

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2015년 11월 26일 (26.11.2015)



(10) 국제공개번호
WO 2015/178683 A1

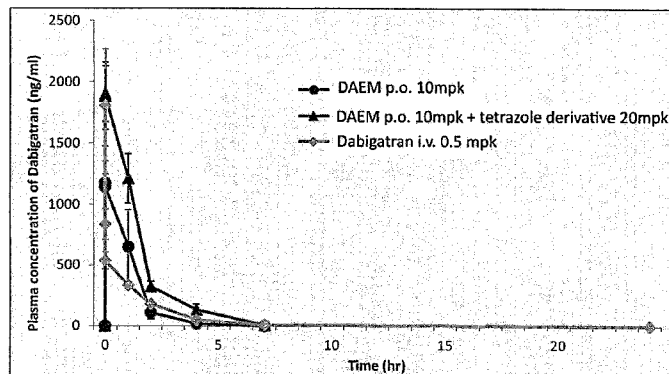
- (51) 국제특허분류: A61K 31/41 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2015/005053
- (22) 국제출원일: 2015년 5월 20일 (20.05.2015)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보: 10-2014-0062229 2014년 5월 23일 (23.05.2014) KR
- (71) 출원인: 한미정밀화학주식회사 (HANMI FINE CHEMICAL CO., LTD.) [KR/KR]; 429-848 경기도 시흥시 경제로 59, Gyeonggi-do (KR).
- (72) 발명자: 장영길 (CHANG, Young-kil); 448-937 경기도 용인시 수지구 성북 1로 164 번길 20, 107 동 804 호, Gyeonggi-do (KR). 이재현 (LEE, Jaeheon); 448-533 경기도 용인시 수지구 신봉 2로 26, 115 동 1003 호, Gyeonggi-do (KR). 이재구 (LEE, Jae Koo); 420-730 경기도 부천시 원미구 중동로 301, 525 동 802 호, Gyeonggi-do (KR). 최경진 (CHOI, Kyung jin); 446-904 경기도 용인시 기흥구 한보라 2로 28 번길 3-11, 203 호, Gyeonggi-do (KR).
- (74) 대리인: 제일특허법인 (FIRSTLAW P.C.); 137-739 서울 서초구 마방로 60, Seoul (KR).
- (81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[다음 쪽 계속]

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION COMPRISING P-GLYCOPROTEIN INHIBITOR AND P-GLYCOPROTEIN SUBSTRATE DRUG

(54) 발명의 명칭 : p-당단백질의 저해제 및 p-당단백질의 기질 약물을 포함하는 억제학적 조성물

FIG. 2



(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition comprising a p-glycoprotein inhibitor and a p-glycoprotein substrate drug. The pharmaceutical composition of the present invention reduces side effects of the drug caused by activity of p-glycoprotein, and further may provide an equivalent pharmacological effect using a smaller amount of the drug. In particular, use of dabigatran etexilate, a p-glycoprotein substrate drug, with tetrazole derivative, a p-glycoprotein inhibitor, can significantly increase the bioavailability of dabigatran etexilate, and consequently the remaining amount of dabigatran etexilate in the gastrointestinal tract may be significantly reduced as the drug has the same level of bioavailability despite a reduction in the amount thereof. Also, because of the above reasons, the dosage of the drug in the gastrointestinal tract is reduced, and so the pharmaceutical composition of the present invention can reduce the risk of bleeding, a fatal drawback for patients taking a conventional dabigatran etexilate.

(57) 요약서:

[다음 쪽 계속]



WO 2015/178683 A1



공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제 21 조(3))

본 발명은 p-당단백질의 저해제 및 p-당단백질의 기질 약물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것으로서, 본 발명의 약제학적 조성물은 p-당단백질의 활성에 의하여 발생하는 약물의 부작용을 줄이고, 나아가 더 적은 양의 약물을 사용하여 동등한 약리 효과를 제공할 수 있다. 특히, p-당단백질 기질 약물인 다비가트란 에텍실레이트와 p-당단백질 저해제인 테트라졸 유도체를 함께 사용하면 다비가트란 에텍실레이트의 생체이용률을 현저히 증가시킬 수 있으며, 그 결과 상기 약물의 사용량을 줄여도 동일 수준의 생체이용률을 갖게 되어 위장관에서의 다비가트란의 잔류량을 현저히 줄일 수 있다. 또한, 이 때문에 위장관에서의 약물 노출량이 적어져 중래 다비가트란 에텍실레이트를 복용하는 환자의 치명적인 단점인 출혈 위험을 감소시킬 수 있다.

명세서

p-당단백질의 저해제 및 p-당단백질의 기질 약물을 포함하는 억제학적 조성물

발명의 분야

5

본 발명은 p-당단백질의 저해제 및 p-당단백질의 기질 약물을 포함하는 억제학적 조성물에 관한 것이다.

발명의 배경

10

다비가트란 에텍실레이트(제품명: Pradaxa, 프라닥사)는 수술 후 심부정맥 혈전증, 뇌졸중, 및 심방 세동이 있는 환자의 뇌졸중을 예방하는데 효능이 있는 트롬빈 억제제로서, 특히 심방세동(atrial fibrillation, AF) 환자의 뇌졸중 예방에 있어서는 와파린 이후 약 60여년 만에 전세계적으로 출시된 최초의 경구용 항응고제이다. 이 약물은 와파린에 비해 약물 간 상호작용이 거의 없고, 치료 범위가 비교적 넓으며, 항응고 작용 모니터링이 필요하지 않다는 장점도 있다.

15

하기 표 1에서 보는 바와 같이, 다비가트란은 와파린에 비하여 위장관 출혈이나 두개내 출혈(Intracranial hemorrhage)이 상대적으로 낮아 상당히 안전한 약물인 것으로 알려졌다(Southworth MR etc., N. Eng. J. of Med., 2013; DOI:DOI: 10.1056/NEJMp1302834).

20

<표 1>

다비가트란 및 와파린의 위장관 출혈 및 두개내 출혈에 대한 RE-LY 임상시험(71년, 여성 36.7%)

RE-LY	종료점	환자 (n)	사건 (n)	10만명당 사건
다비가트란	위장관 출혈	10,599	16	1.6
	두개내 출혈	10,587	8	0.8
와파린	위장관 출혈	43,541	160	3.5
	두개내 출혈	43,594	109	2.4

그러나, 다른 한편으로 표 2에서 보는 바와 같이, RE-LY 임상시험 결과와 정반대로, 다비가트란이 와파린에 비하여 위장관 출혈을 2배 이상 야기하며, 특히 출혈에 의한 사망도 2배 가량 높은 것으로 보고되었다(American College of Cardiology 2013 Scientific Sessions; March 10, 2013; San Francisco, CA.

5 Abstract 914-8).

<표 2>

FDA에 보고된 와파린 및 다비가트란의 부작용

종료점	와파린	다비가트란
보고된 총 부작용 사건 (n)	4,524	12,581
출혈 사건, n (%)	590 (13)	2453 (19)
여성 (%)	54	48
연령 (y)	68.5	75
체중 (kg)	85	82
사건	와파린	다비가트란
총 출혈 (n)	590	2453
위장관 출혈, n (%)	162 (27)	1352 (55)
두개내 출혈, n (%)	69 (12)	280 (11)
출혈 관련 사망, n (%)	47 (8)	393 (16)

다비가트란 에텍실레이트는 전구약물(prodrug)로서 용해도가 무척 낮을
 10 뿐만 아니라 p-당단백질의 기질(substrate)이어서 장관 내의 p-당단백질에
 의하여 이의 흡수가 저해되고, 그에 따라 경구 생체이용률이 6% 정도에
 불과하다. 이와 같이 낮은 경구 생체이용률에서 알 수 있듯이, 다비가트란
 에텍실레이트는 일부만 소화관에서 흡수되고, 그 나머지는 위장관(GI tract)에
 15 남아 결국 대변으로 배출되는데, 이러한 경로를 거치는 중에 전구약물의 3분의
 2가 소화관 에스테라아제(gut esterase)에 의해 활성체인 다비가트란으로
 전환된다(Jay Desai 등, *Trombo Haemost.* 10(2), 205-12(2013); 도 1 참조).

다비가트란 에텍실레이트를 경구 섭취하면, p-당단백질의 기질인
 다비가트란 에텍실레이트가 소화관에서 흡수되어 장벽(gut wall)을 거쳐 혈관으로
 20 이송되는데, 이때 일부 다비가트란 에텍실레이트가 장벽에서 모노-전구약물로
 전환된 후 혈관으로 들어가 활성체인 다비가트란으로 바뀌고, 또 일부

다비가트란 에텍실레이트는 p-당단백질의 기질인 연유로 장벽에 있는 p-당단백질에 의해 다시 루멘으로 배출된다. 따라서, 다비가트란의 흡수가 제한적으로 일어나고 그에 따라 생체이용률이 낮아지게 되며, 특히 항응고작용을 하는 활성체인 다비가트란이 혈관이 아닌 위장관의 루멘(lumen) 내에 대부분 존재하게 됨에 따라 취약한 병소(lesion)에서 출혈을 일으키는 원인으로 작용할 수 있다. 따라서 위장관에 다비가트란 잔류량이 어느 정도 노출되어 있느냐가 출혈 정도에 주요한 인자이므로, 위장관에서의 다비가트란의 노출량을 감소시킬 필요가 있다.

10 발명의 요약

따라서, 본 발명의 목적은 다비가트란을 비롯한 p-당단백질의 기질 약물의 체내 약리 효과를 높이고 부작용을 줄이며, 상기 약물을 적은 양으로 유효하게 투여할 수 있는 약제학적 조성물을 제공하는 것이다.

상기 목적을 달성하기 위해, 본 발명은 p-당단백질의 저해제 및 p-당단백질의 기질 약물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

본 발명의 약제학적 조성물은 p-당단백질의 활성화에 의하여 발생하는 약물의 부작용을 줄이고, 나아가 더 적은 양의 약물을 사용하여 동등한 약리 효과를 제공할 수 있다. 특히, p-당단백질 기질 약물인 다비가트란 에텍실레이트와 p-당단백질 저해제인 테트라졸 유도체를 함께 사용하면 다비가트란 에텍실레이트의 생체이용률을 현저히 증가시킬 수 있으며, 그 결과 상기 약물의 사용량을 줄여도 동일 수준의 생체이용률을 갖게 되어 위장관에서의 다비가트란의 잔류량을 현저히 줄일 수 있다. 또한, 이 때문에 위장관에서의 약물 노출량이 적어져 종래 다비가트란 에텍실레이트를 복용하는 환자의 치명적인 단점인 출혈 위험을 감소시킬 수 있다.

도면의 간단한 설명

도 1은 위장관에서 p-당단백질에 의하여 다비가트란 에텍실레이트가 흡수되는 경로를 나타낸 모식도이다.

도 2는 랫트에 다비가트란(-◆-) 단독 투여; 다비가트란 에텍실레이트 메실산염(DAEM, -●-) 단독 투여; 및 DAEM과 테트라졸 유도체의 병용 투여(-▲-)시 시간 경과에 따른 다비가트란의 혈장내 농도를 나타낸 그래프이다.

도 3은 랫트에 다비가트란 에텍실레이트 메실산염(DAEM) 단독 투여; 및 DAEM과 테트라졸 유도체의 병용 투여시 시간 경과에 따른 소장 및 대장에서의 다비가트란의 농도를 나타낸 그래프이다.

10

발명의 상세한 설명

본 발명은 p-당단백질의 저해제 및 p-당단백질의 기질 약물을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

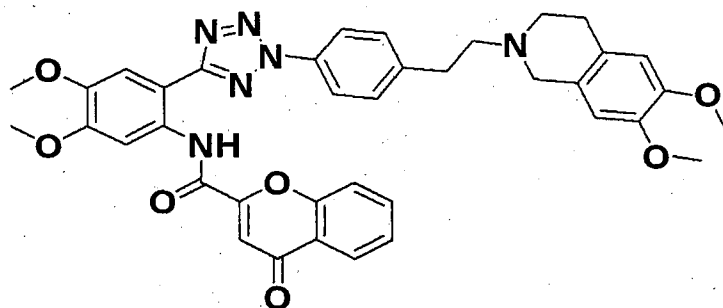
15

<p-당단백질의 저해제>

본 발명의 조성물에 사용되는 p-당단백질의 저해제의 바람직한 예는 하기 화학식 1의 테트라졸 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 들 수 있다:

20

<화학식 1>



상기 화학식 1의 테트라졸 유도체는 효과적인 p-당단백질 저해제로 알려져 있으며(미국 특허 제7,625,926호 참조), 공지방법에 따라 용이하게 제조될

수 있다. 상기 테트라졸 유도체의 약제학적으로 허용가능한 염은, 유기산 또는 무기산을 이용하여 제조된 염 형태를 모두 포함한다.

또한, 본 발명의 다른 실시 양태에서, p-당단백질 저해제로서, LY 335979, XR 9576, OC 144-093, 퀴세틴(querccetin), 루틴(Rutin) 등과 같은 3세대 p-당단
5 백질 저해제로 알려진 물질(J. Pharm. Pharmaceut. Sci., 12(1): 46~78, 2009) 또는 이들의 혼합물이 사용될 수 있다.

p-당단백질은 암세포의 다제내성(MDR: Multi-drug resistance)의 원인이 되는 물질로서, 많은 약물의 배설에 관여하는 트랜스포터(배설수송담체)이다. 이
10 들은 신장, 간장, 뇌장벽 등 인체 내에 분포되어 있으며, 특히 소장상피에 존재하는 p-당단백질은 소화관 흡수와는 역방향으로, 즉 혈관 쪽에서 소화관 내로 약물을 배설시켜 장관에서의 약물 흡수를 방해한다.

한편, 베라파밀(Verapamil) 또는 사이클로스포린(cyclosporine) 같은 p-당단백질 저해제는 그 자체가 강력한 약리작용을 지니고 있어서 이들 약물과 함
15 께 사용할 경우 혈압강하 또는 면역억제와 같은 부작용이 임상시 나타나는 문제점이 있다(Cancer Res., 41, 1967-1972, 1981). 따라서 이러한 약리작용이 있는 물질은, 본 발명의 p-당단백질의 기질 약물, 예컨대 다비가트란 에텍실레이트와 함께 사용할 수 없다.

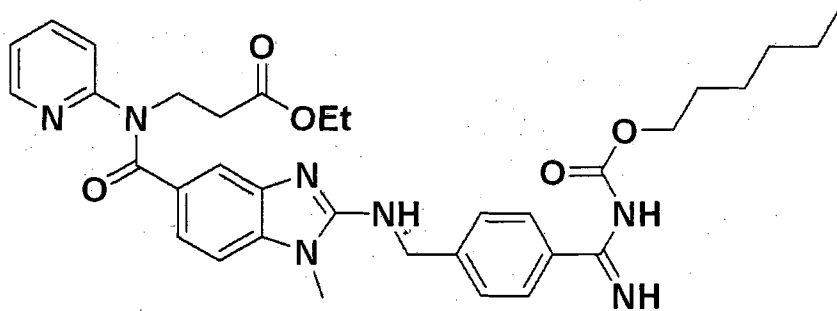
20 <p-당단백질의 기질 약물>

본 발명의 조성물에 사용되는 p-당단백질의 기질 약물은 다비가트란(dabigatran), 아픽사반(Apixaban), 리바록사반(Rivaroxaban), 나프록센, 셀레콕시브(celecoxib), 멜록시캄(Meloxicam), 클래리스로마이신(Clarithromycine), 클로피도그렐(Clopidogrel), 아스피린(Aspirin), 둘록세틴(Duloxetine), 실로도신(Silodosin), 이들의 약제학적으로 허용가능한 전구물질, 이들의 약제학적으로 허용
25 용가능한 염, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

본 발명의 바람직한 구현예에서, 상기 p-당단백질의 기질 약물은 하기 화

학식 2의 다비가트란 에텍실레이트 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다:

<화학식 2>



5 상기 다비가트란 에텍실레이트의 약제학적으로 허용가능한 염의 바람직한 예로는 다비가트란 에텍실레이트 메실산염을 들 수 있으나, 이에 제한되지 않는다.

 본 발명의 약제학적 조성물에서, 상기 p-당단백질의 기질 약물은 p-당단백질 저해제를 기준으로 0.1 내지 10 당량비, 바람직하게는 0.5 내지 5 당량비로
10 사용될 수 있다.

 전술한 상기 2종의 활성 성분 외에도, 본 발명의 약제학적 조성물은, 약제학적으로 허용가능한 첨가제, 예컨대 담체, 부형제 등을 추가로 포함할 수 있다.

 또한, 본 발명의 약제학적 조성물은 다양한 경구 투여 형태로 제형화될
15 수 있다.

 본 발명자들은 다비가트란의 위장관에서의 노출을 줄일 수 있는 방안
 관해 연구하던 중, 다비가트란 에텍실레이트가 p-당단백질 기질임을 고려하여,
 다비가트란 에텍실레이트 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 p-당단백질
20 저해제와 함께 투여하면 다비가트란의 위장관에서의 노출량을 줄일 수 있을 것
 로 판단하고 본 발명을 개발하게 되었다.

 선행 연구에 의하면, 다비가트란 에텍실레이트를 110mg 용량으로 하루 2

회 복용한 환자에서의 주요 장출혈위험이 와파린과 비슷하였으나, 75mg 저용량
 으로 하루 2회 복용할 경우에는 장출혈 위험이 보고되지 않았다(Jay Desai 등,
Trombo Haemost. 10(2), 205-12(2013)). 이러한 결과는 다비가트란을 75mg의
 저용량으로도 110mg의 고용량과 유사한 효력을 나타낼 수만 있다면 그만큼 장
 5 출혈위험을 혁신적으로 낮출 수 있다는 의미로서 그 시사하는 바가 크다.

본 발명의 약제학적 조성물은 p-당단백질 기질 약물의 투여 용량을 줄이
 거나, 위장관에서의 약물 노출을 줄여, 위장관 관련 부작용, 예컨대 궤양을 줄이
 는 개선된 효과를 나타낼 수 있다.

10 본 발명에 따른 실험 결과에 따르면, 랫트를 대상으로 p-당단백질 저해제
 를 사용하거나 사용하지 않은 상태로 다비가트란 에텍실레이트 메실산염을 투여
 하고 위장관에서의 다비가트란 농도를 살펴본 결과, p-당단백질 저해제를 사용한
 경우가 그렇지 않은 경우에 비해 위장관에서의 다비가트란의 농도가 낮음을 확인
 하였다. 이 결과로부터 p-당단백질 저해제와 p-당단백질 기질 약물의 병용 투여
 15 가 취약한 병소(lesion)에서의 출혈사례를 낮출 수 있음을 유추할 수 있다.

또한, 본 발명은 p-당단백질의 저해제 및 p-당단백질의 기질 약물을 이를
 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서의 p-당단백질의 기질
 약물로 인한 위장관 출혈을 낮추는 방법을 제공한다.

20 나아가, p-당단백질의 저해제 및 p-당단백질의 기질 약물을 이를 필요로
 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서의 p-당단백질의 기질 약물로
 인한 궤양을 낮추는 방법을 제공한다.

제조예 1: N-(2-(2-(4-(2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린
 25 -2(1H)-일)에틸)페닐)-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시페닐)-4-옥소-4H-크로
 멘-2-카르복사미드 (화학식 1의 테트라졸 유도체)의 제조

2-(2-(4-(2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)페닐)-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시벤젠아민 0.85g 및 4-옥소-4H-크로멘-2-카보티오산 S-벤조티아졸-2-일 에스테르 0.75g을 디클로로메탄 5 mL에 첨가한 후 상온에서 12시간 동안 교반하여 반응시켰다. 반응이 완료 후, 상기 반응 용액을 증류수 50 mL로 세척하고 유기층을 황산 마그네슘으로 건조시킨 후 감압여과 및 감압증류하여 잔사를 얻었다. 얻어진 잔사를 컬럼 크로마토그래피로 분리 정제하여 표제화합물(1.0g)을 수득하였다.

10 제조예 2. N-(2-(2-(4-(2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)페닐)-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시페닐)-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복사미드 메탄설포네이트 (화학식 1의 테트라졸 유도체의 메탄설포산염)의 제조

15 N-(2-(2-(4-(2-(6,7-디메톡시-3,4-디하이드로이소퀴놀린-2(1H)-일)에틸)페닐)-2H-테트라졸-5-일)-4,5-디메톡시페닐)-4-옥소-4H-크로멘-2-카르복사미드 1.4g을 에틸아세테이트 3 mL에 첨가한 후, 여기에 메탄설포산 0.2g을 첨가하여 12시간 동안 교반하였다. 생성된 고체를 여과하고 에틸아세테이트로 세척한 후 건조하여 표제화합물(1.2g)을 수득하였다.

20 제조예 3: 다비가트란 에텍실레이트 메실산염(DAEM)의 제조

다비가트란 에텍실레이트(4chembiogenix) 20g을 아세톤 112 mL에 첨가한 다음, 약 40~50°C에서 교반하여 용해시켰다. 상기 용해된 반응액을 약 30~36°C까지 서서히 냉각시켰다. 한편, 메실산(MSA) 3.5g을 아세톤 10 mL에 녹인 용액을 30~36°C를 유지하면서 상기 반응액에 15~40분 동안 서서히 투입하였다. 상기 반응액을 26~33°C로 유지하면서 40~60분간 교반한 후 다시 17~23°C로 냉각하여 40~60분 동

안 교반하였다. 이어서, 얻어진 반응액(모액)을 여과하고 여과된 결정을 아세톤 60 mL로 세척하였다. 이후, 수득한 결정을 약 40°C에서 혼풍 건조하여 표제화합물 19.6g(수율: 85.3%)을 수득하였다.

순도: 99.3% by HPLC

5 DSC의 흡열피크: 179°C

실시에 1: p-당단백질 저해제 및 p-당단백질 기질 약물의 병용에 따른 생체이용률 비교

10 p-당단백질 저해제 및 p-당단백질 기질 약물의 병용에 따른 p-당단백질 기질 약물의 생체이용률을 살펴보았다. 구체적으로, 랫트 3마리에 각각 다비가트란(4chembiogenix) 단독, 제조예 3에서 제조된 다비가트란 에텍실레이트 메실산염(DAEM) 단독, 및 DAEM과 테트라졸 유도체(제조예 2)의 조합을 경구 투여한 후, 다비가트란의 시간 경과에 따른 혈장내 농도를 측정하였다.

15 비히클(Vehicle)은 PEG400, 트윈 20 및 증류수의 혼합물(1/1/8; v/v/v)을 사용하였고, 다비가트란 단독은 0.5 mg/kg, 다비가트란 에텍실레이트 메실산염은 다비가트란 에텍실레이트를 기준으로 10 mg/kg으로 사용하였고, 테트라졸 유도체는 테트라졸 유도체: 증류수/프로필렌글리콜: HCl=70:30:0.02(v/v/v)의 혼합물로서 20 mg/kg를 사용하였다.

20 상기 실험 결과를 도 2에 나타내었다. 도 2에서 보는 바와 같이, 다비가트란 에텍실레이트 메실산염과 테트라졸 유도체의 병용 투여는 다비가트란 에텍실레이트 메실산염 단독 투여 및 다비가트란 단독 투여에 비해 랫트에서 더 높은 혈장 농도를 나타내었다.

25 또한, p-당단백질 저해제 및 p-당단백질 기질 약물의 병용에 따른 랫트에서의 곡선하면적(AUC₀₋₂₄), 최대 혈장 농도(C_{max}), 반감기 및 생체이용률(BA)을 분석하였다. 상기 결과를 표 3에 나타내었다.

<표 3>

	다비가트란 단독	DAEM 단독	DAEM 및 테트라졸 유도체 병용
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	1337.5	2583.8	5754.6
C _{max} (ng/mL)	2605.5	1259.3	2008.0
T _{1/2} (hr)	4.4	1.1	4.6
BA (%)	-	9.7	21.5

상기 표 3에서 보는 바와 같이, 다비가트란 에텍실레이트 메실산염 단독 투여시 생체이용률은 9.7%인데 반해, 테트라졸 유도체와 병용 투여시 생체이용률은 21.5%로서, 병용 투여시 2배 이상 증가된 수치를 보여 주었다.

5

실시에 2: p-당단백질 저해제 및 p-당단백질 기질 약물의 병용에 따른 소장 및 대장에서의 p-당단백질 기질 약물의 농도 및 약동학적 특성 분석

p-당단백질 저해제 및 p-당단백질 기질 약물의 병용에 따른 소장 및 대장에서의 p-당단백질 기질 약물의 농도를 분석하였다.

구체적으로, 대조군의 경우 랫트(n=3)에 다비가트란 에텍실레이트 메실산염(DAEM) 10.0 mg/kg(다비가트란으로서)을 경구 투여하였고, 실험군의 경우 랫트(n=3)에 다비가트란 에텍실레이트 메실산염 5.0 mg/kg 및 테트라졸 유도체(제조예 2) 20.0 mg/kg을 병용하여 경구 투여한 후, 소장(SI) 및 대장(LI)에서의 다비가트란 농도를 측정하였다.

15

상기 결과를 도 3에 나타내었다.

도 3에서 보는 바와 같이, 다비가트란 에텍실레이트 메실산염을 단독 투여한 대조군은 소장 및 대장에서 다비가트란의 농도가 높은 반면, 다비가트란 에텍실레이트 메실산염 및 테트라졸 유도체를 병용 투여한 실험군은 상대적으로 낮은 다비가트란 농도를 나타내었다. 상기 결과는 p-당단백질 저해제 및 p-당단백질 기질 약물의 병용 투여가 p-당단백질 기질 약물로 인한 위장관 부작용을 낮출 수 있음을 보여준다.

20

한편, p-당단백질 저해제 및 p-당단백질 기질 약물의 병용에 따른 랫트의

소장 및 대장에서의 곡선하면적(AUC₀₋₂₄), 최대 혈장 농도, 반감기 및 생체이용률을 분석하였다. 상기 결과를 표 4에 나타내었다.

<표 4>

	대조군		실험군	
	소장	대장	소장	대장
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	10165.7	4945.5	4379.9	2114.5
C _{max} (ng/mL)	5909.3	2749.3	2025.3	892.0
T _{1/2} (hr)	0.5	4.0	1.0	4.0
BA (%)	7.7	3.8	7.1	3.4

5 상기 표 4에서 보는 바와 같이, 다비가트란 에텍실레이트 메실산염 및 테트라졸 유도체를 병용 투여한 실험군의 경우 투여량이 대조군에 비해 적음에도 불구하고 대조군과 유사한 수준의 생체이용률을 나타내었다. 상기 결과는 p-당단백질 저해제 및 p-당단백질 기질 약물의 병용 투여함으로써 p-당단백질 기질 약물을 적은 양으로 사용함에도 불구하고 우수한 약리 효과를 달성할 수
10 있고, 이에 따라 약물의 부작용을 줄일 수 있음을 보여준다.

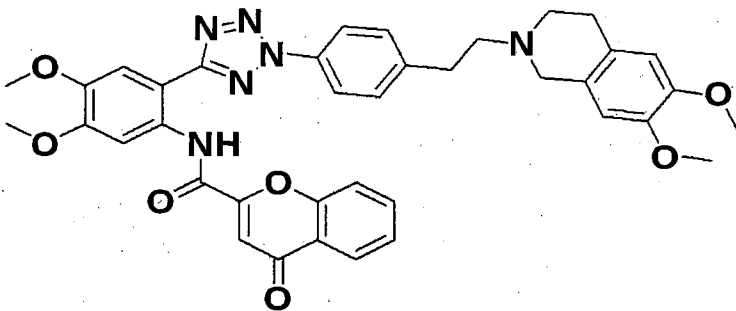
특허청구범위:

청구항 1. p-당단백질의 저해제; 및 p-당단백질의 기질 약물을 포함하는 약제학적 조성물.

5

청구항 2. 제1항에 있어서, 상기 p-당단백질의 저해제가 하기 화학식 1의 테트라졸 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염인 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물:

<화학식 1>



10

청구항 3. 제1항에 있어서, 상기 p-당단백질의 기질 약물이 다비가트란(dabigatran), 아픽사반(Apixaban), 리바록사반(Rivaroxaban), 나프록센, 셀레콕시브(celecoxib), 멜록시캄(Meloxicam), 클래리스로마이신(Clarithromycine), 클로피도그렐(Clopidogrel), 아스피린(Aspirin), 둘록세틴(Duloxetine), 실로도신(Silodosin), 이들의 약제학적으로 허용가능한 전구물질, 이들의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

20

청구항 4. 제3항에 있어서, 상기 p-당단백질의 기질 약물이 다비가트란 에텍실레이트 메실산염인 것을 특징으로 하는, 약제학적 조성물.

청구항 5. p-당단백질의 저해제 및 p-당단백질의 기질 약물을 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 대상에서의 p-당단백질의 기질 약물로 인한 위장관 출혈을 낮추는 방법.

1/3

FIG. 1

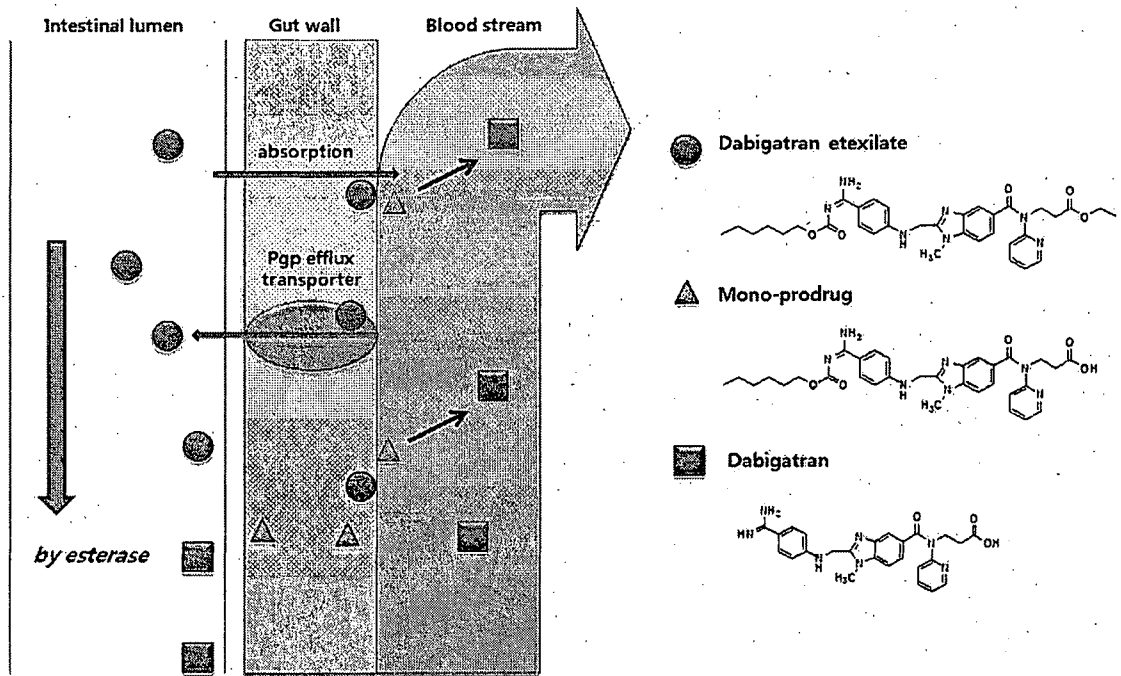


FIG. 2

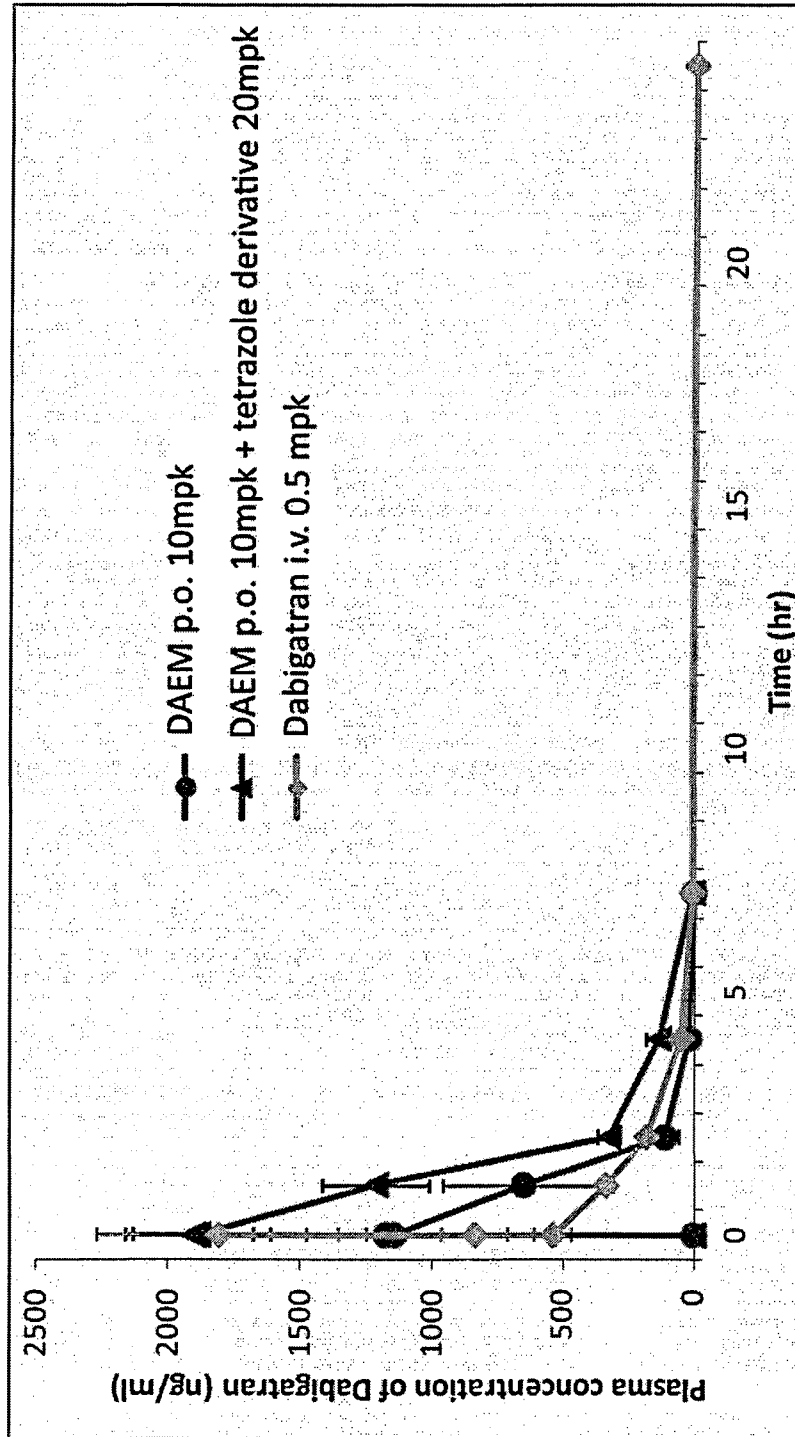
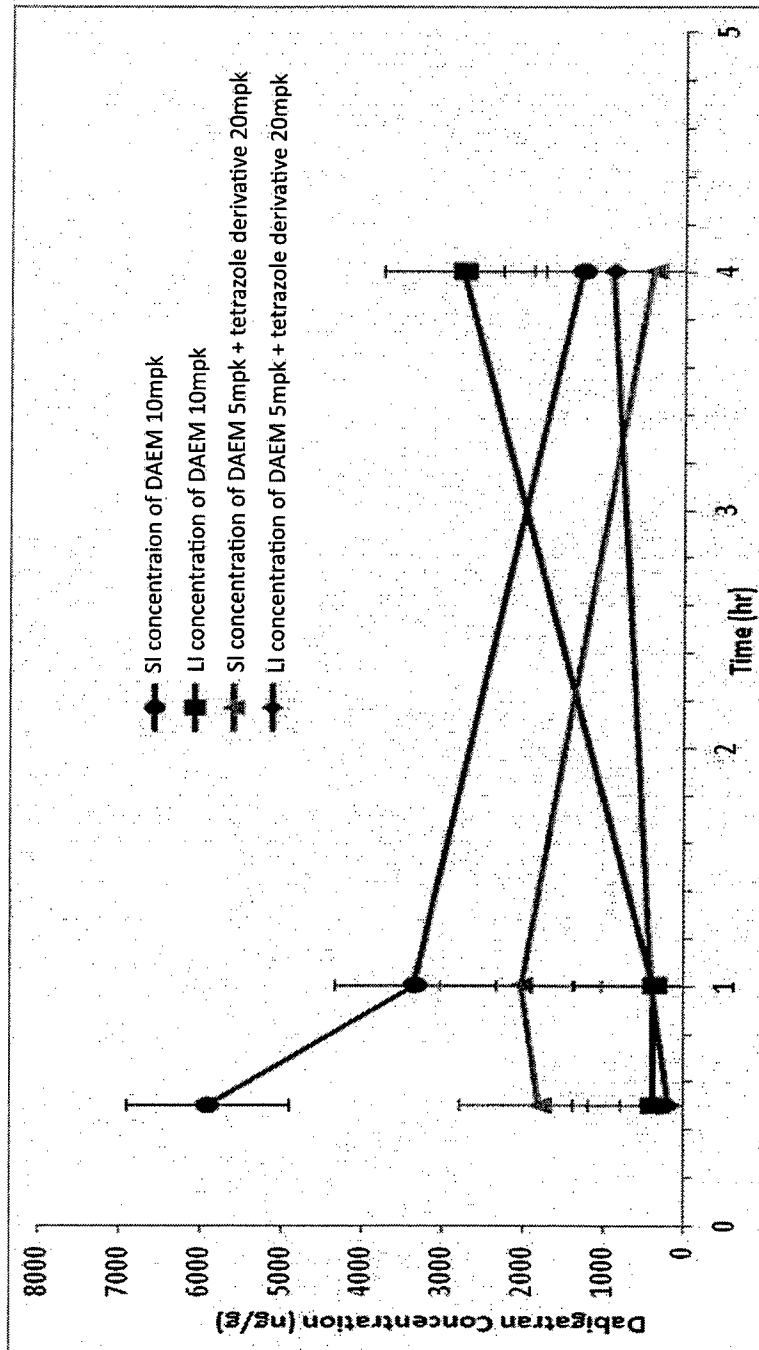


FIG. 3



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2015/005053

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/41(2006.01)i, A61K 31/4439(2006.01)i, A61P 9/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 31/41; A61K 31/4709; C07D 401/14; A61K 31/4439; A61P 9/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: p-glycoprotein substrate drug, p-glycoprotein inhibitor, tetrazol derivative, dabigatran

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WESSLER, J. D. et al., "The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs", <i>Journal of the American College of Cardiology</i> , 2013, vol. 61, no. 25, pages 2495-2502 See abstract; and pages 2498-2499.	1-4
A	US 7625926 B2 (BANG, K. C et al.) 01 December 2009 See abstract; column 2; and claims 1-7.	1-4
A	KIM, R. B., "Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors, and inducers", <i>Drug metabolism reviews</i> , 2002, vol. 34, nos. 1&2, pages 47-54 See the entire document.	1-4
A	THOMAS, H. et al., "Overcoming multidrug resistance in cancer: an update on the clinical strategy of inhibiting p-glycoprotein", <i>Cancer Control</i> , 2003, vol. 10, no. 2, pages 159-165 See the entire document.	1-4
A	FROMM, M. F. et al., "Inhibition of P-glycoprotein-mediated drug transport a unifying mechanism to explain the interaction between digoxin and quinidine", <i>Circulation</i> , 1999, vol. 99, pages 552-557 See the entire document.	1-4



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family


Date of the actual completion of the international search

27 JULY 2015 (27.07.2015)

Date of mailing of the international search report

27 JULY 2015 (27.07.2015)

Name and mailing address of the ISA/KR


 Korean Intellectual Property Office
 Government Complex-Daejeon, 189 Seonsa-ro, Daejeon 302-701,
 Republic of Korea

Facsimile No. 82-42-472-7140

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2015/005053

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 5
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claim 5 pertains to a method for treatment of the human body, and thus pertains to subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest



- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2015/005053

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
US 7625926 B2	01/12/2009	EP 1678162 A1	12/07/2006
		EP 1678162 A4	02/07/2008
		EP 1678162 B1	28/04/2010
		JP 2007-507493 A	29/03/2007
		JP 4481992 B2	16/06/2010
		KR 10-0557093 B1	03/03/2006
		KR 10-2005-0033734 A	13/04/2005
		US 2007-0072900 A1	29/03/2007
		WO 2005-033097 A1	14/04/2005

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 31/41(2006.01)i, A61K 31/4439(2006.01)i, A61P 9/00(2006.01)i		
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 31/41; A61K 31/4709; C07D 401/14; A61K 31/4439; A61P 9/00 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: p-당단백질 기질 약물, p-당단백질 저해제, 테트라졸 유도체, 다비가트란		
C. 관련 문헌		
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
X	WESSLER, J. D. 등, 'The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs', Journal of the American College of Cardiology, 2013년, 61권, 25호, 페이지 2495-2502 요약; 및 페이지 2498-2499 참조.	1-4
A	US 7625926 B2 (BANG, K. C 등) 2009.12.01 요약; 컬럼2; 및 청구항 1-7 참조.	1-4
A	KIM, R. B., 'Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors, and inducers', Drug metabolism reviews, 2002년, 34권, 1&2호, 페이지 47-54 전체 문헌 참조.	1-4
A	THOMAS, H. 등, 'Overcoming multidrug resistance in cancer: an update on the clinical strategy of inhibiting p-glycoprotein', Cancer Control, 2003년, 10권, 2호, 페이지 159-165 전체 문헌 참조.	1-4
A	FROMM, M. F. 등, 'Inhibition of P-glycoprotein-mediated drug transport a unifying mechanism to explain the interaction between digoxin and quinidine', Circulation, 1999년, 99권, 페이지 552-557 전체 문헌 참조.	1-4
<input type="checkbox"/> 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. <input checked="" type="checkbox"/> 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.		
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌		
국제조사의 실제 완료일 2015년 07월 27일 (27.07.2015)	국제조사보고서 발송일 2015년 07월 27일 (27.07.2015)	
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (302-701) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-472-7140	심사관 이정아 전화번호 +82-42-481-8740	

제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

- 1. 청구항: 5
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉, 청구항 제5항은 사람의 치료방법에 관한 것이므로 PCT 17(2)(a)(i) 및 규칙 39.1(iv)의 규정에 의하여 국제조사기관이 국제조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
- 2. 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니다. 구체적으로는,
- 3. 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

- 1. 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합니다.
- 2. 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를 요구하지 아니하였습니다.
- 3. 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
- 4. 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에
관한 기재

- 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된 기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
US 7625926 B2	2009/12/01	EP 1678162 A1	2006/07/12
		EP 1678162 A4	2008/07/02
		EP 1678162 B1	2010/04/28
		JP 2007-507493 A	2007/03/29
		JP 4481992 B2	2010/06/16
		KR 10-0557093 B1	2006/03/03
		KR 10-2005-0033734 A	2005/04/13
		US 2007-0072900 A1	2007/03/29
		WO 2005-033097 A1	2005/04/14