



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년08월29일
(11) 등록번호 10-1772776
(24) 등록일자 2017년08월23일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/7034 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/20 (2013.01)
A61K 31/7034 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2015-7005482(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2008년03월21일
심사청구일자 2015년03월24일
- (85) 번역문제출일자 2015년03월02일
- (65) 공개번호 10-2015-0038555
- (43) 공개일자 2015년04월08일
- (62) 원출원 특허 10-2014-7028247
원출원일자(국제) 2008년03월21일
심사청구일자 2014년10월27일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2008/057888
- (87) 국제공개번호 WO 2008/116179
국제공개일자 2008년09월25일
- (30) 우선권주장
60/896,286 2007년03월22일 미국(US)
- (56) 선행기술조사문헌
KR1020050004161 A*
US20070015841 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제
- (72) 발명자
빈드라, 딜버, 에스.
미국 08903 뉴저지주 뉴 브룬스워 스키프 드라이브 1
달리, 만다르, 브이.
미국 08903 뉴저지주 뉴 브룬스워 스키프 드라이브 1
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 12 항

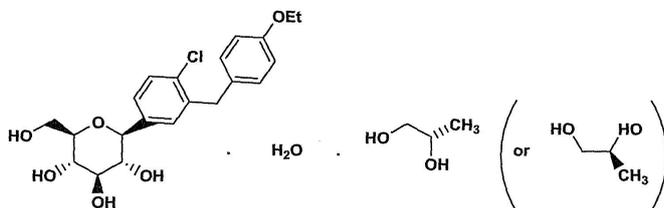
심사관 : 김강필

(54) 발명의 명칭 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물을 함유하는 제약 제형

(57) 요약

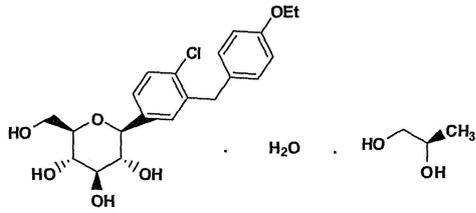
경구 사용을 위한 캡슐 또는 정제 형태이고, 하기 화학식 Ia 또는 화학식 Ib의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 및 그의 제약상 허용되는 담체를 포함하고, 즉시방출을 위해 설계된 제약 제형이 제공된다. 상기 제형은 당뇨병 및 관련 질환의 치료에 사용된다.

<화학식 Ia>



(뒷면에 계속)

<화학식 Ib>



(52) CPC특허분류

A61K 9/0002 (2013.01)

A61K 9/16 (2013.01)

A61K 9/48 (2013.01)

(72) 발명자

파라브, 프라카쉬, 브이.

미국 08903 뉴저지주 뉴 브룬스윅 스킵 드라이브 1

파텔, 자틴, 엠.

미국 08903 뉴저지주 뉴 브룬스윅 스킵 드라이브 1

타오, 리

미국 08903 뉴저지주 뉴 브룬스윅 스킵 드라이브 1

테즈와니, 라빈드라, 더블유.

미국 08903 뉴저지주 뉴 브룬스윅 스킵 드라이브 1

맛사라즈, 니파

미국 08903 뉴저지주 뉴 브룬스윅 스킵 드라이브 1

우, 용메이

미국 08903 뉴저지주 뉴 브룬스윅 스킵 드라이브 1

명세서

청구범위

청구항 1

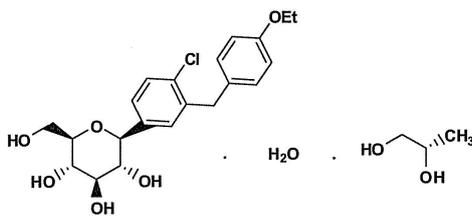
- a) 정제, 스탁 과립, 또는 캡슐 충전량의 0.1 내지 30 중량%인 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물;
 - b) 미세결정질 셀룰로스, 목질 셀룰로스, 락토스, 수크로스, 전분, 전젤라틴화 전분, 텍스트로스, 만니톨, 프루토스, 크실리톨, 소르비톨, 옥수수 전분, 변형된 옥수수 전분, 탄산칼슘, 인산칼슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 벡스트린, 텍스트레이트, 말토덱스트린, 및 압축성 당으로 구성된 군에서 선택되고, 정제, 스탁 과립, 또는 캡슐 충전량의 1 내지 95 중량% 범위 내의 양으로 존재하는, 1종 이상의 증량제;
 - c) 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 전분, 감자 전분, 전젤라틴화 전분, 옥수수 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 미세결정질 셀룰로스, 및 저치환된 히드록시프로필 셀룰로스로 구성된 군에서 선택되고, 정제, 스탁 과립, 또는 캡슐 충전량의 0.25 내지 20 중량% 범위 내의 양으로 존재하는, 1종 이상의 봉해제;
 - d) 이산화규소, 콜로이드성 이산화규소, 규산마그네슘, 삼규산마그네슘, 및 탈크로 구성된 군에서 선택되고, 정제, 스탁 과립, 또는 캡슐 충전량의 1 내지 20 중량% 범위 내의 양으로 존재하는, 1종 이상의 활택제 또는 부착방지제; 및
 - e) 스테아르산마그네슘, 스테아르산아연, 스테아르산칼슘, 탈크, 카르나우바 왁스, 스테아르산, 팔미트산, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 나트륨 라우렐 술페이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 팔미트산, 미리스트산 및 수산화된 식물성유로 구성된 군에서 선택되고, 정제, 스탁 과립, 또는 캡슐 충전량의 0.1 내지 5 중량% 범위 내의 양으로 존재하는, 1종 이상의 윤활제
- 를 포함하는, 정제, 스탁 과립, 및 캡슐로 구성된 군에서 선택된 형태의 즉시방출형 제약 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 추가로 히드록시프로필 셀룰로스, 옥수수 전분, 전젤라틴화 전분, 변형된 옥수수 전분, 폴리비닐 피롤리돈, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 락토스, 아카시아 검, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카르나우바 왁스, 파라핀, 경랍, 폴리에틸렌, 및 미세결정질 왁스로 구성된 군에서 선택되는 1종 이상의 결합제를 정제, 스탁 과립, 또는 캡슐 충전량의 1 내지 20 중량% 범위 내의 양으로 포함하는 것인 제약 제형.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물이



인 제약 제형.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서,

- a) 증량제가 미세결정질 셀룰로스 및 락토스로 구성된 군에서 선택되고;
- b) 봉해제가 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 및 나트륨 전분 글리콜레이트로 구성된 군에서 선택되고;
- c) 활택제 또는 부착방지제가 이산화규소 및 탈크로 구성된 군에서 선택되고;
- d) 윤활제가 스테아르산마그네슘 및 탈크로 구성된 군에서 선택되는 것인, 제약 제형.

청구항 5

제2항에 있어서,

- a) 증량제가 미세결정질 셀룰로스 및 락토스로 구성된 군에서 선택되고;
- b) 붕해제가 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 및 나트륨 전분 글리콜레이트로 구성된 군에서 선택되고;
- c) 활택제 또는 부착방지제가 이산화규소 및 탈크로 구성된 군에서 선택되고;
- d) 윤활제가 스테아르산마그네슘 및 탈크로 구성된 군에서 선택되고;
- e) 결합제가 히드록시프로필 셀룰로스 및 전젤라틴화 전분으로 구성된 군에서 선택되는 것인, 제약 제형.

청구항 6

제1항 또는 제2항의 제약 제형을 포함하는, I형 및 II형 당뇨병, 내당력 손상, 인슐린 저항성, 신장병증, 망막 병증, 신경병증, 백내장, 고혈당증, 고인슐린혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, 유리 지방산 또는 글리세롤의 혈중 수준 상승, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 비만, 죽상동맥경화증, 고혈압, 또는 X 증후군 (대사성 증후군)의 진행 또는 발병의 치료 또는 지연을 위한 의약.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 치료 또는 지연의 요법에서 사용하기 위한 제약 제형.

청구항 8

제1항 또는 제2항의 제약 제형과 항당뇨제, 항고혈당제, 지질저하제 또는 지질강하제, 항비만제, 항고혈압제 및 식욕 억제제로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 약제의 조합물을 포함하는, I형 및 II형 당뇨병, 내당력 손상, 인슐린 저항성, 신장병증, 망막병증, 신경병증, 백내장, 고혈당증, 고인슐린혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, 유리 지방산 또는 글리세롤의 혈중 수준 상승, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 비만, 죽상동맥경화증, 고혈압, 또는 X 증후군 (대사성 증후군)의 진행 또는 발병의 치료 또는 지연을 위한 의약.

청구항 9

제8항에 있어서, 약제가 1종 이상의 항당뇨제인 의약.

청구항 10

제9항에 있어서, 항당뇨제가 메트포민인 의약.

청구항 11

제9항에 있어서, 항당뇨제가 삭사글립틴인 의약.

청구항 12

제9항에 있어서, 1종 이상의 항당뇨제가 메트포민 및 삭사글립틴인 의약.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본원은 2007년 3월 22일에 출원된 미국 가출원 제60/896,286호에 대해 우선권을 주장한다.

[0002] 본 발명은 나트륨 의존성 글루코스 수송체 (SGLT2) 억제제 다파글리플로진 또는 그의 프로필렌 글리콜 수화물을 함유하는, 정제 또는 캡슐 제형을 포함하는 즉시방출형 제약 제형을 제공한다.

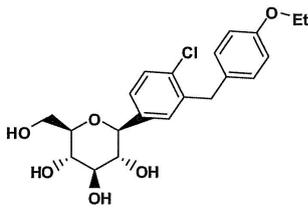
배경기술

[0003] 전세계 1억 7천 1백만명 이상의 사람들이 II형 당뇨병 (NIDDM)을 앓고 있으며, 이는 과도한 간 글루코스 생성

및 말초 인슐린 저항성으로 인한 과혈당증을 특징으로 한다. 고혈당증은 당뇨병 합병증의 발병에 대한 주요 위험 인자인 것으로 고려되고, 진행성 NIDDM에서 나타나는 인슐린 분비 손상의 직접적 원인이 될 가능성이 있다. 그러므로, NIDDM 환자에서 혈장 글루코스 수준의 지속적 제어는 진행성 질환에서 나타나는 당뇨병 합병증 및 베타 세포 기능부전의 발병을 상쇄시킬 수 있다. 혈장 글루코스는 통상적으로 신장 사구체에서 여과되고, 근위 세관에서 능동적으로 재흡수된다. SGLT2는 이 부위에서 글루코스의 재흡수에 관여하는 주요 수송자라고 여겨진다. 신장에서 나트륨-의존성 글루코스 수송체 SGLT2의 선택적 억제제는 뇨에서 글루코스의 배출을 증강시키고, 이에 의해 인슐린 감수성을 개선시키고 당뇨병 합병증의 발병을 지연시킴으로써 혈장 글루코스 수준을 정상화시킬 것으로 예상된다.

[0004] 경구 활성 SGLT2 억제제인 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물 (이하 다파글리플로진)은 미국 특허 제6,515,117호 (그 전문이 본원에 참고로 도입됨)에 개시되어 있다.

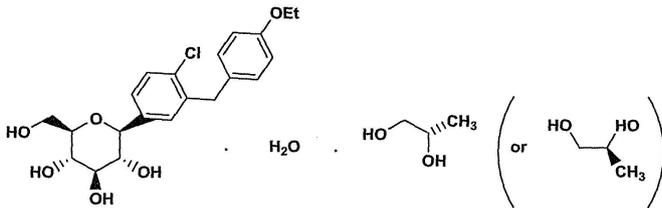
[0005] [화학식 I]



[0006]

[0007] 제US 2008-0004336 A1호로서 공개된, 2007년 6월 28일에 출원된 미국 출원 제11/765,481호에는 (S)-프로필렌 글리콜 ((S)-PG) 수화물 및 (R)-프로필렌 글리콜 ((R)-PG) 수화물 형태의 다파글리플로진이 개시되어 있다. (S)-프로필렌 글리콜 수화물은 형태 SC-3이라 하고, 하기 화학식 Ia의 구조를 갖는다.

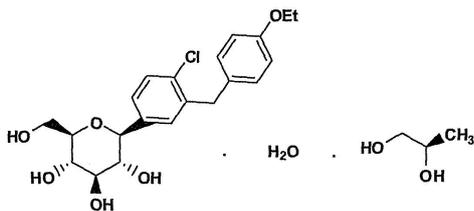
[0008] [화학식 Ia]



[0009]

[0010] (R)-프로필렌 글리콜 수화물은 형태 SD-3이라 하고, 하기 화학식 Ib의 구조를 갖는다.

[0011] [화학식 Ib]



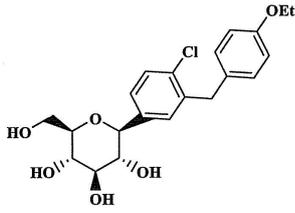
[0012]

[0013] 다파글리플로진의 (S)-PG 수화물 및 (R)-PG 수화물의 제조 방법은 제US 2008-0004336 A1호로서 공개된, 2007년 6월 28일에 출원된 미국 출원 제11/765,481호 (그 전문이 본원에 참고로 도입됨)에 제공된다.

발명의 내용

[0014] 본 발명에 따라, 경구 사용을 위한 캡슐 제형 또는 정제 제형 형태 (즉시방출을 위해 설계됨)일 수 있는 제약 제형이 제공되고, 의약으로서 하기 화학식 I의 구조를 갖는 다파글리플로진 또는 그의 제약상 허용되는 염, 용매화물, 혼합된 용매화물 또는 착물 (그 전문이 본원에 참고로 도입된 미국 특허 제6,515,117호에 개시됨) 및 그의 제약상 허용되는 담체를 포함한다.

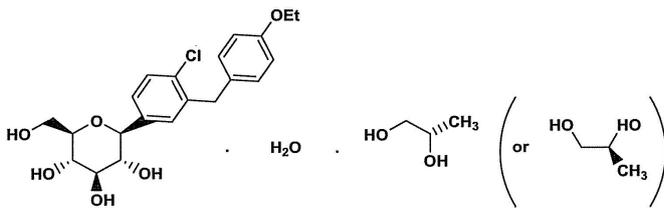
[0015] <화학식 I>



[0016]

[0017] 한 실시양태에서, 다과글리플로진은 하기 화합물 Ia로서 나타낸 (S)-프로필렌 글리콜 ((S)-PG) 수화물 (SC-3)의 형태이다.

[0018] <화학식 Ia>

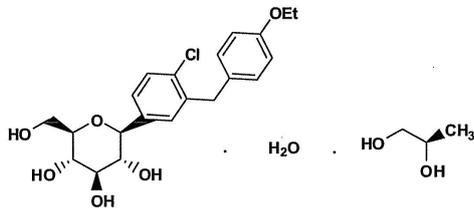


[0019]

[0020] 그의 제조는 2007년 6월 28일에 출원된 미국 출원 제11/765,481호 (미국 공개 제2008-0004336 A1호) 및 2006년 6월 28일에 출원된 미국 가출원 제60/817,118호에 개시되어 있으며, 상기 두 문헌은 그 전문이 본원에 참고로 도입된다.

[0021] 다른 실시양태에서, 다과글리플로진은 하기 화합물 Ib로서 나타낸 (R)-프로필렌 글리콜 ((R)-PG) 수화물 (SD-3)의 형태이다.

[0022] <화학식 Ib>



[0023]

[0024] 그의 제조는 2007년 6월 28일에 출원된 미국 출원 제11/765,481호 (미국 공개 제2008-0004336 A1호) 및 2006년 6월 28일에 출원된 미국 가출원 제60/817,118호에 개시되어 있으며, 상기 두 문헌은 그 전문이 본원에 참고로 도입된다.

[0025] 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 즉시방출형 제약 제형은

[0026] a) 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물;

[0027] b) 1종 이상의 증량제;

[0028] c) 임의로 1종 이상의 결합제;

[0029] d) 임의로 1종 이상의 붕해제;

[0030] e) 임의로 1종 이상의 활택제 및/또는 부착방지제; 및

[0031] f) 임의로 1종 이상의 윤활제

[0032] 를 포함하는, 캡슐내의 로딩 또는 정제의 형성을 위한 스탁 과립 (예를 들어, 과립, 비드 및/또는 비들렛 (beadlet)) 형태이다.

[0033] 한 실시양태에서, 스탁 과립은 다과글리플로진 및 1종 이상의 증량제를 포함한다. 다른 실시양태에서, 스탁 과립은 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 및 1종 이상의 증량제를 포함한다. 적합한 증량제에는 예를

들어, 미세결정질 셀룰로스 및/또는 락토스, 뿐만 아니라 본원에서 제공되고 당분야에 공지된 다른 것들이 포함된다. 다른 실시양태에서, 스탁 과립은 임의로 하기 화합물 중 1종 이상을 포함한다: (1) 1종 이상의 결합제; (2) 1종 이상의 붕해제; (3) 1종 이상의 활택제 및/또는 부착방지제; 및 (4) 1종 이상의 윤활제. 적합한 결합제에는 예를 들어, 전젤라틴화 전분, 뿐만 아니라 본원에서 제공되고 당분야에 공지된 다른 것들이 포함된다. 적합한 붕해제에는 예를 들어, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스포비돈 및 크로스카르멜로스 나트륨, 뿐만 아니라 본원에서 제공되고 당분야에 공지된 다른 것들이 포함된다. 적합한 활택제 및/또는 부착방지제에는 예를 들어, 이산화규소 및 탈크, 뿐만 아니라 본원에서 제공되고 당분야에 공지된 다른 것들이 포함된다. 적합한 윤활제에는 예를 들어, 스테아르산마그네슘, 뿐만 아니라 본원에서 제공되고 당분야에 공지된 다른 것들이 포함된다.

[0034] 상기 기재된 본 발명의 스탁 과립, 및 이를 함유하는 캡슐 및 정제는 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 및 1종 이상의 증량제를 임의의 원하는 순서로 함께 혼합하여, 스탁 과립을 형성하고; 원하는 양의 스탁 과립으로 캡슐을 충전하거나 상기 스탁 과립으로부터 정제를 형성함으로써 제조된다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 스탁 과립은 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 및 1종 이상의 증량제; 및 임의로 결합제(들); 붕해제(들); 활택제(들) 및/또는 부착방지제(들) 및 윤활제(들) 중 1종 이상의 화합물을 임의의 원하는 순서로 함께 혼합하여, 스탁 과립을 형성하고; 원하는 양의 스탁 과립으로 캡슐을 충전하거나 상기 스탁 과립으로부터 정제를 형성함으로써 제조된다.

[0035] 상기 기재된 본 발명의 정제는 스탁 과립을 정제 형태로 압축함으로써 제조된다. 한 실시양태에서, 본 발명의 정제는 1종 이상의 결합제(들)를 갖는 스탁 과립을 압축함으로써 제조된다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 정제는 1종 이상의 부착방지제(들) 및/또는 활택제(들)를 함유하는 스탁 과립을 압축함으로써 제조된다. 다른 실시양태에서, 본 발명의 정제는 (1) 1종 이상의 결합제; (2) 1종 이상의 붕해제; (3) 1종 이상의 활택제 및/또는 부착방지제; 및 (4) 1종 이상의 윤활제 중 1종 이상의 화합물을 포함하는 스탁 과립을 압축함으로써 제조된다.

[0036] 임의로, 본 발명의 정제 및/또는 캡슐은 코팅 중합체, 예를 들어 폴리비닐 알콜 (PVA), 히드록시프로필 메틸 셀룰로스 및 히드록시프로필 셀룰로스, 및/또는 가소제(들) 및 임의의 착색제(들)를 포함하는 외부 보호 코팅을 포함할 수 있다. 외부 보호 코팅의 다른 임의의 구성성분에는 부착방지제(들) 및/또는 활택제(들) 및 불투명화제(들)가 포함된다.

[0037] 본 발명의 스탁 과립, 이를 함유하는 캡슐 및 정제를 포함하는, 본 발명의 제약 다과글리플로진 및 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형은 SGLT2 활성과 관련된 질환 또는 장애를 위한, 포유동물, 예컨대 인간, 개 및 고양이의 치료에서 유용하다. 그러므로, 본 발명은 SGLT2 활성과 관련된 질환 또는 장애, 예를 들어 I형 및 II형 당뇨병; 내당력 손상; 인슐린 저항성; 및 당뇨병 합병증, 예컨대 신장병증, 망막병증, 신경병증 및 백내장; 고혈당증; 고인슐린혈증; 고콜레스테롤혈증; 이상지질혈증; 유리 지방산 또는 글리세롤의 혈중 수준 상승; 고지질혈증; 고중성지방혈증; 비만; 창상 치유; 조직 허혈; 죽상동맥경화증; 고혈압; 및 X 증후군 또는 대사성 증후군의 치료에서 사용하기 위한 제약 다과글리플로진 제형 및 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형을 제공한다.

[0038] 한 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 치료에서 사용하기 위한 본 발명의 제약 제형을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 지연에서 사용하기 위한 본 발명의 제약 제형을 제공한다.

[0039] 본 발명은 또한 SGLT2 활성과 관련된 질환 또는 장애의 진행 또는 발병의 치료를 필요로 하는 포유동물 중에게 치료 유효량의 본 발명의 제약 제형을 투여하는 것을 포함하는, SGLT2 활성과 관련된 질환 또는 장애의 진행 또는 발병의 치료 또는 지연 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 포유동물 중에게 치료 유효량의 본 발명의 제약 제형을 투여하는 것을 포함하는, II형 당뇨병의 치료 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 치료를 필요로 하는 포유동물 중에게 치료 유효량의 본 발명의 제약 제형을 투여하는 것을 포함하는, II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 지연 방법을 제공한다.

[0040] 본 발명의 제형과 조합하기에 적합한 다른 치료제(들)에는 상기 언급된 SGLT2 활성과 관련된 장애의 치료에 유용한 공지된 치료제, 예를 들어 항당뇨제; 항고혈당제; 지질저하제 또는 지질강하제; 항비만제; 항고혈압제 및 식욕 억제제가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0041] 본 발명은 또한 SGLT2 활성과 관련된 질환 또는 장애의 진행 또는 발병의 치료를 필요로 하는 포유동물 중에게

치료 유효량의 본 발명의 제약 제형, 및 항당뇨제(들), 항고혈당제(들); 지질저하제 또는 지질강하제(들); 항비만제(들); 항고혈압제(들) 및 식욕 억제제(들) 중 1종 이상을 투여하는 것을 포함하는, SGLT2 활성과 관련된 질환 또는 장애의 진행 또는 발병의 치료 또는 지연 방법을 제공한다.

[0042] 한 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 포유동물 종에게 치료 유효량의 본 발명의 제약 제형 및 1종 이상의 항당뇨제(들)를 투여하는 것을 포함하는, II형 당뇨병의 치료 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 치료를 필요로 하는 포유동물 종에게 치료 유효량의 본 발명의 제약 제형 및 1종 이상의 항당뇨제(들)를 투여하는 것을 포함하는, II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 지연 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 치료를 필요로 하는 포유동물 종에게 치료 유효량의 본 발명의 제약 제형, 및 항고혈당제(들); 지질저하제 또는 지질강하제(들); 항비만제(들); 항고혈압제(들) 및 식욕 억제제(들) 중 1종 이상을 투여하는 것을 포함하는, II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 치료 또는 지연 방법을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] 본 발명은 나트륨 의존성 글루코스 수송체 (SGLT2) 억제제 다파글리플로진 또는 그의 프로필렌 글리콜 수화물을 함유하는, 정제 및 캡슐 제형을 포함하는 즉시방출형 제약 제형을 제공한다.

[0044] 본원에서 사용되는 용어 "다파글리플로진"은 화학식 I로서 나타난 구조 또는 화합물 I을 의미하는 것으로 의도된다. 용어 "다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물"은 다파글리플로진 (S)-프로필렌 글리콜 수화물 (구조 Ia 또는 화합물 Ia) 및 다파글리플로진 (R)-프로필렌 글리콜 수화물 (구조 Ib 또는 화합물 Ib) 둘 모두를 지칭하고 포함하는 것으로 의미된다. 본원에서 사용되는 용어 "제약 제형", "본 발명의 제약 제형" 및 "제형"은 다파글리플로진을 함유하는 제형 뿐만 아니라 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물을 함유하는 제형을 지칭하는 것으로 의미된다. 마찬가지로, 용어 "의약"은 본원에서 다파글리플로진 및 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물을 지칭하는 것으로 의미된다.

[0045] 본원에서 사용되는 용어 "즉시방출" 및 "즉시방출형 제약 제형"은 본 발명의 제약 제형이 포유동물 또는 인간에게 투여시 활성 제약 성분, 예를 들어 다파글리플로진 또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물의 흡수를 방해하는 부형제를 사용하여 제조되지 않음을 의미하는 것으로 의도된다.

[0046] 본 발명의 제약 제형은 캡슐, 정제, 비드, 비들렛, 과립 또는 환제 형태일 수 있으며, 상기 모두는 집합적으로 제약 제형이라고 지칭되고, 의약, 즉 다파글리플로진 또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물을 함유한다. 한 실시양태에서, 의약은 다파글리플로진이다. 한 실시양태에서, 의약은 다파글리플로진 (S)-프로필렌 글리콜 수화물이다. 다른 실시양태에서, 의약은 다파글리플로진 (R)-프로필렌 글리콜 수화물이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 즉시방출형 제약 제형은 캡슐내의 로딩 또는 정제의 형성을 위한 스텝 과립 (예를 들어, 과립, 비드 및/또는 비들렛) 형태이다.

[0047] 한 실시양태에서, 다파글리플로진 또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물은 스텝 과립의 약 0.1 내지 약 70 중량% 범위 내의 양, 바람직하게는 스텝 과립의 약 0.1 내지 약 30 중량% 범위 내의 양으로 존재한다.

[0048] 본 발명의 제약 제형은 본 발명의 캡슐 로딩 및 정제 형성에 적합한 과립, 비드 또는 비들렛 형태의 스텝 과립의 형성에 도움이 되는 본원에 기재된 제약 부형제를 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 제약 제형은

[0049] a) 다파글리플로진 또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물;

[0050] b) 1종 이상의 증량제 또는 충전제;

[0051] c) 임의로 1종 이상의 결합제;

[0052] d) 임의로 1종 이상의 붕해제;

[0053] e) 임의로 1종 이상의 활택제 및/또는 부착방지제; 및

[0054] f) 임의로 1종 이상의 윤활제

[0055] 를 포함하는 스텝 과립을 함유하는 캡슐 또는 정제 형태이다.

[0056] 본 발명의 제약 제형의 기재된 실시양태에서, 의약 (다파글리플로진 또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물) 및 각 부형제(들)의 양은 스텝 과립의 총 중량의 중량%로서 나타내고, 이는 정제 또는 캡슐 충전량의 총 중

량의 중량%에 대한 측정으로 등가이다.

- [0057] 한 실시양태에서, 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물은 스탁 과립의 약 0.1 내지 약 70 중량% 범위 내의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물은 스탁 과립의 약 0.1 내지 약 30 중량% 범위 내의 양으로 존재한다.
- [0058] 한 실시양태에서, 증량제 또는 충전제는 스탁 과립의 약 1 내지 약 95 중량% 범위 내의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 증량제 또는 충전제는 스탁 과립의 약 10 내지 약 85 중량% 범위 내의 양으로 존재한다.
- [0059] 한 실시양태에서, 결합제는 존재하는 경우 스탁 과립의 약 0 내지 약 20 중량% 범위 내의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 결합제는 존재하는 경우 스탁 과립의 약 1 내지 약 10 중량% 범위 내의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 결합제는 존재하는 경우 스탁 과립의 약 2 내지 약 4 중량% 범위 내의 양으로 존재한다.
- [0060] 한 실시양태에서, 봉해제는 존재하는 경우 스탁 과립의 약 0 내지 약 20 중량% 범위 내의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 봉해제는 존재하는 경우 스탁 과립의 약 0.25 내지 약 10 중량% 범위 내의 양으로 존재한다.
- [0061] 한 실시양태에서, 활택제 및/또는 부착방지제는 존재하는 경우 스탁 과립의 약 0 내지 약 20 중량% 범위 내의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 활택제 및/또는 부착방지제는 존재하는 경우 스탁 과립의 약 1 내지 약 15 중량% 범위 내의 양으로 존재한다.
- [0062] 한 실시양태에서, 윤활제는 존재하는 경우 스탁 과립의 약 0 내지 약 5 중량% 범위 내의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 윤활제는 존재하는 경우 스탁 과립의 약 0.1 내지 약 5 중량% 범위 내의 양으로 존재한다. 다른 실시양태에서, 윤활제는 존재하는 경우 스탁 과립의 약 0.2 내지 약 2 중량% 범위 내의 양으로 존재한다.
- [0063] 한 실시양태에서, 제약 제형은
- [0064] a) 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물;
- [0065] b) 1종 이상의 증량제 또는 충전제;
- [0066] c) 임의로 1종 이상의 결합제;
- [0067] d) 임의로 1종 이상의 봉해제;
- [0068] e) 임의로 1종 이상의 활택제 및/또는 부착방지제; 및
- [0069] f) 임의로 1종 이상의 윤활제
- [0070] 를 포함하는 스탁 과립을 함유하는 캡슐 또는 정제 형태이며, 여기서
- [0071] a) 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물은 약 0.1 내지 약 70 중량% 범위 내의 양으로 존재하고;
- [0072] b) 증량제 또는 충전제는 약 1 내지 약 95 중량% 범위 내의 양으로 존재하고;
- [0073] c) 결합제는 존재하는 경우 약 0 내지 약 20 중량% 범위 내의 양으로 존재하고;
- [0074] d) 봉해제는 존재하는 경우 약 0 내지 약 20 중량% 범위 내의 양으로 존재하고;
- [0075] e) 활택제 및/또는 부착방지제는 존재하는 경우 약 0 내지 약 20 중량% 범위 내의 양으로 존재하고;
- [0076] f) 윤활제는 존재하는 경우 약 0 내지 약 5 중량% 범위 내의 양으로 존재하며, 상기 중량% 모두는 스탁 과립의 중량을 기준으로 한다.
- [0077] 한 실시양태에서, 제약 제형은
- [0078] a) 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물;
- [0079] b) 1종 이상의 증량제 또는 충전제;
- [0080] c) 임의로 1종 이상의 결합제;
- [0081] d) 임의로 1종 이상의 봉해제;
- [0082] e) 임의로 1종 이상의 활택제 및/또는 부착방지제; 및

- [0083] f) 임의로 1종 이상의 윤활제
- [0084] 를 포함하는 스톱 과립을 함유하는 캡슐 또는 정제 형태이며, 여기서
- [0085] a) 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물은 약 0.1 내지 약 30 중량% 범위 내의 양으로 존재하고;
- [0086] b) 중량제 또는 충전제는 약 10 내지 약 85 중량% 범위 내의 양으로 존재하고;
- [0087] c) 결합제는 존재하는 경우 약 1 내지 약 10 중량% 범위 내의 양으로 존재하고;
- [0088] d) 붕해제는 존재하는 경우 약 0.25 내지 약 10 중량% 범위 내의 양으로 존재하고;
- [0089] e) 활택제 및/또는 부착방지제는 존재하는 경우 약 1 내지 약 15 중량% 범위 내의 양으로 존재하고;
- [0090] f) 윤활제는 존재하는 경우 약 0.2 내지 약 2 중량% 범위 내의 양으로 존재하며, 상기 중량% 모두는 스톱 과립의 중량을 기준으로 한다.
- [0091] 한 실시양태에서, 제약 제형 중 의약은 200 μm 보다 작은 입자 90%를 갖는다. 다른 실시양태에서, 의약은 100 μm 보다 작은 입자 90%를 갖는다. 다른 실시양태에서, 의약은 50 μm 보다 작은 입자 90%를 갖는다. 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물은 상기 언급된 특징을 얻기 위해 필요하다면 밀링되거나 미세화될 수 있다.
- [0092] 본원에서 사용하기에 적합한 중량제 또는 충전제의 예로는 셀룰로스 유도체, 예컨대 미세결정질 셀룰로스 또는 목질 셀룰로스, 락토스, 수크로스, 전분, 전젤라틴화 전분, 텍스트로스, 만니톨, 프록토스, 크실리톨, 소르비톨, 옥수수 전분, 변형된 옥수수 전분, 무기 염, 예컨대 탄산칼슘, 인산칼슘, 인산이칼슘, 황산칼슘, 텍스트린/텍스트레이트, 말토덱스트린, 압축성 당, 및 다른 공지된 중량제 또는 충전제, 및/또는 2종 이상의 이들의 혼합물이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 여러 유형의 미세결정질 셀룰로스, 예를 들어 아비셀(Avicel)[®] 유형: PH101, PH102, PH103, PH105, PH112, PH113, PH200, PH301, 및 다른 유형의 미세결정질 셀룰로스, 예컨대 규화된 미세결정질 셀룰로스로 구성된 군에서 선택된 미세결정질 셀룰로스가 본원에 기재된 제형에서 사용하기에 적합하다. 여러 유형의 락토스, 예를 들어 무수 락토스, 락토스 일수화물, 락토스 패스트 플로(fast flo), 직접 압축성 무수 락토스 및 변형된 락토스 일수화물로 구성된 군에서 선택된 락토스가 본원에 기재된 제형에서 사용하기에 적합하다. 본 발명의 한 실시양태에서, 스톱 과립의 중량제는 미세결정질 셀룰로스 및/또는 락토스이다. 락토스는 정제 제형에 특히 유용하다.
- [0093] 본원에서 사용하기에 적합한 결합제의 예로는 히드록시프로필 셀룰로스, 옥수수 전분, 전젤라틴화 전분, 변형된 옥수수 전분, 폴리비닐 피롤리돈 (PVP) (전형적인 분자량은 약 5,000 내지 약 1,000,000, 바람직하게는 약 40,000 내지 50,000 범위임), 히드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC), 락토스, 아카시아 검, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 뿐만 아니라 왁스 결합제, 예컨대 카르나우바 왁스, 파라핀, 경랍, 폴리에틸렌 또는 미세결정질 왁스, 뿐만 아니라 다른 통상적인 결합제 및/또는 2종 이상의 이들의 혼합물이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 한 실시양태에서, 스톱 과립의 결합제는 존재하는 경우 전젤라틴화 전분이다.
- [0094] 본원에서 사용하기에 적합한 붕해제의 예로는 크로스카르멜로스 나트륨, 크로스포비돈, 전분, 감자 전분, 전젤라틴화 전분, 옥수수 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 미세결정질 셀룰로스, 저치환된 히드록시프로필 셀룰로스 및 다른 공지된 붕해제가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 여러 특정 유형의 붕해제가 본원에 기재된 제형에서 사용하기에 적합하다. 예를 들어, 크로스포비돈 XL-10을 포함하는 임의의 등급의 크로스포비돈이 사용될 수 있으며, 콜리돈(Kollidon) CL[®], 폴리플라스돈(Polyplasdone) XL[®], 콜리돈 CL-M[®], 폴리플라스돈 XL-10[®] 및 폴리플라스돈 INF-10[®]으로 구성된 군에서 선택된 구성원이 포함된다. 한 실시양태에서, 스톱 과립의 붕해제는 존재하는 경우 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스카르멜로스 나트륨 및/또는 크로스포비돈이다. 한 실시양태에서, 붕해제는 나트륨 전분 글리콜레이트이다. 다른 실시양태에서, 붕해제는 크로스카르멜로스 나트륨 및/또는 크로스포비돈이며, 이는 정제 제형에 특히 유용하다. 한 특정 실시양태에서, 붕해제는 백만분의 400부(ppm) 미만의 피옥시드 수준을 갖는 크로스포비돈 XL-10이다. 이들 물질은 또한 불용성 폴리비돈, 불용성 PVP, 가교 PVP 및 PVPP라고 지칭된다. 크로스포비돈은 크로스카르멜로스 나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 전젤라틴화 전분 (예를 들어, 5 내지 10% 농도)으로 치환될 수 있다.
- [0095] 본원에서 사용하기에 적합한 윤활제의 예로는 스테아르산마그네슘, 스테아르산아연, 스테아르산칼슘, 탈크, 카르나우바 왁스, 스테아르산, 팔미트산, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 나트륨 라우렐 술페이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 팔미트산, 미리스틴산 및 수소화된 식물성유 및 지방, 뿐만 아니라 다른 공지된 윤활제, 및/또는

2종 이상의 이들의 혼합물이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 한 실시양태에서, 스톱 과립의 율활제는 존재하는 경우 스테아르산마그네슘이다.

- [0096] 본원에서 사용하기에 적합한 활택제 및/또는 부착방지제의 예로는 이산화규소 (일반적으로), 콜로이드성 이산화규소, 규산마그네슘, 삼규산마그네슘, 탈크, 및 다른 형태의 이산화규소, 예컨대 응집된 규산염 및 수화된 실리카가 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0097] 스톱 과립의 한 실시양태에서, 증량제는 미세결정질 셀룰로스 및/또는 락토스 일수화물이고, 결합제는 존재하는 경우 전젤라틴화 전분이고, 봉해제는 존재하는 경우 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스카르멜로스 나트륨 및/또는 크로스포비돈이고, 율활제는 존재하는 경우 스테아르산마그네슘이고, 활택제 및/또는 부착방지제는 존재하는 경우 이산화규소 및/또는 탈크이다.
- [0098] 한 실시양태에서, 정제 또는 캡슐은 보호 외부 층을 갖는다. 정제 또는 캡슐의 보호 외부 층은 존재하는 경우 코팅층의 중량을 기준으로 약 10% 내지 약 95%의 중합체를 포함할 수 있고, 통상적인 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 한 실시양태에서, 정제 또는 캡슐의 외부 층은 코팅층의 중량을 기준으로 약 20% 내지 약 90%의 중합체를 포함한다. 제형은 1종 이상의 코팅층 중합체 및 코팅 용매, 예를 들어 물을 함유할 수 있으며, 이는 가공을 위해 사용되고 건조에 의해 제거된다. 코팅층을 위한 중합체의 적합한 예로는 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 폴리비닐 알콜 (PVA), 에틸 셀룰로스, 메타크릴산 중합체, 히드록시프로필 셀룰로스 및 전분이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 한 실시양태에서, 코팅층 중합체는 PVA이다. 다른 실시양태에서, 코팅층 중합체는 히드록시프로필 셀룰로스이다. PVA의 사용은 증강된 로고 정의, 필름 접착성을 허용하고, 약물의 보다 신속한 코팅을 촉진하며, 여기서 후자는 화합물의 온도 감수성으로 인해 다과글리플로진 제형에 중요할 수 있다.
- [0099] 코팅은 또한 임의로 코팅층의 중량을 기준으로 약 0 내지 약 30 중량%의 가소제를 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 가소제는 코팅층의 약 15 내지 약 25 중량%이다. 적합한 가소제로는 예를 들어, 트리아세틴, 디에틸 프탈레이트, 트리부틸 세바케이트, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 글리세린, 트리아세틴 및 트리아에틸 시트레이트가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 한 실시양태에서, 가소제는 분자량 200 내지 20,000의 폴리에틸렌 글리콜이다. 다른 실시양태에서, 가소제는 분자량 400 내지 4,000의 폴리에틸렌 글리콜이다. 다른 실시양태에서, 가소제는 분자량 400의 폴리에틸렌 글리콜이다.
- [0100] 다른 실시양태에서, 코팅은 또한 임의로 부착방지제 또는 활택제, 예컨대 탈크, 흡드 실리카 또는 스테아르산마그네슘을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 코팅은 또한 임의로 불투명화제, 예컨대 이산화티타늄을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 코팅층은 또한 임의로 1종 이상의 착색제, 예를 들어 산화철 기재 착색제 (들)를 포함할 수 있다. 시판되는 코팅 물질의 예로는 오파드리(Opadry)® HP 및 오파드리® II 화이트가 포함된다.
- [0101] 본원에 개시된 제약 제형은 항산화제 및 킬레이트제를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 제약 제형은 부틸화된 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화된 히드록시톨루엔 (BHT), 프로필 갈레이트 (PG), 메타중아황산나트륨, 아스코르빌 팔미테이트, 메타중아황산칼륨, 이나트륨 EDTA (에틸렌디아민 테트라아세트산; 이나트륨 에텐테이트라고도 공지됨), EDTA, 타르타르산, 시트르산, 시트르산 일수화물 및 아황산나트륨을 포함할 수 있다. 한 실시양태에서, 상기 화합물은 약 0.01 내지 약 5% w/w 범위의 양으로 제약 제형에 포함된다. 한 특정 실시양태에서, 제약 제형은 약 0.02% 내지 약 1% 범위로 사용되는 BHA, BHT 또는 PG, 및 약 2% 내지 약 5% 범위로 사용되는 이나트륨 EDTA, 시트르산 또는 시트르산 일수화물을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 제약 제형은 약 0.05% w/w로 사용되는 BHA를 포함한다.
- [0102] 상기 기재된 본 발명의 제약 제형은 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 및 1종 이상의 본원에 기재된 바람직한 부형제를 임의의 원하는 순서로 함께 혼합하여, 스톱 과립을 형성하고; 원하는 양의 스톱 과립으로 캡슐을 충전하거나 상기 스톱 과립으로부터 정제를 형성함으로써 제조된다. 본 발명의 스톱 과립, 캡슐 및 정제는 다양한 부형제의 첨가 방법 및 순서에 의해 제조될 수 있다. 이들 제형의 유용성은 특정 투여 형태 또는 제조 방법으로 제한되지 않는다. 예를 들어, 스톱 제형 정제는 습식 과립화, 건식 과립화, 직접 블렌딩, 또는 본원에 기재된 임의의 다른 제약상 허용되는 방법 또는 당분야에 공지된 다른 방법에 의해 제조될 수 있다.
- [0103] 본 발명의 제약 제형은 약물 제형의 안정성을 촉진하는 임의의 패키지로 포장될 수 있다. 예를 들어, 실리카 겔 건조제를 함유하는 밀봉된 고밀도 폴리에틸렌 (HDPE) 병 또는 PVC로 라이닝된 알루미늄 블리스터가 사용될

수 있다. 이러한 패키지의 사용은 실온에서 생성물의 원치않는 산화를 제어하는 것을 돕는다.

[0104] 본 발명에 따른 정제 및 캡슐 제형의 특정 실시양태의 예는 하기 기재되어 있다.

[0105] [표 I]

정제 및 캡슐 제형

물질	가능한 범위 정제 또는 캡슐 충전량의 중량%	바람직한 범위 정제 또는 캡슐 충전량의 중량%
다파글리플로진 또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물	0.1 내지 70%	0.1 내지 30%
중량제/결합제	1 내지 95%	10 내지 85%
무수 락토스	0 내지 95%	20 내지 75%
미세결정질 셀룰로스	0 내지 95%	20 내지 75%
전젤라틴화 전분	0 내지 95%	10 내지 75%
붕해제	0 내지 20%	0.25 내지 10%
크로스카르멜로스 나트륨	0 내지 20%	2 내지 10%
크로스포비돈	0 내지 12%	4 내지 10%
나트륨 전분 글리콜레이트	0 내지 20%	2 내지 10%
윤활제	0.1 내지 5%	0.2 내지 2%
스테아르산마그네슘	0.1 내지 5%	0.2 내지 2%
부착방지제/활택제 탈크, 이산화규소	0 내지 10%	1 내지 10% 보다 바람직하게는 1 내지 4%

[0106]

외부 보호 코팅층	정제 또는 캡슐 충전량의 중량%	정제 또는 캡슐 충전량의 중량%
코팅 중합체, 및 임의의 가소제(들), 활택제(들), 점착방지제(들) 및 착색제(들)	0.5 내지 50%	1 내지 5%

[0107]

[0108] [표 II]

정제 및 캡슐을 위한 과립화 조성물 (% w/w)

성분	가능한 범위 중량%	바람직한 범위 중량%
다파글리플로진 또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물	0.1-40	0.1-10
미세결정질 셀룰로스	q.s.	q.s.
무수 락토스	0-50	10-30
크로스포비돈	1-15	3-10
이산화규소	0-6	0.5-4
스테아르산마그네슘	0.0-4.0	0.5-2.0

[0109]

[0110] q.s.는 과립화 조성물을 100% w/w로 만드는데 충분한 양을 지칭한다.

[0111] 표 II의 캡슐 또는 정제를 위한 필름 코팅은 예를 들어, 폴리비닐 알콜 (PVA), 이산화티타늄, 폴리에틸렌 글리콜, 탈크 및 착색제를 포함한다.

[0112] 다양한 세기 (0.1 내지 50 mg)의 정제 또는 캡슐은 상이한 중량의 본원에 기재된 스탁 과립을 사용하여 제조될 수 있다.

[0113] 정제 형태의 제약 제형은

[0114] a) 블렌딩 및 밀링 방법을 조합하여 사용하여 의약 (다파글리플로진 또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물)과 비활성 성분을 혼합하는 단계;

[0115] b) 과립을 제제화하는 단계;

[0116] c) 과립을 건조시키고/거나 스크리닝하는 단계;

[0117] d) 과립을 블렌딩하는 단계; 및

[0118] e) (d)에서 얻은 블렌드를 정제로 타정하는 단계

[0119] 를 포함하는 방법에 의해 수득될 수 있다.

[0120] 한 실시양태에서, 상기 방법의 단계 a)는 충격 밀링 및/또는 크기선별 장비를 사용한다. 한 실시양태에서, 상기 방법의 단계 b)에서 과립은 건식 과립화, 습식 과립화 또는 직접 압축에 의해 제제화된다. 한 실시양태에서, 과립은 건식 과립화에 의해 제제화된다. 한 실시양태에서, 상기 방법의 단계 d)에서 과립은 타정 보조제 또는 윤활제 및 충전제와 블렌딩된다.

[0121] 캡슐 형태의 제약 제형은

[0122] a) 블렌딩 및 밀링 방법을 조합하여 사용하여 의약과 비활성 성분을 혼합하는 단계;

[0123] b) 과립을 제제화하는 단계;

[0124] c) 과립을 건조시키고/거나 스크리닝하는 단계; 및

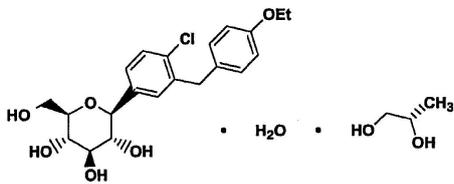
[0125] d) 과립을 캡슐에 로딩하는 단계

[0126] 를 포함하는 방법에 의해 수득될 수 있다.

[0127] 한 실시양태에서, 상기 방법의 단계 a)는 충격 밀링 및/또는 크기선별 장비를 사용한다. 한 실시양태에서, 상기 방법의 단계 b)에서 과립은 건식 과립화, 습식 과립화 또는 직접 압축에 의해 제제화된다. 한 실시양태에서, 과립은 건식 과립화에 의해 제제화된다.

[0128] 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 ((S) 형태 및 (R) 형태)은 예를 들어, 2007년 6월 28일에 출원된 미국 출원 제11/765,481호 (미국 공개 제2008-0004336 A1호) 및 2006년 6월 28일에 출원된 가출원 제60/817,118호에 기재된 방법에 의해 제조될 수 있다.

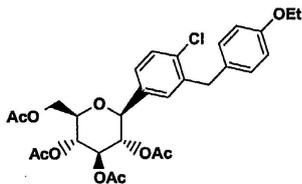
[0129] <화합물 Ia>



[0130]

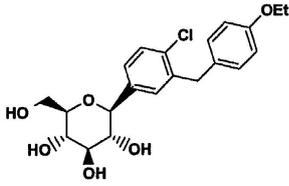
[0131] 예를 들어, 다과글리플로진 (S)-프로필렌 글리콜 수화물 (화합물 Ia)은 하기 화학식 A의 화합물 A를 제공하는 단계 (2003년 12월 23일에 출원된 미국 출원 제10/745,075호에 기재된 바와 같이 제조됨, 실시예 17 내지 20); 화합물 A를 알콜 용매, 예컨대 메탄올 또는 에탄올, 및 수성 염기, 예컨대 수산화나트륨 및 물로, 필요하다면 불활성 대기 하에 필요하다면 상승된 온도에서 처리하는 단계; 반응 혼합물을 중화시키기 위해 염산과 같은 산을 첨가하여, 하기 화학식 I의 화합물을 형성시키는 단계; 화합물 I을 함유하는 반응 혼합물을 유기 용매, 예컨대 메틸 t-부틸 에테르, 알킬 아세테이트, 예컨대 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트 또는 부틸 아세테이트, 및 (S)-프로필렌 글리콜로 처리하는 단계; 임의로 (S)-프로필렌 글리콜 화합물 Ia (SC-3)의 시드를 혼합물에 첨가하여, 다과글리플로진 (S)-프로필렌 글리콜 화합물 Ia (SC-3 형태)를 형성시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0132] [화학식 A]



[0133]

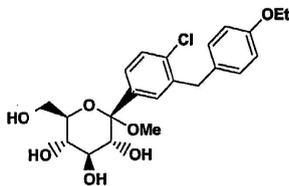
[0134] <화학식 I>



[0135]

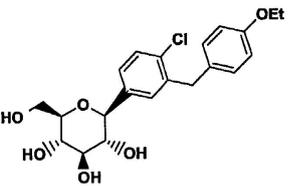
[0136] 다른 실시예에서, 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물은 메톡시기를 제거하기 위해 하기 화학식 B의 화합물을 환원시키는 단계; 화합물 B를 환원제, 예컨대 트리에틸실릴 히드라이드 및 루이스 산, 예컨대 $BF_3 \cdot Et_2O$ 인 활성화기, 및 유기 용매, 예컨대 CH_3CN 및 물로 처리하는 단계; 하기 화학식 I의 화합물을 분리하는 단계; 및 화합물 I을 용매, 예컨대 t-부틸메틸 에테르의 존재하에 (S)-프로필렌 글리콜로, 및 임의로 화합물 Ia (다과글리플로진 (S)-프로필렌 글리콜)의 시드로 처리하여, 화합물 Ia (다과글리플로진 (S)-프로필렌 글리콜)의 결정 슬러리를 형성시키는 단계; 및 화합물 Ia (다과글리플로진 (S)-프로필렌 글리콜)를 분리하는 단계를 포함하는 방법으로 제조될 수 있다.

[0137] [화학식 B]



[0138]

[0139] <화학식 I>



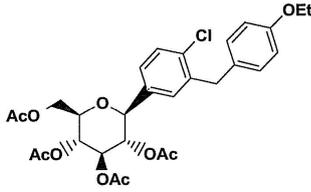
[0140]

[0141] 본 발명의 상기 방법은 중간체의 생성을 최소화하여 최종 결정질 화합물 Ia 다과글리플로진 (S)-프로필렌 글리콜의 개선된 수율 및 우선성을 가져오는 원-팟 공정이다.

[0142] 화합물 Ia의 형성의 실행에서, (S)-프로필렌 글리콜은 약 0.9:1 내지 약 1.5:1 범위의 화합물 I에 대한 몰비로 사용된다. 한 실시양태에서, (S)-프로필렌 글리콜은 약 0.98:1 내지 약 1.2:1 범위의 화합물 I에 대한 몰비로 사용된다.

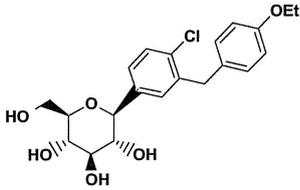
[0143] 다과글리플로진 (R)-프로필렌 글리콜 수화물 (화합물 Ib)은 하기 화학식 A의 화합물을 제공하는 단계 (2003년 12월 23일에 출원된 미국 출원 제10/745,075호에 기재된 바와 같이 제조됨, 실시예 17 내지 20); 화합물 A를 알콜 용매, 예컨대 메탄올 또는 에탄올, 및 수성 염기, 예컨대 수산화나트륨 및 물로, 필요하다면 불활성 대기 하에 필요하다면 상승된 온도에서 처리하는 단계; 반응 혼합물을 중화시키기 위해 염산과 같은 산을 첨가하여, 하기 화학식 I의 화합물을 형성시키는 단계; 화합물 I을 함유하는 반응 혼합물을 유기 용매, 예컨대 메틸 t-부틸 에테르, 알킬 아세테이트, 예컨대 에틸 아세테이트, 메틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트 또는 부틸 아세테이트, 및 (R)-프로필렌 글리콜로 처리하는 단계; 임의로 (R)-프로필렌 글리콜 화합물 Ib (SC-3)의 시드를 혼합물에 첨가하여, 다과글리플로진 (R)-프로필렌 글리콜 화합물 Ib (SC-3 형태)를 형성시키는 단계에 의해 제조될 수 있다.

[0144] <화학식 A>



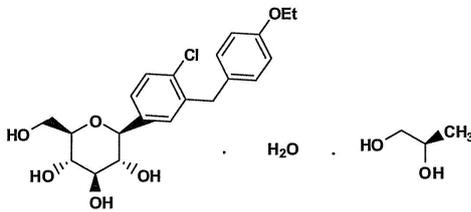
[0145]

[0146] <화학식 I>



[0147]

[0148] <화학식 Ib>



[0149]

[0150] 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물의 활성은 예를 들어, 하기 기재된 검정 시스템 또는 당분야에 공지된 임의의 적절한 검정 시스템을 사용하여 결정될 수 있다.

[0151] 표준 분자 생물학 기술을 사용하여 인간 신장 mRNA로부터 역전사 및 증폭에 의해 인간 SGLT2에 대한 mRNA 서열 (진뱅크(GenBank) #M95549)을 클로닝한다. cDNA 서열을 CHO 세포로 안정하게 형질감염시키고, 클론을 본질적으로 문헌 [Ryan et al., "HK-2: an immortalized proximal tubule epithelial cell line from normal adult human kidney", *Kidney International*, 45:48-57 (1994)]에 기재된 바와 같이 SGLT2 활성에 대해 검정한다. 본질적으로 문헌 [Ryan et al. (1994)]에 기재된 바와 같이 하기 변형으로, 단일세포에서 선택된 세포주에서 SGLT2 활성의 억제 평가를 수행한다. 96-웰 플레이트에서 F-12 영양소 혼합물 (Ham's F-12), 10% 소 태아 혈청, 300 ug/ml 케네티신 및 페니실린-스트렙토마이신에서 2 내지 4일 동안 웰 당 75,000 또는 30,000개의 세포로 세포를 성장시킨다. 전면성장에서, 10 mM HEPES/Tris, pH 7.4, 137 mM N-메틸-D-글루카민, 5.4 mM KCl, 2.8 mM CaCl₂, 1.2 mM MgSO₄로 세포를 2회 세척한다. 그 후, 10 mM HEPES/Tris, pH 7.4, 137 mM NaCl, 5.4 mM KCl, 2.8 mM CaCl₂, 1.2 mM MgSO₄에서 37°C에서 1.5시간 동안 10 μM [¹⁴C]AMG 및 10 μM 억제제 (최종 DMSO = 0.5%)와 세포를 인큐베이션한다. 0.5 mM 플로리진을 함유하는 빙냉 1X PBS로 흡수 검정을 쉐킷한 후, 0.1% NaOH로 세포를 용해시킨다. 마이크로싯트(MicroScint) 섬광액을 첨가한 후, 세포를 1시간 동안 진탕하고, 이어서 [¹⁴C]AMG (글루코스 유사체 α-메틸-D-글루코피라노사이드)를 탑카운트(TopCount) 섬광 계수기에서 정량한다. NaCl을 함유하는 대조군 및 NaCl을 함유하지 않는 대조군을 수행한다. EC₅₀ 값을 결정하기 위해, 적절한 반응 범위에서 2 log 간격에 걸쳐 10개의 억제제 농도 (다과글리플로진)를 사용하고, 플레이트에 걸쳐 삼중 플레이트를 평균낸다.

[0152] 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물을 함유하는 본 발명의 제약 제형은 포유동물의 장관 및 신장에서 발견된 나트륨 의존성 글루코스 수송체의 억제제로서의 활성을 보유하고, 신장 SGLT2 활성의 선택적 억제제이고, 그러므로 SGLT2 활성과 관련된 질환 또는 장애의 치료에서 사용될 수 있다.

[0153] 따라서, 본 발명의 제약 다과글리플로진 및 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형은 당뇨병 (I형 및 II형 당뇨병, 내당력 손상, 인슐린 저항성, 및 당뇨병 합병증, 예컨대 신장병증, 망막병증, 신경병증 및 백내장을 포함함), 고혈당증, 고인슐린혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, 유리 지방산 또는 글리세롤의 혈중 수준

상승, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 비만, 창상 치유, 조직 허혈, 죽상동맥경화증 및 고혈압의 진행 또는 발병의 치료 또는 지연을 포함하나 이에 제한되지 않는 SGLT2 활성과 관련된 다양한 상태 및 장애의 치료를 위해 포유동물, 바람직하게는 인간에게 투여될 수 있다. 본 발명의 제형은 또한 고밀도 지단백질 (HDL)의 혈액 수준을 증가시키기 위해 사용될 수 있다. 또한, 문헌 [Johannsson, J. Clin. Endocrinol. Metab., 82, 727-34 (1997)]에 상세히 기재된 바와 같은 "X 증후군" 또는 대사성 증후군이라고 집합적으로 지칭되는 상태, 질환 및 질병은 본 발명의 제형을 사용하여 치료될 수 있다.

- [0154] 한 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 치료에서 사용하기 위한 본 발명의 제약 다파글리플로진 및 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 지연에서 사용하기 위한 본 발명의 제약 다파글리플로진 및 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형을 제공한다.
- [0155] 본 발명은 또한 SGLT2 활성과 관련된 질환 또는 장애의 진행 또는 발병의 치료를 필요로 하는 포유동물 종에게 치료 유효량의 본 발명의 제약 다파글리플로진 또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형을 투여하는 것을 포함하는, SGLT2 활성과 관련된 질환 또는 장애의 진행 또는 발병의 치료 또는 지연 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 포유동물 종에게 치료 유효량의 본 발명의 제약 다파글리플로진 또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형을 투여하는 것을 포함하는, II형 당뇨병의 치료 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 치료를 필요로 하는 포유동물 종에게 치료 유효량의 본 발명의 제약 다파글리플로진 또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형을 투여하는 것을 포함하는, II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 지연 방법을 제공한다.
- [0156] 한 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 제약 다파글리플로진 또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형 (스톡 과립, 이를 함유하는 캡슐 및 그의 정제를 포함함)의 용도를 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 지연을 위한 의약 제조에서의 본 발명의 제약 다파글리플로진 또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형의 용도를 제공한다. 본 발명은 또한 II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 치료 또는 지연의 요법에서 사용하기 위한 본 발명의 제약 다파글리플로진 또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형을 제공한다.
- [0157] 본 발명의 제형과 조합하기에 적합한 다른 치료제(들)에는 항당뇨제; 항고혈당제; 지질저하제 또는 지질강하제; 항비만제; 항고혈압제 및 식욕 억제제를 포함하는, 상기 언급된 SGLT2 활성과 관련된 장애의 치료에서 유용한 공지된 치료제가 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0158] 본 발명은 또한 SGLT2 활성과 관련된 질환 또는 장애의 진행 또는 발병의 치료를 필요로 하는 포유동물 종에게 치료 유효량의 본 발명의 제약 제형, 및 항당뇨제(들), 항고혈당제(들); 지질저하제 또는 지질강하제(들); 항비만제(들); 항고혈압제(들) 및 식욕 억제제(들) 중 1종 이상을 투여하는 것을 포함하는, SGLT2 활성과 관련된 질환 또는 장애의 진행 또는 발병의 치료 또는 지연 방법을 제공한다.
- [0159] 한 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 치료를 필요로 하는 포유동물 종에게 치료 유효량의 본 발명의 제약 제형 및 1종 이상의 항당뇨제(들)를 투여하는 것을 포함하는, II형 당뇨병의 치료 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 치료를 필요로 하는 포유동물 종에게 치료 유효량의 본 발명의 제약 제형 및 1종 이상의 항당뇨제(들)를 투여하는 것을 포함하는, II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 지연 방법을 제공한다.
- [0160] 다른 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 치료를 필요로 하는 포유동물 종에게 치료 유효량의 본 발명의 제약 제형, 및 항고혈당제(들); 지질저하제 또는 지질강하제(들); 항비만제(들); 항고혈압제(들) 및 식욕 억제제(들) 중 1종 이상을 투여하는 것을 포함하는, II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 치료 또는 지연 방법을 제공한다. 예를 들어, 본 발명은 II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 치료를 필요로 하는 포유동물 종에게 치료 유효량의 본 발명의 제약 제형 및 항고혈당제(들)를 투여하는 것을 포함하는, II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 치료 또는 지연 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 치료를 필요로 하는 포유동물 종에게 치료 유효량의 본 발명의 제약 제형 및 지질강하제(들)를 투여하는 것을 포함하는, II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 치료 또는 지연 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 치료를 필요로 하는 포유동물 종에게 치료 유효량의 본 발명의 제약 제형 및 항비만제(들)를 투여하는 것을 포함하는, II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 치료 또는 지연 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 치료를 필요로 하는 포유동물 종에게 치료 유효량의 본 발명의 제약 제형 및 항고혈압제(들)를 투여하는 것을 포함하는, II형 당뇨병의 진행 또는 발병

의 치료 또는 지연 방법을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 치료를 필요로 하는 포유동물 중에게 치료 유효량의 본 발명의 제약 제형 및 식욕 억제제(들)를 투여하는 것을 포함하는, II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 치료 또는 지연 방법을 제공한다.

[0161] 본 발명은 SGLT2 활성과 관련된 질환 또는 장애, 예를 들어 I형 및 II형 당뇨병; 내당력 손상; 인슐린 저항성; 및 당뇨병 합병증, 예컨대 신장병증, 망막병증, 신경병증 및 백내장; 고혈당증; 고인슐린혈증; 고콜레스테롤혈증; 이상지질혈증; 유리 지방산 또는 글리세롤의 혈중 수준 상승; 고지질혈증; 고중성지방혈증; 비만; 창상 치유; 조직 허혈; 죽상동맥경화증; 고혈압; 및 X 증후군 또는 대사성 증후군의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 제약 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형 (스톡 파립, 이를 함유하는 캡슐 및 그의 정제를 포함함)의 용도를 제공한다.

[0162] 본 발명은 SGLT2 활성과 관련된 질환 또는 장애, 예를 들어 I형 및 II형 당뇨병; 내당력 손상; 인슐린 저항성; 및 당뇨병 합병증, 예컨대 신장병증, 망막병증, 신경병증 및 백내장; 고혈당증; 고인슐린혈증; 고콜레스테롤혈증; 이상지질혈증; 유리 지방산 또는 글리세롤의 혈중 수준 상승; 고지질혈증; 고중성지방혈증; 비만; 창상 치유; 조직 허혈; 죽상동맥경화증; 고혈압; 및 X 증후군 또는 대사성 증후군의 치료를 위한 의약으로서, 본 발명의 제약 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형과 항당뇨제, 항고혈당제, 지질저하제 또는 지질강하제, 항비만제, 항고혈압제 및 식욕 억제제로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 약제의 조합물의 용도를 제공한다.

[0163] 한 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 치료를 위한 의약으로서, 본 발명의 제약 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형과 1종 이상의 항당뇨제의 조합물을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 지연을 위한 의약으로서, 본 발명의 제약 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형과 1종 이상의 항당뇨제의 조합물을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 치료를 위한 의약으로서, 본 발명의 제약 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형과 1종 이상의 항고혈당제의 조합물을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 지연을 위한 의약으로서, 본 발명의 제약 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형과 1종 이상의 항고혈당제의 조합물을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 치료를 위한 의약으로서, 본 발명의 제약 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형과 1종 이상의 지질저하제 또는 지질강하제의 조합물을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 지연을 위한 의약으로서, 본 발명의 제약 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형과 1종 이상의 지질저하제 또는 지질강하제의 조합물을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 치료를 위한 의약으로서, 본 발명의 제약 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형과 1종 이상의 항비만제의 조합물을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 지연을 위한 의약으로서, 본 발명의 제약 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형과 1종 이상의 항비만제의 조합물을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 치료를 위한 의약으로서, 본 발명의 제약 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형과 1종 이상의 항고혈압제의 조합물을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 지연을 위한 의약으로서, 본 발명의 제약 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형과 1종 이상의 식욕 억제제의 조합물을 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 지연을 위한 의약으로서, 본 발명의 제약 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형과 1종 이상의 식욕 억제제의 조합물을 제공한다.

[0164] 본 발명은 치료가 임의의 순서로 동시 또는 순차적 사용을 위한 항당뇨제, 항고혈당제, 지질저하제 또는 지질강하제, 항비만제, 항고혈압제 및 식욕 억제제로 구성된 군에서 선택된 1종 이상의 약제와의 조합을 포함하는 것인, I형 및 II형 당뇨병, 내당력 손상, 인슐린 저항성, 신장병증, 망막병증, 신경병증, 백내장, 고혈당증, 고인슐린혈증, 고콜레스테롤혈증, 이상지질혈증, 유리 지방산 또는 글리세롤의 혈중 수준 상승, 고지질혈증, 고중성지방혈증, 비만, 창상 치유, 조직 허혈, 죽상동맥경화증, 고혈압 또는 X 증후군 (대사성 증후군)의 진행 또는 발병의 치료 또는 지연을 위한 의약 제조에서의 본 발명의 제약 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형의 용도를 제공한다.

[0165] 한 실시양태에서, 본 발명은 치료가 임의의 순서로 동시 또는 순차적 사용을 위한 1종 이상의 항당뇨제와의 조합을 포함하는 것인, II형 당뇨병의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 제약 다과글리플로진 또는 다과글

리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형의 용도를 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료가 임의의 순서로 동시 또는 순차적 사용을 위한 1종 이상의 항당뇨제와의 조합을 포함하는 것인, II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 지연을 위한 의약 제조에서의 본 발명의 제약 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형의 용도를 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료가 임의의 순서로 동시 또는 순차적 사용을 위한 1종 이상의 항고혈당제와의 조합을 포함하는 것인, II형 당뇨병의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 제약 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형의 용도를 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료가 임의의 순서로 동시 또는 순차적 사용을 위한 1종 이상의 지질저하제 또는 지질강하제와의 조합을 포함하는 것인, II형 당뇨병의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 제약 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형의 용도를 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료가 임의의 순서로 동시 또는 순차적 사용을 위한 1종 이상의 항비만제와의 조합을 포함하는 것인, II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 지연을 위한 의약 제조에서의 본 발명의 제약 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형의 용도를 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료가 임의의 순서로 동시 또는 순차적 사용을 위한 1종 이상의 항고혈압제와의 조합을 포함하는 것인, II형 당뇨병의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 제약 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형의 용도를 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료가 임의의 순서로 동시 또는 순차적 사용을 위한 1종 이상의 항고혈압제와의 조합을 포함하는 것인, II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 지연을 위한 의약 제조에서의 본 발명의 제약 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형의 용도를 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료가 임의의 순서로 동시 또는 순차적 사용을 위한 1종 이상의 식욕 억제제와의 조합을 포함하는 것인, II형 당뇨병의 치료를 위한 의약 제조에서의 본 발명의 제약 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형의 용도를 제공한다. 다른 실시양태에서, 본 발명은 치료가 임의의 순서로 동시 또는 순차적 사용을 위한 1종 이상의 식욕 억제제와의 조합을 포함하는 것인, II형 당뇨병의 진행 또는 발병의 지연을 위한 의약 제조에서의 본 발명의 제약 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형의 용도를 제공한다.

[0166] 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물을 함유하는 캡슐 또는 정제 형태의 본 발명의 제형은 1일마다 1회 내지 4회 투여될 수 있는 단일 또는 분할 용량 또는 다중 용량으로 1일당 약 0.1 내지 약 750 mg의 투여량으로 투여될 수 있다. 한 실시양태에서, 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물을 함유하는 캡슐 또는 정제 형태의 본 발명의 제형은 1일마다 1회 내지 4회 투여될 수 있는 단일 또는 분할 용량 또는 다중 용량으로 1일당 약 0.2 mg 내지 약 600 mg의 투여량으로 투여된다. 다른 실시양태에서, 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물을 함유하는 캡슐 또는 정제 형태의 본 발명의 제형은 1일마다 1회 내지 4회 투여될 수 있는 단일 또는 분할 용량 또는 다중 용량으로 1일당 약 0.5 mg 내지 약 100 mg의 투여량으로 투여된다.

[0167] 본 발명은 그의 범위 내에 활성 성분으로서 치료 유효량의 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물을 단독으로, 또는 기재된 바와 같은 제약 담체 또는 희석제와 조합하여 함유하는 제약 제형을 포함한다. 임의로, 본 발명의 제형은 개별 치료제로서 사용되거나, 1종 이상의 다른 치료제(들)와 조합하여 동일한 투여 형태 (고정 투여량) 또는 분리된 투여 형태로 사용될 수 있다.

[0168] 본 발명의 제형과 조합하기에 적합한 다른 치료제(들)에는 항당뇨제; 항고혈당제; 지질저하제/지질강하제; 항비만제; 항고혈압제 및 식욕 억제제를 포함하는, 상기 언급된 장애의 치료에 유용한 공지된 치료제가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0169] 본 발명의 제형과 조합하여 사용하기에 적합한 항당뇨제의 예로는 바이구아나이드 (예를 들어, 메트포민 또는 펜포민), 글루코시다제 억제제 (예를 들어, 아카보스 또는 미글리톨), 인슐린 (예를 들어, 인슐린 분비촉진제 또는 인슐린 감작제), 메글리티나이드 (예를 들어, 레파글리나이드), 술폰닐우레아 (예를 들어,

글리메피라이드, 글리부라이드, 글리클라자이드, 클로르프로파미드 및 글리피자이드), 바이구아나이드/글리부라이드 조합물 (예를 들어, 글루코반스®), 티아졸리딘디온 (예를 들어, 트로글리타존, 로시글리타존 및 피오글리타존), PPAR-알파 효능제(agonist), PPAR-감마 효능제, PPAR 알파/감마 이중 효능제, 글리코젠 포스포릴라제 억제제, 지방산 결합 단백질 (aP2)의 억제제, 글루카곤-유사 펩티드-1 (GLP-1) 및 GLP-1 수용체의 다른 효능제 및 디펩티딜 펩티다제 IV (DPP4) 억제제가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0170] 다른 적합한 티아졸리딘디온에는 MCC-555 (미국 특허 제5,594,016호에 개시됨, 미쯔비시(Mitsubishi)), 파라글리타자르 (GI-262570, 글락소-웰컴(Glaxo-Wellcome)), 엔글리타존 (CP-68722, 화이자(Pfizer)) 또는 다르글리타존 (CP-86325, 화이자; 이사글리타존, MIT/존슨 앤 존슨(Johnson & Johnson)), 레글리타자르 (JTT-501, (JPNT/파마시아 앤 업존(Pharmacia & Upjohn)), 리보글리타존 (R-119702, 산쿄(Sankyo)/WL), 리라글루타이드 (NN-2344, 닥터 레드(Dr. Reddy)/NN), 및 (Z)-1,4-비스-4-[(3,5-디옥소-1,2,4-옥사디아졸리딘-2-일-메틸)]페녹시부트-2-엔 (YM-440, 야마노우치(Yamanouchi))이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0171] PPAR-알파 효능제, PPAR-감마 효능제 및 PPAR 알파/감마 이중 효능제의 예로는 무라글리타자르, 펠리글리타자르, 테사글리타자르 AR-H039242 (아스트라/제네카(Astra/Zeneca)), GW-501516 (글락소-웰컴), KRP297 (교린 머크(Kyorin Merck)), 뿐만 아니라 문헌 [Murakami et al., "A Novel Insulin Sensitizer Acts As a Coligand for Peroxisome Proliferation - Activated Receptor Alpha (PPAR alpha) and PPAR gamma. Effect on PPAR alpha Activation on Abnormal Lipid Metabolism in Liver of Zucker Fatty Rats", Diabetes 47, 1841-1847 (1998)]; 제WO 01/21602호 및 미국 특허 제6,414,002호 및 미국 특허 제6,653,314호 (상기 문헌들은 그 전문이 본원에 참고로 도입됨)에 개시된 것들이 포함되나 이에 제한되지 않으며, 상기 문헌들에 개시된 투여량으로 사용된다. 한 실시양태에서, 인용된 참고문헌에서 바람직한 것으로 나타낸 화합물이 본원에서 사용하기에 바람직하다.

[0172] 적합한 aP2 억제제로는 1999년 9월 7일에 출원된 미국 출원 제09/391,053호 및 미국 특허 제6,548,529호 (상기 문헌들은 그 전문이 본원에 참고로 도입됨)에 개시된 것들이 포함되나 이에 제한되지 않으며, 상기 문헌들에 개시된 투여량으로 사용된다.

[0173] 적합한 DPP4 억제제로는 제WO99/38501호, 제WO99/46272호, 제WO99/67279호 (프로바이오드러그(PROBIODRUG)), 제WO99/67278호 (프로바이오드러그), 제WO99/61431호 (프로바이오드러그), NVP-DPP728A (1-[[[2-[(5-시아노피리딘-2-일)아미노]에틸]아미노]아세틸]-2-시아노-(S)-피롤리딘] (노파르티스(Novartis)) (문헌 [Hughes et al., Biochemistry, 38(36), 11597-11603, 1999]에 개시됨), TSL-225 (트립토피-1,2,3,4-테트라히드로이소퀴놀린-3-카르복실산 (문헌 [Yamada et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett. 8 (1998) 1537-1540]에 개시됨), 2-시아노피롤리다이드 및 4-시아노피롤리다이드 (문헌 [Ashworth et al., Bioorg. & Med. Chem. Lett., Vol. 6, No. 22, pp 1163-1166 and 2745-2748 (1996)]에 개시됨), 미국 출원 제10/899,641호, 제WO 01/68603호 및 미국 특허 제6,395,767호에 개시된 화합물들이 포함되나 이에 제한되지 않고, 상기 문헌들 모두는 그 전문이 본원에 참고로 도입되며, 상기 문헌들에 개시된 투여량으로 사용된다. 한 실시양태에서, DPP4 억제제는 삭사글립틴이다.

[0174] 다른 적합한 메글리타나이드에는 나테글리타나이드 (노파르티스) 또는 KAD1229 (PF/키세이(Kissei))가 포함된다.

[0175] 본 발명의 제형과 조합하여 사용하기에 적합한 항고혈당제의 예로는 글루카곤-유사 펩티드-1 (GLP-1), 예컨대 GLP-1 (1-36) 아미드, GLP-1 (7-36) 아미드, GLP-1 (7-37) (그 전문이 본원에 참고로 도입된 미국 특허 제 5,614,492호에 개시됨), 뿐만 아니라 엑세나타이드 (아밀린(Amylin)/릴리(Lilly)), LY-315902 (릴리), MK-0431 (머크(Merck)), 리라글루타이드 (노보노르디스크(NovoNordisk)), ZP-10 (질랜드 파마슈티칼스(Zealand Pharmaceuticals) A/S), CJC-1131 (콘주켄 인크(Conjuchem Inc)), 및 그 전문이 본원에 참고로 도입된 제WO 03/033671호에 개시된 화합물들이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0176] 본 발명의 제형과 조합하여 사용하기에 적합한 지질저하제/지질강하제의 예로는 1종 이상의 MTP 억제제, HMG CoA 리덕타제 억제제, 스쿠알렌 신데타제 억제제, 피브르산 유도체, ACAT 억제제, 리폭시케나제 억제제, 콜레스테롤 흡수 억제제, 회장 Na⁺/담즙산 공수송체 억제제, LDL 수용체 활성의 상향조절제, 담즙산 봉쇄제, 콜레스테롤 에스테르 전이 단백질 (예를 들어, CETP 억제제, 예컨대 토르세트라핌 (CP-529414, 화이자) 및 JTT-705 (아크로스 파마(Akros Pharma))), PPAR 효능제 (상기 기재됨) 및/또는 니코틴산 및 그의 유도체가 포함된다. 지질저하제는 LD2 수용체 활성의 상향조절제, 예컨대 1(3H)-이소벤조푸라논, 3-(13-히드록시-10-옥스테트라데실)-5,7-디메톡시-(MD-700, 다이쇼 파마슈티칼 캄파니 리미티드(Taisho Pharmaceutical Co. Ltd)) 및 콜레스탄-3-올, 4-(2-프로페닐)-(3a,4a,5a)-(LY295427, 일라이 릴리(Eli Lilly))일 수 있다. 바람직한 지질저하제에는 예를 들어 프라바스타틴, 로바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 세리바스타틴, 아타바스타틴

및 로수바스타틴 (ZD-4522)이 포함된다.

[0177] 상기 기재된 바와 같이 사용될 수 있는 MTP 억제제의 예로는 미국 특허 제5,595,872호, 미국 특허 제5,739,135호, 미국 특허 제5,712,279호, 미국 특허 제5,760,246호, 미국 특허 제5,827,875호, 미국 특허 제5,885,983호 및 미국 특허 제5,962,440호에 개시된 것들이 포함되나 이에 제한되지 않는다 (상기 문헌들 모두는 그 전문이 본원에 참고로 도입됨).

[0178] 본 발명의 제형과 조합하여 사용될 수 있는 HMG CoA 리덕타제 억제제의 예로는 메바스타틴 및 관련 화합물 (미국 특허 제3,983,140호에 개시됨), 로바스타틴 (메비놀린) 및 관련 화합물 (미국 특허 제4,231,938호에 개시됨), 프라바스타틴 및 관련 화합물 (예컨대, 미국 특허 제4,346,227호에 개시됨), 심바스타틴 및 관련 화합물 (미국 특허 제4,448,784호 및 제4,450,171호에 개시됨)이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 본원에서 사용될 수 있는 다른 적합한 HMG CoA 리덕타제 억제제에는 플루바스타틴 (미국 특허 제5,354,772호에 개시됨), 세리바스타틴 (미국 특허 제5,006,530호 및 제5,177,080호에 개시됨), 아토르바스타틴 (미국 특허 제4,681,893호, 제5,273,995호, 제5,385,929호 및 제5,686,104호에 개시됨), 아타바스타틴 (니싼(Nissan)/산교의 니스바스타틴 (NK-104)) (미국 특허 제5,011,930호에 개시됨), 로수바스타틴 (시오노기(Shionogi)-아스트라/제네카 (ZD-4522)) (미국 특허 제5,260,440호에 개시됨) 및 관련 스타틴 화합물 (미국 특허 제5,753,675호에 개시됨), 메발로놀락톤 유도체의 피라졸 유사체 (미국 특허 제4,613,610호에 개시됨), 메발로놀락톤 유도체의 인덴 유사체 (PCT 출원 제WO 86/03488호에 개시됨), 6-[2-(치환된-피롤-1-일)-알킬]피란-2-온 및 그의 유도체 (미국 특허 제4,647,576호에 개시됨), 쉘(Searle)의 SC-45355 (3-치환된 펜탄디오산 유도체) 디클로로아세테이트, 메발로놀락톤의 이미다졸 유사체 (PCT 출원 제WO 86/07054호에 개시됨), 3-카르복시-2-히드록시-프로판-포스포산 유도체 (프랑스 특허 제2,596,393호에 개시됨), 2,3-이치환된 피롤, 푸란 및 티오펜 유도체 (유럽 특허 출원 제0221025호에 개시됨), 메발로놀락톤의 나프틸 유사체 (미국 특허 제4,686,237호에 개시됨), 옥타히드로나프탈렌 (예컨대, 미국 특허 제4,499,289호에 개시됨), 메비놀린의 케토 유사체 (로바스타틴) (유럽 특허 출원 제0142146 A2호에 개시됨), 및 퀴놀린 및 피리딘 유도체 (미국 특허 제5,506,219호 및 제5,691,322호에 개시됨)가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 인용된 참고문헌 모두는 그 전문이 본원에 참고로 도입된다. 또한, HMG CoA 리덕타제의 억제에 유용한 포스포산 화합물, 예컨대 제GB 2205837호에 개시된 것들이 본 발명의 제형과 조합하여 사용하기에 적합하다.

[0179] 본원에서 사용하기에 적합한 스쿠알렌 신테타제 억제제의 예로는 α -포스포노-술포네이트 (미국 특허 제5,712,396호에 개시됨), 문헌 [Biller et al., J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, No. 10, pp. 1869-1871]에 개시된 것, 예를 들어 이소프레노이드 (포스포닐-메틸)포스포네이트, 뿐만 아니라 다른 공지된 스쿠알렌 신테타제 억제제, 예를 들어 미국 특허 제4,871,721호 및 제4,924,024호 및 문헌 [Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., and Poulter, CD., Current Pharmaceutical Design, 2, 1-40 (1996)]에 개시된 것이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 본원에서 사용하기에 적합한 다른 스쿠알렌 신테타제 억제제에는 테르페노이드 피로포스페이트 (문헌 [P. Ortiz de Montellano et al., J. Med. Chem., 1977, 20, 243-249]에 개시됨); 파르네실 디포스페이트 유사체 A 및 프리스쿠알렌 피로포스페이트 (PSQ-PP) 유사체 (문헌 [Corey and Volante, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 1291-1293]에 개시됨); 포스포닐포스포네이트 (문헌 [McClard, R.W. et al., J.A.C.S., 1987, 109, 5544]에 보고됨); 및 시클로프로판 (문헌 [Capson, T.L., PhD dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, pp 16, 17, 40-43, 48-51, Summary]에 보고됨)이 포함된다. 인용된 참고문헌 모두는 그 전문이 본원에 참고로 도입된다.

[0180] 본 발명의 제형과 조합하여 사용될 수 있는 피브르산 유도체의 예로는 페노피브레이트, 겐피브로질, 클로피브레이트, 베자피브레이트, 시프로피브레이트, 클리노피브레이트 등, 프로부콜 및 관련 화합물 (미국 특허 제3,674,836호에 개시됨), 담즙산 봉쇄제, 예컨대 콜레스티라민, 콜레스티폴 및 DEAE-세파덱스(Sephadex) (세콜렉스(Sechalex)®, 폴리섹시드(Policexide)®), 뿐만 아니라 리포스타빌 (롱-프랑(Rhone-Poulenc)), 에이자이(Eisai) E-5050 (N-치환된 에탄올아민 유도체), 이마닉실 (HOE-402), 테트라히드로립스타틴 (THL), 이스티그마스타닐포스포릴콜린 (SPC, 로슈(Roche)), 아미노시클로헥스트린 (타나베 세이요쿠(Tanabe Seiyoku)), 아지노모토(Ajinomoto) AJ-814 (아줄렌 유도체), 쉘(미토모(Sumitomo)), 산도즈(Sandoz) 58-035, 아메리칸시아나미드(American Cyanamid) CL-277,082 및 CL-283,546 (이치환된 우레아 유도체), 니코틴산, 아시피복스, 아시프란, 네오마이신, p-아미노살리실산, 아스피린, 폴리(디알릴메틸아민) 유도체, 예컨대 미국 특허 제4,759,923호에 개시된 것, 사차 아민 폴리(디알릴디메틸아민) 클로라이드) 및 이오넨, 예컨대 미국 특허 제4,027,009호에 개시된 것, 및 다른 공지된 혈청 콜레스테롤 저하제가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 한 실시양태에서, 피브르산 유도체는 프로부콜 또는 겐피브로질이다. 인용된 참고문헌 모두는 그 전문이 본원에 참고

로 도입된다.

- [0181] 본 발명의 제형과 조합하여 사용될 수 있는 ACAT 억제제의 예로는 문헌 [Drugs of the Future 24, 9-15 (1999)], (Avasimibe); ["The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al., Atherosclerosis (Shannon, Irel). (1998), 137(1), 77-85]; ["The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, Cardiovasc. Drug Rev. (1998), 16(1), 16-30]; ["RP 73163: a bioavailable alkylsulfanyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C., et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. (1996), 6(1), 47-50]; ["ACAT inhibitor: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al., Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.]; [Hollinger, Manfred A., Inflammation: Mediators Pathways (1995), 173-98, Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.]; ["ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al., Curr. Med. Chem. (1994), 1(3), 204-25]; ["Inhibitors of acyl-CoA: cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). Development of a series of substituted N-phenyl-N'-(1-phenylcyclopentyl)methylureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al., Chemtracts: Org. Chem. (1995), 8(6), 359-62]에 개시된 것들, 또는 TS-962 (다이쇼 파카슈타일 캄파니 리미티드)이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 인용된 참고문헌 모두는 그 전문이 본원에 참고로 도입된다.
- [0182] 본 발명의 제형과 조합하여 사용하기에 적합한 콜레스테롤 흡수 억제제의 예로는 SCH48461 (쉐링-플로 (Schering-Plough)), 뿐만 아니라 문헌 [Atherosclerosis 115, 45-63 (1995)] 및 [J. Med. Chem. 41, 973 (1998)]에 개시된 것들이 포함되나 이에 제한되지 않으며, 상기 문헌들은 그 전문이 본원에 참고로 도입된다.
- [0183] 본 발명의 제형과 조합하여 사용하기에 적합한 회장 Na^+ /담즙산 공수송체 억제제의 예로는 그 전문이 본원에 참고로 도입된 문헌 [Drugs of the Future, 24, 425-430 (1999)]에 개시된 화합물이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0184] 본 발명의 제형과 조합하여 사용될 수 있는 리폭시게나제 억제제의 예로는 15-리폭시게나제 (15-LO) 억제제, 예컨대 벤즈이미다졸 유도체 (제WO 97/12615호에 개시됨), 15-LO 억제제 (제WO 97/12613호에 개시됨), 이소티아졸론 (제WO 96/38144호에 개시됨) 및 15-LO 억제제 (문헌 [Sendobry et al., "Attenuation of diet-induced atherosclerosis in rabbits with a highly selective 15-lipoxygenase inhibitor lacking significant antioxidant properties", Brit. J. Pharmacology (1997) 120, 1199-1206], 및 [Cornicelli et al., 15-Lipoxygenase and its Inhibition: A Novel Therapeutic Target for Vascular Disease", Current Pharmaceutical Design, 1999, 5, 11-20]에 개시됨)이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 인용된 참고문헌 모두는 그 전문이 본원에 참고로 도입된다.
- [0185] 본 발명의 제형과 조합하여 사용하기에 적합한 항고혈압제의 예로는 베타 아드레날린성 차단제, 칼슘 채널 차단제 (L-유형 및 T-유형; 예를 들어 딜티아젯, 베라파밀, 니페디핀, 아로디핀 및 미베프라딜), 이뇨제 (예를 들어, 클로로티아지드, 히드로클로로티아지드, 플루메티아지드, 히드로플루메티아지드, 벤드로플루메티아지드, 메틸클로로티아지드, 트리클로로메티아지드, 폴리티아지드, 벤스티아지드, 에타크린산 트리크리나펜, 클로르탈리돈, 푸로세미드, 무솔리민, 부메타나이드, 트리암트레넨, 아밀로라이드, 스피로놀락톤), 레닌 억제제, ACE 억제제 (예를 들어, 카프토프릴, 조페노프릴, 포시노프릴, 에날라프릴, 세라노프릴, 실라조프릴, 텔라프릴, 펜토프릴, 퀴나프릴, 라미프릴, 리시노프릴), AT-1 수용체 길항제 (예를 들어, 로살탄, 이르베살탄, 발살탄), ET 수용체 길항제 (예를 들어, 시탁스센탄, 아트르센탄 및 미국 특허 제5,612,359호 및 제6,043,265호에 개시된 화합물), 이중 ET/AII 길항제 (예를 들어, 제WO 00/01389호에 개시된 화합물), 중성 엔도펩티다제 (NEP) 억제제, 바소펩티다제 억제제 (이중 NEP-ACE 억제제) (예를 들어, 오마파트릴라트 및 게모파트릴라트) 및 니트레이트가 포함되나 이에 제한되지 않는다. 인용된 참고문헌 모두는 그 전문이 본원에 참고로 도입된다.
- [0186] 본 발명의 제형과 조합하여 사용하기에 적합한 항비만제의 예로는 베타 3 아드레날린성 효능제, 리파제 억제제, 세로토닌 (및 도파민) 재흡수 억제제, 갑상선 수용체 베타 약물, 5HT_{2C} 효능제 (예컨대, 아레나(Arena) APD-356); MCHR1 길항제, 예컨대 시냅틱(Synaptic) SNAP-7941 및 타케다(Takeda) T-226926, 멜라노코르틴 수용체 (MC4R) 효능제, 멜라닌-농축 호르몬 수용체 (MCHR) 길항제 (예컨대, 시냅틱 SNAP-7941 및 타케다 T-226926), 갈라닌 수용체 조절제, 오렉신 길항제, CCK 효능제, NPY1 또는 NPY5 길항제, NPY2 및 NPY4 조절제, 부신피질자

극호르몬 방출 인자 효능제, 히스타민 수용체-3 (H3) 조정제, 11-베타-HSD-1 억제제, 아디노펙틴 수용체 조정제, 모노아민 재흡수 억제제 또는 방출제, 섬모 신경성장 인자 (CNTF, 예컨대 레게네론(Regeneron)에 의한 악소카인(Axokine)®), BDNF (뇌-유래 신경성장 인자), 랩틴 및 랩틴 수용체 조정제, 칸나비노이드-1 수용체 길항제 (예컨대, SR-141716 (사노피(Sanofi)) 또는 SLV-319 (솔바이(Solvay))), 및 식욕감퇴제가 포함되나 이에 제한되지 않는다.

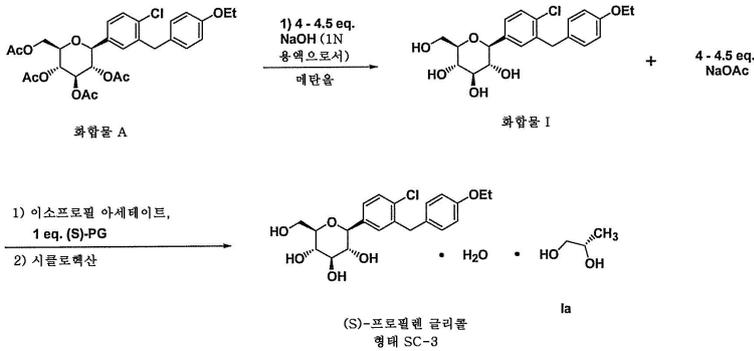
- [0187] 본 발명의 제형과 조합하여 임의로 사용될 수 있는 베타 3 아드레날린성 효능제로는 AJ9677 (타케다/다이니폰(Dainippon)), L750355 (머크), CP331648 (화이자) 또는 다른 공지된 베타 3 효능제 (미국 특허 제5,541,204호, 제5,770,615호, 제5,491,134호, 제5,776,983호 및 제5,488,064호에 개시됨)가 포함되나 이에 제한되지 않으며, 상기 문헌들 모두는 그 전문이 본원에 참고로 도입된다.
- [0188] 본 발명의 제형과 조합하여 사용될 수 있는 리파제 억제제의 예로는 오리스타트 및 ATL-962 (알리자임(Alizyme))이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0189] 본 발명의 제형과 조합하여 사용될 수 있는 세로토닌 (및 도파민) 재흡수 억제제 (또는 세로토닌 수용체 효능제)로는 BVT-933 (바이오비트룸(Biovitrum)), 시부트라민, 토피라메이트 (존슨 앤 존슨) 및 악소카인 (레게네론)이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0190] 본 발명의 제형과 조합하여 사용될 수 있는 갑상선 수용체 베타 화합물의 예로는 갑상선 수용체 리간드, 예컨대 제WO 97/21993호 (U. Cal SF), 제WO 99/00353호 (카로바이오(KaroBio)) 및 제WO 00/039077호 (카로바이오)에 개시된 것들이 포함되나 이에 제한되지 않으며, 상기 문헌들은 그 전문이 본원에 참고로 도입된다.
- [0191] 본 발명의 제형과 조합하여 사용될 수 있는 모노아민 재흡수 억제제의 예로는 펜플루라민, 텍스펜플루라민, 플루복사민, 플루옥세틴, 파록세틴, 서트랄린, 클로르펜테르민, 클로포렉스, 클로르테르민, 피실로렉스, 시부트라민, 텍삼페타민, 펜테르민, 페닐프로판올아민 및 마진들이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0192] 본 발명의 제형과 조합하여 사용될 수 있는 식욕감퇴제로는 토피라메이트 (존슨 앤 존슨), 텍삼페타민, 펜테르민, 페닐프로판올아민 및 마진들이 포함되나 이에 제한되지 않는다.
- [0193] 상기 언급된 특허 및 특허 출원은 본원에 참고로 도입된다.
- [0194] 임의의 본 발명의 제형이 다른 치료제(들)와 조합하여 사용되는 경우, 다른 치료제(들)는 예를 들어 문헌 [Physician's Desk Reference], 상기 기재된 인용된 특허 및 특허 출원에 지시된 양으로 또는 달리 공지되고 당업자에 의해 사용되는 양으로 사용될 수 있다.
- [0195] 임의의 본 발명의 제형이 다른 치료제(들)와 조합하여 사용되는 경우, 조합물의 각 화합물은 동시에 또는 순차적으로 임의의 순서로 투여될 수 있고, 구성성분은 개별적으로 또는 고정 조합물로서, 공동으로 치료 유효량, 예를 들어 본원에 기재된 1일 투여량으로 투여될 수 있다. 본 발명의 한 실시양태에서, 본 발명의 고정 조합물은 본 발명의 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 제형의 건식 과립 및 다른 치료제(들)의 건식 과립을 혼합하고, 혼합물을 원하는 크기, 형상, 색상 또는 다른 특징의 캡슐에 충전함으로써 제조되거나, 정제를 형성하도록 압축될 수 있다.
- [0196] 본 발명이 그의 바람직한 실시양태를 참고로 구체적으로 나타내고 기재되나, 형태의 다양한 변화 및 상세사항이 첨부된 청구항에 의해 한정되는 본 발명의 범위에서 벗어나지 않고 본원에서 만들어질 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다. 본 발명이 상기 발명의 상세한 설명 및 실시예에 구체적으로 기재된 것 이외로 실행될 수 있다는 것이 또한 명백할 것이다. 본 발명의 수많은 변형물 및 변화물이 상기 교시내용에 비추어 가능하고, 그러므로 첨부된 청구항의 범위 내에 포함된다.
- [0197] 하기 실시예는 본 발명을 추가로 상세히 기재하기 위해 제공된다. 본 발명의 실행을 위해 현재 고려되는 가장 최선의 방법을 기술하는 이들 실시예는 본 발명을 예시하는 것으로 의도되고 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0198] [실시예]
- [0199] 하기 실시예는 본 발명을 예시한다. 모든 온도는 달리 언급하지 않는 한 섭씨도로 나타낸다.
- [0200] 실시예 1: 다과글리플로진 (화합물 I)의 제조
- [0201] 화학식 I의 화합물의 제조는 일반적으로 미국 특허 제6,414,126호에 기재되어 있고, 구체적으로 미국 특허 제

5,515,117호의 반응식 1 및 실시예 1에 기재되어 있으며, 상기 문헌들은 그 전문이 본원에 참고로 도입된다. 화학식 I의 화합물의 안정한 형태를 용매화물 (예를 들어, 수화물) 또는 착물로서 결정화할 수 있었다.

[0202] 실시예 2A:

[0203] 다파글리플로진 (S)-프로필렌 글리콜 수화물 (Ia)의 제조

[0204] 구조 Ia의 제조는 하기 도식적으로 기재되고 나타낸다.



[0205]

[0206] 미국 특허 제6,515,117호의 실시예 1, 파트 E에 기재된 바와 같이 화합물 A를 제조할 수 있었다.

[0207] 열전대 및 질소 입구가 장착된 10-L 유리 반응기를 MeOH (1.25 L), 탈이온수 (3.6 L), 이어서 50% 수성 NaOH (205.9 ml, 3.899 mol)로 충전하였다. 측정 실린더 중 NaOH의 잔류 용액을 물 (94 ml)에 의해 반응 용기로 이동시켰다. 화합물 A (503.11 g, 0.872 mol)를 첨가하고, 혼합물을 교반하고, 1.5시간에 걸쳐 약 68°C로 가열하였다. 1시간 후, 순환 조 온도를 80°C로부터 70°C로 낮추고; 내부 온도는 65°C가 되었다. 총 3시간 후, HPLC는 반응 완료, 화합물 I AP 약 99.5를 나타내었다. (HPLC: 컬럼: YMC ODS-A (C-18) S3, 4.6 x 50 mm. 용매 A: 0.2% aq. H₃PO₄. 용매 B: 90% CH₃CN/10% H₂O 개시 %B = 0, 최종 %B = 100 기울기 시간 8분; 유지 시간 3분. 통합 정지 시간 11.0분. 유속 2.5 ml/분. UV 파장 220 nm.)

[0208] 혼합물을 25°C로 냉각한 후, 이소프로필 아세테이트 (2.5 L)를 첨가하였다. 혼합물을 10분 동안 교반하고, 이어서 수성층을 분리하고 (pH = 12.5), 유기층을 물 (1 L)로 세척하였다. 이 세척 중에 2상 시스템의 pH를 진한 HCl (5.0 ml)에 의해 6.0로 조절한 후, 수성층을 분리하였다. 생성물의 오염을 방지하기 위해 NaOH에 의해 상 분리전 중화를 수행하였다. 중화 없이 제조된 (S)-프로필렌 글리콜 구조는 약간 염기성이었다 [물에서 초음파 처리된 현탁액 (약 20 mg/ml)의 pH 8.3].

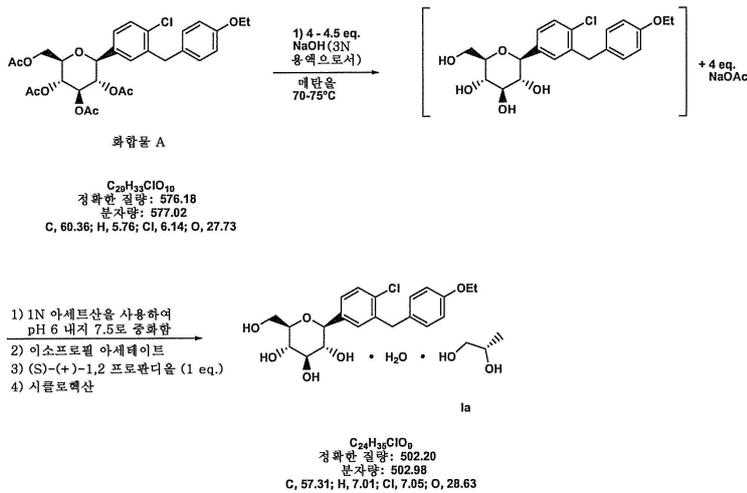
[0209] 유기층을 개별 용기에서 수집하였다. 반응기를 물 (2 L), MeOH (2 L)로 세척하고, 질소 기체로 플러싱하였다. 화합물 B의 습식 용액을 반응기에 재충전하고, (S)-프로필렌 글리콜 ((S)-PG) (67.03 g, 0.872 mole)을 도입하였다. 임의로, 이 단계에서 (S)-PG Ia의 결정핵을 첨가할 수 있었다. 화합물 I을 MTBE와 같은 용매에 용해하고, 얻어진 용액을 (S)-프로필렌 글리콜로 처리하고, 시딩 사용 없이 상기 기재된 바와 같이 가공함으로써 결정핵을 제조할 수 있었다.

[0210] 순간 결정화는 진한 슬러리를 생성하였다. 1시간 동안 교반한 후, 시클로헥산 (2.5 L)을 10분에 걸쳐 신속하게 첨가하고, 21시간 동안 계속 교반하였다. 여과지 (와트만(Whatman) #5, 뷰흐너(Buchner) 깔대기 24" 직경)를 통해 생성물을 여과하였다. 여과는 신속하였고, 약 15분 걸렸다. 필터 케이크를 MTBE/시클로헥산의 혼합물 (1:1)에 의해 세척하고 (2 x 1 L), 0.5시간 동안 흡입하에 건조시켰다. 고체를 피렉스 트레이로 이동시키고, K.F.에 의한 물 분석이 일수화물 (3.6 wt.%)에 상응할 때까지, 25 내지 30°C에서 2일 동안 오븐에서 진공하에 (25 mm Hg) 건조시켰다. (S)-PG 생성물 Ia를 스노우 화이트 고체 (mp 71 °C, HPLC AP 99.7)로서 수득하였다 (0.425 kg, 수율 97%). (HPLC 방법: 이동상 A: H₂O 중 0.05% TFA. 이동상 B: CAN 중 0.05% TFA. 컬럼: YMC 히드로스피어 4.6x150 (3 μ). 기울기: 45분에 걸쳐 30-90%B, 유지 5분; 30%B로 다시 및 10분 동안 재평형화. 파장: 220 nm. 주입 부피: 10 μl. 온도: 주변).

[0211] 이들 방법을 이용하고 (S)-프로필렌 글리콜을 (R)-프로필렌 글리콜로 대체하여 다파글리플로진의 (R) 형태를 제조할 수 있었다.

[0212] 실시예 2B: 다파글리플로진 (S)-프로필렌 글리콜 수화물 (화합물 Ia)의 제조

[0213] 구조 Ia를 별법으로 하기 도식적으로 기재되고 나타낸 바와 같이 제조할 수 있었다.



[0214]

[0215] 화합물 A 20 g을 주변 온도 및 압력에서 반응기에 충전하였다. 메탄올 30 mL 및 3N NaOH 49.75 mL를 반응기에 첨가하고, 반응 혼합물을 80°C 또는 환류온도로 가열하고, 반응 완료 < 0.5 AP를 위해 약 2 내지 3시간 동안 유지하였다. 배치(batch)를 20°C로 냉각하고, 1N 아세트산을 사용하여 pH 6.0 내지 7.5로 중화시켰다 (약 1 mL/gm 주입을 필요로 함).

[0216] 추출: 반응 혼합물로부터 이소프로필 아세테이트 100 mL로 생성물을 추출하고, 수성상을 분리하고, 전도성 < 10 mS (약 4 mL/gm 주입)될 때까지 유기상을 물로 세척하였다. 수성상을 분리하였다.

[0217] 결정화: (S)-(+)-1,2-프로판디올 96%+ 2.8 g (1.05 eq)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 배치를 화합물 I 시드 0.1 g에 의해 시딩하였다. 시클로헥산 160 mL를 첨가하고, 배치를 5°C로 냉각하였다. 배치를 단리 전에 5°C에서 1시간 이상 동안 교반하였다.

[0218] 단리 및 건조: 단리된 케이크의 각 로딩을 이소프로필 아세테이트/시클로헥산 혼합물 (50/50 부피)에 의해 세척하였다. 케이크를 30°C에서 진공 오븐에서 완전 진공 하에 건조시켰다. (케이크는 KF = 3.6% 내지 4.1%의 경우 건조임).

[0219] 수율 = 84% (교정되지 않음)

[0220] 전형적인 순도 = 99.81 AP

[0221] 전형적인 PG 함량 = GC에 의해 15.1 내지 15.8%

[0222] 화학식 I의 SGLT2 억제제 (다파글리플로진) 또는 화학식 Ia의 SGLT2 억제제 (다파글리플로진 (S)-프로필렌 글리콜 수화물)를 함유하는 캡슐을, 2-조각, 회색 불투명 크기 #0 (2.5 mg 및 10 mg) 및 크기 #00 (100 mg) 경질 젤라틴 캡슐로서 2.5 mg (실시예 3), 10 mg (실시예 4) 및 100 mg (실시예 5)의 세기로 제조하였다.

[0223] 실시예 3: 다파글리플로진/다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 캡슐, 2.5 mg의 제조

[0224] 회색 불투명 크기 #0 캡슐 셀에 충전된 10% 다파글리플로진 또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물을 함유하는 스탁 과립 25.0 mg을 제조하였다.

[0225] A. 스탁 과립 조성물

[0226] 성분 양 (% w/w)

[0227] 다파글리플로진 또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 10.0

[0228] (또는 등가량의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물)

[0229] 전젤라틴화 전분 15.0

[0230] 미세결정질 셀룰로스 68.75

- [0231] 나트륨 전분 글리콜레이트 3.0
- [0232] 이산화규소 2.0
- [0233] 스테아르산마그네슘 1.25
- [0234] 다과글리플로진의 양은 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물의 81.29%와 이론적으로 등가이며, 둘중 하나를 사용할 수 있었다. 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물의 실제 양은 순도에 의존하였다. 미세결정질 셀룰로스는 보상 부형제이며, 그의 양은 사용된 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 및 스테아르산마그네슘의 실제 양에 의존하여 달라질 수 있었다. 스테아르산마그네슘의 바람직한 양은 1.25% (w/w)이었다. 유용한 범위는 1.25 내지 1.50% (w/w)이었다.
- [0235] 하기 절차에 따라 파트 A의 스톱 과립 및 실시예 3 캡슐을 제조하였다.
- [0236] B. 실시예 3 스톱 과립 절차
- [0237] 1. 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물을 스크리닝함.
- [0238] 2. 이산화규소를 스크리닝함.
- [0239] 3. 이산화규소를 다과글리플로진 또는 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물과 적합한 블렌더에서 혼합함.
- [0240] 4. 필요하다면 전젤라틴화 전분 및 미세결정질 셀룰로스를 스크리닝함.
- [0241] 5. 단계 4로부터의 성분을 적합한 블렌더에 첨가함.
- [0242] 6. 단계 3으로부터의 혼합물을 단계 5로부터의 블렌드에 첨가하고, 혼합함.
- [0243] 7. 나트륨 전분 글리콜레이트를 스크리닝함.
- [0244] 8. 단계 7로부터의 성분을 단계 6으로부터의 블렌드에 첨가하고, 혼합함.
- [0245] 9. 단계 8로부터의 블렌드를 스크리닝하고, 혼합함.
- [0246] 10. 스테아르산마그네슘 일부를 스크리닝함.
- [0247] 11. 단계 10으로부터의 성분을 단계 9로부터의 블렌드에 첨가하고, 혼합함.
- [0248] 12. 단계 11로부터의 블렌드를 밀도높임.
- [0249] 13. 단계 12로부터의 밀도높인 블렌드를 감소시킴.
- [0250] 14. 스테아르산마그네슘의 남은 부분을 스크리닝함.
- [0251] 15. 단계 14로부터의 성분을 단계 13으로부터의 과립에 첨가하고, 혼합함.
- [0252] C. 실시예 3 생성물: 다과글리플로진/다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 캡슐, 2.5 mg
- [0253] 1. 빈 캡슐 셸을 캡슐을 위한 충분한 실시예 3 파트 A 스톱 과립 (10.0%) w/w (비용매화된 형태로서)으로 충전하여, 2.5 mg 캡슐을 제공함.
- [0254] 2. 캡슐을 탈진함.
- [0255] 실시예 4: 다과글리플로진/다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 캡슐, 10 mg의 제조
- [0256] A. 스톱 과립 조성물
- [0257] 실시예 3A에 기재된 바와 같이 스톱 과립 조성물을 제공하였다.
- [0258] B. 실시예 4 스톱 과립 절차
- [0259] 실시예 3B에 기재된 바와 같이 스톱 과립 절차를 수행하였다.
- [0260] C. 실시예 4 생성물: 다과글리플로진 캡슐, 10 mg
- [0261] 1. 빈 캡슐 셸을 캡슐을 위한 실시예 3 파트 A 스톱 과립 (10.0% w/w 비용매화된 형태로서)으로 충전하여, 10 mg 캡슐을 제공함.

- [0262] 2. 캡슐을 탈진함.
- [0263] 3. 캡슐을 중량으로 분류함.
- [0264] 실시예 5: 다파글리플로진/다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 캡슐, 100 mg의 제조
- [0265] 조성물: 희색 불투명 크기 #0 캡슐 셸에 충전된 캡슐을 위한 다파글리플로진 (실시예 5 파트 A) 스톱 과립 438.6 mg (22.8% w/w)을 제조하였다.
- [0266] A. 스톱 과립 조성물
- | [0267] 성분 | 양 (% w/w) |
|--|-----------|
| [0268] 다파글리플로진 또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 | 22.8 |
| [0269] (또는 등가량의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물) | |
| [0270] 전젤라틴화 전분 | 15.0 |
| [0271] 미세결정질 셀룰로스 | 55.95 |
| [0272] 나트륨 전분 글리콜레이트 | 3.0 |
| [0273] 이산화규소 | 2.0 |
| [0274] 스테아르산마그네슘 | 1.25 |
- [0275] 다파글리플로진의 양은 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물의 81.29%와 이론적으로 등가이며, 둘중 하나를 사용할 수 있었다. 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물의 실제 양은 순도에 의존하였다. 미세결정질 셀룰로스는 보상 부형제이며, 그의 양은 사용된 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 및 스테아르산마그네슘의 실제 양에 의존하여 달라질 수 있었다. 스테아르산마그네슘의 바람직한 양은 1.25% (w/w)이었다. 유용한 범위는 1.25 내지 1.50% (w/w)이었다.
- [0276] 하기 절차에 따라 파트 5A의 스톱 과립 및 실시예 5 캡슐을 제조하였다.
- [0277] B. 스톱 과립 절차
- [0278] 1. 이산화규소를 스크리닝함.
 - [0279] 2. 이산화규소를 다파글리플로진 또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물과 적합한 블렌더에서 혼합함.
 - [0280] 3. 단계 2로부터의 블렌드를 스크리닝하고, 다시 혼합함.
 - [0281] 4. 필요하다면 전젤라틴화 전분 및 미세결정질 셀룰로스를 스크리닝함.
 - [0282] 5. 단계 4로부터의 성분을 단계 3으로부터의 블렌더에 첨가하고, 혼합함.
 - [0283] 6. 나트륨 전분 글리콜레이트를 스크리닝함.
 - [0284] 7. 단계 6으로부터의 성분을 단계 5로부터의 블렌드에 첨가하고, 혼합함.
 - [0285] 8. 스테아르산마그네슘 일부를 스크리닝함.
 - [0286] 9. 단계 8로부터의 성분을 단계 7로부터의 블렌드에 첨가하고, 혼합함.
 - [0287] 10. 단계 9로부터의 블렌드를 밀도높임.
 - [0288] 11. 단계 10으로부터의 밀도높인 블렌드를 감소시킴.
 - [0289] 12. 스테아르산마그네슘의 남은 부분을 스크리닝함.
 - [0290] 13. 단계 12로부터의 성분을 단계 11로부터의 과립에 첨가하고, 혼합함.
- [0291] C. 실시예 5 생성물: 다파글리플로진/다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 캡슐, 100 mg
- [0292] 1. 빈 캡슐 셸을 캡슐을 위한 실시예 5 스톱 과립 (비용매화된 형태로서 22.8% w/w)으로 충전함.
 - [0293] 2. 캡슐을 탈진함.

- [0294] 3. 캡슐을 중량으로 분류함.
- [0295] 실시예 3 (2.5 mg), 실시예 4 (10 mg) 및 실시예 5 (100 mg)의 형성된 캡슐을 대사성 장애, 예를 들어 비만의 치료에 사용하였다.
- [0296] 실시예 6 - 대사성 장애의 치료
- [0297] 다파글리플로진 또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물을 폴리에틸렌 글리콜 400, NF 및 물 (USP 또는 정제수) 30:70% v/v의 혼합물에 용해함으로써 경구 용액 (0.5 mg/mL)을 제조하였다. 경구 용액은 투명하고 무색이었다.
- [0298] 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물의 글루코스노 효과는 공지된 SGLT2 억제제 (GSK 869,682)에 대해 노중 칼로리의 상당한 손실을 가져왔다. SGLT2 억제제의 2개의 단일 상승 용량 연구의 간접적 비교의 결과가 기재되어 있다. GSK 869,682 50, 100, 200 또는 500 mg을 섭취한 건강한 대상체에서 글루코스 배출/일의 양은 각각 대략 5 g, 6 g, 12 g 및 16 g이었다. 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 5, 20, 50 또는 100 mg을 섭취한 건강한 대상체에서 글루코스 배출/일의 양은 각각 대략 30 g, 55 g, 60 g 및 70 g이었다. 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 연구의 결과는 II형 당뇨병이 있는 대상체에서 14-일 다중 상승 용량 2a상 연구에서 추가로 확인하였다. II형 당뇨병이 있는 환자를 플라시보, 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 5 mg, 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 25 mg, 또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 100 mg으로 치료하였다. 24-시간 글루코스 배출로부터의 결과는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 5 mg, 25 mg 및 100 mg을 섭취한 대상체가 플라시보를 섭취한 대상체와 비교하여 상당히 더 많은 노 글루코스를 배출하였음을 나타내었다.
- [0299] 래트에서의 식이-유도 비만
- [0300] 2종류의 식이에 자유롭게 접근가능하게 하여 수컷 스프라그-돌리(Sprague-Dawley) 래트 (평균 기준선 체중 = 220 g)에서 비만을 유도하였다: 정상 식이 (하를란 테클라드(Harlan Teklad) 래트 먹이; 3.5 kcal/gm, 5% 식물성 지방) 및 고수크로스/고지방 식이 (리써치 다이어츠(Research Diets) D12327; 4.6 kcal/gm, 40% 수크로스 및 40% 식물성 지방). 이들 조건하에 래트는 전형적으로 대략 30 g/일의 고수크로스/고지방 먹이 및 2 g/일의 통상적인 하를란 테클라드 래트 먹이를 소비하였다. 두종류의 식이에 접근가능한 220-g 래트는 10주후 대략 750 g이 되었다.
- [0301] 급성 글루코스노증 연구
- [0302] 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 (1, 5 또는 10 mg/kg) 또는 플라시보 (비히클)를 식이-유도 비만 (DIO) 래트에게 경구로 투여하고, 24-시간후 기준선 노 샘플을 수집하였다. 투여후 24시간에 걸쳐 총 노 글루코스 손실을 결정하기 위해 노 부피 및 글루코스 농도를 사용하였다.
- [0303] 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 투여 24시간 후 총 노 글루코스를 결정하였다. 총 글루코스 손실을 노 부피 x 글루코스 농도로서 계산하였다. 결과는 투여후 24시간에 걸친 손실된 글루코스의 총량이 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물의 용량 증가와 함께 용량-의존성 방식으로 상당히 증가하였음을 나타내었다.
- [0304] 만성 중량 손실 연구
- [0305] 체중, 소비된 총 킬로칼로리 및 체내 조성 (에코 MRI를 통해)을 기준으로 DIO 래트를 치료군으로 분류하였다. 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 (0.5, 1 또는 5 mpk) 또는 플라시보를 DIO 래트에게 경구로 28일 동안 투여하였다. 약물-처리 동물에서 보상적 과식의 중요성을 평가하기 위해, 5 mg/kg의 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물을 투여받은 래트의 하위군을 플라시보 군의 음식 섭취로 제한하였다. 체중 및 두 종류의 식이의 중량을 1일마다 결정하였다. 호흡률 데이터를 연구 2일째 및 15일째에 얻고, 에코 MRI를 22일째에 얻고, 공복 임상 화학 시험을 위해 혈액을 27일째에 수집하였다.
- [0306] 만성으로 투여된 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 (25일에 걸쳐 1일마다 투여됨)은 식이-유도 비만 래트에서 유의한 중량 손실 (비히클에 대해 $p < .05$)을 생성하였다. 화합물-유도 과식을 방지하면 (다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 mg/kg 쌍을 비히클 군에게 공급함), 중량 손실은 더 컸다. 1일마다 중량 - 0일째 중량 x 100으로서 퍼센트 중량 변화를 계산하였다.
- [0307] II형 당뇨병이 있는 환자에서의 체중 손실
- [0308] 기준선에서 부적절한 혈당 제어 및 낮은 평균 글루코스노증이 있는 치료 미투여 II형 당뇨병 환자 (n=389)에게 12주에 걸쳐 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 (2.5, 5, 10, 20 또는 50 mg), 메트포민 XR® (1500 mg으

로 적정된 750 mg) 또는 플라시보에 의한 1일 1회 경구 치료를 제공하였다.

[0309] 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물에 의한 치료는 뇨중 글루코스 배출의 일정하고 지속적인 증가, 5.8 g/일 내지 10.9 g/일 사이의 기준선 평균으로부터 12주째에 51.8 g/일 내지 85.0 g/일 사이의 평균 글루코스뇨증 값의 증가를 가져왔다. 플라시보 및 메트포민에 의한 평균 글루코스뇨증은 12주째에 각각 낮은 5.7 g/일 및 5.6 g/일을 유지하였다. 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 군 각각에서 더 많은 비율의 환자가 플라시보를 섭취한 환자보다 5% 체중 감소를 달성하였다. 12주에 걸친 체중에 대한 평균 퍼센트 감소 및 체질량지수 (BMI)의 절대적 변화는 하기 표 III에 나타낸다.

[0310] [표 III]

	다파글리플로진-PGS 용량					플라시보 n=54	메트포민 n=56
	2.5 mgs n=59	5 mgs n=58	10 mgs n=47	20 mgs n=59	50 mgs n=56		
기준선 체중 (kg)	90	89	86	88	91	89	88
체중의 평균 감소 (%)	-2.7	-2.5	-2.7	-3.4	-3.4	-1.2	-1.7
기준선 BMI (kg/m ²)	31	31	30	31	32	32	32
BMI의 평균 감소	-0.9	-0.8	-0.8	-1.0	-1.1	-0.3	-0.5

[0311]

[0312] 실시예 7 - 다파글리플로진/다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 정제, 2.5 mg의 제조

[0313] SGLT2 억제제 다파글리플로진 또는 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물을 함유하는 정제를 하기 기재된 바와 같이 2.5 mg (실시예 7), 10 mg (실시예 8) 및 50 mg (실시예 9)의 세기로 제조하였다.

[0314] 생성물: 다파글리플로진/다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 정제, 2.5 mg

[0315] A. 정제 조성물

[0316] 성분	양
[0317] 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물	3.08 mg
[0318] (또는 등가량의 다파글리플로진)	
[0319] 미세결정질 셀룰로스	67.11 mg
[0320] 무수 락토스	25.00 mg
[0321] 크로스포비돈	8.75 mg
[0322] 크로스카르멜로스 나트륨	3.75 mg
[0323] 탈크	12.50 mg
[0324] 이산화규소	2.88 mg
[0325] 스테아르산마그네슘	1.94 mg

[0326] 다파글리플로진의 양은 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물의 81.29%와 이론적으로 동가이며, 둘중 하나를 사용할 수 있었다. 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물의 실제 양은 순도에 의존하였다. 미세결정질 셀룰로스는 보상 부형제이며, 그의 양은 사용된 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 및 스테아르산마그네슘의 실제 양에 의존하여 달라질 수 있었다. 스테아르산마그네슘의 표적 양은 1.94 mg이었다. 허용되는 범위는 약 1.55 내지 약 2.33 mg이었다.

[0327] 하기 절차에 따라 파트 7A의 스톱 과립 및 실시예 7 정제를 제조하였다.

- [0328] B. 스탁 과립 절차
- [0329] 1. 적합한 스크린을 사용하여 개별적으로 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 또는 다파글리플로진 및 스테아르산마그네슘을 탈응집함.
- [0330] 2. 미세결정질 셀룰로스 일부와 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 또는 다파글리플로진을 적합한 혼합기에서 혼합하고; 밀을 통해 통과하고; 이를 적합한 블렌더로 이동시킴.
- [0331] 3. 건조 단계 2를 위해 사용되는 혼합기를 미세결정질 셀룰로스 일부에 의해 "건조 행균".
- [0332] 4. 단계 3으로부터의 블렌드를 단계 2로부터의 블렌드에 첨가함.
- [0333] 5. 단계 4로부터의 혼합물을 남은 미세결정질 셀룰로스, 크로스포비돈 일부, 크로스카르멜로스 나트륨 일부, 이산화규소 일부 및 무수 락토스와 혼합함.
- [0334] 6. 탈크 및 입상체 스테아르산마그네슘을 단계 5로부터의 혼합물에 첨가하고, 혼합함.
- [0335] 7. 단계 6으로부터의 분말 블렌드를 압축함.
- [0336] 8. 단계 7로부터의 압축물을 감소시켜 과립을 형성함.
- [0337] 9. 단계 8로부터의 과립을 남은 양의 크로스포비돈, 크로스카르멜로스 나트륨 및 이산화규소와 혼합함.
- [0338] 10. 단계 9로부터의 과립을 남은 양의 스테아르산마그네슘과 혼합함.
- [0339] C. 실시예 7 생성물: 다파글리플로진/다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 정제, 2.5 mg
- [0340] 1. 타정 장비를 셋업함.
- [0341] 2. 실시예 7 스탁 과립을 정제로 압축함.
- [0342] 실시예 8 - 다파글리플로진/다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 정제, 10 mg의 제조
- [0343] 생성물: 다파글리플로진/다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 정제, 10 mg
- [0344] A. 정제 조성물
- | [0345] 성분 | 양 |
|-----------------------------|----------|
| [0346] 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 | 12.30 mg |
| [0347] (또는 등가량의 다파글리플로진) | |
| [0348] 미세결정질 셀룰로스 | 57.89 mg |
| [0349] 무수 락토스 | 25.00 mg |
| [0350] 크로스포비돈 | 8.75 mg |
| [0351] 크로스카르멜로스 나트륨 | 3.75 mg |
| [0352] 탈크 | 12.50 mg |
| [0353] 이산화규소 | 2.88 mg |
| [0354] 스테아르산마그네슘 | 1.94 mg |
- [0355] 다파글리플로진의 양은 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물의 81.29%와 이론적으로 등가이며, 둘중 하나를 사용할 수 있었다. 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물의 실제 양은 순도에 의존하였다. 미세결정질 셀룰로스는 보상 부형제이며, 그의 양은 사용된 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 및 스테아르산마그네슘의 실제 양에 의존하여 달라질 수 있었다. 스테아르산마그네슘의 표적 양은 1.94 mg이었다. 허용되는 범위는 약 1.55 내지 약 2.33 mg이었다.
- [0356] 하기 절차에 따라 파트 8A의 스탁 과립 및 실시예 8 정제를 제조하였다.
- [0357] B. 스탁 과립 절차
- [0358] 1. 적합한 스크린을 사용하여 개별적으로 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 또는 다파글리플로진 및 스테

아르산마그네슘을 탈응집함.

- [0359] 2. 미세결정질 셀룰로스, 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 또는 다과글리플로진, 크로스포비돈 일부, 크로스카르멜로스 나트륨 일부, 이산화규소 일부 및 무수 락토스를 적합한 블렌더에서 혼합함.
- [0360] 3. 탈크 및 입상체 스테아르산마그네슘을 단계 2로부터의 혼합물에 첨가하고, 적합한 블렌더에서 혼합함.
- [0361] 4. 단계 3으로부터의 분말 블렌드를 압축함.
- [0362] 5. 단계 4로부터의 압축물을 감소시켜 과립을 형성함.
- [0363] 6. 단계 5로부터의 과립을 남은 양의 크로스포비돈, 크로스카르멜로스 나트륨 및 이산화규소와 혼합함.
- [0364] 7. 단계 6으로부터의 과립을 남은 양의 스테아르산마그네슘과 혼합함.

[0365] C. 실시예 8 생성물: 다과글리플로진/다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 정제, 10 mg

- [0366] 1. 타정 장비를 셋업함.
- [0367] 2. 실시예 8 스톱 과립을 정제로 압축함.

[0368] 실시예 9 - 다과글리플로진/다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 정제, 50 mg의 제조

[0369] 생성물: 다과글리플로진/다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 정제, 50 mg

[0370] A. 정제 조성물

[0371] 성분	양
[0372] 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물	61.66 mg
[0373] (또는 등가량의 다과글리플로진)	
[0374] 미세결정질 셀룰로스	114.09 mg
[0375] 무수 락토스	62.60 mg
[0376] 크로스포비돈	21.91 mg
[0377] 크로스카르멜로스 나트륨	9.39 mg
[0378] 탈크	31.30 mg
[0379] 이산화규소	7.20 mg
[0380] 스테아르산마그네슘	4.85 mg

[0381] 다과글리플로진의 양은 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물의 81.29%와 이론적으로 등가이며, 둘중 하나를 사용할 수 있었다. 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물의 실제 양은 순도에 의존하였다. 미세결정질 셀룰로스는 보상 부형제이며, 그의 양은 사용된 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 및 스테아르산마그네슘의 실제 양에 의존하여 달라질 수 있었다. 스테아르산마그네슘의 표적 양은 4.85 mg이었다. 허용되는 범위는 약 3.76 내지 약 5.95 mg이었다.

[0382] 하기 절차에 따라 파트 9A의 스톱 과립 및 실시예 9 정제를 제조하였다.

[0383] B. 스톱 과립 절차

- [0384] 1. 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 또는 다과글리플로진, 미세결정질 셀룰로스, 무수 락토스, 크로스포비돈, 크로스카르멜로스 나트륨, 탈크 및 이산화규소를 적합한 블렌더에서 혼합함.
- [0385] 2. 단계 1로부터의 혼합물을 적합한 밀을 통해 통과시킴.
- [0386] 3. 단계 1로부터의 수율을 결정하고, 필요한 스테아르산마그네슘의 양을 계산함.
- [0387] 4. 단계 2로부터의 혼합물을 적합한 블렌더에서 혼합함.
- [0388] 5. 단계 4로부터의 혼합물을 스테아르산마그네슘과 혼합함.

- [0389] 6. 단계 5로부터의 분말 블렌드를 건조 과립화함.
- [0390] 7. 단계 6으로부터의 과립을 크기선별함.
- [0391] 8. 단계 7을 기준으로 수율을 결정함.
- [0392] 9. 단계 8로부터의 과립을 남은 양의 크로스포비돈, 크로스카르멜로스 나트륨 및 이산화규소와 혼합함.
- [0393] 10. 단계 9로부터의 과립을 남은 양의 스테아르산마그네슘과 혼합함.
- [0394] C. 실시예 9 생성물: 다과글리플로진/다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 정제, 50 mg
- [0395] 1. 타정 장비를 셋업함.
- [0396] 2. 실시예 9 스톱 과립을 정제로 압축함.
- [0397] 실시예 10 - 다과글리플로진/다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 정제 (10 mg, 25 mg 및 40 mg)의 제조
- [0398] 생성물: 다과글리플로진/다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 정제 (10 mg, 25 mg 및 40 mg)
- [0399] A. 과립화 조성물 (% w/w)

성분	제형 % w/w
다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 (또는 등가량의 다과글리플로진)	9.84
미세결정질 셀룰로스	63.91
무수 락토스	20
크로스포비돈	4
이산화규소	1.5
스테아르산마그네슘	0.75

- [0400]
- [0401] B. 스톱 과립 절차:
- [0402] 1. 다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 또는 다과글리플로진을 미세결정질 셀룰로스와 혼합함.
- [0403] 2. 단계 1로부터의 혼합물을 적합한 밀을 통해 통과시킴.
- [0404] 3. 단계 2로부터의 블렌드를 미세결정질 셀룰로스, 무수 락토스, 크로스포비돈 및 이산화규소와 혼합함.
- [0405] 4. 단계 3으로부터의 블렌드를 스테아르산마그네슘과 혼합함.
- [0406] 5. 단계 4로부터의 분말 블렌드를 건조 과립화함.
- [0407] 6. 적절한 체(들)를 사용하여 단계 5로부터의 과립을 크기선별함.
- [0408] 7. 단계 6을 기준으로 수율을 결정함.
- [0409] 8. 단계 7로부터의 과립을 남은 양의 크로스포비돈 및 이산화규소와 혼합함.
- [0410] 9. 단계 8로부터의 과립을 남은 양의 스테아르산마그네슘과 혼합함.
- [0411] 상기 기재된 타정 절차를 사용하여 상이한 중량의 이 과립을 사용하여 다양한 세기 (8 - 50 mg)의 정제 또는 캡슐을 제조할 수 있었다.
- [0412] 타정/캡슐 충전 공정: 본원에 제공된 다른 제형과 동일
- [0413] 필름 코팅: 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 이산화티타늄, 폴리에틸렌 글리콜 및 착색제. 별법의 필름 코팅: 폴리비닐 알콜 (PVA), 이산화티타늄, 폴리에틸렌 글리콜, 탈크 및 착색제.
- [0414] 실시예 11 - 다과글리플로진/다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 정제 (1, 2.5, 5, 10 mg)의 제조
- [0415] 생성물: 다과글리플로진/다과글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 정제 1, 2.5, 5, 10 mg

[0416] A. 과립화 조성물

성분	1 mg 정제	2.5 mg 정제	5 mg 정제	10 mg 정제
다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 (또는 등가량의 다파글리플로진)	1.23 mg	3.075 mg	6.15 mg	12.30 mg
미세결정질 셀룰로스	50-90 mg	60-115 mg	60-115 mg	120-230 mg
락토스	10-30 mg	12.5-38 mg	12.5-38 mg	25-75 mg
크로스포비돈	2-10 mg	2.5-13 mg	2.5-13 mg	5-25 mg
이산화규소	0.5-4 mg	0.6-5 mg	0.6-5 mg	1-10 mg
스테아르산마그네슘	0.5-2.0 mg	0.6-2.5 mg	0.6-2.5 mg	1-5 mg
향산화제 및/또는 킬레이트제	0-0.5 mg	0-0.6 mg	0-0.6 mg	0-1.25 mg

[0417]

[0418] B. 스텝 과립 절차

- [0419] 1. 다파글리플로진 프로필렌 글리콜 수화물 또는 다파글리플로진을 미세결정질 셀룰로스와 혼합함.
- [0420] 2. 단계 1로부터의 혼합물을 적합한 밀을 통해 통과시킴.
- [0421] 3. 단계 2로부터의 블렌드를 미세결정질 셀룰로스, 무수 락토스, 크로스포비돈 및 이산화규소와 혼합함.
- [0422] 4. 단계 3으로부터의 블렌드를 스테아르산마그네슘과 혼합함.
- [0423] 5. 단계 4로부터의 분말 블렌드를 건조 과립화함.
- [0424] 6. 적절한 체(들)를 사용하여 단계 5로부터의 과립을 크기선별함.
- [0425] 7. 단계 6을 기준으로 수율을 결정함.
- [0426] 8. 단계 7로부터의 과립을 남은 양의 크로스포비돈 및 이산화규소와 혼합함.
- [0427] 9. 단계 8로부터의 과립을 남은 양의 스테아르산마그네슘과 혼합함.
- [0428] 상이한 중량의 이 과립을 사용하여 다양한 세기 (1 - 20 mg)의 정제 또는 캡슐을 제조할 수 있었다.
- [0429] 타정/캡슐 충전 공정: 본원에 제공된 다른 제형과 동일
- [0430] 필름 코팅: 폴리비닐 알콜 (PVA), 이산화티타늄, 폴리에틸렌 글리콜, 탈크 및 착색제.