



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0106477
(43) 공개일자 2017년09월20일

- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
<i>A61K 33/36</i> (2006.01) <i>A61K 9/48</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
<i>A61K 33/36</i> (2013.01)
<i>A61K 9/4858</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2017-7024098</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2016년01월29일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2016년08월28일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/AU2016/050046</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2016/119019
국제공개일자 2016년08월04일</p> <p>(30) 우선권주장
2015900258 2015년01월29일 오스트레일리아(AU)</p> | <p>(71) 출원인
유파마 피티와이 엘티디
오스트레일리아 2063 엔에스더블유 노스브리지 로드 커랄리 16</p> <p>(72) 발명자
유틸 멀빈
오스트레일리아 2063 뉴 사우스 웨일즈 노스브리지 커랄리 로드 16</p> <p>(74) 대리인
유미특허법인</p> |
|---|--|

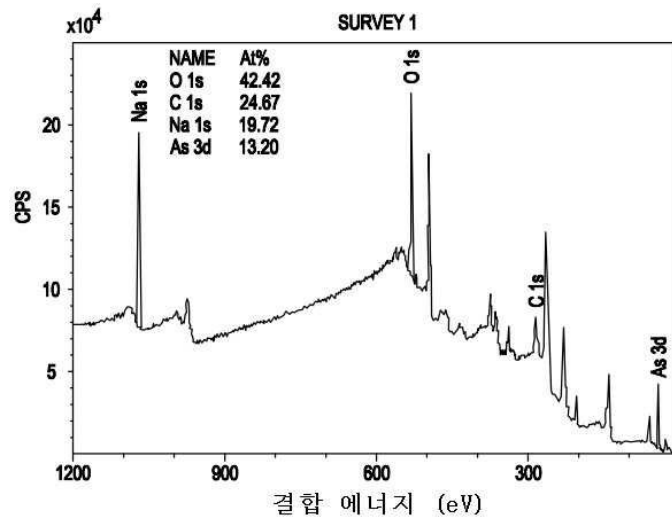
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 비소 함유 조성물 및 치료 방법에서의 그것의 용도

(57) 요약

고 용해성의 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트 화합물을 포함하며, 급성 전골수성 백혈병 등의 다양한 암을 치료하는데 사용할 수 있는, 약학적 조성물이 제공된다. 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트 염은 고체로 사용되며, 경구 전달가능하며, 삼산화비소 IV 용액과 생물학적으로 등가의 개선된 전달 형태를 제공해준다.

대표도 - 도1



명세서

청구범위

청구항 1

비소 카보네이트 및/또는 비소 바이카보네이트; 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 약학적 조성물이 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트를 고체 형태로 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

상기 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트가 비소 (III) 카보네이트 또는 바이카보네이트인, 약학적 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트가 알칼리 금속 및/또는 알칼리 토금속 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트인, 약학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트가 소듐 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트, 포타슘 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트 및 칼슘 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트가 소듐 비소 (III) 카보네이트 또는 바이카보네이트인, 약학적 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트 염의 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트 이온 형성 파트가 $\text{As}(\text{CO}_3)_2^-$, $\text{As}(\text{CO}_3)(\text{OH})_2^-$, $\text{As}(\text{CO}_3)_2(\text{OH})^{2-}$, $\text{As}(\text{CO}_3)^+ \text{As}(\text{OH})_2\text{CO}_3^{3-}$ 및 $\text{As}(\text{OH})_3(\text{HCO}_3^{3-})_2$ 로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서,

상기 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트 이온이 소듐, 포타슘, 칼슘 및 암모늄으로 이루어진 군으로부터 선택되는 반대 이온 (counter ion)과 조합될 수 있는, 약학적 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 비소 (III) 카보네이트 또는 바이카보네이트가 $\text{NaAs}(\text{OH})_2\text{CO}_3$, $\text{NaAs}_2(\text{CO}_3)_3$, $\text{As}(\text{HCO}_3)_3$, $\text{Na}_2\text{As}(\text{OH})_3\text{CO}_3$, $\text{NaAs}(\text{CO}_3)_2$, $\text{Na}_3\text{As}(\text{CO}_3)_3$, $\text{NaAs}(\text{HCO}_3)_4$, $\text{Na}_2\text{As}(\text{HCO}_3)_5$, $\text{Na}_3\text{As}(\text{HCO}_3)_6$ 및 상기 화학식에서 Na가 다른 반대 이온으로 치환된 밀접하게 관련된 유사체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있는, 약학적 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 비소 (III) 카보네이트가 $\text{NaAs}(\text{OH})_2\text{CO}_3$ 인, 약학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

건조제, 붕해제 및 분산제 중 하나 이상을 더 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서,

상기 건조제, 붕해제 및 분산제가 바이카보네이트 및/또는 카보네이트 화합물인, 약학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 붕해제 또는 분산제가 소듐 바이카보네이트, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 포타슘 바이카보네이트, 칼슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트 및 마그네슘 바이카보네이트로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물이 정제, 과립제 또는 캡슐제의 형태인, 약학적 조성물.

청구항 15

환자에서 암 치료 방법으로서,

비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트를 상기 환자에게 경구 투여하여 암을 치료하는 단계를 포함하는, 암 치료 방법.

청구항 16

제15항에 있어서,

상기 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트가 고체 형태로 투여되는, 암 치료 방법.

청구항 17

제15항 또는 제16항에 있어서,

상기 암이 혈액의 악성 종양 (haematological malignancy), 고형 종양 및 림프종으로부터 선택되는, 암 치료 방법.

청구항 18

제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 암이 급성 림프모구성 백혈병 (acute lymphoblastic leukaemia, ALL), 급성 림프모구성 B-세포 백혈병

(acute lymphoblastic B-cell leukaemia), 급성 림프모구성 T-세포 백혈병 (acute lymphoblastic T-cell leukaemia), 급성 골수모구성 백혈병 (acute myeloblastic leukaemia, AML), 급성 전골수성 백혈병 (acute promyelocytic leukaemia, APL), 급성 단핵구성 백혈병 (acute monoblastic leukaemia), 급성 적백혈병 (acute erythroleukemic leukaemia), 급성 거핵모구성 백혈병 (acute megakaryoblastic leukaemia), 급성 골수단핵구성 백혈병, 급성 미분화 백혈병 (acute undifferentiated leukaemia), 만성 골수성 백혈병 및 만성 림프성 백혈병로 이루어진 군으로부터 선택되는, 암 치료 방법.

청구항 19

제18항에 있어서,
상기 암이 급성 전골수성 백혈병 (APL)인, 암 치료 방법.

청구항 20

제15항에 있어서,
상기 암이 다발성 림프종인, 암 치료 방법.

청구항 21

제15항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트가, 추가적인 비-비소성 카보네이트 및/또는 바이카보네이트 (non-arsenic carbonate and/or bicarbonate) 항암제와의 조합 요법의 일부로서 투여되는, 암 치료 방법.

청구항 22

제15항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트가 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 따른 약학적 조성물의 성분으로서 투여되는, 암 치료 방법.

청구항 23

암 치료가 필요한 환자에게 경구 전달하기 위한 고체 형태의 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트의 제조 방법으로서,

- (a) 삼산화비소를 강 염기성 용액에 용해하는 단계;
- (b) 강 염기성 용액을 카보네이트 및/또는 바이카보네이트 화합물과 접촉시키는 단계;
- (c) 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트 화합물이 용해된 강 염기성 용액으로부터 용매를 제거하여, 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트를 고체 형태로 제조하는 단계를 포함하는, 제조 방법.

청구항 24

제23항에 있어서,
상기 강 염기성 용액이 pH 9 이상의 용액인, 제조 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서,
상기 강 염기성 용액이 알칼리 금속 및/또는 알칼리 토금속의 하이드록사이드 용액이거나 또는 암모늄 하이드록사이드 용액인, 제조 방법.

청구항 26

제25항에 있어서,
상기 알칼리 금속 및/또는 알칼리 토금속의 하이드록사이드가 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 마그네슘 하이드록사이드, 칼슘 하이드록사이드, 리튬 하이드록사이드, 루비듐 하이드록사이드, 스트론튬 하이드

록사이드, 바륨 하이드록사이드 및 세슘 하이드록사이드로 이루어진 군으로부터 선택되는, 제조 방법.

청구항 27

제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 용매 제거 후, 고체 형태의 상기 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트에 하나 이상의 건조제, 분산제 또는 봉해제가 첨가되는, 제조 방법.

청구항 28

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 제조된, 고체 형태의 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트.

청구항 29

비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트를 적량으로 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에게 비소 이온을 치료학적인 유효량으로 전달하는 방법.

청구항 30

제29항에 있어서,

상기 투여가 상기 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트의 고체 형태의 경구 투여인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 암에 대한 약제학적 제형 및 의학적 치료 분야에 관한 것이다. 보다 상세하게는, 본 발명은 비소 함유 조성물 및 특정 암 치료에 있어서의 그것의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 본원에서 배경기술에 대한 어떠한 언급이라도 이러한 기술이 호주 또는 그외 지역에서 통상적인 일반 지식을 형성하고 있다는 용인으로서 해석되어서는 안된다.

[0003] 급성 전골수성 백혈병 (acute promyelocytic leukaemia, APL)은 희귀 질환으로서, 성인의 경우 전체 급성 골수성 백혈병 중 10-15%를 차지하고 있다. APL은 특정 발생 단계에서 차단된 클론성 조혈 전구 세포 (clonal haemopoietic precursor)가 축적된 것이 특징적이다. APL은 프랑스-미국-영국 (FAB)의 형태학적 체계에 따르면 급성 골수성 백혈병 (AML)의 서브타입 M3로 분류된다. 골수 형태는 30%를 넘는 모세포 (blast) 및 비정상적인 전골수구; 다발성 오이어 소체 (multiple Auer bodies), 호염구의 세포질을 가리는 헤비한 과립화 (granulation) 및 세포화학 분석에서 강한 양성 신호가 특징적이다.

[0004] 이 질병은 염색체 15번 및 17번 (t15:17)에서의 균형 전좌 (balanced translocation)와 관련있지만, 이 유형의 백혈병에서 매우 드문 변형 사례에서는 염색체 11/17 및 5/17의 균형 전좌도 발견된다. 이러한 전좌로 인해, APL 모세포는 레티노익 수용체 타입 알파의 비정상적인 융합 형태를 항상 합성하는데, 즉, t15:17의 경우에는 PML-RAR α를, t11:17 및 t5:17 경우에는 각각 PLZF-RAR α 및 NPMRAR α를 항상 합성한다. 또한, t15:17 염색체 전좌의 브레이크포인트는 헤테로지니어스 (heterogeneous)로서, 적어도 3가지 분자 타입의 PML-RAR α 융합 단백질이 만들어진다. PML/RAR α 융합 단백질은, 골수 분화의 전골수구 단계에서 성숙화의 차단을 야기함으로써 APL 발병에 중요한 역할을 하는 것으로 보인다. 이러한 분자 결합에 따라 APL 환자는 2가지 범주로 분류할 수 있다: ATRA (all-trans-retinoic acid)-민감성 및 ATRA-내성. t15:17 전좌 환자 및 t5:17 전좌 환자는 ATRA-민감성이며, t11:17 전좌 환자는 내성이다. 이들 돌연변이 단백질들은, 특히, 핵 매트릭스에 결합된 구형의 핵 소체 (nuclear body)인, PML 발암 도메인 (PML Oncogenic Domain, POD)들을 해체시킨다. 또한, 이러한 POD의 분해는 세포자살 기전의 저해를 야기함으로써 APL 발병에 중요한 역할을 하는 것으로 보인다. t(15:17) 전좌는 특이적인 PML 및 RAR α 올리고뉴클레오티드를 이용한 역전사-중합효소 연쇄 반응 (RT-PCR)을 통해 입증할 수 있다. 이의 감도 수준은 사용되는 RT-PCR 기법에 따라 1/104 내지 1/106 세포일 수 있다.

[0005] 최근 APL로 진단된 환자에 대한 치료는 2 단계로 구성된다: 관해 (골수 클리어런스 (bone marrow clearance)에

의해 규정됨)를 달성하기 위한 유도 단계와, 이후 공고 (consolidation) 및 유지 사이클 세트.

- [0006] 호주에서 백혈병 및 림프종 그룹 (ALLG)의 연구 결과를 요약한 Iland et al (2012)의 최근 데이터에 따르면, 1차 치료에서, ATRA + CT를, IV 삼산화비소와 함께 사용하는 것이 보다 효과적인 치료 프로토콜이 될 수 있는 것으로 시사되었지만, ATRA (all-trans retinoic acid)와 안트로사이클린 케모테라피 (CT) (이다루비신 (idarubicin); BLOOD, Vol. 120, No. 8)의 병용이 APL의 표준적인 1차 치료로 간주되고 있다. 삼산화비소는 이미 3차 세팅에서 환자에게 효과적인 치료제로서 확립되었으며, 이러한 최근 ALLG 실험 결과는 삼산화비소가 APL의 효과적인 치료제임을 더욱 부각시켜준다.
- [0007] 삼산화비소 (As_2O_3)는 잘 알려진 독으로서, 오랫동안 의학적인 용도로 사용되어 왔다. 1865년에, 비소 화합물 (1% 아비산칼륨 ($KAsO_2$))을 함유한 용액인 파울러의 용액으로 통상 지칭되었음)은 이미 만성 골수성 백혈병의 치료제로서 언급되었다. 그러나, 이 치료법은 만성적인 독성으로 인해, 20세기 중반에 비-특이적인 알킬 설프로네이트 화학치료제인 부설판 (busulfan)으로 대체되었다. 대규모의 임상 스크리닝을 통해, 치료학적 효과는 백혈병, 식도암 및 림프종과 같은 일부 인간 암에서 확인되었다.
- [0008] 현재, 삼산화비소를 활성 성분으로서 멸균 IV 주입액의 형태로 사용하는, 상업적으로 구입가능한 APL 치료제들이 다수 존재하고 있으며, 농축된 삼산화 비소 IV 10mg/10mL 용액을 멸균 식염수 또는 글루코스가 담긴 주입 백에 첨가하여 희석하여, 이 약물을 환자에게 서서히 주입함으로써, 치료를 진행한다.
- [0009] 삼산화비소의 멸균 IV 제형들과 이의 다양한 타입의 백혈병 치료 용도는 미국 특허 7,879,364 및 W02004/032822에 언급되어 있다. 삼산화비소는 생리학적 또는 산성 pH에서는 물에 난용성이기 때문에, 상기한 문헌들에서는 삼산화비소를 pH 12 이상의 높은 pH에서 수용액에 용해하는 방법을 기술하고 있다. 삼산화비소를 완전히 용해시켜 투명한 용액을 제조하기 위해, 교반 및 열처리가 권고된다. 이렇게 제조된 용액은 염기성이 강해 약학적 조성물로 유용하지 않기 때문에, 이 용액은 일차적으로 물에, 예를 들어 농도 약 1 mg/mL, pH 12로 희석된다. 그런 후, 삼산화비소 용액은 일정하게 교반하면서 pH 8.0 - 8.5가 될 때까지 염산으로 적정한다. 미국 특허 7,879,364에서, 발명자는, 매우 진한 염산은 석출을 야기할 수 있어 적합하지 않다고 언급하고 있다. 부분적으로 중화된 삼산화비소 용액은 이후 멸균 처리 후 포장된다.
- [0010] 멸균 IV 제형에는 여러가지 문제점이 있다. 첫째, 멸균한 주입백에 1mg/mL 용액을 무균적으로 첨가함으로써 (통상 병원의 조제 실험실에서) 준비하여야 한다. 두번째로, 희석된 IV 백을 통해 천천히 주입하는 방식의 전달 형태를 취하기 때문에, 환자는 약 4 - 6달에 걸친 도입 및 유지 치료 단계시 매우 자주 병원에서 상당한 시간을 보내야 한다. 이는 환자, 환자의 가족, 병원 자원 및 병원 직원의 시간을 상당히 소모시킨다.
- [0011] 따라서, 다양한 형태의 암을 치료하는데 유용한 활성 비소 종을 전달하기 위한 개선된 제형들이 요구되고 있다.

발명의 내용

- [0012] 본 발명은, 제1 측면에서, 비소 카보네이트 및/또는 비소 바이카보네이트 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0013] 적절하게는, 약학적 조성물은 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트를 고체 형태로 포함한다.
- [0014] 바람직하게는, 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트는 비소 (III) 카보네이트 또는 바이카보네이트이다.
- [0015] 특정 구현예들에서, 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트는 알칼리 금속 및/또는 알칼리 토금속 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트일 수 있다.
- [0016] 바람직한 일 구현예에서, 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트는 소듐 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트, 포타슘 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트 및 칼슘 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0017] 바람직하게는, 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트는 소듐 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트이며, 더 바람직하게는, 소듐 비소 (III) 카보네이트 또는 바이카보네이트이다.
- [0018] 일 구현예에서, 비소 (III) 카보네이트 또는 바이카보네이트는 $NaAs(OH)_2CO_3$, $As_2(CO_3)_3$, $As(HCO_3)_3$, $Na_2As(OH)_3CO_3$, $NaAs(CO_3)_2$, $Na_3As(CO_3)_3$, $NaAs(HCO_3)_4$, $Na_2As(HCO_3)_5$, $Na_3As(HCO_3)_6$ 및 화학식에서 Na가 다른 반대이온으로 대체된 밀접하게 관련된 유사체로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

- [0019] 반대 이온은 소듐, 포타슘, 칼슘 및 암모늄으로부터 선택될 수 있다.
- [0020] 바람직하게는, 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트는 비소 카보네이트 화합물 또는 염이다.
- [0021] 본 발명은, 제2 측면에서, 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트를 환자에게 경구 투여하여 암을 치료하는 단계를 포함하는, 환자의 암 치료 방법을 제공한다.
- [0022] 본 발명의 제3 측면은 환자에서 암을 치료하는데 사용하기 위한 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트에 관한 것이다.
- [0023] 제2 및 제3 측면에 대한 특정 구현예들에서, 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트는 고체 형태로 투여된다.
- [0024] 제2 및 제3 측면과 관련하여, 일 구현예에서, 암은 혈액의 악성 종양 (haematological malignancy)이다. 일 구현예에서, 암은 백혈병, 다발성 골수종, 고형 종양 또는 림프종이다.
- [0025] 바람직하게는, 암은 급성 전골수성 백혈병 (APL)이다.
- [0026] 제2 및 제3 측면의 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트는 제1 측면에 언급된 바와 동일할 수 있다. 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트는 제1 측면의 약학적 조성물의 일부로서 투여될 수 있다.
- [0027] 본 발명은, 제4 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 암 치료가 필요한 환자에게 경구 전달하기 위한 고체 형태의 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트의 제조 방법을 제공한다:
- [0028] (a) 삼산화비소를 강 염기성 용액에 용해하는 단계;
- [0029] (b) 강 염기성 용액을 카보네이트 및/또는 바이카보네이트 화합물과 접촉시키는 단계;
- [0030] (c) 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트 화합물이 용해된 강 염기성 용액으로부터 용매를 제거하여, 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트를 고체 형태로 수득하는 단계.
- [0031] 강 염기성 용매는 pH 10 이상, 바람직하게는 pH 11 이상, 더 바람직하게는 pH 12 이상, 보다 더 바람직하게는 약 pH 13의 용액일 수 있다.
- [0032] 강 염기성 용매는 알칼리 금속 및/또는 알칼리 토금속의 하이드록사이드 용액이거나 또는 암모늄 하이드록사이드 용액일 수 있다.
- [0033] 본 발명의 제5 측면은 제4 측면의 방법에 의해 제조된, 고체 형태의 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트에 관한 것이다.
- [0034] 본 발명의 제6 측면은 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트를 적량으로 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 환자에게 비소를 치료학적인 유효량으로 전달하는 방법에 관한 것이다.
- [0035] 적합하게는, 투여는 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트의 고체 형태의 경구 투여이다.
- [0036] 제6 측면에 따른 방법은 제1 내지 제5 측면에 언급된 임의의 구현예들을 포함할 수 있다.
- [0037] 각각의 섹션으로 언급된 본 발명의 다양한 특징들과 구현예들은, 적절한 경우, 다른 섹션에 준용하여 적용된다. 따라서, 한 섹션에 명시된 특징들은 적절한 경우 다른 섹션에 명시된 특징들과 조합될 수 있다.
- [0038] 본 발명의 또 다른 특징들과 장점들은 후술한 상세한 설명으로부터 명확해질 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0039] 본 발명을 쉽게 이해하고 실시할 수 있도록 하기 위해, 이하 바람직한 구현예들이 첨부된 도면을 참조하여 예를 들어 설명될 것이다.
- 도 1은 본 발명의 비소 (III) 카보네이트로서 비소 카보네이트 AC01에 대한 X선 광전자 분광측정 (XPS) 스캔 결과이고;
- 도 2A-D는 도 1에서 관찰된 주 피크들에 대한 고해상 연속 이미지들이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0040] 본 발명은, 적어도 부분적으로는, 환자에게 투여하기 전에, 용해성이 보다 높은 비소 카보네이트 및/또는 바이

카보네이트 염 (바람직하게는, 비소 III 카보네이트 및/또는 바이카보네이트)을 제조함으로써, 삼산화비소의 수난용성 문제와 강 염기성 용액 이외의 어떠한 용액에서도 삼산화비소가 용해되지 않는 매우 어려운 문제를 해결할 수 있다는 인식을 토대로 한다. 용해성 문제에 대한 전형적인 해법은 삼산화비소를 소듐 하이드록사이드 용액에 용해한 다음 이 용액의 pH를 pH 6 - 8로 낮추어, 환자에게 액체 형태로 전달하기 보다 적합하게 만드는 것이었다. 용액에서 삼산화비소가 석출되지 않도록 하기 위해 진한 산의 사용은 금지되었다.

[0041] 본 발명자들은, 소듐 하이드록사이드 중의 삼산화비소 용액을 카보네이트 또는 바이카보네이트 화합물을 사용해서 건조시켰을 때, 용해된 삼산화비소의 석출없이도 위산에 매우 신속하게 용해될 수 있는 비소 (III) 카보네이트 또는 바이카보네이트가 형성된다는 것을 놀라게도 확인하였다. 이는, 산성이 높은 위액이 염 용해 직후에 거의 삼산화비소를 용액으로부터 석출되게 유발한다는 일반적인 통념에 반하는 것이다. 본 발명은, 정제, 좌제, 과립제 또는 바람직하게는 캡슐제 형태로 제조될 수 있는 편리한 고체 형태로, 멸균 IV 제품과 동일하게 효과적인 삼산화비소로서 비소 III 이온을 경구 전달가능하게 한다. 이는, 특히 치료 유지 단계시 환자가 병원에서 보내야 하는 시간을 상당히 단축시킬 수 있기 때문에, 이러한 전달 옵션이 오랫동안 요구되었었다. 이는 환자에게, 그리고 병원 자원 측면에서 상당한 비용 절감 측면에서의 개선이다.

[0042] 기존에 경구 전달가능한 삼산화비소의 고체 형태를 발굴하고자 하는 충분히 입증된 다수의 시도들이 오랫동안 행해져 왔다. 염의 사용 및/또는 입자 마이크로화 (particle micronisation), 습윤제, 계면활성제, 시트르산과 같은 강력한 분산제 및 기타 방법들이 모두 시도되었지만, 성공하진 못하였다.

[0043] 삼산화비소의 경구 고체 형태의 사용을 가로막는 또 다른 문제는, 허용가능한 생체이용성을 달성하기 위해서는, 삼산화비소가 위에서 약 20분 이내에 용해되어야 하며, 바람직하게는 약 10분 이내에 용해되어야 한다는 것이다. 이는, 삼산화비소의 비소 II 이온이 소장의 원위부에서 흡수되고, 액체 약 250 mL을 수용하고 있는 위에서 위 내용물의 배출이 짧게는 23분 동안 이루어지기 때문이다. 비어있는 위의 위액의 pH는 약 pH 1 - 2일 것이므로, 강한 산성이다. 원위 소장으로 배출됨에 따라, pH는 >pH6까지 증가하게 되며, 용해되지 않은 모든 고체 염들의 용해는 느려지거나 또는 지연될 수 있다.

[0044] 이는, 용해된 삼산화비소 투여량을 적시에 예측가능한 방식으로 완벽하게 전달할 수 있도록, 삼산화비소의 모든 경구 전달 형태가 최대 20분내에, 바람직하게는 훨씬 짧은 시간에 pH 1-2에서 용해될 수 있어야 한다는 것을 의미한다. 이러한 용해 시간 프레임은 중성 pH에서 약간 용해되는 삼산화비소 고체의 사용을 충족시킬 수 없으며, 산성 pH에서 용해성이 더 높은 것으로 여겨짐에도 불구하고, 낮은 pH에서 강하게 교반하는 시험관내에서도 여전히 매우 느리게 진행되는 것을 확인하였다 (하기 실험 섹션 참조). 그러나, 건조된 (dried down) 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트가 20분의 시간 프레임 안에 위액에 완전히 용해될 것이라는 본 발명자의 자각은, IV 경로를 통해 전달되는 바람직한 활성형 비소 (III) 양이온을 여전히 전달함과 동시에 상기한 도전 과제를 성공적으로 달성할 수 있었다. 보다 더 놀라운 점은, 일 구현예에서, 위액에서의 완전한 용해가 30초 안에 달성된다는 것이다. 이러한 매우 짧은 시간 프레임은 소듐 또는 포타슘 메타 아비산염 (meta arsenite) 등의 용해성 비소 메타 염의 고체 염 형태를 사용하더라도 달성할 수 없다.

[0045] 중요하게도, 비소 (III) 카보네이트 또는 바이카보네이트 염의 강한 염기성 특성이 매우 빠른 버블링 (bubbling)과 터블런트 발포 (turbulent effervescence)를 유발하여, 비소 (III) 양이온으로서의, 분말의 용해와 염 확산을 산성 위액에서 야기한다. 이 반응은, 실험 섹션에 나타난 바와 같이, 매우 신속하다. 중요하게도, 실험 섹션에 나타난 바와 같이, 훨씬 느리지만 용해되는 소듐 메타 아비산염과 같은 염과 비교하였을 때, 강산/강 염기 반응은 격렬한 피징 (turbulent fizzing) 및 버블링 효과를 유발하며, 발포는 위액내 비소 이온이 혼합되는 것을 돕는다.

[0046] 아울러, 경구 전달가능한 조성물에서 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트 염은 소듐 메타 아비산염과 같은 다른 비소 염과 비해 2가지 중요한 장점을 가진다: (i) 위의 산성 환경 (또는 심지어 중성 pH에서)에 매우 빨리 용해됨; (ii) 강 염기성이지만 고체인 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트의 폭발적인 버블링 발포성 (bubbling effervescence)은 위에서 빠른 혼합 및 분산을 유발함. 발포성은, 그 작용으로 위에서 유익하게 혼합된 다음 원위 소장으로 빠르게 배출된다는 점에서 중요한 특징이며, 비소 염이 충분히 용해 및 혼합되지 않는다면 더 높은 pH 환경은 용해성을 제한하게 될 것이다. 체내에서 만들어지는 혼합물은 활성 비소 III 양이온, 소듐 양이온 (소듐 염이 사용된 경우), 이산화탄소 및 탄산이며, 이들 모두 염기성의 사전-용해된 삼산화비소 주사액의 투여 효과를 모방한다. 본질적으로, 이는, 본 발명의 방법에 의해 공급되는 비소 III 양이온 투여량이 환자가 동일한 IV 용량으로 삼산화비소를 투여받은 경우와 동일하다는 것을 의미하며, 따라서 암 및 기타 질환 프로세스에 대한 치료학적 효과는 이미 확인된 삼산화비소 치료제의 효능에 기초하여 예측가능하다.

- [0047] 본 특허 명세서에서, 제1 및 제2, 좌 및 우, 앞 및 뒤, 상단 및 하단 등과 같은 형용사는 한가지 요소 또는 방법의 단계를 다른 요소 또는 방법의 단계로부터 정의하기 위해서 사용된 것일 뿐 형용사로 설명된 구체적인 상대적인 위치 또는 순서가 반드시 그러해야 하는 것은 아니다.
- [0048] 달리 정의되지 않은 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어와 과학 용어들은 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자들이 공통적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 가진다.
- [0049] 본원에서, 용어 "분산제"는, 비소 카보네이트 또는 바이카보네이트의 입자를 다른 것으로부터 분리하는 것을 개선시켜, 환자의 위액에서 이 염의 용해 속도 개선을 보조하는, 물질을 지칭한다.
- [0050] 본원에서, 용어 "치료"는, 비소 카보네이트 또는 바이카보네이트에 의해 치료받는 다양한 암과 관련하여, 질환 및 질환과 관련된 증상이 완화, 경감, 치유 또는 관해 상태가 안착되는 것을 의미한다.
- [0051] 본 발명은, 제1 측면에서, 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0052] 적합하게는, 약학적 조성물은 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트를 고체 형태로 포함한다.
- [0053] 바람직하게는, 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트는 비소 (III) 카보네이트 또는 바이카보네이트이다.
- [0054] 특정 구현예들에서, 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트는 알칼리 금속 및/또는 알칼리 토금속 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트일 수 있다. 바람직한 일 구현예에서, 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트는 소듐 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트, 포타슘 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트 및 칼슘 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0055] 바람직하게는, 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트는 소듐 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트이며, 더 바람직하게는 소듐 비소 (III) 카보네이트 또는 바이카보네이트이다.
- [0056] 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트의 일부를 구성할 수 있는 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트 이온은 $\text{As}(\text{CO}_3)_2^-$, $\text{As}(\text{CO}_3)(\text{OH})_2^-$, $\text{As}(\text{CO}_3)_2(\text{OH})^{2-}$, $\text{As}(\text{CO}_3)^+$, $\text{As}(\text{OH})_2\text{CO}^{3-}$ 및 $\text{As}(\text{OH})_3(\text{HCO}^{3-})_2$ 이다.
- [0057] 이는 소듐, 포타슘, 칼슘 및 암모늄으로부터 선택될 수 있는 반대 이온 (counter ion)과 조합될 수 있다.
- [0058] 일 구현예에서, 비소 (III) 카보네이트 또는 바이카보네이트는 $\text{NaAs}(\text{OH})_2\text{CO}_3$, $\text{As}_2(\text{CO}_3)_3$, $\text{As}(\text{HCO}_3)_3$, $\text{Na}_2\text{As}(\text{OH})_3\text{CO}_3$, $\text{NaAs}(\text{CO}_3)_2$, $\text{Na}_3\text{As}(\text{CO}_3)_3$, $\text{NaAs}(\text{HCO}_3)_4$, $\text{Na}_2\text{As}(\text{HCO}_3)_5$, $\text{Na}_3\text{As}(\text{HCO}_3)_6$ 및 화학식에서 Na가 다른 반대 이온으로 치환된 밀접하게 관련된 유사체들로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0059] 반대 이온은 소듐, 포타슘, 칼슘 및 암모늄으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0060] 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트는 알칼리 금속 및/또는 알칼리 토금속의 하이드록사이드 용액에 삼산화비소를 용해시켜 형성되며, 카보네이트 또는 바이카보네이트 화합물과 반응한, 염일 수 있다. 삼산화비소는 높은 pH, 예를 들어 pH 12 이상의 수용액에만 용해되는 것으로 알려져 있어, 알칼리 금속 및/또는 알칼리 토금속의 하이드록사이드에 의해 형성된 염 등의 강 염기의 용액만 적합할 것으로 보인다. 그러나, 잠재적으로, 임의의 강 염기, 예를 들어, 암모늄 하이드록사이드를 사용해 삼산화비소를 용해시킬 수 있어, 적합할 수 있다.
- [0061] 일 구현예에서, 알칼리 금속 및/또는 알칼리 토금속의 하이드록사이드는 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 마그네슘 하이드록사이드, 칼슘 하이드록사이드, 리튬 하이드록사이드, 루비듐 하이드록사이드, 스트론튬 하이드록사이드, 바륨 하이드록사이드 및 세슘 하이드록사이드로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 이들 하이드록사이드 화합물들은 모두 강 염기성 수용액을 형성하는 것으로 알려져 있다. 반대 이온의 특성으로 인해, 이들 하이드록사이드 화합물들은 다른 것에 비해 덜 선호될 수 있다. 예를 들어, 일부 리튬 염은 생리학적으로 덜 바람직할 수 있다. 삼산화비소를 함유한 소듐 하이드록사이드의 pH 적정된 용액이 현재 IV 전달용으로 임상 사용되고 있으므로, 삼산화비소를 용해시키는 강 염기성 용액을 제조하는데 소듐 하이드록사이드를 사용하는 것이, 특히 바람직하다. 삼산화비소의 소듐 하이드록사이드 용액의 IV 사용이 비소의 공지된 독성 수준 내에서 안전하며 암을 치료하는데 유효하다는 것은 입증되어 있다.
- [0062] 다른 구현예에서, 하이드록사이드는 암모늄 하이드록사이드일 수 있다.
- [0063] 조성물은 건조제, 붕해제 또는 분산제를 더 포함할 수 있다. 건조제, 붕해제 또는 분산제는 발포성일 수 있다. 일 구현예에서, 건조제, 붕해제 또는 분산제는 바이카보네이트 및/또는 카보네이트이다. 적합하게는, 붕해제 또

는 분산제는 소듐 바이카보네이트, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 포타슘 바이카보네이트, 칼슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트 및 마그네슘 바이카보네이트로 이루어진 군으로부터 선택된다.

- [0064] 봉해제 또는 분산제는 위액내 신속한 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트의 용해에 기여한다. 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속의 바이카보네이트 또는 카보네이트 등의, 발포성 봉해제 또는 분산제의 사용은, 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트의 입자들을 효과적으로 분리시켜 이들을 용해된 이온 형태로 만들게 작용하는 즉각적이고 격렬한 피징 반응을 발생시키기 때문에, 위액과의 접촉시 특히 효과적이다.
- [0065] 본 조성물은 정제, 좌제, 과립제 또는 캡슐제 형태일 수 있다. 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트에 대한 임의의 약리학적으로 허용가능한 비히클은, 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트와 상호작용하지 않으며 위에서의 용해를 방해하지 않은 한, 허용될 수 있다. 신속한 용해를 위해 활성 물질을 위로 전달하기 위해 현재 사용되는 캡슐제는, 적어도 환자 또는 의료 종사자가 이를 취급할 때 비소 화합물과 직접 접촉되지 않게 할 것이므로, 본 발명의 조성물과 함께 사용하기 적절한 것으로 간주된다. 조성물은 정제 또는 캡슐제 내부의 분말 또는 과립 형태일 수 있다. 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트를 제조하기 위해 용매를 건조시키는 방법에 따라, 결정질 염이 심지어 제공될 수 있다. 이후, 형성된 고체에는, 추가로 분쇄 (pulverised) 또는 마이크로화 처리가 수행되거나, 또는 균일한 보다 빠른 용해를 제공하기 위해 필요한 경우 입자 크기를 낮추기 위한 기타 물리적 처리가 행해질 수 있다.
- [0066] 부형제는 임의의 적절한 약제학적으로 허용가능한 부형제일 수 있다.
- [0067] 일 구현예에서, 건조제, 봉해제 및 부형제는 하나이고, 동일할 수 있다.
- [0068] 본 발명은, 제2 측면에서, 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트를 환자에게 경구 투여하여 암을 치료하는 단계를 포함하는, 환자의 암 치료 방법을 제공한다.
- [0069] 본 발명의 제3 측면은 환자에서 암의 치료에 사용하기 위한 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트에 관한 것이다.
- [0070] 제2 측면 및 제3 측면에 대한 특정 구현예들에서, 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트는 고체 형태로 투여된다.
- [0071] 제2 및 제3 측면과 관련하여, 일 구현예에서, 암은 혈액의 악성 암 (haematological malignancy)이다. 일 구현예에서, 암은 백혈병, 다발성 골수종, 고형 종양 또는 림프종이다.
- [0072] 암은 편평 세포암, 기저 세포 암종, 흑색종, 분비선 또는 관의 상피 라이닝의 종양 (tumours of the epithelial lining of glands or ducts), 선암종, 유두상 암종 (papillary carcinoma), 간 및 담관의 유두상 선암종 종양, 위장관의 간세포성 암종 종양 (epatocellular carcinoma tumours of the gastrointestinal tract), 식도의 편평세포암, 식도의 선암종, 결장직장 암종 (대장암), 위 암종 (위암), 호흡기의 종양, 기관지 암종, 소 세포 암종, 비뇨생식기 (urogenital tract)의 거대 세포 암종 종양, 방광의 이행 세포 암종 (transitional cell carcinomas of the bladder), 방광의 편평 세포암, 전립선 암종, 경부 (cervix), 혈액 세포 및 관련 세포 (백혈병)의 암종, 급성 및 만성 림프성 백혈병, 진성 적혈구 증가증, 림프 조직의 암, 호지킨 림프종 및 비-호지킨 림프종 등의 악성 림프종, 소포성 림프종 (follicular lymphoma), 소형 림프구성 림프종 (small lymphocytic lymphoma), 거대 세포 림프종, 림프모구성 림프종, 다발성 골수종, 결합 조직의 종양, 골암, 골육종, 신경계의 종양, 신경모세포종, 망막모세포종, 교모세포종, 발암성 바이러스로 인한 핍지교종 (oligodendroglioma) 종양, 버킷 림프종, 면역약화 개체에서의 B 세포 림프종, 비인두 암종 및 B형 간염 바이러스성 간세포암으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0073] 암이 백혈병일 경우, 이는 급성 림프모구성 백혈병 (ALL), 급성 림프모구성 B-세포 백혈병, 급성 림프모구성 T-세포 백혈병, 급성 골수모구성 백혈병 (AML), 급성 전골수성 백혈병 (APL), 급성 단구성 백혈병, 급성 적백혈병, 급성 거핵모구성 백혈병, 급성 골수단핵구성 백혈병, 급성 미분화 백혈병, 만성 골수성 백혈병 및 만성 림프성 백혈병으로 이루어진 군으로부터 선택되는 형태일 수 있다.
- [0074] 바람직하게는, 암은 급성 전골수성 백혈병 (APL)이다.
- [0075] 암이 고형 종양일 경우, 이는 비제한적인 예로 다양한 육종 등의 소화관, 식도, 간, 위, 대장, 피부, 뇌, 뼈, 유방, 폐 및 연조직의 암 및 전립선암 중 하나 이상일 수 있다.
- [0076] 암은 임상적으로 이용가능한 삼산화비소 용액에 의한 치료가 현재 처방되거나 또는 삼산화비소 용액의 효능이

입증된 임의의 암일 수 있다. 일 구현예에서, 환자에서 림프종, 백혈병 또는 고형 종양은 표준 치료 방법에 난치성이거나 또는 백혈병이 재발한 사례이다.

[0077] 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트는 단독으로 사용되거나, 또는 예를 들어, 면역치료제, 단일클론 항체, 화학치료제, 방사선 보호제 (radioprotectant) 및 방사선 치료제와 같은 매우 다양한 공지 치료학적 제제 등의 추가적인 항암제와 조합하여 사용될 수 있다. 구체적으로, 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트의 경구 전달은, 비제한적인 예로, 머스타드 화합물 (mustard compound), 니트로젠 머스타드, 클로람부실 (chlorambucil), 멜팔란 (melphalan), 사이클로포스파미드 (cyclophosphamide), 6-머캅토프린, 6-티오구아닌, 시타라빈 (cytarabine), 5-플루오로우라실, 플록소우리딘 (floxuridine), 메토티렉세이트 (methotrexate), 빈크리스틴 (vincristine), 빈블라스틴 (vinblastine), 탁솔 (taxol), 에토포시드 (etoposide), 테미포시드 (temiposide), 닥티노마이신 (daunorubicin), 다우노루비신 (daunorubicin), 독소루비신, 블레오마이신 (bleomycin), 미토마이신 (mitomycin), 시스플라틴 (cisplatin), 카보플라틴 (carboplatin), 에스트라무스틴 포스페이트 (estramustine phosphate), 하이드록시우레아, BCNU, 프로카바진 (procarbazine), VM-26, 인터페론 및 ATRA (all-trans retinoic acid) 또는 기타 레티노이드 등의, 하나 이상의 공지된 항종양제를 투여하기 전, 투여하는 중에 또는 투여한 후에, 이루어질 수 있다.

[0078] 다양한 암 치료시 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트의 치료학적 투여량 및 투약 빈도는 암의 특성, 증상의 중증도 뿐만 아니라 개개 환자의 연령, 체중, 상태 및 반응에 따라 결정될 것이다. 중요하게도, 이러한 투여는 표준 프로세스에 기초하여, 삼산화비소를 IV 전달하기 위한 현행 투약 요법의 지침에 따라 적절하게 결정될 수 있다. 이는, 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트의 사용이 환자에게 삼산화비소 및 체내에서 이로부터 유래된 활성 종들의 치료학적 생물학적 증가 (therapeutic bioequivalence)를 제공하는 실질적으로 보다 유익한 수단이라는 이해를 토대로 한다. 수득되는 치료학적 효능과 그에 따른 치료 효과는, 삼산화 비소를 이용한 암 치료에서 관찰되는 바와 실질적으로 동일할 것이다. 다양한 암 치료에 있어 삼산화비소의 사용 및 활성에 대한 연구들은 과학 및 의학 문헌들에서 자유롭게 입수할 수 있다. 따라서, 특정 암의 경우, 임상적으로 이용가능한 IV 전달용 삼산화비소에 대해 이미 개발된 투약 및 독성 프로토콜을 이용할 수 있다. 일 구현예에서, 유도 요법 (induction therapy)이 필요한 환자에게 전달하는 경우 1일 투여량 0.05 내지 5.0 mg/kg/day가 적당할 수 있다. 바람직한 투여량은 약 0.15 mg/kg/day일 수 있다.

[0079] 암 치료 대상이 되는 환자는 이러한 삼산화비소 요법이 필요한 인간일 것이다.

[0080] 제2 및 제3 측면의 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트는 제1 측면에서 언급된 바와 동일하다. 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트는 제1 측면의 약학적 조성물의 일부로서 투여될 수 있다. 바람직하게는, 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트는, 소듐 바이카보네이트 및/또는 소듐 카보네이트가 첨가량으로 첨가된 소듐 하이드록사이드 용액 중의 삼산화비소를 건조한, 카보네이트 또는 바이카보네이트 염이다. 이 고체 조성물은 이후 환자에게, 바람직하게는 조성물이 함유된 캡슐제 또는 정제의 형태로 경구 투여될 수 있다.

[0081] 본 발명은, 제4 측면에서, 하기 단계를 포함하는, 암 치료가 필요한 환자에게 경구 전달하기 위한 고체 형태로 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트를 제조하기 위한 방법을 제공한다:

[0082] (a) 삼산화비소를 강 염기성 용액에 용해하는 단계;

[0083] (b) 강 염기성 용액을 카보네이트 및/또는 바이카보네이트 화합물과 접촉시키는 단계;

[0084] (c) 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트 화합물이 용해된 강 염기성 용액으로부터 용매를 제거하여, 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트를 고체 형태로 제조하는 단계.

[0085] 강 염기성 용액은 pH 9 이상, 더 좋게는 pH 10 이상, 바람직하게는 pH 11 이상, 더 바람직하게는 pH 12 이상, 보다 더 바람직하게는 약 pH 13 또는 그 이상인 용액일 수 있다.

[0086] 강 염기성 용액은 알칼리 금속 및/또는 알칼리 토금속의 하이드록사이드 용액 또는 암모늄 하이드록사이드 용액일 수 있다.

[0087] 일 구현예에서, 알칼리 금속 및/또는 알칼리 토금속의 하이드록사이드는 소듐 하이드록사이드, 포타슘 하이드록사이드, 마그네슘 하이드록사이드, 칼슘 하이드록사이드, 리튬 하이드록사이드, 루비듐 하이드록사이드, 스트론튬 하이드록사이드, 바륨 하이드록사이드 및 세슘 하이드록사이드로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 알칼리 금속 및/또는 알칼리 토금속의 하이드록사이드와 이로부터 형성되는 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트는 제1 측면에서 언급된 바와 동일할 수 있다.

- [0088] 일 구현예에서, 강 염기성 용액은 수용액이다. 특히 바람직한 일 구현예에서, 강 염기성 용액은 포타슘 하이드록사이드 수용액이다.
- [0089] 일 구현예에서, 강 염기성 용액은 수용액이다. 특히 바람직한 일 구현예에서, 강 염기성 용액은 pH 약 13의 소듐 하이드록사이드 수용액이다.
- [0090] 용매는 가열 및/또는 감압 하 증발에 의해 제거될 수 있다. 용매로서 물의 제거는 당업자가 이용가능한 다양한 표준 장치를 사용해 수행할 수 있다. 진공 오븐을 사용하는 것이 특히 적절할 수 있다.
- [0091] 최소량의 염기성 수용액에 삼산화비소를 용해하여, 이후 물 제거에 소요되는 시간을 최소화하기 위한 시도들이 행해질 것이다.
- [0092] 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트는 제1 측면에서 언급된 바와 동일할 수 있다. 구체적으로, 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트는 비소 III 카보네이트 및/또는 바이카보네이트일 수 있다.
- [0093] 접촉 단계는, (i) 삼산화비소와 카보네이트 또는 바이카보네이트 화합물을, 강 염기성 용액을 첨가하기 전에 혼합하거나; 또는 (ii) 강 염기성 용액과 카보네이트 또는 바이카보네이트 화합물을, 삼산화비소를 첨가하기 전에 혼합하거나; 또는 (iii) 삼산화비소와 강 염기성 용액을 카보네이트 또는 바이카보네이트 화합물을 첨가하기 전에 혼합하는 경우들을 포함한다.
- [0094] 적합하게는, 카보네이트 또는 바이카보네이트 화합물은 우수한 수 용해성을 가지고 있어, 배치 (batch)에 필요한 물의 부피를 최소화할 것이다. 카보네이트 또는 바이카보네이트는, 적절하게는, 소듐 바이카보네이트, 소듐 카보네이트, 포타슘 카보네이트, 포타슘 바이카보네이트, 칼슘 카보네이트 및 마그네슘 카보네이트로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0095] 특정 구현예들에서, 건조제, 분산제 또는 봉해제는, 용매가 제거된 이후에, 고체 형태의 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트에 첨가될 수 있다. 이는, 카보네이트 또는 바이카보네이트 화합물 대신 또는 카보네이트 또는 바이카보네이트 화합물과 더불어 강 염기성 용액에 첨가될 수도 있다. 이는, 물 보유력이 우수한 분산제 또는 봉해제를 사용하는 것이 바람직할 경우에, 유용한 방법일 수 있다. 이는, 물 제거 후 고체 조성물의 건조를 어렵게 하여, 여전히 생물학적으로 유효하면서도 정제 또는 캡슐제 형태로 조작하기 보다 어려운 습식 고체 (wet solid) 또는 페이스트 (paste)를 만들 수 있다는 것을 의미할 수 있다.
- [0096] 바람직한 일 구현예에서, 소듐 바이카보네이트를 삼산화비소와 함께 강 염기성 용액에 첨가한 다음 용매를 제거한다. 그런 후, 건조시킨 비소 카보네이트에 소듐 카보네이트를 첨가하여 단순한 기계적 믹싱 또는 그라인딩 (grinding) 등을 통해 잘 혼합하여, 보다 나은 건조성을 달성하고, 용이한 취급을 가능하게 한다. 이는 조성물이 염기성 수용액으로부터 쉽게 건조되면서도 소듐 바이카보네이트 및 카보네이트의 존재로 인해 매우 효과적인 분산 시스템을 함유하도록 해준다.
- [0097] 소듐 카보네이트는 조성물의 최종 중량에 대해 0.1% 내지 15%, 바람직하게는 2 내지 12%, 더 바람직하게는 약 5% 내지 9%의 함량으로 첨가될 수 있다.
- [0098] 진술한 하나 이상의 구현예들을 적용하여 제조된 분말을 포함하는 최종 비소 카보네이트는 약물의 경구 전달 형태를 제조하기 위한 표준 캡슐제 또는 정제용 부형제와 함께 밀링 및 혼합될 수 있다. 건조 및 밀링된 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트는 매우 높은 pH (약 pH 12)를 띄며, 유미즙 (chyme)의 낮은 pH (음식물없는 상태로 pH1)에 노출되면, 강한 산성 유미즙과 강 염기성 비소 카보네이트 또는 바이카보네이트 조성물 간에 매우 활발한 피징 터블러트 반응이 발생하여, 고체 조성물이 매우 빠르게 용해 및 분산되게 된다.
- [0099] 본 발명의 제5 측면은 제4 측면의 방법에 의해 제조된 고체 형태의 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트에 관한 것이다.
- [0100] 본 발명의 제6 측면은 적량의 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 환자에게 치료학적인 유효량의 비소를 전달하는 방법에 관한 것이다.
- [0101] 적절하게는, 투여는 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트의 고체 형태의 경구 투여이다.
- [0102] 제6 측면의 방법은 제1 내지 제5 측면에서 언급된 임의의 구현예들에 따라 수행될 수도 있다.

실험

[0104] **비소 염의 용해 특징 및 비교 실험**

[0105] 문헌에 삼산화비소의 낮은 용해성은 언급되어 있다. 용해성은 20℃에서 1.2gm - 3.7gm/100mL로 다양하게 제시되어 있지만, 낮은 pH, 특히 염산에서는 용해성이 더 높고, 높은 pH에서는 적절한 용해성을 나타낸다. 이를 감안하면, 바람직하게는 작고 균일한 입자 크기로 밀링된 다량의 삼산화비소를 pH가 낮은 용액에 (교반하면서 또는 교반하지 않고) 분산시키고, 공지된 적절한 분산제를 첨가하여 이를 보조한다면, 빠른 용해가 달성될 것으로 자연스럽게 추정하게 된다. 이러한 논리에 따라, 인공 위 용액에 노출되는 캡슐제의 제형을 달리하여 상당한 수의 실험들을 수행한 바, 놀랍게도 좋지 않은 결과와 매우 느린 용해성이 확인되었다. 이로써, 낮은 pH에서는, 강염기성 용액에서 달성될 수 있는 결과와 비교해, 어떠한 적절한 용해 수준에 도달하는 것이 불가능하다는 결론에 도달하게 되었다. 이들 삼산화비소 용해 실험은 아래에 기술한다.

[0106] **실험 1 - 1 mg 삼산화비소 캡슐의 용해**

[0107] 용해 검사에 사용된 캡슐제의 조성:

표 1

[0108]

RX500950.01	mg	%	g
삼산화비소 (Sigma Aldrich)	1.0	0.71%	2.14
락토스 일수화물 (Supertab 30GR)	110.0	78.57%	235.71
무수 시트르산	13.4	9.57%	28.71
크로스포비돈 (Kollidon CL)	7.3	5.21%	15.64
Poloxamer 188 m (*Kolliphor P188m)	7.3	5.21%	15.64
마그네슘 스테아레이트	1.0	0.71%	2.14
총	140.0	100.00%	300.0
경질 젤라틴 캡슐 (사이즈 4 백색)	~38mg		2143

[0109] 주석: Kolliphor P188m은 기존에 Lutrol m68으로 알려져 있음

[0110] 캡슐에 넣기 위한 성분들을 제조하기 위해, 모든 성분들을 500 μm 체를 통해 체질하여 밀봉가능한 병 (jar)에 넣고, 20분간 텀블 블렌더에서 블렌딩하였다. 블렌딩된 분말을 사이즈 4의 백색 경질 젤라틴 캡슐에 충전량 140 mg으로 충전하였다.

[0111] 용해 실험에서, 매질은 0.1M HCl 및 정제수이며, 부피는 500 ml이고, 37℃에서 0.5% 벤즈알코늄 클로라이드 (BKC)를 포함하였다. 패들 교반 속도는 50 rpm이었다. 캡슐의 외피 (shell)는 3분내에 파괴되었고, 전체 내용물이 5분 안에 배출되었다. 5% 삼산화비소만 20분이 지나 용해되었다. 60%는 심지어 19시간 이후에 용해되었다. 시트르산의 존재는 매질의 pH를 ~8.0에서 ~7.3으로 떨어뜨렸다. 더 높은 pH에서 예상되는 용해성 증가를 감안하여, 아래 표에 나타난 바와 같이 더 높은 pH에서 이들 실험을 반복 실시하였으며, 표에서 평균 및 범위 값들은 삼산화비소의 용해 %이다.

[0112] **1 mg 배치 (50 rpm) - pH 8 완충제 + 0.5% BKC**

표 2

[0113]

시간 (분)	평균	범위
5	4	3 - 6
10	13	7 - 17
20	35	22 - 38
30	52	41 - 68
T= ∞	82	66 - 100

[0114] **5 mg 배치 (100 rpm) - pH 8 완충제 + 0.5% BKC**

표 3

[0115]

시간 (분)	평균	범위
10	18	10 - 25
20	44	26 - 59
30	63	47 - 80

40	76	55 - 92
----	----	---------

[0116] 예상된 바와 같이, 더 높은 pH에서, 위내에서 이상적으로 달성되어야 하는 용해 시간인 20분째에 염이 더 많이 용해되었지만 (1 mg 캡슐: 22-38%, 5 mg 캡슐: 26-59%), 이들 값 모두 완전 용해 수준 보다는 낮았으며, 이러한 높은 pH는 비어있는 위의 유미즙에서는 기대하기 어렵다.

[0117] 추가적인 용해 실험을 0.1M NaOH (pH 13) 용액에서 수행하였으며, 예상된 바와 같이, 삼산화비소가 더 많이 용해되어, 아래 표에 나타난 바와 같이 15-20분 사이에 100% 용해 수준에 도달할 수 있었다.

표 4

시간 (분)	평균
5	12
10	65
15	96
20	109
25	116
30	114

[0119] 그러나, 이러한 생리학적 용액이 아닌 용액에서도 높은 용해 수준에 도달하는데 소요되는 시간은 위 유미즙에서 완전히 용해되기 위해 이상적으로 필요한 시간 보다 여전히 조금 더 길었다. 따라서, 위산 조건에서 비소 (III) 염의 높은 용해 수준에 도달하기 위해서는 다른 접근 방식이 필요하였다. 대안적인 비소 (III) 염, 특히 메타 아비산염은 중성 용액과 낮은 pH에 쉽게 용해될 것이다. 소듐 메타 아비산염 (As^{3+} , Sigma Aldrich 96% 순도)은 pH 7에서 2분 안에 용해될 것이며, pH 1-2에서는 1분 안에 용해됨을 실험에서 확인하였지만 (하기 참조), 본 발명은, 간단하게 제조할 수 있는 부가적인 이점을 가진 비소 카보네이트 또는 바이카보네이트가 심지어 더 빠르게 용해되고; 캡슐제의 성분들이 터블런트 피징 및 믹싱 효과를 발생시켜 캡슐제 내용물들이 위 유미즙에서 신속하게 더 잘 블렌딩되게 하는 대안을 고안함으로써, 새롭고 독창적인 해법을 제시한다. 상기한 본 발명의 염은 실험 3 (하기 참조)에 기술된 바와 같이 제조되며, 이하, AC01으로 지칭된다.

[0120] 후술한 바와 같이 3종의 샘플을 분석하였다. 선택된 2종의 공지된 비소 염은 모두 비교군으로서 고 용해성으로 간주된다. 구입한 샘플 하나는 시판 소듐 메타 아비산염 (Sigma-Aldrich 순도 >96%)이고, 2번째는 삼산화비소 (Sigma-Aldrich)이다. 3번째 테스트 샘플은 본 발명의 AC01 샘플이다. 고체 샘플 3종을 먼저 ICPMS로 탄소 분석하였다. 소듐 메타 아비산염과 삼산화비소 각각의 결과는 <0.1% C이었고, AC01 샘플의 결과는 5.25% C였다. 이후 AC01 샘플에 대해 H를 분석하였으며, 그 결과 1.32%였고, As은 14.1%, Na은 30.2%였다.

[0121] 이후, AC01 샘플을 X선 광전자 분광측정 (XPS)에 의해 검사하였으며, 그 결과 비소를 As^{3+} 으로, C를 카보네이트로, Na, O를 하이드록사이드 및 카보네이트로 포함하고 있는 것으로 확인되었다. AC01 샘플의 XPS 스캔을 도 1 및 2A-D에 나타낸다. 원자 % 비율이 다음과 같이 측정되었다: O 1s - 42.42; C 1s - 24.67; Na 1s - 19.72; 및 As 3d - 13.20. As 3d_{5/2} 결합 에너지 (binding energy) 43.93eV는 AS (III) 산화 상태와 일치하였다. C1S는 카보네이트의 존재를 나타내며, 카보네이트의 표면은 공기로부터 유래된 탄화수소로 매우 쉽게 오염되는 것으로 잘 입증되어 있어, 관찰된 불순물이 설명된다. 원자 농도는 수소를 포함하지 않는다. 따라서, XPS는 삼산화비소 (출발 물질) 또는 소듐 메타 아비산염 (삼산화비소를 소듐 하이드록사이드에 용해시켰을 때 형성된 화합물)과 차별적인 결합 에너지를 가진 RD 샘플내 3가 비소 원자를 표시한다.

[0122] AC01 샘플의 탄소 함유물은 2종의 비소 카보네이트 복합체 중 어느 하나인 것으로 제시되었다: $NaAs(OH)_2CO_3$, As는 3가임; 및 $NaAs(OH)_3(HCO_3)_2$, As는 5가임. 탄소에 대한 ICPMS 결과, 아래 표에 나타난 바와 같이, 3가 화합물의 계산 결과와 유사하며, 전술한 바와 같이 XPS 분석 데이터는 As (III) 종을 포함하는 $NaAs(OH)_2CO_3$ 임을 검증해준다.

표 5

원소	ICPMS 결과	계산 결과 - AsIII	계산 결과- AsV
C	5.25	6.25	8.86

As	14.1	39.1	27.7
Na	30.2	11.98	8.49

[0124] 본 발명의 방법에 따라 제조된 NaAs(OH)₂CO₃에 대해 적외선 분광분석을 수행하였다. 이들 스캔은 소듐 메타 아비산염에서 수득된 스캔과 상당한 차이가 있었다. 주된 차이는 카보네이트 기의 카르보닐 결합으로 인한 것으로 보이는 1400cm⁻¹에서의 큰 카르보닐 피크의 존재였다. IR 데이터에 따라, 본 화합물은 명확하게 소듐 메타 아비산염이 아니라는 것이, 확인되었다.

[0125] 삼산화비소, 소듐 메타 아비산염 및 본 발명의 방법에 따라 제조된 NaAs(OH)₂CO₃ 샘플에 대해 질량 분광측정을 수행하였다. 본 발명의 방법에 따라 제조된 NaAs(OH)₂CO₃의 경우 특징적인 피크가 64, 74, 129 및 229에서 확인되었다. 이들 피크들은 삼산화비소 또는 소듐 메타 아비산염의 스펙트럼에는 존재하지 않는다는 점에 주목할 수 있었으며, 이는 본 발명의 비소 카보네이트 염이 실제 독특한 구조를 가지고 있으며, 단순히 삼산화 비소 또는 소듐 메타 아비산염이 아니라는 것을 추가로 검증해준다.

[0126] IR, 질량 분광측정 및 XPS으로 검사한 본 발명의 비소 카보네이트는 후술한 바와 같은 2가지 방식으로 제조되었다. 각각 기본적으로 동일한 특징 데이터가 획득되었으며, 그래서 동일한 산물이 만들어지는 것으로 추정되었다:

[0127] 방법 A - 1. 물 50 ml에 NaOH 1 gm을 용해하여, 0.5M NaOH 50 ml을 준비하였다.

[0128] 2. 0.5M NaOH 25 ml에, 삼산화비소 250 mg을 첨가한 다음 초음파처리하여 용해시켰다.

[0129] 3. 이 용액에 소듐 카보네이트 625 mg을 첨가하였다.

[0130] 4. 혼합물을 60°C에서 물이 증발될 때까지 교반하였다.

[0131] 방법 B - 1. 물 50 ml에 NaOH 1 gm을 용해하여, 0.5M NaOH 50 ml을 준비하였다.

[0132] 2. 0.5M NaOH 25 ml에, 삼산화비소 250 mg을 첨가한 다음 초음파처리하여 용해시켰다.

[0133] 3. 이 용액에 소듐 카보네이트 625 mg을 첨가하였다.

[0134] 4. 혼합물을 동결시켜 동결건조기에 넣어, 백색 분말로서 수득하였다.

[0135] 각 샘플 염을 순수 물 100 mL에 교반하면서 실온에서 첨가하는 용해 실험으로 샘플 3종 (소듐 메타 아비산염, 삼산화비소 및 AC01)을 검사하였으며, 그 결과는 아래 표에 나타낸다.

표 6

비소 염 형태	pH 7에서 용해 시간	pH 1-2에서 용해 시간
삼산화비소	3시간 안에 용해되지 않음	3시간 안에 용해되지 않음
소듐 메타 아비산염	1분 40초 - 용해 후 최종 pH = 10.2	55초 - 용해 후 최종 pH = 1.27
AC01 (소듐 비소 카보네이트)	40초 - 용해 후 최종 pH = 8.95	< 5-10초 - 용해 후 최종 pH = 1.13

[0137] 아래 결과들은, 본 발명의 강 염기성 비소 카보네이트 또는 바이카보네이트 화합물의 제조 컨셉으로 심지어 중성 pH에서 1시간 이내에 용해되고, 심지어 산성 pH에서는 더 빠르게 용해될 것임을 입증해준다.

[0138] 실험 1 - 소듐 바이카보네이트내 단독 삼산화비소의 용해 검사

[0139] 대략적인 최종 제형 (250 mg 추정 캡슐):

[0140] 삼산화비소 5 mg

[0141] 소듐 바이카보네이트 245 mg (소듐 바이카보네이트 용해성 9 g/100 ml, pH 0.1M 용액 = 8.3)

[0142] 소듐 바이카보네이트 2540 mg을 대략 물 27.2 ml에 용해하였다 (5초 안에 용해됨). 삼산화비소 50 mg을 상기 바이카보네이트 용액에 첨가하였다. 삼산화비소는 열처리하더라도 용해되지 않을 것이며, 따라서 이는 강 염기성

용액이 필요하다는 것을 의미하며, 심지어 이 염 화합물은 소듐 바이카보네이트 단독 용액에도 용해되지 않을 것이다.

[0143] 실험 2 - NaOH 및 소듐 바이카보네이트를 이용한 본 발명의 소듐 비소 카보네이트의 제조

[0144] 대략적인 최종 제형 (250 mg 추정 캡슐):

[0145] 삼산화비소 5 mg

[0146] 소듐 바이카보네이트 245 mg

[0147] 삼산화비소 (50 mg)를 약간의 열을 가하여 0.5M NaOH 27 mL에 용해하였다. 소듐 바이카보네이트 2450 mg을 첨가하여 용해시켰다. 물을 72/74°C에서 ~1시간 30분 정도 증발시켰다. 수득한 분말을 #3 캡슐 셸 안에 넣었다 (셀 중량 45.7 mg, 분말 중량 209 mg). 이 캡슐의 용해를 인공 위액 (simulated gastric juice)에서 검사하였다.

[0148] 인공 위액에서의 용해

[0149] 2 g NaCl, 37% HCl 7 ml 및 잔량의 물 - 최종 부피 1 L, pH 1.2 -을 포함하는 인공 위액을 만들었다. 상기 실험 2에 기술된 바와 같이 제조한 소듐 비소 카보네이트를 함유한 캡슐을 인공 위액 150 mL에 넣고, 37°C에서 교반하였다. 캡슐의 셸은 1분 이내에 용해되었고, 비소 카보네이트 내용물은 2분 이내에 완전히 용해되었으며, CO₂ 기체가 일부 발생하였다. 그러나, 이 분말은 건조하기 어려웠는데, 이는 취급 및 정량으로 나누기가 어려우며, 그래서 잠재적으로 바이카보네이트는 50°C 이상의 온도에서 카보네이트로 변환 (바이카보네이트 → 카보네이트 + CO₂ + H₂O) 될 수 있을 것으로 생각되었다.

[0150] 실험 3 - AC01 (소듐 비소 카보네이트) 제조, NaOH 사용, 석출시키기 위해 5% 소듐 카보네이트 사용, 소듐 바이카보네이트 건조-블렌딩

[0151] 소듐 바이카보네이트는, 50°C 이상에서 소듐 카보네이트, CO₂ 및 물로 변환될 가능성이 있어, 그대로 건조시키기 어려울 수 있다. 그래서, 보다 안정적인 소듐 카보네이트를 1% - 10% 수준으로 사용해 실험들을 수행하였다. 소듐 카보네이트는 바이카보네이트 보다 용해성이 높기 때문에, 필요한 부피가 작아 증발이 더 빨리 이루어질 수 있을 것으로 생각하였다.

[0152] 대략적인 최종 제형:

[0153] 삼산화비소 5 mg

[0154] 소듐 카보네이트 12.5 mg (250 mg 추정 캡슐에서 5%)

[0155] 소듐 바이카보네이트 232.5 mg

[0156] 삼산화비소 100 mg을 0.5M NaOH 10 mL에 가열하면서 용해시켰다 (<10분). 소듐 카보네이트 250 mg을 첨가하고 (거의 바로 용해됨), 과잉의 물은 증발시켰다. 건조 후, 17.5 mg (삼산화비소 5 mg + 소듐 카보네이트 12.5 mg)에 소듐 바이카보네이트 232.5 mg을 첨가하고, 건조 블렌드를 막자사발과 유봉을 사용해 분쇄하여 입자의 크기를 줄였다. 제조한 AC01 분말을 263 mg, 251 mg 및 261 mg으로 충전하여, 캡슐제 3개를 포장하였다.

[0157] 그런 다음, 3가지 pH 수준에서 AC01에 대한 용해 실험을 수행하였다. 먼저, 인공 위액 (pH 1.24)을 사용한 다음 pH 4.5의 용액을 사용하고, 그런 후 pH 7.0의 중성 용액을 사용하였다. 캡슐제를 넣기 전에, 용해 용액 150 ml를 37°C로 승온시키고, 속도 2의 스피ن 바를 넣었다. 그 후, 각 캡슐을 넣었다.

[0158] 그 결과, 3종의 용해 매질 모두에서, AC01 분말이 2분 이내에 용해되는 것으로 확인되었다. pH 4.5 및 pH 7에서는 CO₂가 거의 생성되지 않는 것에 주목하였다. 또한, 캡슐 셸 자체는 pH 4.5 및 pH 7에 거의 용해되지 않았지만, 각 사례에서 완전히 비워졌다. 전술한 바와 같은 AC01 염의 제조시 1%, 2.5% 및 10%로 사용해 유사한 실험들을 수행하였으며, 소듐 카보네이트는 비슷한 용해 결과를 나타내었다.

[0159] 화합물 및 정제 제조에 대한 추가적인 방법

[0160] 1000 캡슐 배치의 제조와 관련하여 여러가지 용량의 정제 시리즈와 제공되는 양에 대한 벌크 공식 (bulk formula)을 아래에 제시한다.

[0161] **10 mg 활성 캡슐:**

- [0162] 10 g 삼산화비소
- [0163] *10 g 물
- [0164] 4 g NaOH
- [0165] 25 g 소듐 카보네이트
- [0166] 221 g 소듐 바이카보네이트.
- [0167] 충전량 260 mg용이다.
- [0168] **5 mg 활성 캡슐:**
- [0169] 5 g 삼산화비소
- [0170] *10 g 물
- [0171] 4 g NaOH
- [0172] 25 g 소듐 카보네이트
- [0173] 231 g 소듐 바이카보네이트.
- [0174] 충전량 265 mg용이다.
- [0175] **1 mg 활성 캡슐:**
- [0176] 1 g 삼산화비소
- [0177] *10 g 물
- [0178] 4 g NaOH
- [0179] 25 g 소듐 카보네이트
- [0180] 240 g 소듐 바이카보네이트.
- [0181] 충전량 270 mg용이다.
- [0182] * 물은 건조시 제거되므로, 최종 제형의 일부를 구성하지 않는다.
- [0183] 모든 용량의 캡슐제에 대한 제조 과정은 하기와 같다. 삼산화비소 및 소듐 하이드록사이드를 적정 용기에 분배하여 넣는다. 제공된 물을 상부에 첨가한다. 스웰링에 의해 물질들을 혼합한다. 이 때 용액이 뜨거워지므로 조심하여야 한다. 삼산화비소와 소듐 하이드록사이드가 완전히 용해되면, 제공된 소듐 카보네이트를 첨가한다. 소듐 카보네이트가 완전히 젖시도록 한다. 10 mg 및 5 mg을 제조하는 경우, 뽀뽀한 슬러리가 형성되고, 1 mg의 경우 반 고체가 형성된다. 혼합물을 실온까지 냉각되게 4-24시간 방치한다.
- [0184] 다음으로, 제공된 소듐 바이카보네이트에 상기 조제물을 조심하면서 첨가한다. 약간의 바이카보네이트를 사용해 슬러리 전체를 "워시" 아웃한 다음, 슬러리를 바이카보네이트에 완전히 혼합한다. 믹스를 1.5-2.0 mm 메쉬 크기의 스크린을 통과시킨다. 스크린이 언-블렌딩 (unblending) 및 깨끗해지도록, 이 과정을 2번 이상 수행할 수 있다. 전형적으로, 이 때 98%의 수율이 관찰될 것이며, 통상 1.7 mm 체를 이용한 물질의 2회 통과가 충분하다. 목표는 자유 유동성 파립 물질을 수득하는 것이다.
- [0185] 그런 다음, 물질을 트레이 위에 펼쳐 40-45°C로 설정된 진공 오븐에 넣어 6-24시간 동안 진공 건조한다 (펌프가 계속 작동됨). 건조에 따른 무게 감소를 계산하였을 때, 이론적인 수분 수준은 약 2%이어야 한다. 건조된 물질을 500 μm 체를 통과시키고, 체가 효과적으로 깨끗하게 워시될 때까지 물질을 수차례 통과시킨다. 그런 후, 물질을 터블러 타입의 블렌더에서 (30 rpm으로 10분) 블렌딩한 다음, 캡슐에 충전할 준비를 마친다. 이 방법 자체로도 이후 캡슐 충전이 용이하게 적절하게 건조되고 자유 유동성인 물질을 제공할 수 있는 것으로 확인되었다.
- [0186] 본 발명의 한가지 장점은, 음식물이 없는 휴지기에 pH가 약 1인 위 내용물 (유미즙)에서 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트 (바람직하게는 비소 III 형태)의 매우 신속하고 완전한 용해를 보장한다는 것이다. 이는, 염이 아비산 (arsenous acid)을 형성하여, 소장에서의 흡수에 쉽게 이용될 수 있게 해줄 것이다. 이러한 빠른 용해가 이루어지지 않고, 약 pH 6인 위 내용물이 소장으로 통과하게 되면, 비소 염은 용해될 가능성은 없으며, 따라서 일정 비율이 변으로 배출될 것이다. 경구 전달용 고체 형태를 이용해 암 환자를 치료하는데 있어 핵심적인

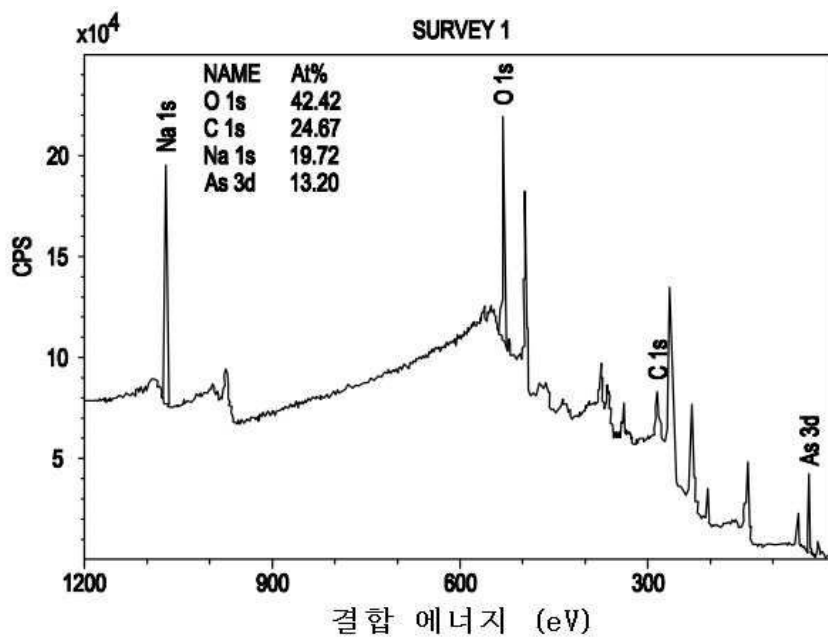
요소는 액체 주사 형태와 거의 유사한 생물학적 등가성을 24시간 동안 가져야 한다는 것이다. 위에서 완전한 용해 달성 실패는, 이러한 목표를 달성하지 못한다는 것을 의미한다. 본 발명은, 매우 효과적인 방식으로 이러한 요건을 충족시키는 비소 카보네이트 및/또는 바이카보네이트 염을 제공해준다.

[0187] 본 발명의 다양한 구현예들에 대한 상기 설명은 본 발명과 관련된 기술 분야의 당업자에게 설명하기 위한 목적으로 제공된다. 본 발명을 하나의 언급된 구현예로 한정 또는 제한하고자 하는 것은 아니다. 전술한 바와 같이, 상기 교시 내용에 대한 기술 분야의 당업자라면 본 발명에 대한 수많은 대안 및 변형이 자명할 것이다. 따라서, 몇몇 대안적인 구현예들이 구체적으로 논의되어 있더라도, 당해 기술 분야의 당업자라면 또 다른 구현예들이 자명하거나 또는 비교적 쉽게 발전시킬 수 있을 것이다. 이에, 본 발명의 내용은 본원에 기술된 본 발명에 대한 모든 대안, 수정 및 변형 뿐만 아니라 전술한 본 발명의 사상 및 범위에 속하는 그의 구현예들도 모두 포괄하는 것으로 의도된다.

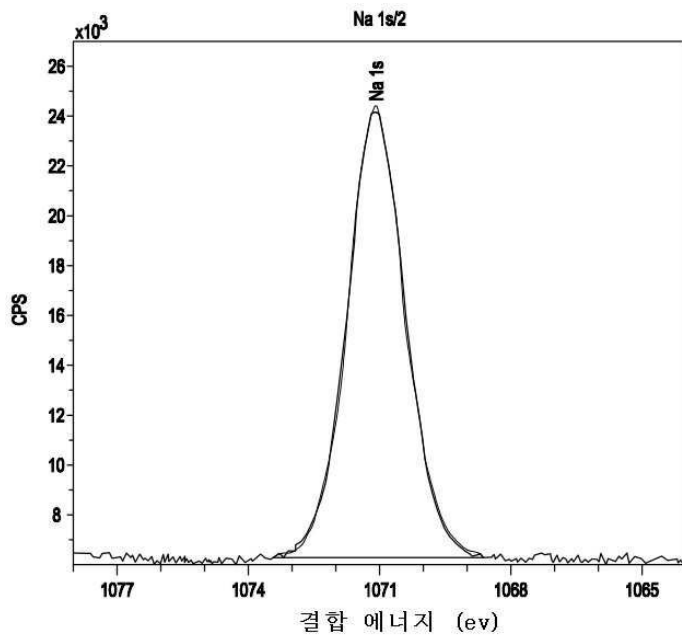
[0188] 본 발명의 첨부된 청구항과 전술한 설명에서, 언어 표현 또는 필연적인 암시로 인해 명확하게 그렇지 않은 것이 요구되는 경우를 제외하고는, "포함한다"하는 용어와 이의 변형 형태, 예를 들어, "포함한다" 또는 "포함하는"은 포괄적인 의미로 사용되며, 즉, 언급된 내용의 존재를 명시하지만, 본 발명의 하나 이상의 구현예에서 다른 내용의 존재 또는 추가를 배제하는 것은 아니다.

도면

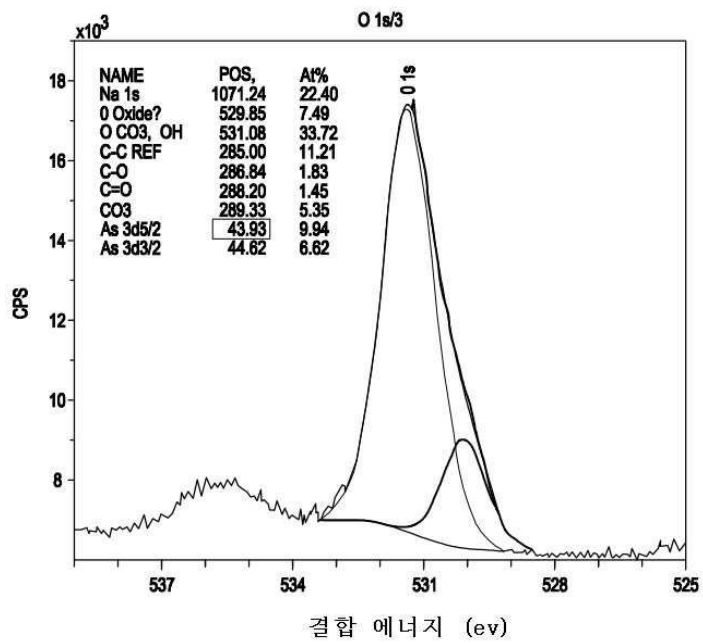
도면1



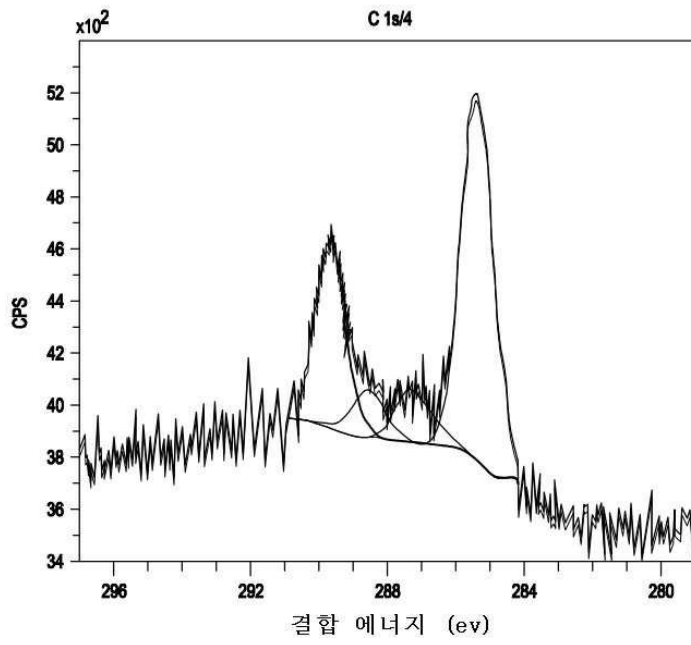
도면2a



도면2b



도면2c



도면2d

