



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0108207
(43) 공개일자 2022년08월02일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/08 (2006.01) A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/26 (2017.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/08 (2013.01)
A61K 31/4545 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7025748(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2014년09월11일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2021-7040059
원출원일자(국제) 2014년09월11일
심사청구일자 2022년01월04일
- (85) 번역문제출일자 2022년07월25일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/055132
- (87) 국제공개번호 WO 2015/038736
국제공개일자 2015년03월19일
- (30) 우선권주장
61/878,183 2013년09월16일 미국(US)
- (71) 출원인
머크 샤프 앤드 돔 코퍼레이션
미국 뉴저지 (우편번호 07065-0907) 라웨이 이스
트 링컨 애비뉴 126
- (72) 발명자
마흐주르, 마지드
미국 19486 펜실베이니아주 웨스트 포인트 섬니타
운 파이크 770
알레인, 레오나르도, 알.
미국 19486 펜실베이니아주 웨스트 포인트 섬니타
운 파이크 770
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
장덕순, 이상남

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 CGRP 수용체 길항제를 위한 제제

(57) 요약

본 발명은 CGRP 수용체 길항제를 함유하는 액체 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 CGRP 수용체 길항제 액체 제약 조성물은 편두통성 두통의 치료를 위해 물 없이 섭취될 수 있는 무알콜의 저부피 액체 제약 조성물이다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/02 (2013.01)

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 47/26 (2013.01)

A61K 9/0095 (2013.01)

A61P 25/06 (2018.01)

(72) 발명자

소트히비라트, 수트히록

미국 19486 펜실베이니아주 웨스트 포인트 섬니타운 파이크 770

마우스, 러셀, 지.

미국 19486 펜실베이니아주 웨스트 포인트 섬니타운 파이크 770

노프싱어, 레베카

미국 19486 펜실베이니아주 웨스트 포인트 섬니타운 파이크 770

럽튼, 리사

미국 94404 캘리포니아주 포스터 시티 포스터 시티 불러바드 1000 넘버4207

쉬, 웨이

미국 19486 펜실베이니아주 웨스트 포인트 섬니타운 파이크 770

플래너건, 프란시스

미국 19486 펜실베이니아주 웨스트 포인트 섬니타운 파이크 770

명세서

청구범위

청구항 1

액체 제약 조성물의 용도.

발명의 설명

기술분야

배경기술

[0001] 본 발명은 CGRP 수용체 길항제의 액체 제약 조성물에 관한 것이다.

[0002] CGRP는 뇌혈관 장애, 예컨대 편두통 및 군발성 두통의 병리상태에 관련된 강력한 신경조절제이다. 임상 연구에서, 경정맥에서 CGRP의 상승된 수준이 편두통 발작 동안 발생하는 것으로 밝혀졌고 (Goadsby et al. (1990) Ann. Neurol. 28, 183-187), CGRP의 타액 수준은 편두통 대상체에서 발작 사이 (Bellamy et al. (2006) Headache 46, 24-33) 및 발작 동안 (Cady et al. (2009) Headache 49, 1258-1266) 상승되고, CGRP 자체는 편두통성 두통을 촉발하는 것으로 제시된 바 있다 (Lassen et al. (2002) Cephalalgia 22, 54-61). 임상 시험에서, CGRP 수용체 길항제 BIBN4096BS가 편두통의 급성 발작을 치료하는데 효과적인 것으로 제시된 바 있고 (Olesen et al. (2004) New Engl. J. Med. 350, 1104-1110) 대조군에서는 CGRP 주입에 의해 유발된 두통을 예방할 수 있었다 (Petersen et al. (2005) Clin. Pharmacol. Ther. 77, 202-213). 경구로 생체이용가능한 CGRP 수용체 길항제 텔카게판트가 또한 III기 임상 시험에서 항편두통 유효성을 나타낸 바 있다 (Ho et al. (2008) Lancet 372, 2115-2123; Connor et al. (2009) Neurology 73, 970-977).

[0003] CGRP 수용체 길항제는 인간 및 동물에서, 그러나 특히 인간에서 CGRP를 수반하는 장애에 대해 유용한 약리학적 작용제일 수 있다. 이러한 장애는 편두통 및 군발성 두통 (Doods (2001) Curr. Opin. Invest. Drugs 2, 1261-1268; Edvinsson et al. (1994) Cephalalgia 14, 320-327); 만성 긴장형 두통 (Ashina et al. (2000) Neurology 14, 1335-1340); 통증 (Yu et al. (1998) Eur. J. Pharmacol. 347, 275-282); 만성 통증 (Hulsebosch et al. (2000) Pain 86, 163-175); 신경성 염증 및 염증성 통증 (Holzer (1988) Neuroscience 24, 739-768; Delay-Goyet et al. (1992) Acta Physiol. Scand. 146, 537-538; Salmon et al. (2001) Nature Neurosci. 4, 357-358); 눈 통증 (May et al. (2002) Cephalalgia 22, 195-196), 치아 통증 (Awawdeh et al. (2002) Int. Endocrin. J.35, 30-36), 비-인슐린 의존성 당뇨병 (Molina et al. (1990) Diabetes 39, 260-265); 혈관 장애; 염증 (Zhang et al. (2001) Pain 89, 265); 관절염, 기관지 과민성, 천식 (Foster et al. (1992) Ann. NY Acad. Sci. 657, 397-404; Schini et al. (1994) Am. J. Physiol. 267, H2483-H2490; Zheng et al. (1993) J. Virol. 67, 5786-5791); 쇼크, 패혈증 (Beer et al. (2002) Crit. Care Med. 30, 1794-1798); 오피에이트 금단 증후군 (Salmon et al. (2001) Nature Neurosci. 4, 357-358); 모르핀 내성 (Menard et al. (1996) J. Neurosci. 16, 2342-2351); 남성 및 여성에서의 안면 홍조 (Chen et al. (1993) Lancet 342, 49; Spetz et al. (2001) J. Urology 166, 1720-1723); 알레르기성 피부염 (Wallengren (2000) Contact Dermatitis 43, 137-143); 건선; 뇌염, 뇌 외상, 허혈, 졸중, 간질 및 신경변성 질환 (Rohrenbeck et al. (1999) Neurobiol. Dis. 6, 15-34); 피부 질환 (Geppetti and Holzer, Eds., Neurogenic Inflammation, 1996, CRC Press, Boca Raton, FL), 신경성 피부 발적, 피부 장미증 및 홍반; 이명 (Herzog et al. (2002) J. Membr. Biol. 189, 225); 비만 (Walker et al. (2010) Endocrinology 151, 4257-4269); 염증성 장 질환, 과민성 장 증후군 (Hoffman et al. (2002) Scand. J. Gastroenterol. 37, 414-422) 및 방광염을 포함한다. 편두통 및 군발성 두통을 비롯한 두통의 급성 치료 또는 예방적 치료가 특히 중요하다.

[0004] CGRP 수용체 길항제의 대표적인 예는 2012년 5월 18일에 공개된 국제 공개 W02012/064910 (머크 샤프 & 돔 코포레이션(Merck Sharp & Dohme Corp.))에 개시된 것들을 포함하며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0005] CGRP 수용체 길항제는, 핫 멜트 압출 및 분무 건조를 비롯한 다양한 방법을 사용함으로써, 정제로서 경구 투약을 위해 제제화될 수 있다. 유사하게, CGRP 수용체 길항제는, 젤라틴 캡슐로서, 연질 캡슐 내의 액체, 또는 경질 캡슐 내의 반고체 또는 건조 분말로서 경구 투약을 위해 제제화될 수 있다. 추가로, CGRP 수용체 길항제는

정맥내 투약을 위해 제제화될 수 있다.

[0006] 본 발명의 CGRP 수용체 길항제 액체 제약 조성물은 편두통성 두통의 치료를 위해 물 없이 섭취될 수 있는 무알콜의 저부피 액체 제약 조성물이다. 본 발명의 액체 제약 조성물은 타액으로 희석 시에 활성 성분이 침전하지 않다는 점에서 CGRP 수용체 길항제의 다른 액체 조성물에 비해 이점을 갖는다. 또한, 본 발명의 액체 제약 조성물은 치료의 빠른 개시를 갖는다.

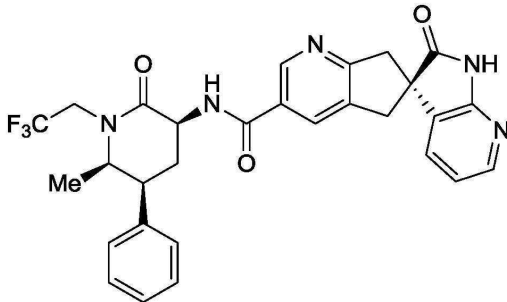
발명의 내용

[0007] 본 발명은 CGRP 수용체 길항제를 함유하는 액체 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 CGRP 수용체 길항제 액체 제약 조성물은 편두통성 두통의 치료를 위해 물 없이 섭취될 수 있는 무알콜의 저부피 액체 제약 조성물이다. 상기 제약 조성물의 제조 방법이 또한 개시되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0008] 본 발명은 CGRP 수용체 길항제를 함유하는 액체 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명의 CGRP 수용체 길항제 액체 제약 조성물은 CGRP 수용체 길항제, 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함한다.

[0009] 특히 유효한 CGRP 수용체 길항제는 (S)-N-((3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복스아미드 3수화물 이고,



[0010]

[0011] 이는 2012년 5월 18일에 공개된 국제 공개 W02012/064910 (마크 샤프 & 돔 코포레이션)에 기재된 절차에 의해 제조될 수 있고, 또한 본원에서 "화합물 I"로서 언급될 것이다. (S)-N-((3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복스아미드는 또한 그의 일반명, 우브로게판트로 공지되어 있다. 화합물 I은 저용해도 및 저투과성 (16.6×10^{-6} cm/s)을 갖는 BCS 클래스 4 화합물이다. 본 발명의 액체 제약 조성물에서, 화합물 I은 용액 내에 머무르고, 타액으로 희석 시에 즉시 침전하지 않는다.

[0012] 본 발명의 액체 제약 조성물은 제약 제제화 기술분야에 공지된 매우 다양한 부형제로부터 선택될 수 있는 1종 이상의 추가의 제제화 성분을 또한 함유할 수 있다. 액체 제약 조성물의 바람직한 특성에 따르면, 임의의 수의 성분이, 액체 제약 조성물을 제조함에 있어서 그의 공지된 용도를 기반으로 하여, 단독으로 또는 조합으로 선택될 수 있다. 이러한 성분은 향미제, 향미 증진제, 감미제, 보존제 및 착색제를 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.

[0013] 본원에 사용된 용어 "액체 제약 조성물"은 CGRP 수용체 길항제를 포함하는 용액을 포괄하도록 의도된다.

[0014] 본 발명의 제약 조성물은 CGRP 수용체 길항제 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 액체 제약 용액이다.

[0015] 본 발명의 제약 조성물은 (S)-N-((3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복스아미드 또는 그의 제약상 허용되는 염 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 액체 제약 용액이고, 여기서 담체의 부피는 10 mL 미만이다. 본 발명의 한 실시양태에서, 액체 제약 용액은 (S)-N-((3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복스아미드의 무정형 형태를 포함한다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 액체 제약 용액은 (S)-N-((3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-2'-옥소-

1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복스아미드의 무수 형태를 포함한다. 본 발명의 또 다른 실시양태에서, 액체 제약 용액은 (S)-N-((3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복스아미드의 수화 형태를 포함한다. 본 발명의 한 부류에서, 본 발명의 제약 조성물은 (S)-N-((3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복스아미드 3수화물을 포함하는 액체 제약 용액이다.

[0016] 본 발명의 한 실시양태에서, 제약상 허용되는 담체는 친수성 담체 및 수용성 계면활성제 또는 수용성 계면활성제의 혼합물을 포함한다.

[0017] 본 발명의 한 실시양태에서, 친수성 담체는 물, 글리콜, 글리콜 에스테르 및 그의 조합을 포함한다.

[0018] 본 발명의 한 실시양태에서, 글리콜은 프로필렌 글리콜, PEG 및 글리세롤로 이루어진 군으로부터 선택되고; 글리콜 에스테르는 유기 산의 글리세롤 에스테르 및 유기 산의 프로필렌 글리콜 에스테르, 또는 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 한 부류에서, 글리콜은 프로필렌 글리콜, PEG-400, 글리세롤, 또는 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 한 부류에서, 유기 산은 2개 또는 3개의 탄소 원자를 갖는다.

[0019] 본 발명의 한 실시양태에서, 글리콜 에스테르는 트리아세틴, 트리에틸 시트레이트 또는 그의 혼합물을 포함한다.

[0020] 본 발명의 한 실시양태에서, 수용성 계면활성제는 VitE-TPGS, 폴록사머, 트윈(Tween) 20, 트윈 80, 스펀(Span) 20, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 한 부류에서, 계면활성제는 VitE-TPGS이다. 본 발명의 한 부류에서, 계면활성제는 폴록사머이다. 본 발명의 또 다른 부류에서, 계면활성제는 폴록사머와 트윈 20이다. 본 발명의 또 다른 부류에서, 계면활성제는 폴록사머와 트윈 80이다. 본 발명의 또 다른 부류에서, 계면활성제는 폴록사머와 스펀 20이다. 본 발명의 하위부류에서, 폴록사머는 폴록사머 407이다. 본 발명의 또 다른 부류에서, 계면활성제는 VitE-TPGS와 트윈 20이다. 본 발명의 또 다른 부류에서, 계면활성제는 VitE-TPGS와 트윈 80이다. 본 발명의 또 다른 부류에서, 계면활성제는 VitE-TPGS와 스펀 20이다.

[0021] 본 발명의 한 실시양태에서, 수용성 계면활성제는 조성물의 중량을 기준으로 약 0.1% 내지 15.0%의 양으로 존재한다. 본 발명의 한 부류에서, 수용성 계면활성제는 조성물의 중량을 기준으로 2.5% 내지 10%의 양으로 존재한다. 적합한 수용성 계면활성제는 VitE-TPGS이다. 또 다른 적합한 수용성 계면활성제는 폴록사머 407이다.

[0022] 본 발명의 한 실시양태에서, CGRP 수용체 길항제는 조성물의 중량을 기준으로 약 0.01% 내지 3.0%의 양으로 존재한다. 본 발명의 한 부류에서, CGRP 수용체 길항제는 조성물의 중량을 기준으로 0.25% 내지 2.0%의 양으로 존재한다. 본 발명의 예로서, CGRP 수용체 길항제는 (S)-N-((3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복스아미드 3수화물 또는 그의 염이다.

[0023] 본 발명의 한 실시양태에서, 담체의 부피는 5 mL 미만이다.

[0024] 본 발명의 한 실시양태에서, 항-핵형성 중합체, 항산화제 (예컨대 아스코르브산), 킬레이트화제 (예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA)), 산미제, 염화나트륨, 착색제 (예컨대 물 및 유기 가용성 염료), 감미제, 향미제 또는 그의 혼합물로부터 선택된 1종 이상의 제약상 허용되는 부형제를 포함한다.

[0025] 본 발명의 한 실시양태에서, 항-핵형성 중합체는 포비돈 및 콜리돈(Kollidon)-VA64로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0026] 본 발명의 한 실시양태에서, 산미제는 시트르산, 말산, 락트산, 시트르산나트륨 및 그의 조합으로부터 선택된다.

[0027] 본 발명의 한 실시양태에서, 향미제는 민트, 페퍼민트, 베리, 체리, 멘톨 및 염화나트륨 향미제, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0028] 본 발명의 한 실시양태에서, 감미제는 당, 수크랄로스, 아스파르탐, 아세숄팜, 네오탐 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 한 부류에서, 감미제는 수크랄로스, 아스파르탐, 아세숄팜, 네오탐, 및 그의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 발명의 하위부류에서, 감미제는 수크랄로스이다.

- [0029] 본 발명을 예시하는 것은 (S)-N-((3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복스아미드, 프로필렌 글리콜, PEG-400, 물, VitE-TPGS, 포비돈, 수크랄로스, 멘톨, 및 페퍼민트 향미제를 포함하는 액체 제약 조성물이다. 추가로 본 발명을 예시하는 것은 (S)-N-((3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복스아미드, 프로필렌 글리콜, PEG-400, 물, VitE-TPGS, 포비돈, 수크랄로스, 멘톨, 페퍼민트 또는 민트 향미제, 산미제 및 염화나트륨을 포함하는 액체 제약 조성물이다.
- [0030] 본 발명의 액체 제약 조성물은 실온에서 안정하다. 구체적으로, 액체 제약 조성물은 약 25℃ (±2℃) 내지 40℃ (±2℃)의 범위 내의 실온에서 우수한 물리적 및 화학적 안정성을 갖는다.
- [0031] 본 발명의 액체 제약 조성물은 실온에서 저점도 (~ 0.065 Pa.s)를 갖는다. 신속하게 용기에서 배출될 수 있는 저점도를 갖는 액체 제약 조성물을 갖는 것이 바람직하다. 본 발명의 한 실시양태에서, 액체 제약 조성물은 1-10초 이내에 용기에서 배출된다. 본 발명의 한 부류에서, 액체 제약 조성물은 1-5초 이내에 용기에서 배출된다.
- [0032] 본 발명의 액체 제약 조성물은 1일 적용 및 필요에 따라 단일 재-투여를 위한 허용량에 적합한 부형제의 수준을 포함한다.
- [0033] 본 발명의 액체 제약 조성물은 변색 또는 열화를 생성하지 않으면서 다중-투여 또는 단위-투여 패키지로의 포장에 적합하다.
- [0034] 본 발명은 하기 단계:
- [0035] (i) 균질 용액이 연속적인 교반에 의해 형성될 때까지, 수용성 계면활성제를 실온에서, 또는 보다 높은 온도 (약 40℃)에서 친수성 담체 중에 용해시키는 단계;
- [0036] (ii) 추가의 부형제, 예컨대 향미제를 단계 (i)로부터의 용액 중에 용해시키는 단계;
- [0037] (iii) 수용성 부형제 (예컨대 항-핵형성 중합체, 감미제, 향미제)를 물 중에 용해시키는 단계;
- [0038] (iv) 연속적인 교반에 의해 단계 (ii)의 용액과 단계 (iii)으로부터의 용액을 혼합하는 단계;
- [0039] (v) 균질 용액이 형성될 때까지, (S)-N-((3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복스아미드 3수화물을 실온 또는 40℃에서 연속적인 교반에 의해 단계 (iv)의 용액 중에 용해시키는 단계;
- [0040] (vi) 1종 이상의 부형제를 단계 (v)로부터의 용액 중에 용해시키는 단계
- [0041] 를 포함하는, (S)-N-((3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복스아미드 3수화물의 액체 제약 조성물을 제조하는 방법을 포함한다.
- [0042] 본 발명의 액체 제약 조성물은 CGRP 기능과 연관된 장애의 예방적 치료 또는 치유적 치료에 유용할 수 있다. 이러한 장애는 다음을 포함한다: 편두통 및 군발성 두통; 만성 긴장형 두통; 만성 통증; 신경성 염증 및 염증성 통증; 눈 통증; 치아 통증; 비-인슐린 의존성 당뇨병; 혈관 장애; 염증; 관절염; 기관지 과민성; 천식; 쇼크; 패혈증; 오피에이트 금단 증후군; 모르핀 내성; 남성 및 여성에서의 안면 홍조; 알레르기성 피부염; 건선; 너염, 너 외상, 허혈, 졸중, 간질, 및 신경변성 질환; 피부 질환; 신경성 피부 발적, 피부 장미증 및 홍반; 이명; 비만; 염증성 장 질환; 과민성 장 증후군; 및 방광염. 본 발명의 한 부류에서, 본 발명의 액체 제약 조성물은 편두통 및 군발성 두통을 비롯한 두통의 급성 치료 또는 예방적 치료에 유용할 수 있다.
- [0043] 하기 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 목적을 위해 주어진 것이고 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.
- [0044] 실시예 1
- [0045] (S)-N-((3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복스아미드 3수화물 (화합물 I)을 갖는 경구 액체 제제

성분	A	B	C	D	E	F	G
	50mg/4g 또는 /3.7mL	25mg/4g 또는 /3.7mL	50 mg/4g 또는 /3.7mL	50mg/3g 또는 /2.78 mL	50mg /3.24g 또는 /3mL	50 mg /3.24g 또는 /3mL	50 mg /3.24g 또는 /3mL
화합물 I	1.38	0.69	1.38	1.83	1.694	1.694	1.694
PEG 400 (USP/NF, Ph.Eur, JP)	33.61	33.96	33.72	33.27	33.406	39.256	34.256
프로필렌 글리콜 (USP, EP)	33.61	33.96	33.5	33.5	33.5	36	31
VitE-TPGS (NF)	10.00	10.00	10.00	10.00	10.00	0.00	10.00
PVP (USP, EP)	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00
물 (USP)	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00	20.00
수크랄로스	0.10	0.10	0.10	0.10	0.10	0.50	0.50
산미제						0.50	0.50
염화나트륨						0.50	0.50
향미제	0.30	0.30	0.30	0.30	0.30	0.50	0.50
멘톨						0.05	0.05
총계 (g)	100.00	100.01	100.00	100.00	100.00	100.00	100.00
총계 (mL)	92.59	92.60	92.59	92.59	92.59	92.59	92.59

[0046]

[0047]

상기 제공된 경구 액체 제제는 다음과 같이 제조된다:

[0048]

1) VitE-TPGS (작은 조각 <4 mm로서)를 프로필렌 글리콜에 첨가하고 혼합물을 유리 병에서 약 40℃로 가온하였다 (교반기 막대 및 자기 교반기 / 가열기를 사용하였음).

[0049]

2) VitE-TPGS가 완전히 용해되고 투명한 용액을 제공할 때까지 교반하였다 (~ <1시간).

[0050]

3) 열을 켜다.

[0051]

4) PEG-400을 "VitE-TPGS- 프로필렌 글리콜" 용액에 첨가하고 교반하여 혼합하였다 (용액은 다소 흐릴 것임) (~ 5분).

[0052]

5) 추가의 부형제, 예컨대 멘톨을 단계 (4)로부터의 용액 중에 용해시켰다.

[0053]

6) PVP를 비커 내의 "물"에 첨가하고 교반하여 용해시켰다 (~30분).

[0054]

7) 감미제, 염, 산미제를 첨가하고 교반하여 용해시켰다 (~10분).

[0055]

8) "PVP-감미제- 염- 산미제 용액"을 "VitE-TPGS- PG- PEG-400 용액"에 첨가하고 교반하여 혼합하였다 (~ <10 분).

[0056]

9) 화합물 I을 상기 용액 (단계 8)에 첨가하고 교반하여 용해시켰다 (보다 빠른 용해를 위해 용액을 약 ~ 40℃로 가온하였음) (~10분). 용액은 투명해야 한다.

[0057]

10) 향미제를 첨가하고 교반하여 혼합하였다 (~5분).

[0058]

실시예 2

[0059]

개에서의 (S)-N-((3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복사미드 3수화물 (화합물 I) 경구 액체 제제의 약동학

[0060]

노출에 대한 용액 부피의 효과를 평가하기 위해, 2종의 제제를 개에서 실험하였으며; 각 용액은 동일한 용량의 화합물 I을 가졌으나, 용액의 부피는 상이하였다. 경구 용액 제제를 인후의 후방으로 시린지를 통해 개에게 전달하였다 (소부피 액체 용액의 삼킴을 모의하기 위함). 어떠한 린스도 경구 용액 제제와 함께 주어지지

않았다. 용액을 위해, 0.75 mL의 높은 약물 농도 및 1.5mL의 낮은 약물 농도 용액을 사용하였다. PEG 참조 용액을 위해, 10 mg 용량을 20 mL 비히클에 이어서 15 mL의 물 중에 제공하였다.

[0061] 공복의, 펜타가스트린 전처리된 비글 개에서의 저부피 경구 PVE 용액으로부터 개에서 화합물 I의 PK

투약 제제	N	용량 (mg)	AUC _{0-24hr} (μM*hr)	nAUC _{0-24hr} (μM*hr)	C _{max} (μM)	AUC _{0-2hr} (μM*hr)	C _{2h} (μM)	T _{max} [*] (hr)
고농도 경구 용액	6	9.33	0.685 ± 0.044	0.073 ± 0.004	0.454 ± 0.025	0.479 ± 0.03	0.119 ± 0.012	0.5
저농도 경구 용액	6	10	0.878 ± 0.146	0.087 ± 0.014	0.520 ± 0.036	0.580 ± 0.069	0.154 ±0.035	0.5 (0.5- 1)
PEG 400 용액**	6	10	0.534 ± 0.068	0.053 ± 0.006	0.263 ± 0.042	0.364 ± 0.054	0.115 ± 0.013	0.5 (0.5- 1)
*Tmax 에 대해, 중앙값이 제공됨, ** 상이한 개들로부터의 데이터								

[0062]

[0063] 개에서, 경구 용액 둘 다는 이전에 생성된 PEG 400 용액 데이터보다 다소 보다 우수한 노출을 갖는다.

[0064] 경구 용액

성분	고농도 경구 용액	저농도 경구 용액
	13.34 mg/mL	6.67 mg / mL
	% W/W	% W/W
화합물 I	1.356	0.678
PEG 400 (USP/NF, Ph.Eur, JP)	33.772	34.111
프로필렌 글리콜 (USP, EP)	33.772	34.111
VitE-TPGS (NF)	10.000	10.000
PVP (USP, EP)	1.000	1.000
수크랄로스	0.100	0.100
물	20.000	20.000
총계 (g)	100.000	100.000

[0065]

[0066] PEG 400 용액: PEG 400/오라스위트(Orasweet)/물 70%/15%/15% (20 mL 비히클에 이어서 15 mL의 물 중의 10 mg 용량). PEG 400 용액은 PEG400의 높은 양으로 인해 만성 사용에 적합하지 않다. 이는 초기 임상 연구에서 단

일 용량으로서만 적합하다.

[0067] 실시예 3

[0068] 회석 시에 인공 타액에서의
(S)-N-((3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복스아미드 3수화물 (화합물 I)의 침전

[0069] 화합물 I 경구 액체 제제의 샘플을 pH 6.2 인공 타액으로 1:1 또는 1:4 비로 희석시켰다. 인공 타액은 다음을 포함한다: KH_2PO_4 (12mM), NaCl (40 mM), CaCl_2 (1.5 mM), 및 pH 6.2에 대한 NaOH (참조문헌: Ritschel and Thomson, Methods and findings in Experimental and Clinical Pharmacology, %, 511-525, 1983). 400RPM에서 자기 교반을 사용하였다. 샘플을 다양한 시점에서 회석 시에 잠재적 침전 동역학을 결정하기 위해 취하였다. $0.45\mu\text{m}$ 필터로의 원심분리 여과를 5분 시점에 사용하였고, $1\mu\text{m}$ 여과 및 초원심분리 (80k RPM, 25 °C, 15분, 9/9 가속/감속)를 보다 긴 시점에 사용하였다. 샘플을 분석용 표준 농도 (0.1mg/mL)와 매칭시키도록 하기 위해 50/50 ACN/물로 희석시키고 HPLC로 분석하였다. 사용된 LC 조건은 다음과 같다: 65% 0.1% H_3PO_4 /35%ACN 등용매 방법, 크로모리스 스피드로드 (Chromolith SpeedROD) RP-18e 50x4.6mm 칼럼, 210nm에서의 UV, 40 °C 칼럼 온도, 3mL/분 유량, 및 10uL 주입 부피.

[0070] 침전 개요: pH 6.2 타액으로 1:1 및 1:4 희석 후에 제제 A (실시예 1에 기재됨)의 약물 농도

회석	제제	약물 농도 (mg/mL)	시간 (분)	mg/mL	분리 기술	방출%
1:1	A	12.5	5	4.91379	0.45um 시린지 여과됨	79%
			30	5.41665	0.45um 시린지 여과됨	87%
			120	5.50393	0.45um 시린지 여과됨	88%
1:4	A	12.5	5	2.42852	0.45um 시린지 여과됨	97%
			30	2.43728	0.45um 시린지 여과됨	97%
			120	0.54545	0.45um 시린지 여과됨	22%

[0071]

[0072] 용액 A를 1:1로 희석시켰을 때, 화합물 I은 침전되지 않았고, 농도는 예상 수준 (원래 농도의 거의 $\frac{1}{2}$)으로 잔류하였다.

[0073] 용액 A를 1:4로 희석시켰을 때, 약물 농도는 약 30분 동안 예상 수준 (원래 농도의 약 1/5)으로 잔류하였고, 이어서 천천히 침전하기 시작하였다.

[0074] 이들 결과는 용액 A가 타액으로의 구강 내 회석 시에 침전에 저항하는 것을 나타낸다.

[0075] 실시예 4

[0076] (S)-N-((3S,5S,6R)-6-메틸-2-옥소-5-페닐-1-(2,2,2-트리플루오로에틸)피페리딘-3-일)-2'-옥소-1',2',5,7-테트라히드로스피로[시클로펜타[b]피리딘-6,3'-피롤로[2,3-b]피리딘]-3-카르복스아미드 3수화물 (화합물 I) 경구 액체 제제의 점도

[0077] 점도를 측정하기 위해, TRIOS 소프트웨어를 갖는 TA 인스트루먼트 ARES G2 변형률 제어 레오미터를 사용하였다. 샘플의 저점도로 인해 이중 벽 구성을 사용하였다. 모든 액체는 $5-20\text{ s}^{-1}$ 사이의 뉴턴인 것으로 보인다. 등은 유지 시간을 위해 5분을 선택하였고, 이는 등가에 도달하는 것으로 고려되었다. 하기 제시된 바와 같이, 시험된 3종의 제제 모두가 저점도 (<0.065)를 입증하였다.

성분	A	BJ	CJ
	50 mg/4 g 또는 /3.7 mL		
	% W/W	% W/W	% W/W
에탄올		5.00	
PEG 400 (USP/NF, Ph.Eur, JP)	33.61	31.11	36.11
프로필렌 글리콜	33.61	31.11	36.11
VitE-TPGS (NF)	10.00	10.00	5.00
PVP USP, EP)	1.00	1.00	1.00
화합물 I	1.38	1.38	1.38
수크랄로스	0.10	0.10	0.10
향미제	0.30	0.30	0.30
물	20.00	20.00	20.00
총계	100	100	100

[0078]

[0079] 25℃ 및 10℃에서의 액체 제제의 점도.

샘플	점도 (η , Pa.s)	
	25℃	10℃
A 위약	0.065	0.143
A	N/D*	N/D*
BJ	0.053	0.114
BJ 위약	0.05	0.108
CJ	0.03	0.062
CJ 위약	0.041	0.088

[0080]

[0081] *값은 위약 점도와 유사해야 함