



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2008-0041756
 (43) 공개일자 2008년05월13일

- (51) Int. Cl.
A61K 31/137 (2006.01) *A61K 31/135* (2006.01)
C07C 211/30 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2008-7010521(분할)
 (22) 출원일자 2008년04월30일
 심사청구일자 없음
 (62) 원출원 특허 10-2003-7010291
 원출원일자 2003년08월05일
 심사청구일자 2007년02월05일
 번역문제출일자 2008년04월30일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2002/001249
 국제출원일자 2002년02월06일
 (87) 국제공개번호 WO 2002/70455
 국제공개일자 2002년09월12일
- (30) 우선권주장
 0103046.9 2001년02월07일 영국(GB)

- (71) 출원인
 노파르티스 아게
 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
- (72) 발명자
 지롱, 다니엘르
 프랑스 에프-68100 뮐루즈 튀 뒤 시용 9
 레베, 장-루이
 프랑스 에프-68680 캉 튀 드 라 프로메나드 14
 히르쉬, 스테판
 독일 79539 피라하 테오도르-호이쓰-스트라쎄 21
 아
- (74) 대리인
 김영, 장수길

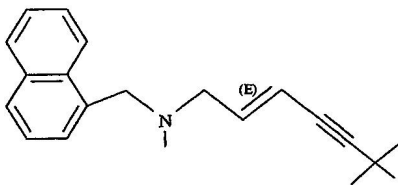
전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 테르비나핀의 말산 부가염을 포함하는 제약 조성물

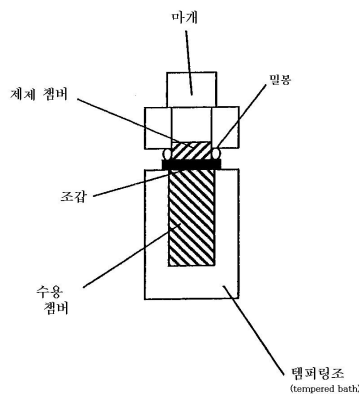
(57) 요약

본 발명은 하기 화학식 I의 화합물과 말산의 염, 그의 제조 방법, 상응하는 제약 조성물 및 항진균제로서의 그의 용도에 관한 것이다.

<화학식 I>



대표도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

하기 화학식 I의 화합물과 말산의 염, 및 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는, 진균성 부비동염 감염 또는 조갑진균증 이외의 진균성 질환을 치료하기 위한 제약 조성물.

<화학식 I>

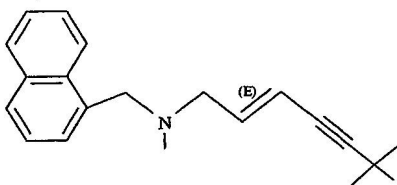


명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

- <1> 본 발명은 알릴아민 항진균제의 산 부가염에 관한 것이다.
- <2> 이는 하기 화학식 I의 화합물과 말산의 염, 즉, 말산 부가염 형태의 (E)-N-메틸-6,6-디메틸-N-(1-나프틸메틸)헵트-2-엔-4-이닐-1-아민에 관한 것이며, 하기에서 간단하게 "본 발명의 화합물"로 지칭한다.
- <3> <화학식 I>



- <4>
- <5> 본 발명의 화합물은 화학식 I의 공지된 화합물의 신규하고 개선된 제약 염이다.
- <6> 본 발명의 화합물은 라세미 또는 거울상이성질체 형태이다. 이는 말레이트 또는 히드로젠 말레이트 형태이고, 히드로젠 말레이트 산 부가염 형태인 것이 바람직하다. 말산 부분은 바람직하게는 라세미 DL-(±)- 또는 L-(-)-거울상이성질체 형태, 특히 L-(-)-거울상이성질체 형태이다. 특히 바람직하게는, DL-(±)- 및 L-(-)-히드로젠 말레이트, 특히 L-(-)-히드로젠 말레이트이다.
- <7> 본 발명의 화합물은 다형성을 나타낸다. 본 발명은 임의의 다형체 형태의 본 발명의 화합물, 예를 들어 하기 기재한 바와 같이 L-(-)-히드로젠 말레이트의 형태 A 또는 형태 B를 포함한다.
- <8> 또한, 본 발명은 유리 염기 형태의 화학식 I의 화합물을 적절한 말산 형태와 반응시키는 단계 및 생성된 염을 반응 혼합물로부터 회수하는 단계를 포함하는, 본 발명의 화합물의 제조 방법을 포함한다.
- <9> 본 발명의 방법은 통상적인 방식으로 수행할 수 있으며, 예를 들어 이소프로판올, 아세트산 에틸 에스테르, 이소프로필 아세테이트, 시클로헥탄올, n-부탄올 또는 에틸 포르메이트 등과 같은 적절한 불활성 용매 중에서의 반응으로 수행할 수 있다.

배경기술

- <10> 염산 부가염 형태의 화학식 I의 화합물 및 예를 들어 피부진균 감염으로 야기된 진균증의 치료에 있어서 항진균제로서의 그의 용도는 EP 24687 및 그의 등가물 등에 공지되어 있다. 그의 일반명은 테르비나핀이며, 상표명 라미실 (Lamisil) (등록상표)로서 유리 염기 또는 염산 부가염 형태로 시판되고 있다. 피부에 대한 국소 도포용 제약 조성물과 관련하여 2가지 추가의 염 형태의 락트산염 및 아스코르브산염도 문헌, 예를 들어 EP

515310A1에 언급되어 있다.

- <11> 테르비나핀은 경구 및 국소적으로 효과적인 항진균제이다. 이는 진균성 부비동염(副鼻洞炎) 감염 및 조갑진균증(onychomycosis) 등을 포함하는 광범위한 진균성 질환에 효과적이다. 이는 피부 또는 각질층, 손발톱 및 모발 등과 같은 피부의 부속물의 죽은 조직을 침해하는 접촉전염성 진균인 피부진균에 특히 유용하다. 이러한 손발톱 진균은 단단한 외부 손발톱으로 덮인 조상(爪床)(nail bed)에서 서식한다. 따라서, 일단 손발톱 아래쪽의 감염이 확립되면, 손발톱 자체가 진균 성장을 허용하는 보호된 환경을 진균에게 제공하는 셈이다. 이러한 진균의 영향은 손발톱을 보기 흉하게 만들 수 있고, 발의 치료를 매우 복잡하게 하고, 환자의 전반적인 삶의 질 및 복지에 해로운 영향을 미치며, 환자의 노동력을 손상시킨다. 치료하지 않은 채로 방치한다면, 진균은 발톱을 영구적으로 변형시켜 도보시에 통증을 유발할 수 있다. 또한, 진균은 피부에서 박테리아 감염을 촉진시키는 균열을 유발할 수 있다. 이러한 감염으로 인해 당뇨병을 앓고 있는 사람들에게 1차 질환-관련 합병증, 예를 들어 궁극적으로는 생명을 위협하거나 절단이 요구될 수 있는 괴저 등을 포함하는 당뇨병성 족부 증후군(diabetic foot syndrome) 등과 같은 심각한 합병증이 발병할 수 있다. 위험도가 높은 다른 환자 하위군으로는 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 감염 환자, 후천성 면역결핍 증후군(AIDS) 환자 및 다른 유형의 면역억제 환자(예를 들어 이식 수용자 및 장기간의 코르티코스테로이드 요법을 받는 환자) 등이 있다. 조갑진균증의 유행률은 중장년층에서 증가한다(60세 이하에서 30% 이하). 통상적으로 이와 관련된 진균은 소포자균(*Microsporum*), 트리코피톤 루브럼(*Trichophyton rubrum*) 또는 트리코피톤 멘타그로파이테스(*Trichophyton mentagrophytes*) 등과 같은 백선균(*Trichophyton*) 및 에피더모피톤 플로코섬(*Epidermophyton floccosum*) 등과 같은 표피사상균(*Epidermophyton*)이다. 의료 부문에서, 조갑진균증은 특히 노인의 경우에 진단 및 관리 모두가 어렵다고 인식되어 있다.
- <12> 테르비나핀은 피부진균으로 인한 발톱과 손톱의 조갑진균증(예를 들어 조갑백선(*Tinea unguium*))의 치료에도 유용하다. 실로, 테르비나핀은 백선균에 의해 유발된 조갑백선의 치료법을 개척하였다. 예를 들어 기존에 표준으로 사용되던 그리세오폴빈으로는 1 내지 2년의 처치가 필요한 데다가 재발하는 것이 통상적이며 완벽하게 치료되기 어렵기 때문에, 발톱의 치료를 단념해야 한다고 제시되었다.
- <13> 조갑진균증을 위해 경구 사용하는 경우, 테르비나핀 염산염은 테르비나핀 250 mg을 함유하는 속방성 정제 형태로서 1일 1회 투여하는 것이 통상적이다. 상표명 라미실(등록상표)로 시판되는 이러한 정제는 표준 시험관내 용해 연구로 측정할 때, 예를 들어 패들 방법을 사용하여 pH 3에서 측정할 경우에는 30분의 기간에 걸쳐 80% 정도까지 테르비나핀을 방출시킨다. 12주 동안의 테르비나핀 처치가 요구된다. 임상 효과의 진전은 건강한 손발톱이 성장하여 조직과편(debris) 및 죽은 진균을 함유하며 질환으로 인해 보기 흉해진 손발톱을 밀어내고 이를 대체하는 것으로 나타난다. 전체적으로 새로운 발톱이 형성되기 위해서는 약 10개월이 소요된다.
- <14> 통상적으로, 테르비나핀은 임의의 처방 약물만큼 안전하다고 여겨지지만, 이의 사용에 따른 부작용이 보고되었다. 많은 부작용, 예를 들어 두통, 위장관 증상(설사, 소화불량, 복통, 구역 및 위장팽만(flatulence) 등), 간 검사 이상, 예를 들어 효소 이상, 소양증, 두드러기 및 발진 등과 같은 피부 증상 및 미각 장애, 예를 들어 미각 소실이 보고되었다. 이러한 부작용들은 일반적으로 중세가 가볍고 일시적이다. 추가의 부작용으로는 증상성 특이체질의 간담즙 기능장애(예를 들어 담즙정체성 간염), 스테벤스-존슨(Stevens-Johnson) 증후군, 호중구감소증 및 혈소판감소증 등과 같은 심각한 피부 반응이 포함된다. 또한, 추가의 부작용으로는 안구의 수정체 및 망막에서의 변화 등과 같은 시력 장애 뿐 아니라 과민증, 피로, 구토, 관절통, 근육통 및 모발 소실 등을 비롯한 알레르기 반응이 포함될 수 있다. 테르비나핀은 CYP2D6의 강력한 억제제이며, 노르트리프틸린, 데시프라민, 페페나진, 메토프롤롤, 엔카이나이드 및 프로파페논 등과 같은 이의 이소형(isoform)의 기질과 동시투여하는 경우에는 임상적으로 유의한 상호작용을 유발할 수 있다. 상기한 임의의 부작용 및 모든 부작용을 "부작용"으로서 하기에서 간략하게 설명한다.
- <15> 테르비나핀 염산염의 약력학적 성질 및 생물제약상의 성질은 공지되어 있다. 예를 들어 이것은 잘 흡수된다. 테르비나핀 250 mg의 단일 투여량을 투여한 후, 인간 대상체에서는 1 내지 2시간 이내에 약 1.3 µg/ml의 최고 약물 혈장 농도(이하 C_{max}) (약 20%의 편차를 가짐, 예를 들어 0.9 내지 1.6 µg/ml)가 나타난다. 24시간 동안의 곡선하면적(이하 AUC)은 약 4.76 µg·시/ml이다. 테르비나핀을 지방이 풍부한 음식과 투여한 경우의 AUC 증가율은 42%이다. 신장 손상(예를 들어 크레아티닌 클리어런스(clearance)가 50 ml/분 이상임) 또는 간경변증 환자에서, 테르비나핀의 클리어런스는 대략 50% 감소한다. 정상(steady) 상태에서는, 예를 들어 수일간의 투여 후 최저치 및 최고치가 일정한 경우에는 단일 투여의 경우와 비교하여 C_{max}가 25% 더 높고, AUC가 인자 2.5만큼 증가된다. 이는 테르비나핀의 효과적인 반감기인 약 36시간과 일치한다.

<16> 약력학적 성질 및 흡수 성질은, 예를 들어 문헌 [J. Faergemann et al., Acta Derm. Venereol. (Stockh.) 77 (1997) 74-76]에 개시되어 있다. 그러나, 테르비나핀의 흡수 부위가 공지되어 있지 않고, 효과와 약력학적 프로파일 사이에 임상적으로 입증된 상관관계가 없으므로, 테르비나핀을 함유하며 치료 효과가 개선된 제약 형태를 개발하기 위한 합리적인 출발점이 존재하지 않는다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

<17> 테르비나핀이 매우 중요한 공헌을 했음에도 불구하고, 바람직하지 못한 "부작용"으로 보고된 사건은 테르비나핀의 더욱 광범위한 경구 사용 또는 적용에 관한 문제였다. 테르비나핀 염산염의 경구 투여와 관련하여 대면한 특정 난점으로 인해, 비교적 덜 심각하거나 덜 위험한 질환 상태, 예를 들어 족부백선의 치료시에 테르비나핀 요법 사용의 제한이 불가피했다.

과제 해결수단

<18> 본 발명에 이르러 화학식 I의 화합물과 말산의 염이 특히 이로운 약력학적 성질을 보유한다는 예기치 못했던 사실을 발견하였고, 상기 염이 이들을 테르비나핀의 전신 및 국소 투여용 제약 조성물 제조에 특히 적합하게 하는 유리한 제제 성질들의 독특한 조합을 보유한다는 사실도 발견하였다.

효 과

<19> 본 발명에 따른 화학식 I의 화합물과 말산의 염은 진균성 질환의 치료에 유용하다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

<20> 화학식 I의 화합물의 말레이트 염을 전신적으로 사용하는 경우가 공지된 염 또는 유리 염기, 예를 들어 염산염을 사용하는 경우보다 약력학적 파라미터의 차이가 상당히 더 적다.

<21> 이는 활성 테르비나핀 염 물질 (염산염 또는 L(-)-히드로젠 말레이트; 캡슐 당 염기 등가물 62.5 mg)을 락토스와 1 : 1 w/w의 비율로 혼합하고 적절한 경질 젤라틴 캡슐 (두 염의 입도 분포가 유사함)에 충전시켜 제조한 캡슐을 체중 약 10 kg, 나이 약 5 세인 7 마리의 비글 개를 포함하는 동물에 경구 투여한 후의 약력학적 연구 등으로부터 나타난다.

<22> 테르비나핀 혈장 노출량에서의 동물간 차이 (곡선하면적 [AUC]의 변동 계수 [이하 CV]로 표현함)은 테르비나핀의 L(-)-히드로젠 말레이트 염을 투여한 경우에 뚜렷하게 감소하여, 즉, 염산염이 39%인 것에 비해 30%임이 밝혀졌다. 이로부터 얻은 평균 AUC 값은 각각, 392 및 348 ng·시/ml이나, 히드로젠 말레이트 염의 절대 혈장 노출량에서 약간의 증가를 나타낸다.

<23> 이로부터 얻은 평균 C_{max} 값은 L(-)-히드로젠 말레이트 및 염산염에 대해 각각 134 및 146 ng/ml이고, 상응하는 CV 값은 각각 26% 및 47%이며, 말레이트 염을 사용한 경우에는 약력학적 파라미터 차이가 감소한다는 것을 추가로 지시한다.

<24> 이로부터, 인간 대상체에서는 약력학적 파라미터의 차이가 유사하게 감소하기 때문에, 항진균 조치 (indication)시에 테르비나핀을 매우 높은 투여량으로 사용한다 할 지라도, 특히 경구 투여, 예를 들어 조잡진 균증의 경구 치료시에도 이의 치료 효능이 훨씬 더욱 안정할 것이라고 기대할 수 있다.

<25> 추가로, 예를 들어 하기 시험관내 침투/투과 분석으로부터 나타난 바와 같이, 본 발명의 화합물은 손발톱 등에 국소적으로 사용할 수도 있다:

<26> 밀폐성이 양호한 실리콘 엘라스토머 (PDMS)로 제조된 한 쌍의 가요성 고리가 장착되어 인간 사체의 (cadaveric) 발톱을 수용하도록 변형된 프란츠 (Franz) 셀 (도 1)에서 인간 사체의 발톱을 사용하여 딱딱한 발톱을 적절하게 탑재시키고, 액체 섬광 계수기 (LSC) (검출 한계는 피코그램)를 이용하여 수용 구획에서의 방사능 증가량을 측정한다. 각 측정은 3벌로 수행한다. 무작위로 선택된 90개의 발톱을 ¹⁴C-표지된 테르비나핀 염산염 또는 테르비나핀 L(-)-히드로젠 말레이트 (형태 A) 용액 [25 μBq/ml; 1% 활성 생성물; 5% 1,2-프로필렌 글리콜; 2% 세토마크로골 (Cetomacrogol)-1000 (등록상표) (폴리옥시에틸렌 글리콜-1000-모노아세틸에테르); 25% 에탄올 94%; 67% 증류수] (w/w) 100 μl의 용액에 72시간 동안 노출시킨다. 각각의 발톱에서 상기 제제에 노출된 면

적은 직경이 9 mm이다 (약 64 mm²). 밀폐 조건 (공기가 차단된 챔버) 및 밀폐하지 않은 조건 (공기가 통하는 챔버)하에서 노출을 수행한다.

- <27> 방사성 표지된 생성물은 완충액으로 충전시킨 수용 챔버에서 약 8시간 동안 인큐베이션시킨 후에 검출가능하다. 수용 챔버에서 LSC로 측정된 상기 생성물의 농도는 적용된 제제의 인큐베이션 시간 및 농도에 따라 증가한다. 24개의 침투 챔버 모두를 동시에 사용한다. 각 제제를 3별로 측정한다.
- <28> 결과는 도 2에 나타난 바와 같다: 밀폐 조건 (흑색 점) 및 밀폐하지 않은 조건 (흑색 정사각형)하에서 72시간 후에 실질적인 투과량을 관찰한다 (각각 약 63 ng 및 41 ng).
- <29> 추가로, 본 발명의 화합물이 놀랍게도 유리한 제제 성질을 보유함을 발견하였다. 예를 들어 이들은 염산염 또는 유리 염기보다 더욱 쉽게 결정을 형성한다. 추가로, L-(-)-히드로겐 말레이트 염 등의 결정은 여러가지 다형체 형태를 나타낸다. 다형체는, 예를 들어 제약상 활성 화합물이 정제 또는 현탁액제 등과 같은 고체 형태의 생약 형태에서 용해 속도, 분쇄 거동 및 안정성이 상이하고, 이는 생체이용률에 영향을 미친다. 그러므로, 놀랍게도 다형성의 존재는 가공성 개선의 면에서 유리한데, 예를 들어 다형체는 정제 또는 현탁액제 등과 같은 고체 형태의 화합물 제제에서 특히 열역학적으로 안정하거나, 손발톱 래커 등과 같은 용해된 화합물 제제에서 특히 용해 속도 또는 용해도가 높다. 그러므로, 본 발명의 화합물은 대규모 정제 제제 등에서 더욱 양호하게 가공가능하고, 유리한 침투/투과 성질도 보유하기 때문에 손발톱 래커 등과 같은 국소 형태로 쉽게 제형화 할 수 있다. 또한, 상기 화합물은 양호한 생체이용률의 필요조건인 물 및 많은 유기 용매에서의 용해도가 양호하므로, 25°C에서 염산염은 물에서 6.7 mg/ml 및 에틸 아세테이트에서 0.7 mg/ml가 가용성인 것에 비해, L-(-)-히드로겐 말레이트는 물에서 약 12 내지 15 mg/ml까지, 에틸 아세테이트에서 30 mg/ml 초과가 가용성이다. 또한, 상기 화합물은 비흡습성이므로 내재적인 화학적 붕괴 위험을 최소화시킨 안정한 제제를 제공한다.
- <30> 그러므로, 상기 화합물은 양호한 가공성, 양호한 용해도 및 비흡습성의 독특한 조합을 나타내며, 이는 테르비나핀의 제약 조성물 제조를 매우 적합하게 한다.
- <31> 추가로, 본 발명은
- <32> - 본 발명의 화합물과 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 제약 조성물,
- <33> - 본 발명의 화합물로부터 제조된, 유리 형태 또는 말산 부가염 형태 이외의 제약상 허용가능한 염 형태의 화학식 I의 화합물을 포함하는 제약 조성물,
- <34> - 의약품으로서 사용하기 위한 본 발명의 화합물,
- <35> - 약제의 제조시에 사용하기 위한 본 발명의 화합물,
- <36> - 상기 규정한 바와 같은 방법으로 제조된 본 발명의 화합물,
- <37> - 본 발명의 화합물로부터 제조된, 유리 염기 형태 또는 말산 부가염 형태 이외의 염 형태의 화학식 I의 화합물,
- <38> - 유리 염기 형태 또는 염 형태의 화학식 I의 화합물을 사용하는 요법에 감수성이 있는 진균성 질환 등의 질환의, 예를 들어 경구 치료용 약제 제조에 있어서 본 발명의 화합물의 용도,
- <39> - 본 발명의 화합물과 1종 이상의 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제를 혼합하는 단계를 포함하는, 제약 조성물의 제조 방법 및
- <40> - 치료 유효량의 본 발명의 화합물을 진균성 부비동염 감염 또는 조갑진균증 등과 같은 진균성 질환의 예방적 또는 치유적 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 진균성 부비동염 감염 또는 조갑진균증 등과 같은 진균성 질환의 예방적 또는 치유적 치료 방법
- <41> 을 포함한다.
- <42> 본 발명의 화합물을 혼합시킨 제약 조성물은, 예를 들어 연질 또는 경질 젤라틴 캡슐 외피 등의 캡슐 외피 내에 충전시키거나, 정제화시키거나 몇몇 다른 성형 방법을 통하여 단위 투여량 형태로 배합하는 것이 바람직하다. 따라서, 요법의 특정 목적, 요법의 단계 등에 따라 1일 1회 또는 2회 투여에 적합한 단위 투여량 형태는 고려한 1일 총 투여량의 절반 또는 전부를 적절히 포함할 것이다. 이러한 조성물은 1주에 2회 또는 3회 투여할 수 있다. 상기 조성물은 1일 1회 투여하는 것이 바람직하다.

- <43> 물론, 본 발명의 화합물의 양은 다른 성분의 존재량, 투여 방식 및 원하는 치료 등에 따라 달라질 것이다. 그러나, 일반적으로는 조성물의 총 중량을 기준으로 약 0.1 중량% 내지 약 35 중량% 범위의 양으로 존재할 것이다. 활성 화합물의 1일 총 투여량 (유리 염기 등가물로 표현함)은 예를 들어 1일 약 50 mg 내지 약 500 mg, 예를 들어 1일 250 mg 또는 1일 400 mg, 600 mg 또는 700 mg이고, 편리하게는, 예를 들어 1일 4회 이하의 분할 투여량으로 제공된다. 예를 들어, 단위 투여량 형태는 1종 이상의 고체 또는 액체의 제약상 허용가능한 담체 또는 희석제와의 혼합물 중에 본 발명의 화합물 (유리 염기 등가물로 표현함) 약 12.5 mg 내지 약 800 mg을 포함한다.
- <44> 본 발명의 화합물은 이러한 조치용으로 공지된 표준물과 유사한 방식으로 투여할 수 있다.
- <45> 본 발명의 화합물은 화학요법적으로 허용가능한 통상적인 담체 또는 희석제 및 경우에 따라 추가의 부형제와 혼합할 수 있고, 정제 및 캡슐 등과 같은 제제 형태 등으로 예를 들어 경구 투여할 수 있다. 바람직한 정제 제제는 본 발명의 화합물, 미세결정 셀룰로스 등과 같은 압축 보조제, 무수 이염기성 인산칼슘 등과 같이 정제에 광택을 제공하는 첨가제, 나트륨 진분 글리콜레이트 등과 같은 붕해제 및 스테아르산 마그네슘 등과 같은 윤활제를 포함한다. 바람직한 캡슐 제제는 상기 기재한 바와 같이 본 발명의 화합물, 불활성 희석제, 건조시킨 붕해제 및 윤활제를 포함한다.
- <46> 별법으로, 본 발명의 화합물은 예를 들어 손발톱 래커 등과 같은 로션제, 용액제, 연고제 또는 크림제 등과 같은 제제 형태 등으로 예를 들어 국소 투여하거나 비경구 또는 정맥내 투여할 수 있다. 물론, 활성 물질의 농도는 사용한 본 발명의 화합물, 원하는 치료 및 사용한 형태 또는 제제의 특성 등에 따라 달라질 것이다. 일반적으로, 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%, 특히 약 0.5 중량% 내지 약 2 중량%, 특별하게는 약 1 중량% 농도의 국소 제제 등에서 만족스러운 결과가 수득된다.
- <47> 또한, 본 발명은 지금까지 대면한 테르비나핀 요법의 난점을 해결하거나 실질적으로 감소시키며, 본 발명의 화합물을 함유하는 신규 테르비나핀 조성물을 제공한다. 특히, 상기 조성물은 충분히 높고 일정한 농도의 테르비나핀을 함유하므로, 편리한 1일 1회 경구 투여를 허용할 수 있는 동시에, "부작용"이 적다는 점에서 안전성 및 허용성을 개선시킬 수 있다.
- <48> 따라서, 본 발명은 효과적인 요법 달성에 요구되는 테르비나핀 처치 시간을 단축시키고, 테르비나핀에의 노출 시간을 감소시키며, 전반적인 안전 프로파일을 개선시킬 수 있다. 또한, 이것은 테르비나핀 요법을 수용하는 개개의 대상체 뿐 아니라 그와 동등한 요법을 받는 환자 군에 대하여 진행 중인 1일 투여량 요구치를 표준치 및 최적치에 더욱 근접하게 한다. 개개의 환자 치료 섭생(攝生)의 표준치에 더욱 근접함으로써 특정 환자 군에 대한 투여 파라미터 및 모니터링에 대한 요구가 감소할 수 있으므로, 실질적으로 요법의 비용이 절감된다.
- <49> 본 발명의 화합물을 함유하는 제약 조성물의 추가의 약력학적 성질은 표준 동물 및 인간의 약리적 (생체이용률) 실험으로 측정할 수 있다. 예를 들어 한 표준 약리 실험은 이상적인 체중의 20% 이내인 18 내지 45 세의 건강한 남성 또는 여성 비흡연 지원자들로 수행할 수 있다. 상기 실험은 단일-투여량 교차 적용일 수 있다. 대상체들을 24시간 동안 상주시킨다. 본 발명의 화합물을 함유하는 제약 조성물을 투여한 지 1, 2, 4, 8, 16, 32 및 72시간 후의 혈액 샘플을 채취하고 테르비나핀에 대해 시험한다. 테르비나핀 혈액 또는 혈장 농도는 통상적인 방식, 예를 들어 HPLC/UV 또는 LC-MS 분석 기술로 측정할 수 있다. 1주 후, "부작용" 증상을 기준으로 하는 표준 점검표에 따라 안전성을 판단한다. 테르비나핀 염의 투여량은 1일 당 염기 등가물 400, 600 또는 700 내지 800 mg인 것이 바람직하다. 단기 치료 동안 이러한 투여량의 테르비나핀 안전성이 두드러진다. 본 발명의 경구 조성물의 C_{max} 는, 예를 들어 250 mg 속방형 테르비나핀 염산염 정제를 단일 투여량으로서 투여하고(하거나) 7일 동안의 1일 1회 투여 등의 정상 상태로 투여하는 경우에 나타나는 C_{max} 의 100 내지 250%, 예를 들어 100 내지 150%로 나타나는 것이 바람직하다.
- <50> 피부 및 손발톱에서 약력학적 약물의 농도 연구는 상기 언급한 표준 약리 실험과 관련하여 기재한 것과 동일한 원리에 따라 수행할 수 있다. 예를 들어, 임상 실험은 본 발명의 화합물을 함유하는 조성물을 3주의 치료 기간에 걸쳐 매일 투여함으로써 수행할 수 있다.
- <51> 본 발명의 화합물을 함유하는 정제는 공지된 속방형 테르비나핀 염산염 정제와 동일한 조치에 유용하다. 본 발명의 화합물의 유용성은 표준 임상 시험 또는 표준 동물 모델에서 관찰할 수 있다. 예를 들어, 공지된 테르비나핀 염산염의 경구 투여 형태, 예를 들어 정제의 투여시에 치료 효과를 제공하는 AUC 혈장 수준과 등가인 테르비나핀의 AUC 혈장 수준을 제공하는, 본 발명의 화합물을 함유하는 조성물의 투여량을 확인할 수 있다. 특히, 본 발명의 화합물을 함유하는 제약 조성물은 놀랍게도 상기 언급한 "부작용"에 관하여 잘 허용되므로, 노르트리프

틸린, 데시프라민, 퍼페나진, 메토프롤롤, 엔카이나이드 및 프로파페논 등과 같은 CYP2D6 기질과 동시투여하는 경우에 "부작용"을 더욱 적게 유발시킨다.

<52> 무작위 이중 맹검의 양성-대조군 연구 및 위약-대조군 연구는, 예를 들어 현미경 및 배양을 통해 발톱 조갑진균증을 앓고 있는 것으로 확인된 대상체로 수행할 수 있다. 치료는 12주에 걸쳐 수행한다. 수백명의 환자로 임상 실험을 수행하여 "부작용"이 없음을 확인할 수 있다. 그러나, 치료 효능은 12세 초과 25명 환자의 실험에서 이미 나타날 수 있다. 임상적 측면 및 활력 징후의 "부작용" 보고를 통해 안전성을 평가한다. 효능은 현미경, 배양 처리 및 외관상의 징후 및 증상으로 결정한다. 효능은 상기 기재한 진균, 특히 트리코피톤 루브럼, 트리코피톤 멘타그로파이테스 및 에피더모피톤 플로코섭에 감염된 환자에서 나타난다. 환자들로는 혈액 순환 장애, 말초 신경병증, 진성 당뇨병, 반복되는 경증 외상으로 인한 손상 및 제한된 면역 손실 뿐 아니라 AIDS 등과 같은 선행 요인을 가진 이들이 포함된다. 환자들은 (i) 하조피(下爪皮)에서 시작하여 조상 및 매트릭스 가까이로 퍼진 말단 척부의 조갑하(爪甲下) 조갑진균증, (ii) 진균이 큐티클 및 상조피(上爪皮)를 감염시키고, 매트릭스에 이르러 조갑 물질 내로 침입하게 되는 근위 조갑하 조갑진균증, (iii) 전반적인 영양장애성 조갑진균증 및 (iv) 표면 백색 (superficial white) 조갑진균증을 앓는다. 원한다면, 테르비나핀의 혈장 농도를 통상적인 방식으로 또는 본원에서 기재한 바와 같이 평가할 수 있다. 손발톱에서의 테르비나핀 농도는 손발톱을 절단한 후 분석함으로써 평가할 수 있다.

<53> <실시예>

<54> 하기의 실시예는 본 발명을 예시한다. 모든 온도는 섭씨 (°C)이다. m.p.는 융점이다.

<55> **실시예 1: 테르비나핀 L(-)-히드로젠 말레이트 (다형체 형태 A)**

<56> 테르비나핀 염기 15.54 g (53.32 mmol) 및 L(-)-말산 6.79 g (50.65 mmol)를 60°C에서 에틸 아세테이트 125 ml 중에 용해시켰다. 용액을 0°C로 냉각시키고 천천히 결정화하였다. 4°C에서 2일 동안 방치한 후, 약간의 결정만이 침전되었다. 이어서, 혼합물을 0°C에서 교반하였다. 8시간 동안 교반한 후, 농후한 현탁액을 에틸 아세테이트 50 ml로 희석하였다. 혼합물을 여과하였다. 여과는 매우 천천히 수행하였다. 케이크를 0°C에서 에틸 아세테이트 60 ml로 세척하고 50°C/10 mbar에서 20시간 동안 건조시켰다. 형태 A의 표제 화합물을 수득하였다 (미세한 백색 분말; m.p. ~96°C; 25°C에서의 용해도: 에탄올, 에탄/물 (2 : 8) (v/v) 및 에틸 아세테이트에서의 용해도 > 30 mg/ml; 물에서의 용해도 ~12 mg/ml):

<57> 원소 분석:

<58> 계산치: 70.57% C; 7.34% H; 3.29% N; 18.80% O

<59> 측정치: 70.35% C; 7.39% H; 3.13% N; 18.94% O

<60> X-선 분말 회절 패턴: 도 3 참조.

<61> **실시예 2: 테르비나핀 L(-)-히드로젠 말레이트 (다형체 형태 B)**

<62> 테르비나핀 염기 200.0 g (686.2 mmol) 및 L(-)-말산 92.02 g을 60°C에서 에틸 아세테이트 1500 ml 중에 용해시켰다. 이어서, 맑은 용액을 천천히 냉각시켰다. 테르비나핀 L(-)-히드로젠 말레이트 형태 B 결정핵 (seed crystal) (하기 기재한 바와 같이 수득함) 29.2 g을 32°C에서 첨가하고, 현탁액을 실온 (20°C 내지 25°C)에서 20시간 동안 교반하였다. 이어서, 혼합물을 2시간에 걸쳐 3°C로 냉각시키고, 동일한 온도에서 4시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하였다. 결정을 50°C 및 10 mbar에서 20시간 동안 건조시켰다. 형태 B의 표제 화합물을 수득하였다 (백색 분말; m.p.: ~96°C; 25°C의 물에서의 용해도: 15 mg/ml; 365 nm에서의 $[\alpha]^{20} =$ 메탄올 중 +7.2°) (양의 회전값의 대조군으로서, 수득한 염 100 mg을 염화메틸렌 2 ml 중에 용해시켜 0.2 N NaOH 3 ml를 첨가하고, 유리 L(-)-말산을 함유하는 수성상의 회전값을 측정함: 546 nm에서의 $\alpha^{20} = -0.134^\circ$):

<63> 원소 분석:

<64> 계산치: 70.57% C; 7.34% H; 3.29% N; 18.80% O

<65> 측정치: 70.54% C; 7.37% H; 3.26% N; 18.75% O

<66> X-선 분말 회절 패턴: 도 4 참조.

<67> 형태 B의 결정핵을 하기와 같이 수득하였다:

<68> 테르비나핀 염기 19.57 g 및 L(-)-말산 8.55 g을 50℃에서 에틸 아세테이트 160 ml에 용해시킨 후, 용액을 1 시간의 기간에 걸쳐 25℃로 냉각시키고, 실시예 1에 기재한 바와 같이 수득한 테르비나핀 L(-)-히드로젠 말레이트 (형태 A) 결정 5 mg을 접종하였다. 생성된 혼합물을 교반하지 않은 채로 18시간 동안 방재 방치한 후, 실온에서 천천히 교반하였다. 생성된 젤라틴성 혼합물을 50℃로 가온한 후에 생성된 맑은 용액을 25℃로 냉각시키고, 테르비나핀-L(-)-히드로젠 말레이트의 형태 A 결정 10 mg을 다시 접종하였다. 혼합물을 교반하지 않은 채로 실온에서 3일 동안 방치하였다. 이어서, 생성된 혼합물을 완만하게 다시 교반하고, 천천히 결정화를 수행하였다. 실온에서 24시간 동안 더 교반한 후, 혼합물을 3℃에서 3시간 동안 교반하고, 여과하여 건조시켰다. 결정성 테르비나핀-L(-)-히드로젠 말레이트 형태 B를 수득하였다.

<69> **실시예 3: 테르비나핀 L(-)-히드로젠 말레이트 (다형체 형태 A)**

<70> 테르비나핀 염기 400.0 g (1.3725 mol) 및 L(-)-말산 180.34 g (1.3450 mol)을 35℃에서 이소프로판올 3200 ml 중에 용해시켰다. 용액을 45분에 걸쳐 25℃로 냉각시키고, 테르비나핀-L(-)-히드로젠 말레이트 형태 A (실시예 1에 기재한 바와 같이 수득함) 5.72 g을 접종하였다. 실온에서 27시간 동안 교반한 후, 농후한 현탁액을 여과하였다. 여과는 천천히 수행하였다. 결정을 이소프로판올 500 ml로 세척하고, 50℃/15 mbar에서 24시간 동안 건조시켰다. 형태 A의 표제 화합물을 수득하였다 (미세한 백색 분말; m.p. ~96℃; 25℃에서의 용해도: 에탄올에서의 용해도 > 50 mg/ml, 에틸아세테이트에서의 용해도 > 30 mg/ml; 물에서의 용해도 ~12 mg/ml):

<71> 원소 분석:

<72> 계산치: 70.57% C; 7.34% H; 3.29% N; 18.80% O

<73> 측정치: 70.47% C; 7.12% H; 3.40% N; 18.60% O

<74> X-선 분말 회절 패턴: 도 3 참조.

<75> **실시예 4: 테르비나핀 D(+)-히드로젠 말레이트**

<76> 테르비나핀 염기 8.70 g (29.8 mmol) 및 D(+)-말산 4.00 g (29.8 mmol)을 50℃에서 에틸 아세테이트 100 ml 중에 용해시켰다. 맑은 용액을 천천히 냉각시키고, 테르비나핀-D(+)-히드로젠 말레이트 결정핵 (하기 기재한 바와 같이 수득함) 254 mg을 25℃에서 첨가하였다. 천천히 결정화시키고, 혼합물을 실온 (20℃ 내지 25℃)에서 63시간 동안 교반하였다. 농후한 현탁액을 여과하였다. 여과는 매우 천천히 수행하였다. 여과 케이크를 에틸 아세테이트 20 ml로 세척하고, 50℃/10 mbar에서 20시간 동안 건조시켰다. 표제 화합물을 수득하였다 (m.p. ~96℃; 25℃의 물에서의 용해도: ~7 mg/ml, 과포화; 365 nm에서의 $[\alpha]^{20} = \text{메탄올 중 } -7.0^\circ$) (음의 회전값의 대조군으로서, 수득한 염 100 mg을 염화메틸렌 2 ml 중에 용해시키고, 0.2 N NaOH 3 ml를 첨가하고, 유리 D(+)-말산을 함유하는 수성상의 회전값을 측정함: 546 nm에서의 $\alpha^{20} = +0.137^\circ$):

<77> 원소 분석:

<78> 계산치: 70.57% C; 7.34% H; 3.29% N; 18.80% O

<79> 측정치: 70.42% C; 7.45% H; 3.20% N; 18.92% O

<80> X-선 분말 회절 패턴: 도 5 참조.

<81> 결정핵을 하기와 같이 제조하였다:

<82> 테르비나핀 염기 4.35 g 및 D(+)-말산 2.00 g을 80℃에서 이소프로판올 35 ml 중에 용해시켰다. 용액을 30분의 기간에 걸쳐 25℃로 냉각시키고, 테르비나핀-DL-(±)-말레이트 (실시예 5에 기재한 바와 같이 수득함) 20 mg을 접종하였다. 이어서, 결정화 과정을 매우 천천히 수행하였다. 2일 동안 실온에서 교반한 후, 소량의 결정만이 침전하였다. 현탁액을 여과하고, 케이크를 이소프로판올 5 ml로 세척하였다. 결정을 50℃/10 mbar에서 20시간 동안 건조시켰다. 결정성 테르비나핀-D(+)-히드로젠 말레이트를 수득하였다.

<83> **실시예 5: 테르비나핀 DL-(±)-히드로젠 말레이트**

<84> 이소프로판올 약 70 ml 중의 테르비나핀 염기 (29.8 mmol) 8.70 g 및 DL-말산 (29.8 mmol) 4.00 g의 현탁액을 80℃로 가열하고, 맑은 용액을 수득하였다. 용액을 천천히 냉각시켰다. 테르비나핀-L(-)-히드로젠 말레이트 (다형체 형태 A, 실시예 1에서 기재한 바와 같이 수득함) 10 mg을 25℃에서 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 7

시간 동안 교반하였다. 생성된 침전물을 여과하고, 여과 케이크를 이소프로판올 30 ml로 세척하였다. 결정을 50°C/10 mbar에서 20시간 동안 건조시켰다. 표제 화합물을 수득하였다 (백색 분말; m.p. ~107°C; 25°C에서의 용해도: 에탄올에서의 용해도 > 50 mg/ml; 에틸 아세테이트에서의 용해도 ~17 mg/ml; 물에서의 용해도 ~7 mg/ml):

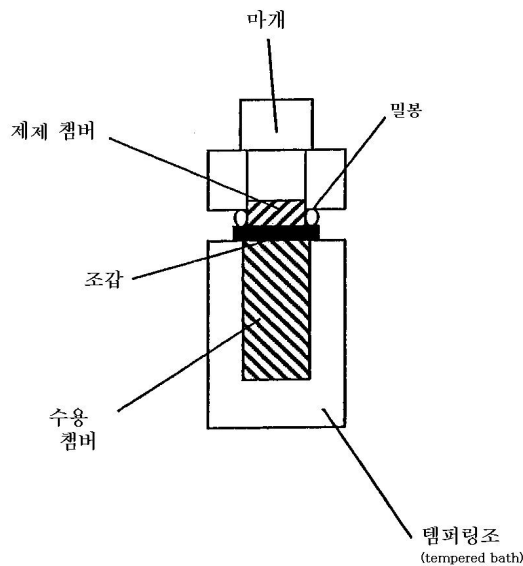
- <85> 원소 분석:
- <86> 계산치: 70.57% C; 7.34% H; 3.29% N; 18.80% O
- <87> 측정치: 70.49% C; 7.36% H; 3.16% N; 18.82% O
- <88> X-선 분말 회절 패턴: 도 6 참조.

도면의 간단한 설명

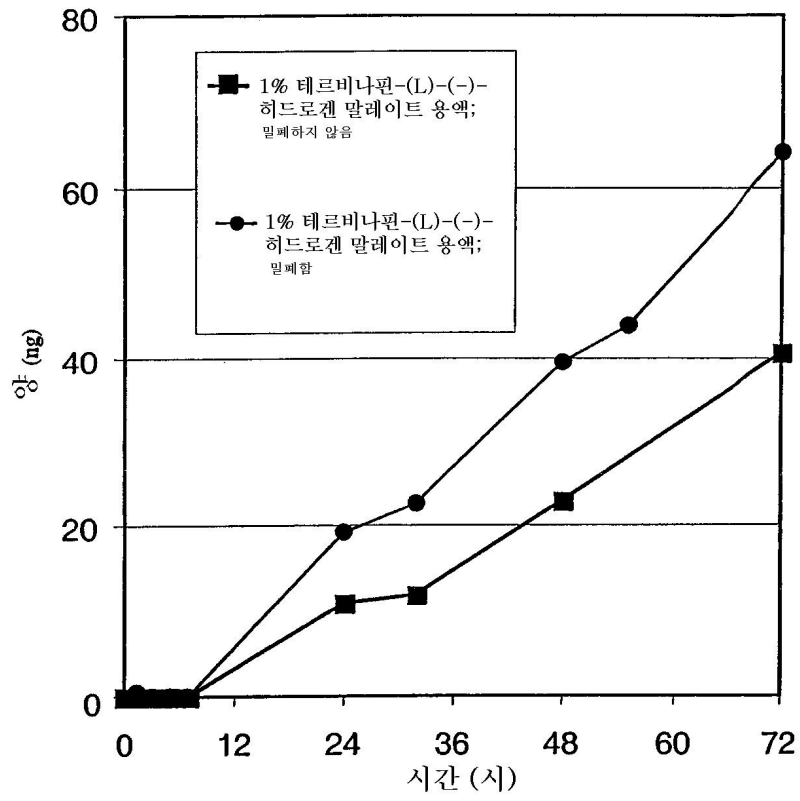
- <89> 도 1: 프란쯔 셀의 개략적 대표도.
- <90> 도 2: 침투/투과 분석: 수용 챔버에서 1% 테르비나핀(L)-(-)-히드로겐 말레이트 용액의 회수량 (단위; ng) 대 시간 (단위; 시): 흑색 정사각형: 밀폐하지 않은 조건; 흑색 점: 밀폐 조건.
- <91> 도 3: 테르비나핀 L(-)-히드로겐 말레이트 다형체 형태 A (실시예 1 및 3)의 X-선 분말 회절 패턴.
- <92> 도 4: 테르비나핀 L(-)-히드로겐 말레이트 다형체 형태 B (실시예 2)의 X-선 분말 회절 패턴.
- <93> 도 5: 테르비나핀 D(+)-히드로겐 말레이트 (실시예 4)의 X-선 분말 회절 패턴.
- <94> 도 6: 테르비나핀 DL(±)-히드로겐 말레이트 (실시예 5)의 X-선 분말 회절 패턴.
- <95> 도 3 내지 6에서, 'cps'는 신호의 강도 (1초 당 계수)이고, '도'는 회절각 (°)이다.

도면

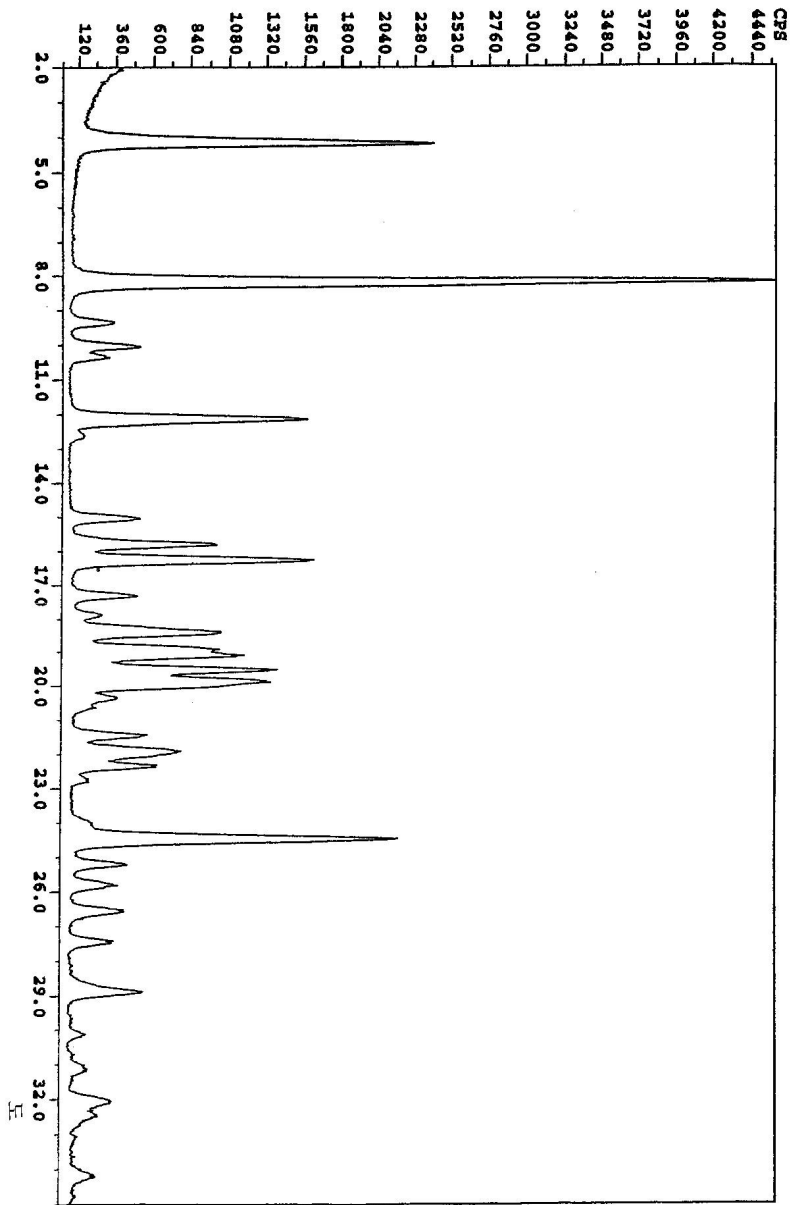
도면1



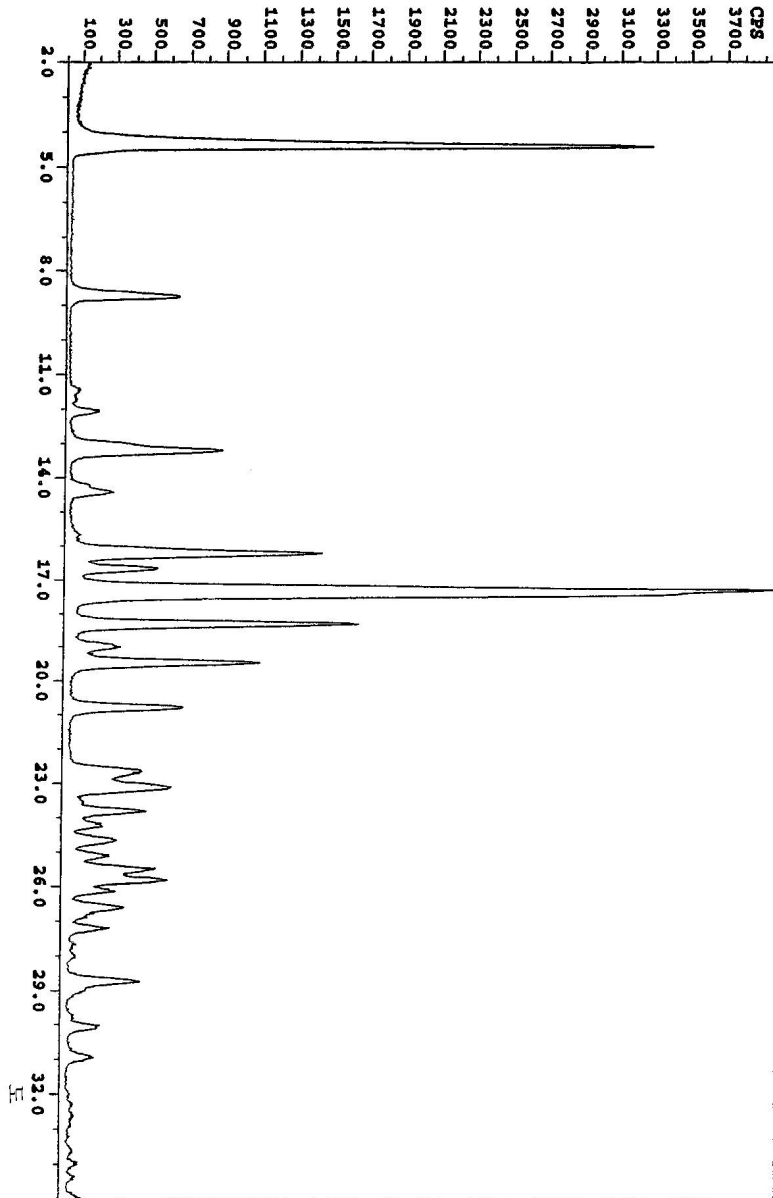
도면2



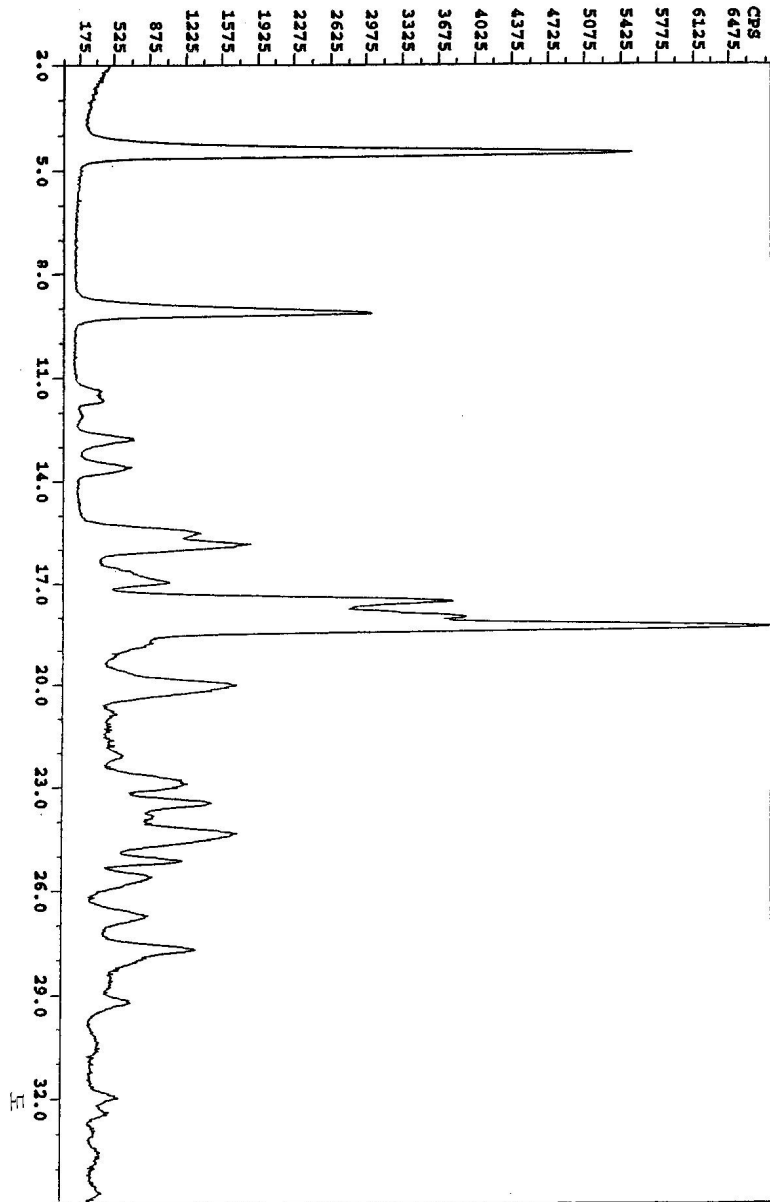
도면3



도면4



도면5



도면6

