명세서

발명의 명칭:

1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산을 포함하는 경구용 제제

기술분야

[1] 본 출원은 2021년 4월 16일자 한국 특허 출원 제10-2021-0049613에 기초한 우선권의 이익을 주장하며, 해당 한국 특허 출원의 문헌에 개시된 모든 내용을 본 명세서의 일부로서 포함한다.

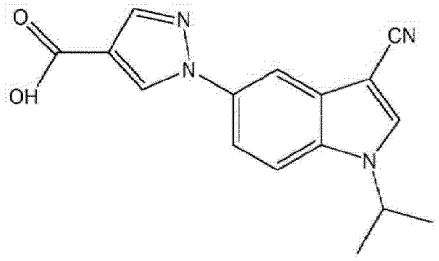
[2] 본 발명은 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산)을 고함유량으로 포함하면서도, 물성이 우수한 경구용 제제에 관한 것이다.

배경기술

[3] 잔틴 옥시다아제(xanthine oxidase)는 하이포잔틴(hypoxanthine)을 잔틴(xanthine)으로 전환시키고, 또한 형성된 잔틴을 요산으로 전환시키는 효소로서, 상기 잔틴 옥시다아제의 활성을 저해하는 물질은 고요산혈증, 통풍, 심부전증, 심혈관계 질환 등과 같은 요산 축적과 관련된 질병을 효과적으로 치료할 수 있다.

[4] 한편, 잔틴 옥시다아제의 활성을 저해하는 물질과 관련하여 한국특허공보 제1751325호(특허문헌 1)에는 1-(3-시아노-1-이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산(하기 화학식 1) 및 상기 화합물의 제조방법을 제공하고 있고, 한국특허공보 제1424013호(특허문헌 2)에서는 다양한 용매를 이용하여 얻은 다양한 종류의 결정형 및 이의 제조방법을 제공하고 있다.

[5] [화학식 1]

[6] 

[7] 하지만, 상기 화학식 1의 1-(3-시아노-1-이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 활성 제약 성분(API)으로 포함하는 경구용 제제에 대해서는 보고된 바 없고, 특히 상기 API를 고함유량으로 포함하는 경구용 제제에 관해서는 보고된 바 없다.

[8] 고함유량의 API를 포함하는 제제는 일반적으로 경도, 타정성 등의 기본 물성이

우수하다 할 수 없으므로, 이러한 단점을 극복하기 위해 습식 과립 혹은 건식 과립법을 사용하거나, 부형제 양을 늘려주어 API의 비율을 낮추는 방법으로 제조하는 것이 일반적이다.

[9] 하지만, 상기 고함유량 제제의 유동성 개선을 위한 과립화 공정을 진행함으로써 제조 시간 및 생산 단가가 높아질 수 있을 뿐만 아니라, 부형제 양을 증가시킴으로써 제제 총 중량 및 부피를 늘려 생산 단가 상승 및 환자 복용성을 저하시키는 문제가 있다.

[10] 또한, 경구용 제제에 있어, 복용 편의성, 생산 단가 등을 고려하여 경구용 정제 형태로 제공되는 경우, 생체 이용률이 매우 중요하게 요구된다. 상기 생체 이용률에 영향을 주는 중요한 요인은 약물의 생체 내에서의 용해 과정이며, 이는 실험실에서 용출시험을 통한 용출률로써 간접적으로 확인할 수 있다.

[11] 하지만 고함유량 제제는 저함유량 제제에 비해 부형제 함량이 낮아질 수밖에 없으므로, 물성이 저하되는 것이 일반적이다.

[12] 따라서, 고함유량의 1-(3-시아노-1-이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 API로 포함하면서도, 우수한 물성을 가지며 용출률이 우수한 경구형 제제의 개발이 필요한 실정이다.

[13] [선행기술문헌]

[14] (특허문헌 1) 1. 대한민국 특허공보 제1751325호(2017.06.21.), 잔틴 옥시다아제 저해제로서 효과적인 신규 화합물, 그 제조방법 및 그를 함유하는 약제학적 조성물

[15] (특허문헌 2) 2. 대한민국 특허공보 제1424013호(2014.07.22.), 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산의 결정형과 그의 제조방법

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[16] 과량의 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 API로 포함하면서도 물성이 우수하며 우수한 용출률을 가지는 경구용 제제를 도출하는 것이 본 발명의 해결하고자 하는 과제이다.

기술적 해결방법

[17] 본 발명은 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에서 선택되는 API, 특히 특정 입도 범위를 가지는 API를 포함함으로써, 우수한 물성을 가지는 경구용 제제 및 상기 경구용 제제의 제조방법을 제공한다.

[18] 본 발명의 경구용 제제에 포함되는 API는 입도 누적분포에서 최대 입도에 대해 90%에 해당하는 과립에 대한 입도(D(0.9))가 80 ㎛ 이상 300 ㎛ 이하, 또는 120 ㎛ 이상 270 ㎛ 이하이다.

[19] 본 발명의 경구용 제제는 용출 매질로 pH 6.8 완충액 900 ㎖를 사용하고, 회전속도 50 rpm의 패들을 이용할 때 15분에서의 용출률이 70% 이상, 30분에서의 용출률이 85% 이상, 60분에서의 용출률이 89% 이상이다.

[20] 본 발명의 경구용 제제에 포함되는 API의 함유량은 제제 총 중량을 기준으로 30 내지 50 중량%이다.

[21] 본 발명의 경구용 제제의 API 함량은 95 ~ 105% 이다.

[22] 본 발명의 경구용 제제는 고요산혈증, 통풍, 심부전증, 심혈관계 질환, 고혈압, 당뇨병, 신장 질환, 염증 및 관절질환, 염증성 장 질환으로 이루어진 군에서 선택되는 잔틴 옥시다아제 관련 질병의 치료 또는 예방에 사용된다.

발명의 효과

[23] 본 발명에 따른 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 API로 포함하는 경구용 제제는 API의 입도를 특정 범위로 조정함으로써 높은 API 함유량에도 불구하고 물성이 우수하여 제조 공정 중 발생할 수 있는 문제점을 미연에 방지할 수 있다.

[24] 또한, 본 발명에 따른 경구용 제제는 API인 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 고함유량으로 포함함으로써, 경제적일 뿐 아니라 높은 용출률로 인해 증대된 생체 이용률을 기대할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[25] 도 1은 API의 입도 입도 분포에 따른 나정의 마손도(%)를 분석한 결과이다.

[26] 도 2는 API의 입도 입도 분포에 따른 나정의 용출률(%)을 분석한 결과이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[27] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[28] 본 발명에서 사용되는 모든 기술용어는, 달리 정의되지 않는 이상, 본 발명의 관련 분야에서 통상의 지식을 가진 자가 일반적으로 이해하는 바와 같은 의미로 사용된다. 또한, 본 명세서에는 바람직한 방법이나 시료가 기재되나, 이와 유사하거나 동등한 것들도 본 발명의 범주에 포함된다. 본 명세서에 참고문헌으로 기재되는 모든 간행물의 내용은 전체가 본 명세서에 참고로 통합된다.

[29] 본 발명자들은 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 API로 포함하는 경구용 제제에 있어서, API의 함유량을 높이고 물성을 유지 또는 높이기 위해 다양한 방법으로 연구를 지속한 결과, API의 입도를 특정 범위로 조절하는 경우 물성이 우수하면서도 용출률이 우수한 경구용 제제를 개발하였다.

[30] 이 경우, API의 입도를 특정범위로 조정함에 따라 흐름성 등의 물성을 유지하면서도 정제(나정)로 제형화하였을 때 경도, 마손도 등의 물리적 성질이 우수하여 경제적일 뿐 아니라, 고함유량 API를 포함함에도 불과하고 물성을

높이기 위한 별도의 부형제의 함량을 늘릴 필요가 없고, 상기 정제는 우수한 함량 및 균일성을 가지고 높은 용출률을 가지는 장점이 있다.

[31] 따라서, 본 발명은 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에서 선택되는 API의 입도를 특정 범위로 조정함으로써, 물성이 우수하며 높은 용출률을 가지는 경구용 제제를 제공한다.

[32] 본 발명에서 "약학적으로 허용되는 염"은 화합물이 투여되는 유기체에 심각한 자극을 유발하지 않고 화합물의 생물학적 활성과 물성들을 손상시키지 않는, 화합물의 염 형태를 의미한다. 본 발명의 경구용 제제에 포함된 API인 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산은 통상적인 방법에 의해 그의 염으로 전환시킬 수 있다.

[33] 정제 또는 과립형 캅셀 등의 경구용 제제에 있어서, 목넘김이 용이하도록 고함유량의 API를 포함하더라도 단위제형당 사이즈를 최소화하려는 것이 일반적이지만, API를 고함유량으로 포함하는 경우 일반적으로 유동성 및 타정성 등 물성이 저해될 뿐 아니라, 용출률로 대변되는 생체 이용률에 영향을 미칠 수 있다는 것이 이 발명이 속한 기술분야의 통상의 지식을 가진 사람의 기술상식이다.

[34] 실제, 1-(3-시아노-1-이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산을 API로 포함하는 경구용 제제에 있어서, 약학적으로 허용되는 물성을 지닌 경구용 제제(특히 정제)에 있어 API의 허용 가능한 함유량은 30% 내외에 불과하고, 그 이상의 함유량을 포함하는 경우 타정성 등의 물리적 성질이 급격하게 떨어지는 문제점이 있었다.

[35] 본 발명에서는 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에서 선택되는 API를 고함유량으로 포함하면서도 물리적 안정성 및 용출률로 대변되는 생체 이용률이 우수 또는 양호한 경구용 제제에 대하여 다각도의 연구를 수행하였다.

[36] API의 입도 분포는 타정 공정 중 압축성(compressibility)에 영향을 끼치는 인자로 제조공정에 중요한 특성 중 하나로 알려져 있다. 또한, API의 입도 분포는 용해도에 영형을 주는 인자로 완제품의 용출에 영향을 미치는 중요한 특성으로, 완제품에서 원하는 용출 패턴을 확보하기 위하여 본 발명에서는 API의 입도 분포를 조정하였다.

[37] 그 결과, API의 입도 분포를 조정함으로써, 고함유량의 API를 포함함에도 불구하고, 물리적 안정성이 우수할 뿐 아니라, 용출률 역시 우수한 경구용 제제를 개발하였다.

[38] 본 발명의 일 양상은 i) 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 API로, ii) 상기 API의 입도(D(0.9))가 80 ㎛ 이상 300 ㎛ 이하인 경구용 제제를 제공한다.

[39] 본 발명에 있어서, API의 입도 누적분포에서 최대 입도에 대해 90%에 해당하는

과립에 대한 입도(D(0.9))가 80 ㎛ 이상 300 ㎛ 이하, 90 ㎛ 이상 300 ㎛ 이하, 100 ㎛ 이상 300 ㎛ 이하, 110 ㎛ 이상 300 ㎛ 이하, 120 ㎛ 이상 300 ㎛ 이하, 130 ㎛ 이상 300 ㎛ 이하, 140 ㎛ 이상 300 ㎛ 이하, 150 ㎛ 이상 300 ㎛ 이하 80 ㎛ 이상 270 ㎛ 이하, 90 ㎛ 이상 270 ㎛ 이하, 100 ㎛ 이상 270 ㎛ 이하, 110 ㎛ 이상 270 ㎛ 이하, 120 ㎛ 이상 270 ㎛ 이하, 130 ㎛ 이상 270 ㎛ 이하, 140 ㎛ 이상 270 ㎛ 이하, 150 ㎛ 이상 270 ㎛ 이하, 80 ㎛ 이상 250 ㎛ 이하, 90 ㎛ 이상 250 ㎛ 이하, 100 ㎛ 이상 250 ㎛ 이하, 110 ㎛ 이상 250 ㎛ 이하, 120 ㎛ 이상 250 ㎛ 이하, 130 ㎛ 이상 250 ㎛ 이하, 140 ㎛ 이상 250 ㎛ 이하, 150 ㎛ 이상 250 ㎛ 이하, 80 ㎛ 이상 230 ㎛ 이하, 90 ㎛ 이상 230 ㎛ 이하, 100 ㎛ 이상 230 ㎛ 이하, 110 ㎛ 이상 230 ㎛ 이하, 120 ㎛ 이상 230 ㎛ 이하, 130 ㎛ 이상 230 ㎛ 이하, 140 ㎛ 이상 230 ㎛ 이하, 또는 150 ㎛ 이상 230 ㎛ 이하일 수 있다.

[40] 또한, API의 입도 누적분포에서 최대 입도에 대해 50%에 해당하는 과립에 대한 입도(D(0.5))가 30 ㎛ 이상 150 ㎛ 이하, 40 ㎛ 이상 150 ㎛ 이하, 50 ㎛ 이상 150 ㎛ 이하, 60 ㎛ 이상 150 ㎛ 이하, 70 ㎛ 이상 150 ㎛ 이하, 80 ㎛ 이상 150 ㎛ 이하, 30 ㎛ 이상 140 ㎛ 이하, 40 ㎛ 이상 140 ㎛ 이하, 50 ㎛ 이상 140 ㎛ 이하, 60 ㎛ 이상 140 ㎛ 이하, 70 ㎛ 이상 140 ㎛ 이하, 80 ㎛ 이상 140 ㎛ 이하, 30 ㎛ 이상 130 ㎛ 이하, 40 ㎛ 이상 130 ㎛ 이하, 50 ㎛ 이상 130 ㎛ 이하, 60 ㎛ 이상 130 ㎛ 이하, 70 ㎛ 이상 130 ㎛ 이하, 또는 80 ㎛ 이상 130 ㎛ 이하 일 수 있다.

[41] 또한, API의 입도 누적분포에서 최대 입도에 대해 10%에 해당하는 과립에 대한 입도(D(0.1))가 10 ㎛ 이상 90 ㎛ 이하, 20 ㎛ 이상 90 ㎛ 이하, 30 ㎛ 이상 90 ㎛ 이하, 40 ㎛ 이상 90 ㎛ 이하, 50 ㎛ 이상 90 ㎛ 이하, 10 ㎛ 이상 80 ㎛ 이하, 20 ㎛ 이상 80 ㎛ 이하, 30 ㎛ 이상 80 ㎛ 이하, 40 ㎛ 이상 80 ㎛ 이하, 50 ㎛ 이상 80 ㎛ 이하 일 수 있다.

[42] 본 발명의 경구용 제제는 API의 D(0.9)가 80 ㎛ 이상 300 ㎛ 이하의 입도를 가지므로 우수한 경도 및 낮은 마손도를 가진다. 그 결과 본 발명의 입도 조정된 API를 포함하는 경구용 제제(정제)를 제조하는데 있어 나정의 핸들링 및 코팅 공정에서 정제 마손의 가능성을 낮춤으로써 경구용 제제의 생산성을 높일 수 있는 장점이 있다.

[43] 본 발명의 경구용 제제는 95% 이상의 우수한 함량 및 균일성을 가지고 붕해 시간 역시 우수하다.

[44] 본 발명의 경구용 제제는 용출 매질로 pH 6.8 완충액 900 ㎖를 사용하고, 회전속도 50 rpm의 패들을 이용할 때 15분에서의 용출률이 70% 이상, 30분에서의 용출률이 85% 이상, 60분에서의 용출률이 89% 이상으로, D(0.9) 325 ㎛ 이상의 API를 가지는 경구용 제제에 비해 우수한 용출률을 보인다.

[45] 또한, 본 발명의 경구용 제제는 용출 매질로 pH 6.8 완충액 900 ㎖를 사용하고, 회전속도 50 rpm의 패들을 이용할 때 60분에서의 용출률이 89% 이상이다.

[46] 따라서, 본 발명의 경구용 제제는 우수한 용출률을 가지므로, 생체 이용률 역시 이를 반영하여 우수할 것으로 예상할 수 있다.

[47] 본 발명에 있어서, 상기 경구용 제제는 부형제로서 약학적으로 허용가능한 희석제(diluent), 붕해제(disintegrant), 유동화제(glidant), 활택제(lubricant) 등에서 선택되는 하나 이상의 부형제를 더 포함한다.

[48] 상기 희석제, 붕해제, 유동화제 및 활택제 등의 부형제는 해당 기술분야에서 통상적으로 사용되는 것으로 공지되어 있는 임의의 것이 사용될 수 있다. 상기 희석제는 상기 경구용 제제 총 중량을 기준으로 30 내지 50 중량%, 40 내지 50 중량%, 또는 45 내지 50 중량%의 함량으로 사용될 수 있다. 상기 붕해제는 상기 경구용 제제 총 중량을 기준으로 1 내지 10% 중량% 또는 1 내지 5 중량% 범위의 함량으로 사용될 수 있다. 상기 유동화제는 상기 경구용 제제 총 중량을 기준으로 0.1 내지 5 중량%, 0.2 내지 3 중량%, 또는 0.3 내지 2 중량% 범위의 양으로 사용될 수 있다. 상기 활택제는 상기 경구용 제제 총 중량을 기준으로 0.1 내지 10 중량%, 0.3 내지 5 중량%, 또는 0.5 내지 4 중량% 범위의 양으로 사용될 수 있다.

[49] 예를 들어, 상기 희석제는 미결정셀룰로오스(microcrystalline cellulose; MCC), 락토오스 모노하이드레이트, 락토오스 무수물, 유당, 전분, 만니톨, 카르복시메칠셀룰로오스, 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 유동화제는 탈크, 이산화규소, 및 이들의 혼합물로 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.

[50] 상기 경구용 제제는 1 일 1 회 투여할 수 있으며, 매일 복용 가능하다.

[51] 상기 경구용 제제에 포함되는 API의 함유량은 상기 경구용 제제 총 중량을 기준으로 30 내지 50 중량%, 35 내지 50 중량%, 40 내지 50 중량%, 45 내지 50 중량%, 30 내지 45 중량%, 35 내지 45 중량%, 40 내지 45 중량%, 30 내지 40 중량%, 또는 35 내지 40 중량%이다.

[52] 상기 API는 단위 제형당 50 내지 500 ㎎, 50 내지 400 ㎎, 50 내지 300 ㎎, 50 내지 200 ㎎, 50 내지 100 ㎎, 100 내지 500 ㎎, 100 내지 400 ㎎, 100 내지 300 ㎎, 100 내지 200 ㎎, 200 내지 500 ㎎, 200 내지 400 ㎎, 200 내지 300 ㎎, 300 내지 500 ㎎, 또는 300 내지 400 ㎎을 포함할 수 있다.

[53] 상기 API는 단위 제형당 예컨대 50 ㎎, 100 ㎎, 150 ㎎, 200 ㎎, 300 ㎎, 400 ㎎ 또는 455 ㎎을 포함할 수 있다.

[54] 본 발명의 제제에 포함된 API 함량은 95% 내지 105%, 96% 내지 105%, 97% 내지 105%, 98% 내지 105%, 99% 내지 105%, 100% 내지 105%, 95% 내지 100%, 96% 내지 100%, 97% 내지 100%, 98% 내지 100%, 또는 99% 내지 100%로 포함될

수 있다. 또한, 상기 API 함량은 95% 이상, 96% 이상, 97% 이상, 98% 이상, 또는 99% 이상으로 포함될 수 있고, 105% 이하, 104% 이하, 103% 이하, 102% 이하, 101% 이하, 또는 100% 이하로 포함될 수 있다.

[55] 본 발명의 경구용 제제는 해당 기술분야에 공지된 임의의 방법으로 앞서 언급한 D(0.9)의 입도 분포를 가지는 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에서 선택되는 활성 제약 성분(API)을 제조할 수 있다.

[56] 본 발명은 상기 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 API로 유동화제를 포함하는 경구용 제제를 이용한 인간 잔틴 옥시다아제 관련 질병을 치료하거나 예방하기 위한 약학적 조성물을 제공한다.

[57] 본 발명은 상기 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 API로 유동화제를 포함하는 경구용 제제를 이용한 인간 잔틴 옥시다아제 관련 질병을 치료하거나 예방하기 위한 방법을 제공한다.

[58] 본 발명은 상기 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 API로 인간 잔틴 옥시다아제 관련 질병을 치료하거나 예방하기 위한 약학적 조성물을 제조하기 위한 용도를 제공한다.

[59] 본 발명의 “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, 관절질환, 염증성 장 질환 등을 들 수 있지만, 상기 언급한 질환만으로 한정되는 것은 아니다. 상기 당뇨병 관련 합병증의 예로는, 고지혈증, 동맥경화, 비만, 고혈압, 망막증, 신부전증 등을 들 수 있다.

[60] 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.

[61] 달리 나타내지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위에 사용된 모든 숫자는, 언급되었든지 아니든지, 모든 경우에 용어 "약"에 의해 수식될 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 또한, 본 명세서 및 특허청구범위에 사용된 정밀한 수치는 본 개시내용의 추가적인 실시양태를 형성하는 것으로 이해되어야 한다. 실시예에 개시된 수치의 정확성을 보장하기 위해 노력을 기울였다. 그러나, 측정된 모든 수치는 내재적으로 이의 각각의 측정 기법에서 실측된 표준 편차로부터 생성된 특정 오차값을 함유할 수 있다.

발명의 실시를 위한 형태

[62] 실시예 및 비교예에서의 각종 평가는 다음과 같이 실시하였다.

[63]

[64] **[입도 분석]**

[65] 실시예 및 비교예에서 사용된 API의 입도 분포는 laser diffraction particle size analyzer를 이용하여 건식방법으로 측정하였다. 여기서 D(0.1), D(0.5), D(0.9)는 측정한 입자를 입경이 작은 것부터 큰 것 순으로 나열할 때 전체 입자 개수 중 각각 10%, 50%, 90% 순위에 해당하는 입자의 입경을 의미한다.

[66]

[67] **[경도 및 마손도 분석]**

[68] 경도 및 마손도는 타정 후 정제(나정)의 핸들링 및 코팅 고정에서 정제 마손 등을 예측할 수 있는 지표로 사용된다.

[69] 마손도 시험의 경우 약 5g에 근접한 양을 취하여 정제에 붙어있는 가루를 제거하고 질량을 정밀하게 측정한 후 마손도 시험기의 드럼에 넣는다. 드럼을 100 회전한 후 정제를 꺼내어 시작과 동일하게 정제에 붙어있는 가루를 제거한 후 질량을 정밀하게 측정한다.

[70] 마손도(%)=(시험 전 질량-시험 후 질량)/(시험 전 질량)X100

[71] 경도시험의 경우 테이블 경도측정기에 정제 1정을 넣어 경도를 측정하며, 이 방법으로 10정을 반복하여 평균 경도를 사용한다.

[72]

[73] **[붕해시간 분석]**

[74] 붕해시간은 제형 섭취 후 체내에서의 용출 및 흡수에 영향을 끼치는 지표이다.

[75] 붕해시험기에 정제수를 충분히 채운 후 37±2℃로 맞춘다. 검체 4정을 붕해시험기의 유리 각관에 각각 넣고, 규정되어 있는 방법으로 작동시키며, 정제가 완전히 붕해되어 사라지는 시점의 시간을 각각 측정하여 그 평균값을 사용한다.

[76]

[77]

[78] **[함량 분석]**

[79] 제제화된 제제의 함량을 평가하고자 함량시험을 진행하였다. 함량은 최종 제품의 중요한 품질 특성으로서, 나정의 API 평균함량을 측정하였다.

[80] **<분석조건>**

[81] 이동상의 제조: 아세토니트릴(500 ㎖) + 정제수(500 ㎖) + TFA(1 ㎖)

[82] 희석액의 제조: 메탄올(900 ㎖) + 정제수(100 ㎖)

[83] 표준액 및 검액의 제조: 표준품 및 검체를 희석액으로 완전히 용해한 후 아래 UPLC 분석 방법에 따라 분석한다.

[84] 컬럼: Waters CSH C18(2.1 ㎜ I.D. X 100 ㎜ L, Particle size 1.7㎛

[85] 컬럼 온도: 40℃

[86] 이동상: 아세토니트릴/H_2O/TFA = 500/500/1(v/v/v)

[87] 유속: 0.35 ㎖/min

[88] 검출: 258 nm uv

[89] 샘플양: 1 ㎕

[90] 분석시간: 6분

[91]

[92] **[용출률 분석]**

[93] 대한약전 제10개정 용출시험법에 의하여 하기 실시예 및 비교예들의 나정을 용출 시험하였다. 용출법은 패들법을 사용하고 교반 속도는 50 rpm, 용출온도는 37±0.5°C에서 수행하였다. 용출액은 pH 6.8 인산염 완충액 900 ㎖에서 실시하였다.

[94] 분석조건은 위의 용출시험에서 얻은 액을 0.45 ㎛ 멤브레인 필터로 여과한 액을 UPLC법을 이용하여 API인 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산의 농도를 분석하였다.

[95] **<분석조건>**

[96] 분석조건은 함량 분석방법과 동일하다.

[97]

[98] **[실시예 및 비교예]**

[99] 실시예 및 비교예의 정제는 하기 표 1에 기재된 성분을 해당 함유량으로 사용하여 제제(나정)로 제조하였다.

[100] 각각의 입도 분포를 가지는 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산(API) 및 유동화제를 혼합(mixing) 후 정립하여(milling) 제1 혼합물을 제조한다. 이후 제1 혼합물에 포함되지 않는 성분인 희석제, 붕해제 및 활택제를 혼합한 후 정립하여 제2 혼합물을 제조한다.

[101] 제1 혼합물과 제2 혼합물을 혼합한 후, 로타리 타정기(Modul P, GEA, Belgium)를 이용하여 예압: 5.0 kN, 본압: 14~15 kN의 조건으로 타정을 진행하여 나정을 제조한다.

[102] 활택제로 사용한 PRUV®은 상품명으로, Sodium stearyl fumarate 성분이다.

[103] [표1]

분류	성분	실시예 1		실시예 2		비교예 1	
		함량 (mg/T)	함량비 (%)	함량 (mg/T)	함량비 (%)	함량 (mg/T)	함량비 (%)
API		100.0	45.5	100.0	45.5	100.0	45.5
D(0.1)		14		70		118	
D(0.5)		47		126		203	
D(0.9)		101		231		325	
희석제	MCC 102 (미결정셀룰로오스)	104.8	47.6	104.8	47.6	104.8	47.6
붕해제	크로스포비돈	9.7	4.4	9.7	4.4	9.7	4.4
유동화제	콜로이달 이산화규소(SiO_2)	1.1	0.5	1.1	0.5	1.1	0.5
활택제	PRUV®	4.4	2.0	4.4	2.0	4.4	2.0
정제 총 중량(mg)		220.0	100.0	220.0	100.0	220.0	100.0

[104]

[105] **시험예 1. 입도 분포에 따른 제제의 특성 분석**

[106] 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산을 API로 포함하는 경구용 제제에 있어서, 상기 API의 입도 분포에 따른 물성을 앞서 언급한 분석방법을 통해 분석하였다.

[107] 구체적으로는 표 1에 기재된 성분을 해당 함유량으로 사용하여 제조된 제제(나정)의 물성(경도, 마손도, 붕해시간, 함량 및 용출률)을 분석하였고, 그 결과를 아래의 표 2 및 도 1 내지 도 2에 정리하였다.

[108] 나정의 경도는 입도가 감소함에 따라 증가하였고, 마손도는 이와는 반대로 입도가 증가함에 따라 증가하였다. 따라서, D(0.9)가 325 ㎛ 이상인 경우(비교예 1) 나정의 경도 및 마손도를 감안하면, 정제로 제형화하기에는 부적합하였다(도 1).

[109] 입자 분포에 따른 평균 함량의 차이는 보이지 않았다. 하지만, 용출률의 경우 비교예 1의 정제는 15분, 30분 및 60분에서의 평균용출률 모두 실시예 1, 2에 비해 낮은 용출률을 보였다(46.1%, 59.4%, 67.8%).

[110] 또한, 실시예 1, 2 모두 비교적 양호한 용출율을 보이기는 보이기는 하지만, 실시예 1, 2는 시간대별로 미소한 차이를 보이는데, 15분 평균용출률의 경우 실시예 1은 78.5%, 실시예 2는 71.8%로서 입자가 작은 실시예 1의 정제가 다소 높은 평균용출률을 보이지만, 30분 및 60분 용출률에서는 실시예 2가 더 높은 평균용출률을 보인다.

[111] [표2]

비고		실시예 1	실시예 2	비교예 1
경도(kP)		10.2	7.3	6.2
마손도(%)		0.07	0.05	0.12
붕해시간(s)		14	10	13
함량	평균함량(%)	99.4	99.4	99.1
용출률	평균용출률(15분)(%)	78.5	71.8	46.1
	평균용출률(30분)(%)	87.2	88.6	59.4
	평균용출률(60분)(%)	89.4	95.8	67.8

[112] 이제까지 본 발명에 대하여 바람직한 실시예들을 중심으로 살펴보았다. 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 본 발명이 본 발명의 본질적인 특성에서 벗어나지 않는 범위에서 변형된 형태로 구현될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 그러므로, 상기 개시된 실시예들은 한정적인 관점이 아니라 설명적인 관점에서 고려되어야 한다. 본 발명의 범위는 전술한 설명이 아니라 특허청구범위에 나타나 있으며, 그와 동등한 범위 내에 있는 모든 차이점은 본 발명에 포함된 것으로 해석되어야 할 것이다.

청구범위

[청구항 1] 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에서 선택되는 활성 제약 성분(API)를 포함하는 경구용 제제로서, 상기 API는 입도 누적분포에서 최대 입도에 대해 90%에 해당하는 과립에 대한 입도(D(0.9))가 80 ㎛ 이상 300 ㎛ 이하인, 경구용 제제.

[청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 API의 D(0.9)는 120 ㎛ 이상 270 ㎛ 이하인, 경구용 제제.

[청구항 3] 제1항에 있어서,
경구용 제제는 희석제, 붕해제, 유동화제 및 활택제 중 선택되는 하나 이상의 부형제를 추가로 포함하는, 경구용 제제.

[청구항 4] 제1항에 있어서,
상기 API의 함유량은 제제 총 중량을 기준으로 30~55 중량%인, 경구용 제제.

[청구항 5] 제4항에 있어서,
상기 API의 함유량은 제제 총 중량을 기준으로 40~50 중량%인, 경구용 제제.

[청구항 6] 제1항에 있어서,
상기 API의 함유량은 단위제형당 50㎎, 100㎎, 200㎎ 또는 300㎎인, 경구용 제제.