



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년11월20일
(11) 등록번호 10-1799304
(24) 등록일자 2017년11월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/65 (2006.01) A61K 31/04 (2006.01)
A61K 33/26 (2006.01) A61K 33/34 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7031982
(22) 출원일자(국제) 2011년05월12일
심사청구일자 2016년02월18일
(85) 번역문제출일자 2012년12월06일
(65) 공개번호 10-2013-0080797
(43) 공개일자 2013년07월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/036351
(87) 국제공개번호 WO 2011/143503
국제공개일자 2011년11월17일
(30) 우선권주장
61/334,106 2010년05월12일 미국(US)
61/392,304 2010년10월12일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
W02006078925 A1*
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
렘팩스 파머수티클스 인코퍼레이티드
미국 캘리포니아주 92121 샌디에이고 스위트 200
사이언스 파크 로드 3033
(72) 발명자
그리피스, 데이비드
미국, 92069 캘리포니아, 샌 마르코스 반달 코트 714
보이어, 서지
미국, 92109 캘리포니아, 샌디에이고, 캐슬 힐스
드라이브 5112
(74) 대리인
특허법인가산

전체 청구항 수 : 총 60 항

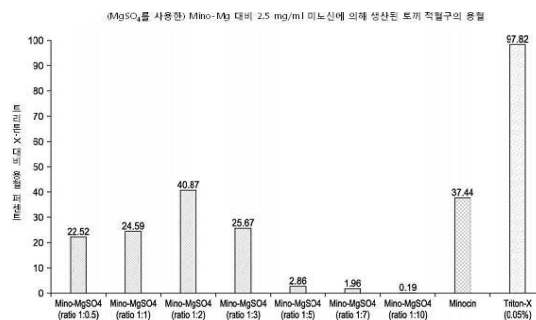
심사관 : 송호선

(54) 발명의 명칭 테트라사이클린 조성물

(57) 요약

본 발명은 향상된 안정성 및 용해성을 가지는 테트라사이클린을 포함하는 조성물, 약학 조성물 및 이를 제조하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시예들은 과량의 2가 또는 3가 양이온과 함께 테트라사이클린을 포함한다.

대표도 - 도3



(56) 선행기술조사문헌

W02003066064 A1*

EP00184389 B1

KR1019990075100 A

W02003066064 A2*

W02006078925 A2*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

마그네슘 양이온과 미노사이클린의 수용액을 포함하되,
상기 마그네슘 양이온과 상기 미노사이클린의 몰비(molar ratio)가 2:1보다 크고,
상기 수용액은 pH가 4 초과 내지 7 미만이며, 정맥 투약에 적합한 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,
상기 수용액은 약학적으로 허용가능한 오일을 포함하지 않고, pH가 5 미만인 약학 조성물.

청구항 3

마그네슘 양이온과 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 수용액을 포함하되, 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제는 미노사이클린, 티게사이클린 및 PTK796으로 이루어진 군으로부터 선택되고,
상기 마그네슘 양이온과 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 몰비(molar ratio)가 2:1보다 크고,
상기 수용액은 약학적으로 허용되는 오일을 포함하지 않고 pH가 4 초과 내지 7 미만이며, 삼투질 농도가 500 mOsmol/kg보다 작고, 정맥 투약에 적합한 약학 조성물.

청구항 4

제1 항 내지 제3 항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 수용액은 폴리옥시에틸렌 하이드로제네이티드 캐스터 오일(polyoxyethylene hydrogenated castor oil), 산화방지제, 피리딘(pyridine) 함유 화합물, 니코틴아미드(nicotinamide), 알코올, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 글루콘산염(gluconate), 피롤리돈(pyrrolidone) 화합물, 물 혼화성(water-miscible) 국소 마취제, 요소, 락토스(lactose) 및 탈수제(dehydrating agent)로 이루어진 군에서 선택되는 구성요소를 포함하지 않되,
상기 탈수제는 아세트산 에틸(ethyl acetate), 무수 아세트산(acetic anhydride), 무수 에탄올(absolute ethanol), 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군에서 선택되는 약학 조성물.

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

제1 항 또는 제3 항에 있어서,
상기 수용액은 pH가 6 미만인 약학 조성물.

청구항 8

삭제

청구항 9

제1 항 또는 제3 항에 있어서,

상기 수용액은 pH가 5 미만인 약학 조성물.

청구항 10

제1 항 내지 제3 항 중 어느 한 항에 있어서,

제1항 또는 제2항의 상기 마그네슘 양이온과 상기 미노사이클린의 몰비, 또는

제3항의 상기 마그네슘 양이온과 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 몰비(molar ratio)가 3:1보다 큰 약학 조성물.

청구항 11

제1 항 내지 제3 항 중 어느 한 항에 있어서,

제1항 또는 제2항의 상기 마그네슘 양이온과 상기 미노사이클린의 몰비, 또는

제3항의 상기 마그네슘 양이온과 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 몰비(molar ratio)가 5:1 이상인 약학 조성물.

청구항 12

제1 항 내지 제3 항 중 어느 한 항에 있어서,

제1항 또는 제2항의 상기 마그네슘 양이온과 상기 미노사이클린의 몰비, 또는

제3항의 상기 마그네슘 양이온과 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 몰비는 5:1 내지 10:1인 약학 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서,

상기 마그네슘 양이온과 상기 미노사이클린의 몰비, 또는

상기 마그네슘 양이온과 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 몰비는 5:1인 약학 조성물.

청구항 14

제1 항 내지 제3 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 마그네슘 양이온과 미노사이클린의 몰비(molar ratio), 또는

상기 마그네슘 양이온과 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 몰비가 8:1보다 큰 약학 조성물.

청구항 15

제1 항 내지 제3 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 마그네슘 양이온과 미노사이클린의 몰비, 또는

상기 마그네슘 양이온과 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 몰비는 10:1 이상인 약학 조성물.

청구항 16

제1 항 또는 제2 항에 있어서,

상기 수용액의 삼투질 농도는 500 mOsm/kg보다 작은 약학 조성물.

청구항 17

제1 항 내지 제3 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 수용액의 삼투질 농도는 400 mOsm/kg보다 작은 약학 조성물.

청구항 18

제1 항 내지 제3 항 중 어느 한 항에 있어서,
제1항 또는 제2항의 상기 미노사이클린 또는
제3항의 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 농도는 적어도 1 mg/ml인 약학 조성물.

청구항 19

제1 항 내지 제3 항 중 어느 한 항에 있어서,
제1항 또는 제2항의 상기 미노사이클린 또는
제3항의 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 농도는 적어도 5 mg/ml인 약학 조성물.

청구항 20

제1 항 내지 제3 항 중 어느 한 항에 있어서,
상기 수용액은 황산 마그네슘(magnesium sulfate), 산화 마그네슘(magnesium oxide), 아세트산 마그네슘(magnesium acetate) 및 염화 마그네슘(magnesium chloride)으로 이루어진 군에서 선택되는 구성요소를 포함하는 약학 조성물.

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

제3 항에 있어서,
상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린은 미노사이클린 및 PTK796으로 이루어진 군에서 선택되는 약학 조성물.

청구항 28

제3 항에 있어서,
상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린은 티게사이클린인 약학 조성물.

청구항 29

제1 항에 있어서,
상기 조성물은 10 mg/ml의 미노사이클린, $MgCl_2$ 및 NaOH를 포함하고,
상기 Mg와 미노사이클린의 몰비(molar ratio)가 5:1이고, pH가 4.5 초과 내지 5.5 미만인 약학 조성물.

청구항 30

제1 항에 있어서,

상기 조성물은 10 mg/ml의 미노사이클린, MgSO_4 및 아세트산 나트륨(sodium acetate)을 포함하고,

상기 Mg와 미노사이클린의 몰비(molar ratio)가 5:1이고, pH가 4.5 초과 내지 5.5 미만이며, 삼투질 농도가 275 mOsm/kg 초과 내지 375 mOsm/kg 미만인 약학 조성물.

청구항 31

제1 항에 있어서,

상기 조성물은 10 mg/ml의 미노사이클린 및 $\text{Mg}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2)_2$ 를 포함하고,

상기 Mg와 미노사이클린의 몰비(molar ratio)가 5:1이고, pH가 4.5 초과 내지 5.5 미만인 약학 조성물.

청구항 32

제1 항에 있어서,

상기 조성물은 10 mg/ml의 미노사이클린, MgSO_4 및 NaOH를 포함하고,

상기 Mg와 미노사이클린의 몰비(molar ratio)가 5:1이고, pH가 4.5 초과 내지 5.5 미만이며, 삼투질 농도가 150 mOsm/kg 초과 내지 250 mOsm/kg 미만인 약학 조성물.

청구항 33

제28 항에 있어서,

상기 조성물은 5 mg/ml의 티게사이클린, MgSO_4 및 NaOH를 포함하고, pH가 5.5 초과 내지 6.5 미만이며,

상기 Mg와 티게사이클린의 몰비(molar ratio)가 5:1 또는 12:1인 약학 조성물.

청구항 34

제28 항에 있어서,

상기 조성물은 5 mg/ml의 티게사이클린, MgCl_2 및 NaOH를 포함하고, pH가 5.5 초과 내지 6.5 미만이며,

상기 Mg와 티게사이클린의 몰비(molar ratio)가 5:1 또는 12:1인 약학 조성물.

청구항 35

제28 항에 있어서,

상기 조성물은 5 mg/ml의 티게사이클린, MgSO_4 및 NaOH를 포함하고, pH가 6.0 초과 내지 7.0 미만이며,

상기 Mg와 티게사이클린의 몰비(molar ratio)가 5:1 또는 12:1인 국소 투여에 적합한 약학 조성물.

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제 또는 그 염, 및 2가 또는 3가 양이온을 포함하는 염을 포함하되, 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제는 미노사이클린, 티게사이클린 및 PTK796으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 상기 2가 또는 3가 양이온은 마그네슘, 칼슘 및 아연 중에서 선택되며,

상기 2가 또는 3가 양이온과 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린의 몰비(molar ratio)가 2:1보다 크고,
물에 용해될 때 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 농도가 1 mg/ml이고, pH가 4 초과 내지 7 미만인
용액이 형성되는 수용성 고상 조성물.

청구항 39

삭제

청구항 40

제38 항에 있어서,

상기 2가 또는 3가 양이온과 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 몰비(molar ratio)가 3:1보다 큰 조
성물.

청구항 41

제38 항에 있어서,

상기 2가 또는 3가 양이온과 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 몰비(molar ratio)가 5:1 이상인 조
성물.

청구항 42

제38 항에 있어서,

상기 2가 또는 3가 양이온과 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 몰비(molar ratio)가 8:1보다 큰 조
성물.

청구항 43

제38 항에 있어서,

상기 2가 또는 3가 양이온과 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 몰비(molar ratio)가 10:1 이상인
조성물.

청구항 44

제38 항에 있어서, 상기 조성물은 동결건조 형태인 조성물.

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

제38 항에 있어서,

상기 염은 염화 마그네슘(magnesium chloride), 브롬화 마그네슘(magnesium bromide), 황산 마그네슘
(magnesium sulfate), 염화 칼슘(calcium chloride), 브롬화 칼슘(calcium bromide), 황산 칼슘(calcium
sulfate), 염화 아연(zinc chloride), 사과산 마그네슘(magnesium malate), 구연산 마그네슘(magnesium
citrate), 아세트산 마그네슘(magnesium acetate), 구연산 칼슘(calcium citrate), 아세트산 아연(zinc
acetate) 및 구연산 아연(zinc citrate)에서 선택되는 조성물.

청구항 48

제38 항에 있어서,

상기 조성물은 산화방지제, 피리딘(pyridine) 함유 화합물, 니코틴아미드(nicotinamide) 및 글루콘산염(gluconate)으로 이루어지는 군에서 선택되는 구성요소를 포함하지 않는 조성물.

청구항 49

제38 항에 있어서,

상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린이 미노사이클린 및 PTK796에서 선택되는 조성물.

청구항 50

제38 항에 있어서, 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린 은 티게사이클린인 조성물.

청구항 51

용액을 만들기 위하여 제38 항의 수용성 고상 조성물을 물에 용해시키는 단계를 포함하는 약학 조성물을 제조하는 방법.

청구항 52

삭제

청구항 53

제51 항에 있어서,

상기 용액의 pH를 4 초과 내지 7 미만으로 되도록 조절하는 단계; 및

상기 용액을 동결건조하는 단계;를 더 포함하는 약학 조성물을 제조하는 방법.

청구항 54

제51 항에 있어서,

상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린이 미노사이클린 및 PTK796에서 선택되는 방법.

청구항 55

제51 항에 있어서,

상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린은 티게사이클린인 방법.

청구항 56

제53 항에 있어서,

상기 용액의 pH는 6 미만으로 조절되는 방법.

청구항 57

제53 항에 있어서,

상기 용액의 pH는 5 미만으로 조절되는 방법.

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

마그네슘 양이온의 수용액을 포함하는 희석액을 포함하는 제1 컨테이너; 및

상기 희석액에 가용성인 고상 조성물을 포함하는 제2 컨테이너를 포함하되,

상기 고상 조성물은 상기 마그네슘 양이온과 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 몰비(molar ratio)가 2:1 보다 큰 양으로 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제를 포함하고, 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제는 미노사이클린, 티게사이클린 및 PTK796으로 이루어진 군으로부터 선택되고,

상기 희석액에 상기 고상 조성물을 용해시켜 pH 4 초과 내지 7 미만인 용액을 제조하는 키트.

청구항 68

삭제

청구항 69

제67 항에 있어서, 상기 희석액은 산, 염기, 또는 버퍼로부터 선택되는 추가적인 치환기(substituent)을 포함하는 키트.

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

제67 항에 있어서,
상기 회석액의 pH는 6 초과 내지 8 미만인 키트.

청구항 76

삭제

청구항 77

제67 항에 있어서,
상기 마그네슘 양이온과 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 몰비(molar ratio)가 3:1보다 큰 키트.

청구항 78

제67 항에 있어서,
상기 마그네슘 양이온과 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 몰비(molar ratio)가 5:1 이상인 키트.

청구항 79

제67 항에 있어서,
상기 마그네슘 양이온과 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 몰비(molar ratio)가 8:1보다 큰 키트.

청구항 80

제67 항에 있어서,
상기 마그네슘 양이온과 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 몰비(molar ratio)가 10:1 이상인 키트.

청구항 81

제67 항에 있어서,
상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린이 미노사이클린 및 PTK796에서 선택되는 키트.

청구항 82

제67 항에 있어서, 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린은 티게사이클린인 키트.

청구항 83

정맥 루트로 대상의 세균성감염증을 치료 또는 예방하는 데 사용되는, 제1 항 내지 제3항, 제27항 내지 제29항, 제31항 내지 제35항, 제38항, 제40항 내지 제44항 및 제47항 내지 제50 항 중 어느 한 항의 약학 조성물.

청구항 84

정맥 루트로 대상의 세균성감염증을 치료 또는 예방하는 데 사용되는, 제51 항, 및 제53항 내지 제57항 중 어느 한 항의 방법에 따라 제조된 약학 조성물.

청구항 85

정맥 루트로 대상의 세균성감염증을 치료 또는 예방하는 데 사용되는, 제1항 내지 제3항, 제27항 내지 제29항, 제31항 내지 제35항, 제38항, 제40항 내지 제44항 및 제47항 내지 제50항 중 어느 한 항의 약학 조성물로서,
상기 조성물의 정맥투여량은 200 ml 미만인 약학 조성물.

청구항 86

정맥 루트로 대상의 세균성감염증을 치료 또는 예방하는 데 사용되는, 제1항 내지 제3항, 제27항 내지 제29항, 제31항 내지 제35항, 제38항, 제40항 내지 제44항 및 제47항 내지 제50항 중 어느 한 항의 약학 조성물로서, 상

기 조성물이 60분 미만으로 투여되기에 적합한 약학 조성물.

청구항 87

정맥 루트로 대상의 세균성감염증을 치료 또는 예방하는 데 사용되는, 제51 항, 및 제53항 내지 제57항 중 어느 한 항의 방법에 따라 제조된 약학 조성물로서,

상기 조성물의 정맥투여량은 200 ml 미만인 약학 조성물.

청구항 88

정맥 루트로 대상의 세균성감염증을 치료 또는 예방하는 데 사용되는, 제51 항, 및 제53항 내지 제57항 중 어느 한 항의 방법에 따라 제조된 약학 조성물로서,

상기 조성물이 60분 미만으로 투여되기에 적합한 약학 조성물.

청구항 89

마그네슘 양이온과 티게사이클린의 수용액을 포함하되,

상기 마그네슘 양이온과 상기 티게사이클린의 몰비(molar ratio)가 2:1보다 크고,

상기 용액의 pH가 4 초과 내지 7 미만인 조성물.

청구항 90

제89 항에 있어서,

상기 마그네슘 양이온과 상기 티게사이클린의 몰비(molar ratio)가 3:1보다 큰 조성물.

청구항 91

컨테이너로부터 정맥 투여에 앞서, 500 ml 보다 적은 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항의 약학 조성물을 포함하는,

정맥 투여에 사용되는 컨테이너.

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

청구항 101

삭제

청구항 102

삭제

청구항 103

삭제

청구항 104

삭제

청구항 105

삭제

청구항 106

삭제

청구항 107

삭제

청구항 108

삭제

청구항 109

삭제

청구항 110

삭제

청구항 111

삭제

청구항 112

삭제

청구항 113

삭제

청구항 114

삭제

청구항 115

삭제

청구항 116

삭제

청구항 117

삭제

청구항 118

삭제

청구항 119

삭제

청구항 120

삭제

청구항 121

삭제

청구항 122

삭제

청구항 123

삭제

청구항 124

삭제

청구항 125

삭제

청구항 126

삭제

청구항 127

삭제

청구항 128

삭제

청구항 129

삭제

청구항 130

삭제

청구항 131

삭제

청구항 132

삭제

청구항 133

삭제

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 발명은 테트라사이클린 조성물과 이의 제조방법 및 이를 사용하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시예들은 과량의 2가 또는 3가 양이온을 갖는 테트라사이클린을 포함한다.

배경 기술

- [0002] 테트라사이클린은 넓은 범위 항생제로 기도(respiratory tract), 부비강(sinuses), 중이(middle ear), 요로(urinary tract) 및 장(intestines)의 감염과 같은 다양한 세균성 감염증을 치료하기 위하여 사용되고, 특히 베타-락탐(β -lactams) 및 마크로라이드(macrolides)에 대해 알레르기가 있는 환자에서 임질 치료에 사용될 수 있다. 테트라사이클린은 아미노아실-tRNA(aminoacyl-tRNA)가 리보솜(ribosome)에 결합하는 것을 막음으로써, 그람 양성균 및 그람 음성균의 단백질 합성을 방해한다. 테트라사이클린의 작용은 킬링(살균) 보다는 제균(균의 성장을 막는)이다.
- [0003] 테트라사이클린은 빠르게 분해되어 에피테트라사이클린(epitetracycline), 무수테트라사이클린(anhydrotetracycline), 에피무수테트라사이클린(epianhydrotetracycline) 및 다른 분해 산물을 형성한다. 분해될 때, 테트라사이클린은 분해 산물이 치료적으로 유용한 활성을 가지지 않기 때문에 치료적 가치가 작다. 분해는 항생제가 용액 내에 존재하자마자 시작되고, 항생제와 에피머(epimer)의 농도가 평형에 도달할 때까지 계속된다. 평형점은 온도와 pH에 의존하고, 높은 온도와 낮은 pH에서 더 많은 에피머가 형성된다. 산화 및 다른 부반응들은 분해를 더 야기시킨다. 따라서, 테트라사이클린은 수용액 환경 하에서 그것의 활성화 형태에 있어 제한된 존재를 가질 수 있다. 게다가, 테트라사이클린의 분해 산물은 독성이 있고, 판코니 증후군(Fanconi syndrome), 신장의 네프론(nephrons)에서 근위세뇨관 기능(proximal tubular function)에 영향을 주어 잠재적으로 치명적인 질병을 야기할 수 있다.
- [0004] 병원 의료진에게 냉각할 필요 없이 보다 긴 혼합 및 복원 시간을 수반하는 유연성 및 장점을 제공할 필요가 있고, 이로 인하여, 예를 들어, 병원 약사가 필요하기 하루 전에 용액을 준비할 수 있다. 또한, 허리케인, 지진 또는 쓰나미와 같은 자연 재해 이후, 냉각 장치에의 접근이 어려울 수 있고, 전기의 부족에 의해 더 지연될 수 있다. 테트라사이클린의 안정한 포물레이션은 용액으로 저장될 수 있고, 복원할 필요가 없으며, 외래 환자용으로 흡입기 또는 분무기로 사용할 수 있다.
- [0005] 게다가, 일부 테트라사이클린은 테트라사이클린 유발 용혈(tetracycline-induced hemolysis)을 야기할 수 있다. 상기 용혈은 정맥 투여 시 주사 위치에 정맥염(venous phlebitis)을 초래할 수 있고, 그 결과 염증(irritation)을 유발하고 용인될 수 있는 투입 용량을 잠재적으로 제한한다. 따라서, 상기 용혈의 발생을 감소시키는 테트라사이클린의 포물레이션이 요구된다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0006] 본 발명은 상기와 같이, 용혈의 발생을 감소시키는 테트라사이클린의 포물레이션을 제공하고자 한다.

과제의 해결 수단

- [0007] 본 발명은 테트라사이클린 조성물과 이의 제조방법 및 이를 사용하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시예들은 과

량의 2가 또는 3가 양이온과 함께 테트라사이클린을 포함한다.

- [0008] 일부 실시예는 약제학적 조성물을 포함한다. 일부 실시예에서, 약제학적 조성물은 미노사이클린 수용액과 2가 또는 3가 양이온을 포함하고, 상기 2가 또는 3가 양이온과 미노사이클린의 몰비(molar ratio)가 2:1보다 크고, 상기 용액은 약학적으로 허용가능한 오일을 포함하지 않고 정맥 투약에 적합하다.
- [0009] 일부 실시예에서, 약제학적 조성물은 미노사이클린 수용액과 2가 또는 3가 양이온을 포함하고, 상기 2가 또는 3가 양이온과 미노사이클린의 몰비(molar ratio)가 2:1보다 크고, 상기 용액은 pH가 4 초과 내지 5 미만이고 정맥 투약에 적합하다.
- [0010] 일부 실시예에서, 약제학적 조성물은 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제 수용액과 2가 또는 3가 양이온을 포함하고, 상기 2가 또는 3가 양이온과 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 몰비(molar ratio)가 3:1보다 크고, 상기 용액은 약학적으로 허용되는 오일, 글루코산염(gluconate) 또는 피리딘(pyridine) 함유 화합물을 포함하지 않고 2 초과 내지 7 미만의 pH를 가지며, 정맥 투약에 적합하다.
- [0011] 일부 실시예에서, 상기 용액은 폴리옥시에틸렌 하이드로제네이티드 캐스터 오일(polyoxyethylene hydrogenated castor oil)을 포함하지 않는다.
- [0012] 일부 실시예에서, 상기 용액은 산화방지제를 포함하지 않는다.
- [0013] 일부 실시예에서, 상기 용액은 피리딘(pyridine) 함유 화합물을 포함하지 않는다.
- [0014] 일부 실시예에서, 상기 용액은 니코틴아미드(nicotinamide)를 포함하지 않는다.
- [0015] 일부 실시예에서, 상기 용액은 알코올을 포함하지 않는다.
- [0016] 일부 실시예에서, 상기 용액은 글리세롤을 포함하지 않는다.
- [0017] 일부 실시예에서, 상기 용액은 폴리에틸렌 글리콜을 포함하지 않는다.
- [0018] 일부 실시예에서, 상기 용액은 글루코산염(gluconate)을 포함하지 않는다.
- [0019] 일부 실시예에서, 상기 용액은 피롤리돈(pyrrolidone) 화합물을 포함하지 않는다.
- [0020] 일부 실시예에서, 상기 용액은 물 혼화성(water-miscible) 국소 마취제를 포함하지 않는다.
- [0021] 일부 실시예에서, 상기 물 혼화성(water-miscible) 국소 마취제는 프로카인(procaine)이다.
- [0022] 일부 실시예에서, 상기 용액은 요소를 포함하지 않는다.
- [0023] 일부 실시예에서, 상기 용액은 락토스(lactose)를 포함하지 않는다.
- [0024] 일부 실시예에서, 상기 용액은 탈수제를 포함하지 않는다. 일부 실시예에서, 상기 탈수제는 아세트산 에틸(ethyl acetate), 무수 아세트산(acetic anhydride), 무수 에탄올(absolute ethanol), 아세트산 에틸(ethyl acetate), 무수 아세트산(acetic anhydride), 및 이들의 혼합물로 이루어진 군에서 선택된다.
- [0025] 일부 실시예에서, 상기 용액은 7 미만의 pH를 가진다. 일부 실시예에서, 상기 용액은 6 미만의 pH를 가진다. 일부 실시예에서, 상기 용액은 5 미만의 pH를 가진다.
- [0026] 일부 실시예에서, 상기 용액은 2 초과 내지 7 미만의 pH를 가진다. 일부 실시예에서, 상기 용액은 4 초과 내지 7 미만의 pH를 가진다. 일부 실시예에서, 상기 용액은 4 초과 내지 6 미만의 pH를 가진다. 일부 실시예에서, 상기 용액은 4 초과 내지 5 미만의 pH를 가진다.
- [0027] 일부 실시예에서, 2가 또는 3가 양이온과 미노사이클린의 몰비(molar ratio)가 3:1보다 크다. 일부 실시예에서, 2가 또는 3가 양이온과 미노사이클린의 몰비(molar ratio)가 5:1보다 크다. 일부 실시예에서, 2가 또는 3가 양이온과 미노사이클린의 몰비(molar ratio)가 8:1보다 크다. 일부 실시예에서, 2가 또는 3가 양이온과 미노사이클린의 몰비(molar ratio)가 10:1보다 크다.
- [0028] 일부 실시예에서, 상기 용액의 삼투질 농도는 500 mOsm/kg보다 작다. 일부 실시예에서, 상기 용액의 삼투질 농도는 400 mOsm/kg보다 작다. 일부 실시예에서, 상기 용액의 삼투질 농도는 350 mOsm/kg보다 작다.
- [0029] 일부 실시예에서, 미노사이클린의 농도는 최소한 1 mg/ml이다. 일부 실시예에서, 미노사이클린의 농도는 최소한 5 mg/ml이다. 일부 실시예에서, 미노사이클린의 농도는 최소한 10 mg/ml이다.

- [0030] 일부 실시예에서, 상기 용액은 황산 마그네슘(magnesium sulfate)을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 용액은 산화 마그네슘(magnesium oxide)을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 용액은 아세트산 마그네슘(magnesium acetate)을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 용액은 염화 마그네슘(magnesium chloride)을 포함한다.
- [0031] 일부 실시예에서, 상기 용액은 버퍼(buffer)를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 용액은 아세테이트(acetate)를 포함한다.
- [0032] 일부 실시예에서, 상기 용액은 염기를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 염기는 NaOH를 포함한다.
- [0033] 일부 실시예에서, 상기 양이온은 철(iron), 구리(copper), 아연(zinc), 망간(manganese), 니켈(nickel), 코발트(cobalt), 알루미늄(aluminum), 칼슘(calcium), 마그네슘(magnesium) 및 갈륨(gallium)에서 선택된다. 일부 실시예에서, 상기 양이온은 마그네슘(magnesium), 칼슘(calcium) 및 아연(zinc)에서 선택된다. 일부 실시예에서, 상기 양이온은 마그네슘(magnesium)이다.
- [0034] 일부 실시예에서, 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린은 미노사이클린, PTK796 및 글리실사이클린에서 선택된다. 일부 실시예에서, 상기 글리실사이클린은 티게사이클린이다. 일부 실시예에서, 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린은 미노사이클린이다. 일부 실시예에서, 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린은 PTK796이다.
- [0035] 일부 실시예는 10 mg/ml의 미노사이클린, $MgCl_2$ 및 NaOH를 포함하고, 상기 Mg와 미노사이클린의 몰비(molar ratio)가 5:1이고, pH가 4.5 초과 내지 5.5 미만인 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0036] 일부 실시예는 10 mg/ml의 미노사이클린, $MgSO_4$ 및 아세트산 나트륨(sodium acetate)을 포함하고, 상기 Mg와 미노사이클린의 몰비(molar ratio)가 5:1이고, pH가 4.5 초과 내지 5.5 미만이며, 삼투질 농도가 275 mOsm/kg 초과 내지 375 mOsm/kg 미만인 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0037] 일부 실시예는 10 mg/ml의 미노사이클린 및 $Mg(C_2H_3O_2)_2$ 를 포함하고, 상기 Mg와 미노사이클린의 몰비(molar ratio)가 5:1이고, pH가 4.5 초과 내지 5.5 미만인 약제학적 조성물을 포함한다.
- [0038] 일부 실시예는 10 mg/ml의 미노사이클린, $MgSO_4$ 및 NaOH를 포함하고, 상기 Mg와 미노사이클린의 몰비(molar ratio)가 5:1이고, pH가 4.5 초과 내지 5.5 미만이며, 삼투질 농도가 150 mOsm/kg 초과 내지 250 mOsm/kg 미만인 약학 조성물을 포함한다.
- [0039] 일부 실시예는 5 mg/ml의 티게사이클린, $MgSO_4$ 및 NaOH를 포함하고, 상기 Mg와 티게사이클린의 몰비(molar ratio)가 5:1이고, pH가 5.5 초과 내지 6.5 미만인 약학 조성물을 포함한다.
- [0040] 일부 실시예는 5 mg/ml의 티게사이클린, $MgSO_4$ 및 NaOH를 포함하고, 상기 Mg와 티게사이클린의 몰비(molar ratio)가 12:1이고, pH가 5.5 초과 내지 6.5 미만인 약학 조성물을 포함한다.
- [0041] 일부 실시예는 5 mg/ml의 티게사이클린, $MgCl_2$ 및 NaOH를 포함하고, 상기 Mg와 티게사이클린의 몰비(molar ratio)가 5:1이고, pH가 5.5 초과 내지 6.5 미만인 약학 조성물을 포함한다.
- [0042] 일부 실시예는 5 mg/ml의 티게사이클린, $MgCl_2$ 및 NaOH를 포함하고, 상기 Mg와 티게사이클린의 몰비(molar ratio)가 12:1이고, pH가 5.5 초과 내지 6.5 미만인 약학 조성물을 포함한다.
- [0043] 일부 실시예는 5 mg/ml의 티게사이클린, $MgSO_4$ 및 NaOH를 포함하고, 상기 Mg와 티게사이클린의 몰비(molar ratio)가 5:1이고, pH가 6.0 초과 내지 7.0 미만인 국소 투여에 적합한 약학 조성물을 포함한다.
- [0044] 일부 실시예는 5 mg/ml의 티게사이클린, $MgSO_4$ 및 NaOH를 포함하고, 상기 Mg와 티게사이클린의 몰비(molar ratio)가 12:1이고, pH가 6.0 초과 내지 7.0 미만인 국소 투여에 적합한 약학 조성물을 포함한다.
- [0045] 일부 실시예는 5 mg/ml의 티게사이클린, $CaCl_2$ 및 NaOH를 포함하고, 상기 Ca와 티게사이클린의 몰비(molar ratio)가 5:1이고, pH가 6.0 초과 내지 7.0 미만인 국소 투여에 적합한 약학 조성물을 포함한다.
- [0046] 일부 실시예는 5 mg/ml의 티게사이클린, $CaCl_2$ 및 NaOH를 포함하고, 상기 Ca와 티게사이클린의 몰비(molar ratio)가 12:1이고, pH가 6.0 초과 내지 7.0 미만인 국소 투여에 적합한 약학 조성물을 포함한다.
- [0047] 일부 실시예는 미노사이클린 또는 그 염, 및 2가 또는 3가 양이온을 포함하는 염을 포함하는 수용성 고상 조성

물을 포함한다.

- [0048] 일부 실시예는 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제 또는 그 염, 및 2가 또는 3가 양이온을 포함하는 염을 포함하고, 상기 2가 또는 3가 양이온과 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 몰비(molar ratio)가 3:1보다 크며, 글루코산염(gluconate) 또는 피리딘(pyridine) 함유 화합물을 포함하지 않는 수용성 고상 조성물을 포함한다.
- [0049] 일부 실시예에서, 상기 2가 또는 3가 양이온과 미노사이클린의 몰비(molar ratio)가 1:1보다 크다. 일부 실시예에서, 상기 2가 또는 3가 양이온과 미노사이클린의 몰비(molar ratio)가 2:1보다 크다. 일부 실시예에서, 상기 2가 또는 3가 양이온과 미노사이클린의 몰비(molar ratio)가 3:1보다 크다. 일부 실시예에서, 상기 2가 또는 3가 양이온과 미노사이클린 또는 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 몰비(molar ratio)가 5:1보다 크다. 일부 실시예에서, 상기 2가 또는 3가 양이온과 미노사이클린 또는 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 몰비(molar ratio)가 8:1보다 크다. 일부 실시예에서, 상기 2가 또는 3가 양이온과 미노사이클린 또는 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 몰비(molar ratio)가 10:1보다 크다.
- [0050] 일부 실시예는 동결건조 형태의 조성물을 포함한다.
- [0051] 일부 실시예에서, 상기 염은 황산 마그네슘(magnesium sulfate)이다.
- [0052] 일부 실시예에서, 상기 염은 염화 칼슘(calcium chloride)이다.
- [0053] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 아세트산 나트륨(sodium acetate)을 포함한다.
- [0054] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 NaOH를 포함한다.
- [0055] 일부 실시예에서, 상기 염은 염화 마그네슘(magnesium chloride), 브롬화 마그네슘(magnesium bromide), 황산 마그네슘(magnesium sulfate), 염화 칼슘(calcium chloride), 브롬화 칼슘(calcium bromide), 황산 칼슘(calcium sulfate), 염화 아연(zinc chloride), 염화 갈륨(gallium chloride), 사과산 마그네슘(magnesium malate), 구연산 마그네슘(magnesium citrate), 아세트산 마그네슘(magnesium acetate), 구연산 칼슘(calcium citrate), 아세트산 아연(zinc acetate) 및 구연산 아연(zinc citrate)에서 선택된다.
- [0056] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 산화방지제를 포함하지 않는다.
- [0057] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 피리딘(pyridine) 함유 화합물을 포함하지 않는다. 일부 실시예에서, 니코틴아미드(nicotinamide)를 포함하지 않는다.
- [0058] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 글루코산염(gluconate)을 포함하지 않는다.
- [0059] 일부 실시예에서, 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린이 미노사이클린, PTK796 및 글리실사이클린에서 선택된다. 일부 실시예에서, 상기 글리실사이클린은 티게사이클린이다. 일부 실시예에서, 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린은 미노사이클린이다. 일부 실시예에서, 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린은 PTK796이다.
- [0060] 일부 실시예는 용액을 만들기 위하여 상기에서 제공된 수용성 고상 조성물 중 어느 하나의 수용성 고상 조성물을 물에 용해시키는 단계를 포함하는 약학 조성물의 제조방법을 포함한다.
- [0061] 일부 실시예는 7-디메틸아미노-테트라사이클린을 2가 또는 3가 양이온을 포함하는 용액에 용해시키는 단계를 포함하는 약학 조성물의 제조방법을 포함한다.
- [0062] 일부 실시예는 7-디메틸아미노-테트라사이클린을 2가 또는 3가 양이온을 포함하는 용액에 용해시키는 단계; 용액의 pH를 조절하는 단계; 및 조성물을 동결건조하는 단계를 포함하는 약학 조성물의 제조방법을 포함한다.
- [0063] 일부 실시예에서, 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린이 미노사이클린, PTK796 및 글리실사이클린에서 선택된다. 일부 실시예에서, 상기 글리실사이클린은 티게사이클린이다.
- [0064] 일부 실시예에서, 상기 용액의 pH는 6 미만으로 조절된다. 일부 실시예에서, 상기 용액의 pH는 5 미만으로 조절된다.
- [0065] 일부 실시예에서, 상기 용액의 pH는 2 초과 내지 7 미만으로 조절된다. 일부 실시예에서, 상기 용액의 pH는 4 초과 내지 7 미만으로 조절된다. 일부 실시예에서, 상기 용액의 pH는 4 초과 내지 6 미만으로 조절된다. 일부 실시예에서, 상기 용액의 pH는 4 초과 내지 5 미만으로 조절된다.
- [0066] 일부 실시예에서, 상기 pH 조절은 산을 첨가하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 산은 HCl이다.

- [0067] 일부 실시예에서, 상기 pH 조절은 염기를 첨가하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 염기는 NaOH이다.
- [0068] 일부 실시예에서, 상기 pH 조절은 버퍼를 형성하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 버퍼를 형성하는 것은 아세트산 나트륨(sodium acetate)을 첨가하는 것을 포함한다.
- [0069] 일부 실시예에서, 상기 2가 또는 3가 양이온은 철(iron), 구리(copper), 아연(zinc), 망간(manganese), 니켈(nickel), 코발트(cobalt), 알루미늄(aluminum), 칼슘(calcium), 마그네슘(magnesium) 및 갈륨(gallium)에서 선택된다. 일부 실시예에서, 상기 양이온은 마그네슘(magnesium), 칼슘(calcium) 및 아연(zinc)에서 선택된다. 일부 실시예에서, 상기 양이온은 마그네슘(magnesium)이다.
- [0070] 일부 실시예는 2가 또는 3가 양이온의 수용액을 포함하는 희석액을 포함하는 제1 컨테이너; 및 상기 희석액에 가용성인 고상 조성물을 포함하는 제2 컨테이너를 포함하고, 상기 고상 조성물은 2가 또는 3가 양이온과 미노사이클린의 몰비(molar ratio)가 2:1보다 큰 양으로 미노사이클린을 포함하는 키트를 포함한다.
- [0071] 일부 실시예는 2가 또는 3가 양이온의 수용액을 포함하는 희석액을 포함하는 제1 컨테이너; 및 상기 희석액에 가용성인 고상 조성물을 포함하는 제2 컨테이너를 포함하고, 상기 고상 조성물은 2가 또는 3가 양이온과 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 몰비(molar ratio)가 3:1보다 큰 양으로 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제를 포함하는 키트를 포함한다.
- [0072] 일부 실시예에서, 상기 희석액은 산을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 산은 HCl이다.
- [0073] 일부 실시예에서, 상기 희석액은 염기를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 염기는 NaHO이다.
- [0074] 일부 실시예에서, 상기 희석액은 버퍼를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 희석액은 아세트산 나트륨(sodium acetate)을 포함한다.
- [0075] 일부 실시예에서, 상기 희석액의 pH는 6 초과 내지 8 미만이다.
- [0076] 일부 실시예에서, 상기 2가 또는 3가 양이온은 철(iron), 구리(copper), 아연(zinc), 망간(manganese), 니켈(nickel), 코발트(cobalt), 알루미늄(aluminum), 칼슘(calcium), 마그네슘(magnesium) 및 갈륨(gallium)에서 선택된다. 일부 실시예에서, 상기 양이온은 마그네슘(magnesium), 칼슘(calcium) 및 아연(zinc)에서 선택된다. 일부 실시예에서, 상기 양이온은 마그네슘(magnesium)이다.
- [0077] 일부 실시예에서, 상기 2가 또는 3가 양이온과 미노사이클린의 몰비(molar ratio)가 3:1보다 크다. 일부 실시예에서, 상기 2가 또는 3가 양이온과 미노사이클린 또는 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 몰비(molar ratio)가 5:1보다 크다. 일부 실시예에서, 상기 2가 또는 3가 양이온과 미노사이클린 또는 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 몰비(molar ratio)가 8:1보다 크다. 일부 실시예에서, 상기 2가 또는 3가 양이온과 미노사이클린 또는 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 몰비(molar ratio)가 10:1보다 크다.
- [0078] 일부 실시예에서, 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린이 미노사이클린, PTK796 및 글리실사이클린에서 선택된다. 일부 실시예에서, 상기 글리실사이클린은 티게사이클린이다. 일부 실시예에서, 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린은 미노사이클린이다. 일부 실시예에서, 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린은 PTK796이다.
- [0079] 일부 실시예는 상기에서 제공된 약학 조성물 중 어느 하나의 약학 조성물을 정맥 루트로 대상에 투여하는 것을 포함하는 대상의 세균성감염증을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.
- [0080] 일부 실시예는 상기에서 제공된 약학 조성물의 제조방법에 따라 제조된 약학 조성물을 정맥 루트로 대상에 투여하는 것을 포함하는 대상의 세균성감염증을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.
- [0081] 일부 실시예에서, 상기 정맥 투여는 200 ml 미만의 조성물을 투여하는 것을 포함한다.
- [0082] 일부 실시예에서, 상기 정맥 투여는 조성물을 60분 미만으로 투여하는 것을 포함한다.
- [0083] 일부 실시예는 상기에서 제공된 약학 조성물 중 어느 하나의 약학 조성물을 국소 루트로 대상에 투여하는 것을 포함하는 대상의 세균성감염증을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.
- [0084] 일부 실시예는 상기에서 제공된 약학 조성물의 제조방법에 따라 제조된 약학 조성물을 국소 루트로 대상에 투여하는 것을 포함하는 대상의 세균성감염증을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다.
- [0085] 일부 실시예는 티게사이클린 및 2가 또는 3가 양이온을 포함하고, 상기 2가 또는 3가 양이온과 상기 티게사이클린의 몰비(molar ratio)가 1:1보다 큰 조성물을 포함한다.

[0086] 일부 실시예에서, 상기 티게사이클린 및 2가 또는 3가 양이온은 수용액 상태이다.

[0087] 일부 실시예에서, 상기 2가 또는 3가 양이온과 상기 티게사이클린의 몰비(molar ratio)가 3:1보다 크다.

발명의 효과

[0088] 본 발명에 따른 테트라사이클린 조성물은 안정성이 향상되어, 그 포물레이션을 용액으로 저장할 수 있고, 별도로 복원할 필요가 없으며, 외래 환자용으로 흡입기 또는 분무기로 사용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0089] 도 1은 물에서의 용혈과 비교하여, 다양한 용액에서의 다양한 농도의 미노사이클린과 함께 배양된 토끼의 적혈구 용혈 퍼센트의 그래프를 나타내고, 여기에서, 2가 양이온과 함께 형성된 미노사이클린 용액은 pH 5.85로 조절된다.

도 2는 물에서의 용혈과 비교하여, 다양한 용액에서의 다양한 농도의 미노사이클린과 함께 배양된 토끼의 적혈구 용혈 퍼센트의 그래프를 나타낸다.

도 3은 다른 비율의 $MgSO_4$ 에서 형성된 미노사이클린에 의해 야기된 토끼의 적혈구 용혈 그래프를 나타낸다.

도 4는 다른 비율의 $MgCl_2$ 에서 형성된 미노사이클린에 의해 야기된 토끼의 적혈구 용혈 그래프를 나타낸다.

도 5는 다른 비율의 $CaCl_2$ 에서 형성된 미노사이클린에 의해 야기된 토끼의 적혈구 용혈 그래프를 나타낸다.

도 6은 2가 양이온의 다양한 농도에서 HVEC에 의해 흡수된 미노사이클린의 그래프를 나타낸다.

도 7은 2가 양이온의 다양한 농도에서 HVEC에 의해 흡수된 미노사이클린의 그래프를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0090] 본 발명은 테트라사이클린 조성물과 이의 제조방법 및 이를 사용하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시예들은 과량의 2가 또는 3가 양이온과 함께 테트라사이클린을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 조성물은 산화적 분해 및 에피머화(epimerization) 모두에 대하여 향상된 안정성을 가진다. 따라서, 상기 조성물의 일부는 용해, 동결건조, 복원 및/또는 희석될 때 다른 조성물보다 더욱 안정하다. 일부 실시예는 또한 테트라사이클린 유발 용혈(tetracycline-induced hemolysis) 및 그 결과로 초래된 정맥염의 보다 낮은 수준을 가진다.

[0091] 테트라사이클린 유발 용혈(tetracycline-induced hemolysis)의 발생 정도가 2가 또는 3가 양이온과 함께 테트라사이클린을 형성함으로써 급격하게 줄어들 수 있다는 것은 예기치 않게 발견되었다. 일부 실시예에서, 2가 또는 3가 양이온과 테트라사이클린 항생제의 높은 몰비(molar ration)는 용혈을 상당히 감소시킨다.

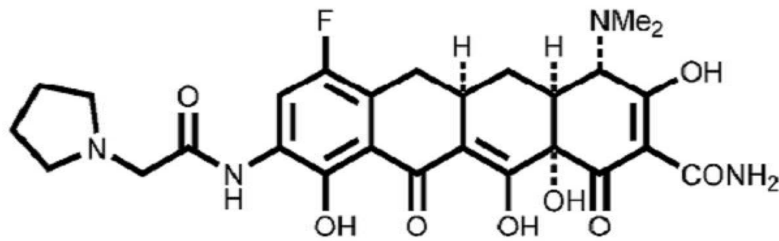
[0092] 테트라사이클린 수용액의 안정성이 2가 또는 3가 양이온의 추가로 급격하게 증가할 수 있다는 것 또한 예기치 않게 발견되었다. 일부 실시예에서, 테트라사이클린 수용액의 안정성은 2가 또는 3가 양이온과 테트라사이클린의 높은 몰비(molar ratio)에서 증가한다. 실제로, 상기 용액의 일부는 37°C에서 몇 주 동안 안정한 것을 확인하였다.

[0093] 어떤 조성물에서, 테트라사이클린 항생제의 용해도는 다가 양이온을 포함하는 수용액에서 감소한다. 다가 양이온과 상기 테트라사이클린 항생제의 몰비(molar ratio)를 증가시키는 것이 테트라사이클린의 용해도를 증가시킬 수 있다는 것은 예기치 않게 발견되었다.

조성물

[0095] 일부 실시예는 2가 또는 3가 양이온과 조합한 테트라사이클린 항생제 또는 그 염을 포함하는 조성물을 포함한다. 테트라사이클린은 넓은 범위 항생제 활성을 가질 수 있는 구조적으로 관련된 화합물의 군을 포함한다. 테트라사이클린의 예는 테트라사이클린(Tetracycline), 클로르테트라사이클린(Chlortetracycline), 옥시테트라사이클린(Oxytetracycline), 데메클로사이클린(Demeclocycline), 독시사이클린(Doxycycline), 리메사이클린(Lymecycline), 메클로사이클린(Meclocycline), 메타사이클린(Methacycline), 미노사이클린(Minocycline), 롤리테트라사이클린(Rolitetracycline), 미노사이클린(Minocycline), 티게사이클린(Tigecycline), 클로로사이클린(Chlorocycline), 글리실사이클린(Glycylcyclines), 아미노메틸사이클린

(Aminomethylcyclines), TP434 및 PTK796(BAY 73-7388 및 MK2764로도 알려진)을 포함한다. TP434의 구조는 아래와 같다:



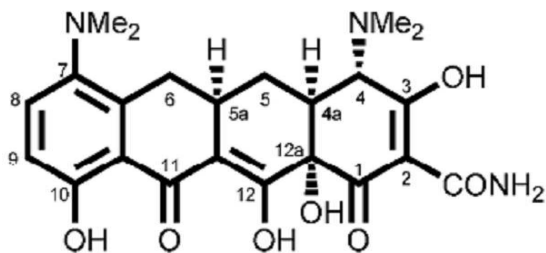
[0096]

[0097]

하나의 예에서, 상기 테트라사이클린 항생제는 테트라사이클린, 옥시테트라사이클린, 독시사이클린, 클로로사이클린, 미노사이클린, 글리실사이클린 및 아미노메틸사이클린으로 이루어진 군에서 선택된다. 하나의 예에서, 상기 테트라사이클린은 글리실사이클린이다. 하나의 예에서, 상기 글리실사이클린은 티게사이클린이다. 하나의 예에서, 상기 테트라사이클린은 아미노메틸사이클린이다. 하나의 예에서, 상기 아미노메틸사이클린은 BAY 73-7388 및 MK2764로도 알려진 PTK796이다. 다른 하나의 예에서, 상기 테트라사이클린은 테트라사이클린, 미노사이클린, 티게사이클린 및 PTK796으로 이루어진 군에서 선택된다. 하나의 예에서, 상기 테트라사이클린 항생제는 테트라사이클린이다. 본 발명의 하나의 예에서, 상기 테트라사이클린은 미노사이클린이다. 본 발명의 하나의 예에서, 상기 테트라사이클린은 티게사이클린이다. 본 발명의 또 하나의 예에서, 상기 테트라사이클린은 PTK796이다. 일부 실시예는 테트라사이클린 항생제의 염을 포함한다.

[0098]

일부 실시예에서, 테트라사이클린 항생제는 7-디메틸아미노-테트라사이클린이다. 7-디메틸아미노-테트라사이클린은 4-링 중심구조에 7번 위치에 추가적인 디메틸아미노 치환기를 포함한다. 상기 7번 위치는 하기 미노사이클린의 번호 표시한 구조에 나타난다:



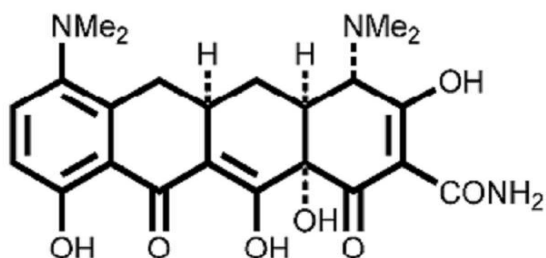
[0099]

[0100]

7-디메틸아미노-테트라사이클린의 예는 미노사이클린, 글리실사이클린(예를 들어, 티게사이클린) 및 PTK796을 포함한다. 상기 화합물의 예시적인 구조는 아래의 구조를 포함한다.

[0101]

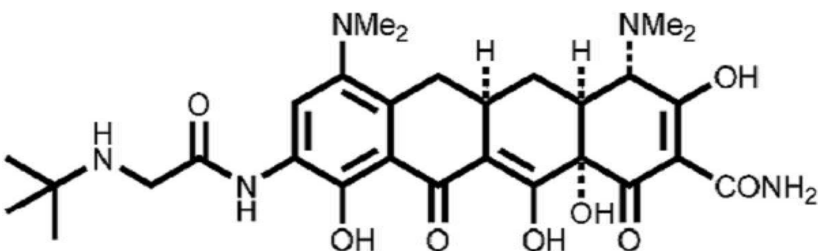
미노사이클린:



[0102]

[0103]

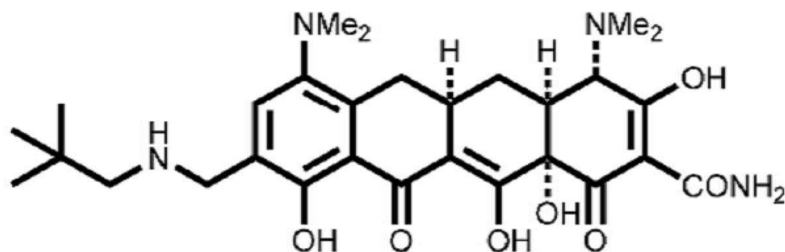
티게사이클린:



[0104]

및

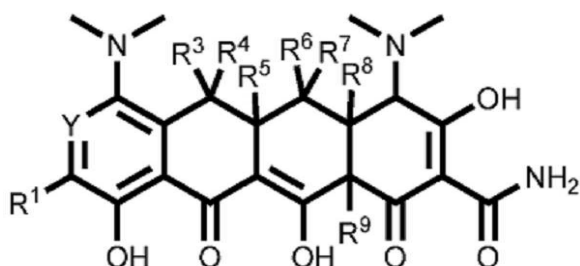
[0105] PTK796:



[0106]

[0107] 여기에서 사용된 "글리실사이클린(glycylcyclines)"은 N-알킬글리실아미도 사이드 체인을 4-링 중심구조의 9번 위치에 가지는 7-디메틸아미노-테트라사이클린이다.

[0108] 일부 실시예에서, 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제는 하기 구조를 가진다:



[0109]

[0110] 또는 상기 구조의 토토머이고,

[0111] 상기 R^1 은 H, $-(CH_2)_nNHC(O)(CH_2)_mR^{10}$ 및 $-(CH_2)_nR^{10}$ 에서 선택되고, 각 n은 독립적으로 0 내지 3의 정수이며,

[0112] R^{10} 은 $-NH-C_{1-8}$ 알킬, $-NH-C_{1-8}$ 사이클로알킬 및 하나의 질소 원자를 가지는 4 내지 7원 포화 헤테로 고리(saturated 4- to 7-membered heterocycle)에서 선택되고, R^{10} 의 연결 원자가 카본인 경우 질소 원자가 임의적으로 C_1-C_4 알킬로 치환되며;

[0113] Y는 CR^2 또는 N이고; 및

[0114] R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 는 각각 독립적으로 H, -OH, 할로젠 및 C_{1-4} 알킬에서 선택되거나;

[0115] 임의적으로 R^1 및 R^2 는 함께 6원 아릴 또는 헤테로아릴 고리를 형성하거나, 임의적으로 H, R^1 , -OH, 할로젠 및 C_{1-4} 알킬에서 독립적으로 선택되는 하나 또는 두 개의 그룹으로 치환된다.

[0116] 일부 실시예에서, R^3 , R^4 , R^5 , R^6 , R^7 , R^8 및 R^9 각각은 수소이다.

[0117] 여기에서 사용된 "알킬"은 탄소와 수소만 포함하는 직쇄 또는 분지쇄 부분을 지칭한다. 알킬은 어느 포화도나 가질 수 있다. 예로는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸 및 테트라부틸을 포함한다.

[0118] 여기에서 사용된 "사이클로알킬"은 구성 원소로 카본만을 가지는 고리 또는 고리 시스템을 지칭한다. 사이클로알킬은 하나 또는 그 이상의 축합 고리(fused ring) 또는 다리목 고리(bridged ring)를 포함할 수 있다. 사이클로알킬은 적어도 하나의 링이 방향족(aromatic)이 아니면 어느 포화도나 가질 수 있다. 예로는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실 및 사이클로헥세닐을 포함한다.

[0119] 여기에서 사용된 "헤테로고리(heterocycle)"은 구성 원소로 적어도 하나의 헤테로원소(heteroatom)를 가지는 고리 또는 고리 시스템을 지칭한다. 헤테로고리는 하나 또는 그 이상의 축합 고리(fused ring) 또는 다리목 고리(bridged ring)를 포함할 수 있다. 헤테로고리는 적어도 하나의 링이 방향족(aromatic)이 아니면 어느 포화도나 가질 수 있다. 예로는 피롤리딘(pyrrolidine), 피페리딘(piperidine), 피페라진(piperazine) 및 모르폴리노(morpholino)를 포함한다.

[0120] 여기에서 사용된 "아릴(aryl)"은 구성 원소로 탄소만을 포함하는 방향족 고리 또는 고리 시스템을 지칭한다. 아

릴은 하나 또는 그 이상의 축합 고리(fused ring)를 포함할 수 있다. 예로는 페닐(phenyl) 및 나프틸(naphthyl)을 포함한다.

[0121] 여기에서 사용된 "헤테로아릴(heteroaryl)"은 구성 원소로 적어도 하나의 헤테로원소(heteroatom)를 가지는 방향족 고리 또는 고리 시스템을 지칭한다. 헤테로아릴은 하나 또는 그 이상의 축합 고리(fused ring)를 포함할 수 있다. 예로는 이미다졸(imidazole), 옥사졸(oxazole), 피리딘(pyridine) 및 퀴놀린(quinoline)을 포함한다.

[0122] 일부 실시예는 적어도 하나의 다가 양이온을 포함한다. 다가 양이온은 2가 및 3가 양이온, 예를 들어, 금속 양이온을 포함한다. 상기 금속 양이온은 일반적인 다가 금속 양이온을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 금속 양이온은 철(iron), 구리(copper), 아연(zinc), 망간(manganese), 니켈(nickel), 코발트(cobalt), 알루미늄(aluminum), 칼슘(calcium), 마그네슘(magnesium) 및 갈륨(gallium)을 포함한다.

[0123] 일부 조성물들은 상기 양이온을 포함하는 염을 포함한다. 하나의 예에서, 상기 염은 무기 금속 염이고, 상기 염의 무수화(anhydrous), 수화(hydrated) 및 용매화(solvated) 형태를 포함할 수 있다. 다른 하나의 예에서, 상기 염은 유기 금속 염이고, 상기 염의 무수화(anhydrous), 수화(hydrated) 및 용매화(solvated) 형태를 포함할 수 있다. 이들로 한정되지 않는다. 하나의 예에서, 상기 무기 금속 염의 음이온은 염소(chloride), 브롬(bromide), 산소(oxide) 및 황산염(sulfate salts)을 포함할 수 있다. 하나의 예에서, 상기 유기 금속 염은 상기 염의 음이온이 아세트산염(acetate), 구연산염(citrate), 글루코산염(gluconate) 및 말산염(malate)과 같은, 다만 이들로 한정되지 않는, 일반적으로 안전하다고 간주되는(GRAS: generally regarded as safe) 목록에서 선택되는 것이다. 적절한 음이온은 Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania에서 또한 찾을 수 있다. 일부 실시예에서, 조성물은 금속 양이온의 하나 이상의 형태를 포함할 수 있다. 일부 실시예에서, 각 금속 염을 위한 음이온은 동일할 수 있다. 다른 하나의 예에서, 상기 금속 양이온은 동일한 양이온의 다른 염으로 상기에서 제공된 조성물에 포함될 수 있다. 하나의 예에서, 상기 금속 염은 모두 무기물이다. 다른 하나의 예에서, 상기 금속 염은 모두 유기물이다. 또 하나의 예에서, 상기 금속 염은 유기 및 무기 염의 조합이다.

[0124] 상기에서 제공된 조성물에 포함될 수 있는 무기 금속 염의 예로는 (6수화물(hexahydrate)를 포함하는)염화 마그네슘(magnesium chloride), 브롬화 마그네슘(magnesium bromide), (5수화물(heptahydrate)를 포함하는)황산 마그네슘(magnesium sulfate), 산화 마그네슘(magnesium oxide), 염화 칼슘(calcium chloride), 브롬화 칼슘(calcium bromide), 황산 칼슘(calcium sulfate), 염화 아연(zinc chloride) 및 염화 갈륨(gallium chloride)을 포함한다. 상기에서 제공된 조성물에 포함될 수 있는 무기 금속 염의 예로는 사과산 마그네슘(magnesium malate), 글루코산 마그네슘(magnesium gluconate), 구연산 마그네슘(magnesium citrate), (3수화물(trihydrate)을 포함하는)아세트산 마그네슘(magnesium acetate), 글루코산 칼슘(calcium gluconate), 구연산 칼슘(calcium citrate), 글루코산 아연(zinc gluconate), 아세트산 아연(zinc acetate) 및 구연산 아연(zinc citrate)을 포함한다. 여기에서 설명하는 염은 무수화(anhydrous) 및 수화(hydrated) 형태를 모두 포함한다.

[0125] 여기에서 제공되는 일부 조성물들은 테트라사이클린 및 2가 또는 3가 양이온, 예를 들어 금속 양이온을 2가 또는 3가 양이온과 테트라사이클린의 특정 몰비(molar ratio)로 포함한다. 예를 들어, 일부 실시예는 테트라사이클린 및 2가 또는 3가 양이온을 포함하고, 상기 2가 또는 3가 양이온과 테트라사이클린의 몰비(molar ratio)가 1:1보다 큰 조성물을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 2가 또는 3가 양이온과 테트라사이클린의 몰비(molar ratio)가 약 2:1보다 크고, 약 3:1보다 크고, 약 4:1보다 크고, 약 5:1보다 크고, 약 6:1보다 크고, 약 7:1보다 크고, 약 8:1보다 크고, 약 9:1보다 크고, 약 10:1보다 크고, 약 11:1보다 크고, 약 12:1보다 크고, 약 13:1보다 크고, 약 14:1보다 크고, 약 15:1보다 크고, 약 16:1보다 크고, 약 17:1보다 크고, 약 18:1보다 크고, 약 19:1보다 크고, 약 20:1보다 크고, 약 21:1보다 크고, 약 22:1보다 크고, 약 23:1보다 크고, 약 24:1보다 크고, 약 25:1보다 크고, 약 26:1보다 크고, 약 27:1보다 크고, 약 28:1보다 크고, 약 29:1보다 크고, 약 30:1보다 크다. 일부 실시예에서, 상기 몰비(molar ratio)는 약 35:1보다 크고, 약 40:1보다 크고, 약 45:1보다 크고, 약 50:1보다 크다.

[0126] 일부 실시예에서, 상기 2가 또는 3가 양이온과 테트라사이클린의 몰비(molar ratio)는 약 1:1 내지 약 30:1 사이, 약 5:1 내지 약 30:1 사이, 약 10:1 내지 약 30:1 사이, 및 약 20:1 내지 약 30:1 사이이다. 일부 실시예에서, 상기 2가 또는 3가 양이온과 테트라사이클린의 몰비(molar ratio)는 약 1:1 내지 약 50:1 사이, 약 5:1 내지 약 50:1 사이, 약 10:1 내지 약 50:1 사이, 및 약 20:1 내지 약 50:1 사이이다.

[0127] 일부 실시예에서, 본 발명의 조성물에 존재하는 금속 양이온의 상대적인 양은 1:1의 금속 양이온:각 금속 양이온을 위한 테트라사이클린 화학양론을 초과하여 있는 그것의 양이다. 본 발명의 하나의 예에서, 상기 금속 양이

온과 테트라사이클린의 몰비(molar ratio)는 5:1 내지 100:1 범위이다. 본 발명의 다른 하나의 예에서, 상기 금속 양이온과 테트라사이클린의 몰비(molar ratio)는 5:1 내지 50:1 범위이다. 본 발명의 또 하나의 예에서, 상기 금속 양이온과 테트라사이클린의 몰비(molar ratio)는 5:1 내지 30:1 범위이다. 본 발명의 하나의 예에서, 상기 금속 양이온과 테트라사이클린의 몰비(molar ratio)는 5:1 내지 10:1 범위이다. 본 발명의 하나의 예에서, 상기 금속 양이온과 테트라사이클린의 몰비(molar ratio)는 10:1 내지 20:1 범위이다. 본 발명의 하나의 예에서, 상기 금속 양이온과 테트라사이클린의 몰비(molar ratio)는 10:1 내지 15:1 범위이다. 본 발명의 하나의 예에서, 상기 금속 양이온과 테트라사이클린의 몰비(molar ratio)는 5:1이다. 본 발명의 하나의 예에서, 상기 금속 양이온과 테트라사이클린의 몰비(molar ratio)는 10:1이다. 본 발명의 하나의 예에서, 상기 금속 양이온과 테트라사이클린의 몰비(molar ratio)는 12:1이다. 본 발명의 하나의 예에서, 상기 금속 양이온과 테트라사이클린의 몰비(molar ratio)는 15:1이다. 본 발명의 하나의 예에서, 상기 금속 양이온과 테트라사이클린의 몰비(molar ratio)는 20:1이다. 본 발명의 하나의 예에서, 상기 금속 양이온과 테트라사이클린의 몰비(molar ratio)는 30:1이다.

[0128] 일부 조성물들은 2가 또는 3가 양이온에 더하여 탄수화물(carbohydrates)을 포함한다. 적절한 탄수화물은 적절한 탄수화물이 없는 동일한 pH 환경에서 제조된 테트라사이클린의 고체상과 비교할 때, 적어도 하나의 pH 환경에서 제조된 적어도 하나의 고체상에서 테트라사이클린의 분해를 감소시킬 수 있는 탄수화물이다. 하나의 예에서, 상기 pH 환경은 약 4.0 내지 6.5, 약 5.0 내지 6.5, 약 5.5 내지 6.5의 범위를 가지는 pH들과 같은, 3.0 내지 7.0 범위이다. 하나의 예에서, 적어도 하나의 고체상은 테트라사이클린의 동결건조 분말 및 케이크에서 선택된다. 본 발명의 다른 하나의 예에서, 탄수화물은 적절한 탄수화물이 없는 동일한 pH 환경에서 제조된 테트라사이클린의 용액과 비교할 때, 적어도 하나의 pH 환경에서 제조된 용액에서의 테트라사이클린의 분해를 감소시킬 수 있는 탄수화물이다. 하나의 예에서, 상기 pH 환경은 약 4.0 내지 6.5, 약 5.0 내지 6.5, 약 5.5 내지 6.5의 범위를 가지는 pH들과 같은, 3.0 내지 7.0 범위이다.

[0129] 적절한 탄수화물은 단당류(monosaccharide) 또는 이당류(disaccharide), 예를 들어, 알도스 단당류(aldose monosaccharide) 또는 이당류를 포함한다. 적절한 탄수화물의 예로는 트레할로스(trehalose), 락토스(lactose), 만노스(mannose), 수크로스(sucrose) 및 글루코스(glucose)와 같은 화합물의 무수화, 수화 및 용매화 형태를 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다. 본 발명의 하나의 예에서, 상기 탄수화물은 이당류이다. 본 발명의 다른 하나의 예에서, 상기 이당류는 트레할로스(trehalose), 락토스(lactose), 및 수크로스(sucrose)이다. 본 발명의 또 하나의 예에서, 상기 탄수화물은 락토스(lactose)이고, 상기 락토스(lactose)는 무수화 락토스(anhydrous lactose), 락토스 일수화물(lactose monohydrate) 또는 락토스(lactose)의 다른 수화(hydrated) 또는 용매화(solvated) 형태와 같은 다른 형태를 포함한다. 본 발명의 하나의 예에서, 상기 탄수화물은 트레할로스(trehalose)이고, 상기 트레할로스(trehalose)는 무수화 트레할로스(anhydrous trehalose), 트레할로스 이수화물(trehalose monohydrate) 또는 트레할로스(trehalose)의 다른 수화(hydrated) 또는 용매화(solvated) 형태와 같은 다른 형태를 포함한다.

[0130] 본 발명의 하나의 예에서, 사용된 적절한 탄수화물은 락토스 일수화물(lactose monohydrate)이고, 동결건조된 분말 또는 케이크에서의 티게사이클린과 락토스 일수화물(lactose monohydrate)의 몰비(molar ratio)는 1:0.2 내지 약 1:5 사이이다. 본 발명의 다른 하나의 예에서, 상기 티게사이클린과 락토스 일수화물(lactose monohydrate)의 몰비(molar ratio)는 1:1.6 내지 약 1:3.3 사이이다.

[0131] 일부 조성물들은 산화방지제를 포함한다. 산화방지제는 용액 또는 고체상에서 테트라사이클린의 산화를 방지하거나 감소시키기 위하여 사용될 수 있다. 산화방지제의 예로는 아스코르빈산(ascorbic acid), 구연산(citric acid), 트레할로스(trehalose), 부틸레이티드 하이드록실 톨루엔(butylated hydroxyl toluene: BHT), 부틸레이티드 하이드록실 아니솔(butylated hydroxyl anisole: BHA), 메타중아황산 나트륨(sodium metabisulfite), d,l- α -토코페롤(tocopherol) 및 겐티신산(gentisic acid)을 포함한다.

[0132] 여기에서 제공되는 조성물들은 에어로졸, 액상 및 고상을 포함할 수 있다는 것은 이해될 것이다. 고상은, 예를 들어, 분말, 케이크 등과 같은 동결건조된 조성물을 포함할 수 있다. 상기 고체는 수용성일 수 있어서 수용액을 제조하는 데 사용될 수 있다. 액상은 고체 조성물로부터 제조될 수 있는 용액 또는 현탁액을 포함할 수 있다. 액상은 동결건조와 같은 제조 공정 전에 제조될 수 있는 용액을 포함한다. 하나의 예에서, 상기 용액은 더 좋은 제조 유연성을 제공하기 위하여 동결건조 전에 몇 시간 동안 저장될 수 있다. 액상은 또한 환자에 투여하는 데 있어 사용을 위한 복원에 의해 제조되는 용액을 포함한다. 일부 조성물들은, 예를 들어, 염분 함유 희석액 또는 다른 약학적으로 허용가능한 희석액으로 복원에 의해, 동결건조 분말 또는 케이크로부터 제조되는 용액을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 희석액은 주사용 물, 식염수, 주사용 젖산 링거 용액(lactated Ringer's

solution) 또는 텍스트로스 용액(dextrose solution)과 같은 USP에 기재된 것들이다. 일부 조성물들은 복원된 용액을 정맥주사 백(intravenous bag)에 사용하기 위한 약학적으로 허용가능한 희석액으로 희석함으로써 생성되는 용액을 포함한다.

- [0133] 일부 실시예에서, 상기에서 제공된 수용액과 같은 액상 조성물의 pH는 약 2.0 내지 약 8.0 사이이고, 약 2.5 내지 약 7.5 사이이다. 일부 실시예에서, 상기 조성물의 pH는 약 3.0 내지 약 7.0 사이이고, 약 3.5 내지 약 6.5 사이이고, 약 4.0 내지 약 6.5 사이이고, 약 4.0 내지 약 6.0 사이이고, 약 4.5 내지 약 6.0 사이이고, 약 4.5 내지 약 5.5 사이이고, 약 5.0 내지 약 5.5 사이이고, 약 5.5 내지 약 6.5 사이이고, 약 3.5 내지 약 4.5 사이이다. 일부 실시예에서, 상기 용액의 pH는 7 미만이고, 6 미만이고, 5 미만이고, 4 미만이고, 3 미만이고, 2 미만이다. 일부 실시예에서, 상기 용액의 pH는 2 초과 내지 7 미만이고, 4 초과 내지 7 미만이고, 4 초과 내지 6 미만이고, 4 초과 내지 5 미만이다.
- [0134] 일부 실시예에서, 수용액과 같은 액상 조성물은 약 300 mOsmol/kg 내지 약 500 mOsmol/kg, 약 325 mOsmol/kg 내지 약 450 mOsmol/kg, 약 350 mOsmol/kg 내지 약 425 mOsmol/kg, 또는 약 350 mOsmol/kg 내지 약 400 mOsmol/kg의 삼투질 농도를 가진다. 포물레이션의 삼투질 농도는 약 300 mOsmol/kg보다 크고, 약 325 mOsmol/kg보다 크고, 약 350 mOsmol/kg보다 크고, 약 375 mOsmol/kg보다 크고, 약 400 mOsmol/kg보다 크고, 약 425 mOsmol/kg보다 크고, 약 450 mOsmol/kg보다 크고, 약 475 mOsmol/kg보다 크고, 또는 약 500 mOsmol/kg보다 크다. 일부 실시예에서, 액상 조성물은 약 200 mOsmol/kg 내지 약 1250 mOsmol/kg의 삼투질 농도를 가질 수 있다. 다른 하나의 예에서, 상기 삼투질 농도는 약 250 mOsmol/kg 내지 1050 mOsmol/kg 사이이다. 다른 하나의 예에서, 상기 삼투질 농도는 약 250 mOsmol/kg 내지 750 mOsmol/kg 사이이다. 다른 하나의 예에서, 상기 삼투질 농도는 약 350 mOsmol/kg 내지 500 mOsmol/kg 사이이다. 일부 실시예에서, 상기 용액의 삼투질 농도는 500 mOsmol/kg 미만, 450 mOsmol/kg 미만, 400 mOsmol/kg 미만, 350 mOsmol/kg 미만, 또는 300 mOsmol/kg 미만이다.
- [0135] 일부 실시예는 적어도 1 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 35 mg/ml, 40 mg/ml, 45 mg/ml 또는 50 mg/ml의 농도를 가지는 테트라사이클린을 포함하는 수용액을 포함한다.
- [0136] 일부 실시예는 아세트산염 버퍼(acetate buffer)(예를 들어, 아세트산 나트륨(sodium acetate))와 같은 버퍼를 포함하는 수용액을 포함한다. 상기 아세트산염(acetate)은 적어도 0.01 M, 0.02 M, 0.03 M, 0.04 M, 0.05 M, 0.1 M, 0.15 M, 0.20 M, 0.25 M, 0.30 M, 0.35 M, 0.40 M, 0.45 M, 0.50 M, 0.55 M, 0.60 M, 0.65 M, 0.70 M, 0.75 M, 0.80 M, 0.85 M, 0.90 M, 0.95 M의 농도를 가진다.
- [0137] 일부 실시예는 마그네슘 염(예를 들어, 염화 마그네슘(magnesium chloride) 또는 황산 마그네슘(magnesium sulfate))과 같은 2가 또는 3가 양이온을 포함하고, 적어도 0.01 M, 0.02 M, 0.03 M, 0.04 M, 0.05 M, 0.1 M, 0.15 M, 0.20 M, 0.25 M, 0.30 M, 0.35 M, 0.40 M, 0.45 M, 0.50 M, 0.55 M, 0.60 M, 0.65 M, 0.70 M, 0.75 M, 0.80 M, 0.85 M, 0.90 M, 0.95 M의 농도를 가지는 염을 포함한다.
- [0138] 하나의 예에서, 수용액과 같은 액상 조성물은 약 30 mM 내지 약 300 mM의 삼투 이온 농도를 가진다. 다른 하나의 예에서, 상기 삼투 이온 농도는 50 mM 내지 200 mM 사이이다. 다른 하나의 예에서, 상기 삼투 이온은 염소 및 브롬으로 이루어진 목록에서 선택된다. 다른 하나의 예에서, 상기 삼투 이온은 염소이다. 다른 하나의 예에서, 상기 삼투 이온은 브롬이다.
- [0139] 일부 실시예에서, 수용액 조성물은 버퍼를 포함한다. 예를 들어, 일부 실시예에서, 용액은 아세트산염(acetate)을 포함한다. 일부 실시예에서, 수용액 조성물은 NaOH 같은 염기를 포함한다. 일부 실시예에서, 수용액 조성물은 HCl과 같은 산을 포함한다.
- [0140] 일부 실시예에서, 복원 용액은 주사 또는 국소 투여를 위한 추가 희석 이전에 실온에서 복원 상태로 저장될 수 있다. 일부 실시예에서, 복원 이후 실온에서의 저장 시간은 일반적인 조성물보다 훨씬 더 길다. 일부 실시예에서, 예를 들어, 정맥주사 백(intravenous bag)에서 혼합이 일어날 수 있다. 혼합물을 제조하기 위하여, 충분한 복원 용액이 식염수 또는 5DW와 같은 텍스트로스 용액(dextrose solution)과 같이 약학적으로 허용 가능한 희석액을 포함하는 정맥주사 백(intravenous bag)에서 혼합된다.
- [0141] 혼합물의 농도는 업계의 통상의 기술자에 의해 쉽게 측정될 수 있다. 조성물로부터 복원된 용액의 혼합물을 위한 시간은 이전에 기술된 포물레이션보다 훨씬 더 길 수 있다. 실온에서의 상기 혼합물의 저장 시간 또한 존재하는 조성물들의 그것보다 훨씬 더 길 수 있다. 혼합될 때, 테트라사이클린 용액은 환자에 의해, 또는 환자에게 투여할 준비가 된다. 상기 혼합물은 단독으로 또는 다른 약학적 제제 또는 조성물과 함께 투여될 수 있다.

- [0142] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 약학적으로 허용되는 오일을 포함하지 않는다. 일부 실시예에서, 오일은 실온에서 액상이고 물에 불용성인 탄화수소 화합물을 지칭한다. 약학적으로 허용되는 오일의 예로는 PEG-40 하이드로제네이티드 캐스터 오일(PEG40 hydrogenated castor oil) 및 PEG-50 하이드로제네이티드 캐스터 오일(PEG50 hydrogenated castor oil)과 같은 폴리옥시에틸렌 하이드로제네이티드 캐스터 오일(polyoxyethylene hydrogenated castor oil)을 포함한다. 약학적으로 허용가능한 오일의 더 많은 예로는 올리브유(olive oil), 참기름(sesame oil), 대두유(soybean oil), 홍화유(safflower oil), 면실유(cottonseed oil), 옥수수유(corn oil), 해바라기유(sunflower oil), 땅콩유(arachis oil), 코코넛유(coconut oil), 오메가-3 폴리불포화 오일(omega-3 polyunsaturated oil) 및 오메가-3 마린 트리글리세라이드(omega-3 marine triglyceride)를 포함한다.
- [0143] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 피리딘(pyridine) 함유 화합물을 포함하지 않는다. 하나의 예에서, 상기 피리딘(pyridine) 함유 화합물은 니코틴아미드(nicotinamide)이다.
- [0144] 비록 일부 실시예에서 글루코산염(gluconate)(예를 들어, 2가 또는 3가 금속 이온의 글루코산염으로)을 포함하지만, 다른 실시예들은 글루코산염(gluconate)을 포함하지 않는 조성물을 포함한다.
- [0145] 일부 실시예에서, 상기 조성물은 비수계 테트라사이클린 가용성 부용매를 포함하지 않는다. 상기 가용성 부용매는 상기에서 설명한 오일, 피리딘(pyridine) 함유 화합물 및 글루코산염(gluconate)을 포함한다.
- [0146] 비록 일부 실시예에서 산화방지제를 포함하지만, 다른 실시예들은 산화방지제(예를 들어, 나트륨 또는 마그네슘 포름알데하이드 술폭실레이트(sodium or magnesium formaldehyde sulfoxylate); 아황산 나트륨(sodium sulfite), 메타중아황산염(metabisulfite) 또는 중아황산염(bisulfite); 황화 나트륨(sodium sulfide); 알파-모노티오글리세롤(alpha-monothioglycerol)(티오글리세롤(thioglycerol)로도 지칭됨); 및 티오소르비톨(thiosorbitol))를 포함하지 않는 조성물을 포함한다.
- [0147] 다른 다양한 실시예들은 하나 또는 그 이상의 알코올(예를 들어, 프로필렌 글리콜, 에틸렌 글리콜과 같은 폴리하이드릭 알코올(polyhydric alcohol)), 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 피롤리돈(pyrrolidone) 함유 화합물, 물 혼화성(water-miscible) 국소 마취제(예를 들어, 프로카인(procaine), 테트라카인(tetracaine)), 요소, 락토스(lactose) 또는 탈수제(예를 들어, 아세트산 에틸(ethyl acetate), 무수 아세트산(acetic anhydride), 무수 에탄올(absolute ethanol), 아세트산 에틸(ethyl acetate), 무수 아세트산(acetic anhydride), 및 이들의 혼합물))을 포함하지 않는 조성물을 포함한다.
- [0148] 일부 실시예는 7-디메틸아미노-테트라사이클린 및 양이온을 포함하는 조성물을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린은 미노사이클린이다. 일부 실시예에서, 상기 미노사이클린은 미노사이클린 HCl이다. 일부 실시예에서, 상기 양이온은 Mg^{2+} 를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 조성물은 $MgCl_2$ (e.g., $MgCl_2 \cdot 6H_2O$), $MgSO_4$ (e.g., $MgSO_4 \cdot 7H_2O$) 및 아세트산 마그네슘(magnesium acetate)(e.g., $Mg(CH_3COO)_2 \cdot 3H_2O$)에서 선택되는 염을 포함한다. 일부 실시예에서, 2가 또는 3가 양이온과 미노사이클린의 몰비(molar ratio)는 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, 6:1, 7:1, 8:1, 9:1 또는 10:1보다 크다. 일부 실시예에서, 2가 또는 3가 양이온과 미노사이클린의 몰비(molar ratio)는 10:1, 20:1, 30:1, 40:1 또는 50:1보다 크다. 일부 실시예에서, 상기 버퍼는 NaOH 또는 아세트산 나트륨(sodium acetate)(e.g., $NaCH_3COO \cdot 3H_2O$)를 포함한다.
- [0149] 일부 실시예는 NaOH를 포함하는 염기에서 약 5:1의 Mg와 미노사이클린의 몰비(molar ratio)를 가지는 미노사이클린 및 $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 를 포함한다. 일부 실시예는 정맥주사 용도에 적합하다.
- [0150] 일부 조성물은 4.5 내지 5.5 범위의 pH와 약 275 내지 375 mOsm/kg 범위의 삼투질 농도를 가지는 $NaCH_3COO \cdot 3H_2O$ 를 포함하는 버퍼에서 약 5:1의 Mg와 미노사이클린의 몰비(molar ratio)를 가지는 미노사이클린 및 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 를 포함한다. 일부 조성물은 수용액 및 동결건조로 제조될 수 있다. 통상의 기술자들이 이해하는 바와 같이, 복원된 용액의 pH 및 삼투질 농도는 4.5 내지 5.5 범위의 pH 및 275 내지 375 mOsm/kg 범위의 삼투질 농도를 가질 수 있다. 일부 실시예는 정맥주사 용도에 적합하다.
- [0151] 일부 실시예는 버퍼없이 약 5:1의 Mg와 미노사이클린의 몰비(molar ratio)를 가지는 미노사이클린 및 $Mg(CH_3COO)_2 \cdot 6H_2O$ 를 포함한다. 일부 실시예는 정맥주사 용도에 적합하다.
- [0152] 일부 실시예는 5.5 내지 6.5 범위의 pH를 가지는 NaOH를 포함하는 염기에서 약 5:1의 Mg와 미노사이클린의 몰비

(molar ratio)를 가지는 미노사이클린 및 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 를 포함한다. 일부 조성물은 수용액 및 동결건조로 제조될 수 있다. 통상의 기술자들이 이해하는 바와 같이, 복원된 용액의 pH는 5.5 내지 6.5 범위의 pH를 가질 수 있다. 일부 실시예는 정맥주사 용도에 적합하다.

[0153] 일부 실시예는 5.5 내지 6.5 범위의 pH를 가지는 NaOH를 포함하는 버퍼에서 약 5:1의 Mg와 미노사이클린의 몰비(molar ratio)를 가지는 티게사이클린 및 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 를 포함한다. 일부 실시예는 5.5 내지 6.5 범위의 pH를 가지는 NaOH를 포함하는 염기에서 약 12:1의 Mg와 미노사이클린의 몰비(molar ratio)를 가지는 티게사이클린 및 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 를 포함한다. 일부 조성물은 수용액 및 동결건조로 제조될 수 있다. 통상의 기술자들이 이해하는 바와 같이, 복원된 용액의 pH는 5.5 내지 6.5 범위의 pH를 가질 수 있다. 일부 실시예는 정맥주사 용도에 적합하다.

[0154] 일부 실시예는 5.5 내지 6.5 범위의 pH를 가지는 NaOH를 포함하는 버퍼에서 약 5:1의 Mg와 미노사이클린의 몰비(molar ratio)를 가지는 티게사이클린 및 $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 를 포함한다. 일부 실시예는 5.5 내지 6.5 범위의 pH를 가지는 NaOH를 포함하는 염기에서 약 12:1의 Mg와 미노사이클린의 몰비(molar ratio)를 가지는 티게사이클린 및 $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 를 포함한다. 일부 조성물은 수용액 및 동결건조로 제조될 수 있다. 통상의 기술자들이 이해하는 바와 같이, 복원된 용액의 pH는 5.5 내지 6.5 범위의 pH를 가질 수 있다. 일부 실시예는 정맥주사 용도에 적합하다.

[0155] 일부 실시예는 6.0 내지 7.0 범위의 pH를 가지는 NaOH를 포함하는 버퍼에서 약 5:1의 Mg와 미노사이클린의 몰비(molar ratio)를 가지는 티게사이클린 및 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 를 포함한다. 일부 실시예는 6.0 내지 7.0 범위의 pH를 가지는 NaOH를 포함하는 염기에서 약 12:1의 Mg와 미노사이클린의 몰비(molar ratio)를 가지는 티게사이클린 및 $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 를 포함한다. 일부 조성물은 수용액 및 동결건조로 제조될 수 있다. 통상의 기술자들이 이해하는 바와 같이, 복원된 용액의 pH는 6.0 내지 7.0 범위의 pH를 가질 수 있다. 일부 실시예는 국소(topical) 용도에 적합하다. 일부 조성물은 적어도 30일 동안 90%, 95% 또는 98%보다 큰 안정성을 가지는 티게사이클린을 포함한다. 일부 실시예는 염화 벤즈알코늄(benzalkonium chloride), 하이드로코르티손(hydrocortisone)과 같은 스테로이드, 덱사메사손(dexamethasone), 쏘조늄 브로마이드(thonzonium bromide), 티록사폴(tyloxapol), 붕산(boric acid)와 같은 소독제(antiseptic agent), 염화벤즈알코늄과 같은 방부제와 같은 추가적인 성분을 포함하는 조성물을 포함한다.

[0156] 일부 실시예는 6.0 내지 7.0 범위의 pH를 가지는 NaOH를 포함하는 염기에서 약 5:1의 Ca와 미노사이클린의 몰비(molar ratio)를 가지는 티게사이클린 및 $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 를 포함한다. 일부 실시예는 6.0 내지 7.0 범위의 pH를 가지는 NaOH를 포함하는 염기에서 약 12:1의 Ca와 티게사이클린의 몰비(molar ratio)를 가지는 티게사이클린 및 $\text{CaCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 를 포함한다. 일부 조성물은 수용액 및 동결건조로 제조될 수 있다. 통상의 기술자들이 이해하는 바와 같이, 복원된 용액의 pH는 6.0 내지 7.0 범위의 pH를 가질 수 있다. 일부 실시예는 국소(topical) 용도에 적합하다. 일부 조성물은 적어도 30일 동안 90%, 95% 또는 98%보다 큰 안정성을 가지는 티게사이클린을 포함한다. 일부 실시예는 염화 벤즈알코늄(benzalkonium chloride), 하이드로코르티손(hydrocortisone)과 같은 스테로이드, 덱사메사손(dexamethasone), 쏘조늄 브로마이드(thonzonium bromide), 티록사폴(tyloxapol), 붕산(boric acid)와 같은 소독제(antiseptic agent), 염화벤즈알코늄과 같은 방부제와 같은 추가적인 성분을 포함하는 조성물을 포함한다.

[0157] 일부 실시예는 미노사이클린의 수용액 및 2가 또는 3가 양이온을 포함하는 약학 조성물을 포함한다. 상기 2가 또는 3가 양이온과 미노사이클린의 몰비(molar ratio)는 2:1보다 크다. 일부 실시예에서, 상기 2가 또는 3가 양이온과 미노사이클린의 몰비(molar ratio)는 3:1보다 크고, 5:1보다 크고, 8:1보다 크고, 10:1보다 크다. 일부 실시예에서, 상기 2가 또는 3가 양이온은 철(iron), 구리(copper), 아연(zinc), 망간(manganese), 니켈(nickel), 코발트(cobalt), 알루미늄(aluminum), 칼슘(calcium), 마그네슘(magnesium) 및 갈륨(gallium)에서 선택된다. 특정한 예에서, 상기 2가 또는 3가 양이온은 마그네슘(magnesium), 칼슘(calcium) 및 아연(zinc)에서 선택된다. 일부 실시예에서, 상기 용액은 황산 마그네슘(magnesium sulfate) 및/또는 산화 마그네슘(magnesium oxide)를 포함한다. 특정한 예에서, 상기 조성물은 정맥 투여에 적합하다.

[0158] 더 많은 예들은 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제 및 2가 또는 3가 양이온을 포함하는 약학 조성물을 포함한다. 상기 2가 또는 3가 양이온과 테트라사이클린 항생제의 몰비(molar ratio)는 3:1보다 크고, 용액은 오일, 글루코산염(gluconate) 또는 피리딘(pyridine) 함유 화합물을 포함하지 않고, 2 초과 내지 7 미만의 pH를 가지며, 정맥 투여에 적합하다. 일부 실시예에서, 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제는 미노사이클린, PTK796 및 글리실사이클린(예를 들어, 티게사이클린)에서 선택된다.

- [0159] 일부 실시예는 미노사이클린 또는 그 염, 및 2가 또는 3가 양이온을 포함하는 염을 포함하는 수용성 고상 조성물을 포함한다. 상기 2가 또는 3가 양이온과 미노사이클린의 몰비(molar ratio)는 1:1보다 크고, 2:1보다 크고, 3:1보다 크고, 5:1보다 크고, 8:1보다 크고, 10:1보다 크다. 일부 실시예에서, 상기 염은 염화 마그네슘(magnesium chloride), 브롬화 마그네슘(magnesium bromide), 황산 마그네슘(magnesium sulfate), 염화 칼슘(calcium chloride), 브롬화 칼슘(calcium bromide), 황산 칼슘(calcium sulfate), 염화 아연(zinc chloride), 염화 갈륨(gallium chloride), 사과산 마그네슘(magnesium malate), 글루코산 마그네슘(magnesium gluconate), 구연산 마그네슘(magnesium citrate), 글루코산 칼슘(calcium gluconate), 구연산 칼슘(calcium citrate), 글루코산 아연(zinc gluconate), 아세트산 아연(zinc acetate) 및 구연산 아연(zinc citrate)에서 선택된다. 일부 실시예에서, 상기 조성물은 아세트산 나트륨(sodium acetate)을 포함한다. 특정한 예에서, 상기 조성물은 산화방지제, 피리딘(pyridine) 함유 화합물(예를 들어, 니코틴아미드(nicotinamide)) 또는 글루코산염(gluconate)을 포함하지 않는다.
- [0160] 더 많은 예들은 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제 및 그 염, 및 2가 또는 3가 양이온을 포함하는 수용성 고상 조성물을 포함한다. 상기 2가 또는 3가 양이온과 테트라사이클린 항생제의 몰비(molar ratio)는 3:1보다 크고, 상기 조성물은 글루코산염(gluconate) 또는 피리딘(pyridine) 함유 화합물을 포함하지 않는다. 일부 실시예에서, 상기 7-디메틸아미노-테트라사이클린은 미노사이클린, 글리실사이클린(예를 들어, 티게사이클린) 및 PTK796에서 선택된다.
- [0161] 일부 실시예에서, 상기 설명된 수용성 조성물은 동결건조 형태이다.
- [0162] 제조방법
- [0163] 본 발명의 일부 실시예는 상기에서 설명된 조성물의 제조방법을 포함한다. 상기 방법의 일부는 테트라사이클린 항생제와 2가 또는 3가 양이온을 결합시키는 것을 포함한다. 일부 방법은 조성물의 pH를 변경하는 것을 포함한다. 일부 방법에서, pH를 변경하는 것은 pH 조절제로 pH를 조절하는 것을 포함한다. pH 조절제의 예로는 염산(hydrochloric acid), 겐티신산(gentisic acid), 젖산(lactic acid), 구연산(citric acid), 아세트산(acetic acid), 인산(phosphoric acid), 수산화 나트륨(sodium hydroxide), 중탄산 나트륨(sodium bicarbonate) 및 탄산 나트륨(sodium carbonate)을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 pH 조절제는 테트라사이클린 항생제/금속 양이온 용액의 pH를 약 3.0 내지 약 7.0, 약 4.0 내지 약 5.0, 약 5.0 내지 약 6.0, 약 5.5 내지 약 6.5, 약 6.0 내지 약 6.5 또는 약 4.2 내지 약 4.8 사이로 조절하는 약학적으로 허용가능한 산, 염기 또는 버퍼를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 산, 염기 또는 버퍼는 테트라사이클린 항생제/금속 양이온 용액의 pH를 7, 6, 5 또는 4 미만으로 조절하기 위하여 사용된다. 일부 실시예에서, 상기 산, 염기 또는 버퍼는 테트라사이클린 항생제/금속 양이온 용액의 pH를 2 초과 내지 7 미만, 4 초과 내지 7 미만, 4 초과 내지 6 미만, 4 초과 내지 5 미만으로 조절하기 위하여 사용된다. 상기 산의 예로는 1.0 N HCl을 포함하는 염산(hydrochloric acid), 겐티신산(gentisic acid), 젖산(lactic acid), 구연산(citric acid), 아세트산(acetic acid) 및 인산(phosphoric acid)을 포함하지만, 이들만으로 한정되는 것은 아니다. 적절한 버퍼의 예로는 숙신산(succinates) 및 아세트산염(acetate)을 성분으로서 포함한다. 상기 염기의 예로는 1.0 N NaOH를 포함하는 수산화 나트륨(sodium hydroxide), 중탄산 나트륨(sodium bicarbonate) 및 탄산 나트륨(sodium carbonate)을 포함하지만, 이들만으로 한정되는 것은 아니다.
- [0164] 본 발명의 조성물은 여러 번의 용인되는 방법들을 통해 제조될 수 있다. 예를 들어, 금속 염은 물에 용해되고, 테트라사이클린 항생제가 상기 용액에 첨가된다. 아니면, 상기 항생제가 먼저 용해되고, 금속 염이 용액에 첨가된다. 이후, 상기 용액의 pH는 산, 염기 또는 버퍼로 조절된다. 그 다음, 산화방지제 또는 탄수화물과 같은 다른 선택적인 물질들은 상기 용액에 용해된다. 최종 용액은 치료에 직접적으로 사용될 수도 있고, 동결건조되어 추후 복원을 위한 동결건조 분말 또는 케이크를 형성할 수 있다.
- [0165] 다른 하나의 예에서, 테트라사이클린 항생제는 금속 염 및 다른 선택적 재료들, 및 물에 용해된 잔류 혼합물과 혼합 건조될 수 있다. 용액의 pH가 조절된 후, 상기 용액은 치료에 사용될 수 있고, 동결건조되어 분말 또는 케이크를 형성할 수도 있다.
- [0166] 여기에서 설명되는 용액의 동결건조는 약학적으로 허용가능한 어느 수단을 통해서도 완료될 수 있다. 동결건조시, 본 발명의 조성물은 분해 과정을 더욱 느리게 하기 위하여 질소와 같은 비활성 기체 하에서 저장될 수 있다.

- [0167] 다양한 제조 기술에서 사용된 테트라사이클린 항생제는 물에 충분히 녹는 테트라사이클린의 어떠한 고상 형태일 수 있다. 상기 고상 형태는 결정질 테트라사이클린 동소체, 비정질 형태 및 염을 포함한다.
- [0168] 미노사이클린 함유 약학 조성물을 제조하기 위한 하나의 실시예는 용액을 만들기 위하여 미노사이클린 및 2가 또는 3가 양이온을 포함하는 염을 물에 용해시키는 단계, 및 상기 용액의 pH를 7 미만, 6 미만, 5 미만, 4 미만 또는 3 미만으로 조절하는 단계를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 용액의 pH는 2 초과 내지 7 미만, 4 초과 내지 7 미만, 또는 4 초과 내지 6 미만으로 조절된다. 일부 실시예에서, pH를 조절하는 것은 NaOH와 같은 염기를 첨가하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, pH를 조절하는 것은 버퍼를 형성하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 버퍼를 형성하는 것은 아세트산 나트륨(sodium acetate)을 첨가하는 것을 포함한다.
- [0169] 미노사이클린 함유 약학 조성물을 제조하기 위한 더 많은 예들은 미노사이클린을 2가 또는 3가 양이온을 포함하는 용액에 용해시키는 단계; 및 상기 용액의 pH를 7 미만이 되도록 조절하는 단계를 포함한다.
- [0170] 일부 실시예에서, 7-디메틸아미노-테트라사이클린의 용액은 7-디메틸아미노-테트라사이클린을 첨가함으로써 제조될 수 있다. 2가 또는 3가 염의 수용액은 2가 또는 3가 염과 7-디메틸아미노-테트라사이클린의 특정한 몰비(molar ratio)를 제공하기 위함이다. 상기 용액의 pH는 버퍼, 산 또는 염기로 특정 pH로 조절될 수 있다. 상기 용액의 삼투질 농도는 특정 삼투질 농도로 조절될 수 있다. 상기 용액은 동결건조될 수 있다. 동결건조된 용액은 물과 같은 희석액으로 복원될 수 있다.
- [0171] 일부 실시예에서, 7-디메틸아미노-테트라사이클린의 용액은 7-디메틸아미노-테트라사이클린을 HCl과 같은 산에 첨가함으로써 제조될 수 있다. 상기 용액은 동결건조될 수 있다. 상기 동결건조된 용액은 2가 또는 3가 염과 7-디메틸아미노-테트라사이클린의 특정한 몰비(molar ratio)를 제공하기 위한 2가 또는 3가 염을 포함하는 희석액으로 복원될 수 있다. 상기 희석액은 산, 염기 또는 아세트산 나트륨(sodium acetate)과 같은 버퍼를 특정 pH의 용액을 제공하기 위하여 더 포함할 수 있다.
- [0172] 일부 실시예에서, 미노사이클린은 pH 5에서 $MgSO_4$ 를 포함하는 버퍼에 존재할 수 있다. 상기 용액은 동결건조될 수 있다. 상기 동결건조체는 수용성 희석액에서 복원될 수 있다. 일부 실시예에서, 미노사이클린은 HCl, $MgSO_4$ 및 아세트산 나트륨(sodium acetate)을 포함하는 수용액에서 용해될 수 있다. 상기 용액은 동결건조될 수 있다. 일부 실시예에서, 미노사이클린은 HCl을 포함하는 수용액에서 용해될 수 있다. 상기 용액은 동결건조될 수 있다. 상기 동결건조체는 수용성 희석액에서 복원될 수 있다. 일부 실시예에서, 상기 복원 용액은 Mg가 결핍될 수 있다.
- [0173] 키트
- [0174] 본 발명의 일부 실시예는 여기에서 설명되는 조성물을 포함하는 키트를 포함한다. 일부 키트는 여기에서 설명되는 조성물을 포함하는 1회용(single use) 컨테이너를 포함한다. 1회용 컨테이너는 앰플(ampules), 유리병(vials) 등을 포함한다. 상기 1회용 컨테이너는 여기에서 설명되는 조성물의 동결건조 포물레이션을 포함할 수 있다. 일부 키트는 조성물의 동결건조 포물레이션을 복원하기 위한 희석액 또는 여기에서 설명되는 약학 조성물을 포함한다.
- [0175] 일부 실시예에서, 본 발명의 조성물은 1회 정량 사용을 위하여 제조될 수 있다. 상기 실시예에서, 본 발명의 용액은 20mL 유리병과 같은 독립적인 유리병에서 동결건조된다. 동결건조 시, 유리병들은 허용가능한 어떠한 마감으로 막힌다. 상기 막힌 유리병은 사용을 위하여 운송된다. 필요할 때, 상기 유리병은 테트라사이클린의 회망 농도를 얻기 위하여 충분한 희석액을 첨가함으로써 복원될 수 있다. 복원 용액의 농도는 업계의 통상의 기술자들에 의하여 용이하게 측정될 수 있다. 약학적으로 허용가능한 희석액이면 어느 것이나 사용될 수 있다. 상기 희석액의 예로는 물, 0.9% 식염수, 젖산 링거 용액(lactated Ringer's injection solution) 및 5% 덱스트로스(5DW)를 포함하는 덱스트로스 용액(dextrose solutions)을 포함하지만, 이들로 한정되는 것은 아니다.
- [0176] 일부 실시예에서, 상기 희석액은 약학적으로 허용되는 오일(예를 들어, 폴리옥시에틸렌 하이드로제네티드 캐스터 오일(polyoxyethylene hydrogenated castor oil)), 피리딘(pyridine) 함유 화합물(예를 들어, 니코틴아미드(nicotinamide)), 글루코산염(gluconate), 산화방지제, 알코올(예를 들어, 프로필렌 글리콜, 에틸렌 글리콜과 같은 폴리하이드릭 알코올(polyhydric alcohol)), 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 피롤리돈(pyrrolidone) 함유 화합물, 물 혼화성(water-miscible) 국소 마취제(예를 들어, 프로카인(procaine), 테트라카인(tetracaine)), 요소, 락토스(lactose) 또는 탈수제(예를 들어, 아세트산 에틸(ethyl acetate), 무수 아세트산(acetic

anhydride), 무수 에탄올(absolute ethanol), 아세트산 에틸(ethyl acetate), 무수 아세트산(acetic anhydride), 및 이들의 혼합물))을 포함하지 않는다. 일부 실시예에서, 상기 희석액은 테트라사이클린 가용성 부용매를 포함하지 않는다.

[0177] 일부 실시예에서, 상기 희석액은 2가 또는 3가 양이온을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시예는 2가 또는 3가 양이온의 수용액을 포함하는 희석액을 포함하는 제1 컨테이너; 및 상기 희석액에 가용성인 고상 조성물을 포함하고, 상기 고상 조성물은 2가 또는 3가 양이온과 미노사이클린의 몰비(molar ratio)가 2:1보다 큰 양으로 미노사이클린을 포함하는 제2 컨테이너를 포함하는 키트를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 희석액은 산, 예를 들어, HCl을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 희석액은 버퍼를 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 버퍼는 아세트산 나트륨(sodium acetate)이다.

[0178] 더 많은 실시예들은 2가 또는 3가 양이온의 수용액을 포함하는 희석액을 포함하는 제1 컨테이너; 및 상기 희석액에 가용성인 고상 조성물을 포함하고, 상기 고상 조성물은 2가 또는 3가 양이온과 테트라사이클린의 몰비(molar ratio)가 3:1보다 큰 양으로 테트라사이클린을 포함하는 제2 컨테이너를 포함하는 키트를 포함한다.

[0179] 더 많은 실시예들은 조성물을 포함하는 1회용 유리병(vials)을 포함한다. 상기 유리병은 적어도 100 μ g, 200 μ g, 300 μ g, 400 μ g, 500 μ g, 600 μ g, 700 μ g, 800 μ g, 900 μ g, 1000 μ g의 테트라사이클린의 양을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 유리병은 적어도 1 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg 및 130 mg의 테트라사이클린의 양을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 유리병은 적어도 100 mg, 200 mg, 300 mg, 400 mg 및 500 mg의 테트라사이클린의 양을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 유리병은 약 100 mg의 테트라사이클린을 포함한다. 일부 실시예에서, 상기 테트라사이클린은 미노사이클린이다. 일부 실시예에서, 상기 테트라사이클린은 티게사이클린이다. 일부 실시예에서, 유리병은 30 mg 초과 내지 100 mg 미만의 티게사이클린을 포함할 수 있다.

[0180] 치료방법

[0181] 일부 실시예는 여기에서 설명되는 조성물을 투여함으로써 대상에서 세균성감염증을 치료 또는 예방하는 방법을 포함한다. 여기에서 사용되는 "치료"는 세균성감염증으로부터 고통받는 환자에게 치료상의 목적을 위하여 약학 조성물을 투여하는 것을 지칭한다. 여기에서 사용되는 "예방"은 아직 감염되지는 않았지만 특정 감염에 민감하거나 아니면 감염될 위험에 처해있는 환자를 처치하고, 그에 따라 상기 처치가 환자가 감염될 확률을 감소시키는 것을 지칭한다.

[0182] 일부 실시예에서, 투여는 여기에서 설명된 수용액을 정맥 주사로 투여하는 것과 같이 정맥 루트를 따른다.

[0183] 일부 방법은 미노사이클린 및 2가 또는 3가 양이온의 수용액을 정맥 루트로 대상에 투여하는 것을 포함한다. 상기 용액은 상기에서 설명된 것이다.

[0184] 일부 실시예는 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제 및 2가 또는 3가 양이온의 수용액을 정맥 루트로 대상에 투여하는 것을 포함한다. 상기 2가 또는 3가 양이온과 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제의 몰비(molar ratio)는 3:1보다 크고, 상기 용액은 글루코산염(gluconate) 또는 피리딘(pyridine) 함유 화합물을 포함하지 않고 2 초과 내지 7 미만의 pH를 가진다.

[0185] 정맥 투여의 일부 실시예에서, 여기에서 설명된 조성물은 보다 적은 양의 사용, 및 일반적으로 활용 가능한 정맥 포플레이션과 비교할 때 테트라사이클린 항생제의 증가된 농도와 감소된 주사 부위 정맥염 때문에 더 빨라진 투입 시간을 가능하게 한다. 일부 실시예에서, 투여되는 전체 용량은 50 ml 미만, 60 ml 미만, 70 ml 미만, 80 ml 미만, 90 ml 미만, 100 ml 미만, 110 ml 미만, 120 ml 미만, 130 ml 미만, 140 ml 미만, 150 ml 미만, 200 ml 미만, 300 ml 미만, 400 ml 미만, 500 ml 미만, 또는 1000 ml 미만이다. 일부 실시예에서, 약 100 ml가 투여된다. 일부 실시예에서, 투여된 전체 용량은 10 분 미만, 20 분 미만, 30 분 미만, 40 분 미만, 50 분 미만, 60 분 미만, 70 분 미만, 80 분 미만, 90 분 미만, 2 시간 미만, 3 시간 미만, 또는 4 시간 미만이다. 일부 실시예에서, 전체 용량은 20 내지 70 분에서 투여된다. 일부 실시예에서, 전체 용량은 30 내지 60 분에서 투여된다.

[0186] 일부 실시예는 여기에서 설명된 조성물을 국소 루트(topical route)로 투여하는 것을 포함한다. 국소 루트의 예로는 피부, 눈, 귀, 직장, 질, 요도를 포함한다. 상기 투여 방법은 기술 분야에서 잘 알려져 있고, 수용액, 스

프레이, 좌약(suppository), 연고(salve), 또는 연고(ointment)나 그 외 유사한 것을 포함한다. 따라서, 일부 실시예는 7-디메틸아미노-테트라사이클린 항생제 및 2가 또는 3가 양이온의 수용액을 국소 루트를 통해 대상에 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시예에서, 2가 또는 3가 양이온과 테트라사이클린 항생제의 몰비(molar ratio)는 3:1보다 크다. 일부 실시예에서, 용액은 글루코산염(gluconate) 또는 피리딘(pyridine) 함유 화합물을 포함하지 않는다. 일부 실시예에서, 상기 용액은 2 초과 내지 7 미만의 pH를 가진다.

[0187] 다른 실시예는 여기에서 설명된 조성물을 폐 흡입(pulmonary inhalation)에 의해 투여하는 것을 포함한다. 예를 들어, 조성물은 상기 조성물 에어로졸의 흡입에 의해 투여될 수 있다. 상기 에어로졸은 조성물의 건조 분말을 사용하거나, 조성물 현탁액 용액의 분무(nebulization)에 의해 형성될 수 있다. 건조-분말 흡입기(dry-powder inhalers), 정량흡입기(metered-dose inhalers) 및 분무기(nebulizers)를 포함하는 적절한 분무주입 장치는 어느 것이나 사용될 수 있다.

[0188] 하기의 실시예들은 본 발명의 다양한 예들을 설명하지만, 본 발명에 아무런 한정도 의도하는 것은 아니다.

[0189] 실시예 1 - 금속 양이온을 포함하는 티게사이클린 또는 티가실® (Tygacil®) 용액의 37 °C에서의 안정성

[0190] 일반적인 절차: 하기 실시예의 일부는 테트라사이클린의 다양한 수용액의 안정성이 분석된 실험을 포함한다. 일부 용액은 탄수화물 및/또는 다양한 몰라 함량의 금속 염을 포함한다.

[0191] 상기 용액의 pH는 염산 또는 수산화 나트륨 용액으로 조절되었다. 상기 용액은 실온(대략 22 °C) 또는 37 °C에서 배양되었다. 37 °C에서의 용액 배양은 용액의 장기간 보관(long-term storage)용 모델로서 사용되었다.

[0192] 다양한 테트라사이클린 수용액의 안정성은 HPLC를 사용하여 분석되었다. HPLC 분석은 Agilent 1200에서 수행되었다: 컬럼(Column): Eclipse Plus C18 4.6 x 150 mm, 5 μm. 검출(Detection): UV at 248 nm. 유량(Flow rate): 1.2 mL/min. 티게사이클린 잔류 시간(Tigecycline retention time) = 4.3 min. 그라디언트(Gradient): 용매(Solvent) A = 0.1% trifluoroacetic acid in acetonitrile. 용매(Solvent) B = 0.1% trifluoroacetic acid in water. 표 1은 사용된 HPLC gradient를 나타낸다.

표 1

시간 (분)	% 용매 A	% 용매 B
0.0	5	95
9.5	50	50
10.0	5	95
15.0	5	95

[0194] 10 mg/mL 티게사이클린 수용액이 준비되고, 300 μL의 표본(aliquots)을 폴리프로필렌 튜브(polypropylene tubes)로 나눴다. 각 튜브의 용량은, 희망하는 티게사이클린 : 금속 이온의 몰비(molar ratio)를 얻기 위해, 0.1 M MgCl₂, 0.1 M CaCl₂ 또는 0.1 M ZnCl₂의 다양한 희석제로 1 mL로 조절되었다. 상기 튜브는 37 °C 암실에서 배양되었다. 각 용액의 샘플이 다양한 시간대에서 채취되고 HPLC에 의해 분석되었다. 각 샘플에서의 잔류 티게사이클린의 비율이 결정되었다.

[0195] 10 mg/mL (17.08 mol/L) 락토스(lactose)를 포함하는 시판 티게사이클린 포물레이션인 티가실® (Tygacil®) (Lot D 90293, 53 mg) 수용액이 준비되고, 240 μL의 표본(aliquots)을 폴리프로필렌 튜브(polypropylene tubes)로 나눴다. 각 튜브의 용량은, 희망하는 티게사이클린 : 금속 이온의 몰비(molar ratio)를 얻기 위해, 0.1 M MgCl₂, 0.1 M CaCl₂ 또는 0.1 M ZnCl₂의 다양한 희석제로 1 mL로 조절되었다. 상기 용액을 포함하는 튜브는 37 °C 암실에서 배양되었다. 각 용액의 샘플이 다양한 시간대에서 채취되고 HPLC에 의해 분석되었다. 각 샘플에서의 잔류 티게사이클린의 비율이 결정되었다.

[0196] MgCl₂, CaCl₂ 또는 ZnCl₂와의 다양한 몰비(molar ratio)에서의 티게사이클린 용액에서 0일, 1일, 2일, 5일 및 7일에 잔류하는 티게사이클린의 퍼센티지(percentages)는 표 2, 표 3 및 표 4에 각각 나타낸다. MgCl₂, CaCl₂ 또

는 ZnCl_2 와의 다양한 비(ratio)에서의 티가실[®](Tygacil[®]) 용액에서 0일, 1일, 2일, 5일 및 7일에 잔류하는 티게사이클린의 퍼센티지(percentages)는 표 5, 표 6 및 표 7에 각각 나타낸다.

표 2

[0197]

MgCl ₂ :티게사이클린 molar ratio	0일	1일	2일	5일	7일
10:1	99.42	98.93	97.68	92.31	85.95
5:1	99.45	98.85	97.30	88.64	81.41
2:1	99.50	98.57	96.85	84.95	73.95
1:1	99.64	98.64	96.70	82.54	67.87
0.5:1	99.60	98.45	96.52	79.39	62.20
0.2:1	99.56	98.44	95.91	72.81	53.83
0.1:1	99.50	98.29	95.66	67.28	48.68
0:1	99.53	98.23	95.18	58.42	40.90

표 3

[0198]

CaCl ₂ :티게사이클린 molar ratio	0일	1일	2일	5일	7일
10:1	99.49	99.02	97.89	91.88	86.31
5:1	99.44	98.66	97.31	87.13	80.87
2:1	99.38	98.06	96.66	83.63	75.05
1:1	99.58	98.33	96.54	81.30	70.18
0.5:1	99.56	98.61	96.15	76.00	64.81
0.2:1	99.58	98.47	95.99	72.84	57.19
0.1:1	99.56	98.32	95.66	67.89	49.75
0:1	99.49	98.17	94.98	59.11	39.31

표 4

[0199]

ZnCl ₂ :티게사이클린 molar ratio	0일	1일	2일	5일	7일
10:1	99.15	99.01	97.82	96.65	95.41
5:1	99.21	98.66	97.76	95.81	92.85
2:1	99.31	98.46	97.32	91.02	85.64
1:1	99.54	98.66	97.59	91.27	82.49
0.5:1	99.53	98.66	97.21	87.15	76.43
0.2:1	99.52	98.38	95.95	79.08	66.83
0.1:1	99.50	98.39	96.11	78.80	64.93
0:1	99.46	98.37	95.02	56.30	39.05

표 5

[0200]

MgCl ₂ :Tygacil [®] molar ratio	0일	1일	2일	5일	7일
10:1	99.61	99.38	98.97	96.51	93.52
5:1	99.47	99.46	98.83	95.38	90.55
2:1	99.49	99.32	98.72	93.20	84.03
1:1	99.63	99.38	98.55	89.21	74.30
0.5:1	99.59	99.28	98.36	86.97	68.84
0.2:1	99.54	99.26	98.43	86.41	64.91

0.1:1	99.48	99.19	98.19	72.43	44.71
-------	-------	-------	-------	-------	-------

표 6

CaCl ₂ :Tygacil [®] molar ratio	0일	1일	2일	5일	7일
10:1	99.41	99.41	98.88	96.51	89.98
5:1	99.40	99.29	98.48	95.38	85.50
2:1	99.45	99.22	98.34	93.20	79.62
1:1	99.71	99.44	98.44	89.21	75.34
0.5:1	99.53	99.16	98.32	86.97	70.45
0.2:1	99.54	99.21	98.30	86.41	63.78
0:1	99.47	99.16	98.16	72.43	42.88

표 7

ZnCl ₂ :Tygacil [®] molar ratio	0일	1일	2일	5일	7일
10:1	99.41	99.45	98.90	97.89	95.78
5:1	99.44	99.27	98.68	96.87	94.30
2:1	99.39	99.25	98.74	96.09	92.22
1:1	99.56	99.50	98.98	95.60	90.67
0.5:1	99.48	99.25	98.78	93.73	86.02
0.2:1	99.52	99.35	98.43	89.34	77.79
0:1	99.50	99.27	98.12	69.85	42.15

7일 이후에 모든 튜브에서 티게사이클린이 분해되는 동안, 분해율은 더 높은 몰비(molar ratio)의 금속 양이온을 포함하는 용액에서 유의미하게 더 낮았다. 칼슘 또는 마그네슘 양이온의 존재 하에서의 티게사이클린 분해율은 비슷했지만, 아연의 존재 하에서의 티게사이클린 분해율은 유의미하게 더 낮았다. 티가실[®](Tygacil[®]) 포몰레이션에서 락토스(lactose)의 존재는 분해율을 더욱 감소시켰다.

실시예 2 - 금속 양이온을 포함하는 티게사이클린 또는 티가실[®](Tygacil[®]) 용액의 실온에서의 안정성

10 mg/mL 티게사이클린 수용액이 준비되고, 240 μ l의 표본(aliquots)을 폴리프로필렌 튜브(polypropylene tubes)로 나눴다. 각 튜브의 용량은, 희석하는 티게사이클린 : 금속 이온의 몰비(molar ratio)를 얻기 위해, 0.1 M MgCl₂, 0.1 M CaCl₂ 또는 0.1 M ZnCl₂의 다양한 희석제로 1 ml로 조절되었다. 상기 튜브는 37 °C 암실에서 배양되었다. 각 용액의 샘플이 다양한 시간대에서 채취되고 HPLC에 의해 분석되었다. 각 샘플에서의 잔류 티게사이클린의 비율이 결정되었다.

10 mg/mL 티가실[®](Tygacil[®]) (Lot D 90293, 53 mg) 수용액이 준비되고, 240 μ l의 표본(aliquots)을 폴리프로필렌 튜브(polypropylene tubes)로 나눴다. 각 튜브의 용량은, 희석하는 티게사이클린 : 금속 이온의 몰비(molar ratio)를 얻기 위해, 0.1 M MgCl₂, 0.1 M CaCl₂ 또는 0.1 M ZnCl₂의 다양한 희석제로 1 ml로 조절되었다. 상기 용액을 포함하는 튜브는 37 °C 암실에서 배양되었다. 각 용액의 샘플이 다양한 시간대에서 채취되고 HPLC에 의해 분석되었다. 각 샘플에서의 잔류 티게사이클린의 비율이 결정되었다.

MgCl₂, CaCl₂ 또는 ZnCl₂와의 다양한 몰비(molar ratio)에서의 티게사이클린 용액에서 0일, 1일, 2일, 5일, 7일, 14일, 21일, 28일 및 36일에 잔류하는 티게사이클린의 퍼센티지(percentages)는 표 8, 표 9 및 표 10에 각각 나타낸다. MgCl₂, CaCl₂ 또는 ZnCl₂와의 다양한 비(ratio)에서의 티가실[®](Tygacil[®]) 용액에서 0일, 1일, 2일, 5일, 7일, 14일, 21일, 28일 및 36일에 잔류하는 티게사이클린의 퍼센티지(percentages)는 표 11, 표 12

및 표 13에 각각 나타낸다.

표 8

MgCl ₂ : 티게사이클린 molar ratio	0일	1일	2일	5일	7일	14일	21일	28일	36일
10:1	99.58	99.32	99.46	99.03	98.62	95.52	91.90	85.33	76.89
5:1	99.45	99.32	99.41	98.74	98.16	94.04	87.10	76.71	62.60
2:1	99.51	99.27	99.43	98.46	96.97	89.87	76.29	58.07	40.67
1:1	99.66	99.45	99.36	98.35	96.49	85.88	66.59	46.07	31.90
0.5:1	99.64	99.40	99.35	97.76	96.16	81.98	59.70	39.79	28.16
0.2:1	99.56	99.37	99.28	97.93	95.45	75.81	50.38	34.00	24.19
0:1	99.46	99.24	99.15	97.01	94.08	61.98	38.99	24.55	16.33

표 9

CaCl ₂ : 티게사이클린 molar ratio	0일	1일	2일	5일	7일	14일	21일	28일	36일
10:1	99.58	99.34	99.41	99.05	98.59	95.45	92.00	86.92	82.47
5:1	99.48	99.25	99.27	98.66	98.13	93.61	88.60	81.75	74.95
2:1	99.37	99.27	99.25	98.03	97.16	91.36	82.92	72.83	62.43
1:1	99.57	99.38	99.30	98.53	96.92	89.14	78.35	65.46	53.22
0.5:1	99.59	99.30	99.30	98.32	96.54	86.26	72.73	58.20	45.11
0.2:1	99.48	99.32	99.27	97.94	95.75	80.39	61.83	45.47	26.69
0:1	99.44	99.29	99.17	96.76	93.75	60.72	38.08	23.94	15.72

표 10

ZnCl ₂ : 티게사이클린 molar ratio	0일	1일	2일	5일	7일	14일	21일	28일	36일
10:1	99.24	98.99	99.49	99.30	99.19	97.49	97.63	96.09	94.32
5:1	99.29	99.13	99.05	99.27	99.16	97.40	95.98	92.80	90.60
2:1	99.34	99.23	99.51	99.06	98.82	95.79	93.63	86.84	80.66
1:1	99.53	99.39	99.47	99.03	98.48	94.61	88.48	79.03	69.44
0.5:1	99.50	99.39	99.33	98.76	96.77	90.07	78.03	65.63	54.07
0.2:1	99.46	99.37	99.33	98.24	96.50	85.72	69.89	55.13	41.97
0:1	99.44	99.39	99.12	97.28	93.31	59.45	37.09	23.57	15.48

표 11

MgCl ₂ : Tygacil [®] molar ratio	0일	1일	2일	5일	7일	14일	21일	28일	36일
10:1	99.44	99.53	99.34	99.25	99.07	97.30	95.37	92.20	86.32
5:1	99.44	99.61	99.60	99.45	99.32	97.66	95.34	90.98	83.58
2:1	99.48	99.63	99.56	99.43	99.19	96.67	91.94	81.95	66.57
1:1	99.55	99.62	99.61	99.09	99.11	96.50	89.71	74.36	55.95
0.5:1	99.49	99.64	99.60	99.33	98.70	95.10	84.39	64.70	45.04
0.2:1	99.49	99.63	99.57	99.28	98.89	94.03	79.53	57.09	37.94
0:1	99.44	99.57	99.57	99.25	98.78	89.19	65.09	42.56	28.38

표 12

[0212]

CaCl ₂ : Tygacil [®] molar ratio	0일	1일	2일	5일	7일	14일	21일	28일	36일
10:1	99.32	99.51	99.45	99.50	99.26	97.41	95.08	92.06	87.88
5:1	99.35	99.51	-	99.33	99.02	97.36	93.42	88.57	82.75
2:1	99.40	99.67	99.46	99.25	98.97	95.76	90.00	81.77	72.75
1:1	99.49	99.60	99.54	99.39	99.02	95.44	88.25	77.42	65.65
0.5:1	99.48	99.60	99.49	99.30	98.55	94.80	85.57	71.96	58.07
0.2:1	99.44	99.57	99.53	99.27	98.89	92.70	80.03	62.28	47.05
0:1	99.45	99.60	99.55	99.18	98.70	88.02	63.58	40.77	28.00

표 13

[0213]

ZnCl ₂ : Tygacil [®] molar ratio	0일	1일	2일	5일	7일	14일	21일	28일	36일
10:1	98.91	99.49	99.43	99.46	99.47	98.98	98.68	98.17	98.11
5:1	99.15	99.54	99.51	99.45	99.35	98.88	98.26	97.39	96.15
2:1	99.29	99.57	99.55	99.35	99.37	98.60	97.42	95.30	92.37
1:1	99.44	99.62	99.55	99.61	99.33	97.97	96.29	92.70	87.08
0.5:1	99.47	99.62	99.59	99.48	99.25	97.60	94.10	86.46	76.49
0.2:1	99.45	99.62	99.61	99.47	99.19	96.09	89.52	77.46	63.06
0:1	99.42	99.54	99.52	99.14	98.71	88.25	64.08	41.19	28.09

[0214]

36일 이후에 모든 튜브에서 티게사이클린이 분해되는 동안, 분해율은 더 높은 몰비(molar ratio)의 금속 양이온을 포함하는 용액에서 유의미하게 더 낮았다. 칼슘 또는 마그네슘 양이온의 존재 하에서의 티게사이클린 분해율은 비슷했지만, 아연의 존재 하에서의 티게사이클린 분해율은 유의미하게 더 낮았다. 티가실[®](Tygacil[®]) 포몰레이션에서 락토스(lactose)의 존재는 분해율을 더욱 감소시켰다.

[0215]

실시에 3 - 고농도의 금속 양이온을 포함하는 티가실(Tygacil) 용액의 37 °C에서의 안정성

[0216]

10 mg/mL 티가실[®](Tygacil[®]) (Lot D 90293, 53 mg) 수용액이 준비되고, 300 μ l의 표본(aliquots)을 폴리프로필렌 튜브(polypropylene tubes)로 나눴다. 각 튜브의 용량은, 희석하는 티게사이클린 : 금속 이온의 몰비(molar ratio)를 얻기 위해, 0.1 M MgCl₂, 0.1 M CaCl₂ 또는 0.1 M ZnCl₂의 다양한 희석제로 1 ml로 조절되었다. 상기 튜브는 37 °C 암실에서 배양되었다. 각 용액의 샘플이 다양한 시간대에서 채취되고 HPLC에 의해 분석되었다. 각 샘플에서의 잔류 티게사이클린의 비율이 결정되었다.

[0217]

MgCl₂, CaCl₂ 또는 ZnCl₂와의 다양한 비(ratio)에서의 티가실[®](Tygacil[®]) 용액에서 0일, 1일, 2일, 5일, 7일, 14일 및 21일에 잔류하는 티게사이클린의 퍼센티지(percentages)는 표 14, 표 15 및 표 16에 각각 나타낸다.

표 14

[0218]

MgCl ₂ :Tygacil [®] molar ratio	0일	1일	2일	5일	7일	14일	21일
30:1	99.64	99.59	99.49	98.54	97.11	89.62	77.13
20:1	99.61	99.56	99.23	97.99	95.94	85.04	63.47

12:1	99.58	99.53	99.14	96.74	94.45	77.71	46.81
5:1	99.68	99.56	99.6	96.06	91.18	59.13	25.95
0:1	99.65	99.23	98.26	75.05	46.66	6.37	1.30

표 15

CaCl ₂ :Tygacil [®] molar ratio	0일	1일	2일	5일	7일	14일	21일
30:1	99.58	99.55	99.29	97.79	95.9	86.94	69.71
20:1	99.62	99.51	99.18	97.00	93.81	80.6	55.28
12:1	99.60	99.41	98.94	94.94	91.13	69.3	40.59
5:1	99.65	99.42	98.66	92.83	85.72	53.1	24.74
0:1	99.60	99.34	98.25	74.61	45.63	6.26	1.53

표 16

ZnCl ₂ :Tygacil [®] molar ratio	0일	1일	2일	5일	7일	14일	21일
12:1	99.44	99.27	99.49	98.60	97.66	92.50	83.58
5:1	99.48	-	99.22	97.42	96.21	87.22	71.55
0:1	99.62	-	98.22	73.43	43.3	6.37	1.57

21일 이후에 모든 튜브에서 티게사이클린이 분해되는 동안, 분해율은 더 높은 몰비(molar ratio)의 금속 양이온을 포함하는 용액에서 유의미하게 더 낮았다. 칼슘 또는 마그네슘 양이온의 존재 하에서의 티게사이클린 분해율은 비슷했지만, 아연의 존재 하에서의 티게사이클린 분해율은 유의미하게 더 낮았다.

실시예 4 - 금속 양이온을 포함하는 티가실(Tygacil) 용액의 37 °C에서의 안정성에 대한 pH의 영향

10 mg/mL 티가실[®](Tygacil[®]) (Lot D 90293, 53 mg) 수용액이 준비되고, 1650 μ L의 표본(aliquots)을 4개의 15 mL 폴리프로필렌 튜브(polypropylene tubes)로 나눴다. 각 튜브의 용량은, 희석하는 티게사이클린 : 금속 이온의 몰비(molar ratio)인 1:1 비율을 얻기 위해, 0.1 M MgCl₂, 0.1 M CaCl₂ 또는 0.1 M ZnCl₂, 또는 물(대조군)의 다양한 희석제로 5500 μ L로 조절되었다. 각 15 mL 튜브로부터 샘플 용액이 채취되고, 용량 변화를 최소화하는 데 주의하면서 0.1 N 또는 1 N NaOH 또는 HCl 용액으로 pH 4, 5 또는 6으로 조절되었다. 상기 샘플 용액은 37 °C 암실에서 배양되었다. 샘플들이 다양한 시간대에서 채취되고 HPLC에 의해 분석되었다. 각 샘플에서의 잔류 티게사이클린(출발 농도의 퍼센티지로 표현되는)의 비율이 결정되었다.

다양한 pH에서 MgCl₂, CaCl₂ 또는 ZnCl₂와의 1:1 비(ratio)에서의 티가실[®](Tygacil[®]) 용액에서 0일, 1일, 2일, 5일, 7일 및 14일에 잔류하는 티게사이클린의 퍼센티지(percentages)는 표 17, 표 18 및 표 19에 각각 나타낸다. 표 20은 단지 다양한 pH에서의 티가실[®](Tygacil[®]) 용액에서 0일, 1일, 2일, 5일, 7일 및 14일에 잔류하는 티게사이클린의 퍼센티지(percentages)를 나타낸다.

표 17

pH for 1:1 MgCl ₂ :Tygacil [®]	0일	1일	2일	5일	7일	14일
pH 4	99.51	98.89	98.89	95.72	90.92	54.54
pH 5	99.55	99.09	98.00	84.77	63.60	15.89
pH 6	99.53	98.36	95.79	44.81	23.71	5.19

표 18

[0226]

pH for 1:1 CaCl ₂ :Tygacil [®]	0일	1일	2일	5일	7일	14일
pH 4	99.49	98.88	98.84	94.43	90.06	55.91
pH 5	99.66	99.02	97.8	81.96	69.23	28.89
pH 6	99.62	98.70	97.87	92.45	87.40	56.79

표 19

[0227]

pH for 1:1 ZnCl ₂ :Tygacil [®]	0일	1일	2일	5일	7일	14일
pH 4	99.47	98.62	99.03	96.14	93.15	73.25
pH 5	99.6	99.21	98.96	93.02	83.48	39.93
pH 6	99.54	99.3	99.16	94.58	86.35	49.21

표 20

[0228]

pH for Tygacil [®]	0일	1일	2일	5일	7일	14일
pH 4	99.48	99.07	98.93	94.28	87.05	44.75
pH 5	99.6	98.94	96.89	49.21	27.49	2.16
pH 6	99.47	95.27	59.56	10.74	2.4	5.22

[0229]

14일 이후에 모든 튜브에서 티게사이클린이 분해되는 동안, 분해율은 6 미만의 pH를 가지는 용액에서 유의미하게 더 낮았다. 칼슘 또는 마그네슘 양이온의 존재 하에서의 티게사이클린 분해율은 pH 4 및 5에서 비슷했지만, pH 6에서 마그네슘의 존재 하에서의 티게사이클린 분해율은 유의미하게 더 높았다. 아연을 포함하는 용액에서 pH 4 및 5에서의 티게사이클린 분해율은 마그네슘 또는 칼슘을 포함하는 용액보다 더 낮았다. 아연 또는 칼슘을 포함하는 용액에서 pH 6에서의 티게사이클린 분해율은 비슷했다. 모든 pH, 특히 높은 pH에서의 티게사이클린 분해율은 금속 양이온 존재 하에서 훨씬 더 낮았다.

[0230]

실시예 5 - 고농도의 금속 양이온을 포함하는 티가실(Tygacil) 용액의 37 °C에서의 안정성에 대한 pH의 영향

[0231]

10 mg/mL 티가실[®](Tygacil[®]) (Lot D 90293, 53 mg) 수용액이 준비되고, 1650 μ L의 표본(aliquots)을 4개의 15 mL 폴리프로필렌 튜브(polypropylene tubes)로 나눴다. 각 튜브의 용량은, 희석하는 티게사이클린 : 금속 이온의 몰비(molar ratio)인 1:12 비율을 얻기 위해, 1 M MgCl₂, 1 M CaCl₂ 또는 1 M ZnCl₂, 또는 물(대조군)의 다양한 희석제로 5500 μ L로 조절되었다. 각 15 mL 튜브로부터 샘플 용액이 채취되고, 용량 변화를 최소화하는 데 주의하면서 0.1 N 또는 1 N NaOH 또는 HCl 용액으로 pH 4, 5 또는 6으로 조절되었다. 상기 샘플 용액은 37 °C 암실에서 배양되었다. 샘플들이 다양한 시간대에서 채취되고 HPLC에 의해 분석되었다. 각 샘플에서의 잔류 티게사이클린의 비율이 결정되었다.

[0232]

다양한 pH에서 MgCl₂, CaCl₂ 또는 ZnCl₂와의 1:12 비(ratio)에서의 티가실[®](Tygacil[®]) 용액에서 0일, 1일, 2일, 5일, 7일 및 14일에 잔류하는 티게사이클린의 퍼센티지(percentages)는 표 21, 표 22 및 표 23에 각각 나타낸다.

표 21

[0233]

pH for 12:1 MgCl ₂ :Tygacil [®]	0일	1일	2일	5일	7일	14일
pH 4	99.47	98.62	99.18	97.49	95.72	83.14
pH 5	99.61	98.87	99.12	96.53	93.72	69.08
pH 6	99.58	99.26	99.21	95.6	96.96	85.86

표 22

[0234]

pH for 12:1 CaCl ₂ :Tygacil [®]	0일	1일	2일	5일	7일	14일
pH 4	99.48	97.24	98.89	96.01	92.85	73.05
pH 5	99.74	99.36	99.41	97.64	95.94	89
pH 6	99.61	99.44	99.48	98	97.09	92.18

표 23

[0235]

pH for 12:1 ZnCl ₂ :Tygacil [®]	0일	1일	2일	5일	7일	14일
pH 4	99.49	99.29	99.36	98.73	98.35	95.19
pH 5	99.56	99.47	99.47	98.38	98.04	93.38
pH 6	99.65	99.38	99.49	98.78	98.79	97.67

[0236]

14일 이후에 모든 튜브에서 티게사이클린이 분해되는 동안, 분해율은 pH 6의 용액에서 더 느렸다. 칼슘의 존재 하에서의 티게사이클린 분해율은 더 높은 pH에서 더 느렸다. 티가실(Tygacil)로 제조될 때, 아연 또는 마그네슘의 존재 하에서의 티게사이클린 분해율은 pH 5에서 더 빨랐다.

[0237]

실시에 6 - 고농도의 MgCl₂를 포함하는 미노사이클린 용액의 37 °C에서의 안정성에 대한 pH의 영향

[0238]

10 mg/mL 미노사이클린 염산염 수용액이 준비되고, 2500 μl의 표본(aliquots)을 2개의 15 mL 폴리프로필렌 튜브(polypropylene tubes)로 나눴다. 각 튜브의 용량은, 희석하는 미노사이클린 : 금속 이온의 몰비(molar ratio)인 1:10 비율을 얻기 위해 1 M MgCl₂, 또는 물의 다양한 희석제로 5500 μl로 조절되었다. 각 15 mL 튜브로부터 샘플 용액이 채취되고, 용량 변화를 최소화하는 데 주의하면서 0.1 N 또는 1 N NaOH 또는 HCl 용액으로 pH 4, 5 또는 6으로 조절되었다. 상기 샘플 용액은 37 °C 암실에서 배양되었다. 샘플들이 다양한 시간대에서 채취되고 HPLC에 의해 분석되었다. 각 샘플에서의 잔류 미노사이클린의 비율이 결정되었다.

[0239]

다양한 pH에서 MgCl₂와의 1:10 비(ratio)에서의 미노사이클린 용액 또는 미노사이클린 단독 용액에서 0일, 1일, 2일, 5일, 7일 및 14일에 잔류하는 미노사이클린의 퍼센티지(percentages)는 표 24 및 표 25에 각각 나타낸다.

표 24

[0240]

pH for 10:1 MgCl ₂ :Minocycline	0일	1일	2일	5일	7일	14일
pH 4	98.63	96.97	96.46	94.76	93.43	84.32
pH 5	98.69	97.05	96.19	93.01	89.31	75.42
pH 6	99.03	97.1	96.04	88.45	83.88	76.25

표 25

[0241]

pH for Minocycline alone	0일	1일	2일	5일	7일	14일
pH 4	98.75	96.37	96.21	94.99	92.78	81.82
pH 5	98.41	96.72	95.29	85.01	75.14	35.43
pH 6	98.19	95.47	87.55	39.17	14.56	2.2

[0242]

14일 이후에 모든 튜브에서 미노사이클린이 분해되는 동안, 분해율은 마그네슘을 포함하는 용액에서, 특히 높은 pH에서 유의미하게 낮았다.

[0243]

실시에 7 - CaCl_2 와 MgCl_2 의 혼합물을 포함하는 티게사이클린 용액의 pH 6 및 37 °C에서의 안정성

[0244]

10 mg/mL 티게사이클린 수용액이 준비되고, 450 μL 의 표본(aliquots)을 15mL 폴리프로필렌 튜브(polypropylene tubes)로 나눴다. 각 튜브의 용량은, 희망하는 티게사이클린 : 금속 이온의 몰비(molar ratio)를 얻기 위해 1 M MgCl_2 및 1 M CaCl_2 의 다양한 희석제, 또는 물(대조군)로 1500 μL 로 조절되었다. 각 15 mL 튜브로부터 샘플 용액이 채취되고, 용량 변화를 최소화하는 데 주의하면서 0.1 N 또는 1 N NaOH 또는 HCl 용액으로 pH 6으로 조절되었다. 상기 샘플 용액은 37 °C 암실에서 배양되었다. 샘플들이 다양한 시간대에서 채취되고 HPLC에 의해 분석되었다. 각 샘플에서의 잔류 티게사이클린의 비율이 결정되었다.

[0245]

pH 6에서 티게사이클린 : MgCl_2 : CaCl_2 의 다양한 비율에서의 용액에서 0일, 1일, 2일, 5일, 7일, 14일 및 21일에 잔류하는 티게사이클린의 퍼센티지(percentages)는 표 26에 나타낸다.

표 26

[0246]

MgCl_2 : CaCl_2 : tigecycline molar ratio	0일	1일	2일	5일	7일	14일	21일
5:5:1	98.25	98.77	98.23	96.91	92.13	83.64	65.21
5:10:1	98.37	98.23	98.59	97.76	96.10	89.74	79.83
10:5:1	98.17	98.21	98.46	96.59	93.90	80.00	59.39
10:10:1	98.32	98.24	98.50	97.38	95.62	87.14	72.88
5:0:1	98.18	97.93	97.53	90.58	76.71	40.42	12.54
10:0:1	98.16	98.00	98.23	94.91	89.12	62.54	35.75
15:0:1	98.25	98.13	98.21	96.23	92.32	72.15	48.75
20:0:1	98.2	98.08	98.28	96.46	93.72	78.66	57.66
0:5:1	98.11	98.15	98.28	97.19	95.68	89.2	77.2
0:10:1	98.12	98.2	98.55	97.1	96.53	91.74	84.69
0:15:1	98.15	98.21	98.59	97.5	96.93	92.71	86.37
0:20:1	98.28	98.63	98.57	97.4	97.35	93.09	87.45
0:0:1	97.91	88.97	60.59	16.36	7.33	4.14	0

[0247]

21일 이후에 모든 튜브에서 미노사이클린이 분해되는 동안, 분해율은 상대적으로 더 높은 칼슘 양이온 함량을 포함하는 용액에서 유의미하게 더 낮았다.

[0248]

실시에 8 - 정맥염의 *in vitro* 모델에서 미노사이클린 유발 용혈에 대한 MgCl_2 의 영향

[0249]

MgCl_2 또는 CaCl_2 에서 제조된 미노사이클린에 노출된 토끼 적혈구의 *in vitro* 용혈은 식염수에서 미노사이클린에 노출되거나 암포테리신 B(amphotericin B)에 노출된 적혈구의 *in vitro* 용혈과 비교된다. 미노사이클린 염산염(LKT laboratories) 모액(stock solutions)이 MgCl_2 함유 식염수, 식염수 또는 젖산 링거(lactated ringer)로 제조되고, pH는 NaOH로 조절된다. 토끼와 양의 적혈구는 Innovative Research laboratory (미국 미시건)로부터

얻었다. 사용하기 전에 즉시, 적혈구를 0.9% 식염수에 3회 세척했고, 식염수에 5%의 농도(density)로 조절했다. 200 μ l의 적혈구를 800 μ l의 미노사이클린 용액에 첨가했고, 젠틀 인버전(gentle inversion)으로 2 내지 5 초 동안 혼합했다. 샘플은 37 $^{\circ}$ C에서 30 분 동안, 또는 25 $^{\circ}$ C에서 2 내지 5 분 동안 배양되었다. 배양된 샘플은 12000 x g에서 4 분 동안 원심분리되었고, 상청액(supernatants)은 제거하고 헤모글로빈 흡광도는 540 nm에서 읽혔다. 샘플은 3회 테스트되었다. 암포테리신 B (MP Biomedicals)과 증류수, 또는 트리톤-x(Triton-x)와 증류수가 양성조절(positive control)로 사용되었고, 식염수가 음성조절(negative control)로 사용되었다. 용혈 퍼센트(percent hemolysis)는 하기 식에 따라 계산되었다:

$$\text{용혈 퍼센트} = \frac{(\text{샘플의 흡광도}) - (\text{블랭크의 흡광도})}{\text{증류수의 흡광도}} \times 100$$

실험 세트에서, 2가 양이온과 함께 제조된 미노사이클린 용액의 pH는 pH 5.85로 조절되었다. 미노사이클린 식염수 용액에서 배양된 적혈구에서, 용혈은 44% 내지 84% 범위(도 1)였다. Mg^{2+} 또는 Ca^{2+} 를 포함하는 미노사이클린에서 배양된 적혈구에서, 용혈은 대략 2%였다. 미노사이클린의 다른 포몰레이션 또는 암포테린 B(amphoterin B)과 함께 25 $^{\circ}$ C에서 배양된 토끼 적혈구의 *in vitro* 용혈 퍼센트를 요약하는 결과는 표 27에 요약되어 있다.

표 27

용액	물 대비 용액에서의 적혈구 용혈 (%)
5 mg/ml 미노사이클린, 10 equiv Mg, pH 5.85	2.8
2.5 mg/ml 미노사이클린, 10 equiv Mg, pH 5.85	3.2
0.5 mg/ml 미노사이클린, 10 equiv Mg, pH 5.85	2.3
5 mg/ml 미노사이클린, 5 equiv Ca, pH 5.85	2.2
2.5 mg/ml 미노사이클린, 5 equiv Ca, pH 5.85	2.94
0.5 mg/ml 미노사이클린, 5 equiv Ca, pH 5.85	2.20
5 mg/ml 미노사이클린, 식염수, pH 4.17	81.64
2.5 mg/ml 미노사이클린, 식염수, pH 4.17	84.37
0.5 mg/ml 미노사이클린, 식염수, pH 4.17	43.82
암포테린 B(Amphoterin B)	101.31

실험의 다른 세트에서, 2가 양이온과 함께 제조된 미노사이클린 용액의 pH는 조절되지 않았고, 식염수에서의 미노사이클린의 pH 아래로 떨어질 수 있다. 미노사이클린 식염수 용액에서 배양된 적혈구에서, 용혈은 44% 내지 84% 범위(도 2)였다. Mg^{2+} 또는 Ca^{2+} 를 포함하는 미노사이클린에서 배양된 적혈구에서, 용혈은 0% 내지 5%였다. 낮은 pH에서 미노사이클린의 다른 포몰레이션 또는 암포테린 B(amphoterin B)과 함께 25 $^{\circ}$ C에서 배양된 토끼 적혈구의 *in vitro* 용혈 퍼센트를 요약하는 결과는 표 28에 요약되어 있다.

표 28

용액	물 대비 용액에서의 적혈구 용혈 (%)
5 mg/ml 미노사이클린, 10 equiv Mg, pH 3.5	0.88
2.5 mg/ml 미노사이클린, 10 equiv Mg, pH 3.5	1.12
0.5 mg/ml 미노사이클린, 10 equiv Mg, pH 3.5	2.20
5 mg/ml 미노사이클린, 5 equiv Ca, pH 3.64	--
2.5 mg/ml 미노사이클린, 5 equiv Ca, pH 3.64	0.86
0.5 mg/ml 미노사이클린, 5 equiv Ca, pH 3.64	4.92
5 mg/ml 미노사이클린, 식염수, pH 4.17	81.64
2.5 mg/ml 미노사이클린, 식염수, pH 4.17	84.37
0.5 mg/ml 미노사이클린, 식염수, pH 4.17	43.82
암포테린 B(Amphoterin B)	101.31

[0255] 2가 양이온 없이 제조된 미노사이클린 용액과 비교할 때, 2가 양이온을 가지고 제조된 미노사이클린 용액을 가진 정맥염의 in vitro 모델에서 적혈구의 용혈이 감소하였다.

[0256] 실험의 다른 세트에서, 토끼 적혈구의 용혈은 2가 양이온($MgCl_2$, $MgSO_4$ 또는 $CaCl_2$)의 다른 배급을 가지고 제조되는 2.5 mg/ml 미노사이클린에 노출된 후 측정되었다. 용혈은 미노사이클린 염산염과 비교되고; 트리톤-x 및 물이 양성조절로 사용되었다. 결과는 표 29에 요약되고, 도 4 내지 도 6에 도시된다.

표 29

[0257]

2.5 mg/ml 미노사이클린 용액		물 대비 용액에서의 적혈구 용혈 (%)
양이온	Molar ratio 양이온:미노사이클린	
$MgSO_4$	1:2	22.52
	1:1	24.59
	2:1	40.87
	3:1	25.67
	5:1	2.86
	7:1	1.96
	10:1	0.19
$MgCl_2$	1:2	46.91
	1:1	63.77
	2:1	74.87
	3:1	64.62
	5:1	9.43
	7:1	1.57
	10:1	0.35
$CaCl_2$	1:2	75.22
	1:1	83.89
	2:1	50.84
	3:1	26.58
	5:1	1.16
	7:1	0.75
	10:1	0.40
미노사이클린 단독		37.44
트리톤-x		97.82

[0258] 도 3 및 도 4는 미노사이클린 단독과 비교하여, $MgSO_4$ 또는 $MgCl_2$ 각각의 다른 배급으로 제조된 미노사이클린에 의해 만들어진 토끼 적혈구 용혈의 정도를 나타낸다. 데이터는 마그네슘 대 미노사이클린의 5:1 또는 그 이상의 몰비(molar ratio)가 미노사이클린 단독에서 관측된 적혈구 용혈을 억제하는 것을 나타낸다. 미노사이클린(미노신(minocin))은 37%의 상대적인 적혈구 용혈을 낳는다. 도 5는 $CaCl_2$ 의 다른 비율로 제조된 미노사이클린에 의해 만들어진 토끼 적혈구 용혈의 정도를 나타낸다. 상기 데이터는 칼슘 대 미노사이클린의 5:1 몰비(molar ratio)가 미노사이클린 염산염 단독에서 관측된 적혈구 용혈을 억제하는 것을 보여준다.

[0259] 결국, 상기 데이터 모두는 2가 양이온(Mg^{+2} 또는 Ca^{+2}) 대 미노사이클린의 높은 몰비(molar ratios) (예를 들어, 5:1 몰비 또는 그 이상)가 미노사이클린 염산염에서 관측된 토끼 적혈구 용혈의 유의미한 억제를 야기한다는 것을 제안한다.

[0260] 실시예 9 - 2가 양이온을 가지는 미노사이클린의 용해도

[0261] 다양한 화학양론 및 pH에서 미노사이클린 및 2가 양이온 (Mg^{2+} 또는 Ca^{2+})을 포함하는 혼합물이 제조되었다. 미노사이클린의 용해도는 0 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 120 시간, 144 시간 및 168 시간에서 혼

합물의 혼탁도에 따라 평가되었다. 맑은 용액(clear solution)은 완전 용해도를 의미한다. 표 30은 0 시간 및 24 시간에서 Mg^{2+} 를 가지는 미노사이클린의 데이터를 요약한다. 표 31은 0 시간 및 24 시간에서 Ca^{2+} 를 가지는 미노사이클린의 데이터를 요약한다.

표 30

Molar ratio 양이온 (Mg^{2+}): 미노사이클린		0		1:2		1:1		2:1		3:1		5:1		7:1		10:1	
시간 (hr)		0	24	0	24	0	24	0	24	0	24	0	24	0	24	0	24
1 mg/ml 미노사이클린	pH 4	○	○									○	○	○	○	○	○
	pH 5	○	○									○	○	○	○	○	○
	pH 6	○	○									○	○	○	○	○	○
	pH 7	○	○									○	○	○	○	○	○
5 mg/ml 미노사이클린	pH 4	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	pH 5	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	pH 6	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●	○	●	○	○
10 mg/ml 미노사이클린	pH 4	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	pH 5	○	○	○	○	○	●	○	●	○	●	○	○	○	○	○	○
	pH 6	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
20 mg/ml 미노사이클린	pH 4	○	●									○	○	○	○	○	○
	pH 5	○	○									○	●	○	●	○	●
30 mg/ml 미노사이클린	pH 4	○	●									○	○	○	○	○	○
	pH 5	○	●									○	●	○	●	○	●

●: 비용해; ○: 용해

표 31

Molar ratio 양이온 (Ca^{2+}): 미노사이클린		0		1:2		1:1		2:1		3:1		5:1		7:1		10:1	
시간 (hr)		0	24	0	24	0	24	0	24	0	24	0	24	0	24	0	24
1 mg/ml 미노사이클린	pH 4	○	○									○	○	○	○	○	○
	pH 5	○	○									○	○	○	○	○	○
	pH 6	○	○									○	○	○	○	○	○
	pH 7	○	○									○	●	○	●	○	●
5 mg/ml 미노사이클린	pH 4	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	pH 5	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	pH 6	○	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
10 mg/ml 미노사이클린	pH 4	○	○	○	○	○	○										
	pH 5	○	○	○	○	○	○										
	pH 6	○	○	○	○	○	○										
20 mg/ml 미노사이클린	pH 4	○	●									○	○	○	○	○	○
	pH 5	○	○									○	○	○	○	○	○
30 mg/ml 미노사이클린	pH 4	○	●									○	●	○	●	○	●
	pH 5	○	●									○	○	○	○	○	○

●: 비용해; ○: 용해

데이터는 pH 5 미만일 때 10 mg/ml 또는 그 이하의 농도에서 양이온이 도입된 용액에서 머무는 것을 나타낸다. 더 높은 pH에서, 양이온의 도입은 처음에 용해도를 감소시킨다. 예를 들어, pH 6에서의 5 mg/ml 미노사이클린 용액은 Mg^{2+} 첨가 시 불용성이 된다. 놀랍게도, 양이온:미노사이클린의 몰비(molar ratio)가 5:1 또는 그 이상일 때, 상기 용액의 미노사이클린은 가용성이 되고, 고비율의 양이온이 미노사이클린의 용해도를 향상시키는 것을 제안한다.

[0265] 표 32는 48 시간 및 72 시간에서 Mg^{2+} 를 가지는 미노사이클린의 데이터를 요약한다.

표 32

Molar ratio 양이온 (Mg^{2+}): 미노사이클린		0		1:2		1:1		2:1		3:1		5:1		7:1		10:1	
시간 (hr)		48	72	48	72	48	72	48	72	48	72	48	72	48	72	48	72
1 mg/ml 미노사이클린	pH 4	○	○									○	○	○	○	○	○
	pH 5	○	○									○	○	○	○	○	○
	pH 6	○	○									○	○	○	○	○	○
	pH 7	○	○									○	○	○	○	○	○
5 mg/ml 미노사이클린	pH 4	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	pH 5	○	○	○	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	pH 6	○	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	○	●
10 mg/ml 미노사이클린	pH 4	●	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	pH 5	●	●	○	●	●	●	●	●	●	●	○	●	○	●	○	○
	pH 6	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
20 mg/ml 미노사이클린	pH 4	●	●									○	○	○	○	○	○
	pH 5	●	●									●	●	●	●	●	●
30 mg/ml 미노사이클린	pH 4	●	●									○	○	○	○	○	○
	pH 5	●	●									●	●	●	●	●	●
●: 비용해; ○: 용해																	

[0267] 실시예 10 - 다양한 온도에서의 티게사이클린의 장기 안정성

[0268] 표 33, 표 34 및 표 35는 각각 37 °C, 실온 및 4 °C에서 저장된 pH 6에서의 티게사이클린의 다른 포물레이션에서 잔류 티게사이클린 퍼센티지를 나타낸다. 티게사이클린의 농도를 증가시키는 것과 $CaCl_2$ 의 농도를 증가시키는 것을 포함하는 티게사이클린 포물레이션은 증가된 안정성을 나타낸다.

표 33

염	37 °C에서 저장된 포물레이션	티게사이클린의 안정성 (%)					
		0일	1일	2일	5일	7일	14일
$MgCl_2$	12 eq 20 mg/mL	97.97	97.43	96.37	92.63	88.41	
	5 eq 20 mg/mL	98.09	97.38	96.42	88.64	81.62	
	2 eq 20 mg/mL	97.95	97.28	94.1	80.59	69.88	
	12 eq 3 mg/mL	98.17	98.05	97.08	93.78	88.16	
	5 eq 3 mg/mL	98.3	97.72	96.77	86.97	73.76	
	2 eq 3 mg/mL	98.21	97.22	93.75	62.21	45.31	
$CaCl_2$	12 eq 20 mg/mL	98.3	98	97.63	96.1	95.24	91.44
	5 eq 20 mg/mL	98.16	97.75	97.4	95.82	94.81	89.26
	2 eq 20 mg/mL	98.25	97.85	97.22	95.28	93.64	88.61
	12 eq 3 mg/mL	98.29	98.03	97.74	96.79	95.92	91.07
	5 eq 3 mg/mL	98.21	97.96	97.32	95.37	94.42	86.36
	2 eq 3 mg/mL	98.17	97.74	96.57	92.99	90.22	
$ZnCl_2$	1 eq 20 mg/mL	98.26	97.19	93.86	81.02	72.41	
	1 eq 3 mg/mL	98.29	97.88	96.73	86.5	74.32	

표 34

염	실온에서 저장된 포물레이션	티게사이클린의 안정성 (%)					
		0일	7일	14일	28일	42일	58일
$MgCl_2$	12 eq 20 mg/mL	97.97	96.56	93.4	79.44		

	5 eq 20 mg/mL	98.09	94.2	82.17			
	2 eq 20 mg/mL	97.95	87.57	67.91			
	12 eq 3 mg/mL	98.17	97.22	94.91	80.14		
	5 eq 3 mg/mL	98.3	96.45	89.91			
	2 eq 3 mg/mL	98.21	92.66	66.91			
CaCl ₂	12 eq 20 mg/mL	98.3	97.91	97.36	95.69	95.32	93.02
	5 eq 20 mg/mL	98.16	97.88	97.23	95.24	94.08	90.78
	2 eq 20 mg/mL	98.25	97.97	97.08	94.42	93.08	87.95
	12 eq 3 mg/mL	98.29	98.01	97.7	96.37	95.78	93.67
	5 eq 3 mg/mL	98.21	97.84	97.29	95.39	94.22	90.37
	2 eq 3 mg/mL	98.17	97.53	96.47	92.85	90.07	79.52
ZnCl ₂	1 eq 20 mg/mL	98.26	82.44	65.73			
	1 eq 3 mg/mL	98.29	97.11	93.1			

표 35

[0271]

염	4 °C에서 저장된 포물레이션	티게사이클린의 안정성 (%)					
		0일	14일	28일	35일	58일	162일
MgCl ₂	12 eq 20 mg/mL	97.97	97.68	96.16	95.36	89.95	
	5 eq 20 mg/mL	98.09	96.22	78.05	69.76		
	2 eq 20 mg/mL	97.95	91.23	54.38	43.33		
	12 eq 3 mg/mL	98.17	97.76	95.76	94.19	80.31	
	5 eq 3 mg/mL	98.3	97.48	91.75	86.21		
	2 eq 3 mg/mL	98.21	96.23	84.6	76.81		
CaCl ₂	12 eq 20 mg/mL	98.3	98.28	97.78	97.61	97.87	96.4
	5 eq 20 mg/mL	98.16	97.97	97.65	97.79	97.78	95.22
	2 eq 20 mg/mL	98.25	98.08	97.69	97.8	97.75	94.9
	12 eq 3 mg/mL	98.29	98.37	98.16	97.79	98.15	97.27
	5 eq 3 mg/mL	98.21	98.17	97.97	97.76	97.99	96.75
	2 eq 3 mg/mL	98.17	98.14	97.45	97.53	97.56	93.35
ZnCl ₂	1 eq 20 mg/mL	98.26	77.12	53.06	45.63		
	1 eq 3 mg/mL	98.29	97.73	96.38	95.02	88.53	

[0272]

실시예 11 - 티게사이클린 포물레이션의 용해도

[0273]

Mg²⁺를 포함 및 비포함하는 4 개의 비-디메틸아미노 테트라사이클린(non-dimethylamino tetracyclines)의 용해도를 측정하였다. 결과는 표 36에 나타낸다.

표 36

[0274]

Molar ratio 양이온 (Mg ²⁺): 항생제		0	1:2	1:1	2:1	3:1	5:1	7:1	10:1
10 mg/ml 테트라사이클린	pH 4	●	●	●	●	●	●	●	●
	pH 5	●	●	●	●	●	●	●	●
	pH 6	●	●	●	●	●	●	●	●
10 mg/ml 클로로 테트라사이클린	pH 4	●					○	○	○
	pH 5	●					●	●	●
	pH 6	●					●	●	●
10 mg/ml 독시사이클린	pH 4	○					●	●	●
	pH 5	○					●	●	●
	pH 6						○ [#]	○ [#]	○ [#]
10 mg/ml 옥시 테트라사이클린	pH 4	●					●	●	●
	pH 5	●					●	○	○
	pH 5	●					●	○	○

●: 비용해; ○: 용해; #: 실온에서 24시간 후에 용액에서 빠져나옴

- [0275] 실시예 9에서 설명된 미노사이클린에서의 결과와 비교하면 테트라사이클린(tetracycline), 클로로테트라사이클린(chlorotetracycline), 독시사이클린(doxycycline) 및 옥시테트라사이클린(oxytetracycline)과 같은 비-디메틸아미노 테트라사이클린(non-dimethylamino tetracyclines)은 디메틸아미노-테트라사이클린과 다른 용해도 특성을 가지는 것을 알 수 있다. 예를 들어, 표 36에서 요약하는 바와 같이, 다양한 pH 및 Mg^{2+} 와 같은 2가 양이온의 양에서 테트라사이클린은 녹지 않고 남는다. 클로로테트라사이클린은 2가 양이온의 농도가 증가하면 가용성이 되지만, Mg^{2+} 와 같은 2가 양이온이 없으면 녹지 않는다. 독시사이클린은 Mg^{2+} 와 같은 2가 양이온이 없어도 가용성이지만, 낮은 pH에서 2가 양이온의 존재 하에서는 불용성이다. 유사하게, 옥시테트라사이클린은 낮은 pH에서 Mg^{2+} 와 같은 2가 양이온의 존재 하에서 불용성이다.
- [0276] 실시예 12 - 인간 태줄 정맥 내피 세포(human umbilical vein endothelial cells: HUVEC)에서 미노사이클린의 흡수에 대한 Mg^{2+} 의 효과 연구
- [0277] 세포 및 시약: 인간 태줄 정맥 내피 세포(human umbilical vein endothelial cells: HUVEC)는 Lonza로부터 구입하였고, EGM-2 미디어(media)에서 제조자의 권고에 따라 유지했다. 10 mg/mL 미노사이클린 용액이 Mg의 첨가 없이 13.6 mg/mL 아세트산 나트륨(Na-acetate)에서 제조되었다. 이 모액은 1 M $MgSO_4$ 형태인 Mg의 첨가와 함께 식염수에서 1 mg/mL로 더욱 희석되어, 하기 Mg 대 미노사이클린의 몰비(molar ratios)를 만든다: 0, 1, 2.5, 5, 10, 25.
- [0278] 흡수 실험 조건: HUVEC는 EGM-2 미디어에서 6-웰 플레이트(6-well plate)에서 4.5×10^5 세포/웰 농도(cells/well density)로 배정되었다. 배정 이틀 후, 세포들은 식염수 2 mL로 한 번 세척하고, 상기에서 설명한 바와 같이 제조된 식염수에서 1 mg/mL의 약품 용액 2 mL가 각 웰(well)에 3배수로 위치되었다. 플레이트는 CO_2 배양기에서 37 °C에서 30 분 동안 배양되었다. 약품 용액은 흡입되었고, 세포는 식염수 2 mL로 한 번 세척되었다. 0.5 mL 식염수가 각 웰(well)에 위치되었고, 세포 단분자막(cell monolayer)은 플라스틱 세포 스크래퍼를 사용하여 벗겨진다. 세포 부유물(cell suspensions)은 1.5 mL 플라스틱 튜브로 이동되었고, 최대 출력에서 30초 동안 초음파 처리되었다. 세포 용해물(cell lysates)은 최대 스피드로 탁상 마이크로 원심분리기(table top microcentrifuge)에서 10 분 동안 스피ندا운되었고, 상청액(supernatants)은 회수되었다. HUVEC 세포의 몇몇 웰(wells)은 식염수만으로 처리되었고, 검정선(calibration curve) 제조를 위해 아래에서 사용되는 가짜(mock) 세포 용해물을 만들기 위하여 약품 처리된 세포들과 같은 방법으로 진행되었다.
- [0279] LCMS 분석을 위한 샘플 제조: 검정선의 제조를 위하여, 물에서의 1 mg/mL 미노사이클린 용액은 하기 농도를 가지는 100 μ L 스탠다드(standards)를 만들기 위하여 가짜 세포 용해물에서 희석되었다: 10, 5, 2, 1, 0.5, 0.2, 0.1, 0.05, 0.02, 0.01 μ g/mL.
- [0280] 약품 처리된 샘플 또는 스탠다드의 상청액 50 μ L는 1 μ g/mL의 가티플록사신(gatifloxacin)을 포함하는 아세트니트릴에서 1% 트리플루오로아세트산 200 μ L와 혼합되고, 소용돌이 되며, 실온에서 30 분 동안 3000 g로 원심분리되었다. 150 μ L의 상청액이 제거되고, 450 μ L의 물과 혼합되었다. 소용돌이 후에, 혼합물은 실온에서 5 분 동안 3000 g로 원심분리되었다. 상청액은 회수되고 미노사이클린 농도를 알아내기 위하여 LCMS 분석을 했다.
- [0281] 데이터 처리: 흡수 데이터는 100%로 간주되고 Mg가 없는 샘플에 대한 상대 퍼센티지로 나타난다.
- [0282] 다양한 Mg/미노사이클린 비율을 가지는 식염수에서의 1 mg/mL에서 미노사이클린의 흡수는 30 분의 배양 시간을 가지는 HUVEC에서 테스트되었다. 결과는 도 6 및 도 7에 요약되어 있다. 도 6 및 도 7은 미노사이클린의 세포내 흡수의 감소가 Mg^{2+} 와 같은 2가 양이온의 농도가 증가할 때 관측되었다. 특정 이론에 구속되지 않는 동안, 상기 결과는 여기에서 설명된 미노사이클린/양이온 포물레이션에서 관측되는 용해도의 감소를 위한 메커니즘은 감소된 적혈구 흡수에 기인할 수 있다.
- [0283] 실시예 13 - 디메틸아미노-테트라사이클린의 특정 포물레이션의 제조

- [0284] 포물레이션 1
- [0285] 정맥 투여에 적합하고 $MgCl_2$ 및 NaOH를 가진 미노사이클린을 포함하는 포물레이션이 제조된다. 100 mg 미노사이클린이 10 ml $MgCl_2 \cdot 6H_2O$ 수용액에 첨가되어, 5:1의 양이온 대 미노사이클린 몰비(molar ratio)와 10 mg/ml 미노사이클린 수용액을 제공한다. 혼합물의 pH는 NaOH를 첨가하여 pH 4.5 내지 pH 5.5 범위로 조절된다. 1회 시도(a single attempt) 동결건조가 비응집성 고체를 야기한다.
- [0286] 포물레이션 2
- [0287] 정맥 투여에 적합하고 $MgSO_4$ 및 아세트산 나트륨(sodium acetate)을 가진 미노사이클린을 포함하는 포물레이션이 제조된다. 100 mg 미노사이클린이 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 수용액에 첨가되어, 5:1의 양이온 대 미노사이클린 몰비(molar ratio)와 10 mg/ml 미노사이클린 수용액을 제공한다. 용액의 pH는 아세트산 나트륨(sodium acetate)을 첨가하여 pH 4.5 내지 pH 5.5 범위로 조절된다. 그 후, 상기 용액은 동결건조된다. 10 ml 물에서 동결건조체의 복원은 pH 4.5 내지 pH 5.5 범위의 pH 및 275 mOsm/kg 내지 375 mOsm/kg 범위의 삼투질 농도를 가지는 용액을 야기한다.
- [0288] 포물레이션 3
- [0289] 정맥 투여에 적합하고 $Mg(C_2H_3O_2)_2$ 를 가진 미노사이클린을 포함하는 포물레이션이 제조된다. 100 mg 미노사이클린이 $Mg(C_2H_3O_2)_2 \cdot 3H_2O$ 수용액에 첨가되어, 5:1의 양이온 대 미노사이클린 몰비(molar ratio)와 10 mg/ml 미노사이클린 수용액을 제공한다. 그 후, 상기 용액은 동결건조된다.
- [0290] 포물레이션 4
- [0291] 정맥 투여에 적합하고 $MgSO_4$ 및 NaOH를 가진 미노사이클린을 포함하는 포물레이션이 제조된다. 100 mg 미노사이클린이 $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 수용액에 첨가되어, 5:1의 양이온 대 미노사이클린 몰비(molar ratio)와 10 mg/ml 미노사이클린 수용액을 제공한다. 용액의 pH는 NaOH를 첨가하여 pH 4.5 내지 pH 5.5 범위로 조절된다. 상기 용액은 동결건조된다. 10 ml 물에서 동결건조체의 복원은 pH 4.5 내지 pH 5.5 범위의 pH 및 150 mOsm/kg 내지 250 mOsm/kg 범위의 삼투질 농도를 가지는 용액을 야기한다.
- [0292] 포물레이션 5
- [0293] 정맥 투여에 적합하고 $MgSO_4$ 및 NaOH를 가진 티게사이클린을 포함하는 포물레이션이 제조된다. 50 mg 티게사이클린이 10 ml $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 수용액에 첨가되어, 5:1의 양이온 대 티게사이클린 몰비(molar ratio)를 제공한다. 용액의 pH는 NaOH를 첨가하여 pH 5.5 내지 pH 6.5 범위로 조절된다. 그 후, 상기 용액은 동결건조된다. 10 ml 물에서 동결건조체의 복원은 pH 5.5 내지 pH 6.5 범위의 pH를 가지는 용액을 야기한다.
- [0294] 포물레이션 6
- [0295] 정맥 투여에 적합하고 $MgSO_4$ 및 NaOH를 가진 티게사이클린을 포함하는 포물레이션이 제조된다. 50 mg 티게사이클린이 10 ml $MgSO_4 \cdot 7H_2O$ 수용액에 첨가되어, 12:1의 양이온 대 티게사이클린 몰비(molar ratio)를 제공한다. 용액의 pH는 NaOH를 첨가하여 pH 5.5 내지 pH 6.5 범위로 조절된다. 그 후, 상기 용액은 동결건조된다. 10 ml 물에서 동결건조체의 복원은 pH 5.5 내지 pH 6.5 범위의 pH를 가지는 용액을 야기한다.
- [0296] 포물레이션 7
- [0297] 정맥 투여에 적합하고 $MgCl_2$ 및 NaOH를 가진 티게사이클린을 포함하는 포물레이션이 제조된다. 50 mg 티게사이

클린이 10 ml $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 수용액에 첨가되어, 5:1의 양이온 대 티게사이클린 몰비(molar ratio)를 제공한다. 용액의 pH는 NaOH를 첨가하여 pH 5.5 내지 pH 6.5 범위로 조절된다. 그 후, 상기 용액은 동결건조된다. 10 ml 물에서 동결건조체의 복원은 pH 5.5 내지 pH 6.5 범위의 pH를 가지는 용액을 야기한다.

[0298] 포물레이션 8

[0299] 정맥 투여에 적합하고 MgCl_2 및 NaOH를 가진 티게사이클린을 포함하는 포물레이션이 제조된다. 50 mg 티게사이클린이 10 ml $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 수용액에 첨가되어, 12:1의 양이온 대 티게사이클린 몰비(molar ratio)를 제공한다. 용액의 pH는 NaOH를 첨가하여 pH 5.5 내지 pH 6.5 범위로 조절된다. 그 후, 상기 용액은 동결건조된다. 10 ml 물에서 동결건조체의 복원은 pH 5.5 내지 pH 6.5 범위의 pH를 가지는 용액을 야기한다.

[0300] 포물레이션 9

[0301] 국소(topical) 투여에 적합하고 MgSO_4 및 NaOH를 가진 티게사이클린을 포함하는 포물레이션이 제조된다. 50 mg 티게사이클린이 10 ml $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 수용액에 첨가되어, 5:1의 양이온 대 티게사이클린 몰비(molar ratio)를 제공한다. 용액의 pH는 NaOH를 첨가하여 pH 6.0 내지 pH 7.0 범위로 조절된다. 그 후, 상기 용액은 동결건조된다. 10 ml 물에서 동결건조체의 복원은 pH 6.0 내지 pH 7.0 범위의 pH를 가지는 용액을 야기한다.

[0302] 포물레이션 10

[0303] 국소(topical) 투여에 적합하고 MgSO_4 및 NaOH를 가진 티게사이클린을 포함하는 포물레이션이 제조된다. 50 mg 티게사이클린이 10 ml $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 수용액에 첨가되어, 12:1의 양이온 대 티게사이클린 몰비(molar ratio)를 제공한다. 용액의 pH는 NaOH를 첨가하여 pH 6.0 내지 pH 7.0 범위로 조절된다. 그 후, 상기 용액은 동결건조된다. 10 ml 물에서 동결건조체의 복원은 pH 6.0 내지 pH 7.0 범위의 pH를 가지는 용액을 야기한다.

[0304] 포물레이션 11

[0305] 국소(topical) 투여에 적합하고 MgCl_2 및 NaOH를 가진 티게사이클린을 포함하는 포물레이션이 제조된다. 50 mg 티게사이클린이 10 ml $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 수용액에 첨가되어, 5:1의 양이온 대 티게사이클린 몰비(molar ratio)를 제공한다. 용액의 pH는 NaOH를 첨가하여 pH 6.0 내지 pH 7.0 범위로 조절된다. 그 후, 상기 용액은 동결건조된다. 10 ml 물에서 동결건조체의 복원은 pH 6.0 내지 pH 7.0 범위의 pH를 가지는 용액을 야기한다.

[0306] 포물레이션 12

[0307] 국소(topical) 투여에 적합하고 MgCl_2 및 NaOH를 가진 티게사이클린을 포함하는 포물레이션이 제조된다. 50 mg 티게사이클린이 10 ml $\text{MgCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 수용액에 첨가되어, 12:1의 양이온 대 티게사이클린 몰비(molar ratio)를 제공한다. 용액의 pH는 NaOH를 첨가하여 pH 6.0 내지 pH 7.0 범위로 조절된다. 그 후, 상기 용액은 동결건조된다. 10 ml 물에서 동결건조체의 복원은 pH 6.0 내지 pH 7.0 범위의 pH를 가지는 용액을 야기한다.

[0308] 실시예 14 - 미노사이클린 키트

[0309] 키트 1

[0310] 두 개의 유리병(vials)을 포함하는 키트가 제조된다. 제1 유리병(vial)은 산성 용액에서 미노사이클린 염산염 108 mg을 녹여서 제조된다. 상기 용액은 동결건조된다. 제2 유리병(vial)은 26.9 mg/ml $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 및 13.6 mg/mL $\text{Na}(\text{C}_2\text{H}_3\text{O}_2) \cdot 2.3\text{H}_2\text{O}$ 를 포함하는 10 ml의 희석제를 포함한다. 사용 전에 상기 동결건조체를 상기 희석제에서

복원시킨다.

[0311] 키트 2

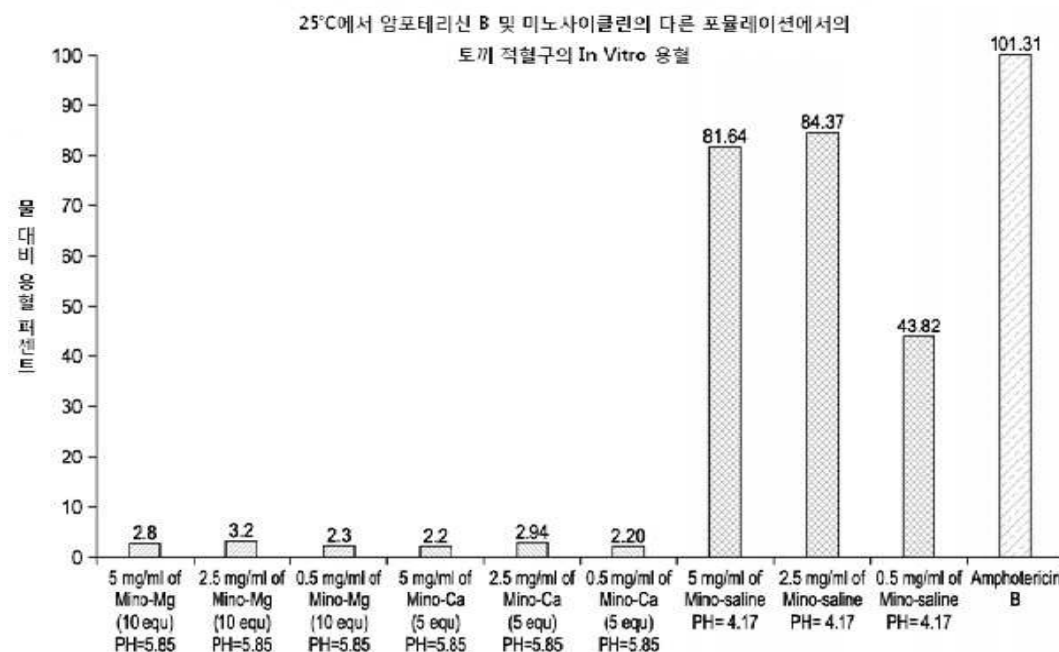
[0312] 두 개의 유리병(vials)을 포함하는 키트가 제조된다. 제1 유리병(vial)은 산성 용액에서 미노사이클린 염산염 108 mg을 녹여서 제조된다. 상기 용액은 동결건조된다. 제2 유리병(vial)은 26.9 mg/ml $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 및 pH를 대략 5로 조절하기에 충분한 NaOH를 포함하는 10 ml의 희석제를 포함한다. 사용 전에 상기 동결건조체를 상기 희석제에서 복원시킨다.

[0313] 공개 및 비공개 출원, 특허 및 문헌들을 포함하지만 이들로 제한되지는 않는, 여기에서 인용된 모든 레퍼런스(references)는 그 전체로 본 발명에 포함되고, 본 명세서의 일부를 형성한다. 본 명세서에 포함되는 개시를 반박하는 레퍼런스에 의해 통합된 공개 및 특허 또는 특허출원에 있어, 본 명세서는 그러한 반박하는 것들을 대체 및/또는 그러한 반박하는 것들보다 우선한다. 여기에서 사용되는 용어 "포함하는(comprising)", "포함하는(including)", "포함하는(containing)" 또는 "~로 구성되는(characterized by)"와 동의어이고, 포괄적이고 제한이 없으며, 추가적이고 인용되지 않은 요소 또는 방법 단계를 배제하지 않는다. 본 명세서에서 사용된 구성요소의 양, 반응 조건 등을 표현하는 모든 숫자는 용어 "약"에 의해 모든 경우에서 조정될 수 있다고 이해된다. 따라서, 반대로 명시되지 않으면, 여기에서 언급한 수치 파라미터들은 얻고자하는 특성에 따라 다를 수 있는 근사치이다. 적어도, 본 발명에 우선권을 주장하는 어떠한 출원의 어느 클레임의 범위에 균등론의 적용을 제한하는 시도로서가 아니라, 각 수치 파라미터는 중요한 숫자와 일반적인 접근법을 고려하여 이해되어야 한다.

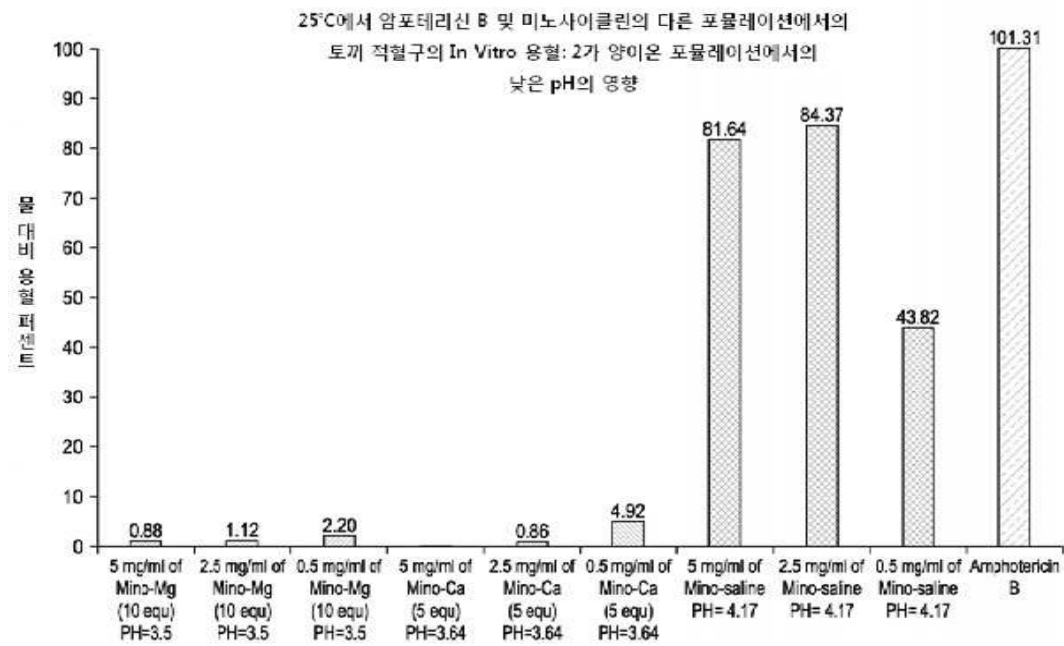
[0314] 상기 내용은 본 발명의 몇 가지 방법과 물질을 개시한다. 본 발명은 방법과 물질의 변형뿐만 아니라 제조 방법과 장비의 개조에도 민감하다. 상기 변형은 업계의 통상의 기술자가 여기에서 개시된 발명의 공개 또는 실행을 고려할 때 명백하게 된다. 따라서, 본 발명은 여기에서 개시된 특정 실시예들로 한정되지 않고, 모든 변형 및 개조를 본 발명의 실제 범위 내에서 포함한다.

도면

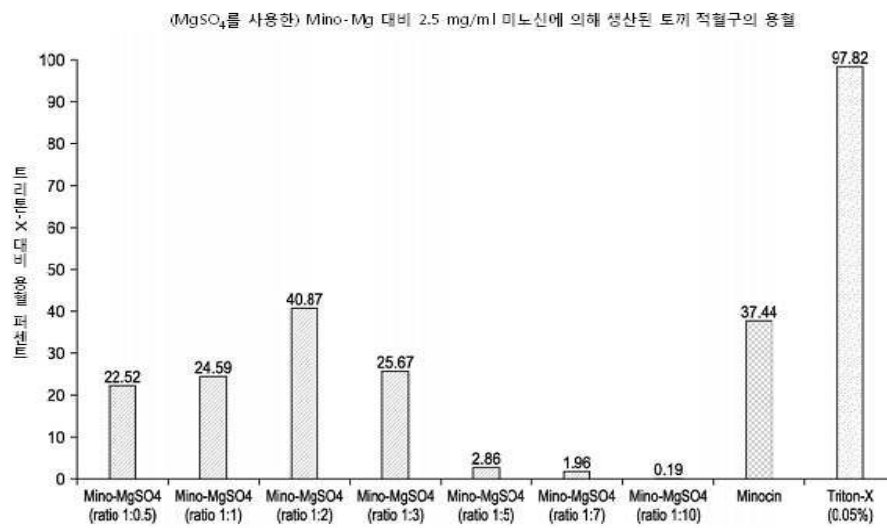
도면1



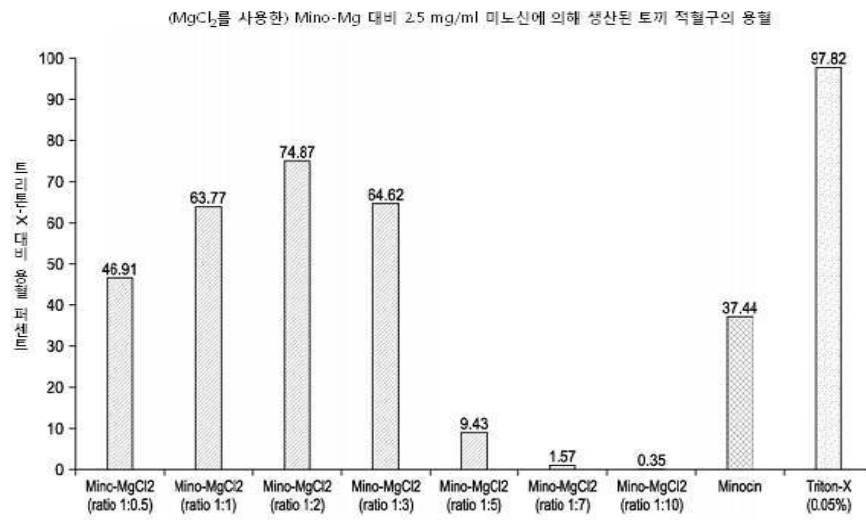
도면2



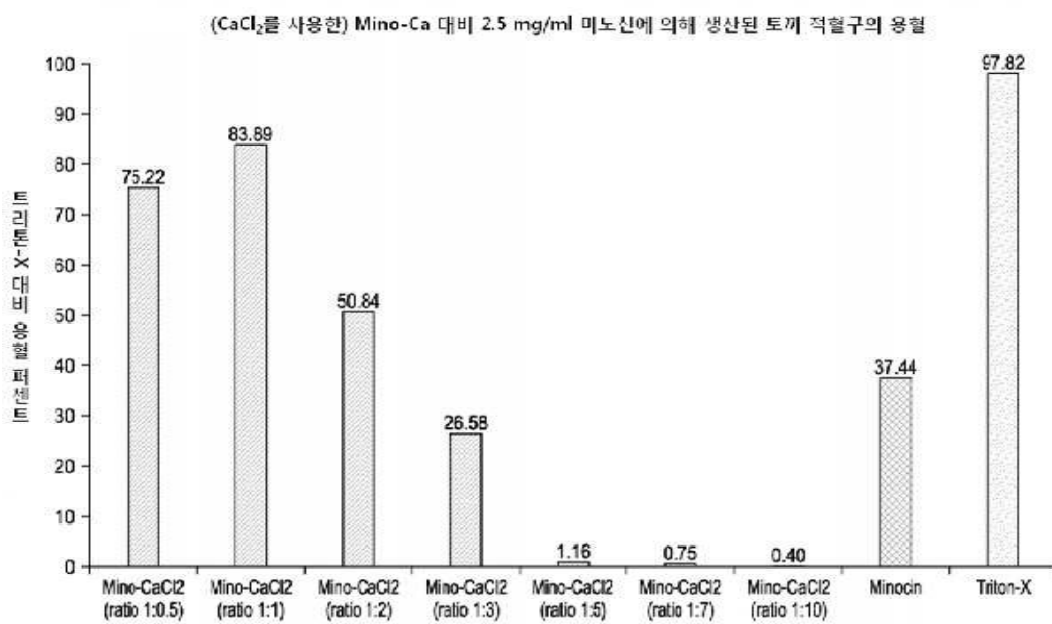
도면3



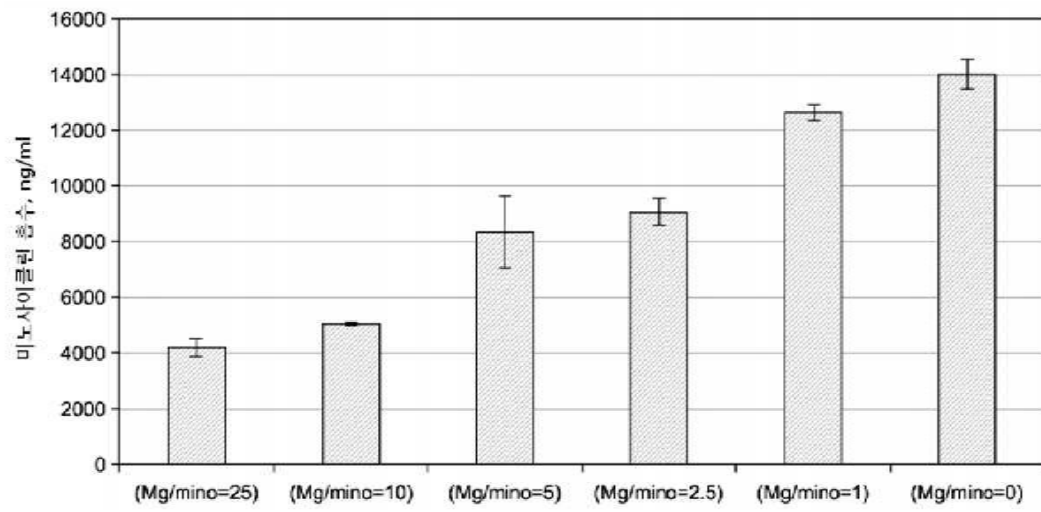
도면4



도면5



도면6



도면7

