



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2019-0065296
(43) 공개일자 2019년06월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/19 (2006.01) A61K 31/167 (2006.01)
A61K 47/20 (2017.01) A61K 47/40 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/19 (2013.01)
A61K 31/167 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2019-7010786
(22) 출원일자(국제) 2017년09월15일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2019년04월15일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/051919
(87) 국제공개번호 WO 2018/053358
국제공개일자 2018년03월22일
(30) 우선권주장
62/395,794 2016년09월16일 미국(US)

(71) 출원인
사이텍스 파마슈티칼스, 인크.
미국, 캘리포니아 92121, 샌 디에고, 스위트 110,
소렌토 밸리 블러바드 3911
(72) 발명자
피프킨 제임스 디
미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 스위트 110 소
렌토 밸리 블러바드 3911 사이텍스 파마슈티칼스
인크 내
모셔 제럴드 엘
미국 캘리포니아 92121 샌 디에고 스위트 110 소
렌토 밸리 블러바드 3911 사이텍스 파마슈티칼스
인크 내
라쥬스키 로저
미국 캔자스 66047 로렌스 콘스탄트 애비뉴 2095
(74) 대리인
특허법인 플러스

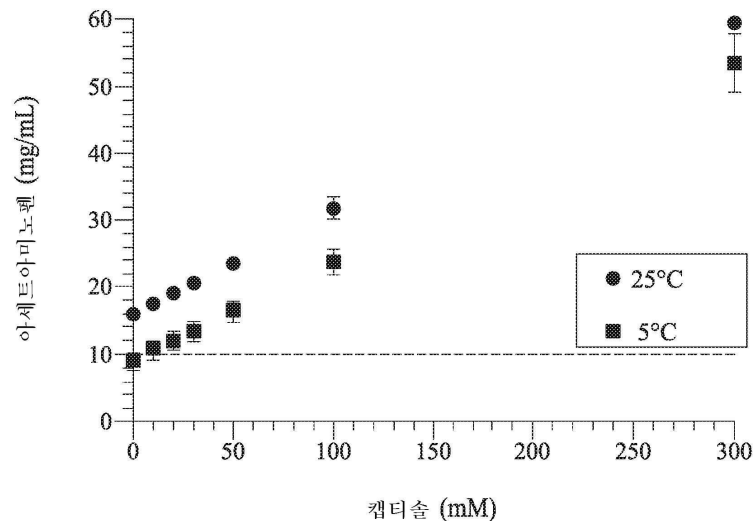
전체 청구항 수 : 총 53 항

(54) 발명의 명칭 아세트아미노펜 및 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린을 함유하는 제형

(57) 요약

아세트아미노펜 및 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린을 함유하는 약제학적 제형이 기재되어 있다. 상기 제형은 아세트아미노펜; 및 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린을 포함하고, 여기서, 아세트아미노펜에 대한 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린의 몰 비가 약 0.01 내지 약 2의 범위이다. 상기 제형은 환자에서 열을 경감 또는 치료하거나, 통증을 완화시키기 위한 주사 형태로 제조될 수 있다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 47/20 (2013.01)

A61K 47/40 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/08 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

약제학적 제형으로서,

아세트아미노펜; 및

설폰알킬 에테르 사이클로텍스트린을 포함하며,

여기서, 상기 아세트아미노펜에 대한 상기 설폰알킬 에테르 사이클로텍스트린의 물 비는 약 0.01 내지 약 2의 범위이며, 상기 제형은 N-아세트아미노펜, L-메티오닌, L-시스테인, 시스테인 하이드로클로라이드 또는 이들의 혼합물을 함유하지 않는, 약제학적 제형.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제형이 동결건조되거나 분무-건조된 분말인, 제형.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 제형이 수용액인, 제형.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아세트아미노펜에 대한 상기 설폰알킬 에테르 사이클로텍스트린의 물 비가 약 0.05 내지 약 0.5의 범위인, 제형.

청구항 5

제2항에 있어서, 상기 아세트아미노펜에 대한 상기 설폰알킬 에테르 사이클로텍스트린의 물 비가 약 0.0755인, 제형.

청구항 6

제2항에 있어서, 상기 아세트아미노펜에 대한 상기 설폰알킬 에테르 사이클로텍스트린의 물 비가 약 0.15인, 제형.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아세트아미노펜에 대한 상기 설폰알킬 에테르 사이클로텍스트린의 물 비가 약 0.01 내지 1 미만의 범위인, 제형.

청구항 8

제3항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아세트아미노펜의 농도가 약 8 mg/ml 내지 약 12 mg/ml의 범위인, 제형.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 아세트아미노펜의 농도가 약 10 mg/ml인, 제형.

청구항 10

제3항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 설폰알킬 에테르 사이클로텍스트린이 약 1 mM 내지 약 100 mM의 농도를 갖는, 제형.

청구항 11

제3항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 2.6 $\mu\text{g/ml}$ 미만의 p-아미노페놀을 추가로 포함하는, 제형.

청구항 12

제3항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 0.05 $\mu\text{g/ml}$ 미만의 p-아미노페놀을 추가로 포함하는, 제형.

청구항 13

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형 중 아세트아미노펜의 총량을 기준으로 0.015 중량% 미만의 p-아미노페놀을 추가로 포함하는, 제형.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 p-아미노페놀의 양이, 상기 제형이 12개월 동안 25℃에서 저장된 후 결정되는, 제형.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형이 산소로 스크리빙되는, 제형.

청구항 16

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형이 산소로 스크리빙되지 않는, 제형.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 설포알킬 에테르 사이클로헥스테인이 50 mM 미만의 농도를 갖는, 제형.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형이 코르티코스테로이드를 함유하지 않는, 제형.

청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형이 안드로겐을 함유하지 않는, 제형.

청구항 20

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형이 클로피도그렐을 함유하지 않는, 제형.

청구항 21

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형이 플루오로퀴놀론을 함유하지 않는, 제형.

청구항 22

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형이 벤즈하이드릴피페라진을 함유하지 않는, 제형.

청구항 23

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형이 세티리진을 함유하지 않는, 제형.

청구항 24

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형이 니코틴을 함유하지 않는, 제형.

청구항 25

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형이 17 α -에티닐-5 α -안드로스탄-3 α ,17 β -디올을 함유하지 않는, 제형.

청구항 26

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형이 피론 유사체를 함유하지 않는, 제형.

청구항 27

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형이 플라보노이드를 함유하지 않는, 제형.

청구항 28

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형이 퀘르세틴을 함유하지 않는, 제형.

청구항 29

제1항 내지 28항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함하는, 제형.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 완충액을 추가로 포함하는, 제형.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 완충액이 포스페이트 완충액인, 제형.

청구항 32

제30항에 있어서, 상기 완충액이 아세테이트 완충액인, 제형.

청구항 33

제30항에 있어서, 상기 완충액이 1 mM 내지 약 100 mM 범위의 농도를 갖는, 제형.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형은 약 5 내지 약 10 범위의 pH를 갖는, 제형.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 제형의 pH가 약 5.8 내지 약 7.4의 범위인, 제형.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형이 5.8 초과와 pH를 갖는, 제형.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 염을 추가로 포함하는, 제형.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 염이 염화나트륨인, 제형.

청구항 39

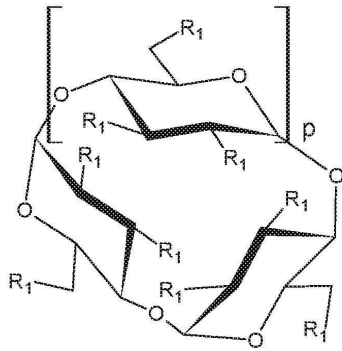
제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형이 약 100 mOsm/kg 내지 약 500 mOsm/kg의 범위의 삼투압을 갖는, 제형.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 제형의 삼투압이 약 200 mOsm/kg 내지 약 300 mOsm/kg의 범위인, 제형.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세포알킬 에테르 사이클로덱스트린이 화학식 1의 화합물 또는 이의 혼합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염인, 제형.



상기 화학식 I식에서,

p는 4, 5 또는 6이고;

각각의 R₁은 독립적으로 -OH 또는 -O-(C₁-C₈ 알킬렌)-SO₃T이고,

T는 수소 또는 약제학적으로 허용되는 양이온이고,

단, 적어도 하나의 R₁은 -OH이다.

청구항 42

제41항에 있어서, 적어도 하나의 R₁이 -O-(C₁-C₈ 알킬렌)-SO₃⁻T인, 제형.

청구항 43

제42항에 있어서, 적어도 하나의 R₁이 독립적으로 -OCH₂CH₂CH₂SO₃T인, 제형.

청구항 44

제42항에 있어서, 적어도 하나의 R₁이 독립적으로 -OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃T인, 제형.

청구항 45

평균 단일-용도 용기로,

아세트아미노펜; 및

설포알킬 에테르 사이클로덱스트린을 포함하며,

여기서, 상기 아세트아미노펜 및 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린은 고체 형태이고, 아세트아미노펜에 대한 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린의 몰 비는 약 0.01 내지 약 2의 범위인, 평균 단일-용도 용기.

청구항 46

제45항에 있어서, 아세트아미노펜에 대한 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린의 몰 비가 약 0.05 내지 약 0.5의 범위인, 제형.

청구항 47

제46항에 있어서, 아세트아미노펜에 대한 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린의 몰 비가 약 0.01 내지 약 1 미만인, 제형.

청구항 48

아세트아미노펜 및 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린을 포함하는 유효량의 액체 제형을 주사에 의해 대상체에 투여함을 포함하는, 이를 필요로 하는 상기 대상체에서 열을 경감 또는 치료하거나, 통증을 완화시키는 방법에 관한 것으로, 여기서, 아세트아미노펜에 대한 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린의 몰 비는 약 0.01 내지 약 2의 범위인, 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 액체 제형이 무바늘 주사기(needle free injector)를 사용하여 투여되는, 방법.

청구항 50

제48항에 있어서, 상기 액체 제형이 정맥내 주사되는, 방법.

청구항 51

제48항에 있어서, 상기 액체 제형이 근육내 주사되는, 방법.

청구항 52

제48항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 제형이 코르티코스테로이드를 함유하지 않는, 방법.

청구항 53

제48항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 제형이 안드로겐을 함유하지 않는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 아세트아미노펜 및 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린을 함유하는 제형에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 파라세타몰 또는 화학명 N-아세틸-p-아미노페놀의 APAP로도 공지된 아세트아미노펜은 광범위하게 사용되는 의사의 처방이 필요없는 진통제(통증 경감제) 및 해열제(열 감소제)이다. 아세트아미노펜은 약한 진통제로서 분류된다. 이는 통상적으로 두통 및 기타 경미한 동통 통증의 경감을 위해 사용되고 수많은 감기 및 플루 치료약에서 주요 성분이다. 오피오이드 진통제와 함께, 파라세타몰은 또한 수술후 통증과 같은 보다 중증 통증의 관리 및 진행된 암 환자에서 완화 치료를 제공하는데 사용될 수 있다.

[0003] 약제학적 제형 중 아세트아미노펜은 가수분해에 민감하여 p-아미노페놀을 형성하고, 이는 이어서 퀴논이민으로 분해될 수 있다(문헌참조: 예를 들어, J. E. Fairbrother, "Acetaminophen" in Analytical Profiles of Drug Substances, 1974, vol. 3, pp. 1-109). 파라세타몰의 분해율은 증가하는 온도 및 빛과 함께 증가한다. 상기 분해율은 6 영역의 pH에서 최소이다(문헌참조: K. T. Koshy et al., 1961, J. Pharm. Sci. 50, pp. 116-118). 완충액 또는 유리-라디칼 스캐빈저의 첨가를 통해 아세트아미노펜의 주사가능한 용액을 안정화시키는 방법은 특정 환자에서 잠재적 자극, 알레르기 및/또는 발암 효과를 유발한다는 단점을 갖는다.

발명의 내용

[0004] 일부 구현예는 아세트아미노펜; 및 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린을 포함하는 약제학적 제형에 관한 것이고, 여기서, 아세트아미노펜에 대한 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린의 몰 비는 약 0.01 내지 약 2의 범위이며, 상기 제형은 N-아세틸시스테인, L-메티오닌, L-시스테인, 시스테인 하이드로클로라이드 또는 이들의 혼합물을 함유하지 않는다.

[0005] 일부 구현예는 아세트아미노펜; 및 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린을 포함하는 멸균 단일-용도 용기에 관한 것이고, 여기서, 상기 아세트아미노펜 및 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린은 고체 형태이고, 아세트아미노펜에 대한 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린의 몰 비는 약 0.01 내지 약 2의 범위이다.

[0006] 일부 구현예는 아세트아미노펜 및 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린을 포함하는 유효량의 액체 제형을 주사에 의해 대상체에게 투여함을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 열을 경감 또는 치료하거나, 통증을 완화시키는 방법에 관한 것이고, 여기서, 아세트아미노펜에 대한 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린의 몰 비는 약 0.01 내지 약 2의 범위이다.

도면의 간단한 설명

[0007] 도 1은 5℃ 및 25℃에서 CAPTISOL® 용액 중에서 아세트아미노펜의 상 용해도를 나타낸다.

도 2는 8주 동안에 다양한 온도에서 아세트아미노펜 CAPTISOL® 용액의 안정성 연구를 나타낸다.

도 3은 6개월 동안 25℃ 및 60% RH에서 저장된, 아세테이트 완충액 및 포스페이트 완충액을 갖는 CAPTISOL® (0.1 M) 중 아세트아미노펜(10 mg/ml) 제형, Ofirmev® 제형(10 mg/ml 아세트아미노펜), 및 메탄올 대조군의 크로마토그램을 나타낸다.

도 4a는 12개월 동안 20℃ 및 60% 습도의 저장 후 Ofirmev® 및 또한 아세트아미노펜 CAPTISOL® 제형 중에서 검출된 총 관련 물질의 양을 나타내고; 도 4b는 12개월 동안 20℃ 및 60% 습도에서 저장 후 Ofirmev® 및 또한 아세트아미노펜 CAPTISOL® 제형 중에 검출된 p-아미노페놀의 양을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0008] 용어 "약제학적으로 허용되는 양이온"은 화합물의 생물학적 효과 및 성질을 보유하고, 약제에 사용하기 위해 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 못하지 않은 양이온을 지칭한다. 양이온의 예는 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등을 포함하지만 이에 제한되지 않고; 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 양이온이 특히 바람직하다. 다른 유형의 양이온은 예를 들어, 1급, 2급, 및 3급 아민, 천연 발생의 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 사이클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등, 구체적으로 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 및 에탄올아민을 포함할 수 있다. 많은 그러한 양이온은 1987년 9월 11일에 공개된 WO 제87/05297호(Johnston et al) (이의 전문은 본원에 참조로 포함된다)에 기재된 바와 같이 당업계에 공지되어 있다.

[0009] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 바람직한 구현예의 화합물의 생물학적 효과 및 성질을 보유하고 생물학적으로 또는 다르게는 바람직한 염을 지칭한다. 많은 경우에, 바람직한 구현예의 화합물은 아미노 및/또는 카복실 그룹 또는 이와 유사한 그룹의 존재 때문에 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다. 약제학적으로 허용되는 산 부가염은 무기산 및 유기산과 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기산은 예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기산은 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산(pyruvic acid), 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산 등을 포함한다. 약제학적으로 허용되는 염기 부가염은 무기염 및 유기염과 함께 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기 염기는 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등을 포함하고 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이 특히 바람직하다. 염이 유도될 수 있는 유기 염기는 예를 들어, 1급, 2급, 및 3급 아민, 천연 발생의 치환된 아민을 포함하는 치환된 아민, 사이클릭 아민, 염기성 이온 교환 수지 등, 구체적으로 예컨대 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 및 에탄올아민을 포함한다. 많은 그러한 염은 1987년 9월 11일에 공개된 국제 특허 공보 제87/05297호(Johnston et al) (이는 본원에 참조로 포함된다)에 기재된 바와 같이 당업계에 공지되어 있다.

[0010] 본원에 사용된 바와 같은 "알킬"은 완전히 포화된(즉, 이중 또는 삼중 결합을 함유하지 않는) 선형 또는 분지형 탄화수소쇄를 지칭한다. 알킬 그룹은 1 내지 20개 탄소 원자를 가질 수 있다(본원에서 나타날때 마다, "1 내지 20"과 같은 수치 범위는 소정의 범위에서 각각의 정수를 지칭하고; 예를 들어, "1 내지 20개 탄소 원자"는 알킬 그룹이 1개 탄소 원자, 2개 탄소 원자, 3개 탄소 원자 등, 20개 이하 탄소 원자로 이루어질 수 있지만, 본원의 정의는 또한 수치적 범위가 지정되지 않는 용어 "알킬"의 존재를 포함할 수 있음을 의미한다). 알킬 그룹은 또한 1 내지 9개 탄소 원자를 갖는 중간 크기의 알킬일 수 있다. 알킬 그룹은 또한 1 내지 4개 탄소 원자를 갖는 저급 알킬일 수 있다. 알킬 그룹은 "C₁₋₄ 알킬" 또는 유사한 지정으로 지정될 수 있다. 단지 예를 들어, "C₁₋₄ 알킬"은 알킬쇄 중에 1 내지 4개의 탄소 원자가 있음을 나타내며, 즉, 알킬쇄는 메틸, 에틸, 프로필, 이소-프로필, n-부틸, 이소-부틸, 2급-부틸 및 t-부틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 전형적인 알킬 그룹은 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3급 부틸, 펜틸, 헥실 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0011] "설폰닐" 그룹은 "-SO₂R" 그룹을 지칭하고, 여기서, R은 본원에 정의된 바와 같이 수소, C₁₋₆ 알킬, C₂₋₆ 알케닐, C₂₋₆ 알키닐, C₃₋₇ 카보사이클릴, C₆₋₁₀ 아릴, 5-10원 헤테로아릴, 및 3-10원 헤테로사이클릴로부터 선택된다.

[0012] 본원에 사용된 바와 같은 "대상체"는 인간 또는 비-인간 포유동물, 예를 들어, 개, 고양이, 마우스, 래트, 소,

양, 돼지, 염소, 비-인간 영장류 또는 새, 예를 들어, 닭, 및 임의의 다른 척추동물 또는 무척추동물을 의미한다.

[0013] 용어 "포유동물"은 이의 일반적인 생물학적 의미로 사용된다. 따라서, 이것은 구체적으로 유인원(침팬치, 원숭이, 몽키) 및 인간을 포함하는 영장류, 소, 말, 양, 염소, 돼지, 토끼, 개, 고양이, 설치류, 래트, 마우스 기니아 피그 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0014] 본원에 사용된 바와 같은 "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 질환 또는 병태의 증상 중 하나 이상의 발병 가능성을 어느 정도로 경감시키거나 감소시키는데 효과적인 치료학적 제제의 양을 지칭하고 이는 질환 또는 병태를 치유함을 포함한다. "치유"는 질환 또는 병태의 증상이 제거됨을 의미하지만, 특정 장기 또는 영구적 효과가, 치유가 끝난 후에도 존재할 수 있다(예를 들어, 광범위 조직 손상).

[0015] 본원에 사용된 바와 같은 "치료하다", "치료" 또는 "치료하는"은 예방학적 및/또는 치료학적 목적을 위해 대상체에게 약제학적 조성물을 투여함을 지칭한다. 용어 "예방학적 치료"는 아직 질환 또는 병태의 증상을 나타내지 않지만 특정 질환 또는 병태에 걸릴 수 있거나 다르게는 이의 위험에 처한 대상체를 치료함으로써 상기 치료가 환자가 질환 또는 병태를 발병할 가능성을 감소시킴을 지칭한다. 용어 "치료학적 치료"는 질환 또는 병태를 이미 앓고 있는 대상체에게 치료제를 투여함을 지칭한다.

[0016] 사이클로텍스트린

[0017] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "사이클로텍스트린"은 α -사이클로텍스트린, β -사이클로텍스트린, γ -사이클로텍스트린, 또는 이들 각각의 유도체를 지칭하고, 상기 유도체는 사이클로텍스트린 코어 상에 하나 이상의 하이드록시가 알킬에테르, 하이드록시알킬에테르 또는 설포알킬에테르 치환체로 대체된 유도체를 포함한다. 사이클로텍스트린 유도체의 예는 하기 표 A에 열거된 사이클로텍스트린을 포함할 수 있지만 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 사이클로텍스트린은 β -사이클로텍스트린, 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린 또는 설포알킬에테르 β -사이클로텍스트린이다.

[0018] [표 A]

혼합 에테르 CD 유도체	혼합 에테르 CD 유도체	혼합 에테르 CD 유도체
설포부틸- 하이드록시부틸-CD (SBE-HBE-CD)	설포프로필- 하이드록시부틸-CD (SPE-HBE-CD)	설포에틸- 하이드록시부틸-CD (SEE-HBE-CD)
설포부틸- 하이드록시프로필-CD (SBE-HPE-CD)	설포프로필- 하이드록시프로필-CD (SPE-HPE-CD)	설포에틸- 하이드록시프로필-CD (SEE-HPE-CD)
설포부틸- 하이드록시에틸-CD (SBE-HEE-CD)	설포프로필- 하이드록시에틸-CD (SPE-HEE-CD)	설포에틸- 하이드록시에틸-CD (SEE-HEE-CD)
설포부틸- 하이드록시부테닐-CD (SBE-HBNE-CD)	설포프로필- 하이드록시부테닐-CD (SPE-HBNE-CD)	설포에틸- 하이드록시부테닐-CD (SEE-HBNE-CD)
설포부틸-에틸 (SBE-EE-CD)	설포프로필-에틸 (SPE-EE-CD)	설포에틸-에틸 (SEE-EE-CD)
설포부틸-메틸 (SBE-ME-CD)	설포프로필-메틸 (SPE-ME-CD)	설포에틸-메틸 (SEE-ME-CD)
설포부틸-프로필 (SBE-PE-CD)	설포프로필-프로필 (SPE-PE-CD)	설포에틸-프로필 (SEE-PE-CD)
설포부틸-부틸 (SBE-BE-CD)	설포프로필-부틸 (SPE-BE-CD)	설포에틸-부틸 (SEE-BE-CD)
설포부틸-카복시메틸-CD (SBE-CME-CD)	설포프로필-카복시메틸- CD (SPE-CME-CD)	설포에틸-카복시메틸-CD (SEE-CME-CD)
설포부틸-카복시에틸-CD (SBE-CEE-CD)	설포프로필-카복시에틸- CD (SPE-CEE-CD)	설포에틸-카복시에틸-CD (SEE-CEE-CD)
설포부틸-아세테이트-CD (SBE-AA-CD)	설포프로필-아세테이트- CD (SPE-AA-CD)	설포에틸-아세테이트-CD (SEE-AA-CD)
설포부틸- 프로피오네이트-CD (SBE-PA-CD)	설포프로필- 프로피오네이트-CD (SPE-PA-CD)	설포에틸- 프로피오네이트-CD (SEE-PA-CD)
설포부틸-부티레이트-CD (SBE-BA-CD)	설포프로필-부티레이트- CD (SPE-BA-CD)	설포에틸-부티레이트-CD (SEE-BA-CD)

[0019]

혼합 에테르 CD 유도체	혼합 에테르 CD 유도체	혼합 에테르 CD 유도체
설포부틸-메톡시카보닐- CD (SBE-MC-CD)	설포프로필- 메톡시카보닐-CD (SPE- MC-CD)	설포에틸-메톡시카보닐- CD (SEE-MC-CD)
설포부틸-에톡시카보닐- CD (SBE-EC-CD)	설포프로필- 에톡시카보닐-CD (SPE- EC-CD)	설포에틸-에톡시카보닐- CD (SEE-EC-CD)
설포부틸- 프로폭시카보닐-CD (SBE-PC-CD)	설포프로필- 프로폭시카보닐-CD (SPE-PC-CD)	설포에틸- 프로폭시카보닐-CD (SEE-PC-CD)
하이드록시부틸- 하이드록시부테닐-CD (HBE-HBNE-CD)	하이드록시프로필- 하이드록시부테닐-CD (HPE-HBNE-CD)	하이드록시에틸- 하이드록시부테닐-CD (HEE-HBNE-CD)
하이드록시부틸-에틸 (HBE-EE-CD)	하이드록시프로필-에틸 (HPE-EE-CD)	하이드록시에틸-에틸 (HEE-EE-CD)
하이드록시부틸-메틸 (HBE-ME-CD)	하이드록시프로필-메틸 (HPE-ME-CD)	하이드록시에틸-메틸 (HEE-ME-CD)
하이드록시부틸-프로필 (HBE-PE-CD)	하이드록시프로필- 프로필 (HPE-PE-CD)	하이드록시에틸-프로필 (HEE-PE-CD)
하이드록시부틸-부틸 (HBE-BE-CD)	하이드록시프로필-부틸 (HPE-BE-CD)	하이드록시에틸-부틸 (HEE-BE-CD)
하이드록시부틸- 카복시메틸-CD (HBE-CME-CD)	하이드록시프로필- 카복시메틸-CD (HPE-CME-CD)	하이드록시에틸- 카복시메틸-CD (HEE-CME-CD)
하이드록시부틸- 카복시에틸-CD (HBE-CEE-CD)	하이드록시프로필- 카복시에틸-CD (HPE-CEE-CD)	하이드록시에틸- 카복시에틸-CD (HEE- CEE-CD)
하이드록시부틸- 아세테이트-CD (HBE-AA-CD)	하이드록시프로필- 아세테이트-CD (HPE-AA-CD)	하이드록시에틸- 아세테이트-CD (HEE-AA-CD)
하이드록시부틸- 프로피오네이트-CD (HBE-PA-CD)	하이드록시프로필- 프로피오네이트-CD (HPE-PA-CD)	하이드록시에틸- 프로피오네이트-CD (HEE-PA-CD)

[0020]

혼합 에테르 CD 유도체	혼합 에테르 CD 유도체	혼합 에테르 CD 유도체
하이드록시부틸-부티레이트-CD (HBE-BA-CD)	하이드록시프로필-부티레이트-CD (HPE-BA-CD)	하이드록시에틸-부티레이트-CD (HEE-BA-CD)
하이드록시부틸-메톡시카보닐-CD (HBE-MC-CD)	하이드록시프로필-메톡시카보닐-CD (HPE-MC-CD)	하이드록시에틸-메톡시카보닐-CD (HEE-MC-CD)
하이드록시부틸-에톡시카보닐-CD (HBE-EC-CD)	하이드록시프로필-에톡시카보닐-CD (HPE-EC-CD)	하이드록시에틸-에톡시카보닐-CD (HEE-EC-CD)
하이드록시부틸-프로폭시카보닐-CD (HBE-PC-CD)	하이드록시프로필-프로폭시카보닐-CD (HPE-PC-CD)	하이드록시에틸-프로폭시카보닐-CD (HEE-PC-CD)
하이드록시부테닐-에틸 (HBNE-EE-CD)	하이드록시프로페닐-에틸 (HPNE-EE-CD)	하이드록시펜테닐-에틸 (HPTNE-EE-CD)
하이드록시부테닐-메틸 (HBNE-ME-CD)	하이드록시프로페닐-메틸 (HPNE-ME-CD)	하이드록시펜테닐-메틸 (HPTNE-ME-CD)
하이드록시부테닐-프로필 (HBNE-PE-CD)	하이드록시프로페닐-프로필 (HPNE-PE-CD)	하이드록시펜테닐-프로필 (HPTNE-PE-CD)
하이드록시부테닐-부틸 (HBNE-BE-CD)	하이드록시프로페닐-부틸 (HPNE-BE-CD)	하이드록시펜테닐-부틸 (HPTNE-BE-CD)
하이드록시부테닐-카복시메틸-CD (HBNE-CME-CD)	하이드록시프로페닐-카복시메틸-CD (HPNE-CME-CD)	하이드록시펜테닐-카복시메틸-CD (HPTNE-CME-CD)
하이드록시부테닐-카복시에틸-CD (HBNE-CEE-CD)	하이드록시프로페닐-카복시에틸-CD (HPNE-CEE-CD)	하이드록시펜테닐-카복시에틸-CD (HPTNE-CEE-CD)
하이드록시부테닐-아세테이트-CD (HBNE-AA-CD)	하이드록시프로페닐-아세테이트-CD (HPNE-AA-CD)	하이드록시펜테닐-아세테이트-CD (HPTNE-AA-CD)

[0021]

혼합 에테르 CD 유도체	혼합 에테르 CD 유도체	혼합 에테르 CD 유도체
하이드록시부테닐- 프로피오네이트-CD (HBNE-PA-CD)	하이드록시프로페닐- 프로피오네이트-CD (HPNE-PA-CD)	하이드록시펜테닐- 프로피오네이트-CD (HPTNE-PA-CD)
하이드록시부테닐- 부티레이트-CD (HBNE- BA-CD)	하이드록시프로페닐- 부티레이트-CD (HPNE- BA-CD)	하이드록시펜테닐- 부티레이트-CD (HPTNE- BA-CD)
하이드록시부테닐- 메톡시카보닐-CD (HBNE-MC-CD)	하이드록시프로페닐- 메톡시카보닐-CD (HPNE-MC-CD)	하이드록시펜테닐- 메톡시카보닐-CD (HPTNE-MC-CD)
하이드록시부테닐- 에톡시카보닐-CD (HBNE-EC-CD)	하이드록시프로페닐- 에톡시카보닐-CD (HPNE-EC-CD)	하이드록시펜테닐- 에톡시카보닐-CD (HPTNE-EC-CD)
하이드록시부테닐- 프로폭시카보닐-CD (HBNE-PC-CD)	하이드록시프로페닐- 프로폭시카보닐-CD (HPNE-PC-CD)	하이드록시펜테닐- 프로폭시카보닐-CD (HPTNE-PC-CD)

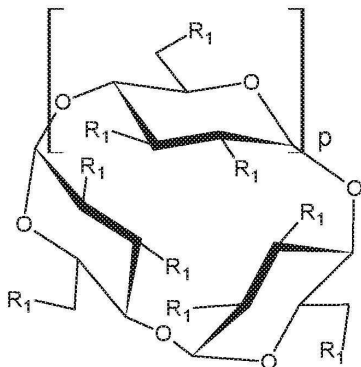
[0022]

[0023]

본원에 사용된 바와 같은 용어 "설폰알킬 에테르 사이클로덱스트린" 및 "SAE-CD"는 설폰알킬 에테르 치환체, 예컨대 $(C_{2-6}$ 알킬렌)- SO_3^- 를 함유하는 사이클로덱스트린 유도체를 지칭한다. 사이클로덱스트린의 설폰알킬 유도체는 단일 유도체 또는 유도체의 혼합물일 수 있다. 사이클로덱스트린 유도체는 설폰닐 그룹을 함유하기 때문에, 이들은 하전된 종일 수 있다. 설폰알킬 에테르 사이클로덱스트린은 사이클로덱스트린의 1급 하이드록실 그룹 중 하나에서 적어도 치환될 수 있거나 이들은 1급 하이드록실 그룹 및 3-위치된 하이드록실 그룹 둘 다에서 치환될 수 있다. 2-위치에서의 치환 또한 가능하다. 설폰알킬 에테르 사이클로덱스트린의 예는 설폰부틸 에테르 β 사이클로덱스트린을 포함한다.

[0024]

일부 구현예에서, 사이클로덱스트린은 화학식 1의 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이다:



[0025]

상기 화학식 1에서,

[0026]

p는 4, 5, 또는 6이고, 각각의 R_1 은 -OH, 또는 -O-(C_1 - C_8 알킬렌)- SO_3T 로부터 선택되고,

[0027]

각각의 T는 독립적으로 수소 또는 약제학적으로 허용되는 양이온이고,

[0028]

단, 적어도 하나의 R_1 은 -OH이다.

[0029]

일부 구현예에서, 각각의 R_1 은 독립적으로 -OH 또는 -O-(C_1 - C_8 알킬렌)- SO_3T 이고, 단, 적어도 하나의 R_1 은 OH이고 적어도 하나의 R_1 은 -O-(C_1 - C_8 알킬렌)- SO_3T 이고, 여기서, T는 수소 또는 약제학적으로 허용되는 양이온이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 R_1 은 독립적으로 -OH 또는 -O-(C_1 - C_4 알킬렌)- SO_3T 이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 R_1 은 독립적으로 -O-(CH_2)_g SO_3T 그룹이고, 여기서, g는 2 내지 6, 또는 2 내지 4이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 R_1 은 독립적으로 -OCH₂CH₂CH₂SO₃T 또는 -OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃T이다. 일부 구현예에서, T는 H이다.

[0030]

일부 구현예에서, T는 Na^+ 이다. 일부 구현예에서, 각각의 T는 독립적으로 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄 이온, 및 아민 양이온, 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 각각 T는 독립적으로 Li^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{+2} , Mg^{+2} , 아민 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 각각의 T는 독립적으로 (C_1 - C_6)-알킬아민, 피페리딘, 피라진, (C_1 - C_6)-알칸올아민, 에틸렌디아민 및 (C_4 - C_8)-사이클로알칸올아민으로부터 선택된 아민 양이온이다.

[0031] 일부 구현예에서, 각각의 R_1 은 독립적으로 -OH 또는 -O-(C_1 - C_8 알킬)이고, 단, 적어도 하나의 R_1 은 OH이고 적어도 하나의 R_1 은 -O-(C_1 - C_8 알킬)이다. 일부 구현예에서, 각각의 R_1 은 독립적으로 메틸 에테르, 에틸 에테르, 프로필 에테르, 부틸 에테르, 펜틸 에테르, 및 헥실 에테르로부터 선택된다.

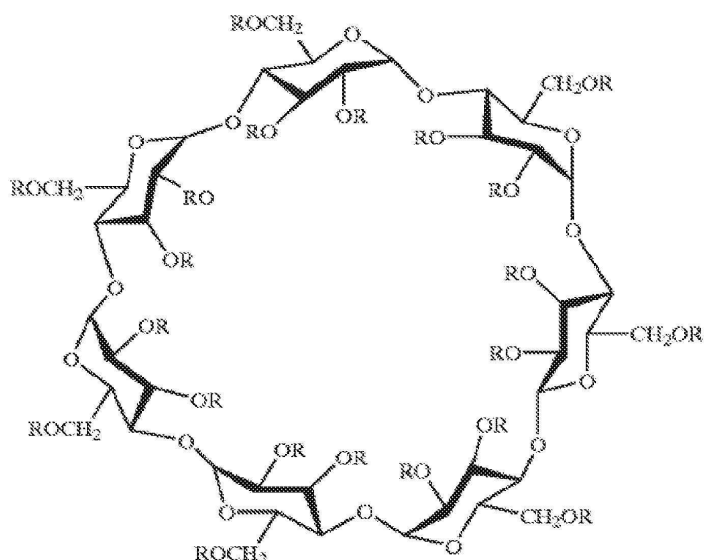
[0032] 일부 구현예에서, 각각의 R_1 은 독립적으로 -OH 또는 O-(C_1 - C_6 알킬)-OH이고, 단, 적어도 하나의 R_1 은 OH이고 적어도 하나의 R_1 은 O-(C_1 - C_6 알킬)-OH이다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 R_1 은 -O-(C_1 - C_6 알킬)-OH이다. 일부 구현예에서, 각각의 R_1 은 독립적으로 하이드록시메틸 에테르, 하이드록시에틸 에테르, 하이드록시프로필 에테르, 하이드록시부틸 에테르, 하이드록시펜틸 에테르, 및 하이드록시헥실 에테르로부터 선택된다.

[0033] 일부 구현예에서, 사이클로덱스트린 유도체, 예컨대 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린, 알킬화된 사이클로덱스트린, 또는 하이드록시알킬 에테르 사이클로덱스트린은 사이클로덱스트린당 2 내지 9, 4 내지 8, 4 내지 7.5, 4 내지 7, 4 내지 6.5, 4.5 내지 8, 4.5 내지 7.5, 4.5 내지 7, 5 내지 8, 5 내지 7.5, 5 내지 7, 5.5 내지 8, 5.5 내지 7.5, 5.5 내지 7, 5.5 내지 6.5, 6 내지 8, 6 내지 7.5, 6 내지 7.1, 6.5 내지 7.1, 6.2 내지 6.9, 또는 6.5의 평균 치환도(ADS)를 가질 수 있고 나머지 치환체는 -H이다.

[0034] 일부 구현예는 화학식 I에 제시된 구조를 갖는 단일 유형의 사이클로덱스트린 유도체를 함유하는 조성물을 제공하고, 여기서, 상기 조성물은 전체적으로 사이클로덱스트린 분자당 평균 적어도 1 내지 $3n+6$ 개 이하의 알킬설폰 산 모이어티를 함유한다. 본원에 기재된 조성물은 또한 좁은 또는 넓은 범위의 치환도, 및 높은 또는 낮은 치환도를 갖는 사이클로덱스트린 유도체를 함유하는 조성물을 포함한다. 이들 조합은 특정 성질을 갖는 사이클로덱스트린을 제공하기 위해 필요에 따라 최적화될 수 있다.

[0035] 예시적 SAE-CD 유도체는 화학식 I의 SAE-CD 유도체에 상응하는 SBE4- β -CD, SBE7- β -CD, SBE11- β -CD, SBE7- γ -CD 및 SBE5- γ -CD를 포함하고, 여기서, p는 각각 5, 5, 5, 6 및 6이고; 각각 평균 4, 7, 11, 7 및 5개의 설포알킬 에테르 치환체가 존재한다. 다른 예시적 SAE-CD 유도체는 화학식 SAEx-R-CD(화학식 2)의 것들을 포함하고, 여기서, SAE는 설포메틸 에테르(SME), 설포에틸 에테르(SEE), 설포프로필 에테르(SPE), 설포부틸 에테르(SBE), 설포펜틸 에테르(SPTE), 또는 설포헥실 에테르(SHE)이고; x(평균 치환도 또는 특정 치환도)는 1-18, 1-21, 또는 1-24이고; R(모 사이클로덱스트린의 환 구조)는 각각 α , β 또는 γ 이고; CD는 사이클로덱스트린이다. 상기 SAE 관능기는 본원에 개시되거나 일반적으로 임의의 산성 그룹의 반대 이온에 대해 제약 산업에서 사용되는 바와 같은 양이온성 반대 이온을 포함한다. SAE-CD는 다중-음이온성 사이클로덱스트린이기 때문에, 이것은 상이한 염 형태로 제공될 수 있다. SAE 관능기(들)에 대해 적합한 반대 이온(counter ion)은 양이온성 유기 원자 또는 분자 및 양이온성 무기 원자 또는 분자를 포함한다. SAE-CD는 단일 유형의 반대 이온 또는 상이한 반대 이온의 혼합물을 포함할 수 있다. SAE-CD의 성질은 존재하는 반대 이온의 정체를 변화시킴에 의해 변형될 수 있다. 예를 들어, SAE-CD의 제1 염 형태는 SAE-CD의 상이한 제2 염 형태 보다 큰 정전기 하전을 가질 수 있다. 칼슘 염 형태는 나트륨 염 형태 보다 더 전기음성인 것으로 밝혀졌다. 또한, 제1 치환도를 갖는 SAE-CD는 상이한 치환도를 갖는 제2 SAE-CD 보다 큰 정전기 하전을 가질 수 있다.

[0036] 일부 구현예는 SAE-CD의 조성물을 제공하고, 여기서, 상기 SAE-CD는 하기의 구조를 갖는 베타 사이클로덱스트린의 설포부틸 에테르 유도체(SBE- β -CD)이다:



[0037]

[0038]

여기서, 각각의 R은 독립적으로 -H 또는 $-(CH_2)_4-SO_3Na$ 이고, $-(CH_2)_4-SO_3Na$ 그룹과의 평균 치환도는 6 내지 7.1이다.

[0039]

SAE-CD 유도체를 제조하는 방법은 다양하지만 일반적으로 설포알킬화에 이어서 분리하는 일반적인 단계를 포함한다. SAE-CD의 화학적 성질 프로파일은 설포알킬화 단계 동안에 확립된다. 예를 들어, 설포알킬화 동안에 반응 조건을 변경하는 것은 SAE-CD에서 설포알킬 그룹에 대한 평균 치환도 및 설포알킬 그룹의 평균 위치 화학적 분포(average regiochemical distribution)를 변화시킬 수 있다. 설포알킬 관능기의 알킬쇄 길이는 사용되는 설포알킬화 제제에 따라 결정된다. 그리고, 알킬화 동안에 특정 알킬화 제제의 사용은 이온 교환 단계가 설포알킬화에 후속으로 수행되지 않는다면 특정 SAE-CD 염의 형성을 유도할 것이다.

[0040]

일반적으로, 설포알킬화 단계에 대한 공지된 공정은 예를 들어, 다음을 포함한다: 1) 알칼리 조건하에 비유도체화된 모 사이클로덱스트린의 알킬화 제제, 예를 들어, 알킬 설통 또는 할로알킬설포네이트로의 노출; 2) 과량의 알킬화 제제를 소모하기 위해 추가의 알킬화 제제의 반응 환경으로의 임의의 첨가; 및 3) 산성화 제제를 사용한 반응 매질의 중화. 많은 다수의 문헌의 공정은 수성 매질에서 설포알킬화 단계를 수행하지만; 일부 참조문헌은 설포알킬화를 위한 반응 용매로서 피리딘, 디옥산 또는 DMSO의 사용을 개시한다. 문헌은 설포알킬화 반응을 촉진시키기 위한 알킬화제의 용도를 개시한다.

[0041]

설포알킬화 단계의 완료시, SAE-CD의 분리 및 정제를 수행한다.

[0042]

설포알킬화 및 중화 후 SAE-CD에 대한 여러 상이한 분리 공정이 기재되어 있다. 일반적으로, SAE-CD를 함유하는 수용액을 건조시켜 물을 제거하여 고체를 형성한다. 문헌들은 SAE-CD를 함유하는 수용액으로부터 물의 제거를 위한 다양한 방법을 제안한다. 상기 방법은 통상적인 동결-건조, 분무 건조, 오븐 건조, 진공 오븐 건조, 감압 하에 회전 증발, 진공 건조 또는 진공 드럼 건조를 포함한다. 예를 들어, 문헌(Ma (S.T.P. Pharma. Sciences (1999), 9(3), 261-266), CAPTISOL® (sulfobutyl ether beta-cyclodextrin sodium; Pharmaceutical Excipients 2004; Eds. R. C. Rowe, P. J. Sheskey, S. C. Owen; Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association, 2004) 및 SAE-CD 유도체의 제조에 관한 다른 문헌)을 참조한다.

[0043]

본원에 기재된 바와 같이 사용하기 위해 SAE-CD 조성물을 제조하는데 사용하기 위한 SAE-CD-원료를 제조하기 위해 적합한 방법은 다음 문헌에 개시되어 있고 이들의 전체 개시내용은 본원에 참조로 포함된다: U.S. Patents No. 5,376,645, No. 5,874,418, and No. 5,134,127 to Stella et al.; U.S. Patent No. 3,426,011 to Parmerter et al.; Lammers et al. (Reel. Trav. CMm. Pays-Bas (1972), 91(6), 733-742); Staerke (1971), 23(5), 167-171; Qu et al. (J Inclusion Phenom. Macro. Chem., (2002), 43, 213-221); U.S. Patent No. 5,241,059 to Yoshinaga; U.S. Patent No. 6,153,746 to Shah; PCT International Publication No. WO 2005/042584 to Stella et al.; Adam et al. (J. Med. Chem. (2002), 45, 1806-1816); PCT International Publication No. WO 01/40316 to Zhang et al.; Tarver et al. (Bioorganic & Medicinal Chemistry (2002), 10, 1819-1827); Ma (S.T.P. Pharma. Sciences (1999), 9(3), 261-266); Jung et al. (J Chromat. 1996, 755, 81- 88); and Luna et al. (Carbohydr. Res. 1997, 299, 103-110).

- [0044] SAE-CD 원료는 유동화 베드 분무 건조 공정을 통해 SAE-CD 조성물을 제조할 목적을 위해 참조로 포함된 미국 특허 제8,049,003호에 기재된 바와 같은 유동화 베드 분무 건조 공정에 사용되는 액체 공급물에 포함될 수 있다. SAE-CD를 함유하는 수용액으로부터 물의 제거를 위한 다른 방법은 통상적인 동결 건조, 분무 건조, 오븐 건조, 진공 오븐 건조, 감압하에 회전 증발, 진공 건조 또는 진공 드럼 건조를 포함할 수 있다. 예를 들어, 문헌(Ma (S.T.P. Pharma. Sciences (1999), 9(3), 261-266), CAPTISOL®(sulfobutyl ether beta-cyclodextrin sodium; Pharmaceutical Excipients 2004; Eds. R. C. Rowe, P. J. Sheskey, S. C. Owen; Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association, 2004)(이의 전문이 본원에 참조로 포함됨) 및 SAE-CD 유도체의 제조에 관한 다른 문헌을 참조한다.
- [0045] 본원에 기재된 SAE-CD 조성물은 또한 유도체화된 사이클로덱스트린 (SAE-CD) 및 비유도체화된 사이클로덱스트린의 조합물을 포함할 수 있다. 예를 들어, SAE-CD 조성물은 존재하는 총 사이클로덱스트린의 0 내지 50 중량% 미만의 양으로 비유도체화된 사이클로덱스트린을 포함하도록 만들어질 수 있다. SAE-CD 조성물의 예시적 구현에는 0 내지 5 중량%, 5 내지 50 중량%, 5 중량% 미만, 10 중량% 미만, 20 중량% 미만, 30 중량% 미만, 40 중량% 미만, 또는 50 중량% 미만의 비유도체화된 사이클로덱스트린을 포함하는 것들을 포함한다.
- [0046] 아세트아미노펜 및 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린을 함유하는 조성물
- [0047] 일부 구현에는 아세트아미노펜; 및 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린을 포함하는 약제학적 제형에 관한 것이고, 여기서, 아세트아미노펜에 대한 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린의 몰 비는 약 0.01 내지 약 2의 범위이고, 여기서, 상기 제형은 N-아세틸시스테인, L-메티오닌, L-시스테인, 시스테인 하이드로클로라이드, 또는 이의 혼합물을 함유하지 않는다.
- [0048] 일부 구현예에서, 아세트아미노펜에 대한 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린의 몰 비는 약 0.01 내지 약 1 미만의 범위이다. 일부 구현예에서, 아세트아미노펜에 대한 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린의 몰 비는 약 0.05 내지 약 0.5, 약 0.05 내지 약 0.25, 약 0.05 내지 약 0.2, 약 0.05 내지 약 0.15, 또는 약 0.07 내지 약 0.15의 범위이다. 일부 구현예에서, 아세트아미노펜에 대한 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린의 몰 비는 약 0.06, 0.07, 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, 또는 2.0이다. 일부 구현예에서, 아세트아미노펜에 대한 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린의 몰 비는 약 0.15이다.
- [0049] 일부 구현예에서, 아세트아미노펜의 농도는 약 1 mg/ml 내지 50 mg/ml, 약 5 mg/ml 내지 약 20 mg/ml, 또는 약 8 mg/ml 내지 약 12 mg/ml의 범위이다. 일부 구현예에서, 아세트아미노펜의 농도는 약 8 mg/ml 내지 약 12 mg/ml의 범위이다. 일부 구현예에서, 아세트아미노펜의 농도는 약 10 mg/ml이다. 일부 구현예에서, 아세트아미노펜의 농도는 적어도 약 20 mg/ml이다. 일부 구현예에서, 아세트아미노펜의 농도는 적어도 약 30 mg/ml이다. 일부 구현예에서, 아세트아미노펜의 농도는 약 33 mg/ml이다.
- [0050] 일부 구현예에서, 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린은 약 1 mM 내지 약 500 mM의 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린은 약 10 mM 내지 약 400 mM의 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린은 약 1 mM 내지 약 150 mM의 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린은 200 mM, 190 mM, 180 mM, 170 mM, 160 mM, 150 mM, 140 mM, 130 mM, 120 mM, 110 mM, 100 mM, 90 mM, 80 mM, 70 mM, 60 mM, 50 mM 미만의 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린은 40 mM, 30 mM, 20 mM, 10 mM, 5 mM 또는 1 mM 미만의 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린은 약 200 mM, 190 mM, 180 mM, 170 mM, 166 mM, 160 mM, 150 mM, 140 mM, 130 mM, 120 mM, 115 mM, 110 mM, 100 mM, 90 mM, 80 mM, 70 mM, 60 mM, 50 mM, 46 mM, 40 mM, 30 mM, 20 mM, 10 mM, 5 mM, 또는 1 mM의 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린은 약 10 mM의 농도를 갖는다.
- [0051] 일부 구현예에서, 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린은 약 1 mg/ml 내지 약 500 mg/ml의 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린은 약 50 mg/ml 내지 약 400 mg/ml의 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린은 약 10 mg/ml 내지 약 150 mg/ml의 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린은 500 mg/ml, 400 mg/ml, 360 mg/ml, 250 mg/ml, 200 mg/ml, 150 mg/ml, 120 mg/ml, 110 mg/ml, 100 mg/ml, 90 mg/ml, 80 mg/ml, 70 mg/ml, 60 mg/ml, 또는 50 mg/ml 미만의 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린은 40 mg/ml, 30 mg/ml, 20 mg/ml, 10 mg/ml, 5 mg/ml 또는 1 mg/ml 미만의 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 설포알킬 에테르 사이클로덱스트린은 약 400 mg/ml, 360 mg/ml, 300 mg/ml, 250 mg/ml, 200 mg/ml, 190 mg/ml, 180 mg/ml, 170 mg/ml, 166 mg/ml,

160 mg/ml, 150 mg/ml, 140 mg/ml, 130 mg/ml, 120 mg/ml, 110 mg/ml, 100 mg/ml, 90 mg/ml, 80 mg/ml, 70 mg/ml, 60 mg/ml, 50 mg/ml, 40 mg/ml, 30 mg/ml, 20 mg/ml 10 mg/ml, 5 mg/ml 또는 1 mg/ml의 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린은 약 100 mg/ml의 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린은 약 200 mg/ml의 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린은 약 250 mg/ml의 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린은 약 360 mg/ml의 농도를 갖는다.

[0052] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제형은 약 10 µg/ml, 9 µg/ml, 8 µg/ml, 7 µg/ml, 6 µg/ml, 5.8 µg/ml, 5.5 µg/ml, 5 µg/ml, 4 µg/ml, 3 µg/ml, 2.6 µg/ml, 2 µg/ml, 1.5 µg/ml, 1 µg/ml, 0.5 µg/ml, 0.1 µg/ml, 0.05 µg/ml, 0.02 µg/ml, 또는 0.01 µg/ml 미만의 p-아미노페놀을 함유한다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 2.6 µg/ml 미만의 p-아미노페놀을 함유한다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 0.05 µg/ml 미만의 p-아미노페놀을 함유한다.

[0053] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제형은 제형 중 아세트아미노펜 총량을 기준으로 약 10 중량%, 8 중량%, 6 중량%, 5 중량%, 4 중량%, 2 중량%, 1 중량%, 0.8 중량%, 0.6 중량%, 0.5 중량%, 0.4 중량%, 0.2중량%, 0.15 중량%, 0.10 중량%, 0.08 중량%, 0.05 중량%, 0.01 중량%, 0.005 중량%, 또는 0.001 중량% 미만의 p-아미노페놀을 함유한다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 제형 중 아세트아미노펜의 총량을 기준으로 약 0.20 중량% 미만의 p-아미노페놀을 함유한다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 제형 중 아세트아미노펜의 총량을 기준으로 약 0.15 중량% 미만의 p-아미노페놀을 함유한다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 제형 중 아세트아미노펜의 총량을 기준으로 약 0.005 중량% 미만의 p-아미노페놀을 함유한다.

[0054] 제형 중 p-아미노페놀의 양은 다양한 저장 조건 후 측정될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 p-아미노페놀의 양은 제형을 5℃에 저장한 후 측정한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 p-아미노페놀의 양은 제형을 15℃에서 저장한 후 측정한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 p-아미노페놀의 양은 제형을 25℃에서 저장한 후 측정한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 p-아미노페놀의 양은 제형을 40℃에서 저장한 후 측정한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 p-아미노페놀의 양은 제형을 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 또는 80%의 습도 수준에서 저장한 후 측정한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 p-아미노페놀의 양은 제형을 60%의 습도 수준에서 저장한 후 측정한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 p-아미노페놀의 양은 제형을 1개월, 2개월, 3개월, 4개월, 5개월, 6개월, 7개월, 8개월, 9개월, 10개월, 11개월, 12개월, 15개월, 20개월, 또는 24개월 동안 저장한 후 측정한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 p-아미노페놀의 양은 제형을 12개월 동안 25℃, 60% 습도에서 저장한 후 측정한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 p-아미노페놀의 양은 제형을 12개월 동안 5℃에 저장한 후 측정한다.

[0055] 일부 구현예에서, 상기 제형은 저장 전 산소로 스크리빙한다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 저장 전 산소로 스크리빙하지 않는다. 일부 제형에서, 상기 제형은 불활성 가스(예를 들어, 질소 또는 아르곤) 하에 저장한다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 저장 전 불활성 가스로 플러싱한다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 불활성 가스로 채워진 헤드 공간(head space)을 갖는 밀봉된 용기에 저장한다.

[0056] 저장 전 제형 중 용존 산소의 양은 0.005 ppm, 0.01 ppm, 0.025 ppm, 0.05 ppm, 0.08 ppm, 0.1 ppm, 0.5 ppm, 0.8 ppm, 1.0 ppm, 1.2 ppm, 1.5 ppm, 1.8 ppm, 2.0 ppm, 2.5 ppm, 3.0 ppm, 3.5 ppm, 4.0 ppm, 4.5 ppm, 5.0 ppm, 5.5 ppm, 6.0 ppm, 6.5 ppm, 7.0 ppm, 7.5 ppm, 8.0 ppm, 8.5 ppm, 9.0 ppm, 9.5 ppm, 10.0 ppm, 12.5 ppm, 15 ppm, 또는 20 ppm 초과이다. 일부 구현예에서, 저장 전 제형 중 용존 산소의 양은 1 ppm 초과이다. 일부 구현예에서, 저장 전 제형 중 용존 산소의 양은 2 ppm 초과이다. 일부 구현예에서, 저장 전 제형 중 용존 산소의 양은 0.005 ppm, 0.01 ppm, 0.05 ppm, 0.08 ppm, 0.1 ppm, 0.025 ppm, 0.5 ppm, 0.8 ppm, 1.0 ppm, 1.2 ppm, 1.5 ppm, 1.8 ppm, 2.0 ppm, 2.5 ppm, 3.0 ppm, 3.5 ppm, 4.0 ppm, 4.5 ppm, 5.0 ppm, 5.5 ppm, 6.0 ppm, 6.5 ppm, 7.0 ppm, 7.5 ppm, 8.0 ppm, 8.5 ppm, 9.0 ppm, 9.5 ppm, 10.0 ppm, 12.5 ppm, 15 ppm, 또는 20 ppm 미만이다. 일부 구현예에서, 저장 전 제형 중 용존 산소의 양은 1 ppm 미만이다. 일부 구현예에서, 저장 전 제형 중 용존 산소의 양은 2 ppm 미만이다.

[0057] 일부 구현예에서, 상기 제형은 수용액이다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 동결건조되거나 분무-건조된 분말이다.

[0058] 일부 구현예에서, 상기 제형은 코르티코스테로이드를 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 안드로겐을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 클로피도그렐을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 플루오로퀴놀론을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 벤즈하이드릴피페라진을 함유하

지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 세티리진을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 니코틴을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 17 α -에티닐-5 α -안드로스탄-3 α ,17 β -디올을 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 피론 유사체를 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 플라보노이드를 함유하지 않는다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 퀘르세틴을 함유하지 않는다.

[0059] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 상기 제형은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함한다.

[0060] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 상기 제형은 완충액을 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 완충액은 포스페이트 완충액이다. 일부 구현예에서, 상기 완충액은 아세테이트 완충액이다.

[0061] 일부 구현예에서, 상기 완충액은 1 mM 내지 약 150 mM 범위의 농도를 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 완충액 농도는 약 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 또는 50 mM이다. 일부 구현예에서, 상기 완충액 농도는 약 3, 5, 7.5, 10, 15, 또는 20 mM 초과이다.

[0062] 일부 구현예에서, 상기 제형은 약 5 내지 약 10 범위의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 제형의 pH는 약 5.8 내지 약 7.4의 범위이다. 일부 구현예에서, 상기 제형의 pH는 약 5, 5.5, 5.8, 6, 6.2, 6.5, 6.8, 7.0, 7.2, 또는 7.4이다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 약 5.8 초과와 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 약 7.0의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 약 5.8의 pH를 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 제형은 약 5.5 내지 약 6.0 범위의 pH를 갖는다.

[0063] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 상기 제형은 염을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 상기 염은 염화나트륨이다.

[0064] 일부 구현예에서, 상기 제형은 약 100 mOsm/kg 내지 약 500 mOsm/kg 범위의 삼투압을 갖는다. 일부 구현예에서, 상기 제형의 삼투압은 약 200 mOsm/kg 내지 약 300 mOsm/kg의 범위이다. 일부 구현예에서, 상기 제형의 삼투압은 약 200, 225, 250, 280, 290, 또는 300 mOsm/kg 이다. 일부 구현예에서, 상기 제형의 삼투압은 약 290 mOsm/kg이다.

[0065] 일부 구현예는 아세트아미노펜 및 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린을 포함하는 멸균 단일-용도 용기에 관한 것이고, 여기서, 상기 아세트아미노펜 및 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린은 고형 형태이다. 일부 상기 구현예에서, 아세트아미노펜에 대한 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린의 몰 비는 약 0.01 내지 약 2의 범위이다. 일부 구현예에서, 아세트아미노펜에 대한 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린의 몰 비는 약 0.01 내지 약 1 미만의 범위이다. 일부 구현예에서, 아세트아미노펜에 대한 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린의 몰 비는 약 0.05 내지 약 0.5의 범위이다.

[0066] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제형은 저장 전에 산소 스크러빙을 진행한다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제형은 제조 후 산소 스크러빙을 진행한다.

[0067] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제형을 저장하기 위해 사용되는 용기는 헤드 공간에 채워진 질소 또는 아르곤을 가질 수 있다.

[0068] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 제형은 1회 이상의 동결-해동 후에도 변색 또는 침전이 형성되지 않는다. 본원에 기재된 조성물은 시판되고 있는 다른 아세트아미노펜 조성물 보다 우수한 안정성을 갖는다. 예를 들어, 동결-해동 사이클 후, 본원에 기재된 바와 같은 아세트아미노펜 및 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린을 함유하는 조성물은 어떠한 침전 또는 변색 없이 용액 중에 유지되지만 시판되는 아세트아미노펜 제형은 침전, 변색 또는 분해가 진행되며 본원에 기재된 바와 같은 아세트아미노펜 및 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린을 함유하는 조성물 보다 덜 안정하다.

[0069] 용어 "약제학적으로 허용되는 담체" 또는 "약제학적으로 허용되는 부형제"는 임의의 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항세균 및 항진균류 제제, 등장성 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 약제학적 활성 물질에 대한 상기 매질 및 제제의 사용은 당업계에 널리 공지되어 있다. 지금까지 임의의 통상적인 매질 또는 제제가 활성 성분과 상용성이 아닌 것을 제외하고는, 치료학적 조성물 중 이의 용도가 고려된다. 추가로, 당업계에 통상적으로 사용되는 것과 같은 다양한 보조제가 포함될 수 있다. 약제학적 조성물 중 다양한 성분을 포함시키기 위한 고려 사항은 예를 들어, 문헌(참조: Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8th Ed., Pergamon Press, 이는 본원에서 이의 전문이 참조로 포함됨)에 기재되어 있다.

[0070] 본원에 기재된 조성물은 바람직하게 단위 투여 형태로 제공된다. 본원에 사용된 바와 같은 "단위 투여 형태"는

동물, 바람직하게 포유동물 대상체에게 우수한 의학적 관행에 따른 단일 용량으로 투여하기 위해 적합한 양의 화합물을 함유하는 조성물이다. 그러나, 단일 또는 단위 투여 형태의 제제가, 투여 형태가 1일당 1회 또는 치료요법 과정당 1회 투여됨을 의미하지 않는다. 그러한 투여 형태는 1일당 1회, 2회, 3회 이상 투여되는 것으로 고려되고 일정 기간 동안(예를 들어, 약 30분 내지 약 2 내지 6시간) 주입액으로서 투여될 수 있거나 연속 주입액으로서 투여될 수 있고 치료요법의 과정 동안에 1회 초과로 투여될 수 있지만 단일 투여가 구체적으로 배제되지 않는다. 당업자는 제형이 치료요법의 전체 과정을 구체적으로 고려하지 않으며 이러한 치료요법의 결정은 제형 보다는 치료 기술분야의 숙련가에게 달려있음을 인지할 것이다.

[0071] 상기된 바와 같이 유용한 조성물은 예를 들어, 경구용, 비강용, 직장용, 국소용(경피를 포함하는), 눈용, 뇌내, 두개내, 척추강내, 동맥내, 정맥내, 근육내, 또는 다른 비경구 투여 경로로 투여하기 위한 다양한 경로를 위해 임의의 다양한 적합한 형태로 있을 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 투여 전 적합한 액체로 재구성될 수 있는 고체 형태(예를 들어, 동결건조된 분말)로 제조될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 투여 준비가 된 액체 형태일 수 있다. 당업자는 경구 및 비강용 조성물이 흡입에 의해 투여되고 가용한 방법을 사용하여 제조되는 조성물을 포함함을 인지할 것이다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 임의의 적합한 주입 장치, 휴대용 장치 또는 착용 장치를 통해 투여될 수 있다. 목적하는 특정 투여 경로에 따라, 당업계에 널리 공지된 다양한 약제학적으로 허용되는 담체가 사용될 수 있다. 약제학적으로 허용되는 담체는 예를 들어, 액체 충전제, 희석제, 하이드로트로피(hydrotropes), 표면 활성제 및 캡슐화 물질을 포함한다. 임의의 약제학적 활성 물질이 포함될 수 있고, 이들은 화합물 아세트아미노펜의 저해 활성을 실질적으로 방해하지 않는다. 상기 화합물과 함께 사용되는 담체의 양은 화합물의 단위 투여 당 투여를 위한 실질적인 양의 물질을 제공하기에 충분하다. 본원에 기재된 방법에 유용한 투여 형태를 제조하기 위한 기술 및 조성물은 모두 본원에 참조로 포함되는 하기의 문헌에 기재되어 있다: Modern Pharmaceuticals, 4th Ed., Chapters 9 and 10 (Banker & Rhodes, editors, 2002); Lieberman *et al.*, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (1989); and Ansel, Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms 8th Edition (2004).

[0072] 다양한 경구 투여 형태가 사용될 수 있는데 이는 액체 형태를 포함한다. 액체 경구 투여 형태는 수용액, 에멀전, 현탁제, 용액 및/또는 비-발포성 과립으로부터 재구성된 현탁제, 및 발포성 과립으로부터 재구성된 발포성 제제를 포함하고, 이는 적합한 용매, 방부제, 유화제, 현탁제, 희석제, 감미제, 용융제, 착색제 및 향제를 함유한다.

[0073] 경구 투여를 위한 단위 투여 형태의 제조에 적합한 약제학적으로 허용되는 담체는 당업계에 널리 공지되어 있다. 경구 조성물은 액체 용액, 에멀전, 현탁제 등을 포함한다. 상기 조성물의 제조를 위해 적합한 약제학적으로 허용되는 담체는 당업계에 널리 공지되어 있다. 시럽, 엘릭시르(elixirs), 에멀전 및 현탁제용 담체의 전형적인 성분은 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 액체 슈크로스, 소르비톨 및 물을 포함한다. 현탁제를 위해, 전형적인 현탁 제제는 메틸 셀룰로스, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, AVICEL RC-591, 트라가칸트(tragacanth) 및 나트륨 알기네이트를 포함하고; 전형적인 습윤제는 락틴 및 폴리소르베이트 80을 포함하고; 전형적인 방부제는 메틸 파라벤 및 나트륨 벤조에이트를 포함한다. 경구 액체 조성물은 또한 상기 개시된 감미제, 향제 및 착색제와 같은 하나 이상의 성분을 함유할 수 있다.

[0074] 본원에 기재된 조성물은 임의로 다른 약물 활성제를 포함할 수 있다.

[0075] 국소 안과용으로 제형화되는 액체 조성물은 국소적으로 눈에 투여될 수 있도록 제형화된다. 편안함은 가능한 최대로 극대화될 수 있지만 때로는 제형의 고려사항(예를 들어, 약물 안정성)은 최적의 편안함 보다 못한 것을 필요로 할 수 있다. 편안함이 최대화될 수 없는 경우에, 액체는 상기 액체가 국소 안과용으로 환자에게 관용성(tolerable)일 수 있도록 제형화될 수 있다. 추가로, 안과학적으로 허용되는 액체는 단일 용도를 위해 팩킹될 수 있거나 수회 사용으로 오염을 방지하기 위해 방부제를 함유할 수 있다.

[0076] 안과 적용을 위해, 용액 또는 약물은 흔히 주요 비히클로서 생리학적인 식염 용액을 사용하여 제조된다. 안과 용액은 바람직하게 적당한 완충 시스템을 사용하여 편안한 pH로 유지될 수 있다. 상기 제형은 또한 통상적인 약제학적으로 허용되는 방부제, 안정화제 및 계면활성제를 함유할 수 있다.

[0077] 본원에 개시된 약제학적 조성물에 사용될 수 있는 방부제는 벤즈알코늄 클로라이드, PHMB, 클로로부탄올, 티메로살(thimerosal), 페닐수은산, 아세테이트 및 페닐질산수은을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 유용한 계면활성제는 예를 들어, Tween 80이다. 또한, 다양한 유용한 비히클은 본원에 개시된 안과용 제제로 사용될 수 있다. 이들 비히클은 폴리비닐 알콜, 포비돈, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 폴록사머, 카복시메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스 및 정제수를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

- [0078] 긴장성 조정제는 필요에 따라 또는 편리하게 첨가될 수 있다. 이들은 염, 특히 염화나트륨, 염화칼륨, 만니톨 및 글리세린, 또는 임의의 다른 적합한 안과학적으로 허용되는 긴장성 조정제를 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0079] pH를 조정하기 위한 다양한 완충액 및 수단은 수득한 제제가 안과학적으로 허용되는 한 사용될 수 있다. 많은 조성물에 대해, pH는 4 내지 9일 것이다. 따라서, 완충액은 아세테이트 완충액, 시트레이트 완충액, 포스페이트 완충액 및 보레이트 완충액을 포함한다. 산 또는 염기는 필요에 따라 이들 제형의 pH를 조정하기 위해 사용될 수 있다.
- [0080] 안과학적으로 허용되는 항산화제는 나트륨 메타비설피트, 나트륨 티오설피트, 아세틸시스테인, 부틸화된 하이드록시아니졸 및 부틸화된 하이드록시톨루엔을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0081] 안과용 제제에 포함될 수 있는 다른 부형제 성분은 킬레이팅 제제이다. 유용한 킬레이팅제는 에데테이트 이나트륨(edetate disodium)이지만 다른 킬레이팅제가 또한 이 대신에 또는 이와 함께 사용될 수 있다.
- [0082] 국소 사용을 위해, 본원에 개시된 조성물을 함유하는 크림, 연고, 겔, 용액 또는 현탁제 등이 사용된다. 국소 제제는 일반적으로 약제학적 담체, 보조-용매, 유화제, 침투 증진제, 방부제 시스템 및 연화제로 구성될 수 있다.
- [0083] 정맥내 또는 근육내 투여를 위해, 본원에 기재된 조성물은 식염수 또는 텍스트로스 용액과 같은 약제학적으로 허용되는 희석제 중에 용해되거나 분산될 수 있다. 적합한 부형제는 목적하는 pH를 성취하기 위해 포함될 수 있고 이는 NaOH, 탄산나트륨, 나트륨 아세테이트, HCl, 및 시트르산을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 따라서, 아세테이트 완충액, 시트레이트 완충액, 포스페이트 완충액 및 보레이트 완충액을 포함하는 완충액이 필요에 따라 이들 제형의 pH를 조정하기 위해 사용될 수 있다. 항산화제 부형제는 아황산수소나트륨, 아세톤 아황산수소나트륨, 나트륨 포름알데하이드, 설포실레이트, 티오우레아 및 에데테이트 이나트륨을 포함할 수 있다. 최종 정맥내 조성물에서 발견되는 적합한 부형제의 다른 비제한적인 예는 인산나트륨, 인산칼륨, 시트르산, 타르타르산, 젤라틴, 및 텍스트로스, 만니톨 및 텍스트란과 같은 탄수화물을 포함할 수 있다. 추가로 허용되는 부형제는 문헌(참조: Powell, et al., *Compendium of Excipients for Parenteral Formulations*, *PDA J Pharm Sci and Tech* **1998**, 52 238-311 및 Nema et al., *Excipients and Their Role in Approved Injectable Products: Current Usage and Future Directions*, *PDA J Pharm Sci and Tech* **2011**, 65 287-332, 이 둘 다는 이들의 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 기재되어 있다. 항세균제는 또한 세균억제 또는 진균류억제 용액을 성취하기 위해 포함될 수 있고, 이는 페닐수은산 나트륨, 티메로살, 벤제토늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 페놀, 크레졸 및 클로로부탄올을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.
- [0084] 정맥내 또는 근육내 투여를 위한 조성물은 투여 전에 짧게 물 중에서 멸균수, 식염수 또는 텍스트로스와 같은 적합한 희석제로 재구성되는 하나 이상의 고체 형태로 간병인에게 제공될 수 있다. 다른 구현예에서, 조성물은 비경구 투여를 위해 준비된 용액으로 제공된다. 여전히 다른 구현예에서, 조성물은 투여 전 추가로 희석되는 용액으로 제공된다. 본원에 기재된 조성물 및 또 다른 제제의 조합물을 투여함을 포함하는 구현예에서, 조합물은 혼합물로서 간병인에게 제공될 수 있거나, 상기 간병인은 투여 전에 2개의 제제를 혼합할 수 있거나, 상기 2개의 제제는 별도로 투여될 수 있다.
- [0085] 본원에 기재된 활성 조성물의 실제 용량은 특정 조성, 및 치료될 병태에 의존하고; 적당한 용량의 선택은 당업자의 지식 범위 내에 있다. 일부 구현예에서, 1일당 용량은 체중 kg당 약 0.25 mg 내지 약 120 mg 이상, 체중 kg당 약 0.5 mg 이하 내지 약 100 mg, 체중 kg당 약 1.0 mg 내지 약 80 mg, 또는 체중 kg당 약 1.5 mg 내지 약 75 mg일 수 있다. 따라서, 70 kg의 사람에게 투여하는 경우, 용량 범위는 1일당 약 17 mg 내지 1일당 약 8000 mg, 1일당 약 35 mg 이하 내지 1일당 약 7000 mg 이상, 1일당 약 70 mg 내지 1일당 약 6000 mg, 1일당 약 100 mg 내지 1일당 약 5000 mg, 또는 1일당 약 200 mg 내지 약 3000 mg이다.
- [0086] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 15분 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 5분 내지 약 30분 정맥내 주입으로서 투여될 수 있다. 본원에 기재된 조성물은 단일 또는 반복 용량으로 제공될 수 있다.
- [0087] 일부 구현예에서, 조성물은 피하 주입을 통해 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 Hylenex® 제조합체와 조합된 피하 주입을 통해 투여될 수 있다.
- [0088] 일부 구현예에서, 체중 50 kg 이상인 성인 및 청소년 환자에 대해, 본원에 기재된 활성 조성물에 대한 용량은 6

시간 마다 1000 mg 또는 4시간 마다 650 mg 내지 1일당 최대 4000 mg일 수 있다. 일부 구현예에서, 체중 50 kg 이상인 성인 및 청소년 환자에 대해, 본원에 기재된 활성 조성물에 대한 용량은 6시간 마다 약 500 mg 내지 1500 mg의 범위 또는 4시간 마다 약 300 mg 내지 약 1000 mg의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 체중 50 kg 이상인 성인 및 청소년 환자에 대해, 1일당 최대 용량은 약 2000 mg 내지 약 6000 mg의 범위일 수 있다.

[0089] 일부 구현예에서, 체중 50 kg 이하인 성인 및 청소년 환자에 대해, 본원에 기재된 활성 조성물에 대한 용량은 6시간 마다 15 mg/kg 또는 4시간 마다 12.5 mg/kg 내지 1일당 최대 75 mg/kg일 수 있다. 일부 구현예에서, 체중 50 kg 미만인 성인 및 청소년 환자에 대해, 본원에 기재된 활성 조성물에 대한 용량은 6시간 마다 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 범위 또는 4시간 마다 8 mg/kg 내지 약 15 mg/kg의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 체중 50 kg 미만인 성인 및 청소년 환자에 대해, 1일당 최대 용량은 약 50 mg/kg 내지 약 100 mg/kg의 범위일 수 있다.

[0090] 일부 구현예에서, 2세 내지 12세의 어린이에 대해, 본원에 기재된 활성 조성물에 대한 용량은 6시간 마다 15 mg/kg 또는 4시간 마다 12.5 mg/kg 내지 1일당 최대 75 mg/kg일 수 있다. 일부 구현예에서, 2세 내지 12세의 어린이에 대해, 본원에 기재된 활성 조성물에 대한 용량은 6시간 마다 약 10 mg/kg 내지 약 20 mg/kg의 범위 또는 4시간 마다 8 mg/kg 내지 약 15 mg/kg의 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 2세 내지 12세의 어린이에 대해, 1일당 최대 용량은 약 50 mg/kg 내지 약 100 mg/kg의 범위일 수 있다.

[0091] 일부 구현예에서, 최소 투여 간격은 4시간일 수 있다. 일부 구현예에서, 최소 투여 간격은 약 1 시간 내지 8 시간 범위일 수 있다. 일부 구현예에서, 최소 투여 간격은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8시간일 수 있다.

[0092] 치료 방법

[0093] 일부 구현예는 아세트아미노펜 및 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린을 포함하는 유효량의 액체 제형을 주사에 의해 대상체에게 투여함을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 열을 경감 또는 치료하거나, 통증을 완화시키는 방법에 관한 것이고, 여기서, 아세트아미노펜에 대한 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린의 몰 비는 약 0.01 내지 약 2의 범위이다.

[0094] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 약한 내지 중간 통증의 관리를 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 하나 이상의 보조 오피오이드 진통제를 사용한 중간 내지 중증 통증의 관리를 위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 트라마돌 (또는 트라마돌 하이드로클로라이드)과 동시 투여될 수 있다.

[0095] 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 하나 이상의 마취제와 동시 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 에토미데이트와 동시 투여될 수 있다.

[0096] 일부 구현예에서, 액체 제형은 무바늘 주사기(needle free injector)를 사용하여 투여된다. 무바늘 주사기의 예는 미국 특허 제7,156,823호에서 찾을 수 있으며, 이의 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0097] 본원에 개시된 조성물의 투여는 유사한 용도로서 사용되는 제제에 대해 임의의 허용된 투여 방식을 통해 수행될 수 있고, 이는 경구 투여, 피하 투여, 정맥내 투여, 비강내 투여, 국소 투여, 경피 투여, 복막내 투여, 근육내 투여, 폐내 투여, 질내 투여, 직장 투여, 척추강내 투여, 또는 안내 투여를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 일부 구현예에서, 액체 제형은 근육내로 주사된다. 일부 구현예에서, 액체 제형은 정맥내로 주사된다. 일부 구현예에서, 액체 제형은 피하로 주사된다.

[0098] 일부 구현예는 추가의 약물과, 본원에 기재된 조성물 및/또는 약제학적 조성물을 동시 투여함을 포함한다. "동시-투여"란 2개 이상의 제제가 이들이 실제로 언제 어떻게 투여되는지에 상관 없이, 환자의 혈류에서 동시에 찾을 수 있다. 하나의 구현예에서, 제제는 동시에 투여된다. 하나의 상기 구현예에서, 조합 투여는 제제를 단일 투여 형태로 조합함에 의해 구현된다. 또 다른 구현예에서, 제제는 연속으로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 아세트아미노펜 및 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린을 함유하는 조성물은 추가의 활성제 전에 투여된다. 또 다른 구현예에서, 아세트아미노펜 및 설포알킬 에테르 사이클로텍스트린을 함유하는 조성물은 추가의 활성제 후에 투여된다. 하나의 구현예에서, 제제는 경구 투여와 같이 동일한 경로를 통해 투여된다. 또 다른 구현예에서, 하나는 경구적으로 투여되고 또 다른 하나는 i.v.로 투여되는 바와 같이, 제제는 상이한 경로를 통해 투여된다.

[0099] 추가의 약물의 예는 하이드로코돈을 포함한다.

[0100] 본 발명을 추가로 설명하기 위해, 하기의 실시예가 포함된다. 실시예는 물론 본 발명을 특별히 제한하는 것으

로 해석되지 말아야 한다. 청구항의 범위내 이들 실시예들의 변형은 당업자의 영역 내에 있고, 본원에 기재되고 청구된 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다. 본원의 개시내용을 정통한 당업자 및 당업자가 완전한 예시 없이 본 발명을 제조하고 사용할 수 있다는 것을 독자는 인지할 것이다.

[0101] 실시예

[0102] 실시예 1. 상 용해도 연구

[0103] 다양한 양의 CAPTISOL®을 25 mM pH 7.0의 포스페이트 완충액에 첨가하여 제조된 다양한 CAPTISOL® 용액 (10 mM, 20 mM, 30 mM, 50 mM, 및 100 mM)중에 아세트아미노펜을 첨가하여 이의 완전한 용해도에 도달하도록 하였다. 아세트아미노펜 용해도는 25℃ 및 5℃에서 측정하였다. 상 용해도 곡선은 도 1에 나타낸다.

[0104] 도 1에서, CAPTISOL®이 존재하지 않는 아세트아미노펜의 용해도는 25℃에서 약 15.98 ± 0.43 mg/ml이고 5℃에서 약 8.86 ± 1.22 mg/ml이다. 용해도 데이터는 10 mg/ml의 아세트아미노펜 용액이 0.05 M 미만의 CAPTISOL®과 함께 5℃에서 제조될 수 있음을 나타냈다.

[0105] 실시예 2. 안정성 연구

[0106] 다양한 양의 CAPTISOL®을 25 mM pH 7.0의 포스페이트 완충액에 첨가하여 제조된 다양한 CAPTISOL® 용액(10 mM, 20 mM, 30 mM, 50 mM, 및 100 mM) 중에 아세트아미노펜을 첨가하여 이의 완전한 용해도에 도달하도록 하였다. 용액은 제조 동안에 또는 저장 전에 산소로 스크리빙하지 않았다. 이들 용액은 안정성을 유지하였고 실온에서 1개월 초과 저장 후 색이 변화되지 않았다. 아세트아미노펜 CAPTISOL® 용액의 저장-수명은 25℃에서 2년 초과인 것으로 예상되었다.

[0107] 비교 샘플은 1000 mg의 아세트아미노펜 USP, 3850 mg의 만니톨 USP, 25 mg의 시스테인 하이드로클로라이드 1수화물 USP, 10.4 mg의 이염기성 인산나트륨 USP를 조합함에 의해 제조하였다. pH는 염산 및/또는 수산화나트륨을 사용하여 대략 5.5로 조정하였고 삼투압은 대략 290 mOsm/kg으로 유지시켰다. 비교 샘플은 5℃에서 저장하고 12시간 후 침전이 관찰되었고 아세트아미노펜 농도는 24시간 후 8.8 mg/ml(10 mg/ml로 제형화된)로 떨어졌다. 비교 샘플은 24시간 걸쳐 실온에서 방치시 황색으로 변하였다. 비교 샘플은 12주 후 결정이 형성되었다. 비교 샘플이 40℃에서 저장되고 공기에 노출되는 경우, 비교 샘플 용액은 6일 후 황색으로 변하기 시작하였고, 이는 산소 스크리빙이 비교 샘플의 안정성을 유지하기 위해 중요함을 시사하였다.

[0108] 실시예 3. 장기 안정성 연구

[0109] 0.005 M 및 0.01 M의 CAPTISOL®을 갖는 용액을 제조하기 위해, CAPTISOL®을 3 mM pH 7.2 인산 완충액에 첨가하여 CAPTISOL® 용액을 제조하였다. 이어서 아세트아미노펜을 0.005 M 및 0.01 M CAPTISOL® 용액에 첨가하고 용액의 삼투압은 298 mOsm/kg 및 304 mOsm/kg으로 조정하고 최종 NaCl 농도가 각각 0.11 M 및 0.93 M이 되게 하였다. 용액의 pH는 약 6.8로 떨어졌다. 용액은 도 2에 나타낸 바와 같이 40℃ 이하의 온도에서 8주 동안 안정하였다. 2주 후 40℃ 바이엘 및 4주 후 25℃ 바이엘에서 약간의 색 형성이 관찰되었다. 이들 용액은 제조 동안에 또는 저장 전에 산소로 스크리빙하지 않았다.

[0110] 실시예 4. 아세테이트 완충액 및 포스페이트 완충액을 사용한 안정성

[0111] 0.01 M, 0.05 M, 및 0.1 M의 CAPTISOL®을 갖는 용액을 제공하기 위해 CAPTISOL®을 pH 5.8 아세테이트 완충액에 첨가하여 CAPTISOL® 용액을 제조하였고; 이어서 0.01 M, 0.05 M, 및 0.1M CAPTISOL® 용액에 아세트아미노펜을 첨가하여 10 mg/ml의 농도를 갖도록 하였다. 비교 샘플은 CAPTISOL®을 pH 7.0 포스페이트 완충액에 첨가하여 0.01 M, 0.05 M, 및 0.1 M에서 CAPTISOL®을 갖는 용액을 제공함에 의해 제조하였고; 이어서 0.01 M, 0.05 M, 및 0.1M CAPTISOL® 용액에 아세트아미노펜을 첨가하여 10 mg/ml의 농도를 갖도록 하였다. 샘플은 5℃, 60% 상대 습도 (RH)와 함께 25℃, 또는 75%의 RH와 함께 40℃에서 유지시켰다. 샘플은 제조 시 및 1개월, 3개월, 6개월, 9개월 및 12개월 동안 저장한 후 분석하였다. 결과는 표 1에 나타낸다.

[0112] [표 1]

[0113] 아세테이트 완충액 또는 포스페이트 완충액을 함유하는 아세트아미노펜 CAPTISOL® 제형의 안정성

	샘플	외관	pH	p-아미노페놀/ (µg/ml)	단일 최대 불순물/ (mAU*min)	총 관련 물질/ (mAU*min)
아세테이트 완충액 중 CAPTISOL® 0.01M	T ₀ (제조 시점)	투명, 무색 용액	5.79	<LOD	0.501	1.060
	5°C (1개월)	투명, 무색 용액	5.78	<LOD	0.64 (9.2 분)	1.328
	5°C (3 개월)	투명, 무색 용액	5.78	ND	1.10 (9.1 분)	1.927
	5°C (6 개월)	투명, 무색 용액	ND	ND	0.66 (9.0 분)	1.362
	5°C (9 개월)	투명, 무색 용액	5.85	ND	ND	ND
	5°C (12 개월)	투명, 무색 용액	5.77	ND	1.79 (8.8 분)	2.638
	25°C	투명,	5.79	<LOD	2.13	3.039

[0114]

	(1개월)	무색 용액			(8.7 분)	
	25°C (3 개월)	투명, 무색 용액	5.77	ND	15.71 (8.9 분)	18.204
	25°C (6 개월)	투명, 무색 용액	ND	ND	35.30 (9.3 분)	40.403
	25°C (9 개월)	투명, 무색 용액	5.79	ND	ND	ND
	25°C (12 개월)	투명, 약간 갈색	5.72	0.007	50.93 (8.5 분)	58.922
	40°C (1개월)	투명, 약간 갈색 용액	5.75	<LOD	44.3. (8.6 분)	51.641
	40°C (3 개월)	투명, 약간 갈색 용액	5.69	<LOQ	10.37 (8.9 분)	13.423
	40°C (6 개월)	투명, 약간 갈색 용액	ND	<LOQ	185.4 (8.8 분)	232.80
	40°C (9 개월)	투명, 약간 갈색 용액	5.78	ND	ND	ND

[0115]

아세트이트 완충액 중 CAPTISOL® 0.05M	T ₀ (제조 시점)	투명, 무색 용액	5.80	<LOQ	0.505	0.690
	5°C (1 개월)	투명, 무색 용액	5.78	<LOD	0.59 (10.6 분)	1.087
	5°C (3 개월)	투명, 무색 용액	5.77	ND	0.66 (10.6 분)	1.131
	5°C (6 개월)	투명, 무색 용액	ND	ND	0.49 (10.6 분)	0.900
	5°C (9 개월)	ND	5.84	ND	ND	ND
	5°C (12 개월)	투명, 무색 용액	5.77	ND	0.88 (8.9 분)	1.829
	25°C (1 개월)	투명, 무색 용액	5.77	<LOD	1.21 (8.5 분)	2.120
	25°C (3 개월)	투명, 무색 용액	5.75	<LOD	3.54 (9.1 분)	4.839
	25°C (6 개월)	투명, 무색 용액	ND	ND	5.22 (8.8 분)	7.049
	25°C (9 개월)	ND	5.82	ND	ND	ND
	25°C (12 개월)	투명, 갈색의	5.72	0.004	7.31 (8.8 분)	9.263

[0116]

		색조				
	40°C (1개월)	투명, 무색 용액	5.75	<LOD	4.51 (9.0 분)	6.060
	40°C (3 개월)	투명, 무색 용액	5.71	<LOD	10.5 (9.5 분)	12.999
	40°C (6 개월)	투명, 무색 용액	ND	<LOD	24.4 (8.8 분)	30.967
	40°C (9 개월)	ND	5.71	ND	ND	ND
CAPTISOL® 0.1M 아세트이트 완충액 중	T ₀ (제조 시점)	투명, 무색 용액	5.80	<LOD	0.547	0.947
	5°C (1개월)	투명, 무색 용액	5.80	<LOQ	0.62 (10.6 분)	1.029
	5°C (3 개월)	투명, 무색 용액	5.78	<LOD	0.57 (10.6 분)	0.893
	5°C (6 개월)	투명, 무색 용액	ND	<LOD	0.53 (10.7 분)	0.961
	5°C (9 개월)	ND	5.88	ND	ND	ND
	5°C (12 개월)	투명, 무색 용액	5.777	ND	0.55 (10.6 분)	0.775
	25°C	투명,	5.79	<LOQ	0.50 (10.6 분)	0.701

[0117]

	(1개월)	무색 용액				
	25°C (3 개월)	투명, 무색 용액	5.82	<LOQ	0.49 (10.6 분)	1.088
	25°C (6 개월)	투명, 무색 용액	ND	<LOD	1.02 (9.3 분)	2.009
	25°C (9 개월)	ND	5.83	ND	ND	ND
	25°C (9 개월)	투명, 무색 용액	6.119	0.0127	0.49 (10.6 분)	0.951
	40°C (1개월)	투명, 무색 용액	5.76	<LOQ	0.52 (10.4분)	1.085
	40°C (3 개월)	투명, 무색 용액	5.70	<LOQ	4.17 (9.0 분)	6.7878
	40°C (6 개월)	투명, 무색 용액	ND	0.0803	0.56 (10.6분)	1.27
	40°C (9 개월)	ND	5.77	ND	ND	ND
포스페이트 완충액 중 CAPTISOL® 0.01 M	T ₀ (제조 시점)	투명, 무색 용액	6.99	<LOD	0.540	0.941
	5°C (1개월)	투명, 무색 용액	6.96	ND	0.99 (8.8 분)	1.777

[0118]

	5°C (3 개월)	투명, 무색 용액	6.97	<LOD	0.75 (8.8 분)	1.438
	5°C (6 개월)	투명, 무색 용액	ND	ND	1.34 (9.0 분)	2.089
	5°C (9 개월)	투명, 무색 용액	7.01	ND	ND	ND
	5°C (12 개월)	투명, 무색 용액	6.95	ND	2.76 (8.8 분)	3.710
	25°C (1 개월)	투명, 무색 용액	6.97	<LOD	6.42 (9.2 분)	7.617
	25°C (3 개월)	투명, 무색 용액	6.95	<LOD	20.8 (9.1 분)	23.468
	25°C (6 개월)	투명, 무색 용액	ND	<LOQ	52.3 (8.9 분)	58.947
	25°C (9 개월)	투명, 약간 갈색 용액	6.99	ND	ND	ND
	25°C (12 개월)	투명, 약간 갈색 용액	6.10	0.091	74.1 (8.6 분)	84.089
	40°C	투명,	6.95	<LOQ	34.07 (9.2 분)	38.365

[0119]

	(1개월)	약간 갈색 용액				
	40°C (3 개월)	투명, 약간 갈색 용액	6.90	<LOD	122.4 (9.3 분)	141.869
	40°C (6 개월)	투명, 약간 갈색 용액	ND	<LOD	113.6 (9.2 분)	130.802
	40°C (9 개월)	투명, 약간 갈색 용액	6.95	ND	ND	ND
포스페이트 완충액 중 CAPTISOL® 0.05M	T ₀ (제조 시점)	투명, 무색 용액	7.00	<LOD	0.500	0.681
	5°C (1개월)	투명, 무색 용액	6.97	ND	0.56 (10.6 분)	0.970
	5°C (3 개월)	투명, 무색 용액	6.96	ND	0.59 (10.6 분)	1.010
	5°C (6 개월)	투명, 무색 용액	ND	ND	0.45 (10.7 분)	1.031
	5°C (9 개월)	투명, 무색 용액	7.04	ND	ND	ND

[0120]

	5°C (12 개월)	투명, 무색 용액	6.96	ND	0.99 (8.8 분)	1.770
	25°C (1 개월)	투명, 무색 용액	6.96	ND	1.13 (9.5 분)	1.491
	25°C (3 개월)	투명, 무색 용액	6.96	<LOD	0.98 (9.1 분)	1.750
	25°C (6 개월)	투명, 무색 용액	ND	<LOD	8.10 (8.8 분)	10.264
	25°C (9 개월)	투명, 무색 용액	7.01	ND	ND	ND
	25°C (12 개월)	투명, 약간 갈색 색조	6.93	0.013	16.8 (8.6 분)	20.619
	40°C (1 개월)	투명, 무색 용액	6.95	<LOD	7.63 (8.7 분)	9.795
	40°C (3 개월)	투명, 무색 용액	6.92.	<LOQ	23.0. (8.9 분)	28.508
	40°C (6 개월)	투명, 무색 용액	ND	0.000171	56.1 (9.0 분)	69.479
	40°C (9 개월)	투명, 약간	6.98	ND	ND	ND

[0121]

		갈색 용액				
포스페이트 완충액 중 CAPTISOL® 0.1 M	T ₀ (제조 시점)	투명, 무색 용액	7.00	<LOQ	0.495	0.950
	5°C (1 개월)	투명, 무색 용액	6.97	ND	0.50 (10.6 분)	0.699
	5°C (3 개월)	투명, 무색 용액	6.97	ND	0.53 (10.6 분)	0.950
	5°C (6 개월)	투명, 무색 용액	ND	ND	0.48 (10.6 분)	0.994
	5°C (9 개월)	투명, 무색 용액	7.05	ND	ND	ND
	5°C (12 개월)	투명, 무색 용액	6.96	0.006	0.52 (10.6 분)	1.232
	25°C (1 개월)	투명, 무색 용액	6.96	<LOD	0.53 (9.1 분)	1.343
	25°C (3 개월)	투명, 무색 용액	6.94	<LOQ	0.91 (9.2 분)	1.780
	25°C (6 개월)	투명, 무색 용액	ND	<LOQ	1.60 (9.2 분)	2.798
	25°C (9 개월)	투명,	7.01	ND	ND	ND

[0122]

	개월)	무색 용액				
	25°C (12 개월)	투명, 무색 용액	6.92	0.033	3.28 (8.0 분)	5.305
	40°C (1 개월)	투명, 무색 용액	6.95	<LOQ	2.88 (8.7 분)	4.877
	40°C (3 개월)	투명, 무색 용액	6.91	<LOQ	7.25 (9.5 분)	11.146
	40°C (6 개월)	투명, 무색 용액	ND	0.2	18.4 (8.2 분)	27.778
	40°C (9 개월)	투명, 약간 갈색 용액	6.96	ND	ND	ND

p-아미노페놀: LOD=0.02 µg/mL, LOQ = 0.05 µg/mL.

-ND: 검출되지 않음

[0123]

[0124]

표 1에 나타난 바와 같이, 아세트이트 완충액을 함유하는 제형은 일반적으로 포스페이트 완충액을 함유하는 제형보다 우수한 안정성을 보여주었다. 예를 들어, 40°C 및 75% RH에서 저장된 0.05 M CAPTISOL® 제형에 대한 측정시 6개월에서 포스페이트 제형에서 보다 아세트이트 제형에서 아세트아미노펜의 분해 생성물인 *p*-아미노페놀이 적었다. 추가로, 아세트이트 제형에 대한 총 관련 물질(*p*-아미노페놀 이외의 "TRS" 불순물)의 양은 일반적으로 포스페이트 제형의 양 보다 적었다(예를 들어, 6개월 동안 40°C 및 75% RH에서 저장된 0.1 M CAPTISOL® 제형에서 포스페이트 제형에 대해 TRS = 18.4 mAU*min인 것에 비해 아세트이트 제형에 대해서는 TRS = 1.27 mAU*min). 단일 최대 불순물("SLI", *p*-아미노페놀 이외의 불순물)은 2개 제형에 대해서 상이하다. 예를 들어, 6개월 동안 40°C 및 75% RH에서 저장된 제형에 대해, 아세트이트 제형은 SLI에 대해 약 10.6분의 체류 시간을 갖고, 포스페이트 제형은 SLI에 대해 약 8.2분의 체류 시간을 갖고; 아세트이트 제형 중 SLI의 면적 크기는 또한 포스페이트 제형의 것 보다 상당히 작았고, 이는 제형 중에 존재하는 적은 양의 불순물을 나타낸다.

[0125]

추가로, 표 1에서의 결과는 또한 CAPTISOL® 농도의 증가가 제형 안정성을 증가시킴을 보여준다. 아세트이트 및 포스페이트 제형 둘 다에 대해, TRS의 양은 증가된 CAPTISOL® 농도와 함께 감소하였고; 증가된 CAPTISOL® 농도와 함께 40°C 및 75% RH에서 저장된 제형 중 갈색이 적었다.

[0126]

더욱이, 보다 낮은 저장 온도는 또한 제형 안정성을 개선시켰다. 표 1에 나타난 바와 같이, TRS의 양은 보다 낮은 온도에서 저장되는 경우 적었고 용액 색은 5°C 및 25°C에서 저장 동안 투명하고 무색으로 남아있었고 40°C에서 저장기간 6개월 쯤에 약간 갈색으로 변했다.

[0127]

실시예 5. Ofirmev 및 아세트아미노펜 CAPTISOL® 제형의 안정성

[0128]

0.1 M의 CAPTISOL®을 갖는 용액을 제공하기위해 CAPTISOL®을 pH 5.8 아세트이트 완충액에 첨가하여 CAPTISOL® 용액을 제조하고; 이어서 CAPTISOL® 용액에 아세트아미노펜을 첨가하여 10 mg/ml의 농도를 갖도록 하였다. 10 mg/ml의 아세트아미노펜 시판 생성물을 갖는 Ofirmev® 제형은 비교 샘플로서 사용하였다. 상기 샘플은 5°C, 60% 상대 습도(RH)와 함께 25°C, 또는 RH 75%와 함께 40°C에서 저장하였다. 샘플은 제조 시 및 1개월, 3개월, 6개월, 9개월 및 12개월 동안 저장한 후 분석하였다. 결과는 표 2에 나타낸다.

[0129]

[표 2]

[0130] CAPTISOL®을 함유하는 Ofirmev 및 아세트아미노펜 제형의 안정성

	샘플	외관	pH	P-아미노페놀/ (μg/ml)	단일 최대 불순물/ (mAU*min)	총 관련 물질/ (mAU*min)
아세테이트 완충액과 함께 CAPTISOL® 0.1 M	T ₀ (제조 시점)	투명, 무색 용액	5.80	<LOD	0.547	0.947
	5°C (1개월)	투명, 무색 용액	5.80	<LOQ	0.62 (10.6 분)	1.029
	5°C (3 개월)	투명, 무색 용액	5.78	<LOD	0.57 (10.6 분)	0.893
	5°C (6/ 9 개월)	투명, 무색 용액	5.88	<LOD	0.53 (10.7 분)	0.961
	5°C (12 개월)	투명, 무색 용액	5.77	ND	0.55 (10.6 분)	0.775
	25°C (1개월)	투명, 무색 용액	5.78 7	<LOQ	0.50 (10.6 분)	0.702
	25°C (3 개월)	투명, 무색 용액	5.82	<LOQ	0.49 (10.6 분)	1.088
	25°C (6 개월)	투명, 무색 용액	5.82 7	<LOD	1.02 (9.3 분)	2.009
	25°C (12 개월)	ND	6.11 9	0.0127	0.49 (10.6 분)	0.951
	40°C (1개월)	투명, 무색 용액	5.76	<LOQ	0.52 (10.4 분)	1.085

[0131]

	40°C (3 개월)	투명, 무색 용액	5.70	<LOQ	4.17 (9.0 분)	6.7878
	40°C (6/ 9개월)	투명, 무색 용액	5.77	0.0803	0.56 (10.6 분)	1.27
Ofirmev 10 mg/ml 아세트아미 노펜	T ₀ (제조 시점)	투명, 무색 용액	5.79	2.732	0.604 (10.6 분)	0.818
	5°C (6 개월)	투명, 무색 용액	ND	2.600	P- 아미노페놀 피크	2.526
	5°C (12 개월)	투명, 무색 용액	5.48	2.71	6.15 (1.3 분)	7.485
	25°C (6 개월)	투명, 무색 용액	5.55	4.000	P- 아미노페놀 피크	3.434
	25°C (12 개월)	투명, 무색 용액	5.53	4.048	6.20 (1.3 분)	7.50
	40°C (6 개월)	투명, 무색 용액	5.56	7.900	P- 아미노페놀 피크	5.554

[0132]

[0133] 표 2에 나타난 바와 같이, 아세테이트 완충액을 갖는 CAPTISOL® 용액 중 아세트아미노펜은 다양한 온도하에 6개월 및 12개월 저장 시간에서 Ofirmev® 제형보다 우수한 안정성을 보여주었다. Ofirmev® 제형보다 CAPTISOL

® 제형에서 모든 3개의 저장 조건에서의 총 관련 물질이 적었다. CAPTISOL® 제형은 또한 Ofirmev® 제형 보다 안정한 pH를 보여주었다. 아세트아미노펜의 분해 생성물인 p-아미노페놀의 양은 Ofirmev® 제형 보다 CAPTISOL® 제형에서 적었다.

[0134] 도 3은 12개월 동안 25℃ 및 60% RH에서 저장된, 아세테이트 완충액 및 포스페이트 완충액을 갖는 CAPTISOL® (0.1 M) 중 아세트아미노펜(10 mg/ml) 제형, Ofirmev 제형(10 mg/ml의 아세트아미노펜), 및 메탄올 용매 대조군의 HPLC 크로마토그램을 나타낸다. 도 3에 나타난 바와 같이, Ofirmev 제형은 12개월 동안 저장 후 아세트아미노펜 CAPTISOL® 제형 보다 많은 p-아미노페놀 불순물 및 총량의 불순물을 가졌다. 아세트아미노펜 CAPTISOL® 제형에 대해, 아세테이트 완충액의 사용은 포스페이트 완충액 보다 적은 불순물을 유도하였다.

[0135] 표 3은 12개월 동안 20℃ 및 60% 습도에서 저장 후 아세트아미노펜 제형 중의 불순물의 양을 나타낸다. 도 4a는 12개월 동안 20℃ 및 60% 습도의 저장 후 Ofirmev® 및 아세트아미노펜 CAPTISOL® 제형 중에서 검출된 총 관련 물질의 양을 나타내고; 도 4b는 12개월 동안 20℃ 및 60% 습도에서 저장 후 Ofirmev® 및 아세트아미노펜 CAPTISOL® 제형 중에 검출된 p-아미노페놀의 양을 나타낸다.

[0136] [표 3]

[0137] 12개월 동안 20℃ 및 60% 습도에서 저장 후 아세트아미노펜 제형 중에서 검출된 불순물

	총 관련 물질	p-아미노페놀
Ofirmev®	7.5	4.048
아세테이트 완충액 중 CAPTISOL® 10 mM	59	0.007
아세테이트 완충액 중 CAPTISOL® 50 mM	9.3	0.004
아세테이트 완충액 중 CAPTISOL® 100 mM	0.95	0.0127
포스페이트 완충액 중 CAPTISOL® 10 mM	84	0.091
포스페이트 완충액 중 CAPTISOL® 50 mM	20.6	0.013
포스페이트 완충액 중 CAPTISOL® 100 mM	5.3	0.033

[0138]

[0139] 표 3 및 도 4a 및 4b에 나타난 바와 같이, 불순물의 양은 CAPTISOL® 농도가 증가함에 따라 감소하였다. 또한, pH 5.8에서 아세테이트 완충액 중 아세트아미노펜 용액은 pH 7에서 포스페이트 완충액에서의 용액 보다 적은 양의 총 불순물을 가졌다. 추가로, CAPTISOL® 제형 중 p-아미노페놀의 양은 검출 한계에 훨씬 못미쳤고, Ofirmev 용액 중 p-아미노페놀의 양은 USP 하에 허용된 양보다 8배 컸다(예를 들어, USP 모노그래프에서 특정된 0.5 µg/ml).

[0140] 실시예 6. 아세트아미노펜 CAPTISOL® 제형

[0141] 아세트아미노펜 CAPTISOL® 제형은 처음에 CAPTISOL®을 완충액(예를 들어, pH 5.8 아세테이트 완충액 또는 pH 7.0 포스페이트 완충액)에 첨가하여 100 mg/ml에서 CAPTISOL®을 갖는 용액을 제공하고, 이어서 아세트아미노펜을 CAPTISOL® 용액에 첨가하여 10 mg/ml의 농도가 되도록 제조하였다.

[0142] 또 다른 아세트아미노펜 CAPTISOL® 제형은 처음에 CAPTISOL®을 완충액(예를 들어, pH 5.8 아세테이트 완충액 또는 pH 7.0 포스페이트 완충액)에 첨가하여 360 mg/ml CAPTISOL®을 갖는 용액을 제공하고; 이어서 15 ml의 CAPTISOL® 용액에 500 mg의 아세트아미노펜을 첨가함에 의해 제조하였다.

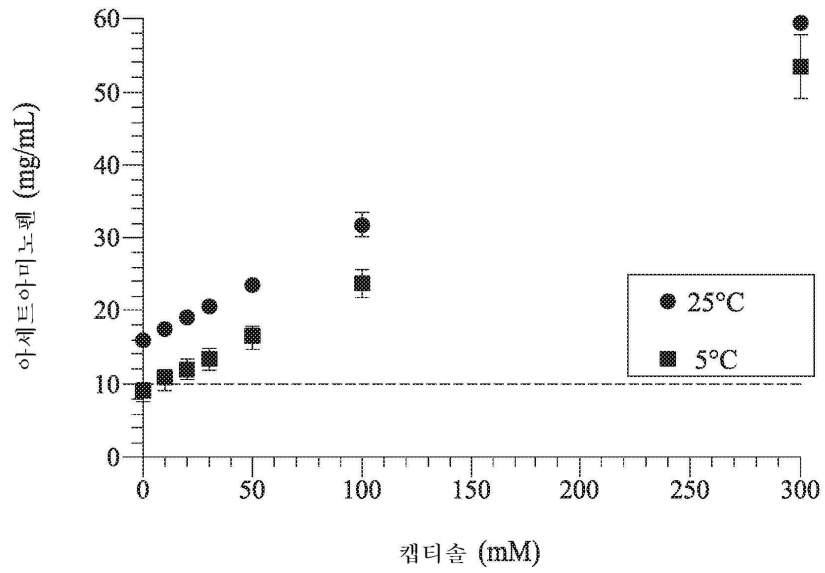
[0143] 또 다른 아세트아미노펜 CAPTISOL® 제형은 처음에 1 g의 아세트아미노펜 및 33.33 ml의 CAPTISOL® 용액(250 mg/ml)을 혼합하고, 이어서 상기 용액을 건조시켜 구성용 무균 분무 건조 분말로 만들어 제조하였다.

[0144] 또 다른 아세트아미노펜 CAPTISOL® 제형은 처음에 250 mg의 아세트아미노펜 및 12.5 ml의 CAPTISOL® 용액(100

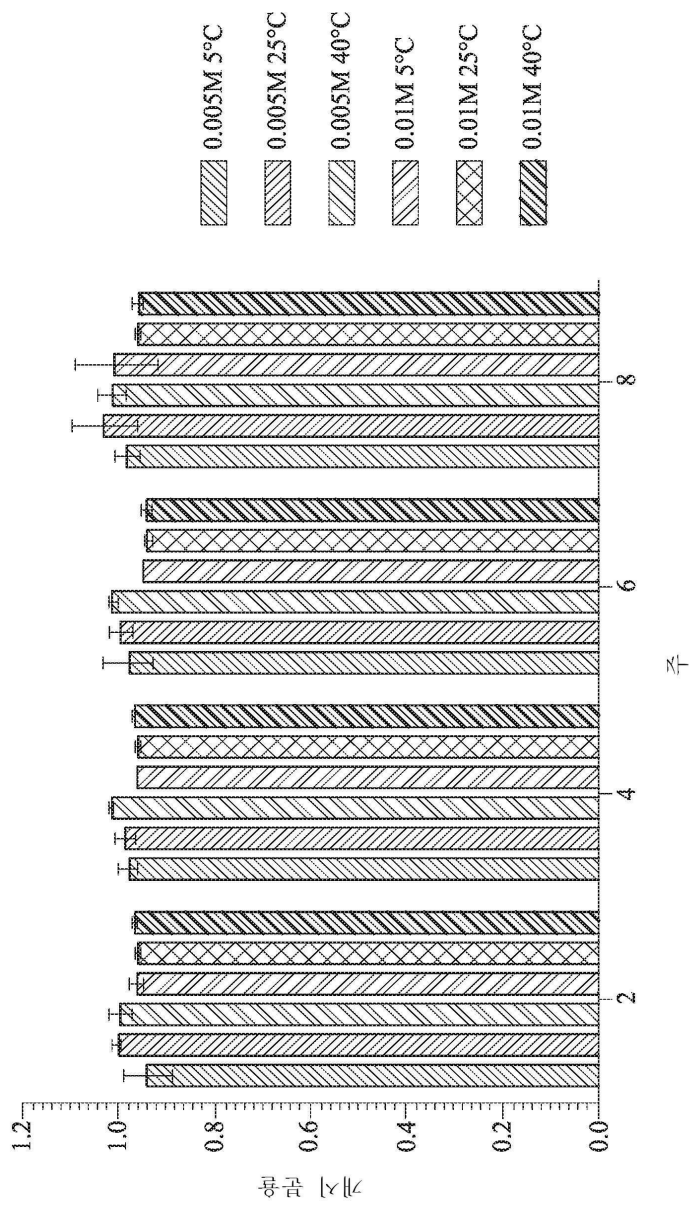
mg/ml)을 혼합하고, 이어서 상기 용액을 동결 건조시켜 구성용 분말을 형성하여 제조하였다.

도면

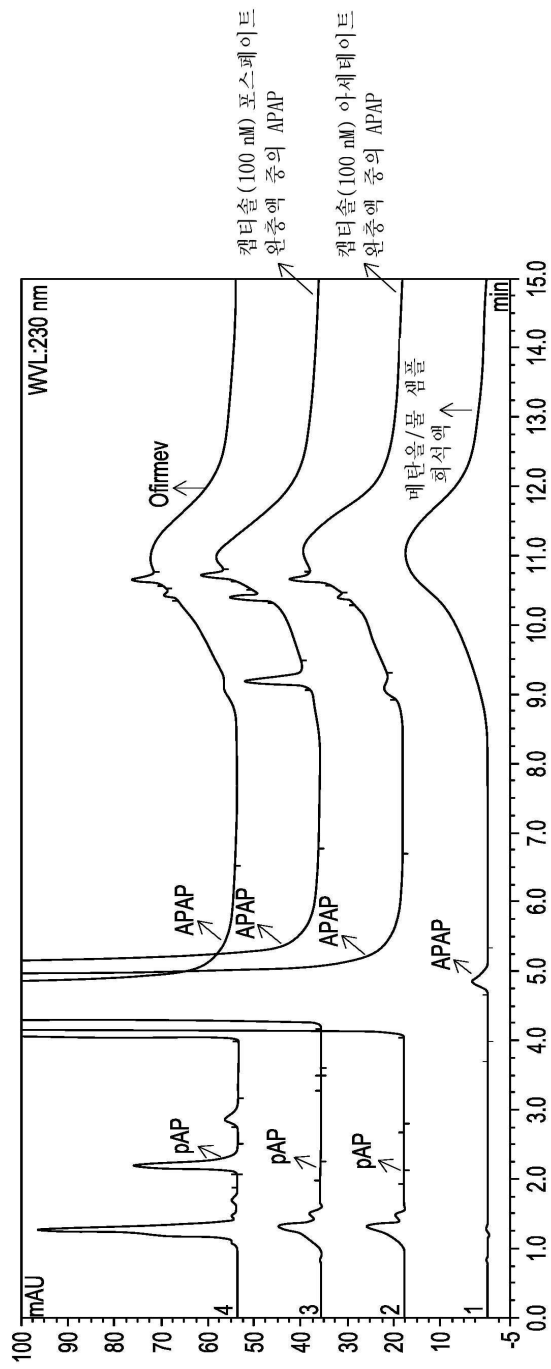
도면1



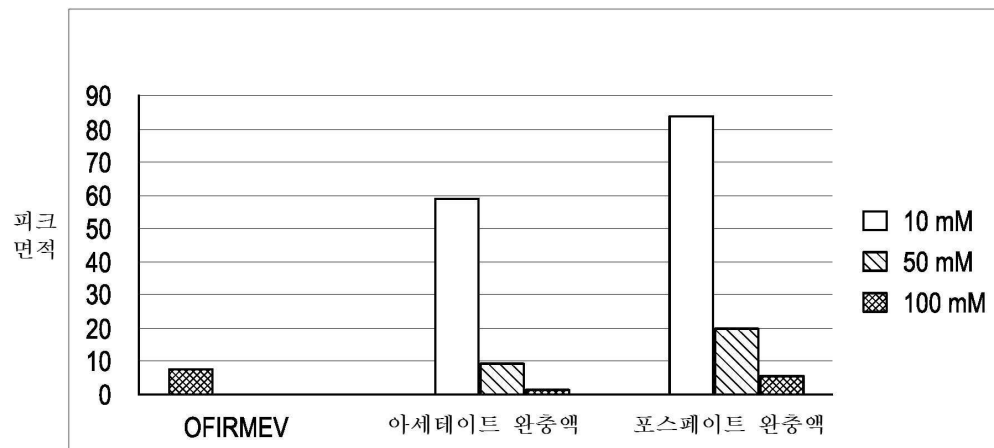
도면2



도면3



도면4a



도면4b

