

명세서

발명의 명칭:

1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산의 결정성 입자의 제조방법 및 이를 포함하는 약학적 조성물 기술분야

[1] 본 출원은 2020년 11월 04일자 한국 특허 출원 제10-2020-0145750호에 기초한 우선권의 이익을 주장하며, 해당 한국 특허 출원의 문헌에 개시된 모든 내용은 본 명세서의 일부로서 포함한다.

[2]

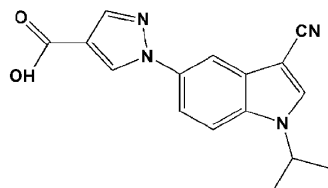
[3] 본 발명은 하기 화학식 2의

화합물(1-(3-시아노-1-아이소프로필-1H-인돌-5-일)-1H-피라졸-4-메틸
에스테르)을 0.2 중량% 이하로 포함하는 화학식 1의

화합물(1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산), 또는 이의
약학적으로 허용되는 염의 결정성 입자를 포함하는 약학적 조성물에 관한
것이다.

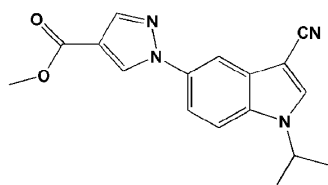
[4] [화학식 1]

[5]



[6] [화학식 2]

[7]



배경기술

[8] 잔틴 옥시다아제(xanthine oxidase)는 하이포잔틴(hypoxanthine)을 잔틴(xanthine)으로, 또한 형성된 잔틴을 요산으로 전환시키는 효소이다. 체내에 요산이 지나치게 많이 존재하는 경우, 통풍 등을 비롯한 다양한 질병을 일으킨다.

[9] 통풍(gout)은 요산 결정체들이 관절의 연골이나, 인대, 그리고 주변조직 등에 축적되어 심한 염증과 통증을 유발하는 상태를 말하며, 지난 40년 동안 발병률이 꾸준히 증가하는 추세를 보이고 있다.

[10] 따라서, 잔틴 옥시다아제의 활성을 저해하는 물질은 고요산혈증, 통풍,

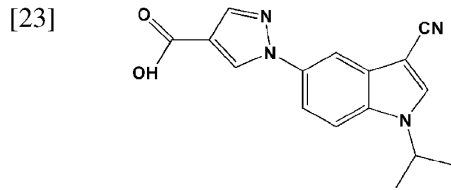
심부전증, 심혈관계 질환, 고혈압, 당뇨병, 신장질환, 염증 및 관절질환, 염증성 장 질환 등과 같은 잔틴 옥시다아제 관련 질병을 효과적으로 치료할 수 있다.

- [11] 한편, 잔틴 옥시다아제의 활성을 저해하는 물질로 한국특허공보 제1751325호(특허문헌 1)에는 상기 화학식 1의 화합물 (1-(3-시아노-1-이소프로필-인돌-5-일) 피라졸-4-카르복실산) 및 상기 화합물의 제조방법을 제공하고 있고, 한국특허공보 제1424013호(특허문헌 2)에서는 다양한 용매를 이용하여 얻은 다양한 종류의 결정형 및 이의 제조방법을 제공하고 있다.
- [12] 다만, 특허문헌 1의 종래 제조방법에 의한 화학식 1의 결정성 입자는 흐름성이 좋지 않은 문제가 있어 안정적이고 재현성 있는 완제 제조공정에 어려움이 있었고, 특허문헌 2의 경우는 각각의 결정형 자체에 관한 것으로 흐름성 등에 대해서는 분석된 바 없다.
- [13] 따라서, 결정성 입자의 크기(size), 모양(shape), 및 분포(distribution)가 완제 제조공정에 투입하기에 최적화되고, 흐름성이 개선된 화학식 1의 결정성 입자에 대한 개발이 더욱 필요한 실정이다.
- [14]
- [15] [선행기술문헌]
- [16] [특허문헌]
- [17] 1. 대한민국 특허공보 제1751325호(2017.06.21.), 잔틴 옥시다아제 저해제로서 효과적인 신규 화합물, 그 제조방법 및 그를 함유하는 약제학적 조성물
- [18] 2. 대한민국 특허공보 제1424013호(2014.07.22.), 1-(3-시아노-1-이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산의 결정형과 그의 제조방법
- [19]

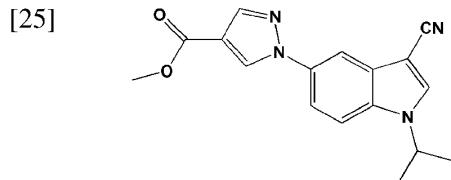
발명의 상세한 설명

기술적 과제

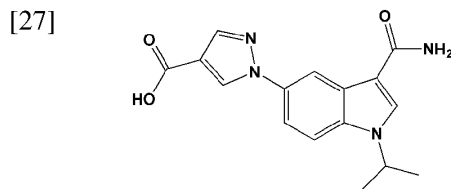
- [20] 이에 본 발명자들은 상기 문제를 해결하고자 다각적으로 연구를 수행한 결과, 하기 화학식 1의 화합물의 제조공정상 화학식 2 및 화학식 3의 화합물이 생성될 수 있음을 확인하고, 상기 화학식 2의 화합물 함량을 특정 범위로 조절함으로써, 의약 완제 제조공정에 투입하기에 최적화된 결정성 입자를 수득할 수 있음을 확인하여 본 발명을 완성하였다.
- [21] 따라서, 본 발명의 목적은 의약 완제 제조공정에 최적화된 화학식 2의 화합물을 0.2 중량% 이하로 포함하는 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 결정성 입자, 및 이를 포함하는 약학적 조성물을 제공하는 것이다.
- [22] [화학식 1]



[24] [화학식 2]



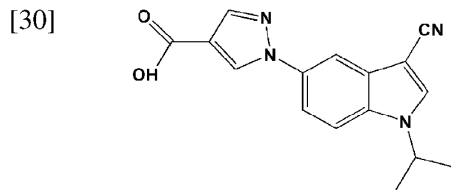
[26] [화학식 3]



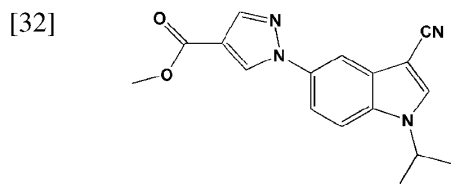
기술적 해결방법

[28] 본 발명은 하기 화학식 2의 화합물을 0.2 중량% 이하로 포함하는 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 결정성 입자를 제공한다.

[29] [화학식 1]

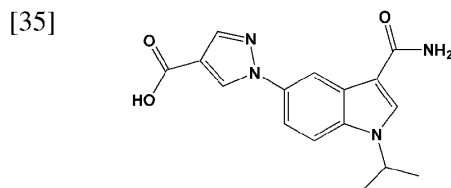


[31] [화학식 2]



[33] 본 발명의 결정성 입자는 추가적으로 하기의 화학식 3의 화합물을 추가로 포함할 수 있다.

[34] [화학식 3]



- [36] 본 발명은 상기 화학식 2의 화합물을 0.2 중량% 이하로 포함하는 화학식 1의 결정성 입자를 제조하는 방법 및 상기 제조방법으로 제조된 결정성 입자를 제공한다.
- [37] 본 발명의 결정성 입자의 카르 지수는 25 이하, 20 이하, 10 이하, 또는 7 이하이다.
- [38] 본 발명은 화학식 2의 화합물을 0.2 중량% 이하로 포함하는 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 결정성 입자를 포함하는 고요산혈증, 통풍, 심부전증, 심혈관계 질환, 고혈압, 당뇨병, 신장 질환, 염증 및 관절질환, 염증성 장 질환으로 이루어진 군에서 선택되는 잔틴 옥시다아제 관련 질병의 치료 또는 예방용 약학적 조성물을 제공한다.

[39]

발명의 효과

- [40] 본 발명에 따른 화학식 2의 화합물을 0.2 중량% 이하로 포함하는 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 결정성 입자는 크기, 모양 및 분포가 의약 완제 제조공정에 투입하기에 최적화되어 있을 뿐 아니라, 균일성 및 흐름성을 개선시켜 완제 제조공정에의 함량 균일성을 증가시키고, 타정시 파손을 최소화하여 의약 완제 제조공정에 적합한 원료의약품으로 이용될 수 있다.

[41]

도면의 간단한 설명

- [42] 도 1은 실시예 및 비교예에서 제조된 결정성 입자의 현미경 사진을 나타낸다.

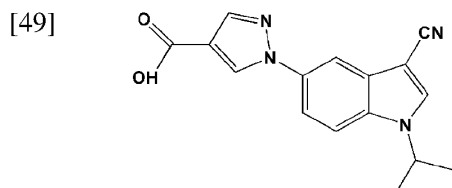
[43]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [44] 이하, 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 사람이 쉽게 실시할 수 있도록 첨부한 도면을 참고로 하여 상세히 설명한다.
- [45] 본 명세서 및 청구범위에 사용된 용어나 단어는 통상적이거나 사전적인 의미로 한정해서 해석되어서는 아니되며, 발명자는 그 자신의 발명을 가장 최선의 방법으로 설명하기 위해 용어의 개념을 적절하게 정의할 수 있다는 원칙에 입각하여 본 발명의 기술적 사상에 부합하는 의미와 개념으로 해석되어야만 한다.
- [46] 본 발명에서 사용한 용어는 단지 특정한 실시예를 설명하기 위해 사용된 것으로, 본 발명을 한정하려는 의도가 아니다. 단수의 표현은 문맥상 명백하게 다르게 뜻하지 않는 한, 복수의 표현을 포함한다. 본 발명에서, '포함하다' 또는 '가지다' 등의 용어는 명세서 상에 기재된 특징, 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것이 존재함을 지정하려는 것이지, 하나 또는 그 이상의 다른 특징들이나 숫자, 단계, 동작, 구성요소, 부품 또는 이들을 조합한 것들의 존재 또는 부가 가능성을 미리 배제하지 않는 것으로 이해되어야 한다.

- [47] 본 발명에 있어서, 화학식 1의 화합물은
1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산으로써 잔틴
옥시다아제를 저해하여 체내 요산 침착을 막을 수 있다고 알려져 있다. 또한,
상기 화학식 1은 체내 요산 침착과 관련된 질환인 고요산혈증, 통풍, 심부전증,
심혈관계 질환, 고혈압, 당뇨병, 신장 질환, 염증 및 관절질환, 염증성 장
질환으로 이루어진 군에서 선택되는 질환을 치료 또는 예방할 수 있다.

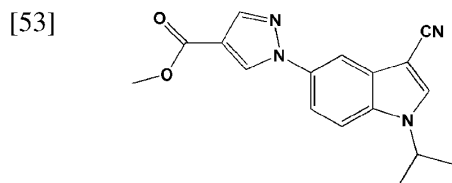
[48] [화학식 1]



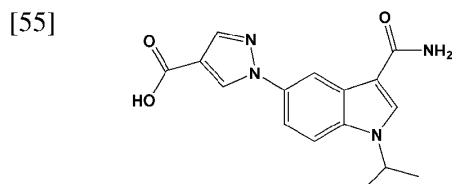
- [50] 상기 화학식 1의 화합물은 피라졸과 인돌의 짝지움 반응으로 생성되는 구조적
특징으로 유기용매 및 물에 대한 용해도가 매우 낮은 특성을 지니고, 이러한
이유로 결정성 입자의 크기(size), 모양(shape) 및 분포(distribution) 조절 과정이
매우 어려운 특징이 있다. 특히 상기 화학식 1의 화합물을 종래의 제조방법인
특허문헌 1의 제조방법에 의해 제조한 결정성 입자는 흐름성이 좋지 않은
문제가 있어 안정적이고 재현성 있는 의약 완제 제조공정에 어려움이 있었고,
특허문헌 2의 결정형 화합물에 대해서는 흐름성이 분석되지 않았을 뿐 아니라,
대량의 원료의약품으로 제조하기에는 공정상 어려움이 있었다.

- [51] 이에 본 연구자들은 흐름성이 좋은 상기 화학식 1의 결정성 입자를 제조하기
위해 연구를 계속한 결과, 종래 방법으로 제조된 화합물은 화학식 1 뿐 아니라,
하기와 같이 화학식 1 화합물의 피라졸 C4 위치에 메틸에스테르화된 화학식 2,
및 인돌의 C3 위치의 시아노기에서 분해된 아미드 화합물인 화학식 3의
화합물을 포함하는 것을 발견하였으며, 화학식 2 및 화학식 3의 화합물의 양에
따라 결정성 입자의 모양 및 흐름성이 달라지는 것을 확인하였다.

[52] [화학식 2]



[54] [화학식 3]



- [56] 상기 화학식 1의 화합물은 피라졸과 인돌의 짝지움 반응으로 생성되는 구조적

특징으로 유기용매 및 물에 대한 용해도가 매우 낮은 특성을 지니고, 이러한 이유로 결정성 입자의 크기(size), 모양(shape) 및 분포(distribution) 조절 과정이 매우 어려운 특징이 있다. 특히 상기 화학식 1의 화합물을 종래의 제조방법인 특허문헌 1의 제조방법에 의해 제조한 결정성 입자는 흐름성이 좋지 않은 문제가 있어 안정적이고 재현성 있는 의약 완제 제조공정에 어려움이 있었고, 특허문헌 2의 결정형 화합물에 대해서는 흐름성이 분석되지 않았을 뿐 아니라, 대량의 원료의약품으로 제조하기에는 공정상 어려움이 있었다.

- [57] 이에 본 연구자들은 흐름성이 좋은 상기 화학식 1의 결정성 입자를 제조하기 위해 연구를 계속한 결과, 종래 방법으로 제조된 화합물은 화학식 1 뿐 아니라, 하기와 같이 화학식 1 화합물의 피라졸 C4 위치에 메틸에스테르화된 화학식 2, 및 인돌의 C3 위치의 시아노기에서 분해된 아미드 화합물인 화학식 3의 화합물을 포함하는 것을 발견하였으며, 화학식 2 및 화학식 3의 화합물의 양에 따라 결정성 입자의 모양 및 흐름성이 달라지는 것을 확인하였다.

- [58] [표1]

카르 지수(흐름성) %	흐름성/응집성	하우스너 비(응집성)
<10	Excellent	1.00~1.11
11~15	Good	1.12~1.18
16~20	Fair	1.19~1.25
21~25	Passable	1.26~1.34
26~31	Poor	1.35~1.45
32~38	Very poor	1.46~1.59
>38	Very, very poor	>1.6

- [59] 부피 밀도 및 탭 밀도는 모두 카르지수와 연관된 특성으로 다양한 제형에 영향을 끼치고 특히 제제 균일성에 영향을 줄 수 있다. 구체적으로는 제약 분야의 원료물질에서 통상적으로 사용되는 카르 지수의 기준은 20% 이하이고, 5 내지 15%의 지수는 탁월한 내지 좋은 유동성을 나타낸다. 하우스너 비는 벌크 밀도에 대한 탭 밀도의 비율이고 미립자간 마찰의 평가이다. 통상적으로 사용되는 비율은 1.2 이하의 비율은 허용가능한 마찰, 즉 좋은 분말 유동의 표시이다.

- [60] 화학식 1의 화합물에 화학식 2의 화합물을 포함하는 경우 화학식 2의 화합물을 0.246% 함유하는 경우 카르 지수가 20%를 넘고, 하우스너 비도 1.25를 초과하지만, 의약 제제에 사용될 수 있는 수치이다. 하지만, 화학식 2의 화합물을 0.169% 함유하는 경우 카르 지수가 5.89%, 하우스너 비도 1.06으로 흐름성 및 응집성 모두 매우 좋은 결과를 보인다. 하지만, 화학식 3의 화합물을 포함하는 경우 결정성 입자의 형태가 양호함과는 별개로 카르 지수 및 하우스너 비의 값이

일반적으로 허용되는 수치보다 높을 뿐 아니라, 그 함량이 증가할수록 양호한 결과를 보인다.

- [61] 따라서, 화학식 2 및 화학식 3의 화합물은 모두 화학식 1의 화합물의 제조 공정에서 화학식 1의 화합물과 같이 생성될 수 있지만, 화학식 2의 화합물의 함량이 많을수록 결정성 입자의 크기 및 모양이 불규칙적이고, 흐름성이 나빠지는데 반해, 화학식 3의 화합물의 함량이 많을수록 결정성 입자의 크기 및 모양은 균일해지고, 흐름성은 더 양호해지는 것을 알 수 있다.
- [62] 종합해보면, 흐름성이 양호한 결정성 입자를 얻기 위해서는 화학식 1의 화합물에 전체 결정성 입자를 기준으로 상기 화학식 2의 화합물이 0.2 중량% 이하로 포함되는 것이 바람직하다. 전술한 함량 범위 내로 포함되는 경우 결정성 입자의 모양 및 크기가 양호하고, 입도 분포가 고르고, 흐름성이 양호하지만, 전술한 함량 범위 외로 포함하는 경우, 결정성 입자의 모양 및 크기가 불균일해지고, 입도 분포 및 흐름성이 불량해지므로, 원료의약품으로 사용할 수 없게 된다.
- [63] 상기 목적하는 결정성 입자를 제조하기 위한 제조방법은 다음과 같다.
- [64] a) 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르, 테트라하이드로퓨란, 메탄올을 반응기에 투입한 후 10 N NaOH를 천천히 투입하는 단계;
- [65] b) 추가로 정제수 및 에틸아세테이트를 투입하는 단계;
- [66] c) HCl을 적가하여 결정화하는 단계; 및
- [67] d) 생성된 결정을 세척하여 건조하는 단계를 포함한다.
- [68] 또한, 상기 제조방법에서 a) 단계의 반응 온도는 21~27°C로 유지한다.
- [69] 또한, 상기 c) 단계의 HCl 적가단계는 c-1) 1차로 HCl을 pH 5~6이 될 때까지 적가하여 핵을 생성하는 단계; 및
- [70] c-2) 2차로 HCl을 pH 2~3인 시점까지 적가하는 단계의 두 단계로 나누어 진행할 수 있다.
- [71] 상기 제조방법에 의해 제조된 결정성 입자의 화학식 2의 화합물의 함량은 0.2 중량% 이하, 0.1 중량% 이하, 0.05 중량% 이하이다.
- [72] 본 발명에 따른 결정성 입자는 크기, 모양 및 분포가 의약 완제 제조공정에 투입하기에 최적화되어 있을 뿐 아니라, 균일성 및 흐름성을 개선시켜 완제 제조공정상 함량 균일성을 증가시키고, 타정시 파손을 최소화하여 완제 제조공정에 적합한 원료의약품으로 이용될 수 있다. 또한, 화학식 1의 화합물의 정제 및 결정화 공정에서 화학식 2의 함량을 검출하는 손쉬운 방법에 의해 최적의 원료의약품을 제조할 수 있다.
- [73] 본 발명의 결정성 입자는 활성 제약 성분(API)으로서 인간 환자에게 그 자체로서, 또는 병용 요법과 같이 다른 제약 활성 성분들과 함께 또는 적당한 담체나 부형제와 함께 혼합된 약제학적 조성물로서 투여될 수 있다.
- [74] 본 발명의 약제학적 조성물은, 예를 들어, 통상적인 혼합, 용해, 과립화, 정제화,

분말화, 에멀선화, 캡슐화, 트래핑, 또는 동결건조 과정 등의 수단에 의해, 공지 방식으로 제조될 수 있다.

- [75] 따라서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은, 약제학적으로 사용될 수 있는 제형으로의 활성 화합물의 처리를 용이하게 하는 부형제들 또는 보조제들을 포함하는 것으로 구성되어 있는 하나 또는 그 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 사용하여 통상적인 방법으로 제조될 수 있다. 적합한 제형은 선택된 투여 경로에 좌우된다. 공지기술들, 공지된 담체 및 부형제들, 그리고 해당 분야, 예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences에 공지된 수단들 중 어느 것도 적절하게 사용될 수 있다.
- [76] 예컨대, 본 발명에서는 본 발명의 결정성 입자를 목적하는 바에 따라 주사용 제제 및 경구용 정제 등으로 제형화할 수 있고, 바람직하게는 경구용 정제로 제형화될 수 있다.
- [77] 주사를 위해서는, 본 발명의 성분들은 액상 용액으로, 바람직하게는 Hank 용액, Ringer 용액, 또는 생리 식염수와 같은 약제학적으로 적합한 버퍼로 제형화 될 수 있다. 점막 투과 투여를 위해서는, 적합한 침투보조제가 제형에 사용된다. 그러한 침투보조제는 당업계에 일반적으로 공지되어 있다.
- [78] 경구 투여를 위해서는 당업계에 공지된 약제학적으로 허용되는 담체를 활성 화합물과 조합함으로써 활성 화합물을 용이하게 제형화할 수 있다. 이러한 담체는 본 발명의 화합물이 정제, 산제, 입제, 당제, 캡슐제, 액체, 겔, 시럽, 슬러리, 또는 현탁액 등으로 제형화될 수 있도록 한다. 바람직하게는 정제, 캡슐제, 환제, 산제 또는 입제가 사용되고, 특히 정제가 유용하다. 경구용 정제는 예컨대 다음과 같이 제조될 수 있다.
- [79] 본 발명에 따른 경구용 제제는 화학식 2의 화합물을 0.2 중량% 이하로 포함하는 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 결정성 입자를 API로 포함하고, 희석제, 붕해제, 결합제, 유동화제, 안정화제 및 활택제에서 선택될 수 있는 하나 또는 둘 이상의 부형제를 혼합한다.
- [80] 예를 들어, 상기 희석제는 미결정 셀룰로오스, 락토오스 모노하이드레이트, 락토오스 무수물, 유당, 전분, 만니톨, 카르복시메틸셀룰로오스, 솔비톨, 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 붕해제는 저치환도히드록시프로필셀룰로오스, 크로스포비돈, 크로스카멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨, F-melt®, 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 결합제는 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히프로멜로오스, 폴리비닐아세트산, 포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 코포비돈, 마크로골, 라우릴황산나트륨, 경질 무수 규산, 합성 규산 알루미늄, 규산 칼슘 또는 마그네슘 메타실리케이트 알루미늄네이트와 같은 규산염 유도체, 인산수소칼슘과 같은 인산염, 탄산칼슘과 같은 탄산염, 전호화전분, 아카시아검과 같은 검류, 젤라틴, 에틸셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 유도체, 및

이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 유동화제는 콜로이달이산화규소, 수화 이산화규소 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 상기 활택제는 스테아린산마그네슘, 이산화규소, 탈크, 경질무수규산, 스테아릴푸마르산나트륨, 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다.

- [81] 상기 경구용 정제에 포함되는 API의 함유량은 상기 경구용 정제 총 중량을 기준으로 약 20 내지 70 중량%, 약 20 내지 60 중량%, 약 20 내지 50 중량%, 약 20 내지 45 중량%, 약 30 내지 70 중량%, 약 30 내지 60 중량%, 약 30 내지 50 중량%, 약 30 내지 45 중량%, 약 40 내지 70 중량%, 약 40 내지 60 중량%, 약 40 내지 50 중량%, 또는 약 40 내지 45 중량%의 함유량으로 사용될 수 있다.
- [82] 또한, 상기 API는 단위 제형당 예컨대 약 50 mg 내지 500 mg, 약 50 mg 내지 400 mg, 약 50 mg 내지 300 mg, 약 50 mg 내지 200 mg, 약 50 mg 내지 100 mg, 약 100 mg 내지 500 mg, 약 100 mg 내지 400 mg, 약 100 mg 내지 300 mg, 약 100 mg 내지 200 mg, 약 200 mg 내지 500 mg, 약 200 mg 내지 400 mg, 약 200 mg 내지 300 mg, 약 300 mg 내지 500 mg, 또는 약 300 mg 내지 400 mg을 포함할 수 있다.
- [83] 또한, 상기 API는 단위 제형당 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 또는 500 mg을 포함할 수 있다.
- [84] 또한, 상기 API 중 화학식 2의 화합물은 상기 API 전체 함량 기준으로 0.2 중량% 이하로 포함할 수 있다.
- [85] 본 발명에 따른 약제학적 조성물에는 화학식 2의 화합물을 0.2 중량% 이하로 포함하는 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 결정성 입자가 그의 의도된 목적을 달성하기에 유효한 양으로 함유되어 있다. 구체적으로, 치료적 유효량은 치료될 객체의 생존을 연장하거나, 질환의 증상을 방지, 경감 또는 완화시키는데 유효한 화합물의 양을 의미한다. 치료적 유효량의 결정은, 특히, 여기에 제공된 상세한 개시 내용 측면에서, 통상의 지식을 가진 사람의 능력 범위 내에 있다.
- [86] 단위 투여용량 형태로 제형화 하는 경우, 활성성분으로서 화학식 2의 화합물을 0.2 중량% 이하로 포함하는 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 결정성 입자를 기준으로 약 0.1 내지 1,000mg의 단위 용량으로 함유되는 것이 바람직하다. 투여량은 환자의 체중, 나이 및 질병의 특수한 성질과 증상과 같은 요인에 의거한 의사의 처방에 따른다. 그러나, 성인 치료에 필요한 투여량은 투여의 빈도와 강도에 따라 하루에 약 1 내지 1000mg 범위가 보통이다. 성인에게 근육내 또는 정맥내 또는 경구 투여시 일회 투여량으로 분리하여 하루에 보통 약 1 내지 500mg의 전체 투여량이면 충분할 것이나, 일부 환자의 경우 더 높은 일일 투여량이 바람직할 수도 있다.
- [87] 본 발명은 또한 화학식 2의 화합물을 0.2 중량% 이하로 포함하는 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 결정성 입자를 치료적 유효량으로

사용하여, 인간 잔틴 옥시다아제 관련 질병을 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다. “인간 잔틴 옥시다아제 관련 질병”이란, 인간 잔틴 옥시다아제를 저해함으로써 치료 내지 예방될 수 있는 질병으로서, 예를 들어, 고요산혈증, 통풍, 심부전증, 심혈관계 질환, 고혈압, 당뇨병, 당뇨병 관련 합병증, 신장 질환, 염증 및 관절 질환, 또는 염증성 장 질환 등을 들 수 있지만, 그것만으로 한정되는 것은 아니다. 상기 당뇨병 관련 합병증의 예로는, 고지혈증, 동맥경화, 비만, 고혈압, 망막증, 신부전증 등을 들 수 있다 (Circulation Research, 2006, 98, 169~171; Hypertension 2003, 41, 1183~90).

[88] 상기 “치료”란 발병 증상을 보이는 객체에 사용될 때 질병의 진행을 중단 또는 지연시키는 것을 의미하며, 상기 “예방”이란 발병 증상을 보이지는 않지만 그러한 위험성이 높은 객체에 사용될 때 발병 징후를 중단 또는 지연시키는 것을 의미한다.

[89]

발명의 실시를 위한 형태

[90] 본 발명을 하기 실시예 및 시험예에 의거하여 보다 구체적으로 설명한다. 그러나, 이들 실시예 및 시험예는 본 발명에 대한 이해를 돕기 위한 것일 뿐 어떤 의미로든 본 발명의 범위가 이들 실시예 및 시험예로 한정되는 것은 아니다.

[91]

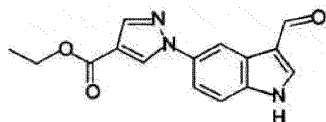
[92] **합성예 1: 화학식 1의 화합물 합성**

[93] **합성예 1-1: 1-(3-시아노-1H-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르의 합성**

[94] 하기 (1), (2), (3)의 과정을 거쳐 표제 화합물을 얻었다.

[95] **(1) 1-(3-포르밀-1H-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르의 합성**

[96]



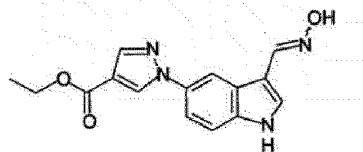
[97] 무수 다이클로로메탄 50ml에 옥살릴클로라이드(0.56ml)를 넣고 0°C에서 N,N-다이메틸포름아마이드(0.51ml)를 넣은 후 0°C에서 30분 동안 교반하였다. 이 반응액에 화합물 1-(1H-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르(1.40g)와 다이클로로메탄 50ml의 혼합액을 첨가하고 상온에서 1시간 동안 환류 교반한 후 용매를 제거하였다. 테트라하이드로퓨란 100ml와 20% 암모늄아세테이트 수용액 100ml을 넣고 30분 동안 가열하여 환류 교반하였다. 반응 종결 후 반응액을 냉각하고 에틸아세테이트를 넣고 탄산수소나트륨 수용액으로 씻은 후 유기층을 무수 마그네슘설페이트로 건조하고 감압 농축하여 표제 화합물을 얻었다.

[98]

[99] **(2) 1-[3-[(E,Z)-하이드록시이미노메틸]-1H-인돌-5-일]피라졸-4-카르복실산**

에틸 에스테르의 합성

[100]

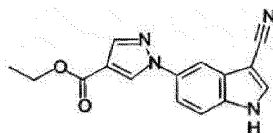


[101] 상기 과정 (1)에서 얻은 1-(3-포르밀-1H-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르를 피리딘 150ml에 녹이고 하이드록시암모늄클로라이드(499mg)를 넣었다. 혼합물을 가열하여 5시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결 후 용매를 감압 농축하고 아세톤을 용매로 하는 실리카겔을 통해 여과하여 표제 화합물을 얻었다.

[102]

[103] (3) 1-(3-시아노-1H-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르의 합성

[104]

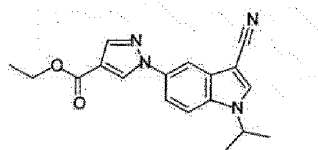


[105] 상기 과정 (2)에서 얻은 1-[3-[(E,Z)-하이드록시이미노메틸]-1H-인돌-5-일]피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르를 무수 테트라하이드로퓨란 94ml에 녹이고 다이(이미다졸-1-일)메탄티온(90%, 2.79g)을 넣은 후 2시간 동안 상온에서 교반하였다. 반응 종결후 반응액을 감압 농축하여 생성된 고체 화합물을 칼럼 크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 1.32g(86% 수율)을 얻었다.

[106]

[107] 합성예 1-2: 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르의 합성

[108]



[109] 제조예 1-1에서 얻은 1-(3-시아노-1H-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르(13.84g)를 아세트나이트릴 200ml에 녹였다. 세슘카보네이트(32.17g) 및 2-요오도프로판(19.7ml)을 넣은 후 가열하여 5시간 동안 환류 교반하였다. 반응 종결후 반응액을 감압 농축하고 생성된 고체 화합물을 칼럼크로마토그래피로 분리하여 표제 화합물 13.87g(87% 수율)을 얻었다.

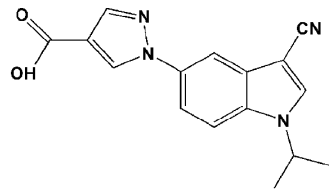
[110]

[111] 합성예 1-3:

1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산(화학식 1)의 합성

및 결정성 입자 제조

[112]



[113]

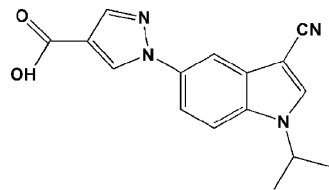
합성에 1-2에서 얻은

1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르(16.09 kg)를 테트라하이드로퓨란(22.21 kg), 메탄올(19.7 kg)을 반응기에 투입 후 10 N NaOH(33.11 kg)를 약 8°C에서 천천히 투입하여 반응을 진행하였다. 반응이 종결된 후 정제수(24.95 L), Conc. HCl(25.99 kg)를 0~10°C를 유지하며 천천히 적가하여 숙성시킨 후 여과를 진행하였다. 여과된 고체를 정제수를 이용하여 세척 후 진공건조하여 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산(화학식 1)의 결정성 입자 형태의 최종 생성물(14.83 kg)을 얻었다. 상기 최종 생성물의 성분 분석 결과 아래와 같이 대부분 화학식 1의 화합물을 포함하지만, 아래와 같이 화학식 2, 및 화학식 3의 화합물을 일부 포함한다는 것을 확인하였고, 특히 상기 화학식 2의 화합물의 함량은 0.24%로 측정되었다.

[114]

[화학식 1]

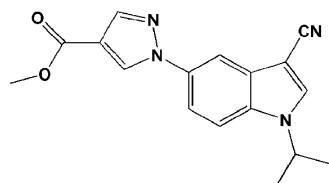
[115]



[116]

[화학식 2]

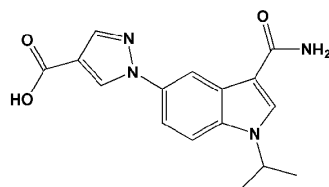
[117]



[118]

[화학식 3]

[119]



[120]

제조예 1: 다양한 농도의 첨가화합물(화학식 2의 화합물)을 포함하는 화학식 1의 결정성 입자 제조

[121]

앞서 합성에 1-3으로 제조된 화학식 1의 결정성 입자에 포함된 화학식 2의

역할을 분석하기 위해 화학식 1의 화합물에 특정 함량의 화학식 2의 화합물을 혼합하여 아래의 방법으로 결정성 입자를 제조하였다(실시예 1~3).

- [122] 화학식 1 및 화학식 2의 화합물을 표 2에 기재된 함량비로 혼합한 후, 아세톤 90ml, EtOAc 9.9ml을 투입한 후 1N NaOH 105ml를 1시간 동안 천천히 적가하여 교반 후 고체불순물을 제거하였다. 여과된 액체에 6N HCl 0.15ml을 투입하여 pH=7~8까지 낮춘 후 50±5°C로 가열하고 이 온도를 유지하면서 6N HCl 16.2ml를 천천히 투입하였다. 적가 완료 후 반응혼합물의 pH=5±0.5를 확인한 후 냉각을 시작하여 반응혼합물의 온도가 25°C까지 떨어진 후 여과를 진행하였다. 여과된 고체는 정제수를 이용하여 세척 후 건조하여 목적 화합물인 결정성 입자를 얻었다. 수득한 결정성 입자에서 화학식 2의 화합물 함량을 HPLC로 측정한 결과 0.169%(실시예 1), 0.246%(실시예 2) 및 1.646%(실시예 3)로 확인되었다.

[123]

- [124] 제조예 2: 다양한 농도의 첨가화합물(화학식 3의 화합물)을 포함하는 화학식 1의 결정성 입자 제조

- [125] 앞서 합성에 1-3으로 제조된 화학식 1의 결정성 입자에 포함된 화학식 3의 역할을 분석하기 위해 화학식 1의 화합물에 특정 함량의 화학식 3의 화합물을 혼합하여 아래의 방법으로 결정성 입자를 제조하였다(비교예 1~2).

- [126] 화학식 1의 화합물 40g, 화학식 3의 화합물 1.25g, 아세톤 120ml, 1N NaOH 140ml를 1시간 동안 천천히 적가하였다. 교반 후 고체불순물을 제거하였다. 여과된 액체에 6N HCl 0.2ml을 투입하여 pH=7~8까지 낮춘 후 50±5°C로 가열하고, 이 온도를 유지하면서 6N HCl 21.6ml를 천천히 투입하였다. 적가 완료 후 반응혼합물의 pH=5±0.5를 확인한 후 냉각을 시작하여 반응혼합물의 온도가 25°C까지 떨어진 후 여과를 진행하였다. 여과된 고체는 정제수를 이용하여 세척 후 건조하여 목적 화합물인 결정성 입자를 얻었다. 수득한 결정성 입자에서 화학식 3의 화합물 함량을 측정한 결과 0.153%로 확인하였다(비교예 1).

- [127] 화학식 1의 화합물 25g, 화학식 3의 화합물 5g, 아세톤 90ml, EtOAc 9.9ml, 1N NaOH 105ml를 1시간 동안 천천히 적가하였다. 교반 후 고체불순물을 제거하였다. 여과된 액체에 6N HCl 0.15ml을 투입하여 pH=7~8까지 낮춘 후 50±5°C로 가열하고, 이 온도를 유지하면서 6N HCl 16.2ml를 천천히 투입하였다. 적가 완료 후 반응혼합물의 pH=5±0.5를 확인한 후 냉각을 시작하여 반응혼합물의 온도가 25°C까지 떨어진 후 여과를 진행하였다. 여과된 고체는 정제수를 이용하여 세척 후 건조하여 목적 화합물인 결정성 입자를 얻었다. 수득한 결정성 입자에서 화학식 3의 화합물 함량을 측정한 결과 1.243%(비교예 2)로 확인하였다.

- [128] 하기 표 2에서는 각 실시예 및 비교예에서 제조된 결정성 입자들에 포함된 첨가화합물의 함량을 나타낸다.

[129] [표2]

비고		실시예 1	실시예 2	실시예 3	비교예 1	비교예 2
화학식 1의 화합물		29.95g	29.925g	29.5g	40g	25g
첨가화합물	화학식 2	0.05g	0.075g	0.5g	-	-
	화학식 3	-	-	-	1.25g	5g
정제 공정 후 측정된 첨가화합물의 함량(전체 100 중량% 대비 함량)		0.169%	0.246%	1.646%	0.153%	1.243%

[130]

[131] 실험예 1. 각 결정성 입자의 특성 분석(결정 모양 분석)

[132] 실시예 및 비교예에서 제조된 결정성 입자들은 주사 현미경(scanning electron microscope; SEM)으로 입자의 모양(shape)을 관찰 및 측정하였다.

[133] 분석 결과 도 1에 도시된 바와 같이 실시예 1 내지 3의 결정형 입자는 화학식 2의 화합물의 함량이 증가할수록 정방형의 육면체 모양이기는 하나, 입자의 크기가 균일하지 않고(실시예 2), 불균일한 판상형 입자 및 미분이 늘어나는 경향을 보인다(실시예 3). 따라서, 화학식 1의 화합물에 화학식 2의 화합물을 0.246%를 함유하더라도 일부 불균일한 입자가 포함되기는 하지만 비교적 균일한 정방형의 육면체 모양을 보인다는 것을 알 수 있다.

[134] 하지만, 비교예 1, 2는 실시예 1~3과는 다른 양상을 보이는데, 비교예 1의 결정성 입자의 모양을 불균일할 뿐만 아니라, 미분 생성이 많이 관찰되어 완제 제조공정에 투입하기에는 어려움이 있다. 하지만, 비교예 2는 결정의 모양이 비교적 정방형의 육면체 모양에 가깝고, 입자의 크기가 균일하여 화학식 3의 화합물은 그 함량이 늘어날수록 결정성 입자의 모양 및 크기가 양호해진다는 것을 알 수 있다.

[135] 따라서, 화학식 3의 화합물은 화학식 2와는 달리 그 함량이 늘어날수록 완제 제조공정에 투입할 수 있는 균일한 정방형의 육면체 모양의 결정을 나타낸다는 것을 알 수 있으므로, 화학식 1의 제조공정에서 생성되는 화학식 2 및 3의 화합물은 전혀 다른 성질을 가지고 있음을 알 수 있다.

[136]

[137] 실험예 2. 결정성 입자의 특성 분석(입도분포 분석)

[138] 제조예, 실시예 및 비교예에서 제조된 결정성 입자의 부피 평균 입자 분포 및 입도 분포는 laser diffraction particle size analyzer를 이용하여 습식방법으로 측정하였다.

[139] 입도 분포는 지표로 사용되는 DV_{10}/DV_{50} 및 DV_{50}/DV_{90} 의 값이 클수록 좋다고 할 수 있다 여기서 DV_{10} , DV_{50} , DV_{90} 은 측정된 입자를 입경이 작은 것부터 큰 것 순으로 나열할 때 전체 입자 개수 중 각각 10%, 50%, 90% 순위에 해당하는

입자의 입경을 의미한다.

- [140] 아래의 표 1에 나타난 바와 같이 실시예 1, 2의 결정성 입자는 비교예에 비해 입도 분포가 비교적 고르지만, 입자 입경이 작아지는 것을 알 수 있다. 하지만, 실시예 3 및 비교예 1, 2는 입도 분포가 고르지 않은 것을 알 수 있다.

- [141] [표3]

	Size Classes (μm)			DV ₁₀ /DV ₅₀	DV ₅₀ /DV ₉₀
	DV (10)	DV (50)	DV (90)		
실시예 1	107	172	273	0.622	0.63
실시예 2	87.4	142	224	0.615	0.633
실시예 3	86.5	181	321	0.478	0.564
비교예 1	38	141	251	0.270	0.561
비교예 2	87.6	151	245	0.58	0.616

- [142]

- [143] **실험예 3. 결정성 입자의 부피 밀도 및 탭 밀도 분석(흐름성 분석)**

- [144] 제조예, 실시예 및 비교예에 따라 제조된 결정성 입자의 부피 밀도(bulk density)와 탭 밀도(tapped density)를 측정하였다. 부피 밀도는 메스실린더에 약 50g의 과립 분말을 넣었을 경우의 부피이며, 탭 밀도는 일정한 높이로 메스실린더를 바닥에 가볍게 100번을 두드린 이후, 더 이상의 부피 변화가 없을 때의 부피를 측정하였다. 부피 밀도는 일정 질량의 분말이 차지하는 부피를 의미하는 것으로, 총 부피로서 분말의 부피와 입자 사이의 공극의 부피를 합한 것을 의미한다.

- [145] 과립 분말의 흐름성(flowability)과 응집성(cohesiveness)은 Jinapong et al (2008)의 방법에 따라서 위에서 측정된 부피 밀도와 탭 밀도를 이용하여 식(3)의 카르 지수 및 식(4)의 하우스너 비로 계산하였다.

- [146] 식 (3):
- $$CI = \frac{\rho_{\text{tapped}} - \rho_{\text{bulk}}}{\rho_{\text{tapped}}} \times 100$$

- [147] 식 (4):
- $$HR = \frac{\rho_{\text{tapped}}}{\rho_{\text{bulk}}} \times 100$$

- [148]

[149] [표4]

비고	부피밀도(g/ml)	탭밀도(g/ml)	카르 지수(%)	하우스너 비
실시예 1	0.76	0.81	5.89	1.06
실시예 2	0.62	0.78	21.21	1.27
실시예 3	0.45	0.64	29.74	1.42
비교예 1	0.45	0.71	35.58	1.56
비교예 2	0.64	0.82	21.83	1.28

[150] 카르 지수는 분말의 압축성의 척도이고 (탭 밀도 - 벌크 밀도)/탭 밀도의 백분율로 정의된다. 상기 지수가 높을 수록, 분말은 보다 압축성이고 유동이 보다 좋지 않다. 하우스너 비율은 벌크 밀도에 대한 탭 밀도의 비율이고 미립자간 마찰의 평가이다.

[151] 실시예 1의 결정성 입자는 5.89%의 카르 지수를 가지고, 하우스너 비도 1.06으로 흐름성 및 응집성이 모두 매우 좋은 결과를 보이고(Excellent), 실시예 2의 수치는 실시예 1의 수치보다는 좋지 않지만, 전반적으로 약학 제형에서 허용되는 흐름성 및 응집성을 가진다. 하지만, 실시예 3의 결정성 입자는 앞서 분석한 입도분포에서 실시예 1과 마찬가지로 양호한 입도분포를 보였지만, 약 30%의 카르 지수를 가지고 1.42의 하우스너 비를 가지므로, 일반적인 제형에 사용될 수 없는 특징을 가진다.

[152] 비교예 1의 결정성 입자의 카르지수는 35.58%, 하우스너 비는 1.56으로 실시예 3의 결정성 입자보다 더 열등한 효과(흐름성이 나쁘고, 응집성이 높은 특성)를 가지지만, 비교예 2의 결정성 입자는 비교예 1의 수치보다 향상된 수치로서, 앞의 실시예 2의 수치와 비슷한 정도를 가진다.

[153] 따라서, 흐름성이 양호한 화학식 1의 화합물을 포함하는 결정성 입자를 얻기 위해서는 화학식 2의 화합물을 0.246%를 포함할 수 있고, 0.2% 이하의 함량을 포함하는 경우 흐름성이 매우 우수한 결정성 입자를 얻을 수 있다.

[154]

[155] **합성예 1-4: 개선된**

1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산(화학식 1)의 합성 및 결정성 입자 제조

[156] 앞서 실험예에서 화학식 1의 화합물의 결정성 입자에 있어서, 화학식 2의 화합물을 적게 포함할수록, 특히 0.2% 이하로 포함할수록 균일하고, 흐름성이 매우 우수한 결정성 입자를 얻을 수 있다는 것을 확인하였으므로, 이를 반영하여 화학식 2의 화합물을 0.2% 이하로 함유하는 화학식 1의 제조방법을 도출하였다.

[157] 합성예 1-2에서 얻은

1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르(312

kg)를 테트라하이드로퓨란(554 kg), 메탄올(624 L)을 반응기에 투입 후 10 N NaOH(386 kg)를 천천히 투입하였다. 발열반응이므로 내부온도가 27°C를 초과하지 않게 유의하며 약 1시간 동안 투입하였다. 적가완료 후 21~27°C 범위에서 반응을 진행하였다. 반응이 종결된 후 정제수(624 L), 에틸아세테이트(197 kg)를 투입 후 3N HCl(1048 kg)를 30~35°C를 유지하며 천천히 적가하였다. 위 과정에서 3N HCl은 1차, 2차로 나누어 적가하여 1차 적가는 고체의 1st 핵생성(nucleation)을 위해 pH=5~6인 시점까지 진행하였다. 고체가 생성되는 반응혼합물을 30분 교반 후 pH=2~3인 시점까지 2차 적가를 진행하였다. 적가완료 후 상온까지 냉각하고 이 온도에서 30분 숙성 후 여과를 진행하였다. 여과된 고체를 정제수(624 L)를 이용하여 세척 후 질소 및 진공건조하여 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산을 포함하는 최종 화합물(273.2 kg)을 얻었고, 특히 상기 화학식 2의 화합물의 함량은 0.02 중량%로 측정되었다.

[158] 또한, 상기 최종 생성물의 입도 분포 및 흐름성은 아주 우수한 것으로 확인하였다.

[159] 따라서, 기존 화학식 1의 화합물 제조방법인 합성에 1-3의 방법에서 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르, 테트라하이드로퓨란, 메탄올 및 10 N NaOH를 혼합하여 반응시키는 과정의 온도를 27°C로 하고, 반응 후 정제수를 투입할 때, 에틸 아세테이트를 함께 투입하고, HCl을 2차에 나누어 적가하는 경우 화학식 2의 함량을 0.2 중량% 이하로 조절할 수 있다는 것을 확인하였다.

[160]

[161] **실험예 4: 화학식 1의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 활성 제약 성분(API)로 포함하는 경구용 정제 제조방법**

[162] 화학식 2의 화합물을 일부 포함하는 화학식 1의 화합물을 API로 포함하는 경구용 정제를 제조하기 위해 아래의 표에 기재된 부형제로 API와 혼합한 후 타정기를 이용하여 경구용 정제를 제조하였다.

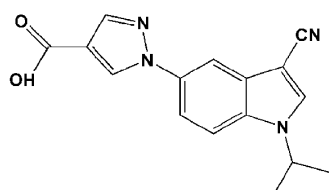
[163] [표5]

기능	성분	제조예 3	제조예 4	제조예 5	제조예 6
API	합성예 1-4의 결정성 입자	45.5%	45.5%	45.5%	45.5%
희석제	미세결정셀룰로오스	47.6%	43.6%	43.6%	43.6%
	전분	-	-	-	-
	락토오스 무수물	-	-	-	-
붕해제	크로스포비돈	4.4%	4.5%	-	-
	크로스카멜로오스 나트륨	-	-	4.5%	-
	전분글리콜산나트륨	-	-	-	4.5%
결합제	코포비돈	-	4.5%	-	-
	포비돈	-	-	4.5%	-
	하이드록시프로필셀룰로오스	-	-	-	4.5%
유동화제	콜로이달이산화규소	0.5%	1%	1%	1%
활택제	스테아릴푸마르산나트륨	2%	-	0.8%	-
	스테아린마그네슘	-	0.8%	-	0.8%

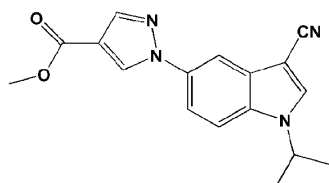
청구범위

- [청구항 1] 하기 화학식 2의 화합물을 0.2 중량% 이하로 포함하는 화학식 1의 화합물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 결정성 입자; 및 약학적으로 허용되는 부형제; 를 포함하는 고요산혈증, 통풍, 심부전증, 심혈관계 질환, 고혈압, 당뇨병, 신장 질환, 염증 및 관절질환, 염증성 장 질환으로 이루어진 군에서 선택되는 잔틴 옥시다아제 관련 질병의 치료 또는 예방용 약학적 조성물.

[화학식 1]

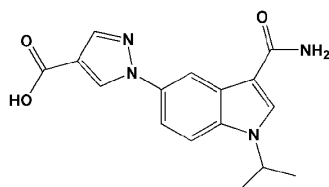


[화학식 2]



- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 결정성 입자의 함량은 전체 약학적 조성물 100 중량%를 기준으로 20~70 중량%인, 약학적 조성물.
- [청구항 3] 제2항에 있어서,
상기 결정성 입자의 함량은 전체 약학적 조성물 100 중량%를 기준으로 30~60 중량%인, 약학적 조성물.
- [청구항 4] 제3항에 있어서,
상기 결정성 입자의 함량은 전체 약학적 조성물 100 중량%를 기준으로 40~50 중량%인, 약학적 조성물.
- [청구항 5] 제1항에 있어서,
하기 화학식 3의 화합물이 추가로 포함되는 약학적 조성물.

[화학식 3]



- [청구항 6] a) 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 에틸 에스테르, 테트라하이드로퓨란 및 메탄올을 혼합한 후, NaOH를 투입하여

반응시키는 단계;

b) 정제수 및 에틸아세테이트를 투입하는 단계;

c) HCl을 적가하여 결정화하는 단계; 및

d) 생성된 결정을 세척하여 건조하는 단계; 를 포함하는,
화학식 2의 화합물을 0.2 중량% 이하로 포함하는 화학식 1의 결정성
입자를 제조하는 방법.

- [청구항 7] 제6항에 있어서,
상기 a) 단계는 반응 온도가 21~27°C로 유지되는, 결정성 입자를 제조하는
방법.
- [청구항 8] 제7항에 있어서,
상기 c) 단계는 c-1) 1차로 HCl을 pH 5~6이 될 때까지 적가하여 핵을
생성하는 단계; 및
c-2) 2차로 HCl을 pH 2~3인 시점까지 적가하는 단계; 를 포함하는,
결정성 입자를 제조하는 방법.
- [청구항 9] 제6항 내지 제8항 중 어느 한 항의 방법에 의해 제조된 결정성 입자.
- [청구항 10] 제9항에 있어서,
상기 결정성 입자는 0.2 중량% 이하의 화학식 2의 화합물을 포함하는,
결정성 입자.
- [청구항 11] 제10항의 결정성 입자를 활성 제약 성분(API)으로 포함하는 경구용
정제로서, 상기 API의 함유량은 전체 정제 100 중량%를 기준으로 20~70
중량%인, 경구용 정제.
- [청구항 12] 제11항에 있어서,
상기 API의 함유량은 전체 정제 100 중량%를 기준으로 30~60 중량%인,
경구용 정제.
- [청구항 13] 제12항에 있어서,
상기 API의 함유량은 전체 정제 100 중량%를 기준으로 40~50 중량%인,
경구용 정제.