(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년08월14일
(11) 등록번호 10-2694692
(24) 등록일자 2024년08월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/127 (2006.01) *A61K 31/4196* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *A61K 47/26* (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 9/19* (2006.01)
A61P 31/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/127 (2013.01)
A61K 31/4196 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7022062
(22) 출원일자(국제) 2018년12월21일
심사청구일자 2021년12월02일
(85) 번역문제출일자 2020년07월29일
(65) 공개번호 10-2020-0105875
(43) 공개일자 2020년09월09일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/067216
(87) 국제공개번호 WO 2019/135954
국제공개일자 2019년07월11일
(30) 우선권주장
62/612,893 2018년01월02일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
WO2010019204 A1
US20090060998 A1
US20160207956 A1

(73) 특허권자
싸이넥시스, 인크.
미국 07302 뉴저지주 저지시티 에버트러스트 플라자 1 13층
(72) 발명자
마더램, 라제시와르
미국 뉴저지주 08810 데이턴 서머필드 블라바드 17
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 45 항 심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 **리포좀 내에 캡슐화된 트리테르페노이드 항진균제의 주사가능한 조성물**

(57) 요 약

엔푸마펀진 유래된 트리테르페노이드 항진균 화합물을 캡슐화하는 단일 이중층 소포의 주사가능한 조성물은 국소 주사 부위 반응(ISR)을 감소시키면서, 진균 감염을 치료 또는 예방하기 위해 정맥내로 투여될 수 있다. 엔푸마펀진 유래된 트리테르페노이드 항진균 화합물은 (1,3)-β-D-글루칸 합성의 억제제이고, 칸디다 및 아스페르길루스 종에 의해 야기되는 것을 포함하는, 전신성 진균 감염과 같은 진균 감염의 치료 또는 예방에 유용하다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/4439 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 9/1277 (2013.01)
A61K 9/19 (2013.01)
A61P 31/10 (2018.01)

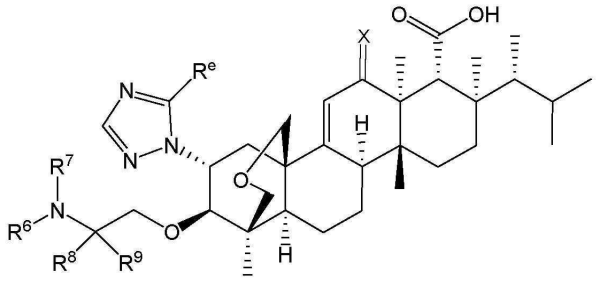
명 세 서

청구범위

청구항 1

수성 상; 및

각각 인지질 및 콜레스테롤을 포함하고, 각각 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물을 캡슐화하는 하나 이상의 단층 소포를 포함하고:



(I)

(여기서,

X는 O 또는 H, H이고;

R^e는 C(O)NR^fR^g 또는 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 6-원 고리 헤테로아릴 기로, 여기서 헤테로아릴 기는 고리 탄소 상에서 플루오로 또는 클로로로, 또는 고리 질소 상에서 산소로 임의로 일-치환되고;

R^f, R^g, R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1 내지 C_3 알킬이고;

R^8은 C_1 내지 C_4 알킬, C_3 내지 C_4 시클로알킬, 또는 C_4 내지 C_5 시클로알킬-알킬이고;

R^9는 메틸 또는 에틸이고;

R^8 및 R^9는 임의로 함께 1 개의 산소 원자를 함유하는 6-원 포화된 고리를 형성함),

여기서 하나 이상의 단층 소포는 수성 상에서 수화되는, 진균 감염을 치료하기 위한 주사가능한 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 주사가능한 조성물 중의 캡슐화된 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물의 농도가 0.01 내지 50 mg/mL인 주사가능한 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 수성 상이 당을 포함하는 것인 주사가능한 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 당이 단당류, 이당류 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인 주사가능한 조성물.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 당이 수크로스, 트레할로스, 락토스, 글루코스, 프룩토스 및 갈락토스, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인 주사가능한 조성물.

청구항 6

제3항에 있어서, 상기 수성 상의 pH가 5.0 내지 7.0의 범위인 주사가능한 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 하나 이상의 단층 소포가 포스파티딜콜린, 포스파티드산, 포스파티딜세린, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜글리세롤 또는 이들의 조합을 포함하는 것인 주사가능한 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 하나 이상의 단층 소포가 포스파티딜콜린 및 포스파티딜글리세롤을 포함하는 것인 주사가능한 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 포스파티딜콜린이 디팔미토일 포스파티딜콜린, 디스테아로일 포스파티딜콜린, 에그 포스파티딜콜린, 대두 포스파티딜콜린, 디라우로일 포스파티딜콜린, 및 디미리스토일 포스파티딜콜린으로부터 선택되는 것인 주사가능한 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 포스파티딜글리세롤이 디팔미토일 포스파티딜글리세롤, 디스테아로일 포스파티딜글리세롤, 디라우로일 포스파티딜글리세롤 및 디미리스토일 포스파티딜글리세롤로부터 선택되는 것인 주사가능한 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물이 5 내지 12 몰%의 양으로 소포 내에 존재하고, 상기 인지질이 50 내지 80 몰%의 양으로 소포 내에 존재하고, 상기 콜레스테롤이 10 내지 30 몰%의 양으로 소포 내에 존재하는 것인 주사가능한 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 인지질이 포스파티딜글리세롤 및 포스파티딜콜린을 포함하고, 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 대 상기 포스파티딜글리세롤 대 상기 포스파티딜콜린 대 상기 콜레스테롤의 몰비가 1 : 2 : 5 : 2.5인 주사가능한 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 하나 이상의 단층 소포의 평균 입자 크기가 150 nm 미만인 주사가능한 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 하나 이상의 단층 소포의 평균 입자 크기가 100 nm 미만인 주사가능한 조성물.

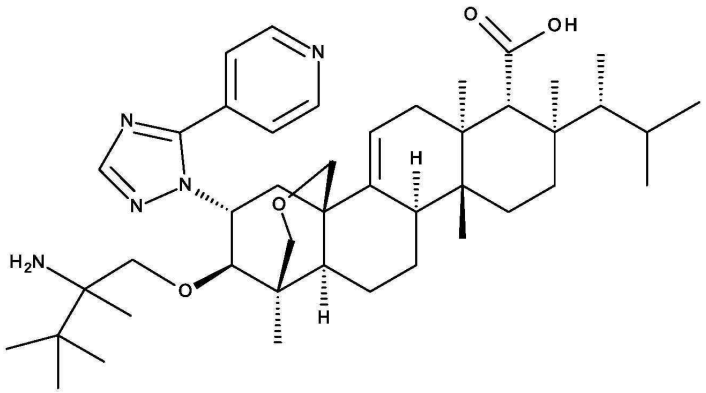
청구항 15

제14항에 있어서, 상기 하나 이상의 단층 소포의 평균 입자 크기가 70 내지 80 nm인 주사가능한 조성물.

청구항 16

수성 상; 및

각각 인지질 및 콜레스테롤을 포함하고, 각각 (1*S*,4a*R*,6a*S*,7*R*,8*R*,10a*R*,10b*R*,12a*R*,14*R*,*15R*)-15-[[2-아미노-2,3,3-트리메틸부틸]옥시]-8-[(1*R*)-1,2-디메틸프로필]-14-[5-(4-피리디닐)-*1H*-1,2,4-트리아졸-1-일]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-도데카히드로-1,6a,8,10a-테트라메틸-*4H*-1,4a-프로파노-*2H*-페난트로[1,2-c]피란-7-카르복실산인 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물을 캡슐화하는 하나 이상의 단층 소포를 포함하고:



(II)

여기서,

주사가능한 조성물 중의 캡슐화된 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물의 농도가 0.01 내지 50 mg/mL이고,

인지질이 포스파티딜글리세롤 및 포스파티딜콜린을 포함하고,

화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 대 포스파티딜글리세롤 대 포스파티딜콜린 대 콜레스테롤의 몰비가 1 : 2 : 5 : 2.5이고,

수성 상이 당을 포함하고, 5.0 내지 7.0의 pH를 갖고,

하나 이상의 단층 소포는 수성 상에서 수화되는, 진균 감염을 치료하기 위한 주사가능한 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 하나 이상의 단층 소포가 상기 화학식 (II)의 화합물의 시트레이트 염을 캡슐화하는 것인 주사가능한 조성물.

청구항 18

제1항에 있어서, 진균 감염의 치료를 필요로 하는 대상에서 진균 감염을 치료하기 위한 주사가능한 조성물이며, 상기 주사가능한 조성물은 정맥내로 투여되는 것인 주사가능한 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 대상이 인간인 주사가능한 조성물.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 진균 감염이 칸디다 종에 의해 유발되는 것인 주사가능한 조성물.

청구항 21

제18항에 있어서, 상기 진균 감염이 아스페르길루스 종에 의해 유발되는 것인 주사가능한 조성물.

청구항 22

제16항에 있어서, 진균 감염의 치료를 필요로 하는 대상에서 진균 감염을 치료하기 위한 주사가능한 조성물이며, 상기 주사가능한 조성물은 정맥내로 투여되는 것인 주사가능한 조성물.

청구항 23

a) 인지질 및 콜레스테롤을 1 내지 5 개의 탄소 원자를 갖는 지방족 알콜 중에 용해시켜 제1 용액을 형성하는 단계;

b) 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물을 제1 용액에 용해시켜 제2 용액을 형성하는 단계;

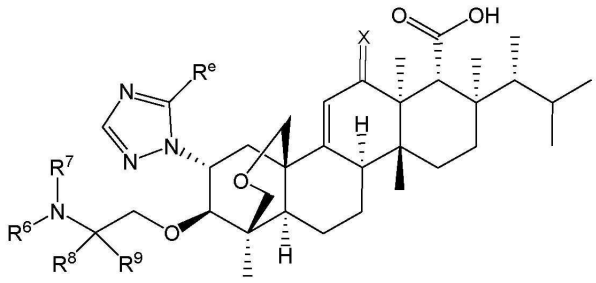
c) 제2 용액을 혼합하는 단계;

d) 제2 용액으로부터 용매를 증발시켜 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물을 함유하는 인지질-콜레스테롤 분산액을 생성하는 단계;

e) 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물을 함유하는 인지질-콜레스테롤 분산액을 당 용액으로 수화시켜 수화된 현탁액을 생성하는 단계; 및

f) 각각 인지질 및 콜레스테롤을 포함하고, 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물을 캡슐화하는 하나 이상의 단층 소포를 수화된 현탁액으로부터 형성하는 단계를 포함하는,

각각 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물을 캡슐화하는 하나 이상의 단층 소포를 포함하는 주사가능한 조성물의 제조 방법:



(I)

여기서,

X는 O 또는 H, H이고;

R^e는 C(O)N$R^f R^g$ 또는 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 6-원 고리 헤테로아릴 기로, 여기서 헤테로아릴 기는 고리 탄소 상에서 플루오로 또는 클로로로, 또는 고리 질소 상에서 산소로 임의로 일-치환되고;

R^f, R^g, R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1 내지 C_3 알킬이고;

R^8은 C_1 내지 C_4 알킬, C_3 내지 C_4 시클로알킬, 또는 C_4 내지 C_5 시클로알킬-알킬이고;

R^9는 메틸 또는 에틸이고;

R^8 및 R^9는 임의로 함께 1 개의 산소 원자를 함유하는 6-원 포화된 고리를 형성한다.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 지방족 알콜이 메탄올 또는 에탄올로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 25

제23항에 있어서, 상기 당 용액이 단당류, 이당류 및 이들의 조합으로부터 선택되는 당을 포함하는 것인 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 당이 수크로스, 트레할로스, 락토스, 글루코스, 프룩토스, 및 갈락토스, 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 27

제23항에 있어서, 상기 단계 (b) 동안에 존재하는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물의 90 % 이상의 양이 상기 단계 (f) 동안 상기 하나 이상의 단층 소포에 캡슐화되는 것인 방법.

청구항 28

제23항에 있어서, 상기 단계 (b) 동안에 존재하는 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물의 95 % 이상의 양이 상기 단계 (f) 동안 상기 하나 이상의 단층 소포에 캡슐화되는 것인 방법.

청구항 29

제23항에 있어서, 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물이 5 내지 12 몰%의 양으로 소포 내에 존재하는 것인 방법.

청구항 30

제23항에 있어서, 상기 인지질이 포스파티딜글리세롤 및 포스파티딜콜린을 포함하고, 상기 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물 대 상기 포스파티딜글리세롤 대 상기 포스파티딜콜린 대 상기 콜레스테롤의 몰비가 1 : 2 : 5 : 2.5인 방법.

청구항 31

제23항에 있어서, 상기 단계 (f) 동안 상기 하나 이상의 단층 소포를 형성하기 위해 초음파처리, 미세유체 혼합, 균질화, 또는 이들의 조합을 사용하는 방법.

청구항 32

제23항에 있어서, 상기 단계 (f)에서 제조된 상기 하나 이상의 단층 소포를 살균하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 33

제23항에 있어서, 상기 단계 (f)에서 제조된 상기 하나 이상의 단층 소포를 동결건조시키는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 34

제23항에 있어서, 상기 하나 이상의 단층 소포의 평균 입자 크기가 150 nm 미만인 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 하나 이상의 단층 소포의 평균 입자 크기가 100 nm 미만인 방법.

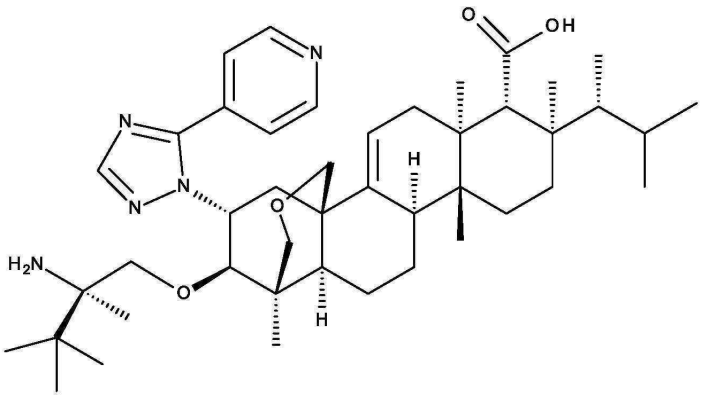
청구항 36

제35항에 있어서, 상기 하나 이상의 단층 소포의 평균 입자 크기가 70 내지 80 nm인 방법.

청구항 37

수성 상; 및

각각 인지질 및 콜레스테롤을 포함하고, 각각 (1*S*,4a*R*,6a*S*,7*R*,8*R*,10a*R*,10b*R*,12a*R*,14*R*,*15R*)-15-[[(2R)-2-아미노-2,3,3-트리메틸부틸]옥시]-8-[(1*R*)-1,2-디메틸프로필]-14-[5-(4-피리디닐)-*1H*-1,2,4-트리아졸-1-일]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-도데카히드로-1,6a,8,10a-테트라메틸-*4H*-1,4a-프로파노-*2H*-페난트로[1,2-c]피란-7-카르복실산인 화학식 (IIa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물을 캡슐화하는 하나 이상의 단층 소포를 포함하고:



(IIa)

여기서, 하나 이상의 단층 소포는 수성 상에서 수화되는, 진균 감염을 치료하기 위한 주사가능한 조성물.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 하나 이상의 단층 소포가 상기 화학식 (IIa)의 화합물을 캡슐화하는 것인 주사가능한 조성물.

청구항 39

제37항에 있어서, 상기 하나 이상의 단층 소포가 상기 화학식 (IIa)의 화합물의 제약상 허용되는 염을 캡슐화하는 것인 주사가능한 조성물.

청구항 40

제37항에 있어서, 상기 하나 이상의 단층 소포가 상기 화학식 (IIa)의 화합물의 시트레이트 염을 캡슐화하는 것인 주사가능한 조성물.

청구항 41

제37항에 있어서, 진균 감염의 치료를 필요로 하는 대상에서 진균 감염을 치료하기 위한 주사가능한 조성물이며, 상기 주사가능한 조성물은 정맥내로 투여되는 것인 주사가능한 조성물.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 진균 감염이 칸디다 종에 의해 유발되는 것인 주사가능한 조성물.

청구항 43

제41항에 있어서, 상기 진균 감염이 칸디다혈증인 주사가능한 조성물.

청구항 44

제41항에 있어서, 상기 진균 감염이 아스페르길루스 종에 의해 유발되는 것인 주사가능한 조성물.

청구항 45

제41항에 있어서, 상기 진균 감염이 침습성 아스페르길루스증(invasive aspergillosis)인 주사가능한 조성물.

발명의 설명

발명의 내용

[0001] 본 발명은 엔푸마펀진(enfumafungin) 유래된 트리테르페노이드 항진균 화합물을 캡슐화하는 리포좀 소포를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 보다 특히, 본 발명은 전신성 진균 감염을 치료 및/또는 예방하기 위해 사용될 수 있는, (1,3)-β-D-글루칸 합성의 억제제인 엔푸마펀진 유래된 트리테르페노이드(또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물)를 캡슐화하는 인지질 이중층 소포를 포함하는 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물은 우수한

국소 관용성 특징을 가지며, 주사를 통한 투여에 적합하다.

[0002] 본 발명의 배경

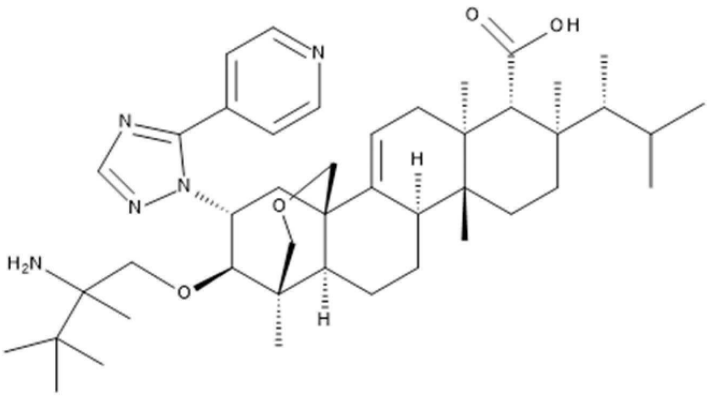
[0003] 진균 감염은 심각한 의료 문제이고, 가장 흔하게는 침습성 진균성 질환(예를 들어, 칸디다혈증, 침습성 아스페르길루스증(invasive aspergillosis)), 국소화된 진균 감염(예를 들어, 복부, 뇌, 폐 등에 국소화된 흉막 농흉 및 농양) 및 피부점막 감염(예를 들어, 구강, 식도 및 외음질 칸디다증)으로 나타난다. 감염의 유형 및 범위는 진균 병원체의 발병 인자, 숙주의 방어, 및 병발된 해부학적 부위에 의존한다.

[0004] 중증의 전신성 진균 감염은 면역-손상된 환자, 예컨대 악성 종양을 치료하기 위해 항암 화학 요법을 받는 환자, 또는 만성 염증성 병태를 치료하기 위해 면역조정제를 투여받거나, 또는 후천적으로 또는 유전적 장애로 인해 면역 결핍증을 앓는 환자에서 더 일반적으로 나타난다. 현재 항진균 요법이 이용가능함에도 불구하고, 전신성 진균 감염은 병원체 및 환자의 기저 병태에 따라 최대 50 %의 사망률과 연관된다.

[0005] 엔푸마펀진은 주니페루스 코뮤니스(*Juniperus communis*)의 생엽과 연관된 호르모네마 종(*Hormonema spp.*)의 발효에서 생산되는 헤미아세탈 트리테르펜 글리코시드이다 (미국 특허 번호 5,756,472; 문헌 [Pelaez et al., *Systematic and Applied Microbiology*, *23*:333-343, 2000; Schwartz et al., *JACS*, *122*:4882-4886, 2000; Schwartz, R.E., *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, *11(11)*:1761-1772, 2001]). 엔푸마펀진은 시험관 내에서 항진균 활성을 갖는 수개의 트리테르펜 글리코시드 중 하나이다. 엔푸마펀진 및 다른 항진균 트리테르페노이드 글리코시드의 항진균 작용 방식은, (1,3)-β-D-글루칸 신타제에 대한 이들의 특이적 작용에 의한 진균 세포벽 글루칸 합성의 억제인 것으로 밝혀졌다 (문헌 [Onishi et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, *44*:368-377, 2000; Pelaez et al., *Systematic and Applied Microbiology*, *23*:333-343, 2000]). 1,3-β-D-글루칸 신타제는 많은 병원성 진균에 존재하고, 이로써 광범위한 항진균 스펙트럼을 제공하기 때문에 항진균 약물 작용에 대한 매력적인 표적으로 남아 있다. 또한, (1,3)-β-D-글루칸 신타제에 대한 포유동물 대응물이 존재하지 않기 때문에, 본원에 기재된 엔푸마펀진 유도체는 메커니즘 기반의 독성을 거의 갖지 않거나 또는 전혀 갖지 않는다. 본 발명에 따라 사용되는 엔푸마펀진의 트리테르페노이드 화합물 유도체는 아졸 또는 다른 글루칸 신타제 억제제(예를 들어, 리포펩티드 작용제, 예컨대 에키노칸딘)에 대해 내성을 갖는 분리주를 포함하는, 칸디다 종의 진균 분리주에 대해 활성을 나타내었고, 이는 엔푸마펀진 유도체의 생물학적 및 분자적 표적이 다른 글루칸 신타제 억제제의 것과 상이하다는 것을 시사한다.

[0006] 다양한 엔푸마펀진 유도체는 예컨대 국제 특허 공개 번호 WO 2007/126900 및 WO 2007/127012에 개시되어 있다.

[0007] SCY-078은 본원에 기재된 엔푸마펀진 유도체의 대표적인 화합물이고, 약물-내성 균주를 포함하는 다수의 칸디다 및 아스페르길루스 종에 대한 활성을 갖는다. SCY-078은 하기 화학식을 갖는 카르복실산 및 알킬 아미노 에테르 치환된 트리테르페노이드 유도체이다:



[0008]

[0009] 이론에 의해 제한됨 없이, 아미노 및 카르복실산 관능기에 기인하여, SCY-078은 양친매성 분자로, 표면 및 혈장 단백질에 결합하는, 미셀 형성을 포함하는 계면활성제-유사 거동을 나타낸다.

[0010] SCY-078의 정맥내 투여는 통증, 자극, 염증 및 정맥염을 포함하는 국소 주사 부위 반응(injection site reaction)(이하 "ISR"로 지칭됨)과 관련이 있어, 말초 정맥을 통한 투여를 불가능하게 한다. 관찰된 ISR의 기저 메커니즘은 명확하게 이해되지 않았지만, 이론에 의해 제한됨 없이, 관찰된 ISR은 SCY-078이 정맥내 혈류로 들어갈 때, 주사 부위에서의 혈관 내피와 SCY-078의 국소화된 직접적인 상호작용에 기인된 것일 수 있다.

[0011] 보다 적은 및/또는 덜 현저한 ISR로, 말초 정맥을 통해 SCY-078 및 다른 엔푸마펀진 유도체 항진균제를 정맥내로 투여할 수 있고, 간병인 및 환자에 대한 가요성 및 편리성을 향상시킬 수 있도록 하는 것이 관련 기술분야에서 요구된다.

[0012] 발명의 개요

[0013] 본 발명은 말초 정맥을 통한 정맥내 투여에 적합한, 엔푸마펀진 유래된 트리테르페노이드 화합물을 캡슐화하고 수성 상에서 수화된 단일 이중층 소포 또는 리포좀의 주사가능한 조성물을 제공한다. 소포는 인지질 및 콜레스테롤로 구성될 수 있다. 수성 상의 pH는 바람직하게는 약 5.0 내지 약 7.0이다. 수성 상의 예로 단당류 용액 및 이당류 용액이 있다.

[0014] 주사가능한 조성물은 바람직하게는 엔푸마펀진 유도체로서 SCY-078 또는 그의 염을 포함한다.

[0015] 주사가능한 조성물은 칸디다 종 또는 아스페르길루스 종에 의해 야기되는 것을 포함하는 전신성 진균 감염과 같은 진균 감염의 치료 및/또는 예방을 위해 정맥내로 투여될 수 있다. 본 발명의 주사가능한 조성물로, 정맥내 투여 후의 국소 주사 부위 반응(통증, 자극, 염증 및 정맥염 포함)은, 동일한 활성 물질을 함유하는 비-리포좀 조성물의 정맥내 투여 후의 이러한 반응과 비교하여 수 및/또는 정도에 있어서 감소될 수 있다.

[0016] 본 발명은 또한, 엔푸마펀진 유래된 트리테르페노이드 화합물을 캡슐화하는 단일 이중층 소포를 포함하는 주사가능한 조성물의 정맥내 투여에 의한, 환자의 진균 감염의 치료 또는 예방 방법을 제공한다.

[0017] 본 발명은 추가적으로, 주사 및 정맥내 투여에 적합한, 엔푸마펀진 유래된 트리테르페노이드 화합물을 캡슐화하는 단일 이중층 리포좀을 함유하는 조성물의 제조 방법을 제공한다.

[0018] 발명의 상세한 설명

[0019] 인지질은 친수성 이온화가능한 머리(head) 또는 "극성 머리" 및 소수성 꼬리를 포함하는 장쇄 지방산을 갖는 양친매성 분자이다. 수화된 경우, 다수의 인지질 분자(임의로 콜레스테롤과 같은 다른 분자와 함께)는 물 또는 다른 수성 매질을 봉입하는, 닫힌, 이중층 동심(concentric) 소포인 리포좀을 형성할 수 있다. 인지질 분자의 지방산 꼬리는 리포좀의 이중층 막 내부의 일부를 형성한다. 막의 한 표면 상의 극성 머리는 리포좀의 수성 내부 쪽으로 배향되고, 막의 다른 표면 상의 극성 머리는 수성 외부 환경 쪽으로 배향된다.

[0020] 이들의 물리화학적 특징에 따라, 약제는 리포좀 내의 수성 내부 또는 지질 이중층 내에 혼입될 수 있고, 이 경우에 소수성 분자는 주로 지질 이중층에 연관되고/되거나 친수성 분자는 리포좀 내부에서 수성 매질 내에 혼입(예를 들어, 용해 또는 분산)된다.

[0021] 리포좀은 단층, 즉 수성 중심을 둘러싸는 하나의 인지질 이중층, 또는 다층, 즉 다수의 동심의 수성 충전된 이중층 소포를 포함하는 것일 수 있다. 다층 소포(multilamellar vesicle)("MLV")는 광범위하고 불균일한 크기 분포를 가질 수 있고, 일반적으로 재현가능한 제조 공정에 적용하기에 용이하지 않다. MLV는 그의 큰 입자 크기 때문에 정맥내 투여되기에는 바람직하지 않다. 또한, MLV는 여과에 의해 살균하기가 어렵다. 정맥내로 투여되는 주사가능한 조성물로, 상대적으로 작은 단층 리포좀이 바람직하다.

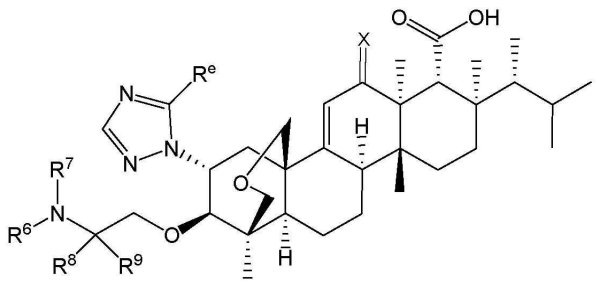
[0022] 리포좀은 표적 조직에 약제를 전달하기 위해 사용되고 전신성 독성을 감소시키기 위해 사용되어 왔지만, 주사 또는 주입 부위에서 국소적으로 발생하는 ISR을 감소시키는데 있어서 이들의 유용성은 명확하게 이해되지 않았다. 본 발명 전에, 엔푸마펀진 유래된 트리테르페노이드의 리포좀으로의 도입이 실현가능할 것인지의 여부 또한 알려져 있지 않았다. 또한, 특히 SCY-078의 경우, 이 약물은 고도의 단백질 결합을 보이는데, 혈류 내로 SCY-078를 정맥내 투여 시 캡슐화된 약물의 방출 또는 누출이 발생할 것인지의 여부는 알려지지 않았고; 효과적인 리포좀 조성물이 주입 부위에서 캡슐화된 약물의 방출 또는 누출을 최소화하기에 충분한 시간 동안 혈류 내에 손상되지 않은 상태로 유지되는 리포좀을 갖도록 하는 것을 필요로 하게 된다. 본 발명으로, 엔푸마펀진 유래된 트리테르페노이드 항진균제, 예컨대 SCY-078 또는 그의 제약상 허용되는 염을 캡슐화하는 인지질-콜레스테롤 소포의 조성물은 정맥내로 투여될 수 있고, 소포는 혈류 중에서 세망내피계(reticuloendothelial system, RES)의 기관, 예컨대 간, 비장 등에서 대식세포에 의해 잡아먹힐 때까지 손상되지 않은 상태로 유지될 수 있다. 추가로, ISR의 발현은 매우 낮은 농도의 유리(캡슐화되지 않은) SCY-078에서 발생할 수 있지만, 본 발명으로, 주사 부위에서 국소적으로 유리 약물의 이용가능성을 최소화함으로써 SCY-078의 정맥내 투여 시 ISR의 중증도 및 빈도가 완화될 수 있다. 본 발명은 항진균제의 이익을 제공하면서, 정맥내 투여로 인한 ISR을 감소시키는 방법으로서 인지질("PL") 기반의 시스템, 예컨대 리포좀에서의 SCY-078 (또는 그의 제약상 허용되는 염) 또는 다른 엔푸마펀진 유래된 트리테르페노이드 항진균제의 캡슐화를 제공한다. 본 발명으로, SCY-078은 유리(캡슐

화되지 않은) 약물을 최소화하고 상업적 제조에 적합한 리포좀 조성물을 만들기 위해 높은 효율로 리포좀 내로 캡슐화될 수 있다. 또한, 본원에 기재된 바와 같은 리포좀의 물리화학적 특징은 안정하며, 이는 조성물의 저장에 도움이 된다.

[0023] 본 발명은

[0024] 수성 상; 및

[0025] 각각 인지질 및 콜레스테롤을 포함하고, 각각 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물을 캡슐화하는 하나 이상의 단층 소포를 포함하고:



[0026] (I)

[0027] (여기서,

[0028] X는 O 또는 H, H이고;

[0029] R^e는 C(O)NR^fR^g 또는 1 또는 2 개의 질소 원자를 함유하는 6-원 고리 헤테로아릴 기로, 여기서 헤테로아릴 기는 고리 탄소 상에서 플루오로 또는 클로로로, 또는 고리 질소 상에서 산소로 임의로 일-치환되고;

[0030] R^f, R^g, R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소 또는 C_1 내지 C_3 알킬이고;

[0031] R^8은 C_1 내지 C_4 알킬, C_3 내지 C_4 시클로알킬, 또는 C_4 내지 C_5 시클로알킬-알킬이고;

[0032] R^9는 메틸 또는 에틸이고;

[0033] R^8 및 R^9는 임의로 함께 1 개의 산소 원자를 함유하는 6-원 포화된 고리를 형성함),

[0034] 여기서 하나 이상의 단층 소포는 수성 상에서 수화되는 주사가능한 조성물을 제공한다.

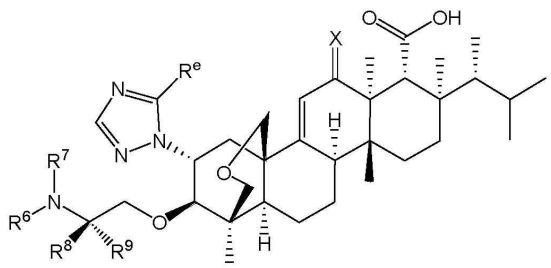
[0035] 수성 상의 pH는 바람직하게는 약 5.0 내지 약 7.0이다. 수성 상의 예로 단당류 용액 및 이당류 용액이 있다. 주사가능한 조성물은 칸디다 종 또는 아스페르길루스 종에 의해 야기되는 것을 포함하는 전신성 진균 감염과 같은 진균 감염을 치료 및/또는 예방하기 위해 정맥내로 투여될 수 있다.

[0036] 본 발명은 또한 각각 인지질 및 콜레스테롤을 포함하고, 각각 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물을 캡슐화하는 하나 이상의 단층 소포를 포함하는 주사가능한 조성물을 정맥내로 투여함으로써 진균 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 진균 감염의 치료 또는 예방을 위한 주사가능한 약제의 제조에서 화학식 (I)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물을 캡슐화하는 소포의 용도를 제공한다.

[0037] 본 발명은 또한,

[0038] 수성 상; 및

[0039] 각각 인지질 및 콜레스테롤을 포함하고, 각각 화학식 (Ia)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물을 캡슐화하는 하나 이상의 단층 소포를 포함하고:



[0040] (Ia)

[0041] (여기서, 치환기는 화학식 (I)에서 제공된 바와 같음),

[0042] 여기서 하나 이상의 단층 소포는 수성 상에서 수화되는 주사가능한 조성물을 제공한다.

[0043] 수성 상의 pH는 바람직하게는 약 5.0 내지 약 7.0이다. 수성 상의 예로 단당류 용액 및 이당류 용액이 있다. 주사가능한 조성물은 칸디다 종 또는 아스페르길루스 종에 의해 야기되는 것을 포함하는 전신성 진균 감염과 같은 진균 감염을 치료 및/또는 예방하기 위해 정맥내로 투여될 수 있다.

[0044] 본 발명은 또한 각각 인지질 및 콜레스테롤을 포함하고, 각각 화학식 (Ia)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물을 캡슐화하는 하나 이상의 단층 소포를 포함하는 주사가능한 조성물을 정맥내로 투여함으로써 진균 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 진균 감염의 치료 또는 예방을 위한 주사가능한 약제의 제조에서 화학식 (Ia)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물을 캡슐화하는 소포의 용도를 제공한다.

[0045] 실시양태 1에서: X는 H이고, H 및 다른 치환기는 화학식 (I)에서 제공된 바와 같다.

[0046] 실시양태 2에서: R^e는 고리 탄소 상에서 플루오로 또는 클로로로, 또는 고리 질소 상에서 산소로 임의로 일-치환된 피리딜 또는 피리미디닐이고, 다른 치환기는 실시양태 1 또는 화학식 (I)에서 제공된 바와 같다.

[0047] 실시양태 3에서: R^e는 4-피리딜이고, 다른 치환기는 실시양태 1 또는 화학식 (I)에서 제공된 바와 같다.

[0048] 실시양태 4에서: R^e는 $C(O)NH_2$ 또는 $C(O)NH(C_1$ 내지 C_3 알킬)이고, 다른 치환기는 실시양태 1 또는 화학식 (I)에서 제공된 바와 같다.

[0049] 실시양태 5에서: R^8은 C_1 내지 C_4 알킬이고, R^9는 메틸이고; 다른 치환기는 실시양태 1, 2, 3, 또는 4, 또는 화학식 (I)에서 제공된 바와 같다.

[0050] 실시양태 6에서: R^8은 t-부틸이고, R^9는 메틸이고; 다른 치환기는 실시양태 1, 2, 3 또는 4, 또는 화학식 (I)에서 제공된 바와 같다.

[0051] 실시양태 7에서: R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고, 다른 치환기는 실시양태 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6, 또는 화학식 (I)에서 제공된 바와 같다.

[0052] 실시양태 1'에서: X는 H이고, H 및 다른 치환기는 화학식 (Ia)에서 제공된 바와 같다.

[0053] 실시양태 2'에서: R^e는 고리 탄소 상에서 플루오로 또는 클로로로, 또는 고리 질소 상에서 산소로 임의로 일-치환된 피리딜 또는 피리미디닐이고, 다른 치환기는 실시양태 1' 또는 화학식 (Ia)에서 제공된 바와 같다.

[0054] 실시양태 3'에서: R^e는 4-피리딜이고, 다른 치환기는 실시양태 1' 또는 화학식 (Ia)에서 제공된 바와 같다.

[0055] 실시양태 4'에서: R^e는 $C(O)NH_2$ 또는 $C(O)NH(C_1$ 내지 C_3 알킬)이고, 다른 치환기는 실시양태 1' 또는 화학식 (Ia)에서 제공된 바와 같다.

[0056] 실시양태 5'에서: R^8은 C_1 내지 C_4 알킬이고, R^9는 메틸이고; 다른 치환기는 실시양태 1', 2', 3', 또는 4', 또는 화학식 (Ia)에서 제공된 바와 같다.

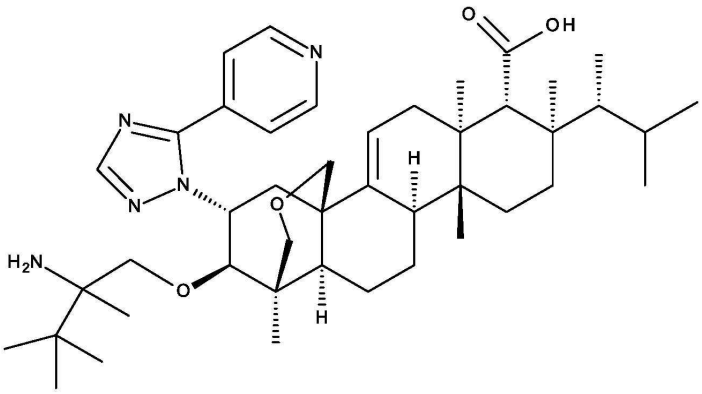
[0057] 실시양태 6'에서: R^8은 t-부틸이고, R^9는 메틸이고; 다른 치환기는 실시양태 1', 2', 3', 또는 4', 또는 화학식 (Ia)에서 제공된 바와 같다.

[0058] 실시양태 7'에서: R^6 및 R^7은 각각 독립적으로 수소 또는 메틸이고, 다른 치환기는 실시양태 1', 2', 3', 4', 5', 또는 6', 또는 화학식 (Ia)에서 제공된 바와 같다.

[0059] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은

[0060] 수성 상; 및

[0061] 각각 인지질 및 콜레스테롤을 포함하고, 각각 (1*S*,4a*R*,6a*S*,7*R*,8*R*,10a*R*,10b*R*,12a*R*,14*R*,*15R*)-15-[[2-아미노-2,3,3-트리메틸부틸]옥시]-8-[(1*R*)-1,2-디메틸프로필]-14-[5-(4-피리디닐)-*1H*-1,2,4-트리아졸-1-일]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-도데카히드로-1,6a,8,10a-테트라메틸-*4H*-1,4a-프로파노-*2H*-페난트로[1,2-c]피란-7-카르복실산인 화학식 (II)의 화합물(본원에서 SCY-078로 언급됨) 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물을 캡슐화하는 하나 이상의 단층 소포를 포함하고:



[0062] (II)

[0063] 여기서, 하나 이상의 단층 소포는 수성 상에서 수화되는 주사가능한 조성물을 제공한다.

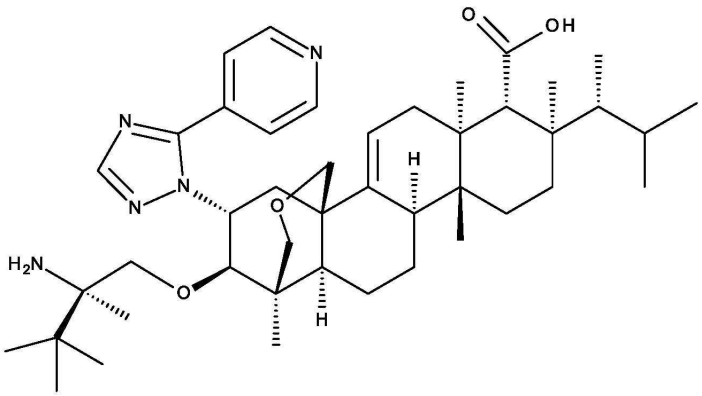
[0064] 수성 상의 pH는 바람직하게는 약 5.0 내지 약 7.0이다. 수성 상의 예로 단당류 용액 및 이당류 용액이 있다. 주사가능한 조성물은 칸디다 종 또는 아스페르길루스 종에 의해 야기되는 것을 포함하는 전신성 진균 감염과 같은 진균 감염을 치료 및/또는 예방하기 위해 정맥내로 투여될 수 있다.

[0065] 본 발명은 또한 각각 인지질 및 콜레스테롤을 포함하고, 각각 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물을 캡슐화하는 하나 이상의 단층 소포를 포함하는 주사가능한 조성물을 정맥내로 투여함으로써 진균 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 진균 감염의 치료 또는 예방을 위한 주사가능한 약제의 제조에서 화학식 (II)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물을 캡슐화하는 소포의 용도를 제공한다.

[0066] 다른 바람직한 실시양태에서, 본 발명은

[0067] 수성 상; 및

[0068] 각각 인지질 및 콜레스테롤을 포함하고, 각각 (1*S*,4a*R*,6a*S*,7*R*,8*R*,10a*R*,10b*R*,12a*R*,14*R*,*15R*)-15-[[(2R)-2-아미노-2,3,3-트리메틸부틸]옥시]-8-[(1*R*)-1,2-디메틸프로필]-14-[5-(4-피리디닐)-*1H*-1,2,4-트리아졸-1-일]-1,6,6a,7,8,9,10,10a,10b,11,12,12a-도데카히드로-1,6a,8,10a-테트라메틸-*4H*-1,4a-프로파노-*2H*-페난트로[1,2-c]피란-7-카르복실산인 화학식 (IIa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물을 캡슐화하는 하나 이상의 단층 소포를 포함하고:



[0069] (IIa)

[0070] 여기서, 하나 이상의 단층 소포는 수성 상에서 수화되는 주사가능한 조성물을 제공한다.

[0071] 수성 상의 pH는 바람직하게는 약 5.0 내지 약 7.0이다. 수성 상의 예로 단당류 용액 및 이당류 용액이 있다. 주사가능한 조성물은 칸디다 종 또는 아스페르길루스 종에 의해 야기되는 것을 포함하는 전신성 진균 감염과 같은 진균 감염을 치료 및/또는 예방하기 위해 정맥내로 투여될 수 있다.

[0072] 본 발명은 또한 각각 인지질 및 콜레스테롤을 포함하고, 각각 화학식 (IIa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물을 캡슐화하는 하나 이상의 단층 소포를 포함하는 주사가능한 조성물을 정맥내로 투여함으로써 진균 감염을 치료 및/또는 예방하는 방법을 제공한다. 또한, 본 발명은 진균 감염의 치료 또는 예방을 위한 주사가능한 약제의 제조에서 화학식 (IIa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물을 캡슐화하는 소포의 용도를 제공한다.

[0073] 바람직한 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (II) 또는 (IIa)의 화합물의 포스페이트 염이 본원에 기재된 바와 같이 사용되거나 또는 투여된다.

[0074] 바람직한 실시양태에서, 화학식 (I), (Ia), (II) 또는 (IIa)의 화합물의 시트레이트 염이 본원에 기재된 바와 같이 사용되거나 또는 투여된다.

[0075] 본 발명은 또한 진균 감염의 치료 또는 예방을 위한 대상에서 화학식 (I), (Ia), (II) 또는 (IIa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물을 캡슐화하는 하나 이상의 단층 소포; 및 제약상 허용되는 캐리어, 아쥬반트 또는 비히클을 포함하는 주사가능한 조성물의 용도를 제공한다.

[0076] 상기 기재된 실시양태의 화합물의 설명에서, 상기 치환기는 치환기가 정의와 일관된 안정한 화합물을 제공하는 한도에서만 포함된다.

[0077] 화학식 (I), (Ia), (II) 및 (IIa)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 수화물은, 하나 이상의 아크레모늄(*Acremonium*), 아브시디아(*Absidia*)(예를 들어, 아브시디아 코림비페라(*Absidia corymbifera*)), 알테나리아(*Alternaria*), 아스페르길루스(예를 들어, 아스페르길루스 클라바투스(*Aspergillus clavatus*), 아스페르길루스 플라부스(*Aspergillus flavus*), 아스페르길루스 푸미가투스(*Aspergillus fumigatus*), 아스페르길루스 니둘란스(*Aspergillus nidulans*), 아스페르길루스 니거(*Aspergillus niger*), 아스페르길루스 테레우스(*Aspergillus terreus*), 및 아스페르길루스 베르시컬러(*Aspergillus versicolor*)), 비폴라리스(*Bipolaris*), 블라스토마이세스(*Blastomyces*)(예를 들어, 블라스토마이세스 데르마티티디스(*Blastomyces dermatitidis*)), 블라스토스키조마이세스(*Blastoschizomyces*)(예를 들어, 블라스토스키조마이세스 카피타투스(*Blastoschizomyces capitatus*)), 칸디다(예를 들어, 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 칸디다 글라브라타(*Candida glabrata*), 칸디다 구이리어몬디(*Candida guilliermondii*), 칸디다 케퍼(*Candida kefyr*), 칸디다 크루세이(*Candida krusei*), 칸디다 루시타니에(*Candida lusitaniae*), 칸디다 파라프실로시스(*Candida parapsilosis*), 칸디다 슈도트로피칼리스(*Candida pseudotropicalis*), 칸디다 스텔라토이데아(*Candida stellatoidea*), 칸디다 트로피칼리스(*Candida tropicalis*), 칸디다 유틸리스(*Candida utilis*), 칸디다 리폴리티카(*Candida lipolytica*), 칸디다 파마타(*Candida famata*) 및 칸디다 루고사(*Candida rugosa*)), 클라도스포륨(*Cladosporium*)(예를 들어, 클라도스포륨 카리오니이(*Cladosporium carrionii*) 및 클라도스포륨 트리클로이데스(*Cladosporium trichloides*)), 콕시디오이데스(*Coccidioides*)(예를 들어, 콕시디오이데스 이미티스(*Coccidioides immitis*)), 크립토코커스(*Cryptococcus*)(예를 들어, 크립토코커스 네오포르만스(*Cryptococcus neoformans*)), 쿠르불라리아

(*Curvularia*), 쿠닝하멜라(*Cunninghamella*)(예를 들어, 쿠닝하멜라 엘레간스(*Cunninghamella elegans*)), 데르마토파이트(*Dermatophyte*), 엑소피알라(*Exophiala*)(예를 들어, 엑소피알라 데르마티티디스(*Exophiala dermatitidis*) 및 엑소피알라 스피니페라(*Exophiala spinifera*)), 에피데르모파이톤(*Epidermophyton*)(예를 들어, 에피데르모파이톤 플로코숨(*Epidermophyton floccosum*)), 폰세카에아(*Fonsecaea*)(예를 들어, 폰세카에아 페드로소이(*Fonsecaea pedrosoi*)), 푸사리움(*Fusarium*)(예를 들어, 푸사리움 솔라니(*Fusarium solani*)), 지오트리큠(*Geotrichum*)(예를 들어, 지오트리큠 칸디듐(*Geotrichum candidum*) 및 지오트리큠 클라바툼(*Geotrichum clavatum*)), 히스토플라스마(*Histoplasma*)(예를 들어, 히스토플라스마 캡슐라툼 변이체 캡슐라툼(*Histoplasma capsulatum var. capsulatum*)), 말라세지아(*Malassezia*)(예를 들어, 말라세지아 퍼퍼(*Malassezia furfur*)), 마이크로스포럼(*Microsporum*)(예를 들어, 마이크로스포럼 칸니스(*Microsporum canis*) 및 마이크로스포럼 집세움(*Microsporum gypseum*)), 무코르(*Mucor*), 파라콕시디오이데스(*Paracoccidioides*)(예를 들어, 파라콕시디오이데스 브라질리엔시스(*Paracoccidioides brasiliensis*)), 페니실리움(*Penicillium*)(예를 들어, 페니실리움 마르네페이(*Penicillium marneffei*)), 피알로포라(*Phialophora*), 피티로스포룸 오발레(*Pityrosporum ovale*), 뉴모시스티스(*Pneumocystis*)(예를 들어, 뉴모시스티스 카리니이(*Pneumocystis carinii*)), 슈달레세리아(*Pseudallescheria*)(예를 들어, 슈달레세리아 보이디이(*Pseudallescheria boydii*)), 리조푸스(*Rhizopus*)(예를 들어, 리조푸스 마이크로스포루스 변이체 리조포디포르미스(*Rhizopus microsporus var. rhizopodiformis*) 및 리조푸스 오리제(*Rhizopus oryzae*)), 사카로미세스(*Saccharomyces*)(예를 들어, 사카로미세스 세레비지에(*Saccharomyces cerevisiae*)), 스케도스포륨(*Scedosporium*)(예를 들어, 스케도스포륨 아피오스퍼뭄(*Scedosporium apiosperum*)), 스코퓰라리옵시스(*Scopulariopsis*), 스포로트릭스(*Sporothrix*)(예를 들어, 스포로트릭스 셴키이(*Sporothrix schenckii*)), 트리코데르마(*Trichoderma*), 트리코파이톤(*Trichophyton*)(예를 들어, 트리코파이톤 멘타그로파이트(*Trichophyton mentagrophytes*) 및 트리코파이톤 루브룸(*Trichophyton rubrum*)), 및 트리코스포론(*Trichosporon*)(예를 들어, 트리코스포론 아사히이(*Trichosporon asahii*), 트리코스포론 베이겔리이(*Trichosporon beigelii*) 및 트리코스포론 큐타넘(*Trichosporon cutaneum*))을 포함하는 효모 및 다른 진균에 대해 항균(예를 들어, 항진균) 작용이 있다. 화합물은 전신성 인간 병원성 진균 감염을 야기하는 유기체에 대해서 유용할 뿐만 아니라, 표재성(superficial) 진균 감염을 야기하는 유기체, 예컨대 트리코데르마 종 및 다른 칸디다 종에 대해서도 유용하다. 화합물은 칸디다 종 및 아스페르길루스 종에 대해 특히 효과적이다.

[0078] 이들의 항진균 활성을 고려할 때, 화학식 (I), (Ia), (II) 및 (IIa)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 수화물 형태는, 외음부, 질, 피부, 눈, 모발, 손발톱, 구강 점막, 위장관, 기관지, 폐, 흉막, 복막, 심장내막, 뇌, 뇌막, 비뇨기 기관, 자궁 질부, 구강, 신장, 심장, 외이도(external auditory canal), 뼈, 비강, 부비동, 비장, 간, 피하 조직, 림프관, 관절, 근육, 건(tendon), 폐에서의 사이질 형질 세포, 혈액 등에서의 감염을 포함하는 하나 이상의 다양한 표재성, 피부성, 점막피부성, 피하성 및 전신성 진균 감염의 치료 및/또는 예방에 유용하다.

[0079] 화학식 (I), (Ia), (II) 및 (IIa)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 수화물 형태는, 하나 이상의 다양한 감염성 질환, 예컨대 칸디다 외음질염(vulvovaginal candidiasis)(VVC), 피부사상균증(예를 들어, 백선증, 버짐 또는 백선 감염), 손발톱주위염, 전풍(pityriasis versicolor), 홍색음선(erythrasma), 간찰진(intertrigo), 진균성 기저귀 발진(fungal diaper rash), 칸디다 외음염(candida vulvitis), 칸디다 귀두포피염(candida balanitis), 외이도염, 칸디다증(피부 및 점막피부), 만성 뮤코칸디다증(예를 들어, 질염(thrush) 및 질 칸디다증), 크립토코코스증, 지오트리쿰증, 트리코스포론증, 아스페르길루스증, 페니실리움증, 푸사리움증, 접합진균증, 스포로트리쿰증, 색소진균증, 콕시디오이데스 진균증, 히스토플라스마증, 분아균증, 파라콕시디오이데스 진균증, 슈달레세리오증, 미균종, 진균성 각막염, 외이도 진균증, 폐포자충증, 진균성 농양, 진균성 흉막 농흉, 및 진균혈증을 예방 및 치료하는 데 유용하다. 화학식 (I), (Ia), (II) 및 (IIa)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 수화물 형태는 또한 전신성 및 국소적 진균 감염을 예방하기 위한 예방제로서 사용될 수 있다. 예방제로서의 사용은, 예를 들어 면역-손상된 환자(예를 들어, AIDS 환자, 암 요법 치료를 받는 환자 또는 이식 환자)에서의 감염을 예방하는 데 있어서 선택적 장 오염 제거 요법의 일부로서 적절할 수 있다. 항생제 치료 동안 진균의 과증식의 예방은 또한 일부 질환 증후군 또는 의원성 상태에서 바람직할 수 있다.

[0080] 화학식 (I), (Ia), (II) 및 (IIa)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 수화물 형태는, 미국 특허 번호 8,188,085에 개시된 합성 방법에 따라 제조될 수 있고, 그 전문은 본원에 참고로 포함된다.

[0081] 본원에 사용되는 "알킬"이라는 용어는 명시된 범위 내의 수개의 탄소 원자를 갖는 임의의 선형 또는 분지형 알

킬 기를 지칭한다. 따라서, 예를 들어 "C_{1-6} 알킬"(또는 "C_1 내지 C_6 알킬")은 모든 헥실 알킬 및 펜틸 알킬 이성질체뿐만 아니라, n-, 이소-, sec- 및 t-부틸, n- 및 이소프로필, 에틸 및 메틸 모두를 지칭한다. 또 다른 예로서, "C_{1-4} 알킬"은 n-, 이소-, sec- 및 t-부틸, n- 및 이소프로필, 에틸 및 메틸을 지칭한다.

[0082] "시클로알킬"이라는 용어는 명시된 범위 내의 수개의 탄소 원자를 갖는 알칸의 임의의 시클릭 고리를 지칭한다. 따라서, 예를 들어, "C_{3-4} 시클로알킬"(또는 " C_3 내지 C_4 시클로알킬")은 시클로프로필 및 시클로부틸을 지칭한다.

[0083] 본원에 사용되는 "시클로알킬-알킬"(또는 동등하게는 "알킬-시클로알킬")은 상기 기재된 바와 같은 알킬 부분을 포함하고, 또한 상기 기재된 바와 같은 시클로알킬 부분을 포함하는 시스템을 지칭한다. "시클로알킬-알킬"(또는 "알킬-시클로알킬")에의 부착은 시클로알킬 또는 알킬 부분을 통해 이루어질 수 있다. "시클로알킬-알킬" 시스템 내의 탄소 원자의 명시된 개수는 알킬 및 시클로알킬 부분 모두에서 탄소 원자의 총 개수를 지칭한다. C_4 내지 C_5 시클로알킬-알킬의 예는 메틸시클로프로필, 디메틸시클로프로필, 메틸시클로부틸, 에틸시클로프로필, 시클로프로필메틸, 시클로프로필에틸 및 시클로부틸메틸을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0084] "할로겐"(또는 "할로")이라는 용어는 플루오린, 클로린, 브로민 및 아이오딘(대안적으로 플루오로, 클로로, 브로모 및 아이오도로 지칭됨)을 지칭한다.

[0085] 본원에서 사용되는 "또는"이라는 용어는 적절한 경우, 조합될 수 있는 대안을 나타낸다.

[0086] 달리 명백히 상반되는 것으로 언급되지 않는 한, 본원에 인용된 모든 범위는 포괄적이다. 예를 들어, "1 내지 4 개의 헤테로원자"를 함유하는 것으로 기재된 헤테로시클릭 고리는 고리가 1, 2, 3 또는 4 개의 헤테로원자를 함유할 수 있다는 것을 의미한다. 또한, 본원에 인용된 임의의 범위는 그 범주 내의 모든 범위 내의 모든 하위 범위를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 예를 들어, "1 내지 4 개의 헤테로원자"를 함유하는 것으로 기재된 헤테로시클릭 고리는 그의 측면으로서, 2 내지 4 개의 헤테로원자, 3 또는 4 개의 헤테로원자, 1 내지 3 개의 헤테로원자, 2 또는 3 개의 헤테로원자, 1 또는 2 개의 헤테로원자, 1 개의 헤테로원자, 2 개의 헤테로원자 등을 함유하는 헤테로시클릭 고리를 포함하는 것으로 의도된다.

[0087] 본원에 정의된 임의의 다양한 시클로알킬 및 헤테로시클릭/헤테로아릴 고리 및 고리 시스템은 임의의 고리 원자(즉, 임의의 탄소 원자 또는 임의의 헤테로원자)에서 화합물의 나머지 부분에 부착될 수 있는데, 단, 안정한 화합물이 생성되어야 한다. 적합한 5- 또는 6-원 헤테로방향족 고리에는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐, 피리다지닐 및 트리아졸릴이 포함되나, 이에 제한되지는 않는다.

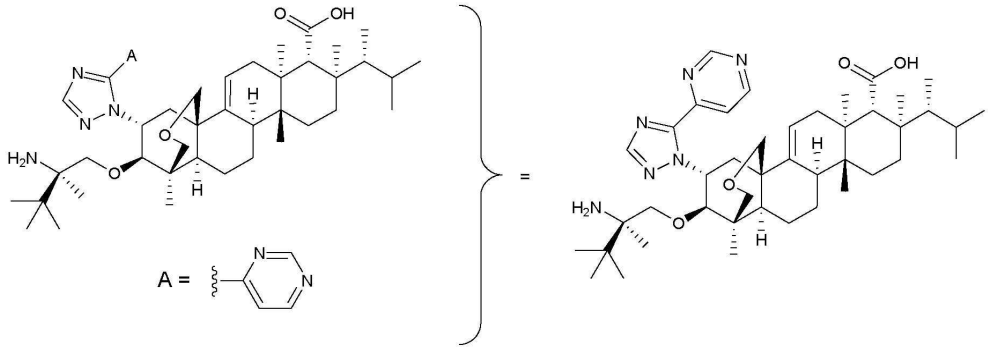
[0088] "안정한" 화합물은 제조되고 단리될 수 있으며, 그의 구조 및 특성이 본원에 기재된 목적(예를 들어, 대상에게의 치료적 또는 예방적 투여)을 위해 화합물이 사용될 수 있도록 하는데 충분한 기간 동안 그대로 유지되거나, 또는 본질적으로 변하지 않고 그대로 유지될 수 있도록 하는 화합물이다. 화합물에 대한 언급은 또한 화합물의 안정한 복합체, 예컨대 안정한 수화물을 포함한다.

[0089] 치환기 및 치환기 패턴의 선택의 결과로서, 화학식 (I), (Ia), (II) 및 (IIa)의 특정 화합물은 비대칭 중심을 가질 수 있고, 입체이성질체의 혼합물로서, 또는 개별 부분입체이성질체, 또는 거울상이성질체로서 발생할 수 있다. 달리 명시되지 않는 한, 이들 화합물(및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 수화물 형태)의 모든 이성질체 형태는, 단리되었든지 또는 혼합물로 존재하든지 간에 본 발명의 범주 내에 포함된다. 도시된 바와 같은 화합물(및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 수화물 형태)의 호변이성질체 형태도 본 발명의 범주 내에 포함된다.

[0090] 임의의 구성 성분에서 또는 화학식 (I), (Ia), (II) 또는 (IIa)에서 임의의 변수가 1 회 초과로 발생하는 경우에, 각 발생에 대한 이의 정의는 모든 다른 발생에서의 그의 정의와 독립적이다. 또한, 치환기 및/또는 변수의 조합은 이러한 조합이 안정한 화합물을 생성하는 경우에만 허용가능하다.

[0091] "치환된"이라는 용어는 명명된 치환기에 의한 일-치환 및 다중-치환을 포함하는데, 이러한 단일 및 다중 치환(동일 부위에서의 다중 치환을 포함)이 화학적으로 허용되는 정도까지 포함한다. 달리 명백히 상반되는 것으로 언급되지 않는 한, 명명된 치환기에 의한 치환은 고리(예를 들어, 아릴, 시클로알킬, 헤테로아릴 또는 헤테로시클릴) 내의 임의의 원자 상에서 허용되는데, 단, 이러한 고리 치환은 화학적으로 허용되어야 하고, 그 결과로 안정한 화합물을 얻을 수 있어야 한다.

[0092] 파선으로 종결된 결합은 본원에서 치환기의 부착 지점 또는 부분 구조를 나타내기 위해 사용된다. 이러한 사용법은 하기 예에 의해 예시된다:



[0093]

[0094] 화학식 (I), (Ia), (II) 및 (IIa)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 수화물 형태는 또한 항진균 화합물에 대한 스크리닝 검정법의 준비 및 수행에 유용하다. 예를 들어, 화합물은 추가의 항진균 화합물을 확인하기 위한 우수한 스크리닝 도구인 돌연변이체를 단리하는 데 유용하다.

[0095] 화학식 (I), (Ia), (II) 및 (IIa)의 화합물은 적절히 "제약상 허용되는 염" 또는 수화물의 형태로 투여될 수 있다. 그러나, 다른 염이 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염의 제조에 유용할 수 있다. 예를 들어, 화합물이 염기성 아민 기를 함유하는 경우, 이들은 (예를 들어, HPLC 정제 후에) 트리플루오로아세트산 염으로서 편리하게 단리될 수 있다. 트리플루오로아세트산 염을 제약상 허용되는 염을 포함하는 다른 염으로 전환시키는 것은 관련 기술분야에 공지된 다수의 표준 방법에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 적절한 이온 교환 수지를 사용하여 원하는 염을 생성할 수 있다. 별법으로, 트리플루오로아세트산 염을 모체 유리 아민으로 전환시키는 것은 관련 기술분야에 공지된 표준 방법(예를 들어, 적절한 무기 염기, 예컨대 $NaHCO_3$으로의 중화)에 의해 달성될 수 있다. 이어서, 다른 원하는 아민 염은 유리 염기를 적합한 유기 또는 무기 산과 반응시킴으로써 통상적인 방식으로 제조될 수 있다. 대표적인 제약상 허용되는 4급 암모늄 염은 다음을 포함한다: 히드로클로라이드, 술페이트, 포스페이트, 카르보네이트, 아세테이트, 타르트레이트, 시트레이트, 말레이트, 숙시네이트, 락테이트, 스테아레이트, 푸마레이트, 히푸레이트, 말레에이트, 글루코네이트, 아스코르베이트, 아디페이트, 글루셉테이트, 글루타메이트, 글루코로네이트, 프로피오네이트, 벤조에이트, 메실레이트, 토실레이트, 올레에이트, 락토비오네이트, 라우릴술페이트, 베실레이트, 카프릴레이트, 이세티오네이트, 겐티세이트, 말로네이트, 나프실레이트, 에디실레이트, 파모에이트, 시나포에이트, 나파디실레이트, 히드로브로마이드, 니트레이트, 옥살레이트, 신나메이트, 만델레이트, 운데실레네이트 및 캄실레이트. 다수의 화학식 (I), (Ia), (II) 및 (IIa)의 화합물은 산성 카르복실산 모이어티를 보유하고, 이 경우에 적합한 제약상 허용되는 염은 알칼리 금속 염, 예를 들어 나트륨 또는 칼륨 염; 알칼리 토금속 염, 예를 들어 칼슘 또는 마그네슘 염; 및 적합한 유기 리간드로 형성된 염, 예를 들어 4급 암모늄 염을 포함할 수 있다.

[0096] 본 발명은 그의 범주 내에 화학식 (I), (Ia), (II) 및 (IIa)의 전구약물의 사용을 포함한다. 일반적으로, 이러한 전구약물은 요구되는 화합물로 생체 내에서 용이하게 전환가능한 화합물의 기능적 유도체일 것이다. 따라서, 본 발명의 치료 방법에서, "투여하는"이라는 용어는 구체적으로 개시된 화합물, 또는 환자에게 투여한 후 생체내에서 언급된 화합물로 전환되는 화합물로 다양한 병태를 치료하는 것을 포괄하여야 한다. 적합한 전구약물 유도체의 선택 및 제조를 위한 통상적인 절차는, 예를 들어 그 전문이 본원에 참조로 포함되는 문헌["Design of Prodrugs," ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985]에 기재되어 있다. 화학식 (I), (Ia), (II) 및 (IIa)의 화합물의 대사물은 화합물을 생물학적 환경으로 도입 시 생성되는 활성 종을 포함한다.

[0097] "투여"라는 용어 및 그의 변이형(예를 들어, 화합물을 "투여하는")은 치료를 필요로 하는 대상에게 화합물 또는 화합물의 전구약물을 제공하는 것을 의미한다. 화학식 (I), (Ia), (II) 및 (IIa)의 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 그의 수화물 또는 전구약물이 제2의 활성제(예를 들어, 진균 및/또는 박테리아 감염의 치료에 유용한 다른 항진균제 및/또는 항박테리아제)와 조합되어 제공되는 경우, "투여" 및 그의 변이형은 각각 화합물(또는 그의 염, 수화물 또는 전구약물) 및 다른 활성제의 동시 및 순차적 제공을 포함하는 것으로 이해된다.

[0098] 본원에서 사용되는 바와 같이, "조성물"이라는 용어는 언급된 성분을 포함하는 생성물뿐만 아니라, 언급된 성분을 조합하여 직접 또는 간접적으로 생성되는 임의의 생성물을 포괄하는 것으로 의도된다.

[0099] "제약상 허용되는"이란, 제약 조성물의 성분들이 서로 상용성이어야 하고, 그의 수용자에게 유해하지 않아야 한다는 것을 의미한다.

[0100] 본원에서 사용되는 "대상"이라는 용어(대안적으로, 본원에서 "환자"로 지칭됨)는 치료, 관찰 또는 실험의 대상인 동물, 바람직하게는 포유동물, 가장 바람직하게는 인간을 지칭한다.

[0101] 본원에 사용되는 "유효량"이라는 용어는, 연구자, 수의사, 의사 또는 다른 임상의에 의해 추구되는 조직, 시스템, 동물, 또는 인간에서의 생물학적 또는 의학적 반응을 유도하는 활성 성분 또는 제약 제제의 양을 의미한다. 한 실시양태에서, "유효량"은 치료되는 질환 또는 병태의 증상을 완화시키는 치료적 유효량일 수 있다. 다른 실시양태에서, "유효량"은 방지되는 질환 또는 병태의 증상을 예방하기 위한 또는 발생 가능성을 감소시키기 위한 예방적 유효량일 수 있다. 용어는 또한 (1,3)-β-D-글루칸 신타제를 억제하여, 이로써 그에 의해 추구되는 반응을 도출하기에 충분한 엔푸마펀진 유도체의 억제 유효량을 지칭할 수 있다.

[0102] "치료하다", "치료하는", "치료" 및 그의 변이형에 대한 언급은, 일반적으로, 투여된 후, 진균 감염과 연관된 하나 이상의 징후 또는 증상의 해소 또는 개선을 야기하거나, 또는 감염의 원인이 되는 진균의 박멸을 야기하거나, 또는 이들 결과의 임의의 조합을 야기하는 처치를 지칭한다.

[0103] 진균 감염을 예방 또는 치료하기 위해, 화학식 (I), (Ia), (II) 또는 (IIa)의 화합물(임의로 염 또는 수화물 형태로)은 약제와 함께 사용될 수 있는 통상적인 방식으로 투여될 수 있다.

[0104] 산성 pH를 갖는 조건 또는 해부학적 부위에서 발생하는 진균 감염을 예방 또는 치료하기 위해, 화학식 (I), (Ia), (II) 또는 (IIa)의 화합물(임의로 염 또는 수화물 형태로)은 개별 치료제로서 단독으로, 또는 치료제의 조합물로서 하나 이상의 다른 항진균제와 함께 (순차적으로 또는 동시에) 투여될 수 있다.

[0105] 진균 감염을 예방 또는 치료하기 위해, 화학식 (I), (Ia), (II) 또는 (IIa)의 화합물(임의로 염 또는 수화물 형태로)은 선택된 투여 경로 및 표준 제약 실무에 기초하여, 선택된 제약 담체와 함께 투여될 수 있다.

[0106] 예를 들어, 화학식 (I), (Ia), (II) 및 (IIa)의 화합물, 및 그의 제약상 염 및/또는 수화물 형태는, 유효량의 화합물 및 통상적인 비-독성의 제약상 허용되는 담체, 아쥬반트 및 비히클을 함유하는 제약 조성물의 단위 투여량의 형태로, 하나 이상의 다음 경로: 경구, 비경구(피하 주사, 정맥내, 근육내, 병변내 주사 또는 주입 기술 포함), 흡입(예를 들어, 비강 또는 협측 흡입 스프레이, 계량된 용량 흡입기로부터의 에어로졸, 및 건조 분말 흡입기), 분무기, 안구, 국소, 경피, 또는 직장으로 투여될 수 있다. 경구 투여에 적합한 액체 제제(예를 들어, 현탁액, 시럽, 엘릭시르 등)는 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 제조될 수 있고, 통상의 매질, 예컨대 물, 글리콜, 오일, 알콜 등을 사용할 수 있다. 경구 투여에 적합한 고체 제제(예를 들어, 분말, 환제, 캡슐 및 정제)는 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 제조될 수 있고, 전분, 당, 카올린, 윤활제, 결합제, 붕해제 등과 같은 고체 부형제를 사용할 수 있다. 비경구 조성물은 관련 기술분야에 공지된 기술에 따라 제조될 수 있고, 전형적으로, 담체로서 멸균수 및 임의로 다른 성분, 예컨대 용해 보조제를 사용한다. 주사가능한 용액은 관련 기술분야에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있고, 여기서 담체는 염수 용액, 글루코스 용액 또는 염수와 글루코스의 혼합물을 함유하는 용액을 포함한다.

[0107] 제약 조성물을 제조하는데 사용하기에 적합한 방법 및 상기 조성물에 사용하기에 적합한 성분에 대한 추가적인 설명은 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th edition, edited by A. R. Gennaro, Mack Publishing Co., 2000]에 제공되어 있다.

[0108] 화학식 (I), (Ia), (II) 및 (IIa)의 화합물, 및 그의 제약상 허용되는 염 및/또는 수화물 형태는, 예를 들어, 1일 단일 용량 또는 분할 용량으로, 포유동물(예를 들어, 인간) 체중 1 kg당 0.001 내지 1000 mg의 투여량 범위로, 예를 들어 경구 또는 정맥내로 투여될 수 있다. 투여량 범위의 예로, 1 일 단일 용량 또는 분할 용량으로, 체중 1 kg당 0.01 내지 500 mg의 경구 또는 정맥내로의 투여가 있다. 투여량 범위의 또 다른 예로, 1 일 단일 또는 분할 용량으로, 체중 1 kg당 0.1 내지 50 mg의 경구 또는 정맥내로의 투여가 있다. 경구 투여의 경우, 조성물은 치료하고자 하는 환자의 투여량에 대한 증상 조절을 위해, 예를 들어 1.0 내지 1000 mg의 활성 성분, 특히 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 및 1000 mg의 활성 성분을 함유하는 정제 또는 캡슐의 형태로 제공될 수 있다. 임의의 특정 환자에 대한 구체적인 용량 수준 및 투여 빈도는 다양할 수 있고, 사용되는 특정 화합물의 활성, 상기 화합물의 대사 안정성 및 작용 기간, 연령, 체중, 전반적인 건강상태, 성별, 식이, 투여 방식 및 시간, 배출 속도, 약물 조합, 특정 병태의 중증도, 및 치료를 받고 있는 호스트를 포함하는 다양한 인자에 따라 달라질 것이다.

[0109] 화합물의 항진균 활성은 관련 기술분야에 공지된 다양한 검정법, 예를 들어 효모에 대한 그의 최소 억제 농도(MIC), 및 브로쓰 미량희석 검정법에서 섬유상 곰팡이 및 피부사상균에 대한 최소 유효 농도(MEC), 또는 마우스 또는 토끼 모델에서 항-칸디다 및 항-아스페르길루스 활성의 생체내 평가에 의해 입증될 수 있다. 미국 특허

번호 8,188,085의 실시예에 제공된 화학식 (I)의 화합물은 일반적으로, <0.03 내지 32 ㎍/mL의 범위에서 칸디다 종의 성장을 억제시키거나, 또는 <0.03 내지 32 ㎍/mL의 범위에서 아스페르길루스 푸미가투스에 대한 MEC를 제공하는 것으로 밝혀졌다.

[0110] 본 발명에 따른 엔푸마펀진 유래된 트리테르페노이드 항진균 화합물을 캡슐화하는 단일 이중층 소포 또는 리포좀은 바람직하게는 약 150 nm 이하, 보다 바람직하게는 약 100 nm 이하, 또는 약 70 내지 약 80 nm의 평균 입자 크기(소포 직경)를 갖는다. 소포는 적합한 수성 상, 예컨대 단당류 또는 이당류를 함유하는 물 중에서 수화된다. 임의의 낮은 이온 강도의 수성 상이 소포의 수화에 적합하다. 수성 상은 바람직하게는 등장성이다. 수성 상의 pH는 약 4.0 내지 약 8.0, 바람직하게는 약 5.0 내지 약 7.0이어야 한다.

[0111] 단일 이중층 소포 또는 리포좀의 제조 방법은, 충분한 에너지 및 전단력(예를 들어, 초음파처리, 고압 균질화, 미세유체 혼합 등)을 제공하여 단층 소포를 형성하는 방법을 포함한다. 본원에 기재된 단일 이중층 소포는 엔푸마펀진 유래된 항진균제(예컨대 화학식 (I), (Ia), (II) 또는 (IIa)의 화합물, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물), 인지질, 및 콜레스테롤을 포함하는 수화된 현탁액을 초음파처리, 미세유체 혼합 및/또는 균질화함으로써 수득될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, SCY-078(또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 수화물), 인지질("PL") 및 콜레스테롤("CHOL")은 약 5.0 내지 약 7.0의 pH를 갖는 수성 상 중에서 1 : 7 : 2.5의 SCY-078 : PL : CHOL의 몰비로 현탁되고, 초음파처리, 미세유체 혼합, 균질화, 및/또는 인지질 및 콜레스테롤을 포함하는 단일 이중층 소포를 형성하는 또 다른 방법에 적용되어 소포 내의 SCY-078(또는 그의 염 또는 수화물)을 캡슐화한다. SCY-078의 시트레이트 염은 본원에 기재된 단일 이중층 소포 내에 캡슐화되는 바람직한 약물이다.

[0112] 본원에 기재된 바와 같은 단일 이중층 소포를 형성하기 위해 단일 종류의 인지질이 사용될 수 있고, 또는 단일 이중층 소포를 형성하기 위해 2 개 이상의 상이한 종류의 인지질이 조합되어 사용될 수 있다. 본원에 기재된 단일 이중층 소포의 형성에 사용하기에 적합한 인지질은 합성에 의해 유래된 또는 천연 발생의 포스파티딜콜린("PC"), 포스파티드산("PA"), 포스파티딜세린("PS"), 포스파티딜에탄올아민("PE"), 및 포스파티딜글리세롤("PG")을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0113] 본원에 기재된 단일 이중층 소포를 형성하는데 사용되는 인지질은 바람직하게는 조합되어 사용되는 PC 및 PG이다.

[0114] 적합한 PC는 합성에 의해 유래된 디팔미토일 포스파티딜콜린("DPPC"), 디스테아로일 포스파티딜콜린("DSPC"), 디라우로일 포스파티딜콜린("DLPC"), 및 디미리스토일 포스파티딜콜린("DMPC"), 및 천연 공급원, 예컨대 에그 PC 및 대두 PC로부터의 PC를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0115] 적합한 PG는 합성에 의해 유래된 디팔미토일 포스파티딜글리세롤("DPPG"), 디스테아로일 포스파티딜글리세롤("DSPG"), 디라우로일 포스파티딜글리세롤("DLPG"), 및 디미리스토일 포스파티딜글리세롤("DMPG"), 및 천연 공급원, 예컨대 에그 PG로부터의 PG를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0116] 바람직하게는, 본 발명에 따른 엔푸마펀진 유도체를 캡슐화하는 소포의 인지질 함량은 50 내지 80 몰%이다.

[0117] 콜레스테롤은 지질 이중층을 안정화시키고, 캡슐화된 약물의 누출을 방지할 수 있지만, 과량의 콜레스테롤은 캡슐화 효율에 부정적인 영향을 미칠 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 엔푸마펀진 유도체를 캡슐화하는 소포의 콜레스테롤 함량은 10 내지 30 몰%이다.

[0118] 바람직하게는, 본 발명에 따른 엔푸마펀진 유도체를 캡슐화하는 소포의 약물 함량은 5 내지 12 몰%이다.

[0119] 엔푸마펀진 유래된 트리테르페노이드 항진균 화합물을 캡슐화하는 단일 이중층 소포는 수성 상에서 수화된다. 바람직하게는, 수성 상은 주사가능한 조성물(약물을 캡슐화하는 단일 이중층 소포, 수성 상에서 수화됨)을 등장성으로 만들고, 이중층 안정성을 개선할 수 있는 하나 이상의 단당류(예컨대 글루코스, 프룩토스 및 갈락토스) 및/또는 하나 이상의 이당류(예컨대 수크로스, 트레할로스 및 락토스)를 함유한다. 단당류(들)가 수성 상에 사용되는 경우, 이들은 바람직하게는 주사가능한 조성물(약물을 캡슐화하는 소포, 수성 상에서 수화됨)에 대해 약 4 내지 6 % (w/v)의 양으로 존재한다. 이당류가 수성 상에 사용되는 경우, 이들은 바람직하게는 주사가능한 조성물(약물을 캡슐화하는 소포, 수성 상에서 수화됨)에 대해 약 8 내지 10 % (w/v)의 양으로 존재한다.

[0120] 바람직하게는, 주사가능한 조성물(약물을 캡슐화하는 단일 이중층 소포, 수성 상에서 수화됨)의 mL당 mg으로 표현되는 캡슐화된 약물의 농도는 0.01 내지 50 mg/mL, 보다 바람직하게는 0.1 내지 5 mg/mL이다.

[0121] 엔푸마펀진 유래된 항진균제를 함유하는 지질 분산액을 제조하기 위해, 인지질 및 콜레스테롤은 유기 용매, 예

컨대 C_1 내지 C_5 알콜(바람직하게는 메탄올 또는 에탄올) 중에 용해되고, 상기 용액은 유기 용매, 예컨대 에탄올 중의 엔푸마펀진 유래된 항진균제 용액에 첨가된다. 별법으로, 항진균제는 인지질 및 콜레스테롤 용액에 직접 첨가될 수 있다. 적합한 반응 용기, 예컨대 둥근 바닥 플라스크에서, 용매는 (임의로 진공 하에서) 증발되어 항진균제를 함유하는 지질 분산액을 수득한다. 용매는 다른 방법, 예컨대 분무 건조기를 사용하여 제거될 수 있다. 유리하게는, 엔푸마펀진 유래된 항진균제를 함유하는 지질 분산액은 안정하고, 지질 분산액이 임의의 원하는 시간에서 수화될 수 있도록 하고, 다른 가공을 통해 운반되어 리포좀을 형성할 수 있도록 하는 저장성 및 편리성을 허용한다.

[0122] 항진균제를 함유하는 지질 분산액은 바람직하게는 단당류 또는 이당류를 함유하는 수용액 중에서 수화되어 수화된 현탁액을 생성한다. 수화된 현탁액은 고-전단 혼합기(예를 들어, 약 10000 rpm에서)를 사용하여 혼합되고, 생성된 다층 소포는 고압 균질화(예를 들어, 약 10000 내지 약 30000 psi, 및 예를 들어, 약 25 ℃ 내지 약 70 ℃ 범위의 가공 온도에서)에 적용되어 단일 이중층 (단층) 소포를 형성한다. 단일 이중층 소포는, 예컨대, 이들을 0.45 ㎛ 및 0.22 ㎛ 필터에 통과시킴으로써, 및/또는 습윤 가열 살균에 의해 살균될 수 있다. 단일 이중층 소포의 여과된 현탁액은 장기간 저장을 위해 고진공(동결건조된) 하에 동결 및 탈수될 수 있다. 즉시 사용 가능한 주사가능한 조성물은 동결건조된 분말에 멸균수를 첨가하고 혼합함으로써 수득된다.

[0123] 본원에 기재된 방법에 따라 제조된 소포에 캡슐화된 항진균제의 양은, 예를 들어 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 검정법을 사용하여 결정될 수 있다. 소포의 크기는, 예를 들어 동적 광 산란(dynamic light scattering, DLS)과 같은 광 산란 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0124] 엔푸마펀진 유래된 항진균제를 캡슐화하는 단일 이중층 소포는 정맥내 투여 시의 국소 관용성(ISR)을 평가하기 위해, 래트 및 토끼를 포함하는 동물 모델에 투여되었다. 국소 관용성을 평가하기 위해 주입 부위 조직의 임상 및 조직병리학적 평가가 수행되었다. 혈류 내로 소포의 주입을 시뮬레이션하는 조건 하에서의 소포의 안정성 또한 본원에 기재된 주사가능한 조성물의 유용성을 입증하기 위해 결정되었다.

[0125] 실시예

[0126] 하기 실시예는 단지 본 발명 및 그의 실시를 예시하고자 하는 것이다. 실시예는 본 발명의 범주 또는 취지를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0127] SCY-078을 캡슐화하는 리포좀의 제조

[0128] 실시예 A 내지 I

[0129] 실시예 A 내지 I의 경우, 표 1에 나타낸 바와 같은 다양한 몰비의 DSPC 및 DSPG; 콜레스테롤; 및 엔푸마펀진 유도체 SCY-078을 포함하는 인지질 혼합물을 용매(70 ℃에서 에탄올)에 용해시키고, 1 : 3의 용매 : 물의 부피비로, 65 ℃에서 10 mL/분의 유속으로 물과 미세유체 혼합(나노어셈블러(NanoAssemblr)™) 하여 SCY-078-로딩된(-캡슐화된) 단일 이중층 소포 또는 리포좀을 형성하였다. 리포좀 현탁액 중 용매 및 유리(캡슐화되지 않은) 약물을 접선 유동 여과(tangential flow filtration, "TFF")에 의해 제거하였다.

[0130] 실시예 J 내지 P

[0131] 실시예 J 및 K를 박막 수화 방법에 의해 제조하였다. 표 2에 나타낸 바와 같은 DSPC 및 DSPG; 콜레스테롤; 및 SCY-078을 포함하는 인지질 혼합물의 특정량을 70 ℃에서 에탄올 중에 용해시켰다. 적합한 반응 용기로 둥근 바닥 플라스크에서, 용매를 진공 하에서의 증발에 의해 제거하여, 항진균제를 함유하는 지질 분산 필름을 수득하였다.

[0132] 실시예 L 내지 P의 경우, 용매를 분무 건조에 의해 제거하였다. 표 2에 나타낸 바와 같은 DSPC 및 DSPG; 콜레스테롤; 및 SCY-078을 포함하는 인지질 혼합물의 특정량을 70 ℃에서 에탄올 중에 용해시키고 혼합하여 균일한 콜로이드성 분산액을 형성하였다. 분산액을 약 70 psi의 미립화 압력에서 0.7 mm 노즐을 통해 20 mL/분으로 미세 미스트로서 분무하고, 약 50 ℃에서 건조시켰다. 분무 건조된 분말을 수집하고, 진공 하에서 일정한 중량으로 건조시켰다.

[0133] 실시예 J 내지 P의 경우, 박막 증발 또는 분무 건조에 의해 수득된 항진균제를 함유하는 지질 분산액을 7.5 % (w/v) 수크로스를 함유하는 수용액에서 수화시켰다. 수화된 현탁액을 고-전단 혼합기를 사용하여 10000 rpm에서 약 5 분 동안 혼합하고, 생성된 다층 소포를 약 10000 내지 약 30000 psi 범위의 압력 및 약 25 ℃ 내지 약 70 ℃ 범위의 가공 온도에서 고압 균질화(마이크로플루이딕스(Microfluidics)®)에 적용하여 단일 이중층 소포를

형성하였다.

[0134] 실시예 M, O 및 P에서 제조된 리포좀을 0.45 ㎛ 및 0.22 ㎛ 필터를 통한 여과를 통해 살균 처리하였다. 실시예 M의 리포좀을 동결건조시켰다. 실시예 N의 리포좀을 121 ℃에서 12 분 동안 습식 가열에 의해 살균시켰다.

[0135] SCY-078을 캡슐화하는 리포좀의 특성 분석

[0136] 표 1 및 표 2에 나타낸 바와 같은 다양한 DSPC : 콜레스테롤 : DSPG : SCY-078의 몰비를 갖는 제제를 단일 이중층 소포의 형성, 입자 크기 분포, 표면 전하, 및 캡슐화된 SCY-078의 양과 관련하여 평가하였다.

[0137] 소포 또는 리포좀의 형성 후, 유리(캡슐화되지 않은) SCY-078을 TFF에 의해 제거하였다 (실시예 A 내지 I). TFF가 제조 공정에서 사용되지 않은 경우, 임의의 캡슐화되지 않은 SCY-078을 20000 달톤 분자량 컷오프(MWCO) 셀룰로스 에스테르 막을 사용하여 투석에 의해 캡슐화된 SCY-078로부터 분리하였다.

[0138] 리포좀에 캡슐화된 SCY-078을 세파덱스(Sephadex)® G-25 칼럼을 사용하는 크기 배제 크로마토그래피에 의해 임의의 캡슐화되지 않은 SCY-078로부터 분리하였다. 리포좀에 캡슐화된 SCY-078의 양을 HPLC 검정법을 사용하여 결정하였다. SCY-078을 C18 칼럼 상에서 분리하고, 210 nm에서 자외선(UV) 분광법에 의해 검출하였다. 소포의 입자 크기를 DLS(맬번 인스트루먼츠(Malvern Instruments)사의 제타사이저 나노(Zetasizer Nano))에 의해 결정하였다. 표면 전하(제타 전위)를 일회용 전기영동 셀에서 레이저 도플러 마이크로-전기영동에 의해 결정하였다.

[0139] 표 1 및 2에 나타낸 바와 같이, 특정 몰비의 DSPC : 콜레스테롤 : DSPG : SCY-078을 갖는 여러 제제는 95 % 초과의 봉입율(entrapment efficiency)로 단일 이중층 리포좀 소포 또는 리포좀을 형성하는 것으로 밝혀졌다. 놀랍게도, 임의의 캡슐화되지 않은 약물의 제거 공정이 제조 공정의 일부로 포함되지 않았음에도 불구하고, 기본적으로 아무런 유리(캡슐화되지 않은) 약물이 검출되지 않았다는 것이 발견되었다 (실시예 J 내지 O). 또한, 놀랍게도, 소포는 습식 가열 살균 후에도 안정하게 유지되었고, 소포 크기는 변화하지 않았으며, 95 % 초과의 SCY-078이 소포 내에 유지되었다 (실시예 N).

표 1. 나노어셈블러™에서 미세유체 혼합에 의해 제조된 리포좀 조성물

	몰비	몰%					
실시예	SCY-078:PG:PC:CHOL	SCY-078	PL	CHOL	평균 입자 크기 (nm)	제타 전위 (전하, mV)	캡슐화된 SCY-078 %
A	1:1:2.5:1.25	17.4	60.9	21.7	4527.3	-26.31	49.3
B	1:0.5:5:2.5	11.1	61.1	27.8	4359	-6.43	58.3
C	1:1.2:3:1.5	14.9	62.7	22.4	175.5	-31.59	82.3
D	1:1:5:2.5	10.5	63.2	26.3	173.3	-37.93	81.7
E	1:1.5:3.75:1.87	12.3	64.7	23	89.6	-39.72	98.0
F	1:1.6:4:2	11.6	65.1	23.3	104.7	-47.05	95.7
G	1:2:5:2.5	9.5	66.7	23.8	124.9	-53.34	96.3
H	1:3:5:2.5	8.7	69.7	21.6	146.0	-59.33	98.3
I	1:2:5:1.25	10.8	75.7	13.5	122.0	-48.19	97.7

[0140]

표 2. 마이크로플루이다이저에서 고압 균질화에 의해 제조된 리포좀 조성물

	몰비	몰%					
실시예	SCY-078:PG:PC:CHOL	SCY-078	PL	CHOL	평균 입자 크기 (nm)	제타 전위 (전하, mV)	캡슐화된 SCY-078 %
J	1:1.5:3.75:1.87	12.3	64.7	23	81.6	-32.0	99
K	1:2:5:2.5	9.5	66.7	23.8	91.2	-47.2	96
L	1:2:5:2.5	9.5	66.7	23.8	95	-54.0	99
M	1:2:5:2.5	9.5	66.7	23.8	98	-	99
N	1:2:5:1.25	9.5	66.7	23.8	100	-55.6	>95
O	1:2:5:1.25	9.5	66.7	23.8	51.1	-47.3	>99
P	1:2:5:1.25	9.5	66.7	23.8	78	-74.1	>95

[0141]

[0142] SCY-078을 함유하는 분무 건조된 지질 분산액의 물리화학적 안정성 평가

[0143] 분무 건조된 중간체(SCY-078을 함유하는 지질 분산액)의 안정성을 주위 온도(25 ℃ / 60 % RH) 및 급속한(40 ℃ / 75 % RH) 저장 조건에서 평가하였다. 표 3에 나타낸 바와 같이, 분무 건조된 중간체는 SCY-078의 검정 및 분해 생성물의 형성에 대하여 안정하였고, 주위 온도(25 ℃ / 60 % RH) 및 급속한(40 ℃ / 75 % RH) 저장 조건 하에 저장되는 경우, 최대 3 개월 동안 유의한 변화 또는 경향이 관찰되지 않았다. 이러한 결과는 분무 건조된 중간체가, 예를 들어 리포좀을 형성하기 위한 수화 및 다른 가공 전에 주위 조건 하에서 편리하게 저장될 수 있음을 보여주며, 이는 상업적으로 바람직한 속성이다.

표 3. SCY-078 분무 건조된 분산액의 안정성 평가

시험	초기	3 개월	
		25 ℃ / 60 % RH	40 ℃ / 75 % RH
외관 (시각적)	백색 미세 분말	백색 분말	백색 분말
유리 염기로서의 SCY-078 검정 (mg/g)	89.2	92.2	90.7
분해 생성물			
개별 (명시되거나 명시되지 않음)[A]	불순물 없음 > 0.1 %	불순물 없음 > 0.1 %	불순물 없음 > 0.1 %
전체	불순물 없음 > 0.1 %	불순물 없음 > 0.1 %	불순물 없음 > 0.1 %
수분 함량 (%)	2.3	1.8	3.1

A: 분해 생성물에 대한 보고 값 ≥ 0.1% 면적 (API에서 동일 수준에서 또는 수준 미만으로 존재하는 피크 제외)

[0144]

[0145] SCY-078을 캡슐화하는 리포좀의 물리화학적 안정성 평가

[0146] SCY-078을 캡슐화하는 리포좀의 즉시-희석될 수 있는 현탁액의 냉장 조건(2 ℃ 내지 8 ℃)에서의 안정성을 평가하였다. 표 4에 나타낸 바와 같이, SCY-078의 검정 및 평균 입자 크기에는 변화가 없었다. 추가적으로, 저장 시 캡슐화된 약물의 누출이 없었는데, 이는 SCY-078과 리포좀의 지질 이중층의 강한 연관성을 나타낸다. 이들 결과는 본원에 기재된 리포좀 조성물에 대한 다양한 상업적 응용에 적합한 장기간 안정성을 위한 안정성 및 잠재성을 나타낸다.

표 4. SCY-078 리포좀 주사(4 mg/mL 농도)의 안정성 평가

실시예	저장 조건	저장 기간	분석 (mg/mL)	평균 입자 크기 (nm)	캡슐화된 %
N		초기	3.8	100	> 95 %
N	2 ℃-8 ℃	3 개월	3.78	89.6	--
O		초기	3.80	51.1	> 99 %
O	2 ℃-8 ℃	6 개월	4.00	53.4	> 99 %

[0147]

[0148] SCY-078을 캡슐화하는 리포좀의 생리학적 안정성 평가

[0149] SCY-078을 캡슐화하는 소포 또는 리포좀의 안정성을 37 ℃에서 24 시간에 걸쳐 신선한 50 % 소 혈청에서 리포좀을 인큐베이션함으로써 평가하였다. 리포좀 분획물을 세파덱스® G-25 칼럼을 사용하는 크기 배제 크로마토그래피에 의해 혈청 성분으로부터 분리하였다. 수집된 리포좀 및 혈청 분획물을 HPLC을 통해 SCY-078의 함량에 대해 분석하였다. 표 5에 제시된 결과는, 혈청 단백질 분획물에서 SCY-078이 검출되지 않고, 기본적으로 모든 SCY-078의 공칭 함량이 리포좀 분획물로부터 회수되었음을 나타낸다. SCY-078에 의한 고도의 단백질 결합을 고려할 때, 이러한 결과는 놀랍게도 혈류 내로 정맥내 투여를 시뮬레이션하는 조건 하에서 SCY-078이 손상되지 않은 리포좀에 캡슐화된 채로 남아있음을 나타내었다.

[0150] 동물에서의 SCY-078을 캡슐화하는 리포좀의 국소 관용성 평가

[0151] 스프라그 돌리 래트(Sprague Dawley Rat)에서의 정맥내 주입 국소 관용성 연구

[0152] 래트에서의 14 일 정맥내 주입 연구에서, 리포좀 내에 캡슐화된 SCY-078(10 또는 40 mg/kg/일), 또는 용액 내의 SCY-078(10 또는 40 mg/kg/일), 또는 염수 대조군이 동물에게 주입되었다. 대정맥에 수술적으로 이식된 유치 카테터를 통해 동물에게 주입되었고; 이로써, 주입 부위 반응 평가는 혈관 염증의 조직학적 관찰을 강조하였다. 전체적으로, 염수-처리된 동물에서의 혈관 염증과 비교하여, 용액으로 투여된 SCY-078의 경우, 혈관 염증의 발생률 및 중증도가 증가되었지만; 리포좀 내에 캡슐화된 SCY-078을 투여한 동물에서 혈관 염증은 관찰되지 않았다 (표 6).

[0153] 뉴질랜드 화이트 토끼(New Zealand White Rabbit)에서의 국소 정맥내 자극 연구

[0154] 본 연구는 염수 대조군, 용액 중 40 mg/kg/용량의 SCY-078, 및 리포좀 내에 캡슐화된 SCY-078(10 또는 40 mg/kg)의 1 일 2 회 투여 (6 시간 ± 15 분 간격으로) 하에서의 국소 자극을 평가하였다. 용량은 뉴질랜드 화이트 토끼에 5 일 연속으로 유치 카테터를 통해 20 mL/시간의 속도로 1 시간 정맥내 주입을 통해 투여되었다.

[0155] 1 시간의 기간에 걸쳐 40 mg/kg/용량의 용액 제제로서 투여된 SCY-078의 1 일 2 회 정맥내 주입은, 매우 경미한/경미에서 심각한 홍반 및 부종으로 나타나는 주입 부위 및 주변 부위에서의 유해한 국소 반응을 초래하였고, 단지 1 일의 투여 후에 이 군에서 모든 동물의 예정되지 않은 안락사를 야기하였다. 대조적으로, 10 및 40 mg/kg으로 리포좀 내에 캡슐화된 SCY-078의 1 일 2 회 정맥내 주입을 받은 동물은 계획된 5 일 동안의 투여를 완료할 수 있었고, 제제를 잘 견뎌냈다.

[0156] 동물에서의 국소 관용성 연구에 대한 결과는, 리포좀 내에 캡슐화된 SCY-078이 주입 부위에서의 혈관 염증 및 ISR에 대해 용액 내의 SCY-078보다 더 우수하고, 말초 정맥을 통한 정맥내 투여에 적합할 수 있음을 나타내었다.

표 5. 37 ℃에서 태아 소 혈청에서의 인큐베이션 후 SCY-078을 캡슐화하는 리포좀의 안정성

37 ℃에서 혈청 내 인큐베이션 시간 (시간)	혈청 분획물 (0-29)에서 회수된 SCY 078 (%)	혈청 분획물 (0-29)에서 회수된 리포좀 (%)	리포좀 분획물 (29-80)[1]에서 회수된 SCY-078 (%)
0 시간	<LOD	<LOD	112
1 시간	<LOD	<LOD	90
2 시간	<LOD	<LOD	118
4 시간	<LOD	<LOD	98
8 시간	<LOD	<LOD	91
24 시간	<LOD	<LOD	96
		평균	100.83

[1] 리포좀 회수에 대해 정규화된 SCY-078 회수.

[0157] 검출 한계(LOD): SCY = 0.036 ㎍/mL; 리포좀 = 0.017 ㎍/mL

표 6. 스프라그 돌리 래트에서 주입 부위에서의 혈관 염증

군 지정	염수 대조군	용액 중 SCY-078		SCY-078 리포좀	
용량 수준 (mg/kg/일)	0	10	40	10	40
주입 부위, 카테터 팁 (두개(cranial))					
전체	0/4	2/4	2/4	0/4	0/4
최소	0	2	1	0	0
경미한	0	0	1	0	0
주입 부위, 카테터 팁					
전체	0/4	1/4	0/4	0/4	0/4
경미한	0	1	0	0	0
주입 부위, 카테터 팁 (꼬리(caudal))					
전체	0/4	0/4	0/4	0/4	0/4
최소	0	0	0	0	0

[0158]