

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2018년 5월 31일 (31.05.2018) WIPO | PCT



(10) 국제공개번호
WO 2018/097570 A2

- (51) 국제특허분류:
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/7034 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2017/013243
- (22) 국제출원일: 2017년 11월 21일 (21.11.2017)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2016-0157550 2016년 11월 24일 (24.11.2016) KR
- (71) 출원인: 한미약품 주식회사 (HANMI PHARM. CO., LTD.) [KR/KR]; 18536 경기도 화성시 팔탄면 무하로 214, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 권세호 (KWEON, Se Ho); 16488 경기도 수원시 팔달구 인계로 166번길 48-21, 인계사르망오피스텔 동 1502호, Gyeonggi-do (KR). 김재호 (KIM, Jae-Ho); 16336 경기도 수원시 장안구 이목로 24, 125동 3402호,

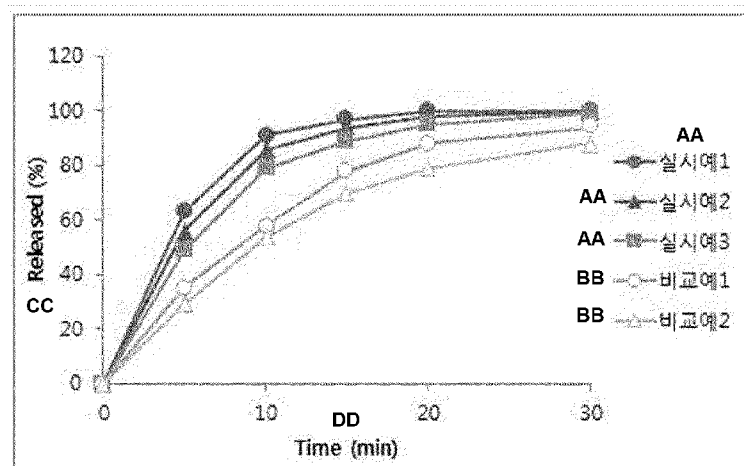
Gyeonggi-do (KR). 김진철 (KIM, Jin Cheul); 07216 서울시 영등포구 당산로42길 16, 506동 401호, Seoul (KR). 김용일 (KIM, Yong Il); 16325 경기도 수원시 장안구 정자로42번길 52, 732동 504호, Gyeonggi-do (KR). 박재현 (PARK, Jae Hyun); 16707 경기도 수원시 영통구 영통로 460, 311동 404호, Gyeonggi-do (KR). 우종수 (WOO, Jong Soo); 16420 경기도 수원시 장안구 화산로 85, 120동 2303호, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 김성호 등 (KIM, Sung Ho et al.); 06233 서울특별시 강남구 테헤란로8길 8, 5층 (역삼동, 흥은빌딩) (위너비 특허법률사무소), Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATION COMPRISING DAPAGLIFLOZIN L-PROLINE

(54) 발명의 명칭: 다파글리플로진 L-프롤린을 포함하는 약제학적 제제



AA ... Example
BB ... Comparative example
CC ... Released (%)
DD ... Time (min)

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical formulation comprising dapagliflozin L-proline. The pharmaceutical formulation comprising dapagliflozin L-proline according to the present invention has excellent dissolution properties of active ingredients and exhibits high content uniformity. Therefore, the pharmaceutical formulation comprising dapagliflozin L-proline of the present invention can be used as a preventive or therapeutic agent, which has excellent quality and bioavailability, for diabetes, diabetes-related diseases, and diabetic complications.

[다음 쪽 계속]



WO 2018/097570 A2

PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

- 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

(57) 요약서: 본 발명은 다파글리플로진 L- 프롤린을 포함하는 약제학적 제제에 관한 것이다. 본 발명에 따른 다파글리플로진 L- 프롤린을 포함하는 약제학적 제제는 상기 유효성분의 용출 특성이 우수하며, 높은 함량 균일성을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 약제학적 제제는 품질 및 생체 흡수율이 우수한 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 및 당뇨병성 합병증의 예방 또는 치료제로 활용될 수 있다.

명세서

발명의 명칭: 다파글리플로진 L-프롤린을 포함하는 약제학적 제제 기술분야

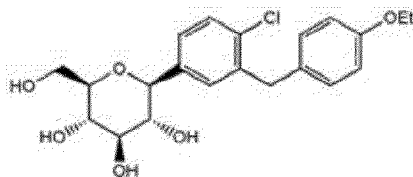
- [1] 본 발명은 개선된 용출 특성을 나타내는 다파글리플로진 L-프롤린을 유효성분으로 포함하는 약제학적 제제에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 당뇨병이란 인슐린의 분비에 문제가 있거나 인슐린의 기능에 문제가 있는, 또는 이 두 가지의 복합적인 문제로 오랜 기간 높은 혈당을 유지하게 되는 병을 말한다. 인슐린은 췌장의 베타세포에서 분비되는 호르몬으로 혈액 속에 있는 포도당 등의 영양소를 에너지로 바꿔주기 위해 포도당을 세포 내로 보내주는 일을 돕는다. 하지만, 인슐린의 작용이 부족하면 포도당이 근육이나 세포에 들어가지 못하고 혈액 중에 축적되어 고혈당이 초래되고, 소변에도 당이 나오게 된다. 이러한 고혈당이 오랫동안 지속되면 미세혈관에 여러 합병증을 유발하게 된다. 이러한 합병증으로 인해 하지 절단, 시력상실 등을 초래할 수 있다.
- [3] 전 세계적으로 당뇨병은 성인 사망의 중요한 원인의 하나가 되고 있으며, 비만 인구의 증가에 따라 당뇨병환자의 수도 급격하게 늘어나고 있다.
- [4] 당뇨병 환자에서 SGLT-2(Sodium-Glucose linked transporter 2)의 선택적 억제제는 유의한 위장 부작용 없이 소변 중의 글루코스를 배출을 증대시켜서 인슐린 민감성을 개선시키고 당뇨병 합병증의 발병을 지연시킴으로써 혈장 글루코스를 정상화시킬 수 있다. 이에, SGLT-2 억제제는 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 및 당뇨병성 합병증의 예방 또는 치료제로 주목 받고 있다.
- [5] SGLT-2 억제제 중 하나인 다파글리플로진(Dapagliflozin, (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시벤질)페닐]-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올)은 하기 화학식 1의 화합물로서, 미국특허 제6,515,117 호에 개시되어 있다.

- [6] [화학식 1]

[7]



- [8] 또한, 대한민국 등록특허 제1493102호에는 (S)-프로필렌 글리콜(PG), (R)-PG, EtOH, 에틸렌 글리콜(EG), 1:2 L-프롤린, 1:1 L-프롤린, 1:1 L-프롤린 반수화물, 및 1:1 L-페닐알라닌을 포함하는 다파글리플로진의 결정 구조물들이 개시되어 있다.

- [9] 이 중, 다파글리플로진 L-프롤린의 경우 그 효능은 뛰어나나, 용출 등 약제학적 적합성에 문제가 있다. 따라서, 다파글리플로진의 생체 내 이용률을 높이기 위해서는 상기 다파글리플로진 L-프롤린을 포함하는 약제학적 제제의 함량

균일성 및 용출 특성 등을 개선할 필요가 있으나, 아직까지 만족할만한 특성을 나타내는 약제학적 제제의 개발은 이루어지지 않고 있는 실정이다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[10] 본 발명자들은 다파글리플로진 L-프롤린을 포함하는 약제학적 제제의 용출 특성 및 함량 균일성을 향상시킬 수 있는 방법에 관하여 연구하였고, 그 결과 본 발명을 완성하였다.

[11] 따라서 본 발명의 목적은 우수한 용출 특성 및 함량 균일성을 나타내는 다파글리플로진 L-프롤린을 포함하는 약제학적 제제를 제공하는 것이다.

과제 해결 수단

[12] 상기 과제를 해결하기 위하여 본 발명은

[13] 다파글리플로진 L-프롤린을 포함하되,

[14] 상기 다파글리플로진 L-프롤린의 d(0.9) 입도는 60 μ m 미만인 것을 특징으로 하는 약제학적 제제를 제공한다.

[15] 이때, 상기 다파글리플로진 L-프롤린의 d(0.9) 입도는 1 μ m 이상 30 μ m 미만일 수 있다.

[16] 이때, 상기 다파글리플로진 L-프롤린은 조성물 총 중량의 20 중량% 이하로 포함될 수 있다.

[17] 이때, 상기 다파글리플로진 L-프롤린은 조성물 총 중량의 0.1 내지 10 중량%로 포함될 수 있다.

[18] 이때, 상기 제제는 경구투여 형태로 제형화될 수 있으며, 상기 경구투여 형태는 정제일 수 있다.

[19] 이때, 상기 약제학적 제제는 미국약전 용출시험 항목의 제2법에 따라 pH 4.5 시험액에서 용출시험 시, 15분 이내에 다파글리플로진 L-프롤린의 용출률이 80% 이상일 수 있고, 보다 바람직하기로 10분 이내에 다파글리플로진 L-프롤린의 용출률이 80% 이상일 수 있다.

[20] 또한, 상기 약제학적 제제는 당뇨병 치료제, 당뇨병성 합병증 치료제, 고지혈증 치료제 및 고혈압 치료제로 구성되는 군에서 선택된 1종 이상의 약제를 추가로 포함할 수 있다.

[21] 이때, 상기 약제는 1종 이상의 당뇨병 치료제 또는 당뇨병성 합병증 치료제일 수 있다.

[22] 이때, 상기 약제는 메트포르민, 시타글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 아나글립틴, 알로글립틴 및 제미글립틴으로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상일 수 있다.

[23] 상기 약제학적 제제는 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 및 당뇨병성 합병증의 예방 또는 치료용일 수 있다.

발명의 효과

- [24] 본 발명에 따른 다파글리플로진 L-프롤린을 포함하는 약제학적 제제는 상기 유효성분의 용출 특성이 우수하며, 높은 함량 균일성을 나타낸다. 따라서, 본 발명의 약제학적 제제는 품질 및 생체 흡수율이 우수한 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 및 당뇨병성 합병증의 예방 또는 치료제로 활용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [25] 도1 은 실시예 1 내지 3 및 비교예 1 내지 2의 정제의 용출률 그래프이다.
[26] 도2 는 실시예 3, 4, 비교예 1, 및 3의 정제의 용출률 그래프이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [27] 이하, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 용이하게 실시할 수 있도록 상세히 설명한다. 그러나 본 발명은 여러 가지 상이한 형태로 구현될 수 있으며, 여기에서 설명하는 실시예에 한정되지 않는다.

[28]

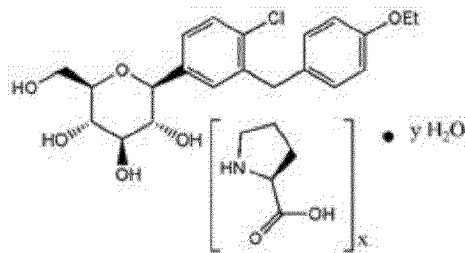
- [29] 본 발명은 다파글리플로진 L-프롤린을 포함하되,

- [30] 상기 다파글리플로진 L-프롤린의 d(0.9) 입도는 60 μ m 미만인 것을 특징으로 하는 약제학적 제제를 제공한다.

- [31] 본 발명에서 사용 가능한 다파글리플로진 L-프롤린은 하기 화학식 2의 결정질 복합체이다.

- [32] [화학식 2]

[33]



- [34] (상기 화학식 2에서, x는 1 또는 2이고, y는 0 내지 1이다)

- [35] 바람직하기로, 본 발명의 다파글리플로진 L-프롤린은 1:2 결정질 복합체일 수 있다.

- [36] 본 발명에서 약물의 입도는 입도 분포(particle size distribution)를 기준으로 표현된다. 본 발명에서 d(0.9) 입도는 약물의 입자 지름을 측정하여 얻어지는 약물의 입도 분포를 누적곡선에 의해 나타낼 때, 입도가 작은 순으로 누적하여 중량이 90%가 되는 지점의 입자 지름을 의미한다.

- [37] 본 발명에서 다파글리플로진 L-프롤린의 입도는 Mie 이론에 의거한 레이저 회절·산란법에 의거하여 시판의 장치를 이용하여 행할 수 있다. 예를 들면, HELOS (Helium-neon Laser for Optical Spectrometry, Sympatec 社) 레이저 회절 장치 등의 시판의 장치를 이용하여 측정할 수 있다. 이 장치는 헬륨-네온 레이저빔을 입자에 조사하면 산란이 일어나 디텍터에 광 산란 패턴이 나타나고, 이 광 산란 패턴을 Mie 이론에 따라 해석함으로써 입자 지름 분포를 구하는 것이다. 측정법은 건식 및 습식법 중 어느 것이라도 가능하지만, 하기

실시예에서는 건식법을 이용하여 측정한 결과를 나타냈다.

- [38] 본 발명의 약제학적 제제에서, 상기 다과글리플로진 L-프롤린의 d(0.9) 입도는 60 μ m 미만이며, 바람직하기로 30 μ m 미만이고, 보다 바람직하기로 1 내지 20 μ m이다.
- [39] 본 발명자들의 연구 결과, 다과글리플로진 L-프롤린의 d(0.9) 입도를 상기 범위로 미분화 할 경우, 유효성분의 용출 특성 및 함량 균일성을 향상시킬 수 있음이 밝혀졌다.
- [40] 이러한 효과는 다과글리플로진 L-프롤린의 d(0.9) 입도가 작을수록 우수하나, d(0.9) 입도가 1 μ m 미만으로 극히 미세할 경우는 미분화 과정 및 복합제제의 제조 과정에서 회수가 어려워 유효성분의 손실이 발생할 수 있으며 공정성이 떨어지는 문제가 있다. 따라서, 본 발명에서 다과글리플로진 L-프롤린의 입도는 상기 범위를 만족하는 것이 바람직하다.
- [41] 본 발명에서 상기 다과글리플로진 L-프롤린의 입도 조절 방법은 특별히 제한되지 않으며 당 업계에 공지된 방법을 적절히 선택할 수 있다. 구체적으로, 상기 클로르탈리돈은 제트 밀(Jet mill), 해머 밀(hammer mill), 볼 밀(ball mill), 플루이드 에너지 밀(fluid energy mill) 등 입자를 미분화할 수 있는 통상의 밀을 사용하여 분쇄할 수 있다. 또한, 체(sieve)를 사용하여 수행되는 체과법 또는 기류 분급(air current classification) 등의 분급법(size classification method)이 사용하여 약물의 입도를 세분화할 수 있다. 본 발명의 일 실시예에서는 제트 밀 (Jet mill)을 이용하여 다과글리플로진 L-프롤린의 입도를 조절하였다.
- [42] 상기 다과글리플로진 L-프롤린의 투여량은 환자의 나이, 성별, 체중, 병증의 정도, 투여경로에 따라 달라질 수 있으나, 일반적으로 성인(체중: 60 kg)을 기준으로 다과글리플로진으로서 1일 5 내지 10 mg의 양을 투여할 수 있다.
- [43] 본 발명의 약제학적 제제는 다과글리플로진 L-프롤린을 조성물 총 중량의 20 중량% 이하로 포함하며, 보다 바람직하기로 0.1 내지 10 중량%로 포함한다. 상기 범위를 만족할 때, 함량 균일성 및 복용상 편의성을 확보할 수 있어 환자에게서 일정한 약물학적 효과를 기대할 수 있고 높은 복약 순응도를 얻을 수 있다.
- [44] 본 발명의 약제학적 제제는 다과글리플로진 L-프롤린을 유효성분으로 함유하고, 여기에 통상의 약학적으로 허용 가능한 담체, 첨가제, 부형제 등을 첨가하여, 약제학적 분야에서 통상적인 제제, 예를 들면 정제, 캡셀제, 비드, 비들렛, 과립, 환제, 트로키제, 액제, 현탁제 등의 경구투여용 제제 또는 비경구투여용 제제로 제제화될 수 있다.
- [45] 경구투여를 위한 고형제제는 다과글리플로진 L-프롤린에 적어도 하나의 첨가제, 예를 들어 부형제, 붕해제, 결합제, 활택제 등을 혼합하여 제조될 수 있다.
- [46] 상기 부형제로는 예를 들어 유당(유당수화물), 미결정셀룰로오스, 만니톨, 나트륨 시트레이트, 칼슘 포스페이트, 글리신, 전분 또는 이들의 조합을 사용할 수 있다.

- [47] 상기 붕해제로는 예를 들어 크로스포비돈, 전호화전분, 옥수수전분, 메틸셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 전분 글리콘산 나트륨, 크로스카르멜로즈 나트륨, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 전분, 전호화전분, 알긴산 또는 그의 나트륨 염 또는 이들의 조합을 사용할 수 있다.
- [48] 상기 결합제로는 예를 들어 폴리비닐피롤리돈, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 히드록시프로필셀룰로스(HPC), 코포비돈, 마크로골, 경질무수규산, 합성 규산 알루미늄, 규산 칼슘, 마그네슘 메타실리케이트 알루미늄네이트, 인산수소칼슘, 수크로스, 젤라틴, 아카시아 검 또는 이들의 조합을 사용할 수 있다.
- [49] 상기 활택제로는 예를 들어 이산화규소, 팔미트산, 활석(탈크), 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 아연, 스테아르산 칼슘 또는 이들의 조합을 사용할 수 있다.
- [50] 경구투여를 위한 액상제제에는 현탁제, 내용액제, 유제, 시럽제 등이 사용되고, 흔히 사용되는 단순 희석제인 물, 액상 파라핀 이외에 여러 가지 첨가제, 예를 들면 습윤제, 감미제, 방향제, 보존제 등도 사용될 수 있다.
- [51] 비경구투여를 위한 제제에는 멸균된 수용액, 비수성용제, 현탁용제, 유제, 동결건조제제, 좌제 등이 포함된다.
- [52] 상기 비수성용제 또는 현탁용제에는 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 올리브오일 등의 식물성 기름; 에틸올레이트 등의 주사 가능한 에스테르 등을 사용할 수 있으며, 상기 좌제에는 위텟솔, 마크로골, 트윈61, 카카오지, 라우린지, 글리세롤, 젤라틴 등을 사용할 수 있다.
- [53] 이 밖에도, 본 발명의 약제학적 제제는 필요에 따라 pH 조절제, 현탁화제, 보존제, 착향제, 착색제, 감미제, 흡착제, 가용화제 등을 더 포함할 수 있다. 이러한 첨가제의 함량은 본 발명에서 특별히 제한되지 않고 필요에 따라 적절히 조절될 수 있다.
- [54] 바람직하기로, 본 발명의 약제학적 제제는 경구투여 형태일 수 있으며, 상기 경구투여 형태는 본 발명에서 특별히 제한되지 않으나, 예를 들어 캡슐, 정제, 비드, 비들렛, 과립 또는 환제 형태일 수 있다.
- [55] 본 발명의 바람직한 일 실시예에 따르면 상기 경구투여 형태는 정제일 수 있다.
- [56] 본 발명의 다파글리플로진 L-프롤린을 포함하는 약제학적 제제가 정제일 경우, 상기 정제는 미국약전 용출시험 항목의 제2법에 따라 pH 4.5 시험액에서 용출시험 시 15분 이내에 다파글리플로진 L-프롤린의 용출률이 80% 이상일 수 있으며, 보다 바람직하기로 10분 이내에 용출률이 80% 이상일 수 있다.
- [57] 이때, 상기 미국약전 용출시험 항목의 제2법은 패들법(Paddle)을 의미하며, pH 4.5 시험액으로는 초산염(Sodium Acetate) 용액을 이용할 수 있다.
- [58] 본 발명의 약제학적 제제는 다파글리플로진 L-프롤린의 d(0.9) 입도가 60 μ m 미만으로 조절되어, 상기과 같은 우수한 용출 특성을 나타낼 수 있으며, 이에 따라 본 발명의 약제학적 제제는 우수한 생체 내 흡수율을 나타낼 수 있다.

- [59] 상술한 본 발명의 약제학적 제제는 다과글리플로진 L-프롤린 및 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 혼합하는 단계를 포함하는 제조방법에 의하여 제조될 수 있다.
- [60] 본 발명의 약제학적 제제가 정제일 경우, 상기 정제는 다과글리플로진 L-프롤린 및 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 혼합하여 과립을 형성하는 단계 및 상기 과립을 정제로 타정하는 단계를 포함하는 제조방법에 의하여 제조될 수 있다. 이때 상기 과립은 당업계에서 공지된 통상적인 습식과립법 또는 건식과립법에 의하여 제조될 수 있다. 또한, 상기 정제는 직접타정법에 의하여 제조될 수도 있다.
- [61] 예를 들어, 상기 정제는 다과글리플로진 L-프롤린 및 부형제를 혼합하여 1차 건식과립을 제조하는 단계; 상기 1차 건식과립과 붕해제 및 활택제를 혼합하여 최종 과립을 제조하는 단계; 및 상기 최종 과립을 정제로 타정하는 단계를 포함하는 제조방법에 의하여 제조될 수 있다. 이와 같은 제조방법에 의하여 정제를 제조할 경우, 다과글리플로진 L-프롤린의 원료의 흐름성을 개선할 수 있고, 정제 함량의 균일성을 제공할 수 있다. 또한 타정의 효율성을 증가시켜, 일정한 정제 경도의 확보와 캡핑 및 라미네이팅과 같은 불량률 방지하여 생산성 개선의 효과를 확보할 수 있어 바람직하다.
- [62] 이때, 상기 부형제는 바람직하기로 만니톨, 미결정 셀룰로오스 및 락토오스의 혼합물일 수 있으며, 상기 부형제의 함량은 정제 총 중량의 80 내지 90 중량%로 포함될 수 있다.
- [63] 또한, 상기 붕해제로는 크로스포비돈을 사용할 수 있으며, 활택제로는 이산화규소 및 스테아르산 마그네슘의 혼합물을 사용할 수 있다. 이때, 상기 붕해제 및 활택제는 정제 총 중량의 0.1 내지 5 중량%로 포함될 수 있다.
- [64] 본 발명의 다과글리플로진 L-프롤린을 포함하는 약제학적 제제는 서방성 또는 속방성 중에서 선택된 것일 수 있다. 상기 서방성은 활성성분 외에 서방성 목적으로 사용되는 기제를 포함하여 활성성분의 방출이 천천히 일어나는 것을 의미하며, 상기 속방성은 활성성분이 즉시 방출되는 것을 의미한다.
- [65] 상술한 본 발명의 약제학적 제제는 SGLT 활성을 억제하여 고혈당증에 의해 매개되는 질환 또는 상태, 예를 들어, 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 및 당뇨병성 합병증의 예방 또는 치료를 위해 사용될 수 있다.
- [66] 상기 당뇨병은 인슐린 의존성 당뇨병(I형 당뇨병) 및 인슐린 비의존성 당뇨병(II형 당뇨병)을 포함하며, 또한 특정 원인에 의한 그 외의 형태의 당뇨병을 포함한다.
- [67] 상기 당뇨병 관련 질환의 예로는, 비만, 고인슐린혈증, 당대사이상, 고지질혈증, 고콜레스테롤혈증, 고트리글리세리드혈증, 지질대사이상, 고혈압, 울혈성심부전, 부종, 고노산혈증, 통풍 등을 들 수 있으나, 이들로 한정되지는 않는다.
- [68] 상기 당뇨병성 합병증은 급성 합병증 및 만성 합병증을 모두 포함한다.

- [69] 상기 급성 합병증으로는 고혈당증(케토아시도시스 등), 당뇨병성 감염증(피부 감염, 연부 조직 감염, 담도계 감염, 호흡계 감염, 요로 감염 등) 등을 들 수 있다.
- [70] 상기 만성 합병증으로는 당뇨병성 세소혈관증(신장증, 신부전, 망막증 등), 당뇨병성 동맥경화증(아테롬성 동맥경화증, 심근경색, 뇌경색, 하지 동맥 폐색 등), 당뇨병성 신경장애(감각신경장애, 운동신경장애, 자율신경장애 등), 당뇨병성 족부궤양증 등을 들 수 있다.
- [71] 주요한 당뇨병성 합병증으로서 당뇨병성 망막증, 당뇨병성 신부전, 당뇨병성 신경장애를 들 수 있지만, 이들로 한정되지는 않는다.
- [72] 또한, 본 발명의 다파글리플로진 L-프롤린은 SGLT 활성 저해제 이외에 상이한 작용 기전의 당뇨병 치료제, 당뇨병성 합병증 치료제, 고지혈증 치료제, 고혈압 치료제 등으로부터 선택되는 하나 이상의 치료제와 병용하여 사용될 수도 있다.
- [73] 본 발명의 다파글리플로진 L-프롤린과 그 외의 약제를 조합함으로써, 상기 질환에 있어서 각각 단일 제제로 얻을 수 있는 효과보다 병용했을 경우에 상승적인 효과를 기대할 수 있다.
- [74] 먼저, 병용할 수 있는 당뇨병 치료제 또는 당뇨병성 합병증 치료제로서는, 예를 들어, 인슐린 감수성 증강제, α -글루코시다제 저해제, 바이구아나이드 화합물, 인슐린 분비 촉진제, 인슐린 제제, 글루카곤 수용체 안타고니스트, 인슐린 수용체 키나제 촉진제, 트리펩티딜펩티다제 II 저해제, 디펩티딜펩티다제 IV 저해제, 프로테인티로신포스파타제 1B 저해제, 글리코겐포스포릴라제 저해제, 글루코스-6-포스파타제 저해제, 당신생 저해제, 프룩토스비스포스파타제 저해제, 피루브산 데하이드로게나제 저해제, 글루코키나제 활성화제, D-카이로이노시톨, 글리코젠 모양 펩티드-1 아고니스트, 아미린, 아미린 유연체, 아미린아고니스트, 글루코코르티코이드 수용체 안타고니스트, 11 α -하이드록시스테로이드데하이드로게나제 저해제, 알도오스 환원 효소 저해제, 프로테inkinase C 저해제, α -아미노부티르산 수용체 안타고니스트, 나트륨 채널 안타고니스트, 전사 인자 NF- α B 저해제, IKK α 저해제, 지질 과산화 효소 저해제, N-아세틸화- α -결합-산-디펩티다제 저해제, 인슐린 모양 성장 인자-I, 혈소판 유래 성장 인자(PDGF), 혈소판 유래 성장 인자(PDGF) 유연체, 상피 증식 인자(EGF), 신경 성장 인자, 카르니틴 유도체, 우리딘, 5-하이드록시-1-메틸히단토인, EGB-761, 비모크로몰, 스로덱시드, Y-128, TAR-428 등을 들 수 있다.
- [75] 보다 구체적으로, 당뇨병 치료제, 당뇨병성 합병증 치료제로서 이하와 같은 약제가 예시될 수 있지만, 이들로 한정되지는 않는다.
- [76] 상기 바이구아나이드 화합물로서는 염산 메트포르민, 펜포르민 등을 들 수 있다.
- [77] 상기 인슐린 분비 촉진제 중 설포닐우레아계로서는 예를 들어 글리브라이드(글리벤클라마이드), 글리피지드, 글리클라지드, 클로로프로파미드 등을 들 수 있고, 비설포닐우레아계로서는 나테글리니드, 레파글리니드, 미티글리니드

등을 들 수 있다.

- [78] 상기 인슐린 제제는 유전자 재조합 인간 인슐린과 동물 유래 인슐린을 포함한다. 이는 작용 시간에 따라 3종류로 분류되고, 구체적으로 즉효형(인간 인슐린, 인간 중성 인슐린), 중간형(인슐린-인간 이소펜인슐린 수성 현탁, 인간 중성 인슐린-인간 이소펜인슐린 수성 현탁, 인간 인슐린 아연 수성 현탁, 인슐린 아연 수성 현탁), 지속형(인간 결정성 인슐린 아연 현탁)으로 분류될 수 있다.
- [79] 상기 α -글루코시다제 저해제로서는 아카르보스, 보그리보스, 미그리톨 등을 들 수 있다.
- [80] 상기 인슐린 감수성 증강제로서는 트리글리타존, 피오글리타존, 로시글리타존, MK-767(KRP-297), 테사그리타잘(tesaglitazar), LM4156, LY510929, TY-51501, GW-501516 등을 들 수 있다.
- [81] 상기 트리펩티딜펩티다제 II 저해제로서는 UCL-139 등을 들 수 있다.
- [82] 상기 디펩티딜펩티다제 IV 저해제로서는 시타글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 아나글립틴, 알로글립틴, 제미글립틴 등을 들 수 있다.
- [83] 상기 알도오스 환원 효소 저해제로서는 가몰렌산 아스코르빌, 톨레스타트, 에팔레스타트, 피다레스타트, 솔비닐, 포날레스타트, 리사레스타트, 제나레스타트 등을 들 수 있다.
- [84] 상기 α -아미노 부티르산 수용체 안타고니스트로서는 토피라메이트 등을 들 수 있다.
- [85] 상기 나트륨 채널 안타고니스트로서는 염산 벡실레틴 등을 들 수 있다.
- [86] 상기 전사 인자 NF- α B 저해제로서는 텍스리포탐(dexlipotam) 등을 들 수 있다.
- [87] 상기 지질 과산화 효소 저해제로서는 메실산 티릴라자드 등을 들 수 있다.
- [88] 상기 N-아세틸화- α -결합-산-디펩티다제 저해제로서는 GPI-5693 등을 들 수 있다.
- [89] 상기 카르니틴 유도체로서는 카르니틴, 레바세카르닌 염산 등을 들 수 있다.
- [90] 다음으로, 병용할 수 있는 고지혈증 치료제, 고혈압 치료제로서는, 예를 들어, 히드록시메틸글루타릴코엔자임 A 환원 효소 저해제, 피브레이트계 화합물, α 3-아드레날린 수용체 아고니스트, AMPK 활성화제, 아실코엔자임 A: 콜레스테롤 아실기 전이 효소 저해제, 프로브콜, 갑상선 호르몬 수용체 아고니스트, 콜레스테롤 흡수 저해제, 리파제 저해제, 마이크로솜트리글리세리드 트랜스퍼 프로테인 저해제, 리폭시게나제 저해제, 카르니틴팔미토일트랜스퍼라제 저해제, 스쿠알렌 합성 효소 저해제, 저비중 리포 단백질 수용체 촉진제, 니코틴산 유도체, 담즙산 흡착제, 나트륨 공액 담즙산 트랜스포터 저해제, 콜레스테롤에스테르 수송 단백 저해제, 안지오텐신 변환 효소 저해제, 안지오텐신 II 수용체 길항제, 엔도텔린 변환 효소 저해제, 엔도텔린 수용체 안타고니스트, 이노약, 칼슘 길항제, 혈관 확장성 강압제, 교감신경 차단제, 중추성 강압제, α 2-아드레날린 수용체 아고니스트, 항혈소판약, 노산 생성 저해제, 노산 배설 촉진제, 노알칼리화제, 식욕 억제제,

ACE 저해제, 아디포넥틴 수용체 아고니스트, GPR40 아고니스트, GPR40 안타고니스트 등을 들 수 있다.

- [91] 보다 구체적으로, 고지혈증 치료제, 고혈압 치료제로서 이하와 같은 약제가 예시될 수 있지만, 이들로 한정되지는 않는다.
- [92] 상기 히드록시메틸글루타릴코엔자임 A 환원 효소 저해제로서는 프로바스타틴, 로바스타틴, 프라바스타틴, 세리바스타틴, 피타바스타틴 등을 들 수 있다.
- [93] 상기 피브레이트계 화합물로서는 페노피브레이트, 베자피브레이트, 베크로브레이트, 비니피브레이트 등을 들 수 있다.
- [94] 상기 스쿠알렌 합성 효소 저해제로서는 TAK-475, α -포스포노설포네이트 유도체(미국특허 제5712396호 참조) 등을 들 수 있다.
- [95] 상기 아실코엔자임 A: 콜레스테롤아실기 전이 효소 저해제로서는 CI-1011, NTE-122, FCE-27677, RP-73163, MCC-147, DPU-129 등을 들 수 있다.
- [96] 상기 저비중 리포 단백질 수용체 촉진제로서는 MD-700, LY-295427 등을 들 수 있다.
- [97] 상기 마이크로솜트리글리세리드 트랜스퍼 단백질 저해제(MTP 저해제)로서는 미국 특허 제5739135호, 미국 특허 제5712279호, 미국 특허 제5760246호 등에 개시된 화합물을 들 수 있다.
- [98] 상기 식욕 억제제로서는, 아드레날린-노르아드레날린 작동제(마진돌, 에페드린 등), 세로토닌 작동제(선택적 세로토닌 재주입 저해제 저해제, 예를 들어 플루복사민 등), 아드레날린-세로토닌 작동제(시부트라민 등), 멜라노코틴 4 수용체(MC4R) 아고니스트, α -멜라노사이트 자극 호르몬(α -MSH), 렘틴, 코카인 및 암페타민 조절 전사물(cocaine- and amphetamine-regulated transcript, CART) 등을 들 수 있다.
- [99] 상기 갑상선 호르몬 수용체 아고니스트로서는 리오티로닌나트륨, 레포티록신나트륨 등을 들 수 있다.
- [100] 상기 콜레스테롤 흡수 저해제로서는 에제티미브 등을 들 수 있다.
- [101] 상기 리파제 저해제로서는 오를리스타트 등을 들 수 있다.
- [102] 상기 카르니틴팔미토일트랜스퍼라제 저해제로서는 에트모키실 등을 들 수 있다.
- [103] 상기 니코틴산 유도체로서는 니코틴산, 니코틴산 아미드, 니코몰, 니코란딜 등을 들 수 있다.
- [104] 상기 안지오텐신 변환 효소 저해제로서는 카프트릴, 말레산 에날라프릴, 알라세프릴, 실라자프릴 등을 들 수 있다.
- [105] 상기 안지오텐신 II 수용체 길항제로서는 칸데살탄렉세틸, 로살탄칼륨, 메실산 에프로살탄 등을 들 수 있다.
- [106] 상기 엔도텔린 변환 효소 저해제로서는 CGS-31447, CGS-35066 등을 들 수 있다.

- [107] 예를 들어, 당뇨병 등의 치료에 있어서, 본 발명의 다과글리플로진 L-프롤린과 인슐린 감수성 증강제, α -글루코시다제 저해제, 바이구아나이드 화합물, 인슐린 분비 촉진제, 인슐린 제제 및 디펩티딜펩티다제 IV 저해제로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종의 약제와의 병용이 바람직하다. 일례로, 본 발명의 다과글리플로진 L-프롤린은 메트포르민, 시타글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴, 리나글립틴, 아나글립틴, 알로글립틴 및 제미글립틴으로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종 이상의 약제와 병용될 수 있다.
- [108] 또는 고지혈증, 고혈압 등의 치료에 있어서, 본 발명의 다과글리플로진 L-프롤린과 히드록시메틸글루타릴코엔자임 A 환원 효소 저해제, 피브레이트계 화합물, 스쿠알렌 합성 효소 저해제, 아실코엔자임 A: 콜레스테롤 아실기 전이 효소 저해제, 저비중 리포 단백질 수용체 촉진제, 마이크로솜트리글리세리드 트랜스퍼 단백질 저해제 및 식욕 억제제로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 1종의 약제와의 병용이 바람직하다.
- [109] 본 발명은 상기 기술한 약제학적 제제를 포유류에게 유효량으로 투여하는 것을 포함하는 포유류의 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 및 당뇨병성 합병증의 예방 또는 치료방법을 제공한다.

[110]

발명의 실시를 위한 형태

- [111] 이하 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시하나, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범주 및 기술사상 범위 내에서 다양한 변경 및 수정이 가능함은 당업자에게 있어서 명백한 것이며, 이러한 변경 및 수정이 첨부된 특허청구범위에 속하는 것도 당연한 것이다.

[112]

[113] [실시예]

[114] **실시예 1 내지 4: 다과글리플로진 정제의 제조**

- [115] 하기 표 1의 조성으로 입도가 상이한 다과글리플로진 L-프롤린 1:2 결정질 복합체(한미정밀, 한국)을 포함하는 정제를 제조하였다. 하기 표 1에서 다과글리플로진 L-프롤린의 입도 단위는 μm 이다.

- [116] 다과글리플로진 L-프롤린을 만니톨, 락토오스, 미결정셀룰로오스와 혼합한 후, 롤러컴팩터(TF-1-A60, Freund vector, USA)를 이용하여 컴팩팅 후 20 메쉬 체로 체과하여 1차 건식과립을 제조하였다.

- [117] 제조된 1차 과립에 크로스포비돈, 이산화규소 및 스테아르산 마그네슘을 가하고 혼합하여 최종 과립을 제조하였다.

- [118] 상기 최종 과립을 로타리 타정기(GRC-18, 세종기계, Korea)를 이용하여 타정하여, 1정에 다과글리플로진 L-프롤린으로서 15.6 mg(다과글리플로진으로서 10 mg)을 포함하는 다과글리플로진 L-프롤린이 함유된 정제를 제조하였다.

[119] [표1]

구성 성분			합량 (mg)			
			실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4
1차 건식 과립 포함 원료	다파글리플로진 L-프롤린	0.1≤d(0.1)<1	15.6	-	-	-
		1≤d(0.5)<10				
		5≤d(0.9)<10				
		0.1≤d(0.1)<1	-	15.6	-	-
		1≤d(0.5)<10				
		10≤d(0.9)<30				
		0.1≤d(0.1)<1	-	-	15.6	-
		1≤d(0.5)<10				
		30≤d(0.9)<60				
		0.1≤d(0.1)<1	-	-	-	15.6
		10≤d(0.5)<30				
		30≤d(0.9)<60				
	만니톨		100.0	100.0	100.0	100.0
	미결정셀룰로오스		50.0	50.0	50.0	50.0
	락토오스		50.0	50.0	50.0	50.0
최종 과립 포함 원료	크로스포비돈		10.0	10.0	10.0	10.0
	이산화규소		3.4	3.4	3.4	3.4
	스테아르산 마그네슘		2.0	2.0	2.0	2.0
총 중량 (mg)			231.0	231.0	231.0	231.0

[120]

[121] 비교예 1 내지 3: 다파글리플로진 정제 제조

[122] d(0.9) 입도가 60 μm 이상인 다파글리플로진 L-프롤린을 이용하여 하기 표 2의 조성 및 실시예1과 동일한 방법으로 다파글리플로진 정제를 제조하였다. 하기 표 2에서 다파글리플로진 L-프롤린의 입도 단위는 μm이다.

[123] [표2]

구성 성분			함량 (mg)		
			비교예1	비교예2	비교예3
1차 건식과 립포함 원료	다파글리플로진 L-프롤린	0.1≤d(0.1)<1	15.6	-	-
		1≤d(0.5)<10			
		60≤d(0.9)<90			
		0.1≤d(0.1)<1	-	15.6	-
		1≤d(0.5)<10			
		90≤d(0.9)<120			
		0.1≤d(0.1)<1	-	-	15.6
		10≤d(0.5)<30			
		60≤d(0.9)<90			
	만니톨		100.0	100.0	100.0
	미결정셀룰로오스		50.0	50.0	50.0
락토오스		50.0	50.0	50.0	
최종과 립포함 원료	크로스포비돈		10.0	10.0	10.0
	이산화규소		3.4	3.4	3.4
	스테아르산 마그네슘		2.0	2.0	2.0
총 중량 (mg)			231.0	231.0	231.0

[124]

[125] **시험예 1: 용출률 비교 평가**

[126] 미국약전(USP) 용출시험(Dissolution test) 항목의 제2법 (Paddle)에 따라 pH 4.5 초산염 용액 1000 ml를 이용하여 용출 온도 37°C, 회전수 60 rpm 으로 실시예 1 내지 4 및 비교예 1 내지 3의 정제들에 대한 용출시험을 실시하였다.

[127] 시험 시작 후 0, 5, 10, 15, 20 및 30 분에 용출시험액 샘플을 채취하여 아래와 같은 조건으로 액체 크로마토그래피를 실시하고 다파글리플로진 용출률을 계산하여 하기 표 3 및 도 1 및 도 2에 나타내었다.

[128]

[129] <액체 크로마토그래피 조건>

[130] - 컬럼: 안지름 약 4.6 mm, 길이 15 cm인 스테인레스관에 입경 4.2 μm의 액체크로마토그래프용 옥타데실실릴화한 실리카겔이 충전된 컬럼 (Zorbax SB-C8, Agilent Zorbax사)

[131] - 컬럼 온도: 25°C

- [132] - 시료 주입량: 10 μ L
 [133] - 이동상: pH 7.2 인산염 /아세트니트릴 = 60/40 (v/v)
 [134] - 유속: 1.0 mL/분
 [135] - 검출기: 자외부 흡광 광도계 (측정파장 240 nm)
 [136] [표3]

		용출시간 (분)					
		0	5	10	15	20	30
용출률 (%)	실시예1	0	63	91	97	100	100
	실시예2	0	56	86	94	98	100
	실시예3	0	49	79	89	95	99
	실시예4	0	48	80	91	94	97
	비교예1	0	35	58	78	88	94
	비교예2	0	29	54	70	79	88
	비교예3	0	32	59	76	85	91

- [137]
 [138] 상기 표 3을 참조하면, 다파글리플로진 L-프롤린의 d(0.9) 입도가 60 μ m 미만인 실시예 1 내지 4의 경우 15분 내 용출률이 85% 이상으로 우수한 용출 특성을 나타내는 것을 확인할 수 있다. 반면, d(0.9) 입도가 60 μ m 이상인 비교예 1 내지 3은 모두 15분 내 용출률이 60% 미만으로 나타나, 실시예에 비하여 현저히 낮은 용출 특성을 보였다.
- [139] 도 1을 참조하면, 다파글리플로진 L-프롤린의 d(0.9) 입도가 작아질수록 빠른 용출률을 나타내는 것을 알 수 있다. 특히, 다파글리플로진 L-프롤린의 d(0.9) 입도가 30 μ m 미만인 실시예 1 및 2의 경우는 10분 내 용출률이 85% 이상으로 나타나, 매우 우수한 용출 특성을 보였다.
- [140] 한편, 다파글리플로진 L-프롤린의 d(0.5) 입도는 용출 특성에 별다른 영향을 주지 않는 것으로 나타났다. 다파글리플로진 L-프롤린의 d(0.9) 입도는 동일하나, d(0.5) 입도가 상이한 실시예 3과 4, 비교예 1과 3의 용출특성을 비교한 결과, 도 2와 같이 d(0.9)입도가 상이한 실시예와 비교예 간에는 용출 특성에 차이가 있었지만, d(0.5)입도가 상이한 실시예 3과 4 간, 비교예 1과 3간에는 뚜렷한 차이가 나타나지 않았다.
- [141] 상기 실험 결과로부터, 다파글리플로진 L-프롤린의 d(0.9) 입도가 약제학적 제제의 용출 특성에 영향을 미치는 것이 확인되었다. 또한, 다파글리플로진 L-프롤린의 d(0.9) 입도가 60 μ m 미만인 본 발명의 약제학적 제제는 우수한 용출 특성을 나타내는 것을 확인할 수 있었다.
- [142] 이와 같이 입도가 조절된 본 발명의 약제학적 제제는 용출 특성이 개선되어

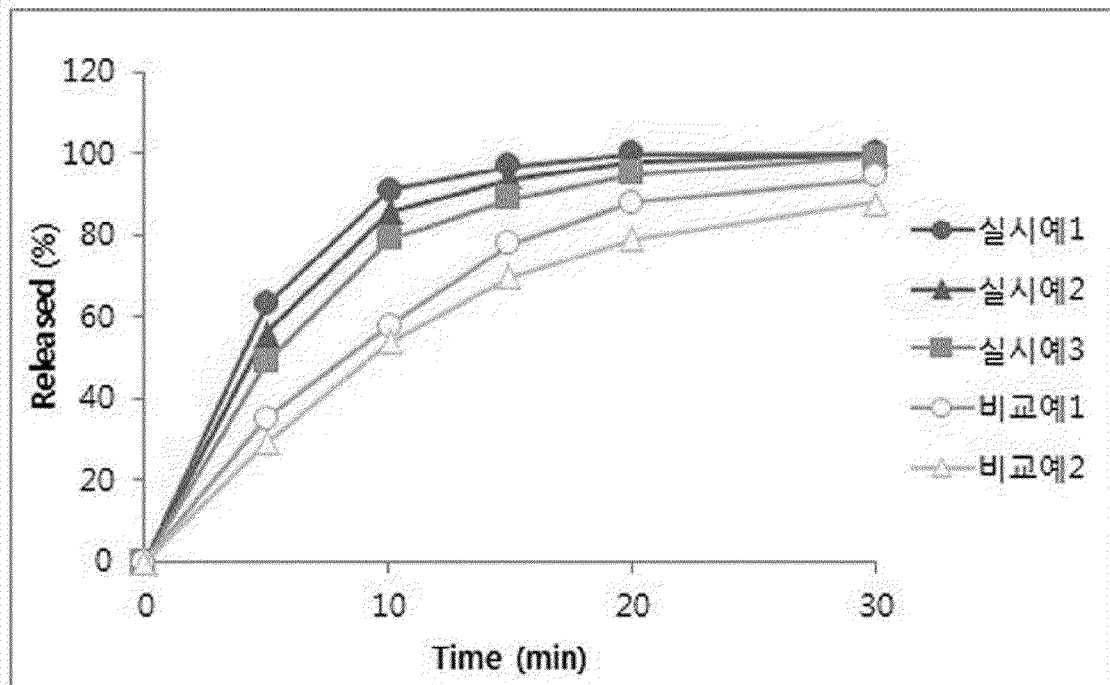
다파글리플로진의 생체 내 흡수율을 높일 수 있으며, 높은 함량 균일성을 나타내는 바, 우수한 품질의 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 및 당뇨병성 합병증의 예방 또는 치료제로 활용될 수 있다.

청구범위

- [청구항 1] 다파글리플로진 L-프롤린을 포함하되,
상기 다파글리플로진 L-프롤린의 d(0.9) 입도는 60 μ m 미만인 것을
특징으로 하는 약제학적 제제.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 다파글리플로진 L-프롤린의 d(0.9) 입도는 1 μ m 이상 30 μ m 미만인
것을 특징으로 하는 약제학적 제제.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 다파글리플로진 L-프롤린은 조성물 총 중량의 20 중량% 이하로
포함되는 것을 특징으로 하는 약제학적 제제.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 다파글리플로진 L-프롤린은 조성물 총 중량의 0.1 내지 10 중량%로
포함되는 것을 특징으로 하는 약제학적 제제.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 조성물은 경구투여 형태로 제형화되는 것을 특징으로 하는
약제학적 제제.
- [청구항 6] 제5항에 있어서,
상기 경구투여 형태는 정제인 것을 특징으로 하는 약제학적 제제.
- [청구항 7] 제1항에 있어서,
상기 약제학적 제제는 미국약전 용출시험 항목의 제2법에 따라 pH 4.5
시험액에서 용출시험 시, 15분 이내에 다파글리플로진 L-프롤린의
용출률이 80% 이상인 것을 특징으로 하는 약제학적 제제.
- [청구항 8] 제7항에 있어서,
상기 약제학적 제제는 미국약전 용출시험 항목의 제2법에 따라 pH 4.5
시험액에서 용출시험 시, 10분 이내에 다파글리플로진 L-프롤린의
용출률이 80% 이상인 것을 특징으로 하는 약제학적 제제.
- [청구항 9] 제1항에 있어서,
당뇨병 치료제, 당뇨병성 합병증 치료제, 고지혈증 치료제 및 고혈압
치료제로 구성되는 군에서 선택된 1종 이상의 약제를 추가로 포함하는
약제학적 제제.
- [청구항 10] 제9항에 있어서,
상기 약제는 1종 이상의 당뇨병 치료제 또는 당뇨병성 합병증 치료제인
것을 특징으로 하는 약제학적 제제.
- [청구항 11] 제10항에 있어서,
상기 약제는 메트포르민, 시타글립틴, 빌다글립틴, 삭사글립틴,
리나글립틴, 아나글립틴, 알로글립틴 및 제미글립틴으로 이루어지는
군에서 선택된 1종 이상인 것을 특징으로 하는 약제학적 제제.

- [청구항 12] 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 약제학적 제제는 당뇨병, 당뇨병 관련 질환 및 당뇨병성 합병증의
예방 또는 치료용인 것을 특징으로 하는 약제학적 제제.

[도1]



[도2]

