

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2022년 6월 9일 (09.06.2022)



(10) 국제공개번호
WO 2022/119269 A1

(51) 국제특허분류: MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI
A61K 9/20 (2006.01) A61P 19/06 (2006.01) (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML,
A61K 31/4155 (2006.01) MR, NE, SN, TD, TG).

(21) 국제출원번호: PCT/KR2021/017842

공개:

(22) 국제출원일: 2021년 11월 30일 (30.11.2021)

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2020-0166051 2020년 12월 1일 (01.12.2020) KR

(71) 출원인: 주식회사 엘지화학 (LG CHEM, LTD.) [KR/
KR]; 07336 서울시 영등포구 여의대로 128, Seoul (KR).

(72) 발명자: 유석철 (YOO, Seok Cheol); 34122 대전시 유성
구 문지로 188, LG화학 기술연구원, Daejeon (KR). 이
선 (LEE, Sun); 34122 대전시 유성구 문지로 188, LG화
학 기술연구원, Daejeon (KR). 윤덕일 (YUN, Duck Il);
34122 대전시 유성구 문지로 188, LG화학 기술연구원,
Daejeon (KR). 박정홍 (PARK, Junghong); 34122 대전시
유성구 문지로 188, LG화학 기술연구원, Daejeon (KR).
선현지 (SUN, Hyun Ji); 34122 대전시 유성구 문지로
188, LG화학 기술연구원, Daejeon (KR).

(74) 대리인: 김성호 (KIM, Sung Ho); 06221 서울시 강남구
인주로85길 24, 3층(역삼동, PNM 타워)(위너비특허법
률사무소), Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국
내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH,
CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC,
EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU,
ID, IL, IN, IR, IS, IT, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA,
PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD,
SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역
내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE,
LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유
럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK,



WO 2022/119269 A1

(54) Title: STABLE ORAL FORMULATION CONTAINING 1-(3-CYANO-1-ISOPROPYL-INDOL-5-YL)PYRAZOLE-4-CAR-
BOXYLIC ACID

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

(57) Abstract: The present invention relates to a stable oral formulation containing 1-(3-cyano-1-isopropyl-indol-5-yl)pyrazole-4-carbo-
xylic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof as an API. Being characterized by the maintenance of stability even though
containing no stabilizers as excipients, the stable oral formulation according to the present invention contains an increased content of
API in place of the inclusion of a stabilizer and as such, can be improved in terms of dose convenience.

(57) 요약서: 본 발명은 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일) 피라졸-4- 카르복실산 또는 이의 약학적으로 허용가
능한 염을 API 로 포함하는 안정한 경구용 제제에 관한 것이다. 본 발명에 따른 안정한 경구용 제제는 부형제
로 안정화제를 포함하지 않더라도, 안정성이 유지된다는 특징을 가지고, 안정화제를 포함하지 않는 대신 증대된
API의 함유량을 가지므로, 복용편의성이 증대될 수 있다.

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.

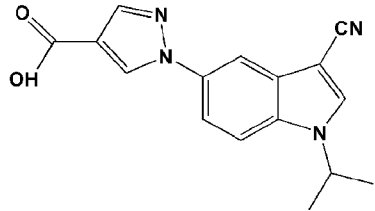
[6] 통풍(gout)은 요산 결정체들이 관절의 연골이나, 인대, 그리고 주변조직 등에 축적되어 심한 염증과 통증을 유발하는 상태를 말하며, 지난 40년 동안 발병률이 꾸준히 증가하는 추세를 보이고 있다.

[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, 경제적인 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°C 및 75% 상대 습도의 시험 조건에서 6개월 동안 분해되지 않고 유지되거나, 80°C 및 75% 상대 습도의 시험 조건에서 12일 동안 분해되지 않고 유지되거나, 25°C 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 측정된 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°C 및 75% 상대 습도의 시험 조건(상온 조건)

- [47] - 6개월 후 40°C 및 75%의 상대 습도의 시험 조건(가속 조건)
- [48] - 12일 후 80°C 및 75%의 상대 습도의 시험 조건(가속 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°C의 가속조건에서 유연시험 수행 시, 안정화제를 포함하지 않더라도 12일 후 측정시, API 총 중량 대비 99.5 중량% 이상의 API의 잔류함량이 유지되고, 25°C 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, 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 결합제는 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 히프로멜로오스, 폴리비닐아세트산, 포비돈, 폴리비닐피롤리돈, 코포비돈,

마크로폴, 라우릴황산나트륨, 경질 무수 규산, 합성 규산 알루미늄, 규산 칼슘 또는 마그네슘 메타실리케이트 알루미늄네이트와 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 콜로이드이산화규소, 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 mg 내지 500 mg, 50 mg 내지 400 mg, 50 mg 내지 300 mg, 50 mg 내지 200 mg, 50 mg 내지 100 mg, 100 mg 내지 500 mg, 100 mg 내지 400 mg, 100 mg 내지 300 mg, 100 mg 내지 200 mg, 200 mg 내지 500 mg, 200 mg 내지 400 mg, 200 mg 내지 300 mg, 300 mg 내지 500 mg, 또는 300 mg 내지 400 mg을 포함될 수 있다.
- [59] 또한, 상기 API는 단위 제제당 50 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg, 또는 455 mg을 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°C, 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]

비교	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	미세결정 셀룰로오스(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(pregelatinized 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	저치환도히드록시프로필 셀룰로오스(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 150mm, 5 μ m, GL Science)

[77] Detector : 254 nm, UV

[78] Flow Rate : 1.0 ml/min

[79] Injection Volume : 5 μ l

[80] Column Temperature : 40°C

[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(실시에 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 실시에 16 내지 27의 경구용 정제(나정)를 제조하였다.

[92]

제조된 경구용 정제는 각각 가속조건(80°C, 75%RH)에서 보관 개시(Initial), 가속조건 12일 후에 API의 잔류함량을 상기 기재된 방법 및 공정을 통하여 측정하였다.

[93] [표3]

비교	기능	성분	API:부형제 혼합비(w/w)	개시(I nitial) (%)	12일 (%)
비교예 2	API	1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산	1:0	99.80	99.80
실시예 16	희석제	미세결정 셀룰로오스(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(pregelatinized 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	하이드록시프로필 셀룰로오스(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°C, 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(I nitial) (%)	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(Carboxymethylcellulos e 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	글리세릴팔미토스테아레이 트(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(polymet hacrylates; Eudragit® E PO)	1:1	99.90	99.81
실시예 45	코팅제	폴리메타크릴레이트(polymet hacrylates; 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 가속조건에 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 mg으로서 표 5에 기재된 각 구성성분의 함유량비는 1정 기준(220 mg)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°C, 75%RH)에서 개시(Initial), 12일 보관 후, 또는 가속조건(40°C±2°C, 75%±5% RH)에서 개시(Initial), 3개월, 6개월 보관 후, 또는 상온 조건(25°C±2°C, 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°C, 75%RH)에서 12일 보관 후, 가속조건(40°C±2°C, 75%±5% RH)에서 6달 보관 후, 또는 상온조건(25°C±2°C, 60%±5% RH)에서 12달

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

[115]

[116] [표6]

비교	개시 (Initial)	가혹조건 (80°C, 75%RH), 12일 (%)	가속조건 (40°C±2°C, 75%±5% RH), 6달 (%)	상온조건 (25°C±2°C, 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°C 및 75% 상대 습도에서 6개월 동안 유지되거나, 80°C 및 75% 상대 습도에서 12일 동안 유지되거나, 25°C 및 60% 상대 습도에서 1년 동안 유지되는 것인, 안정한 경구용 제제.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 API 중 95 중량% 이상이 40°C 및 75% 상대 습도에서 6개월 동안 유지되거나, 80°C 및 75% 상대 습도에서 12일 동안 유지되거나, 25°C 및 60% 상대 습도에서 1년 동안 유지되는 것인, 안정한 경구용 제제.
- [청구항 3] 제2항에 있어서, 상기 API 중 99 중량% 이상이 40°C 및 75% 상대 습도에서 6개월 동안 유지되거나, 80°C 및 75% 상대 습도에서 12일 동안 유지되거나, 25°C 및 60% 상대 습도에서 1년 동안 유지되는 것인, 안정한 경구용 제제.
- [청구항 4] 제3항에 있어서, 상기 API 중 99.5 중량% 이상이 40°C 및 75% 상대 습도에서 6개월 동안 유지되거나, 80°C 및 75% 상대 습도에서 12일 동안 유지되거나, 25°C 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 mg인, 안정한 경구용 제제.

- [청구항 11] 제1항에 있어서,
상기 API의 함유량은 제제당 100 mg인, 안정적인 경구용 제제.
- [청구항 12] 제1항에 있어서,
상기 API의 함유량은 제제당 200 mg인, 안정적인 경구용 제제.
- [청구항 13] 제1항에 있어서,
상기 API의 함유량은 제제당 300 mg인, 안정적인 경구용 제제.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2021/017842

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 9/20(2006.01)i; A61K 31/4155(2006.01)i; A61P 19/06(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K 9/20(2006.01); A61K 31/4155(2006.01); A61K 31/423(2006.01); A61K 9/00(2006.01); A61P 25/08(2006.01); C07D 403/04(2006.01); C07D 417/04(2006.01); C07D 491/056(2006.01) Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Korean utility models and applications for utility models: IPC as above Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) eKOMPASS (KIPO internal) & keywords: 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산, 경구 (oral), 약학 조성물 (pharmaceutical composition), 안정성 (stability)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
DA	KR 10-2012-0114174 A (LG LIFE SCIENCES LTD.) 16 October 2012 (2012-10-16) See abstract; and paragraphs [0001]-[0003], [0006] and [0025]-[0027].	1-13
A	WO 2004-010973 A2 (PHARMACIA CORPORATION) 05 February 2004 (2004-02-05) See entire document.	1-13
A	JP 2008-523109 A (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.) 03 July 2008 (2008-07-03) See entire document.	1-13
DA	KR 10-2011-0037883 A (LG LIFE SCIENCES LTD.) 13 April 2011 (2011-04-13) See entire document.	1-13
A	KR 10-2009-0128488 A (KISSEI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 15 December 2009 (2009-12-15) See entire document.	1-13
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 10 March 2022		Date of mailing of the international search report 10 March 2022
Name and mailing address of the ISA/KR Korean Intellectual Property Office Government Complex-Daejeon Building 4, 189 Cheongsaro, Seo-gu, Daejeon 35208 Facsimile No. +82-42-481-8578		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2021/017842

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
KR	10-2012-0114174	A	16 October 2012	CN	103459381	A	18 December 2013
				CN	103459381	B	09 December 2015
				JP	2014-510133	A	24 April 2014
				JP	6008937	B2	19 October 2016
				KR	10-1424013	B1	18 August 2014
				TW	201245182	A	16 November 2012
				TW	1548630	B	11 September 2016
				WO	2012-138147	A2	11 October 2012
				WO	2012-138147	A3	29 November 2012
WO	2004-010973	A2	05 February 2004	AR	033221	A1	10 December 2003
				AU	2002-305175	B2	12 July 2007
				AU	2003-257102	A1	29 March 2004
				AU	2003-257102	A8	29 March 2004
				AU	2003-257103	A1	16 February 2004
				AU	2003-257103	A8	16 February 2004
				AU	2003-257981	A1	16 February 2004
				AU	2003-257981	A8	16 February 2004
				AU	2003-257982	A1	16 February 2004
				AU	2003-257982	A8	16 February 2004
				BR	0208994	A	27 April 2004
				BR	0312875	A	28 June 2005
				BR	0313064	A	28 June 2005
				BR	0313149	A	28 June 2005
				BR	0313150	A	28 June 2005
				CA	2444220	A1	24 October 2002
				CA	2493974	A1	18 March 2004
				CA	2493980	A1	05 February 2004
				CA	2494069	A1	05 February 2004
				CA	2494358	A1	05 February 2004
				CN	1516601	A	28 July 2004
				CZ	20032792	A3	14 April 2004
				EA	008103	B1	27 April 2007
				EA	200301019	A1	24 June 2004
				EP	1379279	A1	14 January 2004
				EP	1526844	A2	04 May 2005
				EP	1526845	A2	04 May 2005
				EP	1526846	A2	04 May 2005
				EP	1526847	A2	04 May 2005
				JP	2004-530669	A	07 October 2004
				JP	2005-538102	A	15 December 2005
				JP	2005-538993	A	22 December 2005
				JP	2005-538994	A	22 December 2005
				JP	2006-500389	A	05 January 2006
				KR	10-2004-0018355	A	03 March 2004
				MX	PA03009411	A	29 January 2004
MX	PA05000862	A	19 April 2005				
MX	PA05001166	A	16 May 2005				
MX	PA05001167	A	16 May 2005				
MX	PA05001272	A	28 April 2005				
NO	20034629	L	10 December 2003				

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2021/017842

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
				NZ 528741 A	30 September 2005
				PE 20021145 A1	16 January 2003
				PL 364524 A1	13 December 2004
				US 2003-0105141 A1	05 June 2003
				US 2004-0105883 A1	03 June 2004
				US 2004-0105884 A1	03 June 2004
				US 2004-0105885 A1	03 June 2004
				US 2004-0131670 A1	08 July 2004
				WO 02-083177 A1	24 October 2002
				WO 2004-010972 A2	05 February 2004
				WO 2004-010972 A3	29 July 2004
				WO 2004-010973 A3	05 August 2004
				WO 2004-010974 A2	05 February 2004
				WO 2004-010974 A3	05 August 2004
				WO 2004-022032 A2	18 March 2004
				WO 2004-022032 A3	12 August 2004
				ZA 200307575 B	03 January 2005
JP	2008-523109	A	03 July 2008	AT 469640 T	15 June 2010
				AU 2006-206292 A1	27 July 2006
				AU 2006-206292 B2	03 September 2009
				CA 2595483 A1	27 July 2006
				CN 101166516 A	23 April 2008
				EP 1683516 A2	26 July 2006
				EP 1683516 A3	23 August 2006
				EP 1683516 B1	02 June 2010
				EP 1913935 A1	23 April 2008
				ES 2344574 T3	31 August 2010
				US 2006-0188569 A1	24 August 2006
				WO 2006-078948 A2	27 July 2006
				WO 2006-078948 A3	27 July 2006
				WO 2006-078948 B1	01 March 2007
KR	10-2011-0037883	A	13 April 2011	AP 3346 A	31 July 2015
				AR 078504 A1	09 November 2011
				AU 2010-304091 A1	19 April 2012
				AU 2010-304091 B2	09 June 2016
				BR 112012007828 A2	08 March 2016
				BR 112012007828 B1	12 January 2021
				BR 112012007828 B8	25 May 2021
				CA 2774133 A1	14 April 2011
				CA 2774133 C	25 June 2019
				CL 2012000738 A1	14 September 2012
				CN 102574839 A	11 July 2012
				CN 102574839 B	25 November 2015
				CO 6430501 A2	30 April 2012
				EA 021025 B1	31 March 2015
				EA 201270520 A1	30 October 2012
				EC SP12011793 A	30 May 2012
				EP 2467378 A2	27 June 2012
				EP 2467378 B1	27 July 2016
				ES 2599829 T3	03 February 2017

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2021/017842

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		HK 1170224 A1	22 February 2013
		IL 218669 A	31 May 2012
		JP 2013-507355 A	04 March 2013
		JP 5702392 B2	15 April 2015
		KR 10-1751325 B1	27 June 2017
		MA 33880 B1	02 January 2013
		MX 2012003782 A	31 August 2012
		MY 162813 A	31 July 2017
		PE 20121088 A1	17 August 2012
		SG 179186 A1	30 May 2012
		TR 201203989 T1	21 September 2012
		TW 201118077 A	01 June 2011
		TW I423962 B	21 January 2014
		UA 110197 C2	10 December 2015
		US 2012-0184582 A1	19 July 2012
		US 8729273 B2	20 May 2014
		WO 2011-043568 A2	14 April 2011
		WO 2011-043568 A3	29 September 2011
		ZA 201202544 B	29 December 2012
<hr/>			
KR 10-2009-0128488 A	15 December 2009	AU 2008-239017 A1	23 October 2008
		AU 2008-239017 B2	27 September 2012
		BR PI0810524 A2	21 October 2014
		BR PI0810524 B1	10 September 2019
		BR PI0810524 B8	25 May 2021
		CA 2682391 A1	23 October 2008
		CA 2682391 C	08 July 2014
		CN 101679251 A	24 March 2010
		CN 101679251 B	02 October 2013
		CY 1114647 T1	14 December 2016
		DK 2133332 T3	30 September 2013
		EP 2133332 A1	16 December 2009
		EP 2133332 B1	18 September 2013
		EP 2402314 A1	04 January 2012
		EP 2402314 B1	31 July 2013
		ES 2431815 T3	28 November 2013
		HK 1140197 A1	08 October 2010
		HR P20130900 T1	08 November 2013
		JP 05-330989 B2	30 October 2013
		KR 10-1502957 B1	16 March 2015
		MX 2009010966 A	02 November 2009
		MX 337527 B	09 March 2016
		PL 2133332 T3	28 February 2014
		PT 2133332 E	03 October 2013
		RU 2009141614 A	20 May 2011
		RU 2477274 C2	10 March 2013
		SI 2133332 T1	28 February 2014
		US 2010-0056521 A1	04 March 2010
		US 2011-0230454 A1	22 September 2011
		US 2013-0252955 A1	26 September 2013
		US 2014-0179932 A1	26 June 2014

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2021/017842

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		US 8003647 B2	23 August 2011
		US 8466152 B2	18 June 2013
		US 8829040 B2	09 September 2014
		US 8993616 B2	31 March 2015
		WO 2008-126898 A1	22 July 2010
		WO 2008-126898 A1	23 October 2008
<hr/>			

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 9/20(2006.01)i; A61K 31/4155(2006.01)i; A61P 19/06(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 9/20(2006.01); A61K 31/4155(2006.01); A61K 31/423(2006.01); A61K 9/00(2006.01); A61P 25/08(2006.01); C07D 403/04(2006.01); C07D 417/04(2006.01); C07D 491/056(2006.01) 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 1-(3-시아노-1-아이소프로필-인돌-5-일)피라졸-4-카르복실산, 경구(oral), 약학조성물 (pharmaceutical composition), 안정성 (stability)		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
DA	KR 10-2012-0114174 A (주식회사 엔지생명과학) 2012.10.16 요약, 단락 [0001]-[0003], [0006], [0025]-[0027]	1-13
A	WO 2004-010973 A2 (PHARMACIA CORPORATION) 2004.02.05 전체 문헌	1-13
A	JP 2008-523109 A (TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.) 2008.07.03 전체 문헌	1-13
DA	KR 10-2011-0037883 A (주식회사 엔지생명과학) 2011.04.13 전체 문헌	1-13
A	KR 10-2009-0128488 A (깃셰이 야쿠헌 교교 가부시카가이사) 2009.12.15 전체 문헌	1-13
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌 “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일	국제조사보고서 발송일	
2022년03월10일(10.03.2022)	2022년03월10일(10.03.2022)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소	심사관	
대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사)	허주형	
팩스 번호 +82-42-481-8578	전화번호 +82-42-481-5373	

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2012-0114174 A	2012/10/16	CN 103459381 A	2013/12/18
		CN 103459381 B	2015/12/09
		JP 2014-510133 A	2014/04/24
		JP 6008937 B2	2016/10/19
		KR 10-1424013 B1	2014/08/18
		TW 201245182 A	2012/11/16
		TW I548630 B	2016/09/11
		WO 2012-138147 A2	2012/10/11
		WO 2012-138147 A3	2012/11/29
WO 2004-010973 A2	2004/02/05	AR 033221 A1	2003/12/10
		AU 2002-305175 B2	2007/07/12
		AU 2003-257102 A1	2004/03/29
		AU 2003-257102 A8	2004/03/29
		AU 2003-257103 A1	2004/02/16
		AU 2003-257103 A8	2004/02/16
		AU 2003-257981 A1	2004/02/16
		AU 2003-257981 A8	2004/02/16
		AU 2003-257982 A1	2004/02/16
		AU 2003-257982 A8	2004/02/16
		BR 0208994 A	2004/04/27
		BR 0312875 A	2005/06/28
		BR 0313064 A	2005/06/28
		BR 0313149 A	2005/06/28
		BR 0313150 A	2005/06/28
		CA 2444220 A1	2002/10/24
		CA 2493974 A1	2004/03/18
		CA 2493980 A1	2004/02/05
		CA 2494069 A1	2004/02/05
		CA 2494358 A1	2004/02/05
		CN 1516601 A	2004/07/28
		CZ 20032792 A3	2004/04/14
		EA 008103 B1	2007/04/27
		EA 200301019 A1	2004/06/24
		EP 1379279 A1	2004/01/14
		EP 1526844 A2	2005/05/04
		EP 1526845 A2	2005/05/04
		EP 1526846 A2	2005/05/04
		EP 1526847 A2	2005/05/04
		JP 2004-530669 A	2004/10/07
		JP 2005-538102 A	2005/12/15
		JP 2005-538993 A	2005/12/22
		JP 2005-538994 A	2005/12/22
		JP 2006-500389 A	2006/01/05
		KR 10-2004-0018355 A	2004/03/03
		MX PA03009411 A	2004/01/29
MX PA05000862 A	2005/04/19		
MX PA05001166 A	2005/05/16		
MX PA05001167 A	2005/05/16		
MX PA05001272 A	2005/04/28		
NO 20034629 L	2003/12/10		

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		NZ 528741 A	2005/09/30
		PE 20021145 A1	2003/01/16
		PL 364524 A1	2004/12/13
		US 2003-0105141 A1	2003/06/05
		US 2004-0105883 A1	2004/06/03
		US 2004-0105884 A1	2004/06/03
		US 2004-0105885 A1	2004/06/03
		US 2004-0131670 A1	2004/07/08
		WO 02-083177 A1	2002/10/24
		WO 2004-010972 A2	2004/02/05
		WO 2004-010972 A3	2004/07/29
		WO 2004-010973 A3	2004/08/05
		WO 2004-010974 A2	2004/02/05
		WO 2004-010974 A3	2004/08/05
		WO 2004-022032 A2	2004/03/18
		WO 2004-022032 A3	2004/08/12
		ZA 200307575 B	2005/01/03
JP 2008-523109 A	2008/07/03	AT 469640 T	2010/06/15
		AU 2006-206292 A1	2006/07/27
		AU 2006-206292 B2	2009/09/03
		CA 2595483 A1	2006/07/27
		CN 101166516 A	2008/04/23
		EP 1683516 A2	2006/07/26
		EP 1683516 A3	2006/08/23
		EP 1683516 B1	2010/06/02
		EP 1913935 A1	2008/04/23
		ES 2344574 T3	2010/08/31
		US 2006-0188569 A1	2006/08/24
		WO 2006-078948 A2	2006/07/27
		WO 2006-078948 A3	2006/07/27
		WO 2006-078948 B1	2007/03/01
KR 10-2011-0037883 A	2011/04/13	AP 3346 A	2015/07/31
		AR 078504 A1	2011/11/09
		AU 2010-304091 A1	2012/04/19
		AU 2010-304091 B2	2016/06/09
		BR 112012007828 A2	2016/03/08
		BR 112012007828 B1	2021/01/12
		BR 112012007828 B8	2021/05/25
		CA 2774133 A1	2011/04/14
		CA 2774133 C	2019/06/25
		CL 2012000738 A1	2012/09/14
		CN 102574839 A	2012/07/11
		CN 102574839 B	2015/11/25
		CO 6430501 A2	2012/04/30
		EA 021025 B1	2015/03/31
		EA 201270520 A1	2012/10/30
		EC SP12011793 A	2012/05/30
		EP 2467378 A2	2012/06/27
		EP 2467378 B1	2016/07/27
		ES 2599829 T3	2017/02/03

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		HK 1170224 A1	2013/02/22
		IL 218669 A	2012/05/31
		JP 2013-507355 A	2013/03/04
		JP 5702392 B2	2015/04/15
		KR 10-1751325 B1	2017/06/27
		MA 33880 B1	2013/01/02
		MX 2012003782 A	2012/08/31
		MY 162813 A	2017/07/31
		PE 20121088 A1	2012/08/17
		SG 179186 A1	2012/05/30
		TR 201203989 T1	2012/09/21
		TW 201118077 A	2011/06/01
		TW I423962 B	2014/01/21
		UA 110197 C2	2015/12/10
		US 2012-0184582 A1	2012/07/19
		US 8729273 B2	2014/05/20
		WO 2011-043568 A2	2011/04/14
		WO 2011-043568 A3	2011/09/29
		ZA 201202544 B	2012/12/29
<hr/>			
KR 10-2009-0128488 A	2009/12/15	AU 2008-239017 A1	2008/10/23
		AU 2008-239017 B2	2012/09/27
		BR PI0810524 A2	2014/10/21
		BR PI0810524 B1	2019/09/10
		BR PI0810524 B8	2021/05/25
		CA 2682391 A1	2008/10/23
		CA 2682391 C	2014/07/08
		CN 101679251 A	2010/03/24
		CN 101679251 B	2013/10/02
		CY 1114647 T1	2016/12/14
		DK 2133332 T3	2013/09/30
		EP 2133332 A1	2009/12/16
		EP 2133332 B1	2013/09/18
		EP 2402314 A1	2012/01/04
		EP 2402314 B1	2013/07/31
		ES 2431815 T3	2013/11/28
		HK 1140197 A1	2010/10/08
		HR P20130900 T1	2013/11/08
		JP 05-330989 B2	2013/10/30
		KR 10-1502957 B1	2015/03/16
		MX 2009010966 A	2009/11/02
		MX 337527 B	2016/03/09
		PL 2133332 T3	2014/02/28
		PT 2133332 E	2013/10/03
		RU 2009141614 A	2011/05/20
		RU 2477274 C2	2013/03/10
		SI 2133332 T1	2014/02/28
		US 2010-0056521 A1	2010/03/04
		US 2011-0230454 A1	2011/09/22
		US 2013-0252955 A1	2013/09/26
		US 2014-0179932 A1	2014/06/26

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
		US 8003647 B2	2011/08/23
		US 8466152 B2	2013/06/18
		US 8829040 B2	2014/09/09
		US 8993616 B2	2015/03/31
		WO 2008-126898 A1	2010/07/22
		WO 2008-126898 A1	2008/10/23