



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년11월20일

(11) 등록번호 10-2603894

(24) 등록일자 2023년11월15일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/10 (2006.01) **A61K 31/167** (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) **A61P 25/00** (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/10 (2013.01)
A61K 31/167 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2018-7014706
- (22) 출원일자(국제) 2016년10월28일
 심사청구일자 2021년04월28일
- (85) 번역문제출일자 2018년05월24일
- (65) 공개번호 10-2018-0082468
- (43) 공개일자 2018년07월18일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2016/056496
- (87) 국제공개번호 WO 2017/077436
 국제공개일자 2017년05월11일
- (30) 우선권주장
 102015000068150 2015년11월03일 이탈리아(IT)
- (56) 선행기술조사문헌
 JP2015512869 A*
 WO2011113013 A2*
 WO2006018814 A2
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
이탈파마코 에스.피.에이.
 이탈리아 밀라노 20126 비알레 폴비오 테스트 330
- (72) 발명자
콜롬보 주세페
 이탈리아 20831 세레노 (엠비) 스트라다 비치날레
 다 산 카를로 10
아르티코 로베르타
 이탈리아 20147 밀라노 비아 텔레 오키드 18
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
정홍식, 김태현

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 최홍석

(54) 발명의 명칭 **기비노스타트(GIVINOSTAT)의 물리적 및 화학적으로 안정한 경구 현탁액**

(57) 요약

기비노스타트(givinostat, 디에틸-[6-(4-하이드록시카바모일-페닐카바모일옥시메틸)-나프탈렌-2-일-메틸]-암모늄 클로라이드)의 물리적 및 화학적으로 안정한 경구 액상 제제가 이의 제조 방법과 함께 개시된다. 이러한 경구 제제는 수성 현탁액의 형태이고, 기비노스타트 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및/또는 유도체, 적어도 하나의 습윤제 및/또는 적어도 하나의 밀도-부여제를 함유한다. 이러한 제제는 전신 치료 작용을 위한 경구 투여에 적합하다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/0095 (2013.01)

A61P 25/00 (2018.01)

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

마스카니 파울로

스페인 03016 알리칸테 플로어 13 - 에이 칼레 솔
나시엔트 8

몬자니 마리아 발덴

이탈리아 20162 밀라노 비아 레온 다 페레고 14

푸치안티 실비아

이탈리아 20011 코르벤타 (엠아이) 비아 월터 토바
기 9/9에이

명세서

청구범위

청구항 1

수성 현탁액으로서,

기비노스타트(givinostat) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;

적어도 하나의 습윤제;

적어도 하나의 밀도 부여제;

적어도 하나의 완충제; 및

적어도 하나의 현탁화제;를 포함하며,

상기 적어도 하나의 습윤제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴록사머(poloxamer) 또는 이들의 혼합물이고,

상기 적어도 하나의 밀도 부여제는 소르비톨, 수크로스 또는 이들의 혼합물이고,

상기 적어도 하나의 완충제는 인산염 완충제, 시트르산염 완충제 또는 타르타르산염 완충제이고,

상기 적어도 하나의 현탁화제는 트라가칸트 겔 또는 잔탄 겔인, 수성 현탁액.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서,

상기 기비노스타트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은

0.1% w/v 내지 20% w/v, 또는 0.2% 내지 10% w/v, 또는 0.3% 내지 0.5% w/v의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는, 수성 현탁액.

청구항 4

제1항 또는 제3항에 있어서,

상기 기비노스타트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은

200 μm 미만, 또는 100 μm 내지 1 μm , 또는 50 μm 내지 5 μm 의 평균 입자 크기를 갖는 입자 형태로 존재하는 것을 특징으로 하는, 수성 현탁액.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

제1항 또는 제3항에 있어서,

상기 적어도 하나의 습윤제는

폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레이트 중에서 선택되는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르인 것을 특징으로 하는, 수성 현탁액.

청구항 9

제1항 또는 제3항에 있어서,

상기 적어도 하나의 습윤제는

0.00025% w/v 내지 2% w/v, 또는 0.0005% w/v 내지 0.5% w/v, 또는 0.001% w/v 내지 0.2% w/v의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는, 수성 현탁액.

청구항 10

삭제

청구항 11

제1항 또는 제3항에 있어서,

상기 적어도 하나의 밀도 부여제는

5% w/v 내지 70% w/v, 또는 10% w/v 내지 60% w/v, 또는 20% w/v 내지 50% w/v의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는, 수성 현탁액.

청구항 12

삭제

청구항 13

제1항 또는 제3항에 있어서,

상기 적어도 하나의 완충제는 타르타르산염 완충제인 것을 특징으로 하는, 수성 현탁액.

청구항 14

제1항 또는 제3항에 있어서,

상기 적어도 하나의 완충제는

0.05% w/v 내지 5% w/v, 또는 0.1% w/v 내지 2.5% w/v, 또는 0.5% w/v 내지 2% w/v의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는, 수성 현탁액.

청구항 15

삭제

청구항 16

제1항 또는 제3항에 있어서,

상기 적어도 하나의 현탁화제는

0.01% w/v 내지 5% w/v, 또는 0.05% w/v 내지 2% w/v의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는, 수성 현탁액.

청구항 17

삭제

청구항 18

제1항 또는 제3항에 있어서,

상기 수성 현탁액은

암, HIV/AIDS, 척수근위축증의 치료에서 사용하기 위한 것인, 수성 현탁액.

청구항 19

제1항 또는 제3항에 있어서,

상기 수성 현탁액은

전신성 청소년 특발성 관절염, 진성 적혈구증가증, 본 태성 혈소판 증, 백혈병, 골수종, 골수 섬유증, 듀센(Duchenne) 근이영양증 및 베커(Becker) 근이영양증을 포함하는 그룹으로부터 선택되는 기비노스타트에 반응하는 질환의 치료에서 사용하기 위한 것인, 수성 현탁액.

청구항 20

제18항에 있어서,

포유류, 또는 인간에게 투여되는 것을 특징으로 하는, 수성 현탁액.

청구항 21

제20항에 있어서,

경구 투여되는 것을 특징으로 하는, 수성 현탁액.

청구항 22

제1항 또는 제3항에 따른 현탁액의 제조 방법으로서,

- 물, 적어도 하나의 밀도 부여제, 적어도 하나의 완충제 및 적어도 하나의 현탁화제를 포함하는 분산 비히클을 제조하는 단계;
- 적어도 하나의 습윤제를 포함하는 수용액에 기비노스타트(givinostat)를 예비-분산시키는 단계; 및
- 현탁액을 수득하기 위해 예비-분산액을 분산 비히클에 첨가하는 단계를 포함하는, 현탁액의 제조 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 경구 투여에 적합한, 기비노스타트 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및/또는 유도체의 물리적 및 화학적으로 안정한 제제에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 히스톤 탈아세틸화 효소(HDAC)는 히스톤의 ϵ -N-아세틸 리신 아미노산으로부터 아세틸기를 제거하는 효소의 한 종류이다. 이것은 DNA가 히스톤 주위에 싸여 있고 DNA 발현이 아세틸화 및 탈-아세틸화에 의해 조절되기 때문에 중요하다.

[0003] HDAC 억제제(HDACi)는 아세틸화와 관련된 비-히스톤 단백질에 영향을 미친다. HDACi는 이들 분자의 아세틸화의 정도를 변화시킬 수 있으며, 따라서 이들의 활성을 증가시키거나 억제할 수 있다. HDACi는 기분 안정제 및 항-경련제[예: 발프로산(Valproic acid)]로서, 정신의학 및 신경학에서 오랫동안 사용해왔다. 보다 최근에는 항종양제 및 항염증제로 연구되고 있다.

[0004] 종양 세포에서, HDACi는 세포 증식을 억제하고 세포 사멸과 분화를 유도한다[참조문헌: Gaofeng Bi and Guosheng Jiang in Cellular & Molecular Immunology 3, 285-290 (2006)].

[0005] 히스톤 탈아세틸화 효소 억제제는 또한 면역 수용성 세포의 일부에서 사이토카인 및 기타-전염증성 인자의 생성을 조절할 수 있으며, 생체 내 항-염증성 특성을 입증했다[참조문헌: Frederic Blanchard and Celine Chipoy in Drug Discovery Today 10, 197-204 (2005); IM Adcock in British Journal of Pharmacology 150, 829-831(2007)].

- [0006] 현재 임상 연구 단계에 있는 일부 히스톤 탈아세틸화 효소 억제제는 다른 유사체와 함께 다음 특허: 국제특허 WO 2004/092115, WO 2005/019174, WO 2003/076422, WO 2006/010750, WO 2006/003068, WO 2002/030879, WO 2002/022577, WO 1993/007148, WO 2008/033747, WO 2004/069823, EP 0847992 및 WO 2004/071400에 개시되어 있으며, 전체 내용이 본 명세서에 참고로 인용되어 있다.
- [0007] 최근 히스톤 탈아세틸화 효소 억제제[졸린자(Zolinza), 보리노스타트(Vorinostat)]가 피부 T-세포 림프종의 치료를 위해 승인되었다. 졸린자는 캡슐 형태이며 구강 투여된다.
- [0008] 기비노스타트(본래 ITF2357로 언급됨)는 WO 97/43251 (무수물 형태) 및 WO 2004/065355 (일수화물 결정 형태)에 기재되어 있으며, 이 두 문헌은 본 명세서에서 참고로 인용되어 있다. WO 2013/114413은 근 위축증을 치료하기 위한 기비노스타트의 용도를 기술한다. 기비노스타트는 경구투여시 활성인 히스톤 탈아세틸화 효소 억제제이다.
- [0009] 리포폴리사카라이드(LPS)-자극 배양된 인간 말초 혈액 단핵세포(PBMC)에서, ITF2357은 10 내지 22 nM의 농도에서의 중앙 피사 인자- α (TNF α)의 분비, 12 nM에서의 세포 내 인터루킨 IL-1 β 의 분비, 12.5 내지 25 nM에서의 IL-1 β 의 분비, 및 25 nM에서의 인터페론- γ (IFN γ)의 생산을 50%로 감소시킨다. 마우스에 1.0 내지 10 mg/kg의 ITF2357를 경구 투여하여 LPS-유도된 혈청 TNF α 및 IFN γ 를 50% 이상 감소시켰다[참조 문헌: Flavio Leoni et al. in Molecular Medicine 11, 1-15 (2005)].
- [0010] 기비노스타트는 다수의 2상 임상 시험(재발성 백혈병 및 골수종을 포함함)에 참여하고 있으며, 전신성 청소년 특발성 관절염 및 진성 적혈구증가증(polycythaemia vera)를 치료하고 더 최근에는 듀센(Duchenne) 근이영양증 치료를 위해 유럽 연합에서 희귀 의약품으로 지정되었다. 기비노스타트는 단독으로 또는 다른 약물과 조합하여 사용된다.
- [0011] 고형 제제는 약물을 경구 투여하도록 의도된 가장 일반적인 형태이다. 이들이 제공하는 다수의 장점에도 불구하고, 많은 환자들은 삼키는 데 어려움이 있기 때문에 정제, 캡슐 또는 분말과 같은 현재 사용되는 제형으로 복용하기가 어렵다고 불평하고 있다. 이는 특히 노인 및 소아 환자에게 해당된다. 또한 화학 요법 치료를 받는 환자는 메스꺼움과 구토 증상이 있어 기존의 정제 및 캡슐 투여를 복잡하게 만든다.
- [0012] WO 2004/092115, WO 2005/019174 및 WO 2003/076422는 경구 투여, 전신 (예: 경피, 비강 내 또는 직장) 투여 또는 비경구 투여 경로 중 임의의 경로에 의해, 바람직하게는 경구 또는 비경구 경로에 의해 약제학적 조성물로서 투여될 수 있는 히스톤 탈아세틸화 효소 억제제를 기술한다. 그러나 어떠한 경우에서도 경구 현탁 제제의 특정 제제 국면이 다루어지지 않으며 이러한 제제의 제조에 대한 기술도 제공되어 있지 않다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0013] 특히, 선행기술에서, 기비노스타트 경구 현탁 제제의 특정 제제 국면이 보고되지 않으며 이러한 제제의 제조에 대한 기술도 제공되어 있지 않다.

과제의 해결 수단

- [0014] 현탁액은 고체 입자인 하나의 상("내부" 상)이 액체 비히클과 같은 제2 상("연속" 또는 "외부" 상)에 분산되어 있는 분산된 2상 시스템이다. 따라서, 현탁액은 그 자체가 열역학적으로 불안정하며 예를 들어 응집, 침전, 결정 성장 및 점결(caking)에 의해 에너지 측면에서 보다 안정한 상태로 되돌아가는 경향이 있다. 현탁액은 액체 또는 반고체 매질에 분산된 고체 입자를 함유한다. 현탁액은 열역학적으로 불안정하므로, 분산된 입자는 표면적을 감소시키기 위해 응집 및/또는 침전되는 경향이 있다.
- [0015] 현탁된 입자의 입자 크기는 침전 속도에 영향을 미치며, 특히, 입자 크기의 감소는 스토크스(Stokes)의 법칙:

$$V = \frac{d^2(\rho_1 - \rho_2)g}{18\eta}$$

에 의해 설명된 바와 같이, 현탁된 입자의 침전 속도를 감소시키며, 이 법칙에서, V는 침전 속도(cm/s), d는 입자의 직경(cm), ρ_1 및 ρ_2 는 현탁된 입자 및 매질 또는 비히클의

밀도, g 는 중력 가속도, η 는 매질 또는 비히클의 점도를 나타낸다. 분쇄 및 체질(sieving)과 같은 공정은 입자 크기를 감소시킬 수 있다.

- [0016] 분산된 입자의 침전을 최소화하고 침전된 입자의 점결을 방지하기 위해 소위 "제어된 집결(controlled flocculation)" 접근법이 가장 일반적으로 사용된다. 집결된 현탁액에서, 입자는 느슨하게 서로 연결되어 침전물(또는 덩어리(floes))를 형성하며, 이들은 함께 망상 구조로 유지된다. 따라서 집결된 입자는 약하게 결합된다. 따라서, 입자들은 점결체를 형성하지 않고 쉽게 재-현탁된다. 전해질, 계면 활성제 및 고분자와 같은 "집결제"는 집결을 가져올 수 있다.
- [0017] 약제학적 현탁액을 제제화할 때 고려해야 할 추가 핵심 요소는 다음과 같다:
- [0018] * 입자는 낮은 계면 장력을 가져야 하며 외부 상에 의해 쉽게 습윤되어야 한다. 이는 일반적으로 계면 활성제를 사용하여 달성된다.
- [0019] * 매질의 점도가 클수록 침적이 느려진다[스토크스(Stokes) 법칙에 따름].
- [0020] 그럼에도 불구하고 어떤 부형제가 현탁액을 안정화시키는데 성공할지는 예측할 수 없으며, 이들의 선택은 현탁액의 물리적 및 화학적 안정성에 중요하다.
- [0021] 본 발명자들은 놀랍게도 특정한 구체적인 부형제를 사용함으로써 물리적 및 화학적으로 안정한 기비노스타트의 경구 투여가능한 수성 현탁액을 수득한다는 것을 밝혀냈다. 이는 약제학적 제제의 산업적 제조 및 분배를 위한 필수 요건이다.
- [0022] 보다 구체적으로, 제1 국면에 따르면, 본 발명은 기비노스타트 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및/또는 유도체, 적어도 하나의 습윤제 및/또는 적어도 하나의 밀도 부여제를 포함하는 수성 현탁액에 관한 것이다.
- [0023] 유리하게는, 본 발명의 조성물은 화학적으로 안정하고 맛이 좋다. 정제 또는 캡슐과 관련하여, 삼키는데 어려움이 있을 때 환자의 순응도를 높인다.
- [0024] 본 발명의 제2 국면은 히스톤 탈아세틸화 효소 억제제에 반응하는 임의의 질환의 치료에 사용하기 위한 기비노스타트 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및/또는 유도체의 상기 현탁액에 관한 것이다.
- [0025] 본 발명의 제3 국면은 기비노스타트의 상기 현탁액 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및/또는 유도체의 제조 방법(들)에 관한 것이다.
- [0026] 정제수 중 ITF2357 용해도는 약 2.5 mg/mL이다. 예상대로 ITF2357은 알칼리 조건에서 가장 낮은 용해도로 pH 의존성 용해도 프로파일을 나타낸다. 예를 들어, pH 2, 4.5, 6 및 8에서 인산염 완충제 중 ITF2357의 용해도는 각각 약 1.13-2.88-0.77 및 0.05 mg/mL이다. 따라서, 경구 투여용으로 의도된, 예를 들면 0.02 내지 0.3% w/v의 농도를 갖는 ITF2357의 수용액을 제조하는 것이 기술적으로 가능하다. 그러나 기비노스타트의 용해도가 좋지 않기 때문에, 효과적인 약물 용량을 투여하고 환자의 순응도를 높이기 위해서는 대량의 경구 용액 제제를 투여할 필요가 있다. 또한, 고형 상태에서의 매우 우수한 안정성에도 불구하고, ITF2357의 화학적 안정성은 용액에 있을 때 상당히 감소한다. 예를 들어, pH 값이 2, 4.5, 6 및 8에서 물 및 인산염 완충제 중 ITF2357의 용액은 40°C에서 단 6일 동안 저장하는 경우 약 6.3%, 0.8%, 0.5% 및 2.1%의 분해를 나타냈다.
- [0027] 바람직한 실시형태에서, 본 발명에 따른 현탁액은 적어도 하나의 완충제를 더 포함한다.
- [0028] 바람직하게는, 기비노스타트 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및/또는 유도체의 양은 0.1% w/v 내지 20% w/v이다. 바람직한 실시형태에서, 기비노스타트는 0.2% 내지 10% w/v, 보다 바람직하게는 0.3% 내지 5% w/v의 양으로 존재한다.
- [0029] 유리하게는, 본 발명에 따른 현탁액은 넓은 범위의 기비노스타트 농도에서 가능하다. 이는 주치의에게 다양한 용량 및 투여 요법을 제공하고, 치료를 개인화할 수 있도록 하며, 따라서 환자의 순응도를 향상시킨다.
- [0030] 바람직하게는, 기비노스타트 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및/또는 유도체의 평균 입자 크기는 200 μm (마이크론) 미만이다. 보다 바람직한 실시형태에서, 평균 입자 크기는 100 μm 내지 1 μm , 보다 바람직하게는 50 μm 내지 5 μm 에 포함된다.
- [0031] 본 발명의 바람직한 실시형태에 따르면, 습윤제는 적어도 하나의 계면 활성제이며, 바람직하게는 음이온성 계면 활성제, 비이온성 계면 활성제 및 이의 조합으로부터 선택된다.
- [0032] 계면 활성제의 양은 현탁액의 품질에 중요하다: 너무 많은 양의 계면 활성제는 거품 또는 탈 응집 시스템을 생

성할 수 있고, 이 둘 다는 바람직하지 않으며, 너무 적은 양의 계면 활성제는 고체 입자를 적절히 습윤시키지 않아 응집물(aggregation) 또는 덩어리(clump)를 생성할 수 있다.

- [0033] 바람직하게는, 습윤제는 0.00025% 내지 2% w/v, 바람직하게는 0.0005% 내지 0.5% w/v, 보다 바람직하게는 0.001% 내지 0.2% w/v의 양으로 존재한다.
- [0034] 본 발명에 적합한 계면 활성제는 카르복실레이트, 천연 유화제(예: 인지질), 황산 에스테르(예: 알킬 설페이트), 설포네이트, 비이온성 에테르(예: 지방 알콜 에톡실레이트, 프로폭시화 알콜, 에톡시화/프로폭시화 블록 중합체)로부터 선택될 수 있다.
- [0035] 바람직하게는, 계면 활성제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(예: 폴리소르베이트), 폴리옥시에틸렌 지방산(예: 폴리옥시에틸렌 스테아레이트), 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르(또는 에톡시화 지방 알콜), 또는 폴록사머(poloxamer)에 속하는 비이온성 계면 활성제의 그룹으로부터 선택된다.
- [0036] 일 실시형태에 따르면, 비이온성 계면 활성제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르의 그룹으로부터 선택되며, 상기 비이온성 계면 활성제는 바람직하게는
- [0037] * 0.00025% 내지 2% w/v, 바람직하게는 0.0005% 내지 0.5% w/v, 보다 바람직하게는 0.001% 내지 0.2% w/v의 양으로 폴리소르베이트 20, PEG (20) 소르비탄 모노라우레이트 또는 트윈 20으로도 알려진 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노라우레이트;
- [0038] * 0.00025% 내지 2% w/v, 바람직하게는 0.0005% 내지 0.5% w/v, 보다 바람직하게는 0.001% 내지 0.2% w/v의 양으로 폴리소르베이트 80, PEG (20) 소르비탄 모노올레이트 또는 트윈 80으로도 알려진 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레이트로부터 선택된다.
- [0039] 바람직하게는, 본 발명의 현탁액은 현탁화제를 더 포함한다.
- [0040] 현탁화제는 과학 문헌에서 교시된 바와 같이 임의의 약제학적으로 허용되는 점도 부여제일 수 있다. 점도 부여제는 천연, 반합성 또는 합성으로 유래할 수 있다. 바람직한 현탁화제는 무기 점토, 잔탄 검, 한천, 알긴산염, 트라가칸트 검, 구아 검 및 기타 천연 검, 셀룰로스 유도체(예: 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이프로멜로스, 카르복시메틸셀룰로스, 나트륨 카르복시메틸셀룰로스), 카보머, 말토덱스트린, 포비돈, 미정질 셀룰로스 및 이의 조합을 포함하는 그룹으로부터 선택된다.
- [0041] 바람직하게는, 트라가칸트 검이다.
- [0042] 이들 현탁화제는 단독으로 또는 조합하여 현탁된 입자의 침전을 지연시키기에 충분히 높은 점도를 수득할 수 있을 정도로 충분한 양으로 첨가되지만 동시에 액체 투여량의 분배가 어렵지는 않은 정도이다. 바람직하게는, 현탁화제는 0.01% 내지 5% w/v, 바람직하게는 0.05% 내지 2.0% w/v의 양으로 존재한다.
- [0043] 현탁화제는 통상 플라스틱, 의가스성 또는 요변성 유동 또는 이의 조합을 나타낸다. 이는 정적 조건 하에서 상대적으로 높은 점도를 가지므로 침전이 지연되고 상대적으로 높은 전단 속도(예: 교반시)로 쉽게 유동하기 때문에 병이나 바이알 용기에서 쉽게 분배할 수 있기 때문에 물리적 안정성에 도움이 된다. 이러한 시스템의 점도는 현탁화제의 양 및 물리적 등급 및 적용된 전단 속도에 따라 전형적으로 약 10 밀리파스칼초(mPa · s)에서 약 3,000 mPa 초까지 다양할 수 있다. 그러나, 부드러운 수동 교반시 시스템의 재현탁성의 용이성 및 장기간 보관 후에도 점결 방지(no-caking) 효과가 절대 점도보다 더 중요하다.
- [0044] 본 발명의 현탁액은 보존제를 더 포함할 수 있다.
- [0045] 방부제는 임의의 약제학적으로 허용되는 항균제일 수 있다. 바람직하게는, 방부제는 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤, 부틸파라벤 및/또는 이의 나트륨 염, 벤조산, 벤조산염 나트륨, 소르빈산, 소르빈산 칼륨, 벤질 알콜, 페닐에탄올 및 이의 혼합물을 포함하는 군에서 선택된다.
- [0046] 특히 바람직한 실시형태에서, 방부제는 벤조산염 나트륨이다.
- [0047] 방부제는 허용가능한 항균 용량을 수득하기에 충분한 양으로 첨가된다. 바람직하게는 0.05% 내지 2% w/v의 양이다.
- [0048] 특히 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 현탁액은 밀도 부여제/감미제를 적어도 포함한다. 이러한 밀도 부여제는 당(예: 수크로스, 프럭토스, 말토오스) 및 폴리올 또는 당 알콜로도 지칭하는 다가 알콜(예: 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 덤시톨)로부터 선택된다.

[0049] 바람직하게는, 수크로스, 소르비톨 또는 이의 혼합물이다. 보다 바람직하게는, 소르비톨이다.

[0050] 이들 부형제는 이중 기능을 갖는다. 첫째, 이들은 매질의 밀도(즉, 현탁액의 외부 또는 연속 상)를 증가시킴으

$$V = \frac{d^2(\rho_1 - \rho_2)g}{18\eta}$$

로써, 스토크스(Stokes)의 법칙:
를 지연시킨다.

에 따라 현탁된 입자의 침전 속도

[0051] 고체 입자는 보통 순수한 물(1 g/mL)보다 높은 진밀도(true density)를 가지고 있다. 위의 식에 따르면 시스템 매질(p2)의 밀도가 높을수록 침전 속도(V)가 낮아진다. 둘째, 단맛과 양호한 구강 느낌으로 기호성을 개선한다.

[0052] 유리하게는, 예를 들어 40% w/v의 소르비톨 또는 40% w/v의 수크로스(실시예 2)를 함유하는 본 발명의 조성물은 놀랍게도 기비노스타트의 고도의 화학적 안정성을 나타낸다.

[0053] 바람직하게는, 본 발명에 따른 현탁액에서, 밀도-부여제는 5% w/v 내지 70% w/v, 바람직하게는 10% w/v 내지 60% w/v, 보다 바람직하게는 20% w/v 내지 50% w/v의 양으로 존재한다.

[0054] 추가의 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 현탁액은 적어도 약제학적 용도의 무기 또는 유기 유형의 완충제, 바람직하게는 인산염 완충제, 시트르산염 완충제, 타르타르산염 완충제 및 아세트산염 완충제를 포함하는 그룹으로부터 선택되고 현탁액의 pH가 4 내지 7의 pH 값(기비노스타트가 최소 용해도 및/또는 최대 안정성을 나타냄); 바람직하게는 4 내지 6.5, 보다 바람직하게는 4.5 내지 6에서 완충시키는데 적합한 완충제를 더 포함한다.

[0055] 바람직하게는, 본 발명의 현탁액에 사용되는 완충제는 타르타르산염 또는 시트르산염 완충제, 보다 바람직하게는 타르타르산염 완충제이다. 타르타르산염 또는 시트르산염 완충제는 타르타르산 또는 시트르산 및 수산화 나트륨 또는 수산화 칼륨 또는 이의 혼합물로부터 출발하여 인-시튜(in situ)에서 배합되거나, 타르타르산 나트륨염 또는 시트르산 나트륨염 또는 타르타르산 칼륨염 또는 시트르산 칼륨염 또는 이의 혼합물로서 직접 첨가될 수 있다.

[0056] 본 발명자들은 실제로 놀랍게도, 동일한 pH에서의 기비노스타트 용해도가, 동일한 pH에서 기비노스타트가 타르타르산염 완충제에서 덜 용해된 결과를 나타내는 실시예 3에 나타난 바와 같이, 사용된 완충제 유형에 의해 크게 영향을 받는다는 것을 밝혀냈다. 유리하게는, 보다 낮은 약물 용해도는 일반적으로 더 나은 화학적 안정성 및 기호성과 관련된다.

[0057] 바람직하게는, 본 발명에 따른 현탁액에서, 완충제는 0.05% w/v 내지 5% w/v, 바람직하게는 0.1 % w/v 내지 2.5% w/v, 보다 바람직하게는 0.5% w/v 내지 2% w/v의 양으로 존재한다.

[0058] 본 발명의 보다 바람직한 실시형태는 밀도 부여제 및 완충 시스템, 바람직하게는 소르비톨 또는 수크로스 및 타르타르산염 완충제를 전술한 방식 및 전술한 양으로 적어도 포함하는 기비노스타트의 안정한 현탁액에 관한 것이다.

[0059] 본 발명자들은 놀랍게도 밀도 향상제(예: 소르비톨 또는 수크로스)와 같은 특정한 구체적인 부형제가 제제에 포함될 때, 이들은 활성 성분 용해도에 영향을 줄뿐만 아니라 화학적 안정성에 긍정적인 영향을 미친다는 것을 밝혀냈다.

[0060] 본 발명자들은 놀랍게도 완충제(예: 인산염, 시트르산염, 타르타르산염 또는 아세트산염 완충제)와 같은 특정 부형제가 동일한 제제 pH에서 제제에 포함될 때 기비노스타트의 용해도가 현저하게 영향을 받는다는 것을 밝혀냈다. 놀랍게도, 기비노스타트는 타르타르산염 완충제가 제제에 포함될 때 현저하게 덜 가용성이다.

[0061] 아래에 제시된 실시예 1, 6 및 9는 소르비톨 및 타르타르산염 완충제를 함유하는 기비노스타트의 현탁액이 어떻게 안정하고 맛이 좋은지를 입증한다.

[0062] 본 발명의 현탁액은 또한 당업계에 숙련된 자에게 공지된 양으로 하기 부형제 중 적어도 하나를 포함할 수 있다:

[0063] * 향미제;

- [0064] * "인공" 감미제(예: 사카린, 아스파탐);
- [0065] * 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜 또는 프로필렌 글리콜과 같은 습윤제/ 보습제;
- [0066] * 소포제(예: 시메티콘 유화액).
- [0067] 또 다른 국면에서, 본 발명은 히스톤 탈아세틸화 효소 억제제에 반응하는 질환, 바람직하게는 정신 질환 및 신경 질환(예: 기분 장애, 간질, 알츠하이머 병), 암(예: 피부 T-세포 림프종, 호지킨 림프종, 췌장암, 다발성 골수종, 자궁 경부암 및 난소암, 유방암, 폐암, 전립선 암, 백혈병, 골수종, 림프종), 염증성 질환, HIV/AIDS, 척수근위축증의 치료에 사용하기 위한, 위에 기재된 바와 같은 수성 현탁액에 관한 것이다.
- [0068] 바람직하게는, 기비노스타트에 반응하는 질환, 보다 바람직하게는 전신성 청소년 특발성 관절염, 진성 적혈구증가증, 본 태생 혈소판 증, 백혈병, 골수종, 골수 섬유증, 듀센(Duchenne) 근이영양증, 베커(Becker) 근이영양증 및 다른 형태의 근이영양증을 포함하는 그룹으로부터 선택되는 질환의 치료에 사용하기 위한 수성 현탁액에 관한 것이다.
- [0069] 바람직한 실시형태에서, 본 발명에 따른 현탁액은 포유류, 특히, 성인 대상 및 "소아 집단" 둘 다를 의미하는 인간에게 투여된다. 본 명세서에서 "소아 집단"이라는 용어는 출생에서부터 18세까지 집단의 해당 부분을 지칭한다.
- [0070] 바람직하게는, 본 발명에 따른 현탁액은 경구 투여된다.
- [0071] 본 발명에 따른 현탁액은 선행 기술의 임의의 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 기비노스타트의 현탁액을 제조하는 임의의 방법을 포함한다. 특정 실시형태에서, 본 발명에 따른 현탁액은 하기 단계에 따라 제조될 수 있다:
- [0072] A) 분산 비히클의 제조
- [0073] (a) 적합한 용기(예: 교반기가 있는 자켓형 스테인레스 강 탱크)에 정제수의 총 유효량 중 약 50 내지 90%를 첨가한다.
- [0074] (b) 일정한 양의 밀도 부여제를 고형물로서 또는 미리 준비된 수용액 중의 하나로서 적합한 농도로 첨가한다). 적절한 교반하에 유지하여 균질한 용액을 획득하도록 확보한다.
- [0075] (c) 일정한 양의 현탁액(존재하는 경우)을 첨가하고, 교반 하에, 물질을 수화, 즉 균일하게 분산/용해하는데 충분히 시간을 주어, 필요한 점도를 제공하는 콜로이드성 분산액/용액을 획득한다. 이 단계는 수화 공정을 용이하게 하기 위해 가열하에 우선적으로 수행된다 (예: 40 내지 90℃). 또한, 습윤제(예: 글리세롤)를 사용하여 현탁화제의 분산을 촉진시킬 수 있는데: 습윤제 및 현탁화제의 밀접하고 균일한 혼합물을 먼저 제조한 다음, 이를 수성 비히클에 첨가한다. "강직성"의 고 분자량 폴리머와 습윤제(고도로 친수성이고 수용성임)의 친밀한 혼합물이 친수성 표면을 수성 비히클에 노출시키기 때문에, 이는 수화 공정을 촉진시킨다.
- [0076] (d) 비히클을 실온으로 이동시킨다(필요한 경우).
- [0077] 대안적인 실시형태에 따르면, 단계 (b) 및 (c)의 첨가 순서는 역전될 수 있다(즉, 현탁화제의 수화는 순수한 물에서만 달성될 수 있고, 밀도 부여제는 이후 수화된 현탁화제 콜로이드성 용액/분산액에 첨가된다).
- [0078] (e) 일정한 양의 보존 시스템(존재하는 경우)을 첨가하고 완전히 가용화 될 때까지 교반을 계속한다.
- [0079] (f) 일정한 양의 감미제 및 향미제(존재하는 경우)를 첨가하고 완전히 가용화될 때까지 교반을 계속한다.
- [0080] (g) 완충 시스템(존재하는 경우)을 함유하는 미리 준비된 수용액을 첨가하고 완전히 가용화될 때까지 교반을 계속한다.
- [0081] 대안적인 실시형태에 따르면:
- [0082] - (e), (f) 및 (g)의 첨가 순서는 변경될 수 있다;
- [0083] - 완충 시스템의 개별 성분을 고형물로서 첨가한 다음, 교반 하에 가용화시킬 수 있다;
- [0084] - 보존 시스템(존재하는 경우)은 단계 (a), (b) 또는 (c)에서 가용화될 수 있다;
- [0085] - 감미제 및 향미제(존재하는 경우)는 하기 기재된 단계 (i) 후에 첨가될 수 있다.

- [0086] B) 기비노스타트의 예비-분산(습윤)
- [0087] (h) 적합한 용기에 정제수의 총 유효량 중 약 3 내지 20%를 첨가하고 소포제(존재하는 경우)를 교반 하에 분산시킨 다음, 교반하면서 습윤제(들)를 첨가하고, 용해되거나 완전히 분산될 때까지 교반을 유지하고; 이후 일정한 양의 기비노스타트 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 및/또는 유도체를 첨가하고 균질하고 덩어리가 없는 슬러리를 획득할 때까지 교반한다.
- [0088] C) 최종 벌크 현탁액의 제조
- [0089] (i) 기비노스타트 예비-분산액을 격렬한 교반하에 분산 비히클에 첨가하고, 균질한 분산액이 획득될 때까지 교반을 유지한다;
- [0090] (j) pH를 확인하고, 필요한 경우, 타르타르산 또는 수산화 나트륨으로 pH를 4 내지 7, 바람직하게는 4 내지 6.5, 보다 바람직하게는 4.5 내지 6의 범위로 조절한다.
- [0091] (k) 최종 부피가 되도록 정제수를 충분한 양으로 첨가하고 교반한다;
- [0092] (l) 최종 현탁액을 적합한 균질기(예: 콜로이드 분쇄기, 피스톤-유형, 울트라투락스-유형(ultraturrax-type) 등)를 통해 균질화한다;
- [0093] (m) 일정한 부피의 현탁액을 개별 주요 용기(예: 유리 병 또는 플라스틱 병) 및 캡에 분배한다.
- [0094] 대안적인 실시형태에 따라, 전체 비히클을 제조할 수 있고(즉, 기비노스타트를 제외한 모든 성분을 함유하는 수성 비히클), 활성 성분을 교반 하에 비히클에 천천히 첨가할 수 있다.
- [0095] 본 발명의 가능한 약제학적 현탁액이 첨부된 실시예에 제공되지만, 이는 단지 본 발명을 설명하기 위한 것이지만 본 발명을 제한하려는 것은 아니다.

발명의 효과

- [0096] 본 발명자들은 놀랍게도 특정한 구체적인 부형제를 사용함으로써 입안에서 물리적으로 안정하고 화학적으로 안정하고 맛이 좋으며 결과적으로 환자 순응도를 향상시키는 ITF2357의 경구 투여가능한 액상 현탁액을 획득하는 것을 밝혀냈다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0097] 정의
- [0098] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 용어, 표기법 및 기타 과학 용어는 본 개시 내용이 속하는 기술 분야의 숙련가에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 갖는 것으로 의도된다. 일부 경우에, 일반적으로 이해되는 의미를 갖는 용어는 명확화 및/또는 용이한 참조를 위해 본 명세서에서 정의되어 있고; 따라서, 본 명세서의 정의를 포함하는 것이 기술 분야에서 일반적으로 이해되는 것 이상의 실질적인 차이를 나타내는 것으로 해석되어서는 안된다.
- [0099] 달리 지시된 경우를 제외하고, 본 명세서 및 후술하는 청구 범위의 틀 내에서, 양, 수량, 백분율 등을 나타내는 모든 숫자는 모든 경우에 "약"이라는 용어로 선행하는 것으로 이해되어야 한다. 또한 수치적 개체의 모든 범위는 아래에 특별히 명시된 것 이외에 최대 및 최소 숫자 값 및 이에 포함되는 가능한 모든 중간 범위의 가능한 모든 조합을 포함한다.
- [0100] 본 명세서에서 용어 "생리학적으로 허용되는 부형제"는 자체 임의의 약리학적 효과가 없고 포유류, 바람직하게는 인간에게 투여시 이상 반응을 일으키지 않는 물질을 지칭한다. 생리학적으로 허용 가능한 부형제는 당업계에서 잘 공지되어 있으며, 예를 들어 참고로 인용되어 있는 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients, 제6판(2009)]에 개시되어 있다.
- [0101] 본 명세서에서 용어 "약제학적으로 허용되는 염 또는 유도체"는 염화되거나 유도체화된 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 가지며 포유류, 바람직하게는 인간에게 투여시 이상 반응을 일으키지 않는 염 또는 유도체를 지칭한다. 약제학적으로 허용되는 염은 무기염 또는 유기염일 수 있고; 약제학적으로 허용되는 염의 예는 탄산염, 염산염, 브롬화수소산염, 황산염, 수소황산염, 시트르산염, 말레산염, 푸마르산염, 트리플루오로 아세트산염, 2-나프탈렌설폰산염, 파라-톨루엔 설폰산염을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 약제학적으로 허용되는 염에 관한 추가의 정보는 참고로 인용되어 있는 문헌[Handbook of pharmaceutical salts, P. Stahl, C. Wermuth,

WILEY-VCH, 127-133, 2008]에서 발견할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 유도체는 에스테르, 에테르 및 N-옥사이드를 포함한다.

[0102] 용어 "포괄하는", "갖는", "포함하는" 및 "함유하는"은 개방형 용어(즉, "포함하지만 이에 제한되지 않는"을 의미함)로 해석되어야 하며 용어 "본질적으로 구성되는", "본질적으로 구성되어 있는", "구성되는" 또는 "구성되어 있는"에 대한 지원을 제공하는 것으로 간주되어야 한다.

[0103] 용어 "본질적으로 구성되는", 또는 "본질적으로 구성되어 있는"은 반-폐쇄형 용어로 해석되어야 하며, 본 발명의 기본적인이고 신규한 특성에 실질적으로 영향을 미치는 기타 성분이 포함되지 않는 것을 의미한다 (따라서, 부형제가 선택적으로 포함될 수 있다).

[0104] 용어 "구성되는", "구성되어 있는"은 폐쇄형 용어로서 해석된다.

[0105] 본 발명의 목적을 위해, "w/v"의 표현은 전체 현탁액의 부피(100 mL 당)에 대해 언급된 화합물의 중량(단위: g)을 나타내는 것을 의미한다.

[0106] 본 발명의 목적을 위해, 용어 "습윤제"는 예를 들어 고체 입자와 액체 담체 사이의 계면 장력 및 접촉각을 감소 시킴으로써 소수성 물질의 적절한 습윤을 촉진시키는 물질을 나타내는 것을 의미하며, 예를 들면, 문헌[참조: "Pharmaceutical Dosage Forms, Disperse Systems", 제1권, H. A. Lieberman, M. M. Rieger, 및 G. S. Banker 편저, 1988년 Marcel Dekker, 뉴욕 및 바젤]에 개시되어 있는 바와 같다.

[0107] 본 발명의 목적을 위해, 용어 "현탁화제"는 점도를 부여하고/하거나 보호성 콜로이드로서 작용하여 안정한 분산을 초래하여 입자의 침전 및 응집을 지연시키는 물질을 나타내는 것을 의미하며, 예를 들면, 문헌[참조: "Pharmaceutical Dosage Forms, Disperse Systems", 제1권, H. A. Lieberman, M. M. Rieger, 및 G. S. Banker 편저, 1988년 Marcel Dekker, 뉴욕 및 바젤]에 개시되어 있는 바와 같다.

[0108] 실시예

[0109] 본 발명에 따른 현탁액은 울트라투락스(Ultraturx)-타입 균질기를 사용하여 상기 보고된 바와 같이 제조하였다.

[0110] 현탁액의 물리적 안정성은 다음 기술에 의해 확인되었다: 외관(육안 검사로 확인); 광학 현미경(입자 크기 분포를 결정하고 결정 성장이 일어날 지 여부를 확인하기 위함); 재현탁성(수동 진탕에 의함). 기비노스타트 현탁액의 화학적 안정성은 특정하고 안정성을 나타내는 HPLC 방법을 사용하여 평가되었다.

[0111] 실시예 1: 경구 현탁액 - 기비노스타트 10 mg/mL 또는 1% w/v, pH 6

성분	양(mg)	양(% w/v)
기비노스타트(givinostat)	10	1
벤조산염 나트륨	4.4	0.44
향미제	2	0.2
사카린 나트륨	1	0.1
소르비톨	400	40
글리세롤	25	2.5
트라가칸트 겔	3.0	0.3
폴리소르베이트 20	0.016	0.0016
타르타르산	6.5 (*)	0.65 (*)
수산화 나트륨	3.5 (*)	0.35 (*)
정제수	1 mL까지 q.s.	100 mL까지 q.s.

[0112]

- [0113] q.s.= 적당량
- [0114] (*)는 타르타르산염 완충제를 의미한다. 필요한 경우, 제조하는 동안 추가의 타르타르산 및/또는 수산화 나트륨으로 pH를 6으로 조정한다.
- [0115] 제조 방법:
- [0116] (a) 교반기가 장착된 적당한 자켓형 스테인레스 강 탱크에 정제수의 총 유효량 중 약 50 내지 90%를 넣고 약 70 내지 90℃로 가열한다. "액상 소르비톨"(시판용 70% 용액)로서 소르비톨을 일정한 양으로 첨가한 다음 용액이 약 70℃ 내지 90℃의 온도에 도달할 때까지 충분히 교반을 유지한다.
- [0117] (b) 온도를 70℃ 내지 90℃에서 유지하면서 일정한 양의 글리세롤에 미리 잘 분산시킨 트라가칸트 겼을 교반하며 첨가한다. 균일한 시스템이 수득될 때까지 겼을 수화시킨다.
- [0118] (c) 수화된 비히클을 교반하면서 실온(20 내지 30℃)으로 냉각시킨다.
- [0119] (d) 일정한 양의 벤조산염 나트륨을 탱크에 넣고 교반하면서 일정한 양의 사카린 나트륨을 첨가하고 교반을 계속한다.
- [0120] (e) 별도의 적당한 용기에 일정한 양의 타르타르산과 수산화 나트륨의 용액을 정제수 중에 제조한 다음 이 용액을 교반하면서 탱크에 넣는다.
- [0121] (f) 마지막으로, 일정한 양의 향미제를 교반하면서 첨가한다. 필요한 경우 정제수에 미리 용해된 추가의 타르타르산 및/또는 수산화 나트륨으로 비히클의 pH를 확인하고 조정한다.
- [0122] (g) 별도의 적당한 용기에, 정제수의 총 유효량 중 약 3 내지 20%의 양으로 기비노스타트의 예비-분산액을 제조하고, 일정한 양의 폴리소르베이트 20을 용해될 때까지 교반하에 첨가한 다음, 교반 하에 일정한 양의 기비노스타트를 첨가한다. 균질하고 덩어리가 없는 슬러리를 수득할 때까지 교반을 계속한다.
- [0123] (h) 기비노스타트 예비-분산액을 격렬한 교반하에 비히클에 첨가하고, 균질한 분산액이 수득될 때까지 교반을 계속한다.
- [0124] (i) 필요한 경우 정제수에 미리 용해된 추가의 타르타르산 및/또는 수산화 나트륨으로 현탁액의 pH를 확인하고 조정한다.
- [0125] (j) 최종 부피가 되도록 정제수를 적당량으로 첨가하고 교반한다.
- [0126] (k) 최종적으로 현탁액을 재순환시키고/시키거나 적합한 저장 용기 내로 이동시키고, 전체 현탁액을 균질기로 통과시킴으로써, 최종 현탁액을 고-전단 균질기로 균질화시킨다.
- [0127] (l) 최종 벌크 현탁액을 교반 하에 유지시키면서 적절한 충전 기기(예: 120 mL/병의 충전 용량)를 사용하여 유리 또는 플라스틱 병, 예를 들어 150 mL 공칭 용량의 앰버 PET(폴리에틸렌테레프탈레이트) 병에 분배하고, LDPE(저밀도 폴리에틸렌) 서터가 있는 HDPE(고밀도 폴리에틸렌) 또는 PP(폴리에틸렌)로 만든 어린이안전 조작 방지 스크류 캡으로 병을 밀봉할 수 있다.
- [0128] 안정성: 이 제제는 40℃/75 RH(상대 습도)에서 6 개월 보관한 후에도 화학적으로나 물리적으로 매우 안정한 것으로 입증되었다. HPLC 분석은 현저하게 변화하지 않고 이론 값에서 $\pm 5\%$ 이내로 잘 유지되었으며, 관련 물질은 무시할 정도로 증가하여 1%의 한계 값 이하로 유지되었으며, pH는 이론 값으로부터 ± 0.5 단위 이내로 무시할 정도로 감소하였으며, 외관 및 재현탁성은 거의 변화하지 않았으며, 표 1에서 나타낸 바와 같이 광학 현미경으로 평가한 결과 어떠한 입자 성장도 나타나지 않았다.

표 1

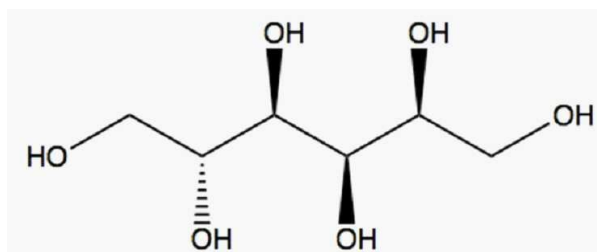
[0129]	0 시간	1개월	3개월	6개월
외관/재현탁성	혼합시 백색 내지 회백색 또는 희미한 분홍색의 균질 현탁액	혼합시 백색 내지 회백색 또는 희미한 분홍색의 균질 현탁액		
기비노스타트 분석 (HPLC, 표지 중 %)	101.3	100.6	100.4	99.2
총 관련된 물질 (HPLC, 면적 %)	0.4	0.6	0.6	0.7
pH	5.9	5.8	5.7	5.6

입경 (광학 현미경)	% < 100 μm	98	100	97	99
	% < 50 μm	91	91	92	98

이 제제는 실험실 규모(5L 미만 규모) 및 산업적 규모(100L 초과 규모)에서 제조될 수 있으며, 따라서 본 발명의 현탁액이 산업화될 수 있음을 입증한다. 실시예 1에 기재되고 0.1 내지 20% w/v의 기비노스타트를 함유하는 조성 및 제조 방법에 따라 물리적 및 화학적으로 안정한 기비노스타트 현탁액을 제조할 수 있다. 폴리소르베이트 20의 양은 유효 성분의 완전한 습윤을 수득하기 위해 필요에 따라 약 0.00025% 내지 약 2% w/v 범위에서 증가하거나 감소할 수 있다.

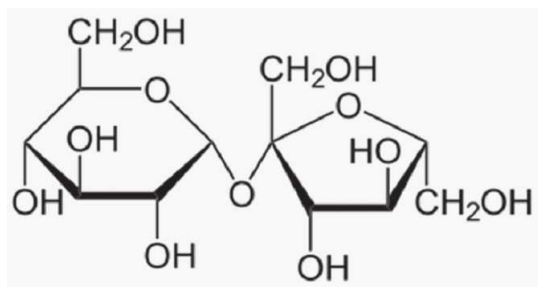
실시예 2

제제 개발 연구 동안, 소르비톨 및 수크로스와 같은 "당 알콜" 및 당류의 그룹으로부터 선택된 상이한 밀도 부여제를 사용하였다. 소르비톨은 또한 당 알콜이다. 이의 IUPAC 이름은 (2S, 3R, 4R, 5R)-헥산-1,2,3,4,5,6-헥솔이다. 분자식은 $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$ 이다. 화학 구조는 아래에 보고된다.



소르비톨은 물에 매우 잘 녹는다(용해도는 약 2.2 g/mL 임).

자당으로도 불리는 수크로스는 백색 무취의 결정성 분말로서 단 맛이 난다. 수크로스는 글리코시드 결합으로 함께 결합된 포도당 분자와 프럭토스 분자를 갖는 이당류이다. 분자식은 $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$ 이다. 화학 구조는 아래에 보고된다.



수크로스는 물에 매우 잘 녹는다(20℃에서 0.5 부의 물 중 1 부의 수크로스를 용해시킴).

따라서, 이들은 일반적으로 감미제 및 밀도 부여제로서 시럽 및 경구 현탁액에 사용된다.

기비노스타트의 용해도는 인산염 완충제, 습윤제로서 트윈 20, 소르비톨 또는 수크로스 (40% w/v) 중 하나를 함유하는 pH 6의 수성 비히클에서 시험 하였다. 이러한 목적을 위해, 포화를 보장하는데 충분한 양의 기비노스타트를 별도의 바이알에서 15 mL의 각 비히클과 혼합하였다. 평형을 얻기 위해 25℃ ± 1℃에서 이들 바이알을 최소 24 시간 동안 진탕시켰다. 이후, 포화 용액을 여과하여 과량의 고체로부터 분리하고 기비노스타트 (ITF2357)를 UV-Vis 분광 광도법으로 여액에서 정량하였다. 용해도 값은 표 2에 요약되어 있다.

표 2

수성 비히클	ITF2357 용해도(mg/mL)
인산염 완충제 pH 6, 트윈 20, 소르비톨 10% (w/v)	2.341
인산염 완충제 pH 6, 트윈 20, 소르비톨 20% (w/v)	2.106
인산염 완충제 pH 6, 트윈 20, 소르비톨 30% (w/v)	2.018
인산염 완충제 pH 6, 트윈 20, 소르비톨 40% (w/v)	1.929
인산염 완충제 pH 6, 트윈 20, 수크로스 40% (w/v)	3.875

[0141] 놀랍게도, ITF2357 용해도는 소르비톨 농도가 증가하는 경우 감소한다. 이는 폴리알콜이 종종 약물의 용해도를 증가시키는데 사용될 수 있고 이 효과는 농도-의존적, 즉, 폴리알콜 양이 많을수록 용해 효과가 높아지기 때문에, 예기치 않은 것이다. 또한 수크로스가 소르비톨과 비교하여 더 큰 가용화 효과를 발휘한다는 사실이 놀라웠다.

[0142] 소르비톨 또는 수크로스 (40% w/v) 중 하나를 함유하는 1% (w/v) ITF2357 현탁액에 가속화된 화학 안정성 연구를 수행하였다. 표 3에 보고된 바와 같이, HPLC 총 불순물(%)로 표시되는 결과 또한 놀라웠다.

표 3

1% (w/v) ITF2357 현탁액 내 함유 물질	5℃(*)에서 4일 후 총 불순물 (%) (HPLC)	80℃에서 4일 후 총 불순물 (%) (HPLC)
40% (w/v) 소르비톨	0.48	1.71
40% (w/v) 수크로스	0.46	2.21

[0144] (*)는 초기 시간 결과로서 취한 값을 나타낸다. 본 발명자들은 놀랍게도 밀도 향상제(예: 소르비톨 또는 수크로스)와 같은 특정한 구체적인 부형제가 제제에 포함될 때, 이들은 활성 성분 용해도에 영향을 줄뿐만 아니라 화학적 안정성에 긍정적인 영향을 미친다는 것을 밝혀냈다.

[0145] 실시예 3

[0146] 제제 연구 중에, 무기 (인산염) 및 유기 (아세트산염 및 타르타르산염) 완충제의 그룹으로부터 선택된 상이한 완충제에서 ITF2357의 용해도를 측정하였다. 표 4에, pH 4.5의 상이한 완충제 중의 ITF2357 포화 용액에서 측정된 용해도 값이 보고된다.

표 4

수정 비히클	ITF2357 용해도 (mg/mL) (*)
인산염 완충제 pH 4.5	2.88
아세트산염 완충제 pH 4.5	5.10
타르타르산염 완충제 pH 4.5	0.23

[0148] (*)는 두 번째 십진수로 반올림한 값을 의미한다. 놀랍게도 동일한 pH 용해도는 완충제 유형에 크게 영향을 받는다. 기비노스타트는 타르타르산염 완충제에서 덜 용해되었다. 이것은 일반적으로 유기 완충제는 착화 공-가용화 효과를 발휘할 수 있는 반면, 이 특정 경우에 타르타르산염 완충제는 이러한 효과를 발휘하지 않고 반대로 ITF2357의 용해도를 제한하기 때문에 매우 놀랍다.

[0149] 상이한 pH(타르타르산 또는 수산화 나트륨으로 조정된 pH 범위 4 내지 7)에서 실시예 1에 기재된 바와 같이 40% w/v 소르비톨 및 타르타르산염 완충제를 함유하는 조성을 갖는 현탁액 비히클에서 측정된 ITF2357의 용해도를 표 5에 나타내었다.

표 5

비히클	ITF2357 용해도 (mg/mL)
타르타르산염 완충제 pH = 4.0, 트윈 20, 소르비톨 40% w/v	0.21
타르타르산염 완충제 pH = 5.0, 트윈 20, 소르비톨 40% w/v	0.15
타르타르산염 완충제 pH = 5.5, 트윈 20, 소르비톨 40% w/v	0.16
타르타르산염 완충제 pH = 6.0, 트윈 20, 소르비톨 40% w/v	0.15
타르타르산염 완충제 pH = 6.5, 트윈 20, 소르비톨 40% w/v	0.16
타르타르산염 완충제 pH = 7.0, 트윈 20, 소르비톨 40% w/v	0.15

[0151] 놀랍게도, 본 발명에 따른 제제에서 완충제(특히, 타르타르산염 완충제), 습윤제 및 치밀화제(densifying agent, 특히 소르비톨)와 같은 특정 부형제의 사용은 기비노스타트의 용해도를 감소시킨다. 이는 낮은 약물 용해도가 일반적으로 더 나은 화학적 안정성 및 기호성과 관련되기 때문에 현저한 장점을 나타낸다.

[0152] 실시예 4: 경구 현탁액 - 기비노스타트 10 mg/mL 또는 1.0% (w/v)

성분	양 (mg)
기비노스타트	10
메틸 파라벤	1.35
프로필 파라벤	0.15
수크로스	400
글리세롤	25
트라가칸트 겔	3.0
폴리소르베이트 80	0.063
정제수	1 mL까지 q.s.

[0153]

[0154] 안정성: 이 제형은 40℃에서 1 주일 이상 안정한 것으로 입증되었다.

[0155] 실시예 4에 기재되고 0.1 내지 10% w/v의 기비노스타트를 함유하는 조성에 따라 물리적 및 화학적으로 안정한 기비노스타트 현탁액을 제조할 수 있다. 폴리소르베이트 80의 양은 유효 성분의 완전한 습윤을 획득하기 위해 필요에 따라 약 0.0005% 내지 약 1% w/v 범위에서 증가하거나 감소할 수 있다.

[0156] 실시예 5: 경구 현탁액 - 기비노스타트 10 mg/mL 또는 1.0% (w/v)

성분	양 (mg)
기비노스타트	10
메틸 파라벤	1.35
프로필 파라벤	0.15
수크로스	400
글리세롤	25
트라가칸트 겔	3.0
폴리소르베이트 20	0.063
정제수	1 mL까지 q.s.

[0157]

[0158] 안정성: 이 제형은 40℃에서 1 주일 이상 안정한 것으로 입증되었다. 실시예 4에 기재되고 0.2 내지 10% w/v의 기비노스타트를 함유하는 조성에 따라 물리적 및 화학적으로 안정한 기비노스타트 현탁액을 제조할 수 있다. 폴리소르베이트 20의 양은 유효 성분의 완전한 습윤을 획득하기 위해 필요에 따라 약 0.0005% 내지 약 1% w/v 범위에서 증가하거나 감소할 수 있다.

[0159] 실시예 6: 경구 현탁액 - 기비노스타트 10 mg/mL 또는 1 % w/v, pH 5

성분	양 (mg)	양 (% w/v)
기비노스타트	10	1
벤조산염 나트륨	4.4	0.44
향미제	2	0.2
사카린 나트륨	1	0.1
소르비톨	400	40
글리세롤	25	2.5
트라가칸트 겔	3.0	0.3
폴리소르베이트 20	0.016	0.0016
타르타르산	6.5 (*)	0.65 (*)
수산화 나트륨	3.25 (*)	0.325 (*)
정제수	1 mL까지 q.s.	100 mL까지 q.s.

[0160]

[0161] q.s.= 적당량

[0162] (*)는 타르타르산염 완충제를 의미한다. 필요한 경우, 제조하는 동안 추가의 타르타르산 및/또는 수산화 나트륨으로 pH를 5로 조정한다.

[0163] 제조 방법: 실시예 1에 기재됨.

[0164] 안정성: 이 제제는 40°C/75% RH(상대 습도)에서 6 개월 보관한 후에도 화학적으로나 물리적으로 매우 안정한 것으로 입증되었다. HPLC 분석은 크게 변화하지 않고 이론 값에서 $\pm 5\%$ 이내로 잘 유지되었으며, 관련 물질은 무시할 정도로 증가하여 1%의 한계 값 이하로 유지되었으며, pH는 이론 값으로부터 ± 0.5 단위 이내로 무시할 정도로 감소하였으며, 외관 및 재현탁성은 거의 변화하지 않았으며, 표 6에서 나타낸 바와 같이 광학 현미경으로 평가한 결과 어떠한 입자 성장도 나타나지 않았다.

표 6

[0165]

	0 시간	1개월	3개월	6개월
외관/재현탁성	혼합시 백색 내지 회백색 또는 희미한 분홍색의 균질 현탁액	혼합시 백색 내지 회백색 또는 희미한 분홍색의 균질 현탁액	회백색 또는 희미한 분홍색의 균질	회백색 또는 희미한 분홍색의 균질
기비노스타트 분석 (HPLC, 표지 %)	98.1	98.7	99.1	102.4
총 관련된 물질 (HPLC, 면적 %)	0.23	0.29	0.32	0.38
pH	4.99	4.89	5.02	4.85
입경 (광학 현미경)	% < 100 μm % < 50 μm	100 99	100 99	100 98

[0166] 이 제제는 실험실 규모(5L 미만 규모) 및 산업적 규모(100L 초과 규모)에서 제조될 수 있으며, 따라서 본 발명의 현탁액이 산업화될 수 있음을 입증한다. 실시예 6에 기재되고 0.3 내지 5% w/v의 기비노스타트를 함유하는 조성 및 제조 방법에 따라 물리적 및 화학적으로 안정한 기비노스타트 현탁액을 제조할 수 있다. 폴리소르베이트 20의 양은 유효 성분의 완전한 습윤을 수득하기 위해 필요에 따라 약 0.0005% 내지 약 0.5% w/v 범위에서 증

가하거나 감소할 수 있다.

[0167] 실시예 7: 경구 현탁액 - 기비노스타트 10 mg/mL 또는 1 % w/v, pH 4.5

성분	양 (mg)	양 (% w/v)
기비노스타트	10	1
벤조산염 나트륨	4.4	0.44
향미제	2	0.2
사카린 나트륨	1	0.1
소르비톨	400	40
글리세롤	25	2.5
트라가칸트 겔	3.0	0.3
폴리소르베이트 20	0.016	0.0016
타르타르산	6.5 (*)	0.65 (*)
수산화 나트륨	3.25 (*)	0.325 (*)
정제수	1 mL까지 q.s.	100 mL까지 q.s.

[0168] 적당량 q.s.=

[0169] (*)는 타르타르산염 완충제를 의미한다. 필요한 경우, 제조하는 동안 추가의 타르타르산 및/또는 수산화 나트륨으로 pH를 4.5로 조정한다.

[0170] 제조 방법: 실시예 1에 기재됨.

[0171] 안정성: 이 제제는 55°C에서 1 개월 보관한 후에도 화학적으로나 물리적으로 매우 안정한 것으로 입증되었다. HPLC 분석은 현저하게 변화하지 않고, pH역시 현저하게 변화하지 않았으며 외관 및 재현탁성은 거의 변하지 않았다.

[0172] 실시예 8: 경구 현탁액 - 기비노스타트 10 mg/mL 또는 1 % w/v, pH 5.5

성분	양 (mg)	양 (% w/v)
기비노스타트	10	1
벤조산염 나트륨	4.4	0.44
향미제	2	0.2
사카린 나트륨	1	0.1
소르비톨	400	40
글리세롤	25	2.5
트라가칸트 겔	3.0	0.3
폴리소르베이트 20	0.016	0.0016
타르타르산	6.5 (*)	0.65 (*)
수산화 나트륨	3.25 (*)	0.325 (*)
정제수	1 mL까지 q.s.	100 mL까지 q.s.

[0173]

[0174] q.s.= 적당량

[0175] (*)는 타르타르산염 완충제를 의미한다. 필요한 경우, 제조하는 동안 추가의 타르타르산 및/또는 수산화 나트륨으로 pH를 5.5로 조정한다.

[0176] 제조 방법: 실시예 1에 기재됨.

[0177] 안정성: 이 제제는 55°C에서 1 개월 보관한 후에도 화학적으로나 물리적으로 매우 안정한 것으로 입증되었다. HPLC 분석은 현저하게 변화하지 않고, pH역시 현저하게 변화하지 않았으며 외관 및 재현탁성은 거의 변하지 않았다.

[0178] 실시예 9: 본 발명에 따른 기비노스타트 현탁액 대비 기비노스타트 용액의 기호성의 평가

[0179] 본 발명(실시예 1 및 실시예 6에서와 같은 조성)에 따르면 기호성 연구 제제 A 및 B의 목적으로 참조되는 기비노스타트 현탁액의 기호성을 아래와 비교하여 평가하였다:

[0180] - 제제 A 및 B와 유사한 조성을 갖지만 타르타르산염 완충제를 인산염 완충제로 대체한 본 발명에 따른 현탁액으로, 기호성 연구 제제 C 및 D로 명명함.

[0181] - 제제 A 및 B와 유사한 조성을 갖지만, 소르비톨을 감미력을 보충하기 위해 추가량의 사카린 나트륨(소르비톨은 수크로스의 약 0.6 배의 감미력을 가지고, 사카린 나트륨은 수크로스의 약 450배의 감미력을 가짐에 따라 40% w/v 소르비톨 농도의 감미력은 사카린 나트륨 농도를 0.055% w/v로 증가시킴으로써 보완되었다)으로 대체한 본 발명에 따른 현탁액으로, 기호성 연구 제제 E 및 F로 명명함.

[0182] - 제형 E 및 F에 존재하는 동일한 농도의 사카린 나트륨을 함유(따라서, 이전 제형과 동등한 감미력을 가짐)하고, 약 2 mg/mL (0.2% w/v)의 용액으로서 제형화될 수 있는 최대 기비노스타트 농도로 제조되는 pH 5 및 6의 인산염 완충제 중 기비노스타트 비교 용액으로, 기호성 연구 제제 G 및 H로 명명함.

[0183] 각 제제의 시료를 하기 프로토콜에 따라 3 명의 연구자(본원에서 "평가원"으로 지칭함)에 의해 블라인드 평가하였다.

[0184] - 시료는 독립적인 연구원에 의해 동일한 어두운 유리 병과 익명(병은 준비된 제제에 해당하는 영문자로만 식별되었으므로, 평가원은 맛볼 필요가 있는 시료를 인지할 수 없었음)으로 준비되었고;

- [0185] - 각 평가원은 무작위로 각 제형 5 mL를 받았다. 투여된 부피로 입안에서 약 5초 동안 유지되고 진탕된 후 입에서 배출되었다. 평가원은 시료를 배출한 후 최소 5 분 동안 식수로 입을 행구는 것이 허용되지 않았다;
- [0186] - 미각 테스트와 다음 테스트 사이에 최소한 2 시간의 세척 시간이 유지되었다;
- [0187] - 하루에 4 개 이하의 시료를 각 평가원이 맛보고 평가하였다;
- [0188] - 일반적인 "구강 느낌"을 토대로 투여 직후에 평가원에게 초기 평가를 요구하였으며, 특히 평가원은 다음에 대해 의견을 표명해야 했다:
- [0189] o 단 맛/쓴 맛에 대한 지각(다음과 같은 임의의 척도를 사용함): 0 = 매우 단 맛, 1 = 단 맛, 2 = 약간 단 맛, 3 = 약간 단 맛과 약간 쓴 맛 사이에 구별가능하지 않음, 4 = 약간 쓴 맛, 5 = 쓴 맛, 6 = 매우 쓴 맛)
- [0190] o 상쾌함 (다음 임의의 척도를 사용함): 0 = 매우 좋음, 1 = 좋음, 2 = 허용가능함 3 = 허용가능함과 양호하지 않음 사이에 구별가능하지 않음, 4 = 양호하지 않음, 5 = 나쁨, 6 = 매우 나쁨)
- [0191] - 두 번째 평가는, 일반적인 "구강 느낌"에 근거하여 뒷맛 대비 투여 후 5분 후에 평가원에게 요구되었다(다음과 같은 임의의 척도를 사용함): 0 = 매우 단 맛, 1 = 단 맛, 2 = 약간 단 맛, 3 = 약간 단 맛과 약간 쓴 맛 사이에 구별가능하지 않음, 4 = 약간 쓴 맛, 5 = 쓴 맛, 6 = 매우 쓴 맛)
- [0192] 결과를 다음과 같이 요약할 수 있다:
- [0193] - 실시예 1 및 6에서와 같은 조성을 갖는 1% w/v의 기비노스타트 현탁액 (제제 A 및 B로 명명됨)
- [0194] o 단 맛/쓴 맛에 대한 인지: 1 내지 2 등급(단 맛 또는 약간 단 맛)
- [0195] o 상쾌함: 1 내지 2 등급(양호 또는 허용가능함).
- [0196] o 뒷맛: 2 내지 3 등급(약간 단 맛 또는 약간 단 맛과 약간 쓴 맛 사이에 구별가능하지 않음)
- [0197] - 실시예 1 및 6에서와 같은 조성을 갖지만, 타르타르산염 완충제가 인산염 완충제로 대체되는 1% w/v 기비노스타트 현탁액 (제제 C 및 D로 명명함)
- [0198] o 단 맛/쓴 맛에 대한 인지: 2 내지 3 등급(약간 단 맛 또는 약간 단 맛과 약간 쓴 맛 사이에 구별가능하지 않음)
- [0199] o 상쾌함: 2 내지 3 등급(허용가능함 또는 허용가능함과 양호하지 않음 사이에 구별가능하지 않음)
- [0200] o 뒷맛: 3 내지 4 등급(약간 단 맛과 약간 쓴 맛 사이에 구별가능하지 않음 또는 약간 쓴 맛)
- [0201] - 실시예 1 및 6에서와 같은 조성을 갖지만, 소르비톨은 이의 감미력을 보충하기 위해 추가량의 사카린 나트륨으로 대체되는 1% w/v 기비노스타트 현탁액 (제제 E 및 F로 명명함).
- [0202] o 단 맛/쓴 맛에 대한 인지: 2 내지 3 등급(약간 단 맛 또는 약간 단 맛과 약간 쓴 맛 사이에 구별가능하지 않음)
- [0203] o 상쾌함: 2 내지 3 등급(허용가능함 또는 허용가능함과 양호하지 않음 사이에 구별가능하지 않음).
- [0204] o 뒷맛: 3 내지 4 등급(약간 단 맛과 약간 쓴 맛 사이에 구별가능하지 않음 또는 약간 쓴 맛)
- [0205] - 0.2% w/v 기비노스타트 용액 (제제 G 및 H로 명명됨)
- [0206] o 단 맛/쓴 맛에 대한 인지: 4 내지 5 등급(약간 쓴 맛 또는 쓴 맛):
- [0207] o 상쾌함: 4 내지 5 등급 (양호하지 않음 또는 나쁨)
- [0208] o 뒷맛: 5 내지 6 등급(쓴 맛 또는 매우 쓴 맛)
- [0209] 모든 경우에 있어서, 동일한 감미력을 갖는 후자가 보다 낮은 농도의 활성 성분을 함유함에도 불구하고, 용액(G 및 H)과 비교할 때 본 발명에 따른 현탁액에 대해 유리한 프로파일의 기호성을 나타낸다.
- [0210] 특히, 소르비톨 및 타르타르산염 완충제 (A 및 B) 모두를 함유하는 현탁액은 상기한 바와 같이 우수한 안정성뿐만 아니라 특히 양호한 기호성 프로파일을 갖는다. 따라서, 본 발명의 현탁액은, 캡슐 또는 정제와 같은 고정형 약제학적 형태를 삼키는데 어려움을 갖는 모든 환자, 예를 들어 노인 또는 소아 또는 화학 요법 처방 환자를 포함하지만, 이에 제한되지 않는 환자를 대상으로 하여 당해 분야에서 현저한 개선을 나타내며, 특히 히스톤 탈아

세틸화 효소 억제제, 특히 기비노스타트에 반응하는 임의의 질병의 치료를 위한 액상 제형의 기비노스타트 의 경구 투여를 허용하면서, 물리적 및 화학적으로 안정하고 맛이 좋다.