



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0101439
(43) 공개일자 2012년09월13일

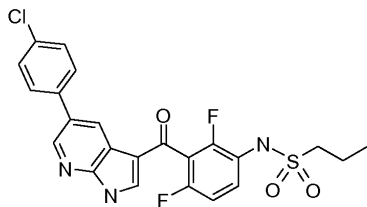
- | | |
|---|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/4745 (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2012-7014900</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2010년11월08일
심사청구일자 2012년06월08일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2012년06월08일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/EP2010/066965</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2011/057974
국제공개일자 2011년05월19일</p> <p>(30) 우선권주장
09175665.0 2009년11월11일
유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
에프. 호프만-라 로슈 아게
스위스 체하-4070 바젤 그린짜체스트트라쎌 124</p> <p>(72) 발명자
디도네 랄프
독일 79206 브라이사흐 라인토르스트트라쎌 10비
라우퍼 스테판
스위스 체하-4303 카이저 라우스트 바이텐베그 10
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
제일특허법인</p> |
|---|--|

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 프로페인-1-설폰산 {3- [5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로 [2,3-B] 피리딘-3-카보닐] -2,4-다이플루오로-페닐} -아마이드 조성물 및 그의 용도

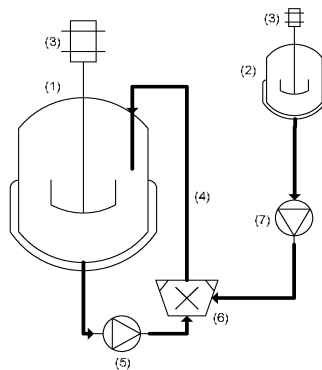
(57) 요약

본 발명은 활성 약학적 성분인 프로페인-1-설폰산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-다이플루오로-페닐}-아마이드(화학식 1) 및 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈 아세테이트 석시네이트(HPMCA S)를 포함하는 마이크로 침전된 벌크 분말(MBP)의 개선된 제조 방법에 관한 것이다. 또한 본 발명은 상기 MBP를 포함하는 약학적 조성물 및 암의 치료를 위한 약제의 제조에서의 그의 용도에 관한 것이다.



화학식 1

대표도 - 도1



고전단 혼합을 통한 고체 분산물(MBP)의 제조를 위한 장치의 개략적인 도면

(72) 발명자

마이르 한스 유에르겐

독일 79541 로에라흐 솔로 스트라쎬 13아

푸데벨 요하네스

스위스 체하-4104 오베르빌 부헨스트라쎬 1

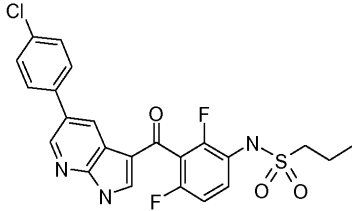
비어쎬 프랑크

스위스 체하-4310 라인펠덴 앵거펠트스트라쎬 11

특허청구의 범위

청구항 1

하기 단계를 포함하는 하기 화학식 1의 화합물의 무정형 형태 및 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈 아세테이트 석시네이트(HPMCAS)를 포함하는 고체 분산물의 제조 방법:



화학식 1

- (a) 화학식 1의 화합물 및 HPMCAS를 동일한 유기 용매 중에 용해시켜 하나의 단일 유기 상을 제공하는 단계;
- (b) 단계 (a)에서 얻어진 유기 상을 혼합 챔버에 존재하는 수성 상으로 연속적으로 첨가하는 단계로서, 상기 혼합 챔버는 고전단 혼합 유닛 및 상기 혼합 챔버를 페루프로 연결하는 두 개의 추가적인 개구를 구비하고, 상기 수성 상은 상기 혼합 챔버를 통해 순환하고 통과하는 단계;
- (c) 고전단 혼합기가 작동하고 상기 수성 상이 페루프로에서 혼합 챔버를 통과하는 동안, 단계 (b)에 기재된 수성 상으로부터 화학식 1의 화합물의 무정형 형태 및 HPMCAS로 이루어진 혼합물을 침전시켜 침전물의 수성 현탁액을 형성시키는 단계;
- (d) 고전단 혼합 유닛이 작동하는 동안 및 단계 (a)에서 제조된 유기 용액이 수성 상에 완전히 첨가된 후, 정해진 입자 크기 및/또는 입자 크기 분포가 얻어질 때까지 혼합 챔버를 통해 수성 현탁액을 연속적으로 순환시키는 단계;
- (e) 현탁액으로부터 고체 상을 분리하는 단계;
- (f) 분리된 고체 상을 0.01N HCl 및/또는 물로 세척하는 단계; 및
- (g) 고체 상을 해체(delumping)하고 건조시키는 단계.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

- 단계 (a)의 유기 상은 DMA 중의 화학식 1의 화합물 및 HPMCAS의 10 내지 40% 용액이고, 화학식 1의 화합물 대 HPMCAS의 비율은 약 10 대 90%(w/w) 내지 약 60 대 40%(w/w)이고; 및
- 단계 (b)에서의 연속적인 첨가는, 고전단 혼합기의 길이 축에 대해 40 내지 50°의 각도로 배향되어 있고, 약 15 내지 약 25 m/sec의 끝부분 속도로 작동되는 상기 고전단 혼합기의 회전자로부터 약 1 내지 약 10 mm 거리를 갖는 주입기 노즐을 통해 이루어지는 방법.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

단계 (a)의 유기 상은 DMA 중의 화학식 1의 화합물 및 HPMCAS의 35% 용액이고, 화학식 1의 화합물 대 HPMCAS의 비율은 30% 대 70%(w/w)인 방법.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서,

단계 (a)의 유기 상은 DMA, 화학식 1의 화합물 및 HPMCAS-L을 포함하고, 단계 (b)는 수성 HCl(0.01N)을 약 2

내지 8℃의 온도로 유지하면서, 상기 유기 상을 약 80/1 내지 200/1(수성 상/유기 상)의 범위의 질량 유량 비로 상기 수성 HCl로 첨가하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 수득가능한 고체 분산물.

청구항 6

제 5 항에 있어서,

화학식 1의 화합물이 주로 그의 무정형 형태로 존재하는 마이크로침전된 벌크 분말(MBP)인 것을 특징으로 하는 고체 분산물.

청구항 7

임의로 추가의 약학적으로 허용가능한 보조제와 함께, 제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항의 방법에 따라 수득가능한 고체 분산물을 포함하는 약학적 제제.

청구항 8

약제로서 사용하기 위한 제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항의 방법에 따라 수득가능한 고체 분산물.

청구항 9

암, 구체적으로 고형 종양, 더 구체적으로 악성 흑색종의 치료를 위한 약물로서 사용하기 위한 제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항의 방법에 따라 수득가능한 고체 분산물.

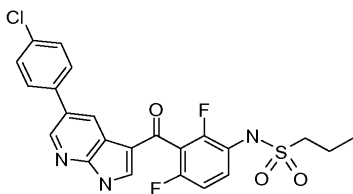
청구항 10

실질적으로 본원에 기재된 바와 같은 신규한 조성물, 방법 및 용도.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 프로페인-1-설펜산 {3-[5-(4-클로로-페닐)-1H-피롤로[2,3-b]피리딘-3-카보닐]-2,4-다이플루오로-페닐}-아마이드(화학식 1) 및 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 석시네이트(HPMCAS)를 포함하는 고체 분산물, 특히 마이크로-침전된 벌크 분말(MBP)의 개선된 제조 방법에 관한 것이다.



[0002]
[0003] 화학식 1

[0004] 화학식 1의 화합물, 그의 합성 방법 및 상기 화합물을 포함하는 통상적인 약학적 제제는 WO 2007/002433 및 WO 2007/002325에 개시되어 있다. 화학식 1의 화합물은 암 증식, 특히 고형 종양 성장의 억제를 위한 잠재적인 약제로서 가치있는 약학적 특성을 나타낸다.

배경기술

- [0005] 물에서 낮은 용해도를 갖는 화합물(예를 들면, 결정형 형태인 특정 화합물)은 낮은 용해 속도를 갖고, 이로 인해 낮은 생체이용률을 나타낼 수 있다. 낮은 생체이용률의 화합물은 종종 환자에 의한 화합물의 불규칙한 흡수로 인해 초래되는 투여량/치료 효과의 예측 불가능성으로 인하여, 환자로의 치료적 투여에 문제점들을 나타낼 수 있다. 예를 들면, 음식의 섭취는 이러한 낮은 생체이용률의 화합물을 흡수하는 환자의 능력에 영향을 줄 수 있으므로, 음식의 영향을 고려한 투여 요법이 잠재적으로 필요하다. 또한, 투여시, 예측 불가능한 투여 효과의 결과로서 넓은 안전역이 투여에 필요할 수 있다. 또한, 낮은 생체이용률로 인해, 원하는 치료 효과를 달성하기 위해 화합물의 대량 투여가 필요할 수 있고, 따라서 잠재적으로 원하지 않는 부작용의 결과를 가져올 수 있다.
- [0006] 화합물 1의 무정형 형태는 결정형 형태와 비교하여 물에서 개선된 용해성을 가지지만, 결정화되려는 경향을 갖기 때문에 불안정하다. 따라서 주로 무정형 형태로 안정하게 존재할 수 있도록 화합물 I을 제조하는 것이 바람직하다.
- [0007] HPMCAS는 약물의 고체 분산물(SD)의 제조에 사용되어 온 폴리머이다(예를 들면, 문헌 [H. Konno, L. S. Taylor, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 95, No. 12, 2006, 2692-2705] 참조).
- [0008] EP 0 901 786 B1은 물에 잘 녹지 않는 약물 및 HPMCAS의 분무-건조된 고체 분산물을 포함하는 조성물을 개시한다. 개시된 약물은 각각 WO 96/39385 및 WO 95/05360에 개시된 글리코젠 포스포릴레이즈 억제제 및 5-리폭시게네이즈 억제제이다.
- [0009] EP 1 368 001 B1은 약제 바이칼루타마이드 및 HPMCAS와 같은 장용성 폴리머를 포함하는 약학적 제제를 개시한다. 용매를 증발시키기 위한 개시된 방법은 회전 증발, 분무 건조, 동결 건조 및 막막 증발을 포함한다. 용매 제어 침전(solvent controlled precipitation), pH 제어 침전(pH controlled precipitation), 분무 응결(spray congealing) 및 초임계 유체 기술(예를 들면, 초임계 유체에 의한 향상된 용액 분산(Solution Enhanced Dispersion by Supercritical Fluid; SEDS) 기술)과 같은 다른 기술들이 사용될 수 있음이 또한 개시되어 있다.
- [0010] EP 0 344 603 B1은 NZ-105로 지시된 약물을 갖는 HPMCAS를 제제화하는 것을 개시한다. 상기 특허는 유기 용매 중에 NZ-105 및 HPMCAS를 용해시키고, 용매를 진공-건조, 분무-건조, 동결-건조 등의 수단에 의해 제거함으로써 제조된 제제를 개시한다. 보다 구체적으로, HPMCA 및 NZ-105의 분산은 (1) 칼슘 하이드로젠 포스페이트 입자 또는 락토오즈 결정의 코팅에 의한 유동층 과립화 또는 (2) 락토오스로 진공 건조하여 고체 케이크를 형성한 후, 분쇄하여 분말 물질을 형성함으로써 형성된다. 입자 크기는 100 내지 400 메쉬(0.037 mm 내지 0.149 mm)의 범위에 있다고 기재되어 있다.
- [0011] EP 0 580 860은 폴리머, 그 중에서도 HPMCAS 중에 용해된 약물의 고체 분산물의 제조 방법을 개시한다. 청구된 제조 방법은 패들(paddle) 수단을 구비한 이축압출기의 사용을 특징으로 한다.
- [0012] F. Tanno 등은 고체 분산물 중의 담체로서 HPMCAS의 사용을 개시한다. 상기 연구에서 모델 물질로서 사용된 구체적인 약물은 니페디핀(Nifedipine)이다. 상기 고체 분산물은 유기 용매 중의 HPMCAS 및 약물의 혼합물을 Teflon™ 시트 상에 분무하고, 용매를 증발 및 제거시키고, 생성된 필름을 제분하는 것에 의해 얻어졌다(문헌 [Drug Development and Industrial Pharmacy, Vol.30, No.1, 2004, 9-17] 참조). 또한 문헌 [Molecular Pharmaceutics, Vol. 5, No. 6, 2008, 1003-1019]는 몇 개의 낮은 수용성 약물을 사용하여 HPMCAS 분무-건조된 분산물을 개시한다.
- [0013] 문헌 [Bruno C. Hancock, George Zografi, Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 86, No. 1, 1997, 1-12]는, 예를 들면 분무-건조, 진공-건조, 동결-건조 또는 침전을 포함하는, 소위 용매 방법을 사용하여 고체 분산물을 제조시 용매를 제거하는 방법을 개시한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0014] 특정 측면 및 실시양태에서 HPMCAS 및 화학식 1의 화합물을 포함하는 고체 분산물의 제조 방법이 제공된다. 많은 실시양태에서, 상기 방법은 다른 방법과 비교할 때 더 적은 양의 유기 용매를 사용할 수 있고, 따라서 환경적으로 더 친화적일 수 있고; 산업적 규모에서 사용시 안전하며; 및/또는 재-결정화에 대한 안정성과 같은 개선된 특성을 보인다. 많은 측면 및 실시양태에서, 상기 방법은 본원에 기술된 조건 및 공정 파라미터를 사용하여

수성 상 내에 HPMCAS 및 화학식 1의 화합물의 혼합물의 마이크로-침전을 포함한다. 일 실시양태에서, 화학식 1의 화합물의 무정형 형태 및 HPMCAS를 포함하는 고체 분산물을 제조하는 방법이 제공되는데, 상기 고체 분산물은 수성 상 내에 동일한 유기 용매 중의 화학식 1의 화합물 및 HPMCAS의 용액을 도입하고, 이후 침전시키고, 상기 수성 상으로부터 상기 고체 분산물을 분리시키는 것에 의해 얻어진다.

- [0015] 보다 구체적인 실시양태에서, 상기 방법은 하기 단계를 포함한다:
- [0016] (a) 화학식 1의 화합물 및 HPMCAS를 동일한 유기 용매 중에 용해시켜 하나의 단일 유기 상을 제공하는 단계;
- [0017] (b) 단계 (a)에서 얻어진 유기 상을 혼합 챔버에 존재하는 수성 상으로 연속적으로 첨가하는 단계로서, 상기 혼합 챔버는 고전단 혼합 유닛 및 상기 혼합 챔버를 페루프로 연결하는 두 개의 추가적인 개구를 구비하고, 상기 수성 상은 상기 혼합 챔버를 통해 순환하고 통과하는 단계;
- [0018] (c) 고전단 혼합기가 작동하고 상기 수성 상이 페루프로에서 혼합 챔버를 통과하는 동안, 단계 (b)에 기재된 수성 상으로부터 화학식 1의 화합물의 무정형 형태 및 HPMCAS로 이루어진 혼합물을 침전시켜 침전물의 수성 현탁액을 형성하는 단계;
- [0019] (d) 고전단 혼합 유닛이 작동하는 동안 및 단계 (a)에서 제조된 유기 용액이 수성 상에 완전히 첨가된 후, 정해진 입자 크기 및/또는 입자 크기 분포가 얻어질 때까지 혼합 챔버를 통해 수성 현탁액을 연속적으로 순환시키는 단계;
- [0020] (e) 현탁액으로부터 고체 상을 분리하는 단계;
- [0021] (f) 분리된 고체 상을 0.01N HCl 및/또는 물로 세척하는 단계; 및
- [0022] (g) 고체 상을 해체(delumping)하고 건조시키는 단계.
- [0023] 다른 구체적인 실시양태에서 본 발명의 방법은 하기의 단계를 포함한다.
- [0024] - 상기 단계 (a)의 유기 상은 DMA 중의 화학식 1의 화합물 및 HPMCAS의 10 내지 40% 용액이고, 화학식 1의 화합물 대 HPMCAS의 비율은 약 10 대 90(w/w) 내지 약 60 대 40(w/w)이고; 및
- [0025] - 상기 단계 (b)의 연속적인 첨가는, 고전단 혼합기의 길이 축에 대해 40 내지 50°의 각도로 배향되어 있고, 약 15 내지 약 25 m/sec의 끝부분(tip) 속도로 작동되는 상기 고전단 혼합기의 회전자로부터 약 1 내지 약 10 mm 거리를 갖는 주입기 노즐을 통해 이루어진다.
- [0026] 다른 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 방법은 하기 단계를 포함한다.
- [0027] - 상기 단계 (b)의 연속적인 첨가는 고전단 혼합기의 길이 축에 대해 약 45°의 각도로 배향되어 있고, 약 25 m/sec의 끝부분 속도로 작동되는 상기 고전단 혼합기의 회전자로부터 약 2 내지 약 4 mm의 거리를 갖는 주입기 노즐을 통해 이루어진다.
- [0028] 다른 구체적인 실시양태에서, 본 발명의 방법은 하기 단계를 포함한다.
- [0029] - 상기 단계 (g)의 건조는 유동층 건조를 통해 달성된다.
- [0030] 다른 특히 바람직한 실시양태에서, 단계 (a)의 유기 상은 DMA, 화학식 1의 화합물 및 HPMCAS-L을 포함하고, 단계 (b)는 수성 HCl(0.01N)을 약 2 내지 8°C의 온도로 유지하면서, 상기 유기 상을 약 80/1 내지 200/1(수성 상/유기 상)의 범위의 질량 유량 비로 상기 수성 HCl로 첨가하는 단계를 포함한다.
- [0031] 다른 구체적인 실시양태에서 상기 기재된 방법에 의해 얻은 고체 분산물이 제공된다.
- [0032] 건조된 침전물은 당업계의 통상의 기술자에게 알려진 고체 약학적 제제 또는 투여 형태의 임의의 타입으로 추가로 처리될 수 있다. 정제, 캡슐, 알약, 분말, 현탁액, 페이스트 등과 같은 경구 투여 형태가 특히 바람직하다. 적절한 부형제 및 이러한 약학적 제제를 제조하기 위한 방법의 상세한 설명은 예를 들면, 문헌 [Raymond C. Rowe et al, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition, 2009, Pharmaceutical Press (Publ.); ISBN-10: 0853697922]에서 찾을 수 있다.
- [0033] 결과적으로, 상기와 같이 얻어진 약학적 제제가 본원에 제공된 추가적인 실시양태를 구성한다.

과제의 해결 수단

- [0034] 활성 약학적 성분(API)인 화학식 1의 화합물, 및 부형제 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈 아세테이트 석시네이트(HPMCAS)를 공급 호퍼(feed hopper)에 의해 유기, 수 혼화성 용매에 용해시킨다. 고전단 혼합기(HSM, 회전자/고정자 유닛)를 통과시키면서, 제2 용기 중의 정해진 온도의 수성 상을 용기 외부의 루프로 펌프시킨다. 공정의 개략적인 도면을 도 1에서 볼 수 있다. 두 개의 용액의 온도는 전체 제조 공정 동안 조절된다. 고전단 유닛(분산 유닛)을 작동시키면서, API 및 부형제를 갖는 용액(유기 상)을 정해진 유속으로 회전자/고정자 도구를 포함하는 혼합 챔버로 투여한다. 두 개의 액체(수성- 및 유기 상)가 혼합되는 동안, 정해진 비율의 무정형 API 및 HPMCAS의 혼합물인, 거의 수 불용성 침전물이 형성되어 외부 상(물 및 유기 용매의 혼합물) 중의 마이크로 침전된 벌크 분말(MBP)의 현탁액에 이르게 된다. 유기 상의 완전한 첨가 후, 입자 크기를 조절하기 위해 현탁액을 분산 유닛을 통해 여러 번 통과시킨다. 그 후 현탁액을 원심분리하고, 유기 상을 제거하기 위해 수성 상으로 여러 번 세척하고 최종적으로 순수한 물로 추가로 세척한다. 얻어진 젖은 MBP를 해체하고 수분 함량이 2 중량%(w/w) 미만이 되도록 건조시킨다. 얻어진 MBP는 백색의 자유 유동성 분말이다.
- [0035] 화학식 1의 화합물은 WO 2007/002433 또는 WO 2007/002325에 개시된 방법에 따라 합성될 수 있다.
- [0036] 용어 "HPMCAS"는 하이드록시프로필메틸셀룰로오즈 아세테이트 석시네이트(상표명: AQOAT, 일본 신에츠 케미칼 인더스트리 컴파니 리미티드(Shin-Etsu Chemical Industry Co., Ltd.) 또는 지정된 판매자로부터 입수가 가능)를 의미하고, 하기 등급으로 입수가 가능하다: AS-LF, AS-MF, AS-HF, AS-LG, AS-MG 및 AS-HG. 상이한 HPMCAS 등급의 용해성 및 그의 약물 방출 방식은 환경의 pH 값에 의해 결정된다. 따라서, 약물의 방출 거동은 적절한 HPMCAS 등급의 선택에 의해 약 pH 5.2 내지 약 pH 6.5의 범위에서 조정될 수 있다(AQOAT의 제품 정보 책자 참고). 따라서, 일 구체적인 실시양태에서, 화학식 1의 화합물은 HPMCAS 등급 AS-L, AS-M, AS-H로부터 선택된 하나 이상의 폴리머를 갖는 고체 분산물이다. 그러나, 두 개 이상의 다양한 HPMCAS 등급의 혼합물이 또한 본 발명에 따라 사용될 수 있다는 것이 고려된다.
- [0037] 본원에서 사용된 용어 "고체 분산물"은 화학식 1의 화합물과 같은 저분자량 화합물이 분자적으로 분산된, 폴리머, 바람직하게는 HPMCAS와 같은 고분자량 화합물에 의해 형성된 고체 상태의 물질을 의미한다. 바람직하게는 고체 분산물은 하나의 상 시스템으로서 존재한다. 본 발명에 따른 특히 바람직한 고체 분산물은 HPMCAS 및 주로 무정형 형태인 화학식 1의 화합물로 필수적으로 이루어진 마이크로 침전된 벌크 분말(MBP)이다.
- [0038] 단계 (a)에 기재된 "유기 용매"는 화학식 1의 화합물 및 HPMCAS 모두가 혼화성인 임의의 유기 용매를 의미한다. 바람직한 유기 용매는 N-메틸피롤리돈, 다이메틸포아마이드, 다이메틸설폭사이드, 다이메틸아세트아마이드(DMA)이고, DMA가 가장 바람직하다. 유기 상 중의 화학식 1의 화합물 및 HPMCAS의 총량은 약 10 내지 40 중량%의 범위, 바람직하게는 약 15 내지 40 중량%, 더 바람직하게는 약 25 내지 40, 가장 바람직하게는 약 35 중량%가 될 수 있다. 유기 용매 중의 화학식 1의 화합물/HPMCAS의 중량비는 각각 약 10/90 내지 약 60/40 중량%, 더 바람직하게는 약 30/70 내지 약 60/40 중량%, 및 가장 바람직하게는 약 30/70 중량% 이다. 바람직하게는, 유기 용액의 온도는 단계 (b)에 기재된 바와 같이 혼합 챔버로 첨가되기 전에 50 내지 110°C, 바람직하게는 60 내지 90°C, 가장 바람직하게는 약 70°C로 조정된다. 유기 용매 중의 화학식 1의 화합물 및 HPMCAS의 혼합물은 본원에서 "유기 상" 또는 "DMA 상"으로도 표시된다.
- [0039] 단계 (b)에 기재된 "수성 상"은 바람직하게는 산성 수(pH<7), 가장 바람직하게는 0.01N 염산(HCl)으로 이루어진다. 수성 상은 약 2 내지 약 60°C, 바람직하게는 약 5 내지 약 20°C, 가장 바람직하게는 약 5°C의 온도로 유지된다. 수성 상은 고전단 혼합기 또는 그와 보조 펌프, 바람직하게는 회전식 로브 펌프(rotary lobe pump)에 의해 형성된 스트림으로 인해 그의 저장소(도 1의 (1))의 하위 밸브 밖으로 순환하고, 고전단 혼합기를 통과한 뒤 저장소로 다시 돌아온다. 바람직하게는, 거품을 방지하기 위해, 루프의 출구가 저장소에서 유지되는 유체 수준 아래에 위치한다.
- [0040] 상기 단계 (b)에 기재된 바와 같이 혼합 챔버로의 유기 상의 첨가는 수성 상으로 바로 향하는 주입기 노즐을 통해 이루어진다. 당업계의 통상의 기술자에게 알려진 임의의 통상적인 노즐이 사용될 수 있다. 바람직한 주입기 노즐은 중심이 있거나 또는 중심이 없는 기하학적 구조를 나타내고 약 1 내지 10 mm의 직경을 갖는다. 중심이 없는 기하학적 구조 및 5 mm의 직경이 특히 바람직하다. 주입기 노즐은 고전단 혼합 유닛의 회전자에 0 내지 90°, 바람직하게는 40 내지 50°, 가장 바람직하게는 45°의 각도로 배향되어 있을 수 있다(도 2의 a). 본 발명에 따른 공정 동안, 주입기 노즐의 끝과 고전단 혼합 유닛의 회전자의 끝 사이의 거리는 약 1 내지 10 mm, 바람직하게는 약 2 내지 4 mm 및 가장 바람직하게는 약 2.6 mm이다. 유기 상의 첨가는 약 60/1 내지 약 300/1(즉, 침전 동안 수성 상/유기 상의 질량 유량비), 바람직하게는 약 70/1 내지 약 120/1 및 가장 바람직하게는 약 100/1의 투여 속도에서 바람직하게 수행된다. 침전 후 수성 상/유기 상의 최종 비는 약 5/1 내지

12/1, 바람직하게는 7/1 내지 10/1 및 가장 바람직하게는 8.5/1의 범위이다.

[0041] 유기 상이 혼합 챔버의 수성 상에 첨가(주입)되는 동안, 고전단 혼합 유닛이 작동한다. 당업계의 통상의 기술자에게 알려진 임의의 통상적인 고전단 혼합 유닛(회전자/고정자 유닛)이 적용될 수 있다. 치형 디스크 분산 유닛(toothed disk dispersing unit)이 특히 바람직하다. 본 발명에 따른 바람직한 회전자의 기하학적 구조는 방사선의 단일 치열(single teeth row) 또는 이중 치열(double teeth row) 또는 그들의 조합을 갖는 회전자/고정자 유닛을 사용한다. 원뿔 모양의 치열을 갖는 회전자도 적용될 수 있다. 회전자의 끝 부분 속도는 약 15 내지 약 25 m/sec, 바람직하게는 25 m/sec 이다.

[0042] 수성 상으로의 유기 상의 완전한 첨가 후, 얻어진 현탁액, 즉 수성 상 중의 화학식 1의 무정형 화합물 및 HPMCAS로 이루어진 침전물은 고전단 혼합 유닛을 포함하는 페루프에서 추가적으로 순환된다. 고전단 혼합 유닛의 외부에서 순환은 반드시 보조 펌프, 바람직하게는 회전식 로브 펌프의 도움으로 수행된다. 현탁액은 원하는 입자 크기 및/또는 입자 크기 분포가 얻어지는 순간까지 여러 번 고전단 혼합 유닛을 통과한다. 보통 현탁액은 고전단 혼합 유닛을 약 1 내지 60회, 가장 바람직하게는 6회 통과한다. 입자 크기 및/또는 입자 크기 분포는 당업계의 통상의 기술자에게 잘 알려진 표준 기술, 예를 들면 동적 광 산란법(dynamic light scattering)에 의해 조절될 수 있다. 본 발명에 따른 바람직한 입자 크기는 D50 = 80-230 μm , 바람직하게는 D50 = 80-160 μm 의 범위이다.

[0043] 상기 단계 (e)에 따른 고체 분산물(MBP)의 분리는 통상적인 필터 기술 또는 원심분리를 사용함으로써 수행될 수 있다. 분리 전, 현탁액은 바람직하게 약 5 내지 10°C로 조정된다. 그 후, 분리된 고체 분산물을 산성 수, 바람직하게는 0.01N HCl로 세척하고, 이어서 유기 용매를 실질적으로 제거하기 위해 순수한 물로 추가로 세척한다(단계 (f)). 분리된(젖은) 고체 분산물(MBP)은 보통 60 내지 70 % (w/w)의 수분 함량을 나타내고, 이는 임의의 추가적인 공정 전에 건조를 필요로 한다. 건조는 당업계의 통상의 기술자에게 알려진 임의의 표준 기술, 예를 들면 캐비넷 건조기를 사용하여, 30 내지 50°C, 바람직하게는 약 40°C의 온도 및 감압 하, 바람직하게는 20 mbar 미만에서 수행될 수 있다. 여러 개의 건조 과정이 결합되거나 순차적으로 사용될 수 있고, 본 발명에 따르면 최종 건조 단계로서 유동층 건조의 사용이 특히 바람직하다.

[0044] 본 발명에 따른 고체 분산물(MBP)의 안정성을 통상적인 분무 침전을 통해 얻은 MBP의 안정성과 비교하였다. "통상적인 분무 침전"은 유기 상이 수성 상 외부에 위치한 노즐을 통해 수성 상 위에, 많은 통상적인 분무-침전 기술의 경우와 같이 그의 표면 위에 분무되는 것을 의미한다. 두 개의 방법에 대한 모든 추가적인 공정 파라미터는 동일하다. 안정성, 즉 화학식 1의 화합물의 재결정화의 방지는 통상의 기술자에게 잘 알려진 바와 같이 통상적인 광학 X선 산란 장치를 사용하여 X선 회절 측정에 의해 결정된다. 샘플 제조는 두 개의 MBP에 대해 동일하게 하였다. 샘플들을 X선 측정 전, 기후 챔버(50°C 및 90 % 습도(RH)) 안에서 각각 여러 시간, 여러 일 동안(0h, 14h, 41h, 4d, 6d, 13d) 처리하였다. 본 발명에 따라 얻은 MBP에 대한 결과를 도 3(a)에, 통상적인 방법에 의해 얻은 MBP에 대한 결과를 도 3(b)에 나타낸다. 두 개의 MBP의 최초의 X선 곡선은 날카로운 신호 없이, 넓은 각도 영역에서 넓은 할로(halo)를 나타내어, 두 개의 물질 모두 무정형 상태에 있다는 것을 분명히 입증한다. 몇 일 내에, 통상적인 방법에 의해 제조된 MBP로부터 얻은 X선 곡선에서 날카로운 신호가 나타나지만(도 3(b)), 본원에 개시된 방법을 사용하여 제조된 MBP로부터 얻은 X선 곡선에서는 나타나지 않는다(도 3(a)).

[0045] 본원에 제공된 신규한 방법은 바람직하게는 첨부된 도 1에 나타난 장치를 사용하여 수행될 수 있다.

[0046] 제공된 본 발명의 방법에 따라 수득가능한 고체 분산물, 특히 MBP는 물에 잘 용해되지 않는 약물을 포함하는, 화학식 1의 화합물과 같은 약물의 투여를 위해 광범위한 형태, 특히 경구 투여 형태로 사용될 수 있다. 예시적인 투여 형태는 건조 또는 물의 첨가에 의해 재구성되어 페이스트, 슬러리, 현탁액 또는 용액을 형성하여 경구로 섭취될 수 있는 분말 또는 과립, 정제, 캡슐 또는 알약을 포함한다. 다양한 첨가제가 본원에 기재된 고체 분산물과 함께 혼합되거나, 분말화되거나 또는 과립화되어 상기 투여 형태에 적합한 물질을 형성할 수 있다. 잠재적으로 유익한 첨가제가 일반적으로 하기 부류에 속할 수 있다: 다른 매트릭스 물질 또는 희석제, 계면 활성제, 약물 착화제 또는 가용화제, 충전제, 붕해제, 결합제, 윤활제, 및 pH 조절제(예를 들면, 산, 염기, 또는 완충제). 다른 매트릭스 물질, 충전제 또는 희석제의 예는 락토오스, 만니톨, 자일리톨, 미정질 셀룰로오스, 칼슘 다이포스페이트 및 전분을 포함한다. 계면 활성제의 예는 소듐 라우릴 설페이트 및 폴리 소르베이트 80을 포함한다. 약물 착화제 또는 가용화제의 예는 폴리에틸렌 글라이콜, 카페인, 크산텐, 젠티신산 및 사이클로텍스트린을 포함한다. 붕해제의 예는 소듐 전분 자이클레이트, 소듐 알지네이트, 카르복실메틸 셀룰로오스 소듐, 메틸 셀룰로오스, 및 크로스카르멜로오스 소듐을 포함한다. 결합제의 예는 메틸 셀룰로오스, 미정질 셀룰로오

즈, 전분, 및 구아검과 같은 검, 및 트래거캔스를 포함한다. 윤활제의 예는 마그네슘 스테아레이트 및 칼슘 스테아레이트를 포함한다. pH 조절제의 예는 시트르산, 아세트산, 아스코르브산, 락트산, 아스파르트산, 석신산, 인산 등과 같은 산; 소듐 아세테이트, 포타슘 아세테이트, 칼슘 옥사이드, 마그네슘 옥사이드, 트라이소듐 포스페이트, 소듐 하이드록사이드, 칼슘 하이드록사이드, 알루미늄 하이드록사이드 등과 같은 염기; 및 일반적으로 산 및 상기 산의 염의 혼합물을 포함하는 완충제를 포함한다. 상기 pH 조절제 첨가의 하나 이상의 역할은 약물, 매트릭스 폴리머 또는 둘 모두의 용해 속도를 조절하여 용해 동안 국소 약물 농도를 제어하는 것이다.

[0047] 상기 언급한 바와 같이, 첨가제는 고체 무정형 분산물의 형성 중 또는 후에 이에 도입될 수 있다. 상기 첨가제 또는 부형체에 더하여, 본원에 개시된 조성물을 사용하는 경구 투여 형태의 제제 및 제조를 위한, 당업계의 통상의 기술자에게 알려진 임의의 통상적인 물질 및 방법의 사용이 잠재적으로 유용하다.

[0048] 결과적으로 추가적인 구체적인 실시양태는 본원에 기술된 방법에 의해 얻어진 고체 분산물을 포함하는 약학적 제제를 포함한다.

[0049] 일 구체적인 실시양태에서, 고체 분산물은 본원에 개시된 방법에 따라 얻을 수 있는, 약 30%의 화학식 1의 화합물 및 약 70%의 HPMCAS로 이루어진 MBP의 92%까지 포함하는 필름-코팅된 정제로 가공될 수 있다. 정제의 잔여 부분은 통상적인 크로스카르멜로오즈 소듐과 같은 붕해제; 콜로이드 무수 실리카와 같은 활택제(glidant); 하이드록시프로필셀룰로오즈와 같은 결합제; 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제 및 필름 코팅의 혼합물로 이루어진다. 통상의 기술자에게 알려진 임의의 통상적인 필름 코팅 혼합물, 예를 들면 Opadry II pink 85F14411이 적용될 수 있다. 필름 코팅 정제를 위한 대표적인 혼합물이 실시예 6에 제공된다.

[0050] 다른 구체적인 실시양태에서, 약물로서의 사용을 위한 본 발명의 방법에 따라 얻어진 고체 분산물이 제공된다.

[0051] 다른 구체적인 실시양태에서, 암, 구체적으로 고품 종양, 및 더 구체적으로는 악성 흑색종의 치료를 위한 약물의 제조에서 본 발명의 방법에 의해 수득가능한 고체 분산물의 용도가 제공된다.

[0052] 다른 구체적인 실시양태에서, 암, 구체적으로 고품 종양, 및 더 구체적으로는 악성(전이성) 흑색종의 치료를 위한 약제로서 사용하기 위한 본 발명의 방법에 따라 얻어진 고체 분산물이 제공된다.

발명의 효과

[0053] 본 발명의 고체 분산물의 제조 방법은 다른 방법과 비교할 때 더 적은 양의 유기 용매를 사용할 수 있고, 따라서 환경적으로 더 친화적일 수 있고; 산업적 규모에서 사용시 안전하며; 및/또는 재-결정화에 대한 안정성과 같은 개선된 특성을 보인다. 또한, 본 발명의 방법에 의해 수득가능한 고체 분산물은 암의 치료를 위한 약제의 제조에 사용된다.

도면의 간단한 설명

[0054] 도 1은 본 발명에 따른 고체 분산물(MBP)의 제조를 위한 장치의 개략적인 도면을 나타낸다. 상기 장치는 온도 조절 수단을 갖는 두 개의 저장소(용기)를 제공하는데, 하나는 조절된 온도의 수성 상을 제공하기 위한 것(1)이고 다른 하나는 조절된 온도의 유기 상을 제공하기 위한 것(2)이다. 두 개의 용기는 자동 교반기(3)를 추가적으로 구비한다. 수성 상은 고전단 혼합 유닛(6)을 통과하면서, 펌프(5)를 이용하여 페루프(4)를 순환한다. 유기 상은 투여 펌프(7)의 도움에 의해, 도 2에 더 상세하게 나타나 있는 주입기 노즐을 통해 고전단 혼합 유닛 중의 수성 상으로 첨가된다.

도 2는 고전단 혼합 유닛(도 1의 (6))의 더 상세한 개략적인 도면을 나타낸다. 노즐(8)은 고전단 혼합 유닛 내부의 수성 상 중에 위치한다. 상기 노즐은 고전단 혼합 유닛의 회전자(9)에 대해 상이한 각도(α)내로 배향되고, 상기 회전자 끝부분의 정해진 거리(d)내에 있을 수 있다.

도 3은 본 발명에 따른 고전단 혼합 침전을 통해 제조된 것(3a) 및 통상적인 분무 침전을 통해 제조된 것(3b)인, 두 개의 고체 분산물(MBP)로부터 얻어진 X선 회절 그래프(diffractogram)의 비교를 나타낸다. 화학식 1의 화합물의 결정형 형태에 해당할 수 있는, (b)의 회절 그래프에서 날카로운 신호가 초기 발생하는 것에 의해 입증되듯이, 본 도면에 나타난 결과는 분무 침전된 MBP가 고전단 침전된 MBP 보다 재결정화에 대해 덜 안정하다는 것을 입증한다. 각 도면에서 최하위 선은 초기 샘플을 나타내고, 아래에서부터 순차적인 선은 각각 기후 챔버(50°C, 90% RH)에서 14h, 41h, 96h, 6d, 13d 저장 후를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0055] 본 발명은 그의 의도되는 범위를 제한하는 것이 아닌 본 발명의 예시를 위해 제공되는 하기의 실시예에 의해 명백해질 것이다.
- [0056] 실시예 1: DMA 상의 제조:
- [0057] 화학식 1의 화합물 및 HPMCAS의 비율이 30 대 70이면서, 유기 용매 중의 화학식 1의 화합물 및 HPMCAS의 농도는 35%(w/w)였다. 용액의 온도를 70°C로 조정하였다.
- [0058] 250ml의 이중 잭 유리 플라스크 반응기에서 21g의 화학식 1의 화합물을 130g의 다이메틸아세트아마이드(DMA) 중에 20 내지 25°C에서 용해시켰다. 교반시키면서, 48.9 g의 HPMC-AS를 용액에 첨가하였다. 혼합물을 70°C까지 가열하였다. 투명한 용액을 얻었다.
- [0059] 실시예 2: 수성 상의 제조
- [0060] 이중 잭 2.0 리터 반응기 중에서 1210 g의 0.01N의 HCl을 5°C로 온도를 조절하였다. 수성 상을 반응기의 하부 밸브 밖으로 고전단 혼합기에 의해, 또는 보조 펌프, 바람직하게는 회전식 로브 펌프, 이어서 고전단 혼합기에 의해 순환시킨 후, 반응기의 상부로 돌려보냈다. 반응기로의 재순환의 주입구는 거품을 방지하기 위해 유체 수준 아래였다(도 1 참조).
- [0061] 실시예 3: 침전
- [0062] 고전단 혼합기
- [0063] 고전단 혼합기 중의 회전자의 끝 부분 속도는 25 m/sec로 설정하였다. 각각 회전자 및 고정자를 위한 단일 치열을 갖는 회전자/고정자 조합을 사용하였다.
- [0064] DMA 용액의 투여
- [0065] 70°C의 DMA 용액을 기어 펌프로, 고전단 혼합기의 혼합 챔버를 향하고 있는 주입기 노즐을 통해 순환하고 있는 수성 상으로 투여하였다.
- [0066] DMA 용액의 투여 속도
- [0067] DMA 용액을 수성 상으로 투여하여 고전단 혼합기의 혼합 챔버 중의 HCl/DMA의 비가 100/1이 되도록 하였다.
- [0068] 실시예 4: (침전 후) HSM 중에서의 추가적인 확산, 분리 및 세척
- [0069] 고전단 혼합기를 통과하는 배치(batch)의 등가물에 따라, DMA 용액의 첨가 후, 얻어진 MBP 현탁액을 추가 헹수 동안 분산시켰다. 배치의 계산된 재순환 헹수에서 회전율에 상응하는 헹수는 6회였다.
- [0070] 5 내지 10°C로 유지시킨 얻어진 현탁액을 고체 MBP로부터 분리하였다. 이는 흡입 필터를 사용하여 행하였다. DMA를 제거하기 위해, 분리된 MBP를 0.01N HCl(15kg 0.01N HCl/kg MBP)로 세척하고, 그 후 물(5kg 물/kg MBP)로 세척하였다. 분리된(젖은) MBP는 60 내지 70%의 수분 함량을 가졌다.
- [0071] 실시예 5: 해체 및 건조
- [0072] (젖은) MBP를 건조시키기 전에 체 분쇄기(sieve mill)를 사용하여 해체하였다. (젖은) MBP를 캐비넷 건조기 안에서 건조시켰다. MBP의 건조 공정 동안, API의 재결정화를 피하기 위해 생성물의 온도는 40°C 미만으로 하였다. 캐비넷 건조기 내부의 압력은 20 mbar 미만이었다. 건조 후 MBP의 수분 함량은 2.0% 미만이었고 XRPD 패턴에서 무정형을 나타냈다.

[0073] 실시예 6: 필름 코팅된 정제

구성 요소	양(mg/정제)
MBP(30% 화합물 (1), 70% HPMCAS)	800.00
크로스카르멜로오즈 소듐	29.40
콜로이드 무수 실리카	10.40
하이드록시프로필셀룰로오즈	4.25
마그네슘 스테아레이트	5.95

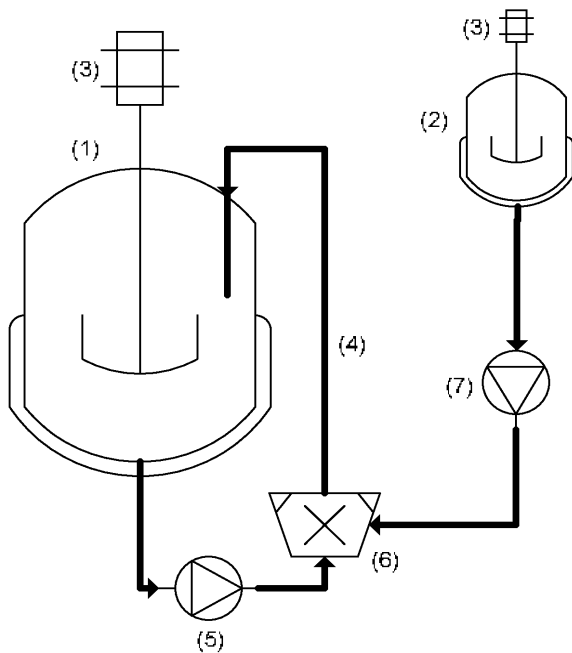
[0074]

[0075]

상기 언급된 구성요소들을 혼합하고 통상적인 수단에 의해 정제로 압착하였다. 필름 코팅은 폴리비닐 알코올 (8.00mg), 티타늄 다이옥사이드(4.98mg), 마크로콜 3350(4.04mg), 탈크(2.96mg) 및 아이언 옥사이드 레드 (0.02mg)로 이루어진다. 예를 들면 Opadry II pink 85F14411과 같은 임의의 다른 통상적인 필름 코팅 혼합물도 사용될 수 있다.

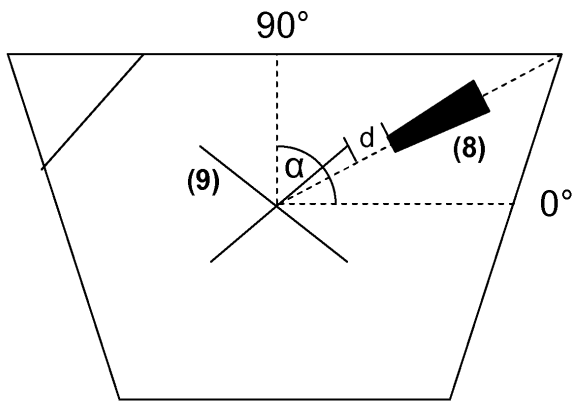
도면

도면1



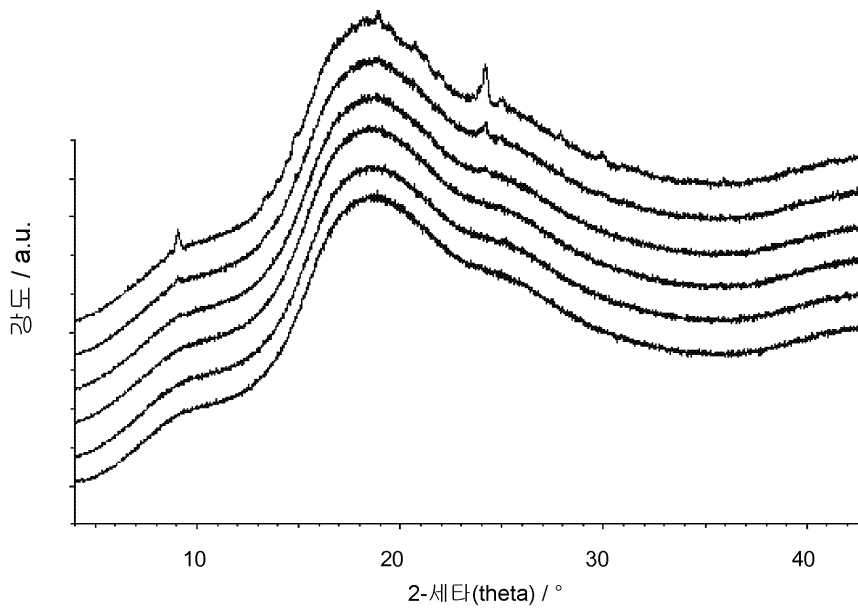
고전단 혼합을 통한 고체 분산물(MBP)의 제조를 위한 장치의 개략적인 도면

도면2



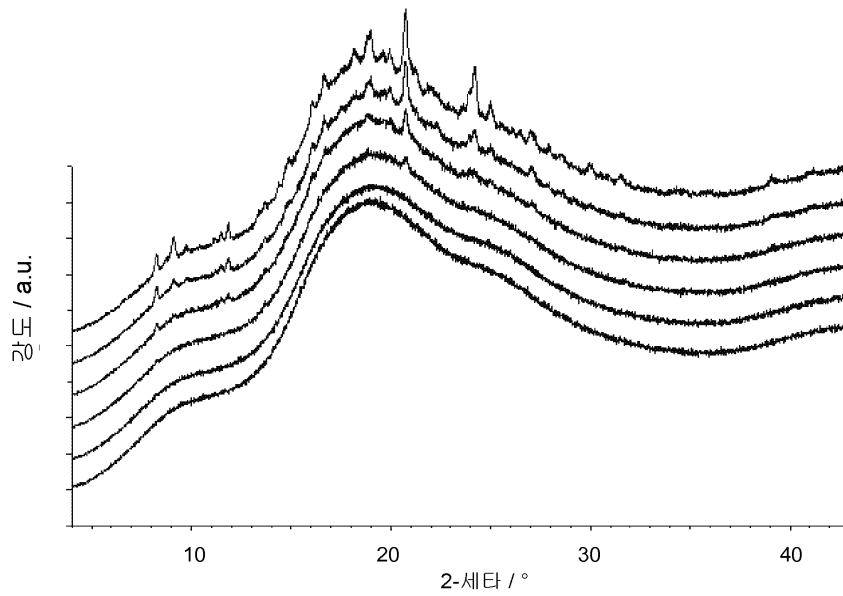
회전자(9) 및 주입기 노즐(8)을 갖는 고전단 혼합 유닛(도 1의 (6))의 상세한 개략적인 도면

도면3a



본 발명에 따른 고전단 혼합기 침전을 통해 얻어진 MBP의 X-레이 회절 패턴. 최하위 선은 초기 샘플을 나타내고, 그 위 순차적인 선들은 기후 챔버(50°C 90% RH)에서 각각 14시간, 41시간, 96시간, 6일, 13일 저장한 뒤 검출한 것이다.

도면3b



통상적인 분무 침전을 위해 얻어진 MBP의 X-선 회절 패턴.

최하위 선은 초기 샘플을 나타내고, 그 위 순차적인 선들은 기후 챔버(clime chamber) (50°C 90% RH)에서 각각 14시간, 41시간, 96시간, 6일, 13일 저장한 뒤 검출한 것이다.