



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2016년02월18일

(11) 등록번호 10-1595169

(24) 등록일자 2016년02월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/401 (2006.01) A61K 31/155 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2013-7035015(분할)

(22) 출원일자(국제) 2006년09월25일

심사청구일자 2014년01월29일

(85) 번역문제출일자 2013년12월30일

(65) 공개번호 10-2014-0021049

(43) 공개일자 2014년02월19일

(62) 원출원 특허 10-2008-7007550

원출원일자(국제) 2006년09월25일

심사청구일자 2011년09월19일

(86) 국제출원번호 PCT/US2006/037198

(87) 국제공개번호 WO 2007/041053

국제공개일자 2007년04월12일

(30) 우선권주장

60/722,624 2005년09월29일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

US20030139434 A1\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

노파르티스 아게

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라제 35

(72) 발명자

조쉬, 야턴드라

미국 08540 뉴저지주 프린스턴 워커 드라이브 38

코왈스키, 제임스

미국 08502 뉴저지주 벨 미드 사임즈 드라이브 3727

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 22 항

심사관 : 윤소라

(54) 발명의 명칭 메트포민과 빌다글립틴을 포함하는 제제

(57) 요약

본 발명은 디펩티딜펩티다제 IV (DPP-IV) 억제제 (바람직하게는, 빌다글립틴) 및 메트포민을 포함하는 제제, 그러한 제제를 포함하는 정제 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

**락쉬만, 제이, 파르티반**

미국 07927 뉴저지주 시더 놀스 비스타 드라이브  
215

**로이스, 알란, 에드워드**

미국 18353 펜실바니아주 세일러스버그 알알 4 박  
스 9엘이

**통, 웨이-친**

미국 07920 뉴저지주 베스킹 리지 웰링턴 드라이브  
1

**바산타바다, 마드하브**

미국 07920 뉴저지주 베스킹 리지 미니트맨 코트  
15

---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

활성 성분으로서

i) 1.5 내지 20 중량%의 빌다글립틴 또는 그의 제약상 허용되는 염, 및

ii) 80 내지 98.5 중량%의 메트포민 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하고,

메트포민은 과립의 형태이고, 상기 과립은 건조 중량 기준으로 1 내지 20 중량%의 제약상 허용되는 결합제를 포함하는 것이고,

하기 (A) 또는 (B)의 특징을 갖는 약제학적 정제:

(A) 빌다글립틴 및 메트포민, 또는 각각의 경우에 이들의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 활성 성분을 건조 중량 기준으로 80 내지 96 중량% 포함하는 것; 또는

(B) 빌다글립틴 및 메트포민, 또는 각각의 경우에 이들의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 활성 성분을 건조 중량 기준으로 50 내지 98 중량% 포함하고, 1988년 영국 약전 (B.P.) 시험에 따라 15분 미만의 분산 시간을 갖는 것.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 결합제가 전분, 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스, 히드록실프로필메틸 셀룰로스, 수크로스, 텍스트로스, 옥수수 시럽, 다당류 및 젤라틴으로부터 선택된 것인 정제.

### 청구항 3

삭제

### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 1종 이상의 통상의 제약상 허용되는 부형제가 정제에 첨가될 수 있는 것인 정제.

### 청구항 5

제4항에 있어서, 제약상 허용되는 부형제가 결합제, 희석제, 붕해제, 윤활제, 고체 충전제, 활택제 및 담체로부터 선택된 것인 정제.

### 청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 건조 중량 기준으로 결합제를 비롯한 제약상 허용되는 부형제를 25 중량% 초과하여 함유하지 않는 것인 정제.

### 청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서,

i) 건조 중량 기준으로 1 내지 12 중량%의 제약상 허용되는 결합제, 및 임의로 건조 중량 기준으로 0.1 내지 10 중량%의 제약상 허용되는 추가 부형제를 포함하거나, 또는

ii) 건조 중량 기준으로 7.5 내지 17.5 중량%의 제약상 허용되는 결합제, 및 임의로 건조 중량 기준으로 0.1 내지 10 중량%의 제약상 허용되는 추가 부형제를 포함하는 정제.

### 청구항 8

제7항에 있어서, 제약상 허용되는 추가 부형제가 윤활제인 정제.

### 청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 정제 중량 기준으로 0.1 중량% 내지 5 중량%의 제약상 허용되는 윤활제를 포함하

는 정제.

#### 청구항 10

제8항에 있어서, 윤활제가 스테아르산마그네슘인 정제.

#### 청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 메트포민 과립이 결합제와 함께 용융 과립화에 의해 제조된 것인 정제.

#### 청구항 12

삭제

#### 청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 빌다글립틴이 입자의 형태인 정제.

#### 청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 빌다글립틴이 입자의 형태이며;

- i) 40 중량% 이상의 빌다글립틴은 250  $\mu\text{m}$  미만의 입도 분포를 갖거나,
- ii) 40 중량% 이상의 빌다글립틴은 10 내지 250  $\mu\text{m}$ 의 입도 분포를 갖거나, 또는
- iii) 입도 분포의 25% 이상이 50 내지 150  $\mu\text{m}$ 인 정제.

#### 청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, 압축 정제 또는 직접 압축 정제의 형태인 정제.

#### 청구항 16

제1항 또는 제2항에 있어서, 메트포민 과립을 빌다글립틴 및 임의로 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 함께 직접 압축하여 수득한 정제.

#### 청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서, 부가적으로 필름 코팅된 정제.

#### 청구항 18

제1항 또는 제2항에 있어서, 이중층 또는 삼중층 정제의 층들 중 한 층이 되는 정제.

#### 청구항 19

제1항 또는 제2항에 있어서, 25 mg 내지 100 mg의 빌다글립틴 또는 그의 제약 염을 포함하는 정제.

#### 청구항 20

제1항 또는 제2항에 있어서, 50 내지 2000 mg의 메트포민 또는 그의 제약 염을 포함하는 정제.

#### 청구항 21

제1항 또는 제2항에 있어서,

- i) 25 mg의 빌다글립틴 및 250 mg의 메트포민, 또는 임의의 경우 이들의 제약 염,
- ii) 25 mg의 빌다글립틴 및 500 mg의 메트포민, 또는 임의의 경우 이들의 제약 염,
- iii) 25 mg의 빌다글립틴 및 850 mg의 메트포민, 또는 임의의 경우 이들의 제약 염,
- iv) 25 mg의 빌다글립틴 및 1000 mg의 메트포민, 또는 임의의 경우 이들의 제약 염,
- v) 50 mg의 빌다글립틴 및 500 mg의 메트포민, 또는 임의의 경우 이들의 제약 염,

- vi) 50 mg의 빌다글립틴 및 850 mg의 메트포민, 또는 임의의 경우 이들의 제약 염, 또는
- vii) 50 mg의 빌다글립틴 및 1000 mg의 메트포민, 또는 임의의 경우 이들의 제약 염을 포함하는 정제.

#### 청구항 22

제1항 또는 제2항에 있어서, 메트포민이 메트포민 HCl의 형태인 정제.

#### 청구항 23

제1항 또는 제2항에 있어서,  
정제 경도가 60 내지 340 N에 포함되고,  
정제 파쇄성이 0.8% 미만이고,  
정제 두께가 4.5 내지 8.3 mm에 포함되는 것인 정제.

#### 청구항 24

제23항에 있어서,  
- 패들(Paddle) 방법을 이용하여 70% 이상의 빌다글립틴이 30분 내에 용해되고,  
- 패들 방법을 이용하여 80% 이상의 메트포민 HCl이 45분 내에 용해되는 것인 정제.

### 명세서

#### 기술분야

[0001] 본 발명은 디펩티딜펩티다제 IV (DPP-IV) 억제제 (바람직하게는, 빌다글립틴)과 메트포민을 포함하는 제제, 그러한 제제를 포함하는 정제 및 그의 제조 방법에 관한 것이다.

#### 배경기술

[0002] 메트포민은 NIDDM를 앓는 환자의 혈당을 낮추기 위해 널리 처방되어 왔으며, 500, 750, 850 및 1000 mg의 농도로 시판된다. 그러나, 메트포민은 단기 작용 약물이므로, 1일 2회 또는 1일 3회 투여 (식사와 함께, 500 내지 850 mg 정제를 1일 2 내지 3회 투여하거나 1000 mg을 1일 2회 투여)가 요구된다. 미국 특허 제3,174,901호에 개시된 비구아니드 항과혈당제인 메트포민은 현재 미국에서 히드로클로라이드 염의 형태 (글루코파지 (Glucophage), 브리스톨-마이어스 스킵 컴퍼니(Bristol-Myers Squibb Company))로 시판된다. 메트포민 (디메틸디구아니드)과 그의 히드로클로라이드 염의 제법은 당업계에 공지되어 있으며, 문헌 [Emil A. Werner and James Bell, J. Chem. Soc. 121, 1922, 1790-1794]에 최초로 개시되었다. 메트포민은, 예를 들어 상표명 글루코파지(상표명)로 시판되는 형태로 투여될 수 있다.

[0003] 메트포민은 숙주의 말초 조직에서 인슐린에 대한 감수성을 증가시킨다. 또한, 메트포민은 장에서 글루코스 흡수를 억제하고, 간 글루코스신합성(gluconeogenesis)을 억제하고, 지방산 산화를 억제하는데 관련되어 있다. 메트포민의 적합한 투여 요법으로는, 500 mg의 단위 투여량을 1일 2회 내지 3회 투여하거나 (1일 5회까지 증가시킬 수 있음), 850 mg을 1일 1회 또는 2회 투여하는 것이 포함된다 [Martindale, The Complete Drug Reference].

[0004] 본원에 사용된 용어 "메트포민"은 메트포민 또는 그의 제약상 허용되는 염, 예컨대 히드로클로라이드 염, 메트포민 (2:1) 푸마레이트 염, 및 1999년 3월 4일자로 출원된 미국 출원 제09/262,526호에 개시된 바와 같은 메트포민 (2:1) 숙시네이트 염, 히드로브로마이드 염, p-클로로페녹시 아세테이트 또는 엠보네이트, 및 미국 특허 제3,174,901호에 개시된 것을 비롯한 일- 및 이염기성 카르복실산의 기타 공지된 메트포민 염을 지칭하며, 상기 모든 염은 집합적으로 메트포민으로 지칭된다. 본원에 사용된 메트포민으로는 메트포민 히드로클로라이드 염, 즉 글루코파지-D 또는 글루코파지 XR (브리스톨-마이어스 스킵 컴퍼니의 상표명)로 시판되는 것이 바람직하다.

[0005] 본원 명세서에서, "DPP-IV 억제제", "메트포민", "글리타존", 또는 "피오글리타존", "로지글리타존"과 같은 임의의 구체적인 글리타존은 또한 그의 임의의 제약상 허용되는 염, 그의 결정형, 수화물, 용매화물, 부분입체이

성질체 또는 거울상이성질체를 포함하는 것으로 의도된다.

[0006] 본 발명이 주로 가리키는 바람직한 DPP-IV 억제제 화합물을 하기에 기재한다.

[0007] 본원 명세서에서, "DPP-IV 억제제"는 또한 그의 활성 대사물질 및 전구약물, 예컨대 DPP-IV 억제제의 활성 대사물질 및 전구약물을 포함하는 것으로 의도된다. "대사물질"은 DPP-IV 억제제가 대사되는 경우에 생성되는 DPP-IV 억제제의 활성 유도체이다. "전구약물"은 DPP-IV 억제제로 대사되거나, 또는 DPP-IV 억제제와 동일한 대사물질(들)로 대사되는 화합물이다.

[0008] DPP-IV 억제제는 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, DPP-IV 억제제는 각각의 경우에, 예컨대 WO 98/19998, DE19616 486 A1, WO 00/34241, WO 95/15309, WO 01/72290, WO 01/52825, WO 9310127, WO 9925719, WO 9938501, WO 9946272, WO 9967278 및 WO 9967279에 일반적으로 및 구체적으로 개시되어 있다.

[0009] 바람직한 DPP-IV 억제제는 WO 02053548, 특히 화합물 1001 내지 1293 및 실시예 1 내지 124, WO 02067918, 특히 화합물 1000 내지 1278 및 2001 내지 2159, WO 02066627, 특히 기재된 실시예, WO 02/068420, 특히 실시예 I 내지 LXIII에 구체적으로 열거된 모든 화합물 및 기재된 상응하는 유사체 (더욱 바람직한 화합물은 IC50을 기록한 표에 기재된 2(28), 2(88), 2(119), 2(136)임), WO 02083128, 특히 실시예 1 내지 13, US 2003096846, 특히 구체적으로 기재된 화합물, WO 2004/037181, 특히 실시예 1 내지 33 및 청구범위 제3항 내지 제5항의 화합물, WO 0168603, 특히 실시예 1 내지 109의 화합물, EP1258480, 특히 실시예 1 내지 60의 화합물, WO 0181337, 특히 실시예 1 내지 118, WO 02083109, 특히 실시예 1A 내지 1D, WO 030003250, 특히 실시예 1 내지 166, 가장 바람직하게는 1 내지 8의 화합물, WO 03035067, 특히 실시예에 기재된 화합물, WO 03/035057, 특히 실시예에 기재된 화합물, US2003216450, 특히 실시예 1 내지 450, WO 99/46272, 특히 청구범위 제12항, 제14항, 제15항 및 제17항의 화합물, WO 0197808, 특히 청구범위 제2항의 화합물, WO 03002553, 특히 실시예 1 내지 33의 화합물, WO 01/34594, 특히 실시예 1 내지 4에 기재된 화합물, WO 02051836, 특히 실시예 1 내지 712, EP1245568, 특히 실시예 1 내지 7, EP1258476, 특히 실시예 1 내지 32, US 2003087950, 특히 기재된 실시예, WO 02/076450, 특히 실시예 1 내지 128, WO 03000180, 특히 실시예 1 내지 162, WO 03000181, 특히 실시예 1 내지 66, WO 03004498, 특히 실시예 1 내지 33, WO 0302942, 특히 실시예 1 내지 68, US 6482844, 특히 기재된 실시예, WO 0155105, 특히 실시예 1 및 2에 열거된 화합물, WO 0202560, 특히 실시예 1 내지 166, WO 03004496, 특히 실시예 1 내지 103, WO 03/024965, 특히 실시예 1 내지 54, WO 0303727, 특히 실시예 1 내지 209, WO 0368757, 특히 실시예 1 내지 88, WO 03074500, 특히 실시예 1 내지 72, 실시예 4.1 내지 4.23, 실시예 5.1 내지 5.10, 실시예 6.1 내지 6.30, 실시예 7.1 내지 7.23, 실시예 8.1 내지 8.10, 실시예 9.1 내지 9.30, WO 02038541, 특히 실시예 1 내지 53, WO 02062764, 특히 실시예 1 내지 293, 바람직하게는 실시예 95의 화합물 (2-{3-(아미노메틸)-4-부톡시-2-네오펜틸-1-옥소-1,2 디히드로-6-이소퀴놀리닐}옥시)아세트아미드 히드로클로라이드), WO 02308090, 특히 실시예 1-1 내지 1-109, 실시예 2-1 내지 2-9, 실시예 3, 실시예 4-1 내지 4-19, 실시예 5-1 내지 5-39, 실시예 6-1 내지 6-4, 실시예 7-1 내지 7-10, 실시예 8-1 내지 8-8, 페이지 90의 실시예 7-1 내지 7-7, 페이지 91 내지 95의 실시예 8-1 내지 8-59, 실시예 9-1 내지 9-33, 실시예 10-1 내지 10-20, US 2003225102, 특히 화합물 1 내지 115, 실시예 1 내지 121의 화합물, 바람직하게는 화합물 a) 내지 z), aa) 내지 az), ba) 내지 bz), ca) 내지 cz) 및 da) 내지 dk), WO 0214271, 특히 실시예 1 내지 320 및 US 2003096857, WO 2004/052850, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예컨대 실시예 1 내지 42 및 청구범위 제1항의 화합물, DE 102 56 264 A1, 특히 기재된 화합물, 예컨대 실시예 1 내지 181 및 청구범위 제5항의 화합물, WO 04/076433, 특히 구체적으로 기재된, 예컨대 표 A에 열거된 화합물, 바람직하게는 표 B에 열거된 화합물, 바람직하게는 화합물 I 내지 XXXVII, 또는 청구범위 제6항 내지 제49항의 화합물, WO 04/071454, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예컨대 화합물 1 내지 53 또는 표 Ia 내지 If의 화합물, 또는 청구범위 제2항 내지 제55항의 화합물, WO 02/068420, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예컨대 화합물 I 내지 LXIII 또는 실시예 I 및 유사체 1 내지 140 또는 실시예 2 및 유사체 1 내지 174 또는 실시예 3 및 유사체 1, 또는 실시예 4 내지 5, 또는 실시예 6 및 유사체 1 내지 5, 또는 실시예 7 및 유사체 1-3, 또는 실시예 8 및 유사체 1, 또는 실시예 9, 또는 실시예 10 및 유사체 1 내지 531, 더욱 바람직하게는 청구범위 제13항의 화합물, WO 03/000250, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예컨대 화합물 1 내지 166, 바람직하게는 실시예 1 내지 9의 화합물, WO 03/024942, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예컨대 화합물 1 내지 59, 표 1의 화합물 (1 내지 68), 청구범위 제6항, 제7항, 제8항, 제9항의 화합물, WO 03024965, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예컨대 화합물 1 내지 54, WO 03002593, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예컨대 표 1 또는 청구범위 제2항 내지 제15항의 화합물, WO 03037327, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예컨대 실시예 1 내지 209의 화합물, WO 03/000250, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예컨대 화합물 1 내지 166, 바람직하게는 실시예 1 내지 9의 화합물, WO 03/024942, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예

컨대 화합물 1 내지 59, 표 1의 화합물 (1 내지 68), 청구범위 제6항, 제7항, 제8항, 제9항의 화합물, WO 03024965, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예컨대 화합물 1 내지 54, WO 03002593, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예컨대 표 1 또는 청구범위 제2항 내지 15항의 화합물, WO 03037327, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예컨대 실시예 1 내지 209의 화합물, WO 0238541, WO 0230890, 2001년 2월 16일자로 출원된 미국 출원 제 09/788,173호 (대리인 파일 LA50), 특히 기재된 실시예, WO 99/38501, 특히 기재된 실시예, WO 99/46272, 특히 기재된 실시예 및 DE19616 486 A1, 특히 val-pyr, val-티아졸리다이드, 이소류실-티아졸리다이드, 이소류실-피롤리다이드, 및 이소류실-티아졸리다이드 및 이소류실-피롤리다이드의 푸마르 염, WO 0238541, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 예컨대 실시예 1 내지 53의 화합물, WO 03/002531, 특히 구체적으로 기재된 화합물, 바람직하게는 페이지 9 내지 13에 열거된 화합물, 가장 바람직하게는 실시예 1 내지 46의 화합물, 더욱 바람직하게는 실시예 9의 화합물, 미국 특허 제6,395,767호, 바람직하게는 실시예 1 내지 109의 화합물, 가장 바람직하게는 실시예 60의 화합물에 기재되어 있다.

[0010] 추가로 바람직한 DPP-IV 억제제에는 미국 특허 제6124305호 및 US 6107317, 국제 특허 출원 공보 WO 9819998, WO 9515309 및 WO 9818763에 개시된 특정 예, 예컨대 1-[2-[(5-시아노피리딘-2-일)아미노]에틸아미노]아세틸-2-시아노-(S)-피롤리딘 및 (2S)-1-[(2S)-2-아미노-3,3-디메틸부타노일]-2-피롤리딘카르보니트릴이 포함된다.

[0011] WO 9819998에는 N-(N'-치환된 글리실)-2-시아노 피롤리딘, 특히 1-[2-[5-시아노피리딘-2-일]아미노]-에틸아미노]아세틸-2-시아노-(S)-피롤리딘이 개시되어 있다. WO 03/002531에 기재된 바람직한 화합물은 페이지 9 내지 11에 열거되어 있고, 이는 이 거명에 의해 본원에 포함된다. 공개된 특허 출원 WO 0034241 및 공개된 특허 US 6110949에는 N-치환된 아다만틸-아미노-아세틸-2-시아노 피롤리딘 및 N-(치환된 글리실)-4-시아노 피롤리딘이 각각 개시되어 있다. 관심있는 DPP-IV 억제제는 특히 청구범위 제1항 내지 제4항에 인용된 것이다. 특히 이들 출원에는 화합물 1-[[3-히드록시-1-아다만틸]아미노]아세틸]-2-시아노-(S)-피롤리딘 (또한 LAF237로도 공지됨)이 기재되어 있다.

[0012] WO 9515309에는 DPP-IV의 억제제로서 아미노산 2-시아노피롤리딘 아미드가 개시되어 있고, WO 9529691에는 알파-아미노알킬포스포산의 디에스테르의 펩티달 유도체, 특히 프롤린 또는 관련 구조를 갖는 것들이 개시되어 있다. 관심있는 DPP-IV 억제제는 특히 표 1 내지 8에 인용된 것들이다. WO 01/72290에서, 관심있는 DPP-IV 억제제는 특히 실시예 1 및 청구범위 제1항, 제4항 및 제6항에 인용된 것들이다. WO 9310127에는 DPP-IV 억제제로서 유용한 프롤린 보론산 에스테르가 개시되어 있다. 관심있는 DPP-IV 억제제는 특히 실시예 1 내지 19에 인용된 것들이다. 공개된 특허 출원 WO 9925719에는 스트렙토마이세스(*Streptomyces*) 미생물을 배양함으로써 제조된 DPP-IV 억제제인 술포스틴이 개시되어 있다. WO 9938501에는 N-치환 4- 내지 8-원 헤테로시클릭 고리가 개시되어 있다. 관심있는 DPP-IV 억제제는 특히 청구범위 제15항 내지 제20항에 인용된 것들이다.

[0013] WO 9946272에는 DPP-IV의 억제제로서 인산계 화합물이 개시되어 있다. 관심있는 DPP-IV 억제제는 특히 청구범위 제1항 내지 23항에 인용된 것들이다.

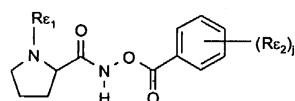
[0014] 다른 바람직한 DPP-IV 억제제는 특허 출원 WO 03/057200의 페이지 14 내지 27에 개시된 화학식 I, II 또는 III의 화합물이다. 가장 바람직한 DPP-IV 억제제는 페이지 28 및 29에 구체적으로 기재된 화합물이다.

[0015] 공개된 특허 출원 WO 9967278 및 WO 9967279에는 DPP-IV 전구약물 및 형태 A-B-C (여기서, C는 DPP-IV의 안정한 또는 불안정한 억제제임)의 억제제가 개시되어 있다.

## 발명의 내용

[0016] 바람직하게는, N-펩티달-O-아로일 히드록실아민은 하기 화학식 VII의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염이다.

[0017] [화학식 VII]



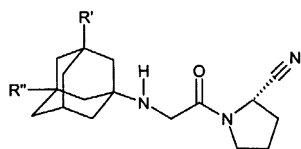
[0018]

[0019] 식 중,

[0020] j는 0, 1 또는 2이고;

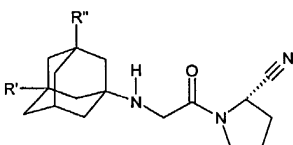


[0040] [화학식 IA]



[0041]

[0042] [화학식 IB]



[0043]

[0044] 식 중,

[0045] R'은 히드록시, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>알콕시, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>알카노일옥시 또는 R<sub>5</sub>R<sub>4</sub>N-CO-O-를 나타내며, 여기서 R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 독립적으로 비치환되거나 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>알킬, C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>알콕시, 할로젠 및 트리플루오로메틸로부터 선택된 치환체에 의해 치환된 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>알킬 또는 페닐이며, 여기서 R<sub>4</sub>는 추가적으로 수소이거나; 또는 R<sub>4</sub> 및 R<sub>5</sub>는 함께 C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>알킬렌을 나타내고;

[0046] R''는 수소를 나타내거나; 또는

[0047] R' 및 R''는 독립적으로 C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>알킬을 나타낸다.

[0048] 이들 DPP-IV 억제제인 화학식 I, IA 또는 IB의 화합물은 공지되어 있고, 2000년 12월 26일자로 허여된 미국 특허 제6,166,063호 및 WO 01/52825에 기재되어 있다. 특히, (S)-1-{2-[5-시아노피리딘-2-일]아미노}에틸-아미노아세틸-2-시아노-피롤리딘 또는 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘 (LAF237)이 개시되어 있다. 이들은 유리 형태 또는 산 부가염 형태로 존재할 수 있다. 제약상 허용되는, 즉 비-독성 및 생리학상 허용되는 염이 바람직하지만, 또한, 다른 염도 예컨대, 본 발명의 화합물을 단리 또는 정제하는데 있어서 유용하다. 바람직한 산 부가염은 히드로클로라이드이지만, 또한, 메탄술폰산, 황산, 인산, 시트르산, 락트산 및 아세트산의 염도 사용될 수 있다.

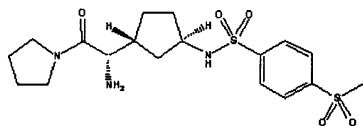
[0049] 바람직한 DPP-IV 억제제는 문헌 [Mona Patel and col., Expert Opinion Investig Drugs. 2003 Apr; 12(4): 623-33, 5번째 단락]에 의해 기재된 것, 특히 P32/98, K-364, FE-999011, BDPX, NVP-DDP-728 등이며, 이들 공개내용, 특히 기재된 DPP-IV 억제제들은 이 거명에 의해 본원에 포함된다.

[0050] FE-999011은 특허 출원 WO 95/15309의 페이지 14에 화합물 18로 기재되어 있다.

[0051] 또다른 바람직한 억제제는 (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-아미노-2-(3-히드록시트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일)-1-옥소에틸]-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르보니트릴, 벤조에이트 (1:1) (특허 출원 WO 2004/052850의 페이지 2 상의 화학식 M으로 도시됨)로도 공지된, 미국 특허 제6,395,767호에 기재된 화합물 BMS-477118 (실시예 60의 화합물), 및 상응하는 유리 염기인 (1S,3S,5S)-2-[(2S)-2-아미노-2-(3-히드록시-트리시클로[3.3.1.1<sup>3,7</sup>]데스-1-일)-1-옥소에틸]-2-아자비시클로[3.1.0]헥산-3-카르보니트릴 (M') 및 그의 1수화물 (M'') (특허 출원 WO 2004/052850의 페이지 3 상의 화학식 M으로 도시됨)이다. 또한, 화합물 BMS-477118은 삭사글립틴으로도 알려져 있다.

[0052] 또다른 바람직한 억제제는 (2S,4S)-1-((2R)-2-아미노-3-[(4-메톡시벤질)술폰닐]-3-메틸부타노일)-4-플루오로피롤리딘-2-카르보니트릴 히드로클로라이드로도 공지된, WO 03/002531 (실시예 9)에 개시된 화합물 GSK23A이다.

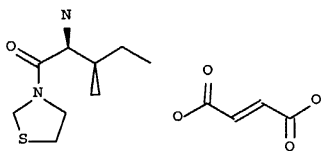
[0053] 본 발명의 기타 매우 바람직한 DPP-IV 억제제는 국제 특허 출원 WO 02/076450 (특히 실시예 1 내지 128) 및 문헌 [Wallace T. Ashton, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 14 (2004) 859-863] (특히 화합물 1, 및 표 1 및 2에 열거된 화합물)에 기재되어 있다. 바람직한 화합물은 하기 화학식의 화합물 21e (표 1)이다.



[0054]

[0055]

3-[(2S,3S)-2-아미노-3-메틸-1-옥소펜틸]티아졸리딘으로도 공지된 P32/98 또는 P3298 (CAS 번호: 251572-86-8)은 3-[(2S,3S)-2-아미노-3-메틸-1-옥소펜틸]티아졸리딘 및 (2E)-2-부텐디오에이트 (2:1) 혼합물, 예컨대 하기 나타난 화합물로서 사용될 수 있고, WO 99/61431 및 문헌 [Diabetes 1998, 47, 1253-1258]에 프로바이오텍스 (Probiobug)의 명칭으로, 또한 동일한 회사에 의해 화합물 P 93/01의 명칭으로 기재되어 있다.



[0056]

[0057]

다른 바람직한 DPP-IV 억제제는 특허 출원 WO 02/083128, 예컨대 청구범위 제1항 내지 제5항에 개시된 화합물이다. 가장 바람직한 DPP-IV 억제제는 실시예 1 내지 13 및 청구범위 제6항 내지 제10항에 구체적으로 기재된 화합물이다.

[0058]

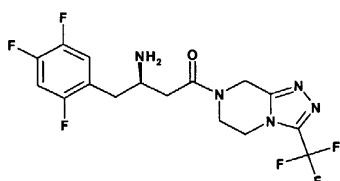
다른 바람직한 DPP-IV 억제제는 특허 출원 WO 2004/037169, 특히 실시예 1 내지 48에 기재되어 있는 것, 및 WO 02/062764, 특히 실시예 1 내지 293에 기재되어 있는 것이며, 페이지 7 상에 기재되고 또한 특허 출원 WO 2004/024184, 특히 참조예 1 내지 4에 기재된 화합물 3-(아미노메틸)-2-이소부틸-1-옥소-4-페닐-1,2-디히드로-6-이소퀴놀린카복사미드 및 2-{[3-(아미노메틸)-2-이소부틸-4-페닐-1-옥소-1,2-디히드로-6-이소퀴놀린]옥시}아세트아미드가 더욱 바람직하다.

[0059]

다른 바람직한 DPP-IV 억제제는 특허 출원 WO 03/004498, 특히 실시예 1 내지 33에 기재되어 있으며, 실시예 7에 의해 기재된 하기 화학식의 화합물 (MK-0431 또는 시타글립틴으로도 공지됨)이 가장 바람직하다.

[0060]

<MK-0431>



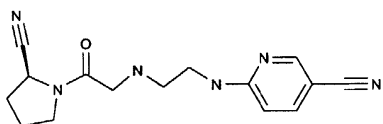
[0061]

[0062]

바람직한 DPP-IV 억제제는 또한 특허 출원 WO 2004/037181, 특히 실시예 1 내지 33에 기재되어 있으며, 청구범위 제3항 내지 제5항에 기재된 화합물이 가장 바람직하다.

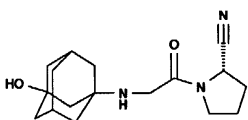
[0063]

바람직한 DPP-IV 억제제는 N-치환된 아다만틸-아미노-아세틸-2-시아노 피롤리딘, N-(치환된 글리실)-4-시아노 피롤리딘, N-(N'-치환된 글리실)-2-시아노피롤리딘, N-아미노아실 티아졸리딘, N-아미노아실 피롤리딘, L-알로-이소류실 티아졸리딘, L-트레오-이소류실 피롤리딘, 및 L-알로-이소류실 피롤리딘, 1-[2-[(5-시아노피롤리딘-2-일)아미노]에틸아미노]아세틸-2-시아노-(S)-피롤리딘, 및 이들의 제약 염이다.



[0064]

화학식 1-2-[(5-시아노피롤리딘-2-일)아미노]에틸아미노]아세틸-2-시아노-(S)-피롤리딘 디히드로클로라이드 (DPP728), 특히 그의 디히드로클로라이드, 및 화학식



의 (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세틸-2-시아노-피롤리딘 (LAF237), 및 L-트레오-이소류실 티아졸리딘 (프로바이오텍스에 따른 화합물 코드: 상기 기재된 P32/98), MK-0431, GSK23A,

BMS-477118, 3-(아미노메틸)-2-이소부틸-1-옥소-4-페닐-1,2-디히드로-6-이소퀴놀린카르복사미드 및 2-([3-(아미노메틸)-2-이소부틸-4-페닐-1-옥소-1,2-디히드로-6-이소퀴놀릴]옥시)아세트아미드, 및 임의로 모든 경우에 이들의 제약 염이 특히 바람직하다.

[0065] DPP728 및 LAF237은 매우 바람직한 화합물이고, WO 98/19998의 실시예 3 및 WO 00/34241의 실시예 1에 각각 구체적으로 개시되어 있다. DPP-IV 억제제 P32/98 (상기 참조)은 문헌 [Diabetes 1998, 47, 1253-1258]에 구체적으로 기재되어 있다. DPP728 및 LAF237은 WO 98/19998의 페이지 20 또는 WO 00/34241에 기재된 바와 같이 제제화될 수 있다. LAF237의 투여를 위한 바람직한 제제가 미국 가출원 제60/604274호에 기재되어 있다.

[0066] 경구 활성인 DPP-IV 억제제가 특히 바람직하다.

[0067] 각각의 경우에, 특히 화합물 청구항 및 실시예의 최종 생성물에서, 최종 생성물, 제약 제제 및 청구의 범위의 내용은 본원에 언급된 간행물 또는 특허 출원의 거명에 의해 본원에 포함된다.

[0068] DPP-IV 억제제 화합물 (예컨대, 화학식 I의 화합물) 및 이들의 상응하는 제약상 허용되는 산 부가염은 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 및 임의로 하나 이상의 다른 통상적 제약상 아주변트와 조합될 수 있고, 정제, 캡슐제, 캐플릿제 등의 형태로 장내, 예컨대 경구 투여되거나, 또는 멸균 주사용 용액제 또는 현탁액제의 형태로 비경구, 예컨대 정맥내 투여될 수 있다. 장내 및 비경구 조성물은 통상적인 수단에 의해 제조될 수 있다.

[0069] DPP-IV 억제제 화합물 (예컨대, 화학식 I의 화합물) 및 이들의 상응하는 제약상 허용되는 산 부가염은, DPP-IV 억제에 의해 매개되는 증상의 치료에 유효한 양의 활성 성분을 함유한 장내 및 비경구 제약 조성물 (단위 투여형의 조성물 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 조성물)로 제제화될 수 있다.

[0070] 각각의 하위 범위 및 각각의 실시예의 화합물을 포함하는 DPP-IV 억제제 화합물, 예컨대 화학식 I의 화합물은 거울상이성질체적으로 순수한 형태 (예컨대, 98% 초과, 바람직하게는 99% 초과)로 투여되거나; 또는 R 거울상이성질체와 함께, 예컨대 라세미 형태로 투여될 수 있다. 상기 투여량 범위는 R 거울상이성질체의 양을 제외한 화학식 I의 화합물에 기초한다.

[0071] DPP-IV에 대한 그의 억제능의 관점에서, DPP-IV 억제제 화합물, 예컨대 화학식 I의 화합물, 및 그의 상응하는 제약상 허용되는 산 부가염은 DPP-IV 억제에 의해 매개되는 증상의 치료에 유용하다. 상기 및 문헌에서의 발견에 기초하여, 본원에 개시된 화합물이, 예컨대 비-인슐린-의존성 당뇨병, 관절염, 비만증, 동종이식 및 칼시토닌-골다공증과 같은 증상의 치료에 유용한 것으로 기대된다. 또한, 글루카곤-유사 펩티드, 예컨대 GLP-1 및 GLP-2의 역할, 및 이들의 DPP-IV 억제와의 연관에 기초하여, 본원에 개시된 화합물이, 예를 들어 진정 또는 항불안 효과를 생성시키거나, 또는 수술후 이화대사 변화 및 스트레스에 대한 호르몬 반응을 약화시키거나, 또는 심근경색증 후 사망률 및 이환율을 감소시키거나, 또는 GLP-1 및/또는 GLP-2 수준에 의해 매개될 수 있는 상기 효과와 관련된 증상을 치료하는데 유용할 것으로 기대된다.

[0072] 더 구체적으로, 예를 들어 DPP-IV 억제제 화합물, 예컨대 화학식 I의 화합물, 및 그의 상응하는 제약상 허용되는 산 부가염은 경구 글루코스 투여에 대한 초기 인슐린 반응을 개선하고, 따라서 비-인슐린-의존성 당뇨병을 치료하는데 유용하다.

[0073] 본 발명에 유용한 DPP-IV 억제제 화합물, 특히 화학식 I, IA 또는 IB의 화합물은 흡습성이고, 안정성 문제가 존재하고, 본래 치밀성이 없다. 그 결과, 허용되는 시험관내 용해 프로파일과 우수한 안정성을 나타내는 활성 성분을 갖는 강건한 정제로 직접 압축할 수 있는 자유-유동 점착 조성물의 제공이 요구된다. 정제는 적합한 충전재와 함께 또는 적합한 충전재 없이 약물 성분을 함유한 고체 제약 투여형으로 정의될 수 있다. 이들은 활성 성분, 및 가공을 조력하고 생성물의 특성을 개선하기 위해 선택된 특정 부형제를 함유한 제제의 압축 또는 치밀화에 의해 제조된다. 정제는 코팅되거나 또는 코팅되지 않을 수 있고, 분말화된 결정질 물질로부터 제조된다. 이들에는 각종 희석제, 결합제, 붕해제, 윤활제, 활택제 및 다수의 경우에 착색제가 포함될 수 있다. 사용되는 부형제는 그가 수행하는 기능에 따라 분류된다. 예를 들어, 활택제는 호퍼(hopper)에서 및 정제 다이(tablet die) 내로의 분말 블랜드의 유동을 개선하기 위해 사용될 수 있다.

[0074] 19세기 후반부 이래로 정제가 널리 사용되어 왔고, 대부분의 제약 투여형은 정제로 시판된다. 투여형으로서 정제가 인기있는 주요 이유는, 간편성, 저가 및 생산 속도 때문이다. 다른 이유에는 약물 제품의 안정성, 포장, 선적 및 분배에서의 편의성이 포함된다. 환자 또는 소비자에게, 정제는 투여의 편리함, 정확한 투여량의 용이함, 치밀함, 휴대성, 부드러운 맛, 투여의 용이함 및 품위 있는 특유의 외형을 제공한다.

[0075] 정제는 단순형 (plain)이거나, 필름 또는 당 코팅되어 양분되거나, 엠보싱처리되거나, 층상화되거나, 또는 지속

방출형일 수 있다. 이들은 각종 크기, 모양 및 색상으로 제조될 수 있다. 정제는 삼키거나, 씹거나 또는 구강 또는 설하에서 용해될 수 있다. 이들은 국부 또는 국소 적용을 위해 물에 용해될 수 있다. 멸균 정제는 보통 비경구용 용액 및 피하 주입에 사용된다.

[0076] 활성 또는 치료 성분 이외에, 정제는 부형제로 공지된 다수의 불활성 물질을 함유할 수 있다. 이들은 최종 정제에서 수행하는 역할에 따라 분류될 수 있다. 주요 조성물에는 충전제, 결합제, 윤활제 및 활택제가 포함된다. 마감처리된 정제에 물리적 특성을 부여하는 기타 부형제에는, 씹을 수 있는 정제의 경우에, 착색제 및 향미제가 있다. 대부분의 약물 및 제약 성분은 부형제 없이는 정제로 직접 압축될 수 없다. 이는 주로 대부분의 약물의 빈약한 유동성 및 점착성 때문이다. 통상적으로, 부형제는 제제에 첨가되어, 압축되는 물질에 우수한 유동성 및 압축성을 부여한다. 이러한 특성은 전처리 단계, 예컨대 습식 과립화, 슬러깅(slugging), 분무 건조 구형화 또는 결정화를 통해 부여된다.

[0077] 윤활제는 정제 물질이 펀치에 들러붙는 것을 방지하고, 정제 압축 동안 마찰을 최소화하고, 다이로부터 압축 정제가 수거되도록 하기 위해 통상적으로 첨가된다. 이러한 윤활제는 보통 1 중량%의 양으로 최종 정제 믹스에 통상적으로 포함된다.

[0078] 부형제의 다른 바람직한 특성에는

[0079] · 강건한 정제가 낮은 압축력에서 제조되게 하는 고-압축성;

[0080] · 분말화된 재료에 점착성 부여;

[0081] · 허용되는 분해율;

[0082] · 제제에서 다른 부형제들의 유동을 개선시킬 수 있는 우수한 유동성; 및

[0083] · 점착성 (가공, 선적 및 취급 동안 정제가 부서지는 것을 방지하기 위한)

[0084] 이 포함된다.

[0085] 압축 정제의 제조를 위한 상업적으로 중요한 3가지 공정, 즉 습식 과립화, 직접 압축 및 건식 과립화 (슬러깅 또는 롤러 치밀화)가 있다. 제조 방법 및 부형제의 유형은, 정제 제제에 정제의 신속한 압축을 허용하는 원하는 물리적 특성을 부여하기 위해 선택된다. 압축 후에, 정제는 다수의 추가 속성, 예컨대 외관, 경도, 분해능 및 허용되는 용해 프로파일을 가져야 한다. 충전제 및 다른 부형제의 선택은 약물의 화학적 및 물리적 특성, 가공 동안 혼합물의 거동 및 최종 정제의 특성에 따라 달라질 것이다. 예비제제화 연구는 제안된 부형제와의 활성 성분의 화학적 및 물리적 상용성을 측정하기 위해 수행된다.

[0086] 약물의 특성, 그의 투여형 및 작동의 경제적 측면이 정제화에 대한 가장 좋은 방법의 선택을 결정할 것이다. 일반적으로, 습식 과립화 및 직접 압축 모두가 정제 개발에 사용된다.

[0087] 건식 과립화 방법은 구성성분 중 하나인 약물 또는 희석제가 정제화되기에 충분한 점착성을 갖는 경우에 사용될 수 있다. 상기 방법은 블렌딩, 성분의 슬러깅, 건조 스크리닝, 윤활화 및 압축으로 이루어진다.

[0088] 습식 과립화 방법은 분말 혼합물을 정제화에 적합한 유동성 및 점착성을 갖는 과립으로 전환시키는데 사용한다. 상기 절차는 적합한 블렌더 중에 분말을 혼합하고, 이어서 전단하에 과립화 용액을 혼합된 분말에 첨가하여 과립을 얻는 것으로 이루어진다. 이후에, 축축한 덩어리는 적합한 스크린을 통해 스크리닝되고, 트레이 건조 또는 유동화층 건조에 의해 건조된다. 별법으로, 습윤 덩어리는 건조되고, 밀 (mill)을 통해 통과될 수 있다. 전체 공정에는 칭량, 건조 분말 블렌딩, 습식 과립화, 건조, 밀링, 블렌딩 윤활화 및 압축이 포함된다.

[0089] 일반적으로, 분말은 강한 경질 과립을 형성하기에 충분한 부착성 또는 점착성을 갖지 않는다. 결합제는 대부분의 분말의 빈약한 점착성 때문에 분말 입자가 함께 결합하기 위해 보통 요구된다. 열 및 습기 감수성 약물은 보통 습식 과립화를 사용하여 제조할 수 없다. 다수의 가공 단계 및 가공 시간은 고수준의 제조 비용 때문에 문제이다. 습식 과립화는 또한 일부 제약 부형제, 예컨대 미세결정질 셀룰로스의 압축성을 감소시키는 것으로 공지되어 있다.

[0090] 직접 압축은 분말 물질이 약물의 물리적 및 화학적 특성의 변화 없이 직접 압축되는 경우에 상대적으로 빠른 공정으로 간주된다. 활성 성분(들), 직접 압축 부형제 및 다른 보조제 물질, 예컨대 활택제 및 윤활제는 정제로 압축되기 전에 이축 블렌더 또는 유사한 저전단 기기에서 블렌딩된다. 이러한 유형의 혼합은 "제약상 허용되는" 투여형을 제조하기 위해 필수적인 것으로 여겨진다. 일부 제약학 과학자는 윤활제가 제제에 첨가되

는 방식이 조심스럽게 조절되어야 한다고 믿고 있다. 따라서, 윤활제는 보통 부드러운 혼합에 의해 과립에 첨가된다. 또한, 윤활제와 과립의 연장된 블렌딩이, 생성된 정제에 대한 경도 및 봉해 시간에 실질적으로 영향을 미칠 수 있는 것으로 여겨진다. 윤활제와 과립 성분의 과잉 블렌딩은 과립의 방수를 유발할 수 있고, 압축 정제의 정제 경도 또는 강도를 저하시킨다. 이러한 이유 때문에, 고전단 혼합 조건이 직접 압축 투여형을 제조하기 위해 사용되지 않는다.

[0091] 직접 압축의 이점에는 블렌드의 균일성, 소수의 수반된 제조 단계 (즉, 전체 공정은 분말의 칭량, 블렌딩 및 압축을 포함함), 그에 따른 저비용; 열 및 습기의 제거, 주요 입자 분리 및 물리적 안정성이 포함된다.

[0092] 제약 제조자는 빠른 가공 시간 및 비용상의 이점 때문에 습식 또는 건식 과립화 방법보다 직접 압축 기술을 사용하는 것을 선호한다. 그러나, 직접 압축은 보통, 약물 또는 활성 성분이 제약상 허용되는 정제를 형성하기 위해 요구되는 물리적 특성을 갖는 경우로 한정된다. 그러나, 다수의 성분들은 필요한 특성을 갖지 않기 때문에, 직접-압축 방법이 사용될 수 있기 전에 하나 이상의 부형제를 활성 성분과 종종 조합해야 한다. 제제에 첨가되는 부형제 각각이 최종 생성물의 정제 크기를 증가시키기 때문에, 제조자는 압축 정제 당 저용량의 활성 성분을 함유하는 제제에 직접-압축 방법을 사용하는 것으로 종종 한정된다.

[0093] 고용량 약물을 함유하는 고체 투여형 (즉, 약물 자체가 총 압축 정제 중량의 상당한 부분을 차지함)은 약물 자체가 직접 압축되는 성분에 대해 충분한 물리적 특성, 예컨대 점착성을 갖는 경우 및 약물이 적합하게 제제화되는 경우에만 직접 압축될 수 있다.

[0094] 예를 들어, DPP-IV 억제제, 예컨대 화학식 I의 화합물은 고용량 약물로 여겨진다. 대부분의 정제 제제는 정제 당 70 내지 85 중량% 범위의 DPP-IV 억제제를 포함한다. 직접 압축에 대해 다소 빈약한 물리적 특성과 합해져서 고용량 약물은 최종 정제를 제조하기 위한 방법으로서 직접 압축이 허락되지 않는다. 또한, 활성 성분은 습식 과립화 방법의 사용에 대해 영향을 미치는 또다른 인자인 물의 존재하에 빈약한 안정성을 갖는다.

[0095] 정제 제조 방법으로서 직접 압축의 또다른 제한은 압축 정제의 잠재적 크기이다. 활성 성분의 양이 많은 경우에, 제약 제조자는 원하는 양의 활성 성분을 갖는 허용되는 크기의 정제를 얻기 위해 활성 성분을 다른 부형제와 습식 과립화하는 것을 선택할 수 있다. 습식 과립화에 필요한 충전재, 결합제 또는 다른 부형제의 양은 습식 과립화의 공정이 정제의 원하는 물리적 특성에 기여하기 때문에 직접 압축에 요구되는 것보다 작다.

[0096] 직접 압축의 이점, 예컨대 감소된 가공 시간 및 비용의 이점에도 불구하고, 습식 과립화가 고체 투여형 제조 산업에 널리 사용되고 있다. 습식 과립화가 제제 중의 각종 성분의 물리적 특성과 관련된 임의의 문제를 극복하는 더 많은 기회를 가지기 때문에, 습식 과립화가 직접 압축보다 종종 바람직하다. 이는 허용되는 고체 투여형을 수득하기 위해 필요한 유동성 및 점착성 요건을 갖는 물질을 제공한다.

[0097] 직접 압축에 비해 습식 과립화가 인기있는 것은 3가지 이상의 이점에 기초한다. 첫 번째, 습식 과립화는 특히 소수성 약물의 경우에 더 우수한 습윤화 특성을 갖고 압축되는 물질을 제공한다. 친수성 부형제의 첨가는 소수성 약물의 표면을 보다 친수성으로 만들면서, 봉해 및 용해 문제를 감소시킨다. 두 번째, 고체 투여형의 내용물 균일성은 모든 과립이 보통 동일한 양의 약물을 함유하기 때문에 습식 과립화로 일반적으로 개선된다. 마지막으로, 부형제로부터의 약물(들)의 분리가 차단된다.

[0098] 분리는 직접 압축이 갖는 잠재적 문제일 수 있다. 압축될 과립을 포함하는 입자의 크기 및 모양은 습식 과립화 공정을 통해 최적화된다. 이는 건조 고체가 습식 과립화되는 경우에 결합제는 입자를 함께 "접착시켜" 이들이 구형 과립으로 덩어리화되기 때문이다.

[0099] 본원의 제제에 상당량의 메트포민이 존재하기 때문에, 생성된 정제의 크기 및 모양은 환자에 대한 간편한 경구 투여 및 본원에 기재된 모든 요건을 만족시키는 간편한 정제 제조 공정에 대해 문제가 된다. 따라서, 제조자가 고용량 DPP-IV 억제제와 메트포민의 조합 정제 (고용량 약물 로딩)를 제조할 수 있게 하는 기술 및 제약 제제에 대한 산업계의 요구가 존재한다. 정제의 크기를 감소시키기 위해 고용량 DPP-IV 억제제와 메트포민의 정제는 본원에 열거된 모든 요건, 바람직하게는 제한된 수와 양의 제약 부형제의 요건을 만족시켜야 한다.

[0100] DPP-IV 억제제와 메트포민을 포함하는, 쉽게 과립화되거나 정제로 압축가능한 자유-유동 점착성 정제화 분말 형태의 제제를 제공하는 것이 본 발명의 목적이다.

[0101] DPP-IV 억제제와 메트포민을 포함하는 고용량 약물 로딩 정제를, 허용되는 용해 프로파일, 허용되는 정도의 경도, 파쇄성 및 단편화(chipping)에 대한 내성, 뿐만 아니라 적절한 봉해 시간 및 정제 내 높은 안정성의 활성 성분을 갖는 단위 투여형으로 제공하는 것이 본 발명의 추가 목적이다.

- [0102] 빌다글립틴은 습기에 민감하므로, 그로 인해 제품 안정성 문제, 즉 활성 성분의 분해에 영향을 받기 쉽다. 상기 문제를 극복하기 위하여, 본 출원인은 우수한 특성 (예를 들어, 경도, 파쇄성 및 활성 성분의 개선된 안정성을 가지나 약물 로딩량이 단지 25%임)을 갖는 정제를 획득하기 위한 제형 (선택된 부형제와 함께) 및 직접 압축 방법 (습식 과립화를 피하기 위함)을 개발하였다.
- [0103] 메트포민은 전형적으로 고용량 약물 로딩의 습식 과립화 방법에 의해 제조되며, 가공하기 매우 어려운 것으로 공지되어 있다. 또한, 롤러 치밀화는 빈약한 치밀화 특성으로 인해 허용되지 않는 것으로 공지되어 있고, 직접 압축 공정은 그러한 고용량 약물 로딩 제제를 위해 추천되지 않는다. 빈약한 압축성과 정제 파쇄성이 문제인 것으로 공지되어 있고, 따라서 개발 도중 또다른 주요점이었다.
- [0104] · 다량의 메트포민과, 그로 인한 큰 정제 및 낮은 LAF237 약물 로딩
- [0105] · 메트포민의 불량한 가공성
- [0106] · 메트포민 제조는 습식 과립화 공정이고, 습기는 LAF에 유해한 것으로 공지됨
- [0107] 과 같은 다른 난제들이 확인되었다.
- [0108] 따라서, 25 내지 100 mg의 빌다글립틴 및 1000 mg 이하의 메트포민을 포함하고, 허용되는 정제 크기, 양호한 정제 특성, 예를 들어 경도, 파쇄성 및 안정한 활성 성분을 갖는 압축된 정제를 당뇨 환자에게 제공해야 하는 충족되지 않은 요구가 존재한다.
- [0109] DPP-IV 억제제와 메트포민을 포함하고, 활성 성분이 안정한 상태인 정제의 크기를 감소시키기 위해 고용량 약물 로딩을 갖는 단위 투여 형태의 정제를 제공하는 것이 본 발명의 추가 목적이다.
- [0110] DPP-IV 억제제와 메트포민, 또는 임의의 경우 이들의 염을 포함하는 제제 또는 정제를 제조하기 위한 방법을 제공하는 것이 본 발명의 추가 목적이다.
- [0111] 본 발명은 DPP-IV 억제제와 메트포민을 포함하는 제제를, 적합한 크기, 경도, 안정성, 빠른 분해 시간 및 허용되는 용해 패턴을 갖는 정제로 압축될 수 있는 정제화 분말의 형태로 제공한다.
- [0112] 활성 성분 이외에, 정제화 분말은 부형제로서 공지된 다수의 불활성 물질을 함유한다. 이들은 이들이 최종 정제에서 수행하는 역할에 따라 분류될 수 있다. 주요 조성물에는 충전제, 결합제 또는 희석제, 윤활제, 분해제 및 활택제가 포함된다. 마감처리된 정제에 물리적 특성을 부여하는 다른 부형제로는 착색제, 및 씹을 수 있는 정제의 경우에 향미제가 있다. 통상적으로, 부형제는 제제에 첨가되어 압축되는 물질에 우수한 유동성 및 압축성을 부여한다.
- [0113] 본 발명의 바람직한 제제는 DPP-IV 억제제 화합물 및 메트포민인 활성 성분, 및 결합제를 포함한다.
- [0114] 제약상 허용되는 결합제의 예에는 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 미세결정질 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록실에틸 셀룰로스 및 히드록실프로필메틸 셀룰로스; 수크로스; 텍스트로스; 옥수수 시럽; 다당류; 및 젤라틴이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 결합제는, 예컨대 조성물의 약 1 중량% 내지 약 40 중량%, 바람직하게는 1 중량% 내지 30 중량%, 1 중량% 내지 25 중량% 또는 1 중량% 내지 20 중량%의 양으로 존재할 수 있다.
- [0115] 임의로, 1, 2, 3종 또는 그 이상의 희석제가 본 발명의 제제에 첨가될 수 있다. 제약상 허용되는 충전제 및 제약상 허용되는 희석제의 예에는, 제과용 당, 압축가능한 당, 텍스트레이트, 텍스트린, 텍스트로스, 락토스, 만니톨, 미세결정질 셀룰로스, 분말 셀룰로스, 소르비톨, 수크로스 및 탈크가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 충전제 및/또는 희석제는, 예컨대 조성물의 약 15 중량% 내지 약 40 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 바람직한 희석제에는 묽은 무기산 용액으로 섬유 식물 물질로부터 펄프로서 수득한 알파-셀룰로스의 조절된 가수분해에 의해 제조된 미세결정질 셀룰로스가 포함된다. 가수분해 후에, 히드로셀룰로스는 여과에 의해 정제되고, 수성 슬러리는 분무 건조되어 넓은 크기 분포의 건조 다공성 입자를 형성한다. 적합한 미세결정질 셀룰로스는 약 20 nm 내지 약 200 nm의 평균 입도를 가질 것이다. 미세결정질 셀룰로스는 여러 공급자로부터 입수가 가능하다. 적합한 미세결정질 셀룰로스에는 FMC 코퍼레이션 (FMC Corporation)에 의해 제조된 아비셀 (Avicel) PH 101, 아비셀 PH102, 아비셀 PH 103, 아비셀 PH 105 및 아비셀 PH 200이 포함된다. 본 발명의 실시에서, 가장 작은 표면적 및 공극 구조를 갖는 아비셀 PH 102가 특히 바람직하다. 바람직하게는, 미세결정질 셀룰로스가 정제 제제 중 약 25 중량% 내지 약 70 중량%의 양으로 존재한다. 상기 물질의 다른 바람직한 범위는 약 30 중량% 내지 약 35 중량%이고; 또다른 바람직한 범위는 약 30 중량% 내지 약 32 중량%이다. 또다른 희석제는 락토

스이다. 바람직하게는, 락토스는 제제화 전에 약 50  $\mu\text{m}$  내지 약 500  $\mu\text{m}$ 의 평균 입도를 갖도록 분쇄된다. 락토스는 정제 제제 중 약 5 중량% 내지 약 40 중량%의 양으로 존재하고, 약 18 중량% 내지 약 35 중량%, 가장 바람직하게는 약 20 중량% 내지 약 25 중량%의 양일 수 있다.

[0116]

임의로, 1, 2, 3종 또는 그 이상의 봉해제가 본 발명의 제제에 첨가될 수 있다. 제약상 허용되는 봉해제의 예에는 전분; 점토; 셀룰로스; 알기네이트; 겔; 가교 중합체, 예컨대 가교 폴리비닐 피롤리돈, 가교 칼슘 카르복시메틸셀룰로스 및 가교 나트륨 카르복시메틸셀룰로스; 콩 다당류; 및 구아 검이 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 봉해제는, 예컨대 조성물의 약 2 중량% 내지 약 20 중량%, 예컨대 약 5 중량% 내지 약 10 중량%, 예컨대 약 7 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 봉해제는 또한 정제 제제의 임의 성분이지만 유용한 성분이다. 봉해제는 정제가 허용되는 봉해 속도를 갖도록 보장하기 위해 포함된다. 통상적인 봉해제에는 카르복시메틸셀룰로스의 염 및 전분 유도체가 포함된다. 나트륨 전분 글리콜레이트는 상기 제제에 대한 바람직한 봉해제이다. 바람직하게는, 봉해제는 정제 제제 중 약 0 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재하고, 약 1 중량% 내지 약 4 중량%, 가장 바람직하게는 약 1.5 중량% 내지 약 2.5 중량%일 수 있다.

[0117]

임의로, 1, 2, 3종 또는 그 이상의 윤활제가 본 발명의 제제에 첨가될 수 있다. 제약상 허용되는 윤활제 및 제약상 허용되는 활택제의 예에는 콜로이드성 실리카, 삼구산마그네슘, 전분, 탈크, 제3인산칼슘, 스테아르산마그네슘, 스테아르산알루미늄, 스테아르산칼슘, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 폴리에틸렌 글리콜, 분말 셀룰로스 및 미세결정질 셀룰로스가 포함되지만 이에 제한되지 않는다. 윤활제는, 예컨대 조성물의 약 0.1 중량% 내지 약 5 중량%의 양으로 존재하는 반면에; 활택제는, 예컨대 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재할 수 있다. 윤활제는 정제 물질이 편치에 들러붙는 것을 방지하고, 정제 압축 동안 마찰을 최소화하고, 다이로부터 압축 정제를 수거하기 위해 통상적으로 첨가된다. 이러한 윤활제는 보통 1 중량% 미만의 양으로 최종 정제 믹스에 통상적으로 포함된다. 윤활제 성분은 소수성 또는 친수성일 수 있다. 이러한 윤활제의 예에는 스테아르산, 탈크 및 스테아르산마그네슘이 포함된다. 스테아르산마그네슘은 정제의 압축 및 방출 동안 다이 벽과 정제 믹스 간의 마찰을 감소시킨다. 이는 편치 및 다이에 정제가 부착되는 것을 방지하는데 도움을 준다. 또한, 스테아르산마그네슘은 호퍼 내에서와 다이로의 분말의 이동을 조력한다. 이는 입도 범위가 450 내지 550 마이크로미터이고, 밀도 범위가 1.00 내지 1.80 g/mL이다. 이는 안정하고, 정제화 믹스 내에서 중합되지 않는다. 바람직한 윤활제인 스테아르산마그네슘은 또한 제제에도 사용된다. 바람직하게는, 윤활제는 정제 제제 중에 약 0.25 중량% 내지 약 6 중량%의 양으로 존재하고; 또한, 바람직하게는 약 0.5 중량% 내지 약 4 중량%; 가장 바람직하게는 약 0.1 중량% 내지 약 2 중량%의 수준으로 존재한다. 다른 가능한 윤활제에는 탈크, 폴리에틸렌 글리콜, 실리카 및 경화 식물성유가 포함된다. 본 발명의 임의의 실시양태에서, 윤활제는 제제에 존재하지 않으며, 제제에 직접 첨가되기보다는 다이 또는 편치에 분무된다.

[0118]

다른 통상적 고체 충전제 또는 담체, 예컨대 옥수수 전분, 인산칼슘, 황산칼슘, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 글리세릴 모노- 및 디스테아레이트, 소르비톨, 만니톨, 젤라틴, 천연 또는 합성 검, 예컨대 카르복시메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 알기네이트, 텍스트란, 아카시아 검, 카라야 검, 로커스트 콩 검, 트라가칸트 등, 희석제, 결합제, 윤활제, 봉해제, 착색제 및 향미제가 임의로 사용될 수 있다.

[0119]

본 발명의 조성물에 임의로 첨가될 수 있는 유용한 부형제의 추가 예는 문헌 [Handbook of pharmaceutical excipients, 3rd edition, Edited by A.H.Kibbe, Published by: American Pharmaceutical Association, Washington DC, ISBN: 0-917330-96-X], 또는 [Handbook of Pharmaceutical Excipients (4<sup>th</sup> edition), Edited by Raymond C Rowe - Publisher: Science and Practice]에 기재되어 있으며, 상기 문헌은 이 거명에 의해 본원에 포함된다.

[0120]

따라서, 제1 실시양태에서, 본 발명은, 건조 중량 기준으로 50 내지 98 중량%, 50 중량% 내지 96 중량%, 60 중량% 내지 98 중량%, 60 중량% 내지 96 중량% 또는 70 내지 98 중량%, 70 중량% 내지 96 중량%, 80 내지 98 중량% 또는 80 내지 96 중량%의 활성 성분을 포함하는 고용량 약물 로딩 제약 조성물에 관한 것이며, 여기서 활성 성분은 DPP-IV 억제제 (바람직하게는, 빌다글립틴) 및 메트포민, 또는 각각의 경우에 이들의 제약상 허용되는 염으로 이루어진다.

[0121]

제2 실시양태에서, 본 발명은, 건조 중량 기준으로 50 내지 98 중량%, 50 중량% 내지 96 중량%, 60 중량% 내지 98 중량%, 60 중량% 내지 96 중량% 또는 70 내지 98 중량%, 70 중량% 내지 96 중량%, 바람직하게는 80 내지 98 중량% 또는 80 내지 96 중량%의 활성 성분을 포함하는, 고용량 약물 로딩 정제 또는 직접 압축된 정제에 관한 것이며, 여기서 활성 성분은 DPP-IV 억제제 (바람직하게는, 빌다글립틴) 및 메트포민, 또는 각각의 경우에 이들의 제약상 허용되는 염으로 이루어진다.

- [0122] 상기 기재된 조성물 또는 정제에서, 메트포민은 과립의 형태이다.
- [0123] 상기 기재된 조성물 또는 정제에서, 메트포민은 과립의 형태이고, 이 과립은 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 함유한다.
- [0124] 상기 기재된 조성물 또는 정제에서, 메트포민은 과립의 형태이고, 이 과립은 결합제를 함유한다.
- [0125] 상기 기재된 조성물 또는 정제에서, 메트포민은 1 내지 25%의 결합제 (건조 중량 기준으로 과립의 중량의 1 내지 25%)를 포함하는 과립의 형태이다.
- [0126] 본원에 기재된 바와 같은 정제는 메트포민 과립을 빌다글립틴 및 임의로 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제와 함께 직접 압축하여 수득된다.
- [0127] 상기 기재된 조성물 또는 정제는 건조 중량 기준으로 1 내지 25 중량%, 바람직하게는 1 내지 20 중량%, 바람직하게는 1 내지 12 중량%, 2.9 내지 11 중량% 또는 6.5 내지 9.5 중량% 또는 7.5 내지 17.5 중량% 또는 12.5 내지 17.5 중량%의 제약상 허용되는 결합제를 포함한다.
- [0128] 상기 기재된 조성물 또는 정제는 1종 이상의 추가 제약상 허용되는 부형제를 포함하고, 상기 부형제는 조성물 또는 정제의, 바람직하게는 0.1 중량% 내지 5 중량%, 0.1 중량% 내지 2 중량% 또는 0.1 중량% 내지 1.5 중량%인 윤활제이거나, 조성물 또는 정제의 0.1 중량% 내지 1 중량%인 윤활제이다. 상기 기재된 제약 조성물 또는 정제에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘이다.
- [0129] 본원에 기재된 제약 조성물 또는 정제에서, 결합제는 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대, 미세결정질 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록실에틸 셀룰로스 및 히드록실프로필메틸 셀룰로스; 수크로스; 텍스트로스; 옥수수 시럽; 다당류; 및 젤라틴으로부터 선택된다.
- [0130] 본원에 기재된 제약 조성물 또는 정제에서, 결합제는 셀룰로스 및 그의 유도체 (바람직하게는, 히드록시프로필 셀룰로스 (HPC))로부터 선택된다.
- [0131] 본원에 기재된 비율은 DPP-IV 억제제, 메트포민 및 부형제 (예컨대, 결합제)에 대한 건조 중량 기준으로 획득하였다.
- [0132] 본원에 기재된 제약 조성물은 단위 투여형의 형태이다. 상기 단위 투여형은 임의의 종류의 제약 투여 형태, 예컨대 캡슐제, 정제 (바람직하게는 직접 압축된 정제), 과립제, 씹을 수 있는 정제 등이다.
- [0133] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 활성 성분으로서
- [0134] i) 0.5 내지 35% 또는 1.5 내지 35%, 바람직하게는 0.5 내지 20% 또는 1.5 내지 20%의 DPP-IV 억제제, 바람직하게는 빌다글립틴 또는 그의 제약상 허용되는 염,
- [0135] ii) 65 내지 98.5%, 바람직하게는 80 내지 98.5%의 메트포민 또는 그의 제약상 허용되는 염
- [0136] 을 포함하며, 여기서 메트포민은 1 내지 25%의 결합제 (건조 중량 기준으로 과립 중량의 1 내지 25%)를 포함하는 과립의 형태인 정제 또는 제약 조성물, 또는 활성 성분으로서
- [0137] i) 0.5 내지 35% 또는 1.5 내지 35%, 바람직하게는 0.5 내지 20% 또는 1.5 내지 20%의 DPP-IV 억제제, 바람직하게는 빌다글립틴 또는 그의 제약상 허용되는 염,
- [0138] ii) 65 내지 98.5%, 바람직하게는 80 내지 98.5%의 메트포민 또는 그의 제약상 허용되는 염
- [0139] 을 포함하며, 여기서 메트포민은 1 내지 25%의 결합제 (건조 중량 기준으로 과립 중량의 1 내지 25%)를 포함하는 과립의 형태인 본원에 기재된 고용량 로딩 정제 또는 고용량 약물 로딩 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0140] 본원에 기재된 정제 또는 제약 조성물에서, 과립은 건조 중량 기준으로 1 내지 20 중량%, 바람직하게는 3 내지 13 중량%, 4.9 내지 12 중량% 또는 7.5 내지 10.5 중량% 또는 7.5 내지 17.5 중량% 또는 12.5 내지 17.5 중량%의 제약상 허용되는 결합제를 포함한다.
- [0141] 본원에 기재된 정제 또는 제약 조성물에서, 결합제는 전분; 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대, 미세결정질 셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록실에틸 셀룰로스 및 히드록실프로필메틸 셀룰로스; 수크로스; 텍스트로스; 옥수수 시럽; 다당류; 및 젤라틴으로부터 선택된다.
- [0142] 본원에 기재된 정제 또는 제약 조성물에서, 결합제는 셀룰로스 및 그의 유도체 (바람직하게는, 히드록시프로필

셀룰로스 (HPC))로부터 선택된다.

- [0143] 본원에 청구된 조성물 및 정제는, 바람직하게는 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 함유한다.
- [0144] 1종 이상 (예컨대, 1, 2, 3 또는 4)의 통상적인 제약상 허용되는 추가 부형제, 예컨대 본원에 기재된 통상적인 결합제, 희석제, 붕해제, 고체 충전제 또는 담체는 본원에 기재된 제제에 임의로 첨가될 수 있다. 바람직하게는, 제제는 건조 중량 기준으로 25 중량% 또는 20 중량%, 또는 바람직하게는 17.5 또는 15 중량% 또는 11 중량%를 초과하는 결합제를 비롯한 제약상 허용되는 부형제를 함유하지 않는다.
- [0145] 본원에 기재된 정제 또는 제약 조성물은 건조 중량 기준으로 제약상 허용되는 결합제를 1 내지 12 중량%, 바람직하게는 2.9 내지 11 중량% 또는 6.5 내지 9.5 중량% 또는 7.5 내지 17.5 중량% 또는 12.5 내지 17.5 중량% 포함하고, 임의로 건조 중량 기준으로 제약상 허용되는 추가 부형제 (1, 2 또는 그 이상)를 0.1 내지 10 중량%, 예컨대 조성물/정제의 0.1 중량% 내지 2 중량%의 윤활제 (예컨대, 스테아르산마그네슘)를 포함한다. 바람직하게는, 과립이 건조 중량 기준으로 제약상 허용되는 결합제를 3 내지 13 중량%, 4.9 내지 12 중량% 또는 7.5 내지 10.5 중량%, 또는 7.5 내지 17.5 중량% 또는 12.5 내지 17.5 중량% 포함한다.
- [0146] 본원에 기재된 정제 또는 제약 조성물은 건조 중량 기준으로 활성 성분 (바람직하게는 빌다글립틴 및 메트포민, 또는 각각의 경우에 이들의 제약상 허용되는 염으로 이루어짐)을 50 내지 98 중량%, 70 내지 98 중량%, 또는 바람직하게는 80 내지 98 중량% 또는 80 내지 96 중량% 포함한다.
- [0147] 본원에 기재된 정제 또는 제약 조성물은 1종 이상의 제약상 허용되는 추가 부형제를 포함한다.
- [0148] 본원에 기재된 정제 또는 제약 조성물에서, 제약상 허용되는 추가 부형제는 충전제, 결합제 또는 희석제, 윤활제, 붕해제 및 활택제일 수 있다. 마감처리된 정제에 물리적 특성을 부여하는 기타 부형제로는 착색제, 및 씹을 수 있는 정제의 경우에 향미제가 있다.
- [0149] 본원에 기재된 정제 또는 제약 조성물은, 1종 이상의 제약상 허용되는 추가 부형제 (윤활제임)를 바람직하게는 조성물의 0.1 중량% 내지 5 중량% 또는 0.1 중량% 내지 2 중량%, 가장 바람직하게는 조성물/정제의 0.5 중량% 내지 1.5 중량% 포함한다.
- [0150] 본원에 기재된 정제 또는 제약 조성물은 0.1 내지 5%, 바람직하게는 0.1 내지 2% 또는 0.5 내지 1.5%의 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0151] 본원에 기재된 정제 또는 제약 조성물에서, 윤활제는 스테아르산마그네슘이다.
- [0152] 본원에 기재된 정제 또는 제약 조성물에서, 메트포민 과립은 결합제와 함께 습식 또는 용융 과립화에 의해 제조된다.
- [0153] 본원에 기재된 정제 또는 제약 조성물에서, 메트포민 과립은 물, 또는 유기 용매 (예컨대, 에탄올, 이소프로판올, 에틸 아세테이트, 글리코푸롤, 프로필렌 글리콜)로부터 선택된 용매와 함께 습식 과립화에 의해 제조된다.
- [0154] 본원에 기재된 정제 또는 제약 조성물에서, 메트포민 과립은 용융 과립화에 의해 제조된다. 용융 과립화 공정은 문헌 ["Hot-melt extrusion Technique": A Review; Iranian Journal of Pharmaceutical Research (2004) 3: 3-16; Rina Chokshi et al.], 또는 [Joerg Breitenbach "Melt extrusion: from process to drug delivery technology": European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 54 (2002) 107-117]로부터의 리뷰 논문과 같은 다수의 간행물에 기재되어 있으며, 둘 모두 이 거명에 의해 본원에 포함된다.
- [0155] 본원에 기재된 정제 또는 제약 조성물에서, 빌다글립틴은 약물 물질의 형태로 존재한다.
- [0156] 본원에 기재된 정제 또는 제제에서, DPP-IV 억제제, 바람직하게는 빌다글립틴은 활성 성분 즉, DPP-IV 억제제 + 메트포민의 0.5 내지 35% 또는 1.5 내지 35%이다.
- [0157] 본원에 기재된 정제 또는 제약 조성물에서, 빌다글립틴은 입자의 형태로 존재하고, 여기서 40% 이상, 바람직하게는 60% 이상, 가장 바람직하게는 80% 이상, 보다 더 바람직하게는 90% 이상의 빌다글립틴은 250  $\mu\text{m}$  미만, 바람직하게는 10 내지 250  $\mu\text{m}$ 의 입도 분포를 갖거나, 또는 입도 분포의 25% 이상 또는 35% 이상이 50 내지 150  $\mu\text{m}$ 이다.
- [0158] 본원에 기재된 정제 또는 제약 조성물에서, 빌다글립틴은 입자의 형태로 존재한다.
- [0159] 본원에 기재된 정제 또는 제약 조성물에서, 빌다글립틴 입자는 용매 과립화에 의해 제조된다.

- [0160] 본원에 기재된 정제 또는 제약 조성물에서, 과립화 공정에 사용되는 용매는, 바람직하게는 에탄올, 이소프로판올, 에틸 아세테이트, 글리코푸롤 또는 프로필렌 글리콜로부터 선택된다.
- [0161] 본원에 기재된 제약 조성물은 캡슐 내에 함유되거나, 정제, 바람직하게는 압축 정제 또는 직접 압축 정제의 형태이다. 추가로, 정제를 필름 코팅, 예를 들어 오파드라이 프리믹스(Opadry premix)로 필름 코팅할 수 있다.
- [0162] 본원에 기재된 제약 조성물에서, 제제는 이중층 또는 삼중층 정제의 층 형태 중 하나이다. 본 발명에 따른 바람직한 이중층 정제는, 본 발명의 제제를 포함하는 제1 층과, 추가로 제2 층으로서의 메트포민 또는 글리타존 (예컨대, 피오글리타존 또는 로지글리타존, 또는 임의의 경우 그의 제약 염)을 함유할 것이다.
- [0163] 본 발명에 따른 제제는 추가 활성 성분인 글리타존 (예컨대, 피오글리타존 또는 로지글리타존), 또는 인슐린 분비촉진제, 예컨대 술폰닐우레아 (예를 들어, 글리피지드(Glipizide), 글리부리드 및 아마릴(Amaryl)); 인슐린 자극 술폰닐우레아 수용체 리간드, 예컨대 메글리티니드 (예를 들어, 나테글리니드 및 레파글리니드)를 포함한다. 글리타존 또는 술폰닐우레아는 메트포민 과립에 포함되거나 (메트포민 + 결합제 + 글리타존 또는 메트포민 + 결합제 + 술폰닐우레아), 또는 LAF237 약물 물질과 함께 포함될 수 있다.
- [0164] 이중층 또는 삼중층 정제에서, 본 발명에 따른 제제는 1개의 층을 이루고, 글리타존 (예컨대, 피오글리타존, 로지글리타존) 또는 술폰닐우레아는 제2 층 내에 존재한다.
- [0165] 통상적인 제약상 허용되는 추가 부형제 (1종 이상, 예컨대 1, 2, 3 또는 4종의 부형제), 예컨대 본원에 기재된 통상적인 희석제, 붕해제, 고체 충전제 또는 담체는 본원에 기재된 제제에 임의로 첨가될 수 있다. 바람직하게는, 제제가 건조 중량 기준으로 25 중량%, 20 중량%, 17.5 또는 13 중량%를 초과하는 결합제 (즉, 메트포민 과립 중에 존재하는 결합제)를 비롯한 제약상 허용되는 부형제를 함유하지 않는다.
- [0166] 가장 바람직하게는, 제약 조성물이 0.1 내지 5%, 바람직하게는 0.5 내지 3% 또는 0.5 내지 1.5%의 제약상 허용되는 윤활제, 바람직하게는 스테아르산마그네슘을 포함한다.
- [0167] 상기 조성물은 미세결정질 셀룰로스, 예컨대 아비셀 PH 102 및 락토스로부터 선택된 1 또는 2종의 희석제를 포함한다.
- [0168] 본 출원에서, 제약상 허용되는 붕해제에 대한 언급은 1종 이상의 붕해제를 의미하며, 예컨대 2종 또는 3종의 붕해제의 혼합물 또한 포함된다.
- [0169] 본 출원에서, 제약상 허용되는 윤활제에 대한 언급은 1종 이상의 윤활제를 의미하며, 예컨대 2종 또는 3종의 윤활제의 혼합물 또한 포함된다.
- [0170] 바람직한 DPP-IV 억제제는 LAF237이고, 바람직한 희석제는 미세결정질 셀룰로스 또는 락토스, 또는 바람직하게는 미세결정질 셀룰로스와 락토스의 조합물이고, 바람직한 붕해제는 나트륨 전분 글리콜레이트이고, 바람직한 결합제는 셀룰로스 유형 결합제 (셀룰로스 및 그의 유도체), 예컨대 HPC이고, 바람직한 윤활제는 스테아르산마그네슘이다.
- [0171] 상기 제제는 제약 정제 (예컨대, 압축 정제 또는 직접 압축 정제), 캡슐릿제 또는 캡슐제 제조에 특히 적합하고, 당업계에서 통상적으로 필요한 물리적 기술을 갖는 자에 의해 요구되는 필수적인 물리적 특성, 용해 및 약물 방출 프로파일을 제공한다. 따라서, 추가의 실시양태에서, 본 발명은 제약 정제, 캡슐릿제 또는 캡슐제를 제조하기 위한, 특히 과립화, 직접 압축 및 건식 과립화 (슬러깅 또는 롤러 치밀화)를 위한, 임의의 상기 제제의 용도에 관한 것이다.
- [0172] 또한, 상기 제제는 정제 (특히, 압축 정제 또는 직접 압축 정제)의 제조에 특히 유용하다.
- [0173] 특히 상기 제제로 수득한 정제는 매우 낮은 파쇄성 문제, 매우 우수한 파괴 강도, 개선된 제조 강인성, 최적 정제 두께 대 정제 중량 비율 (직접 압축 정제), 제제, 특히 직접 압축 정제에서의 보다 낮은 수분, 1988년도 영국 약전 (우수한 분산 품질)에 따른 우수한 분산 붕해 시간 DT를 가진다.
- [0174] 본 발명은 블렌딩, 과립화 및 압축을 포함한다. 부형제 등급의 선택은 분말 혼합물의 균질성 및 활성 성분의 내용물 균일성을 허용하는 범위 내에서 유지되는 입도를 고려한다. 이는 압축 동안 호퍼에서의 분말의 분리를 방지한다. 본 발명의 제제를 사용하는 것의 이점은 그것이 분말 블렌드의 압축성, 점착성 및 유동성을 부여한다는 것이다. 또한, 압축은 경쟁력있는 단위 생산 단가, 저장 수명을 제공하고, 열 및 습기를 제거하고, 우수한 입자의 분리, 물리적 안정성을 허용하고, 입도 균일성을 보장한다는 것이다.

- [0175] 또한, 청구하는 조성물의 기재된 이점은, 예컨대 롤러 치밀화 또는 습식 과립화, 압축 및 직접 압축 또는 캡슐 충전에 매우 유용하다.
- [0176] 본원에 기재된 제약 조성물의 개발에 있어서, 본 출원인은 압축 정제, 특히 직접 압축 정제가
- [0177] i) DPP-IV 억제제를 포함하는 입자의 입도 분포가 250  $\mu\text{m}$  미만, 바람직하게는 10 내지 250  $\mu\text{m}$ 이고/이거나,
- [0178] ii) 정제의 수분 함량이 25°C 및 60% 실내 습도 (RH)에서 1주 후에 10% 미만
- [0179] 인 경우에 특히 유리하다는 것을 발견하였다.
- [0180] 따라서, 추가 실시양태 (a)에서, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 제약 제제 또는 압축 정제에 관한 것으로, 여기서 분산물은 유리 형태 또는 산 부가염 형태의 DPP-IV 억제제, 바람직하게는 LAF237을 포함하는 입자를 함유하고, 정제 중 60%, 바람직하게는 80%, 가장 바람직하게는 90% 이상의 입도 분포가 250  $\mu\text{m}$  미만 또는 바람직하게는 10 내지 250  $\mu\text{m}$ 이다.
- [0181] 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 제약 제제 또는 압축 정제에 관한 것으로, 여기서 분산물은 유리 형태 또는 산 부가염 형태의 DPP-IV 억제제, 바람직하게는 LAF237을 포함하는 입자를 함유하고, 정제 중 60%, 바람직하게는 80%, 가장 바람직하게는 90% 이상의 입도 분포가 10  $\mu\text{m}$  초과이다.
- [0182] 용어 "여기서, 메트포민이 과립의 형태이다"는 DPP-IV 억제제가 메트포민을 함유하는 과립 내에 존재하지 않음을 의미한다.
- [0183] 용어 "여기서, 60%, 바람직하게는 80%, 가장 바람직하게는 90% 이상"은 60% 이상, 바람직하게는 80% 이상, 가장 바람직하게는 90% 이상을 의미한다.
- [0184] 용어 "여기서, 25%, 바람직하게는 35%, 가장 바람직하게는 45% 이상"은 25% 이상, 바람직하게는 35% 이상, 가장 바람직하게는 45% 이상을 의미한다.
- [0185] 특히, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 제약 제제 또는 압축 정제에 관한 것으로, 여기서 분산물은 유리 형태 또는 산 부가염 형태의 DPP-IV 억제제, 바람직하게는 LAF237을 포함하는 입자를 함유하고, 정제 중 25%, 바람직하게는 35%, 가장 바람직하게는 45% 이상의 입도 분포가 50 내지 150  $\mu\text{m}$ 이다.
- [0186] 제2 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 제약 제제 또는 압축 정제에 관한 것으로, 여기서 분산물은 유리 형태 또는 산 부가염 형태의 DPP-IV 억제제, 바람직하게는 LAF237을 포함하는 입자를 함유하고,
- [0187] i) 정제 중 60%, 바람직하게는 80%, 가장 바람직하게는 90% 이상의 입도 분포가 250  $\mu\text{m}$  미만, 바람직하게는 10 내지 250  $\mu\text{m}$ 이고,
- [0188] ii) 정제의 수분 함량이 25°C 및 60% RH에서 1주 후에 10% 미만이다.
- [0189] 바람직하게는, 본 발명은 본원에 기재된 바와 같은 제약 제제 또는 압축 정제에 관한 것으로, 여기서 분산물은 유리 형태 또는 산 부가염 형태의 DPP-IV 억제제, 바람직하게는 LAF237을 포함하는 입자를 함유하고,
- [0190] i) 정제 중 25%, 바람직하게는 35%, 가장 바람직하게는 45% 이상의 입도 분포가 50 내지 150  $\mu\text{m}$ 이고,
- [0191] ii) 정제의 수분 함량이 25°C 및 60% RH에서 1주 후에 10% 미만이고, 바람직하게는 정제의 수분 함량이 25°C 및 60% RH에서 1주 후에 5% 미만이다.
- [0192] 바람직하게는, DPP-IV 입자, 특히 LAF237 입자는 70% 초과 DPP-IV 억제제, 가장 바람직하게는 90% 또는 95% 초과, 보다 더 바람직하게는 98% 초과 DPP-IV 억제제를 포함한다.
- [0193] 바람직하게는, LAF237 입자는 70% 초과 LAF237, 가장 바람직하게는 90% 또는 95% 초과, 보다 더 바람직하게는 98% 초과 LAF237을 포함한다.
- [0194] DPP-IV 억제제, 특히 LAF237의 선택된 입도 분포가 정제의 최선의 치밀성을 제공하는데 특히 중요하다는 것이 밝혀졌다.
- [0195] 적합한 입도 분포를 갖는 바람직한 부형제는, 예컨대 문헌 [Handbook of Pharmaceutical Excipients (4<sup>th</sup> edition), Edited by Raymond C Rowe - Publisher: Science and Practice]으로부터 채택될 수 있다.
- [0196] 약물의 입도, 예컨대 LAF237 입도는 결정화, 건조 및/또는 밀링/시빙 (sieving)에 의해 조절된다 (비제한적 예

가 하기에 기재됨). 또한, 입도는 롤러 치밀화 및 밀링/시빙을 이용하여 세분될 수도 있다. 알맞은 입도의 생산은 잘 공지되어 있고, 당업계에, 예컨대 문헌 [Pharmaceutical dosage forms: volume 2, 2nd edition, Ed.: H.A.Lieberman, L.Lachman, J.B.Schwartz (Chapter 3: SIZE REDUCTION)]에 기재되어 있다.

[0197] 또한, 적합한 LAF237 입도를 획득하기 위한 공정이, 거명에 의해 본원에 포함된 특허 출원 WO 2005/067976에 기재되어 있다.

[0198] 다중 입도가 연구되었고, 본원에 기재된 특정 크기 범위가 치밀화에 대해 우수한 결과를 제공한다는 것이 밝혀졌다.

[0199] **분석적 시빙에 의한 입도 분포 추정:** 입도 분포는 당업자에게 잘 공지된 절차인 시브 분석, 광자 상관 분광법 또는 레이저 회절법 (국제 표준 ISO 13320-1), 또는 전기적 감응법, 광 차단, 침전 또는 현미경 검경을 사용하여 측정된다. 시빙은 입도 분포에 의해 분말을 분류하는 가장 오래된 방법 중 하나이다. 이러한 방법은 잘 공지되어 있고, 당업계, 예컨대 입도의 분석 화학 교본 또는 미국 식약청 (FDA) 시행 기준을 기재한 미국 약전 (USP) 간행물 USP-NF [2004 - Chapter 786 -(The United States Pharmacopeial Convention, Inc., Rockville, MD)]에 기재되어 있다. 사용되는 기술, 예컨대 문헌 [Pharmaceutical dosage forms: Volume 2, 2nd edition, Ed.: H.A.Lieberman, L.Lachman, J.B.Schwartz]에 기재된 기술은 좋은 예이다. 또한, 상기 문헌은 추가 방법 (전기적 감응법, 광 차단, 공기 침투, 기체 또는 액체 중의 침전)을 언급하고 있다 (페이지 187).

[0200] 입도의 에어 젯 시브 측정에서, 공기를 회전 슬릿으로부터 시브를 통해 위로 끌어당겨서 시브 상의 물질이 유동화된다. 동시에, 음압을 시브의 바닥에 인가하여 미세 입자를 수집 장치로 수거한다. 크기 분석 및 평균 입도의 측정은 단일 시브를 연속적으로 사용하여 크기 분포의 미세한 말단으로부터 입자를 제거함으로써 수행된다. 또한, 이에 관해 더욱 상세하게는 문헌 ["Particle Size Measurement", 5th Ed., p 178, vol. 1; T. Allen, Chapman & Hall, London, UK, 1997]을 참조한다. 따라서, 당업자에게 이러한 크기 측정은 통상적인 것이다.

[0201] 정제의 수분 함량은 당업자에게 잘 공지된 방법인 건조시 손실 방법 또는 카를-피셔(Karl-Fischer) 방법을 사용하여 측정할 수 있다 (예컨대, 수분 함량은 온도기록계에 의한 건조시 손실로 측정할 수 있음). 이러한 방법은 잘 공지되어 있고, 당업계에, 예컨대 입도의 분석 화학 교본 [J.A. Dean, Analytical Chemistry Handbook, Section 19, McGraw-Hill, New York, 1995] 또는 미국 식약청 (FDA) 시행 기준 [2004 - USP - Chapter 921]을 기재한 미국 약전 (USP) 간행물 USP-NF (2004)에 기재되어 있다.

[0202] 본 발명은 특히, 분산성 정제에 대해 본원에 정의된 영국 약전에 따라 메쉬 구경 710  $\mu\text{m}$ 의 시브 스크린을 통해 통과할 수 있는 분산물을 제공하도록 15 내지 50분 또는 20 내지 45분의 기간 내에 물 중에 분산될 수 있는 압축 정제 또는 직접 압축 정제를 제공한다.

[0203] 본 발명에 따른 정제는 물 중에 신속하게 분산가능할 뿐만 아니라, 분산 시간 및 분산 품질 (즉, 710  $\mu\text{m}$  시브를 통한 통과)에 관한 분산성 정제에 대한 영국 약전 (B.P.) 시험을 충족하는, 추가된 이점을 가진다.

[0204] 바람직하게는 본 발명에 따른 정제의 분산 시간은 15분 미만, 더 바람직하게는 12분 미만, 가장 바람직하게는 10분 미만이다.

[0205] 본 발명에 따른 정제의 추가 이점은 상대적으로 미세한 분산물이 형성되기 때문에 정제가 더 짧은 용해 시간을 가질 것이고, 이에 따라 약물이 혈류에 매우 더 빠르게 흡수될 수 있다는 것이다. 추가로, 본 발명에 따른 정제로 얻는 빠른 분산 시간 및 상대적으로 미세한 분산물은 또한 연하용(swallowable) 정제에 대해 유리하다. 따라서, 본 발명에 따른 정제는 물 중의 분산용 및 직접 연하용으로 제공될 수 있다. 팽윤을 목적으로 하는 본 발명에 따른 이들 정제는 바람직하게는 필름 코팅되어 연하를 돕는다.

[0206] 추가 실시양태에서, 본 발명은

[0207] i) 0 내지 45분에 90 내지 99.5%의 LAF237이 방출되고,

[0208] ii) 10 내지 45분에 70 내지 99%의 메트포민이 방출되는

[0209] 제약 제제 또는 압축 정제에 관한 것이다.

[0210] 약물 용해 속도 (방출율 %)를 측정하는 패들(Paddle) 방법은 0.01 N HCl 1000 ml를 사용한다. 이러한 방법은 잘 공지되어 있고, 당업계, 예컨대 입도의 분석 화학 교본 또는 미국 식약청 (FDA) 시행 기준을 기재한 미국 약전 (USP) 간행물 USP-NF [2004 - Chapter 711]에 기재되어 있다.

- [0211] 또한, 본 발명은 DPP-IV 억제제, 바람직하게는 LAF237 또는 그의 제약 염 및 메트포민 또는 그의 제약 염을 포함하는 제약 제제의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0212] i) 메트포민과 결합제를 과립화시키는 단계,
- [0213] ii) 메트포민과 결합제를 함유하는 과립을 건조시키는 단계,
- [0214] iii) DPP-IV 억제제, 바람직하게는 LAF237 약물 물질을, 메트포민과 결합제를 함유하는 과립과 블렌딩하는 단계,
- [0215] iv) 임의로 율활제, 예컨대 스테아르산마그네슘을 단계 iii)에서 수득된 혼합물과 블렌딩하는 단계
- [0216] 를 포함한다.
- [0217] 또한, 본 발명은 DPP-IV 억제제, 바람직하게는 LAF237 또는 그의 제약 염 및 메트포민 또는 그의 제약 염을 포함하는 정제의 제조 방법을 제공하며, 상기 방법은
- [0218] i) 메트포민과 결합제를 과립화시키는 단계,
- [0219] ii) 메트포민과 결합제를 함유하는 과립을 건조시키는 단계,
- [0220] iii) DPP-IV 억제제, 바람직하게는 LAF237 약물 물질을, 메트포민과 결합제를 함유하는 과립과 블렌딩하는 단계,
- [0221] iv) 임의로 율활제, 예컨대 스테아르산마그네슘을 단계 iii)에서 수득된 혼합물과 블렌딩하는 단계,
- [0222] v) 생성된 블렌드를 압축시켜 단위 투여형의 정제를 형성하는 단계
- [0223] 를 포함한다.
- [0224] 생성된 블렌드는 정제화 분말의 형태이고, 정제로 압축될 수 있다.
- [0225] 또한, 건조 후 과립의 최종 수분 수준 (LOD)은 적절한 치밀화 특성과 메트포민 습식 과립의 유동성을 획득하는데 결정적일 수 있다 (LOD가 너무 낮으면 치밀화 특성 및 정제 파쇄성이 빈약하지만, LOD가 과도하게 높으면, 과립화는 유의한 피킹(picking)을 일으킬 것이고/이거나 응집을 형성하기 시작하여 분말 유동성을 제한할 것임). 제안된 표적 LOD는 약 2% (0.5 내지 3.5, 바람직하게는 1.5 내지 2.4%의 범위)이다.
- [0226] 따라서, 바람직한 실시양태에서, 단계 ii) 동안에, 과립이 0.5 내지 3.5%, 바람직하게는 1.5 내지 2.4%의 LOD로 건조된다 (LOD: 건조시 손실 (USP에 정의된 방법)).
- [0227] 바람직하게는, 단계 i)의 과립화는 습식 과립화 또는 용융 과립화이다.
- [0228] 메트포민과 결합제를 용융 과립화 (단계 i))로 과립화하였을 때, 예상치 않은 우수한 결과가 나타났다. 수득된 최종 제제 또는 정제는 본원에 기재된 이점, 예컨대 개선된 경도, 낮은 파쇄성, 우수한 압축성, 용해 및 안정성을 나타낸다.
- [0229] 따라서, 바람직한 국면에서, 메트포민과 결합제를 블렌딩하고, 그 블렌드를 용융 과립화를 위한 압출기를 통해 통과시킨다.
- [0230] 바람직하게는, 상기 압출기는 혼합 대역(zone)에서 140 내지 220℃, 또는 155 내지 205 ℃ 또는 170 내지 190℃로 설정된다.
- [0231] 바람직하게는, 압축 단계 v)는 단계 iii) 또는 iv)로부터 생성된 블렌드를 직접 압축하는 단계이다.
- [0232] 추가 실시양태에서, 상기 방법은
- [0233] - 단계 ii) 종료시 메트포민이 건조 중량 기준으로 1 내지 25 중량% 또는 1 내지 20 중량%, 바람직하게는 1 내지 20 중량%, 가장 바람직하게는 3 내지 13 중량%, 4.9 내지 12 중량% 또는 7.5 내지 10.5 중량% 또는 7.5 내지 17.5 중량% 또는 12.5 내지 17.5 중량%의 제약상 허용되는 결합제를 포함하는 과립의 형태이도록 하는 단계 i),
- [0234] - 1종 이상의 제약상 허용되는 추가 부형제, 예컨대 희석제 또는 봉해제를, 블렌딩할 혼합물에 첨가하는 단계 i) (바람직하게는, 제약상 허용되는 추가 부형제(들)이 건조 중량 기준으로 과립 중량의 25%를 초과하지 않고, 바람직하게는 17.5% 미만 또는 15% 미만이 아님),

- [0235] - 1종 이상의 제약상 허용되는 추가 부형제, 예컨대 회석제 또는 붕해제를, 블렌딩할 혼합물에 첨가하는 단계 iii),
- [0236] - 생성된 압축 코어 (정제)에 적용되는 추가 코팅 단계,
- [0237] - 압축 코어가 정제 코팅 전에 1% 미만, 바람직하게는 0.5% 미만으로 임의로 건조되는 단계
- [0238] 를 포함할 수 있다.
- [0239] 바람직한 DPP-IV 억제제는 LAF237이고, 바람직한 회석제는 미세결정질 셀룰로스 또는 락토스, 또는 바람직하게는 미세결정질 셀룰로스와 락토스의 조합물이고, 바람직한 붕해제는 나트륨 전분 글리콜레이트이며, 바람직한 윤활제는 스테아르산마그네슘이다.
- [0240] 단계 (i) 전에, 시빙 단계가 기본적 덩어리제거(delumping), 즉 임의의 덩어리/케이크를 제거하기 위해 제제에 적용되는 것이 바람직하다. 단계 (iii) 전에, LAF237이 메트포민 과립에 첨가되기 전에, 시빙 단계가 LAF237에 적용되는 것이 바람직하다.
- [0241] 또다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 제약 조성물을 포함하는 캡슐에 관한 것이다.
- [0242] 최종 생성물은 통상적인 정제화 기계 또는 유사한 기계를 사용함으로써 정제, 캡슐제 등의 형태로 제조된다.
- [0243] 본원에 기재된 방법 중 하나에 의해 수득된 정제는 15 kN의 압축력에서 14 kp 내지 30 kp의 경도를 갖고/거나 15 내지 20 kN의 압축력에서 0.5% 내지 0.18%의 파쇄성을 갖는다.
- [0244] 가장 바람직하게는, 본원에 기재된 제제, 압축 정제 또는 방법을 위한 DPP-IV 억제제는 1-(2-[(5-시아노피리딘-2-일)아미노]에틸아미노)아세트-2(S)-시아노-피롤리딘 디히드로클로라이드, (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세트-2-시아노-피롤리딘, L-트레오-이소류실 티아졸리딘, MK-0431, GSK23A, BMS-477118, 3-(아미노메틸)-2-이소부틸-1-옥소-4-페닐-1,2-디히드로-6-이소퀴놀린카르복사미드 및 2-{[3-(아미노메틸)-2-이소부틸-4-페닐-1-옥소-1,2-디히드로-6-이소퀴놀린]옥시}아세트아미드, 및 임의로 그의 제약 염으로부터 선택된다.
- [0245] 가장 바람직하게는, DPP-IV 억제제는 1-[3-히드록시-아다만트-1-일아미노]-아세트]-피롤리딘-2(S)-카르보니트릴 (LAF237 또는 빌다글립틴) 또는 그의 제약 염이다.
- [0246] (S)-1-[(3-히드록시-1-아다만틸)아미노]아세트-2-시아노-피롤리딘 (빌다글립틴)의 투여량은, 바람직하게는 1일 10 내지 150 mg, 가장 바람직하게는 1일 25 내지 150 mg 또는 50 내지 100 mg 또는 25 내지 100 mg이다. 1일 경구 투여량의 바람직한 예는 25, 30, 35, 45, 50, 55, 60, 70, 80, 90 또는 100 mg이다. 활성 성분의 투여는 1일 3회까지, 바람직하게는 1일 1 또는 2회 실시될 수 있다.
- [0247] 삼중 조합물의 형태로 본 발명의 제제에 조합될 수 있는 글리타존은 당업계에서 공지되어 있고, 다수의 간행물에 기재되어 있다.
- [0248] 개발 중인 글리타존으로는 AZ242 (아스트라제네카(AstraZeneca)) 2상; KRP-297 (교린(Kyorin), 머크(Merck)에서 실시권 획득) 1 내지 2상; MCC-555 (미츠비시 케미컬즈(Mitsubishi Chemicals), J&J에서 실시권 획득) 2상; JTT-501 (재팬 타바코(Japan Tobacco), 파마시아(Pharmacia)에서 실시권 획득) 2상이 있다.
- [0249] 글리타존계인 5-{[4-(2-(5-에틸-2-피리딜)에톡시)페닐]-메틸}티아졸리딘-2,4-디온 (피오글리타존, EP 0 193 256 A1), 5-{[4-(2-(메틸-2-피리디닐-아미노)-에톡시)페닐]메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (로지글리타존, EP 0 306 228 A1), 5-{[4-((3,4-디히드로-6-히드록시-2,5,7,8-테트라메틸-2H-1-벤조피란-2-일)메톡시)-페닐]-메틸}티아졸리딘-2,4-디온 (트로글리타존, EP 0 139 421), (S)-((3,4-디히드로-2-(페닐-메틸)-2H-1-벤조피란-6-일)메틸)-티아졸리딘-2,4-디온 (엔글리타존, EP 0 207 605 B1), 5-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)-2-메톡시-N-(4-트리플루오로메틸-벤질)벤즈아미드 (KRP297, JP 10087641-A), 5-[6-(2-플루오로-벤질옥시)나프탈렌-2-일메틸]티아졸리딘-2,4-디온 (MCC555, EP 0 604 983 B1), 5-{[4-(3-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-1-옥스포필)-페닐]-메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (다르글리타존, EP 0 332 332), 5-(2-나프틸술포닐)-티아졸리딘-2,4-디온 (AY-31637, US 4,997,948), 5-{[4-(1-메틸-시클로헥실)메톡시)-페닐]메틸}-티아졸리딘-2,4-디온 (시글리타존, US 4,287,200)은 각각의 경우에 각 물질 다음의 괄호 안에 인용된 문서에, 특히 화합물의 청구 범위에 일반적으로 기재되어 있고, 실시예의 최종 생성물, 최종 생성물의 대상, 제약 제법 및 청구 범위는 상기 공보에 대한 거명에 의해 본원에 포함된다. DRF2189 및 5-{[4-(2-(2,3-디히드로인돌-1-일)에톡시)페닐]메틸}-티아졸리딘-2,4-디온의 제법은 문헌 [B.B. Lohray et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 1619-1630; 페이지 1627 및 1628 상의 실시

에 2d 및 3g]에 기재되어 있다. 5-[3-(4-클로로페닐)]-2-프로피닐]-5-페닐술포닐)-티아졸리딘-2,4-디온, 및 A가 페닐에틸인 본원에 언급된 기타 화합물의 제조는 문헌 [J. Wrobel et al., J. Med. Chem. 1998, 41, 1084-1091]에 기재된 방법에 따라 수행될 수 있다.

[0250] 특히, MCC555는 EP 0 604 983 B1의 40 페이지의 30 내지 45행에 개시된 대로 제제화되고; 엔글리타존은 EP 0 207 605 B1의 6 페이지의 52행 내지 7 페이지의 6행에 개시된 대로, 또는 24 페이지의 실시예 27 또는 28과 유사하게 제제화되고; 다르글리타존 및 5-{4-[2-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴)-에톡시]}벤질}-티아졸리딘-2,4-디온 (BM-13.1246)은 EP 0 332 332 B1의 8 페이지의 42행 내지 54행에 개시된 대로 제제화될 수 있다. AY-31637는 US 4,997,948의 4번째 단락 32행 내지 51행에 개시된 대로 투여될 수 있고, 로지글리타존은 EP 0 306 228 A1의 9 페이지의 32행 내지 40행에 개시된 대로, 바람직하게는 그의 말레에이트 염으로 투여될 수 있다. 로지글리타존은, 예컨대 상표명 아반디아(AVANDIA)(상표명) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 트로글리타존은, 예컨대 상표명 레줄린(Rezulin)(상표명), 프리레이(PRELAY)(상표명), 로모진(ROMOZIN)(상표명) (영국 내) 또는 노스칼(NOSCAL)(상표명) (일본 내) 하에 시판되는 형태로 투여될 수 있다. 피오글리타존은, EP 0 193 256 A1의 실시예 2에 개시된 대로, 바람직하게는 모노히드로클로라이드 염의 형태로 투여될 수 있다. 환자 1인의 필요에 상응하도록 피오글리타존을 예컨대, 상품명 액토스(ACTOS)(상품명) 하에 시판되는 형태로 투여하는 것이 가능하다. 예를 들어, 시글리타존은 US 4,287,200의 실시예 13에 개시된 대로 제제화될 수 있다.

[0251] 예를 들어, 성인 당뇨 환자 (체중: 50 kg)에게 글리타존을 투여하기 위한 1일 투여량은 보통 0.01 내지 1000 mg, 바람직하게는 0.1 내지 500 mg이다. 상기 투여량은 1일 1회 내지 수회로 투여될 수 있다. 특히, 인슐린 증감제(sensitizer)로 피오글리타존 히드로클로라이드를 사용하는 경우, 피오글리타존 히드로클로라이드의 1일 투여량은 보통 7.5 내지 60 mg, 바람직하게는 15 내지 45 mg이다. 인슐린 증감제로 트로글리타존을 사용하는 경우, 트로글리타존의 1일 투여량은 보통 100 내지 1000 mg, 바람직하게는 200 내지 600 mg이다. 인슐린 증감제로 로지글리타존 (또는 그의 말레에이트)를 사용하는 경우, 로지글리타존의 1일 투여량은 보통 1 내지 12 mg, 바람직하게는 2 내지 12 mg이다.

[0252] 상기 글리타존은, 바람직하게는 피오글리타존, 피오글리타존 히드로클로라이드, 트로글리타존 또는 로지글리타존 (또는 그의 말레에이트 염), 특히 바람직하게는 피오글리타존 히드로클로라이드이다.

[0253] 액토스(등록상표) (피오글리타존)의 투여량은 단일 요법에서, 또는 술폰닐우레아, 메트포민 또는 인슐린과의 조합 요법에서 1일 1회 45 mg을 넘어서는 안된다. 메트포민과 조합한 액토스는 초기 용량으로 1일 1회 15 mg 또는 30 mg이 투여될 수 있다. 액토스 요법 시작 시, 투여 중인 메트포민의 투여량은 지속될 수 있다. 액토스와의 조합 요법 동안 저혈당으로 인한 메트포민의 투여량 조절은 필요치 않을 것이다. 액토스는 15 mg, 30 mg 및 45 mg 정제가 이용가능하다.

[0254] 아반디아(등록상표) (로지글리타존)는 4 mg의 시작 용량으로 1일 1회 투여 또는 아침과 저녁의 분할 투여로 투여될 수 있다. 8 내지 12주 치료 이후에 부적절하게 반응하는 환자 (FPG의 감소가 측정됨)를 위해, 단일 요법 또는 메트포민과의 조합 요법에서 1일 8 mg까지 투여량을 증량할 수 있다. 아반디아의 투여량은 단일 투여량 또는 1일 2회 분할 투여량으로, 1일 8 mg을 넘어서는 안된다. 아반디아는 2 mg, 4 mg 및 8 mg 정제가 이용가능하다.

[0255] 메트포민과의 항당뇨요법의 투여량은 메트포민의 1일 최대 권장 용량인 2,000 mg을 넘지 않으면서, 효과와 내약성에 기초하여 개별화해야 한다. 메트포민은 NIDDM을 앓는 환자의 혈당을 낮추기 위해 광범위하게 처방되어 왔으며, 500, 750, 850 및 1000 mg 강도로 시판된다. 그러나, 메트포민은 NIDDM을 앓는 환자의 혈당을 낮추기 위해 널리 처방되어 왔으며, 500, 750, 850 및 1000 mg 농도로 시판된다. 그러나, 메트포민은 단기 작용 약물이므로, 1일 2회 또는 1일 3회 투여 (식사와 함께, 500 내지 850 mg 정제를 1일 2 내지 3회 투여하거나 1000 mg을 1일 2회 투여)가 요구된다. 바람직하게는, 본 발명에 사용된 투여량은 250 내지 2000 mg, 바람직하게는 250 내지 1000 mg이다. 본 발명에 기재된 제약 조성물, 정제 또는 캡슐은 250 mg, 500 mg, 850 mg 또는 1000 mg의 메트포민 또는 그의 제약 염을 포함한다.

[0256] 따라서, 추가 실시양태에서, 본 발명은 활성 성분이

[0257] i) 50 내지 2000 mg의 메트포민, 바람직하게는 250 내지 1000 mg의 메트포민,

[0258] ii) 25 내지 100 mg의 DPP-IV 억제제, 바람직하게는 빌다글립틴

[0259] 으로 이루어진 본 발명의 정제 또는 제제에 관한 것이다.

- [0260] 또한, 본 발명은 활성 성분이
- [0261] i) 50 내지 2000 mg의 메트포민, 바람직하게는 250 내지 1000 mg의 메트포민,
- [0262] ii) 25 내지 100 mg의 DPP-IV 억제제, 바람직하게는 빌다글립틴, 바람직하게는 25 내지 50 mg의 빌다글립틴,
- [0263] 으로 이루어진, 본 발명의 제제를 포함하는 제약 단위 투여형, 바람직하게는 정제 또는 캡슐에 관한 것이다.
- [0264] 또한, 본 발명은 활성 성분이
- [0265] i) 25 mg의 빌다글립틴 및 250 mg의 메트포민, 또는 임의의 경우 이들의 제약 염,
- [0266] ii) 25 mg의 빌다글립틴 및 500 mg의 메트포민, 또는 임의의 경우 이들의 제약 염,
- [0267] iii) 25 mg의 빌다글립틴 및 850 mg의 메트포민, 또는 임의의 경우 이들의 제약 염,
- [0268] iv) 25 mg의 빌다글립틴 및 1000 mg의 메트포민, 또는 임의의 경우 이들의 제약 염,
- [0269] v) 50 mg의 빌다글립틴 및 500 mg의 메트포민, 또는 임의의 경우 이들의 제약 염,
- [0270] vi) 50 mg의 빌다글립틴 및 850 mg의 메트포민, 또는 임의의 경우 이들의 제약 염, 또는
- [0271] vii) 50 mg의 빌다글립틴 및 1000 mg의 메트포민, 또는 임의의 경우 이들의 제약 염
- [0272] 으로 이루어진, 본 발명의 제제를 포함하는 제약 단위 투여형, 바람직하게는 정제 또는 캡슐에 관한 것이다.
- [0273] 또한, 본 발명은,
- [0274] a) 활성 성분이
- [0275] i) 25 mg의 빌다글립틴 및 250 mg의 메트포민, 또는 임의의 경우 이들의 제약 염,
- [0276] ii) 25 mg의 빌다글립틴 및 500 mg의 메트포민, 또는 임의의 경우 이들의 제약 염,
- [0277] iii) 25 mg의 빌다글립틴 및 850 mg의 메트포민, 또는 임의의 경우 이들의 제약 염,
- [0278] iv) 25 mg의 빌다글립틴 및 1000 mg의 메트포민, 또는 임의의 경우 이들의 제약 염,
- [0279] v) 50 mg의 빌다글립틴 및 500 mg의 메트포민, 또는 임의의 경우 이들의 제약 염,
- [0280] vi) 50 mg의 빌다글립틴 및 850 mg의 메트포민, 또는 임의의 경우 이들의 제약 염, 또는
- [0281] vii) 50 mg의 빌다글립틴 및 1000 mg의 메트포민, 또는 임의의 경우 이들의 제약 염
- [0282] 으로 구성되고,
- [0283] b) 메트포민이 1 내지 25%의 결합제 (건조 중량 기준으로 과립 중량의 1 내지 25%), 1 내지 20%의 결합제, 또는 7.5 내지 17.5%의 결합제를 포함하는 과립의 형태이고,
- [0284] c) 조성물 또는 정제가 건조 중량 기준으로 활성 성분을 50 내지 98 중량%, 50 중량% 내지 96 중량%, 60 중량% 내지 98 중량%, 60 중량% 내지 96 중량% 또는 70 내지 98 중량%, 70 중량 내지 96 중량%, 80 내지 98 중량% 또는 80 내지 96 중량% 포함하고,
- [0285] d) 조성물이 임의로 1종 이상의 추가 부형제, 예컨대 0.1% 내지 2%의 스테아르산마그네슘을 포함하는
- [0286] 본 발명의 제제 또는 정제에 관한 것이다.
- [0287] 또한, 본 발명은 활성 성분이
- [0288] i) 50 내지 2000 mg의 메트포민, 바람직하게는 250 내지 1000 mg의 메트포민,
- [0289] ii) 25 내지 100 mg의 DPP-IV 억제제, 바람직하게는 빌다글립틴, 바람직하게는 25 내지 50 mg의 빌다글립틴, 및
- [0290] iii) 2 내지 50 mg의 글리타존, 바람직하게는 2 내지 8 mg의 로지글리타존 또는 15 내지 45 mg의 피오글리타존

- [0291] 으로 이루어진, 본 발명의 정제를 포함하는 제약 단위 투여형, 바람직하게는 정제 또는 캡슐에 관한 것이다.
- [0292] 따라서, 추가의 실시양태에서, 본 발명은
- [0293] - 정제 경도가 60 내지 340 N에 포함되고,
- [0294] - 정제 파쇄성이 0.8% 미만이고,
- [0295] - 정제 두께가 4.5 내지 8.3 mm에 포함되는
- [0296] 본 발명의 정제에 관한 것이다.
- [0297] 따라서, 추가의 실시양태에서, 본 발명은
- [0298] - 정제 경도가 60 내지 340 N에 포함되고,
- [0299] - 정제 파쇄성이 0.8% 미만이고,
- [0300] - 정제 두께가 4.5 내지 8.3 mm에 포함되고,
- [0301] 패들 방법을 이용하여
- [0302] - 70% 이상의 빌다글립틴이 30분 내에 용해되고,
- [0303] - 80% 이상의 메트포민 HCl이 45분 내에 용해되는
- [0304] 본 발명의 정제에 관한 것이다.
- [0305] 추가의 실시양태에서, 본 발명은 메트포민이 그의 HCl 염의 형태인 본 발명의 정제 또는 제제에 관한 것이다.
- [0306] 본원에 기재된 조성물 또는 정제는, 건조 중량 기준으로 활성 성분을 50 내지 98 중량%, 50 중량% 내지 96 중량%, 60 중량% 내지 98 중량%, 60 중량% 내지 96 중량%, 또는 70 내지 98 중량%, 70 중량% 내지 96 중량%, 또는 80 내지 98 중량% 또는 80 내지 96 중량% 포함하며, 여기서 활성 성분은 빌다글립틴 및 메트포민, 또는 각각의 경우에 이들의 제약상 허용되는 염으로 이루어진다.
- [0307] 추가 측면에서, 본 발명은 GLP-1 및/또는 GLP-2 수준에 의해 매개될 수 있는 상기 효과와 관련된 증상의 치료, 진정 또는 항불안 효과의 생성, 수술후 이화작용 변화 및 스트레스에 대한 호르몬 반응의 감쇄, 심근경색증 후 사망률 및 이환율의 감소를 위해, 예컨대 비-인슐린- 의존성 당뇨병, 관절염, 비만증, 동종이식, 칼시토닌-골다공증, 심장부전, 글루코스 대사부전, IGT (글루코스 내성 부전), 신경변성 질환, 예컨대 알츠하이머병 및 파킨슨병을 치료하고, 고지혈증을 조절하거나, 고지혈증 관련 상태를 조절하거나 또는 VLDL, LDL 및 Lp(a) 수준을 낮추고, 심장혈관 또는 신장 질환, 예컨대 당뇨병성 심근병증, 좌심실 또는 우심실 비대, 동맥 및/또는 대혈관 중의 비후성 내측 비대, 장간막 혈관계 비대, 혈관사이 비대, 신경변성 장애 및 인지 장애와 같은 증상을 치료하기 위한 본원에 기재된 제제, 캡슐제, 정제, 압축 정제, 직접 압축 정제의 용도에 관한 것이다.
- [0308] 각각의 경우에, 특히 화합물 청구항, 실시예의 최종 생성물, 최종 생성물의 발명 사항, 분석 및 측정 방법 (예컨대, USP 문헌)에서, 알맞은 입도를 얻는 방법, 제약 제제, 부형제 및 청구의 범위는 본원에 언급된 간행물 또는 특허 출원의 거명에 의해 본원에 포함된다.
- [0309] 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 설명된다.
- [0310] [실시예]
- [0311] **실시예 1: 제조 방법**
- [0312] 보관 과정에서 메트포민 약물 물질의 경화로 인해, 1.68 mm 스크린이 장착된 진동 밀 (프레위트(Frewitt))을 사용한 탈치밀화(decompaction) 과정이 필요하였다. 이어서, 메트포민을 고전단 믹서에서 1 내지 2분 동안 HPC-EXF (EXF: 점도 및 입도에 대한 제조자 (아쿠알론(Aqualon))의 등급 지정, x=매우 미세함. HF=의미는 없으나, 다른 HPC 등급, HF, GF, LF, EF에 비교될 수 있는 점도 지정)와 예비 혼합하였다. 9% HPC 용액 (w/w)을 적당한 과립이 형성될 때까지 (물의 총량 약 7%), 고정된 속도로 (4분) 고전단 과립기 내로 펌핑하였다. 이어서, 과립의 최종 LOD (건조시 손실)가 약 2% (1.5 내지 2.4%)가 되도록 유동층 건조기에서 건조시켰다. 건조된 과립을 피즈밀(Fitzmill) (0.078" 또는 2 mm 스크린이 장착됨) 또는 프레위트 진동기 (1.68 mm 스크린이 장착됨)에 통과시켰다. LAF237 약물 물질을 1 mm 핸드 스크린(hand screen)을 통해 통과시키고, 분쇄된 메트포민 과립과 함께 통 블렌더(bin blender)에서 300 회전 동안 블렌딩하였다. 또한, 스테아르산마그네슘을 1 mm

핸드 스크린에 통과시키고, Met/LAF 혼합물과 함께 60 회전 동안 블렌딩하였다. 이어서, 블렌드를 회전식 정제 프레스 상에서 압축하였다. 압축된 코어를 정제 코팅 전에, 0.5% 미만의 LOD로 건조시켰다. 코팅 공정 동안 약  $5 \text{ mg/cm}^2$  코팅 중량을 적용하였다.

<5:1, 10:1, 20:1 및 40:1 비율의 메트포민:LAF237 코어 배치(batch)를 포함하는 본원에 기재된 제제의 제조 배치에 사용된 공정 파라미터>

제조 공정 단계	공정 파라미터	설정 점 (범위)
예비 혼합	시간	2 분
분쇄	메시 크기	1.68 또는 2.0 mm
과립화 + (메트포민 + 결합제)	물의 양	과립화 양의 7%
	첨가 속도	4 분 (~200 ml/분)
	반죽 시간	물 첨가 후 2 분
	플라우/차퍼 속도	낮게 (설정 1)
혼합 (LAF237 + (메트포민 + 결합제) 과립)	시간 (회전 수)	15 분 (300 회 회전)
시빙	메시 크기	1 mm
최종 혼합 (예를 들어, 임의의 유효성분을 포함하는 최종 블렌드)	시간 (회전 수)	3 분 (60 회 회전)
압축	압축 속도	40 rpm
	압축력	10 – 23 kN

<본원에 기재된 제제 개발을 위해 사용된 제조 장비 설명>

장비	크기/모델	단위 조작
진동기	프레위트	선별/탈치밀화
고전단 믹서	25 리터 콜레트 그렐(Collette Gral)	과립화
순환 건조기	GPCG5 유동층	건조
통상의 해머밀	피츠밀	선별
통 또는 용기 믹서	10 및 25 리터 용기	블렌딩
정제 프레스	마네스티 베타(Manesty Beta)	타정
천공 코팅 팬	컴퓨랩(Compulab)	코팅

<시험한 배치 크기>

조사 배치에 대한 배치 크기는 전형적으로 1.0 kg 미만이었다. 제제 개발 동안, 습식 과립화를 25L 콜레트 그렐 믹서에서 완수하였으며, 배치 크기는 3.0 내지 6.0 kg였다.

<최종 공정의 규모 확대 잠재성 및 강건성에 대한 보고>

메트포민 습식 과립의 제조 및 건조 공정뿐만 아니라, 혼합, 압축 및 코팅에 포함되는 모든 공정은 표준 공정이며, 표준 장비를 사용하였다. FBD (유동층 건조기) 건조 공정은 LOD가 1.5 내지 2.4%일 때 종료되었다.

건조된 과립의 수분 수준이 정제화 특성에 유의한 영향을 미칠 수 있으므로, 모든 과립은, 바람직하게는 KG5 믹서를 사용하여 제조되고, LOD가 약 2% (바람직한 범위는 1.5 내지 2.4%)가 될 때까지 오븐에서 건조되었다.

<제조 방법: 별법>

단계 1: 메트포민 및 HPC를 1700  $\mu\text{m}$  스크린을 통해 시빙하였다. 시빙한 성분을 확산 블랜더에 넣고, 20 rpm에서 200 회전 동안 예비 블렌딩하였다.

단계 2: 블렌드를 180°C (혼합 대역에서)로 설정된 2축 압출기를 통해 통과시켰다 - 용융 과립화.

단계 3: 프레위트를 사용하여 과립을 500  $\mu\text{m}$  스크린을 통해 시빙하였다 (분쇄 단계).

단계 4: LAF237를 500  $\mu\text{m}$  스크린을 통해 시빙하고, 단계 3의 과립과 함께 20 rpm에서 300 회전 동안 블렌딩하였다.

단계 5: 스테아르산마그네슘을 1000  $\mu\text{m}$  스크린을 통해 시빙하고, 20 rpm에서 60 회전 동안 블렌딩하였다.

[0328] 단계 6: 생성된 조성물을 압축하였다.

[0329] 단계 7: 필름 코팅하였다.

[0330] **실시예 1B:** 용융 과립화 공정을 이용한 메트포민 과립의 제법

성분	백분율 (w/w)	정제 당 양 (mg)
내부상		
메트포민 HCl		1000
히드록시프로필 셀룰로오스		99
외부상		
스테아르산마그네슘		11
빌다글립틴		50
합계		1160

[0331]

[0332] 내부상 성분, 즉 메트포민 히드로클로라이드, 및 허큘레스 케미컬 컴퍼니 (Hercules Chemical Co.; 미국 텔라웨어주 윌밍턴 소재)로부터 클루셀(KLUCEL) EXF로 입수가 가능한 히드록시프로필 셀룰로오스를 합하여, 약 200 회전 동안 통 블렌더에서 블렌딩하였다. 블렌드를 2축 압출기의 주입부, 즉 호퍼로 도입하였다. 적합한 2축 압출기는 써모 일렉트론 코퍼레이션(Thermo Electron Corp.; 미국 메사추세츠주 윌샘 소재)으로부터 입수가 가능한 프리즘 (PRISM) 16 mm 제약용 2축 압출기이다.

[0333]

상기 2축 압출기의 끝에 위치한 다이에는 대략 3 mm의 구멍이 있다. 상기 2축 압출기에는 독립적으로 상이한 파라미터를 적용할 수 있는 5개의 개별 배럴 대역 또는 부분이 배열되어 있다. 호퍼에서 시작되어 다이로 이어지는 상기 대역은 각각 40℃, 110℃, 130℃, 170℃ 및 185℃의 온도로 가열되었다. 가열 대역의 온도는 메트포민 히드로클로라이드의 용융 온도 (대략 232℃)를 넘지 않는다. 스크류의 속도는 150 rpm으로 설정되어 있으나, 400 rpm까지 높일 수 있고, 용량 주입 속도는 분당 약 30 내지 45 그램의 재료를 전달하도록 맞춰져 있다. 처리 속도는 4 g/분 내지 80 g/분으로 맞출 수 있다.

[0334]

이어서, 압출기에서 나온 압출물 (즉, 과립)을 약 15 내지 20분 동안 방치하여 실온으로 냉각하였다. 후속적으로, 상기 냉각된 과립을 500 마이크로미터 스크린 (즉, 1 mm 스크린)을 통해 시빙하였다.

[0335]

외부상으로서, 스테아르산마그네슘을 1000 마이크로미터 스크린을 통해 시빙하고, 빌다글립틴 약물 물질을 처음에 500 마이크로미터 스크린을 통해 통과시켰다. 이어서, 적합한 통 블렌더를 사용하여 빌다글립틴을 수득한 과립과 함께 150 또는 300 회전 동안 블렌딩하였다. 스테아르산마그네슘을 생성된 혼합물과 함께 50 또는 70 회전 동안 블렌딩하였다. 생성된 최종 블렌드를 압축력이 6 kN 내지 25 kN인 통상의 회전 정제 프레스 (마네스티 베타 프레스)를 사용하여 정제로 압축하였다. 생성된 정제는 단일체이며 5 kP 내지 35 kP의 경도를 갖는다. 15 kP 내지 35 kP의 경도를 갖는 정제는 500회 낙하 후 1.0% w/w 미만의 허용되는 파쇄성을 나타내었다. 또한, 상기 정제는 37℃, 0.1 N HCl 중에서 디스크로 20분에 해당하는 시간 미만의 붕해 시간을 갖는다.

[0336] **실시예 2:**

[0337] A. 연장된 상용성 시험의 요약

[0338]

50℃/75% (개방)에서 4주 동안, 본원에 기재된 제제와 표준 부형제와의 부형제 상용성 연구를 수행하였다. 상용성 결과에 기초한 데이터는, 본원에 기재된 제제 및 정제가 메트포민 또는 LAF237이 덜 분해되도록함을 나타내었다.

[0339] B. 안정성 프로토콜

[0340]

25℃/60%RH, 30℃/65%RH 및 40℃/75%RH에서, HDPE (고밀도 폴리에틸렌) 병에 건조제와 함께 도입하여 밀봉한 상태와 40℃/75%RH에서 개방되고 건조제도 없는 상태 (개방)에서의 안정성 연구를 수행하였다. 다양한 시점의 안정성 조건은 본원에 기재된 제제 및 정제에 의해 보다 우수한 결과를 나타내었다.

[0341] RH = 상대 습도

[0342] (a)

[0343] [표 i]

조사 제형 안정성 보관 조건

간격	보관 조건			
	25°C/60%RH	30°C/65%RH	40°C/75%RH	40°C/75%RH, 개방
3W				X
6W			X	X
3M	X		X	
6M	X			

[0344]

[0345] (b)

[0346] [표 ii]

용융 과립화 및 저습 계열 안정성 보관 조건

간격	보관 조건			
	25°C/60%RH	30°C/65%RH	40°C/75%RH	40°C/75%RH, 개방
3W				X
6W			X	X
3M	X	[X]	X	
6M	X	[X]		
12M	X	[X]		

[X] = 임의의 시험

[0347]

[0348] 안정성 결과: 본원에 기재된 제제 및 정제로 우수한 안정성이 획득되었다.

[0349] <저습 계열 제제인 Met:LAF 40:1 비율의 안정성>

[0350] (메트포민 직접 압축) (정제로의 직접 압축을 위한 "새로운 등급"으로 판매되는 예비-과립화된 재료) + LAF237 (용매 과립화)로 총 2.9%의 LAF237의 분해가 일어났다 (40°C/75% RH + 6주 폐쇄된 보관 조건).

[0351] (메트포민을 6.6%의 HPC와 함께 습식 과립화) + LAF237 (용매 과립화) (청구된 제제)로 총 0.9%의 LAF237의 분해가 일어났다 (40°C/75% RH + 6주 폐쇄된 보관 조건).

[0352] (메트포민 + LAF237)를 6.6%의 HPC와 공동-과립화하여 총 6.6%의 LAF237의 분해가 일어났다 (40°C/75% RH + 6주 폐쇄된 보관 조건).

[0353] 추가로, 본 출원인은 다수의 다른 제제를 시험하였으며, DPP-IV 억제제 및 메트포민을 포함하고, 고용량 약물 로딩을 갖는 제제 (예컨대, 단위 투여형의 정제)가 더 우수한 안정성 결과를 제공함을 밝혔다 (특히, 결합제가 존재하는 경우, 바람직하게는 HPC가 존재하는 경우).

[0354] C. 용해 속도에 대한 실험 조건

[0355] 채택된 방법은, 다른 pH (0.01 N HCl, pH 4.5 및 pH 6.8 완충액), 및 페들 또는 바스켓 (50 및 100 rpm)에서 메트포민 및 LAF237의 유사한 방출 프로파일을 나타내는 이전의 방법 개발 연구 결과에 기초한 것이다.

[0356] USP 기구: I (바스켓)

[0357] 회전 속도: 100 rpm

[0358] 용해 매질: 0.01 N HCl (탈기함(degassed))

[0359] 부피: 900 ml

[0360] 초기 샘플에 대해서만 용해를 수행하였다 (n=3). 안정성 샘플에 대한 용해는 본원에 기재된 제제 및 정제로 우

수한 결과를 나타내었다. 용해 속도 필요 조건을 충족시켰다.

3. 조성:

모든 투여 농도에 대한 조성의 예를 표 3-1 내지 표 3-6에 열거하였다.

<표 3-1>

250/50 mg Met/LAF 필름 코팅 정제에 대한 5:1 비율의 조성

구성 성분	정제 당 양 (mg)	중량 당 중량 (%)
LAF237	50.0	15.3
메트포민 HCl	250.0	76.3
히드록시프로필 셀룰로오스 (클루셀(등록상표) EXF)	24.7*	7.6
스테아르산마그네슘	2.9	0.9
코어 총 중량	328.0	100.0
필름 코팅		
오파드라이 프리믹스 **	13.1	4.0
정제수, USP	충분량 <sup>a</sup>	
필름 코팅된 정제 총 중량	341.0	
LAF237	50.0	15.24
메트포민 HCl	250.0	76.22
히드록시프로필 셀룰로오스 (클루셀(등록상표) EXF)	24.75*	7.6
스테아르산마그네슘	3.25	0.99
코어 총 중량	328.0	100.0
필름 코팅		
오파드라이 프리믹스 **	12.0	3.53
정제수, USP	충분량 <sup>a</sup>	
필름 코팅된 정제 총 중량	340.0	

<sup>a</sup> 공정 중에 제거됨.

\* 9% (w/w), 메트포민 HCl 과 HPC 의 총량에 기초하여 계산함.

[0365]

<표 3-2>

250/25 mg 및 500/50 mg Met/LAF 필름 코팅 정제에 대한 10:1 비율의 조성				
구성 성분	250/50 mg 정제 당 양 (mg)	250/50 mg 중량 당 중량 (%)	500/50 mg 정제 당 양 (mg)	500/50 mg 중량 당 중량 (%)
LAF237	50.0	8.3	50.0	8.2
메트포민 HCl	250.0	82.7	500.0	82.7
히드록시프로필 셀룰로오스 (클루셀(등록상표) EXF)	24.7*	8.2	49.5*	8.2
스테아르산마그네슘	2.7	0.9	5.4	0.9
코어 총 중량	302.0	100.0	605.0	100.0
필름 코팅				
오파드라이 프리믹스**	12.1	4.0	24.2	4.0
정제수, USP	충분량 <sup>a</sup>		충분량 <sup>a</sup>	
필름 코팅된 정제 총 중량	315.0		629.0	
LAF237	50.0	15.24	50.0	8.25
메트포민 HCl	250.0	76.22	500.0	82.51
히드록시프로필 셀룰로오스 (클루셀(등록상표) EXF)	24.75*	7.55	49.5*	8.17
스테아르산마그네슘	3.25	0.99	6.5	1.07
코어 총 중량	328.0	100.0	606.0	100.0
필름 코팅				
오파드라이 프리믹스**	12	3.52	18	2.89
정제수, USP	충분량 <sup>a</sup>		충분량 <sup>a</sup>	
필름 코팅된 정제 총 중량	340.0		624.0	

<sup>a</sup> 공정 중에 제거됨.

\* 9% (w/w), 메트포민 HCl 과 HPC 의 총량에 기초하여 계산함.

[0366]

[0367]

<표 3-3>

Met/LAF 850/50 mg 필름 코팅 정제에 대한 17:1 비율의 조성		
구성 성분	정제 당 양 (mg)	중량 당 중량 (%)
LAF237	50.0	5.0
메트포민 HCl	850.0	85.6
히드록시프로필 셀룰로오스 (클루셀(등록상표) EXF)	84.1*	8.5
스테아르산마그네슘	8.9	0.9
코어 총 중량	993.0	100.0
필름 코팅		
오파드라이 프리믹스 **	39.7	4.0
정제수, USP	충분량 <sup>a</sup>	
필름 코팅된 정제 총 중량	1033.0	
LAF237	50.0	5.03
메트포민 HCl	850.0	85.51
히드록시프로필 셀룰로오스 (클루셀(등록상표) EXF)	84.15*	8.47
스테아르산마그네슘	8.85	0.99
코어 총 중량	994.0	100.0
필름 코팅		
오파드라이 프리믹스 **	26	
정제수, USP	충분량 <sup>a</sup>	
필름 코팅된 정제 총 중량	1020.0	

<sup>a</sup> 공정 중에 제거됨.

\* 9% (w/w), 메트포민 HCl 과 HPC 의 총량에 기초하여 계산함.

[0368]

[0369]

<표 3-4>

Met/LAF 500/25 mg 및 1000/50 mg 필름 코팅 정제에 대한 20:1 비율의 조성

구성 성분	500/25 mg 정제 당 양 (mg)	500/25 mg 중량 당 중량 (%)	1000/50 mg 정제 당 양 (mg)	1000/50 mg 중량 당 중량 (%)
LAF237	25.0	4.3	50.0	4.3
메트포민 HCl	500.0	86.3	1000.0	86.3
히드록시프로필 셀룰로오스 (클루셀(등록상표) EXF)	49.5*	8.5	98.9*	8.5
스테아르산마그네슘	5.2	0.9	10.4	0.9
코어 총 중량	580.0	100.0	1159.0	100.0
필름 코팅				
오파드라이 프리믹스 **	23.2	4.0	46.4	4.0
정제수, USP	충분량 <sup>a</sup>		충분량 <sup>a</sup>	
필름 코팅된 정제 총 중량	603.0		1206.0	
LAF237	25.0	4.31	50.0	4.31
메트포민 HCl	500.0	86.21	1000.0	86.21
히드록시프로필 셀룰로오스 (클루셀(등록상표) EXF)	49.5*	8.53	99*	8.53
스테아르산마그네슘	5.5	0.95	11	0.95
코어 총 중량	580.0	100.0	1160.0	100.0
필름 코팅				
오파드라이 프리믹스 **	18		28	2.36
정제수, USP	충분량 <sup>a</sup>		충분량 <sup>a</sup>	
필름 코팅된 정제 총 중량	598		1188	

<sup>a</sup> 공정 중에 제거됨.

\* 9% (w/w), 메트포민 HCl 과 HPC 의 총량에 기초하여 계산함.

[0370]

[0371]

<표 3-5>

Met/LAF 850/25 mg 필름 코팅 정제에 대한 34:1 비율의 조성

구성 성분	정제 당 양 (mg)	중량 당 중량 (%)
LAF237	25.0	2.6
메트포민 HCl	850.0	87.8
히드록시프로필 셀룰로오스 (클루셀(등록상표) EXF)	84.1*	8.7
스테아르산마그네슘	8.7	0.9
코어 총 중량	968.0	100.0
필름 코팅		
오파드라이 프리믹스 **	38.7	4.0
정제수, USP	충분량 <sup>a</sup>	
필름 코팅된 정제 총 중량	1006.0	

<sup>a</sup> 공정 중에 제거됨.

\* 9% (w/w), 메트포민 HCl 과 HPC 의 총량에 기초하여 계산함.

[0372]

[0373] <표 3-6>

Met/LAF 1000/25 mg 필름 코팅 정제에 대한 40:1 비율의 조성		
구성 성분	정제 당 양 (mg)	중량 당 중량 (%)
LAF237	25.0	2.2
메트포민 HCl	1000.0	88.2
히드록시프로필 셀룰로오스 (클루셀(등록상표) EXF)	98.9*	8.7
스테아르산마그네슘	10.2	0.9
코어 총 중량	1134.0	100.0
필름 코팅		
오파드라이 프리믹스 **	45.4	4.0
정제수, USP	충분량 <sup>a</sup>	
필름 코팅된 정제 총 중량	1179.0	

<sup>a</sup> 공정 중에 제거됨.

\* 9% (w/w), 메트포민 HCl 과 HPC 의 총량에 기초하여 계산함.

[0374]

[0375] **실시예 4:** 상기 상세한 설명 및 실시예에 따라 제조한 정제는 하기에 따라 시험할 수 있었다.

[0376] <정제 평가 방법>

- [0377] 1. 평균 정제 중량. 20개의 정제를 분석용 저울 상에서 칭량하고, 평균 정제 중량을 계산하였다.
- [0378] 2. 정제 파괴 강도 (킬로 본드(kilo bond)-kp). 정제를 쉘로이니거(Schleuniger) 압쇄 강도 시험기를 사용하여 개별적으로 시험하고, 평균 파괴 강도를 계산하였다.
- [0379] 3. 파쇄성 (손실률 %). 정확하게 칭량한 10개의 정제를 로체 마손도시험기(Roche Friabilator)로 10분 파쇄성을 시험하였다. 정제를 미분제거하고, 다시 칭량하고, 파쇄에 의한 중량 손실을 초기 중량의 백분율로서 계산하였다.
- [0380] 4. 분산 봉해 시간 DT (문헌 [British Pharmacopoeia, 1988, Volume II, page 895 - BP 1988]에 정의된 분산성 정제에 대한 시험). 정제를 상기 정의된 영국 약전 시험 (디스크 없이)에 따라 분산성 정제에 대해 시험하였다. 이는 온도 19 내지 21℃의 물을 사용하였다.
- [0381] 5. 분산 품질. 분산성 정제에 대한 분산 시험의 영국 약전 균일도 [BP 1988 Volume II page 895]에 따라, 2개의 정제를 19 내지 21℃의 물 100 ml에 넣고, 분산시켰다.

[0382] <과립 평가 방법>

- [0383] 1. 건조시 손실 (LOD). 과립의 잔여 습기 함량 (LOD)은 제조자의 절차에 따라 작동되는, 90℃로 설정된 컴퓨터 랙 (Computrac) 습기 분석기를 이용하여 3 내지 4 g의 샘플에 대해 측정할 수 있었다.
- [0384] 2. 중량 중간치 직경 (WMD). 과립의 10 g 샘플을 적합한 펄스에서 2분 동안 선별하고, 제조자 지침에 따라 알렌 브랜들리(Allen Bradley) 음파 선별기에서 선별하였다. 300 μm, 250 μm, 200 μm, 150 μm, 100 μm, 53 μm 및 40 μm의 시브를 사용하였다. WMD를 컴퓨터 프로그램으로 누적 백분율 시브 통과 크기 분포로부터 계산하였다.

[0385] **실시예 5:**

[0386] <개선된 제조 강인성>

[0387] 예비 치밀도 평가는 다양한 제제를 사용하여 카버 (Carver) 프레스 상에서 수행하였다.

[0388] 상기 데이터는 본 출원인의 청구하는 조성물이 상승하는 압력 (압축력) 수준에서 압축 될 시에 잘 적응된 정제 강도를 나타낸다는 것을 입증한다. 특히, 예컨대 본원에 기재된 제제는 우수한 정제 강도와 압축성을 나타내었다. 상승하는 압력 (압축력)에 있어서, 본 출원인이 청구하는 제제 및 선택된 범위는 정제 강도에서 실질적으로 유용한 증가를 나타낸다.

- [0389] 치밀성 연구 (D. Becker, 개인적인 통신)는 상부 및 하부 펀치 둘 모두에 힘 센서와 변위 센서를 갖춘 설치된 코르쉬 싱글 스테이션 프레스(Korsch single station press) 상에서 수행하였다.
- [0390] 이들 데이터는 LAF237 정제가 탁월한 치밀성을 갖는 충분한 충전제를 사용하여 회석되지 않는 경우, 빈약한 정제 경도/압쇄 강도를 가질 가능성이 매우 높다는 것을 분명히 나타낸다. 그러나, 본 출원인의 청구하는 제제 및 선택된 범위는 요구되는 치밀성 (특히, LAF237:메트포민의 비율이 1:5)을 제공하기에 특히 적합하다.
- [0391] 상기 얻어진 결과는, 메트포민 과립이, 예컨대 1 내지 20%, 바람직하게는 3 내지 13%, 3 내지 17.5%의 결합제 (예컨대, HPC)를 함유하는 경우에 용이한 정제 경도가 획득될 수 있음을 증명한다.
- [0392] **실시예 6: 파쇄성**
- [0393] 6개의 상이한 셋팅에서의 마네스티 베타프레스 (Manesty Betapress)로 평가를 수행하였다: 변형률 셋팅 66 내지 90 rpm (63,000 내지 86,000 TPH) 및 강압 7.5 내지 15 kN. 시험에서 250 mg 정제에 대하여는 9 mm 직경, 그리고 310 mg 정제에 대하여는 10 mm 직경의 플랫-페이스드 베벌드-에지(Flat-faced Beveled-edge) 설비를 사용하였다 (다른 직경은 시험 정제의 중량에 따라 사용됨). 파쇄성, 압축 프로파일, 변형률 프로파일 및 중량 변동을 측정하여 결과를 산출하였다. 연구 디자인 및 연구로부터 얻은 파쇄도 결과는 경도 결과에 영향을 주는 변수 (제제 중의 입도 분포, 정제 중량, 정제 두께 및 중량, 정제 중의 수분 함량 등)를 측정하기 위해 사용하였다. 본 출원인의 청구하는 제제 및 선택된 범위는 요구되는 파쇄성을 제공하기에 특히 적합하였다.
- [0394] 예 - 메트포민:LAF237 20:1의 비율을 갖는 정제: 평가 결과, LAF237 + (결합제가 없는 메트포민 과립)을 포함하는 정제는 약 0.8%의 파쇄성을 나타내었고, LAF237 + (12% HPC를 포함하는 메트포민 과립)을 포함하는 정제는 0.2% 미만의 파쇄성을 나타내었다 (15 kN의 압축력에서).
- [0395] **실시예 7: 기계적 응력 (입도 분포)**
- [0396] 원하는 입도 범위의 물질은 임의 형태의 빌다글립틴, 예컨대 무정형 빌다글립틴으로부터 기계적 응력에 의해 제조될 수 있다. 이러한 응력은 충격, 전단력 또는 압축력에 의해 매개될 수 있다. 상업적으로 가장 흔하게 입수가 가능한 제분 기기에서 이러한 원칙들의 조합이 이루어진다. 빌다글립틴에 대해, 기계적 충격 밀 또는 제트 밀을 사용하는 것이 바람직하다. 가장 바람직한 기계적 충격 밀에는 다양한 종류의 비터(beater), 스크린, 라이너(liner) 또는 핀 플레이트(pin plate)가 구비될 수 있다. 본 발명의 방법을 위해, 플레이트 비터 및 슬릿 스크린 5 \* 2.5 cm이 구비된 충격 밀을 사용하는 것이 바람직하다. 충격 속도는 20 내지 100 m/s (선단 속도로서) 사이에서 변하여 임의의 배치 대 배치 변동에 적합화시킬 수 있다. 본 발명의 경우, 약 40 내지 50 m/s의 비터 선단 속도가 사용되었다.