

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. ⁶ A61K 31/475	(45) 공고일자 1999년05월01일 (11) 등록번호 10-0183027 (24) 등록일자 1998년12월15일
(21) 출원번호 10-1991-0022917 (22) 출원일자 1991년12월11일	(65) 공개번호 특 1992-0011493 (43) 공개일자 1992년07월24일
(30) 우선권주장 9027014.1 1990년12월12일 영국(GB) 9115107.6 1991년07월12일 영국(GB)	
(73) 특허권자 제네카 리미티드 조앤 마가렛 칠턴	
(72) 발명자 영국 런던 스텐호프 게이트 15 홀로한 제임스 죠셉	
	영국 에스케이10 3피엑스 체사이어 맥클레스필드 더 휘트필드 11 에드워드 이유안 존
	영국 씨 더블유12 4티엑스 체사이어 콘글레顿 라버넘 클로즈 18 팀코 로버트 죠셉
	미합중국 펜실바니아 19382 웨스트 체스터 사사프라스 써클웨스트 920 브라드웨이 랜디존
	미합중국 펜실바니아 19335 다우닝타운 래리드라이브 5 클레멘츠 알렌
	미합중국 뉴저지 08012 터너스빌 펠브록드라이브 27 나영환, 이상섭
(74) 대리인	

심사관 : 조명선

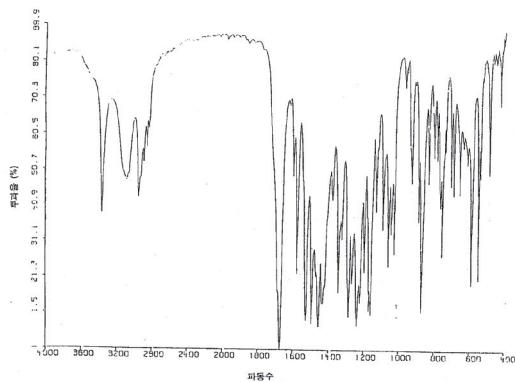
(54) 류코트리엔의 작용에 대한 길항작용이 요구되는 질환의 치료용 약학 조성을 및 이의 제조 방법

요약

본 발명은 N-[4-[5-(시클로옥시카르보닐)아미노-1-메틸인돌-3-일-메틸]-3-메톡시벤조일]-2-메틸-벤젠솔폰아미드의 한 특이 물리적 형태 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 약학 조성물을 관한 것이다.

본 발명에서는 또한 상기 물리적 형태, 및 상기의 물리적 형태 제조시 유용한 N-[4-[5-시클로펜틸 옥시카르보닐]아미노-1-메틸인돌-3-일-메틸]-3-메톡시벤조일]-2-메틸벤젠솔폰아미드의 또 다른 형태를 제조하는 방법을 제시한다. 조성물은 류코트리엔이 포함된 질병, 예를 들어 천식을 치료하는데 유용하다.

대표도



명세서

[발명의 명칭]

류코트리엔의 작용에 대한 길항작용이 요구되는 질환의 치료용 약학 조성을 및 이의 제조 방법

[도면의 간단한 설명]

제1도는 X형 화합물의 적외선 스펙트럼을 나타낸 것이다.

제2도는 A형 화합물의 적외선 스펙트럼을 나타낸 것이다.

제3도는 B형 화합물의 적외선 스펙트럼을 나타낸 것이다.

제4도는 X형 화합물의 X-선 분말 회절 스펙트럼을 나타낸 것이다.

제5도는 A형 화합물의 X-선 회절 스펙트럼을 나타낸 것이다.

제6도는 B형 화합물의 X-선 회절 스펙트럼을 나타낸 것이다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 약학 제제에 관한 것이다.

보다 구체적으로는, 특정 물리적 형태의 헤테로고리 아미드 유도체를 포함하는 약학 조성물, 상기 물리적 형태의 제조 방법, 및 상기된 물리적 형태의 제조시 유용한 또 다른 물리적 형태의 헤�테로고리 아미드에 관한 것이다.

유럽 특허 출원 공고 번호 제 EP-A2-0199543 호에는, 류코트리엔으로 공지된 하나이상의 아라키돈산 대사물, 예를들어 C₄, D₄ 및/또는 E₄의 약리학적 작용에 길항작용을 함으로써 혈관 침투성을 향상시키며, 천식 및 염증(J.L. 막스의 문헌 [Science, 1982, 215, 1380-1383] 참고) 및 내독성 충격 (J.A. 쿠크 외 다수의 문헌 [J. Pharmacol. Exp. Ther., 1985, 235, 470] 참고) 및 창상 충격 (덴즐링거 외 다수의 문헌 [Science, 1985, 230, 330] 참고)의 병인론과 연관되어 있는 특정의 헤�테로고리 아미드 유도체가 개시되어 있다. 따라서 상기 화합물은 류코트리엔의 작용에 대한 길항작용이 필요한 류코트리엔-관련 질병의 치료시 유용하다. 그런 질병에는, 예를들어 천식과 같은 알레르기성 폐질환, 고초열 및 알레르기성 비염; 기관지염, 이소성 및 아토피성 습진, 건선과 같은 특정 염증 질환; 및 혈관 경직성 심장혈관계 질환, 및 내독성 및 창상 충격 상태가 있다.

유럽 특허 제 A2-0199543 호에 개시된 헤�테로고리형 아미드 유도체중 하나로는 N-[4-[5-(시클로페틸옥시카르보닐)아미노-1-메틸인돌-3-일메틸]-3-메톡시벤조일]-2-메틸벤젠설폰아미드가 있는데, 이 화합물은 상기 특허 명세서의 실시예 105에 기재되어 있으며, 이후부터는 화합물 1로 칭한다.

최근 임상시험 결과, 화합물 1은 천식 환자에게 경구 투여할 경우 천식 치료에 효과적인 것으로 밝혀졌다. 화합물 1이 경구 투여시 효과적이라는 점은 이례적이며 대단히 바람직하다.

그러나, 상기 임상시험에 사용된 약학 조성물이 전적으로 만족스러운 것은 아니었기 때문에 보다 개질된 제제가 모색되었다. 하기에서 보다 자세히 설명되는 바와 같이, 그러한 조성물을 제조하기 위해서는 많은 기술적 문제점을 해결해야 했다.

화합물 1은 물에 대한 용해도가 비교적 저조한 것으로 밝혀졌다. 따라서 고형 상태의 화합물 1을 포함하는 경구 투여용 약학 조성물이 요구되었다.

화합물 1은 분리한 후 처리하는 방식에 따라 각기 다른 물리적 특성 범위를 지닌 고형 상태의 물질로서 회수될 수 있음이 밝혀졌다. 이는, 화합물 1이 하나이상의 물리적 형태로 존재할 수 있는데, 이중 하나 이상의 형태가 물리적 안정성이 저조하고, 그 물리적 형태가 혼합물 상태로 수득될 수 있다는 점에 기인하는 것으로 밝혀졌다. 또한 고형 상태의 다른 화합물 1의 각기 다른 샘플들은 각기 다른 생체 이용율을 갖는 것으로 밝혀졌다.

각기 다른 생체 이용율을 가진 다양한 물리적 형태의 화합물의 혼합물은 그 투여량을 적절히 조절할 수 없기 때문에(특히 한 형태가 물리적으로 불안정한 경우), 이 혼합물을 함유한 제제의 개발은 별관심을 끌지 못했다. 따라서 다른 물리적 형태가 거의 포함되지 않은 일정한 물리적 형태의 화합물 1을 제조하는 방법의 개발이 요구되었다. 다른 물리적 형태가 거의 없는 3가지 물리적 형태의 화합물 1의 제조 방법은 이미 밝혀졌으며, 이들 세가지 형태의 물리적 안정성 및 생체 이용율에 대해서도 이미 연구되었다. 이들중 2가지 형태(이후부터는 B형 및 X형으로 칭함)는 물리적으로 안정하긴 하나, 비교적 저조한 생체 이용율을 갖는 것으로 밝혀졌다. 상기 세가지 형태중 3번째 형태(이후부터는 A형으로 칭함)는 비교적 양호한 생체 이용율을 갖는 것으로 밝혀졌다. 그러나, 이 A형의 물리적 형태는 수분의 존재하에서는 B형으로 전환되는 경향이 있음이 밝혀졌다. 과립화 공정의 혼합 단계에서는 보조제로서 물을 사용하기 때문에, 상기 경향은 고형조성물로 제형화시키고자 하는 물질에는 불리하다. 실제로 상기 임상시험에 사용된 정제는 A형을 습식-과립화하여 제조한 것으로서, 화합물 1의 중량을 기준으로 하여 B형을 약 25 내지 약 30중량% 포함하는 것으로 밝혀졌다.

따라서 다른 물리적 형태는 거의 없는 한 물리적 형태의 화합물 1을 포함하고, 물리적으로 안정하면서, 재생 가능하게 제조될 수 있으며 생체 이용율이 양호한 경구 투여용 약학 조성물이 요구된다.

놀랍게도 이들 요구조건에 부합되는 약학 조성물은, 활성성분으로서 A형을 선택하고 보조 성분으로는 폴리비닐피롤리돈을 선택 사용하면 제조될 수 있는 것으로 최근에 밝혀졌다.

따라서 본 발명은, 다른 물리적 형태는 거의 없는 한 물리적 형태의 N-[4-[5-(시클로펜틸옥시카르보닐)아미노-1-메틸인돌-3-일-메틸]-3-메톡시벤조일]-2-메틸벤젠설폰아미드활성성분(상기에서 A형으로 언급됨)과 폴리비닐피롤리돈을 포함하는 약학 조성물을 제공하는데, 상기 물리적 형태는 적외선 스펙트럼 (KBr 중에서 0.5%)에서, 1690, 1530, 1490, 1420, 1155, 1060, 862 및 550cm⁻¹에서 최고 피크를 보인다.

A형은 식별가능한 피크가 없는 X-선 분말 회절 패턴을 지니므로 무정형이다.

본 발명의 조성물은 허용적인 물리적 안정성을 지니고, 재생 가능하게 제조될 수 있으며 매우 높은 생체 이용율을 갖는 것으로 밝혀졌다.

본 명세서에 있어서 다른 물리적 형태가 거의 없는 A형이란, 화합물 1의 90중량% 이상, 보다 바람직하게

는 95 중량% 이상, 예를들면 96 중량%, 97 중량%, 98 중량%, 또는 99 중량% 가 A형으로 존재하는 것을 의미한다.

본 발명의 조성물은 경구투여에 적합한 임의의 통상적인 형태, 예를들면 정제, 캡슐, 소구체(beatlet) 또는 분말 형태로 제조할 수 있다. 이중에서도 정제 형태가 바람직하다.

본 발명의 조성물중 활성 성분 함량은, 조성물의 총중량을 기준으로 하여 1 내지 90중량%, 예를들어 10 내지 50중량%인 것이 용이하다.

폴리비닐피롤리돈의 함량은 조성물의 총중량을 기준으로 하여 1중량% 이상인 것이 용이하다. 이 함량과 활성 성분 함량으로써 조성물의 총중량을 계산할 수 있다. 그러나, 상기 조성물은 하나 이상의 약학적 허용 담체를 부가로 포함하는 것이 보다 통상적일 것이다. 예를들어, 폴리비닐피롤리돈의 함량은 조성물의 총중량을 기준으로 1 내지 20중량%이고, 바람직하게는 2 내지 6중량%이다.

적당한 약학적 허용담체의 예로는, 예를들어 만니톨, 락토오즈, 솔비톨, 글루코즈, 수크로즈, 덱스트로즈, 프룩토즈 및 크실리톨과 같은 당 유도체, 및 미정질 셀룰로즈, 분말 셀룰로즈 및 히드록시프로필메틸셀룰로즈와 같은 셀룰로즈 유도체가 있다. 이 조성물은 당유도체, 특히 락토오즈; 및 셀룰로즈 유도체, 특히 미정질셀룰로즈를 포함하는 것이 바람직하다. 당 유도체의 양은, 예를들어 조성물의 총중량을 기준으로 10 내지 30중량%일 수 있다. 셀룰로즈 유도체의 양은, 예를들어 조성물의 총중량을 기준으로 하여 25내지 70중량%일 수 있다.

조성물은 분해제, 예를들어 크로스카르멜로즈 나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트 및 전분; 및 윤활제, 예를들어 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 탈크 및 식물성 스테아린 분말과 같은 처리 보조제를 하나이상 포함할 수 있다. 분해제의 양은, 예를들어 조성물의 총중량을 기준으로 해서 1 내지 10중량%일 수 있다. 윤활제의 양은, 예를들어 조성물의 총중량을 기준으로 해서 0.25 내지 2 중량%일 수 있다.

조성물은 통상적인 방법, 예를들어 과립화 방법을 통해 성분들을 혼합하여 제조할 수 있다.

따라서 본 발명의 특징에 따르면, 본 발명은 다른 물리적 형태가 거의 없는 A형과 폴리비닐피롤리돈 및 물을 혼합한 후, 생성된 혼합물을 건조시키는 단계로 구성된 약학 조성물의 제조방법을 제공한다.

물의 사용량은 요구되는 약학 조성물의 종류(예를들어, 정제, 캡슐, 분말 또는 소구체) 및 조성물에 함유될 임의의 다른 성분의 성질에 따라 좌우될 것이다. 물 대 A형의 사용 중량비는 0.1 내지 100:1 이 용이할 것이다.

조성물을 정제 형태로 사용할 경우, 정제의 중량은 25 내지 500mg, 예를들어 50내지 250mg, 구체적으로 100 내지 200mg로 하는 것이 용이할 수 있다. 정제는 코팅 처리하거나, 코팅 처리하지 않을 수 있다. 코팅은 통상적인 코팅일 수 있으며 통상의 방법으로 도포할 수 있다.

또 다른 특성에 따르면, 본 발명은 다른 물리적 형태가 거의 없는 A형의 화합물을 1을 제조하는 방법을 제공한다.

따라서, 본 발명은 다른 물리적 형태가 거의 없는 A형의 제조 방법을 제공하는데, 이 방법은 다른 결정 형태가 거의 없는 또 다른 물리적 형태의 N-[4-[5-(시클로펜틸옥시카르보닐)-아미노-1-메틸인돌-3-일-메틸]-3-메톡시벤조일]-2-메틸벤젠-설폰아미드(상기에서 B형으로 언급됨)를 가열하는 단계를 포함하며, 상기 B형의 물리적 형태는 결정형의 N-[4-[5-시클로펜틸옥시카르보닐]아미노-1-메틸인돌-3-일-메틸]-3-메톡시벤조일]-2-메틸벤젠설폰아미드의 단일 수화물로서, 적외선 스펙트럼 (KBr중의 0.5%)에서는 3560, 1690, 1660, 1540, 1440, 1165, 880 및 858cm⁻¹에서 최고 피크를 보이며, 감압 및 90°C 내지 125°C의 온도하에 2θ=10.0, 11.2, 14.6, 19.8 및 23.0°에서 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

B형의 탈수 과정은 115°C 내지 122°C의 온도에서 수행하는 것이 바람직하다.

B형의 탈수 과정동안 압력은 100 밀리바 이하가 바람직하며, 50 밀리바 이하가 보다 바람직하다. 예를들면, 압력을 5 내지 50 밀리바로 할 수 있다.

B형은 고온의 수성 아세톤으로부터 결정화함으로써 다른 결정형태가 거의 없도록 제조할 수 있다. 특히, B형은 고온에서 수성 아세톤에 화합물 1의 원료를 용해시키고, 부가의 물을 첨가한 후, 생성된 혼합물을 냉각시킴으로써 제조할 수 있다. 물의 첨가시에는, 화합물 1이 우선적으로 기름과 분리될 수 있도록 급속히 첨가하는 것이 바람직하다. 이런 방식으로 제조된 물질은 특히 형태학적으로 순도가 매우 높은 상태의 A형을 제공하는 것으로 밝혀졌다.

결정형 생성물은 고온, 예를들면 약 60°C 또는 그 이하에서 건조시킬 수 있다. 화합물 1의 불순(不純) 원료를 출발 물질로 하고자 하는 경우에는, 결정화 단계 이전에 상기 불순 원료를 고온의 툴루엔/에틸아세테이트로 세정하는 것이 바람직한 것으로 밝혀졌다.

만일 B형을 고온, 예를들어 60°C 이상의 온도에서 건조시키는 경우에는, 일부가 A형으로 전환될 수도 있음을 알아야 한다. 약 60°C 또는 그 이하의 온도에서 B형을 건조시켜 제조한 물질은 임의의 다른 물리적 형태의 화합물 1은 거의 포함하지 않는 것으로 밝혀졌다.

B형은 신규한 것이다. 따라서, 본 발명에서는 또한 다른 결정 형태가 거의 없는 B형을 제공한다.

본 발명은 또한 다른 물질적 형태가 거의 없는 A형 화합물을 1의 또 다른 제조 방법을 제공하며, 이 방법은 화합물을 1의 용액으로부터 용매를 급속히 여과시키는 단계를 포함한다. 예를 들어, 용매는 화합물 1의 용액을 분사시킴으로써 제조할 수도 있다.

용매는 화합물을 1을 용해시키고 A형의 융점이하의 온도에서 증발될 수 있는 임의의 액체 물질일 수 있다. 용매의 예로는 임의로 물과 혼합된 케톤(예, 아세톤), 및 니트릴(예, 아세토니트릴)이 있다. 이중에서도

수성 아세톤이 특히 적당한 용매인 것으로 밝혀졌다.

용매의 증발 온도는 A형의 융점 이하이어야 한다. 이 온도는 125°C 이하가 용이하며, 120°C 이하가 바람직하다. 용매로서 아세톤을 사용하는 경우에는, 100°C 이하에서 상당량의 결정형 물질이 회수되는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 용매의 증발 온도는, 예를 들어 100 내지 125°C의 범위일 수 있다.

화합물 1의 용액은, 결정형의 화합물 1, 예를 들어 B형을 용매에 용해시킴으로써 제조하는 것이 용이하다. 이런 방식으로 제조한 용액은 비-휘발성 불순물을 최소량 포함할 것이다.

수성 아세톤이 기타 물리적 형태가 거의 없는 A형 제조용 용매로서 특히 유리하다는 것을 상기 설명으로부터 인식할 수 있을 것이다. 이 용매를 사용하여 B형으로부터 제조한 A형은 그 유기용매 함량이 매우 낮다는 점도 또한 밝혀졌다. 따라서 또 다른 특징에 따르면, 본 발명은 수성 아세톤 중의 화합물 1의 용액을 제공한다. 용액은, 예를 들어 5내지 15중량%, 바람직하게는 6 내지 13중량%의 화합물 1을 포함할 수 있다. 용매는, 예를 들어 3 내지 9중량%, 바람직하게는 4 내지 8중량%의 물을 포함할 수 있다.

본 발명의 조성물의 장점은, A형이 B형 또는 X형으로 대치된 해당 조성물 및 폴리비닐피롤리돈을 함유하지 않은 A형을 포함한 조성물과 특성을 비교함으로써 증명할 수 있다.

X형은 결정형 화합물 1의 물리적 형태로서, $2\theta=8.1, 13.7, 16.4, 20.5$ 및 23.7° 에서 특이적 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴 및 3370, 1670, 1525, 1490, 1280, 890, 870 및 550cm^{-1} 에서 최대 피크를 갖는 적외선 스펙트럼(KBr 중의 0.5%)을 갖는다.

X형은, 고온의 수성 아세톤에 화합물 1의 원료를 용해시키는 단계; 증발을 통해 생성된 용액의 부피를 감소시키는 단계; 톨루엔을 첨가하는 단계; 및 증발을 통해 용액의 부피를 더욱 감소시키는 단계를 포함하는 방법에 의해 다른 물리적 형태를 거의 포함하지 않도록 제조할 수 있다. 화합물 1의 비교적 불순 원료인 물질을 사용해야 하는 경우에는, 그러한 물질을 결정화 단계이전에 고온의 톨루엔/에틸아세테이트로 세정하는 것이 바람직할 수 있다.

A, B 및 X형은 각각, 예를 들어 이들의 X-선 분말 회절 패턴, 또는 이들의 적외선 패턴만으로 특징화하는 것이 용이할 수 있다.

본 명세서에서는, 4000 내지 400cm^{-1} 의 파장 범위에 걸쳐 브롬화 칼륨 디스크 중 샘플 물질의 0.5% 분산 액을 사용하여 적외선 스펙트럼을 판정하였다. X형, A 및 B형의 각각의 적외선 스펙트럼의 예는 하기 제1도, 제2도 및 제3도에 제시한다. X-선 분말 회절 스펙트럼은, $4-40^\circ$ 2θ 의 주사 범위에 걸쳐 0.02° 의 간격으로 1지점당 4초 동안 계측하는 필립스 스탠다드 딥 팩 헬더(Philips deep pack holder)내에 설치된 2g의 샘플 물질을 사용하여 판정함으로써 이 범위의 강도에 대한 약간의 공간을 산출할 수 있다. 각 X형, A 및 B형의 X-선 분말 회절 스펙트럼의 예는 하기 제4도, 제5도 및 제6도에 제시한다.

각 A형, B형 및 X형의 융점은 통상적으로 이들의 순도에 좌우된다. 통상적으로, X형은 융점이 190°C 이상, 예를 들어 약 200°C 이고; A형은 115°C 내지 140°C , 예를 들어 약 124°C 내지 132°C 이며; B형은 약 140°C 내지 160°C , 예를 들어 145°C 내지 155°C 인 것으로 밝혀졌다. B형은 약 60°C 이상의 온도에서 수분이 손실되는 것으로 관찰되었으며 예리한 융점을 보이지 않는 것으로 관찰되었다.

전술된 바와 같이, A형은 본 발명의 조성물에서 허용적으로 안정하다. 그러나 비교적 매우 습하고 고온의 조건하에서는, A형이 B형으로 전환되는 것으로 밝혀졌다. 따라서 특정의 환경에서는, A형을 함유한 약학 제제는 실리카겔과 같은 적당한 건조제의 존재하에서 보관하는 것이 바람직할 수 있다. 또한, 상기 약학제제는 기밀용기(예, 팽창팩)에 보관하는 것이 바람직할 수도 있다.

환자에게 투여할 화합물 1의 본 발명의 조성물 중의 용량은 치료할 증상의 심각도, 환자의 나이 및 신체 크기에 따라 달라질 것이다. 통상적으로, 화합물은 0.1 내지 10mg/kg의 용량, 예를 들어 0.2 내지 5mg/kg의 용량으로 투여할 것이다.

화합물 1의 LD_{50} 값을 산출하기 위해 이에 대해 급성독성 연구를 수행하였다. 예를 들어, 마우스 및 래트에 있어서 화합물 1의 LD_{50} 값은 500mg/kg 이상인 것으로 밝혀졌다.

하기의 비제한적 실시예는 본 발명을 설명하는 것이다.

[실시예 1]

A형의 제조

a) 화합물 1의 불순 원료의 제조 과정

메틸 3-메톡시-4-(1-메틸-5-니트로인돌-3-일메틸)-벤조에이트 (유럽특허 제 A2-0199543호의 실시예 4에 기재된 바와 같이 제조함)를 수성 수산화 나트륨으로 처리함으로써 유리산으로 전환시켰다. 이어서 유리산을 디클로로메탄중의 염화 티오닐로 처리함으로써 산 염화물로 전환시켰다. 이 산 염화물은 2.2 당량의 4-디메틸아미노피리딘의 존재하에서 디클로로메탄중의 o-톨루엔설폰아미드와 반응시킴으로써 4-(1-메틸-5-니트로인돌-3-일메틸)-3-메톡시벤조일-2-메틸벤젠설폰아미드의 디메틸아미노피리딘 염을 생성시켰다.

2-메톡시에탄올(130mL) 및 농축된 수산화나트륨 액(3.2mL)중의 4-(1-메틸-5-니트로인돌-3-일메틸)-3-메톡시벤조일-2-메틸벤젠설폰아미드의 디메틸아미노피리딘 염(30g)용액을 목탄 (60.9% 의 물에 젖은 페이스트 3.3g)상의 10% 팔라듐이 포함된 질소-세정 플라스틱에 충전시켰다. 이어서 이 혼합물을 3바의 압력에서 수소대기 하에 2시간 30분동안 교반하였다. 이 혼합물은 이어서 규조토를 통해 여과시킨 후, 2-메톡시에탄올 (37.5mL)로 세척했다. 합성된 액체에 시클로펜틸 클로로포르메이트 (9.2mL)를 첨가한 후, 이 혼합물을 하룻밤동안 질소대기하에서 교반하였다. 이어서 온도를 $30-33^\circ\text{C}$ 로 조절한 후, 강력히 교반하면

서 20분에 걸쳐 0.8M의 염산(60mL)을 첨가했다. 이 혼합물을 다시 15°C 내지 20°C로 냉각시키고 1시간동안 교반하였다. 이어서 미정제 결정형 생성물을 여과 분리하여, 물로 세척한 후 50°C에서 건조시켰다. 그후 다음 단계에서 이것을 사용했다.

b) 불순 화합물 1의 세정 과정

a) 단계의 생성물 60g (0.101g 물), 툴루엔 240mL (4배량) 및 에틸 아세테이트 150mL (2.5배량)을 환류하에 서서히 가열하여 30mL(0.5배량)의 종류액을 수거한 후 대부분의 방출수는 제거하였다. 이 혼합물은 1시간동안 환류하에 가열한 후 (88°C 내지 90°C) 다시 10°C 내지 15°C로 냉각시켰다. 10°C 내지 15°C에서 3시간 동안 교반한 후에는, 고형물을 유리 신터(sinter)를 통해 여과하고 툴루엔 (80mL)과 에틸아세테이트(40mL)의 2:1 혼합물로 세척하였다. 이어서 생성물을 신터상에서 일정 중량으로 건조시켜 53.2g의 건조 화합물 1을 산출하였다 (91.5%의 수율).

c) B형의 제조 과정

b) 단계의 생성물 30.0g, 210mL의 아세톤 및 12mL 의 물을 500mg의 반응 플라스크에 충전시켰다. 이어서 이 혼합물을 15분동안 환류하에 가열한 후, 45°C 내지 50°C에서 유리 신터상의 규조토 패드를 통해 500mg의 반응 플라스크내로 바로 분별시켰다. 플라스크 및 신터는 아세톤 (60mL)과 물 (3mL)의 혼합물로 세척했다. 합성액은 이어서 약 40°C의 수조에서 교반한 후 물(120mL)을 5분동안 첨가했다. 이 혼합물로부터 우선 유질을 제거해낸 후 급속히 결정화시켰다. 이어서 혼합물을 1시간에 걸쳐 20°C로 냉각시키고, 15°C 내지 20°C에서 2시간동안 교반한후 여과했다. 생성물은 물(60mL)로 세척했고, 신터상에서 가능한 긴 시간 동안 건조시킨후 60°C(최대)의 공기 오븐에서 건조시켰다. B형의 수량은 30.0g이었다 (97%).

d) A형의 제조 과정

단계 c)의 생성물 (15.0g)을 500mL의 둥근바닥 플라스크에 담은 후 20밀리바 하의 회전식 증발기에서 증발시켰다. 플라스크 및 그 내용물은 이어서 118°C로 예열된 오일バス에 침지시키고, 6시간 동안 천천히 상기 온도에서 회전시켰다. 이어서 냉각시킴에 따라, 상기 덩어리가 분해되어 백색 분말의 A형이 산출되었다.

대량 제조시에는 A형을 다음과 같이 제조할 수 있다:

단계 c)의 생성물 30kg을 금속 접시상에 고르게 편 후 24시간 이하 동안 진공 상태의 7m³의 진공 오븐내에서 120°C로 가열하였다. 통상적으로, 압력은 약 20밀리바로 한다. 이어서 물질을 냉각시킨 후(40°C 또는 그 이하), 오븐에서 꺼내 분쇄함으로써 원하는 A형을 수득하였다.

필요에 따라, 사용하기 전에 A형을 미분시킬 수도 있다.

X형의 제조 과정

단계 b)의 생성물(30.0g, 0.0521g 물)을 환류하에 천천히 가열하면서 아세톤(150mL) 및 물(4.7mL)에 용해시키고, 용액을 소결된 유리 깔때기로 걸러냈다. 여과액은 열탕 가열하여 90mL의 종류액을 회수했다. 이어서, 툴루엔(120mL)을 첨가하여 75mL의 종류액을 더 회수했다. 다시 툴루엔(120mL)을 더 첨가함으로써 부가의 75mL의 종류액을 회수했다. 환류하에 수시간 동안 더 가열한후, 혼합물을 15°C 내지 20°C로 냉각시켜 생성물을 회수한 후, 툴루엔 (2x30mL)으로 세척했다. 이것을 신터 깔때기상에서 건조시킨 후의 수량은 29.5g (98.3%) 이었다.

[실시예 2]

A형의 대안적 제조 과정

B형 (실시예 1에 기재된 바대로 제조할 수 있음)을 수성 아세톤에 용해시켜 6% w/w 수성 아세톤중의 화합물 1의 8% w/w 용액을 생성시켰다. 이어서, 이 용액을 니로 래보러토리 마이너 분사 건조기(A/S 니로 아토마이저에서 입수; 덴마크, 디케이-2860 쇠보르크, 글라드삭세베예 305 소재)를 사용하여 분사 건조시켰다. 상기 용액은 2종 유체 노즐 분사기를 사용하여 2kg/h 유속의 질소하에 6.6kg/h의 유속으로 분사하였다. 사용된 건조 가스는 70 kg/h 유속하의 질소였으며 주입구/배출구의 온도는 각각 215/120°C 였다. 생성된 A형은 백 여과기상에 수거했다.

[실시예 3]

A형의 정제

제립물질	mg/정제	mg/정제	mg/정제
활성 성분	2	20	50
크로스카멜로즈 나트륨 NF	6	5	5
폴리비닐피롤리돈 USP	7	4	8
미정질 셀룰로즈 NF	54	74	40
락토오즈 NF	54	50	40
정제수 USP	80	98	62
최종 혼합물질			
건조 연마된 제립 물질	123	153	143
락토오즈 NF	-	20	-

크로스카멜로즈나트륨 NF	6	5	7
미정질 셀룰로즈 NF	69	20	48
마그네슘 스테아레이트 NF	2	2	2

제립 물질의 성분을 습식 과립화 시켰다. 이어서 입자들을 건조 및 연마시켰다. 건조 연마된 입자들은 이어서 최종 혼합물의 다른 성분들과 혼합하여 정제형으로 압축시켰다.

화합물 1의 중량을 기준으로 한 B형의 중량%는 X-선 분석을 통해 판정하였다. 20mg 정제의 경우에는 B형의 함량이 8 중량% 미만인 것으로 밝혀졌다. 50mg 정제에 대해서는 보다 민감한 X-선 방법을 사용하였다. 과립화 단계이전의 B형의 함량은 3 중량% 이었고, 과립화 이후에는 3.2 중량% 미만인 것으로 밝혀졌다.

유의점 : 본원의 각 실시예에 사용된 폴리비닐피롤리돈의 K값은 29 내지 32이었다. 본원에서는 임의의 약학 등급, 예를들어 K 값이 10 내지 100인 폴리비닐피롤리돈이 적당할 것으로 추측된다.

[실시예 4]

단기 안정성 테스트

실시예 3의 방법에 따라 제조한 20mg의 A형-함유 정제를 1, 2 및 3개월 동안 다양한 조건하에서 저장하였다. 이어서 정제를 X-선 회절을 통해 조사함으로써, B형으로 전환된 활성 성분의 양을 판정하였다. 결과는 하기 표 1에 요약하였다.

[표 1]

A형을 함유한 정제의 안정성 테스트

<u>저장조건</u>	<u>B형으로의 전환률 (%)</u>
초기	검출되지 않음
1개월, 실온	검출되지 않음
2개월, 실온	검출되지 않음
3개월, 실온	검출되지 않음
3개월, 50°C	검출되지 않음
1개월, 40°C, 80% RH	87
2개월, 40°C, 80% RH	91
3개월, 40°C, 80% RH	82
RH=상대습도	

실온 및 50°C에서 저장된 정제는 금속 마개가 있는 흰색의 고밀도 폴리 에틸렌 병에 넣어두었다.

80% RH에서 저장한 정제는 공기에 노출시켰다.

[비교 실시예 1]

폴리비닐피롤리돈을 함유하지 않은 A형의 정제

제립물질	mg/정제
활성성분	50.0
예비젤라틴화된 전분 NF	20.0
락토오즈 NF	34.55
나트륨 전분 글리콜레이트 NF	2.0
미정질 셀룰로즈 NF	34.95
나트륨 라우릴 설페이트 NF	0.5
정제수 USP	100.0
최종 혼합물질	

건조 연마된 입자	142.0
나트륨 전분 글리콜레이트 NF	6.0
미정질 셀룰로즈 NF	50.0
마그네슘 스테아레이트 NF	2.0

제립물질의 성분들을 습식 과립화하였다. 이어서 입자들을 건조 및 연마하고, 건조 연마된 입자들은 최종 혼합물의 다른 성분들과 혼합한 후 정제형으로 압축시켰다.

B형으로 존재하는 화합물 1의 백분율을, 과립화 전후로 X-선 분석을 통해 판정하였다. 과립화 이전에는 화합물 1의 1.5% 미만이 B형으로 존재하는 것으로 밝혀졌다. 그러나, 과립화 이후에는 화합물 1의 28%가 B형으로 존재하는 것으로 밝혀졌다.

이들 결과는 본 발명의 조성물중 A형의 안정성이 보다 더 우수하다는 것을 명백히 입증해준다.

[실시예 5]

캡슐 제제	mg/캡슐
활성성분	20
폴리비닐피롤리돈	20
락토오즈	177.25
미정질 셀룰로즈	177.25
콜로이드 이산화규소	0.5
마그네슘 스테아레이트	5

크기 0의 젤라틴 캡슐

활성성분, 폴리비닐피롤리돈, 락토오즈 및 미정질 셀룰로즈를 적당한 혼합기내에서 혼합하고 정제수와 혼합한 후, 적당한 분쇄 공정을 통해 조도, 건조도, 크기를 적절히 조절하였다. 여기에 콜로이드 이산화규소와 마그네슘 스테아레이트를 혼합한 후, 크기 0인 2조각의 젤라틴 캡슐로 캡슐화하였다.

소구체 (타원형)	mg/캡슐
활성성분	10
당 구체(sugar spheres)	200
폴리비닐피롤리돈	10

정제수중의 폴리비닐피롤리돈 10% 분산액을 제조하여, 여기에 활성성분을 혼합한 후 균일하게 분산될 때 까지 혼합했다 ; 이 혼합물은 적당한 기구를 사용하여 당의 구체(sugar spheres)에 분사시켰다. 소구체는 크기 1인 2조각의 캡슐에 충전시키거나 적당한 낭에 분산시킬 수 있다.

분말 제제	mg/분말
활성성분	20
폴리비닐피롤리돈	15
만니톨	364.6
향료	0.4

활성성분, 폴리비닐피롤리돈 및 만니톨을 적당한 혼합기내에서 혼합하고, 적당한 조도가 유지되도록 정제수와 혼합하여 건조시킨 후 적당한 크기 형성 공정에 통과시켰다.

[비교 실시예 2]

폴리피롤리돈을 함유한 A형으로 제조한 조성물중의 화합물 1과 이를 함유하지 않은 A형으로 제조한 조성물중의 화합물 1의 생체 이용율면에 있어서의 비교

24명의 건강한 남성 지원자들을 무작위적으로 처리군에 배치하였다. 한 처리는 실시예 3에서 제조한 1개의 50mg 정제로 처리하는 것이고, 또 다른 처리는 비교 실시예 1에서 제조한 1개의 50mg 정제로 처리하는 것이었다. 실험 과정동안 각 지원자들에게 상기 2 종류의 처리를 모두 실시하였다. 각 처리 기간동

안, 혈액샘플을 주기적으로 채취하여 화합물 1의 농도를 측정하였다.

실시예 3 의 생성물 비교실시예 1의 생성물

	평균치	표준오차(I)	평균치	표준오차(I)
화합물 1의 최대 농도(ng/mL)	588	54	223	28
최대농도까지의 시간(시간)	2.6	0.3	3.7	0.3
반감기	9.0	0.5	8.2	0.7
곡선아래 면적 (ng.h/mL)	2268	220	970	126

이들 결과는, 본 발명의 조성물중의 화합물의 생체 이용율이 우수함을 명백히 입증해준다.

[비교 실시예 3]

폴리비닐피롤리돈 및 화합물 1로 제조한 조성물중에 있어서, 화합물 1의 A형, B형 및 X형의 생체 이용율의 비교

A형, B형 또는 C형을 각각 20mg 씩 함유한 정제들을 하기 처방전에 따라 제조했다.

제립물질	mg/정제
활성성분	20
크로스카멜로즈 나트륨NF	6
폴리비닐피롤리돈 USP	7
미정질 셀룰로즈 NF	45
락토오즈 NF	45
최종 혼합물질	
크로스카멜로즈나트륨 NF	6
미정질 셀룰로즈 NF	69
마그네슘스테아레이트 NF	2

평형 교차 방법을 사용하여, 8마리의 개에게 각각 3개의 정제형을 투여했다. 각 실험기간동안, 각 동물로부터 혈액샘플을 주기적으로 채취하여 화합물 1의 농도를 측정했다. 그 결과는 하기에 요약한다.

활성성분	최대농도 ($\mu\text{g/mL}$)	반감기 (시간)	곡선아래 면적 ($\mu\text{g.h/mL}$)
A 형	1.004	5.398	4.028
B 형	0.105	3.524	0.773
X 형	0.314	3.590	1.307

이들 결과는 본 발명의 조성물이 B형 또는 X형을 함유한 조성물에 비해 생체 이용율이 월등히 우수하다는 점을 명백히 입증해준다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

활성성분으로서 다른 물리적 형태가 거의 없는 일정 물리적 형태의 N-[4-[5-(시클로펜틸 옥시카르보닐)-아미노-1-메틸인돌-3-일-메틸]-3-메톡시벤조일]-2-메틸-벤젠설폰아미드 및 폴리비닐피롤리돈을 포함하고, 상기 화합물의 물리적 형태는 1690, 1530, 1490, 1420, 1155, 1060, 862 및 550cm^{-1} 에서 최고 피크를 보

이는 적외선 스펙트럼(KBr 중에서 0.5%)을 갖는 류코트리엔의 작용에 대한 길항작용이 요구되는 질환의 치료용 약학조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 약학적 허용 담체를 부가로 포함하는 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 활성성분의 함량이 조성물의 총중량을 기준으로 하여 1 내지 90중량%인 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 폴리비닐피롤리돈의 함량이 조성물의 총중량을 기준으로 하여 1 내지 20 중량%인 조성물.

청구항 5

제2항에 있어서, 약학적 허용 담체가 만니톨, 락토오즈, 솔비톨, 글루코즈, 수크로즈, 덱스트로즈, 프룩토즈, 크실리톨, 미정질 셀룰로즈, 분말형 셀룰로즈 및 히드록시프로필메틸셀룰로즈중에서 선택되는 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 코르스카멜로즈 나트륨, 나트륨 전분 글리콜레이트, 전분, 마그네슘 스테아레이트, 스테아르산, 탈크 및 식물성 스테아린 분말 중에서 선택된 처리 보조제를 부가로 포함하는 조성물.

청구항 7

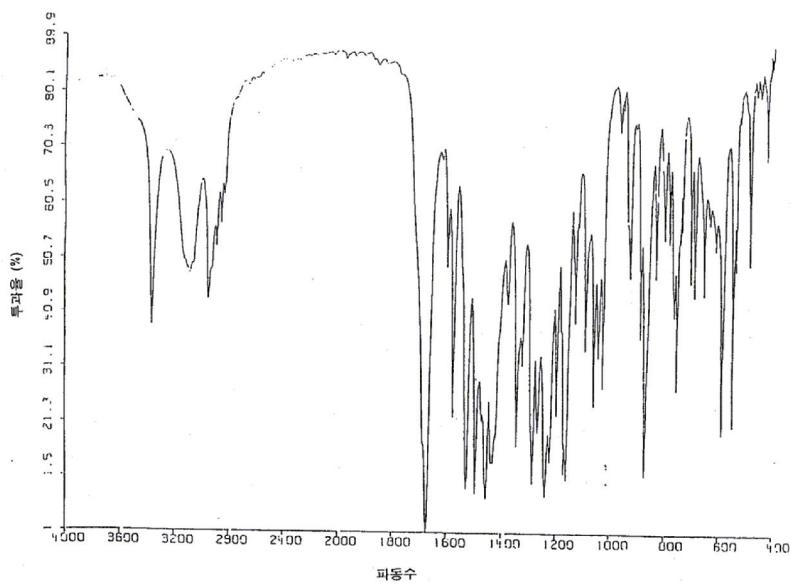
제1항 또는 제2항에 있어서, 정제 형태인 조성물.

청구항 8

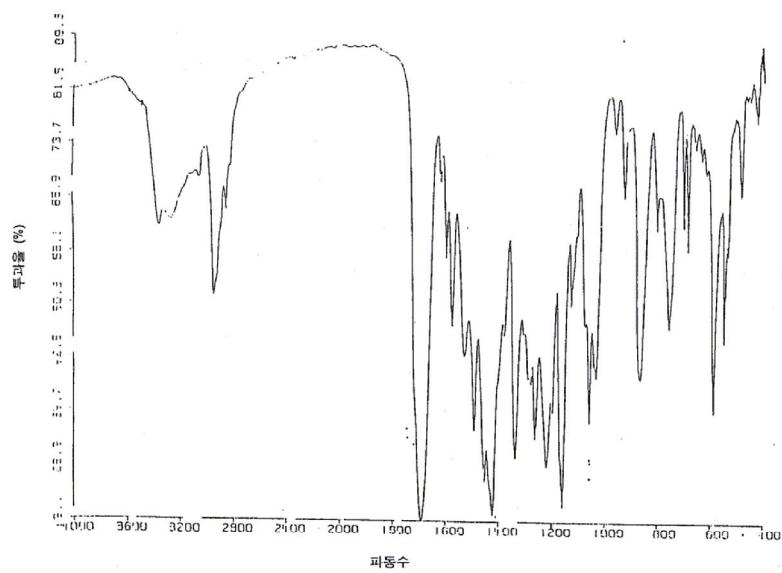
다른 물리적 형태가 거의 없이 1690, 1530, 1490, 1420, 1155, 1060, 862 및 550cm⁻¹에서 최고 피크를 보이는 적외선 스펙트럼(KBr 중에서 0.5%)을 갖는 일정한 물리적 형태의 N-[4-[5-시클로펜틸옥시카르보닐]아미노-1-메틸인돌-3-일-메틸]-3-메톡시벤조일]-2-메틸벤젠설폰아미드를 폴리비닐피롤리돈 및 물과 혼합하는 단계; 및 생성된 혼합물을 건조시키는 단계를 포함하는 제1항의 약학 조성물의 제조방법.

도면

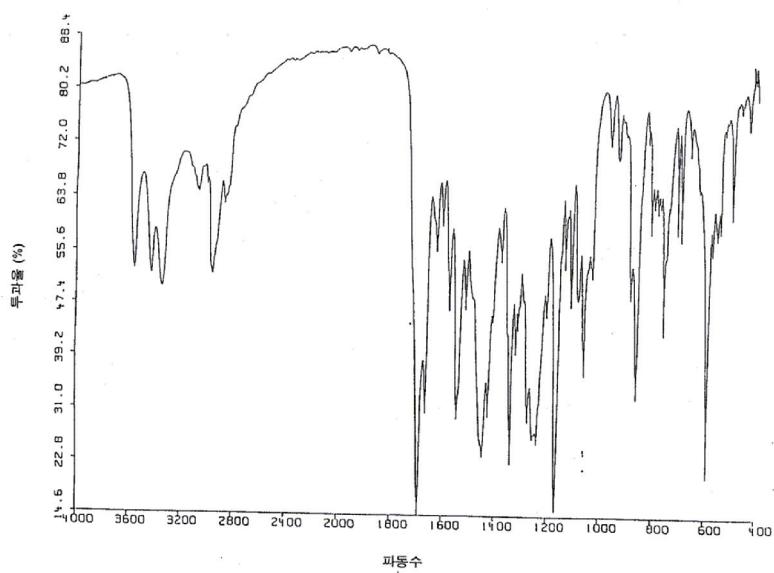
도면1



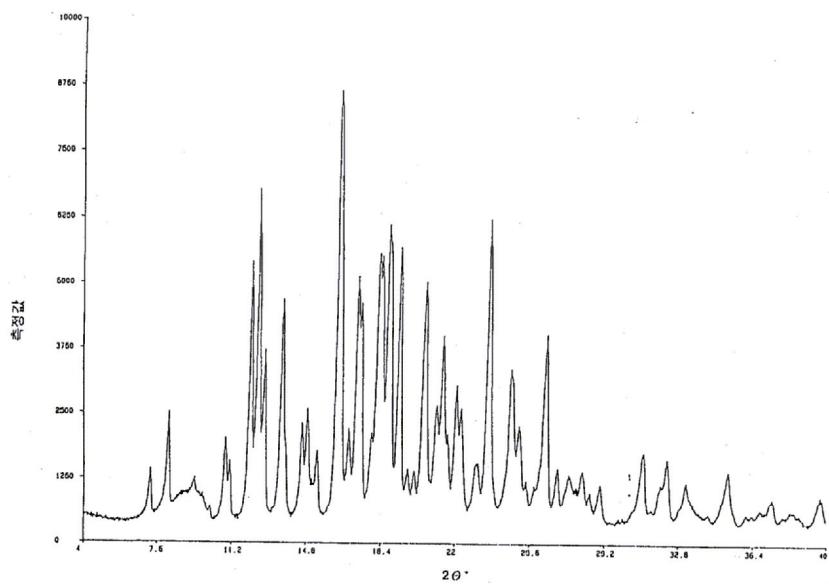
도면2



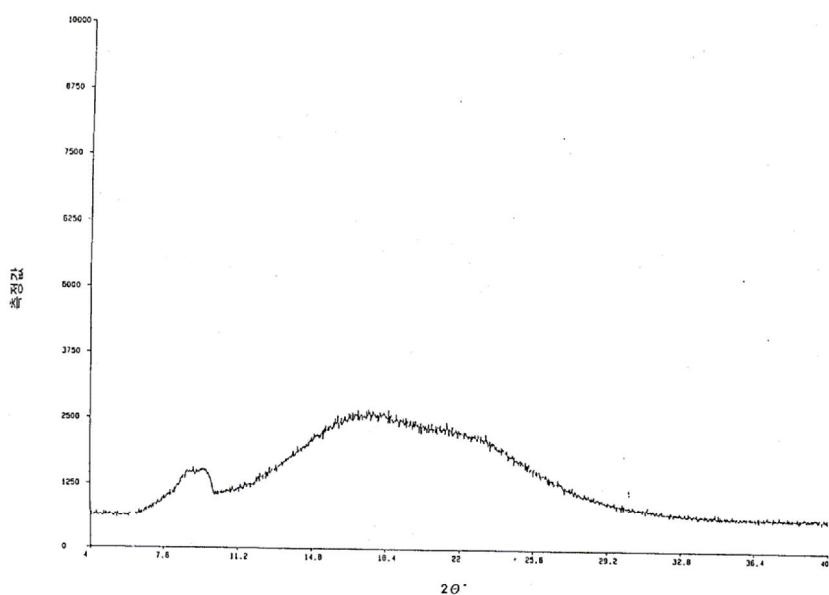
도면3



도면4



도면5



도면6

