(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년01월30일
(11) 등록번호 10-1944124
(24) 등록일자 2019년01월24일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/38 (2006.01) *A61K 31/4192* (2006.01)
A61K 31/421 (2006.01) *A61K 31/422* (2006.01)
A61P 31/04 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7013466
(22) 출원일자(국제) 2011년11월21일
심사청구일자 2016년11월21일
(85) 번역문제출일자 2013년05월27일
(65) 공개번호 10-2014-0033314
(43) 공개일자 2014년03월18일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/061643
(87) 국제공개번호 WO 2012/071324
국제공개일자 2012년05월31일
(30) 우선권주장
61/416,807 2010년11월24일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20070104785 A1*
(뒷면에 계속)
전체 청구항 수 : 총 18 항

(73) 특허권자
멜린타 서브시디어리 코프.
미국 06511 코넥티컷주 뉴 헤이븐 스위트 301 죠지 스트리트 300
(72) 발명자
리 단핑
미국 06762 코네티컷주 미들버리 콜로니알 코트 4
(74) 대리인
김진희

심사관 : 홍수민

(54) 발명의 명칭 **약학 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 미생물 감염을 치료하거나, 예방하거나, 이의 위험을 감소시키기 위해 투여에 유용한 약학 조성물에 관한 것이다.

(56) 선행기술조사문헌
KR1020070094673 A*
US20100227903 A1*
JP2003527424 A
US20010046992 A1
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명 세 서

청구범위

청구항 1

(a) 라데졸리드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭으로서, 상기 프로드럭은 알콜 또는 아민 작용기의 아세테이트, 포르메이트, 또는 벤조에이트 유도체인 것,

(b) 히드록시프로필메틸 셀룰로스 중합체,

(c) 붕괴제,

(d) 활택제,

(e) 결합제, 및

(f) 충전제

를 포함하는 약학 조성물이고,

상기 조성물은 물리적 혼합물을 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 2

(a) 라데졸리드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭으로서, 상기 프로드럭은 알콜 또는 아민 작용기의 아세테이트, 포르메이트, 또는 벤조에이트 유도체인 것,

(b) 히드록시프로필메틸 셀룰로스 중합체,

(c) 붕괴제,

(d) 활택제, 및

(e) 충전제

를 포함하는 약학 조성물이고,

상기 조성물은 물리적 혼합물을 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 라데졸리드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭은 약학적 유효량을 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 라데졸리드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭은 예방학적 유효량을 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 5

삭제

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 약학적으로 허용되는 염은 염산염인 약학 조성물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 라데졸리드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭은 라데졸리드 일염산염인 약학 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 히드록시프로필메틸셀룰로스 중합체는 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트(HPMCAS)인 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 HPMCAS는 HPMCAS-M, HPMCAS-H 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 붕괴제는 크로스카멜로스 나트륨인 약학 조성물.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 활택제는 콜로이드성 이산화규소, 스테아르산마그네슘 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 12

제1항에 있어서, 상기 결합제는 미세결정질 셀룰로스인 약학 조성물.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 충전제는 락토스 1수화물, 인산이칼슘 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

성 분	정제 중 mg
과립 내	
라데졸리드 염산염 (염산염으로서의 양)	162.51
분무 건조된 HPMCAS-M	106.24
분무 건조된 HPMCAS-H	106.24
크로스카멜로스 나트륨	31.98
미세결정질 셀룰로스	92.76
락토스 1수화물	92.76
콜로이드성 이산화규소	6.00
스테아르산 마그네슘	1.50
과립 외	
크로스카멜로스 나트륨	12.00
인산이칼슘(DC 등급)	187.00
콜로이드성 이산화규소	0.50
스테아르산 마그네슘	0.50

을 포함하는 약학 조성물.

청구항 17

제1항, 제2항, 제12항 및 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에서 미생물 감염을 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 18

제1항, 제2항, 제12항 및 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에서 미생물 감염을 예방하기 위한 약학 조성물.

청구항 19

제1항, 제2항, 제12항 및 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 환자에서 미생물 감염의 위험을 감소시키기 위한 약학 조성물.

청구항 20

제17항에 있어서, 상기 환자가 인간 또는 동물인 약학 조성물.

청구항 21

제17항에 있어서, 상기 환자가 인간인 약학 조성물.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원에 대한 참조**

[0002] 본원은 2010년 11월 24일자에 출원된 U.S.S.N. 제61/416,807호에 대한 우선권을 주장하고, 이는 이의 전문이 참조문헌으로 본원에 포함된다.

[0003] **기술분야**

[0004] 본 발명은 미생물 감염을 치료하거나, 예방하거나, 이의 위험을 감소시키기 위해 투여에 유용한 약학 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 적절한 약학 담체 시스템은 일반적으로 약학 활성물질의 안전하고 효과적인 전달에 대한 요건이다. 전체 약학 조성물, 즉 약학 담체에서 제제화되는 약학적 약물 활성물질은 활성물질의 약물동력학 및 약력학 및 또한 생체이용률에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 원하는 약학 활성물질을 안정하고 효과적인 방식으로 전달하도록 약학 조성물을 조심스럽게 개발하고 제조하는 것이 중요하다.

[0006] 미생물 감염을 치료하기 위한 항미생물제의 전달은 특별한 도전을 제시할 수 있다. 치료 효율을 제공하기 위해, 혈류 또는 표적 기관에서의 전신 농도를 최소 억제 농도(즉, MIC)를 초과하여 특정한 미생물 생물체 또는 표적되는 생물체에 대해 충분한 시간 동안 성취하기 위해 항미생물제를 환자에게 투여하는 것이 일반적으로 바람직하다. 결과적으로, 그 이외에 실험실내 효과적인 항미생물 프로필을 나타내는 항미생물제는, 생체내 투여를 위해 적절히 제제화되지 않으면, 비효과적이거나, 심지어 해로울 수 있다.

[0007] 따라서, 약학적 약물 활성물질, 특히 항미생물제의 안전하고 효과적인 전달을 위한 적합한 약학 조성물의 개발 및 제조는 중요하고 계속적인 수요가 있다. 본 발명은 이러한 수요 및 다른 수요를 만족시키는 것으로 보인다.

발명의 내용

[0008] 본 발명은 환자에서 미생물 감염을 치료하거나, 예방하거나, 이의 위험을 감소시키기 위해 투여에 유용한 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이 약학 조성물의 제조 방법 및 환자에서 미생물 감염을 치료하거나, 예방하거나, 이의 위험을 감소시키기 위한 약제의 제조에서의 약학 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0009] 본 발명은 혼합 전에

[0010] (a) 옥사졸리디논 항미생물제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 또는 프로드럭,

[0011] (b) 히드록시프로필메틸 셀룰로스 중합체,

[0012] (c) 붕괴제,

[0013] (d) 활택제,

[0014] (e) 결합제 및

[0015] (f) 충전제

[0016] 를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0017] 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0018] (a) 옥사졸리디논 항미생물제 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 또는 프로드럭,

[0019] (b) 히드록시프로필메틸 셀룰로스 중합체,

[0020] (c) 붕괴제,

[0021] (d) 활택제, 및

[0022] (e) 충전제

[0023] 를 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0024] 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 옥사졸리디논 항미생물제가 약학적으로 허용되는 양을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0025] 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 옥사졸리디논 항미생물제가 예방학적 유효량을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0026] 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 옥사졸리디논 항미생물제가 라데졸리드, 리네졸리드, 토레졸리드, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭인 약학 조성물에 관한 것이다.

[0027] 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 옥사졸리디논 항미생물제가 라데졸리드 또는 이의 약학적으로 허용되는 염인 약학 조성물에 관한 것이다.

[0028] 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 약학적으로 허용되는 염이 염산염인 약학 조성물에 관한 것이다.

[0029] 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 옥사졸리디논 항미생물제가 라데졸리드 일염산염인 약학 조성물에 관한 것이다.

[0030] 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 히드록시프로필메틸셀룰로스 중합체가 약어 HPMCAS로도 공지된 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트인 약학 조성물에 관한 것이다.

[0031] 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 HPMCAS가 HPMCAS-M, HPMCAS-H 및 이의 혼합물로부터 선택되는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0032] 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 붕괴제가 크로스카멜로스 나트륨인 약학 조성물에 관한 것이다.

[0033] 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 활택제가 콜로이드성 이산화규소, 스테아르산마그네슘 및 이의 혼합물로부터 선택되는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0034] 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 결합제가 미세결정질 셀룰로스인 약학 조성물에 관한 것이다.

[0035] 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 충전제가 락토스 1수화물, 인산이칼슘 및 이의 혼합물로부터 선택되는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0036] 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 조성물이 물리적 혼합물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0037] 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 조성물이 상기 옥사졸리디논 항미생물제의 비정질 분산물을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0038] 다른 실시양태에서, 본 발명은

[0039]

성분	중량%
과립 내	
라데졸리드 염산염(염산염으로서의 양)	20.31%
분무 건조된 HPMCAS-M	13.28%
분무 건조된 HPMCAS-H	13.28%
크로스카멜로스 나트륨	4.00%
미세결정질 셀룰로스	11.60%
락토스 1수화물	11.60%
콜로이드성 이산화규소	0.75%
예를 들면 스테아르산마그네슘	0.19%
과립 외	
크로스카멜로스 나트륨	1.50%
인산이칼슘(DC 등급)	23.38%
콜로이드성 이산화규소	0.06%
예를 들면 스테아르산마그네슘	0.06%

[0040] 을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다.

[0041] 다른 실시양태에서, 본 발명은 약학적 유효량의 본 발명의 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 환자에서 미생물 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0042] 다른 실시양태에서, 본 발명은 예방학적 유효량의 본 발명의 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 환자에서 미생물 감염을 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0043] 다른 실시양태에서, 본 발명은 예방학적 유효량의 본 발명의 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 환자에서 미생물 감염의 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0044] 다른 실시양태에서, 본 발명은 환자에서 미생물 감염을 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

[0045] 다른 실시양태에서, 본 발명은 환자에서 미생물 감염을 예방하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

[0046] 다른 실시양태에서, 본 발명은 환자에서 미생물 감염의 위험을 감소시키기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

[0047] 다른 실시양태에서, 본 발명은 환자에게 약학적 유효량의 본 발명에 따른 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 상기 환자에서 미생물 감염을 치료하기 위한 상기 약학 조성물의 제조에서의 항생제 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0048] 다른 실시양태에서, 본 발명은 환자에게 예방학적 유효량의 본 발명에 따른 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 상기 환자에서 미생물 감염을 예방하기 위한 상기 약학 조성물의 제조에서의 항생제 화합물의 용도에 관한

것이다.

[0049] 다른 실시양태에서, 본 발명은 환자에게 예방학적 유효량의 본 발명에 따른 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 상기 환자에서 미생물 감염의 위험을 감소시키기 위한 상기 약학 조성물의 제조에서의 항생제 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0050] 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 환자가 인간 또는 동물인 본 발명의 방법, 조성물, 또는 용도에 관한 것이다.

[0051] 다른 실시양태에서, 본 발명은 상기 환자가 인간인 본 발명의 방법, 조성물, 또는 용도에 관한 것이다

[0052] 본 발명의 상기 및 다른 양태 및 실시양태는 하기 상세한 설명 및 특허청구범위에 대한 참조문헌에 의해 더 완전히 이해될 수 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0053] 본 발명은 미생물 감염을 치료하거나, 예방하거나, 이의 위험을 감소시키기 위해 환자에게 투여하기에 유용한 약학 조성물에 관한 것이다. 이 조성물은 옥사졸리디논 항미생물제, 완충제, pH 조정제 및 용매를 포함한다.

[0054] **1. 정의**

[0055] "담체" 또는 "담체 시스템"이라는 용어는 환자 또는 피험체에게 투여하기 위한 약학 활성물질 성분을 전달하거나, 포함하거나, "운반하기에" 적합한 1종 이상의 상용성 물질을 의미한다.

[0056] 본원에 사용되는 "환자" 또는 "피험체"라는 용어는 인간 또는 동물을 의미한다. 동물의 예는 애완용 동물을 포함하고, 이의 비제한적인 예로는 가정용 반려 동물, 예컨대 고양이 및 개, 사료 동물, 예컨대 소, 양, 염소, 돼지, 가금류, 생선 및 조개류, 동물원 및 다른 전시 동물, 및 일하는 동물 및 다른 동물, 예컨대 말, 라마, 래빗 등을 들 수 있다.

[0057] 본원에 사용되는 "유효량"이라는 용어는, 단독으로 또는 조합으로 투여될 때, 미생물 감염과 같은 질병 상태 또는 병증을 치료하거나, 예방하거나, 이의 위험을 감소시키는 항미생물제 또는 물질과 같은 약학 활성 화합물 또는 화합물의 조합의 양을 의미한다. 상기 용어는 또한 활성 화합물 또는 화합물의 조합을 포함하는 약학 조성물의 양을 의미한다. 예를 들면, 유효량은 항미생물 활성 또는 항박테리아 활성 등과 같은 항감염 활성과 같은 생물학적 활성을 유발하기에 충분한 수용자 환자 또는 피험체에 제공되는 제제 중에 존재하는 화합물의 양을 의미한다.

[0058] 본원에 사용되는 "약학적으로 허용되는"이라는 구문은, 합당한 의학적 판단의 범위 내에, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제점 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합당한 이득/위험 비율에 비례하는 활성 화합물, 물질, 조성물, 담체 및/또는 제형을 의미한다.

[0059] 본원에 사용되는 "약학적 유효량"이라는 용어는, 단독으로 또는 조합으로 투여될 때, 미생물 감염과 같은 질병 상태 또는 병증을 치료하거나, 예방하거나, 이의 위험을 감소시키는 항미생물제 또는 물질과 같은 약학 활성 화합물 또는 화합물의 조합의 양을 의미한다. 상기 용어는 또한 활성 화합물 또는 화합물의 조합을 포함하는 약학 조성물의 양을 의미한다. 예를 들면, 약학적 유효량은 미생물 감염에 대한 활성과 같은 생물학적 활성을 유발하기에 충분한 수용자 환자 또는 피험체에 제공되는 본 발명의 조성물 또는 제제를 포함하는 의학 장치에 또는 본 발명의 약학 조성물 또는 제제 중에 존재하는 약학적 활성물질의 양을 의미한다.

[0060] "예방학적 유효량"이라는 용어는, 단독으로 또는 조합으로 투여될 때, 미생물 감염과 같은 질병 상태 또는 병증의 위험을 예방하거나, 감소시키는 항미생물제 또는 물질과 같은 약학 활성 화합물, 또는 화합물의 조합의 유효량, 즉 예방적 또는 예방학적 효과를 제공하는 양을 의미한다. 상기 용어는 또한 활성 화합물 또는 화합물의 조합을 포함하는 약학 조성물의 양을 의미한다.

[0061] 본원에 사용되는 "치료하는"이라는 용어는 환자 또는 피험체에서 미생물 감염과 같은 이미 존재하는 질병 상태 또는 병증을 치유하는 것을 의미한다. 치료는 또한 미생물 감염과 같은 질병 상태 또는 병증을 억제하는 것, 즉 이의 진행을 저지하는 것, 및 미생물 감염과 같은 질병 상태 또는 병증을 경감시키거나 개선하는 것, 즉 이의 회복을 발생시키는 것을 포함할 수 있다.

[0062] 본원에 사용되는 "예방하는"이라는 용어는 특히 환자 또는 피험체가 미생물 감염과 같은 질병 상태 또는 병증에 걸리는 소인이 있거나 이의 위험이 있는 경우 환자 또는 피험체에서 발생하는 미생물 감염과 같은 질병 상태 또

는 병증을 완전히 또는 거의 완전히 중지시키는 것을 의미한다. 예방은 또한 미생물 감염과 같은 질병 상태 또는 병증을 억제하는 것, 즉 이의 진행을 저지하는 것을 포함할 수 있다.

[0063] 본원에 사용되는 "의 위험을 감소시키는"이라는 용어는 특히 환자 또는 피험체가 미생물 감염과 같은 질병 상태 또는 병증에 걸리는 소인이 있거나 이의 위험이 있는 경우 환자 또는 피험체에서 발생하는 미생물 감염과 같은 질병 상태 또는 병증의 가능성 또는 확률을 낮추는 것을 의미한다.

[0064] 당업자는 "치료하는", "예방하는" 및 "이의 위험을 감소하는"의 정의에서 약간의 중첩이 있을 수 있다는 것을 이해할 것이다.

[0065] 본원에 사용되는 "약학적으로 허용되는 염"은 산 또는 염기 염을 제조함으로써 이의 모 화합물이 변형되는 약학 활성 화합물의 유도체를 의미한다. 약학적으로 허용되는 염의 예로는 염기성 잔기의 광산 또는 유기 산 염, 예컨대 아민, 산성 잔기의 알칼리 또는 유기 염, 예컨대 카복실산 등을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 약학적으로 허용되는 염으로는 예를 들면 비독성 무기 또는 유기 산으로부터 형성되는 모 화합물의 종래의 비독성 염 또는 4급 암모늄염을 들 수 있다. 예를 들면, 이러한 종래의 비독성 염으로는 2-아세톡시벤조산, 2-히드록시에탄 설폰산, 아세트산, 아스코르브산, 벤젠 설폰산, 벤조산, 비카본산, 카본산, 시트르산, 에데트산, 에탄디설폰산, 에탄 설폰산, 푸마르산, 글루코헵톤산, 글루콘산, 글루탐산, 글리콜산, 글리콜릴리아르사닐산, 헥실레소르신산, 히드라밤산, 히드로브롬산, 히드로클로르산, 히드로요오드산, 히드록시말레산, 히드록시나프토산, 이세티온산, 락트산, 락토비온산, 라우릴 설폰산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄 설폰산, 납실산(napsylic), 질산, 옥살산, 파모산, 판토텐산, 페닐아세트산, 인산, 폴리갈락투론산, 프로피온산, 살리실산, 스테아르산, 세바세트산, 숙신산, 설팜산, 설파닐산, 황산, 탄닌산, 타르타르산, 톨루엔 설폰산, 및 흔히 발생하는 아민산, 예를 들면 글리신, 알라닌, 페닐알라닌, 아르기닌 등으로부터 선택되는 무기 산 및 유기 산으로부터 유도되는 것을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0066] 본 발명의 약학적으로 허용되는 염을 종래의 화학 방법에 의해 염기성 또는 산성 모이어티를 포함하는 모 화합물로부터 합성할 수 있다. 일반적으로, 이 화합물의 자유 산 또는 염기 형태를 물 또는 유기 용매, 또는 2종의 혼합물 중에 화학량론적 양의 적절한 염기 또는 산과 반응시킴으로써 이러한 염을 제조할 수 있고; 일반적으로, 에테르, 에틸 아세테이트, 에탄올, 이소프로판올, 또는 아세토니트릴과 같은 비수성 매질이 바람직하다. 적합한 염의 목록을 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990) and Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkin, 2000(이들은 이의 전문이 본원에 참조문헌으로 포함됨)]에서 확인할 수 있다. 예를 들면, 염으로는 본 발명의 지방족 아민 함유, 히드록실 아민 함유 및 이민 함유 화합물의 염산염 및 아세트산염을 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0067] 추가로, 본 발명의 화합물, 예를 들면 화합물의 염은 수화 또는 비수화(무수) 형태 중 어느 하나로 또는 다른 용매 분자와의 용매화물로서 존재할 수 있다. 수화물의 비제한적인 예로는 1수화물, 2수화물 등을 들 수 있다. 용매화물의 비제한적인 예로는 에탄올 용매화물, 아세톤 용매화물 등을 들 수 있다.

[0068] 본 발명의 화합물을 또한 에스테르, 예를 들면 약학적으로 허용되는 에스테르로서 제조할 수 있다. 예를 들면 화합물 내의 카복실산 작용기를 이의 상응하는 에스테르, 예를 들면 메틸, 에틸, 또는 다른 에스테르로 전환할 수 있다. 또한, 화합물 내의 알콜 기를 이의 상응하는 에스테르, 예를 들면 아세테이트, 프로피오네이트, 또는 다른 에스테르로 전환할 수 있다.

[0069] 본 발명의 화합물을 또한 프로드럭, 예를 들면 약학적으로 허용되는 프로드럭으로서 제조할 수 있다. 프로드럭이 의약품의 다양한 바람직한 품질(예를 들면, 용해도, 생체이용률, 제조 등)을 증대시키는 것으로 공지되어 있으므로, 본 발명의 화합물을 프로드럭 형태로 전달할 수 있다. 따라서, 본 발명은 현재 청구된 화합물의 프로드럭, 이를 전달하는 방법 및 이를 포함하는 조성물을 포괄하도록 의도된다. "프로드럭"은 이러한 프로드럭을 포유동물 피험체에게 투여할 때 본 발명의 활성 모 약물을 생체내 방출하는 임의의 공유 결합된 담체를 포함하도록 의도된다. 변형이, 통상적인 조작으로 또는 생체내, 모 화합물로 분할되는 방식으로 화합물에 존재하는 작용기를 변형함으로써 본 발명의 프로드럭을 제조한다. 프로드럭은, 본 발명의 프로드럭이 포유동물 피험체에게 투여될 때, 히드록시, 아미노, 또는 설프히드릴 기가 각각 자유 히드록실, 자유 아미노, 또는 자유 설프히드릴 기를 형성하도록 분할되는 임의의 기에 결합되는 본 발명의 화합물을 포함한다. 프로드럭의 예로는 본 발명의 화합물에서의 알콜 및 아민 작용기의 아세테이트, 포르메이트, 및 벤조에이트 유도체를 들 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다.

[0070] 명세서에서, 단수 형태는 또한, 문맥이 명확히 달리 표시되지 않는 한, 복수를 포함한다. 달리 정의되지 않은 한, 본원에 사용된 모든 기술 용어 및 과학 용어는 본 발명의 속하는 분야의 당업자가 통상 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 충돌이 있는 경우, 본 명세서가 우세할 것이다.

[0071] 본원에 사용된 모든 백분율 및 비율은, 달리 표시되지 않은 한, 중량 단위이다.

[0072] 명세서에 걸쳐, 조성물이 특정 성분을 갖거나, 함유하거나, 포함하는 것으로 기재된 경우, 조성물이 또한 인용된 성분으로 실질적으로 이루어지거나, 이루어지는 것으로 고려된다. 유사하게, 방법 또는 공정이 특정 공정 단계를 갖거나, 함유하거나, 포함하는 것으로 기재된 경우, 그 공정은 또한 인용된 공정 단계로 실질적으로 이루어지거나, 이루어진다. 추가로, 단계의 순서 또는 특정 작용을 수행하기 위한 순서는 본 발명이 작동가능하게 유지되는 한 중요하지 않은 것으로 이해되어야 한다. 더욱이, 2개 이상의 단계 또는 작용이 동시에 구성될 수 있다.

[0073] **2. 본 발명의 조성물**

[0074] 본 발명은 약학적 유효량의 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 환자에서 미생물 감염을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 예방학적 유효량의 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 환자에서 미생물 감염을 예방하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 예방학적 유효량의 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 환자에서 미생물 감염의 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0075] 본 발명은 환자에서 미생물 감염을 치료하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 환자에서 미생물 감염을 예방하기 위한 약학 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 환자에서 미생물 감염의 위험을 감소시키기 위한 약학 조성물에 관한 것이다.

[0076] 본 발명은 환자에게 약학적 유효량의 미생물 감염을 치료하기 위한 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 상기 환자에서 상기 약학 조성물의 제조에서의 항생제 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 환자에게 예방학적 유효량의 미생물 감염을 예방하기 위한 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 상기 환자에서 상기 약학 조성물의 제조에서의 항생제 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명은 환자에게 예방학적 유효량의 미생물 감염의 위험을 감소시키기 위한 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 상기 환자에서 상기 약학 조성물의 제조에서의 항생제 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0077] 본 발명은 상기 환자가 인간 또는 동물인 방법, 조성물, 또는 용도에 관한 것이다. 일 실시양태에서, 상기 환자가 인간인 방법, 조성물, 또는 용도에 관한 것이다.

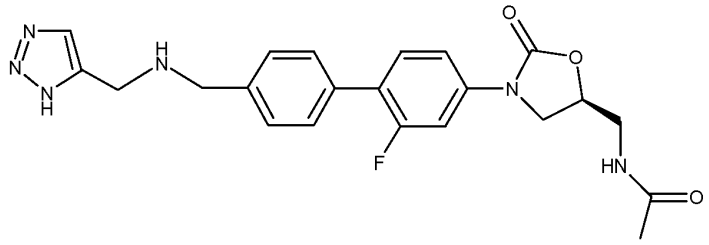
[0078] 본 발명의 조성물은 하기 필수 및 임의의 성분을 포함한다.

[0079] **a. 옥사졸리디논 항미생물제**

[0080] 옥사졸리디논 항미생물제 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 및 프로드럭을 본 발명의 방법, 조성물 및 용도에서 사용할 수 있다.

[0081] 옥사졸리디논 항미생물제는 미국 특허 제7,456,206 B2호(Lou et al., 2008년 11월 25일 출원); 미국 특허 제7,148,219 B2호(Lou et al., 2006년 12월 12일 출원) 및 2008년 3월 4일의 이의 정정 증명서; 미국 특허 제7,129,259 B2호(Chen et al., 2006년 10월 31일 출원) 및 2007년 3월 6일의 이의 정정 증명서; 미국 특허 제6,969,726 B2호(Lou et al., 2005년 11월 29일 출원) 및 2007년 2월 27일 및 2007년 11월 27일의 이의 정정 증명서; 미국 특허 제5,688,792호(Barbachyn et al., 1997년 11월 18일 출원); PCT 공보 WO 2001/94342호(Dong A Pharm. Co. Ltd, 2001년 12월 13일 공개); 및 PCT 공보 WO 2005/058886호(Dong A Pharm. Co. Ltd, 2005년 6월 30일 공개)에 기재되어 있다.

[0082] 본원에 유용한 옥사졸리디논 항미생물제의 비제한적인 예는 하기 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 프로드럭을 포함한다.



[0083]

[0084] 염의 예로는 염산염을 들 수 있다. 염의 추가의 예로는 모노염산염을 들 수 있다. 상기 화합물은 화학 명칭, 특히 N-[3-(2-플루오로-4'-{[(3H-[1,2,3]트리아졸-4-일메틸)-아미노]-메틸}-비페닐-4-일)-2-옥소-옥사졸리딘-5-(S)-일메틸]-아세트아미드에 상응한다. 이 화합물은 또한, USAN에 의해, 라데졸리드로 공지되어 있고, CAS 등록번호 869884-78-6호에 상응한다. 모노염산염은, USAN에 의해, 라데졸리드 염산염으로 공지되어 있고, CAS 등록번호 869884-77-5호에 상응한다.

[0085] 본원에 유용한 다른 옥사졸리디논 항미생물제는 리네졸리드 및 토레졸리드를 포함한다.

[0086] 옥사졸리디논 항미생물제의 용량 및 약학 조성물의 투여 방식은 의도하는 환자 또는 피험체 및 표적 미생물, 예를 들면 표적 박테리아 생물체에 따라 달라질 것이다.

[0087] 옥사졸리디논 항미생물제는 최종 조성물로부터의 예를 들면 약물 생체이용률과 같은 원하는 약물학적 특성을 제공하기 위해 조성물 내의 중량 백분율 단위로 사용된다. 옥사졸리디논 항미생물제의 중량 백분율은 약 0.01% 내지 약 5% 범위이다. 추가의 실시양태에서, 중량 백분율은 약 0.1% 내지 약 0.5% 범위이다. 추가의 실시양태에서, 중량 백분율은 약 0.25% 내지 약 0.40% 범위이다.

[0088] **b. 히드록시프로필메틸셀룰로스 중합체**

[0089] 본 발명의 조성물은 히드록시프로필메틸셀룰로스 중합체를 포함한다. 히드록시프로필메틸셀룰로스 중합체의 예로는 HPMCAS로 축약되는 히드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 숙시네이트 중합체를 들 수 있다. 본원에 유용한 HPMCAS의 예는 상업적으로 구입 가능한 HPMCAS-M 및 HPMCAS-H를 포함하고, 둘 다 Shin-Etsu(일본)로부터 구입 가능하다.

[0090] **c. 붕괴제**

[0091] 본 발명의 조성물은 붕괴제를 포함한다. 붕괴제의 예로는 크로스카멜로스 나트륨을 들 수 있다.

[0092] **d. 활택제**

[0093] 본 발명의 조성물은 활택제를 포함한다. 활택제의 예로는 스테아르산마그네슘, 콜로이드성 이산화규소 및 이의 혼합물을 들 수 있다.

[0094] **e. 결합제**

[0095] 본 발명의 조성물은 결합제를 포함한다. 결합제의 예로는 미세결정질 셀룰로스를 들 수 있다.

[0096] **f. 충전제**

[0097] 본 발명의 조성물은 활택제를 포함한다. 충전제의 예로는 락토스 1수화물, 인산이칼슘 및 이의 혼합물을 들 수 있다.

[0098] **g. 다른 추가의 성분**

[0099] 본 발명의 조성물은 약학 제제 분야에 공지된 매우 다양한 부형제로부터 선택되는 1종 이상의 추가의 성분을 추가로 포함할 수 있다. 정제 또는 캡슐의 원하는 특성에 따라, 임의의 수의 성분이, 본 발명의 조성물을 제조하는 데 있어서의 이의 공지된 용도에 기초하여, 단독으로 또는 조합으로, 선택될 수 있다. 이러한 성분으로는 물; 비수성 용매(예를 들면, 에탄올); 코팅; 캡슐 쉘; 착색제; 왁스, 젤라틴; 향료; 보존제(예를 들면, 메틸 파라벤, 나트륨 벤조에이트, 및 칼륨 벤조에이트); 항산화제[예를 들면, 부틸화 히드록시아니솔("BHA"), 부틸화 히드록시톨루엔("BHT"), 및 비타민 E 및 비타민 E 에스테르, 예컨대 토코페롤 아세테이트]; 화학 조미료; 감미

료(예를 들면, 아스파탐 및 사카린); 압축 조제; 계면활성제 등을 들 수 있으나, 이들로 제한되지는 않는다.

[0100] **3. 약학 담체 및 약학 조성물을 제조하는 방법**

[0101] 투여에 유용한 담체 및 조성물을 예를 들면 문헌[Eds. R. C. Rowe, et al., Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fifth Edition, Pharmaceutical Press (2006), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, 1990), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2000, and L. Lachman, H.A. Lieberman, J.L. Kanig (1986). The Theory and Practice of Industrial Pharmacy (3rd Ed.). Lea & Febiger, Philadelphia(이들은 이의 전문이 본원에 참조문헌으로 포함됨)]에 기재되어 있는 약학 분야에 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조할 수 있다.

[0102] **4. 미생물 감염을 치료하거나, 예방하거나, 이의 위험을 감소시키는 방법**

[0103] 본 발명은 또한 환자 또는 피험체에서 미생물 감염을 치료하거나, 예방하거나, 이의 위험을 감소시키는 방법을 제공한다. 상기 방법은 본 발명의 담체로부터의 약학 조성물 또는 제제로서의 약학적 또는 예방학적 유효량의 본 발명의 약학 활성물질을 환자 또는 피험체에게 적절한 투약량으로 투여하는 것을 포함한다.

[0104] 당업자는 약학 활성물질의 적절한 투약량을 선택할 수 있다. 본 발명의 방법의 실행시, 환자 또는 피험체에서의 화합물의 혈액 및 또는 조직 수치가 충분한 시간 간격 동안 적절한 수치인 것이 바람직하다. 상기 언급된 바대로, 치료 효율을 제공하기 위해, 혈류 또는 표적 기관에서의 전신 농도를 최소 억제 농도(즉 MIC)를 초과하여 특정한 미생물 생물체 또는 표적되는 생물체에 대해 충분한 시간 동안 성취하기 위해 항미생물제를 환자에게 투여하는 것이 일반적으로 바람직하다.

[0105] 본 발명의 약학 조성물은 환자 또는 피험체, 예를 들면 인간, 또는 비인간 포유동물 또는 다른 동물에서 미생물 감염과 같은 장애를 치료하거나, 예방하거나, 이의 위험을 감소시키기 위해 유용하다. 이는 약학적 또는 예방학적 유효량의 본 발명의 조성물을 투여하는 단계 또는 단계들을 포함한다. 미생물 감염 또는 치료는, 그 중에서도, 피부 감염, 폐늄(원내 폐렴 및 원외 폐늄 둘 다), 바이러스 폐늄 후, 복부 감염, 비뇨기관 감염, 균혈증, 패혈증, 심내막염, 방실 단락 감염, 혈관 통로 감염, 뇌수막염, 외과적 예방, 복막 감염, 골 감염, 관절 감염, 메티실린 저항 스타필로코커스 아우레우스 감염, 반코마이신 저항 엔테로코커스 감염, 리네졸리드 저항 생물체 감염, 및 결핵으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 것을 포함한다.

[0106] 본 발명의 방법과 함께, 약리유전체학(pharmacogenomics)(즉, 개체의 유전자형과 외래 화합물 또는 약물에 대한 그 개체의 반응 사이의 관계의 연구)이 고려될 수 있다. 치료제의 대사의 차이는 약물학적 활성 약물의 혈액 농도와 용량 사이의 관계를 변경함으로써 중증 독성 또는 치료 실패를 야기할 수 있다. 따라서, 의사 또는 임상의는 약물을 투여할 지의 결정 및 약물에 의한 치료의 치료학적 섭생 및/또는 투약량을 조정하는 것에 있어서의 관련 약리유전체학 연구에서 얻은 지식을 적용하는 것을 고려할 수 있다.

[0107] 일반적으로, 약학 활성물질의 투약량의 유효량은 약 0.1 내지 약 100 ㎎/체중(㎏)/일, 더 바람직하게는 약 1.0 내지 약 50 ㎎/체중(㎏)/일 범위일 수 있다. 투여되는 양은 또한 환자의 전체 건강 상태를 치료하거나, 예방하거나, 이의 위험을 감소시키기 위해 의도되는 질병 또는 병증, 황산염으로부터 전달되는 모 화합물의 상대적인 생물학적 효율, 제제, 제제 내 부형제의 존재 및 유형 및 투여 경로와 같은 변수에 따라 달라질 것이다. 또한, 원하는 혈액 수치 또는 조직 수치를 신속히 성취하기 위해 투여되는 초기 투약량을 상기 상한치를 초과하여 증가시킬 수 있거나, 초기 투약량은 최적보다 작을 수 있는 것으로 이해된다.

[0108] **5. 실시예**

[0109] 실시예 1. 경구 투여용 약학 조성물.

성분	중량%	정제 중 mg
과립 내		
라데졸리드 염산염(염산염으로서의 양)	20.31%	162.51
분무 건조된 HPMCAS-M	13.28%	106.24
분무 건조된 HPMCAS-H	13.28%	106.24
크로스카멜로스 나트륨	4.00%	31.98
미세결정질 셀룰로스	11.60%	92.76
락토스 1수화물	11.60%	92.76
콜로이드성 이산화규소	0.75%	6.00
스테아르산마그네슘	0.19%	1.50
과립 외		
크로스카멜로스 나트륨	1.50%	12.00
인산이칼슘(DC 등급)	23.38%	187.00
콜로이드성 이산화규소	0.06%	0.50
예를 들면 스테아르산마그네슘	0.06%	0.50
합계	100.00%	800.00

[0110]

[0111] 절차 단계.

[0112] 1. 20호 메쉬 스크린을 통해 라데졸리드 염산염 및 콜로이드성 이산화규소를 통과시킨다. 이를 연속이 아니라 함께 공스크리닝(Co-screen)한다.

[0113] 2. 5 분 블렌딩한다. 유리 바이알에 대략 0.25 g을 샘플링한다.

[0114] 3. 0.032R 스크린으로 1000 rpm에서 코-밀(co-mill) U5을 통해 스테아르산마그네슘을 제외하고 남은 과립 내 성분을 통과시킨다. 단일 용기에서 모두 수집한다.

[0115] 4. V 블렌더에 첨가하고 24 rpm에서 1 분 동안 블렌딩한다.

[0116] 5. 블렌드의 대략 100 g을 제거한다.

[0117] 6. V 블렌더에 단계 2로부터의 콜로이드성 이산화규소 및 라데졸리드 염산염을 첨가한다

[0118] 7. 라데졸리드 염산염을 포함하는 용기에 블렌드의 100 g을 첨가하고, 손으로 진탕시키고, 블렌더에 첨가하고, 동일 측에서 API로서 첨가한다.

[0119] 8. 24 rpm에서 15 분 동안 블렌딩한다.

[0120] 9. 단계 8로부터의 블렌드의 대략 100 g으로 20호 메쉬 스크린을 통해 스테아르산마그네슘을 통과시킨다.

[0121] 10. 24 RPM에서 4 분 동안 V(Twin Shell) 블렌더 중에 블렌딩한다. bsv, tsv 등을 위해 50 g 샘플을 수집한다.

[0122] 11. TF 미니 롤러 압축기에서 0.6~0.7의 고체 분획으로 건조 과립화한다. 연마된 부드러운 롤로 시작하고, 필요한 경우 홈으로 전환한다.

[0123] 12. 100 rpm에서 0.032"Conidur 스크린으로 코-밀 U5에서 건조 과립화된 리본을 밀링한다. 대략 100~300 g 후 멈추고 입자 크기를 측정한다.

[0124] 13. 필요한 경우, 상이한 스크린으로 변경한다. 사용된 스크린: 0.032C 및 완전한 과립화.

[0125] 14. 단계 13으로부터의 과립 및 과립 외 크로스카멜로스 나트륨, 콜로이드성 이산화규소 및 인산이칼슘을 4qt. V 블렌더에 첨가하고 24 RPM에서 15 분 동안 블렌딩한다.

[0126] 15. 상기 단계 14로부터의 대략 100 g의 블렌드로 20호 메쉬 스크린을 통해 과립 외 스테아르산마그네슘을 통과시킨다.

[0127] 16. 24 RPM에서 4 분 동안 V(Twin Shell) 블렌더에서 블렌딩한다. 특성 규명을 위해 100 g의 최종 블렌드를 저장한다.

[0128] 17. 대략 16~20 Kp의 경도로 0.3586 X 0.7174 " Modified Oval로 Kilian T100 회전 타정기에서 압축한다. BRPPD 층상 샘플링 계획을 이용하여 샘플링한다.

[0129] 상기 제제는 인간 환자와 같은 미생물 감염의 치료, 예방, 또는 이의 위험의 감소를 필요로 하는 환자에서 미생물 감염을 치료하거나, 예방하거나, 이의 위험을 감소시키기에 유용하다.

[0130] **참조문헌에 의한 포함**

[0131] 본원에 언급된 정정 증명서, 특허 출원 문헌, 과학 논문, 정부 보고서, 웹사이트 및 다른 참조문헌을 비롯하여 각각의 특허 문헌의 전체 개시내용은 모든 목적을 위해 그 전문이 참조문헌으로 포함된다.

[0132] **등가물**

[0133] 본 발명은 본 발명의 정신 또는 필수 특성을 벗어남이 없이 특정한 형태로 구현될 수 있다. 따라서, 상기 실시양태는 본원에 기재된 본 발명을 제한하기보다는 모든 각각의 예시로서 고려될 것이다. 본 발명의 범위는 따라서 상기 설명에 의해서라기 보다는 특허청구범위에 의해 표시되고, 특허청구범위의 의미 및 균등 범위 내에 있는 모든 변화가 여기서 구현되는 것으로 의도된다.