

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl. <sup>6</sup> A61K 31/535	(45) 공고일자 1999년07월01일	(11) 등록번호 10-0206722	(24) 등록일자 1999년04월09일
(21) 출원번호 10-1991-0019228	(65) 공개번호 특1992-0009400	(43) 공개일자 1992년06월25일	
(22) 출원일자 1991년10월31일			
(30) 우선권주장 90-298135 1990년11월02일 일본(JP) 90-298136 1990년11월02일 일본(JP)			
(73) 특허권자 후지사 와 야구항 교교 가부시키가이샤 후지야마 아키라			
(72) 발명자 일본 오사카후 오사카시 츄오쿠 도쇼마치 3-4-7 아사구라 소도우 일본국 교오또후 교오또시 니시교꾸 오에니시신바야시쵸 6-10-18 후카에 미찌요 일본국 오사까후 오사까시 히가시나리꾸 다마쓰 3-5-11 나까니시 시게오 일본국 오사까후 네야가와시 시모끼다쵸 12-5 고야마 야스또 일본국 효고켄 이따미시 주오 6-2-17-1002 기요따 요우헤이 일본국 오사까후 이께다시 수미요시 2-10-1-201 최규팔			
(74) 대리인 최규팔			

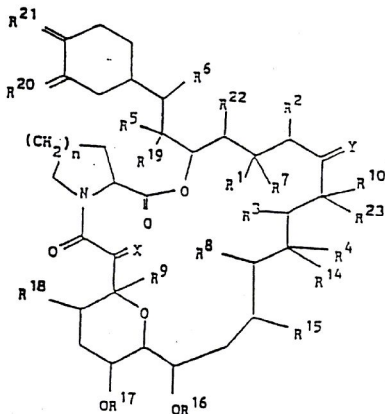
심사관 : 조명선

(54) 활성성분으로 트리사이클로 화합물을 함유하는 억제학적 조성물

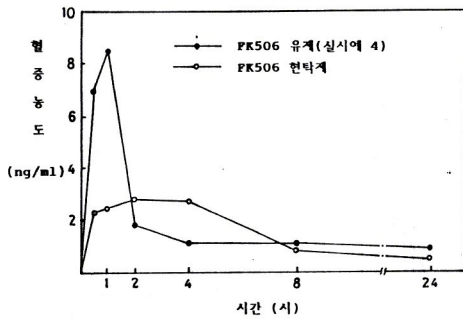
요약

본 발명은 면역억제 활성을 갖는 하기 일반식(1)의 화합물을 함유하는 억제학적 유제 조성물 또는 유기 용매중의 용액 조성물에 관한 것이다.

[화학식 1]



대표도



명세서

[발명의 명칭]

활성성분으로 트리사이클로 화합물을 함유하는 약제학적 조성물

[도면의 간단한 설명]

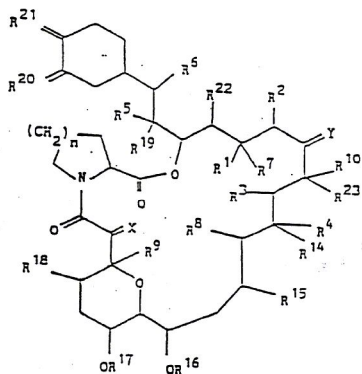
제1도는 실시예5에서 측정된 것으로, 쥐에게 경구 투여한 후의 혈중 농도의 변화를 나타내는 그래프이다.

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 면역 억제 활성을 나타내는 것으로서 주목되는 후술하는 일반식(1)의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염을 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 본 발명의 생리식 염수, 주사용 클루코즈 용액, 물, 과일 주스 또는 유사한 또다른 매질내에서 안정한 유화 상태를 유지하고, 따라서, 경구 또는 직장 투여를 포함한 다양한 형태의 투여 뿐만 아니라, 정맥 주사, 근육 주사, 점안제 등과 같은 국부 투여에 의해 적용될 수 있는 유제 조성물, 또는 그 자체로서 안정한 액체 형태이고, 경구 제제로서 투여시 더 낮은 저항성을 나타내고, 소화관으로부터 만족스러운 흡수성을 갖는 약학적으로 허용되는 유기 용매 용액 조성물에 관한 것이다.

하기 일반식(1)의 화합물 및 약학적으로 허용되는 그의 염은 면역 억제 활성을 나타내는 물질로서 공지되어 왔고(일본국 특허 공개 제1976-148181호 및 유럽 특허 공개 제0323042호 참조), 심장, 간, 신장, 골수, 피부, 각막, 폐, 체장, 소장, 근육, 신경, 사지와 같은 기관의 이식을 포함하여, 다양한 의학 분야에서 적용 용도가 기대되어 왔다.

화학식 1



상기 식에서,

각각의 인접 쌍인 R1과 R2, R3와 R4, 및 R5와 R6는 서로 독립적으로

a) 2개의 인접한 수소 원자를 나타내거나,

a) 그들이 부착된 인접 탄소 원자 사이에 제2의 결합을 형성할 수 있고;

상기 의미 이외에도, R2는 알칼 그룹을 나타낼 수 있으며;

R7은 수소, 하이드록시 그룹, 보호된 하이드록시 또는 알킬옥시 그룹을 나타내거나, R1과 함께 옥소 그

룹을 나타낼 수 있고;

R8 및 R9은 서로 독립적으로 수소 또는 하이드록시 그룹을 나타내며;

R10은 수소, 알킬 그룹, 하나 이상의 하이드록실 그룹에 의해 치환된 알킬 그룹, 알케닐 그룹, 하나 이상의 하이드록실 그룹에 의해 치환된 알케닐 그룹, 또는 옥소 그룹에 의해 치환된 알킬 그룹을 나타내고;

X는 옥소 그룹, (수소 원자, 하이드록시 그룹), (수소원자, 수소원자) 또는 CH<sub>2</sub>O-를 나타내며;

Y는 옥소 그룹, (수소 원자, 하이드록시 그룹), (수소원자, 수소원자) 또는 N-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> 또는 N-OR<sub>13</sub>을 나타내고;

R11 및 R12는 서로 독립적으로 수소 원자, 알킬, 아릴 또는 토실 그룹을 나타내고;

R13, R14, R15, R16, R17, R18, R19, R22 및 R23은 각각 서로 독립적으로 수소 원자 또는 알킬 그룹을 나타내고;

R20 및 R21은 서로 독립적으로 옥소 그룹을 나타내거나, 서로 독립적으로 (R20 a, 수소원자) 및 (R21a, 수소원자)를 각각 나타내며;

R20a 및 R21a는 서로 독립적으로 하이드록시 그룹, 알킬옥시 그룹 또는 OCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>을 나타내거나, R21a는 보호된 하이드록시 그룹을 나타내고;

그외에도, R20a 및 R21a는 함께 에폭시사이드환중의 산소 원자를 나타낼 수 있으며;

n은 1, 2 또는 3이고;

상기 의미 이외에도, Y, R10 및 R23 은 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 포화 또는 불포화될 수 있고 알킬 그룹, 하이드록시 그룹, 하나 이상의 하이드록실 그룹에 의해 치환된 알킬 그룹, 알킬옥시 그룹, 벤질 및 CH<sub>2</sub>Se(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 치환될 수 있는, 5- 또는 6-원 N-, S- 또는 O- 함유 헤테로사이클릭환을 나타낼 수 있다.

상기 화합물(1) 및 약제학적으로 허용되는 그의 염은 상기에 언급된 2개의 특허 출원에 기술된 것과 동일한 방식으로 제조된다. 특히, 스트렙토미세스 츠쿠바엔시스(*Streptomyces tsukubaensis*) No. 9993(FERM BP-927) 또는 스트렙토미세스 하이그로스코피쿠스 야중 야쿠시마엔시스(*Streptomyces hygroscopicus* subsp. *Yakushimaensis*) No. 7238(FERM BP-928)의 발효에 의해 생성된 마이크로라이드(macrolides)는 FR-900506, FR-900520, FR-900523 및 FR-900525로 번호가 붙여진다.

화합물(1) 및 약제학적으로 허용되는 그의 염(이하에서는, 대표적으로 화합물(1)이라는 용어로 나타냄)은 덜 수용성이고, 따라서, 약제학적 용액제로서 사용될 때, 일반적으로 사용되는 수용성 가용화제(예를 들면, 에탄올 또는 폴리에틸렌 글리콜)를 사용하여 그들을 가용화 시키는 것이 고려될 수 있다.

그렇지만, 상기에 언급된 수단에 의해 제조된 약제학적 용액제는 때때로, 적용된 부분에서 체액으로 희석될 때 화합물(1)의 결정화를 일으킬 수 있고, 이는 화합물(1)의 생체내 이용 가능성의 감소를 초래한다.

본 발명은 전술한 상황을 고려하여 이루어진 것이며, 본 발명의 목적은 체액과의 접촉시에 화합물(1)의 결정화를 일으키지 않는 약제학적 조성물, 특히 유제 조성물 또는 유기 용매 용액 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명에 따른 약제학적 조성물은 활성 성분으로서의 전술한 화합물(1), 약제학적으로 허용되는 유화제 및 오일상 성분을 함유하는 약제학적 조성물의 형태이며, 특히 O/W 타입 유제 또는 그의 유기 용매 용액 조성물이다.

일반식(1)에 사용된 다양한 정의들에 대한 더 상세한 설명, 및 적합한 예 및 그에 대한 설명이 이하에 자세하게 설명된다.

본 명세서에 사용된 저급이라는 용어는, 달리 지시되지 않는한, 탄소수 1내지 6의 그룹을 의미한다.

알킬 그룹의 바람직한 예는 직쇄 또는 측쇄 지방족 탄화수소 잔기, 예를들어, 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, 네오펜틸, 헥실 등과 같은 저급 알킬 그룹이다.

알케닐 그룹의 바람직한 예는 1개의 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 측쇄 지방족 탄화수소 잔기, 예를들어, 비닐, 프로페닐, 부테닐, 메틸프로페닐, 펜테닐, 헥세닐 등과 같은 저급 알케닐 그룹이다.

아릴 그룹의 바람직한 예에는 예를들어, 페닐, 톨릴, 크실릴, 쿠메닐, 메시틸 및 나프틸 등이 포함된다.

보호된 하이드록시 그룹에서 바람직한 보호기는 1-(저급알킬디오) (저급)알킬 그룹, 예를들면 메틸티오 메틸, 에틸티오메틸, 프로필티오메틸, 이소프로필티오메틸, 부틸티오메틸, 이소부틸티오메틸 및 헥실티오메틸 그룹과 같은 저급 알킬티오메틸 그룹, 더욱 바람직하게는, C1-C4 알킬티오 메틸 그룹, 가장 바람직하게는, 메틸티오메틸 그룹; 삼치환된 실릴 그룹, 예를들면 트리(저급)알킬실릴(예를들어, 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리부틸실릴 및 3급-부틸메틸실릴 및 트리-3급-부틸실릴), 또는 저급 알킬-디아릴실릴(예를들어, 메틸디페닐실릴, 에틸디페닐실릴, 프로필디페닐실릴 및 3급-부틸 디페닐실릴), 더욱 바람직하게는 트리(C1-C4)알킬실릴 그룹 및 C1-C4 알킬디페닐실릴 그룹, 가장 바람직하게는 3급-부틸디메틸실릴 그룹 및 3급-부틸디페닐실릴 그룹; 또는 아실 그룹, 예를들면 카르복실산, 술폰산 및 카르복시로부터 유도된 지방족 또는 방향족 아실 그룹, 또는 방향족 그룹에 의해 치환된 지방족 아실 그룹이다.

지방족 아실 그룹의 예는

임의로 카르복시와 같은 복합된 치환제를 하나 이상 갖는 저급 알카노일 그룹, 예를들어, 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부틸릴, 이소부틸릴, 발레릴, 이소발레릴, 피발로일, 헥사노일, 카르복시아세틸, 카르복시프로피오닐, 카르복시부틸릴 및 카르복시 헥사노일;

임의로 저급 알킬과 같은 적합한 치환제를 하나 이상 갖는 사이클로(저급) 알콕시(저급) 알타노일 그룹, 예를들어, 사이클로프로필옥시아세틸, 사이클로부틸옥시프로피오닐, 사이클로헥실옥시부틸릴, 멘틸옥시아세틸, 멘틸옥시프로피오닐, 멘틸옥시부틸릴, 멘틸옥시펜타노일 및 멘틸옥시헥사노일; 카르복시 또는 보호된 카르복시와 같은 치환제를 하나 이상 갖는 캄포르 술포닐 그룹 또는 저급 알킬카르바모일 그룹, 예를들어 카르복시 메틸 카르바모일, 카르복시에틸카르바모일, 카르복시프로필카르바모일, 카르복시부틸 카르바모일, 카르복시펜틸카르바모일 및 카르복시 헥실 카르바모일과 같은 카르복시(저급)알킬카르바모일 그룹과 같은 보호된 카르복시(저급)알킬카르바모일 그룹, 예를들어, 트리에틸실릴메톡시카르보닐에틸 카르바모일, 트리에틸실릴메톡시카르보닐프로필카르바모일, 트리에틸실릴메톡시카르보닐프로필가르바모일, 3급 부틸디에틸실릴메톡시카르보닐프로필카르바모일 및 트리에틸실릴프로폭시카르보닐부틸카르바모일 그룹 등이다.

방향족 아실 그룹의 예는 임의로 니트로와 같은 적합한 치환제를 하나 이상 갖는 아로일 그룹, 예를들어, 벤조일, 톨루오일, 크실로일, 나프토일, 니트로벤조일, 디니트로벤조일 및 니트로나프토일; 또는 임의로 할로겐과 같은 적합한 치환제를 갖는 아렌술포닐 그룹, 예를들어, 벤젠술포닐, 톨루엔술포닐, 크실렌술포닐, 나프탈렌술포닐, 플루오로벤젠술포닐, 클로로벤젠술포닐, 브로모벤젠술포닐 및 요오드벤젠술포닐 이다.

방향족 그룹에 의해 치환된 지방족 아실 그룹의 예는 임의로 저급 알콕시 또는 트리할로(저급)알킬과 같은 치환제를 하나 이상 갖는 아르(저급)알카노일 그룹, 예를들어, 페닐아세틸, 페닐프로피오닐, 페닐부틸릴, 2-트리플루오로메틸-2-메톡시-2-페닐아세틸, 2-에틸-2-트리플루오로메틸-2-페니아세틸 및 2-트리플루오로메틸-2-프로폭시-2-페니아세틸을 포함한다.

전술한 아실 그룹중에서 더욱 바람직한 아실 그룹은 임의로 카르복시를 갖는 C1-C4알카노일 그룹, 사이클로알킬 부분에 2개의 (C1-C4)알킬을 갖는 사이클로(C1-C4)알콕시(C1-C4)알카노일 그룹, 캄포르술포닐 그룹, 카르복시(C1-C4)알킬카르바모일 그룹, 트리(C1-C4)알킬실릴(C1-C4)알콕시카르보닐(C1-C4)알킬카르바모일 그룹, 임의로 1 또는 2개의니트로 그룹을 갖는 벤조일 그룹, 할로겐을 갖는 벤젠 술포닐 그룹, 또는 C1-C4알콕시 및 트리할로(C1-C4)알킬 그룹을 갖는 페닐(C1-C4)알카노일 그룹이다. 이들중에서, 가장 바람직한 것들은 예를들어, 아세틸, 카르복시프로피오닐, 멘틸옥시아세틸, 캄포르술포닐, 벤조일, 니트로벤조일, 디니트로벤조일, 요오드벤젠술포닐 및 2-트리플루오로메틸-2-메톡시-2-페닐아세틸이다.

포화 또는 불포화된 5- 또는 6- 원 질소, 황 및/또는 산소 함유 환에서 헤테로사이클릭 그룹의 바람직한 예에는 피롤릴 그룹 또는 테트라하이드로푸릴 그룹이 포함된다.

화합물(I)의 약제학적으로 허용되는 염들은 무기 또는 유기 염기와의 염과 같은 통상적인 비독성의 약제학적으로 허용되는 염, 예를들어, 나트륨 염 또는 칼륨 염과 같은 알칼리 금속 염, 칼슘 염 또는 마그네슘 염과 같은 알칼리 토금속 염, 암모늄 염, 또는 트리에틸아민 염 또는 N-벤질-N-메틸아민 염과 같은 아민 염을 포함한다.

본 발명의 화합물(I)에서는 비대칭 탄소 원자 및 이중 결합의 존재로 인하여 하나 이상의 이형체 또는 광학 이성체 및 기하 이성체와 같은 입체 이성체 쌍이 존재할 수 있고, 이러한 이형체 또는 이성체도 역시 본 발명의 범위내에 포함된다.

이하에서는 본 발명에서 사용되는 유화제에 대해 설명한다.

유화제로서는, 약제학적으로 허용되는 천연 유화제 또는 합성 유화제가 바람직하게 사용된다. 그들중에서, 천연 유화제로서는 동물 또는 식물 기원의 다양한 유화제가 사용될 수 있고 그의 대표적인 예로서는, 어떠한 특별한 제한이 없이, 예를 들어 난향 레시틴, 대두 레시틴 또는 그의 수소화 생성물, 포스파티딜콜린, 포스파티딜세린, 스프고마이엘린, 아라비아 고무 및 젤라틴이 포함된다. 더 나아가, 양이온성, 음이온성, 비이온성 또는 그밖의 다른 어떠한 계면 활성제도 합성 유화제로서 사용될 수 있다. 비이온성 계면 활성제가 특히 바람직하며, 그의 대표적인 예로서는 피마자유 타입 계면 활성제, 바람직하게는 HCO(폴리옥시에틸렌 경화 피마자유), 및 가장 바람직하게는, 장기간 저장성의 관점에서 HCO-70, HCO-50 및 HCO-40(상품명 : 각각 니꼬(Nikko) 화학(주)의 제품)이 포함될 수 있다. 상기 이외에도, 폴리소르베이트(polysorbate)80과 같은 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 유도체, 글리세린 모노카프릴레이트와 같은 글리세린 지방산 에스테르 유도체, 및 폴리옥시에틸렌 40 모노스테아레이트와 같은 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르 유도체, 중쇄 지방산 모노(또는 디)글리세리드(예를들어, 카프릴산 모노글리세리드, 카프릴산 디글리세리드 및 카프론산 디글리세리드와 같은 탄소수 6 내지 12의 지방산 모노(또는 디)글리세리드) 및 폴리옥시에틸화 올레산 글리세리드와 같은 폴리옥시에틸화 글리세리드가 사용될 수도 있다.

상기에 기술된 유화제는 소위 기본 유화제로서 사용되고, 임의로 보조 유화제를 사용하는 것도 역시 본 발명의 범위내에 포함된다. 보조 유화제의 종류에 대해서는 특별한 제한이 전혀 없고, 그의 대표적인 예로서는, 예를들어 콜레스테롤, 아가, 수산화 마그네슘, 메틸셀룰로오스 및 펙틴이 포함될 수 있다. 기본 유화제 및 보조 유화제 모두에서, 각각의 예시된 유화제들을 각각 배합하여 사용할 수 있다.

다음으로 본 발명에서 사용되는 오일상 성분으로는 모든 약제학적으로 허용되는 성분들을 사용할 수 있고, 그의 대표적인 예로서는 비제한적으로, 식물유(예를들어, 대두유, 호마유, 면실유, 올리브유, 홍화유, 옥수수유, 팽지유, 땅콩유 등), 중쇄 지방산 트리글리세리드(예를들어, Nippon Yushi Co.에서 제조된 파나세이트(Panansate) 800, 810, 1000, 1200과 같은 탄소수 6 내지 12의 지방산(예를들어 카프릴산, 카프론산 및 라우르산)의 트리글리세리드), 액체 탄화수소류(예를들어 액체 파라핀, 스쿠알렌 및 스쿠알란)이 포함될 수 있고, 이들은 배합하여 사용될 수도 있다.

본 발명에 따른 약제학적 조성물은 상기에 기술된 것과 같은 성분들을 함유한다. 특히, 난황 레시틴을 유화제로서 사용하고 대두유를 오일 상 성분으로서 사용하는 경우를 대표적인 예로 하여 후술하는 것과 같이 우수한 유제가 제조될 수 있으므로, 화합물(1)을 함유하는 매우 안정한 약제학적 조성물이 제공될 수 있다.

다른 한편으로, 본 발명에 따른 약제학적 조성물로서 유기 용매용액 조성물을 제조하는 경우에는, 화합물(1)을 용해시킬 수 있고 약제학적으로 허용되는 한 어떠한 유기 용매도 사용할 수 있으며, 에탄올이 가장 바람직하다. 이 경우에, 바람직한 유화제로서는 HCO-60과 같은 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유, 또는 폴리옥시에틸화 글리세리드(예를들어, 폴리옥시에틸화 올레산 글리세리드)와 같은 합성 유화제가 포함될 수 있다. 그리고 바람직한 오일상 성분으로서, 중쇄 지방산 트리글리세리드가 언급될 수 있다. 이 경우에는, 화합물(1)을 유기 용매와 중쇄 지방산 트리글리세리드를 함유하는 혼합 용매내에 용해시키거나, 화합물(1)을 우선 유기 용매내에 용해시키고, 거기에 중쇄 지방산 트리글리세리드를 가하고, 더 나아가, 합성 유화제를 가하여 균일하게 혼합한다. 합성 유화제는, 중쇄 지방산 트리글리세리드를 분해 용액과 접촉시켜 유화시킴으로써 화합물(1)에 대한 흡수성을 개선시키는 것으로 기대된다. 중쇄 지방산 트리글리세리드는 장쇄 지방산 트리글리세리드(예를들어, 올리브유)에 비해 화합물(1)에 대해 우수한 용해도를 갖지만, 이는 합성 유화제와 혼합되지 않고 균일한 약제학적 용액제를 제공할 수 없다. 이러한 관점에서, 중쇄 지방산 트리글리세리드 및 합성 유화제가 균일하게 혼합되도록 하고 전체 용액의 점도를 감소시켜 약제학적 조성물의 투여감(용이한 사용성)을 향상시키기 위해 유기 용매, 특히 바람직하게는, 에탄올이 함께 사용된다.

상기에 기술된 성분들 이외에도, 조성물이 적용되는 생체의 부분에 상응하는 삼투압 조절제가 함께 사용될 수 있고, 그러한 실시양태도 역시 본 발명의 범위내에 포함된다. 그러한 삼투압 조절제로서는 예를들어, 글리세린, 소르비톨, 이노시톨, 크실리톨, 및 만니톨과 같은 당 알코올이 포함될 수 있다. 더 나아가, 필요에 따라 방부제(예를들어, 벤잘코늄 클로라이드, 다양한 종류의 파라옥시벤조에이트, 벤제토늄 클로라이드 염 및 클로로부탄올)를 혼합시킬 수도 있다.

상기에 기술된 바와 같이, 본 발명의 조성물은 필수 구성성분으로서 화합물(1), 유화제 및 오일상 성분을 함유하는 약제학적 조성물이며 각각의 필수 성분들의 함량은 이하에서 설명될 것이다. 화합물(1)의 함량은 바람직하게는 조성물이 적용되는 부분에 따라 다양하게 정해진다. 권장되는 함량은 정맥 주사를 위해서는 0.05내지 50mg/ml, 근육 주사를 위해서는 1내지 50mg/ml, 점안제를 위해서는 0.1내지 50mg/ml 이고, 경구 투여를 위해서는 0.1 내지 50mg/ml이다. 성분은 조성물이 적용되는 부분에 따라 수성매질, 예를들어, 물, 생리 식염수, 글루코즈 주사액, 과일 주스 또는 우유로 희석하여 상기 기술된 수준보다 더 낮은 농도로 조정할 수도 있다.

약제학적 조성물내의 오일상 성분의 혼합 비율에 대해서는 특별한 제한은 없으나 오일상 성분이 유제 조성물의 형태 중에 5내지 50%(w/w), 바람직하게는 5내지 20%(w/w)로 혼합되는 것이 바람직하다.

또한, 주사용 조성물 또는 점안제의 경우에, 유화제의 함량은 사용된 오일상 100 중량부를 기준으로 바람직하게는 0.5내지 50 중량부, 더욱 바람직하게는 1내지 30 중량부 및, 가장 바람직하게는 2 20 중량부이다.

경구용 조성물의 경우에, 이는 오일상 성분 100 중량부를 기준으로 10 내지 400 중량부, 바람직하게는 50 내지 200 중량부, 더욱 바람직하게는 80 내지 120 중량부이다.

더 나아가, 유기용매 용액 조성물의 경우에, 유기 용매는 화합물(1) 1mg을 기준으로 0.002 내지 2ml, 바람직하게는, 0.01 내지 1ml, 특히 바람직하게는 0.02 내지 0.5 ml로 사용된다.

약제학적 조성물은 또한 하기에 기재된 문헌에 개시된 화합물들을 사용하여 수득할 수도 있다: 유럽 특허출원 제353678호, 일본국 특허 출원 제 평 2(1900)-74330호, PCT/GB 90/01262, 유럽 특허 출원 제 413532호, PCT/JP91/00314, 영국 특허 출원 제9012963.6호, 영국 특허 출원 제 9014136.7호, 영구 특허 출원 제 9014681.2호, 영국 특허 출원 제 9014880.0호, 영국 특허 출원 제 9014881.8호, 영국 특허 출원 제 9015098.8호, 영국 특허 출원 제 9016115.9호, 영국 특허 출원 제 9016693.5호, 유럽 특허 출원 제 323865호, 유럽 특허 출원 제 349061호, 유럽 특허 출원 제 358508호, 유럽 특허 출원 제 364031호, 유럽 특허 출원 제 364032호, 유럽 특허 출원 제 378317호, 유럽 특허 출원 제 378320호, 유럽 특허 출원 제 378321호, 유럽 특허 출원 제 388153호, 유럽 특허 출원 제 396399호, 유럽 특허 출원 제 388153호, 유럽 특허 출원 제 396399호, 유럽 특허 출원 제 396400호, 유럽 특허 출원 제 399579호, 유럽 특허 출원 제 403242호, 유럽 특허 출원 제 428365호, 유럽 특허 출원 제 356399호, GB 2225576A, 유럽 특허출원 제 402931호 및 유럽 특허 출원 제 427680호.

[실시예]

[실시예 1]

화합물(1)로서는,

R1, R2, R8, R23이 수소이고,

R7, R9가 하이드록실 그룹이며,

R10이 알릴 그룹이고,

R14, R15, R16, R16, R18, R19, R22가 메틸 그룹이며,

R20이 R20a, HO이고(R20a는 메톡시),

R21이 R21a, HO이며(R21a는 하이드록실 그룹),

X, Y가 산소이고,

n이 2이며,

R3, R4가 함께 그들이 부착된 인접 탄소 원자 사이에 제2의 결합을 형성하고,

R5, R6가 함께 그들이 부착된 인접 탄소 원자 사이에 제2의 결합을 형성하고,

유리 형태인 화합물이 사용된다. 화합물은 우수한 면역억제 활성을 갖고 있으며, 이하에서는 FK506이라 칭한다.

FK506(0.5g)을 대두유(200g) 및 난황 레시틴(24g)과 혼합하고 약 80℃까지 가열하여 균질 용액을 수득한다.

[실시예 2]

70 내지 80℃에서의 가열하에, 실시예1에서 수득된 균질 용액에 2.5% 글리세린 수용액(1.6l)을 가하고, 온도를 70 내지 80℃에서 유지하면서 TK 호모믹서(Tokushu KiKa Kogyo Co., JAPAN 제조)를 사용하여 6000rpm에서 30분동안 교반함으로써 유화시킨다. 이어서, 이를 75내지 80℃에서 유지시키면서 4500psi의 압력 조건하에서 만톤 가우린 균질화기(Manton Gaurin Co., USA 제조)에 10회 통과시킴으로써 유화시킨다. 유제를 실온으로 냉각시킨 후, 증류수를 가하여 전체 양을 2l로 만든다.

[실시예 3]

시판되는 정맥 주사용 지방 유제(상품명, 인트라리피드(Intralipid) 10%: Ohtsuka Seiyaku 제조) 100ml 중의 FK506(0.5g)을 실온에서 밤새 교반한 후, 이를 밀리포어사(Milipore Co.)에 의해 제조된 0.45µm 필터로 여과하여 FK506을 함유하는 정맥 주사용 지방 유제를 제조한다(FK506의 농도 : 0.293mg/ml).

[실시예 4]

용액제(비교 실시예), 현탁제(비교 실시예) 및 유제(실시예 3)를 제조하여 쥐의 눈에서 쥐 전이성에 대해 비교하면, 표1에 나타난 결과가 수득된다. 표에 나타난 바와 같이, 유제(실시예 3)는 쥐의 눈에서 우수한 전이성을 나타내고, 본 발명에 따른 유제는 체액과 접촉할 때 활성 성분의 침전을 일으키지 않는 것으로 생각된다. 투여 조건은 10µl씩 5방울이며, 표1에 주어진 데이터는 투여한지 1시간 후에 각 조직에서의 농도를 나타낸다(n=4, 평균치 ±표준편차).

[표 1]

마입	용액제                      현탁제                      유제			
	(입자 크기: 6.5µm)			
			(정맥주사용 지방 유제)	
계제				
FK506	0.05 mg	1 mg	0.293 mg	
HPMC	3.5	3.5	-	
D- 만니톨	-	-	-	
폴리소르베이트 80	10	-	-	
인산수소나트륨	0.184	0.184	-	
인산이수소나트륨	15.47	15.47	-	
인산	0.0032	0.0032	-	
염화나트륨	2.88	2.88	-	
벤잘포늄	0.2	0.2	-	
염소	0.2	0.2	-	
대두유	-	-	100	
난황 레시틴	-	-	12	
글리세린	-	-	25	
증류수	1ml가 되도록 적량	1ml가 되도록 적량	1ml가 되도록 적량	
쥐의 눈에서의 전이농 [ng/중량(g)]	각막	192.9 ± 48.5	141.3 ± 21.7	762.8 ± 60.6
	망막	2.6 ± 1.8	2.5 ± 0.7	26.2 ± 3.2
	맥락막	n.d.	n.d.	1.9 ± 0.7

[실시예 5]

실시예 3에서 제조된 FK506 유제, 및 30mg의 미세한 FK506분말을 100ml의 생리 식염수에 현탁시켜 제조된 용액(FK506 현탁액: 입자크기 10.3µm)을 각각의 쥐에게 각각 경구 투여하고, FK506의 경구 흡수를 측정한다.

흡수 실험은 하기 방법에 의해 수행한다. 전날 절식시킨 쥐(수컷, SD 시리즈, 생후8주, 체중 300g)를 등을 고정시키고 손대(sonde)를 사용하여 시료를 1mg/kg씩 경구 투여한다(한 시료당 4마리의 쥐가 사용되었다). 캐놀라(cannula)가 부착된 대퇴 대동맥으로부터 매 시간(1/2, 1, 2, 4, 8 및 24시간)마다 혈

액(0.2ml)을 채취하고 1%의 헤파린을 가하여 냉장고에 보관한다. 그들을 해빙시킨 후에, 효소 면역 실험법을 이용하여 전체 혈액중의 FK506의 농도를 측정한다.

결과는 제1도에 나타나 있다. 도면에 나타난 바와 같이, 본 발명의 유제의 경우에는, 현탁액을 투여한 경우에 비해 FK506에 대한 흡수 피크가 더 빨리 나타나고 더 높은 혈중 농도가 수득된다.

[실시예 6]

FK506 2mg  
 HCO-60 100mg  
 에탄올 0.2ml  
 중쇄 지방산 트글리세리드 1ml가 되도록 적량  
 (미그리올(Migriol)812(상품명)  
 HuIs AG제조)

[실시예 7]

실시예 6에서 수득된 에탄올 용액 조성물의 저장 안정성을 조사한다(표2).

[표 2]

형태: 에탄올 용액 조성물

팻트 번호 : 실시예 6

계제

FK506 2 mg  
 HCO-60 100 mg  
 무수 에탄올 0.2 ml  
 중쇄 지방 트글리세리드 1 ml가 되도록 적량

저장 조건	FK506의 백분율(%)
초기	100.0 (4.87)
80°C 3 일	89.2
5 일	84.3
10 일	75.9(4.42)
60°C 10 일	95.3
17 일	94.2
1개월	88.8 (4.45)
40°C 1개월	99.2 (4.77)
3개월	96.4 (4.54)
활성화 에너지 (kcal/몰)	22.9
25°C에서 T <sub>90%</sub> 예상값	4.4년

괄호안의 값은 물로 5배 희석된 용액의 pH값을 나타낸다.

표2에서 보는 바와 같이, 실시예 6에서 수득된 에탄올 용액 조성물은 장기 저장이 가능하다는 것이 확인되었다.

[실시예 8]

FK506 2mg  
 폴리옥시에틸화 올레산 글리세리드 420mg  
 (라브라필(Labrafil), M1944CS 상품명,  
 Gatte fasse 사 제조)  
 중쇄 지방산 글리세리드 400mg  
 에탄올 1ml가 되도록 적량

사용시에 유제를 형성할 수 있으며, 상기 언급된 성분 각각을 함유하는 조성물을 통상적인 방법으로 제조한다.

[실시예 9]

FK506 1mg

카프릴산 모노글리세리드	0.2ml
중쇄 지방산 트리글리세리드	0.6ml
에탄올	1ml가 되도록 적량

사용시에는 유제를 형성할 수 있으며, 상기 언급된 성분 각각을 함유하는 조성물을 통상적인 방법으로 제조한다.

본 발명의 약제학적 조성물은 체액과 접촉했을 때 활성 성분의 결정화를 일으키지 않기 때문에, 조성물은 우수한 생체내 이용 가능성 및 안정성을 나타낸다는 것이 입증되었다. 더 나아가, 본 발명의 약제학적 조성물은 어린이들에게 기분좋은 맛을 내고 투여량을 쉽게 조절할 수 있다는 장점도 가지고 있다.

트리사이클로 화합물(1)의 약리학적 활성 덕분에, 본 발명의 약제학적 조성물은 심장, 신장, 간, 골수, 피부, 각막, 폐, 췌장, 소장, 사지, 근육, 신경 등과 같은 기관 또는 조직의 이식에 대한 저항성과 같은 면역-개재된 질환; 골수 이식에 의한 이식편대숙주질환(graft-versus-host diseases); 류마티스성 관절염, 전신성 홍반성 낭창, 하시모토(Hashimoto) 갑상선염, 다발성 경화증, 중증근무력증, 타입 1 당뇨병 등과 같은 자가면역 질환; 및 더 나아가 병원성 미생물에 의해 야기된 감염성 질환의 치료 및 예방용으로 유용하다.

더 나아가, 트리사이클로 화합물(1)은 또한 건선, 아토피성 피부염, 접촉성 피부염 및 또한 습진성 피부염, 지루성 피부염, 편평태선, 천포창, 수포성 유천포창, 표피수포증, 담마진, 혈관부종, 맥관염, 홍반, 피부 호산구증가증, 홍반성 낭창, 여드름 및 원형탈모증과 같은 염증성 및 과증식성 피부 질환 및 면역학적으로-개재된 질병의 피부 증상; 자가 면역 질환 등과 같은 다양한 안 질환(예 : 각결막염, 춘계 결막염, 베세트 병(Behcet's disease)과 관련된 포도막염, 각막염, 포진성 각막염, 원추 각막, 각막 상피 변성증, 각막 백반, 안천포창, 무렌 궤양(Mooren's ulcer), 공막염, 그레이브스 눈병(Graves' ophthalmopathy), 포그트-고야나기-하라다 증후군(Vogt-koyanagi-Harada Syndrome), 유육종증 등); 천식(예 : 기관지 천식, 알러지성 천식, 내인성 천식, 외인성 천식 및 진애 천식), 특히 만성 또는 난치성 천식(예 : 말기 천식 및 기도 질환; 위궤양, 허혈성 질환 및 혈전증에 의해 야기된 혈관 손상, 허혈성 장질환, 염증성 장 질환, 괴사성 소장결장염, 화상과 관련된 장 손상, 류코트리엔 B4-개재된 질환과 같은 점막 및 혈관의 염증; 복강 질환, 직장염, 호산구증다성 위장염, 비만세포증, 크론병(Crohn's disease) 및 궤양성 대장염과 같은 장의 염증/알러지; 위장관으로부터 관계가 먼 증상 발현을 갖는 음식과 관련된 알러지성 질환, 예를 들어 편두통, 비염 및 습진; 간질성 신염과 같은 신장 질환; 굿파스투어 증후군(Goodpasture's syndrome), 용혈성-요독성 증후군 및 당뇨선 신증; 다발성 근염, 궤랑-바레 증후군(Guillain-Barre syndrome), 메니에르 병(Meniere's disease) 및 신경근증과 같은 신경 질환; 갑상선 기능항진증 및 바세도우병(Basedow's disease)과 같은 내분비 질환; 순수 적혈구 형성 부전증, 재생불량성 빈혈, 저형성성 빈혈, 특발성 혈소판 감소성 자반병, 자가면역성 용혈성 빈혈, 무과립구증 및 적혈구 생성결여와 같은 혈액 질환; 골다공증과 같은 골 질환; 유육종증, 폐섬유증 및 특발성 간질성 폐렴과 같은 호흡기 질환; 피부근염, 심상백반, 심상어린선, 광알러지성 민감성 및 피부 T 세포 림프증과 같은 피부 질환; 동맥경화증, 죽상 동맥경화증, 대동맥염 증후군, 결정성 다발성 동맥염 및 심근증과 같은 순환계 질환; 공피증, 베게너 육아종증(Wegener's granuloma) 및 쇼그렌 증후군(Sjogren's syndrome)과 같은 콜라겐 질환;

지방 과다증;

호산성 근막염;

치은, 치근막, 치조골, 치아 백악질의 손상과 같은 치주위의 질환;

사구체 신염과 같은 신증후군;

남성형 탈모증 또는 노인성 탈모증;

근육 이영양증;

농피증 및 세자리 증후군(Sezary's syndrome);

활성 산소-개재된 질환, 예를 들어, 보존, 이식 또는 허혈성 질환(예 : 혈전증, 심근경색)시에 일어나는 기관(예 : 심장, 간, 신장, 소화관)의 허혈-재관류 손상과 같은 기관 손상 : 내독소-쇼크, 가막성 대장염, 약물 또는 방사선에 의해 야기된 대장염과 같은 장 질환 : 허혈성 급성 신기능부전, 만성 신기능부전과 같은 신장 질환 : 폐-산소 또는 약물(예 : 파라코드(paracort), 블레오마이신)에 의해 야기된 중독증, 폐암, 폐기종과 같은 폐 질환 : 백내장, 철증, 망막염, 색소성, 노인성 홍반 변성, 유리체 반흔, 각막 알칼리 열상과 같은 안 질환 : 다형 홍반, 선형 IgA 수포성 피부염, 시멘트 피부염과 같은 피부염 : 및 치은염, 치근막염, 폐혈증, 체장염, 또는 환경 공해 (예 : 대기 오염), 노화, 발암물질, 암전이, 고산병에 의해 야기된 질환과 같은 다른 질환들; 히스타민 또는 류코트리엔 C4 분비에 의해 야기된 질환 등의 치료 및 예방을 위해 유용하다.

더 나아가, 트리사이클로 화합물(1)은 간 재생 활성 및/또는 간세포의 비대증 및 증식을 자극하는 활성을 가진다. 따라서, 그들은 면역원성 질환(예 : 자기면역 감염, 원발성 담즙성 간경변 및 경화성 담관염)으로 이루어진 그룹과 같은 만성 자가면역 간 질환), 부분적인 간절제, 급성 간 괴사(예 : 독소에 의해 야기된 괴사, 바이러스성 간염, 쇼프 또는 산소 결핍증), B형 바이러스성 감염, 비-A/비-B형 간염, 간경변 및 전격성 간 부전, 후발성 간부전 및 만성상 급성(acute-on-chronic) 간부전 (만성 간질환상의 급성 간부전)등의 간부전과 같은 간 질환의 치료 및 예방을 위해 유용하다.

더 나아가, 트리사이클로 화합물(1)은 화학요법 효과의 증대 활성, 사이토메갈로바이러스(Cytomegalovirus) 감염의 예방 또는 치료 활성, 항-염증 활성 등과 같은 그의 유



용한 약제학적 활성 때문에 다양한 질병에 대해 유용하다.

**(57) 청구의 범위**

**청구항 1**

하기 일반식(1)의 트리사이클로 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염; 난황 레시틴, 대두 레시틴 및 이들의 수소화 생성물, 포스파티딜콜린, 포스파티딜세린, 스피고미엘린, 아라비아 고무, 젤라틴, 폴리옥시에틸렌 경화 피마자유, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 글리세린 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 중쇄 지방산 모노- 및 디-글리세리드 및 폴리옥시에틸화 글리세리드로 구성된 그룹중에서 선택된 약제학적으로 허용되는 유화제; 및 대두유, 호마유, 면실유, 홍화유, 옥수수유, 땅지씨유, 땅콩유, 중쇄 지방산 트리글리세리드 및 액체 탄화수소로 구성된 그룹중에서 선택된 약제학적으로 허용되는 오일 상 성분을 함유하는 약제학적 조성물:

상기 식에서,

각각의 인접 쌍 R1과 R2, R3과 R4, 및 R5와 R6는 서로 독립적으로

a) 2개의 인접한 수소 원자를 나타내거나,

a) 그들이 부착된 인접 탄소 원자 사이에서 제2의 결합을 형성하고;

상기 의미 이외에도, R2는 알킬 그룹을 나타낼 수도 있으며;

R7은 수소, 하이드록시 그룹, 보호된 하이드록시 또는 알킬옥시 그룹을 나타내거나, R1과 함께 옥소 그룹을 나타낼 수 있고;

R8 및 R9은 서로 독립적으로 수소 또는 하이드록시 그룹을 나타내며;

R10은 수소, 알킬 그룹, 하나 이상의 하이드록실 그룹에 의해 치환된 알킬 그룹, 알케닐 그룹, 하나 이상의 하이드록실 그룹에 의해 치환된 알케닐 그룹, 또는 옥소 그룹에 의해 치환된 알킬 그룹을 나타내고;

X는 옥소 그룹, (수소 원자, 하이드록시 그룹), (수소원자, 수소원자) 또는 CH<sub>2</sub>O-를 나타내며;

Y는 옥소 그룹, (수소 원자, 하이드록시 그룹), (수소원자, 수소원자) 또는 N-NR<sub>11</sub>R<sub>12</sub> 또는 N-OR<sub>13</sub>을 나타내고;

R<sub>11</sub> 및 R<sub>12</sub>는 서로 독립적으로 수소 원자, 알킬, 아릴 또는 토실 그룹을 나타내고;

R<sub>13</sub>, R<sub>14</sub>, R<sub>15</sub>, R<sub>16</sub>, R<sub>17</sub>, R<sub>18</sub>, R<sub>19</sub>, R<sub>22</sub> 및 R<sub>23</sub>은 각각 서로 독립적으로 수소 원자 또는 알킬 그룹을 나타내고;

R<sub>20</sub> 및 R<sub>21</sub>은 서로 독립적으로 옥소 그룹을 나타내거나, 서로 독립적으로 (R<sub>20</sub> a, 수소원자) 및 (R<sub>21</sub>a, 수소원자)를 각각 나타내며;

R<sub>20</sub>a 및 R<sub>21</sub>a는 서로 독립적으로 하이드록시 그룹, 알킬옥시 그룹 또는 OCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>OCH<sub>3</sub>을 나타내거나, R<sub>21</sub>a는 보호된 하이드록시 그룹을 나타내고;

그외에도, R<sub>20</sub>a 및 R<sub>21</sub>a는 함께 에폭시사이드환중의 산소 원자를 나타낼 수 있으며;

n은 1, 2 또는 3이고;

상기 의미 이외에도, Y, R<sub>10</sub> 및 R<sub>23</sub> 은 그들이 부착된 탄소 원자와 함께 포화 또는 불포화될 수 있고 알킬 그룹, 하이드록시 그룹, 하나 이상의 하이드록실 그룹에 의해 치환된 알킬 그룹, 알킬옥시 그룹, 벤질 및 CH<sub>2</sub>Se(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)로부터 선택된 하나 이상의 그룹에 의해 치환될 수 있는, 5- 또는 6-원 N-, S- 또는 O-함유 헤테로사이클릭환을 나타낼 수 있다.

**청구항 2**

제1항에 정의된 약제학적 조성물을 함유하는 O/W타입 유제 조성물.

**청구항 3**

제1항에 정의된 약제학적 조성물을 함유하는 약제학적으로 허용되는 유기용매 용액 조성물.

**청구항 4**

제3항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 오일상 성분이 중쇄 지방산 트리글리세리드임을 특징으로 하는 용액 조성물.

**청구항 5**

제3항에 정의된 용액 조성물을 함유하는 O/W타입 유제 조성물.

**청구항 6**

제5항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 유기 용매가 에탄올임을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 7**

제7항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 유화제가 폴리옥시에틸화 글리세리드임을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 8**

제1항에 있어서, 트리사이클로 화합물(1)이 각각의 인접쌍 R3와 R4, 및 R5와 R6이 그들이 부착된 탄소 원자 사이에서 제2의 결합을 형성할 수 있고, R8 및 R23이 서로 독립적으로 수소 원자를 나타내며, R9가 하이드록시 그룹을 나타내며, R10이 메틸, 에틸, 프로필 또는 알릴 그룹을 나타내며, X가 (수소 원자, 수소 원자) 또는 옥소 그룹을 나타내며, Y가 옥소 그룹을 나타내며, R14, R15, R16, R17, R18, R19 및 R22가 각각 메틸 그룹을 나타내며, R20 및 R21이 서로 독립적으로 (R20a, 수소원자) 또는 (R21a, 수소원자)를 나타내며 (여기에서 R20a 및 R21a가 각각 하이드록시 또는 알킬옥시 그룹을 나타내거나, R21a가 보호된 하이드록시 그룹을 나타낸다). n이 1 또는 2인 화합물임을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 트리사이클로 화합물(1)이, R7이 수소 원자, 하이드록시 그룹 또는 보호된 하이드록시 그룹을 나타내며, X가 옥소 그룹을 나타내며, R20a가 메톡시 그룹을 나타내며, R21a가 하이드록시 그룹 또는 보호된 하이드록시 그룹을 나타내는 화합물임을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 10**

제9항에 있어서, 트리사이클로 화합물(1)이 또는 옥타코스-18-엔-2,3,10,16-테트라올 임을 특징으로 하는 조성물.

**청구항 11**

제1항에 정의된 트리사이클로 화합물(1) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염을 약제학적으로 허용되는 유화제 및 약제학적으로 허용되는 오일상 성분과 혼합함을 특징으로 하여 약제학적 조성물을 제조하는 방법.

**청구항 12**

제1항에 정의된 트리사이클로 화합물(1) 또는 약제학적으로 허용되는 그의 염, 약제학적으로 허용되는 유화제 및 약제학적으로 허용되는 오일상 성분을 약제학적으로 허용되는 유기 용매중에 용해시킴을 특징으로 하여 용액 조성물을 제조하는 방법.

**청구항 13**

제11항에서 수득된 약제학적 조성물 또는 제15항에서 수득된 용액 조성물에 수성 매질을 가함을 특징으로 하여, P/W타입 유제 조성물을 제조하는 방법.

**도면**

**도면1**

