



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0119095
(43) 공개일자 2007년12월18일

(51) Int. Cl.

A61K 9/28 (2006.01) *A61K 31/155* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 31/4439* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-7027585(분할)

(22) 출원일자 2007년11월27일

심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2005-7006007

원출원일자 2005년04월07일

심사청구일자 2006년04월27일

번역문제출일자 2007년11월27일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2003/012781

국제출원일자 2003년10월06일

(87) 국제공개번호 WO 2004/030700

국제공개일자 2004년04월15일

(30) 우선권주장

JP-P-2002-00294045 2002년10월07일 일본(JP)

(71) 출원인

다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤

일본 오사카시 츠오구 도쇼마찌 4-1-1

(72) 발명자

고이케 마사히코

일본 오사카후 오사카시 요도가와구 주소촌마치
2쵸메 17-85다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤

나이

고야마 히로요시

일본 오사카후 오사카시 요도가와구 주소촌마치
2쵸메 17-85다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤

나이

하마구치 나오루

일본 오사카후 오사카시 요도가와구 주소촌마치
2쵸메 17-85다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤

나이

(74) 대리인

특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 고형 제제

(57) 요 약

본 발명은, 당뇨병 치료약 등으로서 유용하고, 인슐린 증감제 및 활성 성분 (인슐린 증감제는 제외함) 의 함량 균일성 및 용해성, 제제 경도 등의 제제 특성에서 우수한, 인슐린 증감제와 활성 성분 (인슐린 증감제는 제외함) 을 함유하는 고형 제제를 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

인슐린 증감제와 활성 성분 (인슐린 증감제를 제외함) 이 균일하게 분산된 상을 갖는, 경도가 100 내지 400N 인 고형 제제.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 활성 성분이 비구아니드인 고형 제제.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 상기 비구아니드가 염산 메트포르민인 고형 제제.

청구항 4

인슐린 증감제와 상기 인슐린 증감제의 중위 (median) 크기에 대한 중위 크기의 비가 0.5 내지 15 인 활성 성분 (인슐린 증감제를 제외함) 이 균일하게 분산된 상을 갖는 고형 제제.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 상기 활성 성분이 비구아니드인 고형 제제.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 상기 비구아니드가 염산 메트포르민인 고형 제제.

청구항 7

인슐린 증감제와 활성 성분 (인슐린 증감제를 제외함) 이 균일하게 분산된 상을 갖고, 인슐린 증감제 함량의 변동 계수가 6% 이하인 고형 제제.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 상기 활성 성분이 비구아니드인 고형 제제.

청구항 9

제 8 항에 있어서, 상기 비구아니드가 염산 메트포르민인 고형 제제.

청구항 10

인슐린 증감제와 활성 성분 (인슐린 증감제를 제외함) 이 균일하게 분산된 상을 갖고, 시험용액으로서 염산-염화칼륨 완충액 (pH 2.0) 을 사용하여 37°C, 50 rpm 에서 패들법에 의한 용해시험을 실시했을 때, 30 분 후에 70% 이상의 인슐린 증감제를 용출하는 고형 제제.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 상기 활성 성분이 비구아니드인 고형 제제.

청구항 12

제 11 항에 있어서, 상기 비구아니드가 염산 메트포르민인 고형 제제.

청구항 13

염산 피오글리타존과 상기 염산 피오글리타존의 중위 크기에 대한 중위 크기의 비가 0.5 내지 15 인 염산 메트포르민이 균일하게 분산된 상을 갖는 고형 제제.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 필름 코팅되어 있는 고형 제제.

명세서

발명의 상세한 설명

기술 분야

<1> 본 발명은 당뇨병 치료약 등으로 유용한, 인슐린 증감제 (insulin sensitizer) 와 활성 성분 (인슐린 증감제는 제외함) 을 함유하는 고형 제제에 관한 것이다.

배경기술

<2> 티아졸리딘디온 등의 인슐린 증감제와 활성 성분 (인슐린 증감제는 제외함) 을 함유하는 제제로는, 하기의 보고들이 있다.

<3> 1) 인슐린 증감제와, α -글루코시다아제 저해제, 알도스 환원효소 저해제, 비구아니드, 스타틴계 화합물, 스쿠알렌 합성효소 저해제, 피브레이트계 화합물, LDL 이화 촉진제 및 안지오텐신 변환 효소 저해제 중 1 종 이상을 조합하여 이루어지는 약제 (EP749751A).

<4> 2) 인슐린 증감제, 비구아니드 항파혈당제 및 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 약학적 조성물 (W098/57634, US2002/0004515A).

<5> 3) 티아졸리딘디온, 염산 메트포르민 및 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하고, 티아졸리딘디온이 염산 메트포르민의 표면상에 제제화 (formulation) 된 약학적 조성물 (W001/35940).

<6> 4) 티아졸리딘디온, 염산 메트포르민 및 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하고, 티아졸리딘디온과 염산 메트포르민이 그 자체의 약학적으로 허용가능한 담체 내에 각각 분산된 약학적 조성물 (W001/35941).

<7> 5) (a) 활성 성분으로서 염산 피오글리타존 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 제 1 층, 및 (b) 적어도 일부가 상기 제 1 층으로 둘러싸이고, 활성 성분으로서 비구아니드를 함유하는 핵을 함유하는 핵 제제 (core formulation) (W001/82875).

<8> 6) 인슐린 증감제와 항당뇨병제를 함유하는 당뇨병 치료용 조성물 (USP6153632, W002/04024).

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

<9> 본 발명은 당뇨병 치료약 등으로 유용하고, 인슐린 증감제 및 활성 성분 (인슐린 증감제는 제외) 의 함량 균일성 및 용해 특성이나 제제 경도 등의 제제 특성이 우수한, 인슐린 증감제와 활성 성분 (인슐린 증감제는 제외함) 을 함유하는 고형 제제를 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결수단

<10> 본 발명자들은 인슐린 증감제와 활성 성분 (인슐린 증감제는 제외함) 을 함유하는 고형 제제를 제조함에 있어서, 양 성분을 균일하게 분산시킴으로써 인슐린 증감제의 함량 균일성 및 제제 경도가 우수한 고형 제제가 수득되는 것을 발견하였다. 본 발명자들은 이 발견에 기초하여 더욱 연구를 진행시킨 결과, 본 발명을 완성 시켰다.

<11> 즉, 본 발명은,

<12> 1) 인슐린 증감제와 활성 성분 (인슐린 증감제는 제외함) 이 균일하게 분산된 상(相)을 갖는, 경도가 100 내지 400N 인 고형 제제;

<13> 2) 활성 성분이 비구아니드인 상기 1) 에 기재된 고형 제제;

<14> 3) 비구아니드가 염산 메트포르민인 상기 2) 에 기재된 고형 제제;

<15> 4) 인슐린 증감제와 상기 인슐린 증감제의 중위 크기 (median size) 에 대한 이의 중위 크기의 비가 0.5 내지 15 인 활성 성분 (인슐린 증감제는 제외함) 이 균일하게 분산된 상을 갖는 고형 제제;

- <16> 5) 활성 성분이 비구아니드인 상기 4)에 기재된 고형 제제;
- <17> 6) 비구아니드가 염산 메트포르민인 상기 5)에 기재된 고형 제제;
- <18> 7) 인슐린 증감제와 활성 성분(인슐린 증감제는 제외함)이 균일하게 분산된 상을 갖는, 인슐린 증감제 함량의 변동 계수가 6% 이하인 고형 제제;
- <19> 8) 활성 성분이 비구아니드인 상기 7)에 기재된 고형 제제;
- <20> 9) 비구아니드가 염산 메트포르민인 상기 8)에 기재된 고형 제제;
- <21> 10) 인슐린 증감제와 활성 성분(인슐린 증감제는 제외함)이 균일하게 분산된 상을 갖고, 시험용액으로서 염산-염화칼륨 완충액(pH 2.0)을 사용하여 37°C, 50 rpm에서 패들법에 의한 용해시험을 실시하였을 때, 30분 후, 70% 이상의 인슐린 증감제를 용출하는 고형 제제;
- <22> 11) 활성 성분이 비구아니드인 상기 10)에 기재된 고형 제제;
- <23> 12) 비구아니드가 염산 메트포르민인 상기 11)에 기재된 고형 제제;
- <24> 13) 염산 피오글리타존과 상기 염산 피오글리타존의 중위 크기에 대한 이의 중위 크기의 비가 0.5 내지 15인 염산 메트포르민이 균일하게 분산된 상을 갖는 고형 제제;
- <25> 14) 필름 코팅되어 있는 상기 13)에 기재된 고형 제제; 등에 관한 것이다.

효과

- <26> 본 발명에서 사용되는 인슐린 증감제는, 손상된 인슐린 수용체 기능을 원 상태로 되돌려 인슐린의 저항성을 개선하는 것인 한 임의의 약제일 수 있다. 인슐린 증감제의 구체예로는, 이하의 화합물 또는 그 염을 들 수 있다:
- <27> 5-[4-[2-(5-에틸-2-페리딜)에톡시]벤질]-2,4-티아졸리딘디온(일반명: 피오글리타존);
- <28> 5-[[4-[2-(메틸-2-페리디닐아미노)에톡시]페닐]메틸]-2,4-티아졸리딘디온(일반명: 로시글리타존);
- <29> 5-[[6-(2-플루오로벤질옥시)-2-나프틸]메틸]-2,4-티아졸리딘디온(일반명: 네토글리타존);
- <30> 5-(2,4-디옥소티아졸리딘-5-일메틸)-2-메톡시-N-[4-(트리플루오로메틸)벤질]벤즈아미드(KRP-297);
- <31> 4-[4-[2-(5-메틸-2-페닐옥사졸-4-일)에톡시]벤질]이소옥사졸리딘-3,5-디온(JTT-501);
- <32> FK-614; 테사글리타자르(Tesaglitazar)(AZ-242); 라가글리타자르(Ragaglitazar)(NN-622); BMS-298585; ONO-5816; CS-011; BM-13-1258; LM-4156; MBX-102; LY-519818; MX-6054; LY-510929; 및 (E)-4-[4-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴메톡시)벤질옥시이미노]-4-페닐부티르산.
- <33> 상기한 화합물의 염으로는, 약학적으로 허용가능한 염, 예컨대, 무기염기와의 염, 유기염기와의 염, 무기산과의 염, 유기산과의 염, 염기성 또는 산성아미노산과의 염 등을 들 수 있다.
- <34> 무기염기와의 염의 바람직한 예로는, 알칼리 금속(예컨대, 나트륨, 칼륨 등), 알칼리 토금속(예컨대, 칼슘, 마그네슘 등), 알루미늄, 암모늄 등과의 염을 들 수 있다.
- <35> 유기염기와의 염의 바람직한 예로는, 예를 들어 트리메틸아민, 트리에틸아민, 피리딘, 피콜린, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 디시클로헥실아민, N,N-디벤질에틸렌디아민 등과의 염을 들 수 있다.
- <36> 무기산과의 염의 바람직한 예로는, 예를 들어 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 인산 등과의 염을 들 수 있다.
- <37> 유기산과의 염의 바람직한 예로는, 예를 들어 포름산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 푸마르산, 옥살산, 타르타르산, 말레산, 시트르산, 숙신산, 말산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산 등과의 염을 들 수 있다.
- <38> 염기성 아미노산과의 염의 바람직한 예로는, 예를 들어 아르기닌, 리신, 오르니틴 등과의 염을 들 수 있고, 산성 아미노산과의 염의 바람직한 예로는, 예를 들어 아스파르트산, 글루타민산 등과의 염을 들 수 있다.
- <39> 인슐린 증감제는, 바람직하게는 염산 피오글리타존, 말레산 로시글리타존 등이고, 특히 바람직하게는 염산 피오글리타존이다.

- <40> 본 발명에서 인슐린 중감제는, 2 종 이상을 적절한 비율로 조합하여 사용할 수 있다.
- <41> 인슐린 중감제의 중위 크기는 바람직하게는 1 내지 $100 \mu\text{m}$ 이고, 더욱 바람직하게는 1 내지 $70 \mu\text{m}$ 이다. 특히 인슐린 중감제가 염산 피오글리타존인 경우, 염산 피오글리타존의 중위 크기는 바람직하게는 1 내지 $25 \mu\text{m}$, 더욱 바람직하게는 2 내지 $21 \mu\text{m}$ 이다. 특히 중위 크기가 2 내지 $10 \mu\text{m}$ 인 염산 피오글리타존을 사용할 경우, 염산 피오글리타존의 용해성이 우수한 고형 제제가 수득된다.
- <42> 또한, 상기한 바람직한 중위 크기는, 본 발명의 고형 제제를 제조할 때의 출발물질 (고형 제제를 제조하는 과정에서 분쇄함으로써 수득되는 분쇄품, 부형제와 함께 분쇄함으로써 수득되는 혼합 분쇄품 등을 포함함)로서 사용되는 인슐린 중감제에 적용된다. 즉, 인슐린 중감제의 중위 크기는, 본 발명의 고형 제제를 제조하는 과정, 또는 제조 후 고형 제제를 보존하는 과정에서 인슐린 중감제의 응집 등에 의해 변화될 수 있다.
- <43> 본 명세서 중 중위 크기란, 중량 분포 또는 개수 분포에서 조 입자와 세립을 50% 씩 분할하는 입경을 의미한다. 중위 크기는, 예를 들어 레이저 회절식 입도분포장치 (예컨대, HELOS & RODOS (상품명, SYMPATEC GmbH 사제조)) 등의 공지된 측정기기를 사용하여 측정할 수 있다.
- <44> 상기한 원하는 중위 크기를 갖는 인슐린 중감제으로는, 예를 들어 시판품으로서 입수할 수 있는 것을 사용할 수 있다. 또 중위 크기가 큰 인슐린 중감제를 필요에 따라 미세결정 셀룰로오스 등의 부형제와 함께 분쇄함으로써, 원하는 중위 크기를 갖는 인슐린 중감제를 제조할 수도 있다. 여기에서, 분쇄는 공지된 방법에 따르며, 예를 들어 커터밀, 해머밀, 제트밀 등을 사용하여 수행된다.
- <45> 특히 결합력이 약하고 중위 크기가 비교적 큰 인슐린 중감제를 사용하여 고형 제제를 제조하는 경우에는, 충분한 제제 경도를 얻기 위해 다량의 결합제 등의 첨가제를 사용하는 등의 연구가 필요하다. 그러나, 인슐린 중감제의 중위 크기를 작게 함으로써 다량의 결합제 등의 첨가제가 불필요해지고, 이로써 고형 제제 중의 약물 함량을 높게 할 수 있다.
- <46> 상기한 원하는 중위 크기를 갖는 인슐린 중감제에 관하여, 이의 분산도는 바람직하게는 "0.1 μm 이하의 입자가 전체량의 10% 이하이고, 1000 μm 이상의 입자가 전체량의 10% 이하로 함유되도록 한다.
- <47> 본 발명에서 사용되는 활성 성분 (인슐린 중감제는 제외함)으로는, 당뇨병 치료제, 당뇨병성 합병증 치료제, 고지혈증 치료제, 강압제, 항비만제, 이뇨제, 항혈전제 등을 들 수 있다. 이들 활성 성분은 저분자량의 화합물일 수 있고, 또한 고분자의 단백질, 폴리펩티드 또는 항체, 백신 등일 수 있다. 활성 성분은 2 종 이상을 적절한 비율로 혼합하여 사용할 수 있다.
- <48> 당뇨병 치료제로는, 예를 들어 인슐린 제제 (예컨대, 소, 돼지의 췌장에서 추출된 동물 인슐린 제제; 대장균 또는 효모를 사용하여 유전자 공학적으로 합성한 인간 인슐린 제제; 인슐린 아연; 프로타민 인슐린 아연; 인슐린의 절편 또는 유도체 (예컨대, INS-1 등) 등), α -글루코시다아제 저해제 (예컨대, 보글리보스, 아카르보스, 미글리톨, 에미글리테이트 등), 비구아니드 [예, 펜포르민, 메트포르민, 부포르민 또는 이들의 염 (예컨대, 염산염, 푸마르산염, 숙신산염) 등], 인슐린 분비 촉진제 [술포닐우레아제 (예컨대, 틀부타미드, 글리벤클라미드, 글리클라지드, 클로르프로파미드, 톨라자미드, 아세토헥사미드, 글리클로피라미드, 글리메피리드, 글리피자이드, 글리부졸 등), 래파글리니드, 나테글리니드, 미티글리니드 또는 이의 칼슘염 수화물, GLP-1 등], 디펩티딜펩티다아제 IV 저해제 (예컨대, NVP-DPP-278, PT-100, NVP-DPP-728, LAF237 등), β 3 아고니스트 (예컨대, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140 등), 아밀린 아고니스트 (예컨대, 프람린티드 등), 포스포티로신 포스파타아제 저해제 (예컨대, 바나딘산 등), 당신생 저해제 (예컨대, 글리코겐 포스포릴라아제 저해제, 글루코스-6-포스파타아제 저해제, 글루카곤 길항제 등) 및 SGLUT (sodium-glucose cotransporter) 저해제 (예컨대, T-1095 등) 등을 들 수 있다.
- <49> 당뇨병성 합병증 치료제로는, 예를 들어 알도스 환원효소 저해제 (예컨대, 틀레스타트, 에팔레스타트, 제나레스타트, 조폴레스타트, 미날레스타트, 페디레스타트 (SNK-860), CT-112 등), 신경영양인자 (예컨대, NGF, NT-3, BDNF 등), 뉴로트로핀 생성-분비 촉진제 [예, WO01/14372에 기재된 뉴로트로핀 생성-분비 촉진제 (예를 들어 4-(4-클로로페닐)-2-(2-메틸-1-이미다졸릴)-5-(3-(2-메틸페녹시)프로필)옥사졸등)], PKC 저해제 (예컨대, LY-333531 등), AGE 저해제 (예컨대, ALT946, 피마게딘, 피라톡산틴, N-페나실티아졸롭 브로마이드 (ALT766), EXO-226 등), 활성산소 소거제 (예컨대, 티옥트산 등) 및 뇌혈관 확장제 (예컨대, 티아프리드, 맥실레틴 등)를 들 수 있다.
- <50> 고지혈증 치료제로는, 예를 들어 HMG-CoA 환원효소 저해제 (예컨대, 프라바스타틴, 심바스타틴, 로바스타틴, 아

토르바스타틴, 플루바스타틴, 리판틸, 세리바스타틴, 이타바스타틴, ZD-4522 또는 이들의 염 (예컨대, 나트륨염, 칼슘염 등) 등), 피브레이트계 화합물 (예컨대, 베자피브레이트, 베클로피브레이트, 비니피브레이트, 시프로피브레이트, 클리노피브레이트, 클로피브레이트, 클로피브린산, 에토피브레이트, 페노피브레이트, 캔피브로질, 니코피브레이트, 퍼리피브레이트, 로니피브레이트, 심피브레이트, 테오피브레이트 등), 스쿠알렌 합성효소 저해제 (예컨대, W097/10224에 기재된 화합물, 예를 들어 1-[[3(R,5S)-1-(3-아세톡시-2,2-디메틸프로필)-7-클로로-5-(2,3-디메톡시페닐)-2-옥소-1,2,3,5-테트라하이드로-4,1-벤조옥사제핀-3-일]아세틸]피페리딘-4-아세트산 등), ACAT 저해제 (예컨대, 아바시마이브(Avasimibe), 에플루시마이브(Eflucimibe) 등), 음이온 교환 수지 (예컨대, 콜레스티라민 등), 프로부콜, 니코틴산계 약물 (예컨대, 니코몰, 니세리트롤 등), 이코사펜트산에틸, 식물 스테롤 (예컨대, 소이스테롤(soysterol), γ -오리자놀(γ -oryzanol) 등) 등을 들 수 있다.

<51> 강암제로는 예를 들어 안지오텐신 변환 효소 저해제 (예컨대, 캡토프릴, 에날라프릴, 엘라프릴 등), 안지오텐신 II 길항제 (예컨대, 칸데사르탄 실렉세틸, 로사르탄, 에프로사르탄, 밸사르탄, 텔미사르탄, 이르베사르탄, 타소사르탄 등), 칼슘 길항제 (예컨대, 마니디핀, 니페디핀, 니카르디핀, 암로디핀, 에포니디핀 등), 칼륨 채널 개구제 (예컨대, 레브크로마카립, L-27152, AL 0671, NIP-121 등), 클로니딘 등을 들 수 있다.

<52> 항비만제로는 예를 들어 중추신경계에 작용하는 항비만제 (예컨대, 텍스펜플루라민, 펜플루라민, 시부트라민, 암페프라몬, 텍삼페타민, 마진돌, 페닐프로판올아민, 클로벤조렉스 등), 체장 리파아제 저해제 (예컨대, 오를리스타트 등), β 3 아고니스트 (예컨대, CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085, AZ-40140 등), 펩티드성 식욕 억제제 (예컨대, 렙틴, CNTF (모양체 신경 영양 인자) 등), 콜레스토리킨 아고니스트 (예컨대, 린티트립트, FPL-15849 등) 등을 들 수 있다.

<53> 이뇨제로는 예를 들어 크산틴 유도체 (예컨대, 살리실산나트륨 및 테오브로민, 살리실산칼슘 및 테오브로민 등), 티아지드계 제제 (예컨대, 에티아지드, 시클로펜티아지드, 트리클로로메티아지드, 히드로클로로티아지드, 히드로플루메티아지드, 벤질히드로클로로티아지드, 펜플루티지드, 폴리티아지드, 메티클로티아지드 등), 항알도스테론 제제 (예컨대, 스피로놀락톤, 트리암테렌 등), 탄산탈수효소 저해제 (예컨대, 아세타졸라미드 등), 클로로벤젠술폰아미드계 제제 (예컨대, 클로르탈리돈, 메프루시드, 인다파미드 등), 아조세미드, 이소소르비드, 에타크린산, 피레타니드, 부메타니드, 푸로세미드 등을 들 수 있다.

<54> 항혈전제로는 예를 들어 혜파린 (예컨대, 혜파린나트륨, 혜파린칼슘, 달테파린나트륨 (dalteparin sodium) 등), 와르파린 (예컨대, 와르파린칼륨 등), 항트롬빈 약 (예컨대, 아라가트로반 (aragatroban) 등), 혈전 용해제 (예컨대, 우로키나아제 (urokinase), 티소키나아제 (tisokinase), 알테플라아제 (alteplase), 나테플라아제 (nateplase), 몬테플라아제 (monteplase), 파미테플라아제 (pamiteplase) 등), 혈소판 응집 저해제 (예컨대, 염산 티클로피딘 (ticlopidine hydrochloride), 실로스타졸 (cilostazol), 이코사펜토산에틸, 베라프로스트 나트륨 (beraprost sodium), 염산 사르포그렐레이트 (sarpogrelate hydrochloride) 등) 등을 들 수 있다.

<55> 본 발명에 있어서 사용되는 활성 성분 (인슐린 증감제 제외)은 바람직하게는 당뇨병 치료제, 더욱 바람직하게는 비구아니드 및 술포닐우레아, 특히 바람직하게는 메트포르민 또는 이의 염 (바람직하게는 염산 메트포르민)이다.

<56> 활성 성분 (인슐린 증감제 제외)의 중위 크기는 바람직하게는 0.5 내지 1000 μm 이고, 더욱 바람직하게는 1 내지 200 μm 이다. 특히, 활성 성분이 비구아니드 (바람직하게는 염산 메트포르민)인 경우, 비구아니드 (바람직하게는 염산 메트포르민)의 중위 크기는 바람직하게는 10 내지 100 μm , 더욱 바람직하게는 10 내지 80 μm 이다.

<57> 상기 바람직한 중위 크기는 본 발명의 고형 제제를 제조할 때의 출발물질 (고형 제제를 제조하는 과정에서 분쇄 함으로써 수득되는 분쇄품, 부형제와 함께 분쇄함으로써 수득되는 혼합 분쇄품 등을 포함함)로서 사용되는 활성 성분 (인슐린 증감제 제외)에 적용된다. 즉, 활성 성분의 중위 크기는 본 발명의 고형 제제를 제조하는 과정, 또는 제조 후의 고형 제제를 보존하는 과정에서 활성 성분의 응집 등에 의해 변화될 수 있다.

<58> 상기 원하는 중위 크기를 갖는 활성 성분 (인슐린 증감제 제외)으로는 예를 들어 시판품으로서 입수 가능한 것을 사용할 수 있다. 또한, 중위 크기가 큰 활성 성분을 분쇄함으로써, 원하는 중위 크기를 갖는 활성 성분을 제조할 수도 있다. 여기서, 분쇄는 공지된 방법에 따라, 예를 들어 커터밀, 해머밀, 제트밀 등을 사용하여 수행된다.

<59> 특히, 결합력이 약하고, 중위 크기가 비교적 큰 활성 성분을 사용하여 고형 제제를 제조하는 경우에는 충분한

제제 경도를 얻기 위해서 다량의 결합제 등의 첨가제를 사용하는 등의 연구가 필요하다. 그러나, 활성 성분의 중위 크기를 작게 함으로써, 다량의 결합제 등의 첨가제가 불필요해지고, 또한 고형 제제 중의 약품 함량을 높게 할 수 있다.

- <60> 상기 원하는 중위 크기를 갖는 활성 성분 (인슐린 증감제 제외)에 관하여, 그 분산도는 바람직하게는 "0.1 μm 이하의 입자가 전체량의 1% 이하이고, 3000 μm 이상의 입자가 전체량의 10% 이하로 포함되도록 한다.
- <61> 상기 인슐린 증감제의 중위 크기에 대한 상기 활성 성분 (인슐린 증감제 제외)의 중위 크기의 비는 바람직하게는 0.5 내지 15, 더욱 바람직하게는 0.5 내지 10 이다.
- <62> 이러한 중위 크기의 비를 채용함으로써, 인슐린 증감제와 활성 성분을 보다 균일하게 분산할 수 있다.
- <63> 또한, 상기 바람직한 비는 본 발명의 고형 제제를 제조할 때의 출발물질 (고형 제제를 제조하는 과정에서 분쇄 함으로써 수득되는 분쇄품, 부형제와 함께 분쇄함으로써 수득되는 혼합 분쇄품 등을 포함함)로서 사용되는 인슐린 증감제 및 활성 성분에 적용된다. 즉, 상기 바람직한 비는 본 발명의 고형 제제를 제조하는 과정, 또는 제조 후의 고형 제제를 보존하는 과정에서 변화될 수 있다.
- <64> 본 발명의 고형 제제에 있어서의 인슐린 증감제와 활성 성분 (인슐린 증감제 제외)의 가장 바람직한 조합은 염산 피오글리타존과 염산 메트포르민의 조합이다.
- <65> 본 발명의 고형 제제는 인슐린 증감제와 활성 성분 (인슐린 증감제 제외)이 균일하게 분산된 상 (부분)을 갖는다.
- <66> 즉, 본 발명의 고형 제제는 인슐린 증감제와 활성 성분 (인슐린 증감제 제외)이 제제 전체에 균일하게 분산된 제제일 수 있고, 이러한 제제를 부분적으로 함유하는 제제, 예컨대 인슐린 증감제와 활성 성분 (인슐린 증감제 제외)이 제제 전체에 균일하게 분산된 제제를 코팅하여 수득되는 피복 제제 등일 수 있다.
- <67> 본 발명에 있어서, 고형 제제의 제형으로는 예를 들어 정제, 캡슐제, 과립제, 산제, 트로치제 등을 들 수 있다. 고형 제제의 제형은 바람직하게는 정제이다. 또한, 고형 제제의 형상은 원형, 캐플렛형, 타원형 등의 어느 것이나 된다. 또한, 고형 제제의 중량이 큰 경우에는 복용 용이성의 관점에서 캐플렛형 및 타원형이 바람직하다.
- <68> 본 발명의 고형 제제는 제제 제형화 기술 분야에서 통상 사용되는 첨가제를 함유할 수 있다. 그 첨가제로는 예를 들어 부형제, 봉괴제, 결합제, 활택제, 착색제, pH 조정제, 계면 활성제, 안정화제, 산미료, 향료, 유동화제 등을 들 수 있다. 이들 첨가제는 제제 제형화 기술 분야에서 통상 이용되는 양이 사용된다.
- <69> 부형제로는 예를 들어 옥수수 전분, 감자 전분, 밀가루 전분, 쌀 전분, 부분 알파화 (pregelatinized) 전분, 알파화 전분, 유공(有孔) 전분 등의 전분류; 유당, 과당, 포도당, 만니톨, 소르비톨 등의 당 또는 당 알코올류: 무수인산칼슘, 미세결정 셀룰로오스, 침강 탄산칼슘, 규산칼슘 등을 들 수 있다.
- <70> 봉괴제로는 예를 들어 카르복시메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스 칼슘, 카르복시메틸 스타치 나트륨, 크로스카르멜로오스 나트륨, 크로스포비돈, 저치환도 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필 스타치 등이 사용된다. 봉괴제의 사용량은 고형 제제 100 중량부에 대해, 바람직하게는 0.5~25 중량부, 더욱 바람직하게는 1~15 중량부이다.
- <71> 결합제로는 예를 들어 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 아라비아 고무 분말 등을 들 수 있다. 결합제의 사용량은 고형 제제 100 중량부에 대하여, 바람직하게는 0.1~50 중량부, 더욱 바람직하게는 0.5~40 중량부이다. 결합제는 바람직하게는 히드록시프로필 셀룰로오스 또는 폴리비닐피롤리돈이다. 특히, 본 발명에 있어서 사용되는 활성 성분이 염산 메트포르민인 경우에는 폴리비닐피롤리돈이 바람직하다.
- <72> 활택제의 바람직한 예로는 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 텔크, 자당 지방산 에스테르, 푸마르산 스테아릴 나트륨 등을 들 수 있다.
- <73> 착색제로는 예를 들어 식용 황색 5 호, 식용 적색 2 호, 식용 청색 2 호 등의 식용 색소, 식용 레이크 색소, 삼산화이철 (diiron trioxide) 등을 들 수 있다.
- <74> pH 조정제로는 시트르산염, 인산염, 탄산염, 타르타르산염, 푸마르산염, 아세트산염, 아미노산염 등을 들 수 있다.

- <75> 계면활성제로서는, 라우릴 황산나트륨, 폴리소르베이트 80, 폴리옥시에틸렌 (160) 폴리옥시프로필렌 (30) 글리콜 등을 들 수 있다.
- <76> 안정화제로는 예를 들어 토코페롤, 이데트산 4나트륨, 니코틴아미드, 시클로덱스트린류 등을 들 수 있다.
- <77> 산미료 (acidulant)로서는 예를 들어 아스코르브산, 시트르산, 타르타르산, 말산 등을 들 수 있다.
- <78> 향료로서는 예를 들어 멘톨, 박하유, 레몬유, 바닐린 등을 들 수 있다.
- <79> 유동화제로는 예를 들어 경질 무수규산, 함수 2산화규소 등을 들 수 있다. 여기서, 경질 무수규산은 2산화규소 수화물 ($\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$) (n 은 정수를 나타낸다)를 주성분으로 함유하는 것이면 되고, 이의 구체예로서 예를 들어 Sylisia320 (상품명, Fuji Sylisia Chemical Ltd.), AEROSIL200 (상품명, NIPPON AEROSIL CO., LTD.) 등을 들 수 있다.
- <80> 상기 첨가제는 2종 이상을 적절한 비율로 혼합하여 사용할 수 있다.
- <81> 본 발명의 고형 제제에 있어서의 인슐린 증감제의 함량은 예를 들어 본 발명의 고형 제제 100 중량부에 대하여, 예를 들어 0.01~100 중량부, 바람직하게는 1~99 중량부이다.
- <82> 특히, 인슐린 증감제가 염산 피오글리타존인 경우, 본 발명의 고형 제제에 있어서의 염산 피오글리타존의 함량은 예를 들어 본 발명의 고형 제제 100 중량부에 대하여, 바람직하게는 0.01~15 중량부, 더욱 바람직하게는 0.5~10 중량부이다.
- <83> 본 발명의 고형 제제 중에서의 활성 성분 (인슐린 증감제 제외)의 함량은 예를 들어 본 발명의 고형 제제 100 중량부에 대하여, 예를 들어 0.1~100 중량부, 바람직하게는 1~99 중량부이다.
- <84> 특히, 활성 성분 (인슐린 증감제 제외)이 비구아니드 (바람직하게는 염산 메트포르민)인 경우, 본 발명의 고형 제제에 있어서의 비구아니드 (바람직하게는 염산 메트포르민)의 함량은 예를 들어 본 발명의 고형 제제 100 중량부에 대하여, 바람직하게는 5~98 중량부, 더욱 바람직하게는 15~96 중량부이다.
- <85> 본 발명의 고형 제제는 예를 들어 인슐린 증감제와 활성 성분 (인슐린 증감제 제외)을, 필요에 따라 상기 첨가제와 함께 균일하게 혼합하거나 또는 조립 후에 균일하게 혼합하고, 이어서 압축 성형함으로써 제조할 수 있다.
- <86> 여기서, 혼합은 예를 들어 V형 혼합기, 텁블러 혼합기 등의 혼합기를, 조립은 예를 들어, 고속 교반 조립기, 유동층 조립 건조기 등을 사용하여 수행된다. 또한, 압축 성형은 예를 들어 단발 정제기, 로터리식 타정기 등을 사용하여 통상 5~35kN/cm²의 압력으로 타정함으로써 행해진다.
- <87> 상기 타정기를 사용하여 압축 성형할 때에는 캐핑 방지를 목적으로 하여 테이퍼 형상의 절구를 사용하는 것이 바람직하다.
- <88> 본 발명의 고형 제제는 바람직하게는 인슐린 증감제 및 활성 성분 (인슐린 증감제 제외)을 필요에 따라 부형제, 유동화제 등의 첨가제와 함께, 결합제 (활성 성분이 염산 메트포르민인 경우, 바람직하게는 폴리비닐피롤리돈)를 분산 또는 용해한 용매 (예컨대, 물, 에탄올)를 분무하면서 조립하고, 수득되는 조립물을 건조 후, 부형제, 봉괴제, 활택제 등의 첨가제와 함께 혼합하고, 이어서 혼합물을 압축 성형함으로써 제조된다.
- <89> 상기한 바와 같이 압축 성형하여 수득되는 성형품을 코팅 기제에 의해 코팅함으로써, 피복 제제를 제조할 수도 있다.
- <90> 여기서, 코팅 기제로는 예를 들어 당의(糖衣) 기제, 수용성 필름 코팅 기제, 장용성 필름 코팅 기제, 서방성 필름 코팅 기제 등을 들 수 있다.
- <91> 당의 기제로는 백당이 사용되고, 추가로, 탤크, 침강 탄산칼슘, 젤라틴, 아라비아 고무, 폴루란, 카나우바 왁스 등에서 선택되는 1종 이상을 병용할 수 있다.
- <92> 수용성 필름 코팅 기제로는 예를 들어 히드록시프로필 셀룰로오스, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스, 히드록시에틸 셀룰로오스, 메틸히드록시에틸 셀룰로오스 등의 셀룰로오스계 고분자; 폴리비닐아세탈 디에틸아미노아세테이트, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 E [Eudragit E (상품명), Rohm Pharma 사], 폴리비닐피롤리돈 등의 합성 고분자; 폴루란 등의 다당류 등을 들 수 있다.
- <93> 장용성 필름 코팅 기제로는 예를 들어 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 프탈레이트, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 아세테이트 석시네이트, 카르복시메틸에틸 셀룰로오스, 아세트산프탈산 셀룰로오스 등의 셀룰로오스계 고

분자; 메타크릴산 공중합체 L [Eudragit L (상품명), Rohm Pharma 사], 메타크릴산 공중합체 LD [Eudragit L-30D 55 (상품명), Rohm Pharma 사], 메타크릴산 공중합체 S [Eudragit S (상품명), Rohm Pharma 사] 등의 아크릴산계 고분자; 셀락 등의 천연물 등을 들 수 있다.

- <94> 서방성 필름 코팅 기제로는 예를 들어 에틸셀룰로오스 등의 셀룰로오스계 고분자; 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체 RS [Eudragit RS (상품명), Rohm Pharma 사], 아크릴산에틸·메타크릴산메틸 공중합체 혼탁액 [Eudragit NE (상품명), Rohm Pharma 사] 등의 아크릴산계 고분자 등을 들 수 있다.
- <95> 상기 코팅 기제는 이의 2 종 이상을 적절한 비율로 혼합하여 사용할 수 있다. 또한, 코팅시에 코팅 첨가제를 사용할 수 있다.
- <96> 상기 코팅 첨가제로는 예를 들어 산화티탄, 텔크, 삼산화이철 등의 차광제 및/또는 착색제; 폴리에틸렌 글리콜, 시트르산트리에틸, 피마자유, 폴리소르베이트류 등의 가소제; 시트르산, 타르타르산, 말산, 아스코르브산 등의 유기산 등을 들 수 있다.
- <97> 코팅은 공지된 방법에 따라, 예를 들어 필름 코팅 장치를 사용하여 수행된다.
- <98> 상기 성형품을 코팅함으로써 피복 제제를 제조하는 경우, 피복 제제 100 중량부에 대한 성형품의 비율은 통상 70~99 중량부, 바람직하게는 90~98 중량부이다.
- <99> 또한, 본 발명의 고형 제제에는, 식별성을 위한 마크 또는 문자를 인쇄하여도 되고, 분할을 용이하게 하기 위해 할선을 달 수 있다.
- <100> 본 발명의 고형 제제는, 제제 강도 등의 점에서 필름 코팅되어 있는 것이 바람직하다.
- <101> 본 발명의 고형 제제는, 경도가 100 내지 400N 인 것이 바람직하다.
- <102> 본 발명의 고형 제제는, 인슐린 증감제와 상기 인슐린 증감제의 중위 크기에 대한 중위 크기의 비가 0.5 내지 15 (바람직하게는 0.5 내지 10) 인 활성 성분 (인슐린 증감제를 제외함) 이 균일하게 분산된 상을 갖는 것이 바람직하다.
- <103> 또한, 상기한 바람직한 비는, 본 발명의 고형 제제를 제조할 때의 출발물질 (고형 제제를 제조하는 과정에서 분쇄함으로써 수득되는 분쇄품, 부형제와 동시에 분쇄함으로써 수득되는 혼합 분쇄품 등을 포함함) 로서 사용되는 인슐린 증감제 및 활성 성분에 적용된다. 즉, 상기 서술한 바람직한 비는, 본 발명의 고형 제제를 제조하는 과정, 또는 제조 후의 고형 제제를 보존하는 과정에서 변화될 수 있다.
- <104> 본 발명의 고형 제제는, 인슐린 증감제 함량의 변동 계수 (coefficient of variation) 가 6% 이하인 것이 바람직하다. 변동 계수는, 바람직하게는 4% 이하이다.
- <105> 여기서, "인슐린 증감제 함량의 변동 계수" 는, 복수의 고형 제제 사이에서의 인슐린 증감제 함량의 평균치 및 표준편차를 산출한 후, 표준편차를 평균치로 나누어 수득되는 값의 백분율 (%) 이다. 고형 제제의 인슐린 증감제 함량은, 공지된 방법 (예컨대, 액체 크로마토그래피법) 에 의해 측정할 수 있다.
- <106> 본 발명의 고형 제제는, 시험용액으로서 염산-염화칼륨 완충액 (pH 2.0) 을 사용하여 37°C, 50 rpm 에서의 패들법에 의한 용해시험을 실시하였을 때, 30분 후에 70% 이상의 인슐린 증감제를 용출하는 것이 바람직하다.
- <107> 여기서, 용해시험은, 일본 약국방 제 14 개정에 기재된 방법에 따라서 수행된다. 또한, 시험용액으로서 사용되는 "염산-염화칼륨 완충액 (pH 2.0)" 은, 공지된 방법에 따라서 조제할 수 있다. 또한, 시험용액으로서 사용되는 염산-염화칼륨 완충액의 사용량은 통상 900 ml 이다.
- <108> 본 발명의 고형 제제는, 포유동물 (예컨대, 마우스, 래트, 토끼, 고양이, 개, 소, 말, 원숭이, 인간 등) 에 대하여, 경구적 또는 비경구적으로 안전하게 투여할 수 있다.
- <109> 본 발명의 고형 제제 및 상기 고형 제제 중의 각 성분 (예컨대, 염산 피오글리타존 등의 인슐린 증감제) 은, 예를 들어 당뇨병 (예컨대, 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 임신당뇨병 등), 고지혈증 (예컨대, 고트리글리세리드 혈증, 고콜레스테롤 혈증, 저 HDL 혈증, 식후고지혈증 등), 내당능부전 [IGT (Impaired Glucose Tolerance)], 당뇨병 성 합병증 [예, 신경장애, 신증, 망막증, 백내장, 대혈관장애, 골감소증, 당뇨병성 고침투압 혼수, 감염증 (예컨대, 호흡기 감염증, 요로 감염증, 소화기 감염증, 피부연부 조직 감염증, 하지 감염증 등), 당뇨병성 괴저, 구강건조증, 청각의 저하, 뇌혈관장애, 말초혈행장애 등], 비만, 골다공증, 악액질 (예컨대, 암성 악액질, 결핵성 악액질, 당뇨병성 악액질, 혈액질환성 악액질, 내분비질환성 악액질, 감염증성 악액질 또는 후천성 면역부전

증후군에 의한 악액질), 지방간, 고혈압, 다낭포성 난소 증후군, 신장질환 (예컨대, 당뇨병성 네프로파시, 사구체신염, 사구체경화증, 네프로제 증후군, 고혈압성 신경화증, 말기 신장질환 등), 근디스트로피, 심근경색, 협심증, 뇌혈관장애 (예컨대, 뇌경색, 뇌출증), 인슐린 저항성 증후군, X 증후군, 대사부전 증후군 (Dysmetabolic syndrome), 고인슐린혈증, 고인슐린혈증에 있어서의 지각장애, 종양 (예컨대, 백혈병, 유방암, 전립선암, 피부암 등), 과민성 장증후군, 급성 또는 만성 설사, 염증성 질환 [예, 알츠하이머병, 만성 관절 류머티즘, 변형성 척추염, 변형성 관절염, 요통, 통풍, 수술 외상 후의 염증, 종창의 완해, 신경통, 인후두염, 방광염, 간염 (비알코올성 지방성 간염을 포함함), 폐렴, 췌장염, 염증성 대장 질환, 궤양성 대장염 등], 내장비만 증후군, 동맥경화증 (예컨대, 아테로스 성 동맥경화증 등) 등의 예방·치료제로서 유용하다.

- <110> 본 발명의 고형 제제 및 상기 고형 제제 중의 각 성분 (예컨대, 염산 피오글리타존 등의 인슐린 증감제) 은, 상기 서술한 각종 질환의 2 차 예방 (예컨대, 심근경색 등의 심혈관 발병의 2차 예방) 및 진전 억제 (예컨대, 내당뇨부전으로부터 당뇨병으로의 진전 억제, 당뇨병 환자에 있어서의 동맥 경화 진전 억제) 에도 유용하다.
- <111> 본 발명의 고형 제제의 투여량은, 상기 고형 제제에 함유되는 인슐린 증감제 및 활성 성분 (인슐린 증감제를 제외함) 으로서의 유효량이면 된다.
- <112> 인슐린 증감제의 유효량은, 예를 들어 성인 (체중 60kg) 1 명당, 통상 0.01~500 mg/일, 바람직하게는 0.1~100 mg/일이다.
- <113> 특히, 인슐린 증감제가 염산 피오글리타존인 경우, 염산 피오글리타존의 유효량은, 성인 (체중 60kg) 1 명당, 통상 7.5~60 mg/일, 바람직하게는 15~60 mg/일이다.
- <114> 또한, 인슐린 증감제가 말레산 로시글리타존인 경우, 말레산 로시글리타존의 유효량은, 성인 (체중 60kg) 1 명당, 통상 1~12 mg/일, 바람직하게는 2~8 mg/일이다.
- <115> 활성 성분 (인슐린 증감제를 제외함) 의 유효량은, 예를 들어 성인 (체중 60kg) 1 명당 통상 0.01~10000 mg/일, 바람직하게는 0.1~5000 mg/일이다.
- <116> 특히, 활성 성분이 비구아니드 (바람직하게는 염산 메트포르민) 인 경우, 비구아니드 (바람직하게는 염산 메트포르민) 의 유효량은, 성인 (체중 60kg) 1 명당, 통상 125~2550 mg/일, 바람직하게는 250~2550 mg/일이다.
- <117> 본 발명의 고형 제제의 상기 포유동물에 대한 1 일 당 투여회수는, 바람직하게는 1 일 1 내지 2 회, 더욱 바람직하게는 1 일 1 회이다. 특히, 본 발명의 고형 제제는, 포유동물에 대하여, 조식 전에 1 회 투여되는 것이 바람직하다.
- <118> 본 발명의 고형 제제는, 당뇨병 치료제, 당뇨병성 합병증 치료제, 고지혈증 치료제, 강암제, 항비만제, 이뇨제, 항혈전제 등에서 선택되는 1 종 이상의 약제 (이하, 병용 약제라 약기하는 경우가 있다) 와 조합하여 사용할 수 있다. 이들 병용 약제로는 상기 활성 성분으로 예시한 것이 사용된다. 본 발명의 고형 제제 및 병용 약제의 투여 시기는 한정되지 않고, 이들을 투여 대상에 대하여 동시에 투여할 수 있고, 시간차를 두고 투여할 수 있다. 또한, 본 발명의 고형 제제 및 병용 약제를, 이들을 함유하는 단일 제제로서 투여 대상에 투여할 수 있다.
- <119> 병용 약제의 투여량은, 임상상 사용되고 있는 용량을 기준으로 하여 적절하게 선택할 수 있다. 또한, 본 발명의 고형 제제와 병용 약제의 배합비는, 투여 대상, 투여 루트, 대상질환, 증상, 조합 등에 의해 적절하게 결정할 수 있다. 예를 들어 투여 대상이 인간인 경우, 본 발명의 고형 제제 1 중량부에 대하여, 병용 약제를 0.01 내지 100 중량부 사용할 수 있다.
- <120> 이와 같이, 병용 약제를 사용함으로써, 1) 본 발명의 고형 제제 또는 병용 약제의 작용의 증강 효과 (약제 작용의 상승 효과), 2) 본 발명의 고형 제제 또는 병용 약제의 투여량의 저감 효과 (단독 투여시와 비교한 경우의 약제투여량의 저감효과), 3) 본 발명의 고형 제제 또는 병용 약제의 2차적인 작용의 저감 효과 등의 우수한 효과가 수득된다.
- <121> 본 발명은, 또한 "인슐린 증감제와 상기 인슐린 증감제의 중위 크기에 대한 중위 크기의 비가 0.5 내지 15 (바람직하게는 0.5 내지 10) 인 활성 성분 (인슐린 증감제를 제외함) 을 유동층 조립하는 것을 특징으로 하는, 인슐린 증감제와 활성 성분 (인슐린 증감제를 제외함) 이 균일하게 분산된 상 (부분) 을 갖는 고형 제제의 제조법" 을 제공한다.
- <122> 여기서, 유동층 조립은, 자체 공지된 방법에 따라, 예를 들어 유동 조립 건조기 등을 사용하여 수행된다.

유동층 조립시, 또는 그 전에, 필요에 따라 부형제, 유동화제, 결합제 등의 첨가제를 첨가할 수 있다. 대안적으로, 유동층 조립에 의해 수득되는 조립물을, 필요에 따라 부형제, 봉괴제, 활택제 등의 첨가제와 함께 혼합한 후, 압축 성형할 수 있고, 또한 수득되는 성형품을 코팅 기계에 의해서 코팅할 수 있다.

<123> 여기서, 첨가제 및 코팅 기제로는 상기와 동일한 것을 사용할 수 있다. 또한, 압축 성형 및 코팅은 상기와 동일한 방식으로 수행된다.

<124> 본 발명의 제조법은, 수용성이 높은 활성 성분 (예컨대, 염산 메트포르민) 을 함유하는 고형 제제를 제조할 때의, 상기 활성 성분 및 인슐린 증감제의 함량 균일성 및 용해 특성이나 제제 경도 등의 제제 특성에 있어서 우수한 고형 제제의 간편한 제조법으로서 유용하다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<125> 이하에 실시예, 참고예, 비교예 및 실험예를 들어 본 발명을 더욱 자세히 설명하는데, 본 발명은 이들에 의해 한정되는 것이 아니다.

<126> 이하의 실시예 및 비교예 중, 중위 크기는, Helos & Rodos (상품명, Sympatec 사 제조) 에 의해 측정하였다. 또한, 실시예에 있어서, 스테아르산 마그네슘 등의 각종 첨가제로는 일본약국방 제 14 개정 적합품을 사용하였다.

실시예 1

<128> 염산 메트포르민 (중위 크기: 29 μm , 267.6 g), 염산 피오글리타존 (중위 크기: 13 μm , 8.7 g) 및 옥수수 전분 (4.2 g) 을 유동 조립 건조기 (POWREX CORPORATION 제조, LAB-1형) 에 넣고, 폴리비닐피롤리돈 (19.5 g) 을 함유하는 정제수 (195 g) 를 분무하면서 조립하여, 건조공정을 거쳐 조립물을 수득하였다.

<129> 수득된 조립물에, 미세결정 셀룰로오스 (18.87 g), 크로스카르멜로오스 나트륨 (16.85 g) 및 스테아르산 마그네슘 (1.35 g) 을 첨가하여 혼합하였다.

<130> 수득된 혼합분말을 타정기 (Kikusui Seisakusho 사 제조, Correct12HUK) (정제 크기: 장경 13.5 mm × 단경 8.5 mm , 압축압: 9.6 kN/cm^2) 를 사용하여 타정하여, 1 정당 630 mg 의 정제를 수득하였다.

실시예 2

<132> 염산 메트포르민 (중위 크기: 29 μm , 2283.1 g), 염산 피오글리타존 (중위 크기: 13 μm , 75.5 g), Sylisia320 (상품명, Fuji Silyisia Chemical Ltd., 1.4 g) 및 미세결정 셀룰로오스 (85.7 g) 을 유동 조립 건조기 (POWREX CORPORATION 제조, FD-3SN형) 에 넣고, 폴리비닐피롤리돈 (150.7 g) 을 함유하는 정제수 (1507 g) 을 분무하면서 조립하여, 건조공정을 거쳐 조립물을 수득하였다.

<133> 수득된 조립물에, 미세결정 셀룰로오스 (170 g), 크로스카르멜로오스 나트륨 (137.8 g) 및 스테아르산 마그네슘 (9.1 g) 을 첨가하여 혼합하였다.

<134> 수득된 혼합분말을 타정기 (Kikusui Seisakusho 사 제조, Correct12HUK) (정제 크기: 장경 13.5 mm × 단경 8.5 mm , 압축압: 9.6 kN/cm^2) 를 사용하여 타정하여, 1 정당 638 mg 의 정제를 수득하였다.

<135> 수득된 정제 (1200 g) 을 필름 코팅 장치 (Hicoater 30, POWREX CORPORATION 제조) 에 투입하고, 코팅액을 입구 온도 80 °C, 2.0 g/분 으로 분무함으로써 코팅하여, 1 정당 657 mg 의 필름 코팅 정을 수득하였다. 코팅액으로는 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 (22.0 g), 폴리에틸렌 글리콜 6000 (4.2 g), 산화티탄 (4.2 g) 및 탤크 (4.2 g) 을 분산시킨 정제수 (446 g) 를 사용하였다.

실시예 3

<137> 염산 메트포르민 (중위 크기: 29 μm , 2318.2 g), 염산 피오글리타존 (중위 크기: 13 μm , 45.1 g), Sylisia320 (상품명, Fuji Silyisia Chemical Ltd., 1.4 g) 및 미세결정 셀룰로오스 (86.4 g) 을 유동 조립 건조기 (POWREX CORPORATION 제조, FD-3SN 형) 에 넣고, 폴리비닐피롤리돈 (150 g) 을 함유하는 정제수 (1500 g) 을 분무하면서 조립하여, 건조공정을 거쳐 조립물을 수득하였다.

<138> 수득된 조립물에, 미세결정 셀룰로오스 (170 g), 크로스카르멜로오스 나트륨 (138.2 g) 및 스테아르산 마그네슘 (9.0 g) 을 첨가하여 혼합하였다.

<139> 수득된 혼합말을 타정기 (Kikusui Seisakusho 사 제조, Correct12HUK) (정제 크기: 장경 17.5 mm × 단경 9.5

mm, 압축압: 11 kN/cm²) 을 사용하여 타정하여, 1 정당 1070 mg 의 정제를 수득하였다.

<140> 수득된 정제 (1200 g) 을 필름 코팅 장치 (Hicoater 30, POWREX CORPORATION 제조) 에 투입하고, 코팅액을 입구 온도 80°C, 2.0 g/분 으로 분무함으로써 코팅하여, 1 정당 1100 mg 의 필름 코팅 정을 수득하였다. 또한, 코팅액으로는 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (20.7 g), 폴리에틸렌 글리콜 6000 (4.0 g), 산화티탄 (4.0 g) 및 탤크 (4.0 g) 을 분산시킨 정제수 (327 g) 를 사용하였다.

실시예 4

<142> 염산 메트포르민 (중위 크기: 29 μm, 2325.6 g), 염산 피오글리타존 (중위 크기: 13 μm, 38.4 g), Sylisia320 (상품명, Fuji Sylisia Chemical Ltd., 1.4 g) 및 미세결정 셀룰로오스 (88.1 g) 을 유동 조립 건조기 (POWREX CORPORATION 제조, FD-3SN형) 에 넣고, 폴리비닐파리돈 (149.1 g) 을 함유하는 정제수 (1491 g) 을 분무하면서 조립하여, 건조공정을 거쳐 조립물을 수득하였다.

<143> 수득된 조립물에, 미세결정 셀룰로오스 (170 g), 크로스카르멜로오스 나트륨 (137.1 g) 및 스테아르산 마그네슘 (8.8 g) 을 첨가하여 혼합하였다.

<144> 수득된 혼합말을 타정기 (Kikusui Seisakusho 사 제조, Correct12HUK) (정제 크기: 장경 20.0 mm × 단경 10.0 mm, 압축압: 11 kN/cm²) 를 사용하여 타정하여, 1 정당 1255 mg의 정제를 수득하였다.

<145> 수득된 정제 (1200 g) 를 필름 코팅 장치 (Hicoater 30, POWREX CORPORATION 제조) 에 투입하고, 코팅액을 입구 온도 80 °C, 2.0g/분 으로 분무함으로써 코팅하여, 1 정당 1290 mg 의 필름 코팅 정을 수득하였다. 또한, 코팅액으로는 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (20.8 g), 폴리에틸렌 글리콜 6000 (3.9 g), 산화티탄 (3.9 g) 및 탤크 (3.9 g) 를 분산시킨 정제수 (325 g) 를 사용하였다.

실시예 5

<147> 염산 피오글리타존 (중위 크기: 13 μm, 10000 g), 미세결정 셀룰로오스 (2500 g) 을 혼합기 (POWREX CORPORATION, 베티칼 그레뉼레이터) 에 투입하여 교반 혼합하였다. 수득되는 혼합물을 제트밀 분쇄기 (NPK 사, 100SP 형) 로 분쇄하고, 염산 피오글리타존/미세결정 셀룰로오스 혼합 분쇄물 (중위 크기: 3.6 μm) 을 수득하였다.

<148> 염산 메트포르민 (중위 크기: 29 μm, 4250 g), 염산 피오글리타존/미세결정 셀룰로오스 혼합 분쇄물 (중위 크기: 3.6 μm, 103.3 g) 및 미세결정 셀룰로오스 (131.9 g) 을 유동 조립 건조기 (POWREX CORPORATION, FD-5S 형) 에 투입하고, 폴리비닐파리돈 (275 g) 을 함유하는 정제수 (1375 g) 을 분무하면서 조립하여, 건조공정을 거쳐 조립물을 수득하였다.

<149> 수득된 조립물에, 미세결정 셀룰로오스 (320 g), 크로스카르멜로오스 나트륨 (253.4 g) 및 스테아르산 마그네슘 (16.5 g) 을 첨가하여 혼합하였다.

<150> 수득된 혼합분말을, 테이퍼 형상의 절구를 장착한 타정기 (Kikusui Seisakusho Ltd. 사 제조, Correct12HUK) (정제 크기: 장경 17.5 mm × 단경 9.5 mm, 압축압 20 kN/punch) 를 사용하여 타정하여, 1 정당 1070 mg 의 정제를 수득하였다.

<151> 수득된 정제 (3600 g) 를 필름 코팅 장치 (DRIACOATER500, POWREX CORPORATION 제조) 에 투입하고, 코팅액을 입구 온도 80°C, 15.0g/분 으로 분무함으로써, 1 정당 1100 mg 의 필름 코팅정을 수득하였다. 또한, 코팅액으로는, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (63.8 g), 폴리에틸렌 글리콜 6000 (12.3 g), 산화티탄 (12.3 g) 및 탤크 (12.3 g) 을 분산시킨 정제수 (1000 g) 를 사용하였다.

실시예 6

<153> 염산 피오글리타존 (중위 크기: 13 μm, 10000 g), 미세결정 셀룰로오스 (2500 g) 을 혼합기 (POWREX CORPORATION, 베티칼 그레뉼레이터) 에 투입하여, 교반 혼합하였다. 수득되는 혼합물을 제트밀 분쇄기 (NPK 사, 100SP 형) 로 분쇄하고, 염산 피오글리타존/미세결정 셀룰로오스 혼합 분쇄물 (중위 크기: 3.6 μm) 을 수득하였다.

<154> 염산 메트포르민 (중위 크기: 29 μm, 4500 g), 염산 피오글리타존/미세결정 셀룰로오스 혼합 분쇄물 (중위 크기: 3.6 μm, 185.9 g) 및 미세결정 셀룰로오스 (127.5 g) 을 유동 조립 건조기 (POWREX CORPORATION, FD-5S 형) 에 투입하고, 폴리비닐파리돈 (297 g) 을 함유하는 정제수 (1485 g) 을 분무하면서 조립하여, 건조공정을

거쳐 조립물을 수득하였다.

<155> 수득된 조립물에, 미세결정 셀룰로오스 (342 g), 크로스카르멜로오스 나트륨 (271.5 g) 및 스테아르산 마그네슘 (18 g) 을 첨가하여 혼합하였다.

<156> 수득된 혼합분말을, 테이퍼 형상의 절구를 장착한 타정기 (Kikusui Seisakusho Ltd. 사 제조, Correct12HUK) (정제 크기: 장경 13.5 mm × 단경 8.5 mm, 압축압 15 kN/punch) 를 사용하여 타정하여, 1 정당 638 mg 의 정제를 수득하였다.

<157> 수득된 정제 (3600 g) 를 필름 코팅 장치 (DRIACOATER500, POWREX CORPORATION 제조) 에 투입하고, 코팅액을 입구 온도 80°C, 15.0g/분 으로 분무함으로써, 1 정당 657 mg 의 필름 코팅정을 수득하였다. 또한, 코팅액으로는, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 (67.4 g), 폴리에틸렌 글리콜 6000 (13 g), 산화티탄 (13 g) 및 탤크 (13 g) 을 분산시킨 정제수 (1064 g) 을 사용하였다.

참고예 1

<159> [피복제의 제조]

<160> 정제수 (4320 g) 에 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 2910 (TC-5) (350.4 g) 및 폴리에틸렌 글리콜 6000 (72 g) 을 용해하였다. 수득되는 용액에 산화티탄 (48 g), 황색 삼산화이철 (9.6 g) 을 분산시켜, 피복제를 제조하였다.

<161> [나정(裸錠)의 제조]

<162> (E)-4-[4-(5-메틸-2-페닐-4-옥사졸릴메톡시)벤질옥시이미노]-4-페닐부티르산(이하, 화합물 A 로 약기함) (1184 g), 유당 (1991 g), 옥수수 전분 (366.3 g) 및 크로스카르멜로오스 나트륨 (233.9 g) 을 유동층 조립 건조기 (POWREX CORPORATION 제조) 에 넣어, 예열 혼합하고, 히드록시프로필 셀룰로오스 (142.5 g) 을 용해한 수용액 (2591 g) 을 분무하면서 조립하였다. 얻어진 조립분말 (3696 g) 을 파워밀 (Showa Chemical Machinery Engineering 사 제조) 를 통과시켜, 조립분말로 하였다. 얻어진 조립분말 (3485 g), 옥수수전분 (127.1 g) 및 스테아르산 마그네슘 (18.15 g) 을 텁블러 혼합기 (Showa Chemical Machinery Engineering 사 제조) 에 의해 혼합하고, 수득되는 혼합분말을 타정기 (Kikusui Seisakusho 사 제조) 로 타정하여, 나정을 수득하였다.

<163> [필름 코팅정의 제조]

<164> 수득된 나정 24000 개에, 필름 코팅기 (POWREX CORPORATION 제조) 중에서 상기 피복제를 분무하고, 1 정당 화합물 A 32.0mg 을 함유하는 하기 제형의 필름 코팅정 (24000 개) 을 수득하였다.

<165> 정제 제형 (1 정당 조성):

<166> (나정)

<167> 1) 화합물 A 32.0mg

<168> 2) 유당 53.8mg

<169> 3) 옥수수전분 13.75mg

<170> 4) 크로스카르멜로오스 나트륨 6.05mg

<171> 5) 히드록시프로필 셀룰로오스 3.85mg

<172> 6) 스테아르산 마그네슘 0.55mg

<173> 합계 110.0mg

<174> (필름 성분)

<175> 7) 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 2910 2.92mg

<176> 8) 폴리에틸렌 글리콜 6000 0.6mg

<177> 9) 산화티탄 0.4mg

- <178> 10) 황색 삼산화이철 0.08mg
- <179> 합계 114.0mg
- <180> 참고예 2
- <181> [피복제의 제조]
- <182> 정제수 (1224 g)에 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 2910 (TC-5) (101.9 g) 및 폴리에틸렌 글리콜 6000 (20.4 g)을 용해하였다. 수득되는 용액에 산화티탄 (13.6 g) 및 황색 삼산화이철 (0.136 g)을 분산시켜, 피복제를 제조하였다.
- <183> [나정의 제조]
- <184> 참고예 1과 동일한 방법으로 하여 혼합분말을 제조하고, 수득되는 혼합분말을 타정기 (Kikusui Seisakusho Ltd. 사 제조)로 타정하여, 나정을 수득하였다.
- <185> [필름 코팅정의 제조]
- <186> 수득된 나정 600 개에, 필름 코팅기 (후로인트산업 제조) 중에서 상기 피복제를 분무하여, 1 정당 화합물 A 48.0mg을 함유하는 하기 제형의 필름 코팅정 (600 개)을 수득하였다.
- <187> 정제 제형 (1 정당 조성):
- <188> (나정)
- <189> 1) 화합물 A 48.0mg
- <190> 2) 유당 80.7mg
- <191> 3) 옥수수전분 20.625mg
- <192> 4) 크로스카르멜로오스 나트륨 9.075mg
- <193> 5) 히드록시프로필 셀룰로오스 5.775mg
- <194> 6) 스테아르산 마그네슘 0.825mg
- <195> 합계 165.0mg
- <196> (필름 성분)
- <197> 7) 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 2910 4.494mg
- <198> 8) 폴리에틸렌 글리콜 6000 0.9mg
- <199> 9) 산화티탄 0.6mg
- <200> 10) 황색 삼산화이철 0.006mg
- <201> 합계 171.0mg
- <202> 참고예 3
- <203> [피복제의 제조]
- <204> 정제수 (1224 g)에 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 2910 (TC-5) (101.2 g) 및 폴리에틸렌 글리콜 6000 (20.4 g)을 용해하였다. 수득되는 용액에 산화티탄 (13.6 g) 및 황색 삼산화이철 (0.816 g)을 분산시켜, 피복제를 제조하였다.
- <205> [나정의 제조]
- <206> 참고예 1과 동일한 방법으로 하여 혼합분말을 제조하고, 수득되는 혼합분말을 타정기 (Kikusui Seisakusho 사 제조)로 타정하여, 나정을 수득하였다.
- <207> [필름 코팅정의 제조]
- <208> 수득된 나정 320 개에, 필름 코팅기 (Freund Corporation 제조) 중에서 상기 피복제를 분무하여, 1 정당 화합물

A 64.0mg 을 함유하는 하기 제형의 필름 코팅정 (320 개) 을 수득하였다.

<209> (나정)

<210> 1) 화합물 A 64.0mg

<211> 2) 유당 107.6mg

<212> 3) 옥수수전분 27.5mg

<213> 4) 크로스카르멜로오스 나트륨 12.1mg

<214> 5) 히드록시프로필 셀룰로오스 7.7mg

<215> 6) 스테아르산 마그네슘 1.1mg

<216> 합계 220.0mg

<217> (필름 성분)

<218> 7) 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 2910 5.952mg

<219> 8) 폴리에틸렌 글리콜 6000 1.2mg

<220> 9) 산화티탄 0.8mg

<221> 10) 황색 삼산화이철 0.048mg

<222> 합계 228.0mg

<223> 참고예 4

<224> [피복제의 제조]

<225> 정제수 (3600 g) 에 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 2910 (TC-5) (298.8 g) 및 폴리에틸렌 글리콜 6000 (60 g) 을 용해하였다. 수득되는 용액에 산화티탄 (40 g) 및 황색 삼산화이철 (1.2 g) 을 분산시켜, 피복제를 제조하였다.

<226> [나정의 제조]

<227> 화합물 A (1032 g), 유당 (2657 g), 옥수수전분 (425.7 g) 및 크로스카르멜로오스 나트륨 (260.2 g) 을 유동충 조립 건조기 (POWREX CORPORATION 제조) 에 넣어, 예열 혼합하고, 히드록시프로필 셀룰로오스 (165.6 g) 을 함유한 수용액 (2760 g) 을 분무하면서 조립하였다. 얻어진 조립분말 (4277 g) 을 파워 밀 (Showa Chemical Machinery Engineering 사 제조) 을 통과시켜, 조립분말로 하였다. 얻어진 조립분말 (3696 g), 옥수수전분 (134.8 g) 및 스테아르산 마그네슘 (19.25 g) 을 텀블러 혼합기 (Showa Chemical Machinery Engineering 사 제조) 에 의해 혼합하고, 수득되는 혼합분말을 타정기 (Kikusui Seisakusho 사) 로 타정하여, 나정을 수득하였다.

<228> *[필름 코팅정의 제조]

<229> 수득된 나정 27000 개에, 필름 코팅기 (POWREX CORPORATION 제조) 중에서 상기 피복제를 분무하여, 1 정당 화합물 A 24.0mg 을 함유하는 하기 제형의 필름 코팅정 (27000 개) 을 수득하였다.

<230> 정제 제형 (1 정당 조성):

<231> (나정)

<232> 1) 화합물 A 24.0mg

<233> 2) 유당 61.8mg

<234> 3) 옥수수전분 13.75mg

<235> 4) 크로스카르멜로오스 나트륨 6.05mg

<236> 5) 히드록시프로필 셀룰로오스 3.85mg

<237> 6) 스테아르산 마그네슘 0.55mg

<238> 합계 110.0mg

<239> (필름 성분)

<240> 7) 히드록시프로필메틸 셀룰로오스 2910 2.988mg

<241> 8) 폴리에틸렌 글리콜 6000 0.6mg

<242> 9) 산화티탄 0.4mg

<243> 10) 황색 삼산화이철 0.012mg

<244> 합계 114.0mg

<245> 비교예 1

<246> 염산 메트포르민 (중위 크기: 29 μm) 을 염산 메트포르민 (중위 크기: 238 μm) 으로 바꾼 것 외에는 실시예 1과 동일한 방법으로 하여 정제를 수득하였다.

<247> 실험예 1

<248> 전술한 실시예 및 비교예에서 얻어진 정제에 대해서, 염산 피오글리타존 및 염산 메트포르민의 변동 계수 (%)를 구함으로써, 이들 약물의 함량 균일성을 평가하였다.

<249> 즉, 정제 중의 염산 피오글리타존 및 염산 메트포르민의 함량을 액체 크로마토그래프법으로 측정하고, 정제 3개의 평균치 및 표준편차를 구한 후, 표준편차를 평균치로 나눈 값의 백분율을 산출하였다. 결과를 표 1에 나타낸다.

표 1

<250> 염산 피오글리타존 및 염산 메트포르민의 변동 계수 (%)

	염산 피오글리타존	염산 메트포르민
실시예 1	3.5	0.8
실시예 2	0.5	0.3
실시예 3	1.1	0.7
실시예 5	1.0	0.5
실시예 6	0.6	0.5
비교예 1	7.6	1.2

<251> 표 1에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 고형 제제에 있어서의 염산 피오글리타존 및 염산 메트포르민의 변동 계수는 작았다. 즉, 본 발명의 고형 제제는, 우수한 약물 함량 균일성을 나타내었다.

<252> 실험예 2

<253> 전술한 실시예 및 비교예에서 얻어진 정제에 대해서, 장경 방향의 정제 경도를 정제 경도계 (Toyama Sangyo Co., Ltd. 제조) 를 사용하여 측정하였다. 결과는 정제 3 개의 평균치로 나타내었다. 결과를 표 2에 나타낸다.

표 2

<254> 정제 경도 (N)

	정제 경도 (N)
실시예 1	181
실시예 2	210
실시예 3	250
실시예 5	223

실시예 6	289
비교예 1	80

<255> 표 2 에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 고형 제제는, 우수한 정제 경도를 갖고 있었다.

<256> 실험예 3

<257> 전술한 실시예들에서 얻어진 정제에 관해서, 염산-염화칼륨 완충액 (900 mL, 37°C, pH 2.0) 를 사용한 패들법 (50 rpm) 에 의해 염산 피오글리타존의 용해 특성을 평가하였다. 결과를 표 3 에 나타낸다.

표 3

<258> 염산 피오글리타존의 용해율 (%)

시간	15분	30분	45분	60분
실시예 2	85.6	95.8	98.5	99.5
실시예 3	83.1	94.1	97.7	98.6
실시예 5	93.0	100.7	-	-
실시예 6	89.0	100.0	-	-

<259> 표 3 에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 고형 제제는, 우수한 염산 피오글리타존 용해 특성을 나타내었다.

<260> 본 발명의 고형 제제는, 당뇨병 치료약 등으로서 유용하고, 인슐린 증감제 및 활성 성분 (인슐린 증감제를 제외함) 의 함량 균일성 및 용해 특성이나 제제 경도 등의 제제 특성에 있어서 우수하다.

<261> 또한, 본 발명의 고형 제제는, 간편한 방법에 의해 용이하게 제조할 수 있다.