



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2007년10월04일
(11) 등록번호 10-0760430
(24) 등록일자 2007년09월13일

(51) Int. Cl.

A61K 9/22 (2006.01) A61K 47/34 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2004-0117781

(22) 출원일자 2004년12월31일

심사청구일자 2004년12월31일

(65) 공개번호 10-2006-0077812

공개일자 2006년07월05일

(56) 선행기술조사문헌

US 6682759

(뒷면에 계속)

(73) 특허권자

한미약품 주식회사

경기 화성시 팔탄면 하저리 893-5

(72) 발명자

우중수

경기도 수원시 장안구 정자동 914 대월마을
821-105

이흥기

경기도 수원시 권선구 호매실동 삼익2차아파트
202동 604호

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

이현실, 장성구

전체 청구항 수 : 총 19 항

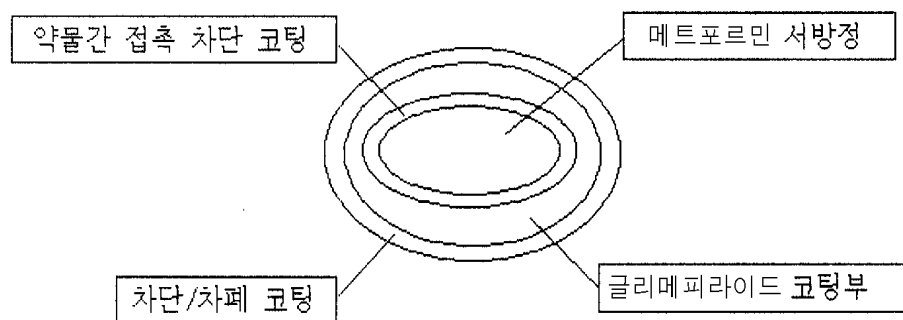
심사관 : 김경미

(54) 당뇨병 치료제의 경구 투여용 서방성 복합 제제 및 이의제조 방법

(57) 요약

본 발명은 인슐린 비의존성 당뇨병 치료에 사용되는 비구아나이드 (biguanide) 계열의 메트포르민 및 설폰닐우레아 (sulfonylurea) 계열의 당뇨병 치료제를 포함하는 경구 투여용 서방성 복합 제제에 관한 것으로, 더욱 상세하게는 약리학적 활성 성분으로서 메트포르민 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 및 서방화 담체로서 폴리에틸렌 옥사이드와 천연 감의 혼합물로 이루어진 친수성 중합체를 포함하는 서방화부; 및 서방화부의 표면에 코팅되고, 약리학적 활성 성분으로서 설폰닐우레아 계열의 당뇨병 치료제인 글리메피라이드를 포함하는 속방출성부를 포함하는 경구 투여용 서방성 복합 제제 및 이의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명에 따른 제제는 경구 투여시에 속방출성부의 당뇨병 치료제의 신속한 방출에 이어 서방화부의 수용해도가 높은 메트포르민의 방출 속도를 지연 조절하여 약물의 일정한 혈중 농도를 유지시킬 수 있으므로 약학적으로 유용하다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

지문혁

경기도 수원시 권선구 고색동 290-60 201호

김영훈

경기도 수원시 장안구 율전동 525-15 304호

(56) 선행기술조사문헌

US 2003/0104062 A1

US 6660300 B1

특허청구의 범위

청구항 1

약리학적 활성 성분으로서 메트포르민 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 및 서방화 담체로서 폴리에틸렌옥사이드와 천연 감의 혼합물로 이루어진 친수성 중합체를 포함하는 서방화부; 서방화부의 표면에 코팅된 내피부; 및 내피부의 표면에 코팅되고, 약리학적 활성 성분으로서 설포닐우레아 계열의 당뇨병 치료제 및 그의 안정화제를 포함하는 속방출성부를 포함하는 경구 투여용 서방성 복합 제제.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

서방화부 및 속방출성부는 전체 제제의 중량을 기준으로 85 내지 99.5 및 0.5 내지 15 중량%의 양으로 포함되는 것을 특징으로 하는 서방성 복합 제제.

청구항 3

삭제

청구항 4

제 1 항에 있어서,

내피부가 전체 제제의 중량을 기준으로 0.5 내지 5 중량%의 양으로 포함되는 것을 특징으로 하는 서방성 복합 제제.

청구항 5

삭제

청구항 6

제 1 항에 있어서,

서방성 복합 제제를 외부의 영향으로부터 보호하기 위한 외피부를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 서방성 복합 제제.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

외피부가 전체 제제에 대하여 0.5 내지 5 중량%의 양으로 포함되는 것을 특징으로 하는 서방성 복합 제제.

청구항 8

제 1 항에 있어서,

메트포르민의 약학적으로 허용가능한 염이 메트포르민 클로라이드, 메트포르민 숙시네이트 또는 메트포르민 푸마레이트인 것을 특징으로 하는 서방성 복합 제제.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

폴리에틸렌옥사이드의 평균 분자량이 100,000 내지 7,000,000 인 것을 특징으로 하는 서방성 복합 제제.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

천연 감이 잔탄 감, 로커스트 빈 감, 구아 감 및 이들의 혼합물로부터 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 서방성 복합 제제.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

메트포르민 1 중량부에 대해 친수성 중합체를 0.01 내지 1 중량부로 포함하는 것을 특징으로 하는 서방성 복합 제제.

청구항 12

제 1 항에 있어서,

서방화부에 약학적으로 허용가능한 첨가제 및 방출 조절제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 서방성 복합 제제.

청구항 13

제 12 항에 있어서,

약학적으로 허용가능한 첨가제가 중성의 희석담체, 결합제, 활택제 또는 이들의 혼합물인 것을 특징으로 하는 서방성 복합 제제.

청구항 14

제 12 항에 있어서,

방출 조절제가 왁스 또는 폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제인 것을 특징으로 하는 서방성 복합 제제.

청구항 15

제 1 항에 있어서,

내피부 형성 물질이 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리메타아크릴레이트, 폴리에틸렌글리콜, 탈크, 이산화티탄 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 서방성 복합 제제.

청구항 16

제 1 항에 있어서,

설포닐우레아 계열의 당뇨병 치료제는 글리메피라이드, 글리부라이드, 글리피자이드 및 글리클라자이드로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 서방성 복합 제제.

청구항 17

제 1 항에 있어서,

안정화제가 항산화제, 무기알칼리화제, 유기알칼리화제 및 염기성 아미노산으로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 서방성 복합 제제.

청구항 18

제 1 항에 있어서,

안정화제를 설포닐우레아 계열의 당뇨병 치료제 1 중량부에 대해 0.01 내지 1 중량부로 포함하는 것을 특징으로 하는 서방성 복합 제제.

청구항 19

제 6 항에 있어서,

외피부 형성 물질이 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리메타아크릴레이트, 폴리에틸렌글리콜,

탈크, 이산화티탄 및 이들의 혼합물로 구성된 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 서방성 복합 제제.

청구항 20

- 1) 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 친수성 서방화 담체를 혼합하여 과립을 형성하는 단계;
- 2) 1)에서 얻은 과립에 1)에서 사용된 것과 동종 또는 이종의 친수성 서방화 담체를 혼합하는 단계;
- 3) 2)에서 얻은 혼합물에 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 첨가하여 서방성 제제를 제조하는 단계;
- 4) 3)에서 제조된 서방성 제제에 유효 약물간의 상호작용을 막기 위해 내피부를 코팅하는 단계; 및
- 5) 4)에서 제조된 내피부 코팅된 서방성 제제를 설포닐우레아 계열의 당뇨병 치료제 및 이의 안정화제를 포함하는 속방출성부로 코팅하는 단계를 포함하는, 제1항의 서방성 복합 제제의 제조 방법.

청구항 21

제 20 항에 있어서,

서방성 복합 제제를 외부의 영향으로부터 보호하기 위해 외피부를 코팅하는 단계를 추가로 포함하는 서방성 복합 제제의 제조방법.

명 세 서

발명의 상세한 설명

발명의 목적

발명이 속하는 기술 및 그 분야의 종래기술

- <10> 본 발명은 인슐린 비의존성 당뇨병 치료에 사용되는 비구아나이드 (biguanide) 계열의 메트포르민 (metformin) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 설포닐우레아 (sulfonyleurea) 계열의 글리메피라이드 (glimepiride)를 함유하는 경구 투여용 서방성 복합 제제에 관한 것이다.
- <11> 비구아나이드계 당뇨병 치료제인 메트포르민은 인슐린-비의존성 진성당뇨병(non-insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM)의 치료에 주로 사용되는 경구용 항과혈당 약물이다.
- <12> 메트포르민의 혈당조절 기전은 인슐린 분비와는 무관하게 작용하며, 예컨대 간에서 포도당 수송체를 활성화시킨다고 알려져 있다. 메트포르민은 당뇨병 환자의 체중 감소를 유도하고, 혈중 중성지방과 저밀도 지단백의 감소 및 고밀도 지단백의 증가 효과를 나타내므로, 인슐린 저항성을 보이는 인슐린 비의존성 당뇨병 환자의 1차 약제로서 사용할 수 있다.
- <13> 현재, 메트포르민은 이의 염산염으로서 글루코파지 (GLUCOPHAGE: 등록상표명, Bristol-Myers Squibb Company)의 정제 형태로 시판되고 있다. 시판되고 있는 글루코파지 정제는 500 mg, 850 mg, 또는 1000 mg의 염산메트포르민을 함유하고 있으며, 그 투여는 효능 및 내성의 양 측면을 고려하여 하루에 2,550 mg의 최대 요구 용량을 초과하지 않는 범위 내에서 이루어지고 있다.
- <14> 메트포르민의 사용과 관련된 부작용은 복용 환자의 20 내지 30 %에서 나타나는 식욕 감퇴, 복부 팽만감, 구역, 설사 등이며, 대부분 일과성으로 복용 후 2 내지 3주가 지나면 소실되는 경우가 많다. 드물게는 피부 발진과 두드러기 등이 생길 수 있다. 이러한 부작용은 최소 및/또는 지속 용량을 감소시키거나 투약 횟수를 줄일 수 있는 서방성 제제를 이용하는 방법에 의해 부분적으로 해결될 수 있다.
- <15> 글리메피라이드는 제2세대 경구용 설포닐우레아의 하나로서 식이요법, 운동요법, 체중 감량 등으로는 조절되지 않는 인슐린 비의존성 당뇨병 환자를 위한 치료제로서 사용된다.
- <16> 글리메피라이드를 포함한 설포닐우레아 계열의 약물은 주로 베타 세포에 작용하여 인슐린 분비를 촉진시키고 장기간 복용시 인슐린 수용체의 수를 증가시켜 혈당의 이용률을 높여 혈당 강하 효과를 가지는 것으로 알려져 있다.
- <17> 글리메피라이드는 아마릴 (AMARYL: 등록상표명, Aventis Pharmaceuticals Inc.)의 정제 형태로 시판되고 있다. 시판되고 있는 아마릴 정제는 1 mg, 2 mg, 또는 4 mg의 글리메피라이드를 함유하고 있으며, 초기 투여 용량은

이전에 인슐린이나 다른 설폰닐우레아계의 약물을 복용하지 않은 인슐린 비의존성 환자의 경우, 보통 아침식사 전에 1일 1회, 글리메피라이드로서 1 mg으로 투약을 시작하며, 필요시 1 내지 2주의 간격을 두고 1 mg씩 증량한다. 또한 이 약의 투여는 권장되는 최대 요구 용량인 하루 8 mg을 초과하지 않는 범위 내에서 이루어지고 있다.

<18> 미국 특허 제 6,031,004호에서는 인슐린 비의존성 당뇨병 치료를 위해 메트포르민의 신규염과 함께 설폰닐우레아계의 글리부라이드 (gliburide), 글리피자이드 (glipizide) 또는 글리메피라이드를 정제화한 것을 개시하고 있으며 이들 메트포르민 신규염과 설폰닐우레아계의 약물은 모두 신속히 방출된다. 국제특허공개 제 WO 00/03742 호에서는 (a) 메트포르민과 글리벤클라마이드 (glibenclamide)의 혼합물의 습식 과립화, (b) 정제 보조제 및 희석제와 과립의 혼합, (c) 혼합물의 정제화, 및 (d) 친수성 셀룰로오스 중합체를 이용한 수득된 정제의 피복 단계를 포함하는, 복합 제제의 제조 방법을 개시하고 있다. 이들 메트포르민과 글리벤클라마이드는 모두 신속히 방출된다.

<19> 그러나, 인슐린 비의존성 당뇨병 치료를 위해 비구아나이드계 및 설폰닐우레아계 약물이 모두 신속히 방출될 경우 약물의 과다방출 (dose dumping)로 인한 문제를 유발할 수 있는 문제점이 있다.

<20> 한편, 미국 특허 제 6,682,759호에서는 히드록시프로필메틸셀룰로스와 폴리에틸렌옥사이드를 사용하여 염산메트포르민을 서방성 정제화한 후, 안정화제의 첨가없이 단순히 히드록시프로필메틸셀룰로스에 분산시킨 글리메피라이드를 염산메트포르민 정제에 분무하여 제조된 복합 제제를 개시하고 있다. 그러나, 이 제제는 메트포르민의 유연물질인 시아노구아니딘 (cyanoguanidine)과 글리메피라이드의 유연물질인 설폰아미드 (sulfonamide)의 증가를 가져와 약물의 유효 농도가 감소하는 단점이 있다.

<21> 따라서, 설폰닐우레아 계열의 당뇨병 치료제의 안정성이 확보되면서 장시간에 걸쳐 균일하게 비구아나이드 계열 약물인 메트포르민의 방출이 이루어져 그 효력이 지속적으로 유지되고, 제조 방법이 용이하여 경제적인, 메트포르민과 설폰닐우레아 계열의 당뇨병 치료제의 경구 투여용 서방성 복합 제제에 대한 요구는 계속되고 있다.

<22> 이에 본 발명자들은 서방화 담체로서 폴리에틸렌옥사이드와 천연 검을 사용하여 메트포르민의 서방정을 제조한 후, 유효 약물간의 상호작용을 막는 내피부 (내부 분리층)을 두고, 안정화제를 포함하는 설폰닐우레아 계열의 당뇨병 치료제 용액을 서방정에 분무한 후, 마지막으로 외부의 영향으로부터 제제를 보호하는 외피부 필름 코팅의 공정으로 서방성 복합 제제를 제조하면 약물의 과다방출을 막고 그 효력이 지속적으로 유지될 수 있음을 확인하고 본 발명을 완성하게 되었다.

발명이 이루고자 하는 기술적 과제

<23> 따라서, 본 발명의 목적은, 약물의 과다방출을 막고 장시간에 걸쳐 균일한 방출 속도를 유지하며 제조 방법이 용이하여 경제적인 메트포르민과 설폰닐우레아 계열의 당뇨병 치료제의 경구 투여용 서방성 복합 제제 및 이의 제조 방법을 제공하는 것이다.

발명의 구성 및 작용

<24> 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명은, 약리학적 활성 성분으로서 메트포르민 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염 및 서방화 담체로서 폴리에틸렌옥사이드와 천연 검의 혼합물로 이루어진 친수성 중합체를 포함하는 서방화부; 및 서방화부의 표면에 코팅되고, 약리학적 활성 성분으로서 설폰닐우레아 계열의 당뇨병 치료제인 글리메피라이드를 포함하는 속방출성부를 포함하는 경구 투여용 서방성 복합 제제 및 이의 제조 방법을 제공한다.

<25> 본 발명의 경구 투여용 서방성 복합 제제의 각 구성 성분들을 더욱 상세히 설명하면 하기와 같다.

<26> 1. 서방화부

<27> 본 발명의 서방화부는 서방화부 활성 성분, 서방화 담체, 약학적으로 허용가능한 첨가제 및 방출 조절제를 포함하고, 전체 제제에 대하여 85 내지 99.5 중량%의 양으로 사용될 수 있다.

<28> (1) 서방화부 활성 성분

<29> 본 발명의 제제에서 서방화부의 활성 성분은 인슐린 비의존성 당뇨병 치료에 사용되는 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로, 예컨대 이의 클로라이드, 숙시네이트 또는 푸마레이트와 같은 약학적으로 허용 가능한 염이 본 발명에서 사용될 수 있다.

- <30> (2) 서방화 담체
- <31> 본 발명에서 사용되는 서방화 담체로는 폴리에틸렌옥사이드 및 천연 검의 혼합물로 이루어진 친수성 중합체를 들 수 있다. 이 중, 폴리에틸렌옥사이드는 평균 분자량이 100,000 내지 7,000,000 인 것 중에서 목적하는 용출률에 따라 적절한 분자량을 갖는 것을 선택하여 사용할 수 있으며, 분자량이 다른 둘 이상의 폴리에틸렌옥사이드를 혼합하여 사용할 수도 있다.
- <32> 또한, 천연 검으로서는 잔탄 검, 로커스트 빈 검 또는 구아 검을 단독으로 사용하거나 둘 이상을 혼합하여 사용할 수도 있다.
- <33> 본 발명에 따라, 서방화 담체는 서방화부의 활성 성분 1 중량부에 대해 0.01 내지 1 중량부, 바람직하게는 0.1 내지 0.95 중량부의 양으로 사용될 수 있다. 또한, 폴리에틸렌옥사이드 및 천연 검의 혼합비율은 중량비로 1 : 0.1 내지 10, 바람직하게는 1 : 0.5 내지 5이다.
- <34> (3) 약학적으로 허용가능한 첨가제
- <35> 본 발명의 서방성 복합 제제는 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함할 수 있으며, 경구 투여용 고형제제에 허용되는 약학적 첨가제로서 중성의 회석담체, 결합제, 활택제 또는 이들의 혼합물을 예시할 수 있다.
- <36> 본 발명에서 사용될 수 있는 중성의 회석담체로는 락토오즈, 텍스트린, 전분, 미세결정성 셀룰로즈, 인산일수소 칼륨, 탄산칼슘, 당류 또는 이산화규소를 들 수 있으며, 그 외에도 경구용 고형 제제의 제형화에 있어 약학적 분야에서 일반적으로 사용되는 것은 모두 사용될 수 있다.
- <37> 본 발명에서 사용될 수 있는 결합제로는 폴리비닐피롤리돈 또는 젤라틴을 들 수 있으며, 그 외에도 경구용 고형 제제의 제형화에 있어 약학적 분야에서 일반적으로 사용되는 것은 모두 사용될 수 있다.
- <38> 본 발명에서 사용될 수 있는 활택제로는 스테아린산의 아연 또는 마그네슘 염을 들 수 있으며, 그 외에도 경구용 고형 제제의 제형화에 있어 약학적 분야에서 일반적으로 사용되는 것은 모두 사용될 수 있다.
- <39> 본 발명에 따라, 약학적으로 허용 가능한 첨가제는 개별적으로 서방화부 활성 성분 1 중량부에 대해 0.0005 내지 0.3 중량부, 바람직하게는 0.001 내지 0.1 중량부의 양으로 사용될 수 있다.
- <40> (4) 방출 조절제
- <41> 본 발명의 서방성 복합 제제에는 활성 성분의 용출을 더욱 조절하기 위한 임의의 성분으로서 서방화 담체가 생체 내에서 겔 물성을 나타내도록 하는데 보조 역할을 하는 선택적 방출 조절제가 추가로 사용될 수 있으며, 그 예로는 왁스, 폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제 등이 있다.
- <42> 본 발명에 따라, 상기 선택적 방출 조절제는 서방화부 활성 성분 1 중량부에 대해 0 내지 0.9 중량부의 양으로 사용되는 것이 바람직하며, 제제의 전체 중량부에 대해서는 0 내지 0.7 중량부의 양으로 사용되는 것이 바람직하다.
- <43> 2. 내피부 (내부 분리층)
- <44> 내피부는 본 발명의 제제에서 서방화부와 속방출성부 활성 성분간의 상호작용을 막아 속방출성부 활성성분의 용출율을 유지하기 위해 서방화부의 표면에 코팅된 내부 분리층으로서 추가로 포함될 수 있으며, 전체 제제에 대하여 0.5 내지 5 중량%로 사용될 수 있다.
- <45> 내피부에 사용될 수 있는 필름 형성 물질 (필름 형성화제 및/또는 피복제)로는 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 셀룰로오스아세테이트프탈레이트, 에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리메타아크릴레이트, 폴리에틸렌글리콜, 탈크, 이산화티탄 또는 이들의 혼합물을 예시할 수 있으며, 그 외에도 경구용 고형제제의 제형화에 있어 약학적 분야에서 일반적으로 사용되는 것은 모두 사용될 수 있다.
- <46> 3. 속방출성부
- <47> 본 발명의 제제에서 속방출성부는 서방화부의 표면에 코팅되거나, 내피부를 추가로 포함하는 경우 내피부의 표면에 코팅되며, 속방출성부 활성 성분, 안정화제 및 필름 형성 물질을 포함하고, 전체 제제에 대하여 0.5 내지 15 중량%의 양으로 사용될 수 있다.
- <48> (1) 속방출성부 활성 성분

<49> 본 발명에 따른 속방출성부의 활성 성분은 설폰닐우레아 계열의 당뇨병 치료제로서 글리메피라이드, 글리부라이드, 글리피자이드, 또는 글리클라자이드 등을 예시할 수 있다.

<50> (2) 안정화제

<51> 본 발명에서는 속방출성부의 설폰닐우레아 계열의 당뇨병 치료제의 안정성 향상의 목적으로 안정화제를 추가로 포함할 수 있으며, 안정화제로는 부틸히드록시아니솔, 부틸히드록시톨루엔 및 토코페롤과 같은 항산화제; 수산화나트륨 및 암모니아와 같은 무기 알칼리화제; 메글루민 (N-methylglucamine), 에탄올아민 및 프로판올아민과 같은 유기 알칼리화제; 또는 아르기닌, 리신 및 히스티딘과 같은 염기성 아미노산 등을 예시할 수 있다. 그 외에도 경구용 고형 제제의 제형화에 있어 약학적 분야에서 일반적으로 사용되는 것은 모두 사용될 수 있다. 본 발명에 따라, 안정화제는 속방출성 활성 성분 1 중량부에 대해 0.01 내지 1 중량부, 바람직하게는 0.1 내지 0.5 중량부의 양으로 사용될 수 있다.

<52> (3) 필름 형성 물질

<53> 본 발명의 제제에서 사용되는 속방출성부의 필름 형성 물질로는 상기 내피부의 필름 형성 물질과 동일한 물질을 사용할 수 있으며, 속방출성 활성 성분 1 중량부에 대해 5 내지 50 중량부, 바람직하게는 10 내지 30 중량부의 양으로 사용될 수 있다.

<54> 4. 외피부

<55> 본 발명에서는 외부의 영향으로부터 본 발명의 복합 제제를 보호하기 위해 필름 코팅부인 외피부를 추가로 포함할 수 있다.

<56> 외피부에 사용될 수 있는 필름 형성 물질 (필름 형성화제 및/또는 피복제)로는 상기 내피부의 필름 형성 물질과 동일한 물질을 사용할 수 있으며, 전체 제제에 대하여 0.5 내지 5 중량%로 사용될 수 있다.

<57> 본 발명의 경구 투여용 서방성 복합 제제는 하기 단계를 포함하는 방법에 의해 제조될 수 있다.

<58> 1) 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 친수성 서방화 담체를 혼합하여 과립을 형성하는 단계;

<59> 2) 1)에서 얻은 과립에 1)에서 사용된 것과 동종 또는 이종의 친수성 서방화 담체를 혼합하는 단계;

<60> 3) 2)에서 얻은 혼합물에 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 첨가하여 서방성 제제를 제조하는 단계;

<61> 4) 3)에서 제조된 서방성 제제에 유효 약물간의 상호작용을 막기 위해 내피부를 코팅하는 단계; 및

<62> 5) 4)에서 제조된 내피부 코팅된 서방성 제제를 설폰닐우레아 계열의 당뇨병 치료제로 코팅하는 단계를 포함한다.

<63> 상기 방법은 또한 외피부 코팅단계를 추가로 포함할 수 있다.

<64> 이하 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

<65> **실시예**

<66> **I. 메트포르민의 서방성 정제의 제조**

<67> **실시예 1**

<68> 제30호 메쉬체를 통과시킨 메트포르민·HCl (화일약품사) 500 g, 폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스 (Polyox: 등록상표명) WSR 응집체, 분자량 5,000,000, 유니온 카바이드 (Union Carbide)사) 80 g 및 잔탄 검 (Cpkelco사) 100 g을 혼합하여 고속 혼합기 (SPG-2, 후지파우달 (Fujipaudal)사)에 넣은 후, 폴리비닐피롤리돈 (콜리돈 (Kollidon: 등록상표명) K-90, BASF사) 20 g을 적당량의 증류수로 녹인 결합액을 넣어 100 내지 1000 rpm으로 3분 동안 혼합하였다. 생성된 과립을 건조시킨 후, 제30호 메쉬체로 체과하고, 여기에 폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제 (콜리돈 (Kollidon: 등록상표명) SR, BASF사) 200 g, 왁스 (콤프리트 (Compritol: 등록상표명) 888ATO, 가테포세 (Gattefosse)사) 80 g 및 이산화규소 10 g을 넣고 30분 동안 혼합하였다. 최종적으로 스테아린산 마그네슘 분말 10 g을 가하여 3분 동안 혼합한 후 통상적인 방법으로 압축하여, 하기 표 1에 제시된 조성을 갖는 정제를 제조하였다.

【표 1】

성분		합량 (중량%)
과립 형성부	메트포르민 · HCl	50
	폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스® WSR 분자량 5,000,000)	8
	잔탄 겔	10
	폴리비닐피롤리돈	2
혼합부	폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제	20
	왁스	8
	이산화규소	1
	스테아린산 마그네슘	1
총량		100

<69>

<70>

실시예 2 내지 5

<71>

상기 표 1의 혼합부에 잔탄 겔 (Cpkelco사)을 사용하고 결합제인 폴리비닐피롤리돈 (콜리돈 K-90, BASF사)을 사용하지 않으며 분자량이 상이한 폴리에틸렌옥사이드를 사용하는 것을 제외하고는 실시예 1과 동일한 방법으로, 각각 하기 표 2 내지 5에 기재된 성분과 비율로 구성된 정제를 제조하였다.

【표 2】

실시예 2의 정제의 구성

성분		합량 (중량%)
과립 형성부	메트포르민 · HCl	50
	폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스® WSR 분자량 5,000,000)	5
혼합부	폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제	20
	왁스	13
	잔탄 겔	10
	이산화규소	1
	스테아린산 마그네슘	1
총량		100

<72>

【표 3】

실시예 3의 정제의 구성

성분		함량 (중량%)
과립 형성부	메트포르민 · HCl	50
	폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스® N10 분자량 100,000)	5
혼합부	폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제	20
	왁스	13
	잔탄 겔	10
	이산화규소	1
	스테아린산 마그네슘	1
총량		100

<73>

【표 4】

실시예 4의 정제의 구성

성분		함량 (중량%)
과립 형성부	메트포르민 · HCl	50
	폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스® 1105 분자량 900,000)	5
혼합부	폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제	20
	왁스	13
	잔탄 겔	10
	이산화규소	1
	스테아린산 마그네슘	1
총량		100

<74>

【표 5】

실시예 5의 정제의 구성

성분		함량 (중량%)
과립 형성부	메트포르민 · HCl	50
	폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스® WSR 분자량 5,000,000)	10
혼합부	폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제	20
	왁스	8
	잔탄 겔	10
	이산화규소	1
	스테아린산 마그네슘	1
총량		100

<75>

<76> 실시예 6

<77> 과립 형성시에 결합제인 폴리비닐피롤리돈 (콜리돈 K-90, BASF사)을 사용하지 않은 것을 제외하고는, 상기 실시예 1과 동일한 방법으로, 하기 표 6에 기재된 성분과 비율로 구성된 정제를 제조하였다.

【표 6】

성분		함량 (중량%)
과립 형성부	메트포르민 · HCl	50
	폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스® WSR 분자량 5,000,000)	10
	잔탄 겔	10
혼합부	폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제	20
	왁스	8
	이산화규소	1
	스테아린산 마그네슘	1
총량		100

<78>

<79> 실시예 7

<80> 과립 형성시에 적당량의 이소프로필알코올로 혼합하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로, 하기 표 7에 기재된 성분과 비율로 구성된 정제를 제조하였다.

【표 7】

성분		함량 (중량%)
과립 형성부	메트포르민 · HCl	50
	폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스® WSR 분자량 5,000,000)	8
	잔탄 겔	10
	폴리비닐피롤리돈	2
혼합부	폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제	20
	왁스	8
	이산화규소	1
	스테아린산 마그네슘	1
총량		100

<81>

<82> 실시예 8 내지 10

<83> 과립 형성시에 적당량의 증류수/이소프로필알코올 (1/1)로 혼합하는 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로, 하기 표 8 내지 10에 기재된 성분과 비율로 구성된 정제를 제조하였다.

【표 8】

실시예 8의 정제의 구성

성분		함량 (중량%)
과립 형성부	메트포르민 · HCl	50
	폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스 [®] WSR 분자량 5,000,000)	8
	잔탄 겔	10
	폴리비닐피롤리돈	2
혼합부	폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제	28
	이산화규소	1
	스테아린산 마그네슘	1
총량		100

<84>

【표 9】

실시예 9의 정제의 구성

성분		함량 (중량%)
과립 형성부	메트포르민 · HCl	50
	폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스 [®] WSR 분자량 5,000,000)	16
	잔탄 겔	10
	폴리비닐피롤리돈	2
혼합부	폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제	20
	이산화규소	1
	스테아린산 마그네슘	1
총량		100

<85>

【표 10】

실시예 10의 정제의 구성

성분		함량 (중량%)
과립 형성부	메트포르민 · HCl	50
	폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스® WSR 분자량 5,000,000)	8
	잔탄 겔	18
	폴리비닐피롤리돈	2
혼합부	폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제	20
	이산화규소	1
	스테아린산 마그네슘	1
총량		100

<86>

<87>

실시예 11

<88>

과립 형성시에 적당량의 증류수/이소프로필알코올 (1/1)로 혼합한 후, 혼합부에 잔탄 겔 (Cpkelco사)을 사용하며 로커스트 빈 겔 (Sigma, USA)을 혼합한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로, 하기 표 11에 기재된 성분과 비율로 구성된 정제를 제조하였다.

【표 11】

성분		함량 (중량%)
과립 형성부	메트포르민 · HCl	50
	폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스® WSR 분자량 5,000,000)	10
	폴리비닐피롤리돈	2
혼합부	폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제	20
	잔탄 겔	10
	로커스트 빈 겔	6
	이산화규소	1
	스테아린산 마그네슘	1
총량		100

<89>

<90>

실시예 12

<91>

과립 형성시에 적당량의 증류수/이소프로필알코올 (1/1)로 혼합한 후, 혼합부에 잔탄 겔 (Cpkelco사)을 사용하며 폴리비닐아세테이트/폴리비닐피롤리돈 혼합제 (콜리돈 SR, BASF사)를 사용하지 않고, 로커스트 빈 겔 (Sigma, USA)을 혼합한 것을 제외하고는 상기 실시예 1과 동일한 방법으로, 하기 표 12에 기재된 성분과 비율로 구성된 정제를 제조하였다.

【표 12】

성분		함량 (중량%)
과립 형성부	메트포르민 · HCl	50
	폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스® WSR 분자량 5,000,000)	10
	폴리비닐피롤리돈	2
혼합부	잔탄 겔	21
	로커스트 빈 겔	15
	이산화규소	1
	스테아린산 마그네슘	1
총량		100

<92>

<93>

II. 메트포르민과 글리메피라이드의 복합 제제의 제조

<94>

실시예 13

<95>

상기 실시예 12에서 제조한 메트포르민의 서방성 정제를 하기의 단계에 따라 필름 코팅하였다.

<96>

① 먼저 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC2910, 신-이쥬 (Shin-Etsu)사) 20 g를 적당량의 에탄올/염화메틸렌 (7/3)에 용해시킨 후, 폴리에틸렌글리콜 6000 (산요(Sanyo chemical Inc.)사) 2.7 g을 첨가하여 완전히 용해시킨 액을 제200호 메쉬체를 통과시킨 후, 실시예 12에서 제조한 메트포르민의 서방성 정제에 분사하여 내피를 형성하였다.

<97>

② 글리메피라이드 (시플라(Cipla)사) 2.0 g을 적당량의 에탄올/염화메틸렌 (7/3)에 용해시킨 후, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC2910, 신-이쥬(Shin-Etsu)사) 30 g을 넣어 녹이고, 메글루민 (N-methylglucamine, 시그마(Sigma)사) 0.5 g 및 폴리에틸렌글리콜 6000 (산요(Sanyo chemical Inc.)사) 4.0 g을 상기의 용액에 넣어 완전히 용해시킨 액을 제200호 메쉬체를 통과시킨 후, 내피가 형성된 메트포르민 서방성 정제에 분사하여 글리메피라이드의 필름을 형성하였다.

<98>

③ 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (HPMC2910, 신-이쥬 (Shin-Etsu)사) 20 g을 적당량의 에탄올/염화메틸렌 (7/3)에 용해시킨 후, 이 액에 이산화티탄 (크로노스 (Kronos International)사) 2.4 g을 첨가 후 균질 분쇄기로 분쇄시키고, 폴리에틸렌글리콜 6000 (산요 (Sanyo chemical Inc.)사) 2.7 g을 첨가하여 완전히 용해시킨 액을 제200호 메쉬체를 통과시킨 후, 상기의 글리메피라이드 필름이 코팅된 메트포르민의 서방성 정제에 분사하여, 하기 표 13에 제시된 조성을 갖는 복합제를 제조하였다.

【丑 13】

성분			함량 (중량%)
서방 화부	과립 형성부	메트포르민 · HCl	46.11
		폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스 [®] WSR 분자량 5,000,000)	9.22
		폴리비닐피롤리돈	1.84
	혼합부	잔탄 겔	19.37
		로커스트 빈 겔	13.83
		이산화규소	0.92
		스테아린산 마그네슘	0.92
내피부	히드록시프로필메틸셀룰로스	1.85	
	폴리에틸렌글리콜 6000	0.25	
속방출성부	글리메파라이드	0.18	
	히드록시프로필메틸셀룰로스	2.77	
	폴리에틸렌글리콜 6000	0.37	
	메글루민	0.05	
외피부	히드록시프로필메틸셀룰로스	1.85	
	폴리에틸렌글리콜 6000	0.25	
	이산화티탄	0.22	
코팅 정제의 총량			100

<99>

$\langle 100 \rangle$

$\langle 101 \rangle$

실시예 14

속방출성부의 안정화제로서 메글루민 대신에 부틸히드록시아니졸 (Sigma, USA) 0.5 g을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 13과 동일한 방법으로, 하기 표 14에 제시된 조성을 갖는 복합제를 제조하였다.

【丑 14】

성분		함량 (중량%)	
서방 화부	과립 형성부	메트포르민 · HCl	46.11
		폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스® WSR 분자량 5,000,000)	9.22
		폴리비닐피롤리돈	1.84
	혼합부	잔탄 겔	19.37
		로커스트 빈 겔	13.83
		이산화규소	0.92
		스테아린산 마그네슘	0.92
	내피부	히드록시프로필메틸셀룰로스	1.85
폴리에틸렌글리콜 6000		0.25	
속방출성부	글리메피라이드	0.18	
	히드록시프로필메틸셀룰로스	2.77	
	폴리에틸렌글리콜 6000	0.37	
	부틸히드록시아니솔	0.05	
외피부	히드록시프로필메틸셀룰로스	1.85	
	폴리에틸렌글리콜 6000	0.25	
	이산화티탄	0.22	
코팅 정제의 총량		100	

<102>

<103>

실시예 15

<104>

속방출성부의 안정화제로서 메글루민 대신에 토코페롤 (Roche, Switzerland) 0.5 g을 사용한 것을 제외하고는 상기 실시예 13과 동일한 방법으로, 하기 표 15에 제시된 조성을 갖는 복합제를 제조하였다.

【표 15】

성분			함량 (중량%)
서방 화부	과립 형성부	메트포르민 · HCl	46.11
		폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스® WSR 분자량 5,000,000)	9.22
		폴리비닐피롤리돈	1.84
	혼합부	잔탄 겔	19.37
		로커스트 빈 겔	13.83
		이산화규소	0.92
		스테아린산 마그네슘	0.92
	내피부	히드록시프로필메틸셀룰로스	1.85
폴리에틸렌글리콜 6000		0.25	
속방출성부	글리메피라이드	0.18	
	히드록시프로필메틸셀룰로스	2.77	
	폴리에틸렌글리콜 6000	0.37	
	토코페롤	0.05	
외피부	히드록시프로필메틸셀룰로스	1.85	
	폴리에틸렌글리콜 6000	0.25	
	이산화티탄	0.22	
코팅 정제의 총량			100

<105>

<106>

비교예 1

<107>

안정화제인 메글루민을 사용하지 않은 것을 제외하고는 실시예 13과 동일한 방법으로 실시예 12에서 제조한 메트포르민의 서방성 정제를 필름 코팅하여 하기 표 14에 제시된 조성을 갖는 복합제를 제조하였다.

【표 16】

성분		함량 (중량%)
과립 형성부	메트포르민 · HCl	46.13
	폴리에틸렌옥사이드 (폴리옥스® WSR 분자량 5,000,000)	9.23
	폴리비닐피롤리돈	1.84
혼합부	잔탄 겜	19.38
	로커스트 빈 겜	13.84
	이산화규소	0.92
	스테아린산 마그네슘	0.92
내피부	히드록시프로필메틸셀룰로스	1.85
	폴리에틸렌글리콜 6000	0.25
글리메피라이드 코팅부	글리메피라이드	0.18
	히드록시프로필메틸셀룰로스	2.77
	폴리에틸렌글리콜 6000	0.37
외피부	히드록시프로필메틸셀룰로스	1.85
	폴리에틸렌글리콜 6000	0.25
	이산화티탄	0.22
코팅 정제의 총량		100

시험예 1: 용출시험 1

상기 실시예 1 내지 12에서 제조된 서방성 정제와 대조 제제로 시판중인 글루코파지 XR 서방정 (Bristol-Myers Squibb Company)을 사용하여 서방화 담체인 폴리에틸렌옥사이드와 천연 겜이 용출속도에 어떤 영향을 미치는지 비교하기 위해, 용출시험을 대한약전 일반시험법 중 용출시험법 제2법 (패들법)에 따라 다음과 같은 조건하에서 수행하고, 이들 서방성 정제로부터 활성 성분인 메트포르민 · HCl의 방출패턴을 측정하였다.

용출시험장치 : ERWEKA DT-80 (ERWEKA, Germany)

용출액 : 대한약전 일반시험법 중 봉해시험법 제 2액 (인공장액)

용출액의 온도 : 37 °C ± 0.5 °C

용출액량 : 900 ml

회전속도 : 50 rpm

샘플 채취 시간 : 1, 2, 3, 4, 6, 8 및 10 시간 마다 용출용액을 취해 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과한 다음 검액으로 사용하였다. 용출액을 취한 후에는 용출시험장치에 새로운 용출액을 동량 보충해주었다.

분석방법 : 검액 및 상용표준액을 가지고 233 nm 에서 증류수를 대조로 하여 각각의 흡광도를 측정하여 용출률을 구하였다.

방출량 계산 : 누적방출량 (Cumulative release amount)으로 계산하였다.

그 결과, 도 2, 3 및 4에 나타난 바와 같이 서방화 담체로서 폴리에틸렌옥사이드 또는 천연 겜의 사용량이 증가할수록 용출속도가 지연되었고, 특히 실시예 12의 경우에는 대조 제제와 유사한 방출패턴으로 약물을 지속적으로 방출하였다.

시험예 2: 용출시험 2

실시예 13에서 실시한 서방성 정제에 대한 필름 코팅이 약물의 용출속도에 어떤 영향을 미치는지 비교하기 위하여, 상기 실시예 12의 서방성 제제, 실시예 13의복합 제제 및 대조 제제로서 글루코파지 XR 서방정에 대하여 시험예 1과 같은 방법으로 용출시험을 수행하였다.

- <122> 그 결과, 도 5에 도시된 바와 같이, 실시예 13에 따른 서방성 복합 제제는 실시예 12 및 대조 제제와 약물의 방출에 있어 차이가 없이 지속적인 방출이 이루어졌다.
- <123> 시험예 3: 용출시험 3
- <124> 상기 실시예 13에서 제조된 서방성 복합 제제와 글리메피라이드의 대조 제제로 시판중인 아마틸정 (Aventis Pharmaceuticals Inc.)을 사용하여 서방성 복합 제제에서의 글리메피라이드의 코팅이 용출속도에 어떤 영향을 미치는지 비교하기 위해, 용출시험을 대한약전 일반시험법 중 용출시험법 제2법 (패들법)에 따라 다음과 같은 조건하에서 수행하고, 이들 제제로부터 활성 성분인 글리메피라이드의 방출 패턴을 측정하였다.
- <125> 용출시험장치 : ERWEKA DT-80 (ERWEKA, Germany)
- <126> 용출액 : 인산염완충액 (pH 7.8)
- <127> 용출액의 온도 : $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$
- <128> 용출액량 : 900 ml
- <129> 회전속도 : 75 rpm
- <130> 샘플 채취 시간 : 5, 10, 15 및 30 분 마다 용출용액을 취해 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과한 다음 검액으로 사용하였다. 용출액을 취한 후에는 용출시험장치에 새로운 용출액을 동량 보충해주었다.
- <131> 분석방법 : 검액 및 상용 표준액을 가지고 다음의 조건으로 대한약전 일반시험법 중 액체크로마토그래프법에 따라 시험하여 용출률을 구하였다.
- <132> - 칼 럼 : 옥타데실실릴화한 칼럼 또는 그와 유사한 칼럼
- <133> - 이동상 : 인산이수소나트륨:아세트니트릴:물 (0.5 g : 500 ml : 500 ml)로 혼합한 후 20 부피% 인산으로 pH를 2.5-3.5로 조절한다.
- <134> - 검출기 : 자외부흡광광도계 (측정파장 : 228 nm)
- <135> - 주입량 : 50 μl
- <136> - 유 속 : 0.5 ml/min
- <137> 방출량 계산 : 누적방출량 (Cummulative release amount)으로 계산하였다.
- <138> 그 결과, 도 6에 도시된 바와 같이 글리메피라이드는 글리메피라이드의 대조 제제로 시판중인 아마틸정과 동등한 용출률을 나타내었다.
- <139> 시험예 4: 용출시험 4
- <140> 상기 실시예 12에서 제조된 정제 및 대조 제제에 대해서 회전 속도를 100 rpm 및 150 rpm으로 변화시키는 것을 제외하고는 시험예 1과 같은 방법으로 용출시험을 수행하였다.
- <141> 그 결과, 도 7 및 8에 도시된 바와 같이, 실시예 12에 따른 서방성 제제는 높은 회전속도에서도 초기 용출에 있어 약물의 급격한 방출을 일으키지 않고, 안정적인 방출패턴을 나타내었다.
- <142> 시험예 5: 안정성 시험
- <143> 본 발명의 속방출성부의 활성 성분인 글리메피라이드의 pH 변화에 따른 용액 중 안정성을 확인하기 위해 복합제의 속방출성부인 글리메피라이드 부분만을 제피하여 하기 표 15에 나타낸 용액을 가하여 녹이고 실온 중에 방치한 후 일정 시간별로 그 함량을 구하였다.

【표 17】

용액		속도상수 (K)	log K	T _{50%}
pH 1.2	대한약전 붕해시험 제1액	1.534	0.186	0.45
pH 4.0	브리티쉬 파마코페이아 완충용액 (British pharmacopoeia buffer (1998))	0.337	-0.472	2.06
pH 6.8	대한약전 붕해시험 제2액	0.126	-0.900	5.50
pH 7.8	대조 제제인 아마릴 용출액 (인산염 완충액 (pH 7.8))	0.065	-1.187	10.66
pH 10.0	메글루민 1 % 용액	0.002	-2.721	346.50
T _{50%} : 약물의 반이 분해되는데 걸리는 시간 (T _{50%} = 0.693/K)				

<144>

<145>

그 결과, 도 9에 도시된 바와 같이, 유기 알칼리화제인 메글루민이 첨가된 용액에서 K 값이 가장 작았으므로 글리메피라이드의 안정성이 가장 좋음을 확인하였다.

<146>

시험예 6: 안정성시험 (가속시험 (40℃, 75% 상대습도))

<147>

상기 실시예 13에서 제조된 서방성 복합 제제와 비교예 1에서 제조된 서방성 복합 제제로 유기 알칼리화제인 메글루민이 글리메피라이드의 안정성에 미치는 영향을 확인하기 위한 시험을 수행하였고, 그 결과를 하기 표 16에 나타내었다.

【표 18】

글리메피라이드 분해물질 (설펜아미드 (%), 기준: 2.5 % 이하)				
	초기	가속 1개월	가속 3개월	가속 6개월
실시예 13	불검출	0.07	0.29	1.04
비교예 1	0.10	0.30	0.73	4.00

<148>

<149>

상기 표 16에 나타난 것과 같이, 메글루민이 첨가되지 않은 비교예 1의 제제의 경우, 가속 6개월에서 글리메피라이드의 주된 분해산물인 설펜아미드가 과량으로 검출되었다. 따라서 유기 알칼리화제인 메글루민이 첨가되지 않을 경우, 글리메피라이드의 안정성이 나빠지고 유효 약물농도가 감소함을 확인하였다.

발명의 효과

<150>

상기에서 살펴본 바와 같이, 본 발명에 따른 서방성 복합 제제는 경구 투여시에 안정화제를 포함하고 있는 속방출성부의 설펜닐우레아 계열의 당뇨병 치료의 신속한 약물 방출에 이어, 서방화부에 폴리에틸렌옥사이드와 천연검을 서방화 담체로 사용함으로써 활성 성분인 메트포르민을 장시간에 걸쳐 균일하고 지속적인 약효를 나타내도록 방출할 수 있으므로 약학적으로 유용하다.

도면의 간단한 설명

<1>

도 1은 본 발명의 서방성 복합 제제의 구성 성분을 도식화한 도면이고,

<2>

도 2는 본 발명의 실시예 1 내지 4에서 제조된 서방성 정제와 메트포르민 함유 대조 제제 (글루코파지 (GLUCOPHAGE: 등록상표명) XR 서방정, Bristol-Myers Squibb Company)의 용출시험 결과를 나타낸 그래프이고,

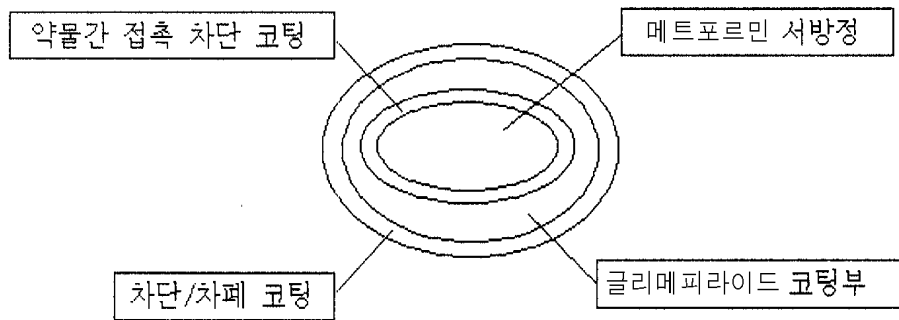
<3>

도 3은 본 발명의 실시예 5 내지 8에서 제조된 서방성 정제와 대조 제제 (글루코파지 XR 서방정)의 용출시험 결과를 나타낸 그래프이고,

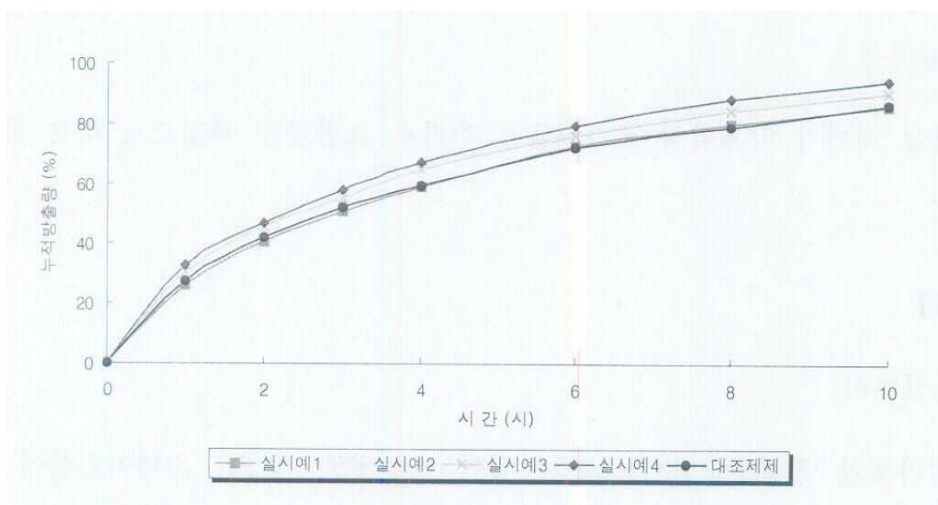
- <4> 도 4는 본 발명의 실시예 9 내지 12에서 제조된 서방성 정제와 대조 제제 (글루코파지 XR 서방정)의 용출시험 결과를 나타낸 그래프이고,
- <5> 도 5는 본 발명의 실시예 12에서 제조된 서방성 정제 및 실시예 13에서 제조된 서방성 복합 제제와 대조 제제 (글루코파지 XR 서방정)의 용출시험 결과를 나타낸 그래프이고,
- <6> 도 6은 본 발명의 실시예 13에서 제조된 서방성 복합 제제와 글리메피라이드 함유 대조 제제 (아마릴 (AMARYL: 등록상표명) 정, Aventis Pharmaceuticals Inc)의 용출시험 결과를 나타낸 그래프이고,
- <7> 도 7은 본 발명의 실시예 12에서 제조된 서방성 정제의 용출구 내의 회전속도에 따른 용출시험 결과를 나타낸 그래프이고,
- <8> 도 8은 대조 제제 (글루코파지 XR 서방정)의 용출구 내의 회전속도에 따른 용출시험 결과를 나타낸 그래프이며,
- <9> 도 9는 글리메피라이드의 pH 변화에 따른 용액 중 안정성을 나타낸 그래프이다.

도면

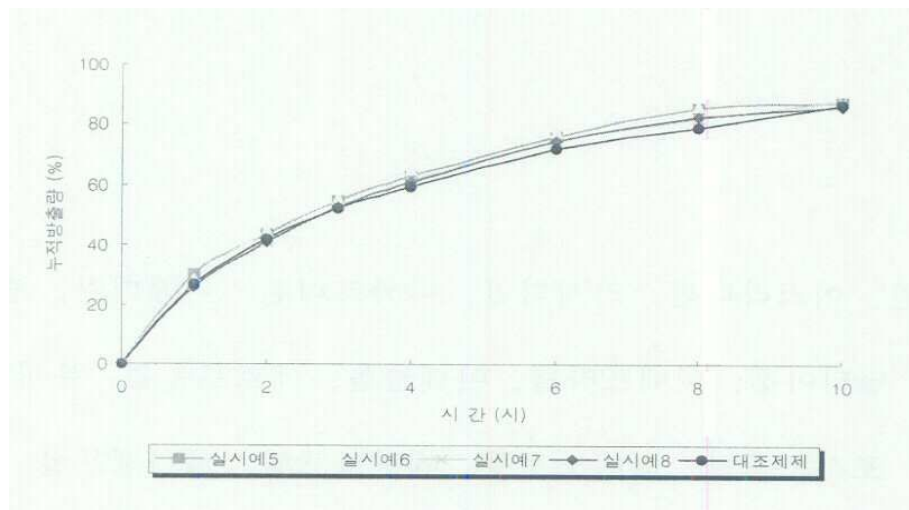
도면1



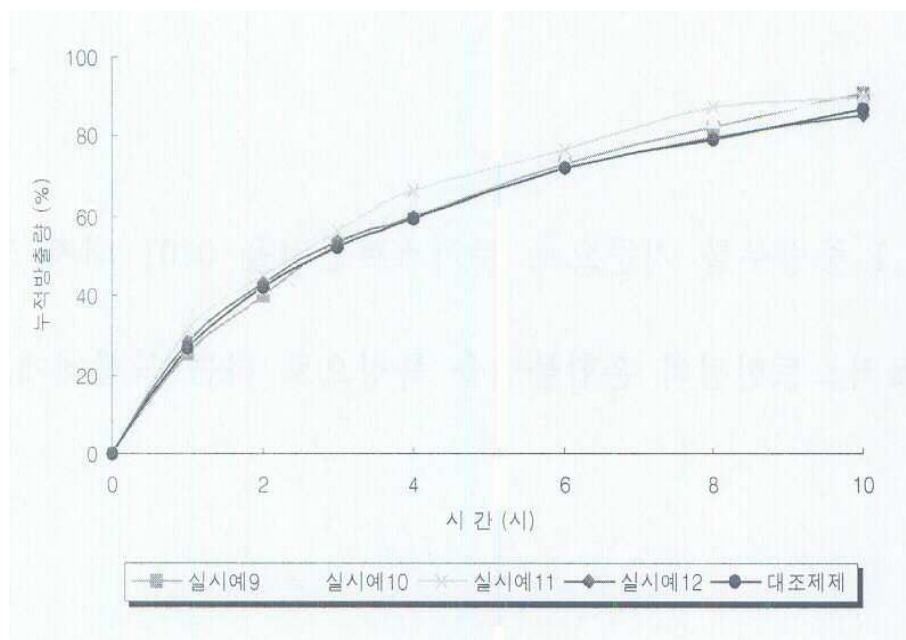
도면2



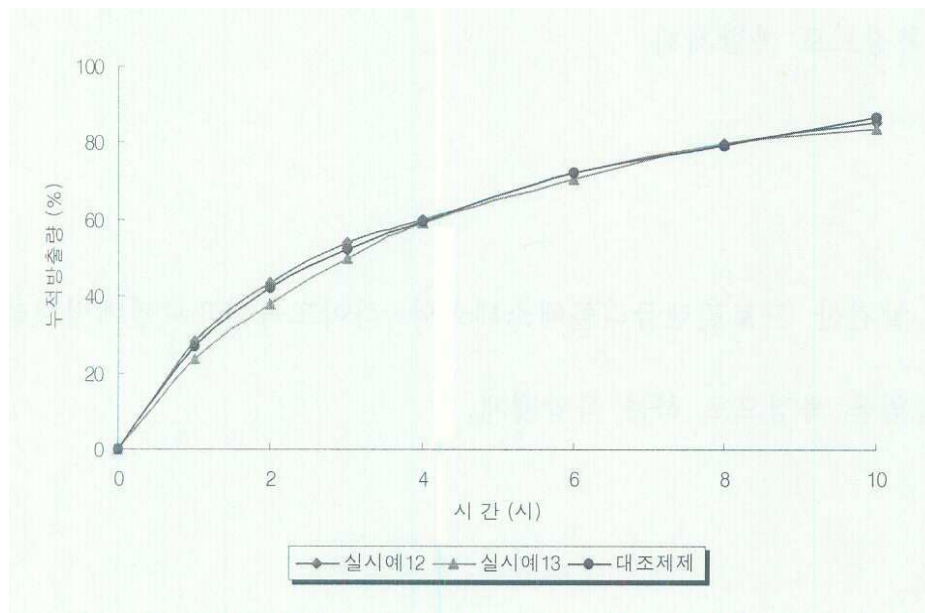
도면3



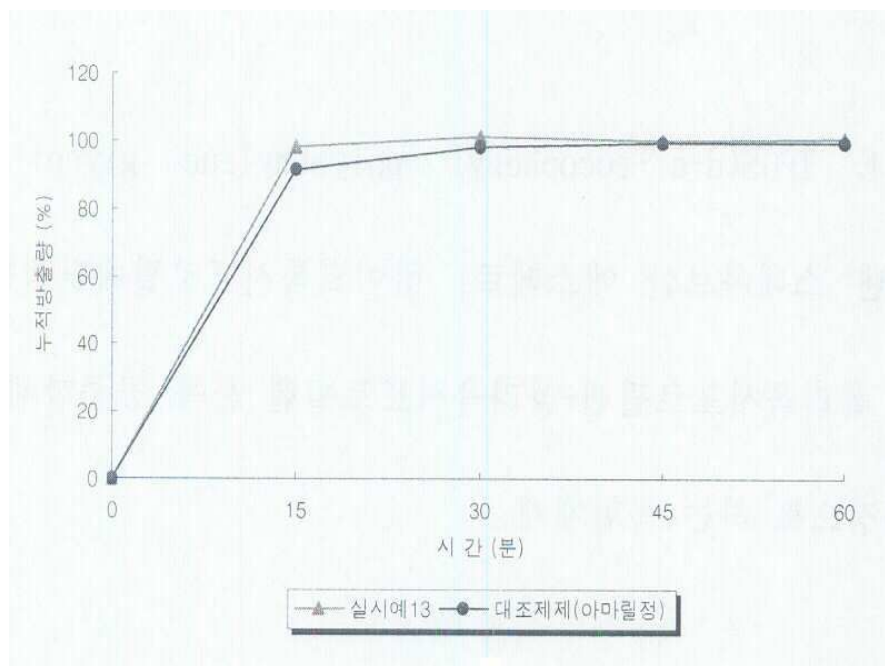
도면4



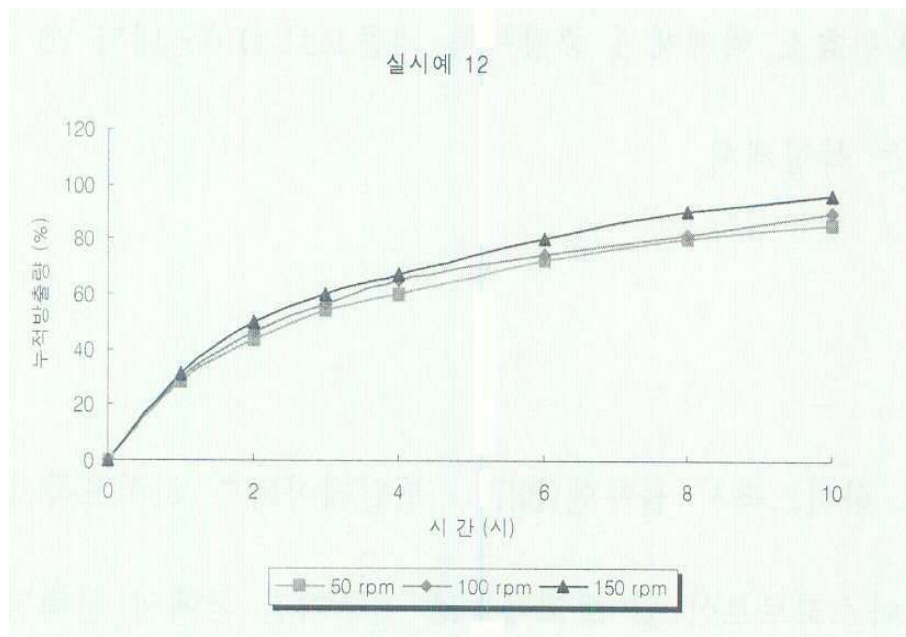
도면5



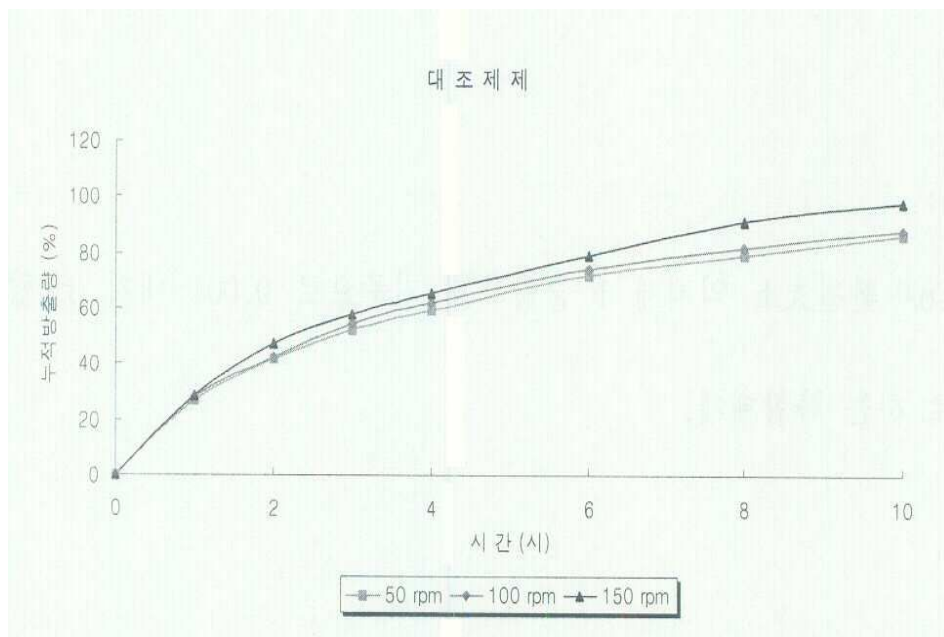
도면6



도면7



도면8



도면9

글리메피라이드의 pH 별 용액 중 안정

