



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0142691  
(43) 공개일자 2015년12월22일

- |   |  |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/>A61K 31/4741 (2006.01) A61K 31/4725 (2006.01)<br/>A61K 47/38 (2006.01) C07D 491/14 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/>A61K 31/4741 (2013.01)<br/>A61K 31/4725 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2015-7029740</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2014년03월06일<br/>심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2015년10월15일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2014/021195</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2014/149848<br/>국제공개일자 2014년09월25일</p> <p>(30) 우선권주장<br/>61/792,849 2013년03월15일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인<br/>씨비에이 파마, 인크.<br/>미국 40517 켄터키 렉싱턴 페리미터 드라이브 670</p> <p>(72) 발명자<br/>캐롤, 톤, 디.<br/>미국 13066-9769 뉴욕주 페이엇빌 웨이크필드 드라이브 7295</p> <p>(74) 대리인<br/>양영준, 김영</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 발명의 명칭 테트라드린 패밀리 제약 제제 및 방법

(57) 요약

테트라드린 패밀리 구성원의 순수한 이산염, 특히 d-테트라드린 디히드로클로라이드의 제제를 제약 회석제 또는 담체와 조합하여 사용하는 제약 제제, 방법 및 질환의 치료에서의 그의 용도. 본 발명은 비스벤질이소퀴놀린 알칼로이드의 패밀리의 제약 제제에 관한 것이다. 특정 패밀리는 본원에서 "테트라드린 패밀리"로 지칭된다.

(52) CPC특허분류

**A61K 47/38** (2013.01)

**C07D 491/14** (2013.01)

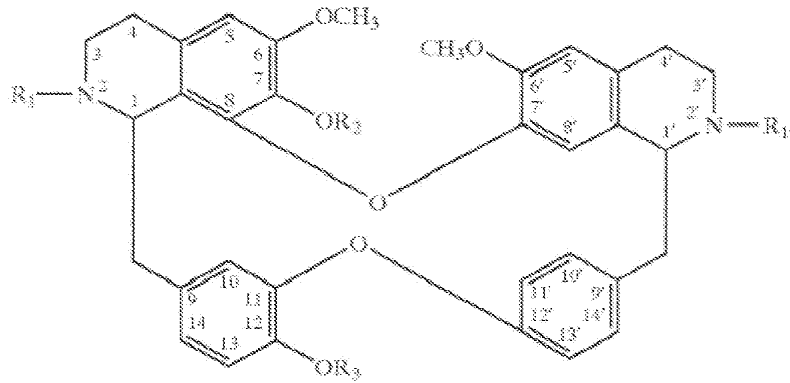
---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 화학식을 갖는 테트라드린 패밀리 구성원의 순수한 이산염, 및 제약 담체를 포함하는 제약 제제.



상기 식에서,

$R_1$  및  $R_1'$ 는 동일하거나 상이한 단쇄 탄소계 리간드, 예를 들어 비제한적으로  $CH_3$ ,  $CO_2CH_3$  또는  $H$ 이고;  $R_2$ 는  $CH_3$  또는  $C_2H_5$ 이고;  $R_3$ 은  $CH_3$  또는 수소이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 테트라드린 패밀리 구성원이 C-1' 키랄 탄소 위치에서 "S" 이성질체 배위를 갖는 것인 제약 제제.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, d-테트라드린의 순수한 이산염을 포함하는 제약 제제.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 제약 담체가 .20-.30% 카르복시메틸셀룰로스를 함유하는 용액을 포함하는 것인 제약 제제.

#### 청구항 5

제3항에 있어서, 제약 담체가 예비젤라틴화 전분 담체를 포함하는 것인 제약 제제.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 콜로이드성 이산화규소, 소듐 라우릴 술페이트 및 스테아르산마그네슘을 또한 포함하는 제약 제제.

#### 청구항 7

제6항에 있어서,

50 mg d-테트라드린 이산염,

384 mg 예비젤라틴화 전분 NF (스타치 1500(Starch 1500)),

4.4 mg 콜로이드성 이산화규소 (Cab-O-Sil M5),

0.4 mg 소듐 라우릴 술페이트 NF, 및

1 mg 스테아르산마그네슘 NF

를 포함하는 제약 제제.

#### 청구항 8

제6항에 있어서,

200 mg d-테트라드린 이산염,

25.2 mg 예비젤라틴화 스타치 1500 NF,

1.5 mg 이산화규소 USP,

0.25 mg 소듐 라우릴 술페이트 NF, 및

1.25 mg 스테아르산마그네슘 USP

를 포함하는 제약 제제.

#### 청구항 9

제6항에 있어서,

100 mg d-테트라드린 이산염,

70 mg 미세결정질 셀룰로스,

0.2 mg 소듐 라우릴 술페이트, 및

0.6 mg 스테아르산마그네슘

을 포함하는 제약 제제.

#### 청구항 10

제1항에 있어서, 테트라드린 패밀리 구성원의 이산염이 테트라드린 패밀리의 정제된 구성원을 묶은 산의 2 몰 당량 용액 중에 용해시키고, 240-400℃의 벽 온도로 설정된 분무 건조기 및 1-2 리터/분의 비율로 이산염 용액을 공급하도록 설정된 아토마이저를 통해 공급함으로써 제조되는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 사용된 묶은 산이 5-20% 몰 염산인 제약 조성물.

#### 청구항 12

제10항에 있어서, 테트라드린 패밀리 구성원이 C-1' 키랄 탄소 위치에서 "S" 이성질체 배위를 갖는 것인 제약 제제.

#### 청구항 13

제12항에 있어서, 테트라드린 패밀리 구성원이 d-테트라드린을 포함하는 것인 제약 제제.

#### 청구항 14

환자에게 제1항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 질병을 치료하는 방법.

#### 청구항 15

제14항에 있어서, 테트라드린 패밀리 구성원이 C-1' 키랄 탄소 위치에서 "S" 이성질체 배위를 갖는 것인 방법.

#### 청구항 16

제15항에 있어서, 테트라드린 패밀리 구성원이 d-테트라드린의 순수한 이산염인 방법.

#### 청구항 17

제16항에 있어서, 제약 조성물의 제약 담체가 .20-.30% 카르복시메틸셀룰로스를 함유하는 용액을 포함하는 것인

방법.

#### 청구항 18

제16항에 있어서, 제약 단체가 예비젤라틴화 전분 단체를 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, 사용된 제약 제제가 콜로이드성 이산화규소, 소듐 라우릴 술페이트 및 스테아르산마그네슘을 또한 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 20

제14항에 있어서, 제1항의 상기 제약 조성물이 해당 질병을 치료하는데 사용되는 주요 약물과 함께 투여되는 것인, 질병을 치료하는 방법.

#### 청구항 21

제20항에 있어서, 테트라드린 패밀리 구성원이 C-1' 키랄 탄소 위치에서 "S" 이성질체 배위를 갖는 것인, 질병을 치료하는 방법.

#### 청구항 22

제21항에 있어서, 테트라드린 패밀리 구성원이 d-테트라드린의 순수한 이산염인, 질병을 치료하는 방법.

#### 청구항 23

제22항에 있어서, 제약 조성물의 제약 단체가 .20-.30% 카르복시메틸셀룰로스를 함유하는 용액을 포함하는 것인, 질병을 치료하는 방법.

#### 청구항 24

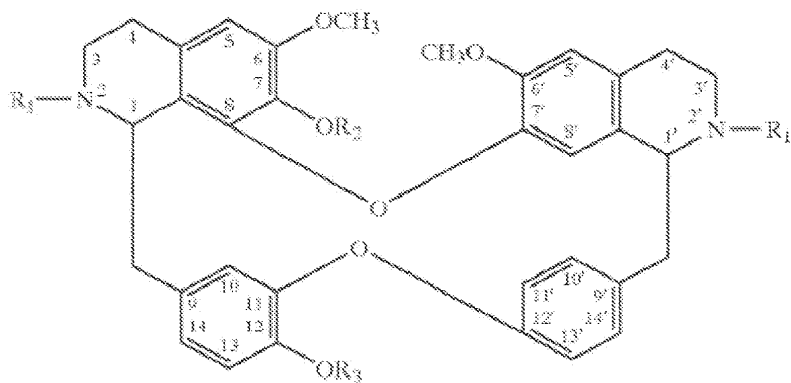
제22항에 있어서, 제약 단체가 예비젤라틴화 전분 단체를 포함하는 것인, 질병을 치료하는 방법.

#### 청구항 25

제24항에 있어서, 사용된 제약 제제가 콜로이드성 이산화규소, 소듐 라우릴 술페이트 및 스테아르산마그네슘을 또한 포함하는 것인, 질병을 치료하는 방법.

#### 청구항 26

테트라드린 패밀리의 정제된 구성원을 2 몰 당량 묽은 산 용액 중에 용해시키고, 240-400℃의 벽 온도로 설정된 분무 건조기 및 1-2 리터/분의 비율로 이산염 용액을 공급하도록 설정된 아토마이저를 통해 상기 용액을 공급하는 것을 포함하는, 하기 화학식을 갖는 테트라드린 패밀리 구성원의 이산염을 형성하는 방법.



상기 식에서,

R<sub>1</sub> 및 R<sub>1</sub>'는 동일하거나 상이한 단쇄 탄소계 리간드, 예를 들어 비제한적으로 CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 또는 H이고; R<sub>2</sub>는 CH<sub>3</sub>

또는  $C_2H_5$ 이고;  $R_3$ 은  $CH_3$  또는 수소이다.

#### 청구항 27

제26항에 있어서, 사용된 물은 산이 5-20% 몰 염산인 방법.

#### 청구항 28

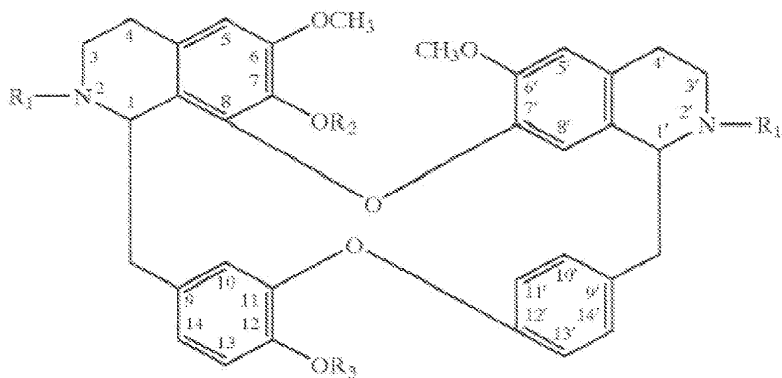
제27항에 있어서, 테트라드린 패밀리 구성원이 C-1' 키랄 탄소 위치에서 "S" 이성질체 배위를 갖는 것인 방법.

#### 청구항 29

제28항에 있어서, 테트라드린 패밀리 구성원이 d-테트라드린을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 30

하기 화학식을 갖는 테트라드린 패밀리 구성원의 순수한 이산염.



상기 식에서,

$R_1$  및  $R_1'$ 는 동일하거나 상이한 단쇄 탄소계 리간드, 예를 들어 비제한적으로  $CH_3$ ,  $CO_2CH_3$  또는 H이고;  $R_2$ 는  $CH_3$  또는  $C_2H_5$ 이고;  $R_3$ 은  $CH_3$  또는 수소이다.

#### 청구항 31

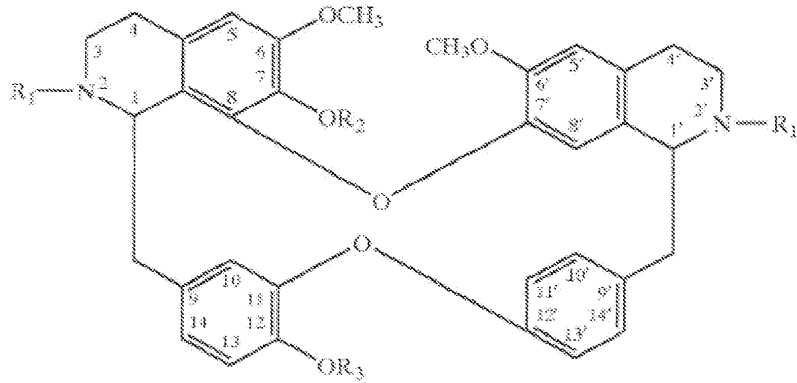
제30항에 있어서, 테트라드린 패밀리 구성원이 C-1' 키랄 탄소 위치에서 "S" 이성질체 배위를 갖는 것인 순수한 이산염.

#### 청구항 32

제31항에 있어서, 테트라드린 패밀리 구성원이 d-테트라드린인 순수한 이산염.

### 청구항 33

제26항의 방법에 의해 제조된, 하기 화학식을 갖는 테트란드린 패밀리 구성원의 이산염.



상기 식에서,

$R_1$  및  $R_1'$ 는 동일하거나 상이한 단쇄 탄소계 리간드, 예를 들어 비제한적으로  $CH_3$ ,  $CO_2CH_3$  또는 H이고;  $R_2$ 는  $CH_3$  또는  $C_2H_5$ 이고;  $R_3$ 은  $CH_3$  또는 수소이다.

### 청구항 34

제33항에 있어서, 테트란드린 패밀리 구성원이 C-1' 키랄 탄소 위치에서 "S" 이성질체 배위를 갖는 것인 이산염.

### 청구항 35

제34항에 있어서, 테트란드린 패밀리 구성원이 d-테트란드린인 이산염.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본원은 2013년 3월 15일에 출원된 테트란드린 패밀리 제약 제제 및 방법(TETRANDRINE FAMILY PHARMACEUTICAL FORMULATIONS AND METHOD)이라는 제목의 미국 특허 가출원 번호 61/792,849의 우선권을 주장하며, 그의 전문은 본원에 참조로 포함된다.

[0003] 본 발명은 비스벤질이소퀴놀린 알칼로이드의 패밀리의 제약 제제에 관한 것이다. 상기 특정 패밀리는 본원에서 "테트란드린 패밀리"로 지칭된다.

### 배경 기술

[0004] 테트란드린 패밀리 비스벤질이소퀴놀린은 2개의 질소 위치를 갖고, 따라서 유리 염기 형태로 또는 이산염 또는 이산염으로서 존재할 수 있다. 제약 성분의 염 형태는 증진된 용해도를 갖기 때문에, 제약 조성물을 제제화하는데 염 형태가 사용된다. 따라서, 활성 성분은 보다 신속하게 가용화되고, 보다 빠르게 혈류로 유입된다.

[0005] 그러나, 테트란드린 패밀리 구성원의 이산 염화물, 가장 중요하게는 디히드로염화물(DHC)은 표준 제약 방법을 사용하여 제조하기 어려운 분자이다. 그 결과로, 전 세계에 모든 공지된 제제업체는 배합 방법의 일부로서 계내 절차를 사용한다. 이는 함량 균일성에서의 변동 및 정제간의 효력 편차를 초래하게 된다.

### 발명의 내용

[0006] 발명의 개요

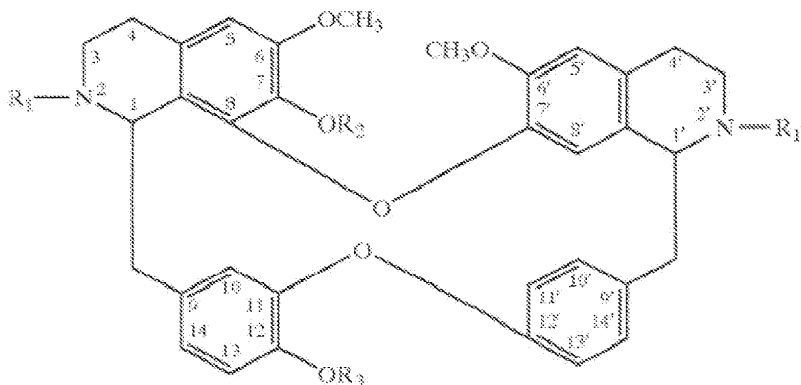
[0007] 본 발명은 제약 제제에서 테트란드린 패밀리 구성원의 순수한 이산염, 바람직하게는 d-테트란드린, 가장 바람직

하계는 d-테트라드린 디히드로클로라이드를 사용한다. 바람직한 실시양태에서, 이산염은 분무 건조에 의해 형성된다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "테트라드린 패밀리 구성원의 순수한 이산염"은 무수 기준으로 99% 순도 초과를 의미한다.

[0008] 바람직한 실시양태의 설명

[0009] 테트라드린 패밀리 구성원은 암 및 말라리아를 비롯한 다양한 질환 및 상태에서 다중-약물 내성을 치료하는데 효과적인 것으로 밝혀진 바 있다. 미국 특허 5,025,020; 5,332,747; 6,528,519; 6,911,454; 6,124,315 및 6,962,927을 참조한다. 따라서, 이들 활성 성분을 적합한 제약 전달 시스템으로 제제화하는 것은 매우 중요하다.

[0010] 테트라드린 패밀리 구성원은 하기 구조 화학식을 갖는다.



[0011]

[0012] 상기 식에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>1</sub>'는 동일하거나 상이한 단쇄 탄소계 리간드, 예컨대 비제한적으로, CH<sub>3</sub>, CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> 또는 H이고; R<sub>2</sub>는 CH<sub>3</sub> 또는 C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>이고; R<sub>3</sub>는 CH<sub>3</sub> 또는 수소이고; 여기서 화학 구조는 바람직하게는 C-1' 키랄 탄소 위치에서 "S" 이성질체 배위를 갖는다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 테트라드린 패밀리의 바람직한 구성원은 하기의 대표적인 예를 포함하지만, 이에 제한되는 것으로 의도되지는 않는다: d-테트라드린, 이소테트라드린, 헤만테진, 베르바민, 피크나민, 파에안틴, 오바메진, 에틸 팡키놀린 및 팡키놀린. 이들 모든 예에서, R<sub>1</sub> 및 R<sub>1</sub>'는 메틸 기가 된다. R<sub>2</sub> 및 R<sub>3</sub>이 메틸 기 또는 수소가 될 수 있으므로 기 내에서의 변화가 발생하고, C-1 및 C-1' 키랄 탄소 위치에서의 화합물의 이성질체 배위가 R (우) 또는 S (좌)가 된다. R 및 S 배위에 대한 규칙은 문헌 [Morrison and Boyd, "Organic Chemistry," 4th Edition, copyright 1983 by Allyn and Bacon, at pp. 138-141]에서 발견될 수 있다. 또한, 헤만테진은 C-5 위치에 메톡시 기를 포함한다.

[0014] 청구된 테트라드린 패밀리 중 가장 바람직한 구성원은 d-테트라드린이다. d-테트라드린을 추출 및/또는 정제하는 방법은 미국 특허 6,218,541 및 공개 특허 출원 번호 2011/0105755에 개시되어 있다.

[0015] 테트라드린 패밀리 구성원의 이산염은 테트라드린 패밀리의 정제된 구성원, 바람직하게는 d-테트라드린을 용기에서 정확하게 2 몰 당량의 묽은 산, 바람직하게는 염산 (5-20% 몰) 중에 용해시킴으로써 제조한다. 생성된 투명한 용액을 여과하여 임의의 잔류 고체를 유리 공급 용기로 제거한다. 용액을 시험하여 이산의 효력이 명시된 한계 내에 존재함을 보증한다. 분무 건조기를 240-400℃의 벽 온도로 설정한다. 아토마이저는 이산염 용액을 1-2 리터/분의 비율로 공급하도록 설정한다. 분무 건조된 이산염을 폴리 백 라이닝된 용기에 포획하여 공급 용액 중 검정된 이산염의 90-95%를 수득하였다. 캡슐로 제제화하기 위해 고체 이산염을 시험하고 기재하였지만, 다른 투여 형태도 사용할 수 있다. 사용된 이산염은 바람직하게는 99.9% 순도 테트라드린 패밀리 구성원으로부터, 정확하게 2 당량의 염산을 사용하여 제조하였다. 생성된 고체 이산염은 오로지 잔류 물만 함유하였고, 다른 불순물은 실질적으로 함유하지 않았다. 본원에 사용된 용어 "테트라드린 패밀리 구성원의 순수한 이산염"은 무수 기준으로 99% 순도 초과를 의미한다.

[0016] 인간에서 사용되는 투여량 수준은 경우에 따라 달라질 것이다. 그러나, 테트라드린 패밀리 구성원 약물을 전형



적으로 1일당 제곱미터당 약 50 내지 약 1000 mg, 보다 바람직하게는 250-700 mg, 가장 바람직하게는 약 500 mg 으로, 치료될 질환을 치료하기 위한 주요 약물의 치료 기간 동안 약 4 내지 약 14일 동안 투여할 것으로 예상된다.

[0017] 테트란드린 패밀리 구성원은, 예를 들어 말라리아의 치료에서 및 고혈압의 감소에서 1차 또는 단독 사용 약물로써 공지된 적응증을 갖는다. 그러나, 그들은 또한 다른 약물과 함께 사용하는 것으로 공지되어 있다. 테트란드린 패밀리 구성원 대 주요 또는 2차 약물의 비는 또한 환자에 따라 및 약물에 따라 약 0.04:1 내지 약 170:1의 범위 내에서 달라질 것이다. 보다 전형적인 범위는 약 1:1 내지 100:1, 보다 바람직하게는 25:75 내지 75:25일 것이다.

[0018] 바람직한 제제는 d-테트란드린 패밀리의 이산염 구성원을 적합한 제약 담체와 조합하여 포함한다. 제약 담체는 액체 또는 고체 조성물일 수 있다. 액체 담체는 바람직하게는 물을, 가능하게는 추가의 성분, 예컨대 .25% 카르복시메틸셀룰로스와 함께 포함할 것이다. 사용되는 고체 담체 또는 희석제는 바람직하게는 예비젤라틴화 전분이다. 이는 또한 다른 성분, 예컨대 콜로이드성 이산화규소, 소듐 라우릴 술페이트 및 스테아르산마그네슘과 함께 제제화될 수 있다.

[0019] 예시적인 캡슐 제제는 다음을 포함한다:

[0020] 50 mg d-테트란드린 디히드로클로라이드

[0021] 384 mg 예비젤라틴화 전분 NF (스타치 1500(Starch 1500))

[0022] 4.4 mg 콜로이드성 이산화규소 (Cab-O-Sil M5)

[0023] 0.4 mg 소듐 라우릴 술페이트 NF

[0024] 1.0 mg 스테아르산마그네슘 NF;

[0025] 100 mg d-테트란드린 디히드로클로라이드

[0026] 70 mg 미세결정질 셀룰로스

[0027] 0.2 mg 소듐 라우릴 술페이트

[0028] 0.6 mg 스테아르산마그네슘; 및

[0029] 200 mg d-테트란드린 디히드로클로라이드

[0030] 25.2 mg 예비젤라틴화 스타치 1500 NF

[0031] 1.5 mg 이산화규소 USP

[0032] 0.25 mg 소듐 라우릴 술페이트 NF

[0033] 1.25 mg 스테아르산마그네슘 USP.

[0034] 이들 제제에 사용된 d-테트란드린이 디히드로클로라이드이더라도, 50, 100 및 200 mg 중량은 유리 염기 중량을 사용하였다. 따라서, 사용된 실제 활성 성분의 양은 나타낸 50, 100 및 200 mg보다 약간 더 많았다.

[0035] 200 mg 캡슐 제제가 가장 바람직하다. 약 500 mg/제곱 미터/일의 가장 바람직한 용량은 6피트 키의 190 파운드 환자의 경우에 대략 하루에 1000 mg이다. 이러한 환자는 하루 과정 동안 5개의 캡슐을, 예를 들어 아침에 3개 및 저녁에 2개, 또는 하루에 걸쳐 시간 간격을 두고 1개씩 섭취함으로써 투여 요건을 충족시킬 수 있다. 5 피트 6 인치 신장의 125 파운드 체중인 여성은 하루 과정 동안 4개의 200 mg 캡슐을 필요로 할 것이다.

[0036] 테트란드린 패밀리 구성원을 해당 질환의 치료를 위한 주요 약물과 함께 사용함으로써 치료되는 다양한 질환, 및 사용되는 주요 약물은 미국 특허 5,025,020; 5,332,747; 6,528,519; 6,911,454; 6,124,315 및 6,962,927에 개시되어 있다.

[0037] 물론, 상기 내용이 본 발명의 바람직한 실시양태이며, 첨부된 청구범위에 제시된 바와 같은 본 발명의 취지를 벗어나지 않으면서 변형이 이용될 수 있다는 것이 이해되며, 이는 특허법의 원리에 따라 해석된다.