

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국



(10) 국제공개번호

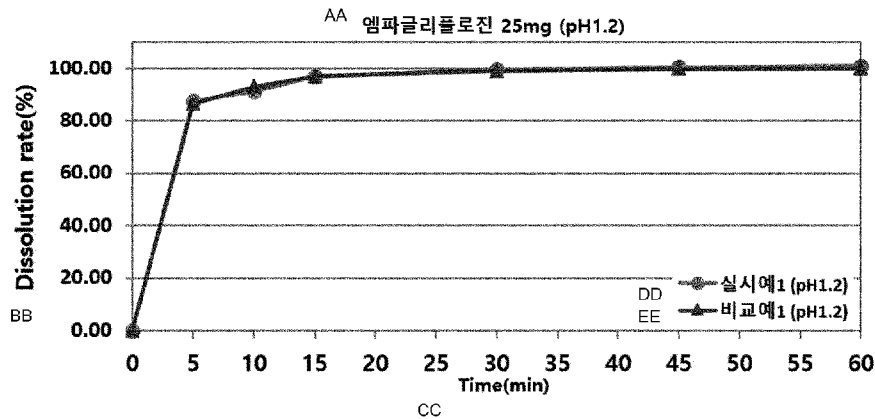
WO 2020/130502 A1

2020년 6월 25일 (25.06.2020) WIPO | PCT

- (51) 국제특허분류: A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/7048 (2006.01) A61P 3/10 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2019/017680
- (22) 국제출원일: 2019년 12월 13일 (13.12.2019)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2018-0167694 2018년 12월 21일 (21.12.2018)KR
- (71) 출원인: (주)휴온스 (HUONS CO., LTD.) [KR/KR]; 13486 경기도 성남시 분당구 판교로 253, 씨동 902호, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 임윤진 (LIM, Yun Jin); 16378 경기도 수원시 권선구 당진로15번길 53, 107동 1202호 (당수동, 인정 프린스아파트), Gyeonggi-do (KR). 이동일 (LEE, Dong II); 14528 경기도 부천시 길주로377번길 35-9, 302호
- (74) 대리인: 특허법인 이룸리온 (ERUUM & LEEON INTELLECTUAL PROPERTY LAW FIRM); 06575 서울시 서초구 사평대로 108, 3층 (반포동), 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, (중의동, 진성아트빌), Gyeonggi-do (KR). 김지혜 (KIM, Ji Hye); 15587 경기도 안산시 상록구 한양대학1길 3, 207호 (사동), Gyeonggi-do (KR). 최윤석 (CHOI, Yoon Seok); 08807 서울시 관악구 승방4길 20, 1104호 (남현동, 다칭림라인씨티), Seoul (KR). 조재민 (CHO, Jae Min); 04152 서울시 마포구 독막로 288, 101동 204호 (대흥동, 대흥동세양아파트), Seoul (KR). 오준교 (OH, Joon Gyo); 16295 경기도 수원시 장안구 경수대로976번길 22, 155동 801호 (조원동, 수원 한일타운), Gyeonggi-do (KR).

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING EMPAGLIFLOZIN AND SITAGLIPTIN

(54) 발명의 명칭: 엠파글리플로진 및 시타글립틴을 포함하는 약학적 조성물



AA ... Empagliflozin 25 mg (pH 1.2)
 BB ... Dissolution rate (%)
 CC ... Time (min)
 DD ... Example 1 (pH 1.2)
 EE ... Comparative example 1 (pH 1.2)

(57) Abstract: The present invention relates to an oral composite preparation comprising empagliflozin and sitagliptin as effective ingredients. According to the present invention, the preparation is advantageous in pharmacological aspects not only because the drugs are contained in a monolayer to exhibit the effect of alleviating blood glucose level instantly and sustainably, but also because the storage stability and content uniformity of the active ingredients are improved.

(57) 요약서: 본 발명은 활성성분으로 엠파글리플로진 및 시타글립틴을 포함하는 경구용 복합제제에 관한 것으로, 본 발명에 따르면, 이들 약물을 단일층에 포함하여 즉각적이고 지속적인 혈당개선 효과를 나타낼 뿐 아니라, 활성성분의 보관 안정성 및 함량 균일성이 개선되어 약제학적 측면에서 유리한 장점이 있다.



WO 2020/130502 A1

LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,
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 역
내 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), 유
럽 (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:

- 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 엠파글리플로진 및 시타글립틴을 포함하는 약학적 조성물

기술분야

[1] 본 발명은 활성성분으로 엠파글리플로진 및 시타글립틴을 포함하는 경구용 복합제제에 관한 것이다.

배경기술

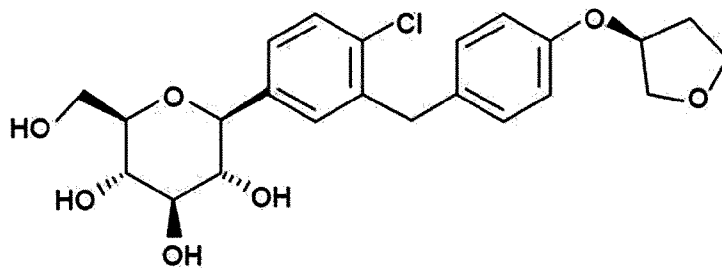
[2] 전 세계적으로 당뇨병은 성인 사망의 중요한 원인의 하나가 되고 있고, 비만 인구의 증가에 따라 당뇨병환자의 수도 급격하게 늘어나고 있으며, 이는 과도한 글루코스 생성 및 말초 인슐린 저항성으로 인한 과혈당증을 특징으로 한다. 혈장 글루코스는 통상적으로 신장 사구체에서 여과되고, 근위 세관에서 능동적으로 재흡수된다. SGLT-2는 이 부위에서 글루코스의 재흡수에 관여하는 주요 수송자로 판단된다.

[3] 따라서 당뇨병 환자에서 SGLT-2(Sodium-Glucose linked transporter 2)의 선택적 억제제는 유의한 위장 부작용 없이 소변 중의 글루코스 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.

[4] SGLT-2 억제제 중 하나인 엠파글리플로진(Empagliflozin)은 자디양정(Jardiance™)이라는 상품명으로 시판 중이며, 화학명은 1-클로로-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-2-[4-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-벤젠이고, 하기 화학식 1의 구조를 가지며, WO 2005/092877에 개시되어 있다.

[5] [화학식 1]

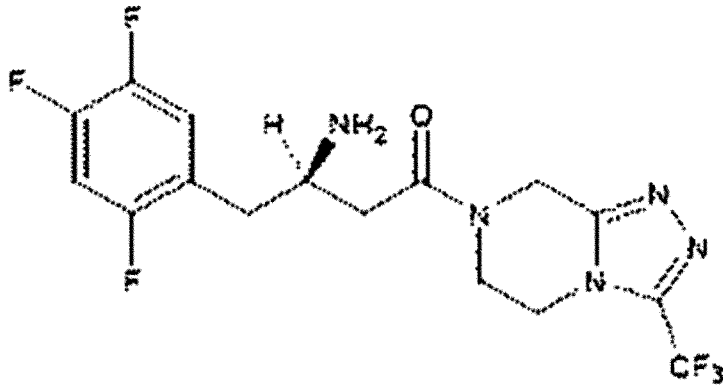
[6]



[7] 한편, 시타글립틴(Sitagliptin)은 디펩티딜펩티다제-IV(DPP-4) 저해제로서, 2형 당뇨병 환자의 치료 또는 혈당 컨트롤의 개선을 위해 개발된 약제이며, 2형 당뇨병 환자에게 시타글립틴을 경구투여하면, HbA1c 레벨이 유의적으로 감소하고, 공복 시 혈당 및 식후 혈당 분비가 감소하는 것으로 알려져 있다.

[8] [화학식 2]

[9]



[10] 본 발명자들은 단일제를 투여 대비 상승적 치료 효과를 가지는 당뇨병 복합제의 활성성분으로 엠파글리플로진과 시타글립틴을 선택하고, 이로부터 복합제형을 제조한 후 각 활성성분의 안정성 및 함량 균일성이 우수함을 확인하여 본 발명을 완성하게 되었다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[11] 본 발명의 목적은 엠파글리플로진 및 시타글립틴의 즉각적이고 지속적인 방출을 얻을 수 있으면서도 활성성분의 안정성 및 함량 균일성이 높은, 엠파글리플로진 및 시타글립틴의 경구용 복합제제를 제공하는데 있다.

[12] 본 발명의 다른 목적은 상기 엠파글리플로진 및 시타글립틴의 복합제제의 제조방법을 제공하는 것이다.

[13]

과제 해결 수단

[14] 상기 과제를 해결하기 위하여 본 발명은 엠파글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 시타글립틴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 경구용 복합제제를 제공한다. 이때, 상기 경구용 복합제제는 대한약전(KP) 용출시험 제2법(패들법)에 따라 pH1.2, pH4.0, pH6.8 또는 물에서 측정시 하기의 용출 프로파일을 나타내는 것을 특징으로 한다: 15분 이상 시점에서 두 약물의 방출율이 75 내지 100% (바람직하게, 엠파글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 방출율은 90 내지 100%이고, 시타글립틴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 방출율은 80 내지 100%) 임.

[15] 상기 경구용 복합제는 단층정 형태일 수 있다.

[16] 상기 단층정은 엠파글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 시타글립틴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유할 수 있다.

[17] 상기 엠파글리플로진의 약학적으로 허용 가능한 염 또는 시타글립틴의 약학적으로 허용가능한 염은 산 부가염을 포함하며, 예를 들어 염산염, 숙시네이트 또는 푸마레이트 등이 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 일 구체예에서, 상기 시타글립틴의 약제학적으로 허용 가능한 염은 시타글립틴

인산염이다.

- [18] 상기 복합제제는 단위 제형당 엠파글리플로진을 10 ~ 25mg 함유할 수 있으며, 예를 들어 단위 제형 당 10mg, 15mg, 20mg 또는 25mg을 함유할 수 있다.
- [19] 상기 복합제제는 또한, 단위 제형당 시타글립틴을 50 ~ 100mg 함유할 수 있으며, 예를 들어 50mg, 75mg, 85mg 또는 100mg을 함유할 수 있다.
- [20] 상기 단층정은 엠파글리플로진 및 시타글립틴 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 포함하는 혼합물의 과립의 타정에 형성될 수 있으며, 상기 과립은 건식과립 및 습식과립을 포함한다. 본 발명의 일 구현예에서, 상기 과립은 습식과립이 바람직하며, 건식과립은 타정 시 용출이 저하되는 현상 및 과립의 유동성이 저하되는 현상이 나타나므로, 타정 시 물성에 좋지 않은 영향을 줄 수 있다.
- [21] 상기 단층정은 활성성분 이외에, 추가적으로 상기 과립의 제조를 위해 당해 기술분야에 공지된 임의의 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함할 수 있다. 상기 약제학적으로 허용 가능한 첨가제는 가소제, 분산제, 희석제, 붕해제, 활택제, 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택될 수 있다.
- [22] 상기 희석제는 미세결정셀룰로스, 무수인산수소칼슘, 만니톨, 수크로스, 유당수화물, 소르비톨, 자일리톨, 글루코스 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 희석제는 미세결정셀룰로스 및 유당수화물이다. 상기 희석제는 엠파글리플로진 및 시타글립틴 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 100 중량부에 대해 1 내지 10 중량부의 양으로 함유될 수 있다. 상기 결합제는 저치환도 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 폴리에틸렌옥사이드, 구아검, 로커스트빈검, 잔탄검, 글리세릴디스테아레이트, 소듐카르복시메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 결합제는 저치환도 하이드록시프로필셀루로오스이다. 상기 희석제는 엠파글리플로진 및 시타글립틴 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 100 중량부에 대해 1 내지 10 중량부의 양으로 함유될 수 있다.
- [23] 상기 붕해제는 알긴산, 알긴산 나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 미결정 셀룰로오스, 분말상셀룰로오스, 크로스카멜로오스 나트륨, 크로스포비돈, 예비 젤라틴화된 전분, 전분 글리콜산나트륨, 전분 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 붕해제는 크로스카멜로오스나트륨이다. 상기 결합제는 엠파글리플로진 및 시타글립틴 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 100 중량부에 대해 3 내지 10 중량부의 양으로 함유될 수 있다. 상기 활택제는 스테아르산칼슘, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 스테아르산마그네슘, 라우릴황산나트륨, 스테아릴푸마르산나트륨, 스테아르산아연, 스테아르산,

경화된 식물성오일, 폴리에틸렌글리콜, 벤조산나트륨, 탈크, 이산화규소 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 활택제는 이산화규소 및 스테아르산 마그네슘이다. 상기 활택제는 엠파글리플로진 및 시타글립틴 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 100 중량부에 대해 1 내지 5 중량부의 양으로 함유될 수 있다.

- [24] 상기 코팅제는 HPC 및 HPMC의 혼합물, 또는 폴리비닐알콜(PVA) 및 PEG(폴리에틸렌글리콜)의 혼합물 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택될 수 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 코팅제는 HPMC의 혼합물이다. 상기 코팅제는 엠파글리플로진 및 시타글립틴 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염 100 중량부에 대해 1 내지 10 중량부의 양으로 함유될 수 있다.
- [25] 상기 필름코팅정은 상기 엠파글리플로진 또는 시타글립틴 또는 약제학적으로 허용가능한 그의 염을 포함하는 혼합물로 단층정 형태로 타정함으로써 형성될 수 있다.
- [26] 상기 필름코팅정은 엠파글리플로진 및 시타글립틴을 하나의 정제에 모두 포함하여 엠파글리플로진 및 시타글립틴의 혈당개선 효과를 나타낼 수 있다.
- [27] 본 발명의 일구현예에 의하면, 본 발명에 따른 단층정은 복합제제 이면서도 엠파글리플로진 및 시타글립틴의 안정성을 확보할 수 있으며, 단층정이지만 각각 과립층을 형성하여 제어 방출형 복합제제의 안정성 측면에서 월등히 우수하다.
- [28] 따라서, 본 발명의 복합제는 엠파글리플로진 및 시타글립틴 모두 속방성을 가지면서도 종래의 복합제제에 비해 활성성분의 안정성이 우수하다.
- [29] 본 발명의 일구현예에 의하면, 상기 경구용 복합제제는 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ /상대습도 $60\pm 5\%$ 의 장기보관조건 및 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ /상대습도 $75\pm 5\%$ 의 가속조건에서 4주 동안 보관시 함량 및 유연물질이 기준안에 적합한 것을 확인할 수 있다. 구체적으로, 상기 경구용 복합제제를 $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ 및 $60\pm 5\%$ 상대 습도 조건 하에서 4주 동안 보관시 엠파글리플로진의 개개 유연물질이 0.2 중량% 이하(바람직하게, 0.1 중량% 이하), 총 유연물질이 0.6 중량% 이하(바람직하게, 0.2 중량% 이하)이고, 시타글립틴의 개개 유연물질이 0.2 중량% 이하(바람직하게, 0.1 중량% 이하), 총 유연물질이 0.6 중량% 이하(바람직하게, 0.2 중량% 이하)로 유지될 수 있다. 또한, 상기 경구용 복합제제를 $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ 및 $75\pm 5\%$ 상대 습도 조건 하에서 4주 동안 보관시 엠파글리플로진의 개개 유연물질이 0.2 중량% 이하(바람직하게, 0.1 중량%) 이하, 총 유연물질이 0.6 중량% 이하(바람직하게, 0.3 중량% 이하)이고, 시타글립틴의 개개 유연물질이 0.2 중량% 이하(바람직하게, 0.1 중량% 이하), 총 유연물질이 0.6 중량% 이하(바람직하게, 0.3 중량% 이하)로 유지될 수 있다.
- [30] 상기 경구용 복합제제는 성인 제2형 당뇨병 환자의 혈당조절을 향상시키기 위해 식사요법 및 운동요법의 보조제로 투여할 수 있다.
- [31] 다른 측면에서, 습식과립단계를 포함하는, 경구용 복합제제의 제조방법을 제공한다.

- [32] 나아가, 본 발명은 상기 경구용 복합제제를 포함하는 당뇨병 예방 또는 치료용 약학적 조성물에 사용하기 위한 용도를 제공한다.
- [33] 또한, 본 발명은 상기 경구용 복합제제를 포함하는 당뇨병 예방 또는 개선용 건강기능식품 조성물에 사용하기 위한 용도를 제공한다.
- [34] 또한, 본 발명은 상기 경구용 복합제제를 개체에 경구 투여하는 단계를 포함하는 당뇨병 예방 또는 치료 방법을 제공한다.
- [35] 본 발명에서 "개체"란 질병의 치료를 필요로 하는 대상을 의미하고, 보다 구체적으로는 인간 또는 비-인간인 영장류, 생쥐 (mouse), 쥐 (rat), 개, 고양이, 말, 및 소 등의 포유류를 의미한다.

발명의 효과

- [36] 본 발명에 따르면, 엠파글리플로진 및 시타글립틴을 하나의 정제에 모두 함유하는 복합제제로서, 이들 약물을 단일층에 포함하여 즉각적이고 지속적인 혈당개선 효과를 나타낼 뿐 아니라, 활성성분의 보관 안정성 및 함량 균일성이 개선되어 약제학적 측면에서 유리한 장점이 있다.

도면의 간단한 설명

- [37] 도 1은 실시예 1 및 비교예 1의 제제에 대해 용출기를 이용하여 물, pH 1.2, 4.0, 6.8의 4액에서 50rpm 용출시험결과, 수행결과, 시간의 경과에 따라 엠파글리플로진 용출율을 측정한 결과를 도시한 그래프이다.
- [38] 도 2는 실시예 1 및 비교예 2의 제제에 대해 용출기를 이용하여 물, pH 1.2, 4.0, 6.8의 4액에서 50rpm 용출시험결과, 수행결과, 시간의 경과에 따라 시타글립틴 용출율을 측정한 결과를 도시한 그래프이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [39] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 이에 의해 본 발명의 범위가 한정되는 것은 아니다.

[40]

[실시예 1]

[42] 엠파글리플로진과 시타글립틴의 복합 단층정 제조

- [43] 하기 [표 1]의 조성에 따라 엠파글리플로진 및 시타글립틴의 혼합물의 단층정을 제조하였다. 구체적으로, 엠파글리플로진, 시타글립틴, 유당수화물, 저치환도 하이드록시프로필셀룰로오스, 미결정셀룰로오스, 크로스마켈로오스나트륨(절반 투입)을 고속 믹서(High Speed Mixer; PKM-20, 파마텍코리아)로 습식 과립화 한 후, 판 또는 유동층 건조기로 건조한 다음, 정립기로 정립하였다. 그런 다음, 크로스카멜로오스나트륨(나머지 절반투입) 및 이산화규소를 첨가하여 고속 믹서로 후혼합하였다. 마지막으로 스테아르산마그네슘을 추가하여 혼합한 뒤 타정기(TPR-1002, Yenchen)로 정제를 성형하였다.

[44] 성형된 엠파글리플로진 및 시타글립틴인산염 정제를 하기 [표 1]의 조성으로 코팅하여 필름코팅정을 제조하였다. 구체적으로 에탄올에 HPMC 계열의 코팅제를 녹여 코팅기로 필름코팅정을 제조하였다.

[45] [표1]

배합목적	원료명	실시예1(mg)	실시예1(%)
주성분	엠파글리플로진	25.00	7.23
주성분	시타글립틴	100.00	28.90
희석제	유당수화물	150.00	43.35
희석제	미결정셀룰로오스	25.00	7.23
결합제	저치환도 하이프로필셀룰로오스	7.00	2.02
붕해제	크로스카멜로오스나트륨	18.00	5.20
활택제	이산화규소	5.00	1.45
활택제	스테아르산나트륨	5.00	1.45
코팅제	오파드라이(03B620011)	11.00	3.18
	합계	346.00	100.00

[46]

[47] [비교예]

[48] 엠파글리플로진 25mg이 함유된 자디양정(한국베링거인겔하임) 정제 및 시타글립틴 100mg이 함유된 자누비아정(한국엠에스디) 정제를 구입하였다.

[49] [표2]

비교예1	비교예2
자디양정 25mg(엠파글리플로진)	자누비아정 100mg(시타글립틴)
한국베링거인겔하임	한국엠에스디

[50]

[51] 실험예 1: 용출 시험

[52] 상기 비교예 1 및 2와 실시예의 정제를 가지고 대한민국약전 일반시험법 중 용출시험법 제2법 패들법에 따라 제4액에서 50rpm으로 용출 시험을 수행한 후, 용출율을 측정 한 결과를 하기 [표 3]에 나타내었다.

[53]

[54] **1-1. 실험방법**

[55] 시타글립틴

[56] 1) 표준액: 시타글립틴인산염일수화물 표준품 약 20 mg을 정밀하게 달아 50

mL 용량플라스크에 넣고 용출시험액으로 표선한다. 이 액 9 mL를 취하여 50 mL 용량플라스크에 넣고 용출시험액을 넣어 표선하고 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과한 액을 표준액으로 한다.

[57] 2) 검액: 이 약 1 정을 가지고 용출시험액 900 mL을 써서 대한민국약전 일반시험법 중 용출시험 제2법(패들법)에 따라 매분 50 회전으로 시험한다. 용출시험 개시 30 분 후에 용출액 10 mL를 취하여 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과한다. 이 액 5 mL를 정확하게 취하여 10 mL 용량플라스크에 넣어 용출시험액으로 표선한 액을 검액으로 한다.

[58] 3) 조작: 상기의 표준액 및 검액, 시스템적합성용액을 가지고 함량시험법의 기기작동조건에 따라 시험한다.

[59] 4) 계산식

[60] 시타글립틴의 용출률(%) = $AT/AS \times WS/DS \times DT/L \times F \times P$

[61] AT: 검액 중 시타글립틴 피크면적

[62] AS: 표준액 중 시타글립틴 피크면적

[63] WS: 표준품 취한량(mg)

[64] P: 표준품 순도(%, as is)

[65] DT: 검액 희석배수(900)

[66] DS: 표준액 희석배수

[67] F: 인산시타글립틴일수화물에서 무기염으로 전환계수 = 0.7783

[68] L: 시타글립틴 표시량(mg/T)

[69] 5) 시스템 적합성: 표준액을 6회 반복주입시 피크면적의 상대표준편차는 2.0% 이하이다. 표준액을 1회 주입할 때 주피크의 테일링 계수는 2.0 이하이다.

[70] 6) 용출시험조건: 대한민국약전 용출시험 제2법(패들법)

[71] 용출액: pH 1.2, pH4.0, pH6.8 또는 물, 900 mL

[72] 용출온도: 37±0.5°C

[73] 회전속도: 50 rpm

[74] 시험시간: 60 분

[75]

[76] 엠파글리플로진

[77] 1) 표준액: 엠파글리플로진 표준품 약 14 mg을 정밀하게 달아 250 mL 용량플라스크에 넣고 메탄올 3 mL를 넣어 초음파 처리하여 녹인 후 용출시험액으로 표선을 맞춘다. 이 액 4 mL를 정확하게 취하여 20 mL 용량플라스크에 넣고 용출시험액을 넣어 표선하고 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과한 액을 표준액으로 한다.

[78] 2) 검액: 이 약 1 정을 가지고 용출시험액 900 mL을 써서 대한민국약전 일반시험법 중 용출시험 제 2법(패들법)에 따라 매분 50 회전으로 시험한다. 용출시험 개시 30 분 후에 용출액 10 mL를 취하여 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과한다. 이 액 5 mL를 정확하게 취하여 10 mL 용량플라스크에 넣어

용출시험액으로 표선한 액을 검액으로 한다.

- [79] 3) 조작: 상기의 표준액 및 검액, 시스템적합성용액을 가지고 함량시험법의 기기작동조건에 따라 시험한다.
- [80] 4) 계산식
- [81] $\text{엠펜글리플로진의 용출률(\%)} = \text{AT/AS} \times \text{WS/DS} \times \text{DT/L} \times \text{P}$
- [82] AT: 검액 중 엠펜글리플로진 피크면적
- [83] AS: 표준액 중 엠펜글리플로진 피크면적
- [84] WS: 표준품 취한량(mg)
- [85] P: 표준품 순도(%, as is)
- [86] DT: 검액 희석배수(900)
- [87] DS: 표준액 희석배수
- [88] F: 엠펜글리플로진 일수화물에서 무기염으로 전환계수 = 0.7783
- [89] L: 엠펜글리플로진 표시량(mg/T)
- [90] 5) 시스템적합성: 표준액을 6회 반복주입시 피크면적의 상대표준편차는 2.0% 이하이다. 표준액을 1회 주입할 때 주피크의 테일링 계수는 2.0 이하이다. 6) 용출시험조건

- [91] 용출시험법: 대한민국약전 용출시험 제 2법(패들법)
- [92] 용출액: pH 1.2, pH4.0, pH6.8 또는 물, 900 mL
- [93] 용출온도: $37 \pm 0.5^\circ\text{C}$
- [94] 회전속도: 50 rpm
- [95] 시험시간: 60 분

[96]

[97] 1-2. 실험결과

- [98] 의약품동등성시험기준 제 [2018-29호]에 의거하여 아래의 조건 중 하나를 만족하면 동등하다고 판정한다. 하기의 표3, 표4와 도1에 나타낸 바와 같이, 용출시험을 통해 실시예1은 비교예1, 2와 동등함을 입증하였다.
- [99] 1) 비교예1, 2의 용출률이 15분 이내에 85%에 도달하는 경우, 실시예1의 용출률도 15분 이내에 85%에 도달하면 동등하다.
- [100] 2) 비교예1, 2의 용출률이 15~30분 사이에 85%에 도달하는 경우, 비교예1, 2의 용출률이 60%, 85% 부근인 두 시점에서 실시예1의 용출률이 비교예1, 2의 $\pm 15\%$ 이내이면 동등하다.
- [101] 3) 기타의 경우, 비교예1, 2의 용출률이 40%, 85% 부근인 두 시점에서 실시예1의 용출률이 비교예1, 2의 $\pm 15\%$ 이내이면 동등하다.

[102] [표3]
 엠파글리플로진의 용출율

(pH1.2)	엠파글리플로진 용출율 (%)					
	5분	10분	15분	30분	45분	60분
비교예1	86.30	93.00	96.90	98.90	99.70	99.90
실시예1	87.50	91.20	97.00	99.50	100.40	100.90
비교예1 - 실시예1(%)	-1.2	1.8	-0.1	-0.6	-0.7	-1.0
(pH 4.0)	엠파글리플로진 용출율 (%)					
	5분	10분	15분	30분	45분	60분
비교예1	75.30	87.50	92.60	96.30	98.40	99.90
실시예1	74.10	86.90	96.20	99.50	100.10	100.70
비교예1 - 실시예1(%)	1.2	0.6	-3.6	-3.2	-1.7	-0.8
(pH 6.8)	엠파글리플로진 용출율 (%)					
	5분	10분	15분	30분	45분	60분
비교예1	64.50	85.10	91.90	95.40	96.80	98.40
실시예1	61.10	84.20	91.60	95.20	96.50	97.20
비교예1 - 실시예1(%)	3.40	0.90	0.30	0.20	0.30	1.20
(물)	엠파글리플로진 용출율 (%)					
	5분	10분	15분	30분	45분	60분
비교예1	81.70	95.00	97.60	98.80	99.60	100.00
실시예1	84.10	92.60	96.30	99.00	99.80	100.20
비교예1 - 실시예1(%)	-2.40	2.40	1.30	-0.20	-0.20	-0.20

[103]

[104] [표4]
시타글립틴의 용출율

(pH1.2)	시타글립틴 용출율 (%)					
	5분	10분	15분	30분	45분	60분
비교예1	81.40	91.50	96.70	99.30	99.90	100.10
실시예1	80.80	93.00	100.00	100.50	100.60	100.70
비교예1 - 실시예1(%)	0.6	-1.5	-3.3	-1.2	-0.7	-0.6
(pH 4.0)	시타글립틴 용출율 (%)					
	5분	10분	15분	30분	45분	60분
비교예1	70.30	78.10	82.40	85.70	86.70	90.70
실시예1	68.30	79.60	84.80	88.20	89.40	93.60
비교예1 - 실시예1(%)	2.0	-1.5	-2.4	-2.5	-2.7	-2.9
(pH 6.8)	시타글립틴 용출율 (%)					
	5분	10분	15분	30분	45분	60분
비교예1	70.40	76.70	80.20	84.00	87.00	90.20
실시예1	68.00	78.10	85.30	88.30	89.30	92.70
비교예1 - 실시예1(%)	2.4	-1.4	-5.1	-4.3	-2.3	-2.5
(물)	시타글립틴 용출율 (%)					
	5분	10분	15분	30분	45분	60분
비교예1	64.80	80.80	88.50	92.50	93.60	95.90
실시예1	60.30	83.00	90.70	94.80	95.60	96.00
비교예1 - 실시예1(%)	4.5	-2.2	-2.2	-2.3	-2.0	-0.1

[105]

[106] 실험예 2: 안정성 시험

[107] 상기 비교예 및 실시예 1에 대하여, Alu-Alu 및 PVDC 브리스트 포장에 밀봉하여 장기보관조건(25±2°C/상대습도 60±5%), 가속조건(40±2°C/상대습도 75±5%) 하에서 보관하여, 1, 2, 3, 4주째에 함량을 측정하여 제제의 안정성을 평가하였다.

[108]

[109] 2-1. 실험방법

[110] 시타글립틴인산염

[111] 1) 표준액: 시타글립틴인산염일수화물 표준품 약 10 mg을 정밀하게 달아 100

mL 용량플라스크에 넣고 희석액을 넣어 초음파 처리하여 녹인 후 희석액주4)으로 표선을 맞추고 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과한 액을 표준액으로 한다. 2) 검액: 이 약 10정을 취하여 1 L 용량플라스크에 넣고 희석액주4)을 넣은 후 1 시간동안 교반한다. 이 액 8 mL를 정확하게 취하여 100 mL 용량플라스크에 넣고 희석액주4)으로 표선을 맞춘 후 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과한다. 이 액을 검액으로 한다.

- [112] 3) HPLC 조작조건
 [113] 검출기: 자외부흡광광도계 (측정파장: 210 nm)
 [114] 컬럼: Inno column C18(4.6 \times 150 mm, 5 μm) 또는 이와 동등한 컬럼
 [115] 컬럼온도: 30°C
 [116] 주입량: 10 μL
 [117] 유속: 1.0 mL/분
 [118] 분석시간: 10 분
 [119] 이동상: 물과 아세트니트릴과 인산의 혼합액(65:35:1)
 [120] 4) 시스템적합성: 표준액 6회 반복 주입시 주피크의 테일링계수는 2.0 이하이고, 피크면적의 상대표준편차는 2.0% 이하이다.
 [121] 5) 계산식
 [122] 시타글립틴 표시량에 대한 함량(%) = $AT/AS \times WS/DS \times DT/L \times F/L \times P$
 [123] AT: 검액 중 시타글립틴의 피크면적
 [124] AS: 표준액 중 시타글립틴의 피크면적
 [125] WS: 표준품 취한 량(mg)
 [126] P: 표준품 순도(%, as is)
 [127] DT: 검액 희석배수
 [128] DS: 표준액 희석배수
 [129] N: 정제의 수(10)
 [130] F: 인산시타글립틴일수화물에서 무기염으로 전환계수(0.7783)
 [131] L: 1 정당 시타글립틴의 표시량(mg)

[132]

[133] 엠파글리플로진

- [134] 1) 표준액: 엠파글리플로진 표준품 약 25 mg을 정밀하게 달아 50 mL 용량플라스크에 넣고 희석액주3)을 넣어 초음파 처리하여 녹인다. 희석액주3)으로 표선을 맞추고 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과한 액을 표준액으로 한다.

- [135] 2) 검액: 이 약 10정을 취하여 500 mL 용량플라스크에 넣고 희석액주3)을 넣고 초음파 처리하여 녹인다. 희석액주3)으로 표선을 맞추고 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과한 액을 검액으로 한다.

[136] 3) HPLC 조작조건

- [137] 검출기: 자외부흡광광도계 (측정파장: 210 nm)

- [138] 컬럼 : Inno column C18(4.6 × 150 mm, 5 μm) 또는 이와 동등한 컬럼
- [139] 컬럼온도 : 30°C
- [140] 주입량 : 10 μL
- [141] 유속 : 1.0 mL/분
- [142] 분석시간 : 10 분
- [143] 이동상 : 물과 아세트니트릴과 인산의 혼합액(65:35:1)
- [144] 4) 시스템적합성: 표준액 6회 반복 주입시 주피크의 테일링계수는 2.0 이하이고, 피크면적의 상대표준편차는 2.0% 이하이다.
- [145] 5) 계산식
- [146] $\text{엠평글리플로진 표시량에 대한 함량(\%)} = \text{AT/AS} \times \text{WS/DS} \times \text{DT/L} \times \text{P/L}$
- [147] AT: 검액 중 엠평글리플로진의 피크면적
- [148] AS: 표준액 중 엠평글리플로진의 피크면적
- [149] WS: 표준품 취한 량(mg)
- [150] P: 표준품 순도(% , as is)
- [151] DT: 검액 희석배수
- [152] DS: 표준액 희석배수
- [153] N: 정제의 수(10)
- [154] L: 1 정당 엠평글리플로진의 표시량(mg)

[156] **2-2. 실험결과**

[157] 하기 표5 내지 8에서 나타낸 바와 같이, 비교예1, 2 제제에 비해 실시예1의 정제가 함량의 변화가 적게 나타나 보관 안전성이 더 우수함을 알 수 있었다.

[158] [표5]

장기보관조건에서 엠평글리플로진의 함량 안정성

		실시예 1	비교예 1
함량시험(장기보관조건: 25±2°C/상대습도 60±5%)	초기	100.08%	98.37%
	1주	99.97%	98.05%
	2주	100.05%	97.59%
	3주	100.31%	96.29%
	4주	99.59%	95.84%

[159] [표6]
장기보관조건에서 시타글립틴의 함량 안정성

		실시예 1	비교예 2
함량시험(장기보관조건: 25±2°C/상대습도 60±5%)	초기	100.84%	97.21%
	1주	100.51%	96.83%
	2주	99.68%	96.81%
	3주	100.19%	95.22%
	4주	100.32%	95.18%

[160] [표7]
가속조건에서 엠파글리플로진의 함량 안정성

		실시예1	비교예 1
함량시험(가속조건: 40±2°C/상대습도 75±5%)	초기	100.08%	97.38%
	1주	100.78%	96.88%
	2주	100.46%	96.35%
	3주	100.64%	95.78%
	4주	99.26%	95.46%

[161] [표8]
가속조건에서 시타글립틴의 함량 안정성

		실시예1	비교예 2
함량시험(가속조건: 40±2°C/상대습도 75±5%)	초기	100.84%	97.10%
	1주	100.42%	96.49%
	2주	100.35%	96.11%
	3주	100.94%	95.23%
	4주	100.06%	94.73%

[162]

[163] 실험예 3: 유연물질 안정성 시험

[164] 비교예 및 실시예 1에 대하여, Alu-Alu 및 PVDC 브리스터 포장에 밀봉하여 장기보관조건(25±2°C/상대습도 60±5%) 및 가속조건(40±2°C/상대습도 75±5%) 하에서 보관한 뒤, 1, 2, 3, 4주째에 엠파글리플로진 및 시타글립틴의 유연물질 생성량을 측정하였다.

[165]

[166] 3-1. 실험방법

[167] 시타글립틴

[168] 1) 표준액: 시타글립틴인산염일수화물 표준품 약 10 mg을 정밀하게 달아 100 mL 용량플라스크에 넣고 희석액을 넣어 초음파 처리하여 녹인 후 0.45 μ m 멤브레인 필터로 여과한 액을 표준액으로 한다.

[169] 2) 검액: 이 약 2 정을 취하여 250 mL 용량플라스크에 넣고 희석액(주1)을 넣은 다음 1 시간동안 교반한다. 희석액(주1)으로 표선한 후 이 액 10 mL를 정확하게 취하여 100 mL 용량플라스크에 넣고 희석액(주1)으로 표선한 액을 0.45 μ m 멤브레인 필터로 여과한다. 이 액을 검액으로 한다.

[170] 3) 기기작동조건

[171] 검출기: 자외부흡광광도계 (측정파장: 205 nm)

[172] 컬럼: Supelco Discovery Cyano Column(4.6 \times 150 mm, 5 μ m) 또는 이와 동등한 컬럼

[173] 컬럼온도: 30°C

[174] 주입량: 20 μ L

[175] 유속: 1.0 mL/분

[176] 분석시간: 60 분

[177] 이동상: 완충액과 아세토니트릴의 혼합액.(85:15)

[178] 4) 시스템적합성

[179] 표준액 6회 반복 주입시 피크면적의 상대표준편차는 2.0% 이하이다.

[180] 5) 계산식

[181] 유연물질의 양(%) = $AT/AS \times WS/DS \times DT/L \times F/RRF \times P/N$

[182] AT: 검액 중 유연물질의 피크면적

[183] AS: 표준액 중 시타글립틴의 피크면적

[184] WS: 표준품 취한 량(mg)

[185] P: 표준품 순도(% , as is)

[186] DT: 검액 희석배수

[187] DS: 표준액 희석배수

[188] N: 정제의 수(2)

[189] F: 시타글립틴인산염일수화물의 무기염으로의 변환계수(0.7783)

[190] L: 1 정당 시타글립틴의 표시량(mg)

[191] RRF: 상대반응계수

[192] 총 유연물질: 개개유연물질의 합

[193] 6) 유연물질 기준, RRT 및 RRF

[194] [표9]

유연물질	RRT	RRF	기준(%)
Sitagliptin acid ¹⁾	0.55	0.65	0.2
Sitagliptin	1	-	-
Sitagliptin triazecine analog ²⁾	1.8	1	0.2
Sitagliptin styrylacetyl analog ³⁾	4.1	1	0.2
Sitagliptin phenylcrotonyl analog ⁴⁾	4.7	2.1	0.2
기타 유연물질	-	1	0.2
총 유연물질	-	-	0.6

[195] 1) Sitagliptin acid: (R)-3-Amino-4-(2,4,5-trifluorophenyl)butanoic acid

[196] 2) Sitagliptin triazecine analog:

10-(2,4,5-Trifluorobenzyl)-3-(trifluoromethyl)-6,7,10,11-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[3,4-c][1,4,7]triazecine-8,12(5H,9H)-dione

[197] 3) Sitagliptin styrylacetyl analog:

(E)-1-(3-(Trifluoromethyl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)-4-(2,4,5-trifluorophenyl)but-3-en-1-one

[198] 4) Sitagliptin phenylcrotonyl analog:

(E)-1-(3-(Trifluoromethyl)-5,6-dihydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pyrazin-7(8H)-yl)-4-(2,4,5-trifluorophenyl)but-2-en-1-one

[199]

[200] 엠펙글리플로진

[201] 1) 표준액: 엠펙글리플로진 표준품 약 25 mg을 정밀하게 달아 50 mL

용량플라스크에 넣고 희석액을 넣어 초음파 처리하여 녹인 후 희석액주3)으로 표선을 맞춘 액을 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과한다. 이 액을 표준액으로 한다.

[202] 2) 검액: 이 약 10정을 취하여 250 mL 용량플라스크에 넣고 희석액주3)을 넣고

초음파 처리하여 녹인 후 희석액주3)으로 표선을 맞춘다. 이 액 10 mL를 취하여 20 mL 용량플라스크에 넣고 희석액주3)으로 표선을 맞춘 액을 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과한다. 이 액을 검액으로 한다.

[203] 3) 기기작동조건

[204] 검출기: 자외부흡광도계 (측정파장: 220 nm)

[205] 컬럼: YMC Pack Pro C18(4.6 × 150 mm, 3.0 μm) 또는 이와 동등한 컬럼

[206] 컬럼온도: 35°C

[207] 주입량: 10 μL

[208] 유속: 0.8 mL/분

[209] 분석시간: 50 분

- [210] 이동상: A - 0.1% 인산 수용액
- [211] B - 인산과 아세트니트릴 및 메탄올 혼합액(0.1 : 80 : 20)
- [212] [표10]
이동상의 농도구배

시간(분)	이동상A(%)	이동상B(%)
0	60	40
5	60	40
30	20	80
40	20	80
45	60	40
50	60	40

- [213] 4) 시스템적합성: 표준액 6회 반복 주입시 주피크의 테일링계수는 2.0 이하이고, 피크면적의 상대표준편차는 2.0% 이하이다.
- [214] [표11]

물질명	상대유지기간
EGS	0.47
엠폴글리플로진	1
TMF	1.33
DGF	1.5
MAE impurity	1.71
EAP	2.6
CHA	3.12
DGF-IV	3.62

- [215] 5) 계산식
- [216] 유연물질의 양(%) = $AT/AS \times WS/DS \times DT/L \times P/N \times 1/RRF$
- [217] AT: 검액 중 유연물질의 피크면적
- [218] AS: 표준액 중 엠폴글리플로진의 피크면적
- [219] WS: 표준품 취한 량(mg)
- [220] P: 표준품 순도(%, as is)
- [221] DT: 검액 희석배수
- [222] DS: 표준액 희석배수
- [223] N: 정제의 수(10)
- [224] L: 1 정량 엠폴글리플로진의 표시량(mg)

[225] RRF : 상대반응계수

[226]

[227] **3-2. 실험결과**

[228] 하기 표 12 내지 17에서 나타낸 바와 같이, 비교예 1, 2 제제에 비해 실시예1의 정제가 유연물질의 양이 적게 나타나 보관 안전성이 더 우수함을 알 수 있었다.

[229] [표12]

장기보관조건에서 시타글립틴의 유연물질 생성율

실시예 1							
유연물질	RRT	RRF	기준(%)	1주(%)	2주(%)	3주(%)	4주(%)
Sitagliptin acid	0.55	0.65	0.2	0	0	0	0
Sitagliptin	1	-	-	0	0	0	0
Sitagliptin triazecine analog	1.8	1	0.2	0	0	0	0
Sitagliptin styrylacetyl analog	4.1	1	0.2	0	0	0	0
Sitagliptin phenylcrotonyl analog	4.7	2.1	0.2	0	0	0	0
기타 유연물질	-	1	0.2	0	0	0	0
총 유연물질	-	-	0.6	0	0	0	0
비교예 2							
유연물질	RRT	RRF	기준(%)	1주(%)	2주(%)	3주(%)	4주(%)
Sitagliptin acid	0.55	0.65	0.20	0.02	0.05	0.08	0.09
Sitagliptin	1	-	-	0	0	0	0
Sitagliptin triazecine analog	1.8	1	0.20	0.04	0.06	0.09	0.11
Sitagliptin styrylacetyl analog	4.1	1	0.20	0.01	0.02	0.07	0.09
Sitagliptin phenylcrotonyl analog	4.7	2.1	0.20	0	0.01	0.05	0.08
기타 유연물질	-	1	0.20	0.01	0.03	0.05	0.07
총 유연물질	-	-	0.60	0.05	0.10	0.20	0.30

[230] [표13]

장기보관조건에서 실시예 1의 엠파글리플로진 유연물질 생성율

실시예 1					
물질명	상대유지시간(RRT)	1주(%)	2주(%)	3주(%)	4주(%)
EGS	0	0	0	0	0
TMF	1	0	0	0	0
DGF	2	0	0	0	0
MAE impurity	2	0	0	0	0
EAP	3	0	0	0	0
CHA	3	0	0	0	0
DGF-IV	4	0	0	0	0
기타유연물질	-	0	0	0	0
총 유연물질	-	0	0	0	0

[231] [표14]

장기보관조건에서 비교예 1의 엠파글리플로진 유연물질 생성율

비교예 1				
물질명	기준(%)	2주(%)	3주(%)	4주(%)
EPG8	0	0.02	0.03	0.03
TOS4	0	0.01	0.02	0.02
Beta furanose	0	0.03	0.04	0.05
5-Di THF impurity	0	0.02	0.02	0.04
6-Di THF impurity	0	0.03	0.06	0.07
Single maximum unspecified	0	0.05	0.06	0.08
Total impurities	0	0.52	0.64	0.71

[232] [표15]
가속조건에서 시타글립틴의 유연물질 생성율

실시예 1							
유연물질	RRT	RRF	기준(%))	1주(%)	2주(%)	3주(%)	4주(%)
Sitagliptin acid	0.55	0.65	0.2	0	0	0	0
Sitagliptin	1	-	-	0	0	0	0
Sitagliptin triazecine analog	1.8	1	0.2	0	0	0	0
Sitagliptin styrylacetyl analog	4.1	1	0.2	0	0	0	0
Sitagliptin phenylcrotonyl analog	4.7	2.1	0.2	0	0	0	0
기타 유연물질	-	1	0.2	0	0	0	0
총 유연물질	-	-	0.6	0	0	0	0
비교예 2							
유연물질	RRT	RRF	기준(%))	1주(%)	2주(%)	3주(%)	4주(%)
Sitagliptin acid	0.55	0.65	0.20	0.03	0.06	0.09	0.10
Sitagliptin	1	-	-	0.00	0.00	0.00	0.00
Sitagliptin triazecine analog	1.8	1	0.20	0.06	0.08	0.10	0.12
Sitagliptin styrylacetyl analog	4.1	1	0.20	0.03	0.05	0.09	0.11
Sitagliptin phenylcrotonyl analog	4.7	2.1	0.20	0.00	0.02	0.06	0.09
기타 유연물질	-	1	0.20	0.03	0.05	0.07	0.08
총 유연물질	-	-	0.60	0.08	0.17	0.28	0.36

[233] [표16]

가속조건에서 실시예 1의 엠파글리플로진 유연물질 생성율

실시예 1					
물질명	상대유지시간(RR T)	1주(%)	2주(%)	3주(%)	4주(%)
EGS	0	0	0	0	0
TMF	1	0	0	0	0
DGF	2	0	0	0	0
MAE impurity	2	0	0	0	0
EAP	3	0	0	0	0
CHA	3	0	0	0	0
DGF-IV	4	0	0	0	0
기타유연물 질	-	0	0	0	0
총 유연물질	-	0	0	0	0

[234] [표17]

비교예 1				
물질명	기준(%)	2주(%)	3주(%)	4주(%)
EPG8	0	0.03	0.05	0.06
TOS4	0	0.02	0.03	0.03
Beta furanose	0	0.05	0.06	0.07
5-Di THF impurity	0	0.03	0.03	0.06
6-Di THF impurity	0	0.04	0.07	0.08
Single maximum unspecified	0	0.06	0.07	0.09
Total impurities	0	0.57	0.64	0.78

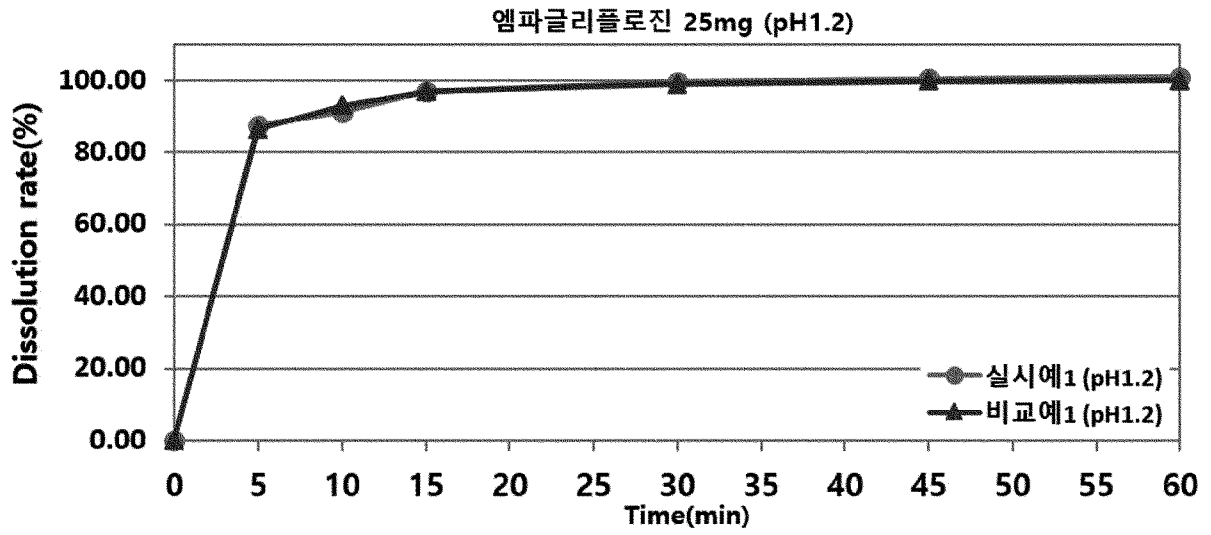
청구범위

- [청구항 1] 엠파글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 시타글립틴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 경구용 복합제제로서, 상기 경구용 복합제제는 대한약전(KP) 용출시험 제2법(패들법)에 따라 pH1.2, pH4.0, pH6.8 또는 물에서 측정시 하기의 용출 프로파일을 나타내는 것을 특징으로 하는 경구용 복합제제:
15분 이상 시점에서 두 약물의 방출율이 75 내지 100%임.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 경구용 복합제제는 엠파글리플로진 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 시타글립틴 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 혼합부가 동일한 층에 포함된 단층정인, 경구용 복합제제.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 엠파글리플로진 및 시타글립틴은 습식과립의 타정에 의해 형성된 것인, 경구용 복합제제.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 경구용 복합제제는 희석제, 결합제, 붕해제, 활택제, 필름코팅제 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택되는 약학적으로 허용가능한 첨가제를 추가로 포함하는 경구용 복합제제.
- [청구항 5] 제4항에 있어서,
상기 희석제는 미세결정셀룰로스, 무수인산수소칼슘, 만니톨, 수크로스, 유당수화물, 소르비톨, 자일리톨, 글루코스 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 경구용 복합제제.
- [청구항 6] 제4항에 있어서,
상기 결합제는 저치환도 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 폴리에틸렌옥사이드, 구아검, 로커스트빈검, 잔탄검, 글리세릴디스테아레이트, 소듐카르복시메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 경구용 복합제제.
- [청구항 7] 제4항에 있어서,
상기 붕해제는 알긴산, 알긴산 나트륨, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 미결정 셀룰로오스, 분말상셀룰로오스, 크로스카멜로오스 나트륨, 크로스포비돈, 예비 젤라틴화된 전분, 전분 글리콜산나트륨, 전분 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 경구용 복합제제.
- [청구항 8] 제4항에 있어서,
상기 활택제는 스테아르산칼슘, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴

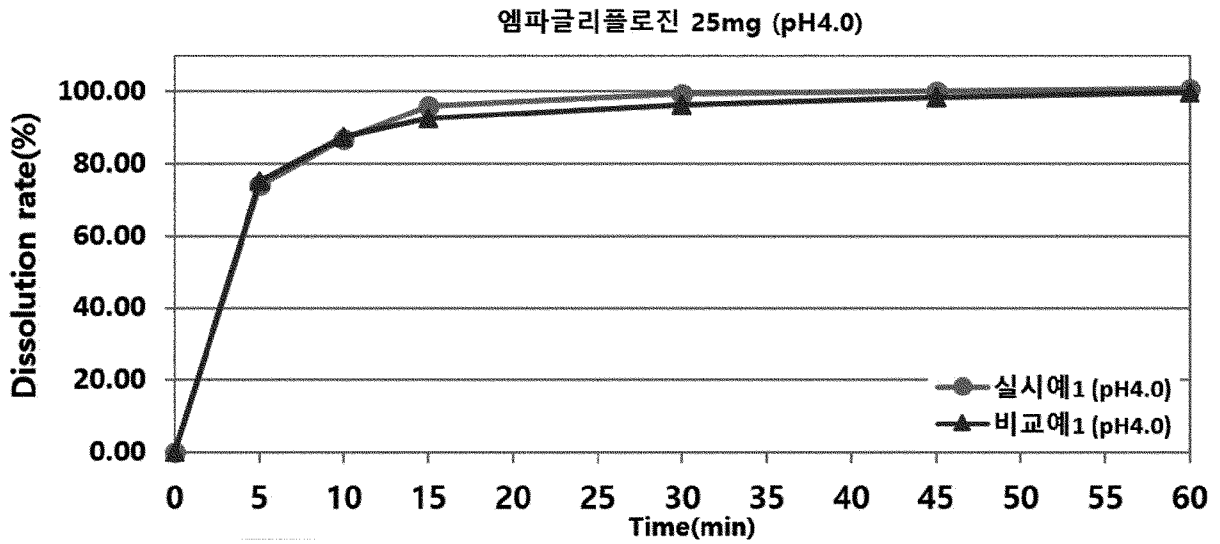
팔미토스테아레이트, 스테아르산마그네슘, 라우릴황산나트륨, 스테아릴푸마르산나트륨, 스테아르산아연, 스테아르산, 경화된 식물성오일, 폴리에틸렌글리콜, 벤조산나트륨, 탈크, 이산화규소 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 경구용 복합제제.

- [청구항 9] 제4항에 있어서,
 상기 코팅제는 HPC 및 HPMC의 혼합물, 또는 폴리비닐알콜(PVA) 및 PEG(폴리에틸렌글리콜)의 혼합물 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 경구용 복합제제.
- [청구항 10] 제1항에 있어서,
 엠파글리플로진이 10 ~ 25mg 양으로 함유되고, 시타글립틴이 50 ~ 100mg 양으로 함유되는 것인 경구용 복합제제.
- [청구항 11] 제1항에 있어서,
 상기 경구용 복합제제를 25±2°C 및 60±5% 상대 습도 조건 하에서 4주 동안 보관시 엠파글리플로진의 개개 유연물질이 0.2 중량% 이하, 총 유연물질이 0.6 중량% 이하이고, 시타글립틴의 개개 유연물질이 0.2 중량% 이하, 총 유연물질이 0.6 중량% 이하로 유지되는 경구용 복합제제.
- [청구항 12] 제1항에 있어서,
 상기 경구용 복합제제를 40±2°C 및 75±5% 상대 습도 조건 하에서 4주 동안 보관시 엠파글리플로진의 개개 유연물질이 0.2 중량% 이하, 총 유연물질이 0.6 중량% 이하이고, 시타글립틴의 개개 유연물질이 0.2 중량% 이하, 총 유연물질이 0.6 중량% 이하로 유지되는 경구용 복합제제.

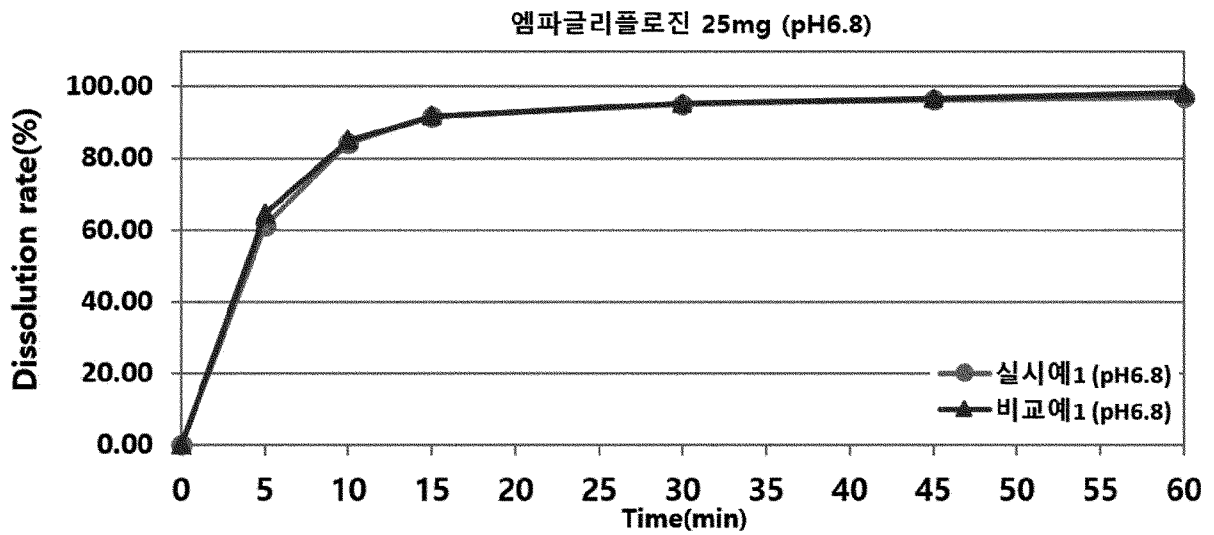
[도 1a]



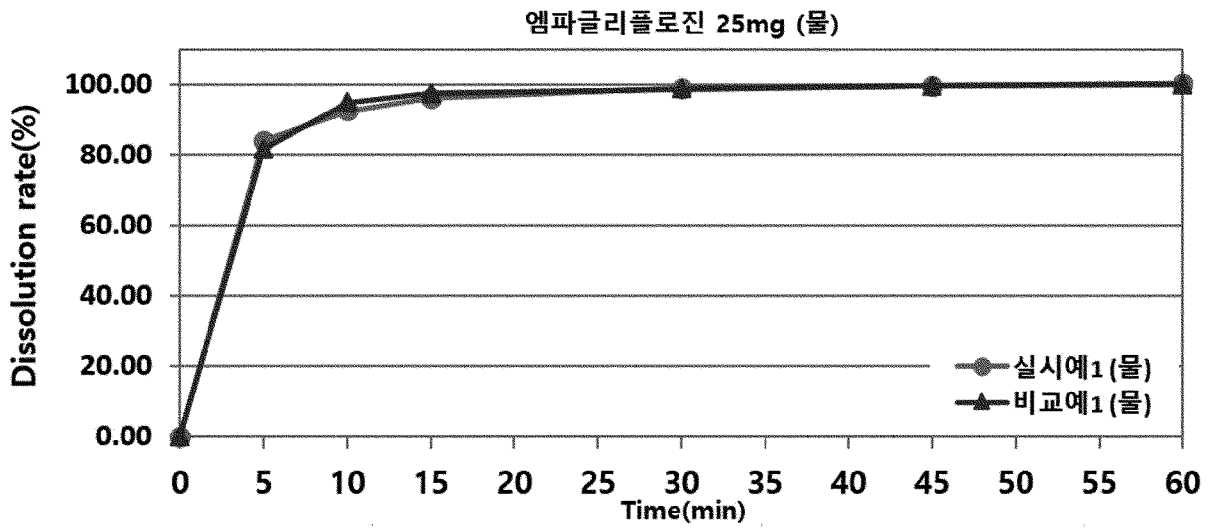
[도 1b]



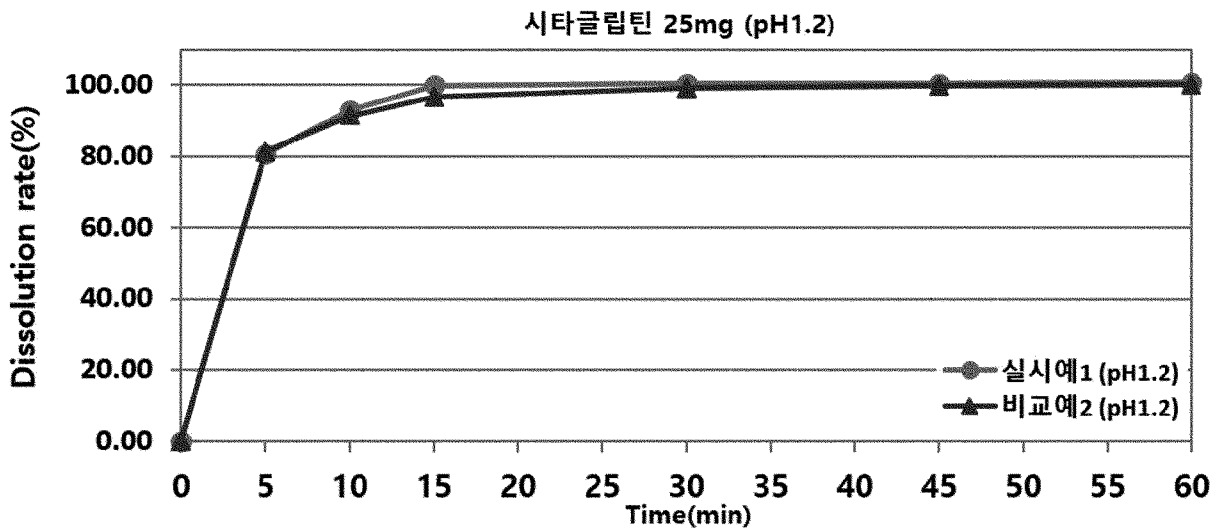
[도 1c]



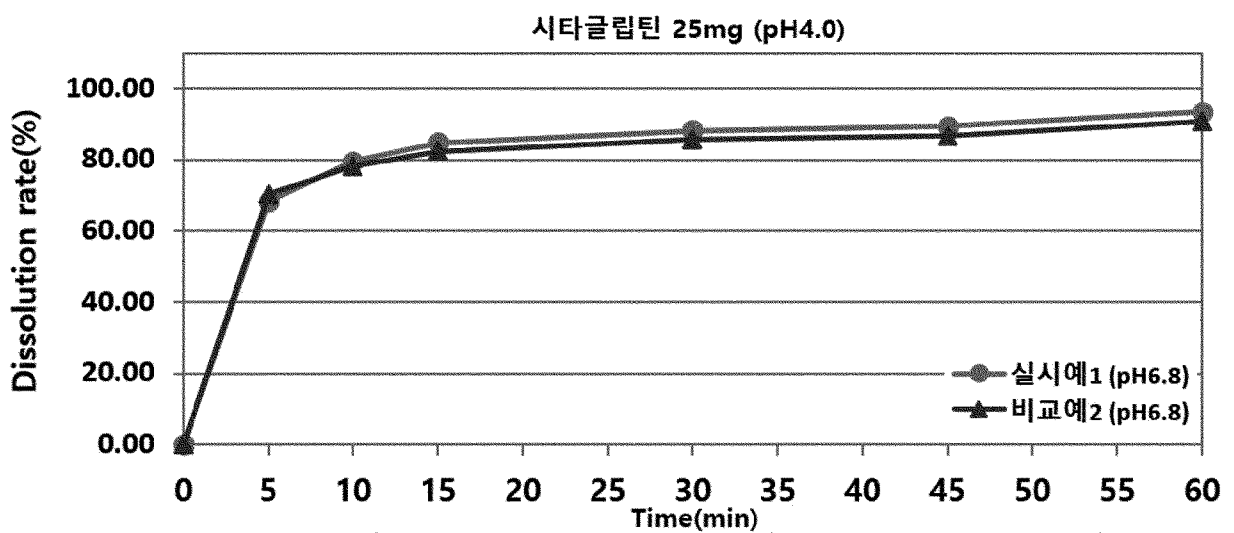
[도1d]



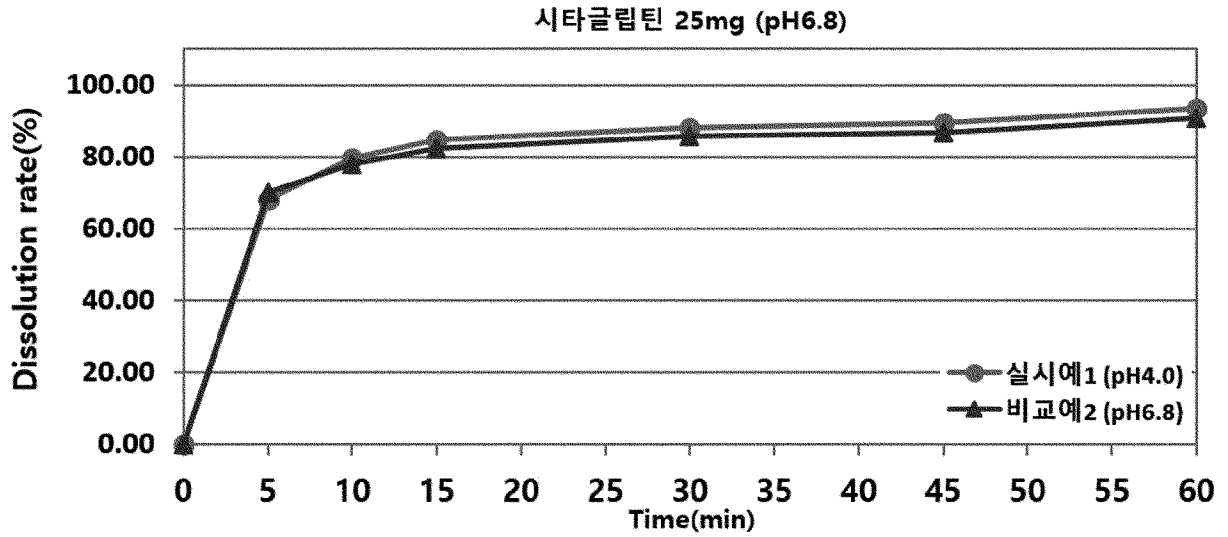
[도2a]



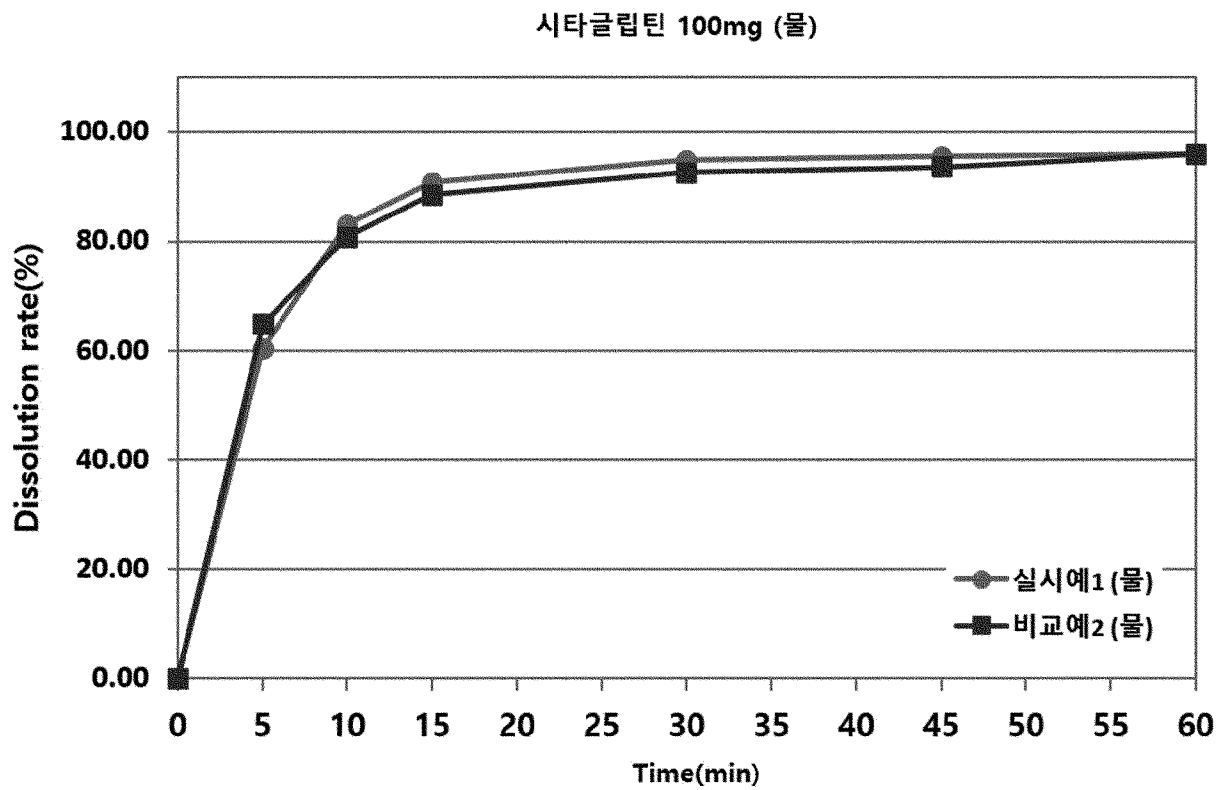
[도2b]



[도2c]



[도2d]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/017680

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/20(2006.01)i, A61K 31/7048(2006.01)i, A61K 31/4985(2006.01)i, A61P 3/10(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/20; A61K 31/351; A61K 31/7034; A61K 38/26; A61K 45/06; C07D 407/12; A61K 31/7048; A61K 31/4985; A61P 3/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above

Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: empagliflozin, sitagliptin, oral, formulation, tablet

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2017-0319539 A1 (MYLAN LABORATORIES LTD.) 09 November 2017 See paragraphs [0062]-[0067]; claims 19-23.	1-12
A	BRAND, T. et al. Pharmacokinetics of Empagliflozin, a Sodium Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) Inhibitor. Coadministered with Sitagliptin in Healthy Volunteers. <i>Advances in Therapy</i> . 2012(Electronic publication on 01 October 2012), vol. 29, no. 10, pages 889-899 See the entire document.	1-12
A	US 2014-0303098 A1 (BROEDL, U. C. et al.) 09 October 2014 See the entire document.	1-12
A	WO 2018-224689 A2 (NOVO NORDISK A/S.) 13 December 2018 See the entire document.	1-12
A	WO 2017-203457 A1 (DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED) 30 November 2017 See the entire document.	1-12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 MARCH 2020 (31.03.2020)

Date of mailing of the international search report

31 MARCH 2020 (31.03.2020)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsa-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/017680

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 2017-0319539 A1	09/11/2017	EP 3201191 A1	09/08/2017
		WO 2016-051368 A1	07/04/2016
US 2014-0303098 A1	09/10/2014	AU 2014-247092 A1	17/09/2015
		AU 2014-247092 B2	01/11/2018
		CA 2812519 A1	05/10/2014
		CA 2908635 A1	09/10/2014
		CL 2015002940 A1	17/06/2016
		CN 105377267 A	02/03/2016
		CN 109893534 A	18/06/2019
		EA 033397 B1	31/10/2019
		EA 201500997 A1	29/04/2016
		EP 2981271 A1	10/02/2016
		EP 2981271 B1	14/11/2018
		EP 3456332 A1	20/03/2019
		ES 2702174 T3	27/02/2019
		HK 1215398 A1	26/08/2016
		HR P20190101 T1	08/03/2019
		HU E041709 T2	28/05/2019
		IL 241102 A	30/11/2015
		JP 2016-515600 A	30/05/2016
		JP 2017-186371 A	12/10/2017
		JP 6177992 B2	09/08/2017
		JP 6431959 B2	28/11/2018
		KR 10-2015-0138860 A	10/12/2015
		MX 2015013939 A	20/07/2016
		PH 12015502275 A1	01/02/2016
		PH 12015502275 B1	01/02/2016
		PT 2981271 T	19/02/2019
		RS 58097 B1	28/02/2019
		TR 201901110 T4	21/02/2019
		US 10258637 B2	16/04/2019
		US 2016-0038524 A1	11/02/2016
		US 2018-0200278 A1	19/07/2018
		US 2019-0350957 A1	21/11/2019
		US 9949998 B2	24/04/2018
WO 2014-161919 A1	09/10/2014		
WO 2018-224689 A2	13/12/2018	AR 112015 A1	11/09/2019
		AU 2018-280875 A1	13/12/2018
		CA 3064677 A1	13/12/2018
		KR 10-2020-0015564 A	12/02/2020
		TW 201904583 A	01/02/2019
WO 2018-224689 A3	28/02/2019		
WO 2017-203457 A1	30/11/2017	None	

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 9/20(2006.01)i, A61K 31/7048(2006.01)i, A61K 31/4985(2006.01)i, A61P 3/10(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 9/20; A61K 31/351; A61K 31/7034; A61K 38/26; A61K 45/06; C07D 407/12; A61K 31/7048; A61K 31/4985; A61P 3/10 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC		
국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 엠파글리플로진(empagliflozin), 시타글립틴(sitagliptin), 경구(oral), 제제(formulation), 정제(tablet)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	US 2017-0319539 A1 (MYLAN LABORATORIES LTD.) 2017.11.09 단락 [0062]-[0067]; 청구항 19-23	1-12
A	BRAND, T. 등, "Pharmacokinetics of Empagliflozin, a Sodium Glucose Cotransporter-2 (SGLT-2) Inhibitor, Coadministered with Sitagliptin in Healthy Volunteers", Advances in Therapy, 2012(전자공개:2012.10.01), 29권, 10호, 페이지 889-899 전체 문헌	1-12
A	US 2014-0303098 A1 (BROEDL, U. C. 등) 2014.10.09 전체 문헌	1-12
A	WO 2018-224689 A2 (NOVO NORDISK A/S) 2018.12.13 전체 문헌	1-12
A	WO 2017-203457 A1 (DR. REDDY'S LABORATORIES LIMITED) 2017.11.30 전체 문헌	1-12
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "D" 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후 "X"에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2020년 03월 31일 (31.03.2020)	국제조사보고서 발송일 2020년 03월 31일 (31.03.2020)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578	심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-8150	

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 2017-0319539 A1	2017/11/09	EP 3201191 A1 WO 2016-051368 A1	2017/08/09 2016/04/07
US 2014-0303098 A1	2014/10/09	AU 2014-247092 A1 AU 2014-247092 B2 CA 2812519 A1 CA 2908635 A1 CL 2015002940 A1 CN 105377267 A CN 109893534 A EA 033397 B1 EA 201500997 A1 EP 2981271 A1 EP 2981271 B1 EP 3456332 A1 ES 2702174 T3 HK 1215398 A1 HR P20190101 T1 HU E041709 T2 IL 241102 A JP 2016-515600 A JP 2017-186371 A JP 6177992 B2 JP 6431959 B2 KR 10-2015-0138860 A MX 2015013939 A PH 12015502275 A1 PH 12015502275 B1 PT 2981271 T RS 58097 B1 TR 201901110 T4 US 10258637 B2 US 2016-0038524 A1 US 2018-0200278 A1 US 2019-0350957 A1 US 9949998 B2 WO 2014-161919 A1	2015/09/17 2018/11/01 2014/10/05 2014/10/09 2016/06/17 2016/03/02 2019/06/18 2019/10/31 2016/04/29 2016/02/10 2018/11/14 2019/03/20 2019/02/27 2016/08/26 2019/03/08 2019/05/28 2015/11/30 2016/05/30 2017/10/12 2017/08/09 2018/11/28 2015/12/10 2016/07/20 2016/02/01 2016/02/01 2019/02/19 2019/02/28 2019/02/21 2019/04/16 2016/02/11 2018/07/19 2019/11/21 2018/04/24 2014/10/09
WO 2018-224689 A2	2018/12/13	AR 112015 A1 AU 2018-280875 A1 CA 3064677 A1 KR 10-2020-0015564 A TW 201904583 A WO 2018-224689 A3	2019/09/11 2018/12/13 2018/12/13 2020/02/12 2019/02/01 2019/02/28
WO 2017-203457 A1	2017/11/30	없음	