



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년10월18일
(11) 등록번호 10-1786857
(24) 등록일자 2017년10월11일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/107 (2006.01) A61K 31/4415 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/12 (2006.01) A61K 47/18 (2017.01)
A61K 47/22 (2017.01) A61K 47/24 (2017.01)
A61K 47/44 (2017.01) A61K 9/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/107 (2013.01)
A61K 31/4415 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2016-7006219(분할)
(22) 출원일자(국제) 2011년10월10일
심사청구일자 2016년10월04일
(85) 번역문제출일자 2016년03월08일
(65) 공개번호 10-2016-0032266
(43) 공개일자 2016년03월23일
(62) 원출원 특허 10-2013-7012057
원출원일자(국제) 2011년10월10일
심사청구일자 2013년05월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/055617
(87) 국제공개번호 WO 2012/051116
국제공개일자 2012년04월19일
(30) 우선권주장
61/392,294 2010년10월12일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US20100113534 A1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌
- (73) 특허권자
치에시 파마슈티시 에스.피.아.
이탈리아, 아이-43122 파르마, 26/에이. 비아 팔레르모
(72) 발명자
모세람 라제시와르
미국 뉴저지 08810 데이턴 썸머필드 블러바드 17
윌리엄스 그레고리 찰스
미국 뉴저지 07924 버나즈빌 올드 콜로니 로드 50
(74) 대리인
리앤목특허법인

전체 청구항 수 : 총 15 항

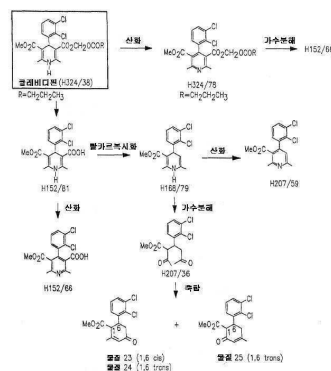
심사관 : 윤동준

(54) 발명의 명칭 항미생물제를 함유하는 클레비디핀 에멀전 제제

(57) 요약

클레비디핀 및 항미생물제를 포함하는 약제학적 제제는 미생물 성장에 대한 감소된 경향을 나타내고 환자에게 클레비디핀-함유 제제를 투여하는 헬스케어 작업자에게 증가된 편의를 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
A61K 47/183 (2013.01)
A61K 47/22 (2013.01)
A61K 47/24 (2013.01)
A61K 47/44 (2013.01)
A61K 9/0019 (2013.01)

명세서

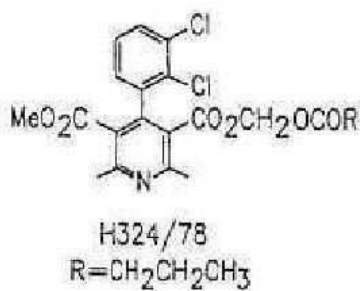
청구범위

청구항 1

- (a) 0.01 내지 1.0% w/v로 존재하는, 클레비디핀, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 클레비디핀 부티레이트,
- (b) 0.001 내지 1.0% w/v로 존재하는, EDTA 또는 그의 염을 포함하는 향미생물제,
- (c) 2 내지 30% w/v로 존재하는 지질,
- (d) 0.2 내지 2.0% w/v로 존재하는 유화제,
- (e) 2 내지 3% w/v로 존재하는 등장화제(tonicity modifier), 및
- (f) 100%가 되게 하는 양의 물을 포함하는, 약제학적 제제로서,

상기 제제는 0.01 내지 1.0% w/v로 존재하는 항산화제를 추가로 포함하고, 상기 제제는 0.01 내지 2% w/v로 존재하는 보조-유화제(co-emulsifier)를 추가로 포함하고, 상기 보조-유화제는 올레산 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염이고,

상기 제제에 하기 식의 H324/78이 0.2% 이하로 존재하는 것인 약제학적 제제:



청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 향미생물제는 벤질 알코올, 소듐 아스코르베이트, 시트르산, 및 그의 혼합물, 유도체 및 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나를 더 포함하는 것인 약제학적 제제.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 상기 지질은 대두유, 홍화씨유, 올리브유, 목화씨유, 해바라기유, 참기름, 땅콩유, 옥수수유, 중쇄 트리글리세리드, 트리아세틴, 프로필렌 글리콜 디에스테르, 모노글리세리드, 및 이들 중 둘 이상의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적 제제.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 상기 유화제는 난황 인지질, 대두 인지질, 합성 포스파티딜 콜린, 정제된 포스파티딜 콜린 및 수소화된 포스파티딜 콜린, 및 이들 중 둘 이상의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적 제제.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 멸균된 예비 충전(pre-filled) 시린지에 함유되는 약제학적 제제.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 항산화제는 소듐 아스코르베이트, 소듐 시트레이트, 시스테인 히드로클로라이드, 소듐 비셀레이트, 소듐 메타비셀파이트, 소듐 셀파이트, 아스코르빌 팔미테이트(ascorbyl palmitate), 부틸화 히드록

시아니솔(butylated hydroxyanisole: BHA), 부틸화 히드록시톨루엔(butylated hydroxytoluene: BHT), 프로필 갈레이트(propyl gallate), 토코페롤, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 약제학적 제제.

청구항 7

삭제

청구항 8

- (a) 0.01 내지 1% w/v로 존재하는 클레비디핀 부티레이트,
- (b) 0.001 내지 0.1% w/v로 존재하는 EDTA,
- (c) 4 내지 30% w/v로 존재하는 대두유,
- (d) 0.2 내지 2% w/v로 존재하는 정제된 난황 인지질,
- (e) 2 내지 3% w/v로 존재하는 글리세린, 및
- (f) 100%가 되게 하는 양의 물을 포함하는, 약제학적 제제.

청구항 9

청구항 8에 있어서, 상기 제제는 0.005 내지 0.5% w/v로 존재하는 소듐 시트레이트를 추가로 포함하는, 약제학적 제제.

청구항 10

청구항 8에 있어서, 상기 제제는 0.01 내지 1% w/v로 존재하는 소듐 아스코르베이트를 추가로 포함하는 약제학적 제제.

청구항 11

청구항 8에 있어서, 상기 제제는 0.01 내지 2.0% w/v로 존재하는 올레산을 추가로 포함하는 약제학적 제제.

청구항 12

청구항 11에 있어서, 상기 제제는 0.005 내지 0.5% w/v로 존재하는 소듐 시트레이트를 추가로 포함하는 약제학적 제제.

청구항 13

청구항 11에 있어서, 상기 제제는 0.05 내지 1.0% w/v로 존재하는 소듐 아스코르베이트를 추가로 포함하는 약제학적 제제.

청구항 14

청구항 1 또는 8에 있어서, 6.0 내지 8.8의 pH를 갖는 약제학적 제제.

청구항 15

삭제

청구항 16

청구항 1에 있어서, 상기 EDTA는 0.001 내지 0.025% w/v로 존재하는 약제학적 제제.

청구항 17

청구항 16에 있어서, 상기 EDTA는 0.001 내지 0.01% w/v로 존재하는 약제학적 제제.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 클레비디핀 및 항미생물제를 포함하는, 비경구 투여를 위한, 안정한, 약제학적 수중유 에멀전에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 클레비디핀은 투여받은 개체에서 혈압을 강하시키는 디히드로피리딘 칼슘 채널 차단제이다. 클레비디핀은 약 1분의 개시 단계 반감기(initial phase half-life) 및 약 15분의 마지막 반감기(terminal half-life)를 나타내는 그의 빠른 대사 때문에, 병원 환경(hospital setting)에서 통상적으로 사용되는 속효성 고선택성 약물(short-acting, highly selective drug)임을 특징으로 한다. 속효성 디히드로피리딘에 대한 보다 상세한 정보는 그 전체가 개시된 것처럼 참조에 의해 전체 개시가 본 명세서에 포함된, 미국 특허 제5,856,346호에서 찾을 수 있다.

[0003] 클레비디핀은 또한 물에서 낮은 용해도 및 지질에서 중간 내지 높은 용해도(moderate to high solubility)를 갖는 것을 특징으로 한다. 클레비디핀이 수중유(oil-in-water) 에멀전에 용해되는 경우, 다른 통상적인 용액 제제가 사용되는 경우보다 더 우수한 용해도 및/또는 더 적은 부작용을 초래한다. 클레비프렉스(Cleviprex)®는 주로 응급실 및 중환자실(intensive care unit)에서 수술 전-, 수술 동안-(peri-), 및 수술 후 세팅(post-operative setting)에서 급성 고혈압의 치료에서 정맥 내 투여로 미국 FDA에 의하여 승인된 클레비디핀 수중유 에멀전 제제이다.

[0004] 클레비프렉스®는 대두유 및 난황 인지질을 함유하기 때문에 미생물의 성장을 지지할 수 있다. 따라서, 클레비디핀 수중유 에멀전 제제는 취급 및 투여 동안 환자에 감염을 유발할 수 있는 미생물 오염을 피하기 위해 엄격한 무균 기법(aseptic technique)을 요구한다. 미생물 오염의 가능성을 최소화하기 위해, 이러한 제제는 개봉 후 4시간에 폐기하는 것이 권장된다. 이러한 요건은 환자가 치료받는 동안 약물의 신선한 바이알(vial)이 지속적으로 수득되고 준비되어야 하는 헬스 케어 제공자(health care provider)들에게 부담을 지운다. 따라서, 더 우수한 항미생물 성질을 보유하여 환자 중 미생물 오염의 위험을 줄이고 더 우수한 취급 용이성을 제공하는, 안정한 클레비디핀 에멀전 제제에 대한 요구가 존재한다. 또한 이러한 제제는 헬스 케어 제공자 및 환자에게 클레비디핀의 낭비를 줄이고 약물을 함유하는 바이알의 조작 및 교체와 관련된 시간-소모적 노력을 줄여 비용 절감을 가져올 것이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 발명의 요약

[0006] 당해 기술분야의 상태에 근거하여, 본 발명의 목적은 미생물 오염에 대한 감소된 경향(reduced propensity for microbial contamination)을 갖는 안정한 클레비디핀 에멀전 제제를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

[0007] 본 발명의 제1 구체예에서, 클레비디핀, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 에스테르, 항미생물제, 지질, 유화제, 등장화제(tonicity modifier) 및 물을 포함하는 약제학적 제제가 제공된다.

[0008] 구체예의 일 양태에서, 본 발명은 클레비디핀이 대두유와 같은 지질 내에 분산되거나 용해되고, 뒤이어 물 중의 난황 인지질로 유화된 것인 수중유 에멀전을 제공한다. 에멀전의 긴장성(tonicity)은 글리세린으로 조절되고 우연한 외적 오염(extrinsic contamination)의 사건에서 제제 내 미생물(microorganism)의 성장을 억제하기에 충분한 양의 EDTA를 더 포함한다.

[0009] 구체예의 제2 양태에서, 본 발명은 클레비디핀이 대두유와 같은 지질 내에 분산되거나 용해되고, 뒤이어 물 중의 난황 인지질로 유화된 것인 수중유 에멀전을 제공한다. 에멀전의 긴장성이 글리세린으로 조절되고 우연한 외적 오염의 사건에서 제제 내 미생물의 성장을 억제하기에 충분한 양의 EDTA 및 소듐 시트레이트를 더 포함한다.

[0010] 본 발명의 제2 구체예에서, 클레비디핀, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 에스테르, 항미생물제, 지질, 유화제, 보조유화제(co-emulsifier), 등장화제 및 물을 포함하는 약제학적 제제가 제공된다.

[0011] 구체예의 일 양태에서, 본 발명은 클레비디핀이 대두유와 같은 지질 내에 분산되거나 용해되고, 뒤이어 물 중의

난황 인지질로 유화되고, 에멀전이 보조유화제 올레산에 의해 더 안정화되는 것인 수중유 에멀전을 제공한다. 에멀전의 긴장성이 글리세린으로 조절되고 제제 내 미생물의 성장을 억제하기에 충분한 양의 EDTA를 더 포함한다.

- [0012] 구체예의 제2 양태에서, 본 발명은 클레비디핀이 대두유와 같은 지질 내에 분산되거나 용해되고, 뒤이어 물 중의 난황 인지질로 유화되고, 및 에멀전이 보조유화제 올레산에 의해 더 안정화되는 것인 수중유 에멀전을 제공한다. 에멀전의 긴장성이 글리세린으로 조절되고 우연한 외적 오염의 사건에서 제제 내 미생물의 성장을 억제하기에 충분한 양의 EDTA 및 소듐 시트레이트를 더 포함한다.
- [0013] 본 발명의 제3 구체예에서, 클레비디핀, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 에스테르, 향미생물제, 향산화제, 지질, 유화제, 등장화제 및 물을 포함하는 약제학적 제제가 제공된다.
- [0014] 구체예의 일 양태에서, 본 발명은 클레비디핀이 대두유와 같은 지질 내에 분산되거나 용해되고, 뒤이어 물 중의 난황 인지질로 유화되고, 및 에멀전이 향산화제 소듐 아스코르베이트에 의해 더 안정화되는 것인 수중유 에멀전을 제공한다. 에멀전의 긴장성이 글리세린으로 조절되고 제제 내 미생물의 성장을 억제하기에 충분한 양의 EDTA를 더 포함한다.
- [0015] 본 발명의 제4 구체예에서, 클레비디핀, 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 그의 에스테르, 향미생물제, 향산화제, 지질, 유화제, 보조유화제, 등장화제 및 물을 포함하는 약제학적 제제가 제공된다.
- [0016] 구체예의 일 양태에서, 본 발명은 클레비디핀이 대두유와 같은 지질 내에 분산되거나 용해되고, 뒤이어 물 중의 난황 인지질로 유화되고 및 에멀전이 보조유화제 올레산에 의해 물리적으로 안정화되고 향산화제 소듐 아스코르베이트에 의해 화학적으로 안정화되는 것인 수중유 에멀전을 제공한다. 에멀전의 긴장성이 글리세린으로 조절되고 제제 내 미생물의 성장을 억제하기에 충분한 양의 EDTA를 더 포함한다.
- [0017] 제제가 향산화제를 포함하는 것인 구체예의 양태에서, 향산화제는 산화 분해물 H324/78 및 H152/66의 형성을 감소시킬 수 있다.
- [0018] 본 발명의 각 구체예의 바람직한 양태에서, 향미생물제는 알콜 또는 킬레이트제이다. 더 바람직하게, 향미생물제는 디소듐 에데테이트(EDTA) 또는 소듐 시트레이트, 또는 이들 모두이다.
- [0019] 본 발명의 각 구체예의 바람직한 양태에서, 약제학적 제제는 멸균 상태이다. 우연한 오염의 발생시, 약제학적 제제는 미생물의 성장을 적어도 약 24 시간 내에 1 로그(log) 이하로 지연시킬 것이다.
- [0020] 본 발명의 각 구체예에서, 클레비디핀 및 에멀전은 제제 중에서 그들의 안정성을 유지한다. 본 발명의 각 구체예에서, 약제학적 제제는 비경구 투여를 위한 것이다. 본 발명의 각 구체예에서, 약제학적 제제는 약 6.0 내지 약 8.8의 범위인 pH를 가질 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0021] 본 발명의 이해는 첨부된 도면과 함께 하기 본 발명의 구체예의 상세한 설명을 고려하는 것에 의해 가능하게 될 것이다:

도 1: 클레비디핀 분해 경로.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0022] 본 발명의 도면 및 설명은 명료성을 위해 통상적인 약제학적 조성물 및 안정화 방법에서 발견되는 다수의 기타 요소들을 제거하고, 본 발명의 명확한 이해에 관련된 요소들을 예시하기 위해 단순화된 것으로 이해해야 한다. 본 발명이 속하는 기술 분야의 통상의 기술자는 다른 요소들 및/또는 단계들이 본 발명의 구현에서 바람직하고 및/또는 요구된다는 것을 인식할 것이다. 그러나, 그와 같은 요소 및 단계들은 당해 기술 분야에서 잘 알려져 있고, 그들이 본 발명의 보다 나은 이해를 촉진하는 것은 아니기 때문에, 그와 같은 요소 및 단계들의 검토는 본 명세서에서 제공되지 않는다. 본 명세서의 개시는 당해 기술 분야의 당업자에게 공지된 그와 같은 요소 및 방법의 모든 그와 같은 변형 및 수정에 관한 것이다. 또한, 본 명세서에서 확인되고 예시된 구체예는 예시 목적만을 위한 것이고, 본 발명의 설명에서 배타적이거나 또는 한정하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0024] 본 명세서에서 사용된, 용어 “클레비디핀(clevidipine)”은 클레비디핀의 모든 변형(variety) 또는 형태를 의미하고 포함할 것이다. 달리 특정되지 않으면, 그와 같은 형태의 예는 모든 약제학적으로 허용가능한 염, 에스테르, 이성질체, 입체이성질체, 결정형 및 무정형을 포함한다. 일 특정 예는 클레비디핀 부티레이트이다. 본 발

명의 제제 중 클레비디핀의 양은 상기 제제의 총 부피 및 다른 성분의 농도에 따라 다양할 수 있다. 그러나, 이 제제 중 클레비디핀의 양은 일반적으로 약 0.005 내지 약 1.0% w/v 범위일 것이고, 약 0.03 내지 약 0.5% w/v, 및 약 0.01 내지 약 1.0% w/v의 범위를 포함한다. 특정 구체예에서, 이 제제 중 클레비디핀의 양은 약 0.05, 0.1, 또는 0.3% w/v일 것이다.

[0025] 본 명세서에서 사용된, 용어 "**약제학적으로 허용가능한 염(pharmaceutically acceptable salt)**"은 무기 염기 또는 유기 염기 및 무기산 또는 유기산을 포함한 약제학적으로 허용가능한 무독성 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 의미한다. 무기 염기로부터 유래된 염의 예는 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제2철(ferric), 제1철(ferrous), 리튬, 마그네슘, 망간염, 망간(manganous), 칼륨, 소듐, 아연 등을 포함한다. 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 칼륨, 및 소듐 염이 특히 바람직하다. 약제학적으로 허용가능한 유기 무독성 염기로부터 유래된 염은 일차 아민, 이차 아민, 및 삼차 아민, 천연 치환 아민을 포함한 치환 아민, 고리형 아민, 및 염기성 이온 교환 수지, 예를 들면, 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸-모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라브아민, 이소프로필아민, 라이신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민, 등을 포함한다.

[0026] 본 명세서에서 사용된, 용어 "**약제학적으로 허용가능한 에스테르(pharmaceutically acceptable ester)**"는 옥소산과 히드록실기를 함유하는 화합물의 반응에 의하여 제조된 에스테르를 의미할 것이다. 일반적으로 에스테르는 무기산 또는 유기산 및 알코올로부터 유래된다. 더욱 통상적으로 에스테르는 유기산과 알콜을 축합(condensing)함으로써 제조된다. 본 발명의 제제 중에서 사용될 수 있는 적합한 에스테르의 예는 미국 특허 제 5,856,346호, 제5,739,152호, 제6,350,877호 등의 교시에 따라 제조된 것과 같은 부티르산 에스테르를 포함한다.

[0027] 클레비디핀은 4-(2',3'-디클로로페닐)-1,4-디히드로-5-메톡시카르보닐-2,6-디메틸-3-피리딘카복시산을 클로로메틸 부티레이트와 반응시켜 클레비디핀을 수득하는 것에 의해 제조한다. 이 반응은 환류 아세트ونی트릴 중에서, 선택적으로 KHCO_3 과 같은 상응하는 탄산수소염의 존재 하에 수행될 수 있다. 무기염은 여과에 의해 제거할 수 있고, 산물은 이소프로판올과 물의 첨가 및 뒤이은 냉각에 의해 결정화시킨다. 산물은 또한 반복적인 증발에 의해, 용매를 아세트ونی트릴로부터 에탄올 또는 이소프로판올과 같은 알코올과 물의 혼합물로 교환하는 것에 의해 결정화될 수 있다. 산물의 추가적인 정제에서, 결정을 물과 에탄올 또는 이소프로판올의 혼합물로 세척한다. 산물을 환류 이소프로판올에 용해시키고, 냉각에 의해 결정화하며, 여과에 의해 단리하고 최종적으로 물과 이소프로판올의 혼합물에 의해 세척할 수 있다. 클레비디핀의 제조 방법의 보다 상세한 설명은 미국특허 제 6,350,877호에서 찾을 수 있고, 상기 특허의 개시 전체는 그 전체가 기재된 것처럼, 참조에 의해 본 명세서에 포함된다. 본 명세서에서 사용된, 이 제제 중 사용될 수 있는 클레비디핀의 범위는 약 0.005% 내지 약 1% w/v의 범위를 포함한다.

[0028] 활성 성분으로 클레비디핀을 함유하는 조성물은 물, 열, 및 빛에 민감하다. 클레비디핀은 불리한 조건 하에서 클레비디핀의 효능을 약화시키는 여러 불순물로 분해된다. 클레비디핀의 분해 경로가 도 1에 표시된다. 이 경로는 예를 들면 H152/81, H168/79, H207/59, H324/78 및 H152/66을 포함한, 다수의 클레비디핀 분해 산물을 보여준다.

[0029] 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물의 예시적 구체예에서와 같이, 조성물 중 클레비디핀 불순물의 수준이 가능한 낮은 것이 바람직하다. 따라서, 약제학적 조성물의 다양한 예시적 구체예가 조성물 전체에 대한 허용가능하고 유효한 범위 내에서 불순물의 수준을 포함하고, 조성물이 더 순수할수록, 상기 조성물은 더욱 바람직하다. 본 발명의 제제 중에 존재하는 클레비디핀 분해 산물의 양은 약 5%, 3%, 2%, 1%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 또는 0.2% 미만, 또는 더 작다.

[0030] 본 발명의 약제학적 제제는 에멀전 제제이다. 물에서 열등한 용해도 및 안정성을 갖는 화합물을 위해, 에멀전은 통상적인 용액보다 더 우수한 용해도, 및 안정성을 제공한다. 또한 수중유 에멀전은 화합물이 그의 투여시 이용되는 플라스틱 주입 세트(plastic infusion set)에 부착하는 것을 방지한다. 클레비디핀의 제제에 관한 추가적인 정보는 그 전체가 기재된 것처럼 본 명세서에 참조에 의해 전체 개시가 포함된, 미국특허 제5,739,152호에서 찾을 수 있다.

[0031] 본 명세서에서 사용된, 용어 "**항미생물제(antimicrobial agent)**"는 박테리아 및 균류(곰팡이 및 효모)와 같은 미생물의 성장을 억제하는 제제를 의미한다. 항미생물제의 특정 종류는 킬레이트제 및 알코올을 포함한다. 킬레

이트제는 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA) 및 그의 염을, 시트르산 및 그의 염, 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 예시적인 킬레이트제는 디소듐 에데테이트 및 소듐 시트레이트이다. 알코올은 벤질 알코올 및 클로로부탄올을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 대표적인 향미생물제는 EDTA, 아스코르브산, BHA/BHT, 벤질 알코올, 벤조산, 시트르산, 에데탄(edetic acid), 파라벤, 페놀, 프로필 갈레이트, 소르브산, 소듐 바이설파이트, 소듐 설파이트, 벤조산, 클로로부탄올, 클로로크레졸, 크레졸, 데히드로아세트산, 페놀, 포타슘 벤조에이트, 포타슘 소르베이트, 소듐 벤조에이트, 소듐 데히드로아세테이트, 소듐 프로피오네이트, 소르브산, 티몰(thymol), 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 부틸 파라벤, 세틸피리디늄 클로라이드, 에틸파라벤, 메틸파라벤, 메틸파라벤 소듐, 프로필파라벤, 프로필파라벤 소듐, 클로로크레졸, 크레졸, 데히드로아세트산, 에틸파라벤, 메틸파라벤, 메틸파라벤 소듐, 페놀, 포타슘 소르베이트, 티머졸(thimersol) 및 이러한 화합물의 다양한 염 형태를 포함한다.

[0032] 일반적으로 용어 “EDTA”는 에틸렌디아민 테트라아세트산 및 그의 유도체 및 그의 염을 의미한다. 본 발명에서 유용한 특정 유도체는 디소듐 에데테이트를 포함한다. 이 본 발명의 제제 중 미생물의 성장을 억제한다면, EDTA 유도체 또는 염의 속성(nature)은 결정적이지 않다.

[0033] 본 발명의 제제 중에서 향미생물제의 양은 상기 제제의 총 부피 및 다른 성분의 농도에 따라 다양할 수 있다. 그러나, 이 제제 중 향미생물제의 양은 일반적으로 약 0.001 내지 약 1.5% w/v 범위일 것이고, 약 0.005 내지 약 0.5% w/v, 약 0.001 내지 약 0.1% w/v, 약 0.01 내지 약 0.1% w/v, 및 약 0.1 내지 약 1% w/v를 포함한다. 특정 구체예에서, 이 제제 중 향미생물제의 양은 약 0.1, 0.2, 또는 0.4% w/v일 것이다. 킬레이트제가 향미생물제로 사용되는 경우, 이 제제 중 킬레이트제의 양은 일반적으로 약 0.001% 내지 약 0.5% w/v 범위일 것이다. 향미생물제는 향미생물제와 상이한 하나의 작용제, 또는 두 개, 세 개, 네 개 등과 같은 하나 이상의 작용제를 포함할 수 있다.

[0034] 본 명세서에서 사용된, 제제 중 용어 “항산화제(antioxidant)”는 소듐 아스코르베이트, 시스테인 히드로클로라이드, 소듐 바이설파이트, 소듐 메타비설파이트, 소듐 설파이트, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시 아니솔(BHA), 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), 프로필 갈레이트, 토코페롤, 및 그의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 예시적인 항산화제는 소듐 아스코르베이트이다. 본 발명의 제제 중 항산화제의 양은 상기 제제의 총 부피 및 다른 성분의 농도에 따라 다양할 수 있다. 그러나, 이 제제 중 항산화제의 양은 일반적으로 약 0.01 내지 약 1.0% w/v 범위일 것이고, 약 0.05 내지 약 1.0% w/v, 및 약 0.05 내지 약 0.5% w/v를 포함한다. 특정 구체예에서, 이 제제 중 항산화제의 양은 약 0.1% w/v일 것이다.

[0035] 본 명세서에서 사용된, 제제 중 용어 “지질(lipid)”은 약제학적으로 허용되는 오일, 바람직하게 대두유, 홍화씨유, 올리브유, 목화씨유, 해바라기유, 참기름, 땅콩유, 옥수수유, (Miglyol™ 812 또는 810 와 같은) 중쇄 트리글리세리드(medium chain triglyceride) 또는 트리아세틴과 같은 트리글리세리드이다. 또한 지질은 프로필렌 글리콜 디에스테르 또는 모노글리세리드(예를 들면 아세틸라리얼(acetylareal) 모노글리세리드)일 수 있다. 또한 지질은 하나 이상의 이와 같은 지질의 혼합물일 수 있다. 예시적 지질은 대두유이다. 본 발명의 제제 중 지질의 양은 상기 제제의 총 부피 및 다른 성분의 농도에 따라 다양할 수 있다. 그러나, 이 제제 중 지질의 양은 일반적으로 약 2 내지 약 30% w/v 범위일 것이고, 약 5 내지 약 30% w/v, 및 약 10% 내지 약 20% w/v를 포함한다. 특정 구체예에서, 이 제제 중 지질의 양은 약 20% w/v일 것이다.

[0036] 본 명세서에서 사용된, 용어 “유화제(emulsifier)”는 제제에서 사용되기에 적합한 약제학적으로 허용가능한 계면활성제, 바람직하게 난황 또는 대두로부터 추출된 천연 인지질, 합성 포스파티딜 콜린 또는 식물 기원으로부터 정제된 포스파티딜 콜린을 나타낸다. 또한 수소화된 포스파티딜 콜린 (난) 및 수소화된 포스파티딜 콜린 (대두)과 같은 수소화된 유도체가 사용될 수 있다. 본 발명의 제제 중 인지질 유화제의 양은 상기 제제의 총 부피 및 다른 성분의 농도에 따라 다양할 수 있다. 그러나, 이 제제 중 유화제의 양은 일반적으로 약 0.2 내지 약 2.0% w/v 범위일 것이고, 약 0.5 내지 약 1.5% w/v를 포함한다. 특정 구체예에서, 이 제제 중 유화제의 양은 약 1.2% w/v일 것이다.

[0037] 본 명세서에서 사용된, 용어 “보조유화제(co-emulsifier)”는 본 발명의 제제 중에 포함될 수 있는 제2 약제학적으로 허용가능한 계면활성제를 나타낸다. 이러한 계면활성제는 폴록사머(예를 들면 폴록사머 188 및 407), 크레모포(Cremophor)™, 폴록사민, 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 또는 소르비탄 지방산 에스테르와 같은 합성 비이온성 계면활성제, 토코페롤 PEG 숙시네이트와 같은 토코페롤의 유도체, 올레산, 스테아르산, 팔미트산과 같은 장쇄 지방산, 콜산 및 데옥시콜산과 같은 담즙산 또는 계면 활성 유도체, 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 예시적인 계면활성제는 올레산이다. 본 발명의 제제

중 보조유화제의 양은, 존재하는 경우, 상기 제제의 총 부피 및 다른 성분의 농도에 따라 다양할 수 있다. 그러나, 이 제제 중 계면활성제의 양은 일반적으로 약 0.005 내지 약 2% w/v 범위일 것이고, 약 0.01 내지 약 2% w/v, 및 약 0.01 내지 약 1.0% w/v를 포함한다. 특정 구체예에서, 이 제제 중 계면활성제의 양은 약 0.03% w/v 일 것이다.

[0038] 본 명세서에서 사용된, 본 발명의 제제 중 용어 “**등장화제(tonicity modifier)**”는 소듐 클로라이드, 포타슘 클로라이드, 만니톨, 수크로스, 락토스, 프럭토스, 말토스, 텍스트로스, 무수 텍스트로스(dextrose anhydrous), 프로필렌 글리콜, 글리세롤 및 글리세린을 포함한다. 예시적인 등장화제는 글리세린이다. 본 발명의 제제 중 등장화제의 양은 상기 제제의 총 부피 및 다른 성분의 농도에 따라 다양할 수 있다. 그러나, 이 제제 중 등장화제의 양은 일반적으로 약 2 내지 약 3% w/v 범위일 것이고, 약 2 내지 약 2.75% w/v를 포함한다. 특정 구체예에서, 이 제제 중 등장화제의 양은 약 2.25% w/v일 것이다. 용어 “등장화제” 및 “등장성 조절제(isotonicity adjuster)”는 본 명세서에서 호환적으로 사용된다.

[0039] 주사용수(water-for-injections)와 같은, 본 발명의 제제 중 물의 양은 100% w/v까지 부피를 채우는데 사용되고 상기 제제의 총 부피 및 다른 성분의 농도에 따라 다양할 수 있다.

[0040] 제제가 비경구 투여를 위해 의도되는 경우, 숙련된 기술자는 비경구 제제 중에 사용되는 하나 이상의 추가 성분이 포함될 수 있음을 이해할 것이다. 이러한 추가 성분은 안정화제(예, 탄수화물, 아미노산 및 폴리소르베이트, 예를 들면, 5% 텍스트로스), 가용화제(예, 세트리미드, 소듐 도큐세이트, 글리세릴 모노올리에이트(glyceryl monooleate), 폴리비닐피롤리돈(PVP) 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG)), 버퍼(예, 아세테이트, 시트레이트, 포스페이트, 타르트레이트, 락테이트, 숙시네이트, 아미노산 등), 방부제(예, BHA, BHT, 겐티스산(gentisic acid), 비타민 E, 아스코르브산, 소듐 아스코르베이트 및 셀파이트, 비셀파이트, 메타비셀파이트, 티오글리세롤, 티오글리콜레이트와 같은 황 함유 작용제 등), 현탁제 또는 증점제(viscosity agent), 킬레이트제, 및 투여 보조제(예, 국소 마취제, 항염증제, 항응고제(anti-clotting agent), 연장을 위한 혈관-수축제(vaso-constrictor for prolongation) 및 조직 투과성을 증가시키는 시약)를 포함한다.

[0041] 투여의 비경구 방식은 한정없이, 피내, 피하(s.c., s.q., sub-Q, Hypo), 근육 내(i.m.), 정맥 내(i.v.), 복막 내(i.p.), 동맥 내, 수질 내(intramedullary), 심장 내, 관절 내(관절), 활액 내(intrasynovial)(관절액 부분), 두개 내(intracranial), 척수 내(intraspinal), 및 척수강 내(척수액)을 포함한다. 약물 제제의 주사 또는 주입을 위해 유용한 공지된 장치가 이러한 투여를 수행하기 위해 사용될 수 있다.

[0042] 정맥 내 사용에서, 본 발명의 멸균 제제를 통상적으로 사용되는 멸균 정맥용 수액(intravenous fluid)에 용해시키거나 현탁시키고, 주입에 의해 투여할 수 있다. 정맥용 수액은 한정 없이, 생리 식염수, 인산 완충 식염수(phosphate buffered saline), 물 중 5% 텍스트로스 또는 링거스(Ringer's)TM 용액을 포함한다. 또한 본 발명의 제제의 비경구 투여 형태는 예를 들면 멸균 봉인된 바이알(sealed vial), 밀봉된 앰플 또는 멸균된 예비 충전(pre-filled) 시린지 중 사용할 준비가 된 용액(ready-to-use solution)일 수 있다.

[0043] 멸균된 예비 충전 시린지는 본 발명의 약제학적 제제의 단위 용량을 함유하는 시린지이다. 적합한 시린지가 광범위하게 이용가능하고 숙련된 기술자에게 잘 알려져 있다. 예시적인 멸균된 예비 충전 시린지는 약제학적 제제의 단위 용량이 로딩되고 불투명하고 산소가 배제된 봉인된 패키지 내에 담긴 시린지이다. 예를 들면, 산소가 CO₂ 및/또는 N₂로 대체될 수 있다.

[0044] 본 발명의 약제학적 제제는 약 6.0 내지 약 8.8 범위인 pH를 가질 것이다. 특정 구체예에서, pH는 약 6.5 내지 약 8.0 범위이다. 특정 구체예에서, pH는 6.2, 6.5, 6.75, 7.0, 또는 7.5이다. NaOH, KOH, 및 Ca(OH)₂와 같은 염기가 원하는 pH를 달성하기 위해 사용될 수 있다.

[0045] 본 명세서에서 사용된, 용어 “억제하다(inhibit)”, “억제하는(inhibiting)” 및 “억제(inhibition)”는 그들의 통상적이고 관례적인 의미를 갖고, 본 발명의 제제에서 박테리아 또는 균류의 증식을 억제하는 것을 포함한다. 이러한 억제는 저농도(1-1000 CfU/mL)의 외부 오염 후 적어도 24시간 동안 약 10배 이하 성장으로 서술될 수 있다. 이러한 증식은 예를 들면, 상온에서 배양되는 경우 제제 중 콜로니 형성 단위(colony forming unit)의 갯수를 측정하는 것에 의해 결정될 수 있다.

[0046] 미생물 증식의 억제가 유지되는 지속 기간은 제제가 노출되는 환경 조건, 예를 들면 제제의 멸균 바이알(vial)이 주사 바늘에 의해 구멍이 나거나 멸균이 다른 방식으로 훼손되는 조건에 따라 다양할 것이다. 그러나, 본 발명의 일 구체예에서, 미생물 증식이 제제가 저수준 외부 미생물 오염에 노출된 후 적어도 약 24 이상 시간 동안

억제된다.

[0047] 숙련된 기술자는 본 발명의 약제학적 제제가 에멀전 제제를 제조하기 위한 당해 기술 분야에 인정된 기술을 이용해 제조될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 클레비디핀 제제를 제조하기 위한 일반적 절차가 다음에 기재된다: 대두유, 클레비디핀 및 난황 인지질을 함유하는 오일 상(oil phase)이 글리세린을 함유하는 수성 상(aqueous phase)과 약 70℃에서 입자가 굵은(coarse) 에멀전을 형성하기 위해 혼합한다. 입자가 굵은 에멀전의 pH를 소듐 히드록시드를 이용해 조절한다. pH 조절 이후, 미립자 크기를 제조하여 안정한 에멀전을 제조하기 위해 입자가 굵은 에멀전을 고압 하에 균질화시킨다. 이 에멀전을 적절한 용기 내에 충전시키고 고압멸균기(autoclave) 내에서 멸균화한다.

[0049] 본 발명은 하기의 비-한정적 실시예에 대한 참조에 의해 더 상세하게 기재된다.

[0050] 실시예 1-5

[0051] **실시예 1** - 항미생물제의 스톡용액(stock solution)을 적절한 농도로 클레비디핀 에멀전에 첨가하여 하기 표 1에 표시된, 항미생물제를 함유하는 제제를 제조하였다.

표 1

[0052]

		(% w/v)				
기능(function)		실시예 1	실시예 2	실시예 3	실시예 4	실시예 5
활성 성분	클레비디핀 부 터레이트	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
오일 상	대두유	20	20	20	20	20
등장성 조절제	글리세린	2.25	2.25	2.25	2.25	2.25
미생물 증식 지연제	디소듐 에테데이트	0	0.005	0.01	0	0.005
미생물 증식 지연제	벤질 알코올	0	0	0	0.4	0.1
유화제	정제된 난황 인지질	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2
pH 조절제	소듐 히드록시드	q.s	q.s	q.s	q.s	q.s
수성 상	주사용수	100%까지 q.s	100%까지 q.s	100%까지 q.s	100%까지 q.s	100%까지 q.s

[0053] 상술한 바와 같이 제조된 멸균된 클레비디핀 수중유 조성물을 미생물 증식에 대해 평가하였다. 미생물 증식 억제제를 표준 UPS 시험균(test organism)을 이용해 시험하였다. 각 제제를 다섯 가지 표준 UPS 시험균인 S. 아우레우스(*S. aureus*) (SA, ATCC #6538), P. 에루기노사(*P. aeruginosa*) (PA, ATCC #9027), 대장균(*E. coli*) (EC, ATCC #8739), C. 알비칸스(*C. albicans*) (CA, ATCC #10231), 및 A. 니거(*A. niger*) (AN, ATCC #16404)에 대해 시험하였다. 제제를 필터 당 100 CFU(콜로니 형성 유닛) 미만을 회복시키는 양으로 각각의 종의 현탁액에 접종하였다. 각 제제의 접종을 3배수(triplicate)로 수행하였다.

[0054] 시료(test sample)를 본 연구의 지속 동안 20-25℃에서 저장하였다. 테스트를 접종 후 타임 0, 24, 및 48시간에 수행하였다. 적절한 시점에, 시료를 0.45 마이크로미터 멤브레인 필터를 통해 여과시키고 미생물 회복의 목적으로 방부제를 제거하기 위해 0.1% 멸균 펩톤 용액으로 세척하였다. 세척된 필터를 무균적으로 제거하고 적절한 미생물 증식 배지 상에 배치했다.

[0055] S. 아우레우스, P. 에루기노사 및 대장균을 트립티카제 소이 아가(tripticase soy agar)에 플레이팅하고 30-35℃에서 2일 또는 계수 가능한 콜로니가 형성될 때까지 중 빠른 기간 동안 호기성으로 배양하였다. C. 알비칸스 및 A. 니거를 사부로드 텍스트로스 아가(sabouraud dextrose agar) 상에 플레이팅하고 20-25℃에서 호기성으로 7일 또는 계수 가능한 콜로니가 형성될 때까지 중 빠른 기간 동안 배양하였다.

[0056] 미생물 억제는 24 시간 동안에 걸쳐 생존 가능한 콜로니의 증가가 10-배(1 로그) 미만이 되도록, 개시의 지연(delay in onset) 또는 성장의 지연(retardation of growth)이 있는 경우 인정가능한 것으로 고려하였다.

[0057] 24시간 동안에 걸쳐 미생물 억제에 대한 EDTA 단독 또는 벤질 알코올과의 조합의 유효성을 하기 표 2에 나타낸다. 이러한 실험으로부터 단독이거나 또는 조합된 EDTA 및 벤질 알코올의 존재가 미생물 지연 능력을 나타낸 것으로 결론지을 수 있다.

표 2

[0058]

제제	미생물 지연제(retardant) (% w/v)	시점	EC	SA	PA	CA	AN
실시예 1	무	0	21	32	7	29	14
		24 시간	TNTC	>300	210	TNTC	19
		48 시간	C	TNTC	C	C	35
실시예 2	0.005% EDTA	0	30	24	11	35	36
		24 시간	2	21	2	233	30
		48 시간	0.3	14	5	310	25
실시예 3	0.1% EDTA	0	23	5	5	20	31
		24 시간	4	15	0.1	77	17
		48 시간	3	16	0	250	40
실시예 4	0.4% 벤질 알코올	0	26	21	17	22	16
		24 시간	63	34	2	45	19
		48 시간	102	66	1	910	37
실시예 5	0.1% 벤질 알코올 /0.005% EDTA	0	26	19	15	34	38
		24 시간	0.3	10	0.3	300	36
		48 시간	2	5	0	370	51

[0059] TNTC = 계수하기에 너무 많음(too numerous to count)

[0060] C = 킴플루언트 증식(Confluent growth)

[0062] 실시예 2 - 적절한 농도의 항미생물제의 스톱 용액을 클레비디핀 에멀전에 첨가하여 하기 표 3에 표시된, 항미생물제를 함유하는 제제를 제조하였다.

표 3

[0063]

(% w/v)			
기능		실시예 6	실시예 7
활성 성분	클레비디핀 부티레이트	0.05	0.05
오일 상	대두유	20	20
등장 조절제	글리세린	2.25	2.25
미생물 증식 지연제	디소듐 에데이트	0.005	0.005
미생물 증식 지연제	소듐 시트레이트	0.1	0
항산화제	소듐 아스코르베이트	0	0.1
유화제	정제된 난황 인지질	1.2	1.2
pH 조절제	소듐 히드록시드	q.s	q.s
수성 상	주사용수	100%까지 q.s	100%까지 q.s

[0064] 상술한 조성물을 이전에 기재된 절차에 따라 미생물 증식에 대해 평가하였다. 24 시간 동안 미생물 증식을 지연시키는, 소듐 시트레이트 또는 소듐 아스코르베이트와 조합한 EDTA의 유효성을 하기 표 4에서 표시한다. 이러한 실험으로부터 소듐 시트레이트 또는 소듐 아스코르베이트와 조합한 EDTA의 존재가 미생물 지연 능력을 보여주었다고 결론이 내려질 수 있다.

표 4

[0065]

제제	미생물 지연제 (% w/v)	시점	EC	SA	PA	CA	AN
실시예 1	무	0	21	32	7	29	14
		24 시간	TNTC	>300	210	TNTC	19
		48 시간	C	TNTC	C	C	35

실시예 6	0.05% EDTA/ 0.1% 소듐 시트레이트	0	19	14	9	25	31
		24 시간	2	5	4	55	39
		48 시간	0	3	23	85	34
실시예 7	0.05% EDTA/ 0.1% 소듐 아스코르베이트	0	25	30	16	29	34
		24 시간	0	25	26	209	37
		48 시간	0	19	42	3>300	45

[0066] TNTC = 계수하기에 너무 많음

[0067] C = 컴플루언트 증식

[0069] **실시예 3** - 클레비디핀 약제학적 조성물을 광의 화학적 안정성에 대한 영향을 보이기 위한 노력으로 고강도 광 (백색 형광(cool white fluorescent)과 근자외광(near UV light)의 조합)에 노출시켰고 그 결과를 하기 표 5에 표시한다:

표 5

[0070]

제제	미생물 지연제 (% w/v)	항산화제 (% w/v)	산화 분해물 광 노출 (1.2 백만 렉스(lux) 시간)	
			H324/78	H152/66
실시예 1	무	무	0.2	0.4
실시예 2	0.005% EDTA	무	0.2	0.2
실시예 7	0.005% EDTA	0.1% 소듐 아스코르베이트	<0.1	검출 안됨

[0071] EDAT의 존재하에 아스코르브산의 첨가가 EDTA의 항미생물 효과를 방해하지 않으면서, 에멀전 중 클레비디핀의 광분해의 억제에 효과적이라는 것을 예상치않게 확인하였다.

[0073] **실시예 4** - 제조된 에멀전에 용액으로서 첨가되는 경우, 전에 관찰된 항미생물 특성을 확인하기 위해, EDTA 단독 또는 소듐 시트레이트와 조합된 EDTA를 포함한 클레비디핀 에멀전 제제를 에멀전 공정의 일 부분으로 EDTA 및/또는 소듐 시트레이트를 첨가하여 제조하였다. 하기 표시된 에멀전 제제를 다음과 같이 제조하였다: 대두유 및 난황 인지질을 함유하는 오일 상을 글리세린, 소듐 시트레이트와 물의 존재 또는 부재에서 디소듐 에데테이트를 함유하는 수성 상과 약 70℃에서 입자가 혼합하여 굵은 에멀전을 형성하였다. 입자가 굵은 에멀전의 pH를 소듐 히드록시드를 이용해 조절하였다. pH 조절 이후, 미립자 크기를 제조하여 안정한 에멀전을 제조하기 위해 입자가 굵은 에멀전을 고압 하에 균질화시켰다. 이 에멀전을 적절한 용기 내에 충전시키고 고압멸균기 내에서 멸균화시켰다.

[0074] 이 제제를 미생물 증식 억제에 대해 평가하였고 그 결과를 하기 표 6에 보였다.

표 6

[0075]

제제	미생물 지연제(retardant) (% w/v)	시점	EC	SA	PA	CA	AN
실시예 2	0.005% EDTA	0	25	37	27	24	37
		24 시간	1	30	2	75	44
		48 시간	1	22	1	99	50
실시예 8	0.025% EDTA	0	29	42	23	26	35
		24 시간	1	38	1	82	32
		48 시간	1	26	2	112	30
실시예 9	0.001% EDTA	0	29	41	15	29	40
		24 시간	2	42	0	115	39
		48 시간	1	26	0	133	39

실시예 10	0.0025% EDTA/ 0.24% 소듐 시트레이트	0	30	45	7	29	38
		24 시간	2	32	2	68	37
		48 시간	1	29	0	85	88
실시예 11	0.001% EDTA/ 0.02% 소듐 시트레이트	0	26	32	29	22	40
		24 시간	1	39	0	64	61
		48 시간	1	26	7	40	41

[0076] 결과는 EDTA 단독 또는 소듐 시트레이트와 조합된 EDTA의 다양한 농도가 제조 공정의 일부분으로서 첨가되는 경우 미생물 증식을 지연시키는데 효과적이라는 것을 보여준다.

[0078] **실시예 5** - 항미생물제를 포함하는 에멀전의 물리적 안정성을 제타 포텐셜(zeta potential) 측정을 통해 평가하였다. 유적(oil droplet) 주위의 전하의 척도인 제타 포텐셜을 항미생물제를 포함하는 에멀전 제제의 물리적 안정성을 평가하기 위해 결정하였다. 제타 포텐셜의 더 큰 절대값은 유적 사이에 증가된 정전기 반발을 초래하고 강화된 물리적 안정성을 나타낸다. 결과는 제타 포텐셜의 절대값이 단독 또는 소듐 시트레이트와 조합된 EDTA가 존재하는 경우 감소함을 나타내었고, 이는 소듐 시트레이트의 농도가 낮음을 고려하면 놀라웠다.

[0079] 에멀전의 물리적 안정성을 개선시키는 시도에서, 보조유화제로서 올레산의 용도를 조사하였다. 하기 실시예에 보이는 바와 같이 올레산을 포함하는 클레비디핀 에멀전을 다음 공정을 이용해 제조하였다: 대두유, 클레비디핀, 난황 인지질 및 올레산을 함유하는 오일 상을 글리세린, 디소듐 에데테이트 및 물을 함유하는 수성 상과 약 70℃에서 혼합하여 입자가 굵은 에멀전을 형성하였다. 입자가 굵은 에멀전의 pH를 소듐 히드록시드를 이용해 조절하였다. pH 조절 이후, 입자가 굵은 에멀전을 미립자 크기를 제조하여 안정한 에멀전을 제조하기 위해 고압 하에 균질화시켰다. 이 에멀전을 적절한 용기 내에 충전시키고 고압멸균기 내에서 멸균시켰다.

표 7

% w/v		
기능		실시예 12
활성 성분	클레비디핀 부티레이트	0.05
오일 상	대두유	20
등장 조절제	글리세린	2.25
미생물 성장 지연제	디소듐 에데테이트	0.005
보조유화제	올레산	0.03
유화제	정제된 난황 인지질	1.2
pH 조절제	소듐 히드록시드	qs
수성 상	주사용수	100%까지 qs

[0081] 상기 조성물을 제타 포텐셜 및 미생물 증식 억제에 대해 평가하였다.

[0082] 실시예 12의 미생물 증식의 억제가 하기 표 8에 12, 24, 및 30 시간 동안 표시된다.

표 8

접종 균주 (challenge organism)	CFU/5ml			
	0 시간	12 시간	24 시간	30 시간
세라티아 마르사센스 (<i>S. marsacens</i> : SM)	29	32	32	40
스타필로코커스 에피더미디스 (<i>Staph. epidermidis</i> : SE)	30	6	5	5

[0084] 제타 포텐셜에 대한 결과는 표 9에 표시되고, 낮은 농도의 올레산의 포함이 단독 또는 소듐 시트레이트와 조합된 EDTA를 포함하는 에멀전 대비 에멀전의 제타 포텐셜과 물리적 안정성의 실질적인 증가를 예상치 않게 보여주었음을 나타낸다.

표 9

제제	미생물 지연제 (% w/v)	보조유화제 (% w/v)	제타 포텐셜 (mV)	pH
실시예 1	무	무	-25.6	7.7
실시예 2	0.005% EDTA (랩 규모)	무	-24.8	7.7
실시예 2	0.005% EDTA (파일럿 규모)	무	-17.6	7.7
실시예 11	0.0001% EDTA/ 0.02% SC	무	-18.3	7.4
실시예 12	0.005% EDTA	0.03% 올레산	-36.1	8.0

또한 하기 표 10에 나타난 바와 같이, 올레산은 EDTA의 항미생물 효과에 영향을 주지 않았다.

표 10

제제	미생물 지연제 (% w/v)	시점	EC	SA	PA	CA	AN
실시예 2	0.005% EDTA	0	25	37	27	24	37
		24 시간	1	30	2	75	44
		48 시간	1	22	1	99	50
실시예 11	0.005% EDTA/ 0.03% 올레산	0	39	32	35	70	50
		24 시간	1	49	49	305	75
		48 시간	0	41	70	395	40

도면

도면1

