



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0051542
(43) 공개일자 2017년05월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/435 (2006.01) A61K 31/4418 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/435 (2013.01)
A61K 31/4418 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7012094(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2009년07월30일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2016-7021112
원출원일자(국제) 2009년07월30일
심사청구일자 2016년08월31일
- (85) 번역문제출일자 2017년05월02일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2009/004399
- (87) 국제공개번호 WO 2010/014234
국제공개일자 2010년02월04일
- (30) 우선권주장
61/085,594 2008년08월01일 미국(US)
61/093,810 2008년09월03일 미국(US)
- (71) 출원인
치에시 파마슈티시 에스.피.아.
이탈리아, 아이-43122 파르마, 26/에이. 비아 팔레르모
- (72) 발명자
모데람 라제쉬와르
미국 뉴저지 08810 데이튼 서머필드 블러바드 17
크리쉬나 고펔
미국 뉴저지 07869 랜돌프 캐슬 코트 19
민 덩
미국 뉴저지 10591 테리타운 그래스미어 612
- (74) 대리인
리앤목특허법인

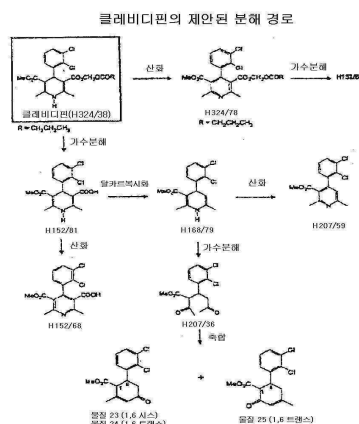
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 억제학적 조성물 및 이를 안정화시키는 방법

(57) 요약

클레비디핀, 또는 그의 억제학적으로 허용가능한 염을 활성 성분으로 갖는 억제학적 조성물, 및 상기 억제학적 조성물을 안정화시키는 방법이 기재된다. 상기 방법은 클레비디핀의 산화 경로의 둔화 또는 억제제를 포함한다. 이는 제조 및 보관 공정 동안 산소 및/또는 광에 노출되는 상기 억제학적 조성물의 양을 감소시키는 것에 의해 이루어질 수 있다. 이 방법에 따르면, 산소는 제거되거나 또는 대체되어야 하고, 광 에너지가 상기 조성물의 활성 성분에 도달할 수 없도록 광이 충분히 차단되어야 하거나, 또는 주어진 조성물 시료 중 H324/78의 총 검출가능한 수준이 중량-대-중량 기준으로 약 0.2%를 초과하지 않도록, 클레비디핀을 H324/78로 전환시키는 광-유도 산화 반응이 최소화되는 수준까지 광을 감소시킨다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/10 (2013.01)

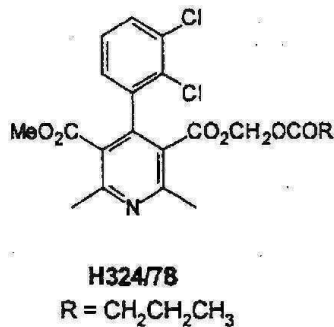
A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

차광된(darkened) 용기에 보관되는, 고혈압의 치료 또는 예방을 필요로 하는 개체에서 고혈압을 치료 또는 예방하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 활성 성분으로서 유효량의 클레비디핀 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 중량-대-중량 기준으로 0.01% 내지 0.2% 양의 H324/78을 함유하는 에멀전을 포함하며, H324/78은 하기 식을 갖는 것인 약제학적 조성물:



청구항 2

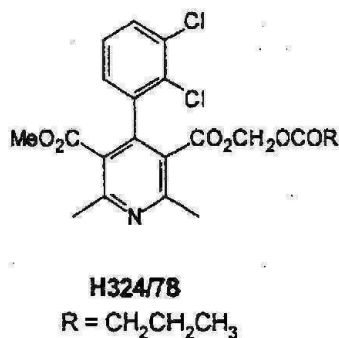
청구항 1에 있어서, 상기 용기는 적어도 부분적으로 이차 패키징(secondary packaging)에 의해 뒤덮인 것인 조성물.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 조성물은 개체에서 혈압을 강하시키기 위해 이용되는 것인 조성물.

청구항 4

차광된 용기에 보관되는, 고혈압의 치료 또는 예방을 필요로 하는 개체에서 고혈압을 치료 또는 예방하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 클레비디핀 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 클레비디핀, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 대 H324/78의 HPLC 피크 면적의 비가 중량-대-중량 기준으로 500 대 1 이상이 되게 하는 양의 H324/78을 포함하고, H324/78은 하기 식을 갖는 것인 약제학적 조성물:



청구항 5

고혈압의 치료 또는 예방을 필요로 하는, 개체에서 고혈압을 치료 또는 예방하기 위한 에멀전을 위한 약제학적 제제로서:

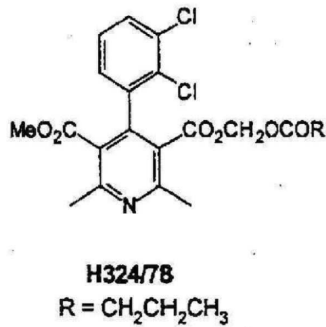
- a) 클레비디핀, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염;
- b) 지질 상;

c) 유화제; 및

d) 물 또는 완충액;을 포함하고,

상기 클레비디핀, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 지질 상, 유화제 및 물 또는 완충액이 에멀전의 제조 동안, 비활성 기체에 의해 뒤덮이고,

상기 제제는 중량-대-중량 기준으로 0.2% 이하의 양의 H324/78을 포함하며, H324/78은 하기 식을 갖는 것인 것인 약제학적 제제:



청구항 6

청구항 5에 있어서, 상기 비활성 기체는 질소인 것인 약제학적 제제.

청구항 7

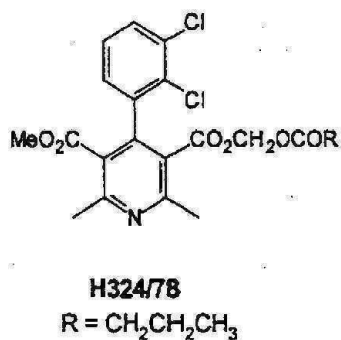
청구항 5에 있어서, 상기 제제는 차광된 용기에 보관되는 것인 제제.

청구항 8

청구항 7에 있어서, 상기 용기는 적어도 부분적으로 이차 패키징에 의해 뒤덮이는 것인 제제.

청구항 9

산소의 제거 하에 보관되는, 고혈압을 치료 또는 예방하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 클레비디핀 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 중량-대-중량 기준으로 0.2% 이하인 양의 H324/78을 포함하고, H324/78은 하기 식을 갖는 것인 약제학적 조성물:



청구항 10

청구항 9에 있어서, 상기 조성물은 에멀전으로 제제화되는 것인 조성물.

청구항 11

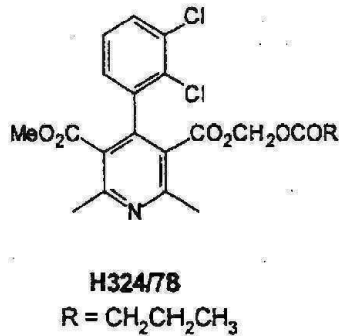
청구항 10에 있어서, 상기 조성물은 상기 조성물의 광에 대한 노출을 감소시키기 위한 용기에 보관되는 것인 조성물.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 클레비디핀 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 분해는 중량-대-중량 기준으로 1일당 0.5% 미만의 비율까지 감소되는 것인 조성물.

청구항 13

산소의 제거 하에 제조되는, 고혈압을 치료 또는 예방하기 위한 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 클레비디핀 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, 및 중량-대-중량 기준으로 0.2% 이하인 양의 H324/78을 포함하고, H324/78은 하기 식을 갖는 것인 약제학적 조성물:



청구항 14

청구항 13에 있어서, 상기 산소는 비활성 기체에 의한 대체에 의해 제거되는 것인 조성물.

청구항 15

청구항 14에 있어서, 상기 비활성 기체는 질소인 것인 조성물.

발명의 설명

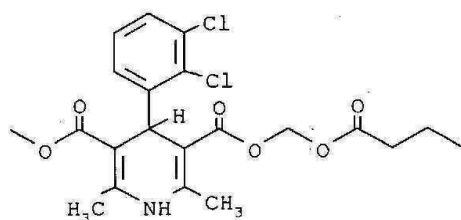
기술 분야

[0001] 본 발명은 약제학적 조성물을 안정화시키는 방법, 및 특히, 클레비디핀을 활성 성분으로 포함하는 조성물을 안정화시키는 방법 및 최소 수준의 불순물을 갖는 그와 같은 조성물의 제제(formulation)에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] Cleviprex™로도 알려진, 클레비디핀은 혈액 및 조직 에스테라아제에 의한 대사 때문에 효과의 빠른 종료에 의해 동맥 혈압을 강하시키는 것으로 알려진, 속효성, 혈관 선택적 칼슘 길항제이다. 동맥-선택적 혈관확장제로서, 클레비디핀은 정맥 용량 상(venous capacitance bed)을 확장시키지 않으면서 직접 말초 혈관 저항을 감소시킨다.

[0003] 클레비디핀의 화학명은 부티르옥시메틸 메틸 4-(2',3'-디클로로페닐)-1,4-디히드로-2,6-디메틸-3,5-피리딘디카르복실레이트($C_{21}H_{23}Cl_2NO_6$)이다. 클레비디핀의 상응하는 구조는 하기와 같다:



[0004]

[0005] 클레비디핀은 통상적으로 정맥내 투여를 위해 적합한 액체 에멀전으로서 제제화된다. 액체 에멀전은 약 30년 동안 비경구 영양 용도(parenteral nutrition use)에서 널리 이용되었고, 최근에는 프로포폴(Diprivan®) 및 디아제팜과 같은 불용성 약물을 위한 약물 담체로서 이용되었다. 불용성 약물을 전달하는 능력과 별도로, 에멀전은 또한 가수분해에 민감한 클레비디핀과 같은 약물을 위한 적합한 투여 제형이다. 에멀전은 또한 약물이 정맥 내 주사 동안 사용되는 플라스틱 투여 세트(plastic administration sets)에 부착되는 것을 방지하고, 주입시

국소 독성을 경감시키는 것으로 보고되었다.

[0006] 약제학적 조성물로서, 클레비디핀이 그의 안정성을 유지하는 것이 필수적이다. 과거 수년간, 클레비디핀을 활성 성분으로 포함하는 조성물에서 다양한 불순물이 확인되었다. 예를 들면, 일부 불순물은 클레비디핀의 제조에서 사용되는 공정으로부터 발생하고, 다른 불순물들은 활성 성분인 클레비디핀의 점진적인 분해 때문에 발생한다. 약제학적 조성물로서, 안정성을 유지하고, 그들의 출처 또는 분해 메카니즘과 관계없이 불순물의 양을 최소화하는 것이 필수적이다.

[0007] 따라서, 클레비디핀을 활성 성분으로 포함하는 조성물의 안정성을 유지하는 방법에 대한 요구가 존재한다. 또한, 궁극적인 효능 및 불순물 수준에 있어서 허용가능한 프로파일을 갖는 클레비디핀의 조성물에 대한 요구도 존재한다.

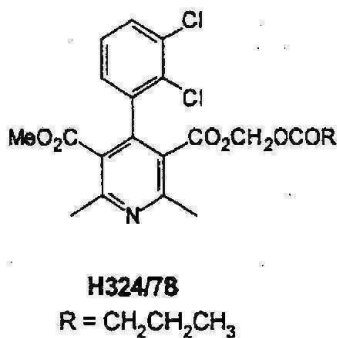
발명의 내용

해결하려는 과제

[0008] 발명의 요약

[0009] 본 발명은 클레비디핀을 포함하는 약제학적 조성물 중 일부 불순물이 산화 반응을 감소시키거나 또는 예방하는 것에 의해 최소화될 수 있다는 발견에 근거한다.

[0010] 보다 구체적으로, 본 발명은 클레비디핀을 활성 성분으로 포함하는 약제학적 조성물이 광 노출 및 공기로의 노출에 민감하다는 발견에 근거한다. 광 노출시, 클레비디핀은 분해되기 쉽다. 광 노출은 부티르옥시메틸 메틸 4-(2',3'-디클로로페닐)-2,6-디메틸-3,5-피리딘디카르복실레이트로도 불리는, H324/78로 알려진, 불순물을 허용가능하지 않은 수준까지 생성할 수 있다. H324/78의 구조는 하기 식으로 표시된다:



[0011]

과제의 해결 수단

[0012] 따라서, 본 발명의 제1 양태는 클레비디핀, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 형태를 활성 성분으로 갖는 약제학적 조성물의 안정성을 유지하는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 클레비디핀의 산화 경로의 둔화 또는 억제 포함한다. 이는 제조 및 보관 공정 동안 약제학적 조성물이 광(light)에 노출되는 양을 감소시키는 것에 의해 이루어지고, 따라서, 이 공정들이 특별한 또는 변형된 조명 조건 하에 수행될 필요가 없게 한다. 이 방법에 따르면, 광은 광 에너지가 조성물의 활성 성분에 도달할 수 없도록 충분히 차단될 수 있거나, 또는, 주어진 조성물 중의 H324/78의 총 검출가능한 수준이 중량-대-중량 기준으로 약 0.2%를 초과하지 않도록, 또는, 중량-대-중량 기준으로 클레비디핀 대 H324/78의 비가 약 450 대 1 이상이 되도록, 클레비디핀을 H324/78로 전환시키는 광-유도 산화 반응이 최소화되는 수준까지 광이 감소된다.

[0013] 본 발명은 또한, H324/78의 수준이 중량-대-중량 기준으로 0.2%를 초과하지 않게 하기 위해, 클레비디핀을 활성 성분으로 갖는 약제학적 조성물을 광에 노출되는 클레비디핀의 양을 감소시키는 밀폐가능한 용기에 배치하는 단계를 포함하는, 클레비디핀을 활성 성분으로 갖는 약제학적 조성물의 안정성을 보존하는 방법을 포함한다. 상기 용기는 착색되거나(tinted), 유색이거나(pigmented), 색깔이 있거나(colored), 불투명하거나 또는 다른 어두운 색의 재질일 수 있다. 본 발명의 방법은 또한 상기 용기를 광에 노출되는 클레비디핀의 양을 더 감소시키는 이차 패키징 내에 배치하는 것을 포함할 수 있다. 이차 패키징은 상자(carton), 랩(wrap), 또는 다른 형태의 이차 덮개(covering)일 수 있다.

[0014] 본 발명은 또한 클레비디핀을 활성 성분으로 갖는 약제학적 조성물의 제조 및/또는 보관 공정에서 산소의 양을

감소시키거나 억제하는 것에 의해 클레비디핀의 산화 경로의 둔화, 또는 억제를 포함하는, 클레비디핀을 활성 성분으로 갖는 약제학적 조성물의 안정성을 유지하는 방법을 포함한다. 이는 산소를 질소로 대체하는 것에 의해 수행될 수 있다. 산화성 화합물을 최소화시키고 및/또는 대체시키기 위해, 예를 들면, 제조 및/또는 보관 공정 동안, 질소와 같은 비활성 기체로 성분들을 뒤덮는 것인 유화(emulsification) 공정에서도 동일한 것이 수행될 수 있다.

[0015] 본 발명은 또한 클레비디핀을 활성 성분으로 갖는 약제학적 조성물 중 H324/78을 확인하고 그의 수준을 정량하는 방법을 포함한다. 이 방법은 HPLC(high pressure liquid chromatography)와 같은, 컬럼 크로마토그래피에 의해 달성될 수 있다. H324/78을 검출하는 이 방법에 근거하여, H324/78의 검출의 하한, 또는 최소 검출가능한 수준은 클레비디핀 활성 성분의 약 0.01%일 수 있다. 대안적으로, H324/78 검출의 하한은 클레비디핀 대 H324/78의 비로 설정될 수 있으며, 이때, 클레비디핀 대 H324/78의 HPLC 피크 면적의 비는 10,000 대 1일 수 있다.

[0016] 본 발명의 제2 양태는 본 발명에 기재된 방법을 이용하여 수득되거나, 제조되거나 또는 유지된 약제학적 조성물, 특히, 클레비디핀 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 활성 성분으로 갖는 약제학적 조성물을 포함하고, 상기 약제학적 조성물은 감소된 수준의 H324/78을 갖는다.

[0017] 특히, 본 발명은 클레비디핀 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량(effective amount)을 포함하는 약제학적 조성물로서, 감소된 광 또는 산소 노출을 가지며, 중량-대-중량 기준으로 약 0.2% 이하의 양으로 H324/78을 포함하는 것인 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0018] 본 발명은 또한 클레비디핀의 광 또는 산소에 대한 노출을 감소시키는 것에 의해 안정화된, 유효량의 클레비디핀 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하고, 클레비디핀 대 H324/78의 비는 중량-대-중량 기준으로 약 500 대 1 이상인 것인 약제학적 조성물을 포함한다.

[0019] 본 발명은 또한 유효량의 클레비디핀 및 검출가능한 양의 H324/78을 포함하는 약제학적 조성물로서, 클레비디핀 대 H324/78의 비는 중량-대-중량 기준으로 약 500 대 1 이상인 것인 약제학적 조성물을 포함한다.

[0020] 본 발명은 또한 클레비디핀; 지질 상; 유화제(emulsifier); 및 물 또는 완충액을 포함하는 에멀전을 위한 약제학적 제제로서, 상기 클레비디핀, 지질 상, 유화제 및 물 또는 완충액이 에멀전의 제조 동안, 질소와 같은 비활성 기체에 의해 뒤덮이는 것인 약제학적 제제를 포함한다.

[0021] 본 발명의 제3 양태는 질병 또는 상태의 치료 또는 예방을 필요로 하는 개체에게 본 발명에 기재된 약제학적 조성물 및/또는 제제를 투여하는 것에 의해, 개체에서 질병 또는 상태를 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 본 명세서에서 사용된, 질병 또는 상태(disease or condition)는 클레비디핀 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 형태와 같은 선택적 칼슘 채널 길항제를 이용하여 치료되거나 또는 예방될 수 있는 질병 또는 상태를 의미한다. 그와 같은 질병 또는 상태의 예는 (원발성 및 이차) 고혈압, 급성 고혈압, HBP(high blood pressure), 흉통(협심증), 편두통, 뇌 동맥류 합병증(brain aneurysm complications), 불규칙한 심박동(부정맥) 및 레이노병(Raynaud's disease)을 포함하나, 이에 한정되지 않는다.

[0023] 바람직한 구체예의 상세한 설명

[0024] 본 발명의 도면 및 설명은 명료성을 위해 통상적인 약제학적 조성물 및 안정화 방법에서 발견되는 다수의 기타 요소들을 제거하고, 본 발명의 명확한 이해에 관련된 요소들을 예시하기 위해 단순화된 것으로 이해해야 한다. 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자는 다른 요소들 및/또는 단계들이 본 발명의 구현에서 바람직하고 및/또는 요구된다는 것을 인식할 것이다. 그러나, 그와 같은 요소 및 단계들은 당해 기술 분야에서 잘 알려져 있고, 그들이 본 발명의 보다 나은 이해를 촉진하는 것은 아니기 때문에, 그와 같은 요소 및 단계들의 검토는 본 명세서에서 제공되지 않는다. 본 명세서의 개시는 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 그와 같은 요소 및 방법의 모든 그와 같은 변형 및 수정에 관한 것이다. 또한, 본 명세서에서 확인되고 예시된 구체예는 예시 목적만을 위한 것이고, 본 발명의 설명에서 배타적이거나 또는 한정하는 것으로 의도되지 않는다.

[0025] 전술된 바와 같이, 클레비디핀은 원발성 고혈압, 이차 고혈압, 급성 고혈압, 만성 고혈압 및 심장 수술에서의 수술주기 고혈압(periooperative hypertension)과 같은 고혈압, HBP(high blood pressure), 흉통(협심증), 편두통, 뇌 동맥류 합병증, 불규칙한 심장박동(부정맥) 및 레이노병과 같은 다양한 상태의 치료를 위해 개발된 속효성 디히드로피리딘 칼슘 채널 차단제이다. 동맥-선택적 혈관확장제로서, 클레비디핀은 정맥 용량 증을 확장시키

지 않으면서, 말초혈관 저항을 직접적으로 강하시킨다. 최종 효과는 수축기 혈압의 강하이다.

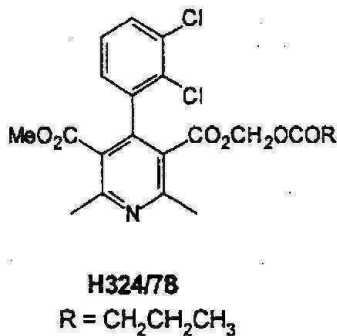
[0026] 본 명세서에서 사용된, 용어 "클레비디핀(clevipidine)"은 클레비디핀의 모든 다양한 형태를 의미하고 포함할 것이다. 달리 특정되지 않으면, 그와 같은 형태의 예는 모든 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 이성질체, 입체이성질체, 결정형 및 무정형을 포함한다.

[0027] 본 명세서에서 사용된, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염(pharmaceutically acceptable salt)"은 무기 염기 또는 유기 염기 및 무기산 또는 유기산을 포함한 약제학적으로 허용가능한 무독성 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 의미한다. 무기 염기로부터 유래된 염의 예는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철(ferric), 제1철(ferrous), 리튬, 마그네슘, 망간염, 망간, 칼륨, 소듐, 아연, 등을 포함한다. 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨, 및 소듐 염이 특히 바람직하다. 약제학적으로 허용가능한 유기 무독성 염기로부터 유래된 염은 일차 아민, 이차 아민, 및 삼차 아민, 천연 치환 아민을 포함한 치환 아민, 고리형 아민, 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들면, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸-모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 라이신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 푸린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민, 등을 포함한다.

[0028] 본 명세서에 기재되고 본 발명의 일부를 형성하는 약제학적 조성물 및/또는 제제는 이들 상태 및 기타 유사한 상태를 치료 또는 예방하기 위해 이용될 수 있다. 속효성 디히드로피리딘 및 그들의 임상적 적용에 대한 보다 상세한 정보는 미국특허 제5,856,346호에서 찾을 수 있고, 상기 특허는 그 전체가 기재된 것처럼 참조에 의해 본 명세서에 전체 개시가 포함된다.

[0029] 본 발명은 클레비디핀을 활성 성분으로 갖는 약제학적 조성물이 특정한 조건 하에서 분해에 민감하다는 발견에 근거한다. 보다 구체적으로, 광 노출 및 산소로의 노출이 클레비디핀의 가속화된 분해를 초래하고, 그와 같은 분해가 클레비디핀의 순도 및 궁극적으로 효능을 약화시킬 수 있다는 것이 발견되었다. 도 1의 흐름도에 도시된 바와 같이, 클레비디핀의 분해 경로는 다수의 화학적 공정을 포함하고, 예를 들면, H324/78, H152/66, H152/81, H168/79, H207/59, 및 H207/36과 같은, 다수의 불순물을 초래할 수 있다.

[0030] 광의 존재 하에, 클레비디핀은 활성 성분의 피리딘 유사체인 H324/78로 산화된다는 것이 발견되었다. H324/78은 또한 부티록실메틸 메틸 4-(2',3'-디클로로페닐)-2,6-디메틸-3,5-피리딘디카르복실레이트로도 지칭되고, 하기 식으로 표시된다:



[0031]

[0032] 본 발명은 클레비디핀을 활성 성분으로 갖는 약제학적 조성물의 안정성을 유지하는 방법을 포함하고, 클레비디핀의 산화 경로의 둔화, 또는 억제를 포함한다. 이는 여러 방법으로 이루어질 수 있다.

[0033] 본 발명의 일 양태에 따르면, 클레비디핀의 산화는 제조 및 보관 공정 동안 이들 공정이 특별한 또는 변화된 조명 조건 하에 수행되지 않아도 되도록, 약제학적 조성물에 대한 광 노출의 양을 감소시키는 것에 의해 둔화될 수 있다. 이를 달성하기 위해, 광 에너지가 조성물의 활성 성분으로 도달할 수 없도록 광이 충분히 차단되어야 하거나, 또는 주어진 조성물 시료 중 H324/78의 총 수준이 약 0.2%를 초과하지 않거나 또는 클레비디핀 대 H324/78의 비가 약 500 대 1을 초과하지 않도록, 클레비디핀을 H324/78로 전환시키는 광-유도 산화 반응이 최소화되는 수준까지 광이 감소되어야 한다.

[0035] *본 발명의 대표적인 구체예에서, 클레비디핀 에멀전은 담겨있는 물질에 대한 광 노출의 양을 감소시키기 위해, 당업계의 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 밀폐가능하고, 착색되거나, 유색이거나, 색깔이 있거나, 불투명하

거나 또는 어두운 색상의(dark), 일차 용기(예를 들면, 병, 백, 또는 튜브)에 보관된다. 예를 들면, 어두운 색상의 유리 병이 이용될 수 있거나, 유색의 고-밀도 폴리에틸렌("HDPE") 용기가 이용될 수 있거나, 또는 용기가 약제학적 등급이고 그 내부에 담기는 약제학적 조성물을 오염시키지 않는 한, 다른 종류의 광 차단 용기가 또한 이용될 수 있다.

[0036] 또 다른 구체예에서, 본 발명의 방법은 마분지 상자(carton), 상자, 랩, 또는 기타 용기 또는 일차 용기에 대한 광 노출의 양을 감소시키기 위해 적합한 덮개(covering)와 같은 이차 패키징(secondary packaging) 내에 상기 일차 용기를 배치하는 단계를 포함할 수 있다. 예를 들면, 그와 같은 이차 패키징은 알루미늄 랩 또는 오버실(overseal)을 포함할 수 있다. 이차 HDPE 용기가 또한 이용될 수 있다. 이차 패키징은 또한 약제학적 조성물의 활성 성분에 대한 광 노출의 양을 방지하거나 또는 감소시키기 위해 착색되거나, 유색이거나, 색깔이 있거나, 불투명하거나 또는 어두운 색상일 수 있다.

[0037] 이차 패키징은 보호성 일차 용기를 제공하는 단계와 함께 이용될 수 있거나, 또는 표준, 비보호성 일차 용기와 함께 이용될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 방법은 클레비디핀을 활성 성분으로 포함하는 약제학적 조성물을 밀폐된, 투명한 유리 일차 용기에 보관하는 것을 포함할 수 있고, 상기 일차 용기는 알루미늄 호일로 더 뒤덮인다. 또 다른 대표적인 구체예에서, 이와 같이 뒤덮인 유리 용기는 광 노출을 더 감소시키는 마분지 상자에 패키징될 수 있다. 본 명세서에 기재된 바와 같이, 임의의 수 또는 조합의 보호성 및 비보호성 일차 및 이차 용기 또는 패키징이 이용될 수 있다.

[0038] 본 발명은 조성물의 제조 공정, 및 최종 제제화의 유통 공정 동안 산소의 양을 감소시키거나 억제하는 것에 의해 클레비디핀의 산화 경로를 둔화 또는 억제하는 단계를 포함하는, 클레비디핀을 활성 성분으로 갖는 약제학적 조성물의 안정성을 유지하는 방법을 포함한다.

[0039] 본 발명의 일 구체예에서, 클레비디핀은 4-(2',3'-디클로로페닐)-1,4-디히드로-5-메톡시카르보닐-2,6-디메틸-3-피리딘카르복시산을 클로로메틸 부티레이트와 반응시켜 클레비디핀을 수득하는 것에 의해 제조된다. 이 반응은 환류 아세트니트릴 중에서, 선택적으로 KHCO_3 와 같은 상응하는 탄산수소염의 존재 하에 수행될 수 있다. 무기염은 여과에 의해 제거될 수 있고, 산물은 이소프로판올과 물의 첨가 및 뒤이은 냉각에 의해 결정화된다. 산물은 또한 반복적인 증발과 함께, 용매를 아세트니트릴로부터 에탄올 또는 이소프로판올과 같은 알코올과 물의 혼합물로 교환하는 것에 의해 결정화될 수 있다. 산물의 추가적인 정제에서, 결정은 물과 에탄올 또는 이소프로판올의 혼합물로 세척된다. 산물을 환류 이소프로판올에 용해시키고, 냉각에 의해 결정화하며, 여과에 의해 단리하고 최종적으로 물과 이소프로판올의 혼합물에 의해 세척할 수 있다. 클레비디핀의 제조 방법의 보다 상세한 설명은 미국특허 제6,350,877호에서 찾을 수 있고, 상기 특허의 개시 전체는 그 전체가 기재된 것처럼, 참조에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0040] 클레비디핀은 통상적으로 정맥내 투여를 위해 적합한 액체 에멀전으로서 제제화된다. 액체 에멀전은 약 30년 동안 비경구 영양 용도에서 널리 이용되었고, 최근에는 프로포폴(Diprivan®) 및 디아제팜과 같은 불용성 약물을 위한 약물 담체로서 이용되었다. 불용성 약물을 전달하는 능력과 별도로, 에멀전은 또한 가수분해에 민감한 클레비디핀과 같은 약물을 위한 적합한 투여 제형이다. 에멀전은 또한 약물이 정맥내 주사 동안 사용되는 플라스틱 투여 세트에 부착되는 것을 방지하고, 주입시 국소 독성을 경감시키는 것으로 보고되었다.

[0041] 통상적으로, 정맥내 투여를 위한 약 20% 대두유 에멀전 1 mL는 0.5 mg의 클레비디핀을 포함할 수 있다. 다른 성분들은 글리세린, 정제된 난황 인지질, 및 pH를 조성하기 위한 수산화나트륨을 포함할 수 있다. 일반적으로, 주사용수는 약 74°C 내지 78°C에서 혼합 탱크에 분배된다. 글리세린이 첨가되고, 오일 상의 첨가 전에 수성 상이 약 60°C 내지 70°C까지 냉각된다. 오일 상을 위해, 대두유가 용해 탱크 내로 분배되고, 혼합되고, 약 70°C 내지 82°C까지 가열된다. 그 후, 클레비디핀이 대두유 혼합물에 첨가되고 약 78°C 내지 82°C까지 가열된다. 난황 인지질이 상기 혼합물에 첨가된다. 수성 상과 오일 상을 함께 혼합하여 에멀전을 형성하고, pH를 1N 수산화나트륨으로 약 6.0 내지 약 8.8의 pH까지 조정한다. 그 후, 상기 에멀전을 약 500/8000 psi의 압력 및 약 50°C 내지 55°C의 온도에서 미세 입자 크기로 균질화시킨다. 시료를 여과시키고, 50 mL 또는 100 mL 병 내로 분배하고 실리콘화 고무 마개(siliconized rubber stopper)를 덮고 알루미늄 오버실로 크림프-실링(crimp seal)한다. 클레비디핀의 제제화에 관한 추가적인 정보는 미국특허 제5,739,152호에서 찾을 수 있고, 상기 특허의 개시 전체는 그 전체가 기재된 것처럼 참조에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0042] 본 발명의 일 양태에 따르면, 전술된 방법은 제조 및 보관 공정 중 하나 또는 둘 모두로부터 산소의 제거를 포함할 수 있다. 예를 들면, 산소의 제거는 산소를 질소와 같은 불활성 기체로 대체하는 것에 의해 수행될 수 있다. 산화성 화합물을 최소화시키고 및/또는 대체시키기 위해, 공정 동안, 질소와 같은 비활성 기체로 성분들을

뒤덮는 것인 유화(emulsification) 공정에서도 동일한 것이 수행될 수 있다.

- [0043] 본 발명의 일 양태에 따르면, 클레비디핀을 활성 성분으로 갖는 약제학적 조성물을 안정화시키는 전술된 방법은 약 2℃ 내지 8℃에서 보관시, 36개월 이상의 보관 수명(shelf life)을 제공한다. 냉장 조건에서 제거되고 실온 정도의 온도(15℃ 내지 30℃)에 배치될 때, 조성물은 2개월 이상의 추가적인 기간 동안 안정하게 유지된다.
- [0044] 본 발명은 또한 클레비디핀을 활성 성분으로 갖는 약제 시료 중에서 H324/78을 확인하고 그의 수준을 정량하는 방법을 포함한다. 일 구체예에서, 클레비디핀을 활성 성분으로 갖는 약제 시료 중에서 H324/78을 검출하는 방법은 클레비디핀 분해 경로에서 발견되는 분해물(degradant) 또는 불순물을 구성하는 개별적인 화학적 화합물을 분리하는 단계를 포함한다. 이는 예를 들면, HPLC(high pressure liquid chromatography)와 같은, 컬럼 크로마토그래피에 의해 달성될 수 있다. 클레비디핀을 활성 성분으로 갖는 약제 시료가 소량으로 컬럼에 도입될 수 있고, 용리액의 분석은 H324/78과 같은, 분해물을 대표하는 피크의 분리 및 확인을 예시할 수 있다. 당해 기술 분야의 당업자에 의해 이해될 수 있는 바와 같이, 클레비디핀의 분해에서 발견되는 다양한 불순물들 간의 피크의 최상의 분리를 얻기 위해 HPLC 방법의 최적화가 수행될 수 있다. 그와 같은 검출의 예를 클레비디핀 에멀전 시료 내의 다양한 분해물의 검출이 HPLC에 의해 이루어진 것인 도 2에서 볼 수 있다. 핵 자기 공명 분광분석법(NMR spectroscopy), 또는 당해 기술 분야의 당업자에 의해 이해되는 것과 같은 기타 분광분석 기법과 같은 다른 검출 방법도 이용될 수 있다.
- [0045] H324/78을 검출하는 이 방법에 근거하여, H324/78의 검출의 하한, 또는 최소 검출가능한 수준은 클레비디핀을 활성 성분으로 포함하는 약제학의 조성물의 약 0.01%일 수 있다. 대안적으로, H324/78 검출의 하한은 클레비디핀 대 H324/78의 비로 설정될 수 있으며, 이때, 클레비디핀 대 H324/78의 HPLC 피크 면적의 비는 10,000 대 1일 수 있다. 그러나, 다른 검출 방법들도 이용될 수 있기 때문에, 이 다른 방법들은 H324/78, 또는 다른 분해물 또는 불순물의 검출을 훨씬 더 낮은 한계에서도 가능하게 할 수 있는 것으로 이해되어야 한다.
- [0046] 본 발명은 또한, 클레비디핀 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 활성 성분으로 갖는 약제학적 조성물로서, 상기 약제학적 조성물은 산화 분해를 최소화하기 위해 보관 또는 제조되는 것인 약제학적 조성물을 더 포함한다.
- [0047] 본 발명은 또한 클레비디핀, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 유효량(effective amount)을 활성 성분으로 갖는 약제학적 조성물로서, 중량-대-중량 기준으로 약 0.2% 이하의 양으로 H324/78을 포함하는 것인 약제학적 조성물을 더 포함한다. 예를 들면, 그와 같은 약제학적 조성물은 약 90% 내지 99.99% 범위의 양의 클레비디핀, 및 클레비디핀 대비 중량-대-중량 기준으로 약 0.01% 내지 0.2% 범위의 양의 H324/78을 포함할 수 있다. 이 조성물은 또한 클레비디핀의 효능의 요구되는 수준이 본 명세서에 기재되거나 내포된 바와 같은 적응증의 치료에서 사용하기에 충분하고 유효한 한, 본 명세서에 기재된 바와 같이 다양한 양으로 다른 분해물, 및 당해 기술 분야의 당업자에 의해 이해되는 바와 같은 부형제를 더 포함할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물의 보다 특별한 대표적인 구체예에서, 클레비디핀의 양은 약 90% 내지 약 110%일 수 있다. H324/78의 양은 예를 들면, 중량-대-중량 기준으로 약 0.2% 이상일 수 있고, 바람직하게는 0.1% 이상 및 가장 바람직하게는 0.05% 이상일 수 있다.
- [0048] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 약제학적 조성물은 활성 성분으로서 클레비디핀 및 H324/78을 포함하고, 클레비디핀과 H324/78의 HPLC 피크 면적의 비가 약 500 대 1 내지 10,000 대 1이다. 본 발명의 약제학적 조성물의 보다 특별한 구체예에서, 클레비디핀과 H324/78 간의 비는 약 1000 대 1, 및 2000 대 1일 수 있다. 전술된 바와 같이, 이 조성물들은 클레비디핀의 효능의 요구되는 수준이 본 명세서에 기재되거나 내포된 바와 같은 적응증의 치료에서 사용하기에 충분하고 유효한 한, 본 명세서에 기재된 바와 같이 다양한 양으로 다른 분해물, 및 당해 기술 분야의 당업자에 의해 이해되는 바와 같은 부형제를 더 포함할 수 있다.
- [0049] 하기의 실시예에서 알 수 있는 바와 같이, 광에 대한 노출 하에 클레비디핀의 분해를 최소화시키는 능력에 대해 다양한 패키징 재료에 담긴 클레비디핀 에멀전의 안정성을 결정하기 위해 불순물 수준이 평가될 수 있다.
- [0050] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 발명의 다양한 약제학적 조성물이 질병 또는 상태를 치료 또는 예방하기 위해 이용될 수 있다. 본 명세서에서 사용된, 질병 또는 상태는 선택적 칼슘 채널 차단제에 의해 치료되거나 또는 예방될 수 있는 질병 또는 상태를 의미한다. 그와 같은 질병 또는 상태의 예는 원발성 고혈압 및 이차 고혈압, 급성 고혈압, 만성 고혈압과 같은 고혈압, HBP(high blood pressure), 흉통(협심증), 편두통, 뇌 동맥류 합병증, 불규칙한 심박동(부정맥) 및 레이노병을 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 상기 조성물은 에멀전으로 제제화되고 주사에 의해 정맥 내로 투여될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0051] 본 발명의 이해는 동일한 숫자는 동일한 부분을 지칭하는 것인, 첨부된 도면과 함께 본 발명의 구체예의 상세한 설명을 고려하는 것에 의해 가능하게 되며, 도면의 설명은 하기와 같다:

도 1은 클레비디핀의 제안된 분해 경로를 예시한다;

도 2a는 시료 2 중 다양한 클레비디핀 분해물의 검출 수준을 나타내는 HPLC 크로마토그램이다;

도 2b는 시료 3 중 다양한 클레비디핀 분해물의 검출 수준을 나타내는 HPLC 크로마토그램이다; 및

도 3은 클레비디핀 및 다양한 다른 화합물과 관련된 다양한 피크의 HPLC 크로마토그램의 오버레이(over lay)를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0052] 실시예 1

[0053] 제1 연구에서, 0.5 mg/mL 클레비디핀 에멀전 시료를 100 mL 타입 II 병에 패키징하고 블랙 브로모부틸 마개로 밀봉하였다.

[0054] 표 1 - 광안정성 연구를 위한 시료 설명

표 1

시료 ID	병의 갯수	시료 설명	이차 패키징	광 노출 조건
시료 1	16	이차 패키징이 없는 병	없음	없음, 5±3°C/주변 습도에서 보관됨
시료 2	16	알루미늄 호일로 싸인 병	없음	ICH 광 요건 25±2°C/60±5% RH
시료 3	16	이차 패키징이 없는 병	없음	ICH 광 요건 25±2°C/50±5% RH
시료 4	16	이차 패키징이 있는 병	마분지 상자 (cardboard carton)	ICH 광 요건 25±2°C/60±5% RH

[0057] 표 1에 표시된 바와 같이, 이 시료들을 시료 1 내지 4로 식별된 4개의 동일한 그룹으로 배치하였다. 시료 1이 대조군이었고 광에 노출시키지 않았다. 시료 2는 포일로 싸고 광에 노출시켰다. 시료 3은 병에 담긴 클레비디핀 에멀전이었고 광에 노출시켰다. 시료 4는 개별적인 무지의 백색 마분지 상자로 이루어진 이차 패키징에 담긴, 병에 담긴 클레비디핀 에멀전이었고, 광에 노출시켰다.

[0058] 시료 2 내지 4를 25±2°C/60±5% RH로 유지되고 백색 형광등(cool white fluorescence light) 및 근자외선등이 장착된 광 챔버 내에서 광에 노출시켰다. 이 노출은 약 132만 룩스 시간(1.32 million lux hour)의 전체 조명(illumination) 및 약 200 와트시/평방 미터(watt hours/square meter)의 통합된 근자외선 에너지를 제공했다. 적합한 시료 군에 대한 광 노출 후에, 모든 시료를 HPLC에 의해 분석하였다. 시료 2 및 3 중 HPLC에 의한 다양한 분해물의 검출의 예가 도 2에 예시된다.

[0059] 표 2에 표시된 바와 같이, 시료 3에서 H324/78 분해 피크의 증가가 있었고, 이는 시료 1, 2 및 4의 약 0.1%의 분해물 수준 대비, 약 0.3%의 분해물에 해당했다.

[0060] 표 2 - 클레비디핀 에멀전을 위한 이차 패키징에서의 광안정성 연구 결과

표 2

테스트/테스트 방법	허용 기준 (Acceptance criteria)	25 ± 2 °C/60 ± 5 RH 에서 광 노출			5 ± 3 °C/주변 습도
		시료 4	시료 3	시료 2	시료 1

[0061]

외양 / QAC 3-0017		통과(pass)	통과	통과	통과	통과
pH/QAC 3-0017		6.0 - 8.9	7.5	7.5	7.5	7.6
액적(drop) 크기 분포 / QAC 2-0195		NMT 0.7μ	0.4	0.4	0.4	0.4
		액적의 NMT 4% : > 1μ	0	0	0	0
		액적의 100% : ≤ 1μ	1	1	1	1
주사액 중 입자성 물질 / QAC 2-0023		≤ 10 μm: 용기당 NMT 3000 입자	11	6	15	8
		≤ 25 μm: 용기당 NMT 300 입자	2	3	6	4
클레비디핀 확인 / QAC 2-0191		테스트 통과	통과	통과	통과	통과
클레비디핀 분석/ QAC 2-0191		라벨 표시의 90~110%	102	101	101	101
분해 산물/ QAC 2-0191	H152/81	NMT 4.0%	0.4	0.3	0.4	0.5
	H207/59	NMT 0.5%	0.0	0.0	0.0	0.0
	H168/79	NMT 2.0%	0.4	0.4	0.5	0.4
	H324/78	보고 % 면적	0.1	0.3	0.1	0.1
	기타 ¹⁾	보고 % 면적	0.8	0.8	0.8	0.8
총 분해 산물 (%) / QAC 2-0191		NMT 5.0%	1.7	1.8	1.8	1.8

¹ 모든 불특정 피크의 총 면적 %

실시예 2

제2 광안정성 연구에서, 20개의 0.5 mg/mL 클레비디핀 에멀전 시료의 두 개의 배치(batch)를 50 mL 타입 I 병에 패키징하고 블랙 브로모부틸 마개로 밀봉하였다.

표 3 - 광안정성 시료

표 3

설명	총 광도 (Lux Hrs.)	시료 1	시료 2	시료 3	시료 4
7일 노출	1.32 백만	-	2	2	2
5일 노출	0.75 백만	-	2	2	2
2일 노출	0.38 백만	-	2	2	2
노출 없음	-	2			
종류별 시료	-		6	6	6
총 연구대상 시료		20			

표 3에 표시된 바와 같이, 이 시료들을 시료 1 내지 4로 식별된 4개의 동일한 그룹으로 배치하였다. 시료 1이 대조군이었고 광에 노출시키지 않았다. 시료 2는 포일로 싸고 광에 노출시켰다. 시료 3은 병에 담긴 클레비디핀 에멀전이었고 광에 노출시켰다. 시료 4는 개별적인 무지의 백색 마분지 상자로 이루어진 이차 패키징에 담긴, 병에 담긴 클레비디핀 에멀전이었고, 광에 노출시켰다.

시료 2 내지 4를 25 $\pm$ 2 $^{\circ}$ C/40% RH로 유지되고 백색 형광등 및 근자외선등이 장착된 광 챔버 내에서 광에 노출시켰다. 시료 2 내지 4를 2 내지 4일의 중간 노출 기간(intermediary exposure period)와 함께, 7일 동안 광에 노출시켰다. 총 광도(luminous intensity)는 2일, 4일 및 7일에 대해 각각 380,000, 750,000 및 1,320,000로

계산되었다. 통합된 근자외선 에너지는 220 와트시/평방 미터로 계산되었다. 표 3에 표시된 바와 같이 광에 노출한 후, 모든 시료를 HPLC에 의해 분석하였다. 두 개의 배치의 클레비디핀 에멀전 시료에 대해 동일한 테스트를 수행하였다.

[0069] 표 4 및 5에 표시된 바와 같이, 시료 2 및 4 중 클레비디핀의 효능의 수준 및 불순물의 양은 두 배치 모두에서 7일의 기간 동안 비교적 변하지 않고 유지되었다. 시료 3에서, H324/78을 제외하고, 클레비디핀의 효능의 수준 및 불순물의 양은 두 배치 모두에서 7일의 기간 동안 비교적 변하지 않고 유지되었다. 제1 배치에서, H324/78의 수준은 증가되었고, 4일의 광 노출 후에, 0.2%를 초과했다. 그러나, H324/78 수준은 4일차 이후 및 7일의 기간 중 나머지 동안 비교적 변하지 않고 유지되었다. 제2 배치에서, H324/78 수준은 증가되었으나, 7일의 기간 내내 0.2%를 초과하지 않았다.

[0070] 표 4: 클레비디핀 에멀전 (0.5 mg/mL)의 광안정성 결과

표 4

itions	90 - 110%	NMT 4.0%	NMT 2.0%	NMT 0.5%	F10	F10	F10	F10	F10	N 5.
ions	90 - 110%	NMT 1.5%	NMT 1.5%	NMT 0.7%	NMT 0.2%	NMT 0.2%	NMT 0.2%	NMT 0.2%	NMT 0.2%	N 2.
1	101	0.7	0.3	<0.1	0.1	ND	ND	<0.1	ND	1
2	101	0.6	0.5	<0.1	0.1	ND	ND	<0.1	ND	
4	102	0.6	0.5	<0.1	0.1	ND	ND	<0.1	ND	
2	103	0.4	0.4	<0.1	0.2	ND	ND	ND	0.1	
2	102	0.3	0.3	<0.1	0.3	ND	ND	ND	0.2	

[0071]

	100	0.3	0.4	<0.1	0.3	0.2	ND	ND	0.3	1

[0072]

[0073] 표 5: 클레비디핀 에멀전 (0.5 mg/mL)의 광안정성 결과

표 5

ition	90 - 110%	NMT 4.0%	NMT 2.0%	NMT 0.5%	NMT 0.2%	F10	F10	F10	F10	N 5.
ions	90 - 110%	NMT 1.5%	NMT 1.5%	NMT 0.7%	NMT 0.2%	NMT 0.2%	NMT 0.2%	NMT 0.2%	NMT 0.2%	N 2.
1	98	1.2	0.4	<0.1	0.1	ND	ND	ND	ND	1
2	98	1.1	0.6	<0.1	0.1	ND	ND	ND	ND	1
1	98	1.0	0.6	<0.1	0.1	ND	ND	ND	ND	1
2	98	0.7	0.4	<0.1	0.2	ND	ND	<0.1	0.1	1
2	98	0.7	0.4	<0.1	0.2	ND	ND	<0.1	0.2	1
2	98	0.6	0.5	<0.1	0.2	0.1	ND	ND	0.4	2

[0074]

[0075] 이전 연구에서 표시된 바와 같이, 클레비디핀 에멀전 시료가 광에 노출되었을 때, H324/78의 수준은 증가되었다. 또한, 제2 연구에서 표시된 바와 같이, 시료 3 중 새로운 분해 산물이 발견되었다. 상기 분해 산물

은 2일의 광 노출 후에 최초에 약 0.1%로 형성되었고, 7일의 광 노출 후에 제1 배치 및 제2 배치에서 각각 0.35% 및 0.38%까지 증가되었다. 새로운 분해물의 증가는 클레비디핀의 탈-에스테르화된 유사체인 H152/81의 감소와 동시에 일어났다. 따라서, 새로운 분해물은 디히드로피리딘 H152/81의 산화로부터 초래된 피리딘 유사체인, H152/66인 것으로 의심되었다. 도 1에 예시된 분해 경로를 참조하면, H152/66은 대안적으로 H324/78의 염기 가수분해에 의해 제조될 수 있다. 광 노출 후에, 모든 시료들은 본 명세서에 기재되거나 또는 참조에 의해 본 명세서에 포함된 적응증을 치료하기 위해 요구되거나 또는 필요한 클레비디핀의 효능을 유지했다.

- [0076] 상기 새로운 분해물의 구조가 실제로 H152/66이라는 것을 입증하기 위해, H324/78의 시료를 수산화나트륨에 의해 가수분해시켰다. H324/78 가수분해 시료를 HPLC에 의해 분석하고 제2 연구로부터의 새로운 분해물의 HPLC 프로파일에 비교하였다. H324/78, 그의 가수분해 시료, 및 새로운 분해물의 HPLC 크로마토그램의 오버레이(overlay)가 도 3에 표시된다. 도 3에 표시된 바와 같이, 새로운 분해물은 H324/78의 염기 가수분해 산물의 체류 시간(retention time)과 동일한 체류 시간에 용리되고, 따라서, 형성된 새로운 분해 산물은 H152/66이라는 것을 확인한다.
- [0077] 본 발명에서 유용한 통상적인 HPLC 방법이 실시예 3 및 4에 제시된다.
- [0079] 실시예 1 HPLC 절차
- [0080] 클레비디핀 분석 및 관련된 화합물을 안정성을 나타내는 방법에 의해 매 시점에 테스트하였다. 이 방법은 220 nm 파장에서 피크를 검출하는, 등용매, 정상(isocratic, normal) HPLC이다.
- [0081] 컬럼 온도: 35-40 °C.
- [0082] 주입 용량: 20 μ l.
- [0083] 유량: 1.0 mL/분.
- [0084] 전개 시간: 약 25분.
- [0085] 헵탄:에탄올 (90:10)의 이동상을 채택하여 클레비디핀, 및 물질 24를 제외한 분해 산물의 분석을 위해 이용한다.
- [0086] 컬럼을 1.0 mL/분의 클레비디핀 이동상으로 4시간 동안 조건화시킨다.
- [0087] 새로운 컬럼은 0.2 mL/분으로 밤새 조건화되어야 한다.
- [0088] 분해 산물이 용리되면, 컬럼을 약 2시간 동안 여과된 에탄올로 1.0 mL/분으로 세척하고, 그 후, 평형화를 진행한다.
- [0089] 컬럼의 예: PVA 실리카 컬럼 4.6 mm x 150 mm, 5 마이크론 PV12s051546WT 또는 그의 균등물.
- [0090]
- [0091] 실시예 2 HPLC 절차 물질 24
- [0092] 이 방법은 220 nm 파장에서 피크를 검출하는, 등용매, 정상 HPLC이다.
- [0093] 컬럼 온도: 35-40 °C.
- [0094] 주입 용량: 20 μ l 내지 100 μ l.
- [0095] 전개 시간: 약 60분.
- [0096] 헵탄:에탄올 (95:5)의 이동상을 채택하여 물질 24의 분석을 위해 이용한다.
- [0097] 컬럼을 1.0 mL/분의 헵탄:이소프로필 알코올 95:5 이동상으로 블랭크 주입 기준선(blank injection baseline)이 안정될 때까지 조건화시킨다. 새로운 컬럼은 0.2 mL/분으로 밤새 조건화되어야 한다.
- [0098] 컬럼의 예: 2개의 PVA 실리카 컬럼 4.6 mm x 150 mm, 5 마이크론 PV12s051546WT 또는 그의 균등물.
- [0099] 유량: 1.0 mL/분.
- [0100] 특정한 분해 산물의 표준이 이용가능한 경우, 불순물의 정량화는 표준 곡선의 작성과 같은 당해 기술 분야에서

공지된 표준 절차에 의해 또는 상대적 반응 인자(relative response factor, RRF)의 계산에 의해 이루어질 수 있다. 표준이 이용가능하지 않은 경우, 이전에 계산된 RRF를 가정하여, 클레비디핀 대비 불순물에 대한 곡선하 면적(area under the curve)의 비가 이용될 수 있거나, 또는 RRF가 알려져 있지 않은 경우, 1.0의 RRF가 퍼센트 불순물을 계산하기 위해 이용될 수 있다.

[0101] 총 피크 면적에 기초한 퍼센트 불순물의 계산:

[0102] 불순물 피크 면적(100)

[0103] (분해 산물의 총 피크 면적 + H324/38 피크 면적(클레비디핀 피크 면적))

[0104] H324/78을 불순물 예로 이용한 총 피크 면적에 기초한 퍼센트 불순물의 계산:

[0105] H324/78 피크 면적(100)

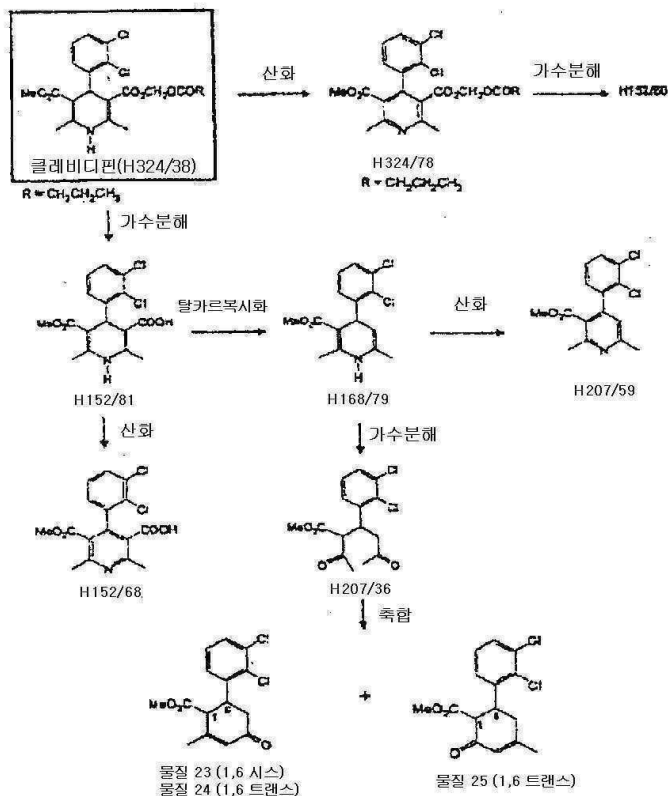
[0106] (분해 산물의 총 피크 면적 + H324/38 피크 면적(클레비디핀 피크 면적))

[0108] 당해 기술분야의 당업자는 본 발명의 다수의 수정 및 변형이 본 발명의 원리 또는 범위를 벗어나지 않으면서 구현될 수 있다는 것을 인식할 것이다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 수정 및 변형이 첨부된 청구항 및 그들의 균등물의 범위 내에 속하는 경우 그들을 포함하도록 의도된다.

도면

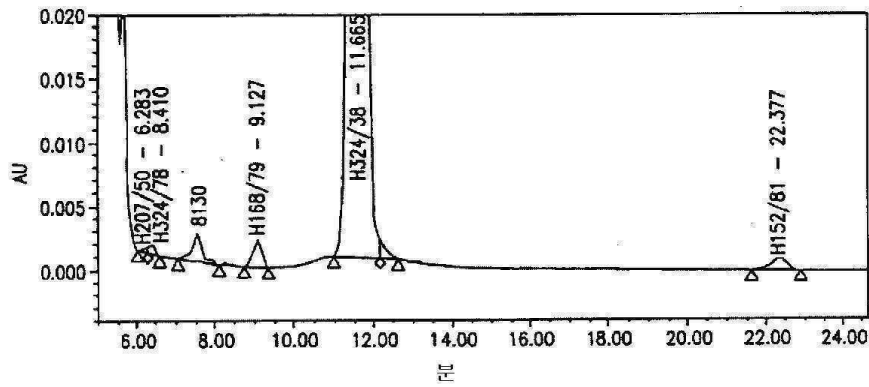
도면1

클레비디핀의 제안된 분해 경로



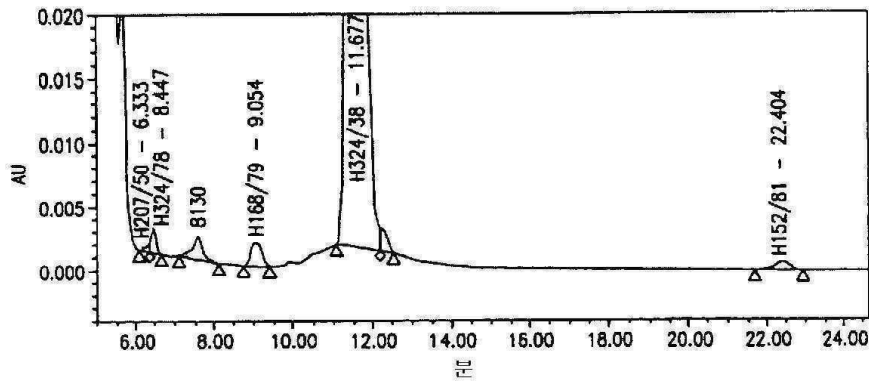
도면2a

클레비디핀 분해물 시료 2



도면2b

클레비디핀 분해물 시료 3



도면3

H324/78 가수분해 및 광안정성 시료의 HPLC 크로마토그램의 오버레이

