



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0032587
 (43) 공개일자 2018년03월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/14 (2006.01) *A61K 31/7048* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/14 (2013.01)
A61K 31/7048 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7003325
- (22) 출원일자(국제) 2016년07월21일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2018년02월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2016/001035
- (87) 국제공개번호 WO 2017/013485
 국제공개일자 2017년01월26일
- (30) 우선권주장
 15178009.5 2015년07월23일
 유럽특허청(EPO)(EP)

- (71) 출원인
메타 라만
 중국 코우룬 침 샤 추이 오스틴 로드 웨스트 1 더
 하버 사이드 타워 3 플랫 29층
- (72) 발명자
메타 라만
 중국 코우룬 침 샤 추이 오스틴 로드 웨스트 1 더
 하버 사이드 타워 3 플랫 29층
- (74) 대리인
김경희

전체 청구항 수 : 총 14 항

(54) 발명의 명칭 디곡신의 미세화를 위한 비기계적 공정

(57) 요 약

보통 수준에서 선택된 마이크로미터 범위까지 디곡신의 입자 크기를 줄일 수 있는 새로운 비-기계식 미세화 공정으로서, 미세화공정은 유기 용매에서 정제되고 농축된 디곡신 용액에서 수행되는 특정 처리를 통해 얻어진다. 정제되고 농축된 디곡신 용액은 일련의 용매 처리를 통해 얻을 수 있다. 이어서, 요구되는 농도에 도달한 후, 용액을 추가로 농축시켜 디곡신의 침전을 얻는다; 반응 혼합물을 적당한 시간동안 교반 하에 메탄올을 첨가한다. 회수된 침전물은 수득된 입자의 90 중량% 이상에 대해 20 내지 30 마이크로미터의 입자 크기를 갖는 디곡신으로 이루어지며, 분해 산물로부터 면제된다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/2018 (2013.01)

A61K 9/2054 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

비-기계적으로 미세화된 디고신을 얻는 방법으로서,

이 때, 50 g/L 내지 200 g/L 사이의 디고신 농도를 가지는, 유기 용매 중 디고신의 정제된 농축 용액을 디고신 침전이 얹어질 때까지 추가로 농축시킨 후 메탄올을 첨가하고, 1 내지 6시간 동안 교반한 후, 침전물을 회수하고 건조시키는 방법.

청구항 2

제 1항에 있어서, 수득한 미세화된 디고신은 입자의 적어도 90%에 대해 20 내지 30 마이크로미터 사이의 입자 크기를 갖는 방법.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 수득한 미세화된 디고신은 분해(degradation) 산물로부터 면제되는 방법.

청구항 4

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, 디고신 농도가 70 내지 150g/L로 포함되는 방법.

청구항 5

제 1항 내지 제 4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유기 용매가 염소화된 용매와 알콜의 혼합물인 방법.

청구항 6

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유기 용매가 메틸렌 디클로라이드와 메탄올의 혼합물인 방법.

청구항 7

제 1항 내지 제 6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유기 용매가 메틸렌 디클로라이드와 메탄올의 1 : 1 v/v 의 혼합물인 방법.

청구항 8

제 1항 내지 제 7항 중 어느 한 항에 있어서, 첨가된 메탄올은 농축 용액의 부피 당 1 내지 2 부피의 양으로 사용되는 방법.

청구항 9

제 1항 내지 제 8항 중 어느 한 항에 있어서, 첨가된 메탄올은 농축 용액의 부피 당 1.5 부피의 양으로 사용되는 방법.

청구항 10

제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 있어서, 메탄올이 첨가된 용액을 3 내지 4시간 동안 교반하는 방법.

청구항 11

제 1항 내지 제 10항 중 어느 한 항에 있어서, 추가 농축은 실온에서 진공 하에 수행되는 방법.

청구항 12

제 1항 내지 제 11항 중 어느 한 항에 있어서, 정제된 농축 디고신이 하기 단계에 의해 제조된 것인 방법 :

- 조 디고신 (crude digoxin)을 염기 존재하에 수알콜성 용매 중 용해시키고, 적어도 90 °C로 가열한 다음, 용

액을 냉각시키고 수득된 침전물을 회수하는 단계;

b) a)에서 수득된 침전물을 용매 혼합물에 용해시킨 후, 교반하면서 물을 첨가하여 침전시킨 후 침전물을 회수하는 단계;

c) b)에서 수득된 침전물을 유기 용매 혼합물에 용해시키고, 탄소를 첨가하고 여과하고, 여과된 용액을 하나 이상의 여과 베드를 통과시킨 다음 30~150 g/L의 농도로 농축시키는 단계.

청구항 13

제 1항 내지 제 12항 중 어느 한 항에 기재된 방법에 의해 얻을 수 있는 미세화된 디곡신.

청구항 14

제 13항의 미세화된 디곡신을 포함하는 약학 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 미세화 약물(micronized drugs) 분야에 관한 것이다. 새로운 방법은 미세한 형태의 디곡신(digoxin)을 얻기 위해 기술되었으며, 현재의 디곡신에 대한 규제 요건(regulatory requirements)을 준수하고 유효 성분의 안정성이 강화된 매우 균일한 분말을 생성한다.

배경 기술

[0002] 디곡신(digoxin)은 디기탈리스 푸르푸레아(*Digitalis purpurea*)와 디지탈리스 라나타 라나타(*Digitalis lanata lanata*) (여우 잎)의 잎에 자연적으로 존재하는 심장 활성 글리코시드이다. 이 식물은 전통 의학에서 오랫동안 알려져 있었고, 18세기 말까지 사용된 최초의 보고서가 있다. 이어서, 활성 글리코시드가 분리되고, 특징화되어 다양한 약제에서 활성 성분으로 사용되었다. 오늘날 합성 및 반-합성 약물의 증가에도 불구하고 디곡신은 여전히 세계 보건기구의 필수 의약품 목록에 인용되어 있는 기본적인 치료 원칙으로 남아 있다.

[0003] 디곡신은 심장 근육에 전반적인 강장 효과 (tonic effect)가 있어 수축력과 힘을 증가시킨다. 그것은 심방 세동 (atrial fibrillation) 및 심방 조동(atrial flutter)과 같은 다양한 심장 상태의 치료에서 치료법으로 사용된다: AV 노드에서 전도를 느리게 하고 그 불응 기간을 증가시킴으로써, 디곡신은 심실 박동율을 감소시킬 수 있다. 디곡신은 또한 특히 이뇨제 및 ACE 억제제 치료에 반응이 없는 환자에서 심부전의 치료에 이용된다.

[0004] 디곡신은 바람직하게는 경구 투여된다. 그것은 좁은 치료 범위(therapeutic window)을 가지고 있으며, 이러한 이유 때문에 방출 제어가 매우 중요하다. 실제로, 매우 신속한 방출은 과도하게 높은 혈장 농도를 초래할 수 있으며, 따라서 많은 부작용이 초래될 수 있고; 상기 방출이 너무 느리면 불완전 흡수가 일어나고 치료 효과가 없다.

[0005] 많은 문헌 보고서 및 특허는 필요한 약제 표준을 준수하도록 점진적 및 제어된 방출을 위한 부형제와 함께 디곡신의 조성물을 개시한다 (예를 들어, 미국 약전은 적어도 85% 디곡신이 60분 이내에 방출될 것을 요구하는 디곡신에 대한 규격을 설정한다).

[0006] 용해도 및 간접적으로 디곡신의 생체 이용 가능성에 대한 중요한 매개 변수는 약물 입자 크기이다. 특히, 수성 환경에서 잘 녹지 않는 디곡신과 같은 물질은 입자 크기의 감소와 결과적으로 비 표면(specific surface)의 증가로부터 이익을 얻을 수 있다; 이러한 상호 관계는 다음 방정식에 요약되어 있다. 여기서 dM/dt 는 용해 속도, A는 약물 입자의 비 표면적(specific surface area), D는 확산 계수, h는 확산층 두께, Cs는 포화 용해도, 및 Ct는 시간 t에서의 약물 농도이다.

$$\frac{dM}{dt} = \frac{AD (Cs - Ct)}{h}$$

[0008] 입자 크기가 감소함에 따라 표면적이 증가하기 때문에, 약물 물질의 입자 크기의 감소를 통해 더 높은 용해 속도가 달성될 수 있음을 알아야 한다.

[0009] 디곡신의 경우, 50 마이크로미터 미만의 입자 크기로의 미분화(미세화)는 특히 상기 언급된 디곡신에 대한 약학

적 표준에 부합하는 전달 시간을 갖는 제제에서 이를 처리할 수 있기 때문에 특히 바람직하다. 그 예가 US2004/0048809에 개시되어 있다.

[0010] 제약 기술에서, 입자 크기 감소는 미세화 공정을 통해 달성될 수 있다. 이들은 전형적으로 건식 조건에서 수행되는 기계적 공정이며, 거시적인 크기의 원료는 충격에 강한 기계적 처리, 예를 들어, 밀링, 그라인딩 등을 거친다; 이러한 기술은 입자 크기를 줄이기 위해 마찰을 기반으로 한다. 그러나, 미세화의 표준 공정은, 특히 정확한 미세화 프로파일을 필요로 하는 높은 유효 성분(active principles)과 함께 사용되는 경우에 충분히 만족스럽지 못하다: 특히, 입자 크기의 균질성의 정도는 상이한 약물 로트(lot)에 따라 다를 수 있으며, 이는 생물학적 이용성 및 활성에서 바람직하지 않은 변화를 반영한다. 또한 디곡신은 기계적 처리에 매우 불안정하다. 이들은 때때로 미세화 후에 분체의 색상 변화에 의해 분명히 나타나는 분해산물의 형성이 일어나는 것으로 보고되었다. 디곡신의 부분적 분해는 분해 생성물로 인한 활성 및/또는 독성의 바람직하지 않은 감소를 일으킨다. 미국 특히 제5 062 959호는 메탄올/클로로포름 중의 정제된 디곡신의 농축 용액으로부터의 침전을 통해 고체 생성물로서 디곡신을 얻는 방법을 개시하고 있다.

발명의 내용

[0011] 본 발명의 제 1 목적은 디곡신 미세화의 새로운 비-기계적 과정을 개발하는 것이다. 추가의 목적은 미세화되고 고도로 균질한 형태로 디곡신을 수득하기 위한 새로운 공정을 가능하게 하는 것이다. 또 다른 목적은 이 활성성분의 화학적/물리적 특징에 미치는 영향이 적은, 디곡신의 새로운 미분화 공정을 가능하게 하는 것이다. 또 다른 목적은 일단 경구 투여용으로 제형화된 디곡신의 형태를 얻는 것이고, 분해에 노출되지 않으면서 디곡신의 현재 방출 표준을 충족시키는 디곡신 형태를 수득하는 것이다. 또 다른 목적은 미세화된 디곡신의 안정화된 형태를 얻는 것이다. 또 다른 목적은 디곡신 분해 산물로부터 고도로 순수한 (즉, 면제되거나 실질적으로 면제되는) 미분된 디곡신을 수득하는 것이다. 이들 및 추가의 목적은 이하에 설명된 발명에 의해 얻어진다.

[0012] 본 발명은 디곡신의 입자 크기를 통상적인 수준으로부터 선택된 마이크로미터 범위로 감소시킬 수 있는 새로운, 비-기계적 미세화 공정을 개시한다. 미세화 공정(Micronization)은 유기 용매에서 정제되고 농축된 디곡신 용액에서 수행되는 특정 처리를 통해 얻어진다. 정제되고 농축된 디곡신 용액은 일련의 용매 처리를 통해 얻을 수 있다. 이어서, 요구되는 농도에 도달한 후, 용액을 추가로 농축시켜 디곡신의 침전을 얻는다; 반응 혼합물을 적당한 시간 동안 교반 하에 메탄올을 첨가한다. 회수된 침전물은 수득된 입자의 적어도 90 중량%에 대해 20 내지 30 마이크로미터의 입자 크기를 갖는 디곡신으로 이루어지며, 분해 산물로부터 면제된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] "농축되고 정제된 디곡신 용액"이라는 표현에서, 용어 "농축된"은 디곡신 농도가 50 내지 200 g/L, 바람직하게는 70 내지 150 g/L, 가장 바람직하게는 100 내지 120 g/L인 것을 의미한다.

[0014] "농축되고 정제된 디곡신 용액"이라는 표현에서, "정제된"이란 용어는 90.0 내지 99.9%, 바람직하게는 95.0 내지 99.9%, 가장 바람직하게는 98.0 내지 99.9%의 순도를 갖는 디곡신을 의미한다(건조 형태의 디곡신을 기준으로 계산함).

[0015] 본 발명의 방법에 적합한 정제된 농축 디곡신 용액을 얻기 위한 바람직한 절차는 비 제한적이지만 다음과 같다.

[0016] a) 통상적으로 공지된 산업적 방법에 의해 이용 가능한 바와 같이, 조(crude) 디곡신은, 염기의 존재 하에(바람직하게는 탄산나트륨) 수알콜성 용매(바람직하게는 부탄올 : 물)로 용해시킨 다음, 적절한 시간동안(바람직하게는 적어도 90°C로 5-15시간 동안) 가열한다. 그 후 용액을 냉각시킨다(전형적으로 5-15°C에서 5-15시간 동안). 침전물을 여과하고 건조시킨다.

[0017] b) a)에서 얻은 상기 침전물을 유기 용매 혼합물(바람직하게는 메탄올 : 메틸렌 클로라이드)에 녹인 다음 교반하면서 물을 첨가하여 재침전시킨다(바람직하게는 15-25°C에서 3-7시간 동안); 상기 침전물을 여과하고 건조시킨다.

[0018] c) b)에서 수득된 침전물을 유기 용매 혼합물(바람직하게는 메탄올 : 메틸렌 클로라이드)에 용해시키고, 탄소를 첨가하고 여과하고; 여과된 용액을 하나 이상의 알루미나 베드에 통과시킨 후 농축하여, 정제된 농축 디곡신 용액을 얻는다. 이 용액은 전형적으로 50 내지 200 g/L, 바람직하게는 70 내지 150 g/L로 포함되는 농도를 갖는다.

[0019] 본 발명에 따르면, 상기 정제되고 농축된 디곡신 용액은 생성물이 완전히 침전될 때까지(즉, 더 이상의 침전이

관찰되지 않을 때까지) 추가로 농축된다. 농도는 진공 하에서, 실온에서, 그리고 교반 조건에서 적합하게 얻어진다; 일단 침전이 완료되면, 상기 용액에 메탄올 (상기 추가 농축 용액 부피당 바람직하게는 1 내지 2 부피, 보다 바람직하게는 1.5 부피)을 첨가하고, 실온에서 1 내지 6시간, 바람직하게는 2 내지 5시간, 가장 바람직하게는 3-4 시간 동안 교반하고; 상기 침전물을 여과하고, 극성 용매, 바람직하게는 아세톤으로 세척하고, 건조시킨다. 건조는 예를 들어, 진공 하에 20-40°C에서 24시간 동안 수행할 수 있지만, 상기 건조 조건은 조작 규모에 따라 쉽게 변화되고 적응될 수 있다.

[0020] 이와 같이 수득된 디곡신은 고순도이며 통상적인 약학 제제, 전형적으로는 정제에 흔입될 준비가 되어 있다; 그것은 입자의 적어도 90%에 대해 20-30 마이크로 미터의 입자 크기를 가지며, 완전히 중성인 색상으로 명백한 바와 같이 분해 생성물로부터 면제되며, 분석적으로 확인 가능하다. 본 발명에서, 입자 크기 분포는 "수 분포"(따라서 "체적 분포" 또는 "질량 분포"가 아님)를 의미 한다; 따라서 입자의 적어도 $m\%$ 에 대한 x-y 마이크로미터" 유형의 표현은 제품을 구성하는 입자 수의 적어도 $m\%$ 는 x와 y 마이크로미터 사이의 크기를 갖는 것을 특징으로 하는 입자 분포를 설명한다. 관련 입자 크기 값은 레이저 회절, 동적 광 산란, 동적 화상 분석, 데이터 처리 시스템이 적절하게 구비된 통상적인 기술에 의해 측정될 수 있다. 수득된 디곡신은 일반적인 부형제와 함께 제제화될 수 있다. 적합한 부형제는 셀룰로오스 상품, 예를 들어, 미정질 셀룰로오스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스와 같은 셀룰로스 에테르, 가교결합된 중합체 (예를 들어, 폴리플라스돈 XL, 히알루론산 또는 요소와 가교결합된 알긴산), 식물 유래 검 등이다. 마그네슘 스테아레이트 같은 압축 보조제뿐만 아니라 만니톨, 프력토오스 같은 일반적인 희석제도 사용할 수 있다. 이러한 제형은 적절한 부형제와 함께 "북미 (Remington's Pharmaceutical Handboock)"의 Mack Publishing Co.에 기재된 것과 같은 통상적인 방법에 따라 제조될 수 있다. 그렇게 조제된 디곡신은 과도한 혈장 피크를 피하면서 충분히 빠른 속도로 용해되는 디곡신에 대한 현재의 약제 표준에 부합하는 방출 속도를 얻는 데 적합하다.

[0021] 본 발명은 이제 이하의 비 제한적인 실시예를 참조하여 기술된다.

실시예 1

[0023] 산업적으로 전통적 방법으로 얻은 조(crude) 디곡신 (1.5Kg) (디곡신 함량 85%)을 3배 부탄올/물 혼합물 (88:12) (4,5L)에 용해시켰다. 30.0g 고체 탄산나트륨을 첨가하고, 혼합물을 10시간 동안 환류시켰다 ($95 \pm 2^{\circ}\text{C}$). 그런 다음 반응 매스를 10°C 로 냉각시킨 다음 10°C 이하의 온도에서 10시간 동안 유지시켰다. 상기 물질을 여과하고 70°C 에서 12시간 동안 진공 하에 건조시켰다. 이렇게 수득된 물질을 30L의 메틸렌 디클로라이드 : 메탄올 (1 : 1 v/v)의 혼합물에 용해시켰다. 완전히 용해시킨 후, 추가로 30L의 메틸렌 디클로라이드를 첨가한 후, 30L의 물을 서서히 첨가하였다. 반응 매스를 $18-20^{\circ}\text{C}$ 에서 5시간까지 교반한 다음, 여과하고 70°C 에서 12시간 동안 진공 건조시켜 1.2kg의 건조된 물질을 수득하였다. 상기 건조 물질을 메틸렌 디클로라이드 : 메탄올 (1 : 1 v/v)의 혼합물 20 ~ 24L로 35 ~ 40°C에서 용해시켰다. 그 다음, 상기 혼합물에 0.4-0.6Kg의 탄소를 첨가하고 35 ~ 40°C에서 30분동안 교반하였다. 그 다음 Hyflo (규조토) 베드를 통해 여과하고, 여과된 용액을 알루미나(1.5Kg), Hyflo 및 알루미나 베드를 추가로 통과시키고, 상기 베드를 6L의 메틸렌 디클로라이드 : 메탄올 (1 : 1 v/v)로 세척하였다. 상기 혼합된 여과물을 진공 없이 10L까지 농축시켰다. 생성된 용액을 진공 하에 추가로 농축시키고 침전물의 형성을 관찰하여 4L까지 교반하였고, 일단 침전이 완료되면 3시간 내지 4시간 동안 교반하에 메탄올 6L를 용액에 첨가하고; 침전물을 최종적으로 여과하고, 아세톤으로 세척하고, 25-40°C에서 24시간 동안 진공 하에 건조시키고; > 90%의 입자에 대해 20-30 마이크로미터의 입자 크기를 갖는 디곡신(0.95kg)을 수득하였다.

실시예 2

[0025] 이 실시예는 실시예 1에 따른 미세화된 디곡신을 기반으로 한 강심성(cardiotonic) 조성물 (정제)의 제조의 구체예를 기술한다.

[0026] 미세화된 디곡신 0,200mg

[0027] 미정질 셀룰로오스(Microcrystalline cellulose) 100mg

[0028] 만니톨 20mg

[0029] 프력토오스 40mg

[0030] 폴리플라스돈 XL 8mg

[0031]

마그네슘 스테아레이트 4mg