



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0136718
(43) 공개일자 2013년12월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/22 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/155 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-0060340
(22) 출원일자 2012년06월05일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
한미약품 주식회사
경기도 화성시 팔탄면 무하로 214
(72) 발명자
김용일
경기도 수원시 팔달구 화산로 57 진흥아파트 147동 2201호
최준영
경기도 수원시 장안구 화산로 85 천천푸르지오아파트 115동 2404호
(74) 대리인
제일특허법인

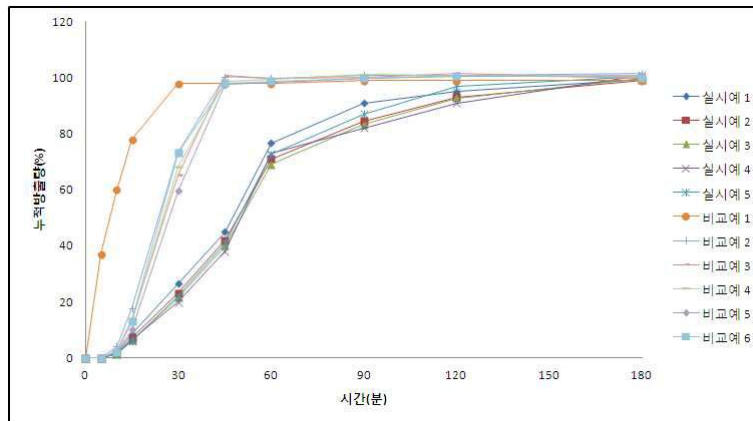
전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 메트포르민 서방성 장용제제 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 (a) 활성성분으로서 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 핵심부; (b) 상기 핵심부 위에 코팅되며, 서방화 기재 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 서방화 코팅층; 및 (c) 상기 서방화 코팅층 위에 코팅되며, 장용성 기재 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 장용 코팅층을 포함하는 메트포르민 서방성 장용제제; 및 이의 제조방법에 관한 것으로, 본 발명에 따른 제제는 약물을 지연 방출하고, 소장에서 약물을 서방화하여 일반정에서 나타나는 부작용을 최소화함과 동시에 종래의 서방성 정제에 비해 작은 크기로 복용 편의성을 높여 복용 순응도를 향상시킬 수 있다.

대표도 - 도1



(72) 발명자

정하영

서울특별시 은평구 진관1로 21-9 은평뉴타운박석고
개아파트 107동 404호

조정현

경기도 수원시 장안구 하물로25번길 55

박재현

경기도 수원시 영통구 영통로 460 청명마을 동신아
파트 311동 404호

우중수

경기도 수원시 장안구 화산로 85 천천푸르지오아파
트 120동 2303호

특허청구의 범위

청구항 1

- (a) 활성성분으로서 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 핵심부;
- (b) 상기 핵심부 위에 코팅되며, 서방화 기재 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 서방화 코팅층; 및
- (c) 상기 서방화 코팅층 위에 코팅되며, 장용성 기재 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 장용 코팅층을 포함하는, 메트포르민 서방성 장용제제.

청구항 2

제 1 항에 있어서,
 상기 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 제제 총 중량을 기준으로 50 내지 95중량%로 함유되는 것을 특징으로 하는, 메트포르민 서방성 장용제제.

청구항 3

제 1 항에 있어서,
 상기 핵심부에서 약학적으로 허용가능한 부형제가 결합제, 희석제, 활택제 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 메트포르민 서방성 장용제제.

청구항 4

제 3 항에 있어서,
 상기 결합제가 히드록시프로필셀룰로오스, 포비돈, 히프로멜로스, 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 메트포르민 서방성 장용제제.

청구항 5

제 3 항에 있어서,
 상기 희석제가 유당, 만니톨, 미결정 셀룰로오스, 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 메트포르민 서방성 장용제제.

청구항 6

제 3 항에 있어서,
 상기 활택제가 탈크, 스테아린산 마그네슘 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 메트포르민 서방성 장용제제.

청구항 7

제 1 항에 있어서,
 상기 서방화 기재가 에틸셀룰로오스(ethyl cellulose, EC), 셀룰로오스 아세테이트(cellulose acetate, CA), 폴리비닐아세테이트(polyvinylacetate) 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 메트포르민 서방성 장용제제.

청구항 8

제 1 항에 있어서,
 상기 서방화 기재가 제제 총 중량을 기준으로 5 내지 40중량%로 함유되는 것을 특징으로 하는, 메트포르민 서방성 장용제제.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 장용성 기제가 메타크릴산 공중합체, 히프로멜로스 프탈레이트(HPMCP), 히프로멜로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(CAP) 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 메트포르민 서방성 장용제제.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

상기 장용성 기제가 제제 총 중량을 기준으로 5 내지 30중량%로 함유되는 것을 특징으로 하는, 메트포르민 서방성 장용제제.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

상기 서방화층 및 장용 코팅층에서 약학적으로 허용가능한 부형제가 가소제인 것을 특징으로 하는, 메트포르민 서방성 장용제제.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

상기 가소제가 트리에틸시트레이트, 디에틸프탈레이트, 디부틸프탈레이트, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는, 메트포르민 서방성 장용제제.

청구항 13

제 1 항에 있어서,

상기 서방화 코팅층 및 장용 코팅층에서 코팅 용매가 에탄올, 아세톤, 에탄올 수용액, 아세톤 수용액 또는 에탄올과 아세톤의 혼합용매인 것을 특징으로 하는, 메트포르민 서방성 장용제제.

청구항 14

- 1) 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 메트포르민 펠렛 또는 정제를 제조하는 단계;
- 2) 상기 메트포르민 펠렛 또는 정제의 표면에 서방화 기제 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 코팅물질을 코팅하여 서방화 코팅층을 형성하는 단계; 및
- 3) 상기 서방화 코팅층의 표면에 장용성 기제 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 장용 코팅물질을 코팅하여 장용 코팅층을 형성하는 단계를 포함하는,

제 1 항에 따른 메트포르민 서방성 장용제제의 제조방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 (a) 활성성분으로서 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 핵심부; (b) 상기 핵심부 위에 코팅되며, 서방화 기제 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 서방화 코팅층; 및 (c) 상기 서방화 코팅층 위에 코팅되며, 장용성 기제 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 장용 코팅층을 포함하는 메트포르민 서방성 장용제제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

- [0002] 메트포르민(Metformin)은 비구아나이드(Biguanide) 계열의 약물로 인슐린 비의존성 진성 당뇨병(non-insulin dependent diabetes mellitus, NIDDM)의 치료제로 사용되며, 당뇨병의 1차 선택 약으로도 많은 당뇨 환자가 복용 중인 약물이다. 메트포르민은 비교적 안정한 약물임에도 불구하고 설사, 오심, 구토 등의 위장관 관련 부작용을 나타내어 일부 환자의 경우 이같은 부작용으로 복용을 중단하게 되기도 한다.
- [0003] 메트포르민의 혈당조절 기전은 인슐린 분비와는 무관하게 작용하며, 예컨대 간에서 포도당 수송체를 활성화시킨다고 알려져 있다. 메트포르민은 당뇨병 환자의 체중 감소를 유도하고, 혈중 중성 지방과 저밀도 지단백의 감소 및 고밀도 지단백의 증가 효과를 나타낸다.
- [0004] 현재, 메트포르민은 이의 염산염으로서 정제 형태로 시판되고 있다. 시판중인 메트포르민 일반정은 250mg, 500mg, 850mg 및 1000mg의 염산 메트포르민을 함유하며, 그 투여는 효능 및 내성의 양 측면을 고려하여 하루에 2550mg의 최대 요구용량을 초과하지 않는 범위 내에서 이루어지고 있다. 또한, 시판되고 있는 메트포르민의 서방성 정제는 500mg 및 1000mg의 염산 메트포르민을 함유하며, 일반적인 초기 용량은 1일 1회 500mg의 서방형 정제를 저녁 식사와 같이 복용하게 되어 있고 1일 1회 최대 2000mg까지 저녁식사와 같이 복용할 수 있다.
- [0005] 또한, 메트포르민은 위장관에서 일부만이 천천히 흡수되면 주로 장관 상부에서 흡수가 이루어지는 것으로 알려져 있으며 혈중 반감기는 2~6시간으로 알려져 있다. 약물의 용해도는 매우 높으나 공복 시 생체이용률은 50~60%로 낮은 편이다.
- [0006] 메트포르민의 사용과 관련된 부작용은 복용 환자의 20 내지 30%에서 나타나는 식욕감퇴, 복부팽만감, 구역, 설사 등이며, 설사나 심한 복부 팽만감 등이 지속될 경우 복용을 중단하는 것이 좋다. 이러한 부작용은 최소 및/또는 지속 용량을 감소 시키거나 투약 횟수를 줄일 수 있는 서방성 제제를 이용하는 방법에 의해 부분적으로 피할 수 있다. 그러나 일반적으로 서방성 정제는 일반 정제에 비해 부형제 분량이 높아 정제 크기가 커지는 단점이 발생하여, 노인 환자와 소아 환자의 연하 곤란을 일으킬 여지가 있으며 이는 낮은 복약 순응도를 유도할 수 있다.
- [0007] 이에 본 발명자들은, 약물을 지연 방출하고, 소장에서 약물을 서방화하여 일반정에서 나타나는 부작용을 최소화함과 동시에 종래의 서방성 정제에 비해 작은 크기로 복용 편의성을 높여 복약 순응도를 향상시킬 수 있는 메트포르민 서방성 장용제제를 발견함으로써 본 발명을 완성하였다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0008] 따라서, 본 발명의 목적은 활성성분의 위장에 대한 직접적인 자극 작용을 막을 수 있어 일반적인 제제에 비해 낮은 부작용 빈도를 갖는 메트포르민 서방성 장용제제를 제공하는 것이다.
- [0009] 본 발명의 다른 목적은 상기 메트포르민 서방성 장용제제의 제조방법을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0010] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명은
- [0011] (a) 활성성분으로서 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 핵심부;
- [0012] (b) 상기 핵심부 위에 코팅되며, 서방화 기재 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 서방화 코팅층; 및
- [0013] (c) 상기 서방화 코팅층 위에 코팅되며, 장용성 기재 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 장용 코팅층을 포함하는, 메트포르민 서방성 장용제제를 제공한다.
- [0014] 상기 목적을 달성하기 위하여 본 발명은
- [0015] 1) 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 메트포르민

펠렛 또는 정제를 제조하는 단계;

- [0016] 2) 상기 메트포르민 펠렛 또는 정제의 표면에 서방화 기재 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 코팅물질을 코팅하여 서방화 코팅층을 형성하는 단계; 및
- [0017] 3) 상기 서방화 코팅층의 표면에 장용성 기재 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 장용 코팅물질을 코팅하여 장용 코팅층을 형성하는 단계를 포함하는, 메트포르민 서방성 장용제제의 제조방법을 제공한다.

발명의 효과

- [0018] 본 발명에 따른 메트포르민 서방성 장용제제는 약물을 지연 방출하고, 소장에서 약물을 서방화하여 일반정에서 나타나는 부작용을 최소화함과 동시에 종래의 서방성 정제에 비해 작은 크기로 복용 편의성을 높여 복용 순응도를 향상시킬 수 있다. 또한, 종래의 일반정 및 서방정과는 달리 위장관 자극이 없어 식전 투약이 가능하여 더 편리한 시간대에 약물 복용이 가능한 장점이 있다.

도면의 간단한 설명

- [0019] 도 1은 본 발명의 실시예 1 내지 5 및 비교예 1 내지 6에서 제조된 정제의 용출시험 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 2는 본 발명의 실시예 1, 및 비교예 1 및 7 내지 9에서 제조된 정제의 용출시험 결과를 나타낸 그래프이다.
- 도 3은 동물 시험의 위자극 시험에서의 랫 위장 사진을 나타낸 것이다.
- 도 4는 동물 시험의 위자극 시험 결과를 위 내부 손상 길이의 총합(Ulcer index)으로 나타낸 그래프이다.
- 도 5는 본 발명의 실시예 1, 비교예 1 및 9의 정제의 크기를 비교한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0020] 본 발명은 (a) 활성성분으로서 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 핵심부; (b) 상기 핵심부 위에 코팅되며, 서방화 기재 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 서방화 코팅층; 및 (c) 상기 서방화 코팅층 위에 코팅되며, 장용성 기재 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 장용 코팅층을 포함하는, 메트포르민 서방성 장용제제를 제공한다.
- [0021] 상기 메트포르민 서방성 장용제제의 각 구성성분들을 설명하면 하기와 같다.
- [0022] (a) 핵심부
- [0023] 본 발명의 제제는 활성성분으로서 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 핵심부를 포함한다. 본 발명에서 핵심부는 펠렛 또는 정제의 형태일 수 있으며, 정제의 형태가 바람직하다.
- [0024] 상기 활성성분은 당뇨병 치료제인 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 예를 들면, 메트포르민 염산염, 메트포르민 석시네이트 또는 메트포르민 푸마레이트 등과 같은 약학적으로 허용가능한 염이 사용될 수 있다. 상기 활성성분은 제제 총 중량을 기준으로 50 내지 95중량%, 바람직하게는 60 내지 85중량%로 함유되는 것이 바람직하다.
- [0025] 상기 핵심부에 포함되는 약학적으로 허용가능한 부형제는 결합제, 희석제, 활택제 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0026] 상기 결합제는 히드록시프로필셀룰로오스, 포비돈, 히프로멜로스(hypromellose), 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며, 그 외에도 경구용 고형제제의 제형화에 있어 약학적 분야에서 일반적으로 사용되는 것은 모두 사용될 수 있다. 결합제는 제제 총 중량을 기준으로 1 내지 50중량%, 바람직하게는 3 내지 7중량%로 함유될 수 있다.
- [0027] 상기 희석제는 유당, 만니톨, 미결정 셀룰로오스, 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며, 그

외에도 경구용 고형제제의 제형화에 있어 약학적 분야에서 일반적으로 사용되는 것은 모두 사용될 수 있다. 희석제는 제제 총 중량을 기준으로 1 내지 50중량%, 바람직하게는 2 내지 20중량%로 함유될 수 있다.

[0028] 상기 활택제는 탈크, 스테아린산 마그네슘 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며, 그 외에도 경구용 고형제제의 제형화에 있어 약학적 분야에서 일반적으로 사용되는 것은 모두 사용될 수 있다. 활택제는 제제 총 중량을 기준으로 0.1 내지 5중량%, 바람직하게는 0.2 내지 2중량%로 함유될 수 있다.

[0029] (b) 서방화 코팅층

[0030] 본 발명의 제제에서 서방화 코팅층은 장용 코팅 전에 상기 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 핵심부와 장용 코팅층 사이, 즉 상기 핵심부 위에 코팅되며, 서방화 기재 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다. 본 발명에서 서방화 코팅층은 약물을 천천히 방출하게 함으로써, 약물이 속방출되어 체내 혈중 농도가 급격하게 높아지면서 발생할 수 있는 부작용을 감소시키는 역할을 한다.

[0031] 상기 서방화 기재는 에틸셀룰로오스(ethyl cellulose, EC), 셀룰로오스 아세테이트(cellulose acetate, CA), 폴리비닐아세테이트(polyvinyl acetate) 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택될 수 있으며, 바람직하게는 수 불용성 서방화 기재로서 에틸셀룰로오스를 사용할 수 있다. 상기 서방화 기재는 제제 총 중량을 기준으로 5 내지 40중량%, 바람직하게는 10 내지 30중량%로 함유될 수 있다.

[0032] 상기 서방화 코팅층에는 약학적으로 허용가능한 부형제로 가소제 성분을 사용할 수 있다. 상기 가소제는 트리에틸시트레이트, 디에틸프탈레이트, 디부틸프탈레이트, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택될 수 있으며, 제제 총 중량을 기준으로 0.1 내지 3중량%, 바람직하게는 0.2 내지 2중량%로 함유될 수 있다.

[0033] 상기 서방화 코팅층에서 코팅 용매는 에탄올, 아세톤, 에탄올 수용액, 아세톤 수용액 또는 에탄올과 아세톤의 혼합용매를 사용할 수 있다.

[0034] 본 발명의 일 실시양태에 따르면, 서방화 코팅층을 상기에서 제조된 핵심부를 타정하여 제조된 메트포르민 정제의 표면에 서방화 기재 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 서방화 코팅물질을 코팅함으로써 형성될 수 있다. 구체적으로, 서방화 기재 및 가소제를 에탄올, 아세톤, 에탄올 수용액, 아세톤 수용액 또는 에탄올과 아세톤의 혼합용매 중에 용해시켜 제조한 서방화 코팅용액을 메트포르민 정제의 표면에 분무코팅함으로써 서방화 코팅층을 형성할 수 있다.

[0035] (c) 장용 코팅층

[0036] 본 발명의 제제에서 장용 코팅층은 상기 서방화 코팅층 위에 코팅되며, 장용성 기재 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다. 본 발명에서 장용 코팅층은 위에서 녹지 않고 소장에서 용해되는 장용성 기제를 이용하여 장용 코팅함으로써 위에 대한 제제의 직접 자극 또한 차단하여 일반 정제 복용 시 나타날 수 있는 부작용을 최소화할 수 있다.

[0037] 상기 장용성 기제는 메타크릴산 공중합체, 히프로멜로스 프탈레이트(HPMCP), 히프로멜로스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(CAP) 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택될 수 있으며, 제제 총 중량을 기준으로 5 내지 30중량%, 바람직하게는 10 내지 20중량%로 함유될 수 있다.

[0038] 상기 장용 코팅층에서는 약학적으로 허용가능한 부형제로 가소제를 사용할 수 있다. 상기 가소제는 트리에틸시트레이트, 디에틸프탈레이트, 디부틸프탈레이트, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 이의 혼합물로 이루어진 군에서 선택될 수 있으며, 제제 총 중량을 기준으로 0.1 내지 3중량%, 바람직하게는 0.2 내지 2중량%로 함유될 수 있다.

[0039] 상기 장용 코팅층에서 코팅 용매는 에탄올, 아세톤, 에탄올 수용액, 아세톤 수용액 또는 에탄올과 아세톤의 혼합용매를 사용할 수 있다.

[0040] 본 발명의 일 실시양태에 따르면, 장용성 기재 및 가소제를 에탄올, 아세톤, 에탄올 수용액, 아세톤 수용액, 또는 에탄올과 아세톤의 혼합용매 중에 용해시켜 제조한 장용 코팅용액을 서방화 코팅층이 형성된 메트포르민 정제의 표면에 분무 코팅함으로써 장용 코팅층을 형성할 수 있다.

[0041] 또한, 본 발명은 1) 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염, 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 메트포르민 펠렛 또는 정제를 제조하는 단계; 2) 상기 메트포르민 펠렛 또는 정제의 표면에 서방화 기재 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 코팅물질을 코팅하여 서방화 코팅층을 형성하는 단계; 및 3) 상기 서방화 코팅층의 표면에 장용성 기재 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 장용 코팅물질을 코팅하여 장용 코팅층을 형성하는 단계를 포함하는, 메트포르민 서방성 장용제제의 제조방법을 제공한다.

[0042] 본원 발명에 따른 메트포르민 서방성 장용제제는 약물을 천천히 방출하게 하는 서방 코팅층, 및 산성 환경에서는 녹지 않고 소장과 같은 중성의 환경에서 용해되는 장용성 기제를 포함하는 필름 또는 피막 형태의 장용 코팅층을 포함하며, 장용성 코팅막에 둘러싸여 있어 위에서 약물을 방출하지 않고 통과하여 소장에서 장용성 코팅막이 용해되고 소장에서부터 서방화 코팅에 의해 약물이 천천히 방출되도록 제조된다. 따라서, 본원 발명의 제제는 서방화 코팅으로 인하여 약물의 방출 속도를 낮출 수 있을 뿐만 아니라, 장용성 코팅으로 인하여 위에 대한 제제의 직접적인 자극을 차단함으로써 일반 정제 복용 시 나타날 수 있는 설사, 오심, 구토 등의 위장관 부작용을 최소화할 수 있다. 또한, 서방 정제에 비하여 작은 크기의 정제를 제공하여 복용 순응도를 향상시킬 수 있다.

[0043] **[실시예]**

[0044] 이하, 본 발명을 하기 실시예에 의하여 더욱 상세하게 설명한다. 단, 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐, 본 발명의 범위가 이들만으로 한정되는 것은 아니다.

[0045] **실시예 1**

[0046] **성분**

[0047] **핵심부(정제)**

| | | |
|--------|---------------------|----------------|
| [0048] | 메트포르민 염산염 | 500.0mg |
| [0049] | 히드록시프로필셀룰로오스 | 30.0mg |
| [0050] | 콜로이드성 이산화규소 | 2.0mg |
| [0051] | 포비돈 | 23.0mg |
| [0052] | 스테아린산 마그네슘 | 5.0mg |
| [0053] | 서방화 코팅층 | |
| [0054] | 에틸셀룰로오스 | 40.0mg |
| [0055] | 히프로멜로스 | 12.0mg |
| [0056] | 디에틸프탈레이트 | 4.0mg |
| [0057] | 장용 코팅층 | |
| [0058] | 히프로멜로스 프탈레이트(HP-50) | 56.0mg |
| [0059] | 트리에틸 시트레이트 | 5.6mg |
| [0060] | 합 계 | 677.6mg |

[0061] 균질하게 혼합된 메트포르민 염산염과 포비돈의 혼합분을 이소프로판올(75mg/T)로 연합하여 과립을 제조하고 이를 유동층 건조기(GRECT-30, GR-ENG)에서 건조하였다. 건조된 과립을 50메쉬(mesh) 체를 통과시킨 후 히드록시프로필셀룰로오스 및 콜로이드성 이산화규소를 첨가하여 60분 동안 1차 혼합하였다. 1차 혼합분에 스테아린산

마그네슘을 첨가하여 5분 동안 1차 혼합한 후 타정하여 메트포르민 정제를 제조하였다.

[0062] 서방화 코팅액을 제조하기 위하여, 에틸셀룰로오스(Dow chemical사), 히프로멜로스 및 디에틸프탈레이트를 에탄올과 정제수의 혼합액(560mg/T, 9:1(w/w))에 넣고 투명해질 때까지 교반하였다. 이렇게 제조된 서방화 코팅액을 코팅기(SFC-60F, 세종과마텍)에서 메트포르민 정제에 분사시켜 피복하였다.

[0063] 이어, 히프로멜로스 프탈레이트(HP-50, Shinetsu사) 및 트리에틸 시트레이트를 아세톤과 에탄올의 혼합액(620mg/T, 2:1(w/w))에 넣고 투명해질 때까지 교반하였다. 이렇게 제조된 장용 코팅액을 코팅기에서 서방화 코팅층이 피복된 메트포르민 정제에 분사시켜 피복함으로써 메트포르민 서방성 장용제제를 제조하였다.

[0064] **실시예 2**

[0065] 성분

[0066] 핵심부(정제)

| | | |
|--------|---------------------|---------|
| [0067] | 메트포르민 염산염 | 500.0mg |
| [0068] | 히드록시프로필셀룰로오스 | 30.0mg |
| [0069] | 콜로이드성 이산화규소 | 2.0mg |
| [0070] | 포비돈 | 23.0mg |
| [0071] | 스테아린산 마그네슘 | 5.0mg |
| [0072] | 서방화 코팅층 | |
| [0073] | 에틸셀룰로오스 | 40.0mg |
| [0074] | 히프로멜로스 | 12.0mg |
| [0075] | 디에틸프탈레이트 | 4.0mg |
| [0076] | 장용성 층 | |
| [0077] | 히프로멜로스 프탈레이트(HP-55) | 56.0mg |
| [0078] | 트리에틸 시트레이트 | 5.6mg |
| [0079] | 합 계 | 677.6mg |

[0080] 상기 성분 및 함량을 이용하여 실시예 1과 동일한 방식으로 메트포르민 정제를 제조하였다.

[0081] 이어, 에틸셀룰로오스, 히프로멜로스 및 디에틸프탈레이트를 에탄올과 정제수의 혼합액(560mg/T, 9:1(w/w))에 넣고 투명해질 때까지 교반하여 서방화 코팅액을 제조하였다. 이렇게 제조된 서방화 코팅액을 코팅기(SFC-60F, 세종과마텍)에서 메트포르민 정제에 분사시켜 피복하였다.

[0082] 히프로멜로스 프탈레이트(HP-55, Shinetsu사) 및 트리에틸 시트레이트를 아세톤과 에탄올의 혼합액(620mg/T, 2:1(w/w))에 넣고 투명해질 때까지 교반하였다. 이렇게 제조된 장용 코팅액을 코팅기에서 서방화 코팅층이 피복된 메트포르민 정제에 분사시켜 피복함으로써 메트포르민 서방성 장용제제를 제조하였다.

[0083] **실시예 3**

[0084] 성분

[0085] 핵심부(정제)

| | | |
|--------|--------------|---------|
| [0086] | 메트포르민 염산염 | 500.0mg |
| [0087] | 히드록시프로필셀룰로오스 | 30.0mg |

| | | |
|--------|--------------------|---------|
| [0088] | 콜로이드성 이산화규소 | 2.0mg |
| [0089] | 포비돈 | 23.0mg |
| [0090] | 스테아린산 마그네슘 | 5.0mg |
| [0091] | 서방화 코팅층 | |
| [0092] | 에틸셀룰로오스 | 40.0mg |
| [0093] | 히프로멜로스 | 12.0mg |
| [0094] | 디에틸프탈레이트 | 4.0mg |
| [0095] | 장용성 층 | |
| [0096] | 히프로멜로스 아세테이트 석시네이트 | 56.0mg |
| [0097] | 트리에틸 시트레이트 | 5.6mg |
| [0098] | 합 계 | 677.6mg |

[0099] 상기 성분 및 함량을 이용하여 실시예 1과 동일한 방식으로 메트포르민 정제를 제조하였다.

[0100] 이어, 에틸셀룰로오스, 히프로멜로스 및 디에틸프탈레이트를 에탄올과 정제수의 혼합액(560mg/T, 9:1(w/w))에 넣고 투명해질 때까지 교반하여 서방화 코팅액을 제조하였다. 이렇게 제조된 서방화 코팅액을 코팅기(SFC-60F, 세종과마텍)에서 메트포르민 정제에 분사시켜 피복하였다.

[0101] 히프로멜로스 아세테이트 석시네이트 및 트리에틸 시트레이트를 아세톤과 에탄올의 혼합액(620mg/T, 2:1(w/w))에 넣고 투명해질 때까지 교반하였다. 이렇게 제조된 장용 코팅액을 코팅기에서 서방화 코팅층이 피복된 메트포르민 정제에 분사시켜 피복함으로써 메트포르민 서방성 장용제제를 제조하였다.

[0102] **실시예 4**

[0103] 성분

[0104] 핵심부(정제)

| | | |
|--------|-------------------|---------|
| [0105] | 메트포르민 염산염 | 500.0mg |
| [0106] | 히드록시프로필셀룰로오스 | 30.0mg |
| [0107] | 콜로이드성 이산화규소 | 2.0mg |
| [0108] | 포비돈 | 23.0mg |
| [0109] | 스테아린산 마그네슘 | 5.0mg |
| [0110] | 서방화 코팅층 | |
| [0111] | 에틸셀룰로오스 | 40.0mg |
| [0112] | 히프로멜로스 | 12.0mg |
| [0113] | 디에틸프탈레이트 | 4.0mg |
| [0114] | 장용성 층 | |
| [0115] | 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 | 56.0mg |
| [0116] | 트리에틸 시트레이트 | 5.6mg |
| [0117] | 합 계 | 677.6mg |

- [0118] 상기 성분 및 함량을 이용하여 실시예 1과 동일한 방식으로 메트포르민 정제를 제조하였다.
- [0119] 이어, 에틸셀룰로오스, 히프로멜로스 및 디에틸프탈레이트를 에탄올과 정제수의 혼합액(560mg/T, 9:1(w/w))에 넣고 투명해질 때까지 교반하여 서방화 코팅액을 제조하였다. 이렇게 제조된 서방화 코팅액을 코팅기(SFC-60F, 세종과마텍)에서 메트포르민 정제에 분사시켜 피복하였다.
- [0120] 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(Eastman사) 및 트리에틸 시트레이트를 아세톤과 에탄올의 혼합액(620mg/T, 2:1(w/w))에 넣고 투명해질 때까지 교반하였다. 이렇게 제조된 장용 코팅액을 코팅기에서 서방화 코팅층이 피복된 메트포르민 정제에 분사시켜 피복함으로써 메트포르민 서방성 장용제제를 제조하였다.

[0121] **실시예 5**

[0122] 성분

[0123] 핵심부(정제)

| | | |
|--------|--------------|---------|
| [0124] | 메트포르민 염산염 | 500.0mg |
| [0125] | 히드록시프로필셀룰로오스 | 30.0mg |
| [0126] | 콜로이드성 이산화규소 | 2.0mg |
| [0127] | 포비돈 | 23.0mg |
| [0128] | 스테아린산 마그네슘 | 5.0mg |

[0129] 서방화 코팅층

| | | |
|--------|----------|--------|
| [0130] | 에틸셀룰로오스 | 40.0mg |
| [0131] | 히프로멜로스 | 12.0mg |
| [0132] | 디에틸프탈레이트 | 4.0mg |

[0133] 장용성 층

| | | |
|--------|------------------------|---------|
| [0134] | 메타크릴산 공중합체 분산액(고형분으로서) | 56.0mg |
| [0135] | 트리에틸 시트레이트 | 5.6mg |
| [0136] | 합 계 | 677.6mg |

- [0137] 상기 성분 및 함량을 이용하여 실시예 1과 동일한 방식으로 메트포르민 정제를 제조하였다.
- [0138] 이어, 에틸셀룰로오스, 히프로멜로스 및 디에틸프탈레이트를 에탄올과 정제수의 혼합액(560mg/T, 9:1(w/w))에 넣고 투명해질 때까지 교반하여 서방화 코팅액을 제조하였다. 이렇게 제조된 서방화 코팅액을 코팅기(SFC-60F, 세종과마텍)에서 메트포르민 정제에 분사시켜 피복하였다.
- [0139] 메타크릴산 공중합체 분산액(Evonik사)에 트리에틸 시트레이트를 넣고 교반하였다. 이렇게 제조된 장용 코팅액을 코팅기에서 서방화 코팅층이 피복된 메트포르민 정제에 분사시켜 피복함으로써 메트포르민 서방성 장용제제를 제조하였다.

[0140] **비교예 1**

[0141] 성분

[0142] 핵심부(정제)

| | | |
|--------|--------------|---------|
| [0143] | 메트포르민 염산염 | 500.0mg |
| [0144] | 히드록시프로필셀룰로오스 | 30.0mg |

| | | |
|--------|-------------|---------|
| [0145] | 콜로이드성 이산화규소 | 2.0mg |
| [0146] | 포비돈 | 23.0mg |
| [0147] | 스테아린산 마그네슘 | 5.0mg |
| [0148] | 합 계 | 560.0mg |

[0149] 상기 성분 및 함량을 이용하여 실시예 1과 동일한 방식으로 메트포르민 정제를 제조하였다.

[0150] **비교예 2**

[0151] 성분

[0152] 핵심부(정제)

| | | |
|--------|---------------------|---------|
| [0153] | 메트포르민 염산염 | 500.0mg |
| [0154] | 히드록시프로필셀룰로오스 | 30.0mg |
| [0155] | 콜로이드성 이산화규소 | 2.0mg |
| [0156] | 포비돈 | 23.0mg |
| [0157] | 스테아린산 마그네슘 | 5.0mg |
| [0158] | 장용성 층 | |
| [0159] | 히프로멜로스 프탈레이트(HP-50) | 56.0mg |
| [0160] | 트리에틸 시트레이트 | 5.6mg |
| [0161] | 합 계 | 631.6mg |

[0162] 상기 성분 및 함량을 이용하여 실시예 1과 동일한 방식으로 메트포르민 정제를 제조하였다.

[0163] 이어, 히프로멜로스 프탈레이트(HP-50) 및 트리에틸 시트레이트를 아세톤과 에탄올의 혼합액(620mg/T, 2:1(w/w))에 넣고 투명해질 때까지 교반하였다. 이렇게 제조된 장용 코팅액을 코팅기에서 메트포르민 정제에 분사시켜 피복하였다.

[0164] **비교예 3**

[0165] 성분

[0166] 핵심부(정제)

| | | |
|--------|---------------------|---------|
| [0167] | 메트포르민 염산염 | 500.0mg |
| [0168] | 히드록시프로필셀룰로오스 | 30.0mg |
| [0169] | 콜로이드성 이산화규소 | 2.0mg |
| [0170] | 포비돈 | 23.0mg |
| [0171] | 스테아린산 마그네슘 | 5.0mg |
| [0172] | 장용성 층 | |
| [0173] | 히프로멜로스 프탈레이트(HP-55) | 56.0mg |
| [0174] | 트리에틸 시트레이트 | 5.6mg |

[0175] 합 계 631.6mg

[0176] 상기 성분 및 함량을 이용하여 실시예 1과 동일한 방식으로 메트포르민 정제를 제조하였다.

[0177] 이어, 히프로멜로스 프탈레이트(HP-55) 및 트리에틸 시트레이트를 아세톤과 에탄올의 혼합액(620mg/T, 2:1(w/w))에 넣고 투명해질 때까지 교반하였다. 이렇게 제조된 장용 코팅액을 코팅기에서 메트포르민 정제에 분사시켜 피복하였다.

[0178] **비교예 4**

[0179] 성분

[0180] 핵심부(정제)

| | | |
|--------|--------------------|---------|
| [0181] | 메트포르민 염산염 | 500.0mg |
| [0182] | 히드록시프로필셀룰로오스 | 30.0mg |
| [0183] | 콜로이드성 이산화규소 | 2.0mg |
| [0184] | 포비돈 | 23.0mg |
| [0185] | 스테아린산 마그네슘 | 5.0mg |
| [0186] | 장용성 층 | |
| [0187] | 히프로멜로스 아세테이트 석시네이트 | 56.0mg |
| [0188] | 트리에틸 시트레이트 | 5.6mg |
| [0189] | 합 계 | 631.6mg |

[0190] 상기 성분 및 함량을 이용하여 실시예 1과 동일한 방식으로 메트포르민 정제를 제조하였다.

[0191] 이어, 히프로멜로스 아세테이트 석시네이트 및 트리에틸 시트레이트를 아세톤과 에탄올의 혼합액(620mg/T, 2:1(w/w))에 넣고 투명해질 때까지 교반하였다. 이렇게 제조된 장용 코팅액을 코팅기에서 메트포르민 정제에 분사시켜 피복하였다.

[0192] **비교예 5**

[0193] 성분

[0194] 핵심부(정제)

| | | |
|--------|-------------------|---------|
| [0195] | 메트포르민 염산염 | 500.0mg |
| [0196] | 히드록시프로필셀룰로오스 | 30.0mg |
| [0197] | 콜로이드성 이산화규소 | 2.0mg |
| [0198] | 포비돈 | 23.0mg |
| [0199] | 스테아린산 마그네슘 | 5.0mg |
| [0200] | 장용성 층 | |
| [0201] | 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 | 56.0mg |
| [0202] | 트리에틸 시트레이트 | 5.6mg |

[0203] 합 계 631.6mg

[0204] 상기 성분 및 함량을 이용하여 실시예 1과 동일한 방식으로 메트포르민 정제를 제조하였다.

[0205] 이어, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트 및 트리에틸 시트레이트를 아세톤과 에탄올의 혼합액(620mg/T, 2:1(w/w))에 넣고 투명해질 때까지 교반하였다. 이렇게 제조된 장용 코팅액을 코팅기에서 메트포르민 정제에 분사시켜 피복하였다.

[0206] **비교예 6**

[0207] 성분

[0208] 핵심부(정제)

[0209] 메트포르민 염산염 500.0mg

[0210] 히드록시프로필셀룰로오스 30.0mg

[0211] 콜로이드성 이산화규소 2.0mg

[0212] 포비돈 23.0mg

[0213] 스테아린산 마그네슘 5.0mg

[0214] 장용성 층

[0215] 메타크릴산 공중합체 분산액(고형분으로서) 56.0mg

[0216] 트리에틸 시트레이트 5.6mg

[0217] 합 계 631.6mg

[0218] 상기 성분 및 함량을 이용하여 실시예 1과 동일한 방식으로 메트포르민 정제를 제조하였다.

[0219] 이어, 메타크릴산 공중합체 분산액에 트리에틸 시트레이트를 넣고 교반하였다. 이렇게 제조된 장용 코팅액을 코팅기에서 메트포르민 정제에 분사시켜 피복하였다.

[0220] **비교예 7**

[0221] 성분

[0222] 핵심부(정제)

[0223] 메트포르민 염산염 500.0mg

[0224] 히드록시프로필셀룰로오스 30.0mg

[0225] 콜로이드성 이산화규소 2.0mg

[0226] 포비돈 23.0mg

[0227] 스테아린산 마그네슘 5.0mg

[0228] 서방화 코팅층

[0229] 에틸셀룰로오스 45.0mg

[0230] 히프로멜로스 4.5mg

[0231] 디에틸프탈레이트 4.5mg

| | | |
|--------|---------------------|---------|
| [0232] | 장용성 층 | |
| [0233] | 히프로멜로스 프탈레이트(HP-50) | 56.0mg |
| [0234] | 트리에틸 시트레이트 | 5.6mg |
| [0235] | 합 계 | 675.6mg |

[0236] 실시예 1에서 서방화층의 에틸셀룰로오스, 히프로멜로스 및 디에틸프탈레이트의 함량을 상기 기재된 함량으로 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방식으로 메트포르민 서방성 장용제제를 제조하였다.

[0237] **비교예 8**

[0238] 성분

| | | |
|--------|---------------------|---------|
| [0239] | 핵심부(정제) | |
| [0240] | 메트포르민 염산염 | 500.0mg |
| [0241] | 히드록시프로필셀룰로오스 | 30.0mg |
| [0242] | 콜로이드성 이산화규소 | 2.0mg |
| [0243] | 포비돈 | 23.0mg |
| [0244] | 스테아린산 마그네슘 | 5.0mg |
| [0245] | 서방화 코팅층 | |
| [0246] | 에틸셀룰로오스 | 34.0mg |
| [0247] | 히프로멜로스 | 17.0mg |
| [0248] | 디에틸프탈레이트 | 3.4mg |
| [0249] | 장용성 층 | |
| [0250] | 히프로멜로스 프탈레이트(HP-50) | 56.0mg |
| [0251] | 트리에틸 시트레이트 | 5.6mg |
| [0252] | 합 계 | 676.0mg |

[0253] 실시예 1에서 서방화층의 에틸셀룰로오스, 히프로멜로스 및 디에틸프탈레이트의 함량을 상기 기재된 함량으로 사용한 것을 제외하고는, 실시예 1과 동일한 방식으로 메트포르민 서방성 장용제제를 제조하였다.

[0254] **비교예 9**

[0255] 성분

| | | |
|--------|-----------|---------|
| [0256] | 정제-과립 형성부 | |
| [0257] | 메트포르민 염산염 | 500.0mg |
| [0258] | 폴리에틸렌옥사이드 | 100.0mg |
| [0259] | 포비돈 | 20.0mg |
| [0260] | 정제-혼합부 | |
| [0261] | 잔탄 검 | 210.0mg |

| | | |
|--------|-------------|----------|
| [0262] | 로커스트 빈 검 | 150.0mg |
| [0263] | 콜로이드성 이산화규소 | 10.0mg |
| [0264] | 스테아린산 마그네슘 | 10.0mg |
| [0265] | 합 계 | 1000.0mg |

[0266] 메트포르민 염산염, 폴리에틸렌옥사이드 및 포비돈을 상기 기재된 함량으로 혼합한 후, 정제수와 이소프로필 알코올의 혼합액(400mg/T, 1:1(w/w))을 넣고 연합하고 이를 유동층 건조기에서 건조하였다. 건조된 과립을 50메쉬 체를 통과시키고, 수득된 과립에 잔탄 검, 로커스트 빈 검 및 콜로이드성 이산화규소를 첨가하고 60분간 1차 혼합하였다. 이어, 스테아린산 마그네슘을 첨가하고 5분간 추가 혼합한 후 타정하여 메트포르민 서방성 정제를 제조하였다.

[0267] **시험예 1: 용출 시험**

[0268] 상기 실시예 1 내지 5, 및 비교예 1 내지 6에서 제조된 정제를 이용하여 서방화 기제와 장용성 기제가 각각 용출 속도에 어떤 영향을 미치는지 비교하기 위해, 용출 시험을 다음과 같은 조건으로 진행하였다.

[0269] <조건>

[0270] 용출시험장치 : PHARMA TEST PTWS-1210(독일 파마테스트(PHARMA TEST)사)

[0271] 용출액 : 대한약전 일반시험법 중 붕해시험법 제2액(인공장액)

[0272] 용출액의 온도 : 37°C ± 0.5°C

[0273] 용출액량 : 900 mL

[0274] 회전속도 : 100 rpm

[0275] 용출 시험은 5, 10, 15, 30, 45, 60 및 90분마다 용출액 샘플을 취하여 0.45 μm 멤브레인 필터로 여과한 다음 검액으로 사용하였으며, 용출액을 취한 후에는 용출 시험장치에 새로운 용출액을 동량 보충해주었다. 방출량은 누적방출량(cummulative release amount)으로 계산하였으며, 그 결과를 도 1에 나타내었다.

[0276] 도 1에서 나타난 바와 같이, 장용코팅만 이루어진 정제에 비해 서방화 코팅 및 장용 코팅이 함께 이루어진 정제의 용출이 지연됨을 확인할 수 있었다.

[0277] **시험예 2: 용출 시험**

[0278] 상기 실시예 1 및 비교예 7 내지 9에서 제조된 정제를 이용하여 상기 시험예 1과 동일한 방식으로 용출 시험을 수행하여 그 결과를 도 2에 나타내었다.

[0279] 도 2에서 나타난 바와 같이, 서방화 코팅 중 수불용성 서방화 기제의 사용량이 증가할수록 약물이 더 지연 방출됨을 알 수 있었다. 본 발명의 서방성 장용제제는 기존의 서방성 제제보다는 속방출되지만 일반정보다는 서방화됨을 알 수 있었다.

[0280] **시험예 3: 동물 시험**

[0281] 메트포르민 염산염(주성분), 실시예 1 및 비교예 1의 정제를 이용하여 다음과 같은 조건으로 위 자극 시험을 수행하였으며, 랫 위장 사진을 도 3에 나타내었으며, 위 내부 손상 길이의 총합(Ulcer index)으로 나타낸 그래프를 도 4에 나타내었다. 이때 대조군으로는 미투약한 래트를 이용하였으며 절식한 지 7일째에 회복하였다.

[0282] <조건>

[0283] 시험 동물 : 래트(스프라그-다우리계 웅성 랫드(체중 280g, 8주령))

[0284] 투약 용량 : 1일 3회, 1회 당 500mg/kg 용량으로 경구투여

[0285] 확인 방법 : 2일, 4일 및 7일째 투약 후 회복하여 위 자극 여부 확인

[0286] 도 3 및 4에서 나타난 바와 같이, 실시예 1의 정제가 위 내부 손상이 전혀 나타나지 않아 위자극성이 현저히 낮음을 확인할 수 있었다.

[0287] **시험예 4: 정제 크기 비교**

[0288] 상기 실시예에서 제조한 실시예 1, 비교예 1 및 9의 정제의 크기를 측정하여 그 결과를 하기 표 1 및 도 5에 나타내었다. 도 5에서 보는 같이, 실시예 1의 정제는 비교예 1의 정제와는 큰 차이가 나지 않았지만, 비교예 9의 서방성 정제에 비해서는 매우 작음을 확인할 수 있었다.

표 1

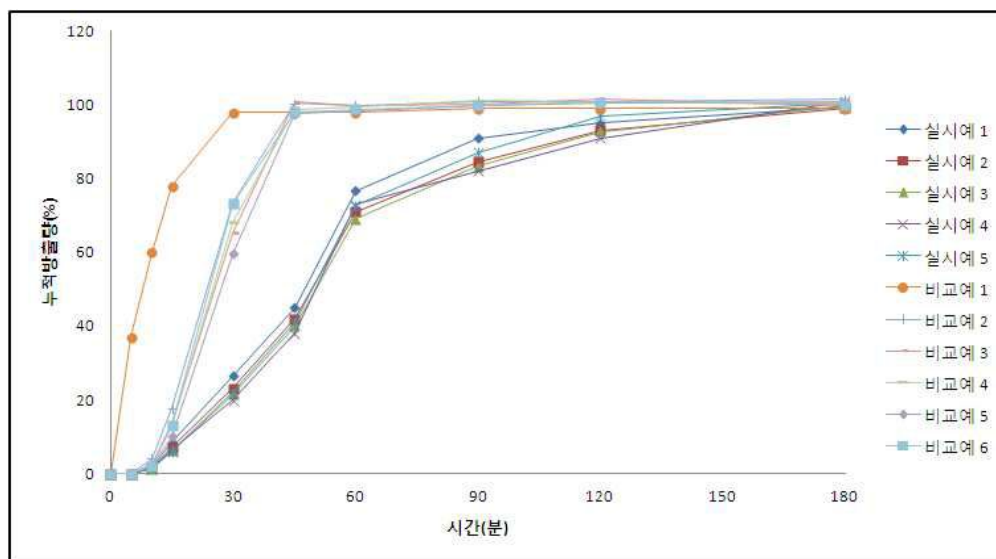
[0289]

| | 비교예 1 | 실시예 1 | 비교예 9 |
|----|----------|----------|-----------|
| 길이 | - | - | 19.0 mm |
| 폭 | 10.8 mm | 11.1 mm | 8.2 mm |
| 두께 | 6.0 mm | 6.8 mm | 6.9 mm |
| 중량 | 560.0 mg | 677.6 mg | 1000.0 mg |

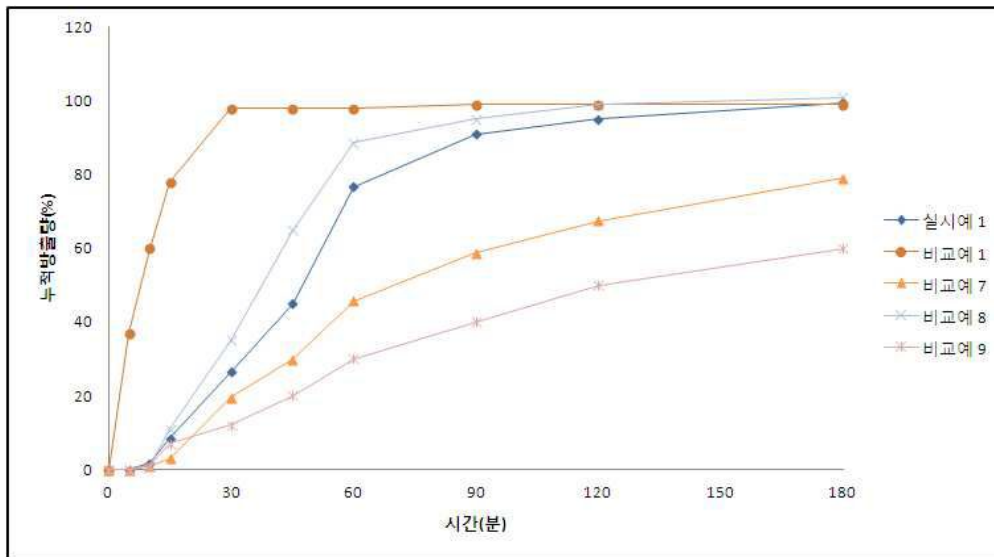
[0290] 상기 시험예 1 내지 4의 결과를 통해 알 수 있는 바와 같이, 본 발명의 서방성 장용제제는 일반 서방성 정제(비교예 9)에 비해 적은 양의 부형제를 사용하여 정제의 크기를 줄여 복약 순응도를 향상시킬 수 있는 것은 물론, 일반 정제에 비해 우수한 서방성을 나타내면서도 장용코팅으로 인한 위장관 부작용도 감소시킬 수 있으므로 식전 투약이 가능한 장점이 있다.

도면

도면1



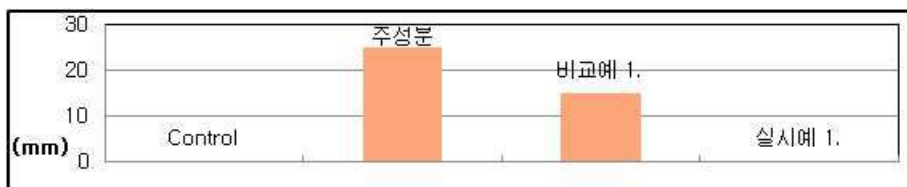
도면2



도면3



도면4



도면5

