

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2009-504727

(P2009-504727A)

(43) 公表日 平成21年2月5日(2009.2.5)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 31/155 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/155	4 C 0 7 6
<b>A 6 1 K 9/22 (2006.01)</b>	A 6 1 K 9/22	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 47/38 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/38	
<b>A 6 1 K 47/36 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/36	
<b>A 6 1 K 47/32 (2006.01)</b>	A 6 1 K 47/32	

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 14 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2008-526865 (P2008-526865)	(71) 出願人	508048953
(86) (22) 出願日	平成18年6月20日 (2006. 6. 20)		ハナル ファーマシューティカル カンパ ニーリミテッド
(85) 翻訳文提出日	平成20年4月15日 (2008. 4. 15)		大韓民国 306-120 ダイヨン ダ エデーグ サンソウドン400-1
(86) 国際出願番号	PCT/KR2006/002360		
(87) 国際公開番号	W02007/021072	(74) 代理人	100102875
(87) 国際公開日	平成19年2月22日 (2007. 2. 22)		弁理士 石島 茂男
(31) 優先権主張番号	10-2005-0075923	(74) 代理人	100106666
(32) 優先日	平成17年8月18日 (2005. 8. 18)		弁理士 阿部 英樹
(33) 優先権主張国	韓国 (KR)	(72) 発明者	ジョ ヨングァン
			大韓民国 305-811 ダイヨン ユ ソング ジョンミンドン461-58

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 メトホルミン徐放性錠剤およびその製造方法

## (57) 【要約】

本発明はメトホルミン徐放性錠剤およびその製造方法に関する。上記方法はメトホルミンまたはその薬剤学的に許容可能な塩およびマトリクス剤を含む薬剤組成物をスラッグ化した後、そのスラッグを顆粒化し、打錠して錠剤を形成する段階で構成される。選択的に上記錠剤に適切なフィルム材料でコーティングをする。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(a) 活性成分としてメトホルミン又はその薬剤学的に許される塩と、マトリクス剤とを持つ薬剤組成物を 5 ~ 30 MPa の圧力でスラッグ化させる段階、

(b) 上記スラッグを 12 ~ 30 メッシュサイズで顆粒化させた後、打錠して錠剤層を形成させる段階、および

(c) 上記錠剤の表面にコーティング膜を形成させる段階を含むことを特徴としたメトホルミン徐放錠の製造方法。

## 【請求項 2】

前記メトホルミンの薬剤学的に許される塩は、無機酸または有機酸の付加塩であることを特徴とした請求項 1 記載のメトホルミン徐放性錠剤の製造方法。

10

## 【請求項 3】

前記メトホルミンの薬剤学的に許される塩は、塩酸メトホルミンであることを特徴とした請求項 1 記載のメトホルミン徐放錠の製造方法。

## 【請求項 4】

前記メトホルミン又は前記薬剤学的に許される塩は、徐放錠の総重量に対して 25 ~ 75 % の重量 % 含有されることを特徴とした請求項 1 記載のメトホルミン徐放錠の製造方法。

## 【請求項 5】

前記マトリクス剤はセルロース誘導体、デキストリン、デンプン、炭水化物系重合体、天然ガム、グアーガム、トラガカント、アカシアガム、ローカストビーンガム、キサンタンガム、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアセテート及びメタクリレート共重合体誘導体群から選択されるいずれか 1 種、または 2 種以上の高分子重合体の混合物であることを特徴とした請求項 1 記載のメトホルミン徐放錠の製造方法。

20

## 【請求項 6】

前記マトリクス剤は、錠剤の総重量に対して 25 ~ 75 重量 % 含有されることを特徴とした請求項 1 記載のメトホルミン徐放錠の製造方法。

## 【請求項 7】

前記コーティング層は、セルロース誘導体、糖誘導体、ポリビニル誘導体、ワックス類、脂肪類及びゼラチンを含む群から選択される少なくとも 1 種類のコーティング剤と、

ポリエチレングリコール、エチルセルロース、酸化チタンおよびフタル酸ジエチルを含む群から選択される少なくとも 1 種類の補助剤の混合物を含むことを特徴とした請求項 1 記載のメトホルミン徐放錠の製造方法。

30

## 【請求項 8】

前記コーティング層は、錠剤の総重量に対して 0.5 ~ 15 重量 % を含まれることを特徴とした請求項 1 記載のメトホルミン徐放錠の製造方法。

## 【請求項 9】

請求項 1 乃至請求項 8 のいずれか一項の方法で製造され、

活性成分としてメトホルミン又はその薬剤学的に許される塩、及びマトリクス剤を含む単一相の錠剤と、

40

前記錠剤の外面を包むコーティング層を含むことを特徴としたメトホルミン徐放錠。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明はメトホルミン徐放錠（徐放性錠剤）及びその製造方法に関し、更に詳しくは、インスリン非依存性糖尿病治療の有効成分であるメトホルミンと、メトホルミンの放出速度を調節することができるマトリクス剤を持つ組成物を所定の圧力条件でスラッグ化した後、乾式顆粒法により錠剤層を形成し、その表面にコーティング層を形成させることで

50

、既存製品と比較して、体内で一定速度で24時間徐々に放出することができ、1日1回の投与で24時間一定な血中濃度を維持し、更に、生物学的同等性を提供することができる、改善されたメトホルミン徐放性錠剤およびその製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

メトホルミンはインスリン非依存性糖尿病治療剤として、糖尿病患者の血糖値を調節するのに使用される。ビグアニド群 (biguanide group) に属し、高い水溶解度を持ち、一般的な錠剤を服用した場合、急速な放出現象による過度な血糖降下を引き起こし得るといった問題点がある。

【0003】

通常的に、メトホルミンの投与量は1日最大2550mgであり、食事時に500mgまたは750mgの錠剤を1日2~3回に分けて投与する。しかし、このような投与方法は薬物の血中濃度に急速な変化を引き起こし、薬物に対する副作用および耐性をもたらす。そのため、患者の便宜のためだけでなく、治療効果の側面でも一定量の薬物が24時間放出されるように設計された錠剤が好ましい。

【0004】

塩酸メトホルミンは水溶解性が高く、GI(胃腸)管下部への透過性が良くないため、薬物がGI管上部で吸収されることが好ましい。

【0005】

前述した通り、メトホルミンは徐放性錠剤を開発する際に解決すべき多くの技術上の問題と短所を持つ。メトホルミンの徐放性錠剤に対する特許が国内外にわたり登録されているが、これらの製造方法は複雑であり、様々な工程を経なければならないため、コスト上の問題を有している。

【0006】

塩酸メトホルミンのように吸収窓が狭い薬物は、膨潤させて胃腸内の滞留を延長させる必要があり、商業化が可能な徐放性製剤が要求される。

【0007】

しかし、半透過コーティングを用いた浸透性の放出製剤、腸溶コーティングを用いた放出制御製剤および顆粒の溶出速度を調節した制御放出製剤はその狭い吸収窓を考慮した時、メトホルミンに適していない。更に、これらは製剤のために高価な装備が必要である。

【0008】

米国特許第5,955,106号には塩酸メトホルミンを含み、残留水分量が約0.5~3重量%である薬剤組成物を開示している。相対的に低水分量は錠剤のキャッピング問題を解決する。上記特許では遅延剤として、セルロース誘導体、デキストリン、デンプン、炭水化物系重合体、天然ガム、キサンタンガム、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリアクリル酸、ポリビニルアルコールおよびポリビニルピロリドンからなる群から選択して使用する。

【0009】

しかし、メトホルミンは単位投与量が相対的に多いため、錠剤もしくはカプセル剤の体積が大きくなる。また、メトホルミンの溶解度は高いため、相対的に多量の重合体の使用が不可避であり、その結果としてサイズが大きくなった経口調剤の服用もまた困難となる。更に、メトホルミンの圧縮率の問題の解決が残っている。

【0010】

デポメッド社(米)の制御放出親水性薬物[PCT/US1998/11302]は、基本的に8時間内に活性成分の放出が完了するため、本発明の24時間制御放出より効率が低い。その出願は制御放出が不可能な物質の構成または設計において言及をしていない。メトホルミンのように単位投与量が多く、圧縮性が良くない薬物の場合は、一般的な重合体で制御放出を行うことは不可能であり、錠剤への打錠がされたとしても経口投与用としてはサイズが巨大となる。

【0011】

10

20

30

40

50

アンドルクス社(米)は、薬剤組成物に半透過膜を形成した後、その膜にレーザードリルで穴を開ける方法を開示している[PCT/US1999/06024]。上記方法は、レーザードリルが高価であり、作業員または作業条件によって薬物を放出する穴の大きさが異なる。従って、糖尿病治療として好ましくないだけでなく、経済的ではない。

【0012】

Sethpawanは米国特許公開第2004/0161461号で、結合剤を溶媒に溶かした後、膨張剤を添加して顆粒し、乾燥して打錠し、これに半透過膜をコーティングする方法を提示している。しかし、上記方法は複雑なコーティング工程であるため、コーティングの均質性が確保されない。

【0013】

SanghriとPradeepは米国特許公開第2004/0109891号で、メトホルミン塩にキサンタンゴムおよびローカストビーンガムのような天然ガムを提案しているが、この技術はイオン化剤として使用した硫酸カルシウムまたは石こうは水に溶けないため効率的ではなく、従って、ゲルを形成することができない。

【0014】

Jong C LimとJohn N. Shellは米国特許第6,682,759号で、徐放性錠剤上に速放層をコーティングする、2相の制御放出法を提示している。上記徐放性錠剤は均等な品質に製造することは困難ではないが、速放層を湿式コーティング法で製造するため、一定な厚さの速放層を形成することが難しい。更に、活性が低減するなどの安定性の問題があり、速放性薬物の均等性を提供することができない。

【0015】

Kumar Gidwaniなどは米国特許公開第2004/0076667号で、脂肪酸と脂肪酸エステルを高温で溶融して顆粒した後、打錠する方法を提案しているが、上記方法において、薬物が高温で分解されることもあり、工程が非常に複雑である。

【0016】

ZhangとXiaoyingは米国特許公開第2004/0086566号で、ワックスとメトホルミンを混合した後、ホットメルト法によって打錠するKumar Gidwaniの方法と類似した方法が開示している。

【0017】

Amina OdidiとIsa Odidiは米国特許第6,676,966号で、メタクリル酸共重合体をコーティング膜として使用した徐放性錠剤を開示している。上記剤形のコーティング層は酸性pHでは溶解されず、pH5~6以上で溶解する。言い換えると、酸性pHではメトホルミンが吸収されず、弱酸性(pH5~6)で吸収されるため、GI管上部では吸収されない。

【特許文献1】米国特許第5,955,106号

【特許文献2】PCT/US1998/11302

【特許文献3】PCT/US1999/06024

【特許文献4】米国特許公開第2004/0161461号

【特許文献5】米国特許公開第2004/0109891号

【特許文献6】米国特許第6,682,759号

【特許文献7】米国特許公開第2004/0076667号

【特許文献8】米国特許公開第2004/0086566号

【特許文献9】米国特許第6,676,966号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0018】

本発明の発明者は上記問題点を解決するために様々な努力をした結果、有効成分であるメトホルミンと、メトホルミンの放出速度を調節するマトリクス剤とからなる徐放性薬物システムを膨潤により胃腸管内の滞留時間を延長させ、メトホルミンおよびマトリクス剤を含む組成物を圧力を加えてスラッグ化した後、顆粒化し、比較的簡単な方法にて打錠す

10

20

30

40

50

ることができることを発見した。

【0019】

本発明によると、所定の圧力条件によりスラッグ化を行うことで、メトホルミンと塩酸メトホルミンの圧縮性と流動性が不良であるために乾式法ではほとんど打錠が不可能であった問題を解決することができる。本発明によるメトホルミン徐放性錠剤は、錠剤のサイズに係る問題を解決することにより患者の薬物服用において便宜性を提供する。

【0020】

従って、本発明はメトホルミンの徐放性を可能にし、商業的規模に適用させるように製造方法が簡単であり、錠剤のサイズを減少させて服用が更に容易となるように改善されたメトホルミン徐放性錠剤およびその製造方法を提供することにその目的がある。

10

【課題を解決するための手段】

【0021】

本発明は活性成分としてメトホルミンまたはその薬剤学的に許される塩、およびマトリクス剤を含む薬剤組成物を5～30MPaの圧力でスラッグ化させる段階、上記スラッグを12～30メッシュのサイズの粒子に顆粒化させる段階、前記顆粒を打錠する段階、および錠剤にコーティング膜を形成させる段階を含めてからなるメトホルミン徐放性錠剤の製造方法に関する。

【0022】

本発明は上記方法にて製造され、活性成分としてメトホルミンまたはその薬剤学的に許される塩、およびマトリクス剤を含む単一相の錠剤と、上記錠剤の外面を包むコーティング膜を含むメトホルミン徐放性錠剤に関する。

20

【0023】

以下、本発明を詳しく説明すると下記の通りである。

【0024】

本発明はメトホルミン徐放性錠剤およびその製造方法に関し、更に詳しくは、インスリン非依存性糖尿病治療の有効成分であるメトホルミンと、メトホルミンの放出速度を調節することができるマトリクス剤を含む組成物を所定の圧力条件でスラッグ化した後、乾式顆粒法により錠剤を形成し、その表面にコーティング膜を形成させることで、既存製品と比較して、体内で一定速度で24時間徐々に放出するため、1日1回の投与で24時間一定な血中濃度を維持し、更に、生物学的同等性を提供することができる、改善されたメトホルミン徐放性錠剤およびその製造方法に関する。

30

【0025】

本発明はインスリン非依存性糖尿病治療剤であり、水溶解性が高く、GI管上部に狭い吸収窓を有し、単位投与量に対して多量に含有されるべきメトホルミンの持続的な吸収を維持させる最適した投与剤形を提供する。

【0026】

以下、本発明によるメトホルミン徐放性錠剤の製造方法の各工程を説明する。

【0027】

第1段階として、活性成分としてメトホルミンまたはその薬剤学的に許容される塩、およびマトリクス剤を含む薬剤組成物を5～30MPaの圧力でスラッグ化させる。

40

【0028】

活性成分としてメトホルミンまたは薬剤学的に許容される塩、最も好ましくは塩酸メトホルミンを使用する。本発明の明細書では、塩酸メトホルミンの使用を主に説明しているが、本発明の範囲がこれに限定されるわけではない。

【0029】

メトホルミンは錠剤の総重量に対して25～75重量%、好ましくは30～70重量%、更に好ましくは35～65重量%含有する。

【0030】

マトリクス剤は服用すると膨張し、メトホルミンがGI管内に長時間滞留するため、メトホルミンの吸収を調節する。マトリクス剤としてはセルロース誘導体、デキストリン、

50

デンプン、炭水化物系重合体、天然ガム、グアーガム、トラガカント、アカシアゴム、ローカストビーンガム、キサンタンガム、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ポリ酢酸ビニルおよびメタクリレート共重合体誘導体からなる群から選択される少なくとも1種、またはそれらの混合物を使用することができる。上記マトリクス剤は錠剤の総重量に対して25~75重量%、好ましくは30~70重量%、更に好ましくは35~65重量%含有する。

上記マトリクス剤の含量が25重量%未満の場合、薬物の放出が早すぎる。対照的に、75重量%を超過する場合、薬物の放出が非常に遅く、錠剤のサイズが非常に大きくなるため、投与が難しい。

#### 【0031】

スラッグは活性成分と薬剤添加剤を強く圧縮して製造した凝集塊を意味する。本発明によるスラッグの製造は顆粒の密度を増加させ、流動性を改善することで、錠剤の体積を減少させる。メトホルミンまたはその薬学的に許容される塩とマトリクス剤を含む薬剤組成物をスラッグ化させるが、この時、圧力条件を調節することが本発明の技術的特徴の一つである。スラッグの製造は5~30MPa、好ましくは10~25MPa、更に好ましくは15~20MPaで行う。圧力が5MPa未満の場合、顆粒化が不十分であるため、所望する圧縮性および流動性が得られない。対照的に、30MPaを超過する場合、スラッグが硬くなりすぎるため、スラッグ化および顆粒化に所要される時間が長くなる。

#### 【0032】

第2段階として、上記スラッグを12~30メッシュのサイズに顆粒化させた後、打錠して錠剤を形成させる。

#### 【0033】

上記第1段階により形成されたスラッグを顆粒化すると、密度と流動性および圧縮性が改善される。上記顆粒化は12~30メッシュのサイズで行うが、好ましくは14~24メッシュ、更に好ましくは16~20メッシュで行う。上記顆粒のサイズが30メッシュ未満の場合、所望する顆粒の密度および流動性を得ることができない。対照的に、12メッシュを超過すると、錠剤の圧縮性が悪くなる。

#### 【0034】

単一相の錠剤は上記第1段階と第2段階により得られる。このように形成された錠剤は、活性成分である塩酸メトホルミンを、重合体であるマトリクス剤に、強い圧力により強力に結合させるため、圧縮性と流動性を改善することができる。即ち、メトホルミンの高い水溶解度のために生じていた乾式顆粒法の制限を解決することができる。

#### 【0035】

既存では、メトホルミンの水溶解度が高いため、持続的な制御放出のためにマトリクス剤の使用量も多くなり、このため、錠剤の体積も更に増えるため、服用が困難であった。

#### 【0036】

本発明により製造されたメトホルミン徐放性錠剤はその体積が10~20%減少する。従って、錠剤の服用がしやすくなり、一貫した治療が可能となる。

#### 【0037】

上記有効成分とマトリクス剤の他に、本発明の効果を害さない範囲内で、薬学的に許容可能な希釈剤（デンプン、微細結晶性セルロース、ラクトース、ブドウ糖、マンニトール、アルギン酸塩、アルカリ土類金属塩、粘土、ポリエチレングリコール、第二リン酸カルシウムなど）、結合剤（デンプン、微細結晶性セルロース、高分散性シリカ、マンニトール、ラクトース、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、架橋性ポリビニルピロリドン、架橋性カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、天然ガム、合成ガム、コポビドン（copovidone）、ゼラチンなど）、崩壊剤（デンプンまたは変性デンプン、特にグリコール酸ナトリウムデンプン、コーンスターチ、ジャガイモデンプンまたは予備ゼラチン化デンプン、粘土、好ましくはベントナイト、モンモリロナイトまたはビーガム（veegum）；セルロース、好ましくはヒドロキシプロピルセルロースのような微細結晶性セルロースまたは

10

20

30

40

50

カルボキシメチルセルロース；アルギン酸塩、好ましくはアルギン酸ナトリウムまたはアルギン酸；架橋性セルロース、好ましくはクロスカルメロースナトリウム；ガム類、好ましくはグアーガムまたはキサントガム；架橋性重合体、好ましくはクロスビドン；発泡剤、好ましくは重炭酸ナトリウムまたはクエン酸；またはその混合物など）、潤滑剤（タルク、ステアリン酸ナトリウム、カルシウムおよび亜鉛のようなアルカリ土類金属のステアリン酸塩（*stearates of alkaline earth metals*）、ラウリル硫酸、水素化植物性オイル、安息香酸ナトリウム、ステアリルフマル酸ナトリウム、グリセリルモノステアレート、ポリエチレングリコール4000など）、着色剤および香料の中から選択される添加剤を錠剤に含めることができる。

【0038】

下記の実施例では、微細結晶セルロース、Ludipress、登録商標、(BASF、独)、エアロシル200 (Degussa、独)、ステアリン酸ナトリウムなどを添加剤として使用されるが、本発明の範囲がそれら実施例に限定されるわけではない。上記添加剤は当業者の選択により適宜決定される。

【0039】

第3段階として、上記錠剤の表面にコーティング層を形成する。

【0040】

上記錠剤の表面に形成されたコーティング層は、セルロース誘導体、糖誘導体、ポリビニル誘導体、ワックス類、脂肪類およびゼラチンから選択された少なくとも1種のコーティング剤と、ポリエチレングリコール、エチルセルロース、酸化チタンおよびフタル酸ジエチルから選択された少なくとも1種の補助剤からなる群から選択された少なくとも1種の混合物である。

上記コーティング層は錠剤の総重量に対して、0.5～15重量%、好ましくは1～10重量%、更に好ましくは2～5重量%である。コーティング層の含量が0.5重量%未満の場合、メトホルミンの含量が低下しやすくなり、対照的に、15重量%を超過する場合、崩壊時間が非常に長くなるためGI管上部での吸収が難しくなる。

【0041】

上記コーティング層は当業者により選択される方法で形成される。例えば、流動層コーティング、パンコーティングなどの方法を使用することができ、好ましくは、パンコーティングである。

【0042】

上記コーティング層は活性成分の安定性を確保するために更にコーティングされる。

【0043】

前述した通り、メトホルミンとマトリクス剤を含む組成物で製造された錠剤は、所定圧力下でスラッグ化した後、乾式顆粒法によって打錠して錠剤を形成し、その表面にコーティング膜を形成させることで、体内で24時間一定速度で徐々に放出させることができる優れた溶出性を有する。即ち、1日1回の投与で24時間一定な血中濃度を維持するだけでなく、既存の錠剤に比べて生物学的同等性を表す。

【発明を実施するための最良の形態】

【0044】

以下、本発明を実施例に依拠して具体的に説明するが、下記実施例は本発明の理解のためであり、本発明がこれに限定されるわけではない。

【0045】

<実施例1>メトホルミン500mg含有錠剤の製造

下記表1に表されるように、塩酸メトホルミン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび軽質無水ケイ酸を混合した。混合物を、16～17MPaの圧力でローラー圧縮してスラッグ化した。このスラッグを14メッシュふるいでふるいにかけた後、ステアリン酸ナトリウムを入れて混合し、錠剤を製造した。錠剤にHi-Coater (SFC-30N、Sejong Machinery、韓国)を用いてオパドライ OY-C-7000Aをコーティングしてコーティング層を形成し、メトホルミンが500mg含有され

10

20

30

40

50

たメトホルミン徐放性錠剤 (Metformin XR tablet 500mg) を製造した。

【0046】

<実施例2>メトホルミン500mg含有錠剤の製造

下記表1に表されるように、塩酸メトホルミン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アビセルPH101および軽質無水を混合し、実施例1の製造方法と同一の方法で、メトホルミンが500mg含有されたメトホルミン徐放性錠剤 (Metformin XR tablet 500mg) を製造した。

【0047】

<実施例3>メトホルミン500mg含有錠剤の製造

下記表1に表されるように、塩酸メトホルミン、グアーガムおよび軽質無水を混合し、実施例1の製造方法と同一の方法で、メトホルミンが500mg含有されたメトホルミン徐放性錠剤 (Metformin XR tablet 500mg) を製造した。

10

【0048】

<実施例4>メトホルミン750mg含有錠剤の製造

下記表1に表されるように、塩酸メトホルミン、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび軽質無水を混合し、実施例1の製造方法と同一の方法で、メトホルミンが750mg含有されたメトホルミン徐放性錠剤 (Metformin XR tablet 750mg) を製造した。

【0049】

<比較例1>メトホルミン500mg含有錠剤の製造

下記表1に表されるように、塩酸メトホルミン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、軽質無水ケイ酸およびステアリン酸ナトリウムを混合し、直接圧縮法で圧縮して錠剤を製造し、上記錠剤にHi-Coater (SFC-30N、Sejong Machinery、韓国) を用いてオパドライ OY-C-7000A をコーティングしてコーティング層を形成し、メトホルミンが500mg含有されたメトホルミン徐放性錠剤 (Metformin XR tablet 500mg) を製造した。

20

【0050】

<比較例2>メトホルミン750mg含有錠剤の製造

下記表1に表されるように、塩酸メトホルミン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、軽質無水ケイ酸およびステアリン酸ナトリウムを混合し、比較例1の製造方法と同一の方法で、メトホルミンが750mg含有されたメトホルミン徐放性錠剤 (Metformin XR tablet 750mg) を製造した。

30

【0051】



【表 1】

構成成分	組成比 (mg/錠)					
	実施例 1	実施例 2	実施例 3	実施例 4	比較例 1	比較例 2
塩酸メトホルミン	500	500	500	750	500	750
ヒドロキシプロピル メチルセルロース <sup>1)</sup>	500	-	-	500	500	500
カルボキシメチルセルロース ナトリウム <sup>2)</sup>	-	450	-	-	-	-
グアーガム	-	-	500	-	-	-
アビセルPH101 <sup>3)</sup>	-	41	-	-	-	-
エアロシル200 <sup>4)</sup>	5	5	5	7.5	5	7.5
ステアリン酸マグネシウム	5	4	4	7.5	5	7.5
オパドライ OY-C-7000A <sup>5)</sup>	40	40	40	60	40	60
合計	1050	1040	1040	1325	1050	1325
1) ダウケミカル製、米国 2) ボラック製、韓国 3) 旭化成製、日本 4) デグサ製、独 5) カラーコーン製、米国						

10

## 【 0 0 5 2 】

20

## &lt; 実験例 1 &gt; 物性比較試験

上記実施例 1 および 4 の原料を混合し、16 ~ 17 MPa の強い圧力でスラッグ化した後、顆粒化し、半製品とした。半製品と比較例 1 および 2 の圧縮性と流動性を下記のような方法で比較した。

## 【 0 0 5 3 】

ローラー圧縮をする前および後の半製品の物性を比較するために、かさ密度 (Tapped density) および流動性を測定し、半製品により製造された錠剤の重量当たりの体積を比較した。

## 【 0 0 5 4 】

かさ密度は ERWEKA 社のタッピング体積計 (Tapped Volumeter SVM 102) で測定し、流動性は ERWEKA 社のグラニュレートテスター (Granulate Tester GT-L) を使用して測定した。

30

## 【 0 0 5 5 】

## 【表 2】

組成	かさ密度 (mg/ml)	流動性 (g/s)	錠剤体積 (ml/20錠)
実施例 1	0.69	10.8	15.7
比較例 1	0.61	6.1	18.0
実施例 4	0.72	9.6	22.2
比較例 2	0.64	6.3	25.5

40

## 【 0 0 5 6 】

上記表 2 のように、上記スラッグを製粒した乾式顆粒 (実施例 1 および 4) は、スラッグ化段階を経ていない顆粒 (比較例 1 および 2) と比較すると、その流動性と圧縮性が非常に優れており、単位重量当たりの体積もまた減少した。

## 【 0 0 5 7 】

従って、本発明による錠剤は、複雑または高価な工程を経なくとも乾式顆粒法にて簡単に商業的規模で生産することができるため、好ましい制御放出製剤である。

## 【 0 0 5 8 】

また、錠剤の体積が 10 ~ 20 % 減少するため、服用が容易である。

50

## 【 0 0 5 9 】

## &lt; 実験例 2 &gt; 比較溶解像試験

本発明により製造されたメトホルミン徐放性錠剤（実施例 1）と市販されている対照製剤（BMS社、Glucophage XL、米）の溶解像を比較し、パドル法にて溶出性を測定し、その結果を図 1 に表した。

## 【 0 0 6 0 】

図 1 によると、本発明のメトホルミン徐放性錠剤は対照製剤と比較して同等な溶出性を表した。対照製剤が複雑な工程により製造された 2 相徐放性錠剤（韓国特許出願第 2 0 0 0 - 7 0 1 0 2 8 0）である一方、本発明の錠剤は乾式顆粒法という簡単な方法を適用して製造したにもかかわらず、同等な溶出性を表す。

10

## 【 0 0 6 1 】

## &lt; 実験例 3 &gt; 生物学的同等性試験

本発明のメトホルミン徐放性錠剤（実施例 1）と市販されている対照製剤（BMS社、Glucophage XL、米）の生物学的同等性を比較し、その結果を図 2 と下記表 3 に表した。

## 【 0 0 6 2 】

図 2 によると、本発明のメトホルミン徐放性錠剤は対照製剤と同等な生物学的同等性を表す。

## 【 0 0 6 3 】

## 【 表 3 】

20

区分	Cmax ( $\mu\text{g/ml}$ )	AUC ( $\mu\text{g}\cdot\text{hr/ml}$ )
実施例 1	2.4078	45.1619
対照薬	2.2517	43.7521

## 【 産業上の利用可能性 】

## 【 0 0 6 4 】

前述した通り、本発明は活性成分と重合体を 5 ~ 3 0 M P a の所定圧力でスラッグ化させ、顆粒化した後、打錠する段階とからなる比較的簡単な乾式顆粒法にてメトホルミン徐放性錠剤を打錠することができ、商業的規模で生産するのに効果的である。

## 【 0 0 6 5 】

本発明のメトホルミン徐放性錠剤は、単一相の錠剤およびコーティング膜を有し、薬物の安定性を確保しつつ、均一で持続的な薬物放出をすることができる。即ち、体内で 2 4 時間一定な速度で徐々に放出されるため、1 日 1 回の投与で 2 4 時間一定な血中濃度を維持することができ、更に、優れた生物学的同等性を表す。

30

## 【 0 0 6 6 】

更に、メトホルミンは単位投与量が多く、水溶解度が高いため、要求される徐放性放出を得るためには多量の重合体が必要であり、メトホルミン錠剤の体積が大きくなりやすい。本発明は乾式顆粒法を通して上記問題点を解決し、薬物服用時の患者の便宜のために錠剤の体積を減少させることができる。

本発明は好ましい実施形態を引用して詳細に説明されたが、それに対し、請求項として添付された、本願の意図と目的から離れない範囲で、当業者により様々な変更と代用が成されることが可能である。

40

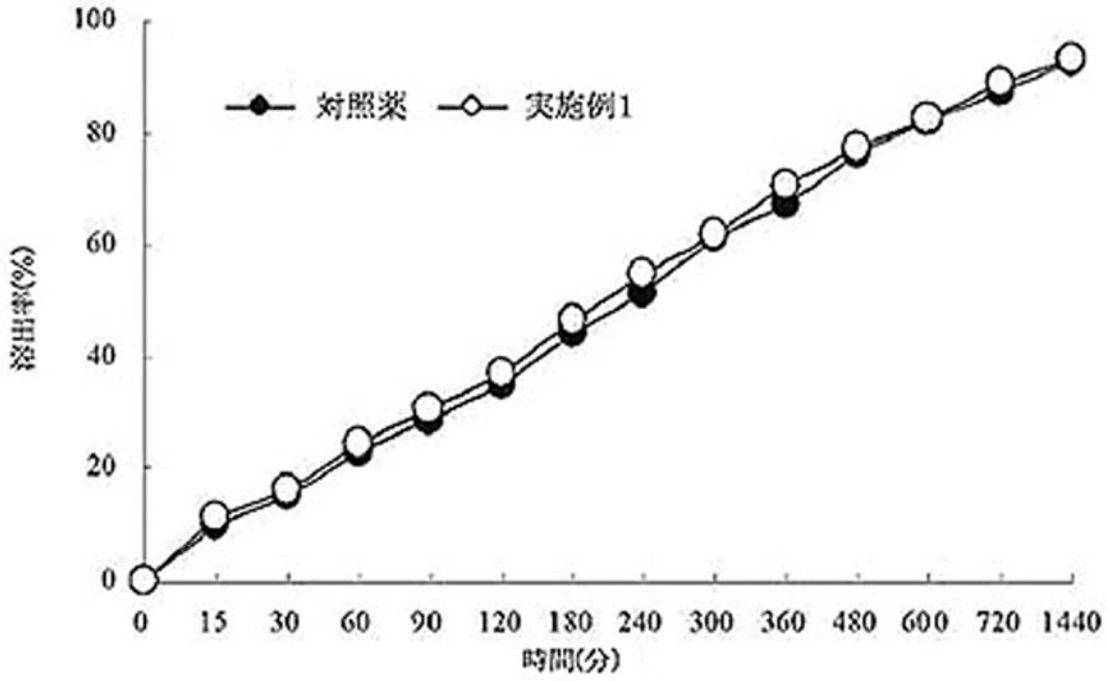
## 【 図面の簡単な説明 】

## 【 0 0 6 7 】

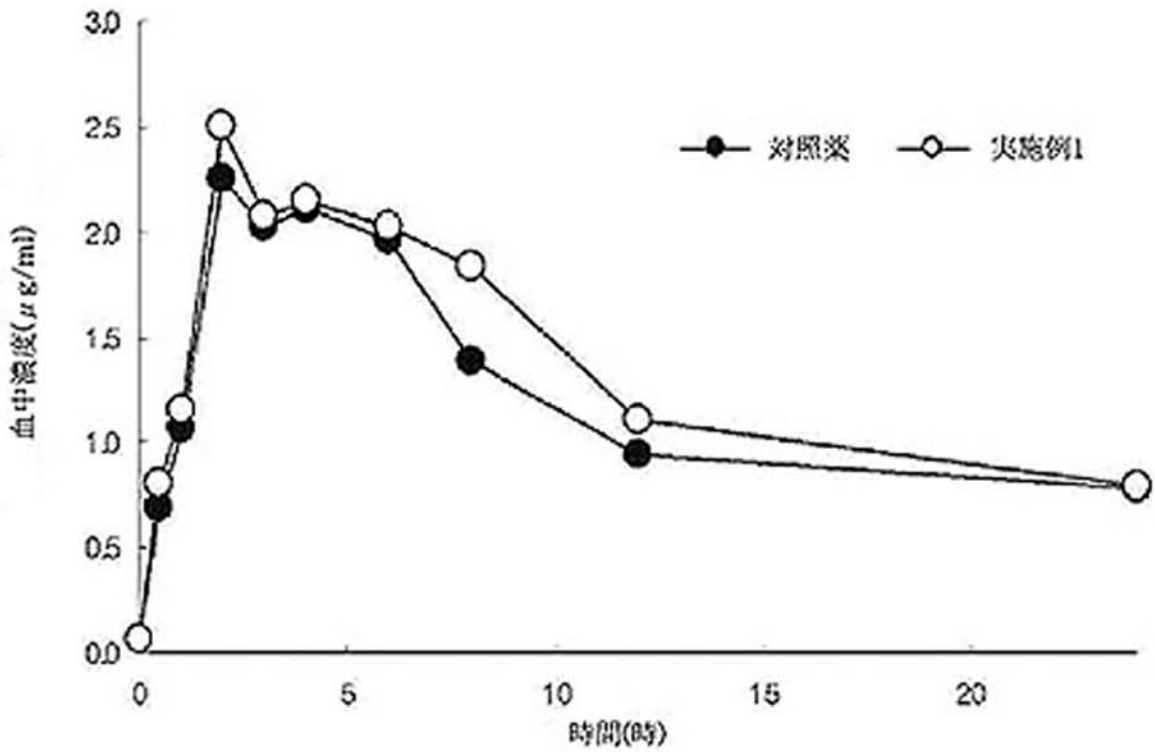
【 図 1 】 実施例 1 によって製造されたメトホルミン徐放性錠剤と市販されているグルコファージ徐放性錠剤の溶出速度を比較したグラフである。

【 図 2 】 実施例 1 によって製造されたメトホルミン徐放性錠剤と市販されているグルコファージ徐放性錠剤の生物学的同等性を比較したグラフである。

【 図 1 】



【 図 2 】



## 【 国際調査報告 】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/KR 2006/002360

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> <b>IPC<sup>B</sup>: A61K 31/155 (2006.01); A61K 9/26 (2006.01)</b> According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) <b>IPC<sup>B</sup>: A61K</b> Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched --- Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) <b>WPI, EPODOC, TXTE</b>		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2003/026637 A2 (SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED) 3 April 2003 (03.04.2003) <i>page 9, lines 1-21; page 15, line 28-page 16, line 24; page 16, line 31-page 17, line 9; claims 1,6,7,13,14</i>	1-9
A	Khan K.A. et al., "Effect of slugging pressure on the properties of granules and tablets prepared from potassium phenethicillin", J. Pharm. Pharmacol. 1981 Oct; 33(10); pages 627-631 <i>abstract</i>	1-9
A	WO 2003/028704 A1 (RANBAXY LABORATORIES LIMITED) 10 April 2003 (10.04.2003) <i>the whole document</i>	1-9
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
Date of the actual completion of the international search <b>10 October 2006 (10.10.2006)</b>		Date of mailing of the international search report <b>27 October 2006 (27.10.2006)</b>
Name and mailing address of the ISA/ AT <b>Austrian Patent Office</b> <b>Dresdner Straße 87, A-1200 Vienna</b> Facsimile No. +43 / 1 / 534 24 / 535		Authorized officer <b>KRENN M.</b> Telephone No. +43 / 1 / 534 24 / 435

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
Information on patent family members

International application No.  
PCT/KR 2006/002360

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
A		none	
WO A 2003026637		none	
WO A 2003028704		none	

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 47/42	(2006.01)	A 6 1 K 47/42	
A 6 1 K 47/14	(2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 47/04	(2006.01)	A 6 1 K 47/04	
A 6 1 P 3/10	(2006.01)	A 6 1 P 3/10	

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(72) 発明者 クー ジャソン

大韓民国 305-756 ダイヨン ユソン-グ ソンガットン ハンマウルアパートメント  
110-1407

(72) 発明者 イム ユビン

大韓民国 300-786 ダイヨン ドン-グ ソンナムドン ヒョチョンマウルアパートメント  
203-1102

(72) 発明者 ジュン ヨーンシク

大韓民国 137-820 ソウル ソチョ-グ 3ドン バンバエ477-4

Fターム(参考) 4C076 AA38 AA42 BB01 CC21 DD29H DD47H EE06A EE09A EE16A EE23H

EE32H EE36A EE38A EE42H FF31

4C206 AA10 HA31 KA14 MA03 MA05 NA12 ZC35