



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0007446
(43) 공개일자 2022년01월18일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/155 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01) A61K 31/7034 (2006.01)
A61K 9/24 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/2077 (2013.01)
A61K 31/155 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-0085679
(22) 출원일자 2020년07월10일
심사청구일자 없음

(71) 출원인
한미약품 주식회사
경기도 화성시 팔탄면 무하로 214
(72) 발명자
김보식
서울특별시 관악구 승방길 66, 103동 1202호(남현동, 예성그랑펠리체아파트)
탁진욱
경기도 화성시 동탄대로시범길 276, 915동 1804호(청계동, 시범우남퍼스트빌아파트)
(뒤편에 계속)
(74) 대리인
리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 시타글립틴 및 다파글리플로진을 포함하는 복합제제 및 그 제조방법

(57) 요약

시타글립틴 및 다파글리플로진을 포함하는 복합제제 및 이의 제조방법을 제공한다.

대표도 - 도3

푸마르산스테아릴나트륨(PRUV®) 양별 생산성 비교

	비교예 6	실시예 4
타정 후 정제 정상 비교		
과립배출소요시간 (420g 기준)	43 분	24 분

(52) CPC특허분류

A61K 31/4985 (2013.01)

A61K 31/7034 (2013.01)

A61K 9/2013 (2013.01)

A61K 9/2054 (2013.01)

A61K 9/209 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

(72) 발명자

조정현

경기도 화성시 동탄대로시범길 276, 902동 704호(청계동, 시범우남퍼스트빌아파트)

임호택

경기도 용인시 기흥구 용구대로2394번길 27, 117동 1204호(마북동, 삼성래미안1차아파트)

김용일

경기도 과천시 별양로 12, 303동 1104호(원문동, 래미안 슈르)

명세서

청구범위

청구항 1

시타글립틴 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물,
 다파글리플로진 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물, 및
 활택제로서 푸마르산스테아릴나트륨을 포함하는 건식과립을 포함하는 복합제제로서,
 상기 건식 과립은 푸마르산스테아릴나트륨을 복합제제 총중량에 대해 1~5 중량% 포함하는 것인 복합제제.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 건식과립 외부에 활택제로서 푸마르산스테아릴나트륨을 추가로 포함하고, 복합제제 내 존재하는 푸마르산스테아릴나트륨 총량은 제제 총 중량 대비 3~8 중량% 인 복합제제.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 시타글립틴 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물은 시타글립틴 인산염 수화물인 것인 복합제제.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 다파글리플로진 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물은 다파글리플로진 L-프롤린 또는 다파글리플로진 프로판디올인 것인 복합제제.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 미결정 셀룰로오스(MCC), 만니톨, 전호화 전분, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC), 크로스포비돈, 가교 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨(Cross-Linked CMC Na), 및 이들의 혼합물 중에서 선택되는 부형제를 포함하는 것인 복합제제.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 건식과립은 봉해제로서 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC)를 복합제제 총중량에 대해 5~20 중량%로 포함하는 것인 복합제제.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 건식과립은 수분을 복합제제 총중량에 대해 5 중량% 이하로 함유하는 것인 복합제제.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 상기 복합제제는 정제, 캡슐제, 또는 과립제의 형태인 것인 복합제제.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 시타글립틴 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물은 복합제제 총 중량 중 10~40 중량%로 포함되는 것인 복합제제.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 다파글리플로진 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물은 복합제제 총 중량 중 2~10 중량%로 포함되는 것인 복합제제.

청구항 11

청구항 1에 있어서, 메트포르민 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물을 추가로 더 포함하는 것인 복합제제.

청구항 12

시타글립틴 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물, 및 다파글리플로진 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물, 부형제, 및 활택제를 포함하는 혼합부를 제조하는 단계;

상기 혼합부를 건식과립화하는 단계; 및

상기 과립물에 활택제를 더 부가하여 혼합하는 단계;를 포함하는 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항의 복합제제의 제조방법.

청구항 13

청구항 12에 있어서, 상기 과립화하는 단계는 롤러 압착기(Roller compactor)를 이용하여 압착물을 형성하는 단계를 포함하는 것인 제조방법.

청구항 14

청구항 12에 있어서, 활택제를 혼합한 과립물을 타정하는 단계를 더 포함하는 복합제제의 제조방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 시타글립틴 및 다파글리플로진을 포함하는 복합제제 및 그 제조방법에 관한 것으로, 보다 구체적으로는 생산성, 용출율, 안정성, 및 배합적합성이 우수한 복합제제 및 그 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 제2형 당뇨병 환자는 일반적으로 과체중, 복부비만, 고혈압을 동반하게 되며, 이로 인해 당뇨병은 고혈압, 고지혈증, 심근경색, 뇌졸중 등 2차적인 만성질환 혹은 대사증후군을 야기하는 질병으로 알려져 있으며, 대한 당뇨병 학회의 진료지침에 따르면 증상 개선 증대를 위해 약물 병합 요법이 적극적으로 권고되고 있다. 특히 DPP-4 억제제 계열 약물과 SGLT-2 억제제 계열 약물의 병용은 최근 학계에서 당뇨병 치료에 있어 우수한 효능과 효과를 입증 받았고, 메트포르민(metformin)과의 3제 치료까지도 연구되고 있는 분야이다.

[0003] 시타글립틴(sitagliptin)(제품명: 자누비아정)은 디펩티딜펩티다제-4(DPP-4) 억제제 계열 약제로서 화합물명은 (R)-3-아미노-1-(3-(트리플루오로메틸)-5,6-디파이드로-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진-7(8H)-일)-4-(2,4,5-트리플루오로페닐)부탄-1-온이다. 시타글립틴은 인크레틴이라는 위장관 호르몬의 분해를 억제하여 인슐린과 글루카곤을 조절하는 인크레틴의 기능이 체내에서 잘 이루어지도록 함으로써 혈당을 조절하며, 2형 당뇨병 환자에게 시타글립틴을 경구투여 시, HbA1c 레벨이 유의적으로 감소하고, 공복 시 혈당 및 식후 혈당 분비가 감소하는 것으로 알려져 있다.

[0004] 다파글리플로진(Dapagliflozin)(제품명: 포시가정)은 나트륨-글루코스 공수송체 2(Sodium-Glucose linked transporter 2: SGLT-2) 억제제 계열 약제로서 화합물명은 (2S,3R,4R,5S,6R)-2-[4-클로로-3-(4-에톡시벤질)페닐]-6-(히드록시메틸)테트라히드로-2H-피란-3,4,5-트리올이다. 다파글리플로진은 신장에서 SGLT2를 선택적으로 억제하며, 뇨에서 글루코스의 배출을 증강시키고, 이에 의해 인슐린 감수성을 개선시키고 당뇨병 합병증의 발병을 지연시킴으로써 혈장 글루코스 수준을 정상화시킬 수 있다. 원개발사인 아스트라제네카 아베에서 다파글리플로진 프로필렌글리콜 수화물을 유효성분으로 하는 정제 형태(포시가정)로 시판 중이다.

[0005] 시타글립틴 및 다파글리플로진은 저혈당 위험이 없이 혈당을 강하시키는 주 효과 외에도, 시타글립틴의 경우 체장베타세포 보호 효과, GLP-1 증가효과가 있으며, 다파글리플로진의 경우 체중감소 효과, 혈압강하 효과가 있어 두 유효성분의 조합이 상승적인 효과를 나타냄이 임상적 결과로 소개되고 있다. 또한, 당뇨병 환자의 경우 당노가 진행될수록 혈당 조절이 어려워 합병증을 동반하게 되며, 특히 노인 당뇨병 환자의 경우 고혈압, 비만, 고지혈증을 함께 앓고 있을 가능성이 높다. 이런 당뇨병 환자의 특성 상 복약 순응도는 매우 중요한 요소이며, 복약 순응도의 저하는 환자의 삶의 질을 떨어뜨릴 뿐만 아니라 환자의 치료율을 감소시키고, 개인 의료비 증가와 보험재정의 악화를 가져올 수 있다. 따라서, 시타글립틴과 다파글리플로진을 포함하는 복합제제 개발이 필요하다.

[0006] 그런데 상기 복합제제의 개발은, 적절한 생산성, 용출율, 및 안정성 등의 확보를 위해 극복해야 할 산적한 문제점들로 인해 아직 시도되지 못하였다. 시타글립틴 주성분의 경우 1정 당 함유되는 양이 많고, 점성을 갖기 때문에 생산 공정 중 편차 부착(Sticking)이 일어나기 쉬운 문제점이 있다. 또한, 다과글리플로진 주성분의 경우 밀도가 낮아 적은 양에도 불구하고 주성분의 부피가 커 생산성이 좋지 않으며, 다른 주성분 및 부형제와 충분리가 발생할 가능성이 높고, 주성분이 서로 묻치는 특성이 있어 응집체 형성 가능성이 높기 때문에 제제의 생산성을 확보하기 어려운 문제점이 있다.

[0007] 더욱이, 시타글립틴과 다과글리플로진의 두 약물 성분 각각이 나타내는 혈장에서 약물이 최고 농도가 되는 시간 (Tmax)이 모두 약 1시간 정도 (시타글립틴 1~4 hr/ 다과글리플로진 1~2hr)를 보이므로, 두 성분을 모두 포함함과 동시에 용출속도가 높은 복합제제를 개발할 필요가 있다.

[0008] 적절한 생산성, 용출율, 및 안정성과 같은 약제학적 요건을 모두 만족할 수 있는 복합제제 개발을 위해, 서로 다른 두 성분 모두에 대한 배합적합성을 만족시키는 부형제를 선별하는 것은 복합제제 개발 분야에서 가장 중요하고도 해결이 어려운 문제점 중 하나이다.

선행기술문헌

특허문헌

[0009] (특허문헌 0001) 한국특허공개공보 제10-2016-0111237호

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010] 일 양상은 생산성, 용출율, 안정성, 및 배합적합성이 우수한, 시타글립틴 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물, 및 다과글리플로진 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물을 포함하는 복합제제를 제공하는 것이다.

[0011] 다른 일 양상은 상기 복합제제의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0013] 본 출원의 다른 목적 및 이점은 첨부한 청구범위와 함께 하기의 상세한 설명에 의해 보다 명확해질 것이다. 본 명세서에 기재되지 않은 내용은 본 출원의 기술분야 또는 유사한 기술분야 내에서 통상의 지식을 가진 자이면 충분히 인식하고 유추할 수 있는 것이므로 그 설명을 생략한다.

과제의 해결 수단

[0014] 일 양상은

[0015] 시타글립틴 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물,

[0016] 다과글리플로진 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물, 및

[0017] 활택제로서 푸마르산스테아릴나트륨을 포함하는 건식과립을 포함하는 복합제제로서,

[0018] 상기 건식 과립은 푸마르산스테아릴나트륨을 복합제제 총중량에 대해 1~5 중량% 포함하는 것인 복합제제를 제공한다.

[0019] 다른 일 양상은

[0020] 시타글립틴 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물, 및 다과글리플로진 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물, 부형제, 및 활택제를 포함하는 혼합부를 제조하는 단계;

[0021] 상기 혼합부를 건식과립화하는 단계; 및

[0022] 상기 과립물에 활택제를 더 부가하여 혼합하는 단계를 포함하는 상기 일 양상에 따른 복합제제의 제조방법을 제공한다.

발명의 효과

[0023] 일 양상에 따른 시타글립틴 및 다과글리플로진을 포함하는 복합제제는 생산성, 용출율, 안정성, 및 배합적합성이 우수한 복합제제를 제조할 수 있어, 상기 두 약물의 병용투여가 필요한 환자의 복약 순응도를 높일 수 있다. 일 양상에 따른 제조방법은 복합제제의 흐름성 및 타정성 등의 제제학적 특성을 개선하여 제조 생산성을 높일 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 스테아르산 마그네슘 존재 여부를 달리하여 제조한 압착 플레이크 및 정제를 촬영한 사진이다.
 도 2는 시타글립틴 및 유당을 혼합하여 타정한 정제, 및 시타글립틴 및 유당 이외의 부형제와 혼합하여 타정한 정제의 사진이다.
 도 3은 복합제제 중 푸마르산스테아릴나트륨(PRUV®)의 양을 달리한 실시예 5 및 비교예 5의 타정 후의 정제의 성상을 촬영한 사진 및 각각의 정제 제조 시 혼합분말 배출 소요시간을 측정하여 나타낸 그래프이다.
 도 4는 실시예 5~8 및 비교예 6 및 8의 시타글립틴 용출 시험 결과를 나타낸 그래프이다.
 도 5는 실시예 5~8 및 비교예 6 및 8의 다과글리프로진 용출 시험 결과를 나타낸 그래프이다.
 도 6~9는 복합제제 중 푸마르산스테아릴나트륨(PRUV®) 및/또는 L-HPC의 양을 달리한 실시예 9~14 및 비교예 9~14의 시타글립틴, 다과글리플로진의 용출 시험 결과를 나타낸 그래프이다.
 도 10은 실시예 9~11 및 비교예 9~11에 대해, 가속 노출 조건(40℃, 상대습도 75%, open dish 상태)에서 1 주 보관 후, 정제의 성상에 대한 사진 및 정제의 두께를 측정하고, 팽창률을 계산한 결과를 나타낸 것이다.
 도 11은 푸마르산스테아릴나트륨(PRUV®)의 존재 여부를 달리한 실시예 9 및 비교예 12의 건식과립을 제조를 위한 압축 공정 시 플레이크 성상을 촬영한 사진이다.
 도 12는 실시예 9~14 및 비교예 9~14의 가속조건에서 1 주 전후의 시타글립틴의 총유연물질 (%)을 측정하고 그 결과를 도시한 그래프이다.
 도 13은 실시예 9~14 및 비교예 9~14의 가속조건에서 1 주 전후의 다과글리프로진의 총유연물질 (%)을 측정하고 그 결과를 도시한 그래프이다.
 도 14는 복합제제 중 수분 함량을 달리 한 실시예 10, 15, 16 및 비교예 15~17의 수분과포화(25℃, 상대습도 90%) 조건에서의 1, 2 주 후의 시타글립틴의 총 유연물질 (%)을 측정하고 그 결과를 도시한 그래프이다.
 도 15는 복합제제 중 수분 함량을 달리 한 실시예 10, 15, 16 및 비교예 15~17의 수분과포화(25℃, 상대습도 90%) 조건에서의 1, 2 주 후의 다과글리프로진의 총 유연물질 (%)을 측정하고 그 결과를 도시한 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.
 [0026] 본 명세서에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 관련 분야에서 통상의 당업자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 또한, 본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와 유사하거나 동등한 것들도 본 명세서의 범주에 포함된다. 또한, 본 명세서에 기재된 수치는 명시하지 않아도 "약"의 의미를 포함하는 것으로 간주한다. 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 전체가 본 명세서에 참고로 통합된다. 본 명세서에서 사용된 용어, "약"은 언급하는 값이 어느 정도 변할 수 있다는 것을 의미한다. 예를 들어, "약 5"는 4.5 및 5.5 사이, 4.75 및 5.25 사이, 또는 4.9 및 5.1 사이, 또는 4.95 및 5.05 사이의 임의의 값을 포함하는 것을 의미한다. 본 명세서에서 사용된 용어, "가진다", "가질 수 있다", "포함한다", 또는 "포함할 수 있다" 등의 표현은 해당 특징(예: 수치, 또는 성분 등의 구성요소)의 존재를 가리키며, 추가적인 특징의 존재를 배제하지 않는다.

[0028] 일 양상은 시타글립틴 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물,
 [0029] 다과글리플로진 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물, 및

- [0030] 활택제로서 푸마르산스테아릴나트륨을 포함하는 건식과립을 포함하는 복합제제로서,
- [0031] 상기 건식 과립은 푸마르산스테아릴나트륨을 복합제제 총중량에 대해 1~5 중량% 포함하는 것인 복합제제를 제공한다.
- [0032] 일 구체예에서, 상기 복합제제는 건식과립 외부에 활택제로서 푸마르산스테아릴나트륨을 추가로 포함하고, 복합제제 내 존재하는 푸마르산스테아릴나트륨 총량은 제제 총 중량 대비 3~ 8 중량% 일 수 있다.
- [0033] 주성분인 상기 시타글립틴 또는 다파글리플로진은 이들의 결정형, 수화물, 공결정, 용매화물, 염, 부분입체이성질체 또는 거울상이성질체를 모두 포함하는 것이다.
- [0034] 상기 약제학적으로 허용 가능한 그의 염은 당해 기술분야에서 통상적으로 사용될 수 있는 임의의 약제학적으로 허용되는 염을 지칭한다.
- [0035] 일 구체예에서 상기 시타글립틴 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물은 시타글립틴 인산염 수화물일 수 있다.
- [0036] 일 구체예에서 상기 다파글리플로진 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물은 약제학적으로 허용가능한 다파글리플로진의 공결정일 수 있다. 일 구체예에서 상기 다파글리플로진 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염은 다파글리플로진 L-프롤린 또는 다파글리플로진 프로판디올일 수 있다.
- [0037] 일 구체예에서 상기 시타글립틴 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물은 복합제제 총 중량 중 10~40 중량%, 예를 들어, 25~35 중량%로 포함할 수 있다.
- [0038] 일 구체예에서 상기 다파글리플로진 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물은 복합제제 총 중량 중 2~10 중량%, 예를 들어 2~6 중량%로 포함할 수 있다.
- [0039] 실험 결과, 일반적으로 활택제로서 가장 범용되는 스테아르산 마그네슘은, 본 출원의 복합제제의 생산성 및 타정성을 증가시키는 하지만, 주성분의 유연물질을 경시적으로 증가시키기 때문에 매우 불리한 것으로 확인되었다(시험예 1 및 3). 이에 반해, 푸마르산스테아릴나트륨은 생산성 및 타정성을 증가시킬 뿐만 아니라, 유연물질의 기준을 만족할 수 있을 정도로 안정한 복합제제를 형성할 수 있다(시험예 3). 상기 푸마르산스테아릴나트륨은 건식과립 내에서 복합제제 총중량에 대해 1~5 중량%로 포함될 수 있으며, 상기 함량 범위에 미치지 못할 경우, 충분한 생산성이 확보되지 못할 우려가 있으며, 초과할 경우, 주성분의 용출율 및 안정성 저하가 우려될 수 있다(시험예 4, 5, 6, 7, 및 8 참조). 선택적으로, 건식 과립 외부에 추가적으로 푸마르산스테아릴나트륨을 포함할 수 있으며, 이를 포함한 복합제제 내 존재하는 푸마르산스테아릴나트륨 총량은 제제 총 중량 대비 3~8 중량% 일 수 있다. 이에 미치지 못할 경우 충분한 생산성이 확보되지 못할 우려가 있으며, 초과할 경우, 주성분의 용출율 저하 및 안정성 저하가 우려될 수 있다(시험예 4 및 시험예 8 참조).
- [0040] 상기 복합제제는 희석제, 봉해제, 결합제, 활택제, 및 방출조절제 중에서 선택되는 1종 이상의 부형제를 포함할 수 있다.
- [0041] 상기 희석제는 예컨대 D-만니톨, 전호화 전분, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC), 미결정 셀룰로오스(MCC), 수크로오스, 소르비톨, 자일리톨, 글루코스, 및 이의 임의의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0042] 일 구체예에서, 상기 희석제는 D-만니톨, 전호화 전분, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC), 미결정 셀룰로오스, 및 이들의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택될 수 있다.
- [0043] 상기 봉해제는 예컨대 크로스포비돈, 가교카르복시메틸셀룰로오스 나트륨(Cross-linked CMC Na, C.CMC Na, 또는 크로스카멜로스 나트륨), 옥수수전분, 카르복시메틸셀룰로오스 칼슘, 전분글리콜산나트륨, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC) 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 일 구체예에서, 상기 봉해제는 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC) 이다.
- [0044] 상기 결합제는 예컨대 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 에틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 젤라틴, 포비돈 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 일 구체예에서, 상기 결합제는 히드록시프로필셀룰로오스이다.
- [0045] 상기 방출조절제는 예컨대 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 카르복시비닐 고분자,

폴리비닐알콜, 크산탄 검, 구아검, 카르복시메틸 셀룰로오스 및 그 유도체, 메틸셀룰로스 및 그 유도체, 및 포비돈-폴리비닐아세테이트 공중합체, 및 이의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 일 구체예에서, 상기 결합제는 히드록시프로필셀룰로오스이다.

- [0046] 일 구체예에서, 상기 복합제제는 미결정 셀룰로오스(MCC), 만니톨, 전호화 전분, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC), 크로스포비돈, 가교 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨(Cross-Linked CMC Na), 히드록시프로필셀룰로오스(HPC) 및 이들의 임의의 혼합물 중에서 선택되는 부형제를 포함할 수 있다.
- [0047] 일 구체예에서, 상기 건식과립은 봉해제로서 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스(L-HPC)를 복합제제 총중량에 대해 5~20 중량%로 포함할 수 있다. L-HPC가 상기 함량 범위에 미치지 못할 경우에는, 봉해속도가 느려지게 되고, 그에 따라 초반 용출 속도가 낮아지는 문제점이 발생된다. 반면, L-HPC가 상기 함량 범위를 초과할 경우에는, 보관 시 수분 흡수에 의해 정제의 팽창율이 급격히 증가하게 되어 정상 안정성이 현저히 떨어지고 (시험예 7 참조), 주성분의 유연물질이 현저히 증가하게 되는 문제점이 된다(시험예 8 참조).
- [0048] 일 구체예에서, 상기 건식과립은 수분을 복합제제 총중량에 대해 5 중량% 이하로 함유하는 것일 수 있다. 수분 함량이 상기 범위를 초과할 경우, 수분에 민감한 2가지 주성분의 유연물질이 현저히 증가하게 되는 것으로 확인되었다 (시험예 9 참조). 따라서, 부형제의 배치/등급변 원료를 선정할 경우 수분 함량이 적은 원료를 선택함으로써, 주성분의 유연물질 증가를 막을 수 있는 안정한 복합제제를 제조할 수 있다.
- [0049] 상기 복합제제는 정제, 캡슐제, 또는 과립제의 형태일 수 있다. 일 구체예에 따른 복합제제는 혼합정 또는 이층정일 수 있다.
- [0050] 상기 복합제제는 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함할 수 있으며, 상기 약학적으로 허용 가능한 부형제로는 항산화제, 감미제, 보존제, 코팅제, 점도조절제 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는 성분을 사용할 수 있다.
- [0051] 상기 정제는 추가적으로 당해 기술분야에서 통상적으로 사용될 수 있는 약학적 속방 필름 코팅기제로 통상적인 방법에 따라 코팅될 수 있다. 일 구체예에서, 상기 정제는 나정 총 중량을 기준으로, Opadry II 코팅액으로 약 3% 방습 필름코팅될 수 있다.
- [0052] 상기 복합제제는 가로 및 세로 길이가 각각 약 5~15 mm인 형태일 수 있다. 상기 복합제제의 두께는 약 3~8 mm일 수 있다. 일 구체예에 따른 복합제제는 가로 및 세로 길이가 각각 약 5~15 mm이고, 두께가 약 3~8 mm 형태일 수 있다. 일 구체예에 따른 복합제제는 가로 약 10~15 mm, 세로 약 5~10 mm, 두께 약 3~8 mm인 형태일 수 있다. 상기 복합제제의 가로 길이는 예를 들어, 약 10, 11, 12, 13, 14, 15 mm일 수 있다. 상기 세로 복합제제의 세로 길이는 예를 들어, 약 5, 6, 7, 8, 8, 10 mm일 수 있다. 상기 복합제제의 두께는 예를 들어 약 3, 4, 5, 6, 7, 8 mm일 수 있다.
- [0053] 상기 복합제제는 장방형의 타원 정제일 수 있다. 상기 복합제제는 두 가지 유효성분을 각각 포함하는 2개의 정제를 복용하는 경우보다 목 넘김이 수월할 수 있다. 일반적으로 약물 투여 후 인체의 목의 좁은 부위를 통과할 때, 정제는 가장 작은 단면적을 유지하며 목을 넘어가게 된다. 이 때 정제의 작은 단면적을 유지하기 위해서는 정제의 가로, 세로, 두께 중 작은 값을 가지는 두 개의 변수를 유지하여 목 넘김이 일어나게 된다. 일 구체예에 따른 시타글립틴 및 다파글리플로진의 두 개의 유효성분을 포함하는 복합제제는 각각의 유효성분을 포함하는 2개의 정제를 동시에 복용하는 경우와 비교하여, 약의 크기, 무게, 목 넘김 시 단면적을 줄일 수 있고, 큰 정제의 목 넘김에 불편함을 느끼는 환자의 복용 편의성을 높일 수 있다.
- [0054] 상기 복합제제는 하나 이상의 당뇨병 치료제를 더 포함할 수 있다. 예를 들어, 상기 복합제제는 메트포르민 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염을 추가로 더 포함할 수 있다. 일 구체예에 따른 복합제제는 시타글립틴, 다파글리플로진, 및 메트포르민을 포함하는 3제 복합제제일 수 있다.
- [0055] 다른 일 양상은 상기 복합제제의 제조방법을 제공한다.
- [0056] 일 구체예에 따른 상기 제조방법은
- [0057] 시타글립틴 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물, 및 다파글리플로진 또는 약제학적으로 허용 가능한 그의 염, 또는 이들의 수화물, 부형제, 및 활택제를 포함하는 혼합부를 제조하는 단계;
- [0058] 상기 혼합부를 건식과립화하는 단계; 및
- [0059] 상기 과립물에 활택제를 더 부가하여 혼합하는 단계를 포함할 수 있다.

[0060] 일 구체예에서 상기 과립화하는 단계는 건식과립법에 의해 수행될 수 있다. 상기 건식과립법은 롤러 압착기 (Roller compactor)를 이용하여 압착 플레이크를 형성하는 단계를 포함할 수 있다.

[0061] 일 구체예에서 상기 제조방법은 활택제를 혼합한 과립물을 타정하는 단계를 더 포함할 수 있다.

[0063] 이하, 본 발명을 실시예에 의해 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 단지 예시적인 것이며, 본 발명은 이들 실시예에 의해 제한되는 것으로 의도되지 않는다.

[0065] **시험방법**

[0066] 하기 시험예에서, 유연물질 분석, 용출물질 분석, 및 함량 분석 조건은 다음과 같은 방법으로 수행하였다.

1. 유연물질 항목 분석 조건 [HPLC 분석법]

검출기	자외부흡광광도계 (측정파장 : 220nm)			
칼럼	C18 HPLC (15cm x 4.6 mm, 2.7 μ m) 또는 이와 동등한 칼럼			
칼럼온도	30 °C			
유량	시간(분)	이동상 A	이동상 B	유량
	0	80	20	0.8 mL/분
	5	80	20	0.8 mL/분
	60	40	60	0.8 mL/분
	65	80	20	0.8 mL/분
	80	80	20	0.8 mL/분
이동상	- 이동상 A : pH 3.0 완충액 / - 이동상 B : 아세트니트릴			
희석액	이동상 A : 이동상 B = 60 : 40 (v/v)			
분석시간	80 분			
Injection volume	검액 및 표준액 10 μ L			
검액 조제	이 약 20정을 취하여 무게를 정밀히 달아 500 mL 용량플라스크에 넣고 마그네슘 바와 희석액 약 600 mL을 넣어 60분간 교반하여 충분히 용해한 후, 마그네슘 바를 꺼내고 희석액으로 표선을 맞춘다. 이 액을 0.45 μ m 멤브레인필터로 여과하여 검액으로 한다.			

[0067]

2. 용출 항목 분석 조건 [HPLC 분석법]

검출기	자외부흡광광도계 (측정파장 : 205nm)
칼럼	C18 HPLC (15cm x 4.6 mm, 5µm) 또는 이와 동등한 칼럼
칼럼온도	25 °C
유량	1.0 mL/분
이동상	pH 7.2 완충액 : 아세토니트릴 = 3 : 2 (v/v)
희석액	이동상과 동일
분석시간	30 분
Injection volume	검액 및 표준액 20 µL
검액 조제	용출개시 후 분석하고자 하는 sampling 시점에 용출액 10 mL 취하여 0.45 µm 멤브레인필터로 여과한 액을 검액으로 한다.
용출 장치	대한민국약전 일반시험법 용출시험법 중 제 2법(패들법)
용출 시험액	pH 1.2 액(대한민국약전 봉해시험법의 제 1액), 900 mL
용출기 온도	37 °C ± 0.5 °C
용출기 회전수	75 ± 2 rpm
검액제조	이 약 1 정을 취해 용출시험액 900 mL을 사용하여 용출조건에 따라 시험한다. 정해진 시간 간격에 따라 용출액 10 mL 취하여 0.45 µm 멤브레인필터로 여과하여 검액으로 한다.

[0068]

[0069]

FDA_Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review 를 참고하면, 시타글립틴과 다파글리플로진의 혈장에서 약물이 최고 농도가 되는 시간 (Tmax)은 각각 약 1~4 h, 약 0.5 ~ 1.5 h이며 생체이용률은 각각 78 %, 87 % 이다. 그에 따라 각 주성분의 IVIVC(in vitro-in vivo correlation) 용출시험액으로 pH 1.2 용출시험액을 선정하였고, 용출 채취 간격을 5, 10, 15, 30, 45 분으로 정하고 그 후 최종 포화 용출률을 측정하였다.

3. 함량 항목 분석 조건 [HPLC 분석법]

검출기	자외부흡광광도계 (측정파장 : 205nm)
칼럼	C18 HPLC (15cm x 4.6 mm, 5µm) 또는 이와 동등한 칼럼
칼럼온도	25 °C
유량	1.0 mL/분
이동상	pH 7.2 완충액 : 아세토니트릴 = 3 : 2 (v/v)
희석액	이동상과 동일
분석시간	30 분
Injection volume	검액 및 표준액 20 µL
검액 조제	정제 5T 분량을 취하여 부피플라스크 500 mL 에 넣고 희석액으로 약 300 mL 가량 채운뒤 초음파 추출을 약 1시간 가량 진행한다. 이 부피플라스크를 상온에서 식힌후 희석액으로 표선을 맞춘다. 이 부피플라스크의 액을 4 mL 취하여 50 mL 부피플라스크에 담아 희석액으로 표선을 맞춘다. 이 액을 0.45 µm 멤브레인필터로 여과한 액을 검액으로 한다.

[0070]

[0071]

시험예 1: 활택제에 따른 유연물질 시험

[0072]

통상적으로 널리 사용하는 스테아르산 마그네슘을 활택제로서 사용하는 경우에 따른 복합제제의 안정성에 대해 시험하였다. 하기 표 1에 따른 처방으로, 하기 [샘플 제조법]에 따라 정제를 제조하였다. 그런 다음, 각 샘플에 대해 유연물질을 측정하고(표 1~3), 스테아르산 마그네슘 존재 여부에 따른 압착 플레이크 및 정제의 성상을

비교하였다(도 1). 도 1은 스테아르산 마그네슘 존재 여부에 따른 압착 플레이크 및 정제를 촬영한 사진이다.

[0074] [샘플 제조법]

[0075] (1) 칭량 : 각 성분을 1000T 분량을 칭량하였다.

[0076] (2) 체과 : 최종혼합에 투입하는 활택제 제외한 모든 부형제를 30 mesh 체로 통과시켜 체과하였다.

[0077] (3) 혼합 : 체를 통과한 분말을 Bin Mixer를 이용하여 17 rpm, 30 min 간 혼합하였다.

[0078] (4) 압축(Compacting) : 롤러 컴팩터(Roller Compactor)를 이용하여, Roll rpm 3.0/ Screw rpm 35.0 rpm, 유압 2.5 Mpa를 이용하여 압착 플레이크를 형성하였다.

[0079] (5) 정립 : 오실레이터(Oscillator)를 이용하여 상기 (4) 단계에서 제조된 플레이크를 20 mesh로 정립 하였다.

[0080] (6) 최종 혼합 : 상기 (5)단계에서 제조된 결과물과 남아있는 최종혼합 활택제를 투입하여 Bin mixer를 이용하여 17rpm에서 5분간 혼합하였다

[0081] (7) 타정 : AutoTab-200TR(Ichihachi Seiki Co., Ltd, 일본)을 이용하여 지름 8.0 mm 의 원형 펀치를 이용하여, 정제 경도 10~12 kp로 타정하였다.

[0082] [표 1]

공정.	부형제명	처방 1 (시타글립틴 단일 성분)	처방 2 (다파글리플로진 단일 성분)	처방 3 (다파글리플로진 및 시타글립틴 복합성분)	처방 4 (복합성분 + Mg Stearate 제외)
칭량 ↓ 체과 및 혼합 ↓ 압착 ↓ 정립	시타글립틴 인산염 수화물	128.5	-	128.5	
	다파글리플로진 프로판디올	-	12.3	12.3	
	미결정 셀룰로오스(MCC)	153.2	269.4	140.9.	148.9
	D-만니톨	102.0			
	크로스카멜로스 Na	8.3			
	스테아르산 마그네슘	4.0			0.0
최종혼합	스테아르산 마그네슘	4.0			0.0
Total (mg)		400.0			400.0

[0083]

[0084] [표 2]

가속조건 유연물질 결과

시타글립틴의 총 유연물질(%) 결과 [총 유연물질 기준 : 0.2% 이하]

	처방 1 (시타글립틴 단일 성분)	처방 2 (다파글리플로진 단일 성분)	처방 3 (다파글리플로진 및 시타글립틴 복합성분)	처방 4 (복합성분 + Mg Stearate 제외)
초기	0.01	-	0.01	0.01
가속 1M	0.03	-	0.09	0.04
가속 3M	0.08	-	0.25	0.09

[0085]

[0086] [표 3]

가속조건 유연물질 결과

다과글리플로진의 총 유연물질(%) 결과 [총 유연물질 기준 : 2.0% 이하]

	처방 1 (시타글립틴 단일 성분)	처방 2 (다과글리플로진 단일 성분)	처방 3 (다과글리플로진 및 시타글립틴 복합성분)	처방 4 (복합성분 + Mg Stearate 제외)
초기	-	0.03	0.05	0.04
가속 1M	-	0.20	0.78	0.22
가속 3M	-	0.58	2.21	0.63

[0087]

[0088]

상기 실험 결과에 따르면, 시타글립틴 및 다과글리플로진이 함께 포함된 혼합 과립에서 활택제로서 스테아르산 마그네슘이 사용될 경우 가속 보관 조건에서 유연물질이 크게 증가하였으며, 또한 스테아르산 마그네슘을 제외할 경우 과립 공정 및 제품 타정 시 편차 및 생산 설비에 접촉되는 이슈로 인한 생산성 저하가 발생하였다. 따라서, 활택제는 생산성 및 타정성을 위해 필요하지만, 스테아르산 마그네슘은 주성분의 안정성을 저하시켜 적절하지 않은 것으로 확인되었다.

[0090]

시험예 2: 부형제에 따른 유연물질 시험

[0091]

제조예 1

[0092]

시타글립틴과 다과글리플로진의 두 가지 주성분의 공존 시 안정성을 평가하기 위하여 시타글립틴 인산염 수화물 128.5mg (시타글립틴으로 100mg)과 다과글리플로진 프로판디올 12.3mg (다과글리플로진으로 10mg)을 포함하는 정제를 압착하여 제조하였다. AutoTab-200TR(Ichihachi Seiki Co., Ltd, 일본)타정기를 사용하여, 플레이크(Flake)를 형성하여 가속조건(40℃/75% RH) 1 개월/2 개월에서 유연물질 발생량을 측정하여 안정성을 확인하였다.

[0094]

제조예 2

[0095]

주성분 시타글립틴과 부형제의 배합 적합성을 알아보기 위해, 부형제의 종류를 달리하여 시타글립틴과 혼합하였다. 위 부형제와 주성분 시타글립틴을 20mesh 체과 후, Tubular mixer를 사용하여 각 30분씩 혼합하였다. 이후 다른 주성분인 다과글리플로진을 투입하여 혼합 및 압착하여 정제로 제조하였다. AutoTab-200TR(Ichihachi Seiki Co., Ltd, 일본)타정기를 사용하여, Flake를 형성하여 가속조건(40℃/75% RH) 1 개월/2 개월에서 유연물질 발생량을 측정하여 안정성을 확인하였다.

[0097]

제조예 3

[0098]

주성분 다과글리플로진과 부형제의 배합 적합성을 알아보기 위해, 부형제의 종류를 달리하여 다과글리플로진과 혼합하였다. 위 부형제와 주성분 다과글리플로진을 20 mesh 체과 후, Tubular mixer를 사용하여 각 30분씩 혼합하였다. 이후 다른 주성분인 시타글립틴을 투입하여 혼합 및 압착하여 정제로 제조하였다. AutoTab-200TR(Ichihachi Seiki Co., Ltd, 일본)타정기를 사용하여, Flake를 형성하여 가속조건(40℃/75% RH) 1 개월/2 개월에서 유연물질 발생량을 측정하여 안정성을 확인하였다.

[0100]

총 유연물질 함량 기준

[0101]

사용되는 총 유연물질 함량 기준은, 국내 허가된 유연물질 기준에 따라, 시타글립틴의 경우 총 유연물질 0.2% 미만이고, 다과글리플로진의 경우 총 유연물질 2.0% 미만인 것으로 한다.

[0103] [표 4]

시타글립틴의 총 유연물질 함량(%)

성분	시타글립틴의 배합적합성									
	API+API	API+부형제 (mg)								
시타글립틴 인산염 수화물	128.5mg	128.5 mg(시타글립틴으로 100 mg)								
다파글리플로진 프로판디올	12.3 mg	12.3 mg(다파글리플로진으로 10 mg)								
부형제	-	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	50 mg	50 mg
	다파글리플로진	MCC	DCP 무수물	유당 수화물	만니톨	DCP 수화물	전호화 전분	L-HPC	크로스포비돈	C. CMC Na
초기	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.01	0.01	0.02	0.01
가속 1개월	0.02	0.02	0.02	0.14	0.03	0.17	0.05	0.02	0.04	0.02
가속 2개월	0.03	0.03	0.03	0.28	0.04	0.31	0.07	0.06	0.05	0.03

[0104]

[0105]

제조예 1 및 제조예 2에서 제조한 정제를 이용하여 측정된 유연물질 시험 결과를 상기 표 4에 나타내었다. 상기 표 4에서와 같이, 시타글립틴의 경우 부형제로서 유당 수화물 또는 디칼슘포스페이트 수화물(DCP 수화물)을 포함할 경우 총 유연물질 함량이 각각 0.2% 초과로서 기준을 만족하지 못하였다.

[0106]

특히, 시타글립틴과 유당 수화물을 혼합할 경우 가속 2개월에서 성상을 관찰 시 고온에서 갈색물질을 만들어내는 메일라드 반응(Maillard Reaction)에 의한 갈변 현상을 보여 처방에 적합하지 않음을 확인하였다(도 2). 도 2는 시타글립틴 및 유당을 혼합하여 타정한 정제를 유당 이외의 부형제와 혼합하여 타정한 정제의 사진이다.

[0107]

[표 5]

다파글리플로진의 총 유연물질 함량(%)

성분	다파글리플로진의 배합적합성									
	API+API (mg)	API+부형제 (mg)								
다파글리플로진 프로판디올	12.3	12.3 (다파글리플로진으로 10 mg)								
시타글립틴 인산염 수화물	128.5mg	128.5 mg(시타글립틴으로 100 mg)								
부형제	-	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	150 mg	50 mg	50 mg
	시타글립틴	MCC	DCP 무수물	유당 수화물	만니톨	DCP 수화물	전호화 전분	L-HPC	크로스포비돈	C. CMC Na
초기	0.01	0.03	0.05	0.04	0.04	0.05	0.05	0.04	0.04	0.04
가속 1개월	0.02	0.04	1.79	0.05	0.07	0.98	0.07	0.05	0.05	0.05
가속 2개월	0.03	0.05	3.52	0.06	0.08	1.25	0.09	0.08	0.06	0.06

[0108]

[0109]

제조예 1 및 제조예 3에서 제조한 정제를 이용하여 측정된 유연물질 시험 결과를 상기 표 5에 나타내었다. 상기 표 5에서와 같이, 다파글리플로진의 경우 부형제로서 디칼슘포스페이트 무수물(DCP 무수물)을 포함할 경우 총 유연물질 함량이 각각 2.0% 초과로서 기준을 만족하지 못하였다. 또한, 부형제로서 디칼슘포스페이트 수화물(DCP 수화물)을 포함하는 경우에도 총 유연물질 함량 기준은 만족하였으나 다른 부형제 대비 유연물질 발생량이 높았다.

[0111]

시험예 3: 활택제 및 부형제에 따른 유연물질 시험

[0112]

상기 시험예 1 및 2에서의 처방별 안정성 비교 결과를 토대로, 생산에 적합하며 안정성이 확보된 활택제 내지 부형제의 선정이 필요함을 확인하였다. 따라서 여러 종류의 활택제 및 부형제의 종류에 따른 안정성 시험을 수행하였다. 정제 생산을 완료한 후, 가속 및 가속 조건에서 안정성 평가를 진행하였다.

- [0113] 하기 표 6 따른 처방으로, 하기 [샘플 제조법]에 따라 정제를 제조하였다.
- [0114] [샘플 제조법]
- [0115] (1) 칭량 : 각 성분을 1000T 분량을 칭량하였다.
- [0116] (2) 체과 : 최종혼합에 투입하는 활택제 제외한 모든 부형제를 30 mesh 체로 통과시켜 체과하였다.
- [0117] (3) 혼합 : 체를 통과한 분말을 Bin Mixer를 이용하여 17rpm, 30min 간 혼합하였다.
- [0118] (4) 압축 : 롤러 컴팩터를 이용하여, Roll rpm 3.0/ Screw rpm 35.0 rpm, 유압 2.5 Mpa를 이용하여 압착 플레이크를 형성하였다.
- [0119] (5) 정립 : 오실레이터를 이용하여 상기 (4) 단계에서 제조된 플레이크를 20mesh로 정립 하였다.
- [0120] (6) 최종 혼합 : 상기 (5)단계에서 제조된 결과물과 남아있는 최종혼합 활택제를 투입하여 Bin mixer를 이용하여 17rpm 5분간 혼합하였다.
- [0121] (7) 타정 : AutoTab-200TR(Ichihachi Seiki Co., Ltd, 일본)을 이용하여 가로 12.8 mm, 세로 7.0 mm의 장방형 펀치를 이용하여, 정제 경도 12~14 kp로 타정하였다.

[0122] [표 6]

부형제 / 활택제 종류별 처방 [단위 : mg]

공정	No.	부형제명	실시예	실시예	실시예	실시예	비교예	비교예	비교예	비교예	
			1	2	3	4	1	2	3	4	
		처방 특징	부형제 : MCC 활택제 : PRUV®	부형제 : MCC+ Manitol 활택제 : PRUV®	부형제 : MCC+ L-HPC 활택제 : PRUV®	부형제 : MCC+ DCP 활택제 : PRUV®	부형제 : MCC+ Manitol 활택제 : GMS	부형제 : MCC+ Manitol 활택제 : Mg-Stearate	부형제 : MCC+ Manitol 활택제 : Ca-Stearate	부형제 : MCC+ Manitol 활택제 : Sucrose Stearate	
칭량 ↓ 체과 및 혼합 ↓ 압축 ↓ 정립	1	Sitagliptin Phosphate hydrate	128.5								
	2	Dapagliflozin propandiol	12.3								
	3	Microcrystalline Cellulose (MCC)	242.9	142.9							
	4	D-mannitol	-	100.0	-	-	100.0				
	5	L-HPC (Low-Substituted Hydroxypropyl Cellulose)	-	-	100.0	-	-	-	-	-	
	6	Dicalcium Phosphate Anhydrous(DCP)	-	-	-	100.0	-	-	-	-	
	7	Croscarmellose Na	8.3								
	8	Sodium stearyl fumarate(PRUV®)	14.0				-	-	-	-	
	9	Glyceryl Monostearate(GMS)	-	-	-	-	14.0	-	-	-	
	10	Mg-Stearate	-	-	-	-	-	14.0	-	-	
	11	Ca-Stearate	-	-	-	-	-	-	14.0	-	
	12	Sucrose Stearate	-	-	-	-	-	-	-	14.0	
최종 혼합	13	Sodium stearyl fumarate(PRUV®)	14.0				-	-	-	-	
	14	Glyceryl Monostearate	-	-	-	-	14.0	-	-	-	
	15	Mg-Stearate	-	-	-	-	-	14.0	-	-	
	16	Ca-Stearate	-	-	-	-	-	-	14.0	-	
	17	Sucrose Stearate	-	-	-	-	-	-	-	14.0	
Total (mg)			420.0								

[0123]

[0124] 가속 조건(40 °C, 상대습도 75%)에서 보관 시 시타글립틴의 총 유연물질을 평가한 결과를 하기 표 7에 나타내었다.

[0125] [표 7]

시타글립틴의 총 유연물질(%) 결과 [기준: 총 유연물질 기준: 0.2% 이하]

	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4
초기	0.01	0.01	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02	0.02
가속 1M	0.02	0.03	0.03	0.04	0.22	0.26	0.22	0.24
가속 3M	0.05	0.06	0.05	0.09	0.62	0.81	0.73	0.82

[0126]

[0127] 가속 조건(40 °C, 상대습도 75%)에서 보관 시 **다파글리플로진**의 총 유연물질을 평가한 결과를 하기 표 8에 나타내었다.

내었다.

[표 8]

다파글리플로진의 총 유연물질(%) 결과 [총 유연물질 기준 : 2.0% 이하]

	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4
초기	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
가속 1M	0.23	0.22	0.26	0.92	0.42	0.53	0.48	0.58
가속 3M	0.68	0.73	0.75	2.30	1.62	1.89	1.79	1.97

가혹 조건(60 ℃)에서 보관 시 시타글립틴의 총 유연물질을 평가한 결과를 하기 표 9에 나타내었다.

[표 9]

시타글립틴의 총 유연물질(%) 결과 [총 유연물질 기준 : 0.2% 이하]

	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4
초기	0.02	0.01	0.01	0.02	0.02	0.01	0.02	0.02
가혹 1M	0.11	0.12	0.13	0.14	0.28	0.38	0.33	0.35
가혹 3M	0.14	0.16	0.18	0.18	0.85	1.18	1.02	1.21

가혹 조건(60 ℃)에서 보관 시 다파글리프로진의 총 유연물질을 평가한 결과를 하기 표 10에 나타내었다.

[표 10]

다파글리플로진의 총 유연물질(%) 결과 [총 유연물질 기준 : 2.0% 이하]

	실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	비교예 1	비교예 2	비교예 3	비교예 4
초기	0.05	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
가속 1M	0.24	0.26	0.33	1.11	0.51	0.60	0.54	0.66
가속 3M	0.98	0.99	1.08	2.75	1.97	2.25	2.16	2.42

상기 표 7~10의 결과에 따르면, 활택제로서 푸마르산스테아릴나트륨(PRUV®)를 사용할 경우(실시예 1~3), 유연물질 기준을 만족하는 것으로 나타나 안정성을 저해하지 않는 적절한 활택제인 것으로 확인되었다. 이에 반해, 비교예 1~4에 따르면, 다른 활택제인 글리세릴모노스테아레이트, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 스테아르산 수크로즈 모두에서 가속 및 가혹조건의 기준에 부적합함을 확인하였다.

또한, 푸마르산스테아릴나트륨(PRUV®)와 함께, 부형제로서 미결정셀룰로오스, D-만니톨, 및/또는 저치환히드록시프로필셀룰로오스를 사용한 경우 유연물질 안정성이 확보되었으나(실시예 1~3), 푸마르산스테아릴나트륨(PRUV®)와 함께 부형제로서 인산이칼슘무수물을 사용한 경우(실시예 4) 가속조건 및 가혹조건의 다파글리플로진 유연물질 기준을 만족하지 못하였다.

시험예 4: 활택제 양에 따른 생산성 평가

상기 시험예 4에서 안정성이 확보된 푸마르산스테아릴나트륨(PRUV®)와 미결정셀룰로오스, D-만니톨, 저치환히드록시프로필셀룰로오스를 대상으로 활택제 양에 따른 생산성 평가를 진행하였다. 또한, 샘플 제조 완료 후 가속 및 가혹 조건에서 안정성 평가를 진행하였으며, 상기 샘플 제조는 상기 시험예 3의 방법과 동일하게 수행하였다.

[0141] [표 11]

활택제 양에 따른 처방 [단위 : mg]

공정 No.	부형제명	비교예 5	실시예 5	실시예 6	비교예 6	비교예 7	실시예 7	실시예 8	비교예 8
처방 특징		부형제 : MCC+만니톨 PRUV® 양별 처방				부형제 : MCC+ L-HPC PRUV® 양별 처방			
칭량 ↓ 체과 및 혼합 ↓ 압축 ↓ 정립	1	Sitagliptin Phosphate hydrate 128.5							
	2	Dapagliflozin propandiol 12.3							
	3	162.5	158.3	137.3	124.7	162.5	158.3	137.3	124.7
	4	D-mannitol 100.0				-	-	-	-
	5	-	-	-	-	L-HPC (Low-Substituted Hydroxypropyl Cellulose) 100.0			
	6	Croscarmellose Na 8.3							
	7	4.2	8.4	25.2	37.8	4.2	8.4	25.2	37.8
최종 혼합	13	Sodium stearyl fumarate(PRUV®) 4.2 4.2 8.4 8.4 4.2 4.2 8.4 8.4							
총계 (mg)		420.0							

[0142]

[0143]

실시예 5 및 비교예 5의 타정 후의 정제의 성상을 사진촬영하였으며, 각 정제의 타정 시 과립 배출 소요시간을 측정하였으며, 그 결과를 도 3에 나타내었다. 상기 “타정 시 과립 배출 소요시간”이란 타정 진행중 Feeder 내부에 충전된 과립이 전부 정제로 타정이 되고, Feeder 내부 과립이 모두 소진되는데 소요되는 시간을 말하며, 본 시험에서는 Feeder에 가득 채운 과립의 양이 420g 일 때를 기준으로 평가하였다.

[0145]

시험예 5: 활택제 양에 따른 안정성 평가

[0146]

상기 표 11에 따라 제조된 샘플에 대해, 가속 조건(40 °C, 상대습도 75%)에서 보관 시, 활택제의 양에 따른 정제의 시타글립틴의 총 유연물질을 평가한 결과를 하기 표 12에 나타내었다.

[0147]

[표 12]

푸마르산스테아릴나트륨(PRUV®) 양별 가속조건 유연물질 평가

시타글립틴의 총 유연물질(%) [총 유연물질 기준 : 0.2% 이하]

시타글립틴	비교예 5	실시예 5	실시예 6	비교예 6	비교예 7	실시예 7	실시예 8	비교예 8
초기	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.02	0.02	0.01
가속 1M	0.02	0.02	0.03	0.02	0.02	0.02	0.03	0.02
가속 3M	0.04	0.05	0.05	0.07	0.04	0.04	0.05	0.06

[0148]

[0149]

가속 조건(40 °C, 상대습도 75%)에서 보관 시, 활택제의 양에 따른 정제의 다파글리플로진의 총 유연물질을 평가한 결과를 하기 표 13에 나타내었다.

[0150] [표 13]

푸마르산스테아릴나트륨(PRUV®) 양별 가속조건 유연물질 평가

다과글리플로진의 총 유연물질(%)[총 유연물질 기준 : 2.0% 이하]

다과글리플로진	비교예 5	실시에 5	실시에 6	비교예 6	비교예 7	실시에 7	실시에 8	비교예 8
초기	0.05	0.04	0.05	0.04	0.04	0.03	0.05	0.05
가속 1M	0.21	0.24	0.25	0.37	0.23	0.22	0.28	0.35
가속 3M	0.41	0.58	0.75	0.88	0.45	0.55	0.80	0.82

[0151]

[0152] 가속 조건(60 ℃)에서 보관 시, 활택제의 양에 따른 정제의 시타글립틴의 총 유연물질을 평가한 결과를 하기 표 14에 나타내었다.

[0153] [표 14]

푸마르산스테아릴나트륨(PRUV®) 양별 가속조건 유연물질 평가

시타글립틴의 총 유연물질(%)[총 유연물질 기준 : 0.2% 이하]

시타글립틴	비교예 5	실시에 5	실시에 6	비교예 6	비교예 7	실시에 7	실시에 8	비교예 8
초기	0.01	0.02	0.01	0.02	0.02	0.02	0.01	0.02
가속 1M	0.04	0.07	0.06	0.09	0.03	0.06	0.07	0.08
가속 3M	0.08	0.09	0.08	0.17	0.06	0.07	0.09	0.16

[0154]

[0155] 가속 조건(60 ℃)에서 보관 시, 활택제의 양에 따른 정제의 다과글리플로진의 총 유연물질을 평가한 결과를 하기 표 15에 나타내었다.

[0156] [표 15]

푸마르산스테아릴나트륨(PRUV®) 양별 가속조건 유연물질 평가

다과글리플로진의 총 유연물질(%)[총 유연물질 기준 : 2.0% 이하]

다과글리플로진	비교예 5	실시에 5	실시에 6	비교예 6	비교예 7	실시에 7	실시에 8	비교예 8
초기	0.04	0.04	0.05	0.05	0.04	0.04	0.04	0.05
가속 1M	0.14	0.24	0.28	0.62	0.17	0.23	0.31	0.57
가속 3M	0.48	0.54	0.78	1.82	0.53	0.61	0.82	1.77

[0157]

[0158] 시험예 6: 활택제 양에 따른 용출을 평가

[0159] 상기 표 11에 따라 제조된 샘플에 대해, 용출을 평가를 수행하였으며, 그 결과를 도 4 및 5에 나타내었다.

[0160] 도 4는 실시에 5~8 및 비교예 6 및 8의 시타글립틴 용출 시험 결과를 나타낸 그래프이다.

[0161] 도 5는 실시에 5~8 및 비교예 6 및 8의 다과글리플로진 용출 시험 결과를 나타낸 그래프이다.

[0162] 이와 함께, 실시에 5~8 및 비교예 6 및 8의 주성분의 함량을 평가하였다. 그 결과를 하기 표 16 및 17에 나타내었다.

[0163] [표 16]

시타글립틴의 함량 결과

함량(n=3)	실시에 5	실시에 6	비교예 6	실시에 7	실시에 8	비교예 8
함량 ± 표준편차	99.8 ± 0.4	101.2 ± 1.2	100.7 ± 0.7	99.6 ± 1.0	99.5 ± 1.8	101.7 ± 1.5

[0164]

[0165] [표 17]

다과글리플로진의 함량 결과

함량(n=3)	실시예 5	실시예 6	비교예 6	실시예 7	실시예 8	비교예 8
함량 ± 표준편차	99.9 ± 0.6	100.5 ± 0.8	100.2 ± 1.3	100.4 ± 1.4	101.4 ± 0.7	100.5 ± 1.5

[0166]

[0167]

상기 시험예 4 의 시험 결과에 따르면, 푸마르산 스테아릴나트륨이 정제 총 중량의 3%에 미치지 못할 경우(비교예 5 및 7), 활택제의 양이 부족하여 정제 타정시 타정장애가 발생하였다. 또한, 타정 공정 진행 시, 타정 시 과립 배출 소요시간이 지연되기 때문에 생산성이 떨어지는 것으로 확인되었다. 이에 반해, 푸마르산 스테아릴나트륨이 정제 총 중량의 3% 이상일 경우(실시예 5-8 및 비교예 6, 비교예 8)은 타정장애 없이 정제가 타정되었다. 도 3에 따르면, 푸마르산 스테아릴나트륨이 정제 총 중량의 3% 이상인 실시예 5의 경우는 3 중량% 미만인 비교예 5의 경우에 비해, 타정장애 없이 매끈하게 정제가 제조되고 혼합분말 배출 시간 또한 현저히 낮은 것을 확인할 수 있다.

[0168]

상기 시험예 5의 시험결과에 따르면, 비교예 5-8와 실시예 5-8은 가속 및 가혹조건에서 기준에 적합한 유연물질 안정성이 확보되기는 하였으나, 활택제 비율이 상대적으로 많은 비교예 6 및 비교예 8은 가혹 조건에서 시타글립틴 및 다과글리플로진 두 성분 모두 유연물질 기준에 근접하게 증가하는 경향을 나타내었다

[0169]

상기 시험예 6의 시험 결과에 따르면, 푸마르산 스테아릴나트륨이 정제 총 중량의 8%를 초과하여 존재할 경우, 주성분의 용출을 저하가 나타나는 것으로 확인되었다. 구체적으로, 비교예 6 및 비교예 8은 실시예 6 및 실시예 8과 용출양상을 비교할 때 용출률의 저하가 나타났다(도 4 및 5 참조). 추가로 시험예 8의 함량 평가 결과에 따르면, 각 정제에서 주성분의 함량의 저하가 없는 것으로 확인되었다(표 16 및 17 참조). 이를 종합해 볼 때, 과립의 과활택으로 인하여 용출률의 저하가 나타난 것으로 판단되었다.

[0171]

시험예 7: 활택제 및 부형제 양에 따른 용출율, 생산성, 및 정상 안정성 평가

[0172]

하기 표 18 및 19에 기재된 구성에 따라 유효성분으로 시타글립틴 및 다과글리플로진을 포함하는 정제를 제조하였다.

[0173]

구체적으로, 시타글립틴 염산염 일수화물, 다과글리플로진 프로판디올, 미결정셀룰로오스, 만니톨, 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 크로스카멜로오스소디움 및 스테아릴나트륨푸마르산염을 20호체에 체과를 내려 큰 덩어리를 분쇄시키고, 잘 혼합하였다. 이 혼합물을 롤러 압축기(TF-1-A60, Freund vector)를 이용하여 플레이크를 형성한 후, 20 호체로 정립하여 건식과립을 제조하였다. 제조한 건식과립에 활택제로 스테아릴나트륨푸마르산염을 5 분간 추가 혼합하여 최종 혼합부를 제조한다. 제조된 최종 혼합부를 타정기(Autotab-200TR, ichihashi seiki)를 이용하여 적절한 정도에 맞게 타정하여 나정 상태의 반제품을 제조하였다.

[0174]

[표 18]

실시예 9~14의 정제의 제조 [단위 : mg]

성분		실시예 9	실시예 10	실시예 11	실시예 12	실시예 13	실시예 14
컴팩팅	시타글립틴염산염일수화물	128.5	128.5	128.5	128.5	128.5	128.5
	다과글리플로진 프로판디올	12.3	12.3	12.3	12.3	12.3	12.3
	미결정셀룰로오스 (PH112)	136.6	126.6	106.6	122.6	118.6	110.6
	D-만니톨	70.3	60.3	40.3	60.3	60.3	60.3
	저치환도히드록시프로필셀룰로오스(LH-11)	20.0	40.0	80.0	40.0	40.0	40.0
	크로스카멜로오스나트륨 (Acdisol)	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3
	히드록시프로필셀룰로오스(EXF)	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
	푸마르산스테아릴나트륨	4.0	4.0	4.0	8.0	12.0	20.0
최종혼합	푸마르산스테아릴나트륨	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
나정 (총중량)		400.0	400.0	400.0	400.0	400.0	400.0

[0175]

[0176] [표 19]

비교예 9~14의 정제의 제조 [단위 : mg]

성분		비교예 9	비교예 10	비교예 11	비교예 12	비교예 13	비교예 14
컴팩팅	시타글립틴인산염일수화물	128.5	128.5	128.5	128.5	128.5	128.5
	다파글리플로진 프로판디올	12.3	12.3	12.3	12.3	12.3	12.3
	미결정셀룰로오스 (PH112)	146.6	141.6	86.6	130.6	102.6	98.6
	D-만니톨	80.3	75.3	20.3	60.3	60.3	60.3
	저치환도히드록시프로필셀룰로오스(LH-11)	-	10.0	120.0	40.0	40.0	40.0
	크로스카멜로오스나트륨 (Acdisol)	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3	8.3
	히드록시프로필셀룰로오스(EXF)	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0	12.0
	푸마르산스테아릴나트륨	4.0	4.0	4.0	-	28.0	32.0
최종혼합	푸마르산스테아릴나트륨	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0	8.0
나정 (총중량)		400.0	400.0	400.0	400.0	400.0	400.0

[0177]

[0178] 실시예 9~14 및 비교예 9~14의 시타글립틴, 다파글리플로진의 용출률을 측정하고 그 결과를 도 6~9 에 표시하였다.

[0179] 또한, 실시예 9~11 및 비교예 9~11에 대해, 가속 노출 조건(40℃, 상대습도 75%, open dish 상태)에서 1 주 보관 후, 정제의 성상을 관찰하고 정제의 두께를 측정하고, 팽창률을 계산하였다. 그 결과를, 도 10에 나타내었다.

[0180] 또한, 과립내 푸마르산스테아릴나트륨이 함유된 과립인 실시예 9 및 이를 함유하지 않는 비교예 12의 건식과립을 제조를 위한 압축 공정 시 플레이크 성상을 비교하였으며, 해당 플레이크 성상을 촬영한 사진을 도 11에 나타내었다.

[0182] [L-HPC 양에 따른 용출 패턴 및 성상 안정성 비교]

[0183] 도 6~7에 나타낸 바와 같이, 실시예 9~11과 비교예 9~11의 용출 패턴 비교 시, 실시예 9~11의 경우, 각 주성분이 대조약 대비 유사함을 확인하였으며, 이는 통상적으로 L-HPC가 희석제와 붕해제 역할을 동시에 수행하므로 초반 붕해력 증가로 인해 초반 용출률 증가로 이어지고 이로 인해 대조약의 용출과 유사한 패턴을 나타내는 것으로 보인다. L-HPC 양이 상대적으로 적은 비교예 9 및 10의 경우, 초반 용출 속도가 낮은 것으로 확인하였다. 이는 추가적으로, 상대적으로 붕해 속도가 느리면서 수불용성인 부형제인 미결정셀룰로오스의 양 증가로 인해 큰 용출률 편차를 야기하고 이는 환자에게 균일한 약물 투여에 문제가 될 소지가 있다. 반면에, L-HPC 양이 상대적으로 많은 비교예 11의 경우에도 초반 용출 속도가 빠르고 대조약과 유사한 패턴을 나타냈지만, 붕해제의 과다 사용은 추후 성상 및 가속안정성에 문제를 야기할 수 있는 것으로 확인되었다. 도 10에 나타낸 바와 같이, L-HPC가 30 중량% 사용된 비교예 11의 경우, 수분 흡수에 의해 팽창률이 급격히 증가하였고 이는 정제의 성상이 크게 변화하므로 성상 안정성에 문제가 발생할 수 있는 것으로 확인되었다.

[0184] 결론적으로, 용출 평가를 통해 초반 붕해력 확보를 위한 L-HPC의 양은 정제 총중량 대비 5 중량% 이상의 범위에서 유효하였으나, 지나치게 과량을 함유할 경우 성상 안정성에 문제가 있는 것으로 확인되었다.

[0186] [PRUV 양에 따른 용출 패턴 및 생산성 비교]

[0187] 도 8 및 9에 나타낸 바와 같이 실시예 10, 12~14와 비교예 12~14의 용출 패턴을 비교 시, 실시예 10, 12~14의 경우, 각 주성분이 대조약과 유사한 용출 패턴을 나타내었다. 표 20에 나타낸 바와 같이, 과립 내 PRUV 활택제가 첨가되지 않은 비교예 12의 경우, 용출 패턴은 양호하였으나 건식과립 공정에서 롤러에 붙는 압착현상(도 11)이 일어났으며 이는 공정 중 기기 트러블(Trouble) 및 과립 수율이 낮아지며, 생산성을 저하시켰다. 이는 과립제조 공정 시 활택제의 첨가를 통해 생산성 향상을 나타낼 수 있음을 의미한다. 비교예 13~14의 경우, 상

대적으로 PRUV 양이 많은 처방(과립내 함량 5 중량% 초과)에 해당하며, 이러한 과활택시 용출이 지연되는 현상을 나타내었다. 특히, 놀랍게도 비교예 13~14의 경우, 실시예 14과 비교하여 약물의 용해속도를 현저히 저하시켰으며, 약물을 포화 시킨 용출 시점 (Max)에서도 상대적으로 낮은 용출률을 나타내었다. 이는 환자에게 균일한 약물 투여에 문제가 될 소지가 있으며 약효발현시간이 상대적으로 느리게 나타난다. 따라서, 건식과립 공정 내 PRUV의 양은 1~5 중량%의 범위에서 유효한 것으로 판단할 수 있다.

[표 20]

건식과립시 과립의 수율(%)

	실시예 9	실시예 10	실시예 11	실시예 12	실시예 13	실시예 14
과립 내 PRUV 중량비 (%)	1	1	1	2	3	5
과립 수율 (%)	96.8	95.9	96.7	96.1	95.1	96.2
	비교예 9	비교예 10	비교예 11	비교예 12	비교예 13	비교예 14
과립 내 PRUV 중량비 (%)	1	1	1	0	7	8
과립 수율 (%)	97.5	96.7	94.9	75.6	95.6	96.1

시험예 8: 활택제 및 부형제 양에 따른 유연물질 평가

시험예 7에 따라 선정된 제형을 가지고 제형의 안정성을 확인하기 위하여 가속시험을 시행하였고 유연물질을 평가하였다. 포장 재질로 Silica gel이 동봉된 HDPE Bottle에 포장하였으며, 가속 chamber에 관리하였다.

실시예 9~14 및 비교예 9~14의 시타글립틴, 다과글리플로진의 총 유연물질 (%)을 측정하고 그 결과를 도 12 및 13에 도시하였다.

[가속조건에서의 총 유연물질 비교]

도 12, 13에 나타난 바와 같이, 실시예 9~14와 비교예 9~14의 가속 안정성 총 유연물질 (%) 비교시, 실시예 9~11의 경우, 각 주성분이 대조약 대비 총 유연물질 양이 적었으며, 추후 가속 안정성도 확보할 수 있다. 실시예 12~14의 경우, 대조약 대비 총 유연물질 양은 많지만, 기준 이내로 적합하였다. 비교예 11(L-HPC 30중량% 함유)의 경우 가속 3개월 유연물질 양이 기준 이내라고 하더라도, 큰 폭으로 증가하였으며 이는 추후 가속 6개월 안정성도 낮아 '의약품등의 안정성시험기준'에 따른 제품 허가 시에도 안정성 문제의 소지가 발생하게 되고, 타 처방 대비 유의미하며 현저히 유연물질이 증가하므로, 부적합한 약제학적 처방으로 판단된다. 이는 L-HPC의 과다 사용으로 인해 흡습성으로 인한 수분 불안정성을 나타낸다. 따라서, 시험예 7 및 8의 데이터에 따르면, L-HPC는 정제 총 중량에 대해 5~20 중량%로 설정하는 것이 바람직한 것으로 확인된다.

또한, PRUV의 과도한 사용도 유연물질에 영향을 미치는 것으로 확인되었다. 처방 내 L-HPC 양이 일정한 실시예 10, 실시예 12~14, 비교예 12~14를 살펴보면, 실시예 10, 실시예 12~14, 비교예 12의 경우, 정제 총 중량 대비 총 PRUV의 함량이 3~7 중량% 이내이고, 과립내 PRUV의 함량이 1~5 중량%에 해당되고 안정성이 확보되었지만, 비교예 13~14의 경우, 각각 PRUV가 총 중량 대비 과립 내 5 중량%를 초과하고, 총 PRUV의 함량이 9, 10 중량%이고 유연물질의 생성이 큰폭으로 증가하여 보관 안정성이 현저히 낮았다. 이는 복합제제 총 중량 대비 총 PRUV가 1~7 중량% 이고, 과립내 PRUV의 함량이 1~5 중량% 경우, 약제학적 처방 배합에 적합하며 동시에 향상된 보관 안정성을 확보할 수 있다.

시험예 9: 초기 수분 함량에 따른 안정성 시험

주성분의 수분 불안정성으로 인해, 시험예 7 및 8에 따라 선정된 실시예 10를 기준으로, 수분함량만을 달리하는 정제를 제조하고, 수분 함량에 따른 안정성을 평가하였다.

제형과 주성분과의 배합적합성은 확인되었으나, 상대적으로 원료의 수분 기준 범위가 넓은 희석제(미결정셀룰로오스) 및 붕해제(크로스카르멜로오스 소디움)를 선정하였고, 그 중 배치/등급별 수분 함량에 따라 조합된 처

방으로 수분함량의 확인 및 안정성 양상을 확인하였다 (배치별: 동일 그레이트 내 배치 별 조사를 통해 제조처 성적서 내 수분 시험 결과에 따라 선정, 등급별: 미결정셀룰로오스/크로스카르멜로오스 소디움의 제조처 grade 조사를 통해 제조처 성적서 내 수분 시험 결과에 따라 선정.)

[0202] 부형제의 배치/등급별로 조합하여 실시예 10, 15, 16, 비교예 15~17을 제조하였으며, 제형 당 총 수분 함량 (표면수 및 결정수 포함)을 측정하였다. 대한민국약전 일반시험법 중 수분측정법 (칼피셔법) 중 용량적정법으로 수분측정용 메탄올을 이용하여 직접적정법을 사용하여 수분 함량을 측정하였다. 그 결과를 하기 표 21에 나타내었다.

[0203] 또한, 실시예 10, 15, 16, 비교예 15~17을 수분과포화(25℃, 상대습도 90%) 조건에서 1, 2주 보관한 다음, 시타글립틴, 다파글리플로진의 총 유연물질 (%)을 측정하고 그 결과를 도 14, 15에 표시하였다.

[0205] [표 21]

처방에 따른 제형 당 수분 함유량 (%)

	실시예 10	실시예 15	실시예 16	비교예 15	비교예 16	비교예 17
미결정셀룰로오스 배치/등급별 수분 함유량(%)	0.5	0.5	3	3	5	5
크로스카르멜로오스 소디움 배치/등급별 수분 함유량(%)	1	6	1	6	1	6
총 수분 양 (%)	4.1	4.3	4.4	6.1	5.7	6.9

[0206] 수분 함량 측정 결과, 실시예 10, 15, 16의 경우, 제형당 수분의 총 함량이 약 5% 이내이고, 비교예 15~17의 경우, 5% 이상의 초기 제형 내 수분을 함유하고 있었다. 이는 희석제 및 봉해제 원료의 수분 함유량이 높은 배치/등급을 조합한 결과 초기 총 수분 함량 또한 높게 나타났다.

[0208] 수분과포화(25℃, 상대습도 90%) 조건 1, 2 주 보관 결과, 초기 수분의 함량에 따라 유연물질 양이 증가하는 경향이 두드러졌고, 비교예 15~17의 경우, 기준에 초과하는 결과를 나타냈다. 이는 초기 수분 함유량을 조절하여 더욱 안정된 제형을 설계할 수 있음을 의미하는 것으로서, 제형의 설계 시 초기 수분 함유량을 5% 이내가 되도록 배치/등급별 원료를 선정할 할 경우, 수분에 민감한 2 가지 주성분에 대해 안정성이 향상된 제형을 제조할 수 있다.

[0210] 당업자는 본 발명이 그의 사상 또는 본질적인 특성을 벗어나지 않고 다른 특정 형태로 구체화될 수 있음을 인식할 것이다. 기술된 실시예들은 모든 면에서 단지 예시적인 것으로서 제한적이지 않다. 그러므로 본 발명의 범위는 전술한 설명보다는 첨부된 청구 범위에 의해 제시된다. 청구 범위와 균등한 의미 및 범위 내에 있는 모든 변경은 본 발명의 범위 내에 포함되어야 한다.

도면

도면1

스테아르산 마그네슘 유무에 따른 플레이크 및 정제의 성상 비교

	처방 3 (다파글리플로진 및 시타글립틴 복합성분)	처방 4 (복합성분 + Mg Stearate 제외)
컴팩팅 플레이크 성상 비교		
타정 후 정제 스틱킹 비교		

도면2

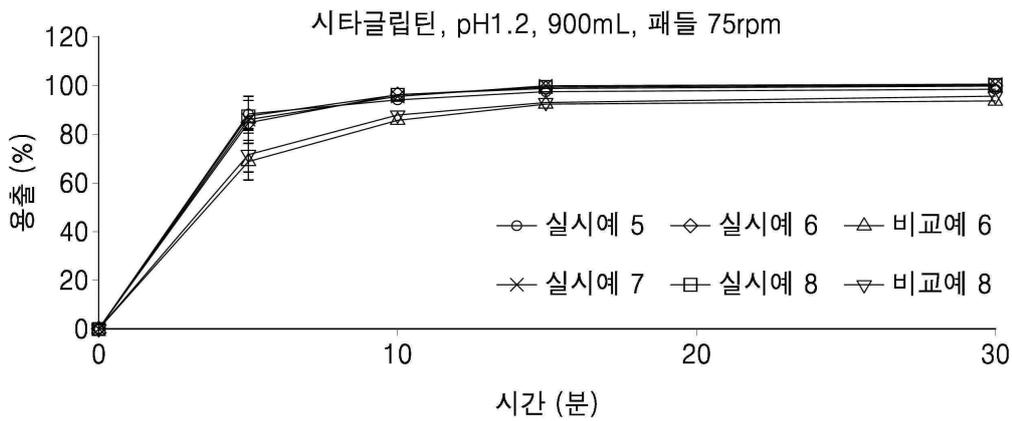
시타글립틴과 유당이의 부형제와의 혼합 타정제	시타글립틴과 유당과의 혼합 타정제
	

도면3

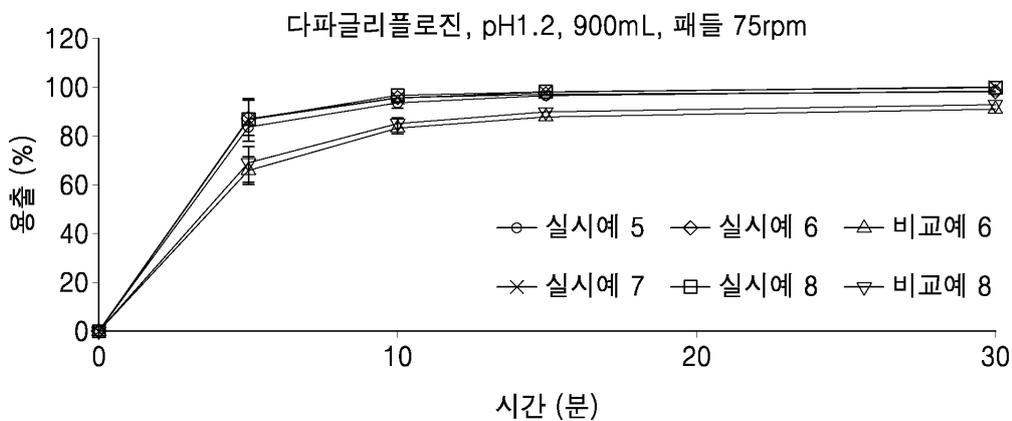
푸마르산스테아릴나트륨(PRUV®) 양별 생산성 비교

	비교예 6	실시예 4
타정 후 정제 성상 비교		
과립배출소요시간 (420g 기준)	43 분	24 분

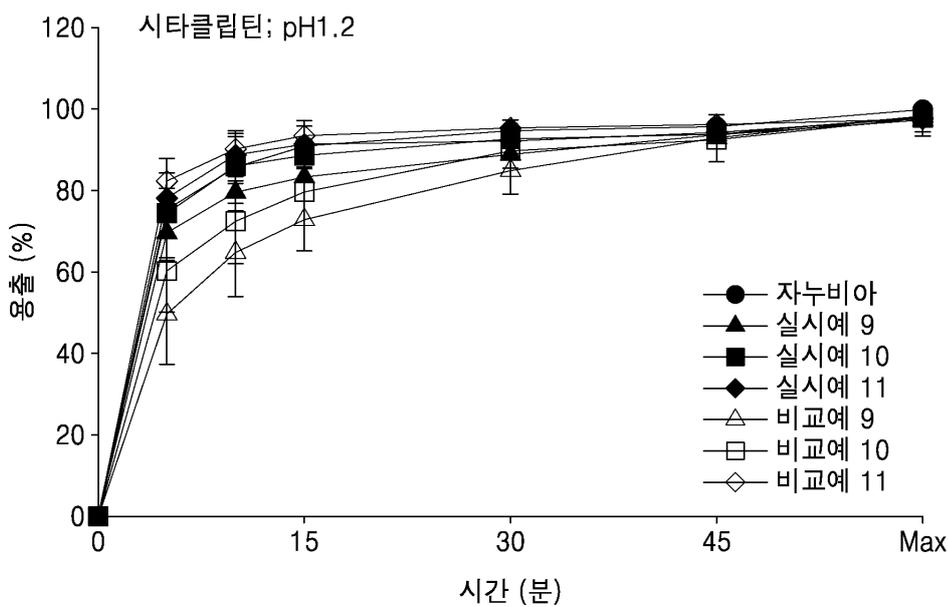
도면4



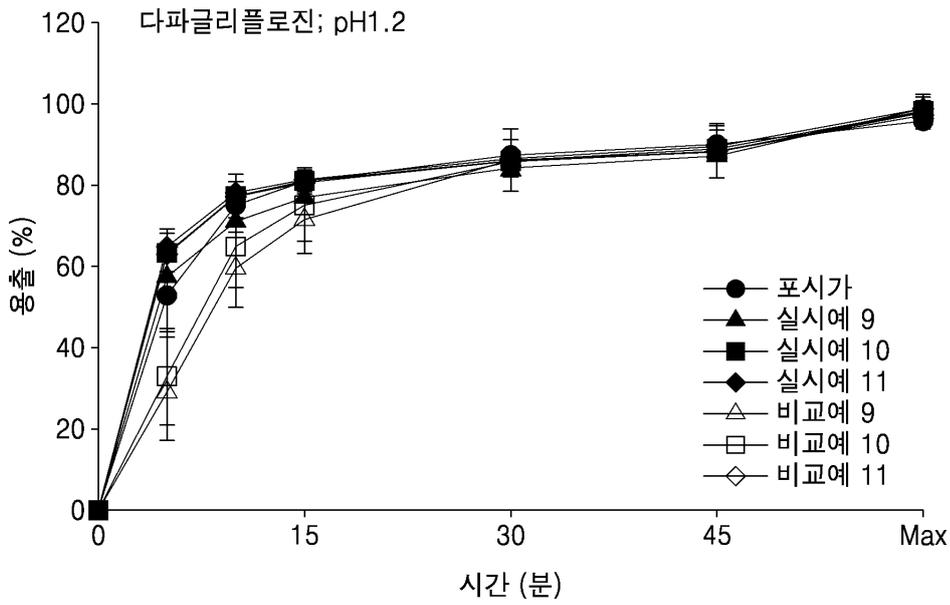
도면5



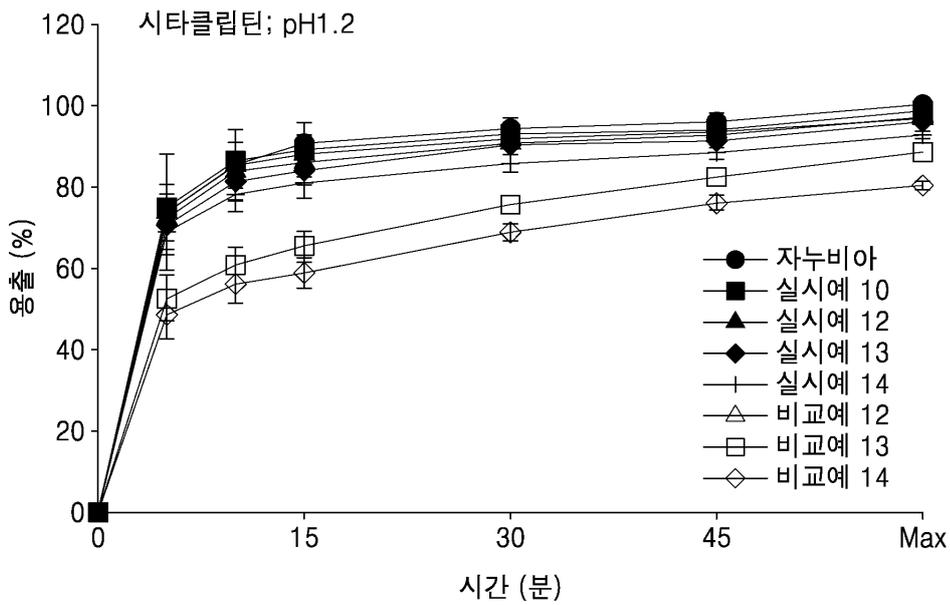
도면6



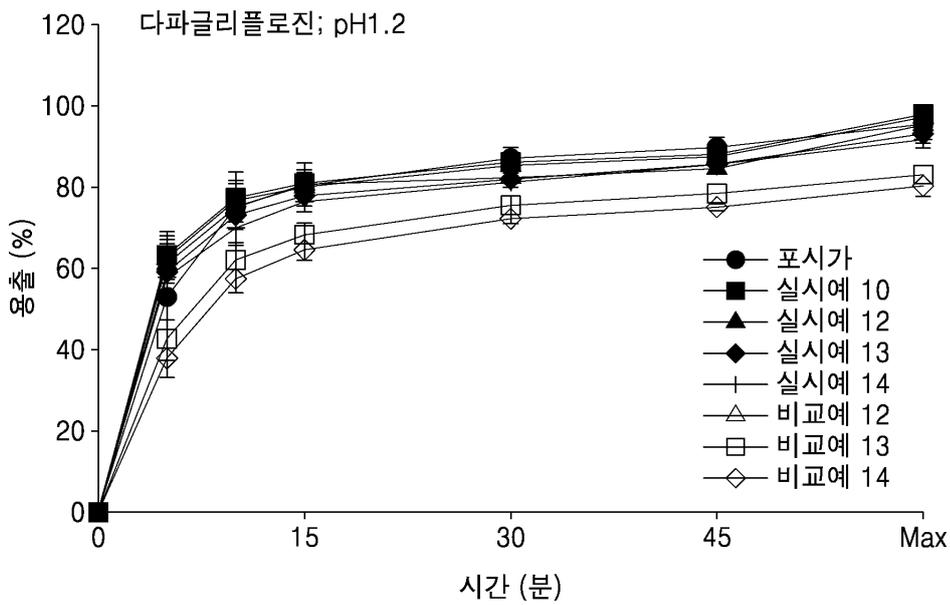
도면7



도면8

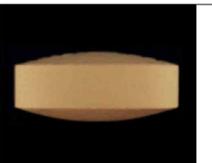


도면9



도면10

가속 노출 조건에서 정제의 두께 및 팽창률(%) 변화

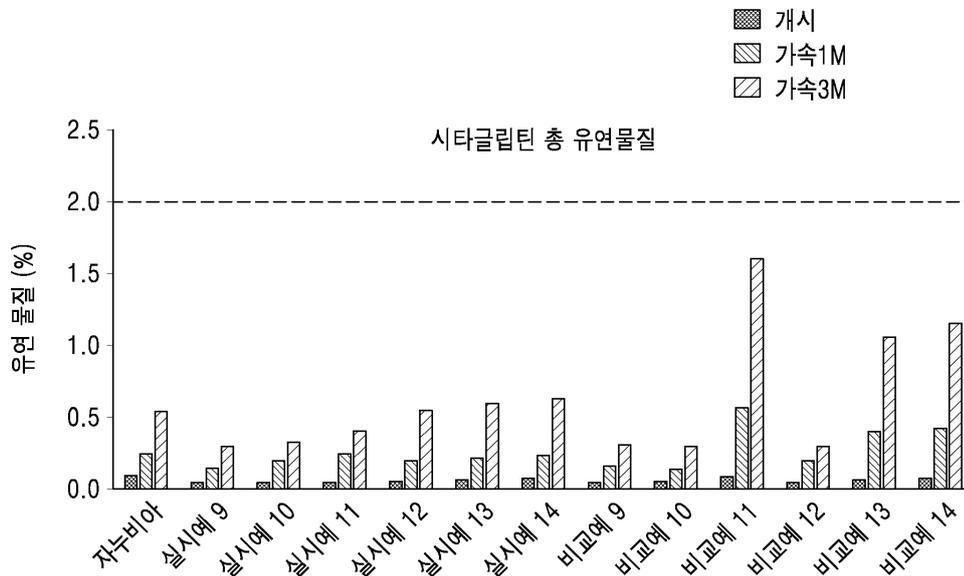
	실시예 9	실시예 10	실시예 11
성상			
두께 (mm)	5.42 ± 0.06	5.47 ± 0.05	5.50 ± 0.04
팽창률 (%)	0.37	1.30	1.85
	비교예 9	비교예 10	비교예 11
성상			
두께 (mm)	5.41 ± 0.05	5.44 ± 0.07	5.67 ± 0.07
팽창률 (%)	0.19	0.74	5.00

도면11

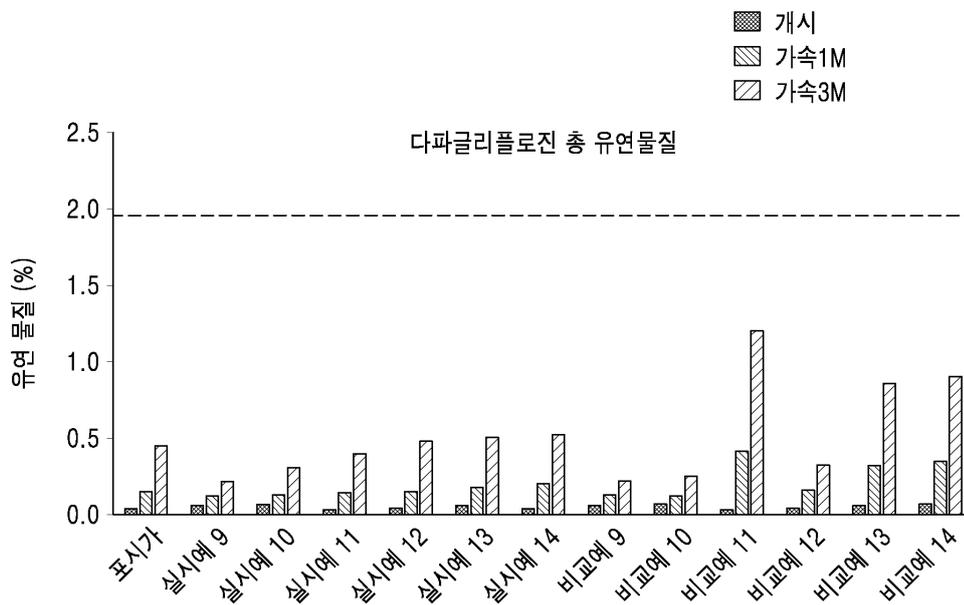
건식과립 공정시 플레이크 성상 비교



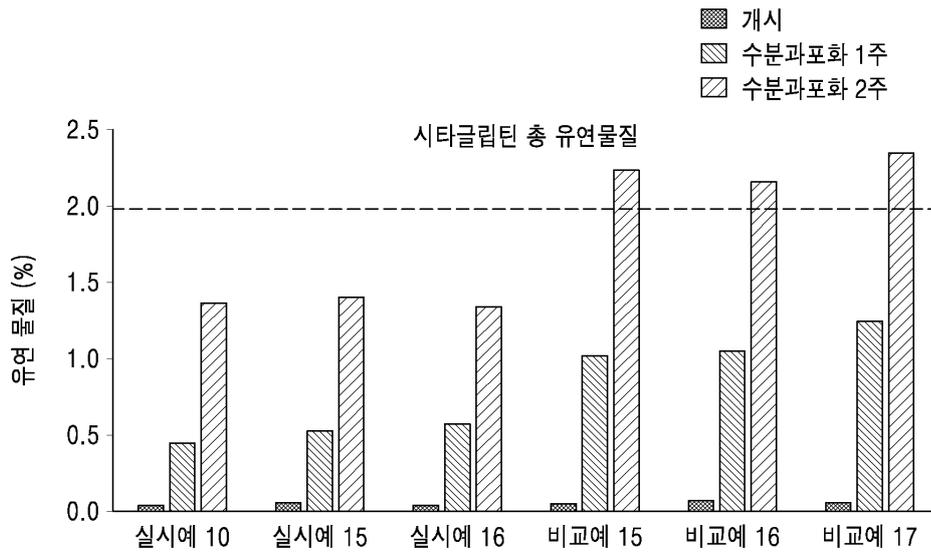
도면12



도면13



도면14



도면15

