(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0119678
(43) 공개일자 2007년12월20일

(51) Int. Cl.
A61K 9/107 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2007-7023308
(22) 출원일자 2007년10월11일
심사청구일자 2007년10월11일
번역문제출일자 2007년10월11일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2006/001094
국제출원일자 2006년04월10일
(87) 국제공개번호 WO 2006/109183
국제공개일자 2006년10월19일
(30) 우선권주장
60/671,124 2005년04월13일 미국(US)

(71) 출원인
화이자 프로덕츠 인코포레이티드
미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드
(72) 발명자
샤 제이민 찬드라칸트
미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자 글로벌리서치 앤드 디벨롭먼트
샤 파랑 수레쉬
미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자 글로벌리서치 앤드 디벨롭먼트
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김창세

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 지속 방출되는 나노입자 조성물을 제공하기 위한주사가능한 저장소 제제 및 방법

(57) 요 약

본 발명은 최대 평균 입자 크기를 갖는 지프라시돈으로 구성된 군에서 선택되는 화합물, 담체, 및 바람직하게는 둘 이상의 표면 안정화제를 포함하는 약학 제제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 이런 제제를 이용하여 정신병을 치료하는 방법 및 이런 제제를 제조하는 방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

와그너 돈 리네

미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자 글로벌리서치 앤드 디벨롭먼트

위스닉키 피터

미국 코네티컷주 06340 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자 글로벌리서치 앤드 디벨롭먼트

특허청구의 범위

청구항 1

a) 약 2000nm 미만의 평균 입자 크기를 갖는 나노입자의 형태인, 지프라시돈 유리 염기 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 구성된 군에서 선택된 화합물의 약학적으로 효과적인 양,

b) 약학적으로 허용가능한 담체, 및

c) 둘 이상의 표면 안정화제를 포함하며,

상기 표면 안정화제중 하나 이상이 나노입자의 표면 상에 흡착되고,

상기 표면 안정화제의 조합된 양이 나노입자의 평균 입자 크기를 유지하는데 효과적인

주사가능한 저장소(depot) 약학 제제.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 표면 안정화제중 둘 이상이 나노입자의 표면에 흡착되는 제제.

청구항 3

약 2000nm 미만의 평균 입자 크기를 갖는 나노입자의 형태인, 지프라시돈 유리 염기 및 이의 약학적으로 허용가능한 염에서 선택된 화합물의 약학적으로 효과적인 양, 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 주사가능한 저장소 약학 제제.

청구항 4

제 3 항에 있어서,

하나 이상의 표면 안정화제를 포함하는 주사가능한 저장소 약학 제제.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물이 결정성인 제제.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항중 어느 한 항에 있어서,

상기 나노입자가 약 1000nm 미만의 평균 입자 크기를 갖는 제제.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 중량 기준 양이 제제의 총 부피의 약 15중량% 이상인 제제.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 중량 기준 양이 제제의 총 부피의 약 20중량% 내지 약 60중량%인 제제.

청구항 9

제 1 항, 제 2 항 및 제 5 항 내지 제 8 항중 어느 한 항에 있어서,

상기 표면 안정화제중 하나가 결정화 억제제, 음이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 양쪽성 계면활성제, 비-이온성 계면활성제 및 중합성 계면활성제로 구성된 군에서 선택되고, 상기 표면 안정화제중 다른 것이 음이

온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 양쪽성 계면활성제, 비-이온성 계면활성제 및 중합성 계면활성제로 구성된 군에서 선택되는 제제.

청구항 10

제 1 항, 제 2 항 및 제 5 항 내지 제 8 항중 어느 한 항에 있어서,

상기 표면 안정화제중 하나가 제 1 계면활성제이고, 상기 제 1 계면활성제가 폴리비닐피롤리돈 및 플루로닉(Pluronic, 등록상표) F108로 구성된 군에서 선택되고, 상기 표면 안정화제중 다른 것이 제 2 계면활성제이고, 상기 제 2 계면활성제가 나트륨 라우릴 설페이트, 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노-올리에이트, 플루로닉 F108 및 플루로닉 F68로 구성된 군에서 선택되는 제제.

청구항 11

제 1 항, 제 2 항 및 제 5 항 내지 제 10 항중 어느 한 항에 있어서,

레시틴 및 벤즈알코늄 클로라이드로 구성된 군에서 선택되는 제 3 계면활성제를 포함하는 제제.

청구항 12

a) 지프라시돈 유리 염기, 지프라시돈 메실레이트 및 지프라시돈 하이드로클로라이드로 구성된 군에서 선택되며, 약 1200nm 미만의 평균 입자 크기를 갖는 나노입자 형태인 화합물의 약학 효과량;

b) 물;

c) 상기 나노입자의 표면 상에 흡착된 제 1 표면 안정화제; 및

d) 제 2 표면 안정화제를 포함하며,

화합물의 중량 기준 양이 제제의 총 부피의 약 20중량% 내지 약 60중량%이고,

제 1 표면 안정화제의 중량 기준 양이 제제의 총 부피의 약 0.5중량% 내지 약 2.0중량%이고,

제 2 표면 안정화제의 중량 기준 양이 제제의 총 부피의 약 0.1중량% 내지 약 2.0중량%이고,

상기 제 1 표면 안정화제의 양 및 상기 제 2 표면 안정화제의 양이 함께 상기 나노입자의 평균 입자 크기를 유지시키기에 효과적인,

주사가능한 저장소 약학 제제.

청구항 13

약 2000nm 이하의 평균 입자 크기를 갖는, 지프라시돈 유리 염기 또는 약학적으로 허용가능한 지프라시돈 염의 나노입자.

청구항 14

제 13 항에 있어서,

표면 상에 흡착되어 있는 1개 이상의 표면 안정화제를 포함하는 나노입자.

청구항 15

제 14 항에 있어서,

표면 상에 흡착되어 있는 2개 이상의 표면 안정화제를 포함하는 나노입자.

명 세 서

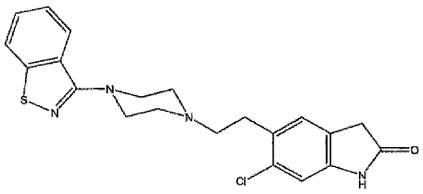
기 술 분 야

<1> 본 발명은 약학 활성 화합물에 관한 것이다. 본 발명은 특히 지프라시돈의 나노입자, 특히 하나 이상의 표면 안정화제를 포함하는 나노입자를 포함하는 지프라시돈 및 지프라시돈의 나노입자를 포함하는 제제에 관한 것이다. 본 발명은 최대 평균 입자 크기를 갖는 지프라시돈으로 구성된 군에서 선택된 화합물, 담체, 및 선택적으

로 표면 안정화제, 예를 들면 둘 이상의 표면 안정화제를 포함하는 약학 제제를 포함한다. 본 발명은 또한 이런 제제를 이용하여 정신병을 치료하는 방법, 및 이런 제제를 제조하는 방법을 포함한다.

배 경 기 술

<2> 지프라시돈은 하기 구조를 갖는 공지된 화합물이다:

<3> 

<4> 이는 미국 특허 제4,831,031호 및 제5,312,925호에 개시되어 있다. 지프라시돈은 신경이완제로서 유용성을 갖고, 그 중에서도 항-정신병제로서 유용하다. 현재의 관행상, 지프라시돈은 정신분열증의 급성 및 장기간 치료, 및 조증의 치료를 위한 즉방성(IR) 캡슐의 형태로 매일 2회 투여되는 것으로 승인되어 있다. 또한 지프라시돈은 정신분열증 환자의 흥분을 급성 조절하기 위한 근육내 즉방성(IR) 주사형태로 투여될 수 있다.

<5> 지프라시돈과 같은 비정형 항-정신병제는 난치성 환자에서 더 효능을 나타내면서 부작용, 특히 추체외로 증후군(EPS), 과다하거나 오래 끄는 진정 작용 및 비-응답성이 나타나는 빈도가 낮다. 이런 이점은 비정형성 항-정신병제의 특징인 D_2 및 $5HT_{2A}$ 수용체 둘모두의 길항작용과 연관된 것으로 생각된다. 그러나, 정신분열증의 장기간 치료와 연관된 한가지 주된 문제점은 약물에 대한 비-순응성이다. 실제로, 상당수의 정신분열증 환자들이 약물에 순응하지 않거나 부분적으로만 순응하는 것으로 종래 생각되어 왔다. 열악한 순응성은 정신병 상태로 돌아가게하여 처음 치료를 통해 달성된 이점을 무효화할 수 있다.

<6> 환자의 비-순응성이 문제가 되는 경우, 약물의 장기간 작용하는 투여형태가 바람직하다. 저장소(depot) 제제가 이런 형태 중 하나이고, 이는 그 중에서도 근육내 또는 피하 주입에 의해 투여될 수 있다. 저장소 제제는 투여 부위로부터 약물이 느리게 흡수되고, 종종 환자의 전신에서 약물의 치료 수준을 한번에 며칠 또는 몇주씩 유지시킨다. 따라서, 항-정신병 약물을 포함하는 저장소 제제가 정신분열증 환자의 순응성을 증가시키는데 유용할 수 있다.

<7> 미국 특허 제6,555,544호(2003년 4월 29일 등록결정)는 9-하이드록시리스페리돈의 저장소 제제를 개시하고 있다.

<8> 미국 특허 제6,232,304호(2001년 5월 15일 등록결정)는 즉방성 근육내 주사 제제를 위한 사이클로덱스트린으로 용해된 지프라시돈 염을 개시하고 있다.

<9> 미국 특허 제6,150,366호(2001년 11월 21일 등록결정)는 결정성 지프라시돈 및 담체를 포함하는 약학 조성물을 개시하고 있다.

<10> 미국 특허 제6,267,989호(2001년 7월 31일 등록결정)는 한정된 입자 크기를 유지하기에 충분한 양으로 표면 개질제가 흡착되는 수-불용성 결정성 약물을 개시하고 있다.

<11> 미국 특허 제5,145,684호(1992년 9월 8일 등록결정)는 표면 개질제가 한정된 입자 크기를 유지하기에 충분한 양으로 흡착되는 저-용해성 결정성 약물을 개시하고 있다.

<12> 미국 특허 제5,510,118호(1996년 4월 23일 등록결정)는 밀링 매질없이 마이크론 미만의 약물 물질을 수득하는 균질화 과정을 개시하고 있다.

<13> 미국 특허 제5,707,634호(1998년 1월 13일 등록결정)는 액체로부터 결정성 고체를 침전시키는 방법을 개시하고 있다.

<14> 미국 특허 출원 제60/585411호(2004년 7월 1일 출원)는 나노입자를 제조하는 고압 균질화 방법을 개시하고 있다.

<15> 제WO00/18374호(1999년 10월 1일 출원)는 제어 방출성 나노입자 조성물을 개시하고 있다.

<16> 제WO00/09096호(1999년 8월 12일 출원)는 나프록센의 주사가능한 나노입자 제제를 개시하고 있다.

<17> 따라서, 정신병 환자 또는 정신병에 걸리기 쉬운 환자를 치료하기 위한 새로운 약물 치료, 특히 감소된 투여 섭

생법을 통해 환자의 순응성을 개선시키면서도 부작용을 최소화하는 적합한 치료법을 제공하는 비전형적인 정신병 치료제의 장기간 활성 형태에 대한 필요성이 여전히 존재하고 있다. 그러나, 지프라시돈은 용해성이 매우 낮다. 저장소 정신병 치료제가 재발 위험을 감소시킬 수 있고, 따라서, 정신분열증 치료의 성공 비율을 더 높일 수 있는 가능성이 있지만, 지프라시돈의 효과적인 혈장 수준을 달성할 수 있는 지프라시돈 저장소를 종래의 저장소 기법을 이용하여 제제화하기란 어렵다. 환자의 순응성을 증가시키는 저장소 제제의 추가의 특징은 주사 부위에서의 우수한 국소적 내성 및 투여 용이성이다. 우수한 국소 내성은 주사 부위에서의 최소한의 자극 및 염증을 의미하고, 투여 용이성은 특정한 약물 제제의 투여량을 투여하는데 필요한 주사기의 크기 및 시간의 길이를 의미한다.

<18> 본 발명은 효과있고 허용가능한 주사 부피를 갖는 지프라시돈의 허용가능한 저장소 제제를 제공하는 것으로 생각된다. 환자의 순응성을 개선시키고, 재발의 위험을 감소시키는데 추가하여 지프라시돈의 나노입자 저장소 제제는 효능을 보증하기에 충분한 노출을 제공하면서도 경구용 캡슐에 비해 지프라시돈의 전반적인 노출을 감소시킬 수 있다.

<19> 발명의 요약

<20> 한 양태에서, 본 발명은 근육내 또는 피하 주사를 통해 투여하기 위한 저장소 제제로서 사용하기에 적합한 지프라시돈 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 제제에 관한 것이다. 제제에서 지프라시돈 또는 지프라시돈 염은 최대의 평균 입자 크기를 갖는다. 한 양태에서, 본 발명은 (1) 지프라시돈 및 지프라시돈의 약학적으로 허용가능한 염에서 선택되며 최대 평균 입자 크기를 갖는 화합물의 약학적으로 허용가능한 양, 및 (2) 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 제제를 포함한다. 다른 양태에서, 제제는 (1) 지프라시돈 및 이의 약학적으로 허용가능한 염의 군에서 선택되며 최대 입자 크기를 갖는 화합물의 약학적으로 효과적인 양, (2) 약학적으로 허용가능한 담체, 및 (3) 하나 이상의 표면 안정화제를 포함한다. 다른 양태에서, 제제는 2개 이상의 표면 안정화제로 구성된다. 본 발명의 제제는, 예를 들면 1 내지 10개의 표면 안정화제, 바람직하게는 2 내지 5개의 표면 안정화제를 포함할 수 있다. 다른 양태에서, 제제는 2개의 표면 안정화제 또는 3개의 표면 안정화제로 구성된다. 또다른 양태에서, 제제는 2개의 표면 안정화제 및 증량제로 구성된다.

<21> 다른 양태에서, 본 발명은 이런 제제를 제조하는 방법을 포함한다.

<22> 다른 양태에서, 본 발명은 정신병, 정신분열증, 정신분열정동 장애, 비-정신분열성 정신병, 신경퇴화 질병, 예를 들면 치매와 연관된 행동 장애, 정신 지체 및 자폐와 연관된 행동 장애, 뚜렛 증후군, 양극성 장애(예를 들면 양극성 조증, 양극성 우울증 또는 양극성 장애에서 기분 안정화를 위해), 우울증 및 불안증의 치료에서 약제로서 이런 조성물의 용도를 포함한다. 또다른 양태에서, 본 발명은 정신병, 정신분열증, 정신분열정동 장애, 비-정신분열성 정신병, 신경퇴화 질병, 예를 들면 치매와 연관된 행동 장애, 정신 지체 및 자폐와 연관된 행동 장애, 뚜렛 증후군, 양극성 장애(예를 들면 양극성 조증, 양극성 우울증 또는 양극성 장애에서 기분 안정화를 위해), 우울증 및 불안증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

<23> 또다른 양태에서, 본 발명은 지프라시돈의 나노입자, 또는 지프라시돈의 약학적으로 허용가능한 염의 나노입자에 관한 것이다. 한 양태에서, 지프라시돈의 나노입자, 또는 지프라시돈의 약학적으로 허용가능한 염의 나노입자는 표면 안정화제를 포함한다. 다른 양태에서, 지프라시돈의 나노입자, 또는 지프라시돈의 약학적으로 허용가능한 염의 나노입자는 둘 이상의 표면 안정화제를 포함한다.

발명의 상세한 설명

<24> 양태의 상세한 설명은 단지 출원인의 발명과 관련된 분야의 숙련자들에게 본 발명의 원리를 알리고 이러한 숙련자들이 특정 용도의 요구사항에 가장 잘 부합될 수 있도록 본 발명을 다양한 형태로 적용할 수 있게 하기 위한 것이다. 따라서, 본 발명은 본 발명의 상세한 설명에 개시된 양태들로 제한되고자 하는 것이 아니고, 다양하게 개질될 수 있다.

<25> A. 약자 및 정의

표 A1

약자

API	활성 약학 성분
AUC	곡선 아래 면적
C_{max}	화합물의 최대 혈청 농도
CPB	흐림점 부스터
DLS	동적 광 산란
D[4.3]	부피 평균 직경
EPS	추체외로 증후군
F	생물학적이용가능성
FB	유리 염기
Form.	제제
Gy	G_{ray}-조사 투여의 계량 단위
H	시간
HCl	하이드로클로라이드 염
IM	근육내
IR	즉시 방출
Mes	메실레이트 염
Ml	밀리리터
MW	분자량
Ng	나노그램
Nm	나노미터
NMP	N-메틸-피롤리돈
PEG	폴리에틸렌 글리콜
PK	약물동력학
PVA	폴리비닐알콜
PVP	폴리비닐피롤리돈
PVP C15	PVP의 특정 등급
PCP K30	PVP의 특정 등급
RPM	분당 회전
RPS	감소된 입자 크기
SA/V	부피에 대한 표면적 비
SBECD	설포부틸에터-β-사이클로덱스트린
SLS	나트륨 라우릴 설페이트
$t_{1/2}$	말단 제거 상 반감기
T_{max}	화합물의 최대 혈청 농도까지의 시간
v/v	부피당 부피
VD_{ss}	정류 상태에서의 교란 부피
w.v	부피당 중량
Z-com.	지프라시돈 화합물

<26>

<27> 용어 "화합물"은 주사가능한 저장소 제제의 성분인 치료제 또는 진단제의 형태를 의미한다. 화합물은 단백질, 펩타이드 및 핵산을 포함하지만 이로 한정되지 않는 생물 제제, 또는 조영제를 포함하지만 이로 한정되지 않는 진단약을 포함하는 약제일 수 있다. 한 양태에서, 화합물은 결정성이다. 다른 양태에서, 화합물은 무정형이다. 또다른 양태에서, 화합물은 결정성 형태와 무정형 형태의 혼합물이다. 다른 양태에서, 화합물은 지프라시돈이다. 다른 양태에서, 화합물은 지프라시돈 유리 염기 및 지프라시돈의 약학적으로 허용가능한 염으로 구성된 군에서 선택된다. 지프라시돈은 결정성, 무정형 또는 결정성과 무정형의 혼합물일 수 있다. 다른 양태에서, 화합물은 낮은 수성 용해성을 갖는다. 지프라시돈은 물에 대해 낮은 용해성을 갖는 약물이다. 즉, 낮은 수성 용해성을 갖는다. 다른 양태에서 화합물의 logP는 약 3 이상이다. 다른 양태에서, 화합물은 높은 융점을 갖는다. 고 융점 화합물은 약 130℃보다 큰 융점을 갖는 화합물이다.

<28> 본원에서 사용되는 용어 "표면 안정화제"는 달리 언급되지 않는 한, (1) 화합물의 표면에 흡착되거나, (2) 화합물의 표면에 달리 물리적으로 흡착되거나, 또는 (3) 화합물과 함께 용액에 남아서 화합물의 효과적인 입자 크기를 유지하도록 작용하는 분자를 의미한다. 표면 안정화제는 약물(화합물)과 화학적으로 반응(즉, 공유 결합 형성)하지 않는다. 표면 안정화제는 또한 제제에서 및/또는 화합물 표면에 흡착되었을 때 그 자체 또는 다른 표면 안정화제와 공유 가교결합을 반드시 형성하지는 않는다. 본 발명의 바람직한 양태에서, 화합물의 표면 또는 다르게는 본 발명의 제제에서 표면 안정화제에는 공유 가교결합이 본질적으로 없다.

<29> 한 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 화합물의 효과적인 평균 입자 크기를 유지하기에 충분한 양으로 존재한다. 제 2 양태에서, 하나 이상의 표면 안정화제는 화합물의 효과적인 입자 크기를 유지하기에 충분한 양으로 존재한

다. 다른 양태에서, 표면 안정화제는 계면활성제이다. 다른 양태에서, 표면 안정화제는 결정화 억제제이다.

<30> 용어 "계면활성제"는 극성 또는 이온성 부분(친수성)에 부착되어 있는 비-극성 소수성 부분, 예를 들면 8 내지 18개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 분지된 탄화수소 또는 불화탄소 쇄로 구성된 양쪽성 분자를 의미한다. 친수성 부분은 비이온성, 이온성 또는 쯔비터 이온일 수 있고, 대이온이 동반된다. 음이온성, 양이온성, 양쪽성, 비이온성 및 중합성의 여러 부류의 계면활성제가 있다. 비이온성 및 중합성 계면활성제의 경우, 단일 계면활성제는 둘 모두의 카테고리의 일원으로 적절하게 분류될 수 있다. 이런 방식으로 적절하게 분류될 수 있는 예시적인 계면활성제의 군은 플루로닉스(Pluronics, 등록상표)(위안도트(Wyandotte)), 신퍼로닉(Synperonic) PE(등록상표)(ICI) 및 폴록사머스(Poloxamers, 등록상표)(BASF)로서 언급되는 에틸렌 옥사이드-프로필렌 옥사이드 공중합체이다. HPMC 및 PVP와 같은 중합체는 종종 중합성 계면활성제로 분류된다.

<31> 계면활성제의 예시적인 부류는 다음을 포함하지만, 이로 한정되지는 않는다: 카복실레이트, 설페이트, 설포네이트, 포스페이트, 설포숙시네이트, 아세티오네이트, 타우레이트, 4차 암모늄 화합물, N-알킬 베타인, N-알킬 아미노 프로피오네이트, 알콜 에톡실레이트, 알킬 페놀 에톡실레이트, 지방산 에톡실레이트, 모노알칸올아미드 에톡실레이트, 소르비탄 에스터 에톡실레이트, 지방 아민 에톡실레이트, 에틸렌 옥사이드-프로필렌 옥사이드 공중합체, 글리세롤 에스터, 글리콜 에스터, 글루코사이드, 슈크로즈 에스터, 아미노 옥사이드, 설피닐 계면활성제, 폴리옥시에틸렌 알실 에터, 폴리옥시에틸렌 알킬 에터, 폴리글리콜화된 글리세라이드, 단쇄 글리세릴 모노-알킬레이트, 알킬 아릴 폴리에터 설포네이트, 폴리옥시에틸렌 지방산 에스터, 폴리옥시에틸렌 지방산 에터, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 비닐아세테이트와 비닐알콜의 공중합체, 및 비닐 아세테이트와 비닐 피롤리돈의 랜덤 공중합체.

<32> 예시적인 계면활성제는 도데실 헥사옥시에틸렌 글리콜 모노에터, 소르비탄 모노라우레이트, 소르비탄 모노팔미테이트, 소르비탄 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올리에이트, 소르비탄 트라이스테아레이트, 소르비탄 트라이올리에이트, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노-올리에이트, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 트라이스테아레이트, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 트라이올리에이트, 리놀린, 피마자유 에톡실레이트, 플루로닉(Pluronic, 등록상표) F108, 플루로닉 F68, 플루로닉 F-127, 벤즈알코늄 클로라이드, 콜로이드성 이산화규소, 포스페이트, 나트륨 도데실설페이트, 카복시메틸셀룰로즈 칼슘, 카복시메틸셀룰로즈 나트륨, 메틸셀룰로즈, 하이드록시에틸셀룰로즈, 하이드록시프로필셀룰로즈, 하이드록시프로필메틸셀룰로즈, 프탈레이트, 비결정성 셀룰로즈, 마그네슘 알루미네이트 실리케이트, 트라이에탄올아민, 폴리비닐 알콜(PVA), 틸록사폴(tyloxapol, 등록상표), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 나트륨 1,4-비스(2-에틸헥실) 설포숙시네이트, 나트륨 라우릴설페이트(SLS), 폴리옥시에틸렌 (35) 피마자유, 폴리에틸렌 (60) 수소화된 피마자유, 알파 토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트, 글리세릴 PEG 8 카프릴레이트/카프레이트, PEG 32 글리세릴 라우레이트, 도데실 트라이메틸 암모늄 브로마이드, 에어로솔 OT(Aerosol OT, 등록상표), 테트로닉 908(Tetronic 908, 등록상표), 다이미리스톨릴 포스파티딜 글리세롤, 다이옥틸설포숙시네이트(DOSS), 테트로닉(Tetronic) 1508(등록상표), 듀포놀 P(Duponol P, 등록상표), 트라이톤스(Tritons) X-200(등록상표), 크로데스타스(Crodestas) F-110(등록상표), p-아이소노닐페녹시폴리-(글리시돌), SA90HCO, 데카노일-N-메틸글루카미드, n-데실 β-D-글루코피라노사이드, n-데실 β-D-말토피라노사이드, n-도데실 β-D-글루코피라노사이드, n-도데실 β-D-말토사이드, 헵타노일-N-메틸글루카미드, n-헵틸 β-D-글루코피라노사이드, n-헵틸 β-D-티오글루코사이드, n-헥실 β-D-글루코피라노사이드, 노나노일-N-메틸글루카미드, n-노일 β-D-글루코피라노사이드, 옥타노일-N-메틸글루카미드, n-옥틸 β-D-글루코피라노사이드, 옥틸 β-D-티오글루코피라노사이드, 덱스트린, 구아 검, 전분, 플라스돈(Plasdone,등록상표) S630, 콜리돈(Kollidone, 등록상표) VA 64, 폴리비닐 알콜, 베헨알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 세틸피리디늄 클로라이드, 베헨트리모늄 클로라이드, 라우르알코늄 클로라이드, 세트알코늄 클로라이드, 세트리모늄 브로마이드, 세트리모늄 클로라이드, 세틸아민 하이드로플루오라이드, 클로로알릴메텐아민 클로라이드(콰터늄(Quaternium 등록상표)-15), 다이스테아릴다이모늄 클로라이드(콰터늄(등록상표)-5), 도데실 다이메틸 에틸벤질암모늄 클로라이드(콰터늄(등록상표)-14), 콰터늄(등록상표)-22, 콰터늄(등록상표)-26, 콰터늄(등록상표)-18 헥토라이트, 다이메틸아미노에틸클로라이드 하이드로클로라이드, 시스테인 하이드로클로라이드, 다이에탄올암모늄 POE(10) 올레틸 에터 포스페이트, 다이에탄올암모늄 POE(3) 올레일 에터 포스페이트, 탈로우 알코늄 클로라이드, 다이메틸 다이옥타데실암모늄벤토나이트, 스테아르알코늄 클로라이드, 도미펜 브로마이드, 데나토늄 벤조에이트, 미리스트알코늄 클로라이드, 라우르트라이모늄 클로라이드, 에틸렌다이아민 다이하이드로클로라이드, 구아니딘 하이드로클로라이드, 피리독신 HCl, 요페타민 하이드로클로라이드, 메글루민 하이드로클로라이드, 메틸벤즈에토늄 클로라이드, 7 미르트리모늄 브로마이드, 올레일트리모늄 클로라이드, 폴리콰터늄-1, 프로카인하이드로클로라이드, 코코베타인, 스테아르알코늄 벤토나이트, 스테아르알코늄헥토나이트, 스테아릴 트라히

하이드록시에틸 프로필렌다이아민 다이하이드로플루오라이드, 탈로우트라이모늄 클로라이드 및 헥사데실트라이메틸 암모늄 브로마이드를 포함하지만 이로 한정되지는 않는다.

<33> 용어 "에틸렌 옥사이드-프로필렌 옥사이드 공중합체"는 4가지 유형의 비이온성 블록 공중합체를 의미하고, 이중 하나가 하기 표 A2에 개시된 바와 같은 플루로닉(등록상표) F-108이다:

표 A2

화학식	블록 공중합체의 성분
$(EO)_n(PO)_m(EO)_n$	폴리(옥시프로필렌 글리콜)(이작용성)과 에틸렌 옥사이드의 반응에 의해 제조된 에틸렌 옥사이드-프로필렌 옥사이드 공중합체
	블록 공중합체를 생성하는, 폴리(옥시프로필렌 글리콜)(이작용성)과 혼합된 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 반응에 의해 제조된 에틸렌 옥사이드-프로필렌 옥사이드 공중합체
$(PO)_n(EO)_m(PO)_n$	폴리(에틸렌 글리콜)(이작용성)과 프로필렌 옥사이드의 반응에 의해 제조된 에틸렌 옥사이드-프로필렌 옥사이드 공중합체
	블록 공중합체를 생성하는, 폴리(에틸렌 글리콜)(이작용성)과 혼합된 에틸렌 옥사이드 및 프로필렌 옥사이드의 반응에 의해 제조된 에틸렌 옥사이드-프로필렌 옥사이드 공중합체
여기서 m 및 n은 각각의 식에서 시스템적으로 변화된다.	

<34>

<35> 용어 "플루로닉(등록상표) F108"은 폴록사머 338로 언급되고, 일반적으로 화학식 $HO[CH_2CH_2O]_n[CH(CH_3)CH_2O]_m[CH_2CH_2O]_nH$(여기서, n, m 및 n의 평균 값은 각각 128, 54 및 128이다)의 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체이다.

<36> 본원에서 상표명의 이용은 본 발명에 적합한 종을 임의의 특정한 제조자에 의해 생산되거나 판매되는 것으로 한정하고자 하는 것이 아니라 본 발명의 양태를 한정하는 것으로 돕기 위한 것이다.

<37> 용어 "결정화 억제제"는 매우 낮은 수용성 약물의 침전 및/또는 결정화를 실질적으로 억제할 수 있는 중합체 또는 다른 물질을 의미한다. 한 양태에서, 중합성 계면활성제는 결정화 억제제이다. 다른 양태에서, 결정화 억제제는 셀룰로즈 또는 비-셀룰로즈 중합체이고 실질적으로 수용성이다. 다른 양태에서 결정화 억제제는 HPMC이다. 다른 양태에서, 결정화 억제제는 폴리비닐피롤리돈(PVP)이다.

<38> 일부 중합체는 다른 것들에 비해 선택된 낮은 수용성 약물의 침전 및/또는 결정화를 억제하는데 보다 효과적이고, 모든 중합체가 모든 낮은 수용성 약물의 침전 및/또는 결정화를 본원에 개시된 바와 같이 억제하지는 않는다는 것을 이해해야만 한다. 특정한 중합체가 본 발명에 따른 특히 낮은 수용성 약물을 위한 결정화 억제제로서 유용한지는 예를 들면 하기 표 A3에 개시된 시험 I에 따라 당분야의 숙련자들에 의해 쉽게 결정될 수 있다:

표 A3

결정화 억제제의 효능을 시험하는 방법

단계 1	적합한 양의 약물을 용매(예를 들면 에탄올, 다이메틸 설폭사이드, 또는 약물이 산 또는 염기인 경우 물)에 용해시켜 농축된 약물 용액을 수득한다.
단계 2	일정 부피의 물 또는 고정된 pH를 갖는 완충액을 제 1 용기에 넣고 실온에서 유지시킨다.
단계 3	농축된 약물 용액 일정량을 제 1 용기의 내용물에 첨가하여 바람직한 목표 약물 농도를 갖는 제 1 시료 용액을 수득한다. 선택된 약물 농도는 상당한 침전을 생성하고, 결과적으로 이런 침전을 갖지 않는 포화된 용액보다 더 높은 겉보기 흡광도(즉, 혼탁도)를 생성하는 것이어야만 한다.
단계 4	시험 중합체를 선택하고, 제 2 용기에서, 중합체를 물 또는 고정된 pH를 갖는 완충 용액(단계 C에서 사용된 것과 동일한 조성, pH 및 부피)에서 0.25w/w% 내지 2w/w% 중합체 용액을 형성하기에 충분한 양으로 용해시킨다.
단계 5	제 2 시료 용액을 형성하기 위해, 단계 A에서 제조된 농축된 약물 용액의 분취량을 제 2 용기중의 중합체 용액에 첨가하여, 제 1 시료 용액과 동일한 최종 약물 농도를 갖는 시료 용액을 형성한다.
단계 6	시료 용액 둘 모두를 제조한 지 60분 후에, 각 시료 용액의 겉보기 흡광도(즉, 혼탁도)를 650nm의 파장을 갖는 빛을 이용하여 측정한다.
단계 7	제 2 시료 용액의 혼탁도가 제 1 시료 용액의 혼탁도보다 더 적다면 시험 중합체는 "혼탁도 감소 중합체"로 간주되고, 시험 용액을 위한 결정화 억제제로서 유용하다.

<39>

<40> 시험 I을 수행하는 기술자는 일상적인 실험에 의해 상기 제공된 중합체 농도 범위 이내에서 시험에 적합한 중합체 농도를 쉽게 발견할 것이다. 특히 바람직한 양태에서, 중합체의 농도는 시험 I이 수행되었을 때 제 2 시료 용액의 겉보기 흡수가 제 1 시료 용액의 겉보기 흡수의 약 50%보다 크지 않도록 선택된다.

<41> 대부분의 표면 안정화제는 문헌[the Handbook of Pharmaceutical Excipients, published jointly by the American Pharmaceutical Association and The Pharmaceutical Society of Great Britain, the Pharmaceutical Press, 2000]에 상세하게 개시되어 있다. 표면 안정화제는 상업적으로 이용가능하고/하거나, 당 분야에 공지된 기법에 의해 제조될 수 있다. 예시적인 계면활성제의 예는 문헌[McCutcheon, Detergents and Emulsifiers, Allied Publishing Co., New Jersey, 2004 and Van Os, Haak and Rupert, Physico-chemical Properties of Selected Anionic, Cationic and Nonionic Surfactants, Elsevier, Amsterdam, 1993]에 개시되어 있다.

<42> 용어 "pKa" 및 "분해 상수"는 산 또는 염기의 강도의 측정치를 의미한다. pKa는 임의의 주어진 pH에서 분자상의 전하가 결정될 수 있게 한다.

<43> 용어 "logP" 및 "분배 상수"는 액체(오일)와 물사이의 물질 분배를 얼마나 잘 측정할 수 있는지를 의미한다. 분배 상수는 또한 pKa와 조합되어 생물학적 시스템에서 화합물의 분배를 예측하는데 이용될 수 있는 매우 유용한 변수이다. CNS의 흡수, 분배 및 투과와 같은 인자는 화합물의 Log P 값과 관련될 수 있고, 일부 사례에서는 예측될 수 있다.

<44> 용어 "낮은 수성 용해성" 및 "열악한 수용해성 약물"은 약 10mg/ml 미만의 물중에서의 용해성을 갖는 치료제 또는 진단제를 의미한다. 다른 양태에서, 물에서의 용해도는 약 1mg/ml 미만이다.

<45> 용어 "입자 크기"는 화합물 입자의 가장 긴 치수에서의 유효 직경을 의미한다. 입자 크기는 낮은 수성 용해도의 치료제 또는 진단제의 임상 효능에 영향을 미치는 중요한 변수로 믿어진다.

<46> 용어 "평균 입자 크기" 및 "중간값 입자 크기"는, 동적 광 산란에 의해 측정하였을 때, 화합물 입자의 50% 이상의 화합물 입자 크기를 의미한다. 예시적인 양태에서, 약 120nm 내지 약 400nm의 평균 입자 크기란, 본원의 다른 양태에 개시된 바와 같은 표준 기법에 의해 측정되었을 때, 화합물 입자의 50% 이상이 약 120nm 내지 약 400nm의 입자 크기를 가짐을 의미한다. 다른 양태에서, 중량 기준으로 입자의 70% 이상이 지시된 크기 미만의 입자 크기를 갖는다. 다른 양태에서, 중량 기준으로 입자의 90% 이상이 지시된 크기 미만의 입자 크기를 갖는다. 또다른 양태에서, 입자의 95% 이상이 한정된 입자 크기를 갖는다. 다른 양태에서, 입자의 99% 이상이 한정된 입자 크기를 갖는다. 다른 양태에서는 레이저 회절과 같은 다른 측정 기법을 이용할 수 있다.

<47> B. 제제화

<48> 본 발명은 부분적으로 지프라시돈의 새로운 주사가능한 저장소 제제를 포함한다. 본 발명은 또한 환자의 정신병, 정신분열증, 정신분열정동 장애, 비-정신분열성 정신병, 신경퇴화 질병, 예를 들면 치매와 연관된 행동 장애, 정신 지체 및 자폐와 연관된 행동 장애, 뚜렛 증후군, 양극성 장애(예를 들면 양극성 조증, 양극성 우울증 또는 양극성 장애에서 기분 안정화를 위해), 우울증 및 불안증을 치료하는 방법을 포함한다. 본 발명의 방법은 또한 제제 그 자체의 합성뿐만 아니라 제제에 이용되는 지프라시돈 나노입자의 합성 방법에 관한 것이다.

<49> 본 발명의 한 양태에서, 주사가능한 저장소 제제는 a) 약 2000nm 미만의 평균 입자 크기를 갖는 나노입자의 형태인, 지프라시돈 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 구성된 군에서 선택된 화합물의 약학적으로 효과적인 양, b) 약학적으로 허용가능한 담체, 및 c) 둘 이상의 표면 안정화제를 포함하며, 여기서, 표면 안정화제중 하나 이상은 나노입자의 표면 상에 흡착되고, 표면 안정화제의 조합된 양은 나노입자의 평균 입자 크기를 유지하는데 효과적이다.

<50> 다른 양태에서, 본 발명은 a) 약 2000nm 미만의 평균 입자 크기를 갖는 나노입자의 형태인, 지프라시돈 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 구성된 군에서 선택된 화합물의 약학적으로 효과적인 양, 및 b) 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 주사가능한 저장소 제제를 제공한다.

<51> 다른 양태에서, 본 발명은 a) 약 2000nm 미만의 평균 입자 크기를 갖는 나노입자의 형태인, 지프라시돈 및 이의 약학적으로 허용가능한 염으로 구성된 군에서 선택된 화합물의 약학적으로 효과적인 양, b) 약학적으로 허용가능한 담체, 및 c) 나노입자의 평균 입자 크기를 유지시키는데 효과적인 양의 표면 안정화제를 포함하는 주사가능한 저장소 제제를 제공한다.

<52> 다른 양태에서, 둘 이상의 표면 안정화제는 나노입자의 표면에 흡착된다.

<53> 다른 양태에서, 셋 이상의 표면 안정화제는 나노입자의 표면에 흡착된다.

<54> 약학적으로 허용가능한 염은 산 부가 염 및 염기 부가염 및 반염을 포함한다.

<55> 적합한 산 부가 염은 비-독성 염을 형성하는 산으로부터 형성된다. 예는 아세테이트, 아디페이트, 아스파테이트, 벤조에이트, 베실레이트, 바이카보네이트/카보네이트, 바이설페이트/설페이트, 보레이트, 캄실레이트, 시트레이트, 사이클라메이트, 에디실레이트, 에실레이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루셉테이트, 글루코네이트, 글루쿠로네이트, 헥사플루오로포스페이트, 히벤제이트, 하이드로클로라이드/클로라이드, 하이브로브로마이드/브로마이드, 하이드로요다이드/요다이드, 이세티오네이트, 락테이트, 말레이트, 말리에이트, 말로네이트, 메실레이트, 메틸설페이트, 나프틸레이트, 2-납실레이트, 니코티네이트, 니트레이트, 오로테이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 포스페이트/인산수소/인산이수소, 파이로글루타메이트, 사카레이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 탄네이트, 타르트레이트, 토실레이트, 트라이플루오로아세테이트 및 지노포에이트 염을 포함한다.

<56> 지프라시돈은 또한 비용해된 형태와 용해된 형태로 존재할 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "용매화물"은 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 용매 분자, 예를 들면 에탄올을 포함하는 분자 착체를 개시하기 위해 본원에서 사용된다. 용어"수화물"은 용매가 물인 경우 사용된다.

<57> 유기 수화물에 대해 현재 수용되는 분류 시스템은 단리된 부위, 채널 또는 금속-이온 배위된 수화물로서 정의되는 것이고, 예를 들면 문헌[Polymorphism in Pharmaceutical Solids by K. R. Morris (Ed. H. G. Brittain, Marcel Dekker, 1995)]을 참고할 수 있다. 단리된 부위 수화물은 물 분자가 개입된 유기 분자에 의해 서로 직접 접촉하지 않고 단리된 것이다. 채널 수화물에서 물 분자는 격자 채널에 존재하고, 여기서 다른 물 분자와 이웃한다. 금속 이온 배위된 수화물에서 물 분자는 금속 이온에 결합된다.

<58> 용매 또는 물이 단단하게 결합된 경우, 착체는 습도와는 무관하게 잘 한정된 화학양론을 가질 것이다. 그러나, 용매 또는 물이 채널 용매화물 및 흡습성 화합물에서와 같이 약하게 결합되어 있는 경우, 물/용매 함량은 습기 및 건조 조건에 의존할 것이다. 이런 경우, 비-화학양론이 일반적일 것이다.

<59> 지프라시돈의 약학적으로 허용가능한 염은 하기 3가지 방법중 하나 이상에 의해 제조될 수 있다:

<60> (i) 화학식 I의 화합물을 바람직한 산 또는 염기와 반응시키거나,

<61> (ii) 화학식 I의 화합물의 적합한 전구체로부터 산- 또는 염기-분해되기 쉬운 보호기를 제거하거나 또는, 바람직한 산 또는 염기를 이용하여 적합한 환상 전구체, 예를 들면 락톤 또는 락탐을 개환시키거나, 또는

<62> (iii) 적절한 산 또는 염기와의 반응에 의해 또는 적합한 이온 교환 컬럼을 이용하여 지프라시돈의 염을 다른 것으로 전환시킨다.

<63> 모든 3가지 반응은 전형적으로 용액 중에서 수행된다. 생성된 염은 침전될 수 있고, 여과하여 수집되거나, 용매를 증발시켜 회수될 수 있다. 생성된 염에서 이온화 정도는 완전히 이온화된 것에서 거의 비이온화된 것까지 다양할 수 있다.

<64> 또다른 양태에서, 화합물은 지프라시돈 유리 염기이다.

<65> 또다른 양태에서, 화합물은 지프라시돈 메실레이트이다. 다른 양태에서, 화합물은 지프라시돈 메실레이트 트라이하이드레이트이다.

<66> 또다른 양태에서, 화합물은 지프라시돈 HCl이다.

<67> 본 발명의 다른 양태에서, 화합물은 결정성이다. 또다른 양태에서 화합물은 결정성 지프라시돈 유리 염기이다. 또다른 양태에서, 화합물은 결정성 지프라시돈 메실레이트이다. 또다른 양태에서, 화합물은 결정성 지프라시돈 HCl이다.

<68> 주사가능한 저장소 제제의 다른 양태에서, 약학적으로 허용가능한 담체는 물이다.

<69> 주사가능한 저장소 제제의 다른 양태에서, 화합물의 나노입자는 약 1500nm 미만의 평균 입자 크기를 갖는다. 또다른 양태에서, 나노입자는 약 1000nm 미만의 평균 입자 크기를 갖는다. 또다른 양태에서, 나노입자는 약 500nm 미만의 평균 입자 크기를 갖는다. 또다른 양태에서, 나노입자는 약 350nm 미만의 평균 입자 크기를 갖는다.

<70> 주사가능한 저장소 제제의 또다른 양태에서, 나노입자는 약 120nm 내지 약 400nm의 평균 입자 크기를 갖는다. 또다른 양태에서, 나노입자는 약 220nm 내지 약 350nm의 평균 입자 크기를 갖는다.

<71> 주사가능한 저장소 제제의 다른 양태에서, 나노입자는 약 250nm의 평균 입자 크기를 갖는다. 또다른 양태에서, 화합물은 결정성 지프라시돈 유리 염기이고, 약 250nm의 평균 입자 크기를 갖는다.

<72> 또다른 양태에서, 나노입자는 약 120nm의 평균 입자 크기를 갖는다. 또다른 양태에서, 화합물은 결정성 지프라시돈 HCl이고, 약 120nm의 평균 입자 크기를 갖는다.

<73> 다른 양태에서, 화합물은 약 400nm의 평균 입자 크기를 갖는다. 또다른 양태에서, 화합물은 결정성 지프라시돈 메실레이트이고, 약 400nm의 평균 입자 크기를 갖는다.

<74> 상기 개시된 바와 같은 지프라시돈 유리 염기 또는 지프라시돈 염의 제제의 다른 양태는 하기 서브-제제이다(본원에서 지프라시돈은, 달리 지시되지 않는 한, 지프라시돈 유리 염기 또는 약학적으로 허용가능한 지프라시돈 염을 의미한다):

표 B1

<75>

변수	제제 1-F	제제 1-H	제제 1-M
화합물	지프라시돈 유리 염기	지프라시돈 HCl	지프라시돈 메실레이트
담체	물	물	물
결정성 화합물?	결정성 화합물임	결정성 화합물임	결정성 화합물임

<76> 다른 양태에서, 지프라시돈의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 60중량% 미만이다. 또다른 양태에서, 지프라시돈의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 40중량% 미만이다.

<77> 다른 양태에서, 지프라시돈의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 15중량% 이상이다. 또다른 양태에서, 지프라시돈의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 20중량% 이상이다. 또다른 양태에서, 지프라시돈의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 40중량% 이상이다.

<78> 다른 양태에서, 지프라시돈의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 15중량 내지 약 60중량%이다. 또다른 양태에서, 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 20중량 내지 약 60중량%이다. 또다른 양태에서, 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 15중량 내지 약 40중량%이다. 또다른 양태에서, 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 20중량 내지 약 40중량%이다.

<79> 제제 1-F의 다른 양태에서, 화합물의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 21중량%이다. 제제 1-H의 다른 양태

에서, 화합물의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 23중량%이다. 제제 1-M의 다른 양태에서, 화합물의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 28중량%이다. 제제 1-F의 다른 양태에서, 화합물의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 42중량%이다.

<80> 본 발명의 제제의 다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 계면활성제이다. 다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 음이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 양쪽성 계면활성제, 비-이온성 계면활성제 및 중합성 계면활성제로 구성된 군에서 선택된다.

<81> 본 발명의 제제의 다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 음이온성 계면활성제이다. 다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 양이온성 계면활성제이다. 다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 양쪽성 계면활성제이다. 다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 비-이온성 계면활성제이다. 다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 중합성 계면활성제이다.

<82> 본 발명의 제제의 다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 결정화 억제제이다.

<83> 본 발명의 제제의 다른 양태에서 제 2 표면 안정화제는 음이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 양쪽성 계면활성제, 비-이온성 계면활성제 및 중합성 계면활성제로 구성된 군에서 선택된다.

<84> 본 발명의 제제의 다른 양태에서, 제 2 표면 안정화제는 음이온성 계면활성제이다. 다른 양태에서, 제 2 표면 안정화제는 양이온성 계면활성제이다. 다른 양태에서, 제 2 표면 안정화제는 양쪽성 계면활성제이다. 다른 양태에서, 제 2 표면 안정화제는 비-이온성 계면활성제이다. 다른 양태에서, 제 2 표면 안정화제는 중합성 계면활성제이다.

<85> 본 발명의 제제의 다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제 및 제 2 표면 안정화제는 독립적으로 음이온성 계면활성제, 양이온성 계면활성제, 양쪽성 계면활성제, 비-이온성 계면활성제 및 중합성 계면활성제로 구성된 군에서 선택된다.

<86> 본 발명의 제제의 다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제 및 제 2 표면 안정화제는 결정화 억제제 및 계면활성제로 구성된 군에서 선택된다. 다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 결정화 억제제이고, 제 2 표면 안정화제는 계면활성제이다.

<87> 본 발명의 제제의 다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 음이온성 계면활성제이고, 제 2 표면 안정화제는 음이온성 계면활성제이다. 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 음이온성 계면활성제이고, 제 2 표면 안정화제는 양이온성 계면활성제이다. 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 음이온성 계면활성제이고, 제 2 표면 안정화제는 양쪽성 계면활성제이다. 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 음이온성 계면활성제이고, 제 2 표면 안정화제는 비-이온성 계면활성제이다. 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 음이온성 계면활성제이고, 제 2 표면 안정화제는 중합성 계면활성제이다.

<88> 본 발명의 제제의 다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 양이온성 계면활성제이고, 제 2 표면 안정화제는 음이온성 계면활성제이다. 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 양이온성 계면활성제이고, 제 2 표면 안정화제는 양이온성 계면활성제이다. 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 양이온성 계면활성제이고, 제 2 표면 안정화제는 양쪽성 계면활성제이다. 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 양이온성 계면활성제이고, 제 2 표면 안정화제는 비-이온성 계면활성제이다. 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 양이온성 계면활성제이고, 제 2 표면 안정화제는 중합성 계면활성제이다.

<89> 본 발명의 제제의 다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 양쪽성 계면활성제이고, 제 2 표면 안정화제는 음이온성 계면활성제이다. 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 양쪽성 계면활성제이고, 제 2 표면 안정화제는 양이온성 계면활성제이다. 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 양쪽성 계면활성제이고, 제 2 표면 안정화제는 양쪽성 계면활성제이다. 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 양쪽성 계면활성제이고, 제 2 표면 안정화제는 비-이온성 계면활성제이다. 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 양쪽성 계면활성제이고, 제 2 표면 안정화제는 중합성 계면활성제이다.

<90> 본 발명의 제제의 다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 비-이온성 계면활성제이고, 제 2 표면 안정화제는 음이온성 계면활성제이다. 본 발명의 제제의 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 비-이온성 계면활성제이고, 제 2 표면 안정화제는 양이온성 계면활성제이다. 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 비-이온성 계면활성제이고, 제 2 표면 안정화제는 양쪽성 계면활성제이다. 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 비-이온성 계면활성제이고, 제 2 표면 안정화제는 비-이온성 계면활성제이다. 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 비-

이온성 계면활성제이고, 제 2 표면 안정화제는 중합성 계면활성제이다.

<91> 본 발명의 제제의 다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 중합성 계면활성제이고, 제 2 표면 안정화제는 음이온성 계면활성제이다. 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 중합성 계면활성제이고, 제 2 표면 안정화제는 양이온성 계면활성제이다. 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 중합성 계면활성제이고, 제 2 표면 안정화제는 양쪽성 계면활성제이다. 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 중합성 계면활성제이고, 제 2 표면 안정화제는 비-이온성 계면활성제이다. 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 중합성 계면활성제이고, 제 2 표면 안정화제는 중합성 계면활성제이다.

<92> 본 발명의 제제의 다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 결정화 억제제이고, 제 2 표면 안정화제는 음이온성 계면활성제이다. 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 결정화 억제제이고, 제 2 표면 안정화제는 양이온성 계면활성제이다. 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 결정화 억제제이고, 제 2 표면 안정화제는 양쪽성 계면활성제이다. 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 결정화 억제제이고, 제 2 표면 안정화제는 비-이온성 계면활성제이다. 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 결정화 억제제이고, 제 2 표면 안정화제는 중합성 계면활성제이다.

<93> 본 발명의 제제의 다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 플루로닉(등록상표) F108 및 트윈(등록상표) 80으로 구성된 군에서 선택되고, 제 2 표면 안정화제는 플루로닉 F108, 트윈 80 및 SLS로 구성된 군에서 선택된다. 본 발명의 제제의 다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 PVP이고, 제 2 표면 안정화제는 플루로닉 F108이다. 본 발명의 제제의 다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 PVP이고, 제 2 표면 안정화제는 플루로닉 F68이다. 다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 PVP이고, 제 2 표면 안정화제는 SLS이다. 다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 플루로닉 F108이고, 제 2 표면 안정화제는 트윈 80이다. 다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제는 PVP이고, 제 2 표면 안정화제는 트윈 80이다.

<94> 본 발명의 제제의 다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 0.5 내지 약 3.0 중량%이다. 다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 0.5 내지 약 2.0중량%이다. 본 발명의 제제의 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 0.5중량%이다. 본 발명의 제제의 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 1.0중량%이다. 본 발명의 제제의 또다른 양태에서, 제 1 표면 안정화제의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 2.0 중량%이다.

<95> 본 발명의 제제의 다른 양태에서, 제 2 표면 안정화제의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 0.1 내지 약 3.0 중량%이다. 본 발명의 제제의 다른 양태에서, 제 2 표면 안정화제의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 2.0 중량%이다. 본 발명의 제제의 또다른 양태에서, 제 2 표면 안정화제의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 1.0중량%이다. 본 발명의 제제의 또다른 양태에서, 제 2 표면 안정화제의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 0.5중량%이다. 본 발명의 제제의 또다른 양태에서, 제 2 표면 안정화제의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 0.1중량%이다.

<96> 본 발명의 제제의 양태에는 제 3 표면 안정화제가 존재하고, 여기서 제 3 표면 안정화제의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 0.018 내지 약 1.0중량%이다. 다른 양태에서, 제 3 표면 안정화제의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 0.018중량%이다. 본 발명의 제제의 또다른 양태에서, 제 3 표면 안정화제의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 0.1중량%이다. 또다른 양태에서, 제 3 표면 안정화제의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 0.02중량%이다. 또다른 양태에서, 제 3 표면 안정화제의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 0.5중량%이다. 또다른 양태에서, 제 3 표면 안정화제의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 1.0중량%이다.

<97> 본 발명의 제제의 다른 양태에서, 제 3 표면 안정화제는 계면활성제이다. 다른 양태에서, 제 3 계면활성제는 플루로닉 F68, 벤즈알코늄 클로라이드, 레시틴 및 SLS로 구성된 군에서 선택된다. 다른 양태에서, 제 3 표면 안정화제는 플루로닉 F68이다. 다른 양태에서, 제 3 표면 안정화제는 벤즈알코늄 클로라이드이다. 다른 양태에서, 제 3 표면 안정화제는 레시틴이다. 다른 양태에서, 제 3 표면 안정화제는 SLS이다.

<98> 본 발명의 다른 양태에서, 제제중의 표면 안정화제의 중량 기준 총 양은 약 6% 이하, 보다 바람직하게는 약 5% 이하이다.

<99> 본 발명의 제제의 양태에서, 증량제가 존재하고, 여기서 증량제의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 1.0중량% 내지 약 10.0중량%이다. 본 발명의 제제의 다른 양태에서, 증량제의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 1.0중량%이다. 다른 양태에서, 증량제의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 5.0중량%이다. 다른 양태에서,

증량제의 중량 기준 양은 제제의 총 부피의 약 10.0중량%이다.

<100> 본 발명의 제제의 다른 양태에는 트레할로즈, 만니톨 및 PEG400으로 구성된 군에서 선택되는 증량제가 존재한다. 다른 양태에서, 증량제는 트레할로즈이다. 다른 양태에서, 증량제는 만니톨이다. 다른 양태에서, 증량제는 PEG400이다.

<101> 본 발명의 제제의 다른 양태에서, 제제는 본원에서 앞서 정의한 바와 같은 화합물, 담체, 제 1 표면 안정화제 및 제 2 표면 안정화제로 본질적으로 구성된다. 다른 양태에서, 제제는 본원에서 앞서 정의한 바와 같은 화합물, 담체, 제 1 표면 안정화제, 제 2 표면 안정화제 및 제 3 표면 안정화제로 본질적으로 구성된다. 또다른 양태에서, 제제는 본원에서 앞서 정의한 바와 같은 화합물, 담체, 제 1 표면 안정화제, 제 2 표면 안정화제, 제 3 표면 안정화제 및 증량제로 본질적으로 구성된다. 이들 변수는 하기 표에 요약되어 있다:

표 B2

<102>

변수	제제 2	제제 3	제제 4
제 1 표면 안정화제	있음	있음	있음
제 2 표면 안정화제	있음	있음	있음
제 3 표면 안정화제	없음	있음	없음
증량제	없음	없음	있음
결정성 화합물?	결정성 화합물임	결정성 화합물임	결정성 화합물임

<103> 제제 2의 다른 양태에는 다음과 같은 서브-제제가 있다:

표 B3

<104>

변수	제제 2-F	제제 2-H	제제 2-M
화합물	지프라시돈 유리 염기	지프라시돈 HCl	지프라시돈 메실레이트
담체	물	물	물

<105> 제제 3의 다른 양태에는 다음과 같은 서브-제제가 있다:

표 B4

<106>

변수	제제 3-F	제제 3-H	제제 3-M
화합물	지프라시돈 유리 염기	지프라시돈 HCl	지프라시돈 메실레이트
담체	물	물	물

<107> 제제 4의 다른 양태에는 다음과 같은 서브-제제가 있다:

표 B5

<108>

변수	제제 4-F	제제 4-H	제제 4-M
화합물	지프라시돈 유리 염기	지프라시돈 HCl	지프라시돈 메실레이트
담체	물	물	물

<109> 흥미있는 추가의 제제를 하기 표에 나타낸다:

표 B6

	화합물(w/v)	제 1 표면 안정화제(w/v)	제 2 표면 안정화제(w/v)	제 3 표면 안정화제(w/v)
제제 A	21% 지프라시돈 유리 염기	1% 플루로닉 F108	1% 트윈 80	없음
제제 B	21% 지프라시돈 유리 염기	1% 플루로닉 F108	없음	없음
제제 C	21% 지프라시돈 유리 염기	1% PVP	없음	없음
제제 D	21% 지프라시돈 유리 염기	2.5% 플루로닉 F108	없음	없음
제제 E	23% 지프라시돈 HCl	1% PVP(K30)	1% 플루로닉 F108	없음
제제 F	28% 지프라시돈 메실레이트	2% PVP(K30)	0.5% 플루로닉 F108	없음
제제 G	21% 지프라시돈 유리 염기	1% 플루로닉 F108	1% 트윈 80	0.5% 레시틴
제제 H	21% 지프라시돈 유리 염기	2% 플루로닉 F108	1% 트윈 80	없음
제제 I	42% 지프라시돈 유리 염기	2% 플루로닉 F108	2% 트윈 80	0.5% 레시틴
제제 J	40% 지프라시돈 유리 염기	2% 플루로닉 F108	2% 트윈 80	0.5% 레시틴

<110>

<111> C. 제조 방법 및 처리

<112> 화합물 나노입자는 예를 들면 밀링, 침전 및 고압 균질화를 포함하는 여러 상이한 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 화합물 나노입자를 제조하는 예시적인 방법은 미국 특허 제 5,145,684호에 개시되어 있고, 이의 전체 내용은 본원에 참고로 인용되어 있다. 본 발명의 최적의 효과적인 평균 입자 크기는 입자 크기 감소 공정을 제어함으로써, 예를 들면 밀링 시간 및 첨가되는 표면 안정화제의 양을 제어함으로써 달성될 수 있다. 결정 성장 및 입자 응집 또한 더 시원한 온도에서 조성물을 밀링하거나 침전하고, 최종 조성물을 더 시원한 온도에서 저장함으로써 최소화될 수 있다.

<113> 1. 수성 밀링

<114> 본 발명의 한 양태에서, 본 발명의 주사가능한 저장소 제제를 제조하는 방법이 제공된다. 나노미립자 분산액을 수득하기 위해 수성 용액에서 화합물을 밀링하는 것은 화합물을 물에 분산시키고, 이어서 연마 매질의 존재하에서 기계적 수단을 가하여 화합물의 입자 크기를 원하는 효과적인 평균 입자 크기로 감소시킴을 포함하며, 여기서 최적의 크기는 본원의 다른 양태에서 제공된 바와 같다. 화합물은 선택적으로 하나 이상의 표면 안정화제의 존재하에서 효과적으로 크기 감소될 수 있다. 다르게는, 화합물은 선택적으로 마찰후 표면 안정화제(들)와 접촉될 수 있다. 바람직하게는 화합물은 하나 이상의 표면 안정화제의 존재하에서, 보다 바람직하게는 2개 이상의 표면 안정화제의 존재하에서 밀링되거나, 또는 하나 이상의 표면 안정화제의 존재하에서, 보다 바람직하게는 2개 이상의 표면 안정화제의 존재하에서 밀링된 후 마찰된다. 크기 감소 공정동안 다른 화합물, 예를 들면 증량제를 화합물/표면 안정화제 혼합물에 첨가할 수 있다. 분산액은 연속적으로 제조되거나 배치 방식으로 제조될 수 있다. 생성된 나노미립자 약물 분산액은 고체 또는 액체 투여 제제에서 이용될 수 있다. 다른 양태에서, 나노미립자 분산액은 주사에 적합한 근육내 저장소 제제로 이용될 수 있다.

<115> 예시적으로 유용한 밀은 저 에너지 밀(예를 들면 롤러 밀, 마찰 밀, 진동 밀 및 볼 밀) 및 고 에너지 밀(예를 들면 디노(Dyno) 밀, 네츠쉬(Netzsch) 밀, DC 밀 및 유성 밀)을 포함한다. 매질 밀은 샌드 밀 및 비드 밀을 포함한다. 매질 밀링에서, 화합물은 분산 매질(예를 들면 물)과 둘 이상의 표면 안정화제와 함께 저장소에 위치된다. 혼합물을 매질과 회전 축/임펠러를 함유하는 챔버를 통해 재순환시킨다. 회전 축은 매질을 진탕시키고, 이는 화합물에 충격 및 전단력을 가하여 입자 크기를 감소시킨다.

<116> 2. 연마 매질

<117> 예시적인 연마 매질은 형태가 실질적으로 구형이고, 중합체 수지로 본질적으로 구성된 입자, 예를 들면 비드를 포함한다. 다른 양태에서, 연마 매질은 코어 상에 접착된 중합체 수지의 코팅을 갖는 코어를 포함한다. 연마 매질의 다른 예는 유리, 금속 옥사이드 또는 세라믹을 포함하는 본질적으로 구형 입자를 포함한다.

<118> 일반적으로 적합한 중합성 수지는 화학적 및 물리적으로 불활성이고, 실질적으로 금속, 용매 및 단량체가 없고,

연마동안 쪼개지거나 부서지는 것을 피하기에 충분한 경도 및 취성을 갖는다. 적합한 중합성 수지는 가교결합된 폴리스티렌, 예를 들면 다이비닐벤젠으로 가교결합된 폴리스티렌; 스티렌 공중합체; 폴리카보네이트; 폴리아세탈, 예를 들면 델린(Delrin, 등록상표)(듀퐁 드 네므와 앤드 캄파니); 비닐 클로라이드 중합체 및 공중합체; 폴리유레탄; 폴리아마이드; 폴리(테트라플루오로에틸렌), 예를 들면 테플론(Teflon, 등록상표)(듀퐁 드 네므와 앤드 캄파니) 및 다른 불화중합체; 고밀도 폴리에틸렌; 폴리프로필렌; 셀룰로즈 에터 및 에스터, 예를 들면 셀룰로즈 아세테이트; 폴리하이드록시메타크릴레이트; 폴리하이드록시에틸 아크릴레이트; 및 실리콘-함유 중합체, 예를 들면 폴리실록산을 포함하지만, 이로 한정되지는 않는다. 중합체는 생분해성일 수 있다. 예시적인 생분해성 중합체는 폴리(락타이드), 락타이드와 글리콜라이드의 폴리(글리콜라이드) 공중합체, 폴리안하이드라이드, 폴리(하이드록시에틸 메타크릴레이트), 폴리(이미노 카보네이트), 폴리(N-아실하이드록시프롤린)에스터, 폴리(N-팔미토일 하이드록시프롤린) 에스터, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 폴리(오르토에스터), 폴리(카프로락톤) 및 폴리(포스파젠)을 포함한다. 생분해성 중합체의 경우, 매질 자체로부터의 오염물이 유리하게는 신체로부터 제거될 수 있는 생물학적으로 허용가능한 생성물로 생체 내에서 대사될 수 있다.

<119> 연마 매질은 바람직하게는 약 10㎛ 내지 약 3㎜의 크기 범위이다. 미세 연마의 경우, 예시적인 연마 매질은 약 20㎛ 내지 약 2㎜ 크기이다. 다른 양태에서, 예시적인 연마 매질은 약 30㎛ 내지 약 1㎜ 크기이다. 다른 양태에서 연마 매질은 약 500㎛ 크기이다. 중합성 수지는 약 0.8 내지 약 3.0g/ml의 밀도를 가질 수 있다.

<120> 한 예시적인 연마 공정에서, 입자는 연속적으로 제조된다. 이런 방법은 화합물을 밀링 챔버로 연속적으로 도입하는 단계, 챔버내에서 화합물을 연마 매질과 접촉시켜 화합물 입자 크기를 감소시키는 단계, 및 밀링 챔버에서 나노미립자 화합물을 연속적으로 회수하는 단계를 포함한다.

<121> 단순 여과, 메쉬 필터 또는 스크린을 통한 체질 등을 포함하지만 이로 한정되지 않는 부차적인 공정에서 종래의 분리 기법을 이용하여 연마 매질을 밀링된 나노미립자 화합물로부터 분리시킨다. 원심분리와 같은 다른 분리 기법 또한 이용할 수 있다.

<122> 3. 침전

<123> 바람직한 나노미립자 분산액을 형성하는 다른 방법은 미세침전에 의한 것이다. 이는 임의의 흔적량의 독성 용매 또는 용해된 중금속 불순물이 없는 선택적으로 하나 이상의 표면 안정화제 및 선택적으로 하나 이상의 콜로이드 안정성 개선 표면 활성화제의 존재하에서 약물의 안정한 분산액을 제조하는 방법이다. 예시적인 방법은 다음 단계들을 포함한다: (1) 화합물을 적합한 용매에 용해시키는 단계, (2) 단계 (1)의 제제를 하나 이상의 표면 안정화제를 포함하는 용액에 첨가하여 투명한 용액을 형성하는 단계, 및 (3) 적절한 비-용매를 이용하여 단계 (2) 또는 단계 (1)의 제제를 침전시키는 단계. 바람직하게는 하나 이상, 보다 바람직하게는 둘 이상의 표면 안정화제의 용액에 제제를 첨가한 후에, 제제는 침전된다. 방법은 후속적으로 종래의 수단에 의해 분산액을 투석 또는 다이아필트레이션(diafiltration) 및 농축하여, 존재하는 경우, 임의의 형성된 염을 제거할 수 있다. 생성된 나노미립자 약물 분산액을 고체 또는 액체 투여 제제로 이용할 수 있다. 다른 양태에서는, 나노미립자 분산액을 주사에 적합한 근육내 저장소 제제로 이용할 수 있다.

<124> 4. 균질화

<125> 바람직한 나노미립자 분산액을 형성하는 다른 방법은 균질화에 의한 것이다. 침전과 유사하게, 이 기법은 밀링 매질을 이용하지 않는다. 대신, 화합물, 표면 안정화제 및 담체 "혼합물"(또는 다른 양태에서는 입자 크기를 감소시킨 후 화합물 및 표면 안정화제를 담체와 함께 첨가한다)은 공정 대역으로 추진되는 공정 스트림을 구성하며, 이 공정 대역은 마이크로플루이다이저(Microfluidizer, 등록상표)(마이크로플루이딕스 코포레이션(Microfluidics Corp.))에서는 상호작용 챔버로 불린다. 처리되는 혼합물을 펌프로 안내한 후 밀어낸다. 마이크로플루이다이저의 프라이밍 밸브가 펌프 바깥으로 공기를 퍼징한다. 일단 펌프가 혼합물로 충진되면 프라이밍 밸브를 닫고 혼합물을 상호작용 챔버로 통과시킨다. 상호작용 챔버의 기하구조가 막강한 전단력, 충격 및 캐비테이션을 생성하고, 이들이 입자 크기를 감소시킨다. 상호작용 챔버 내부에서, 가압된 혼합물은 2개의 스트림으로 분할되고 매우 고속으로 가속된다. 그런 다음 상호작용 대역에서 형성된 제트가 서로를 향하여 충돌한다. 생성된 생성물은 매우 곱고 균일한 입자 크기를 갖는다.

<126> 5. 멸균 생성물 제조

<127> 주사가능한 조성물의 개발은 멸균된 생성물의 생산을 요구한다. 본 발명의 제조 공정은 멸균된 현탁액을 위한 전형적인 공지된 제조 공정과 유사하다. 전형적인 멸균 현탁액 제조 공정 흐름도는 다음과 같다.

<128> (매질 컨디셔닝) -> 컴파운딩 -> 입자 크기 감소 -> 바이얼 충진 -> (동결건조) 및/또는 (말단 멸균)

<129> 괄호안의 선택적인 단계에 의해 나타나는 바와 같이, 공정중 일부는 입자 크기 감소 방법 및/또는 멸균 방법에 의존한다. 예를 들면 매질 컨디셔닝은 매질을 이용하지 않는 밀링 방법에서는 필요하지 않다. 말단 멸균이 화학적 및/또는 물리적 불안정성 때문에 쉽지 않은 경우, 무균 공정을 사용할 수 있다. 말단 멸균은 증기 멸균 또는 생성물의 고에너지 조사에 의해 가능할 수 있다.

<130> 6. 치료 방법

<131> 질환

<132> 본 발명의 방법에 따라 치료될 수 있는 질환은 정신병, 정신분열증, 정신분열정동 장애, 비-정신분열성 정신병, 신경퇴화 질병, 예를 들면 치매와 연관된 행동 장애, 정신 지체 및 자폐와 연관된 행동 장애, 뚜렛 증후군, 양극성 장애(예를 들면 양극성 조증, 양극성 우울증 또는 양극성 장애에서 기분 안정화를 위해), 우울증 및 불안증을 포함한다.

<133> 투여 및 투여량

<134> 전형적으로, 본원 명세서에 개시된 제제는 본원에 열거된 질환을 치료하기에 효과적인 양으로 투여된다. 본 발명의 저장소 제제는 피하 또는 근육내 주사에 의해 의도되는 치료에 효과적인 투여량으로 투여된다. 의학적 증상의 진행을 방지하거나 정지시키거나 또는 치료하는데 필요한 화합물의 치료 효과 투여량은 의약 분야에 익숙한 전임상 및 임상 접근법을 이용하여 당 분야의 숙련자들에 의해 쉽게 확인된다.

<135> 본 발명의 제제를 주사하기에 효과적인 투여량은 일반적으로 당 분야의 숙련된 의사에 의해 결정될 수 있다. 효과적인 투여량은 당 분야의 숙련자들에게 공지된 인자들, 예를 들면 치료되는 증후, 환자의 체중 및 원하는 치료 기간(예를 들면 며칠 또는 몇주)을 고려하여 결정될 수 있다. 제제에 존재하는 약물의 % 또한 한가지 인자이다. 본 발명의 제제를 주사하기에 효과적인 투여량의 한 예는 1, 2, 3 또는 4주마다 1번씩 약 0.1ml 내지 약 2.5ml이다. 바람직하게는 주사를 위한 투여량은 약 2ml 이하, 예를 들면 약 1ml 내지 약 2ml이다. 바람직하게는 주사 부피는 2ml이고, 1, 2, 3 또는 4주마다 1회 주사한다.

<136> 7. 약제의 제조에서의 용도

<137> 한 양태에서, 본 발명은 제제 1 내지 4로 양태화된 제제, 및 이의 서브-제제를 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체와 함께 함유하는 제제(또는 "약제")를 제조하는 방법을 포함한다. 다른 양태에서, 정신병, 정신분열증, 정신분열정동 장애, 비-정신분열성 정신병, 신경퇴화 질병, 예를 들면 치매와 연관된 행동 장애, 정신 지체 및 자폐와 연관된 행동 장애, 뚜렛 증후군, 양극성 장애(예를 들면 양극성 조증, 양극성 우울증 또는 양극성 장애에서 기분 안정화를 위해), 우울증 및 불안증을 포함하지만, 이로 한정되지 않는 질환을 치료하는데 사용하기 위해 하나 이상, 바람직하게는 2개 이상의 표면 안정화제가 나노입자 크기를 유지시키는데 효과적인 양으로 화합물 나노입자의 표면상에 흡착된다.

<138> D. 실시예

<139> 하기 실시예는 본 발명을 예시한다. 본 발명의 추가의 양태는 이들 실시예에 제공된 정보를 단독으로 또는 당 분야에 일반적으로 공지된 기법과 함께 이용하여 제조될 수 있다. 이들 실시예에서 제제의 성분을 설명할 때 사용되는 %는 부피당 단위 중량 또는 w/v이다.

실 시 예

<140> 실시예 1

<141> 제제 A의 제조

<142> 48.90g의 밀링 매질(500마이크론, 폴리스티렌 비드)과 함께 8.86g의 지프라시돈 유리 염기를 100ml 밀링 챔버에 두어서 조질 현탁액을 준비하였다.

<143> 여기에, 플루로닉 F108과 트윈 80의 10% 용액을 각각 4.2ml 첨가하였다. 또한, 주사용 물 27.8ml를 밀링 챔버에 첨가하였다. 균질한 현탁액이 수득될 때까지 상기 혼합물을 교반하였다. 그런 다음, 이 현탁액을 나노밀-1(제조자: 엘란 드럭 딜리버리 인코포레이티드(Elan Drug Delivery, Inc.))에서 2100rpm에서 30분동안 밀링하고, 밀링동안의 온도는 4℃로 유지시켰다. 생성된 현탁액을 진공하에서 여과하여 밀링 매질을 제거하고, 현탁액을 현미경 및 광 산란(브룩하벤(Brookhaven))에 의해 특징화하였다. 현미경 관찰의 경우, 한 방울의 희석된

현탁액을 커버 슬립과 슬라이드 사이에 위치시키고, 밝고 어두운 필드 모두 하에서 관찰하였다. 광 산란에 의한 입자 크기 결정의 경우, 한 방울의 현탁액을 물로 충진된 시료 큐벳에 첨가하고, 입자 크기를 측정하였다. 보고된 값은 nm 단위의 유효 직경이다.

<144> 밀링 후의 상기 현탁액은 유리 유동하고, 400배의 현미경 하에서 임의의 큰 결정을 나타내지 않고, 분산된 입자는 빠른 브라운 운동으로 인해 개별적으로 볼 수 없었다. 21% 지프라시돈 유리 염기 나노현탁액의 유효 직경은 235nm였다.

<145> 실시예 2

<146> 제제 B의 제조

<147> 48.90g의 밀링 매질(500마이크론, 폴리스티렌 비드)과 함께 8.84g의 지프라시돈 유리 염기를 100ml 밀링 챔버에 두어서 조질 현탁액을 준비하였다.

<148> 여기에, 4.2ml의 플루로닉 F108 10% 용액을 첨가하였다. 또한, 주사용 물 32ml를 밀링 챔버에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실시예 1에서와 동일한 조건하에서 밀링하였다.

<149> 30분에 밀링을 중단시키면, 상기 현탁액은 반죽으로 변하고, 이리하여 균일한 비-응집된 유리 유동 나노현탁액이 수득되지 않았다. 반죽을 여과하여 밀링 매질을 분리시킬 수 없기 때문에 추가의 특성화는 수행할 수 없었다.

<150> 실시예 3

<151> 제제 C의 제조

<152> 48.87g의 밀링 매질(500마이크론, 폴리스티렌 비드)과 함께 8.82g의 지프라시돈 유리 염기를 100ml 밀링 챔버에 두어서 조질 현탁액을 준비하였다.

<153> 여기에, 4.2ml의 PVP-K30 10% 용액을 첨가하였다. 또한, 주사용 물 32ml를 밀링 챔버에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실시예 1에서와 동일한 조건하에서 밀링하였다.

<154> 30분에 밀링을 중단시키면, 상기 현탁액은 반죽으로 변하고, 이리하여 균일한 비-응집된 유리 유동 나노현탁액이 수득되지 않았다. 반죽을 여과하여 밀링 매질을 분리시킬 수 없기 때문에 추가의 특성화는 수행할 수 없었다.

<155> 실시예 4

<156> 제제 D의 제조

<157> 21% 지프라시돈 유리 염기 조질 현탁액을 플루로닉 F108의 2.5% 수용액에 제조하였다.

<158> 현탁액을 물을 이용하여 1:1 v/v로 희석시켜 물중에 1.25% 플루로닉 F108을 갖는 10.5% 지프라시돈 유리 염기 현탁액을 생성하였다. 현탁액을 밀링 매질(500마이크론, 폴리스티렌 비드)과 함께 100ml 밀링 챔버에서 밀링하였다.

<159> 1시간에서 밀링을 중단시키면, 여과 후의 상기 현탁액은 유리 유동하고, 현미경 하에서 임의의 큰 결정을 나타내지 않고, 입자의 빠른 브라운 운동이 관찰되었다. 10.5% 지프라시돈 유리 염기 나노현탁액의 유효 직경은 181nm였다.

<160> 실시예 5

<161> 제제 E의 제조

<162> 48.96g의 밀링 매질(500마이크론, 폴리스티렌 비드)과 함께 9.69g의 지프라시돈 하이드로클로라이드를 100ml 밀링 챔버에 두어서 조질 현탁액을 준비하였다.

<163> 여기에, 4.2ml의 10% PVP-K30 및 10% 플루로닉 F108 용액 각각을 첨가하였다. 또한, 주사용 물 25.4ml를 밀링 챔버에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실시예 1에서와 동일한 조건하에서 3시간동안 밀링하였다.

<164> 3시간에서 밀링을 중단시키면, 여과 후의 상기 현탁액은 유리 유동하고, 현미경 하에서 임의의 큰 결정을 나타내지 않고, 입자의 빠른 브라운 운동이 관찰되었다. 23% 지프라시돈 하이드로클로라이드 나노현탁액의 유효 직경은 117nm였다.

<165> 실시예 6

<166> 제제 F의 제조

<167> 48.89g의 밀링 매질(500마이크론, 폴리스티렌 비드)과 함께 11.78g의 지프라시돈 메실레이트를 100ml 밀링 챔버에 두어서 조질 현탁액을 준비하였다.

<168> 여기에, 8.4ml의 10% PVP 및 2.1ml의 10% 플루로닉 F108 용액을 첨가하였다. 또한, 주사용 물 24.2ml를 밀링 챔버에 첨가하였다. 상기 혼합물을 실시예 1에서와 동일한 조건하에서 3시간동안 밀링하였다.

<169> 3시간에서 밀링을 중단시키면, 여과 후의 상기 현탁액은 유리 유동하고, 현미경 하에서 임의의 큰 결정을 나타내지 않고, 입자의 빠른 브라운 운동이 관찰되었다. 28% 지프라시돈 메실레이트 나노현탁액의 유효 직경은 406nm였다.

<170> 실시예 7

<171> 제제 G의 제조

<172> 48.89g의 밀링 매질(500마이크론, 폴리스티렌 비드)과 함께 8.85g의 지프라시돈 유리 염기를 100ml 밀링 챔버에 두어서 조질 현탁액을 준비하였다.

<173> 여기에, 플루로닉 F108, 트윈 80의 10% 용액 및 5% 레시틴을 각각 4.2ml 첨가하였다. 또한, 주사용 물 23.8ml를 밀링 챔버에 첨가하였다. 균일한 현탁액이 수득될 때까지 상기 혼합물을 교반하였다. 그런 다음 이 현탁액을 나노밀-1(제조자: 엘란 드럭 딜리버리 인코포레이티드)에서 2100rpm에서 30분동안 밀링시키고, 밀링동안 온도를 4℃로 유지시켰다. 생성된 현탁액을 진공에서 여과하여 밀링 매질을 제거하고, 현탁액을 실시예 1에 개시된 바와 같은 현미경 및 광 산란에 의해 특징화하였다.

<174> 실시예 8

<175> 제제 H의 제조

<176> 48.9g의 밀링 매질(500마이크론, 폴리스티렌 비드)과 함께 8.87g의 지프라시돈 유리 염기를 100ml 밀링 챔버에 두어서 조질 현탁액을 준비하였다.

<177> 여기에, 4.2ml의 10% 트윈 80 용액 및 8.4ml의 10% 플루로닉 F108 용액을 첨가하였다. 또한, 주사용 물 23.6ml를 밀링 챔버에 첨가하였다. 균일한 현탁액이 수득될 때까지 상기 혼합물을 교반하였다. 그런 다음 이 현탁액을 나노밀-1(제조자: 엘란 드럭 딜리버리 인코포레이티드)에서 2100rpm에서 30분동안 밀링시키고, 밀링동안 온도를 4℃로 유지시켰다. 생성된 현탁액을 진공에서 여과하여 밀링 매질을 제거하고, 현탁액을 실시예 1에 개시된 바와 같은 현미경 및 광 산란에 의해 특징화하였다.

<178> 실시예 9

<179> 21% 지프라시돈 유리 염기 나노입자를 포함하는 예시적인 제제의 안정성

<180> 5℃에서 저장된 바이얼 중에 포장된 제제 A의 입자 크기를 모니터링하였다. 광 산란에 의해 입자 크기를 결정하기 위해, 한 방울의 현탁액을 물로 충진된 시료 큐벳에 첨가하고, 입자 크기를 측정하였다. 보고된 값은 nm 단위의 유효 직경이다. 결과는 하기 표 D1에 열거되어 있다.

표 D1

5℃에서 저장된 제제 A의 유효 입자 직경

<181>

시간(일)	유효 직경(nm)
0	233
5	230
50	233
60	238
92	234
130	245
220	246
339	248
700	256

<182> 실시예 10

<183> 23% 지프라시돈 HCl 나노입자를 포함하는 예시적 제제의 안정성

<184> 5℃에서 저장된 바이얼 중에 포장된 제제 E의 입자 크기를 모니터링하였다. 광 산란에 의해 입자 크기를 결정하기 위해, 한 방울의 현탁액을 물로 충진된 시료 큐벳에 첨가하고, 입자 크기를 측정하였다. 보고된 값은 nm 단위의 유효 직경이다. 결과는 하기 표 D2에 열거되어 있다.

표 D2

5℃에서 저장된 제제 E의 유효 입자 직경

<185>

시간(일)	유효 직경(nm)
0	117
4	120
7	126
52	142
85	136
123	142

<186> 실시예 11

<187> 28% 지프라시돈 메실레이트 나노입자를 포함하는 예시적인 제제의 안정성

<188> 5℃에서 저장된 바이얼 중에 포장된 제제 F의 입자 크기를 모니터링하였다. 광 산란에 의해 입자 크기를 결정하기 위해, 한 방울의 현탁액을 물로 충진된 시료 큐벳에 첨가하고, 입자 크기를 측정하였다. 보고된 값은 nm 단위의 유효 직경이다. 결과는 하기 표 D3에 열거되어 있다.

표 D3

5℃에서 저장된 제제 F의 유효 입자 직경

<189>

시간(일)	유효 직경(nm)
0	406
5	444
50	415
60	407
92	518
130	485
339	525
700	609

<190> 실시예 12

<191> 제제 G의 멸균 및 저장 안정성

<192> 실시예 7의 여과된 현탁액을 플린트 바이얼에 충진(3ml)시켰다. 바이얼을 고무 스토퍼로 밀봉하고, 알루미늄 실을 스토퍼 상에 씌웠다. 충진된 바이얼을 121℃에서 15분동안 증기 멸균기에서 멸균시켰다. 멸균후의 현탁액을 특징화하고, 입자 크기를 광 산란에 의해 측정하였다. 충진된 바이얼을 5℃에서 저장하고 다양한 시간에서 샘플링하여 현탁액의 입자 크기 및 안정성을 측정하였다.

<193> 하기 표는 오토클레이브 동안, 그리고 멸균된 제제를 저장하는 동안의 제제 G의 입자 크기 안정성을 보여준다.

표 D4

오토클레이브한 후, 및 5℃에서 저장하였을 때 제제 G의 유효 입자 직경

시간	유효 직경(nm)
멸균 전	235nm
멸균 후	267nm
멸균 후 저장 시간(일)	유효 직경(nm)
0	274
4	281
7	271
16	268
36	274

<194>

<195> 실시예 13

<196> 제제 H의 멸균 및 저장 안정성

<197> 실시예 8의 여과된 현탁액을 플린트 바이얼에 충진(3ml)시켰다. 바이얼을 고무 스토퍼로 밀봉하고, 알루미늄 실을 스토퍼 상에 씌웠다. 충진된 바이얼을 121℃에서 15분동안 증기 멸균기에서 멸균시켰다. 멸균후의 현탁액을 특징화하고, 입자 크기를 광 산란에 의해 측정하였다. 충진된 바이얼을 5℃에서 저장하고 다양한 시간에서 샘플링하여 현탁액의 입자 크기 및 안정성을 측정하였다.

<198> 하기 표는 오토클레이브 동안, 그리고 멸균된 제제를 저장하는 동안의 제제 H의 입자 크기 안정성을 보여준다.

표 D5

오토클레이브한 후, 및 5℃에서 저장하였을 때 제제 H의 유효 입자 직경

시간	유효 직경(nm)
멸균 전	234nm
멸균 후	311nm
멸균 후 저장 시간(일)	유효 직경(nm)
0	319
3	331
6	325
15	313
35	319

<199>

<200> 실시예 14

<201> 지프라시돈 나노현탁액의 안정성: 동적 광 산란을 이용한 입자 크기 모니터링

<202> 놀랍게도 단일 표면 안정화제의 이용은, 밀링 후의 현탁액의 큰 결정이 없는 균일한 유리 유동 현탁액으로의 분해를 허용하기에 충분하지 않다는 것이 발견되었다. 대신, 하기 표 D6 및 실시예 2 및 3에 도시된 바와 같이 단일 표면 안정화제의 사용은 분해되지 않는 반죽만을 생성하였다. 그러나, 2개 이상의 표면 안정화제가 존재하는 경우, 유리 유동 현탁액이 분해되었다. 더 자세히 조사한 결과, 자료는, 2개의 계면활성제의 총 부피가 단일 계면활성제의 총 부피보다 더 적은 경우에 조차, 더 작은 입자 크기(초기 유효 직경)가 달성됨을 나타낸다.

<203> 이론으로 한정되고자 하는 것은 아니지만, 2개 이상의 표면 안정화제의 조합이 개선된 표면 안정성을 제공하고 결정이 응집되지 않고 나노미립자 크기를 유지할 수 있는 능력을 개선시킬 수 있다. 다른 제2의 표면 안정화제를 첨가하면 표면 안정화제의 w/v% 기준의 총 양이 감소될 수 있고, 이는 표면 안정화제 사이의 상승적 상호작용을 지지한다.

표 D6

지프라시돈의 나노현탁액 및 입자 크기

지프라시돈 화합물	% PVP	% F108	% 트윈 80	다른 첨가제	밀링 시간	시간 (일)	초기 유효 직경 (nm)
21% FB	1				30 분	0	--
21% FB	1	1			30 분	0	242
21% FB	1	1			30 분	0	312
21% FB	1	0.5			30 분	0	309
21% FB	1	1			10 분	0	390
21% FB	1	1			20 분	0	255
21% FB	1	1			30 분	0	232
21% FB	1	1			45 분	0	234
21% FB	1	1			30 분	0	249
21% FB	1	1			60 분	0	230
21% FB	1	1			60 분	55	190
21% FB	1	1			60 분	0	252
21% FB	1	1			60 분	45	201

<204>

지프라시돈 화합물	% PVP	% F108	% 트윈 80	다른 첨가제	밀링 시간	시간 (일)	초기 유효 직경 (nm)
21% FB	1	1			60 분	52	231
21% FB	1	1			60 분	105	238
21% FB	1	1			60 분	143	261
21% FB	1	1			60 분	352	220
21% FB		1	1		30 분	0	234
21% FB		1			90 분	0	--
21% FB		1			30 분	0	--
21% FB		1	1		30 분	0	220
21% FB		2	1		30 분	0	234
21% FB		1	1		30 분	0	233
21% FB		1	1		30 분	5	230
21% FB		1	1		30 분	50	233
21% FB		1	1		30 분	60	238
21% FB		1	1		30 분	92	234
21% FB		1	1		30 분	130	245
21% FB		1	1		30 분	220	246
21% FB		1	1		30 분	339	248
21% FB		1	1		30 분	700	256
21% FB		1	1		30 분	0	273
21% FB		1	1		30 분	50	218
21% FB		1	1		30 분	0	275
21% FB		1	1		30 분	30	236
21% FB	1	1		0.018%SLS	30 분	0	233
21% FB		1	1	0.02% 벤즈알코늄 클로라이드	30 분	0	237
21% FB	1			0.1%SLS	30 분	0	163
21% FB		1	1	0.5% 레시틴	30 분	0	235
21% FB	1			1% F68	30 분	0	655

<205>

<206>

지프라시돈 화합물	% PVP	% F108	% 트윈 80	다른 첨가제	밀링 시간	시간 (일)	초기 유효 직경 (nm)
21% FB	1	1		1% PEG400	30 분	0	308
21% FB	1	1		10% 트레할로즈	30 분	0	295
21% FB	1	1		10% 트레할로즈	30 분	0	236
21% FB	1	1		10% 트레할로즈	30 분	0	237
21% FB	1	1		5% 만니톨	30 분	0	247
21% FB	1	0.5		5% 만니톨	30 분	0	260
21% FB	1	1		5% 만니톨	30 분	0	247
21% FB	1	1		5% 만니톨	30 분	15	268
21% FB	1	1		5% 만니톨	30 분	44	278
21% FB	1	1		5% 만니톨	30 분	86	310
23% HCl	1	1			3 시간	0	122
23% HCl	1	1			3 시간	0	117
23% HCl	1	1			3 시간	4	120
23% HCl	1	1			3 시간	7	126
23% HCl	1	1			3 시간	52	142
23% HCl	1	1			3 시간	85	136
23% HCl	1	1			3 시간	123	142
23% HCl	1		1		3 시간	0	106
23% HCl	1		1		3 시간	17	113
23% HCl	1		1		3 시간	26	113
23% HCl	1		1		3 시간	48	122

지프라시돈 화합물	% PVP	% F108	% 트윈 80	다른 첨가제	밀링 시간	시간 (일)	초기 유효 직경 (nm)
23% HCl	1		1		3 시간	81	129
23% HCl	1		1		3 시간	119	120
23% HCl	1		1		3시간	328	138
23% HCl	1		1		3시간	700	160
23% HCl	1	1			3 시간	0	122
23% HCl		1	1		3시간	0	122
23% HCl		1	1		3 시간	14	133
23% HCl		1	1		3시간	45	161
23% HCl		1	1		3 시간	78	154
23% HCl		1	1		3 시간	116	144
23% HCl		1	1		3시간	206	148
23% HCl		1	1		3시간	325	157
23% HCl		1	1		3시간	700	175
28% Mes	2	0.5			6 시간	0	376
28% Mes	2	0.5			4시간	0	339
28% Mes	2	0.5			3 시간	0	406
28% Mes	2	0.5			3시간	5	444
28% Mes	2	0.5			3시간	50	415
28% Mes	2	0.5			3 시간	60	407
28% Mes	2	0.5			3시간	92	518
28% Mes	2	0.5			3 시간	130	485
28% Mes	2	0.5			3시간	339	525
28% Mes	2	0.5			3시간	700	609
28% Mes	2	0.5			6시간	0	376
28% Mes	2	0.5			6시간	3	354
28% Mes	2	0.5			120 분	0	481
28% Mes	2	0.5			120 분	40	452
28% Mes	2	0.5			120 분	47	509

<207>

<208> 컬럼 1은 유리 염기, 메실레이트 염 또는 하이드로클로라이드 염에서 선택되는 지프라시돈 화합물이다.

<209> 실시예 15

<210> 제제 I의 제조(42% 지프라시돈 유리 염기)

<211> 38.42g의 밀링 매질(500마이크론, 폴리스티렌 비드)과 함께 21.92g의 지프라시돈 유리 염기를 100ml 밀링 챔버에 두어서 조질 현탁액을 준비하였다.

<212> 여기에, 10.44ml의 10% 트윈 80 용액, 10.44ml의 10% 플루로닉 F108 용액 및 5.22ml의 레시틴을 첨가하였다. 추가로, 13.8ml의 주사용 물을 밀링 챔버에 첨가하였다. 균질한 현탁액이 수득될 때까지 상기 혼합물을 교반하였다. 그런 다음, 이 현탁액을 나노밀-1(제조자: 엘란 드럭 딜리버리 인코포레이티드)에서 2100rpm에서 80분동안 밀링하고, 밀링동안의 온도는 4℃로 유지시켰다. 생성된 현탁액을 진공하에서 여과하여 밀링 매질을 제거하고, 현탁액을 실시예 1에 개시된 바와 같이 현미경 및 광 산란에 의해 특징화하였다.

<213> 여과된 현탁액을 (2.5ml) 플린트 바이얼에 충진시켰다. 바이얼을 고무 스토퍼로 밀봉하고, 알루미늄 실을 스토퍼 상에 씌웠다. 충진된 바이얼을 121℃에서 15분동안 증기 멸균기에서 멸균시켰다. 멸균후의 현탁액을 특징화하고, 입자 크기를 광 산란에 의해 측정하였다. 하기 표는 밀링 후 및 오토클레이브 후의 42% 지프라시돈 유리 염기 제제의 입자 크기 안정성을 보여준다.

표 D7

밀링 후 및 오토클레이브 후의 42% 제제 I의 중간값 입자 크기

	중간값 입자 크기, D[4,3](nm)
밀링 후	262nm
멸균 후	384nm

<214>

<215> 실시예 16

<216> 40% 지프라시돈 유리 염기를 포함하는 예시적인 제제 J의 멸균 및 저장 안정성

<217> 제제 J를 실시예 15에 개시된 바와 같이 제조하였다. 여과된 현탁액을 (3ml) 플린트 바이얼에 충진시켰다. 바이얼을 고무 스토퍼로 밀봉하고, 알루미늄 실을 스토퍼 상에 씌웠다. 충진된 바이얼을 121℃에서 15분동안 증기 멸균기에서 멸균시켰다. 멸균후의 현탁액을 특징화하고, 입자 크기를 광 산란에 의해 측정하였다. 충진된 바이얼을 5℃, 25℃ 및 40℃에서 저장하고 다양한 시간에서 샘플링하여 현탁액의 입자 크기 및 안정성을 측정하였다. 하기 표는 오토클레이브동안 및 멸균된 제제의 저장시 제제 J의 입자 크기 안정성을 보여준다.

표 D8

오토클레이브 후 및 5℃, 25℃ 및 40℃에서의 저장 시의 제제 J의 중간값 입자 크기

		중간값 입자 크기, D[4,3](nm)
밀링 후		291nm
멸균 후		279nm
멸균 후 저장 시간(일)	온도(℃)	중간값 입자 크기, D[4,3](nm)
7	5	279
21	5	275
42	5	280
84	5	273
7	25	277
21	25	274
42	25	276
84	25	270
7	40	276
21	40	273
42	40	275
84	40	271

<218>

<219> 실시예 17

<220> 고압 균질화에 의한 21% 지프라시돈 유리 염기 제제의 제조 및 제제의 저장 안정성

<221> 8.4ml의 각각의 10%w/v 플루로닉 F108 및 10%w/v 트윈 80 및 55.6ml의 물과 함께 250ml 병에 미리 연마된 17.71g의 지프라시돈 유리 염기를 두어서 조질 현탁액을 제조하였다. 현탁액을 5℃로 설정된 냉각 욕에 두었다. 고압 균질화기(제조자: 아베스틴 인코포레이티드(Avestin Inc.))를 세정하고 완전 개방 설정에서 물로 하도하였다. 현탁액을 균질화기의 완전 개방 조건 하에서 3분동안 펌핑하고, 이동안 매끄럽게 유동하였다. 그런 다음 갭을 가로지른 압력 강하가 10,000psi까지 서서히 증가하였고 5분동안 유지되었다. 그런 다음, 갭을 가로지른 압력 강하가 15,000psi까지 증가하였고, 22분동안 유지되었다. 이 시점에서 균질화된 현탁액의 시료를 재순환 용기로부터 취하고 균질화를 계속하였다. 균질화를 68분에 중단하고, 이때 제제를 균질화기로부터 펌프로 끌어내었다. 최종 생성물 시료의 입자 크기는 레이저 회절(맬버른 마스터사이저(Malvern Mastersizer))에 의해 측정되었다. 21% 지프라시돈 유리 염기 제제의 중간값 입자 크기(D[4,3])는 균질화 후에 356nm였다. 2.7ml의 상기 제제 및 0.3ml의 5%w/v의 수성 레시틴을 5ml 바이얼에 충진시키고 혼합되게 저었다. 모든 바이얼을 스토퍼로 막고 크림핑하고, 121℃에서 15분동안 오토클레이브하였다. 오토클레이브 처리된 바이얼을 안정성 오븐에 두고 입자 크기에 대해 모니터링하였다. 제제의 입자 크기 안정성은 하기 표 D9에 열거되어 있다.

표 D9

고압 균질화에 의해 제조된, 오토클레이브 처리된 21% 지프라시돈 유리 염기 나노현탁액의 입자 크기 안정성

온도(℃)	시간(일)	중간값 입자 크기(nm)
		D[4,3]
멸균 전	0	356
멸균 후	0	379
5	14	392
5	28	393
5	56	378
5	84	392
	0	379
30	14	383
30	28	384
30	56	380
30	84	379

<222>

<223> 실시예 18

<224> 무수 동결건조된 21% 지프라시돈 유리 염기 제제의 제조

<225> 동결건조 공정

<226> 21%w/v 지프라시돈 유리 염기 나노현탁액을 실시예 7 및 8에 개시된 방법에 의해 제조하였다. 물 중의 27%w/v 트레할로즈, 1%w/v F108, 1%w/v 트윈 80 및 0.5%w/v 레시틴의 배치를 동결건조용 시료를 제조하기 위한 희석제로서 사용하였다. 제제 및 희석제를 3부피의 희석제 대 1부피의 21% 제제의 비로 조합하고 부드럽게 혼합하였다. 이 생성된 현탁액을 0.5ml의 충진 부피를 이용하여 5ml 및 10ml 유리 바이얼에 충진시키고 동결건조 위치에서 스토퍼로 막았다. 그런 다음, 이들 바이얼을 FTS 라이오스타(LyoStar) 동결건조 유니트에 위치시키고, 다음의 가열 프로그램을 작동시켰다.

<227> 1) 선반을 0.2℃/분(300분동안)으로 -40℃까지 냉각시키고 120분동안 유지시켰다.

<228> 2) 선반을 1℃/분(10분동안)으로 -30℃ 및 150mTorr까지 가온시키고 2000분동안 유지시켰다.

<229> 3) 선반을 1℃/분(40분동안)으로 10℃ 및 150mTorr까지 가온시키고 720분동안 유지시켰다.

<230> 4) 선반을 1℃/분(20분동안)으로 30℃ 및 150mTorr까지 가온시키고 720분동안 유지시켰다.

<231> 5) 선반을 1℃/분(15분동안)으로 15℃ 및 150mTorr까지 냉각시키고 주기가 수동으로 종결될 때까지 유지시켰다.

<232> 동결-건조 주기를 수동으로 중단시키고, 바이얼을 스토퍼로 막고 크림핑하였다. 그런 다음 이들을 저장을 위해 냉장고에 두었다.

<233> 바이얼중의 무수 압분체를 0.5ml의 물 또는 0.5ml의 물(제제 비히클)중의 1%w/v F108, 1%w/v 트윈 80 및 0.5%w/v 레시틴중 하나를 이용하여 초기 충진물과 동일한 부피로 재구성시켰다. 이들 바이얼을 교반시키고, 이때 압분체가 습윤화되고 쉽게 유백색 현탁액으로 재구성된다.

<234> 이 동결건조물이 더 높은 농도로 재구축될 수 있는지를 측정하기 위해, 압분체를 0.125ml의 물로 재구축하여 초기 약물 수준과 등가인 21% 농도를 생성하였다. 압분체가 또한 습윤화되고 쉽게 현탁액으로 재구축되었다. 그런 다음, 재구축된 현탁액을 레이저 회절에 의해 입자 크기에 대해 분석하였다. 입자 크기 결과는 하기 표 D10에 열거되어 있다. 냉장된, 비-동결건조된 현탁액이 대조군으로 작용하였다.

표 D10

재구축된 지프라시돈 유리 염기 동결건조물의 입자 크기

재구축용 비히클	재구축에 이용되는 비히클의 부피	입자 크기를 위한 초음파 처리 여부	중간값 입자 크기(nm)
			D[4,3]
대조군-없음	N/A	처리하지 않음	292
물	0.5ml	처리하지 않음	467
물	0.5ml	처리함	382
안정화제 용액	0.5ml	처리하지 않음	464
안정화제 용액	0.5ml	처리함	385
물	0.125ml	처리하지 않음	471
물	0.125ml	처리함	358

<235>

<236> 실시예 19

<237> 밀링되지 않고 마이크론화된 지프라시돈 유리 염기 및 그의 염을 지프라시돈 유리 염기 및 염 나노 입자와 비교한 개에서의 약물동력학 연구

<238> 생체 내에서 약물의 PK 성능에 미치는 입자 크기의 효과를 측정하기 위해 수성 현탁액 제제중의 다양한 입자 크기의 지프라시돈 유리 염기 및 이의 염을 이용하여 약물동력학 연구를 수행하였다. 1000nm 미만의 중간값 유효 직경을 갖는 지프라시돈 유리 염기 및 염 제제는 5㎛ 초과의 입자 크기를 갖는 제제에 비해 상당히 더 높은 노출(평균 저장소 수준 및 곡선 아래의 면적)을 나타내었다(더 높은 AUC 및 평균 저장소 수준). 실시예 1 내지 6을 나타내는 하기 표 D11을 참조할 수 있다.

표 D11

다양한 저장소 제제를 근육내 투여한 후 개에서 지프라시돈의 약물동력학. 보고된 값은 4마리 개의 중간값±표준편차이다.

제제	유효 직경 또는 중간값 직경(nm)	지프라시돈 활성의 투여량(mg)	AUC_{0-inf} (ng.h/ml)	평균 저장소 ($C_{1내지\ 3주}$)수준 (ng/ml)	C_{max} (ng/ml)
2% 플루로닉 F108, 2% 트윈 80 및 0.5% 레시틴이 있는 42% 지프라시돈 유리 염기	384	840	117408±31097	243±86	495±98
2% PVP 및 0.1% SLS가 있는 21% 지프라시돈 유리 염기	260	420	58300±6490	110±23	146±35
1% 플루로닉 F108 및 1% 트윈 80이 있는 21% 지프라시돈 유리 염기	231	420	62600±9400	100±15	180±85
1% 플루로닉 F108, 1% 트윈 80 및 0.5% 레시틴이 있는 21% 지프라시돈 유리 염기	911	420	64400±7800	105±19	389±231
1% 플루로닉 F108 및 1% PVP가 있는 23% 지프라시돈 하이드로클로라이드 염	113	420	53800±11000	78±14	211±168
28% 지프라시돈 메실레이트 염, 2% PVP 및 0.5% 플루로닉 F108	406	420	48700±4400	78±14	116±39
21% 마이크론화된 지프라시돈 유리 염기, 1.5% NaCMC 및 0.1% 트윈 80의 수성 현탁액	4660	420	40000±6700	47±8	71±14
28% 마이크론화된 지프라시돈 메실레이트 염, 0.1% 트윈 80 수성 현탁액	3610	420	38900±1600	55±27	73±40
28% 지프라시돈 메실레이트-공칭 크기 수성 현탁액	10660	420	31400±1100	43±30	60±38

<239>

<240> 모든 언급된 문헌은 참고로 혼입되어 있다. 본 발명의 요소 또는 그의 예시적인 양태가 도입되는 경우, 단수 형태 및 "상기"는 그 요소가 하나 이상 있음을 의미한다. 용어 "포함하는" 및 "갖는"은 포괄적이고 열거된 요소 이외의 추가의 요소가 있을 수 있음을 의미한다. 비록 본 발명이 특정한 양태에 대해 개시되어 있지만, 이들 양태의 세부 사항이 제한으로서 간주되어서는 안된다.