(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0024925
(43) 공개일자 2025년02월20일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/08 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
A61K 47/22 (2017.01) *A61K 47/40* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/08 (2013.01)
A61K 31/519 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7041152
(22) 출원일자(국제) 2023년05월16일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년12월11일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/063071
(87) 국제공개번호 WO 2023/222660
국제공개일자 2023년11월23일
(30) 우선권주장
PCT/EP2022/063185 2022년05월16일
유럽특허청(EPO)(EP)
PCT/EP2023/055736 2023년03월07일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
하이로리스 디벨롭먼츠 에스에이
벨기에 4000 리에주 불르바르 파띠앙스 에 보종 넘버3/1
(72) 발명자
파틸 아툴
벨기에 4000 리에쥬 불르바르 파띠앙스 에 보종 넘버3/1 하이로리스 디벨롭먼츠 에스에이 피/에이
(74) 대리인
특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 38 항

(54) 발명의 명칭 **수성 티카그렐러 용액, 제조 방법 및 용도**

(57) 요 약

본 발명은 활성 성분으로서 티카그렐러 및 티카그렐러용 가용화제, 바람직하게는 사이클로덱스트린 또는 비타민 E TPGS 를 포함하는 저장 안정성이 개선된 수성 티카그렐러 조성물을 제공한다.

수성 티카그렐러 용액은 바람직하게는 주사 또는 주입에 의해 정맥내 투여를 위해 제공된다. 바람직하게는, 즉시사용가능 형태로 또는 정맥내 투여 전에 희석하기에 적합한 본 발명에 따른 수성 티카그렐러 정맥내 조성물은 티카그렐러 반응성 질환의 치료에서 의약으로서 사용된다.

(52) CPC특허분류
A61K 47/22 (2013.01)
A61K 47/40 (2013.01)
A61P 9/10 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

40℃ 및 75% 상대 습도 또는

25℃ 및 60 % 상대 습도에서

적어도 3 개월의 저장 안정성을 갖는

티카그렐러 및 티카그렐러용 가용화제를 포함하는,

수성 티카그렐러 용액으로서,

바람직하게는 상기 가용화제는 사이클로덱스트린 또는 비타민 E TPGS 인 수성 티카그렐러 용액.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

사이클로덱스트린 중 티카그렐러의 봉입 복합체를 포함하는, 수성 약학적 티카그렐러 용액으로서,

여기서 수성 약학적 티카그렐러 용액이

0.10 내지 14.0 mg/ml 티카그렐러 및

선택된 부피의 수성 약학적 용액 중 티카그렐러의 가용화를 위한 양으로의 20 내지 100 mg/ml 의 사이클로덱스트린 (티카그렐러용 가용화제) 을 포함하고,

여기서 조성물은 5.5 와 9 사이 (종결점 포함됨) 의 pH 를 갖고,

수성 약학적 용액은 25 내지 1000 ml 의 부피를 갖고,

25℃ 및 60% 상대 습도에서 적어도 3 개월의 저장 안정성을 갖는 수성 약학적 티카그렐러 용액.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 오스몰농도가 300 과 900 mOsm/kg 사이인 수성 약학적 티카그렐러 용액.

청구항 4

제 2 항 또는 제 3 항에 있어서, 사이클로덱스트린이 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 및 설포부틸에테르 베타-사이클로덱스트린으로부터 선택되는 수성 약학적 티카그렐러 용액.

청구항 5

제 2 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 단 유기 공용매는 제외되는 수성 약학적 티카그렐러 용액.

청구항 6

제 2 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 의약으로서 사용하기 위한 수성 약학적 티카그렐러 용액.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 조성물이 주입으로서 투여되는 수성 약학적 티카그렐러 용액.

청구항 8

제 6 항 또는 제 7 항에 있어서, 이를 필요로 하는 환자의 급성 관상동맥 증후군 (ACS), 심근 경색 (MI), 허혈성 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 (TIA) 의 치료 또는 혈소판-종양 세포 상호작용의 감소에 사용하기 위한 수성 약학적 티카그렐러 용액.

청구항 9

제 6 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 바람직하게는 티카그렐러 외에 제 2 활성 성분으로서 아세틸 살리실산 또는 그의 염을 포함하는, 이중 항혈소판 요법 (DAPT) 에 사용하기 위한 수성 약학적 티카그렐러 용액.

청구항 10

제 2 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 포함하는 즉시사용가능 주입 용기.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 3000 내지 16000 mg 의 사이클로덱스트린을 포함하는 즉시사용가능 주입 용기.

청구항 12

제 10 항 또는 제 11 항에 있어서, 5 w/v % 덱스트로스 또는 0.9 w/v% 염화나트륨을 포함하는 즉시사용가능 주입 용기.

청구항 13

제 10 항 내지 제 12 항 중 어느 한 항에 있어서, 용기가 백 또는 병인 즉시사용가능 주입 용기.

청구항 14

하기 단계를 포함하는, 제 2 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 따른 수성 약학적 티카그렐러 조성물의 제조 방법:

- 바람직하게는 완충제를 포함하는, 더욱 바람직하게는 포스페이트 완충제를 포함하는 pH 5.5 내지 9 의 수용액을 제조하는 단계,

- 미리 정해진 양의 티카그렐러를 봉입하기 위한 양의 사이클로덱스트린 (티카그렐러용 가용화제) 을 도입하는 단계,

- 미리 정해진 양의 티카그렐러를 첨가하여 사이클로덱스트린 중의 티카그렐러의 봉입 복합체를 수득하는 단계.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 가열은 티카그렐러의 첨가 전에 적용되는 방법.

청구항 16

제 14 항 또는 제 15 항에 있어서, 티카그렐러는 Malvern 마스터사이저를 사용하여 시험할 때 10 마이크로미터 미만의 D90 입자 크기를 갖는 방법.

청구항 17

제 1 항에 있어서,

활성 성분으로서의 티카그렐러를 포함하는, 수성 티카그렐러 조성물로서,

조성물이

사이클로덱스트린 중의 티카그렐러의 수용성 봉입 복합체를 포함하는 용액인 것을 특징으로 하고,

여기서, 조성물은 6 과 8 사이의 pH 를 갖고;

40℃ 및 75 % 상대 습도에서 적어도 3 개월의 저장 안정성을 갖는 수성 티카그렐러 조성물.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 오스몰농도가 350 과 900 mOsm/kg 사이인 수성 티카그렐러 조성물.

청구항 19

제 17 항 또는 제 18 항에 있어서, 사이클로덱스트린이 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 및 베타-사이클로덱스트린의 설포부틸에테르 유도체로부터 선택되는 수성 티카그렐러 조성물.

청구항 20

제 17 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서, 15 내지 40% w/w 사이클로덱스트린을 포함하고; 바람직하게는 15 내지 40% w/w 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린을 포함하는 수성 티카그렐러 조성물.

청구항 21

제 17 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서, 2 내지 15 mg/ml 티카그렐러를 포함하는 수성 티카그렐러.

청구항 22

제 17 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 주입을 위해 제공되고 15 내지 30 ml 의 부피를 갖는 수성 티카그렐러 조성물.

청구항 23

제 17 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 주사를 위해 제공되고 5 내지 15 ml 의 부피를 갖는 수성 티카그렐러 조성물.

청구항 24

제 17 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서, 단 유기 공용매는 제외되는 수성 티카그렐러 조성물.

청구항 25

제 17 항 또는 제 24 항에 있어서, 티카그렐러는 Malvern 마스터사이저를 사용하여 시험할 때 10 마이크로미터 미만의 D90 입자 크기를 갖는 수성 티카그렐러 조성물.

청구항 26

제 17 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,

5 내지 15 mg/ml 티카그렐러,

15 내지 40 % w/w 의 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린,

5 mM 내지 20 mM 의 포스페이트 완충액으로 이루어지고,

임의로 삼투성 조절제를 포함하는 수성 티카그렐러 용액으로서,

여기서 pH 는 5.5 와 8 사이인 수성 티카그렐러 용액.

청구항 27

제 17 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서, 티카그렐러 반응성 의학적 치료에서 사용하기 위한 수성 티카그렐러 조성물.

청구항 28

제 17 항 내지 제 27 항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 주사 또는 주입, 비강 위액 또는 음료로서 투여되는 티카그렐러 반응성 의학적 치료에 사용하기 위한 수성 티카그렐러 조성물.

청구항 29

제 27 항 또는 제 28 항에 있어서, 이를 필요로 하는 환자의 급성 관상동맥 증후군 (ACS) 또는 심근 경색 (MI), 허혈성 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 (TIA) 의 치료 또는 혈소판-종양 세포 상호작용의 감소에 사용하기 위한 수성 티카그렐러 조성물.

청구항 30

제 27 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서, 바람직하게는 티카그렐러 외에 제 2 활성 성분으로서 아세틸살리실산 또는 그의 염을 포함하는, 이중 항혈소판 요법 (DAPT) 에 사용하기 위한 수성 티카그렐러 조성물.

청구항 31

제 27 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 따른 조성물을 포함하는, 50 내지 180 mg 티카그렐러의 전달을 위한 단위 투여량 조성물.

청구항 32

제 31 항에 있어서, 2000 내지 4000 mg 의 사이클로덱스트린을 포함하는 단위 투여량 조성물.

청구항 33

제 31 항 또는 제 32 항에 있어서, 희석제로서 5% 덱스트로오스 물을 포함하는 단위 투여량 조성물.

청구항 34

하기 단계를 포함하는, 제 17 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 따른 수성 티카그렐러 조성물의 제조 방법:

- 바람직하게는 완충제를 포함하는, pH 5.5 내지 9 의 수용액을 제조하는 단계,

- 미리 정해진 양의 티카그렐러를 봉입하기 위한 양의 사이클로덱스트린을 도입하는 단계,

- 미리 정해진 양의 티카그렐러를 첨가하여, 사이클로덱스트린 중의 티카그렐러의 봉입 복합체를 수득하는 단계.

청구항 35

제 34 항에 있어서, 가열은 티카그렐러의 첨가 전에 적용되는 방법.

청구항 36

이를 필요로 하는 환자의 급성 관상동맥 증후군 (ACS), 심근 경색 (MI), 허혈성 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 (TIA) 의 치료 또는 혈소판-종양 세포 상호작용의 감소에 사용하기 위한, 정맥내 투여를 위한 수성 티카그렐러 용액.

청구항 37

바람직하게는 티카그렐러 외에 제 2 활성 성분으로서 아세틸 살리실산 또는 그의 염을 포함하는, 이중 항혈소판 요법 (DAPT) 에 사용하기 위한, 정맥내 투여를 위한 수성 티카그렐러 용액.

청구항 38

제 36 항 또는 제 37 항에 있어서, 용액이 40℃ 및 75% 상대 습도에서의 가속화된 저장 조건에서 적어도 3 개월의 저장 안정성을 갖는 수성 티카그렐러 용액.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 약학 조성물 및 약학 조성물의 의학적 용도 분야에 관한 것이다. 본 발명은 또한 약학 조성물 및 단위 투여량 형태의 제조에 관한 것이다. 활성 성분은 티카그렐러이다. 본 발명은 안정한 티카그렐러 iv 제형을 제공하기 때문에 유리하며, 여기서 티카그렐러 정제만이 이용가능하다. 또한, 본 발명은 약학 상거래에 사용하기에 적합한 개선된 안정성을 갖는 수성 티카그렐러 용액을 제공한다. 본 발명은 티카그렐러-반응성 질환을 갖는 환자가 의식불명 또는 삼킴에 문제가 있는 경우에도 효과적으로 치료될 수 있다는 효과를 가진다. 본 발명에 의해 제공되는 즉시사용가능 액체 티카그렐러 제형은 정제를 분쇄하고 분말을 용해하는데 필요한 시간을 없앤다. 이는 특히 긴급한 처치가 필요한 응급 상황에서 더욱 중요하다. 이것은 또한 개선된 투여량 적정을 허용한다.

배 경 기 술

[0002] 티카그렐러는 잘 알려진 활성 성분이다. 이것은 급성 관상 동맥 증후군 환자에서, 심근 경색 또는 뇌졸중과 같은 혈전 사건의 예방을 위해 사용되는 혈소판 응집 억제제이다. 이의 화학명은 (1S,2S,3R,5S)-3-{7-[(1R,2S)-2-(3,4-디플루오로페닐)사이클로프로필아미노]5-(프로필티오)-3H-(1,2,3)트리아졸로(4,5-D)피리미딘-3-일}-5-(2-하이드록시에톡시)사이클로펜탄-1,2-디올이다.

[0003] 티카그렐러는 AstraZeneca 가 개발해 2010 년 유럽 의약품청, 2011 년 미국 식품의약국 시판 허가를 받았다. 약물로서 이것은 미국에서 Brilinta® 및 유럽에서 Brilique® 이름으로 정제 형태로 판매된다. 이것은 액체 형태로 상업적으로 이용가능하지 않다. 티카그렐러는 혈소판 활성화를 억제하여 작용하는 경구, 가역적, 직접-작용 $P2Y_{12}$ 수용체 길항제이다. Brilinta® 정제는 아스피린과 함께, 급성 관상동맥 증후군 (ACS) 또는 심장 마비 병력이 있는 환자에서 주요 심혈관 이상 (CV) 사건 (심장 마비, 뇌졸중 또는 CV 사망) 의 위험을 크게 줄이는 것으로 나타났다. 미국에서는 Brilinta® 정제가 관상동맥 질환이 있는 고위험 환자의 첫 번째 심장 마비 또는 뇌졸중 위험을 줄이는 데에도 사용권장된다.

[0004] 티카그렐러는 빛, 열 및 산소에 노출되면 분해에 매우 민감한 것으로 나타났으며, 이의 제한된 용해도는 이것을 수용액으로 제형화하는 데 큰 어려움이 있다. 액체 티카그렐러 제형에 대한 필요성이 여전히 높지만, 우리가 아는 한 제약 산업의 요구 사항에 따라 원하는 용해도 및 장기 안정성의 성공적인 상업적 제품은 성공적이지 않았다.

[0005] Sigfridsson et al. (J Pharm Sci 100: 2194-2202, 2011) 은 정맥내 투여에 적합한 것으로 간주되는 조성물을 개시하였다. 조성물은 활성 성분의 안정화를 위한 티카그렐러의 나노입자, 폴리비닐피롤리돈과 Aerosol AOT 의 디소듐 염의 조합, 및 나노현탁액을 얻기 위한 5% 만니톨을 기반으로 한다. Aerosol AOT 는 디옥틸 술포숙시네이트 소듐 염에 해당하는 것으로 여겨진다. 나노현탁액은 적어도 10 개월의 안정성을 갖는 것으로 보고되지만, 저장 동안 입자 응집 및 침강에 대한 약간의 경향이 있는 것으로 보고된다. 따라서, 샘플은 정맥내 투여 전에 초음파처리된다. 이는 약학 용도를 위해서는 번거롭고 안전성 위험을 나타낸다.

[0006] Sigfridsson et al. 의 동일 간행물은 또한 pH 7.4 의 포스페이트 완충 용액 중의 티카그렐러 농도가 빛과 온도의 정상 실험실 조건 하에서 1 개월 후에 감소했다고 언급한다. 따라서, 현탁액에 대한 대안으로서 용액의 연구는 반대의 의미가 있다.

[0007] 의약품 Brilique 60 mg 필름-코팅 정제 (Brilique INN-ticagrelor) 의 제품 특성에 따르면, 정제를 삼키기 어려운 환자를 위해 정제를 분쇄하고 물과 혼합하여 즉시 마실 수 있다고 개시되어 있다. 대안적으로, 혼합물은 비위관을 통해 위장 내로 투여될 수 있다. 이 제형의 단점은 환자가 쉽게 사용할 수 없다는 것이다. 투여 직전 준비가 필요하다. 제형은 장기간 저장 안정성이 없으며 정제 입자는 방치시 정치된다. 응급용으로, 특히 환자가 의식이 없을 때, 이것은 해결책이 아니다.

[0008] Cheong-Weon Cho et al., 2019 는 열악한 티카그렐러 용해도 장벽을 극복하기 위해 경구 전달을 위한 셀프-마이크로 유화 약물 전달 시스템 (SMEDDS) 을 연구하였다. 티카그렐러 용해도는 유성 및 친수성 부형제에서 연구되었다. 에멀젼 시스템을 얻기 위해 계면활성제의 조합을 선택하였다: Capmul MCM/Cremophor EL/Transcutol P. Ticagrelor 는 급성 관상동맥 증후군 환자에서 혈소판 응집을 억제하는 데 사용되지만, 낮은 용해도와 낮은 생체이용률은 생체 내 효능을 제한한다.

[0009] Yaye et al., 2014 는 열, pH, 과산화물 및 빛에 노출되었을 때 티카그렐러의 분해를 연구하였다. 그들은 분자가 분해에 매우 취약함을 나타내는 수많은 분해물 DP1 내지 DP9 를 확인하였다.

[0010] 상기 점을 고려하여, 특히 비상 용도에 대해 양호한 티카그렐러 용해도를 갖는 안정한 티카그렐러 제형을 저장하기 위한 당업계의 필요성이 남아 있다. 본 발명의 목적은 전술한 적어도 하나 이상의 문제점들을 해결하는 것이다. 특히, 본 발명은 장기간 안정성과 함께 향상된 용해도를 갖는 티카그렐러를 활성 성분으로서 포함하는 제형을 제공하는 것을 목적으로 한다. 티카그렐러는 환자가 쉽게 사용할 수 있어야 하며 개발된 제형은 규제 기관이 허용가능하다고 판단하는 성분을 사용해야 한다 (예를 들어, FDA 의 비활성 성분 가이드 - IIG 한도 내).

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 제 1 양태에서, 본 발명은 40℃ 및 75% 상대 습도 또는 25℃ 및 60% 상대 습도에서 적어도 3 개월의 저장 안정성을 갖는 티카그렐러 및 티카그렐러용 가용화제를 수성 티카그렐러 용액을 제공한다.

[0012] 바람직하게는 상기 가용화제는 사이클로덱스트린 또는 비타민 E TPGS 이다.

[0013] 바람직하게는, 본 발명의 일 구현예에 따른 수성 약학적 티카그렐러 용액은 사이클로덱스트린 중 티카그렐러의 봉입 복합체를 포함하고,

[0014] 여기서 수성 약학적 티카그렐러 용액은

[0015] 0.10 내지 14.0 mg/ml 티카그렐러 및

[0016] 선택된 부피의 수성 약학적 용액 중 티카그렐러의 가용화를 위한 양으로의 20 내지 100 mg/ml 의 사이클로덱스트린 (티카그렐러용 가용화제) 을 포함하고,

[0017] 여기서 조성물은 5.5 와 9 사이 (종결점 포함됨) 의 pH 를 갖고,

[0018] 수성 약학적 용액은 25 내지 1000 ml 의 부피를 갖고,

[0019] 25℃ 및 60% 상대 습도에서 적어도 3 개월의 저장 안정성을 갖는다.

[0020] 바람직하게는 오스몰농도는 300 과 900 mOsm/kg 사이이다.

[0021] 바람직하게는, 사이클로덱스트린은 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 및 설포부틸에테르 베타-사이클로덱스트린으로부터 선택된다.

[0022] 바람직하게는 유기 공용매는 제외된다.

[0023] 추가의 양태에서, 본 발명은 의약으로서 사용하기 위한 수성 약학적 티카그렐러 용액을 제공한다. 바람직하게는, 조성물은 주입으로서 투여된다.

[0024] 바람직하게는, 상기 의약은 이를 필요로 하는 환자의 급성 관상동맥 증후군 (ACS), 심근 경색 (MI), 허혈성 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 (TIA) 의 치료 또는 혈소판-종양 세포 상호작용의 감소에 사용하기 위한 것이다.

[0025] 바람직하게는, 상기 의약은 바람직하게는 티카그렐러 외에 제 2 활성 성분으로서 아세틸 살리실산 또는 그의 염을 포함하는, 이중 항혈소판 요법 (DAPT) 에 사용하기 위한 것이다.

[0026] 추가의 양태에서, 본 발명은 본 발명의 일 구현예에 따른 조성물을 포함하는 즉시사용가능 주입 용기를 제공한다.

[0027] 바람직하게는, 본 발명의 일 구현예에 따른 즉시사용가능 주입 용기는 3000 내지 16000 mg 의 사이클로덱스트린을 포함한다.

[0028] 바람직하게는, 본 발명의 일 구현예에 따른 즉시사용가능 주입 용기는 5 w/v % 덱스트로스 또는 0.9 w/v% 염화나트륨을 포함한다.

[0029] 바람직하게는, 용기는 백 또는 병이다.

[0030] 추가의 양태에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 본 발명의 일 구현예에 따른 수성 약학적 티카그렐러 조성물의 제조 방법을 제공한다:

[0031] - 바람직하게는 완충제를 포함하는, 더욱 바람직하게는 포스페이트 완충제를 포함하는 pH 5.5 내지 9 의 수용액을 제조하는 단계,

[0032] - 미리 정해진 양의 티카그렐러를 봉입하기 위한 양의 사이클로덱스트린 (티카그렐러용 가용화제) 을 도입하는 단계,

[0033] - 미리 정해진 양의 티카그렐러를 첨가하여 사이클로덱스트린 중의 티카그렐러의 봉입 복합체를 수득하는 단계.

[0034] 바람직하게는 가열은 티카그렐러의 첨가 전에 적용된다.

[0035] 바람직하게는, 티카그렐러는 Malvern 마스터사이저를 사용하여 시험할 때 10 마이크로미터 미만의 D90 입자 크

기를 갖는다.

[0036] 대안적으로, 본 발명의 일 구현예에 따른 수성 티카그렐러 조성물은 활성 성분으로서 티카그렐러를 포함하고, 조성물은

[0037] 사이클로덱스트린 중의 티카그렐러의 수용성 봉입 복합체를 포함하는 용액인 것을 특징으로 하고,

[0038] 여기서, 조성물은 6 과 8 사이의 pH 를 갖고;

[0039] 40℃ 및 75 % 상대 습도에서 적어도 3 개월의 저장 안정성을 갖는다.

[0040] 바람직하게는, 대안적인 수성 티카그렐러 조성물은 350 과 900 mOsm/kg 사이의 오스몰농도를 갖는다.

[0041] 바람직하게는, 대안적인 수성 티카그렐러 조성물 중의 사이클로덱스트린은 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 및 베타-사이클로덱스트린의 설포부틸에테르 유도체로부터 선택된다.

[0042] 바람직하게는, 대안적인 수성 티카그렐러 조성물은 15 내지 40% w/w 사이클로덱스트린을 포함하고; 바람직하게는 15 내지 40% w/w 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린을 포함한다.

[0043] 바람직하게는, 대안적인 수성 티카그렐러 조성물은 2 내지 15 mg/ml 티카그렐러를 갖는다.

[0044] 바람직하게는, 대안적인 수성 티카그렐러 조성물은 주입을 위해 제공되며 15 내지 30 ml 의 부피를 갖는다.

[0045] 바람직하게는, 대안적인 수성 티카그렐러 조성물은 주사를 위해 제공되며 5 내지 15 ml 의 부피를 갖는다.

[0046] 바람직하게는, 대안적인 수성 티카그렐러 조성물은 유기 공용매가 제외되는 것을 조건으로 한다. 바람직하게는 폴리에틸렌 글리콜은 수성 티카그렐러 조성물로부터 제외된다.

[0047] 바람직하게는, 티카그렐러는 Malvern 마스터사이저를 사용하여 시험할 때 10 마이크로미터 미만의 D90 입자 크기를 갖는다.

[0048] 더욱 바람직하게는, 본 발명의 일 구현예에 따른 대안적인 수성 티카그렐러 조성물은

[0049] 5 내지 15 mg/ml 티카그렐러,

[0050] 15 내지 40 % w/w 의 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린,

[0051] 5 mM 내지 20 mM 의 포스페이트 완충제로 이루어지고,

[0052] 임의로 삼투성 조절제를 포함하고,

[0053] 여기서 pH 는 5.5 와 8 사이이다.

[0054] 추가의 양태에서, 본 발명의 일 구현예에 따른 대안적인 수성 티카그렐러 조성물은 티카그렐러 반응성 의학적 치료에 사용하기 위한 것이고; 바람직하게는 조성물이 주사 또는 주입, 비강 위액 또는 음료로서 투여되는 티카그렐러 반응성 의학적 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0055] 바람직하게는, 본 발명의 일 구현예에 따른 대안적인 수성 티카그렐러 조성물은 이를 필요로 하는 환자의 급성 관상동맥 증후군 (ACS) 또는 심근 경색 (MI), 허혈성 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 (TIA) 의 치료 또는 혈소판-종양 세포 상호작용의 감소에 사용하기 위한 것이다.

[0056] 바람직하게는, 본 발명의 일 구현예에 따른 대안적인 수성 티카그렐러 조성물은 바람직하게는 티카그렐러 외에 제 2 활성 성분으로서 아세틸 살리실산 또는 그의 염을 포함하는, 이중 항혈소판 요법 (DAPT) 에 사용하기 위한 것이다.

[0057] 추가의 양태에서, 본 발명은 본 발명의 구현예에 따른 대안적인 수성 티카그렐러 조성물을 포함하는 50 내지 180 mg 티카그렐러의 전달을 위한 단위 투여량 조성물을 제공한다.

[0058] 바람직하게는 상기 단위 투여량 조성물은 2000 내지 4000 mg 의 사이클로덱스트린을 포함한다.

[0059] 바람직하게는, 상기 단위 투여량은 희석제로서 5% 덱스트로오스 물을 포함한다.

[0060] 추가의 양태에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 본 발명의 일 구현예에 따른 수성 티카그렐러 조성물의 제조 방법을 제공한다:

[0061] - 바람직하게는 완충제를 포함하는, pH 5.5 내지 9 의 수용액을 제조하는 단계,

[0062] - 미리 정해진 양의 티카그렐러를 봉입하기 위한 양의 사이클로덱스트린을 도입하는 단계,

[0063] - 미리 정해진 양의 티카그렐러를 첨가하여, 사이클로덱스트린 중의 티카그렐러의 봉입 복합체를 수득하는 단계.

[0064] 바람직하게는 가열은 티카그렐러의 첨가 전에 적용된다.

[0065] 추가 양태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 환자의 급성 관상동맥 증후군 (ACS), 심근 경색 (MI), 허혈성 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 (TIA) 의 치료 또는 혈소판-종양 세포 상호작용의 감소에 사용하기 위한, 정맥내 투여를 위한 수성 티카그렐러 용액을 제공한다.

[0066] 추가 양태에서, 본 발명은 바람직하게는 티카그렐러 외에 제 2 활성 성분으로서 아세틸 살리실산 또는 그의 염을 포함하는, 이중 항혈소판 요법 (DAPT) 에 사용하기 위한, 정맥내 투여를 위한 수성 티카그렐러 용액을 제공한다.

[0067] 바람직하게는, 본 발명의 일 구현예에 따른 의약으로서 사용하기 위한 정맥내 투여를 위한 상기 수성 티카그렐러 용액은 40℃ 및 75% 상대 습도에서 가속화된 저장 조건에서 적어도 3 개월의 저장 안정성을 갖는다.

과제의 해결 수단

[0068] 발명의 상세한 설명

[0069] 본 발명은 투명하고 개선된 저장 안정한 수성 티카그렐러 제형을 얻는 문제에 대한 해결책을 제공한다. 본 발명의 티카그렐러 제형은 주입으로서 투여하기에 적합하다. 사이클로덱스트린 성분은 IIG-list 라고도 하는 비활성 성분 가이드 (Inactive Ingredient Guide) 에 따라 의료용으로 허용된다. 여기에는 비활성 성분과 투약 형태 및/또는 특정 투여 경로에 대해 FDA 목록에 의해 검토 및 승인된 양이 포함되어 있다. 비타민 E TPGS 로 알려진 D-알파-토코페롤 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트는 안전 보조제로서 미국 식품의약국 (FDA) 의 승인을 받았다.

[0070] 달리 정의하지 않는 한, 기술적 및 과학적 용어를 포함하여 본 발명의 설명에서 사용되는 모든 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야에서 통상의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 바와 같은 의미를 갖는다. 또한, 용어의 정의는 본 발명의 설명을 더 잘 이해하기 위해 포함된다.

[0071] 본원에서 사용되는 바와 같이, 하기 용어들은 다음의 의미를 갖는다:

[0072] 본원에서 사용되는 단수형은 문맥상 달리 언급되지 않는 한, 단수 및 복수 모두를 지칭한다. "계면활성제"는 예를 들어, 하나 이상의 계면활성제를 지칭한다.

[0073] 본원에서 사용되는 "약" 은, 파라미터, 양, 기간 등과 같은 측정가능한 값을 지칭하는 것으로서, 이러한 변동이 기재된 발명에서 수행하기에 적합한 한, 명시된 값의 플러스 또는 마이너스 10% 이하, 바람직하게는 플러스 또는 마이너스 5% 이하, 더욱 바람직하게는 플러스 또는 마이너스 3% 이하, 더욱 더 바람직하게는 플러스 또는 마이너스 1% 이하, 및 더욱 더 바람직하게는 플러스 또는 마이너스 0.1% 이하의 변동을 포함하는 것으로 의도된다. 그러나 "약" 이라는 용어와 관련된 가치 자체가 또한 구체적으로 설명된다는 것이 분명할 것이다. 본 명세서에서 사용되는 "포함하다", "포함하는" 및 "포함한다" 는 이어지는 것들, 예를 들어, 구성성분의 존재 및 당업계에 잘 알려지거나 그곳에 설명된 추가적인, 명명되지 않은 구성성분, 특징, 요소, 부분, 단계의 존재를 명시하고 이들을 배제하지 않는 포괄적인 또는 개방적인 용어이다.

[0074] 종말점에 의한 수치적 범위의 열거는 범위뿐만 아니라 열거된 종말점 내에 포함된 모든 수치 및 분수를 포함한다.

[0075] 본원에서 사용된 용어 "% w/w" 는 조성물의 총 중량에 대한 성분의 중량비가 백분율로 표현되는 중량 백분율을 의미한다.

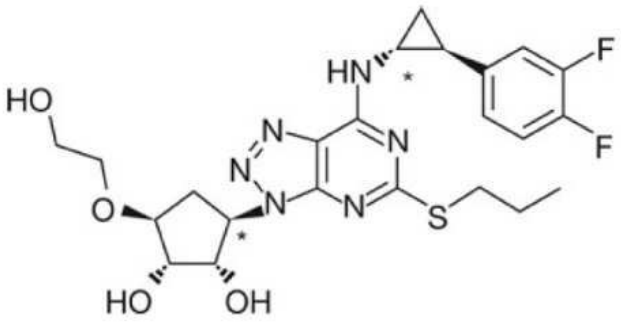
[0076] 제 1 양태에서, 본 발명은 40℃ 및 75% 상대 습도 또는 25℃ 및 60% 상대 습도에서 적어도 3 개월의 저장 안정성을 갖는 티카그렐러 및 티카그렐러용 가용화제를 수성 티카그렐러 용액을 제공한다. 가장 바람직하게는 가용화제는 시클로덱스트린 또는 비타민 E TPGS 이다.

[0077] 바람직하게는, 본 발명은 티카그렐러를 활성 성분으로서 포함하는 수성 티카그렐러 조성물로서, 조성물은 시클로덱스트린 중 티카그렐러의 수용성 봉입 복합체를 포함하는 용액이며, 조성물은 pH 가 5.5 와 9 사이; 바람직하게는 5.8 과 8.5 사이; 더욱 바람직하게는 6.0 과 8.2 사이; 더욱 더 바람직하게는 6.2 와 8.1 사이; 가장 바

람직하게는 7.0 과 8.0 사이인 것을 특징으로 하는 조성물을 제공한다. 7.0 내지 8.0 의 pH 범위는 환자에게 iv 제형을 위한 생리학적 허용성 때문에 특히 중요하다.

[0078] 본원에서 사용되는 용어 "티카그렐러" 는 유리 형태의 티카그렐러뿐만 아니라 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물, 수화물, 거울상이성질체, 다형체 또는 이들의 혼합물을 의미한다. 바람직하게는, 티카그렐러는 이의 유리 형태로 사용된다.

[0079] 티카그렐러는 하기의 화학 구조를 갖는다:



[0080]

[0081] 티카그렐러는 6 개의 입체중심이 있고, 그 결과 많은 결정질 및 무정질 형태가 있다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, 활성제는 결정질 티카그렐러이다. 특히, 다형체 I, II, III 및 IV 로 명명된 4 개의 비-용매화된 결정질 형태가 이용가능하다. 다형체는 상이한 물리적 및 화학적 특성을 나타낸다. 바람직한 구현예에서, 다형체 II 가 사용된다. 이의 X-선 분말 회절 패턴은 5.5° (±0.1°), 6.8° (±0.1°), 10.6° (±0.1°), 13.5° (±0.1°), 14.9° (±0.1°), 18.3° (±0.1°), 19.2° (±0.1°), 22.7° (±0.1°), 24.3° (±0.1°) 및 27.G (±0.1°) 2Q 에서의 특정 피크를 특징으로 한다. 다형체 II 형태는 문헌에서 티카그렐러의 가장 안정한 결정질 형태로서 설명된다.

[0082] 티카그렐러는 수성 매질에서 낮고 pH-독립적 용해도를 갖는다. 생리학적 pH 범위에서 이온화되지 않는 이러한 특성은 액체 제형의 개발을 특히 어렵게 만든다.

[0083] 발명자는 티카그렐러가 사이클로덱스트린을 사용하여 가용화될 수 있음을 발견했다. pH 5.5 내지 9, 및 중요하게는 pH 7.0 내지 8.0 범위의 수용액을 사용하여 장기 저장 안정성을 얻을 수 있다. 유기 공용매 또는 계면활성제의 사용을 피하여, 분해 위험을 줄였다. 특히, 폴리에틸렌 글리콜의 사용을 피하였다. 본 발명은 약학 및 의료 분야의 제형에 필요한 양호한 용해도 및 장기간 저장 안정성을 갖는 투명한 티카그렐러 제형을 제공한다.

[0084] 본원에서 사용되는 용어 "봉입 복합체" 는 하나의 화학 화합물, 즉 호스트가 게스트 화합물이 수용될 수 있는 공동을 갖는 화학 복합체를 의미한다. 호스트와 게스트 사이의 상호작용은 반 데르 발스 (Van der Waals) 결합에 관여한다. 봉입 복합체를 제공하기에 적합한 화합물은 사이클로덱스트린이다.

[0085] 사이클로덱스트린은 전분으로부터 유래된 시클릭 탄수화물이다. 변형되지 않은 사이클로덱스트린은 원통형 구조에서 함께 결합된 글루코피라노스 단위의 수에 따라 다르다. 모체 사이클로덱스트린은 6, 7 또는 8 개의 글루코피라노스 단위를 함유하고 각각 α-, β- 및 γ-사이클로덱스트린이라고 한다. 각각의 사이클로덱스트린 서브유닛은 2 및 3-위치에 2차 하이드록실기 및 6-위치에 1차 하이드록실기를 갖는다. 사이클로덱스트린은 친수성 외부 표면 및 소수성 내부 공동을 갖는 중공 절두된 원추로서 묘사될 수 있다. 수용액에서, 이러한 소수성 공동은 소수성 유기 화합물에 대한 안식처를 제공하며, 이는 이들 공동 내에 이들 구조의 전부 또는 일부를 맞출 수 있다. 봉입 복합체로 알려진 이 과정은 착물화된 약물에 대한 겉보기 수성 용해도 및 안정성을 증가시킬 수 있지만, 안정화의 정도는 약물에 따라 다를 것이다. 복합체는 소수성 상호작용에 의해 안정화되며 임의의 공유 결합의 형성을 포함하지 않는다.

[0086] 모체 사이클로덱스트린 (일반적으로 하이드록실 모이어티에서) 의 화학적 변형은 사이클로덱스트린의 복합화 능력을 유지하거나 개선하면서 때때로 개선된 안전성을 갖는 유도체를 초래하였다. 현재까지 제조된 수많은 유도체화된 사이클로덱스트린 중에서, 단지 2 개만이 상업적으로 실행 가능한 것으로 보인다; 2-하이드록시프로필 유도체 (HP-β-CD 또는 HPβCD), 중성 분자는 Janssen 등에 의해 상업적으로 개발되고, 설포알킬 에테르 유도체 (SAE-β-CD 또는 SAE-CD) 는 CyDex Pharmaceuticals, Inc. 에 의해 개발된다. SAE-CD 는 음으로 하전

된 사이클로덱스트린의 부류이며, 이는 알킬 스페이서의 성질, 염 형태, 치환 정도 및 출발 모체 사이클로덱스트린에 따라 다르다. 사이클로덱스트린 분자 (SBE7-β-CD) 당 평균 약 7 개의 치환기를 갖는 베타-사이클로덱스트린의 설포부틸 에테르 유도체의 소듐 염은 CyDex Pharmaceuticals, Inc. (Kansas) 에 의해 CAPTISOL® 사이클로덱스트린으로서 상용화되고 있다.

[0087] 바람직하게는, 사이클로덱스트린은 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 및 베타-사이클로덱스트린의 설포부틸에테르 유도체로부터 선택된다.

[0088] 더욱 바람직하게는, 사이클로덱스트린은 히드록시프로필-베타-사이클로덱스트린이다. HPβCD 사이클로덱스트린의 선택은 SBECD 사이클로덱스트린보다 우수하였다. SBECD 사이클로덱스트린에 비해 티카그렐러를 가용화하려면 더 적은 양의 HPβCD 가 필요하였다. 광범위한 범위의 HPβCD 농도는 SBECD 에 비해 투명한 수성 티카그렐러 용액을 제공하였했다. 결과는 실시예 1 에 제공된다.

[0089] 바람직한 구현예에서, 티카그렐러는 조성물에 존재하는 유일한 활성 약학 성분이다. 대안적으로, 추가적인 활성 성분이 포함될 수 있다. 바람직하게는, 추가의 활성 성분은 프라수그렐이 아니다.

[0090] 본 발명은 티카그렐러와 수성 액체 담체의 봉입 복합체를 포함하는 수성 액체 제형을 제공한다.

[0091] 볼루스 주사 또는 단기 주입용 농축 티카그렐러 조성물

[0092] 바람직하게는 수성 티카그렐러 조성물은 주입을 위해 제공되며 15 내지 40 ml; 더욱 바람직하게는 20 내지 35 ml; 가장 바람직하게는 25 내지 30 ml 의 부피를 갖는다. 이러한 부피 범위는 본 발명의 일 구현예에 따른 조성물에 대해 전형적이며 수성 티카그렐러 조성물의 정맥내 투여에 사용된다.

[0093] 대안적으로, 정맥내 투여에 대해, 수성 티카그렐러 용액은 주사로 투여될 수 있다. 이러한 목적을 위해, 부피는 바람직하게는 5 와 15 ml 사이이다. 주사는 특히 급성 상황의 치료에 적합한데, 이는 티카그렐러가 짧은 기간에 걸쳐 신속하게 이용가능하게 되기 때문이다.

[0094] 바람직한 구현예에서, 수성 티카그렐러 조성물은 2-15 mg/ml 티카그렐러; 더욱 바람직하게는 4-14 mg/ml 티카그렐러; 더욱 더 바람직하게는 6-13 mg/ml 티카그렐러; 가장 바람직하게는 7-12 mg/ml 티카그렐러 또는 8-10 mg/ml 티카그렐러를 포함한다. 이 양의 티카그렐러는 주사 또는 단기간 주입에 의한 요법과 관련이 있다. 더 적은 양의 선택은 티카그렐러 반응성 의학적 적응증을 필요로 하는 환자에게 더 많은 부피가 투여될 것을 요구한다. 더 많은 양의 티카그렐러는 특히 적은 부피가 포함되는 주사에 의한 투여의 경우, 유효 성분의 용해도에 문제를 일으킨다.

[0095] 가장 바람직하게는 15-40% w/w, 더욱 바람직하게는 20-35% w/w, 더욱 더 바람직하게는 22-34% w/w, 가장 바람직하게는 23-33% w/w 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린을 포함하는 수성 티카그렐러 용액이다. 선택된 사이클로덱스트린의 양은 치료학적으로 관련된 양의 사이클로덱스트린을 둘러싸고 투명한 티카그렐러 용액을 제공하기에 충분한 양이다. 이 범위는 의료 투여에 허용가능하다.

[0096] 본 발명에 따른 수성 티카그렐러 조성물의 바람직한 구현예에서, 유기 공용매는 제외된다. 티카그렐러의 용해도를 향상시키기 위해 유기 공용매를 사용할 필요는 없다. 유기 공용매의 회피는 정맥내 투여를 위한 제품의 더 나은 적합성을 제공한다. 본 발명의 수용액에는 폴리에틸렌 글리콜이 없다.

[0097] 바람직하게는 수성 티카그렐러 조성물은 350 과 900 mOsm/kg 사이의 오스몰농도를 갖는다. 이 오스몰농도는 티카그렐러 치료가 필요한 환자에 대한 정맥내 투여에 유리하다.

[0098] 수성 티카그렐러 조성물의 바람직한 구현예에서, 티카그렐러는 D90 입자 크기가 10 마이크로미터 미만이고; 더욱 바람직하게는 D90 입자 크기가 9 마이크로미터 미만이고; 더욱 더 바람직하게는 D90 입자 크기가 8 마이크로미터 미만이고; 가장 바람직하게는 D90 입자 크기가 7 마이크로미터 미만이다. 표시된 입자 크기를 선택하면 사이클로덱스트린에 티카그렐러를 더 쉽게 통합할 수 있다. 사이클로덱스트린 봉입 복합체에 포함된 티카그렐러의 용해도가 개선된다.

[0099] 활성 성분의 입자 크기를 측정하는 방법은 제형 분야의 통상의 기술자에게 잘 알려져 있다. 본 발명에서 사용되는 방법은 Malvern Mastersizer 건조 분말 방법에 의한다.

[0100] 본 발명의 일 구현예에 따른 수성 티카그렐러 용액에 대해 수득된 저장 기간은 Brillinta® 정제를 분쇄하고 이들을 물과 혼합함으로써 수득된 현재 이용가능한 용액에 비해 연장된다. 달성된 저장 안정성은 특히 의약품 공급 및 저장에서 수성 티카그렐러 용액의 사용과 관련이 있다.

[0101] 수성 티카그렐러 조성물의 바람직한 구현예에서, 조성물은 40℃ 및 75% 상대 습도 (RH) 에서의 가속화된 저장 조건에서 3 개월 이상의 저장 안정성을 갖는다. 더욱 바람직하게는 상기 저장 안정성은 6 개월 이상; 보다 더 바람직하게는 9 개월 이상; 가장 바람직하게는 12 개월 이상이다. 40℃ 및 75% RH 에서 6 개월의 만족스러운 안정성은 25℃ 의 실온에서 24 개월의 저장 수명에 해당한다.

[0102] 본원에서 사용되는 "저장 안정성" 은 총 불순물 수준이 0.5% 미만임을 의미한다.

[0103] 가장 바람직하게는, 수성 티카그렐러 조성물은 다음으로 이루어진 용액이다:

[0104] 5 내지 15 mg/ml 티카그렐러,

[0105] 15 내지 40 % w/w 의 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린,

[0106] 5 mM 내지 20 mM 의 포스페이트 완충제,

[0107] 여기서 pH 는 5.5 와 8 사이이다.

[0108] 상기 제공된 조성물은 간단하고 제조하기 쉽다. 제한된 수의 성분으로 인해 불순물 및 부산물의 형성이 감소하였다.

[0109] 선택적으로, 수성 티카그렐러 조성물은 강장성 개질제, 예컨대 염화나트륨을 포함할 수 있다. 바람직하게는 수성 티카그렐러 조성물의 오스몰농도는 350 과 900 mOsm/kg 사이, 더욱 바람직하게는 360 과 800 mOsm/kg 사이, 더욱 더 바람직하게는 370 과 700 mOsm/kg 사이, 가장 바람직하게는 380 과 600 mOsm/kg 사이이다.

[0110] 일부 구현예에서, 수성 약학 티카그렐러 용액은 5 w/v% 덱스트로오스 용액을 포함한다.

[0111] 추가의 양태에서, 본 발명은 티카그렐러 반응성 의학적 치료에 사용하기 위한 수성 티카그렐러 조성물을 제공하며; 여기서 수성 티카그렐러 조성물은 이전에 기재된 바와 같다.

[0112] 바람직하게는, 수성 티카그렐러 조성물은 정맥내 투여를 위해 제공되고, 조성물은 주사 또는 단기간 주입으로서 투여된다. 이 형태는 즉각적인 치료가 필요한 의식이 없는 환자에게 유리하다. 단기간 주입은 바람직하게는 5 와 30 분 사이, 더욱 더 바람직하게는 10 과 25 분 사이; 가장 바람직하게는 15 와 20 분 사이이다.

[0113] 대안적인 구현예에서, 수성 티카그렐러 조성물은 비강 위 투여를 위한 용액으로서 또는 음료로서 제공된다. 이 형태는 삼키는 데 어려움을 겪는 의식 환자에게 유리하다.

[0114] 바람직하게는, 본 발명의 일 구현예에 따른 수성 티카그렐러 조성물은 이를 필요로 하는 환자의 급성 관상동맥 증후군 (ACS), 심근 경색 (MI), 허혈성 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 (TIA) 의 치료 또는 혈소판-종양 세포 상호작용의 감소에 사용하기 위해 제공된다.

[0115] 본 발명의 일 구현예에 따른 수성 조성물은 정제보다 빠르게 작용하고, 정제보다 생체 이용률이 높으며, 정제를 삼키기 어려운 환자에게 용액을 제공하는 의학적 치료에서의 장점이 있다. 특히 급성 상황에서는, 정맥 주입 또는 주사가 유리하다. 본 발명의 일 구현예에 따른 즉시사용가능 수용액의 이용가능성은 시간 절약 및 투여의 정확성 때문에, 정제의 파쇄 및 물에 첨가하는 것 및 물에 난분산성 정제를 용해시키는 것보다 바람직하다.

[0116] 더욱 바람직하게는, 본 발명의 일 구현예에 따른 수성 티카그렐러 조성물은 단일요법 또는 이중 항혈소판 요법 (DAPT) 에 사용하기 위한 것이다. 바람직하게는, 이중 항혈소판 요법은 티카그렐러 외에 제 2 활성 성분으로서 아세틸 살리실산 또는 그의 염을 포함한다.

[0117] 추가의 양태에서 본 발명은 본 발명의 구현예에 따른 수성 티카그렐러 용액을 포함하는 15 내지 180 mg 티카그렐러의 전달을 위한 단위 투여량 조성물을 제공한다. 환자에게 투여하기 위한 티카그렐러의 용량은 15 mg 내지 180 mg, 더욱 바람직하게는 30 mg 내지 90 mg, 가장 바람직하게는 65 내지 75 mg 의 범위일 수 있다.

[0118] 바람직하게는, 단위 용량 조성물은 2000-4000 mg 의 사이클로덱스트린, 더욱 바람직하게는 2200-3000 mg 의 사이클로덱스트린, 더욱 더 바람직하게는 2400-2800 mg 의 사이클로덱스트린, 가장 바람직하게는 2500 mg 의 사이클로덱스트린을 포함한다.

[0119] 볼루스 주사 또는 단기간 주입을 위한 본 발명에 따른 단위 용량 조성물의 바람직한 구현예에서, 단위 용량 조성물은 희석제로서 물 중 5% 덱스트로스 (D5W) 를 포함한다. 생리 식염수와 링거 락테이트 용액은 탁한 용

액을 제공했기 때문에 희석제로 적합하지 않았다.

[0120] 본원에서 사용되는 "생리 식염수" 는 0.90% w/v 염화나트륨, 308 mOsm/l 또는 9.0 g/L 의 용액에 대해 일반적으로 사용되는 문구를 지칭한다. 동의어는 생리식염수 또는 등장식염수이다.

[0121] 본원에서 사용되는 "링거 락테이트 용액" 은 Hartmann 용액이라고도 하는 소듐 락테이트 용액을 의미한다. 이것은 물에 소듐 클로라이드, 소듐 락테이트, 포타슘 클로라이드 및 칼슘 클로라이드의 혼합물이다. 링거 락테이트 용액 1 리터는 소듐 이온 130-131 mEq, 클로라이 이온 109-111 mEq, 락테이트 이온 28-29 mEq, 포타슘 이온 4-5 mEq 및 칼슘 이온 2-3 mEq 를 함유한다. 링거 락테이트는 오스몰농도가 273 mOsm/l 이고 pH 가 6.5 이다.

[0122] 본 발명의 일 구현예에 따른 단위 용량 조성물은 최소 저장성 또는 고장성을 갖는 양호한 유체 균형과 함께 티카그렐러로 치료하는 것을 제공한다. 본 조성물은 수액을 경구로 복용할 수 없고 탈수 또는 저혈량증이 발생했거나 발생할 위험이 있는 사람들에게 유리하다.

[0123] 추가의 양태에서, 본 발명은 티카그렐러-반응성 질환을 앓고 있는 환자의 치료 방법을 제공하며, 여기서 환자는 적어도 1 개월, 바람직하게는 3 개월, 더 더욱 바람직하게는 적어도 6 개월의 안정성을 갖는 투명 및 수성 티카그렐러 용액으로 치료된다. 바람직하게는 투명 및 수성 티카그렐러 용액은 즉시사용가능 용액이다. 더욱 바람직하게는, 티카그렐러는 사이클로덱스트린으로 둘러싸이고, 이에 의해 티카그렐러-사이클로덱스트린 봉입 복합체를 제공한다. 바람직하게는 투명 및 수성 티카그렐러 용액은 5.5 내지 9 의 pH; 더욱 바람직하게는 7 내지 8 의 생리학적 pH 를 갖는다. 더욱 바람직하게는 투명 및 수성 티카그렐러 용액은 완충제, 가장 바람직하게는 포스페이트 완충제를 포함한다.

[0124] 제 4 양태에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 본 발명의 일 구현예에 따른 수성 티카그렐러 조성물의 제조 방법을 제공한다:

[0125] - pH 5.5 내지 9 의 수용액을 제조하는 단계

[0126] - 미리 정해진 양의 티카그렐러를 봉입하기 위한 양의 사이클로덱스트린을 도입하는 단계,

[0127] - 미리 정해진 양의 티카그렐러를 첨가하여 사이클로덱스트린 중의 티카그렐러의 봉입 복합체를 수득하는 단계.

[0128] 수용액은 바람직하게는 5.8 내지 8.5; 더욱 바람직하게는 6.0 내지 8.2; 가장 바람직하게는 7.0 내지 8.0 의 pH 를 갖는다. 표시된 pH 범위를 유지하기 위해, 용액은 바람직하게는 완충제를 포함한다.

[0129] 바람직하게는 가열 단계는 티카그렐러의 첨가 전에 적용된다. 이것은 선택된 양의 티카그렐러를 용해시키는 데 필요한 사이클로덱스트린의 양을 줄이는 데 유익하다. 티카그렐러는 바람직하게는 30 내지 45℃ 의 온도에서 용액에 첨가된다.

[0130] 제 5 양태에서, 본 발명은 티카그렐러 iv 조성물을 위한 의학적 용도를 제공한다.

[0131] 본 발명은 이를 필요로 하는 환자의 급성 관상동맥 증후군 (ACS), 심근 경색 (MI), 허혈성 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 (TIA) 의 치료 또는 혈소판-종양 세포 상호작용의 감소에 사용하기 위한, 정맥내 투여를 위한 수성 티카그렐러 용액을 제공한다.

[0132] 본 발명은 또한 바람직하게는 티카그렐러 외에 제 2 활성 성분으로서 아세틸 살리실산 또는 그의 염을 포함하는, 이중 항혈소판 요법 (DAPT) 에 사용하기 위한, 정맥내 투여를 위한 수성 티카그렐러 용액을 제공한다.

[0133] 바람직한 구현예에서, 티카그렐러 iv 수용액은 40℃ 및 75% 상대 습도에서의 가속화된 저장 조건에서 3 개월 이상의 저장 안정성을 갖는다.

[0134] 티카그렐러 iv 수용액의 성분은 바람직하게는 이전에 기술한 바와 같다.

[0135] <u>주입용 희석 티카그렐러 조성물</u>

[0136] 추가의 양태에서, 본 발명은 사이클로덱스트린 중에 티카그렐러의 봉입 복합체를 포함하는, 수성 약학적 티카그렐러 용액을 제공하며,

[0137] 여기서 수성 약학적 티카그렐러 용액은

[0138] 0.10 내지 14.0 mg/ml 티카그렐러 및

[0139] 선택된 부피의 수성 약학적 용액 중 티카그렐러의 가용화를 위한 양으로의, 20 내지 100 mg/ml 의 사이클로덱스트린을 포함하고,

[0140] 여기서 조성물은 5.5 와 9 사이 (종결점 포함됨) 의 pH 를 갖고,

[0141] 수성 약학적 용액은 25 내지 1000 ml 의 부피를 갖는다.

[0142] 예기치 않게 티카그렐러는 수성 매질에서 희석 농도로 가용화될 수 있다는 것이 발견되었다. 이것은 티카그렐러-반응성 상태의 치료를 위한 약학 분야에서 관심의 대상이다.

[0143] 바람직하게는 상기 수성 약학적 티카그렐러 용액은 0.1 내지 10.0 mg/ml 티카그렐러, 더욱 바람직하게는 0.2 내지 8 mg/ml 티카그렐러, 더욱 더 바람직하게는 0.3 내지 6.0 mg/ml 티카그렐러, 가장 바람직하게는 0.4 내지 5.0 mg/ml 티카그렐러 또는 0.5 mg 내지 2.0 mg/ml 을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 티카그렐러는 수성 약학적 티카그렐러 용액에 존재하는 유일한 활성 약학 성분이다.

[0144] 바람직한 구현예에서, 오스몰농도는 300 과 900 mOsm/kg 사이이다. 더욱 바람직하게는, 오스몰농도는 350 과 850 mOsm/kg 사이, 더 더욱 바람직하게는 400 과 800 mOsm/kg 사이, 가장 바람직하게는 450 과 750 mOsm/kg 사이이다.

[0145] 바람직한 구현예에서, 사이클로덱스트린은 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린 및 설포부틸에테르 베타-사이클로덱스트린으로부터 선택된다. 더욱 바람직하게는, 사이클로덱스트린은 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린이다. 가장 바람직하게는, 사이클로덱스트린은 (2-하이드록시프로필)-베타-사이클로덱스트린이다.

[0146] 바람직하게는, 상기 수성 약학적 티카그렐러 용액은 6.0 과 8.5 사이, 더욱 바람직하게는 6.5 와 8.0 사이, 더 더욱 바람직하게는 6.8 과 7.8 사이, 가장 바람직하게는 약 7.5 의 pH 를 갖는다.

[0147] 바람직하게는 상기 수성 약학적 티카그렐러 용액은 30 내지 750 ml, 더욱 바람직하게는 40 내지 700 ml, 더욱 더 바람직하게는 50 내지 650 ml, 가장 바람직하게는 100 내지 250 ml 의 부피를 갖는다.

[0148] 바람직한 구현예에서, 유기 공용매, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜은 본 발명에 따른 조성물로부터 제외된다. 바람직한 구현예에서, 계면활성제는 본 발명에 따른 조성물로부터 제외된다. 가장 바람직한 구현예에서, 유기 공용매 및 계면활성제는 본 발명에 따른 조성물로부터 제외된다.

[0149] 본 발명의 일 구현예에 따른 희석 수성 약학적 티카그렐러 용액은 25℃ 및 60% 상대 습도에서 적어도 3 개월의 저장 안정성을 갖는다. 더욱 바람직하게는, 수성 약학적 티카그렐러 용액은 25℃ 및 60% 상대 습도에서 측정시 적어도 4, 5, 6, 12, 18, 또는 24 개월의 저장 안정성을 갖는다.

[0150] 일부 구현예에서, 수성 약학적 티카그렐러 용액은 약학적으로 허용가능한 완충액을 포함한다. 바람직하게는 상기 완충액은 포스페이트 완충액이다. 일부 구현예에서, 완충액은 0.005 M 내지 0.1 M, 바람직하게는 0.007 M 내지 0.010 M, 더욱 더 바람직하게는 0.0108 M 내지 0.010 M, 가장 바람직하게는 10 mM 의 농도로 존재한다. 더욱 바람직하게는 10 밀리몰 (mM) 포스페이트 완충액이다. 1 밀리몰 = 1 mM = 리터 당 1 mmol.

[0151] 일부 구현예에서, 수성 약학 티카그렐러 용액은 5 w/v% 덱스트로오스 용액을 포함한다.

[0152] 추가의 양태에서, 본 발명의 일 구현예에 따른 수성 약학적 티카그렐러 용액은 의약으로서 사용하기 위한 것이다.

[0153] 바람직한 구현예에서, 상기 수성 약학적 티카그렐러 용액은 주입으로서 투여된다.

[0154] 바람직하게는, 본 발명의 일 구현예에 따른 수성 약학적 티카그렐러 용액은 이를 필요로 하는 환자의 급성 관상동맥 증후군 (ACS), 심근 경색 (MI), 허혈성 뇌졸중, 일과성 허혈 발작 (TIA) 의 치료 또는 혈소판-종양 세포 상호작용의 감소에 사용하기 위한 것이다.

[0155] 바람직하게는, 본 발명의 일 구현예에 따른 수성 약학적 티카그렐러 용액은 바람직하게는 티카그렐러 외에 제 2 활성 성분으로서 아세틸 살리실산 또는 그의 염을 포함하는, 이중 항혈소판 요법 (DAPT) 에 사용하기 위한 것이다.

[0156] 추가의 양태에서, 본 발명은 본 발명의 일 구현예에 따른 조성물을 포함하는 즉시사용가능 주입 용기를 제공한

다.

[0157] 바람직하게는 상기 조성물은 3000-16000 mg, 더욱 바람직하게는 4000-15000 mg, 더욱 더 바람직하게는 5000-10000 mg, 가장 바람직하게는 6000-8000 mg 의 사이클로덱스트린을 포함한다. 해당 사이클로덱스트린은 바람직하게는 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린이다. 가장 바람직하게는, 사이클로덱스트린은 (2-하이드록시프로필)-베타-사이클로덱스트린이다.

[0158] 바람직하게는 상기 조성물은 5 w/v % 덱스트로스 또는 0.9 w/v % 염화나트륨을 포함한다. 이러한 희석제는 정맥내 투여에 사용하기 위한 조성물의 상용성에 기여한다.

[0159] 바람직하게는, 즉시사용가능 주입 용기는 백 또는 병이다.

[0160] 바람직한 구현예에서, 티카그렐러는 즉시사용가능 주입 용기에 존재하는 유일한 활성 약학 성분이다.

[0161] 최종 양태에서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는, 본 발명의 일 구현예에 따른 수성 약학적 티카그렐러 조성물의 제조 방법을 제공한다:

[0162] - 바람직하게는 완충제를 포함하는, 더욱 바람직하게는 포스페이트 완충제를 포함하는 pH 5.5 내지 9 의 수용액을 제조하는 단계,

[0163] - 미리 정해진 양의 티카그렐러를 봉입하기 위한 양의 사이클로덱스트린을 도입하는 단계,

[0164] - 미리 정해진 양의 티카그렐러를 첨가하여 사이클로덱스트린 중의 티카그렐러의 봉입 복합체를 수득하는 단계.

[0165] 바람직하게는 가열은 티카그렐러의 첨가 전에 적용된다. 이것은 티카그렐러-사이클로덱스트린 봉입 복합체를 얻는 데 유익하다.

[0166] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 일 구현예에 따른 방법에 사용되는 티카그렐러는 Malvern 마스터사이저를 사용하여 시험할 때 10 마이크로미터 미만의 D90 입자 크기를 갖는다.

[0167] 티카그렐러용 대체 가용화제

[0168] 또한 비타민 E TPGS 는 저장 안정성이 향상된 수성 티카그렐러 용액의 제조에 티카그렐러의 가용화제로 사용될 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0169] 최종 양태에서, 본 발명은 40℃ 및 75% 상대 습도 또는 25℃ 및 60% 상대 습도에서 적어도 3 개월의 저장 안정성을 갖는 티카그렐러 및 티카그렐러용 가용화제를 포함하는 수성 티카그렐러 용액을 제공하며, 상기 가용화제는 비타민 E TPGS 이다.

[0170] 바람직하게는, 가용화제로서 비타민 E TPGS 를 포함하는 상기 수성 티카그렐러 용액은 의약으로서 사용하기 위한 것이고; 바람직하게는 비경구 투여를 위한 것이고; 더욱 바람직하게는 정맥내 투여를 위한 것이다.

[0171] 바람직하게는, 가용화제로서 비타민 E TPGS 를 포함하는 상기 수성 티카그렐러 용액에는 유기 공용매가 없다.

[0172] 바람직하게는, 가용화제로서 비타민 E TPGS 를 포함하는 상기 수성 티카그렐러 용액은 용액 ml 당 0.6 내지 20 mg 티카그렐러를 포함한다. 더욱 바람직하게는 티카그렐러 농도는 1.0 내지 15 mg/ml; 더 더욱 바람직하게는 5.0 내지 10 mg/ml; 가장 바람직하게는 6.0 내지 9.0 mg/ml 이다.

[0173] 바람직하게는 상기 수성 티카그렐러 용액은 2.5 내지 10,0 w/v% 비타민 E TPGS 를 포함한다.

[0174] 바람직하게는, 상기 수성 티카그렐러 용액은 물 중의 2.5 w/v 비타민 E TPGS 및 용액 ml 당 10 mg 티카그렐러를 포함한다.

[0175] 바람직하게는, 상기 수성 티카그렐러 용액은 물 중의 5.0 w/v 비타민 E TPGS 및 용액 ml 당 10 내지 12 mg 티카그렐러를 포함한다.

[0176] 바람직하게는, 상기 수성 티카그렐러 용액은 물 중의 10.0 w/v 비타민 E TPGS 및 용액 ml 당 10 내지 15 mg 티카그렐러를 포함한다.

[0177] 본 발명을 실시예에 의해 추가로 설명한다. 이러한 예는 포괄적이지 않다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0178] 실시예

[0179] 실시예 1

[0180] 첫 번째 예에서는 두 가지 상이한 유형의 사이클로덱스트린을 사용하고 티카그렐러의 가용화를 비교하였다. HPβCD 또는 SBECD 의 완충되지 않은 스톡 용액을 20 w/w%, 25 w/w%, 30 w/w%, 35 w/w% 및 40 w/w% 의 표적 농도로 물에서 제조하였다. 티카그렐러를 보르텍스 하에 천천히 첨가하였다. 티카그렐러는 밀리 Q 물에 5, 10 또는 14 mg/ml 의 농도로 사용되었다. 티카그렐러-사이클로덱스트린 용액을 진탕 플랫폼에 방치하였다. 초음파 처리 또는 열은 가하지 않았다.

[0181] 표 1 및 2 의 결과로부터, HPβCD 가 시험된 더 넓은 범위의 사이클로덱스트린 및 티카그렐러 농도에서 티카그렐러를 용해시킬 수 있었다는 것을 알 수 있다. 25 w/w%, 30 w/w%, 35 w/w% 및 40 w/w% HPβCD 로 HPβCD 중 5 mg/ml 티카그렐러가 포함된 투명한 수용액을 수득하였다.

[0182] 표 1: HPβCD 중 티카그렐러의 용해도

MilliQ 중 HPβCD 농도 (% w/w)	티카그렐러 농도 (mg/ml)	사이클로덱스트린 중의 티카그렐러의 외양					응집 시험
		5 분 진탕 후	30 분 진탕 후	60 분 진탕 후	3 시간 진탕 후	밤새 진탕 후	
40%	5	+	+	+	+	+	통과
	10	-	+/-	+/-	+/-	+	통과
	14	-	+/-	+/-	+/-	+/-*	n.a.
35%	5	+/-	+/-	+/-	+/-	+	통과
	10	-	+/-	+/-	+/-	+	통과 안됨
	14	-	+/-	+/-	+/-	+/-	n.a.
30%	5	-	+/-	+/-	+/-	+	통과
	10	-	-	-	-	-	n.a.
	14	-	-	-	-	-	n.a.
25%	5	-	+/-	+/-	+/-	+*	통과 안됨
	10	-	-	-	-	-	n.a.
	14	-	-	-	-	-	n.a.
20%	5	-	+/-	+/-	+/-	-	n.a.
	10	-	-	-	-	-	n.a.
	14	-	-	-	-	-	n.a.

+ 투명, 완전히 용해된 것처럼 보임
- 침전이 있는 반투명 용액
+/- 침전이 있는 투명 용액
* 1 시간 초음파 처리 후

[0183]

[0184] 표 2: SBECD 중 티카그렐러의 용해도

MilliQ 중 SBECD 농도 (%w/w)	티카그렐러 농도 (mg/ml)	사이클로덱스트린 중의 티카그렐러의 외양					응집 시험
		5 분 진탕 후	30 분 진탕 후	60 분 진탕 후	3 시간 진탕 후	밤새 진탕 후	
40%	5	-	+/-	+/-	+/-	+	통과
	10	-	-	-	-	-	n.a.
	14	-	-	-	-	-	n.a.
35%	5	-	+/-	+/-	+/-	-	n.a.
	10	-	-	-	-	-	n.a.
	14	-	-	-	-	-	n.a.
30%	5	-	-	-	-	-	n.a.
	10	-	-	-	-	-	n.a.
	14	-	-	-	-	-	n.a.
25%	5	-	-	-	-	-	n.a.
	10	-	-	-	-	-	n.a.
	14	-	-	-	-	-	n.a.
20%	5	-	-	-	-	-	n.a.
	10	-	-	-	-	-	n.a.
	14	-	-	-	-	-	n.a.

+ 투명, 완전히 용해된 것처럼 보임

- 침전이 있는 반투명 용액

+/- 침전이 있는 투명 용액

[0185]

[0186] 결과적으로 티카그렐러는 진탕 플랫폼에 그대로 두면 용해될 수 있었다. 초음파 처리는 적용되지 않았다. HPβCD 는 milliQ 물에서 40% w/w, 35% w/w 또는 30% w/w 의 사이클로덱스트린을 사용하여 5 mg/ml 의 티카그렐러 농도에서 사용될 수 있다. 이들 용액은 실온에서 3 일, 4℃ 에서 수일 동안 테스트하는 동안 적어도 투명하게 유지되었다.

[0187] 실시예 2

[0188] 실시예 1 에 도시된 실험 후, 수성 티카그렐러-사이클로덱스트린 봉입 복합체의 장기 안정성을 보장하기 위해 적합한 pH 범위의 선택으로 추가 최적화를 수행하였다.

[0189] 표 3 에 제공된 하기 조성물을 준비하였다.

[0190] 표 3: 저장 안정성 시험을 위한 조성물.

	mg/ml
티카그렐러	6
HPβCD 40%w/w	452
아세테이트 또는 포스페이트 완충액 pH 4.5 내지 6.5	1 ml 까지 Q.S

[0191]

[0192] HPβCD 를 물에 별도로 제조된 pH 4.5, 5.5 또는 6.5 의 완충 용액에 용해시켰다. 일단 투명한 용액이 얻어지면, 티카그렐러를 일정한 교반 하에 완충 용액에 용해시켰다. 완충액 중의 티카그렐러를 0.22 미크론을 통해 여과하고, USP 타입 I 유리 바이알에 채웠다. 바이알은 마개를 막고 보관하였다. N2 퍼징 및 빛에 대한 직접적인 노출 방지와 같은 모든 예방 조치를 제조 동안 취했다. 바이알을 40℃ 및 75% 상대 습도 (RH) 에서 보관하였다.

[0193] 제형의 안정성을 결정하기 위해, HPLC 에서 관련 물질 방법을 사용하여 배치를 평가하였다. 이들 배치의 데이터를 하기 표 4 에 열거한다.

[0194] 구배 HPLC 방법을 사용하여 YMC-Pack Pro C18 컬럼 (100x4.6mm, S-3μm 12nm) 을 사용하여 제형 중의 불순물을 분석하였다. 모든 불순물에 대해 양호한 분리가 얻어졌다.

[0195] 아민 불순물: (1S,2S,3R,5S)-3-(7-아미노-5-(프로필설파닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)-5-(2-하이드록시에톡시)사이클로펜탄-1,2-디올. 이것은 공정 관련 분해성 불순물이다.

[0196] 레지오머 불순물: (1S, 2S, 3R, 5S)-3-((3-((1R,2S)-2-(3,4-디플루오로페닐)사이클로프로필)-5-(프로필설파닐)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-7-일)아미노)-5-(2-하이드록시에톡시)사이클로펜탄-1,2-디올. 이것은 공정 관련 분해성 불순물이다.

[0197] 아세탈 불순물: 2-[[(3aR,4S,6S,6aS)-6-[7-[[1R,2S)-2-(3,4-디플루오로페닐)-사이클로프로필]아미노]-5-(프로필설파닐)-3H-[1,2,3]-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일]-2,2-디메틸테트라하이드로-2H-3aH사이클로펜타[d][1,3]디옥솔-4-일]옥시]에탄-1-올.

[0198] 이것은 공정 관련 분해성 불순물이다.

[0199] 트리올 불순물: (1S,2R,3S,4R)-4-(7-((1R,2S)-2-(3,4-디플루오로페닐)사이클로프로필아미노)-5-(프로필티오)-3H-[1,2,3]트리아졸로[4,5-d]피리미딘-3-일)사이클로펜탄-1,2,3-트리올.

[0200] 이것은 공정 관련 분해성 불순물이다.

[0201] 4 주 동안 40℃ 및 75% RH 에서 거의 0.3% 수준에서 레지오머 불순물만이 증가하는 것으로 관찰되었으며; 사양 한계는 0.3% 이다. 따라서 제품의 안정성을 추가로 최적화하기 위해, pH 7 내지 8 에서 조사를 수행했다.

[0202] 실시예 3

[0203] 실시예 2 에 기재된 실험에 따라, pH 7.5 에서의 저장 안정성 연구를 수행하였다.

[0204] 먼저 HPβCD 를 물에 별도로 제조된 pH 7.5 의 포스페이트 완충 용액에 용해시켰다. 일단 투명한 용액이 얻어지면 티카그렐러를 일정한 교반 하에 용액에 용해시켰다. 용액을 0.22 마이크로미터 필터를 통해 여과하고, USP 타입 I 앰버 색상 유리 바이알에 채웠다. 바이알은 마개를 막고 보관하였다. N_2 퍼징 및 빛에 대한 직접적인 노출 방지와 같은 모든 예방 조치를 제조 동안 취했다.

[0205] 표 4: 40℃ 및 75% RH 에서 저장 후 pH 4.5, 5.5 및 6.5 에서의 수용액 중 티카그렐러-사이클로덱스트린 봉입 복합체의 안정성 시험

[0206]

시점		T=0			T=2 주			T=4 주		
조건		pH 4.5	pH 5.5	pH 6.5	pH 4.5	pH 5.5	pH 6.5	pH 4.5	pH 5.5	pH 6.5
상대적 체류 시간 (분)	불순물	평균 불순물 함량 (%)	평균 불순물 함량 (%)	평균 불순물 함량 (%)	평균 불순물 함량 (%)	평균 불순물 함량 (%)	평균 불순물 함량 (%)	평균 불순물 함량 (%)	평균 불순물 함량 (%)	평균 불순물 함량 (%)
0.45	아민 불순물	0.05	0.04	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.04	0.05
0.70	산화제 불순물 1	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.01	0.01	0.00
0.70	산화제 불순물 2	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02	0.02	0.04
0.97	트리올 불순물	0.05	0.05	0.06	0.05	0.05	0.06	0.05	0.05	0.05
1.02	레지오머 불순물	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.42	0.30	0.35
1.50	아세탈 불순물	0.05	0.05	0.06	0.06	0.05	0.06	0.05	0.05	0.06
1.52		0.03	0.02	0.03	0.04	0.03	0.04	0.03	0.02	0.03
총 불순물 (%)		0.36	0.33	0.36	0.40	0.36	0.41	0.80	0.65	0.72
합계 불순물>0.05(%)		0.22	0.16	0.22	0.23	0.21	0.23	0.63	0.45	0.56

[0207] 표 5: 저장 안정성 시험을 위한 조성물.

[0208]

	mg/ml
티카그렐러	6
HPβCD 40% w/w	452
포스페이트 완충액 pH 7.5	1 ml 까지 Q.S

[0209] 표 6: 40℃ 및 75% 상대 습도에서 저장된 pH 7.5 의 수용액에서 티카그렐로-사이클로덱스트린 봉입 복합체의 저장 안정성 연구.

시점 40 °C 및 75 % RH		T=0	T=4 주	T=8 주	T=12 주	T=24 주
분석 티카그렐러 (%)		104.27	104.47	102.59	102.31	104.39
상대적						
체류						
시간 (분)	불순물 ID	불순물	불순물	불순물	불순물	불순물
		(%):	(%):	(%):	(%):	(%):
0.45	아민 불순물	0.04	0.05	0.05	0.05	0.07
0.97	트리올 불순물	0.04	0.05	0.05	0.04	0.05
1.03	레지오머 불순물	0.00	0.01	0.04	0.08	0.16
1.49	아세탈 불순물	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
총 불순물 (%)		0.31	0.32	0.29	0.41	0.35
합계 불순물 >0.05 (%)		0.11	0.14	0.15	0.23	0.33

[0210]

[0211] 안정성 연구 결과를 토대로, 표 6 에 요약된 바와 같이, 40℃ 및 75% 상대 습도의 가속 저장 조건에서 양호한 저장 안정성이 얻어진다는 결론을 얻었다. 영역 불순물은 잘 제어되었으며 다른 불순물은 우려할 사항이 없었다.

[0212] 실시예 4

[0213] 추가 실험에서, HPβCD 농도를 40% w/w 미만으로 최적화하기 위해, 표적 티카그렐러 용량의 용해에 도움이 되는 투명한 용액을 얻기 어려운 농도에서 40℃ 의 열을 적용하였다.

[0214] 티카그렐러 5 mg/ml 농축액 및 응집 시험 (1 ml 희석제 중 20 μl 샘플 물질) 으로 수득한 직접적인 물리적 안정성 데이터를 표 7 에 나타내었다. 표 7 은 분석, 순도, 오스몰농도 및 pH 에 대한 데이터를 포함한다.

[0215] 표 7: 다양한 HPβCD 농도와 함께 티카그렐러 5 mg/ml 배치의 물리적 안정성. 데이터는 HPβCD 강도로 정렬된다. 덱스트로스 또는 식염수로 희석할 때의 티카그렐러 농도: 0.1 mg/ml.

HPβCD 강도 (% w/w)	외양, 비희석됨	5% 덱스트로스 중 외양	NaCl 0.9% 중 외양
32.5	투명 용액	투명 용액	투명 용액
30.0	투명 용액	투명 용액	탁함
27.5	탁함; 40°C 까지 가열 후 투명	투명 용액	탁함
25.0	탁함; 40°C 까지 가열 후 투명	투명 용액	탁함
22.5	탁함; 40°C 까지 가열 후 투명	투명 용액	탁함

[0216]

[0217] 식염수에 희석했을 때 물리적 안정성이 좋지 않기 때문에 5 mg/ml 티카그렐러 제형에 대해 32.5% w/w HPβCD 가 선택되었다. 희석되지 않은 농축액은 22.5% w/w 만큼 낮은 HPβCD 농도를 갖는 냉장고에서도 안정적으로 유지되었다. 이러한 농도는 거의 등장성 제형을 산출하였다.

[0218] 결론적으로, HPβCD 와 함께 5-15 mg/ml 티카그렐러를 20-40% w/w 의 농도 범위에서 열의 사용 없이 용해하는 것이 가능하였다. 투명한 용액을 달성하기 위해 열을 가하면 15-20% w/w 와 같은 더 낮은 농도의 HPβCD 로 우수한 용해도를 달성할 수 있었다.

[0219] 주사 또는 정맥내 투여와 관련된 농도의 투명하고, 저장 안정적인 티카그렐러 용액을 제공하기 위해서는 적어도 15% w/w HPβCD 가 필요하였다.

[0220] 실시예 5

[0221] 실시예 4 에서 수득된 결과로부터, 부형제의 농도는 생성된 티카그렐러 용액이 고장성인 것일 수 있음을 알 수 있다. 여러 배치의 오스몰농도와 pH 를 확인하였다. 용액은 19 mM 포스페이트 완충액 및 pH 7.5 를 가졌다. 결과가 표 8 에 제공되어 있다.

[0222] 표 8: 희석되지 않은 배치에서 pH 및 오스몰농도 측정.

HPβCD 강도 (% w/w)	분석 (%)	총 불순물 (%)	pH 비희석됨	오스몰농도 비희석됨 (mOsm/kg)
32.5	99.26	0.41	7.68	813
30.0	107.64	0.44	7.74	638
27.5	104.27	0.42	7.69	549
25.0	103.23	0.41	7.69	493
22.5	98.15	0.39	7.67	392

[0223]

[0224] 적합한 희석제를 검색하기 위해 희석 연구를 수행하였다.

[0225] 다양한 양의 HPβCD 가 있는 5 mg/ml 티카그렐러-사이클로덱스트린 용액을 생리 식염수, 5% 덱스트로스 용액 또는 링거 락테이트 용액으로 희석하였다. 안정성을 스크리닝하였다. 덱스트로스 또는 식염수로 희석할 때의 티카그렐러 농도: 0.1 mg/ml 결과를 표 9 에 요약한다.

[0226] 표 9: 희석제 시험

HPβCD 강도 (% w/w)	외양, 비희석됨	5% 덱스트로스 중 외양	NaCl 0.9% 중 외양
32.5	투명 용액	투명 용액	투명 용액
30.0	투명 용액	투명 용액	탁함
27.5	탁함; 40°C 까지 가열 후 투명	투명 용액	탁함
25.0	탁함; 40°C 까지 가열 후 투명	투명 용액	탁함
22.5	탁함; 40°C 까지 가열 후 투명	투명 용액	탁함

[0227]

[0228] 또한, 완충액 강도가 pH 및 삼투압 농도에 미치는 영향에 대해 스크리닝을 수행했다. 결과를 표 10 에 요약한다.

[0229] 표 10: pH, 오스몰농도, 분석 및 불순물에 대한 완충액 강도의 영향.

포스페이트 완충액 pH 7.5 강도 (mM)	pH 샘플	pH 플라시보	오스몰농도 샘플 (mOsm/kg)	오스몰농도 플라시보 (mOsm/kg)	분석 (%)	총 불순물 (%)
19	7.70	7.71	758	790	102.58	0.42
10	7.69	7.72	724	692	102.98	0.42
5	7.66	7.73	703	725	100.49	0.40
0.19	7.18	7.45	809	771	102.23	0.42

[0230]

[0231] 다른 완충액 강도에서 pH 7.5 의 포스페이트 완충액은 오스몰농도에 거의 영향을 미치지 않는다는 결론을 내렸다. 0.19 mM 완충액 강도를 제외하였다. 이 완충액 강도는 너무 약하여 pH 를 변화시켰다.

[0232] 실시예 6

[0233] 추가의 예에서, 용해도에 대한 입자 크기의 영향을 시험하였다.

[0234] 티카그렐러 활성 성분에 대한 2 개의 상이한 입자 크기 직경, 5.5 및 15 마이크로미터를 스크리닝하였다. pH 및 오스몰농도는 영향을 받지 않았다. 더 작은 입자는 표 11 에 요약된 바와 같이, 더 빠른 용해 시간을 보여주었다.

[0235] 마이크로화된 티카그렐러는 용해 시간에 유의한 개선을 보였다. 결과적으로, 10 마이크로미터 미만의 D90 을 갖는 마이크로화된 티카그렐러가 바람직하다.

[0236] 본원에 사용된 용어 "D90" 은 존재하는 입자의 적어도 90% 가 표적 입자 크기보다 작은 크기를 갖는다는 것을

의미한다. 그러나, 티카그렐러의 입력 입자 크기 분포 (PSD) 의 변화가 가능할 것이며, 티카그렐러의 용해율에 영향을 줄 것으로 이해된다.

[0237] 표 11: 입자 크기의 영향

입자 분포, D90 (0.9)	용해 시간	pH	오스몰농도 (mOsm/kg)
5.5μm, 마이크로화됨	33 분	7.68	751
15μm, 비마이크로화됨	125 분	7.70	753

[0238]

[0239] 실시예 7

[0240] 정맥내 사용을 위한 용액의 HPβCD 농도 및 pH 를 최적화하기 위해 12 주/3 개월 안정성 연구를 수행하였다. pH 7 내지 8 에서 5 mg/ml 티카그렐러가 포함된 32.5% w/w HPβCD 의 조성물을 제조하고 저장하였다. 그 안정성은 일정한 간격으로 테스트되었다.

[0241] 3 가지 상이한 pH - 7, 7.5 및 8- 에서의 안정성 프로파일의 비교는 하기와 같이 수행되었고, 3 가지 제형 모두에 대한 제조 공정은 19 mM 에서의 완충액 강도로 일정하게 유지되었다. 결과는 표 12 내지 14 에 요약되어 있다.

[0242] 표 12: 앰버 유리 바이알에서의 저장 안정성 - pH 7

		앰버 색상 USP 타입 I			
HPβCD	40%w/w	19mM pH 7 포스페이트 완충액			
		T0	1M	2M	3M
	설명	투명	투명	투명	투명
	분석	98.95	99.73	99.81	98.51
	pH	7.33	7.34	7.34	7.30
RRT	불순물	%	%	%	%
0.45	아민 불순물	0.04	0.04	0.04	0.06
0.97	트리올 불순물	0.05	0.02	0.04	0.04
1.03	레지오머	0.00	0.03	0.06	0.11
1.49	아세탈 불순물	0.05	0.05	0.05	0.05
	총	0.41	0.27	0.34	0.40
합계 불순물 >0.05 (%)		0.22	0.05	0.11	0.22

[0243]

[0244] 표 13: 앰버 유리 바이알에서의 저장 안정성 - pH 7.5

		앰버 색상 USP 타입 I			
HPβCD	40%w/w	19mM pH 7.5 포스페이트 완충액			
		T0	1M	2M	3M
	설명	투명	투명	투명	투명
	분석	104.27	104.47	102.59	102.31
	pH	7.40	7.50	7.48	7.55
RRT	불순물	%	%	%	%
0.45	아민 불순물	0.04	0.05	0.05	0.05
0.97	트리올 불순물	0.04	0.05	0.05	0.04
1.03	레지오머	0.00	0.01	0.04	0.08
1.49	아세탈 불순물	0.05	0.05	0.05	0.05
	총	0.31	0.32	0.29	0.41
합계 불순물 >0.05 (%)		0.11	0.14	0.15	0.23

[0245]

[0246] 표 14: 앰버 유리 바이알에서의 저장 안정성 - pH 8.0

		앰버 색상 USP 타입 I			
HPβCD	40%w/w	19mM pH 8 포스페이트 완충액			
		T0	1M	2M	3M
	설명	투명	투명	투명	투명
	분석	103.25	105.88	105.46	104.46
	pH	8.07	8.10	8.04	8.03
RRT	불순물	%	%	%	%
0.45	아민 불순물	0.04	0.05	0.05	0.07
0.97	트리올 불순물	0.06	0.03	0.05	0.05
1.03	레지오머	0.00	0.01	0.03	0.06
1.49	아세탈 불순물	0.05	0.05	0.05	0.05
	총	0.43	0.26	0.32	0.37
합계 불순물 >0.05 (%)		0.25	0.09	0.15	0.23

[0247]

[0248] 상기 데이터로부터 HPβCD 중의 티카그렐러 용액은 7 내지 8 의 pH 범위에서 안정하였다는 결론을 내렸다.

[0249] 실시예 8

[0250] 티카그렐러-사이클로덱스트린 봉입 복합체의 안정성에 대한 포장 재료의 잠재적인 영향을 연구하기 위해 32.5%w/w HPβCD 를 포함하는 조성물을 이전 시험과 유사한 절차 및 예방 조치로 제조했으며, 샘플을 40℃/75% RH 의 온도에서 투명한 투명 유리 바이알 및 앰버 유리 바이알에 보관하였다. 그 결과를 표 15 및 표 16 에 나타내었다.

[0251] 가속 저장 안정성 시험 결과는 3 개월 후에는 둘 사이에 유의한 차이가 관찰되지 않았음을 나타내었다. 모든 샘플은 투명한 수용액으로 남아 있었다. 샘플의 pH 는 안정적으로 유지되었다. 불순물은 크게 변하지 않았다.

[0252] 투명 및 앰버 색상의 유리 바이알을 모두 사용할 수 있을 것 같다.

[0253] 사이클로덱스트린을 사용하지 않고, 티카그렐러 용액에 대한 가속 저장 안정성 테스트 결과와 비교할 때, 사이클로덱스트린의 사용이 우수한 안정성을 달성하는 데 중요하다는 것은 분명하다. 사이클로덱스트린이 없으면, 저장 시 6 내지 8 가지의 상이한 불순물이 발생하였다. 이러한 불순물은 선택된 조성물에서 보이지 않았다.

[0254] 표 15: 포장의 잠재적 영향에 대한 연구. 앰버 색상 USP 타입 I 유리에서의 안정성.

		앰버 색상 USP 타입 I 유리 바이알			
HPβCD	32.5%w/w	5mM pH 7.5 포스페이트 완충액			
		T0	1M	2M	3M
	설명	투명	투명	투명	투명
	분석	98.34	100.24	99.89	98.93
	pH	7.66	7.70	7.69	7.66
RRT	불순물	%	%	%	%
0.45	아민 불순물	0.04	0.04	0.04	0.06
0.97	트리올 불순물	0.04	0.02	0.04	0.05
1.03	레지오머	0.00	0.01	0.02	0.04
1.49	아세탈 불순물	0.05	0.05	0.04	0.05
	총	0.40	0.22	0.28	0.33
합계 불순물 >0.05 (%)		0.18	0.05	0.00	0.16

[0255]

[0256] 표 16: 포장의 잠재적 영향에 대한 연구. 안정성 투명 유리 바이알 USP 타입 I.

		투명 USP 타입 I 유리 바이알			
HPβCD	32.5%w/w	5mM pH 7.5 포스페이트 완충액			
		T0	1M	2M	3M
	설명	투명	투명	투명	투명
	분석	98.34	101.71	99.69	98.25
	pH	7.65	7.65	7.63	7.58
RRT	불순물	%	%	%	%
0.45	아민 불순물	0.04	0.04	0.04	0.06
0.97	트리올 불순물	0.05	0.03	0.05	0.05
1.03	레지오머	0.00	0.01	0.02	0.04
1.49	아세탈 불순물	0.05	0.04	0.04	0.05
	총	0.40	0.22	0.28	0.33
합계 불순물 >0.05 (%)		0.22	0.00	0.05	0.16

[0257]

[0258] 놀랍게도 티카그렐러 용액은 앰버 색상 및 투명 유리 바이알 모두에서 HPβCD 로 안정화될 수 있다고 결론지을 수 있다.

[0259] 실시예 9

[0260] 본 발명의 추가의 구현예를 표 17 에 요약된 바와 같이 제공하였다. 40% w/w HPβCD 와 같은 상이한 농도에서 티카그렐러의 더 높은 용해도를 달성하는 데 추가 개선을 시도했으며, 13 mg/ml 의 티카그렐러 용해도도 가

능하였다.

[0261] 표 17: 65 mg 용량을 고려한 티카그렐러-사이클로덱스트린 봉입 복합체를 갖는 투명한 수용액.

Nr	HPβCD (% w/w)	티카그렐러 (mg/ml)	최종 Vol ml	HPβCD mg/ml	HPβCD g/바이알	외양	식염수 중 응집, 1:2	덱스트로스 중 응집, 1:2
A	32.5	7.5	10	367.25	3.67	투명, 무색	투명	투명
B	32.5	5	15	367.25	5.50	투명, 무색	투명	투명
C	22.5	5	15	254.25	3.81	투명, 무색	투명	투명
C	40	13	5	452	3.39	투명, 무색	투명	투명
D	33	8.25	9.2	372.3	3.43	투명, 무색	투명	투명
E	30	7.5	10	339	3.39	투명, 무색	투명	투명

밀도 1.130 gm/cc

[0262]

[0263] 조사를 기반으로 20-40% w/w HPβCD 를 사용하여 5-13 mg/ml 티카그렐러 용액의 농도를 달성할 수 있음이 관찰되었다. 충전 내용물의 부피는 요구되는 용량에 기초하여 변경될 수 있다.

[0264] 놀랍게도 작은 부피에 포함된 5-15 mg/ml 티카그렐러의 표적 용량은 주입할 준비가 된 제형의 HPβCD% 및 총 사용가능한 부피를 조정함으로써 달성될 수 있음이 발견되었다. 티카그렐러 용량을 5-15 ml 부피로 함유할 수 있는 것은 전형적인 볼루스 주사 부피이기 때문에 매우 관련성이 높다.

[0265] 실시예 10

[0266] 추가 예에서, 열을 사용하지 않고 HPβCD 용액에서 티카그렐러의 최대 용해도를 조사하였다. 결과를 표 18 에 요약한다.

[0267] 환자에게 전달되는 티카그렐러의 양 및 주사 또는 주입에 의한 투여에 의해 결정된 샘플 부피의 제한에 따라, 65-75 mg 티카그렐러를 용해하기 위해 10 ml 의 바이알 당 2000-4000 mg 의 HPβCD 의 양이 필요할 수 있다.

[0268] 표 18: HPβCD 의 농도, 제형의 용량 및 부피

HPβCD % w/w	HPβCD %w/v	mg/ml HPβCD	티카그렐러 mg/ml	75 mg 투여량	HPβCD mg/바이알	65 mg 투여량	HPβCD mg/바이알
17	19.21	192.10	4	18.75 ml	3600	16.25 ml	3121
22.5	25.42	254.20	5	15.00 ml	3813	13 ml	3304
30	33.90	339.00	8	9.37 ml	3176	8.12 ml	2752
33	37.29	372.90	9	8.33 ml	3107	7.22 ml	2692
40	45.2	452.00	13	7.76 ml	3507	5 ml	2260

HPβCD 용액의 밀도 1.130 gm/cc

[0269]

[0270] 놀랍게도 표 18 에 제공된 용액은 주입을 제공하기 위한 희석제, 특히 물 중 덱스트로스 5% 와 호환되었다.

[0271] 실시예 11

[0272] 본 발명의 또다른 구현예에서, 티카그렐러의 매우 안정한 투명한 용액은 제조 동안 용액에 적절한 열을 가함으로써 얻어질 수 있으며, 따라서 원하는 HPβCD 및 티카그렐러 농도에서 제형의 완전히 투명한 용액을 제공한다.

[0273] 온도 및 유지 시간의 영향을 조사하기 위해, 하기 표 19 에 따라 새로운 조성물을 제조하였다.

[0274] 표 19: 온도 영향 평가용 조성물.

	mg/ml
티카그렐러	8
HPβCD 30% w/w	329
물 중 포스페이트 완충액 pH 7.5	1 ml 까지 Q.S

[0275]

[0276] 첫 번째 단계에서 pH 7.5 의 포스페이트 완충액을 준비하고 완충 용액을 40℃ -45℃ 로 가열하였다. HPβCD 를 연속 혼합 하에 완충 용액에 첨가하였다. 투명한 용액이 얻어지면, 티카그렐러를 HPβCD 용액에 분산시키고 투명한 용액이 얻어질 때까지 혼합하였다. 배치 크기에 따라 보통 30 분에서 4 시간이 걸렸다. 이후 이 용액을 0.22 마이크론 필터를 통해 여과하고, 투명 또는 앰버 색상 유리 바이알에 포장하였다.

[0277] 표 20: 45℃ 에서 벌크 유지 연구

유리 바이알 중 45°C- 벌크 유지에서의 시점		T=1h	T=110h
분석 티카그렐러 (%)		107.87	109.10
상대적 체류 시간:	불순물	평균 함량 불순물 (%):	
0.45	아민 불순물	0.05	0.07
0.97	트리올 불순물	0.04	0.05
1.33		0.07	0.03
1.47	아세탈 불순물	0.04	0.04
총 불순물 (%)		0.20	0.28
합계 불순물 >0.05 (%)		0.12	0.11

[0278]

[0279] 표 21: 25℃ 및 40℃ 에서 벌크 유지 연구

밀봉 바이알에서의 벌크 용액	30 % w/w HPβCD, 포스페이트 완충액 pH 7.5 중 티카그렐러 8 mg/ml, 25 °C 및 40 °C		
시점		T=1M, 25 °C	T=1M, 40 °C
분석 티카그렐러 (%)		107.22	105.16
상대적 체류 시간:	불순물	평균 함량 불순물 (%):	
0.13	아민 불순물	0.06	0.06
0.96	트리올 불순물	0.01	0.00
1.03		0.02	0.02
1.07	레지오머 불순물	0.03	0.08
1.33		0.03	0.08
1.78	아세탈 불순물	0.03	0.00
총 불순물 (%)		0.23	0.28
합계 불순물 >0.05 (%)		0.06	0.21

[0280]

[0281] 표 22: 30℃ 에서 벌크 유지

시점		T0	T4W
분석 티카그렐러 (%)		105.60	106.14
상대적 체류 시간:	불순물	평균 함량 불순물 (%):	
0.45	아민 불순물	0.06	0.06
0.98	트리올 불순물	0.05	0.04
1.06	레지오머 불순물	0.00	0.00
1.50	아세탈 불순물	0.04	0.04
총 불순물 (%)		0.21	0.21
합계 불순물 >0.05 (%)		0.10	0.06

[0282]

[0283] 25℃ 와 45℃ 사이의 온도에서 유지 시간 연구는 심지어 30% w/w HPβCD 로도 장기간 용액을 가열하거나 벌크를 고온에서 유지한 후에도 티카그렐러를 안정화시킬 수 있음을 나타낸다.

[0284] 실시예 12: 경구 투여용 수성 티카그렐러 용액

[0285] 본 실시예에서, 경구 투여를 위해 제공되는 수성 티카그렐러 제형이 제시된다. 조성물은 표 23 에 제시되어 있다.

[0286] 표 23: 경구 투여용 수성 티카그렐러 제형의 조성물

성분 명칭	기능	단위 조성물	
		w/v (mg/ml)	w/v (%)
티카그렐러	활성 성분	5	0.5
프로필렌 글리콜	용매	114.08	11.41
메틸파라벤	방부제	1.80	0.18
프로필파라벤	방부제	0.20	0.02
하이드록시 프로필 베타 사이클로덱스트린	가용화제	300.0	30.0
수크랄로스	감미료	4.72	0.472
소듐 벤조에이트	방부제	0.90	0.09
천연 페퍼민트 추출물	향	0.78	0.08
천연 오렌지 향	향	1.10	0.11
NaOH	pH 조정	Q.S	Q.S
정제수 q.s	비히클	100 ml 까지	100 ml 까지

[0287]

[0288] 이러한 구강 용액을 제조하는 방법은 복잡하지 않다. 프로필렌 글리콜에는 보존제가 용해된다. HPβCD 를 물에 용해시키고 티카그렐러를 연속 교반 하에 첨가한 다음 프로필렌 글리콜 용액과 혼합하였다. 나머지 항목은 용액에 추가되었고 pH 를 7-8 로 조정하였다.

[0289] 즉시사용가능 제형

[0290] 실시예 13

[0291] 즉시사용가능 티카그렐러 수성 조성물을 제형화하기 위해 여러 희석된 티카그렐러 조성물을 제조하고 용해도 및 안정성을 테스트하였다.

[0292] 표 24 : 물 중 즉시사용가능 티카그렐러 조성물

	RTU 주입 제형 mg/ 병 0.65 mg/ml TCG 농도 조성물 13.1	RTU 주입 제형 mg/ 병 0.325 mg/ml TCG 농도 조성물 13.2	RTU 주입 제형 mg/ 병 0.10 mg/ml TCG 농도 조성물 13.3
티카그렐러	65	65	65
하이드록시 프로필 베타 사이클로덱스트린 (HPβCD)	8000	16000	16000
물	100 ml	200 ml	650 ml
pH	7.33	7.40	7.57
오스몰농도 (mOsmol/kg)	96	90	22
투명도	투명 용액	투명 용액	투명 용액

[0293]

[0294] 표 25: 수성 포스페이트 완충액 중 즉시사용가능 티카그렐러 조성물

	RTU 주입 제형 mg/ 병 0.65 mg/ml TCG 농도 조성물 13.4	RTU 주입 제형 mg/ 병 0.325 mg/ml TCG 농도 조성물 13.5	RTU 주입 제형 mg/ 병 0.10 mg/ml TCG 농도 조성물 13.6
티카그렐러	65	65	65
하이드록시 프로필 베타 사이클로덱스트린 (HPβCD)	8000	16000	16000
포스페이트 완충액 pH 7.5 (10mM buffer)	100 ml	200 ml	650 ml
pH	7.58	7.45	7.6
오스몰농도 (mOsmol/kg)	105	220	280
투명도	투명 용액	투명 용액	투명 용액

[0295]

[0296] 표 26: 희석된 식염수 중 즉시사용가능 티카그렐러 조성물

	RTU 주입 제형 mg/ 병 0.65 mg/ml TCG 농도 조성물 13.7	RTU 주입 제형 mg/ 병 0.325 mg/ml TCG 농도 조성물 13.8	RTU 주입 제형 mg/ 병 0.10 mg/ml TCG 농도 조성물 13.9
티카그렐러	65	65	65
하이드록시 프로필 베타 사이클로덱스트린 (HPβCD)	8000	16000	16000
식염수 (0.9 w/v %Nacl in water)	100 ml	200 ml	650 ml
pH	6.57	6.6	6.90
오스몰농도 (mOsmol/kg)	518	415	314
투명도	투명 용액	투명 용액	투명 용액

[0297]

[0298] 표 27 : 덱스트로스 용액 중 즉시사용가능 티카그렐러 조성물

	RTU 주입 제형 mg/ 병 0.65 mg/ml TCG 농도 조성물 13.10	RTU 주입 제형 mg/ 병 0.325 mg/ml TCG 농도 조성물 13.11	RTU 주입 제형 mg/ 병 0.10 mg/ml TCG 농도 조성물 13.12
티카그렐러	65	65	65
하이드록시 프로필 베타 사이클로덱스트린 (HPβCD)	8000	16000	16000
덱스트로스 5 w/v %	100 ml	200 ml	650 ml
pH	5.12	5.6	6.61
오스몰농도 (mOsmol/kg)	512	425	336
투명도	투명 용액	투명 용액	투명 용액

[0299]

[0300] 표 28

	RTU 주입 제형 mg/ 병 2 mg/ml TCG 농도 조성물 13.13
티카그렐러	65
하이드록시 프로필 베타 사이클로덱스트린 (HPβCD)	3000
덱스트로스 5 w/v %	30 ml
pH	7.05
오스몰농도 (mOsmol/kg)	674
투명도	투명 용액

[0301]

[0302] 즉시사용가능 주입 제형의 제조 방법

[0303] 예시된 즉시사용가능 용액을 만들기 위한 제조 방법은 다음과 같았다. 모든 경우에, 언급된 바와 같은 용매를 제조하고 비이커에서 취하고 40℃ 로 가열한 다음, HPβCD 를 첨가하여 교반 하에 투명한 용액을 수득하였다. 그 후, 투명한 용액이 얻어질 때까지 활성 성분 티카그렐러를 40℃ 에서 일정하게 교반하면서 첨가한다. 이 용액을 0.22 미크론 필터로 여과하여 멸균 유리병 또는 주입 백에 무균 상태로 채운다.

[0304] 주입 준비가 된 안정적인 티카그렐러 용액을 얻기 위해서는 24 mg/ml 내지 350 mg/ml HPβCD 가 필요하였다. 필요한 사이클로덱스트린의 양은 표적 주입 배지의 부피에 따라 달랐다.

[0305] 티카그렐러는 물에 녹지 않는 활성 성분이다. 이것이 묽은 수용액 중에 있을수록, 이것은 침전되는 경향이 있다. 30 ml 에서 100 ml 로, 200 ml 로 증가할 때, 티카그렐러에 대한 희석 인자가 증가함에 따라 사이클로덱스트린의 비례적 증가가 필요하였다. 그러나, 650 ml 부피 이상의 경우, 16 g 의 양의 사이클로덱스트린이 수용액에서 티카그렐러를 유지하기에 충분한 것으로 발견되었다.

[0306] 유기 공용매, 계면활성제 또는 다른 가용화제는 사용되지 않았다는 점에 유의한다.

[0307] 농축된 티카그렐러 용액으로부터 시작하는 대체 제조 방법

[0308] 65 mg/바이알 티카그렐러 및 약 3 g HPβCD 를 함유하는 8 ml 의 1 바이알을 25 ml 5 w/v% 덱스트로스와 함께 희석하고 33 ml 의 최종 부피를 갖는 투명한 용액을 얻는 것이 가능하다.

[0309] 그러나, 이는 농축된 티카그렐러 용액의 희석제로서 0.9 w/v% NaCl 용액으로는 가능하지 않았다.

[0310] 이것은 농축된 티카그렐러 수성 조성물을 또다른 의약과 혼합하는 의학적 치료에서 중요하다. 이는 티카그

렐러의 침전을 초래하여, 조합 제품이 정맥내 투여에 부적합하게 만들 수 있다.

[0311] 티카그렐러용 대체 가용화제

[0312] 실시예 14

[0313] 티카그렐러용 가용화제로서 비타민 E TPGS 를 사용하여 수성 티카그렐러 용액을 제조하였다. 수용성 비타민 E TPGS 를 물에 첨가하여 2.5 및 5.0 및 10.0 w/v% 비타민 E TPGS 수용액의 상이한 농도를 얻었다. 45℃ +/- 5℃ 의 온도에서 보관된 이러한 용액에 티카그렐러의 일부를 점진적으로 첨가하였다.

[0314] 표 29 에 요약된 실험에서, 3 mg 티카그렐러 부분을 50 ml 비타민 E TPGS 수용액 (1 단계) 에 단계적으로 첨가하였다.

[0315] 표 29: 티카그렐러용 가용화제로서 비타민 E TPGS 를 사용하는 수성 티카그렐러 용액

제형	첨가된 중량 티카그렐러 (mg)	부피 (mL)	농도 (mg 티카그렐러/ml)
2,5 % 비타민 E TPGS	30	50	0,600
5,0 % 비타민 E TPGS	30	50	0,600
10,0 % 비타민 E TPGS	30	50	0,600

[0316]

[0317] 그 다음 각 희석제 20 ml 를 2단계 연구에 사용하였다. 각 희석제 20 ml 에 10 mg 티카그렐러 부분을 첨가하였다. 이는 용해가 더 오래 걸릴 때 5 mg 으로 감소되었다.

[0318] 표 30: 티카그렐러용 가용화제로서 비타민 E TPGS 를 사용하는 수성 티카그렐러 용액

제형	첨가된 중량 티카그렐러 (mg)	표 29 로부터의 0,6 mg/ml 티카그렐러 용액의 부피 (mL)	농도 (mg 티카그렐러/ml)
2,5 % 비타민 E TPGS	220	20	11,600 (232/20)
5,0 % 비타민 E TPGS	286	20	14,900 (298/20)
10,0 % 비타민 E TPGS	384	20	19,800 (396/20)

[0319]

[0320] 다음이 관찰되었다: 10 mg 티카그렐러는 5-10 분 후에 용해되었음.

[0321] 2.5% 비타민 E TPGS 용액은 11.6 mg/ml 에서 포화되었음

[0322] 5.0% 비타민 E TPGS 용액은 14.9 mg/ml 에서 포화되었음

[0323] 10.0% 비타민 E TPGS 용액은 19.8 mg/ml 에서 포화되었음

[0324] 수득된 수성 티카그렐러 용액은 40℃ 및 75% 상대 습도 또는 25℃ 및 60% 상대 습도에서 적어도 3 개월의 기간 동안 저장된다.

[0325] 용해성, 그러나 부적절한 저장 안정성

[0326] 폴리에틸렌 글리콜은 티카그렐러를 용해시킬 수 있다. 그러나, 폴리에틸렌 글리콜은 분해에 민감한 것으로 밝혀졌으며 이는 불순물로 이어졌다.