(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0065951
(43) 공개일자 2015년06월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/47 (2006.01) *A61K 31/4704* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/47 (2013.01)
A61J 1/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7014257(분할)
(22) 출원일자(국제) 2007년06월12일
심사청구일자 없음
(62) 원출원 특허 10-2014-7018170
원출원일자(국제) 2007년06월12일
심사청구일자 2014년07월18일
(85) 번역문제출일자 2015년05월28일
(86) 국제출원번호 PCT/US2007/013721
(87) 국제공개번호 WO 2007/146248
국제공개일자 2007년12월21일
(30) 우선권주장
60/813,247 2006년06월12일 미국(US)

(71) 출원인
테바 파마슈티컬 인더스트리즈 리미티드
이스라엘 페타 티크바 49510 바젤 스트리트 5
(72) 발명자
파타쉬니크, 슐라미트
이스라엘 르트 71908 리라크 65
리히트, 다니엘라
이스라엘 지바트-쉬뮤엘 54051 라마트-일란 하토메르 9
길버트, 아드리안
이스라엘 라'난나 43465 한킨 스트리트 5 플랫 60비
(74) 대리인
특허법인아주양헌

전체 청구항 수 : 총 13 항

(54) 발명의 명칭 **안정한 라퀴니모드 제제**

(57) 요 약

본 발명은 N-에틸-N-페닐-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-5-클로로-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-카복스아마이드의 약제학적으로 허용가능한 염, N-메틸글루카민 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/4704 (2013.01)
B65D 75/36 (2013.01)
C07D 215/233 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

N-에틸-N-페닐-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-5-클로로-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-카복스아마이드의 약제학적으로 허용가능한 염 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 밀봉된 패키지로서,

상기 밀봉된 패키지는 15 ㎎/day/ℓ 이하의 투습성(moisture permeability)을 가지고,

자가면역 또는 염증으로 인한 질병의 증상을 치료 또는 완화하는데 사용되는,

밀봉된 패키지.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 질병은 다발 경화증 형태인 것인 밀봉된 패키지.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 밀봉된 패키지는 블리스터 팩(blister pack)이고, 해당 블리스터 팩의 최대 투습성은 0.005 ㎎/day 이하인 것인 밀봉된 패키지.

청구항 4

제2항에 있어서, 상기 밀봉된 패키지는 병(bottle)인 것인 밀봉된 패키지.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 병은 열 유도 라이너(heat induction liner)에 의해 밀폐되어 있는 것인 밀봉된 패키지.

청구항 6

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용가능한 담체는 알칼리제(alkaline agent)인 것인 밀봉된 패키지.

청구항 7

제6항에 있어서, 윤활제를 더 포함하는 것인 밀봉된 패키지.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 윤활제는 스테아릴푸마르산 나트륨인 것인 밀봉된 패키지.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 밀봉된 패키지를 온도 40℃ 및 상대 습도 75%에 3개월간 노출시킨 후, 스테아릴푸마르산 나트륨의 분해물을 3% 미만 함유하는 것인 밀봉된 패키지.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 밀봉된 패키지를 온도 40℃ 및 상대 습도 75%에 3개월간 노출시킨 후, 스테아릴푸마르산 나트륨의 분해물을 1% 미만 함유하는 것인 밀봉된 패키지.

청구항 11

제2항, 제4항, 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 밀봉된 패키지는 HDPE 병을 포함하는 것인 밀봉된 패키지.

청구항 12

제11항에 있어서, 건조제를 더 포함하는 것인 밀봉된 패키지.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 건조제는 실리카겔인 것인 밀봉된 패키지.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원 전반에 걸쳐 다양한 문헌, 공개된 특허 출원 및 특허 공보들이 인용되어 있다. 이들 문헌은 본 명세서에 참고로 그 전체 내용이 원용되는 데, 이는 본 발명이 속하는 당해 기술의 양상을 보다 충분히 설명하기 위한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 라퀴니모드(laquinimod)는 급성의 실험적인 자가면역 뇌척수염(aEAE: acute experimental autoimmune encephalomyelitis) 모델에 효험이 있는 것으로 판명된 화합물이다(미국 특허 제 6,077,851호 공보). 상기 화합물의 화학명은 N-에틸-N-페닐-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-5-클로로-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-카복스아마이드이며, 그의 화합물 등록 번호는 248281-84-7이다. 라퀴니모드의 합성방법 및 그의 나트륨염의 제조방법은 미국 특허 제 6,077,851호 공보에 개시되어 있다. 라퀴니모드의 추가적인 합성방법은 미국 특허 제 6,875,869호 공보에 개시되어 있다.

[0003] 라퀴니모드 나트륨을 포함하는 약제학적 조성물은 PCT 국제 출원 공개 공보 WO 2005/074899호 공보에 개시되어 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0004] 본 발명은 N-에틸-N-페닐-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-5-클로로-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-카복스아마이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, N-메틸글루카민 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

과제의 해결 수단

[0005] **발명의 개요**

[0006] 본 발명은 N-에틸-N-페닐-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-5-클로로-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-카복스아마이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, N-메틸글루카민 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0007] 또, 본 발명은 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 포함하는 밀봉된 패키지(sealed package)를 제공한다.

[0008] 또한, 본 발명은, N-에틸-N-페닐-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-5-클로로-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-카복스아마이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 수용하고, 15 ㎎/day/ℓ 이하의 투습성(moisture permeability)을 지니는 것인 밀봉된 패키지를 제공한다.

[0009] 또, 본 발명은 상기 약제학적 조성물을 일종의 다발 경화증을 앓고 있는 대상에게 투여해서 해당 대상을 치료하는 단계를 포함하는, 일종의 다발 경화증을 앓고 있는 대상의 치료 방법을 제공한다.

[0010] 또한, 본 발명은 일종의 다발 경화증을 앓고 있는 대상에게 상기 약제학적 조성물을 투여해서 해당 대상의 다발 경화증의 증상을 완화(alleviation)시키는 단계를 포함하는, 상기 대상의 다발 경화증의 증상을 완화시키는 방법을 제공한다.

[0011] 본 발명은 일종의 다발 경화증의 증상을 치료 또는 완화시키는 데 이용하기 위한 약제학적 조성물을 제공한다.

발명의 효과

[0012] 본 발명은 N-에틸-N-페닐-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-5-클로로-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-카복스아마이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, N-메틸글루카민 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0013] **발명의 상세한 설명**

[0014] 본 발명은 N-에틸-N-페닐-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-5-클로로-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-카복스아마이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, N-메틸글루카민 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.

[0015] 상기 약제학적 조성물의 일 실시형태에 있어서, 상기 N-에틸-N-페닐-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-5-클로로-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-카복스아마이드는 약제학적으로 허용가능한 염의 형태이다.

[0016] 상기 약제학적 조성물의 다른 실시형태에 있어서, 상기 N-에틸-N-페닐-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-5-클로로-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-카복스아마이드의 약제학적으로 허용가능한 염은 리튬염, 나트륨염 또는 칼슘염이다.

[0017] 상기 약제학적 조성물의 다른 실시형태에 있어서, 상기 N-에틸-N-페닐-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-5-클로로-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-카복스아마이드의 약제학적으로 허용가능한 염은 N-에틸-N-페닐-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-5-클로로-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-카복스아마이드 나트륨이다.

[0018] 일 실시형태에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 고체 형태이다.

[0019] 상기 약제학적 조성물의 다른 실시형태에 있어서, N-메틸글루카민/N-에틸-N-페닐-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-5-클로로-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-카복스아마이드의 약제학적으로 허용가능한 염의 중량비는 13/1 내지 15/1 또는 13/1 내지 18/1이다.

[0020] 또 다른 실시형태에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 윤활제를 더 포함한다. 상기 윤활제는 스테아르산 마그네슘, 스테아릴푸마르산 나트륨, 탤크 및 경화 식물유(hydrogenated vegetable oil)로부터 선택될 수 있다.

[0021] 상기 약제학적 조성물의 또 다른 실시형태에 있어서, 상기 윤활제는 스테아릴푸마르산 나트륨이다.

[0022] 상기 약제학적 조성물의 또 다른 실시형태에 있어서, 스테아릴푸마르산 나트륨/N-에틸-N-페닐-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-5-클로로-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-카복스아마이드의 약제학적으로 허용가능한 염의 중량비는 9/1 내지 7/1이다.

[0023] 다른 실시형태에 있어서, 상기 약제학적 조성물은 N-에틸-N-페닐-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-5-클로로-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-카복스아마이드의 약제학적으로 허용가능한 염, 만니톨, N-메틸글루카민 및 스테아릴푸마르산 나트륨을 포함한다.

[0024] 또 다른 실시형태에 있어서, 상기 약제학적 조성물은, 해당 약제학적 조성물의 총 중량에 대해서, N-에틸-N-페닐-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-5-클로로-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-카복스아마이드의 약제학적으로 허용가능한 염을 0.2%, 만니톨을 95.6%, N-메틸글루카민을 3.2%, 그리고 스테아릴푸마르산 나트륨을 1.0% 포함한다.

[0025] 또, 본 발명은, 0.15% H_2O_2 용액에 40분 동안 노출시킨 때에, N-에틸-N-페닐-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-5-클로로-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-카복스아마이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염의 1.0% 미만이 분해되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물을 제공한다. 이 약제학적 조성물은 또한, 0.15% H_2O_2 용액에 40분 동안 노출시킨 때에, N-에틸-N-페닐-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-5-클로로-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-카복스아마이드 또는 약제학적으로 허용가능한 염의 0.9%, 0.8%, 0.7% ..., 또는 0.1% 미만이 분해되는 것을 특징으로 할 수도 있다.

[0026] 또한, 본 발명은 N-에틸-N-페닐-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-5-클로로-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-카복스아마이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, N-메틸글루카민 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 얻는 단계; 및 상기 N-에틸-N-페닐-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-5-클로로-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-카복스아마이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염, N-메틸글루카민 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 습식 제립화법(wet granulation process)에 의해 제립화하는 단계를 포함하는, 상기 약제학적 조성물을 제조하는 방법을 제공한다.

[0027] 본 발명은 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 포함하는 밀봉된 패키지를 제공한다.

[0028] 일 실시형태에 있어서, 상기 밀봉된 패키지는 건조제를 더 포함한다. 건조제는 과염소산 마그네슘, 염화 칼슘, 실리카겔, 황산 칼슘, 활성화 알루미나 및 분자체(molecular sieve)로부터 선택될 수 있다.

[0029] 상기 밀봉된 패키지의 다른 실시형태에 있어서, 상기 건조제는 실리카겔이다.

[0030] 상기 밀봉된 패키지의 또 다른 실시형태에 있어서, 40℃, 상대 습도 75%에서 3개월 동안 보존 후, 스테아릴푸마르산 나트륨의 분해물(degradant)을 3% 미만 함유한다. 이 밀봉된 패키지는 스테아릴푸마르산 나트륨의 분해물을 2.9%, 2.8%, 2.7% ..., 또는 0.1% 미만 함유하는 것을 특징으로 할 수도 있다.

[0031] 또, 본 발명은 N-에틸-N-페닐-1,2-다이하이드로-4-하이드록시-5-클로로-1-메틸-2-옥소퀴놀린-3-카복스아마이드 또는 그의 약제학적으로 허용가능한 염 및 적어도 1종의 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 수용하며, 15 ㎎/day/ℓ 이하의 투습성을 지니는 것인 밀봉된 패키지를 제공한다.

[0032] 일 실시형태에 있어서, 상기 밀봉된 패키지는 블리스터 팩(blister pack)이고, 해당 블리스터 팩의 최대 투습성은 0.005 ㎎/day 이하이다.

[0033] 다른 실시형태에 있어서, 상기 밀봉된 패키지는 병이다. 다른 실시형태에 있어서, 상기 병은 열 유도 라이너(heat induction liner)에 의해 밀폐되어 있다.

[0034] 상기 밀봉된 패키지의 다른 실시형태에 있어서, 상기 약제학적으로 허용가능한 담체는 알칼리제(alkaline agent)이다.

[0035] 다른 실시형태에 있어서, 상기 밀봉된 패키지는 윤활제를 더 포함한다.

[0036] 상기 밀봉된 패키지의 다른 실시형태에 있어서, 상기 윤활제는 스테아릴푸마르산 나트륨이다.

[0037] 상기 밀봉된 패키지의 다른 실시형태에 있어서, 상기 밀봉된 패키지를 온도 40℃, 상대 습도 75%에서 3개월 동안 노출시킨 후, 스테아릴푸마르산 나트륨의 분해물을 3% 미만 함유한다. 이 밀봉된 패키지는 스테아릴푸마르산 나트륨의 분해물을 2.9%, 2.8%, 2.7% ..., 또는 0.1% 미만 함유하는 것을 특징으로 할 수도 있다.

[0038] 밀봉된 패키지의 다른 실시형태에 있어서, 상기 밀봉된 패키지를 온도 40℃, 상대 습도 75%에 3개월간 노출시킨 후, 스테아릴푸마르산 나트륨의 분해물을 1% 미만 함유한다. 이 밀봉된 패키지는 스테아릴푸마르산 나트륨의 분해물을 0.9%, 0.8%, 0.7% ..., 또는 0.1% 미만 함유하는 것을 특징으로 할 수도 있다.

[0039] 다른 실시형태에 있어서, 상기 밀봉된 패키지는 HDPE 병을 포함한다.

[0040] 다른 실시형태에 있어서, 상기 밀봉된 패키지는 건조제를 더 포함한다.

[0041] 상기 밀봉된 패키지의 다른 실시형태에 있어서, 상기 건조제는 실리카겔이다.

[0042] 또, 본 발명은 일종의 다발 경화증을 앓고 있는 대상에게 상기 약제학적 조성물을 투여해서 해당 대상을 치료하는 단계를 포함하는, 일종의 다발 경화증을 앓고 있는 대상의 치료 방법을 제공한다.

[0043] 또한, 본 발명은 일종의 다발 경화증을 앓고 있는 대상에게 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 투여해서 해당 대상의 다발 경화증의 증상을 완화시키는 단계를 포함하는, 일종의 다발 경화증을 앓고 있는 대상의 다발 경화증의 증상을 완화시키는 방법을 제공한다.

[0044] 또, 본 발명은 일종의 다발 경화증의 증상을 치료 또는 완화하는 데 이용하기 위한 본 명세서에 기재된 약제학적 조성물을 제공한다.

[0045] 또한, 본 발명은 일종의 다발 경화증의 증상을 치료 또는 완화시키기 위한 약제의 제조를 위한, 상기 약제학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0046] 본 출원에서 이용되는 바와 같은 라퀴니모드의 약제학적으로 허용가능한 염으로는 리튬, 나트륨, 칼륨, 마그네슘, 칼슘, 망간, 구리, 아연, 알루미늄 및 철을 들 수 있다.

[0047] "알칼리제"는 사용될 경우 상기 약제학적 조성물의 pH를 상승시키는 약제학적으로 허용가능한 부형제이면 어느 것이라도 된다. 상기 약제학적 조성물이 고체 형태이면, 그의 pH는, 그것을 해당 조성물의 양에 대하여 물의 양에 용해시키고 나서 통상의 방법을 이용해서 pH를 측정함으로써, 예를 들어, 탈이온수 4g 중에 상기 조성물 2g을 용해시키고 나서 얻어진 슬러리의 pH를 측정함으로써 측정될 수 있다.

[0048] 1-데옥시-1-(메틸아미노)-D-글루시톨(N-메틸글루카민 또는 메글루민으로도 알려져 있음)은 D-글루코스 및 메틸

아민으로부터 제조된다(Merck Index, 12th ed. (1996), page 1038). 메글루민은 산과 염을, 마찬가지로 금속과 착물을 형성한다.

[0049] 다발 경화증은 뇌 및 척수 내에서의 말이집탈락(demyelination)에 의해 병적으로 특성을 나타내는 만성의 염증성 CNS 질환이다. 다발 경화증에는 5가지 주된 형태가 있다: 1) 양성 다발 경화증; 2) 재발-진정성 다발 경화증(RR-MS: relapsing- remitting multiple sclerosis); 3) 이차 진행성 다발 경화증(SP-MS: secondary progressive multiple sclerosis); 4) 일차 진행성 다발 경화증(PP-MS: primary progressive multiple sclerosis); 및 5) 진행성-재발성 다발 경화증(PR-MS: progressive-relapsing multiple sclerosis). 다발 경화증의 증상으로는 재발의 빈발, 만성 악화의 빈발 혹은 신체 장애의 축적을 들 수 있다.

[0050] **실험적 상세**

[0051] **실시예 1: 탄산 나트륨을 포함하는 라퀴니모드 나트륨 캡슐**

[0052] 캡슐은 하기 표 1에 나타낸 바와 같은 이하의 부형제를 이용해서 라퀴니모드산(LA) 0.3 mg/캡슐 및 라퀴니모드산 0.6 mg/캡슐에 대응하도록 제조되었다:

표 1

[0053]

성분	LA 0.3mg/캡슐	LA 0.6mg/캡슐
라퀴니모드 나트륨	0.32	0.64
만니톨 USP	151.08	302.16
무수 탄산 나트륨 USP	4.55	9.10
스테아릴푸마르산 나트륨 NF	1.6	3.2
총 중량	157.55	315.1

[0054] 상기 캡슐은 이하의 방법을 이용해서 제조되었다:

[0055] 1. 만니톨 및 전체 중 99%의 소정의 무수 탄산 나트륨을 고전단 제립화 믹서에 넣고 30초간 혼합하였다.

[0056] 2. 라퀴니모드 나트륨, 전체 중 1%의 소정의 무수 탄산 나트륨 및 정제수의 용액을 용해될 때까지 믹서 속에서 조제하였다.

[0057] 3. 상기 단계 2로부터의 용액을 상기 단계 1의 고전단 제립화 믹서의 내용물에 첨가하고, 혼합하여 적절한 과립체(granulate)를 형성하였다.

[0058] 4. 상기 과립체를 입구 공기 온도 50℃, 출구 공기 온도 40℃의 유동상 건조기(fluid bed dryer)에서 건조시켰다.

[0059] 5. 얻어진 건조된 과립체를 0.8 ㎜ 체를 이용해서 제분하고, 스테아릴푸마르산 나트륨과 배합하였다.

[0060] 6. 상기 단계 5로부터의 혼합물을, 0.6 ㎎ 라퀴니모드 산 용량을 위해서 크기 1의 경질 젤라틴 캡슐(0.5 ㎖ 체적) 속에, 그리고, 0.3 ㎎ 라퀴니모드 산 용량을 위해서 크기 3의 경질 젤라틴 캡슐(0.3 ㎖ 체적) 속에 충전시켰다.

[0061] **실시예 2: 메글루민을 포함하는 라퀴니모드 나트륨 캡슐**

[0062] 캡슐은 하기 표 2에 나타낸 바와 같은 이하의 부형제를 이용해서 라퀴니모드산(LA) 0.3 mg/캡슐 및 라퀴니모드산 0.6 mg/캡슐에 대응하도록 제조되었다:

표 2

[0063]

성분	LA 0.3mg/캡슐	LA 0.6mg/캡슐
라퀴니모드 나트륨	0.32	0.64
만니톨 USP	151.08	302.16
메글루민 USP	5.0	10.0
스테아릴푸마르산 나트륨 NF	1.6	3.2
총 중량	158	316

[0064] 상기 캡슐은 이하의 방법을 이용해서 제조되었다:

[0065] 1. 만니톨 및 전체 중 90%의 소정의 메글루민을 고전단 제립화 믹서에 넣고 30초간 혼합하였다.

[0066] 2. 라퀴니모드 나트륨, 전체 중 1%의 소정의 메글루민 및 정제수의 용액을 용해될 때까지 믹서 속에서 조제하였다.

[0067] 3. 상기 단계 2로부터의 용액을 상기 단계 1의 고전단 제립화 믹서의 내용물에 첨가하고, 혼합하여 적절한 과립체를 형성하였다.

[0068] 4. 상기 과립체를 입구 공기 온도 50℃, 출구 공기 온도 40℃의 유동상 건조기에서 건조시켰다.

[0069] 5. 얻어진 건조된 과립체를 0.8 ㎜ 체를 이용해서 제분하고, 스테아릴푸마르산 나트륨과 배합하였다.

[0070] 6. 상기 단계 5로부터의 혼합물을, 0.6 ㎎ 라퀴니모드 산 용량을 위해서 크기 1의 경질 젤라틴 캡슐(0.5 ㎖ 체적) 속에, 그리고, 0.3 ㎎ 라퀴니모드 산 용량을 위해서 크기 3의 경질 젤라틴 캡슐(0.3 ㎖ 체적) 속에 충전시켰다.

[0071] **실시예 3a: 패키지의 수증기 투과성 시험**

[0072] 이하의 용기가 시험되었다:

[0073] A. 알루미늄 열 유도 라이너(CL, Argus-Loc, 33㎜, 400, 백색, .020" WLP/SG-529 Top Tab "E.O.S." Red - 미국 펜실베니아주의 브룩빌시에 소재한 오웬스-브룩웨이 플라스틱사(Owens-Brockway Plastics) 제품)에 의해 33㎜ 캡으로 밀봉된 둥근 고밀도 폴리에틸렌(HDPE: high density polyethylene)제 40 ㎖ 용기(40 cc W/M Rd, 드러그 플라스틱스 앤드 글라스사(Drug Plastics & Glass Co.) 제품, Lot 009213)

[0074] B. 은 알루미늄(블리스터호일 릴(Blisterfoil reel): 151 ㎜, 소토브 래커 LD2000, 알루미늄 경질 템퍼 호일, 가열밀봉 코팅 LX4DP, Hueck Folien Pirkrnuhle사 제품)을 지닌 연질 알루미늄(알루미늄제 얇은 스트립 게이지 45 미크론, 연질 템퍼, 평면, 흐린 쪽 래커는 25 미크론 OPA 필름으로 라미네이트됨, 밝은 쪽 래커는 60 미크론 PVC 필름으로 라미네이트됨, 독일 징겐시에 소재한 알칸사 제품)을 이용한 블리스터 패키지.

[0075] C. 폴리프로필렌제 캡(덴마크의 밸로스(Vaelose, Denmark)에 소재한 수퍼포스 파마 팩사(Superfos Pharma Pack) 제품인 2g 실리카겔 2g을 지닌 28 ㎜ 크기, 물품 번호 02829D-300T)으로 밀봉된 HDPE제 50 ㎖ 용기(DUMA(등록상표); 덴마크의 밸로스에 소재한 수퍼포스 파마 팩사 제품, 물품 번호 035050-300).

[0076] D. 어린이 보호 캡(33 ㎜)(33 ㎜ Saf-Cap III-A(펄프, 그리고 0.020 Tekni-Foam Printed "SFYP" 상에 코팅된 폴리엑스 일차 라이너 및 이차 라이너 PS-22 0.002" 에바 왁스 감압 접착제를 지님), 미국 뉴욕주의 브루클린시에 소재한 밴 블라콤 클로져사(Van Blarcom, Closures, Inc.) 제품)으로 밀봉된 HDPE제 30 ㎖ 용기(미국 미시건주의 입실란티시에 소재한 퀄러티 컨테이너사 제품, 물품번호 W.0030B33400WH09T).

[0077] *용기 A, C 및 D*

[0078] 용기 A, C 및 D의 투습성은 다음과 같이 미국 약전, 제29판, U.S. Pharmacopoeia <671>(캡슐 및 정제용의 다회-단위 용기)에 따라 측정되었다.

[0079] 건조제 제조: 소정량의 4-메쉬 내지 8-메쉬의 무수 염화 칼슘을 얕은 용기 속에 넣고, 어떠한 미쇄 분말도 들어가지 않도록 보호하고 나서, 110℃에서 1시간 건조시키고, 데시케이터(desiccator)에서 냉각시켰다.

[0080] 절차: 균일한 크기 및 종류의 12개의 용기를 선택하고, 밀봉 표면을 보푸라기 없는 천으로 깨끗이 닦고, 각 용기를 30회 개폐하였다. 용기를 닫을 때마다 단단하고 균일하게 마개를 적용하였다. 나사-캡 용기를 하기 표 3에 규정된 기밀도(tightness)의 범위 내인 토크로 폐쇄하였다. 건조제를 시험 용기로 지정된 10개의 용기에 첨가하여, 각각을 마개의 13 ㎜ 이내까지 채웠다. 각각을, 건조제를 첨가한 직후 닫고, 나사-캡 용기를 닫을 때 표 3에 명시된 토크를 가하였다. 대조용으로 지정된 나머지 2개의 용기의 각각에, 시험 용기의 각각의 것과 거의 동일한 무게가 얻어지도록 충분히 많은 유리 비드를 첨가하고, 폐쇄 후, 나사-캡 용기를 닫을 때 표 3에 명시된 토크를 가하였다. 이와 같이 제조된 개별 용기의 중량을 가장 가까운 ㎎으로 기록하였고, 상대 습도 75° ± 3% 및 온도 23℃ ± 2℃에서 보존하였다. 336 ± 1시간(14일) 후, 개별 용기의 중량을 마찬가지 방법으로 기록하였다. 시험 하의 용기와 동일한 크기 및 종류의 5개의 빈 용기를, 적소에 있을 때 마개면으로 표시되는 레벨까지, 잘 채워진 미세 유리 비드 등의 비압축성의 유동하지 않는 고체 혹은 물로 완전히 충전하였다. 각각의 내용물을 눈금 실린더에 옮기고, 평균 용기 체적을 ㎖ 단위로 구하였다. 투습성의 비율(㎎/day/ℓ)은 다음

식에 의해 계산하였다:

[0081] (1000/14V)[(TF-T1)-(CF-CI)]

[0082] 식 중, V는 용기의 체적(㎖)이고; (TF-TI)는 각 시험 용기의 최종 중량과 초기 중량 간의 차이(㎎)이며; (CF-CI)는 2개의 대조군의 평균 최종 중량과 평균 초기 중량 간의 차이(㎎)이다. 처방에 따라 분배되는 약물용으로 이용되는 용기로서, 이와 같이 시험된 용기는, 10개의 시험 용기 중 하나 이하가 투습성이 100 ㎎/day/ℓ를 초과하였고 200 ㎎/day/ℓ를 초과한 것은 하나도 없었으므로, 기밀한 용기였다.

표 3

마개 직경[1](㎜)	토크가 수동으로 적용된 상태에서 제시된 기밀도 범위[2](인치-파운드)
8	5
10	6
13	8
15	5-9
18	7-10
20	8-12
22	9-14
24	10-18
28	12-21
30	13-23
33	15-25
38	17-26
43	17-27
48	19-30
53	21-36
58	23-40
63	25-43
66	26-45
70	28-50
83	32-65
86	40-65
89	40-70
100	45-70
110	45-70
120	55-95
132	60-95

1. 그 다음으로 큰 마개 직경을 위해 지정된 토크는 일람된 직경에 대해 중간의 마개 직경을 가진 시험 용기에 적용되었음.

[0083] 2. 토크 값은 마개가 제거되지 않고 해당 마개에 적용된 것을 의미함.

[0084] *용기 B*

[0085] 용기 B의 투습성은 다음과 같이 미국 약전, 제29판, U.S. Pharmacopoeia <671> 방법 II(캡슐 및 정제용의 단일-단위 용기 및 단위-용량 용기)에 따라 측정되었다:

[0086] 건조제 제조: 적절한 건조제 펠릿을 사용 전에 1시간 동안 110℃에서 건조시켰다. 중량이 각각 대략 400㎎이고 직경이 대략 8㎜인 펠릿을 이용하였다.

[0087] 절차: 충분히 많은 팩을 밀봉하였는 데, 그중 각 단위 내에 1 펠릿으로 충전된 총 10개 이상의 단위-용량 용기 혹은 블리스터 및 4개 이상의 팩이 시험되었다. 대응하는 개수의 빈 팩이 밀봉되었고, 각 팩은 시험 팩에 사용된 것과 동일한 개수의 단위-용량 용기 혹은 블리스터를 수용하며 이것은 대조용으로서 제공되었다. 용기는 모두 상대 습도 75% ± 3% 및 온도 23℃ ± 2℃에서 보존되었다. 24시간 후, 그리고 그의 다수의 각각에서, 챔버로부터 팩을 제거하고, 약 45분 동안 평형화되도록 허용하였다. 개별적인 팩의 중량을 기록하고, 챔버로 복귀시켰다. 대조용의 팩을 단위로서 칭량하고, 총 중량을 대조용 팩의 개수로 나누어서 평균 빈 팩 중량을 얻었다. 투습성의 평균비율을 이하의 식에 의해 각 팩 내의 각 단위-용량 용기 혹은 블리스터에 대해 계산하였다(㎎/day):

[0088] (1/NX)[(WF-WI)-(CF-CI)]

[0089] 식 중, N은 시험 주기에서 경과된 일수(초기 24시간 평형화 기간 후에 시작)이고; X는 팩 당 개별적으로 밀봉된

단위의 수이며; (WF-WI)는 각 시험 팩의 최종 중량과 초기 중량 간의 차이(mg)이고; (CF-CI)는 대조용 팩의 최종 중량과 초기 중량 간의 차이(mg)이며, 각 비율은 2개의 유의한 특성치로 계산되었다.

[0090] 결과

[0091] 각 용기의 투습성 시험의 결과는 다음과 같았다. 각 용기의 R값(투습성의 비율)은 표 4에서 mg/ℓ/day로 환산해서 표현되었다.

표 4

[0092]

샘플 번호	패키지		
	A	C	D
1	52.82	0	38.88
2	8.34	0	32.4
3	4.17	1.17	17.82
4	4.17	0	51.84
5	4.17	1.17	25.92
6	2.78	0	12.96
7	12.51	1.17	25.92
8	4.17	0	14.58
9	8.34	0	35.64
10	12.51	0	30.78

[0093] A, C 및 D 종류의 10개의 용기에 대한 투습성의 산술 평균값(mg/ℓ/day)은 각각 11.4, 0.351 및 28.7인 것으로 결정되었다.

[0094] 상기 패키지 종류 B는 USP <671> 방법 II에 따라 시험되었다. 어느 팩도 투습성 0.5 mg/day를 초과하지 않았고, 따라서, USP <671> 방법 II에 따른 부류 A로서 분류되었다.

[0095] **실시예 3b: 각종 패키지에서의 라퀴니모드 나트륨 캡슐의 외관**

[0096] 실시예 1 및 2에 따라 제조된 라퀴니모드 나트륨 캡슐(LA 0.3 mg/캡슐)은 실시예 3a에 기재된 바와 같은 패키지 종류 A(패키지당 35 캡슐), B (7 캡슐, 각각 블리스터 패키지당 개별적으로 밀봉됨), C(패키지당 35 캡슐) 및 D(패키지당 40 캡슐)로 포장되었다.

[0097] 밀봉된 패키지는 40℃, 상대 습도 75%에서 보존되었다.

[0098] 1 내지 2개의 패키지가 패키지 A, C 및 D에 대한 시점에 대해서 개방되었다. 5개의 블리스터 패키지(35개의 캡슐)가 패키지 B에 대한 시점에 대해서 개방되었다. 단지 밀봉된 패키지만이 각 시점에서 평가되었다.

[0099] 제로 시점에서 모든 캡슐의 외관은 정상이었다. 각종 시점에서의 캡슐의 외관은 하기 표 5에 일람되어 있다:

표 5

[0100]

시간(개월)	패키지	실시예 1	실시예 2
1	D	정상	오염
2	D	오염	데이터 없음
3	D	데이터 없음	열화됨
3	A, B 및 C	정상	정상
4	D	열화됨	데이터 없음

[0101] 이들 결과는 패키지 D가 실시예 1 및 2의 캡슐을 보존하는 데 허용될 수 없었다는 것을 나타낸다.

[0102] **실시예 3c: 각종 패키지에서의 라퀴니모드 나트륨 캡슐의 안정성**

[0103] 실시예 1 및 2로부터의 캡슐(LA 0.3 ㎎/캡슐)은 A, B 및 C 종류의 패키지로 패키징되었다:

[0104] 상기 밀봉된 패키지는 40℃, 상대 습도 75%에서 보존되었다.

[0105] 1 내지 2개의 패키지가 패키지 A, C 및 D에 대한 시점에 대해서 개방되었다. 5개의 블리스터 패키지(35개의 캡슐)가 패키지 B에 대한 시점에 대해서 개방되었다. 단지 밀봉된 패키지만이 각 시점에서 평가되었다.

[0106] 소정의 시점에서, 푸마르산인 것으로 식별된 피크가 몇몇 캡슐의 크로마토그래피 분석에서 관찰되었다. 푸마르산은 스테아릴푸마르산 나트륨의 분해의 결과로서 제형(formulation) 중에 존재하였다. 스테아릴푸마르산 나트륨의 분해%는 존재하는 푸마르산의 양에 의거해서 계산되었다. 스테아릴푸마르산 나트륨의 분해%(w/w, 분해된 스테아릴푸마르산 나트륨/출발 스테아릴푸마르산 나트륨)는 하기 표 6에 일람되어 있다.

표 6

[0107]

시간(개월)	패키지	실시예 1(분해%)	실시예 2(분해%)
0	(없음)	0.2	<0.1
1	A	10.5	0.4
1	B	5.2	0.3
1	C	0.1	0.2
2	A	21.3	1.3
2	B	9.0	0.7
2	C	0.1	0.1
3	A	39.2	2.8
3	B	12.7	1
3	C	0.2	<0.1

[0108] **실시예 4: 라퀴니모드 나트륨 캡슐의 강제 분해**

[0109] 실시예 1 및 2에 따라 제조된 라퀴니모드 나트륨 캡슐을 0.15% H_2O_2 용액에 40분 동안 노출시켰다.

[0110] 노광 후의 각 캡슐에서의 라퀴니모드 나트륨의 양은 크로마토그래피 분석평가법을 이용해서, 그 감소 %를 이하에 표기하였다:

[0111] 실시예 1의 제형: 28.5% 감소.

[0112] 실시예 2의 제형: 0.7% 감소.

[0113] 결과

[0114] 라퀴니모드 나트륨에 있어서의 부형제로서의 메글루민의 이용은 강제 조건 하에서 라퀴니모드 나트륨의 산화-관련 분해를 방지하였다.

[0115] 논의

[0116] 실시예 2의 제형에 있어서의 메글루민의 이용은, 메글루민 없는 유사한 제형에 비해서 3개월 후에 10% 이하의 분해가 일어나도록 40℃, 75% 상대 습도에서 스테아릴푸마르산 나트륨의 분해를 억제한다. 이것은 라퀴니모드 나트륨 제형에 있어서의 메글루민의 이용은 안정성을 증가시키는 것을 나타낸다.

[0117] 또, 메글루민의 이용은 제형 내의 라퀴니모드 나트륨의 분해를 감소시킨다. 구체적으로는, 실시예 2의 메글루민을 지닌 제형은, 0.15% H_2O_2 용액에 40분 동안 노출시킨 때에, 동일한 조건 하에 메글루민을 지니지 않은 유사 제형에 비해서 2.5% 미만의 라퀴니모드 나트륨 분해를 보였다.

[0118] 또한, 3개월 후의 결과로부터 알 수 있는 바와 같이, 실리카겔 등의 건조제의 존재 하에서의 패키지 라퀴니모드 나트륨 조성물은 제형의 안정성을 증가시킨다. 구체적으로는, 패키지에 있어서의 건조제의 존재는 동일 조건 및 시간 간격 하에 건조제가 없는 패키지에 비해서 20% 미만(어떤 경우에는 0.5%)의 스테아릴푸마르산 나트륨의 분해를 일으키는 결과로 되었다.

[0119] WO 2005/074899호 공보는 고체 상태에서의 화학 분해에 대해서 민감하다는 것을 개시하고 있다. 따라서, WO 2005/074899호 공보는 탄산 나트륨 등의 알칼리성 반응 성분의 용액 중에 중성 형태로 라퀴니모드 염기를 용해시키고 이에 따라 라퀴니모드 나트륨을 생성함으로써 약제학적 용도를 위한 라퀴니모드 나트륨의 제조방법을 교시하고 있다. WO 2005/074899호 공보에 개시된 제조 방법은 모두 라퀴니모드 염기를 물과 접촉시킨 채 유지하고 있다.

[0120] 이와 같이 해서, WO 2005/074899호 공보의 개시는 라퀴니모드가 물과 접촉한 경우 문제가 없는 것을 나타낸다.

[0121] 따라서, 패키지 라퀴니모드의 문제를 검토할 때, 라퀴니모드의 패키지가 수분에 대해서 침투성인지의 여부는 관계가 없는 것을 나타내었다. 그러나, 고체 라퀴니모드 제형은 수분에 대해 참으로 민감하여 수분의 존재 시 더욱 신속하게 분해되는 것으로 판명되었다. 이러한 새롭게 인식된 문제를 해결하기 위해, 본 발명은 낮은 투습성을 지닌 패키지로 포장될 필요가 있다는 것을 제공한다.