

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. <sup>6</sup> A61K 31/12	(45) 공고일자 1999년02월01일	(11) 등록번호 특0175193
	(24) 등록일자 1998년11월09일	
(21) 출원번호 특1995-702217	(65) 공개번호 특1995-703942	(43) 공개일자 1995년11월17일
(22) 출원일자 1995년06월01일 번역문제출일자 1995년06월01일		
(86) 국제출원번호 PCT/GB 93/02646	(87) 국제공개번호 WO 94/14426	(87) 국제공개일자 1994년07월07일
(86) 국제출원일자 1993년12월23일		
(81) 지정국 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 국내특허 : 오스트레일리아 불가리아 브라질 벨라루스 캐나다 체코 핀 란드 헝가리 일본 대한민국 카자흐스탄 라트비아 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 러시아 슬로바키아 우크라이나 미국 우즈베키스탄		
(30) 우선권주장 9226905.9 1992년12월24일 영국(GB)		
(73) 특허권자 더 웰컴 파운데이션 리미티드	엠. 가렛	
(72) 발명자 앨런 로이 던	영국 런던 엔더블유1 2비피, 유스톤 로드 160 유니콘 하우스	
(74) 대리인 이상섭, 나영환	영국 켄트 디에이1 5에이 에이취 다투포드 템플 힐	

심사관 : 김희수

(54) 아토바큐온 함유 약학 조성물

요약

본 발명은 마이크로 유동화된 아토바큐온 입자 및 그 제조 방법에 관한 것이다. 더 구체적으로 본 발명은 개선된 생체적합성 및 치료 용도를 갖는 마이크로 유동화된 아토바큐온 입자를 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다.

명세서

[발명의 명칭]

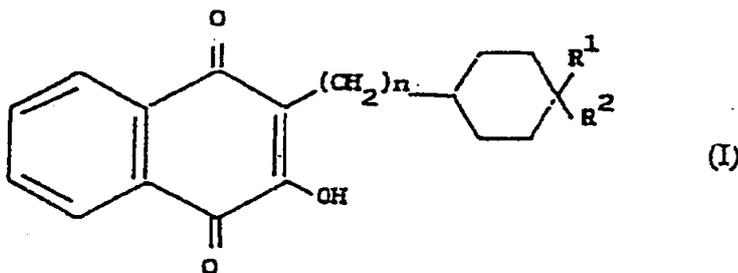
아토바큐온 함유 약학 조성물

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 2-[4-(4-클로로페닐)시클로헥실]-3-히드록시-1,4-나프토크논의 마이크로 유동화된 입자(microfluidised particles) 및 그 제조 방법에 관한 것이다. 구체적으로 본 발명은 2-[4-(4-클로로페닐)시클로헥실]-3-히드록시-1,4-나프토크논(아토바큐온)의 마이크로 유동화된 입자를 함유하는 약학 조성물 및 그것의 치료 용도에 관한 것이다.

아토바큐온은 이미 공지되어 있는 물질인데, 예를 들면 하기 일반식(1)의 2-치환된-3-히드록시-1,4-나프토크논 및 그것의 약리적으로 허용 가능한 염에 관한 유럽 특허 제0123238호 및 미국 특허 제5053432호(본 명세서에 참고 인용함)에 개시되어 있다.

화학식 1



상기 식 중,  $R^1$ 은 수소이고  $R^2$ 은  $C_{1-6}$ 알콕시, 아르알콕시,  $C_{1-6}$  알킬- $C_{1-6}$  알콕시, 할로겐 및  $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택된 1개 또는 2개의 기에 의해 치환된 페닐, 할로겐 및 퍼할로- $C_{1-6}$ 알킬로부터 선택되거나, 또는  $R^1$  및  $R^2$ 가 모두  $C_{1-6}$ 알킬 또는 페닐이고,  $n$ 은 0 또는 1이다. 이 화합물은 항원생 동물 활성(antiprotozoal activity)을 갖는 것으로 전해지고 있다. 구체적으로  $n$ 이 0인 일반식(1)의 화합물은 인체 말라리아 원충 플라스모듐 팔시파럼(*Plasmodium falciparum*)에 대해 활성을 갖고, 또한 포자충종의 원인 유기체인 이. 테넬라(*E. tenella*) 및 이. 아세르볼리나(*E. acervulina*)와 같은 에이메리아(*Eimeria*)종에 대해서도 활성을 나타내며,  $n$ 이 1인 일반식(1)의 화합물은 유전자 테일레리아(*Theileria*)속, 특히 티.안눌라타(*T. annulata*) 또는 티. 파르바(*T. parva*)의 원생 동물에 대해 활성인 것으로 전해진다. 상기 화합물들에는 특별한 이름이 붙여진 것이 있는데, 예를 들면  $n$ 이 0이고,  $R^1$ 이 수소이며  $R^2$ 가 4-클로로페닐인 일반식(1)의 화합물을 아도바큐온 이라고 한다.

유럽 특허 제0362996호는 뉴모시스티스 카리니(*Pneumocystis carinii*)페렴의 치료 및/또는 예방에 아도바큐온을 사용하는 방법을 개시한다.

또한, 톡소플라스마병 및 크립토 스포리둥증에 대한 아도바큐온의 용도가 유럽 특허 출원 제0445141호 및 제0496729호에 각각 개시되어 있다.

치료제로서의 아도바큐온의 효능은 그것의 생체 이용률(bioavailability)에 의해 제한된다. 따라서, 본 발명의 목적은 생체 이용률이 더 큰 형태의 아도바큐온을 제공하는 데 있다.

본 발명자들은 아도바큐온의 생체 이용률이 그 입자의 크기를 소정의 범위내에 있게 함으로써 증가시킬 수 있다는 사실을 발견하였다. 그러나 아도바큐온의 입자 크기를 줄이는 종래의 방법들은 생체 이용률을 개선시키는 데 필요한 크기의 입자를 생산하는 데는 성공적이지 못한 것으로 밝혀졌다.

마이크로 유동화기(Microfluidiser)는 마이크로플루이딕스 코오포레이션(Microfluidics Corporation)에서 1985년 이래 시판하여 왔다. 그것의 작동원리는 침수 체트 기법을 기초로 한다. 마이크로 유동화기는 원래, 예를 들면 에멀션 및 리포솜 시스템의 제조를 위해, 식품 및 의약품 산업에 사용하기 위한 균질화 장치로서 고안되었으며, 그 후 생물 공학 분야에서 세포-파괴 목적으로 사용되어 왔다.

본 발명자들은 놀랍게도, 마이크로 유동화기를 사용하여 제조한 아도바큐온의 마이크로 유동화된 입자들은 개선된 생체 이용률을 갖는다는 사실을 발견하였다. 이것은 마이크로 유동화된 아도바큐온 입자의 작은 입자 크기와 그것의 좁은 범위에 기인한다고 여겨진다.

마이크로 유동화기를 작동하는 동안, 공급 스트림은 특별히 설계된 챔버내로 펌핑되고, 여기서 유체 스트림은 매우 높은 속도 및 압력으로 상호 작용하게 된다. 그 상호 작용 챔버 내에 고정된 마이크로 채널은 격렬한 난류에 의한 집중 상호 작용 구간을 제공하며, 이것은 에너지 중앙 동공화 현상의 해제 및 전단력을 유발시킨다. 이론에 의해 구애되기를 원하는 것은 아니나, 모든 생성물이 치수 고정된 에너지 방출 구간을 통과하기 때문에 미립자를 제조하는 종래의 방법보다는 마이크로 유동화기를 사용함으로써 더 균질하고 더 작은 크기의 입자가 얻어진다.

따라서, 본 발명의 제1발명은 아도바큐온의 작은 입자를 제공하는 것이다. 그 입자는 마이크로 유동화된 입자인 것이 바람직하다. 그 입자의 90% 이상이 0.1-3 $\mu$ m 범위의 부피 직경을 갖는 것이 적당하다. 그 입자의 95%이상의 0.1-2 $\mu$ m의 부피 직경을 갖는 것이 바람직하다.

본 발명의 제2발명은 아도바큐온 입자 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하고 상기 입자의 95%이상이 0.1-2 $\mu$ m의 부피 직경을 갖는 것인 약학 조성물을 제공하는 것이다. 그 입자들은 마이크로 유동화된 입자인 것이 바람직하다.

담체는 상기 일반식의 성분과 상용성이며 수용체에 해롭지 않으면 허용가능하다.

본 발명의 제3발명은 아도바큐온을 액체 부형제와 혼합하여 450mg/ml 이하의 아도바큐온 농도를 갖는 혼합물을 제조하고 그 혼합물을 마이크로 유동화기에 3회 이상 통과시켜서 입자의 90% 이상의 0.1-3 $\mu$ m의 부피 직경을 갖는 입자 형태의 아도바큐온을 제공하는 단계로 이루어지는, 아도바큐온의 마이크로 유동화된 입자를 제조하는 방법을 제공하는 것이다. 입자의 95%이상이 0.1-2 $\mu$ m의 부피 직경을 갖는 것이 바람직하다.

본 발명의 제4발명은 하기(a)내지 (c)단계로 이루어지는 약학 조성물의 제조 방법을 제공하는 것이다.

- 아도바큐온을 액체 부형제와 혼합하여 아도바큐온 농도가 450mg/mL 이하인 혼합물을 제조하는 단계.
- 그 혼합물을 마이크로 유동화기에 3회 이상 통과시켜서, 아도바큐온이 입자 형태이고 그 입자의 95% 이상의 0.1-2 $\mu$ m 범위의 부피직경을 갖는 마이크로 유동화된 제제를 제조한 단계,
- 마이크로 유동화된 제제를 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체와 혼합하는 단계.

혼합물은 마이크로 유동화기에 10-50회, 예를 들면 25-30회 통과시키는 것이 적당하고, 마이크로 유동화기에 15-25회 통과시키는 것이 바람직하다.

한 실시 태양에서 액체 부형제는 계면 활성제이다. 그 액체 부형제는 계면 활성제 용액인 것이 바람직하다. 특히 바람직한 실시 태양에서는 계면 활성제로 폴록사머(Poloxamer) 188 용액을 사용한다. 또 다른 바람직한 실시 태양에서는 약학적으로 허용 가능한 담체로서 현탁제를 포함한다. 적당한 현탁제로는 메틸셀룰로오스 및 크산탄 검이 있다. 현탁제는 크산탄검이 바람직하다.

약학 제제는 비(鼻)-위(胃)튜브에 의한 투여뿐 아니라 경구 및 비경구(피하, 피내, 근육내 및 정맥내) 투여에 적합한 것을 포함한다. 본 발명의 범위에 포함되는 적합한 제제로는, 예를 들면 정제와 같은 고체 투여 형태 및 현탁액제와 같은 액체 투여 형태가 포함되는데, 이들이 바람직한 제제이다. 그 제제는 필요

에 따라 개별 투여 단위로 간편하게 만들어질 수 있으며 약학 분야에 공지된 방법에 의해 마이크로 유동화된 입자로부터 제조될 수 있다.

아토바큐온의 생체 이용률을 측정하는 시험에 의하면, 마이크로 유동화된 아토바큐온의 제제가 종래 기술의 제제에 비해 개선된 생체 이용률을 갖는 것임이 확인된다. 그러므로 본 발명은 또한, 치료 특히, 원생동물성 기생충 감염, 예를 들면 말라리아 및 톡소플라스마병 및 피. 카리니(P. carinii)에 의한 감염의 치료 및 예방에 유용한 마이크로 유동화된 아토바큐온 함유 제제를 제공한다.

다음은 실시예에 의해 본 발명을 일층 상세히 설명하고자 하며, 이들에 의해 본 발명이 제한되는 것은 아니다.

#### [실시예 1]

##### [마이크로 유동화된 아토바큐온 입자의 제조]

종래 기술, 예를 들면 미국 특허 제5053432호(본 명세서에 참고 인용함)의 방법에 의해 아토바큐온을 제조하였다. 0.25% w/v 수성 Celacol M2500 중에 함유된 2.5% w/v 아토바큐온 혼합물 600mL를 제조하고 100mL를 대조예로서 유리 용기에 보관하였다. 실험실 규모의 모델 120B 마이크로 유동화기를 90psi 공기 공급기에 연결하고 유체 압력이 1500psi가 되도록 조절하였다. 그 기계의 하부, 즉 마이크로 유동화기의 상호 작용 챔버와 파이프를 냉수조(冷水槽)에 함침시켰다. 혼합물 500mL를 마이크로 유동화기의 벌크 챔버에 넣고 벌크 챔버의 정상부 및 측부로 복귀시키기 전에 마이크로 유동화기의 상호 작용 챔버를 통과시켰다. 혼합물을 계속해서 상호 작용 챔버를 통해 재순환시키고, 샘플을 12, 20, 30, 45 및 60분에 채취하였다. 각 샘플의 통과 횟수를 계산하여 하기 표 1에 기록하였다.

[표 1]

샘플	마이크로 유동화 시간 (분)	샘플 부피(ml)	통과 횟수
대조군	0	100	0
1	10	105	8
2	20	105	9-19
3	30	110	31-35
4	45	105	65-77
5	60	35	142-244

대조예 및 샘플을 40 배율로 현미경 관찰하였으며, 그 결과는 다음과 같았다.

대조예-판형, 막대형, 및 구형의 다양한 형태로, 크기는 대체로  $5 \times 5 \mu\text{m}$  내지  $7.5 \times 10 \mu\text{m}$  이하이며, 약간 응집됨.

샘플 1-좀더 둥글고 작은 형태로, 어떤 것은 큰결정이었으며, 대부분은  $2.5 \times 2.5 \mu\text{m}$  크기의 작은 단편들이었고, 더 많이 분산됨.

샘플 2-더 둥글고 더 작은 형태로, 더 많이 단편화됨.

샘플 3-더 둥글고 더 작은 형태로, 더 많이 단편화됨.

샘플 4-더 둥글고 더 작은 형태로, 더 많이 단편화됨.

샘플 5-매우 작은 입자들로, 모두  $2.5 \mu\text{m}$  이하이며, 균일하게 분산됨.

#### [실시예 2]

##### [약학 제제]

하기 성분들을 혼합하여 경구용 현탁액제를 제조하였다.

마이크로 유동화된 아토바큐온 입자	150.0mg
폴록사머(Poloxamer) 188	5.0mg
벤질 알코올	10.0mg
크산탄 검	7.5mg
정제수	총 1.0ml가 되게 함

#### [실시예 3]

##### [생물학적 시험]

무작위 교차 연구에 있어서,  $3 \mu\text{m}$  평균 입자 크기의 현탁액 및  $1 \mu\text{m}$ 의 마이크로 유동화된 현탁액 상태의 아토바큐온 250mg을 함유하는 현탁액제를 단일투여량  $5 \text{mg/ml}$ 으로 금식(禁食)상태의 건강한 남성 지원자 9명

에게 투여하였다. 마지막 투여 후 2주까지 일정 간격으로 플라즈마 샘플을 채취하여 HPLC에 의해 분석하였다. 그 결과는 하기 표 2에 기록하였다.

[표 2]

	3 $\mu\text{m}$ 현탁액제	1 $\mu\text{m}$ 현탁액제
평균(SD)AUC	95(62) $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$	247(85) $\mu\text{g}/\text{mL}\cdot\text{h}$
평균(SD) $C_{\text{max}}$	1.2(0.7) $\mu\text{g}/\text{mL}$	5.0(1.6) $\mu\text{g}/\text{mL}$
중간값 $T_{\text{max}}$	5 시간	1 시간

3 $\mu\text{m}$ 현탁액제에 비해 1 $\mu\text{m}$ 현탁액제의 AUC평균(95% CI)증가율은 2.6배(1.9-3.5)이었으며 C의 평균 증가율은 4.1배 (2.5-6.6)이었다.

### (57) 청구의 범위

#### 청구항 1

입자의 90%이상의 0.1-3 $\mu\text{m}$  범위의 부피 직경을 갖는 입자 형태의 아토바큐온.

#### 청구항 2

마이크로 유동화된 아토바큐온 입자.

#### 청구항 3

입자의 90% 이상의 0.1-3 $\mu\text{m}$  범위의 부피 직경을 갖는 마이크로 유동화된 아토바큐온 입자.

#### 청구항 4

입자의 90%이상의 0.1-3 $\mu\text{m}$  범위의 부피 직경을 갖는 아토바큐온 입자와 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 원생 동물성 기생충 감염 및 피.카리니(P. Carinii)에 의한 감염의 치료 및/또는 예방에 유용한 약학 조성물.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 상기 입자가 마이크로 유동화된 입자인 약학 조성물.

#### 청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 현탁액 형태인 약학 조성물.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 담체가 현탁제인 약학 조성물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 상기 현탁제가 크산탄 겜인 약학 조성물.

#### 청구항 9

아토바큐온을 액체 부형제와 혼합하여 아토바큐온 농도가 450mg/mL 이하인 혼합물을 제조하는 단계와, 그 혼합물을 마이크로 유동화기에 3회이상 통과시키는 단계로 이루어지는, 제2항 또는 제3항의 마이크로 유동화된 아토바큐온 입자를 제조하는 방법.

#### 청구항 10

하기(a)내지 (c)단계로 이루어지는 제4항의 약학 조성물을 제조하는 방법. (a) 아토바큐온을 액체 부형제와 혼합하여 아토바큐온 농도가 450mg/mL 이하인 혼합물을 제조하는 단계, (b) 상기 혼합물을 마이크로 유동화기에 3회 이상 통과시켜 아토바큐온이 입자 형태이고 그 입자의 90% 이상이 0.1-3 $\mu\text{m}$  범위의 부피 직경을 갖는 마이크로 유동화된 제제를 제조하는 단계, 및 (c) 상기 마이크로 유동화된 제제를 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체와 혼합하는 단계.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 상기 혼합물을 마이크로 유동기에 10 내지 50회 통과시키는 방법.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 상기 혼합물을 마이크로 유동기에 15-25회 통과시키는 방법.

**청구항 13**

제10항 또는 제11항에 있어서, 상기 액체 부형제가 계면 활성제 용액인 방법.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 상기 계면활성제 용액이 폴록사머(Poloxamer) 188 용액인 방법.

**청구항 15**

제10항에 있어서, 상기 약학적으로 허용 가능한 담체가 현탁제인 방법.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 상기 현탁제가 크산탄 검인 방법.