명세서

발명의 명칭:

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

기술분야

[1] 본 출원은 2020년 12월 01일자 한국 특허 출원 제10-2020-0166051호에 기초한 우선권의 이익을 주장하며, 해당 한국 특허 출원의 문헌에 개시된 모든 내용은 본 명세서의 일부로서 포함한다.

[2]

[3] 본 발명은 체내 요산 침착을 막을 수 있는 잔틴 옥시다아제(xanthine oxidase) 저해제로서 유용한 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 활성 제약 성분(API)으로 포함하고, 별도의 안정화제를 포함하지 않는 경구용 제제, 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

[4]

배경기술

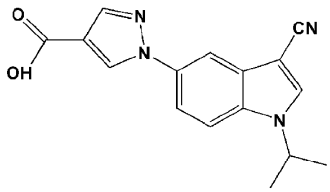
[5] 잔틴 옥시다아제(xanthine oxidase)는 하이포잔틴(hypoxanthine)을 잔틴(xanthine)으로 전환시키고, 또한 형성된 잔틴을 요산으로 전환시키는 효소이다. 체내에 요산이 지나치게 많이 존재하는 경우, 통풍 등을 비롯한 다양한 질병을 일으킨다는 것이 알려져 있다.

[6] 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.

[7] 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.

[8] 한편, 잔틴 옥시다아제의 활성을 저해하는 물질과 관련하여 한국특허공보 제1751325호(특허문헌 1)에는 하기 화학식 1의 구조를 가지는 화합물인 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.

[9] [화학식 1]

[10] 

[11] 약학적 제제의 경우 활성성분인 API 외에 희석제(diluent), 붕해제(disintegrant), 안정화제(stabilizer), 결합제(binder), 활택제(lubricant) 및 유동화제(glidant)에서 선택되는 하나 이상의 부형제를 포함하는 것이 일반적이다. 일반적으로 약학적 제제에 포함되는 부형제들은 안정한 성분으로 제제의 효과에 영향을 미치지 않아야 하나, API 자체 안정성에 문제가 있거나, API와 특정 부형제와의 반응 부산물이 생성되거나, 부형제간의 조합에 따라 발생할 수 있는 반응산물이 제제의 안정성에 영향을 끼칠 수 있다. 즉 상기 약학적 제제의 제조과정 또는 보관과정에서 API 자체 또는 API와 부형제들과 접촉 또는 결합에 의한 분해산물 또는 반응산물 등으로 인해 안정성 및 함량 균일성에 문제가 발생할 수 있다.

[12] 따라서, 약학적 제제에 있어서, API에 적합한 부형제를 적절하게 선택하여 조합하는 것이 필수적이다. 또한, 이러한 부형제의 종류는 매우 다양할 뿐 아니라 다양한 조합이 가능하므로, 부형제 중 특정한 부형제를 선택하고 적절한 조합을 찾아 안정한 약학적 제제를 개발하는 것은 의약개발에 있어 매우 난이도가 높고 많은 시간이 소요되는 단계이다.

[13] 화학식 1을 API로 포함하는 경구용 제제의 안정성에 대해서는 지금까지 알려진 바가 없고, 경구용 제제의 경우 1년 이상의 기간동안 장기 보관이 일반적이므로, 상기 화학식 1을 API로 포함하는 경구용 제제의 안정성 및 함량 균일성 확보에 대한 개선이 필요하다.

[14]

[15] 선행기술문헌

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

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

[18]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[19] 이에 본 발명자들은 상기 문제를 해결하고자 다각적으로 연구를 수행한 결과, 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 API로 하여 다양한 부형제와의 안정성 테스트를 통해 부형제와 접촉 또는 결합에 의한 분해산물 또는 반응산물이 발생하지 않는다는 것을 확인하고, 부형제 중 안정화제를 포함하지 않을 뿐만 아니라

어떠한 부형제 조합으로도 안정한 효과를 가지는 경구용 제제를 도출하여 본 발명을 완성하였다.

[20] 따라서, 본 발명의 목적은 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 API 및 부형제를 포함하지만, 상기 부형제 중 별도의 안정화제를 포함하지 않는 안정한 경구용 제제 및 이의 제조방법을 제공하는데 있다.

[21]

기술적 해결방법

[22] 본 발명은 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 API 및 부형제를 포함하지만, 상기 부형제 중 별도의 안정화제를 포함하지 않는 안정한 경구용 제제를 제공한다.

[23] 본 발명은 상기 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 API를 전체 경구용 제제 기준으로 20 중량% 이상 60 중량% 이하로 포함하고 안정화제를 포함하지 않는 안정한 경구용 제제를 제공한다.

[24] 본 발명의 경구용 제제는 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인 API 외에 부형제로 희석제, 붕해제, 결합제, 유동화제 및 활택제를 포함하지만, 안정화제를 포함하지 않는다.

[25] 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.

[26]

발명의 효과

[27] 본 발명에 따른 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 활성 제약 성분(API)으로 포함하는 경구용 제제는 부형제 중 안정화제를 포함하지 않아도 어떠한 부형제와의 조합에서도 안정성 및 함량 균일성을 유지 또는 개선시킬 수 있다.

[28] 따라서, 본 발명의 경구용 제제는 부형제 중 안정화제를 포함하지 않아도 보관 조건과는 관계없이 우수한 저장 안정성을 제공한다.

[29] 부가적으로, 본 발명에 따른 경구용 제제는 안정화제를 포함하지 않음으로써 API인 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 고함유량으로 포함함으로써, 경제적일 뿐 아니라, 복용편의성을 증대할 수 있다.

[30]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[31] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[32] 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.

[33] 본 발명자들은 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 API로 포함하고, 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 안정한 경구용 제제 개발을 위해 다양한 방법으로 상기 API의 안정성이 유지되는 경구용 제제에 대한 연구를 지속하였고, 그 결과, 어떠한 부형제의 조합에서도 안정성 및 함량 균일성이 유지되어 안정화제 없이도 안정성이 우수한 경구용 제제를 개발하였다.

[34] 이 경우, 경구용 제제 중 포함되어야 할 안정제를 포함하고 있지 않으므로, API의 함유량을 증가시킬 수 있고, 이로 인해 경구용 제제의 사이즈를 늘리지 않고 복용편의성이 증대된 고함유량의 경구용 제제를 만들 수 있을 뿐 아니라, 다른 안정화 제제를 포함하는 제제에 비해 경제적이라는 부수적 효과를 가진다.

[35] 따라서, 본 발명은 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 API를 고함유량으로 포함하고, 부형제 중 안정화제를 포함하지 않는 경구용 제제를 제공한다.

[36] 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.

[37] 경구용 제제에 있어서, API가 부형제, 특히 붕해제 등과 접촉으로 API의 분해산물 또는 반응산물이 생성되어 제형의 안정도가 저해될 수 있고 이로 인해 API의 함량이 줄어들 수 있다는 것은 약제학 분야의 통상의 지식을 가진 자의 기술상식이다. 따라서, API의 안정성을 증가시켜 API의 함량 균일성을 유지하기 위해, 약학적으로 허용 가능한 임의의 첨가제(부형제)인 안정화제를 제제에 포함하여 API가 부형제 등의 첨가제와 혼합 및 접촉시 생성될 수 있는 분해물질의 생성을 억제하도록 하는 것은 이 발명이 속한 기술분야의 통상의 지식을 가진 사람의 기술상식이다.

[38] 본 발명에서는 상기 API인 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 부형제의 접촉에 의한 분해산물 또는 반응산물의 생성을 억제하여 경구 투여시 안정성을 확보하기 위해 다양한 부형제 및 부형제 조합을 포함하는 경구용 제제에 대한 연구를 수행하였다.

[39] 그 결과, 부형제로 안정화제를 포함하지 않더라도 제제 제조과정 또는 보관 과정에서 발생할 수 있는 API의 분해산물 또는 반응산물을 저해하여 경구 투여시 안정성을 확보함과 동시에 함량 균일성 역시 확보할 수 있음을 확인하고 상기 안정화제를 포함하지 않고 안정성이 우수한 경구용 제제를 개발하였다.

[40] 따라서, 본 발명의 일 양상은 i) 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 API로, ii) 부형제로서 안정화제를 포함하지 않는 경구용 제제를 제공한다.

[41] 본 발명에서, "안정화"란 API의 안정성을 증가시킴으로써 API의 임의의 변화를 억제하는 것을 의미하며, 제제의 제조과정 중 발생할 수 있는 유연물질(분해산물 또는 반응산물)의 생성을 억제하는 것을 포함한다. 따라서, 본 발명의 경구용 제제는 안정하고/안정하거나, 다른 경구용 제제에 비해 향상된 안정성을 나타낸다.

[42] 본 발명에서 사용된 용어 "안정성," "안정한" 및 이들의 변형어는, 제제 중의, API 전체 중량대비 90 중량% 이상의 API가 40℃ 및 75% 상대 습도의 시험 조건에서 6개월 동안 분해되지 않고 유지되거나, 80℃ 및 75% 상대 습도의 시험 조건에서 12일 동안 분해되지 않고 유지되거나, 25℃ 및 60% 상대 습도에서 1년 동안 분해되지 않고 유지되는 것을 의미한다. 이때 제제에 포함된 최초 API 함유량 기준으로 일정 조건 및 일정 기간 동안 보관 후 측정한 API 함유량을 “잔류함량”이라 한다. 다양한 실시양태에서, 예를 들어 90 중량% 이상, 92 중량% 이상, 94 중량% 이상, 95 중량% 이상, 96 중량% 이상, 97 중량% 이상, 98 중량% 이상, 99 중량% 이상, 또는 99.5 중량% 이상의 API가 상기의 조건 하에서 분해되지 않고 유지되는 것을 의미한다 화합물, 제제 등의 안정성은 당업계에서 일반적으로 허용되는 방법을 이용하여 당업자의 능력 내에서 측정될 수 있다. 예를 들어, API 또는 화합물의 양은 임의의 적합한 방법, 예를 들어 HPLC에 의해 측정될 수 있다.

[43] 분해는 하나 이상의 반응, 예컨대 산화, 환원 또는 가수분해로 이루어진 화학 공정이고, 이는 물질의 분해 시, 화학적 변화를 일으켜 하나 이상의 신규한 화합물을 생성시킨다. 이러한 신규한 화합물 또는 불순물은 주어진 제제 중의, 감소되고/거나 가변적인 양의 API를 생성하여, 그의 효능을 감소시킬 수 있고, 환자에게 원하지 않고/거나 해로운 부작용을 나타낼 수 있다.

[44] 본 발명의 "불순물"은, 조성물 및/또는 제제에 API의 10 중량% 미만, API의 5 중량% 미만, 3 중량% 미만, 1 중량% 미만, 또는 0.5 중량% 미만의 양으로 존재하는 임의의 신규한 화합물을 의미한다. 따라서, 본 발명에 제시된 조건 및 기간 하에 제제에서의 총 불순물의 변화량은 또한 안정한 제제의 지표일 수 있고, 이는 적합한 방법, 예를 들어 HPLC에 의해 측정될 수 있다.

[45] 또한, 안정성은 예를 들어,

[46] - 1년 후 25℃ 및 75% 상대 습도의 시험 조건(상온 조건)

[47] - 6개월 후 40℃ 및 75%의 상대 습도의 시험 조건(가속 조건)

[48] - 12일 후 80℃ 및 75%의 상대 습도의 시험 조건(가혹 조건)을 비롯한, 다른 다양한 시험 조건의 영향 하에서 시험될 수 있다.

[49] 또한, 안정성은 외관으로 측정될 수 있다. 본 발명의 "시각적인 안정성" 및 그의 변형어는 제제의 색, 완전성(예를 들어, 부서지지 않음), 형태, 및/또는 크기에서의 비실질적인 변화를 의미하도록 한다.

[50] 본 발명의 "향상된 안정성", "개선된 안정성" 및 이들의 변형어는, 주어진 제제 중의 하나 이상의 API의 분해량, 및/또는 주어진 제제 중 불순물의 증가량이 시험 조건에 노출된 제제의 불순물 증가량보다 적은 것을 의미한다.

[51] 본 발명의 경구용 제제는 80℃의 가혹조건에서 유연시험 수행 시, 안정화제를 포함하지 않더라도 12일 후 측정시, API 총 중량 대비 99.5 중량% 이상의 API의 잔류함량이 유지되고, 25℃ 및 75% 상대 습도 조건에서도 안정화제를 포함하지 않더라도 1년 보관 후 측정시 총 API 중량 대비 99.5 중량% 이상의 API 잔류함량이 유지되고, 제제의 색, 형태, 크기 등에서 실질적인 변화가 없어, 제제의 안정성이 우수한 것을 확인하였다.

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

[53] 상기 희석제, 붕해제, 결합제, 유동화제 및 활택제는 해당 기술분야에서 통상적으로 사용되는 것으로 공지되어 있는 임의의 부형제가 사용될 수 있다. 상기 희석제는 상기 경구용 제제 총 중량을 기준으로 30 내지 50 중량%, 40 내지 50 중량%, 또는 40 내지 45 중량%의 양으로 사용될 수 있다. 상기 붕해제는 상기 경구용 제제 총 중량을 기준으로 1 내지 30 중량%, 1 내지 20 중량%, 1 내지 10% 중량% 또는 1 내지 5 중량% 범위의 양으로 사용될 수 있다. 상기 결합제는 상기 경구용 제제의 총 중량을 기준으로 1 내지 30 중량%, 1 내지 20 중량%, 1 내지 10% 중량%, 또는 1 내지 5 중량% 범위의 양으로 사용될 수 있다. 상기 유동화제는 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. 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.

[54] 예를 들어, 상기 희석제는 미결정셀룰로오스, 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 결합제는 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히프로멜로오스, 폴리비닐아세트산, 포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 코포비돈,

마크로골, 라우릴황산나트륨, 경질 무수 규산, 합성 규산 알루미늄, 규산 칼슘 또는 마그네슘 메타실리케이트 알루미네이트와 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.

[55] 일 구체예로서 상기 경구용 제제에서 API인 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산은 결정형 과립의 형태로 포함될 수 있다. 일 실시예에 있어서 상기 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 결정형 과립은 통상적으로 사용 가능한 결정형 과립의 제조방법에 의해 제조할 수 있다.

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

[57] 상기 경구용 제제에 포함되는 API의 함유량은 상기 경구용 제제 총 중량을 기준으로 20 내지 70 중량%, 20 내지 60 중량%, 20 내지 50 중량%, 20 내지 45 중량%, 30 내지 70 중량%, 30 내지 60 중량%, 30 내지 50 중량%, 30 내지 45 중량%, 40 내지 70 중량%, 40 내지 60 중량%, 40 내지 50 중량%, 또는 40 내지 45 중량%의 함유량으로 포함될 수 있다.

[58] 또한, 상기 API는 단위 제제당 예컨대 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 포함될 수 있다.

[59] 또한, 상기 API는 단위 제제당 50 ㎎, 100 ㎎, 150 ㎎, 200 ㎎, 300 ㎎, 400 ㎎, 또는 455 ㎎을 포함될 수 있다.

[60] 본 발명은 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에서 선택되는 API, 및 안정화제를 포함하지 않는 희석제, 붕해제, 결합제, 유동화제 및 활택제의 부형제를 혼합하는 단계; 및 상기 혼합물을 제형화하는 단계를 포함하는 경구용 제제의 제조 방법을 제공하는 것이다.

[61] 상기 경구용 제제의 제조는 해당 기술분야에 공지된 임의의 제제의 제조방법에 따라 제조될 수 있고, 상기 경구용 제제의 일 형태인 정제 역시 해당 기술분야에 공지된 임의의 정제의 제조방법에 따라 제조될 수 있다.

[62] 또한, 본 발명은 상기 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의

약학적으로 서용 가능한 염을 API로 포함하는 경구용 제제를 이용한 인간 잔틴 옥시다아제 관련 질병을 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다.

[63] 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, 염증 및 관절질환, 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.

[64] 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.

[65] 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.

[66]

발명의 실시를 위한 형태

[67] **<실시예 및 시험예>**

[68] 0이하 하나 이상의 구체예를 하기 실시예 및 시험예를 통하여 보다 상세하게 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 상기 구체예들을 예시적으로 설명하기 위한 것으로 본 발명의 범위가 이에 한정되는 것은 아니다.

[69]

[70] **시험예 1. API인 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산과 각 부형제들과 혼합시 안정성 분석**

[71] 하기 표 1에서 개시한 바와 같이 API인 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산과 미세결정셀룰로오스 등 다양한 종류의 부형제와 혼합하여 혼합물을 제조한 후 각각 가속조건(40℃, 75%RH; 상대습도)에서 개시(Initial), 1개월, 2개월, 3개월 보관 후의 API의 잔류함량을 하기에 기재된 분석방법 및 공정을 통하여 측정하였다. 표 1에는 개시(Initial) 및 3개월 보관 후의 잔류함량만 기재하였다.

[72] [표1]

비고	기능	성분	API:부형제 혼합비(w/w)	개시(Initial)(%)	3개월(%)
비교예 1	API	1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산	1:0	98.7	98.7
실시예 1	희석제	미세결정셀룰로오스(MCC 101)(Microcrystalline Cellulose)	1:1	98.8	98.6
실시예 2	희석제	락토오스 모노하이드레이트(Lactose monohydrate)	1:1	98.7	98.6
실시예 3	희석제	락토오스 무수물(Anhydrous lactose)	1:1	98.8	98.6
실시예 4	희석제	전호화분 녹말(pregelatinzed starch; Starch 1500®)	1:1	98.8	98.6
실시예 5	붕해제	전분글리콜산나트륨(Sodium Starch Glycolate; EXXPLOTAP®)	1:1	98.7	98.6
실시예 6	붕해제	크로스카멜로오스 나트륨(Croscarmellose Sodium; AcDisol®)	1:1	98.8	98.7
실시예 7	붕해제	크로스포비돈(Crospovidone)	1:1	98.8	98.6
실시예 8	붕해제	저치환도히드록시프로필셀룰로오스(Low-substituted Hydroxypropyl Cellulose; L-HPC)	1:1	98.8	98.6
실시예 9	결합제	포비돈(Povidine; PVP K-30)	1:1	98.7	98.5
실시예 10	결합제	히프로멜로오스(Hypromellose; HPMC)	1:1	98.7	98.5

실시예 11	유동화제	콜로이달이산화규소(Colloidal Silicon Dioxide; Aerosil®)	1:1	98.7	98.5
실시예 12	유동화제	함수이산화규소(Hydrated Silicon Dioxide)	1:1	98.7	98.5
실시예 13	유동화제	탈크(Talc)	1:1	98.8	98.5
실시예 14	활택제	스테아레이린산 마그네슘(Magnesium Stearate)	1:1	98.7	98.6
실시예 15	활택제	스테아릴푸마르산나트륨(Sodium Stearyl Fumarate; Pruv®)	1:1	98.8	98.2

[73]

[74] <분석 방법 및 공정>

[75] HPLC 분석 조건은 다음과 같다

[76] Column : Inertsil ODS-2 (4.6 x 150㎜, 5㎛, GL Science)

[77] Detector : 254 nm, UV

[78] Flow Rate : 1.0 ㎖/min

[79] Injection Volume : 5 ㎕

[80] Column Temperature : 40℃

[81] Eluent

[82] A : Acetonitril/정제수/TFA(Trifluoroacetic acid) =40/60/0.1(v/v/v)

[83] B : Acetonitril/정제수/TFA=80/20/0.1(v/v/v)

[84]

[85] [표2]

Gradient Table

Time(min)	A(%)	B(%)
Initial	100	0
9	100	0
15	0	100
20	100	0
30	100	0

[86]

[87] 상기 표 1의 안정성 분석 결과에 따르면,

1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 단독을 가속조건에 보관하였을 때, 3개월 후에도 우수한 안정성을 보인다는 것을 알 수 있다(비교예 1). 또한, 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산과 다양한 종류의 부형제를 혼합하여 가속조건에 보관하였을 때에도 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 단독과 마찬가지로 우수한 안정성을 가진다는 것을 알 수 있다(실시예 1 내지 15).

[88]

[89] **시험예 2. API인 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산과 각 부형제들과 혼합 타정된 정제의 안정성 분석**

[90]

[91] 하기 표 3에서 개시한 바와 같이 API인 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산과 미세결정셀룰로오스 등 다양한 종류의 부형제와 혼합한 후, 이후 타정기를 이용하여 최종적으로 정제화하여 비교예 2 및 실시예 16 내지 27의 경구용 정제(나정)를 제조하였다.

[92] 제조된 경구용 정제는 각각 가혹조건(80℃, 75%RH)에서 보관 개시(Initial), 가혹조건 12일 후에 API의 잔류함량을 상기 기재된 방법 및 공정을 통하여 측정하였다.

[93] [표3]

비고	기능	성분	API:부형제 혼합비(w/w)	개시(Initial) (%)	12일 (%)
비교예 2	API	1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산	1:0	99.80	99.80
실시예 16	희석제	미세결정셀룰로오스(MCC101)(Microcrystalline Cellulose)	1:1	99.79	99.8
실시예 17	희석제	락토오스 모노하이드레이트(Lactose monohydrate)	1:1	99.78	99.79
실시예 18	희석제	전호화분 녹말(pregelatinzed starch; Starch 1500®)	1:1	99.78	99.78
실시예 19	붕해제	크로스카멜로오스 나트륨(Croscarmellose Sodium; AcDisol®)	1:10	99.81	99.78
실시예 20	붕해제	전분글리콜산나트륨(Sodium Starch Glycolate; EXPLOTAB®)	1:10	99.80	99.78
실시예 21	붕해제	크로스포비돈(Crospovidone)	1:10	99.81	99.78
실시예 22	결합제	코포비돈(Copovidone)	1:10	99.81	99.78
실시예 23	결합제	하이드록시프로필셀룰로오스(Hydroxypropyl Cellulose; HPC-L)	1:10	99.79	99.8
실시예 24	결합제	히프로멜로오스(Hypromellose; HPMC)	1:10	99.78	99.79
실시예 25	결합제	히프로멜로오스아세테이트 숙시네이트(Hypromellose Acetate Succinate; HPMCAS)	1:10	99.78	99.78
실시예 26	결합제	포비돈(Povidine; PVP K-30)	1:10	99.8	99.79

실시예 27	활택제	스테아린마그네슘(Magnesium Stearate)	1:10	98.79	99.8

[94]

[95] 상기 표 3의 안정성 분석 결과에 따르면,
1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 단독 정제를 가혹조건에 보관하였을 때, 12일 후에도 우수한 안정성을 보인다는 것을 알 수 있다(비교예 2). 또한,
1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산과 다양한 종류의 부형제를 혼합하여 제조된 정제를 가혹조건에 보관하였을 때에도
1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 단독과 마찬가지로 우수한 안정성을 보인다는 것을 알 수 있다(실시예 16 내지 27).

[96] 외관상으로도 정제의 색, 형태, 크기 등에서 실질적인 변화가 없어, 정제의 안정성이 우수한 것을 확인하였다.

[97]

[98] **시험예 3. API인 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산과 각 부형제들과의 혼합물에 대한 안정성 분석**

[99]

[100] 하기 표 4에서 개시한 바와 같이 API인
1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산과
미세결정셀룰로오스 등 다양한 종류의 부형제와 혼합하여 실시예 28 내지 47의 혼합물을 제조하였다.

[101] 제조된 혼합물은 각각 가혹조건(80℃, 75%RH)에서 보관 개시(Initial), 가혹조건 12일 후에 API의 잔류함량을 상기 기재된 방법 및 공정을 통하여 측정하였다.

[102]

[103] [표4]

비고	기능	성분	API:부형제 혼합비(w/w)	개시(Initial) (%)	12일 (%)
실시예 28	희석제	만니톨(Mannitol)	1:1	99.90	99.91
실시예 29	희석제	이염기성 인산칼슘(dibasic calcium phosphate, dihydrate)	1:1	99.90	99.87
실시예 30	희석제	이염기성 인산칼슘(dibasic calcium phosphate, Anhydrous)	1:1	99.90	99.89
실시예 31	희석제	규화전분(Silicified Starch; StarTab®)	1:1	99.90	99.89
실시예 32	희석제	파우더 셀룰로오스(Powdered Cellulose)	1:1	99.90	99.91
실시예 33	붕해제	알긴산(Alginic Acid)	1:1	99.90	99.88
실시예 34	붕해제	카복시메틸셀룰로오스 칼슘(Carboxymethylcellulose calcium)	1:1	99.90	99.91
실시예 35	결합제	카복시메틸셀룰로오스 나트륨(Carboxymethylcellulose sodium)	1:1	99.90	99.92
실시예 36	결합제	젤라틴(Gelatin)	1:1	99.90	99.88
실시예 37	활택제	글리세릴 베헤네이트(Glyceryl behenate)	1:1	99.90	99.85
실시예 38	활택제	글리세릴팔미토스테아레이트(Glyceryl Palmitostearate)	1:1	99.90	99.86
실시예 39	활택제	스테아릴산(Stearic acid)	1:1	99.90	99.86
실시예 40	활택제	하이드로지네이티드 식물성오일(Vegetable oil,	1:1	99.90	99.87

		hydrogenated)			
실시예 41	활택제	스테아린산아연(Zinc Stearate)	1:1	99.90	99.85
실시예 42	활택제	스테아린산 칼슘(Calcium Stearate)	1:1	99.90	99.91
실시예 43	코팅제	하이드록시프로필 메틸셀룰로오스프탈레이트(hydroxypropyl methylcellulose phthalate; HPMCP)	1:1	99.90	99.83
실시예 44	코팅제	폴리메타크릴레이트(polymethacrylates; Eudragit® E PO)	1:1	99.90	99.81
실시예 45	코팅제	폴리메타크릴레이트(polymethacrylates; Eudragit® L 100)	1:1	99.90	99.84
실시예 46	코팅제	Opadry II®	1:1	99.89	99.85
실시예 47	코팅제	Opadry QX®	1:1	99.90	99.84

[104]

[105] 상기 표 4의 안정성 분석 결과에 따르면, 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산과 다양한 종류의 부형제를 혼합하여 가혹조건에 보관하였을 때에도 가속조건에서의 결과와 마찬가지로 API는 거의 분해되지 않고, 최초(Initial)의 잔류함량이 거의 유지된다는 것을 알 수 있다(실시예 28 내지 47).

[106]

[107] **시험예 4. API인 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산과 각 부형제들을 포함하는 정제에 대한 안정성 분석**

[108]

[109] 희석제, 붕해제, 결합제 등의 부형제와 API의 혼합물을 실제 투여 가능한 경구용 정제로 제형화하는 경우, API 및 개별 부형제 성분 각각이 비록 원료상태에서 안정하더라도 제형화하는 경우 상기 API가 부형제 등과 혼합하거나 접촉하는 경우 API의 분해산물이 발생하는 등 안정성에 문제가 발생할 수 있다. 따라서, 이를 확인하기 위해 API와 다양한 부형제 조합의 경구용 정제를 제조하여, 안정성을 분석하였다(1정당 질량은 220 ㎎으로서 표 5에 기재된 각 구성성분의 함유량비는 1정 기준(220 ㎎)이다).

[110] 하기 표 5에서 개시한 바와 같이 API인 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산과 미세결정셀룰로오스 등 다양한 종류의 부형제와 혼합한 후 타정기를 이용하여 최종적으로 정제화하여 실시예 48 내지 51의 경구용 정제를 제조하였다.

[111] 제조된 정제는 각각 가혹조건(80℃, 75%RH)에서 개시(Initial), 12일 보관 후, 또는 가속조건(40℃±2℃, 75%±5% RH)에서 개시(Initial), 3개월, 6개월 보관 후, 또는 상온 조건(25℃±2℃, 60%±5% RH)에 개시(Initial), 1년, 2년 이상의 장기 보관 후 API의 잔류함량을 상기 기재된 방법 및 공정을 통하여 측정하였다.

[112]

[113] [표5]

기능	성분	실시예 48	실시예 49	실시예 50	실시예 51
API	1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산	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%

[114] 하기 표 6의 안정성 분석 결과에 따르면, 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산(API)과 다양한 조합의 부형제를 혼합하여 경구용 정제를 제조하였을 때, 안정화제를 포함하지 않더라도, 가혹조건(80℃, 75%RH)에서 12일 보관 후, 가속조건(40℃±2℃, 75%±5% RH)에서 6달 보관 후, 또는 상온조건(25℃±2℃, 60%±5% RH)에서 12달

보관 후에도 유연물질이 거의 생성되지 않고, API의 잔류함량은 개시(Initial)와 대비했을 때 거의 유지되는 안정한 형태로 존재한다는 것을 확인할 수 있다. 또한, 외관상으로도 정제의 색, 형태, 크기 등에서 실질적인 변화가 없어, 정제의 안정성이 우수한 것을 확인하였다.

[115]

[116] [표6]

비고	개시 (Initial)	가혹조건 (80℃, 75%RH), 12일 (%)	가속조건 (40℃±2℃, 75%±5% RH), 6달 (%)	상온조건 (25℃±2℃, 60%±5% RH), 12달 (%)
실시예 48	99.89	99.89	99.87	99.87
실시예 49	99.89	99.88	99.86	99.86
실시예 50	99.89	99.89	99.87	99.86
실시예 51	99.89	99.88	99.87	99.87

청구범위

[청구항 1] 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염인 활성 제약 성분(API) 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 경구용 제제로서,
상기 제제는 부형제로서 별도의 안정화제를 포함하지 않고,
상기 API의 90 중량% 이상이 40℃ 및 75% 상대 습도에서 6개월 동안 유지되거나, 80℃ 및 75% 상대 습도에서 12일 동안 유지되거나, 25℃ 및 60% 상대 습도에서 1년 동안 유지되는 것인, 안정한 경구용 제제.

[청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 API 중 95 중량% 이상이 40℃ 및 75% 상대 습도에서 6개월 동안 유지되거나, 80℃ 및 75% 상대 습도에서 12일 동안 유지되거나, 25℃ 및 60% 상대 습도에서 1년 동안 유지되는 것인, 안정한 경구용 제제.

[청구항 3] 제2항에 있어서,
상기 API 중 99 중량% 이상이 40℃ 및 75% 상대 습도에서 6개월 동안 유지되거나, 80℃ 및 75% 상대 습도에서 12일 동안 유지되거나, 25℃ 및 60% 상대 습도에서 1년 동안 유지되는 것인, 안정한 경구용 제제.

[청구항 4] 제3항에 있어서,
상기 API 중 99.5 중량% 이상이 40℃ 및 75% 상대 습도에서 6개월 동안 유지되거나, 80℃ 및 75% 상대 습도에서 12일 동안 유지되거나, 25℃ 및 60% 상대 습도에서 1년 동안 유지되는 것인, 안정한 경구용 제제.

[청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 경구용 제제는 희석제, 붕해제, 결합제, 유동화제 및 활택제에서 선택된 하나 이상의 부형제를 포함하는, 안정한 경구용 제제.

[청구항 6] 제5항에 있어서,
상기 경구용 제제는 희석제, 붕해제, 유동화제 및 활택제를 포함하는, 안정한 경구용 제제.

[청구항 7] 제1항에 있어서,
상기 API의 함유량은 전체 제제 100 중량%를 기준으로 20~70 중량%인, 안정한 경구용 제제.

[청구항 8] 제7항에 있어서,
상기 API의 함유량은 전체 제제 100 중량%를 기준으로 30~50 중량%인, 안정한 경구용 제제.

[청구항 9] 제8항에 있어서,
상기 API의 함유량은 전체 제제 100 중량%를 기준으로 40~50 중량%인, 안정한 경구용 제제.

[청구항 10] 제1항에 있어서,
상기 API의 함유량은 제제당 50 ㎎인, 안정한 경구용 제제.

[청구항 11] 제1항에 있어서,
상기 API의 함유량은 제제당 100 ㎎인, 안정한 경구용 제제.

[청구항 12] 제1항에 있어서,
상기 API의 함유량은 제제당 200 ㎎인, 안정한 경구용 제제.

[청구항 13] 제1항에 있어서,
상기 API의 함유량은 제제당 300 ㎎인, 안정한 경구용 제제.