 용량 병용물의 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 경구 고체 제제, 및 이들의 제조 방법에 관한 것이다. 본 개시는 또한 I형 당뇨병, II형 당뇨병, 당뇨병성 신장 질환, 신장 기능 감소, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 비만 및 고혈압을 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아닌 하나 이상의 질환 및 의학적 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 글루코키나제 활성화제를 포함하는 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제의 용도에 관한 것이다. 게다가, 본 개시는 또한 본원에 개시되는 하나 이상의 질환 및 의학적 장애의 치료 및/또는 예방을 필요로 하는 대상체에게 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제의 치료학적 유효량을 투여함을 포함하는, 하나 이상의 질환 및 의학적 장애를 치료하고/하거나 예방하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0006] 배경

진성 당뇨병은 전세계에 걸쳐 4억 2,500만명의 환자들 및 중국에서 1억 2,000만명의 환자들로 전세계적으로 만연한 질환이 되었다(International Diabetes Federation, Diabetes Atlas, 2015). II형 당뇨병, 즉 비-인슐린 의존성 진성 당뇨병(NIDDM: non-insulin dependent diabetes mellitus)은 당뇨병을 지닌 환자들 중 90% 초과를 차지한다. II형 당뇨병은 인슐린 분비 장애와 인슐린 저항성에 의해 야기된 사람 신체에서의 혈당 항상성(homeostasis)의 불균형으로부터 초래되는 고혈당성, 만성, 대사성 기능장애이다. 사람 신체의 혈당 균형은 주로 인슐린 및 글루카곤을 포함하는 혈당을 조절하는 2종의 호르몬에 의해 조정된다.

글루코스 센서(sensor) 글루코키나제(GK)는 혈당 변화를 감지하고, 메신저 글루코스-조절 호르몬, 인슐린 및 글루카곤, 및 GLP-1(글루카곤 유사 웨타이드-1)의 분비를 조절하며, 사람 혈당의 정상-상태(steady-state) 조절을 위한 감지 시스템을 구성한다. 글루코스-조절 호르몬은 사람 혈당의 정상-상태 조절을 구성하는 글루코스 흡수 동안의 글루코스 저장 및 공복 동안의 글루코스 공급을 조절한다. 글루코스 저장에 관련된 기관은 주로 간, 근육 및 지방이다. 혈당 및 인슐린의 작용 하에, 글루코스는 흡수되어 간 글리코겐, 근육 글리코겐 및 트리글리세라이드로 전환된다. 글루코스 공급과 관련된 주요 기관은 간이다. 혈당 및 글루카곤의 작용 하에, 간은 간 글루코스 합성과 간 글루코스 산출을 통해 사람 신체에 글루코스를 공급한다. 인슐린은 또한 나트륨-글루코스 공동수송체(cotransporter) SGLT-2의 활성을 효과적으로 조절할 수 있다. 혈당이 상승할 때, 신장에 의해 배설된 글루코스는 신체의 글루코스 저장을 위해 재흡수된다. 글루코스 섭취와 간 글루코스 산출, 그리고 다양한 기관에 의한 글루코스의 사용은 사람 혈당의 정상-상태 균형을 위한 운영 시스템을 구성한다. 상기 감지 시스템과 글루코스의 상기 운영 시스템의 협조된(coordinated) 운영은 사람 혈당의 정상-상태의 무작위 조절을 구성한다.

당뇨병 환자들에서, 글루코키나제의 기능 및 발현 장애 및 상기 센서의 기능이상은 글루코스-조절 호르몬의 초기 단계 분비의 기능이상을 초래하여 글루코스 섭취 및 산출에 영향을 미치고 식후 고혈당증과 식전 저혈당증을 초래한다. 글루코스-조절 호르몬의 비정상적인 신호전달(signaling)은 글루코스 섭취와 산출의 실행 시스템에서 비정상적인 기능과 주요 단백질들의 발현을 야기하여 비정상적인 작동 상태를 형성하여 II형 당뇨병을 유도한다.

당뇨병을 위한 기준 경구 혈당 저하 약물들은 일반적으로 단일 글루코스-조절 기관에 작용하고 혈당 항상성 불

균형 문제를 효과적으로 치료할 수 없다. 글루코키나제 활성화제는 II형 당뇨병을 갖는 환자들의 질환 상태를 치료하거나 개선하기 위해 개발된 한 부류의 신규 약물을 나타낸다. 예를 들면, ((S)-2-[4-((2-클로로-페녹시)-2-옥소-2,5-디하이드로-피롤-1-일]-4-메틸-펜탄산[1-((R)-2,3-디하이드록시-프로필)-1H-파라졸-3-일]-아미드(이하 HMS5552로서 나타냄)는 당뇨병 환자들에서 상기 글루코스 센서의 기능을 효과적으로 개선할 수 있고, 현재 상기 임상학적 요구를 해소하기 위해 당뇨병의 치료에 가장 유망한 약물이다.

발명의 내용

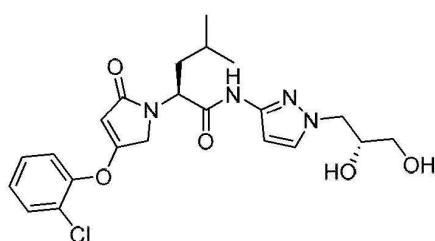
[0011] 요약

당뇨병 환자들은 치료 동안 SGLT-2 억제제 단독으로는 효과적이지 않고 특히 사용 기간 후에는 혈당을 이상적인 수준으로 조절할 수 없는 이러한 상황에 종종 직면한다. 이와 관련하여, 본 발명자들은 SGLT-2 억제제와 글루코키나제 활성화제의 병용물이 상기 SGLT-2 억제제의 혈당 저하 효과를 현저하게 개선하고 안전성 위험을 감소시킬 수 있음을 발견하였고, 따라서 본원에 개시된 글루코키나제 활성화제 및 SGLT-2 억제제를 포함하는 약제학적 병용물, 조성물 및 병용 제제를 수득하였다.

보다 구체적으로, SGLT-2 억제제 및 글루코키나제의 병용물은 중기 및 후기의 환자들의 다수의 장기의 기능을 개선할 수 있고, 당뇨병 및 동반 질환들 및 합병증들은 잘 치료되었다. 환자가 복용하는 환제(pi11)의 수가 감소되었고 환자들의 순응도(compliance)가 개선되었고, 동일한 치료학적 효과를 달성하는 약물의 총 용량이 감소되었고, 최저 용량으로 최대 효능(efficacy)이 달성되었다. 이는 I형 당뇨병, II형 당뇨병, 고혈당증, 내당뇨장애, 비만 및 기타 증상들 중 하나 이상의 치료 또는 예방에 대한 양호한 효과 및 실질적인 유의성을 갖는다.

한편, 본원에 개시된 글루코키나제 활성화제 및 파트너 약물(제2 또는 그 이상의 활성 약제학적 성분들)을 포함하는 고정 용량 병용 제제는 이를 2종 이상의 약물들의 각각의 단일 사용보다 더 우수한 치료학적 효과를 가질 뿐만 아니라 또한 병용 제제에 일반적으로 존재하는 기술적 도전과제(challenge)를 해소한다. 본원에 개시된 상기 고정 용량 병용 제제는 균일한 함량으로 2종 이상의 활성 성분들의 동시 방출을 제공할 수 있고, 상기 제제에 함유된 활성 성분들의 용출률을 최적화하여 특히 상기 제제에 함유된 활성 성분들을 소장의 pH 환경에서 신속하게 방출되도록 할 수 있다. 이는 장, 췌도(pancreatic islet) 및 간 표적 기관에 약물이 적시에 또는 동시에 도착함, 다중-기관 표적화(targeting)의 임상학적 이점 및 상승작용적(synergistic) 혈당 저하 효과를 달성함, 그리고 보다 우수한 치료학적 효과 및 감소된 독성 또는 부작용을 나타냄에 이롭다. 또한, 본원에 개시된 글루코키나제 활성화제 및 파트너 약물(제2 또는 그 이상의 활성 약제학적 성분들)을 포함하는 상기 고정 용량 병용 제제는 또한 짧은 봉해 시간 및 양호한 용출 특성을 갖고/갖거나 환자들에서 상기 글루코키나제 활성화제의 높은 생체이용률(bioavailability)을 제공한다.

본 개시는 글루코키나제 활성화제, 예를 들면 하기 구조를 갖는 HMS5552, 또는 이의 동위원소 표지된 유사체(isotope labeled analogue), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 및 고정 용량 병용 제제, 및 기타 경구 혈당 저하 약물, 특히 고체 제제, 예를 들면 정제와 같은 경우 고체 제제를 제공한다.

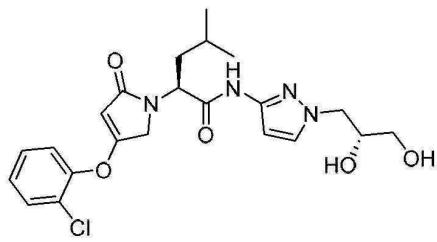


HMS5552

구체적으로, 본 개시는 또한 글루코키나제 활성화제 약물, 예를 들면 HMS5552 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 SGLT-2 억제제를 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제를 제공한다. 또한, 상기 SGLT-2 억제제의 예로는 카나글리플로진(canagliflozin), 다파글리플로진(dapagliflozin), 엠파글리플로진(empagliflozin), 이프라글리플로진(ipragliflozin), 루세오글리플로진(luseogliflozin) 및 토포글리플로진(tofogliblozin), 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 대안으로는, 상기 SGLT-2 억제제는 엠파글리플로진, 다파글리플로진 및 카나글리플로진으로 이루어진 그룹에서 선택된다.

- [0018] 보다 구체적으로, 본 개시는 또한 글루코키나제 활성화제 약물, 예를 들면 HMS5552 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 파트너 약물, 예를 들면 엠파글리플로진을 포함하는, 고정 용량 배합 고체 제제를 제공한다. 상기 고체 제제는 대안으로는 정제이고, 또는 다른 대안으로는 코팅된 정제이다. 한 실시형태에서, 상기 글루코키나제 활성화제, 예를 들면 HMS5552는 고체 분산체의 형태로 존재한다.
- [0019] 보다 구체적으로, 본 개시는 또한 글루코키나제 활성화제 약물, 예를 들면 HMS5552 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 파트너 약물, 예를 들면 다파글리플로진을 포함하는, 고정 용량 병용 고체 제제를 제공한다. 상기 고체 제제는 대안으로는 정제이고, 또는 다른 대안으로는 코팅된 정제이다. 한 실시형태에서, 상기 글루코키나제 활성화제, 예를 들면 HMS5552는 고체 분산체의 형태로 존재한다.
- [0020] 보다 구체적으로, 본 개시는 또한 글루코키나제 활성화제 약물, 예를 들면 HMS5552 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및 파트너 약물, 예를 들면 카나글리플로진을 포함하는, 고정 용량 배합 고체 제제를 제공한다. 상기 고체 제제는 대안으로는 정제이고, 또는 다른 대안으로는 코팅된 정제이다. 한 실시형태에서, 상기 글루코키나제 활성화제, 예를 들면 HMS5552는 고체 분산체의 형태로 존재한다.
- [0021] 본 개시는 또한 건식 또는 습식 프로세싱 방법에 의해 제조된, 글루코키나제 활성화제 약물 및 파트너 약물(제2 또는 그 이상의 활성 약제학적 성분들)의 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제를 제공한다. 본원에 개시된 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제의 방출 방식은 2종 이상의 활성 약제학적 성분들의 신속한 방출이다.
- [0022] 본 개시는 또한 짧은 붕해 시간 및 양호한 용출 특성을 갖고/갖거나 환자들에서 상기 글루코키나제 활성화제의 높은 생체이용률을 제공하는, 글루코키나제 활성화제 약물 및 파트너 약물(제2 또는 그 이상의 활성 약제학적 성분들)을 포함하는 약제학적 제제를 제공한다. 본 개시는 또한 건식 또는 습식 프로세싱 방법에 의해 글루코키나제 활성화제 약물 및 파트너 약물(제2 또는 그 이상의 활성 약제학적 성분들, 예를 들면 엠파글리플로진, 다파글리플로진, 및 카나글리플로진))의 고정 용량 병용물의 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제를 제조하는 방법을 제공한다. 상기 건식 프로세싱 방법으로는 건식 압축(dry compression)(정제화(tableting)) 및 건식 과립화(granulation)가 포함되고; 상기 습식 프로세싱 방법으로는 습식 과립화가 포함된다.
- [0023] 본 개시는 또한 글루코키나제 활성화제 약물 및 파트너 약물(제2 또는 그 이상의 활성 약제학적 성분들)을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제, 및 대사 장애(특히 II형 당뇨병)을 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나 또는 치료하는 방법을 제공한다.
- [0024] 본 개시는 또한 글루코키나제 활성화제 약물 및 파트너 약물(제2 또는 그 이상의 활성 약제학적 성분들)을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제, 및 혈당 조절을 필요로 하는 환자들, 특히 II형 당뇨병을 갖는 환자들에서 혈당 조절을 개선하기 위한 방법을 제공한다.
- [0025] 본 개시는 또한 글루코키나제 활성화제 약물 및 파트너 약물을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제, 및 혈당 조절이 불충분한 환자들에서 혈당 조절을 개선하기 위한 방법을 제공한다.
- [0026] 본 개시는 또한 글루코키나제 활성화제 약물 및 파트너 약물을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제, 및 당뇨병성 신장 질환, 신장 기능 감소, 내당능 장애(IGT: impaired glucose tolerance), 공복 혈당 장애(IFG: impaired fasting blood glucose), 고혈압, 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군의 II형 당뇨병으로의 진행을 예방하거나, 서행시키거나 또는 지연시키기 위한 방법을 제공한다.
- [0027] 본 개시는 또한 글루코키나제 활성화제 약물 및 파트너 약물을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 및 약제학적 제제, 및 당뇨 합병증을 포함하는 질환 또는 장애를 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나 또는 치료하기 위한 방법을 제공한다.
- [0028] 본 개시의 다른 목적들은 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용 및 실시예들로부터 당해 분야 숙련가에게 명백해질 것이다.
- [0029] **실시형태들의 간단한 설명**
- [0030] 본 개시의 제1 양상은 하기 구성성분들을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제, 이들의 제조 방법, 및 당뇨병 및 관련 질환들을 치료하기 위한 이들의 용도를 제공한다:
- [0031] (a) 글루코키나제 활성화제로서, 하기 일반식으로부터 선택되는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 표지된 유사체, 결정질(crystalline) 형태, 수화물(hydrate), 용매화물(solvate), 부분입체 이성

질체(diastereomeric) 형태 또는 거울상 이성질체(enantiomeric) 형태이고; 대안으로는 상기 글루코키나제 활성화제는 HMS5552이고; 다른 대안으로는 HMS5552는 고체 분산체의 형태로 존재하는 것인, 글루코키나제 활성화제,



[0032]

(b) SGLT-2 억제제; 및

[0034]

(c) 하나 이상의 부형제.

본 개시의 다른 양상은 하기 구성성분들을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제, 이들의 제조 방법, 및 당뇨병 및 관련 질환들을 치료하기 위한 이들의 용도를 제공한다:

[0036]

(a) 글루코키나제 활성화제로서, 상기 글루코키나제 활성화제는 HMS5552 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 표지된 유사체, 결정질 형태, 수화물, 용매화물, 부분입체 이성질체 또는 거울상 이성질체이고; 대안으로는 상기 글루코키나제 활성화제는 HMS5552이고; 다른 대안으로는 HMS5552는 고체 분산체의 형태로 존재하는 것인, 글루코키나제 활성화제;

[0037]

(b) 엠파글리플로진, 다파글리플로진, 카나글리플로진 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 표지된 유사체, 결정질 형태, 수화물, 용매화물, 부분입체 이성질체 또는 거울상 이성질체;

[0038]

(c) 하나 이상의 부형제.

[0039]

특히, 본 개시의 한 양상은 또한 HMS5552 고체 분산체 및 파트너 약물(예를 들면, 엠파글리플로진, 다파글리플로진, 카나글리플로진)의 고정 용량 병용물을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물, 및 약제학적 제제, 및 이들의 제조 방법 및 이들의 용도에 관한 것이다.

[0040]

정의

[0041]

달리 명시하지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어들은 본 개시가 속하는 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖지만, 상충되는 경우에는 본 명세서에서의 정의가 우선할 것이다.

[0042]

본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태 "한(a)", "하나(an)" 및 상기(the)(전기(said))"는 문맥이 달리 명백하게 나타내지 않는 한 복수 형태를 포함한다.

[0043]

달리 명시하지 않는 한, 본 명세서에서 백분율(%)은 모두 중량 백분율(중량%)이다.

[0044]

본 명세서 및 청구범위에 사용된 구성성분 양, 프로세스 조건 등과 관련된 모든 수적 값들은 모든 경우에 "약"에 의해 수정되는 것으로 이해되어야 한다. 수적 값의 양 또는 범위를 나타낼 때 용어 "약"은 언급된 수적 값의 양 또는 범위가 실험적 가변성(experimental variability) 이내에서(또는 통계학적 실험 오차 이내에서) 대략적인 값임을 의미한다. 따라서, 수적 값의 양 또는 범위는 상기 수적 값의 양 또는 범위 사이, 예를 들면 상기 수적 값의 양 또는 범위의 ±5% 변경될 수 있다.

[0045]

동일한 구성성분들 또는 특성들을 포함하는 모든 범위에는 종점(endpoint)이 포함되고, 이는 독립적으로 결합될 수 있다. 이들 범위는 연속적이므로, 이들은 최소값과 최대값 사이의 모든 값을 포함한다. 본 출원에서 인용된 임의의 수적 범위는 해당 범위 이내의 모든 하위(sub)-범위를 포함하는 것으로 의도됨이 이해되어야만 한다.

[0046]

본 개시가 문자량 또는 화학적 특성과 같은 물리적 특성을 정의하기 위한 범위를 사용하는 경우, 이는 해당 범위의 모든 조합 및 하위-조합 및 이들 내의 특정 실시형태들을 포함해야 한다. 용어 "포함하는"(및 "함유하는" 또는 "포함하는" 또는 "갖는"과 같은 관련 용어들)은 예를 들면, 물질, 조성물, 방법 또는 프로세스 등의 임의의 조합이고, "기술된 특징들로 이루어지거나" 또는 "본질적으로 기술된 특징들로 이루어지는" 실시형태들을 포함한다.

[0047]

본 명세서 및 청구범위에서 사용되는 바와 같이, "및/또는"는 연관된 구성성분들의 "대안 또는 둘 다"로서 이해

되어야만 한다, 즉 상기 구성성분들은 일부 경우에는 공존하고 다른 경우에는 별도로 존재한다. "및/또는"과 함께 열거된 다수의 구성성분들은 동일한 방식으로, 즉 연관된 구성성분들 중 "하나 이상"으로 이해되어야만 한다. "및/또는" 구절에서 구체적으로 명시된 구성성분들에 추가하여, 이를 구체적으로 명시된 구성성분들과 연관되거나 또는 연관되지 않는지 여부에 관계없이 다른 구성성분들이 임의로 존재할 수 있다. 따라서, 비-제한적인 예로서, "포함하는"과 같은 개방형 어미 단어를 연결하기 위해 "A 및/또는 B"가 사용되는 경우, 한 실시형태에서 이는 A(임의로 B 이외의 구성성분들을 포함함)만을 지칭할 수 있고; 다른 실시형태에서는 이는 B(임의로 A 이외의 구성성분들을 포함함)만을 나타낼 수 있으며; 또 다른 실시형태에서 이는 A 및 B(임의로 다른 구성성분들을 포함함) 등을 칭한다.

- [0048] 반대인 것으로 명확하게 명시되지 않는 한, 본원에서 청구되는 하나 초파의 단계 또는 하나 초파의 활동(act)을 포함하는 임의의 방법에서 상기 방법의 단계들 및 활동들의 순서는 반드시 기술된 방법의 단계들 및 활동들의 순서에 한정되는 것은 아님이 이해되어야만 한다.
- [0049] 본 개시에 사용되는 약어들은 화학, 생물학 및 제제의 분야에서의 일반적인 의미를 갖는다.
- [0050] 달리 명시되지 않는 한, 본 개시의 맥락에서 용어 "SGLT-2 억제제" 또는 이의 임의의 물질(예를 들면, "엠파글리플로진", "다파글리플로진", "카나글리플로진")은 또한 이들의 임의의 약제학적으로 허용되는 염, 결정질 형태, 수화물, 용매화물, 부분입체 이성질체 또는 거울상 이성질체를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0051] HMS5552(이의 이전 명칭은 R05305552이고, 영문 명칭은 도르자글리아틴(Dorzagliatin)이다)는 (S)-2-[4-(2-클로로-페녹시)-2-옥소-2,5-디하이드로-페롤-1-일]-4-메틸-펜탄산[1-((R)-2,3-디하이드록시-프로필)-1H-페라졸-3-일]-아미드의 화학명을 갖는다.
- [0052] 달리 명시하지 않는 한, 중량%(wt%)는 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제의 총 중량의 백분율을 나타낸다.
- [0053] 고체 분산체(SD: solid dispersion)는 하나 이상의 활성 약제학적 성분들을 비활성 보조제(adjuvant) 또는 담체(carrier)에 고도로 분산시킴으로써 형성된 고체 분산 시스템을 말한다.
- [0054] 유드라짓(EUDRAGIT)은 합성 약제학적 보조제의 상표명이다. 이로는 총체적으로 폴리아크릴 수지로 칭하는, 메타크릴산의 공중합체 및 메타크릴레이트 에스테르의 공중합체가 포함된다. 폴리아크릴 수지에 기초한 보조제는 이들의 조성, 비율 및 중합도에 따라 상이한 모델로 나뉜다. 이들 중에서, 유드라짓 E는 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트 및 메타크릴레이트의 중합체이고; 유드라짓 L은 유리 카르복실: 에스테르가 1:1인 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 중합체이고; 유드라짓 S는 유리 카르복실:에스테르가 1:2인 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 중합체이다.
- [0055] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "정제"는 코팅되었는지의 여부와 관계없이 모든 형태 및 크기의 압축된 약제학적 제제를 포함하는 것으로 의도된다.
- [0056] 용어 "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 원하는 생물학적 결과를 제공하기에 충분한 제제의 양을 말한다. 생물학적 결과는 질환의 정후, 증상 또는 원인의 감소 및/또는 완화 또는 생물학적 시스템의 임의의 다른 바람직한 변경일 수 있다. 예를 들면, 치료학적 용도를 위한 "유효량"은 질환에 임상학적으로 유의한 감소를 제공하기 위한 본원에 개시된 바와 같은 활성 성분으로서 화합물을 포함하는 조성물의 필요량이다. 임의의 개별 실시형태에서 적절한 "유효"량은 일상적 실험을 이용하여 당업자에 의해 결정될 수 있다. 따라서, 상기 표현 "유효량"은 일반적으로 활성 물질이 치료학적 효과를 갖기 위한 양을 말한다.
- [0057] 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "치료하다" 또는 "치료"는 용어 "예방하다"와 동의어이고, 질환 발병의 연기, 질환 발병의 예방 및/또는 발생할 것이거나 발생할 것으로 예상되는 이러한 증상들의 중증도 감소를 나타냄을 의미한다. 따라서, 이를 용어는 기존 질환 증상의 개선, 추가 증상의 예방, 증상의 근본적인 대사적 원인의 개선 또는 예방, 장애 또는 질환의 억제, 예를 들면 장애 또는 질환의 발병 예방, 장애 또는 질환의 경감, 장애 또는 질환의 퇴행(regression) 야기, 질환 또는 장애에 의해 야기된 병태의 경감, 또는 질환 또는 장애의 증상 중지를 포함한다.
- [0058] "약제학적으로 허용되는" 또는 "약리학적으로 허용되는"은 생물학적으로 또는 달리 바람직한 물질(material)을 의미하고, 즉 상기 물질은 최소한의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 야기하거나 또는 해당 조성물 내에 함유되는 해당 조성물의 임의의 다른 구성성분들과 유해한 방식으로 상호작용하지 않고 개체에게 투여될 수 있다.
- [0059] 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "대상체"는 포유동물 및 비-포유동물을 포함한다. 포유동물의 예로는 포유동

물 부류의 임의의 구성원: 사람, 침팬지와 같은 사람이 아닌 영장류, 및 기타 유인원 및 원숭이 종; 소, 말, 양, 염소, 돼지와 같은 농장 동물; 토끼, 개 및 고양이와 같은 가축 동물; 래트, 마우스 및 기니 피그 등과 같은 설치류를 포함한 실험실 동물이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 비-포유동물의 예로는 조류 및 어류 등이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 본 개시의 한 실시형태에서, 상기 포유동물은 사람이다.

[0060] 본원에 개시되는 글루코키나제 활성화제를 포함하는 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(예를 들면, 고정 용량 병용 제제) 내의 활성 성분으로서의 화합물은 염을 형성할 수 있다. 본원에 개시된 화합물에 대한 참조는 달리 명시되지 않는 한 이의 염에 대한 참조를 포함하는 것으로 이해된다. 본원에 사용되는 바와 같은 용어 "염(들)"은 무기산 및/또는 유기산으로 형성된 산성 염뿐만 아니라 무기 염기 및/또는 유기 염기로 형성된 염기성 염도 나타낸다. 또한, 한 화합물이 이들에 한정되는 것은 아니지만 피리딘 또는 이미다졸과 같은 염기성 모이어티 및 이에 한정되는 것은 아니지만 카르복실산과 같은 산성 모이어티 둘 다를 함유하는 경우, 양쪽성 이온(zwitterion)(("내염(inner salt)")이 형성될 수 있고, 본원에서 사용되는 바와 같은 용어 "염(들)" 내에 포함된다. 약제학적으로 허용되는(즉, 비-독성, 생리학적으로 허용되는) 염이 바람직하지만, 다른 염들도 유용하다. 상기 화합물의 염은 예를 들면 상기 염이 침전되는 매질과 같은 매질 또는 수성 매질에서 산 또는 염기의 등가량과 같은 양의 상기 화합물을 반응시킴으로써 형성될 수 있다(반응 후 동결건조).

[0061] 각종 화합물 및 이의 염, 용매화물, 에스테르 및 프로드럭(prodrug), 및 이들의 다형체(polymorph)는 본 개시에 포함되는 것으로 의도된다.

[0062] 본원에 사용된 용어는 특정 실시형태를 설명하는 목적을 위한 것이고 한정하고자 하는 의도가 아님을 이해해야만 한다. 또한, 본원에 기술된 것들과 유사하거나 동등한 임의의 방법, 장치 및 재료가 본 발명의 실시 또는 시험에 사용될 수 있지만, 바람직한 방법, 장치 및 재료가 이하에 기술된다.

도면의 간단한 설명

[0063] 도 1은 엠파글리플로진을 단독으로 및 HMS5552와 엠파글리플로진의 병용물을 투여하여 보통의 마우스($\bar{X} \pm s$, n=10)에서 글루코스의 챌린지 후 혈당의 효과를 보여주고;

도 2는 엠파글리플로진을 단독으로 및 HMS5552와 엠파글리플로진의 병용물을 투여하여 보통의 마우스($\bar{X} \pm s$, n=10; ***, P < 0.001)에서 글루코스의 챌린지 후 AUC₀₋₁₂₀ 분의 효과를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

실시형태들의 상세한 기술

[0064] 본 개시의 한 양상은 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제, 예를 들면 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 약제학적으로 허용되는 염) 및 파트너 약물(예를 들면, 엠파글리플로진, 다파글리플로진, 카나글리플로진)의 고정 용량 병용 제제에 관한 것이다. 상기 제제는 분말, 과립, 정제, 캡슐, 사세(sachet) 또는 다른 고체 형태일 수 있다. 구체적으로, 본 개시의 한 양상은 글루코키나제 활성화제 및 파트너 약물(예를 들면, 엠파글리플로진, 다파글리플로진, 카나글리플로진)의 고정 용량 병용물을 포함하는 정제에 관한 것이다.

[0065] 본 개시의 한 특정 양상에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제는 하기를 포함한다:

[0066] (1) 글루코키나제 활성화제 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 이들의 동위원소 표지된 유사체, 결정질 형태, 수화물, 용매화물, 부분입체 이성질체 또는 거울상 이성질체; 대안으로는 상기 글루코키나제는 HMS5552이고; 다른 대안으로는 HMS5552는 고체 분산체, 예를 들면 중합체 담체를 포함하는 고체 분산체(예를 들면, 분무-건조된 분말)의 형태로 존재한다;

[0067] (2) SGLT-2 억제제; 대안으로는 엠파글리플로진, 다파글리플로진, 카나글리플로진 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 표지된 유사체, 결정질 형태, 수화물, 용매화물, 부분입체 이성질체 또는 거울상 이성질체로부터 선택됨; 및/또는

[0068] (3) 충전제(들); 및/또는

[0069] (4) 결합제(들); 및/또는

[0071] (5) 봉해제(들); 및/또는

[0072] (6) 윤활제(들) 또는 홀택제(들); 및/또는

[0073] (7) 코팅제(들).

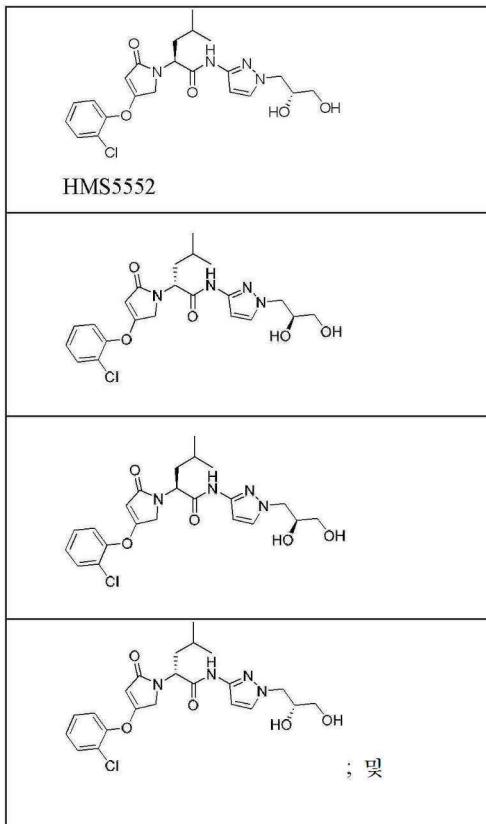
[0074] 본원에 개시된 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제는 또한 하나 이상의 결합제; 하나 이상의 희석제(충전제); 하나 이상의 봉해제; 하나 이상의 윤활제; 하나 이상의 홀택제; 하나 이상의 계면활성제 또는 습윤제; 하나 이상의 항산화제; 및 하나 이상의 코팅제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 부형제를 함유할 수 있다.

[0075] **약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제**

[0076] 글루코키나제 활성화제 + SGLT-2 억제제

[0077] 한 실시형태에서, 본 개시는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 관한 것이고, 이는:

[0078] (a) 하기 일반식으로 표시되는 화합물인 글루코키나제 활성화제, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 표지된 유사체, 결정질 형태, 수화물, 용매화물, 부분입체 이성질체 또는 거울상 이성질체 형태;



[0079]

[0080] (b) SGLT-2 억제제로서,

[0081] 대안으로는, SGLT-2 억제제의 예는 카나글리플로진, 다파글리플로진, 엠파글리플로진, 이프라글리플로진, 루세오글리플로진 및 토포글리플로진, 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하지만, 이에 한정되지 않고; 다른 대안으로는, 상기 SGLT-2 억제제는 엠파글리플로진, 다파글리플로진 및 카나글리플로진으로 이루어진 그룹에서 선택되는 것인, SGLT-2 억제제;

[0082] (c) 하나 이상의 부형제

[0083] 를 포함하고;

[0084] 여기서, 상기 언급된 약물들 (a) 및 (b)는 동시에, 별도로 또는 순차적으로 사용된다.

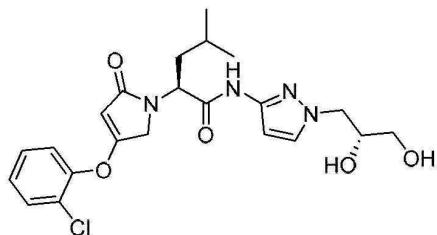
[0085] 한 실시형태에서, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량

병용 제제)에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제 대 상기 SGLT-2 억제제의 중량비는 약 30:1 내지 1:30, 대안으로는 약 20:1 내지 1:12, 또는 다른 대안으로 약 0.75:1, 약 1:2, 약 1:1, 약 1:4, 약 1:6, 약 1:12, 약 2:1, 약 2.5:1, 약 3:1, 약 5:1, 약 6:1, 약 7.5:1, 약 10:1, 약 15:1, 또는 약 20:1이다.

[0086] 한 실시형태에서, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제는 1mg 내지 약 200mg, 또는 대안으로는 약 25mg 내지 약 100mg의 범위의 용량(대안으로는, 단위 용량)으로 존재하고, 대안으로 상기 글루코키나제 활성화제의 용량(대안으로는, 단위 용량)은 약 25mg, 약 50mg, 약 75mg 또는 약 100mg이다.

[0087] 한 실시형태에서, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제가 약 1mg 내지 500mg, 또는 대안으로 약 5mg 내지 약 300mg의 범위의 용량(대안으로는, 단위 용량)으로 존재하고, 대안으로는 여기서 상기 SGLT-2V 억제제의 용량(대안으로는, 단위 용량)이 약 2.5mg, 약 5mg, 약 10mg, 약 12.5mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 100mg, 약 200 mg 또는 약 300mg이고, 또는 다른 대안으로는 약 5mg, 약 10mg, 약 12.5mg, 약 25mg, 약 100mg 또는 약 300mg이고; 대안으로 상기 SGLT-2 억제제는 약 0.5mg 내지 약 50mg, 대안으로는 약 1mg 내지 약 25mg; 또는 대안으로는 약 5mg, 약 10mg, 약 12.5mg 또는 약 25mg의 용량(대안으로는, 단위 용량)으로의 엠파글리플로진이고; 대안으로, 상기 SGLT-2 억제제가 약 1mg 내지 약 50mg, 대안으로는 약 2.5mg, 약 5mg, 약 10mg, 또는 약 25mg; 또는 대안으로는 약 2.5mg, 약 5mg 또는 약 10mg의 용량(대안으로는, 단위 용량)으로의 디파글리플로진이고; 대안으로 상기 SGLT-2V 억제제가 약 50mg 내지 약 500mg, 또는 대안으로는 약 100mg 또는 약 300mg의 용량(대안으로는, 단위 용량)으로의 카나글리플로진이다.

[0088] 한 실시형태에서, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 있어서, 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 하기 화합물 HMS5552, 또는 이의 동위원소 표지된 유사체 또는 약제학적으로 허용되는 염이다.



HMS5552

[0089]

[0090] 한 실시형태에서, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제는 고체 분산체의 형태로 존재한다.

[0091]

한 실시형태에서, 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 또는 이의 동위원소 표지된 유사체 또는 약제학적으로 허용되는 염을 중합체 담체와 함께 분무 건조시키거나, 가열 용융(hot melting)시키거나 또는 동결 건조(freeze drying)시킴으로써 수득된다.

[0092]

한 실시형태에서, 고체 분산체의 총 중량에 기초하여, 상기 고체 분산체 중의 상기 글루코키나제 활성화제의 양은 약 1중량% 내지 약 99중량%, 또는 대안으로는 10중량% 내지 90중량%로 다양할 수 있다. 한 실시형태에서, 상기 글루코키나제의 양은 약 1중량%, 약 2중량%, 약 3중량%, 약 4중량%, 약 5중량%, 약 6중량%, 약 7중량%, 약 8중량%, 약 9중량%, 약 10중량%, 약 11중량%, 약 12중량%, 약 13중량%, 약 14중량%, 약 15중량%, 약 16중량%, 약 17중량%, 약 18중량%, 약 19중량%, 약 20중량%, 약 21중량%, 약 22중량%, 약 23중량%, 약 24중량%, 약 25중량%, 약 26중량%, 약 27중량%, 약 28중량%, 약 29중량%, 약 30중량%, 약 31중량%, 약 32중량%, 약 33중량%, 약 34중량%, 약 35중량%, 약 36중량%, 약 37중량%, 약 38중량%, 약 39중량%, 약 40중량%, 약 41중량%, 약 42중량%, 약 43중량%, 약 44중량%, 약 45중량%, 약 46중량%, 약 47중량%, 약 48중량%, 약 49중량%, 약 50중량%, 약 51중량%, 약 52중량%, 약 53중량%, 약 54중량%, 약 55중량%, 약 56중량%, 약 57중량%, 약 58중량%, 약 59중량%, 약 60중량%, 약 61중량%, 약 62중량%, 약 63중량%, 약 64중량%, 약 65중량%, 약 66중량%, 약 67중량%, 약 68중량%, 약 69중량%, 약 70중량%, 약 71중량%, 약 72중량%, 약 73중량%, 약 74중량%, 약 75중량%, 약 76중량%, 약 77중량%, 약 78중량%, 약 79중량%, 약 80중량%, 약 81중량%, 약 82중량%, 약 83중량%, 약 84중량%, 약 85중량%, 약 86중량%, 약 87중량%, 약 88중량%, 약 89중량%, 약 90중량%, 약 91중량%, 약 92중량%, 약 93중량%, 약 94중량%, 약 95중량%, 약 96중량%, 약 97중량%, 약 98중량%, 또는 약 99중량%, 또는 이들 사이의 임의의 범위이다.

- [0093] 한 실시형태에서, 상기 고체 분산체의 총 중량에 기초하여, 상기 고체 분산체 중의 상기 글루코키나제 활성화제의 양은 약 1중량% 내지 약 20중량%, 약 2중량% 내지 약 40중량%, 약 30중량% 내지 약 60중량%, 약 60중량% 내지 약 80중량%, 약 70중량% 내지 약 90중량%, 또는 약 80중량% 내지 약 100중량%이다.
- [0094] 한 실시형태에서, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제는 고체 분산체의 형태로 존재하고, 상기 글루코키나제 활성화제의 고체 분산체 대 SGLT-2 억제제의 중량비는 약 60:1 내지 1:15, 대안으로는 약 40:1 내지 1:6이고, 또는 다른 대안으로는 약 1.5:1, 약 1:1, 약 2:1, 약 1:2, 약 1:3, 약 1:6, 약 4:1, 약 5:1, 약 6:1, 약 10:1, 약 12:1, 약 15:1, 약 20:1, 약 30:1, 또는 약 40:1, 또는 이들 사이의 임의의 범위이다.
- [0095] 한 실시형태에서, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제는 상기 화합물 HMS5552, 이의 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이고, 이는 분무 건조, 가열 용융 또는 동결 건조 등에 의해 중합체 담체 와 결합되어 고체 분산체가 수득된다.
- [0096] 한 실시형태에서, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로 고정 용량 병용 제제)에 있어서, 상기 고체 분산체 중의 중합체 담체는 (단량체로서의) 아크릴산(또는 메타크릴산 및 이의 에스테르, 예를 들면 메틸에스테르 및 에틸 에스테르 등)의 중합으로부터 유도되거나, 또는 아크릴산 및 메타크릴산(또는 이의 에스테르, 예를 들면 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 디메틸아미노에틸 에스테르 등)을 이용한 소정 비로의 2개의 단량체의 중합(이원 중합) 또는 3개의 단량체의 중합(3원 중합)으로부터 유도된 중합체 화합물인 폴리프로필렌 수지-기반 중합체로부터 선택된다.
- [0097] 한 실시형태에서, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에서의 상기 고체 분산체에 사용된 상기 중합체 담체는 부틸 메타크릴레이트, 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체; 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트의 공중합체; 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체; 에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 및 클로로트리메틸아미노 에틸 메타크릴레이트의 공중합체; 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체; 메타크릴산, 메틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트의 공중합체; 및 메타크릴산 및 부틸 아크릴레이트의 공중합체로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0098] 한 실시형태에서, 상기 언급된 중합체 담체는 부틸 메타크릴레이트, 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트(1:2:1)의 공중합체, 메타크릴산 및 에틸 아크릴레이트(1:1)의 공중합체, 메타클리산 및 메틸 메타크릴레이트(1:2)의 공중합체, 에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 및 클로로트리메틸아미노 에틸 메타크릴레이트(1:2:0.2)의 공중합체, 에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 및 클로로트리메틸아미노 에틸 메타크릴레이트(1:2:0.1)의 공중합체, 에틸 아크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트(2:1)의 공중합체, 메타크릴산 및 부틸 아크릴레이트(35:65)의 공중합체, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트(1:1)의 공중합체, 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트(35:65)의 공중합체로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0099] 한 실시형태에서, 상기 언급된 중합체 담체는 유드라짓 E, 유드라짓 L, 유드라짓 S, 유드라짓 RL 및 유드라짓 RS를 포함하는 유드라짓이고, 여기서 유드라짓 E는 디메틸아미노 메타크릴레이트 및 기타 중성 메타크릴레이트의 중합에 의해 생산되고, 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트 및 메타크릴레이트의 공중합체가 포함되며; 유드라짓 L 및 유드라짓 S는 유리 카르복실:에스테르가 1:1인 메타크릴산과 메틸 메타크릴레이트의 공중합체 또는 유리 카르복실:에스테르가 1:2인 메타크릴산과 메틸 메타크릴레이트의 공중합체를 포함하는 각종 비로의 메타크릴산 및 메타크릴레이트의 중합에 의해 생산되고; 유드라짓 RL 및 유드라짓 RS 유형은 소정 4급 아민 그룹을 함유하는 아크릴산 및 메타크릴레이트의 공중합체이고, 10% 4급 아민 그룹을 함유하는 아크릴산 및 메타크릴레이트의 공중합체 및 5% 4급 아민 그룹을 함유하는 아크릴산 및 메타크릴레이트의 공중합체가 포함된다.
- [0100] 한 실시형태에서, 상기 언급된 중합체 담체는 하기로 이루어진 그룹으로부터 선택된다:
- [0101] 유드라짓 E100[이는 부틸 메타크릴레이트, 디메틸아미노에틸 메타크릴레이트 및 메틸 메타크릴레이트(1:2:1)의 공중합체이고, 유드라짓 E PO가 포함된다];
- [0102] 유드라짓 L100, A 유형의 메타크릴산 공중합체[이는 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트(1:1)의 음이온성 공중합체이다]; 및
- [0103] 유드라짓 S100[이는 메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트(1:2)의 공중합체이다].

- [0104] 한 실시형태에서, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 있어서, HMS5552의 상기 고체 분산체 중의 상기 중합체 담체는 A 유형의 메타크릴산 공중합체(메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트(1:1)의 음이온성 공중합체), 대안으로는 유드라짓, 또는 다른 대안으로는 유드라짓 L100이다.
- [0105] 한 실시형태에서, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 있어서, HMS5552의 상기 고체 분산체에서의 HMS5552 대 유드라짓 L100의 중량비는 약 1:10 내지 10:1, 약 1:9 내지 9:1, 약 2:3 내지 9:1, 약 3:4 내지 9:1, 약 4:5 내지 9:1, 약 5:6 내지 9:1, 또는 약 1:1 내지 9:1; 대안으로는, 약 2:3 내지 4:1, 약 3:4 내지 4:1, 약 4:5 내지 4:1, 약 5:6 내지 4:1, 또는 약 1:1 내지 4:1; 대안으로는, 약 2:3 내지 7:3, 약 3:4 내지 7:3, 약 4:5 내지 7:3, 약 5:6 내지 7:3, 또는 약 1:1 내지 7:3; 대안으로는, 약 2:3 내지 3:2, 약 3:4 내지 4:3, 약 4:5 내지 5:4, 또는 약 5:6 내지 6:5; 대안으로는, 약 1:4 내지 4:1, 약 3:7 내지 7:3, 약 2:3 내지 3:2, 약 3:4 내지 4:3, 약 4:5 내지 5:4, 또는 약 5:6 내지 6:5, 또는 이들 사이의 임의의 범위이다.
- [0106] 한 실시형태에서, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 있어서, HMS5552의 상기 고체 분산체에서의 HMS5552 대 유드라짓 L100의 중량비는 약 1:1, 약 2:3, 약 3:2, 약 1:4, 약 4:1, 약 3:4, 약 4:3, 약 4:5, 약 5:4, 약 5:6, 약 6:5, 약 7:3, 약 3:7, 약 1:9, 약 9:1, 또는 이들 사이의 임의의 범위이다.
- [0107] 한 실시형태에서, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 있어서, 제2 활성 성분은 엠파글리플로진이다. 글루코키나제 활성화제(HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 및 엠파글리플로진의 상기 언급된 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제는 중량 기준으로 약 1 내지 48%의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 1 내지 35%의 엠파글리플로진; 약 0 내지 90%의 충전제(들); 약 1 내지 10%의 결합제(들); 약 1 내지 10%의 봉해제(들); 약 0.1 내지 5%의 윤활제(들), 약 0 내지 3%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유한다. 상기 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)는 습식 과립화 방법 또는 건식 과립화 방법에 의해, 대안으로는 습식 과립화 방법에 의해 제조된다.
- [0108] 한 실시형태에서, 글루코키나제 활성화제(HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 및 엠파글리플로진의 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 용량(대안으로는, 단위 용량)은 약 1mg 내지 200mg이다. 대안으로는, 상기 글루코키나제 활성화제의 대안의 용량(대안으로는, 단위 용량)은 약 5mg 내지 100mg이다. 대안으로는, 상기 글루코키나제 활성화제의 용량(대안으로는, 단위 용량)은 약 5mg, 약 10mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 40mg, 약 50mg, 약 60mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 90mg, 약 100mg 또는 이들 사이의 임의의 범위이다. 다른 대안으로, 상기 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 용량(대안으로는, 단위 용량)은 약 25mg, 약 50mg, 약 75mg 또는 약 100mg이다. 대안으로, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 있어서, HMS5552는 고체 분산체의 형태로 존재한다.
- [0109] 한 실시형태에서, 글루코키나제 활성화제(HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 및 엠파글리플로진의 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 있어서, 상기 엠파글리플로진의 용량(대안으로는, 단위 용량)은 약 0.5mg 내지 50mg, 또는 대안으로는 약 1mg 내지 약 25mg이다. 대안으로는, 상기 엠파글리플로진의 용량(대안으로는, 단위 용량)은 약 5mg, 약 10mg, 약 12.5mg, 또는 약 25mg이다. 대안으로는, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 있어서, HMS5552는 고체 분산체의 형태로 존재한다.
- [0110] 본 개시의 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제에 있어서, HMS5552(또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 및 엠파글리플로진의 용량(대안으로는, 단위 용량)의 특정 실시형태들은 하기와 같다:
- [0111] (1) 약 75mg의 HMS5552 및 약 5mg의 엠파글리플로진;

- [0112] (2) 약 75mg의 HMS5552 및 약 10mg의 엠파글리플로진;
- [0113] (3) 약 75mg의 HMS5552 및 약 12.5mg의 엠파글리플로진;
- [0114] (4) 약 75mg의 HMS5552 및 약 25mg의 엠파글리플로진;
- [0115] (5) 약 50mg의 HMS5552 및 약 10mg의 엠파글리플로진;
- [0116] (6) 약 50mg의 HMS5552 및 약 25mg의 엠파글리플로진;
- [0117] (7) 약 25mg의 HMS5552 및 약 10mg의 엠파글리플로진;
- [0118] (8) 약 25mg의 HMS5552 및 약 25mg의 엠파글리플로진;
- [0119] (9) 약 100mg의 HMS5552 및 약 5mg의 엠파글리플로진;
- [0120] (10) 약 100mg의 HMS5552 및 약 10mg의 엠파글리플로진;
- [0121] (11) 약 100mg의 HMS5552 및 약 12.5mg의 엠파글리플로진; 및
- [0122] (12) 약 100mg의 HMS5552 및 약 25mg의 엠파글리플로진;
- [0123] 대안으로, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 있어서, HMS5552는 고체 분산체의 형태로 존재한다.
- [0124] 한 실시형태에서, 본 개시의 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)의 대안의 제형은 정제이다.
- [0125] 한 실시형태에서, 상기 언급된 정제는 상기 글루코키나제 활성화제(HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 및 엠파글리플로진의 정제이다.
- [0126] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로, 25mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/5mg의 엠파글리플로진의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 25mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 5mg의 엠파글리플로진; 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들) 및 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.
- [0127] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로 25mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/10mg의 엠파글리플로진의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 25mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 10mg의 엠파글리플로진; 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들) 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.
- [0128] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로, 25mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/12.5mg의 엠파글리플로진의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 25mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 12.5mg의 엠파글리플로진; 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.

- [0129] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제제(대안으로, 25mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로 HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/25mg의 엠파글리플로진의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 25mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 25mg의 엠파글리플로진; 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.
- [0130] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제제(대안으로 50mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/5mg의 엠파글리플로진의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 50mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 5mg의 엠파글리플로진; 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.
- [0131] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제제(대안으로 50mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로 HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/10mg의 엠파글리플로진의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 50mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 10mg의 엠파글리플로진; 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.
- [0132] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제제(대안으로, 50mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/12.5mg의 엠파글리플로진의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 50mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 12.5mg의 엠파글리플로진; 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.
- [0133] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제제(대안으로, 50mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/25mg의 엠파글리플로진의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 50mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 25mg의 엠파글리플로진; 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.
- [0134] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제제(대안으로, 75mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/5mg의 엠파글리플로진의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 75mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 5mg의

엠파글리플로진; 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.

[0135] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제제(대안으로, 75mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/10mg의 엠파글리플로진의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 75mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 10mg의 엠파글리플로진; 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.

[0136] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제제(대안으로, 75mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/12.5mg의 엠파글리플로진의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 75mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 12.5mg의 엠파글리플로진; 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.

[0137] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제제(대안으로, 75mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/25mg의 엠파글리플로진의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 75mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 25mg의 엠파글리플로진; 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.

[0138] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제제(대안으로, 100mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/5mg의 엠파글리플로진의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 100mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 5mg의 엠파글리플로진; 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.

[0139] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제제(대안으로, 100mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/10mg의 엠파글리플로진의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 100mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 10mg의 엠파글리플로진; 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의

글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.

[0140] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로, 100mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/12.5mg의 엠파글리플로진의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 100mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 12.5mg의 엠파글리플로진; 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.

[0141] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로, 100mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/25mg의 엠파글리플로진의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 100mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 25mg의 엠파글리플로진; 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.

[0142] 한 실시형태에서, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 있어서, 제2 활성 성분은 다파글리플로진(또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물)이다. 글루코키나제 활성화제(HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 및 다파글리플로진의 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제는 (중량 기준으로): 약 1 내지 98%의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 0.1 내지 30%의 다파글리플로진; 약 0 내지 85%의 충전제(들); 약 1 내지 25%의 결합제(들); 약 1 내지 15%의 봉해제(들); 약 0.1 내지 10%의 윤활제(들), 약 0 내지 3%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유한다. 상기 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)는 습식 과립화 방법 또는 건식 과립화 방법에 의해, 대안으로는 습식 과립화 방법에 의해 제조된다.

[0143] 한 실시형태에서, 글루코키나제 활성화제(HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 및 다파글리플로진 또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 용량(대안으로는, 단위 용량)은 약 1mg 내지 200mg이다. 상기 글루코키나제 활성화제의 대안의 용량(대안으로는, 단위 용량)은 약 5mg 내지 100mg이다. 대안으로, 상기 글루코키나제 활성화제의 용량(대안으로는, 단위 용량)은 약 5mg, 약 10mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 40mg, 약 50mg, 약 60mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 90mg, 약 100mg 또는 이들 사이의 임의의 범위이다. 다른 대안으로, 상기 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 용량(대안으로는, 단위 용량)은 약 25mg, 약 50mg, 약 75mg 또는 약 100mg이다. 대안으로, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 있어서, HMS5552는 고체 분산체의 형태로 존재한다.

[0144] 한 실시형태에서, 글루코키나제 활성화제(HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 및 다파글리플로진 또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 있어서, 다파글리플로진의 양에 기초하여, 상기 다파글리플로진의 용량(대안으로는, 단위 용량)은 약 1mg 내지 약 50mg, 대안으로는 약 2.5mg, 약 5mg, 약 10mg 또는 약 25mg, 또는 대안으로는, 용량(대안으로는, 단위 용량)은 약 2.5mg, 약 5mg 또는 약 10mg이다. 대안으로는, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 있어서, HMS5552는 고체 분산체의 형태로 존재한다.

[0145] 본 개시의 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제에 있어서, HMS5552(또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 및 다파글리플로진의 용량(대안으로는, 단위 용량)의 특정

실시형태들은 하기와 같다:

- [0146] (1) 약 25mg의 HMS5552 및 약 5mg의 다파글리플로진(또는 약 6.15mg의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물);
- [0147] (2) 약 50mg의 HMS5552 및 약 5mg의 다파글리플로진(또는 약 6.15mg의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물);
- [0148] (3) 약 75mg의 HMS5552 및 약 5mg의 다파글리플로진(또는 약 6.15mg의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물);
- [0149] (4) 약 100mg의 HMS5552 및 약 5mg의 다파글리플로진(또는 약 6.15mg의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물);
- [0150] (5) 약 25mg의 HMS5552 및 약 10mg의 다파글리플로진(또는 약 12.3mg의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물);
- [0151] (6) 약 50mg의 HMS5552 및 약 10mg의 다파글리플로진(또는 약 12.3mg의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물);
- [0152] (7) 약 75mg의 HMS5552 및 약 10mg의 다파글리플로진(또는 약 12.3mg의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물); 및
- [0153] (8) 약 100mg의 HMS5552 및 약 10mg의 다파글리플로진(또는 약 12.3mg의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물);
- [0154] 대안으로, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 있어서, HMS5552는 고체 분산체의 형태로 존재한다.
- [0155] 한 실시형태에서, 본 개시의 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)의 대안의 제형은 정제이다.
- [0156] 한 실시형태에서, 상기 언급된 정제는 상기 글루코키나제 활성화제(HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 및 다파글리플로진(또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물)의 정제이다.
- [0157] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로, 25mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/5mg의 다파글리플로진(또는 상기 다파글리플로진의 양을 얻을 수 있는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 양)의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 25mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 5mg의 다파글리플로진(또는 상기 다파글리플로진의 양을 얻을 수 있는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 양); 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들) 및 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유 한다.
- [0158] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로 50mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/5mg의 다파글리플로진(또는 상기 다파글리플로진의 양을 얻을 수 있는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 양)의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 50mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 5mg의 다파글리플로진(또는 상기 다파글리플로진의 양을 얻을 수 있는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 양); 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들) 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓

L100을 함유한다.

[0159] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제제(대안으로, 75mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/5mg의 다파글리플로진(또는 상기 다파글리플로진의 양을 얻을 수 있는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 양)의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 75mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 5mg의 다파글리플로진(또는 상기 다파글리플로진의 양을 얻을 수 있는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 양); 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.

[0160] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제제(대안으로, 100mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로 HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/5mg의 다파글리플로진(또는 상기 다파글리플로진의 양을 얻을 수 있는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 양)의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 100mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 5mg의 다파글리플로진(또는 상기 다파글리플로진의 양을 얻을 수 있는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 양); 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.

[0161] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제제(대안으로 25mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/10mg의 다파글리플로진(또는 상기 다파글리플로진의 양을 얻을 수 있는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 양)의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 25mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 10mg의 다파글리플로진(또는 상기 다파글리플로진의 양을 얻을 수 있는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 양); 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.

[0162] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제제(대안으로 50mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로 HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/10mg의 다파글리플로진(또는 상기 다파글리플로진의 양을 얻을 수 있는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 양)의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 50mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 10mg의 다파글리플로진(또는 상기 다파글리플로진의 양을 얻을 수 있는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 양); 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.

[0163] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제제(대안으로, 75mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/10mg의 다파글리플로진(또는 상기 다파글리플로진의 양을 얻을 수 있는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 양)의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 75mg의 글루코키나제 활성화제(대안

으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 10mg의 다파글리플로진(또는 상기 다파글리플로진의 양을 얻을 수 있는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 양); 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.

[0164] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로, 100mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/10mg의 다파글리플로진(또는 상기 다파글리플로진의 양을 얻을 수 있는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 양)의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 100mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 10mg의 다파글리플로진(또는 상기 다파글리플로진의 양을 얻을 수 있는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 양); 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.

[0165] 한 실시형태에서, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 있어서, 상기 제2 활성 성분은 카나글리플로진(또는 카나글리플로진 반수화물)이다. 상기 글루코키나제 활성화제(HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 및 카나글리플로진(또는 카나글리플로진 반수화물)의 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)는 (중량 기준)으로: 약 1 내지 80%의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 10 내지 80%의 다파글리플로진 또는 카나글리플로진 반수화물; 약 0 내지 85%의 충전제(들); 약 1 내지 25%의 결합제(들); 약 1 내지 15%의 봉해제(들); 약 0.1 내지 10%의 윤활제(들), 약 0 내지 3%의 활택제(들); 및 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유한다. 상기 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)는 습식 과립화 방법 또는 건식 과립화 방법에 의해, 대안으로는 습식 과립화 방법에 의해 제조된다.

[0166] 한 실시형태에서, 상기 글루코키나제 활성화제(HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 및 카나글리플로진(또는 카나글리플로진 반수화물)의 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 용량(대안으로는, 단위 용량)은 약 1mg 내지 200mg이다. 상기 글루코키나제 활성화제의 대안의 용량(대안으로는, 단위 용량)은 약 5mg 내지 100mg이다. 대안으로, 상기 글루코키나제 활성화제의 용량(대안으로는, 단위 용량)은 약 5mg, 약 10mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 30mg, 약 40mg, 약 50mg, 약 60mg, 약 75mg, 약 80mg, 약 90mg, 약 100mg 또는 이들 사이의 임의의 범위이다. 다른 대안으로, 상기 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)의 용량(대안으로는, 단위 용량)은 약 25mg, 약 50mg, 약 75mg 또는 약 100mg이다. 대안으로, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 있어서, HMS5552는 고체 분산체의 형태로 존재한다.

[0167] 한 실시형태에서, 상기 글루코키나제 활성화제(HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 및 카나글리플로진(또는 카나글리플로진 반수화물)의 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 있어서, 카나글리플로진의 양에 기초하여, 카나글리플로진의 상기 용량(대안으로는, 단위 용량)은 약 50mg 내지 약 500mg, 또는 대안으로는 상기 용량(대안으로는, 단위 용량)은 약 100mg 또는 약 300mg이다. 대안으로는, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 있어서, HMS5552는 고체 분산체의 형태로 존재한다.

[0168] 본 개시의 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제에 있어서, HMS5552(또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 및 카나글리플로진(또는 카나글리플로진 반수화물)의 용량(대안으로는, 단위 용량)의 특정 실시형태들은 하기와 같다:

- [0169] (1) 약 25mg의 HMS5552 및 약 100mg의 카나글리플로진(또는 약 101.93mg의 카나글리플로진 반수화물);
- [0170] (2) 약 50mg의 HMS5552 및 약 100mg의 카나글리플로진(또는 약 101.93mg의 카나글리플로진 반수화물);
- [0171] (3) 약 75mg의 HMS5552 및 약 100mg의 카나글리플로진(또는 약 101.93mg의 카나글리플로진 반수화물);
- [0172] (4) 약 100mg의 HMS5552 및 약 100mg의 카나글리플로진(또는 약 101.93mg의 카나글리플로진 반수화물);
- [0173] (5) 약 25mg의 HMS5552 및 약 300mg의 카나글리플로진(또는 약 305.78mg의 카나글리플로진 반수화물);
- [0174] (6) 약 50mg의 HMS5552 및 약 300mg의 카나글리플로진(또는 약 305.78mg의 카나글리플로진 반수화물);
- [0175] (7) 약 75mg의 HMS5552 및 약 300mg의 카나글리플로진(또는 약 305.78mg의 카나글리플로진 반수화물); 및
- [0176] (8) 약 100mg의 HMS5552 및 약 300mg의 카나글리플로진(또는 약 305.78mg의 카나글리플로진 반수화물).
- [0177] 한 실시형태에서, 본 개시의 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)의 대안의 제형은 정제이다.
- [0178] 한 실시형태에서, 상기 언급된 정제는 상기 글루코키나제 활성화제(HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염) 및 카나글리플로진(또는 카나글리플로진 반수화물)의 정제이다.
- [0179] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로, 25mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/100mg의 카나글리플로진(또는 상기 카나글리플로진의 양을 얻을 수 있는 카나글리플로진 반수화물의 양)의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 25mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 100mg의 카나글리플로진(또는 상기 카나글리플로진의 양을 얻을 수 있는 카나글리플로진 반수화물의 양); 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들) 및 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.
- [0180] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로 50mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/100mg의 카나글리플로진(또는 상기 카나글리플로진의 양을 얻을 수 있는 카나글리플로진 반수화물의 양)의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 50mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 100mg의 카나글리플로진(또는 상기 카나글리플로진의 양을 얻을 수 있는 카나글리플로진 반수화물의 양); 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들) 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.
- [0181] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로, 75mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/100mg의 카나글리플로진(또는 상기 카나글리플로진의 양을 얻을 수 있는 카나글리플로진 반수화물의 양)의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 75mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 100mg의 카나글리플로진(또는 상기 카나글리플로진의 양을 얻을 수 있는 카나글리플로진 반수화물의 양); 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.
- [0182] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로, 100mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로 HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/100mg의 카

나글리플로진(또는 상기 카나글리플로진의 양을 얻을 수 있는 카나글리플로진 반수화물의 양)의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 100mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 100mg의 카나글리플로진(또는 상기 카나글리플로진의 양을 얻을 수 있는 카나글리플로진 반수화물의 양); 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유 한다.

[0183] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제제(대안으로 25mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/300mg의 카나글리플로진(또는 상기 카나글리플로진의 양을 얻을 수 있는 카나글리플로진 반수화물의 양)의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 25mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 300mg의 카나글리플로진(또는 상기 카나글리플로진의 양을 얻을 수 있는 카나글리플로진 반수화물의 양); 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.

[0184] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제제(대안으로 50mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로 HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/300mg의 카나글리플로진(또는 상기 카나글리플로진의 양을 얻을 수 있는 카나글리플로진 반수화물의 양)의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 50mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 300mg의 카나글리플로진(또는 상기 카나글리플로진의 양을 얻을 수 있는 카나글리플로진 반수화물의 양); 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.

[0185] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제제(대안으로, 75mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/300mg의 카나글리플로진(또는 상기 카나글리플로진의 양을 얻을 수 있는 카나글리플로진 반수화물의 양)의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 75mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 300mg의 카나글리플로진(또는 상기 카나글리플로진의 양을 얻을 수 있는 카나글리플로진 반수화물의 양); 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유 한다.

[0186] 한 실시형태에서, 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제제(대안으로, 100mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염)/300mg의 카나글리플로진(또는 상기 카나글리플로진의 양을 얻을 수 있는 카나글리플로진 반수화물의 양)의 정제인 고정 용량 병용 정제)는 하기 양(중량 기준)을 갖는 구성성분들: 약 100mg의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염); 약 300mg의 카나글리플로진(또는 상기 카나글리플로진의 양을 얻을 수 있는 카나글리플로진 반수화물의 양); 약 0 내지 70%의 임의의 충전제(들); 약 2 내지 8%의 결합제(들); 약 1 내지 5%의 봉해제(들); 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들); 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및 약 0 내지 5%의 코팅제(들)를 함유하고; 대안으로는 상기 언급된 글루코키나제 활성화제는 상기 기술된 바와 같은 고체 분산체의 형태로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 고체 분산체는 글루코키나제 활

성화제 및 중합체 담체를 함유하고, 또는 대안으로는 약 1:1의 글루코키나제 활성화제 및 유드라짓 L100을 함유한다.

[0187]

한 실시형태에서, 본원에 개시되는 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)는 임의로 하나 이상의 충전제(희석제)를 함유한다. 충전제의 예로는 미세결정질 셀룰로스 또는 리그노셀룰로스(미세결정질 셀룰로스 및 규화 미세결정질 셀룰로스 포함)와 같은 셀룰로스 유도체, 락토스, 무수 락토스 또는 락토스 1수화물, 슈크로스, 전분, 전호화(pregelatinized) 전분, 텍스트로스, 만니톨(만니톨 Pearlitol SD 200 포함), 프력토스, 자일리톨, 소르비톨, 옥수수 전분, 변형 옥수수 전분, 무기 염, 예를 들면 탄산 칼슘, 인산 칼슘, 인산 2칼슘, 황산 칼슘, 텍스트린/글루코스 결합제, 말토텍스트린, 압축성 당(compressible sugar) 및 기타 공지의 상용시약(compatibilizer) 또는 충전제/또는 이들 중 둘 이상의 혼합물이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0188]

대안의 충전제(희석제)의 예로는 미세결정질 셀룰로스(MCC), 규화 미세결정질 셀룰로스(SMCC), 락토스, 만니톨, 소르비톨, 인산 2수소 칼슘(2수화물), 옥수수 전분, 전호화 전분 및 분말 셀룰로스가 포함된다. 다른 대안의 충전제(희석제)는 미세결정질 셀룰로스 및 규화 미세결정질 셀룰로스이다. 미세결정질 셀룰로스는 FMC Corporation에서 제조한 아비셀(Avicel) PH 101, 아비셀 PH 102, 아비셀 PH 103, 아비셀 PH 105 및 아비셀 PH 200을 포함하여 몇몇의 공급업체로부터 수득할 수 있다.

[0189]

한 실시형태에서, 본원에 개시되는 상기 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)는 임의로 하나 이상의 결합제를 함유한다. 예로는 카르복시메틸셀룰로스(카르복시메틸셀룰로스 나트륨 포함), 하이드록시프로필 셀룰로스(하이드록시프로필 셀룰로스 EXF 포함), 옥수수 전분, 전호화 전분, 변형 옥수수 전분, 폴리비닐 피롤리돈(PVP), 하이드록시메틸 셀룰로스(HPMC)(하이드록시프로필메틸 셀룰로스 2208 포함), 락토스, 슈크로스, 아라비아 검(gum arabic), 에틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트 및 왁스 결합제, 예를 들면 카르나우바(carnauba) 왁스, 파라핀 왁스, 세틸 왁스, 폴리에틸렌 또는 미세결정질 왁스 및 기타 종래 결합제 및/또는 이들 중 둘 이상의 혼합물이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 또한, 상기 결합제들에 추가하여 본 개시에 사용하기에 적합한 결합제로는 알긴산, 미세결정질 셀룰로스, 텍스트린, 젤라틴, 아밀로펙틴, 액체 글루코스, 구아 검(guar gum), 메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 옥사이드, 포비돈 및 시럽, 및 이들의 조합이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0190]

상기 결합제의 대안의 실시형태로는 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스(HMPC), 폴리비닐피롤리돈(포비돈), 하이드록시에틸 셀룰로스, 전분 1500 및 폴리비돈(Polyvidon)이 포함된다. 다른 대안의 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 및 폴리비닐피롤리돈이다.

[0191]

한 실시형태에서, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)는 임의로 하나 이상의 봉해제를 함유한다. 본 개시에서 사용하기에 적합한 봉해제의 예로는 크로스 카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 락토스, 슈크로스, 전분, 감자 전분, 전호화 전분, 옥수수 전분, 카르복시메틸 전분 나트륨, 클리콜산 전분 나트륨, 미세결정질 셀룰로스, 경질 무수 규산, 저-치환된 하이드록시프로필 셀룰로스 및 기타 공지의 봉해제가 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0192]

한 실시형태에서, 상기 봉해제는 변형 전분, 변형 셀룰로스 중합체 또는 폴리카르복실산 중 하나 이상으로부터 선택되고, 구체적으로는 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 글리콜산 전분 나트륨, 폴라크릴린 칼륨 및 CMC 칼슘으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 한 실시형태에서, 상기 봉해제는 크로스포비돈이다. 다른 실시형태에서, 상기 봉해제는 글리콜산 전분 나트륨이다. 다른 실시형태에서, 상기 봉해제는 크로스카르멜로스 나트륨이다. 크로스카르멜로스 나트륨 NF 유형 A은 상표명 "Ac-di-sol" 하에 시중에서 입수 가능하다.

[0193]

한 실시형태에서, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)는 하나 이상의 윤활제를 함유한다. 본 개시에서 사용하기에 적합한 윤활제의 예로는 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 아연, 스테아르산 칼슘, 탈크, 카르나우바 왁스, 스테아르산, 팔미트산, 푸마르산 스테아릴 나트륨, 황산 라우릴 나트륨, 글리세릴 팔미테이트 스테아레이트, 팔미트산, 미리스트산 및 수소첨가(hydrogenated) 식물성 유지(수소첨가 피마자유 포함) 및 지방 및 기타 공지의 윤활제 및/또는 이들 중 둘 이상의 혼합물이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.

[0194]

한 실시형태에서, 윤활제의 실시형태들로는 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 스테아르산, 푸마르산 스테아릴 나트륨, 수소첨가된 피마자유, 및 이들의 혼합물이 포함된다. 다른 대안의 윤활제는 스테아르산 마그네슘, 또는 푸마르산 스테아릴 나트륨 또는 이들의 혼합물이다.

- [0195] 한 실시형태에서, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)는 하나 이상의 활택제 및/또는 부착 방지제(anti-adherent)를 함유한다. 본 개시에서 사용하기에 적합한 활택제 및/또는 부착 방지제의 예로는 이산화 규소, 콜로이달 이산화 규소, 규산화 마그네슘, 인산 칼슘, 삼규산화 마그네슘, 탈크 및 기타 형태의 이산화 규소, 예를 들면 집합체화된(aggregated) 실리케이트 및 수화된(hydrated) 실리카겔이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0196] 한 실시형태에서, 상기 활택제의 실시형태로는 콜로이달 이산화 규소, 인산 칼슘, 규산화 마그네슘 및 탈크 또는 이들의 혼합물이 포함된다. 대안의 활택제는 콜로이달 이산화 규소이다.
- [0197] 한 실시형태에서, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)는 또한 임의로 하나 이상의 계면활성제 또는 습윤제를 함유할 수 있다. 상기 계면활성제는 음이온성, 양이온성 또는 중성 계면활성제일 수 있다. 상기 음이온성 계면활성제로는 황산 라우릴 나트륨, 살포산 라우릴 나트륨, 황산 올레일 나트륨 및 스테아레이트와 혼합된 라우릴산 나트륨 및 탈크가 포함된다. 양이온성 계면활성제로는 벤즈알코늄 클로라이드 및 알킬 트리메틸 암모늄 브로마이드가 포함된다. 중성 계면활성제로는 글리세롤 모노올레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리비닐 알콜 및 소르비탄 에스테르가 포함된다. 상기 습윤제의 실시형태로는 폴리옥사머, 폴리옥시에틸렌 일킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 및 폴리옥시에틸렌 스테아레이트가 포함된다.
- [0198] 한 실시형태에서, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)는 또한 화학적 안정성을 부여하기 위해 임의로 항산화제를 함유할 수 있다. 본 개시에서 사용하기에 적합한 항산화제의 예로는 토코페롤, 아스코르브산, 갈산 에스테르, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화된 하이드록시아니솔, 부틸화된 하이드록시톨루엔, 티오글리세롤, 메타중아황산 칼륨, 프로피온산, 프로필 갈레이트, 아스코르브산 나트륨, 중아황산 나트륨, 메타중아황산 칼륨 및 아황산 나트륨 및 이들의 조합이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다.
- [0199] 한 실시형태에서, 상기 항산화제는 α -토코페롤, γ -토코페롤, δ -토코페롤, 토코페롤이 풍부한 천연 원료로부터의 추출물, L-아스코르브산 및 이들의 나트륨염 또는 칼슘염, 아스코르빌 팔미테이트, 프로필 갈레이트, 옥틸 갈레이트, 라우릴 갈레이트, 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT) 및 부틸화된 하이드록시아니솔(BHA)로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 한 실시형태에서, 상기 항산화제는 BHT 또는 BHA이다.
- [0200] 한 실시형태에서, 상기 언급된 고정 용량 병용 제제의 대안의 제제는 압축 방법에 의해 제조된 정제이다. 상기 정제는 코팅될 수 있고, 코팅 기질의 대안의 예로는 당 코팅 기질, 수용성 필름 코팅 기질, 및 장용 필름 코팅 기재 등이 포함된다.
- [0201] 슈크로스는 상기 당 코팅 기질로서 사용된다. 또한, 탈크 분말, 침전된 탄산 칼슘, 젤라틴, 아라비아 검, 아밀로펙틴, 및 카르나우바 왁스 등으로부터 선택되는 하나 이상도 조합으로 사용할 수 있다.
- [0202] 수용성 필름 코팅 기질의 예로는 셀룰로스성 중합체, 예를 들면 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스 및 메틸 하이드록시에틸 셀룰로스 등; 합성 중합체, 예를 들면 폴리비닐 아세탈 디에틸 아미노아세테이트, 아미노일킬 메타크릴레이트 공중합체 E[유드라짓 E(상표명)], 및 폴리비닐 피롤리돈 등이 포함된다.
- [0203] 장용 필름 코팅 기질의 예로는 셀룰로스성 중합체, 예를 들면 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트 석시네이트, 카르복시메틸 에틸 셀룰로스, 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트 등; 아크릴성 중합체, 예를 들면 메타크릴산 공중합체 L[유드라짓 L(상표명)], 메타크릴산 공중합체 LD[유드라짓 L-30D55(상표명)], 및 메타크릴산 공중합체 S[유드라짓 S(상표명)] 등이 포함된다.
- [0204] 코팅 추가제의 대안의 예로는 가소제, 예를 들면 폴리비닐 알콜(PVA), 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 프로필렌 글리콜, 트리에틸 시트레이트, 피마자유, 및 폴리소르베이트 등, 또는 이들 중 둘 이상의 혼합물; 유백제(opacifier), 예를 들면 이산화 티타늄 등; 착색제, 염료 및 레이크(lake), 예를 들면 적색 산화철(산화 제2철), 및 황색 산화철 등; 및 활택제, 예를 들면 탈크 등이 포함된다.
- [0205] 한 실시형태에서, 상기 정제는 예를 들면, 하이드록시프로필셀룰로스 및 하이드록시프로필메틸셀룰로스의 혼합물로 코팅될 수 있고, 여기서 상기 혼합물은 이산화 티타늄 및/또는 기타 착색제들, 예를 들면 산화철, 염료 및 레이크; 폴리비닐 알콜(PVA) 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG)의 혼합물; 또는 임의의 다른 적합한 속방형(immediate-release) 코팅제를 함유한다. 상기 코팅은 최종 정제에 맛 차폐(taste masking) 및 추가적인 안정성을 제공한

다. 시판되고 있는 코팅 재료는 오파드라이(Opadry)®, 예를 들면 Colorcon에 의해 제공되는 사전-조제된 분말 혼합물인 오파드라이 03K12429이다.

[0206] 한 실시형태에서, 상기 언급된 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 약제학적 제제(대안으로는, 고정 용량 병용 제제)에 있어서, 감미료 및/또는 착향료도 필요에 따라 부가할 수 있다.

[0207] 한 실시형태에서, 상기 언급된 결합제는 폴리비닐파롤리돈, 하이드록시프로필 셀룰로스 또는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스이고, 상기 언급된 충전제는 미세결정질 셀룰로스, 규화된 미세결정질 셀룰로스, 락토스, 인산 2 수소 칼슘, 만니톨, 옥수수 전분 또는 전호화 전분이고, 상기 언급된 봉해제는 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈 또는 글리콜산 전분 나트륨이며, 상기 언급된 윤활제는 스테아르산 마그네슘 또는 푸마르산 스테아릴 나트륨이고, 상기 언급된 활택제는 콜로이달 이산화 규소이다.

[0208] 한 실시형태에서, 상기 언급된 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로스이고, 상기 언급된 충전제는 미세결정질 셀룰로스, 규화된 미세결정질 셀룰로스 또는 락토스이고, 상기 언급된 봉해제는 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈 또는 글리콜산 전분 나트륨이고, 상기 언급된 윤활제는 스테아르산 마그네슘 또는 푸마르산 스테아릴 나트륨이고, 상기 언급된 활택제는 콜로이달 이산화 규소이다.

[0209] 한 실시형태에서, 상기 언급된 결합제는 폴리비닐파롤리돈이고, 상기 언급된 충전제는 미세결정질 셀룰로스 또는 규화된 미세결정질 셀룰로스이고, 상기 언급된 봉해제는 크로스카르멜로스 나트륨 또는 크로스포비돈이고, 상기 언급된 윤활제는 스테아르산 마그네슘 또는 푸마르산 스테아릴 나트륨이며, 상기 언급된 활택제는 콜로이달 이산화 규소이다.

[0210] 한 실시형태에서, 상기 언급된 결합제는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스이고, 상기 언급된 충전제는 미세결정질 셀룰로스, 규화된 미세결정질 셀룰로스 또는 락토스이고, 상기 언급된 봉해제는 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈 또는 글리콜산 전분 나트륨이고, 상기 언급된 윤활제는 스테아르산 마그네슘 또는 푸마르산 스테아릴 나트륨이며, 상기 언급된 활택제는 콜로이달 이산화 규소이다.

[0211] 한 실시형태에서, 상기 언급된 결합제는 하이드록시프로필 셀룰로스이고, 상기 언급된 충전제는 미세결정질 셀룰로스, 규화된 미세결정질 셀룰로스 또는 락토스이고, 상기 언급된 봉해제는 크로스카르멜로스 나트륨이며, 상기 언급된 윤활제는 스테아르산 마그네슘 또는 푸마르산 스테아릴 나트륨이다.

[0212] 한 실시형태에서, 상기 언급된 결합제는 폴리비닐파롤리돈이고, 상기 언급된 윤활제는 스테아르산 마그네슘이고, 상기 언급된 활택제는 콜로이달 2산화 규소이다.

제조 방법

[0214] 한 실시형태에서, 본원에 개시되는 상기 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제는 습식 과립화(high shear) 및/또는 유동층)에 의해 제조된다. 과립화는 결합제(들)를 용매에 부가하여 결합제 용액을 제조하고, 이어서 제립기에 부가하거나 제립기에 직접 부가하여 습윤 과립을 제조하는 방법이다. 습식 과립화 방법은 하기 단계들을 포함한다:

[0215] (1) 제립기에 활성 약제학적 성분 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552) 및 파트너 약물(대안으로는 엠파글리플로진, 다파글리플로진, 카나글리플로진)을 부가하는 단계;

[0216] (2) 단계 (1)에서 수득된 상기 혼합물에 임의의 충전제(들)(예를 들면, 미세결정질 셀룰로스, 규화된 미세결정질 셀룰로스 또는 락토스)를 부가하는 단계;

[0217] (3) 단계 (1) 또는 (2)에서 수득된 상기 혼합물에 임의의 봉해제(들)(예를 들면, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈 또는 글리콜산 전분 나트륨)을 부가하는 단계;

[0218] (4) 고전단 과립화의 경우, 순수(pure water)에 결합제(들)(예를 들면, 하이드록시프로필 셀룰로스, 폴리비닐파롤리돈 또는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스)를 부가하여 결합제 용액을 제조하고, 이어서 과립화를 위해 이를 교반하면서 제립기에 부가하는 단계. 유동층 과립화의 경우, 2종의 활성 약제학적 성분을 유동층에 부가하고, 결합제(들) 및 순수로부터 제조된 수성 용액인 결합제 용액을 압축 공기에 의해 상기 유동층에 분무하는 단계;

[0219] (5) 상기에서 수득된 습윤 과립을 적합한 제분기(mill)에서 분립(sizing)하여 적합한 크기의 습윤 과립을 수득하는 단계;

[0220] (6) 고전단 과립화에 의해 제조된 과립의 경우, 오븐에서 트레이로 건조시키거나 유동층 건조기에서 건조시키는

단계; 그리고 유동층에서의 과립화에 의해 수득된 과립의 경우, 유동층에서 건조시키는 단계;

[0221] (7) 적합한 분쇄기에서 상기 과립을 분립하여 적합한 크기의 건조 과립을 수득하는 단계;

[0222] (8) 적합한 혼합기에 임의의 충전제(들)(희석제(들), 예를 들면 미세결정질 셀룰로스) 및 임의의 봉해제(들)(예를 들면, 크로스카르멜로스 나트륨)을 부가하고 상기 건조 과립과 혼합하는 단계;

[0223] (9) 단계 (8)의 상기 혼합물에 윤활제(들)(예를 들면, 스테아르산 마그네슘 및 푸마르산 스테아릴 나트륨)를 부가하는 단계;

[0224] (10) 단계 (9)의 상기 혼합물에 활택제(들)(예를 들면, 콜로이달 이산화 규소)를 부가하는 단계;

[0225] (11) 단계 (9) 또는 (10)의 윤활처리된(lubricated) 과립의 상기 혼합물을 바이알(vial), 파우치(pouch) 또는 캡슐에 채우거나 상기 혼합물을 원하는 형태의 정제로 압축하는 단계; 및

[0226] (12) 임의로, 상기 수득된 정제를 필름 코팅하는 단계.

[0227] 다른 실시형태에서, 본원에 개시되는 상기 약제학적 조성물은 습식 과립화(고전단 및/또는 유동층)에 의해 제조된다. 상기 과립화는 결합제(들) 및 제2 활성 성분을 용매에 부가하여 결합제 용액(또는 혼탁액)을 제조하고, 이어서 제립기에 부가하여 습윤 과립을 제조하는 방법이다. 습식 과립화 방법은 하기 단계들을 포함한다:

[0228] (1) 제립기에 활성 약제학적 성분 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552)를 부가하는 단계;

[0229] (2) 단계 (1)의 상기 혼합물에 임의의 충전제(들)(예를 들면, 미세결정질 셀룰로스, 규화된 미세결정질 셀룰로스 또는 락토스)를 부가하는 단계;

[0230] (3) 단계 (1) 또는 (2)에서 수득된 상기 혼합물에 임의의 봉해제(들)(예를 들면, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈 또는 글리콜산 전분 나트륨)을 부가하는 단계;

[0231] (4) 고전단 과립화의 경우, 균일한 분산 또는 용해를 위해 용매에 결합제(들)(예를 들면, 하이드록시프로필 셀룰로스, 폴리비닐파리돈 또는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스)를 부가하고, 이어서 분산 또는 용해를 위한 조제된 양으로 제2 활성 성분(대안으로는 엠파글리플로진, 다파글리플로진, 카나글리플로진)을 부가하여 균일한 결합 시스템을 형성하는 단계. 과립화를 위해 상기 시스템을 교반하면서 제립기에 부가한다. 유동층 과립화의 경우, HMS5552와 같은 활성 약제학적 성분을 유동층에 부가하고, 결합제(들) 및 순수 또는 유기 용매(예를 들면, 에탄올)에 의해 제조된 용액 또는 혼탁액인 결합제 시스템 용액을 압축 공기에 의해 상기 유동층에 분무하는 단계;

[0232] (5) 상기에서 수득된 습윤 과립을 적합한 제분기에서 분립하여 적합한 크기의 습윤 과립을 수득하는 단계;

[0233] (6) 고전단 과립화에 의해 제조된 과립의 경우, 오븐에서 트레이로 건조시키거나 유동층 건조기에서 건조시키는 단계; 그리고 유동층에서의 과립화에 의해 수득된 과립의 경우, 유동층에서 건조시키는 단계;

[0234] (7) 적합한 분쇄기에서 상기 과립을 분립하여 적합한 크기의 건조 과립을 수득하는 단계;

[0235] (8) 적합한 혼합기에 임의의 충전제(들)(희석제(들), 예를 들면 미세결정질 셀룰로스) 및 임의의 봉해제(들)(예를 들면, 크로스카르멜로스 나트륨)을 부가하고 상기 건조 과립과 혼합하는 단계;

[0236] (9) 단계 (8)의 상기 혼합물에 윤활제(들)(예를 들면, 스테아르산 마그네슘 및 푸마르산 스테아릴 나트륨)를 부가하는 단계;

[0237] (10) 단계 (9)의 상기 혼합물에 임의의 활택제(들)(예를 들면, 콜로이달 이산화 규소)를 부가하는 단계;

[0238] (11) 단계 (9) 또는 (10)의 윤활처리된 과립의 상기 혼합물을 바이알, 파우치 또는 캡슐에 채우거나 상기 혼합물을 원하는 형태의 정제로 압축하는 단계; 및

[0239] (12) 임의로, 상기 수득된 정제를 필름 코팅하는 단계.

[0240] 건식 프로세싱(직접 압축 또는 건식 과립화) 방법은 하기 단계들을 포함한다:

[0241] (1) 혼합 탱크에 활성 약제학적 성분 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552) 및 파트너 약물(대안으로는, 엠파글리플로진, 다파글리플로진, 카나글리플로진)을 부가하는 단계;

[0242] (2) 단계 (1)의 상기 혼합물에 임의의 충전제(들)(예를 들면, 미세결정질 셀룰로스, 규화된 미세결정질 셀룰로

스 또는 락토스)를 부가하는 단계;

[0243] (3) 단계 (1) 또는 (2)에서 수득된 상기 혼합물에 임의의 결합제(들)(예를 들면, 하이드록시프로필 셀룰로스, 폴리비닐파롤리돈 또는 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스)를 부가하는 단계;

[0244] (4) 단계 (3)의 상기 혼합물에 윤활제(들) 또는 활택제(들)를 부가하고, 혼합하는 단계;

[0245] (5) 단계 (4)의 상기 혼합물을 바이알, 파우치 또는 캡슐에 채우거나, 단계(4)의 상기 혼합물을 원하는 형태의 정제로 압축하거나, 또는 단계 (4)의 상기 혼합물을 롤러 압축기에 의해 프로세싱하는 단계;

[0246] (6) 단계 (3)의 상기 혼합물을 미리 혼합하고, 이어서 단계 (4)의 상기 혼합물을 롤러 압축기에 의해 프로세싱하는 경우 롤러로 압연하고; 필요한 경우 적합한 분쇄기에서 상기 과립을 분립하여 필요한 크기의 과립을 수득하는 단계;

[0247] (7) 적합한 혼합기에서 단계 (6)에서 수득된 상기 과립에 임의의 희석제(들)를 부가하여 압축 성능을 개선시키는 단계;

[0248] (8) 단계 (7)의 상기 혼합물에 임의의 붕해제(들)(예를 들면, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈 또는 글리콜산 전분 나트륨)를 부가하는 단계;

[0249] (9) 단계 (8)의 상기 혼합물에 임의의 윤활제(들) 또는 활택제(들)를 부가하는 단계;

[0250] (10) 단계 (9)의 윤활처리된 과립의 상기 혼합물을 바이알, 파우치 또는 캡슐에 채우거나, 또는 상기 혼합물을 원하는 형태의 정제로 압축하는 단계; 및

[0251] (11) 임의로, 단계 (5) 또는 단계 (10)에서 수득된 상기 정제를 필름 코팅하는 단계.

[0252] 본원에 개시되는 한 실시형태에서, 본원에 개시되는 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제의 상기 글루코키나제 활성화제는 고체 분산체의 형태로 존재하고, 이는 분무 건조 방법, 유동층 건조 방법, 용매 방법 및 용융 압축 방법 등으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0253] 본원에 개시되는 한 실시형태는 분무 건조 방법에 의해 글루코키나제 활성화제의 고체 분산체를 제조하는 방법이고, 이는 하기 단계들을 포함한다:

[0254] (1) 용매에 중합체 담체 및 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552)를 용해시키는 것을 포함하는 분무 건조 용액을 조제하는 단계,

[0255] (2) 주입 공기의 온도, 주입 공기의 양, 분무된(atomized) 기류의 유속 및 압력, 상기 용액의 분무 속도 등을 제어하는 것을 포함하는 분무 건조 단계.

[0256] 본원에 개시되는 실시형태에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제의 고체 분산체로는 알카놀, 에스테르, 니트릴, 사이클로알칸, 방향족 탄화수소, 및 케톤 등이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 구체적으로, 상기 용매는 무수 에탄올, 메탄올, 이소프로판올, 에틸 아세테이트, 아세톤, 아세토니트릴, 이소부탄올, n-헥산, 벤젠 및 톨루엔으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 상기 용매는 단일 용매, 혼합 용매 또는 유기 용매와 물의 혼합물일 수 있다.

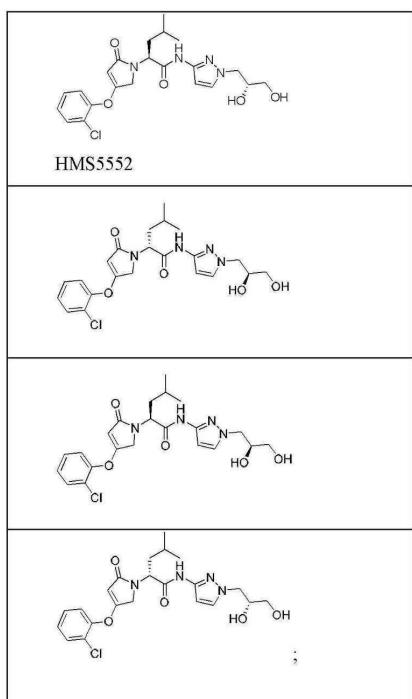
질환을 치료하고/치료하거나 예방하기 위한 방법 및 용도

[0258] 본원에 개시되는 다른 실시형태는, 대상체에게 본원에 개시되는 조성물 또는 제제(대안으로는 고정 용량 병용물의 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제)의 치료학적 유효량을 투여함을 포함하는, 하기 질환 및 의학적 장애, 특히 I형 당뇨병, II형 당뇨병, 내당뇨 장애, 공복 혈당 장애 및 고혈당증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 본원에 개시되는 글루코키나제 활성화제를 포함하는 조성물 또는 제제(대안으로는 고정 용량 병용물의 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제)의 방법 또는 용도에 관한 것이다:

[0259] - 1형 진성 당뇨병, 2형 진성 당뇨병, 내당뇨 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 대사 장애의 예방, 대사 장애의 진행의 서행, 자연 또는 치료; 또는

[0260] - 혈당 조절 개선 및/또는 공복 혈장 글루코스, 식후 혈장 글루코스 및/또는 당화된 혜모글로빈 hbA1c의 감소; 또는

- [0261] - 내당능 장애, 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군로부터 2형 진성 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전; 또는
- [0262] - 백내장 및 미세혈관 및 거대혈관 질환, 예를 들면 신장병증, 망막병증, 신경병증, 학습 및 기억 기능장애, 신경퇴행성 또는 인지 장애, 심혈관 또는 뇌혈관 질환, 조직 허혈, 당뇨병성 족부 또는 케양, 동맥경화증, 고혈압, 내피 기능이상, 심근 경색, 급성 관상동맥 증후군, 불안정 협심증, 안정 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근병증, 심부전, 심전도 장애 및 혈관 재협착증과 같은 당뇨병의 합병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 병태 또는 장애의 예방, 이를 병태 또는 장애의 진행의 서행, 지연 또는 치료; 또는
- [0263] - 체중 및/또는 체지방의 감소 또는 체중 및/또는 체지방 증가의 예방 또는 체중 및/또는 체지방 감소의 촉진; 또는
- [0264] - 췌장 베타 세포의 퇴행 및/또는 췌장 베타 세포의 기능 저하의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 및/또는 췌장 베타 세포 기능의 개선 및/또는 복원 또는 보호, 및/또는 췌장 인슐린 분비 기능의 복원; 또는
- [0265] 간 또는 이소성 지방의 비정상적 축전에 기여하는 질환 또는 병태의 예방, 서행, 지연 또는 치료; 또는
- [0266] - 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방; 또는
- [0267] - 이식 후 신규 발병 당뇨병(NODAT: new onset diabetes after transplantation) 및/또는 이식 후 대사 증후군(PTMS: post-transplant metabolic syndrome)의 예방 및 NODAT 및/또는 PTMS 진행의 서행, 지연 또는 치료; 또는
- [0268] - 미세혈관 및 거대혈관 질환 및 사건, 이식편 거부, 감염 및 사망을 포함하는 NODAT 및/또는 PTMS 관련 합병증의 예방, 지연 또는 감소; 또는
- [0269] - 고요산혈증 및 고요산혈증 관련 병태의 치료; 또는
- [0270] - 당뇨병성 신장 질환, 신장 기능 감소.
- [0271] 본 개시는 또한 치료를 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시되는 글루코키나제 활성화제 및 파트너 약물을 포함하는 약제학적 조성물 또는 제제(대안으로는 고정 용량 병용물의 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제)의 치료학적 유효량을 경구 투여함에 의한 II형 당뇨병의 치료 방법을 제공한다. 한 실시형태에서, 상기 치료를 필요로 하는 대상체는 사람이다. 다른 실시형태에서, 상기 약제학적 조성물은 정제의 형태로 존재한다. 본원에 개시되는 글루코키나제 활성화제를 포함하는 조성물 또는 제제(대안으로는 고정 용량 병용물의 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제)는 1일 1회(QD), 1일 2회(BID) 또는 1일 3회(TID) 투여될 수 있다.
- [0272] 구체적으로, 본 개시는 하기 특정 실시형태들에 관한 것이다.
- [0273] 실시형태 I - 글루코키나제 활성화제 + SGLT-2 억제제(예를 들면, 엠파글리플로진)
- [0274] 솔루션 1. (a) 글루코키나제 활성화제로서, 하기 일반식으로 표시되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 표지된 유사체, 결정질 형태, 수화물, 용매화물, 부분입체 이성질체 형태 또는 거울상 이성질체 형태인 것인, 글루코키나제 활성화제,



[0275]

[0276] (b) SGLT-2 억제제; 및

[0277] (c) 하나 이상의 부형제

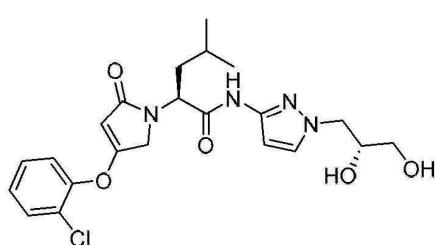
[0278] 를 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제로서,

[0279] 상기 언급된 약물들 (a) 및 (b)는 동시에, 별도로 또는 순차적으로 사용되는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0280] 솔루션 2. 솔루션 1에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제 대 상기 SGLT-2 억제제의 중량비가 약 30:1 내지 1:30, 대안으로는 약 20:1 내지 1:12, 또는 다른 대안으로 약 0.75:1, 약 1:2, 약 1:1, 약 1:4, 약 1:6, 약 1:12, 약 2:1, 약 2.5:1, 약 3:1, 약 5:1, 약 6:1, 약 7.5:1, 약 10:1, 약 15:1, 또는 약 20:1인 것인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0281] 솔루션 3. 솔루션 1 또는 2에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 약 1 내지 96중량%이고; 상기 SGLT-2 억제제가 약 0.1 내지 80중량%인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0282] 솔루션 4. 솔루션 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 하기 일반식에 의해 표시되는 화합물 HMS5552, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 표지된 유사체, 결정질 형태, 수화물, 용매화물, 부분입체 이성질체 또는 거울상 이성질체 형태인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.



[0283]

[0284] 솔루션 5. 솔루션 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 고체 분산체의 형태로 존재하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0285] 솔루션 6. 솔루션 5에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체의 형태로 존재하고, 여기서 상기 중합체 담체는 유형 A의 메타크릴산 공중합체(메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트(1:1)의 음이온성 공중합체), 대안으로는 유드라짓, 또는 다른 대안으로는 유드라짓 L100인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0286] 솔루션 7. 솔루션 6에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제 대상기 종합체 담체의 중량비가 약 1:10 내지 10:1, 대안으로는 약 1:9 내지 9:1, 약 1:4 내지 4:1, 약 3:7 내지 7:3, 약 2:3 내지 3:2, 약 3:4 내지 4:3, 약 4:5 내지 5:4 또는 약 5:6 내지 6:5, 또는 다른 대안으로는 약 1:1, 약 2:3, 약 3:4, 약 4:5 또는 약 5:6 또는 이들 사이의 임의의 범위인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0287] 솔루션 8. 솔루션 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제가 카나글리플로진(canagliflozin), 다파글리플로진(dapagliflozin)(또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물), 엠파글리플로진(empagliflozin), 이프라글리플로진(ipragliflozin), 루세오글리플로진(luseogliflozin) 및 토포글리플로진(tofogliflozin), 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 그룹; 또는 대안으로는, 상기 SGLT-2 억제제가 엠파글리플로진, 다파글리플로진(또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물) 및 카나글리플로진(또는 카나글리플로진 반수화물)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0288] 솔루션 9. 솔루션 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 약 1mg 내지 약 200mg, 대안으로는 약 25mg 내지 약 100mg의 범위의 용량(대안으로는, 단위 용량)으로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 글루코키나제 활성화제의 상기 용량(대안으로는, 단위 용량)이 약 25mg, 약 50mg, 약 75mg 또는 약 100mg인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0289] 솔루션 10. 솔루션 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제가 약 1mg 내지 500mg, 또는 대안으로 약 5mg 내지 약 300mg의 범위의 용량(대안으로는, 단위 용량)으로 존재하고, 대안으로는 여기서 상기 SGLT-2V 억제제의 용량(대안으로는, 단위 용량)이 약 2.5mg, 약 5mg, 약 10mg, 약 12.5mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 100mg, 약 200 mg 또는 약 300mg이고, 또는 다른 대안으로는 약 5mg, 약 10mg, 약 12.5mg, 약 25mg, 약 100mg 또는 약 300mg이고; 대안으로 상기 SGLT-2 억제제는 약 0.5mg 내지 약 50mg, 대안으로는 약 1mg 내지 약 25mg; 또는 대안으로는 약 5mg, 약 10mg, 약 12.5mg 또는 약 25mg의 용량(대안으로는, 단위 용량)으로의 엠파글리플로진이고; 대안으로, 상기 SGLT-2 억제제가 약 1mg 내지 약 50mg, 대안으로는 약 2.5mg, 약 5mg, 약 10mg, 또는 약 25mg; 또는 대안으로는 약 2.5mg, 약 5mg 또는 약 10mg의 용량(대안으로는, 단위 용량)으로의 다파글리플로진이고; 대안으로 상기 SGLT-2V 억제제가 약 50mg 내지 약 500mg, 또는 대안으로는 약 100mg 또는 약 300mg의 용량(대안으로는, 단위 용량)으로의 카나글리플로진인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0290] 솔루션 11. 솔루션 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 부형제가 결합제, 충전제, 봉해제, 윤활제, 활택제, 계면활성제, 습윤제, 항산화제, 착향료, 감미료, 착색제 및 코팅제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0291] 솔루션 12. 솔루션 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 정제인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0292] 솔루션 13. 솔루션 12에 있어서, 코팅된 정제인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0293] 솔루션 14. 솔루션 13에 있어서, 상기 코팅된 정제가 필름-코팅된 정제이고, 여기서 필름 코팅제는:

필름-코팅 기질(들), 예를 들면 하이프로멜로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 또는 이들의 혼합물;

[0295] 임의의 가소제(들), 예를 들면 폴리비닐 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 폴리소르베이트 또는 이들의 혼합물;

[0296] 임의의 착색제(들), 예를 들면 적색 산화철, 황색 산화철 또는 이들의 혼합물;

[0297] 임의의 유백제(들), 예를 들면 이산화 티타늄, 및

[0298] 임의의 활택제(들)

[0299] 를 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0300] 솔루션 15. 솔루션 14에 있어서, 상기 코팅된 정제가 필름-코팅된 정제이고, 상기 필름-코팅제가 오파드라이인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0301] 솔루션 16. 솔루션 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 하기:

- [0302] 약 1 내지 96%의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적 으로 허용되는 염), 대안으로는 HMS5552, 대안으로는 HMS5552의 고체 분산체, 대안으로는 HMS5552 및 중합체 담 체를 함유하는 고체 분산체, 또는 대안으로는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체;
- [0303] 약 1 내지 50%의 엠파글리플로진;
- [0304] 약 0 내지 80%의 충전제(들);
- [0305] 약 1 내지 25%의 결합제(들);
- [0306] 약 0 내지 15%의 봉해제(들);
- [0307] 약 0.1 내지 10%의 윤활제(들);
- [0308] 약 0 내지 3%의 활택제(들); 및
- [0309] 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0310] 를 (중량 기준으로) 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0311] 솔루션 17. 솔루션 16에 있어서, 하기:
- [0312] 약 1 내지 48%의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적 으로 허용되는 염), 대안으로는 HMS5552, 대안으로는 HMS5552의 고체 분산체, 대안으로는 HMS5552 및 중합체 담 체를 함유하는 고체 분산체, 또는 대안으로는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체;
- [0313] 약 1 내지 35%의 엠파글리플로진;
- [0314] 약 0 내지 90%의 충전제(들);
- [0315] 약 1 내지 10%의 결합제(들);
- [0316] 약 1 내지 10%의 봉해제(들);
- [0317] 약 0.1 내지 5%의 윤활제(들);
- [0318] 약 0 내지 3%의 활택제(들); 및
- [0319] 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0320] 를 (중량 기준으로) 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0321] 솔루션 18. 솔루션 16에 있어서, 상기 성분들의 용량(대안으로는, 단위 용량)이 (중량 기준):
- [0322] 약 25mg, 약 50mg, 약 75mg 또는 약 100mg의 글루코키나제 활성화제, 대안으로는 HMS5552;
- [0323] 약 5mg, 약 10mg, 약 12.5mg, 또는 약 25mg의 엠파글리플로진;
- [0324] 약 0 내지 80%의 충전제(들);
- [0325] 약 1 내지 25%의 결합제(들);
- [0326] 약 1 내지 15%의 봉해제(들);
- [0327] 약 0.1 내지 10%의 윤활제(들);
- [0328] 약 0 내지 3%의 활택제(들); 및
- [0329] 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0330] 인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0331] 솔루션 19. 솔루션 18(상기 고정 용량 병용 제제가 대안으로 75mg의 HMS5552/5mg의 엠파글리플로진의 정제이다)에 있어서, 하기 양(중량 기준)으로의 구성성분들:
- [0332] - 약 75mg의 HMS5552, 대안으로는 HMS5552의 고체 분산체, 대안으로는 HMS5552 및 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체, 그리고 대안으로는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체;

- [0333] - 약 5mg의 엠파글리플로진;
- [0334] - 약 0 내지 70%의 충전제(들);
- [0335] - 약 2 내지 8%의 결합제(들);
- [0336] - 약 1 내지 5%의 봉해제(들);
- [0337] - 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들);
- [0338] - 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및
- [0339] - 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0340] 을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0341] 솔루션 20. 솔루션 18(상기 고정 용량 병용 제제가 대안으로 75mg의 HMS5552/12.5mg의 엠파글리플로진의 정제이다)에 있어서, 하기 양(중량 기준)으로의 구성성분들:
- [0342] - 약 75mg의 HMS5552, 대안으로는 HMS5552의 고체 분산체, 대안으로는 HMS5552 및 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체, 또는 대안으로는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라깃 L100을 함유하는 고체 분산체;
- [0343] - 약 12.5mg의 엠파글리플로진;
- [0344] - 약 0 내지 70%의 충전제(들);
- [0345] - 약 2 내지 8%의 결합제(들);
- [0346] - 약 1 내지 5%의 봉해제(들);
- [0347] - 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들);
- [0348] - 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및
- [0349] - 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0350] 을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0351] 솔루션 21. 솔루션 18(상기 고정 용량 병용 제제가 대안으로 75mg의 HMS5552/10mg의 엠파글리플로진의 정제이다)에 있어서, 하기 양(중량 기준)으로의 구성성분들:
- [0352] - 약 75mg의 HMS5552, 대안으로는 HMS5552의 고체 분산체, 대안으로는 HMS5552 및 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체, 또는 대안으로는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라깃 L100을 함유하는 고체 분산체;
- [0353] - 약 10mg의 엠파글리플로진;
- [0354] - 약 0 내지 70%의 충전제(들);
- [0355] - 약 2 내지 8%의 결합제(들);
- [0356] - 약 1 내지 5%의 봉해제(들);
- [0357] - 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들);
- [0358] - 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및
- [0359] - 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0360] 을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0361] 솔루션 22. 솔루션 18(상기 고정 용량 병용 제제가 대안으로 75mg의 HMS5552/25mg의 엠파글리플로진의 정제이다)에 있어서, 하기 양(중량 기준)으로의 구성성분들:
- [0362] - 약 75mg의 HMS5552, 대안으로는 HMS5552의 고체 분산체, 대안으로는 HMS5552 및 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체, 또는 대안으로는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라깃 L100을 함유하는 고체 분산체;
- [0363] - 약 25mg의 엠파글리플로진;

- [0364] - 약 0 내지 70%의 충전제(들);
- [0365] - 약 2 내지 8%의 결합제(들);
- [0366] - 약 1 내지 5%의 봉해제(들);
- [0367] - 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들);
- [0368] - 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및
- [0369] - 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0370] 을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0371] 솔루션 23. 솔루션 18(상기 고정 용량 병용 제제가 대안으로 50mg의 HMS5552/25mg의 엠파글리플로진의 정제이다)에 있어서, 하기 양(중량 기준)으로의 구성성분들:
- 약 50mg의 HMS5552, 대안으로는 HMS5552의 고체 분산체, 대안으로는 HMS5552 및 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체, 또는 대안으로는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체;
- [0373] - 약 25mg의 엠파글리플로진;
- [0374] - 약 0 내지 70%의 충전제(들);
- [0375] - 약 2 내지 8%의 결합제(들);
- [0376] - 약 1 내지 5%의 봉해제(들);
- [0377] - 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들);
- [0378] - 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및
- [0379] - 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0380] 을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0381] 솔루션 24. 솔루션 18(상기 고정 용량 병용 제제가 대안으로 50mg의 HMS5552/10mg의 엠파글리플로진의 정제이다)에 있어서, 하기 양(중량 기준)으로의 구성성분들:
- 약 50mg의 HMS5552, 대안으로는 HMS5552의 고체 분산체, 대안으로는 HMS5552 및 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체, 또는 대안으로는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체;
- [0383] - 약 10mg의 엠파글리플로진;
- [0384] - 약 0 내지 70%의 충전제(들);
- [0385] - 약 2 내지 8%의 결합제(들);
- [0386] - 약 1 내지 5%의 봉해제(들);
- [0387] - 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들);
- [0388] - 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및
- [0389] - 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0390] 을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0391] 솔루션 25. 솔루션 18(상기 고정 용량 병용 제제가 대안으로 100mg의 HMS5552/10mg의 엠파글리플로진의 정제이다)에 있어서, 하기 양(중량 기준)으로의 구성성분들:
- 약 100mg의 HMS5552, 대안으로는 HMS5552의 고체 분산체, 대안으로는 HMS5552 및 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체, 또는 대안으로는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체;
- [0393] - 약 10mg의 엠파글리플로진;
- [0394] - 약 0 내지 70%의 충전제(들);

- [0395] - 약 2 내지 8%의 결합제(들);
- [0396] - 약 1 내지 5%의 봉해제(들);
- [0397] - 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들);
- [0398] - 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및
- [0399] - 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0400] 을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0401] 솔루션 26. 솔루션 18(상기 고정 용량 병용 제제가 대안으로 25mg의 HMS5552/25mg의 엠파글리플로진의 정제이다)에 있어서, 하기 양(중량 기준)으로의 구성성분들:
- [0402] - 약 25mg의 HMS5552, 대안으로는 HMS5552의 고체 분산체, 대안으로는 HMS5552 및 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체, 또는 대안으로는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체;
- [0403] - 약 25mg의 엠파글리플로진;
- [0404] - 약 0 내지 70%의 충전제(들);
- [0405] - 약 2 내지 8%의 결합제(들);
- [0406] - 약 1 내지 5%의 봉해제(들);
- [0407] - 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들);
- [0408] - 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및
- [0409] - 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0410] 을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0411] 솔루션 27. 솔루션 18에 있어서, 약 150mg의 고체 분산체, 약 5.00mg의 엠파글리플로진, 약 88.10mg의 미세결정질 셀룰로스, 약 7.80mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 약 6.50mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 약 2.60mg의 스테아르산 마그네슘, 및 약 7.80mg의 오파드라이를 포함하고, 여기서 상기 고체 분산체는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하고, 약 75mg의 HMS5552를 함유하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0412] 솔루션 28. 솔루션 18에 있어서, 약 150mg의 고체 분산체, 약 12.50mg의 엠파글리플로진, 약 99.30mg의 미세결정질 셀룰로스, 약 8.40mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 약 7.00mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 약 2.80mg의 스테아르산 마그네슘, 및 약 8.40mg의 오파드라이를 포함하고, 여기서 상기 고체 분산체는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하고, 약 75mg의 HMS5552를 함유하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0413] 솔루션 29. 솔루션 18에 있어서, 약 150mg의 고체 분산체, 약 10.00mg의 엠파글리플로진, 약 84.40mg의 미세결정질 셀룰로스, 약 7.80mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 약 5.20mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 약 2.60mg의 스테아르산 마그네슘, 및 약 7.80mg의 오파드라이를 포함하고, 여기서 상기 고체 분산체는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하고, 약 75mg의 HMS5552를 함유하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0414] 솔루션 30. 솔루션 18에 있어서, 약 150mg의 고체 분산체, 약 25.00mg의 엠파글리플로진, 약 88.20mg의 미세결정질 셀룰로스, 약 8.40mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 약 5.60mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 약 2.80mg의 스테아르산 마그네슘, 및 약 8.40mg의 오파드라이를 포함하고, 여기서 상기 고체 분산체는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하고, 약 75mg의 HMS5552를 함유하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0415] 솔루션 31. 솔루션 18에 있어서, 약 200mg의 고체 분산체, 약 10.00mg의 엠파글리플로진, 약 72.00mg의 미세결정질 셀룰로스, 약 9.00mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 약 6.00mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 약 3.00mg의 스테아르산 마그네슘, 및 약 9.00mg의 오파드라이를 포함하고, 여기서 상기 고체 분산체는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하고, 약 100mg의 HMS5552를 함유하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량

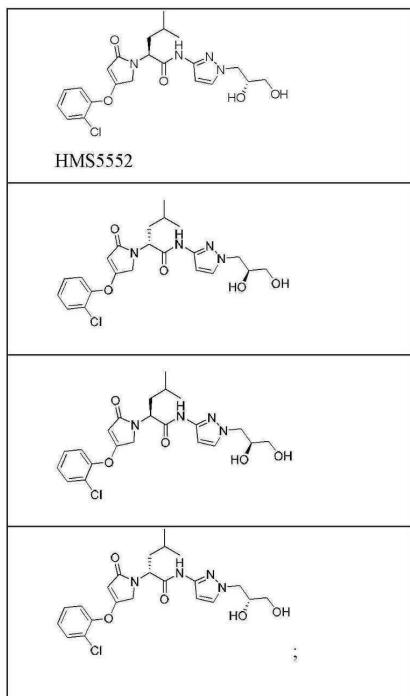
병용 제제.

- [0416] 솔루션 32. 솔루션 18에 있어서, 약 100mg의 고체 분산체, 약 10.00mg의 엠파글리플로진, 약 96.80g의 미세결정질 셀룰로스, 약 6.60mg의 포비돈, 약 4.40mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 약 2.20mg의 스테아르산 마그네슘, 및 약 6.60mg의 오파드라이를 포함하고, 여기서 상기 고체 분산체는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하고, 약 50mg의 HMS5552를 함유하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0417] 솔루션 33. 솔루션 18에 있어서, 약 100mg의 고체 분산체, 약 25.00mg의 엠파글리플로진, 약 100.30mg의 미세결정질 셀룰로스, 약 7.20mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 약 5.10mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 약 2.40mg의 스테아르산 마그네슘, 및 약 7.20mg의 오파드라이를 포함하고, 여기서 상기 고체 분산체는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하고, 약 50mg의 HMS5552를 함유하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0418] 솔루션 34. 솔루션 18에 있어서, 약 50mg의 고체 분산체, 약 25.00mg의 엠파글리플로진, 약 309.00mg의 미세결정질 셀룰로스, 약 8.00mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 약 4.00mg의 미소화된 실리카 젤(micronized silica gel), 약 4.00mg의 스테아르산 마그네슘, 및 약 12.00mg의 오파드라이를 포함하고, 여기서 상기 고체 분산체는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하고, 약 25mg의 HMS5552를 함유하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0419] 솔루션 35. 솔루션 1 내지 34 중 어느 하나의 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제를 제조하는 방법으로서, 과립화를 위해 활성 성분들을 하나 이상의 부형제에 혼입하고, 대안으로는 상기 얻어진 과립 혼합물을 바이알, 사세 또는 캡슐에 추가로 채우거나, 또는 이를 원하는 형태의 정제로 압축하는 단계; 그리고 다른 대안으로는 상기 얻어진 정제를 추가로 코팅하는 단계를 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제를 제조하는 방법.
- [0420] 솔루션 36. 솔루션 35에 있어서, 상기 제조가 습식 과립화(고전단 및/또는 유동층)에 의해 또는 건식 프로세싱(직접 압축 또는 건식 과립화)에 의해 수행되는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제를 제조하는 방법.
- [0421] 솔루션 37. 솔루션 35 또는 36에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 고체 분산체의 형태로 제조되는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제를 제조하는 방법.
- [0422] 솔루션 38. 솔루션 35 내지 37 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제 및 제2 또는 그 이상의 활성 성분들이 또한 복합 고체 분산체의 형태(즉, 둘 이상의 활성 성분들을 포함하는 고체 분산체)로 함께 제조될 수 있는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제를 제조하는 방법.
- [0423] 솔루션 39. 솔루션 1 내지 34 중 어느 하나에 있어서, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만, 고혈압, 인슐린 저항성, 당뇨병성 신장 질환, 신장 기능 감소, 및/또는 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 대사 장애를 예방하거나, 대사 장애의 진행을 서행시키거나, 지연시키거나 또는 치료하는데 사용되거나; 또는 혈당 조절을 개선하고/개선하거나 공복 혈장 혈당, 식후 혈장 혈당 및/또는 당화된 혜모글로빈 HbA1c를 감소시키거나; 또는 진성 당뇨병의 합병증을 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나 또는 역전시키는, 약제학적 병용물 또는 약제학적 조성물, 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0424] 솔루션 40. I형 당뇨병, II형 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만, 고혈압, 인슐린 저항성, 당뇨병성 신장 질환, 신장 기능 감소 및/또는 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 대사 장애를 치료 또는 예방하거나, 대사 장애의 진행을 서행시키거나, 지연시키거나 또는 치료하거나; 또는 혈당 조절을 개선하고/개선하거나 공복 혈장 혈당, 식후 혈장 혈당 및/또는 당화된 혜모글로빈 HbA1c를 감소시키거나; 또는 진성 당뇨병의 합병증을 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나 또는 역전시키는 방법으로서, 대상체에게 솔루션 1 내지 34 중 어느 하나의 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제의 치료학적 유효량을 투여함을 포함하는, 방법.
- [0425] 솔루션 41. I형 당뇨병, II형 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 과체중, 비만, 고혈압, 인슐린 저항성, 당뇨병성 신장 질환, 신장 기능 감소 및/또는 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 대사 장애를 치료 또는 예방하거나, 대사 장애의 진행을 서행시키거나, 지연시키거나 또는 치료하거나; 또는 혈당 조절을 개선하고/개선하거나 공복 혈장 혈당, 식후 혈장 혈당 및/또는 당화된 혜모글로빈 HbA1c를 감소시키기 위한 의약의 제조시 솔루션 1 내지 34 중 어느 하나의 약제학적 병용물, 약제학적 조

성물 또는 고정 용량 병용 제제의 용도.

[0426] 실시형태 II - 글루코키나제 활성화제 + SGLT-2 억제제(예를 들면, 다파글리플로진)

[0427] 솔루션 1. (a) 글루코키나제 활성화제로서, 하기 일반식으로 표시되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 표지된 유사체, 결정질 형태, 수화물, 용매화물, 부분입체 이성질체 형태 또는 거울상 이성질체 형태인 것인, 글루코키나제 활성화제,



[0428]

[0429] (b) SGLT-2 억제제; 및

[0430] (c) 하나 이상의 부형제

[0431] 를 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제로서,

[0432] 상기 언급된 약물들 (a) 및 (b)는 동시에, 별도로 또는 순차적으로 사용되는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0433]

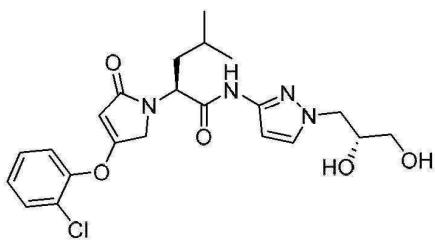
솔루션 2. 솔루션 1에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제 대 상기 SGLT-2 억제제의 중량비가 약 30:1 내지 1:30, 대안으로는 약 20:1 내지 1:12, 또는 다른 대안으로 약 0.75:1, 약 1:2, 약 1:1, 약 1:4, 약 1:6, 약 1:12, 약 2:1, 약 2.5:1, 약 3:1, 약 5:1, 약 6:1, 약 7.5:1, 약 10:1, 약 15:1, 또는 약 20:1인 것인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0434]

솔루션 3. 솔루션 1 또는 2에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 약 1 내지 98중량%이고; 상기 SGLT-2 억제제가 약 0.1 내지 30중량%인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0435]

솔루션 4. 솔루션 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 하기 일반식에 의해 표시되는 화합물 HMS5552, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 표지된 유사체, 결정질 형태, 수화물, 용매화물, 부분입체 이성질체 또는 거울상 이성질체 형태인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.



[0436]

솔루션 5. 솔루션 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 고체 분산체의 형태로 존재하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0438]

솔루션 6. 솔루션 5에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체의 형태로 존재하고, 여기서 상기 중합체 담체는 유형 A의 메타크릴산 공중합체(메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트(1:1)의 음이온성 공중합체), 대안으로는 유드라짓, 또는 다른 대안으로는 유드라짓 L100인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0439]

솔루션 7. 솔루션 6에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제 대 상기 중합체 담체의 중량비가 약 1:10 내지 10:1, 대안으로는 약 1:9 내지 9:1, 약 1:4 내지 4:1, 약 3:7 내지 7:3, 약 2:3 내지 3:2, 약 3:4 내지 4:3, 약 4:5 내지 5:4 또는 약 5:6 내지 6:5, 또는 다른 대안으로는 약 1:1, 약 2:3, 약 3:4, 약 4:5 또는 약 5:6 또는 이들 사이의 임의의 범위인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0440]

솔루션 8. 솔루션 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제가 카나글리플로진(canagliflozin), 다파글리플로진(dapagliflozin)(또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물), 엠파글리플로진(empagliflozin), 이프라글리플로진(ipragliflozin), 루세오글리플로진(luseogliflozin) 및 토포글리플로진(tofogliblozin), 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 그룹; 또는 대안으로는, 상기 SGLT-2 억제제가 엠파글리플로진, 다파글리플로진(또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물) 및 카나글리플로진(또는 카나글리플로진 반수화물)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0441]

솔루션 9. 솔루션 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 약 1mg 내지 약 200mg, 대안으로는 약 25mg 내지 약 100mg의 범위의 용량(대안으로는, 단위 용량)으로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 글루코키나제 활성화제의 상기 용량(대안으로는, 단위 용량)이 약 25mg, 약 50mg, 약 75mg 또는 약 100mg인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0442]

솔루션 10. 솔루션 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제가 약 1mg 내지 500mg, 또는 대안으로 약 5mg 내지 약 300mg의 범위의 용량(대안으로는, 단위 용량)으로 존재하고, 대안으로는 여기서 상기 SGLT-2V 억제제의 용량(대안으로는, 단위 용량)이 약 2.5mg, 약 5mg, 약 10mg, 약 12.5mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 100mg, 약 200 mg 또는 약 300mg이고, 또는 다른 대안으로는 약 5mg, 약 10mg, 약 12.5mg, 약 25mg, 약 100mg 또는 약 300mg이고; 대안으로 상기 SGLT-2 억제제는 약 0.5mg 내지 약 50mg, 대안으로는 약 1mg 내지 약 25mg; 또는 대안으로는 약 5mg, 약 10mg, 약 12.5mg 또는 약 25mg의 용량(대안으로는, 단위 용량)으로의 엠파글리플로진이고; 대안으로, 상기 SGLT-2 억제제가 약 1mg 내지 약 50mg, 대안으로는 약 2.5mg, 약 5mg, 약 10mg, 또는 약 25mg; 또는 대안으로는 약 2.5mg, 약 5mg 또는 약 10mg의 용량(대안으로는, 단위 용량)으로의 다파글리플로진이고; 대안으로 상기 SGLT-2V 억제제가 약 50mg 내지 약 500mg, 또는 대안으로는 약 100mg 또는 약 300mg의 용량(대안으로는, 단위 용량)으로의 카나글리플로진인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0443]

솔루션 11. 솔루션 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 부형제가 결합제, 충전제, 봉해제, 윤활제, 활택제, 계면활성제, 습윤제, 항산화제, 착향료, 감미료, 착색제 및 코팅제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0444]

솔루션 12. 솔루션 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 정제인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0445]

솔루션 13. 솔루션 12에 있어서, 코팅된 정제인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0446]

솔루션 14. 솔루션 13에 있어서, 상기 코팅된 정제가 필름-코팅된 정제이고, 여기서 필름 코팅제는:

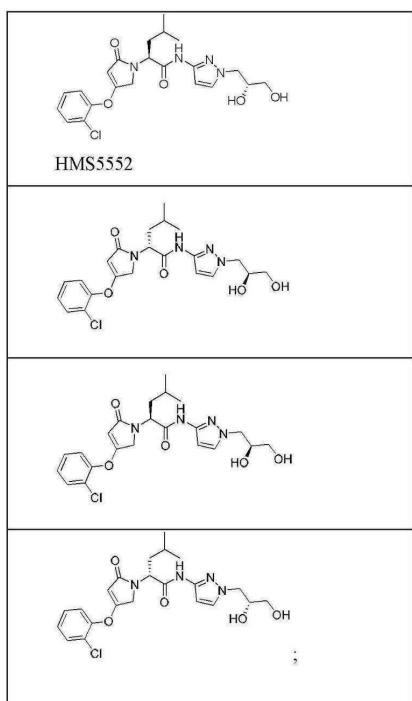
- [0447] 필름-코팅 기질(들), 예를 들면 하이프로멜로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 또는 이들의 혼합물;
- [0448] 임의의 가소제(들), 예를 들면 폴리비닐 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 폴리소르베이트 또는 이들의 혼합물;
- [0449] 임의의 착색제(들), 예를 들면 적색 산화철, 황색 산화철 또는 이들의 혼합물;
- [0450] 임의의 유백제(들), 예를 들면 이산화 티타늄, 및
- [0451] 임의의 활택제(들)
- [0452] 를 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0453] 솔루션 15. 솔루션 14에 있어서, 상기 코팅된 정제가 필름-코팅된 정제이고, 상기 필름-코팅제가 오파드라이인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0454] 솔루션 16. 솔루션 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 하기:
- [0455] 약 1 내지 98%의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 대안으로는 HMS5552, 대안으로는 HMS5552의 고체 분산체, 대안으로는 HMS5552 및 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체, 또는 대안으로는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체;
- [0456] 약 0.1 내지 30%의 다파글리플로진 또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물;
- [0457] 약 0 내지 85%의 충전제(들);
- [0458] 약 1 내지 25%의 결합제(들);
- [0459] 약 0 내지 15%의 봉해제(들);
- [0460] 약 0.1 내지 10%의 윤활제(들);
- [0461] 약 0 내지 3%의 활택제(들); 및
- [0462] 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0463] 를 (중량 기준으로) 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0464] 솔루션 17. 솔루션 16에 있어서, 하기:
- [0465] 약 1 내지 49%의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염), 대안으로는 HMS5552, 대안으로는 HMS5552의 고체 분산체, 대안으로는 HMS5552 및 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체, 또는 대안으로는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체;
- [0466] 약 0.5 내지 20%의 다파글리플로진 또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물;
- [0467] 약 0 내지 90%의 충전제(들);
- [0468] 약 1 내지 10%의 결합제(들);
- [0469] 약 1 내지 10%의 봉해제(들);
- [0470] 약 0.1 내지 5%의 윤활제(들); 및
- [0471] 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0472] 를 (중량 기준으로) 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0473] 솔루션 18. 솔루션 16에 있어서, 상기 성분들의 용량(대안으로는, 단위 용량)이 (중량 기준):
- [0474] 약 25mg, 약 50mg, 약 75mg 또는 약 100mg의 글루코키나제 활성화제, 대안으로는 HMS5552;
- [0475] 약 2.5mg, 약 5mg 또는 약 10mg의 다파글리플로진 또는 상기 다파글리플로진의 양을 얻을 수 있는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 양;
- [0476] 약 0 내지 85%의 충전제(들);
- [0477] 약 1 내지 25%의 결합제(들);

- [0478] 약 1 내지 15%의 봉해제(들);
- [0479] 약 0.1 내지 10%의 윤활제(들);
- [0480] 약 0 내지 3%의 활택제(들); 및
- [0481] 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0482] 인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0483] 솔루션 19. 솔루션 18(상기 고정 용량 병용 제제가 대안으로 75mg의 HMS5552/5mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 정제이다)에 있어서, 하기 양(중량 기준)으로의 구성성분 들:
- 약 75mg의 HMS5552, 대안으로는 HMS5552의 고체 분산체, 대안으로는 HMS5552 및 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체, 그리고 대안으로는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체;
 - 약 5mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물;
- [0485] - 약 0 내지 70%의 충전제(들);
- [0486] - 약 2 내지 8%의 결합제(들);
- [0487] - 약 1 내지 8%의 봉해제(들);
- [0488] - 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들);
- [0489] - 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및
- [0490] - 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0492] 을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0493] 솔루션 20. 솔루션 18(상기 고정 용량 병용 제제가 대안으로 75mg의 HMS5552/10mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 정제이다)에 있어서, 하기 양(중량 기준)으로의 구성성분 들:
- 약 75mg의 HMS5552, 대안으로는 HMS5552의 고체 분산체, 대안으로는 HMS5552 및 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체, 또는 대안으로는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체;
 - 약 10mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물;
- [0496] - 약 0 내지 70%의 충전제(들);
- [0497] - 약 2 내지 8%의 결합제(들);
- [0498] - 약 1 내지 8%의 봉해제(들);
- [0499] - 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들);
- [0500] - 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및
- [0501] - 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0502] 을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0503] 솔루션 21. 솔루션 18(상기 고정 용량 병용 제제가 대안으로 50mg의 HMS5552/5mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 정제이다)에 있어서, 하기 양(중량 기준)으로의 구성성분 들:
- 약 50mg의 HMS5552, 대안으로는 HMS5552의 고체 분산체, 대안으로는 HMS5552 및 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체, 또는 대안으로는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체;
 - 약 5mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물;
- [0506] - 약 0 내지 70%의 충전제(들);

- [0507] - 약 2 내지 8%의 결합제(들);
- [0508] - 약 1 내지 8%의 봉해제(들);
- [0509] - 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들);
- [0510] - 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및
- [0511] - 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0512] 을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0513] 솔루션 22. 솔루션 18(상기 고정 용량 병용 제제가 대안으로 50mg의 HMS5552/10mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 정제이다)에 있어서, 하기 양(중량 기준)으로의 구성성분 들:
- 약 50mg의 HMS5552, 대안으로는 HMS5552의 고체 분산체, 대안으로는 HMS5552 및 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체, 또는 대안으로는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체;
- [0515] - 약 10mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물;
- [0516] - 약 0 내지 70%의 충전제(들);
- [0517] - 약 2 내지 8%의 결합제(들);
- [0518] - 약 1 내지 8%의 봉해제(들);
- [0519] - 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들);
- [0520] - 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및
- [0521] - 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0522] 을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0523] 솔루션 23. 솔루션 18(상기 고정 용량 병용 제제가 대안으로 100mg의 HMS5552/5mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 정제이다)에 있어서, 하기 양(중량 기준)으로의 구성성분 들:
- 약 100mg의 HMS5552, 대안으로는 HMS5552의 고체 분산체, 대안으로는 HMS5552 및 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체, 또는 대안으로는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체;
- [0525] - 약 5mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물;
- [0526] - 약 0 내지 70%의 충전제(들);
- [0527] - 약 2 내지 8%의 결합제(들);
- [0528] - 약 1 내지 8%의 봉해제(들);
- [0529] - 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들);
- [0530] - 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및
- [0531] - 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0532] 을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0533] 솔루션 24. 솔루션 18(상기 고정 용량 병용 제제가 대안으로 25mg의 HMS5552/10mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물의 정제이다)에 있어서, 하기 양(중량 기준)으로의 구성성분 들:
- 약 25mg의 HMS5552, 대안으로는 HMS5552의 고체 분산체, 대안으로는 HMS5552 및 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체, 또는 대안으로는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체;
- [0535] - 약 10mg의 다파글리플로진 또는 상응하는 양의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물;

- [0536] - 약 0 내지 70%의 충전제(들);
- [0537] - 약 2 내지 8%의 결합제(들);
- [0538] - 약 1 내지 8%의 봉해제(들);
- [0539] - 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들);
- [0540] - 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및
- [0541] - 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0542] 을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0543] 솔루션 25. 솔루션 18에 있어서, 약 150mg의 고체 분산체, 약 6.15mg의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물, 약 88.25mg의 미세결정질 셀룰로스, 약 7.80mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 약 5.20mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 약 2.60mg의 스테아르산 마그네슘, 및 약 7.80mg의 오파드라이를 포함하고, 여기서 상기 고체 분산체는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하고, 약 75mg의 HMS5552를 함유하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0544] 솔루션 26. 솔루션 18에 있어서, 약 100mg의 고체 분산체, 약 6.15mg의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물, 약 100.65mg의 미세결정질 셀룰로스, 약 6.60mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 약 4.40mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 약 2.20mg의 스테아르산 마그네슘, 및 약 6.60mg의 오파드라이를 포함하고, 여기서 상기 고체 분산체는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하고, 약 50mg의 HMS5552를 함유하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0545] 솔루션 27. 솔루션 18에 있어서, 약 150mg의 고체 분산체, 약 12.30mg의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물, 약 91.50mg의 미세결정질 셀룰로스, 약 8.10mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 약 5.40mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 약 2.70mg의 스테아르산 마그네슘, 및 약 8.10mg의 오파드라이를 포함하고, 여기서 상기 고체 분산체는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하고, 약 75mg의 HMS5552를 함유하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0546] 솔루션 28. 솔루션 18에 있어서, 약 200mg의 고체 분산체, 약 6.15mg의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물, 약 75.55mg의 미세결정질 셀룰로스, 약 9.00mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 약 6.30mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 약 3.00mg의 스테아르산 마그네슘, 및 약 9.00mg의 오파드라이를 포함하고, 여기서 상기 고체 분산체는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하고, 약 100mg의 HMS5552를 함유하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0547] 솔루션 29. 솔루션 18에 있어서, 약 100mg의 고체 분산체, 약 12.30mg의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물, 약 113.06mg의 미세결정질 셀룰로스, 약 7.20mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 약 5.04mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 약 2.40mg의 스테아르산 마그네슘, 및 약 7.20mg의 오파드라이를 포함하고, 여기서 상기 고체 분산체는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하고, 약 50mg의 HMS5552를 함유하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0548] 솔루션 30. 솔루션 18에 있어서, 약 50mg의 고체 분산체, 약 12.30mg의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물, 약 313.70g의 미세결정질 셀룰로스, 약 8.00mg의 하이드록시프로필 셀룰로오스, 약 8.00mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 약 4.00mg의 미소화된 실리카 젤, 약 4.00mg의 스테아르산 마그네슘, 및 약 12.00mg의 오파드라이를 포함하고, 여기서 상기 고체 분산체는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하고, 약 25mg의 HMS5552를 함유하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0549] 솔루션 31. 솔루션 1 내지 30 중 어느 하나의 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제를 제조하는 방법으로서, 과립화를 위해 활성 성분들을 하나 이상의 부형제에 혼입하고, 대안으로는 상기 얻어진 과립 혼합물을 바이알, 사세 또는 캡슐에 추가로 채우거나, 또는 이를 원하는 형태의 정제로 압축하는 단계; 그리고 다른 대안으로는 상기 얻어진 정제를 추가로 코팅하는 단계를 포함하는, 방법.
- [0550] 솔루션 32. 솔루션 31에 있어서, 상기 제조가 습식 과립화(고전단 및/또는 유동층)에 의해 또는 건식 프로세싱(직접 압축 또는 건식 과립화)에 의해 수행되는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제를 제조하는 방법.

- [0551] 솔루션 33. 솔루션 31 또는 32에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 고체 분산체의 형태로 제조되는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제를 제조하는 방법.
- [0552] 솔루션 34. 솔루션 31 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제 및 제2 또는 그 이상의 활성 성분들이 또한 복합 고체 분산체의 형태(즉, 둘 이상의 활성 성분들을 포함하는 고체 분산체)로 함께 제조될 수 있는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제를 제조하는 방법.
- [0553] 솔루션 35. 솔루션 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만, 고혈압, 인슐린 저항성, 당뇨병성 신장 질환, 신장 기능 감소, 및/또는 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 대사 장애를 예방하거나, 대사 장애의 진행을 서행시키거나, 지연시키거나 또는 치료하는데 사용되거나; 또는 혈당 조절을 개선하고/개선하거나 공복 혈장 혈당, 식후 혈장 혈당 및/또는 당화된 혜모글로빈 HbA1c를 감소시키거나; 또는 진성 당뇨병의 합병증을 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나 또는 역전시키는, 약제학적 병용물 또는 약제학적 조성물, 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0554] 솔루션 36. I형 당뇨병, II형 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만, 고혈압, 인슐린 저항성, 당뇨병성 신장 질환, 신장 기능 감소 및/또는 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 대사 장애를 치료 또는 예방하거나, 대사 장애의 진행을 서행시키거나, 지연시키거나 또는 치료하거나; 또는 혈당 조절을 개선하고/개선하거나 공복 혈장 혈당, 식후 혈장 혈당 및/또는 당화된 혜모글로빈 HbA1c를 감소시키거나; 또는 진성 당뇨병의 합병증을 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나 또는 역전시키는 방법으로서, 대상체에게 솔루션 1 내지 30 중 어느 하나의 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제의 치료학적 유효량을 투여함을 포함하는, 방법.
- [0555] 솔루션 37. I형 당뇨병, II형 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만, 고혈압, 인슐린 저항성, 당뇨병성 신장 질환, 신장 기능 감소 및/또는 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 대사 장애를 치료 또는 예방하거나, 대사 장애의 진행을 서행시키거나, 지연시키거나 또는 치료하거나; 또는 혈당 조절을 개선하고/개선하거나 공복 혈장 혈당, 식후 혈장 혈당 및/또는 당화된 혜모글로빈 HbA1c를 감소시키기 위한 의약의 제조시 솔루션 1 내지 30 중 어느 하나의 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제의 용도.
- [0556] 실시형태 III - 글루코키나제 활성화제 + SGLT-2 억제제(예를 들면, 카나글리플로진)
- [0557] 솔루션 1. (a) 글루코키나제 활성화제로서, 하기 일반식으로 표시되는 화합물, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 표지된 유사체, 결정질 형태, 수화물, 용매화물, 부분입체 이성질체 형태 또는 거울상 이성질체 형태인 것인, 글루코키나제 활성화제,



[0558]

[0559] (b) SGLT-2 억제제; 및

[0560] (c) 하나 이상의 부형제

[0561]

를 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제로서,

[0562]

상기 언급된 약물들 (a) 및 (b)는 동시에, 별도로 또는 순차적으로 사용되는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0563]

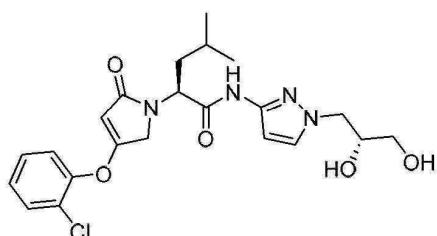
솔루션 2. 솔루션 1에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제 대 상기 SGLT-2 억제제의 중량비가 약 30:1 내지 1:30, 대안으로는 약 20:1 내지 1:12, 또는 다른 대안으로 약 0.75:1, 약 1:2, 약 1:1, 약 1:4, 약 1:6, 약 1:12, 약 2:1, 약 2.5:1, 약 3:1, 약 5:1, 약 6:1, 약 7.5:1, 약 10:1, 약 15:1, 또는 약 20:1인 것인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0564]

솔루션 3. 솔루션 1 또는 2에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 약 1 내지 80중량%이고; 상기 SGLT-2 억제제가 약 10 내지 80중량%인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0565]

솔루션 4. 솔루션 1에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 하기 일반식에 의해 표시되는 화합물 HMS5552, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 동위원소 표지된 유사체, 결정질 형태, 수화물, 용매화물, 부분입체 이성질체 또는 거울상 이성질체 형태인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.



HMS5552

[0566]

솔루션 5. 솔루션 1 내지 4 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 고체 분산체의 형태로 존재하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0568]

솔루션 6. 솔루션 5에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체의 형태로 존재하고, 여기서 상기 중합체 담체는 유형 A의 메타크릴산 공중합체(메타크릴산 및 메틸 메타크릴레이트(1:1)의 음이온성 공중합체), 대안으로는 유드라짓, 또는 다른 대안으로는 유드라짓 L100인, 약제학적 병용물, 약제

학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0569] 솔루션 7. 솔루션 6에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제 대상기 종합체 담체의 중량비가 약 1:10 내지 10:1, 대안으로는 약 1:9 내지 9:1, 약 1:4 내지 4:1, 약 3:7 내지 7:3, 약 2:3 내지 3:2, 약 3:4 내지 4:3, 약 4:5 내지 5:4 또는 약 5:6 내지 6:5, 또는 다른 대안으로는 약 1:1, 약 2:3, 약 3:4, 약 4:5 또는 약 5:6 또는 이들 사이의 임의의 범위인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0570] 솔루션 8. 솔루션 1 내지 7 중 어느 하나에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제가 카나글리플로진(canagliflozin), 다파글리플로진(dapagliflozin)(또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물), 엠파글리플로진(empagliflozin), 이프라글리플로진(ipragliflozin), 루세오글리플로진(luseogliflozin) 및 토포글리플로진(tofogliflozin), 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 그룹; 또는 대안으로는, 상기 SGLT-2 억제제가 엠파글리플로진, 다파글리플로진(또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1수화물) 및 카나글리플로진(또는 카나글리플로진 반수화물)으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0571] 솔루션 9. 솔루션 1 내지 8 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 약 1mg 내지 약 200mg, 대안으로는 약 25mg 내지 약 100mg의 범위의 용량(대안으로는, 단위 용량)으로 존재하고, 또는 대안으로는 상기 글루코키나제 활성화제의 상기 용량(대안으로는, 단위 용량)이 약 25mg, 약 50mg, 약 75mg 또는 약 100mg인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0572] 솔루션 10. 솔루션 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 상기 SGLT-2 억제제가 약 1mg 내지 500mg, 또는 대안으로 약 5mg 내지 약 300mg의 범위의 용량(대안으로는, 단위 용량)으로 존재하고, 대안으로는 여기서 상기 SGLT-2V 억제제의 용량(대안으로는, 단위 용량)이 약 2.5mg, 약 5mg, 약 10mg, 약 12.5mg, 약 20mg, 약 25mg, 약 100mg, 약 200 mg 또는 약 300mg이고, 또는 다른 대안으로는 약 5mg, 약 10mg, 약 12.5mg, 약 25mg, 약 100mg 또는 약 300mg이고; 대안으로 상기 SGLT-2 억제제는 약 0.5mg 내지 약 50mg, 대안으로는 약 1mg 내지 약 25mg; 또는 대안으로는 약 5mg, 약 10mg, 약 12.5mg 또는 약 25mg의 용량(대안으로는, 단위 용량)으로의 엠파글리플로진이고; 대안으로, 상기 SGLT-2 억제제가 약 1mg 내지 약 50mg, 대안으로는 약 2.5mg, 약 5mg, 약 10mg, 또는 약 25mg; 또는 대안으로는 약 2.5mg, 약 5mg 또는 약 10mg의 용량(대안으로는, 단위 용량)으로의 다파글리플로진이고; 대안으로 상기 SGLT-2V 억제제가 약 50mg 내지 약 500mg, 또는 대안으로는 약 100mg 또는 약 300mg의 용량(대안으로는, 단위 용량)으로의 카나글리플로진인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0573] 솔루션 11. 솔루션 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 상기 하나 이상의 부형제가 결합제, 충전제, 봉해제, 윤활제, 활택제, 계면활성제, 습윤제, 항산화제, 착향료, 감미료, 착색제 및 코팅제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0574] 솔루션 12. 솔루션 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 정제인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0575] 솔루션 13. 솔루션 12에 있어서, 코팅된 정제인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0576] 솔루션 14. 솔루션 13에 있어서, 상기 코팅된 정제가 필름-코팅된 정제이고, 여기서 필름 코팅제는:

필름-코팅 기질(들), 예를 들면 하이프로멜로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 또는 이들의 혼합물;

[0578] 임의의 가소제(들), 예를 들면 폴리비닐 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 폴리소르베이트 또는 이들의 혼합물;

[0579] 임의의 착색제(들), 예를 들면 적색 산화철, 황색 산화철 또는 이들의 혼합물;

[0580] 임의의 유백제(들), 예를 들면 이산화 티타늄, 및

[0581] 임의의 활택제(들)

[0582] 를 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0583] 솔루션 15. 솔루션 14에 있어서, 상기 코팅된 정제가 필름-코팅된 정제이고, 상기 필름-코팅제가 오파드라이인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.

[0584] 솔루션 16. 솔루션 1 내지 15 중 어느 하나에 있어서, 하기:

- [0585] 약 1 내지 80%의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적 으로 허용되는 염), 대안으로는 HMS5552, 대안으로는 HMS5552의 고체 분산체, 대안으로는 HMS5552 및 중합체 담 체를 함유하는 고체 분산체, 또는 대안으로는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체;
- [0586] 약 10 내지 80%의 카나글리플로진 또는 카나글리플로진 반수화물;
- [0587] 약 0 내지 85%의 충전제(들);
- [0588] 약 1 내지 25%의 결합제(들);
- [0589] 약 0 내지 15%의 봉해제(들);
- [0590] 약 0.1 내지 10%의 윤활제(들);
- [0591] 약 0 내지 3%의 활택제(들); 및
- [0592] 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0593] 를 (중량 기준으로) 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0594] 솔루션 17. 솔루션 16에 있어서, 하기:
- [0595] 약 1 내지 80%의 글루코키나제 활성화제(대안으로는, HMS5552 또는 동위원소 표지된 유사체 또는 이의 약제학적 으로 허용되는 염), 대안으로는 HMS5552, 대안으로는 HMS5552의 고체 분산체, 대안으로는 HMS5552 및 중합체 담 체를 함유하는 고체 분산체, 또는 대안으로는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체;
- [0596] 약 10 내지 80%의 카나글리플로진 또는 카나글리플로진 반수화물;
- [0597] 약 0 내지 85%의 충전제(들);
- [0598] 약 1 내지 10%의 결합제(들);
- [0599] 약 1 내지 10%의 봉해제(들);
- [0600] 약 0.1 내지 10%의 윤활제(들); 및
- [0601] 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0602] 를 (중량 기준으로) 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0603] 솔루션 18. 솔루션 16에 있어서, 상기 성분들의 용량(대안으로는, 단위 용량)이 (중량 기준):
- [0604] 약 25mg, 약 50mg, 약 75mg 또는 약 100mg의 글루코키나제 활성화제, 또는 대안으로는 HMS5552;
- [0605] 약 100mg 또는 약 300mg의 카나글리플로진 또는 상기 카나글리플로진의 양을 얻을 수 있는 카나글리플로진 반수 화물의 양;
- [0606] 약 0 내지 85%의 충전제(들);
- [0607] 약 1 내지 25%의 결합제(들);
- [0608] 약 0 내지 15%의 봉해제(들);
- [0609] 약 0.1 내지 10%의 윤활제(들);
- [0610] 약 0 내지 3%의 활택제(들); 및
- [0611] 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0612] 인, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0613] 솔루션 19. 솔루션 18(상기 고정 용량 병용 제제가 대안으로 75mg의 HMS5552/100mg의 카나글리플로진 또는 상 응하는 양의 카나글리플로진 반수화물의 정제이다)에 있어서, 하기 양(중량 기준)으로의 구성성분들:
- [0614] - 약 75mg의 HMS5552, 대안으로는 HMS5552의 고체 분산체, 대안으로는 HMS5552 및 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체, 그리고 대안으로는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체;
- [0615] - 약 100mg의 카나글리플로진 또는 상응하는 양의 카나글리플로진 반수화물;

- [0616] - 약 0 내지 70%의 충전제(들), 예를 들면 미세결정질 셀룰로오스;
- [0617] - 약 2 내지 8%의 결합제(들), 예를 들면 하이드록시프로필 셀룰로오스;
- [0618] - 약 1 내지 5%의 봉해제(들), 예를 들면 크로스카르멜로스 나트륨;
- [0619] - 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들), 예를 들면 푸마르산 스테아릴 나트륨 또는 스테아르산 마그네슘;
- [0620] - 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및
- [0621] - 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0622] 을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0623] 솔루션 20. 솔루션 18(상기 고정 용량 병용 제제가 대안으로 50mg의 HMS5552/100mg의 카나글리플로진 또는 상응하는 양의 카나글리플로진 반수화물의 정제이다)에 있어서, 하기 양(중량 기준)으로의 구성성분들:
- 약 50mg의 HMS5552, 대안으로는 HMS5552의 고체 분산체, 대안으로는 HMS5552 및 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체, 또는 대안으로는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체;
 - 약 100mg의 카나글리플로진 또는 상응하는 양의 카나글리플로진 반수화물;
- [0626] - 약 0 내지 70%의 충전제(들), 예를 들면 미세결정질 셀룰로오스;
- [0627] - 약 2 내지 8%의 결합제(들), 예를 들면 하이드록시프로필 셀룰로오스;
- [0628] - 약 1 내지 5%의 봉해제(들), 예를 들면 크로스카르멜로스 나트륨;
- [0629] - 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들), 예를 들면 푸마르산 스테아릴 나트륨 또는 스테아르산 마그네슘;
- [0630] - 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및
- [0631] - 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0632] 을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0633] 솔루션 21. 솔루션 18(상기 고정 용량 병용 제제가 대안으로 100mg의 HMS5552/100mg의 카나글리플로진 또는 상응하는 양의 카나글리플로진 반수화물의 정제이다)에 있어서, 하기 양(중량 기준)으로의 구성성분들:
- 약 100mg의 HMS5552, 대안으로는 HMS5552의 고체 분산체, 대안으로는 HMS5552 및 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체, 또는 대안으로는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체;
 - 약 100mg의 카나글리플로진 또는 상응하는 양의 카나글리플로진 반수화물;
- [0636] - 약 0 내지 70%의 충전제(들), 예를 들면 미세결정질 셀룰로오스;
- [0637] - 약 2 내지 8%의 결합제(들), 예를 들면 하이드록시프로필 셀룰로오스;
- [0638] - 약 1 내지 5%의 봉해제(들), 예를 들면 크로스카르멜로스 나트륨;
- [0639] - 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들), 예를 들면 푸마르산 스테아릴 나트륨 또는 스테아르산 마그네슘;
- [0640] - 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및
- [0641] - 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0642] 을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0643] 솔루션 22. 솔루션 18(상기 고정 용량 병용 제제가 대안으로 75mg의 HMS5552/300mg의 카나글리플로진 또는 상응하는 양의 카나글리플로진 반수화물의 정제이다)에 있어서, 하기 양(중량 기준)으로의 구성성분들:
- 약 75mg의 HMS5552, 대안으로는 HMS5552의 고체 분산체, 대안으로는 HMS5552 및 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체, 또는 대안으로는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체;
 - 약 300mg의 카나글리플로진 또는 상응하는 양의 카나글리플로진 반수화물;
 - 약 0 내지 70%의 충전제(들), 예를 들면 미세결정질 셀룰로오스;

- [0647] - 약 2 내지 8%의 결합제(들), 예를 들면 하이드록시프로필 셀룰로오스;
- [0648] - 약 1 내지 5%의 봉해제(들), 예를 들면 크로스카르멜로스 나트륨;
- [0649] - 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들), 예를 들면 푸마르산 스테아릴 나트륨 또는 스테아르산 마그네슘;
- [0650] - 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및
- [0651] - 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0652] 을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0653] 솔루션 23. 솔루션 18(상기 고정 용량 병용 제제가 대안으로 50mg의 HMS5552/300mg의 카나글리플로진 또는 상응하는 양의 카나글리플로진 반수화물의 정제이다)에 있어서, 하기 양(중량 기준)으로의 구성성분들:
- [0654] - 약 50mg의 HMS5552, 대안으로는 HMS5552의 고체 분산체, 대안으로는 HMS5552 및 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체, 또는 대안으로는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체;
- [0655] - 약 300mg의 카나글리플로진 또는 상응하는 양의 카나글리플로진 반수화물;
- [0656] - 약 0 내지 70%의 충전제(들), 예를 들면 미세결정질 셀룰로오스;
- [0657] - 약 2 내지 8%의 결합제(들), 예를 들면 하이드록시프로필 셀룰로오스;
- [0658] - 약 1 내지 5%의 봉해제(들), 예를 들면 크로스카르멜로스 나트륨;
- [0659] - 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들), 예를 들면 푸마르산 스테아릴 나트륨 또는 스테아르산 마그네슘;
- [0660] - 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및
- [0661] - 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0662] 을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0663] 솔루션 24. 솔루션 18(상기 고정 용량 병용 제제가 대안으로 25mg의 HMS5552/300mg의 카나글리플로진 또는 상응하는 양의 카나글리플로진 반수화물의 정제이다)에 있어서, 하기 양(중량 기준)으로의 구성성분들:
- [0664] - 약 25mg의 HMS5552, 대안으로는 HMS5552의 고체 분산체, 대안으로는 HMS5552 및 중합체 담체를 함유하는 고체 분산체, 또는 대안으로는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하는 고체 분산체;
- [0665] - 약 300mg의 카나글리플로진 또는 상응하는 양의 카나글리플로진 반수화물;
- [0666] - 약 0 내지 70%의 충전제(들), 예를 들면 미세결정질 셀룰로오스;
- [0667] - 약 2 내지 8%의 결합제(들), 예를 들면 하이드록시프로필 셀룰로오스;
- [0668] - 약 1 내지 5%의 봉해제(들), 예를 들면 크로스카르멜로스 나트륨;
- [0669] - 약 0.5 내지 3%의 윤활제(들), 예를 들면 푸마르산 스테아릴 나트륨 또는 스테아르산 마그네슘;
- [0670] - 약 0 내지 0.5%의 활택제(들); 및
- [0671] - 약 0 내지 5%의 코팅제(들)
- [0672] 을 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0673] 솔루션 25. 솔루션 18에 있어서, 약 150mg의 고체 분산체, 약 101.93mg의 카나글리플로진 반수화물, 약 294.07mg의 미세결정질 셀룰로스, 약 18.00mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 약 30.00mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 약 6.00mg의 스테아르산 마그네슘, 및 약 18.00mg의 오파드라이를 포함하고, 여기서 상기 고체 분산체는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하고, 약 75mg의 HMS5552를 함유하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0674] 솔루션 26. 솔루션 18에 있어서, 약 100mg의 고체 분산체, 약 101.93mg의 카나글리플로진 반수화물, 약 344.07mg의 미세결정질 셀룰로스, 약 18.00mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 약 30.00mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 약 6.00mg의 스테아르산 마그네슘, 및 약 18.00mg의 오파드라이를 포함하고, 여기서 상기 고체 분산체는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하고, 약 50mg의 HMS5552를 함유하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조

성물 또는 고정 용량 병용 제제.

- [0675] 솔루션 27. 솔루션 18에 있어서, 약 200mg의 고체 분산체, 약 101.93mg의 카나글리플로진 반수화물, 약 244.07mg의 미세결정질 셀룰로스, 약 18.00mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 약 30.0mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 약 6.00mg의 스테아르산 마그네슘, 및 약 18.00mg의 오파드라이를 포함하고, 여기서 상기 고체 분산체는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하고, 약 100mg의 HMS5552를 함유하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0676] 솔루션 28. 솔루션 18에 있어서, 약 150mg의 고체 분산체, 약 305.78mg의 카나글리플로진 반수화물, 약 226.72mg의 미세결정질 셀룰로스, 약 22.50mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 약 37.50mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 약 7.50mg의 스테아르산 마그네슘, 및 약 22.50mg의 오파드라이를 포함하고, 여기서 상기 고체 분산체는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하고, 약 75mg의 HMS5552를 함유하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0677] 솔루션 29. 솔루션 18에 있어서, 약 100mg의 고체 분산체, 약 305.78mg의 카나글리플로진 반수화물, 약 276.72mg의 미세결정질 셀룰로스, 약 22.50mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 약 37.50mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 약 7.50mg의 스테아르산 마그네슘, 및 약 22.50mg의 오파드라이를 포함하고, 여기서 상기 고체 분산체는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하고, 약 50mg의 HMS5552를 함유하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0678] 솔루션 30. 솔루션 18에 있어서, 약 50mg의 고체 분산체, 약 305.78mg의 카나글리플로진 반수화물, 약 326.72mg의 미세결정질 셀룰로스, 약 22.50mg의 하이드록시프로필 셀룰로스, 약 37.50mg의 크로스카르멜로스 나트륨, 약 7.50mg의 스테아르산 마그네슘, 및 약 22.50mg의 오파드라이를 포함하고, 여기서 상기 고체 분산체는 약 1:1의 HMS5552 및 유드라짓 L100을 함유하고, 약 25mg의 HMS5552를 함유하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0679] 솔루션 31. 솔루션 1 내지 30 중 어느 하나의 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제를 제조하는 방법으로서, 과립화를 위해 활성 성분들을 하나 이상의 부형제에 혼입하고, 대안으로는 상기 얻어진 과립 혼합물을 바이알, 사세 또는 캡슐에 추가로 채우거나, 또는 이를 원하는 형태의 정제로 압축하는 단계; 그리고 다른 대안으로는 상기 얻어진 정제를 추가로 코팅하는 단계를 포함하는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제를 제조하는 방법.
- [0680] 솔루션 32. 솔루션 31에 있어서, 상기 제조가 습식 과립화(고전단 및/또는 유동층)에 의해 또는 건식 프로세싱(직접 압축 또는 건식 과립화)에 의해 수행되는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제를 제조하는 방법.
- [0681] 솔루션 33. 솔루션 31 또는 32에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제가 고체 분산체의 형태로 제조되는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제를 제조하는 방법.
- [0682] 솔루션 34. 솔루션 31 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 상기 글루코키나제 활성화제 및 제2 또는 그 이상의 활성 성분들이 또한 복합 고체 분산체의 형태(즉, 둘 이상의 활성 성분들을 포함하는 고체 분산체)로 함께 제조될 수 있는, 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제를 제조하는 방법.
- [0683] 솔루션 35. 솔루션 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, I형 당뇨병, II형 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만, 고혈압, 인슐린 저항성, 당뇨병성 신장 질환, 신장 기능 감소, 및/또는 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 대사 장애를 예방하거나, 대사 장애의 진행을 서행시키거나, 자연시키거나 또는 치료하는데 사용되거나; 또는 혈당 조절을 개선하고/개선하거나 공복 혈장 혈당, 식후 혈장 혈당 및/또는 당화된 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키거나; 또는 진성 당뇨병의 합병증을 예방하거나, 서행시키거나, 자연시키거나 또는 역전시키는, 약제학적 병용물 또는 약제학적 조성물, 또는 고정 용량 병용 제제.
- [0684] 솔루션 36. I형 당뇨병, II형 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만, 고혈압, 인슐린 저항성, 당뇨병성 신장 질환, 신장 기능 감소 및/또는 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 대사 장애를 치료 또는 예방하거나, 대사 장애의 진행을 서행시키거나, 자연시키거나 또는 치료하거나; 또는 혈당 조절을 개선하고/개선하거나 공복 혈장 혈당, 식후 혈장 혈당 및/또는 당화된 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키거나; 또는 진성 당뇨병의 합병증을 예방하거나, 서행시키거나, 자연시키거나 또는 역전시키는 방법으로서, 대상체에게 솔루션 1 내지 30 중 어느 하나의 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정

용량 병용 제제의 치료학적 유효량을 투여함을 포함하는, 방법.

- [0685] 솔루션 37. I형 당뇨병, II형 당뇨병, 내당뇨 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만, 고혈압, 인슐린 저항성, 당뇨병성 신장 질환, 신장 기능 감소 및/또는 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 대사 장애를 치료 또는 예방하거나, 대사 장애의 진행을 서행시키거나, 지연시키거나 또는 치료하거나; 또는 혈당 조절을 개선하고/개선하거나 공복 혈장 혈당, 식후 혈장 혈당 및/또는 당화된 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키기 위한 의약의 제조시 솔루션 1 내지 30 중 어느 하나의 약제학적 병용물, 약제학적 조성물 또는 고정 용량 병용 제제의 용도.
- [0686] 하기 실시예는 본 개시의 범위 내의 실시형태들을 추가로 기술하고 예시한다. 그러나, 본 발명은 하기 실시예에 한정되는 것은 아니고, 본원에 개시된 기술에 기초하여 이루어진 각종 수정 및 대체는 본 발명의 보호 범위 내이다.
- [0687] 실시예
- [0688] 글루코키나제 활성화제의 병용 정제의 제조
- [0689] 본 개시에 사용된 화학물질들은 Shin-Etsu 일본, Evonik 독일, J.T. Baker US, SCR 중국, Ashland US, FMC US, JRS 독일, Colorcon US, Capsugel, BASF, 및 Zhenxing 중국 등과 같은 기업으로부터 구입할 수 있다. 생산 장비, 및 분석 시험 기기 등은 Sartorius, Nikon, Sympatec, Bruker, Gea Niro, Korsch, Erweka, Agilent, Quadro Engineering, 캐나다; Waters, US; TA, US; SOTAX, 스위스; Mettler Toledo Instrument Newark, DE와 같은 기업으로부터 구입할 수 있다.
- I. 글루코키나제 활성화제의 고체 분산체의 제조
- 1.1 분무 건조에 사용되는 고체 분산체 용액의 제조
- [0692] 실시예 1A(활성 성분 대 중합체 담체의 중량비는 1:9이다)
- [0693] 6.75g의 유드라짓 L100(Evonik 독일)을 칭량하였고, 교반 하에 무수 에탄올(J.T.Baker)에 부가하였다. 완전히 용해된 후, 0.75g의 상기 화합물 HMS5552를 부가하였다. 충분한 양의 무수 에탄올을 부가한 후 교반을 계속하여 50ml의 용액을 수득하였다.
- [0694] 실시예 2A(활성 성분 대 중합체 담체의 중량비는 3:7이다)
- [0695] 5.25g의 유드라짓 L100(Evonik 독일)을 칭량하였고, 교반 하에 무수 에탄올(J.T.Baker)에 부가하였다. 완전히 용해된 후, 2.25g의 상기 화합물 HMS5552를 부가하였다. 충분한 양의 무수 에탄올을 부가한 후 교반을 계속하여 50ml의 용액을 수득하였다.
- [0696] 실시예 3A(활성 성분 대 중합체 담체의 중량비는 5:5이다)
- [0697] 3.75g의 유드라짓 L100(Evonik 독일)을 칭량하였고, 교반 하에 무수 에탄올(J.T.Baker)에 부가하였다. 완전히 용해된 후, 3.75g의 상기 화합물 HMS5552를 부가하였다. 충분한 양의 무수 에탄올을 부가한 후 교반을 계속하여 50ml의 용액을 수득하였다.
- [0698] 실시예 4A(활성 성분 대 중합체 담체의 중량비는 7:3이다)
- [0699] 2.25g의 유드라짓 L100(Evonik 독일)을 칭량하였고, 교반 하에 무수 에탄올(J.T.Baker)에 부가하였다. 완전히 용해된 후, 5.25g의 상기 화합물 HMS5552를 부가하였다. 충분한 양의 무수 에탄올을 부가한 후 교반을 계속하여 50ml의 용액을 수득하였다.
- [0700] 실시예 5A(활성 성분 대 중합체 담체의 중량비는 8:2이다)
- [0701] 1.5g의 유드라짓 L100(Evonik 독일)을 칭량하였고, 교반 하에 무수 에탄올(J.T.Baker)에 부가하였다. 완전히 용해된 후, 6g의 상기 화합물 HMS5552를 부가하였다. 충분한 양의 무수 에탄올을 부가한 후 교반을 계속하여 50ml의 용액을 수득하였다.
- [0702] 실시예 6A(활성 성분 대 중합체 담체의 중량비는 9:1이다)
- [0703] 0.75g의 유드라짓 L100(Evonik 독일)을 칭량하였고, 교반 하에 무수 에탄올(J.T.Baker)에 부가하였다. 완전히 용해된 후, 6.75g의 상기 화합물 HMS5552를 부가하였다. 충분한 양의 무수 에탄올을 부가한 후 교반을 계속하여 50ml의 용액을 수득하였다.

[0704] 실시예 7A(활성 성분 대 중합체 담체의 중량비는 6:4이다)

[0705] 3.0g의 유드라짓 L100(Evonik 독일)을 청량하였고, 교반 하에 무수 에탄올(J.T.Baker)에 부가하였다. 완전히 용해된 후, 4.5g의 상기 화합물 HMS5552를 부가하였다. 충분한 양의 무수 에탄올을 부가한 후 교반을 계속하여 50mL의 용액을 수득하였다.

[0706] 실시예 8A(활성 성분 대 중합체 담체의 중량비는 4:6이다)

[0707] 4.5g의 유드라짓 L100(Evonik 독일)을 청량하였고, 교반 하에 무수 에탄올(J.T.Baker)에 부가하였다. 완전히 용해된 후, 3.0g의 상기 화합물 HMS5552를 부가하였다. 충분한 양의 무수 에탄올을 부가한 후 교반을 계속하여 50mL의 용액을 수득하였다.

[0708] 실시예 9A(활성 성분 대 중합체 담체의 중량비는 5:5이다)

[0709] 187.5g의 유드라짓 L100(Evonik 독일)을 청량하였고, 교반 하에 무수 에탄올(Zhenxing 중국)에 부가하였다. 완전히 용해된 후, 187.5g의 상기 화합물 HMS5552를 부가하였다. 충분한 양의 무수 에탄올을 부가한 후 교반을 계속하여 2500mL의 용액을 수득하였다.

1.2 글루코키나제 활성화제의 고체 분산체의 제조

[0711] 상기에서 제조된 용액을 분무 건조함으로써 상기 글루코키나제 활성화제의 고체 분산체를 제조하였다. 얻어진 고체 분산체의 번호매김(numbering)은 상기 실시예들의 번호매김에 상응한다. 본 개시에 적합한 분무 건조 장치로는 Niro GEA Process Engineering Inc., Buchi Labortechnik AG, ProCept 및 SPX ANHYDROUS companies에 의해 생산된 분무 건조 장치들이 포함되지만, 이들에 한정되는 것은 아니다. 상기 분무 건조는 액적이 상기 장치 벽에 도달하는 대로 충분하게 건조되도록 건조 기체의 적절한 주입 공기 온도, 주입량, 공급 속도 및 분무 압력을 선택함으로써 수행할 수 있다. 이는 건조된 액적이 본질적으로 고체이고 미세한 분말의 형태로 존재함을 확실하게 할 수 있고, 이는 상기 벽에 붙지 않을 것이고, 사이클론(cyclone)에서 수집하는 것이 어렵지 않다. 상기에서 얻어진 분말은 상기 생성물이 품질 요구를 충족시키는지 확인하기 위해 2차 건조를 거친다.

[0712] 분무 건조에 의한 상기 글루코키나제 활성화제의 고체 분산체의 제조를 위한 생산 프로세스의 설명

[0713] 고체 분산체는 상기 실시예 1A 내지 8A에서 제조된 상기 용액을 분무 건조시킴으로써 제조하였고, 여기서 상기 분무 건조기의 주입 공기 온도는 90 내지 150°C였고, 상기 주입 공기의 유속은 0.3 내지 0.5m³/분이었고, 기류의 유속은 15 내지 30L/분이었으며, 상기 용액의 분무 속도는 5 내지 7mL/분이었다. 분무 건조에 의해 고체 분산체 1 내지 8을 수득하였다.

[0714] 상기 실시예 9A에서 제조된 용액을 분무 건조함으로써 고체 분산체를 제조하였고, 여기서 상기 분무 건조기의 주입 공기 온도는 90 내지 150°C였고, 상기 주입 공기의 유속은 20 내지 30kg/시간이었고, 기류의 유속은 3 내지 30kg/시간이었으며, 상기 용액의 분무 속도는 5 내지 200mL/분이었다. 분무 건조에 의해 고체 분산체 9를 수득하였다.

[0715] 상기 기술된 프로세스에 따라 고체 분산체 1 내지 9를 제조하였고, 여기서:

[0716] 고체 분산체 1 중의 상기 화합물 HMS5552의 질량 백분율은 10%였고; 고체 분산체 2 중의 상기 화합물 HMS5552의 질량 백분율은 30%였고; 고체 분산체 3 중의 상기 화합물 HMS5552의 질량 백분율은 50%였고; 고체 분산체 4 중의 상기 화합물 HMS5552의 질량 백분율은 70%였고; 고체 분산체 5 중의 상기 화합물 HMS5552의 질량 백분율은 80%였고; 고체 분산체 6 중의 상기 화합물 HMS5552의 질량 백분율은 90%였고; 고체 분산체 7 중의 상기 화합물 HMS5552의 질량 백분율은 60%였고; 고체 분산체 8 중의 상기 화합물 HMS5552의 질량 백분율은 40%였고; 고체 분산체 9 중의 상기 화합물 HMS5552의 질량 백분율은 50%였다.

II. 병용 정제의 제조

2.1 고전단 습식 과립화에 의한 병용 정제의 제조

[0719] 상기 글루코키나제 활성화제 및 상기 파트너 약물의 고체 분산체의 상기 제조 실시예에 따라 제조된 상기 HMS5552 고체 분산체를 고전단 습식 제립기에 부가하였다. 충전제(예를 들면, 미세결정질 셀룰로스, 규화된 미세결정질 셀룰로스 또는 락토스) 및 봉해제(예를 들면, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈 또는 글리콜산 전분 나트륨)를 부가하였다. 상기 결합제 분말의 일부를 부가하였고, 고전단 교반하면서 5분 동안 혼합하였다. 과립화를 위해 결합제(예를 들면, 하이드록시프로필 셀룰로스, 폴리비닐파롤리돈 또는 하이드록시프로필 메틸

셀룰로스)의 제조된 용액을 1 내지 6분 동안 고전단 교반하면서 상기 건조 혼합물에 부가하였다. 습윤 과립을 Comil 제분기에서 분립하여 적합한 크기의 습윤 과립을 수득한다. 상기 습윤 과립을 약 60°C의 오븐에서 트레이로 또는 유동층 건조기(40 내지 60°C의 주입 공기 온도)에서 20 내지 40분 동안 건조시켰다. 이어서, 상기 건조된 재료를 분쇄기를 이용하여 분쇄하여 적합한 크기의 과립을 수득하였다. 분쇄 후, 상기 미세결정질 셀룰로스 또는 규화된 미세결정질 셀룰로스(과립 외 부분을 포함하는 충전제) 및 봉해제(예를 들면, 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈 또는 글리콜산 전분 나트륨)를 상기 과립에 부가하였고, 상기 혼합물을 배럴 혼합기(barrel mixer)에서 혼합하였다. 이어서, 상기 윤활제(스테아르산 마그네슘 또는 푸마르산 스테아릴 나트륨) 및/또는 임의의 활택제(미소화된 실리카겔)를 상기 혼합물에 부가하였고, 추가로 잘 혼합하였다. 상기 윤활처리된 혼합물을 회전식 타정기(rotary tablet press)로 압축하여 상이한 강도에 상응하는 상이한 정제 중량 및 정제 형태의 정제(보통 정제, 코팅되지 않은 정제 코어(core))들을 수득하였다. 임의로, 상기 얻어진 정제를 오파드라이® II로 필름-코팅하였고 중량은 약 3% 증가하였으며, 이에 의해 필름-코팅된 정제를 수득하였다.

[0720] 실시예 1B HMS5552 + 엠파글리플로진(용량 강도: 75mg/5mg)의 병용 정제

제제 조성	단위 제제 양/mg	% (w/w)
엠파글리플로진	5.00	1.92
HMS5552 고체 분산체*	150.00	57.69
미세결정질 셀룰로스	88.10	33.88
하이드록시프로필 셀룰로스	7.80	3.00
크로스카르멜로스 나트륨	6.50	2.50
스테아르산 마그네슘	2.60	1.00
정제 코어의 총 중량	260.0	100.0
오파드라이	7.80	3.00
코팅된 정제의 총 중량	267.80	-

*150.00mg 의 HMS5552 고체 분산체는 75mg 의 HMS5552 를 함유하였다.

[0722] 실시예 2B HMS5552 + 엠파글리플로진(용량 강도: 75mg/12.5mg)의 병용 정제

제제 조성	단위 제제 양/mg	% (w/w)
엠파글리플로진	12.50	4.46
HMS5552 고체 분산체*	150.00	53.57
미세결정질 셀룰로스	99.30	35.47
하이드록시프로필 셀룰로스	8.40	3.00
크로스카르멜로스 나트륨	7.00	2.50
스테아르산 마그네슘	2.80	1.00
정제 코어의 총 중량	280.00	100.0
오파드라이	8.40	3.00
코팅된 정제의 총 중량	288.40	-

*150.0mg 의 HMS5552 고체 분산체는 75mg 의 HMS5552 를 함유하였다.

[0724]

실시예 3B HMS5552 + 엠파글리플로진(용량 강도: 75mg/10mg)의 병용 정제

제제 조성	단위 제제 양/mg	% (w/w)
엠파글리플로진	10.00	3.85
HMS5552 고체 분산체*	150.00	57.69
미세결정질 셀룰로스	84.40	32.46
하이드록시프로필 셀룰로스	7.80	3.00
크로스카르멜로스 나트륨	5.20	2.00
스테아르산 마그네슘	2.60	1.00
정제 코어의 총 중량	260.00	100.00
오파드라이	7.80	3.00
코팅된 정제의 총 중량	267.80	-

*150.00mg 의 HMS5552 고체 분산체는 75mg 의 HMS5552 를 함유하였다.

[0725]

[0726]

실시예 4B HMS5552 + 엠파글리플로진(용량 강도: 75mg/25mg)의 병용 정제

제제 조성	단위 제제 양/mg	% (w/w)
엠파글리플로진	25.00	8.92
HMS5552 고체 분산체*	150.00	53.58
미세결정질 셀룰로스	88.20	31.50
하이드록시프로필 셀룰로스	8.40	3.00
크로스카르멜로스 나트륨	5.60	2.00
스테아르산 마그네슘	2.80	1.00
정제 코어의 총 중량	280.00	100.00
오파드라이	8.40	3.00
코팅된 정제의 총 중량	288.40	-

*150.00mg 의 HMS5552 고체 분산체는 75mg 의 HMS5552 를 함유하였다.

[0727]

[0728]

실시예 5B HMS5552 + 엠파글리플로진(용량 강도: 100mg/10mg)의 병용 정제

제제 조성	단위 제제 양/mg	% (w/w)
엠파글리플로진	10.00	3.33
HMS5552 고체 분산체*	200.00	66.67
미세결정질 셀룰로스	72.00	24.00
하이드록시프로필 셀룰로스	9.00	3.00
크로스카르멜로스 나트륨	6.00	2.00
스테아르산 마그네슘	3.00	1.00
정제 코어의 총 중량	300.00	100.00
오파드라이	9.00	3.00
코팅된 정제의 총 중량	309.00	-

*200.00mg 의 HMS5552 고체 분산체는 100mg 의 HMS5552 를 함유하였다.

[0729]

실시예 6B HMS5552 + 다파글리플로진(용량 강도: 75mg/5mg)의 병용 정제

제제 조성	단위 제제 양/mg	% (w/w)
다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1 수화물 **	6.15	2.36
HMS5552 고체 분산체*	150.00	57.70
미세결정질 셀룰로스	88.25	33.94
하이드록시프로필 셀룰로스	7.80	3.00
크로스카르멜로스 나트륨	5.20	2.00
스테아르산 마그네슘	2.60	1.00
정제 코어의 총 중량	260.00	100.00
오파드라이	7.80	3.00
코팅된 정제의 총 중량	267.80	-

*150.00mg 의 HMS5552 고체 분산체는 75mg 의 HMS5552 를 함유하였다.

**6.15mg 의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1 수화물은 5.0mg 의 다파글리플로진

유리 염기 무수물과 등가였다.

[0731]

[0732]

실시예 7B HMS5552 + 다파글리플로진(용량 강도: 50mg/5mg)의 병용 정제

제제 조성	단위 제제 양/mg	% (w/w)
다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1 수화물**	6.15	2.80
HMS5552 고체 분산체*	100.00	45.45
미세결정질 셀룰로스	100.65	45.75
하이드록시프로필 셀룰로스	6.60	3.00
크로스카르멜로스 나트륨	4.40	2.00
스테아르산 마그네슘	2.20	1.00
정제 코어의 총 중량	220.00	100.00
오파드라이	6.60	3.00
코팅된 정제의 총 중량	266.60	-

*100.00mg 의 HMS5552 고체 분산체는 50mg 의 HMS5552 를 함유하였다.

**6.15mg 의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1 수화물은 5.0mg 의 다파글리플로진

유리 염기 무수물과 등가였다.

[0733]

[0734]

실시예 8B HMS5552 + 다파글리플로진(용량 강도: 75mg/10mg)의 병용 정제

제제 조성	단위 제제 양/mg	% (w/w)
다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1 수화물**	12.30	4.56
HMS5552 고체 분산체*	150.00	55.56
미세결정질 셀룰로스	91.50	33.89
하이드록시프로필 셀룰로스	8.10	3.00
크로스카르멜로스 나트륨	5.40	2.00
스테아르산 마그네슘	2.70	1.00
정제 코어의 총 중량	270.00	100.00
오파드라이	8.10	3.00
코팅된 정제의 총 중량	278.10	-

*150.00mg 의 HMS5552 고체 분산체는 75mg 의 HMS5552 를 함유하였다.

**12.30mg 의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1 수화물은 10mg 의

다파글리플로진 유리 염기 무수물과 등가였다.

[0735]

[0736]

실시예 9B HMS5552 + 다파글리플로진(용량 강도: 100mg/5mg)의 병용 정제

제제 조성	단위 제제 양/mg	% (w/w)
다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1 수화물**	6.15	2.05
HMS5552 고체 분산체*	200.00	66.67
미세결정질 셀룰로스	75.55	25.18
하이드록시프로필 셀룰로스	9.00	3.00
크로스카르멜로스 나트륨	6.30	2.00
스테아르산 마그네슘	3.00	1.00
정제 코어의 총 중량	300.00	100.00
오파드라이	9.00	3.00
코팅된 정제의 총 중량	309.00	-

*200.00mg 의 HMS5552 고체 분산체는 100mg 의 HMS5552 를 함유하였다.

**6.15mg 의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1 수화물은 5.0mg 의 다파글리플로진

유리 염기 무수물과 등가였다.

[0737]

실시예 10B HMS5552 + 카나글리플로진(용량 강도: 75mg/100mg)의 병용 정제

제제 조성	단위 제제 양/mg	% (w/w)
카나글리플로진 반수화물**	101.93	16.99
HMS5552 고체 분산체*	150.00	25.00
미세결정질 셀룰로스	294.07	49.01
하이드록시프로필 셀룰로스	18.00	3.00
크로스카르멜로스 나트륨	30.00	5.00
스테아르산 마그네슘	6.00	1.00
정제 코어의 총 중량	600.00	100.00
오파드라이	18.00	3.00
코팅된 정제의 총 중량	618.00	-

*150.00mg 의 HMS5552 고체 분산체는 75mg 의 HMS5552 를 함유하였다.

**101.93mg 의 카나글리플로진 반수화물은 100.00mg 의 카나글리플로진 유리 염기 무수물과 등가였다.

[0739]

[0740] 실시예 11B HMS5552 + 카나글리플로진(용량 강도: 50mg/100mg)의 병용 정제

제제 조성	단위 제제 양/mg	% (w/w)
카나글리플로진 반수화물**	101.93	16.99
HMS5552 고체 분산체*	100.00	16.67
미세결정질 셀룰로스	344.07	57.35
하이드록시프로필 셀룰로스	18.00	3.00
크로스카르멜로스 나트륨	30.00	5.00
스테아르산 마그네슘	6.00	1.00
정제 코어의 총 중량	600.0	100.00
오파드라이	18.00	3.00
코팅된 정제의 총 중량	618.00	-

*100.00mg 의 HMS5552 고체 분산체는 50mg 의 HMS5552 를 함유하였다.

**101.93mg 의 카나글리플로진 반수화물은 100mg 의 카나글리플로진 유리 염기

무수물과 등가였다.

[0741]

[0742] 실시예 12B HMS5552 + 카나글리플로진(용량 강도: 100mg/100mg)의 병용 정제

제제 조성	단위 제제 양/mg	% (w/w)
카나글리플로진 반수화물**	101.93	16.99
HMS5552 고체 분산체*	200.00	33.33
미세결정질 셀룰로스	244.07	40.68
하이드록시프로필 셀룰로스	18.00	3.00
크로스카르멜로스 나트륨	30.0	5.00
스테아르산 마그네슘	6.00	1.00
정제 코어의 총 중량	600.00	100.00
오파드라이	18.00	3.00
코팅된 정제의 총 중량	618.00	-

*200.00mg 의 HMS5552 고체 분산체는 100mg 의 HMS5552 를 함유하였다.

**101.93mg 의 카나글리플로진 반수화물은 100mg 의 카나글리플로진 유리 염기

무수물과 등가였다.

[0743]

[0744] 실시예 13B HMS5552 + 카나글리플로진(용량 강도: 75mg/300mg)의 병용 정제

제제 조성	단위 제제 양/mg	% (w/w)
카나글리플로진 반수화물**	305.78	40.77
HMS5552 고체 분산체*	150.00	20.00
미세결정질 셀룰로스	226.72	30.23
하이드록시프로필 셀룰로스	22.50	3.00
크로스카르멜로스 나트륨	37.50	5.00
스테아르산 마그네슘	7.50	1.00
정제 코어의 총 중량	750.00	100.00
오파드라이	22.50	3.00
코팅된 정제의 총 중량	772.50	-

*150.00mg 의 HMS5552 고체 분산체는 75mg 의 HMS5552 를 함유하였다.

**305.78mg 의 카나글리플로진 반수화물은 300mg 의 카나글리플로진 유리 염기

무수물과 등가였다.

[0745]

[0746] 실시예 14B HMS5552 + 카나글리플로진(용량 강도: 50mg/300mg)의 병용 정제

제제 조성	단위 제제 양/mg	% (w/w)
카나글리플로진 반수화물**	305.78	40.77
HMS5552 고체 분산체*	100.00	13.33
미세결정질 셀룰로스	276.72	36.90
하이드록시프로필 셀룰로스	22.50	3.00
크로스카르멜로스 나트륨	37.50	5.00
스테아르산 마그네슘	7.50	1.00
정제 코어의 총 중량	750.00	100.00
오파드라이	22.50	3.00
코팅된 정제의 총 중량	772.50	-

*100.00mg 의 HMS5552 고체 분산체는 50mg 의 HMS5552 를 함유하였다.

**305.78mg 의 카나글리플로진 반수화물은 300mg 의 카나글리플로진 유리 염기

무수물과 등가였다.

[0747]

[0748]

실시예 15B HMS5552 + 카나글리플로진(용량 강도: 25mg/300mg)의 병용 정제

제제 조성	단위 제제 양/mg	% (w/w)
카나글리플로진 반수화물**	305.78	40.77
HMS5552 고체 분산체*	50.00	6.67
미세결정질 셀룰로스	326.72	43.56
하이드록시프로필 셀룰로스	22.50	3.00
크로스카르멜로스 나트륨	37.50	5.00
스테아르산 마그네슘	7.50	1.00
정제 코어의 총 중량	750.00	100.00
오파드라이	22.50	3.00
코팅된 정제의 총 중량	772.50	-

*50.00mg 의 HMS5552 고체 분산체는 25mg 의 HMS5552 를 함유하였다.

**305.78mg 의 카나글리플로진 반수화물은 300mg 의 카나글리플로진 유리 염기

[0749]

무수불과 등가였다.

[0750]

2.2 유동층 습식 과립화에 의한 병용 정제의 제조

[0751]

상기 글루코키나제 활성화제 및 상기 파트너 약물의 고체 분산체의 상기 제조 실시예에 따라 제조된 상기 HMS5552 고체 분산체를 유동층 제립기에 부가하였다. 임의의 충전제(예를 들면, 미세결정질 셀룰로스)를 부가하였다. 과립화를 위해 결합제(예를 들면, 폴리비닐피롤리돈)의 제조된 용액을 20 내지 60분 동안 유동층의 상기 혼합물에 분무하였고, 이어서 유동층 건조기(40 내지 60°C의 주입 공기 온도)에서 건조를 계속하였다. 이어서, 상기 건조된 재료를 분쇄기를 이용하여 분쇄하여 적합한 크기의 과립을 수득하였다. 분쇄 후, 상기 미세결정질 셀룰로스 또는 규화된 미세결정질 셀룰로스(과립 외 충전제를 포함하는 제제의 경우)를 상기 과립에 부가하였고, 상기 혼합물을 배럴 혼합기에서 혼합하였다. 이어서, 상기 윤활제(스테아르산 마그네슘) 및/또는 임의의 활택제(미소화된 실리카 겔)를 상기 혼합물에 부가하였고, 추가로 잘 혼합하였다. 상기 윤활처리된 혼합물을 회전식 타정기로 압축하여 상이한 강도에 상응하는 상이한 정제 중량 및 정제 형태의 정제(보통 정제, 코팅 되지 않은 정제 코어(core))들을 수득하였다. 임의로, 상기 얻어진 정제를 필름-코팅하였고, 중량은 약 3% 증가하였으며, 이에 의해 필름-코팅된 정제를 수득하였다.

[0752]

실시예 16B HMS5552 + 엠파글리플로진(용량 강도: 50mg/10mg)의 병용 정제

제제 조성	단위 제제 양/mg	% (w/w)
엠파글리플로진	10.00	4.50
HMS5552 고체 분산체*	100.00	45.50
미세결정질 셀룰로스	96.80	44.00
포비돈	6.60	3.00
크로스카르멜로스 나트륨	4.40	2.00
스테아르산 마그네슘	2.20	1.00
정제 코어의 총 중량	220.00	100.0
오파드라이	6.60	3.00
코팅된 정제의 총 중량	226.60	-

*100.00mg 의 HMS5552 고체 분산체는 50mg 의 HMS5552 를 함유하였다.

[0753]

[0754]

2.3 건조 압연(rolling) 과립화에 의한 병용 정제의 제조

[0755]

상기 글루코키나제 활성화제 및 상기 파트너 약물의 고체 분산체의 상기 제조 실시예에 따라 제조된 상기 HMS5552 고체 분산체를 혼합 탱크에 부가하였다. 상기 충전제(예를 들면, 미세결정질 셀룰로스) 및 상기 결합제(예를 들면, 하이드록시프로필 셀룰로스)를 부가하였고 잘 혼합하였다. 이어서, 상기 혼합물을 롤러 압축 제립기에 의해 압연하였고, 상기 얻어진 바(bar)를 파쇄기에 의해 파쇄하고 분립하여 적합한 크기의 과립을 수득하였다. 분쇄 후, 상기 임의의 미세결정질 셀룰로스 또는 규화된 미세결정질 셀룰로스(과립 외 부분을 포함하는 충전제) 및 봉해제(예를 들면, 크로스카르멜로스 나트륨)를 상기 과립에 부가하였고, 상기 혼합물을 배럴 혼합기에서 혼합하였다. 이어서, 상기 윤활제(스테아르산 마그네슘 또는 푸마르산 스테아릴 나트륨) 및/또는 임의의 활택제(미소화된 실리카 젤)를 상기 혼합물에 부가하였고, 추가로 잘 혼합하였다. 상기 윤활처리된 혼합물을 회전식 타정기로 압축하여 상이한 강도에 상응하는 상이한 정제 중량 및 정제 형태의 정제(보통 정제, 코팅되지 않은 정제 코어(core))들을 수득하였다. 임의로, 상기 얻어진 정제를 오파드라이® II로 필름-코팅하였고 중량은 약 3% 증가하였으며, 이에 의해 필름-코팅된 정제를 수득하였다.

[0756] 실시예 17B HMS5552 + 다파글리플로진(용량 강도: 50mg/10mg)의 병용 정제

제제 조성	단위 제제 양/mg	% (w/w)
다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1 수화물**	12.30	5.13
HMS5552 고체 분산체*	100.00	41.67
미세결정질 셀룰로스	113.06	47.11
하이드록시프로필 셀룰로스	7.20	3.00
크로스카르멜로스 나트륨	5.04	2.10
스테아르산 마그네슘	2.40	1.00
정제 코어의 총 중량	240.00	100.00
오파드라이	7.20	3.00
코팅된 정제의 총 중량	247.20	-

*100.00mg 의 HMS5552 고체 분산체는 50mg 의 HMS5552 를 함유하였다.

**12.30mg 의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1 수화물은 10mg 의
다파글리플로진 유리 염기 무수물과 등가였다

[0757]

[0758] 실시예 18B HMS5552 + 엠파글리플로진(용량 강도: 50mg/25mg)의 병용 정제

제제 조성	단위 제제 양/mg	% (w/w)
엠파글리플로진	25.00	10.40
HMS5552 고체 분산체*	100.00	41.70
미세결정질 셀룰로스	100.30	41.80
하이드록시프로필 셀룰로스	7.20	3.00
크로스카르멜로스 나트륨	5.10	2.13
스테아르산 마그네슘	2.40	1.00
정제 코어의 총 중량	240.00	100.00
오파드라이	7.20	3.00
코팅된 정제의 총 중량	247.20	-

*100.00mg 의 HMS5552 고체 분산체는 50mg 의 HMS5552 를 함유하였다.

[0759]

2.4 분말 혼합물의 직접 압축에 의한 병용 정제의 제조

[0761] 상기 글루코키나제 활성화제 및 상기 파트너 약물의 고체 분산체의 상기 제조 실시예에 따라 제조된 상기 HMS5552 고체 분산체를 기하학적 증가 원칙(principle of geometric progression)에 따라 균일하게 사전혼합하였고, 이어서 혼합 탱크에 부가하였다. 상기 충전제(예를 들면, 미세결정질 셀룰로스), 상기 봉해제(예를 들면, 크로스카르멜로스 나트륨) 및 임의의 활택제(미소화된 실리카겔)를 상기 과립에 부가하였고, 상기 혼합물을 배럴 혼합기에서 혼합하였다. 이어서, 상기 윤활제(스테아르산 마그네슘 또는 푸마르산 스테아릴 나트륨)를 상기 혼합물에 부가하였고, 추가로 잘 혼합하였다. 상기 윤활처리된 혼합물을 회전식 타정기로 압축하여

상이한 강도에 상응하는 상이한 정제 중량 및 정제 형태의 정제(보통 정제, 코팅되지 않은 정제 코어(core))들을 수득하였다. 임의로, 상기 얻어진 정제를 오파드라이® II로 필름-코팅하였고 중량은 약 3% 증가하였으며, 이에 의해 필름-코팅된 정제를 수득하였다.

[0762] 상기 제조 프로세스에 기술된 상기 병용 정제의 제제 조성은 하기와 같다:

[0763] 실시예 19B HMS5552 + 엠파글리플로진(용량 강도: 25mg/25mg)의 병용 정제

제제 조성	단위 제제 양/mg	% (w/w)
엠파글리플로진	25.00	6.25
HMS5552 고체 분산체*	50.00	12.50
미세결정질 셀룰로스	309.00	77.25
크로스카르멜로스 나트륨	8.00	2.00
미소화된 실리카 겔	4.00	1.00
스테아르산 마그네슘	4.00	1.00
정제 코어의 총 중량	400.00	100.00
오파드라이	12.00	3.00
코팅된 정제의 총 중량	412.00	-

*50.00mg 의 HMS5552 고체 분산체는 25mg 의 HMS5552 를 함유하였다.

[0764]

[0765] 실시예 20B HMS5552 + 다파글리플로진(용량 강도: 25mg/10mg)의 병용 정제

제제 조성	단위 제제 양/mg	% (w/w)
다파글리플로진 <small>프로필렌 글리콜 1 수화물**</small>	12.30	3.075
HMS5552 고체 분산체*	50.00	12.50
미세결정질 셀룰로스	313.70	69.04
하이드록시프로필 셀룰로스	8.00	2.00
크로스카르멜로스 나트륨	8.00	2.00
미소화된 실리카 겔	4.00	1.00
스테아르산 마그네슘	4.00	1.00
정제 코어의 총 중량	400.00	100.00
오파드라이	12.00	3.00
코팅된 정제의 총 중량	412.00	-

*50.00mg 의 HMS5552 고체 분산체는 25mg 의 HMS5552 를 함유하였다.

**12.30mg 의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 1 수화물은 10mg 의

다파글리플로진 유리 염기 무수물과 등가였다.

[0766]

[0767] III. 글루코키나제 활성화제를 포함하는 병용 제제의 시험관내(*in vitro*) 용출 시험

[0768] 정제의 용출률은 중국 약전(Chinese Pharmacopoeia)(2015년판)의 패들법(paddle method)에 의해 시험하였다. pH 6.8의 배지에서 HMS5552 및 다른 파트너 약물의 용출을 각각 시험하였다. 각각 5분, 15분, 30분, 45분 및 60분째에, HPLC 분석을 위해 5ml의 샘플을 취하였다.

[0769] 상기 시험 방법에 따라, 상기 언급된 고정 용량 강도의 몇몇의 정제들 및 이들의 상응하는 단일 정제들은 이들의 용출에 대해 시험하였고, 그 결과는 하기에 나타내었다.

[0770] [표 1]

실시예 1B에서 제조된 고정 용량 병용 정제의 용출 결과

시점	용출률 (%)				
	5 분	15 분	30 분	45 분	60 분
실시예 1B-HMS5552, 75 mg	77.1	89.5	95.6	97.3	98.3
실시예 1B-엠파글리플로진, 5 mg	53.8	85.3	96.3	99.0	100

[0771]

[0772] [표 2]

실시예 4B에서 제조된 고정 용량 병용 정제의 용출 결과

시점	용출률 (%)				
	5 분	15 분	30 분	45 분	60 분
실시예 4B-HMS5552, 75 mg	58.8	80.0	88.8	92.9	95.1
실시예 4B-엠파글리플로진, 25 mg	63.7	84.1	92.0	95.6	97.5

[0773]

[0774] [표 3]

실시예 5B에서 제조된 고정 용량 병용 정제의 용출 결과

시점	용출률 (%)				
	5 분	15 분	30 분	45 분	60 분
실시예 5B-HMS5552, 100 mg	82.2	95.0	97.4	97.9	98.0
실시예 5B-엠파글리플로진, 10 mg	84.1	94.0	96.1	96.7	97.2

[0775]

[0776]

[표 4]

실시예 7B에서 제조된 고정 용량 병용 정제의 용출 결과

시점	용출률 (%)				
	5 분	15 분	30 분	45 분	60 분
실시예 7B-HMS5552, 50 mg	54.8	87.8	93.7	95.5	97.1
실시예 7B-다파글리플로진, 5 mg	38.7	77.6	94.4	99.8	103.1

[0777]

[0778]

[표 5]

실시예 8B에서 제조된 고정 용량 병용 정제의 용출 결과

시점	용출률 (%)				
	5 분	15 분	30 분	45 분	60 분
실시예 8B-HMS5552, 75 mg	56.8	88.8	95.7	97.6	99.2
실시예 8B-다파글리플로진, 10 mg	32.5	68.7	97.0	93.0	96.6

[0779]

[0780]

[표 6]

실시예 9B에서 제조된 고정 용량 병용 정제의 용출 결과

시점	용출률 (%)				
	5 분	15 분	30 분	45 분	60 분
실시예 9B-HMS5552, 100 mg	76.8	98.8	101.4	101.8	101.9
실시예 9B-다파글리플로진, 5 mg	49.0	82.3	95.9	98.6	99.3

[0781]

[0782]

[표 7]

실시예 19B에서 제조된 고정 용량 병용 정제의 용출 결과

시점	용출률 (%)				
	5 분	15 분	30 분	45 분	60 분
실시예 19B-HMS5552, 25 mg	71.0	88.9	93.9	94.9	96.2
실시예 19B-엠파글리플로진, 25 mg	67.4	87.7	94.3	95.8	97.3

[0783]

[0784]

[표 8]

실시예 20B에서 제조된 고정 용량 병용 정제의 용출 결과

시점	용출률 (%)				
	5 분	15 분	30 분	45 분	60 분
실시예 20B-HMS5552, 25 mg	61.0	82.8	88.5	90.5	94.3
실시예 20B-다파글리플로진, 10 mg	48.7	80.0	92.5	96.6	101.9

[0785]

[0786]

상기 고정 용량 병용 제제의 상기 용출 결과로부터 본원에 개시되는 상기 고정 용량 병용 제제의 용출이 속방형 (fast-release) 제제의 요건을 충족시킴을 알 수 있다.

[0787]

IV. 글루코키나제 활성화제를 함유하는 병용 제제의 물리적 특성

[0788]

약전에 기술된 관련 기기 및 방법에 따라, 상기 언급된 고정 용량 강도의 몇몇의 정제들의 물리적 특성을 시험하였다. 그 결과는 하기에 기술되었다.

[0789]

[표 9]

상이한 실시예에서 제조된 고정 용량 병용 정제들의 물리적 특성

성분	용량 강도 (HMS5552/엠파글리플로진), mg			
	75/5	75/12.5	75/10	75/25
상응하는 실시예	실시예 1B	실시예 2B	실시예 3B	실시예 4B
정제 형태	원형이고 양쪽이 볼록함	원형이고 양쪽이 볼록함	원형이고 양쪽이 볼록함	원형이고 양쪽이 볼록함
정제 코어 크기/mm	8.73	8.73	8.73	8.73
색	백색	백색	백색	백색
중량/mg	260	280	260	280
경도(Hardness)/KP (평균값)	≥7	≥7	≥7	≥7
붕해 시간/분	≤10	≤10	≤10	≤10
취성(Fragility)/%	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5

[0790]

[0791] [표 10]

상이한 실시예에서 제조된 고정 용량 병용 정제들의 물리적 특성

성분	용량 강도 (HMS5552/엠파글리플로진), mg			
	100/10	50/10	50/25	25/25
상응하는 실시예	실시예 5B	실시예 16B	실시예 18B	실시예 19B
정제 형태	원형이고 양쪽이 볼록함	원형이고 양쪽이 볼록함	원형이고 양쪽이 볼록함	원형이고 양쪽이 볼록함
정제 코어 크기/mm	8.73	8.73	8.73	8.73
색	백색	백색	백색	백색
중량/mg	300	220	240	400
경도(Hardness)/KP (평균값)	≥7	≥7	≥7	≥7
붕해 시간/분	≤10	≤10	≤10	≤10
취성(Fragility)/%	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5

[0792]

[0793]

[표 11]

상이한 실시예에서 제조된 고정 용량 병용 정제들의 물리적 특성

성분	용량 강도 (HMS5552/다파글리플로진), mg					
	75/5	50/5	75/10	100/5	50/10	25/10
상응하는 실시예	실시예 6B	실시예 7B	실시예 8B	실시예 9B	실시예 17B	실시예 20B
정제 형태	원형이고 양쪽이 블록함	원형이고 양쪽이 블록함	원형이고 양쪽이 블록함	원형이고 양쪽이 블록함	원형이고 양쪽이 블록함	원형이고 양쪽이 블록함
정제 코어 크기/mm	8.73	8.73	8.73	8.73	8.73	8.73
색	백색	백색	백색	백색	백색	백색
중량/mg	260	220	270	300	240	400
경도(Hardness)/KP (평균값)	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥10
붕해 시간/분	≤10	≤10	≤10	≤10	≤10	≤10
취성(Fragility)/%	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5

[0794]

[0795]

[표 12]

상이한 실시예에서 제조된 고정 용량 병용 정제들의 물리적 특성

성분	용량 강도 (HMS5552/카나글리플로진), mg					
	75/100	50/100	100/100	75/300	50/300	25/300
상응하는 실시예	실시예 10B	실시예 11B	실시예 12B	실시예 13B	실시예 14B	실시예 15B
정제 형태	타원형이고 양쪽이 블록함	타원형이고 양쪽이 블록함	타원형이고 양쪽이 블록함	타원형이고 양쪽이 블록함	타원형이고 양쪽이 블록함	타원형이고 양쪽이 블록함
정제 코어 크기/mm	16.60*8.45	16.60*8.45	16.60*8.45	19.05*9.73	19.05*9.73	19.05*9.73
색	백색	백색	백색	백색	백색	백색
중량/mg	600	600	600	750	750	750
경도(Hardness)/KP (평균값)	≥15	≥15	≥15	≥15	≥15	≥15
붕해 시간/분	≤10	≤10	≤10	≤10	≤10	≤10
취성(Fragility)/%	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5	≤0.5

[0796]

[0797]

V. 글루코키나제 활성화제를 포함하는 병용 제제의 약력학의 연구

[0798]

실시예 1C

[0799]

보통의 마우스에서 글루코스/슈크로스 내성에 대한 글루코키나제 활성화제 및 파트너 약물의 병용 효과 연구

[0800]

6시간 동안 금식한 후, 정상 수컷 C57BL/6J 마우스에 용매 대조군, 10mg/kg의 엠파글리플로진, 또는 각각 10mg/kg의 HMS5552 및 10mg/kg의 엠파글리플로진의 병용물을 경구 투여하고; 1시간 후, 2g/kg의 글루코스를 경구 투여했다. 투여 전 (-60분), 글루코스 투여 전 (0분), 글루코스 투여 후 15분, 30분, 60분, 120분에 혈액을 채취하고, 전체 혈액에서 글루코스 함량을 결정했다. 0 내지 120분 (AUC_{0-120분}, mmol/L * 분)의 혈당 곡선 아래 면적을 분석하여 용매 대조군과 비교했다. 결과는, 10mg/kg의 HMS5552와 10mg/kg의 엠파글리플로진을 병용했을 때의 혈당 저하 효과가 10mg/kg의 엠파글리플로진 단독 요법보다 유의하게 우수하며 통계적으로 유의미한 차이는 P <0.001임을 보여 주었다.

[0801]

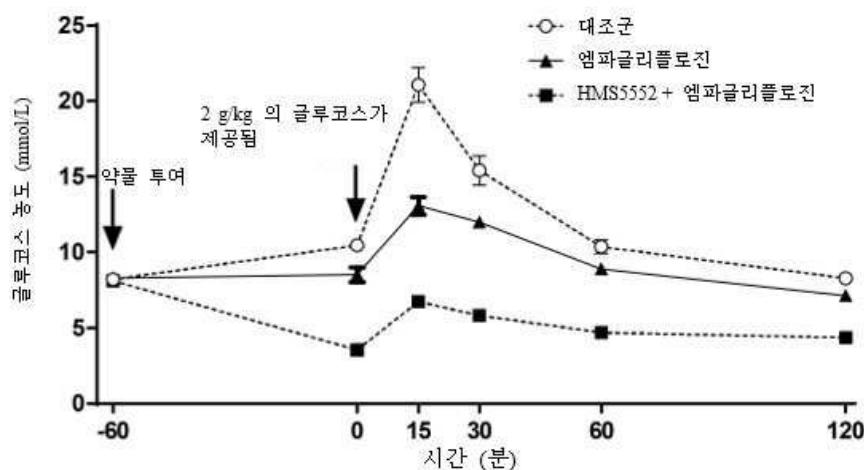
나트륨-글루코스 공수송체 2 (SGLT-2) 억제제인 엠파글리플로진은 신장 글루코스 재흡수를 감소시키고, 신장 글루코스 역치를 낮추고, 소변에서 글루코스의 배설을 촉진함으로써 혈당을 감소시키면서, 심혈관 위험 및 심혈관 사망을 감소시키며, 심혈관 질환을 동반한 2형 당뇨병에 사용된다. 새로운 글루코키나제 활성화제인 HMS5552는 2형 당뇨병을 갖는 환자의 체도 기능을 개선하고, 인크레틴의 분비를 촉진시키고, 인슐린 저항성을 감소시키고, 공복 및 식후 혈당을 감소시키는 이중 치료학적 효과를 가질 수 있다. SGLT-2 억제제로 혈당 조절에 실패한 환자, 비만 환자 및 심혈관 질환을 동반하는 당뇨병 환자의 경우, SGLT-2 억제제 및 HMS5552의 병용이 보다 우수한 혈당 조절 효능을 갖고, 당뇨병 합병증의 위험을 감소시킨다.

[0802]

기존 경구 당뇨병 약물(SGLT-2 억제제)과 병용된 HMS5552의 유효성에 대한 상기의 연구는 병용 사용이 HMS5552 또는 기존 혈당 저하 약물의 효능을 개선하고, 안전성 위험을 감소시키고, 의학적 효과를 개선할 수 있음을 보여준다. HMS5552 및 기존의 경구 당뇨병 약물로 개발된 경구 고정 용량 병용 제제는 현재 상기 임상학적 요구를 해소하기 위한 가장 유망한 당뇨병 치료용 병용 약물이다.

도면

도면1



도면2

