



(19)대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61K 31/47 (2006.01)  
A61K 47/04 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
C07D 215/48 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0053205  
(43) 공개일자 2007년05월23일

(21) 출원번호 10-2007-7001347

(22) 출원일자 2007년01월19일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2007년01월19일

(86) 국제출원번호 PCT/JP2005/016941

(87) 국제공개번호 WO 2006/030826

국제출원일자 2005년09월14일

국제공개일자 2006년03월23일

(30) 우선권주장 JP-P-2004-00272625 2004년09월17일 일본(JP)

(71) 출원인 예자이 알앤드디 매니지먼트 가부시킴가이샤  
일본국 도쿄도 분쿄구 코이시가와 4쵸메 6반 10고

(72) 발명자 후리츠, 히사오  
일본 300-2635 이바라키켄 츠쿠바시 도코다이 5-1-3에자이가부시킴  
가이샤 츠쿠바켄큐우쇼나이  
스즈키, 야스유키  
일본 501-6024 기후켄 가카미가하라시 가와시마타케하야마치 1에자이  
가부시킴가이샤 가와시마 쿄우엔나이

(74) 대리인 김진희  
강승옥

전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 의약 조성물

(57) 요약

4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드 또는 그 염 또는 이들 용매화물 등으로 이루어지는 약효 성분과 (i) 5%(W/W) 수용액 또는 현탁액의 pH가 8 이상이 되는 화합물, 및/또는 (ii) 규산 또는 그 염 또는 이들 용매화물을 포함하는 의약 조성물은 상기 화합물의 가습·가온 보존 조건하에서의 분해 또는 의약 조성물 표면에서의 겔화가 충분한 레벨까지 저감된 안정성이 높은 의약 조성물이다.

대표도

도 1

## 특허청구의 범위

### 청구항 1.

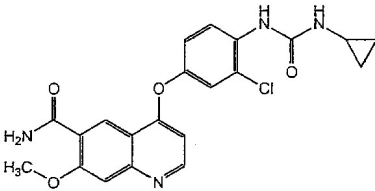
하기 화학식 1로 표현되는 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드 또는 그 염 또는 이들의 용매화물로 이루어지는 약효 성분과,

(i) 5%(W/W) 수용액 또는 현탁액의 pH가 8 이상이 되는 화합물, 및/또는

(ii) 규산 또는 그 염 또는 이들의 용매화물

을 포함하는 의약 조성물.

화학식 1



### 청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 (i) 5%(W/W) 수용액 또는 현탁액의 pH가 8 이상이 되는 화합물은 산화마그네슘, 산화칼슘, 탄산나트륨, 인산수소나트륨, 시트르산나트륨, 인산수소이칼륨, 아세트산나트륨, 탄산수소나트륨 및 수산화나트륨으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나인 의약 조성물.

### 청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 (ii) 규산 또는 그 염 또는 이들의 용매화물은 경질무수규산, 무수규산수화물, 규산칼슘, 규산마그네슘, 규산알루미늄산마그네슘, 메타규산알루미늄산마그네슘, 규산마그네슘알루미늄, 합성규산알루미늄 및 함수이산화규소로 이루어지는 군으로부터 선택되는 적어도 하나인 의약 조성물.

### 청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약효 성분은 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 염산염, 브롬화수소산염, p-톨루엔설폰산염, 황산염, 메탄설폰산염 또는 에탄설폰산염 또는 이들의 용매화물의 결정인 의약 조성물.

### 청구항 5.

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약효 성분은 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 메탄설폰산염 또는 그 용매화물의 결정인 의약 조성물.

**청구항 6.**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약효 성분은 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 메탄설폰산염의 결정인 의약 조성물.

**청구항 7.**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약효 성분은 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 메탄설폰산염의 수화물의 결정인 의약 조성물.

**청구항 8.**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약효 성분은 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 메탄설폰산염의 디메틸설폭시드화물의 결정인 의약 조성물.

**청구항 9.**

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약효 성분은 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 메탄설폰산염의 아세트산화물의 결정인 의약 조성물.

**청구항 10.**

제6항에 있어서, 상기 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 메탄설폰산염의 결정은 분말 X선 회절에서 회절 각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $9.65^\circ$  및  $18.37^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는 결정(A)인 의약 조성물.

**청구항 11.**

제6항에 있어서, 상기 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 메탄설폰산염의 결정은 분말 X선 회절에서 회절 각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $5.72^\circ$  및  $13.84^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는 결정(B)인 의약 조성물.

**청구항 12.**

제6항에 있어서, 상기 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 메탄설폰산염의 결정은 분말 X선 회절에서 회절 각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $14.20^\circ$  및  $17.59^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는 결정(C)인 의약 조성물.

**청구항 13.**

제7항에 있어서, 상기 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 메탄설폰산염의 수화물의 결정은 분말 X선 회절에서 회절 각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $8.02^\circ$  및  $18.14^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는 결정(F)인 의약 조성물.

**청구항 14.**

제9항에 있어서, 상기 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 메탄설폰산염의 아세트산화물의 결정은 분말 X선 회절에서 회절 각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $9.36^\circ$  및  $12.40^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는 결정(I)인 의약 조성물.

**청구항 15.**

제10항에 있어서, 분말 X선 회절에서 회절 각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $9.65^\circ$  및  $18.37^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는 상기 결정(A)는 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드, 용매 및 메탄설폰산을 혼합하고 용해시키는 제조 방법에 의해 얻어지는 의약 조성물.

**청구항 16.**

제10항에 있어서, 분말 X선 회절에서 회절 각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $9.65^\circ$  및  $18.37^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는 상기 결정(A)는 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드, 아세트산 및 메탄설폰산을 혼합하고 용해시키는 제조 방법에 의해 얻어지는 의약 조성물.

**청구항 17.**

제11항에 있어서, 분말 X선 회절에서 회절 각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $5.72^\circ$  및  $13.84^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는 상기 결정(B)는 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 메탄설폰산염의 아세트산화물의 결정(I)을 건조시켜 아세트산을 제거하는 제조 방법에 의해 얻어지는 의약 조성물.

**청구항 18.**

제12항에 있어서, 분말 X선 회절에서 회절 각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $14.20^\circ$  및  $17.59^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는 상기 결정(C)는 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 메탄설폰산염의 디메틸설포시드화물의 결정을 가열하는 제조 방법에 의해 얻어지는 의약 조성물.

**청구항 19.**

제12항에 있어서, 분말 X선 회절에서 회절 각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $14.20^\circ$  및  $17.59^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는 상기 결정(C)는 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 메탄설폰산염의 아세트산화물의 결정(I) 및 용매를 혼합하는 제조 방법에 의해 얻어지는 의약 조성물.

**청구항 20.**

제12항에 있어서, 분말 X선 회절에서 회절 각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $14.20^\circ$  및  $17.59^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는 상기 결정(C)는 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드, 아세트산 및 메탄설폰산을 혼합하고 용해시키는 제조 방법에 의해 얻어지는 의약 조성물.

**청구항 21.**

제12항에 있어서, 분말 X선 회절에서 회절 각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ) 14.20° 및 17.59°에서 회절 피크를 갖는 상기 결정(C)는 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 메탄설포산염의 결정(B)을 가습하는 제조 방법에 의해 얻어지는 의약 조성물.

### 청구항 22.

제13항에 있어서, 분말 X선 회절에서 회절 각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ) 8.02° 및 18.14°에서 회절 피크를 갖는 상기 결정(F)는 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드, 아세트산 및 메탄설포산을 혼합하고 용해시키는 제조 방법에 의해 얻어지는 의약 조성물.

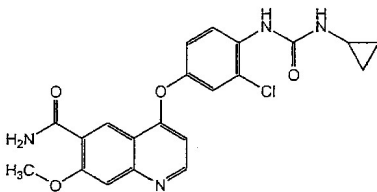
### 청구항 23.

제14항에 있어서, 분말 X선 회절에서 회절 각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ) 9.36° 및 12.40°에서 회절 피크를 갖는 상기 결정(I)는 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드, 아세트산 및 메탄설포산을 혼합하고 용해시키는 제조 방법에 의해 얻어지는 의약 조성물.

### 청구항 24.

하기 화학식 1로 표현되는 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드 또는 그 염 또는 이들의 용매화물로 이루어지는 약효 성분을 포함하는 의약 조성물의 안정성 향상 방법으로서, 5% (W/W) 수용액 또는 현탁액의 pH가 8 이상이 되는 화합물을 첨가하는 방법.

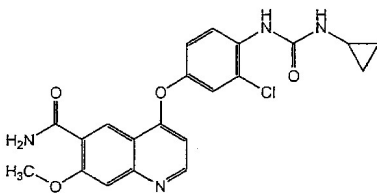
화학식 1



### 청구항 25.

하기 화학식 1로 표현되는 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드 또는 그 염 또는 이들의 용매화물로 이루어지는 약효 성분을 포함하는 의약 조성물의 결화 방지 방법으로서, 규산 또는 그 염 또는 이들의 용매화물을 첨가하는 방법.

화학식 1



명세서

**기술분야**

본 발명은 의약 조성물에 관한 것이다.

**배경기술**

특허 문헌 1에 개시된 질소 함유 방향족 고리 유도체는 시험관내 실험에서 1) 혈관 신생 인자 혼합액에 의해 유도되는 혈관 내피 세포의 침투적 관강 형성의 억제, 2) 단독의 혈관 신생 인자에 의해 특이적으로 유도되는 혈관 내피 세포의 관강 형성의 억제, 3) 혈관 신생 인자의 수용체 키나아제의 억제, 4) 암 세포의 증식의 억제 등의 기능을 가지며, 혈관 신생 저해제 등으로서 매우 유용하다.

[특허 문헌 1] 국제 공개 제02/32872호 팸플릿

**발명의 상세한 설명**

본 발명자들은 상기 질소 함유 방향족 고리 유도체를 제제화하는 연구 과정에서 상기 질소 함유 방향족 고리 유도체를 약효 성분으로서 포함하는 의약 조성물이 경우에 따라 불안정화되어 버리는 것을 발견하였다. 즉, 특허 문헌 1에 개시된 질소 함유 방향족 고리 유도체 중에서 특히 퀴놀린 골격이 다른 복소환식기와 에테르 결합으로 결합한 구조를 갖는 질소 함유 방향족 고리 유도체를 의약 조성물로 하였을 때에 가슴·가온 보존 조건하에서 분해를 발생시키기 쉽고, 더 나아가서는 의약 조성물의 표면에서 겔화를 발생시키기 쉬우며, 가슴 조건하에서 보존하면 흡습에 의해 약효 성분의 용출 지연을 야기하는 경우가 있는 것을 발견하였다.

따라서 본 발명의 목적은 질소 함유 방향족 고리 유도체를 포함하는 의약 조성물로서, 이 유도체의 가슴·가온 보존 조건하에서 분해, 또는 의약 조성물 표면에서의 겔화가 충분한 레벨까지 저감된 안정성이 높은 의약 조성물을 제공하는 것이다.

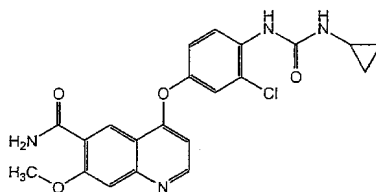
상기의 목적을 해결하기 위해 본 발명은 하기의 의약 조성물을 제공한다.

하기 화학식 1로 표현되는 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드 또는 그 염 또는 이들의 용매화물로 이루어지는 약효 성분과,

(i) 5%(W/W) 수용액 또는 현탁액의 pH가 8 이상이 되는 화합물 및/또는

(ii) 규산 또는 그 염 또는 이들 용매화물을 포함하는 의약 조성물.

화학식 1



이러한 의약 조성물은 약효 성분인 화학식 1로 표현되는 화합물의 가슴·가온 보존 조건하에서 분해가 충분한 레벨까지 저감된다. 또한 의약 조성물의 표면의 겔화가 억제되고, 가슴 조건하에서 보존한 경우의 약효 성분의 용출 지연 문제가 해소된다. 따라서 붕괴 시험이나 용출 시험에서 의약 조성물의 표면 겔화에 기초한 시험의 곤란성이 해소되고, 습도 등의 영향을 받지 않아 장기간의 품질 확보가 가능해진다.

가슴·가온 보존 조건하에서의 분해 억제는 (i) 5%(W/W) 수용액 또는 현탁액의 pH가 8 이상이 되는 화합물에 주로 기인한다고 생각되고, 겔화 억제는 (ii) 규산 또는 그 염 또는 이들의 용매화물에 주로 기인한다고 생각된다. 따라서 의약 조성물의 사용 목적에 따라서 (i) 또는 (ii)만을 포함시키거나, 양쪽 모두를 포함시킬 수 있다.



이들 다형 결정(B')은 약효 성분이 브롬화칼륨 중의 적외 흡수 스펙트럼에서, 파수  $1557.6 \pm 1.0 \text{ cm}^{-1}$ 에 흡수를 갖는 것이면 좋고, 파수  $1464.4 \pm 1.0 \text{ cm}^{-1}$ 에 흡수를 가지면 더욱 좋다.

화학식 1로 표현되는 약효 성분은 하기에 설명하는 염, 용매화물 또는 이들의 결정인 것이 특히 바람직하다.

즉, 약효 성분으로서는 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 염산염, 브롬화수소산염, p-톨루엔설폰산염, 황산염, 메탄설폰산염 또는 에탄설폰산염 또는 이들의 용매화물의 결정이 적합하다.

특히, 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 메탄설폰산염 또는 그 용매화물의 결정; 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 에탄설폰산염 또는 그 용매화물의 결정; 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 메탄설폰산염의 수화물의 결정; 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 메탄설폰산염의 디메틸설포시드화물의 결정; 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 메탄설폰산염의 아세트산화물의 결정; 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 에탄설폰산염의 디메틸설포시드화물의 결정이 적합하다.

4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 메탄설폰산염의 결정은, 하기에 설명하는 결정(A), 결정(B) 또는 결정(C)인 것이 바람직하다.

즉, 분말 X선 회절에서 회절 각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $9.65^\circ$  및  $18.37^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는 결정(A), 분말 X선 회절에서 회절 각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $5.72^\circ$  및  $13.84^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는 결정(B), 분말 X선 회절에서 회절 각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $14.20^\circ$  및  $17.59^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는 결정(C)이 바람직하다.

또한 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 메탄설폰산염의 수화물의 결정이 분말 X선 회절에서 회절 각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $8.02^\circ$  및  $18.14^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는 결정(F)이면 좋고, 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 메탄설폰산염의 아세트산화물의 결정이 분말 X선 회절에서 회절 각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $9.36^\circ$  및  $12.40^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는 결정(I)이면 좋다.

또한 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 에탄설폰산염의 결정은 분말 X선 회절에서 회절 각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $15.70^\circ$  및  $17.18^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는 결정( $\alpha$ )이면 좋고, 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 에탄설폰산염의 결정은 분말 X선 회절에서 회절 각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ )  $6.48^\circ$  및  $9.58^\circ$ 에서 회절 피크를 갖는 결정( $\beta$ )이면 좋다.

(약효 성분의 제조 방법)

화학식 1로 표현되는 화합물의 제조 방법은 국제 공개 WO 02/32872호 팜플렛의 기재를 참조할 수 있다. 다형 결정(A') 및 다형 결정(B')에 대해서는 하기와 같다.

다형 결정(A')은 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드를 양용매(예를 들면, 디메틸설포시드, 디메틸이미다졸리딘, 1-메틸-2-피롤리디논, N, N-디메틸포름아미드, N, N-디메틸아세트아미드, 아세트산, 설포레인 등)인 유기 용매에 용해시키고, 계속해서 빈용매(예를 들면 물, 아세톤, 아세트니트릴, 아세트산에틸, 아세트산이소프로필, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올 또는 이들의 혼합 용액 등)를 급격(예를 들면 10분 이내로)하게 혼합시키는 제조 방법에 의해 얻을 수 있다.

다형 결정(A')은 또한 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드를 양용매(예를 들면 디메틸설포시드, 디메틸이미다졸리딘, 1-메틸-2-피롤리디논, N, N-디메틸포름아미드, N, N-디



메틸아세트아미드, 아세트산, 설포레인 등)인 유기 용매에 교반하면서 용해시키고, 계속해서 석출하는 결정이 교반 정지시에 침전하도록 빈용매(예를 들면 물, 아세톤, 아세토니트릴, 아세트산에틸, 아세트산이소프로필, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올 또한 이들의 혼합 용액 등)를 혼합시키는 제조 방법에 의해서도 얻을 수 있다.

다형 결정(A')은 또한 7-메톡시-4-클로로-퀴놀린-6-카르복스아미드 및 1-(2-클로로-4-히드록시페닐)-3-시클로프로필우레아를, 염기(예를 들면 칼륨t-부톡시드, 탄산세슘, 탄산칼륨 등)의 존재하에서 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드에 대해 양용매(예를 들면, 디메틸설폭시드(DMSO), 디메틸이미다졸리디논, 1-메틸-2-피롤리디논, N, N-디메틸포름아미드, N, N-디메틸아세트아미드, 설포레인 등)인 유기 용매 중에서 반응시키고, 계속해서 빈용매를 급격(예를 들면 10분 이내)하게 혼합하는 제조 방법에 의해 얻을 수 있다.

보다 상세하게는, 예를 들면 1-(2-클로로-4-히드록시페닐)-3-시클로프로필우레아, 7-메톡시-4-클로로-퀴놀린-6-카르복스아미드(1-(2-클로로-4-히드록시페닐)-3-시클로프로필우레아에 대하여 1당량 이상) 및 칼륨t-부톡시드(1-(2-클로로-4-히드록시페닐)-3-시클로프로필우레아에 대하여 1당량 이상)의 혼합물에 1-(2-클로로-4-히드록시페닐)-3-시클로프로필우레아에 대하여 5~10배 용량의 DMSO를 실온에서 첨가한 후, 55°C~75°C에서 가열 교반하면서 20시간 이상 반응시킨다. 이 반응액에 60°C~65°C에서 가열 교반하며 1-(2-클로로-4-히드록시페닐)-3-시클로프로필우레아에 대해 15배 용량의 불용성 용매(20%~50% 아세톤수 또는 20%~50% 2-프로판올수)를 8분 이내에 투입함으로써 결정을 석출시킬 수 있다. 또한 불용성 용매를 투입하여 결정을 석출시킬 때에는, 바람직하게는 종결정을 첨가한다. 결정이 석출된 반응액을 실온~40°C로 가열하면서 3시간 이상 교반하고, 결정을 여과하여 취해 다형 결정(A')을 얻을 수 있다.

다형 결정(B')은, 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드를 양용매(예를 들면, DMSO, 디메틸이미다졸리딘, 1-메틸-2-피롤리디논, N, N-디메틸포름아미드, N, N-디메틸아세트아미드, 아세트산, 설포레인 등)인 유기 용매에 용해시키고, 계속해서 빈용매(예를 들면 물, 아세톤, 아세토니트릴, 아세트산에틸, 아세트산이소프로필, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올 또는 이들의 혼합 용액 등)를 천천히 혼합시키는(예를 들면 1시간 이상) 제조 방법에 의해 얻을 수 있다. 불용성 용매를 천천히 혼합시키면 결정이 석출되지만, 교반을 정지하면 석출된 결정은 용매중 전체에 확산된 상태가 된다.

보다 상세하게는, 예를 들면 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드에 가용성 용매(DMSO 또는 1-메틸-2-피롤리디논)를 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드에 대해 4~5배 용량을 첨가한 후, 80°C 이상으로 가열 교반하면서 용해시킨다. 이 용액에 65°C~85°C에서 가열 교반하면서 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드에 대해 10~20배 용량의 불용성 용매(아세트산이소프로필, 아세트산에틸, 메탄올 또는 이소프로판올)를 30분 이상 걸러 투입함으로써 결정을 석출시킬 수 있다. 또한 불용성 용매를 투입하여 결정을 석출시킬 때는, 바람직하게는 종결정을 첨가한다. 결정이 석출된 반응액을 70°C 이상에서 가열하면서 30분 이상 교반하고, 실온에서 더 교반한 후, 결정을 여과하여 취해 다형 결정(B')을 얻을 수 있다.

다형 결정(B')은 또한 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드를 양용매(예를 들면, DMSO, 디메틸이미다졸리딘, 1-메틸-2-피롤리디논, N, N-디메틸포름아미드, N, N-디메틸아세트아미드, 아세트산, 설포레인 등)인 유기 용매에 교반하면서 용해시키고, 계속해서 석출하는 결정이 교반 정지시에 용매 전체에 확산하도록 빈용매(예를 들면 물, 아세톤, 아세토니트릴, 아세트산에틸, 아세트산이소프로필, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올 또는 이들의 혼합 용액 등)를 혼합시키는 제조 방법에 의해 얻을 수 있다.

다형 결정(B')은 또한 7-메톡시-4-클로로-퀴놀린-6-카르복스아미드 및 1-(2-클로로-4-히드록시페닐)-3-시클로프로필우레아를 염기(예를 들면 칼륨t-부톡시드, 탄산세슘, 탄산칼륨 등)의 존재하에서 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드에 대해 양용매(예를 들면 DMSO, 디메틸이미다졸리디논, 1-메틸-2-피롤리디논, N, N-디메틸포름아미드, N, N-디메틸아세트아미드, 설포레인 등)인 유기 용매중에서 반응시키고, 계속해서 빈용매(예를 들면 물, 아세톤, 아세토니트릴, 아세트산에틸, 아세트산이소프로필, 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 이소프로판올 또는 이들의 혼합 용액 등)를 서서히(예를 들면 30분 이상) 혼합하는 제조 방법에 의해 얻을 수 있다.

보다 상세하게는, 예를 들면 1-(2-클로로-4-히드록시페닐)-3-시클로프로필우레아, 7-메톡시-4-클로로-퀴놀린-6-카르복스아미드(1-(2-클로로-4-히드록시페닐)-3-시클로프로필우레아에 대하여 1당량 이상) 및 칼륨t-부톡시드(1-(2-클로로-4-히드록시페닐)-3-시클로프로필우레아에 대하여 1당량 이상)의 혼합물에 1-(2-클로로-4-히드록시페닐)-3-시클로프로필우레아에 대해 5~10배 용량의 DMSO를 실온에서 첨가한 후, 55~75°C에서 가열 교반하면서 20시간 이상 반

응시킨다. 이 반응액에 60℃~65℃에서 가열 교반하면서 1-(2-클로로-4-히드록시페닐)-3-시클로프로필우레아에 대해 15배 용량의 불용성 용매(33% 아세톤수)를 2시간 이상에 걸쳐 투입함으로써 결정을 석출시킬 수 있다. 결정이 석출된 반응액을 40℃ 가열하에서 3시간 이상 교반하고, 결정을 여과하여 취해 다형 결정(B')을 얻을 수 있다.

다형 결정(B')은 분말 X선 회절에서 회절 각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ) 15.75°에서 회절 피크를 갖는 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드의 다형 결정(A')을 상기 다형 결정에 대한 양용매인 유기 용매와 상기 다형 결정에 대한 빈용매와 혼합 용액 내에서 현탁 상태로 가열하는 제조 방법에 의해서도 얻을 수 있고 또한 이 경우에 다형 결정(A')은 분말 X선 회절에서 회절 각도( $2\theta \pm 0.2^\circ$ ) 9.98° 및 11.01°에서 회절 피크를 갖는 다형 결정인 것이 바람직하다.

다형 결정(B')은 또한 브롬화칼륨 중의 적외 흡수 스펙트럼에서 파수  $3452.3 \pm 2.5 \text{ cm}^{-1}$ 에 흡수를 갖는 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드의 다형 결정(A')을 상기 다형 결정에 대한 양용매인 유기 용매와 상기 다형 결정에 대한 빈용매의 혼합 용액 내에서 현탁 상태로 가열하는 제조 방법에 의해 얻을 수 있고, 이 경우에 다형 결정(A')은 브롬화칼륨 중의 적외 흡수 스펙트럼에서 파수  $3452.3 \pm 2.5 \text{ cm}^{-1}$ 에 흡수를 갖는 (더 나아가서는 파수  $1712.2 \pm 1.0 \text{ cm}^{-1}$ 에 흡수를 갖는) 다형 결정인 것이 바람직하다.

4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드에 대한 염산염 또는 브롬화수소산염의 결정, p-톨루엔설폰산염 또는 황산염의 결정, 결정(A), 결정(B), 결정(C), 메탄설폰산염의 디메틸설폰시드화물의 결정, 결정(F), 결정(I), 결정( $\alpha$ ), 결정( $\beta$ ) 및 에탄설폰산염의 디메틸설폰시드화물의 결정은 하기의 방법에 의해 제조할 수 있다.

염산염 또는 브롬화수소산염의 결정은 카르복사미드 및 용매를 혼합하여 카르복사미드를 용해시킨 후, 염산 또는 브롬화수소산을 첨가함으로써 얻을 수 있다. 보다 상세하게는 예를 들면, 카르복사미드 및 용매를 혼합하고, 가열하여 카르복사미드를 용해시킨 후, 염산 또는 브롬화수소산을 첨가하여 이 용액을 실온까지 서서히 냉각시킴으로써 염산염 또는 브롬화수소산염의 결정을 제조할 수 있다. 용매로서는 메탄올, 에탄올, 1-프로판올, 2-프로판올 등의 알코올류를 이용할 수 있고, 바람직하게는 에탄올이다. 또한 경우에 따라 알코올류에 물을 첨가하여 사용하여도 좋다. 용매량은 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 기질의 10~30배, 보다 바람직하게는 20배의 양을 이용한다. 염산 또는 브롬화수소산의 양은 기질에 대해 1.0 당량~1.5 당량을 이용할 수 있고, 바람직하게는 1.1 당량을 이용한다. 가열 온도는 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 60℃~환류 온도이며, 보다 바람직하게는 환류 온도이다. 가열 온도에서 실온까지 서서히 냉각시키는 것은 10분~24시간으로 행할 수 있다.

p-톨루엔설폰산염 또는 황산염의 결정은 카르복사미드, 용매 및 p-톨루엔설폰산 또는 황산을 혼합하여 카르복사미드를 용해시킴으로써 얻을 수 있다. 보다 상세하게는, 예를 들면 카르복사미드, 용매 및 p-톨루엔설폰산 또는 황산을 혼합하고, 가열하여 카르복사미드를 용해시킨 후, 이 용액을 실온까지 서서히 냉각시킴으로써 p-톨루엔설폰산염 또는 황산염의 결정을 제조할 수 있다. 용매로서는, 예를 들면 디메틸설폰시드, N, N-디메틸포름아미드, N, N-디메틸아세트아미드 등을 이용할 수 있고, 바람직하게는 디메틸설폰시드이다. 용매량은 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 기질의 10~30배, 보다 바람직하게는 20배의 양을 이용한다. p-톨루엔설폰산 또는 황산의 양은 기질에 대해 1.0 당량~1.5 당량을 이용할 수 있고, 바람직하게는 1.2 당량을 이용한다. 가열 온도는 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 60℃~환류 온도이고, 보다 바람직하게는 70℃~100℃이며, 더욱 바람직하게는 80℃이다. 가열 온도에서 실온까지 서서히 냉각시키는 것은 10분~24시간으로 행할 수 있다.

결정(A)에 대해서는 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드, 용매 및 메탄설폰산을 혼합하여 용해시키는 제조 방법에 의해 얻을 수 있다. 보다 상세하게는, 예를 들면 카르복사미드, 용매 및 메탄설폰산을 혼합하고, 가열하여 카르복사미드를 용해시킨 후, 이 용액을 실온까지 서서히 냉각시킴으로써 메탄설폰산염의 결정(A)을 제조할 수 있다. 용매로서는, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 2-프로판올 등을 이용할 수 있고, 바람직하게는 메탄올이다. 용매량은 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 기질의 10~30배, 보다 바람직하게는 20배의 양을 이용한다. 메탄설폰산의 양은 기질에 대해 1.0 당량~1.5 당량을 이용할 수 있고, 바람직하게는 1.2 당량을 이용한다. 가열 온도는 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 60℃~환류 온도이며, 보다 바람직하게는 70℃~80℃이다. 가열 온도에서 실온까지 서서히 냉각시키는 것은 1시간~24시간으로 행할 수 있고, 바람직하게는 3시간~12시간이다.

결정(A)은 또한 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드, 아세트산 및 메탄설폰산을 혼합하여 용해시키는 제조 방법에 의해 얻을 수 있다. 보다 상세하게는, 예를 들면 카르복사미드, 아세트산 및 메탄설폰산을 혼합하고, 가열하여 카르복사미드를 용해시킨 후, 빈용매를 첨가하여 이 용액을 실온까지

서서히 냉각시킴으로서 메탄설폰산염의 결정(A)을 제조할 수 있다. 또한 빈용매와 함께 메탄설폰산염의 결정(A)의 종결정을 첨가하는 것이 바람직하다. 아세트산의 양은 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 기질의 5~20배, 보다 바람직하게는 10배의 양을 이용한다. 메탄설폰산의 양은 기질에 대해 1.0 당량~2.5 당량을 이용할 수 있고, 바람직하게는 1.4 당량~2.2 당량을 이용한다. 빈용매로서는, 예를 들면 메탄올, 에탄올 등을 이용할 수 있고, 바람직하게는 에탄올이다. 빈용매의 양은 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 기질의 10~30배, 보다 바람직하게는 20배의 양을 이용한다. 또한 빈용매는 한번에 또는 2~4회로 나누어서 첨가할 수 있고, 바람직하게는 2회로 나누어서 첨가한다. 이 경우 처음에 첨가하는 용매량 및 2회째에 첨가하는 용매량의 부피비는 1:1~3:1이며, 바람직하게는 3:2이다. 가열 온도는 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 50℃~환류 온도이며, 보다 바람직하게는 50℃이다. 가열 온도에서 실온까지 서서히 냉각시키는 것은 10분~6시간으로 행할 수 있고, 바람직하게는 1시간~2시간이다.

결정(B)은 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 메탄설폰산염의 아세트산화물의 결정(I)을 건조시켜(예를 들면 통풍 건조시켜) 아세트산을 제거하는 제조 방법에 의해 얻을 수 있다.

결정(C)은 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 메탄설폰산염의 디메틸설폭시드화물의 결정을 가열하는 제조 방법(바람직하게는 실온까지 서서히 냉각)에 의해 얻을 수 있다. 본 방법은 용매 존재하 또는 비존재하에서 실시할 수 있다. 용매를 이용하는 경우, 이 용매로는, 예를 들면 아세트산에틸, 아세트산이소프로필, 아세트산n-부틸 등을 이용할 수 있고, 바람직하게는 아세트산n-부틸이다. 가열 온도는 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 70℃~환류 온도이며, 보다 바람직하게는 환류 온도이다.

결정(C)은 또한 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 메탄설폰산염의 아세트산화물의 결정(I) 및 용매를 혼합하는 제조 방법에 의해 얻을 수 있다. 여기에서 용매로는, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 2-프로판올 등의 알코올류를 이용할 수 있고, 바람직하게는 에탄올이다. 교반 온도는 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 20℃~60℃이며, 보다 바람직하게는 40℃이다.

결정(C)은 또한 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드, 아세트산 및 메탄설폰산을 혼합하여 용해시키는 제조 방법에 의해 얻을 수 있다. 보다 상세하게는, 예를 들면 카르복스아미드, 아세트산 및 메탄설폰산을 혼합하고, 가열하여 카르복스아미드를 용해시킨 후, 빈용매로서 2-프로판올을 첨가하고, 이 용액을 15℃ 부근까지 서서히 냉각시킴으로서 메탄설폰산염의 결정(C)을 제조할 수 있다. 또한 빈용매와 함께 메탄설폰산염의 결정(C)의 종결정을 첨가하고, 또한 석출 속도를 빠르게 하기 위해 아세트산이소프로필을 첨가하는 것이 바람직하다. 아세트산의 양은 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 기질의 5~10배, 보다 바람직하게는 7~8배의 양을 이용한다. 메탄설폰산의 양은 기질에 대해 1.0 당량~1.5 당량을 이용할 수 있고, 바람직하게는 1.2 당량을 이용한다. 빈용매의 양은 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 기질의 2~10배, 보다 바람직하게는 4~5배의 양을 이용한다. 아세트산이소프로필을 첨가하는 경우, 그 양은 특별히 한정하지는 않지만, 바람직하게는 기질의 2~10배, 보다 바람직하게는 5배의 양을 이용한다. 가열 온도는 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 40℃이다. 가열 온도에서 15℃ 부근까지 서서히 냉각시키는 것은 10분~6시간으로 행할 수 있고, 바람직하게는 1시간~2시간이다.

4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드, 아세트산 및 메탄설폰산을 혼합하여 용해시키는 제조 방법으로서의 또한 카르복스아미드, 아세트산 및 메탄설폰산을 혼합하여 실온(또는 30℃ 부근)으로 카르복스아미드를 용해시킨 후, 빈용매로서 2-프로판올을 첨가하고, 이 용액을 15℃ 부근까지 서서히 냉각시켜 석출한 결정을 여과하여 취하고 이 결정 및 용매를 더 혼합하며 교반함으로써 메탄설폰산염의 결정(C)을 제조하는 방법이 있다. 또한 빈용매와 함께 메탄설폰산염의 결정(C)의 종결정을 첨가하는 것이 바람직하다. 아세트산의 양은 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 기질의 5~20배, 보다 바람직하게는 10배의 양을 이용한다. 메탄설폰산의 양은 기질에 대해 1.0 당량~2.5 당량을 이용할 수 있고, 바람직하게는 1.8 당량~2.2 당량을 이용한다. 빈용매의 양은 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 기질의 10~30배, 보다 바람직하게는 20배의 양을 이용한다. 실온(또는 30℃ 부근)에서부터 15℃ 부근까지 서서히 냉각시키는 것은 10분~4시간으로 행할 수 있고, 바람직하게는 30분~2시간이다. 여과하여 취한 결정과 혼합하는 용매로는, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 2-프로판올 등의 알코올류를 이용할 수 있고, 바람직하게는 에탄올이다.

결정(C)의 제조 방법으로는 또한 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 메탄설폰산염의 결정(B)을 가습하는 제조 방법도 들 수 있다.

메탄설폰산염의 디메틸설폭시드화물의 결정은 카르복스아미드, 디메틸설폭시드 및 메탄설폰산을 혼합하고, 가열하여 카르복스아미드를 용해시킨 후, 빈용매를 첨가하여 이 용액을 15℃ 부근까지 냉각함으로써 얻을 수 있다. 또한 빈용매와 함

계 메탄설폰산염의 결정(A)의 종결정을 첨가하는 것이 바람직하다. 디메틸설폭시드의 양은 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 기질의 5~20배, 보다 바람직하게는 8~10배의 양을 이용한다. 메탄설폰산의 양은 기질에 대해 1.0 당량~4.0 당량을 이용할 수 있고, 바람직하게는 1.2 당량~3.5 당량을 이용한다. 반응매로는, 예를 들면 아세트산에틸, 아세트산이소프로필, 1-프로판올, 2-프로판올 등을 이용할 수 있고, 바람직하게는 아세트산에틸, 2-프로판올이다. 반응매의 양은 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 기질의 10~30배, 보다 바람직하게는 20배의 양을 이용한다. 또한 반응매는 한번에, 또는 2~4회로 나누어서 첨가할 수 있고, 바람직하게는 2회로 나누어서 첨가한다. 이 경우 처음에 첨가하는 용매량 및 2회째에 첨가하는 용매량의 부피비는 1:1~1:5이며, 바람직하게는 1:4이다. 가열 온도는 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 50℃~100℃이며, 보다 바람직하게는 60℃~80℃이다. 가열 온도로부터 15℃ 부근까지의 냉각은 10분~6시간으로 행할 수 있고, 바람직하게는 1시간~2시간이다.

결정(F)에 대해서는 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드, 아세트산 및 메탄설폰산을 혼합하여 용해시키는 제조 방법에 의해 얻을 수 있다. 보다 상세하게는, 예를 들면 카르복사미드, 아세트산 및 메탄설폰산을 혼합하고, 가열하여 카르복사미드를 용해시킨 후, 반응매를 첨가하여 이 용액을 실온까지 서서히 냉각시킴으로서 메탄설폰산염의 수화물의 결정(F)을 제조할 수 있다. 또한 반응매와 함께 메탄설폰산염의 결정(A)의 종결정을 첨가하는 것이 바람직하다. 아세트산의 양은 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 기질의 5~20배, 보다 바람직하게는 10배의 양을 이용한다. 메탄설폰산의 양은 기질에 대해 1.0 당량~2.0 당량을 이용할 수 있고, 바람직하게는 1.3 당량~1.6 당량을 이용한다. 반응매로는, 예를 들면 아세트산에틸, 아세트산이소프로필을 이용할 수 있고, 바람직하게는 아세트산에틸이다. 반응매의 양은 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 기질의 10~30배, 보다 바람직하게는 20배의 양을 이용한다. 또한 반응매는 한번에 또는 2~4회로 나누어서 첨가할 수 있고, 바람직하게는 2회로 나누어서 첨가한다. 이 경우 처음에 첨가하는 용매량 및 2회째에 첨가하는 용매량의 부피비는 1:1~1:5이며, 바람직하게는 1:3이다. 가열 온도는 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 40℃~60℃이며, 보다 바람직하게는 50℃이다. 가열 온도에서 실온까지 서서히 냉각시키는 것은 10분~6시간으로 행할 수 있고, 바람직하게는 2시간~4시간이다.

결정(I)은 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드, 아세트산 및 메탄설폰산을 혼합하여 용해시키는 제조 방법에 의해 얻을 수 있다. 보다 상세하게는, 예를 들면 카르복사미드, 아세트산 및 메탄설폰산을 혼합하고, 가열하여 카르복사미드를 용해시킨 후, 반응매를 첨가하여 이 용액을 실온까지 서서히 냉각시킴으로서 메탄설폰산염의 아세트산화물의 결정(I)을 제조할 수 있다. 또한 반응매와 함께 메탄설폰산염의 결정(C)의 종결정을 첨가하고, 또한 석출 속도를 빠르게 하기 위해 아세트산이소프로필을 첨가하는 것이 바람직하다. 아세트산의 양은 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 기질의 5~10배, 보다 바람직하게는 7~8배의 양을 이용한다. 메탄설폰산의 양은 기질에 대해 1.0 당량~1.5 당량을 이용할 수 있고, 바람직하게는 1.2 당량을 이용한다. 반응매로서는, 예를 들면 1-프로판올, 1-부탄올, t-부탄올 등을 이용할 수 있고, 바람직하게는 1-프로판올이다. 반응매의 양은 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 기질의 5~20배, 보다 바람직하게는 8~10배의 양을 이용한다. 또한 반응매는 한번에 또는 2~4회로 나누어서 첨가할 수 있고, 바람직하게는 2회로 나누어서 첨가한다. 이 경우 처음에 첨가하는 용매량 및 2회째에 첨가하는 용매량의 부피비는 1:1~1:5이며, 바람직하게는 1:3.5이다. 아세트산이소프로필을 첨가하는 경우, 그 양은 특별히 한정하지는 않지만, 바람직하게는 기질의 2~10배, 보다 바람직하게는 5배의 양을 이용한다. 가열 온도는 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 40℃이다. 가열 온도에서 실온까지 서서히 냉각시키는 것은 10분~6시간으로 행할 수 있고, 바람직하게는 1시간~2시간이다.

결정(a)은 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드, 용매 및 에탄설폰산을 혼합하여 용해시키는 제조 방법에 의해 얻을 수 있다. 보다 상세하게는, 예를 들면 카르복사미드, 용매 및 에탄설폰산을 혼합하고, 가열하여 카르복사미드를 용해시킨 후, 반응매를 첨가하여 이 용액을 실온까지 서서히 냉각시킴으로서 에탄설폰산염의 결정(a)을 제조할 수 있다. 용매로는, 예를 들면 디메틸설폭시드 등을 이용할 수 있다. 용매량은 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 기질의 5~20배, 보다 바람직하게는 10배의 양을 이용한다. 에탄설폰산의 양은 기질에 대해 1.0 당량~1.5 당량을 이용할 수 있고, 바람직하게는 1.2 당량을 이용한다. 반응매로는, 예를 들면 아세트산에틸 등을 이용할 수 있다. 반응매의 양은 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 기질의 5~20배, 보다 바람직하게는 10배의 양을 이용한다. 가열 온도는 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 50℃~70℃이며, 보다 바람직하게는 60℃이다. 가열 온도에서 실온까지 서서히 냉각시키는 것은 10분~24시간으로 행할 수 있고, 바람직하게는 1시간~2시간이다.

결정(β)은 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드의 에탄설폰산염의 결정(a) 및 용매를 혼합하는 제조 방법에 의해 얻을 수 있다. 용매로는, 예를 들면 메탄올, 에탄올, 2-프로판올 등을 이용할 수 있고, 바람직하게는 에탄올이다. 용매량은 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 기질의 5~20배, 보다 바람직하게는 10배의 양을 이용한다. 물의 양은 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 에탄올의 1/10~1/2, 보다 바람직하게는 1/6을 이용한다.

결정( $\beta$ )은 또한 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드, 아세트산 및 에탄설포산을 혼합하여 용해시키는 제조 방법에 의해 얻을 수 있다. 보다 상세하게는, 예를 들면 카르복스아미드, 아세트산 및 에탄설포산을 혼합하고, 가열하여 카르복스아미드를 용해시킨 후, 빈용매 및 물을 첨가하여 이 용액을 0°C까지 냉각함으로써 에탄설포산염의 수화물의 결정( $\beta$ )을 제조할 수 있다. 또한 빈용매와 함께 에탄설포산염의 결정( $\beta$ )의 종결정을 첨가하는 것이 바람직하다. 아세트산의 양은 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 기질의 2.5~10배, 보다 바람직하게는 5배의 양을 이용한다. 에탄설포산의 양은 기질에 대해 1.0 당량~1.5 당량을 이용할 수 있고, 바람직하게는 1.2 당량을 이용한다. 빈용매로서는, 예를 들면 에탄올, 2-프로판올 등을 이용할 수 있고, 바람직하게는 2-프로판올이다. 빈용매의 양은 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 기질의 10~40배, 보다 바람직하게는 30배의 양을 이용한다. 또한 빈용매는 한번에 또는 2~4회로 나누어서 첨가할 수 있고, 바람직하게는 2회로 나누어서 첨가한다. 이 경우 처음에 첨가하는 용매량 및 2회째에 첨가하는 용매량의 부피비는 1:1~1:5이며, 바람직하게는 1:1.5~1:2이다. 물의 양은 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 빈용매의 1/10~1/30, 보다 바람직하게는 1/20을 이용한다. 가열 온도는 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 50°C~70°C이며, 보다 바람직하게는 60°C이다. 가열 온도에서 0°C까지의 냉각은 10분~6시간으로 행할 수 있고, 바람직하게는 2시간~4시간이다.

에탄설포산염의 디메틸설포시드화물의 결정은 카르복스아미드, 디메틸설포시드 및 에탄설포산을 혼합하고, 가열하여 카르복스아미드를 용해시킨 후, 빈용매를 첨가하여 이 용액을 0°C까지 냉각함으로써 얻을 수 있다. 또한 빈용매와 함께 에탄설포산염의 결정( $\beta$ )의 종결정을 첨가하는 것이 바람직하다. 디메틸설포시드의 양은 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 기질의 5~20배, 보다 바람직하게는 10배의 양을 이용한다. 에탄설포산의 양은 기질에 대해 1.0 당량~1.5 당량을 이용할 수 있고, 바람직하게는 1.2 당량을 이용한다. 빈용매로서는, 예를 들면 아세트산에틸 등을 이용할 수 있다. 빈용매의 양은 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 기질의 5~20배, 보다 바람직하게는 10배의 양을 이용한다. 또한 빈용매는 한번에 또는 2~4회로 나누어서 첨가할 수 있고, 바람직하게는 2회로 나누어서 첨가한다. 이 경우 처음에 첨가하는 용매량 및 2회째에 첨가하는 용매량의 부피비는 1:1~3:1이고, 바람직하게는 3:2이다. 가열 온도는 특별히 제한하지는 않지만, 바람직하게는 50°C~70°C이고, 보다 바람직하게는 60°C이다. 가열 온도에서 0°C까지의 냉각은 10분~6시간으로 행할 수 있고, 바람직하게는 1시간~2시간이다.

(의약 조성물)

본 발명의 의약 조성물은, 상기한 화학식 1로 표현되는 화합물 또는 그 염 또는 이들의 용매화물로 이루어지는 약효 성분 외에,

(i) 5%(W/W) 수용액 또는 현탁액의 pH가 8 이상이 되는 화합물, 및/또는

(ii) 규산 또는 그 염 또는 이들의 용매화물

을 포함한다.

또한 5%(W/W) 수용액 또는 현탁액의 pH가 8 이상이 되는 화합물은 약효 성분의 가습·가온 보존 조건하에서의 분해 억제에 기여하기 때문에 이하 「안정화제」라고 부른다. 또한 규산 또는 그 염 또는 이들의 용매화물은 의약 조성물의 겔화 억제에 기여하기 때문에 이하 「겔화 방지제」라고 부른다.

안정화제로서는 산화마그네슘, 산화칼슘, 탄산나트륨, 인산수소이나트륨, 시트르산나트륨, 인산수소이칼륨, 아세트산나트륨, 탄산수소나트륨, 수산화나트륨이 바람직하다. 그 중에서도 중량 증가 및 착색의 관점에서 산화마그네슘 및 산화칼슘이 특히 바람직하다. 안정화제의 함유량은 의약 조성물 100 질량부에 대해 0.5~15 질량부가 바람직하고, 1~10 질량부가 보다 바람직하며, 1~5 질량부가 특히 바람직하다.

겔화 방지제로서는 경질무수규산, 무수규산수화물, 규산칼슘, 규산마그네슘, 규산알루미늄산마그네슘, 메타규산알루미늄산마그네슘, 규산마그네슘알루미늄, 합성규산알루미늄, 함수이산화규소가 바람직하다. 그 중에서도 경질무수규산, 무수규산수화물 및 규산칼슘이 보다 바람직하고, 경질무수규산 및 무수규산수화물이 특히 바람직하다. 겔화 방지제의 함유량은 의약 조성물 100 질량부에 대해 4~20 질량부가 바람직하고, 8~20 질량부가 보다 바람직하다.

본 발명의 의약 조성물에는 화학식 1로 표현되는 화합물 또는 그 염 또는 이들의 용매화물로 이루어지는 약효 성분, 안정화제, 겔화 방지제 외에 부형제, 결합제, 활택제, 붕괴제, 착색제, 교미교취제, 유화제, 계면활성제, 용해보조제, 현탁화제, 등장화제, 완충제, 방부제, 향산화제, 안정화제, 흡수촉진제 등의 첨가제를 첨가할 수 있다.

부형제로는, 예를 들면 젓당, 백당, 포도당, 옥수수녹말, 만니톨, 솔비톨, 전분,  $\alpha$ 화전분, 덱스트린, 결정셀룰로오스, 경질무수규산, 규산알루미늄, 규산칼슘, 메타규산알루미늄산마그네슘, 인산수소칼슘 등을 들 수 있다.

결합제로는, 예를 들면 폴리비닐알코올, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 아라비아 고무, 트라간트(traganth), 젤라틴, 셀락(shellac), 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스나트륨, 폴리비닐피롤리돈, 마크로골(macro goal) 등을 들 수 있다.

활택제로는, 예를 들면 스테아린산마그네슘, 스테아린산칼슘, 푸마르산스테아릴나트륨, 탈크, 폴리에틸렌글리콜, 콜로이드실리카 등을 들 수 있다.

붕괴제로는, 예를 들면 결정셀룰로오스, 한천, 젤라틴, 탄산칼슘, 탄산수소나트륨, 시트르산칼슘, 덱스트린, 펙틴, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스칼슘, 크로스카르멜로스나트륨, 카르복시메틸스타아치, 카르복시메틸스타아치나트륨, 카르멜로스, 카르멜로스나트륨, 크로스포비돈, 저치환도 카르복시메틸스타아치나트륨, 부분 알파화 전분 등을 들 수 있다. 붕괴제의 함유량은 의약 조성물 100 질량부에 대하여 0.1~30 질량부가 바람직하고, 1~20 질량부가 보다 바람직하다.

붕괴제로는 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 카르복시메틸스타아치나트륨, 카르멜로스나트륨, 카르멜로스칼슘, 크로스카르멜로스나트륨, 크로스포비돈, 부분 알파화 전분이 바람직하고, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스, 카르멜로스칼슘, 크로스카르멜로스나트륨, 크로스포비돈, 부분 알파화 전분이 보다 바람직하며, 크로스카르멜로스나트륨이 특히 바람직하다.

착색제로는, 예를 들면 삼산화이철, 황색 삼산화이철, 카르민, 카라멜,  $\beta$ -카로틴, 산화티탄, 탈크, 인산리보플라빈나트륨, 황색알루미늄레이크 등 의약품에 첨가가 허락된 것을 들 수 있다.

교미 교취제로는 코코아 분말, 멘톨, 방향산, 박하유, 용뇌, 계피 분말 등을 들 수 있다.

유화제 또는 계면활성제로는, 예를 들면 스테아릴트리에탄올아민, 라우릴황산나트륨, 라우릴아미노프로피온산, 레시틴, 모노스테아르산글리세린, 자당지방산에스테르, 글리세린지방산에스테르 등을 들 수 있다.

용해보조제로는, 예를 들면 폴리에틸렌글리콜, 프로필렌글리콜, 안식향산벤질, 에탄올, 콜레스테롤, 트리에탄올아민, 탄산나트륨, 시트르산나트륨, 폴리솔베이트80, 니코틴산아미드 등을 들 수 있다.

현탁화제로는, 상기 계면활성제 외에 예를 들면 폴리비닐알코올, 폴리비닐피롤리돈, 메틸셀룰로오스, 히드록시메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스 등의 친수성 고분자를 들 수 있다.

등장화제로는, 예를 들면 포도당, 염화나트륨, 만니톨, 솔비톨 등을 들 수 있다.

완충제로서는, 예를 들면 인산염, 아세트산염, 탄산염, 시트르산염 등의 완충액을 들 수 있다.

방부제로는, 예를 들면 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로로부탄올, 벤질알코올, 페네틸알코올, 디히드로아세트산, 소르빈산 등을 들 수 있다.

항산화제로서는, 예를 들면 아황산염, 아스코르브산,  $\alpha$ -토코페롤 등을 들 수 있다.

또한 의약 조성물은 정제, 산제, 과립제, 캡슐제, 시럽제, 트로키제, 흡입제와 같은 경구제; 좌제, 연고제, 안연고제, 테이프제, 점안제, 점비제, 점이제, 스펀지제, 로션제와 같은 외용제 또는 주사제로 하는 것이 가능하다. 경구제는, 상기 첨가제를 적절하게 조합하여 제제화한다. 또한 필요에 따라 이들 표면을 코팅하여도 좋다.

외용제는 상기 첨가제 중 특히 부형제, 결합제, 교미 교취제, 유화제, 계면활성제, 용해보조제, 현탁화제, 등장화제, 방부제, 항산화제, 안정화제, 흡수촉진제를 적절하게 조합하여 제제화한다. 주사제는 상기 첨가제 중 특히 유화제, 계면활성제, 용해보조제, 현탁화제, 등장화제, 완충제, 방부제, 항산화제, 안정화제, 흡수촉진제를 적절하게 조합하여 제제화한다.

본 발명의 의약 조성물의 제조 방법으로는 공지의 제조 방법을 적용할 수 있고, 예를 들면 정제를 제조하는 경우는 전 혼합 단계, 조립(造粒) 단계, 건조 단계, 정립(整粒)단계, 본 혼합 단계, 타정 단계, 코팅 단계 및 선별 단계를 이 순서대로 갖추고 있는 제조 방법을 적용할 수 있다. 조립은 습식(비수계가 바람직함)으로 행하여도 좋고 건식으로 행하여도 좋다.

전 혼합 단계에서는, 예를 들면 20 L 수퍼 믹서를 이용하여 부형제 및 결합제를 혼합하고, 이에 대해 조립 단계에서 약효 성분 및 에탄올 등의 유기 용매를 첨가하여 예를 들면 20 L 수퍼믹서에서 조립하며, 선반식 건조기 등을 이용하여 건조 단계를 실시한다. 그 후, 파워밀 등을 이용하여 정립 단계를 행하고, 붕괴제 및 활택제를 첨가하여 10/20 L 텀블러 믹서 등에서 본 혼합 단계를 실시한다. 다음으로 타정기를 사용하여 타정 단계를 행하고, 마지막으로 선별 단계를 실시하여 의약 조성물(정제)을 얻는다.

또한 전 혼합 단계에서 부형제 및 결합제를 혼합하기 전에, 미리 약효 성분과 겔화 방지제를 혼합해 두는 전 혼합 단계를 실시하여도 좋고, 이 경우 조립 단계에서는 에탄올 등의 유기 용매를 첨가하는 것만으로 좋다. 또한 코팅 단계와 선별 단계 사이에 5 L 텀블러 믹서 등을 이용한 혼합 단계를 실시하여도 좋다.

본 발명의 의약 조성물의 사용량은 증상, 연령, 투여 형태에 따라 다르지만, 약효 성분으로서 통상 성인에게 100 µg~10 g 을 1일 1회 투여 또는 수회로 나누어서 사용한다.

본 발명의 의약 조성물은 혈관 신생 저해제로서 매우 유용하며, 혈관 신생 저해 작용이 유효한 질환에 대한 예방 또는 치료제, 혈관 신생 저해제, 항종양제, 혈관종 치료제, 암 전이 억제제, 망막 혈관 신생증 치료제, 당뇨병성 망막증 치료제, 염증성 질환 치료제, 변형성 관절염, 류마티스성 관절염, 건선 또는 지연성 과민 반응으로 이루어지는 염증성 질환 치료제, 아테롬성 동맥 경화증 치료제로서 유용하다.

또한 본 발명의 의약 조성물을 항종양제로서 이용하는 경우 종양으로는, 예를 들면 췌장암, 위암, 대장암, 유방암, 전립선암, 폐암, 신장암, 뇌종양, 혈액암 또는 난소암을 들 수 있고, 특히 위암, 대장암, 전립선암 또는 신장암에 바람직하다.

또한 본 발명의 의약 조성물은 강한 c-Kit 키나아제 저해 활성을 나타내고, c-Kit 키나아제의 활성화에 의해 악성화된 암(급성 골수성 백혈병, 비만 세포성 백혈병, 소세포 폐암, GIST, 고환종양, 난소암, 유방암, 뇌종양, 신경아세포종 또는 대장암)에 대한 항암제로서 유용하다. 또한 본 발명의 의약 조성물은 c-Kit 키나아제가 원인이라고 생각되는 마스트사이토시스(Mastocytosis), 알레르기, 천식 등의 질환에 대한 치료제로서도 유효하다.

## 실시예

이하, 실시예 및 비교예에 기초하여 본 발명을 더 구체적으로 설명하지만, 본 발명은 하기의 실시예에만 한정되는 것은 아니다.

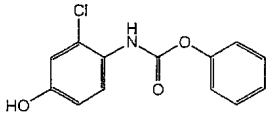
### [약물(약효 성분)의 제조]

(제조예 1) 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 제조  
(1)

국제 공개 제02/32872호 팸플릿에 기재된 페닐 N-(4-(6-카르바모일-7-메톡시-4-퀴놀릴)옥시-2-클로로페닐)카바메이트(17.5 g, 37.7 mmol)를 N, N-디메틸포름아미드(350 mL)에 용해시키고 질소 분위기하에서 반응액에 시클로프로필아민(6.53 mL, 94.25 mmol)을 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 반응액을 물(1.75 L)에 첨가하고 교반하였다. 석출한 조결정을 여과하여 취하여 물로 세정한 후, 70°C에서 50분간 건조하였다. 얻어진 조결정에 에탄올(300 mL)을 첨가하고, 약 30분간 가열 환류하여 용해시키고 그 후 교반하면서 밤새 실온까지 서서히 냉각시켰다. 석출한 결정을 여과하여 취한 후 흡인 건조하고, 70°C에서 8시간 동안 더욱 건조시켜 표기 결정(12.91 g, 80.2%)을 얻었다.

(제조예 2) 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 제조  
(2)

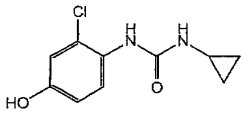
(1) 페닐N-(2-클로로-4-히드록시페닐)카바메이트의 제조



4-아미노-3-클로로페놀(23.7 g)을 N, N-디메틸포름아미드(100 mL)에 현탁시키고 얼음으로 냉각시키면서 피리딘(23.4 mL)을 첨가한 후 20°C 이하에서 클로로포름산페닐(23.2 mL)을 적하하였다. 실온에서 30분간 교반시킨 후 물(400 mL), 아세트산에틸(300 mL), 6N-HCl(48 mL)을 첨가하여 교반시킨 후 유기층을 분리하였다. 유기층을 10% 식염수(200 mL)로 2회 세정한 후, 황산마그네슘으로 건조시켰다. 용매를 증류 제거하는 것으로 표기 화합물 46 g을 고체로서 얻었다.

<sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(CDCl<sub>3</sub>)δ(ppm): 5.12(1h, brs), 6.75(1H, dd, J=9.2, 2.8 Hz), 6.92(1H, d, J=2.8 Hz), 7.18-7.28(4H, m), 7.37-7.43(2H, m), 7.94(1H, brs)

(2) 1-(2-클로로-4-히드록시페닐)-3-시클로프로필우레아의 제조



페닐N-(2-클로로-4-히드록시페닐)카바메이트를 N, N-디메틸포름아미드(100 mL)에 용해시키고 얼음으로 냉각시키면서 시클로프로필아민(22.7 mL)을 첨가하여 실온에서 밤새 교반하였다. 물(400 mL), 아세트산에틸(300 mL), 6N-HCl(55 mL)을 첨가하여 교반시킨 후 유기층을 분리하였다. 유기층을 10% 식염수(200 mL)로 2회 세정 후, 황산마그네슘으로 건조하였다. 용매를 농축하여 얻어지는 프리즘 결정을 헵탄으로 세정 여과하여 표기 화합물 22.8 g을 얻었다(4-아미노-3-클로로페놀로부터의 수율 77%).

<sup>1</sup>H-NMR 스펙트럼(CDCl<sub>3</sub>)δ(ppm): 0.72-0.77(2H, m), 0.87-0.95(2H, m), 2.60-2.65(1H, m), 4.89(1H, br s), 5.60(1H, br s), 6.71(1H, dd, J=8.8, 2.8 Hz), 6.88(1H, d, J=2.8 Hz), 7.24-7.30(1H, br s), 7.90(1H, d, J=8.8 Hz)

(3) 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 제조

디메틸설폭시드(20 mL)에 7-메톡시-4-클로로퀴놀린-6-카르복스아미드(0.983 g), 1-(2-클로로-4-히드록시페닐)-3-시클로프로필우레아(1.13 g) 및 탄산세슘(2.71 g)을 첨가하고, 70°C에서 23시간 동안 가열 교반하였다. 반응액을 복귀시킨 뒤물(50 mL)을 첨가하고 발생한 결정을 여과하여 취함으로서 표기 화합물 1.56 g을 얻었다(수율 88%).

(제조예 3) 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 제조 (3)

질소 분위기하에서 반응 용기에 7-메톡시-4-클로로퀴놀린-6-카르복스아미드(5.00 kg, 21.13 mol), 디메틸설폭시드(55.05 kg), 1-(2-클로로-4-히드록시페닐)-3-시클로프로필우레아(5.75 kg, 25.35 mol) 및 칼륨t-부톡시드(2.85 kg, 25.35 mol)를 순차적으로 투입하였다. 그 후 20°C에서 30분 동안 교반시킨 후 2.5 시간에 걸쳐 온도를 65°C까지 상승시켰다. 같은 온도에서 19시간 동안 교반시킨 후, 33%(v/v) 아세톤수(5.0 L) 및 물(10.0 L)을 3.5시간에 걸쳐 적하하였다. 적하 종료 후, 60°C에서 2시간 동안 교반시키고 33%(v/v) 아세톤수(20.0 L) 및 물(40.0 L)을 55°C 이상에서 1시간에 걸쳐 적하하였다. 40°C에서 16시간 동안 교반시킨 후, 석출한 결정을 질소압식 여과기를 이용하여 여과하여 취하고, 33%(v/v) 아세톤수(33.3 L), 물(66.7 L) 및 아세톤(50.0 L)의 순서로 결정을 세정하였다. 얻어진 결정을 코니컬식 감압 건조기를 이용하여 60°C에서 22시간 동안 건조하고, 표기 화합물 7.78 kg을 얻었다(수율 96.3%).

또한 상기 제조예 1~3에서 얻어진 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 <sup>1</sup>H-NMR의 화학 시프트값은 모두 국제 공개 제02/32872호 팜플릿에 기재된 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복스아미드의 <sup>1</sup>H-NMR의 화학 시프트값과 일치하였다.



[약물의 안정성 평가]

상기 「약물(약효 성분)의 제조」에서 합성한 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드(약물 X)의 메탄설폰산염의 결정(C)(이하 「약물 Y」라고 함)을 하기의 표 1에 나타내는 10종의 화합물(5%(W/W) 수용액 또는 현탁액을 제조하였을 때의 pH가 다름. 각 pH를 표안에 나타냄)과 공존시켜 약물 Y의 안정성을 평가하였다.

[표 1]

	5% (W/W) 수용액 또는 현탁액의 pH
산화마그네슘 (MgO, 도미타제약 주식회사)	10.63
탄산나트륨 (Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , 와코 순약 주식회사)	11.45
인산수소이나트륨 (Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> , 간도화학 주식회사)	9.26
시트르산나트륨 (Sodium citrate, 고자카이제약 주식회사)	8.22
인산수소이칼륨 (K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> , 와코 순약 주식회사)	9.11
아세트산나트륨 (Sodium acetate, 와코 순약 주식회사)	8.46
탄산수소나트륨 (NaHCO <sub>3</sub> , 와코 순약 주식회사)	8.15
수산화나트륨 (NaOH, 와코 순약 주식회사)	13.56
글리신 (Glycine, 아지노모토 주식회사)	6.17
δ-글루코노락톤 (δ-Gluconolactone, 간도화학 주식회사)	2.40

무수인산수소칼슘(부형제, 교와화학공업주식회사)/크로스카르멜로스나트륨(붕괴제, 상품명 Ac-Di-Sol, FMCInternational Inc.)/히드록시프로필셀룰로오스(결합제, 상품명 HPC-L, 니혼소다 주식회사)/약물 Y를 10/2.3/3/0.19(W/W/W/W)의 비율로 혼합하고, 이 혼합물에 물을 첨가하여 정제 분쇄기를 이용하여 교반 습식 조립하여 60℃에서 5시간 동안 건조시켜 조립물을 얻었다.

여기에 안정화제로서 산화마그네슘(MgO), 탄산나트륨(Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>), 인산수소이나트륨(Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>), 시트르산나트륨(Sodium citrate), 인산수소이칼륨(K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>), 아세트산나트륨(Sodium acetate), 탄산수소나트륨(NaHCO<sub>3</sub>), 수산화나트륨(NaOH), 글리신(Glycine) 및 δ-글루코노락톤(δ-Gluconolactone)을 각각 약 50 mg씩 칭량하여 막자사발로 분쇄한 것과 조제한 조립물 약 500 mg을 막자사발로 혼련하여 물 50 L를 첨가해 더욱 혼합하였다.

조제한 혼합물을 PP 튜브 2개에 약 100 mg씩 세분하고, 60℃/오픈 및 60℃/75% 상대 습도/오픈의 조건하에서 일주일간 방치하였다(이하, 상대 습도를 「RH」로 기재 또한 「오픈」은 튜브를 개방 상태로 가열·가습한 것을 의미함). 방치시킨 혼합물에 추출액을 8 mL 첨가하고, 초음파로 처리하여 그 현탁액을 원심 분리하여 얻어진 상청액을 시료 용액으로 하고, HPLC로 분석하였다. 그 결과를 표 2에 나타낸다. 또한 안정화제를 첨가하지 않는 경우의 결과도 표 2에 나타내었다.

[표 2]

첨가제	60℃/오픈, 1주		60℃/75%RH/오픈, 1주	
	HPLC 순도(%)	분해물A(%)	HPLC 순도(%)	분해물A(%)
첨가제 없음	97.0	0.40	95.6	1.63
MgO	97.4	0.08	97.2	0.06
Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	97.6	0.06	97.3	0.12
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	97.5	0.06	97.5	0.08
δ-글루코노락톤	97.9	0.10	95.6	1.88
시트르산나트륨	97.6	0.10	97.6	0.09
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	97.4	0.06	97.4	0.08
아세트산나트륨	97.6	0.08	97.4	0.21
글리신	97.0	0.15	92.3	1.38
NaHCO <sub>3</sub>	97.5	0.11	97.3	0.10
NaOH	97.5	0.06	97.4	0.06

또한 각각의 안정화제의 5%(W/W) 수용액 또는 현탁액의 pH와 분해물 A(상기 화학식 참조)의 관계를 도 1에 나타낸다. 이 결과로부터 5%(W/W) 수용액 또는 현탁액의 pH가 8 이상에서는 분해를 현저히 억제할 수 있는 것이 판명되었다.

[의약 조성물의 제조]

(실시예 1)

10 mg정: 산화마그네슘 배합

약물 Y 2.5 g, 산화마그네슘(안정화제, 도미타제약주식회사) 10 g, D-만니톨(부형제, 도와카세이공업주식회사) 48.5 g, 부분 알파화 전분(붕괴제, 상품명 PCS(의약품 첨가물 규격), 아사히카세이공업주식회사) 10 g, 결정셀룰로오스(부형제, 상품명 아비셀 PH101, 아사히카세이공업주식회사) 22.5 g, 히드록시프로필셀룰로오스(결합제, 상품명 HPC-L, 니혼소다주식회사) 3 g을 1 L-수퍼 믹서에서 혼합하였다. 그 후 정제수 적량을 첨가하여 조립, 건조 후 정립하여 과립을 얻었다. 이 과립에 크로스카르멜로스나트륨(붕괴제, 상품명 Ac-Di-Sol, FMCInternational Inc.) 3 g, 스테아린산마그네슘(활택제) 0.5 g을 혼합시킨 후 타정기로 타정하여 1 정당 약물 Y를 10 mg 포함하는 정제(1 정당 총 질량 400 mg)를 얻었다.

(비교예 1)

10 mg정: 산화마그네슘 미배합

약물 Y 2.5 g, 인산수소칼슘(부형제) 10 g, D-만니톨(부형제, 도와카세이공업주식회사) 48.5 g, 부분 알파화 전분(붕괴제, 상품명 PCS(의약품 첨가물 규정), 아사히카세이공업주식회사) 10 g, 결정셀룰로오스(부형제, 상품명 아비셀 PH101, 아사히카세이공업주식회사) 22.5 g, 히드록시프로필셀룰로오스(결합제, 상품명 HPC-L, 니혼소다주식회사) 3 g을 1 L 수퍼 믹서에서 혼합시켰다. 그 후 정제수 적량을 첨가하여 조립, 건조 후 정립하여 과립을 얻었다. 이 과립에 크로스카르멜로스나트륨(붕괴제, 상품명 Ac-Di-Sol, FMCInternational Inc.) 3 g, 스테아린산마그네슘(활택제) 0.5 g을 혼합시킨 후 타정기로 타정하여 1정당 약물 Y를 10 mg 포함하는 정제(1 정당 총 질량 400 mg)를 얻었다.

실시예 1 및 비교예 1의 정제에 대해서 안정성 시험을 행하였다. 시험은 5℃, 25℃ 및 40℃ 상대 습도 75% RH로 각각 3개월간 보존 후에 HPLC에서 불순물량(%)을 구하였다. 하기의 표 3에 그 결과를 나타내었다. 표 3에 나타난 바와 같이, 산화마그네슘(MgO)을 배합한 정제(실시예 1)는 산화마그네슘(MgO)을 배합하지 않는 정제(비교예 1)와 비교하여 안정성이 우수했다. 특히, 가습 조건하에서의 안정성 향상이 우수했다.

[표 3]

보존조건	실시예 1	비교예 1
5℃ / 3 달	0	0
25℃ / 3 달	0	0.17
40℃·75%RH / 3 달	0	1.58

각각의 수치: HPLC불순물량(%)

또한 산화마그네슘, 인산수소이온나트륨, 탄산수소나트륨 및 수산화나트륨의 분해 억제 능력에 대해 조사하였다.

경질무수규산(상품명 AEROSIL(등록상표) 200, 니혼에어로질주식회사) 8.0 mg, D-만니톨(도와카세이공업주식회사) 52.5 mg, 결정셀룰로오스(상품명 아비셀 PH101, 아사히카세이공업주식회사) 30.0 mg, 히드록시프로필셀룰로오스(상품명 HPC-L, 니혼소다주식회사) 3.0 mg, 크로스카르멜로스나트륨(상품명 Ac-Di-Sol, FMCInternational Inc.) 5.0 mg, 푸마르산스테아릴나트륨(JRS Pharma LP) 1.5 mg, 오파드라이엘로우 5.0 mg을 포함하는 플라세보정을 통상의 방법으로 제조하였다. 약 30 g의 플라세보정을 정제 분쇄기로 분쇄하였다. 여기에 약물 Y를 약 33 mg 첨가하고, 플라세보정의 분쇄물과의 혼합을 반복하여 1000배 분산(0.1%)의 분체를 얻었다.

안정화제(산화마그네슘, 인산수소이나트륨, 탄산수소나트륨 또는 수산화나트륨)를 각각 약 100 mg 측정하고, 0.1% 분체 1900 mg과 막자사발로 혼합하여 5% 안정화제 함유 분체를 조제하였다. 같은 방법으로 안정화제 4%, 3%, 2% 및 1% 함유 분체를 조제하였다.

조제한 혼합물을 유리바이알에 약 200 mg씩 넣고(약물 X를 0.2 mg 함유함), 65°C/75% RH/오픈의 조건하에서 일주일간 방치하였다. 방치시킨 혼합물에 추출액을 5 mL 첨가하고, 초음파로 처리하여 그 현탁액을 원심 분리하여 얻어진 상청액을 시료 용액으로 하고, HPLC에서 분석하였다. 그 결과를 도 6에 나타낸다. 도 6은 여러 가지 종류 및 농도의 안정화제를 첨가한 경우의 분해물 A의 생성량을 나타내는 그래프이다. 이 결과로부터 수산화나트륨이 가장 안정화 효과가 높고, 1%의 첨가량으로도 약물 X의 분해를 억제한 것을 알 수 있다. 또한 산화마그네슘의 안정화 효과 역시 수산화나트륨과 대등하고, 1%의 첨가량으로도 약물 X의 분해를 현저히 억제하며, 3% 이상의 첨가량에서 그 효과는 거의 일정하였다.

#### [겔화 방지]

##### (실시예 2) 1 mg정

약물 Y 24 g과 경질무수규산(겔화 방지제, 상품명 AEROSIL(등록상표) 200, 니혼에어로질주식회사) 192 g을 20 L 슈퍼믹서에서 혼합시킨 후, D-만니톨(부형제, 도와카세이공업주식회사) 1236 g, 결정셀룰로오스(부형제, 상품명 아비셀 PH101, 아사히카세이공업주식회사) 720 g, 히드록시프로필셀룰로오스(결합제, 상품명 HPC-L, 니혼소다주식회사) 72 g을 더욱 첨가하여 혼합시켰다. 그 후, 무수에탄올을 적량 첨가하고 약물 Y를 함유하는 조립물을 얻었다. 이 조립물을 선반식 건조기(60°C)에서 건조시킨 후, 과워밀을 이용하여 정립하여 과립을 얻었다. 이 과립과 함께 크로스카르멜로스나트륨(붕괴제, 상품명 Ac-Di-Sol, FMCInternational Inc.) 120 g, 푸마르산스테아릴나트륨(활택제, JRS Pharma LP) 36 g을 20 L 텀블러 믹서에 넣어 혼합시킨 후, 타정기로 제조하여 1 정당 총 질량 100 mg의 정제를 얻었다. 코팅액으로서 10% 오파드라이엘로우(OPADRY03F42069YELLOW, 니혼카라콘주식회사) 수용액을 이용하여 정제 코팅기로 정제를 코팅시켜 1 정당 총 질량 105 mg의 코팅정을 얻었다.

##### (실시예 3) 10 mg정

약물 Y 60 g과 경질무수규산(겔화 방지제, 상품명 AEROSIL(등록상표) 200, 니혼에어로질주식회사) 192 g을 20 L 슈퍼믹서에서 혼합시킨 후, D-만니톨(부형제, 도와카세이공업주식회사) 1200 g, 결정셀룰로오스(부형제, 상품명 아비셀 PH101, 아사히카세이공업주식회사) 720 g, 히드록시프로필셀룰로오스(결합제, 상품명 HPC-L, 니혼소다주식회사) 72 g을 더욱 첨가하여 혼합시켰다. 그 후 무수에탄올을 적량 첨가하고 약물 Y를 함유하는 조립물을 얻었다. 이 조립물을 선반식 건조기(60°C)에서 건조시킨 후, 과워밀을 이용하여 정립하여 과립을 얻었다. 이 과립과 함께 크로스카르멜로스나트륨(붕괴제, 상품명 Ac-Di-Sol, FMCInternational Inc.) 120 g, 푸마르산스테아릴나트륨(활택제, JRS Pharma LP) 36 g을 20 L 텀블러 믹서에 넣어 혼합시킨 후 타정기로 제조하여 1 정당 총 질량 400 mg의 정제를 얻었다. 코팅액으로서 10% 오파드라이엘로우(OPADRY03F42069YELLOW, 니혼카라콘주식회사) 수용액을 이용하여 정제 코팅기로 정제를 코팅시켜 1 정당 총 질량 411 mg의 코팅정을 얻었다.

##### (실시예 4) 100 mg정

약물 Y 31.4 g과 경질무수규산(겔화 방지제, 상품명 AEROSIL(등록상표) 200, 니혼에어로질주식회사) 4 g을 1 L 슈퍼믹서에서 혼합시킨 후 무수인산수소칼슘(부형제, 교와화학공업주식회사) 40.1 g, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스(결합제, 상품명 L-HPC(LH-21), 신에츠화학공업주식회사) 10 g, 히드록시프로필셀룰로오스(결합제, 상품명 HPC-L, 니혼소다주식회사) 3 g을 더욱 첨가하여 혼합시켰다. 그 후 무수에탄올을 적량 첨가하고 약물 Y를 함유하는 조립물을 얻었다. 이 조립물을 선반식 건조기(60°C)에서 건조시킨 후, 과워밀을 이용하여 정립하여 과립을 얻었다. 이 과립과 함께 크로스카르멜로스나트륨(붕괴제, 상품명 Ac-Di-Sol, FMCInternational Inc.) 10 g, 푸마르산스테아릴나트륨(활택제, JRS Pharma LP) 1.5 g을 혼합시킨 후, 타정기로 제조하여 1 정당 총 질량 400 mg의 정제를 얻었다.

##### (비교예 2) 100 mg정

약물 Y 31.4 g과 무수인산수소칼슘(부형제, 교와화학공업주식회사) 44.1 g, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스(결합제, 상품명 L-HPC(LH-21), 신에츠화학공업주식회사) 10 g, 히드록시프로필셀룰로오스(결합제, 상품명 HPC-L, 니혼소다주식회사) 3 g을 1 L 슈퍼믹서에서 혼합시켰다. 그 후 무수에탄올을 적량 첨가하여 약물 Y를 함유하는 조립물을 얻었다. 이

조립물을 선반식 건조기(60℃)에서 건조시킨 후, 파워밀을 이용하여 정립하여 과립을 얻었다. 이 과립과 함께 크로스카르멜로스나트륨(붕괴제, 상품명 Ac-Di-Sol, FMCInternational Inc.) 10 g, 푸마르산스테아릴나트륨(활택제, JRS Pharma LP) 1.5 g을 혼합시킨 후, 타정기로 제조하여 1 정당 총 질량 400 mg의 정제를 얻었다.

(실시예 5) 100 mg정: 경질무수규산 8%

약물 Y 31.4 g과 경질무수규산(겔화 방지제, 상품명 AEROSIL(등록상표) 200, 니혼에어로질주식회사) 8 g을 1 L 수퍼믹서에서 혼합시킨 후 무수인산수소칼슘(부형제, 교와화학공업주식회사) 42.1 g, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스(결합제, 상품명 L-HPC(LH-21), 신에츠화학공업주식회사) 10 g을 더욱 첨가하여 혼합시키고 히드록시프로필셀룰로오스(결합제, 상품명 HPC-L, 니혼소다주식회사) 2 g을 분산시킨 무수에탄올 적량을 더욱 첨가하여 본 발명의 약물을 함유하는 조립물을 얻었다. 이 조립물을 선반식 건조기(60℃)에서 건조시킨 후, 파워밀을 이용하여 정립하여 과립을 얻었다. 이 과립과 함께 크로스카르멜로스나트륨(붕괴제, 상품명 Ac-Di-Sol, FMCInternational Inc.) 5 g, 푸마르산스테아릴나트륨(활택제, JRS Pharma LP) 1.5 g을 혼합시킨 후, 타정기로 제조하여 1 정당 총 질량 400 mg의 정제를 얻었다.

(실시예 6) 100 mg정: 경질무수규산 6%

약물 Y 31.4 g과 경질무수규산(겔화 방지제, 상품명 AEROSIL(등록상표) 200, 니혼에어로질주식회사) 6 g을 1 L 수퍼믹서에서 혼합시킨 후 무수인산수소칼슘(부형제, 교와화학공업주식회사) 44.1 g, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스(결합제, 상품명 L-HPC(LH-21), 신에츠화학공업주식회사) 10 g을 더욱 첨가하여 혼합시키고 히드록시프로필셀룰로오스(결합제, 상품명 HPC-L, 니혼소다주식회사) 2 g을 분산시킨 무수에탄올 적량을 더욱 첨가하여 본 발명의 약물을 함유하는 조립물을 얻었다. 이 조립물을 선반식 건조기(60℃)에서 건조시킨 후, 파워밀을 이용하여 정립하여 과립을 얻었다. 이 과립과 함께 크로스카르멜로스나트륨(붕괴제, 상품명 Ac-Di-Sol, FMCInternational Inc.) 5 g, 푸마르산스테아릴나트륨(활택제, JRS Pharma LP) 1.5 g을 혼합시킨 후, 타정기로 제조하여 1 정당 총 질량 400 mg의 정제를 얻었다.

(실시예 7) 100 mg정: 경질무수규산 4%

약물 Y 31.4 g과 경질무수규산(겔화 방지제, 상품명 AEROSIL(등록상표) 200, 니혼에어로질주식회사) 4 g을 1 L 수퍼믹서에서 혼합시킨 후 무수인산수소칼슘(부형제, 교와화학공업주식회사) 46.1 g, 저치환도 히드록시프로필셀룰로오스(결합제, 상품명 L-HPC(LH-21), 신에츠화학공업주식회사) 10 g을 더욱 첨가하여 혼합시키고 히드록시프로필셀룰로오스(결합제, 상품명 HPC-L, 니혼소다주식회사) 2 g을 분산시킨 무수에탄올 적량을 더욱 첨가하여 본 발명의 약물을 함유하는 조립물을 얻었다. 이 조립물을 선반식 건조기(60℃)에서 건조시킨 후, 파워밀을 이용하여 정립하여 과립을 얻었다. 이 과립과 함께 크로스카르멜로스나트륨(붕괴제, 상품명 Ac-Di-Sol, FMCInternational Inc.) 5 g, 푸마르산스테아릴나트륨(활택제, JRS Pharma LP) 1.5 g을 혼합시킨 후, 타정기로 제조하여 1 정당 총 질량 400 mg의 정제를 얻었다.

이상의 정제를 이용하여 하기의 방법에 의해 보존 시험 및 용출 시험을 행하였다.

(보존 시험)

정제를 유리병에 넣고, 덮개는 개방한 채로 5℃, 60℃ 75% RH, 40℃ 75%(RH), 또는 30℃ 65%(RH)로 보존하였다.

(용출 시험)

용출 시험은 일본 약국방 제14국에 따라 패들법을 이용하고, 하기의 조건으로 행하였다. 시험액: 0.1 mol/L 염산 용액 900 mL. 회전수: 50 rpm. 시험액 온도 37℃

(시험예 1)

실시예 2 및 실시예 3의 정제를 이용하여 보존 시험(보존 기간 3개월)을 실시하였다. 모든 실시예에 대해 5℃, 30℃ 65%(RH), 40℃ 75%(RH) 어느 하나의 보존 조건에서도 용출 지연은 확인되지 않았다. 그 결과를 각각, 도 2 및 도 3에 나타내었다.

(시험예 2)

실시에 4 및 비교예 2에서 얻어진 정제를 60℃ 75%(RH)로 7일간 보존하고, 그 후 용출 시험을 행하였다. 그 결과를 도 4에 나타내었다. 비교예 2는 초기 정제에서도 정제 표면에 겔층을 발생시키고 있는 것이 확인되었다. 보존 시험 후 현저한 용출 지연을 발생시키는 것이 더욱 확인되었다. 한편 실시에 4는 보존 전후 어느 정제에서도 정제 표면에 겔층은 확인되지 않았다. 또한 보존 후의 용출 지연도 억제하는 것이 확인되었다.

(시험예 3)

실시에 5~실시에 7에서 얻어진 정제를 60℃ 75%(RH)에서 7일간 보존하고 그 후 용출 시험을 행하였다. 경질무수규산의 배합량의 영향을 확인하기 위해 30분 후의 용출율로 비교하였다. 그 결과를 도 5에 나타내었다. 약물 Y 100 mg에 대해 경질무수규산의 배합이 16 mg~32 mg에서는 비교예 2와 같은 용출 지연은 발생하지 않는 것이 확인되었다. 특히, 경질무수규산을 32 mg 배합한 실시에 5는 보존 후도 거의 지연되지 않았다.

이상의 결과로부터, 겔화 방지제를 4~8%의 첨가량으로 첨가함으로써 약물 X를 포함하는 의약 조성물은 우수한 용출 특성을 나타내며 효과적으로 겔화를 방지할 수 있는 것이 명백해졌다. 이어서 보다 고농도로 겔화 방지제를 첨가하였을 때의 붕괴 특성을 조사하였다. 또한 안정화제 및 겔화 방지제를 첨가하였을 때의 붕괴 특성도 조사하였다. 또한 겔화 방지제로서, 경질무수규산 대신에 무수규산물 또는 규산칼슘을 이용하였을 때의 붕괴 특성도 조사하였다.

(비교예 3) 25 mg정

약물 Y 7.85 g에 D-만니톨(부형제, 도와카세이공업주식회사) 22.4 g, 결정셀룰로오스(부형제, 상품명 아비셀 PH101, 아사히카세이공업주식회사) 15.0 g, 히드록시프로필셀룰로오스(결합제, 상품명 HPC-L, 니혼소다주식회사) 1.5 g을 첨가하여 혼합시켰다. 그 후 무수에탄올을 적량 첨가하고 약물 Y를 함유하는 조립물을 얻었다. 이 조립물을 선반식 건조기(60℃)에서 건조시킨 후, 소형 스피드밀을 이용하여 정립하여 과립을 얻었다. 이 과립과 함께, 크로스카르멜로스나트륨(붕괴제, 상품명 Ac-Di-Sol, FMCInternational Inc.) 2.5 g, 푸마르산스테아릴나트륨(활택제, JRS Pharma LP) 0.8 g을 혼합 후, 타정기로 제조하여 1 정당 총 질량 200 mg의 정제를 얻었다.

(실시에 8) 25 mg정: 경질무수규산 12%

약물 Y 7.85 g과 경질무수규산(겔화 방지제, 상품명 AEROSIL(등록상표) 200, 니혼에어로질주식회사) 6 g을 1 L 수퍼믹서에서 혼합시킨 후, D-만니톨(부형제, 도와카세이공업주식회사) 16.4 g, 결정셀룰로오스(부형제, 상품명 아비셀 PH101, 아사히카세이공업주식회사) 15.0 g, 히드록시프로필셀룰로오스(결합제, 상품명 HPC-L, 니혼소다주식회사) 1.5 g을 더욱 첨가하여 혼합시켰다. 그 후 무수에탄올을 적량 첨가하고 약물 Y를 함유하는 조립물을 얻었다. 이 조립물을 선반식 건조기(60℃)에서 건조시킨 후, 소형 스피드밀을 이용하여 정립하여 과립을 얻었다. 이 과립과 함께 크로스카르멜로스나트륨(붕괴제, 상품명 Ac-Di-Sol, FMCInternational Inc.) 2.5 g, 푸마르산스테아릴나트륨(활택제, JRS Pharma LP) 0.8 g을 혼합시킨 후, 타정기로 제조하여 1 정당 총 질량 200 mg의 정제를 얻었다.

(실시에 9) 25 mg정: 경질무수규산 20%

약물 Y 7.85 g과 경질무수규산(겔화 방지제, 상품명 AEROSIL(등록상표) 200, 니혼에어로질주식회사) 10 g을 1 L 수퍼믹서에서 혼합시킨 후, D-만니톨(부형제, 도와카세이공업주식회사) 12.4 g, 결정셀룰로오스(부형제, 상품명 아비셀 PH101, 아사히카세이공업주식회사) 15.0 g, 히드록시프로필셀룰로오스(결합제, 상품명 HPC-L, 니혼소다주식회사) 1.5 g을 더욱 첨가하여 혼합시켰다. 그 후 무수에탄올을 적량 첨가하고 약물 Y를 함유하는 조립물을 얻었다. 이 조립물을 선반식 건조기(60℃)에서 건조시킨 후, 소형 스피드밀을 이용하여 정립하여 과립을 얻었다. 이 과립과 함께 크로스카르멜로스나트륨(붕괴제, 상품명 Ac-Di-Sol, FMCInternational Inc.) 2.5 g, 푸마르산스테아릴나트륨(활택제, JRS Pharma LP) 0.8 g을 혼합시킨 후, 타정기로 제조하여 1 정당 총 질량 200 mg의 정제를 얻었다.

(실시에 10) 25 mg정: 경질무수규산 8%, 산화마그네슘 3%

약물 Y 15.7 g과 경질무수규산(겔화 방지제, 상품명 AEROSIL(등록상표) 200, 니혼에어로질주식회사) 8 g을 1 L 수퍼믹서에서 혼합시킨 후 산화마그네슘(안정화제, 도미타제약주식회사) 3 g, D-만니톨(부형제, 도와카세이공업주식회사) 33.8 g, 결정셀룰로오스(부형제, 상품명 아비셀 PH101, 아사히카세이공업주식회사) 30 g, 히드록시프로필셀룰로오스(결합제, 상품명 HPC-L, 니혼소다주식회사) 3 g을 더욱 첨가하여 혼합시켰다. 그 후 무수에탄올을 적량 첨가하고 약물 Y를 함유하

는 조립물을 얻었다. 이 조립물을 선반식 건조기(60℃)에서 건조시킨 후, 소형 스피드밀을 이용하여 정립하여 과립을 얻었다. 이 과립과 함께 크로스카르멜로스나트륨(붕괴제, 상품명 Ac-Di-Sol, FMCInternational Inc.) 5 g, 푸마르산스테아릴나트륨(활택제, JRS Pharma LP) 1.5 g을 혼합시킨 후, 타정기로 제조하여 1 정당 총 질량 200 mg의 정제를 얻었다.

(실시예 11) 25 mg정: 경질무수규산 8%, 인산수소이나트륨 5%

약물 Y 7.85 g과 경질무수규산(겔화 방지제, 상품명 AEROSIL(등록상표) 200, 니혼에어로질주식회사) 4 g을 1 L 수퍼믹서에서 혼합시킨 후 인산수소이나트륨(안정화제, 관토화학주식회사) 2.5 g, D-만니톨(부형제, 도와카세이공업주식회사) 15.9 g, 결정셀룰로오스(부형제, 상품명 아비셀 PH101, 아사히카세이공업주식회사) 15 g, 히드록시프로필셀룰로오스(결합제, 상품명 HPC-L, 니혼소다주식회사) 1.5 g을 더욱 첨가하여 혼합시켰다. 그 후 무수에탄올을 적량 첨가하여 약물 Y를 함유하는 조립물을 얻었다. 이 조립물을 선반식 건조기(60℃)에서 건조시킨 후, 소형 스피드밀을 이용하여 정립하여 과립을 얻었다. 이 과립과 함께, 크로스카르멜로스나트륨(붕괴제, 상품명 Ac-Di-Sol, FMCInternational Inc.) 2.5 g, 푸마르산스테아릴나트륨(활택제, JRS Pharma LP) 0.8 g을 혼합 후, 타정기로 제조하여 1 정당 총 질량 200 mg의 정제를 얻었다.

(실시예 12) 25 mg정: 무수규산수화물 8%

약물 Y 7.85 g과 무수규산수화물(겔화 방지제, 상품명 실리시아, 후지실리시아화학주식회사) 4 g을 1 L 수퍼믹서에서 혼합시킨 후, D-만니톨(부형제, 도와카세이공업주식회사) 18.4 g, 결정셀룰로오스(부형제, 상품명 아비셀 PH101, 아사히카세이공업주식회사) 15.0 g, 히드록시프로필셀룰로오스(결합제, 상품명 HPC-L, 니혼소다주식회사) 1.5 g을 더욱 첨가하여 혼합시켰다. 그 후 무수에탄올을 적량 첨가하여 약물 Y를 함유하는 조립물을 얻었다. 이 조립물을 선반식 건조기(60℃)에서 건조시킨 후, 소형 스피드밀을 이용하여 정립하여 과립을 얻었다. 이 과립과 함께 크로스카르멜로스나트륨(붕괴제, 상품명 Ac-Di-Sol, FMCInternational Inc.) 2.5 g, 푸마르산스테아릴나트륨(활택제, JRS Pharma LP) 0.8 g을 혼합시킨 후, 타정기로 제조하여 1 정당 총 질량 200 mg의 정제를 얻었다.

(실시예 13) 25 mg정: 규산칼슘 8%

약물 Y 7.85 g과 규산칼슘(겔화 방지제, 상품명 플로라이트(등록상표), 주식회사 도쿠야마) 4 g를 1 L 수퍼믹서에서 혼합시킨 후, D-만니톨(부형제, 도와카세이공업주식회사) 18.4 g, 결정셀룰로오스(부형제, 상품명 아비셀 PH101, 아사히카세이공업주식회사) 15.0 g, 히드록시프로필셀룰로오스(결합제, 상품명 HPC-L, 니혼소다주식회사) 1.5 g을 더욱 첨가하여 혼합시켰다. 그 후 무수에탄올을 적량 첨가하여 약물 Y를 함유하는 조립물을 얻었다. 이 조립물을 선반식 건조기(60℃)에서 건조시킨 후, 소형 스피드밀을 이용하여 정립하여 과립을 얻었다. 이 과립과 함께, 크로스카르멜로스나트륨(붕괴제, 상품명 Ac-Di-Sol, FMCInternational Inc.) 2.5 g, 푸마르산스테아릴나트륨(활택제, JRS Pharma LP) 0.8 g을 혼합시킨 후, 타정기로 제조하여 1 정당 총 질량 200 mg의 정제를 얻었다.

이상의 정제를 이용하여 일본 약국방 제14국에 기재한 방법에 따라 붕괴 시험을 행하였다. 붕괴 시간을 표 4에 정리하였다.

[표 4]

시료	붕괴시간
비교예 3	15분 이상
실시예 8	1.2 - 1.4분
실시예 9	0.9 - 1.1분
실시예 10	3.9 - 4.1분
실시예 11	2.9 - 3.1분
실시예 12	7.6 - 8.2분
실시예 13	2.3 - 2.5분

실시예 8~13 모두에서 비교예 3과 비교하여 붕괴 시간이 짧아져 있고, 실시예 8~13의 정제의 붕괴 특성이 우수한 것이 명백해졌다. 이상과 같이, 본 발명의 의약 조성물은 겔화 방지에 우수한 것이 확인되었다.

(처방예)

상기 「약물(약효 성분)의 제조」에서 합성한 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드(약물 X)의 메탄설폰산염의 결정(C)을 함유하는 제제 처방예를 나타낸다. 표 5는 10 mg정(코팅정)의 처방을 나타내고, 표 6은 100 mg정(코팅정)의 처방을 나타낸다.

[표 5]

사용원료	목적	함유량 (mg)
화합물	주약	12.3
산화마그네슘	안정화제	10
무수인산수소칼슘	부형제	150.7
D-만니톨	부형제	153
부분알파화 전분	부형제	20
결정셀룰로오스	부형제	16
히드록시프로필셀룰로오스	결합제	12
소계		374
크로스카르멜로스나트륨	붕괴제	20
푸마르산스테아릴나트륨	활택제	6
소계		400
오파드라이엘로우	코팅제	11
소계		411

[표 6]

사용원료	목적	함유량 (mg)
화합물	주약	122.5
산화마그네슘	안정화제	10
무수인산수소칼슘	부형제	37.5
부분알파화 전분	붕괴제	20
크로스카르멜로스나트륨	붕괴제	20
정제수	용매	적량
소계		210
무수인산수소칼슘	붕괴제	136
크로스카르멜로스나트륨	활택제	8
결정셀룰로오스	부형제	16
히드록시프로필셀룰로오스	붕괴제	4
정제수	용매	적량
소계		374
크로스카르멜로스나트륨	붕괴제	20
푸마르산스테아릴나트륨	활택제	6
소계		400
오파드라이엘로우	코팅제	11
소계		411

표 5 및 표 6에서 「화합물」이란, 4-(3-클로로-4-(시클로프로필아미노카르보닐)아미노페녹시)-7-메톡시-6-퀴놀린카르복사미드(약물 X)의 메탄설폰산염의 결정(C)을 나타내고, 「오파드라이엘로우」란, 히드록시프로필메틸셀룰로오스 2910, 탈크, 마크로골 6000(분자량 8000), 산화티타늄, 황색 삼산화이철을 각각 56.0%, 28.0%, 10.0%, 4.0% 및 2.0% 배합(W/W)한 프리 믹스 원료를 나타낸다.

10 mg은 하기의 제법에 의해 제조하였다. 주약, 산화마그네슘, 무수인산수소칼슘, D-만니톨, 부분 알파화 전분, 결정셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스를 혼합시킨 후, 적량의 정제수를 넣어 조립하였다. 이 조립물을 건조시킨 후, 정립하였다. 얻어진 과립에 크로스카르멜로스나트륨과 푸마르산스테아릴나트륨을 넣어 혼합시킨 후, 타정하였다. 얻어진 정제에 오파드라이엘로우에 의한 유동층 필름 코팅을 실시하였다.

100 mg정은 하기의 제법에 의해 제조하였다. 주약, 산화마그네슘, 무수인산수소칼슘, 부분 알파화 전분, 크로스카르멜로스나트륨을 혼합시킨 후, 적량의 정제수를 넣고 조립하였다. 이 조립물을 건조시킨 후, 정립하였다. 얻어진 과립에 무수인

산수소칼슘, 크로스카르멜로스나트륨, 결정셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스를 혼합 후, 적량의 정제수를 넣고 조립하였다. 이 조립물을 건조시킨 후, 정립하였다. 얻어진 과립에 크로스카르멜로스나트륨과 푸마르산스테아릴나트륨을 넣어 혼합시킨 후, 타정하였다. 얻어진 정제에 오파드라이엘로우에 의한 유동층 필름 코팅을 실시하였다.

**산업상 이용 가능성**

본 발명의 의약 조성물은 안정성이 높기 때문에 임상상 유용하다.

**도면의 간단한 설명**

도 1은 pH와 분해물 A의 관계를 나타내는 도면이다.

도 2는 실시예 2의 용출 시험 결과를 나타내는 도면이다.

도 3은 실시예 3의 용출 시험 결과를 나타내는 도면이다.

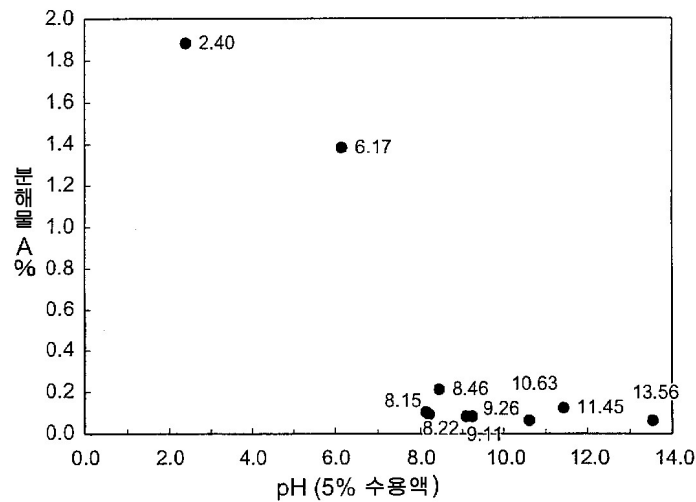
도 4는 실시예 4 및 비교예 2의 용출 시험 결과를 나타내는 도면이다.

도 5는 실시예 5, 실시예 6 및 실시예 7의 용출 시험 결과를 나타내는 도면이다.

도 6은 여러 가지 종류 및 농도의 안정화제를 첨가한 경우의 분해물 A의 생성량을 나타내는 그래프이다.

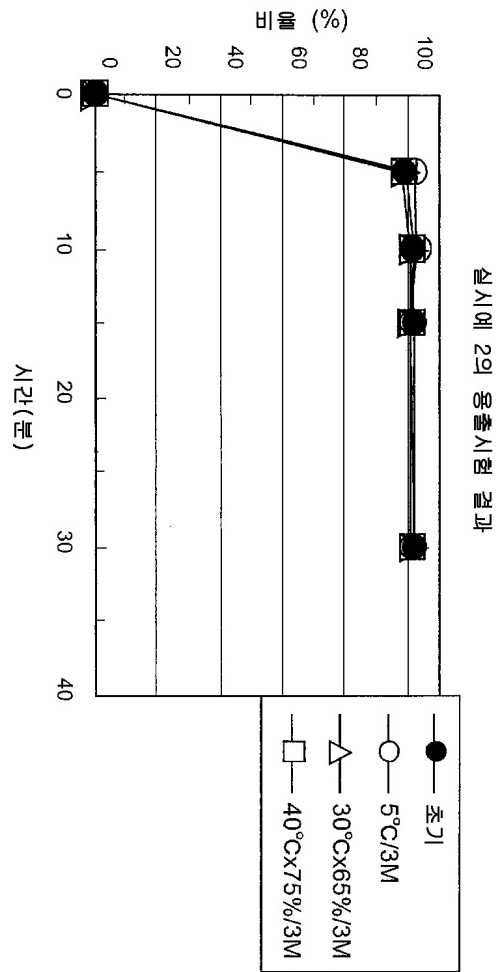
**도면**

**도면1**

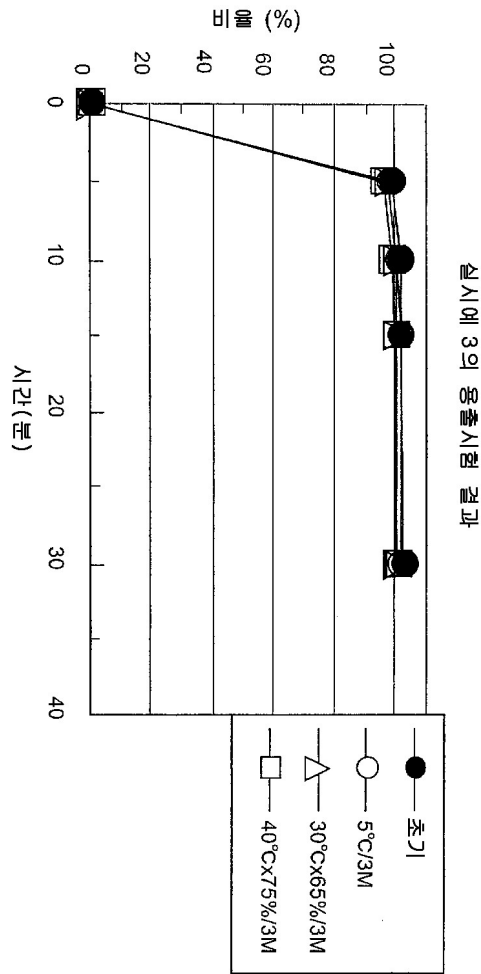




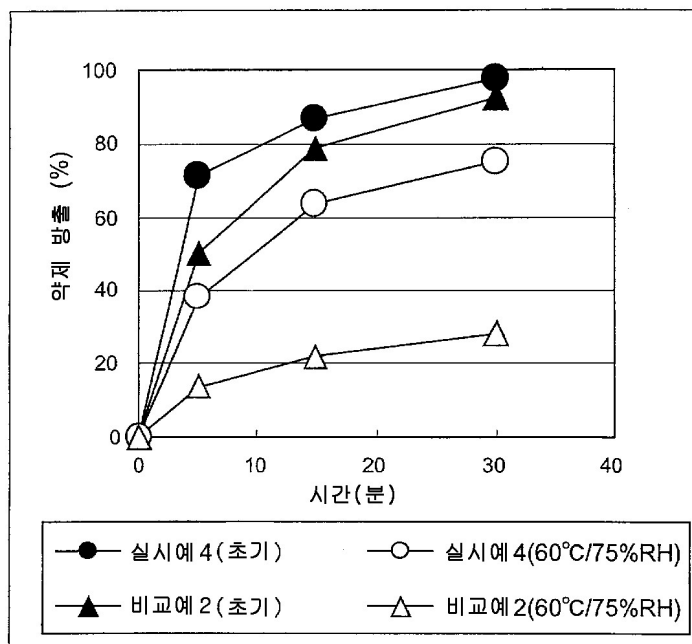
도면2



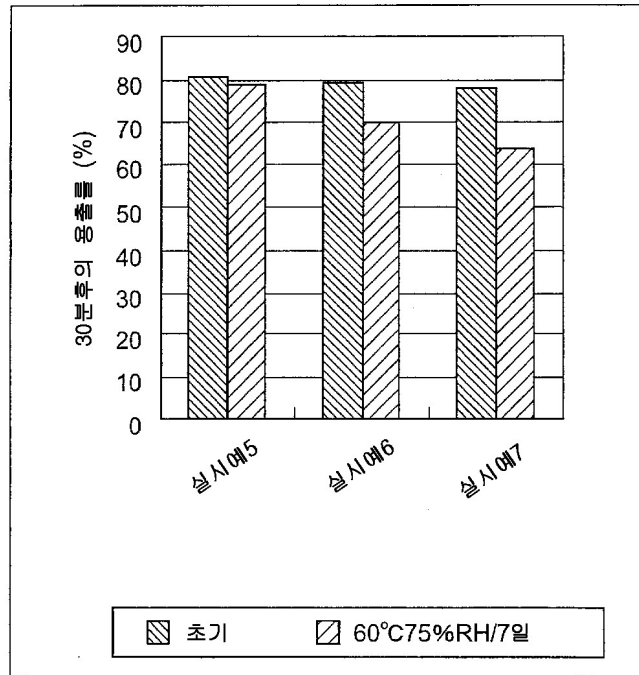
도면3



도면4



도면5



도면6

