

명세서

발명의 명칭:

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

기술분야

- [1] 본 발명은 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산을 고함유량으로 포함하고, pH 조절제를 포함하지 않으면서도 평균용출률이 우수한 경구용 제제에 관한 것이다.

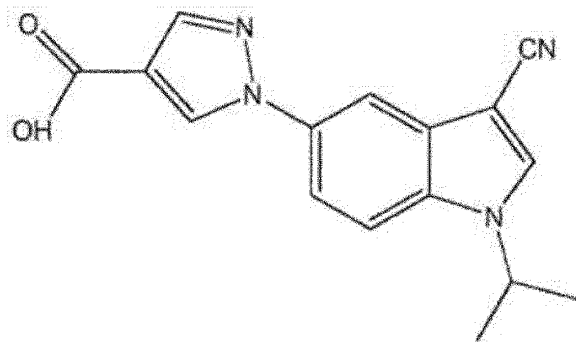
배경기술

- [2] 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.
- [3] 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.

[4]

[5] [화학식 1]

[6]



[7]

- [8] 경구용 제제의 경우 구체적으로는 경구용 캡슐(capsule) 또는 정제(tablet) 등에 있어서, pH 특이적인 약물 흡수를 높이기 위해서는 pH 조절제(pH modifier)를 첨가하여 목표하는 pH에서 용해도를 증가시켜 특정 pH에서 약물 방출을 유도하는 방법을 일반적으로 사용한다. 또한, pH 조절제의 이용과는 별개로,

약물의 주 흡수 기관인 소장에서 흡수를 유도하기 위해 소장에 도달하기 전 위산에 의해 녹거나 방출되는 것을 방지하는 장용성 코팅(enteric coating)을 이용하거나, 장용성캡슐화 등의 특정 pH 에서의 흡수 또는 방출을 막는 등의 다양한 방법으로 약물 방출을 조절한다.

- [9] 이와 같이 경구용 제제에 있어 pH 조절제를 포함하거나 장용성 코팅을 추가하는 경우, 추가적으로 부형제 또는 코팅층을 포함하게 된다. 따라서 고용량의 활성 제약 성분(API)을 함유하는 경구용 제제에 있어서 이러한 pH 조절제나 장용성 코팅층을 포함하는 경우, 정제 또는 캡슐 사이즈가 커져서 환자 복용편의성을 저하시킬 수 있을 뿐만 아니라, 생산 단가가 높아질 수 있다는 문제가 있다.
- [10] 이에 관하여, 상기 화학식 1의 1-(3-시아노-1-이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 활성 제약 성분(API)으로 고함유량 포함하는 경구용 제제에 있어서, 최소한의 부형제를 포함하면서 목표로 하는 용출 pH인 pH 6.8에서의 높은 용출률을 나타내는 환자 복용편의성 및 생산성이 우수한 경구용 제제의 개발이 필요한 실정이다.
- [11] [선행기술문헌]
- [12] [특허문헌]
- [13] (특허문헌 1) 1. 대한민국 특허공보 제1751325호(2017.06.21.), 잔틴 옥시다아제 저해제로서 효과적인 신규 화합물, 그 제조방법 및 그를 함유하는 약제학적 조성물
- [14] (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

- [15] 고함유량의 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 API로 포함하면서도 목표하는 pH인 pH 6.8에서 특이적으로 높은 용출률을 가지는 경구용 제제를 도출하는 것이 본 발명의 해결하고자 하는 과제이다.

과제 해결 수단

- [16] 본 발명은 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 API 및 부형제를 포함하고, 특히 상기 부형제 중 pH 조절제 또는 장용성 코팅층을 포함하지 않더라도 목표하는 pH에서 특이적으로 높은 용출률을 가지는 경구용 제제 및 상기 경구용 제제의 제조방법을 제공한다.
- [17] 본 발명의 경구용 제제는 용출 매질로 pH 6.8 완충액 900 ml를 사용하고,

회전속도 50 rpm의 패들을 이용할 때 15분에서의 용출률이 65% 이상, 30분에서의 용출률이 80% 이상, 60분에서의 용출률이 90% 이상이다.

[18] 본 발명의 경구용 제제에 포함되는 API의 함유량은 제제당 50mg, 100mg 또는 200mg이다.

[19] 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

[20] 본 발명에 따른 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 API로 포함하는 경구용 제제는 pH 조절제 또는 장용성 코팅층을 포함하지 않더라도 목표로 하는 pH인 pH 6.8에서 특이적으로 높은 용출률을 보이는 용출 특성을 보이므로, 최소한의 첨가제 사용 및 공정 간소화를 통해 높은 생산성과 적은 중량 또는 크기로 환자 복용 편의성을 기대할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[21] 도 1은 용출 매질(완충액)의 pH에 따른 나정의 평균용출률(%)를 분석한 결과이다.

[22] 도 2는 용출 매질(완충액)의 pH에 따른 캡슐의 평균용출률(%)를 분석한 결과이다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[23] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[24] 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.

[25] 본 발명에서 “용출” 및 “방출”은 대한민국약전 용출시험법의 패들법을 사용한 용출시험법에서 경구용 제제가 완충액에 녹는 현상을 나타내는 것으로 완충액에 녹아 나온 API의 농도를 분석하여 용출률 또는 평균용출률을 확인한다. 본 명세서에서는 “용출” 및 “방출”은 같은 의미로서 서로 구분되지 않고 교차 사용될 수 있다.

[26] 본 발명에서 “경구용 제제”란 해당 기술 분야에 공지되어 있는 임의의 제제, 예를 들어 정제, 캡슐제, 과립제, 산제, 경구용 액제, 시럽제, 또는 환제일 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 실시예에서 사용한 경구용 제제는 API인 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 및 약제학적으로 허용 가능한 첨가제를 포함하는 정제 또는 캡슐제이다.

- [27] 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.
- [28] 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.
- [29] 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.
- [30] 본 발명에서는 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에서 선택되는 API를 고함유량으로 포함하면서도 용출률로 대변되는 생체 이용률이 우수 또는 양호한 경구용 제제에 대하여 다각도의 연구를 수행하였다.
- [31] 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, pH 조절제를 포함하지 않거나, 추가의 장용성 코팅을 하지 않은 나정 상태 및 캡슐제로도 목표로 하는 pH인 pH 6.8에서 특이적으로 높은 수준으로 용출될 수 있는 경구용 제제를 개발하였다.
- [32] 이 경우, 경구용 제제에 포함될 수 있는 부형제로서 pH 조절제 또는 장용성 코팅층을 포함하지 않으므로, 최소화된 함량의 부형제를 포함함으로써 복용편의성 및 생산성을 높일 수 있다는 장점이 있다.
- [33] 따라서, 본 발명은 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하고, 부형제로서 pH 조절제 또는 장용성 코팅층을 포함하지 않는, 높은 용출률을 가지는 경구용 제제를 제공한다. 상기 경구용 제제는 정제 또는 캡슐제일 수 있다.
- [34] 경구용 제제를 제조하는데 있어, 타정성, 경도, 마손도, 흐름성 등의 기본적인 물성을 최적화하기 위해 다양한 종류의 약학적으로 허용되는 부형제를 추가하게 된다. 이에 더하여 경구용 제제는 그 작용을 위해서는 우선 위를 비롯한 소화기관을 통과해야 하고, 위는 pH 1~2의 강한 산성 환경으로 API의 분해 등을 야기할 수 있으므로, 상기 경구용 제제가 산성 환경에서 용출(또는 방출)되는 것을 막기 위해 다양한 방출 제어 방법이 연구되고 있다.

- [35] 상기 경구용 제제의 방출 제어 방법으로 대표적인 방법은 산성 환경에서 용출을 막기 위해 경구용 제제 외부에 장용성 코팅층을 포함하거나, 목적하는 pH 환경에서 용출하기 위해 pH 조절제를 사용하거나, 다양한 종류의 폴리머를 이용한 서방화 기술이 사용되고 있다. 하지만, 이러한 방법들은 모두 추가적인 부형제의 사용 또는 코팅층의 부가로 제제의 크기를 증가시켜 복용편의성을 감소시킬 뿐 아니라, 생산과정에서 추가적인 공정으로 생산성이 낮아질 수밖에 없다는 단점이 있다.
- [36] 본 발명의 경구용 제제는 pH 조절제 또는 장용성 코팅층을 포함하지 않더라도 용출률이 우수한 경구용 제제이다.
- [37] 본 발명은 i) 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 API로 포함하고, ii) pH 조절제 또는 장용성 코팅층을 포함하지 않는 경구용 제제 및 상기 경구용 제제의 제조방법을 제공한다.
- [38] 본 발명의 경구용 제제는 나정 상태로 용출 매질로 pH 1.2 완충액 또는 pH 4.5 완충액을 용출 매질로 사용하는 경우 거의 용출되지 않았으므로, 본 발명의 경구용 제제는 장용성 코팅층을 필요로 하지 않는다. 또한, 본 발명의 경구용 제제는 정제수를 용출 매질로 사용하는 경우 60분에서의 용출률은 10% 미만으로 매우 낮은 용출률을 보인다.
- [39] 본 발명의 경구용 제제는 용출 매질로 pH 6.8 완충액 900 ml를 사용하고, 회전속도 50 rpm의 패들을 이용할 때 나정 상태에서 15분에서의 용출률이 65% 이상, 30분에서의 용출률이 80% 이상, 60분에서의 용출률이 90% 이상이다. 따라서, 본 발명의 경구용 제제는 pH 조절제를 포함하지 않더라도 목적하는 pH인 pH 6.8에서 특이적으로 용출률이 매우 우수한 효과를 가지고, 생체 이용률 역시 이를 반영하여 우수할 것으로 예상할 수 있다.
- [40] 이러한 결과들을 종합해보면, 본 발명의 경구용 제제는 위에서는 거의 용출되지 않지만, 장에서 특이적으로 용출되어 체내에서 흡수될 것으로 예측할 수 있다.
- [41] 본 발명에 있어서, 상기 경구용 제제는 부형제로서 약학적으로 허용가능한 희석제(diluent), 붕해제(disintegrant), 유동화제(glidant), 활택제(lubricant) 등에서 선택되는 하나 이상의 부형제를 더 포함한다.
- [42] 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 정제 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.

- [43] 예를 들어, 상기 희석제는 미결정 셀룰로오스(microcrystalline cellulose; MCC), 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 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.
- [44] 상기 경구용 제제는 1 일 1 회 투여할 수 있으며, 매일 복용 가능하다.
- [45] 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.
- [46] 상기 API는 단위 제형당 50 내지 500 mg, 50 내지 400 mg, 50 내지 300 mg, 50 내지 200 mg, 50 내지 100 mg, 100 내지 500 mg, 100 내지 400 mg, 100 내지 300 mg, 100 내지 200 mg, 200 내지 500 mg, 200 내지 400 mg, 200 내지 300 mg, 300 내지 500 mg, 또는 300 내지 400 mg을 포함할 수 있다.
- [47] 상기 API는 단위 제형당 예컨대 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg 또는 455 mg을 포함할 수 있다.
- [48] 본 발명의 경구용 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.
- [49] 본 발명은 상기 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 API로 포함하고, 부형제로 pH 조절제 또는 장용성 코팅층을 포함하지 않는 인간 잔틴 옥시다아제 관련 질병을 치료하거나 예방하기 위한 경구용 제제를 제공한다.
- [50] 본 발명은 상기 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 API로 포함하고 부형제로 pH 조절제 또는 장용성 코팅층을 포함하지 않는 경구용 제제를 이용한 인간 잔틴 옥시다아제 관련 질병을 치료하거나 예방하기 위한 방법을 제공한다.

- [51] 본 발명은 상기 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 API로 포함하고, 부형제로 pH 조절제 또는 장용성 코팅층을 포함하지 않는 인간 잔틴 옥시다아제 관련 질병을 치료하거나 예방하기 위한 경구용 제제를 제조하기 위한 용도를 제공한다.
- [52] 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**
- [53] [시험예 및 실시예]
- [54] 실시예 및 비교예에서의 각종 평가는 다음과 같이 실시하였다.
- [55] 실시예 및 비교예의 경구용 정제는 하기 표 1에 기재된 성분을 해당 함유량으로 사용하여 나정을 제조하고(실시예 1, 비교예 1, 2), 경구용 캡슐은 하기 표 2에 기재된 성분을 해당 함유량으로 캡슐을 제조하였다(실시예 2, 비교예 3, 4).
- [56] 경구용 정제(나정)는 하기 제조방법으로 제조하였다.
- [57] 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 제조하였다.
- [58] 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 제조하였다.
- [59] 활택제로 사용한 PRUV®은 상품명으로, Sodium stearyl fumarate 성분이다.
- [60] 경구용 캡슐은 하기 제조방법으로 제조하였다.
- [61] 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산(API) 및 희석제를 혼합(mixing) 후 정립(milling)하여 제1 혼합물을 제조한다. 이후 제1 혼합물에 포함되지 않은 성분인 활택제를 혼합한 후 정립하여 제2 혼합물을 제조하였다.
- [62] 제2 혼합물을 캡슐충진기(수동 또는 자동)를 이용하여 430.0 mg을 캡슐에 넣어 제조한다.
- [63]

[64] [표1]

분류	성분	함량 (mg/T)	함량비 (%)
API	1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일) 피라졸-4-카르복실산	100.0	45.5
희석제	MCC 102(미결정 셀룰로오스)	104.8	47.9
붕해제	크로스포비돈	9.7	4.4
유동화제	콜로이달이산화규소(SiO ₂)	1.1	0.2
활택제	PRUV®	4.4	2.0
정제 총 중량(mg)		220.0	100.0

[65] [표2]

분류	성분	함량 (mg/T)	함량비 (%)
API	1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일) 피라졸-4-카르복실산	100.0	23.3
희석제	Starcap 1500®	326.0	75.8
활택제	마그네슘 스테아레이트	4.0	0.9
혼합물 총 중량(mg)		430.0	81.59
캡슐	Hard Gelatin Capsule	97.0	18.41
캡슐 총 중량(mg)		527.0	100.0

[66] (캡슐의 무게는 배치(batch)간 편차가 존재하기 때문에 캡슐의 무게 기준 범위인 최대 106.7 mg과 최소 87.3 mg의 평균인 97.0 mg을 기준으로 선정함)

[67]

[68] [용출률 분석]

[69] 대한민국약전 제10개정 용출시험법에 의하여 하기 실시예 및 비교예들의 용출시험액(용출매질)을 사용하여 앞서 제조한 나정을 대상으로 용출 시험하였다. 용출법은 대한민국약전 용출시험법의 패들법을 사용하고 교반 속도는 50 rpm, 용출온도는 37±0.5°C에서 수행하였다.

[70] 실시예 1은 대한민국약전 용출시험법의 제2액인, pH 6.8 인산염 완충액·물 혼합액(1 : 1) 900 ml에서 앞서 제조한 나정의 용출률을 측정하였다.

[71] 비교예 1은 대한민국약전 용출시험법의 제1액인, 염화나트륨 2.0 g에 염산 7.0 ml 및 물을 넣어 녹여 1000 ml의 제1액을 제조한 후, 상기 제1액 900 ml을 이용하여 앞서 제조한 나정의 용출률을 측정하였다. 상기 제1액은 pH 1.2로

염산의 농도는 0.1 mol/L이고 무색 투명하다.

- [72] 비교예 2는 pH 4.5로 아세트산나트륨수화물(삼수화물) 2.99 g과 아세트산무수물 1.66 g을 물에 녹여 1000 ml의 완충액을 제조하였다. 상기 pH 4.5의 완충액 900 ml을 용출매질로 이용하여 앞서 제조한 나정의 용출률을 측정하였다.
- [73] 분석조건은 위의 용출시험에서 얻은 액을 0.45 μ m 멤브레인 필터로 여과한 액을 UPLC법을 이용하여 API인 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산의 농도를 분석하였다. 구체적인 분석조건은 아래와 같다.
- [74] 실시예 2는 실시예 1과 동일한 용출 매질 및 조건에서 앞서 제조한 캡슐의 용출률을 측정하였다.
- [75] 비교예 3, 4는 비교예 1, 2와 각각 동일한 용출 매질 및 조건에서 앞서 제조한 캡슐의 용출률을 측정하였다.
- [76]
- [77] <분석조건>
- [78] 이동상의 제조: 아세토니트릴(500 ml)+정제수(500 ml)+TFA(1 ml)
- [79] 희석액의 제조: 메탄올(900 ml)+정제수(100 ml)
- [80] 표준액 및 검액의 제조: 표준품 및 검체를 희석액으로 완전히 용해한 후 아래 UPLC 분석 방법에 따라 분석한다.
- [81]
- [82] 컬럼: Waters CSH C18(2.1 mm I.D. X 100 mm L, Particle size 1.7 μ m)
- [83] 컬럼 온도: 40°C
- [84] 이동상: 아세토니트릴/H₂O/TFA = 500/500/1(v/v/v)
- [85] 유속: 0.35 ml/min
- [86] 검출: 258 nm uv
- [87] 샘플양: 1 μ l
- [88] 분석시간: 6분
- [89]
- [90] 실시예 및 비교예에서의 용출 패턴
- [91] 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산을 API로 포함하는 경구용 정제(나정)에 있어서, 대한민국약전의 용출시험법을 이용하여 pH 6.8(실시예 1), pH 1.2(비교예 1) 및 pH 4.5(비교예 2)의 용출용매에서 용출패턴을 앞서 언급한 분석방법을 통해 분석하였다. 분석 결과는 표 3에 기재되어 있다.
- [92]

[93] [표3]

	실시예 1 (pH 6.8)	비교예 1 (pH 1.2)	비교예 2 (pH 4.5)
평균용출률(10분)(%)	58.4±1.6	N/D	N/D
평균용출률(15분)(%)	71.8±1.8	N/D	N/D
평균용출률(30분)(%)	88.6±1.9	N/D	N/D
평균용출률(45분)(%)	93.8±2.0	N/D	N/D
평균용출률(60분)(%)	95.8±2.0	N/D	N/D

[94] (N/D: 검출되지 않음)

[95]

[96] 표 1에 기재된 성분을 해당 함유량으로 사용하여 제조된 정제(나정)은 pH 1.2(비교예 1) 및 pH 4.5(비교예 2)의 완충액에서는 거의 용출되지 않았다. 하지만, pH 6.8의 완충액에서는 10분 평균용출률은 58.4±1.6%, 15분 평균용출률은 71.8±1.8%, 30분 평균용출률은 88.6±1.9%, 45분 평균용출률은 93.8±2.0%, 60분 평균용출률은 95.8±2.0%를 보였다.

[97] 상기 나정과 동일한 API를 포함하는 경구용 캡슐의 용출 패턴을, 대한민국약전의 용출시험법을 이용하여 pH 6.8(실시예 2), pH 1.2(비교예 3) 및 pH 4.5(비교예 4)의 앞서 언급한 분석방법을 통해 분석하였다. 분석 결과는 표 4에 기재되어 있다.

[98]

[99] [표4]

	실시예 2 (pH 6.8)	비교예 3 (pH 1.2)	비교예 4 (pH 4.5)
평균용출률(10분)(%)	58.4±7.9	1.2±0.0	1.9±0.2
평균용출률(15분)(%)	75.2±7.8	1.3±0.0	2.3±0.2
평균용출률(30분)(%)	89.1±6.9	1.5±0.0	3.2±0.2
평균용출률(45분)(%)	93.1±6.6	1.6±0.0	3.7±0.1
평균용출률(60분)(%)	95.5±6.9	1.7±0.1	3.9±0.1

[100]

[101] 표 2에 기재된 성분을 해당 함유량으로 사용하여 제조된 경구용 캡슐은 정제(나정)과 마찬가지로 pH 1.2(비교예 2) 및 pH 4.5(비교예 3)의 완충액에서는 거의 용출되지 않았고, pH 6.8의 완충액에서는 10분 평균용출률은 58.4±7.9%, 15분 평균용출률은 75.2±7.8%, 30분 평균용출률은 89.1±6.9%, 45분 평균용출률은 93.1±6.6%, 60분 평균용출률은 95.5±6.9%를 보여, 상기

1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산을 API로 함유하는 정제 및 캡슐은 유사한 용출패턴을 보이는 것을 확인하였다.

[102]

[103] 따라서, 본 발명의 경구용 제제는 나정 상태로도 pH 1.2에서는 거의 용출되지 않으므로, 상기 경구용 제제가 정제 형태인 경우, 위에서의 용출을 막기 위한 장용성 코팅을 적용하지 않아도 된다는 장점이 있다. 또한, 본 발명의 경구용 제제는 정제 및 캡슐 제형과는 상관없이 pH 조절제를 포함하지 않더라도 pH 6.8에서 특이적으로 60분 평균용출률이 90% 이상으로 매우 높은 용출률을 보이므로, 생체 이용률 역시 이를 반영하여 우수할 것으로 예상할 수 있다.

[104]

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)을 포함하는 경구용 제제로서, 상기 경구용 제제는 부형제로 pH 조절제를 포함하지 않는, 경구용 제제.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 경구용 제제는 용출 매질로 pH 6.8 완충액 900 ml를 사용하고, 회전속도 50 rpm의 패들을 이용할 때 15분에서의 용출률이 65% 이상, 30분에서의 용출률이 80% 이상, 60분에서의 용출률이 90% 이상인, 경구용 제제.
- [청구항 3] 제2항에 있어서, 상기 경구용 제제는 용출 매질로 pH 1.2 완충액 또는 pH 4.5 완충액을 사용하고, 회전속도 50 rpm의 패들을 이용할 때 60분에서의 용출이 검출되지 않는, 경구용 제제.
- [청구항 4] 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 경구용 제제는 경구용 정제 또는 경구용 캡슐인, 경구용 제제.
- [청구항 5] 제4항에 있어서, 상기 경구용 제제는 경구용 정제인, 경구용 제제.
- [청구항 6] 제5항에 있어서, 상기 경구용 정제는 추가적으로 장용성 코팅층을 포함하지 않는, 경구용 제제.
- [청구항 7] 제6항에 있어서, 상기 API의 함유량은 제제 총 중량을 기준으로 30~55 중량%인, 경구용 제제.
- [청구항 8] 제7항에 있어서, 상기 API의 함유량은 제제 총 중량을 기준으로 40~50 중량%인, 경구용 제제.
- [청구항 9] 제1항에 있어서, 상기 API의 함유량은 단위제형당 50mg, 100mg, 200mg 또는 300mg인, 경구용 제제.