

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2024년 7월 4일 (04.07.2024)



(10) 국제공개번호
WO 2024/144313 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/155 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 31/351 (2006.01)

(21) 국제출원번호:

PCT/KR2023/021876

(22) 국제출원일:

2023년 12월 28일 (28.12.2023)

(25) 출원언어:

한국어

(26) 공개언어:

한국어

(30) 우선권정보:

10-2022-0190502 2022년 12월 30일 (30.12.2022) KR

(71) 출원인: 주식회사 대웅제약 (DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [KR/KR]; 18623 경기도 화성시 향남읍 제약공단4길 35-14, Gyeonggi-do (KR).

(72) 발명자: 박민형 (PARK, Minhyung); 16587 경기도 수원시 권선구 정조로535번길 8, 303호, Gyeonggi-do (KR). 황온 (HWANG, On); 16863 경기도 용인시 수지구

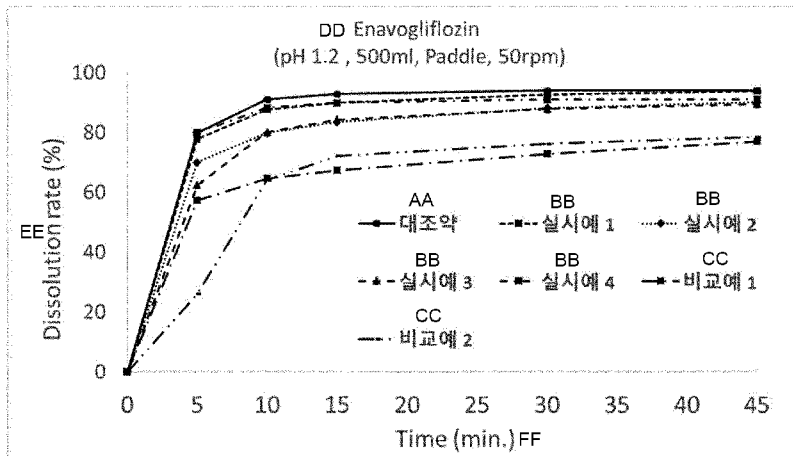
수지로 17, 107동 902호, Gyeonggi-do (KR). 하송이 (HA, Songyi); 16863 경기도 용인시 수지구 수지로 17, 107동 902호, Gyeonggi-do (KR). 김경원 (KIM, Gyoungwon); 16995 경기도 용인시 기흥구 동백죽전대로 283, 110동 1003호, Gyeonggi-do (KR). 김희성 (KIM, Hoe Sung); 17028 경기도 용인시 처인구 포곡읍 포곡로 288, 302호, Gyeonggi-do (KR). 최승희 (CHOI, Sheung Hee); 16973 경기도 용인시 기흥구 기흥로 29, 111동 408호, Gyeonggi-do (KR). 조상은 (CHO, Sangeun); 16899 경기도 용인시 수지구 죽전로 87, 440동 2102호, Gyeonggi-do (KR). 김관영 (KIM, Gwan Young); 16824 경기도 용인시 수지구 고기로45번길 40-18, 201동 3304호, Gyeonggi-do (KR).

(74) 대리인: 특허법인 다나 (DANA PATENT LAW FIRM); 06242 서울특별시 강남구 역삼로 3길 11 광성빌딩 신관 5층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT,

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING ENAVOGLIFLOZIN AND METFORMIN

(54) 발명의 명칭: 이나보글리플로진 및 메트포르민을 포함하는 약학 조성물



AA ... Control drug

BB ... Example

CC ... Comparative example

DD ... Enavogliflozin (pH 1.2, 500ml, Paddle, 50rpm)

EE ... Dissolution rate (%)

FF ... Time (min.)

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising enavogliflozin and metformin. The pharmaceutical composition, according to the present invention, makes it possible to implement an excellent preparation that provides the same level of medicinal efficacy as the combination therapy of a single tablet of metformin and a single tablet of enavogliflozin, despite a large content difference between metformin and enavogliflozin.

(57) 요약서: 본 발명은 이나보글리플로진 및 메트포르민을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 메트포르민과 이나보글리플로진의 큰 함량 차에도 불구하고, 메트포르민 단일정과 이나보글리플로진 단일정의 병용 요법과 동등한 수준의 약효를 제공하는 우수한 제제를 구현할 수 있게 해 준다.

[다음 쪽 계속]

WO 2024/144313 A1



AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, 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, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, 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, ME, 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: 이나보글리플로진 및 메트포르민을 포함하는 약학 조성물

기술분야

- [1] 본 발명은 이나보글리플로진 및 메트포르민을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 당뇨의 치료를 위한 1차 선택약으로 바이구아니드 계열(biguanides)의 경구용 혈당강화제인 메트포르민(metformin)이 범용적으로 사용되고 있다. 메트포르민은 혈당개선효과를 갖고 있는데, 간에서 AMP-activated protein kinase (AMPK)를 활성화함으로써 포도당신생합성을 막고, 세포에 포도당이 흡수되는 것을 촉진하고, 대사증후군을 억제함이 작용기전의 하나로 알려져 있다.
- [3] 메트포르민은 당화혈색소 강화 효과가 우수하고, 체중 증가나 저혈당 등의 부작용이 적으며, 당뇨병 관련 사망 및 총 사망률 모두 유의하게 감소시켜주는 장점이 있다. 다만, 설사, 복부 불편감, 오심, 구역 등 소화기계 부작용이 있을 수 있고, 중증의 신장장애, 중증의 간장애 환자에게는 투여에 주의가 필요하다.
- [4] 메트포르민만으로 혈당 조절이 되지 않는 경우 또한 빈번히 발생하기에, 당뇨병의 2차 치료제로 설폰닐우레아(sulfonylurea) 계열의 약물이 흔히 처방되어 왔다. 그러나, 설폰닐우레아와 같은 인슐린 분비 촉진제는 장기 투여 시 췌장 베타 세포의 감소를 유발하고, 결국 인슐린 분비 감소를 초래하게 되는 문제를 야기한다.
- [5] 그 외에 경구용 당뇨 치료제로, α -glucosidase 억제제, DPP-4 억제제, SGLT-2 수용체 억제제 또한 메트포르민과의 병용요법으로 사용되고 있다.
- [6] SGLT2(Sodium-glucose cotransporter 2) 억제제는 새로운 부류의 항고혈당제이다. SGLT-2 억제제는 근위 네프론에서 포도당 재흡수를 감소시켜 인슐린과 무관한 메커니즘을 통해 포도당 배설을 증가시키며, 제2형 당뇨병 치료에 대한 SGLT2 억제제의 안전성과 효능이 많은 연구에서 확인되었다.
- [7] SGLT-2 억제제로 현재까지 승인된 약물로는 다파글리플로진(dapagliflozin), 엠파글리플로진(empagliflozin), 이프라글리플로진(ipragliflozin), 에르투글리플로진(ertugliflozin), 그리고 이나보글리플로진(enavogliflozin)이 있다.
- [8] 이나보글리플로진(화합물명: (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-chloro-6(4-cyclopropylbenzyl)-2,3-dihydrobenzofuran-4-yl)-6-(hydroxymethyl)tetrahydro-2H-pyran-3,4,5-triol)은 미국 공개특허공보 제2015/0152075호에 개시되어 있는 약물로, 기존 SGLT2 저해제의 30분의 1 이하에 불과한 0.3mg의 용량으로 우수한 혈당 강하 효과를 나타내는 것으로 보고되었다.

- [9] 메트포르민은 1일 최대 2000mg까지 투약할 수 있으며, 1회 투약 용량 500mg, 750mg, 1000mg의 정제들이 개발되어 있다.
- [10] 메트포르민과 SGLT2 저해제와의 병용요법을 위한 제제로, 메트포르민과 다파글리플로진의 복합 조성물, 메트포르민과 엠파글리플로진의 복합 조성물 등이 개발되어 있다. 메트포르민 용량이 1000mg인 경우를 기준으로 다파글리플로진 함량은 10mg, 엠파글리플로진 함량은 12.5mg 정도이다.
- [11] 그러나, 이나보글리플로진의 경우 1회 투약용량이 0.3mg으로, 기존 SGLT2 저해제의 약 30분의 1 이하에 불과하여, 메트포르민과 기존 SGLT2 저해제와 복합 제제들과는 달리 복합 제제로 구현하기에 어려운 측면이 있다.
- [12] 메트포르민은 1정 당 함량이 500mg 내지 1000mg인 반면, 이나보글리플로진의 1정당 함량이 0.3mg이므로, 활성성분의 함량 차이가 너무 커서 이를 통상의 제제화 방법에 의해 단일 매트릭스 정제로 제제화하게 되면 균일한 혼합이 매우 곤란해진다. 또한 메트포르민은 물에 매우 잘 녹는 약물이며 일반적인 정제로 제형화 하는 경우 급격한 약물 방출로 인해 과도한 혈당 강하와 위장관 장애를 불러올 수 있기 때문에 서서히 용출되는 서방형 제형으로 개발할 필요가 있다. 이 경우, 메트포르민의 서방출을 위해 사용되는 고점도의 팽윤성 서방화기제로 인해, 속방출 되어야만 하는 이나보글리플로진의 방출이 지연될 수 있는 큰 문제가 있기 때문에, 메트포르민과 이나보글리플로진을 단일 매트릭스 정제로 제제화하는 것을 기대하긴 어렵다.
- [13] 다파글리플로진과 메트포르민의 복합 제제인 Astrazeneca 사의 직듀오정이 이층정으로 제제화된 사례를 고려해 볼 수 있으나, 직듀오정의 최고 용량인 다파글리플로진 10mg 및 메트포르민 1000mg 용량과 비교할 때, 이나보글리플로진 0.3mg 및 메트포르민 1000mg 용량은 양 성분 간의 함량 차이가 너무 커서 이들 약물을 이층정으로 제제화하는 것 또한 쉽지 않다.
- [14] 상기 대한민국 특허출원 제 10-2021-0130239호(특허문헌 1)를 통해 공개된 이나보글리플로진 단일정의 약제학적 조성물의 총 중량은 75mg이다. 그러나, 해당 단일정의 조성으로 복합 조성물의 이나보글리플로진부를 구성할 경우 메트포르민 1000mg을 포함하는 메트포르민부의 총량 대비 이나보글리플로진부의 총량이 약 1/13에도 미치지 못한다. 그로 인해 이층정 타정기에서 요구되는 제1약물과 제2약물간의 비율 조건을 맞추기 어려워 이나보글리플로진 단일정의 조성에 기초하여 메트포르민과의 복합 제제를 이층정으로 제조하는 것은 타정조차 시도할 수 없다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [15] 본 발명은 메트포르민과 이나보글리플로진의 병용요법을 위한 복합 조성에 관한 것이다.

- [16] 상술한 문제점을 해결할 수 있는 메트포르민과 이나보글리플로진의 복합 조성물을 제공하기 위해서는, 두 약물 간의 함량 차를 고려한 새로운 제제 구성이 요구되며, 동시에 이러한 복합 조성물이 대조약인 메트포르민 단일정과 이나보글리플로진 단일정의 병용 요법과 동등한 약효를 얻을 수 있어야 한다.

과제 해결 수단

- [17] 본 발명자들은 메트포르민과 이나보글리플로진의 복합 조성물을 제제화하기 위한 다양한 연구 결과, 약학 조성물의 조성을 다음과 같이 구성할 때, 상기 문제들을 해결할 수 있음을 확인하였다.
- [18] 구체적으로, 본 발명은
- [19] 이나보글리플로진 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 구획; 및 메트포르민 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 구획을 포함하고, 상기 구획들이 서로 분리된 형태로 제제화된 단일 제형의 약학 조성물로서,
- [20] 상기 이나보글리플로진 구획은 전체 약학 조성물 100 중량부에 대해 10 내지 20 중량부로 포함되며,
- [21] 상기 이나보글리플로진 구획에서 이나보글리플로진 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 상기 이나보글리플로진 구획 총 100 중량부에 대하여 0.3 중량부 미만으로 포함되는 것인 약학 조성물을 제공한다.
- [22] 앞서 설명한 바와 같이, 이나보글리플로진의 제제 내 함량이 매우 낮기 때문에 메트포르민과의 복합 조성의 구성시 단일 매트릭스 제형으로 구현하기는 어려우며, 따라서 이나보글리플로진 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 구획(이하, '이나보글리플로진 구획' 또는 '이나보글리플로진부'로도 지칭한다)과 메트포르민 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 구획(이하, '메트포르민 구획' 또는 '메트포르민부'로도 지칭한다)로 서로 분리된 형태로 제제화된 단일 제형의 약학 조성물이 바람직하다.
- [23] 본 발명에서 유효성분으로 사용되는 이나보글리플로진은 공지된 선행문헌들을 통해 합성할 수 있다. 본 발명에 있어서, 이나보글리플로진은 결정형 또는 무정형일 수 있다. 예를 들어, 이나보글리플로진은 대한민국 공개특허공보 제 2017-0142904호 또는 대한민국 특허출원 제2022-0123673호를 통하여 다음과 같은 X선 회절 스펙트럼을 갖는 것으로 보고된 이나보글리플로진 결정형 A, 결정형 B, 결정형 C, 결정형 D, 결정형 E 또는 이나보글리플로진 무정형일 수 있다.
- [24] 결정형 A: $6.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $7.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $22.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $25.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 로부터 선택되는 2θ 값에서의 피크들을 포함하는 X-선 회절(XRD) 스펙트럼을 갖는 결정형
- [25] 결정형 B: $7.0^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $20.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.8^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $23.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 로부터 선택되는 2θ 값에서의 피크들을 포함하는 X-선 회절(XRD) 스펙트럼을 갖는 결정형

- [26] 결정형 C: $5.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $7.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.7^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $21.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $21.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 로부터 선택되는 2θ 값에서의 피크들을 포함하는 X-선 회절(XRD) 스펙트럼을 갖는 결정형
- [27] 결정형 D: $5.5^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $7.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.3^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.2^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $17.6^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $18.9^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $21.1^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 로부터 선택되는 2θ 값에서의 피크들을 포함하는 X-선 회절(XRD) 스펙트럼을 갖는 결정형
- [28] 결정형 E: $4.93^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $6.12^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $7.43^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $8.89^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $9.74^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $14.79^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $15.79^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $16.11^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$, $19.79^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 및 $22.83^{\circ} \pm 0.2^{\circ}$ 로부터 선택되는 2θ 값에서의 피크들을 포함하는 X-선 회절(XRD) 스펙트럼을 갖는 결정형
- [29] 상기 결정형 A, B, C, D 및 E는 각각 상기 제시된 2θ 값에서 4개 이상, 예컨대, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개 이상의 피크를 가지는 X-선 회절 스펙트럼으로 특정 가능하다.
- [30] 본 발명의 구체예에서, 이나보글리플로진의 평균 입도는 $15\mu\text{m}$ 이하, 바람직하게는 $10\mu\text{m}$ 이하일 수 있다. 이나보글리플로진의 평균 입도가 $15\mu\text{m}$ 를 초과하는 경우, 원하는 용출률 달성에 어려움이 있을 수 있다.
- [31] 본 발명에 있어서, 상기 이나보글리플로진 구획은 전체 약학 조성물 100 중량부에 대해 10 내지 20 중량부로 포함된다. 통상 이층정과 같은 분리된 구획의 복합 제제를 제조할 경우, 제1약물 구획과 제2약물 구획의 중량비는 1:2 내지 1:4 이내이다. 함량이 더 적은 약물의 구획의 총 중량이 너무 작을 경우 제대로 타정이 되지 않는 문제가 발생하기 때문이다.
- [32] 이나보글리플로진 구획이 전체 약학 조성물 100 중량부에 대해 10 내지 20 중량부로 포함될 경우, 메트포르민 구획은 전체 약학 조성물 100 중량부에 대해 90 내지 80 중량부로 포함된다. 이나보글리플로진 구획 대 메트포르민 구획의 중량비는 10 내지 20: 90 내지 80이 되는 것이므로, 이는 통상적인 분리 구획 제제의 조성과는 상이하다.
- [33] 또한, 상기 이나보글리플로진 구획에서 이나보글리플로진 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 상기 이나보글리플로진 구획 총 100 중량부에 대하여 0.3 중량부 미만으로 포함된다. 이는 이나보글리플로진 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염만을 유효성분으로 포함하는 이나보글리플로진 단일정의 조성(특허문헌 1 참조, 정제 총 용량 75mg 중 0.3mg의 이나보글리플로진 함유)과는 상이하다.
- [34] 보다 구체적으로, 본 발명에 따른 약학 조성물에 있어서, 상기 이나보글리플로진 구획은 이나보글리플로진 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 부형제, 붕해제 및 활택제를 포함하고, 상기 메트포르민 구획은 메트포르민 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 결합제, 서방화제 및 활택제를 포함한다.
- [35] 일 구체예에서, 상기 이나보글리플로진 구획은 유당수화물; 만니톨; 미결정 셀룰로오스 및 유당수화물의 혼합물; 및 미결정 셀룰로오스, 만니톨 및 전호화 전분의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 부형제를 포함한다.

- [36] 하기 실시예는 부형제의 선택에 따른 이나보글리플로진의 용출률 변화를 보여 준다. 하기 실시예에서는 이나보글리플로진 구획에 사용되는 부형제로 유당수화물 단독; 만니톨 단독; 미결정셀룰로오스 및 유당수화물의 혼합물; 또는 미결정셀룰로오스, 만니톨 및 전호화 전분의 혼합물이 이나보글리플로진 단일정과 비교할 때 이나보글리플로진의 동등한 용출률을 제공하는 것으로 나타났다.
- [37] 상기 부형제는 이에 제한되는 것은 아니나, 상기 이나보글리플로진 구획 총 100 중량부에 대하여 80 내지 85 중량부로 포함된다.
- [38] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 이나보글리플로진 구획이 부형제로서 유당 수화물을 포함할 경우 유당수화물은 상기 이나보글리플로진 구획 내 전체 부형제 총 100 중량부 중 40 내지 100 중량부로 포함될 수 있다. 유당수화물이 단독의 부형제로 사용될 때는 전체 부형제 총 100 중량부를 차지하게 되고, 유당수화물이 미결정셀룰로오스와 함께 사용되는 경우 전체 부형제 총 100 중량부 중 40 중량부 이상 100 중량부 미만의 중량으로 사용될 수 있다.
- [39] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 이나보글리플로진 구획이 부형제로서 만니톨을 포함할 경우 만니톨은 상기 이나보글리플로진 구획 내 전체 부형제 총 100 중량부 중 20 내지 100 중량부로 포함할 수 있다. 만니톨이 단독의 부형제로 사용될 때는 전체 부형제 총 100 중량부를 차지하게 되고, 만니톨이 미결정셀룰로오스 및 전호화전분과 함께 사용되는 경우 전체 부형제 총 100 중량부 중 20 중량부 이상 100 중량부 미만의 중량으로 사용될 수 있다.
- [40] 본 발명의 구체예에서, 상기 이나보글리플로진 구획이 부형제로서 미결정셀룰로오스를 포함할 경우, 미결정셀룰로오스의 함량이 너무 높으면 이나보글리플로진의 용출이 저하시켜 단독의 부형제로서 사용되는 것은 바람직하지 않고, 미결정셀룰로오스 및 유당수화물의 혼합물; 또는 미결정셀룰로오스, 만니톨 및 전호화 전분의 혼합물로 사용하는 것이 바람직하다. 이에 제한되는 것은 아니나, 미결정셀룰로오스는 상기 이나보글리플로진 구획 내 전체 부형제 총 100 중량부 중 65 중량부 미만으로 포함될 수 있다.
- [41] 본 발명의 구체예에서, 상기 이나보글리플로진 구획이 부형제로서 전호화전분을 포함할 경우 전호화전분은 상기 이나보글리플로진 구획 내 전체 부형제 총 100 중량부 중 5 내지 40 중량부로 포함할 수 있다.
- [42] 다른 구체예에서, 상기 이나보글리플로진 구획이 부형제로서 미결정셀룰로오스, 만니톨 및 전호화전분을 포함할 경우 만니톨은 상기 이나보글리플로진 구획 내 전체 부형제 총 100 중량부 중 20 내지 65 중량부로 포함할 수 있다.
- [43] 다른 구체예에서, 상기 이나보글리플로진 구획이 부형제로서 미결정셀룰로오스, 만니톨 및 전호화전분을 포함할 경우, 상기 이나보글리플로진 구획 내 미결정셀룰로오스, 만니톨 및 전호화전분은 1: 1 ~ 1.5 : 0.15 ~ 1.5의 중량비로 포함될 수 있다. 본 발명에 따르면 미결정셀룰로오스는 이나보글리플로진 구획 내의 함량이 높을 경우 다른 성분에 비해 물에 잘 녹지 않아 이나보글리플로진의 방출을 방해하여 용출을 저하시키는 경향이 있음이 밝혀졌다. 만니톨 및 전호화전분은

미결정셀룰로오스의 단점을 보완하여 이나보글리플로진의 용출률을 향상시킬 수 있다.

- [44] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 이나보글리플로진 구획은 크로스카멜로오스나 트립, 전분글리콜산나트륨, 크로스포비돈 및 저치환도히드록시프로필셀룰로오스로 이루어진 군으로부터 선택되는 붕해제를 포함할 수 있으며, 상기 붕해제는 상기 이나보글리플로진 구획 총 100 중량부에 대하여 5 내지 20 중량부로 포함될 수 있다. 하기 실시예에 따르면 상기 이나보글리플로진 구획 내 붕해제의 함량이 25 중량부 이상인 경우, 10분 이내 80% 이상의 용출률과 최종용출률이 85% 이상인 용출률을 나타내지 않아 생체이용률 측면에서 바람직하지 않은 용출 프로파일을 나타내는 것으로 확인되었다. 붕해제의 과다 사용으로 인해 오히려 붕해 시간을 느리게 만들고 용출률을 감소시키기 때문이다.
- [45] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 이나보글리플로진 구획은 경질무수규산 및 탈크 중 하나 이상을 활택제로서 포함하고, 상기 활택제는 상기 이나보글리플로진 구획 총 100 중량부에 대하여 1.5 내지 3 중량부로 포함될 수 있다.
- [46] 한편, 본 발명의 일 구체예에서, 상기 메트포르민 구획은 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 포비돈 또는 이의 혼합물을 결합제로서 포함하고, 상기 결합제는 상기 메트포르민 구획 총 100 중량부에 대하여 2 내지 5 중량부로 포함될 수 있다.
- [47] 다른 구체예에서, 상기 메트포르민 구획은 히드록시프로필메틸셀룰로오스 및 산화폴리에틸렌 중 하나 이상을 서방화제로서 포함하고, 상기 서방화제는 상기 메트포르민 구획 총 100 중량부에 대하여 15 내지 40 중량부로 포함될 수 있다.
- [48] 히드록시프로필메틸셀룰로오스는 2% w/w 용액에서 평균점도가 100,000 mPa·s(75,000 ~ 140,000 mPa·s) 내지 평균점도가 200,000 mPa·s(150,000 ~ 280,000 mPa·s) 이 바람직할 수 있고, 산화폴리에틸렌은 평균분자량이 2,000,000 내지 5,000,000 인 것이 바람직할 수 있다. 히드록시프로필셀룰로오스의 점도와 산화폴리에틸렌의 분자량이 낮을 경우, 서방형 방출을 위한 고분자 매트릭스 형성이 불완전하며 이는 약물의 방출 속도에 영향을 미칠 수 있다.
- [49] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 메트포르민 구획은 활택제로서 스테아르산마그네슘을 상기 메트포르민 구획 총 100 중량부에 대하여 0.5 내지 1 중량부로 포함할 수 있다.
- [50] 이나보글리플로진 구획은 특허문헌 1에서 밝힌 바와 같이 약물 특성상 Tmax가 1~2시간이고 적절한 Cmax와 AUC를 구현하기 위해서 즉시 방출형으로 제제화되는 것이 바람직하다.
- [51] 바람직하게는, 본 발명에 따른 약학 조성물에 있어서, 상기 이나보글리플로진 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 10분 후 pH 1.2 용출액에서의 용출률이 이나보글리플로진 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 총 함량의 75 % 이상, 바람직하게는 80% 이상이다.
- [52] 바람직하게는, 본 발명에 따른 약학 조성물에 있어서, 상기 이나보글리플로진 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 45분 후 pH 1.2 용출액에서의 용출률이

이나보글리플로진 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 총 함량의 80 % 이상, 바람직하게는 85% 이상이다.

- [53] 약학 조성물 내 유효성분의 용출률은 약물 투약시 최고혈중농도(C_{max})와 혈중농도-시간곡선하면적(AUC)에 영향을 미치기 때문에, 역으로 말하면 적절한 C_{max} 와 AUC를 구현하기 위해 약학 조성물의 용출률을 조정하는 것은 중요하다. 이나보글리플로진은 1~2시간의 T_{max} 를 가지기 때문에 위에서의 약물 흡수율이 중요하다고 판단된다. 상기 용출률은 대한약전 용출시험 제2법 (패들법)에 의해 용출액 1.2의 조건 하에서의 측정된 것이다. 구체적인 조건은 하기 실험예를 참고할 수 있다.
- [54] 메트포르민 구획은 일반적인 정제로 제형화 하는 경우 급격한 약물 방출로 인해 과도한 혈당 강하와 위장관 장애를 불러올 수 있기 때문에 서방형으로 제제화 되는 것이 바람직하다.
- [55] 바람직하게는, 본 발명에 따른 약학 조성물에 있어서, 상기 메트포르민 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 1시간 후 pH 6.8 용출액에서의 용출률이 메트포르민 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 총 함량의 15 ~ 35 %, 바람직하게는 20 % 이상이다.
- [56] 바람직하게는, 본 발명에 따른 약학 조성물에 있어서, 상기 메트포르민 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 3시간 후 pH 6.8 용출액에서의 용출률이 메트포르민 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 총 함량의 40 ~ 60%, 바람직하게는 45% 이상이다.
- [57] 바람직하게는, 본 발명에 따른 약학 조성물에 있어서, 상기 메트포르민 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 12시간 후 pH 6.8 용출액에서의 용출률이 메트포르민 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 총 함량의 80 % 이상, 바람직하게는 85% 이상이다.
- [58] 메트포르민은 식전 시 약 4시간, 식후 시 약 6시간 내외의 T_{max} 를 가지기 때문에 장에서의 약물 흡수율이 중요하다고 판단된다. 상기 용출률은 대한약전 용출시험 제1법 (회전검체통법)에 의해 용출액 pH 6.8의 조건 하에서의 측정된 것이다. 구체적인 조건은 하기 실험예를 참고할 수 있다.
- [59] 본 발명에 따른 약학 조성물은 상기 제시된 성분들 외에도 약제학적으로 허용되는 첨가제들을 추가로 포함할 수 있다. 그 외 첨가제의 예로, 활택제, 착색제 등이 포함된다.
- [60] 상기 활택제는 스테아린산, 스테아린산염(예를 들어 스테아린산 마그네슘), 경질무수규산, 탈크, 옥수수전분, 카나우바왁스, 규산마그네슘, 합성규산알루미늄, 경화유, 백납, 산화티탄, 미결정셀룰로오스, 마크로폴 4000 및 6000, 미리스틴산 이소프로필, 인산수소칼슘 및 이들의 혼합물을 포함한다.
- [61] 본 발명의 일 구체예에 있어서, 상기 이나보글리플로진 구획은 이나보글리플로진 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 전혼합 과립 및 후혼합부가 혼합된 과립물을 포함한다.

- [62] 본 발명자들은 이나보글리플로진의 제제화 연구 과정에서, 과립물을 제조하여 이를 정제 등으로 제형화하는 것이 약물의 함량 균일성, 제제균일성 측면에서 유리함을 확인하였다.
- [63] 이나보글리플로진 구획 내 상기 과립물은 전혼합 과립과 후혼합부를 혼합하여 제조된다.
- [64] 상기 전혼합 과립은 이나보글리플로진 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 부형제, 및 활택제를 포함할 수 있다. 또한, 상기 후혼합부는 부형제, 붕해제 및 활택제를 포함할 수 있다.
- [65] 이나보글리플로진 구획 내 부형제, 붕해제, 활택제 등에 대한 설명은 상술한 내용과 동일하므로 중복기재를 피하기 위해 생략한다.
- [66] 본 발명의 구체예에서, 이나보글리플로진 구획 내 상기 전혼합 과립 및 후혼합부는 각각 1종 이상의 부형제를 포함할 수 있다.
- [67] 본 발명의 일 실시예에서, 이나보글리플로진 구획 내 상기 전혼합 과립은 미결정셀룰로오스를, 후혼합부는 만니톨 및 전호화전분을 포함할 수 있다.
- [68] 이나보글리플로진 구획 내 상기 전혼합 과립 내 부형제 및 후혼합부 내 부형제의 중량비는 1:1 내지 1:4일 수 있다.
- [69] 이나보글리플로진 구획 내 전혼합 과립 내 미결정셀룰로오스의 비율이 높아질수록 용출률이 떨어질 수 있으므로 적정 범위의 중량비를 맞추는 것이 바람직한 것으로 파악되었다.
- [70] 이에 제한되는 것은 아니나, 본 발명의 약학 조성물에서 상기 이나보글리플로진 구획 내 과립물은 건식 과립물일 수 있다. 건식 과립을 통하여 적합한 입도 분포를 갖는 과립물 형성이 가능하여, 타정 공정 시 흐름성과 압축 성형성이 우수하기 때문에 개별 정제간 중량 편차를 최소화할 수 있다. 건식 과립물은 균일한 이나보글리플로진의 함량을 갖는 이층정제를 제조하는데 중요한 역할을 한다. 다른 구체예에서, 상기 과립물은 습식 과립물일 수 있다.
- [71] 본 발명의 일 구체예에 있어서, 상기 메트포르민 구획은 메트포르민 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 전혼합 과립 및 후혼합부가 혼합된 과립물을 포함한다.
- [72] 메트포르민 구획의 경우, 주성분인 메트포르민의 함유율이 매우 높고 물성이 좋지 않아 타정 불량, 코팅 불량 등 제조 공정 상의 다양한 문제를 피하기 위해 습식 또는 건식 과립물의 형태로 제조되는 것이 바람직하다.
- [73] 이에 제한되는 것은 아니나, 메트포르민 구획 내의 과립물은 습식 과립물일 수 있다. 다르게는 건식 과립물일 수 있다.
- [74] 메트포르민 구획 내 상기 과립물은 전혼합 과립과 후혼합부를 혼합하여 제조된다.
- [75] 상기 전혼합 과립은 메트포르민 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염 및 결합제를 포함할 수 있다. 또한, 상기 후혼합부는 서방화제 및 활택제를 포함할 수 있다.

- [76] 메트포르민 구획 내 결합제, 서방화제, 활택제 등에 대한 설명은 상술한 내용과 동일하므로 중복기재를 피하기 위해 생략한다.
- [77] 한편, 본 발명에 있어서, 상기 약학 조성물은 정제와 같은 경구 투여를 위한 제형을 가질 수 있다. 본 발명의 일 구체예에서, 상기 약학 조성물은 정제의 제형을 갖는 것일 수 있다. 바람직한 구체예에서, 상기 약학 조성물은 이충정의 제형을 갖는 것일 수 있다.
- [78] 본 발명의 일 구체예에서, 상기 약학 조성물은 이나보글리플로진을 0.1 내지 0.5mg의 용량, 바람직하게는 0.15 mg 또는 0.3mg의 용량으로 포함할 수 있다.
- [79] 바람직한 구체예에서, 상기 약학 조성물은 메트포르민을 500mg 내지 1000mg의 용량으로 포함할 수 있다. 바람직하게는 상기 약학 조성물은 메트포르민을 500mg, 750mg, 또는 1000mg의 용량으로 포함할 수 있다.
- [80] 본 발명에 따른 약학 조성물은 1일 1회 경구 투여될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

발명의 효과

- [81] 본 발명에 따른 약학 조성물은 메트포르민과 이나보글리플로진의 큰 함량 차에도 불구하고, 메트포르민 단일정과 이나보글리플로진 단일정의 병용 요법과 동등한 수준의 약효를 제공하는 우수한 제제를 구현할 수 있게 해 준다.

도면의 간단한 설명

- [82] 도 1은 pH 1.2 조건 하에서 실시예 1 내지 4, 비교예 1 및 비교예 2의 제제의 이나보글리플로진의 용출율을 대조약과 비교한 그래프이다.
- [83] 도 2은 pH 1.2 조건 하에서 실시예 1, 실시예 5 내지 6, 및 비교예 3의 제제의 이나보글리플로진의 용출율을 대조약과 비교한 그래프이다.
- [84] 도 3은 pH 1.2 조건 하에서 실시예 1, 실시예 7 내지 10, 및 비교예 4의 제제의 이나보글리플로진의 용출율을 대조약과 비교한 그래프이다.
- [85] 도 4는 pH 1.2 조건 하에서 실시예 1, 실시예 11 내지 17의 제제의 메트포르민 염산염의 용출율을 대조약과 비교한 그래프이다.

발명의 실시를 위한 형태

- [86] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시하나, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다. 또한, 본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와 유사하거나 동등한 것들도 본 발명의 범주에 포함된다.

[87]

[88] [실시예]

[89] 실시예 1

[90] 단계 1: 이나보글리플로진을 포함하는 과립의 제조

[91] 하기 표 1의 이나보글리플로진부 구성에 따라 이나보글리플로진을 포함하는 과립을 제조하였다. 이나보글리플로진에 미결정셀룰로오스, 경질무수규산, 탈

크를 혼합하고 건식과립을 이용하여 판상의 압축물을 제조하고 코밀을 이용해 분쇄하여 건식과립물을 제조하였다. 그런 다음, 상기 건식과립물에 만니톨, 전호화전분, 크로스카멜로오스나트륨, 탈크, 피그먼트블렌드를 넣고 혼합하여 이나보글리플로진 과립을 제조하였다.

[92] **단계 2: 메트포르민염산염을 포함하는 과립의 제조**

[93] 하기 표 1의 메트포르민부 구성에 따라 메트포르민염산염을 포함하는 과립을 제조하였다. 메트포르민염산염과 카르복시메틸셀룰로오스나트륨을 혼합하고 물을 결합액으로 하여 연합하고 건조하였다. 건조물을 정립하여 습식과립을 제조한 다음, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(평균점도 100,000mPa·s), 스테아르산마그네슘을 투입하고 혼합하여 메트포르민염산염 과립을 제조하였다.

[94] **단계 3: 복합정제의 제조**

[95] 이층정 타정기를 이용하여 메트포르민염산염 과립을 1차층으로, 이나보글리플로진 과립을 2차층으로 하여 이층정을 타정하여, 메트포르민염산염 1000mg 과 이나보글리플로진 0.3mg 을 포함하는 이층정 복합정제를 제조하였다.

[96] [표1]

	성분	실시예1
이나보글리플로진부	이나보글리플로진	0.3
	미결정셀룰로오스	55.0
	만니톨	70.0
	전호화전분	40.0
	크로스카멜로오스나트륨	30.0
	경질무수규산	2.0
	탈크	2.5
	피그먼트블렌드 주황색	0.2
메트포르민염산염부	메트포르민염산염	1000.0
	카르복시메틸셀룰로오스나트륨	50.0
	히드록시프로필메틸셀룰로오스	300.0
	스테아르산마그네슘	10.0

[97]

[98] **비교예 1~2**

[99] **단계 1: 이나보글리플로진을 포함하는 과립의 제조**

[100] 하기 표 2의 이나보글리플로진부의 구성에 따라 이나보글리플로진을 포함하는 과립을 제조하였다.

[101] 이나보글리플로진에 미결정셀룰로오스, 경질무수규산, 탈크를 혼합하고 건식과립을 이용하여 판상의 압축물을 제조하고 코밀을 이용해 분쇄하여 건식과립물을 제조하고, 크로스카멜로오스나트륨, 탈크, 피그먼트블렌드를 혼합하여 비교예 1의 이나보글리플로진 과립을 제조하였다.

[102] 이나보글리플로진에 전호화전분, 경질무수규산, 탈크를 혼합하고 건식과립을 이용하여 판상의 압축물을 제조하고 코밀을 이용해 분쇄하여 건식과립물을 제조하고, 전호화전분, 크로스카멜로오스나트륨, 탈크, 피그먼트블렌드를 혼합하여 비교예 2의 이나보글리플로진 과립을 제조하였다.

[103] **단계 2: 메트포르민염산염을 포함하는 과립의 제조**

[104] 하기 표 2의 메트포르민부 구성에 따라 메트포르민염산염을 포함하는 과립을 제조하였다. 메트포르민염산염과 카르복시메틸셀룰로오스나트륨을 혼합하고 물을 결합액으로 하여 연합하고 건조하였다. 건조물을 정립하여 습식과립을 제조한 다음, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(평균점도 100,000mPa·s), 스테아르산마그네슘을 투입하고 혼합하여 메트포르민염산염 과립을 제조하였다.

[105] **단계 3: 복합정제의 제조**

[106] 실시예 1과 같은 방법으로, 이층정 타정기를 이용하여 메트포르민염산염과립을 1차층으로, 이나보글리플로진과립을 2차층으로 하여 이층정을 타정하여, 메트포르민염산염 1000mg과 이나보글리플로진 0.3mg 을 포함하는 이층정 복합정제를 제조하였다.

[107] [표2]

	성분	비교예 1	비교예 2
이나보글리플로진부	이나보글리플로진	0.3	0.3
	미결정셀룰로오스	165.0	
	전호화전분		165.0
	크로스카멜로오스나트륨	30.0	30.0
	경질무수규산	2.0	2.0
	탈크	2.5	2.5
	피그먼트블렌드 주황색	0.2	0.2
메트포르민염산염부	메트포르민염산염	1000.0	1000.0
	카르복시메틸셀룰로오스나트륨	50.0	50.0
	히드록시프로필메틸셀룰로오스	300.0	300.0
	스테아르산마그네슘	10.0	10.0

[108]

[109] **실시예 2~4**

[110] **단계 1: 이나보글리플로진을 포함하는 과립의 제조**

- [111] 하기 표 3의 이나보글리플로진부의 구성에 따라 이나보글리플로진을 포함하는 과립을 제조하였다.
- [112] 이나보글리플로진에 미결정셀룰로오스, 유당수화물, 경질무수규산, 탈크를 혼합하고 건식과립을 이용하여 판상의 압축물을 제조하고 코밀을 이용해 분쇄하여 건식과립물을 제조하고, 크로스카멜로오스나트륨, 탈크, 피그먼트블렌드를 혼합하여 실시예 2의 이나보글리플로진과립을 제조하였다.
- [113] 이나보글리플로진에 유당수화물, 경질무수규산, 탈크를 혼합하고 건식과립을 이용하여 판상의 압축물을 제조하고 코밀을 이용해 분쇄하여 건식과립물을 제조하고, 크로스카멜로오스나트륨, 탈크, 피그먼트블렌드를 혼합하여 실시예 3의 이나보글리플로진과립을 제조하였다
- [114] 이나보글리플로진에 만니톨, 경질무수규산, 탈크를 혼합하고 건식과립을 이용하여 판상의 압축물을 제조하고 코밀을 이용해 분쇄하여 건식과립물을 제조하고, 만니톨, 크로스카멜로오스나트륨, 탈크, 피그먼트블렌드를 혼합하여 실시예 3의 이나보글리플로진과립을 제조하였다
- [115] **단계 2: 메트포르민염산염을 포함하는 과립의 제조**
- [116] 하기 표 3의 메트포르민부의 구성에 따라 메트포르민염산염을 포함하는 과립을 제조하였다. 메트포르민염산염과 카르복시메틸셀룰로오스나트륨을 혼합하고 물을 결합액으로 하여 연합하고 건조하였다. 건조물을 정립하여 습식과립을 제조한 다음, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(평균점도 100,000mPa·s), 스테아르산마그네슘을 투입하고 혼합하여 메트포르민염산염 과립을 제조하였다.
- [117] **단계 3: 복합정제의 제조**
- [118] 실시예 1과 같은 방법으로, 이층정 타정기를 이용하여 메트포르민염산염 과립을 1차층으로, 이나보글리플로진 과립을 2차층으로 하여 이층정을 타정하여, 메트포르민염산염 1000mg과 이나보글리플로진 0.3mg을 포함하는 이층정 복합정제를 제조하였다.
- [119] [표3]

	성분	실시예 2	실시예 3	실시예 4
이나보글리플로진부	이나보글리플로진	0.3	0.3	0.3
	미결정셀룰로오스	82.5		
	유당수화물	82.5	165.0	
	만니톨			165.0
	크로스카멜로오스나트륨	30	30.0	30.0
	경질무수규산	2	2.0	2.0
	탈크	2.5	2.5	2.5
	피그먼트블렌드 주황색	0.2	0.2	0.2

메트포르민 염산염부	메트포르민염산염	1000.0	1000.0	1000.0
	카르복시메틸셀룰로오스나트륨	50.0	50.0	50.0
	히드록시프로필메틸셀룰로오스	300.0	300.0	300.0
	스테아르산마그네슘	10.0	10.0	10.0

[120]

[121] 비교예 3[122] 단계 1: 이나보글리플로진을 포함하는 과립의 제조

[123] 하기 표 4의 이나보글리플로진부의 구성에 따라 이나보글리플로진을 포함하는 과립을 제조하였다.

[124] 이나보글리플로진에 미결정셀룰로오스, 경질무수규산, 탈크를 혼합하고 건식과립을 이용하여 관상의 압축물을 제조하고 코밀을 이용해 분쇄하여 건식과립 물을 제조하고, 만니톨, 전호화전분, 크로스카멜로오스나트륨, 탈크, 피그먼트블렌드를 혼합하여 비교예 3의 이나보글리플로진 과립을 제조하였다.

[125] 단계 2: 메트포르민염산염을 포함하는 과립의 제조

[126] 하기 표 4의 메트포르민부의 구성에 따라 메트포르민염산염을 포함하는 과립을 제조하였다.

[127] 메트포르민염산염과 카르복시메틸셀룰로오스나트륨을 혼합하고 물을 결합액으로 하여 연합하고 건조하였다. 건조물을 정립하여 습식과립을 제조한 다음, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(평균점도 100,000mPa·s), 스테아르산마그네슘을 투입하고 혼합하여 메트포르민염산염 과립을 제조하였다.

[128] 단계 3: 복합정제의 제조

[129] 실시예 1과 같은 방법으로, 이층정 타정기를 이용하여 메트포르민염산염과립을 1차층으로, 이나보글리플로진 과립을 2차층으로 하여 이층정을 타정하여, 메트포르민염산염 1000mg과 이나보글리플로진 0.3mg을 포함하는 이층정 복합정제를 제조하였다.

[130] [표4]

	성분	비교예 3
이나보글리플로진부	이나보글리플로진	0.3
	미결정셀룰로오스	55
	만니톨	10
	전호화전분	100
	크로스카멜로오스나트륨	30
	경질무수규산	2
	탈크	2.5

	피그먼트블렌드 주황색	0.2
메트포르민염산염부	메트포르민염산염	1000.0
	카르복시메틸셀룰로오스나트륨	50.0
	히드록시프로필메틸셀룰로오스	300.0
	스테아르산마그네슘	10.0

[131]

[132] 실시예 5~6[133] 단계 1: 이나보글리플로진을 포함하는 과립의 제조

[134] 하기 표 5의 이나보글리플로진부의 구성에 따라 이나보글리플로진을 포함하는 과립을 제조하였다.

[135] 이나보글리플로진에 미결정셀룰로오스, 경질무수규산, 탈크를 혼합하고 건식과립을 이용하여 판상의 압축물을 제조하고 코밀을 이용해 분쇄하여 건식과립 물을 제조하고, 만니톨, 전호화전분, 크로스카멜로오스나트륨, 탈크, 피그먼트블렌드를 혼합하여 실시예 5, 6의 이나보글리플로진과립을 제조하였다.

[136] 단계 2: 메트포르민염산염을 포함하는 과립의 제조

[137] 하기 표 5의 메트포르민부의 구성에 따라 메트포르민염산염을 포함하는 과립을 제조하였다.

[138] 메트포르민염산염과 카르복시메틸셀룰로오스나트륨을 혼합하고 물을 결합액으로 하여 연합하고 건조하였다. 건조물을 정립하여 습식과립을 제조한 다음, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(평균점도 100,000mPa·s), 스테아르산마그네슘을 투입하고 혼합하여 메트포르민염산염과립을 제조하였다.

[139] 단계 3: 복합정제의 제조

[140] 실시예 1과 같은 방법으로, 이층정 타정기를 이용하여 메트포르민염산염과립을 1차층으로, 이나보글리플로진과립을 2차층으로 하여 이층정을 타정하여, 메트포르민염산염 1000mg과 이나보글리플로진 0.3mg을 포함하는 이층정 복합정제를 제조하였다.

[141] [표5]

	성분	실시예 5	실시예 6
이나보글리플로진부	이나보글리플로진	0.3	0.3
	미결정셀룰로오스	55.0	55.0
	만니톨	100.0	40.0
	전호화전분	10.0	70.0
	크로스카멜로오스나트륨	30.0	30.0
	경질무수규산	2.0	2.0

	탈크	2.5	2.5
	피그먼트블렌드 주황색	0.2	0.2
메트포르민염산염부	메트포르민염산염	1000.0	1000.0
	카르복시메틸셀룰로오스나트륨	50.0	50.0
	히드록시프로필메틸셀룰로오스	300.0	300.0
	스테아르산마그네슘	10.0	10.0

[142]

[143] **비교예 4**[144] **단계 1: 이나보글리플로진을 포함하는 과립의 제조**

[145] 하기 표 6의 이나보글리플로진부의 구성에 따라 이나보글리플로진을 포함하는 과립을 제조하였다.

[146] 이나보글리플로진에 미결정셀룰로오스, 경질무수규산, 탈크를 혼합하고 건식과립을 이용하여 판상의 압축물을 제조하고 코밀을 이용해 분쇄하여 건식과립물을 제조하고, 만니톨, 전호화전분, 크로스카멜로오스나트륨, 탈크, 피그먼트블렌드를 혼합하여 비교예 4의 이나보글리플로진과립을 제조하였다.

[147] **단계 2: 메트포르민염산염을 포함하는 과립의 제조**

[148] 하기 표 6의 메트포르민부의 구성에 따라 메트포르민염산염을 포함하는 과립을 제조하였다.

[149] 메트포르민염산염과 카르복시메틸셀룰로오스나트륨을 혼합하고 물을 결합액으로 하여 연합하고 건조하였다. 건조물을 정립하여 습식과립을 제조한 다음, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(평균점도 100,000mPa·s), 스테아르산마그네슘을 투입하고 혼합하여 메트포르민염산염 과립을 제조하였다.

[150] **단계 3: 복합정제의 제조**

[151] 실시예 1과 같은 방법으로, 이층정 타정기를 이용하여 메트포르민염산염 과립을 1차층으로, 이나보글리플로진 과립을 2차층으로 하여 이층정을 타정하여, 메트포르민염산염 1000mg과 이나보글리플로진 0.3mg을 포함하는 이층정 복합정제를 제조하였다.

[152] [표6]

	성분	비교예 4
이나보글리플로진부	이나보글리플로진	0.3
	미결정셀룰로오스	55
	만니톨	70
	전호화전분	40
	크로스카멜로오스나트륨	50

	경질무수규산	2.0
	탈크	2.5
	피그먼트블렌드 주황색	0.2
메트포르민염산염부	메트포르민염산염	1000.0
	카르복시메틸셀룰로오스나트륨	50.0
	히드록시프로필메틸셀룰로오스	300.0
	스테아르산마그네슘	10.0

[153]

[154] 실시예 7~10[155] 단계 1: 이나보글리플로진을 포함하는 과립의 제조

[156] 하기 표 7의 이나보글리플로진부의 조성에 따라 이나보글리플로진을 포함하는 과립을 제조하였다.

[157] 이나보글리플로진에 미결정셀룰로오스, 경질무수규산, 탈크를 혼합하고 건식과립을 이용하여 판상의 압축물을 제조하고 코밀을 이용해 분쇄하여 건식과립물을 제조하고, 만니톨, 전호화전분, 크로스카멜로오스나트륨, 탈크, 피그먼트블렌드를 혼합하여 실시예 7의 이나보글리플로진 과립을 제조하였다.

[158] 상기 건식과립물에 만니톨, 전호화전분, 전분글리콜산나트륨, 탈크, 피그먼트블렌드를 혼합하여 실시예 8의 이나보글리플로진 과립을 제조하였다.

[159] 상기 건식과립물에 만니톨, 전호화전분, 크로스포비돈, 탈크, 피그먼트블렌드를 혼합하여 실시예 9의 이나보글리플로진 과립을 제조하였다.

[160] 상기 건식과립물에 만니톨, 전호화전분, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스를 혼합하여 실시예 10의 이나보글리플로진 과립을 제조하였다.

[161] 단계 2: 메트포르민염산염을 포함하는 과립의 제조

[162] 하기 표 7의 메트포르민부의 조성에 따라 메트포르민염산염을 포함하는 과립을 제조하였다.

[163] 메트포르민염산염과 카르복시메틸셀룰로오스나트륨을 혼합하고 물을 결합액으로 하여 연합하고 건조하였다. 건조물을 정립하여 습식과립을 제조한 다음, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(평균점도 100,000mPa·s), 스테아르산마그네슘을 투입하고 혼합하여 메트포르민염산염 과립을 제조하였다.

[164] 단계 3: 복합정제의 제조

[165] 실시예 1과 같은 방법으로, 이층정 타정기를 이용하여 메트포르민염산염 과립을 1차층으로, 이나보글리플로진 과립을 2차층으로 하여 이층정을 타정하여, 메트포르민염산염 1000mg과 이나보글리플로진 0.3mg 를 포함하는 이층정 복합정제를 제조하였다.

[166] [표7]

	성분	실시 예 7	실시 예 8	실시 예 9	실시 예 10
이나보 글리플 로진부	이나보글리플로진	0.3	0.3	0.3	0.3
	미결정셀룰로오스	55.0	55.0	55.0	55.0
	만니톨	70.0	70.0	70.0	70.0
	전호화전분	40.0	40.0	40.0	40.0
	크로스카멜로오스나트륨	10.0	-	-	-
	전분글리콜산나트륨	-	30.0	-	-
	크로스포비돈	-	-	30.0	-
	저치환도히드록시 프로필셀룰로오스	-	-	-	30.0
	경질무수규산	2.0	2.0	2.0	2.0
	탈크	2.5	2.5	2.5	2.5
	피그먼트블렌드 주황색	0.2	0.2	0.2	0.2
메트포 르민염 산염부	메트포르민염산염	1000.0	1000.0	1000.0	1000.0
	카르복시메틸셀룰로오스나트륨	50.0	50.0	50.0	50.0
	히드록시프로필메틸셀룰로오스	300.0	300.0	300.0	300.0
	스테아르산마그네슘	10.0	10.0	10.0	10.0

[167]

[168] 실시예 11~14[169] 단계 1: 이나보글리플로진을 포함하는 과립의 제조

[170] 하기 표 8의 이나보글리플로진부의 구성에 따라 이나보글리플로진을 포함하는 과립을 제조하였다.

[171] 이나보글리플로진에 미결정셀룰로오스, 경질무수규산, 탈크를 혼합하고 건식과립을 이용하여 판상의 압축물을 제조하고 코밀을 이용해 분쇄하여 건식과립물을 제조하고 만니톨, 전호화전분, 크로스카멜로오스나트륨, 탈크, 피그먼트블렌드를 넣고 혼합하여 이나보글리플로진 과립을 제조하였다.

[172] 단계 2: 메트포르민염산염을 포함하는 과립의 제조

[173] 하기 표 8의 메트포르민부의 구성에 따라 메트포르민염산염을 포함하는 과립을 제조하였다.

[174] 메트포르민염산염과 포비돈을 혼합하고 물을 결합액으로 하여 연합하고 건조하였다. 건조물을 정립하여 습식과립을 제조한 다음, 히드록시프로필메틸셀룰로오스(평균점도 100,000mPa·s), 스테아르산마그네슘을 투입하고 혼합하여 실시예 11의 메트포르민염산염 과립을 제조하였다.

- [175] 상기 습식과립물에 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (평균점도 200,000mPa·s), 스테아르산마그네슘을 투입하고 혼합하여 실시예 12의 메트포르민염산염 과립을 제조하였다.
- [176] 상기 습식과립물에 산화폴리에틸렌(평균분자량 2,000,000), 스테아르산마그네슘을 투입하고 혼합하여 실시예 13의 메트포르민염산염 과립을 제조하였다.
- [177] 상기 습식과립물에 산화폴리에틸렌(평균분자량 5,000,000), 스테아르산마그네슘을 투입하고 혼합하여 실시예 14의 메트포르민염산염 과립을 제조하였다.
- [178] **단계 3: 복합정제의 제조**
- [179] 실시예 1과 같은 방법으로, 이층정 타정기를 이용하여 메트포르민염산염 과립을 1차층으로, 이나보글리폴로진 과립을 2차층으로 하여 이층정을 타정하여, 메트포르민염산염 1000mg과 이나보글리폴로진 0.3mg을 포함하는 이층정 복합정제를 제조하였다.
- [180] [표8]

	성분	실시 예 11	실시 예 12	실시 예 13	실시 예 14
이나보글리폴로진부	이나보글리폴로진	0.3	0.3	0.3	0.3
	미결정셀룰로오스	55.0	55.0	55.0	55.0
	만니톨	70.0	70.0	70.0	70.0
	전호화전분	40.0	40.0	40.0	40.0
	크로스카멜로오스나트륨	30.0	30.0	30.0	30.0
	경질무수규산	2.0	2.0	2.0	2.0
	탈크	2.5	2.5	2.5	2.5
	피그먼트블렌드 주황색	0.2	0.2	0.2	0.2
메트포르민염산염부	메트포르민염산염	1000.0	1000.0	1000.0	1000.0
	포비돈	50.0	50.0	50.0	50.0
	히드록시프로필메틸셀룰로오스(평균점도 100,000mPa·s)	300.0	-	-	-
	히드록시프로필메틸셀룰로오스 (평균점도 200,000mPa·s)	-	300.0	-	-
	산화폴리에틸렌(평균분자량 2,000,000)	-	-	300.0	-

	산화폴리에틸렌(평균분자량 5,000,000)	-	-	-	300.0
	스테아르산마그네슘	10.0	10.0	10.0	10.0

[181]

[182] 실시예 15~17[183] 단계 1: 이나보글리플로진을 포함하는 과립의 제조

[184] 하기 표 9의 이나보글리플로진부의 구성에 따라 이나보글리플로진을 포함하는 과립을 제조하였다.

[185] 이나보글리플로진에 미결정셀룰로오스, 경질무수규산, 탈크를 혼합하고 건식과립을 이용하여 판상의 압축물을 제조하고 코밀을 이용해 분쇄하여 건식과립물을 제조하고 만니톨, 전호화전분, 크로스카멜로오스나트륨, 탈크, 피그먼트블렌드를 넣고 혼합하여 이나보글리플로진 과립을 제조하였다.

[186] 단계 2: 메트포르민염산염을 포함하는 과립의 제조

[187] 하기 표 9의 메트포르민부의 구성에 따라 메트포르민염산염을 포함하는 과립을 제조하였다. 메트포르민염산염과 카르복시메틸셀룰로오스나트륨을 혼합하고 물을 결합액으로 하여 연합하고 건조하였다. 건조물을 정립하여 습식과립을 제조한 다음, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 (평균점도 200,000mPa·s), 스테아르산마그네슘을 투입하고 혼합하여 실시예 15의 메트포르민염산염 과립을 제조하였다.

[188] 상기 습식과립물에 산화폴리에틸렌 (평균분자량 2,000,000), 스테아르산마그네슘을 투입하고 혼합하여 실시예 16의 메트포르민염산염 과립을 제조하였다.

[189] 상기 습식과립물에 산화폴리에틸렌 (평균분자량 5,000,000), 스테아르산마그네슘을 투입하고 혼합하여 실시예 17의 메트포르민염산염 과립을 제조하였다.

[190] 단계 3: 복합정제의 제조

[191] 실시예 1과 같은 방법으로, 이층정 타정기를 이용하여 메트포르민염산염 과립을 1차층으로, 이나보글리플로진 과립을 2차층으로 하여 이층정을 타정하여, 메트포르민염산염 1000mg과 이나보글리플로진 0.3mg을 포함하는 이층정 복합정제를 제조하였다.

[192] [표9]

	성분	실시예 15	실시예 16	실시예 17
이나보글리플로진부	이나보글리플로진	0.3	0.3	0.3
	미결정셀룰로오스	55.0	55.0	55.0
	만니톨	70.0	70.0	70.0
	전호화전분	40.0	40.0	40.0
	크로스카멜로오스나트륨	30.0	30.0	30.0

메트포르민염산염부	경질무수규산	2.0	2.0	2.0
	탈크	2.5	2.5	2.5
	피그먼트블렌드 주황색	0.2	0.2	0.2
	메트포르민염산염	1000.0	1000.0	1000.0
	카르복시메틸셀룰로오스나트륨	50.0	50.0	50.0
	히드록시프로필메틸셀룰로오스 (평균점도 200,000mPa.s)	300.0	-	-
	산화폴리에틸렌(평균분자량 2,000,000)	-	300.0	-
	산화폴리에틸렌(평균분자량 5,000,000)	-	-	300.0
	스테아르산마그네슘	10.0	10.0	10.0

[193]

[194] 실험예 1: 경도 시험

[195] 경도 시험은 경구 제형의 단단함의 정도를 물리적으로 측정하는 시험이다 (단위: kP). 시험 방법으로는 경도측정기에 정제를 위치시키고 경도를 측정하였으며, 각각의 실시예 및 비교예에서 제조된 정제로 시험하였다. 정제에 가해진 타정 분압은 25~28kN으로 설정하였으며 정제의 경도측정 결과는 하기 표 10에 나타내었다.

[196] [표10]

경도 (kP)				
실시예 1	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4
22.4	23.3	20.2	20.2	19.6
실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6
22.0	17.7	17.2	21.7	19.4
실시예 7	실시예 8	실시예 9	실시예 10	실시예 11
19.8	18.5	21.2	21.4	38.0
실시예 12	실시예 13	실시예 14	실시예 15	실시예 16
42.6	36.0	23.3	28.0	31.0
실시예 17				
29.9				

[197] 경도시험 결과, 제조된 정제들이 모두 15kP이상의 경도를 나타내어 정제 제조상 문제가 없는 것을 확인하였다.

[198]

[199] 실험예 2: 봉해 시험

[200] 대한민국약전 일반시험법 중 봉해시험법에 따라 비교예 1~4, 실시예 1~10의 이나보글리플로진층의 봉해시험을 수행하였다. 그 결과는 하기 표 11에 나타내었다.

[201] [표11]

봉해시간				
실시예 1	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4
55초	1분 48초	3분 3초	2분 12초	1분 50초
실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5	실시예 6
1분	1분 40초	1분 23초	55초	1분 28초
실시예 7	실시예 8	실시예 9	실시예 10	
45초	55초	40초	47초	

[202] 봉해시험법은 정제, 캡슐제, 과립제, 환제, 좌제가 시험액 중에서 정해진 조건에서 규정시간 안에 봉해(소실되거나 규정된 입자상태 이하로 분산)하는가를 확인하는 시험법으로 제제의 유효성분이 완전히 용해하는가를 확인하는 것은 아니나, 용매에 용해되는 정도를 나타내는 용출을 어느 정도 예측할 수 있다. 봉해시험 결과, 상대적으로 비교예가 실시예에 비해 봉해가 늦음이 확인되었다.

[203]

[204] 실험예 3: 안정성 평가

[205] 실시예 1의 제형을 HDPE(High Density PolyEthylene)병에 밀봉하여 각각 장기 시험조건(25°C, 60%RH)에서 보관한 뒤, 3, 6, 9 및 12개월에 액체크로마토그래프법 분석방법에 의해 이나보글리플로진 및 메트포르민의 함량 및 유연물질의 양을 측정하고, 가속시험조건(40°C, 75RH)에서 보관한 뒤, 1, 3 및 6개월에 액체크로마토그래프법 분석방법에 의해 이나보글리플로진 및 메트포르민의 함량 및 유연물질의 양을 측정하였다. 결과는 하기 표 12 및 표 13에 나타내었다.

[206] [표12]

장기시험 결과(단위: %)

			초기	3개월	6개월	9개월	12개월
함량	이나보글리플로진		99.9	10.5	102.5	99.6	102.1
	메트포르민		98.3	98.9	98.7	100.0	97.5
유연물질	이나보글리플로진	기타유연물질	0.04	0.18	0.11	0.10	0.16
		총유연물질	0.13	0.23	0.23	0.22	0.26

	메트포르민	시아노구아니딘	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
		총유연물질	N.D	N.D	N.D	N.D	N.D
NDMA(기준: 48 ppb 이하)			N/A	N.D	0.83 ppb	6.29 ppb	5.15 ppb

[207]

[표13]

가속시험 결과(단위: %)

			초기	1개월	3개월	6개월
함량	이나보글리플로진		99.9	100.7	99.9	101.3
	메트포르민		98.3	100.1	99.4	98.4
유연 물질	이나보 클리 플로진	기타유연물질	0.04	0.05	0.17	0.21
		총유연물질	0.13	0.12	0.25	0.51
	메트포 르민	시아노 구아니딘	N.D	N.D	N.D	N.D
		총유연물질	N.D	N.D	N.D	N.D
		NDMA(기준: 48 ppb 이하)		N/A	N/A	10.57 ppb

[208]

상기 표 12 및 표 13에 나타난 바와 같이, 실시예 1의 함량 및 유연물질을 통한 안정성시험을 통해 12개월 동안 장기, 가속시험조건에서 안정성을 확인하였다. 또한 발암 추정물질인 NDMA(N-니트로소디메틸아민)의 발생량이 1일 최대 2000mg을 복용하는 경우 잠정관리 기준인 1일 최대 허용량(48나노그램, 0.048ppb)이하임을 확인하였다.

[209]

[210] **실험예 4: 용출 시험**

[211]

대한민국약전의 용출시험법에 따라 하기 표 14 및 표 15에 기재된 것과 동일한 조건으로 비교예 1~4, 실시예 1~17에서 제조한 이나보글리플로진 및 메트포르민의 용출시험을 수행하였다. 본 발명의 복합정제와 용출물을 비교하기 위하여, 이나보글리플로진의 단일제인 대웅제약의 “엔블로정”과 메트포르민의 단일제인 머크의 “글루코파지엑스알서방정 1000mg”을 본 발명의 복합정제와 동일한 조건하에서 시험을 수행하였다.

[212]

[표14]

이나보글리플로진의 용출시험 조건

항목	조건
용출시험장치	Agilent 708-DS
용출시험방법	제 2법(패들법)

용출액	pH 1.2
용출액 온도	37.0°C
용출액 양	500 mL
회전속도	50 rpm
분석방법	- 검출기: 자외부 흡광광도계(측정파장: 218 nm)- 이 동상: 인산수소완충액 : 아세트니트릴 = 55:45(v/v)

[213]

[214] [표15]

메트포르민의 용출시험 조건

항목	조건
용출시험장치	Agilent 708-DS
용출시험방법	제 1법(회전검체통법)
용출액	pH 6.8
용출액 온도	37.0°C
용출액 양	900 mL
회전속도	100 rpm
분석방법	- 검출기: 자외부 흡광광도계(측정파장: 218 nm)- 이 동상: 인산수소완충액 : 아세트니트릴 = 85:15(v/v)

[215] 이나보글리플로진의 용출시험 결과는 다음 표 16~18와 도 1~3과 같이 나타났
다.

[216] [표16]

충전제 종류에 따른 이나보글리플로진의 용출률

Time (h)	0	5	10	15	30	45
대조약	0	79.9	91	92.8	94	94
비교예 1	0	57.3	64.6	67.4	72.8	76.9
비교예 2	0	26	64	72.1	76.2	78.4
실시예 1	0	77.7	87.7	89.9	92.7	93.8
실시예 2	0	70	79.8	83.4	88.1	90.1
실시예 3	0	62.3	80	84.2	87.8	89.4
실시예 4	0	79.9	88.2	89.8	91	91.1

[217]

[218] [표17]

충전제 비율에 따른 이나보글리플로진의 용출률

Time (h)	0	5	10	15	30	45
대조약	0	79.9	91	92.8	94	94
비교예 3	0	40.8	66.6	73.7	76.7	77.7
실시예 1	0	77.7	87.7	89.9	92.7	93.8
실시예 5	0	80	85.3	88	91.6	93.2
실시예 6	0	74.8	86.5	88.1	90.2	91.2

[219]

[220] [표18]

붕해제 종류에 따른 이나보글리플로진의 용출률

Time (h)	0	5	10	15	30	45
대조약	0	79.9	91	92.8	94	94
비교예 4	0	69.4	76.8	77.7	81	83.1
실시예 1	0	77.7	87.7	89.9	92.7	93.8
실시예 7	0	81.5	86.7	87.6	90.3	91.6
실시예 8	0	73.7	83.4	83.5	85	86.8
실시예 9	0	88.1	88.3	89.4	90.5	91.7
실시예 10	0	85.7	91.2	90.6	92.7	93.8

[221] 이나보글리플로진은 Tmax가 1시간 내외의 성분이기 때문에 위액 내에서의 용출이 생체이용률에 큰 영향을 미칠 것으로 예상된다. 따라서 pH 1.2에서의 용출률이 중요하다고 판단되고 있고, 10분 이내 80% 이상의 용출률과 최종용출률이 85% 이상인 용출률을 나타내지 않는 비교예 1~4의 경우는 생체 이용률 측면에 있어 바람직하지 않은 것으로 판단된다.

[222]

[223] 메트포르민의 용출시험 결과는 다음 표 19 및 도 4와 같이 나타났다.

[224] [표19]

Time (h)	0	0.25	0.5	1	1.5	2	3	5	6	8	10	12	f2
대조약	0	10.3	16.9	26.8	34.3	40.7	52.2	68.6	74.7	84.5	90.8	95.0	-
실시예 1	0	8.8	15.0	24.6	32.0	38.5	49.1	65.0	70.9	79.8	86.5	89.7	72.66
실시예 11	0	8.2	14.7	24.4	32.0	38.2	49.1	64.9	71.2	80.8	86.5	90.5	73.67
실시예 12	0	8.3	14.9	24.7	32.6	39.6	51.0	67.7	73.5	84.0	90.7	93.9	88.56
실시예 13	0	8.0	14.1	23.7	31.6	38.3	49.5	68.9	74.2	84.1	89.4	91.4	80.16

실시예 14	0	6.5	10.8	18.7	26.5	31.7	41.6	58.4	65.0	77.0	84.0	87.4	54.34
실시예 15	0	8.9	15.7	26.0	34.3	41.4	53.0	69.4	76.1	86.2	92.6	95.8	91.13
실시예 16	0	8.0	13.8	23.5	31.9	38.9	51.8	70.9	79.0	88.4	92.8	96.0	74.90
실시예 17	0	8.5	14.2	23.4	31.0	37.7	48.5	65.3	72.9	83.1	90.8	95.1	78.29

[225] 메트포르민의 용출률은 모든 실시예에서 의약품동등성시험기준에서 규정하는 i) 모든 용출률 비교시점에서 대조약과 시험약의 평균 용출률 차이가 15%이내 이며, ii) 모든 용출률 측정시간을 비교시점으로 하여 유사성인자(t_2)가 50 이상으로 동등성을 확인하였다.

[226]

[227] **실험예 5: 임상 시험**

[228] 상기 실시예 1의 약학 조성물에 대하여 약물동력학적 시험(PK 시험)을 수행하여 대조약과의 생물학적 동등성을 평가하였다.

[229] 약사관련법규집 의약품동등성 시험기준의 생물학적 동등성 시험에 따라 대조약과 시험약의 로그변환한 평균치 차의 90% 신뢰구간에서 두 항목 모두 $\log 0.8 \sim \log 1.25$ 이내를 충족하면 의약품동등성시험이 동등한 것으로 한다.

[230] 실시예 1의 약학 조성물을 시험약으로 선정하고, 이나보글리플로진의 단일제인 대응제약의 “엔블로정”과 메트포르민의 단일제인 머크의 “글루코파지엑스알서방정 1000mg”의 병용 투여를 대조군으로 하여 각 약물의 혈중농도 비교를 위한 임상 시험을 수행하였다.

[231] 임상 시험은 무작위 배정, 2군 4기(식전, 식후) 교차시험으로 진행되었고 투약 후 적합한 시각을 선정하여 채혈 시행되었다. 이후 혈장 내 이나보글리플로진 및 메트포르민의 농도를 측정하여 약동학적 파라미터(AUC 및 C_{max})를 산출, 평가하였다.

[232]

[233] [표20]

식전 투여

이나보글리플로진				
PK parameters	GMR Ratio	CI_90%_Lower	CI_90%_Upper	Results
C_{max}	0.9909	90.28	108.76	동등
AUC	1.0259	93.1373	113.00	동등
메트포르민				
PK parameters	Ratio	CI_90%_Lower	CI_90%_Upper	Results
C_{max}	0.9979	83.81	118.81	동등
AUC	0.9576	81.41	112.64	동등

[234] [표21]
식후 투여

이나보글리플로진				
PK parameters	Ratio	CI_90%_Lower	CI_90%_Upper	Results
Cmax	0.8759	0.82	0.93	동등
AUC	1.0347	0.98	1.09	동등
메트포르민				
PK parameters	Ratio	CI_90%_Lower	CI_90%_Upper	Results
Cmax	1.0147	0.98	1.05	동등
AUC	1.0038	0.97	1.04	동등

[235] 시험 결과, 실시예 1의 약학 조성물은 식전 및 식후 모두에서 대조약의 병용투여와 생물학적 동등성을 나타내는 것으로 확인되었다.

청구범위

- [청구항 1] 메트포르민 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 구획; 및 이나보글리플로진 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 구획을 포함하고, 상기 구획들이 서로 분리된 형태로 제제화된 단일 제형의 약학 조성물로서,
상기 이나보글리플로진 구획은 전체 약학 조성물 100 중량부에 대해 10 내지 20 중량부로 포함되며,
상기 이나보글리플로진 구획에서 이나보글리플로진 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염은 상기 이나보글리플로진 구획 총 100 중량부에 대하여 0.3 중량부 미만으로 포함되는 것인 약학 조성물.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 이나보글리플로진 구획은 이나보글리플로진 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 부형제, 붕해제 및 활택제를 포함하고,
상기 메트포르민 구획은 메트포르민 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 결합제, 서방화제 및 활택제를 포함하는 것인 약학 조성물.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 이나보글리플로진 구획은 유당수화물; 만니톨; 미결정셀룰로오스 및 유당수화물의 혼합물; 및 미결정셀룰로오스, 만니톨 및 전호화 전분의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 부형제를 포함하고, 상기 부형제는 상기 이나보글리플로진 구획 총 100 중량부에 대하여 80 내지 85 중량부로 포함되는 것인 약학 조성물.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 이나보글리플로진 구획이 부형제로서 유당 수화물을 포함할 경우 유당 수화물은 상기 이나보글리플로진 구획 내 전체 부형제 총 100 중량부 중 40 내지 100 중량부로 포함되는 것인 약학 조성물.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 이나보글리플로진 구획이 부형제로서 만니톨을 포함할 경우 만니톨은 상기 이나보글리플로진 구획 내 전체 부형제 총 100 중량부 중 20 내지 100 중량부로 포함되는 것인 약학 조성물.
- [청구항 6] 제1항에 있어서,
상기 이나보글리플로진 구획이 부형제로서 미결정셀룰로오스를 포함할 경우 미결정셀룰로오스는 상기 이나보글리플로진 구획 내 전체 부형제 총 100 중량부 중 65 중량부 미만으로 포함되는 것인 약학 조성물.
- [청구항 7] 제1항에 있어서,
상기 이나보글리플로진 구획이 부형제로서 전호화전분을 포함할 경우 전호화전분은 상기 이나보글리플로진 구획 내 전체 부형제 총 100 중량부 중 5 내지 40 중량부로 포함되는 것인 약학 조성물.

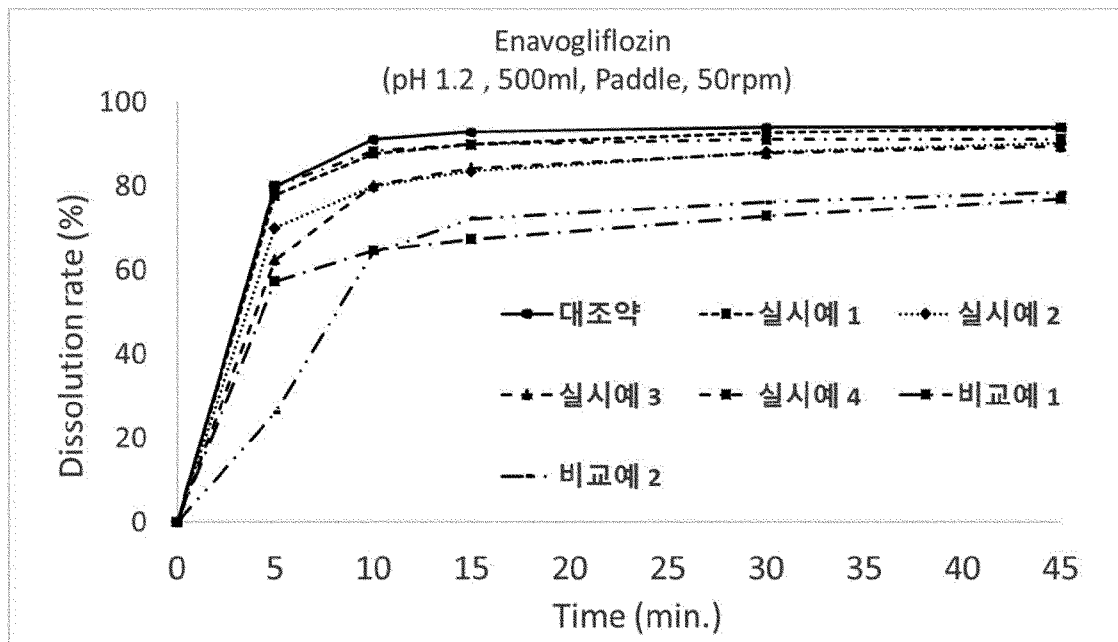
- [청구항 8] 제1항에 있어서,
상기 이나보글리플로진 구획이 부형제로서 미결정 셀룰로오스, 만니톨 및 전호화전분을 포함할 경우 만니톨은 상기 이나보글리플로진 구획 내 전체 부형제 총 100 중량부 중 20 내지 65 중량부로 포함되는 것인 약학 조성물.
- [청구항 9] 제1항에 있어서,
상기 이나보글리플로진 구획이 부형제로서 미결정 셀룰로오스, 만니톨 및 전호화전분을 포함할 경우, 상기 이나보글리플로진 구획 내 미결정 셀룰로오스, 만니톨 및 전호화전분은 1: 0.5 ~ 2: 0.15 ~ 1.5의 중량비로 포함되는 것인 약학 조성물.
- [청구항 10] 제1항에 있어서,
상기 이나보글리플로진 구획은 크로스카멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨, 크로스포비돈 및 저치환도히드록시프로필셀룰로오스로 이루어진 군으로부터 선택되는 봉해제를 포함하고, 상기 봉해제는 상기 이나보글리플로진 구획 총 100 중량부에 대하여 5 내지 20 중량부로 포함되는 것인 약학 조성물.
- [청구항 11] 제1항에 있어서,
상기 이나보글리플로진 구획은 경질무수규산 및 탈크 중 하나 이상을 활택제로서 포함하고, 상기 활택제는 상기 이나보글리플로진 구획 총 100 중량부에 대하여 1.5 내지 3 중량부로 포함되는 것인 약학 조성물.
- [청구항 12] 제1항에 있어서,
상기 메트포르민 구획은 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 포비돈 또는 이의 혼합물을 결합제로서 포함하고, 상기 결합제는 상기 메트포르민 구획 총 100 중량부에 대하여 2 내지 5 중량부로 포함되는 것인 약학 조성물.
- [청구항 13] 제1항에 있어서,
상기 메트포르민 구획은 히드록시프로필메틸셀룰로오스 및 산화폴리에틸렌 중 하나 이상을 서방화제로서 포함하고, 상기 서방화제는 상기 메트포르민 구획 총 100 중량부에 대하여 15 내지 40 중량부로 포함되는 것인 약학 조성물.
- [청구항 14] 제1항에 있어서,
상기 메트포르민 구획은 활택제로서 스테아르산마그네슘을 상기 메트포르민 구획 총 100 중량부에 대하여 0.5 내지 1 중량부로 포함되는 것인 약학 조성물.
- [청구항 15] 제1항에 있어서,
상기 이나보글리플로진 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 10분 후 pH 1.2 용출액에서의 용출률이 이나보글리플로진 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 총 함량의 80% 이상인 약학 조성물.
- [청구항 16] 제1항에 있어서,

상기 이나보글리플로진 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 45분 후 pH 1.2 용출액에서의 용출률이 이나보글리플로진 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 총 함량의 85% 이상인 약학 조성물.

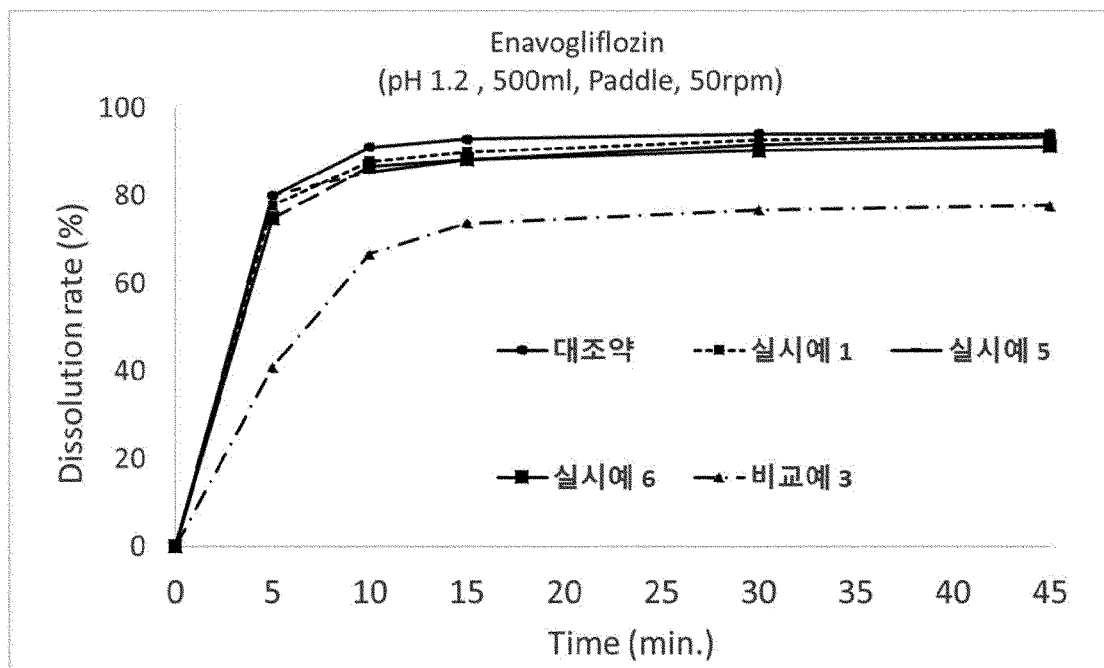
- [청구항 17] 제1항에 있어서,
상기 메트포르민 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 1시간 후 pH 6.8 용출액에서의 용출률이 메트포르민 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 총 함량의 20% 이상인 약학 조성물.
- [청구항 18] 제1항에 있어서,
상기 메트포르민 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 3 시간 후 pH 6.8 용출액에서의 용출률이 메트포르민 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 총 함량의 45% 이상인 약학 조성물.
- [청구항 19] 제1항에 있어서,
상기 메트포르민 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 12 시간 후 pH 6.8 용출액에서의 용출률이 메트포르민 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 총 함량의 85 % 이상인 약학 조성물.
- [청구항 20] 제1항에 있어서,
상기 이나보글리플로진 구획은 이나보글리플로진 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 전혼합 과립 및 후혼합부가 혼합된 과립물을 포함하는 것인 약학 조성물.
- [청구항 21] 제20항에 있어서,
상기 전혼합 과립은 이나보글리플로진 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염, 부형제, 및 활택제를 포함하는 것인 약학 조성물.
- [청구항 22] 제20항에 있어서,
상기 후혼합부는 부형제, 붕해제 및 활택제를 포함하는 것인 약학 조성물.
- [청구항 23] 제20항에 있어서,
상기 전혼합 과립 및 후혼합부는 각각 1종 이상의 부형제를 포함하는 것인 약학 조성물.
- [청구항 24] 제20항에 있어서,
상기 전혼합 과립 내 부형제 및 후혼합부 내 부형제의 중량비는 1:1 내지 1:4인 약학 조성물.
- [청구항 25] 제20항에 있어서,
상기 과립물은 건식 과립물인 약학 조성물.
- [청구항 26] 제1항에 있어서,
상기 메트포르민 구획은 메트포르민 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 전혼합 과립 및 후혼합부가 혼합된 과립물을 포함하는 것인 약학 조성물.
- [청구항 27] 제26항에 있어서,
상기 과립물은 습식 과립물인 약학 조성물.

- [청구항 28] 제1항에 있어서,
상기 약학 조성물은 정제의 제형을 갖는 것인 약학 조성물.
- [청구항 29] 제1항에 있어서,
상기 약학 조성물은 이층정의 제형을 갖는 것인 약학 조성물.
- [청구항 30] 제1항에 있어서,
상기 약학 조성물은 이나보글리폴로진을 0.1mg 내지 0.5mg의 용량으로 포함하는 것인 약학 조성물.
- [청구항 31] 제1항에 있어서,
상기 약학 조성물은 메트포르민을 500mg 내지 1000mg의 용량으로 포함하는 것인 약학 조성물.

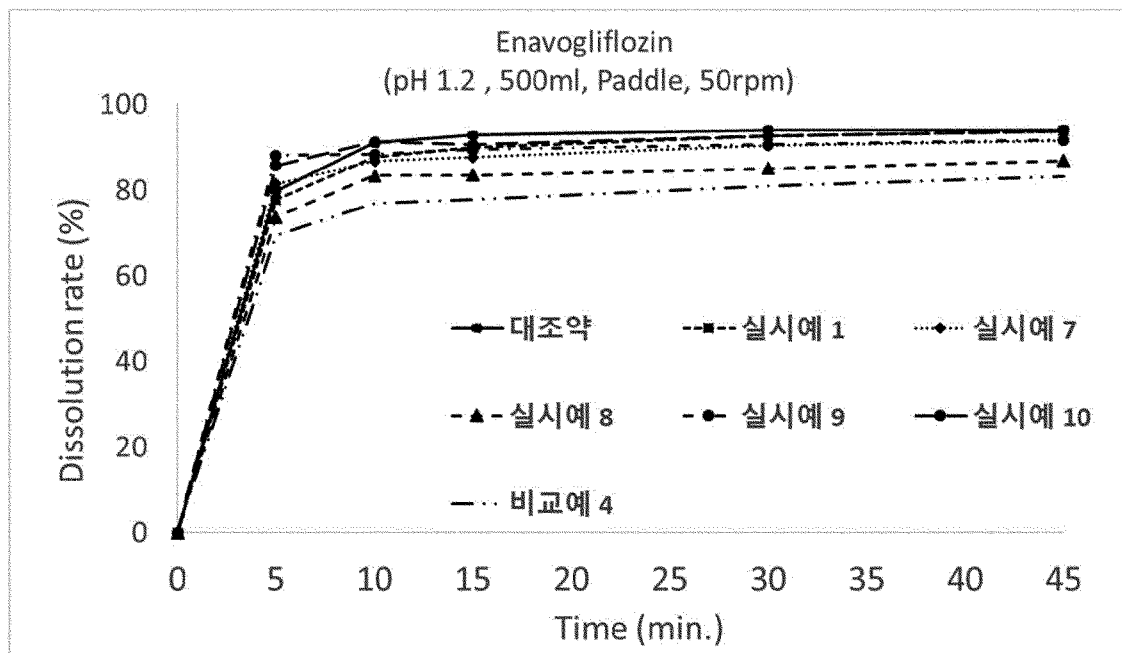
[도1]



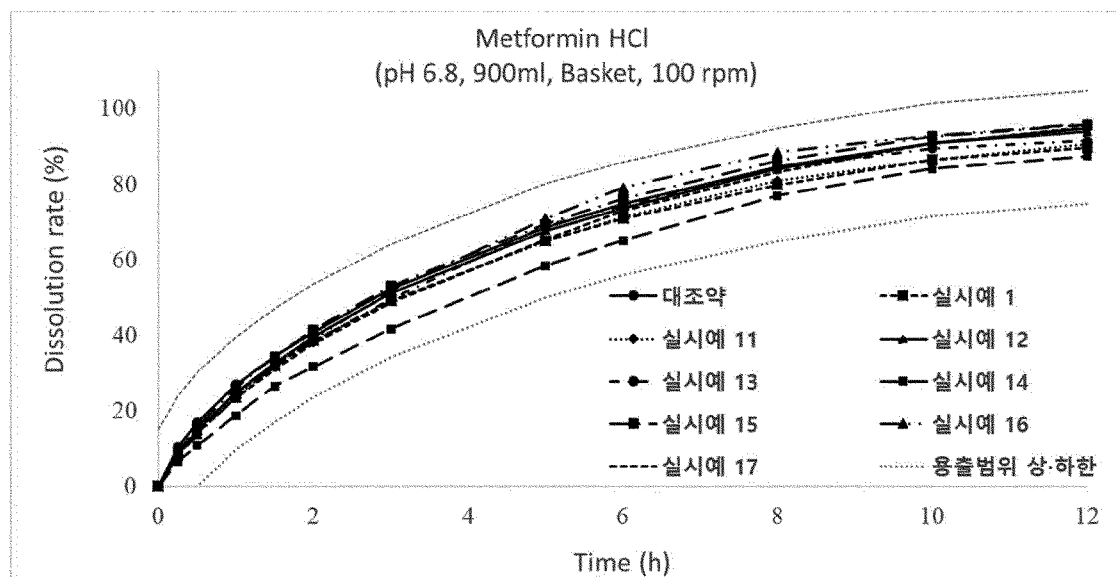
[도2]



[도3]



[도4]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/021876

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/20(2006.01)i; A61K 9/24(2006.01)i; A61K 31/155(2006.01)i; A61K 31/351(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(2006.01); A61K 31/155(2006.01); A61K 31/7048(2006.01); A61K 41/00(2006.01); A61K 47/26(2006.01);
A61K 9/24(2006.01); A61P 3/10(2006.01)

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: 메트포르민(metformin), 이나보글리플로진(enavogliflozin), 구획
(compartment), 분리(separation), 단일 제형(single dosage form), 부형제(excipient), 붕해제(disintegrant), 활택제
(lubricant), 결합제(binder), 서방화제(sustained release agent)**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	대웅제약, 이나보글리플로진·메트포르민 복합제로 환자 편의성 강화 나선다. 대웅제약 NEWSROOM. 10 January 2022, non-official translation (Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd. Strengthens Patient Convenience with Enavogliflozin - Metformin Combination. Daewoong Pharmaceutical Co., Ltd. NEWSROOM). [Retrieved on 20 March 2024]. Retrieved from <URL: https://newsroom.daewoong.co.kr/archives/12555 >. See page 1.	1-31
Y	KR 10-2021-0084053 A (HUONS CO., LTD.) 07 July 2021 (2021-07-07) See paragraphs [0004], [0017], [0023], [0031]-[0037] and [0073]; and claim 1.	1-31
A	KR 10-2021-0121599 A (HANMI PHARM. CO., LTD.) 08 October 2021 (2021-10-08) See entire document.	1-31
A	KR 10-2022-0157906 A (DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 29 November 2022 (2022-11-29) See entire document.	1-31



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

“D” document cited by the applicant in the international application

“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

09 April 2024

Date of mailing of the international search report

09 April 2024

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2023/021876

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2021-207723 A2 (CHINOOK THERAPEUTICS, INC. et al.) 14 October 2021 (2021-10-14) See entire document.	1-31

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2023/021876

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR	10-2021-0084053	A	07 July 2021	None			
KR	10-2021-0121599	A	08 October 2021	CN	115297847	A	04 November 2022
				EP	4112047	A1	04 January 2023
				JP	2023-519532	A	11 May 2023
				US	2023-0149314	A1	18 May 2023
				WO	2021-201461	A1	07 October 2021
KR	10-2022-0157906	A	29 November 2022	CN	117460517	A	26 January 2024
				WO	2022-245171	A1	24 November 2022
WO	2021-207723	A2	14 October 2021	CN	115768421	A	07 March 2023
				EP	4132509	A2	15 February 2023
				JP	2023-521169	A	23 May 2023
				KR	10-2023-0015899	A	31 January 2023
				US	2023-0270718	A1	31 August 2023
				WO	2021-207723	A3	16 December 2021

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 9/20(2006.01)i; A61K 9/24(2006.01)i; A61K 31/155(2006.01)i; A61K 31/351(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 9/20(2006.01); A61K 31/155(2006.01); A61K 31/7048(2006.01); A61K 41/00(2006.01); A61K 47/26(2006.01); A61K 9/24(2006.01); A61P 3/10(2006.01) 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: 메트포르민(metformin), 이나보글리플로진(enavogliflozin), 구획(compartment), 분리(separation), 단일 제형(single dosage form), 부형제(excipient), 붕해제(disintegrant), 활택제(lubricant), 결합제(binder), 서방화제(sustained release agent)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	“대웅제약, 이나보글리플로진.메트포르민 복합제로 환자 편의성 강화 나선다”, 대웅제약 NEWSROOM, 2022.01.10., [검색일: 2024.03.20.]. 출처 <URL: https://newsroom.daewoong.co.kr/archives/12555> 페이지 1 참조.	1-31
Y	KR 10-2021-0084053 A ((주)휴온스) 2021.07.07 단락 [0004], [0017], [0023], [0031]-[0037], [0073]; 및 청구항 1 참조.	1-31
A	KR 10-2021-0121599 A (한미약품 주식회사) 2021.10.08 전체 문헌 참조.	1-31
A	KR 10-2022-0157906 A (주식회사 대웅제약) 2022.11.29 전체 문헌 참조.	1-31
A	WO 2021-207723 A2 (CHINOOK THERAPEUTICS, INC. 등) 2021.10.14 전체 문헌 참조.	1-31
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 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 이후에 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 2024년04월09일(09.04.2024)		국제조사보고서 발송일 2024년04월09일(09.04.2024)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 허주형 전화번호 +82-42-481-5373

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2021-0084053 A	2021/07/07	없음	
KR 10-2021-0121599 A	2021/10/08	CN 115297847 A	2022/11/04
		EP 4112047 A1	2023/01/04
		JP 2023-519532 A	2023/05/11
		US 2023-0149314 A1	2023/05/18
		WO 2021-201461 A1	2021/10/07
KR 10-2022-0157906 A	2022/11/29	CN 117460517 A	2024/01/26
		WO 2022-245171 A1	2022/11/24
WO 2021-207723 A2	2021/10/14	CN 115768421 A	2023/03/07
		EP 4132509 A2	2023/02/15
		JP 2023-521169 A	2023/05/23
		KR 10-2023-0015899 A	2023/01/31
		US 2023-0270718 A1	2023/08/31
		WO 2021-207723 A3	2021/12/16