



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0083071
(43) 공개일자 2008년09월12일

(51) Int. Cl.

A61K 31/198 (2006.01) A61K 31/185 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2008-7021208(분할)

(22) 출원일자 2008년08월29일

심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2006-7002637

원출원일자 2006년02월07일

심사청구일자 2006년02월07일

번역문제출일자 2008년08월29일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2004/011711

국제출원일자 2004년08월09일

(87) 국제공개번호 WO 2005/013964

국제공개일자 2005년02월17일

(30) 우선권주장

JP-P-2003-00290464 2003년08월08일 일본(JP)

(71) 출원인

아지노모토 가부시카가이샤

일본국 도쿄도 주오구 교바시 1조메15만1고

(72) 발명자

마키노 치사토

일본 가나가와켄 가와사키시 가와사키쿠 스즈키초 1-1

모토무라 에리카

일본 가나가와켄 가와사키시 가와사키쿠 스즈키초 1-1

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

장훈

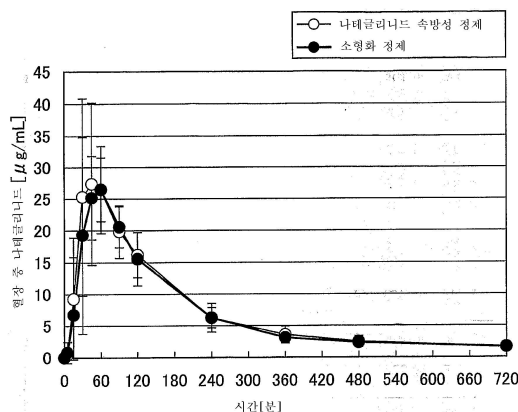
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 나테글리니드 함유 제제

(57) 요약

본 발명에 의해, 나테글리니드를, 제제 총 중량에 대하여, 26% 이상, 카멜로스 또는 이의 염, 나트륨 카복시메틸 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 부분 젤라틴화 전분 및 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로스에서 선택된 붕해제 하나 이상을, 제제 총 중량에 대하여, 28% 이상 함유하는, 나테글리니드의 함량이 높고 신속하게 흡수되며 혈당 강하 작용을 발현하는, 소형으로 먹기 쉬운 제제를 제공한다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

스즈키 구니카즈

일본 가나가와켄 가와사키시 가와사키쿠 스즈키초
1-1

안도우 다카히코

일본 미에켄 욱카이치시 오아자 히나가 1730반지

니노미야 노부타카

일본 미에켄 욱카이치시 오아자 히나가 1730반지

야부키 아키라

일본 가나가와켄 가와사키시 가와사키쿠 스즈키초
1-1

특허청구의 범위

청구항 1

나테글리니드를, 제제 총 중량에 대하여, 26% 이상, 및 카멜로스 또는 이의 염, 나트륨 카복시메틸 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 부분 젤라틴화 전분 및 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로스로 이루어진 그룹에서 선택된 붕해제 하나 이상을, 제제 총 중량에 대하여, 28% 이상 함유함을 특징으로 하는, 나테글리니드를 유효 성분으로서 함유하는 경구 투여용 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 정제 형태이고, 1정당 나테글리니드 함유량이 60mg 이상인 제제.

청구항 3

제1항에 있어서, 붕해제가 카멜로스, 크로스포비돈, 나트륨 카복시메틸 전분, 카멜로스 갈슘 및 카멜로스 칼슘으로 이루어진 그룹에서 선택된 하나 이상인 제제.

청구항 4

제1항에 있어서, 붕해제가 카멜로스, 크로스포비돈 또는 이들의 혼합물인 제제.

청구항 5

제4항에 있어서, 붕해제가 카멜로스 및 크로스포비돈이고, 카멜로스 및 크로스포비돈의 총량이, 제제 총 중량에 대하여, 28% 이상임을 특징으로 하는 제제.

청구항 6

제4항에 있어서, 붕해제가 카멜로스 및 크로스포비돈이고, 카멜로스 및 크로스포비돈의 총량이, 제제 총 중량에 대하여, 33% 이상임을 특징으로 하는 제제.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중의 어느 한 항에 있어서, 산성화제를 추가로 포함하는 제제.

청구항 8

제7항에 있어서, 산성화제를, 제제 총 중량에 대하여, 5% 이상 함유하는 제제.

청구항 9

제8항에 있어서, 습윤제를 추가로 포함하는 제제.

청구항 10

제9항에 있어서, 습윤제가 계면활성제 또는 무수 이산화규소인 제제.

청구항 11

제1항에 있어서, 제제 총 중량에 대하여, 나테글리니드를 51%, 및 붕해제로서 카멜로스를 22% 및 크로스포비돈을 19% 함유함을 특징으로 하는 제제.

청구항 12

정제당 50질량% 이상의 나테글리니드 및 30질량% 이상의 카멜로스 또는 이의 염, 나트륨 카복시메틸 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 부분 젤라틴화 전분 및 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로스로 이루어진 그룹에서 선택된 붕해제 하나 이상을 함유하는 나테글리니드 함유 정제.

청구항 13

제12항에 있어서, 봉해제로서 적어도 카멜로스 및 크로스포비돈을 함유하는 나테글리니드 함유 정제.

청구항 14

제13항에 있어서, 1정당 나테글리니드 함유량이 60mg 이상이고, 전체 질량이 100 내지 250mg인 나테글리니드 함유 정제.

청구항 15

제13항에 있어서, 1정당 나테글리니드 함유량이 90mg이고, 전체 질량이 130 내지 180mg인 나테글리니드 함유 정제.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

- <1> 본 발명은 혈당 강하제로서 공지되어 있는 나테글리니드를 유효 성분으로서 함유하는 의약품 제제에 관한 것이다.

배경 기술

- <2> 나테글리니드[화학명: N-(트랜스-4-이소프로필사이클로헥산카보닐)-D-페닐알라닌, 이하, 나테글리니드라고 칭한다]가 경구 투여에서 우수한 혈당 강하 작용을 나타내고, 당뇨병 치료약으로서 유용한 것이 공지되어 있다[참조: 일본 특허공보 제(평)4-15221호].
- <3> 나테글리니드는 식후 고혈당을 개선하는 우수한 특성을 가지며, 1정당 나테글리니드 함유량이 30, 60, 90, 120 또는 180mg인 정제가 실제로 임상 현장에서 사용되고 있다. 1정당 나테글리니드 함유량이 60, 90, 120 또는 180mg인 정제는, 단회 투여에 의해 비교적 다량의 유효 성분을 섭취할 수 있는 점에서 유리하지만, 예를 들면, 현행의 최적 용량 제제(나테글리니드: 90mg)는, 마독정의 경우, 나테글리니드를, 제제 총 중량에 대하여, 25%, 봉해제로서 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로스를, 제제 총 중량에 대하여, 30% 함유하고, 직경 약 10.1mm, 두께 약 5.2mm, 중량 366mg이고, 보다 소형으로 먹기 쉬운 나테글리니드 함유 제제가 요망되고 있었다[참조: 국제 공개공보 제W098/22105호, 제W001/21159호, 제W001/47557호, 제W002/34254호, 제W002/40010호].

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- <4> 본 발명의 목적은 식사의 영향을 받지 않고 빠르게 흡수되어 혈당 강하 작용을 발현하며, 또한 이의 지속 시간이 짧은 나테글리니드가 본래 갖고 있는 특성을 저하시키지 않고, 보다 먹기 쉬운 정제 조성물을 제공하는 것이다.

과제 해결수단

- <5> 본 발명은 나테글리니드를 유효 성분으로서 함유하는 경구 투여용 제제에 있어서, 나테글리니드를, 제제 총 중량에 대하여, 26% 이상, 카멜로스 또는 이의 염, 나트륨 카복시메틸 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로스 및 부분 젤라틴화 전분에서 선택된 봉해제 하나 이상을, 제제 총 중량에 대하여, 28% 이상 함유함을 특징으로 하는 제제에 관한 것이다.
- <6> 또한, 본 발명은 봉해제가 카멜로스 및/또는 크로스포비돈 중의 어느 하나인 제제에 관한 것이다.
- <7> 또한, 본 발명의 봉해제가 카멜로스 및 크로스포비돈이며, 카멜로스 및 크로스포비돈의 총량이 제제 중량에 대하여 28% 이상 함유됨을 특징으로 하는 제제에 관한 것이다.
- <8> 또한, 본 발명은 봉해제가 카멜로스 및 크로스포비돈이고, 카멜로스 및 크로스포비돈의 총량이 제제 중량에 대하여 33% 이상 함유됨을 특징으로 하는 제제에 관한 것이다.
- <9> 또한, 본 발명은 26% 이상의 나테글리니드, 28% 이상의 봉해제 외에, 추가로 산성화제를 포함하는 제제에 관한

것이다.

- <10> 또한, 본 발명은 26% 이상의 나테글리니드, 28% 이상의 봉해제, 산성화제 외에, 추가로 습윤제를 포함하는 제제에 관한 것이다.

효 과

- <11> 이러한 조성의 정제 조성물은 나테글리니드의 식후의 혈당 상승을 억제하는 특성을 유지하면서, 나테글리니드를 함유하는 제제(정제)를 소형으로 할 수 있다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

- <12> 본 발명의 제제에 있어서 혈당 강하제로서 사용되는 활성 화합물은 나테글리니드이다.
- <13> 나테글리니드의 제조 방법은, 예를 들면, 일본 특허공보 제(평)4-15221호에 기재되어 있다. 또한, 결정형으로서 B형이나 H형 등이 공지되어 있다[참조: 일본 특허 제2508949호]. 사용하는 결정형은 소형화가 가능하다면 결정, 무정형에 상관없이 특별히 문제는 없지만, 안정성의 점에서 H형이 바람직하다.
- <14> 본 발명의 제제에 있어서의 나테글리니드의 배합량은 제제, 특히 정제로 하기 위해서는, 26중량% 이상인 것이 필요하고, 바람직하게는 26 내지 60중량%, 더욱 바람직하게는 30 내지 55중량%, 특히 바람직하게는 40 내지 55%이다. 나테글리니드 함량이 이러한 범위내에 있으면, 정제가 쥐기 쉽고 또한 먹기 쉽기 때문에 바람직하다.
- <15> 본 발명에 사용되는 봉해제는 카멜로스 또는 이의 염, 나트륨 카복시메틸 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로스 및 부분 젤라틴화 전분 중 어느 하나이고, 이들은 단독이라든가 또한 조합하더라도 상관없지만, 본 발명의 목적을 달성하기 위해서는 적어도 2종류 이상의 봉해제를 조합하여 사용하는 것이 바람직하다. 조합하는 경우에는 본 발명의 목적을 달성할 수 있으면 특별히 한정되지 않지만, 카멜로스 및 크로스포비돈을 조합시킴으로써, 나테글리니드를 높은 함량으로 함유하고, 소형화가 가능하고, 또한 용출성 및 안정성의 점에서 특히 바람직한 제제의 제조가 가능해진다. 단, 본 발명의 목적인 나테글리니드가 고함량(26중량% 이상)이고, 식후 고혈당을 개선할 수 있는 제제를 제조하기 위해서는, 이들 봉해제의 함량의 합계가, 제제 총 중량에 대하여, 28% 이상인 것이 필요하다. 나테글리니드 함량이 증가하는 경우, 예를 들면, 50중량%의 경우, 봉해제의 함량은 35% 이상이 바람직하다. 또한, 카멜로스의 염으로서, 칼슘, 마그네슘, 칼륨 등을 들 수 있다. 이러한 봉해제 중에서도 카멜로스, 크로스포비돈, 나트륨 카복시메틸 전분, 카멜로스 칼슘 및 카멜로스 칼륨이 바람직하고, 이 중에서도 특히 카멜로스 및/또는 크로스포비돈이 바람직하다. 카멜로스는 나테글리니드의 생리적 pH 범위에 있어서의 나테글리니드의 양호한 용출성을 확보하기 때문에 바람직하고, 크로스포비돈은 나테글리니드의 양호한 보존 안정성을 확보하는 데 바람직하다. 봉해제를 2종류 이상 조합하는 경우의 배합비는 본 발명의 목적을 달성할 수 있으면 특별히 상관없지만, 예를 들면, 카멜로스와 크로스포비돈을 조합하는 경우, 카멜로스:크로스포비돈의 비가 중량비로 1:2 내지 2:1이 바람직하고, 1:1.2 내지 1.2:1이 특히 바람직하다. 카멜로스와 크로스포비돈의 중량비가 이러한 범위내에 있으면, 나테글리니드의 양호한 용출성, 보존 안정성을 확보하는 데 바람직하다. 바람직한 나테글리니드와 봉해제의 함량의 일례를 들면, 나테글리니드 51%, 카멜로스 22% 및 크로스포비돈 19%이다. 각 성분의 함량을 이와 같이 설정함으로써, 나테글리니드의 양호한 용출성, 보존 안정성을 확보하는 데 바람직하다.
- <16> 본 발명의 제제에, 봉해제로서 사용되는 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로스는 셀룰로스의 피라노스 환이 가지고 있는 하이드록실 그룹의 극일부를 프로필렌옥사이드로 에테르화한 셀룰로스의 하이드록시프로필에테르이다. 또한, 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로스를 건조시킨 것을 정량할 때, 하이드록시프로폭실 그룹을 5.0 내지 16.0중량% 함유하는 화합물이다[참조: 일본약국방 제13 개정 D-885 내지 D-888 및 미국약국방 제23 개정 제2253 내지 2254페이지]. 당해 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로스의 예로서는, 예를 들면, 신에츠가카구고교 가부시키키가이샤(Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.) 제조의 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로스 L-HPC(LH-11, LH-20, LH-21, LH-22, LH-30, LH-31 및 LH-32) 등을 들 수 있다.
- <17> 본 발명의 제제는 상기 조성 외에, 추가로 산성화제를 포함하는 것이다. 산성화제로서는 유기산 등을 들 수 있고, 이 중에서도 글루탐산 염산염, 시트르산, 아스코르브산 및 주석산이 바람직하고, 특히 시트르산 및 글루탐산 염산염이 바람직하다. 또한, 이들은 단독이라든가 조합하더라도 상관없다. 산성화제는 본 발명의 제제의 총 중량에 대하여, 바람직하게는 5% 이상, 보다 바람직하게는 5 내지 20% 함유되는 것이 바람직하다. 산성화제가 이러한 범위의 양으로 포함됨으로써, 나테글리니드의 속방성을 확보할 수 있기 때문에 바람직하다. 본 발명의 제제는, 산성화제를 함유하는 경우, 산성화제 1g을 정제수 100mL에 용해시켰을 때의 pH가 바람직하게는 3 이하,

보다 바람직하게는 1.5 내지 2.5인 것이 바람직하다.

- <18> 본 발명의 제제는 상기 조성 외에, 추가로 습윤제를 포함하는 것이다. 습윤제로서는 계면활성제나 무기염을 들 수 있고, 이 중에서도 무수 이산화규소가 바람직하다. 습윤제는, 본 발명의 제제의 총 중량에 대하여, 바람직하게는 1% 이상, 보다 바람직하게는 5 내지 20% 포함되는 것이 바람직하다. 습윤제가 이러한 범위의 양으로 포함됨으로써 나테글리니드의 속방성을 확보할 수 있기 때문에 바람직하다.
- <19> 본 발명의 정제 조성물에는, 상기의 필수 성분 외에, 추가로 부형제로서 락토스, 전분, 결정 셀룰로스, 인산수소칼슘, 경질 무수 규산, 산화티탄 및 메타규산알루민산마그네슘을 배합할 수 있다. 이 중에서도, 락토스가 화합물 [1] 과 배합 변화를 일으키기 어려운 점에서 바람직하다. 부형제의 배합량은, 0 내지 72중량%, 바람직하게는 20 내지 70중량%, 더욱 바람직하게는 30 내지 60중량%이다.
- <20> 또한, 결합제로서 하이드록시프로필 셀룰로스를 0.1 내지 5중량%, 바람직하게는 0.5 내지 4중량% 배합하는 것이 제조 과정에서 조립이 용이해지기 때문에 바람직하다. 여기에서 사용하는 하이드록시프로필 셀룰로스는 상기 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로스와는 구별되는 것이며, 건조시킨 것을 정량할 때, 하이드록시프로필 그룹을 53.4 내지 77.5중량% 포함하는 화합물이다[참조: 일본약국방 제13 개정 D-880 내지 D-885 및 미국약국방 제 23 개정 제2253 페이지]. 이러한 하이드록시프로필 셀룰로스는, 예를 들면, 니혼소타즈 가부시카가이샤(Nippon Soda Co., Ltd.) 제조의 하이드록시프로필 셀룰로스 HPC-L, L(미분) 등으로서 입수할 수 있다.
- <21> 본 발명의 정제 조성물에는 상기의 성분 이외에, 통상적으로 정제 조성물에 사용되는 첨가제를 본 발명의 효과를 손상시키지 않는 범위내에서 사용할 수 있다. 이러한 첨가제로서는, 결정 셀룰로스, 인산수소칼슘, 전분, 경질 무수 규산, 산화티탄, 메타규산알루민산마그네슘, 폴리에틸렌글리콜, 당류(예: 락토스 및 만니톨) 등의 부형제; 전분, 결정 셀룰로스, 하이드록시프로필 전분 등의 봉해제; 젤라틴, 아라비아고무, 에틸셀룰로스, 폴리비닐알콜 등의 결합제; 스테아르산, 스테아르산마그네슘, 스테아르산칼슘, 활석, 경화유 등의 윤활제; 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 프탈레이트, 폴리비닐 아세탈 디에틸아미노 아세테이트, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 폴리에틸렌 글리콜(예: 마크로콜) 등의 피복제; 타르 색소, 산화티탄 등의 착색제; 시트르산, 아디프산, 아스코르브산, 멘톨 등의 향미제; 모노스테아르산, 글리세린, 폴리소르베이트류(예: 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 65 및 폴리소르베이트 80), 라우릴황산나트륨, 슈크로스 지방산 에스테르 등의 계면활성제 등을 들 수 있다.
- <22> 본 발명의 제제는 일반적인 조립법에 의해서 제조할 수 있다. 즉, 나테글리니드, 상기의 봉해제, 필요에 따라 다른 첨가제를 본 발명의 범위에 들어 가도록 계량하여 충분히 혼합한 후, 에탄올, 이소프로판올 등의 저급 알콜을 포함하고 있어도 양호한 물을 사용하여 조립하고, 건조, 필요에 따라 분립(分粒)한 후, 타정기에 의해 타정하여 정제화한다. 또한, 원하는 바에 따라 피복해도 양호하다.
- <23> 이렇게 하여 제조한 본 발명의 나테글리니드 함유 정제는 지금까지 공지되어 있는 나테글리니드 함유 제제의 경우로 복용한 후 소화관에서 빠르게 봉해되어 혈중에 흡수되어 식후의 고혈당을 개선한다고 하는 효과를 유지한 채로, 제제의 크기를 작게 할 수 있게 되었다. 예를 들면, 나테글리니드를 90mg 함유하는 바둑정의 경우, 직경 7.5 내지 8.5mm, 두께 3.5 내지 4.9mm, 부피 122 내지 228mm³의 제제의 제조가 가능해져 먹기 양호한 점에서 지금까지 공지되어 있는 나테글리니드 함유 제제에 비해 훨씬 먹기 쉬워졌다. 바람직하게는, 본 발명의 제제는 전체 질량이 164 내지 300mg인 것이 바람직하고, 165 내지 225mg인 것이 보다 바람직하다.
- <24> 본 발명의 제제가 정제 형태인 경우, 1정당 나테글리니드량이 60mg 이상, 구체적으로는 60, 90, 120 또는 180mg인 것이 특히 바람직하다. 90mg인 것이 가장 바람직하다. 정제당 나테글리니드 함유율로서는 35질량% 이상, 바람직하게는 50 내지 70질량%, 보다 바람직하게는 55 내지 65질량%인 것이 바람직하다. 전체 질량이 100 내지 250mg, 바람직하게는 130 내지 180mg인 것이 바람직하다.
- <25> 특히, 정제당 50질량% 이상의 나테글리니드 및 30질량% 이상의 카멜로스 또는 이의 염, 나트륨 카복시메틸 전분, 크로스카멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 부분 젤라틴화 전분 및 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로스로 이루어진 그룹에서 선택된 봉해제의 하나 이상을 함유하는 나테글리니드 함유 정제가 바람직하다. 특히, 봉해제로서, 적어도 카멜로스 및 크로스포비돈을 함유하는 것이 바람직하다. 특히, 1정당 나테글리니드량이 60mg 이상이고, 전체 질량이 100 내지 250mg인 것이 바람직하다. 1정당 나테글리니드량이 90mg이고, 전체 질량이 130 내지 180mg인 것이 가장 바람직하다.
- <26> 실시예 1

- <27> 교반기를 사용하여 나테글리니드 49.3중량%/하이드록시프로필 셀룰로스(니혼소타츠사 제조「하이드록시프로필 셀룰로스-L」; 점도 규격 6.0 내지 10.0mPa·S) 0.49중량%/폴리소르베이트 80 0.97중량%의 현탁액을 제조하고, 당해 현탁액 400g과 크로스포비돈/경질 무수 규산(니혼아에로질(Nippon Aerosil Co., Ltd.) 제조「AEROSIL 200」) 혼합 분체(질량비= 41.1/6.8) 191.6g을 혼련시킨 후, 압출 조립을 실시한 조립후의 구형 정립기(Marumerizer) 처리를 실시하여, 조립 과립을 수득하였다. 이러한 조립 과립을 유동층 건조로 배기온이 50℃ 이상이 될 때까지 건조시켰다. 체 분리에 의해 500 내지 1400 μ m 분획을 회수하여 초붕해제 함유 나테글리니드 속방성 제제로 하였다(나테글리니드 함량: 50.6%, 본 발명의 붕해제: 41%, 제제 질량: 177.9mg(나테글리니드: 90mg)).
- <28> 실시예 2
- <29> 실시예 1에서 수득된 제제의 용출성 평가 결과를 표에 기재한다. 용출성 평가는 일본약국방 제14 개정, 패들법(매분 50회전)에 의해, 용출액 90mL(0.6w/v% 폴리소르베이트 80 첨가 JP1액, 0.6w/v% 폴리소르베이트 80 첨가 pH=4.0 1/4 희석 McIlvaine 완충액, JP2액의 3종)를 사용하여 8분 값을 평가하였다. 실시예 1에서 수득된 제제는 0.6w/v% 폴리소르베이트 80 첨가 JP1액에 있어서 70%, 0.6w/v% 폴리소르베이트 80 첨가 pH=4.0 1/4 희석 McIlvaine 완충액에 있어서 72%, JP2액에 있어서 68%로 충분한 용출 속도를 나타내는 것을 확인하였다. 따라서, 경구 흡수성도 식후 혈당을 효과적으로 억제하는 데 충분한 값을 나타내는 것으로 생각된다.
- <30> 실시예 3
- <31> 나테글리니드 562.5g 및 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로스 450.0g을 고속 교반 조립기(하이 스피드 믹서, 후카에고교(Fukae Kogyo Co., Ltd.))로 혼합하고, 하이드록시프로필 셀룰로스 수용액(1.45w/w%) 1035.0g을 첨가하여 조립을 실시하였다. 또한 스피드 밀[참조: 오카다세이코(Okada Seiko Co., Ltd.) 제조]로 습식 정립후, 유동층 건조기[참조: 플로인트산교(Freund Corporation) 제조]로 건조시켰다. 수득된 조립물을 850 μ m 체로 분리하고, 체 위의 분량만 스피드 밀로 건식 정립하였다. 체 통과 분량과 건식 정립 분량을 혼합하여 나테글리니드 조립물로 하였다. 당해 조립물과 락토스 300.0g 및 글루탐산 염산염 150.0g을 혼합하고, 추가로 스테아르산마그네슘 22.5g을 혼합하여 타정용 과립으로 하였다. 회전 타정기를 사용하여, 당해 타정용 과립을 9mm ϕ 14R3r, 240mg의 정제로 성형하였다(나테글리니드: 38%).
- <32> 실시예 4
- <33> 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 80g, 마크로글 6000 15.0g 및 활석 24.0g을 정제수 676.0g에 용해, 분산시켰다. 한편, 산화티탄 5.0g을 정제수 200.0g에 분산시켰다. 양자를 혼합하여 피복액으로 하였다.
- <34> 정제 피복기(하이코터, 플로인트산교)를 사용하여 실시예 3에서 수득된 정제에 피복액을 분무하여 피복 정제를 수득하였다(피복량: 소정(素錠; uncoated tablet) 중량 기준, 1.55%). 이 때, 나테글리니드 함량은 소정 38%, 피복정 37%이다.
- <35> 비교 실시예 1
- <36> 실시예 3에서 수득된 나테글리니드 조립물과 락토스 450.0g을 혼합하고, 추가로 스테아르산마그네슘 22.5g을 혼합하여 타정용 과립으로 하였다. 회전 타정기를 사용하여, 당해 타정용 과립을 9mm ϕ 14R3r, 240mg의 정제로 성형하였다. 실시예 4와 동일하게 피복을 실시하여 피복 정제를 수득하였다. 이 때, 나테글리니드 함량은 소정 38%, 피복정 37%이다.
- <37> 실시예 5
- <38> 약심(藥審) 452(the Notification No. 452 of Pharmaceutical Affairs Bureau of Ministry of Health, Labour and Welfare)를 참고하여 용출성 평가를 실시하였다. 일본약국방 패들법(매분 50회전), 용출액 900mL(0.75w/v% 폴리소르베이트 80 함유 JP1액, pH 6.5 인산 완충액, pH 7.2 인산 완충액의 3종)를 사용하여 실시예 4에서 수득된 제제와, 비교 실시예 1에서 수득된 제제의 용출률 20분 값을 평가하였다. 실시예 4 및 비교 실시예 1에서 제조한 제제의 각각의 용출률은 0.75w/v% 폴리소르베이트 80 함유 JP1액에 있어서 86% 및 86%, pH 6.5 인산 완충액에 있어서 93% 및 48%, pH 7.2 인산 완충액에 있어서 88% 및 76%로, 실시예 4에서 수득된 제제는 충분한 용출률을 나타내는 것을 확인하였다. 따라서, 경구 흡수성도 식후 혈당을 효과적으로 억제하는 데 충분한 값을 나타내는 것으로 생각된다. 이에 대하여, 비교 실시예 1에서 제조한 제제는 pH 6.5 인산 완충액에 있어서 충분한 용출률이 수득되지 않으며, 식후 혈당을 효과적으로 억제한다고는 생각되지 않았다.

- <39> 실시예 6
- <40> 나테글리니드 60.0g, 부분 젤라틴화 전분 7.2g, 카멜로스 24.0g, 크로스카멜로스 나트륨 3.6g 및 저치환된 하이 드록시프로필 셀룰로스 24.0g을 고속 교반 조립기 중에서 혼합하고, 물 100.0mL를 첨가하여 조립하였다. 조립 물을 건조 후, 스테아르산마그네슘을 1.2g 첨가하고, 타정후, 나테글리니드 75mg 함량(50%), 본 발명의 봉해제 73.5mg(49%)의 정제(중량 150mg)를 수득하였다.
- <41> 실시예 7
- <42> 나테글리니드 120g, 카멜로스 88.36g 및 하이드록시프로필 셀룰로스 6.55g을 고속 교반 조립기(후카에고교, 하 이 스피드 믹서 미니)로 혼합하고, 물을 가하여 조립하였다. 수득된 조립물을 유동층 건조기(플로인트산교, FL0-1)로 건조 후, 850 μ m 체를 강제로 통과시켰다. 수득된 조립물 196.25g에 스테아르산마그네슘 2.99g을 첨가 하고, V형 혼합기로 혼합하고 타정하였다(정제 중량: 163.6mg(나테글리니드: 90mg(55%), 본 발명의 봉해제: 66.3mg(40%))).
- <43> 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 80g, 마크로골 6000 15.0g 및 활석 24.0g을 정제수 600.0g에 용해, 분산시켰다. 한편, 산화티탄 5.0g을 정제수 276.0g에 분산시켰다. 양자를 혼합하여 피복액으로 하였다.
- <44> 정제 피복기(하이코터, 플로인트산교)를 사용하여 당해 정제에 회석정을 가한 300g에, 피복액 46.9g을 분무하여 1정당 피복 피막이 2.5mg이 되도록 피복시켜 피복 정제를 수득하였다.
- <45> 실시예 8
- <46> 나테글리니드 120g, 나트륨 카복시메틸 전분 66.5g, 만니톨 21.8g 및 하이드록시프로필 셀룰로스 6.54g을 고속 교반 조립기(후카에고교, 하이 스피드 믹서 미니)로 혼합하고, 물을 가하여 조립하였다. 수득된 조립물을 유동 층 건조기(플로인트산교, FL0-1)로 건조 후, 850 μ m 체를 강제로 통과시켰다. 수득된 조립물 195.86g에 스테아 르산마그네슘 2.97g을 첨가하고, V형 혼합기로 혼합하여 타정하였다(정제 중량: 163.6mg(나테글리니드: 90mg(55%), 본 발명의 봉해제: 49.9mg(30%))).
- <47> 정제 피복기(하이코터, 플로인트산교)를 사용하여 당해 정제에 회석정을 가한 300g에, 실시예 7과 동일하게 조 정한 피복액 46.9g을 분무하고, 1정당 피복 피막이 2.5mg이 되도록 피복시켜 피복 정제를 수득하였다.
- <48> 실시예 9
- <49> 나테글리니드 120g, 크로스카멜로스 나트륨 86.18g, 라우릴황산나트륨 2.18g 및 하이드록시프로필 셀룰로스 6.55g을 고속 교반 조립기(후카에고교, 하이 스피드 믹서 미니)로 혼합하고, 물을 가하여 조립하였다. 수득된 조립물을 유동층 건조기(플로인트산교, FL0-1)로 건조 후, 850 μ m 체를 강제로 통과시켰다. 수득된 조립물 183.58g에 스테아르산마그네슘 2.80g을 첨가하고, V형 혼합기로 혼합하여 타정하였다(정제 중량: 163.6mg(나테 글리니드: 90mg(55%), 본 발명의 봉해제: 64.6mg(39%))).
- <50> 정제 피복기(하이코터, 플로인트산교)를 사용하여 당해 정제에 회석정을 가한 300g에 실시예 7과 동일하게 조 정한 피복액 46.9g을 분무하고, 1정당 피복 피막이 2.5mg이 되도록 피복시켜 피복 정제를 수득하였다.
- <51> 비교 실시예 2
- <52> 나테글리니드 120g, 락토스 61.96g, 옥수수 전분 26.62g 및 하이드록시프로필 셀룰로스 6.54g을 고속 교반 조립 기(후카에고교, 하이 스피드 믹서 미니)로 혼합하고, 물을 가하여 조립하였다. 수득된 조립물을 유동층 건조기 (플로인트산교, FL0-1)로 건조 후, 850 μ m 체를 강제로 통과시켰다. 수득된 조립물 178.53g에 스테아르산마그네 슈 2.72g을 첨가하고, V형 혼합기로 혼합하여 타정하였다(정제 중량: 163.8mg(나테글리니드: 90mg(55%) , 본 발 명의 봉해제: 20.0mg(12%))).
- <53> 정제 피복기(하이코터, 플로인트산교)를 사용하여 당해 정제에 회석정을 가한 300g에, 실시예 7과 동일하게 조 정한 피복액 46.9g을 분무하고, 1정당 피복 피막이 2.5mg이 되도록 피복시켜 피복 정제를 수득하였다.
- <54> 실시예 10
- <55> 실시예 7 내지 9 및 비교 실시예 2에서 제조한 제제의 용출성 평가를 일본약국방 제14 개정, 패들법(매분 50회 전)에 의해, 용출액 900mL(0.6w/v% 폴리소르베이트 80 첨가 JP1액, 0.5w/v% 폴리소르베이트 80 첨가 pH=4.0 1/4 회석 McIlvaine 완충액, JP2액의 3중)를 사용하여 용출물 20분 값을 측정하여 실시하였다.

- <56> 실시예 7 내지 9 및 비교 실시예 2의 각각의 용출률은 0.6w/v% 폴리소르베이트 80 첨가 JP1액에 있어서 78, 69, 65, 1%, 0.5w/v% 폴리소르베이트 80 첨가 pH= 4.0 1/4 희석 McIlvaine 완충액에 있어서 80, 82, 74, 1%, JP2액에 있어서 94, 76, 90, 7%로, 실시예 7, 8 및 9에서 수득된 제제는 충분한 용출률을 나타내는 것을 확인하였다. 따라서, 경구 흡수성도 식후 혈당을 효과적으로 억제하는 데 충분한 값을 나타내는 것으로 생각된다. 이에 대하여, 비교 실시예 2에서 제조한 제제는 어떤 액에 있어서도 충분한 용출률이 수득되지 않으며, 식후 혈당을 효과적으로 억제한다고는 생각할 수 없었다.
- <57> 실시예 11
- <58> 나테글리니드 600.1g, 카멜로스 220.9g, 크로스포비돈 220.9g 및 하이드록시프로필 셀룰로스 32.73g을 고속 교반 조립기(후카에고교, 하이 스피드 믹서 10 JD 형)로 혼합하고, 물을 가하고 조립하였다. 수득된 조립물을 분쇄기(오카다세이코(Okada Seiko Co., Ltd.), 뉴스피드밀 ND-10)로 습식 분쇄후, 유동층 건조기(플로인트산교, FLO-5)로 건조시키고, 850 μ m 체로 분리하였다. 850 μ m보다 지나치게 큰 분획은 분쇄하여 850 μ m 체를 통과시켰다.
- <59> 수득된 조립물 357.0g에 카멜로스 11.39g, 스테아르산마그네슘 9.49g 및 활석 1.9g을 첨가하고, V형 혼합기로 혼합하여 타정하였다(정제 중량: 171.4mg(나테글리니드: 90mg(52%), 본 발명의 붕해제 71.4mg(42%))).
- <60> 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 80g, 마크로글 6000 15.0g 및 활석 24.0g을 정제수 600.0g에 용해, 분산시켰다. 한편, 산화티탄 5.0g을 정제수 276.0g에 분산시켰다. 양자를 혼합하여 피복액으로 하였다.
- <61> 정제 피복기(하이코터 미니, 플로인트산교)를 사용하여 당해 정제 287g에, 피복액 49.9g을 분무하여 피복 정제를 수득하였다.
- <62> 수득된 정제의 용출성을 JP2액(pH 6.8), 900mL, 일본약국방 패들법(50rpm), 15분 값으로 평가한 결과(n=3), 용출률 95.4%가 되어 양호한 용출성을 나타내는 것이 밝혀졌다. 따라서, 경구 흡수성도 식후 혈당치를 효과적으로 억제하는 데 충분한 값을 나타내는 것으로 생각된다.
- <63> 실시예 12
- <64> 나테글리니드 600.13g, 카멜로스 220.95g, 크로스포비돈 220.9g 및 하이드록시프로필 셀룰로스 32.73g을 고속 교반 조립기(후카에 파우테크(Fukae Powtec Co., Ltd.), 10JD형)로 혼합하고, 물을 가하여 조립하였다. 수득된 조립물을 유동층 건조기(플로인트산교, FLO-5형)로 건조시키고, 850 μ m 체로 분리하였다. 850 μ m보다 지나치게 큰 분획은 분쇄기(오카다세이코, 뉴스피드밀 ND-10형)로 분쇄하여 850 μ m 체를 통과시켰다.
- <65> 수득된 조립물 343.48g에 크로스포비돈 10.90g, 스테아르산마그네슘 5.42g 및 활석 3.62g을 첨가하고, V형 혼합기로 혼합하여 타정하였다(정제 중량: 170.5mg(나테글리니드: 90mg(53%), 본 발명의 붕해제: 71.4mg(42%))).
- <66> 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 80g, 마크로글 6000 15.0g 및 활석 24.0g을 정제수 600.0g에 용해, 분산시켰다. 한편, 산화티탄 5.0g을 정제수 276.0g에 분산시켰다. 양자를 혼합하여 피복액으로 하였다.
- <67> 정제 피복기(하이코터 미니, 플로인트산교)를 사용하여 당해 정제 272.9g 및 희석정 27.3g에 대하여, 피복액 93.8g을 분무하여 피복 정제를 수득하였다.
- <68> 수득된 정제의 용출성을 JP2액(pH 6.8), 900mL, 일본약국방 패들법(50rpm), 15분 값으로 평가한 결과(n=3), 용출률 94.9%가 되어 양호한 용출성을 나타내는 것이 밝혀졌다. 따라서, 경구 흡수성도 식후 혈당치를 효과적으로 억제하는 데 충분한 값을 나타내는 것으로 생각된다.
- <69> 실시예 13
- <70> 나테글리니드 600.0g, 카멜로스 140.78g, 크로스포비돈 140.79g 및 하이드록시프로필 셀룰로스 27.68g을 고속 교반 조립기(후카에 파우테크, 10JD형)로 혼합하고, 물을 가하여 조립하였다. 수득된 조립물을 유동층 건조기(플로인트산교, FLO-5형)로 건조시키고, 850 μ m 체로 분리하였다. 850 μ m보다 지나치게 큰 분획은 분쇄기(오카다세이코, 뉴스피드밀 ND-10형)로 분쇄하여 850 μ m 체를 통과시켰다.
- <71> 수득된 조립물 200.02g에 카멜로스 10.74g 및 스테아르산마그네슘 3.23g을 첨가하고, V형 혼합기로 혼합하여 타정하였다(정제 중량: 145.9mg(나테글리니드: 90mg(62%), 본 발명의 붕해제: 49.6mg(34%))).
- <72> 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 80g, 마크로글 6000 15.0g 및 활석 24.0g을 정제수 600.0g에 용해, 분산시켰다. 한편, 산화티탄 5.0g을 정제수 276.0g에 분산시켰다. 양자를 혼합하여 피복액으로 하였다.

- <73> 정제 피복기(하이코터 미니, 플로인트산교)를 사용하여 당해 정제 115.5g 및 희석정 184.5g에 대하여, 피복액 46.9g을 분무하여 피복 정제를 수득하였다.
- <74> 수득된 정제의 용출성을 JP2액(pH 6.8), 900mL, 일본약국방 패들법(50rpm), 15분 값으로 평가한 결과(n=3), 용출률 94.9%가 되어 양호한 용출성을 나타내는 것이 밝혀졌다. 따라서, 경구 흡수성도 식후 혈당치를 효과적으로 억제하는 데 충분한 값을 나타내는 것으로 생각된다.
- <75> 실시예 14
- <76> 나테글리니드 11kg, 카멜로스 4.05kg, 크로스포비돈 4.05kg 및 하이드록시프로필 셀룰로스 610.0g을 고속 교반 조립기(파우렉(Powrex Corporation), VG-200형)로 혼합하고, 물을 가하여 조립하였다. 수득된 조립물을 유동층 건조기(파우렉, FD-T-4형)로 건조시키고, 850 μ m 체로 분리하였다. 850 μ m보다 지나치게 큰 분획은 분쇄기(오카다세이코, 뉴스피드밀 ND-10형)로 분쇄하였다. 본 조작을 2회 반복하여 약 39kg의 과립을 수득하였다.
- <77> 수득된 과립 4.5kg에 카멜로스 135.0g을 가하여 혼합기(보레 컨테이너 믹서(Bohle Container Mixer) LM20형)로 혼합하고, 추가로 스테아르산마그네슘 112.5g, 활석 22.5g을 첨가하여 혼합하고 타정하였다(정제 중량: 170.9mg(나테글리니드: 90mg(53%), 본 발명의 봉해제: 71.1mg(4.2%))). 본 조작을 7회 반복하여 약 33kg의 소정을 수득하였다.
- <78> 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 7.2kg, 마크로글 6000 1.35kg을 정제수 54kg에 용해, 분산시켰다. 한편, 산화티탄 0.45kg 및 철 세스퀴옥사이드 45g을 정제수 24.84kg에 분산시켜 양자를 혼합하였다. 혼합액 20kg에 활석 0.49kg을 첨가하고 분산시켰다.
- <79> 정제 피복기(아쿠아 코터 F130형, 플로인트산교)를 사용하여 당해 정제 약 6kg, 및 희석정 약 54kg, 피복액 11.5kg을 분무하여 피복 정제를 수득하였다.
- <80> 수득된 정제의 용출성을 JP2액(pH 6.8), 900mL, 일본약국방 패들법(50rpm), 15분 값으로 평가한 결과(n=3), 용출률 93.5%가 되어 양호한 용출성을 나타내는 것이 밝혀졌다. 따라서, 경구 흡수성도 식후 혈당치를 효과적으로 억제하는 데 충분한 값을 나타내는 것으로 생각된다.
- <81> 실시예 15
- <82> 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 1600g, 마크로글 6000 300g 및 활석 240g을 정제수 12kg에 용해, 분산시켰다. 한편, 산화티탄 100g 및 철 세스퀴옥사이드 7g을 정제수 5520g에 분산시키고 양자를 혼합하였다.
- <83> 정제 피복기(아쿠아코터 F130형, 플로인트산교)를 사용하여 실시예 14에서 수득된 정제 약 6kg 및 희석정 약 54kg에 대하여 피복액 11.3kg을 분무하여 피복 정제를 수득하였다.
- <84> 실시예 16
- <85> 나테글리니드 11kg, 카멜로스 4.05kg, 크로스포비돈 4.05kg 및 하이드록시프로필 셀룰로스 610.0g을 고속 교반 조립기(파우렉, VG-200형)로 혼합하고, 물을 가하여 조립을 실시하였다. 수득된 조립물을 유동층 건조기(파우렉, FD-T-4형)로 건조시키고, 850 μ m 체로 분리하였다. 850 μ m보다 지나치게 큰 분획은 분쇄기(오카다세이코, 뉴스피드밀 ND-10형)로 분쇄하였다. 본 조작을 2회 반복하여 약 39kg의 과립을 수득하였다.
- <86> 수득된 과립 4.5kg에 카멜로스 135.0g을 가하여 혼합기(보레 컨테이너 믹서 LM20형)로 혼합하고, 추가로 스테아르산마그네슘 112.5g 및 활석 22.5g을 첨가하고 혼합하여 타정하였다(정제 중량: 170.9mg(나테글리니드: 90mg(53%), 본 발명의 봉해제: 71.1mg(42%))). 본 조작을 7회 반복하여 약 33kg의 소정을 수득하였다.
- <87> 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 640g, 마크로글 6000 120g 및 활석 192g을 정제수 4800g에 용해, 분산시켰다. 한편, 산화티탄 10g 및 철 세스퀴옥사이드 0.7g을 정제수 552g에 분산시켰다. 전자를 1438.3g, 후자를 562.7g 칭량하여 양자를 혼합하였다.
- <88> 정제 피복기(HCT-MINI, 플로인트산교)를 사용하여 당해 정제 375g에, 코팅액 69.5g을 분무하여 피복 정제를 수득하였다.
- <89> 수득된 정제의 용출성을 JP2액(pH 6.8), 900mL, 일본약국방 패들법(50rpm), 15분 값으로 평가한 결과(n=3), 용출률 100.5%가 되어 양호한 용출성을 나타내는 것이 밝혀졌다. 따라서, 경구 흡수성도 식후 혈당치를 효과적으로 억제하는 데 충분한 값을 나타내는 것으로 생각된다.

<90> 시험예 1

<91> 실시예 16에서 수득된 정제와 나테글리니드 속방성 정제를 사용하여 개에 있어서의 경구 흡수성을 평가하였다 (휴약 기간: 1주간, 2×2 크로스오버(n=6), 웅성 비글견, 절식 투여). 또한, 나테글리니드 속방성 정제는 나테글리니드를, 제제 총 중량에 대하여, 25% 함유하고, 붕해제로서 저치환된 하이드록시프로필 셀룰로스를, 제제 총 중량에 대하여, 30% 함유한다.

<92> 이 때의 나테글리니드 혈장 중 농도 추이를 도 1에 도시한다. 나테글리니드 속방성 정제의 $AUC_{0 \rightarrow 12hr}$ (사다리꼴법에 의함) $85.6 \mu g \cdot hr/mL$, C_{max} $32.7 \mu g/mL$, 실시예 16에서 수득된 정제의 $AUC_{0 \rightarrow 12hr}$ (사다리꼴법에 의함) $81.3 \mu g \cdot hr/mL$, C_{max} $31.1 \mu g/mL$ 이 되며, 생물학적 이용능은 거의 동등한 것이 확인되었다.

산업이용 가능성

<93> 본 발명에 따라, 당뇨병약으로서의 나테글리니드의 특성을 충분히 살리고, 소형으로 먹기 쉬운 제제의 제공이 가능해진다.

도면의 간단한 설명

<94> 도 1은 실시예 16의 정제와 나테글리니드 속방성 정제를 개에게 투여했을 때의 나테글리니드 혈장 중 농도 추이를 도시한 그래프이다.

도면

도면1

