



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0059221  
(43) 공개일자 2020년05월28일

- |   |   |
|---|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <i>A61K 9/08</i> (2006.01) <i>A61K 31/397</i> (2006.01)<br/> <i>A61K 47/18</i> (2017.01) <i>A61K 47/26</i> (2017.01)<br/> <i>A61K 47/40</i> (2006.01) <i>A61K 9/00</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/> <i>A61K 9/08</i> (2013.01)<br/> <i>A61K 31/397</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2020-7008089<br/> (22) 출원일자(국제) 2018년09월26일<br/> 심사청구일자 없음<br/> (85) 번역문제출일자 2020년03월19일<br/> (86) 국제출원번호 PCT/IB2018/057425<br/> (87) 국제공개번호 WO 2019/064185<br/> 국제공개일자 2019년04월04일<br/> (30) 우선권주장<br/> 201711034371 2017년09월27일 인도(IN)</p> | <p>(71) 출원인<br/> <b>노파르티스 아게</b><br/> 스위스 4002 바젤</p> <p>(72) 발명자<br/> <b>쿠마르, 라제쉬</b><br/> 인도 500081 하이데라바드 마드하푸르 랑가레디<br/> 디스트릭트 라이두르그 살라르푸리아-사트바 넬리<br/> 지 시티 노바티스 헬스케어 피비티. 엘티디.<br/> <b>쿠마르, 만달라 라야만들라 수닐</b><br/> 인도 500 081 하이데라바드 마드하푸르 랑가레디<br/> 디스트릭트 라이두르그 살라르푸리아-사트바 넬리<br/> 지 시티 노바티스 헬스케어 피비티. 엘티디.<br/> <b>티메센, 헨리쿠스 람베르투스 게라르두스 마리아</b><br/> 스위스 4002 바젤 노파르티스 파마 아게</p> <p>(74) 대리인<br/> <b>양영준, 이상영</b></p> |
|---|---|

전체 청구항 수 : 총 18 항

(54) 발명의 명칭 **시포니모드를 포함하는 비경구 제형**

**(57) 요약**

본 발명은 비경구로 투여될 수 있는 시포니모드의 약학 제형에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 시포니모드를 포함하는 비경구 용액 및 상기 용액을 제조하는 방법에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

*A61K 47/18* (2013.01)

*A61K 47/26* (2013.01)

*A61K 47/40* (2013.01)

*A61K 9/0019* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

하기 성분을 포함하는 비경구 제형:

- (A) 시포니모드,
- (B) 사이클로텍스트린,
- (C) 완충제, 및
- (D) 용매.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 액체 제형인 비경구 제형.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, (E) 긴장성 제제를 추가로 포함하는 비경구 제형.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 0.05 내지 3.5 mg/ml의 농도로 시포니모드 (A)를 함유하는 비경구 제형.

#### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 사이클로텍스트린 (B)가 하이드록시프로필-β-사이클로텍스트린인 비경구 제형.

#### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 50 내지 300 mg/ml의 농도로 사이클로텍스트린 (B)를 함유하는 비경구 제형.

#### 청구항 7

제3항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 긴장성 제제 (E)가 만니톨인 비경구 제형.

#### 청구항 8

제3항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 5 내지 200 mg/ml의 농도로 긴장성 제제 (E)를 함유하는 비경구 제형.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 7.0 내지 9.5의 pH 값을 갖는 완충 용액이 23℃에서 1000 ml(5 mM)의 증류수 중 0.005 M의 양으로 완충제 (C)를 용해시켜 수득 가능한 비경구 제형.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 완충제 (C)가 2-아미노-2-(하이드록시메틸)프로판-1,3-디올인 비경구 제형.

#### 청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 0.2 내지 2.0 mg/ml의 농도로 완충제 (C)를 함유하는 비경구 제형.

## 청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 성분을 포함하는 비경구 제형:

- (A) 0.05 내지 3.5 mg/ml의 농도로 시포니모드,
- (B) 50 내지 300 mg/ml의 농도로 하이드록시프로필-β-사이클로텍스트린,
- (C) 0.2 내지 2.0 mg/ml의 농도로 2-아미노-2-(하이드록시메틸)프로판-1,3-디올,
- (D) 물, 및
- (E) 5 내지 200 mg/ml의 농도로 만니톨.

## 청구항 13

제2항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 냉동-건조되지 않고 재구성되지 않은 비경구 제형.

## 청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 비경구 제형 및 희석제를 포함하는 희석된 비경구 제형으로서, 희석제가 바람직하게는 식염수인 희석된 비경구 제형.

## 청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 따른 비경구 제형 및 희석제를 포함하는 희석된 비경구 제형으로서, 희석제가 바람직하게는 5% 글루코스인 희석된 비경구 제형.

## 청구항 16

하기 단계를 포함하는, 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항의 비경구 제형을 제조하는 방법:

- (i) 성분 (A) 내지 (D) 및 선택적으로 (E) 긴장성 제제 그리고 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 제공하는 단계,
- (ii) 단계 (i)의 성분들을 혼합하여 용액을 형성하는 단계
- (iii) 단계 (ii)의 용액을 여과하는 단계.

## 청구항 17

제16항에 있어서, 단계 (ii)가 용액의 pH 값의 조정 하에 수행되는 방법.

## 청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항의 비경구 제형의 약제로서의 용도.

## 발명의 설명

## 기술 분야

[0001]

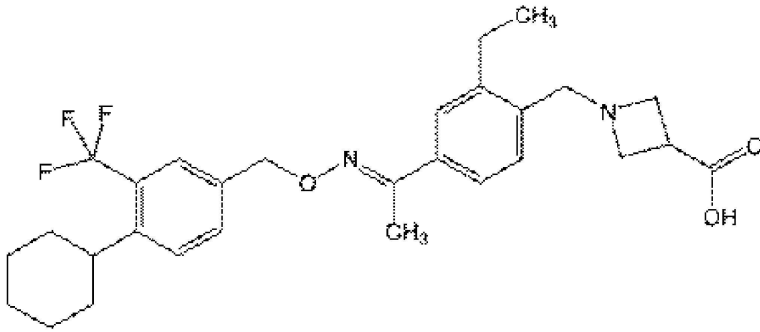
본 발명은 비경구로 투여될 수 있는 시포니모드의 약학 제형에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 시포니모드를 포함하는 비경구 용액 및 상기 용액을 제조하는 방법에 관한 것이다.

## 배경 기술

[0002]

시포니모드의 IUPAC 명칭은 1-{4-[(1E)-N-{[4-사이클로헥실-3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}에탄이미도일]-2-에틸벤질}-3-아세트딘카복실산이며 이 화합물은 화학식 I에 따른 화학 구조로 나타낸다:

[0003] [화학식 I]



[0004]

[0005] 시포니모드(BAF312로도 나타냄)는 다발성 경화증(MS)과 같은 자가면역 질병의 치료에서, 신경변성 질병의 치료에서 사용되는 선택적 스핑고신-1-포스페이트 수용체 조절제이다.

[0006] WO 2004/103306 A2는 면역억제제 화합물 및 이의 제조 방법에 관한 것이다. 특히, 시포니모드에 대한 합성 경로가 기재되어 있다. 또한, 상기 문헌은 시포니모드가 일반적으로 장, 비경구, 국소, 및 비강과 같은 임의의 통상적인 투여 경로에 의해 또는 좌약 형태로 투여될 수 있음을 언급한다. 그러나, 상기 문헌은 임의의 구체적인 투여형을 기재하고 있지는 않다.

[0007] 시포니모드의 경구 투여형은 당분야에 알려져 있다. 예를 들어, 시포니모드를 함유하는 정제는 WO 2012/093161 A1 및 WO 2015/155711 A1에 기재되어 있다. 또한, WO 2007/021666 A2는 S1P-수용체 작용제의 경구 액체에 관한 것이다.

[0008] 시포니모드의 다양한 적응증을 고려하여, 활성 약학 성분의 추가 투여 방식이 필요하다.

[0009] 상기 관점에서, 본 출원인은, 예컨대 식염수 또는 5% 글루코스(=덱스트로스) 용액으로 재구성되고 선택적으로 추가 희석되어 주입 용액을 제공하는 동결건조된 조성물에 관해 내부 실험을 수행하였다. 상기 목적을 위해, 시포니모드 및 비경구 등급 부형제, 예컨대 일반 냉동보호제를 포함하는 동결건조물을 함유하는 제형이 평가되었다. 트레할로스가 수크로스/락토스 및 만니톨보다 동결건조물을 더 잘 안정화하는 것으로 나타났다. 그럼에도 불구하고, 동결건조된 제형은 일반 냉동 조건 하에; 즉, -15℃ 내지 -20℃ 온도의 냉동기에서 보관되는 경우 약 12개월의 보관 수명을 가졌다. 이러한 안정성 한계로 인해, 해당 동결건조 제형은 장기 임상 연구에 충분히 적합한 것으로 간주되지 않았다. 그러나, 시포니모드의 상기-언급된 의약 적응증의 관점에서, 이러한 장기 연구뿐만 아니라 장기 투여가 필수적이었다.

[0010] 따라서, 경구 투여되지 않는 시포니모드의 안정한 제형/투여형이 여전히 필요하다. 특히, 장기 임상 연구에 적합한 요구되는 특성, 예컨대 보관 안정성을 갖는 비경구 제형이 여전히 필요하다.

[0011] 그러므로, 본 발명의 목적은 상기 단점을 극복하는 것이었다.

[0012] 따라서, 본 발명의 목적은 경구 투여되지 않는 시포니모드를 포함하는 추가 투여형을 제공하는 것이다. 또한, 장기 임상 연구뿐만 아니라 장기 투여에 적합한 시포니모드를 포함하는 추가 투여형을 제공하는 것이 목적이다. 이러한 관점에서, 투여형, 특히 시포니모드를 포함하는 안정한 투여형이 제공되어야 한다.

[0013] 또한, 본 발명의 목적은 비경구 투여에 적합한 시포니모드의 조성물을 제공하는 것이며, 여기서 활성 성분은 다소 고농축되지만 액체 형태로 안정하다.

### 발명의 내용

[0014] 상기 문제는 본 발명의 주제의 관점에서 극복된다. 본 발명은 (A) 시포니모드, (B) 사이클로덱스트린, (C) 완충제 및 (D) 용매 그리고 선택적으로 (E) 긴장성 제제를 포함하는 비경구 제형을 제공한다. 상기 비경구 제형은 액체 형태이고, 이에 따라 정맥내 투여('i.v. 투여'로도 나타냄), 예컨대 주사 또는 주입에 적합할 수 있다.

[0015] 또한, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 본 발명의 비경구 제형을 제조하는 방법을 제공한다:

[0016] (i) (A) 시포니모드, (B) 사이클로덱스트린, (C) 완충제 및 (D) 용매, 선택적으로 (E) 긴장성 제제 및 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제(들)를 제공하는 단계,

[0017] (ii) 단계 (i)의 성분들을 혼합하여 용액을 형성하는 단계

[0018] (iii) 단계 (ii)의 용액을 여과하는 단계.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0019] 본 명세서의 설명 및 청구범위에 걸쳐, 단어 "포함한다" 및 "함유한다" 그리고 이의 변형은 "포함하지만 이에 제한되지 않음"을 의미하며 이들은 다른 모이어티, 첨가제, 성분, 정수 또는 단계를 배제하려는 것이 아니(며 배제하지 않는)다.

[0020] 본 명세서의 설명 및 청구범위에 걸쳐, 맥락 상 달리 요구되지 않는 한 단수는 복수를 포괄한다. 특히, 부정 관사가 사용되는 경우, 맥락 상 달리 요구되지 않는 한 명세서(이 용어는 발명의 설명 및 청구범위를 모두 포괄함)는 복수뿐만 아니라 단수를 고려하는 것으로 이해되어야 한다.

[0021] 본 발명의 특정 양태, 구현에 또는 실시예에 관해 기재되는 특성, 정수, 특징, 화합물, 화학적 모이어티 또는 기는 이와 비상용성이 아닌 한 본원에 기재되는 임의의 다른 양태, 구현에 또는 실시예에 적용 가능한 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에 개시된 모든 특성(임의의 동반되는 청구범위, 초록 및 도면 포함) 및/또는 이렇게 개시된 임의의 방법 또는 공정의 모든 단계는 이러한 특성 및/또는 단계의 적어도 일부가 상호 배타적인 조합의 경우를 제외하고, 임의의 조합으로 조합될 수 있다. 본 발명은 임의의 상기 구현예의 상세사항으로 한정되지 않는다. 본 발명은 본 명세서(임의의 동반되는 청구범위, 초록 및 도면 포함)에 개시된 특성의 임의의 신규한 하나, 또는 임의의 신규한 조합으로, 또는 이렇게 개시된 임의의 방법 또는 공정 단계의 임의의 신규한 하나, 또는 임의의 신규한 조합으로 확장된다.

[0022] 용어 "치료"에는 (1) 상태, 장애 또는 질환에 시달릴 수 있거나 소인이 있을 수 있지만 아직 상태, 장애 또는 질환의 임상적 또는 준임상적 증상을 경험하거나 나타내지 않는 동물, 특히 포유류, 특히 인간에서 발생하는 상태, 장애 또는 질환의 임상적 증상의 출현 예방 또는 지연; (2) 상태, 장애 또는 질환의 억제(예컨대, 이의 적어도 하나의 임상적 또는 준임상적 증상의 유지 치료의 경우 질병 발생 또는 이의 재발의 중지, 감소 또는 지연); 및/또는 (3) 질환의 경감(즉, 상태, 장애 또는 질환 또는 그 임상적 또는 준임상적 증상 중 적어도 하나의 완화 유도)이 포함된다. 치료받을 환자에 대한 이익은 통계적으로 유의미하거나 환자 또는 의사가 적어도 인식 가능하다. 그러나, 질병을 치료하기 위해 환자에게 약제가 투여되는 경우, 결과가 항상 효과적인 치료일 수는 없음이 이해될 것이다.

[0023] 일반적으로, 비경구 제형은 위장관을 우회하여 투여되는 제형으로 간주될 수 있다. 유럽 약전(Ph.Eur.) 8.0, 섹션 "비경구(Parenteralia)"를 참조한다. 바람직한 구현예에서 본 발명의 제형은 주입 또는 주사에 의해 투여된다. 특히, 본 발명의 제형은 정맥내 투여된다.

[0024] 바람직한 구현예에서 본 발명의 비경구 제형은 액체 형태로 존재한다. 바람직하게는, 본 발명의 비경구 제형은 용액이다. 현탁액은 덜 바람직하다.

[0025] 바람직한 구현예에서 본 발명의 비경구 제형은 농축물 형태일 수 있다.

[0026] 본 출원 내에서 "농축물"은 바람직하게는 환자에게 직접 투여되지 않고 투여 전에 희석되는 비경구 제형으로 나타낸다. 예를 들어, 농축물은 적합한 액체로, 예컨대 5% 글루코스 용액 또는 식염수로 희석되어 즉석-사용 제형을 제공할 수 있고, 이는 예컨대 주입 또는 주사로 투여될 수 있다. 대안적으로(그러나 덜 바람직하게는) 농축물은 직접 투여되도록 사용될 수 있다. 일반적으로, 당분야에서 농축물은 "비경구 희석물(Parenteralia diluenda)"로도 나타낸다.

[0027] 바람직한 대안적 구현예에서, 비경구 제형은 "즉석-사용" 제형일 수 있다. 본 발명의 맥락에서 용어 "즉석-사용"은 전형적으로, 예를 들어 제형을 주사함으로써, 환자에게 비경구 제형을 투여하기 전에, 추가 준비 단계가 필요하지 않음을 의미한다. 또한, 비경구 제형의 투여 전에 주사를 위한 추가 첨가제 또는 용매, 예컨대 물을 첨가할 필요가 없다.

[0028] 대안적인 구현예에서, 비경구 제형은 요망되는 투여형, 예컨대 주입액으로 추가 가공될 수 있다. 주입액의 제조를 위해, 비경구 용액은 주사를 위한 추가 첨가제 및 용매, 특히 물과 조합될 수 있다. 이러한 주입 용액은 이후 점적을 통해 환자에 투여될 수 있다.

[0029] 일반적으로, 약학 제형은 소정의 안정성을 가질 것으로 예상된다. 바람직한 구현예에서 본 발명의 제형은 안정한 비경구 제형이다. 보다 바람직하게는, 본 발명의 제형은 2 내지 8℃의 온도에서 보관되는 경우, 적어도 15개

월, 더욱 바람직하게는 적어도 20개월, 보다 구체적으로 적어도 24개월의 보관 수명을 갖는다.

- [0030] 본 발명에 따른 비경구 제형은 화합물 (A) 내지 (D)를 포함한다. 본 발명의 제형에 포함되는 화합물 (A)는 활성 약학 성분 시포니모드이다.
- [0031] 본 발명의 맥락에서, 용어 "시포니모드"는 상기 화학식 I에 따른 1-{4-[(1E)-N-{[4-사이클로헥실-3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}에탄이미도일]-2-에틸벤질}-3-아제티딘카복실산을 나타낸다. 또한, 본 출원에서 사용되는 용어 "시포니모드"는 자유 형태의 시포니모드뿐만 아니라 이의 약학적으로 허용 가능한 염, 수화물, 용매화물, 다형체, 공동-결정 및/또는 이들의 혼합물을 나타낼 수 있다.
- [0032] 바람직한 구현예에서 시포니모드는 산 부가 산물, 예컨대 염 또는 공동-결정의 형태로 제형에 첨가된다.
- [0033] 약학적으로 허용 가능한 염은, 예컨대 산과 시포니모드의 반응에 의해 획득될 수 있다. 시포니모드 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염의 예에는 무기 산, 예컨대 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드 및 설페이트와의 염뿐만 아니라 유기 산, 예컨대 아세트산, 말레산, 벤조산, 시트르산, 말산과의 염, 더불어 설펡산, 예컨대 메탄설펡산 또는 벤젠설펡산과의 염, 또는 적절한 경우, 금속, 예컨대 나트륨, 칼륨, 칼슘 및 알루미늄과의 염, 아민, 예컨대 트리메틸아민과의 염, 및 이염기성 아미노산, 예컨대 라이신과의 염이 포함된다.
- [0034] 본 발명의 조합의 화합물 및 염은 수화물 및 용매화물 형태를 포괄한다.
- [0035] 바람직한 구현예에서 시포니모드는 푸마르산과의 산 부가 산물 형태로 제형에 첨가된다.
- [0036] 보다 바람직한 구현예에서 시포니모드는 공동-결정의 형태로 제형에 첨가된다.
- [0037] 일반적으로, 공동-결정은 동일한 격자 내의 2개 이상의 상이한 분자로 이루어진 결정성 물질로 나타낼 수 있고, 여기서 이들 2개 이상의 분자는 비휘발성이다. 공동-결정은 염과 달리 이의 성분이 중성 상태에 있고 비-이온적으로 상호작용하므로, 바람직하게는 염과 구별될 수 있다.
- [0038] 특히 바람직한 구현예에서 시포니모드 (A)는 이후 1-{4-[(1E)-N-{[4-사이클로헥실-3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}에탄이미도일]-2-에틸벤질}-3-아제티딘카복실산-푸마르산 공동-결정으로도 나타내는, 시포니모드와 푸마르산의 공동-결정으로 제형에 첨가된다. 푸마르산 대 1-{4-[(1E)-N-{[4-사이클로헥실-3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}에탄이미도일]-2-에틸벤질}-3-아제티딘카복실산의 비는, 예컨대 0.3 내지 0.7의 범위, 바람직하게는 약 0.5일 수 있다. 본 발명의 시포니모드와 푸마르산의 바람직한 공동-결정의 IUPAC 명칭은 (2E)-부트-2-엔디오산-1-({4-[(1E)-N-{[4-사이클로헥실-3-(트리플루오로메틸)페닐]메톡시}에탄이미도일]-2-에틸페닐}메틸)아제티딘-3-카복실산(1/2)이다.
- [0039] 더욱 바람직한 구현예에서 시포니모드는 6.9, 10.1, 10.6, 12.1, 17.5, 18.1 및 20.7° (2θ)에서 특이적 피크를 갖는 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 다형체 형태 A로의 1-{4-[(1E)-N-{[4-사이클로헥실-3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}에탄이미도일]-2-에틸벤질}-3-아제티딘카복실산-푸마르산 공동-결정으로 사용된다.
- [0040] 본 발명의 바람직한 대안적 구현예에서 시포니모드는 자유 형태로 사용된다. 본 출원 내에서 달리 언급되지 않는 한, 시포니모드의 양 또는 중량%는 자유 형태인 시포니모드의 양에 기반한다. 즉, 시포니모드가 염 형태로 존재하는 경우, 자유 형태의 양이 이에 따라 계산되어야 한다. 예를 들어, 시포니모드가 1.00 g의 양으로 HCl 염 형태로 존재하는 경우, 상기 양은 대략 0.93의 자유 시포니모드에 해당한다.
- [0041] 본 발명의 추가 구현예에서, 본 발명의 비경구 제형은 추가 API, 바람직하게는 비경구 제형의 효과를 증강시키는 데 적합한 API를 포함할 수 있다. 추가 API는 다른 약물, 예컨대 면역억제제(들), 스테로이드(들), 예컨대 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 하이드로코르티손 등, 또는 비스테로이드성 소염제(들)를 포함할 수 있다. 조합 치료의 투여량은 각각의 활성 제제의 효과 및 작용 부위뿐만 아니라 조합 치료법을 위해 사용되는 제제 간 상승 효과에 따라 정해진다.
- [0042] 바람직한 대안적 구현예에서 시포니모드는 본 발명에 따른 제형 및/또는 치료에서 단독 활성 약학 성분으로 사용된다.
- [0043] 본 발명의 비경구 제형은 바람직하게는 0.05 내지 3.5 mg/ml, 바람직하게는 0.1 내지 2.0 mg/ml, 보다 바람직하게는 0.015 내지 1.5 mg/ml의 농도로 시포니모드를 함유한다. 특히 바람직한 구현예에서 농축물 형태로 존재하는 비경구 제형은 0.25 mg/ml, 0.5 mg/ml 또는 1.0 mg/ml, 특히 1 mg/ml의 농도로 시포니모드를 함유할 수 있다.



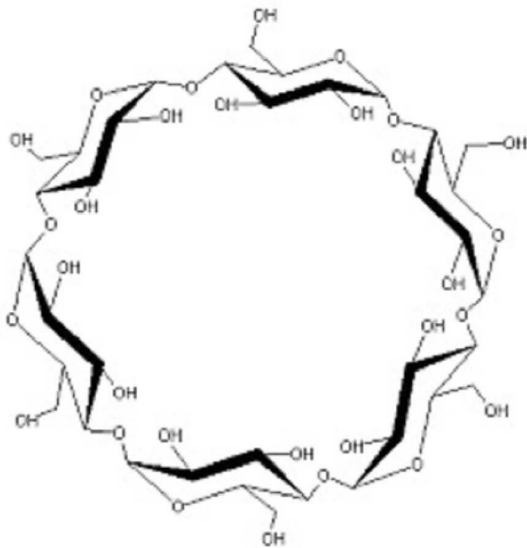
[0044] 전술된 농도의 시포니모드가 고려되는 한, 이는 농축물로, 즉 추가 희석되지 않은 형태로 존재하는 비경구 제형에 적용된다. 이는 농도가 작아질수록, 농축물이 예를 들어 주입 용액을 형성하기 위해 추가 희석되는 경우 명백하다.

[0045] 또한, 본 발명에 따른 비경구 제형은 (B) 사이클로덱스트린을 포함한다.

[0046] 본 출원에서 용어 "사이클로덱스트린"은 비-환원성 고리형 올리고당류 및 이의 혼합물을 나타낸다. 바람직하게는, 상기 고리형 당류는 알파-1,4-글리코시드간 결합에 의해 연결되는, 6개, 7개, 8개 또는 9개의 글루코스 단위를 포함한다.

[0047] 6개 글루코스 단위로 제조되고 알파-1,4-결합에 의해 연결되는 고리형 분자는  $\alpha$ -사이클로덱스트린으로 나타낼 수 있고, 이는 화학식 II로 나타낸다:

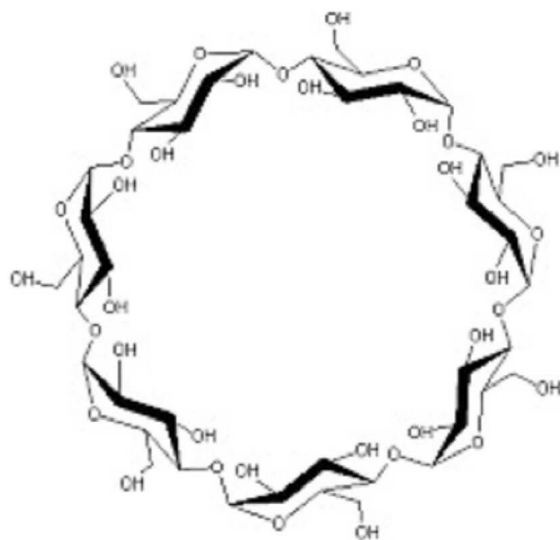
[0048] [화학식 II]



[0049]

[0050] 7개 글루코스 단위로 제조되고 알파-1,4-결합에 의해 연결되는 고리형 분자는  $\beta$ -사이클로덱스트린으로 나타낼 수 있고, 이는 화학식 III으로 나타낸다:

[0051] [화학식 III]



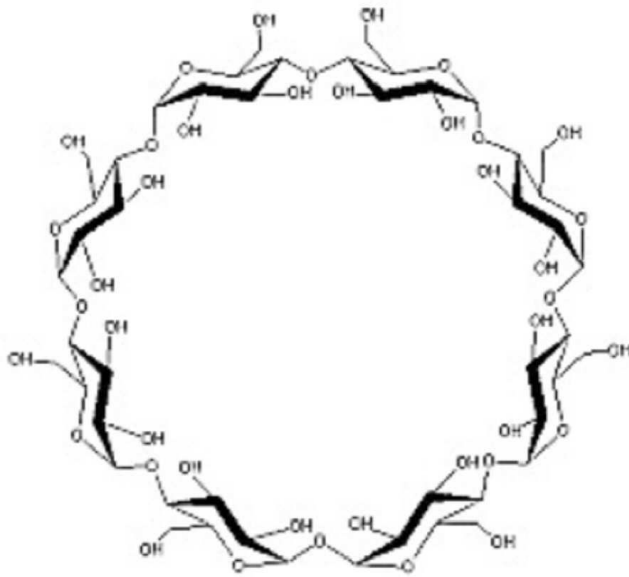
[0052]

[0053] 8개 글루코스 단위로 제조되고 알파-1,4-결합에 의해 연결되는 고리형 분자는  $\gamma$ -사이클로덱스트린으로 나타낼



수 있고, 이는 화학식 IV로 나타낸다:

[화학식 IV]



사이클로덱스트린은 사이클로덱스트린 수화물, 예를 들어  $\alpha$ -사이클로덱스트린 및  $\gamma$ -사이클로덱스트린의 형태로 제형에 첨가될 수 있다.

사이클로덱스트린은 자연 발생 사이클로덱스트린 또는 화학적으로 개질된 사이클로덱스트린일 수 있다.

바람직한 구현예에서 본 발명의 사이클로덱스트린은 (부분) 치환될 수 있다. 치환은 아세틸기, 알콕시기, 예컨대 카복시메틸, 헤테로방향족기 또는 방향족기, 예컨대 벤질, 헤테로알킬기 또는 알킬기, 바람직하게는  $C_1$ - $C_8$  알킬기, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 부틸 및 펜틸, 또는 하이드록시알킬기, 예컨대 하이드록시에틸 및 하이드록시프로필로 달성될 수 있다. 바람직하게는, 사이클로덱스트린은 하이드록시프로필기로 (부분) 치환될 수 있다.

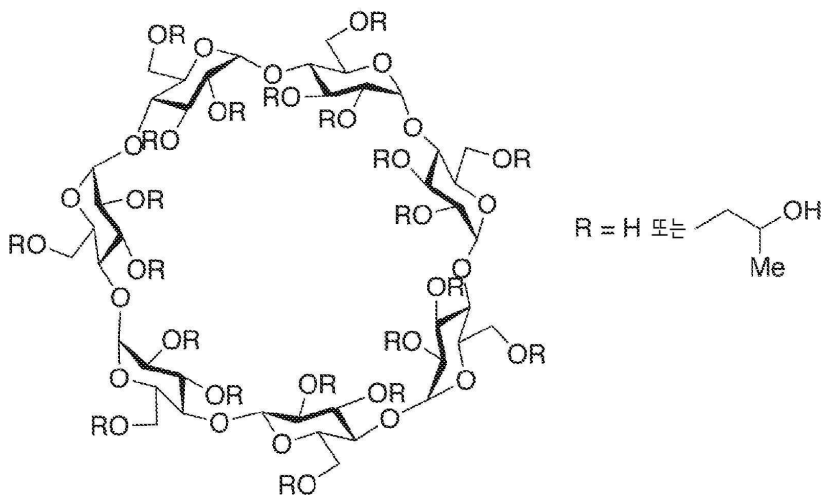
사이클로덱스트린의 예는  $\alpha$ -사이클로덱스트린,  $\beta$ -사이클로덱스트린, 2-하이드록시프로필- $\beta$ -사이클로덱스트린 (HPBCD), 무작위 메틸화  $\beta$ -사이클로덱스트린, 설포부틸에테르- $\beta$ -사이클로덱스트린 (SBEBDCD),  $\gamma$ -사이클로덱스트린 및 2-하이드록시프로필- $\gamma$ -사이클로덱스트린 (HPGCD)이다.  $\alpha$ -사이클로덱스트린,  $\beta$ -사이클로덱스트린, 2-하이드록시프로필- $\beta$ -사이클로덱스트린 (HPBCD) 및  $\gamma$ -사이클로덱스트린이 바람직하다.

용어 " $\gamma$ -사이클로덱스트린"은 바람직하게는 "비-치환 형태"(상기 화학식 IV로 나타낸 바와 같음)를 나타낸다. 이는  $\gamma$ -사이클로덱스트린이 바람직하게는 화학적으로 개질되지 않음을, 즉 알킬화되거나 하이드록시-알킬화되지 않음을 의미한다.

본 발명의 바람직한 구현예에서 본 발명의 비경구 제형은 화합물 (B)로  $\beta$ -사이클로덱스트린을 포함한다. 보다 바람직하게는,  $\beta$ -사이클로덱스트린은 화학적으로 개질될 수 있고, 특히 알킬화되거나 하이드록시-알킬화될 수 있다. 적합한 개질  $\beta$ -사이클로덱스트린의 예는 디메틸  $\beta$ -사이클로덱스트린, 하이드록시프로필  $\beta$ -사이클로덱스트린, 하이드록시에틸  $\beta$ -사이클로덱스트린, 디하이드록시프로필  $\beta$ -사이클로덱스트린 및 이의 혼합물이다.

바람직한 추가 구현예에서 하이드록시프로필화  $\beta$ -사이클로덱스트린은 본 발명의 비경구 제형의 화합물 (B)로 사용될 수 있고, 여기서 하이드록시프로필화  $\beta$ -사이클로덱스트린은 하기 화학식 V로 나타낸다:

[0063] [화학식 V]



[0064]

[0065] 하이드록시프로필 β-사이클로덱스트린의 평균 치환도는 바람직하게는 2 내지 7.0, 보다 바람직하게는 3 내지 6.5, 더욱 바람직하게는 4 내지 6으로 다양하다. 특히 바람직한 구현예에서 하이드록시프로필 β-사이클로덱스트린의 평균 치환도는 약 4.5이다. 특히 바람직한 대안적 구현예에서 하이드록시프로필 β-사이클로덱스트린의 평균 치환도는 약 5.6이다. 평균 치환도는 사이클로덱스트린 고리 당 치환기의 수로 이해된다. 특히 4 내지 6의 평균 치환도는 비경구 제형의 더 우수한 안정화를 야기한다.

[0066] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 사이클로덱스트린은 25℃에서 15 내지 1000 mg/ml, 바람직하게는 50 내지 800 mg/ml, 보다 바람직하게는 100 내지 650 mg/ml의 수용해도를 갖는다. 수용해도는 위험 성분 지침(67/548/EEC), 별첨 V, 챕터 A6의 칼럼 용출 방법에 따라 결정될 수 있다.

[0067] 본 발명의 비경구 제형은 바람직하게는 50 내지 300 mg/ml, 바람직하게는 65 내지 200 mg/ml, 보다 바람직하게는 80 내지 150 mg/ml의 농도로 사이클로덱스트린 (B)를 함유한다. 특히 바람직한 구현예에서 비경구 제형은 약 100 mg/ml의 농도로 사이클로덱스트린을 함유할 수 있다.

[0068] 본 발명의 비경구 제형은 바람직하게는 5 내지 30 wt.%, 바람직하게는 6.5 내지 20 wt.%, 보다 바람직하게는 8.0 내지 15.0 wt.%의 양으로 사이클로덱스트린 (B)를 함유한다. 특히 바람직한 구현예에서 비경구 제형은 약 10 wt.%의 양으로 사이클로덱스트린을 함유할 수 있다.

[0069] 너무 높은 농도로 존재하는 사이클로덱스트린은 주입액이 투여되는 경우 물질, 예를 들어 물질(예컨대 백, 주사기, 튜브, 인라인 필터)에 존재하는 가소제를 바람직하지 못하게 용해시킬 수 있다. 또한, 너무 낮은 농도의 사이클로덱스트린은 비경구 제형의 충분한 안정화를 제공하지 못할 수 있다.

[0070] 사이클로덱스트린의 농도/양이 고려되는 정도까지, 시포니모드의 농도에 관해 상술된 바와 동일한 내용이 적용되며, 즉 선행 농도/양이 농축물로, 즉 추가 희석되지 않은 형태로 존재하는 비경구 제형에 적용된다.

[0071] 또한, 본 발명에 따른 비경구 제형은 (C) 완충제를 포함한다.

[0072] 완충제는 바람직하게는 무독성이고, 비활성이고, 생리적으로 무해한 성분이다. 완충제는 pH 값을 조정하고/하거나 안정화하기 위해 액체 제형에 첨가된다. 완충제의 pH 값은 증류수 중에서의 그 용해 후 얻어진다. 바람직한 구현예에서 5 mM(0.61 mg/ml) 양의 완충제는 7 내지 9.5, 바람직하게는 7.2 내지 9.3, 보다 바람직하게는 7.5 내지 9.0, 특히 약 8.0의 pH 값을 갖는 완충 용액을 생성한다.

[0073] 완충제의 예는 히스티딘, 글리신, 아르기닌, 암모늄 할라이드, 예컨대 암모늄 클로라이드, 트리에탄올아민(트리스(2-하이드록시에틸)아민으로도 나타냄), 2-아미노-2-(하이드록시메틸)프로판-1,3-디올(트리스(하이드록시메틸)-아미노메탄 또는 트로메타몰로도 나타냄)이다. 트리에탄올아민 및 2-아미노-2-(하이드록시메틸)프로판-1,3-디올이 바람직하다. 2-아미노-2-(하이드록시메틸)프로판-1,3-디올이 가장 바람직하다.

[0074] 비경구 제형은 바람직하게는 0.2 내지 2 mg/ml, 바람직하게는 0.3 내지 1.5 mg/ml, 보다 바람직하게는 0.4 내지 1.0 mg/ml, 특히 0.5 내지 0.8 mg/l의 농도로 완충제 (C)를 함유한다. 보다 바람직한 구현예에서 비경구 제형

은 0.2 내지 2 mg/ml, 특히 약 0.6 mg/ml의 농도로 2-아미노-2-(하이드록시메틸)프로판-1,3-디올을 완충제로 함유할 수 있다.

- [0075] 비경구 제형은 바람직하게는 0.02 내지 0.2 wt.%, 바람직하게는 0.03 내지 0.15 wt.% mg/ml, 보다 바람직하게는 0.04 내지 0.1 wt.%, 특히 0.05 내지 0.08 wt.%의 양으로 완충제 (C)를 함유한다. 보다 바람직한 구현예에서 비경구 제형은 0.02 내지 0.2 wt.%, 특히 약 0.06 wt.%의 양으로 2-아미노-2-(하이드록시메틸)프로판-1,3-디올을 완충제로 함유할 수 있다.
- [0076] 완충제의 농도가 고려되는 정도까지, 제형의 추가 성분의 농도에 관해 상술된 바와 동일한 내용이 적용된다.
- [0077] 또한, 본 발명에 따른 비경구 제형은 (D) 용매를 포함한다. 상술된 바와 같이, 비경구 제형은 액체 형태일 수 있고, 이에 따라 정맥내 투여, 예컨대 주사 또는 주입에 적합할 수 있다.
- [0078] 일반적으로, 임의의 약학적으로 허용 가능한 용매가 용매 (D)로 사용될 수 있다. 바람직한 구현예에서 용매는 물, 특히 주사용수, 특히 유럽 약전 8.0(2014)에 정의된 바와 같은 주사용수이다. 보다 구체적으로, 주사용수 중 콜로니-형성, 호기성 세균의 수는 한천 배지 B 및 적어도 200 ml의 평가될 물의 사용을 통한 막 여과에 의해 결정되는 100 ml 당 10개 이하의 미생물이다. 또한, 주사용수의 전도성은 20℃에서 최대  $1.1 \mu\text{S} \cdot \text{cm}^{-1}$ 이고 유기 탄소의 총량은 최대  $0.5 \text{ mg l}^{-1}$ 이다.
- [0079] 또한, 본 발명에 따른 비경구 제형은 (E) 긴장성 제제를 포함할 수 있다.
- [0080] 일반적으로, "긴장성"은 확산 방향 및 정도를 결정하는 용액 중 용해된 용질의 상대 농도로 간주될 수 있다.
- [0081] 2개의 용액의 유효 삼투 농도가 서로 동일한 경우, 이들 용액은 등장성인 것으로 간주된다. 생물학에서, 세포막의 양쪽의 용액은, 세포 외부의 용질 농도가 세포 내부의 용질 농도와 동일한 경우 등장성이다. 이러한 경우, 세포막을 통해 다량의 물 확산을 유도하는 농도 구배가 존재하지 않으므로 세포는 팽윤하거나 수축하지 않는다.
- [0082] 본 출원 내에서, 긴장성 제제(때때로 등장성 제제 또는 긴장성 조정제로도 나타냄)는 제형, 예컨대 용액에 첨가되어 참조 용액과 동일한 유효 삼투 농도를 나타내는 용액을 형성하는 화합물로 나타낼 수 있다. 또한, 본 출원 내에서 참조 용액은 체액, 특히 혈액이다. 이는 긴장성 제제가 용액을 체액, 특히 혈액과 등장성이 되도록 조정하여 두 용액이 동일한 삼투압을 나타내도록 하기 위해 사용되는 화합물임을 의미한다.
- [0083] 긴장성 제제는 바람직하게는 불활성 화합물이며 임의의 약리학적 활성을 나타내지 않는다.
- [0084] 긴장성 제제의 예는 텍스트로스 1수화물, 무수 텍스트로스, 글리세린, 만니톨, 트레할로스 2수화물, 칼륨 클로라이드 및 나트륨 클로라이드이다. 나트륨 클로라이드, 트레할로스 2수화물 및 만니톨이 바람직하다. 트레할로스 2수화물 및 만니톨, 특히 만니톨이 보다 바람직하다.
- [0085] 비경구 제형은 바람직하게는 5 내지 200 mg/ml, 바람직하게는 10 내지 100 mg/ml, 보다 바람직하게는 20 내지 80 mg/ml의 농도로 긴장성 제제 (E)를 함유한다. 보다 바람직한 구현예에서 비경구 제형은, 예를 들어 20 내지 100 mg/ml, 특히 60 mg/ml의 농도로 트레할로스 2수화물을 긴장성 제제로 함유할 수 있다. 특히 바람직한 구현예에서 비경구 제형은, 예를 들어 10 내지 100 mg/ml, 특히 30 mg/ml의 농도로 만니톨을 긴장성 제제로 함유할 수 있다.
- [0086] 비경구 제형은 바람직하게는 0.5 내지 20.0 wt.%, 바람직하게는 1.0 내지 10.0 wt.%, 보다 바람직하게는 2.0 내지 8.0 wt.%의 양으로 긴장성 제제 (E)를 함유한다. 보다 바람직한 구현예에서 비경구 제형은, 예를 들어 2.0 내지 10.0 wt.%, 특히 6.0 wt.%의 양으로 트레할로스 2수화물을 긴장성 제제로 함유할 수 있다. 특히 바람직한 구현예에서 비경구 제형은, 예를 들어 1.0 내지 10.0 wt.%, 특히 3 wt.%의 양으로 만니톨을 긴장성 제제로 함유할 수 있다.
- [0087] 긴장성 제제의 농도가 고려되는 정도까지, 시포니모드 및/또는 사이클로텍스트린의 농도에 관해 상술된 바와 동일한 내용이 적용되며, 즉 선행 농도/양이 농축물로, 즉 추가 희석되지 않은 형태로 존재하는 비경구 제형에 적용된다.
- [0088] 일반적으로, 상기 정의된 바와 같은 본 발명의 모든 구현예는 서로 조합될 수 있다. 이에 따라, 본 발명의 바람직한 구현예에서 바람직하게는 농축물로 존재하는 비경구 제형은
- [0089] (A) 0.05 내지 3.5 mg/ml, 바람직하게는 0.1 내지 2.0 mg/ml, 보다 바람직하게는 0.015 내지 1.5 mg/ml, 특히

1.0 mg/ml의 농도로 시포니모드,

- [0090] (B) 50 내지 300 mg/ml, 바람직하게는 65 내지 200 mg/ml, 보다 바람직하게는 80 내지 150 mg/ml, 특히 약 100 mg/ml의 농도로 하이드록시프로필- $\beta$ -사이클로덱스트린,
- [0091] (C) 0.2 내지 2.0 mg/ml, 바람직하게는 0.3 내지 1.5 mg/ml, 보다 바람직하게는 0.4 내지 1.0 mg/ml, 더욱 바람직하게는 0.5 내지 0.8 mg/ml, 특히 약 0.60 mg/ml의 농도로 2-아미노-2-(하이드록시메틸)프로판-1,3-디올,
- [0092] (D) 물; 및 선택적으로
- [0093] (E) 5 내지 200 mg/ml, 바람직하게는 10 내지 100 mg/ml, 보다 바람직하게는 20 내지 80 mg/ml, 특히 30 mg/ml의 농도로 만니톨
- [0094] 을 포함한다.
- [0095] 본 발명의 비경구 제형은 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 함유할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 부형제(들)의 예는 pH-조정 성분, 킬레이트화제, 가용화제, 증점제, 수화제, 및 항산화제이다.
- [0096] pH-조정 성분은 제형의 pH 값을 요망되는 값으로 조정하기 적합한 성분이다. pH-조정 성분에는 제형의 pH 값을 증강시키는 pH-조정 성분 및 제형의 pH 값을 낮추는 pH-조정 성분의 2가지 부류가 존재한다. 제형의 pH 값을 증강시키는 pH-조정 성분은, 예를 들어 알칼리성 성분, 예컨대 NaOH일 수 있다. 제형의 pH 값을 낮추는 pH-조정 성분은, 예를 들어 산성 성분, 예컨대 HCl일 수 있다.
- [0097] 가용화제는 요망되는 매질(액체) 중에 더 용이하게 용해되도록 활성 약학 성분의 용해도를 증가시키는 것을 돕는 제제이다. 가용화제는 크게 계면활성제 및 공-용매로 분류될 수 있다. 계면활성제는 친유성을 나타내어 약물 성분의 용해도를 증가시키는 반면, 공-용매는 또 다른 용매(예컨대 물)와 함께 용질을 용해시킬 수 있는 용매로 정의된다. 바람직하게는, 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄모노올레이트(Tween 80), 소르비탄 모노올레이트 폴리옥시에틸렌소르비탄 모노라우레이트(Tween 20), 크레모포르 EL 레시틴, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체(Pluronic) 및 이의 혼합물로부터 선택된다. 바람직하게는, 공-용매는 프로필렌 글리콜, 글리세린, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜(300 및 400), 소르비톨, 디메틸아세트아미드, 및 이의 혼합물로부터 선택된다.
- [0098] 바람직하게는, 가용화제는 0.1 내지 5 mg/ml의 농도로 비경구 제형에 존재한다.
- [0099] 항산화제는 산물의 보관 수명에 걸쳐 API 또는 부형제의 산화 반응을 예방하기 위해/최소화하기 위해 사용되는 반면, 항균제는 API 산물에서 미생물의 성장을 예방하기 위해 사용된다. 전형적인 항산화제는 아스코르브산, 아세틸시스테인, 황산 염(바이셀파이트, 베타바이셀파이트), 모노티오글리세롤, 시트르산 또는 이의 혼합물로부터 선택된다.
- [0100] 바람직하게는, 주사용 조성물에서 항산화제의 농도는 0.1 내지 5.0 mg/ml 범위이다.
- [0101] 비경구 제형에는 당분야에서 항균제로도 나타내는 보존제가 실질적으로 없다. 실질적으로 없다는 것은 주사용 조성물에서 보존제 또는 항균제의 양이 0.1 mg/ml 미만, 바람직하게는 0.01 mg/ml 미만임을 의미한다. 가장 바람직한 구현예에서, 주사용 조성물에는 보존제가 없다.
- [0102] 선행 기술의 조성물에 함유되는 전형적인 보존제 또는 항균제는, 예컨대 포름알데하이드, 페놀, 메타-크레졸, 벤질 알코올, 파라벤(예를 들어 메틸, 프로필, 부틸), 벤잘코늄 클로라이드, 클로로부탄올, 티메로살, 페닐수은 염(아세테이트, 보레이트, 니트레이트) 또는 이의 혼합물로부터 선택된다. 프로필, 메틸 및 부틸 파라벤은 화학적으로 p-하이드록시 벤조산의 프로필 메틸 및 부틸 에스테르로 나타낸다. 바람직한 양태에서, 주사용 조성물에는 파라벤이 없다.
- [0103] 본 발명의 비경구 제형은 동결건조된 형태이거나 대안적으로 액체 형태이다. 바람직한 구현예에서 비경구 제형은 액체 제형이며, 즉 본 발명의 제형은 액체, 바람직하게는 상술된 성분으로부터의 용액으로 제조되며, 추가 가공 단계가 필요 없이 액체로 보관된다. 액체 제형 형태인 본 발명의 비경구 제형은 덜 바람직하게는 (i) 냉동-건조(동결건조), (ii) 동결건조된 형태의 보관 및 (iii) 후속 재구성 단계의 결과이다.
- [0104] 놀랍게도, 본 발명의 제형은 동결건조된 형태의 각각의 제형에 비해 액체 형태로 보관되는 경우 더 안정하다.
- [0105] 또한, 본 출원은 하기 단계를 포함하는 본 발명의 비경구 제형을 제조하는 방법에 관한 것이다:
- [0106] (i) 성분 (A) 내지 (D) 및 선택적으로 (E) 긴장성 제제 그리고 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한

부형제를 제공하는 단계,

(ii) 단계 (i)의 성분들을 혼합하여 용액을 형성하는 단계

(iii) 단계 (ii)의 용액을 여과하는 단계.

단계 (i)에서 성분 (A) 내지 (D) 및 선택적으로 (E) 긴장성 제제 그리고 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제가 제공된다. 단계 (i)에서, 물의 제공에는 바람직하게는 물의 총량을 두 부분으로 나누는 것이 포함될 수 있으며, 여기서 물의 한 부분은 적합한 반응 용기로 전달될 수 있다. 바람직하게 반응 용기로 전달될 수 있는 물의 부분은 물의 총량의 적어도 60%, 바람직하게는 적어도 70%, 특히 약 80%일 수 있다. 물의 나머지 두 번째 부분은 물의 총량의 최대 40%, 바람직하게는 최대 30%, 특히 약 20%일 수 있다.

단계 (ii)에서 단계 (i)의 성분들이 혼합된다. 혼합은, 예를 들어 교반에 의해 수행될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 성분 (A) 내지 (D) 및 선택적으로 (E) 긴장성 제제 그리고 선택적으로 추가의 약학 부형제는 반응 용기 내 물에 임의의 순서로 개별 첨가될 수 있다. 또한, 물의 나머지 두 번째 부분을 바람직하게는 혼합물에 첨가하여, 혼합물의 부피를 요망되는 표적 부피로 조정할 수 있다. 또한, 바람직한 구현예에서 단계 (ii)는 용액의 pH 값의 조정 하에 수행된다. 충분한 양의 NaOH 또는 HCl가 pH를 요망되는 표적 값으로 조정하기 위해 혼합물에 첨가되는 것이 바람직하며, 여기서 상기 표적 값은 바람직하게는 pH 약 8이다. 단계 (ii)의 말기에 혼합물은 바람직하게는 용액이며, 이는 시각 검사에 의해 제어될 수 있다.

단계 (iii)에서 단계 (ii)의 용액은 여과된다. 여과는 바람직하게는 미세여과로 수행된다. 미세여과는 미세다공성 매질, 예컨대 막 필터의 통과에 의해 유체로부터 마이크론-범위 입자 또는 생물학적 물체를 제거할 수 있는 기법이다. 미세여과에 적합한 필터는, 예를 들어 0.22  $\mu$ m 폴리비닐리덴 디플루오라이드(PVDF) 필터이다. 여과된 용액이 본 발명의 비경구 제형에 해당한다.

바람직한 구현예에서 비경구 제형은 투여 전에 바람직하게는 5% 글루코스 또는 식염수로, 예를 들어 1:4 내지 1:1000, 바람직하게는 1:10 내지 1:100의 비로 희석될 수 있다. 희석된 제형도 본 발명의 일부이다.

본 발명은 하기 비제한적 실시예에 의해 추가 설명된다.

## 실험 부분

**참조예:** (사이클로텍스트린 비함유)

884.2 g의 트레할로스를 18000 ml의 milliQ 수에 첨가하고 혼합물을 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 12.0 g의 2-아미노-2-(하이드록시메틸)프로판-1,3-디올(트리스, 트로메타몰)을 첨가하고 혼합물을 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 100 g의 폴리옥시에틸렌(20)-소르비탄-모노올레에이트(Tween 80, Polysorbate 80)를 첨가하고 혼합물을 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 5.56 g(정확히 칭량함)의 시포니모드 헤미푸마레이트를 첨가하고 혼합물을 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 용액의 pH를 8.0  $\pm$  0.1의 값으로 조정하였다. 총 중량이 20.28 kg이 될 때까지 MilliQ 수를 첨가하고 혼합물을 교반하여 균질한 용액을 수득하였다. 용액을 0.22  $\mu$ m PVDF 필터를 통해 여과하고 처음 5000 ml의 여액을 폐기하였다. 용액을 6R 투명 바이알(DIN/ISO 8362) 내로 충전하였다.

조성	양 (mg/ml)
1-[4-[(1E)-N-[[4-사이클로헥실-3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시]에탄아미도일]-2-에틸벤질]-3-아제티딘카복실산/푸마르산 (2:1) 공동-결정	0.278
트레할로스 2 수화물	44.21
폴리옥시에틸렌 (20)-소르비탄-모노올레에이트	5.0
2-아미노-2-(하이드록시메틸) 프로판-1,3-디올	0.6
1 N HCl 또는 1 N NaOH	pH 8.0 까지 적량
물	적량

산물을 하기 주기에 따라 동결건조하였다.

**동결건조 주기 파라미터**



[0120] 시포니모드 제형에 대한 동결건조 프로그램

단계	공정	시간[hh:mm]	보관 온도	챔버 압력
1	바이알 로딩	필요한 만큼	15℃	상압
2	유지	0:05	15℃	상압
3	냉동 경사	00:55(1.0℃/분)	-40℃	상압
4	냉동 유지	2:00	-40℃	상압
5	냉동 유지	1:00	-40℃	0.2 mBar
6	냉동 경사	04:00(0.083℃/분)	-20℃	0.2 mBar
7	냉동 유지	80:00	-20℃	0.2 mBar
8	냉동 경사	13:30(0.025℃/분)	-0℃	0.1 mBar
9	냉동 유지	10:00	-0℃	0.1 mBar
10	이차 건조 속도	16:30(0.025℃/분)	25℃	0.1 mBar
11	이차 건조 유지	10:00	25℃	0.1 mBar
12	이차 건조 유지	1:00	25℃	0.1 mBar
13	보관	필요한 만큼/진공 배출 및 마개 달음 전까지	15℃	0.1 mBar
14	마개 달음		20℃	850 ± 50 mbar

[0121]

[0122] 동결건조를 위해 사용된 장치는 SP scientific의 "VIRTIS GENESIS 25EL"였다.

[0123] 재구성을 위해, 주사용수를 사용하였다.

[0124] 산물의 안정성을 스트레스 조건(40℃, 75% rh) 하에 평가하였다. 1개월 후, 변성 산물의 함은 10 내지 12%였다.

[0125] 실시예 1: 비경구 제형

[0126] 250 ml의 milliQ 수를 적합한 유리 병 내로 옮기고 50 g의 하이드록시프로필 β-사이클로덱스트린을 첨가하였다. 혼합물을 500 rpm에서 30분 동안 교반하여 투명 용액을 형성하였다. 556 mg(정확히 칭량함)의 1-{4-[(1E)-N-{[4-사이클로헥실-3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}에탄이미도일]-2-에틸벤질}-3-아제티딘카복실산/푸마르산(2:1) 공동-결정을 첨가하고 혼합물을 500 rpm에서 15분 동안 교반하여 현탁액을 형성하였다. 305 mg의 2-아미노-2-(하이드록시메틸)프로판-1,3-디올(트리스, 트로메타몰)을 첨가하고 혼합물을 500 rpm에서 60분 동안 교반하여 7.897의 pH 값을 갖는 투명 용액을 형성하였다. 250 μl의 1 N NaOH를 첨가하고, 500 rpm에서 2분 동안 교반 후 7.983의 pH 값을 갖는 투명 용액을 형성하였다. 15 g의 만니톨을 첨가하고 혼합물을 500 rpm에서 15분 동안 교반하여 투명 용액을 형성하였다. MilliQ 수를 첨가하여 8.015의 pH 값을 갖는 투명 용액을 500 ml 부피까지 충전하였다. 용액을 0.22 μm PVDF 필터를 통해 여과하고 처음 20 ml의 여액을 폐기하였다. 용액을 2R 투명 바이알 내로 충전하였다. 2 ml 투명 유리바이알 및 회색 고무 마개, 알루미늄 플립-오프 캡 nature/nature를 30분 동안 121℃에서 오토클레이브한 후 충전하였다. 사용 전까지 바이알을 2~8℃에 보관하였고, 각각의 바이알은 하기 조성을 함유하였다:

조성	양 (mg/ml)
1-{4-[(1E)-N-{[4-사이클로헥실-3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}에탄이미도일]-2-에틸벤질}-3-아제티딘카복실산/푸마르산(2:1) 공동-결정	1.112
하이드록시프로필 β-사이클로덱스트린	100
만니톨	30
2-아미노-2-(하이드록시메틸) 프로판-1,3-디올	0.61
1 N HCl 또는 1 N NaOH	pH 8.0 까지 적량
물	적량

[0127]

[0128] 실시예 2: 비경구 제형

[0129] 250 ml의 milliQ 수를 적합한 유리 병 내로 옮기고 50 g의 하이드록시프로필 β-사이클로덱스트린을 첨가하였다. 혼합물을 500 rpm에서 30분 동안 교반하여 투명 용액을 형성하였다. 556 mg(정확히 칭량함)의 1-{4-[(1E)-N-{[4-사이클로헥실-3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}에탄이미도일]-2-에틸벤질]-3-아제티딘카복실산/푸마르산(2:1) 공동-결정을 첨가하고 혼합물을 500 rpm에서 15분 동안 교반하여 현탁액을 형성하였다. 305 mg의 2-아미노-2-(하이드록시메틸)프로판-1,3-디올(트리스, 트로메타몰)을 첨가하고 혼합물을 500 rpm에서 60분 동안 교반하여 7.878의 pH 값을 갖는 투명 용액을 형성하였다. 250 μl의 1 N NaOH를 첨가하고, 500 rpm에서 2분 동안 교반 후 7.997의 pH 값을 갖는 투명 용액을 형성하였다. 3 g의 나트륨 클로라이드를 첨가하고 혼합물을 500 rpm에서 15분 동안 교반하여 8.112의 pH 값을 갖는 투명 용액을 형성하였다. 220 μl의 1 N HCl을 첨가하고, 500 rpm에서 10분 동안 교반 후 8.004의 pH 값을 갖는 투명 용액을 형성하였다. 8.002의 pH 값을 갖는 투명 용액의 500 ml 부피를 형성할 때까지 MilliQ 수를 첨가하였다. 용액을 0.22 μm PVDF 필터를 통해 여과하고 처음 20 ml의 여액을 폐기하였다. 용액을 2R 투명 바이알 내로 충전하였다. 2 ml 투명 유리 바이알 및 회색 고무 마개, 알루미늄 플립-오프 캡 nature/nature를 30분 동안 121℃에서 오토클레이브한 후 충전하였다. 바이알을 사용 전까지 2~8℃에 보관하였고, 각각의 바이알은 하기 조성을 함유하였다:

조성	양 (mg/ml)
1-{4-[(1E)-N-{[4-사이클로헥실-3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}에탄이미도일]-2-에틸벤질]-3-아제티딘카복실산/푸마르산(2:1) 공동-결정	1.112
하이드록시프로필 β-사이클로덱스트린	100
염화나트륨	6
2-아미노-2-(하이드록시메틸) 프로판-1,3-디올	0.61
1 N HCl 또는 1 N NaOH	pH 8.0 까지 적량
물	적량

[0130]

[0131] 실시예 3: 비경구 제형

조성	양 (mg/ml)	단위 바이알 <sup>4</sup> 당 양[mg] (과충전 제외) <sup>1</sup>
1-{4-[(1E)-N-{[4-사이클로헥실-3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}에탄이미도일]-2-에틸벤질]-3-아제티딘카복실산/푸마르산(2:1) 공동-결정	1.112	3.892
하이드록시프로필 β-사이클로덱스트린	100	350.0
발열원 비함유 만니톨	30	105.0
2-아미노-2-(하이드록시메틸) 프로판-1,3-디올	0.61	2.135
1 N HCl 또는 1 N NaOH	pH 8.0 까지 적량	pH 8.0 까지 적량
물	적량	3.5 ml까지 적량

[0132]

[0133] <sup>1</sup> 상기 조성은 명목 부피 3.5 ml을 나타냄; 0.3 ml의 과충전은 고려하지 않음.

[0134] <sup>2</sup> 1.112 mg/ml 시포니모드/푸마르산 공동-결정은 1 mg/ml의 시포니모드 자유 염기에 해당함.

[0135] <sup>3</sup> 1 N 용액으로 첨가됨



[0136] <sup>4</sup> 패키징 물질: (i) 호박색 바이알 R 6ML/20MM, (ii) STPF LYO CIIR 20MM D21-7S/V10-F322-2W/RS(회색 고무 마개), (iii) AR-KAPPE PP/AL 20MM NATUR/NATUR(플라스틱 플립-오프 디스크를 가진 알루미늄 캡).

[0137] 실시예 4: 안정성 평가

[0138] 4.1. 상이한 양의 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린의 영향

[0139] A: 1-{4-[(1E)-N-{[4-사이클로헥실-3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}에탄이미도일]-2-에틸벤질}-3-아제티딘카복실산/푸마르산(2:1) 공동-결정(0.556 mg), 0.6 mg의 2-아미노-2-(하이드록시메틸)프로판-1,3-디올(트리스), pH 8, 및 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린 100 mg (A1), 150 mg (A2), 200 mg (A3)을 함유하는 용액(1 mL)을 제조하였다.

[0140] B: 1-{4-[(1E)-N-{[4-사이클로헥실-3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}에탄이미도일]-2-에틸벤질}-3-아제티딘카복실산/푸마르산(2:1) 공동-결정(0.556 mg), 0.6 mg의 2-아미노-2-(하이드록시메틸)프로판-1,3-디올(트리스), pH 8, 및 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린(100 mg, 150 mg, 200 mg)을 함유하는 용액(1 mL)을 제조하고, 상기 참조예에 기재된 바와 같은 조건 하에 동결건조하여 동결건조물 B1, B2 및 B3을 각각 형성하였다.

[0141] 용액 A1 내지 A3 및 동결건조물 B1 내지 B3을 1개월(1M) 및 3개월(3M) 동안 스트레스 조건 하에 보관하였다. 이후 동결건조물 B1 내지 B3을 참조예에 기재된 바와 같이 재구성하고 모든 샘플의 불순물의 양을 결정하였다. 각각의 샘플의 불순물의 양을 하기 표 S1에 나타낸다:

[0142] [표 S1]

	A1	A2	A3	B1	B2	B3
1M, 40°C, 75% rh	0.14	0.13	0.26	2.25	1.41	1.14
3M, 40°C, 75% rh	0.33	0.41	0.47	4.68	2.86	2.42

[0143]

[0144] 표 S1로부터 알 수 있듯이, 동결건조하지 않은 변형예가 동결건조한 것보다 훨씬 더 적은 불순물을 나타낸다.

[0145] 4.2. pH 값의 영향

[0146] 하기 조성의 용액을 제조하였다:

	C1	C2	C3	C4
1-{4-[(1E)-N-{[4-사이클로헥실-3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}에탄이미도일]-2-에틸벤질}-3-아제티딘카복실산/푸마르산(2:1) 공동-결정	1.12 mg	1.12 mg	1.12 mg	1.12 mg
하이드록시프로필 β-사이클로덱스트린	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
시트르산	0.961 mg	-	-	-
1염기성 나트륨 포스페이트		0.689 mg	0.689 mg	
2-아미노-2-(하이드록시메틸)-프로판-1,3-디올				0.61 mg
1 N HCl 또는 1 N NaOH	pH 5 까지 적량	pH 6 까지 적량	pH 7 까지 적량	pH 8 까지 적량
milliQ 수	1 mL까지 적량	1 mL까지 적량	1 mL까지 적량	1 mL까지 적량

[0147]

[0148] 추가로, C1 내지 C4의 조성을 갖는 용액을 제조하고 상기 참조예에 기재된 바와 같은 조건 하에 동결건조하여 동결건조물 D1 내지 D4를 각각 형성하였다.

[0149] 용액 C1 내지 C4 및 동결건조물 D1 내지 D4를 1개월(1M) 및 3개월(3M) 동안 스트레스 조건 하에 보관하였다. 이후 동결건조물 D1 내지 D4를 상기 참조예에 기재된 바와 같이 재구성하고 모든 샘플의 불순물의 양을 결정하였

다. 각각의 샘플의 불순물의 양을 하기 표 S2에 나타내었다:

[표 S2]

	C1 (pH 5)	C2 (pH 6)	C3 (pH 7)	C4 (pH 8)	D1 (pH 5)	D2 (pH 6)	D3 (pH 7)	D4 (pH 8)
1M, 50°C, 75% rh	0.67	0.30	0.26	0.21	4.57	2.46	1.71	3.83
3M, 40°C, 75% rh	0.89	0.27	0.24	0.19	4.57	2.46	1.69	3.72

표 S2로부터 알 수 있듯이, 동결건조하지 않은 변형예가 동결건조한 것보다 훨씬 더 적은 불순물을 나타낸다. 또한, pH 값에 관해, 동결건조된 변형예에 대한 최적 안정화가 pH 7인 반면, 동결건조하지 않은 변형예는 pH 8에서 유리하게 안정화되는 것으로 나타났다.

### 실시예 5: 결정화

1-{4-[(1E)-N-{[4-사이클로헥실-3-(트리플루오로메틸)벤질]옥시}에탄이미도일]-2-에틸벤질}-3-아제티딘카복실산/푸마르산(34.6 mg)의 결정형 A를 50°C에서 5 ml의 아세트산 중에 용해시키고, 생성된 투명 무색 용액을 냉각고에 바로 보관하였다. 1일 보관 후, 흰색 침전물을 P4 유리 필터 상에서 여과하고, 약 3분 동안 샘플을 통해 공기를 흡입하였다.

시포니모드-푸마르산의 결정 구조 개질 A

[표 5.1] 결정 데이터 및 구조 정련

파라미터	결과
화합물	시포니모드-푸마르산[프로판올/H <sub>2</sub> O]
실험식	C <sub>31</sub> H <sub>37</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
식 중량	574.63
온도	100(2) K
파장	1.54178 Å
결정계	삼사정계
공간군	P-1
단위 셀 치수	a = 17.586(8) Å      α = 102.37(2)° b = 19.320(8) Å      β = 96.48(3)° c = 25.912(11) Å      γ = 90.00(3)°
부피	8542(6) Å <sup>3</sup>
Z	12
밀도(계산치)	1.340 g/cm <sup>3</sup>
흡광 계수	0.867 mm <sup>-1</sup>
F(000)	3648
결정 크기	0.24 × 0.15 × 0.06 mm <sup>3</sup>
데이터 수집을 위한 세타 범위	2.53 내지 68.33°
지수 범위	-20 ≤ h ≤ 20, -23 ≤ k ≤ 23, -31 ≤ l ≤ 31
수집된 반사	29946
독립 반사	29946[R(int) = 0.0000]
세타 = 68.33° 까지의 완비	95.5%
흡광도 교정	동등물로부터 반-실험적
최대 및 최소 투과율	0.9498 및 0.8189
정련 방법	F <sup>2</sup> 상의 전체-매트릭스 최소-자승
데이터 / 제약 / 파라미터	29946 / 1476 / 2234
F <sup>2</sup> 상의 피팅-우수성	1.023
최종 R 지수[I > 2 시그마(I)]	R1 = 0.0748, wR2 = 0.2147 R1 = 0.1013, wR2 = 0.2377
최대 회절 피크 및 홀	0.722 및 -0.870 e.Å <sup>-3</sup>

[0158] SMART 소프트웨어(Bruker AXS (2005))를 사용하여 단색화 Cu(K<sub>α</sub>)-방사선(Helios MX 공초점 거울 단색화장치), 마이크로초점 회전 애노드 발생장치, 및 Smart 6000 CCD 검출기를 갖춘 Bruker AXS 3-원 회절측정계 상에서 100 K에서 세기 데이터를 수집하였다. 상이한 f-위치에서의 13 w-스캔을 수행하여 적절한 데이터 중복성을 확실히 하였다. 데이터 가공 및 전반적 셀 정련을 Saint(Bruker AXS (2006))로 수행하였다. 상이한 각 설정에서 측정되는 대칭-관련 반사의 세기에 기반하여(Sheldrick GM (2008)), 반-실험적 흡광도 교정을 적용하였다.

[0159] 표 5.2 시포니모드-푸마르산에 대한 수소 결합 용스트롬(Å) 및 각도

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(31)-H(31)...O(156) #3	0.93	1.72	2.646(6)	176.0
N(31)-H(31)...O(157) #3	0.93	2.60	3.183(6)	121.1
N(71)-H(71)...O(36)	0.93	1.71	2.632(6)	171.6
N(71)-H(71)...O(37)	0.93	2.61	3.190(6)	121.2
N(111)-H(111)...O(196)	0.93	1.76	2.692(5)	174.6
N(111)-H(111)...O(197)	0.93	2.63	3.191(5)	119.3
N(151)-H(151)...O(76) #4	0.93	1.72	2.645(6)	175.5
N(151)-H(151)...O(77) #4	0.93	2.61	3.199(6)	121.4
N(191)-H(191)...O(236) #3	0.93	1.77	2.694(5)	175.3
N(191)-H(191)...O(237) #3	0.93	2.62	3.184(5)	119.3
N(231)-H(231)...O(116) #4	0.93	1.76	2.686(5)	171.5
N(231)-H(231)...O(117) #4	0.93	2.65	3.205(5)	119.1
O(301)-H(301)...O(37)	0.84	1.70	2.512(5)	163.3
O(308)-H(308)...O(157) #5	0.84	1.70	2.512(5)	163.2
O(311)-H(311)...O(237)	0.84	1.70	2.502(5)	159.7
O(316)-H(316)...O(117) #6	0.84	1.71	2.504(5)	156.7
O(317)-H(317)...O(77)	0.84	1.71	2.517(5)	160.7
O(321)-H(321)...O(197)	0.84	1.69	2.504(5)	161.6

[0160]

[0161] 동등한 원자를 생성하기 위해 사용된 대칭 변환:

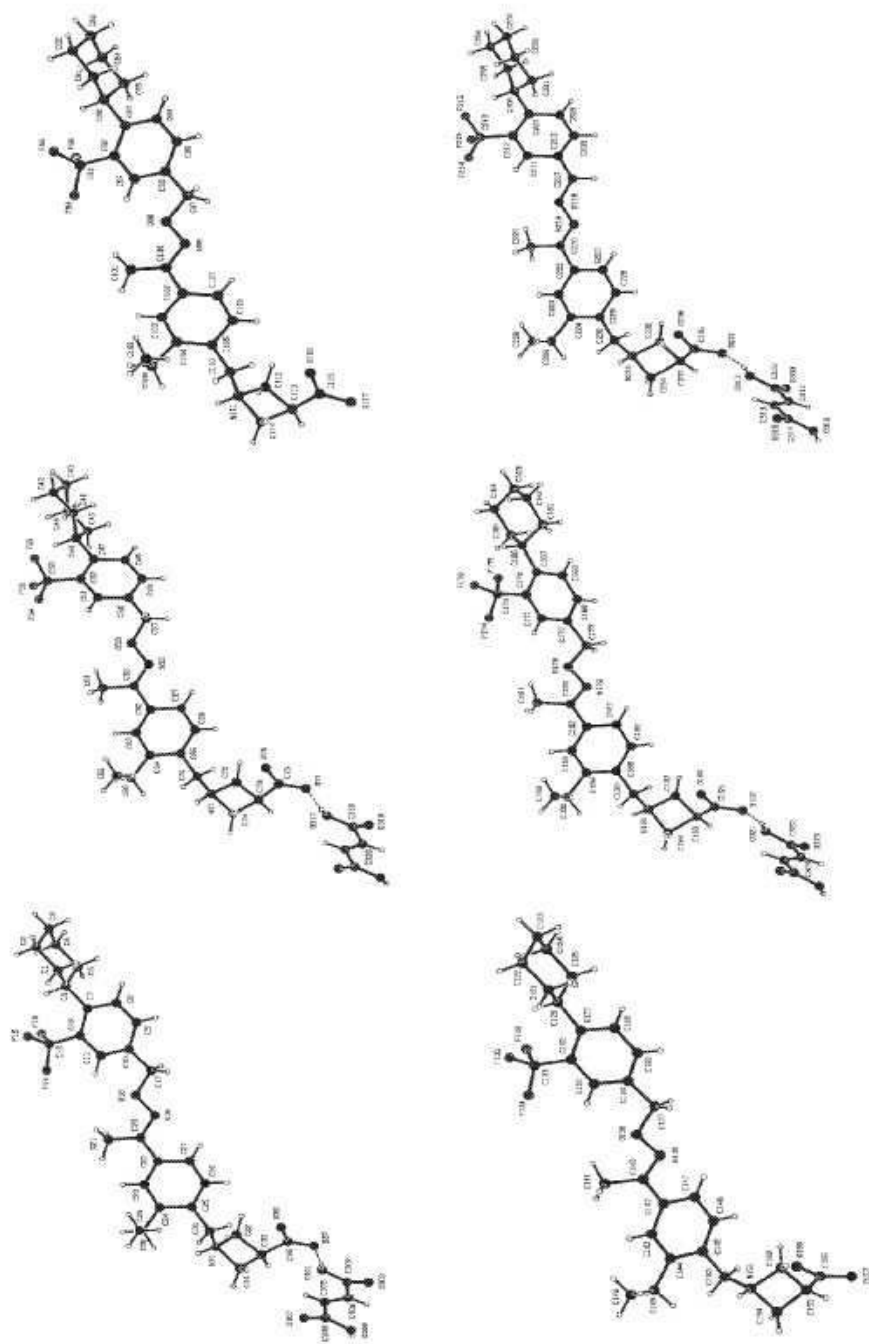
[0162] #1 -x+1, -y+3, -z+2 #2 -x+1, -y, -z #3 -x+2, -y+1, -z+1

[0163] #4 -x+1, -y+1, -z+1 #5 x, y+2, z+1 #6 x+1, y+1, z+1

[0164] 상기 표에 제시되는 및 후술되는 4쌍(O-H...O)은 푸마르산의 양성자 및 카복실산 산소 간 결합 길이가 시포니모드의 카복실산 산소까지의 거리의 절반에 불과함을 나타내어, 양성자가 푸마르산 상에 단단히 안착하고, 이에 따라 시포니모드 - 푸마르산을 공동-결정으로 만든다는 것을 증명한다.

[0165] 4쌍(O-H...O):

[0166] (a): O(301)-H(301)...O(37), (b): O(311)-H(311)...O(237), (c): O(317)-H(317)...O(77) 및 (d): O(321)-H(321)...O(197).



[0167]