명세서

발명의 명칭:

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

기술분야

[1] 본 출원은 2020년 12월 01일자 한국 특허 출원 제10-2020-0165790호에 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 염에서 선택되는 활성 제약 성분(API)을 고함유량으로 포함하면서도, 물성이 우수한 경구용 제제 및 그의 제조방법에 관한 것이다.

[4]

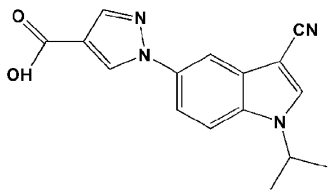
배경기술

[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] 따라서, 잔틴 옥시다아제의 활성을 저해하는 물질은 고요산혈증, 통풍, 심부전증, 심혈관계 질환, 고혈압, 당뇨병, 신장질환, 관절질환, 염증성 장 질환 등과 같은 잔틴 옥시다아제 관련 질병을 효과적으로 치료할 수 있다.

[7] 한편, 잔틴 옥시다아제의 활성을 저해하는 물질과 관련하여 한국특허공보 제1751325호(특허문헌 1)에는 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.

[8] [화학식 1]

[9] 

[10] 하지만, 상기 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.

[11] 고함유량의 API를 포함하는 제제는 일반적으로 유동성, 타정성이 우수하다 할 수 없으므로, 이러한 단점을 극복하기 위해 습식과립 혹은 건식과립법을 사용하거나 부형제 양을 늘려주어 API의 비율을 낮추는 방법으로 제조하는 것이 일반적이다.

[12] 하지만, 상기 고함유량 제제는 유동성 개선을 위한 과립화 공정을 진행함으로써 제조시간 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. 또한, 상기 고함유량 제제를 제조하기 위해 과립화 공정을 부가하거나 부형제 양을 늘리더라도 부형제 및 고함유량의 API 간의 불균형에 의해 제제 함량에 영향을 미칠 수 있다는 것은 해당 기술분야의 통상의 지식을 가진 사람의 기술상식이다.

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

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

[20]

기술적 해결방법

[21] 본 발명은 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에서 선택되는 API 및 부형제를 포함하고, 특히 상기 부형제 중 유동화제를 포함함으로써 우수한 물성을 가지는 경구용 제제 및 상기 경구용 제제의 제조방법을 제공한다.

[22] 본 발명의 경구용 제제에 포함되는 유동화제는 콜로이달이산화규소, 수화

이산화규소 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 SiO_2이며, 상기 유동화제의 제제당 함유량은 제제 총 중량을 기준으로 0.2 내지 1 중량%, 또는 0.2 내지 0.8 중량%이다.

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

[24] 본 발명의 경구용 제제의 API 함량은 95% 이상이다.

[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 API로 포함하는 경구용 제제는 부형제 중 유동화제를 포함하므로써 높은 API 함유량에도 불구하고 물성이 우수하고 높은 제제 함량이 유지된다.

[28] 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 복용편의성을 증대할 수 있다.

[29]

도면의 간단한 설명

[30] 도 1은 유동화제(SiO_2) 함유량에 따른 단위 정제당 API 함량을 나타낸다.

[31]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[32] 이하, 본 발명을 보다 상세하게 설명한다.

[33] 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.

[34] 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, 부형제 중 유동화제를 포함하는 물성이 우수하면서도 높은 API 함량을 가지는 경구용 제제를 개발하였다.

[35] 이 경우, 유동화제를 포함하지 않는 경구용 제제에 비해 과량의 API를

함유하더라도, 정제(나정)로 제형화하였을 때 물리적 성질이 유지되기 때문에, API 함유량 증가에 따른 부형제의 함유량을 늘릴 필요가 없으므로, 제제의 사이즈를 늘리지 않고 복용편의성이 증대된 고함유량의 경구용 제제를 만들 수 있을 뿐 아니라, 경제적이라는 장점이 있다. 또한, 높은 API 함량을 가지므로, 최종 제품의 품질 역시 우수하다는 장점이 있다.

[36] 따라서, 본 발명은 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에서 선택되는 API를 고함유량으로 포함하고, 부형제 중 유동화제를 포함하는 경구용 제제를 제공한다.

[37] 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.

[38] 본 발명에서 "API 함유량"은 제제 또는 정제 내의 API의 양을 의미한다.

[39] 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, 높은 함유량의 API 및 각 부형제들의 불균형에 의해 제제의 함량에 영향을 미칠 수 있다는 것이 이 발명이 속한 기술분야의 통상의 지식을 가진 사람의 기술상식이다.

[40] 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.

[41] 본 발명에서는 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염에서 선택되는 API를 고함유량으로 포함하면서도 물리적 안정성이 우수 또는 양호한 경구용 제제에 대하여 다양한 부형제를 조합하여 다각도의 연구를 수행하였다.

[42] 그 결과, 부형제로 유동화제를 포함하는 경우 고함유량의 API를 포함함에도 불구하고, 물리적 안정성이 우수할 뿐 아니라, 높은 함량을 가지는 경구용 제제를 개발하였다.

[43] 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) 부형제 중 유동화제를 포함하는 경구용 제제를 제공한다.

[44] 본 발명에 있어서, 상기 유동화제는 제제 총 중량을 기준으로 0 중량% 초과 1 중량% 미만, 0.1 중량% 이상 1 중량% 미만, 0.2 중량% 이상 1 중량% 미만, 0

중량% 초과 0.9 중량% 이하, 0.1 중량% 이상 0.9 중량% 이하, 0.2 중량% 이상 0.9 중량% 이하, 0 중량% 초과 0.8 중량% 이하, 0.1 중량% 이상 0.8 중량% 이하, 또는 0.2 중량% 이상 0.8 중량% 이하로 포함될 수 있다. 또한, 상기 유동화제는 제제 총 중량을 기준으로 0.1 중량%, 0.2 중량%, 0.3 중량%, 0.4 중량%, 0.5 중량%, 0.6 중량%, 0.7 중량%, 0.8 중량%, 또는 0.9 중량%로 포함될 수 있다.

[45] 본 발명에 있어서, 유동화제는 콜로이달이산화규소, 수화 이산화규소, 탈크 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있으나, 이에 한정되는 것은 아니다. 다만, 유동화제로 탈크(Talc)로 사용하는 경우 정제로 제형화시 경도가 감소하고, 마손도가 증가하는 경향을 보이므로, 유동화제로는 콜로이달이산화규소, 수화 이산화규소, 또는 이들의 조합과 같은 SiO_2 계열을 사용하는 것이 바람직하다.

[46] 본 발명에 있어서, 상기 경구용 제제는 부형제로서 약학적으로 허용가능한 희석제(diluent), 붕해제(disintegrant), 결합제(binder), 안정화제(stabilizer), 및 활택제(lubricant) 등에서 선택되는 하나 이상의 부형제를 더 포함한다.

[47] 상기 희석제, 붕해제, 결합제, 안정화제 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 함유량으로 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 함유량으로 사용될 수 있다. 상기 결합제는 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 안정화제는 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.

[48] 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 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. 상기 안정화제는 BHT, BHA, 아스코르빈산, 토코페롤, EDTA 및 그 혼합물로 이루어진 군에서 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.

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

[50] 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.

[51] 또한, 상기 API는 단위 제형당 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 포함할 수 있다.

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

[53] 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%, 97% 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.

[54] 상기 "API 함량"은 단위 제형당 포함된 API 함유량 중 불순물을 제외한 순수한 API의 함량을 의미한다. 구체적으로는 API의 순도와 동일한 의미일 수 있다.

[55] 본 발명은 i) 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염에서 선택되는 API, 및 유동화제를 혼합하여 제1 혼합물을 제조하는 단계; ii) 약학적으로 허용가능한 부형제를 혼합하여 제2 혼합물을 제조하는 단계; 및 iii) 상기 제1 혼합물과 제2 혼합물을 경구용 제제로 제제화하는 단계; 를 포함하는 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 경구용 제제의 제조방법을 제공한다.

[56] 상기 본 발명의 제조방법에서 제 1 혼합물 및 제2 혼합물 각각을 제조하는 단계는 혼합(mixing) 후 정립(milling)하는 단계를 포함한다.

[57] 상기 본 발명의 제조방법에서 제1 혼합물에 포함되는 유동화제는 콜로이달이산화규소, 수화 이산화규소 및 이들의 조합으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 SiO_2를 포함한다.

[58] 상기 본 발명의 제조방법에서 제2 혼합물에 포함되는 약학적으로 허용가능한 부형제는 앞서 언급한 부형제들을 선택적으로 포함한다.

[59] 상기 본 발명의 제조방법에 의해 제조된 제제의 API의 함유량 및 함량은 앞선 언급한 본 발명의 경구용 제제의 API 함유량 및 함량과 동일하다.

[60] 상기 경구용 제제는 해당 기술분야에 공지된 임의의 정제 제조방법 또는 과립 제조방법 등에 따라 제형화될 수 있다.

[61] 또한, 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 예방하는 방법을 제공한다.

[62] 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, 그것만으로 한정되는 것은 아니다. 상기 당뇨병 관련 합병증의 예로는, 고지혈증, 동맥경화, 비만, 고혈압, 망막증, 신부전증 등을 들 수 있다.

[63] 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.

[64] 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.

[65]

발명의 실시를 위한 형태

[66] **[실시예 및 시험예]**

[67] 실시예 및 비교예에 있어서의 각종 평가는 다음과 같이 실시하였다.

[68]

[69] **[흐름성 분석]**

[70] 실시예 및 비교예의 나정을 제조하기 위한 혼합물(분말)의 벌크밀도(bulk density)와 탭밀도(tapped density)를 측정하였다. 벌크밀도는 메스실린더에 약 50g의 과립 분말을 넣었을 경우의 부피이며, 탭밀도는 일정한 높이로 메스실린더를 바닥에 가볍게 100번 두드린 이후, 더 이상의 부피 변화가 없을

때의 부피를 측정하였다. 벌크밀도는 일정 질량의 분말이 차지하는 부피를 의미하는 것으로, 총 부피로서 분말의 부피와 입자 사이의 공극의 부피를 합한 것을 의미한다.

[71] 혼합물의 흐름성(flowability) 은 Jinapong et al (2008)의 방법에 따라서 위에서 측정된 벌크밀도와 탭밀도를 이용하여 식(1)의 카르 지수로 계산하였다.

[72]

[73] 식(1) :

$$CI = \frac{\rho_{tapped} - \rho_{bulk}}{\rho_{tapped}} \text{ X } 100$$

[74]

[75] 카르 지수는 분말의 압축성의 척도이고 (탭밀도-벌크밀도)/탭밀도의 백분율로 정의된다. 상기 지수가 높을 수록, 분말은 보다 압축성이고 유동성이 좋지 않다는 것을 의미한다.

[76] 하기 표는 카르 지수에 따른 분말의 흐름성 분류를 나타낸 것이다.

[77]

[78] [표1]

카르 지수(흐름성) %	흐름성
<10	Excellent
11~15	Good
16~20	Fair
21~25	Passable
26~31	Poor
32~38	Very poor
>38	Very, very poor

[79]

[80] **[경도 및 마손도 분석]**

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

[82] 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.

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

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

[85]

[86] **[붕해시간 분석]**

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

[88] 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.

[89]

[90] **[함량 분석]**

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

[92] **<분석조건>**

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

[94] 희석액의 제조: 메탄올(900 ㎖)+정제수(100 ㎖)

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

[96]

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

[98] 컬럼 온도: 40℃

[99] 이동상: 아세토니트릴/H2O/TFA = 500/500/1(v/v/v)

[100] 유속: 0.35㎖/min

[101] 검출: 258nm uv

[102] 샘플양: 1㎕

[103] 분석시간: 6분

[104]

[105] **[용출률 분석]**

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

[107] 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.

[108] **<분석조건>**

[109] 분석조건은 함량 분석방법과 동일하다.

[110]

[111] **[실시예 1 내지 8 및 비교예 1]**

[112]

[113] 실시예 1 내지 8 및 비교예 1의 제제는 하기 표 2 내지 4에 기재된 성분을 해당 함유량으로 사용하여 정제(나정)로 제조하였다.

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

[115] 유동화제를 포함하는 실시예 1 내지 8의 경우 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 제조하고, 유동화제를 포함하지 않는 비교예 1은 혼합물 1을 제조하는 과정을 생략하고, 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산(API)와 모든 부형제를 혼합한 후 정립하여, 실시예 1 등과 동일한 방법으로 타정을 진행하여 나정을 제조하였다.

[116] (유동화제로는 콜로이달이산화규소를 사용한 경우"SiO_2"로 표시한다. 희석제로 사용한 MCC 102는 미결정셀룰로오스 성분이다. 활택제로 사용한 PRUV®은 상품명으로, Sodium stearyl fumarate 성분이다.)

[117]

[118] [표2]

분류	성분	실시예 1		실시예 2		실시예 3		실시예 4	
		함유량 ㎎/T	함유량비 %	함유량 ㎎/T	함유량비 %	함유량 ㎎/T	함유량비 %	함유량 ㎎/T	함유량비 %
API		100.0	45.5	100.0	45.5	100.0	45.5	100.0	45.5
희석제	MCC 102 (미결정셀룰로오스)	105.4	47.9	104.8	47.6	104.1	47.3	103.7	47.1
붕해제	크로스포비돈	9.7	4.4	9.7	4.4	9.7	4.4	9.7	4.4
유동화제	콜로이달이산화규소(SiO_2)	0.5	0.2	1.1	0.5	1.8	0.8	2.2	1.0
활택제	PRUV®	4.4	2.0	4.4	2.0	4.4	2.0	4.4	2.0
정제 총 중량(㎎)		220.0	100.0	220.0	100.0	220.0	100.0	220.0	100.0

[119]

[120] [표3]

기능	종류	실시예 5		실시예 6		실시예 7		실시예 8	
		함유량 ㎎/T	함유량비 %	함유량 ㎎/T	함유량비 %	함유량 ㎎/T	함유량비 %	함유량 ㎎/T	함유량비 %
API		100.0	45.5	100.0	50.0	100.0	54.9	100.0	59.9
희석제	MCC 102 (미결정셀룰로오스)	104.8	47.6	84.8	42.4	66.8	36.7	51.8	31.0
붕해제	크로스포비돈	9.7	4.4	9.7	4.9	9.7	5.3	9.7	5.8
유동화제	콜로이달이산화규소(SiO_2)	-	-	1.1	0.6	1.1	0.6	1.1	0.7
	탈크	1.1	0.5	-	-	-	-	-	-
활택제	PRUV®	4.4	2.0	4.4	2.2	4.4	2.4	4.4	2.6
정제 총 중량(㎎)		220.0	100.0	200.0	100.0	182.0	100.0	167.0	100.0

[121]

[122] [표4]

기능	종류	비교예 1	
		함유량 ㎎/T	함유량비 %
API		100.0	45.5
희석제	MCC 102 (미결정셀룰로오스)	105.9	48.1
붕해제	크로스포비돈	9.7	4.4
활택제	PRUV®	4.4	2.0
정제 총 중량(㎎)		220.0	100.0

[123]

[124] **시험예 1. 유동화제 함유량에 따른 제제의 특성 분석**

[125] 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산을 API로 포함하는 경구용 제제에 있어서, 부형제로 SiO_2 유동화제 포함 여부 및 함유량에 따른 물성을 앞서 언급한 분석방법을 통해 분석하였다.

[126] 구체적으로는 제제화 전의 혼합물 상태의 물성(벌크밀도, 탭밀도 및 카르 지수) 및 상기 혼합물을 타정한 후 나정 상태의 물성(경도, 깨짐성, 붕해시간, 함량 및 용출률)을 분석하였고, 그 결과를 아래의 표 5에 정리하였다.

[127] 나정을 제조하기 전 혼합물 상태에서는 유동화제(SiO_2) 포함 여부 및 함유량에 따른 벌크밀도와 탭밀도 및 카르 지수는 유의한 차이를 보이지 않았다.

[128] 즉 종래 약학적 제제에 유동화제를 첨가하면 흐름성이 좋아진다고 알려져 있었으나, 본 발명의 API(1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산)에서는 유동화제를 포함하더라도 흐름성이 유의하게 증가하지는 않았다.

[129] 하지만, 나정의 경도 및 마손도를 측정한 결과 SiO_2를 포함하지 않은 경우(비교예 1)에 비해 SiO_2를 포함하는 경우(실시예 1 내지 4), 경도가 6.7 kP 이상으로 나정의 목표 경도인 6.0 kP를 모두 만족하였다. 반면 비교예 1의 경우 상기 나정 목표 경도에 미치지 못하는 5.4 kP에 불과하여 정제로 제형화하기에는 부적합하였다(표 5).

[130] 또한, 나정의 API 함량을 측정한 결과 아래의 표 6 및 도 1에 도시한 바와 같이 비교예 1의 경우 평균함량은 95.3%이고, SiO_2를 0.2 ~ 0.8 중량%를 포함하는 경우 최대 98.8 ~ 99.4%까지 증가하지만(실시예 1 내지 3), SiO_2를 1 중량%를 함유하는 실시예 4의 경우 비교예 1과 유사한 94.8%까지 감소하므로, 바람직한 SiO_2 함량 범위는 제제 총 중량 기준으로 0.2 ~ 0.8 중량%라는 것을 알 수 있다.

[131] 다음으로 용출률의 경우 비교예 1의 경우 낮은 경도를 가지므로, 조기에 빠른 용출을 보이나, 그 이후에는 일정한 용출률을 보인다. 하지만, SiO_2를 포함하는 경우 일정하게 증가하는 기울기를 보이고, 특히 실시예 2(0.5 중량% SiO_2)의 경우 60분 용출률이 가장 높은 경향을 보였다(표 5).

[132] [표5]

비고		실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	비교예 1
SiO_2 함유량(%)(전체 정제 기준)		0.2	0.5	0.8	1	0
벌크밀도		0.44	0.39	0.41	0.41	0.4
카르 지수(%)		23.0	25.0	24.0	24.0	25.0
경도(kP)		6.7	7.3	7.5	7.2	5.4
마손도(%)		0.15	0.05	0.04	0.03	0.05
붕해시간(s)		12	10	10	12	10
함량	평균함량(%)	98.8	99.4	99.1	94.8	95.3
용출률	평균용출률(15분)(%)	68.3	71.8	66.1	67.9	84.0
	평균용출률(30분)(%)	82.9	88.6	82.2	80.9	88.5
	평균용출률(60분)(%)	86.9	95.8	87.8	85.9	88.8

[133]

[134] **시험예 2. 유동화제 종류에 따른 제제의 특성 분석**

[135]

[136] 유동화제의 종류에 따른 특성을 분석하기 위해 앞서 가장 좋은 물성을 보인 실시예 2에서 유동화제의 함유량(0.5 중량%)은 유지한 채, SiO_2를 Talc로 변경한 실시예 5의 물성을 분석하였다.

[137] 아래의 표 6에 기재된 바와 같이 나정을 제조하기 전 혼합물 상태에서 유동화제로 탈크를 포함하는 실시예 5의 경우 벌크밀도는 실시예 2, 비교예 1과 비교하여 차이를 보이지는 않았으나, 카르 지수는 28%로 계산되었다. 따라서, 실시예 5의 경우 카르 지수가 "Poor" 카테고리로 직타공정에 적합하지 않다. 또한, 실시예 5의 경우 나정의 경도가 5.1 kP로 목표 경도인 6.0 kP에 미치지 못할 뿐 아니라, 마손도 또한 실시예 2에 비해 3배 정도 높은 수치를 보이므로, 정제에 적합하지 않은 물성을 가진다.

[138] 실시예 5의 평균함량 역시 실시예 2에 비해 저하된 것을 알 수 있다.

[139] 따라서, 유동화제로 SiO_2를 사용하는 경우 탈크에 비해 전반적인 물성이 향상되는 것을 알 수 있다.

[140]

[141] [표6]

비고		실시예 2	실시예 5
유동화제 함유량(%)(전체 정제 기준)		0.5	0.5
벌크밀도		0.39	0.41
카르 지수(%)		25.0	28.0
경도(kP)		7.3	5.1
마손도(%)		0.05	0.14
붕해시간(s)		10	8
함량	평균함량(%)	99.4	96.5

[142]

[143] **시험예 3. API 함유량에 따른 특성 분석**

[144]

[145] 50 중량% 이상의 API를 포함하는 정제를 제조하기 위하여 실시예 2의 함유량(45.5 중량%)을 기준으로 API 함유량 증가(실시예 6~8)에 따른 특성을 분석하였다.

[146] 표 7에 따르면 API 함유량이 증가할수록 희석제에 비해 API의 밀도가 높아지므로, API 함유량이 증가할수록 벌크밀도가 다소 증가하는 경향을 보이나, 흐름성 자체는 유의미한 차이를 보이지는 않는다.

[147] 하지만, API 함유량이 늘어날수록 타정성 감소(정제압축성 감소)로 인해 나정의 경도가 약해지고 마손도가 증가하며, 특히 실시예 8(API 함유량: 60 중량%)에서는 3.0 kP의 경도, 0.2% 이상의 마손도를 보이므로, 정제로 제형화하기에는 부적합하였다(표 7).

[148] 또한, 나정의 API 함량을 측정한 결과, 실시예 2, 6, 7에서는 99% 이상의 평균함량을 보이는 반면, 실시예 8에서는 94.6%의 평균함량을 보였다(표 7).

[149] 종합해보면, API의 함유량이 55 중량% 이하에서는 99% 이상의 평균함량을 보이지만, 60 중량%인 경우 평균함량은 94.6%로 현저하게 낮아지고, API의 함유량이 50% 이상인 경우 함량은 우수하더라도 나정의 경도가 낮아지고, 마손도가 증가하므로, API의 함유량이 55 중량% 이상인 경우 정제로 제형화하는 것은 바람직하지 않다는 것을 알 수 있다.

[150]

[151] [표7]

비고		실시예 2	실시예 6	실시예 7	실시예 8
API 함유량(%)(전체 정제 기준)		45.5	50	55	60
벌크밀도		0.39	0.43	0.43	0.44
카르 지수(%)		25.0	25.0	24.0	23.0
경도(kP)		7.3	5.4	4.0	3.0
마손도(%)		0.05	0.08	0.10	0.22
붕해시간(s)		10	10	10	7
함량	평균함량(%)	99.4	99.6	99.3	94.6

[152]

[153] 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); 및 유동화제를 포함하는 경구용 제제.

[청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 유동화제는 콜로이달이산화규소, 수화 이산화규소 및 이들의 조합으로 이루어진 군에서 선택되는, 경구용 제제.

[청구항 3] 제2항에 있어서,
상기 유동화제의 함유량은 제제 총 중량을 기준으로 0 중량% 초과이고 1 중량% 미만인, 경구용 제제.

[청구항 4] 제3항에 있어서,
상기 유동화제의 함유량은 제제 총 중량을 기준으로 기준으로 0.2 내지 0.8 중량% 인, 경구용 제제.

[청구항 5] 제1항에 있어서,
상기 경구용 제제는 희석제, 붕해제, 결합제 및 활택제 중 선택되는 하나 이상의 부형제를 추가로 포함하는, 경구용 제제.

[청구항 6] 제1항에 있어서,
상기 API의 함유량은 제제 총 중량을 기준으로 30~55 중량%인, 경구용 제제.

[청구항 7] 제6항에 있어서,
상기 API의 함유량은 제제 총 중량을 기준으로 40~50 중량%인, 경구용 제제.

[청구항 8] 제1항에 있어서,
상기 API의 함유량은 단위제형당 50㎎, 100㎎, 200㎎, 또는 300㎎인, 경구용 제제.

[청구항 9] 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 API의 함량은 97% 이상인, 경구용 제제.

[청구항 10] i) API로 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;과, 유동화제로 SiO_2를 혼합하여 제1 혼합물을 제조하는 단계;
ii) 약학적으로 허용가능한 부형제를 혼합하여 제2 혼합물을 제조하는 단계; 및
iii) 상기 제1 혼합물과 제2 혼합물을 경구용 제제를 제제화하는 단계를 포함하는, 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 경구용 제제의 제조방법.

[청구항 11] 제10항에 있어서,

상기 유동화제의 함유량은 제제 총 중량을 기준으로 0.2 내지 0.8 중량%인, 경구용 제제의 제조방법.

[청구항 12] 제10항에 있어서,
상기 API의 함유량은 제제 총 중량을 기준으로 40~50 중량%인, 경구용 제제의 제조방법.

[청구항 13] 제10항 내지 제12항 중 어느 한 항의 제조방법으로 제조된, 상기 API의 함량이 97% 이상인, 경구용 제제.