



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년12월31일
 (11) 등록번호 10-0876538
 (24) 등록일자 2008년12월23일

(51) Int. Cl.
 C07K 1/00 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2003-7002145
 (22) 출원일자 2003년02월14일
 심사청구일자 2006년06월28일
 번역문제출일자 2003년02월14일
 (65) 공개번호 10-2003-0046413
 (43) 공개일자 2003년06월12일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2001/009219
 국제출원일자 2001년08월09일
 (87) 국제공개번호 WO 2002/14347
 국제공개일자 2002년02월21일
 (30) 우선권주장
 10040700.5 2000년08월17일 독일(DE)
 (56) 선행기술조사문헌
 W01999050276 A1
 전체 청구항 수 : 총 5 항

(73) 특허권자
아에테르나 젠타리스 게엠베하
 독일 데-60314 프랑크푸르트/마인 바이스빌러슈트
 라셰 50
 (72) 발명자
담미카엘
 독일63322뢰더마르크디부르거슈트라세106
잘로넵발데마르
 독일69124하이델베르크마르가레테-마쉴라스-슈트
 라셰8
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
이병호, 장훈

심사관 : 손영희

(54) LHRH 길항제의 염의 제조방법

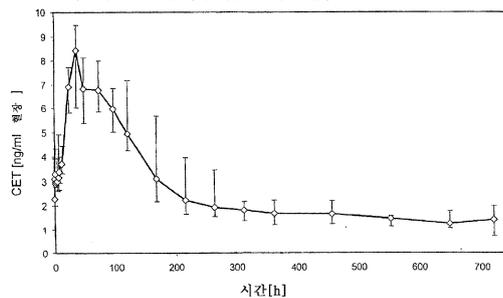
(57) 요약

본 발명은 펩타이드 염을 함유하는 약제학적 제제, 이의 제조방법 및 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 특히 세트로릴릭스 엠보네이트와 같은 LHRH 작용제 또는 길항제의 약간 가용성 염을 함유하는, 장기간 지속적으로 작용하는 포유동물에 대한 비경구 투여용 약제학적 제제에 관한 것이다.

대표도

D-20762 세트로릴릭스 파모에이트 임상 PK-1기

연구 3107... 남성 실험 대상자(n=8)에게 세트로릴릭스(CET) 파모에이트 60mg을 근육내 투여한 후의 중간 세트로릴릭스 혈장 농도-시간 프로파일(4분위수)



(72) 발명자

앵겔위르겐

독일63755알체나우에를렌벡3

바우어호르스트

독일91217헤르스브룩뢰렌슈트라쎄12아

슈타하가브릴레

독일60433프랑크푸르트부르크홀처슈트라쎄4

(81) 지정국

국내특허 : 오스트레일리아, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 중국, 콜롬비아, 체코, 에스토니아, 그루지야, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 키르기스스탄, 대한민국, 카자흐스탄, 리투아니아, 라트비아, 마케도니아공화국, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 루마니아, 러시아, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 터어키, 우크라이나, 우즈베키스탄, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 터어키

특허청구의 범위

청구항 1

염기성 LHRH 길항제의 산 부가 염(출발 염)(1)을 적합한 희석제의 존재하에 혼합상 이온 교환체 또는 산성 이온 교환체와 염기성 이온 교환체와의 혼합물과 반응시켜 유리 염기성 LHRH 길항제를 생성시키고, 이어서 이온 교환체를 분리한 다음, 유리 염기성 LHRH 길항제를 무기산 또는 유기산과 반응시켜 목적하는 LHRH 길항제의 산 부가 염(최종 염)(2)을 생성시키고, 이어서 희석제를 제거함을 특징으로 하는, LHRH 길항제의 염의 제조방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 세트로릴릭스(cetrorelix), 테베릴릭스(teverelix), 아바릴릭스(abarelix), 가니릴릭스(ganirelix), 아잘린 B, 안티드(antide), A-75998, 디티릴릭스(detirelix), 라모릴릭스(ramorelix) 또는 RS-68439의 염이 출발 염으로서 사용됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 산이 엠본산, 스테아르산 또는 살리실산임을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 엠본산에 대한 세트로릴릭스의 몰 비가 2:1임을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 희석제가 동결 건조에 의해 제거됨을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

명세서

- <1> 본 발명은 펩타이드 염, 특히 난용성 펩타이드 염의 신규한 제조방법 및 약제를 제조하기 위한 이의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명에 따라 제조된 펩타이드 염을 하나 이상 함유하는 약제학적 제제 및 이의 제조방법에 관한 것이다.
- <2> 국제 특허출원 제PCT/EP94/03904호에는 산 염의 수용액과 염기성 펩타이드의 아세트산 용액과의 반응에 의해 펩타이드의 난용성 산 부가 염을 침전시킴으로써 난용성 펩타이드를 제조하는 방법이 기술되어 있다. 예를 들면, LHRH 길항제 세트로릴릭스 엠보네이트(cetrorelix embonate)의 제조방법이 기술되어 있다.
- <3> 본 발명은 염기성 펩타이드의 산 부가 염(출발 펩타이드 염)(1)을 적합한 희석제의 존재하에 혼합상 이온 교환체 또는 산성 이온 교환체와 염기성 이온 교환체와의 혼합물과 반응시켜 유리 염기성 펩타이드를 생성시키고, 이어서 이온 교환체를 분리한 다음, 유리 염기성 펩타이드를 무기산 또는 유기산과 반응시켜 목적하는 펩타이드

의 산 부가 염(최종 펩타이드 염)(2)을 생성시키고, 이어서 희석제를 제거함을 특징으로 하는, 펩타이드 염의 제조방법에 관한 것이다.

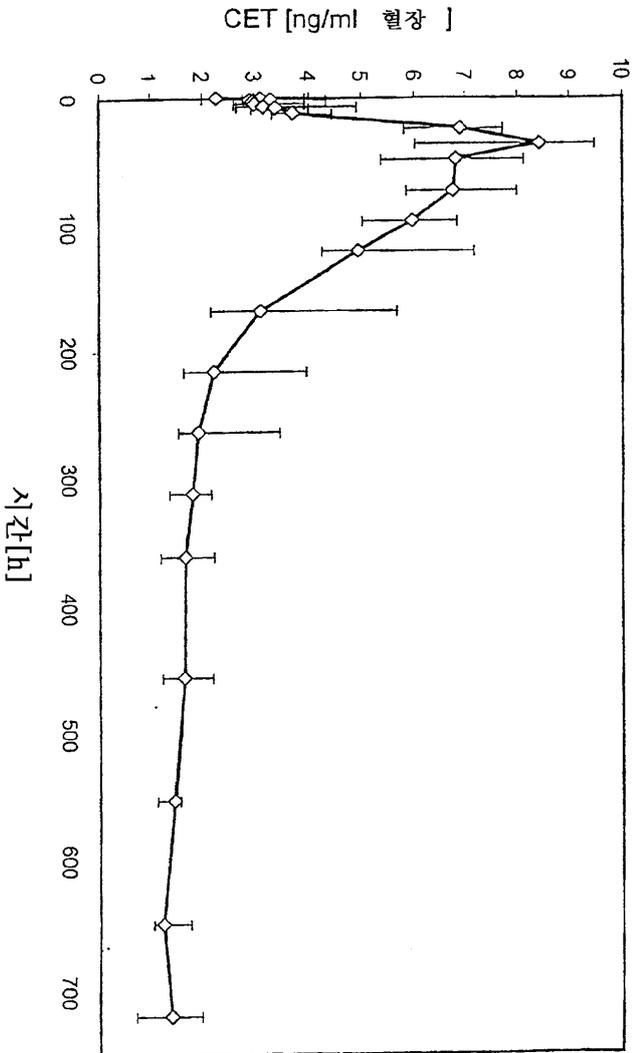
- <4> 본원에서 "염기성 펩타이드"라는 표현은 보다 큰 전체 구조 내의 하부 구조의 의미에서도, 염기성 아미노산, 예를 들면, 아르기닌, 피리딜알라닌 또는 리신, 또는 펩타이드의 N 말단 또는 간단히 하나 이상의 염기성 그룹을 함유하는, 폴리(아미노산)을 의미한다.
- <5> 바람직한 펩타이드로는 LHRH 길항제 안티드(antide), A-75998, 가니릴릭스(ganirelix), NaI-Glu 길항제, 세트로틸릭스(cetrorelix), 테베릴릭스(teverelix)(Antarelix^R) 및 본원에서 참조로 인용되는 미국 특허공보 제 5,942,493호 및 독일 특허공보 제19911771.3호에 따른 길항제가 있다. 추가로 펩타이드에는 아바릴릭스(abarelix), 아잘린 B, 디티릴릭스(detirelix), 라모틸릭스(ramorelix)[참조: Stoeckemann and Sandow, J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1993, 119, 457] 및 RS-68439가 있다. 언급한 펩타이드의 구조는 문헌[참조: Behre et al., GnRH antagonists: an overview, Proceedings of the 2nd World Conference on Ovulation Induction, The Parthenon Publishing Group Ltd.; Kutscher et al., Angew. Chem. 1997, 109, 2240]에 나타나 있다.
- <6> 출발 물질로서 사용한 펩타이드의 산 부가 염은 용해되기 쉬운 염, 예를 들면, 아세테이트, 하이드로클로라이드, 설페이트가 바람직하다.
- <7> 본 발명의 방법에 따르면, 출발 펩타이드 염은 희석제에 완전하게 또는 부분적으로 용해되거나 현탁된다. 이어서 희석제를 가한다. 용매와 희석제는 동일하거나 상이할 수 있다. 가능한 용매 및 희석제는, 예를 들면, 물, 에탄올, 메탄올, 프로판올, 이소프로판올, 부탄올, 아세톤, 디메틸 케톤, 메틸 에틸 케톤, 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, N-메틸피롤리돈, 아세토니트릴, 펜탄, 헥산, 헵탄 및 이들의 혼합물이 있다. 에탄올, 이소프로판올 또는 아세톤이 바람직하다. 또한 물의 함량은 1% 내지 60%, 바람직하게는 5% 내지 50%가 바람직하다.
- <8> 혼합상 이온 교환체, 즉 산성 이온 교환체와 염기성 이온 교환체의 혼합물을 출발 펩타이드 염의 용액 또는 현탁액에 가한다. 가능한 이온 교환체는, 예를 들면, 앰버라이트(Amberlite^R)이다.
- <9> 이온 교환체의 양은 펩타이드당 염기성 그룹의 수에 따라서 달라진다. 그 양은 일정 pH가 수득될 때까지 첨가함으로써 결정한다. 예를 들면, 세트로틸릭스 1g에 대하여 앰버라이트 MB-3 10g이 필요하다.
- <10> 염기를 제조하는 동안의 염기성 용액의 pH는 7.5 내지 13으로 조절되는데, 특히 염기성 반응을 갖는 아미노산을 함유하는 펩타이드 염인 경우에는 사용되는 활성 화합물 염에 따라 달라지나, 특히 LHRH 길항제(예를 들면, 세트로틸릭스, D-63153, 아바릴릭스, 가니릴릭스, 예를 들면, 아세테이트로서 존재할 수 있는 라모틸릭스)의 염인 경우에는, 사용되는 활성 화합물에 따라서 달라진다.
- <11> 온도는 펩타이드의 분해를 피하기 위해 25°C 내지 30°C를 초과해서는 안된다. 유리 염기를 제조하기 위해 소요되는 반응 시간은 통상적으로 세트로틸릭스 아세테이트로부터 출발하여 수 분, 예를 들면, 20분 이내이다. 세트로틸릭스 엠보네이트로부터 출발할 때는 보다 오랜 시간, 예를 들면, 약 1시간이 걸릴 수도 있다. 일정 pH에 도달한 후, 예를 들면, 용액의 염기도로 인하여 분해 생성물이 생성될 수 있으므로 반응이 중지되어야 한다.
- <12> 이어서 이온 교환체가 반응 혼합물로부터 제거된다. 스크리닝, 여과, 원심분리 또는 컬럼 여과에 의해 제거를 수행할 수 있다.
- <13> 불안정한, 유리 펩타이드 염기의 투명 내지 탁한 용액은 산과 가능한 한 신속하게 반응해야만 목적하는 산 부가 염을 생성한다. 산은 고체 물질로서, 용액으로 또는 현탁액으로서 가할 수 있다. 정확하게 동일한 방식으로, 유리 펩타이드 염기의 용액을 산에 가할 수도 있다.
- <14> 반응 시간의 범위는 수 분 내지 수 시간이다. 예를 들면, 세트로틸릭스 엠보네이트를 생성하기 위한 반응 시간은 1.5시간이다.
- <15> 이후, 통상적으로 청정한, 반응 용액을 멸균 여과한다. 이어서 용매를 제거하면 순수 펩타이드 염을 수득할 수 있다. 또 다른 방법으로, 용매를 제거하기 전에, 부형제, 첨가제 또는 비히클을 용액에 가할 수 있다. 부형제는 멸균 여과 전에는 고체로서, 살균 여과 후에는 살균 여과된 용액으로서 가할 수 있다.
- <16> 적합한 부형제로는, 예를 들면, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨 및 가용성 전분이 있다.
- <17> 본 발명에 따르면, 적당한 산의 첨가에 의해 하기 염들을 제조할 수 있다: 아세테이트, 아디페이트, 아스코르베이트, 알기네이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 브로마이드, 카보네이트, 시트레이트, 클로라이드, 디부틸포스

페이트, 디하이드로젠시트레이트, 디옥틸포스페이트, 디헥사데실포스페이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 글루타메이트, 탄산수소염, 타르트산수소염, 하이드로클로라이드, 시트르산수소염, 요오다이드, 락테이트, α -리포산, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 파모에이트, (엠보네이트), 팔미테이트, 포스페이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 석시네이트, 셀페이트, 타르트레이트, 탄네이트, 올레에이트, 옥틸-포스페이트.

- <18> 본 발명은 이하의 실시예에 의해 설명되며, 이에 제한되지 않는다.
- <19> 실시예 1:
- <20> D-20761 46.47g을 물 1193g에 분획으로서 가하고 교반하면서 용해한다(= 용액 1). 이어서 용액 1을 교반하면서 96% 에탄올 3261g으로 희석한다(= 용액 2). 희석한 후 용액 2를 유리 섬유 예비필터를 통해 여과시키고, 여과액을 교반하면서 엠버라이트 MB3(강산성 양이온 및 음이온 교환체로 구성된 혼합 상 이온 교환체)(= 혼합물 1) 390g과 혼합한다. 만니톨 316.8g을 교반하면서 물 1267g에 용해시킨다(= 용액 3). 15분 동안 교반한 후, 혼합물 1의 상층액의 pH를 측정하고, 추가로 5분 동안 교반한 후, pH를 다시 측정한다. 이어서 pH 12.5에 도달한 후 미세 그물 체를 통해 용액을 엠버라이트 MB3으로부터 분리시킨다(= 용액 4).
- <21> 4162g의 용액 4를 교반하면서 엠본산 5.34g과 혼합한다. 당해 혼합물을 추가로 1.5시간 동안 격렬하게 교반한 후 다소 탁한 용액을 유리 섬유 예비필터를 통해 여과시킨다. 당해 용액의 pH는 8.4이다(= 용액 5). 측정된 pH는 점성 전해액을 사용한 간유리(ground-glass) 전극으로 측정한다. pH는, 측정된 용액 또는 현탁액이 에탄올을 함유하므로 명백하게 보다 높은 값을 나타내기 때문에 상대값으로서 간주되어야 한다.
- <22> 3333g의 용액 5를 RT로 조절된 반응 장치에서 살균 여과하고, 528g의 용액 3을 교반하면서 RT로 조절된 용액 5를 제공하기 위해 살균 여과한다(= 용액 6).
- <23> 용액 6을 40℃로 가온한 후, 에탄올/물 혼합물을 진공하에서 1931g 이하로 증류시킨다(= 현탁액 1). 세트로틸릭스 엠보네이트 현탁액 1을 RT로 냉각시키고, 교반하면서 멸균 여과된 주사용수를 사용하여 3000g까지 희석한다(= 현탁액 2). 이어서 RT로 조절된, 즉시 이용가능한 각각의 현탁액 2의 3.0g을 동결 건조 스톱퍼(stopper)가 구비되어 있고 동결 건조 장치로 이송되는, 10ml의 주사 바이알에 분배한다.
- <24> 주사 바이알은 플레이트의 온도가 -40℃일 때 동결 건조 장치에서 동결된다. 건조는 플레이트의 온도가 -40℃ 내지 20℃로 증가할 때 건조 프로그램에 의해 수행된다. FD 장치를 멸균 여과한 질소로 범람시키고, 당해 장치 내의 주사 바이알을 밀봉한 후, 크림프 캡(crimp cap)을 씌우고 롤링한다.
- <25> 동결 건조 후, 밀봉한 주사 바이알을 12kGy(min) 내지 15kGy에서 γ 방사선으로 살균한다. 후자는 임의적이다.
- <26> 140.0(7)mg의 주사 바이알은 세트로틸릭스 30mg에 상응하는 세트로틸릭스 엠보네이트 34.07mg 및 만니톨 106mg을 함유한다. 재구성하기 위해, 주사용수 2ml를 사용한다. 수득한 현탁액을 근육내(i.m.) 투여 또는 피하(s.c.) 투여에 의해 투여할 수 있다.
- <27> 생물학적 작용:
- <28> 실시예 1에 따라 수득된 세트로틸릭스 엠보네이트(2:1) 동결 건조물(30mg)을 주사용수 2ml에 재현탁시킨 후, 비경구, 바람직하게는 피하 또는 근육내 투여할 수 있다.
- <29> 피하 투여하는 경우, 약 30% 내지 50%(100% = 정맥내 투여한 세트로틸릭스 아세테이트)의 생체 이용률이 세트로틸릭스 엠보네이트(2:1)에 대하여 발견된다. 세트로틸릭스 엠보네이트(2:1) 동결 건조물의 특별한 이점은 환자에게 있어서 '급방출 효과(burst effect)'가 적거나 아예 없는 것이다. 작용 지속기간은 투여량에 의존하며, 투여량이 30mg 내지 150mg일 때 2주 내지 8주 이상이다. 본 발명에 따른 세트로틸릭스 엠보네이트(2:1) 동결 건조물은 이미 임상 I기에서 인체에 대하여 연구되었다.
- <30> 도 1은 실시예 1에 따른 세트로틸릭스 엠보네이트(2:1) 동결 건조물 60mg을 인체에 근육내 투여한 시간(hour)의 함수로서의 세트로틸릭스 혈장 농도의 추이를 나타낸다. 어떤 급방출 효과(약 100ng/ml)도 측정되지 않는다. 작용 지속기간은 70시간을 초과한다. 투여한 지 150시간 후부터 일정 혈장 수준은 약 2ng/ml이다. 생체 이용률은 약 40%이다.
- <31> 본 발명에 따른 펩타이드 염의 적용 범위는, 예를 들면, BPH, 근종 및 자궁내막증이다.

D-20762 세트로릭스 파모에이트 임상 PK-I기

연구 3107. 남성 실험 대상자(n=8)에게 세트로릭스(CET) 파모에이트 60mg을 근육내 투여한 후의 중간 세트로릭스 혈장 농도-시간 프로파일(4분위수)



도면

도면1