



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0010753
(43) 공개일자 2011년02월07일

(51) Int. Cl.

C07C 59/72 (2006.01) C07C 51/64 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7027068

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년05월07일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년12월02일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/002818

(87) 국제공개번호 WO 2009/137066

국제공개일자 2009년11월12일

(30) 우선권주장

61/051,509 2008년05월08일 미국(US)

(71) 출원인

유나이티드 세러퓨틱스 코오폰레이션

미국 메릴랜드 20910 실버 스프링 스프링 스트리트 1040

(72) 발명자

월쉬, 데이비드, 에이.

미국 버지니아주 22963 팔미라 와일드우드 드라이브 56

(74) 대리인

양영준, 양영환

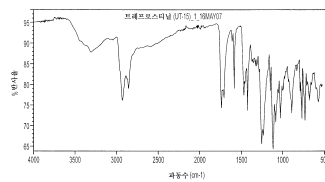
전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 트레프로스티닐 일수화물

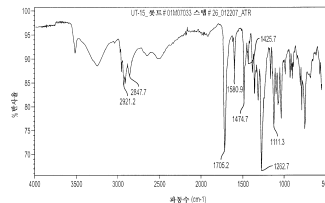
(57) 요약

본 발명에서는 안정한 일수화물 형태의 트레프로스티닐 및 이것을 포함하는 제약 제제, 이것의 제조 및 사용 방법이 제공된다.

대표도 - 도1



1a



1b

특허청구의 범위

청구항 1

일수화물 형태의 트레프로스티닐.

청구항 2

일수화물이 90 중량% 이상의 순도로 존재하는 형태인 트레프로스티닐 일수화물.

청구항 3

결정질 형태인 트레프로스티닐 일수화물.

청구항 4

- a. 유기 용매/물 조합으로부터 무수 또는 습윤 트레프로스티닐을 재결정화하여 고체를 제공하는 단계;
- b. 더 이상의 용매가 증발하지 않을 때까지 약 15 °C 내지 약 35 °C의 온도에서 상기 고체를 공기-건조시키는 단계

를 포함하는, 트레프로스티닐 일수화물의 제조 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 공기-건조의 온도가 약 20 °C 내지 약 30 °C인 제조 방법.

청구항 6

제4항에 있어서, 상기 유기 용매가 저급 알콜, 저급 케톤, 및 저급 에테르로 구성된 군으로부터 선택되는 제조 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 유기 용매가 에탄올인 제조 방법.

청구항 8

제4항에 있어서, 상기 유기 용매/물의 비율이 약 1:1, 또는 약 1:2, 또는 약 1:3, 또는 약 1:4, 또는 약 1:5, 또는 약 2:1, 또는 약 3:1, 또는 약 4:1, 또는 약 5:1인 제조 방법.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 에탄올/물의 비율이 약 1:1인 제조 방법.

청구항 10

제9항에 따른 방법에 의해 제조된 일수화물 트레프로스티닐.

청구항 11

치료 유효량의 트레프로스티닐 일수화물 및 제약학상 허용가능한 운반체를 포함하는 제약 제제.

청구항 12

치료 유효량의 트레프로스티닐 일수화물을 포함하는 제약 제제를 이것을 필요로 하는 대상체로 투여하는 단계를 포함하는, 폐 고혈압, 울혈성 심부전증, 말초 혈관병, 중증 간헐 절뚝거림, 면역억제, 증식성 질환, 천식, 폐암, 간암, 뇌암, 췌장암, 신장암, 전립선암, 유방암, 결장암, 두경부암, 허혈 병변, 신경병성 족부 궤양, 폐 섬유증, 간질성 폐 질환 및 신장 기능부전 또는 기능상실을 유발하는 질환 또는 상태로 구성된 군으로부터 선택되는 의학적 상태의 치료 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 대상체가 인간 대상체인 치료 방법.

명세서

기술분야

[0001] 관련 출원

[0002] 본 출원은 그 전체가 참고문헌으로 본 명세서에 도입된, 2008년 5월 8일자로 출원된 미국 가출원 제61/051,509호에 대한 우선권을 주장한다.

배경기술

[0003] 프로스타시클린 유도체는 혈소판 응집 억제, 위산 분비 감소, 병변 억제, 및 기관지확장(bronchodilation)과 같은 활성을 보유하는 유용한 제약 화합물이다.

[0004] 레모듈린(Remodulin)[®]의 유효성분인 트레프로스티닐은 미국 특허 4,306,075에서 처음 기술되었다. 트레프로스티닐, 및 다른 프로스타시클린 유도체는 문헌 [Moriarty, et al in J. Org. Chem. 2004, 69, 1890-1902, Drug of the Future, 2001, 26(4), 364-374], 미국 특허 제6,441,245호, 제6,528,688호, 제6,700,025호, 제6,809,223호, 제6,756,117호 및 2008년 12월 15일자로 출원된, 바트라(Batra) 등이 발명한 미국 특허 출원 제12/334,731에 기술된 바와 같이 제조되어 왔다.

[0005] 미국 특허 제5,153,222호에서는 폐 고혈압의 치료를 위한 트레프로스티닐의 사용이 기술된다. 트레프로스티닐은 정맥내 뿐만 아니라 피하 경로에 대해 승인되었고, 후자는 연속된 정맥내 카테터와 관련된 폐혈성 사건을 방지한다. 미국 특허 제6,521,212호 및 제6,756,033호에서는 폐 고혈압, 말초 혈관병 및 다른 질환과 상태의 치료를 위한, 흡입에 의한 트레프로스티닐의 투여가 기술된다. 미국 특허 제6,803,386호에서는 폐, 간, 뇌, 췌장, 신장, 전립선, 유방, 결장 및 두경부 암과 같은 암의 치료를 위한 트레프로스티닐의 투여가 개시된다. 미국 특허 출원 공개 제2005/0165111호에서는 허혈 병변의 트레프로스티닐 치료가 개시된다. 미국 특허 제7,199,157호에서는 트레프로스티닐 치료가 신장 기능을 개선시킨다는 것이 개시된다. 미국 특허 출원 공개 제2005/0282903호에서는 신경병성 족부 궤양의 트레프로스티닐 치료가 개시된다. 미국 특허 출원 공개 제2008/0280986호에서는 폐섬유증의 트레프로스티닐 치료가 개시된다. 미국 6,054,486에서는 트레프로스티닐로의 말초 혈관병의 치료가 개시된다. 미국 특허 출원 공개 제2009/0036465호에서는 트레프로스티닐을 포함하는 병용 요법이 개시된다. 미국 특허 출원 공개 제2008/0200449호에서는 정량 흡입기를 사용한 트레프로스티닐의 전달이 개시된다. 미국 특허 출원 공개 제2008/0280986호에서는 트레프로스티닐로의 간질성 폐질환의 치료 및 트레프로스티닐로의 천식의 치료가 개시된다. 미국 특허 7,417,070 및 7,384,978, 그리고 미국 공개 제2007/0078095호, 제2005/0282901호 및 제2008/0249167호에서는 트레프로스티닐 및 다른 프로스타시클린 유사체의 경구 제제가 기술된다.

[0006] 전술한 참고문헌의 내용은 본 발명의 실시양태를 어떻게 실시하는지 보여주기 위해 참고문헌으로 도입된다.

[0007] 요컨대, 트레프로스티닐은 의학적 관점에서 매우 중요하다. 그러므로, 예를 들어, 저장, 수송, 취급, 및 제제화에서 장점을 보이는 안정한 형태의 트레프로스티닐에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0008] 본 발명의 하나의 실시양태는 트레프로스티닐의 일수화물, 트레프로스티닐 일수화물을 포함하는 제약 제제, 및 이들의 제조 및 사용 방법에 관한 것이다.

[0009] 일수화물은 트레프로스티닐의 다른 형태들보다 긴 기간의 시간에 걸쳐 실온에서 안정하다.

[0010] 하나의 실시양태에서, 치료 유효량의 트레프로스티닐 일수화물 및 그를 위한 제약학상 허용가능한 운반체를 포함하는 제약 제제가 제공된다.

[0011] 하나의 실시양태에서, 트레프로스티닐 일수화물의 제조 방법이 제공된다.

[0012] 하나의 실시양태에서, 추가로 전술한 문헌 [J. Org. Chem. 2004, 69, 1890-1902, Drug of the Future, 2001,

26(4), 364-374], 미국 특허 제5,153,222호, 제6,054,486호, 제6,521,212호, 제6,756,033호, 제6,803,386호, 및 제7,199,157호, 미국 특허 출원 공개 제2005/0165111호, 제2005/0282903호, 제2008/0200449호, 제2008/0280985호 및 제2009/0036465호에서 기술된 것들과 같은, 당업계에 트레프로스티닐을 사용하는 것으로 공지된 것들을 비롯한 의학적인 상태의 치료에서의 트레프로스티닐 일수화물의 사용 방법이 제공된다.

도면의 간단한 설명

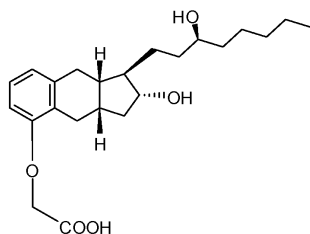
도 1a는 무수 트레프로스티닐의 IR (적외선) 스펙트럼이다.

도 1b는 트레프로스티닐 일수화물의 IR (적외선) 스펙트럼이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

달리 명시되지 않는 한, "하나(a 또는 an)"는 "하나 이상"을 의미한다. 본 발명은 신규한 일수화물 형태의 트레프로스티닐에 관한 것이다. 트레프로스티닐은 NYHA 부류 II, III 및 IV 증상을 갖는 환자들에게서 운동과 관련된 증상들을 경감시키기 위해, 피하 또는 정맥내 투여를 사용하는 폐동맥 고혈압 (PAH)의 치료를 위해 U.S. FDA로부터 승인받은 레모둘린®의 유효성분이다.

트레프로스티닐의 화학명은 2-((1R,2R,3aS,9aS)-2-히드록시-1-((S)-3-히드록시옥틸)-2,3,3a,4,9,9a-헥사히드로-1H-시클로펜타[b]나프탈렌-5-일옥시)아세트산이고, 다음의 구조를 갖는다:



무수 형태의 트레프로스티닐 (트레프로스티닐(TREPROSTINIL))은 예를 들어 문헌 [*J. Org. Chem.* 2004, 69, 1890-1902]에서 이미 기술되었다. 무수 형태는 실온에서 안정하지 않다. 안정성 시험에서 무수 트레프로스티닐(TREPROSTINIL)은 25 °C에서 안정하지 않고, 정치시 이량체가 형성된다는 것이 드러났다. 보다 많은 양의 이량체가 보다 높은 온도에서 형성될 수 있다. 그러나, 이량체 형성은 5 °C에서 무시해도 될 정도이다. 따라서, 무수 트레프로스티닐은 저장 및 운송을 위해 냉장되어야 한다. 과거, 트레프로스티닐은 낮은 (2 °C 내지 8 °C) 온도를 유지하기 위해 냉장되고 얼음 주머니와 함께 수송되었어야 했다.

무수 트레프로스티닐의 불안정성은 또한 이의 제조에 대해 난점을 부여한다. 무수 트레프로스티닐을 얻기 위해, 재결정화로부터의 습윤 화합물이 진공에서 가열되었다. 트레프로스티닐 고체가 50 °C 이상으로 가열되는 경우, 트레프로스티닐의 두 이량체가 고체에서 불순물로 형성된다는 것이 발견되었다. 따라서, 모든 물을 제거하기 위해 트레프로스티닐을 건조할 때 높은 열을 피하기 위해 가열 온도가 신중히 제어되어야 하며, 그렇지 않으면 이러한 두 이량체 불순물이 생성될 것이다.

불안정성에 추가로, 무수 트레프로스티닐은 취급하기가 어렵다. 무수 형태는 이것이 생성해내는 정전기 전하 (static electrical charge) 때문에 칭량하기가 어려운, 미세하고 잘 날리는(fly-away) 물질이다. 트레프로스티닐은 강한 생물학적 활성을 가지는 강력한 프로스타글란딘 유사체이기 때문에, 분석가 및 오퍼레이터는 이 물질을 취급시 노출을 피하기 위해 극도로 조심해야 한다.

본 발명에 이르러 트레프로스티닐이 일수화물 형태로 존재할 수 있다는 것이 놀랍게도 발견되었다. 트레프로스티닐의 일수화물 형태를 특징화하기 위해 데이터가 생성되었다. 일수화물의 하나의 장점은 실온에서 안정하다는 것이다. 안정성 데이터에서는 실온, 예를 들어 25 °C에서 일수화물 형태가 무수 형태보다 안정하다는 것이 드러났다. 트레프로스티닐 일수화물은 특별한 취급 없이 저장되고 수송될 수 있다. 트레프로스티닐의 안정성은 상당히 개선되어, 더이상 냉장고에 저장되거나 또는 저온 조건하에 수송될 필요가 없다.

일수화물의 두번째 장점은 이 형태에서 정전기 전하가 매우 감소되기 때문에 물질을 칭량하고 취급하기 훨씬 쉽다는 것이다. 직원들은 일수화물 형태로 작업시 노출을 피하기 훨씬 쉽다. 따라서, 일-수화물의 개선된 물리적 특성들로 인하여 물질의 취급시 안전성 또한 개선되었다.

안정성 및 안전성으로 인하여, 일수화물 트레프로스티닐은 제약 제제에서의 사용에 대해서도 또한 장점을 보인다

다.

- [0023] 본 발명의 하나의 실시양태에서, 일수화물 형태의 트레프로스티닐이 제공된다. 하나의 실시양태에서, 트레프로스티닐 일수화물은 결정성 형태이다. 하나의 실시양태에서, 트레프로스티닐 일수화물은 조성물의 중량을 기준으로 90 % 이상의 순도를 가지는 형태이다. 하나의 실시양태에서, 트레프로스티닐 일수화물은 조성물의 중량을 기준으로 95 % 이상의 순도를 가지는 형태이다. 하나의 실시양태에서, 트레프로스티닐 일수화물은 조성물의 중량을 기준으로 99 % 이상의 순도를 가진다.
- [0024] 트레프로스티닐 일수화물은 실온에서 안정하고, 추가로 약 15 °C 내지 약 35 °C, 그리고 보다 바람직하게는 약 20 °C 내지 약 30 °C의 온도 범위에 걸쳐 안정성을 보인다.
- [0025] 하나의 실시양태에서,
- [0026] a. 유기 용매/물 조합으로부터 무수 또는 습윤 트레프로스티닐을 재결정화하여 고체를 제공하는 단계; 및
- [0027] b. 더 이상의 용매가 증발하지 않을 때까지 상온에서 상기 고체를 공기-건조시키는 단계
- [0028] 를 포함하는, 트레프로스티닐 일수화물의 제조 방법이 제공된다.
- [0029] 상기 방법에서 공기-건조의 온도는 바람직하게 약 15 °C 내지 약 35 °C이고, 보다 바람직하게 약 20 °C 내지 약 30 °C이다. 재결정화되는 무수 또는 습윤 트레프로스티닐은 광범위한 순도를 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 이는 순수하다. 일부 실시양태에서, 이는 실질적으로 순수하다. 일부 실시양태에서, 이는 합성으로부터의 조 생성물일 수 있다. 일부 실시양태에서, 트레프로스티닐의 조 생성물은 고체이거나 또는 반고체일 수 있다.
- [0030] 일부 실시양태에서, 유기 용매는 이것들로 제한되지는 않으나, 저급 알콜, 저급 케톤, 및 저급 에테르를 비롯한 수용성 용매일 수 있다. 저급 알콜은 예를 들어 메탄올, 에탄올, 또는 이소프로판올일 수 있다. 저급 케톤은 예를 들어 아세톤일 수 있다. 저급 에테르는 예를 들어 테트라히드로푸란 또는 디옥산일 수 있다. 유기 용매/물의 비율은 약 1:1, 또는 약 1:2, 또는 약 1:3, 또는 약 1:4, 또는 약 1:5, 또는 약 2:1, 또는 약 3:1, 또는 약 4:1, 또는 약 5:1일 수 있다. 하나의 실시양태에서, 유기 용매는 에탄올이다. 하나의 실시양태에서, 유기 용매/물의 비율은 1:1이다.
- [0031] 본 발명의 하나의 실시양태는 전술한 방법에 따라 제조된 트레프로스티닐 일수화물이다.
- [0032] 다른 실시양태는 트레프로스티닐 일수화물 및 제약학상 허용가능한 운반체 또는 부형제를 포함하는 제약 제제이다.
- [0033] 본 명세서에서 형용사로 사용시 용어 "제약"은 수용자 포유동물에게 실질적으로 유해하지 않음을 의미한다. " 제약 제제"라 함은 운반체, 희석제, 부형제 및 유효 성분(들)이 제제의 다른 성분들과 상용성이고, 이들의 수용자에게 유해하지 않아야 함을 의미한다.
- [0034] 트레프로스티닐 일수화물은 투여에 앞서 제제화될 수 있다. 제제의 선택은 담당의가 유효량을 구하는데 관여되는 인자들과 동일한 것들을 고려함으로써 결정되어야 한다.
- [0035] 이러한 제제에서의 전체 유효 성분은 제제의 중량을 기준으로 0.1 % 내지 99.9 %을 차지한다. 트레프로스티닐 일수화물은 하나 이상의 추가의 유효 성분과 함께 또는 단독 유효 성분으로 제제화될 수 있다.
- [0036] 본 발명의 제약 제제는 잘 알려져 있고 용이하게 입수가 가능한 성분들을 사용하여 당업계에서 공지된 방법들로 제조된다. 예를 들어, 단독 또는 다른 유효 성분(들)과 함께인 트레프로스티닐 일수화물은 통상적인 부형제, 희석제, 또는 운반체와 함께 제제화되고, 정제, 캡슐제, 현탁액제, 용액제, 주사제, 에어로졸, 산제 등으로 형성된다.
- [0037] 비경구 투여를 위한 본 발명의 제약 제제는 멸균 수성 또는 비수성 용액제, 분산액제, 현탁액제, 또는 에멀전제, 그리고 사용하기 직전에 멸균 용액제 또는 현탁액제로 재구성되는 멸균 산제를 포함한다. 적합한 멸균 수성 및 비수성 운반체, 희석제, 용매 또는 비히클의 예는 물, 생리식염수, 에탄올, 폴리올 (예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리(에틸렌 글리콜) 등), 및 이들의 적합한 혼합물, 식물성유 (예를 들어, 올리브유), 및 주사가 가능한 유기 에스테르, 예를 들어, 에틸 올레에이트를 포함한다. 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅 물질의 사용에 의해, 분산액제 및 현탁액제의 경우 적절한 입도의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 적절한 유동성이 유지된다.
- [0038] 비경구 제제는 또한 방부제, 습윤제, 유화제, 및 분산제와 같은 아췌반트를 함유할 수 있다. 항박테리아제 및

항진균제, 예를 들어, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산 등을 포함함으로써 미생물 작용의 예방이 보장될 수 있다. 당, 염화나트륨 등과 같은 등장화제를 포함하는 것 또한 바람직할 수 있다. 주사가 가능한 제제는 예를 들어, 제조시에 또는 투여 바로 전에 (이중 챔버 주사기 패키징의 예에서와 같이) 그들의 혼합 전의 혼합물의 성분들의 예비멸균에 의해, 또는 박테리아 거름 필터를 통한 여과에 의해 멸균된다.

[0039] 경구 투여를 위한 고체 투여형은 캡슐제, 정제, 환제, 산제, 및 과립을 포함한다. 이러한 고체 투여형에서, 트레프로스티닐 일수화물은 하나 이상의 불활성, 제약 운반체, 예를 들어 시트르산나트륨, 또는 인산이칼슘, 및/또는 (a) 충전제 또는 증량제, 예를 들어 전분, 락토스 및 글루코스를 비롯한 당, 만니톨, 및 규산, (b) 결합제, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로스 및 다른 셀룰로스 유도체, 알기네이트, 젤라틴, 폴리(비닐피롤리딘), 수크로스 및 아카시아, (c) 함습제, 예를 들어 글리세롤, (d) 봉해제, 예를 들어 아가-아가, 탄산칼슘, 중탄산나트륨, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 실리케이이트 및 탄산나트륨, (e) 보습제, 예를 들어 글리세롤, (f) 난용해제(solution retarding agent), 예를 들어 파라핀, (g) 흡수 촉진제, 예를 들어 4차 암모늄 화합물, (h) 습윤제, 예를 들어 세틸 알콜 및 글리세린 모노스테아레이트, (i) 흡수제, 예를 들어 카올린 및 벤토나이트 점토, 및 (j) 윤활제, 예를 들어 활석, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리(에틸렌 글리콜), 나트륨 라우릴 술페이트, 및 이들의 혼합물과 혼합된다. 캡슐제, 정제 및 환제의 경우, 투여형은 또한 완충제를 함유할 수 있다.

[0040] 유사한 유형의 고체 제제는 또한 락토스 및 고분자량 폴리(에틸렌 글리콜) 등과 같은 부형제를 사용하여 연질 또는 경질 젤라틴 캡슐 내에 충전물(fill)을 포함할 수 있다. 정제, 당제, 캡슐제, 환제 및 과립과 같은 고체 투여형은 또한 장용성 코팅과 같은 코팅 또는 셸 또는 제약 제제화 업계에서 잘 알려진 다른 코팅과 함께 제조될 수 있다. 코팅은 불투명화제 또는 예를 들어, 위에서 유효 성분(들)의 방출을 위한 산 가용성 코팅, 또는 장관에서 유효 성분(들)의 방출을 위한 염기 가용성 코팅과 같이, 소화관의 특정부에서 유효 성분(들)을 방출하는 약제를 함유할 수 있다. 유효 성분(들)은 또한 서방형 코팅으로 마이크로캡슐화되고 이 때 마이크로캡슐은 캡슐 제제의 환제의 일부분으로 만들어질 수 있다.

[0041] 일수화물 트레프로스티닐의 경구 투여를 위한 액체 투여형은 용액제, 에멀전제, 현탁액제, 시럽제 및 엘릭시르제를 포함한다. 유효 성분에 추가로, 액체 제제는 당업계에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어 물 또는 다른 제약 용매, 가용화제 및 유화제, 예를 들어 에탄올, 이소프로판올, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 디메틸 포름아미드, 오일 (특히, 면실유, 낙화생유, 옥수수유, 배아유, 올리브유, 피마자유, 및 참기름), 글리세롤, 테트라히드로푸르푸릴 알콜, 폴리(에틸렌 글리콜), 소르비톨의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 불활성 희석제 외에, 액체 경구 제제는 또한 아췌반트, 예를 들어 습윤제, 유화제 및 현탁제, 및 감미제, 풍미제, 및 방향제를 포함할 수 있다. 액체 현탁액제는 유효 성분(들)에 추가로, 현탁제, 예를 들어 에톡실화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정질 셀룰로스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트 점토, 아가-아가, 및 트라가칸트, 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.

[0042] 다른 실시양태는 트레프로스티닐 일수화물을 포함하는 전술한 제약 제제의 치료 유효량을 이를 필요로 하는 대상체로 투여하는 단계를 포함하는 의학적 상태의 치료 방법이다. 치료되는 의학적 상태는 폐 고혈압 (원발성 및 이차성 폐 고혈압 및 폐동맥 고혈압을 포함), 울혈성 심부전증, 말초 혈관병, 천식, 중증 간헐 절박거림, 면역억제, 증식성 질환, 폐, 간, 뇌, 체장, 신장, 전립선, 유방, 결장 및 두경부 암과 같은 암, 허혈 병변, 신경 병성 족부 궤양, 및 폐 섬유증, 신장 기능, 및 간질성 폐 질환을 포함하나, 이로 제한되지는 않는다. 일부 실시양태에서, 제약 제제는 트레프로스티닐 일수화물에 추가로 하나 이상의 유효 성분을 포함할 수 있다. 본 발명의 실시양태들의 실시를 위한 참고로 다음의 참고문헌들이 인용된다. 문헌 [J. Org. Chem. 2004, 69, 1890-1902, Drug of the Future, 2001, 26(4), 364-374], 미국 특허 제5,153,222호, 제6,054,486호, 제6,521,212호, 제6,756,033호, 제6,803,386호, 및 제7,199,157호, 미국 특허 출원 공개 제2005/0165111호, 제2005/0282903호, 제2008/0200449호, 제2008/0280985호 및 제2009/0036465호.

[0043] 본 발명은 이제 다음의 실시예와 관련하여 기술될 것이다. 이 실시예들은 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 여겨져서는 안되고, 오직 예시적 방식으로만 기능할 것이다.

[0044] 실시예

[0045] I. 제조:

[0046] 트레프로스티닐(TREPROSTINIL)을 에탄올의 50 % 수용액으로부터 재결정화하였다. "습윤" 고체를 여과에 의해

수집하였고 더이상 용매가 증발하지 않을 때까지 상온에서 공기-건조시켰다. 이 건조 공정의 결과는 일수화물이었다.

II. 25 ℃에서 트레프로스티닐의 무수 형태 대 일수화물 형태의 안정성

1. 무수 롯트 # 01 A07002에 대한 안정성 보고서 (6개월)

무수 트레프로스티닐을 다음의 절차에 따라 제조하였다.

3.34-kg 샘플의 트레프로스티닐 디에탄올아민 염을 멸균수 40 L에 용해하고, 에틸 아세테이트 60 L 및 3 M HCl 3.2 L를 첨가하고 혼합물을 교반하였다. 층들을 분리하였고 수성층을 에틸 아세테이트의 20-L 부분으로 3회 추출하였다. 4개의 유기층을 합치고, 유기 용액을 멸균수의 20-L 부분으로 2회, 염수 20 L로 1회 세척하였고, 무수 황산 나트륨 2.97 kg 상에서 건조시켰다. 혼합물을 여과하였고, 여액을 농축시켜 트레프로스티닐을 고무상의 고체로서 수득하였다. 이 고체를 유리 건조 트레이로 전달하였고 93 시간 동안 공기-건조되게 하였다. 이 고체를 그다음 에탄올 23.4 kg에 용해하고, 48 ℃로 가온하고, 따뜻한 (40 내지 50 ℃) 멸균수 23.4 kg로 처리하였다. 용액을 교반하였고, 그다음 교반을 멈추어 트레프로스티닐을 천천히 결정화시켰다. 생성된 백색 고체를 오로라(Aurora) 필터에서 여과에 의해 수집하고, 멸균수 용액에서의 차가운 (6 ℃) 20 % 에탄올 45 L로 세척하고, 필터를 해파-여과된 마무리 룸(Hepa-filtered Finishing Room)으로 이동시키고, 고체를 22.3시간 동안 하우스 진공(house vacuum)하에 건조시켰다. 고체를 건조 트레이로 전달하고 추가로 진공 오븐에서 22.7 시간 동안 55 ℃ 및 0.26 Torr에서 건조시켜 무수 트레프로스티닐 (롯트 # 01A07002) 2.63 kg (96.3 %)을 백색 고체로 제공하였다.

25℃에서 트레프로스티닐 (TREPROSTINIL)에 대한 안정성 데이터
롯트 번호 01 A07002 (무수)

시험	초기	3개월	6개월
물리적 검사	백색 분말	백색 분말	백색 분말
물 (칼 피서)	0.4%	0.7%	0.8%
HPLC 분석			
트레프로스티닐	99.6%	98.1%	95.4%
750W93	0.2	1.2	1.5
751W93	0.3	0.9	1.1

2. 일수화물 롯트 # D-1007-089에 대한 UT 안정성 개요 (18개월)

트레프로스티닐 일수화물을 다음의 절차에 따라 제조하였다.

3.4-kg 샘플의 트레프로스티닐 디에탄올아민 염을 멸균수 36 L에 용해하고, 에틸 아세테이트 60 L 및 3 M HCl 3.6 L를 첨가하고 혼합물을 교반하였다. 층들을 분리하였고 수성층을 에틸 아세테이트의 20-L 부분으로 3회 추출하였다. 4개의 유기층을 합치고, 유기 용액을 멸균수의 20-L 부분으로 2회, 염수 20 L로 1회 세척하였고, 무수 황산 나트륨 2.86 kg 상에서 건조되게 하였다. 혼합물을 여과하였고, 여액을 농축시켜 트레프로스티닐을 고무상의 고체로서 수득하였다. 이 고체를 유리 건조 트레이로 전달하였고 66 시간 동안 공기-건조시켰다. 이 고체를 그다음 에탄올 23.8 kg에 용해하고, 48 ℃로 가온하고, 따뜻한 (40 내지 50 ℃) 멸균수 23.8 kg로 처리하였다. 용액을 교반하였고, 그다음 교반을 멈추어 트레프로스티닐을 천천히 결정화시켰다. 생성된 백색 고체를 오로라 필터에서 여과에 의해 수집하고, 멸균수 용액에서의 차가운 (6 ℃) 20 % 에탄올 45 L로 세척하고, 필터를 해파-여과된 마무리 룸으로 이동시키고, 고체를 23시간 동안 하우스 진공하에 건조시켰다. 고체를 유리 건조 트레이로 전달하고 추가로 물질의 전체 중량이 일정 (더 이상의 용매 손실이 없음)할 때까지 115 시간 동안 공기-건조시켰다. 이 트레프로스티닐 일수화물의 샘플을 안정성 연구를 위한 롯트 #D-1007-089로 취하였다. 남아있는 물질을 추가로 진공 오븐에서 10 시간 동안 55 ℃ 및 1.66 Torr에서 건조시켜 무수 트레프로스티닐 (롯트 #01G07018) 2.68 kg (96.4 %)을 제공하였다.

물 함량, 용점 및 분석/불순물 프로파일에 대한 공정 중(In-Process)

샘플의 연장된 실온 건조에 대한 효과의 연구

샘플: 트레프로스티닐 롯데 # D-1007-089, 2개의 용기 1&2: #1은 폐쇄됨;

#2는 김wipe(Kimwipe)로 닦힘; 양쪽 모두 실온에서 보관함

	초기		1 개월	1 개월	2 개월	2 개월
	용기 1	용기 2	용기 1	용기 2	용기 1	용기 2
물, KF	4.55%	4.37%	NT	NT	4.46%	4.47%
용점	122.5-124.0	122.5-123.5	NT	NT	122.5-125.5	122.5-123.0
트레프로스티닐 분석	99.6	99.5	100.1	100.4	99.5	99.6
트레프로스티닐 에틸 에스테르	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
750W93	0.1	0.1	0.09	0.09	0.09	0.09
751W93	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04	0.04
불순물1	0.06	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
불순물2	0.05	<0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
전체 불순물	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5

[0055]

	3 개월	3 개월	6 개월	6 개월
	용기 1	용기 2	용기 1	용기 2
물, KF	4.51%	4.48%	4.59%	4.72%
용점	122.0-123.0	122.5-123.5	122.0-123.0	122.0-123.5
트레프로스티닐 분석	98.1	98.6	99.4	99.3
트레프로스티닐 에틸 에스테르	0.2	0.2	0.2	0.2
750W93	0.09	0.09	0.1	0.09
751W93	0.04	0.04	0.04	0.04
불순물1	0.06	0.06	<0.05	<0.05
불순물2	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
전체 불순물	0.5	0.5	0.6	0.6

[0056]

	12 개월	12 개월	18 개월	18 개월
	용기 1	용기 2	용기 1	용기 2
물, KF	용기 1	용기 2	용기 1	용기 2
용점	4.72%	4.73%	4.67%	4.72%
트레프로스티닐 분석	123.0-124.0	123.0-124.0	123.0-124.0	123.0-124.0
트레프로스티닐 에틸 에스테르	100.1	100.3	100.3	99.8
750W93	0.2	0.2	0.2	0.2
751W93	0.09	0.09	0.09	0.09
불순물1	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
불순물2	0.06	0.06	<0.05	<0.05
전체 불순물	0.05	0.05	0.05	0.05
	0.5	0.05	0.05	0.05

[0057]

[0058]

트레프로스티닐(TREPROSTINIL) 롯데 D-1007-089에 대해 수집된 안정성 데이터는 상온에서 일수화물이 무수 형태 보다 더 안정하다는 것을 보여준다. 안정성 연구 중 하나는 개방된 용기에 저장된 트레프로스티닐 (TREPROSTINIL)의 일수화물을 추적하였다. 18개월 동안 1 물의 물이 고체로부터 사라지지 않았고, 이는 물이 결정질 구조의 일체부이며 물질이 단지 "습윤" 고체가 아니라는 것을 나타낸다.

[0059]

III. 30 및 40 °C에서 촉진된 안정성 데이터 (롯데 #01M07033)

[0060]

본 실험에서, 500 mg의 트레프로스티닐 일수화물 샘플을 HDPE 병의 날젠 125 ml에 저장하였다. 이 실험에서 사용된 실험 절차는 롯데 D-1007-089에 대한 상기 기술된 절차와 동일하였다.

	초기	3-개월	3-개월	3-개월
		25°C/60% RH	30°C/65% RH	40°C/75% RH
물, KF	4.5%	4.8%	4.8%	4.8%
융점	123.0 - 124.0°C	N.T.	N.T.	N.T.
비선광도	45.5°	N.T.	N.T.	N.T.
UT-15 분석	98.7%	99.5%	99.5%	99.4%
3AU90	0.1%	<0.05%	<0.05%	<0.05%
UT-15 에틸 에스테르	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%
750W93	0.08%	0.07%	0.07%	0.08%
751W93	<0.05%	<0.05%	<0.05%	<0.05%
불순물 1 (RRT: 0.58)	NR	0.05%	0.05%	0.05%
전체 불순물	0.4%	0.4%	0.4%	0.4%

	6-개월 ¹	6-개월 ¹	6-개월 ¹
	25°C/60% RH	30°C/65% RH	40°C/75% RH
물, KF	4.7%	4.7%	4.7%
융점	123.0 - 123.5°C	123.0 - 123.5°C	123.0 - 123.5°C
비선광도	45.3°	45.9°	45.6°
UT-15 분석	99.0%	99.1%	99.7%
3AU90	0.06%	0.06%	0.07%
UT-15 에틸 에스테르	0.2%	0.2%	0.2%
750W93	0.07%	0.07%	0.09%
751W93	<0.05%	<0.05%	0.05%
불순물 1 (RRT: 0.58)	NR	NR	NR
전체 불순물	0.4%	0.4%	0.4%

	12-개월	12-개월
	25°C/60% RH	40°C/75% RH
물, KF	4.7%	4.8%
융점	122.5 - 123.0°C	123.0 - 123.5°C
비선광도	45.5°	46.7°
UT-15 분석	99.8%	98.6%
3AU90	<0.05%	<0.05%
UT-15 에틸 에스테르	0.2%	0.2%
750W93	0.08%	0.09%
751W93	<0.05%	0.05%
불순물 1 (RRT: 0.58)	0.06%	0.05%
전체 불순물	0.4%	0.4%

주석: 30 °C/65 % RH: 6개월에서 연구를 중단함; 40 °C/75 % RH: 12개월에서 연구를 중단함.

IV. 무수 형태 및 일수화물 형태의 특징화

다음의 방법에 의해 특징화를 행하였다:

1. 칼 피셔(Karl Fischer) 방법에 의한 물 함량의 측정,
2. 융점,
3. HPLC 분석,
4. 비선광도,
5. IR 분광법,
6. 원소 분석.

트레프로스티닐 내 물 1 몰은 4.41 중량%로 산출되고 이러한 결과들은 이러한 수화 형태의 트레프로스티닐에 물 1몰이 존재한다는 것을 입증한다.

일수화 및 무수 형태의 트레프로스티닐 (TREPROSTINIL)을 비교하였다. 트레프로스티닐(TREPROSTINIL)의 제조가 진행되는 동안, 로트 번호 01 M07033을 중량-손실이 관찰되지 않을 때까지 수시간 동안 공기-건조시켰다. 데이

터를 일수화 형태에 대해 수집하였다. 고체를 그다음 수시간 동안 55 °C에서 진공-건조시켰다. 데이터를 그다음 무수 형태에 대해 수집하였다.

트레프로스티닐(TREPROSTINIL)의 일수화 및 무수 형태의 비교에 대한
데이터 개요 (롯트 번호 01 M07033)

시험	일수화물	무수
물리적 검사	백색 분말	백색 분말
용점 범위	123.0 내지 124.0 °C	122.0 내지 123.1 °C
비선광도	589nm 및 25 °C 에서 +45.5°	589nm 및 25 °C 에서 +46.0°
물 (칼 피셔)	4.5% w/w	0.8% w/w
HPLC 분석		
트레프로스티닐	98.7% (물로 조절함)	99.8% (물로 조절함)
1AU90	ND	ND
2AU90	ND	ND
97W86	ND	ND
3AU90	0.1% w/w	0.2% w/w
메틸 에스테르	ND	ND
에틸 에스테르	0.2% w/w	0.2% w/w
750W93	0.08% w/w	0.09% w/w
751W93	<0.05% w/w	<0.05% w/w
전체 관련 물질	0.4% w/w	0.5% w/w

ND = 검출되지 않음

[0075]

[0076]

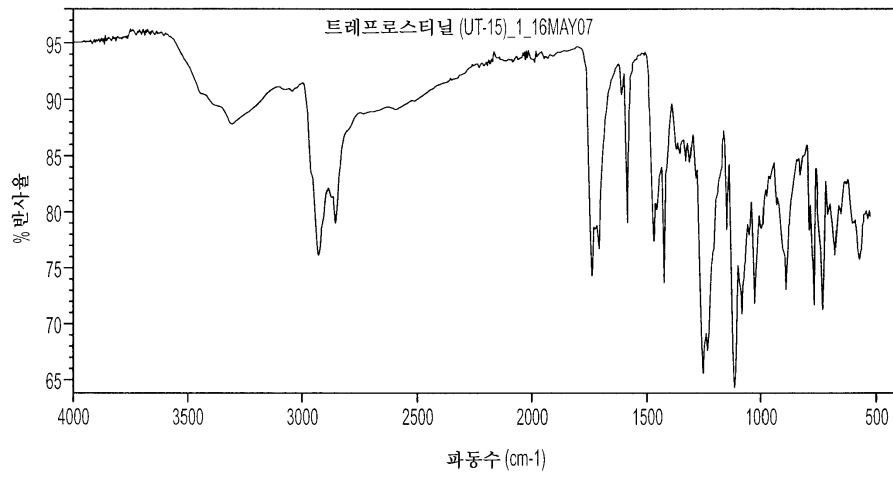
상기 표는 두 형태의 트레프로스티닐 사이의 유일하게 분별가능한 차이는 존재하는 물의 양임을 나타낸다. 수화 형태에 대한 칼 피셔 분석에 의한 4.5 % 물 결과는 존재하는 물 1 몰에 상응한다. 일수화물 형태의 IR 스펙트럼은 무수 형태의 트레프로스티닐의 IR 스펙트럼과 다르고, 이는 일수화물이 별개의 분자 실체임을 나타낸다. 무수 형태 및 일수화물 형태에 대해 원소 분석을 수행하였다. 일수화물 (롯트 번호 01M07033)에 대한 C 및 H 연소 분석 결과: $C_{23}H_{34}O_5 \cdot H_2O$ (M.W. 408.499)에 대해 분석 계산치: C, 67.63; H, 8.87. 실측치: C, 67.74; H, 8.79. 무수 기준 표준 (롯트 번호 D-066-193)에 대한 C 및 H 연소 분석 결과: $C_{23}H_{34}O_5$ (M.W. 390.486)에 대해 분석 계산치: C, 70.75; H, 8.77. 실측치: C, 70.58; H, 9.07.

[0077]

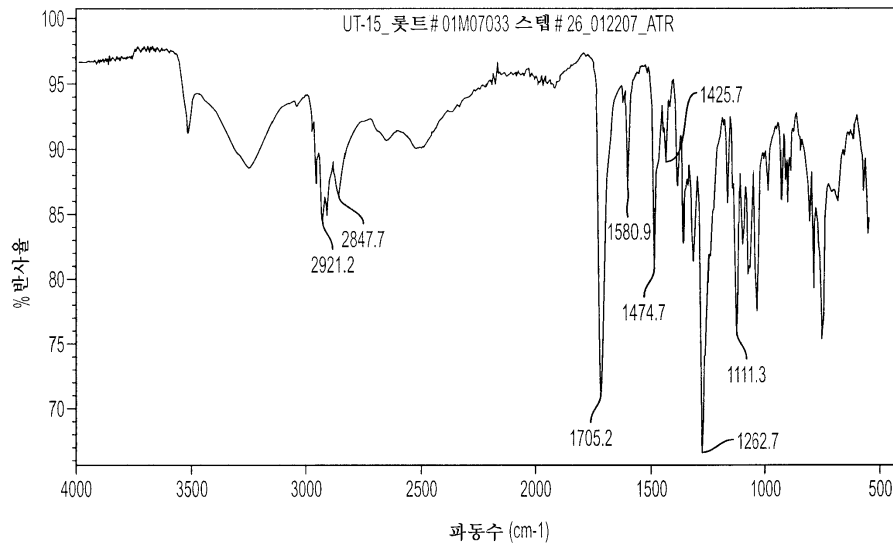
전술된 내용은 특정 실시양태와 관련된 것이나, 본 발명은 그렇게 제한되지 않음이 이해되어야 한다. 당업자는 개시된 실시양태에 각종 변형이 이루어질 수 있고, 이러한 변형들이 본 발명의 범위내에 속하도록 의도된다는 것을 생각할 것이다. 본 명세서에서 참고된 모든 간행물 및 특허는 각각이 개별적으로 참고문헌으로 도입된 경우와 같은 정도로, 본 명세서에 그 전체가 참고문헌으로 도입된다.

도면

도면1



1a



1b