



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0101148
(43) 공개일자 2012년09월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/20 (2006.01) *A61K 9/48* (2006.01)
A61K 31/135 (2006.01) *A61K 31/137* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7019448(분할)
(22) 출원일자(국제) 2004년04월06일
심사청구일자 2012년07월23일
(62) 원출원 특허 10-2010-7029859
원출원일자(국제) 2004년04월06일
심사청구일자 2011년01월31일
(85) 번역문제출일자 2012년07월23일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2004/003656
(87) 국제공개번호 WO 2004/089341
국제공개일자 2004년10월21일
(30) 우선권주장
60/461,215 2003년04월08일 미국(US)

(71) 출원인
미쓰비시 웰 파마 가부시키가이샤
일본국 오오사카후 오오사카시 츄우오오구 히라노
마치 2쵸오메 6반 9고오
노파르티스 아게
스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35
(72) 발명자
오오무라, 도모유끼
일본 871-0015 오이따깽 나카쓰시 유시가미 1-조
메 11-9
푸디페띠, 마드후수드한
미국 08826 뉴저지주 에디슨 칼버트 애비뉴 이스
트 51
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김영, 장수길

전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 발명의 명칭 S1P 수용체 아고니스트 및 당 알콜을 포함하는 고형 제약 조성물

(57) 요 약

본 발명은 (a) S1P 수용체 아고니스트; 및 (b) 당 알콜을 포함하는, 경구 투여에 적합한 고형 제약 조성물에 관한 것이다.

(72) 발명자

로이스, 알랜, 에드워드

미국 18353 펜실바니아주 세이롤스버그 알알4 박스
9엘이

루에거, 콜린

미국 07950 뉴저지주 모리스 플레인즈 포플라 드라
이브 89

사사끼, 마사끼

일본 871-0048 오이따깽 나까쓰시 모로마찌 1852

다무라, 도꾸히로

일본 871-0821 후꾸오까깽 쩌꾸조우군 요시또미초
오아자 고지 632-4

특허청구의 범위

청구항 1

(a) 2-아미노-2-[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올, 그의 포스페이트 및 제약학적으로 허용가능한 염 중에서 선택되는 S1P 수용체 아고니스트; 및

(b) 당 알콜을 포함하는, 경구 투여에 적합한 고형 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, S1P 수용체 아고니스트가 2-아미노-2-[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올 히드로클로라이드인 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 당 알콜이 만니톨을 포함하는 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 당 알콜이 비흡습성 당 알콜 또는 이의 혼합물인 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 윤활제를 더 포함하는 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 윤활제가 마그네슘 스테아레이트를 포함하는 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 0.5 내지 5 중량%의 S1P 수용체 아고니스트를 포함하는 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 0.01 내지 20 중량%의 S1P 수용체 아고니스트를 포함하는 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 90 내지 99.5 중량%의 당 알콜을 포함하는 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 75 내지 99.5 중량%의 당 알콜을 포함하는 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 0.01 내지 5 중량%의 윤활제를 포함하는 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 1.5 내지 2.5 중량%의 윤활제를 포함하는 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, S1P 수용체 아고니스트가 미소화된 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, S1P 수용체 아고니스트가 400 내지 500 μ m 메쉬 스크린으로 예비 스크리닝된 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 정제 또는 캡슐 형태인 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 당 알콜의 평균 입자 크기가 100 내지 300 μm 인 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 당 알콜의 벌크 밀도가 0.4 내지 0.6 g/ mL 인 조성물.

청구항 18

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 당 알콜의 단일점 표면적이 1 내지 7 m^2/g 인 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 단일 투여 형태이고, 0.5 내지 10 mg의 S1P 수용체 아고니스트를 함유하는 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 캡슐 또는 정제이고, 0.5 내지 10 mg의 S1P 수용체 아고니스트를 함유하는 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 기관 또는 조직 이식 거부, 이식대숙주 질환, 자가면역 질환, 염증성 질환, 바이러스성 심근염, 또는 바이러스성 심근염으로 인한 바이러스성 질환의 예방 또는 치료를 위한 의약의 제조에 사용되는 조성물.

청구항 22

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 다발성 경화증의 치료를 위한 의약의 제조에 사용되는 조성물.

청구항 23

(a) 2-아미노-2-[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올(FTY720) 및 그의 제약학적으로 허용가능한 염 중에서 선택되는 S1P 수용체 아고니스트를 당 알콜과 혼합하고;

(b) (a)에서 수득한 혼합물을 분쇄 및(또는) 과립화하고;

(c) (b)에서 수득한 분쇄 및(또는) 과립화된 혼합물을 윤활제와 혼합하는 것을 포함하는, 제1항에 따른 조성물의 제조 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, S1P 수용체 아고니스트가 단계 (a) 전에 미소화되고(되거나) 예비 스크리닝되는 방법.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 성분들이 건조 혼합되는 것인 방법.

청구항 26

제23항 또는 제24항에 있어서, 분쇄 단계 (b)가, (a)에서 수득된 혼합물을 스크린에 통과시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 27

제23항 또는 제24항에 있어서, 단계 (a)가, 전체 량의 S1P 수용체 아고니스트를 우선 소량의 당 알콜과 혼합하

는 단계를 포함하는 방법.

청구항 28

제27항에 있어서, 단계 (a)에서 형성된 예비혼합물이 당 알콜 전체 중량의 5 내지 25 중량%를 포함하는 방법.

청구항 29

제23항 또는 제24항에 있어서, 단계 (a)가 결합제 용액을 혼합물에 첨가하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 30

제23항 또는 제24항에 있어서,

- i) S1P 수용체 아고니스트를 당 알콜과 건조 혼합하고,
- ii) 수득된 당 알콜/S1P 수용체 아고니스트 혼합물을 결합제와 건조 혼합하고,
- iii) 물을 첨가하고,
- iv) 혼합물을 과립화하고,
- v) 과립화 생성물을 건조 및 분쇄하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 31

제23항 또는 제24항에 있어서, S1P 수용체 아고니스트가 2-아미노-2-[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올(FTY720) 히드로클로라이드인 방법.

청구항 32

제23항 또는 제24항에 있어서, 당 알콜이 만니톨, 말티톨, 이노시톨, 자일리톨, 락ти톨 및 이들의 혼합물 중에서 선택되는 방법.

청구항 33

제23항 또는 제24항에 따른 방법에 의해 얻어진 제약 조성물.

청구항 34

제33항에 있어서, 캡슐 또는 정제 형태인 제약 조성물.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 스팽고신-1 포스페이트 수용체 아고니스트를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 스팽고신-1 포스페이트 (이하, "S1P")는 천연 혈청 지질이다. 현재 8개의 S1P 수용체, 즉 S1P1 내지 S1P8이 공지되어 있다. S1P 수용체 아고니스트는 가속화 림프구 귀소 특성을 갖는다. S1P 수용체 아고니스트는 2차 림프 조직으로의 순환으로부터 림프구의 재분배, 바람직하게는 가역적 재분배로부터 생성되는 림프구감소증을 끌어내어 전신 면역억제를 일으키는 면역조절 화합물이다. 미접촉 세포는 격리되고, 혈액으로부터의 CD4 및 CD8 T-세포 및 B-세포가 자극되어 림프절 (LN) 및 파이어 반점 (PP)으로 이동하여, 이식된 기관으로의 세포의 침윤이 억제된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0003] 각종 공지된 S1P 수용체 아고니스트는 구조적 유사성을 나타내어 적절한 제형을 제공하는 데 관련된 문제가 있다. 특히, 고체 형태, 예컨대 정제 또는 캡슐체로서 경구 투여용으로 매우 적합한 S1P 수용체 아고니스트 함유

제형이 요구된다.

과제의 해결 수단

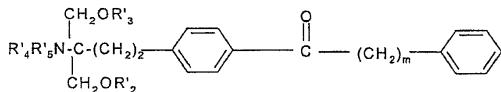
- [0004] 따라서, 본 발명은 S1P 수용체 아고니스트 및 당 알콜을 포함하는 경우 투여에 적합한 고형 제약 조성물을 제공한다.
- [0005] 놀랍게도 당 알콜을 포함하는 고형 조성물이 S1P 수용체 아고니스트의 경우 투여에 특히 적합한 제형을 제공한다는 것이 밝혀졌다. 상기 조성물은 S1P 수용체 아고니스트의 전신 투여의 편리한 수단을 제공하며, 주사 또는 경구 사용을 위한 액체 제형의 단점을 겪지 않으며, 우수한 물리화학적 특성 및 저장 특성을 갖는다. 특히, 본 발명의 조성물은 조성물 전체에 걸쳐 S1P 수용체 아고니스트의 분배의 균일성의 높은 수준 뿐만 아니라 높은 안정성을 나타낼 수 있다. 본 발명의 조성물은 고속 자동화 장치 상에서 제조될 수 있어, 수동 캡슐화가 필요하지 않다.
- [0006] S1P 수용체 아고니스트는 전형적으로 스팽고신 유사체, 예컨대 2-치환된 2-아미노-프로판-1,3-디올 또는 2-아미노-프로판을 유도체이다. 적절한 S1P 수용체 아고니스트의 예는 다음과 같다.
- [0007] - EP 제627406 A1호에 개시된 화합물, 예컨대 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염:
- [0008] <화학식 I>
- $$\begin{array}{c}
 \text{CH}_2\text{OR}_3 \\
 | \\
 \text{R}_4\text{R}_5\text{N} - \text{CH}_2\text{OR}_2 \\
 | \\
 \text{R}_1
 \end{array}$$
- [0009]
- [0010] 식 중,
- [0011] R₁은 이중결합, 삼중결합, O, S, NR₆ (여기서, R₆은 H, 알킬, 아르알킬, 아실 또는 알콕시카르보닐임) 및 카르보닐로부터 선택된 결합 또는 헤테로원자를 쇄 내에 가질 수 있고(있거나) 치환체로서 알콕시, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 아르알킬옥시, 아실, 알킬아미노, 알킬티오, 아실아미노, 알콕시카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아실옥시, 알킬카르바모일, 니트로, 할로겐, 아미노, 히드록시이미노, 히드록시 또는 카르복시를 가질 수 있는 선형 또는 분지형 (C₁₂₋₂₂) 탄소 쇄이거나, 또는
- [0012] R₁은 알킬이 선형 또는 분지형 (C₆₋₂₀) 탄소 쇄인 페닐알킬 또는 알킬이 선형 또는 분지형 (C₁₋₃₀) 탄소 쇄인 페닐알킬이며,
- [0013] 여기서, 상기 페닐알킬은
- [0014] 할로겐으로 임의 치환된 선형 또는 분지형 (C₆₋₂₀) 탄소 쇄,
- [0015] 할로겐으로 임의 치환된 선형 또는 분지형 (C₆₋₂₀)알콕시 쇄,
- [0016] 선형 또는 분지형 (C₆₋₂₀)알케닐옥시,
- [0017] 페닐알콕시, 할로페닐알콕시, 페닐알콕시알킬, 페녹시알콕시 또는 페녹시알킬,
- [0018] C₆₋₂₀ 알킬로 치환된 시클로알킬알킬,
- [0019] C₆₋₂₀ 알킬로 치환된 헤테로아릴알킬,
- [0020] 헤테로시클릭 C₆₋₂₀ 알킬, 또는
- [0021] C₂₋₂₀ 알킬로 치환된 헤�테로시클릭 알킬로 치환되며,
- [0022] 여기서, 알킬 부분은
- [0023] 탄소 쇄 중에 이중결합, 삼중결합, O, S, 술퍼닐, 술포닐 또는 NR₆ (여기서, R₆은 상기 정의한 바와 같음)로부터 선택된 결합 또는 헤�테로원자, 및
- [0024] 치환체로서 알콕시, 알케닐옥시, 알키닐옥시, 아르알킬옥시, 아실, 알킬아미노, 알킬티오, 아실아미노, 알콕시

카르보닐, 알콕시카르보닐아미노, 아실옥시, 알킬카르바모일, 니트로, 할로겐, 아미노, 히드록시 또는 카르복시를 가질 수 있으며,

[0025] 각각의 R_2 , R_3 , R_4 및 R_5 는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬 또는 아실이다.

[0026] - EP 제1002792 A1호에 개시된 화합물, 예컨대 화학식 II의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염:

[0027] <화학식 II>

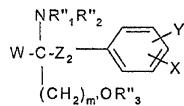


[0028]

[0029] 식 중, m 은 1 내지 9이며, 각각의 R'_2 , R'_3 , R'_4 및 R'_5 는 독립적으로 H, 알킬 또는 아실이다.

[0030] - EP 제0778263 A1호에 개시된 화합물, 예컨대 화학식 III의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염:

[0031] <화학식 III>



[0032]

[0033] 식 중,

[0034] W는 H; C_{1-6} 알킬, C_{2-6} 알케닐 또는 C_{2-6} 알키닐; 비치환 또는 OH 치환된 페닐; $R''_4\text{O}(\text{CH}_2)_n$; 또는 할로겐, C_{3-8} 시클로알킬, 페닐 및 OH 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된 C_{1-6} 알킬이며;

[0035]

X는 H 또는 p개의 탄소원자를 갖는 비치환 또는 치환된 선형 쇄 알킬, 또는 (p-1)개의 탄소원자를 갖는 비치환 또는 치환된 선형 쇄 알콕시 (예컨대 C_{1-6} 알킬, OH, C_{1-6} 알콕시, 아실옥시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 아실아미노, 옥소, 할로 C_{1-6} 알킬, 할로겐, 비치환 페닐, 및 C_{1-6} 알킬, OH, C_{1-6} 알콕시, 아실, 아실옥시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 아실아미노, 할로 C_{1-6} 알킬 및 할로겐으로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환된 페닐로 이루어진 군으로부터 선택된 1 내지 3개의 치환체로 치환됨)이며;

[0036]

Y는 H, C_{1-6} 알킬, OH, C_{1-6} 알콕시, 아실, 아실옥시, 아미노, C_{1-6} 알킬아미노, 아실아미노, 할로 C_{1-6} 알킬 또는 할로겐이며;

[0037] Z_2 는 단일결합 또는 q개의 탄소원자를 갖는 선형 쇄 알킬렌이며,

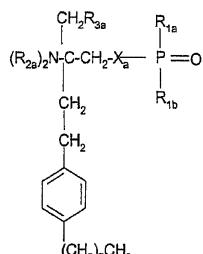
[0038] 각각의 p 및 q는 독립적으로 1 내지 20의 정수이며, 단 $6 \leq p+q \leq 23$ 이며, m' 은 1, 2 또는 3이고, n은 2 또는 3이며,

[0039] 각각의 R''_1 , R''_2 , R''_3 및 R''_4 는 독립적으로 H, C_{1-4} 알킬 또는 아실이다.

[0040]

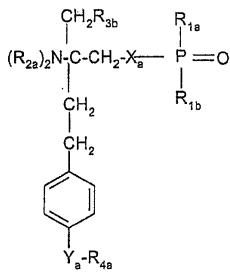
- WO 제02/18395호에 개시된 화합물, 예컨대 화학식 IVa 또는 화학식 IVb의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용가능한 염 또는 수화물:

[0041] <화학식 IVa>



[0042]

[0043] <화학식 IVb>



[0044]

식들 중,

[0045]

X_a 는 O, S, NR_{1s} , 또는 비치환 또는 1 내지 4개의 할로겐으로 치환된 $-(\text{CH}_2)_{n_a}-$ 기이며; n_a 는 1 또는 2이며, R_{1s} 는 H 또는 (C_{1-4}) 알킬 (여기서, 알킬은 비치환 또는 할로겐으로 치환됨)이며;

[0046]

R_{1a} 는 H, OH, (C_{1-4}) 알킬 또는 $\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 알킬 (여기서, 알킬은 비치환 또는 1 내지 3개의 할로겐으로 치환됨)이며;

[0047]

R_{1b} 는 H, OH 또는 (C_{1-4}) 알킬 (여기서, 알킬은 비치환 또는 할로겐으로 치환됨)이며;

[0048]

각각의 R_{2a} 는 독립적으로 H 또는 (C_{1-4}) 알킬 (여기서, 알킬은 비치환 또는 할로겐으로 치환됨)로부터 선택되며;

[0049]

R_{3a} 는 H, OH, 할로겐 또는 $\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 알킬 (여기서, 알킬은 비치환 또는 할로겐으로 치환됨)이며;

[0050]

R_{3b} 는 H, OH, 할로겐, (C_{1-4}) 알킬 (여기서, 알킬은 비치환 또는 히드록시로 치환됨) 또는 $\text{O}(\text{C}_{1-4})$ 알킬 (여기서, 알킬은 비치환 또는 할로겐으로 치환됨)이며;

[0051]

Y_a 는 $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$, $-\text{C}(\text{=NOH})-$, O 또는 S이며;

[0052]

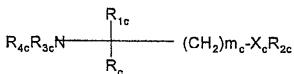
R_{4a} 는 (C_{4-14}) 알킬 또는 (C_{4-14}) 알케닐이다.

[0053]

- WO 제02/076995호에 개시된 화합물, 예컨대 화학식 V 또는 화학식 VI의 화합물 또는 그의 제약학적으로 허용 가능한 염:

[0054]

<화학식 V>



[0055]

[식 중,

[0056]

m_c 는 1, 2 또는 3이며;

[0057]

X_c 는 O 또는 직접 결합이며;

[0058]

R_{1c} 는 H; OH, 아실, 할로겐, C_{3-10} 시클로알킬, 폐닐 또는 히드록시-폐닐렌으로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬; C_{2-6} 알케닐; C_{2-6} 알키닐; 또는 OH로 임의 치환된 폐닐이며;

[0059]

R_{2c} 는 $\text{P}(\text{OR}_{5c})_2\text{OR}_{6c}$ (여기서, R_{5c} 는 H, 또는 1, 2 또는 3개의 할로겐원자로 임의 치환된 C_{1-4} 알킬이며, R_{6c} 는 H, 또는 할로겐으로 임의 치환된 C_{1-4} 알킬임)이며;

[0060]

각각의 R_{3c} 및 R_{4c} 는 독립적으로 H, 할로겐으로 임의 치환된 C_{1-4} 알킬, 또는 아실이며,

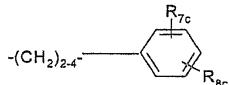
[0061]

R_c 는 쇄 내에 산소원자를 임의로 가질 수 있으며, 니트로, 할로겐, 아미노, 히드록시 또는 카르복시로 임의 치환

될 수 있는 C₁₃₋₂₀ 알킬이거나, 또는 화학식 a의 잔기이며

[0064]

<화학식 a>



[0065]

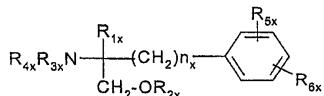
(식 중, R_{7c}는 H, C₁₋₄ 알킬 또는 C₁₋₄ 알콕시이며, R_{8c}는 치환된 C₁₋₂₀ 알카노일, 페닐 C₁₋₁₄ 알킬 (여기서, C₁₋₁₄ 알킬은 할로겐 또는 OH로 임의 치환됨), 시클로알킬 C₁₋₁₄ 알콕시 또는 페닐 C₁₋₁₄ 알콕시 (여기서, 시클로알킬 또는 페닐 고리는 할로겐, C₁₋₄ 알킬 및(또는) C₁₋₄ 알콕시로 임의 치환됨), 페닐 C₁₋₁₄ 알콕시 C₁₋₁₄ 알킬, 페녹시 C₁₋₁₄ 알콕시 또는 페녹시 C₁₋₁₄ 알킬임),

[0067]

R_c는 또한 R_{1c}가 C₁₋₄ 알킬, C₂₋₆ 알케닐 또는 C₂₋₆ 알카닐인 경우 R_{8c}가 C₁₋₁₄ 알콕시인 화학식 a의 잔기이다.]

[0068]

<화학식 VI>



[0069]

[식 중,

[0071]

n_x는 2, 3 또는 4이며;

[0072]

R_{1x}는 H; OH, 아실, 할로겐, 시클로알킬, 페닐 또는 히드록시-페닐렌으로 임의 치환된 C₁₋₆ 알킬; C₂₋₆ 알케닐; C₂₋₆ 알카닐; 또는 OH로 임의 치환된 페닐이며;

[0073]

R_{2x}는 H, C₁₋₄ 알킬 또는 아실이며,

[0074]

각각의 R_{3x} 및 R_{4x}는 독립적으로 H, 할로겐으로 임의 치환된 C₁₋₄ 알킬, 또는 아실이며,

[0075]

R_{5x}는 H, C₁₋₄ 알킬 또는 C₁₋₄ 알콕시이며,

[0076]

R_{6x}는 시클로알킬로 치환된 C₁₋₂₀ 알카노일; 시클로알킬 고리가 할로겐, C₁₋₄ 알킬 및(또는) C₁₋₄ 알콕시로 임의 치환된 시클로알킬 C₁₋₁₄ 알콕시; 페닐 고리가 할로겐, C₁₋₄ 알킬 및(또는) C₁₋₄ 알콕시로 임의 치환된 페닐 C₁₋₁₄ 알콕시이며,

[0077]

R_{6x}는 또한 R_{1x}가 OH로 치환된 C₂₋₄ 알킬일 때 C₄₋₁₄ 알콕시이거나, 또는 R_{1x}가 C₁₋₄ 알킬일 때 펜틸옥시 또는 헥실옥시이며,

[0078]

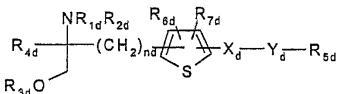
단, R_{5x}가 H이거나 R_{1x}가 메틸이면, R_{6x}는 페닐-부틸렌옥시가 아니다.]

[0079]

- WO 제02/06268 A1호에 개시된 화합물, 예컨대 화학식 VII의 화합물 또는 그의 약리학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르:

[0080]

<화학식 VII>

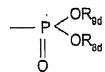


[0081]

식 중,

[0083]

각각의 R_{1d} 및 R_{2d}는 독립적으로 H 또는 아미노-보호기이며;



[0084] $\text{R}_{3\text{d}}$ 는 수소, 히드록시-보호기 또는 의 잔기이며;

[0085] $\text{R}_{4\text{d}}$ 는 저급 알킬이며;

[0086] n_{d} 는 1 내지 6의 정수이며;

[0087] X_{d} 는 에틸렌, 비닐렌, 에티닐렌, 화학식 $-\text{D}-\text{CH}_2-$ 의 기 (여기서, D는 카르보닐, $-\text{CH}(\text{OH})-$, O, S 또는 N임), 아릴, 또는 이하에 정의된 a군으로부터 선택된 3개 이하의 치환체로 치환된 아릴이며;

[0088] Y_{d} 는 단일결합, C_{1-10} 알킬렌, a군 및 b군으로부터 선택된 3개 이하의 치환체로 치환된 C_{1-10} 알킬렌, 탄소 쇄의 중간 또는 말단에 O 또는 S를 갖는 C_{1-10} 알킬렌, 또는 a군 및 b군으로부터 선택된 3개 이하의 치환체로 치환된 탄소 쇄의 중간 또는 말단에 O 또는 S를 갖는 C_{1-10} 알킬렌이며;

[0089] $\text{R}_{5\text{d}}$ 는 수소, 시클로알킬, 아릴, 헤테로사이클, a군 및 b군으로부터 선택된 3개 이하의 치환체로 치환된 시클로알킬, a군 및 b군으로부터 선택된 3개 이하의 치환체로 치환된 아릴, 또는 a군 및 b군으로부터 선택된 3개 이하의 치환체로 치환된 헤테로사이클이며;

[0090] 각각의 $\text{R}_{6\text{d}}$ 및 $\text{R}_{7\text{d}}$ 는 독립적으로 H 또는 a군으로부터 선택된 치환체이며;

[0091] 각각의 $\text{R}_{8\text{d}}$ 및 $\text{R}_{9\text{d}}$ 는 독립적으로 H 또는 할로겐으로 임의 치환된 C_{1-4} 알킬이며;

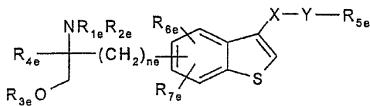
[0092] <a군>은 할로겐, 저급 알킬, 할로개노 저급 알킬, 저급 알콕시, 저급 알킬티오, 카르복실, 저급 알콕시카르보닐, 히드록시, 저급 지방족 아실, 아미노, 모노-저급 알킬아미노, 디-저급 알킬아미노, 저급 지방족 아실아미노, 시아노 또는 니트로이며;

[0093] <b군>은 각각 a군으로부터 선택된 3개 이하의 치환체로 임의 치환된 시클로알킬, 아릴, 헤�테로사이클이며;

[0094] 단, $\text{R}_{5\text{d}}$ 가 수소이면, Y_{d} 는 단일결합 및 선형 C_{1-10} 알킬렌 이외의 기이다.

[0095] - JP 제14316985호 (JP 제2002316985호)에 개시된 화합물, 예컨대 화학식 VII의 화합물 또는 그의 약리학적으로 허용가능한 염 또는 에스테르:

[0096] <화학식 VII>



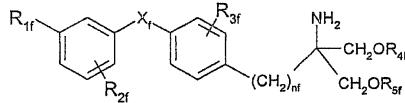
[0097]

[0098] 식 중, $\text{R}_{1\text{e}}$, $\text{R}_{2\text{e}}$, $\text{R}_{3\text{e}}$, $\text{R}_{4\text{e}}$, $\text{R}_{5\text{e}}$, $\text{R}_{6\text{e}}$, $\text{R}_{7\text{e}}$, n_{e} , X_{e} 및 Y_{e} 는 JP 제14316985호에 개시된 바와 같다.

[0099] - WO 제03/29184호 및 WO 제03/29205호에 개시된 화합물, 예컨대 화학식 IX의 화합물, 예를 들어 2-아미노-2-[4-(3-벤질옥시페녹시)-2-클로로페닐]프로필-1,3-프로판-디올 또는 2-아미노-2-[4-(벤질옥시페닐티오)-2-클로로페닐]프로필-1,3-프로판-디올, 또는 그의 약리학적 염:

[0100]

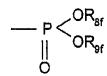
<화학식 IX>



[0101]

[0102] 식 중,

[0103] X_{f} 는 O 또는 S이며, $\text{R}_{1\text{f}}$, $\text{R}_{2\text{f}}$, $\text{R}_{3\text{f}}$ 및 n_{f} 는 WO 제03/29184호 및 제03/29205호에 개시된 바와 같으며, 각각의 $\text{R}_{4\text{f}}$



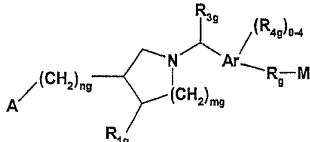
및 R_{5f} 는 독립적으로 H 또는 화학식

의 잔기이며,

[0104] 각각의 R_{8f} 및 R_{9f} 는 독립적으로 H 또는 할로겐으로 임의 치환된 C_{1-4} 알킬이다.

[0105] - WO 제03/062252 A1호에 개시된 화합물, 예컨대 화학식 X의 화합물:

[0106] <화학식 X>



[0107]

식 중,

[0109] Ar은 페닐 또는 나프틸이며;

[0110] 각각의 mg 및 ng 는 독립적으로 0 또는 1이며;

[0111] A는 COOH , PO_3H_2 , PO_2H , SO_3H , $\text{PO}(\text{C}_{1-3} \text{ 알킬})\text{OH}$ 및 $1H$ -테트라졸-5-일로부터 선택되며;

[0112] 각각의 R_{1g} 및 R_{2g} 는 독립적으로 H, 할로겐, OH, COOH, 또는 할로겐으로 임의 치환된 C_{1-4} 알킬이며;

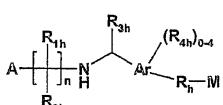
[0113] R_{3g} 는 H, 또는 할로겐 또는 OH로 임의 치환된 C_{1-4} 알킬이며;

[0114] 각각의 R_{4g} 는 독립적으로 할로겐, 또는 할로겐으로 임의 치환된 C_{1-4} 알킬 또는 C_{1-3} 알콕시이며;

[0115] 각각의 R_g 및 M은 각각 WO 제03/062252 A1호에서 B 및 C에 대해 지시한 바와 같은 의미를 갖는다.

[0116] - WO 제03/062248 A2호에 개시된 화합물, 예컨대 화학식 X I의 화합물:

[0117] <화학식 X I>



[0118]

식 중,

[0120] Ar은 페닐 또는 나프틸이며;

[0121] n은 2, 3 또는 4이며;

[0122] A는 COOH , $1H$ -테트라졸-5-일, PO_3H_2 , PO_2H_2 , $-\text{SO}_3\text{H}$ 또는 $\text{PO}(\text{R}_{5h})\text{OH}$ {여기서, R_{5h} 는 C_{1-4} 알킬, 히드록시 C_{1-4} 알킬, 페닐, $-\text{CO-C}_{1-3}$ 알콕시 및 $-\text{CH}(\text{OH})-\text{페닐}$ (여기서, 페닐 또는 페닐 잔기는 임의 치환됨)로부터 선택됨}이며;

[0123] 각각의 R_{1h} 및 R_{2h} 는 독립적으로 H, 할로겐, OH, COOH, 또는 할로게노로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬 또는 페닐이며;

[0124] R_{3h} 는 H, 또는 할로겐 및(또는) OH로 임의 치환된 C_{1-4} 알킬이며;

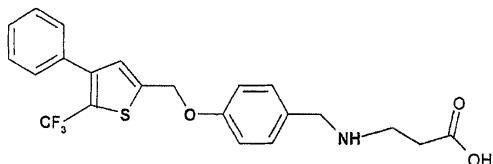
[0125] 각각의 R_{4h} 는 독립적으로 할로게노, OH, COOH, C_{1-4} 알킬, $\text{S(O)O}_{0,1}$ 또는 2 C_{1-3} 알콕시, C_{3-6} 시클로알콕시, 아릴 또는 아르알콕시 (여기서, 알킬 부분은 1 내지 3개의 할로겐으로 임의 치환될 수 있음)이며;

[0126] 각각의 R_g 및 M은 각각 WO 제03/062248 A2호에서 B 및 C에 대해 지시된 바와 같은 의미를 갖는다.

[0127] 본 발명의 또 다른 구현예에 따르면, 본 발명의 배합물에 사용하기 위한 S1P 수용체 아고니스트는 또한 선택적 S1P1 수용체, 예컨대 35S-GTP γ S 결합 분석법으로 평가시 S1P3수용체에 대한 EC50에 대한 S1P1 수용체에 대한

EC50의 비로서 측정시, S1P3 수용체에 비해 S1P1 수용체에 대한 20배 이상, 예컨대 100배, 500배, 1000배 또는 2000배 이상의 선택성을 갖는 화합물일 수 있으며, 상기 화합물은 35S-GTP γ S 결합 분석법으로 측정시 100nM 이하의 S1P1 수용체에 대한 결합에 대한 EC50을 갖는다. 대표적인 S1P1 수용체 아고니스트는 예를 들어, WO 제03/061567호에 열거된 화합물들이며, 그 내용은 참고로 본원에 인용되고, 예를 들면 하기 화학식의 화합물이다.

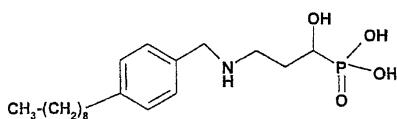
[0128] <화학식 X II>



[0129]

[0130] 또는

[0131] <화학식 X III>



[0132]

[0133] 모 출원의 인용이 제시되는 경우, 화합물과 관련된 주제가 본원에 참고로 인용된다.

[0134]

아실은 R_y -CO- (여기서, R_y 는 C_{1-6} 알킬, C_{3-6} 시클로알킬, 폐닐 또는 폐닐- C_{1-4} 알킬임) 잔기이다. 따로 언급하지 않는 한, 알킬, 알콕시, 알케닐 또는 알키닐은 선형 또는 분지형일 수 있다.

[0135]

화학식 I의 화합물에서 R_1 으로서 탄소 쇄가 치환되는 경우, 바람직하게는 할로겐, 니트로, 아미노, 히드록시 또는 카르복시로 치환된다. 탄소 쇄가 임의 치환된 폐닐로 차단되는 경우, 탄소 쇄는 바람직하게는 비치환된다. 폐닐렌 잔기가 치환되는 경우, 바람직하게는 할로겐, 니트로, 아미노, 메톡시, 히드록시 또는 카르복시로 치환된다.

[0136]

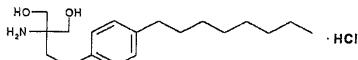
화학식 I의 바람직한 화합물은 R_1 이 니트로, 할로겐, 아미노, 히드록시 또는 카르복시로 임의 치환된 C_{13-20} 알킬인 것, 더욱 바람직하게는 R_1 이 할로겐으로 임의 치환된 C_{6-14} 알킬 쇄로 치환된 폐닐알킬이며, 알킬 부분이 히드록시로 임의 치환된 C_{1-6} 알킬인 것이다. 더욱 바람직하게는, R_1 은 선형 또는 분지형, 바람직하게는 선형 C_{6-14} 알킬 쇄로 폐닐 상에서 치환된 폐닐 C_{1-6} 알킬이다. C_{6-14} 알킬 쇄는 오르소, 메타 또는 파라, 바람직하게는 파라일 수 있다.

[0137]

바람직하게는, 각각의 R_2 내지 R_5 는 H이다.

[0138]

바람직한 화학식 I의 화합물은 2-아미노-2-테트라데실-1,3-프로판디올이다. 특히 바람직한 화학식 I의 S1P 수용체 아고니스트는 하기 화학식과 같은 유리 형태 또는 제약학적으로 허용가능한 염, 예컨대 히드로클로라이드 형태의 FTY720, 즉 2-아미노-2-[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올 (이하, 화합물 A라 함)이다:



[0139]

[0140]

바람직한 화학식 II의 화합물은 R'_2 내지 R'_5 가 각각 H이며, m이 4인 것, 즉 유리 형태 또는 제약학적으로 허용 가능한 염, 예컨대 히드로클로라이드 형태의 2-아미노-2-{2-[4-(1-옥소-5-페닐펜틸)페닐]에틸}프로판-1,3-디올 (이하, 화합물 B라 함)이다.

[0141]

바람직한 화학식 III의 화합물은 W가 CH_3 이며, R''_1 내지 R''_3 가 각각 H이며, Z_2 가 에틸렌이며, X가 헵틸옥시이고, Y가 H인 것, 즉 유리 형태 또는 제약학적으로 허용가능한 염, 예컨대 히드로클로라이드 형태의 2-아미노-4-(4-헵틸옥시페닐)-2-메틸-부탄올 (이하, 화합물 C라 함)이다. R-거울상이성체가 특히 바람직하다.

- [0142] 바람직한 화학식 IVa의 화합물은 FTY720-포스페이트 (R_{2a} 가 H이며, R_{3a} 가 OH이고, X_a 가 O이고, R_{1a} 및 R_{1b} 는 OH임)이다. 바람직한 화학식 IVb의 화합물은 화합물 C-포스페이트 (R_{2a} 가 H이며, R_{3b} 가 OH이고, X_a 가 O이며, R_{1a} 및 R_{1b} 가 OH이고, Y_a 가 O이며, R_{4a} 가 헵틸임)이다. 화학식 V의 바람직한 화합물은 화합물 B-포스페이트이다.
- [0143] 바람직한 화학식 V의 화합물은 인산 모노-[(R)-2-아미노-2-메틸-4-(4-펜틸옥시-페닐)-부틸]에스테르이다.
- [0144] 바람직한 화학식 VII의 화합물은 (2R)-2-아미노-4-[3-(4-시클로헥실옥시부틸)-벤조[b]티엔-6-일]-2-메틸부탄-1-올이다.
- [0145] 화학식 I 내지 화학식 X III의 화합물이 문자 내에 하나 이상의 비대칭 중심을 갖는 경우, 라세미체 뿐만 아니라 다양한 광학 이성체, 부분입체이성체 및 그들의 혼합물이 포함된다.
- [0146] 화학식 I 내지 화학식 X III의 화합물의 제약학적으로 허용가능한 염의 예로는 무기산과의 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드 및 슬레이트, 유기산과의 염, 예컨대 아세테이트, 푸마레이트, 말레이트, 벤조에이트, 시트레이트, 말레이트, 메탄술포네이트 및 벤젠술포네이트 염, 또는 적절하다면 금속과의 염, 예컨대 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 알루미늄, 아민과의 염, 예컨대 트리에틸아민, 및 이염기 아미노산과의 염, 예컨대 라이신이 있다. 본 발명의 화합물 및 염은 수화물 및 용매화물 형태를 포함한다.
- [0147] S1P 수용체에 대한 결합은 하기 분석법에 따라 측정할 수 있다.
- [0148] A. S1P 수용체 아고니스트의 개별 인간 S1P 수용체에 대한 결합 친화도
- [0149] 인간 S1P 수용체의 HEK293 세포로의 일시적 트랜스펙션
- [0150] S1P 수용체 및 G_i 단백질을 클로닝하고, EDG 수용체, $G_i-\alpha$, $G_i-\beta$ 및 $G_i-\gamma$ 를 위한 4개의 cDNA 동량을 혼합하여, 인산칼슘 침전법 (M. Wigler et al., Cell. 1977; 11: 223 및 DS. Im et al., Mol. Pharmacol. 2000; 57: 753)을 사용하여 HEK293의 단층을 트랜스펙션하는 데 사용한다. 간략하게, DNA 25 μ g 및 0.25M $CaCl_2$ 를 함유하는 DNA 혼합물을 HEPES-완충된 2mM Na_2HPO_4 에 첨가한다. HEK293 세포의 아용합성 단층을 25mM 클로로퀸으로 오염시킨 다음, DNA 침전물을 세포에 적용한다. 4시간 후, 단층을 포스페이트 완충된 식염수로 세척하고 배지(90% 1:1 둘베코(Dulbecco) 개질 필수 배지 (DMEM):F-12 + 10% 태아 소 혈청)을 재공급한다. 빙상 10% 수크로스를 함유하는 HME 완충액 (mM: 20 HEPES, 5MgCl₂, 1 EDTA, pH 7.4) 중에서 스크레이핑함으로써 DNA 첨가 48 내지 72 시간 후에 세포를 회수하여 다운스(Dounce) 균질화기를 사용하여 분열시킨다. 800 \times g에서 원심분리 후, 상청액을 수크로스 무함유 HME로 희석하고, 100,000 \times g에서 1시간 동안 원심분리한다. 생성된 펠렛을 재균질화하고, 100,000 \times g에서 1시간 더 원심분리한다. 이 조(crude) 막 펠렛을 수크로스 함유 HME에 재현탁시키고, 분액하고, 액체 질소 중에 침지시킴으로써 즉석 동결시킨다. 막을 70°C에서 저장한다. 단백질 농도는 브래드포드(Bradford) 단백질 분석법에 의해 분광분석적으로 측정한다.
- [0151] S1P 수용체/HEK293 막 제제를 사용한 GTP γ S 결합 분석법
- [0152] 문헌 [DS. Im et al., Mol. Pharmacol. 2000; 57: 753]에 기재된 바와 같이 GTP γ S 결합 실험을 행한다. G-단백질에 대한 리간드-조정된 GTP γ S 결합은 일시적으로 트랜스펙션된 HEK293 세포로부터의 막 제제 25 μ g을 사용하여 GTP 결합 완충액 (mM: 50 HEPES, 100 NaCl, 10 MgCl₂, pH 7.5) 중에서 측정한다. 리간드를 10 μ M GDP 및 0.1nM [³⁵S]GTP γ S (1200Ci/mmol)의 존재 하에 막에 첨가하고, 30°C에서 30분간 배양한다. 결합된 GTP γ S를 브란델(Brandel) 회수기(메릴랜드주 게티스버그)를 사용하여 결합되지 않은 것으로부터 분리하여, 액체 섬광 계수기로 계수한다.
- [0153] 본 발명의 조성물은 바람직하게는 S1P 수용체 아고니스트를 조성물의 전체 중량 기준으로 0.01 내지 20중량%, 더욱 바람직하게는 0.1 내지 10중량%, 예컨대 0.5 내지 5중량% 함유한다.
- [0154] 당 알콜은 희석제, 담체, 충전제 또는 중량제로서 작용할 수 있으며, 적절하게는 만니톨, 말티톨, 이노시톨, 자일리톨 또는 락ти톨, 바람직하게는 실질적으로 비흡습성인 당 알콜, 예컨대 만니톨 (D-만니톨)일 수 있다. 단일 당 알콜이 사용될 수 있거나, 또는 2개 이상의 당 알콜의 혼합물, 예컨대 1:1 내지 4:1 비율의 만니톨 및 자일리톨의 혼합물이 사용될 수 있다.
- [0155] 특히 바람직한 구현예에서, 당 알콜은 높은 비표면적을 갖는 분무 건조된 조성물, 예컨대 만니톨 조성물로부터 제조될 수 있다. 이러한 종류의 만니톨 조성물의 사용은 S1P 수용체 아고니스트의 조성물 중의 만니톨 전체에

걸친 균일한 분배를 촉진하는 것을 돋는다. 보다 높은 표면적은 각 입자 당 더 작은 평균 크기 및(또는) 더 거친 표면을 갖는 입자로 이루어진 당 알콜, 예컨대 만니톨 제제를 제공함으로써 성취될 수 있다. $300\mu\text{m}$ 이하의 평균 입자 크기를 갖는 분무 건조된 당 알콜, 예컨대 만니톨의 사용은 또한 조성물로부터 형성된 정제의 압축성 및 경도를 향상시키는 것으로 밝혀졌다.

[0156] 바람직하게는, 당 알콜 제제, 예컨대 만니톨의 단일점 표면적은 1 내지 $7\text{m}^2/\text{g}$, 예컨대 2 내지 $6\text{m}^2/\text{g}$ 또는 3 내지 $5\text{m}^2/\text{g}$ 이다. 만니톨 제제는 적절하게는 100 내지 $300\mu\text{m}$, 예컨대 150 내지 $250\mu\text{m}$ 의 평균 입자 크기 및 0.4 내지 0.6g/ml, 예컨대 0.45 내지 0.55g/ml의 벌크 밀도를 가질 수 있다. 적절한 높은 표면적 만니톨은 이. 머크 (E. Merck)사로부터 상업적으로 구입 가능한 파르텍(Parteck) M200이다.

[0157] 조성물은 조성물의 전체 중량 기준으로 바람직하게는 75 내지 99.99중량%, 더욱 바람직하게는 85 내지 99.9중량%, 예컨대 90 내지 99.5중량%의 당 알콜을 함유한다.

[0158] 조성물은 바람직하게는 추가로 윤활제를 포함한다. 적절한 윤활제에는 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 글리세릴 팔미토스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트, 카놀라 오일, 수소화 식물성 오일, 예컨대 수소화 캐스터 오일 (예, 쿠티나(Cutina)® 또는 루브리왁스(Lubriwax)® 101), 미네랄 오일, 나트륨 라우릴 숤페이트, 마그네슘 옥시드, 콜로이달 이산화규소, 실리콘 유체, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알콜, 나트륨 벤조에이트, 탈크, 폴록사미, 또는 이들 중 임의의 혼합물이 있다. 바람직하게는, 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 수소화 캐스터 오일 또는 미네랄 오일을 포함한다. 콜로이달 이산화규소 및 폴리에틸렌 글리콜은 윤활제로서 덜 바람직하다.

[0159] 조성물은 바람직하게는 조성물의 전체 중량 기준으로 0.01 내지 5중량%, 더욱 바람직하게는 1 내지 3중량%, 예컨대 약 2중량%의 윤활제를 함유한다.

[0160] 조성물은 하나 이상의 추가 부형제, 예컨대 담체, 결합제 또는 희석제를 포함할 수 있다. 특히, 조성물은 조성물의 전체 중량 기준으로 0.1 내지 90중량%, 예컨대 1 내지 30중량%의 양으로 미소결정성 셀룰로스 (예, 아비셀(Avicel)®), 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필메틸 셀룰로스, 전분 (예, 옥수수 전분) 또는 디칼슘 포스페이트를 포함할 수 있다. 결합제, 예컨대 미소결정성 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필메틸 셀룰로스가 사용되는 경우, 조성물의 전체 중량 기준으로 1 내지 8중량%, 예컨대 3 내지 6중량%의 양으로 포함되는 것이 바람직하다. 결합제의 사용은 제형의 과립 강도를 증가시켜, 미세 과립화에 특히 중요하다. 미소결정성 셀룰로스 및 메틸셀룰로스는 높은 정제 경도 및(또는) 긴 분해 시간이 요구되는 경우 특히 바람직하다. 히드록시프로필 셀룰로스는 빠른 분해가 요구되는 경우 바람직하다. 적절하게는, 자일리톨이 또한 추가의 결합제로서, 예를 들어 미소결정성 셀룰로스 외에, 예컨대 당 알콜, 예컨대 자일리톨의 20중량% 이하의 양으로 첨가될 수 있다.

[0161] 하나의 구현예에서, 조성물은 안정화제, 바람직하게는 글리신 HCl 또는 중탄산나트륨을 더 포함한다. 안정화제는 0.1 내지 30중량%, 바람직하게는 1 내지 20중량%의 양으로 존재할 수 있다.

[0162] 조성물은 분말, 과립 또는 웰렛 형태 또는 단일 투여 형태, 예를 들어 정제 또는 캡슐제일 수 있다. 본 발명의 조성물은 경구적으로 투여가능한 캡슐 셀, 특히 경질 젤라틴 셀에 캡슐화되기에 적합하다.

[0163] 달리, 조성물은 정제로 압축될 수 있다. 정제는 임의로 예를 들어, 탈크 또는 다당류 (예, 셀룰로스) 또는 히드록시프로필메틸셀룰로스 코팅으로 코팅될 수 있다.

[0164] 제약 캡슐제가 단일 투여 형태인 경우, 각 단위 투여량은 적절하게는 0.5 내지 10mg의 S1P 수용체 아고니스트를 함유할 것이다.

[0165] 본 발명의 조성물은 표준 안정성 시험으로 나타낸 우수한 안정성 특성, 예를 들어 1, 2 또는 3년, 또는 그 이상의 반감기 안정성을 갖는다. 안정성 특성은, 예를 들어 특정 온도, 예컨대 20°C, 40°C 또는 60°C에서 특정 시간 동안 저장 후 HPLC 분석에 의해 분해 생성물을 측정함으로써 결정된다.

[0166] 본 발명의 제약 조성물은 표준 공정, 예를 들어, 통상적인 혼합, 과립화, 당 코팅, 용해 또는 동결건조 공정에 의해 제조할 수 있다. 사용할 수 있는 절차는 예컨대 문헌 [L. Lachman et al. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Ed, 1986], [H. Sucker et al, Pharmazeutische Technologie, Thieme, 1991, Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4th Ed. (Springer Verlag, 1971)] 및 [Remington's Pharmaceutical Sciences, 13th Ed., (Mack Publ., Co., 1970)] 또는 그 이후의 판에 기재된 것과 같이 당업계

에 공지되어 있다.

[0167] 하나의 양태에서, 본 발명은

[0168] (a) S1P 수용체 아고니스트를 당 알콜과 혼합하고;

[0169] (b) (a)에서 수득한 혼합물을 분쇄 및(또는) 과립화하고;

[0170] (c) (b)에서 수득한 분쇄 및(또는) 과립화된 혼합물을 윤활제와 혼합하는 것을 포함하는, 제약 조성물의 제조 방법에 관한 것이다.

[0171] 이 방법을 사용하여, 우수한 함량 수준 및 블렌드 균일성 (즉, 조성물 전체에 걸쳐 S1P 수용체 아고니스트의 실질적으로 균일한 분배), 용해 시간 및 안정성을 갖는 제제가 수득된다.

[0172] S1P 수용체 아고니스트, 예컨대 2-아미노-2-[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올 히드로클로라이드는 덩어리를 제거하기 위해 단계 (a) 전에 임의로 미소화되고(되거나), 예컨대, 400 내지 500 μ m 메쉬 스크린으로 예비 스크리닝될 수 있다. 혼합 단계 (a)는 적절하게는 S1P 수용체 아고니스트 및 당 알콜, 예컨대 만니톨을 임의의 적절한 블렌더 또는 막서 중에서 예컨대 100 내지 400회전 동안 블렌딩하는 것을 포함할 수 있다.

[0173] 공정은 성분들을 건조 혼합함으로써 행해질 수 있다. 이 구현예에서, 분쇄 단계 (b)는 적절하게는 바람직하게는 400 내지 500 μ m의 메쉬 크기를 갖는 스크린을 통해 (a)에서 수득한 혼합물을 통과시키는 것을 포함할 수 있다. 공정 단계 (a)는 예비혼합물을 형성하기 위해, S1P 수용체 아고니스트를 우선 소량, 예컨대 당 알콜의 전체 중량 기준으로 5 내지 25중량%의 당 알콜과 혼합하는 단계를 포함할 수 있다. 계속해서, 당 알콜의 잔여량을 예비혼합물에 첨가한다. 단계 (a)는 또한 결합제 용액, 예컨대 메틸셀룰로스 및(또는) 자일리톨, 예컨대 수용액을 혼합물에 첨가하는 단계를 포함할 수 있다. 이와는 달리, 결합제는 건조 혼합물에 첨가되고 과립화 단계에서 물이 첨가된다.

[0174] (b)에서 수득한 분쇄된 혼합물은 윤활제와 혼합하기 전에 임의로 한번 더 블렌딩될 수 있다. 윤활제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트는 혼합 전에, 예컨대, 800 내지 900 μ m의 스크린으로 예비 스크리닝되는 것이 바람직하다.

[0175] 달리, 습식 과립화 공정이 사용된다. 이 구현예에서, S1P 수용체 아고니스트는 우선 목적 당 알콜, 예컨대 만니톨과 건조 혼합되고, 이어서 수득한 당 알콜/S1P 수용체 아고니스트 혼합물이 히드록시프로필셀룰로스 또는 히드록시프로필메틸셀룰로스와 같은 결합제와 건조 혼합된다. 이어서 물이 첨가되고, 혼합물이 자동화 과립기를 사용하여 과립화된다. 이어서, 과립물은 건조되고 분쇄된다.

[0176] 원한다면, 단계 (c)에서, 결합제 추가량이 단계 (b)에서 수득한 혼합물에 첨가될 수 있다.

[0177] 공정은 단계 (c)에서 수득한 혼합물을 정제화, 또는 자동화 캡슐화 장치를 사용하여 경질 젤라틴 캡슐에 캡슐화하는 추가 단계를 포함할 수 있다. 캡슐제는 개별적인 외관을 부여하고 즉각적으로 식별가능하도록 착색 또는 표시될 수 있다. 염료의 사용은 외관을 증진시킬 뿐만 아니라 캡슐제를 식별하는 것을 보조할 수 있다. 제약에서 사용하기에 적합한 염료에는 전형적으로 카로티노이드, 산화철 및 클로로필이 있다. 바람직하게는, 본 발명의 캡슐제는 코드를 사용하여 표시된다.

[0178] 본 발명의 제약 조성물은 본원에 참고로 인용된 US 제5,604,229호, WO 제97/24112호, WO 제01/01978호, US 제6,004,565호, US 제6,274,629호 및 JP 제14316985호에 개시된 바와 같은 상태의 치료 및 예방에, 단독으로 또는 기타 활성제와 조합하여 유용하다.

[0179] 특히, 제약 조성물은 하기에 유용하다:

[0180] a) 기관 또는 조직 이식 거부의 치료 및 예방, 예를 들어, 심장, 폐, 연합된 심장-폐, 간, 신장, 췌장, 피부 또는 각막 이식의 수용자의 치료, 및 예컨대 때때로 골수 이식 후 발생하는 이식대숙주 질환의 예방, 특히 급성 또는 만성 동종- 및 이종이식 거부 또는 인슐린 생성 세포, 예컨대 췌장 도세포의 이식의 치료;

[0181] b) 자가면역 질환 또는 염증 상태, 예컨대 다발성 경화증, 관절염 (예를 들어, 류마티스성 관절염), 염증성 장질환, 간염 등의 치료 및 예방;

[0182] c) 바이러스성 심근염, 및 간염 및 AIDS를 포함한 바이러스성 심근염으로 인한 바이러스성 질환의 치료 및 예방.

[0183] 따라서, 또 다른 양태에서, 본 발명은 하기를 제공한다:

[0184] 1. 상기 정의된 바와 같은 질병 또는 상태를 치료 또는 예방하는 데 사용하기 위한 상기 정의된 바와 같은 조성물.

[0185] 2. 상기 정의된 바와 같은 조성물의 유효량을 피검자에게 투여하는 것을 포함하는, 면역조절이 필요한 피검자의 치료 방법.

[0186] 3. 상기 정의된 바와 같은 조성물을 피검자에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 정의된 바와 같은 질환 또는 상태를 치료 또는 예방하는 방법.

[0187] 4. 상기 정의된 바와 같은 질환 또는 상태의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조를 위한 상기 정의된 바와 같은 제약 조성물의 용도.

발명의 효과

[0188] 본 발명의 조성물은 S1P 수용체 아고니스트의 전신 투여의 편리한 수단을 제공하며, 주사 또는 경구 사용을 위한 액체 제형의 단점을 겪지 않으며, 우수한 물리화학적 특성 및 저장 특성을 갖는다. 특히, 본 발명의 조성물은 조성물 전체에 걸쳐 S1P 수용체 아고니스트의 분배의 균일성의 높은 수준 뿐만 아니라 높은 안정성을 나타낼 수 있다. 본 발명의 조성물은 고속 자동화 장치 상에서 제조될 수 있어, 수동 캡슐화가 필요하지 않다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0189] 이제 본 발명을 하기 특정 구현예를 참고로 설명할 것이다.

실시예 1

[0191] 미소화 화합물 A, 예컨대 2-아미노-2-[2-(4-옥틸페닐)에틸]프로판-1,3-디올, 히드로클로라이드 염 (FTY720)을 스크리닝하고, 스크리닝된 화합물 116.7g을 만니톨 (Parteck M200, E. Merck) 9683.3g과 혼합하였다. 이어서, 혼합물을 프레윗(Frewitt) MGI 장치 (Key International Inc. 미국)에서 30 메쉬 스크린을 사용하여 분쇄하였다. 마그네슘 스테아레이트를 20 메쉬 스크린을 사용하여 스크리닝하고, 스크리닝된 화합물 200g을 FTY720/만니톨 혼합물과 블렌딩하여 최종 조성물을 제조하였다.

[0192] 최종 조성물을 7mL 다이를 사용하여 정제 압축기 상에서 압축하여 각각 하기를 함유하는 정제 120mg을 형성하였다:

[0193] 화합물 A, 즉 FTY720* 1.4mg

[0194] 만니톨 M200 116.2mg

[0195] 마그네슘 스테아레이트 2.4mg

[0196] 전체 120mg

[0197] *유리 형태의 화합물 A 1mg은 FTY720 1.12mg과 동등하다.

실시예 2

[0199] 또 다른 실시예에서, 마그네슘 스테아레이트를 쿠티나(Cutina)® (수소화 캐스터 오일)로 대체하는 것을 제외하고는 실시예 1의 방법을 반복하였다.

실시예 3

[0201] 화합물 A, 예컨대 FTY720 및 만니톨 (Parteck M200, E. Merck)을 각각 18 메쉬 스크린을 사용하여 별도로 스크리닝하였다. 스크리닝된 FTY720 1.9g을 스크리닝된 만니톨 40g과 블렌더에서 32rpm으로 120회전 동안 혼합하였다. 이어서, FTY720/만니톨 혼합물을 35 메쉬 스크린을 통해 스크리닝하였다.

[0202] 스크리닝된 FTY720/만니톨 혼합물을 추가의 만니톨 340.1g 및 히드록시프로필셀룰로스 12g과 함께 과립화기에 첨가하였다. 혼합물을 3분간 혼합하였다. 이어서, 물을 100mL/분의 속도로 첨가하고, 혼합물을 2분간 과립화하였다. 과립화물을 트레이 건조기에 끓겨 50°C에서 150분간 건조시켰다.

[0203] 이어서, 혼합물을 35 메쉬 스크린을 사용하여 프레윗 MGI 장치에서 분쇄하였다. 마그네슘 스테아레이트를 스크

리닝하고, 스크리닝된 화합물 6g을 FTY720/만니톨 혼합물과 32rpm으로 90회전 동안 블렌딩하여 블렌드 중의 만니톨 전체에 걸쳐 S1P 수용체 아고니스트의 실질적으로 균일한 분배를 나타내는 최종 조성물을 제조하였다.

[0204] 이어서, 최종 조성물을 크기 3 경질 젤라틴 셀에 호프링거 앤드 카르그(Hoflinger & Karg) 400 캡슐화 장치 상에서 충전하였다. 최종 조성물 120mg을 각 캡슐에 충전하였다. 따라서, 각 캡슐제는 하기를 함유하였다:

[0205] FTY720* 0.56mg

[0206] 만니톨 M200 114.04mg

[0207] 히드록시프로필셀룰로스 3.6mg

[0208] 마그네슘 스테아레이트 1.8mg

[0209] 전체 120mg

실시예 4

[0211] 또다른 실시예에서, 마그네슘 스테아레이트를 쿠티나® (수소화 캐스터 오일)로 대체하는 것을 제외하고는 실시예 3의 방법을 반복하였다.

실시예 5

[0213] 또다른 실시예에서, 히드록시프로필 셀룰로스를 히드록시프로필메틸 셀룰로스로 대체하는 것을 제외하고는 실시예 3의 방법을 반복하였다.

실시예 6a

[0215] 미소화 화합물 A, 예컨대 FTY720를 400 μ m (400 메쉬) 스크린을 사용하여 스크리닝하였다. 스크리닝된 화합물 58.35g을 만니톨 (Parteck M200, E. Merck) 4841.65g과 함께 25L 보흘 빈(Bohle bin) 블렌더에서 240회전 동안 혼합하였다. 혼합물을 400 μ m 메쉬 스크린을 사용하여 프레윗 MGI 장치에서 분쇄하고, 분쇄한 혼합물을 한번 더 블렌딩하였다. 마그네슘 스테아레이트를 스크리닝하고, 스크리닝된 화합물 100g을 FTY720/만니톨 혼합물과 블렌딩하여 블렌드 중의 만니톨 전체에 걸쳐 S1P 수용체 아고니스트의 실질적으로 균일한 분배를 나타내는 최종 조성물을 제조하였다.

[0216] 이어서, 최종 조성물을 크기 3 경질 젤라틴 셀에 호프링거 앤드 카르그 400 캡슐화 장치 상에서 충전하였다. 최종 조성물 120mg을 각 캡슐에 충전하였다. 따라서, 각 캡슐제는 하기를 함유하였다:

[0217] FTY720* 1.4mg

[0218] 만니톨 M200 116.2mg

[0219] 마그네슘 스테아레이트 2.4mg

[0220] 전체 120mg

실시예 6b

[0222] 대안적인 구현예에서, FTY720을 우선 만니톨 14mg과 (스크리닝 전에) 혼합하는 것을 제외하고는, 실시예 6a에 기재된 바와 같은 성분 및 양을 사용하여 캡슐제를 제조하였다. 이어서, 혼합물을 상기 기재한 바와 같이 스크리닝하였다. 스크리닝된 혼합물을 잔여 만니톨과 블렌딩하고, 마그네슘 스테아레이트를 첨가하여 추가 블렌딩하고, 캡슐에 충전하였다.

실시예 7 및 8

[0224] 또다른 실시예에서, 각 캡슐제가 하기 양의 각 성분을 함유하는 것을 제외하고는 실시예 6에 기재된 바와 같이 캡슐제를 제조하였다:

표 1

	실시예 7	실시예 8
FTY720*	2.8mg	5.6mg

만니톨 M200	114.8mg	112mg
마그네슘 스테아레이트	2.4mg	2.4mg
전체	120mg	120mg

[0226] 실시예 9 내지 11

[0227] 또다른 실시예에서, 마그네슘 스테아레이트를 각각 쿠티나® (수소화 캐스터 오일)로 대체하는 것을 제외하고는 실시예 6 내지 8에 기재된 바와 같이 캡슐제를 제조하였다.

[0228] 실시예 12 내지 22

[0229] 또다른 실시예에서, FTY720을 각각 2-아미노-2-{2-[4-(1-옥소-5-페닐펜틸) 페닐]프로판-1,3-디올 히드로클로라이드로 대체하는 것을 제외하고는, 실시예 1 내지 11에 기재된 바와 같이 캡슐제 또는 정제를 제조하였다.

[0230] 실시예 23 및 24

[0231] 각 성분을 칭량하고 모르타르 중에서 혼합한 다음, 캡슐에 충전함으로써 하기 성분을 함유하는 캡슐제를 제조하였다:

표 2

	실시예 23	실시예 24
FTY720	5mg	1mg
D-만니톨	83.7mg	117mg
옥수수 전분	24mg	-
아비셀(Avice1)® PH101	12mg	-
히드록시프로필셀룰로스	0.3mg	7mg
탈크	3mg	3mg
루브리왁스® 101	2mg	2mg
전체	130mg	130mg

[0233] 실시예 25 내지 27

[0234] 하기 성분을 함유하는 제약 조성물을 제조하였다:

표 3

	실시예 25	실시예 26	실시예 27
FTY 720	5g	10g	100g
D-만니톨	991g	986g	897g
메틸셀룰로스 SM-25	4g	4g	3g
전체	1000g	1000g	1000g

[0236] FTY720 및 FTY720 중량의 2배와 동일한 비율의 D-만니톨을 미세속도 혼합기 MS-5형 (Palmer, 미국)에서 1200rpm으로 2분간 혼합하였다. 잔여 D-만니톨을 혼합물에 첨가하여 2분 더 혼합하였다. 5% 메틸셀룰로스 SM-25 용액 80 또는 60mL를 절단기로부터 공급하여 동일한 조건 하에 과립화하였다. 혼합물을 RG-5형 압출기를 사용하여 0.4mm 구경을 갖는 스크린을 통해 압출하였다. 압출된 물질을 유동층 과립화기 STREA I형 (Patheon, 캐나다)에 의해 65°C에서 건조시킨 다음, 24 메쉬 체를 통해 체질하였다. 60 메쉬 체를 통과한 미세 입자를 제거하였다. 수득한 미세 과립을 주마(Zuma) 캡슐-충전기에 의해 캡슐에 충전하였다 (캡슐 당 100mg).

[0237] 실시예 28 내지 31

[0238] 하기 성분(mg)을 함유하는 정제를 제조하였다:

표 4

	실시예 28	실시예 29	실시예 30	실시예 31
FTY720	1	1	1	1
D-만니톨	62.3	62.3	62.0	62.0
자일리톨*	26.7(5.4)	26.7(5.4)	26.6	26.6
메틸셀룰로스	-	-	0.4	0.4
미소결정성 셀룰로스	24.0	-	24.0	-
저-치환 히드록시프로필셀룰로스	-	24.0	-	24.0
수소화 오일	6.0	6.0	6.0	6.0
전체	120.0	120.0	120.0	120.0

* 팔호 내에 표시된 자일리톨의 양은 결합제로서 사용되었다.

[0240] FTY720, D-만니톨 및 자일리톨을 유동층 과립화기 (MP-01형, Powrex)에 배치하고, 5분 동안 혼합하고, 결합제 용액의 분무 하에 과립화한 다음, 배출 온도가 40°C에 도달할 때까지 건조시켰다. 과립화 조건은 하기와 같다. 건조 분말을 24-메쉬 체를 통과시키고, 충전제 및 윤활제의 특정량에 첨가하여 혼합기 (Tubular Mixer, WAB)에서 3분간 혼합하여 압축할 분말을 제조하였다.

[0241] 생성된 분말을 9800N의 압축력으로 7mm i.d.×75mm R의 편치로 타정기 (Cleanpress correct 12 HUK, Kikushui Seisakusho)에 의해 압축하였다.

[0242] 과립화 조건:

[0243] 항목 설정

[0244] 충전량 1170g

[0245] 흡입 공기 부피 50m³/분

[0246] 흡입 공기 온도 75°C

[0247] 분무 용액 유속 15mL/분

[0248] 분무 공기 압력 15N/cm²

[0249] 분무 공기 부피 30 l /분

[0250] 결합제 용액 부피 351mL

[0251] 실시예 32 내지 39

[0252] 하기 성분(mg)을 함유하는 정제를 제조하였다:

표 5

	실시예 32	실시예 33	실시예 34	실시예 35	실시예 36	실시예 37	실시예 38	실시예 39
FTY720	1	1	1	1	1	1	1	1
D-만니톨	116.6	114.2	104.6	114.2	104.6	116.6	115.4	113
마그네슘 스테아레이트	2.4	2.4	2.4	2.4	2.4	-	-	-
글리신 HCl	-	2.4	12	-	-	-	-	-
중탄산 나트륨	-	-	-	2.4	12	-	-	-
아연 스테아레이트	-	-	-	-	-	2.4	-	-

실리콘 유체	-	-	-	-	-	-	3.6	-
미네랄 오일	-	-	-	-	-	-	-	6
전체	120.0	120.0	120.0	120.0	120.0	120.0	120.0	120.0