



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

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

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

전체 청구항 수 : 총 35 항

(54) 발명의 명칭 테트란드린 패밀리 제약 제제 및 방법

(57) 요 약

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

(52) CPC특허분류

A61K 47/38 (2013.01)

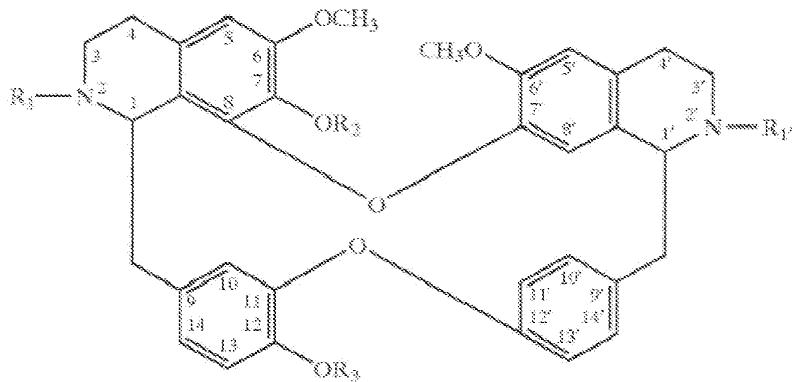
C07D 491/14 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

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



상기 식에서,

R₁ 및 R_{1'}는 동일하거나 상이한 단쇄 탄소계 리간드, 예를 들어 비제한적으로 CH₃, CO₂CH₃ 또는 H이고; R₂는 CH₃ 또는 C₂H₅이고; R₃은 CH₃ 또는 수소이다.

청구항 2

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

청구항 3

제2항에 있어서, d-테트란드린의 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 예비겔라틴화 전분 담체를 포함하는 것인 제약 제제.

청구항 6

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

청구항 7

제6항에 있어서,

50 mg d-테트란드린 이산염,

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

4.4 mg 콜로이드성 이산화규소 (Cab-O-Sil M5),

0.4 mg 소듐 라우릴 숤페이트 NF, 및

1 mg 스테아르산마그네슘 NF

를 포함하는 제약 제제.

청구항 8

제6항에 있어서,

200 mg d-테트란드린 이산염,

25.2 mg 예비젤라틴화 스타치 1500 NF,

1.5 mg 이산화규소 USP,

0.25 mg 소듐 라우릴 숤페이트 NF, 및

1.25 mg 스테아르산마그네슘 USP

를 포함하는 제약 제제.

청구항 9

제6항에 있어서,

100 mg d-테트란드린 이산염,

70 mg 미세결정질 셀룰로스,

0.2 mg 소듐 라우릴 숤페이트, 및

0.6 mg 스테아르산마그네슘

을 포함하는 제약 제제.

청구항 10

제1항에 있어서, 테트란드린 패밀리 구성원의 이산염이 테트란드린 패밀리의 정제된 구성원을 묽은 산의 2 몰 당량 용액 중에 용해시키고, 240-400°C의 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 묽은 산이 5-20% 몰 염산인 제약 조성물.

청구항 12

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

청구항 13

제12항에 있어서, 테트란드린 패밀리 구성원이 d-테트란드린을 포함하는 것인 제약 제제.

청구항 14

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

청구항 15

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

청구항 16

제15항에 있어서, 테트란드린 패밀리 구성원이 d-테트란드린의 순수한 이산염인 방법.

청구항 17

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

방법.

청구항 18

제16항에 있어서, 제약 담체가 예비겔라틴화 전분 담체를 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, 테트란드린 패밀리 구성원이 C-1' 키랄 탄소 위치에서 "S" 이성질체 배위를 갖는 것인, 질병을 치료하는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 테트란드린 패밀리 구성원이 d-테트란드린의 순수한 이산염인, 질병을 치료하는 방법.

청구항 23

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

청구항 24

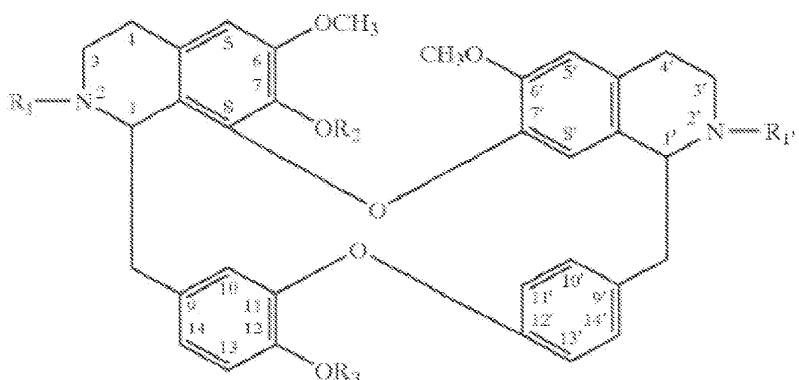
제22항에 있어서, 제약 담체가 예비겔라틴화 전분 담체를 포함하는 것인, 질병을 치료하는 방법.

청구항 25

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

청구항 26

테트란드린 패밀리의 정제된 구성원을 2 몰 당량 묽은 산 용액 중에 용해시키고, 240-400°C의 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 테트란드린 패밀리 구성원의 이산염을 형성하는 방법.



상기 식에서,

R₁ 및 R_{1'}는 동일하거나 상이한 단쇄 탄소계 리간드, 예를 들어 비제한적으로 CH₃, CO₂CH₃ 또는 H이고; R₂는 CH₃

또는 C_2H_5 이고; R_3 은 CH_3 또는 수소이다.

청구항 27

제26항에 있어서, 사용된 뜀은 산이 5-20% 몰 염산인 방법.

청구항 28

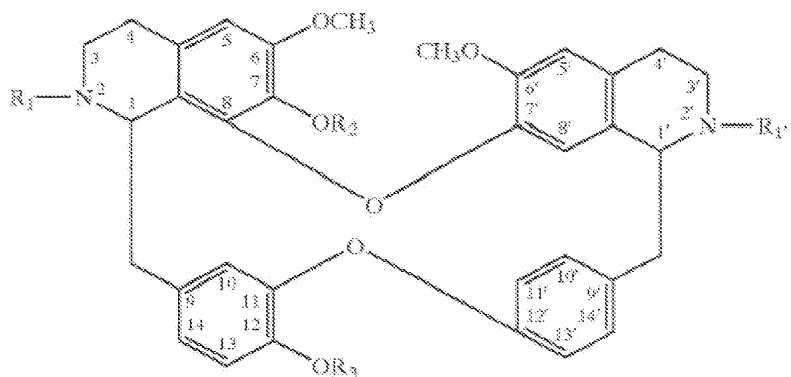
제27항에 있어서, 테트란드린 패밀리 구성원이 C-1' 키랄 탄소 위치에서 "S" 이성질체 배위를 갖는 것인 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 테트란드린 패밀리 구성원이 d-테트란드린을 포함하는 것인 방법.

청구항 30

하기 화학식을 갖는 테트란드린 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 H 이고; R_2 는 CH_3 또는 C_2H_5 이고; R_3 은 CH_3 또는 수소이다.

청구항 31

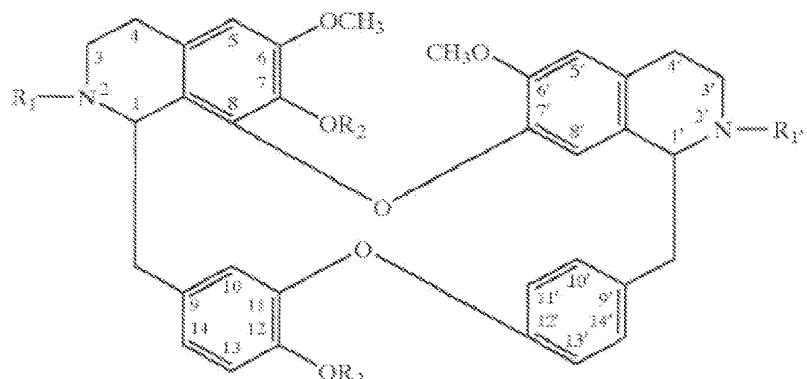
제30항에 있어서, 테트란드린 패밀리 구성원이 C-1' 키랄 탄소 위치에서 "S" 이성질체 배위를 갖는 것인 순수한 이산염.

청구항 32

제31항에 있어서, 테트란드린 패밀리 구성원이 d-테트란드린인 순수한 이산염.

청구항 33

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



상기 식에서,

R₁ 및 R_{1'}는 동일하거나 상이한 단쇄 탄소계 리간드, 예를 들어 비제한적으로 CH₃, CO₂CH₃ 또는 H이고; R₂는 CH₃ 또는 C₂H₅이고; R₃은 CH₃ 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 일산염 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 클로라이드, 가장 중요하게는 디히드로클로라이드 (DHC)는 표준 제약 방법을 사용하여 제조하기 어려운 문자이다. 그 결과로, 전 세계에 모든 공지된 제제업체는 배합 방법의 일부로서 계내 절차를 사용한다. 이는 함량 균일성에서의 변동 및 경제간의 효력 편차를 초래하게 된다.

발명의 내용

[0006] 발명의 개요

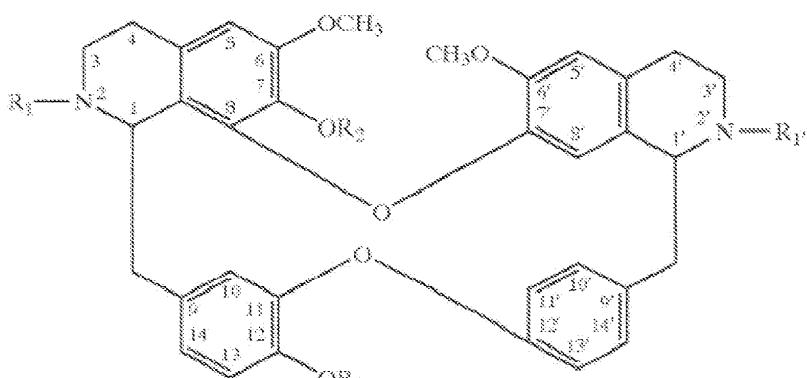
[0007] 본 발명은 제약 제제에서 테트란드린 패밀리 구성원의 순수한 이산염, 바람직하게는 d-테트란드린, 가장 바람직

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

[0008] 바람직한 실시양태의 설명

[0009] 테트란드린 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, 이를 활성 성분을 적합한 제약 전달 시스템으로 제제화하는 것은 매우 중요하다.

[0010] 테트란드린 패밀리 구성원은 하기 구조 화학식을 갖는다.



[0011]

[0012] 상기 식에서, R₁ 및 R_{1'}는 동일하거나 상이한 단쇄 탄소계 리간드, 예컨대 비제한적으로, CH₃, CO₂CH₃ 또는 H이고; R₂는 CH₃ 또는 C₂H₅이고; R₃은 CH₃ 또는 수소이고; 여기서 화학 구조는 바람직하게는 C-1' 키랄 탄소 위치에서 "S" 이성질체 배위를 갖는다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] 테트란드린 패밀리의 바람직한 구성원은 하기의 대표적인 예를 포함하지만, 이에 제한되는 것으로 의도되지는 않는다: d-테트란드린, 이소테트란드린, 헤만데진, 베르바민, 피크나민, 파에안틴, 오바메긴, 에틸 광키놀린 및 광키놀린. 이들 모든 예에서, R₁ 및 R_{1'}는 메틸 기가 된다. R₂ 및 R₃이 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, 헤만데진은 C-5 위치에 메톡시 기를 포함한다.

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

[0015] 테트란드린 패밀리 구성원의 이산염은 테트란드린 패밀리의 정제된 구성원, 바람직하게는 d-테트란드린을 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°C의 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 테트란드린 패밀리 구성원으로부터, 정확하게 2 당량의 염산을 사용하여 제조하였다. 생성된 고체 이산염은 오로지 잔류 물만 함유하였고, 다른 불순물은 실질적으로 함유하지 않았다. 본원에 사용된 용어 "테트란드린 패밀리 구성원의 순수한 이산염"은 무수 기준으로 99% 순도 초과를 의미한다.

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

적으로 1일당 제곱미터당 약 50 내지 약 1000 mg, 보다 바람직하게는 250-700 mg, 가장 바람직하게는 약 500 mg으로, 치료될 질환을 치료하기 위한 주요 약물로의 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 약물로서 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 예비겔라틴화 전분이다. 이는 또한 다른 성분, 예컨대 콜로이드성 이산화규소, 소듐 라우릴 숤페이트 및 스테아르산마그네슘과 함께 제제화될 수 있다.

[0019] 예시적인 캡슐 제제는 다음을 포함한다:

[0020] 50 mg d-테트란드린 디히드로클로라이드

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

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

[0023] 0.4 mg 소듐 라우릴 숤페이트 NF

[0024] 1.0 mg 스테아르산마그네슘 NF;

[0025] 100 mg d-테트란드린 디히드로클로라이드

[0026] 70 mg 미세결정질 셀룰로스

[0027] 0.2 mg 소듐 라우릴 숤페이트

[0028] 0.6 mg 스테아르산마그네슘; 및

[0029] 200 mg d-테트란드린 디히드로클로라이드

[0030] 25.2 mg 예비겔라틴화 스타치 1500 NF

[0031] 1.5 mg 이산화규소 USP

[0032] 0.25 mg 소듐 라우릴 숤페이트 NF

[0033] 1.25 mg 스테아르산마그네슘 USP.

[0034] 이들 제제에 사용된 d-테트란드린이 디히드로클로라이드더라도, 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.