



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년06월14일
 (11) 등록번호 10-1747152
 (24) 등록일자 2017년06월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/155 (2006.01) *A61K 31/351* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01) *A61K 9/28* (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2012-7008433
 (22) 출원일자(국제) 2010년10월01일
 심사청구일자 2015년09월30일
 (85) 번역문제출일자 2012년03월30일
 (65) 공개번호 10-2012-0081596
 (43) 공개일자 2012년07월19일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2010/064619
 (87) 국제공개번호 WO 2011/039337
 국제공개일자 2011년04월07일
 (30) 우선권주장
 09172081.3 2009년10월02일
 유럽특허청(EPO)(EP)
 (56) 선행기술조사문헌
 KR1020090089387 A

(73) 특허권자
베링거 인겔하임 인터내셔널 게엠베하
 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
 (72) 발명자
슈나이더 페터
 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
코르포라테 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하
아이젠라이히 볼프람
 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
코르포라테 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하
편코브 난타라트
 독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라쎄 173
코르포라테 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하
 (74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 12 항

심사관 : 박제현

(54) 발명의 명칭 **약제학적 조성물, 약제학적 용량형, 이들의 제조방법, 치료방법 및 이들의 용도**

(57) 요약

본 발명은 SGLT-2 억제제 약물 및 파트너 약물의 고정 용량 복합제를 포함하는 약제학적 조성물 및 이들의 제조 방법, 및 특정 질환을 치료하기 위한 이들의 용도에 관한 것이다.

명세서

청구범위

청구항 1

환자에서

- 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애, 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애 진행의 서행, 지연 또는 치료;
- 혈당 조절의 개선 또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소;
- 내당능 장애, 인슐린 저항성으로부터 또는 대사 증후군으로부터 2형 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전;
- 미세혈관 및 대혈관 질환, 신장병증, 망막병증, 신경병증, 조직 허혈, 아테롬성동맥경화증, 심근 경색증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환 및 당뇨병 합병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료;
- 췌장 베타 세포 변성 또는 췌장 베타 세포 기능성 저하의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 췌장 베타 세포 기능성의 개선 또는 회복, 또는 췌장 인슐린 분비 기능성의 회복;
- 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료; 또는
- 인슐린 감수성의 유지 또는 개선, 또는 고인슐린혈증 또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방을 위한 고체 약제학적 조성물로서,

SGLT-2 억제제인 1-클로로-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-2-[4-((S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-벤젠, 메트포르민 하이드로클로라이드, 하나 이상의 약제학적 부형제, 및 결합제로서의 코포비돈을 포함하며,

상기 SGLT-2 억제제가 5mg 또는 12.5mg의 용량 강도(dosage strength)로 존재하고 상기 메트포르민 하이드로클로라이드가 500mg, 850mg 또는 1000mg의 용량 강도로 존재하는, 고체 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 부형제가 미세결정성 셀룰로스(MCC)를 포함하는 하나 이상의 충전제; D-만니톨, 옥수수 전분 및 예비젤라틴화 전분; 코포비돈을 포함하는 결합제; 마그네슘 스테아레이트 또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트를 포함하는 윤활제(lubricant); 및 콜로이드성 무수 실리카를 포함하는 활주제(glidant)로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 고체 약제학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서, 충전제로서의 옥수수 전분, 윤활제로서의 마그네슘 스테아레이트 또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 활주제로서의 콜로이드성 무수 실리카 중의 하나 이상을 추가로 포함하는, 고체 약제학적 조성물.

청구항 4

제2항에 있어서, 충전제로서의 미세결정성 셀룰로스, 윤활제로서의 마그네슘 스테아레이트 또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 활주제로서의 콜로이드성 무수 실리카 중의 하나 이상을 추가로 포함하는, 고체 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 하기 양(전체 피복된 정제 매쓰(mass)의 중량%)중 하나 이상을 포함하는, 고체 약제학적 조성물:

0.1-2.11% SGLT-2 억제제,

47-88% 메트포르민 HCl,

3.9-8.3% 결합제,

- 2.3-8.0% 충전제 1,
- 0-4.4% 충전제 2,
- 0-33% 충전제 3,
- 0.7-1.5% 윤활제,
- 0.05-0.5% 활주제,
- 0.00-3.0% 봉해제.

청구항 6

제1항에 있어서, 하기 양(전체 피복된 정제 매쓰(mass)의 중량%)중 하나 이상을 포함하는, 고체 약제학적 조성물:

- 0.1-2.11% SGLT-2 억제제,
- 47-88% 메트포르민 HCl,
- 3.9-8.3% 결합제로서의 코포비돈,
- 2.3-8.0% 충전제로서의 옥수수 전분,
- 0-4.4% 충전제로서의 예비젤라틴화 전분,
- 0-33% 충전제로서의 D-만니톨,
- 0.7-1.5% 윤활제로서의 마그네슘 스테아레이트,
- 0.05-0.5% 활주제로서의 콜로이드성 무수 실리카,
- 0.00-3.0% 봉해제로서의 크로스포비돈 또는 크로스카멜로스 나트륨.

청구항 7

제1항에 있어서, 정제 제형인, 고체 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 환자가 과체중, 비만, 내장 비만 및 복부 비만으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 중의 하나 이상을 진단받은 개체인, 고체 약제학적 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 상기 환자가 다음 상태들 중의 하나, 둘 또는 그 이상을 나타내는 개체인, 고체 약제학적 조성물:

- (a) 110mg/dl 초과인 공복 혈당 또는 혈청 당 농도,
- (b) 140mg/dl 이상의 식후 혈장 당,
- (c) 7.0% 이상의 HbA1c 값.

청구항 10

제1항에 있어서, 상기 환자가 다음 상태들 중의 하나, 둘, 셋 또는 그 이상을 나타내는 개체인, 고체 약제학적 조성물:

- (a) 비만, 내장 비만 또는 복부 비만,
- (b) 트리글리세라이드 혈중 수준 $\geq 150\text{mg/dl}$,
- (c) HDL-콜레스테롤 혈중 수준: 여성 환자의 경우 $< 40\text{mg/dl}$ 및 남성 환자의 경우 $< 50\text{mg/dl}$,
- (d) 수축기 혈압 $\geq 130\text{mmHg}$ 및 확장기 혈압 $\geq 85\text{mmHg}$,

(e) 공복 혈당 수준 $\geq 110\text{mg/dL}$.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 환자가 식이 및 운동에도 불구하고 또는 항당뇨병제를 사용하는 단일요법에도 불구하고 불충분한 혈당 조절을 갖는, 고체 약제학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 항당뇨병제가 메트포르민인, 고체 약제학적 조성물.

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 SGLT-2 억제제 약물 및 파트너 약물의 고정 용량 병용물을 포함하는 약제학적 조성물 및 이들의 제조 방법, 및 특정 질환을 치료하기 위한 이들의 용도에 관한 것이다.

[0002] 보다 상세한 측면에서, 본 발명은 선택된 SGLT-2 억제제 약물 및 특정의 파트너 약물의 고정 용량 복합제(FDC; fixed dose combination)을 위한 경구 고체 용량형에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 약제학적 용량형의 제조방법에 관한 것이다. 추가로, 본 발명은 선택된 질환 및 의학적 상태, 특히 그 중에서도 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 내당능 장애, 공복 혈당 장애 및 고혈당증 등으로부터 선택된 하나 이상의 상태의 치료 및/또는 예방에서의 약제학적 조성물 및 약제학적 용량형의 용도에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기 질환 및 의학적 상태의 치료 및/또는 예방 방법에 관한 것이고, 여기서, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 약제학적 용량형을

이를 필요로 하는 환자에게 투여한다.

배경 기술

- [0003] 2형 당뇨병은 높은 빈도의 합병증으로 인해 기대 수명을 현저히 감소시키는 점차 만연되고 있는 질환이다. 당뇨병-관련 미세혈관 합병증으로 인해, 2형 당뇨병은 현재 산업화된 세계에서 성인-발병성 시력 상실, 신부전 및 절단수술의 가장 빈번한 원인이다. 또한, 2형 당뇨병의 존재는 심혈관 질환의 위험이 2배 내지 5배 증가하는 것과 관련이 있다.
- [0004] 질환이 장기간 지속된 후, 대부분의 2형 당뇨병 환자들은 결국 경구 치료에 실패하게 될 것이며, 매일 주사와 1일 수회의 당 측정이 필요한 인슐린 의존성이 될 것이다.
- [0005] UKPDS(United Kingdom Prospective Diabetes Study)에서는 메트포르민, 설포닐우레아 또는 인슐린을 이용한 집중 치료는 단지 제한된 혈당 조절 개선(HbA1c 차이 약 0.9%)을 제공한다는 것을 입증하였다. 또한, 집중 치료를 받은 환자들에서조차 팔의 혈당 조절은 경시적으로 현저하게 악화되었고, 이로 인해 β-세포 기능이 저하되었다. 중요하게는, 집중 치료는 대혈관 합병증, 즉 심혈관 사건의 현저한 감소와 관계가 없었다. 따라서, 다수의 2형 당뇨병 환자들은 부분적으로는 기존의 항고혈당 요법의 장기적 효능에서의 제한, 내약성 및 투약의 불편함 때문에 부적절하게 치료되고 있다.
- [0006] 요법(예를 들어, 1선 또는 2선, 및/또는 단일 또는 (초기 또는 추가) 병용 요법)에 통상적으로 사용되는 경구 당뇨병 치료 약물로는, 제한 없이, 메트포르민, 설포닐우레아, 티아졸리딘디온, 글리니드 및 α-글루코시다제 억제제가 포함된다.
- [0007] 높은 치료 실패 발생율은 2형 당뇨병 환자에서 높은 비율의 장기적 고혈당증-관련 합병증 또는 만성 손상(예를 들어, 당뇨병성 신증, 망막증 또는 신경병증과 같은 미세혈관 및 대혈관 합병증, 또는 심혈관 합병증 포함)의 주요 원인이다.
- [0008] 따라서, 혈당 조절에 관하여, 질환-완화 특성에 관하여, 및 심혈관 발병률 및 사망률 감소에 관하여 양호한 효능을 갖는 동시에 개선된 안전성 프로파일을 나타내는, 방법, 약제 및 약제학적 조성물에 대한 충족되지 않은 의학적 요구가 존재한다.
- [0009] SGLT2 억제제는 2형 당뇨병 환자의 혈당 조절을 치료하거나 개선하기 위해 개발 중인 새로운 부류의 제제를 나타낸다. 종래 기술, 예를 들어 WO 제01/27128호, WO 제03/099836호, WO 제2005/092877호, WO 제2006/034489호, WO 제2006/064033호, WO 제2006/117359호, WO 제2006/117360호, WO 제2007/025943호, WO 제2007/028814호, WO 제2007/031548호, WO 제2007/093610호, WO 제2007/128749호, WO 제2008/049923호, WO 제2008/055870호, WO 제2008/055940호에는 SGLT2 억제제로서 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체가 기재되어 있다. 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체는 뇨 당 배설의 유도제로서 및 당뇨병 치료 약제로서 제안된다.
- [0010] 당의 신장 여과 및 재흡수는 기타의 기전들 중에서 정상 상태 혈장 당 농도에 기여하며, 따라서 당뇨병 치료 표적으로서 작용할 수 있다. 여과된 당의 신장 상피 세포를 통한 재흡수는 세관 내의 브러쉬-보더 맴브레인 (brush-border membrane)에 위치하는 나트륨-의존성 당 공동운반체(SGLT)를 통해 나트륨 구배에 따라 진행된다. 발현 패턴 뿐만 아니라 물리-화학적 특성들이 상이한 3종 이상의 SGLT 아이소폼이 존재한다. SGLT2는 전적으로 신장에서 발현되는 반면, SGLT1은 장, 결장, 골격 및 심근과 같은 기타 조직에서도 추가적으로 발현된다. SGLT3은 운반 기능을 전혀 갖지 않는, 장 간질 세포 내의 당 센서인 것으로 밝혀졌다. 잠재적으로, 기타 관련된, 그러나 아직 확인되지 않은, 유전자들도 신장 당 재흡수에 추가로 기여할 수 있다. 정상 혈당치에서는 당이 신장에서 SGLT에 의해 완전히 재흡수되지만, 10mM 보다 높은 당 농도에서는 신장의 재흡수 용량이 포화되어 당뇨(glucosuria)("당뇨병")를 유발한다. 이 역치 농도는 SGLT2-억제에 의해 감소될 수 있다. SGLT 억제제인 플로리진을 이용한 실험에서, SGLT-억제는 사구체 여과액으로부터 혈액으로의 당의 재흡수를 부분적으로 억제하여 혈당 농도 및 당뇨의 감소를 유발한다는 것이 입증되었다.

발명의 내용

- [0011] 발명의 목적
- [0012] 본 발명의 목적은 SGLT2 억제제 및 파트너 약물에 대한 높은 함량 균일성을 갖는, SGLT2 억제제 및 파트너 약물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0013] 본 발명의 또다른 목적은 파트너 약물에 대해 매우 높은 약물 부하를 갖고 SGLT2 억제제에 대해 매우 낮은 약물

부하를 갖는, SGLT2 억제제 및 파트너 약물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

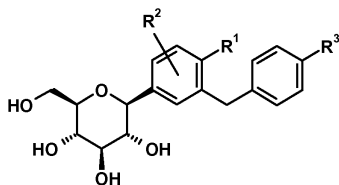
- [0014] 본 발명의 또다른 목적은 시간 및 비용 면에서 약제학적 용량형의 효과적인 제조를 허용하는 SGLT2 억제제 및 파트너 약물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0015] 본 발명의 또다른 목적은 조성물의 제조 공정 동안 부착(sticking) 및 캡 형성(capping)을 피하거나 감소시키는 SGLT-2 억제제 및 파트너 약물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0016] 본 발명의 또다른 목적은 조성물의 제조 공정 동안 필름화를 피하거나 감소시키는 SGLT-2 억제제 및 파트너 약물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [0017] 본 발명의 또다른 목적은 허용가능한 크기를 갖는 SGLT-2 억제제 및 파트너 약물을 포함하는 약제학적 용량형을 제공하는 것이다.
- [0018] 본 발명의 또다른 목적은 짧은 봉해 시간을 갖고, 우수한 용해 특성을 갖고/갖거나 환자에서 SGLT-2 억제제의 높은 생체이용성을 가능하게 하는 SGLT-2 억제제 및 파트너 약물을 포함하는 약제학적 용량형을 제공하는 것이다.
- [0019] 본 발명의 또다른 목적은 각각 SGLT2 억제제 및 파트너 약물을 포함하는 약제학적 조성물 및 약제학적 용량형, 및 대사 장애, 특히 2형 당뇨병을 예방하거나, 서서히 진행시키거나, 지연시키거나, 치료하기 위한 방법을 제공하는 것이다.
- [0020] 본 발명의 추가의 목적은 각각 SGLT2 억제제 및 파트너 약물을 포함하는 약제학적 조성물 및 약제학적 용량형, 및 혈당 조절의 개선을 필요로 하는 환자, 특히 2형 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 개선하기 위한 방법을 제공하는 것이다.
- [0021] 본 발명의 또다른 목적은 각각 SGLT2 억제제 및 파트너 약물을 포함하는 약제학적 조성물 및 약제학적 용량형, 및 혈당 조절이 불충한 환자에서 혈당 조절을 개선시키기 위한 방법을 제공하는 것이다.
- [0022] 본 발명의 또다른 목적은 각각 SGLT2 억제제 및 파트너 약물을 포함하는 약제학적 조성물 및 약제학적 용량형, 및 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 당뇨병으로의 진행을 예방하거나 서행시키거나 지연시키기 위한 방법을 제공하는 것이다.
- [0023] 본 발명의 또다른 목적은 각각 SGLT2 억제제 및 파트너 약물을 포함하는 약제학적 조성물 및 약제학적 용량형, 및 당뇨병 합병증으로 이루어진 그룹으로부터의 상태 또는 장애를 예방하거나, 서서히 진행시키거나, 지연시키거나, 치료하기 위한 방법을 제공하는 것이다.
- [0024] 본 발명의 추가의 목적은 각각 SGLT2 억제제 및 파트너 약물을 포함하는 약제학적 조성물 및 약제학적 용량형, 및 체중 감소 또는 체중 증가 예방을 필요로 하는 환자에서 체중을 감소시키거나 체중 증가를 예방하기 위한 방법을 제공하는 것이다.
- [0025] 본 발명의 또다른 목적은 대사 장애, 특히 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG) 및/또는 고혈당증 치료를 위한 높은 효능을 갖고, 양호한 내지 매우 양호한 약리학적 및/또는 약동학적 및/또는 물리화학적 특성들을 갖는, 각각 SGLT2 억제제 및 파트너 약물을 포함하는 약제학적 조성물 및 약제학적 용량형을 제공하는 것이다.
- [0026] 본 발명의 또다른 목적은 비용 및/또는 시간의 측면에서 효율적인, 본 발명에 따르는 약제학적 용량형의 제조방법을 제공하는 것이다.
- [0027] 본 발명의 추가의 목적들은 상기 및 하기 기재 내용과 실시예를 통해 당업자에게 명백해질 것이다.
- [0028] 발명의 요약
- [0029] 한 측면에서, 본 발명은 약제학적 활성 성분으로서 SGLT-2 억제제 및 파트너 약물 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 한 측면에서, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물은 고체 약제학적 조성물, 예를 들어, 경구 투여용 고체 약제학적 조성물이다.
- [0030] 한 측면에서, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 내에서 SGLT-2 억제제와 병용되는 파트너 약물은 비구아나이드 (예를 들면, 메트포르민, 예를 들어, 메트포르민 하이드로클로라이드)이다.
- [0031] 본 발명의 의미 내에서 바람직한 파트너 약물은 메트포르민, 특히 메트포르민 하이드로클로라이드(1,1-디메틸비

구아나이드 하이드로클로라이드 또는 메트포르민 HCl)이다.

- [0032] 일반적으로, 사용될 수 있는 약제학적 부형제는 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 결합제 또는 희석제, 하나 이상의 윤활제, 하나 이상의 봉해제, 및 하나 이상의 활주제, 하나 이상의 필름-피복제, 하나 이상의 가소제, 하나 이상의 안료 등으로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.
- [0033] 본 발명의 약제학적 조성물(정제)은 일반적으로 결합제를 포함한다.
- [0034] 보다 상세히, 본 발명의 약제학적 조성물(정제)은 일반적으로 하나 이상의 충전제(예를 들면, D-만니톨, 옥수수 전분 및/또는 예비젤라틴화 전분 및/또는 미세결정성 셀룰로스), 결합제(예를 들면, 코포비돈), 윤활제(예를 들면, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트) 및 활주제(예를 들면, 콜로이드성 무수 실리카)를 포함한다.
- [0035] 적합하게, 본 발명에 사용된 약제학적 부형제는 통상의 물질, 예를 들어, D-만니톨, 옥수수 전분, 미세결정성 셀룰로스, 충전제로서의 예비젤라틴화 전분, 결합제로서의 코포비돈, 윤활제로서의 마그네슘 스테아레이트 또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 활주제로서의 콜로이드성 무수 실리카, 필름-피복제로서의 하이프로멜로스, 가소제로서의 프로필렌 글리콜, 안료로서의 이산화티탄, 산화철 레드/옐로우/블랙 또는 이들의 혼합물, 및 탈크 등이다.
- [0036] 본 발명에 따르는 전형적인 조성물은 결합제로서의 코포비돈(코폴리비돈 또는 콜리돈(Kollidon) VA64로서 공지되기도 함)을 포함한다.
- [0037] 추가로, 본 발명에 따르는 전형적인 조성물은 충전제로서의 옥수수 전분, 결합제로서의 코포비돈, 윤활제로서의 마그네슘 스테아레이트, 및 활주제로서의 콜로이드성 무수 실리카를 포함한다.
- [0038] 추가로, 본 발명에 따르는 전형적인 조성물은 충전제로서의 미세결정성 셀룰로스, 결합제로서의 코포비돈, 윤활제로서의 마그네슘 스테아레이트 또는 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 및 활주제로서의 콜로이드성 무수 실리카 및 임의로 봉해제로서의 크로스포비돈 또는 크로스카멜로스 나트륨을 포함한다.
- [0039] 따라서, 특히, 본 발명은 SGLT-2 억제제, 메트포르민 하이드로클로라이드 및 하나 이상의 약제학적 부형제, 특히 하나 이상의 충전제, 하나 이상의 결합제, 하나 이상의 활주제 및/또는 하나 이상의 윤활제를 포함하는 약제학적 조성물(특히, 경구 고체 제형, 특히 정제)에 관한 것이다.
- [0040] 보다 특히, 본 발명은 SGLT-2 억제제, 메트포르민 하이드로클로라이드, 결합제로서의 코포비돈 및 하나 이상의 추가의 약제학적 부형제를 포함하는 약제학적 조성물(특히, 경구 고체 제형, 특히 정제)에 관한 것이다.
- [0041] 본 발명의 전형적인 약제학적 조성물은 SGLT-2 억제제 분획(전체 SGLT-2 억제제 분획의 중량%)으로 다음을 포함할 수 있다:
- [0042] 0.1-10% SGLT-2 억제제,
- [0043] 0.1-3% SGLT-2 억제제,
- [0044] 0.4-2.2% SGLT-2 억제제, 또는
- [0045] 0.1-2.11% SGLT-2 억제제.
- [0046] 본 발명의 전형적인 약제학적 조성물은 또한 SGLT-2 억제제 분획(전체 SGLT-2 억제제 분획의 중량%)으로 다음을 포함할 수 있다:
- [0047] 0.1-10% SGLT-2 억제제,
- [0048] 0.1-3% SGLT-2 억제제,
- [0049] 0.4-2.2% SGLT-2 억제제, 또는
- [0050] 0.1-2.12% SGLT-2 억제제.
- [0051] 본 발명의 전형적인 약제학적 조성물은 하나 이상의 다음 양(전체 피복 정제 매쓰(mass)의 중량%)을 포함할 수 있다:
- [0052] 0.1-2.11% SGLT-2 억제제,

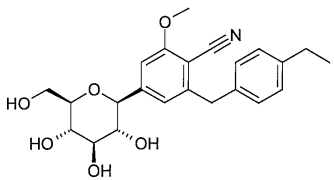
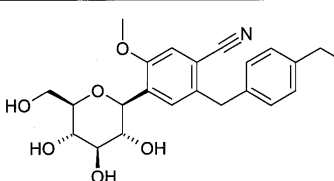
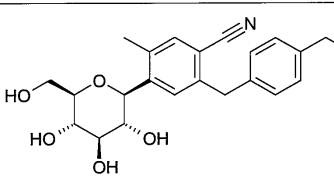
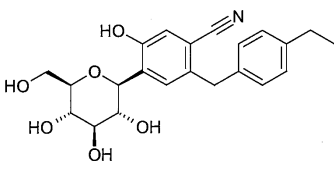
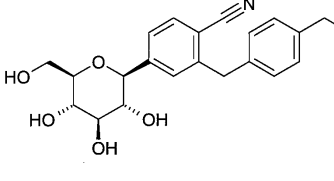
- [0053] 47-88% 메트포르민 HCl,
- [0054] 3.9-8.3% 결합제(예를 들면, 코포비돈),
- [0055] 2.3-8.0% 충전제 1(예를 들면, 옥수수 전분),
- [0056] 0-4.4% 충전제 2(예를 들면, 예비젤라틴화 전분),
- [0057] 0-33% 충전제 3(예를 들면, D-만니톨),
- [0058] 0.7-1.5% 윤활제(예를 들면, 마그네슘 스테아레이트),
- [0059] 0.05-0.5% 활주제(예를 들면, 콜로이드성 무수 실리카),
- [0060] 0.00-3.0% 붕해제(예를 들면, 크로스포비돈 또는 크로스카멜로스 나트륨).
- [0061] 본 발명의 전형적인 약제학적 조성물은 하나 이상의 다음 양(전체 피복 정제 매쓰(mass)의 중량%)을 포함할 수 있다:
- [0062] 0.1-2.12% SGLT-2 억제제,
- [0063] 47-88% 메트포르민 HCl,
- [0064] 3.9-8.3% 결합제(예를 들면, 코포비돈),
- [0065] 2.3-8.0% 충전제 1(예를 들면, 옥수수 전분),
- [0066] 0-4.4% 충전제 2(예를 들면, 예비젤라틴화 전분),
- [0067] 0-33% 충전제 3(예를 들면, D-만니톨),
- [0068] 0.7-1.5% 윤활제(예를 들면, 마그네슘 스테아레이트),
- [0069] 0.05-0.5% 활주제(예를 들면, 콜로이드성 무수 실리카),
- [0070] 0.00-3.0% 붕해제(예를 들면, 크로스포비돈 또는 크로스카멜로스 나트륨).
- [0071] 하나의 양태에서, FDC 제형은 화학적으로 안정하고, a) 시험관내 용해 프로파일과 유사성을 나타내고/내거나 자유 병용물(free combination)에 생체등가이고, 또는 b) 시험관내 및 생체내 성능을 목적하는 수준으로 조정한다. 바람직한 양태에서, 본 발명은 합리적인 정제 크기와 함께, 각각의 개별적인 실체의 상응하는 모노 정제의 원래 용해 프로파일을 유지시키는 화학적으로 안정한 FDC 제형에 관한 것이다.
- [0072] 하나의 양태에서, 본 발명의 약제학적 조성물은 유동층 과립화를 사용하여 제조된다.
- [0073] 본 발명의 FDC 제형에 대한 추가의 세부사항, 예를 들어, 특히 본 발명 내에서 사용된 특정 제형(정제) 및 이들의 제조방법과 관련하여 성분, 성분의 비(예를 들어, SGLT-2 억제제, 메트포르민 하이드로클로라이드 및/또는 부형제의 비)는 상기 및 하기 내용(예로서, 다음 실시예를 포함)으로부터 당해 기술 분야의 숙련가에게 자명해질 것이다.
- [0074] 바람직하게는, SGLT2 억제제는 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체 또는 앞서 언급된 SGLT2 억제제 중 어느 하나의 프로드럭으로부터 선택된다.

[0075] 화학식 I

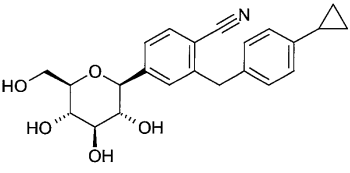
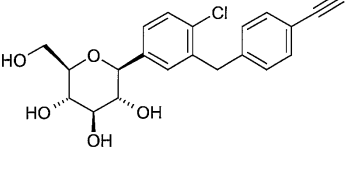
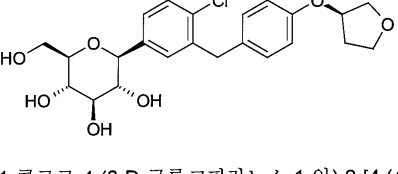
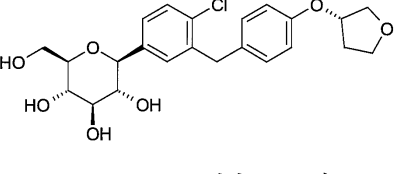
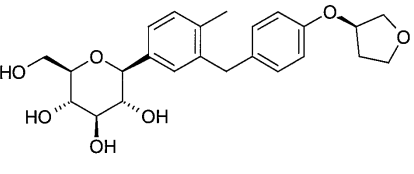


- [0076]
- [0077] 상기 화학식 I에서,
- [0078] R¹은 Cl, 메틸 또는 시아노를 나타내고;

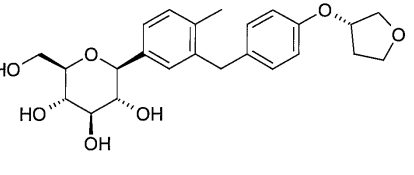
- [0079] R^2 는 H, 메틸, 메톡시 또는 하이드록시를 나타내고;
- [0080] R^3 은 에틸, 사이클로프로필, 에틸닐, 에톡시, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시를 나타낸다.
- [0081] 상기 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체에서, 다음의 치환체 정의가 바람직하다.
- [0082] 바람직하게는, R^1 은 클로로 또는 시아노; 특히 클로로를 나타낸다.
- [0083] 바람직하게는, R^2 는 H를 나타낸다.
- [0084] 바람직하게는, R^3 은 에틸, 사이클로프로필, 에틸닐, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시를 나타낸다. 더욱 바람직하게는, R^3 은 사이클로프로필, 에틸닐, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시를 나타낸다. 가장 바람직하게는, R^3 은 에틸닐, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시를 나타낸다.
- [0085] 화학식 I의 바람직한 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체는 화학식 I.1 내지 I.11의 화합물들의 그룹으로부터 선택된다:

(I.1)	 <p>6-(4-에틸벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-2-메톡시-벤조니트릴,</p>
(I.2)	 <p>2-(4-에틸벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-5-메톡시-벤조니트릴,</p>
(I.3)	 <p>1-시아노-2-(4-에틸벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-5-메틸-벤젠,</p>
(I.4)	 <p>2-(4-에틸벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-5-하이드록시-벤조니트릴,</p>
(I.5)	 <p>2-(4-에틸-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤조니트릴,</p>

[0086]

(I.6)	 <p>2-(4-사이클로프로필-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤조니트릴,</p>
(I.7)	 <p>1-클로로-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-2-(4-에티닐-벤질)-벤젠,</p>
(I.8)	 <p>1-클로로-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-2-[4-(R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시]-벤질]-벤젠,</p>
(I.9)	 <p>1-클로로-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-2-[4-(S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시]-벤질]-벤젠,</p>
(I.10)	 <p>1-메틸-2-[4-(R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시]-벤질]-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠,</p>

[0087]

(I.11)	 <p>1-메틸-2-[4-(S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시]-벤질]-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠.</p>
--------	---

[0088]

[0089] 화학식 I의 더욱 더 바람직한 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체는 화학식 I.6, I.7, I.8, I.9 및 I.11의 화합물들로부터 선택된다.

[0090] 화학식 I의 더욱 더 바람직한 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체는 화학식 I.8 및 I.9의 화합물 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정성 형태(1.9X)로부터 선택된다.

[0091] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물은 시간과 비용 측면에서 약제학적 용량형, 예를 들면, 정제 및 캡슐제의 높은 함량 균일성을 허용하고 효율적 제조를 가능하게 한다. 또한, 하나의 양태에서, 이들 약제학적 용량형은,

특히 정제이다.

- [0092] 따라서, 또다른 측면에서, 본 발명은 본 발명에 따르는 약제학적 조성물을 포함하는 약제학적 용량형을 제공한다. 한 측면에서, 본 발명에 따르는 약제학적 용량형은 고체 약제학적 용량형, 예를 들어, 경구 투여용 고체 약제학적 용량형이다.
- [0093] 또다른 측면에서, 본 발명은 하나 이상의 과립화 공정을 포함하는, 본 발명에 따르는 약제학적 용량형의 제조방법을 제공하고, 여기서, 약제학적 활성 성분을 하나 이상의 부형제와 함께 과립화한다.
- [0094] SGLT2 억제제 및 이후 정의된 바와 같은 파트너 약물을 포함하는 약제학적 조성물은 대사 장애를 예방하거나, 서서히 진행시키거나, 지연시키거나, 치료하기 위해, 특히 환자에서 혈당 조절을 개선시키기 위해 유리하게 사용될 수 있음이 밝혀질 수 있다. 이는 2형 당뇨병, 과체중, 비만, 당뇨병 합병증 및 근접(neighboring) 질환 상태의 치료 및 예방에 있어서 새로운 치료학적 가능성을 열어준다.
- [0095] 따라서, 제1 측면에서, 본 발명은 본 발명의 약제학적 조성물 또는 약제학적 용량형을 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애를 예방하거나, 진행을 서행시키거나, 지연시키거나, 치료하는 방법을 제공한다.
- [0096] 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 본 발명의 약제학적 조성물 또는 약제학적 용량형을 혈당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소를 필요로 하는 환자에게 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 혈당 조절을 개선하고/하거나 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키는 방법을 제공한다.
- [0097] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물은 또한, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군에 관련된 질환 또는 상태에 관한 중요한 질환-조절 특성들을 가질 수 있다.
- [0098] 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 본 발명의 약제학적 조성물 또는 약제학적 용량형을 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전을 필요로 하는 환자에게 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 당뇨병으로의 진행을 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나, 역전시키는 방법을 제공한다.
- [0099] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물을 사용함으로써, 혈당 조절의 개선을 필요로 하는 환자에서 혈당 조절을 개선시킬 수 있고, 또한 증가된 혈당 수준과 관련되거나 증가된 혈당 수준에 의해 유발된 상태 및/또는 질환을 치료할 수 있다.
- [0100] 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 본 발명의 약제학적 조성물 또는 약제학적 용량형을 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들어 신장병증, 망막병증, 신경병증, 조직 허혈, 당뇨발, 아테롬성동맥경화증, 심근 경색증, 급성 관상동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근병증, 심부전, 심장 박동 장애 및 혈관 재협착과 같은 당뇨병 합병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들어 신장병증, 망막병증, 신경병증, 조직 허혈, 당뇨발, 아테롬성동맥경화증, 심근 경색증, 급성 관상동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근병증, 심부전, 심장 박동 장애 및 혈관 재협착과 같은 당뇨병 합병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애를 예방하거나, 서서히 진행시키거나, 지연시키거나, 치료하는 방법이 제공된다. 특히, 과관류, 단백뇨 및 알부민뇨와 같은 당뇨병성 신장병증의 하나 이상의 측면이 치료될 수 있거나, 이들의 진행이 서행될 수 있거나, 이들의 발병이 지연되거나 예방될 수 있다. 용어 "조직 허혈"은 특히 당뇨병성 대혈관병증, 당뇨병성 미세혈관병증, 상처 치유 장애 및 당뇨병성 궤양을 포함한다. 용어 "미세혈관 및 대혈관 질환" 및 "미세혈관 및 대혈관 합병증"은 본원에서 상호교환적으로 사용된다.
- [0101] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물의 투여에 의해 및 SGLT2 억제제의 활성으로 인해, 과잉 혈당 수준이 지방과 같은 불용성 저장 형태로 전환되지 않고 환자의 뇨를 통해 배설된다. 따라서, 체중 증가가 전혀 없거나 심지어 체중 감소가 일어난다.

- [0102] 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 본 발명의 약제학적 조성물 또는 약제학적 용량형을 체중의 감소, 체중 증가의 예방 또는 체중 감소의 촉진을 필요로 하는 환자에게 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 체중을 감소시키거나, 체중 증가를 예방하거나, 체중 감소를 촉진시키는 방법이 제공된다.
- [0103] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물에서 SGLT2 억제제의 약리학적 효과는 인슐에 의존하지 않는다. 따라서, 췌장 베타 세포에서의 추가적 변형 없이 혈당 조절의 개선이 가능하다. 본 발명에 따르는 약제학적 조성물의 투여에 의해, 예를 들어 췌장 베타 세포의 아포토시스 또는 괴사와 같은 베타 세포 변성 및 베타 세포 기능성 저하가 지연되거나 예방될 수 있다. 또한, 췌장 세포의 기능성은 개선되거나 회복될 수 있으며, 췌장 베타 세포의 수와 크기가 증가된다. 고혈당증에 의해 교란된 췌장 베타 세포의 분화 상태 및 증식은 본 발명에 따르는 약제학적 조성물을 사용한 치료에 의해 정상화될 수 있다는 것이 입증될 수 있다.
- [0104] 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 본 발명의 약제학적 조성물 또는 약제학적 용량형을 췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포 기능성 저하의 예방, 서행, 지연 또는 치료 및/또는 췌장 베타 세포 기능성의 개선 및/또는 회복 및/또는 췌장 인슐린 분비 기능성의 회복을 필요로 하는 환자에게 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 췌장 베타 세포의 변성 및/또는 췌장 베타 세포 기능성 저하를 예방하거나, 서행시키거나, 지연시키거나, 치료하고/하거나 췌장 베타 세포 기능성을 개선 및/또는 회복시키고/시키거나 췌장 인슐린 분비 기능성을 회복시키는 방법이 제공된다.
- [0105] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물의 투여에 의해 간에서 지방의 이상 축적이 감소되거나 억제될 수 있다. 따라서, 본 발명의 또다른 측면에 따라서, 상기 및 하기 정의된 SGLT2 억제제를 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료를 필요로 하는 환자에게 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태를 예방하거나, 서행하거나, 지연시키거나, 치료하는 방법이 제공된다. 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태는 특히 일반적 지방간, 비-알콜성 지방간(NAFL), 비-알콜성 지방간염(NASH), 과영양-유도된 지방간, 당뇨병성 지방간, 알콜-유도된 지방간 또는 독성 지방간으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- [0106] 이의 결과로서, 본 발명의 또다른 측면은, 본 발명의 약제학적 조성물 또는 약제학적 용량형을 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에게 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 인슐린 감수성을 유지 및/또는 개선시키고/시키거나 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성을 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다.
- [0107] 본 발명의 또다른 측면에 따르면,
- [0108] 상기 및 하기 기술된 바와 같이, SGLT2 억제제를 투여함을 특징으로 하는,
- [0109] - 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만 및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료; 또는
- [0110] - 혈당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소; 또는
- [0111] - 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전; 또는
- [0112] - 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들어, 신장병증, 망막병증, 신경병증, 조직 허혈, 당뇨발, 아테롬성동맥경화증, 심근 경색증, 급성 관상동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근병증, 심부전, 심장 박동 장애 및 혈관 재협착과 같은 당뇨병 합병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료; 또는
- [0113] - 체중 감소 또는 체중 증가 예방 또는 체중 감소 촉진; 또는
- [0114] - 췌장 베타 세포 변성 및/또는 췌장 베타 세포 기능성 저하의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 및/또는 췌장 베타 세포 기능성의 개선 및/또는 회복, 및/또는 췌장 인슐린 분비 기능성의 회복; 또는
- [0115] - 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료; 또는
- [0116] - 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자에서,
- [0117] - 1형 당뇨병, 2형 당뇨병, 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 고혈당증, 식후 고혈당증, 과체중, 비만

및 대사 증후군으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 대사 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료; 또는

- [0118] - 혈당 조절의 개선 및/또는 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소; 또는
- [0119] - 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성으로부터 및/또는 대사 증후군으로부터 2형 당뇨병으로의 진행의 예방, 서행, 지연 또는 역전; 또는
- [0120] - 백내장 및 미세혈관 및 대혈관 질환, 예를 들어, 신장병증, 망막병증, 신경병증, 조직 허혈, 당뇨병, 아테롬성동맥경화증, 심근 경색증, 급성 관상동맥 증후군, 불안정성 협심증, 안정성 협심증, 뇌졸중, 말초 동맥 폐쇄성 질환, 심근병증, 심부전, 심장 박동 장애 및 혈관 재협착과 같은 당뇨병 합병증으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 상태 또는 장애의 예방, 진행의 서행, 지연 또는 치료; 또는
- [0121] - 체중 감소 또는 체중 증가 예방 또는 체중 감소 촉진; 또는
- [0122] - 췌장 베타 세포 변성 및/또는 췌장 베타 세포 기능성 저하의 예방, 서행, 지연 또는 치료, 및/또는 췌장 베타 세포 기능성의 개선 및/또는 회복, 및/또는 췌장 인슐린 분비 기능성의 회복; 또는
- [0123] - 간 지방의 이상 축적으로 인한 질환 또는 상태의 예방, 서행, 지연 또는 치료; 또는
- [0124] - 인슐린 감수성의 유지 및/또는 개선, 및/또는 고인슐린혈증 및/또는 인슐린 저항성의 치료 또는 예방을 위한 약제를 제조하기 위한, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 약제학적 용량형의 용도가 제공된다.
- [0125] 본 발명의 또다른 측면에 따르면, 상기 및 하기 기술된 바와 같은 치료적 및 예방적 방법을 위한 약제를 제조하기 위한 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 약제학적 용량형의 용도가 제공된다.

[0126] **정의**

- [0127] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물의 "**활성 성분**"이라는 용어는 본 발명에 따르는 SGLT2 억제제를 의미한다. "활성 성분"은 또한 본원에서 때때로 "활성 물질"로서 언급된다.
- [0128] 사람 환자의 "**체질량 지수**" 또는 "**BMI**"이라는 용어는 체중(kg)을 신장(m)의 제곱으로 나눈 것으로 정의되며, BMI는 kg/m²의 단위를 갖는다.
- [0129] 용어 "**과체중**"은 개체의 BMI가 25kg/m² 이상, 30kg/m² 미만인 상태로서 정의된다. 용어 "과체중" 및 "비만 전 단계"는 상호교환하여 사용된다.
- [0130] 용어 "비만"은 개체의 BMI가 30kg/m² 이상인 상태로서 정의된다. WHO 정의에 따르면, 용어 비만은 다음과 같이 분류될 수 있다: 용어 "I종 비만"은 BMI가 30kg/m² 이상, 35kg/m² 미만인 상태이고, 용어 "II종 비만"은 BMI가 35kg/m² 이상, 40kg/m² 미만인 상태이며, 용어 "III종 비만"은 BMI가 40kg/m² 이상인 상태이다.
- [0131] 용어 "**내장 비만**"은 허리 둘레 대 엉덩이 둘레의 비율이 남성의 경우 1.0 이상, 여성의 경우 0.8 이상으로 측정된 상태로서 정의된다. 이는 인슐린 저항성 및 당뇨병 전기의 발병에 대한 위험을 나타낸다.
- [0132] 용어 "**복부 비만**"은 통상적으로 허리 둘레가 남성의 경우 > 40인치 또는 102cm이고, 여성의 경우 > 35인치 또는 94cm인 상태로서 정의된다. 일본 민족 또는 일본 환자에 대해, 복부 비만은 허리 둘레가 남성의 경우 ≥ 85cm, 여성의 경우 ≥ 90cm로서 정의될 수 있다(참조예: 일본 대사 증후군 진단에 대한 연구 위원회).
- [0133] 용어 "**정상 혈당**"은 대상의 공복 혈당 농도가 정상 범위인 70mg/dl(3.89mmol/l) 초과, 110mg/dl(6.11mmol/l) 미만인 상태로서 정의된다. 용어 "공복"은 의학적 용어로서 보통의 의미를 갖는다.
- [0134] 용어 "**고혈당증**"은 대상의 공복 혈당 농도가 정상 범위를 넘는, 즉 110mg/dl(6.11mmol/l)를 초과하는 상태로서 정의된다. 용어 "공복"은 의학적 용어로서 통상의 의미를 갖는다.
- [0135] 용어 "**저혈당증**"은 대상의 혈당 농도가 정상 범위 60 내지 115mg/dl(3.3 내지 6.3mmol/l) 미만인 상태로서 정의된다.
- [0136] 용어 "**식후 고혈당증**"은 대상의 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도가 200mg/dl(11.11mmol/l)를 초과하는 상태로서 정의된다.
- [0137] 용어 "**공복 혈당 장애**" 또는 "**IFG**"는 대상의 공복 혈당 농도 또는 공복 혈청 당 농도가 100 내지 125mg/dl(즉, 5.6 내지 6.9mmol/l), 특히 110mg/dl 초과 및 126mg/dl(7.00mmol/l) 미만인 상태로서 정의된다. "정상 공복

당"을 갖는 대상은 공복 당 농도가 100mg/dl 미만, 즉 5.6mmol/l 미만이다.

- [0138] 용어 "**내당능 장애**" 또는 "**IGT**"는 대상의 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도가 140mg/dl(7.78mmol/l) 초과 및 200mg/dl(11.11mmol/l) 미만인 상태로써 정의된다. 이상 내당능, 즉 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도는, 절식 후 당 75g을 섭취한지 2시간 후의 혈장 1dl당 당(mg)의 혈당치로서 측정될 수 있다. "정상 내당능"을 가진 대상은 식후 2시간의 혈당 또는 혈청 당 농도가 140mg/dl(7.78mmol/l) 미만이다.
- [0139] 용어 "**고인슐린혈증**"은 정상 혈당이거나 정상 혈당이 아닌 인슐린 저항성을 갖는 대상의 공복 또는 식후 혈청 또는 혈장 인슐린 농도가, 허리 둘레 대 엉덩이 둘레의 비율이 < 1.0(남성의 경우) 또는 < 0.8(여성의 경우)인 인슐린 저항성이 없는 정상의 마른 개체의 것보다 더 높은 상태로써 정의된다.
- [0140] 용어 "인슐린 감작", "인슐린 저항성 개선" 또는 "인슐린 저항성 감소"는 동의어이며, 상호교환하여 사용된다.
- [0141] 용어 "**인슐린 저항성**"은 정상 혈당 상태를 유지하기 위해 당 부하에 대한 정상 반응을 초과하는 순환하는 인슐린 수준이 요구되는 상태로써 정의된다[참조: Ford ES, et al., JAMA. (2002) 287:356-9]. 인슐린 저항성의 측정 방법은 정상 혈당-고인슐린혈증 클램프 시험이다. 당에 대한 인슐린의 비율은 조합된 인슐린-당 주입 기술의 영역 내에서 결정된다. 당 흡수가 조사된 배경 모집단의 25번째 백분위수(25th percentile) 미만인 경우 인슐린 저항성인 것으로 나타난다(WHO 정의). 클램프 시험보다 덜 힘든 것으로서, 정맥내 내당 시험 동안, 혈중 인슐린 및 당 농도를 고정된 시간 간격에서 측정하고 이로부터 인슐린 저항성을 산출하는, 이른바 최소 모델이 있다. 이 방법으로, 간의 인슐린 저항성과 말초 인슐린 저항성을 구별하는 것은 가능하지 않다.
- [0142] 추가로, 인슐린 저항성, 인슐린 저항성을 갖는 환자의 요법에 대한 반응, 인슐린 감수성 및 고인슐린혈증은 인슐린 저항성의 신뢰성 있는 지표인 "인슐린 저항성에 대한 항상성 모델 검정(HOMA-IR)" 스코어를 검정하여 정량화할 수 있다(참조: Katsuki A, et al., Diabetes Care 2001; 24: 362-5). 인슐린 감수성에 대한 HOMA-지수 측정 방법(참조: Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412-19), 인슐린에 대한 비손상 프로인슐린의 비율 측정 방법(참조: Forst et al., Diabetes 2003, 52(Suppl.1): A459) 및 정상 혈당 클램프 연구를 추가로 참조한다. 또한, 혈장 아디포넥틴 농도가 인슐린 감수성의 잠재적 대체물로서 모니터링될 수 있다. 항상성 검정 모델(HOMA)-IR 스코어에 의한 인슐린 저항성의 평가는 다음의 식으로 산출된다(참조: Galvin P, et al., Diabet Med 1992;9:921-8):
- [0143]
$$\text{HOMA-IR} = [\text{공복 혈청 인슐린}(\mu\text{U/ml})] \times [\text{공복 혈장 당}(\text{mmol/l})/22.5]$$
- [0144] 일반적으로, 인슐린 저항성을 평가하는 매일의 임상 실습에서는 기타의 파라미터들이 사용된다. 바람직하게는, 예를 들면, 환자의 트리글리세라이드 농도가 사용되는데, 증가된 트리글리세라이드 수준은 인슐린 저항성의 존재와 상당히 연관되어 있기 때문이다.
- [0145] IGT 또는 IFG 또는 2형 당뇨병의 발병 소인이 있는 환자는 고인슐린혈증이 있는 정상 혈당의 환자이며, 정의에 의하자면, 인슐린 저항성이다. 인슐린 저항성을 갖는 전형적 환자는 통상적으로 과체중 또는 비만이다. 인슐린 저항성이 검출될 수 있는 경우, 이는 특히 당뇨병 전기의 존재에 대한 강력한 지표이다. 따라서, 당 항상성을 유지하기 위해 건강한 사람보다 2 내지 3배 더 많은 인슐린을 필요로 할 수 있으며, 이는 어떠한 임상적 증상도 나타내지 않는다.
- [0146] **췌장 베타-세포의 기능을** 검사하는 방법은 인슐린 감수성, 고인슐린혈증 또는 인슐린 저항성에 관한 상기된 방법들과 유사하다: 베타-세포 기능의 개선은 예를 들면, 베타-세포 기능에 대한 HOMA-지수(참조: Matthews et al., Diabetologia 1985, 28: 412-19), 인슐린에 대한 비손상 프로인슐린의 비(참조: Forst et al., Diabetes 2003, 52(Suppl.1): A459), 경구 내당 시험 또는 식사 내성 시험 후의 인슐린/C-펩타이드 분비를 측정하거나, 빈번하게 샘플링된 정맥내 내당 시험 후 고혈당 클램프 연구 및/또는 최소 모델링을 사용하여(참조: Stumvoll et al., Eur J Clin Invest 2001, 31: 380-81) 측정할 수 있다.
- [0147] 용어 "**당뇨병 전기**"는 개체가 2형 당뇨병의 발병을 일으키기 쉬운 상태이다. 당뇨병 전기는 내당능 장애의 정의를 상한의 정상 범위 100mg/dl 이상의 공복 혈당(참조: J. B. Meigs, et al. Diabetes 2003; 52:1475-1484) 및 공복 고인슐린혈증(상승된 혈장 인슐린 농도)을 갖는 개체를 포함하는 것으로 확장시킨다. 당뇨병 전기를 심각한 건강 위협으로서 확인하기 위한 과학적이고 의학적인 기준은 문헌[참조: Position Statement entitled "The Prevention or Delay of Type 2 Diabetes" issued jointly by the American Diabetes Association and the National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases (Diabetes Care 2002; 25:742-749)].

- [0148] 인슐린 저항성을 갖기 쉬운 개체는 다음 특성들 중 2개 이상을 갖는 개체들이다: 1) 과체중 또는 비만, 2) 고혈압, 3) 고지혈증, 4) IGT 또는 IFG 또는 2형 당뇨병을 진단받은 1인 이상의 직계 가족. 인슐린 저항성은 HOMA-IR 스코어를 계산하여 이들 개체에서 확인할 수 있다. 본 발명의 목적상, 인슐린 저항성은 개체의 HOMA-IR 스코어가 > 4.0이거나 HOMA-IR 스코어가 당 및 인슐린 분석의 실험실 수행에 대해 정의된 정상 범위의 상한치를 초과하는 임상적 상태로서 정의된다.
- [0149] 용어 "**2형 당뇨병**"은 대상의 공복 혈당 또는 혈청 당 농도가 125mg/dl(6.94mmol/l)를 초과하는 상태로써 정의된다. 혈당 수치 측정은 관례적인 의학적 분석의 표준 과정이다. 내당 시험을 수행하는 경우, 당뇨병 환자의 혈당 수준은 비어있는 위에 당 75g을 섭취한지 2시간 후 혈장 1dl당 당 200mg(11.1mmol/l)을 초과할 것이다. 내당 시험에서는 절식한지 10 내지 12시간 후 피검 환자에게 당 75g을 경구 투여하고, 당을 섭취하기 직전 및 이를 섭취한지 1시간 및 2시간 후에 혈당 수준을 기록한다. 건강한 대상에서, 당을 섭취하기 전의 혈당 수준은 혈장 1dl당 60mg 내지 110mg이고, 당을 섭취한지 1시간 후에는 1dl당 200mg 미만이며, 2시간 후에는 1dl당 140mg 미만이다. 2시간 후 수치가 140 내지 200mg인 경우, 이는 이상 내당능으로 간주된다.
- [0150] 용어 "**후기 단계 2형 당뇨병**"은 2차 약물 실패(drug failure), 인슐린 요법에 대한 징후 및 미세혈관 및 대혈관 합병증, 예를 들면, 당뇨병성 신장병증, 또는 관상동맥 심장 질환(CHD)으로의 진행을 갖는 환자들을 포함한다.
- [0151] 용어 "**HbA1c**"는 헤모글로빈 B 쇠의 비-효소적 당화(glycation) 생성물을 일컫는다. 이의 측정은 당뇨병자에게 익히 공지되어 있다. 당뇨병 치료의 모니터링에 있어서 HbA1c 값은 매우 중요하다. 이의 생성은 혈당 수준 및 적혈구 수명에 본질적으로 의존하기 때문에, "혈당 기억(blood sugar memory)"의 의미에서 HbA1c는 4 내지 6주 전의 평균 혈당 수준을 반영한다. HbA1c 값이 집중적인 당뇨병 치료에 의해 일관되게 잘 조절된(즉, 치료에서 전체 헤모글로빈의 < 6.5%) 당뇨병 환자는 당뇨병성 미세혈관병증으로부터 훨씬 잘 보호된다. 예를 들면, 메트포르민 자체는 당뇨병 환자에서 1.0 내지 1.5% 정도의 HbA1c 값의 평균 개선을 달성한다. 이러한 HbA1c 값의 감소는 HbA1c의 목적하는 표적 범위 < 6.5%, 바람직하게는 < 6%을 달성하기 위한 모든 당뇨병 환자에서 충분하지 않다.
- [0152] 본 발명의 범위 내에서 용어 "**불충분한 혈당 조절**" 또는 "부적절한 혈당 조절"은 환자의 HbA1c 값이 6.5% 이상, 특히 7.0% 이상, 더욱 바람직하게는 7.5% 이상, 특히 8% 이상인 상태를 의미한다.
- [0153] "X 증후군"(대사 장애의 맥락에서 사용된 경우)이라고도 언급되고 "이상대사 증후군"이라고도 언급되는 "**대사 증후군**"은 인슐린 저항성인 기본 특성을 갖는 증후군 복합이다(참조: Laaksonen DE, et al. Am J Epidemiol 2002;156:1070-7). ATP III/NCEP 가이드라인[참조: Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, 및 Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) JAMA: Journal of the American Medical Association (2001) 285:2486-2497]에 따르면, 대사 증후군의 진단은 다음 위험 인자들 중의 3개 이상이 나타날 경우에 판단된다:
- [0154] 1. 허리 둘레가 남성의 경우 > 40인치 또는 102cm이고, 여성의 경우 > 35인치 또는 94cm로서 정의되는 복부 비만; 또는 일본 민족 또는 일본 환자에 대해 허리 둘레가 남성의 경우 ≥ 85cm, 여성의 경우 ≥ 90cm로서 정의되는 복부 비만;
- [0155] 2. 트리글리세라이드: ≥ 150mg/dl
- [0156] 3. HDL-콜레스테롤 < 40mg/dl(남성)
- [0157] 4. 혈압 ≥ 130/85mmHg(SBP ≥ 130 또는 DBP ≥ 85)
- [0158] 5. 공복 혈당 ≥ 110mg/dl
- [0159] NCEP 정의는 승인되었다[참조: Laaksonen DE, et al., Am J Epidemiol. (2002) 156:1070-7]. 혈중 트리글리세라이드 및 HDL 콜레스테롤은 또한 의학 분석의 표준 방법에 의해 측정될 수 있으며, 이는 예를 들어 문헌[참조: Thomas L (Editor): "Labor und Diagnose", TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/Main, 2000]에 기술되어 있다.
- [0160] 통상적으로 사용되는 정의에 따르면, **고혈압**은 수축기 혈압(SBP)이 140mmHg 값을 초과하고 확장기 혈압(DBP)이 90mmHg 값을 초과하는 경우에 진단된다. 환자가 명백한 당뇨병을 앓고 있는 경우, 수축기 혈압을 130mmHg 이하의 수준으로 감소시키고 확장기 혈압을 80mmHg 이하로 감소시키는 것이 현재 권장된다.

[0161] 본 발명의 범위 내에서 용어 "SGLT2 억제제"는 나트륨-당 운반체 2(SGLT2), 특히 사람 SGLT2에 대해 억제 효과를 나타내는 화합물, 특히 글루코피라노실-유도체, 즉 글루코피라노실-잔기를 갖는 화합물에 관한 것이다. IC50으로 측정된 hSGLT2에 대한 억제 효과는 바람직하게는 1,000nM 이하, 더욱 바람직하게는 100nM 이하, 가장 바람직하게는 50nM 이하이다. hSGLT2에 대한 억제 효과는 문헌에 공지된 방법들에 의해, 특히 전문가 본원에 참조로서 인용된 출원 WO 제2005/092877호 또는 WO 제2007/093610호(23/24페이지)에 기술된 바와 같이 측정될 수 있다. "SGLT2 억제제"란 용어는 또한 각각의 결정 형태들을 포함하는, 약제학적으로 허용되는 이의 염, 수화물 및 용매화물을 포함한다.

[0162] 용어 "치료" 및 "치료하는"은 이미 상기 상태가 발병된, 특히 명백한 형태로 발병된 환자의 치료학적 처치를 포함한다. 치료학적 처치는 특정 징후의 증상을 경감시키기 위한 증상적 치료, 또는 징후 상태를 역전시키거나 부분적으로 역전시키기 위한 원인 치료 또는 질환의 진행을 중단시키거나 서행시키기 위한 원인 치료일 수 있다. 따라서, 본 발명의 조성물 및 방법은 예를 들어, 경시적 치료학적 처치로서 뿐 아니라 만성적 요법을 위해 사용될 수 있다.

[0163] 용어 "예방적으로 치료하는", "예방을 위해 치료하는" 및 "예방하는"은 상호교환적으로 사용되며, 앞서 언급된 상태로 발병될 위험이 있는 환자를 치료하여 상기 위험을 감소시키는 것을 포함한다.

[0164] 용어 "정제"는 피복물을 갖지 않는 정제 및 하나 이상의 피복물을 갖는 정제를 포함한다. 또한, 용어 "정제"는 1층, 2층, 3층 또는 그 이상의 층을 갖는 정제 및 압축-피복된 정제를 포함하며, 여기서, 앞서 언급된 형태의 정제들 각각은 하나 이상의 피복물을 갖거나 갖지 않을 수 있다. 용어 "정제"는 또한 소형(mini) 정제, 용융 정제, 저작성 정제, 발포성 정제 및 경구 붕해성 정제를 포함한다.

[0165] 용어 "약전(pharmacopoe 및 pharmacopoeias)"은 다음과 같은 표준 약전을 의미한다: "USP 31-NF 26 through Second Supplement" (United States Pharmacopoeial Convention) 또는 the "European Pharmacopoeia 6.3" (European Directorate for the Quality of Medicines and Health Care, 2000-2009)

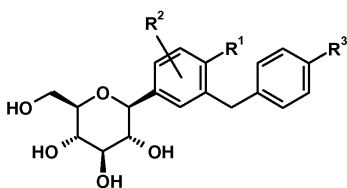
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0166] 상세한 설명

[0167] 본 발명에 따르는 측면, 특히 약제학적 조성물, 방법 및 용도는 상기 및 하기 정의된 바와 같은 SGLT2 억제제를 의미한다.

[0168] 바람직하게는, SGLT2 억제제는 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체 또는 상기한 SGLT2 억제제 중의 하나의 프로드럭으로부터 선택된다.

[0169] 화학식 I



[0170] [0171] 상기 화학식 I에서,

[0172] R¹은 Cl, 메틸 또는 시아노를 나타내고;

[0173] R²는 H, 메틸, 메톡시 또는 하이드록시를 나타내고;

[0174] R³은 에틸, 사이클로프로필, 에틸닐, 에톡시, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시를 나타낸다.

[0175] 화학식 I의 화합물 및 이들의 합성 방법은 예를 들어 다음의 특허 출원들에 기술되어 있다: WO 제2005/092877호, WO 제2006/117360호, WO 제2006/117359호, WO 제2006/120208호, WO 제2006/064033호, WO 제2007/031548호, WO 제2007/093610호, WO 제2008/020011호, WO 제2008/055870.

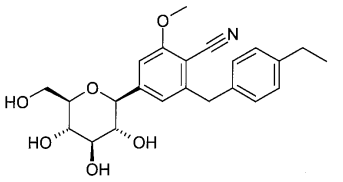
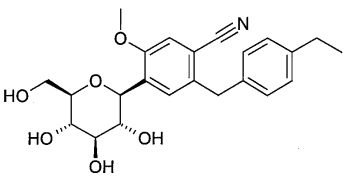
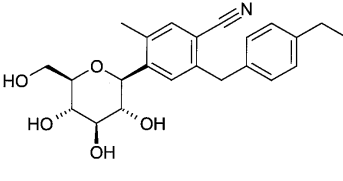
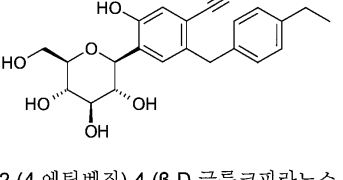
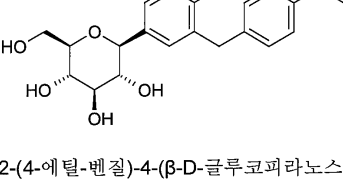
[0176] 상기 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체에서, 다음의 치환체 정의가 바람직하다.

[0177] 바람직하게는, R¹은 클로로 또는 시아노; 특히 클로로를 나타낸다.

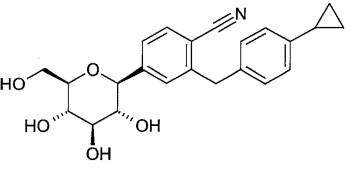
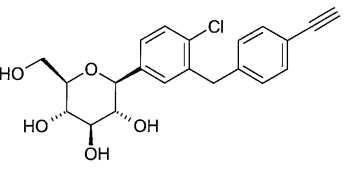
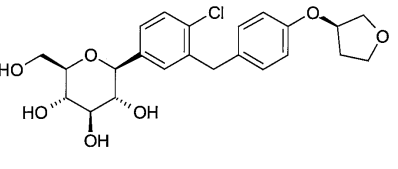
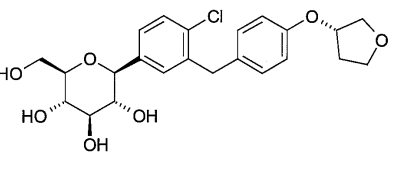
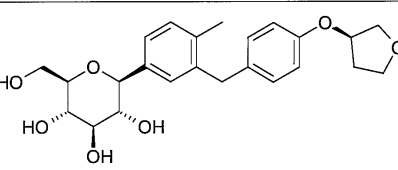
[0178] 바람직하게는, R²는 H를 나타낸다.

[0179] 바람직하게는, R³은 에틸, 사이클로프로필, 에틸닐, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시를 나타낸다. 더욱 바람직하게는, R³은 사이클로프로필, 에틸닐, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시를 나타낸다. 가장 바람직하게는, R³은 에틸닐, (R)-테트라하이드로푸란-3-일옥시 또는 (S)-테트라하이드로푸란-3-일옥시를 나타낸다.

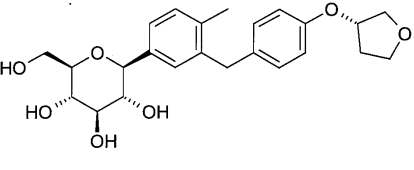
[0180] 화학식 I의 바람직한 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체는 화학식 I.1 내지 I.11의 화합물들의 그룹으로부터 선택된다:

(I.1)	 <p>6-(4-에틸벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-2-메톡시-벤조니트릴,</p>
(I.2)	 <p>2-(4-에틸벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-5-메톡시-벤조니트릴,</p>
(I.3)	 <p>1-시아노-2-(4-에틸벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-5-메틸-벤젠,</p>
(I.4)	 <p>2-(4-에틸벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-5-하이드록시-벤조니트릴,</p>
(I.5)	 <p>2-(4-에틸-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤조니트릴,</p>

[0181]

<p>(I.6)</p>	 <p>2-(4-사이클로프로필-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤조니트릴,</p>
<p>(I.7)</p>	 <p>1-클로로-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-2-(4-에틸닐-벤질)-벤젠,</p>
<p>(I.8)</p>	 <p>1-클로로-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-2-[4-(<i>(R)</i>-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-벤젠,</p>
<p>(I.9)</p>	 <p>1-클로로-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-2-[4-(<i>(S)</i>-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-벤젠,</p>
<p>(I.10)</p>	 <p>1-메틸-2-[4-(<i>(R)</i>-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠,</p>

[0182]

<p>(I.11)</p>	 <p>1-메틸-2-[4-(<i>(S)</i>-테트라하이드로푸란-3-일옥시)-벤질]-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠.</p>
---------------	---

[0183]

[0184] 화학식 I의 더욱 더 바람직한 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체는 화학식 I.6, I.7, I.8, I.9 및 I.11의 화합물들로부터 선택된다.

[0185] 화학식 I의 더욱 더 바람직한 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체는 화학식 I.8 및 I.9의 화합물들로부터 선택된다.

[0186] 본 발명에 따르면, 앞서 열거된 화학식 I의 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체의 정의는 이들의 수화물, 용매 화물 및 다형태 및 이들의 프로드럭도 포함하는 것으로 이해된다. 바람직한 화학식 I.7의 화합물에 관하여, 유

리한 결정 형태는 국제 특허 출원 WO 제2007/028814호에 기술되어 있으며, 이의 전문은 본원에 참조로서 인용된다. 바람직한 화학식 I.8의 화합물에 관하여, 유리한 결정 형태는 국제 특허 출원 WO 제2006/117360호에 기술되어 있으며, 이의 전문은 본원에 참조로서 인용된다. 바람직한 화학식 I.9의 화합물에 관하여, 유리한 결정 형태는 국제 특허 출원 WO 제2006/117359호에 기술되어 있으며, 이의 전문은 본원에 참조로서 인용된다. 바람직한 화학식 I.11의 화합물에 관하여, 유리한 결정 형태는 국제 특허 출원 WO 제2008/049923호에 기술되어 있으며, 이의 전문은 본원에 참조로서 인용된다. 이들 결정 형태들은 SGLT2 억제제의 양호한 생체이용률을 가능하게 하는 양호한 용해도 특성들을 갖는다. 또한, 결정 형태들은 물리화학적으로 안정하며, 따라서 약제학적 조성물의 양호한 저장 수명 안정성을 제공한다.

- [0187] 명백하게 하기 위해, 특정 SGLT2 억제제와 관련하여 상기 인용된 상기 문헌들 각각의 내용은 구체적으로 전문이 본원에 참조로서 인용된다.
- [0188] 화학식 I.9의 화합물의 바람직한 결정 형태(I.9X)는 $18.84, 20.36$ 및 $25.21^\circ 2\theta (\pm 0.1^\circ 2\theta)$ 에서의 피크들을 포함하는 X-선 분말 회절 패턴에 의해 확인될 수 있고, 여기서, 상기 X-선 분말 회절 패턴(XRPD)은 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 방사선을 사용하여 작성된다.
- [0189] 특히, 상기 X-선 분말 회절 패턴은 $14.69, 18.84, 19.16, 19.50, 20.36$ 및 $25.21^\circ 2\theta (\pm 0.1^\circ 2\theta)$ 에서의 피크들을 포함하고, 여기서, 상기 X-선 분말 회절 패턴은 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 방사선을 사용하여 작성된다.
- [0190] 특히, 상기 X-선 분말 회절 패턴은 $14.69, 17.95, 18.43, 18.84, 19.16, 19.50, 20.36, 22.71, 23.44, 24.81, 25.21$ 및 $25.65^\circ 2\theta (\pm 0.1^\circ 2\theta)$ 에서의 피크들을 포함하고, 여기서, 상기 X-선 분말 회절 패턴은 $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 방사선을 사용하여 작성된다.
- [0191] 더욱 상세하게, 결정 형태(I.9X)는 표 1에 함유된 $^\circ 2\theta (\pm 0.1^\circ 2\theta)$ 에서의 피크들을 포함하는, $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 방사선을 사용하여 작성된 X-선 분말 회절 패턴에 의해 확인된다.

[0192] 표 1: 결정 형태(I.9X)의 X-선 분말 회절 패턴(30° 2θ까지의 피크들만 열거됨)

2θ [°]	d-값 [Å]	강도 I/I ₀ [%]
4.46	19.80	8
9.83	8.99	4
11.68	7.57	4
13.35	6.63	14
14.69	6.03	42
15.73	5.63	16
16.20	5.47	8
17.95	4.94	30
18.31	4.84	22
18.43	4.81	23
18.84	4.71	100
19.16	4.63	42
19.50	4.55	31
20.36	4.36	74
20.55	4.32	13
21.18	4.19	11
21.46	4.14	13
22.09	4.02	19
22.22	4.00	4
22.71	3.91	28

[0193]

23.44	3.79	27
23.72	3.75	3
24.09	3.69	3
24.33	3.66	7
24.81	3.59	24
25.21	3.53	46
25.65	3.47	23
26.40	3.37	2
26.85	3.32	8
27.26	3.27	17
27.89	3.20	2
28.24	3.16	3
29.01	3.08	4
29.41	3.03	18

[0194]

[0195] 보다 더 상세하게, 결정 형태(I.9X)는 WO 제2006/117359호의 도 1에 도시된 바와 같은 $2\theta (\pm 0.1^\circ 2\theta)$ 에서

의 피크들을 포함하는, $\text{CuK}_{\alpha 1}$ 방사선을 사용하여 작성된 X-선 분말 회절 패턴에 의해 확인된다.

- [0196] 또한, 결정 형태(I.9X)는 약 $151^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ 의 용점(DSC를 통해 측정; 개시-온도로서 평가; 가열 속도 10K/분)에 의해 확인된다. 수득된 DSC 곡선은 WO 제2006/117359호의 도 2에 도시되어 있다.
- [0197] X-선 분말 회절 패턴은, 본 발명의 범위 내에서, 위치-감지 검출기(OED)가 장착된 전송 방식의 STOE-STADI P-회절계와, X-선 공급원으로서 Cu-애노드($\text{CuK}_{\alpha 1}$ 방사선, $\lambda=1,54056\text{\AA}$, 40kV, 40mA)를 사용하여 기록한다. 상기 표 1에서, " $2\theta[^{\circ}]$ " 값은 회절 각도($^{\circ}$)를 의미하고, " $d[\text{\AA}]$ " 값은 격자 면들 사이의 명시된 거리(\AA)를 의미한다. WO 제2006/117359호의 도 1에 도시된 강도는 cps(초당 계수) 단위로 제공된다.
- [0198] 실험적 오차를 고려하기 위해, 상술된 2θ 값은 $\pm 0.1^{\circ} 2\theta$, 특히 $\pm 0.05^{\circ} 2\theta$ 까지 정확한 것으로 간주되어야 한다. 다시 말해, 화학식 I.9의 화합물의 주어진 결정 시료가 본 발명에 따르는 결정 형태인지를 평가할 때, 시료에 대해 실험적으로 관찰된 2θ 값이 고유 값(characteristic value)의 $\pm 0.1^{\circ} 2\theta$ 이내에 있는 경우, 특히 고유 값의 $\pm 0.05^{\circ} 2\theta$ 이내에 있는 경우, 이는 상기 고유 값과 동일한 것으로 간주되어야 한다.
- [0199] 용점은 DSC 821(Mettler Toledo)을 사용하여 DSC(시차 주사 열량계)에 의해 측정된다.
- [0200] 하나의 양태에서, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 용량형은 화학식 I.9의 화합물을 함유하고, 여기서, 화학식 I.9의 화합물의 50중량% 이상은 상기 정의된 바와 같은 이의 결정 형태(I.9X)의 형태로 존재한다. 바람직하게는, 상기한 조성물 또는 용량형에서, 화학식 I.9의 화합물의 80중량% 이상, 더욱 바람직하게는 90중량% 이상이 상기 정의된 바와 같은 이의 결정 형태(I.9X)의 형태로 존재한다.
- [0201] SGLT2 억제제의 바람직한 용량 범위는 하루에 0.5mg 내지 200mg, 더욱 더 바람직하게는 1 내지 100mg, 가장 바람직하게는 1 내지 50mg 범위 내이다. 경구 투여가 바람직하다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 상기한 양, 특히 0.5 내지 50mg, 바람직하게는 1 내지 25mg, 더욱 더 바람직하게는 2.5 내지 12.5mg을 포함할 수 있다. 본 발명에 사용하기 위한 특별한 용량 강도(예를 들면, 정제 또는 캡슐제 당)는, 예를 들어, SGLT2 억제제, 예를 들어, 화학식 I의 화합물, 특히 화학식 I.9의 화합물 또는 이의 결정 형태(I.9X) 0.5, 1, 1.25, 2, 2.5, 5, 7.5, 10, 12.5, 15, 20, 25 또는 50mg이다. 특히 바람직한 용량 강도(예를 들면, 정제 또는 캡슐제 당)는, 예를 들어, SGLT2 억제제, 예를 들어, 화학식 I의 화합물, 특히 화학식 I.9의 화합물 또는 이의 결정 형태(I.9X) 0.5, 1, 1.25, 2.5, 5, 10 또는 12.5mg이다.
- [0202] 한 측면에서, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 내에서 SGLT2와 병용되는 파트너 약물은 비구아나이드(예를 들면, 메트포르민, 예를 들어, 메트포르민 하이드로클로라이드)이다.
- [0203] 본 발명의 의미 내에서 바람직한 파트너 약물은 메트포르민, 특히 메트포르민 하이드로클로라이드(1,1-디메틸비구아나이드 하이드로클로라이드 또는 메트포르민 HCl)이다.
- [0204] 비구아나이드 항고혈압제 메트포르민은 미국 특허 제3,174,901호에 기재되어 있다. 당해 메트포르민(디메틸비구아나이드) 및 이의 하이드로클로라이드 염의 제조는 최신 기술이고, 문헌[참조: Emil A. Werner and James Bell, J. Chem. Soc. 121, 1922, 1790-1794]에 최초로 기술되었다. 메트포르민의 기타 약제학적으로 허용되는 염은 1999년 3월 4일자로 출원된 미국 출원 연속 제09/262,526호 또는 미국 특허 제3,174,901호에서 찾을 수 있다. 본원에서 사용된 메트포르민이 메트포르민 하이드로클로라이드 염인 것이 바람직하다.
- [0205] 메트포르민은 일반적으로 각종 용량 용법을 사용하여 1일당 약 250mg 내지 3000mg, 특히 500mg 내지 2000mg, 2500mg 이하의 다양한 양으로 투여된다. 파트너 약물 메트포르민의 용량 범위는 일반적으로 100mg 내지 500mg 또는 200mg 내지 850mg(1일 1 내지 3회), 또는 1일 1회 또는 2회 300mg 내지 1000mg이다. 본 발명에 사용하기 위한 메트포르민 하이드로클로라이드의 단위 용량 강도는 100mg 내지 2000mg 또는 100mg 내지 1500mg, 바람직하게는 250mg 내지 1000mg일 수 있다. 특별한 용량 강도는 메트포르민 하이드로클로라이드 250, 500, 625, 750, 850 및 1000mg일 수 있다. 이러한 메트포르민 하이드로클로라이드의 단위 용량 강도는 2형 당뇨병을 치료하기 위해 미국에서 시판 승인된 용량 강도를 나타낸다. 본 발명의 고정 용량 복합제 약제학적 조성물에 도입하기 위한 메트포르민 하이드로클로라이드의 보다 특별한 단위 용량 강도는 500, 850 및 1000mg의 메트포르민 하이드로클로라이드이다.
- [0206] 본 발명의 추가의 측면에서, 본 발명은 불순물 및/또는 분해 생성물을 실질적으로 함유하지 않거나 단지 약간만 포함하는 본 발명의 약제학적 조성물, 제형, 블렌드 또는 용량형을 제공하고; 이것은, 예를 들어, 당해 조성물, 제형, 블렌드 또는 용량형이 개별적 또는 전체 불순물 또는 분해 생성물(들)을 총 중량 기준으로 약 < 5%, 또는 약 < 4%, 또는 약 < 3%, 또는 약 < 2% 미만, 바람직하게는 약 1% 미만, 더욱 바람직하게는 약 0.5% 미만, 더욱 더

바람직하게는 약 0.2% 미만을 포함함을 의미한다.

- [0207] 본 발명의 FDC 제형용 용량형:
- [0208] 본 발명의 또다른 목적은 합리적인 정제 크기, 우수한 정제 특성(예를 들면, 안정성, 경도, 취성, 분해성, 용해 프로파일, 함량 균일성 등)을 갖는 본 발명의 FDC 제형을 개발하는 것이다.
- [0209] 따라서, 본 발명의 FDC 제형에 적합한 용량형은 필름-피복 정제(약물 부하를 위한 필름-피복물, 예를 들어, 특히 파트너 약물을 함유하는 정제 코어 상에 필름-피복에 의한 SGLT-2 억제제 약물 부하), 단층 정제, 이중 정제, 삼층 정제 및 압축 피복 정제(예를 들면, SGLT-2 억제제 코어를 갖는 정제내 정제(tablet-in-tablet) 또는 불스아이 정제(bull's eye tablet))이고, 이러한 용량형은 목적하는 약제학적 프로파일 및 사용된 SGLT-2 억제제 및 파트너 약물의 특성을 고려하여 목적을 달성하기 위한 우수한 척도인 것으로 밝혀졌다. 상기한 용량형은 각 모노 정제의 원래 용해 프로파일을 유지시키거나 목적하는 수준 및 합리적인 정제 크기로 조정하여 FDC 제형에 적용가능한 것으로 밝혀졌다.
- [0210] 본 발명의 전형적인 단층 정제는 SGLT-2 억제제, 메트포르민 하이드로클로라이드, 하나 이상의 충전제(예를 들면, 옥수수 전분), 하나 이상의 결합제(예를 들면, 코포비돈), 하나 이상의 활주제(예를 들면, 콜로이드성 무수 실리카) 및 하나 이상의 윤활제(예를 들면, 마그네슘 스테아레이트)를 포함한다.
- [0211] 본 발명의 한 양태에서, 본 발명은 경구 고체 약제학적 조성물, 바람직하게는 정제, 특히 단층 정제에 관한 것으로, 여기서, 다음 중의 하나 이상을 적용한다:
- [0212] - 메트포르민 하이드로클로라이드의 백분율은 전체 정제 코어의 약 84중량%이고,
- [0213] - SGLT-2 억제제의 백분율은 전체 정제 코어의 약 0.1중량% 내지 2.12중량%, 예를 들어, 0.1중량% 내지 2.11중량%이고,
- [0214] - 정제 파쇄 강도는 100N 이상이고,
- [0215] - 정제 취성은 0.5% 이하이고,
- [0216] - 정제 코어 중량은 약 560 내지 약 1180mg이고,
- [0217] - 정제 분해 시간은 15분 이하이다.
- [0218] 하나의 양태에서, SGLT-2 억제제는 화학식 I의 화합물, 특히 화학식 I.9의 화합물 또는 이의 결정 형태(I.9X)이다.
- [0219] 본 발명의 바람직한 양태에서, 본 발명은,
- [0220] 예를 들어, 0.5, 1, 1.25, 2.5, 5, 10 또는 12.5mg의 양의 화학식 I의 화합물, 예를 들어, 화학식 I.9의 화합물 또는 이의 결정 형태(1.9X),
- [0221] 예를 들어, 500mg, 850mg 또는 1000mg의 양의 메트포르민, 특히 메트포르민 하이드로클로라이드, 및
- [0222] 하나 이상의 약제학적 부형제, 특히 하나 이상의 충전제(예를 들면, 옥수수 전분), 하나 이상의 결합제(예를 들면, 코포비돈), 하나 이상의 활주제(예를 들면, 콜로이드성 무수 실리카) 및/또는 하나 이상의 윤활제(예를 들면, 마그네슘 스테아레이트) 뿐만 아니라,
- [0223] 임의로, 하나 이상의 필름-피복제(예를 들면, 하이프로멜로스), 하나 이상의 가소제(예를 들면, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 또는 트리에틸 시트레이트), 하나 이상의 안료(예를 들면, 이산화티탄, 산화철 레드/옐로우/블랙 또는 이들의 혼합물) 및/또는 하나 이상의 활주제(예를 들면, 탈크)를 포함하는 필름-코트(film-coat)를 포함하거나 이들로부터 제조되는 경구 고체 약제학적 조성물, 바람직하게는 정제, 특히 단층 정제에 관한 것이다.
- [0224] 본 발명의 추가의 측면에서, 본 발명은, 예를 들어, 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 방법을 사용하고/하거나 본원에 기술된 방식으로 본 발명의 조성물, 제형, 블렌드 또는 용량형을 제조하는 방법을 제공하고, 예를 들어, 이들은 상기 및 하기 언급된 구성 요소 및/또는 성분 또는 이들의 예비혼합물을 사용함(예를 들면, 혼합, 배합, 블렌딩 및/또는 구성함)을 포함하는 방법에 의해 수득될 수 있고, 뿐만 아니라, 또한 본 발명은 추가로 이러한 방법 또는 공정에 의해 수득가능하고/하거나 상기 및 하기 언급된 구성 요소, 성분, 예비 혼합물 및/또는 혼합물로부터 수득가능한 조성물, 제형, 블렌드 또는 용량형을 제공한다.

- [0225] 본 발명의 정제를 제조하는 방법은 하나 이상의 최종 블렌드를 과립 형태로 정제화함(예를 들면, 압축)을 포함한다. 본 발명에 따르는 (최종) 블렌드(들)의 과립은 당해 기술 분야의 숙련가에게 익히 공지된 방법(예를 들면, 고전단 습식 과립화 또는 유동층 과립화)으로 제조할 수 있다. 본 발명에 따르는 과립 뿐만 아니라 본 발명의 과립을 제조하기 위한 과립화 공정(이들의 개별 단계 포함)의 세부사항은 예의 방법으로 다음 실시예에 기술된다.
- [0226] 단층 조성물을 포함하는 과립을 제조하기 위한 예시적 과립화 공정은,
- [0227] i.) 결합제(예를 들면, 코포비돈) 및, 임의로, SGLT-2 억제제(예를 들면, 화학식 I의 화합물, 예를 들어, 화학식 I.9의 화합물 또는 이의 결정 형태(I.9X))를 주위 온도에서 용매 또는 용매의 혼합물, 예를 들어, 정제수에 배합하여(예를 들면, 용해시키거나 분산시켜) 과립화 액체를 생성하는 단계;
- [0228] ii.) 메트포르민 HCl, 충전제(예를 들면, 옥수수 전분) 및, 임의로, SGLT-2 억제제를 적합한 혼합기(예를 들면, 유동층 과립화기)에서 블렌딩하여 예비-혼합물을 생성하는 단계[여기서, SGLT-2 억제제는 단계 i.)에서 수득된 과립화 액체 또는 단계 ii.)에서 수득된 예비 혼합물에 포함시킬 수 있고, 바람직하게는 SGLT-2 억제제는 과립화 액체에 분산되고, 예비 혼합물 중에는 부재한다];
- [0229] iii.) 과립화 액체를 예비 혼합물에 분무하고, 혼합물을, 예를 들어, 유동층 과립화기에서, 바람직하게는 무수 조건하에 과립화하는 단계;
- [0230] iv.) 과립화물을, 예를 들어, 약 70°C 주입구 공기 온도에서 목적하는 건조시 손실 값 1 내지 3% 범위, 예를 들어, 0.8 내지 2%가 수득될 때까지 과립을 건조시키는 단계;
- [0231] v.) 건조된 과립화물을, 예를 들어, 메쉬 크기 0.5 내지 1.0mm의 체를 통해 체질하여 탈피상화하는 단계;
- [0232] vi.) 체질된 과립화물 및 바람직하게는 체질된 활주제(예를 들면, 콜로이드성 무수 실리카)를 적합한 블렌더에서 블렌딩하는 단계;
- [0233] vii.) 바람직하게는 체질된 윤활제(예를 들면, 마그네슘 스테아레이트)를, 예를 들어, 자유 낙하 블렌더에서 최종 블렌딩을 위한 과립화물에 첨가하는 단계를 포함한다.
- [0234] 우선적으로, 본 발명에 따르는 단층 정제는 SGLT-2 억제제 및 메트포르민을 포함하는 혼합물을 포함하거나, 이들 혼합물로부터 수득가능하다.
- [0235] 본 발명의 전형적인 이층 정제는
- [0236] SGLT-2 억제제, 하나 이상의 충전제(예를 들면, D-만니톨, 예비젤라틴화 전분 및 옥수수 전분), 하나 이상의 결합제(예를 들면, 코포비돈) 및 하나 이상의 윤활제(예를 들면, 마그네슘 스테아레이트)를 포함하는 SGLT-2 억제제 분획, 및
- [0237] 메트포르민 하이드로클로라이드, 하나 이상의 충전제(예를 들면, 옥수수 전분), 하나 이상의 결합제(예를 들면, 코포비돈), 하나 이상의 활주제(예를 들면, 콜로이드성 무수 실리카) 및 하나 이상의 윤활제(예를 들면, 마그네슘 스테아레이트)를 포함하는 메트포르민 HCl 분획을 포함한다.
- [0238] 본 발명의 전형적인 압축 피복 정제(예를 들면, 정제내 정제 또는 볼스아이 정제)는
- [0239] SGLT-2 억제제, 하나 이상의 충전제(예를 들면, D-만니톨, 예비젤라틴화 전분 및 옥수수 전분), 하나 이상의 결합제(예를 들면, 코포비돈) 및 하나 이상의 윤활제(예를 들면, 마그네슘 스테아레이트)를 포함하는 SGLT-2 억제제 분획, 및
- [0240] 메트포르민 하이드로클로라이드, 하나 이상의 충전제(예를 들면, 옥수수 전분), 하나 이상의 결합제(예를 들면, 코포비돈), 하나 이상의 활주제(예를 들면, 콜로이드성 무수 실리카) 및 하나 이상의 윤활제(예를 들면, 마그네슘 스테아레이트)를 포함하는 메트포르민 HCl 분획을 포함한다.
- [0241] 본 발명의 전형적인 필름-피복 정제(메트포르민 HCl 정제 상의 SGLT-2 억제제 피복물, 즉 약물 부하를 위해 필름-피복에 의한 약물 적층)는
- [0242] 메트포르민 하이드로클로라이드, 하나 이상의 충전제(예를 들면, 옥수수 전분), 하나 이상의 결합제(예를 들면, 코포비돈), 하나 이상의 활주제(예를 들면, 콜로이드성 무수 실리카) 및 하나 이상의 윤활제(예를 들면, 마그네슘 스테아레이트)를 포함하는 메트포르민 HCl 코어 분획[여기서, 상기한 코어 분획은 하나 이상의 필름-피복제

(예를 들면, 하이프로멜로스), 하나 이상의 가소제(예를 들면, 프로필렌 글리콜, 마크로골 400, 마크로골 6000, 마크로골 8000), 하나 이상의 안료(예를 들면, 이산화티탄, 산화철 레드/옐로우/블랙 또는 이들의 혼합물) 및 하나 이상의 활주제(예를 들면, 탈크)를 포함하는 필름-코트로 밀봉 피복된다]; 및

- [0243] SGLT-2 억제제, 하나 이상의 필름-피복제(예를 들면, 하이프로멜로스) 및 하나 이상의 가소제(예를 들면, 프로필렌 글리콜, 마크로골 400, 마크로골 6000, 또는 마크로골 8000, 트리에틸 시트레이트)를 포함하는 SGLT-2 억제제 층을 포함한다.
- [0244] 본 발명의 또다른 전형적인 필름-피복 정제(메트포르민 HCl 정제 상의 SGLT-2 억제제 피복물, 즉 약물 부하를 위한 필름-피복에 의한 약물 적층)는
- [0245] 메트포르민 하이드로클로라이드, 하나 이상의 충전제(예를 들면, 옥수수 전분), 하나 이상의 결합제(예를 들면, 코포비돈), 하나 이상의 활주제(예를 들면, 콜로이드성 무수 실리카) 및 하나 이상의 윤활제(예를 들면, 마그네슘 스테아레이트)를 포함하는 메트포르민 HCl 코어 분획[여기서, 상기한 코어 분획은 하나 이상의 필름-피복제(예를 들면, 하이프로멜로스), 하나 이상의 가소제(예를 들면, 프로필렌 글리콜, 마크로골 400, 마크로골 6000, 또는 마크로골 8000, 트리에틸 시트레이트), 하나 이상의 안료(예를 들면, 이산화티탄, 산화철 레드/옐로우/블랙 또는 이들의 혼합물) 및 하나 이상의 활주제(예를 들면, 탈크)를 포함하는 필름-코트로 밀봉 피복된다]; 및
- [0246] SGLT-2 억제제, 하나 이상의 필름-피복제(예를 들면, 하이프로멜로스) 및 하나 이상의 가소제(예를 들면, 프로필렌 글리콜, 마크로골 400, 마크로골 6000, 또는 마크로골 8000, 트리에틸 시트레이트)를 포함하는 SGLT-2 억제제 층을 포함한다.
- [0247] 바람직하게는, 이러한 상기 정제(단층, 이층, 압축 피복 및 약물 피복 정제)는 추가로 최종 필름-코트로 오버코팅되고, 이는 필름-피복제(예를 들면, 하이프로멜로스), 가소제(예를 들면, 프로필렌 글리콜, 마크로골 400, 마크로골 6000, 또는 마크로골 8000, 트리에틸 시트레이트), 안료(예를 들면, 이산화티탄, 산화철 레드/옐로우/블랙 또는 이들의 혼합물) 및 활주제(예를 들면, 탈크)를 포함한다. 통상적으로, 이러한 추가의 필름 오버코트(over-coat)는 조성물의 총 질량의 1 내지 4%, 바람직하게는 1 내지 2%를 나타낼 수 있다.
- [0248] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 또는 용량형은 즉시 방출 약제학적 조성물 또는 용량형, 또는 서방출 약제학적 조성물 또는 용량형일 수 있다.
- [0249] 본 발명의 즉시 방출 약제학적 용량형은 바람직하게는 각각의 활성 성분에 대해 45분 후에 각각의 활성 성분의 75중량% 이상, 더욱 더 바람직하게는 90중량% 이상이 용해되도록 하는 용해 특성을 갖는다. 특별한 양태에서, 특히 본 발명에 따르는 단층 정제(정제 코어 및 필름-피복 정제 포함)의 각각의 활성 성분에 대해 30분 후에 각각의 활성 성분의 70 내지 75중량% 이상(바람직하게는 80중량% 이상)이 용해된다. 추가의 양태에서, 특히 본 발명에 따르는 단층 정제(정제 코어 및 필름-피복 정제 포함)의 각각의 활성 성분에 대해 15분 후에, 각각의 활성 성분의 55 내지 60중량% 이상이 용해된다. 용해 특성은 표준 용해 시험, 예를 들어, 표준 약전(예를 들어, 50 또는 75 또는 100rpm의 진탕 속도, 37°C의 온도에서 용해 매질 pH 6.8을 사용하는 패들 방법 사용)에 따라 측정될 수 있다.
- [0250] 지속-방출(time-release) 용량형은 즉시 방출 용량형이 아닌 제형을 의미한다. 지속-방출 용량형에서, 활성 성분의 방출은 느리고 경시적으로 발생한다. 지속-방출 용량형은 또한 서방출(SR; sustained-release), 지연 작용(SA; sustained-action), 연장 방출(ER, XR, 또는 XL; extended-release), 지속-방출 또는 경시적-방출(timed-release), 제어 방출(CR; controlled-release), 변형 방출(MR; modified release), 또는 연속 방출(CR 또는 Contin; continuous-release)로 공지된다. 한 측면에서, 지속-방출 용량형은 하나 이상의 활성 성분이 서서히 방출되는 이층 정제일 수 있다. 한 측면에서, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 및 약제학적 용량형에서, SGLT-2 억제제, 예를 들어, 화학식 I의 화합물, 예를 들어, 화학식 I.9의 화합물 또는 이의 결정 형태(I.9X), 또는 파트너 약물, 예를 들어, 비구아나이드, 예를 들어, 메트포르민, 예를 들어, 메트포르민 하이드로클로라이드는 지속-방출성이다.
- [0251] 또다른 측면에서, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 및 약제학적 용량형에서, SGLT-2 억제제, 예를 들어, 화학식 I의 화합물, 예를 들어, 화학식 I.9의 화합물 또는 이의 결정 형태(I.9X), 또는 파트너 약물, 예를 들어, 비구아나이드, 예를 들어, 메트포르민, 예를 들어, 메트포르민 하이드로클로라이드는 지속-방출성이다.
- [0252] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 및 약제학적 용량형에서, SGLT-2 억제제, 예를 들어, 화학식 I의 화합물, 예를 들어, 화학식 I.9의 화합물 또는 이의 결정 형태(I.9X)는 바람직하게는 각각의 활성 약제학적 성분의 90% 이상이 200 μ m보다 작은 입자 크기를 갖는, 즉 X90 < 200 μ m, 더욱 바람직하게는 X90 \leq 150 μ m인 입자 크기 분포(바

람직하게는 용적 기준)를 갖는다. 더욱 바람직하게는 입자 크기 분포는 $X90 \leq 100\mu\text{m}$, 더욱 바람직하게는 $X90 \leq 90\mu\text{m}$, 더욱 더 바람직하게는 $X90 \leq 75\mu\text{m}$ 이다. 또한, 입자 크기 분포는 바람직하게는 $X90 > 1\mu\text{m}$, 더욱 바람직하게는 $X90 \geq 5\mu\text{m}$, 가장 바람직하게는 $X90 \geq 10\mu\text{m}$ 이다. 따라서, 바람직한 입자 크기 분포는 $1\mu\text{m} < X90 < 200\mu\text{m}$, 특히 $1\mu\text{m} < X90 \leq 150\mu\text{m}$, 더욱 바람직하게는 $5\mu\text{m} \leq X90 \leq 150\mu\text{m}$, 더욱 더 바람직하게는 $5\mu\text{m} \leq X90 \leq 100\mu\text{m}$, 더욱 더 바람직하게는 $10\mu\text{m} \leq X90 \leq 100\mu\text{m}$ 이다. SGLT-2 억제제의 바람직한 입자 크기 분포의 예는 $20\mu\text{m} \leq X90 \leq 50\mu\text{m}$ 이다. 입자 크기 분포가 상기 지시된 바와 같은 화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X)를 포함하는 약제학적 조성물이 목적하는 특성(예를 들면, 용해, 함량 균일성, 제조 등과 관련하여)을 나타낸다는 것이 밝혀질 수 있다. 지시된 입자 크기 특성은 레이저 회절 방법, 특히 낮은 각 레이저 광 산란, 즉 프라운호퍼 회절(Fraunhofer diffraction)로 측정된다. 대안적으로, 입자 크기 특성은 또한 현미경(예를 들면, 전자 현미경 또는 주사 전자 현미경)으로 측정될 수 있다. 상이한 기술로 측정된 입자 크기 분포의 결과가 서로 상호관련될 수 있다.

- [0253] 메트포르민 HCl 분획의 최적의 제형:
- [0254] 본 발명의 또다른 목적은 본 발명에 따르는 약제학적 조성물의 메트포르민 HCl 분획의 향상된 제형을 제공하는 것이다.
- [0255] 메트포르민 HCl 파트의 경우, 합리적인 소형 정제 크기에 대한 전제조건으로서 높은 약물 부하가 달성되는 것이 유리하다.
- [0256] 따라서, 본 발명의 정제의 메트포르민 HCl의 약물 부하 및 압축성(압축력-파쇄 강도 프로파일)은 수용성 중합체, 특히 코폴리비돈을 사용한 메트포르민 HCl의 표면 처리로 향상될 수 있다는 것이 밝혀졌다.
- [0257] 폴리비닐 알콜(PVA), 하이프로멜로스(HPMC), 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC), 메틸 셀룰로스(MC), 포비돈(PVP) 및 코폴리비돈을 포함하는 다수의 수용성 중합체를 시험하여 압축성(압축력-파쇄 강도 프로파일)을 향상시킬 수 있다. 결과적으로, PVA는 압축성과 관련하여 최선의 효과를 나타내지만, 제조성은 유동층 과립화 동안 점착 문제 때문에 불량할 수 있다. 더욱이, PVA는 본 발명의 특성의 SGLT-2 억제제의 안정성에 대한 이의 부정적인 영향 때문에 최종적으로 선택되지 않을 수 있다.
- [0258] 제형 최적화 연구는 83%를 초과하는 메트포르민 HCl의 약물 부하를 갖고 수용성 중합체 코폴리비돈에 의한 메트포르민 HCl의 표면 처리에 의해 향상된 파쇄 강도를 갖는 조성물을 확인하였다.
- [0259] 따라서, 최종적으로, 코폴리비돈이 선택되고, 유리하게는 안정한 제형을 유도하고, 과립화 용액의 점도는 수용액을 제조하고 유동층 과립화에 의한 분무를 작동시키기에 충분히 낮다.
- [0260] 본 발명이 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자를 언급할 때, 이는 주로 사람에서의 치료 및 예방에 관한 것이지만, 약제학적 조성물은 또한 포유동물에서의 수의학에서도 상응하게 사용될 수 있다. 본 발명의 범위 내에서, 성인 환자는 바람직하게는 18세 이상 연령의 사람이다.
- [0261] 상술된 바와 같이, 본 발명에 따른 약제학적 조성물의 투여에 의해 및 특히 본원의 SGLT2 억제제의 높은 SGLT2 억제 활성의 관점에서, 과잉 혈당은 환자의 노를 통해 배설되어 어떤 체중 증가도 일어나지 않고, 심지어 체중 감소가 일어날 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 치료 또는 예방은 유리하게는, 과체중 및 비만, 특히 I종 비만, II종 비만, III종 비만, 내장 비만 및 복부 비만으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 하나 이상의 상태를 진단받은, 상기 치료 또는 예방을 필요로 하는 환자들에 적합하다. 또한, 본 발명에 따른 치료 또는 예방은 유리하게는, 체중 증가가 금기되어 있는 환자들에 적합하다. 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 뿐만 아니라 방법은 단지 두개의 병용 파트너를 사용하는 상응하는 단일요법 또는 요법과 비교하여 보다 다수의 환자 및 장시간 치료학적 처치의 경우 HbA1c 값을 목적하는 표적 범위로, 예를 들어, 7% 미만, 바람직하게는 6.5% 미만으로 감소시킨다.
- [0262] 본 발명에 따른 약제학적 조성물, 특히 당해 SGLT2 억제제는 혈당 조절, 특히 공복 혈장 당, 식후 혈장 당 및/또는 당화 헤모글로빈(HbA1c) 감소의 관점에서 매우 양호한 효능을 나타낸다. 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 투여함으로써, 바람직하게는 0.5% 이상, 훨씬 더 바람직하게는 1.0% 이상의 HbA1c 감소를 달성할 수 있고, 상기 감소는 특히 1.0% 내지 2.0% 범위 내이다.
- [0263] 추가로, 본 발명에 따르는 방법 및/또는 용도는 다음 상태들 중의 하나, 둘 또는 그 이상을 나타내는 환자들에서 유리하게 적용될 수 있다:

- [0264] (a) 110mg/dl 초과, 특히 125mg/dl 초과와 공복 혈당 또는 혈청 당 농도;
- [0265] (b) 140mg/dl 이상의 식후 혈당 당;
- [0266] (c) 6.5% 이상, 특히 7.0% 이상, 특히 7.5% 이상, 더욱 특히 8.0% 이상의 HbA1c 값.
- [0267] 본 발명은 또한 2형 당뇨병을 갖거나 당뇨병 전기의 초기 징후를 나타내는 환자에서 혈당 조절을 개선시키기 위한 약제학적 조성물의 용도를 기재한다. 따라서, 본 발명은 또한 당뇨병 예방을 포함한다. 따라서, 상기한 당뇨병 전기의 징후들 중의 하나가 나타나자마자 혈당 조절 개선을 위해 본 발명에 따르는 약제학적 조성물을 사용하는 경우, 명백한 2형 당뇨병의 발병이 지연되거나 예방될 수 있다.
- [0268] 추가로, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물은 인슐린 의존성을 갖는 환자, 즉 인슐린 또는 인슐린 유도제 또는 인슐린 대체물 또는 인슐린 또는 이의 유도제 또는 대체물을 포함하는 제형으로 치료되거나 또는 그렇지 않으면 이들로 치료될 것이거나 이들로의 치료가 필요한 환자의 치료에 특히 적합하다. 상기 환자로는 2형 당뇨병 환자 및 1형 당뇨병 환자가 포함된다.
- [0269] 따라서, 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, 상기 및 하기 정의된 바와 같은 SGLT2 억제제를 혈당 조절의 개선 및/또는 공복 혈당 당, 식후 혈당 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c의 감소를 필요로 하는 환자에게 투여함을 특징으로 하는, 상기 환자에서 혈당 조절을 개선하고/하거나 공복 혈당 당, 식후 혈당 당 및/또는 당화 헤모글로빈 HbA1c를 감소시키는 방법이 제공되고, 상기 환자는 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성, 대사 증후군 및/또는 2형 또는 1형 당뇨병을 진단받았다.
- [0270] 본 발명의 또다른 바람직한 양태에 따르면, 2형 당뇨병 환자, 특히 성인 환자에서 식이와 운동에 대한 보조제로서 혈당 조절을 개선하는 방법이 제공된다.
- [0271] 따라서, 본 발명에 따르는 방법 및/또는 용도는 다음 상태들 중의 하나, 둘 또는 그 이상을 나타내는 환자들에게서 유리하게 적용될 수 있다:
- [0272] (a) 식이와 운동만으로는 불충분한 혈당 조절,
- [0273] (b) 메트포르민 경구 단일요법에도 불구하고, 특히 최대 허용된 용량의 메트포르민 경구 단일요법에도 불구하고 불충분한 혈당 조절,
- [0274] (c) 또다른 항당뇨병 약제로의 경구 단일요법에도 불구하고, 특히 최대 허용된 용량의 기타 항당뇨병 약제로의 경구 단일요법에도 불구하고 불충분한 혈당 조절.
- [0275] 본 발명에 따르는 SGLT2 억제제의 투여에 의한 혈당 수준 감소는 인슐린에 의존하지 않는다. 따라서, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물은 다음 상태들 중의 하나 이상을 진단받은 환자들을 치료하는데 특히 적합하다:
- [0276] - 인슐린 저항성,
- [0277] - 고인슐린혈증,
- [0278] - 당뇨병 전기,
- [0279] - 특히 후기 단계 2형 당뇨병을 갖는 2형 당뇨병,
- [0280] - 1형 당뇨병.
- [0281] 추가로, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물은 다음 상태들 중의 하나 이상을 진단받은 환자들을 치료하는데 특히 적합하다:
- [0282] (a) 비만(I중, II중 및/또는 III중 비만 포함), 내장 비만 및/또는 복부 비만,
- [0283] (b) 트리글리세라이드 혈중 수준 $\geq 150\text{mg/dl}$,
- [0284] (c) HDL-콜레스테롤 혈중 수준: 여성 환자의 경우 $< 40\text{mg/dl}$ 및 남성 환자의 경우 $< 50\text{mg/dl}$,
- [0285] (d) 수축기 혈압 $\geq 130\text{mmHg}$ 및 확장기 혈압 $\geq 85\text{mmHg}$,
- [0286] (e) 공복 혈당 수준 $\geq 110\text{mg/dl}$.
- [0287] 내당능 장애(IGT), 공복 혈당 장애(IFG), 인슐린 저항성 및/또는 대사 증후군을 진단받은 환자는 심혈관 질환, 예를 들면, 심근 경색증, 관상동맥 심장 질환, 심부전, 혈전색전성 사건의 발병 위험이 증가되는 것 때문에 고

경우, 생성물을 목적하는 제형으로 성형하는 단계를 포함한다.

- [0302] 약제학적 조성물은 정제, 과립, 미세 과립, 분말, 캡슐제, 캐플릿, 연질 캡슐제, 환제, 경구 용액, 시럽, 건조 시럽, 저작성 정제, 트로키, 발포성 정제, 점적제, 현탁제, 속봉해성 정제, 경구용 속분산성 정제 등의 형태로 제형화될 수 있다.
- [0303] 약제학적 조성물 및 용량형은 바람직하게는 제형의 기타 성분들과 상용성이고 이의 수용자에 유해하지 않다는 의미에서 "허용가능한" 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 약제학적으로 허용되는 담체의 예는 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지되어 있다.
- [0304] 경구 투여에 적합한 약제학적 조성물은 편리하게는 각각 소정량의 활성 성분을 함유하는, 연질 젤라틴 캡슐제를 포함하는 캡슐제, 사세 또는 정제와 같은 분리된 단위로서; 분말 또는 과립으로서; 용액, 현탁액 또는 에멀전으로서, 예를 들면, 시럽, 엘릭시르 또는 자가-유화 전달 시스템(SEDDS; self-emulsifying delivery systems)으로서 제공될 수 있다. 활성 성분은 또한 볼러스(bolus), 연약 또는 페이스트로서 제공될 수도 있다. 경구 투여용 정제 및 캡슐제는 결합제, 충전제, 윤활제, 봉해제 또는 습윤제와 같은 통상적 부형제를 함유할 수 있다. 정제는 당해 기술 분야에 익히 공지된 방법들에 따라 피복될 수 있다. 경구 액체 제제는, 예를 들면, 수성 또는 유성 현탁제, 용액, 에멀전, 시럽 또는 엘릭시르의 형태로 존재할 수 있거나, 사용전 물 또는 기타 적합한 비히클과 함께 구성하기 위한 건조 생성물로서 제공될 수 있다. 이러한 액체 제제는 현탁화제, 유화제, 비수성 비히클(식용 오일을 포함할 수 있다) 또는 방부제와 같은 통상의 첨가제를 함유할 수 있다.
- [0305] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물은 (예를 들어, 주사, 예를 들어 볼러스 주사 또는 연속 주입에 의한) 비경구 투여용으로 제형화될 수 있고, 앰플, 예비충전식 시린지, 소용적 주입의 단위 용량형으로 또는 방부제가 첨가된 다중 용량 용기에 제공될 수 있다. 조성물은 유성 또는 수성 비히클 중의 현탁액, 용액 또는 에멀전의 형태일 수 있으며, 현탁화제, 안정화제 및/또는 분산제와 같은 제형화제를 함유할 수 있다. 대안적으로, 활성 성분은 사용 전 적합한 비히클, 예를 들면, 멸균 발열원 비함유 물(pyrogen-free water)과 함께 구성하기 위한, 멸균 고체의 무균 단리에 의해 또는 용액으로부터의 동결건조에 의해 취득되는 분말 형태로 존재할 수 있다.
- [0306] 담체가 고체인 직장 투여에 적합한 약제학적 조성물은 가장 바람직하게는 단위 용량 좌약으로서 제공된다. 적합한 담체로는 코코아 버터 및 당해 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 기타 물질이 포함되고, 좌약은 편리하게는 활성 화합물(들)을 연질 또는 용융 담체(들)와 혼합한 후 금형 내에서 냉각 및 성형하여 형성할 수 있다.
- [0307] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 및 방법은 상기한 바와 같은 질환 및 상태의 치료 및 예방에 있어서 유리한 효과를 나타낸다. 예를 들면, 효능, 용량 강도, 용량 빈도수, 약력학적 특성, 약동학적 특성, 낮은 부작용, 편리성 및 순응도 등에 대하여 유리한 효과가 나타날 수 있다.
- [0308] 본 발명에 따른 SGLT2 억제제 및 이의 프로드럭의 제조방법은 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지되어 있다. 유리하게는, 본 발명에 따르는 화합물은 앞서 인용된 바와 같은 특허 출원들을 비롯한 문헌에 기술된 바와 같은 합성 방법들을 사용하여 제조될 수 있다. 바람직한 제조방법은 WO 제2006/120208호 및 WO 제2007/031548호에 기술되어 있다. 화학식 1.9의 화합물에 관하여, 유리한 결정 형태는 전문이 본원에 인용된 국제 특허 출원 WO 제2006/117359호에 기술되어 있다.
- [0309] 활성 성분들은 약제학적으로 허용되는 염의 형태로 존재할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 염으로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 염산, 황산 및 인산과 같은 무기산의 염; 옥살산, 아세트산, 시트르산, 말산, 벤조산, 말레산, 푸마르산, 타르타르산, 석신산 및 글루탐산과 같은 유기 카복실산의 염 및 메탄설폰산 및 p-톨루엔설폰산과 같은 유기 설폰산의 염이 포함된다. 염은 화합물과 산을 용매 및 분해제 중에서 적합한 양 및 비율로 배합하여 형성할 수 있다. 이들은 또한 다른 염의 형태로부터 양이온 또는 음이온 교환에 의해 취득될 수도 있다.
- [0310] 활성 성분 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염은 수화물 또는 알콜 부가물과 같은 용매화물 형태로 존재할 수 있다.
- [0311] 본 발명의 범위 내에서 앞서 언급된 모든 약제학적 조성물 및 방법은 당해 기술 분야에 공지된 동물 모델에 의해 시험될 수 있다. 이하, 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 및 방법의 약리학적으로 관련된 특성들을 평가하는데 적합한 생체내 실험들을 기술한다.
- [0312] 본 발명에 따르는 약제학적 조성물 및 방법은 db/db 마우스, ob/ob 마우스, Zucker(Zucker) 비만(fa/fa) 래트 또는 Zucker 당뇨병 비만(ZDF) 래트와 같은 유전학적 과인슐린 또는 당뇨병 동물에서 시험될 수 있다. 또한, 이들

은 스트렙토조토신으로 예비처리된 한위스타(HanWistar) 또는 스프라그 돌리 래트(Sprague Dawley rat)와 같은 실험적으로 유도된 당뇨병을 갖는 동물에서 시험될 수 있다.

- [0313] 본 발명에 따른 혈당 조절에 대한 효과는 상술된 동물 모델에서의 경구 내당 시험에서 단일 투여한 후 시험될 수 있다. 밤새 절식한 동물의 경구 당 도전(challenge) 후 혈당의 시간 과정을 추적한다. 본 발명에 따르는 약제학적 조성물은, 최대 당 농도의 감소 또는 당 AUC의 감소에 의해 측정된 바와 같이, 예를 들어, 또다른 단일요법에 비해 당 일탈을 현저하게 개선시킨다. 또한, 상기한 동물 모델에게 다중 투약한 후, 혈당 조절에 대한 효과는 혈중 HbA1c 값을 측정하여 결정할 수 있다. 본 발명에 따르는 약제학적 조성물은, 예를 들어, 또다른 단일요법에 비해 또는 이중-병용요법에 비해 HbA1c를 현저히 감소시킨다.
- [0314] 본 발명에 따르는 치료의 개선된 인슐린 비의존성은 상기한 동물 모델에서의 경구 내당 시험에서 단일 투약 후 입증될 수 있다. 밤새 절식한 동물에서 당 도전 후 혈장 인슐린의 시간 과정을 추적한다.
- [0315] 단일 또는 다중 투약 후 본 발명에 따르는 치료에 의한 활성 GLP-1 수준의 증가는 상기한 동물 모델에서 공복 또는 식후 상태에서의 혈장 중의 이들의 수준을 측정함으로써 결정할 수 있다. 마찬가지로, 혈장 중의 글루카곤 수준의 감소를 동일 조건하에 측정할 수 있다.
- [0316] 베타-세포 재생 및 신생에 대한 본 발명에 따르는 SGLT2 억제제 및 파트너 약물의 효과는, 상기한 동물 모델에서 다중 투약 후, 췌장 인슐린 함량의 증가를 측정함으로써, 또는 췌장 절편의 면역조직화학적 염색 후 형태적 분석에 의해 베타-세포 질량의 증가를 측정함으로써, 또는 단리된 췌장 섬세포 내의 당-자극된 인슐린 분비의 증가를 측정함으로써 결정될 수 있다.
- [0317] 본 발명은 본원에 기술된 특정 양태로 범위가 제한되지 않아야 한다. 본원에 기술된 것 이외에, 본 발명의 다양한 변형이 본 명세서로부터 당해 기술 분야의 숙련자에게 자명해질 수 있다. 이러한 변형은 첨부되는 특허청구범위의 범위에 속하는 것으로 의도된다.
- [0318] 본원에 인용된 모든 특허 출원은 전문이 참조로서 인용된다.
- [0319] 본 발명의 추가의 양태, 특색 및 이점은 하기 실시예로부터 자명해질 수 있다. 다음 실시예는, 예로써 본 발명의 원리를 제한하지 않고 예시한다.
- [0320] 실시예
- [0321] **1. 단층 정제**
- [0322] 본 발명의 SGLT-2 억제제(화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X)) + 메트포르민 HCl FDC의 단층 정제(필름-피복 정제)의 조성물의 예는 표 1.1 내지 1.11에 제시된다.

[0323] 표 1.1: SGLT-2 억제제 + 메트포르민 HCl FDC 단층 정제의 조성물의 예

성분	용량 강도 (SGLT-2 억제제 / 메트포르민 HCl)(mg)					
	12.5 / 500		12.5 / 850		12.5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X)	12.50	2.11	12.50	1.25	12.50	1.06
메트포르민 하이드로클로라이드	500.0	84.76	850.0	85.0	1000.0	84.75
옥수수 전분	22.63	3.83	44.5	4.45	57.7	4.89
코포비돈	47.2	8.0	80.0	8.0	94.4	8.0
클로이드성 무수 실리카	2.95	0.5	5.0	0.5	5.9	0.5
마그네슘 스테아레이트	4.72	0.8	8.0	0.8	9.44	0.80
총 질량(정제 코어)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
하이프로멜로스 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
프로필렌 글리콜	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
탈크	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
이산화티탄	2.76	23.00	3.68	24.00	4.14	24.00
산화철, 블랙	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
산화철, 레드	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
총 질량(필름 코트)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
총 질량(피복 정제)	602.00		1016.00		1198.00	

[0324]

[0325] 표 1.2: SGLT-2 억제제 + 메트포르민 HCl FDC 단층 정제의 조성물의 예

성분	용량 강도 (SGLT-2 억제제 / 메트포르민 HCl)(mg)					
	12.5 / 500		12.5 / 850		12.5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X)	12.50	2.12	12.50	1.25	12.50	1.06
메트포르민 하이드로클로라이드	500.0	84.75	850.0	85.0	1000.0	84.75
옥수수 전분	22.63	3.83	44.5	4.45	57.76	4.89
코포비돈	47.2	8.0	80.0	8.0	94.4	8.0
클로이드성 무수 실리카	2.95	0.5	5.0	0.5	5.9	0.5
마그네슘 스테아레이트	4.72	0.8	8.0	0.8	9.44	0.80
총 질량(정제 코어)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
하이프로멜로스 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
마크로폴 400	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
탈크	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
이산화티탄	2.928	24.40	3.744	23.40	3.78	21.00
산화철, 블랙	0.036	0.30	0.128	0.80	0.36	2.00
산화철, 레드	0.036	0.30	0.128	0.80	0.36	2.00
총 질량(필름 코트)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
총 질량(피복 정제)	602.00		1016.00		1198.00	

[0326]

[0327] 표 1.3: SGLT-2 억제제 + 메트포르민 HCl FDC 단층 정제의 조성물의 예

성분	용량 강도 (SGLT-2 억제제 / 메트포르민 HCl)(mg)					
	5 / 500		5 / 850		5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X)	5.00	0.85	5.00	0.50	5.00	0.42
메트포르민 하이드로클로라이드	500.0	84.76	850.00	85.00	1000.00	84.75
옥수수 전분	30.13	5.09	52.00	5.20	65.26	5.53
교포비돈	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
콜로이드성 무수 실리카	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
마그네슘 스테아레이트	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
총 질량(정제 코어)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
하이프로멜로스 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
프로필렌 글리콜	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
탈크	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
이산화티탄	2.76	23.00	3.68	24.00	4.14	24.00
산화철, 블랙	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
산화철, 레드	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
총 질량(필름 코트)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
총 질량(피복 정제)	602.00		1016.00		1198.00	

[0328]

[0329] 표 1.4: SGLT-2 억제제 + 메트포르민 HCl FDC 단층 정제의 조성물의 예

성분	용량 강도 (SGLT-2 억제제 / 메트포르민 HCl)(mg)					
	5 / 500		5 / 850		5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X)	5.00	0.85	5.00	0.50	5.00	0.42
메트포르민 하이드로클로라이드	500.0	84.75	850.00	85.00	1000.00	84.75
옥수수 전분	30.13	5.10	52.00	5.20	65.26	5.53
교포비돈	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
콜로이드성 무수 실리카	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
마그네슘 스테아레이트	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
총 질량(정제 코어)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
하이프로멜로스 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
마크로골 400	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
탈크	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
이산화티탄	2.928	24.40	3.744	23.40	3.78	21.00
산화철, 블랙	0.036	0.30	0.128	0.80	0.36	2.00
산화철, 레드	0.036	0.30	0.128	0.80	0.36	2.00
총 질량(필름 코트)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
총 질량(피복 정제)	602.00		1016.00		1198.00	

[0330]

[0331] 표 1.5: SGLT-2 억제제 + 메트포르민 HCl FDC 단층 정제의 조성물의 예

성분	용량 강도 (SGLT-2 억제제 / 메트포르민 HCl)(mg)					
	12.5 / 500		12.5 / 850		12.5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
화학식 1.9의 화합물, 또는 화학식 1.9의 화합물의 결정 형태(1.9X)	12.50	2.12	12.50	1.25	12.50	1.06
메트포르민 하이드로클로라이드	500.0	84.75	850.0	85.0	1000.0	84.75
옥수수 전분	22.63	3.83	44.5	4.45	57.76	4.89
코포비돈	47.2	8.0	80.0	8.0	94.4	8.0
콜로이드성 무수 실리카	2.95	0.5	5.0	0.5	5.9	0.5
마그네슘 스테아레이트	4.72	0.8	8.0	0.8	9.44	0.80
총 질량(정제 코어)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
하이프로멜로스 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
마크로골 400	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
탈크	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
이산화티탄	2.928	24.40	3.744	23.40	3.78	21.00
산화철, 블랙	0.0012	0.10	0.08	0.50	0.36	2.00
산화철, 레드	0.0012	0.10	0.08	0.50	0.36	2.00
총 질량(필름 코트)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
총 질량(피복 정제)	602.00		1016.00		1198.00	

[0332]

[0333] 표 1.6: SGLT-2 억제제 + 메트포르민 HCl FDC 단층 정제의 조성물의 예

성분	용량 강도 (SGLT-2 억제제 / 메트포르민 HCl)(mg)					
	5 / 500		5 / 850		5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
화학식 1.9의 화합물, 또는 화학식 1.9의 화합물의 결정 형태(1.9X)	5.00	0.85	5.00	0.50	5.00	0.42
메트포르민 하이드로클로라이드	500.0	84.75	850.00	85.00	1000.00	84.75
옥수수 전분	30.13	5.10	52.00	5.20	65.26	5.53
코포비돈	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
콜로이드성 무수 실리카	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
마그네슘 스테아레이트	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
총 질량(정제 코어)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
하이프로멜로스 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
마크로골 400	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
탈크	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
이산화티탄	2.928	24.40	3.744	23.40	3.78	21.00
산화철, 블랙	0.0012	0.10	0.08	0.50	0.36	2.00
산화철, 레드	0.0012	0.10	0.08	0.50	0.36	2.00
총 질량(필름 코트)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
총 질량(피복 정제)	602.00		1016.00		1198.00	

[0334]

[0335] 표 1.7: SGLT-2 억제제 + 메트포르민 HCl FDC 단층 정제의 조성물의 예

성분	용량 강도 (SGLT-2 억제제 / 메트포르민 HCl)(mg)					
	1.25 / 500		1.25 / 850		1.25 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(1.9X)	1.25	0.21	1.25	0.125	1.25	0.10
메트포르민 하이드로클로라이드	500.0	84.76	850.00	85.00	1000.00	84.75
옥수수 전분	33.88	5.73	55.75	5.575	69.01	5.85
코포비돈	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
콜로이드성 무수 실리카	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
마그네슘 스테아레이트	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
총 질량(정제 코어)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
하이프로멜로스 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
프로필렌 글리콜	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
탈크	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
이산화티탄	2.76	23.00	3.68	24.00	4.14	24.00
산화철, 블랙	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
산화철, 레드	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
총 질량(필름 코트)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
총 질량(피복 정제)	602,00		1016,00		1198,00	

[0336]

[0337] 표 1.8: SGLT-2 억제제 + 메트포르민 HCl FDC 단층 정제의 조성물의 예

성분	용량 강도 (SGLT-2 억제제 / 메트포르민 HCl)(mg)					
	1.25 / 500		1.25 / 850		1.25 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(1.9X)	1.25	0.21	1.25	0.125	1.25	0.10
메트포르민 하이드로클로라이드	500.0	84.76	850.00	85.00	1000.00	84.75
옥수수 전분	33.88	5.73	55.75	5.575	69.01	5.85
코포비돈	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
콜로이드성 무수 실리카	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
마그네슘 스테아레이트	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
총 질량(정제 코어)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
하이프로멜로스 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
프로필렌 글리콜	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
탈크	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
이산화티탄	2.52	21.00	3.36	21.00	3.78	21.00
산화철, 블랙	0.24	2.00	0.32	2.00	0.36	2.00
산화철, 레드	0.24	2.00	0.32	2.00	0.36	2.00
총 질량(필름 코트)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
총 질량(피복 정제)	602,00		1016,00		1198,00	

[0338]

[0339] 표 1.9: MCC를 갖는 SGLT-2 억제제 + 메트포르민 HCl FDC 단층 정제의 조성물의 예

성분	용량 강도 (SGLT-2 억제제 / 메트포르민 HCl)(mg)					
	1.25 / 500		1.25 / 850		1.25 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
화학식 1.9의 화합물, 또는 화학식 1.9의 화합물의 결정 형태(1.9X)	1.25	0.21	1.25	0.125	1.25	0.10
메트포르민 하이드로클로라이드	500.0	84.76	850.00	85.00	1000.00	84.75
미세결정성 셀룰로스	33.88	5.73	55.75	5.575	69.01	5.85
코포비돈	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
콜로이드성 무수 실리카	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
마그네슘 스테아레이트	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
총 질량(정제 코어)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
하이프로멜로스 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
프로필렌 글리콜	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
탈크	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
이산화티탄	2.76	23.00	3.68	23.00	4.14	23.00
산화철, 블랙	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
산화철, 레드	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
총 질량(필름 코트)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
총 질량(피복 정제)	602.00		1016.00		1198.00	

[0340]

[0341] 표 1.10: MCC를 갖는 SGLT-2 억제제 + 메트포르민 HCl FDC 단층 정제의 조성물의 예

성분	용량 강도 (SGLT-2 억제제 / 메트포르민 HCl)(mg)					
	12.5 / 500		12.5 / 850		12.5 / 1000	
	[mg]	[%]	[mg]	[%]	[mg]	[%]
화학식 1.9의 화합물, 또는 화학식 1.9의 화합물의 결정 형태(1.9X)	12.50	2.11	12.50	1.25	12.50	1.06
메트포르민 하이드로클로라이드	500.0	84.76	850.00	85.00	1000.00	84.75
미세결정성 셀룰로스	22.63	3.83	44.50	4.45	57.70	4.89
코포비돈	47.20	8.00	80.00	8.00	94.40	8.00
콜로이드성 무수 실리카	2.95	0.50	5.00	0.50	5.90	0.50
마그네슘 스테아레이트	4.72	0.80	8.00	0.80	9.44	0.80
총 질량(정제 코어)	590.00	100.00	1000.00	100.00	1180.00	100.00
하이프로멜로스 2910	6.00	50.00	8.00	50.00	9.00	50.00
프로필렌 글리콜	0.60	5.00	0.80	5.00	0.90	5.00
탈크	2.40	20.00	3.20	20.00	3.60	20.00
이산화티탄	2.76	23.00	3.68	23.00	4.14	23.00
산화철, 블랙	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
산화철, 레드	0.12	1.00	0.16	1.00	0.18	1.00
총 질량(필름 코트)	12.00	100.00	16.00	100.00	18.00	100.00
총 질량(피복 정제)	602.00		1016.00		1198.00	

[0342]

[0343] 표 1.11: SGLT-2 억제제 + 메트포르민 HCl FDC 단층 정제의 조성물의 예

용량 강도 (SGLT-2 억제제 / 메트포르민 HCl), mg			
재료	mg/정제 (합계)		
화학식 1.9의 화합물, 또는 화학식 1.9의 화합물의 결정 형태(1.9X)	5.000 mg	5.000 mg	5.000 mg
분쇄된 메트포르민 HCl	500.000 mg	850.000 mg	1000.000 mg
비건조 옥수수 전분	30.130 mg	54.721 mg	65.260 mg
코포비돈	47.200 mg	80.240 mg	94.400 mg
정제수*	175.000 mg	297.500 mg	350.000 mg
콜로이드성 무수 실리카	2.950 mg	5.015 mg	5.900 mg
마그네슘 스테아레이트	4.720 mg	8.024 mg	9.440 mg
합계 (코어)	590.000 mg	1003.000 mg	1180.000 mg
하이프로멜로스 2910	6.000 mg	8.500 mg	9.500 mg
마크로콜 400	0.600 mg	0.850 mg	0.950 mg
이산화티탄	2.880 mg	4.216 mg	3.990 mg
탈크	2.400 mg	3.400 mg	3.800 mg
산화철, 블랙	0.060 mg	0.017 mg	0.380 mg
산화철, 레드	0.060 mg	0.017 mg	0.380 mg
정제수 *	84.000 mg	119.000 mg	133.000 mg
합계 (필름 피복 정제)	602.000 mg	1020.000 mg	1199.000 mg
* 가공 동안 제거되어 최종 생성물에 나타나지 않음.			
색상 명칭: (또는 용량 강도 사이의 색 변화)	얇은 회갈색 내지 얇은 회색을 띤 다홍색	분홍색을 띤 흰색	어두운 회갈색 내지 어두운 회색을 띤 다홍색

[0344]

용량 강도 (SGLT-2 억제제 / 메트포르민 HCl), mg			
재료	mg/정제 (합계)		
화학식 1.9의 화합물, 또는 화학식 1.9의 화합물의 결정 형태(1.9X)	12.500 mg	12.500 mg	12.500 mg
분쇄된 메트포르민 HCl	500.000 mg	850.000 mg	1000.000 mg
비건조 옥수수 전분	22.630 mg	47.221 mg	57.760 mg
코포비돈	47.200 mg	80.240 mg	94.400 mg
정제수*	175.000 mg	297.500 mg	350.000 mg
콜로이드성 무수 실리카	2.950 mg	5.015 mg	5.900 mg
마그네슘 스테아레이트	4.720 mg	8.024 mg	9.440 mg
합계 (코어)	590.000 mg	1003.000 mg	1180.000 mg
하이프로멜로스 2910	6.000 mg	8.500 mg	9.500 mg
마크로콜 400	0.600 mg	0.850 mg	0.950 mg
이산화티탄	2.880 mg	4.216 mg	3.990 mg
탈크	2.400 mg	3.400 mg	3.800 mg
산화철, 블랙	0.060 mg	0.017 mg	0.380 mg
산화철, 레드	0.060 mg	0.017 mg	0.380 mg
정제수 *	84.000 mg	119.000 mg	133.000 mg
합계 (필름 피복 정제)	602.000 mg	1020.000 mg	1199.000 mg
* 가공 동안 제거되어 최종 생성물에 나타나지 않음.			
색상 명칭: (또는 용량 강도 사이의 색 변화)	얇은 회갈색 내지 얇은 회색을 띤 다홍색	분홍색을 띤 흰색	어두운 회갈색 내지 어두운 회색을 띤 다홍색

[0345]

용량 강도 (SGLT-2 억제제 / 메트포르민 HCl), mg			
재료	5/500	5/850	5/1000
화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X)	0.85%	0.50%	0.42%
분쇄된 메트포르민 HCl	84.75%	84.75%	84.75%
비건조 옥수수 전분	5.11%	5.46%	5.53%
코포비돈	8.00%	8.00%	8.00%
정제수*			
콜로이드성 무수 실리카	0.50%	0.50%	0.50%
마그네슘 스테아레이트	0.80%	0.80%	0.80%
합계 (코어)	100.00%	100.00%	100.00%
하이프로멜로스 2910	50.00%	50.00%	50.00%
마크로폴 400	5.00%	5.00%	5.00%
이산화티탄	24.00%	24.80%	21.00%
탈크	20.00%	20.00%	20.00%
산화철, 블랙	0.50%	0.10%	2.00%
산화철, 레드	0.50%	0.10%	2.00%
정제수 *			
합계 (필름 피복 정제)	100.00%	100.00%	100.00%

* 가공 동안 제거되어 최종 생성물에 나타나지 않음.

[0346]

용량 강도 (SGLT-2 억제제 / 메트포르민 HCl), mg			
재료	12.5/500	12.5/850	12.5/1000
화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X)	2.12%	1.25%	1.06%
분쇄된 메트포르민 HCl	84.75%	84.75%	84.75%
비건조 옥수수 전분	3.84%	4.71%	4.89%
코포비돈	8.00%	8.00%	8.00%
정제수*			
콜로이드성 무수 실리카	0.50%	0.50%	0.50%
마그네슘 스테아레이트	0.80%	0.80%	0.80%
합계 (코어)	100.00%	100.00%	100.00%
하이프로멜로스 2910	50.00%	50.00%	50.00%
마크로폴 400	5.00%	5.00%	5.00%
이산화티탄	24.00%	24.80%	21.00%
탈크	20.00%	20.00%	20.00%
산화철, 블랙	0.50%	0.10%	2.00%
산화철, 레드	0.50%	0.10%	2.00%
정제수 *			
합계 (필름 피복 정제)	100.00%	100.00%	100.00%

* 가공 동안 제거되어 최종 생성물에 나타나지 않음.

[0347]

[0348]

SGLT-2 억제제의 광범위한 용량 범위, 예를 들어, 1.25, 5 또는 12.5mg이 사용될 수 있고, 이러한 경우, 결합제 옥수수 전분 또는 미세결정성 셀룰로스의 양은 조정된다. 옥수수 전분 대신, 미세결정성 셀룰로스가 사용될 수 있다. 제조 절차의 추가 설명에서는 옥수수 전분만이 기술된다.

[0349]

제조 절차(단층 정제):

[0350]

본 발명의 SGLT-2 억제제(예를 들면, 화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X)) + 메트포르민 HCl FDC 단층 정제는 유동층 과립화 공정 및 회전 압축기를 사용하는 통상의 정제화 공정에 의해 제조된다. 메트포르민 HCl 및 옥수수 전분, SGLT-2 억제제를 분말로서 첨가하고, 예비혼합한 후, 코폴리비돈(콜리돈 VA64) 및 정제수로 이루어진 "과립화 액체"의 분무에 의해 유동층 과립화를 수행하거나, "과립화 액체"에 직접 분산시킨다. 대안적으로, SGLT-2 억제제를 메트포르민-HCl 및 옥수수 전분과 함께 분말로서 유동층 과립화기에 첨가한다. 유동층 과립화 종료 후, 과립화물을 적합한 스크린으로 체질하였다. 체질된 과립화물을 콜로이드성 무수 실리카(에어로실 200) 및 윤활제로서 마그네슘 스테아레이트와 블렌딩한다. 최종 혼합물을 통상의 회전 정제 압축기를 사용하여 정제로 압축시킨다.

- [0351] 정제 코어는, 필름 형성제로서 하이프로멜로스, 가스제로서 프로필렌 글리콜, 활주제로서 탈크 및 안료 블랙, 레드, 옐로우 산화철 및 레드/옐로우/블랙의 혼합물 및 이산화티탄을 함유하는 수성 필름-피복 현탁액으로 필름-피복시킬 수 있다.
- [0352] 단층 정제의 바람직한 제조 공정을 보다 구체적으로 설명하는 기술:
- [0353] a) 메트포르민 HCl 및 옥수수 전분을 분배 전에 메쉬 크기 0.5 내지 1mm의 스크린을 사용하여 체질한다.
- [0354] b) 화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9) 및 최종적으로 코폴리비돈을 각각 용해시키고, 주위 온도에서 프로펠러 믹서를 사용하여 정제수에 분산시켜 "과립화 액체"를 제조한다.
- [0355] c) 메트포르민 HCl 및 옥수수 전분을 적합한 유동층 과립화기의 챔버 속에서 흡인시키고, 약 36°C의 생성물 표적 온도 이하로 예열한다. 예열은 선택적이다. 대안적으로, 화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X) 및 메트포르민-HCl 및 옥수수 전분을 적합한 유동층 과립화기의 챔버 속으로 흡인시킨다.
- [0356] d) 생성물 표적 온도에 도달한 직후, "과립화 액체"를 무수 조건하에 유동층 과립화를 위해 혼합물에 분무하여 과립화 동안 블록킹을 예방한다.
- [0357] e) 분무 말기에, 생성되는 과립화물을 약 70°C 유입구 공기 온도에서 목적하는 LOD 값(즉, 1 내지 3%, 예를 들어, 0.8 내지 2%)에 도달할 때까지 건조시켰다.
- [0358] f) 과립화물을 메쉬 크기 0.5 내지 1.0mm의 스크린을 사용하여 체질한다.
- [0359] g) 체질된 과립화물 및 콜로이드성 무수 실리카(에어로실 200)를 적합한 블렌더로 블렌딩한다. 에어로실 200은 사용 전에 0.8mm-스크린을 통해 체질된 과립화물 소량과 함께 예비 체질되어야 한다.
- [0360] h) 마그네슘 스테아레이트를 0.8mm 체를 통해 통과시키고, 과립화물에 첨가한다. 이어서, "최종 블렌드"를 자유 낙하 블렌더 중에서 최종 블렌딩하여 제조한다.
- [0361] i) "최종 블렌드"를 회전 압축기를 사용하여 정제로 압축시킨다.
- [0362] j) 이산화티탄, 폴리에틸렌 글리콜 또는 프로필렌 글리콜 및 산화철(옐로우, 레드, 블랙 또는 이들의 혼합물)을 고전단 호모-믹서를 사용하여 정제수에 분산시킨다. 이어서, 하이프로멜로스 및 탈크를 첨가하고, 호모-믹서 및 프로펠러 믹서를 사용하여 주위 온도에서 분산시켜 "피복 현탁액"을 제조한다.
- [0363] k) 정제 코어를 목적하는 중량 증가까지 "피복 현탁액"으로 피복시켜 "필름-피복 정제"를 제조한다. "피복 현탁액"은 사용 전에 다시 교반시켜야 하고, 피복 (분무) 공정 동안 서서히 교반을 유지시켜야 한다.
- [0364] 단층 정제의 바람직한 제조 공정을 보다 구체적으로 설명하는 기술:
- [0365] a) 메트포르민 HCl을 칭량 전에 메쉬 크기 0.5 내지 1mm의 스크린을 사용하여 체질한다.
- [0366] b) 코폴리비돈을 주위 온도에서 프로펠러 믹서를 사용하여 정제수에 용해시켜 "과립화 액체"를 제조한다.
- [0367] c) 이를 용기에 첨가한 다음, 유동층 과립화기에서 메트포르민 HCl 및 옥수수 전분과 블렌딩한다.
- [0368] d) "과립화 액체"를 무수 조건하에 유동층 과립화를 위해 혼합물에 분무하여 과립화 동안 블록킹을 예방한다.
- [0369] e) 분무 말기에, 생성되는 과립화물을 70 내지 80°C에서 목적하는 LOD 값(즉, 1 내지 3%, 예를 들어, 0.8 내지 2%)까지 건조시키고, 이때 LOD는 2% 이상이다.
- [0370] f) 과립화물을 메쉬 크기 0.5 내지 1.0mm의 스크린을 사용하여 체질한다.
- [0371] g) 체질된 과립화물 및 콜로이드성 무수 실리카(에어로실 200)를 적합한 블렌더로 블렌딩한다. 에어로실 200은 사용 전에 0.5mm 스크린으로 체질되어야 한다.
- [0372] h) 마그네슘 스테아레이트를 0.5mm 체를 통해 통과시키고, 과립화물에 첨가한다. 이어서, "최종 블렌드"를 블렌더 중에서 최종 블렌딩하여 제조한다.
- [0373] i) "최종 블렌드"를 회전 압축기를 사용하여 정제로 압축시킨다.
- [0374] j) 하이프로멜로스 및 폴리에틸렌 글리콜 또는 프로필렌 글리콜을 프로펠러 믹서를 사용하여 정제수에 용해시킨다. 탈크, 이산화티탄 및 산화철(옐로우, 레드 및/또는 블랙 또는 이들의 혼합물)을 호모-믹서를 사용하여 정제수에 분산시킨다. 현탁액을 하이프로멜로스 용액에 첨가한 다음, 프로펠러 믹서를 사용하여 주위 온도에서

혼합하여 "피복 현탁액"을 제조한다.

[0375] k) 정제 코어를 목적하는 중량 증가까지 "피복 현탁액"으로 피복시켜 "필름-피복된 정제"를 제조한다. "피복 현탁액"은 사용 전에 다시 교반시켜야 하고, 피복 (분무) 공정 동안 서서히 교반을 유지시켜야 한다.

[0376] **2. 이층 정제**

[0377] 본 발명의 SGLT-2 억제제(화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X)) + 메트포르민 HCl FDC의 이층 정제(필름-피복 정제)의 조성물의 예는 표 2에 제시된다.

[0378] 표 2: SGLT-2 억제제 + 메트포르민 HCl 이층 정제의 조성물의 예

성분	용량 강도 (SGLT-2 억제제 / 메트포르민 HCl)(mg)			용량 강도 (SGLT-2 억제제 / 메트포르민 HCl)(mg)		
	12.5 / 500	12.5 / 850	12.5 / 1000	5 / 500	5 / 850	5 / 1000
	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]
SGLT-2 억제제-분획:	(300)	(300)	(400)	(325)	(325)	(425)
화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X)	12.50	12.50	12.50	5.00	5.00	5.00
락토스 일수화물	165.50	165.50	165.50	181.25	181.25	181.25
미세결정성 셀룰로스	125.00	125.00	125.00	131.25	131.25	131.25
하이드록시프로필셀룰로스	3.00	3.00	3.00	3.75	3.75	3.75
크로스카멜로스 나트륨	2.00	2.00	2.00	2.50	2.50	2.50
클로이드성 이산화규소	0.50	0.50	0.50	0.025	0.625	0.625
마그네슘 스테아레이트	0.50	0.50	0.50	0.625	0.625	0.625
메트포르민 HCl-분획:	(570)	(969)	(1140)	(570)	(969)	(1140)
메트포르민 하이드로클로라이드	500.0	850.00	1000.00	500.0	850.00	1000.00
옥수수 전분	15.00	25.50	30.00	15.00	25.50	30.00
코포비돈	47.50	80.57	95.00	47.50	80.57	95.00
클로이드성 무수 실리카	2.50	4.25	5.00	2.50	4.25	5.00
마그네슘 스테아레이트	5.00	8.50	10.00	5.00	8.50	10.00
총 질량 (정제 코어)	870.0	1269.0	1540.0	895.0	1494.0	1565.0
하이프로멜로스 2910	7.00	9.00	10.00	7.00	9.00	10.00
프로필렌 글리콜	0.70	0.90	1.00	0.70	0.90	1.00
탈크	2.80	3.60	4.00	2.80	3.60	4.00
이산화탄	3.22	4.14	4.60	3.22	4.14	4.60
산화철, 블랙	0.14	0.18	0.20	0.14	0.18	0.20
산화철, 레드	0.14	0.18	0.20	0.14	0.18	0.20
총 질량 (필름 코트)	14.00	18.000	20.000	14.00	18.000	20.000
총 질량 (피복 정제)	684.00	1087.00	1260.00	709.00	1112.00	1285.00

[0379]

[0380] SGLT-2 억제제의 광범위한 용량 범위, 예를 들어, 1.25, 5 또는 12.5mg이 사용될 수 있고, 이러한 경우, 결합제 옥수수 전분 또는 미세결정성 셀룰로스의 양은 조정된다. 옥수수 전분 대신, 미세결정성 셀룰로스가 사용될 수 있다. 제조 절차의 추가 설명에서는 옥수수 전분만이 기술된다.

[0381] **제조 절차(이층 정제):**

[0382] 본 발명의 SGLT-2 억제제(예를 들면, 화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X)) + 메트포르민 HCl FDC 이층 정제는 고전단 습식 과립화 공정(SGLT-2 억제제-과립화물의 경우), 유동층 과립화 공정(메트포르민 HCl-과립화물의 경우) 및 다층 회전 압축기를 사용하는 이층 정제화 공정에 의해 제조된다.

- [0383] **SGLT-2 억제제-과립화물**: 고전단 과립화기를 사용함에 의한, 활성 SGLT-2 억제제.
- [0384] 전체 제조 공정은 다음 단계로 이루어진다:
- [0385] 1) 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC)를 체질한다.
- [0386] 2) 과립내 미세결정성 셀룰로스 분획, SGLT-2 억제제, 락토스, HPC 및 크로스카멜로스 나트륨을 과립화기에 첨가한다.
- [0387] 3) 물과 함께 상기 블렌드를 과립화한다.
- [0388] 4) 과립화물을 유동층 건조기에서 건조시킨다: 1.5% 미만 LOD
- [0389] 5) 블렌더 용기 속에서 과립을 밀링한다.
- [0390] · 쿼드로 밀(Quadro mill)
- [0391] · 쿼드로 밀 스크린- 18메쉬
- [0392] 6) 텀블 블렌더의 용기 중 밀링된 과립 상에서 다음을 체질한다.
- [0393] · 콜로이드성 이산화규소와 20 내지 25메쉬를 통해 체질된 과립의 미세결정성 셀룰로스 분획을 갖는 예비혼합물
- [0394] · 과립의 미세결정성 셀룰로스의 나머지 및 블렌드
- [0395] 7) 마그네슘 스테아레이트와 블렌딩된 과립화물의 일부를 예비혼합하고, 블렌더 중에서 나머지 과립화물에 대해 체질한다(18메쉬).
- [0396] 후속적으로, "**최종 블렌드 A**"는 적합한 블렌더에서 최종 블렌딩으로 제조한다.
- [0397] **메트포르민 HCl-과립화물**: 메트포르민 HCl 및 옥수수 전분, 유동층 과립화를 코폴리비돈(콜리돈 VA64) 및 정제수로 이루어진 "과립화 액체"를 분무하여 수행한다. 대안적으로, SGLT-2 억제제를 메트포르민-HCl 및 옥수수 전분과 함께 유동층 과립화기에 분말로서 첨가한다. 유동층 과립화 종결 후, 과립화물을 적합한 스크린으로 체질한다. 체질된 과립화물을 콜로이드성 무수 실리카(에어로실 200) 및 운할제로서 마그네슘 스테아레이트와 블렌딩한다.
- [0398] 메트포르민 HCl-과립화물의 제조 공정을 보다 구체적으로 설명하는 기술:
- [0399] a) 메트포르민 HCl을 칭량하기 전에 메쉬 크기 0.5 내지 1mm의 스크린을 사용하여 체질한다.
- [0400] b) 코폴리비돈을 프로펠러 믹서를 사용하여 주위 온도에서 정제수에 용해시켜 "과립화 액체"를 제조한다.
- [0401] c) "과립화 액체"를 무수 조건하에 유동층 과립화를 위해 혼합물에 분무하여 과립화 동안 블록킹을 예방한다.
- [0402] d) 분무 말기에, 생성되는 과립화물을 목적하는 LOD 값(즉, 0.8 내지 2%, 예를 들어, 1 내지 2%)까지 70 내지 80°C에서 건조시키고, 이러한 경우, LOD는 2% 이상이다.
- [0403] e) 과립화물은 메쉬 크기 0.5 내지 1.0mm의 스크린으로 체질한다.
- [0404] f) 체질된 과립화물 및 콜로이드성 무수 실리카(에어로실 200)를 적합한 블렌더로 블렌딩한다. 에어로실 200은 사용 전에 0.5mm 스크린으로 체질되어야 한다.
- [0405] g) 마그네슘 스테아레이트를 0.5mm 체를 통해 통과시키고, 과립화물에 첨가한다. 후속적으로, "**최종 블렌드 B**"를 블렌더에서 최종 블렌딩하여 제조한다.
- [0406] "**최종 블렌드 A**" 및 "**최종 블렌드 B**"를 다층 회전 압축기를 사용하여 이층 정제로 압축시킨다. 정제 코어를, 필름 형성제로서 하이프로멜로스, 가스제로서 폴리에틸렌 글리콜 또는 프로필렌 글리콜, 활주제로서 탈크 및 안료 옐로우, 레드, 블랙 산화철 및 이들의 혼합물 및 이산화티탄을 함유하는 수성 필름-피복 현탁액으로 필름-피복할 수 있다.

[0407] 필름-피복을 위한 제조 공정을 보다 구체적으로 설명하는 기술:

[0408] a) 하이프로멜로스 및 폴리에틸렌 글리콜 또는 프로필렌 글리콜을 프로펠러 믹서를 사용하여 정제수에 용해시킨다. 탈크, 이산화티탄 및 산화철(옐로우, 레드 또는 옐로우와 레드)을 호모-믹서를 사용하여 정제수에 분산시킨다. 현탁액을 하이프로멜로스 용액에 첨가한 다음, 주위 온도에서 프로펠러 믹서를 사용하여 혼합하여 "피복 현탁액"을 제조한다.

[0409] b) 정제 코어를 목적하는 중량 증가까지 "피복 현탁액"으로 피복하여 "필름-피복 정제"를 제조한다. "필름 현탁액"은 사용 전에 다시 교반시켜야 하고, 피복 (분무) 공정 동안 서서히 교반을 유지시켜야 한다.

[0410] 3. 정제내 정제 또는 볼스아이 정제

[0411] 본 발명의 SGLT-2 억제제(화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X)) + 메트포르민 HCl FDC의 정제내 정제 또는 볼스아이 정제(필름-피복 정제)의 조성물의 예는 표 3에 제시된다.

[0412] 표 3: 화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X) + 메트포르민 HCl FDC의 정제내 정제 또는 볼스아이 정제의 조성물의 예

성분	용량 강도 (SGLT-2 억제제 / 메트포르민 HCl)(mg)			용량 강도 (SGLT-2 억제제 / 메트포르민 HCl)(mg)		
	12.5 / 500	12.5 / 850	12.5 / 1000	5 / 500	5 / 850	5 / 1000
	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]	[mg]
SGLT-2 억제제-분획:	(100)	(100)	(100)	(125)	(125)	(125)
화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X)	12.50	12.50	12.50	5.00	5.00	5.00
락토스 일수화물	65.50	65.50	65.50	81.25	81.25	81.25
미세결정성 셀룰로스	25.00	25.00	25.00	31.25	31.25	31.25
하이드록시프로필셀룰로스	3.00	3.00	3.00	3.75	3.75	3.75
크로스카멜로스 나트륨	2.00	2.00	2.00	2.50	2.50	2.50
클로이드성 이산화규소	0.50	0.50	0.50	0.025	0.025	0.025
마그네슘 스테아레이트	0.50	0.50	0.50	0.625	0.625	0.625
메트포르민 HCl-분획:	(570)	(969)	(1140)	(570)	(969)	(1140)
메트포르민 하이드로클로라이드	500.0	850.00	1000.00	500.0	850.00	1000.00
옥수수 전분	15.00	25.50	30.00	15.00	25.50	30.00
코포비돈	47.50	80.57	95.00	47.50	80.57	95.00
클로이드성 무수 실리카	2.50	4.25	5.00	2.50	4.25	5.00
마그네슘 스테아레이트	5.00	8.50	10.00	5.00	8.50	10.00
총 질량 (정제 코어)	670	1069	1240	695	1094.00	1265.00
하이프로멜로스 2910	6.00	8.00	9.00	6.00	8.00	9.00
프로필렌 글리콜	0.60	0.80	0.90	0.60	0.80	0.90
탈크	2.40	3.20	3.60	2.40	3.20	3.60
이산화티탄	2.76	3.68	4.14	2.76	3.68	4.14
산화철, 블랙	0.12	0.16	0.18	0.12	0.16	0.18
산화철, 레드	0.12	0.16	0.18	0.12	0.16	0.18
총 질량 (필름 코트)	12.00	16.000	18.000	12.00	16.000	18.000
총 질량 (피복 정제)	682.00	1085.00	1258.00	707.00	1110.00	1283.00

[0413]

[0414] SGLT-2 억제제의 광범위한 용량 범위, 예를 들어, 1.25, 5 또는 12.5mg이 사용될 수 있고, 이러한 경우, 결합제로서의 옥수수 전분 또는 미세결정성 셀룰로스의 양은 조정된다. 옥수수 전분 대신, 미세결정성 셀룰로스가 사용될 수 있다. 제조 절차의 추가 설명에서는 옥수수 전분만이 기술된다.

- [0415] **제조 절차(정제내 정제 또는 볼스아이 정제):**
- [0416] 본 발명의 SGLT-2 억제제(예를 들면, 화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X)) + 메트포르민 HCl FDC 정제내 정제 또는 볼스아이 정제는 고전단 습식 과립화 공정(SGLT-2 억제제-과립화물의 경우), 회전 압축기(SGLT-2 억제제 코어-정제의 경우), 유동층 과립화 공정(메트포르민 HCl-과립화물의 경우) 및 압축기-피복기를 사용하는 압축 피복 공정에 의해 제조된다.
- [0417] **SGLT-2 억제제-과립화물:** 고전단 과립화기를 사용함에 의한, 활성 SGLT-2 억제제.
- [0418] 전체 제조 공정은 다음 단계로 이루어진다:
- [0419] 1) 하이드록시프로필 셀룰로스(HPC)를 체질한다.
- [0420] 2) 과립내 미세결정성 셀룰로스 분획, SGLT-2 억제제, 락토스, HPC 및 크로스카멜로스 나트륨을 과립화기에 첨가한다.
- [0421] 3) 물과 함께 상기 블렌드를 과립화한다.
- [0422] 4) 과립화물을 유동층 건조기에서 건조시킨다: 1.5% 미만 LOD
- [0423] 5) 블렌더 용기 속에서 과립을 밀링한다.
- [0424] · 스크린- 18메쉬를 갖는 쿼드로 밀
- [0425] 6) 텀블 블렌더의 용기 중 밀링된 과립 상에서 다음을 체질한다.
- [0426] · 콜로이드성 이산화규소와 20 내지 25메쉬를 통해 체질된 과립의 미세결정성 셀룰로스 분획을 갖는 예비혼합물
- [0427] · 상기 과립의 미세결정성 셀룰로스의 나머지 및 블렌드
- [0428] 7) 마그네슘 스테아레이트와 블렌딩된 과립의 분획을 예비혼합하고, 블렌더 중에서 나머지 과립에 대해 체질한다(18메쉬).
- [0429] 후속적으로, "최종 블렌드"는 자유 낙하 블렌더에서 최종 블렌딩하여 제조한다.
- [0430] 8) SGLT-2 억제제의 "최종 블렌드"를 회전 압축기를 사용하여 정제로 압축한다.
- [0431] **메트포르민 HCl-과립화물:** 메트포르민 HCl 및 옥수수 전분, 유동층 과립화를 코폴리비돈(콜리돈 VA64) 및 정제수로 이루어진 "과립화 액체"를 분무하여 수행한다. 또는, SGLT-2 억제제를 메트포르민-HCl 및 옥수수 전분과 함께 유동층 과립화기에 분말로서 첨가한다. 유동층 과립화 종결 후, 과립화물을 적합한 스크린으로 체질한다. 체질된 과립화물을 콜로이드성 무수 실리카(에어로실 200) 및 윤활제로서 마그네슘 스테아레이트와 블렌딩한다.
- [0432] 메트포르민 HCl-과립화물의 제조 공정을 보다 구체적으로 설명하는 기술:
- [0433] a) 메트포르민 HCl을 칭량하기 전에 메쉬 크기 0.5 내지 1mm의 스크린을 사용하여 체질한다.
- [0434] b) 코폴리비돈은 프로펠러 믹서를 사용하여 주위 온도에서 정제수에 용해시켜 "과립화 액체"를 제조한다.
- [0435] d) "과립화 액체"를 무수 조건하에 유동층 과립화를 위해 혼합물에 분무하여 과립화 동안 블록킹을 예방한다.
- [0436] e) 분무 말기에, 생성되는 과립화물을 목적하는 LOD 값(즉, 0.8 내지 2%, 예를 들어, 1 내지 2%)까지 70 내지 80°C에서 건조시키고, 이러한 경우, LOD는 2% 이상이다.
- [0437] f) 과립화물은 메쉬 크기 0.5 내지 1.0mm의 스크린으로 체질한다.
- [0438] g) 체질된 과립화물 및 콜로이드성 무수 실리카(에어로실 200)를 적합한 블렌더로 블렌딩한다. 에어로실 200은 사용 전에 0.5mm 스크린으로 체질되어야 한다.
- [0439] h) 마그네슘 스테아레이트를 0.5mm 체를 통해 통과시키고, 과립화물에 첨가한다. 후속적으로, "메트포르민 HCl-과립화물"(최종 블렌드)을 블렌더에서 최종 블렌딩하여 제조한다.

- [0440] "SGLT-2 억제제 코어-정제" 및 "메트포르민 HCl-과립화물"을 압축기-피복기를 사용하여 정제내 정제 또는 불스아이 정제로 압축시킨다. 정제내 정제 및 불스아이 정제 사이의 차이는 코어 정제의 위치이다.
- [0441] 정제내 정제의 제조 공정을 보다 구체적으로 설명하는 기술:
- [0442] a) 메트포르민 HCl-과립화물의 반을 다이에 충전시킨다.
- [0443] b) 화학식 I.9의 화합물 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X)의 코어 정제를 메트포르민 HCl-과립화물의 표면에 위치시킨다.
- [0444] c) 코어 정제를 메트포르민 HCl-과립화물의 또 하나의 반으로 피복시킨 다음, 정제(정제내 정제)로 압축시킨다.
- [0445] 불스아이 정제의 제조 공정을 보다 구체적으로 설명하는 기술:
- [0446] a) 메트포르민 HCl-과립화물을 다이에 충전시킨다.
- [0447] b) 화학식 I.9의 화합물 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X)의 코어 정제를 다이에서 메트포르민 HCl-과립화물의 표면에 위치시킨 다음, 정제(불스아이 정제)로 압축시킨다.
- [0448] 정제를 필름 형성제로서 하이프로멜로스, 가소제로서 폴리에틸렌 글리콜 또는 프로필렌 글리콜, 활주제로서 탈크 및 안료 옐로우, 레드, 블랙 산화철 및 이들의 혼합물 및 이산화티탄을 함유하는 수성 필름-피복 현탁액으로 필름-피복시킬 수 있다.
- [0449] 필름-피복을 위한 제조 공정을 보다 구체적으로 설명하는 기술:
- [0450] a) 하이프로멜로스 및 폴리에틸렌 글리콜 또는 프로필렌 글리콜을 프로펠러 믹서를 사용하여 정제수에 용해시킨다. 탈크, 이산화티탄 및 산화철(옐로우, 레드, 블랙 또는 이들의 혼합물)을 호모-믹서를 사용하여 정제수에 분산시킨다. 현탁액을 하이프로멜로스 용액에 첨가한 다음, 주위 온도에서 프로펠러 믹서를 사용하여 혼합하여 "피복 현탁액"을 제조한다.
- [0451] b) 정제 코어를 목적하는 중량 증가까지 "피복 현탁액"으로 피복하여 "필름-피복 정제"를 제조한다. "필름 현탁액"은 사용 전에 다시 교반시켜야 하고, 피복 (분무) 공정 동안 서서히 교반을 유지시켜야 한다.
- [0452] **4. 메트포르민 HCl 정제 상에 SGLT-2 억제제-약물 적층(약물 부하를 위한 필름-피복)**
- [0453] 메트포르민 HCl 정제에 필름-피복에 의한 약물 부하로 제조되는 본 발명의 SGLT-2 억제제(화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X)) + 메트포르민 HCl FDC(필름-피복 정제)의 조성물의 예는 표 4에 제시된다.
- [0454] 표 4: 메트포르민 HCl 정제 상의 화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X) + 메트포르민 HCl FDC SGLT-2 억제제 피복물의 조성물의 예

성분	용량 강도 (SGLT-2 억제제 / 메트포르민 HCl)(mg)		
	12.5 / 500	12.5 / 850	12.5 / 1000
	[mg]	[mg]	[mg]
메트포르민 HCl-분획:	(570)	(969)	(1140)
메트포르민 하이드로클로라이드	500.0	850.0	1000.0
옥수수 전분	15.0	25.5	30.0
코포비돈	47.5	80.57	95.0
콜로이드성 무수 실리카	2.5	4.25	5.0
마그네슘 스테아레이트	5.0	8.5	10.0
총 질량 (정제 코어)	570	969	1140
밀봉-코트(밀봉-코팅):	(12)	(16)	(18)
하이프로멜로스 2910	6.00	8.00	9.00
프로필렌 글리콜	0.60	0.80	0.90
탈크	2.22	2.96	3.33
이산화티탄	3.00	4.00	4.50
산화철, 블랙	0.15	0.20	0.225
산화철, 레드	0.03	0.04	0.045
약물 층 (약물-적층):	(32.5)	(32.5)	(32.5)
화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X)	12.50	12.50	12.50
하이프로멜로스 2910	18.00	18.00	18.00
프로필렌 글리콜	2.00	2.00	2.00
오버-코트 (오버-코팅):	(12)	(16)	(18)
하이프로멜로스 2910	6.00	8.00	9.00
프로필렌 글리콜	0.60	0.80	0.90
탈크	2.22	2.96	3.33
이산화티탄	3.00	4.00	4.50
산화철, 블랙	0.15	0.20	0.225
산화철, 레드	0.03	0.04	0.045
총 질량 (필름 코트)	44.5	48.5	50.5
총 질량 (피복 계층)	614.5	1017.5	1190.5

[0455]

[0456]

SGLT-2 억제제의 광범위한 용량 범위, 예를 들어, 1.25, 5 또는 12.5mg이 사용될 수 있고, 이러한 경우, 결합제로서의 옥수수 전분 또는 미세결정성 셀룰로스의 양은 조정된다. 옥수수 전분 대신, 미세결정성 셀룰로스가 사용될 수 있다. 제조 절차의 추가 설명에서는 옥수수 전분만이 기술된다.

[0457]

제조 절차(메트포르민 HCl 정제 상에 필름-피복에 의한 SGLT-2 억제제-약물 적층):

[0458]

약물 피복물을 갖는 SGLT-2 억제제(예를 들면, 화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태 (I.9X)) + 메트포르민 HCl FDC는 유동층 과립화 공정, 통상의 정제화 공정 및 3단계(밀봉 피복, 약물 부하 및 오버-코트)를 갖는 필름-피복 공정으로 제조된다. 오버-코트는, 안정성이 허용되는 경우, 약물 부하와 합하여 생략될 수 있다.

[0459]

메트포르민 HCl-과립화물: 메트포르민 HCl 및 옥수수 전분, 유동층 과립화를 코폴리비돈(콜리돈 VA64) 및 정제수로 이루어진 "과립화 액체"를 분무하여 수행한다. 대안적으로, SGLT-2 억제제를 메트포르민-HCl 및 옥수수 전분과 함께 유동층 과립화기에 분말로서 첨가한다. 유동층 과립화 종결 후, 과립화물을 적합한 스크린으로 체질한다. 체질된 과립화물을 콜로이드성 무수 실리카(에어로실 200) 및 윤활제로서 마그네슘 스테아레이트와 블렌딩한다. 최종 블렌드를 통상의 회전 압축기를 사용하여 정제로 압축시킨다.

[0460]

메트포르민 HCl-과립화물의 제조 공정을 보다 구체적으로 설명하는 기술:

- [0461] a) 메트포르민 HCl을 칭량하기 전에 메쉬 크기 0.5 내지 1mm의 스크린을 사용하여 체질한다.
- [0462] b) 코폴리비돈은 프로펠러 믹서를 사용하여 주위 온도에서 정제수에 용해시켜 "과립화 액체"를 제조한다.
- [0463] d) "과립화 액체"를 무수 조건하에 유동층 과립화를 위해 혼합물에 분무하여 과립화 동안 블록킹을 예방한다.
- [0464] e) 분무 말기에, 생성되는 과립화물을 목적하는 LOD 값(즉, 0.8 내지 2%, 예를 들어, 1 내지 2%)까지 70 내지 80℃에서 건조시키고, 이러한 경우, LOD는 2% 이상이다.
- [0465] f) 과립화물은 메쉬 크기 0.5 내지 1.0mm의 스크린으로 체질한다.
- [0466] g) 체질된 과립화물 및 콜로이드성 무수 실리카(에어로실 200)를 적합한 블렌더로 블렌딩한다. 에어로실 200은 사용 전에 0.5mm 스크린으로 체질되어야 한다.
- [0467] h) 마그네슘 스테아레이트를 0.5mm 체를 통해 통과시키고, 과립화물에 첨가한다. 후속적으로, "최종 블렌드"를 블렌더에서 최종 블렌딩하여 제조한다.
- [0468] i) "최종 블렌드"는 통상의 회전 압축기를 사용하여 정제로 압축시킨다.
- [0469] **필름-피복:** 정제를 (1) 필름 형성제로서 하이프로멜로스, 가소제로서 폴리에틸렌 글리콜(마크로골, 특히 마크로골 400, 6000 또는 8000), 다른 가소제로서 프로필렌 글리콜, 활주제로서 탈크 및 안료 옐로우 산화철 및/또는 레드 산화철 또는 산화철 블랙과의 혼합물 및 이산화티탄을 함유하는 수성 필름-피복 현탁액에 의한 **밀봉 피복**, (2) 필름 형성제로서 하이프로멜로스, 가소제로서 폴리에틸렌 글리콜 또는 프로필렌 글리콜, 약물 물질로서 화학식 I.9의 화합물 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X)를 함유하는 수성 필름-피복 현탁액에 의한 **약물-부하** 및 (3) 필름 형성제로서 하이프로멜로스, 가소제로서 폴리에틸렌 글리콜 또는 프로필렌 글리콜, 활주제로서 탈크 및 안료 옐로우 산화철 및/또는 레드 및/또는 블랙 산화철 및 이산화티탄을 함유하는 수성 필름-피복 현탁액에 의한 오버-코트로 필름-피복된다.
- [0470] 피복기에 의한 필름-피복을 위한 제조 공정을 보다 구체적으로 설명하는 기술:
- [0471] a) 하이프로멜로스 및 폴리에틸렌 글리콜 또는 프로필렌 글리콜을 프로펠러 믹서를 사용하여 정제수에 용해시킨다. 탈크, 이산화티탄 및 산화철(옐로우, 레드, 블랙 또는 옐로우 및 레드 및 블랙 및 이들의 혼합물)을 호모-믹서를 사용하여 정제수에 분산시킨다. 현탁액을 하이프로멜로스 용액에 첨가한 다음, 프로펠러 믹서를 사용하여 주위 온도에서 혼합하여 "밀봉 피복" 및 "오버-코트"를 위한 "**피복 현탁액**"을 제조한다.
- [0472] b) 하이프로멜로스, 폴리에틸렌 글리콜 또는 프로필렌 글리콜을 프로펠러 믹서를 사용하여 정제수에 용해시킨다. 화학식 I.9의 화합물 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X)(활성 약물)를 하이프로멜로스 용액에 첨가한 다음, 프로펠러 믹서를 사용하여 주위 온도에서 분산시켜 "**약물 부하**"용 "**약물 현탁액**"을 제조한다.
- [0473] c) 메트포르민 HCl 정제를 목적하는 중량 증가까지 "피복 현탁액"으로 피복시켜 "**밀봉 피복물**"을 형성한다. "피복 현탁액"은 사용 전에 다시 교반시켜야 하고, 피복 (분무) 공정 동안 서서히 교반을 유지시켜야 한다.
- [0474] d) 밀봉-피복 후, "약물 현탁액"을 메트포르민 HCl 정제의 표면에 적용하여 "**약물 층**"을 형성한다(약물 부하). "약물 현탁액"은 사용 전에 다시 교반해야 하고, 피복 (분무) 공정 동안 서서히 교반을 유지시켜야 한다. 피복 중점은 이용가능한 PAT(Process Analysis Technology)로 측정할 수 있다.
- [0475] e) 약물 부하 후, "피복 현탁액"을 화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X) 약물 부하 정제에 적용하여 "오버-코트"를 형성하고 "필름-피복 정제"를 제조한다. "피복 현탁액"은 사용 전에 다시 교반시켜야 하고, 피복 (분무) 공정 동안 서서히 교반을 유지시켜야 한다.
- [0476] 생성물 설명:
- [0477] 화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X) + 메트포르민 HCl FDC 단층 정제(정제 코어 및 필름-피복 정제)의 생성물 기술은 각각 표 8 및 9에 제시된다.

[0478] 표 8a

화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X) +
메트포르민 HCl FDC 단층 정제 (정제 코어)의 생성물 설명

항목	용량 강도 (SGLT-2 억제제 / 메트포르민 HCl), mg		
	5 또는 12.5 / 500	5 또는 12.5 / 850	5 또는 12.5 / 1000
정제 형태	양면이 불룩한 타원형	양면이 불룩한 타원형	양면이 불룩한 타원형
코어 정제 크기 [mm]	16.2 x 8.5	19.1 x 9.3	21.0 x 9.6
색상	백색		
중량	590	1000	1180
파쇄 강도 [N], (평균)	≥ 100	≥ 150	≥ 150
붕해 시간 [min]	≤ 15	≤ 15	≤ 15
취성 [%]	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5

[0479]

[0480] 표 8b

화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X) + 메트포르민 HCl
FDC 단층 정제 (정제 코어)의 생성물 설명

항목	용량 강도 (SGLT-2 억제제 / 메트포르민 HCl), mg		
	5 또는 12.5 / 500	5 또는 12.5 / 850	5 또는 12.5 / 1000
정제 형태	양면이 불룩한 타원형	양면이 불룩한 타원형	양면이 불룩한 타원형
코어 정제 크기 [mm]	16.2 x 8.5	19.1 x 9.3	21.0 x 9.6
색상	백색		
중량	590	1003	1180
파쇄 강도 [N], (평균)	≥ 100	≥ 150	≥ 150
붕해 시간 [min]	≤ 15	≤ 15	≤ 15
취성 [%]	≤ 0.5	≤ 0.5	≤ 0.5

[0481]

[0482] 표 9a

화학식 I.9의 화합물, 또는 화학식 I.9의 화합물의 결정 형태(I.9X) + 메트포르민 HCl
FDC 단층 정제(피복됨)의 생성물 설명

항목	용량 강도 (SGLT-2 / 메트포르민 HCl), mg		
	5 또는 12.5 / 500	5 또는 12.5 / 850	5 또는 12.5 / 1000
색상	옐로우/레드/블랙 혼합물 또는 레드/블랙 혼합물	옐로우/레드/블 랙 혼합물 또는 레드/블랙 혼합물	옐로우/레드/블랙 혼합물 또는 레드/블랙 혼합물
중량	602	1016	1198
파쇄 강도 [N] (평균)	≥ 120	≥ 160	≥ 160
붕해 시간 [min]	≤ 15	≤ 15	≤ 15

[0483]

[0484] 표 9b

화학식 1.9의 화합물, 또는 화학식 1.9의 화합물의 결정 형태(1.9X) + 메트포르민 HCl
 FDC 단층 정제(피복된)의 생성물 설명

항목	용량 강도 (SGLT-2 / 메트포르민 HCl), mg		
	5 또는 12.5 / 500	5 또는 12.5 / 850	5 또는 12.5 / 1000
색상	레드/블랙 혼합물	레드/블랙 혼합물	레드/블랙 혼합물
중량	602	1020	1199
파쇄 강도 [N] (평균)	≥ 120	≥ 160	≥ 160
붕해 시간 [min]	≤ 15	≤ 15	≤ 15

[0485]

[0486] 안정성 데이터:

[0487] 화학식 1.9의 화합물, 또는 화학식 1.9의 화합물의 결정 형태(1.9X) + 메트포르민 HCl FDC 단층 정제(표 1.1 및 1.7)의 안정성 데이터는 하기 표에 제시된다.

12.5+500 mg 정제

시험 파라미터	초기	60°C 유리병
		8 W
화학식 1.9의 화합물, 또는 화학식 1.9의 화합물의 결정 형태(1.9X)의 분해(%)		< 0.2
메트포르민 분해 (%)	< 0.2	< 0.2
합계		< 0.2

[0488]

12.5+500 mg 정제

시험 파라미터	초기	40°C 유리병
		8 W
화학식 1.9의 화합물, 또는 화학식 1.9의 화합물의 결정 형태(1.9X)의 분해(%)		< 0.2
메트포르민 분해 (%)	< 0.2	< 0.2
합계	< 0.2	< 0.2

[0489]

12.5+500 mg 정제

시험 파라미터	초기	40°C 유리병, 개방
		8 W
화학식 1.9의 화합물, 또는 화학식 1.9의 화합물의 결정 형태(1.9X)의 분해(%)		< 0.2
메트포르민 분해 (%)	< 0.2	< 0.2
합계	< 0.2	< 0.2

[0490]

12.5+500 mg 정제

시험 파라미터	초기	60°C 유리병, NaCL 포함
		8 W
화학식 1.9 의 화합물, 또는 화학식 1.9 의 화합물의 결정 형태(1.9X)의 분해(%)		1.0
메트포르민 분해 (%)	< 0.2	< 0.2
합계	< 0.2	1.0

[0491]

1.25+500 mg 정제

시험 파라미터	초기	60°C 유리병
		8 W
화학식 1.9 의 화합물, 또는 화학식 1.9 의 화합물의 결정 형태(1.9X)의 분해(%)		< 0.2
메트포르민 분해 (%)	< 0.2	< 0.2
합계		< 0.2

[0492]

1.25+500 mg 정제

시험 파라미터	초기	40°C 유리병
		8 W
화학식 1.9 의 화합물, 또는 화학식 1.9 의 화합물의 결정 형태(1.9X)의 분해(%)		< 0.2
메트포르민 분해 (%)	< 0.2	< 0.2
합계	< 0.2	< 0.2

[0493]

1.25+500 mg 정제

시험 파라미터	초기	40°C 유리병, 개방
		8 W
화학식 1.9 의 화합물, 또는 화학식 1.9 의 화합물의 결정 형태(1.9X)의 분해(%)		< 0.2
메트포르민 분해 (%)	< 0.2	< 0.2
합계	< 0.2	< 0.2

[0494]

1.25+500 mg 정제

시험 파라미터	초기	60°C 유리병, NaCl 포함
		8 W
화학식 1.9의 화합물, 또는 화학식 1.9의 화합물의 결정 형태(1.9X)의 분해(%)		1.0
메트포르민 분해 (%)	< 0.2	< 0.2
합계	< 0.2	1.0

[0495]

[0496] 안정성 데이터:

[0497] 화학식 1.9의 화합물, 또는 화학식 1.9의 화합물의 결정 형태(1.9X) + 메트포르민 HCl FDC 단층 정제(표 1.9 및 1.10)의 안정성 데이터는 하기 표에 제시된다.

12.5+500 mg 정제

시험 파라미터	초기	60°C 유리병
		8 W
화학식 1.9의 화합물, 또는 화학식 1.9의 화합물의 결정 형태(1.9X)의 분해(%)		< 0.2
메트포르민 분해 (%)	< 0.2	< 0.2
합계		< 0.2

[0498]

12.5+500 mg 정제

시험 파라미터	초기	40°C 유리병
		8 W
화학식 1.9의 화합물, 또는 화학식 1.9의 화합물의 결정 형태(1.9X)의 분해(%)		< 0.2
메트포르민 분해 (%)	< 0.2	< 0.2
합계	< 0.2	< 0.2

[0499]

12.5+500 mg 정제

시험 파라미터	초기	40°C 유리병, 개방
		8 W
화학식 1.9의 화합물, 또는 화학식 1.9의 화합물의 결정 형태(1.9X)의 분해(%)		< 0.2
메트포르민 분해 (%)	< 0.2	< 0.2
합계	< 0.2	< 0.2

[0500]

12.5+500 mg 정제

시험 파라미터	초기	60°C 유리병, NaCl 포함
		8 W
화학식 1.9의 화합물, 또는 화학식 1.9의 화합물의 결정 형태(1.9X)의 분해(%)		1.3
메트포르민 분해 (%)	< 0.2	< 0.2
합계	< 0.2	1.3

[0501]

1.25+500 mg 정제

시험 파라미터	초기	60°C 유리병
		8 W
화학식 1.9의 화합물, 또는 화학식 1.9의 화합물의 결정 형태(1.9X)의 분해(%)		< 0.2
메트포르민 분해 (%)	< 0.2	< 0.2
합계		< 0.2

[0502]

1.25+500 mg 정제

시험 파라미터	초기	40°C 유리병
		8 W
화학식 1.9의 화합물, 또는 화학식 1.9의 화합물의 결정 형태(1.9X)의 분해(%)		< 0.2
메트포르민 분해 (%)	< 0.2	< 0.2
합계	< 0.2	< 0.2

[0503]

1.25+500 mg 정제

시험 파라미터	초기	40°C 유리병, 개방
		8 W
화학식 1.9의 화합물, 또는 화학식 1.9의 화합물의 결정 형태(1.9X)의 분해(%)		< 0.2
메트포르민 분해 (%)	< 0.2	< 0.2
합계	< 0.2	< 0.2

[0504]

1.25+500 mg 정제

시험 파라미터	초기	60°C 유리병, NaCL 포함
		8 W
화학식 1.9 의 화합물, 또는 화학식 1.9 의 화합물의 결정 형태(1.9X)의 분해(%)		1.6
메트포르민 분해 (%) 합계	< 0.2	< 0.2
	< 0.2	1.6

[0505]