명세서

발명의 명칭: 벤즈이미다졸 유도체를 포함하는 신규한 제제

기술분야

[1] 본 발명은 벤즈이미다졸 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및 크로스카르멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨 및 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 붕해제를 포함하는 경구 투여용 제제에 관한 것이다.

배경기술

[2] 동일한 활성성분을 포함하는 제제라도 제제에 포함되는 추가적인 구성 성분에 따라 제제에 포함되는 활성성분의 용해도나 용출 특성 및 생체이용률과 같은 약학적으로 중요한 성질에서 차이를 나타낼 수 있음은 당업계에서 자명한 사실이다. 따라서, 신규한 화합물의 개발과 더불어 개발된 신규 화합물의 약리 효과를 극대화시키기 위해 제제에 포함된 구성을 개발하는 것 역시 매우 중요하다.

[3] 한편, (S)-4((5,7-다이플루오로크로만-4-일)옥시)-N,N-2-트리메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-카복사미드는 위장관 질환, 예를 들어 위식도 질환, 위식도 역류 질환(GERD), 소화성 궤양, 위궤양, 십이지장 궤양, NSAID-유도되는 궤양, 위염, 헬리코박터 파일로리(Helicobacter pylori) 감염증, 소화불량, 기능성 소화불량, 졸링거-엘리슨 증후군, 비미란성 역류 질환(NERD), 내장 연관통, 가슴 쓰림, 오심, 식도염, 연하 곤란, 침 흘림, 기도 장애 또는 천식 같은 산 펌프 길항 활성에 의해 매개되는 질병의 예방 및 치료용도를 갖는 것으로 알려져 있다(WO 2007/072146).

[4] 다만, 상기 화합물의 경우 보관기간이 경과됨에 따라 용출률이 저하되는 현상으로 인해 이의 생체이용률 및 약효의 발현이 불안정할 수 있는 문제가 있어 이를 개선하기 위한 연구가 여전히 필요한 실정이다.

[5] [선행기술문헌]

[6] [특허문헌]

[7] (특허문헌 1) 국제특허 WO 2007/072146호

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[8] 본 발명의 목적은 용출률 저하 현상을 방지하고, 보관 안정성이 우수한 벤즈이미다졸 유도체를 포함하는 신규한 제제를 제공하는 것이다.

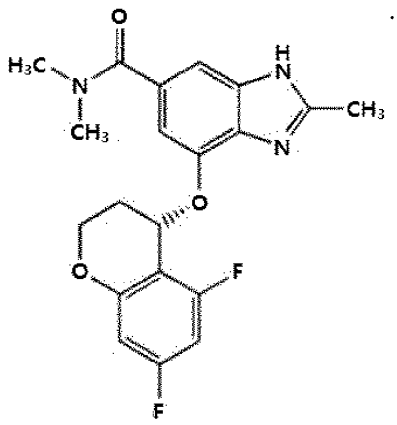
과제 해결 수단

[9] 상기 과제를 해결하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 화학식 1의 (S)-4((5,7-다이플루오로크로만-4-일)옥시)-N,N-2-트리메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-카복사미드의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및

크로스카르멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨 및 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 붕해제를 포함하는 경구 투여용 제제를 제공한다.

[10] [화학식 1]

[11]



[12] 상기 경구 투여용 제제는 정제일 수 있다.

[13] 본 발명에서 상기 화학식 1의 화합물은 칼륨경쟁적 위산분비 억제(Potassium competitive acid blocker, P-CAB) 약리기전으로 위장관 질환 및 위장관 질환 관련 출혈을 예방 및 치료하는 신규 물질이다. 상기 화학식 1의 화합물은 보관 기간이 경과됨에 따라 용출률 저하 현상이 심각하여 상기 화합물의 약효가 효과적으로 발현되는데 어려움이 있다.

[14] 본 발명자들은 상기 화학식 1의 화합물에 대해 다양한 제제화를 시도하였고, 그 결과 놀랍게도, 크로스카르멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨 또는 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 붕해제로 사용한 제제는 용출률 저하 현상이 방지됨과 동시에 보관 안정성이 우수함을 나타내 용출이 안정적이며 저장 안정성이 확보된 제제로 사용할 수 있음을 알 수 있었다. 보다 구체적으로, 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물과 특정 붕해제인 크로스카르멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨 또는 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 조합하여, 약제의 저장안정성을 확보하기 위한 안정화제 구성의 추가 또는 특수한 제조공정 혹은 포장공정 없이, 단순한 제조공정으로도 본 발명에 따른 화합물의 저장안정성을 확보할 수 있다. 이를 통하여 포장 및 보관조건에 영향을 받지 않으며, 생체 위장 내 환경인 pH4.0에서 용출이 안정적이며 저장안정성을 확보할 수 있다.

[15] 본 발명에 있어서, 상기 "(S)-4((5,7-다이플루오로크로만-4-일)옥시)-N,N-2-트리메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-카복사미드"는 벤즈이미다졸 유도체의 한 종류로서, 산 펌프 억제 활성을 나타낸다.

[16] 본 발명에 있어서, 상기 화학식 1의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은

약제학적으로 허용되는 산부가염일 수 있다.

[17] 구체적으로, 상기 산부가염은 아세테이트, 아디페이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 바이카본에이트/카본에이트, 바이설페이트/설페이트, 보레이트, 캄실레이트, 사이트레이트, 사이클라메이트, 에디실레이트, 에실레이트, 폼에이트, 퓨마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠론에이트, 헥사플루오로포스페이트, 하이벤제이트, 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이드로브로마이드/브로마이드, 하이드로아이오다이드/아이오다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프탈레이트, 2-납실레이트, 니코틴에이트, 나이트레이트, 오로테이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/하이드로젠 포스페이트/다이하이드로젠 포스테이트, 피로글루탐에이트, 사카레이트, 스테아레이트, 석신에이트, 탄네이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트라이플루오로아세테이트 및 지나포에이트 염으로 구성된 군에서 선택될 수 있다. 다만, 이에 제한되는 것은 아니며 통상적으로 상기 화학식 1의 화합물의 약리 활성을 나타낼 수 있는 염이라면 제한없이 사용 가능하다.

[18] 본 발명에 따른 제제에 활성성분으로 함유되는 상기 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 함량은 10 내지 140 mg, 구체적으로 20 내지 120 mg 또는 전체 제제의 중량에 대하여 10 내지 40 중량%일 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니며 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 약리 활성을 나타낼 수 있는 통상적인 함량일 수 있다.

[19] 본 발명의 제제는 크로스카르멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨 및 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 붕해제를 포함한다.

[20] 본 발명에 있어서, 상기 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스는 셀룰로오스의 저치환도 히드록시프로필에테르로서 히드록시프로폭시기의 치환도가 5 내지 16 질량%일 수 있다.

[21] 본 발명의 일 실시예에서는 붕해제로 크로스카르멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨 또는 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 사용하여 제조한 제제의 저장 안정성을 확인한 결과, 가혹조건(60℃, 80%RH)에서 7일간 보관한 후에도 유연물질이 거의 생성되지 않아 저장 안정성이 우수함을 알 수 있었다(표 7 및 8).

[22] 또한, 본 발명의 일 실시예에서는 붕해제로 크로스카르멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨 또는 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 사용하여 제조한 제제의 용출률을 확인한 결과, 붕해제로 크로스포비돈 또는 스타치 1500을 사용하여 제조한 제제와는 달리 생체의 위장 내 환경과 유사한 조건에서 용출률 저하 현상이 거의 나타나지 않아 용출이 안정적임을 알 수 있었다(표 9 내지 11 및 도 1 내지 4).

[23] 본 발명에 있어서, 상기 붕해제의 함량은 제제의 총 중량에 대하여 1 내지 20 중량%일 수 있다. 상기 붕해제의 함량이 제제의 총 중량에 대하여 1 중량% 미만으로 포함될 경우 붕해가 과도하게 지연되어 원하는 생체이용률을 얻을 수 없고, 20 중량% 초과로 포함될 경우 붕해제의 습윤성으로 인한 팽윤 현상으로 제제의 성상 및 품질 적합성을 확보할 수 없다.

[24] 본 발명에 따른 제제는 결합제, 충전제 및 활택제를 포함하는 군에서 선택된 어느 하나 이상을 추가로 포함할 수 있다.

[25] 본 발명에 있어서, 상기 결합제는 부형제와 혼용되어 사용될 수 있다.

[26] 본 발명의 제제는 결합제를 포함하며, 구체적으로 상기 결합제는 전분, 미세결정셀룰로오스, 콜로이드성이산화규소, 만니톨, 유당, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈 공중합체, 히드록시프로필셀룰로오스, 젤라틴 및 이들의 혼합물을 포함하는 군에서 선택된 어느 하나 이상 일 수 있으며, 보다 구체적으로 히드록시프로필셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈 및 코포비돈에서 선택되는 어느 하나 이상일 수 있다.

[27] 상기 결합제의 함량은 제제의 총 중량에 대하여 1 내지 40 중량% 범위 내일 수 있다. 상기 결합제의 함량이 1 중량% 미만인 경우 제제의 응집성이 부족하여 원하는 경도와 크기를 갖는 과립을 제조하기 어려우며, 40 중량% 초과인 경우 붕해가 과도하게 지연되어 원하는 생체이용률을 얻을 수 없다.

[28] 본 발명의 제제는 충전제를 포함하며, 구체적으로 상기 충전제는 유당, 미결정셀룰로오스, 만니톨 및 콜로이드성이산화규소를 포함하는 군에서 선택된 어느 하나 이상 일 수 있으며, 보다 구체적으로 만니톨, 미결정셀룰로오스, 및 유당을 포함하는 군에서 선택된 어느 하나일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니며 당업계에서 통상적으로 사용되는 충전제일 수 있다.

[29] 상기 충전제의 함량은 당업계에서 통상적으로 사용되는 함량일 수 있으며, 구체적으로 제제의 총 중량에 대하여 1 내지 99 중량%의 범위 내에서 적절히 채택될 수 있다.

[30] 본 발명의 제제는 활택제를 포함하며, 구체적으로 상기 활택제는 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 나트륨벤조에이트, 나트륨스테아릴푸마레이트, 그리세릴 모노레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 스테아린산 아연 및 파라핀 류를 포함하는 군에서 선택된 어느 하나 이상 일 수 있고, 보다 구체적으로 스테아르산 마그네슘일 수 있으나 이에 제한되는 것은 아니며 당업계에서 통상적으로 사용되는 활택제일 수 있다.

[31] 상기 활택제의 함량은 당업계에서 통상적으로 사용되는 함량일 수 있으며, 구체적으로 제제의 총 중량에 대하여 0.5 내지 10 중량%의 범위 내에서 적절히 채택될 수 있다.

[32] 본 발명의 제제는 필름코팅제로 코팅될 수 있으며, 상기 코팅제는 제제의 총 중량에 0.5 내지 10 중량%로 구성될 수 있다.

[33] 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물을 포함하는 제제의 제조방법을 제공한다. 상기 제제는 당업계에서 통상적으로 사용되는 공지된 표준 기술 또는 제조방법으로 제조될 수 있다.

[34] 구체적으로, (a) 상기 화학식 1의 화합물을 활성성분으로 함유하고 붕해제, 하나 이상의 희석제 및 기타 부형제를 함께 혼합한 뒤, 결합제를 포함하는 결합액으로 과립화하는 단계; (b) 상기 과립물을 건조하여 부형제, 붕해제 및 활택제를 과립에 첨가하고 혼합한 후 생성된 혼합물을 정제로 압축하는 단계를 포함할 수 있다.

[35] 다만, 상기 제조방법에 제한되는 것은 아니며 당업계에서 공지된 원칙에 따라 변형될 수 있다.

[36] 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물 및 붕해제를 포함하는 제제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[37] 본 발명은 상기 화학식 1의 화합물 및 붕해제를 포함하는 제제를 포함하는 위장관 질환 예방 또는 치료용 약제학적 조성물을 제공한다.

[38] 본 발명의 제제 또는 약제학적 조성물은 상기 화학식 1의 화합물을 포함하고 있어, 산 펌프 길항 활성에 의해 매개되는 위장관 질환을 예방 또는 치료하는데 사용될 수 있다.

[39] 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 경구 투여를 위한 화학식 1의 (S)-4((5,7-다이플루오로크로만-4-일)옥시)-N,N-2-트리메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-카복사미드의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및 크로스카르멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨 및 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 붕해제를 포함하는 제제의 용도를 제공한다.

[40] 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 경구 투여를 위한 약제를 생산하기 위한 화학식 1의 (S)-4((5,7-다이플루오로크로만-4-일)옥시)-N,N-2-트리메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-카복사미드의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및 크로스카르멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨 및 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 붕해제를 포함하는 제제의 사용을 제공한다.

발명의 효과

[41] 본 발명에 따른 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및 크로스카르멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨, 및 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 붕해제를 포함하는 제제는 우수한 저장 안정성과 용출률의 저하 현상을 방지하는 효과를 나타내어, 경구투여용 제제로 유용하게 사용될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[42] 도 1은 초기조건과 가혹조건에서 크로스카르멜로오스나트륨을 포함하는 실시예 1의 정제의 용출률을 비교한 그래프이다.

[43] 도 2는 초기조건과 가혹조건에서 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 포함하는 실시예 12의 정제의 용출률을 비교한 그래프이다.

[44] 도 3은 초기조건과 가혹조건에서 크로스포비돈을 포함하는 비교예 1의 정제의 용출률을 비교한 그래프이다.

[45] 도 4는 초기조건과 가혹조건에서 스타치 1500을 포함하는 비교예 2의 정제의 용출률을 비교한 그래프이다.

발명의 실시를 위한 형태

[46] 이하, 제조예, 실시예 및 실험예를 통하여 본 발명의 구성 및 효과를 더욱 상세히 설명하고자 한다. 단 하기 제조예, 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐 본 발명의 내용이 하기 실시예에 의해 제한되는 것은 아니다.

[47] **제조예 1: 크로스카르멜로오스나트륨을 함유한 정제의 제조**

[48] 실시예 1의 정제를 제조하는 방법은 다음과 같다.

[49] 주성분인 (S)-4((5,7-다이플루오로크로만-4-일)옥시)-N,N-2-트리메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-카복사미드와, 만니톨, 미결정셀룰로오스 및 크로스카르멜로오스나트륨을 혼합하였다. 상기 혼합물에 히드록시프로필셀룰로오스 및 정제수를 포함하는 결합액을 가하여 연합 및 건조공정을 진행한 후 정립을 진행하였다. 그 후, 정립물과 콜로이드성이산화규소 및 스테아르산 마그네슘을 혼합한 후에 생성된 혼합물을 압축하여 정제로 제조하였다. 상기 실시예 1의 정제에 포함된 성분의 함유량은 하기 표 1과 같다.

[50] 실시예 2 및 3의 정제는 실시예 1의 정제와 비교하여 각각 만니톨 대신 유당 및 전분을 사용하여 제조하였으며, 상기 실시예 1의 정제와 동일한 방법으로 제조하였다. 상기 실시예 2 및 3의 정제에 포함된 성분의 함유량은 하기 표 1과 같다.

[51] 실시예 4 및 5의 정제는 실시예 1의 정제와 비교하여 각각 히드록시프로필셀룰로오스 대신 폴리비닐피롤리돈 및 코포비돈을 사용하여 제조하였으며, 상기 실시예 1의 정제와 동일한 방법으로 제조하였다. 상기 실시예 4 및 5의 정제에 포함된 성분의 함유량은 하기 표 1과 같다.

[52] 실시예 6 내지 9의 정제는 실시예 1의 정제와 비교하여 크로스카르멜로오스나트륨의 양을 달리하여 제조하였으며, 상기 실시예 1의 정제와 동일한 방법으로 제조하였다. 상기 실시예 6 내지 9의 정제에 포함된 성분의 함유량은 하기 표 1과 같다.

[53] 실시예 10의 정제는 실시예 1의 정제와 비교하여 주성분의 양을 2배 증량하여 제조하였으며, 상기 실시예 1의 정제와 동일한 방법으로 제조하였다. 상기 실시예 10의 정제에 포함된 성분의 함유량은 하기 표 1과 같다.

[54] [표 1]

[55]

구분	성분	실시예 (사용량, mg)									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
주성분	(S)-4((5,7-다이플루오로크로만-4-일)옥시)-N,N-2-트리메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-카복사미드	50	50	50	50	50	50	50	50	50	100
부형제	만니톨	50	-	-	50	50	54	44	40	30	100
	유당	-	62	-	-	-	-	-	-	-	-
	전분	-	-	62	-	-	-	-	-	-	-
	미결정셀룰로오스	80	68	68	80	80	80	80	80	80	160
	콜로이드성 이산화규소	2	2	2	2	2	2	2	2	2	4
붕해제	크로스카르멜로오스나트륨	10	10	10	10	10	6	16	20	30	20
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	6	6	6	-	-	6	6	6	6	12
	폴리비닐피롤리돈	-	-	-	6	-	-	-	-	-	-
	코포비돈	-	-	-	-	6	-	-	-	-	-
활택제	스테아르산 마그네슘	2	2	2	2	2	2	2	2	2	4
총량		200	200	200	200	200	200	200	200	200	400

[56] **제조예 2: 전분글리콜산나트륨을 함유한 정제의 제조**

[57] 실시예 11 및 12의 정제는 실시예 1의 정제와 비교하여 붕해제로 크로스카르멜로오스나트륨 대신 전분글리콜산나트륨을 사용하여 제조하였으며, 상기 실시예 1의 정제와 동일한 방법으로 제조하였다. 상기 실시예 11 및 12의 정제에 포함된 성분의 함유량은 하기 표 2과 같다.

[58] [표 2]

[59]

구분	성분	실시예 (사용량, mg)	
		11	12
주성분	(S)-4((5,7-다이플루오로크로만-4-일)옥시)-N,N-2-트리메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-카복사미드	50	50
부형제	만니톨	50	62
	미결정셀룰로오스	80	58
	콜로이드성 이산화규소	2	2
붕해제	전분글리콜산나트륨	10	20
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	6	6
활택제	스테아르산 마그네슘	2	2
총량		200	200

[60] **제조예 3: 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 함유한 정제의 제조**

[61] 실시예 13의 정제는 실시예 1의 정제와 비교하여 붕해제로 크로스카르멜로오스나트륨 대신 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 사용하여 제조하였으며, 상기 실시예 1의 정제와 동일한 방법으로 제조하였다. 상기 실시예 13의 정제에 포함된 성분의 함유량은 하기 표 3과 같다.

[62] [표 3]

[63]

구분	성분	실시예 13 (사용량, mg)
주성분	(S)-4((5,7-다이플루오로크로만-4-일)옥시)-N,N-2-트리메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-카복사미드	50
부형제	만니톨	50
	미결정셀룰로오스	80
	콜로이드성 이산화규소	2
붕해제	저치환도 히드록시프로필셀룰로오스	10
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	6
활택제	스테아르산 마그네슘	2
총량		200

[64] **제조예 4: 전분글리콜산나트륨을 함유한 단순혼합 정제의 제조**

[65] 주성분을 포함하여 부형제, 붕해제를 단순혼합 및 정립한 후 활택제를 추가 혼합하여 생성된 혼합물을 타정하여 실시예 14의 경구투여용 정제를 제조하였다. 상기 실시예 14의 정제에 포함된 성분의 함유량은 하기 표 4와 같다.

[66] [표 4]

[67]

구분	성분	실시예 14 (사용량, mg)
주성분	(S)-4((5,7-다이플루오로크로만-4-일)옥시)-N,N-2-트리메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-카복사미드	50
부형제	유당	84
	규화미결정셀룰로오스	56
	콜로이드성 이산화규소	2
붕해제	전분글리콜산나트륨	6
활택제	스테아르산 마그네슘	2
총량		200

[68] **제조예 5: 크로스포비돈을 함유한 정제의 제조**

[69] 붕해제로 크로스포비돈을 사용한 비교예 1의 경구투여용 정제를 실시예 1과 동일한 방법으로 표 5와 같이 제조하였다.

[70] [표 5]

[71]

구분	성분	비교예 1(사용량, mg)
주성분	(S)-4((5,7-다이플루오로크로만-4-일)옥시)-N,N-2-트리메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-카복사미드	50
부형제	만니톨	62
	미결정셀룰로오스	68
	콜로이드성 이산화규소	2
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	6
붕해제	크로스포비돈	10
활택제	스테아르산 마그네슘	2
총량		200

[72] **제조예 6: 스타치 1500을 함유한 정제의 제조**

[73] 붕해제로 스타치 1500을 사용한 비교예 2의 경구투여용 정제를 실시예 1과 동일한 방법으로 표 6와 같이 제조하였다.

[74] [표 6]

[75]

구분	성분	비교예 2(사용량, mg)
주성분	(S)-4({5,7-다이플루오로크로만-4-일}옥시)-N,N-2-트리메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-카복사미드	50
부형제	만니톨	50
	미결정셀룰로오스	80
	콜로이드성 이산화규소	2
결합제	히드록시프로필셀룰로오스	6
붕해제	스타치 1500	10
활택제	스테아르산 마그네슘	2
총량		200

[76] **실험예 1: 저장 안정성 시험**

[77] 상기 제조예 1 내지 4에 따라 제조된 실시예 1 내지 14의 정제를 고농도 폴리에틸렌 용기(High-density polyethylene bottle, HDPE bottle)에 담은 후, 가혹조건(60℃, 80%RH)에서 7일간 보관한 후, 정제의 성상확인 및 순도시험을 진행하였다.

[78] **(1) 크로스카르멜로오스나트륨을 포함한 정제의 순도시험 평가**

[79] 구체적으로, 붕해제로 크로스카르멜로오스나트륨을 사용하여 제조한 실시예 1 내지 10의 정제의 보관 후 유연물질의 생성 혹은 증가에 대한 평가를 진행한 결과, 실시예 1 내지 10의 정제 모두에서 유연물질이 생성 혹은 증가하는 패턴이 나타나지 않음을 확인하였다(표 7).

[80] [표 7]

[81]

성분 (%)		실시예						
		1	2	3	4	5	9	10
초기조건	함량(API)	99.94	99.94	99.81	99.94	99.79	99.93	100.00
	총 유연물질	0.06	0.06	0.19	0.06	0.21	0.07	0.00
가혹조건 7일 보관	함량(API)	99.94	99.94	99.80	99.94	99.81	99.93	99.98
	총 유연물질	0.06	0.06	0.2	0.06	0.19	0.07	0.02

[82] 이를 통해, 붕해제로 크로스카르멜로오스나트륨을 사용한 화학식 1의 화합물을 포함하는 제제는 유연물질이 거의 생성되지 않아 저장 안정성이 우수함을 확인하였다.

[83] **(2) 전분글리콜산나트륨 또는 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 포함한 정제의 순도시험 평가**

[84] 구체적으로, 붕해제로 전분글리콜산나트륨을 사용하여 제조한 실시예 11 및 12의 정제, 및 붕해제로 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 사용하여 제조한 실시예 13의 정제의 보관 후 유연물질의 생성 혹은 증가에 대한 평가를 진행한 결과, 실시예 11 내지 13의 정제 모두에서 유연물질이 생성 혹은 증가하는 패턴이 나타나지 않음을 확인하였다(표 8).

[85] [표 8]

[86]

성분 (%)		실시예	
		11	13
초기조건	함량(API)	99.84	99.94
	총 유연물질	0.16	0.06
가혹조건 7일 보관	함량(API)	99.83	99.93
	총 유연물질	0.17	0.07

[87] 이를 통해, 붕해제로 전분글리콜산나트륨 및 저치환도

히드록시프로필셀룰로오스를 사용한 화학식 1의 화합물을 포함하는 제제는 유연물질이 거의 생성되지 않아 저장 안정성이 우수함을 확인하였다.

[88] **실험예 2: 용출안정성 시험**

[89] 상기 제조예 1 내지 4에 따라 제조된 실시예 1 내지 14의 정제를 고농도 폴리에틸렌 용기(High-density polyethylene bottle, HDPE bottle)에 담은 후, 가혹조건(60℃, 80%RH)에서 7일간 보관한 후, in vitro 용출시험 및 HPLC분석을 진행하였다.

[90] **(1) 크로스카르멜로오스나트륨을 포함한 정제의 용출률 평가**

[91] 구체적으로, 붕해제로 크로스카르멜로오스나트륨을 사용하여 제조한 실시예 1 내지 10의 정제의 용출실험을 진행하였으며, 용출실험의 조건은 다음과 같다;

[92] 1) 용출시험 근거 : 대한약전 제11개정 중 일반시험법의 용출시험법

[93] 2) 용출시험 방법 : 용출시험법 제2법, 패들법(Paddle method)

[94] 3) 용출 시험액 : pH 4.0의 초산염완충액 900 ml

[95] 4) 온도조건 : 37.2℃±0.5℃ 유지

[96] 5) 분석방법 : HPLC 법

[97] - 검출기 : 자외부 흡광광도계 (측정파장 : 262 nm)

[98] - 컬럼 : C18 5um / 4.6x150mm 컬럼

[99] - 이동상 : Acetonitrile : Distilled water [gradient]

[100] 용출개시 15분 시점에서의 용출률을 비교한 결과, 설정한 용출률 기준에 부합하며, 실시예 1 내지 10의 정제 모두에서 용출률 저하현상이 나타나지 않음을 확인하였다(표 9 및 도 1).

[101] [표 9]

[102]

시간(15분)	실시예									
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
초기조건에서의 용출률 (%)	85.0	80.6	80.7	86.5	81.5	85.0	88.8	86.0	81.9	77.1
가혹조건(7일 보관)에서의 용출률(%)	85.7	78.1	75.5	84.0	85.1	81.3	89.4	84.2	82.0	76.6

[103] **(2) 전분글리콜산나트륨 또는 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 포함한 정제의 용출률 평가**

[104] 구체적으로, 붕해제로 전분글리콜산나트륨을 사용하여 제조한 실시예 11, 12 및 14의 정제, 및 붕해제로 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 사용하여 제조한 실시예 13의 정제의 용출실험을 진행하였으며, 용출실험의 조건은 다음과 같다:

[105] 1) 용출시험 근거 : 대한약전 제11개정 중 일반시험법의 용출시험법

[106] 2) 용출시험 방법 : 용출시험법 제2법, 패들법(Paddle method)

[107] 3) 용출 시험액 : pH 4.0의 초산염완충액 900 ml

[108] 4) 온도조건 : 37.2℃±0.5℃ 유지

[109] 5) 분석방법 : HPLC 법

[110] - 검출기 : 자외부 흡광광도계 (측정파장 : 262 nm)

[111] - 컬럼 : C18 5um / 4.6x150mm 컬럼

[112] - 이동상 : Acetonitrile : Distilled water [gradient]

[113] 용출개시 15분 시점에서의 용출률을 비교한 결과, 설정한 용출률 기준에 부합하며, 실시예 11 내지 14의 정제 모두에서 용출률 저하현상이 나타나지 않음을 확인하였다(표 10 및 도 2).

[114] [표 10]

[115]

시간(15분)	실시예			
	11	12	13	14
초기조건에서의 용출률 (%)	85.5	84.8	76.8	81.1
가혹조건(7일 보관)에서의 용출률(%)	82.3	84.7	75.3	79.6

[116] **(3) 크로스포비돈 또는 스타치 1500을 포함한 정제의 용출률 평가**

[117] 구체적으로, 붕해제로 크로스포비돈 또는 스타치 1500을 사용하여 제조한 비교예 1 및 2의 정제의 용출실험을 진행하였으며, 용출실험의 조건은 다음과 같다:

[118] 1) 용출시험 근거 : 대한약전 제11개정 중 일반시험법의 용출시험법

[119] 2) 용출시험 방법 : 용출시험법 제2법, 패들법(Paddle method)

[120] 3) 용출 시험액 : pH 4.0의 초산염완충액 900 ml

[121] 4) 온도조건 : 37.2℃±0.5℃ 유지

[122] 5) 분석방법 : HPLC 법

[123] - 검출기 : 자외부 흡광광도계 (측정파장 : 262 nm)

[124] - 컬럼 : C18 5um / 4.6x150mm 컬럼

[125] - 이동상 : Acetonitrile : Distilled water [gradient]

[126] 용출개시 15분 시점에서의 용출률을 비교한 결과, 초기 조건에 비해 가혹 조건에서 보관 후의 용출률이 저하되는 현상이 나타남을 확인하였다(표 11, 도 3 및 4).

[127] [표 11]

[128]

시간(15분)	비교예	
	1	2
초기조건에서의 용출률 (%)	85.2	61.7
가혹조건(7일 보관)에서의 용출률(%)	68.6	40.3

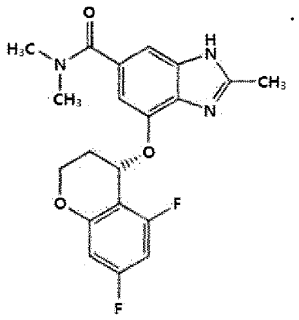
[129] 이상의 실험예 2로부터 붕해제로 크로스카르멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨, 및 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스를 사용한 제제는 붕해제로 크로스포비돈 또는 스타치 1500를 사용한 제제에 비해 생체의 위장 내 환경인 pH 4.0에서 용출률 저하 현상이 거의 나타나지 않음을 확인하였다.

[130] 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서 이러한 구체적인 기술은 단지 바람직한 구현예일 뿐이며, 이에 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백하다.

[131] 따라서 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항과 그의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

청구범위

[청구항 1] 화학식 1의
(S)-4((5,7-다이플루오로크로만-4-일)옥시)-N,N-2-트리메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-카복사미드의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및 크로스카르멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨 및 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 붕해제를 포함하는 경구 투여용 제제
[화학식 1]



[청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 붕해제는 제제의 총 중량 대비 1 내지 20 중량%인 것인, 경구 투여용 제제.

[청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스는 히드록시프로폭시기의 치환도가 5 내지 16 질량%인 것인, 경구 투여용 제제.

[청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 제제는 결합제, 충전제 및 활택제를 포함하는 군에서 선택된 어느 하나 이상을 추가로 포함하는 것인, 경구 투여용 제제.

[청구항 5] 제4항에 있어서, 상기 결합제는 전분, 미세결정셀룰로오스, 콜로이드성이산화규소, 만니톨, 유당, 폴리에틸렌글리콜, 폴리비닐피롤리돈 공중합체, 히드록시프로필셀룰로오스, 젤라틴 및 이들의 혼합물을 포함하는 군에서 선택된 어느 하나 이상인 것인, 경구 투여용 제제.

[청구항 6] 제4항에 있어서, 상기 충전제는 유당, 미결정셀룰로오스, 만니톨 및 콜로이드성이산화규소를 포함하는 군에서 선택된 어느 하나 이상인 것인, 경구 투여용 제제.

[청구항 7] 제4항에 있어서, 상기 활택제는 스테아르산, 스테아르산 마그네슘, 스테아르산 칼슘, 나트륨벤조에이트, 나트륨스테아릴푸마레이트, 그리세릴 모노레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 베헤네이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 스테아린산 아연 및 파라핀류를 포함하는 군에서 선택된 어느 하나 이상인 것인, 경구 투여용 제제.

[청구항 8] 화학식 1의
(S)-4((5,7-다이플루오로크로만-4-일)옥시)-N,N-2-트리메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-카복사미드의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및
크로스카르멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨 및 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 붕해제를 포함하는 제제의 용도.

[청구항 9] 경구 투여를 위한 약제를 생산하기 위한 화학식 1의
(S)-4((5,7-다이플루오로크로만-4-일)옥시)-N,N-2-트리메틸-1H-벤조[d]이미다졸-6-카복사미드의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및
크로스카르멜로오스나트륨, 전분글리콜산나트륨 및 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스로 구성된 군으로부터 선택되는 하나 이상의 붕해제를 포함하는 제제의 사용.