



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년08월10일
(11) 등록번호 10-1767296
(24) 등록일자 2017년08월04일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/107 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/48 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7026440
(22) 출원일자(국제) 2011년08월10일
심사청구일자 2016년05월24일
(85) 번역문제출일자 2013년10월07일
(65) 공개번호 10-2014-0016926
(43) 공개일자 2014년02월10일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2011/001842
(87) 국제공개번호 WO 2012/120328
국제공개일자 2012년09월13일
(30) 우선권주장
1103860.1 2011년03월07일 영국(GB)
(56) 선행기술조사문헌
US20080306100 A1
US20090227611 A1
WO2006027795 A1
WO2009109867 A2

(73) 특허권자
낫코 파마 리미티드
인도, 500034 하이데라바드 텔랑가나, 반자라 힐스, 로드 넘버 2, 낫코 하우스
(72) 발명자
팔바타네니, 두르가 마헤스와리
인도, 안드라 프라데시 500033, 하이데라바드, 반자라 힐스, 로드 넘버 2, 낫코 하우스, 낫코 파마 리미티드
에들루리, 싯다르타
인도, 안드라 프라데시 500033, 하이데라바드, 반자라 힐스, 로드 넘버 2, 낫코 하우스, 낫코 파마 리미티드
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
청운특허법인

전체 청구항 수 : 총 36 항

심사관 : 김훈석

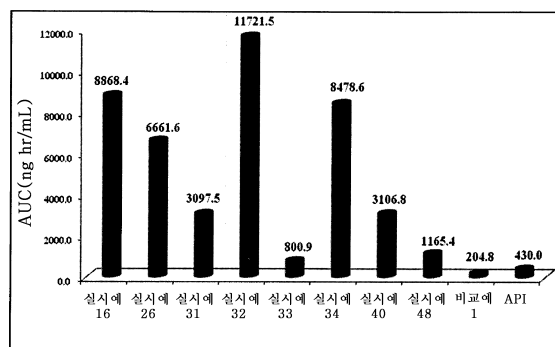
(54) 발명의 명칭 활성제로서 페닐아미노피리미딘 유도체를 포함하는 제제

(57) 요약

위장 유체와 접촉시 자기-유화하도록 의도된 생체이용률을 개선시키는 유효량의 NRC-AN-019를 함유하고, 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 Form I, Form II and Form III와 같은 다형체를 포함하는 경구 약학적 제제.

본 발명은 또한 BCR-ABL 티로신 키나제 억제제로 만성 골수성 백혈병에 대항하고, 두경부암, 전립선암 등과 같은 다른 종양에 대항하도록 우수한 처방을 위한 유효 농도로 NRC-AN-019를 함유하는 경구 용액의 제조방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1



AUC(ng hr/mL)의 AUC(ng hr/mL) 및 이의 다른 제제

(72) 발명자

아파드웨들라, 벤카타 사티야나라야나

인도, 안드라 프라데시 500033, 하이데라바드, 반
자라 힐스, 로드 넘버 2, 닛코 하우스, 닛코 파마
리미티드

아디바틀라, 칼리 사트야 부장가 라오

인도, 안드라 프라데시 500033, 하이데라바드, 반
자라 힐스, 로드 넘버 2, 닛코 하우스, 닛코 파마
리미티드

난나파네니, 벤카이아 초우더리

인도, 안드라 프라데시 500033, 하이데라바드, 반
자라 힐스, 로드 넘버 2, 닛코 하우스, 닛코 파마
리미티드

명세서

청구범위

청구항 1

- (a) 치료학적 유효량의 (3,5-비스 트리플루오로메틸)-N-[4-메틸-3-(4-피리딘-3일-피리미딘-2일 아미노)페닐]벤즈아미드 (NRC-AN-019) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;
- (b) 친유성 상;
- (c) 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 계면활성제; 및
- (d) 약학적으로 허용가능한 수산화성 용제를 포함하는 경구 투여용 약학 조성물.

청구항 2

청구항 1에 있어서,

- 성분 (a)는 상기 조성물 총 중량에 대하여 0.1 내지 20중량%의 양으로 존재하고;
- 성분 (b)는 상기 조성물 총 중량에 대하여 10 내지 75중량%의 양으로 존재하며;
- 성분 (c)는 상기 조성물 총 중량에 대하여 4 내지 70중량%의 양으로 존재하고;
- 성분 (d)는 상기 조성물 총 중량에 대하여 5 내지 30중량%의 양으로 존재하는 약학 조성물.

청구항 3

청구항 1에 있어서,

- 성분 (a)는 상기 조성물 총 중량에 대하여 0.25 내지 10중량%의 양으로 존재하고;
- 성분 (b)는 상기 조성물 총 중량에 대하여 12.5 내지 65중량%의 양으로 존재하며;
- 성분 (c)는 상기 조성물 총 중량에 대하여 8 내지 60중량%의 양으로 존재하고;
- 성분 (d)는 상기 조성물 총 중량에 대하여 5.5 내지 25중량%의 양으로 존재하는 약학 조성물.

청구항 4

청구항 1 또는 2에 있어서,

상기 친유성 상은 트리글리세라이드, 디글리세라이드, 모노글리세라이드, 지방산, 지방산의 유도체, 또는 이의 혼합물을 포함하는 약학 조성물.

청구항 5

청구항 4에 있어서,

상기 지방산은 C_{12} 내지 C_{22} 지방산인 약학 조성물.

청구항 6

청구항 4에 있어서,

상기 지방산은 실온에서 액체인 모노-불포화 C_{12-20} 지방산인 약학 조성물.

청구항 7

청구항 4에 있어서,

상기 지방산은 (Z)-9-옥타데세노산인 약학 조성물.

청구항 8

청구항 1 또는 2에 있어서,

상기 친유성 상은 C_{18} 불포화 지방산 잔기를 포함하며, 상기 C_{18} 불포화 지방산 잔기는 상기 친유성 상의 총 중량에 대하여 20 중량% 내지 100 중량%의 양으로 친유성 상에 존재하는 약학 조성물.

청구항 9

청구항 8에 있어서,

상기 C_{18} 불포화 지방산 잔기는 상기 친유성 상의 총 중량에 대하여 40중량% 내지 100중량%의 양으로 친유성 상에 존재하는 약학 조성물.

청구항 10

청구항 1 또는 2에 있어서,

상기 친유성 상은 포화 지방산 잔기를 포함하며, 상기 포화 지방산 잔기는 상기 친유성 상의 총 중량에 기초하여 50중량% 이하의 양으로 상기 친유성 상에 존재하는 약학 조성물.

청구항 11

청구항 1 또는 2에 있어서,

상기 적어도 하나의 계면활성제는 주 계면활성제 및 하나 이상의 공-계면활성제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 12

청구항 1 또는 2에 있어서,

상기 적어도 하나의 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 글리콜화 식물성 오일을 포함하는 약학 조성물.

청구항 13

청구항 12에 있어서,

상기 적어도 하나의 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 글리콜화 피마자유를 포함하는 약학 조성물.

청구항 14

청구항 12에 있어서,

상기 적어도 하나의 계면활성제는 폴리옥실 35 피마자유를 포함하는 약학 조성물.

청구항 15

청구항 11에 있어서,

상기 공-계면활성제는 상기 조성물 총 중량에 대하여 2 내지 60중량%의 양으로 존재하는 약학 조성물.

청구항 16

청구항 15에 있어서,

상기 공-계면활성제는 상기 조성물 총 중량에 대하여 5 내지 45중량%의 양으로 존재하는 약학 조성물.

청구항 17

청구항 11에 있어서,

상기 공-계면활성제는 폴리옥실 글리세라이드를 포함하는 약학 조성물.

청구항 18

청구항 17에 있어서,

상기 공-계면활성제는 카프틸로카프로일 폴리옥실글리세라이드를 포함하는 약학 조성물.

청구항 19

청구항 1 또는 2에 있어서,

상기 수-혼화성 용제는 NRC-AN-019용 운반 매체로 작용하는 약학 조성물.

청구항 20

청구항 1 또는 2에 있어서,

상기 수-혼화성 용제는 α -히드록시- ω -히드록시 폴리(옥시-1,2-에탄디닐) 유도체인 약학 조성물.

청구항 21

청구항 20에 있어서,

상기 α -히드록시- ω -히드록시 폴리(옥시-1,2-에탄디닐) 유도체는 폴리에틸렌 글리콜 600인 약학 조성물.

청구항 22

청구항 1 또는 2에 있어서,

상기 약학 조성물은 향산화제를 더욱 포함하는 약학 조성물.

청구항 23

청구항 22에 있어서,

상기 향산화제는 부틸 히드록시아니솔, 부틸 히드록시톨루엔 및 이의 혼합물로부터 선택된 약학 조성물.

청구항 24

청구항 22에 있어서,

상기 약학 조성물은 6:4 내지 9:1 비의 부틸 히드록시아니솔 및 부틸 히드록시톨루엔의 혼합물인 향산화제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 25

청구항 22에 있어서,

상기 약학 조성물은 7:3 내지 8:2 비의 부틸 히드록시아니솔 및 부틸 히드록시톨루엔의 혼합물인 향산화제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 26

청구항 1 또는 2에 있어서,

상기 약학 조성물은 감미제를 더욱 포함하는 약학 조성물.

청구항 27

청구항 26에 있어서,

상기 감미제는 사카린인 약학 조성물.

청구항 28

청구항 26에 있어서,

상기 약학 조성물은 상기 조성물 총 중량에 대하여 0.1중량% 내지 10중량% 양의 사카린인 감미제를 포함하는 약

학 조성물.

청구항 29

청구항 26에 있어서,

상기 약학 조성물은 상기 조성물 총 중량에 대하여 0.25중량% 내지 5중량% 양의 사카린인 감미제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 30

청구항 1 또는 2에 있어서,

상기 약학 조성물은 향미제를 더욱 포함하는 약학 조성물.

청구항 31

청구항 30에 있어서,

상기 향미제는 개별적인 오일계 향신료, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 약학 조성물.

청구항 32

청구항 30에 있어서,

상기 향미제는 상기 조성물 총 중량에 대하여 0.1 wt% 내지 10 wt%의 양으로 존재하는 약학 조성물.

청구항 33

청구항 30에 있어서,

상기 향미제는 상기 조성물 총 중량에 대하여 0.25 wt% 내지 1 wt%의 양으로 존재하는 약학 조성물.

청구항 34

청구항 1 또는 2에 있어서,

상기 약학 조성물은 용액, 연질 겔, 또는 경질 셸 캡슐 제제 형태인 약학 조성물.

청구항 35

암 치료용 약학 조성물의 제조에 청구항 1 또는 2에 따른 약학 조성물을 사용하는 방법.

청구항 36

- NRC-AN-019와 수산화성 용제를 혼합시키는 단계,
- 친유성 상을 첨가하는 단계,
- 계면활성제 및 선택적으로 공-계면활성제를 첨가하는 단계, 및
- 열을 적용하면서 교반하는 단계를 포함하는 청구항 1 또는 2에 따른 약학 조성물의 제조방법.

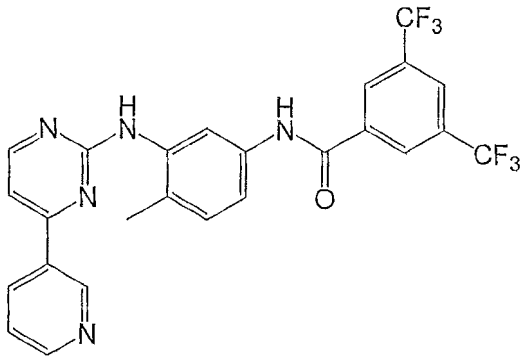
발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 개발 코드 NRC-AN-019로 지명된 페닐아미노피리미딘 (phenylaminopyrimidine) 유도체를 함유하고, 경구 투여를 위해 이의 Form I, Form II 및 Form III와 같은 다형체 (polymorphs) 및 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 자가-유화 (self-emulsification)하도록 의도된 경구 용액 (oral solution)의 제제에 관한 것이다.

[0002] NRC-AN-019는 페닐아미노피리미딘 유도체이며, 만성 골수성 백혈병 (Chronic Myeloid Leukemia)의 치료를 위한 BCR-ABL 티로신 키나제 억제제 (tyrosine kinase inhibitor)로서 확인된, (3,5-비스-트리플루오로메틸)-N-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일 아미노)-페닐]-벤즈아미드로 화학적으로 알려져 있다. NRC-AN-019는

또한 두경부암 (head and neck cancer), 전립선암 (prostate cancer) 등과 같은 다른 종양에 대항하는 효과적인 화합물로 확인되었다. 이의 구조식은 다음과 같다:



[0003]

[0004]

NRC-AN-019는 비정질 분말 (amorphous powder)에 열은 노랑 내지 밝은 갈색의 결정이다. 이의 분자식은 $C_{25}H_{17}F_6N_5O$ 이고, 이의 상대 분자 질량 (relative molecular mass)은 517.44이다. NRC-AN-019는 물에서 사실상 불용성이고, pH 1.2의 수성 버퍼에서 매우 적게 용해되며, 중성/알칼리 수성 버퍼에서 불용성이다. 약물 물질 (drug substance)은 디메틸 포름아미드 및 디메틸 설펍사이드에서 용해된다.

[0005]

본 발명은 NRC-AN-019의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 Form I, Form II, 및 Form III와 같은 다형체를 포함하는 NRC-AN-019의 치료학적 유효량을 함유하는 경구 투약 제형 (oral dosage form)에 관한 것이다. 본 발명은 특히 경구투여하는데 적절한 용액으로 NRC-AN-019를 함유하는 자가-유화 약물 운반 제제 (formulation)에 관한 것이다. 본 발명의 제제는 만성 골수성 백혈병 및 두경부암, 전립선암 등과 같은 몇몇 다른 종양의 치료를 위한 항종양제 (antineoplastic agent)로서 유용하다. 본 발명은 또한 상기 제제의 제조를 위한 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0006]

NRC-AN-019는 단백질-티로신 키나제 억제제이고; 이는 BCR-ABL 티로신 키나제의 비정상적 기능을 억제하고, 필라델피아 염색체 이상 (Philadelphia chromosome abnormality)에 의해 감소되며, 만성 골수성 백혈병 (CML)에서 발견된다. NRC-AN-019는 세포 증식을 억제하고, BCR-ABL 세포주 (cell lines) 및 CML에 의해 발생된 백혈병 세포 (leukemic cell)에서 세포자멸사 (apoptosis)를 유도한다. 이것은 또한 두경부암, 전립선암, 등과 같은 다른 종양에 대해 효과적으로 작용한다.

[0007]

키로신-특이 단백질 키나아제의 초기 발견이 변형 바이러스 및 이들의 정상 세포 상동체 (normal cellular homologue)에 의해 암호화 (encoded)되기 때문에, 암에서 이들의 역할을 이해하고, 치료학적 표적 (therapeutic target)으로 이들의 잠재성을 연구하는데 많은 관심이 있다. BCR-ABL 티로신 키나제 억제제는 분자 표적 치료 시대를 시작하였고, 암 약물 발견에 커다란 이정표를 제시하였다.

[0008]

경구 약물 투여는 질병을 치료하기 위한 가장 일반적으로 수용된 투여 경로이다. 친지방성 (lipophilic) 약물은 종래의 정제 또는 캡슐로서 투여된 경우, 낮은 용해도 및 방출 속도 (release rate)를 나타내고, 따라서 더 낮은 생체이용률 (bioavailability)를 나타낸다. 따라서, 낮은 용해 약물의 낮은 생체이용률의 문제점을 해결하는데 있어서, 경구 투여된 약물의 흡수율을 개선시키는 것이 관건이다. 환자의 투여 반응에서 약물 생체이용률 및 가변성 (variability)을 고려하면, NRC-AN-019는 용해도 및 이의 제제 개발과 관련하여 특별한 차이점이 존재한다.

[0009]

본 발명의 발명자들은 놀랍게도 지질-계 제제 기술이 생체이용률 및 약리학적 (pharmacological) 반응의 관점에서 NRC-AN-019의 운반을 위한 치료학적으로 효과적인 플랫폼 (platform)을 제공한다는 것을 발견하였다.

[0010]

신규한 페닐아미노피리미딘 유도체는 PCT 출원 PCT/IN05/000243호에 상응하는 미국 특허출원 제20070232633호에서 만성 골수성 백혈병의 치료를 위한 BCR-ABL 키나아제의 억제제로 개시되었다. 신규한 페닐아미노피리미딘 유도체의 제조를 위해 유용한 신규 중간체는 또한 전술된 특허출원에서 개시되었다.

[0011]

상기 미국 특허출원은 일반식 1의 신규 페닐아미노피리미딘 유도체를 특별히 기술하였고, 이는 국부적

(topical), 장내 (enteral), 예를 들어, 경구 또는 직장 (rectal), 또는 비경구 (parental) 투여에 대해 적절하고, 무기 또는 유기, 고체 또는 액체일 수 있는, 약학적으로 허용가능한 담체 (carrier)와 함께 만성 골수 백혈병 (CML)의 치료에 사용될 수 있다. 상기 활성 성분은 부가하여, 전술된 발명의 약학 조성물은 하나 이상의 부형제 (excipient) 또는 보조제 (adjuvant)를 함유할 수 있다.

[0012] 상기 PCT 출원 PCT/IN05/000243호의 실시 예 14는 실시 예-1: ((3-트리플루오로메틸)-N-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일-아미노)-페닐]-벤즈아미드) 및 실시 예-3: 부형제로서 젓당, 폴리비닐피롤리돈, 크로스포비돈 및 스테아린산 마그네슘을 포함하는, (3,5-비스 트리플루오로메틸)-N-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일-아미노)-페닐]-벤즈아미드에서 기술된 공정에 의해 제조된 활성 화합물을 포함하는, 캡슐 제제를 개시하였다.

[0013] 특정 형태의 (3,5-비스 트리플루오로메틸)-N-[4-메틸-3-(4-피리딘-3일-피리미딘-2일 아미노)-페닐]-벤즈아미드는 PCT 출원 PCT/IN05/000243호에 상응하는 미국 특허출원 제20080306100호에 개시되었고, 상기 화합물은 AN-019 지명되었다. 또한 이의 제조방법 및 이러한 결정 형태를 함유하는 약학적 조성물을 사람에게서 항 종양제로서 이들의 사용과 함께 개시한다.

[0014] 상기 다른 다형체 Form I, Form II 및 Form III의 개시는 PCT 출원 PCT/IB09/005421호에 상응하는 미국 특허출원 제20090227611호에서 강조되었다. 모든 전술된 형태가 항 종양 활성으로서 가치있는 약리학적 특성의 전시에도 불구하고, Form III은 더 좋은 열역학적 안정성 (thermodynamic stability)을 갖는다는 것을 발견하였다고 개시하였다. 여기서 사용된 바와 같은, Form I, Form II 및 Form III 다형체가 PCT/IB09/005421호에서 기술된 상용 다형체라는 것에 관련하여, 이의 개시는 참고문헌으로서 본 발명에 포함된다.

[0015] 페닐아미노피리미딘 유도체가 백혈병 [특히 사멸 메카니즘의 활동이 발견되는, 만성 골수성 백혈병 (CML) 및 급성 림프모세포성 백혈병 (Acute Lymphoblastic Leukemia)]과 같은, BCR-ABL 양성 암 및 종양 질병의 치료를 위해 매우 유용한 것으로 발견된 것은 매우 잘 알려져 있다. 결과적으로, 흥미와 관심은 효과적인 치료를 위한 제제가 수반되는 좀더 새로운 분자를 개발하는데 제공된다.

[0016] NRC-AN-019로 지명된 신규 페닐아미노피리미딘 유도체인, (3,5-비스-트리플루오로메틸)-N-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일 아미노)-페닐]-벤즈아미드가, 종래의 기술에서 언급되어왔고, 이것이 만성 골수성 백혈병의 치료를 위한 BCR-ABL 티로신 키나제 억제제로 확인됨으로서, 사람과 같은 온혈 (warm-blood) 동물용 경구 투여를 위한 적절한 투약 제형을 개발하기 위한 필요가 증가하고 있다.

[0017] 본 발명의 제제에서 활성 약학적 성분 (pharmaceutical ingredient)으로서 NRC-AN-019의 사용은 종래기술의 어떤 것에서도 기술되지 않았다.

[0018] PCT 출원 PCT/IN05/000243호에 상응하는 미국 특허출원 제20070232633호의 구현 예에 개시된 캡슐 제제가 매우 약한 흡수 특성을 갖는 것을 발견하였고; 그러므로 약물 활성을 유도하기 위한 혈액내에서 최적 치료적 수준 및 우수한 생체이용률을 제공할 수 있는 더 좋은 투약 형태를 개발하려는 필요가 증가하고 있다.

[0019] 이러한 신규 페닐아미노피리미딘 유도체의 개발은 더 좋은 환자의 복용감 (patient compliance)을 위한 구강 투여가능한 투약 형태를 개발하기 위해 우리와 같은 과학자들에 의해 고려되어 왔다.

[0020] 전술된 이유 때문에, 이러한 신규 페닐아미노피리미딘 유도체의 생체이용률을 증가시키기 위한 경구 투여가능한 제제를 개발할 필요가 요구되고 있다.

[0021] 하나의 관점에 있어서, 본 발명은 활성 성분으로서 NRC-AN-019를 포함하는 제제를 특히 제공하고, 이의 조성은 용액의 형태이다. 본 발명에서 구현된 제제는 위액 (gastric fluid)와 접촉시 에멀전 (emulsion)을 자발적으로 형성할 수 있는 시스템은 제공한다.

[0022] 더 좋은 치료학적 효율, 경구 투여의 간편함, 및 대량 생산에 대한 경제성을 제공하는 제제 및 이의 방법에 대한 필요가 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0023] 따라서, 본 발명의 주 목적은 NRC-AN-019의 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 Form I, Form II 및 이의 Form

III와 같은 다형체를 포함하는, BCR-ABL 티로신 키나제 억제제인, NRC-AN-019의 경구 투여가능한 약학 조성물을 설계하고 개발하고, 따라서 만성 골수성 백혈병 (CML) 및 두경부암, 전립선암 등과 같은 몇몇 다른 종양에 대해 효과적으로 사용될 수 있는데 있다.

- [0024] 본 발명의 또 다른 목적은 NRC-AN-019이 환자 투여 반응에서 이의 용해도, 생체이용률 및 가변성에 관한, 이의 경구 투여와 관련하여 특별한 차이점이 존재하기 때문에, 경구 용액의 형태에서 구강 투여가능한 약학 조성물을 제공하는데 있다.
- [0025] 따라서, 본 발명의 또 다른 목적은 지질계 제제의 형태로 경구 용액의 약학 조성물을 제공하고, 전술된 질병의 치료에 대해 더 좋은 치료학적 수준을 달성하는데 있다.
- [0026] 좀더 특별하게는, 본 발명은 NRC-AN-019, 지질 상 (lipid phase), 계면활성제(들) 및 수혼화성 용제 (water miscible solvent)를 포함하는, 경구 용액을 제조하기 위한 방법을 개발하는 것이 목적이다.
- [0027] 본 발명의 또 다른 목적은 본 발명의 약학 조성물을 환자에게 경구 투여하는 단계를 포함하는, 환자에게 치료를 수행하는 데 있어서 친유성 약물 (lipophilic drug)의 생체이용률을 향상시키기 위한 방법을 제공하는데 있다.
- [0028] 본 발명의 또 다른 목적은 약학적 성분 (pharmaceutical ingredient)의 생체이용률의 증가를 수반하는 경구 투여시 위액과 접촉한 후 상기 제제의 자가 유화 (self emulsification)이다.
- [0029] 본 발명의 또 다른 목적은 긴밀한 혼합물 (intimate admixture)로, 친유성 상 (lipophilic phase), 계면활성제 및 용매 상을 일으키고, 상기 용액을 형성하기 위하여 활성제를 첨가하는 것이다.
- [0030] 본 발명의 또 다른 목적은 정제 또는 캡슐과 같은 별개의 투약 제형으로 제제를 수반하는, 어떤 흡수 물질의 표면 위에 흡수되거나, 또는 캡슐로 본 발명의 제제를 선택적으로 채우는데 있다.

과제의 해결 수단

- [0031] 따라서, 본 발명은 NRC-AN-019의 약학적 허용가능한 염 및 이의 Form I, Form II 및 Form III과 같은 다형체를 포함하는 NRC-AN-019를 함유하는 약학적 경구 제제 및 만성 골수성 백혈병 및 두경부암, 전립선암 및 등과 같은 다른 종양 등에 대해 효과적인 치료를 달성하기 위한 생체이용률을 향상시키기 위한 이의 제조방법을 제공한다.
- [0032] 본 발명은 또한 본 발명의 약학 조성물을 이것이 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 암 치료 방법을 제공한다.
- [0033] 본 발명은 또한 인간 또는 동물 신체를 치료하는데 사용하기 위한 약학 조성물을 제공한다.
- [0034] 본 발명은 또한 암 치료를 위한 약제의 제조에서 본 발명의 제제의 사용을 제공한다.

발명의 효과

- [0035] a) 제조된 페닐아미노피리미딘 유도체, 예를 들어, NRC-AN-019의 지질 계 경구 용액은 만성 골수성 백혈병의 치료 및 두경부암 및 전립선암과 같은 다른 종양에 대해, BCR-ABL 티로신 키나제 억제제로서 사용될 수 있다.
- [0036] b) 장점은 또한 정제 및 캡슐 투약 제형보다 더 우수한 생체이용률의 달성에 있다.
- [0037] c) 장점은 또한 안정성 관점을 포함하고, 상기 제제는 시간에 따른 안정성 연구를 통해 안정하다는 것을 확인되었다.
- [0038] d) 환자 복용은 특히 바람직한 소아 및 노인 환자에 대해 투여하기가 쉬운 경구용액으로 달성될 수 있다.
- [0039] e) 산업적 적용: 규모가 점점 커지는 배치 (batches)에 대한 제조 공정의 용이하다.
- [0040] f) 특히 지금까지, 본 발명의 신규성과 관련하여, 경구 투여가능한 경구 용액에서 이러한 상기 유도체의 사용에 관하여 보고된 문헌은 없다.

[0041] g) 상기 제제는 극도로 물에 불용성인 활성 성분의 치료학적 효과적 농도를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0042] 도 1은 초기 특허들에서 개시된 캡슐 투약 제형 및 활성 약학적 성분에 대한 본 발명의 제제의 생체이용률 연구를 나타낸 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] 본 발명은 CML 및 두경부암, 전립선암 등과 같은 다른 종양의 치료에 유용한 활성 성분으로 NRC-AN-019를 포함하는, 경구 투여 후에 위장 유체와 접촉시 *인-시투* (*in-situ*) 유화를 형성할 수 있는 자기 유화 시스템 형태의 약학 조성물을 제공한다.

[0044] 본 발명은 하기 성분을 포함하는 경구 투여용 약학 조성물을 제공한다:

[0045] (a) 치료학적 유효량의 (3,5-비스 트리플루오로메틸)-N-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일 아미노)페닐]벤즈아미드 (NRC-AN-019) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염;

[0046] (b) 친유성 상;

[0047] (c) 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 계면활성제; 및

[0048] (d) 약학적으로 허용가능한 수산화성 용제.

[0049] 본 발명은, 예를 들어, 만성 골수성 백혈병, 두경부암, 및 전립선암의 치료를 위한 티로신 키나제 억제제로서, 치료적 활용도를 갖는 (3,5-비스-트리플루오로메틸)-N-[4-메틸-3-(4-피리딘-3-일-피리미딘-2-일 아미노)-페닐]-벤즈아미드로 화학적으로 알려지고, 유용한 항-종양 활성을 나타내는 것이 확인된, NRC-AN-019의 제제 개발에 적용한다. NRC-AN-019은 만성 골수성 백혈병의 치료를 위해 중요한 표적인 BCR-ABL (단백질-티로신 키나제)을 표적으로 한다. BCR-ABL 키나제, 예를 들어, 화합물의 특이 억제제들은 성장 및 생존을 포함하는, 많은 세포 내 프로세스를 조절하는 이러한 키나제로서 매력적인 치료제이고, 이들 효소의 탈조절된 활성은 다양한 신생물 (neoplasms)에서의 악성 변형 (malignant transformation)에 관련되어 있다. 이러한 화합물의 개발은 우수한 임상적 전망을 나타내기 시작하고 있는 다수의 연구 노력을 대표한다.

[0050] NRC-AN-019는 매우 소수성 (hydrophobic)이고, 따라서 캡슐, 정제와 같은 다른 경구 투약 제형으로 달성된 생체 이용률 수준은 낮고, 치료적 수준에서 광범위한 변형 (variation)을 나타낸다. 효과적인 항-악성 치료를 달성하기 위하여, 상기 활성 화합물의 혈청 (blood serum) 수준은 특정 범위 내에서 유지될 수 있고, 최적 치료 범위 (therapeutic window)을 보장해야한다.

[0051] 낮은 생체이용률 문제에 대한 결정적인 어려움은, 예를 들어, 상기 NRC-AN-019의 수성 매체에서 고유의 불용성 이어서 편리한 사용을 허용하기 위한 충분히 효과적인 농도에서 약물을 함유할 수 있는 투약 제형의 제공하는 것이고, 예를 들어, 위 또는 창자 내 (gut lumen)으로부터 효과적인 흡수 및 일관적이고 적절한 효과적인 혈청 수준의 달성을 가능할 수 있는, 생체이용률의 관점에서 요구된 기준을 아직 만족시키지 못하는 것이다.

[0052] 지질 계 제제가 생체이용률을 향상시키는 주요 메카니즘은 상기 약물의 용해화 (solubilization)를 통한 것이고, p-글리코단백질 매개 유출의 감소, 개선된 림프성 수송 (lymphatic transport)을 통한 간의 우선 통과 대사의 완화, 위장통과시간 (gastrointestinal transit time)의 지연, 또는 위장관 (gastro intestinal tract)에서의 분해로부터 보호를 포함한다. 이것은 빠르고 낮은 가변 흡수를 돕는다.

[0053] 통상적으로, 본 발명의 제제에서, 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 Form I, Form II 및 Form III와 같은 다형체를 포함하는 NRC-AN-019는, 상기 조성물의 총 중량에 기초하여, 약 0.05중량% 내지 약 50중량%, 바람직하게는 약 0.1중량% 내지 약 20중량% 및 좀더 바람직하게는 약 0.25중량% 내지 약 10중량%의 양으로 사용된다.

[0054] 본 발명의 조성물에서 친유성 상은 통상적으로 트리글리세라이드 (triglyceride), 디글리세라이드, 모노글리세라이드, 지방산 (fatty acid) 또는 지방산의 유도체, 또는 이의 혼합물과 같은 약학적으로 허용가능한 친유성 매체를 포함한다. 통상적으로, 상기 지방산은 직쇄 또는 가지형의, 포화 또는 불포화된 C₁ 내지 C₂₁ 지방족 부분 (aliphatic moiety)에 부착된 카르복실 잔기를 갖는다. 상기 지방족 잔기를 11 내지 21 개의 탄소 원자 함유하는 C₁₂ 내지 C₂₂ 지방산을 포함하는 장쇄 지방산; 상기 지방족 잔기를 5 내지 10개의 탄소 원자 함유하는 C₆

내지 C₁₁ 지방산을 포함하는 중쇄 지방산; 및 상기 지방족 잔기를 1 내지 4개의 탄소 원자를 함유하는 C₂ 내지 C₅ 지방산을 포함하는 단쇄 지방산이 적절하며, 특히 바람직하게는 장쇄 및 중쇄 지방산 또는 이의 트리글리세라이드이다.

[0055] 산이 없는 형태 또는 트리글리세라이드, 디글리세라이드 또는 모노글리세라이드 에스테르로서 친유성 상에 존재할 수 있는 지방산의 예는, 아세트산, 프로피온산 (propionic acid), 부티르산 (butyric acid), 발레르산 (valeric acid), 카르초산 (caproic acid), 에난트산 (enanthic acid), 카프릴산 (caprylic acid), 펠라르곤산 (pelargonic acid), 카프릭산 (capric acid), 언데실릭산 (undecylic acid), 라우릭산 (lauric acid), 트리데실릭산 (tridecylic acid), 미리스틴산 (myristic acid), 펜타데실릭산 (pentadecylic acid), 팔미트산 (palmitic acid), 마가르산 (margaric acid), 스테아르산 (stearic acid), 노나데실릭산 (nonadecylic acid), 아라키딕산 (arachidic acid), 헤네이코실릭산 (heneicosylic acid), 베헨산 (behenic acid), 알파 리놀레산 (α linolenic acid), 스테아르돈산 (stearidonic acid), 에이코사펜타에노산 (eicosapentaenoic acid), 도코사헥사에노산 (docosahexaenoic acid), 리놀레산 (linoleic acid), 감마 리놀레산 (γ linolenic acid), 리호모-감마 리놀레산 (liho-γ linolenic acid), 아라키돈산 (arachidonic acid), 올레산 (oleic acid), 엘라이도산 (elaidic acid), 아이코세노익산 (eicosenoic acid), 에루코산 (erucic acid), 네르본산 (nervonic acid) 및 리시놀레산 (ricinoleic acid)을 포함한다.

[0056] 좀더 통상적으로, 상기 친유성 상은 모노-, 디- 및 트리글리세라이드의 혼합물을 포함하고, 여기서 모노-, 디- 및 트리글리세라이드는 글리세라이드 부분 (moiety) 상에 적어도 하나의 알코올 그룹에 부착된 C₁₂ 내지 C₂₀ 지방산 잔기 (residues)를 함유한다. 바람직하게는, 상기 C₁₂ 내지 C₂₀ 지방산 잔기는 글리세라이드 부분에서 각 알코올 그룹에 부착된다. 바람직하게는 상기 C₁₂ 내지 C₂₂ 지방산 잔기는 C₁₆₋₁₈ 지방산 잔기이다. 상기 혼합된 모노-, 디- 및 트리글리세라이드는 포화 및 불포화 지방산 잔기 모두를 수반할 수 있다.

[0057] 바람직한 구현 예에 있어서, 본 발명의 제제에서 친유성 상은 불포화 지방산 잔기, 리시놀레산, 리놀레산 및 올레산과 같은 통상적으로 C₁₈ 불포화 지방산 잔기를 포함한다. 통상적으로, 상기 불포화 지방산 잔기는 상기 친유성 상의 총 중량에 기초하여 적어도 20 중량%의 양, 좀더 바람직하게는 적어도 40 중량% 이상의 양으로 존재한다. 바람직하게는, 스테아린산 (stearic acid), 미리스틴산 (myristic acid) 및 팔미트산 잔기 (palmitic acid residue)와 같은, 포화 지방산 잔기는 친유성 상의 총 중량에 기초하여 50중량% 이하의 양으로 존재한다.

[0058] 본 발명의 약학 조성물에서 친유성 상은 다양한 동물 및 식물성 지방 및 오일, 예를 들어, 액체 산의 분리를 수반하는 올리브유의 가수분해에 의해 얻어질 수 있다. 이러한 방식으로 얻어질 수 있는 바람직한 액체 산은 올레산으로 알려진, (Z)-9-옥타데세노산 (octadecenoic acid)이다. 올레산은 다양한 동물 및 식물성 원에서 발견된, (탄소-탄소 이중 결합이 지방족 (aliphatic) 부분의 자유단 (free end)으로부터 아홉번째 탄소 원자에서 발생하는 것을 의미하는) 단일불포화된 오메가-9 지방산이다. 올레산은 0.889-0.895의 비중 (specific gravity), 196-204의 산 값, 85-95의 요오드가 (iodine value), 0.895g/cm³의 밀도 및 4°C의 녹는점 (melting point)으로 특징으로 할 수 있다.

[0059] 통상적으로, 본 발명의 약학 조성물의 친유성 상은 상기 조성물의 총 중량에 기초하여, 약 5중량% 내지 약 85중량%, 바람직하게는 약 10중량% 내지 약 75중량% 및 좀더 바람직하게는 약 12.5중량% 내지 약 65중량%의 양으로 존재한다.

[0060] 바람직한 구현 예에 있어서, 본 발명의 제제의 친유성 상은, 예를 들어, 카프릴릭 및 카프릭산 및 이의 혼합물인 중쇄 지방산의 모노-, 디- 및 모노/디-글리세라이드와 같은, C₈₋₁₀ 지방산을 갖는 알코올의 에스테르, 특히, Miglyol 810 및 Miglyol 812 (카프릴릭-카프릭산 트리글리세라이드를 포함하는 분별된 코코넛 오일) 및 Miglyol 818 (카프릴릭-카프릭-리놀레산 트리글리세라이드)로 시판되는, 상품명 Miglyol로 상업적으로 알려진 분별된 코코넛 오일인, 중성 식물 오일과 같은 중성 오일, Captex 355 (카프릴릭-카프릭산 트리글리세라이드) 및 이와 같은 것을 포함한다. 알려진 다른 적절한 카프릴릭-카프릭산 트리글리세라이드는 제품 Myritol 318을 포함하는 상품명 Myritol로 시판된다. 이러한 분류의 또 다른 적절한 제품은 Captex 300 (카프릴릭/카프릭산의 트리글리세라이드) 및 Captex 800 (프로필렌 글리콜 디에틸헥사노에이트), Neobee M 5 (카프릴릭/카프릭 트리글리세라이드) 및 이와 같은 것이 있다.

[0061] 또 다른 바람직한 구현 예에 있어서, 본 발명의 제제의 친유성 상은 식물성 오일 또는 생선 오일과 같은 불포화 성분을 바람직하게 갖는 약학적으로 허용가능한 오일을 포함한다. 상기 친유성 상은 또한 적절한 촉매의 존재

하에서, 200-800의 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜과 다양한 천연 식물성 오일 (예를 들어, 옥수수 오일 (maize oil), 커넬 오일 (kernel oil), 아몬드 오일 (almond oil), 땅콩 오일 (ground nut oil), 올리브유, 대두 오일 (soyabean oil), 해바라기유, 옥배유 (corn oil), 잇꽃 오일 (safflower oil) 및 팜 오일 (palm oil), 또는 이의 혼합물)을 반응시켜 얻어진 것과 같은 적절한 에스테르 교환된 에톡시화 (transesterified ethoxylated) 식물성 오일을 포함할 수 있다. 에스테르 교환된 에톡시화 식물성 오일은 상품명 Labrafil (예를 들어, Labrafil M 2125CS, Labrafil M 1944 CS, Labrafil M 2130 CS) 등으로 상업적으로 시판되고 알려졌다.

[0062] 본 발명의 제제는 또한 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 계면활성제를 포함한다. 계면 활성제는 유화를 위해 요구된 소수성 친유성 균형 (HLB) 값을 용이하게 한다. 상기 계면활성제 성분은 소수성 또는 친유성 계면 활성제 또는 이의 혼합물을 포함할 수 있다. 본 발명에서 사용된 바와 같은, 소수성 계면 활성제는 10 초과 HLB 값을 갖고, 친유성 계면 활성제는 10 미만의 HLB 값을 갖는다. 비이온 소수성 및 비이온 친유성 계면활성제가 더욱 바람직하다.

[0063] 통상적으로, 상기 소수성 계면활성제는 천연 또는 수화된 식물성 오일 및 에틸렌 글리콜의 반응 산물을 포함하지만 이에 제한되지 않는, 상대적으로 높은 HLB 값, 통상적으로 11 내지 15, 더욱 통상적으로 12 내지 14를 갖는 계면활성제이고, 이러한 반응 산물은 폴리옥시에틸렌 글리콜화된 (polyoxyethylene glycolated) 천연 또는 수소화 식물성 오일 (hydrogenated vegetable oils), 예를 들어, 폴리옥시에틸렌 글리콜화 천연 또는 수화된 피마자유 (castor oils)이다. 이러한 산물은 또한 산화 에틸렌과 천연 또는 수화된 피마자유의 반응, 예를 들어, 선택적 정제 공정을 수반하는 1:5 내지 약 1:200의 몰비로 반응시켜 얻어질 수 있다. 상기 산물 Cremophor EL은 더욱 바람직하고, 35-40 몰의 산화 에틸렌과 1 몰의 피마자유를 반응시켜 제조될 수 있으며, 폴리옥실-35-피마자유로 화학적으로 알려져 있다.

[0064] Cremophor EL은 65-70의 검화도 (saponification value), 산 값 = 2.0, 25-35의 요오드 값, 12-14의 HLB 값, 65-78의 수산기가 (hydroxyl value), 2.8의 물 함량 (%) (Fisher value) 및 19-20℃의 녹는점을 갖는다.

[0065] 본 발명에서 사용하는데 적절한 다른 소수성 계면활성제는 수화된 피마자유 및 산화 에틸렌의 반응 생성물인 상품명 Nikkol HCO-60으로 시판되는 것과 같은, 텐사이드 (tensides)를 포함한다.

[0066] 상기 소수성 계면활성제의 또 다른 예는 제품: Tween 20 [폴리옥시에틸렌 (20) 솔비탄 모노라우레이트], Tween 21 [폴리옥시에틸렌 (4) 솔비탄 모노라우레이트], Tween 40 [폴리옥시에틸렌 (20) 솔비탄 모노팔미테이트], Tween 60 [폴리옥시에틸렌 (20) 솔비탄 모노스테아레이트], Tween 61 [폴리옥시에틸렌 (4) 솔비탄 모노스테아레이트], Tween 65 [폴리옥시에틸렌 (20) 솔비탄 트리스테아레이트], Tween 80 [폴리옥시에틸렌 (20) 솔비탄 모노올레이트], Tween 81 [폴리옥시에틸렌 (5) 솔비탄 모노올레이트], Tween 85 [폴리옥시에틸렌 (20) 솔비탄 트리올레이트], Tween 120 [폴리옥시에틸렌 (20) 솔비탄 모노이소스테아레이트]을 포함하는 상품명 Tween으로 상업적으로 이용가능하고, 알려진 바와 같은, 예를 들어, 솔비탄의 모노- 및 트리- 라우릴 (lauryl), 팜틸 (palmtyl), 스테아릴 (stearyl), 또는 올레일 (oleyl) 에스테르의 폴리옥시에틸렌 유도체인, 폴리옥시에틸렌화 솔비탄 지방산 에스테르를 포함한다. 바람직하게는, 본 발명의 조성물에서 사용된 폴리옥시에틸렌 솔비탄 지방산 에스테르는 Tween 80 [폴리옥시에틸렌 (20) 솔비탄 모노올레이트]이고, 이것은 65-80의 수산기가, 2%의 산 값 및 45-55의 검화도 (saponification value)를 갖는다.

[0067] 사용될 수 있는 다른 소수성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 폴리옥실글리세라이드, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공-중합체, 디옥틸숙시네이트, 디옥틸소듐설포숙시네이트, 또는 소듐 라우릴 설페이트, 포스포리피드 (특히 레시틴), 프로필렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르, 담즙산염 (bile salt) 및 이와 같은 것이 있다.

[0068] 사용된 소수성 계면활성제의 양은 통상적으로 상기 조성물의 총 중량에 기초하여, 약 5중량% 내지 약 60중량%, 바람직하게는 약 10중량% 내지 약 50중량%의 범위이다.

[0069] 통상적으로, 본 발명의 또 다른 구현 예에 있어서, 상기 친유성 계면활성제는 상대적으로 낮은 HLB 값, 통상적으로 5 내지 7, 더욱 통상적으로 4 내지 8을 갖는 계면활성제이고, 예를 들어, 솔비탄-모노라우릴, -모노팔미틸, -모노스테아릴, -트리스테아릴, -모노올레일 및 트리올레일 에스테르를 포함하는, 상품명 Span으로 알려지고 시판되는 솔비탄 지방산 에스테르를 포함하지만, 이에 제한되지 않는다.

[0070] 본 발명에 사용될 수 있는 친유성 계면활성제의 다른 예는 천연 식물성 오일 트리글리세라이드 및 폴리알킬렌폴리올의 트랜스-에스테르화 (esterification) 산물, 모노-, 디- 및 모노/디 글리세라이드 (특히 글리세롤과 카프

릴릭 또는 카프릭산의 에스테르화 생성물), 솔비탄 지방산 에스테르, 펜타에리쓰리올 (pentaerythriol) 지방산 에스테르 및 폴리알킬렌 글리콜 에테르, 모노글리세라이드, 글리세롤 트리아세테이트 또는 트리아세틴, 스테롤, 이의 유도체, 및 이와 같은 것을 포함한다.

- [0071] 사용된 친유성 계면활성제의 양은 통상적으로 상기 조성물의 총 중량의 약 5중량% 내지 약 60중량%, 바람직하게는 약 10중량% 내지 약 50중량%의 범위이다.
- [0072] 통상적으로, 상기 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 계면 활성제는 적어도 하나의 상기 친유성 계면활성제이다. 또 다른 구현 예에 있어서, 상기 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 계면활성제는 적어도 하나의 소수성 계면활성제이다. 또 다른 구현 예에 있어서, 상기 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 계면활성제는 소수성 및 친유성 계면활성제로부터 선택된 적어도 하나의 계면활성제이다. 또 다른 구현 예에 있어서, 상기 적어도 하나의 약학적으로 허용가능한 계면활성제는 소수성 또는 친유성 계면활성제로부터의 적어도 하나의 계면활성제이다.
- [0073] 하나의 구현 예에 있어서, 본 발명의 제제는 전술된 계면활성제로부터 적어도 하나를 포함한다.
- [0074] 통상적으로, 본 발명의 약학 조성물은, 주 (principal) 계면활성제 및 하나 이상의 공-계면활성제 (co-surfactants)로서, 상기에서 정의된 바와 같은, 친유성 또는 소수성 계면활성제를 포함한다. 공-계면활성제가 존재하는 경우, 전술된 계면활성제 범주에서 나타난 어떤 계면활성제의 유형으로부터 선택될 수 있다. 상기 공-계면활성제 상은 주 계면활성제의 효율에 잠재 효과 (potentiation effect)를 부가한다.
- [0075] 바람직하게는, 상기 공-계면활성제는 폴리옥실글리세라이드이고, 이것은 (i) 마크로골 (macrogols)을 사용하는 식물성 오일의 부분적 알코올분해 (alcoholysis), (ii) 불포화 지방산과 글리세롤 및 마크로골의 에스테르화, 및 (iii) 식물성 오일의 지방산과 산화 에틸렌의 축합물 및 글리세롤 에스테르의 혼합에 의해 얻어질 수 있다. 통상적으로, 공-계면활성제로서 사용된 폴리옥시글리세라이드는 글리세롤의 모노에스테르, 디에스테르, 및 트리에스테르의 혼합물, 및 바람직하게는 200-400 사이의 평균 상대 분자량을 갖는, 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)의 모노에스테르 및 디에스테르를 포함한다. 이러한 폴리옥실글리세라이드는 폴리에틸렌 글리콜, 카프릴릭 (옥탄노익 (octanoic))산 및 카프릭 (데카노익 (decanoic))산과 중쇄 트리글리세라이드의 부분적 알코올분해의 산물로 얻어질 수 있거나 또는 카프릴릭산 및 카프릭산과 산화 에틸렌의 축합물 및 글리세린 에스테르의 혼합으로 얻어질 수 있다.
- [0076] 본 발명에 사용하는데 바람직한 폴리옥실글리세라이드 공-계면활성제는 상품명 Labrasol로 시판되는 것과 같은 카프릴로카프로일 (caprylocaproyl) 폴리옥실글리세라이드이고, 이것은 산가 = 2.0. 요오드가 = 2.0, 85-105의 검화도, 및 170-205의 수산기가를 갖는다.
- [0077] 선택적으로 사용될 수 있는 다른 공-계면활성제는 상품명 Gelucire 44/14로 시판되는 라우로일 (Lauroyl) 폴리옥실글리세라이드, 상품명 Labrafil M2125CS로 시판되는 리노레오일 (Linoleoyl) 폴리옥실글리세라이드, 상품명 Labrafil M1944CS로 시판되는 스테아로일 (Stearoyl) 폴리옥실 글리세라이드, 상품명 Gelucire 50/13으로 시판되는 스테아로일 폴리옥실 글리세라이드이다.
- [0078] 공-계면활성제가 존재하는 경우, 통상적으로 상기 조성물의 총 중량의 약 2중량% 내지 약 60중량%, 및 바람직하게는 약 5중량% 내지 약 45중량%의 범위에서 사용된다.
- [0079] 하나의 특히 바람직한 구현 예에 있어서, 상기 주 계면활성제는 폴리옥실 35 피마자유이고, 상기 하나 이상의 공-계면활성제는 카프릴로카프로일 폴리옥실 8 글리세라이드이다.
- [0080] 특히 바람직한 또 다른 구현 예에 있어서, 상기 주 계면활성제는 폴리옥실 35 피마자유이고, 상기 하나 이상의 공-계면활성제는 카프릴로카프로일 폴리옥실 8 글리세라이드 및 폴리솔베이트 (polysorbate) 80이다.
- [0081] 특히 바람직한 또 다른 구현 예에 있어서, 상기 주 계면활성제는 폴리옥실 35 피마자유이고, 상기 하나 이상의 공-계면활성제는 글리세롤 모노카프릴로카프레이트 (glycerol monocaprylocaprate)이다.
- [0082] 특히 바람직한 또 다른 구현 예에 있어서, 상기 주 계면활성제는 폴리옥실 35 피마자유이고, 상기 하나 이상의 공-계면활성제는 에틸 올레이트이다.
- [0083] 사용된 계면활성제 상의 총 양은 통상적으로 상기 조성물의 총 중량의 4중량% 내지 약 70중량% 및 바람직하게는 약 8중량% 내지 약 60중량%의 범위에서 사용된다.
- [0084] 본 발명의 제제는 약학적으로 허용가능한 수산화성 용제를 더욱 포함한다. 본 발명에서 사용된 수-산화성 용

제는 상기 제제에 물의 진입을 촉진할 뿐만 아니라 고농도의 약물의 용해화를 보조하는, NRC-AN-019용 운반 매체(carrier medium)로 제공된다. 본 발명에 따르면, 약학적으로 허용가능한 수혼화성 용제를 포함하는 더욱 바람직한 용제는 570-613의 평균 분자량, 250℃의 인화점(flash point), 1.080g/cm³의 밀도, 178-197의 수산기가 및 (98.9℃±0.3℃에서) 9.9-11.3mm²/s의 점도를 갖는 α-히드록시-ω-히드록시 폴리(옥시-1,2-에탄디닐) 유도체(α-hydroxy-ω-hydroxy poly(oxy-1,2-ethanediyl) derivative)이다. 특히 바람직하게는 상업적으로 POGOL 600로 알려진 600의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜이다. 다른 예로는 134.2의 평균 분자량; 0.988g/cm³의 밀도; 300-400의 수산기가 및 197-205℃의 끓는 점을 갖는 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르를 포함한다.

- [0085] 상기와 같이 정의된 성분의 사용은 수혼화성 용제가 특히 NRC-AN-019 운반 매체로서 특히 적절한 경우의 조성물을 제공하는데 특히 발견된다.
- [0086] 수혼화성 용제로서 언급된 바와 같은 성분을 포함하는 제제에 따른 조성물은 용매 상으로서 하나 이상의 다른 성분을 부가적으로 또는 선택적으로 포함할 수 있다.
- [0087] 적절한 수혼화성 용제의 또 다른 예는 폴리옥시에틸렌, 프로필렌 카보네이트, 테트라하이드로퓨릴 알콜(tetrahydrofurfuryl alcohol), 폴리에틸렌 글리콜 에테르, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 저급 알칸올(alkanols), 특히 에탄올 및 벤질 알코올과 같은 C₁ 내지 C₈ 알칸올을 포함한다. 비록 용매 상 성분으로서 알칸올, 예를 들어, 에탄올 및/또는 벤질 알코올의 사용이 일반적으로 덜 바람직하다는 이유가 있을지라도, 이들은 본 발명의 발명자에 의해 고려된다.
- [0088] 상기 약학적으로 허용가능한 수혼화성 용제는 물론 두 개 이상의 다른 용매의 혼합물을 포함할 수 있다. 그러나, NRC-AN-019는 운반 시스템의 효율이 실질적으로 손상되지 않도록 이러한 혼합물이 존재하는 어떤 용매에서 충분한 용해도를 통상적으로 가질 것이다.
- [0089] 본 발명의 수혼화성 용매의 양은 통상적으로 상기 조성물의 총 중량에 기초하여 약 2중량% 내지 약 60중량%, 바람직하게는 약 5중량% 내지 약 30중량% 및 좀더 바람직하게는 약 5.5중량% 내지 약 25중량%이다.
- [0090] 본 발명의 제제는 선택적으로 상기 조성물에서 사용된 지질 상의 오일의 산패(oxidative rancidity)를 방지하기 위한 적절한 농도 범위로 하나 이상의 항산화제(antioxidants)를 포함할 수 있다. 적절한 항산화제는 알파-토코페롤(α-tocopherol), 아스코르브산 팔미테이트(ascorbic acid palmitate), 부틸화 히드록시아니솔(butylated hydroxyanisole)(BHA), 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), 프로필 갈레이트(propyl gallate), 라우릴 갈레이트(lauryl gallate), 또는 옥틸 갈레이트(octyl gallate)와 같은 알킬 갈레이트(alkyl gallates), 카로틴(carotenes), 카르노스산(carnosic acid) 및 등과 같은 것을 포함한다.
- [0091] 바람직하게는, 상기 항산화제는 자유 라디칼-소거(free radical-scavenging) 항산화제이다. 좀더 바람직하게는, 상기 항산화제는 부틸화 히드록시톨루엔, 부틸화 히드록시아니솔 및 이의 혼합물로부터 선택된다. 만약 원한다면, 하나 이상의 항산화제가 상기 약학 조성물의 안정성 관점과 관련하여 특정한 비율로 본 발명의 조성물이 존재한다.
- [0092] 부틸 하이드록시 아니솔 및 부틸 하이드록시 톨루엔은 개별적으로 또는 조합하여 항산화제로서 사용될 수 있다. 조합하여 사용된 경우, 이들은 바람직하게는 6:4 내지 9:1의 비, 좀더 바람직하게는 7:3 내지 8:2의 비로 사용된다.
- [0093] 상기 부틸 하이드록시 아니솔 항산화제는 통상적으로 상기 조성물의 총 중량에 기초하여 약 0.01중량% 내지 약 5중량%, 바람직하게는 약 0.02중량% 내지 약 3중량% 및 좀더 바람직하게는 약 0.05중량% 내지 약 2중량%의 범위로 사용된다. 사용된 부틸 하이드록시 톨루엔의 양은 통상적으로 상기 조성물의 총 중량에 기초하여 약 0.001중량% 내지 약 4중량%, 바람직하게는 약 0.002중량% 내지 약 3중량% 및 좀더 바람직하게는 약 0.01중량% 내지 약 0.5중량%의 범위로 사용된다.
- [0094] 본 발명의 조성물은 선택적으로 하나 이상의 기능적으로(nutraceutically) 허용가능한 오일 용해 감미제(sweetening agents)를 포함한다. 상기 감미제는 환자에게 더 좋은 허용가능한 투약 제형으로 사용될 수 있다. 통상적으로 상기 감미제는 만니톨, 소듐 사카린(sodium saccharine), 프로필렌 글리콜, 아세설팜(acesulfame) K, 수크랄로오스(sucralose), 네오탐(neotame), 아스파탐(aspartame) 및 사카린으로부터 선택된다. 상기 감미제는 또한 향미 시스템(flavor system)을 향상시킬 수 있다.
- [0095] 사용된 감미제의 양은 상기 조성물의 총 중량을 기초하여 약 0.1중량% 내지 약 10중량%, 및 바람직하게는 약

0.25중량% 내지 약 5중량%의 범위이다.

- [0096] 본 발명의 조성물은 선택적으로 하나 이상의 기능적으로 허용가능한 향미제 (flavoring agents)를 포함한다. 향미제는 더욱 맛있게 조성물을 만들어 환자 복용감을 향상시킬 수 있다.
- [0097] 오일 용해성, 향미제는 기술 분야의 당업자에게 잘 알려져 있고, 스피어민트 오일 (spearmint oil), 탈-멘톨화 페퍼민트 오일 (de-mentholised peppermint oil), 레몬 오일 (lemon oil), 계피 잎 오일 (cinnamon leaf oil), 계피 껍질 오일 (cinnamon bark oil), 카르다모姆 오일 (cardamom oil), 캐러웨이 오일 (caraway oil), 코리안더 시드 오일 (coriander seed oil), 백리향 오일 (thyme oil), 계피 오일 (cinnamon oil), 오렌지 오일 (orange oil), 아니스 스타 오일 (star anise oil), 딜시드 오일 (dill seed oil), 회향 오일 (fennel oil), 너트메그 유 벤조알데하이드 (tmeg oil benzaldehyde), 신남 알데하이드 (cinnamaldehyde), 소듐포름알데하이드설펍시레이트 (sodium formaldehyde sulfoxylate), 바닐린 (vanillin), 에틸 바닐린 (ethyl vanillin) 및 에틸 아세테이트를 포함한다. 이러한 향미제는 소비자에게 심미적 호감을 주는 맑고 균일한 제제가 많이 있다.
- [0098] 사용된 향미제의 양은 통상적으로 상기 조성물의 총 중량에 기초하여 약 0.1중량% 내지 약 10중량% 및 바람직하게는 약 0.25중량% 내지 약 5중량%의 범위이다.
- [0099] 본 발명의 조성물은 선택적으로 하나 이상의 착색제를 포함한다. 착색제는 더 좋은 외관 및/또는 독특한 외형을 갖는 산물을 제공하기 위해 첨가될 수 있다. 적절한 착색제는 올레오레진 울금 (oleoresin turmeric), 올레오레진 파프리카 (oleoresin paprika), 올레오레진 매리골드 (marigold) 및 등과 같은 것을 포함한다.
- [0100] 착색제는 상기 조성물의 총 중량의 약 0.025중량% 내지 약 0.25중량%, 바람직하게는 약 0.05중량% 내지 약 0.2중량% 및 좀더 바람직하게는 약 0.01중량% 내지 약 0.1중량%의 범위에서 사용될 수 있다.
- [0101] 본 발명의 조성물은 선택적으로 하나 이상의 기능적으로 허용가능한 보존제 (preservative)를 포함한다. 비제한적인 이러한 보존제의 예는 벤조산, 소듐 벤조에이트, 벤조티오늄 클로라이드, 벤질 알코올, 클로로부타놀 (chlorobutanol), 페닐에틸 알코올, 메틸파라벤 (methylparaben), 프로필파라벤 (propylparaben), 등을 포함한다.
- [0102] 본 발명의 조성물은 지질 용해 및/또는 에탄올 용해가능할 수 있는 산성화제 (acidifier)와 같은 안정제 (stabilizer)를 선택적으로 포함한다. 상기 산성화제는, 예를 들어, 지방산, 또는 카르복실산, 통상적으로, 모노-, 디-, 또는 트리-카르복실산, 바람직하게는 모노- 또는 디카르복실산일 수 있다. 상기 산성화제는 하나 이상의 소수성 그룹, 예를 들어, 하이드록시 그룹, 바람직하게는 하나 또는 두 개의 소수성 그룹을 포함할 수 있다. 본 발명에서 사용하기 위한 적절한 산은 올레산, 말론산 (malonic acid), 포름산, 푸마르산 (fumaric acid), 파모닉산 (famonic acid), 말레이산 (maleic acid), D-말레이산, L-말레이산, 시트르산, 숙신산, 옥살산, 벤조산, 또는 젖산 (lactic acid) 또는 유사한 pKa, 예를 들어 2-7을 갖는 산을 포함한다. 바람직한 산성화제는 저장 및 활용 기간 동안 안정성을 증가시키기 위해 말론산, 옥살산, 시트르산, 및 젖산을 포함한다.
- [0103] 본 발명의 조성물은 선택적으로 하나 이상의 증점제 (thickening agent)를 포함한다. 적절한 증점제는 기술분야에서 사용되고 알려진, 예를 들어, 약학적으로 허용가능한 중합체성 물질을 포함한다. 증점제의 예는 폴리 아크릴레이트 및 폴리아크릴레이트 공중합체 수지, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리비닐 수지, 무기 증점제 및 이와 같은 것, 셀룰로오스 및 이의 유도체, 예를 들어, 메틸-, 에틸-, 및 프로필 셀룰로오스; 하이드록시알킬-셀룰로오스, 예를 들어, 하이드록실 프로필 셀룰로오스 및 하이드록시프로필알킬 셀룰로오스 및 이의 염, 바람직하게는 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로오스를 포함한다. 상기 증점제가 만약 과포화가 달성된다면, 침전 억제체로서 작용할 수 있고, 그다음 이것은 치료 범위에 추가적인 효과적 특성을 첨가할 수 있는 연장된 기간동안 확장될 수 있다.
- [0104] 본 출원의 특정 구현 예에 따른 조성물은 자가 유화 약물 전달 시스템을 제공하기 위해 의도된 특정 부피의 물 또는 위액에 첨가되는 각 성분의 비율을 개시한다.
- [0105] 본 발명의 제제는 위액과 접촉한 경우 생체 내 자가-유화가 의도되고, 따라서 향상된 흡수율 및 증가된 생체이용률을 수반한다. 이것은 용액, 연질 겔 (soft gel) 또는 경질 셸 캡슐 제제 (hard shell capsular formulation)의 형태일 수 있다.
- [0106] 본 발명에 따른 조성물은 본 출원 어디서나 기술된, 어떤 적절한 방식, 예를 들어, 물, 과일 주스 및/또는 우유와 함께 경구 투여를 위해 사용될 수 있다. 다른 적절한 경구 투여가능한 투약 제형은 개별 투약 제형, 예를 들어 연질 겔 및 경질 셸 캡슐 제제를 포함한다.

- [0107] 적절한 앤캡슐화 물질, 예를 들어, 젤라틴 또는 HPMC 캡슐이 사용될 수 있다. 더군다나, 본 발명의 또 다른 구현 예는 용액 또는 용액/현탁액인, 농축된 조성물이고, 여기서 상기 조성물은 개별 투여 단위 또는 단위들, 예를 들어 연질 겔 및 경질 쉘 캡슐 제제로서 제제화된다. 적절한 물질, 예를 들어, 젤라틴 또는 HPMC 캡슐은, 사용될 수 있다. 액체-충진 & 밴드-밀봉 기술, MicroSpray 기술에 의한 액체 앤캡슐화 (Liquid Encapsulation) 또는 Quali-Seal 기술은 경질 젤라틴 캡슐에 앤캡슐화하기 위해 사용될 수 있다.
- [0108] 얻어진 최종 용액은 선택적으로 경질 젤라틴 캡슐 또는 연질 젤라틴 캡슐에 충전될 수 있고, 그렇지 않으면 탄탄한 덩어리로의 압축 또는 앤캡슐화를 수반하는, 어떤 흡수 물질의 표면 상에 흡수될 수 있다.
- [0109] 농축된 용액 또는 용액들은 플레이트 공정, 진공 공정 또는 회전 다이 공정을 포함하는 기술분야에서 알려진 어떤 방법에 의해 앤캡슐화될 수 있다. 상기 회전 다이 공정에 의해, 오버 헤드 탱크 (overhead tank)로부터 흐르는, 액체 앤캡슐화 물질, 예를 들어, 젤라틴은 회전 다이 기계에 의해 두 개의 연속적 리본으로 형성되고, 트윈 회전 다이 (twin rotating die)에 의해 함께 발생된다. 동시에, 계량된 충전 물질은 다이가 리본의 주머니를 형성하는 순간에 리본 사이에 주입된다. 충전-함유 앤캡슐화 물질의 이들 주머니는 그 다음 압력 및 열에 의해 밀봉되고, 상기 캡슐은 기계로부터 공급된다. 연질 겔 캡슐은 다른 것들 중에서, 둥근, 타원, 편장형 (oblong), 및 튜브-형상을 포함하는 다른 형상으로 제작될 수 있다. 부가적으로, 두 개의 다른 리본 색깔을 사용하여, 두 가지-색의 캡슐은 제조될 수 있다.
- [0110] NRC-AN-019의 독성학적 (toxicological) 연구는 > 5000mg/kg 체중인 랫트에서 최대 내용량 경구 투여 (maximum tolerated oral dose)를 나타내고, 본 발명의 제제의 최대 내용량 경구 투여는 비글 개 (Beagle dogs)에서 60mg/kg 체중을 나타낸다. MTT (3-[4,5-디메틸티아졸-2-일]-2,5-디페닐테트라졸리움 브로마이드 분석은 72 시간동안 10 μ M 내지 0.0156 μ M/mL의 희석액을 사용하여 1.75 X 10⁴ cells/mL의 CAL-27 (혀 편평세포암종 (Tongue squamous cell carcinoma)) 세포주에서 본 발명의 제제에 대해 NRC-AN-019 활성 약학적 성분의 활성과 비교하기 위하여 수행된다. 활성 약학적 성분으로 NRC-AN-019 및 본 발명의 제제에서 NRC-AN-019에 대한 IC₅₀ 값은 각각 1441 nM 및 864 nM이고, 이에 의해 본 발명의 제제가 실질적으로 더욱 좋은 활성을 나타낸다.
- [0111] 72 시간동안 0.312 X 10⁵ cells/mL에서 본 발명의 제제에 대한 NRC-AN-019 활성 약학적 성분의 활성과 비교하기 위해 PC3M (전립선암) 세포주 상에 MTT 검정의 또 다른 연구는 본 발명의 제제에서 NRC-AN-019 및 활성 약학적 성분으로 NRC-AN-019에 대한 IC₅₀ 값이 상기 제제의 거의 4배 더 큰 활성으로 나타난, 각각 4381 nM 및 938 nM이라고 기술하고 있다.
- [0112] 본 발명의 제제는 안정성 시험 저장 기간을 통해 안정하다는 것이 확인되었다.
- [0113] 본 발명은 이의 사상 또는 본질적인 특징을 벗어나지 않으면서 다른 특정 형태로 구체화될 수 있다. 상기 기술된 구현 예는 설명하기 위한 모든 관점에서 고려될 수 있지만, 제한되지는 않는다. 따라서, 본 발명의 범주는 전술된 설명에 의해서보다 첨부된 청구항에 의해 나타난다. 청구항의 균등의 범위 및 의미 내에서 발생하는 모든 변화는 이들의 범주 내에 포함된다. 본 발명은 다양한 특정 및 바람직한 구현 예 및 기술에 관하여 기술하였다. 그러나, 본 발명의 범주 및 논리적 근거 내에 존재할 수 있는 다양한 변화 및 변형은 만들어질 수 있는 것이 이해되어야 할 것이다.
- [0114] 도 1은 초기 특허들에서 개시된 캡슐 투약 제형 및 활성 약학적 성분에 대한 본 발명의 제제의 생체이용률 연구를 나타낸다. 상기 연구는 활성 약학 성분 및 캡슐 투약 제형과 같은 다른 형태보다 본 발명의 제제에서 NRC-AN-019의 더 좋은 생체이용률을 개시하며, 따라서 최적 생체이용률은 NRC-AN-019의 치료적 효과를 위해 달성될 수 있다. 상기 데이터는 약물의 최대 농도를 달성하기 위해 요구된 시간이 활성 약학적 성분의 시간보다 본 발명의 제제를 위해 요구된 시간이 더 적고, 본 발명의 제제의 최대 농도 및 AUC는 캡슐 제제 및 활성 약학적 성분보다 실질적으로 더 높다는 것을 제시한다.
- [0115] 본 발명의 공정의 상세한 설명은 오직 설명의 방법으로 제공된 하기 실시 예에서 제공되고, 따라서 본 발명의 범주를 한정하는 것은 아니다. 본 발명의 제조방법은 하기의 공정에 따라 수행된 경구 경로에 의해 투여될 수 있다:
- [0116] **실시 예**
- [0117] 실시 예 1 내지 52 및 비교 예 1에서 설명된 성분은 각 조성물의 총 중량에 기초한 중량%로 표시된다.
- [0118] 특정 구현 예에 있어서, 본 발명은 깨끗한 용액이 개별적 실시 예에 언급된 바와 같이 또는 얻어질 때까지 친밀

한 혼합을 위해 열의 적용과 함께 교반하면서 친유성 상, 공-계면활성제 및 계면활성제 상의 첨가를 수반하여, 용매 상과 NRC-AN-019를 친밀하게 혼합하는 단계를 포함하는, 조성물의 제조방법을 제공한다.

[0119] 실시 예 1 내지 34의 조성물은, 상기 친유성 상으로서 지방 상을 함유한다.

표 1

성분	실시 예 1	실시 예 2	실시 예 3
	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)
NRC-AN-019	0.99	0.99	0.99
올레산	19.80	39.60	59.41
폴리옥실 35 피마자유	39.60	29.70	9.90
폴리솔베이트 80	19.80	9.90	9.90
폴리에틸렌 글리콜 600	9.90	9.90	9.90
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	9.90	9.90	9.90

[0121] 실시 예 1 내지 3의 조성물은 열의 적용과 함께 교반하면서 폴리옥실 35 피마자유, 폴리솔베이트 80, 폴리에틸렌 글리콜 600 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르의 첨가를 수반하여, 올레산에서 NRC-AN-019를 분산시켜 제조된다.

표 2

성분	실시 예 4	실시 예 5	실시 예 6	실시 예 7
	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)
NRC-AN-019	0.99	0.99	0.99	0.99
올레산	19.80	19.80	19.80	19.80
폴리옥실 35 피마자유	39.60	39.60	39.60	39.60
카프틸로카프로일 폴리옥실-8 글리세라이드	19.80	0.00	0.00	0.00
카프틸릭 글리세라이드	0.00	19.80	0.00	0.00
솔비탄 모노올레이트	0.00	0.00	19.80	0.00
PEG-6-글리세릴 리놀레이트	0.00	0.00	0.00	19.80
폴리에틸렌 글리콜 600	9.90	9.90	9.90	9.90
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	9.90	9.90	9.90	9.90

[0123] 실시 예 4 내지 7의 조성물은 열의 적용과 함께 교반하면서 폴리옥실 35 피마자유, 개별의 공-계면활성제, 폴리에틸렌 글리콜 600 및 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르의 첨가를 수반하여, 올레산에서 NRC-AN-019를 분산시켜 제조된다. 상기 공-계면활성제는 실시 예 4 내지 7로부터 각각 19.8% w/w의 양으로 카프틸로카프로일 폴리옥실-8 글리세라이드, 카프틸릭 글리세라이드, 솔비탄 모노올레이트 및 PEG-6-글리세릴 리놀레이트를 포함한다.

표 3

성분	실시 예 8	실시 예 9	실시 예 10
	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)
NRC-AN-019	0.92	0.39	0.39
올레산	45.27	45.52	45.52
폴리옥실 35 피마자유	30.69	30.86	30.86
폴리솔베이트 80	11.51	11.57	11.57
에탄올	7.67	7.71	7.71
소야레스틴 (30%)	3.84	3.86	0.00
난황 레시틴	0.00	0.00	3.86
부틸화 히드록시아니솔	0.08	0.08	0.08
부틸화 히드록시톨루엔	0.02	0.02	0.02

[0125] 실시 예 8 내지 10의 조성물은 실온에서 교반하면서 폴리옥실 35 피마자유, 에탄올, 및 폴리솔베이트 80의 첨가를 수반하여, 소야레스틴 (Soyalecithin), 및 올레산의 혼합물에서 NRC-AN-019를 분산시켜 제조된다. 향산화

제는 상기 혼합물에 첨가된다. 소야레시틴은 실시 예 10에서 난황 레시틴 (Egg lecithin)으로 대체된다.

표 4

[0126]

성분	실시 예 11	실시 예 12	실시 예 13	실시 예 14
	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)
NRC-AN-019	1.03	1.03	1.03	1.03
올레산	47.95	47.95	47.95	47.95
폴리옥실 35 피마자유	32.58	24.43	20.36	16.29
카프틸로카프로일 폴리옥실-8 글리세라이드	8.14	16.29	20.36	24.43
폴리에틸렌 글리콜 600	10.18	10.18	10.18	10.18
부틸화 히드록시아니솔	0.08	0.08	0.08	0.08
부틸화 히드록시톨루엔	0.02	0.02	0.02	0.02

표 5

[0127]

성분	실시 예 15	실시 예 16	실시 예 17	실시 예 18
	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)
NRC-AN-019	1.02	1.02	1.02	1.02
올레산	47.87	47.96	48.04	46.66
폴리옥실 35 피마자유	16.32	24.44	24.42	7.87
카프틸로카프로일 폴리옥실-8 글리세라이드	24.49	16.29	16.28	31.47
폴리에틸렌 글리콜 600	10.20	10.18	0.00	11.80
벤질 알코올	0.00	0.00	0.00	1.18
에탄올	0.00	0.00	10.14	0.00
부틸화 히드록시아니솔	0.08	0.08	0.08	0.00
부틸화 히드록시톨루엔	0.02	0.02	0.02	0.00

[0128]

실시 예 11 내지 18의 조성물은 깨끗한 용액이 얻어질 때까지 친밀한 혼합을 위해 열의 적용과 함께 교반하면서 친유성 상, 공-계면활성제 및 계면활성제의 첨가를 수반하여, 용매로 NRC-AN-019를 분산시켜 제조된다. 부틸화 히드록시아니솔 및 부틸화 히드록시톨루엔은 항산화제로서 첨가된다. 폴리에틸렌 글리콜 600은 실시 예 17에서 에탄올로 대체된다.

[0129]

고체 개별 투약 제형의 계획; 상기 제제의 조성물은 정률 증가 (scaled up)되고, 캡슐에 충전된다.

[0130]

a) 젤라틴으로 만들어진 경질 캡슐에 직접 충전되고, 이들 지질-충진 캡슐은 젤라틴 밴드를 사용하여 밀봉된다.

[0131]

b) 하이드록실 프로필 메틸 셀룰로오스로 만들어진 경질 캡슐에 직접 충전되고, 이들 지질-충진 캡슐은 하이드록실 프로필 메틸 셀룰로오즈 밴드를 사용하여 밀봉된다.

[0132]

c) 경질 젤라틴 캡슐로 용이한 충진을 수반하여, Neusilin (마그네슘 알루미늄메타실리케이트)의 표면 위에 3:1 (용액 상: 뉴실린 (Neusilin)의 비율로 흡수된다.

[0133]

d) 경질 HPMC 캡슐에 용이한 충진을 수반하여, Neusilin (마그네슘 알루미늄메타실리케이트)의 표면 위에 3:1 (용액 상: 뉴실린 (Neusilin)의 비율로 흡수된다.

[0134]

e) 회전 다이 공정에 의해 연화 젤라틴 캡슐로 앤캡슐화된다.

표 6

[0135]

성분	실시 예 19	실시 예 20	실시 예 21	실시 예 22
	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)
NRC-AN-019	1.02	1.02	1.02	1.02
올레산	47.87	47.96	48.04	46.66
폴리옥실 35 피마자유	10.32	20.44	24.42	6.33
카프틸로카프로일 폴리옥실-8 글리세라이드	20.49	10.29	6.28	24.42

폴리에틸렌 글리콜 600	10.20	10.18	10.18	11.80
비타민 E	0.10	0.10	0.10	0.10
폴리비닐피롤리돈 K30	8.95	8.96	8.91	8.67
사카린	0.50	0.50	0.50	0.50
향미	0.50	0.50	0.50	0.50
착색제	0.05	0.05	0.05	0.05

[0136]

실시 예 19 내지 22의 조성물은 깨끗한 용액이 얻어질 때까지 친밀한 혼합을 위해 열의 적용과 함께 교반하면서 친유성 상, 공-계면활성제, 계면활성제 상 및 폴리비닐피롤리돈 K30의 첨가를 수반하여, 용매 상으로 NC-AN-019를 분산시켜 제조된다. 비타민 E는 항산화제로서 첨가된다. 감미제 및 향미는 0.5%로 존재한다.

표 7

[0137]

성분	실시 예 23	실시 예 24	실시 예 25
	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)
NRC-AN-019	0.50	0.51	0.51
올레산	45.48	40.84	40.44
카프틸로카프로일 폴리옥실-8 글리세라이드	23.39	10.67	23.48
폴리옥실 35 피마자유	19.15	32.04	23.48
폴리에틸렌 글리콜 600	10.82	15.28	11.43
사카린	0.05	0.05	0.05
부틸화 히드록시아니솔	0.08	0.08	0.08
부틸화 히드록시톨루엔	0.02	0.02	0.02
향미	0.51	0.51	0.51

[0138]

실시 예 23 내지 25의 조성물은 깨끗한 용액이 얻어질 때까지 친밀한 혼합을 위해 열의 적용과 함께 교반하면서 친유성 상, 공-계면활성제 및 계면활성제의 첨가를 수반하여, 용매 상으로 NRC-AN-019를 분산시켜 제조된다. 부틸화 히드록시아니솔 및 부틸화 히드록시톨루엔은 항산화제로서 첨가된다. 감미제 및 향미는 각각 0.05% 및 0.5%로 존재한다.

표 8

[0139]

성분	실시 예 26	실시 예 27	실시 예 28
	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)
NRC-AN-019	1.02	1.02	1.03
올레산	47.96	47.48	40.44
카프틸로카프로일 폴리옥실-8 글리세라이드	16.29	24.43	24.52
폴리옥실 35 피마자유	24.44	16.29	24.52
폴리에틸렌 글리콜 600	9.16	10.18	8.37
사카린	0.51	0.00	0.51
부틸화 히드록시아니솔	0.08	0.08	0.08
부틸화 히드록시톨루엔	0.02	0.02	0.02
향미	0.51	0.50	0.50

[0140]

실시 예 26 내지 28의 조성물은 깨끗한 용액이 얻어질 때까지 친밀한 혼합을 위해 열의 적용과 함께 교반하면서 친유성 상, 공-계면활성제 및 계면활성제의 첨가를 수반하여, 용매 상으로 NRC-AN-019를 분산시켜 제조된다. 부틸화 히드록시아니솔 및 부틸화 히드록시톨루엔은 항산화제로서 첨가된다.

표 9

[0141]

성분	실시 예 29	실시 예 30	실시 예 31
	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)
NRC-AN-019	0.62	0.92	0.62
올레산	46.72	45.27	46.72
폴리옥실 35 피마자유	23.36	30.69	23.36
카프틸로카프로일 폴리옥실-8 글리세라이드	19.47	0.00	19.47

폴리솔베이트 80	0.00	11.51	0.00
에탄올	0.00	0.00	9.73
폴리에틸렌 글리콜 600	9.73	7.67	0.00
소야레시틴 (30%)	0.00	3.84	0.00
부틸화 히드록시아니솔	0.08	0.08	0.08
부틸화 히드록시톨루엔	0.02	0.02	0.02

[0142] 실시 예 29 내지 31의 조성물은 깨끗한 용액이 얻어질 때까지 친밀한 혼합을 위해 열의 적용과 함께 교반하면서 친유성 상, 공-계면활성제 및 계면활성제의 첨가를 수반하여, 용매 상으로 NRC-AN-019를 분산시켜 제조된다. 부틸화 히드록시아니솔 및 부틸화 히드록시톨루엔은 향산화제로서 첨가된다.

[0143] 실시 예 30의 조성물은 열의 적용과 함께 교반하면서 폴리옥실 35 피마자유, 폴리에틸렌 글리콜 600 및 폴리솔베이트 80의 첨가를 수반하여, 소야레시틴 및 올레산의 혼합물에서 NRC-AN-019를 분산시켜 제조된다. 향산화제는 상기 혼합물에 첨가된다.

표 10

성분	실시 예 32	실시 예 33	실시 예 34
	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)
NRC-AN-019	1.10	5.80	0.98
올레산	46.49	19.32	44.51
폴리옥실 35 피마자유	7.88	14.49	22.63
카프틸로카프로일 폴리옥실-8 글리세라이드	31.52	0.00	15.09
폴리에틸렌 글리콜 600	11.82	24.15	10.18
벤질 알코올	1.18	1.45	0.00
디메틸 아세타미드	0.00	5.80	6.51
비타민 E 아세테이트	0.00	14.49	0.00
소듐 라우릴 설페이트	0.00	4.83	0.00
d-알파-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙신산	0.00	9.66	0.00
부틸화 히드록시아니솔	0.00	0.00	0.08
부틸화 히드록시톨루엔	0.00	0.00	0.02

[0145] 실시 예 32의 조성물은 열의 적용과 함께 교반하면서 NRC-AN-019의 첨가를 수반하여, 올레산, 카프틸로카프로일 폴리옥실-8 글리세라이드, 폴리옥실 35 피마자유, 폴리에틸렌 글리콜 600 및 벤질 알코올을 혼합시켜 제조된다.

[0146] 실시 예 33의 조성물은 디메틸 아세타미드에서 약간의 NRC-AN-019를 용해시켜 제조되며, 교반하면서 폴리옥실 35 피마자유, 벤질 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 600, 소듐 라우릴 설페이트, d-알파-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙신산 및 비타민 E 아세테이트의 혼합물에서 NRC-AN-019의 나머지 양의 첨가를 수반한다.

[0147] 실시 예 34의 조성물은 디메틸 아세타미드 및 폴리에틸렌 글리콜 600에서 약간의 NRC-AN-019를 용해시켜 제조되며, 열의 적용과 함께 교반하면서 폴리옥실 35 피마자유, 카프틸로카프로일 폴리옥실-8 글리세라이드 및 올레산의 혼합물에서 NRC-AN-019의 나머지 양의 첨가를 수반한다. 부틸화 히드록시아니솔 및 부틸화 히드록시톨루엔은 상기에 첨가된다.

[0148] 상기 친유성 상으로서 다른 친유성 성분과 함께 지방산을 함유하는, 실시 예 35 내지 43의 조성물

표 11

성분	실시 예 35	실시 예 36	실시 예 37	실시 예 38
	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)
NRC-AN-019	0.51	0.50	0.51	0.50
리시놀레산	45.69	19.90	19.04	0.00
올레산	0.00	0.00	10.24	19.90
중쇄 트리글리세라이드	0.00	19.90	0.00	19.90
아마인유	0.00	0.00	19.04	0.00
글리세롤 모노카프틸로카프레이트	9.14	9.95	0.00	9.95
폴리솔베이트 80	0.00	4.98	0.00	4.98

카프틸로카프로일 폴리옥실-8 글리세라이드	0.00	4.98	16.38	4.98
폴리옥실 35 피마자유	40.61	29.85	24.56	29.85
폴리에틸렌 글리콜 600	4.06	8.96	10.24	8.96
벤질 알코올	0.00	1.00	0.00	1.00

[0150] 실시 예 35 내지 38의 조성물은 투명한 용액이 얻어질 때까지 친밀한 혼합을 위해 열의 적용과 함께 교반하면서 친유성 상, 공-계면활성제 및 계면활성제 상의 첨가를 수반하는, 용매 상으로 NRC-AN-019를 분산시켜 제조된다.

표 12

성분	실시 예 39	실시 예 40	실시 예 41
	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)
NRC-AN-019	1.27	0.60	0.50
올레산	23.77	27.30	0.00
리시놀레산	0.00	0.00	35.00
아마인유	0.00	0.00	10.00
폴리옥실 35 피마자유	23.77	32.00	35.00
솔비탄 트리올레이트	0.00	4.00	0.00
카프틸로카프로일 폴리옥실-8 글리세라이드	15.85	8.00	0.00
중쇄 트리글리세라이드	20.86	16.00	0.00
글리세롤 모노카프틸로카프레이트	0.00	0.00	10.00
소듐 라우릴 설페이트	1.90	0.00	0.00
부틸화 히드록시아니솔	0.08	0.10	0.00
부틸화 히드록시톨루엔	0.02	0.02	0.00
글리세린	11.89	0.00	0.00
벤질 알코올	0.59	0.00	0.00
폴리에틸렌 글리콜 300	0.00	12.00	0.00
폴리에틸렌 글리콜 600	0.00	0.00	9.50

[0152] 실시 예 39 내지 41의 조성물은 투명한 용액이 얻어질 때까지 친밀한 혼합을 위해 열의 적용과 함께 교반하면서 친유성 상, 공-계면활성제 및 계면활성제 상의 첨가를 수반하는, 용매 상으로 NRC-AN-019를 분산시켜 제조된다. 부틸화 히드록시아니솔 및 부틸화 히드록시톨루엔은 실시 예 39 및 실시 예 40에서 향산화제로서 부가적으로 첨가된다.

표 13

성분	실시 예 42	실시 예 43
	% (w/w)	% (w/w)
NRC-AN-019	0.50	0.5
올레산	29.85	19.90
카프릭산 모노디글리세라이드	0.00	9.95
해바라기유 and corn oil blend	9.95	0.00
글리세롤 모노카프틸로카프레이트	9.95	0.00
글리세릴 모노올레이트	0.00	19.90
중쇄 트리글리세라이드	9.95	0.00
폴리옥실 35 피마자유	34.83	29.85
카프틸로카프로일 폴리옥실-8 글리세라이드	0.00	4.98
에틸 올레이트	4.48	0.00
벤질 알코올	0.50	1.00
폴리에틸렌 글리콜 600	0.00	8.96
폴리솔베이트 80	0.00	4.98

[0154] 실시 예 42 내지 43의 조성물은 투명한 용액이 얻어질 때까지 친밀한 혼합을 위해 열의 적용과 함께 교반하면서 친유성 상, 공-계면활성제 및 계면활성제 상의 첨가를 수반하는, 용매 상으로 NRC-AN-019를 분산시켜 제조된다.

[0155] 주요 친유성 상으로서 모노디글리세라이드를 함유하는 실시 예 44 내지 46의 조성물

표 14

[0156]

성분	실시 예 44	실시 예 45	실시 예 46
	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)
NRC-AN-019	0.99	0.99	0.99
글리세롤 모노카프릴로카프레이트	19.80	39.60	59.41
폴리옥실 35 피마자유	39.60	29.70	9.90
폴리솔베이트 80	19.80	9.90	9.90
폴리에틸렌 글리콜 600	9.90	9.90	9.90
디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	9.90	9.90	9.90

[0157] 실시 예 44 내지 46의 조성물은 친유성 상으로서 상기 올레산을 글리세롤 모노카프릴로카프레이트로 대체하여, 실시 예 1 내지 3에 기술된 공정에 따라 제조된다.

표 15

[0158]

성분	실시 예 47	실시 예 48
	% (w/w)	% (w/w)
NRC-AN-019	1.03	1.00
폴리옥실 35 피마자유	30.54	0.00
글리세롤 모노카프릴로카프레이트	39.10	0.00
카프릴로카프로일 폴리옥실-8 글리세라이드	14.32	12.00
폴리에틸렌 글리콜 600	0.00	30.00
젯산	4.40	0.00
디메틸 아세타미드	0.00	6.00
비타민 E 아세테이트	0.00	19.00
d-알파-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙신산	0.00	20.00
에탄올	10.00	12.00
부틸화 히드록시아니솔	0.08	0.00
부틸화 히드록시톨루엔	0.02	0.00
향미	0.51	0.00

[0159] 실시 예 47의 조성물은 투명한 용액이 얻어질 때까지 친밀한 혼합을 위해 열의 적용과 함께 교반하면서 친유성 상, 공-계면활성제 및 계면활성제 상의 첨가를 수반하는, 용매로 NRC-AN-019를 분산시켜 제조된다. 부틸화 히드록시아니솔 및 부틸화 히드록시톨루엔은 향산화제로서 첨가된다. 젯산은 실시 예 47의 조성물에서 4.4 % w/w의 양으로 존재한다.

[0160] 실시 예 48의 조성물은 교반하면서 용융된 d-알파-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙신산, 폴리에틸렌 글리콜 600, 카프릴로카프로일 폴리옥실-8 글리세라이드, 비타민 E 아세테이트 및 에탄올의 첨가를 수반하는, 디메틸 아세타미드와 NRC-AN-019를 혼합하여 제조된다.

[0161] 주요 친유성 상으로서 식물성 오일을 함유하는, 실시 예 49의 조성물

표 16

[0162]

성분	실시 예 49
	% (w/w)
NRC-AN-019	0.99
올리브유	19.80
해바라기유	19.80
카놀라유	19.80
폴리옥실 35 피마자유	29.70
카프릴로카프로일 폴리옥실-8 글리세라이드	4.95
폴리에틸렌 글리콜 600	4.95

[0163] 실시 예 49의 조성물은 투명한 용액이 얻어질 때까지 친밀한 혼합을 위해 열의 적용과 함께 교반하면서 친유성 상, 공-계면활성제 및 계면활성제 상의 첨가를 수반하는, 용매로 NRC-AN-019를 분산시켜 제조된다.

[0164] 주요 친유성 상으로서 모노글리세라이드를 함유하는, 실시 예 50-52의 조성물

표 17

성분	실시 예 50	실시 예 51	실시 예 52
	% (w/w)	% (w/w)	% (w/w)
NRC-AN-019	0.50	0.50	0.50
올레산	0.00	0.00	15.90
글리세릴 모노올레이트	44.16	30.84	30.84
아마인유	0.00	15.92	0.00
폴리옥실 35 피마자유	23.77	24.62	25.24
카프틸로카프로일 폴리옥실-8 글리세라이드	15.85	16.12	15.10
폴리에틸렌 글리콜 600	15.72	12.00	12.42

[0166] 실시 예 50 내지 52의 조성물은 투명한 용액이 얻어질 때까지 친밀한 혼합을 위해 열의 적용과 함께 교반하면서 친유성 상, 공-계면활성제 및 계면활성제 상의 첨가를 수반하는, 용매로 NRC-AN-019를 분산시켜 제조된다.

표 18

성분	비교 예 1 % (w/w)
NRC-AN-019	40.00
폴리옥시에틸렌 - 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체	20.00
소듐 라우릴 설페이트	6.00
콜로이드성 이산화규소	0.40
크로스포비돈 XL	20.00
미세결정성 셀룰로오스	12.80
스테아린산 마그네슘	0.80

[0168] 비교 예 1의 조성물은 NRC-AN-019, 소듐 라우릴 설페이트, 폴리옥시에틸렌 - 폴리옥시프로필렌 블록 공중합체, 크로스포비돈 XL, 미세결정성 셀룰로오스 및 콜로이드성 이산화규소를 요구된 양으로 취하고, 원추형 혼합기 (double cone blender)에서 혼합 절차가 수반되는 기계적 쉬프터 (shifter)에서 18-메쉬 체를 통해 체질되는 과정에 의해 제조된다. 그 다음 혼합된 물질은 미니 롤 압축기 (mini roll compactor)에 넣고, 상기 압축된 덩어리 (masses)는 이중 열 폴리백 (double lined polybag)에서 수집된다. 상기 압축물은 롤러 압축기에서 다시 압축되고, 이어서 18-메쉬 체를 통과해 시프트된다 (shifted). 또한, 잔여물 (retains)은 수집되고, 분쇄되고 시프트된 알갱이는 압축을 위해 롤러 압축기에 넣는다. 상기 함량을 위하여, 요구된 양의 스테아린산 마그네슘은 윤활제로 첨가되고, 적절하게 혼합되어 캡슐 셸로 충전이 뒤따른다.

[0169] 본 발명에 따른 조성물에 대한 생체이용률 연구

[0170] 네 마리 랫트 (위스타 알비노 (wistar albino), 수컷, 중량 120-180 그램)는 연구를 위해 두 개의 세트 (각각 두 마리의 랫트)로 분리되고, 투여 전에 밤새도록 굶기지만, 임의대로 물은 허용된다. 샘플의 제조 및 그 후 회석은 경구 경로를 통한 샘플의 투여를 수반하는, 비히클을 갖는 프로토콜 (protocol)에 따라 제조된다. 혈액 샘플은 투여 후 15, 30, 60, 120, 240, 360, 480 및 720분의 명확한 간격으로 (마취제 에테르로) 마취된 랫트의 레트로-오비탈 시너스 (retero-orbital sinus)를 구멍을 내어 수집된다. 상기 혈액 수집은 미리 충전된 헤파린 원심분리 튜브에서 수행된다.

[0171] 상기 수집된 혈액 샘플은 이후 원심분리되고, LCMS 기술의 사용으로 분석적 절차가 수반된다. 상기 혈액 약물 농도하의 면적 대 시간 곡선은 사다리꼴 방식 (trapezoidal rule)에 의해 계산된다. 상기 분석은 AUC (곡선하의 면적), C_{max} (최대 농도) 및 T_{max} (최대 농도의 시간)에 대해 수행된다.

[0172] 통상적인 시험 실행으로부터 평균 AUC (ng hour /mL), T_{max} (min) 및 C_{max} (ng/mL) 값은 하기 표에 나타내었다.

표 19

[0173]

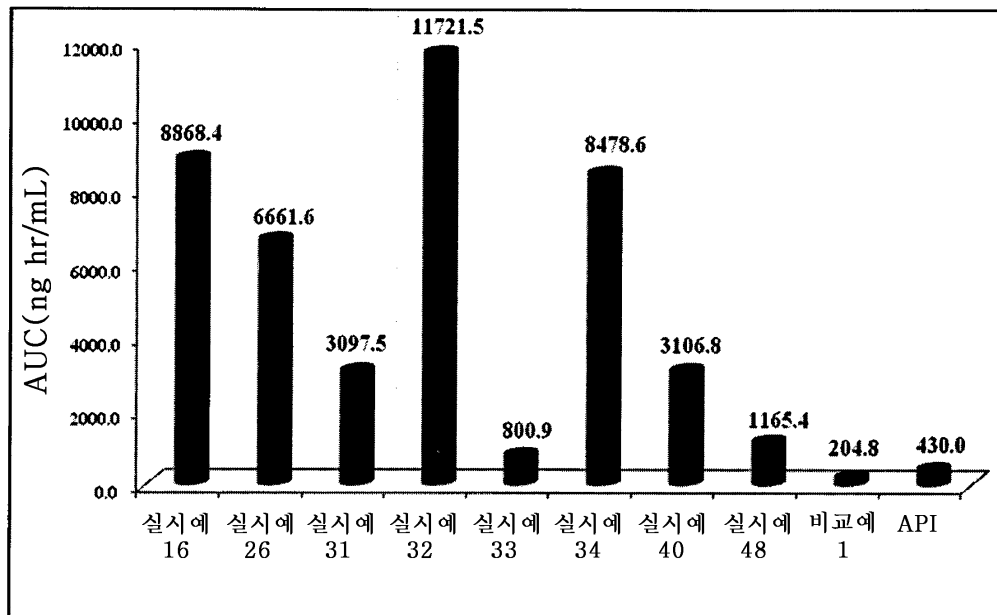
실시 예 번호	AUC (ng hour/mL)	T _{max} (hour)	C _{max} (ng/mL)
16	8868.4	6.0	1043.0
26	6661.6	2.0	1172.3
31	3097.5	8.0	643.3
32	11721.5	4.0	1409.4
33	800.9	1.0	115.7
34	8478.6	6.0	976.3
40	3106.8	1.0	384.6
48	1165.4	1.0	120.6
비교 예 1 (캡슐)	204.8	4.0	82.3
활성 약학적 성분	430.0	8.7	35.2

[0174]

상기 표로부터 알 수 있는 바와 같이, 본 발명에 따른 조성물은 높은 생체이용률 (AUC 및 C_{max})을 나타낸다. 상기 표는 캡슐 투약 제형 및 API의 생체 이용률보다 본 발명의 제제의 개선된 생체이용률에 관한 것을 제공한다.

도면

도면1



AUC(ng hr/mL)의 AUC(ng hr/mL) 및 이의 다른 제제