

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2021년 7월 1일 (01.07.2021)



(10) 국제공개번호
WO 2021/133046 A1

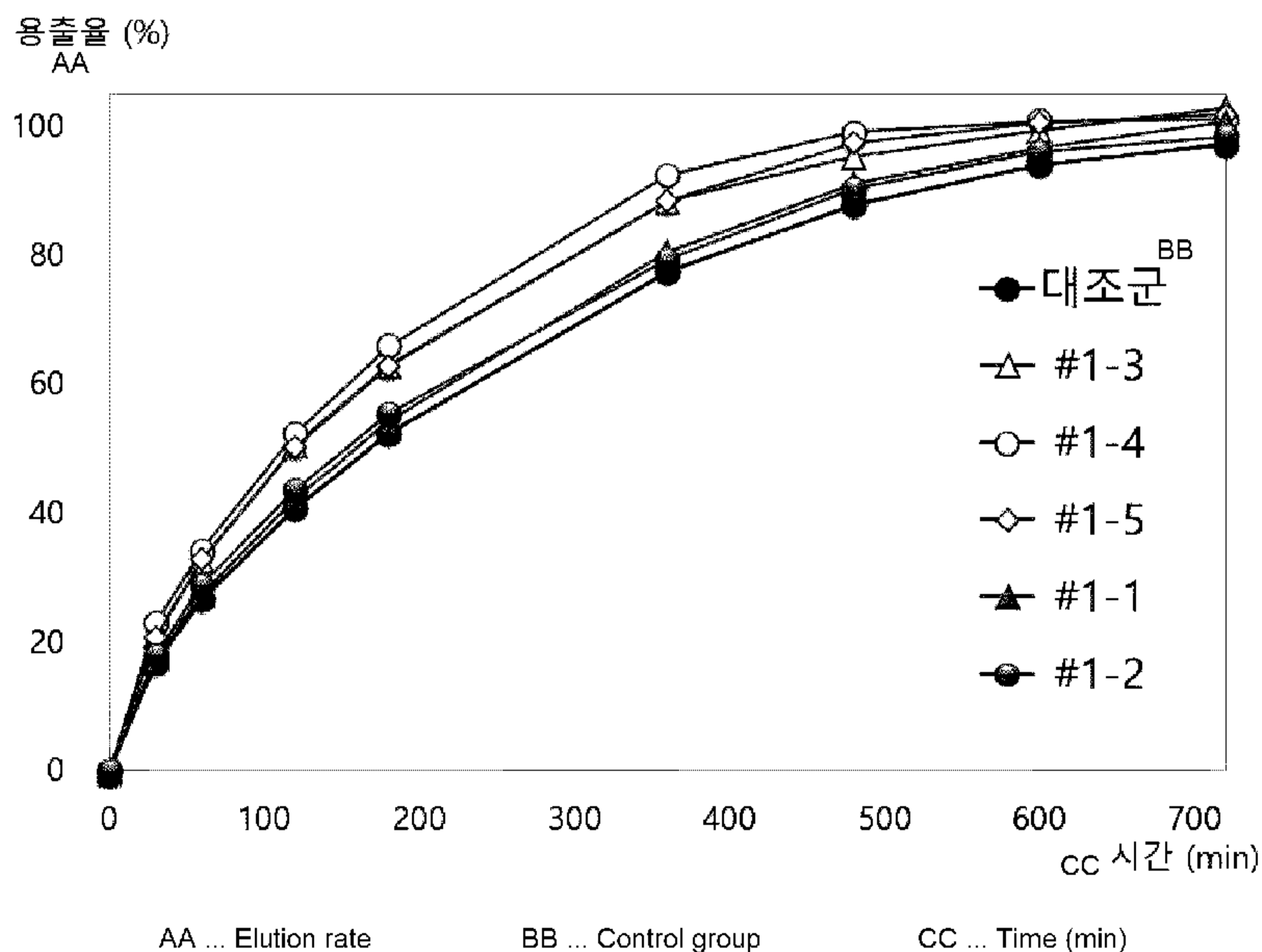
- (51) 국제특허분류: A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/155 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2020/018958
- (22) 국제출원일: 2020년 12월 23일 (23.12.2020)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2019-0173082 2019년 12월 23일 (23.12.2019)KR
- (71) 출원인: 주식회사 대응제약 (DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [KR/KR]; 18623 경기도 화성시 향남읍 제약공단4길 35-14, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 이재협 (LEE, Jae-Hyeop); 17028 경기도 용인시 처인구 포곡읍 두계로 72, Gyeonggi-do (KR). 김지연 (KIM, Ji-yeon); 03972 서울시 마포구 월드컵북로12안길 75, Seoul (KR). 김보훈 (KIM, Bo-Hoon); 17000 경기도 용인시 기흥구 동백평촌로 15, 1406동 1903호, Gyeonggi-do (KR). 김관영 (KIM, Gwan Young); 16824 경기도 용인시 수지구 고기로45번길 40-18, 201동 3304호, Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 유미특허법인 (YOU ME PATENT AND LAW FIRM); 06134 서울시 강남구 테헤란로 115, Seoul (KR).

- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:
— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(54) Title: METFORMIN SUSTAINED RELEASE FORMULATION AND METHOD FOR PREPARATION THEREOF

(54) 발명의 명칭: 메트포르민 서방성 제제 및 이의 제조 방법



(57) Abstract: The present invention provides a sustained release formulation of metformin, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, which can exhibit a sustained release pattern even if the size of the formulation is reduced, and thus not only can metformin be effectively delivered to the inside of the body but convenience of administration for a patient is also improved.

(57) 요약서: 본 발명은 제제의 크기를 축소하면서도 서방성 방출 패턴을 나타낼 수 있는 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 서방성 제제를 제공함으로써, 메트포르민을 효과적으로 체내에 전달할 수 있을 뿐만 아니라, 환자의 복용 편의도 개선할 수 있다.

WO 2021/133046 A1

명세서

발명의 명칭: 메트포르민 서방성 제제 및 이의 제조 방법

기술분야

- [1] 본 발명은 메트포르민 서방성 제제 및 이의 제조 방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 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 당뇨병 환자가 복용 중인 약물이다.

[3]

- [4] 상기 메트포르민은 수용해도가 높기 때문에 일반적인 정제로 제조하는 경우 급격한 방출로 인해 과도한 혈당 강하 및 위장관 장애를 불러올 수 있다. 또한, 메트포르민은 통상적으로 250 mg 내지 1000 mg(하루 최대 2550 mg)의 많은 양을 하루에 2회 내지 3회에 걸쳐서 속방출성 정제로 복용하기 때문에, 메트포르민의 빠른 방출에 인한 급격한 혈중 농도의 변화로 인해, 부작용 및 내성을 더욱 심화시키는 문제가 있다.

[5]

- [6] 또한, 상기와 같은 문제 외에도, 메트포르민은 2시간 내지 6시간의 짧은 혈중 반감기를 가지기 때문에, 메트포르민을 천천히 방출시키는 서방성 제제의 개발이 필요하다.

[7]

- [8] 한편, 서방성 제제로 제조시 일반적으로 제제의 부피를 늘리는 방안, 예컨대 서방화제 또는 부형제를 다량 사용하여 제제 내 약물이 천천히 방출시키는 방법이 우선적으로 고려될 수 있다. 그러나, 메트포르민과 같이 단위 투여량이 많고 압축성이 좋지 않은 약물의 경우, 상기와 같은 방법으로 정제를 제조하면 제제의 부피가 지나치게 커져 환자들이 복용하기가 어렵다는 문제가 있다.

[9]

- [10] 이에, 본 발명자들은 제제의 크기를 축소하면서도 서방성 방출 패턴을 나타낼 수 있는 메트포르민 서방성 제제를 확인하여 본 발명을 완성하였다.

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [11] 본 발명은 제제의 크기를 축소하면서도 서방성 방출 패턴을 나타낼 수 있는 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 서방성 제제, 및 이의 제조 방법을 제공하기 위한 것이다.

기술적 해결방법

- [12] 상기 과제를 해결하기 위하여, 본 발명은 하기를 포함하는 메트포르민 또는

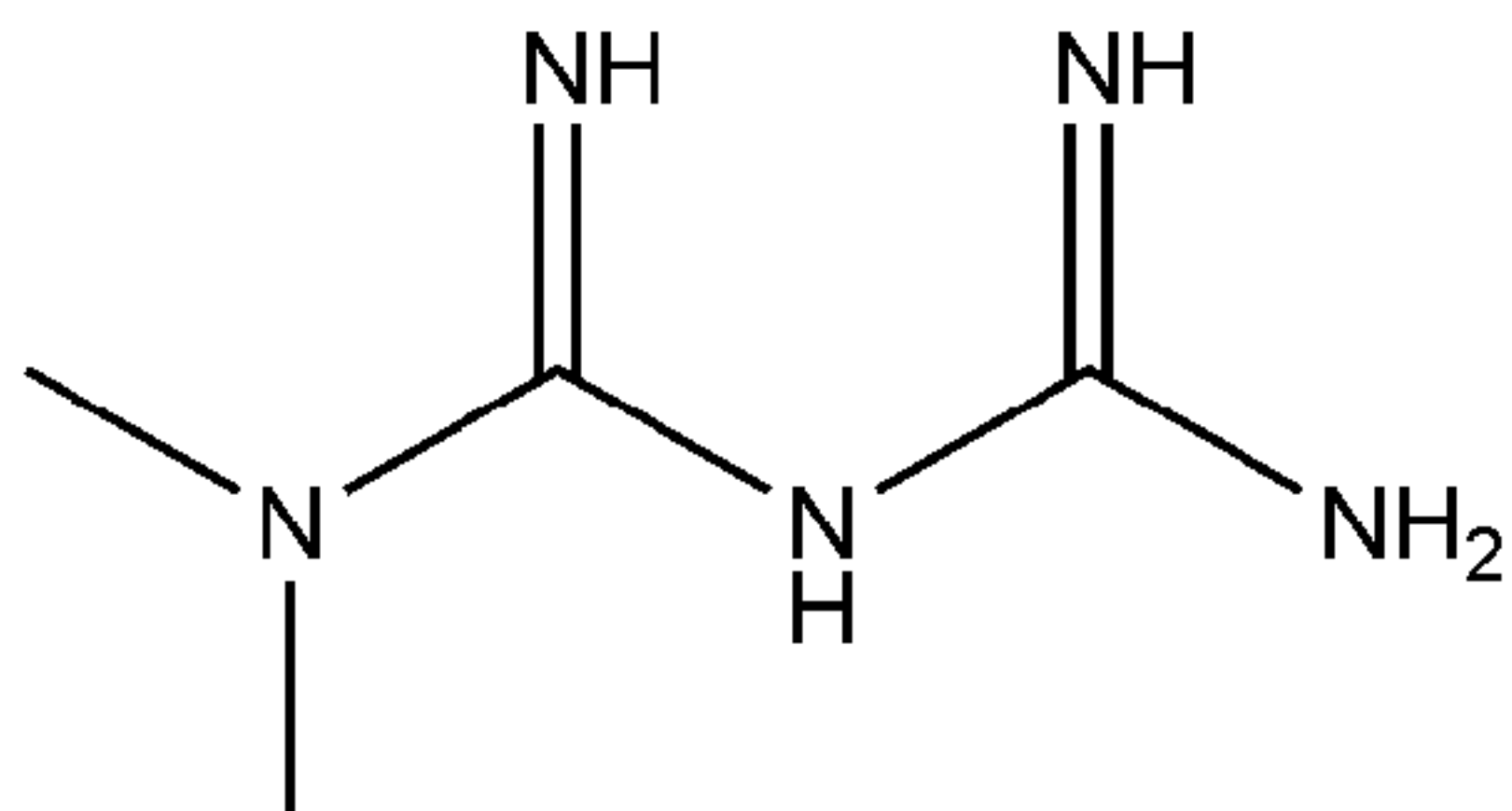
이의 약학적으로 허용 가능한 염의 서방성 제제를 제공한다:

- [13] 1) 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 100 중량부;
- [14] 2) 결합제 1 내지 10 중량부;
- [15] 3) 서방화제 15 내지 30 중량부; 및
- [16] 4) 활택제 1 내지 5 중량부.

[17]

[18] 본 발명에서 사용하는 용어 '메트포르민'은 하기의 화학식을 가지는 화합물로서, 본 발명에 따른 서방성 제제의 활성 성분으로 사용된다.

[19]



[20]

[21] 또한, 본 발명은 상기 메트포르민 외에도 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 사용할 수 있다. 염으로는 약학적으로 허용 가능한 유리산(free acid)에 의해 형성된 산부가염과 같이, 당업계에서 통상적으로 사용되는 염을 제한 없이 사용할 수 있다. 본 발명의 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"이란 환자에게 비교적 비독성이고 무해한 유효작용을 갖는 농도로서 이 염에 기인한 부작용이 메트포르민의 이로운 효능을 저하시키지 않는 임의의 모든 유기 또는 무기 부가염을 의미한다.

[22]

[23] 무기산 또는 유기산을 사용하여 통상적인 방법으로 약학적으로 허용 가능한 염을 얻을 수 있다. 예를 들어 메트포르민을 수산화성 유기용매, 예를 들면 아세톤, 메탄올, 에탄올, 또는 아세토나이트릴에 용해시키고, 유기산 또는 무기산을 가하여 침전된 결정을 여과하여 제조, 건조시켜 약학적으로 허용 가능한 염을 얻을 수 있다. 또는 산이 부가된 반응 혼합물에서 용매나 과량의 산을 감압하여, 잔사를 건조시켜서 제조하거나, 또는 다른 유기용매를 가하여 석출된 염을 여과하여 제조할 수 있다. 이때 바람직한 염으로서, 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 질산, 아세트산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산, 석신산, 글루타르산, 푸마르산, 말산, 만델산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 팔미트산, 말레산, 하이드록시말레산, 벤조산, 하이드록시벤조산, 페닐아세트산, 신남산, 살리실산, 메탄술폰산, 벤젠술폰산 또는 톨루엔술폰산 등으로부터 유도된 염을 들 수 있다. 가장 바람직하게는, 상기 메트포르민의 약학적으로 허용 가능한 염은 메트포르민 염산염이다.

[24]

[25] 메트포르민은 수용해도가 높다는 점 외에도, 일일 복용량이 많고 짧은 혈중 반감기를 가져, 메트포르민의 정제는 서방성 제제로 제조되어야 한다. 이를

위하여 통상적으로 다량의 서방화제를 사용한 서방성 제제가 고려되나 부피가 지나치게 커져 환자들이 복용하기가 어렵다는 문제가 있다.

[26]

[27] 이에 본 발명에서는 서방화제를 적게 사용하면서도 각 성분의 함량 및 제조 과정을 조절하여 부피가 작으면서도 효과적인 서방성 방출 효과를 나타내는 제제를 제조한다.

[28]

[29] 본 발명에서 사용하는 용어 '결합제'란, 본 발명에 따른 서방성 제제 내 성분들을 서로 결합시키기 위해 사용되는 성분으로, 서방성 제제를 제조하는 과정에서 압축하는 과정 또는 압축 후에 점착성을 제공하여 각 성분들을 결합시킨다. 특히, 후술할 바와 같이, 상기 결합제는 메트포르민과 함께 습식과립 공정에서 사용되는데, 이때 결합제를 사용함으로써 각 성분들이 보다 치밀하게 결합할 수 있으며, 따라서 메트포르민이 서방성으로 방출되도록 하는데 유리하다.

[30]

[31] 상기 결합제는 상기 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 100 중량부 대비 1 내지 10 중량부로 사용한다. 상기 함량이 1 중량부 미만인 경우 결합제의 함량이 미미하여 메트포르민의 서방성 방출 효과를 나타내기 어렵고, 10 중량부 초과에서는 제제의 부피가 지나치게 커지는 문제가 있다. 바람직하게는, 상기 결합제는 상기 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 100 중량부 대비 2 내지 5 중량부로 사용한다.

[32]

[33] 바람직하게는, 상기 결합제는 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 포비돈, 또는 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으며, 그 외에도 경구용 고형제제의 제형화에 있어 약학적 분야에서 일반적으로 사용되는 것은 모두 사용될 수 있다.

[34]

[35] 본 발명에서 사용하는 용어 '서방화제'란, 본 발명에 따른 서방성 제제 내 활성 성분의 방출 속도를 느리게 하는 성분이다. 이론적으로 제한되는 것은 아니나, 상기 서방화제는 제제 표면에 고점도의 겔 층을 형성하여 체내에 약물을 서서히 방출하게 한다. 특히, 후술할 바와 같이, 상기 서방화제는 건식과립 공정에서 사용되는데, 이때 서방화제를 사용함으로써 활성 성분과 더욱 강하게 점착시켜 메트포르민 방출을 제어하는데 효과적이다.

[36]

[37] 상기 서방화제는, 상기 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 100 중량부 대비 15 내지 30 중량부로 사용한다. 상기 함량이 15 중량부 미만에서는 서방화제의 함량이 미미하여 메트포르민의 서방성 방출 효과를 나타내기 어렵고, 30 중량부 초과에서는 서방성 방출 효과가 실질적으로 증가하지 않을

뿐만 아니라 제제의 부피가 지나치게 커지는 문제가 있다. 바람직하게는, 상기 서방화제는 상기 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 100 중량부 대비 15 내지 20 중량부로 사용한다.

[38]

[39] 바람직하게는, 상기 서방화제는 폴리비닐피롤리돈 유도체, 셀룰로오스 유도체, 전분, 젤라틴, 또는 이들의 조합이다. 보다 바람직하게는, 상기 폴리비닐피롤리돈 유도체는 포비돈, 코포비돈, 또는 이들의 조합이다. 보다 바람직하게는, 상기 셀룰로오스 유도체는, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 또는 이들의 조합이다. 가장 바람직하게는, 상기 서방화제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스이다.

[40]

[41] 본 발명에서 사용하는 용어 '활택제'란, 본 발명에 따른 서방성 제제 제조시 압력 등을 가하였을 때 과립이 기계에 부착되는 것을 방지하고 또한 제제에 원활한 흐름성을 주는 성분이다. 또한, 본 발명에서는 상기 활택제가 과립 표면을 둘러싸는 형태로 첨가되어 메트포르민이 서방성으로 방출되도록 하는데 유리하다. 후술할 바와 같이, 상기 활택제는 메트포르민과 함께 습식과립 공정 및 후혼합에서 사용되는데, 특히 습식과립 공정에서 활택제를 사용함으로써 메트포르민을 일부 둘러싸는 형태로 첨가되어 메트포르민이 서방성으로 방출되도록 하는데 유리하다.

[42]

[43] 상기 활택제는, 상기 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 100 중량부 대비 1 내지 5 중량부로 사용한다. 상기 함량이 1 중량부 미만에서는 활택제의 함량이 미미하여 본 발명에 따른 서방성 제제의 제조가 어려우며, 5 중량부 초과에서는 제제의 부피가 지나치게 커지는 문제가 있다. 바람직하게는, 상기 활택제는 상기 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 100 중량부 대비 2 내지 3 중량부로 사용된다.

[44]

[45] 바람직하게는, 상기 활택제는 스테아린산 마그네슘(magnesium stearate), 메타규산알루미늄산마그네슘(magnesium aluminumsilicate), 산화 실리카(SiO_2), 콜로이드성 이산화규소, 콜로이드성 실리카, 탈크(talc), 또는 이들의 조합일 수 있으며, 그 외에도 경구용 고형 제제의 제형화에 있어 약학적 분야에서 일반적으로 사용되는 것은 제한 없이 사용될 수 있다. 보다 바람직하게는, 상기 활택제는 스테아린산 마그네슘(magnesium stearate), 메타규산알루미늄산마그네슘(magnesium aluminumsilicate)이다.

[46]

[47] 또한, 본 발명에 따른 서방성 제제는 나정, 필름코팅정, 단층정, 이층정, 다층정 또는 유헤정이다. 또한, 본 발명에 따른 서방성 제제는 상술한 메트포르민의 서방성 방출 효과를 저해하지 않는 한, 본 발명이 속하는 제제 분야에

통상적으로 사용되는 첨가제를 제한 없이 사용할 수 있다.

[48]

[49] 바람직하게는, 본 발명에 따른 서방성 제제는 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제제 총 중량에 대해서 60 내지 90 중량% 포함하며, 보다 바람직하게는 61 중량% 이상, 62 중량% 이상, 63 중량% 이상, 64 중량% 이상, 65 중량% 이상, 66 중량% 이상, 67 중량% 이상, 68 중량% 이상, 69 중량% 이상, 70 중량% 이상이고; 89 중량% 이하, 88 중량% 이하, 87 중량% 이하, 86 중량% 이하, 85 중량% 이하, 84 중량% 이하, 83 중량% 이하, 82 중량% 이하, 81 중량% 이하, 80 중량% 이하이다.

[50]

[51] 또한, 본 발명은 하기의 단계를 포함하는 상술한 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 서방성 제제의 제조 방법을 제공한다:

[52] 1) 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 결합제 및 활택제를 습식과립법으로 과립을 제조하는 단계(단계 1);

[53] 2) 상기 단계 1의 과립 및 서방화제를 건식과립법으로 과립을 제조하는 단계(단계 2); 및

[54] 3) 상기 단계 2의 과립, 서방화제 및 활택제를 혼합하는 단계(단계 3).

[55]

[56] 상기 단계 1은 습식과립법을 적용하여 1차 과립을 제조하는 것으로, 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 결합제 및 활택제를 습식과립법으로 과립을 제조하는 단계이다.

[57]

[58] 습식과립법이란, 각 제제의 성분들을 결합액과 연합하여 제립하고 건조하여 과립을 제조하는 것을 의미한다. 상기 습식과립법은 결합제와 함께 각 성분들이 보다 치밀하게 결합할 수 있으며, 따라서 활성 성분이 서방성으로 방출되도록 하는데 유리하다.

[59]

[60] 구체적으로 본 발명에서는, 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 결합제 및 활택제를 포함하는 혼합물을 결합액과 연합하여 제립하고 건조하여 과립을 제조하는 것을 의미한다. 상기 결합액은 물, 에탄올, 이소프로판올, 아세톤, 또는 이들의 조합일 수 있다. 또한, 상기 건조는 각 성분의 안정성이 유지되도록 10°C 내지 60°C, 바람직하게는 20°C 내지 40°C의 온도에서 수행한다.

[61]

[62] 또한, 상기 제조된 과립이 뭉쳐있는 경우, 필요에 따라 상기 제조된 과립을 체과하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[63]

[64] 상기 단계 2는, 앞서 단계 1에서 제조한 과립 및 서방화제를 건식과립법으로 과립을 제조하는 단계이다.

[65]

[66] 앞서 단계 1에서 습식과립법으로 치밀한 과립을 제조하였기 때문에, 서방화제를 적은 양으로 사용하여도 효과적인 서방성 방출 효과를 나타내는 제제를 제조할 수 있다.

[67]

[68] 건식과립법이란, 각 제제의 성분들을 압축하여 각 성분들을 결합시켜 과립을 제조하는 것으로, 상술한 습식과립법과 달리 결합액이 사용되지 않는다. 구체적으로, 건식과립법은 롤러 압착법(roller compacting)으로 두 개의 롤러 사이로 분말을 통과시키면서 압력을 가하여 상기 분말을 압축하여 제조하는 방법이다.

[69]

[70] 또한, 상기 제조된 과립이 뭉쳐있는 경우, 필요에 따라 상기 제조된 과립을 체과하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

[71]

[72] 상기 단계 3은, 앞서 단계 2에서 제조한 과립에 서방화제 및 활택제를 혼합하는 단계이다. 앞서 단계 2에서 제조한 과립에 서방화제 및 활택제를 추가하여 방출제어 효과를 더해줌과 동시에 과립의 원활한 흐름성을 부여한다.

[73]

[74] 바람직하게는, 상기 단계 2에서 사용한 서방화제와 상기 단계 3에서 사용한 서방화제의 함량비가 1:1 내지 1:6이다. 또한 바람직하게는, 상기 단계 2에서 사용한 서방화제와 상기 단계 3에서 사용한 서방화제는 서로 동일한 물질이다.

[75]

[76] 또한, 본 발명에 따른 제조 방법은, 상기 단계 3에서 제조한 제제를 코팅하는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

발명의 효과

[77]

상술한 바와 같이, 본 발명은 제제의 크기를 축소하면서도 서방성 방출 패턴을 나타낼 수 있는 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 서방성 제제를 제공함으로써, 메트포르민을 효과적으로 체내에 전달할 수 있을 뿐만 아니라, 환자의 복용 편의도 개선할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[78]

도 1은 본 발명의 실시예 1에서 제조한 제제에 대한 용출 그래프를 나타낸 것이다.

[79]

도 2는 본 발명의 실시예 1에서 제조한 제제에 대한 용출 그래프를 나타낸 것이다.

[80]

도 3은 본 발명의 실시예 1에서 제조한 제제에 대한 용출 그래프를 나타낸 것이다.

발명의 실시를 위한 형태

- [81] 이하, 본 발명의 이해를 돕기 위하여 바람직한 실시예를 제시하나, 하기 실시예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 범위가 하기 실시예에 한정되는 것은 아니다.
- [82]
- [83] **실시예 1**
- [84] 하기 표 1의 성분과 함량으로 습식 과립 공정 및 건식 과립 공정으로 서방성 제제를 제조하였다.
- [85]
- [86] 구체적으로, 습식 과립 공정으로, 메트포르민 염산염, HEC 또는 HPC, 스테아르산 마그네슘을 25 mesh 체과하여 고속혼합기에 투입한 후 혼합(Agitator 100 rpm, Chopper 600 rpm, 1 min)하고, 연합 공정(Agitator 100 rpm, Chopper 800 rpm, 3 min)에 정제수(100 mg/T)를 넣어 제립(Agitator 100 rpm, Chopper 1000 rpm, 5 min)하였다. 이어 제조된 과립을 건조(60°C, LOD 1.5% 이하)하였다.
- [87]
- [88] 상기 제조된 과립을 18 mesh 체과하고, 여기에 25 mesh 체과한 HPMC를 혼합하여 Roller compactor로 건식 과립(3 rpm, 5 MPa)하였다.
- [89]
- [90] 상기 제조된 과립을 Oscillator로 18 mesh 체과하고, 여기에 25 mesh 체과한 HPMC 및 메타규산알루미늄산마그네슘과 1차 단순 혼합하고, 이어 30 mesh 체과한 스테아르산 마그네슘을 2차 단순 혼합하여 과립을 제조하였다.
- [91]
- [92] 상기 제조된 과립을 로터리 타정기로 15~20kp의 정제로 타정하였고, 코팅기로 필름 코팅하여 제제를 제조하였다.
- [93]
- [94] 한편, #1-3, #1-4 및 #1-5의 제제는, 상기 건식 과립 공정을 생략하여 제제를 제조하였다.
- [95]

[표1]

공정	원료명	#1-1	#1-2	#1-3	#1-4	#1-5
습식과립	Metformin HCl	1,000 mg	1,000 mg	1,000 mg	1,000 mg	1,000 mg
	Hydroxyethylcellulose (HEC)	40 mg	-	40 mg	-	40 mg
	Hydroxypropyl cellulose (HPC)	-	40 mg	-	40 mg	-
	Magnesium stearate	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
건식과립	Hydroxypropyl methylcellulose(HPMC)	65 mg	65 mg	-	-	-
후혼합	Hydroxypropyl methylcellulose(HPMC)	210 mg	210 mg	275 mg	275 mg	350 mg
	Magnesium aluminometasilicate	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg
	Magnesium stearate	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
코팅	Opadry 85F17438	40 mg	40 mg	40 mg	40 mg	45 mg
	총량	1380 mg	1380 mg	1380 mg	1380 mg	1460 mg

[96]

[97] 한편, 대조군으로 글루코파지XR 1000 mg 서방정 제제를 사용하였다.

[98]

[99] 상기 제조한 제제 및 대조군 제제를 용출액(37°C의 물 900 mL)에서 100 rpm으로 대한민국약전 일반시험법 중 용출시험법 제2법(패들법)에 따라 시험하고 각 시간대 별로 용출액을 취해 용출율을 HPLC로 분석하여 그 결과로도 1에 나타내었다.

[100]

[101] 도 1에 나타난 바와 같이, #1-1 및 #1-2의 제제는 대조군 대비 최대 3~4% 이내의 안정적인 평균 용출율을 확보할 수 있었다. 또한, #1-3 및 #1-4의 제제는 초기 용출 속도가 빨라졌으며, #1-5의 제제와 같이 서방화제의 함량을 높여도 용출율이 더 낮아지지 않는다는 것을 알았다. 따라서, 습식과립 공정과 건식과립 공정을 순차적으로 적용하여 제조한 제제의 용출율이 서방화제의 사용량을 높이지

않으면서도 용출율이 우수하게 나타남을 확인할 수 있었다.

[102]

[103] **실시예 2**

[104] 하기 표 2와 같이 성분과 함량을 조절한 것을 제외하고는, 상기 실시예 1의 #1-2와 동일한 방법으로 제제를 제조하였다.

[105] [표2]

공정	원료명	#1-2	#2-1
습식과립	Metformin HCl	1,000 mg	1,000 mg
	Hydroxypropyl cellulose (HPC)	40 mg	40 mg
	Magnesium stearate	5 mg	5 mg
건식과립	Hydroxypropyl methylcellulose(HPMC)	65 mg	130 mg
후혼합	Hydroxypropyl methylcellulose(HPMC)	210 mg	145 mg
	Magnesium aluminometasilicate	15 mg	15 mg
	Magnesium stearate	5 mg	5 mg
코팅	Opadry 85F17438	40 mg	40 mg
	총량	1380 mg	1380 mg

[106]

[107] 상기 제조한 서방성 제제를 앞서 실시예 1과 동일한 방법으로 용출율을 측정하였으며, 그 결과를 도 2에 나타내었다. 도 2에 나타난 바와 같이, 건식 과립 공정에서 사용되는 HPMC의 함량의 일부 변화에도 #1-2와 유사한 결과를 나타내었다.

[108]

[109] **실시예 3**

[110] 하기 표 3과 같이 성분과 함량을 조절한 것을 제외하고는, 상기 실시예 1의 #1-2와 동일한 방법으로 제제를 제조하였다.

[111]

[표3]

공정	원료명	#1-2	#3-1
습식과립	Metformin HCl	1,000 mg	1,000 mg
	Hydroxypropyl cellulose (HPC)	40 mg	35 mg
	Magnesium stearate	5 mg	5 mg
건식과립	Hydroxypropyl methylcellulose(HPMC)	65 mg	30 mg
후혼합	Hydroxypropyl methylcellulose(HPMC)	210 mg	160 mg
	Magnesium aluminometasilicate	15 mg	15 mg
	Magnesium stearate	5 mg	5 mg
코팅	Opadry 85F17438	40 mg	40 mg
	총량	1380 mg	1290 mg

[112]

[113] 상기 제조한 제제를 앞서 실시예 1과 동일한 방법으로 용출율을 측정하였으며, 그 결과를 도 3에 나타내었다. 도 3에 나타난 바와 같이, 제제당 1290 mg로 소형화하였음에도 불구하고, 대조군의 제제와 5% 내외의 동등한 용출 프로파일을 확보할 수 있었다.

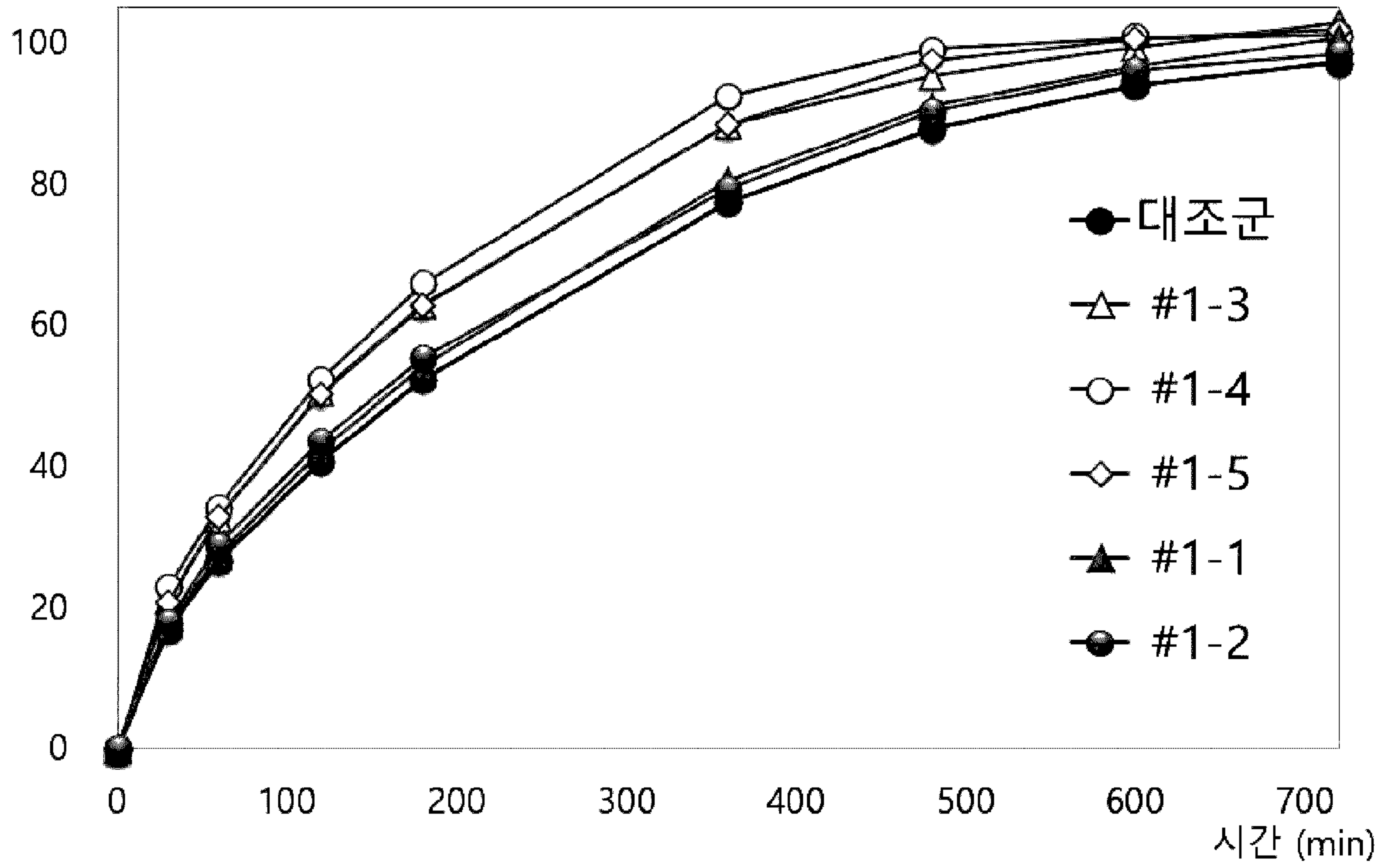
청구범위

- [청구항 1] 1) 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 100 중량부;
2) 결합제 1 내지 10 중량부;
3) 서방화제 15 내지 30 중량부; 및
4) 활택제 1 내지 5 중량부를 포함하는,
메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 서방성 제제.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 결합제는 2 내지 5 중량부로 포함되는,
서방성 제제.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 결합제는 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필
셀룰로오스, 포비돈, 또는 이들의 조합인,
서방성 제제.
- [청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 서방화제는 15 내지 20 중량부로 포함되는,
서방성 제제.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 서방화제는 폴리비닐피롤리돈 유도체, 셀룰로오스 유도체, 전분,
젤라틴, 또는 이들의 조합인,
서방성 제제.
- [청구항 6] 제1항에 있어서,
상기 서방화제는 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스인,
서방성 제제.
- [청구항 7] 제1항에 있어서,
상기 활택제는 2 내지 3 중량부로 포함되는,
서방성 제제.
- [청구항 8] 제1항에 있어서,
상기 활택제는 스테아린산 마그네슘(magnesium stearate),
메타규산알루미늄산마그네슘(magnesium aluminumsilicate), 산화
실리카(SiO_2), 콜로이드성 이산화규소, 콜로이드성 실리카, 탈크(talc),
또는 이들의 조합인,
서방성 제제.
- [청구항 9] 제1항에 있어서,
상기 서방성 제제는 나정, 필름코팅정, 단층정, 이중정, 다층정 또는
유핵정인,
서방성 제제.
- [청구항 10] 제1항에 있어서,

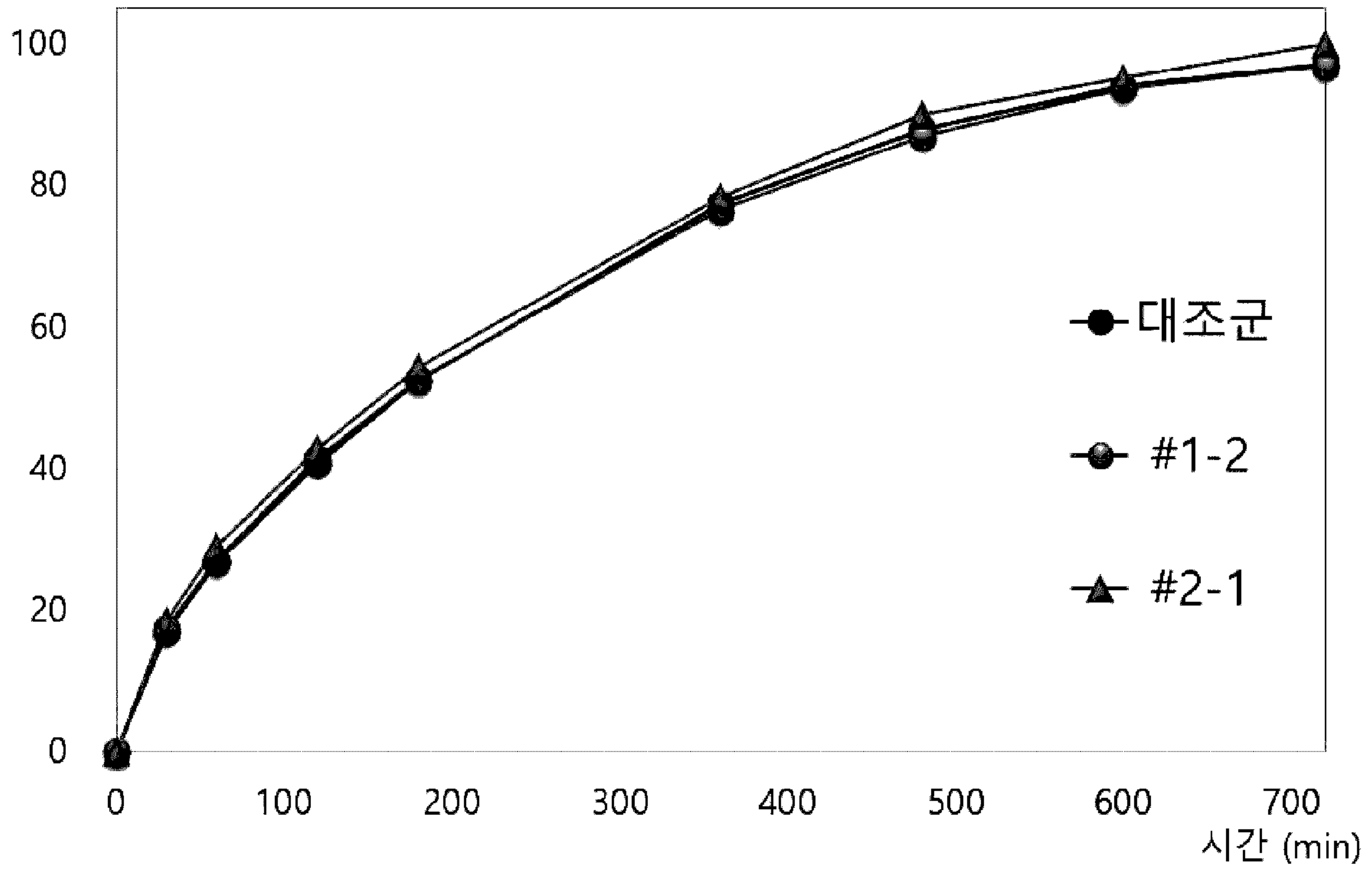
상기 메트포르민 의 약학적으로 허용 가능한 염은 메트포르민 염산염인, 서방성 제제.

- [청구항 11] 1) 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 결합제 및 활택제를 습식과립법으로 과립을 제조하는 단계(단계 1);
2) 상기 단계 1의 과립 및 서방화제를 건식과립법으로 과립을 제조하는 단계(단계 2); 및
3) 상기 단계 2의 과립, 서방화제 및 활택제를 혼합하는 단계(단계 3)를 포함하는,
메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 서방성 제제의 제조 방법.
- [청구항 12] 제11항에 있어서,
상기 단계 1은, 메트포르민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 결합제 및 활택제를 결합액과 연합하여 제립하고 건조하여 과립을 제조하여 수행하는,
제조 방법.
- [청구항 13] 제12항에 있어서,
상기 결합액은 물, 에탄올, 이소프로판올, 아세톤, 또는 이들의 조합인,
제조 방법.
- [청구항 14] 제11항에 있어서,
상기 단계 2에서 사용한 서방화제와 상기 단계 3에서 사용한 서방화제의 함량비가 1:1 내지 1:6인,
제조 방법.

[도1]
용출율 (%)

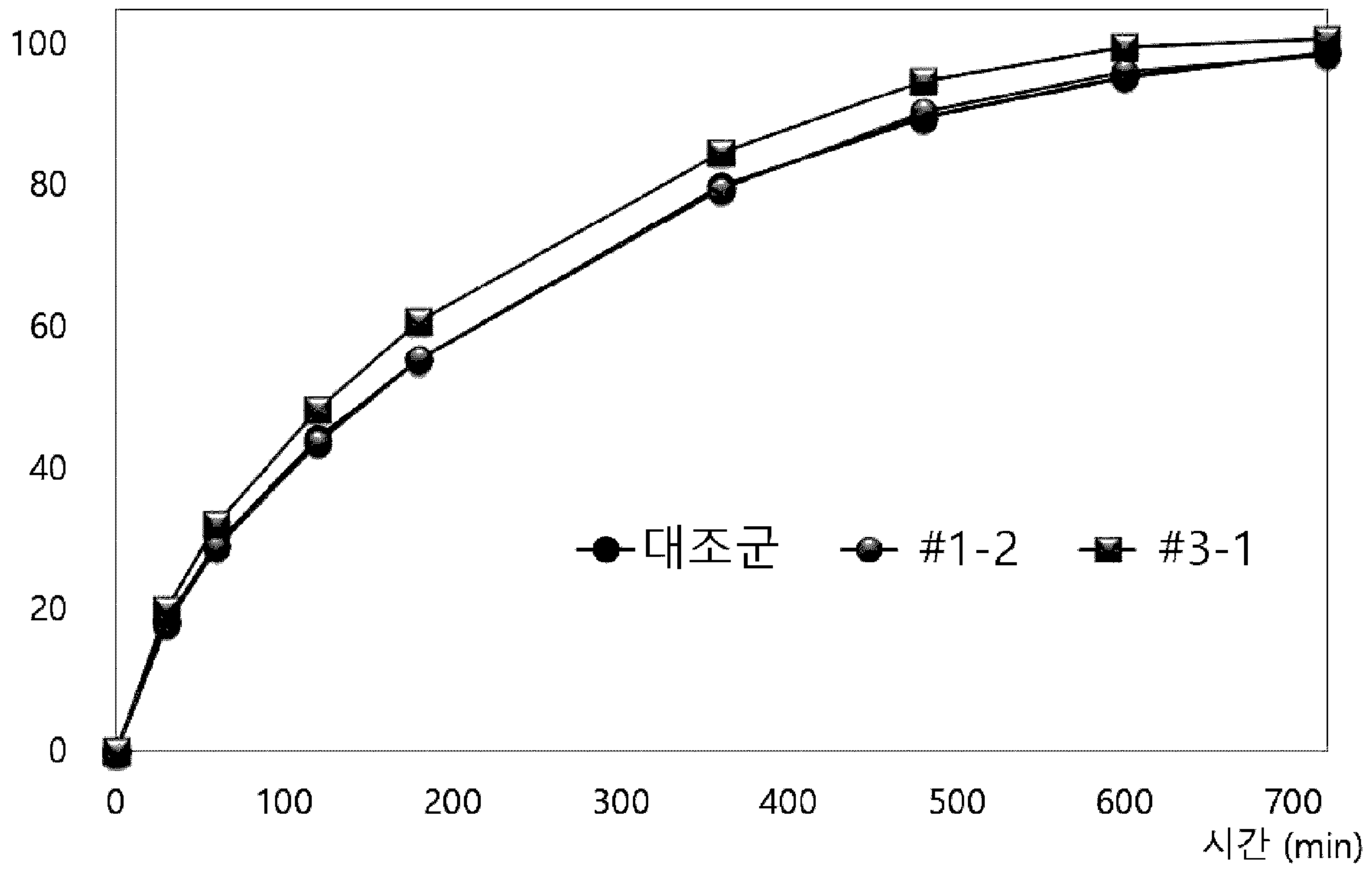


[도2]
용출율 (%)



[도3]

용출율 (%)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2020/018958

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 9/20(2006.01)i; A61K 31/155(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 9/20(2006.01); A61K 31/155(2006.01); A61K 47/24(2006.01); A61K 47/36(2006.01); A61K 9/16(2006.01); A61K 9/22(2006.01); A61K 9/24(2006.01)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 메트포르민(metformin), 결합제(binder), 서방화제(sustained-release agent), 활택제(lubricant), 습식과립(wet granule), 건식과립(dry granule), 용출(dissolution)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	KR 10-2008-0001772 A (YUHAN CORPORATION) 04 January 2008 (2008-01-04) See abstract; paragraphs [0019]-[0020] and [0027]-[0028]; examples 1-2; and tables 1-2.	1-10
Y		11-14
Y	KR 10-0780553 B1 (HANALL PHARMACEUTICAL COMPANY, LTD.) 29 November 2007 (2007-11-29) See paragraphs [0025] and [0035]-[0037]; and example 1.	11-14
X	KR 10-2018-0018108 A (CHUNGBUK NATIONAL UNIVERSITY INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION) 21 February 2018 (2018-02-21) See paragraphs [0007]-[0021] and [0048]-[0056]; and table 2.	1-4,7-10
A	KR 10-2016-0111237 A (HANMI PHARM. CO., LTD.) 26 September 2016 (2016-09-26) See entire document.	1-14
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
<p>* Special categories of cited documents:</p> <p>“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>“D” document cited by the applicant in the international application</p> <p>“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date</p> <p>“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)</p> <p>“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“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</p> <p>“&” document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search 31 March 2021		Date of mailing of the international search report 31 March 2021
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/KR2020/018958

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2005-507896 A (RANBAXY LAB LTD.) 24 March 2005 (2005-03-24) See entire document.	1-14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2020/018958

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
KR 10-2008-0001772 A	04 January 2008	KR 10-0791844 B1	07 January 2008
KR 10-0780553 B1	29 November 2007	JP 2009-504727 A	05 February 2009
		JP 4970452 B2	04 July 2012
		KR 10-2007-0021565 A	23 February 2007
		US 2007-0042042 A1	22 February 2007
		WO 2007-021072 A1	22 February 2007
KR 10-2018-0018108 A	21 February 2018	KR 10-1910707 B1	22 October 2018
KR 10-2016-0111237 A	26 September 2016	None	
JP 2005-507896 A	24 March 2005	EP 1434568 A1	07 July 2004
		KR 10-2004-0063900 A	14 July 2004
		US 2004-0059001 A1	25 March 2004
		WO 03-028704 A1	10 April 2003

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 9/20(2006.01)i; A61K 31/155(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 9/20(2006.01); A61K 31/155(2006.01); A61K 47/24(2006.01); A61K 47/36(2006.01); A61K 9/16(2006.01); A61K 9/22(2006.01); A61K 9/24(2006.01)		
조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC		
국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 메트포르민(metformin), 결합제(binder), 서방화제(sustained-release agent), 활택제(lubricant), 습식과립(wet granule), 건식과립(dry granule), 용출(dissolution)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	KR 10-2008-0001772 A (주식회사유한양행) 2008.01.04 요약; 단락 [0019]-[0020], [0027]-[0028]; 실시예 1-2; 및 표 1-2 참조.	1-10
Y		11-14
Y	KR 10-0780553 B1 (한올제약주식회사) 2007.11.29 단락 [0025], [0035]-[0037]; 및 실시예 1 참조.	11-14
X	KR 10-2018-0018108 A (충북대학교 산학협력단) 2018.02.21 단락 [0007]-[0021], [0048]-[0056]; 및 표 2 참조.	1-4,7-10
A	KR 10-2016-0111237 A (한미약품 주식회사) 2016.09.26 전체 문헌 참조.	1-14
A	JP 2005-507896 A (RANBAXY LAB LTD.) 2005.03.24 전체 문헌 참조.	1-14
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2021년03월31일(31.03.2021)		국제조사보고서 발송일 2021년03월31일(31.03.2021)
ISA/KR의 명칭 및 우편주소 대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 정다원 전화번호 +82-42-481-5373

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2008-0001772 A	2008/01/04	KR 10-0791844 B1	2008/01/07
KR 10-0780553 B1	2007/11/29	JP 2009-504727 A	2009/02/05
		JP 4970452 B2	2012/07/04
		KR 10-2007-0021565 A	2007/02/23
		US 2007-0042042 A1	2007/02/22
		WO 2007-021072 A1	2007/02/22
KR 10-2018-0018108 A	2018/02/21	KR 10-1910707 B1	2018/10/22
KR 10-2016-0111237 A	2016/09/26	없음	
JP 2005-507896 A	2005/03/24	EP 1434568 A1	2004/07/07
		KR 10-2004-0063900 A	2004/07/14
		US 2004-0059001 A1	2004/03/25
		WO 03-028704 A1	2003/04/10