



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0091077
(43) 공개일자 2015년08월07일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>C07D 215/56</i> (2006.01) <i>A61K 31/4704</i> (2006.01)
 <i>C07C 229/26</i> (2006.01) <i>C07D 215/08</i> (2006.01)
 <i>C07D 215/10</i> (2006.01) <i>C07D 215/40</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>C07D 215/56</i> (2013.01)
 <i>A61K 31/4704</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7014911
 (22) 출원일자(국제) 2013년10월31일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2015년06월04일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2013/067686
 (87) 국제공개번호 WO 2014/074381
 국제공개일자 2014년05월15일
 (30) 우선권주장
 61/723,495 2012년11월07일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 테바 파마슈티컬 인터스트리즈 리미티드
 이스라엘 페타 티크바 49510 바젤 스트리트 5</p> <p>(72) 발명자
 프렌켈, 앤튼
 이스라엘, 네타냐, 15 암논 베 타마르 스트리트
 아파트 10
 랙서, 아비탈
 이스라엘, 6912526 텔-아비브, 26 벤-요세프 스트리트
 아론헤임, 주디스
 이스라엘, 레호보트, 마오르 조세프 5에이</p> <p>(74) 대리인
 손민</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 49 항

(54) 발명의 명칭 **라퀴니모드의 아민염**

(57) 요약

본 발명은 라퀴니모드 메글루민, 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드, 라퀴니모드 L-리신 또는 라퀴니모드 모노에탄올아민인 라퀴니모드 아민염을 제공한다.

(52) CPC특허분류

C07C 229/26 (2013.01)

C07D 215/08 (2013.01)

C07D 215/10 (2013.01)

C07D 215/40 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

라퀴니모드 메글루민, 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드, 라퀴니모드 L-리신 또는 라퀴니모드 모노에탄올아민인 라퀴니모드 아민염.

청구항 2

제1항에 있어서, 라퀴니모드 메글루민인 라퀴니모드 아민염.

청구항 3

제2항에 있어서, 분리된 것인 라퀴니모드 메글루민.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 라퀴니모드 메글루민이 도 4a, 4b 및 4c에 나타난 바와 같은 DSC 서모그램을 특징으로 하는 것인 라퀴니모드 메글루민.

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드 메글루민이 60-77에서 넓은 피크, 122-134에서 넓은 피크, 142.2 및 171.3 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼을 특징으로 하는 것인 라퀴니모드 메글루민.

청구항 6

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드 메글루민이 도 5a 및 도 5b에 도시된 바와 같은 고체 ^{13}C NMR을 특징으로 하는 것인 라퀴니모드 메글루민.

청구항 7

제1항에 있어서, 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드인 라퀴니모드 아민염.

청구항 8

제7항에 있어서, 분리된 것인 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드가 6A, B, C, D 및 E에 도시된 바와 같은 DSC 서모그램을 특징으로 하는 것인 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드.

청구항 10

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드가 10.1° , 11.8° , 13.4° , 14.4° 및 16.1° 2-세타 ± 0.2 에서 특징적 피크를 갖는 분말 XRD 패턴을 특징으로 하는 것인 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드.

청구항 11

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드가 19.3° , 21.2° , 22.7° , 24.8° 및 27.6° 2-세타 ± 0.2 에서 특징적 피크를 갖는 분말 XRD 패턴을 특징으로 하는 것인 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드.

청구항 12

제7항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드가 도 7 및 8에 도시된 바와 같은 분말 XRD 패턴을 특징으로 하는 것인 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드.

청구항 13

제7항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드가 약 122.1, 127.2, 142.7 및 169.7 ± 0.2 ppm에서 피크를 갖는 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼을 특징으로 하는 것인 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드.

청구항 14

제7항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드가 100 내지 180 ppm의 화학이동 범위에서 최저 화학 이동을 나타내는 신호와 다른 신호 사이의 화학이동 차이가 약 12.6, 17.7, 33.2 60.2 및 ± 0.1 ppm인 고체 ^{13}C NMR 스펙트럼을 특징으로 하는 것인 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드.

청구항 15

제7항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드가 도 9a 및 9b에 도시된 바와 같은 고체 ^{13}C NMR을 특징으로 하는 것인 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드.

청구항 16

제7항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드가 결정형인 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드.

청구항 17

제7항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드가 무정형인 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드.

청구항 18

제1항에 있어서, 라퀴니모드 L-리신인 라퀴니모드 아민염.

청구항 19

제18항에 있어서, 분리된 것인 라퀴니모드 L-리신.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 라퀴니모드 L-리신이 도 10a, 10b 및 10c에 도시된 바와 같은 DSC 서모그램을 특징으로 하는 것인 라퀴니모드 L-리신.

청구항 21

제18항 내지 제20항중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드 L-리신이 5.6° , 9.0° , 11.7° , 13.0° 및 15.9° 2-세타 ± 0.2 에서 특징적 피크를 갖는 분말 XRD 패턴을 특징으로 하는 것인 라퀴니모드 L-리신.

청구항 22

제18항 내지 제21항중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드 L-리신이 17.9° , 18.9° , 21.1° , 22.5° 및 23.0° 도 2-세타 ± 0.2 에서 특징적 피크를 갖는 분말 XRD 패턴을 특징으로 하는 것인 라퀴니모드 L-리신.

청구항 23

제18항 내지 제22항중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드 L-리신이 도 11에 도시된 바와 같은 분말 XRD 패턴을 특징으로 하는 것인 라퀴니모드 L-리신.

청구항 24

제18항 내지 제23항중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드 L-리신이 결정형인 라퀴니모드 L-리신.

청구항 25

제18항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드 L-리신이 무정형인 라퀴니모드 L-리신.

청구항 26

제1항에 있어서, 라퀴니모드 모노에탄올아민인 라퀴니모드 아민염.

청구항 27

제26항에 있어서, 분리된 것인 라퀴니모드 모노에탄올아민.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 라퀴니모드 모노에탄올아민이 도 12a에 도시된 바와 같은 DSC 서모그램을 특징으로 하는 것인 라퀴니모드 모노에탄올아민.

청구항 29

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드 모노에탄올아민이 6.5° , 14.4° , 17.9° , 18.7° 및 20.6° 2-세타 ± 0.2 에서 특징적 피크를 갖는 분말 XRD 패턴을 특징으로 하는 것인 라퀴니모드 모노에탄올아민.

청구항 30

제26항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드 모노에탄올아민이 17.1° , 19.4° , 22.3° , 23.3° 및 24.8° 도 2-세타 ± 0.2 에서 특징적 피크를 갖는 분말 XRD 패턴을 특징으로 하는 것인 라퀴니모드 모노에탄올아민.

청구항 31

제26항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드 모노에탄올아민이 도 13에 도시된 바와 같은 분말 XRD 패턴을 특징으로 하는 것인 라퀴니모드 모노에탄올아민.

청구항 32

제26항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드 모노에탄올아민이 도 12b에 도시된 바와 같은 분말 XRD 패턴을 특징으로 하는 것인 라퀴니모드 모노에탄올아민.

청구항 33

제26항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드 모노에탄올아민이 8.2° , 9.8° , 11.2° , 13.2° 및 17.9° 2-세타 ± 0.2 에서 특징적 피크를 갖는 분말 XRD 패턴을 특징으로 하는 것인 라퀴니모드 모노에탄올아민.

청구항 34

제26항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드 모노에탄올아민이 18.6° , 20.4° , 22.9° , 24.3° 및 26.2° 2-세타 ± 0.2 에서 특징적 피크를 갖는 분말 XRD 패턴을 특징으로 하는 것인 라퀴니모드 모노에탄올아민.

청구항 35

제26항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드 모노에탄올아민이 도 14에 도시된 바와 같은 분말 XRD 패턴을 특징으로 하는 것인 라퀴니모드 모노에탄올아민.

청구항 36

제26항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드 모노에탄올아민이 결정형인 라퀴니모드 모노에탄올아민.

청구항 37

제26항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드 모노에탄올아민이 무정형인 라퀴니모드 모노에탄올아

민.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항의 라퀴니모드 아민염 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서, 라퀴니모드 산을 추가로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 40

제38항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드 산이 약학적 조성물의 총 라퀴니모드 함량을 기준으로 1.5% 미만의 양으로 존재하는 것인 약학적 조성물.

청구항 41

제38항에 있어서, 라퀴니모드 산을 함유하지 않는 약학적 조성물.

청구항 42

제38항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드의 나트륨 염을 추가로 포함하는 약학적 조성물.

청구항 43

제38항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 라퀴니모드의 나트륨 염을 함유하지 않는 약학적 조성물.

청구항 44

하기 단계 a) 내지 d)를 포함하는, 제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 따른 라퀴니모드 아민염의 제조방법:

- a) 아민의 용액을 라퀴니모드 산과 조합시켜 제1 혼합물을 형성하는 단계;
- b) 제1 혼합물에 용매를 첨가하여 제2 혼합물을 형성하는 단계;
- c) 제2 혼합물로부터 액체를 제거하는 단계; 및
- d) 라퀴니모드 아민을 회수하는 단계.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 아민이 메글루민, 콜린 하이드록사이드, L-리신 및 모노에탄올아민으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 46

제44항 또는 제45항에 있어서, 단계 b)에서 첨가된 용매가 아세톤, 메탄올, 에탄올 및 디옥산 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 또한 단계 c)에서 상기 액체가 주위 온도 및 감압에서 제거되는 것인 방법.

청구항 47

하기 단계 a) 및 b)를 포함하는 제38항 내지 제43항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 제조방법:

- a) 라퀴니모드 아민염을 얻는 단계; 및
- b) 라퀴니모드 아민염을 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합하는 단계.

청구항 48

제38항 내지 제43항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물을 대상에게 투여하여 대상을 치료하는 단계를 포함하는 일종의 다발성 경화증 또는 임상적 독립 증후군을 앓고 있는 대상을 치료하는 방법.

청구항 49

제38항 내지 제43항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물을 대상에게 투여하여 대상에서의 다발성 경화증의 증상을 완화하는 단계를 포함하는 일종의 다발성 경화증을 앓고 있는 대상에서 다발성 경화증의 증상을 완화하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 출원은 그 전문이 본 명세서에서 참조로 포함되는, 2012년 11월 7일자로 제출된 미국 가출원 제 61/723,495호의 우선권을 주장한다.

[0002] 본 출원 전반에 걸쳐 다양한 간행물, 공개된 특허출원, 및 특허들이 인용된다. 이들 문헌들의 개시 내용은 이들 전체가 본 발명에 관한 기술 상황을 더욱 완전하게 설명하기 위하여 본원에서 포함된다.

배경 기술

[0003] 미국특허 제 7,989,473호 및 제 8,178,127호는 라퀴니모드(laquinimod (laq.))로도 또한 알려진 N-에틸-N-페닐-1,2-디하이드로-4-하이드록시-5-클로로-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-카르복사미드(CAS 번호 248281-84-7)의 안정한 제제를 기술하고 있다. 라퀴니모드는 급성 실험 자가면역성 뇌척수염(aEAE) 모델에서 효과적인 것으로 미국특허 제 6,077,851호에 나와있다. 미국특허 제 6,077,851호는 라퀴니모드의 합성 및 그의 나트륨 염의 제제를 기술하고 있다. 미국특허 제 6,875,869호는 라퀴니모드의 추가적인 합성방법을 기술하고 있다.

[0004] PCT국제출원 공보 W02005/074899호는 라퀴니모드 나트륨을 포함하는 약학적 조성물을 기술하고 있다.

[0005] 미국특허 제 7,589,208호는 라퀴니모드의 Li, Na, Ca, Cu, Zn, Fe 및 Mn 염의 수용해도 및 라퀴니모드의 Na, Ca, Fe(III), Li 및 Zn 염의 실험적 제제를 기술하고 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006] 본 발명은 라퀴니모드 메글루민, 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드, 라퀴니모드 L-리신 또는 라퀴니모드 모노에탄올아민인 라퀴니모드 아민염을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명은 라퀴니모드 메글루민, 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드, 라퀴니모드 L-리신 또는 라퀴니모드 모노에탄올아민인 라퀴니모드 아민염을 제공한다.

[0008] 일 실시형태에서, 라퀴니모드 아민염은 라퀴니모드 메글루민이다. 또 다른 실시형태에서, 라퀴니모드 메글루민은 분리된다. 또 다른 실시형태에서, 라퀴니모드 메글루민은 도 4a, 4b 및 4c에 나타난 바와 같은 DSC 서모그램(thermogram)을 특징으로 한다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 메글루민은 60-77에서 넓은 피크, 122-134에서 넓은 피크, 142.2 및 171.3±0.2 ppm에서 피크를 갖는 고체 ¹³C NMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 또 다른 실시형태에서, 라퀴니모드 메글루민은 도 5a 및 도 5b에 도시된 바와 같은 고체 ¹³C NMR을 특징으로 한다.

[0009] 일 실시형태에서, 라퀴니모드 아민염은 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드이다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드는 분리된다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드는 도 6a, 6b, 6c, 6d 및 6e에 도시된 바와 같은 DSC 서모그램을 특징으로 한다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드는 10.1°, 11.8°, 13.4°, 14.4° 및 16.1° 2-세타±0.2에서 특징적 피크를 갖는 분말 XRD 패턴을 특징으로 한다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드는 19.3°, 21.2°, 22.7°, 24.8° 및

27.6° 2-세타±0.2에서 특징적 피크를 갖는 분말 XRD 패턴을 특징으로 한다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드는 도 7 및 8에 도시된 바와 같은 분말 XRD 패턴을 특징으로 한다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드는 약 122.1, 127.2, 142.7 및 169.7±0.2 ppm에서 피크를 갖는 고체 ¹³C NMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드는 100 내지 180 ppm의 화학이동 범위에서 최저 화학 이동을 나타내는 신호와 다른 신호 사이의 화학이동 차이가 약 12.6, 17.7, 33.2 60.2 및±0.1 ppm인 고체 ¹³C NMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드는 도 9a 및 9b에 도시된 바와 같은 고체 ¹³C NMR 스펙트럼을 특징으로 한다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드는 결정형이다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 콜린 하이드록사이드는 무정형이다.

[0010]

일 실시형태에서, 라퀴니모드 아민염은 라퀴니모드 L-리신이다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 L-리신 염은 분리된다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 L-리신은 도 10a, 10b 및 10c에 도시된 바와 같은 DSC 서모그램을 특징으로 한다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 L-리신은 5.6°, 9.0°, 11.7°, 13.0° 및 15.9° 2-세타±0.2에서 특징적 피크를 갖는 분말 XRD 패턴을 특징으로 한다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 L-리신은 17.9°, 18.9°, 21.1°, 22.5° 및 23.0° 도 2-세타±0.2에서 특징적 피크를 갖는 분말 XRD 패턴을 특징으로 한다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 L-리신은 도 11에 도시된 바와 같은 분말 XRD 패턴을 특징으로 한다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 L-리신은 결정형이다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 L-리신은 무정형이다.

[0011]

일 실시형태에서, 라퀴니모드 아민염은 라퀴니모드 모노에탄올아민이다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 모노에탄올아민은 분리된다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 모노에탄올아민은 도 12a에 도시된 바와 같은 DSC 서모그램을 특징으로 한다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 모노에탄올아민은 6.5°, 14.4°, 17.9°, 18.7° 및 20.6° 2-세타±0.2에서 특징적 피크를 갖는 분말 XRD 패턴을 특징으로 한다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 모노에탄올아민은 17.1°, 19.4°, 22.3°, 23.3° 및 24.8° 도 2-세타±0.2에서 특징적 피크를 갖는 분말 XRD 패턴을 특징으로 한다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 모노에탄올아민은 도 13에 도시된 바와 같은 분말 XRD 패턴을 특징으로 한다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 모노에탄올아민은 도 12B에 도시된 바와 같은 DSC 서모그램을 특징으로 한다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 모노에탄올아민은 8.2°, 9.8°, 11.2°, 13.2° 및 17.9° 2-세타±0.2에서 특징적 피크를 갖는 분말 XRD 패턴을 특징으로 한다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 모노에탄올아민은 18.6°, 20.4°, 22.9°, 24.3° 및 26.2° 2-세타±0.2에서 특징적 피크를 갖는 분말 XRD 패턴을 특징으로 한다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 모노에탄올아민은 도 14에 도시된 바와 같은 분말 XRD 패턴을 특징으로 한다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 모노에탄올아민은 결정형이다. 또 하나의 실시형태에서, 라퀴니모드 모노에탄올아민은 무정형이다.

[0012]

일 실시형태에서, 본 발명은 라퀴니모드 아민 염 및 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다. 또 하나의 실시형태에서, 약학적 조성물은 라퀴니모드 산을 추가로 포함한다. 또 하나의 실시형태에서, 약학적 조성물에서 라퀴니모드 산은 약학적 조성물의 총 라퀴니모드 함량을 기준으로 1.5% 미만의 양으로 존재한다. 또 하나의 실시형태에서, 약학적 조성물은 라퀴니모드 산을 함유하지 않는다. 또 하나의 실시형태에서, 약학적 조성물은 라퀴니모드의 나트륨 염을 추가로 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 약학적 조성물은 라퀴니모드의 나트륨 염을 함유하지 않는다.

[0013]

일 실시형태에서, 본 발명은 a) 아민의 용액을 라퀴니모드 산과 조합시켜 제1 혼합물을 형성하는 단계; b) 제1 혼합물에 용매를 첨가하여 제2 혼합물을 형성하는 단계; c) 제2 혼합물로부터 액체를 제거하는 단계; 및 d) 라퀴니모드 아민을 회수하는 단계를 포함하는 라퀴니모드 아민염의 제조방법을 제공한다. 또 다른 실시형태에서, 상기 아민은 메글루민, 콜린 하이드록사이드, L-리신 및 모노에탄올아민으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 또 다른 실시형태에서, 단계 b)에서 첨가된 용매는 아세톤, 메탄올, 에탄올 및 디옥산 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되며, 또한 단계 c)에서 상기 액체는 주위 온도 및 감압에서 제거된다.

[0014]

일 실시형태에서, 본 발명은 a) 라퀴니모드 아민염을 얻는 단계; 및 b) 라퀴니모드 아민염을 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 부형제와 혼합하는 단계를 포함하는 약학적 조성물의 제조방법을 제공한다.

[0015]

일 실시형태에서, 본 발명은 라퀴니모드 아민염 약학적 조성물을 대상에게 투여하여 대상을 치료하는 단계를 포함하는 일종의 다발성 경화증 또는 임상적 독립 증후군을 앓고 있는 대상을 치료하는 방법을 제공한다.

[0016]

일 실시형태에서, 본 발명은 라퀴니모드 아민염 약학적 조성물을 대상에게 투여하여 대상에서의 다발성 경화증

의 증상을 완화하는 단계를 포함하는 일종의 다발성 경화증을 앓고 있는 대상에서 다발성 경화증의 증상을 완화하는 방법을 제공한다.

[0017] 전술한 실시형태에 있어서, 본 명세서에 기술된 각각의 실시형태는 다른 기술된 실시형태에의 각각에 적용 가능한 것으로 사료된다.

[0018] 라퀴니모드는 목적한 투여형태에 대하여 적절히 선택된 적절한 약학적 희석제, 증량제, 부형제 또는 담체 (본 명세서에서 총괄적으로 약학적으로 허용가능한 담체로 언급됨)와 혼합하여 통상적인 약학적 경우와 부합되게 투여할 수 있다. 단위는 경구투여에 적합한 형태일 것이다. 라퀴니모드는 단독으로 투여할 수 있지만 일반적으로 약학적으로 허용가능한 담체와 혼합하고, 정제 또는 캡슐, 리포솜 형태로 또는 응집된 분말로서 동시 투여한다. 적절한 고체 담체의 예는 락토오스, 수크로오스, 젤라틴 및 한천을 포함한다.

[0019] 본 발명에서 유용한 투여 제형을 제조하기 위한 일반적 기술 및 조성물은 다음 문헌들에 기술되어 있다 [7 Modern Pharmaceuticals, Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, Editors, 1979); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman et al., 1981); Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 2nd Edition (1976); Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); Advances in Pharmaceutical Sciences (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); Advances in Pharmaceutical Sciences Vol 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms (Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Series 36 (James McGinity, Ed., 1989); Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); Modern Pharmaceuticals Drugs and the Pharmaceutical Sciences, Vol. 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.)]. 이들 문헌은 그 전체가 본 출원에서 참고로 포함된다.

도면의 간단한 설명

- [0020] 도 1: 스펀에 의한 라퀴니모드 배치 1의 무정형 LAQ 메글루민의 XRD회절도.
- 도 2: 스펀에 의한 라퀴니모드 배치 3의 무정형 LAQ 메글루민의 XRD회절도.
- 도 3: 스펀에 의한 라퀴니모드 배치 4의 무정형 LAQ 메글루민의 XRD회절도.
- 도 4a: 라퀴니모드의 메글루민염의 DSC 서모그램 스캔 (배치 3), 4.2640mg, 방법: 25-250C 10C/분 40ml/분 N2 (QC-Tech-cr) 25.0-250.0℃ 100℃/분 N2 40.0ml/분.
- 도 4b: 라퀴니모드의 메글루민염의 DSC 서모그램 스캔 (배치 1), 2.6140mg, 방법: 25-300C 10C/분 N2 (QC-Tech) 25.0-300.0℃ 100℃/분 N2 40.0ml/분, 피크: (1) 인테그랄(Integral)-20.33 mJ 정규화 -7.78 Jg⁻¹ 피크 60.46℃ 좌측한계 48.55℃ 우측한계 80.96℃, (2) 인테그랄 -46.07mJ 정규화 -17.62Jg⁻¹ 피크 152.84℃ 좌측한계 147.84℃ 우측한계 158.48℃.
- 도 4c: 라퀴니모드의 메글루민염의 DSC 서모그램 스캔 (배치 4), 4.1280mg, 방법: 25-300C 10C/분 40ml/분 N2 (QC-tech) 25.0-300.0℃ 10.00℃/분 N2 40.0ml/분, 피크: 인테그랄 -203.80mJ 정규화 -49.37 Jg⁻¹ 피크 61.95℃ 좌측한계 42.91℃ 우측한계 109.95℃.
- 도 5a: 0-180 ppm 범위에서 라퀴니모드의 무정형 메글루민염의 고체 ¹³C-NMR 스펙트럼 (배치 1), 1.3ppm/161.1Hz, 피크: 171.6212, 161.5944, 142.4736, 128.2495, 119.3887, 113.5591, 109.3619, 72.0529, 54.3312, 44.3044, 34.5108, 29.8472, 13.5245.
- 도 5b: 100-180 ppm범위에서 라퀴니모드의 무정형 메글루민염의 고체 ¹³C-NMR 스펙트럼 (배치 1), 100.93ppm/12693.06Hz, 피크: 171.6212, 168.4172, 161.5944, 142.4736, 128.2495, 119.3887, 113.5591, 109.3619.
- 도 6a: 라퀴니모드의 콜린염의 DSC 서모그램 스캔 (배치 5), 3.1820mg, 방법: 25-300C 10C/분 40ml/분 N2 (QC-

tech) 25.0-300.0℃ 10.00℃/분 N2 40.0ml/분, 피크; 인테그랄 -204.59mJ 정규화 -64.30Jg⁻¹ 피크 196.50℃ 좌측 한계 183.85℃ 우측 한계 201.00℃.

도 6b: 라퀴니모드의 콜린염의 DSC 서모그램 스캔 (배치 6), 3.4960mg, 방법: 25-350C 10C/분 40ml/분 N2 (QC-tech-cr) 25.0-350.0℃ 10.00℃/분 N2 40.0ml/분, 피크: (1) 인테그랄 -2.36mJ 정규화 -.67Jg⁻¹ 피크 123.62℃ 좌측 한계 103.92℃ 우측 한계 133.81℃, (2) 인테그랄 -885.25mJ 정규화 -253.22Jg⁻¹ 피크 188.58℃ 좌측 한계 134.97℃ 우측 한계 242.75℃, (3) 인테그랄 -468.82mJ 정규화 -134.10Jg⁻¹ 피크 258.48℃ 좌측 한계 242.77℃ 우측 한계 336.61℃.

도 6c: 라퀴니모드의 콜린염의 DSC 서모그램 스캔 (배치 6), 6.0640mg, 방법: 25-350C 10C/분 40ml/분 N2 (QC-tech-cr) 25.0-350.0℃ 10.00℃/분 N2 40.0ml/분, 피크: (1) 인테그랄 -584.87mJ 정규화 -96.45Jg⁻¹ 피크 134.13℃ 좌측 한계 31.32℃ 우측한계 160.71℃, (2) 인테그랄 -253.79mJ 정규화 -41.85Jg⁻¹ 피크 185.53℃ 좌측 한계 160.88℃ 우측 한계 191.78℃, (3) 인테그랄 -644.96mJ 정규화-106.36Jg⁻¹ 피크 216.28℃ 좌측 한계 191.78℃ 우측 한계 236.59℃, (4) 인테그랄 -105.19mJ 정규화 -17.35Jg⁻¹ 피크 258.56℃ 좌측 한계 250.07℃ 우측 한계 275.58℃, (5) 인테그랄 -2.85mJ 정규화 -0.47Jg⁻¹ 피크 276.58℃ 좌측 한계 275.76℃ 우측 한계 286.53℃.

도 6d: 라퀴니모드의 콜린염의 DSC 서모그램 스캔 (배치 7), 3.7440mg, 방법: 25-350C 10C/분 40ml/분 N2 (QC-tech-cr) 25.0-350.0℃ 10.00℃/분 N2 40.0ml/분, 피크: (1) 인테그랄 -868.62mJ 정규화 -232.00Jg⁻¹ 피크 188.70℃ 좌측 한계 140.72℃ 우측 한계 240.20℃, (2) 인테그랄 -381.62mJ 정규화 -101.93Jg⁻¹ 피크 254.86℃ 좌측 한계 240.49℃ 좌측 한계 329.23℃.

도 6e: 라퀴니모드의 콜린염의 DSC 서모그램 스캔 (배치 8), 4.0420mg, 방법: 25-350C 10C/분 40ml/분 N2 (QC-tech-cr) 25.0-350.0℃ 10.00℃/분 N2 40.0ml/분, 피크: (1) 인테그랄 -104.57mJ 정규화 -25.87Jg⁻¹ 피크 156.68℃ 좌측 한계 106.47℃ 우측한계 185.97℃, (2) 인테그랄 -333.47mJ 정규화 -82.50Jg⁻¹ 피크 221.69℃ 좌측 한계 167.42℃ 우측 한계 241.49℃, (3) 인테그랄 -244.65mJ 정규화 -80.53Jg⁻¹ 피크 255.86℃ 좌측 한계 243.32℃ 우측 한계 292.37℃.

도 7: 라퀴니모드의 결정성 라퀴니모드 콜린염의 DSC 서모그램 스캔 (스핀에 의한 배치 5), 온도 25.0℃, 스텝: .050℃, 인테그랄 시간 1.000초, 범위: 2.000-40.000° cont. 주사속도: 3.000 [° /분] 수직 척도단위: [CPS] 수평 척도 단위 [deg].

도 8: 라퀴니모드의 결정성 라퀴니모드 콜린염의 XRD 회절도 (스핀에 의한 배치 8), 온도 25.0℃, 스텝: .050℃, 인테그랄 시간 1.000초, 범위: 2.000-40.000° cont. 주사 속도: 3.000 [° /분] 수직 척도단위: [CPS] 수평 척도 단위[deg].

도 9a: 0-180 ppm 범위에서 라퀴니모드의 결정형 콜린염의 고체 ¹³C-NMR 스펙트럼 (배치 5), 피크: 169.7495, 168.9855, 160.7157, 143.6476, 142.6524, 131.6536, 130.1416, 127.9094, 127.1402, 122.1125, 118.8875, 114.1395, 109.5352, 68.0921, 57.4369, 53.6739, 44.5251, 28.2553, 13.7011.

도 9b: 100-180 ppm 범위에서 라퀴니모드의 결정형 콜린염의 고체 ¹³C-NMR 스펙트럼 (배치 5), 피크: 169.7495, 168.9855, 160.7157, 143.6476, 142.6524, 131.6536, 130.1416, 127.9094, 127.1402, 122.1125, 118.8875, 114.1395, 109.5352.

도 10a: 라 퀴니모드의 리신 염의 DSC 서모그램 스캔 (배치 9), 4.0560mg, 방법: 25-350C 10C/분 40ml/분 N2 (QC-tech-cr) 25.0-350.0℃ 10.00℃/분 N2 40.0ml/분, 피크: (1) 인테그랄 -645.89mJ 정규화 -159.24Jg⁻¹ 피크 66.74℃ 좌측 한계 25.84℃ 우측 한계 147.72℃, (2) 인테그랄 20.84mJ 정규화 5.14Jg⁻¹ 피크 159.80℃ 좌측 한계 150.91℃ 우측 한계 161.08℃, (3) 인테그랄 -140.93mJ 정규화 -34.75Jg⁻¹ 피크 166.74℃ 좌측 한계 162.41

℃ 우측 한계 161.57℃, (4) 인테그랄 -33.38mJ 정규화 -8.23Jg⁻¹ 피크 188.68℃ 좌측 한계 181.71℃ 우측 한계 200.00℃.

도 10b: 라퀴니모드의 리신 염의 DSC 서모그램 스캔 (배치 10), 3.2900mg, 방법: 25-350C 10C/분 40ml/분 N2 (QC-tech-cr) 25.0-350.0℃ 10.00℃/분 N2 40.0ml/분, 피크: (1) 인테그랄 -415.98mJ 정규화 -126.44Jg⁻¹ 피크 190.02℃ 좌측 한계 153.59℃ 우측 한계 201.57℃, (2) 인테그랄 -151.86mJ 정규화 -46.16Jg⁻¹ 피크 224.32℃ 좌측 한계 201.57℃ 우측 한계 255.37℃.

도 10c: 라퀴니모드의 리신 염의 DSC 서모그램 스캔 (배치 11), 4.1600mg, 방법: 25-350C 10C/분 40ml/분 N2 (QC-tech-cr) 25.0-350.0℃ 10.00℃/분 N2 40.0ml/분, 피크: (1) 인테그랄 -293.12mJ 정규화 -70.46Jg⁻¹ 피크 89.26℃ 좌측 한계 36.30℃ 우측 한계 136.98℃, (2) 인테그랄 159.89mJ 정규화 38.43Jg⁻¹ 피크 166.08℃ 좌측 한계 145.39℃ 우측 한계 171.19℃, (3) 인테그랄 -294.74mJ 정규화 -70.85Jg⁻¹ 피크 237.62℃ 좌측 한계 177.87℃ 우측 한계 265.80℃.

도 11: 라퀴니모드의 결정성 L-리신염의 XRD 회절도 (스핀에 의한 배치 10), 온도 25.0℃, 스텝: .050℃, 인테그랄 시간 1.000sec, 범위: 2.000-40.000° conc. 주사속도: 3,000 [° /분] 수직 척도 단위: [CPS] 수평 척도 단위 [deg].

도 12a: 라퀴니모드의 모노에탄올아민 염의 DSC 서모그램 스캔 (배치 14), 3.9820mg, 방법: 25-350C 10C/분 40ml/분 N2 (QC-tech-cr) 25.0-350.0℃ 10.00℃/분 N2 40.0ml/분, 피크: (1) 인테그랄 -376.96mJ 정규화 -94.67Jg⁻¹ 피크 94.34℃ 좌측 한계 61.55℃ 우측 한계 115.82℃, (2) 인테그랄 -292.55mJ 정규화 -73.47Jg⁻¹ 피크 146.21℃ 좌측 한계 117.27℃ 우측 한계 170.96℃.

도 12b: 라퀴니모드의 모노에탄올아민 염의 DSC 서모그램 스캔 (배치 15), 3.1960mg, 방법: 25-350C 10C/분 40ml/분 N2 (QC-tech-cr) 25.0-350.0℃ 10.00℃/분 N2 40.0ml/분, 피크: (1) 인테그랄 -333.93mJ 정규화 -104.48Jg⁻¹ 피크 151.94℃ 좌측 한계 129.50℃ 우측 한계 155.29℃, (2) 인테그랄 -213.73mJ 정규화 -66.87Jg⁻¹ 피크 160.40℃ 좌측 한계 155.29℃ 우측 한계 184.07℃.

도 13: 라퀴니모드의 모노에탄올아민 염의 XRD 회절도(배치 4), 온도 25.0℃, 스텝: .050℃, 인테그랄시간 1.000초, 범위: 2.000-40.000° cont. 주사속도: 3.000 [° /분] 수직 척도 단위: [CPS] 수평 척도 단위 [deg]. 28.5도 2세타에서 피크는 실리콘의 추가에 할당한다.

도 14: 라퀴니모드의 모노에탄올아민 염의 XRD 회절도(배치 5), 온도 25.0℃, 스텝: .050℃, 인테그랄 시간 1.000초, 범위: 2.000-40.000° cont. 주사속도: 3.000 [° /분] 수직 척도 단위: [CPS] 수평 척도 단위 [deg]. 28.5도 2세타에서 쇼울더(shoulder)는 실리콘의 추가에 할당한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

용어/정의

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 하기 용어들의 각각은 달리 언급이 없는 한, 하기에 기술된 정의를 갖는다.

수치값 또는 범위와 관련하여, "약"은 수치값을 얻기 위해 사용되는 분석치의 표준 오차가 더 큰 편차를 초래하지 않는 한 인용되거나 청구된 수치값 또는 범위의±10%를 의미한다.

"염"은 화합물의 산 또는 염기 염을 만들어서 변형된 본 화합물의 염이다. 이와 관련하여 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 본 발명의 화합물의 비교적 무독성, 무기 및 유기산 또는 염기 부가 염을 일컫는다.

본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "약학적으로 허용가능한 담체"는 타당한 이익/위험 비에 부합하는 과도한 부작용 (예를 들어, 독성, 자극 및 알레르기 반응) 없이 인간 및/또는 동물에 사용하기에 적합한 담체 또는 부형제를 일컫는다. 이것은 대상에게 본 화합물들을 전달하기 위한 약학적으로 허용가능한 용매, 현탁제 또는 비히클일 수 있다.

본 명세서에 개시된 모든 범위는 상기 범위 내의 모든 100 분의 1, 10 분의 1 및 정수 단위 양이 본 발명의 일부로 구체적으로 기술된다는 것을 의미한다. 따라서 예를 들면 0.01 mg 내지 50 mg은 0.02, 0.03 ... 0.09;

0.1, 0.2 ... 0.9; 및 1, 2 ... 49 mg 단위량이 본 발명의 실시형태에서 포함된다는 것을 의미한다.

[0027] 화합물의 특성은 화합물이 예를 들면 ^1H 핵자기 분광분석, ^{13}C 핵자기 분광분석, 질량분석, 적외선, 자외선 또는 형광분석, 기체 크로마토그래피, 박층 크로마토그래피, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC), 원소분석, Ames 시험으로 측정시 피크 또는 보유시간, 용해, 안정성을 나타내는 임의의 품질, 및 분석방법에 의해 결정될 수 있는 임의의 다른 품질을 일컫는다. 일단 화합물의 특성들이 알려지면, 정보는 예를 들면 시료 중의 화합물의 존재를 스크리닝하거나 시험하는데 사용할 수 있다. 시료 중에 존재하는 화합물의 양 또는 중량 퍼센트는 적절한 장치, 예를 들면 HPLC로 결정할 수 있다.

[0028] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "분리된" 화합물은 분리의 적극적인 수행 후에 조반용 혼합물로부터 분리된 화합물이다. 분리의 수행은 일부 불순물, 미지의 부생성물과 조반용 혼합물의 다른 공지 성분들, 및 잔류하는 것으로 허용된 조 반용혼합물의 다른 공지 성분들의 잔류량으로부터 화합물을 분리하는 것을 포함한다. 정제는 분리의 확인 작업의 예이다.

[0029] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 화학 성분을 "함유하지 않는" 조성물은, 적어도 화학성분을 함유한다면, 조성물로부터 화학성분을 분리시켜 조성물을 정제하려고 하는 적극적 수행 후에 피할 수 없는 일정량의 화학성분을 함유한다는 것을 의미한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 존재하는 경우, 라퀴니모드 또는 그의 염을 함유하지 않는 조성물은 라퀴니모드 또는 그의 염이 중량당 5-HLAQ의 양에 대하여 소수 성분이라는 것을 의미한다.

[0030] 본 명세서에서 사용되는 용어 "안정성 시험"은 약물 생성물이 그의 지정된 수명에 걸쳐 분해되는지 여부 및 어느 정도 분해되는지를 알기 위해 특정의 시간 간격 및 다양한 환경 조건 (예를 들면, 온도 및 습도)에서 수행된 시험을 일컫는다. 시험의 구체적 조건 및 시간은 의약 제품이 그 수명 동안 발생할 것으로 예상되는 조건을 용이하게 하도록 한다. 예를 들면, 가공된 의약품의 안정성 시험의 세부적인 요구사항은 21 C.F.R § 211.166에 체계화되어 있으며, 그의 전문은 본 명세서에서 참고로 포함된다.

[0031] 본 발명은 놀랍게도 공지된 라퀴니모드 염보다 용해도가 현저하게 증가하고 안정하고 약학적으로 처리가능한 것으로 밝혀진 4개의 라퀴니모드 아민염에 관한 것이다. 용해도, 구체적으로 수용해도는 용해도가 생물학적 이용성을 증가시킴에 따라 약학적 제제의 매우 중요한 특성이다. 그러나, 용해도 단독으로는 안정성 및 약학적 처리가능성이 또한 약물의 염 형태의 용인성에 영향을 미치기 때문에 불충분하다. 흔히 고도로 가용성 염은 대기하에 매우 흡습성 및 조해성이 있다. 이러한 조해성 물질의 처리 및 저장은 불활성 가스에서 또는 건조실을 사용해서만 가능하다. 특정의 고도로 가용성인 물질의 주요 문제는 분석이다. 염에 의한 빠른 물 흡수는 다양한 분석 결과를 초래할 수 있다. 따라서 특정의 고도로 흡습성인 형태는 허용불가능하다.

[0032] 유리 라퀴니모드는 약산($\text{pK}_a=4.2$)이며 또한 약 0.007 mg/ml의 고유 용해도를 갖는 물에 거의 불용성이다. 이전에, 나트륨 염은 138 mg/ml의 수용해도를 갖는 제조된 라퀴니모드의 가장 가용성 및 안정한 공지된 염이었다 (미국특허 제 7,589,208호).

[0033] 특정의 활성 화합물의 아민염은 상응하는 나트륨 염에 비하여 용해도가 증가하는 것으로 나타났다. 그러나 메글루민, 콜린 하이드록사이드, L-리신 및 모노에탄올아민이 용해도를 실질적으로 증가시키지 않는 선행기술에는 많은 화합물 예가 있다.

[0034] 용해도

[0035] 메글루민

[0036] 특정의 문맥에서, 메글루민염은 상응하는 나트륨 염에 비하여 용해도가 증가하였다. 이부프로펜의 메글루민염은 이부프로펜 나트륨 염에 비하여 용해도가 100 mg/ml (Sigma Aldrich Website)에서 1290 mg/ml까지 증가하였다 (미국특허 제 5,028,625호).

[0037] 그러나, 메글루민염이 상응하는 나트륨 염에 비하여 용해도가 단지 약간 증가를 초래한 많은 예들이 있다. 미국특허 제 7,105,512호는 pH 8.06에서 나트륨 염의 경우 수용해도 2.0 mg/ml에 비하여 pH 8.57에서 수용해도 2.3 mg/ml을 갖는 멜록시캅의 메글루민염을 기술하고 있다. 미국특허 제 7,105,512호는 또한 멜록시캅의 메글루민염이 물에 현저하게 낮은 용해도를 가지며 또한 물에 용해되는 그의 양이 증가하면 수득된 용액의 pH값이 5 내지 9의 바람직한 범위를 초과할 정도로 급격하게 pH값이 증가한다는 문제가 있는 것으로 기술하고 있다 (col.

2, Ins. 18-23). 유사한 데이터는 미국특허 제 6,869,948호에 기술되어 있다. 트리클로산 메글루민염 용해도는 12.43 mg/ml인 반면 나트륨 염은 5.95 mg/ml이었다 (Grove, 2003). 비교해보면, 메글루민 라퀴니모드 염 용해도는 제조방법 및 형태 (표 6)에 따라 1050 또는 1330 mg/ml인 반면 라퀴니모드 나트륨은 138 mg/ml이었다.

[0038]

메글루민염은 또한 특정의 문맥에서 상응하는 유리 화합물에 비하여 용해도가 증가하였다. 3개의 아미노 니코틴산 유도체 화합물의 용해도는 2.81, .478 및 .210 mg/ml인 반면, 상응하는 유리 아미노 니코틴산 유도체 화합물은 각각 .004, .008 및 .002 mg/ml이었다 (PCT 국제출원공보 WO 2010/102826). 이부프로펜의 메글루민염의 용해도는 1290 mg/ml인 반면, 유리 이부프로펜은 .06 mg/ml이었다 (미국특허 제 5,028,625호). 그러나 이들 용해도 증가는 모두 제조방법 및 형태에 따라 용해도가 .007 mg/ml 내지 1050 또는 1330 mg/ml로 증가한 라퀴니모드의 메글루민염에 의해 달성되는 용해도 증가보다 적어도 더 적다 (표 6).

[0039]

콜린 하이드록사이드

[0040]

특정의 문맥에서, 콜린 하이드록사이드 염은 상응하는 나트륨 염에 비하여 증가된 용해도를 갖는다. 니메슬리드(nimesulide)의 콜린염은 니메슬라이드 나트륨염에 비하여 높은 용해도와 동시에 중간정도의 용액 알칼리성을 제공하였다(유럽특허출원 제 0869117A1호).

[0041]

그러나, 콜린염이 상응하는 나트륨 염에 비하여 용해도가 증가하지 않았거나 또는 용해도의 약간의 증가 원인이 된 많은 예들이 있다. 미국특허 제 7,572,789호는 pH 7에서 18.1 mg/ml의 용해도를 갖는 디아족사이드의 나트륨염을 기술하고 있다. 동일한 pH에서 콜린 디옥사이드 염 용해도는 41.5 mg/ml으로 단지 2.3 배 이상이었다. 디콜린염은 항암제 SNS-314용 디소듐 염의 수용해도의 단지 2배를 갖는 것으로 밝혀졌다(Muller, 2009). 미국특허 제 6,638,537호는 불용성 화합물로서 콜린 살리실레이트 염을 기술하고 있다. 비교해보면, 라퀴니모드의 콜린 하이드록사이드 염의 용해도는 한계 이하의 용해도로 간주되는 제제 및 형태에 따라 나트륨염 2000 또는 2100 mg/ml보다 14배 이상이었다 (표 6).

[0042]

콜린염은 또한 특정의 문맥에서 상응하는 유리 화합물에 비하여 증가된 용해도를 갖는다. 미니솔리드 콜린의 용해도는 500 mg/ml인 반면, 유리 미니솔리드는 .01 mg/ml이었다 (유럽특허출원 제 0869117A1호). 디클로페낙의 용해도는 250 mg/ml인 반면, 유리 디클로페낙은 .001 mg/ml이었다. 그러나 이들 용해도는 모두 제조방법 및 형태에 따라 용해도가 .007 mg/ml에서 2000 또는 2100 mg/ml까지 증가한 라퀴니모드의 콜린염에 의해 달성된 용해도 증가보다 적어도 더 적은 크기였다 (표 6).

[0043]

L-리신

[0044]

L-리신염에 관하여, L-리신염이 상응하는 나트륨 염에 비하여 용해도가 증가하지 않거나 또는 용해도의 단지 약간 증가의 원인이 된 많은 예들이 있다. L-리신 염은 니메슬리드 또는 CD80 길항제 (4-(6-플루오로-3-옥소-1,3-디하이드로-피라졸로[4,3-c]신놀린-2-일)-N-(2,2-디플루오로-에틸)-벤즈아미드의 용해도에 현저한 증가를 제공하지 않는다. 니메슬리드의 L-리신은 pH 9.3에서 물중에 7.5 mg/ml 및 pH 6.8에서 .057 mg/ml인 것으로 밝혀졌다 (Piel, 1997). 니메슬리드-L-리신 염의 용해도는 니메슬리드 유리산 형태로 약간 증가를 나타냈고 10 mg/ml의 용해도를 갖는 상응하는 나트륨 염보다 이점을 나타내지 않았다(유럽특허출원 제 0869117A1호). L-리신염은 사이클로텍스트린 복합물에 사용된 경우 용해도의 현저한 증가를 제공하였다. PCT 국제출원 공보 WO 2007/096588호에 기술된 CD80 길항제의 L-리신 염은 나트륨 염에 비하여 증가된 용해도를 제공하지 않았다. 비교해보면, L-리신 라퀴니모드 염 용해도는 제제 및 형태에 따라 1000 또는 1176 mg/ml이었으며 (표 6), 반면 라퀴니모드 나트륨은 138 mg/ml이었다.

[0045]

일부 문맥에서 L-리신 염은 상응하는 유리 화합물에 비하여 용해도가 증가하였다. 상기에서 논의된 니메슬리드 L-리신 염의 수용해도는 7.5 mg/ml인 반면, 유리 니메슬리드는 .01 mg/ml이었다. 상기에서 논의된 CD80 길항제의 유리 용해도는 <.5 mg/ml인 반면, L-리신 염은 <5 mg/ml이었다. 그러나 이들 용해도 증가는 모두 제조방법 및 형태에 따라 용해도가 .007 mg/ml에서 1000 또는 1176 mg/ml까지 증가한 라퀴니모드의 L-리신 염에 의해 달성된 용해도 증가보다 적어도 2배 더 적은 크기이다 (표 6).

[0046]

모노에탄올아민

- [0047] 모노메탄올아민 염에 대하여, 상응하는 나트륨염에 비하여 용해도가 증가하지 않거나 또는 용해도의 약간 증가의 원인이 된 많은 예들이 있다. 트리클로산의 모노메탄올아민 염은 5.84 mg/ml의 수용해도를 갖는 것으로 밝혀졌다. 트리클로산 나트륨 벤조에이트 염 용해도는 모노메탄올아민염보다 단지 약간 더 높은 5.95 mg/ml이었다 (Grove 2003). 미국특허 제 4,948,805호는 디클로로페낙 모노메탄올아민염이 "실질적으로 불용성"인 것으로 기술하였다. 디클로로페낙의 나트륨염은 13.6 mg/ml (pH 7.6)의 용해도를 갖는 것으로 나타났다. 비교해보면, 디클로로페낙 모노메탄올아민염 용해도는 제조방법 및 형태에 따라 625 또는 1176 mg/ml이었고 (표 6), 반면 라퀴니모드 나트륨은 138 mg/ml이었다.
- [0048] 일부 문맥에서 모노메탄올아민염은 상응하는 유리 화합물에 비하여 용해도가 증가하였다. 피록시캅의 모노메탄올아민염의 용해도는 pH 7.4에서 126.2 mg/ml이었고, 반면 유리 피록시캅은 pH 7.4에서 .17이었다 (Cheong, 2002). 멜록시캅 모노메탄올아민의 용해도는 pH 7.4에서 8.36 mg/ml이었고, 반면 유리 멜록시캅은 pH 7.4에서 .74 mg/ml이었다 (Ki, 2007). 그러나, 이들 용해도 증가는 적어도, 제조 방법 및 형태에 따라 용해도가 .007 mg/ml에서 625 또는 1176 mg/ml까지 증가한 라퀴니모드의 모노메탄올아민염에 의해 달성된 용해도 보다 더 적은 크기이다 (표 6).
- [0049] 용해도 및 형태
- [0050] 약학적 염은 물리적으로 안정한 형태를 생기게 하는 방식으로 제조될 수 있다는 것이 중요하다. 그러나 염의 특성은 정성적 효과에 대해서 및 크게 예측할 수 없다. 유럽특허출원 제 0869117A1호는 니메술리드의 콜린염은 133-135℃의 용점을 갖는 고도로 결정성 고체이지만, 아미노 니토킨산 유도체의 콜린염은 오일 또는 무정형 고체로서 나타났다고 기술하고 있다. 동시에, 아미노 니코틴산 유도체 화합물의 메글루민 염은 결정성이다 (PCT 국제출원 공보 제 2010/102826호).
- [0051] 그 외에, 용해도 및 흡습성은 일반적으로 염의 안정성과 반대 관계에 있다. 특정의 흡습성 고체의 낮은 안정성은 물의 존재와 관련이 있다. 흡수된 물은 고체 입자들의 표면 상에 포화용액의 층을 형성할 수 있다. 민감하다면, 용액중에 용해된 물질은 고체상에서 통상 발생하지 않는 액체-상 분해반응 및 가수분해 및 산화 (소위, 용매 매개 반응)에 노출된다. 따라서 고도로 가용성 염의 분리, 처리 및 저장은 일반적으로 문제가 있다. 그러나 본 명세서에 기술된 라퀴니모드의 아민 염은 대기와 접촉시 양호한 물리적 안정성을 입증한다. 결정성은 또한 무정형 성질의 증가가 흡습성 증가를 유도할 수 있고 따라서 안정성의 가능한 감소를 유도하기 때문에 안정성에 중요하다 (Chen, 2009).
- [0052] 표 7a, 7b, 7c 및 7d는 메글루민, 콜린 하이드록사이드, L-리신 및 모노메탄올 아민염의 안정성 데이터를 각각 나타낸다. 본 명세서에 기술된 실험에서 준비한 모든 염들은 시험 조건 (냉장고, 대기)하에 양호한 물리적 안정성을 입증한다. 동시에, 제조방법은 본 연구에서 준비한 4개의 염중 3개에 대한 고체 안정성에 영향을 미치는 것으로 관찰되었다. 이것은 염 특성의 비예측성의 또 다른 예이다. 더욱이, 메글루민염은 무정형으로 합성될 뿐이며, 이것은 안정성 문제를 야기하는 것으로 예상된다. 그러나 라퀴니모드 메글루민 염의 3개의 시료중 2개는 예기치 않게 저장 10개월 후에 물리적 변화를 나타내지 않았다. 중요한 결론은 모두 4개의 염들은 처리가능한 및 안정한 형태로 제조할 수 있다는 것이다.
- [0053] 라퀴니모드의 모두 4개의 아민염은 라퀴니모드의 나트륨 염보다 훨씬 더 높은 극히 양호한 수용해도를 갖는다. 이들 증가의 크기는 선행기술에서 상응하는 염에 대해 발견된 용해도의 더욱 중간정도의 예상할 수 없는 변화에 비하여 예기치 않았다. 모든 4개의 염들은 물리적으로 안정한 라퀴니모드 염을 초래하는 방식으로 제조할 수 있다. 콜린 하이드록사이드, L-리신 및 모노메탄올아민은 결정형 및 무정형으로 합성할 수 있다. 메글루민은 무정형 고체가 아직 예기치 않게 안정성 문제를 제기하지 않았기 때문에 합성할 수 있을 뿐이다. 이러한 예기치 않은 성질 균형은 이들 라퀴니모드 아민염의 현저한 이점이다.
- [0054] 이 발명은 이후의 실험 상세설명을 참조하여 더욱 잘 이해될 것이지만, 당해분야의 기술자는 상세히 기술된 구체적인 실험들이 단지 이후의 특허청구범위에 더욱 충분하게 기술된 바와 같이 발명을 단지 예시적인 것으로 용이하게 인식할 것이다.
- [0055] 실험 상세
- [0056] 이들 실시예는 4개의 신규 라퀴니모드 아민염의 제조 및 특성화를 기술한다.

	아세톤:물(30:2)	1:1.05	45℃, 진공증발	백색고체
1.2	아세톤:메탄올(40:15)	1:1.01	20-5℃, 역용매 첨가	침전없음
	아세톤:메탄올 (6.5:2)	1:1.01	20℃ 역용매 첨가	반고체
	아세톤:메탄올 (25:2)	1:1.01	7-8° 역용매에 첨가	반고체
1.3	디옥산:에탄올 (31:3.5)	1:1.01	6-12° 역용매에 첨가	침전없음
	디옥산:에탄올 (31:3.5)	1:1.01	20° 진공 증발	반고체
	디옥산:에탄올 (31:3.5)	1:1.01	60° 진공 증발	백색고체
1.4	물	1:1.01	동결건조	백색고체

[0069]

1.1. 용액으로부터 침전물 메글루민 염: 배치 1

[0070]

0.77g의 메글루민은 10ml의 물에 용해하였다. 1.38g의 라퀴니모드 산을 교반하면서 조금씩 첨가하였다. 수득된 혼합물을 50℃로 가열시킨 다음 4 ml의 물 및 0.02g의 메글루민을 첨가하였다. 수득된 용액 (흐림, pH=9-10)을 ±5℃로 냉각시키고 이 온도에서 36 시간 동안 유지시켰다. 침전은 관찰되지 않았다.

[0071]

용액을 회전 증발기 (욕조 온도 = 30-45℃)에서 진공하에 증발시켰다. 잔사 (3.51g의 무색 액체)를 자기 교반기로 교반하고 건조 아세톤을 주위 온도에서 조금씩 첨가하였다.

[0072]

15 ml의 아세톤의 첨가 후에, 강력한 침전이 관찰되었었다. 도입된 아세톤의 총부피는 30ml이었다.

[0073]

침전물은 여과할 수 없는 무색, 점착성 꿀 유사 물질이었다.

[0074]

증발에 의한 메글루민 염의 분리

[0075]

혼합물은 진공하에 회전 증발기(욕조 온도=45℃)로 증발시켰다. 잔사, 백색 고체 기포는 스패툴라(spatula)으로 잘게 부수고 높은 진공(2 mbar)하에 주위온도에서 건조시켰다.

[0076]

1.82g/ml 백색 분말의 고체 생성물을 샘플링하였다.

[0077]

분석 및 시험:

[0078]

고체(SS) NMR은 염 형성을 확인하였다. ¹H 및 ¹³C NMR은 미량의 아세톤과 함께 염 구조를 확인하였다.

[0079]

XRD는 무정형 구조를 확인하였다.

[0080]

차등 주사 열량계(DSC)는 무정형 구조를 확인하였다.

[0081]

물리적 안정성: 분말 시료는 오픈 디시(open dish)에서 상대 습도(RH)=38%에서 대기에 20 시간 노출시켰다. 응입 및 조해의 징후는 관찰되지 않았다.

[0082]

분말의 시료는 +5℃에서 밀봉된 투명한 유리 바이얼속에 6개월 동안 저장하였다. 물리적 변화는 관찰되지 않았다. 시료는 백색 유동성 분말이었다.

[0083]

수용해도는 1330 mg/ml H₂O이었다.

[0084]

1.2. 건조 용매로부터 염 침전: (배치 2)

[0085]

0.77g의 메글루민을 교반하면서 20ml의 무수 메탄올에 첨가하였다. 이어서 용액을 가열하였다. 완전한 고체 용해는 37℃에서 관찰되었으며, 이어서 1.39g의 라퀴니모드 산을 첨가하고 용해시켰다.

[0086]

수득된 용액은 18℃로 냉각하고 40ml의 건조 아세톤을 교반하면서 첨가하였다. 탁도가 발생했고 혼합물은 ±5℃에서 냉장고속에 하룻밤 유지시켰다.

[0087]

미량의 침전물이 형성되었다.

[0088]

잔사는 회전증발기(욕조 온도 = 42℃)에서 진공하에 증발시키고, 잔사 (3.52g의 무색 시럽)을 교반시키고 6.5ml의 건조 아세톤을 주위 온도에서 첨가하였다.

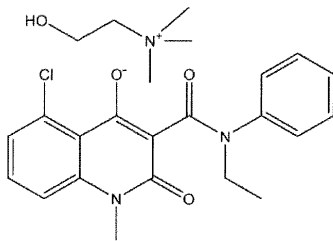
- [0089] 침전이 관찰되었다. 침전물은 무색, 점착성 꿀 같으며 여과 가능하지 않았다.
- [0090] 혼합물을 회전 증발기 (욕조 온도 = 42℃)에서 진공하에 증발시켰다. 따뜻한 잔사(3.77g의 무색 시럽)을 얼음물 욕에서 7-8℃에서 25ml의 차가운 건조 아세톤 내에 한방울씩 혼입하였다.
- [0091] 점착성 반고체 침전물이 형성되었다.
- [0092] 1.3. 용매교환에 의한 염 침전: (배치 3)
- [0093] 이전의 실험으로부터 혼합물은 40℃로 가열하고 회전증발기 (욕조 온도=42-60℃)속에서 진공하에 증발시키고, 잔사 (2.10g의 반고체 생성물)를 25ml의 무수 에탄올 중에 용해하고 동일한 조건하에 증발시켰다.
- [0094] 두번째 증발의 잔사 (2.19g의 고체 기포)을 25ml의 무수 에탄올 중에 용해하고 동일한 조건하에 증발시켰다.
- [0095] 세번째 증발의 잔사(2.22g)를 3ml의 무수 에탄올 중에 용해하고, 용액을 45분의 기간에 걸쳐 차가운 1,4-디옥산에 첨가하였다.
- [0096] 첨가 도중에, 혼합물을 얼음물 욕에 냉각하고 격렬하게 교반하였다.
- [0097] 생성물 침전은 관찰되지 않았다. 디옥산의 일부만이 결정화되었다.
- [0098] 혼합물은 주위온도에서 회전 증발기에서 진공하에 증발시켰다. 용매의 절반을 증발시킨 후, 용적 침전이 일어났다.
- [0099] 점착성, 반고체 및 비여과성 침전물 (연질 고무)가 형성되었다.
- [0100] 증발에 의한 염의 분리
- [0101] 증발은 가열(욕조 온도=60℃)하면서 계속하였다. 잔사 즉 2.16g의 고체 백색 기포를 주위온도에서 높은 진공(2mbar)하에 건조시켰다.
- [0102] 건조 생성물, 1.95g의 백색 분말을 샘플링하였다.
- [0103] 분석 및 시험
- [0104] XRD는 무정형 구조를 동정하였다.
- [0105] DSC는 48-80℃ 및 147-162℃에서 무정형 구조 및 엔도텀(endo) 피크를 동정하였다.
- [0106] 물리적 안정성: 분말의 시료는 +5℃에서 6개월 동안 밀봉된 투명한 유리 바이알 속에 저장하였다. 물리적 변화가 관찰되었다. 시료는 조해성의 징후를 갖는 덩어리진 백색 분말이었다.
- [0107] 1.4. 동결건조에 의한 염의 분리: (배치 4)
- [0108] 0.77g의 메글루민을 10ml의 물에 용해하고, 1.39g의 라키니모드산을 교반하면서 조금씩 첨가하였다. 용해 후에, 용액을 2ml의 세정수를 갖는 폴리프로필렌(PP) 병에 옮겼다.
- [0109] 용액을 -18℃에서 냉동하고 22시간의 기간에 걸쳐 0.11 mbar (컬렉터 온도 -84℃)에서 동결건조시켰다.
- [0110] 동결건조가 끝난 후, 부서지기 쉬운 고체 케이크(2.16g)를 스패툴라로 잘게 부수었다. 수득된 백색 분말을 샘플링하였다.
- [0111] 분석 및 시험
- [0112] ^1H 및 ^{13}C NMR는 구조를 확인하였다.
- [0113] XRD는 무정형 구조를 동정하였다.

- [0114] DSC는 42-109℃ 및 147-162℃에서 무정형 구조 및 엔도 피크를 동정하였다.
- [0115] 물리적 안정성: 분말의 시료는 +5℃에서 밀봉된 투명한 유리 바이알속에 6개월 동안 저장하였다. 물리적 변화는 관찰되지 않았다. 시료는 조해의 징후가 없는 백색 분말이었다.
- [0116] 수용해도는 1050 mg/ml H₂O이었다.

[0117] 실시예 2: 라퀴니모드 콜린 염

[0118] Sigma-Aldrich에 의해 제공되는 콜린 하이드록사이드, 46 중량% 수용액을 본 명세서에 기술된 실험에서 사용하였다.

[0119] 실험은 하기 표 3에 요약되어 있으며 또한 화학구조는 하기에 나타낸다.



- [0120]
- [0121] 반응 생성물은 고체로서 나타났고 분석하고 특성화하였다.

표 3

[0122] 라퀴니모드의 콜린염의 제조

실험	제조방법			생성물 외관
	용매 (비)	LAQ:콜린 (몰)	조건	
2.1	아세톤	1:1	냉각시 아세톤으로부터 침전	백색분말
2.2	물	1:1	수용액으로부터 동결건조	백색분말
2.2A	물	1:1	건조	황색고체
2.3	메탄올:물 (1.3:5)	1:1	증발건조	백색분말
2.4	1,4 디옥산:메탄올 (3:50)	1:1	용액으로부터 침전	백색분말

- [0123] 2.1. 용매 교환에 의한 염 침전: (배치 5)
- [0124] 0.80g의 콜린 하이드록사이드, 46 중량%를 2ml의 물속에 용해시켰다. 1.08g의 라퀴니모드를 교반하면서 조금씩 첨가하였다. 1ml의 물을 (세정) 첨가하고 완전한 용해를 달성하였다.
- [0125] 20ml의 아세톤을 주위온도에서 교반하면서 수득된 용액에 첨가하였다. 침전은 관찰되지 않았다. 용액은 로타리 증발기 (욕조 온도=30-70℃)에서 진공하에 증발 건조시켰다.
- [0126] 잔사 (1.46g의 무색 글래스상 고체)를 20ml의 건조 아세톤에 용해하고 주위온도에서 교반하였다. 5분 후에 느린 침전이 관찰되었다.
- [0127] 혼합물은 +6℃에서 냉장고에 하룻밤 유지시킨 다음 여과하였다.
- [0128] 습윤 고체 생성물을 40℃에서 진공 오븐속에 일정 질량까지 건조시켰다.

[0129] 건조 생성물은 73.5%의 수율을 갖는 1.07g의 백색 분말이었다.

[0130] 분석 및 시험

[0131] ^1H 및 ^{13}C NMR는 구조를 확인하였다. 산 대 염기의 비는 1:1이었고, 잔류 용매는 검출되지 않았다.

[0132] XRD는 결정성 구조를 동정하였다.

[0133] DSC는 195℃에서 용점을 가졌다.

[0134] 2.2. 동결건조에 의한 염 분리: (배치 6)

[0135] 2.39g의 콜린 하이드록사이드 46%를 5ml의 물에 용해시켰다. 3.24g의 라퀴니모드산을 조금씩 첨가하였다. 용액을 용해할 때까지 주위온도에서 격렬하게 교반하였다.

[0136] 황색 투명 용액을 PP 병에 옮기고 -18℃로 냉동하고 0.10-0.12 mbar (컬렉터 온도 -84℃)에서 45시간에 걸쳐 동결건조시켰다.

[0137] 동결건조가 끝난 후에, 고체 케이크 생성물 (4.41g)은 2개의 분획을 함유하였다:

[0138] - 부서지기 쉬운 글래스상 고체 (분획 A)

[0139] - 끈같은 반고체 물질 (분획 B)

[0140] 분획은 별개로 샘플링하였다.

[0141] 분획 B를 수집한 다음 1주간에 걸쳐 대기에 노출시켰다. 물리적 변형이 관찰되었다.

[0142] 습윤 분획 B 물질(1.79g)을 50℃에서 진공하에 일정 중량으로 건조시켰다. 결과는 1.72g의 건조 생성물(분획 B)이었다.

[0143] 분석 및 시험

[0144] 주요 분획 A

[0145] ^1H 및 ^{13}C NMR은 구조를 확인하였다.

[0146] XRD는 무정형 구조를 동정하였다.

[0147] DSC는 42-109℃ 및 147-162℃에서 무정형 구조 및 엔도 피크를 동정하였다.

[0148] 물리적 안정성: 분말의 시료는 +5℃에서 밀봉된 투명한 글래스 바이얼속에 6개월 동안 저장하였다. 물리적 변화가 관찰되었다. 시료는 조해의 징후를 갖는 황색 반고체이었다.

[0149] 건조 분획 B

[0150] 외관은 황색 고체였다.

[0151] XRD는 결정성 구조를 동정하였다.

[0152] DSC는 195℃에서 용융 및 분해점을 동정하였다.

[0153] 2.3. 용매 증발에 의한 염 분리(배치 7)

[0154] 2.44g의 콜린 하이드록사이드 46%를 5ml의 무수 메탄올중에 용해하고, 이어서 3.24g의 라퀴니모드산을 10분에 걸쳐 교반하면서 조금씩 첨가하였다. 추가 교반 및 완전한 용해 후에, 용액을 진공하에 회전증발기(욕조 온도= 50-70℃)로 증발 건조시켰다.

- [0155] 증발 중에, 꿀 같은 잔사가 육조 온도= 60-70℃에서 형성되었다. 기포는 실온에서 진공하에 고화되었다.
- [0156] 잔사, 4.19g의 고체 기포는 스패툴라로 잘게 부수고, 실온에서 높은 진공 (2mbar)에서 하룻밤 건조시켰다.
- [0157] 건조 생성물은 4.17g의 백색 글래스상 분말이었다.

[0158] **분석 및 시험:**

- [0159] XRD는 무정형 구조를 동정하였다.
- [0160] DSC는 무정형 구조, T>185℃에서 엔도피크 및 분해를 동정하였다.
- [0161] 물리적 안정성: 분말의 시료는 +5℃에서 밀봉된 투명한 글래스 바이얼 속에 6개월 동안 저장하였다. 물리적 변화는 관찰되지 않았다. 시료는 조해의 징후가 없는 백색 분말이었다.
- [0162] 수용해도는 >2100 mg/ml H₂O (무제한 용해도)이었다.

[0163] 2.4 디옥산-메탄올로부터 침전에 의한 염 분리 (배치 8)

- [0164] 2.44g의 콜린 하이드록사이드 46%를 5 ml의 무수 메탄올에 용해시킨 다음 3.24g의 라퀴니모드산을 10분에 걸쳐 교반하면서 조금씩 첨가하였다. 추가 교반 및 완전한 용해 후에, 용액을 진공하에 회전증발기(육조 온도 = 50-70℃)로 증발 건조시켰다.
- [0165] 증발 도중에 꿀 같은 잔사가 육조 온도= 60-70℃에서 형성되었다. 기포는 실온에서 진공하에 고화되었다.
- [0166] 잔사는 스패툴라로 잘게 부수어서 20분에 걸쳐 교반하면 3ml의 무수 메탄올 및 50ml의 1,4-디옥산중에 용해한 4.18g의 고체 기포였다. 첨가 중에 침전이 일어났다. 혼합물을 1시간 더 교반하고 부호너 여과기를 사용하여 여과하였다. 고체 케이크는 디옥산으로 세척하고 50℃에서 진공 오븐속에 세척하였다.
- [0167] 건조 생성물은 수율 76.3%를 갖는 3.31g의 백색 분말이었다.

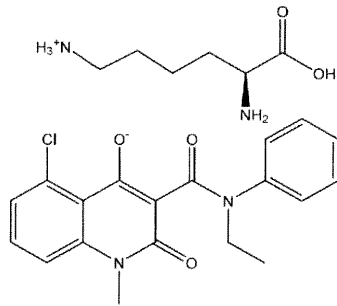
[0168] **분석 및 시험**

- [0169] XRD는 결정성 구조를 동정하였다.
- [0170] DSC는 결정성 구조 및 189℃에서 용점을 동정하였다.
- [0171] 물리적 안정성: 분말의 시료는 +5℃에서 밀봉된 투명한 글래스 바이얼 속에 6개월 동안 저장하였다. 물리적 변화는 관찰되지 않았다. 시료는 조해의 징후가 없는 백색 분말이었다.
- [0172] 수용해도는 2000 mg/ml H₂O (무제한 용해도)이었다.

[0173] 실시예 3: 라퀴니모드 L-리신 염

- [0174] Sigma-Aldrich에서 제공된 L-리신 >98%를 본 명세서에서 기술된 실험에서 사용하였다. 고체로서 나타난 물질은 분석 처리하고 특성화하였다.

[0175] 실험은 하기 표 4에 요약되며 또한 화학 구조식은 하기에 나타낸다.



[0176]

표 4

[0177] 라퀴니모드의 L-리신 염의 제조

실험	제조방법			생성물 외관
	용매 (비)	LAQ:콜린 (몰)	조건	
3.1(1)	물:아세톤 (6.3:50)	1:1.02	아세톤-물로부터 침전	액체
3.1(2)	아세톤	1:1.02	아세톤으로부터 증발	백색분말
3.2	메탄올:아세톤 (6:15)	1:1	메탄올-물로부터 침전	백색고체
3.3	물	1:1.03	물로부터 증발	황백색 분말

[0178] 3.1 물-아세톤으로부터 염의 분리 (배치 9)

[0179] 1.0g의 L-리신을 1.8ml의 물에 용해하고 2.44g의 라퀴니모드 산을 교반하면서 용액에 첨가하였다. 부분 용해 후에, 매우 점성 겔 유사 용액이 형성되었다 (pH=7).

[0180] 추가 4.5ml의 물 및 0.02g의 L-리신을 교반하면서 첨가하여 투명한 용액 (pH=8)을 얻었다.

[0181] 50ml의 아세톤을 교반을 계속하면서 주위 온도에서 용액에 첨가하였다. 아세톤의 첨가 도중에 침전이 발생하였다.

[0182] 교반을 멈추고 침전물을 바닥에 침전시켰다. 침전 1 시간 후에, 침전물은 하부 액체 층을 형성하였다.

[0183] 혼합물은 5ml의 추가 물(세정)로 증발 플라스크에 옮기고 진공하에 회전 증발기(욕조 온도=45-50℃)로 증발시켰다. 잔사, 무색 액체를 25ml의 아세톤에 용해하고 증발을 동일한 조건하에 계속하였다.

[0184] 잔사, 3.48g의 백색 고체 기포를 스패툴라로 잘게 부수고 높은 진공(2 mbar)하에 주위 온도에서 건조시켰다.

[0185] 3.44g의 백색 분말 고체 생성물을 샘플링하였다.

[0186] 분석 및 시험

[0187] ¹H 및 ¹³C NMR는 구조를 확인하였고 미량의 아세톤을 동정하였다.

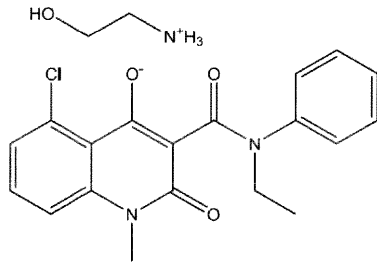
[0188] XRD는 무정형 구조를 동정하였다.

[0189] DSC는 무정형 구조식 및 T>140℃에서 용해를 동정하였다.

[0190] 물리적 안정성: 분말의 시료는 +5℃에서 밀봉된 투명한 글래스 바이알에서 6개월 동안 저장하였다. 물리적 변화는 관찰되지 않았다. 시료는 백색 유동성 분말이었다.

- [0191] 수용해도는 1176 mg/ml H₂O이었다.
- [0192] 3.2 메탄올-아세톤으로부터 염의 침전: (배치 10)
- [0193] 1.0g의 L-리신을 30ml의 무수 메탄올에 용해하고 2.44g의 라퀴니모드산을 교반하면서 용액에 첨가하였다. 수득된 용액의 3분의 2는 진공하에 회전 증발기로 증발시켰다. 잔사, 7.9g의 용액을 교반하고 15ml의 건조 아세톤을 주위온도에서 첨가하였다. 아세톤 첨가중에 고체가 침전되었다. 혼합물은 추가 1시간 반 동안 교반한 다음, 냉장고(+5℃)에 3 시간 동안 도입하였다.
- [0194] 고체 생성물을 여과 수집하고, 15ml의 건조 아세톤으로 세척하고 진공하에 40℃에서 오븐 속에 건조시켰다.
- [0195] 건조 생성물은 92.7%의 수율을 갖는 3.19g의 백색 분말이었다.
- [0196] **분석 및 시험:**
- [0197] ¹H 및 ¹³C NMR는 구조를 확인하였고 미량의 아세톤을 동정하였다.
- [0198] XRD는 결정성 구조를 동정하였다.
- [0199] DSC는 결정성 구조 및 190℃에서 용점을 동정하였다.
- [0200] 물리적 안정성: 분말의 시료는 +5℃에서 밀봉된 투명한 글래스 바이얼 속에서 6개월 동안 저장하였다. 물리적 변화는 관찰되지 않았다. 시료는 백색 분말이었다.
- [0201] 수용해도는 1000 mg/ml H₂O이었다.
- [0202] 3.3 용매 증발에 의한 염분리 (배치 11)
- [0203] 2.44g의 라퀴니모드산을 주위온도에서 100ml의 물속에 1.0g의 L-리신의 용액에 교반하면서 첨가하였다. 고체의 부분 용해 후에, 추가로 0.03g의 L-리신을 첨가하고 (pH=7-8), 이어서 혼합물을 45℃로 가열하였다.
- [0204] 수득된 용액을 진공(욕조 온도=65℃)하에 회전 증발기로 증발시켰다.
- [0205] 증발 중에, 시럽 같은 잔사가 형성되었다. 기포는 진공하에 고화시켰다.
- [0206] 잔사, 3.35g의 고체 기포를 스페툴라로 잘게 부수고 40℃에서 진공하에 오븐속에서 하룻밤 건조시켰다.
- [0207] 건조 생성물은 3.34g의 황백색 고체였다.
- [0208] **분석 및 시험:**
- [0209] ¹H 및 ¹³C NMR는 구조를 확인하였다.
- [0210] XRD는 무정형 구조를 동정하였다.
- [0211] DSC는 무정형 구조 및 T>140℃에서 분해를 동정하였다.
- [0212] 실시예 4: 라퀴니모드 에탄올아민 염
- [0213] Sigma-Aldrich에서 제공한 모노에탄올아민(순도 99%)를 본 명세서에 기술된 실험에서 사용하였다. 고체로서 나타난 물질은 분석하고 특성화하였다.

[0214] 실험은 하기 표 5에 요약되어 있고 화학 구조식은 하기에 나타낸다.



[0215]

표 5

[0216]

라퀴니모드의 에탄올아민염의 제조

실험	제조방법			생성물 외관
	용매 (비)	LAQ:EA (물)	조건	
4.1	아세톤:물 (50:6)	1:1.02	아세톤-물로부터 침전	백색분말
4.2	물	1:1.02	수성 아세톤으로부터 동결건조	백색분말
4.3	1.4 디옥산	1:1.02	디옥산으로부터 침전	백색분말
4.4	아세톤	1:1.02	아세톤으로부터 침전	백색 분말

[0217]

4.1 용매 증발에 의한 염 분리: (배치 12)

[0218]

0.61g의 에탄올 아민 및 3.50g의 라퀴니모드산을 6ml의 물에 용해한 다음 50 ml의 아세톤으로 용해시켰다. 침전은 관찰되지 않았다.

[0219]

혼합물을 회전 증발기에서 진공하에 증발 건조시켰다. 증발 도중에 잔사가 형성되었다. 기포는 진공하에 고화시켰다.

[0220]

잔사, 고체 글래스상 기포는 스패툴라로 잘게 부수고 40℃에서 진공하에 오븐속에 건조시켰다./

[0221]

건조 생성물은 2.62g의 백색 분말이었다.

[0222]

분석 및 시험:

[0223]

^1H 및 ^{13}C NMR 은 구조를 확인하였고 미량의 아세톤을 동정하였다.

[0224]

XRD는 무정형 구조를 동정하였다.

[0225]

DSC는 무정형 구조, 40-100℃에서 엔도 피크, 및 140-170℃에서 분해를 동정하였다.

[0226]

물리적 안정성:

[0227]

- 실온에서:

[0228]

백색 유동성 분말의 시료는 RH=25-30%, T=18-20℃에서 항온항습실에서 대기에 노출시켰다.

[0229]

4시간 후에 변화는 없었다.

[0230]

24시간 후에 황색의 응집된 분말이 있었다.

[0231]

- 냉장고에서:

[0232]

백색 유동성 분말의 시료는 +5℃에서 밀봉된 투명한 글래스 바이얼 속에서 3개월 동안 저장하였다. 물리적 변화

가 관찰되었다. 시료는 황색 응집된 분말이었다.

[0233] 4.2 동결건조에 의한 염 분리 (배치 13)

[0234] 0.61g의 에탄올아민 및 3.50g의 라퀴니모드 산을 주위온도에서 교반하면서 10ml의 물에 용해시켰다. 용액을 PP 용기에 옮기고 0.014-0.010 mbar (컬렉터 온도 -79 내지 -81℃)에서 72 시간에 걸쳐 동결건조시켰다.

[0235] 생성물, 3.94g의 고체 백색 글래스상 케이크를 스패툴라로 잘게 부수고 백색 분말을 샘플링하였다.

[0236] 분석 및 시험:

[0237] ^1H 및 ^{13}C NMR는 구조를 확인하였다.

[0238] XRD는 무정형 구조를 동정하였다.

[0239] DSC는 무정형 구조, 40-100℃에서 엔도, 및 140-170℃에서 분해를 동정하였다.

[0240] 물리적 안정성: 분말의 시료는 +5℃에서 밀봉된 투명한 글래스상 바이얼 속에 3개월 동안 저장하였다. 시료는 황백색 분말이었다.

[0241] 수용해도는 1176 mg/ml H_2O 이었다.

[0242] 4.3 디옥산으로부터 염의 침전: (배치 14)

[0243] 0.61g의 에탄올아민을 25ml의 무수 메탄올에 용해하고, 이어서 3.50g의 라퀴니모드산을 첨가하고 교반하면서 용해시켰다.

[0244] 용액을 회전 증발기(욕조 온도=65℃)에서 진공하에 증발시킨 다음 얻어진 잔사(4.38g의 반고체 물질)을 10ml의 따뜻한 1,4 디옥산에 용해시켰다.

[0245] 백색 고체 침전물이 형성되었다. 추가 15ml의 디옥산을 첨가하고 수득된 슬러리를 주위온도에서 2 시간 동안 교반하였다.

[0246] 고체 생성물을 여과 수집하고, 5ml의 디옥산으로 세척하고 40℃에서 오븐 속에 진공하에 건조시켰다.

[0247] 건조 생성물은 백색 유동성 분말로 분쇄된 5.01g의 백색 고체이었다.

[0248] 분석 및 시험:

[0249] ^1H 및 ^{13}C NMR - 구조를 확인했고 1 몰의 디옥산-용매화물을 동정하였다.

[0250] XRD는 결정성 구조 및 형태 I (용매화물)을 동정하였다.

[0251] DSC는 결정성 구조, 융점 80-90℃, 및 분해 $T>120^\circ\text{C}$ 를 동정하였다.

[0252] 물리적 안정성:

[0253] - 실온에서:

[0254] 백색 유동성 분말의 시료는 RH=25-30%, $T=18-20^\circ\text{C}$ 에서 항온항습실에서 대기에 노출시켰다.

[0255] 4 시간 후에 변화는 없었다.

[0256] 16 시간 후에 응집된 백색 분말이 있었다.

[0257] - 냉장고에서:

[0258] +5℃에서 밀봉된 투명한 글래스 바이얼속에 3개월 동안 저장하였다. 물리적 변화는 관찰되지 않았다. 물질은 백색 분말인 것으로 보인다.

- [0259] 4.4 아세톤으로부터 염의 침전 (배치 15)
- [0260] 0.61g의 에탄올 아민을 20ml의 건조 메탄올에 용해하고, 이어서 3.50g의 라퀴니모드 산을 첨가하고 교반하면서 용해시켰다.
- [0261] 용액을 회전 증발기에서 진공하에 증발 건조시켰다 (욕조 온도=55℃).
- [0262] 잔사는 30ml의 따뜻한 건조 아세톤에 용해시킨 다음 동일한 조건하에 증발시켰다.
- [0263] 이어서 잔사(4.4g의 백색 글래스상 기포)를 20ml의 따뜻한 건조 아세톤에 용해시키고 주위온도에서 1 시간 동안 교반시켰다. 백색 고체 침전물이 형성되었고 혼합물을 냉장고속에 +5℃에서 저장하였다.
- [0264] 고체 생성물은 여과 수집하고 40℃에서 오븐 속에 진공하에 건조시켰다.
- [0265] 건조 생성물은 83%의 수율을 갖는 3.44g의 백색 고체였다.
- [0266] **분석 및 시험:**
- [0267] ^1H 및 ^{13}C NMR는 구조를 확인하였고 미량의 아세톤을 동정하였다.
- [0268] XRD는 결정성 구조, 형태 II를 동정하였다.
- [0269] DSC는 결정성 구조 및 용점 150℃를 동정하였다.
- [0270] 물리적 안정성:
- [0271] -실온에서:
- [0272] 백색 유동성 분말의 시료는 RH=29-32%, T=18-20℃에서 항온항습실에서 대기에 노출시켰다.
- [0273] 4시간 후에 변화는 없었고; 백색 분말로 남았다.
- [0274] 25시간 후에 변화는 없었고, 백색 분말로 남았다.
- [0275] -냉장고에서:
- [0276] 백색 유동성 분말의 시료는 +5℃에서 밀봉된 투명한 글래스 바이얼 속에 3개월 동안 저장하였다. 작은 물리적 변화가 관찰되었다. 물질은 황백색 분말인 것으로 보인다.
- [0277] 수용해도 - 625 mg/ml H_2O .
- [0278] **결과**
- [0279] 염의 형성
- [0280] 본 발명의 모든 4개의 아민은 수성 매체 및/또는 극성 유기 용매 (메탄올) 중에 라퀴니모드산과 고도로 가용성 고체 염을 형성하였다.
- [0281] 분리된 화합물은 백색 고체로 나타났다.
- [0282] 라퀴니모드 아민염의 결정성
- [0283] 상술한 방법에 의해 제조된 라퀴니모드의 메글루민염은 무정형 고체로서 나타났다.
- [0284] 침전에 의해 제조된 라퀴니모드의 콜린, 리신 및 모노에탄올아민염은 결정성 화합물이었다. 동결건조 및 용매 증발에 의해 제조된 라퀴니모드의 콜린, 리신 및 모노에탄올아민염은 고체 무정형 물질이었다.
- [0285] 염 결정화에 영향을 미치는 중요한 파라미터는 결정성 혼합물중에 물의 존재이다. 낮은 물 농도에서도 염은 반

고체 물질로서 침전한다.

라퀴니모니 아민염의 용해도

본 발명의 아민 염기 염은 나트륨 염보다 증가된 수용해도를 갖는다 (표 6).

표 6

라퀴니모드염의 용해도

실험	염	제조방법 (형태)	수용해도 mg/ml
기존의 Na염		에탄올/물로부터 결정화	138*
1.1	메글루민	증발(무정형)	1330
1.4		동결건조(무정형)	1050
2.3	폴린	증발(무정형)	> 2100**
2.4		침전 (결정형)	> 2000**
3.1	L-리신	증발 (무정형)	1176
3.2		침전 (결정형)	1000
4.2	에탄올아민	동결건조 (무정형)	1176
4.4		침전 (결정형)	625

* 미국특허 제 7,589,208호

** - 무제한 용해도

본 발명의 아민 염은 USP에 따라 물에 매우 가용성이었다. 기존의 Na 염은 단지 자유로이 가용성 내지 가용성이 다. 리신 및 에탄올아민염의 무정형은 결정성 유사물보다 더욱 가용성인 것으로 밝혀졌다.

라퀴니모드 아민염의 물리적 안정성

【표 7a】

+5℃, 대기에서 글래스 바이얼 속에 메글루민염의 물리적 안정성

시료	배치 1	배치 2	배치 3
시간, 개월	시료 외관:		
0	백색 유동성 분말	백색 유동성 분말	백색 유동성 분말
5	-	백색 유동성 분말	덩어리진 백색 분말
6	백색 유동성 분말	-	-
0	백색 유동성 분말	백색 유동성 분말	덩어리진 백색 내지 황백색 분말, 조해 징후

【표 7b】

+5℃, 대기에서 글래스 바이얼 속에 콜린염의 물리적 안정성

시료	배치 6	배치 7	배치 8
시간, 개월	시료 외관:		
0	백색 글래스상 고체	백색 분말	백색 분말
5	황색 반고체, 조해성	백색 분말	백색 분말
9	황색 반고체, 조해성	백색 분말	백색 분말

【표 7c】

+5℃, 대기에서 글래스 바이얼 속에 L-라이신염의 물리적 안정성

시료	배치 6	배치 7	배치 8
시간, 개월	시료 외관:		
0	백색 유동성 분말	백색 분말	백색 유동성 분말
5	백색 유동성 분말	백색 분말	백색 유동성 분말
9	백색 유동성 분말	백색 분말	백색 유동성 분말

【표 7d】

+5℃, 대기에서 글래스 바이얼 속에 에탄올아민염의 물리적 안정성

시료	배치 12	배치 13	배치 14	배치 15
시간, 개월	시료, 외관			
0	백색 유동성 분말	백색 분말	백색 유동성 분말	백색 분말
3	약간의 황색 응집 분말	백색 분말	백색 유동성 분말	황백색 분말
7	황색 응집 분말	약간의 백색 응집 분말	백색 유동성 분말	황백색 분말

메글루민 염: 배치 1 및 4는 저장 10분 후에 물리적 변화의 징후 없이 백색 유동성 분말로서 나타났다. 배치 3에서 물리적 변화는 5개월 후에 관찰되었다.

콜린염: 배치 7 및 8은 저장 9 개월 후에 물리적 변화의 징후 없이 백색 분말로서 나타났다. 동결건조에 의해 제조된 배치 6은 색을 발현하였고 조해성은 5개월 후에 발생하였다.

L-리신염: 배치 10 및 9는 저장 9개월 후에 물리적 변화의 징후 없이 백색 유동가능한 분말로서 나타났다.

에탄올아민염: 배치 14는 저장 7개월 후에 물리적 변화의 징후 없이 백색 유동성 분말로서 나타났다. 배치 13 및 15에서 일부 변화가 관찰되었다. 배치 13에서 약간의 응집이 저장 7개월 후에 발생하였다. 배치 15에서 착색 변화는 3개월 후에 발전하였다. 증발(배치 12)에 의해 제조된 무정형 물질은 더 안정하였다. 더욱 강한 색 발현 및 응집이 이 시료에서 관찰되었다.

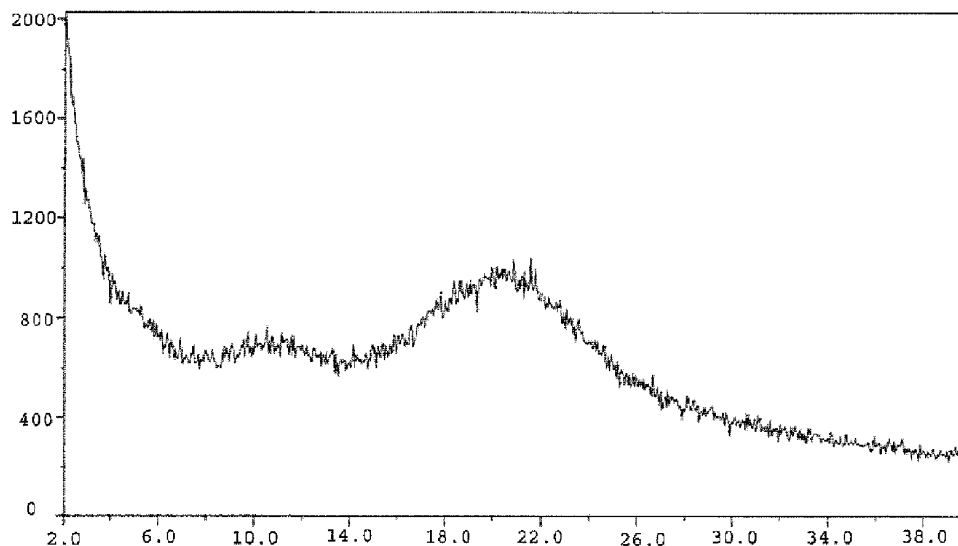
- [0301] 나타낸 데이터는 모두 4개의 아민염이 처리가능하고 안정한 분말로서 제조할 수 있음을 입증한다.
- [0302] 리퀴니모드 염 형태학 및 입자 크기, 현미경 관찰
- [0303] 메글루민염:
- [0304] 배치 1은 아세톤:수용액으로부터 진공 증발 건조에 의해 제조된 무정형 물질이었다. 시료는 유동성 분말이었다. 분말은 매우 응집되었으며 크기가 불규칙하였다 (300-1000 μm).
- [0305] 배치 4는 수용액으로부터 동결건조에 의해 제조된 무정형 물질이었다. 시료는 백색 유동성 분말이었다. 분말은 응집되고 불규칙하였다. 대부분의 주요 입자들은 50-200 μm 이었고; 응집물은 500-2000 μm 이었다.
- [0306] 콜린염:
- [0307] 배치 7은 메탄올 용액으로부터 증발 건조에 의해 제조된 무정형 물질이었다. 시료는 백색 분말이었다. 입자들은 크기 200-2000 μm 로 불규칙하였다.
- [0308] 배치 8은 디옥산:메탄올로부터 침전에 의해 제조된 결정성 물질이었다. 시료는 백색 분말이었다. 입자들은 크기 2-10 μm 의 응집된 봉상 결정이었다.
- [0309] L-리신염:
- [0310] 배치 9는 아세톤-수용액으로부터 증발건조에 의해 제조된 무정형 물질이었다. 시료는 백색 유동성 분말이었다. 입자들은 크기 20-1000 μm 로 불규칙하였다.
- [0311] 배치 10은 메탄올-아세톤으로부터 침전에 의해 제조된 결정성 물질이었다. 시료는 백색 유동성 분말이었다. 입자들은 크기 5-10 μm 의 매우 응집된 봉상 결정이었다.
- [0312] 에탄올아민염:
- [0313] 배치 12는 물-아세톤 용액을보워 증발 건조에 의해 제조된 무정형 물질이었다. 시료는 백색 유동성 분말이었다. 입자들은 크기 5000-3000 μm 로 불규칙하였다.
- [0314] 배치 13는 수용액의 동결건조에 의해 제조된 무정형 물질이었다. 시료는 백색 분말이었다. 입자들은 크기 20-2000 μm 로 불규칙하였다.
- [0315] 배치 14는 디옥산으로부터 침전에 의해 제조된 결정성 분말 (디옥산과의 용매화물, 형태 I)이었다. 입자들은 크기 20-80 μm 의 응집된 봉상 결정이었다.
- [0316] 배치 15는 아세톤으로부터 침전에 의해 제조된 결정성 물질 (형태 II)이었다. 시료는 백색 유동성 분말이었다. 분말은 크기 2-1010 μm 의 응집된 불규칙 봉 및 프리즘 형 결정이었다.
- [0317] 참조
- [0318] 1. Chen, D. (2009) "Hygroscopicity of Pharmaceutical Crystals" A Dissertation Submitted to the Faculty of the Graduate School of the University of Minnesota. 19-22, retrieved November 5, 2012, <conservancy.umn.edu/bitstream/47878/1/Chen_umn_0130E_10181.pdf>
- [0319] 2. Cheong, H.-A., Choi, H.-K. (2002) "Enhanced Percutaneous Absorption of Piroxicam via Salt Formation with Ethanolamines" Pharm. Res. 19:1357-1380.
- [0320] 3. 유럽특허출원 제0869117A1호, 1998년 10월 7일 공개.
- [0321] 4. Grove, C. et al. (2003) "Improving the aqueous solubility of triclosan by solubilization, complexation and in situ salt formation" J. Cosmet. Sci. 54:537-550.
- [0322] 5. Ki, H.-M., Choi H.-K. (2007) "The effect of meloxicam/ethanolamine salt formation on percutaneous absorption of meloxicam" Arch. Pharm. Res. 30(2):215-221.
- [0323] 6. Muller, C. (2009) "Prodrug Approaches for Enhancing the Bioavailability of Drug with Low

Solubility" Chem. Biodivers. 6(11):2071-83.

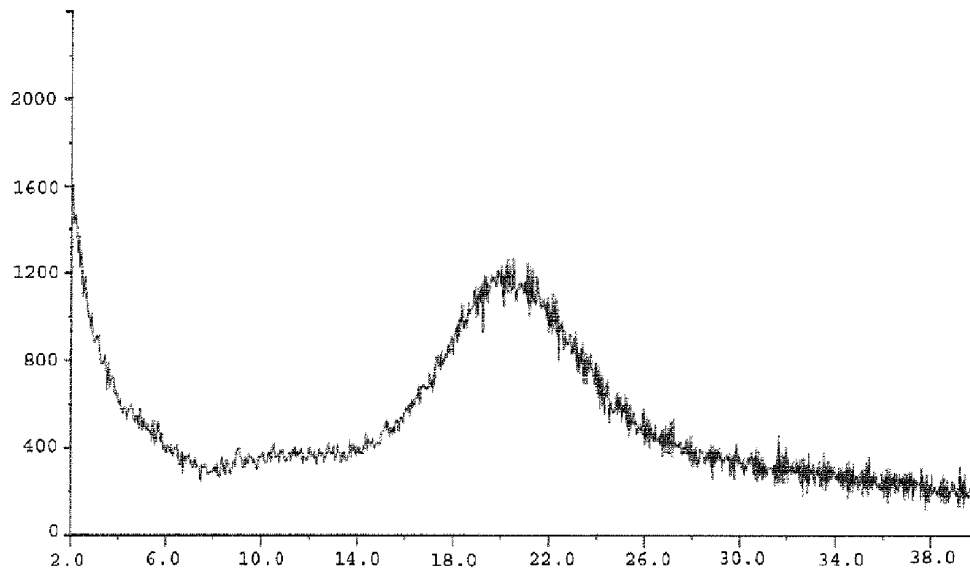
- [0324] 7. PCT 국제출원공보 WO 2005/074899, 2005년 8월 8일 공개.
- [0325] 8. PCT 국제출원공보 WO 2007/096588, 2007년 8월 30일 공개.
- [0326] 9. PCT 국제출원공보 WO 2010/102826, 2010년 9월 16일 공개.
- [0327] 10. Piel, G. et al. (1997) "Study of the Influence of Both Cyclodextrins and L-Lysine on the Aqueous Solubility of Nimesulide Isolation and Characterization of Nimesulide-L-Lysine-Cyclodextrin Complexes" J. Pharm. Sci. 86(4): 475-480.
- [0328] 11. Sigma Aldrich Website, "Ibuprofen Sodium Salt" retrieved November 5, 2012, <www.sigmaaldrich.com/catalog/product/FLUKA/I1892?lang=en®ion=US>
- [0329] 12. 미국특허 제4,948,805호, 1990년 8월 14일 허여 (Ziggiotti et al).
- [0330] 13. 미국특허 제5,028,625호, 1991년 7월 2일 허여 (Motola et al).
- [0331] 14. 미국특허 제6,077,851호, 2000년 6월 20일 허여 (Bjork et al).
- [0332] 15. 미국특허 제6,638,537호, 2003년 10월 28일 허여(Dennis et al).
- [0333] 16. 미국특허 제6,869,948호, 2005년 3월 22일 허여 (Bock et al).
- [0334] 17. 미국특허 제7,105,512호, 2006년 9월 12일 허여(Morizono et al).
- [0335] 18. 미국특허 제7,589,208호, 2009년 9월 15일 허여 (Jannson et al).
- [0336] 19. 미국특허 제7,989,473호, 2011년 8월 2일 허여(Patashnik et al).
- [0337] 20. 미국특허 제8,178,127호, 2012년 5월 15일 허여 (Safadi et al).

도면

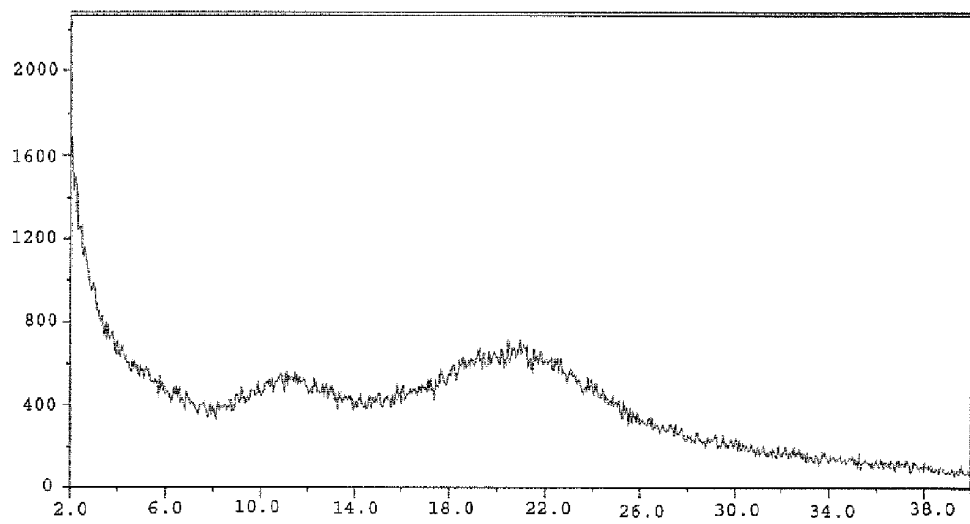
도면1



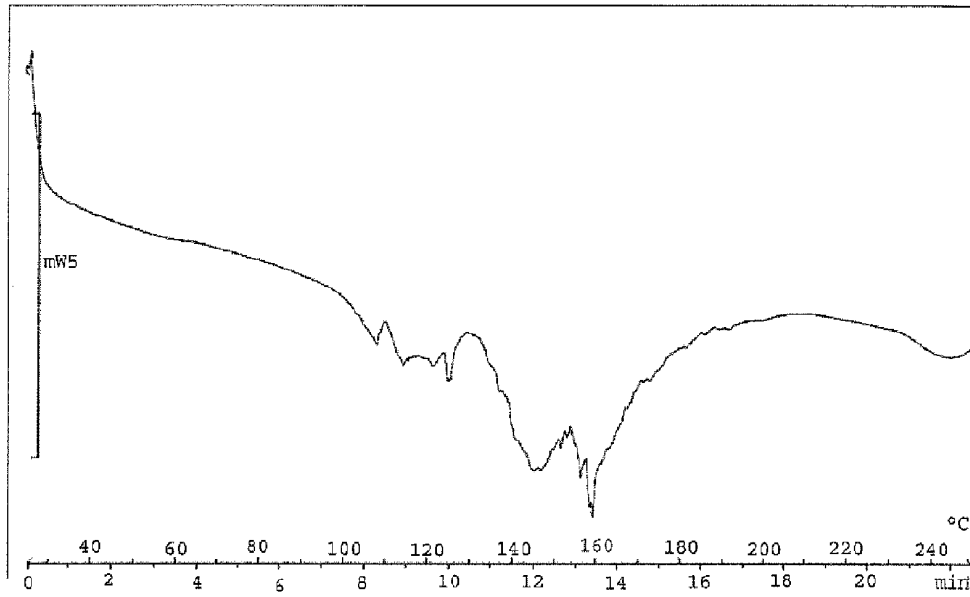
도면2



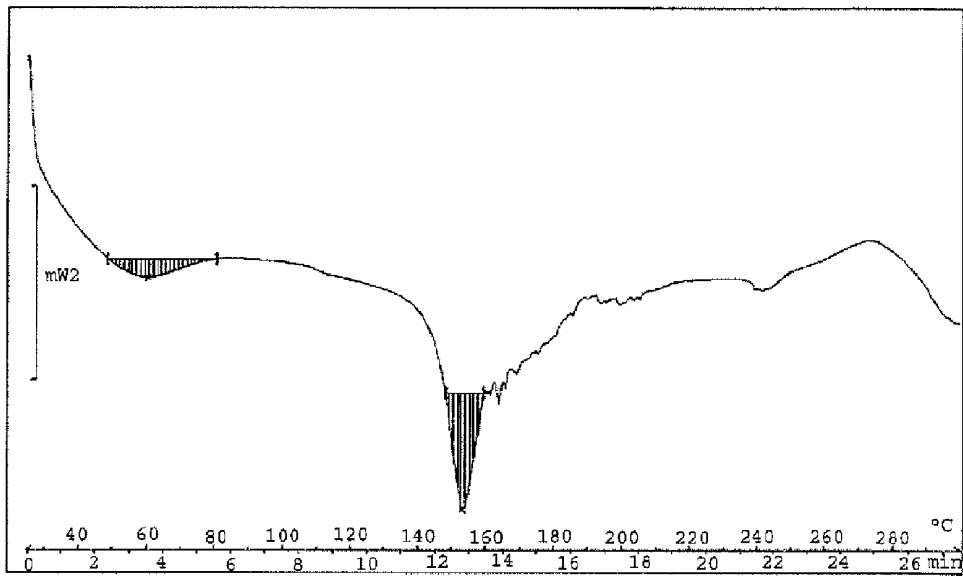
도면3



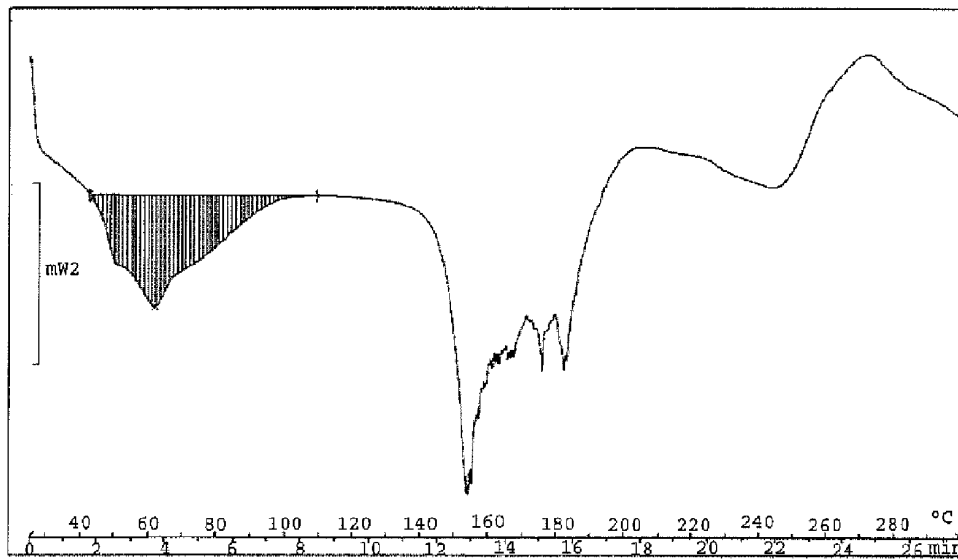
도면4a



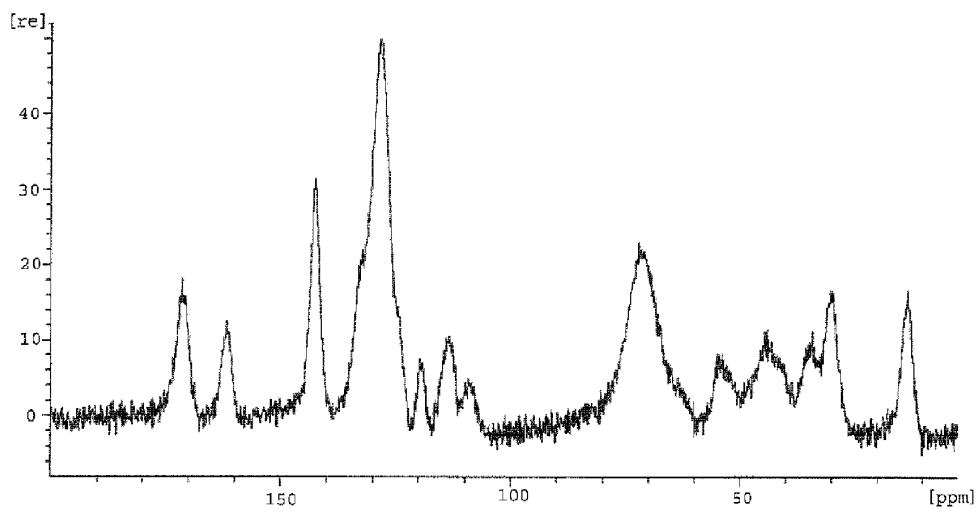
도면4b



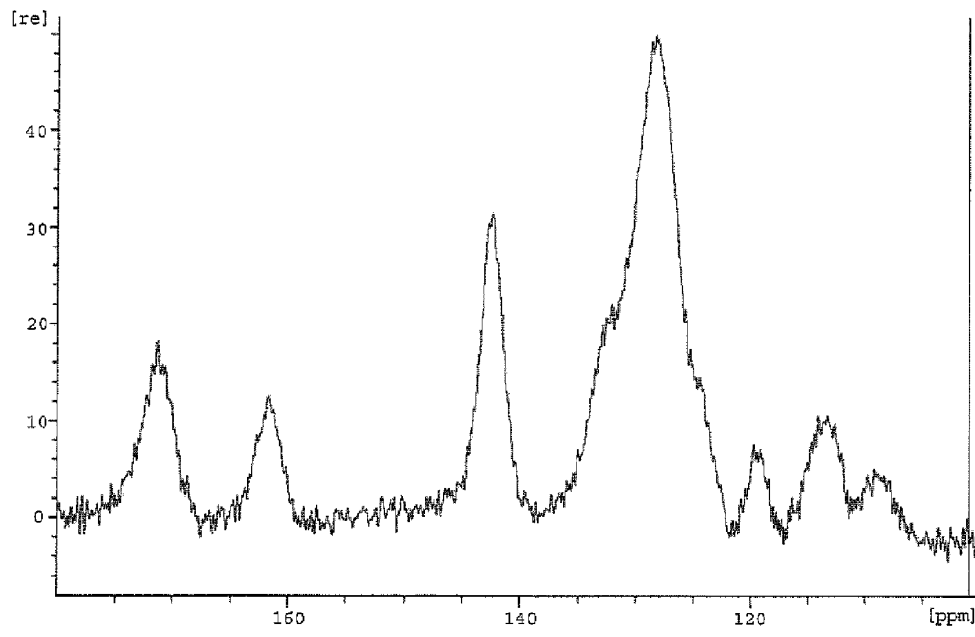
도면4c



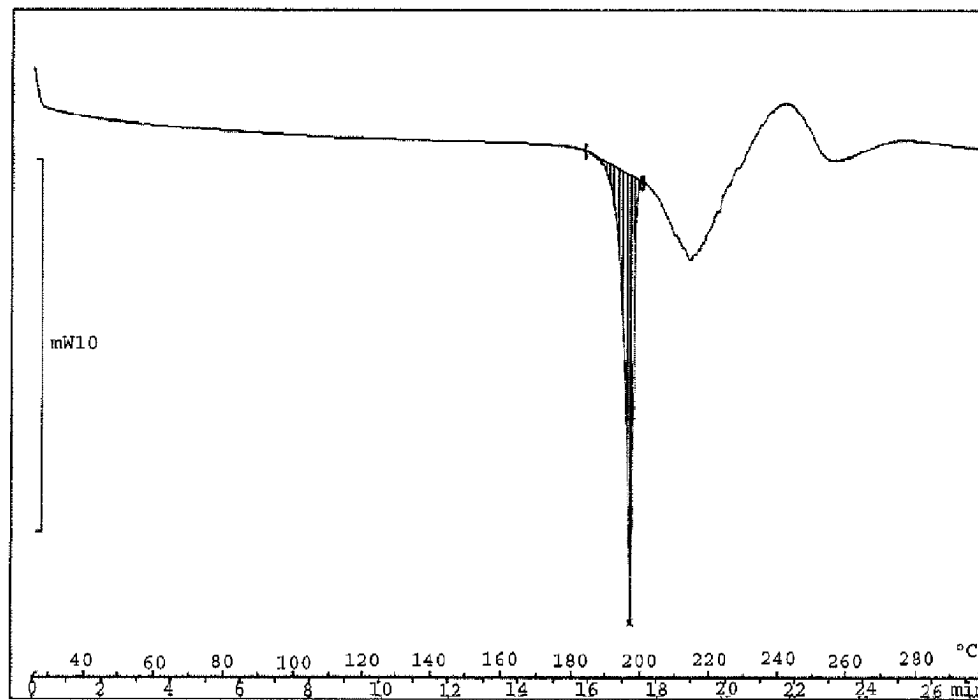
도면5a



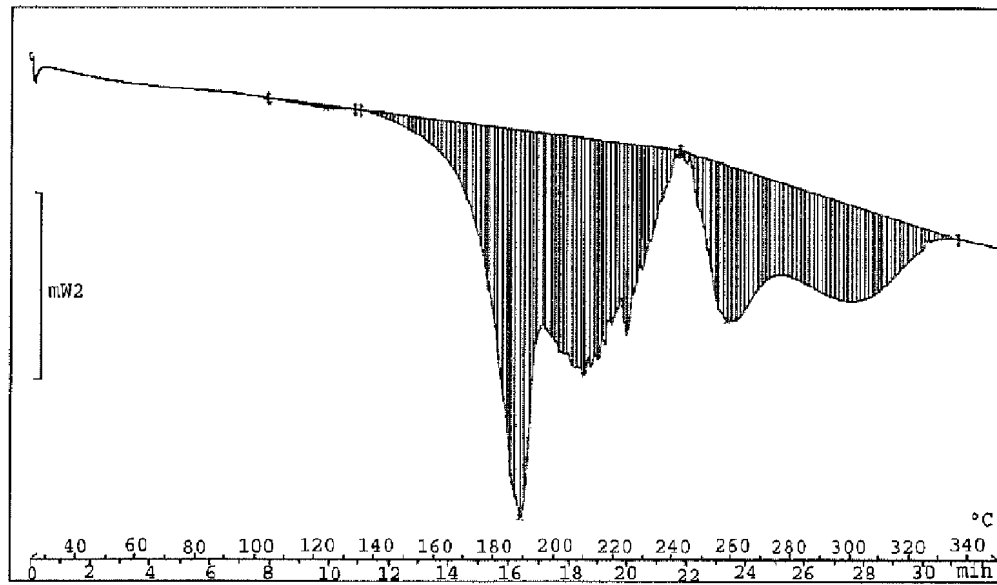
도면5b



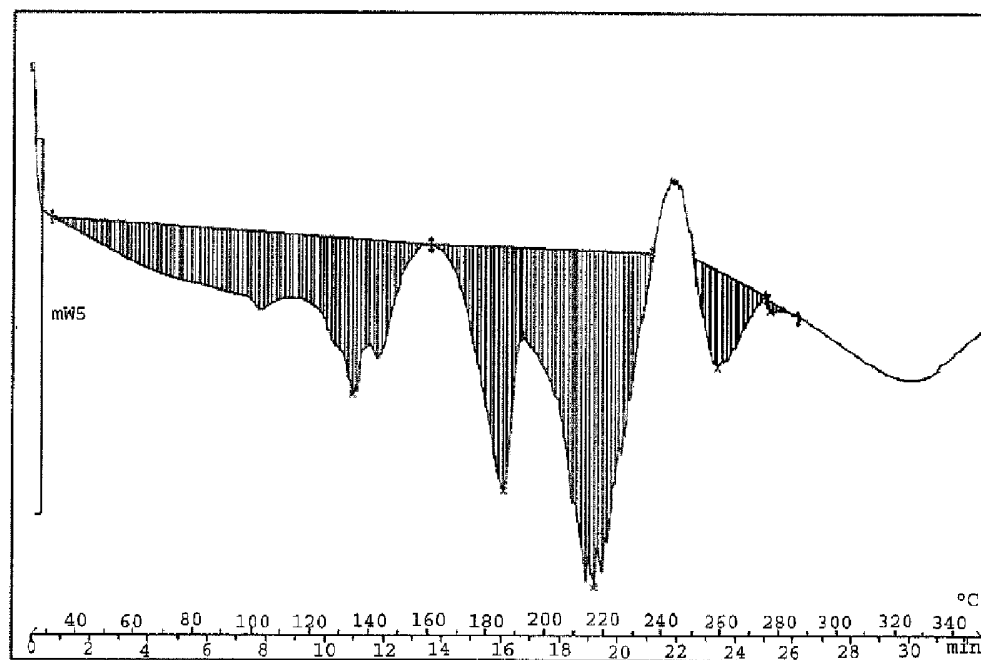
도면6a



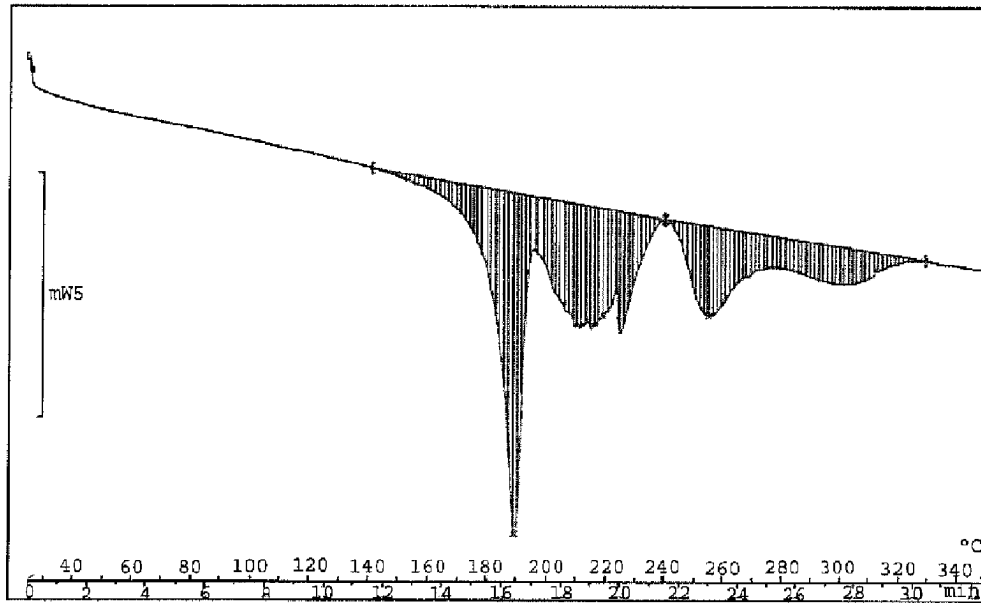
도면6b



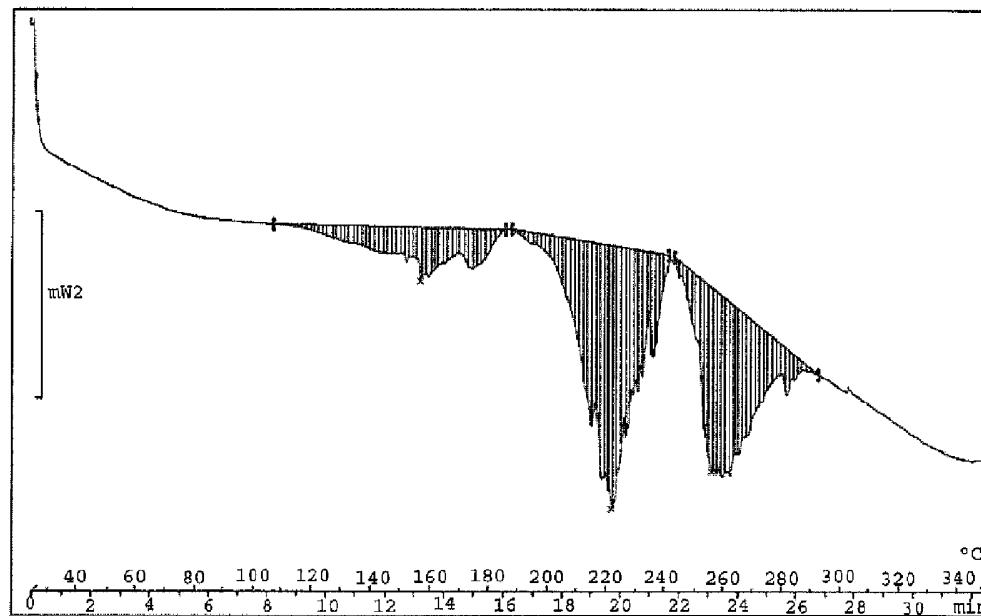
도면6c



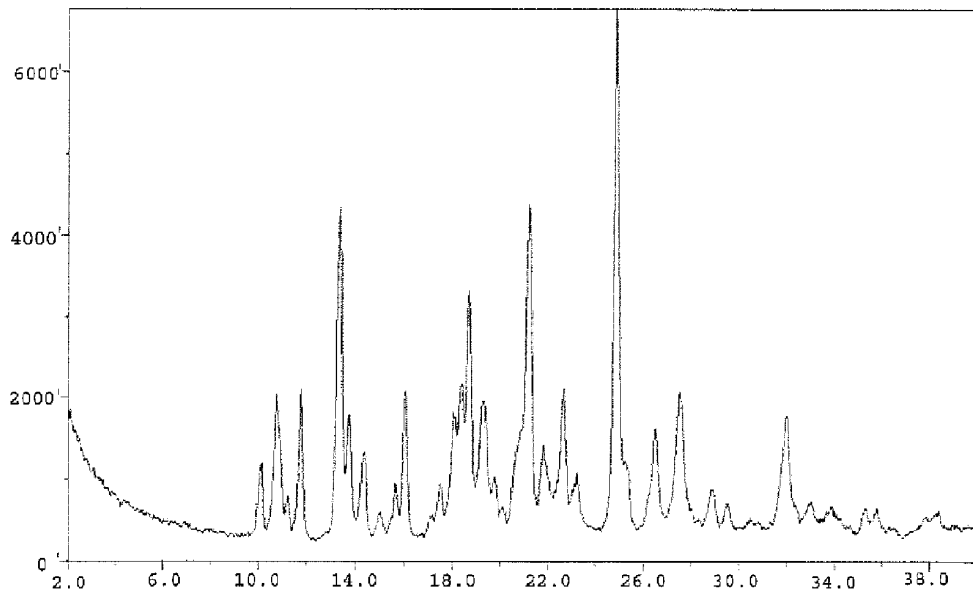
도면6d



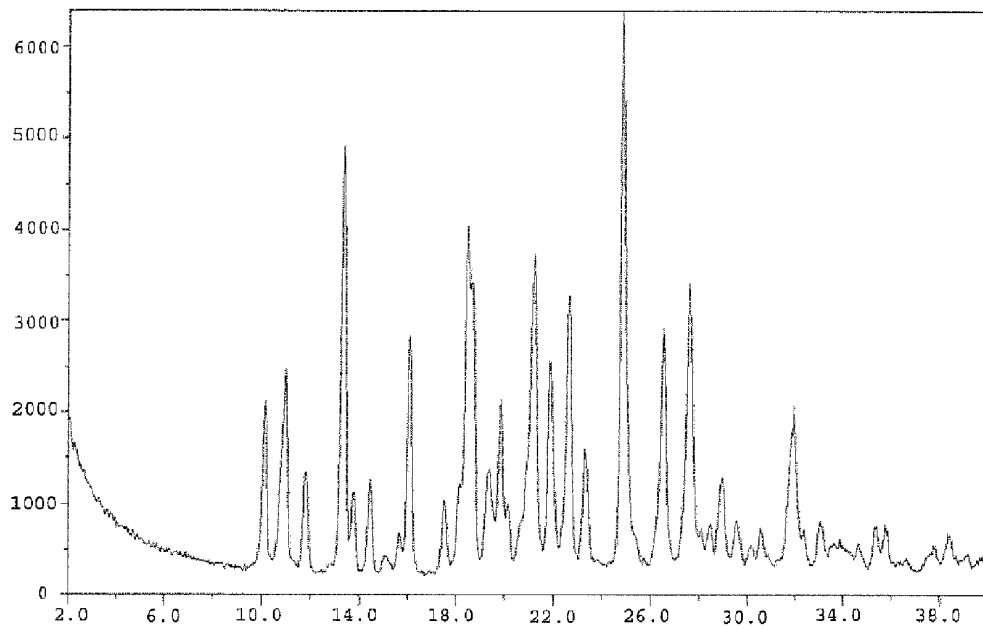
도면6e



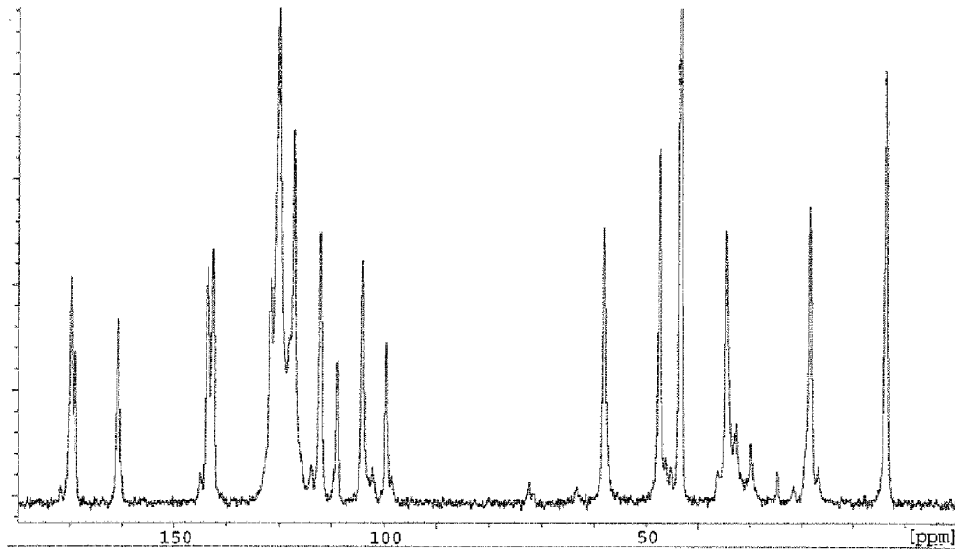
도면7



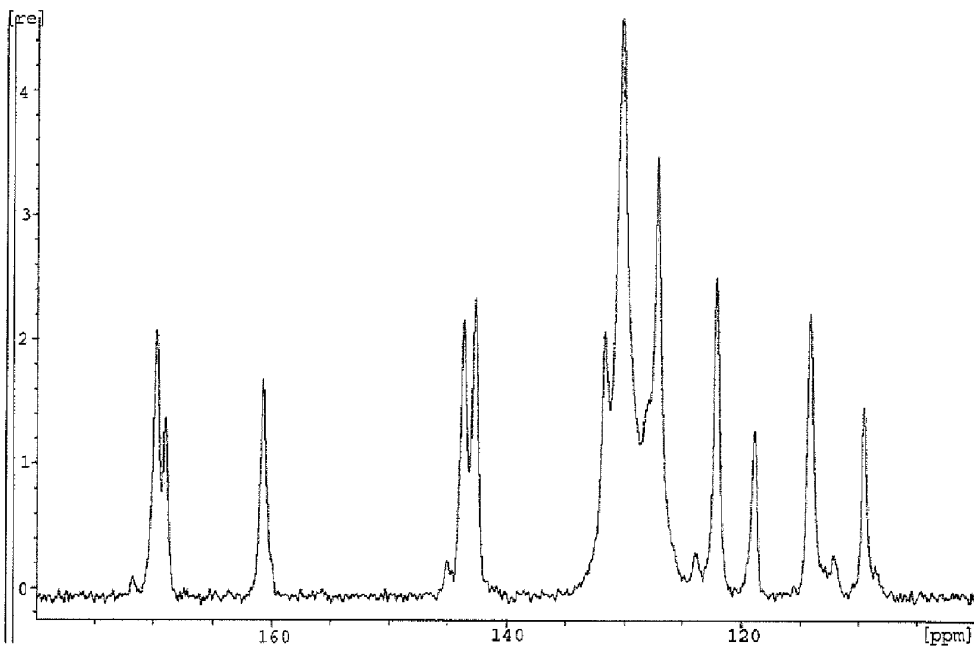
도면8



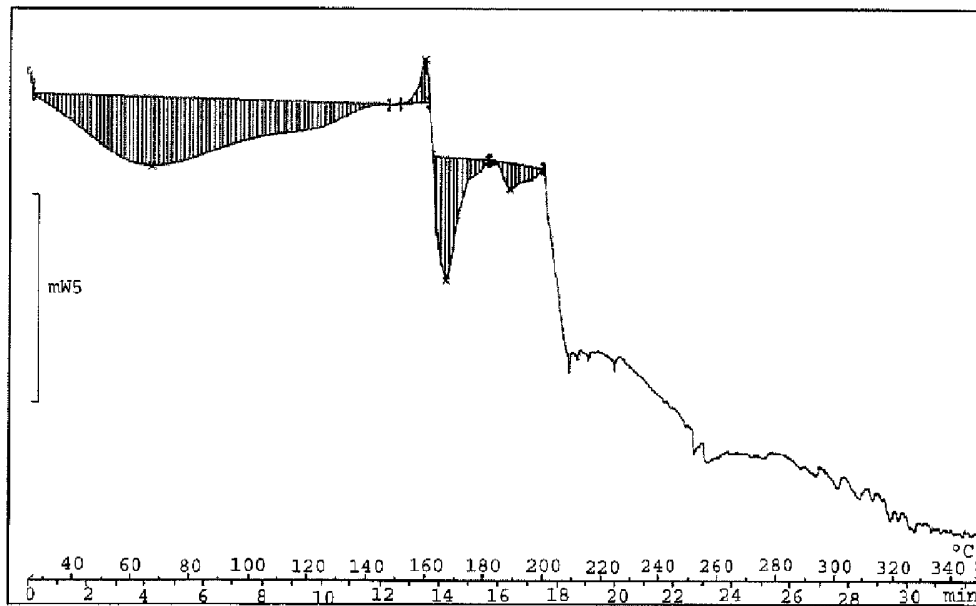
도면9a



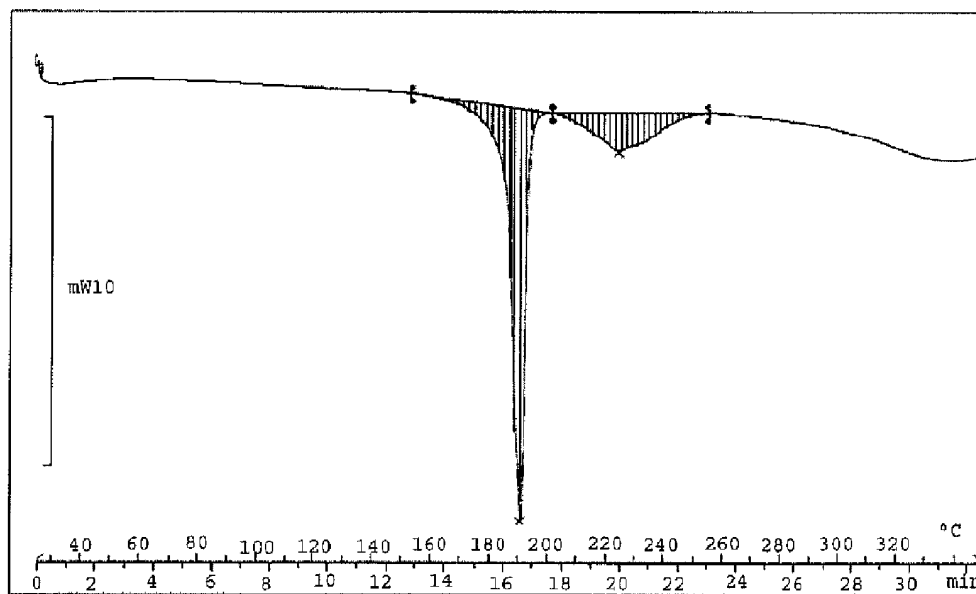
도면9b



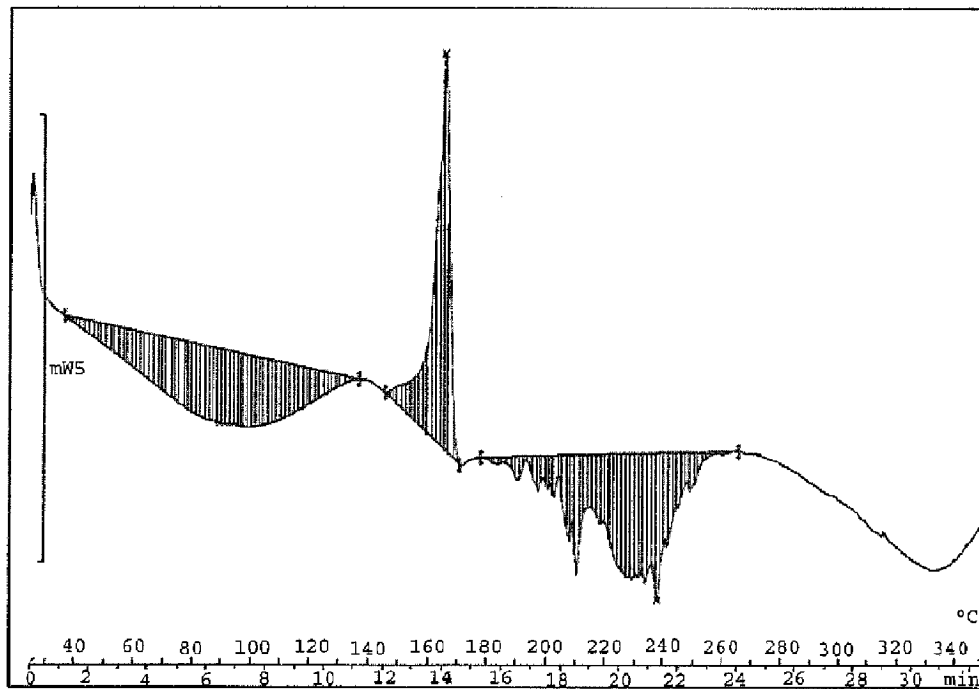
도면10a



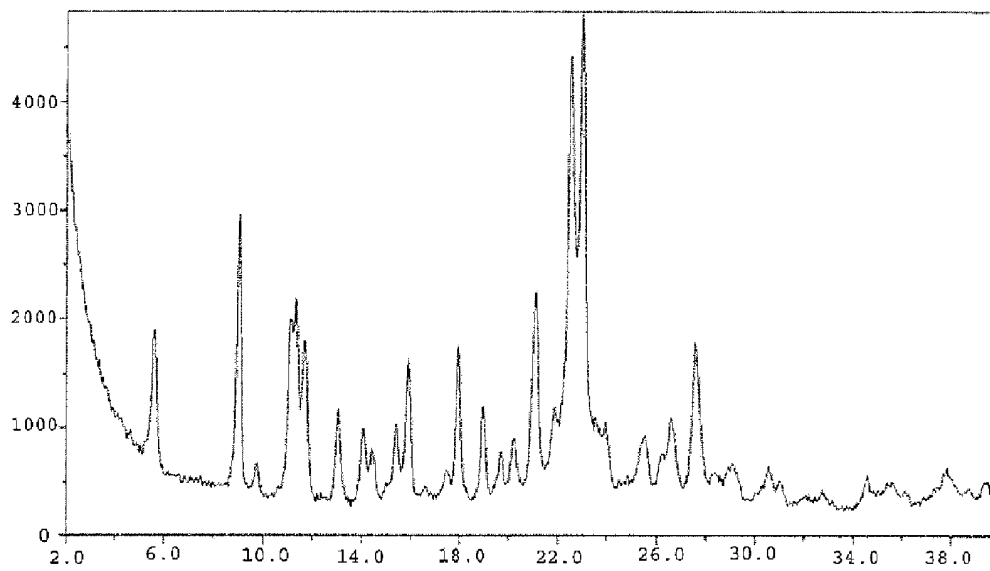
도면10b



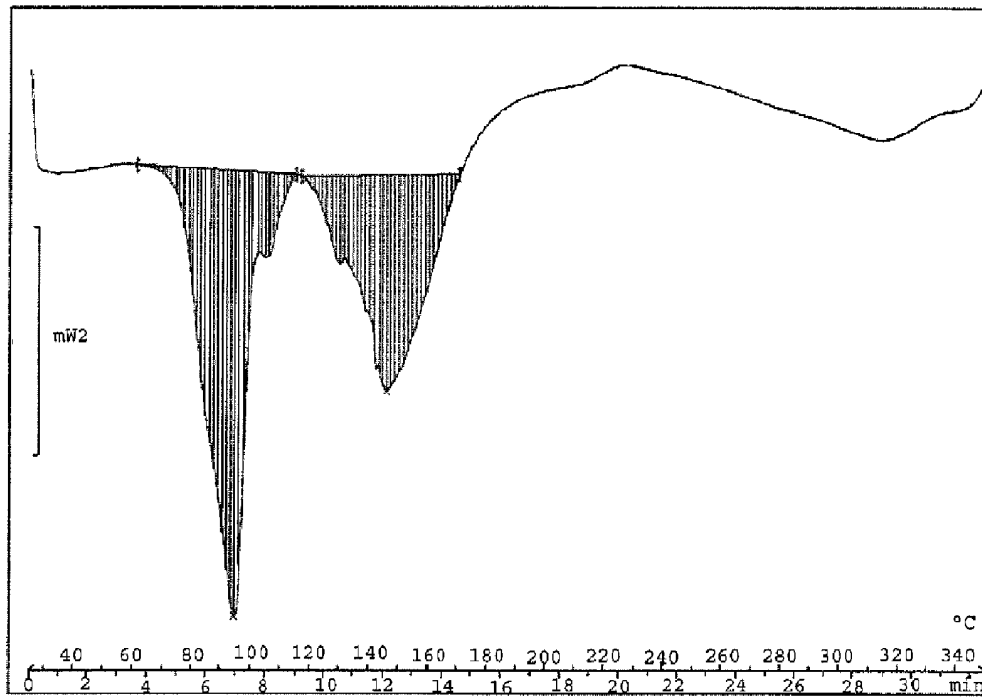
도면10c



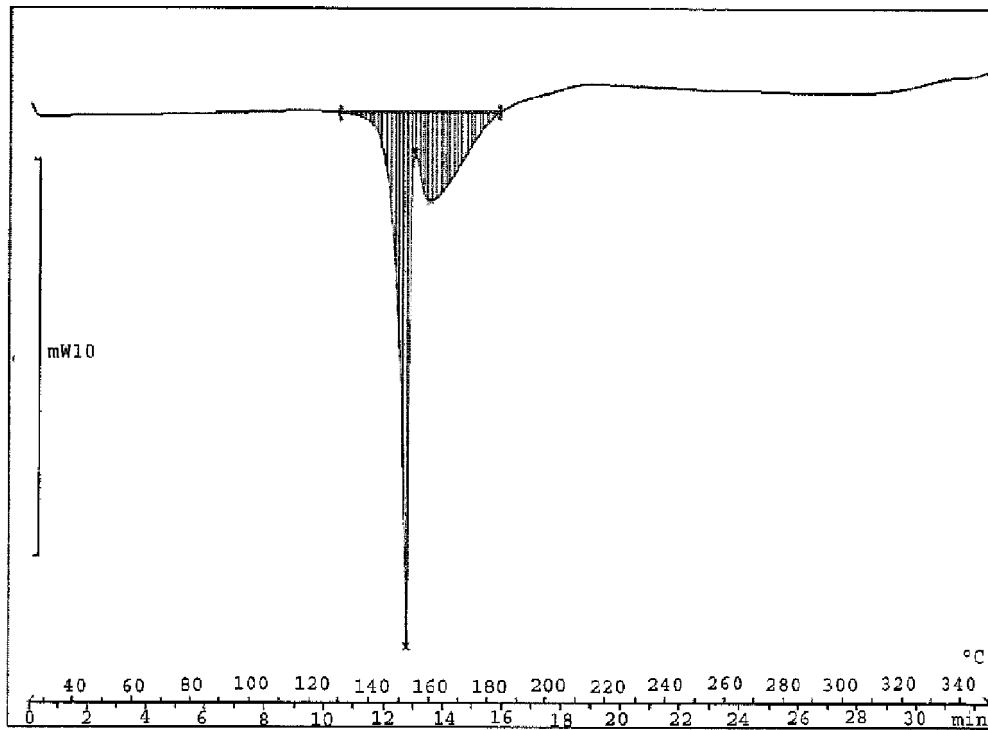
도면11



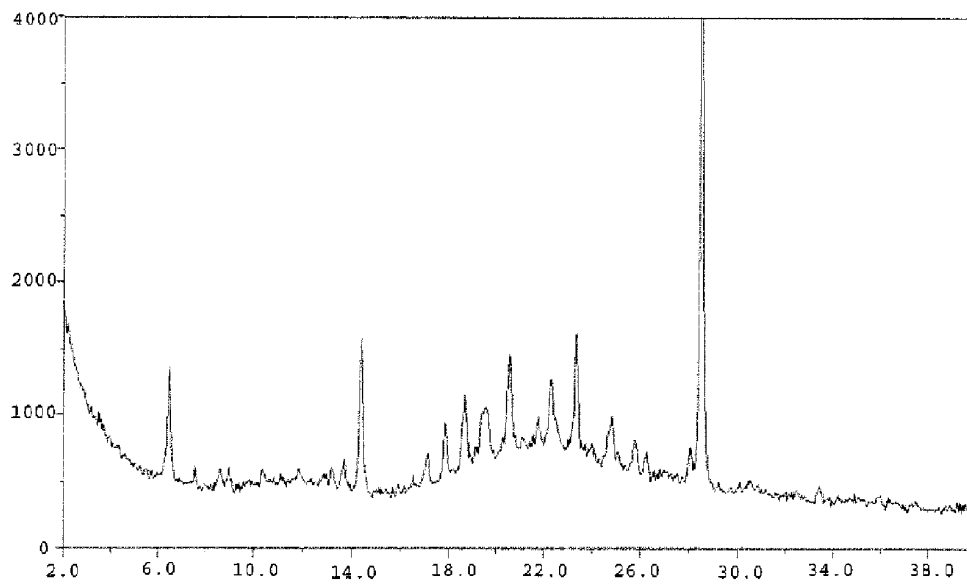
도면12a



도면12b



도면13



도면14

