



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2010-0022992  
(43) 공개일자 2010년03월03일

(51) Int. Cl.

A61K 31/216 (2006.01) A61K 47/10 (2006.01)  
A61K 9/08 (2006.01) A61P 9/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7026624

(22) 출원일자 2008년05월15일  
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2009년12월21일

(86) 국제출원번호 PCT/US2008/063755

(87) 국제공개번호 WO 2008/147715  
국제공개일자 2008년12월04일

(30) 우선권주장

11/752,103 2007년05월22일 미국(US)

(71) 출원인

백스터 인터내셔널 인코포레이티드

미국 일리노이주 60015 디어필드 원 백스터 파크  
웨이

백스터 헬쓰케어 에스.에이.

스위스 8152 글라트파르크 (오프피콘) 투르가우  
에르슈트라쎄 130

(72) 발명자

티와리 딥팍

미국 08869 뉴저지주 라리탄 본스 레인 53

오우 조지

미국 07063 뉴저지주 노쓰 플레인필드 하딩 애비  
뉴 208

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

김영, 장수길

전체 청구항 수 : 총 19 항

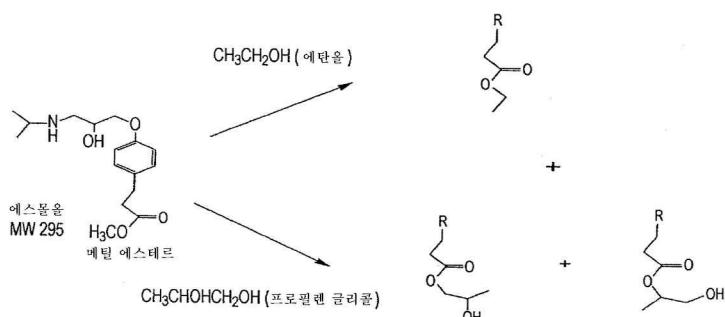
(54) 벤질 알코올을 갖는 다중 투여 농축 에스몰을

### (57) 요약

다른 관련 에스몰을(esmolol) 에스테르 및 희석된 에스몰을 조성물이 본질적으로 없는 농축 에스몰을 주사액이 개시되어 있다. 농축 에스몰을 제형물은 약 25 내지 1000 mg/mL의 에스몰을 및 약 1 내지 25 %w/v의 벤질 알코올 및 이들의 조합물을 포함한다. 또한, 조성물은 다중 투여 조성물로서 사용될 수 있다. 또한, 본 발명은 본 발명의 농축물의 희석에 의해 제조된, 희석된 즉시 사용가능한 에스몰을 조성물이 개시되어 있다. 또한 본 발명의 즉시 사용가능한 조성물의 제조 방법 및 사용 방법이 개시되어 있다.

대 표 도 - 도1

에스몰을 에스테르 교환 반응



(72) 발명자

나약 레크하

미국 08852 뉴저지주 몬마우스 정션 아를렌 코트  
13

버호프 케네쓰 이

미국 60081 일리노이주 스프링 그로브 샌드파이퍼  
코트 11009

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

- a) 약 25 내지 1000 mg/ml의 에스몰올(esmolol); 및
  - b) 약 1 내지 25 %w/v의 벤질 알코올
- 을 포함하며, pH가 약 3 내지 7인 농축 에스몰올 조성물.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 완충제를 더 포함하는 조성물.

### 청구항 3

제2항에 있어서, 완충제가 아세테이트, 글루타메이트, 시트레이트, 타르트레이트, 벤조에이트, 락테이트, 글루코네이트, 포스페이트 및 글리신, 및 이들의 짹산(conjugate acid) 중 1종 이상을 포함하는 것인 조성물.

### 청구항 4

제3항에 있어서, 완충제가 소듐 아세테이트 및 아세트산을 포함하는 것인 조성물.

### 청구항 5

제2항에 있어서, 완충제가 약 0.005 내지 2 M의 양으로 존재하는 것인 조성물.

### 청구항 6

제1항에 있어서,

- a) 약 250 mg/ml의 에스몰올;
- b) 약 10 %w/v의 벤질 알코올; 및
- c) 약 0.1 M의 아세테이트

를 포함하는 조성물.

### 청구항 7

제1항에 있어서,

- a) 약 50 mg/ml의 에스몰올;
- b) 약 2 %w/v의 벤질 알코올;
- c) 약 0.1 M의 아세테이트

를 포함하는 조성물.

### 청구항 8

- a) 약 25 내지 1000 mg/ml의 에스몰올 및 약 1 내지 25 %w/v의 벤질 알코올을 포함하며, pH가 약 3 내지 7인 소정 부피의 제1 조성물을 제공하는 단계; 및
  - b) 상기 부피의 제1 조성물을 제약상 허용가능한 비경구 투여용 희석제를 포함하는 소정 부피의 제2 조성물로 희석하는 단계
- 에 의해 제조된 에스몰올을 포함하는 즉시 사용가능한(ready-to-use) 조성물.

### 청구항 9

제8항에 있어서, 제1 조성물이 완충제를 더 포함하는 것인 조성물.

**청구항 10**

제9항에 있어서, 완충제가 아세테이트, 글루타메이트, 시트레이트, 타르트레이트, 벤조에이트, 락테이트, 글루코네이트, 포스페이트 및 글리신, 및 이들의 짹산 중 1종 이상을 포함하는 것인 조성물.

**청구항 11**

제10항에 있어서, 완충제가 소듐 아세테이트 및 아세트산을 포함하는 것인 조성물.

**청구항 12**

제9항에 있어서, 완충제가 약 0.005 내지 2 M의 양으로 존재하는 것인 조성물.

**청구항 13**

제8항에 있어서, 제2 조성물이 포스페이트로 완충된 염수, 염수, 링거액 및 텍스트로스 용액으로 이루어진 군으로부터 선택된 것인 조성물.

**청구항 14**

- a) 약 25 내지 1000 mg/ml의 에스몰을, 및 약 1 내지 25 %w/v의 벤질 알코올을 포함하며, pH가 약 3 내지 7인 소정 부피의 제1 조성물을 제공하는 단계;
- b) 상기 부피의 제1 조성물을 제약상 허용가능한 비경구 투여용 희석제를 포함하는 소정 부피의 제2 조성물로 희석하여 즉시 사용가능한 조성물을 형성하는 단계;
- c) 소정 부피의 즉시 사용가능한 조성물을 선택하는 단계; 및
- d) 환자에게 상기 부피의 즉시 사용가능한 조성물을 투약하는 단계

를 포함하는, 환자에게 에스몰을 조성물을 투약하는 방법.

**청구항 15**

제14항에 있어서, 제1 조성물이 완충제를 더 포함하는 것인 방법.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 완충제가 약 0.005 내지 2 M의 농도로 존재하는 것인 방법.

**청구항 17**

제19항에 있어서, 완충제가 소듐 아세테이트 및 아세트산을 포함하는 것인 방법.

**청구항 18**

제15항에 있어서, 제1 조성물이

- a) 약 250 mg/ml의 에스몰을;
- b) 약 10 %w/v의 벤질 알코올; 및
- c) 약 0.1 M의 아세테이트

를 포함하는 것인 방법.

**청구항 19**

제15항에 있어서, 제1 조성물이

약 0.1M 아세테이트;

- a) 약 50 mg/ml의 에스몰을;
- b) 약 2 %w/v의 벤질 알코올; 및

c) 약 50 mg/ml의 에스몰을

을 포함하는 것인 방법.

## 명세서

### 기술분야

[0001] 본 발명은 향상된 안정성의 농축 에스몰을 제형물에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 벤질 알코올로 안정화된 농축 에스몰을 제형물에 관한 것이다. 본 발명의 조성물은 또한 다중 투여 조성물로서 적합하다. 또한, 본 발명은 본 발명의 농축 에스몰을 조성물을 희석하여 제조된 즉시 사용가능한(ready-to-use) 희석 조성물에 관한 것이다.

### 배경기술

[0002] 에스몰을 (및 그의 제약상 허용가능한 염, 예를 들어 하이드로클로라이드염) 및 관련 화합물은  $\beta$ -아드레날린 작용 차단 활성을 갖는다.  $\beta$ -차단제는 적절한 투약량으로 투약시 심장 질환의 치료 및 예방을 위한 치료상 효과적인 제제이다. 속효성  $\beta$ -차단제인 에스몰을은 흔히 응급 치료의 경우에 환자의 심박수를 제어하는 데 사용된다. 에스몰을의 속효성 특성은 혈액 중 불안정한 지방족 메틸 에스테르기의 신속한 가수분해로 인한 것이다.

[0003] 에스몰을의 즉시 사용가능한 등장성 및 농축 제형물은 본원에 참고로 포함된 미국 특허 제5,017,609호, 동 제6,310,094호, 및 동 제6,528,540호에 개시되어 있다. 에스몰을의 제조 방법 및 상기 화합물을 사용하는 심장 질환의 치료법 또는 예방법은 본원에 참고로 포함된 미국 특허 제4,387,103호 및 동 제4,593,119호에 개시되어 있다. 미국 특허 제 5,017,609호에 포함되는, 현재 상업적인 에스몰을 농축 제형물은 약 250 mg/ml의 에스몰을 하이드로클로라이드, 25 부피%의 에탄올, 25 부피%의 프로필렌 글리콜, 17 mg/ml의 소듐 아세테이트 트리히드레이트, 및 0.715 부피%의 빙초산을 포함한다. 상기 조성물은 직접 주사용이 아니라 적합한 희석제로 차후 희석하도록 의도되었다.

[0004] 수 중의 에스몰을 하이드로클로라이드 {메틸 3-[4-[2-히드록시-3-(이소프로필아미노)프로포시]페닐]프로피오네이트 하이드로클로라이드}의 안정성은 불안정한 지방족 메틸 에스테르기의 산/염기 촉매화 가수분해 속도에 의해 조정되고 ASL-8123 {메틸 3-[4-[2-히드록시-3-(이소프로필아미노)프로포시]페닐]프로피온산}으로 분해된다. 즉시 사용가능한 등장성 제형물은 진정한 수성 제형물에서의 일부 안정성 문제를 제기하고 있으며, 오로지 하나의 분해물인 ASL-8123을 갖는다. 현재 상업적인 농축 제형물은 가수분해 반응을 안정화시키기 위해 첨가제들 (에탄올 및 프로필렌 글리콜)을 채용하고 있지만, 이들 첨가제들은 다른 관련된 에스테르 분해물을 형성한다. 따라서, 장기 저장 조건 하에서 현재 상업적인 에스몰을 농축 제형물은 ASL-8123에 추가로 에스몰을의 에틸 및 프로필 에스테르가 생성되는 결과를 낳는다. 또한, 현재 상업적인 에스몰을 농축 제형물을 안정화시키는 데 사용되는 첨가제(에탄올 및 프로필렌 글리콜)는 잠재적인 주사 부위 통증 또는 자극과 연관되어 있다.

[0005] 따라서, 관련 에스테르 분해물의 형성을 배제하고, 잠재적으로 자극적인 프로필렌 글리콜 및 에탄올 첨가제를 포함하지 않으며, 종래 기술의 농축 조성물보다 단순하게 제조되고, 선택적으로는 보존되어 다중 투여 용도에 적용가능하게 하는, 안정화된 농축 에스몰을 조성물을 제공하는 것이 바람직할 것이다.

### 발명의 개요

[0007] 본 발명의 일 양태에서, 농축 에스몰을 제형물을 제공한다. 농축 에스몰을 제형물은 약 25 내지 1000 mg/ml의 에스몰을 (또는 제약상 허용가능한 그의 염), 약 1 내지 25 부피%의 벤질 알코올 및 임의로 약 0.005 내지 약 2 M의 완충제를 포함한다. 조성물의 pH는 약 3.5 내지 약 7.0으로 조절된다. 놀랍게도, 전형적으로 방부제로서 사용되는 벤질 알코올이 본 발명의 농축 에스몰을 조성물을 안정화시키는 것이 발견되었다.

[0008] 본 발명의 다른 양태에서, 즉시 사용가능한 조성물 및 이러한 조성물을 투여하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 약 25 내지 1000 mg/ml의 에스몰을 (또는 그의 제약상 허용가능한 염) 및 1 내지 25 %중량/부피의 벤질 알코올의 농축 에스몰을 제형물을 제공하는 단계 및 적합한 희석제로 추가 희석하기 위한 액체로부터 일정 부피를 선택하여 환자에 희석된 제품을 주사하는 단계를 포함한다.

[0009] 본 발명의 이점은 종래 기술의 에스몰을 농축 조성물과 달리 제형물이 에스몰을의 다른 관련 에스테르의 분해물을 형성하지 않는다.

- [0010] 본 발명의 다른 이점은 미생물 교차 오염 없이 제형물의 다중 투여 용도의 유연성을 제공하는 것이다.
- [0011] 본 발명의 다른 이점은 프로필렌 글리콜 및 에탄올 첨가제에 의해 기인한 잠재적인 주사 부위 통증/자극을 감소시키는 것이다.
- [0012] 본 발명의 또 다른 이점은 보다 적은 첨가제를 함유하고 종래 기술의 농축물보다 간단하게 제조되는 멸균된 농축 에스몰을 조성물을 제공하는 것이다.
- 발명의 상세한 설명**
- [0014] 본 발명의 조성물은 에스몰을, 또는 제약상 허용가능한 그의 염, 예를 들어 하이드로클로라이드, 및 벤질 알코올을 포함한다. 본원에서 사용된 "에스몰을"은 에스몰을 유리 염기 및 제약상 허용가능한 그의 염을 나타낸다. 농축물 중 에스몰을 농도는 약 25 내지 1000 mg/ml 범위이고, 바람직하게는 약 250 mg/ml이다.
- [0015] 상기 언급된 바와 같이, 에스몰을의 주 분해 경로는 그의 지방족 카르복시 메틸 에스테르 잔기를 가수분해시켜 ASL-8123을 생성하는 것이다. 이러한 분해는 pH, 완충제 농도 및 에스몰을의 농도에 따라 좌우된다. 현재 상업적인 에스몰을 농축 제형물은 에탄올 및 프로필렌 글리콜의 존재에 의해 안정화된다. 그러나, 안정화 이력 데이터는 상기 용매의 존재하에 에스몰을에 에스테르 교환 반응이 일어나 에스몰을의 에틸 및 프로필렌 글리콜 에스테르를 생성하는 것을 나타낸다 (도 1 참조).
- [0016] 본 발명의 조성물은 에스몰을 농축 조성물을 안정화시키기 위해 상당량의 벤질 알코올을 함유한다. 벤질 알코올은 전형적으로 방부제로서 사용되지만, 놀랍게도 본 발명의 농축 에스몰을 조성물을 안정화시키는 것이 발견되었다. 일반적으로, 존재하는 벤질 알코올의 양은 존재하는 에스몰을의 농도에 좌우될 것이다. 조성물 중 벤질 알코올의 전형적인 범위는 약 1 내지 25%중량/부피(w/v)일 것이다. 바람직하게는, 250 mg/ml의 에스몰을 농도에 대해, 벤질 알코올은 약 10 %w/v의 농도로 존재할 것이다.
- [0017] 본 발명의 농축물은 또한 약 3.5 내지 약 7.0 범위의 pH를 유지하는데 도움을 주도록 제약상 허용가능한 완충제를 포함할 수 있다. 바람직하게는, pH는 약 4.5 내지 약 5.5, 보다 바람직하게는 4.9 내지 5.1에서 유지된다. pH가 4.0 내지 6.0 범위 밖에 있을 경우 에스몰을의 분해가 가장 신속하게 일어나고, pH 약 5.0 근처에서 가장 안정하다. 적합한 완충제는 요망하는 pH 범위에서 충분한 완충 용량을 제공하고, 환자에게 주사하는 데 제약상 허용가능한 완충제이다. 본 발명에 유용한 완충제의 예는 아세테이트, 글루타메이트, 시트레이트, 타르트레이트, 벤조에이트, 락테이트, 글루코네이트, 포스페이트 및 글리신, 및 이들의 짹산(conjugate acid)을 포함하되, 이에 제한되지 않는다. 완충제의 농도는 약 0.005 내지 약 2 M일 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 완충제는 소듐 아세테이트 및 빙초산의 조합물을 포함한다. 완충제의 바람직한 조합물은 약 0.005 내지 약 0.3 M의 소듐 아세테이트 및 약 0.05 내지 약 0.3 M의 빙초산을 포함할 수 있다.
- [0018] 에스몰을 농축물을 포장하는 데 적합한 용기는 당업계에 공지되어 있다. 이들은 바이알, 시린지 및 앰플 제공물(presentation)을 포함한다. 용기는 중합체 재료 또는 유리로부터 제조될 수 있다. 바람직한 중합체 용기는 폴리비닐클로라이드(PVC)를 함유하지 않는다. 바람직하게는, 용기는 매우 우수한 장벽 특성을 갖는다. 바람직한 용기는 수분 장벽, 예를 들어 장벽층 또는 2차 패키징을 포함하는 유리 용기 또는 중합체 용기를 보유한다. 알루미늄 오버파우치(overpouch)는 자체로는 수분 장벽이 없는 중합체 용기를 위한 2차 패키징으로서 사용하는데 바람직한 수분 장벽이다. 바람직한 용기는 가압 멸균과 같은 최종 멸균을 견딜 수 있어야 한다.
- [0019] 본 발명의 조성물은 멸균된다. 조성물은 바람직하게는 그들의 최종 용기에서 가압 멸균에 의해 멸균된다. 별법으로, 농축물은 개별적으로 가압 멸균을 통해 무균으로 제조되거나 또는 최종적으로 멸균된 후 무균 절차를 사용하여 멸균 용기에 넣을 수 있다. 최종 제품의 최종 멸균을 달성하기 위해 제약 산업에서 사용되는 전형적인 가압 멸균 주기는 121°C에서 15분 동안이다. 본 발명의 에스몰을 농축물은 허용가능한 안정성으로 115 내지 130°C 범위의 온도에서 약 5 내지 40분의 시간 동안 가압 멸균될 수 있다. 가압 멸균은 바람직하게는 약 119 내지 122°C 범위의 온도에서 약 10 내지 36분의 시간 동안 수행된다.
- [0020] 일 실시양태에서, 농축물은 투명한 유리 또는 플라스틱 시린지에 포장되고 최종 멸균된다. 이러한 미리 충전된 시린지는 미리 충전된 시린지의 내용물을 표준 또는 맞춤으로 미리 충전된 정맥내 유체 백(bag)으로 분배함으로써 소부피 또는 대부피의 비경구 투약을 신속하고 용이하게 제조할 수 있도록 다양한 부피로 제공될 수 있다.
- [0021] 다른 실시양태에서, 본 발명의 농축 에스몰을 조성물은 시일된(sealed) 바이알, 바람직하게는 유형 I 처리된 유리로 패키징된다.

[0022] 본 발명은 또한 본 발명의 에스몰을 농축물로 제조된 희석된 에스몰을 조성물에 관한 것이다. 진료의(practitioner)는 환자에게 주사하기 위해 바람직한 희석제를 사용하여 희석된 농도의 에스몰을 제조할 수 있다. 적합한 희석제는 당업계에 숙련된 진료의에 의해 사용되는 희석제를 포함한다. 전형적인 예는 염화나트륨용액, 링거액 또는 텍스트로스 용액을 포함하되, 이에 제한되지 않는다. 에스몰을 농축물의 요망되는 희석된 농도는 필요에 따라 변할 것이지만, 전형적인 농도는 에스몰을 약 5 내지 약 25 mg/ml 범위이고, 바람직하게는 10 mg/ml이다.

[0023] 본 발명의 희석된 조성물의 적합한 투여 경로는 정맥내, 피하, 피내, 근육내, 관절내 및 경막내를 포함한다. 희석된 조성물은 바람직하게는 정맥내 주입에 의해 투여된다.

[0024] 하기 실시예의 조성물 및 제조 방법은 본 발명을 추가로 설명하지만, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석해서는 안된다.

## 실시예

### 실시예 1

[0026] 하기 250 mg/ml의 에스몰을 HCl 및 벤질 알코올을 함유하는 에스몰을 농축물의 제조를 기술한다. 조성물의 각 성분의 농도는 하기와 같다:

| 성분               | 농도            |
|------------------|---------------|
| 에스몰올             | 250 mg/ml     |
| 소듐 아세테이트 트리히드레이트 | 17 mg/ml      |
| 빙초산              | 0.00715 ml/ml |
| 벤질 알코올, USP      | 10 %w/v       |
| 주사용수, USP        | 적당량           |

[0028] 배합, 여과 및 충전하기 위한 장치 및 유리용품을 적절하게 세척하고 발열원을 제거하였다. 여과기 조립체, 충전관 조립체, 및 다른 부속물 및 장치를 멸균하였다. 배합 탱크에 주사용 냉각수의 최종 부피의 80%를 수집하였다. 이어서, 빙초산 및 소듐 아세테이트를 탱크에 첨가하였다. 에스몰을 하이드로클로라이드를 칭량하고 탱크에 첨가하였다. 필요량의 벤질 알코올을 칭량하고 탱크에 첨가하였다. 모든 첨가제가 용해될 때까지 용액을 교반하였다. 이어서 수산화나트륨 또는 염산을 사용하여 용액을 pH 5.0으로 조절하였다. 주사용수로 상기 용액이 최종 부피가 되도록 하고 혼합하였다. 용액을 10 ml 유형 I 처리된 플린트(flint) 앰플에 충전하고 밀봉하였다. 제품을 122°C에서 20분 동안 멸균하였다.

### 실시예 2

[0030] 55°C에서의 물 또는 물-벤질 알코올 용액 중 에스몰을 하이드로클로라이드의 안정성을 표 1 및 2에 각각 요약하였다. 55°C에서의 수 중 실시예 1의 제형물의 안정성은 표 3에 요약하였다. 데이터에 나타난 바와 같이, 벤질 알코올의 존재는 에스몰올의 분해를 크게 감소시켰다(표 2). 완충제로 pH를 5.0으로 유지하면서 벤질 알코올을 활용한 경우 에스몰올의 분해가 더 감소되었다(표 3). 프로포일 에스테르 분해물 피크(HPLC 크로마토그램으로부터 대략 0.55 및 0.60의 상대 피크 유지시간에서) 및 에틸 에스테르 분해물 피크(대략 2.10의 상대 피크 유지시간에서)가 없는 것은 본 발명이 종래 기술의 현재 상업적인 에스몰을 농축 제형물에서 보이는 어떠한 분해물도 함유하지 않음을 나타낸다. 에탄올 및 프로필렌 글리콜을 벤질 알코올로 대체하는 것은 에스테르 교환 반응, 및 에스몰올의 에틸 및 프로필렌 글리콜 에스테르 분해물의 형성을 제거하여, 이로써 종래 기술의 농축 제형물의 안정성 및 안전성 프로파일을 향상시킨다.

### 표 1

| 55°C에서의 수 중 250 mg/ml 에스몰을 HCl의 안정성 |      |       |            |      |
|-------------------------------------|------|-------|------------|------|
| 시간                                  | pH   | % 분석  | % ASL-8123 | 분해물* |
| 초기                                  | 3.86 | 101.2 | 미검출        | 미검출  |
| 1주                                  | 3.33 | 87.1  | 33.8       | 미검출  |
| 2주                                  | 2.43 | 54.7  | 45.7       | 미검출  |
| 3주                                  | 2.30 | 26.7  | 71.7       | 미검출  |

|                              |      |      |      |     |
|------------------------------|------|------|------|-----|
| 4주                           | 2.24 | 14.9 | 80.7 | 미검출 |
| * RRT가 0.55, 0.60 및 2.10인 경우 |      |      |      |     |

표 2

| 55°C에서의 수중 10% 벤질 알코올과 250 mg/ml 에스몰을 HCl의 안정성 |      |       |           |      |
|--|------|-------|-----------|------|
| 시간   | pH   | %분석   | %ASL-8123 | 분해물* |
| 초기   | 3.89 | 100.7 | 미검출       | 미검출  |
| 1주   | 3.33 | 97.1  | 10.2      | 미검출  |
| 2주   | 2.43 | 82.9  | 16.3      | 미검출  |
| 3주   | 2.30 | 67.3  | 31.4      | 미검출  |
| 4주   | 2.24 | 47.0  | 50.7      | 미검출  |

\* RRT가 0.55, 0.60 및 2.10인 경우

표 3

| 55°C에서의 완충수 중 10% 벤질 알코올과 250 mg/ml 에스몰을 HCl의 안정성 |      |       |           |      |
|---|------|-------|-----------|------|
| 시간  | pH   | %분석   | %ASL-8123 | 분해물* |
| 초기  | 4.60 | 106.9 | 1.24      | 미검출  |
| 1주  | 4.60 | 101.2 | 2.70      | 미검출  |
| 4주  | 4.60 | 95.5  | 9.61      | 미검출  |

\* RRT가 0.55, 0.60 및 2.10인 경우

[0034] 본 발명은 특정한 바람직한 실시양태를 참조하여 기술되었지만, 바람직한 실시양태는 본 발명의 원리를 단순히 예시하는 것으로 이해될 것이다. 따라서, 당업자는 첨부된 청구 범위에 정의된 본 발명의 진정한 취지 및 범위로부터 벗어나지 않고도 변형 및/또는 변경을 할 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 에탄올 및 프로필렌 글리콜의 존재하에 에스몰을의 에스테르 교환 반응으로 각각의 에스테르를 생성하는 것을 도시한 화학적 개략식이다.

### 도면

#### 도면1

##### 에스몰을 에스테르 교환 반응

