



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0011961
 (43) 공개일자 2021년02월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/4178* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
 (52) CPC특허분류
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 31/4178 (2013.01)
 (21) 출원번호 10-2020-7036289
 (22) 출원일자(국제) 2019년05월21일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2020년12월16일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2019/033260
 (87) 국제공개번호 WO 2019/226621
 국제공개일자 2019년11월28일
 (30) 우선권주장
 62/674,394 2018년05월21일 미국(US)

(71) 출원인
이글 파마슈티컬즈 인코포레이티드
 미국 07677 뉴저지 우드클리프 레이크 스위트 315
 타이스 블러바드 50
 (72) 발명자
웨스코트, 찰스
 미국 07677 뉴저지주 우드클리프 레이크 타이스
 블러바드 50 스위트 315 이글 파마슈티컬즈 인코
 포레이티드 내
코글란, 질
 미국 02332 매사추세츠주 덕스베리 빌리지 웨이
 23
 (74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 **단트롤렌 제제 및 그의 사용 방법**

(57) 요약

본 개시내용은 단트롤렌, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 액체 제제, 및 질환의 치료에서 그의 사용 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/10 (2013.01)

A61K 9/19 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

단트롤렌, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 혼합물, 및 C₁₋₆알킬 알콜, 폴리올, 폴리에테르, 또는 그의 혼합물을 포함하는 제약상 허용되는 담체를 포함하는 비-수성 또는 무수 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 비-수성 제약 조성물인 제약 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 무수 제약 조성물인 제약 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 3 내지 11.5, 바람직하게는 4 내지 9 또는 5 내지 8의 유효 pH를 가지며, 보다 바람직하게는 7.4의 유효 pH를 갖는 제약 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 단트롤렌을 포함하는 제약 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 단트롤렌 소듐을 포함하는 제약 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 단트롤렌 및 단트롤렌 소듐을 포함하는 제약 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 담체가 인간에게 정맥내 투여하기에 적합한 것인 제약 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 담체가 에탄올, 알킬렌 글리콜, 또는 액체 폴리알킬렌 글리콜, 또는 그의 혼합물을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 담체가 에탄올, 알킬렌 글리콜, 또는 캡핑된 액체 폴리알킬렌 글리콜, 또는 그의 혼합물을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 담체가 에탄올, 프로필렌 글리콜, 또는 폴리에틸렌 글리콜, 또는 그의 혼합물을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 담체가 에탄올, 프로필렌 글리콜, 또는 캡핑된 폴리에틸렌 글리콜, 또는 그의 혼합물을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 담체가 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜 또는 그의 혼합물

을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 담체가 프로필렌 글리콜을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 담체가 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 추가적인 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함하는 제약 조성물.

청구항 17

대상체에게 치료 유효량의 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 대상체에서 단트롤렌에 반응성인 장애를 치료하는 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 장애가 악성 고열, 만성 경직, 운동성 열사병, 심장 부정맥, 빈맥, 심방 세동, 심장 정지, 심근 경색, 심부전, 심근 손상, 심근병증, 중심핵병, 근위축성 측색 경화증, 횡문근융해, 뒤시엔느 근육 이영양증 (Duchenne muscular dystrophy), 운동실조, 배뇨근 과다활동, 과민성 방광, 발작, 간질, 신경이완제 악성 증후군, 인간 스트레스 장애, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 다발성 경화증, 파킨슨병, 허혈-재관류 손상, 뉴런 재관류 손상, 저산소증, 뇌 동맥류, 지주막하 출혈, 졸중, 약물 남용과 연관된 고열, 약물 과다복용과 연관된 고열, 신경 작용제 노출, 또는 아세틸콜린 축적인 방법.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서, 투여가 정맥내 투여인 방법.

청구항 20

제17항 또는 제18항에 있어서, 투여가 근육내 투여 또는 피하 투여인 방법.

청구항 21

제17항 또는 제18항에 있어서, 투여가 경구 투여 또는 비강내 투여인 방법.

청구항 22

제17항 또는 제18항에 있어서, 투여가 골내 투여인 방법.

청구항 23

단트롤렌 및 단트롤렌의 제약상 허용되는 염을 포함하는 동결건조된 제약 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, C₁₋₆알킬 알콜, 폴리올, 폴리에테르, 또는 그의 혼합물인 제약상 허용되는 담체로 재구성시 4 내지 9의 유효 pH를 나타내는 동결건조된 제약 조성물.

청구항 25

단트롤렌 및 단트롤렌의 제약상 허용되는 염을 포함하는 동결건조된 제약 조성물을 C₁₋₆알킬 알콜, 폴리올, 폴리에테르, 또는 그의 혼합물인 제약상 허용되는 담체로 재구성하여, 4 내지 9의 유효 pH를 갖는 단트롤렌 및 단트롤렌의 제약상 허용되는 염을 포함하는 재구성된 용액을 생성하고;

재구성된 용액을 추가적인 제약상 허용되는 담체로 희석하여 단트롤렌 및 단트롤렌의 제약상 허용되는 염을 포함하는 희석된 재구성된 용액을 생성하고;

대상체에게 치료 유효량의 희석된 재구성된 용액을 투여하는 것
을 포함하는, 대상체에서 단트롤렌에 반응성인 장애를 치료하는 방법.

청구항 26

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항의 제약 조성물을 추가적인 제약상 허용되는 담체로 희석하여 단트롤렌 및 단트롤렌의 제약상 허용되는 염을 포함하는 희석된 제약 조성물을 생성하고;

대상체에게 치료 유효량의 희석된 제약 조성물을 투여하는 것
을 포함하는, 대상체에서 단트롤렌에 반응성인 장애를 치료하는 방법.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 장애가 악성 고열, 만성 경직, 운동성 열사병, 심장 부정맥, 빈맥, 심방 세동, 심장 정지, 심근 경색, 심부전, 심근 손상, 심근병증, 중심핵병, 근위축성 측색 경화증, 횡문근융해, 뒤시엔느 근육 이영양증, 운동실조, 배뇨근 과다활동, 과민성 방광, 발작, 간질, 신경이완제 악성 증후군, 인간 스트레스 장애, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 다발성 경화증, 파킨슨병, 허혈-재관류 손상, 뉴런 재관류 손상, 저산소증, 뇌동맥류, 지주막하 출혈, 졸증, 약물 남용과 연관된 고열, 약물 과다복용과 연관된 고열, 신경 작용제 노출, 또는 아세틸콜린 축적인 방법.

청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 정맥내 투여인 방법.

청구항 29

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 근육내 투여 또는 피하 투여인 방법.

청구항 30

제25항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 경구 투여 또는 비강내 투여인 방법.

청구항 31

제25항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 골내 투여인 방법.

청구항 32

제25항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 제약상 허용되는 단트롤렌 염이 단트롤렌 소듐인 방법.

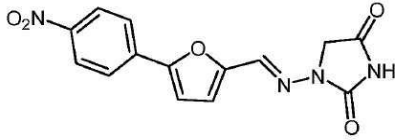
발명의 설명

기술 분야

- [0001] 관련 출원에 대한 상호 참조
- [0002] 본 출원은 2018년 5월 21일에 출원된 미국 가특허 출원 번호 62/674,394의 우선권 및 이익을 주장하며, 이 가출원의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0003] 기술 분야
- [0004] 본 개시내용은 단트롤렌, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 액체 제제, 및 질환의 치료에서 그의 사용 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0005] 단트롤렌 (1-([5-(4-니트로페닐)-2-푸릴]메틸리덴아미노)이미다졸리딘-2,4-디온)은 화학식 (1)의 구조를 갖는다:



[0006]

[0007]

단트롤렌은 악성 고열 ("MH")의 치료에서 선택되는 구급 약제이며 마취제가 전달되는 대부분의 부위에서 널리 이용가능하다. 1967년에 처음 합성된 단트롤렌은 1975년에 근육 경련의 치료에 처음 사용되었으며, 이후 MH 치료를 위해 1979년에 FDA 승인을 받았다. 단트롤렌은 강력한 근육 이완제로서 그리고 신경 경직에 대한 치료제로서 인식된다. 단트롤렌은 그의 처음의 발견 이래로, 다른 생명-위협 병태 예컨대 "엑스터시" (N-메틸-3,4-메틸렌-디옥시페닐이소프로필아민)과 같은 기분전환 약물로부터의 과다복용, 열사병, 신경이완제 악성 증후군, 및 말초 신경계에 대한 허혈성 손상의 예방 및 치료에 대해 연구되어 왔으며, 영아 돌연사 증후군 (SIDS)의 예방에 중요할 수 있다.

[0008]

단트롤렌은 물에 매우 잘 녹지 않는다. 단트롤렌의 불량한 용해도는 그의 투여를 크게 손상시킨다. 예를 들어, 단트리움(DANTRIUM)TM은 정맥내 투여 전에 60 mL의 멸균수로 재구성되어야 하는 20 mg 바이알로 공급되는 단트롤렌 소듐이다. MH 치료를 위한 단트롤렌의 권장 용량은 1 mg/kg 내지 약 10 mg/kg이다. 따라서, 체중이 80 kg인 대상체는 MH를 치료하기 위해 최대 2400 mL의 급속 주입을 필요로 할 것이다.

[0009]

단트롤렌 용액은, 그의 불량한 용해도에 더하여, 높은 pH를 갖는다. 단트리움TM의 pH는 약 9.5이다. 50 mg/mL로 재구성될 수 있는 개선된 단트롤렌 소듐 제제인 리아노덱스(RYANODEX)[®]는 단트롤렌 소듐이 투여될 수 있는 속도를 크게 개선시킨다. 그러나 재구성된 리아노덱스[®]는 또한 높은 pH - 약 10.3을 갖는다. 그의 높은 pH 때문에, 현재 단트롤렌 제제는 피하 또는 근육내로 투여될 수 없고 - 정맥내로만 투여될 수 있다. 실제로, 조직 괴사를 피하기 위해 주변 조직으로의 혈관외유출을 방지하기 위해 주의를 기울여야 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0010]

적절한 농도 및 pH를 가져서 정맥내 투여에 적합한 신규 단트롤렌 제제가 필요하다.

과제의 해결 수단

[0011]

요약

[0012]

본 개시내용은 단트롤렌, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 혼합물, 및 C₁₋₆알킬 알콜, 폴리올, 폴리테르, 또는 그의 혼합물을 포함하는 제약상 허용되는 담체를 포함하는 비-수성 또는 무수 제약 조성물에 관한 것이다. 단트롤렌에 반응성인 장애를 치료하기 위한 이들 조성물의 사용 방법이 또한 기재된다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013]

예시적인 실시양태의 상세한 설명

[0014]

본 개시내용은 본 개시내용의 일부를 형성하는, 첨부 도면 및 실시예와 관련하여 취해진 하기 상세한 설명을 참조함으로써 보다 용이하게 이해될 수 있다. 본 개시내용은 본원에 기재되고/거나 나타난 구체적 조성물, 장치, 방법, 적용, 조건, 또는 파라미터에 제한되지는 않으며, 본원에 사용된 용어는 특정한 실시양태를 단지 예로서 설명하기 위한 목적이고 청구된 개시내용을 제한하려는 것이 아님을 이해해야 한다.

[0015]

첨부된 청구범위를 포함한 명세서에서 사용된 바와 같이, 단수 형태는 복수를 포함하고, 특정한 수치에 대한 언급은 문맥에서 달리 분명히 지시하지 않는 한, 적어도 그 특정한 값을 포함한다.

[0016]

값의 범위가 표시될 때, 예시적인 실시양태는 하나의 특정한 값으로부터 및/또는 다른 특정한 값까지를 포함한다. 모든 범위는 포괄적이고 조합가능하다. 추가로, 범위로 명시된 값에 대한 언급은 그 범위 내의 각각의 그리고 모든 값을 포함한다. 예를 들어, "약 2 내지 약 4"라는 표현은 또한 "2 내지 4" 범위를 개시한다. 값이 선행사 "약"의 사용에 의해, 근사치로서 표시될 때, 특정한 값이 또 다른 실시양태를 형성한다는 것을 이해할 것이다. 측정가능한 값 예컨대 양, 시간상의 지속시간 등을 언급할 때 본원에 사용된 바와 같은 용어 "약"은, 예를 들어, 특정된 값으로부터 ±10%와 같은 값의 합리적인 변화를 포함하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, 어

구 "약 50%"는 50의 ±10%, 또는 50%를 포함하여 45% 내지 55%를 포함할 수 있다.

- [0017] 명확성을 위해, 별개의 실시양태의 맥락으로 본원에 기재된 본 개시내용의 특정 특색은, 또한 단일 실시양태로 조합하여 제공될 수 있다는 것을 인지해야 한다. 반대로, 간결성을 위해, 단일 실시양태의 맥락으로 기재된 본 개시내용의 다양한 특색은, 또한 별개로 또는 임의의 하위조합으로 제공될 수 있다.
- [0018] 명확성을 위해, 별개의 실시양태의 맥락으로 본원에 기재된 본 개시내용의 특정 특색은, 또한 단일 실시양태로 조합하여 제공될 수 있다는 것을 인지해야 한다. 반대로, 간결성을 위해, 단일 실시양태의 맥락으로 기재된 본 개시내용의 다양한 특색은, 또한 별개로 또는 임의의 하위조합으로 제공될 수 있다. 추가로, 범위로 명시된 값에 대한 언급은 그 범위 내의 각각의 그리고 모든 값을 포함한다.
- [0019] 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로든 또는 또 다른 용어 또는 용어들과 함께이든, 어구 "치료하는 방법" 및 "치료 방법"은 특정한 질환의 "치료에서 사용하기 위한"이란 어구와 상호교환가능하게 사용될 수 있다는 것을 이해해야 한다.
- [0020] 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로든 또는 또 다른 용어 또는 용어들과 함께이든, "제약상 허용되는"은 지정된 실제 예컨대, 예를 들어, 제약상 허용되는 부형제가 일반적으로 조성물 중의 다른 성분과 화학적으로 그리고/또는 물리적으로 상용성이고/거나 일반적으로 그의 수용자와 생리학상 상용성인 것을 나타낸다.
- [0021] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "제약 조성물"은 인간에게 투여하기에 적합하고 제약상 허용되는 부형제, 예를 들어, 비제한적으로 안정화제, 벌크화제(bulking agent), 완충제, 담체, 희석제, 비히클, 가용화제, 및 결합제를 함유하는 조성물을 의미할 것이다.
- [0022] "제약상 허용되는 부형제"는 무독성이고, 생물학상 허용가능하며, 달리 대상체에게 투여하기에 생물학상 적합한 물질, 예컨대 약리학적 조성물에 첨가되거나 또는 달리 작용제의 투여를 용이하게 하기 위해 비히클, 담체, 또는 희석제로서 사용되며 그와 상용성인 불활성 물질을 지칭한다. 부형제의 예는, 예를 들어, 문헌 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Co. (1985))에 열거되어 있다.
- [0023] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "제약상 허용되는 염"은 제약상 허용되고 모 화합물의 원하는 약리학적 활성을 보유하는 본 개시내용의 화합물의 염을 의미한다. 특히, 이러한 염은 무독성이며, 무기 또는 유기 산 부가 염 및 염기 부가 염일 수 있다. 구체적으로, 이러한 염은 모 화합물에 존재하는 산성 양성자가 금속 이온, 예를 들어, 알칼리 금속 이온, 알칼리토 이온, 또는 알루미늄 이온으로 대체될 때 형성되는 염; 또는 유기 염기 예컨대 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, N-메틸글루카민 등과의 배위물을 포함한다. 염은 또한 단지 예로서 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 테트라알킬암모늄 등; 그리고 화합물이 염기 관능기를 함유하는 경우, 무독성 유기 또는 무기 산의 염, 예컨대 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 타르트레이트, 메실레이트, 아세테이트, 말레에이트, 옥살레이트 등을 포함한다.
- [0024] 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로든 또는 또 다른 용어 또는 용어들과 함께이든, "대상체(들)", "개체(들)", 및 "환자(들)"는, 인간을 포함한 포유동물을 지칭한다. 용어 인간(들)은 인간 소아, 청소년, 또는 성인을 지칭하며 포함한다.
- [0025] 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로든 또는 또 다른 용어 또는 용어들과 함께이든, "치료하다", "치료하는", "치료된", 및 "치료"는 개선적, 완화적, 및/또는 치유적 사용 및 결과, 또는 그의 임의의 조합을 지칭하며 포함한다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 예방적으로 사용될 수 있다. "예방" 또는 예방적 사용 또는 결과는 절대적 또는 완전한 방지 (즉, 100% 방지적 또는 보호적 사용 또는 결과)를 지칭하거나 또는 필요로 하지 않는다는 것을 이해해야 한다. 본원에 사용된 바와 같이, 예방 또는 예방적 사용 또는 결과는 화합물 또는 조성물의 투여가 본원에 기재된 특정한 병태, 증상, 장애, 또는 질환의 중증도를 저하 또는 감소시키거나; 본원에 기재된 특정한 병태, 증상, 장애, 또는 질환을 경험할 가능성을 저하 또는 감소시키거나; 또는 본원에 기재된 특정한 병태, 증상, 장애, 또는 질환의 발병 또는 재발 (재발생)을 지연시키는 것인 사용 및 결과; 또는 전술한 것의 임의의 조합을 지칭한다.
- [0026] 본원에 사용된 바와 같이, 단독으로 사용되든 또는 또 다른 용어 또는 용어들과 함께 사용되든, "치료적" 및 "치료 유효량"은 (a) 본원에 기재된 특정한 병태, 증상, 장애, 또는 질환을 치료하고; (b) 본원에 기재된 특정한 병태, 장애, 또는 질환의 하나 이상의 증상을 약화시키거나, 개선시키거나, 또는 제거하고; (c) 본원에 기재된 특정한 병태, 증상, 장애, 또는 질환의 발병 또는 재발 (재발생)을 지연시키는 화합물 또는 조성물의 양을 지칭한다. 용어 "치료적" 및 "치료 유효"는 상기 언급한 효과 (a)-(c) 중 어느 하나를 단독으로 또는 다른 것들

(a)-(c) 중 임의의 것과 조합하여 포함한다는 것을 이해해야 한다.

- [0027] 본원에 사용된 바와 같이, "개선시키다"는 특정한 대상체 또는 대상체 집단에서 치료할 장애 또는 병태의 증증을 줄이는 것을 지칭한다.
- [0028] 본 개시내용은 단트롤렌 (본원에서 "단트롤렌 산"으로도 지칭됨), 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 혼합물 (즉 단트롤렌 및 단트롤렌의 제약상 허용되는 염의 혼합물) 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 액체 제약 조성물에 관한 것이다. 담체는 C₁₋₆알킬 알콜, 폴리올, 또는 그의 혼합물을 포함하는 액체 담체이다. 가장 바람직한 실시양태에서, 조성물은 용액, 즉, 용질(들)이 담체에 용해된 것인 액체이다.
- [0029] 본 개시내용은 또한 단트롤렌 (즉, 단트롤렌 산) 및 단트롤렌의 제약상 허용되는 염의 혼합물을 포함하는 동결건조된 제약 조성물에 관한 것이다. 이러한 동결건조된 제약 조성물에서 단트롤렌:단트롤렌 염의 바람직한 비는, 예를 들어, 90:10 내지 70:30, 바람직하게는 90:10, 80:20, 75:25, 또는 70:30을 포함한다. 바람직하게 이러한 측면에서, 동결건조된 제약 조성물은 단트롤렌 및 단트롤렌 염의 합한 중량을 기준으로 90, 89, 88, 87, 86, 85, 84, 83, 82, 81, 80, 79, 78, 77, 76, 75, 74, 73, 72, 71, 또는 70% (w/w)의 단트롤렌을 포함하고, 나머지는 단트롤렌 염 (10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 39, 또는 30% (w/w)의 단트롤렌 염)이다. 이러한 측면에서, 동결건조된 제약 조성물이 C₁₋₆알킬 알콜, 폴리올, 폴리 에테르, 또는 그의 혼합물인 제약상 허용되는 담체로 재구성될 경우, 재구성된 동결건조된 제약 조성물은 4 내지 약 9, 예를 들어, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8, 5.9, 6, 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5, 6.6, 6.7, 6.8, 6.9, 7, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 8, 8.1, 8.2, 8.3, 8.4, 8.5, 8.6, 8.7, 8.8, 8.9, 9, 9.1, 9.2, 9.3, 9.4, 또는 9.5의 유효 pH를 나타낼 것이다.
- [0030] 일부 측면에서, 제약 조성물은 단트롤렌을 포함하고 단트롤렌의 제약상 허용되는 염을 배제한다. 이러한 측면에서, 제약 조성물은 단트롤렌 및 단트롤렌 염의 합한 중량을 기준으로 95% (w/w) 초과인 단트롤렌을 포함한다. 바람직하게 이러한 측면에서, 제약 조성물은 단트롤렌 및 단트롤렌 염의 합한 중량을 기준으로 96, 97, 98, 99, 또는 99% (w/w) 초과인 단트롤렌을 포함한다.
- [0031] 일부 측면에서, 제약 조성물은 단트롤렌의 제약상 허용되는 염을 포함하고 단트롤렌을 배제한다. 이러한 측면에서, 제약 조성물은 단트롤렌 및 단트롤렌 염의 합한 중량을 기준으로 95% (w/w) 초과인 단트롤렌 염을 포함한다. 바람직하게 이러한 측면에서, 제약 조성물은 단트롤렌 및 단트롤렌 염의 합한 중량을 기준으로 96, 97, 98, 99, 또는 99% (w/w) 초과인 단트롤렌 염을 포함한다.
- [0032] 일부 측면에서, 제약 조성물은 단트롤렌 및 단트롤렌의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 일부 측면에서, 제약 조성물은 단트롤렌 및 단트롤렌 소듐을 포함한다. 이러한 측면에서, 제약 조성물은 단트롤렌 및 단트롤렌 염의 합한 중량을 기준으로 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 약 95% (w/w)의 단트롤렌을 포함할 수 있다. 다른 측면에서, 제약 조성물은 약 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 약 95% (w/w)의 단트롤렌 염을 포함할 수 있다. 단트롤렌:단트롤렌 염의 바람직한 비는, 예를 들어, 90:10, 80:20, 75:25, 70:30을 포함한다. 단트롤렌:단트롤렌 염의 다른 비는 60:40, 50:50, 40:60, 30:70, 25:75, 20:80, 및 10:90을 포함한다.
- [0033] 그러한 측면에서 제약 조성물은 단트롤렌 및 단트롤렌의 제약상 허용되는 염의 혼합물을 포함하는 동결건조된 제약 조성물이다.
- [0034] 바람직한 단트롤렌 염은 단트롤렌 소듐이다. 다른 단트롤렌 염은 또한 본 개시내용의 범주 내에 있다.
- [0035] 본 개시내용의 제약 조성물은 바람직하게는 비-수성이다. 본원에 사용된 바와 같이, "비-수성"은 10% (w/v) 이하의 물을 갖는 조성물을 지칭한다. 바람직한 측면에서, "비-수성" 조성물은 5% (w/v) 이하의 물을 갖는다. 예를 들어, "비-수성" 조성물은 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 2, 2.1, 2.2, 2.3, 2.4, 2.5, 2.6, 2.7, 2.8, 2.9, 3, 3.1, 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 또는 10% (w/v)의 물을 함유할 수 있다.
- [0036] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 무수이다. 본원에 사용된 바와 같이, "무수"는 0.1% (w/v) 미만의 물을 갖는 조성물을 지칭한다. 예를 들어, "무수" 조성물은 통상적인 방법 및 기기를 사용하여 검출 한계 미만인 물의 양을 포함할 수 있다.

- [0037] 본 개시내용의 제약 조성물은 3 내지 11.5의 유효 pH를 갖는다. 본원에 사용된 바와 같이, "유효 pH"는 본원에 기재된 방법을 사용하여 측정된 바와 같은, 비-수성 또는 무수 조성물의 pH를 지칭한다. 예를 들어, 본 개시내용의 제약 조성물은 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 10, 10.5, 11, 또는 11.5의 유효 pH를 갖는다. 일부 측면에서, 제약 조성물의 유효 pH는 4 내지 9이다. 다른 측면에서, 제약 조성물의 유효 pH는 5 내지 8이다. 다른 측면에서, 제약 조성물의 유효 pH는 대략 생리학적 pH, 즉, 7.4이다.
- [0038] 본 개시내용의 제약 조성물은 또한 제약상 허용되는 담체를 포함한다. 담체는 액체 담체이며 C₁₋₆알킬 알콜, 폴리올, 폴리에테르, 또는 그의 혼합물을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, "폴리올"은 적어도 2개의 히드록실 (-OH) 모이어티를 포함하는 액체 유기 조성물이다. 본원에 사용된 바와 같이, "폴리에테르"는 적어도 2개의 알케닐 에테르 모이어티를 포함하는 액체 유기 조성물이다.
- [0039] 본 개시내용의 제약 조성물은 약 1 mg/mL 내지 약 200 mg/mL, 바람직하게는 5 mg/mL 내지 약 125 mg/mL의 농도로 존재하는 단트롤렌을 가질 수 있다. 본 개시내용의 특정한 실시양태에서, 단트롤렌은 약 5 mg/mL 이상의 농도로 존재한다. 본 개시내용의 특정한 실시양태에서, 단트롤렌은 약 6 mg/mL 이상의 농도로 존재한다. 본 개시내용의 특정한 실시양태에서, 단트롤렌은 약 7 mg/mL 이상의 농도로 존재한다. 본 개시내용의 특정한 실시양태에서, 단트롤렌은 약 8 mg/mL 이상의 농도로 존재한다. 본 개시내용의 특정한 실시양태에서, 단트롤렌은 약 9 mg/mL 이상의 농도로 존재한다. 본 개시내용의 특정한 실시양태에서, 단트롤렌은 약 10 mg/mL 이상의 농도로 존재한다. 추가 실시양태에서, 단트롤렌은 약 10 내지 25 mg/mL의 농도로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 단트롤렌은 약 1 mg/mL, 5 mg/mL, 10 mg/mL, 15 mg/mL, 20 mg/mL, 25 mg/mL, 30 mg/mL, 35 mg/mL, 40 mg/mL, 45 mg/mL, 또는 50 mg/mL의 농도로 존재한다. 또 다른 실시양태에서, 단트롤렌은 약 125 mg/mL, 150 mg/mL, 175 mg/mL, 또는 약 200 mg/mL의 농도로 존재한다.
- [0040] 특정 실시양태에서 단트롤렌은 약 55 mg/mL 이상의 농도로 존재한다. 추가 실시양태에서, 단트롤렌은 약 55 내지 125 mg/mL의 농도로 존재한다. 특정한 실시양태에서는, 약 75 mg/mL, 80 mg/mL, 85 mg/mL, 90 mg/mL, 95 mg/mL, 100 mg/mL, 105 mg/mL, 110 mg/mL, 115 mg/mL, 120 mg/mL 또는 125 mg/mL의 농도로 존재한다. 다른 실시양태에서는, 약 75 mg/mL 내지 95 mg/mL, 80 mg/mL 내지 100 mg/mL, 90 mg/mL 내지 110 mg/mL, 95 mg/mL 내지 105 mg/mL, 95 mg/mL 내지 115 mg/mL, 100 mg/mL 내지 110 mg/mL, 110 mg/mL 내지 125 mg/mL의 농도로 존재하며, 모든 범위 및 그 사이의 하위범위를 포함한다.
- [0041] 본 개시내용에 따르면, C₁₋₆알킬 알콜은 인간에게 투여하기에 적합한 알콜이다. 바람직한 C₁₋₆알킬 알콜은 에탄올이다. 담체는 C₁₋₆알킬 알콜 (또는 C₁₋₆알킬 알콜의 혼합물)로 이루어질 수 있으며 폴리올은 배제한다. 이러한 측면에서, 담체는 95% (v/v) 초과와 C₁₋₆알킬 알콜 (또는 C₁₋₆알킬 알콜의 혼합물), 예를 들어, 96, 97, 98, 99, 또는 99% (v/v) 초과와 C₁₋₆알킬 알콜 (또는 C₁₋₆알킬 알콜의 혼합물)을 포함한다. 다른 측면에서, 담체는 C₁₋₆알킬 알콜 (또는 C₁₋₆알킬 알콜의 혼합물)을 1종 이상의 폴리올과 조합하여 포함할 수 있다. 이러한 측면에서, 담체는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% (v/v)의 C₁₋₆알킬 알콜 (또는 C₁₋₆알킬 알콜의 혼합물)을 포함할 수 있으며, 나머지는 폴리올(들)을 포함한다.
- [0042] 본 개시내용에 따르면, 폴리올은 인간에게 투여하기에 적합하고 알킬렌 글리콜 (바람직하게는 C₁₋₆알킬 글리콜) 또는 알킬렌 글리콜의 혼합물이다. 바람직한 알킬렌 글리콜은 프로필렌 글리콜이다. 에틸렌 글리콜은 또한 본 개시내용의 범주 내에 있다.
- [0043] 본 개시내용에 따르면, 폴리에테르는 인간에게 투여하기에 적합하고 액체 폴리알킬에테르 또는 액체 폴리알킬에테르의 혼합물이다. 바람직한 폴리알킬렌 에테르는 액체 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), 예를 들어, PEG200, PEG300, PEG400, PEG500, 또는 PEG600이다. PEG400은 특히 바람직한 PEG이다. 다른 측면에서, 폴리에테르는 액체 "캡핑된" 폴리알킬렌 글리콜, 즉, 비-히드록실 모이어티로 하나의 또는 양 말단에서 종결된 폴리알킬렌 글리콜이다. 본 개시내용의 범주 내에 있는 캡핑된 PEG는 폴리알킬렌 글리콜 모노메틸 에테르 및 폴리알킬렌 글리콜 디메틸 에테르를 포함한다.
- [0044] 담체는 1종의 폴리올 또는 1종의 폴리에테르, 즉, 1종의 알킬렌 글리콜, 1종의 액체 폴리알킬렌 글리콜 또는 1종의 액체 캡핑된 폴리알킬렌 글리콜로 이루어질 수 있다. 바람직하게, 담체는 1종의 알킬렌 글리콜 또는 1종의 액체 폴리알킬렌 글리콜로 이루어진다. 다른 측면에서, 담체는 캡핑된 폴리알킬렌 글리콜을 포함한다.
- [0045] 다른 측면에서, 담체는 폴리올 및 폴리에테르, 예를 들어, 알킬렌 글리콜의 혼합물, 폴리알킬렌 글리콜의 혼합

물, 캡핑된 폴리알킬렌 글리콜의 혼합물, 알킬렌 글리콜(들)과 폴리알킬렌 글리콜(들)의 혼합물, 알킬렌 글리콜(들)과 캡핑된 폴리알킬렌 글리콜(들)의 혼합물, 또는 폴리알킬렌 글리콜(들)과 캡핑된 폴리알킬렌 글리콜(들)의 혼합물로 이루어질 수 있다. 또 다른 측면에서, 담체는 C₁₋₆알킬 알콜, 알킬 글리콜, 및 액체 폴리알킬렌 글리콜을 포함할 수 있다. 또 다른 측면에서, 담체는 C₁₋₆알킬 알콜, 알킬 글리콜, 및 캡핑된 액체 폴리알킬렌 글리콜을 포함할 수 있다.

[0046] 담체가 폴리올(들)을 포함하는 것인 그러한 측면에서, 담체는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% (v/v)의 폴리올 또는 1종 초과 폴리올을 포함할 수 있다. 다른 측면에서, 담체는 95% (v/v) 초과 폴리올 또는 1종 초과 폴리올, 예를 들어, 96, 97, 98, 99 또는 99% (v/v) 초과 폴리올 또는 1종 초과 폴리올을 포함할 수 있다.

[0047] 담체가 1종의 알킬렌 글리콜 또는 1종 초과 알킬렌 글리콜을 포함하는 것인 그러한 측면에서, 담체는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% (v/v)의 알킬렌 글리콜 또는 1종 초과 알킬렌 글리콜을 포함할 수 있다. 다른 측면에서, 담체는 95% (v/v) 초과 알킬렌 글리콜 또는 1종 초과 알킬렌 글리콜, 예를 들어, 96, 97, 98, 99 또는 99% (v/v) 초과 알킬렌 글리콜 또는 1종 초과 알킬렌 글리콜을 포함할 수 있다. 예를 들어, 바람직한 측면에서, 담체는 프로필렌 글리콜을 포함한다. 이러한 측면에서, 담체는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% (v/v)의 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있다. 다른 측면에서, 담체는 95% (v/v) 초과 프로필렌 글리콜, 예를 들어, 96, 97, 98, 99, 또는 99% 초과 프로필렌 글리콜을 포함한다. 일부 측면에서, 담체는 100%의 프로필렌 글리콜을 포함한다.

[0048] 담체가 1종의 폴리알킬렌 글리콜 또는 1종 초과 폴리알킬렌 글리콜을 포함하는 것인 그러한 측면에서, 담체는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% (v/v)의 폴리알킬렌 글리콜 또는 1종 초과 폴리알킬렌 글리콜을 포함할 수 있다. 다른 측면에서, 담체는 95% (v/v) 초과 폴리알킬렌 글리콜 또는 1종 초과 폴리알킬렌 글리콜, 예를 들어, 96, 97, 98, 99 또는 99% (v/v) 초과 폴리알킬렌 글리콜 또는 1종 초과 폴리알킬렌 글리콜을 포함할 수 있다. 예를 들어, 바람직한 측면에서, 담체는 액체 폴리에틸렌 글리콜, 예를 들어 PEG200, PEG300, PEG400, PEG500, 또는 PEG600, 또는 그의 조합을 포함한다. 일부 측면에서, 담체는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% (v/v)의 PEG를 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 담체는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% (v/v)의 PEG의 혼합물을 포함할 수 있다. 다른 측면에서, 담체는 95% (v/v) 초과 PEG 또는 PEG의 혼합물, 예를 들어, 96, 97, 98, 99, 또는 99% (v/v) 초과 PEG 또는 96, 97, 98, 99, 또는 99% (v/v) 초과 PEG의 혼합물을 포함한다. 일부 측면에서, 담체는 100%의 PEG, 예를 들어, 100%의 PEG 200, PEG300, PEG400, PEG500, 또는 PEG600을 포함한다.

[0049] 담체가 1종의 캡핑된 폴리알킬렌 글리콜 또는 1종 초과 캡핑된 폴리알킬렌 글리콜을 포함하는 것인 그러한 측면에서, 담체는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% (v/v)의 캡핑된 폴리알킬렌 글리콜 또는 1종 초과 캡핑된 폴리알킬렌 글리콜을 포함할 수 있다. 다른 측면에서, 담체는 95% (v/v) 초과 캡핑된 폴리알킬렌 글리콜 또는 1종 초과 캡핑된 폴리알킬렌 글리콜, 예를 들어, 96, 97, 98, 99 또는 99% (v/v) 초과 캡핑된 폴리알킬렌 글리콜 또는 1종 초과 캡핑된 폴리알킬렌 글리콜을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 담체는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% (v/v)의 캡핑된 폴리알킬렌 글리콜을 포함할 수 있다. 일부 측면에서, 담체는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% (v/v)의 캡핑된 폴리알킬렌 글리콜의 혼합물을 포함할 수 있다. 다른 측면에서, 담체는 95% (v/v) 초과 캡핑된 폴리알킬렌 글리콜 또는 캡핑된 폴리알킬렌 글리콜의 혼합물, 예를 들어, 96, 97, 98, 99, 또는 99% (v/v) 초과 캡핑된 폴리알킬렌 글리콜 또는 96, 97, 98, 99, 또는 99% (v/v) 초과 캡핑된 폴리알킬렌 글리콜의 혼합물을 포함한다. 일부 측면에서, 담체는 100%의 캡핑된 폴리알킬렌 글리콜을 포함한다.

[0050] 일부 측면에서, 담체는 에탄올, 프로필렌 글리콜, 및 PEG를 포함한다. 이러한 측면에서, 담체는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% (v/v)의 에탄올을 포함할 수 있고, 나머지는 프로필렌 글리콜 및 PEG를 포함한다. 이러한 측면 중 다른 것에서, 담체는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% (v/v)의 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있고, 나머지는 에탄올 및 PEG를 포함한다. 이러한 측면 중 다른 것에서, 담체는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% (v/v)의 PEG를 포함할 수 있고, 나머지는 에탄올 및 프로필렌

글리콜을 포함한다.

- [0051] 일부 측면에서, 담체는 에탄올, 프로필렌 글리콜, 및 캡핑된 PEG를 포함한다. 이러한 측면에서, 담체는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% (v/v)의 에탄올을 포함할 수 있고, 나머지는 프로필렌 글리콜 및 캡핑된 PEG를 포함한다. 이러한 측면 중 다른 것에서, 담체는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% (v/v)의 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있고, 나머지는 에탄올 및 캡핑된 PEG를 포함한다. 이러한 측면 중 다른 것에서, 담체는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% (v/v)의 캡핑된 PEG를 포함할 수 있고, 나머지는 에탄올 및 프로필렌 글리콜을 포함한다.
- [0052] 일부 측면에서, 담체는 에탄올 및 프로필렌 글리콜을 포함한다. 이러한 측면에서, 담체는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% (v/v)의 에탄올을 포함할 수 있고, 나머지는 프로필렌 글리콜을 포함한다. 이러한 측면 중 다른 것에서, 담체는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% (v/v)의 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있고, 나머지는 에탄올을 포함한다.
- [0053] 일부 측면에서, 담체는 에탄올 및 PEG를 포함한다. 이러한 측면에서, 담체는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% (v/v)의 에탄올을 포함할 수 있고, 나머지는 PEG를 포함한다. 이러한 측면 중 다른 것에서, 담체는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% (v/v)의 PEG를 포함할 수 있고, 나머지는 에탄올을 포함한다.
- [0054] 일부 측면에서, 담체는 에탄올 및 캡핑된 PEG를 포함한다. 이러한 측면에서, 담체는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% (v/v)의 에탄올을 포함할 수 있고, 나머지는 캡핑된 PEG를 포함한다. 이러한 측면 중 다른 것에서, 담체는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% (v/v)의 캡핑된 PEG를 포함할 수 있고, 나머지는 에탄올을 포함한다.
- [0055] 일부 측면에서, 담체는 프로필렌 글리콜 및 PEG를 포함한다. 이러한 측면에서, 담체는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% (v/v)의 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있고, 나머지는 PEG를 포함한다. 이러한 측면 중 다른 것에서, 담체는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% (v/v)의 PEG를 포함할 수 있고, 나머지는 프로필렌 글리콜을 포함한다.
- [0056] 일부 측면에서, 담체는 프로필렌 글리콜 및 캡핑된 PEG를 포함한다. 이러한 측면에서, 담체는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% (v/v)의 프로필렌 글리콜을 포함할 수 있고, 나머지는 캡핑된 PEG를 포함한다. 이러한 측면 중 다른 것에서, 담체는 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 또는 95% (v/v)의 캡핑된 PEG를 포함할 수 있고, 나머지는 프로필렌 글리콜을 포함한다.
- [0057] 특정 실시양태에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 추가적인 제약상 허용되는 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 개시내용의 제약 조성물은 안정화제 또는 2종 이상의 안정화제를 추가로 포함할 수 있다. 본 개시내용의 또 다른 실시양태에서, 안정화제는 계면활성제, 중합체, 가교결합 중합체, 완충제, 전해질, 및 비전해질로 이루어진 군으로부터 선택된다. 본 개시내용의 또 다른 실시양태에서, 조성물은 계면활성제, 중합체, 가교결합 중합체, 완충제, 전해질, 및 비전해질로 이루어진 군으로부터 선택된 2종 이상의 안정화제의 조합을 포함한다. 본 개시내용의 또 다른 실시양태에서, 안정화제는 계면활성제 예컨대, 그러나 이에 제한되지는 않는, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 20, 폴록사머 188, 폴리이톡실화 식물성 오일, 레시틴, 인간 혈청 알부민, 및 그의 혼합물이다. 본 개시내용의 특정한 실시양태에서, 안정화제는 중합체, 예컨대, 그러나 이에 제한되지는 않는, 폴리비닐피롤리돈 (예컨대, 그러나 이에 제한되지는 않는 포비돈 K12, 포비돈 K17, 및 그의 혼합물), 폴리에틸렌 글리콜 3350, 및 그의 혼합물이다. 본 개시내용의 다른 실시양태에서, 안정화제는 전해질 예컨대, 그러나 이에 제한되지는 않는, 염화나트륨, 염화칼슘, 및 그의 혼합물이다. 본 개시내용의 또 다른 실시양태에서, 안정화제는 비전해질, 예컨대, 그러나 이에 제한되지는 않는, 텍스트로스, 글리세롤, 만니톨, 벤질 벤조에이트, 또는 그의 혼합물이다. 본 개시내용의 다른 실시양태에서, 안정화제는 가교결합 중합체 예컨대, 그러나 이에 제한되지는 않는, 카르복시메틸셀룰로스 소듐 (CMC)이다. 본 개시내용의 일부 실시양태에서, 안정화제는 CMC 7LF, CMC 7MF, CMC 7HF, 또는 그의 혼합물이다.
- [0058] 본 개시내용의 추가 실시양태에서, 비전해질 안정화제 및 전해질 안정화제의 조합을 사용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 안정화제의 조합은 2종 이상의 비전해질 안정화제를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 안정화

제의 조합은 2종 이상의 전해질 안정화제를 포함할 수 있다. 추가 실시양태에서, 안정화제의 조합은 1종 이상의 비전해질 안정화제 및 1종 이상의 전해질 안정화제를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 안정화제의 조합은 만니톨, 텍스트로스, 및 염화나트륨 중 2종 이상을 포함할 수 있다.

- [0059] 본 개시내용의 특정 실시양태에서, 계면활성제 안정화제 및 중합체 안정화제의 조합을 사용할 수 있다. 일부 실시양태에서, 안정화제의 조합은 2종 이상의 계면활성제 안정화제를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 안정화제의 조합은 2종 이상의 중합체 안정화제를 포함할 수 있다. 추가 실시양태에서, 안정화제의 조합은 1종 이상의 계면활성제 안정화제 및 1종 이상의 중합체 안정화제를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 안정화제의 조합은 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 20, 및 폴록사머 188 중 2종 이상을 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 안정화제의 조합은 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 20, 및 폴록사머 188 중 1종 이상 및 포비돈 K12, 포비돈 K17, 및 폴리에틸렌 글리콜 3350 중 1종 이상을 포함할 수 있다.
- [0060] 본 개시내용의 특정 실시양태에서, 조성물은 약 0.2 mg/mL 내지 약 75 mg/mL의 1종 이상의 부형제, 및 모든 범위 및 그 사이의 하위범위를 포함한다. 본 개시내용의 특정한 실시양태에서, 조성물은 약 0.2 내지 0.7 mg/mL, 0.5 내지 1 mg/mL, 1 내지 5 mg/mL, 2 내지 8 mg/mL, 5 내지 6 mg/mL, 5 내지 10 mg/mL, 8 내지 12 mg/mL, 10 내지 15 mg/mL, 15 내지 20 mg/mL, 20 내지 30 mg/mL, 30 내지 40 mg/mL, 40 내지 50 mg/mL, 45 내지 55 mg/mL, 50 내지 60 mg/mL, 또는 60 내지 75 mg/mL의 1종 이상의 부형제, 및 모든 범위 및 그 사이의 하위범위를 포함한다. 본 개시내용의 추가 실시양태에서, 조성물은 약 0.2 mg/mL, 0.5 mg/mL, 1 mg/mL, 2 mg/mL, 3mg/mL, 4 mg/mL, 5 mg/mL, 5.5 mg/mL, 6 mg/mL, 7 mg/mL, 8 mg/mL, 9 mg/mL, 10 mg/mL, 12 mg/mL, 15 mg/mL, 17 mg/mL, 20 mg/mL, 25 mg/mL, 30 mg/mL, 35 mg/mL, 40 mg/mL, 45 mg/mL, 50 mg/mL, 55 mg/mL, 60 mg/mL, 65 mg/mL, 70 mg/mL, 또는 75 mg/mL의 1종 이상의 부형제를 포함한다.
- [0061] 본 개시내용의 제약 조성물은 정맥내 투여될 수 있다. 정맥내 투여된 제약 조성물은 멸균 상태일 것이다. 대안적으로, 본 개시내용의 제약 조성물은 근육내 투여될 수 있다. 근육내 투여된 제약 조성물은 멸균 상태일 것이다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 피하 투여된다. 피하 투여된 제약 조성물은 멸균 상태일 것이다. 본 개시내용의 제약 조성물은 또한 경구 투여될 수 있다. 경구 투여된 제약 조성물은 멸균 상태일 수 있지만, 멸균 상태를 필요로 하지 않는다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 제약 조성물은, 예를 들어 비강내 투여를 통해, 경점막 투여된다. 경점막 투여된 제약 조성물은 멸균 상태일 것이다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 골내 투여된다. 골내 투여된 제약 조성물은 멸균 상태일 것이다.
- [0062] 본 개시내용의 제약 조성물은 "있는 그대로", 즉, 임의의 추가 희석제 또는 다른 부형제의 첨가없이 투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 투여 전에 제약상 허용되는 희석제로 희석된다.
- [0063] 본 개시내용의 일부 측면은 단트롤렌, 또는 그의 제약상 허용되는 염, 또는 그의 혼합물, 및 C₁₋₆알킬 알콜, 폴리올, 폴리에테르, 또는 그의 혼합물을 포함하는 제약상 허용되는 담체를 포함하는 비-수성 또는 무수 제약 조성물에 관한 것이다. 이러한 담체는 본원의 다른 곳에서 보다 상세히 기재되어 있다. 이들 제약 조성물은 인간에게 투여하기에 생리학적으로 적합한 유효 pH를 나타낸다. 예를 들어, 제약 조성물은 4 내지 9의 유효 pH를 나타낸다. 제약 조성물은 "있는 그대로" 투여될 수 있거나, 또는 치료 유효량으로, 본원에 기재된 임의의 투여 경로를 사용하여 대상체에게 투여되기 전에, 추가적인 제약상 허용되는 담체, 예를 들어, 수성 담체 예컨대 주사용 증류수, 염화나트륨 주사제, 텍스트로스 주사제, 링거 주사제 등으로 희석될 수 있다.
- [0064] 단트롤렌 및 단트롤렌의 제약상 허용되는 염 (바람직하게는 단트롤렌 및 단트롤렌 소듐)을 포함하는 동결건조된 제약 조성물을 사용하는 일부 측면에서, 동결건조된 제약 조성물은 C₁₋₆알킬 알콜, 폴리올, 폴리에테르, 또는 그의 혼합물인 제약상 허용되는 담체로 재구성된다. 이러한 담체는 본원의 다른 곳에서 보다 상세히 기재되어 있다. 이들 재구성된 동결건조된 제약 조성물은 인간에게 투여하기에 생리학적으로 적합한 유효 pH를 나타낸다. 예를 들어, 재구성된 동결건조된 제약 조성물은 4 내지 9의 유효 pH를 나타낸다. 재구성된 동결건조된 제약 조성물은 "있는 그대로" 투여될 수 있거나, 또는 치료 유효량으로, 본원에 기재된 임의의 투여 경로를 사용하여 대상체에게 투여되기 전에, 추가적인 제약상 허용되는 담체, 예를 들어, 수성 담체 예컨대 주사용 증류수, 염화나트륨 주사제, 텍스트로스 주사제, 링거 주사제 등으로 희석될 수 있다.
- [0065] 본 개시내용의 제약 조성물은 단트롤렌에 반응성인 장애를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 미국 특허 번호 7,758,890, 8,110,225, 8,685,460, 9,271,964, 9,603,840, 9,789,090, 9,884,044, 및 2017년 9월 5일에 출원된 미국 가출원 번호 62/554,049를 참조하며, 이들의 전문은 본원에 참조로 포함된다. 다른 측면에서, 치료를 필요로 하는 대상체에게 치료 유효량의 본 개시내용의 제약 조성물을 투여할 수 있다.

- [0066] 단트롤렌에 반응성인 장애는, 예를 들어, 악성 고열, 만성 경직, 운동성 열사병, 심장 부정맥, 빈맥, 심방 세동, 심장 정지, 심근 경색, 심부전, 심근 손상, 심근병증, 중심핵병, 근위축성 측색 경화증, 횡문근융해, 뒤시엔느 근육 이영양증(Duchenne muscular dystrophy), 운동실조, 배뇨근 과다활동, 과민성 방광, 발작, 간질, 신경이완제 악성 증후군, 인간 스트레스 장애, 알츠하이머병, 헌팅턴병, 다발성 경화증, 근위축성 측색 경화증, 파킨슨병, 허혈-재관류 손상, 뉴런 재관류 손상, 저산소증, 뇌 동맥류, 지주막하 출혈, 졸중, 약물 남용과 연관된 고열, 또는 약물 과다복용과 연관된 고열을 포함한다.
- [0067] 바람직한 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 악성 고열을 치료하는데 사용된다.
- [0068] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 만성 경직을 치료하는데 사용된다.
- [0069] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 운동성 열사병을 치료하는데 사용된다.
- [0070] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 심장 부정맥을 치료하는데 사용된다.
- [0071] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 빈맥을 치료하는데 사용된다.
- [0072] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 심방 세동을 치료하는데 사용된다.
- [0073] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 심장 정지를 치료하는데 사용된다.
- [0074] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 심근 경색을 치료하는데 사용된다.
- [0075] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 심부전을 치료하는데 사용된다.
- [0076] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 심근 손상을 치료하는데 사용된다.
- [0077] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 심근병증을 치료하는데 사용된다.
- [0078] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 중심핵병을 치료하는데 사용된다.
- [0079] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 근위축성 측색 경화증을 치료하는데 사용된다.
- [0080] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 횡문근융해를 치료하는데 사용된다.
- [0081] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 뒤시엔느 근육 이영양증을 치료하는데 사용된다.
- [0082] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 운동실조를 치료하는데 사용된다.
- [0083] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 배뇨근 과다활동을 치료하는데 사용된다.
- [0084] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 과민성 방광을 치료하는데 사용된다.
- [0085] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 발작을 치료하는데 사용된다.
- [0086] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 간질을 치료하는데 사용된다.
- [0087] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 신경이완제 악성 증후군을 치료하는데 사용된다.
- [0088] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 인간 스트레스 장애를 치료하는데 사용된다.
- [0089] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 알츠하이머병을 치료하는데 사용된다.
- [0090] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 헌팅턴병을 치료하는데 사용된다.
- [0091] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 다발성 경화증을 치료하는데 사용된다.
- [0092] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 파킨슨병을 치료하는데 사용된다.
- [0093] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 허혈-재관류 손상을 치료하는데 사용된다.
- [0094] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 뉴런 재관류 손상을 치료하는데 사용된다.
- [0095] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 저산소증을 치료하는데 사용된다.
- [0096] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 뇌 동맥류를 치료하는데 사용된다.
- [0097] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 지주막하 출혈을 치료하는데 사용된다.

- [0098] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 졸증을 치료하는데 사용된다.
- [0099] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 약물 남용 (예를 들어, 엑스터시 (3,4-메틸렌디옥시메스암페타민) 남용)과 연관된 고열을 치료하는데 사용된다.
- [0100] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 약물 과다복용 (예를 들어, 엑스터시 (3,4-메틸렌디옥시메스암페타민) 과다복용)과 연관된 고열을 치료하는데 사용된다.
- [0101] 다른 측면에서, 본 개시내용의 제약 조성물은 대상체에서 아세틸콜린 축적을 치료하는데 사용된다.
- [0102] 다른 측면에서, 본 개시내용의 화합물 및/또는 제약 조성물은 대상체에서 신경독성 신경 작용제 노출, 예를 들어, 유기인계 작용제 예컨대 사린, 소만, 및 VX 노출을 치료하는데 사용된다. 본원에 사용된 바와 같이, "신경독성 신경 작용제" 또는 "신경 작용제"는 신경계에서 신경 충격의 전달에 영향을 미치는 화합물을 지칭한다. 신경 작용제는 유기인계 화합물이며, 즉, 이들은 화학식 (R)₃P(O)을 가지며, 여기서 각 R 기는 동일하거나 또는 상이할 수 있다. "G"-형 신경 작용제는 0-피나콜릴 메틸포스포노플루오리데이트 (소만, GD), 에틸 N,N-디메틸포스포라미도시아니데이트 (타분, GA), 프로판-2-일 메틸포스포노플루오리데이트 (사린, GB), 시클로헥실 메틸포스포노플루오리데이트 (시클로사린, GF), 및 2-(디메틸아미노)에틸 (GV)을 포함한다. "V"-형 신경 작용제는 0-시클로펜틸 S-(2-디에틸아미노에틸) 메틸포스포노티올레이트 (EA-3148), (S)-(에틸 {[2-(디에틸아미노)에틸]술폰일} (에틸)포스포네이트) 예컨대 (S)-(에틸 {[2-(디에틸아미노)에틸]술폰일})(에틸)포스피네이트 (VE), 0,0-디에틸 S-[2-(디에틸아미노)에틸] 포스포로티오에이트 (VG), S-[2-(디에틸아미노)에틸] 0-에틸 메틸포스포노티오에이트 (VM), N,N-디에틸-2-(메틸-(2-메틸프로폭시)포스포릴)술폰일에탄아민 (VR), 및 에틸 ({2-[비스(프로판-2-일)아미노]에틸}술폰일)(메틸)포스피네이트 (VX)를 포함한다. 본원에 기재된 방법은 1종의 신경 작용제에 노출된 대상체를 치료하는데 사용될 수 있다. 본원에 기재된 방법은 또한 2종 이상의 신경 작용제에 노출된 대상체를 치료하는데 사용될 수 있다.
- [0103] 임의의 기재된 방법에 따라 대상체를 치료하는데 치료 효과적인, 단트롤렌, 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 통상의 기술자에 의해 결정되어야 한다. 대상체가 인간인 그러한 실시양태에서, 단트롤렌의 치료 유효량은 1 mg/kg 내지 약 30 mg/kg이며, 이것은 1회 용량 또는 1회 초과 용량으로 투여될 수 있다. 다른 측면에서, 단트롤렌의 치료 유효량은 1 mg/kg 내지 약 20 mg/kg이다. 다른 측면에서, 단트롤렌의 치료 유효량은 약 5 mg/kg 내지 약 30 mg/kg이다. 다른 측면에서, 단트롤렌의 치료 유효량은 약 10 mg/kg 내지 약 30 mg/kg이다. 다른 측면에서, 단트롤렌의 치료 유효량은 약 15 mg/kg 내지 약 30 mg/kg이다. 다른 측면에서, 단트롤렌의 치료 유효량은 약 20 mg/kg 내지 약 30 mg/kg이다. 다른 측면에서, 단트롤렌의 치료 유효량은 약 5 mg/kg 내지 약 20 mg/kg이다. 다른 측면에서, 단트롤렌의 치료 유효량은 약 5 mg/kg 내지 약 15 mg/kg이다. 다른 측면에서, 단트롤렌의 치료 유효량은 약 5 mg/kg 내지 약 10 mg/kg이다. 다른 측면에서, 단트롤렌의 치료 유효량은 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg이다. 다른 측면에서, 단트롤렌의 치료 유효량은 약 2 mg/kg 내지 약 10 mg/kg, 바람직하게는 약 2 mg/kg 내지 약 6 mg/kg이다. 다른 측면에서, 단트롤렌의 치료 유효량은 약 15 mg/kg 내지 약 20 mg/kg이다. 다른 측면에서, 단트롤렌의 치료 유효량은 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 또는 약 30 mg/kg이다. 일부 실시양태에서, 인간 대상체를 치료하기 위한 단트롤렌의 치료 유효량은 30 mg/kg 초과, 예를 들어, 30 mg/kg 내지 약 100 mg/kg이며, 이것은 1회 또는 2회 용량으로 투여될 수 있다. 일부 측면에서, 인간 대상체를 치료하기 위한 단트롤렌의 치료 유효량은 약 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 또는 약 100 mg/kg이다.
- [0104] 하기 실시예는 본 개시내용 내에서 기재된 개념 중 일부를 예시하기 위해 제공된다. 각 실시예는 개시내용의 구체적 개별적인 실시양태를 제공하는 것으로 간주되지만, 실시예 중 어느 것도 본원에 기재된 보다 일반적인 실시양태를 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다. 하기 실시예에서, 사용된 수 (예를 들어, 양, 온도 등)와 관련하여 정확성을 보장하기 위한 노력이 이루어져 왔으나 일부 실험 오차 및 편차가 고려되어야 한다.
- [0105] 실시예
- [0106] 실시예 1. PEG400에서의 용해도 및 pH
- [0107] 11.2 mg의 단트롤렌 산을 224uL의 PEG400에 첨가하였다. 액체는 볼텍싱(vortexing) 후 탁해졌고 일부 고체는 에펜도르프 튜브의 바닥에 남아 있었으며, 이는 포화 용액이 달성되었다는 것을 나타낸다. 튜브를 실온에서 15,000 rpm으로 5 min 동안 원심분리하여 샘플을 상청액 (용액 중 단트롤렌 산) 및 펠릿 (불용성 물질)으로 분리하였다. 상청액을 깨끗한 튜브로 옮기고 하기 기재된 바와 같이 UPLC에 의한 분석을 위해 25% 아세토니트릴

에서 100-, 200- 및 400-배로 희석하였다. PEG400에서의 단트롤렌 산의 용해도는 ~15 mg/mL로서 계산되었다.

[0108] 상청액의 pH는 물에서 상청액의 10-배 희석액을 제조하여 측정되었다. pH는 4.88로서 측정되었다. 10-배 희석액은 빠르게 침전되었다.

[0109] **실시예 2. 프로필렌 글리콜에서의 용해도 및 pH**

[0110] 16.3 mg의 단트롤렌 산을 326uL의 프로필렌 글리콜에 첨가하였다. 액체는 볼텍싱 후 탁해졌고 일부 고체는 에펜도르프 튜브의 바닥에 남아 있었으며, 이는 포화 용액이 달성되었다는 것을 나타낸다. 튜브를 실온에서 15,000 rpm으로 5 min 동안 원심분리하여 샘플을 상청액 (용액 중 단트롤렌 산) 및 펠릿 (불용성 물질)으로 분리하였다. 상청액을 깨끗한 튜브로 옮기고 하기 기재된 바와 같이 UPLC에 의한 분석을 위해 25% 아세트오니트릴에서 50-, 100- 및 200-배로 희석하였다. 프로필렌 글리콜에서의 단트롤렌 산의 용해도는 ~0.8 mg/mL로서 계산되었다.

[0111] 상청액의 유효 pH는 물에서 상청액의 10-배 희석액을 제조하여 측정되었다. pH는 5.73으로서 측정되었다. 10-배 희석액은 서서히 침전되었다.

[0112] **실시예 3. 생리학적 pH에서 제제를 결정하기 위한 다양한 비**

[0113] **다양한 10 mg/mL 단트롤렌 산: 단트롤렌 소듐 샘플의 PEG400에서의 pH.** 13.0 mg의 단트롤렌 산을 1.3 mL의 PEG400에 용해시켜 10 mg/mL 단트롤렌 산을 표적화하였다. 12.7 mg의 단트롤렌 소듐을 1.27 mL의 PEG400에 용해시켜 10 mg/mL의 단트롤렌 소듐을 표적화하였다. 단트롤렌 산 샘플에서의 액체는 볼텍싱 후 탁해졌고 일부 고체는 에펜도르프 튜브의 바닥에 남아 있었으며, 이는 포화 용액이 달성되었다는 것을 나타낸다. 단트롤렌 소듐 샘플은 탁해지지 않았고, 이는 단트롤렌 소듐이 완전히 용해되었다는 것을 나타낸다. 두 튜브를 모두 실온에서 3,900 rpm으로 5 min 동안 원심분리하여 샘플을 상청액 (용액 중 단트롤렌 산 또는 단트롤렌 소듐) 및 펠릿 (불용성 물질)으로 분리하였다. 단트롤렌 산 샘플은 펠릿 형태를 가졌고 한편 단트롤렌 소듐 샘플은 갖지 않았다. 단트롤렌 산 샘플의 상청액을 깨끗한 튜브로 옮겼다. 단트롤렌 산 상청액 및 단트롤렌 소듐 용액을 하기 기재된 바와 같이 UPLC 상의 분석을 위해 25% 아세트오니트릴에서 100- 및 200-배로 희석하였다.

[0114] 단트롤렌 산 상청액 및 단트롤렌 소듐 샘플의 유효 pH는 본원의 다른 곳에서 기재된 방법에 따라, 물에서 10-배 희석액을 제조하여 측정되었다. 단트롤렌 산 상청액에 대한 pH는 4.95로서 측정되었다. 단트롤렌 소듐에 대한 pH는 9.67로서 측정되었다.

[0115] 단트롤렌 산 상청액 및 단트롤렌 소듐 용액을 부피 기준으로 산 : 염기 (소듐)의 다양한 비로 혼합하였다. 상이한 비로 4개의 개별 샘플을 제조하였다-

[0116] 90 : 10 (180 uL의 단트롤렌 산 + 20 uL의 단트롤렌 소듐)

[0117] 80 : 20 (160 uL의 단트롤렌 산 + 40 uL의 단트롤렌 소듐)

[0118] 75 : 25 (150 uL의 단트롤렌 산 + 50 uL의 단트롤렌 소듐)

[0119] 70 : 30 (140 uL의 단트롤렌 산 + 60 uL의 단트롤렌 소듐)

[0120] 각 샘플의 유효 pH는 물에서 10F 희석액을 제조하여 측정되었다. pH 값은 다음과 같이 기록되었다-

[0121] 90 : 10 pH 5.58

[0122] 80 : 20 pH 6.72

[0123] 75 : 25 pH 7.34

[0124] 70 : 30 pH 9.00

[0125] 하기 기재된 바와 같은 분석을 위해 UPLC 상에 주입하기 전에 25% 아세트오니트릴을 사용하여 4개 샘플 각각의 100- 및 200-배 희석액을 제조하였다. 각 샘플의 단트롤렌 농도는 ~9-10 mg/mL였다.

[0126] **실시예 4. 단트롤렌 소듐의 동결건조**

[0127] 43.5 mg의 단트롤렌 소듐을 코니칼 튜브에서 43.5 mL의 물에서 슬러리화하였다. 슬러리의 초기 pH는 9.89였다.

[0128] 이어서 1M HCl 및 1M NaOH 용액의 분취량을 증분 첨가하여 슬러리의 pH를 7.4로 조정하였다.

[0129] 일단 pH 7.4에서, 코니칼 튜브를 볼텍싱하고, pH 판독을 수행하였다 (계량기가 신뢰가능한 측정을 수행하는지

확인하기 위해 중간에 pH 보정을 하면서 총 5회 반복하였다). pH 값은 7.2-7.6 범위에 있고, 이것은 생리학적 pH에 가까웠다.

[0130] 코니칼 튜브의 상단은 파라필름으로 덮었고, 동결건조를 위한 샘플을 준비하기 위해 파라필름에 구멍을 뚫었다. 샘플을 동결건조기에 넣기 전에 액체 질소를 사용하여 샘플을 플래시 동결시켰다. 샘플은 총 4일 동안 동결건조기에 남아 있었다.

[0131] **실시예 5. PEG400에서 동결건조된 단트롤렌 소듐의 재구성**

[0132] 실시예 4로부터의 동결건조된 단트롤렌 소듐 분말 0.9 mg를 112 μ L의 PEG400에서 재구성하였다. 샘플은 간헐적으로 볼텍싱한 후 몇 분 내에 용액으로 들어갔다. 샘플을 실온에서 15,000 rpm으로 5분 동안 스피닝하여 펠릿 (불용성 물질)으로부터 상청액 (용액 중 단트롤렌 소듐)을 분리하였다. 스피닝 후 작은 펠릿이 형성되었다. 상청액을 깨끗한 튜브로 옮기고 본원에 기재된 바와 같이 UPLC에 의한 분석을 위해 25% 아세트니트릴에서 80- 및 160-배로 희석하였다. PEG400에서의 단트롤렌 산의 용해도는 \sim 5 mg/mL로서 계산되었다.

[0133] 상청액의 pH는 물에서 상청액의 10-배 희석액을 제조하여 측정되었다. pH는 5.02로서 측정되었다. 10-배 희석액은 빠르게 침전되었다.

[0134] **실시예 6. 프로필렌 글리콜에서 동결건조된 단트롤렌 소듐의 재구성**

[0135] 실시예 4로부터의 동결건조된 단트롤렌 소듐 분말 1.2 mg를 150 μ L의 프로필렌 글리콜에서 재구성하였다. 샘플은 간헐적으로 볼텍싱한 후 몇 분 내에 탁해졌다. 샘플을 실온에서 15,000 rpm으로 5분 동안 스피닝하여 펠릿 (불용성 물질)으로부터 상청액 (용액 중 단트롤렌 소듐)을 분리하였다. 스피닝 후 큰 펠릿이 형성되었다. 상청액을 깨끗한 튜브로 옮기고 하기 기재된 바와 같이 UPLC에 의한 분석을 위해 25% 아세트니트릴에서 50- 및 100-배로 희석하였다. 프로필렌 글리콜에서의 단트롤렌 산의 용해도는 \sim 0.6 mg/mL로서 계산되었다.

[0136] 상청액의 pH는 물에서 상청액의 10-배 희석액을 제조하여 측정되었다. pH는 6.63으로서 측정되었다. 10-배 희석액은 서서히 침전되었다.

[0137] **실시예 7. 프로필렌 글리콜 : PEG400 50:50 믹스에서 동결건조된 단트롤렌 소듐의 재구성**

[0138] 실시예 4로부터의 동결건조된 단트롤렌 소듐 분말 1.1 mg를 68.7 μ L의 프로필렌 글리콜 및 68.7 μ L의 PEG400에서 재구성하였다. 샘플은 간헐적으로 볼텍싱한 후 몇 분 내에 탁해졌다. 샘플을 실온에서 15,000 rpm으로 5분 동안 스피닝하여 펠릿 (불용성 물질)으로부터 상청액 (용액 중 단트롤렌 소듐)을 분리하였다. 스피닝 후 큰 펠릿이 형성되었다. 상청액을 깨끗한 튜브로 옮기고 하기 기재된 바와 같이 UPLC에 의한 분석을 위해 25% 아세트니트릴에서 50- 및 100-배로 희석하였다. 프로필렌 글리콜: PEG400 50:50 믹스에서의 단트롤렌 산의 용해도는 \sim 2 mg/mL로서 계산되었다.

[0139] 상청액의 pH는 물에서 상청액의 10-배 희석액을 제조하여 측정되었다. pH는 5.04로서 측정되었다. 10-배 희석액은 빠르게 침전되었다.

[0140] **실시예 8. 프로필렌 글리콜에서 단트롤렌 소듐의 용해**

[0141] 단트롤렌 소듐 (6.4 mg)을 유리 바이알 내에서 칭량하고 50 mg/mL의 단트롤렌 소듐의 목표 농도를 달성하기 위해 용적식 피펫을 사용하여, 프로필렌 글리콜 (0.128 mL)을 첨가하였다. 바이알의 내용물을 용적식 피펫으로 혼합하였다. 육안 검사로 용액이 투명하다는 것을 확인하였다. 샘플은 실온에서 약 2일 동안 안정적인 용액이었고, 이 시간 후에 침전물이 형성되었다. 침전물은 HPLC를 사용하여 결정된 바와 같이, 99.9% 단트롤렌이었다.

[0142] 50 μ L의 물의 첨가는 침전을 초래하였다.

[0143] **실시예 9. PEG 400에서 단트롤렌 소듐의 용해**

[0144] 단트롤렌 소듐 (6.2 mg)을 유리 바이알 내에서 칭량하고 50 mg/mL의 단트롤렌 소듐의 목표 농도를 달성하기 위해 용적식 피펫을 사용하여, PEG400 (0.124 mL)을 첨가하였다. 바이알의 내용물을 용적식 피펫으로 혼합하였다. 육안 검사로 용액이 투명하다는 것을 확인하였다. 샘플은 실온에서 약 2일 동안 안정적인 용액이었고, 이 시간 후에 침전물이 형성되었다. 침전물은 HPLC를 사용하여 결정된 바와 같이, 99.9% 단트롤렌이었다.

[0145] 50 μ L의 물의 첨가는 침전을 초래하였다.

[0146] **실시예 10. UPLC에 의한 농도 결정**

[0147] 다이오드 어레이 검출기 및 애질런트(Agilent) C18 조르박스(Zorbax) 컬럼이 장착된 애질런트 UPLC 시스템을 사용하여 분석을 수행하였다. 물에 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 이동 상 A 및 아세토니트릴에 0.1% 트리플루오로아세트산을 함유하는 이동 상 B를 사용하는 구배 방법을 이용하여 샘플을 분석하였다. 컬럼은 75% 이동 상 A로 평형화되었다. 이동 상 A의 %는 처음 4분에 걸쳐 57% A로 감소하였다. 이어서 10분의 총 실행 시간 동안 컬럼을 2분 동안 30% A로 세척하고, 0.1분에 걸쳐 75%로 복귀시키고, 3.9분에 걸쳐 75% A로 재평형화하였다. 10 uL 샘플을 주입하고 385 nm에서 UV에 의해 피분석물을 검출하였다. 단트롤렌은 대략 2.3분에 용출되었다. 피크 면적은 수동 적분에 의해 결정되었다.

[0148] 1.0 mg의 단트롤렌 소듐을 1mL의 25% 아세토니트릴에 용해시켜 표준 곡선을 작성하였다. 이 스톡 용액을 25% 아세토니트릴에서 추가로 희석하여 100, 50, 25, 12.5, 및 6.25 ug/mL의 농도의 표준물을 제조하였다. 피크 면적 대 농도의 선형 표준 곡선을 사용하여 미지 샘플의 농도를 결정하였다. 곡선 농도 값을 5.84, 11.68, 23.36, 46.72 및 93.45 ug/mL로 조정하여 단트롤렌 산 (314 g/몰)과 단트롤렌 소듐 (336 g/몰) 간의 분자량 차이를 설명하였다.

[0149] **실시예 11. 유효 pH 결정**

[0150] 서모 사이언티픽 오리온 스타(Thermo Scientific Orion Star) A111 pH 벤치탑 미터를 사용하여, 주변 실온에서 유효 pH 측정을 수행하였다. 기기는 pH 4, 7, 및 10에서 인산염 완충제 (히드리온 트리-체크(Hydriion Tri-Chek) 완충제 캡슐 세트)를 사용하여 유효 pH 측정 1일 이내에 보정하였다.

[0151] 비-수성/무수 샘플을 물로 10배 희석하여 샘플을 제조하였다. 희석된 샘플을 약 10 내지 15초 동안 볼텍싱하였다. 볼텍싱 직후에, 미리-보정된 pH 벤치탑 미터를 사용하여 유효 pH를 측정하였다.

[0152] 각각의 유효 pH 측정 후, pH 전구를 적절한 행금 용액으로 행구어 전구로부터 전체 시험 샘플을 제거하였다.