



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0167901  
(43) 공개일자 2024년11월28일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/53 (2006.01)  
A61K 47/10 (2017.01) A61K 47/12 (2006.01)  
A61K 47/40 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 9/0043 (2013.01)  
A61K 31/53 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7036038
- (22) 출원일자(국제) 2023년03월31일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2024년10월29일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2023/017126
- (87) 국제공개번호 WO 2023/192602  
국제공개일자 2023년10월05일
- (30) 우선권주장  
63/326,578 2022년04월01일 미국(US)

- (71) 출원인  
에날레어 테라퓨틱스 인크.  
미국 08540 뉴저지 프린스턴 호지 로드 161
- (72) 발명자  
다이애나, 프랭크  
미국 08540 뉴저지 프린스턴 호지 로드 161  
페르폴리지, 조셉, 브이.  
미국 08540 뉴저지 프린스턴 호지 로드 161
- (74) 대리인  
양영준, 이상남

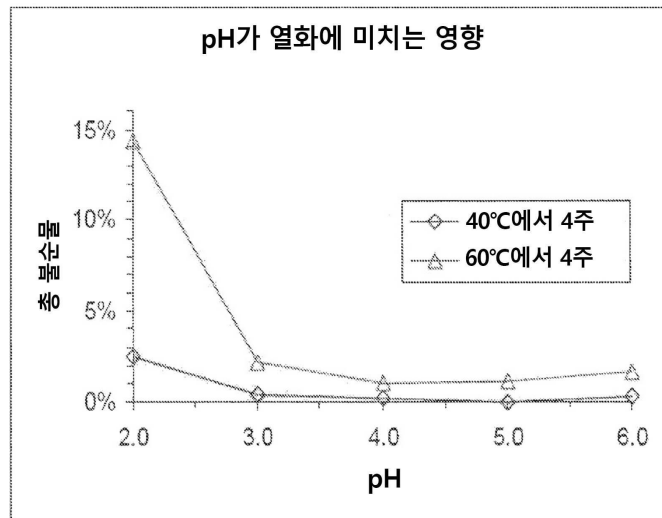
전체 청구항 수 : 총 32 항

(54) 발명의 명칭 **호흡 자극제 비강 제형**

(57) 요약

특정 실시예에서, 본원에 개시된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 및 약학상 허용가능한 부형제를 포함하는 비강 제형이 개시된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 31/53* (2013.01)

*A61K 47/10* (2013.01)

*A61K 47/12* (2013.01)

*A61K 47/40* (2013.01)

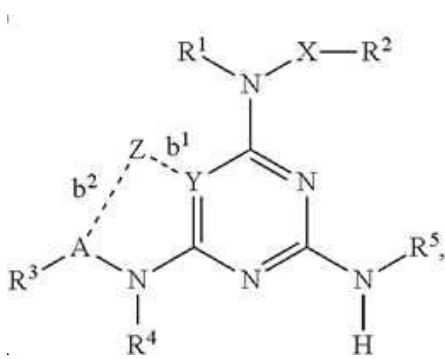
---

명세서

청구범위

청구항 1

약 0.01% w/w 내지 약 10% w/w의 화학식 (I)의 화합물 및 약학상 허용가능한 부형제를 포함하는 비강 제형으로서, 상기 화학식 (I)의 화합물은 하기로부터 선택되는 비강 제형이며:



상기 식에서:

$R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나;  $R^1$  및  $R^2$ 는 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-시클로헥탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 구성된 군으로부터 선택되는 2가 라디칼을 형성하도록 조합되고;

$R^3$ 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐,  $-NR^1R^2$ ,  $-C(O)OR^1$ , 아실 또는 아릴이고;

$R^4$ 는 H, 알킬 또는 치환된 알킬이고;

$R^5$ 는 H, 알킬, 프로파길릭, 치환된 프로파길릭, 호모프로파길릭, 치환된 호모프로파길릭, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐,  $-OR^1$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-C(O)OR^1$ , 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭 또는 치환된 헤테로사이클릭이거나;  $R^3$  및  $R^5$ 는 3,6,9-트리옥사-운데칸-1,11-디일 및 3,6-디옥사-옥탄-1,8-디일로 구성된 군으로부터 선택되는 2가 라디칼을 형성하도록 조합되고;

$R^6$ 은 H, 알킬, 치환된 알킬 또는 알케닐이고;

X는 결합, O 또는  $NR^4$ 이고; 및,

Y는 N,  $CR^6$  또는 C이고; 여기서:

상기 화합물 Y가 N 또는  $CR^6$ 이면, 결합  $b^1$ 은 존재하지 않고: (i) Z는 H이고, 결합  $b^2$ 는 단일 결합이고, A는 CH이거나; (ii) Z는 존재하지 않고, 결합  $b^2$ 는 존재하지 않고, A는 단일 결합이고; 및,

Y가 C인 경우, 결합  $b^1$ 은 단일 결합이고: (i) Z는  $CH_2$ 이고, 결합  $b^2$ 는 단일 결합이고, A는 CH이거나; (ii) Z는 CH이고, 결합  $b^2$ 는 이중 결합이고, A는 C이거나;

또는 이의 염이고; 상기 제형은 비강 전달 장치에 담겨 있는 비강 제형.

**청구항 2**

제 1 항에 있어서,

상기 약학상 허용가능한 부형제는 액체를 포함하는, 비강 제형.

**청구항 3**

제1항에 있어서,

상기 화학식 (I)의 화합물은 상기 액체에 용해되는, 비강 제형.

**청구항 4**

제1항에 있어서,

상기 화학식 (I)의 화합물은 상기 액체에 현탁되는, 비강 제형.

**청구항 5**

제1항에 있어서,

상기 약학상 허용가능한 부형제는 입자들의 집합인, 비강 제형.

**청구항 6**

제1항에 있어서,

상기 화학식 (I)의 화합물은 각각의 입자 내에 분산되는, 비강 제형.

**청구항 7**

제1항에 있어서,

상기 화학식 (I)의 화합물은 각각의 입자에 코팅되는, 비강 제형.

**청구항 8**

제1항에 있어서,

상기 약학상 허용가능한 부형제는 크림, 연고 또는 겔인, 비강 제형.

**청구항 9**

제1항에 있어서,

상기 비강 제형은 2주 동안 75% 상대 습도에서 40℃의 가속화된 저장 조건 후에 상기 화합물의 적어도 90%를 유지하는, 비강 제형.

**청구항 10**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 제형의 pH는 약 3.5 내지 약 5.5인, 비강 제형.

**청구항 11**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 pH는 약 4 내지 약 5인, 비강 제형.

**청구항 12**

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 pH는 약 4.0, 약 4.5 또는 약 5.0으로부터 선택되는, 비강 제형.

**청구항 13**

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화합물의 농도는 약 1 mg/mL 내지 약 100 mg/mL인, 비강 제형.

**청구항 14**

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 부형제는 물, 에탄올, 폴리알킬렌 글리콜, 알킬렌 글리콜, 시클로텍스트린, 염수, 링거 용액, 텍스트로스, 폴리에틸렌 글리콜-히드록시스테아레이트 또는 이들의 조합으로부터 선택되는, 비강 제형.

**청구항 15**

제13항에 있어서,

상기 부형제는 에탄올을 포함하는, 비강 제형.

**청구항 16**

제14항에 있어서,

상기 부형제는 에탄올을 약 1% 내지 약 30%, 약 5% 내지 약 25% 또는 약 10% 내지 약 20%의 양으로 포함하는, 비강 제형.

**청구항 17**

제13항에 있어서,

상기 부형제는 프로필렌 글리콜을 포함하는, 비강 제형.

**청구항 18**

제16항에 있어서,

상기 부형제는 프로필렌 글리콜을 약 20% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 95% 또는 약 70% 내지 약 90%의 양으로 포함하는, 비강 제형.

**청구항 19**

제13항에 있어서,

상기 부형제는 폴리에틸렌 글리콜을 포함하는, 비강 제형.

**청구항 20**

제18항에 있어서,

상기 부형제는 폴리에틸렌 글리콜을 약 20% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 95% 또는 약 70% 내지 약 90%의 양으로 포함하는, 비강 제형.

**청구항 21**

제13항에 있어서,

상기 부형제는 히드록시프로필-β-시클로텍스트린을 포함하는 비강 제형.

**청구항 22**

제20항에 있어서,

상기 부형제는 히드록시프로필-β-시클로텍스트린을 약 1% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 40% 또는 약 20% 내지

약 30%의 양으로 포함하는, 비강 제형.

**청구항 23**

제1항에 있어서,

완충액을 추가로 포함하는, 비강 제형.

**청구항 24**

제23항에 있어서,

상기 완충액은 시트르산, 글리신, 시트레이트 또는 아세테이트를 포함하는, 비강 제형.

**청구항 25**

제1항에 있어서,

상기 화합물은 N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0,N-디메틸-히드록실아민 또는 이의 약학 상 허용가능한 염인, 비강 제형.

**청구항 26**

제1항에 있어서,

상기 화합물은 N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0,N-디메틸-히드록실아민의 황산수소염인, 비강 제형.

**청구항 27**

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항의 비강 제형을 비강내로 투여하는 것을 포함하는 호흡 자극 제공 방법.

**청구항 28**

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항의 제형을 비강으로 투여하는 것을 포함하는 호흡 저하 치료 방법.

**청구항 29**

제28항에 있어서,

상기 호흡 저하는 아편유사제에 의해 유발되는, 방법.

**청구항 30**

제28항에 있어서,

상기 호흡 저하는 비아편유사제에 의해 유발되는, 방법.

**청구항 31**

제28항에 있어서,

상기 호흡 저하는 염증에 의해 유발되는, 방법.

**청구항 32**

제28항에 있어서,

상기 호흡 저하는 감염에 의해 유발되는, 방법.

**발명의 설명**

**기술분야**

[0001] 본 개시는 아편유사제 또는 비아편유사제에 의해 조절되는 호흡 저하, 염증 또는 감염을 치료하는 방법 및 조성물에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 인체는 적절한 산소 흡수 및 이산화탄소(CO<sub>2</sub>) 제거를 위해 환기 제어 시스템에 크게 의존한다. 아편유사 진통제 같은 여러 활성제는 뇌간의 호흡 뉴런에서 발견되는  $\mu$ -아편유사제 수용체에 작용하여 과량 투여와 같은 특정 상황에서 호흡 저하를 유발할 수 있다.

[0003] 다른 약제는 과량 투여 또는 기타 상황에서 호흡 저하를 유발할 수 있다. 예를 들어, 프로포폴과 같은 마취제는 치명적일 수 있는 호흡 저하를 유발할 수 있다.

[0004] 호흡 저하는 염증이나 감염 등 비약물적인 이유로 발생할 수도 있다.

[0005] 임의의 이유로 인한 호흡 저하를 치료하기 위한 치료 방법 및 제제에 대한 요구가 당해 기술분야에서 존재한다.

**발명의 내용**

[0006] 특정 실시예에서, 본 개시는 예를 들어, 아편유사제, 비아편유사제, 염증 또는 감염에 의해 야기되는 호흡 저하를 치료하기 위한 치료 방법 및 제형에 관한 것이다.

[0007] 특정 실시예에서, 본 개시는 약 0.01% w/w 내지 약 10% w/w의 화학식 (I)의 화합물 및 약학상 허용가능한 부형제를 포함하는 비강 제형에 관한 것이다.

[0008] 특정 실시예에서, 본 개시는 본원에 개시된 바와 같은 화학식 (I)의 화합물 및 약학상 허용가능한 부형제를 포함하는 비강 제형에 관한 것이고, 여기서 제형은 2주 동안 60% 상대 습도에서 25°C의 가속화된 저장 조건 후에 화합물의 적어도 90%를 유지한다.

[0009] 특정 실시예에서, 본 발명은 (1) 우연적 또는 다른 수단에 의해서든 약물 과량 투여를 받은 환자의 치료; (2) 우연적 또는 다른 수단에 의해서든 오피오이드 과량 투여를 받은 환자의 치료; (3) 우연적 또는 다른 수단에 의해서든 오피오이드 급단 증상을 갖는 환자의 치료; 또는 (4) 우연적 또는 다른 수단에 의해서든 오피오이드 급단 증상에 대한 환자의 예방적 치료를 위한 비강 조성물 및 방법에 관한 것이다.

[0010] 특정 실시예에서, 비강 제형은 비강 전달 장치, 예컨대 계량 투여 장치, 드롭퍼, 스프레이, 펌프 스프레이, 네블라이저, 분무기, 압착 튜브, 압착 병, 피펫, 앰플, 비강 캐놀라, 비강 스프레이 흡입기, 비강 연속 양압 장치 또는 호흡 작동 양방향 전달 장치에 함유될 수 있다.

**정의**

[0012] 본 명세서에 사용된 바대로, 단수 형태 "일", "하나" 및 "이"는, 문맥이 명확히 표시하지 않는 한, 복수 지시를 포함한다. 따라서 예를 들어 "활성제"에 대한 언급은 단일 활성제뿐만 아니라 둘 이상의 상이한 활성제의 혼합물을 포함하며, "부형제"에 대한 언급은 단일 부형제뿐만 아니라 둘 이상의 상이한 부형제의 혼합물 등을 포함한다.

[0013] 측정된 양과 관련하여 본 명세서에 사용된 용어 "약"은 측정 목적과 측정 장비의 정밀도에 상응하는 측정을 수행하고, 그러한 수준의 주의를 기울여서 해당 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 예상되는 측정된 해당 양에서의 정상 편차를 지칭한다. 특정 실시예에서, 용어 "약"은 열거된 수  $\pm 10\%$ 를 포함하여 "약 10"이 9 내지 11을 포함한다.

[0014] 본 명세서에 사용된 용어 "활성제", "활성 성분", 및 "활성 약제학적 성분"은 해당 목적에 대해 정부 기관에 의해 승인되는지와 상관없이, 치료적, 예방적, 또는 다른 의도된 효과를 생성하도록 의도된 임의의 물질을 지칭한다. 특정 제제에 대한 이들 용어는 모든 약제학적 활성제, 이의 모든 약학상 허용가능한 염, 착물, 입체 이성질체, 결정질 형태, 공동 결정, 에테르, 에스테르, 수화물, 용매화물 및 이의 혼합물을 포함하며, 여기서, 상기 형태는 약학상 활성이다.

[0015] 본 명세서에 사용되는 바와 같은, 용어 "입체 이성질체"는 공간에서 그들의 원자 배향만이 상이한 개개 분자의 모든 이성질체에 대한 일반적 용어이다. 이는 거울상 이성질체 및 서로 거울 이미지가 아닌 하나 이상의 키랄 중심을 갖는 화합물의 이성질체(부분입체 이성질체)를 포함한다.

- [0016] 용어 "거울상 이성질체" 또는 "부분입체 이성질체"는 이의 거울 이미지 상에서 겹치지 않으며, 따라서 광학적으로 활성인 분자를 지칭하고, 거울상 이성질체는 특정 각도에 의해 일 방향으로 편광 평면을 회전하고, 이의 거울 이미지는 동일한 각도이되, 반대 방향으로 편광 평면을 회전한다.
- [0017] 용어 "키랄 중심"은 네 개의 서로 다른 기가 붙어 있는 원자(예: 탄소 원자)를 지칭한다.
- [0018] "환자"라는 용어는 치료의 필요성을 시사하는 특정 증상 또는 증상들의 임상 증상을 나타내거나, 병태에 대해 예방적(preventatively) 또는 예방적(prophylactically) 치료를 받거나, 치료해야 할 병태로 진단받은 대상체, 동물 또는 인간을 지칭한다. 용어 "대상체"는 용어 "환자"의 정의를 포괄하며, 달리 건강한 개체를 제외하지 않는다.
- [0019] "약학상 허용가능한 염" 또는 "염"은 무기산 염, 예컨대 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 황산염, 황산수소염, 인산염, 질산염, 탄산염, 황산, 인산염(인산수소 및 인산이수소 포함) 등; 유기산 염, 예컨대 옥살산염, 말로산염, 시트르산염, 푸마르산염, 락트산염, 말산염, 숙신산염, 포름산염, 아세트산염, 트리플루오로아세트산염, 말레산염, 타르타르산염, 글루콘산염, 벤조산염, 살리실산염, 크시나포산염, 파모산염, 아스코르브산염, 아디프산염, 신남산염 등; 설펜산염, 예컨대 메탄설펜산염, 벤젠설펜산염, p-톨루엔설펜산염 등; 아미노산염, 예컨대 알긴산염, 아스파긴산염, 글루탐산염 등; 금속염, 예컨대 아연염, 나트륨염, 칼륨염, 세슘염 등; 알칼리 토금속, 예컨대 칼슘염, 마그네슘염 등; 및 유기 아민염, 예컨대 트리에틸아민염, 피리딘염, 피롤린염, 에탄올아민염, 트리에탄올아민염, 디스시클로헥실아민염, N,N'-디벤질에틸렌디아민염, 클로로프로케인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루민(N-메틸글루카민) 및 프로케인 등을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 이들 염은 수화물, 용매화물, 또는 결정질 다형체의 형태로 존재할 수 있다. 특정 실시예에서, 적절한 유기산은 유기산의 지방족, 사이클로지방족, 방향족, 아르지지방족, 헤테로사이클릭, 카복실계, 및 설펜계 부류로부터 선택될 수 있으며, 이의 예는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 글루콘산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 글루쿠론산, 말레익산, 푸마르산, 피루브산, 아스파르트산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 4-하이드록시벤조산, 페닐아세트산, 만델산, 엠본산(파모산), 메탄설펜산, 에탄설펜산, 벤젠설펜산, 판토텐산, 트리플루오로메탄설펜산, 2-하이드록시에탄설펜산, p-톨루엔설펜산, 설파닐산, 사이클로헥실아미노설펜산, 스테아르산, 알긴산, β-하이드록시부티르산, 살리실산, 갈락타르산, 및 갈락투론산을 포함한다. 이들 모든 염은 예를 들어 적절한 산 또는 염기를 본 발명의 화합물과 반응시킴으로써 본 발명의 상응하는 화합물로부터 종래 수단에 의해 제조될 수 있다. *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, and Use* (P. H. Stahl & C. G. Wermuth eds., Verlag Helvetica Chimica Acta, 2002) [1].
- [0020] 용어 "질환" 또는 "질환들" 또는 "병태" 또는 "병태들"은 유효량의 활성제의 대상체로의 투여에 의해 치료 또는 예방될 수 있는 이들 의학적 병태를 지칭한다.
- [0021] 용어 "~의 치료" 및 "치료하는"은 병태의 중증도의 경감 또는 중단, 또는 병태의 증상의 중증도의 경감 또는 중단을 포함한다. 특정 실시예에서, 병태에 관한 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 결과와 상관없이 약역학적 효과를 제공하는 의도를 갖는 투여를 의미한다. 특정 실시예에서, "치료" 또는 "치료하는"은 "병태에 긍정적인 영향을 미치는 것"을 의미하며, 병태의 적어도 하나의 증상의 중증도 감소, 개선 및/또는 완화; 병태의 중증도 감소, 개선, 및/또는 완화; 병태의 진행 지연, 예방, 또는 억제; 또는 치료의 결과로서 인지된 개선 또는 혜택을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 치료는 병태의 완전한 완치를 요구하지 않는다. 특정 실시예에서, 본 개시의 조성물은 환자의 생활의 질에 대해 호전을 제공하거나, 병태의 하나 이상의 증상의 발생의 지연, 예방, 억제하거나, 인지된 이익을 제공할 수 있다.
- [0022] 용어 "~의 예방" 및 "예방하는"은 병태의 발병의 방지를 포함한다.
- [0023] 용어 "치료적으로 유효량"은 예를 들어 대상체의 병태를 치료 또는 예방하기 위한 또는 병태의 증상을 치료하기 위한 활성제의 양 또는 활성제의 조합의 양을 포함하도록 의도된다.
- [0024] "유효량"이라는 용어는 특정 결과 또는 특성을 달성하기 위한 성분의 양 또는 성분 조합의 양을 포함하도록 의도된 것으로, 예를 들어 pH 6.0을 달성하기 위한 pH 조절제의 유효량에는 pH 6.0에 도달하기 위한 하나 이상의 pH 조절제의 양이 포함되도록 의도된 것이다.
- [0025] 문구 "약학상 허용가능한"은 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한 타당한 의학적 판단의 범주 내에 있는 이들 화합물, 물질, 조성물, 및/또는 투약 형태를 지칭한다.

- [0026] 본 명세서에 사용된 용어 "알킬"은 그 자체로 또는 또 다른 치환체의 일부로서, 달리 명시되지 않는 한, 지정된 탄소 원자의 수를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미하며(즉, C1 내지 C10은 1 내지 10개의 탄소 원자를 의미함), 직쇄, 분지쇄, 또는 사이클릭 치환기를 포함한다. 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 네오펜틸, 헥실 및 사이클로프로필메틸을 포함한다. (C1-C6)알킬, 예컨대 비제한적으로 에틸, 메틸, 이소프로필, 이소부틸, n-펜틸, n-헥실 및 사이클로프로필메틸이 가장 바람직하다.
- [0027] 본 명세서에 사용된 용어 "사이클로알킬"은 그 자체로 또는 또 다른 치환체의 일부로서, 달리 명시되지 않는 한, 지정된 탄소 원자의 수를 갖는 사이클릭 사슬 탄화수소를 의미하며(즉, C3-C6은 3 내지 6개의 탄소 원자로 구성된 고리기를 포함하는 사이클릭 기를 의미함), 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭 치환기를 포함한다. 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸 및 사이클로옥틸을 포함한다. (C3-C6)사이클로알킬, 예컨대 비제한적으로 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸 및 사이클로헥실이 가장 바람직하다.
- [0028] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 이용되는, 본 명세서에 사용된 용어 "알케닐"은 달리 명시되지 않는 한, 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 안정한 모노-불포화 또는 디-불포화 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 기를 의미한다. 예는 비닐, 프로페닐(또는 알릴), 크로틸, 이소펜테닐, 부타디에닐, 1,3-펜타디에닐, 1,4-펜타디에닐, 및 고급 동족체 및 이성질체를 포함한다. 알켄을 나타내는 작용기는  $-CH_2 -CH=CH_2$ 로 예시된다.
- [0029] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 이용되는, 본 명세서에 사용된 용어 "알키닐"은 달리 명시되지 않는 한, 명시된 수의 탄소 원자를 갖는 삼중 탄소-탄소 결합이 있는 안정한 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소 기를 의미한다. 예는 에티닐 및 프로피닐, 및 고급 동족체 및 이성질체를 포함한다.
- [0030] 본 명세서에 사용된 용어 "치환된 알킬", "치환된 사이클로알킬", "치환된 알케닐", 또는 "치환된 알키닐"은 할로젠, OH, 알콕시, 테트라하이드로-2-H-피라닐,  $-NH_2$ ,  $-N(CH_3)_2$ , (1-메틸-이미다졸-2-일), 피리딘-2-일, 피리딘-3-일, 피리딘-4-일,  $-C(=O)OH$ , 트리플루오로메틸,  $-C=N$ ,  $-C(=O)O(C1-C4)$ 알킬,  $-C(=O)NH_2$ ,  $-C(=O)NH(C1-C4)$ 알킬,  $-C(=O)N((C1-C4)알킬)_2$ ,  $-SO_2NH_2$ ,  $-C(=NH)NH_2$  및  $-NO_2$ 로 구성된 군으로부터 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 치환기로 치환되거나, 바람직하게는 할로젠,  $-OH$ , 알콕시,  $-NH_2$ , 트리플루오로메틸,  $-N(CH_3)_2$  및  $-C(=O)OH$ 로부터 선택되는 1개 또는 2개의 치환기를 함유하고, 보다 바람직하게는 할로젠, 알콕시, 및  $-OH$ 로부터 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 치환체로 치환되는 상기 정의된 알킬, 사이클로알킬, 알케닐, 또는 알키닐을 의미한다. 치환된 알킬의 예는 2,2-디플루오로프로필, 2-카복시사이클로펜틸 및 3-클로로프로필을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.
- [0031] 본 명세서에 사용된 용어 "알콕시"(단독으로 사용되거나 또는 다른 용어와 조합하여 사용됨)는, 달리 언급되지 않는 한, 산소 원자를 통해 상기 분자의 나머지에 연결된, 앞서 정의된 바와 같이, 지정된 탄소원자 개수를 갖는 알킬 작용기를 의미하며, 예컨대 메톡시, 에톡시, 1-프로폭시, 2-프로폭시(이소프로폭시) 및 고차원의 동족체 및 아이소버를 포함한다. 바람직한 것은(C1-C3)알콕시로, 예컨대 비제한적으로 에톡시 및 메톡시이다.
- [0032] 단독 또는 다른 치환기의 부분으로서 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "할로" 또는 "할로젠"은 다르게 언급되지 않는 한, 불소, 염소, 브롬, 또는 요오드 원자, 바람직하게는, 불소, 염소, 또는 브롬, 더 바람직하게는, 불소 또는 염소를 의미한다.
- [0033] 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로알킬"은 그 자체로 또는 또 다른 용어와 조합하여, 달리 명시되지 않는 한, 명시된 수의 탄소 원자 및 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자로 구성된 안정한 직쇄 또는 분지쇄 알킬기를 의미하며, 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 사차화될 수 있다. 헤테로원자(들)는, 헤테로알킬기의 나머지와 헤테로알킬기의 가장 먼 원위 탄소 원자에 부착될 뿐만 아니라 부착된 단편 사이에 포함하는 헤테로알킬기의 임의의 위치에 위치될 수 있다. 예는  $-O-CH_2-CH_2-CH_3$ ,  $-CH_2-CH_2-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-CH_2-NH-CH_3$ ,  $-CH_2-S-CH_2-CH_3$  및  $-CH_2CH_2-S(O)-CH_3$ 을 포함한다. 예를 들어  $-CH_2-NHO-CH_3$  또는  $-CH_2-CH_2-S-S-CH_3$ 과 같이 최대 2개의 헤테로원자가 연속할 수 있다.
- [0034] 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로알케닐"은 그 자체로 또는 또 다른 용어와 조합하여, 달리 명시되지 않는 한, 명시된 수의 탄소 원자 및 O, N 및 S로 구성된 군으로부터 선택되는 1개 또는 2개의 헤테로원자로 구성된 안정한 직쇄 또는 분지쇄 모노불포화 또는 디-불포화 탄화수소 기를 의미하며, 질소 및 황 원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 헤테로원자는 선택적으로 사차화될 수 있다. 최대 2개의 헤테로원자가 연속적으로 배치될 수 있다. 예는  $-CH-CH-O-CH_3$ ,  $-CH-CH-CH_2-OH$ ,  $-CH_2-CH-N-OCH_3$ ,  $-CH-CH-N(CH_3)-CH_3$  및  $-CH_2-CH-CH-CH_2$

-SH를 포함한다.

- [0035] 본 명세서에 사용된 용어 "방향족"은 하나 이상의 폴리불포화 고리가 있으며, 방향족 특징, 즉,  $(4n+2)$  비편재화  $\pi$  (파이) 전자(여기서,  $n$ 은 정수임)를 갖는 카보사이클 또는 헤테로사이클을 지칭한다.
- [0036] 단독으로 또는 다른 용어와 조합하여 이용되는, 본 명세서에 사용된 용어 "아릴"은 달리 명시되지 않는 한, 하나 이상의 고리(전형적으로, 1개, 2개, 또는 3개의 고리)를 함유하는 카보사이클릭 방향족 시스템을 의미하며, 이러한 고리는 바이페닐과 같이 펜던트 방식으로 함께 부착될 수 있거나, 나프탈렌과 같이 융합될 수 있다. 예는 페닐, 안트라실 및 나프틸을 포함한다. 페닐 및 나프틸이 바람직하며, 페닐이 가장 바람직하다.
- [0037] 본 명세서에 사용된 용어 "아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬"은 1개 내지 3개의 탄소 알킬렌 사슬이 아릴기에 부착된 작용기, 예를 들어 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-페닐 또는 -CH<sub>2</sub>-페닐(벤질)을 의미한다. 아릴-CH<sub>2</sub>- 및 아릴-CH(CH<sub>3</sub>)-이 바람직하다. 용어 "치환된 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬"은 아릴기가 치환된 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬 작용기를 의미한다. 치환된 아릴(CH<sub>2</sub>)-가 바람직하다. 유사하게, 용어 "헤테로아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬"은 1개 내지 3개의 탄소 알킬렌 사슬이 헤테로아릴기에 부착된 작용기, 예를 들어 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-피리딜을 의미한다. 헤테로아릴-(CH<sub>2</sub>)-이 바람직하다. 용어 "치환된 헤테로아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬"은 헤테로아릴기가 치환된 헤테로아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬 작용기를 의미한다. 치환된 헤테로아릴-(CH<sub>2</sub>)-가 바람직하다.
- [0038] 본 명세서에 사용된 용어 "헤테로사이클" 또는 "헤테로사이클릭" 또는 "헤테로사이클릭"은 그 자체로 또는 또 다른 치환체의 일부로서, 달리 명시되지 않는 한, 탄소 원자 및 N, O, 및 S로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 헤테로원자로 구성된 비치환 또는 치환된 안정한 모노- 또는 멀티-사이클릭 헤테로사이클릭 고리 시스템을 의미하며, 질소 및 황 헤테로원자는 선택적으로 산화될 수 있고, 질소 원자는 선택적으로 사차화될 수 있다. 헤테로사이클릭계는 다르게 언급되지 않은 한, 안정한 구조를 제공하는 임의의 헤테로원자 또는 탄소 원자에 부착될 수 있다. 헤테로사이클은 특성상 방향족 또는 비-방향족일 수 있다. 일 실시예에서, 헤테로사이클은 헤테로아릴이다.
- [0039] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "헤테로아릴" 또는 "헤테로방향족"은 방향족성을 갖는 복소환을 지칭한다. 다환형 헤테로아릴은 부분적으로 포화된 하나 이상의 고리를 포함할 수 있다. 예는 테트라히드로퀴놀린 및 2,3-디히드로벤조푸릴을 포함한다.
- [0040] 비-방향족 헤테로사이클의 예는 모노사이클릭 기, 예컨대 아지리딘, 옥시란, 티이란, 아제티딘, 옥세탄, 티에탄, 피롤리딘, 피롤린, 이미다졸린, 피라졸리딘, 디옥솔란, 설폴란, 2,3-디하이드로푸란, 2,5-디하이드로푸란, 테트라하이드로푸란, 티오판, 피페리딘, 1,2,3,6-테트라하이드로피리딘, 1,4-디하이드로피리딘, 피페라진, 모르폴린, 티오모르폴린, 피란, 2,3-디하이드로피란, 테트라하이드로피란, 1,4-디옥산, 1,3-디옥산, 호모피페라진, 호모피페리딘, 1,3-디옥세판, 4,7-디하이드로-1,3-디옥세핀 및 헥사메틸렌옥사이드를 포함한다.
- [0041] 헤테로아릴기의 예는 피리딜, 피라지닐, 피리미디닐(예컨대, 비제한적으로 2- 및 4-피리미디닐), 피리다지닐, 티에닐, 푸릴, 피롤릴, 이미다졸릴, 티아졸릴, 옥사졸릴, 피라졸릴, 이소티아졸릴, 1,2,3-트리아졸릴, 1,2,4-트리아졸릴, 1,3,4-트리아졸릴, 테트라졸릴, 1,2,3-티아디아졸릴, 1,2,3-옥사디아졸릴, 1,3,4-티아디아졸릴 및 1,3,4-옥사디아졸릴을 포함한다.
- [0042] 폴리사이클릭 헤테로사이클의 예는 인돌릴(예컨대, 비제한적으로 3-, 4-, 5-, 6-, 및 7-인돌릴), 인돌리닐, 퀴놀릴, 테트라하이드로퀴놀릴, 이소퀴놀릴(예컨대, 비제한적으로 1- 및 5-이소퀴놀릴), 1,2,3,4-테트라하이드로이소퀴놀릴, 신놀리닐, 퀴녹살리닐(예컨대, 비제한적으로 2- 및 5-퀴녹살리닐), 퀴나졸리닐, 프탈라지닐, 1,8-나프티리디닐, 1,4-벤조디옥사닐, 쿠마린, 디하이드로쿠마린, 1,5-나프티리디닐, 벤조푸릴(예컨대, 비제한적으로 3-, 4-, 5-, 6-, 및 7-벤조푸릴), 2,3-디하이드로벤조푸릴, 1,2-벤즈이속사졸릴, 벤조티에닐(예컨대, 비제한적으로 3-, 4-, 5-, 6-, 및 7-벤조티에닐), 벤즈옥사졸릴, 벤조티아졸릴(예컨대, 비제한적으로 2-벤조티아졸릴 및 5-벤조티아졸릴), 퓨리닐, 벤즈이미다졸릴, 벤즈트리아졸릴, 티오잔티닐, 카바졸릴, 카볼리닐, 아크리디닐, 피롤리지디닐 및 퀴놀리지디닐을 포함한다.
- [0043] 헤테로사이클릭 및 헤테로아릴 모이어티의 상기 언급된 목록은 대표적이고, 비제한적인 것으로 의도된다.
- [0044] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "치환된"은 원자 또는 원자의 기가 다른 기에 부착되는 치환기로서 수소를 대체하는 것을 의미한다.

[0045] 아릴, 아릴-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)알킬, 및 헤테로사이클릴기의 경우, 이들 기의 고리에 적용된 용어 "치환된"은 이러한 치환이 허용되는 임의의 수준의 치환, 즉, 모노-, 디-, 트리-, 테트라, 또는 펜타-치환을 지칭한다. 치환기는 독립적으로 선택되며, 치환은 임의의 화학적으로 접근 가능한 위치에 있을 수 있다. 일 실시예에서, 치환기는 1 내지 4 개의 수로 변화된다. 또 하나의 실시예에서, 치환기는 1 내지 3개의 수로 변화된다. 또 하나의 실시예에서, 치환기는 1 내지 2개의 수로 변화된다. 또 다른 실시예에서, 치환기는 독립적으로 C<sub>1-6</sub> 알킬, -OH, C<sub>1-6</sub> 알콕시, 할로, 아미노, 아세트아미도, 및 니트로로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 치환체가 알킬 또는 알콕시기인 경우, 탄소 사슬은 분지형, 직선형, 또는 사이클릭일 수 있으며, 직선형이 바람직하다.

[0046] 본 명세서에서의 값의 범위의 열거는 본 명세서에 달리 명시되지 않는 한, 단지 범위 내에 속하는 각각의 개별적 값을 개별적으로 지칭하는 약칭 방법으로서의 역할을 하도록 의도되며, 각각의 개별적 값은 본 명세서에 개별적으로 열거되었던 것처럼 본 명세서 내에 포함된다. 본원에 기술된 모든 방법은 본원에서 달리 지시되지 않는 한 그렇지 않으면 문맥에 명백하게 부인되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본 명세서에서 제공되는 임의의 및 모든 예, 또는 예시적인 언어(예: "예컨대")의 사용은 단지 특정 물질과 방법을 보다 명확하게 하기 위한 것일 뿐, 범위를 제한하는 것은 아니다. 명세서의 어떠한 언어도 청구되지 않은 요소를 개시된 물질 및 방법의 실시예에 필수적인 것으로 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다.

### 도면의 간단한 설명

[0047] 도 1은 본 발명에 따른 실시예의 60°C(%불순물)에서 pH 안정성 프로파일을 나타낸 그래프이다.  
 도 2는 본 발명에 따른 실시예의 다양한 온도에서 pH 열화를 나타낸 그래프이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0048] 특정 실시예에서, 본 발명은 약 0.01% w/w 내지 약 10% w/w의 화학식 (I)의 화합물 및 제약상 허용되는 부형제를 포함하는 비강 제형에 관한 것이다.

[0049] 특정 실시예에서, 약학상 허용가능한 부형제는 액체를 포함한다.

[0050] 특정 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 액체에서 용해된다.

[0051] 특정 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 액체에서 현탁된다.

[0052] 특정 실시예에서, 상기 약학상 허용가능한 부형제는 입자의 집합체이다.

[0053] 특정 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 각 입자 내에 분산된다.

[0054] 특정 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 각 입자상에 코팅된다.

[0055] 특정 실시예에서, 상기 약학상 허용가능한 부형제는 크림, 연고 또는 겔이다.

[0056] 특정 실시예에서, 비강 제형은 2주 동안 75% 상대 습도에서 40°C의 가속화된 저장 조건 후에 화합물의 적어도 90%를 유지한다.

[0057] 특정 실시예에서, 제형의 pH는 약 3.5 내지 약 5.5이다.

[0058] 특정 실시예에서, pH는 약 4 내지 약 5이다.

[0059] 특정 실시예에서, pH는 약 4.0, 약 4.5, 또는 약 5.0으로부터 선택된다.

[0060] 특정 실시예에서, 화합물의 농도는 약 1 mg/mL 내지 약 100 mg/mL이다.

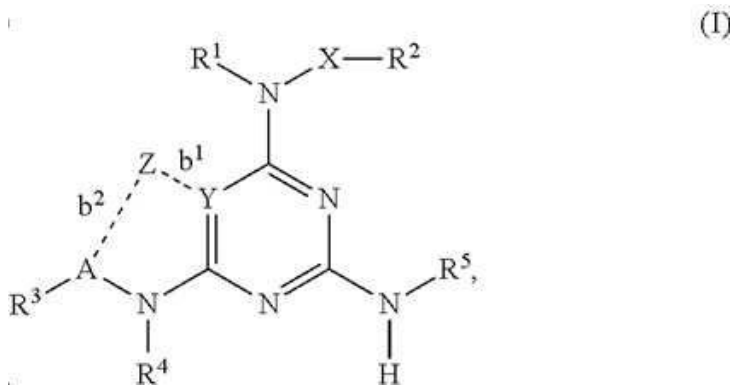
[0061] 특정 실시예에서, 부형제는 물, 에탄올, 폴리알킬렌 글리콜, 알킬렌 글리콜, 시클로덱스트린, 식염수, 링거 용액, 텍스트로스 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0062] 특정 실시예에서, 부형제는 에탄올을 포함한다.

[0063] 특정 실시예에서, 부형제는 에탄올을 약 1% 내지 약 30%, 약 5% 내지 약 25% 또는 약 10% 내지 약 20%의 양으로 포함한다.

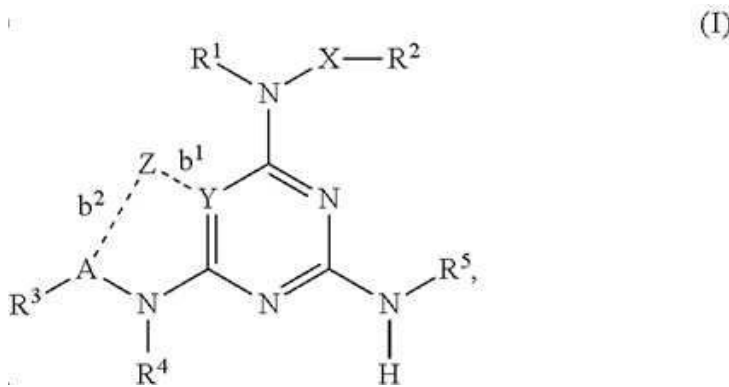
[0064] 특정 실시예에서, 부형제는 프로필렌 글리콜을 포함한다.

- [0065] 특정 실시예에서, 부형제는 프로필렌 글리콜을 약 20% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 95% 또는 약 70% 내지 약 90%의 양으로 포함한다.
- [0066] 특정 실시예에서, 부형제는 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0067] 특정 실시예에서, 부형제는 폴리에틸렌 글리콜을 약 20% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 95% 또는 약 70% 내지 약 90%의 양으로 포함한다.
- [0068] 특정 실시예에서, 부형제는 히드록시프로필-β-시클로덱스트린을 포함한다.
- [0069] 특정 실시예에서, 부형제는 히드록시프로필-β-시클로덱스트린을 약 1% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 40% 또는 약 20% 내지 약 30%의 양으로 포함한다.
- [0070] 특정 실시예에서, 비강 제형은 완충 용액을 포함한다.
- [0071] 특정 실시예에서, 완충 용액은 시트르산, 글리신, 시트레이트 또는 아세테이트를 포함한다.
- [0072] 특정 실시예에서, 완충 용액은 시트레이트를 포함한다.
- [0073] 특정 실시예에서, 완충 용액은 아세테이트를 포함한다.
- [0074] 특정 실시예에서, 본 발명은 본원에 개시된 바와 같은 비강 제형을 비강 내로 투여하는 단계를 포함하는 호흡 자극을 제공하는 방법에 관한 것이다.
- [0075] 특정 실시예에서, 본 발명은 본원에 개시된 바와 같은 제형을 비강 내로 투여하는 단계를 포함하는 호흡 저하를 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0076] 특정 실시예에서, 호흡 저하는 아편유사제에 의해 야기된다.
- [0077] 특정 실시예에서, 호흡 저하는 비아편유사제에 의해 야기된다.
- [0078] 특정 실시예에서, 호흡 저하는 염증에 의해 유발된다.
- [0079] 특정 실시예에서, 호흡 저하는 감염에 의해 유발된다.
- [0080] [0001]본 개시의 특정 실시예는 화학식 (I)의 화합물 및 약학상 허용가능한 부형제를 포함하는 비강 제형에 관한 것이며, 화학식 (I)의 화합물은 다음으로부터 선택되며:



- [0081]
- [0082] 상기 식에서:
- [0083] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴, 또는 치환된 헤테로아릴이거나; R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-시클로헵탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 구성된 군으로부터 선택되는 2가 라디칼을 형성하도록 조합되고;
- [0084] R<sup>3</sup>은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C(O)OR<sup>1</sup>, 아실 또는 아릴이고;

- [0085] R<sup>4</sup>는 H, 알킬, 또는 치환된 알킬이고;
- [0086] R<sup>5</sup>는 H, 알킬, 프로파길릭, 치환된 프로파길릭, 호모프로파길릭, 치환된 호모프로파길릭, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, -OR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C(O)OR<sup>1</sup>, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭 또는 치환된 헤테로사이클릭이거나; R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup>는 3,6,9-트리옥사운데칸-1,11-디일 및 3,6-디옥사-옥탄-1,8-디일로 구성된 군으로부터 선택되는 2가 라디칼을 형성하도록 조합되고;
- [0087] R<sup>6</sup>은 H, 알킬, 치환된 알킬 또는 알케닐이고;
- [0088] X는 결합, O, 또는 NR<sup>4</sup>이고; 및
- [0089] Y는 N, CR<sup>6</sup>, 또는 C이고; 여기서:
- [0090] Y가 N 또는 CR<sup>6</sup>인 경우, 결합 b<sup>1</sup>은 존재하지 않고: (i) Z는 H이고, 결합 b<sup>2</sup>는 단일 결합이고, A는 CH이거나; (ii) Z는 존재하지 않고, 결합 b<sup>2</sup>는 존재하지 않고, A는 단일 결합이고;
- [0091] Y가 C인 경우, 결합 b<sup>1</sup>은 단일 결합이고: (i) Z는 CH<sub>2</sub>이고, 결합 b<sup>2</sup>는 단일 결합이고, A는 CH이거나; (ii) Z는 CH이고, 결합 b<sup>2</sup>는 이중 결합이고, A는 C인, 화합물; 또는 이의 염이다.
- [0092] 본 개시의 특정 실시예는 화학식 (I)의 화합물 및 약학상 허용가능한 부형제를 포함하는 비강 제형에 관한 것이며, 화학식 (I)의 화합물은 다음으로부터 선택되며:



- [0093] 상기 식에서:
- [0094] 상기 식에서:
- [0095] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나; R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-시클로헵탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 구성된 군으로부터 선택되는 2가 라디칼을 형성하도록 조합되고;
- [0096] R<sup>3</sup>은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알키닐, 치환된 알키닐, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C(O)OR<sup>1</sup>, 아실 또는 아릴이고;
- [0097] R<sup>4</sup>는 H, 알킬 또는 치환된 알킬이고;
- [0098] R<sup>5</sup>는 H, 알킬, 프로파길릭, 치환된 프로파길릭, 호모프로파길릭, 치환된 호모프로파길릭, 치환된 알킬, 사이클로알킬, 치환된 사이클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, -OR<sup>1</sup>, -NR<sup>1</sup>R<sup>2</sup>, -C(O)OR<sup>1</sup>, 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭 또는 치환된 헤테로사이클릭이거나; R<sup>3</sup> 및 R<sup>5</sup>는 3,6,9-트리옥사

-운데칸-1,11-디일 및 3,6-디옥사-옥탄-1,8-디일로 구성된 군으로부터 선택되는 2가 라디칼을 형성하도록 조합되고;  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  및  $R^5$  로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환체는 알킬닐 또는 치환된 알킬닐이고;

[0099]  $R^6$ 은 H, 알킬, 치환된 알킬 또는 알케닐이고;

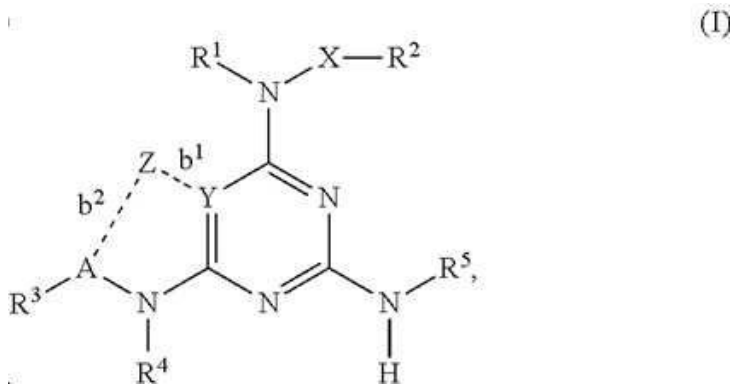
[0100] X는 결합, O 또는  $NR^4$ 이고; 및

[0101] Y는 N,  $CR^6$  또는 C이고; 여기서:

[0102] Y가 N 또는  $CR^6$ 인 경우, 결합  $b^1$ 은 존재하지 않고: (i) Z는 H이고, 결합  $b^2$ 는 단일 결합이고, A는 CH이거나; (ii) Z는 존재하지 않고, 결합  $b^2$ 는 존재하지 않고, A는 단일 결합이고;

[0103] Y가 C인 경우, 결합  $b^1$ 은 단일 결합이고: (i) Z는  $CH_2$ 이고, 결합  $b^2$ 는 단일 결합이고, A는 CH이거나; (ii) Z는 CH이고, 결합  $b^2$ 는 이중 결합이고, A는 C인, 화합물; 또는 이의 염인 비강 제형.

[0104] 본 개시의 특정 실시예는 화학식 (I)의 화합물 및 약학상 허용가능한 부형제를 포함하는 비강 제형에 관한 것이며, 화학식(I)의 화합물은 다음으로부터 선택되며:



[0105]

[0106] 상기 식에서:

[0107]  $R^1$  및  $R^2$ 는 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나;  $R^1$  및  $R^2$ 는 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-시클로헥탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 구성된 군으로부터 선택되는 2가 라디칼을 형성하도록 조합되고;

[0108]  $R^3$ 은 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐,  $-NR^1R^2$ ,  $-C(O)OR^1$ , 아실 또는 아릴이고;

[0109]  $R^4$ 는 H, 알킬, 또는 치환된 알킬이고;

[0110]  $R^5$ 는 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐,  $-OR^1$ ,  $-NR^1R^2$ ,  $-C(O)OR^1$ , 아실, 아릴, 치환된 아릴, 헤테로아릴, 치환된 헤테로아릴, 헤테로사이클릭 또는 치환된 헤테로사이클릭이거나;  $R^3$  및  $R^5$ 는 3,6,9-트리옥사-운데칸-1,11-디일 및 3,6-디옥사-옥탄-1,8-디일로 구성된 군으로부터 선택되는 2가 라디칼을 형성하도록 조합되고;

[0111]  $R^6$ 은 H, 알킬, 치환된 알킬 또는 알케닐이고;

[0112] X는 결합, O 또는  $NR^4$ 이고; 및

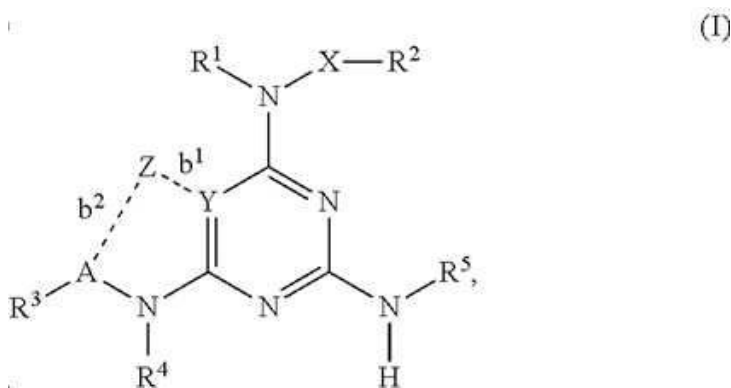
[0113] Y는 N, CR<sup>6</sup> 또는 C이고; 여기서,

[0114] Y가 N 또는 CR<sup>6</sup>인 경우, 결합 b<sup>1</sup>은 존재하지 않고: (i) Z는 H이고, 결합 b<sup>2</sup>는 단일 결합이고, A는 CH이거나; (ii) Z는 존재하지 않고, 결합 b<sup>2</sup>는 존재하지 않고, A는 단일 결합이고; 및

[0115] Y가 C인 경우, 결합 b<sup>1</sup>은 단일 결합이고: (i) Z는 CH<sub>2</sub>이고, 결합 b<sup>2</sup>는 단일 결합이고, A는 CH이거나; (ii) Z는 CH이고, 결합 b<sup>2</sup>는 이중 결합이고, A는 C이거나; 또는 이의 염이다.

[0116] 일 실시예에서, R<sup>3</sup>은 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 또는 치환된 알케닐이다. 또 다른 실시예에서, R<sup>5</sup>는 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐 또는 아실이다.

[0117] 본 개시의 특정 실시예는 화학식 (I)의 화합물 및 약학상 허용가능한 부형제를 포함하는 비강 제형에 관한 것이며, 화학식 (I)의 화합물은 다음으로부터 선택되며:



[0118]

[0119] R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 독립적으로 H, 알킬, 치환된 알킬, 시클로알킬, 치환된 시클로알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 페닐, 치환된 페닐, 페닐알킬, 치환된 페닐알킬, 아릴, 치환된 아릴, 아릴알킬, 치환된 아릴알킬, 헤테로아릴알킬, 치환된 헤테로아릴알킬, 헤테로아릴 또는 치환된 헤테로아릴이거나; R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>는 3-히드록시-펜탄-1,5-디일, 6-히드록시-시클로헥탄-1,4-디일, 프로판-1,3-디일, 부탄-1,4-디일 및 펜탄-1,5-디일로 구성된 군으로부터 선택되는 2가 라디칼을 형성하도록 조합되고;

[0120] R<sup>3</sup>은 H, 알킬, 치환된 알킬, 알키닐 또는 치환된 알키닐이고;

[0121] R<sup>4</sup>는 H, 알킬 또는 치환된 알킬이고;

[0122] R<sup>5</sup>는 H, 알킬, 프로파길릭, 치환된 프로파길릭, 호모프로파길릭 또는 치환된 호모프로파길릭이거나, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, 및 R<sup>5</sup>로 구성된 군으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환체는 알키닐 또는 치환된 알키닐이고;

[0123] R<sup>6</sup>은 H, 알킬, 치환된 알킬, 또는 알케닐이고;

[0124] X는 결합, O, 또는 NR<sup>4</sup>이고; 및

[0125] Y는 N, CR<sup>6</sup>, 또는 C이고; 여기서:

[0126] Y가 N 또는 CR<sup>6</sup>인 경우, 결합 b<sup>1</sup>은 존재하지 않고; 및

[0127] (i) Z는 H이고, 결합 b<sup>2</sup>는 단일 결합이고, A는 CH이거나; 또는

[0128] (ii) Z가 존재하지 않고, 결합 b<sup>2</sup>가 존재하지 않으며, A가 단일 결합이고;

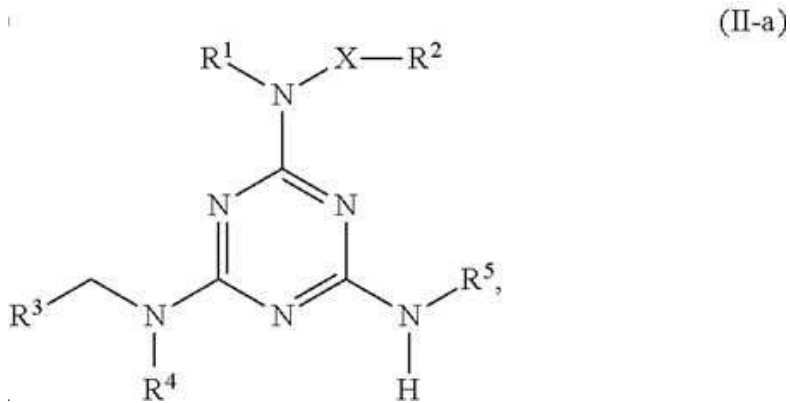
[0129] Y가 C인 경우, 결합 b<sup>1</sup>은 단일 결합이고; 및

[0130] (i) Z는 CH<sub>2</sub>이고, 결합 b<sup>2</sup>는 단일 결합이고, A는 CH이거나;

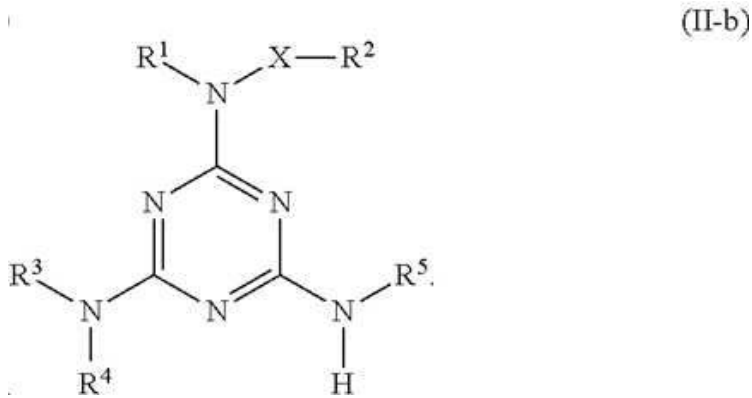
[0131] (ii) Z는 CH이고, 결합 b<sup>2</sup>는 이중 결합이고, A는 C이거나; 또는 이의 염이다.

[0132] 특정 실시예에서, (i) R<sup>3</sup>은 H, 알킬, 또는 치환된 알킬이고, R<sup>5</sup>는 프로파길릭, 치환된 프로파길릭, 호모프로파길릭, 또는 치환된 호모프로파길릭이거나, (ii) R<sup>3</sup>은 H 또는 알킬이고, R<sup>5</sup>는 알킬, 프로파길릭, 치환된 프로파길릭, 호모프로파길릭 또는 치환된 호모프로파길릭이다.

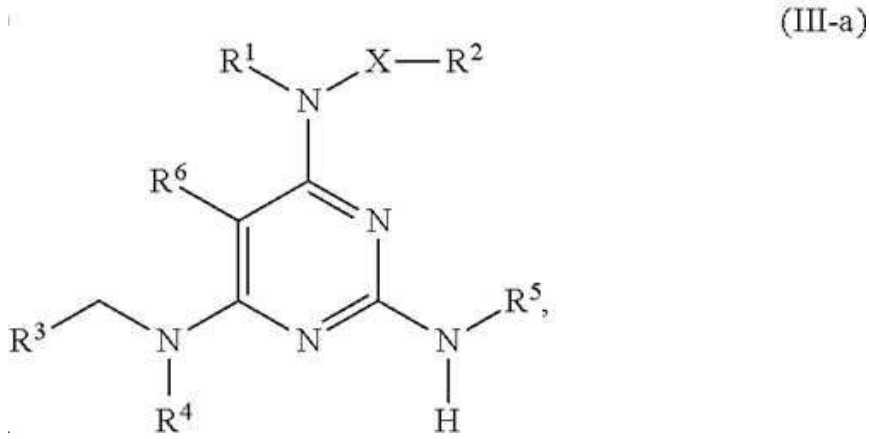
[0133] 일 실시예에서, 화학식 (I)의 적어도 하나의 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: (i) Y는 N이고, 결합 b1은 존재하지 않고, Z는 H이고, 결합 b2는 단일 결합이고, A는 CH이며, 상기 적어도 하나의 화합물은 화학식 (II-a)의 화합물 또는 이의 염이고:



[0134] (ii) Y는 N이고, 결합 b1은 존재하지 않고, Z는 존재하지 않고, 결합 b2는 존재하지 않고, A는 결합이며, 본 발명의 화합물은 하기 화학식 (II-b)의 화합물 또는 이의 염이다:

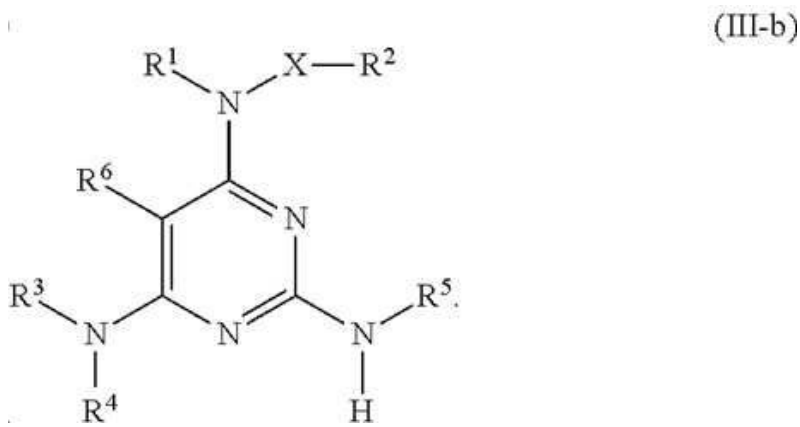


[0136] 일 실시예에서, 화학식 (I)의 적어도 하나의 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: (i) Y는 CR<sup>6</sup>이고, 결합 b<sup>1</sup>은 존재하지 않고, Z는 H이고, 결합 b<sup>2</sup>는 단일 결합이고, A는 CH이며, 상기 적어도 하나의 화합물은 하기 화학식 (III-a)의 화합물 또는 이의 염이고:



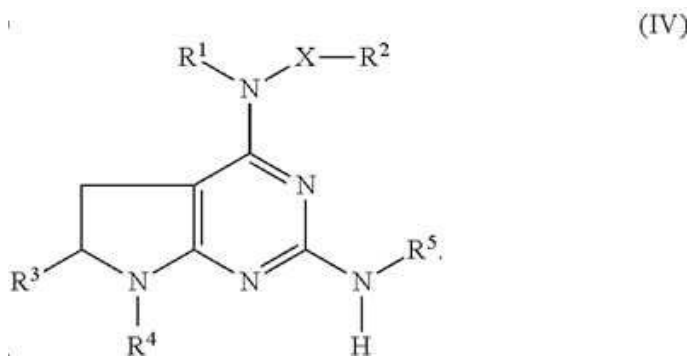
[0138] 및

[0139] (ii) Y는 CR<sup>6</sup>이고, 결합 b<sup>1</sup>은 존재하지 않고, Z는 존재하지 않고, 결합 b<sup>2</sup>는 존재하지 않고, A는 결합이며, 상기 적어도 하나의 화합물은 하기 화학식 (III-b)의 화합물 또는 이의 염이다:



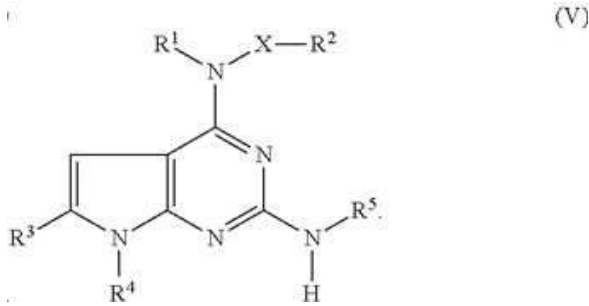
[0140]

[0141] 일 실시예에서, Y는 C이고, 결합 b<sup>1</sup>은 단일 결합이고, Z는 CH<sub>2</sub>이고, 결합 b<sup>2</sup>는 단일 결합이고, A는 CH이며, 상기 적어도 하나의 화합물은 하기 화학식 (IV)의 화합물 또는 이의 염이다:



[0142]

[0143] 일 실시예에서, Y는 C이고, 결합 b<sup>1</sup>은 단일 결합이고, Z는 CH이고, 결합 b<sup>2</sup>는 이중 결합이고, A는 C이며, 상기 적어도 하나의 화합물은 화학식 (V)의 화합물 또는 이의 염이다:



[0144]

[0145]

일 실시예에서, 상기 적어도 하나의 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다 : N-(4,6-비스-메틸아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-하이드록실아민(XX), N-(4,6-비스-에틸아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-하이드록실아민(XXII), N-(4-사이클로프로필메틸아미노)-N-(6-n-프로필아미노) [1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-하이드록실아민(XXV), N-(4-에틸아미노)-N-(6-n-프로필아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-하이드록실아민(XXVII), N-(비스-4,6-(2-메틸프로필아미노))[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-하이드록실아민(XXIX), N-(비스-4,6-(2,2-디메틸프로필아미노)) [1,3,5]트리아진-2-일)-0,N-디메틸-하이드록실아민(XXXI), 4,6-비스-N-사이클로프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-하이드록실아민 염산염(XXXIII), N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0,N-디메틸-하이드록실아민(XXXV), N-(4-(메톡시(메틸)아미노)-6-(프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)프로피온아마이드(XL), N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-메틸-하이드록실아민(XLI), 0-알릴-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-하이드록실아민(XLIII), N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-하이드록실아민(XLV), 6-(메톡시(메틸)아미노)-N2-프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(XLVII), N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-하이드록실아민(XLVIII), 0-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-하이드록실아민(LIII), N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-이소프로필-하이드록실아민(LV), 6-[1,2]옥사지난-2-일-N,N'-디프로필-[1,3,5]트리아진-2,4-디아민(LVII), N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-이소프로필-N-메틸-하이드록실아민(LXIV), 0-벤질-N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-하이드록실아민(LXVIII), N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-이소프로필-하이드록실아민(LXX), 6-((벤질옥시)(이소프로필)아미노)-N2,N4-디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(LXXII), N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-에틸-0-이소프로필-하이드록실아민(LXXVI), N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-이소부틸-N-메틸-하이드록실아민(LXXXII), 6-(메틸(티오펜-2-일메톡시)아미노)-N2,N4-디프로필-1,3,5-트리아진-2,4-디아민(LXXXIV), N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-사이클로프로필메틸-N-메틸-하이드록실아민(XCI), N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-에틸-N-메틸-하이드록실아민(XCVI), N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0-(2,2-디플루오로-에틸)-하이드록실아민(C), 4-N-(2-디메틸아미노에틸)아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-하이드록실아민(CIII), 4-N-(3-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-프로필)-아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-하이드록실아민(CV), 4-N-(1-N-메틸이미다졸-2-일)-메틸아미노-6-N-(n-프로필)아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0,N-디메틸-하이드록실아민(CVII), 4,6-비스-(N-(2-디메틸아미노에틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-하이드록실아민(CIX), 4,6-비스-(N-(피리딘-4-일메틸)아미노)-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-하이드록실아민(CXI), 4,6-비스-[N-(3-메톡시-n-프로필)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-하이드록실아민(CXIII), 4,6-비스-[N-(테트라하이드로피란-4-일메틸)아미노]-[1,3,5]트리아진-2-일)-N,0-디메틸-하이드록실아민(CXV), N-(5,8,11-트리옥사-2,14,16,18,19-펜타아자바이사이클로[13.3.1]-노나데카-1(18),15(19),16(17)-트리엔-17-일)-N,0-디메틸하이드록실아민(CXVII), N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N',N'-디메틸하이드라진(XLVI), N-(4,6-비스-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-N-메틸-N'-메틸하이드라진(XLIX), 이의 염, 및 이의 혼합물. 또 다른 실시예에서, 상기 염은 황산수소염 또는 염산염이다.

[0146]

일 실시예에서, 상기 적어도 하나의 화합물은 2,6-비스-(N-n-프로필아미노)-[1,3]피리미딘-4-일)-N,0-디메틸-하이드록실아민 N-(4-(메톡시(메틸)아미노)-6-(프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)프로피온아마이드 또는 이의 염이다. 또 다른 실시예에서, 상기 염은 황산수소염 또는 염산염이다.

[0147]

일 실시예에서, 상기 적어도 하나의 화합물은 N-(4-(메톡시(메틸)아미노)-6-(프로필아미노)-1,3,5-트리아진-2-일)프로피온아마이드 또는 이의 염이다. 또 다른 실시예에서, 상기 염은 황산수소염 또는 염산염이다.

[0148]

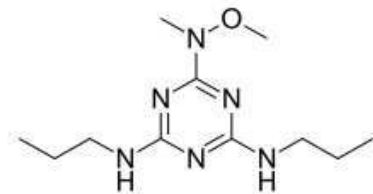
일 실시예에서, 상기 적어도 하나의 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXXVI), 2-(n-프로필)아미노-4-디메틸아미노-7-메틸-피롤리

디노[2,3-d]피리미딘(CXXVIII), 2-(n-프로필)아미노-4-메틸아미노-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXXXI), 2-(n-프로필)아미노-4-(i-프로필)아미노-7-i-프로필-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXXXVI), 2,4-비스-(n-프로필)아미노-7H-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CXLIX), 2-(n-프로필)아미노-4-(4-하이드록시피페리딘-1-일)-7-메틸-피롤리디노[2,3-d]피리미딘(CLII), 8-(7-메틸-2-(프로필아미노)-피롤리디노[2,3-d]피리미딘-4-일)-8-아자바이사이클로[3.2.1]옥탄-3-올(CLV), 이의 염, 및 이의 혼합물. 또 다른 실시예에서, 상기 염은 황산 수소염 또는 염산염이다.

[0149] 일 실시예에서, 상기 적어도 하나의 화합물은 하기로 구성된 군으로부터 선택된다: N-(2-프로필아미노-7H-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-O,N-디메틸-하이드록실아민(CXLI), N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-N,O-디메틸-하이드록실아민(CLVIII), N-(2-(프로펜-2-일)아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-O-메틸-하이드록실아민(CLX), N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-O,N-디메틸-하이드록실아민(CLXII), N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-O-메틸-하이드록실아민(CLXIV), N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-하이드라진(CLXVI), N-메틸-N-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-하이드라진(CLXVIII), N,N-디메틸-N'-(2-n-프로필아미노-7-메틸-피롤로[2,3d]피리미딘-4-일)-하이드라진(CLXX), 이의 염, 및 이의 혼합물. 또 다른 실시예에서, 상기 염은 황산수소염 또는 염산염이다.

[0150] 특정 실시예에서, 상기 화합물은 O,N-디메틸-N-[4-(n-프로필아미노)-6-(프로프-2-이닐아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-하이드록실아민; N-메틸-N'-n-프로필-N''-프로프-2-이닐-[1,3,5]트리아진-2,4,6-트리아민; 이의 염; 및 이의 임의의 조합으로 구성된 군으로부터 선택된다.

[0151] 특정 실시예에서, 본 발명에 사용되는 하기 화합물 A는



[0152]

[0153] 또는 이의 약학상 허용가능한 염이다.

[0154] 특정 실시예에서, 화학식 (I)의 화합물은 미국 특허 제9,162,992호 및/또는 미국 특허 제9,351,972호 및/또는 현재는 포기된 미국 특허 출원 공개 제2015-0291597호에 기재된 화합물로부터 선택되며, 이들의 교시는 그 전체 내용이 인용에 의해 본 명세서에 포함된다.

[0155] 특정 실시예에서, 제형은 1달 동안 60% 상대 습도에서 25°C의 가속화된 저장 조건 후에 화합물의 적어도 90%를 유지한다.

[0156] 특정 실시예에서, 제형은 2달 동안 60% 상대 습도에서 25°C의 가속화된 저장 조건 후에 화합물의 적어도 90%를 유지한다.

[0157] 특정 실시예에서, 제형은 3달 동안 60% 상대 습도에서 25°C의 가속화된 저장 조건 후에 화합물의 적어도 90%를 유지한다.

[0158] 특정 실시예에서, 제형은 2주 동안 60% 상대 습도에서 25°C의 가속화된 저장 조건 후에 화합물의 적어도 95%를 유지한다.

[0159] 특정 실시예에서, 제형은 1달 동안 60% 상대 습도에서 25°C의 가속화된 저장 조건 후에 화합물의 적어도 95%를 유지한다.

[0160] 특정 실시예에서, 제형은 2달 동안 60% 상대 습도에서 25°C의 가속화된 저장 조건 후에 화합물의 적어도 90%를 유지한다.

[0161] 특정 실시예에서, 제형은 3달 동안 60% 상대 습도에서 25°C의 가속화된 저장 조건 후에 화합물의 적어도 90%를 유지한다.

[0162] 특정 실시예에서, 제형은 2주 동안 75% 상대 습도에서 40°C의 가속화된 저장 조건 후에 화합물의 적어도 90%를 유지한다.

- [0163] 특정 실시예에서, 제형은 1달 동안 75% 상대 습도에서 40°C의 가속화된 저장 조건 후에 화합물의 적어도 90%를 유지한다.
- [0164] 특정 실시예에서, 제형은 2달 동안 75% 상대 습도에서 40°C의 가속화된 저장 조건 후에 화합물의 적어도 90%를 유지한다.
- [0165] 특정 실시예에서, 제형은 3달 동안 75% 상대 습도에서 40°C의 가속화된 저장 조건 후에 화합물의 적어도 90%를 유지한다.
- [0166] 특정 실시예에서, 제형은 2주 동안 75% 상대 습도에서 40°C의 가속화된 저장 조건 후에 화합물의 적어도 95%를 유지한다.
- [0167] 특정 실시예에서, 제형은 1달 동안 75% 상대 습도에서 40°C의 가속화된 저장 조건 후에 화합물의 적어도 95%를 유지한다.
- [0168] 특정 실시예에서, 제형은 2달 동안 75% 상대 습도에서 40°C의 가속화된 저장 조건 후에 화합물의 적어도 90%를 유지한다.
- [0169] 특정 실시예에서, 제형은 3달 동안 75% 상대 습도에서 40°C의 가속화된 저장 조건 후에 화합물의 적어도 90%를 유지한다.
- [0170] 특정 실시예에서, 제형의 pH는 약 2.5 내지 약 5.5이다.
- [0171] 특정 실시예에서, 제형의 pH는 약 3.5 내지 약 5.5이다.
- [0172] 특정 실시예에서, pH는 약 4 내지 약 5이다.
- [0173] 특정 실시예에서, pH는 약 4.0, 약 4.5, 또는 약 5.0으로부터 선택된다.
- [0174] 특정 실시예에서, 화합물의 농도는 약 1 mg/mL 내지 약 50 mg/mL이다.
- [0175] 특정 실시예에서, 화합물의 농도는 약 10 mg/mL 내지 약 30 mg/mL이다.
- [0176] 특정 실시예에서, 화합물의 농도는 약 15 mg/mL 내지 약 25 mg/mL이다.
- [0177] 특정 실시예에서, 화합물의 농도는 약 15 mg/mL, 약 20 mg/mL 또는 약 25 mg/mL로부터 선택된다.
- [0178] 특정 실시예에서, 부형제는 에탄올, 폴리알킬렌 글리콜, 알킬렌 글리콜, 시클로텍스트린, 식염수, 링거 용액, 텍스트로스 또는 이들의 조합으로부터 선택된다. 특정 실시예에서, 부형제는 예를 들어, 15 몰의 에틸렌 글리콜을 1 몰의 12-히드록시 스테아르산과 반응시킴으로써 수득되는 폴리에틸렌 글리콜-히드록시스테아레이트이다. 이는 BASF로부터 Kolliphor® HS15로서 상업적으로 입수가 가능하다.
- [0179] 특정 실시예에서, 부형제는 에탄올을 포함한다.
- [0180] 특정 실시예에서, 부형제는 에탄올을 약 1% 내지 약 30%, 약 5% 내지 약 25% 또는 약 10% 내지 약 20%의 양으로 포함한다.
- [0181] 특정 실시예에서, 부형제는 프로필렌 글리콜을 포함한다.
- [0182] 특정 실시예에서, 부형제는 프로필렌 글리콜을 약 20% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 95% 또는 약 70% 내지 약 90%의 양으로 포함한다.
- [0183] 특정 실시예에서, 부형제는 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다.
- [0184] 특정 실시예에서, 부형제는 폴리에틸렌 글리콜을 약 20% 내지 약 100%, 약 50% 내지 약 95% 또는 약 70% 내지 약 90%의 양으로 포함한다.
- [0185] 특정 실시예에서, 부형제는 히드록시프로필-β-시클로텍스트린을 포함한다.
- [0186] 특정 실시예에서, 부형제는 히드록시프로필-β-시클로텍스트린을 약 1% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 40% 또는 약 20% 내지 약 30%의 양으로 포함한다.
- [0187] 특정 실시예에서, 본 발명은 본원에 개시된 바와 같은 비강 제형을 비강 내로 투여하는 단계를 포함하는 호흡 자극을 제공하는 방법에 관한 것이다.

- [0188] **조성물**
- [0189] 특정 실시예에서, 상기 비강 약학적 조성물은 사전 혼합된다(예를 들어, 활성제는 하나 이상의 약학상 허용가능한 부형제 및 선택적으로 하나 이상의 추가 활성제와 사전 혼합됨).
- [0190] 특정 실시예에서, 약학적 조성물은 비강 내 투여에 적합한 유리 용기나 장치 또는 플라스틱 용기나 장치 내에 보유될 수 있다.
- [0191] 특정 실시예에서, 비강 투여를 위한 약학상 허용가능한 부형제에는 약학상 허용가능한 담체, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 안정화제, 분산제, 현탁제, 희석제, 증점제, 용매 또는 캡슐화 재료가 포함되며, 이는 제형이 액체인지 고체인지에 따라 달라진다. 각각의 담체는 본 발명 내의 유용한 화합물을 포함하는 제형의 다른 성분과 상용성이며, 대상체에 해롭지 않은 의미에서 "허용 가능"하여야 한다. 약학상 허용가능한 담체로서의 역할을 할 수 있는 재료의 일부 예는 하기를 포함한다: 당, 예컨대 락토스, 글루코스, 및 수크로스; 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로스 및 이의 유도체, 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 및 셀룰로스 아세테이트; 분말화 트래거칸트; 맥아; 젤라틴; 탈크; 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌약 왁스; 오일, 예컨대 땅콩 오일, 면실유, 홍화유, 참기름, 올리브 오일, 옥수수 오일, 및 대두유; 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니콜, 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 표면 활성제; 알긴산; 무-파이로젠 수, 등장성 식염수; 링거 용액; 에틸 알코올; 인산염 완충 용액; 및 약제학적 제형에 이용되는 다른 비독성 상용성 물질. 본 명세서에 사용된 "약학상 허용가능한 담체"는 또한 본 발명 내의 유용한 화합물의 활성과 상용성이며, 대상체에 생리학적으로 허용가능한 임의의 모든 코팅, 향균제 및 한진균제, 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 보충 활성 화합물은 또한 조성물로 혼합될 수 있다. "약학상 허용가능한 캐리어"는 본 발명 내에서 유용한 화합물의 약학상 허용가능한 염을 추가로 포함할 수 있다. 본 발명의 실시예 사용되는 약학적 조성물 중에 포함할 수 있는 다른 추가의 성분은 당업계에 알려져 있으며, 예를 들어 본 명세서에 인용되어 포함된 Remington's Pharmaceutical Sciences(Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, Pa.)에 기재되어 있다.
- [0192] 유용한 약학상 허용가능한 담체는 글리콜, 물, 식염수, 에탄올, 및 다른 약학상 허용가능한 염 용액, 예컨대 인산염 및 유기산의 염을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 이들 및 다른 약학상 허용가능한 담체의 예는 Remington's Pharmaceutical Sciences(1991, Mack Publication Co., New Jersey)에 기재되어 있다.
- [0193] 담체는 예를 들어 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 이의 적합한 혼합물, 및 식물성 오일을 함유하는 용매 또는 분산 매질일 수 있다. 적절한 유동성은 예로서, 코팅, 예를 들면, 레시틴의 이용에 의해, 분산의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 이용에 의해 유지될 수 있다. 미생물의 작용의 예방은 다양한 향균제와 한진균제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 아스코르브산, 티메로살, 기타 등등에 의해 달성될 수 있다. 많은 경우에, 등장화제, 예를 들어, 조성물 중에 당, 염화나트륨, 또는 폴리알코올, 예를 들어 만니톨 및 소르비톨이 포함하는 것이 바람직할 것이다. 비강 조성물의 연장된 흡수는 조성물 중에 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어 알루미늄 모노스테아레이트 또는 젤라틴을 포함함으로써 일어날 수 있다.
- [0194] 약제학적 제제는 멸균화될 수 있고, 필요시 보조제, 예를 들어, 윤활제, 보조제, 안정화제, 습윤제, 유화제, 삼투압 완충제를 위한 염, 착색제 등과 혼합될 수 있다.
- [0195] 본 발명에 따른 유용한 보존제의 예는 벤질 알코올, 소르브산, 파라벤, 이미드우레아, 및 이의 조합으로 구성된 군으로부터 선택되는 것들을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.
- [0196] 본 조성물은 바람직하게는 화합물의 분해를 억제하는 산화방지제 및 킬레이트제를 포함한다. 일부 화합물에 바람직한 산화방지제는 조성물의 총 질량 기준 약 0.01 중량% 내지 0.3 중량%의 바람직한 범위의 BHT(butylated hydroxytoluene), BHA(butylated hydroxyanisole), 알파-토코페롤, 및 아스코르브산 및 보다 바람직하게는 0.03 중량% 내지 0.1 중량% 범위의 BHT이다. 바람직하게는, 킬레이트제는 조성물의 총 중량 기준 0.01 중량% 내지 0.5 중량%의 양으로 존재한다. 특히 바람직한 킬레이트제는 조성물의 총 중량 기준 약 0.01 중량% 내지 0.20 중량%의 중량 범위 및 보다 바람직하게는 0.02 중량% 내지 0.10 중량% 범위의 에테데이트 염(예를 들어, 이나트륨 에테데이트) 및 시트르산을 포함한다. 킬레이트제는 제형의 유통 기한에 해로울 수 있는 조성물 내의 금속 이온을 킬레이트화하는 데 유용하다. BHT 및 이나트륨 에테데이트가 일부 화합물에 대해 각각 특히 바람직한 산화방지제 및 킬레이트제이지만, 다른 적합한 그리고 동등한 산화방지제 및 킬레이트제가 따라서 해당 기술 분야

에서 통상의 지식을 가진 자에게 알려질 것과 같이 치환될 수 있다.

- [0197] 액체 현탁액은 제조되어 수성 또는 유성 비히클 중의 유효 성분의 현탁액을 획득할 수 있다. 수성 비히클은 예를 들어 물 및 등장성 식염수를 포함한다. 유성 비히클은 예를 들어 아몬드 오일, 유성 에스테르, 에틸 알코올, 식물성 오일, 예컨대 땅콩, 올리브, 참깨, 또는 코코넛 오일, 분별 식물성 오일(fractionated vegetable oil), 및 미네랄 오일, 예컨대 액체 파라핀을 포함한다. 액체 현탁액은 비제한적으로 현탁제, 분산제 또는 습윤제, 유화제, 점화제(demulcent), 보존제, 완충제, 염, 착향제, 착색제, 및 감미제를 포함하는 하나 이상의 추가 성분을 추가로 포함할 수 있다. 유성 현탁액은 증점제를 추가로 포함할 수 있다. 알려진 현탁제는 소르비톨 시럽, 수소화 식용 지방, 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 트래거칸트검, 아카시아검, 및 셀룰로스 유도체, 예컨대 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 알려진 분산제 또는 습윤제는 자연 발생 포스파티드, 예컨대 레시틴, 알킬렌 옥사이드와 지방산, 장쇄 지방족 알코올, 지방산 및 핵시톨로부터 유도된 부분 에스테르, 또는 지방산 및 핵시톨 무수물로부터 유도된 부분 에스테르(예를 들어, 각각 폴리옥시에틸렌 스테아레이트, 헵타데카에틸렌옥시세탄올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 모노올레에이트, 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트)의 축합 생성물을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 알려진 유화제는 레시틴 및 아카시아를 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 알려진 보존제는 메틸, 에틸, 또는 n-프로필 파라-하이드록시벤조에이트, 아스코르브산, 및 소르브산을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다. 알려진 감미제는 예를 들어 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 수크로스, 및 사카린을 포함한다. 유성 현탁액을 위해 알려진 증점제는 예를 들어 밀랍, 경질 파라핀, 및 세틸 알코올을 포함한다.
- [0198] 수성 또는 유성 용매 중의 유효 성분의 액체 용액은 액체 현탁액과 실질적으로 동일한 방식으로 제조될 수 있으며, 주요 차이는 유효 성분이 용매 중에 현탁되기 보다는 용해되는 것이다. 본 명세서에 사용된 "유성" 액체는 탄소 함유 액체 분자를 포함하며, 물보다 덜 극성 특징을 나타내는 것이다. 본 발명의 약학적 조성물의 액체 용액은 액체 현탁액과 관련하여 기재된 각각의 성분을 포함할 수 있으며, 현탁제는 용매 중의 유효 성분의 용해를 반드시 돕지는 않을 것이 이해된다. 수성 용매는 예를 들어 물 및 등장성 식염수를 포함한다. 유성 용매는 예를 들어 아몬드 오일, 유성 에스테르, 에틸 알코올, 식물성 오일, 예컨대 땅콩, 올리브, 참깨, 또는 코코넛 오일, 분별 식물성 오일, 및 미네랄 오일, 예컨대 액체 파라핀을 포함한다.
- [0199] 분말 또는 미립자 제형은 또한 비강 전달을 위해 제조될 수 있다. 추가 부형제, 예컨대 충전제 및 착색제가 또한 이들 제형 중에 포함할 수 있다.
- [0200] 본 발명의 비강 약제학적 조성물은 또한 수중유 에멀전 또는 유중수 에멀전 형태로 제조, 포장, 또는 판매될 수 있다. 유성상은 식물성 오일, 예컨대 올리브 또는 땅콩 오일, 미네랄 오일, 예컨대 액체 파라핀, 또는 이들의 조합일 수 있다. 이러한 조성물은 하나 이상의 유화제, 예컨대 자연 발생 검, 예컨대 아카시아검 또는 트래거칸트검, 자연 발생 포스파티드, 예컨대 대두 또는 레시틴 포스파티드, 지방산과 핵시톨 무수물의 조합으로부터 유도된 에스테르 또는 부분 에스테르, 예컨대 소르비탄 모노올레에이트, 및 이러한 부분 에스테르와 에틸렌 옥사이드의 축합 생성물, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레에이트를 추가로 포함할 수 있다.
- [0201] 특정 실시예에서, 하나 이상의 추가 부형제는 수산화나트륨, 수산화칼륨, 수산화칼슘, 수산화암모늄, 황산, 인산, 질산, 나트륨 시트레이트, 나트륨 아세테이트, 수산화마그네슘, 시트르산, 염산, 또는 이의 혼합물로부터 선택될 수 있는 pH 조절제를 포함한다.
- [0202] 특정 실시예에서, 상기 조성물은 하나 이상의 추가 부형제, 예컨대 제한 없이 탄화수소, 산화방지제, 킬레이트제, 저분자량 단백질, 고분자량 중합체, 겔 형성제, 안정화제, 첨가제, 습윤제, 유화제, 계면활성제 및/또는 분산제, 알칼리화제, 착색제, 합성 염료, 충전제, 희석제, 미네랄 산화물, 보존제, 또는 이의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0203] 특정 실시예에서, 상기 조성물은 항산화제를 추가로 포함한다. 특정 실시예에서, 항산화제는 예를 들어 포스파이트와 같은 3가인, 페놀계 항산화제, 히드록실아민, 락톤, 예컨대 치환된 벤조푸라논을 포함할 수 있다. 장애 페놀, 티오시너지제 및/또는 장애 아민은 중합체의 장기 안정성에 유용한 반면, 다음과 같은 항산화제는 활성 물질이 산화될 수 있는 상황에서도 사용하기에 적합하다: 산 (아스코르브산, 에리트로브산, 에티드론산, 갈산, 차아인산, 노르디하이드로구아이레틱산, 프로피온산 등), 페놀 (예를 들어, BHA, BHT, t-부틸하이드로퀴논, 도데실갈레이트, 옥틸갈레이트, 1,3,5-트리하이드록시벤젠), 유기 및 무기 염 (칼슘 아스코르베이트, 나트륨 아스코르베이트, 중아황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨, 중아황산칼륨, 메타중아황산칼륨), 에스테르 (칼슘 아스코르베이트, 디라우릴 티오디프로피오네이트, 디미리스틸 티오디프로피오네이트, 디스테아릴 티오디프로피오네이트), 피라논 (말톨), 및 비타민 E (토코페롤, D- $\alpha$ -토코페롤, DL- $\alpha$ -토코페롤,

토코페롤아세테이트, d- $\alpha$ -토코페릴 아세테이트, dl- $\alpha$ -토코페릴아세테이트. 그러나, 해당 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 공지된 다른 항산화제를 본 발명에 따라 사용할 수 있다.

[0204]

특정 실시예에서, 적합한 항산화제는 입체 장애 페놀, 아릴 아민, 티오우레아, 티오카르바메이트, 아인산염, 티오에테르 에스테르, 및 전술한 것들의 조합을 포함하나 이에 국한되지 않을 수 있다. 산화방지제의 다른 적합한 예는 비제한적으로 2,6-디-tert-부틸-4-메틸페놀, 2-tert-부틸-4,6-디-메틸페놀, 2,6-디-tert-부틸-4-에틸페놀, 2,6-디-tert-부틸-4-n-부틸페놀, 2,6-디-tert-부틸-4-이소부틸페놀, 2,6-디시클로펜틸-4-메틸페놀, 2-( $\alpha$ -메틸시클로헥실)-4,6-디메틸페놀, 2,6-디옥타데실-4-메틸페놀, 2,4,6-트리스클로헥실페놀, 2,6-디-tert-부틸-4-메톡시메틸페놀, 측쇄에서 선형 또는 분지형인 노닐페놀, 예를 들어 2,6-디-노닐-4-메틸페놀, 2,4-디메틸-6-(1'-메틸운데크-1'-일)페놀, 2,4-디메틸-6-(1'-메틸헵타데크-1'-일)페놀, 2,4-디메틸-6-(1'-메틸트리데크-1-일)페놀, 및 이의 혼합물을 포함하는 알킬화 모노페놀, 2,4-디옥틸티오르네틸-6-tert-후틸페놀, 2,4-디옥틸티오메틸-6-메틸페놀, 2,4-디오에틸티오메틸-6-에틸페놀, 2,6-디-도데실티오르네틸-4-노닐페놀을 포함하는 알킬티오메틸페놀, 비제한적으로 2,6-디-tert-후틸-4-메톡시페놀, 2,5-디-tert-부틸하이드로퀴논, 2,5-디-tert-부틸-4-히드록시아니솔, 3,5-디-tert-부틸-4-히드록시아니솔, 3,5-디-tert-부틸-4-히드록시페놀 스테아레이트, 비스(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시페닐)아디페이트를 포함하는 하이드로퀴논 및 알킬화 하이드로퀴논, 비제한적으로  $\alpha$ -토코페롤,  $\beta$ -토코페롤,  $\gamma$ -토코페롤,  $\delta$ -토코페롤, 및 이의 혼합물(비타민 E)을 포함하는 토코페놀, 비제한적으로 2,2'-티오비스(6-tert-부틸-4-메틸페놀), 2,2'-티오비스(4-오에틸페놀), 4,4'-티오비스(6-tert-부틸-3-메틸페놀), 4,4'-티오비스(6-tert-부틸-2-메틸페놀), 4,4'-티오비스(3,6-디-sec-아밀페놀), 4,4'-비스(2,6-디메틸-4-히드록시페닐)-디설파이드를 포함하는 히드록실화 티오디페닐 에테르, 비제한적으로 2,2'-메틸렌비스(6-tert-부틸-4-메틸페놀), 2,2'-메틸렌비스(6-tert-부틸-4-에틸페놀), 2,2'-메틸렌비스[4-메틸-6-( $\alpha$ -메틸시클로헥실)-페놀], 2,2'-메틸렌비스(4-메틸-6-시클로헥실페놀), 2,2'-메틸렌비스(6-노닐-4-메틸페놀), 2,2'-메틸렌비스(4,6-디-tert-부틸페놀), 2,2'-에틸리렌비스(4,6-디-tert-부틸페놀), 2,2'-에틸리렌비스(6-tert-부틸-4-이소부틸페놀), 2,2'-메틸렌비스[6-( $\alpha$ -메틸벤질)-4-노닐페놀], 2,2'-메틸렌비스[6-( $\alpha$ ,  $\alpha$ -디메틸벤질)-4-노닐페놀], 4,4'-메틸렌비스(2,6-디-tert-부틸페놀), 4,4'-메틸렌비스(6-tert-부틸-2-메틸페놀), 1,1-비스(5-tert-부틸-4-히드록시-2-메틸페닐)부탄, 2,6-비스(3-tert-부틸-5-메틸-2-히드록시벤질)-4-메틸페놀, 1,1,3-트리스(5-tert-부틸-4-히드록시-2-메틸페닐)부탄, 1,1-비스(5-tert-부틸-4-히드록시-2-메틸-페닐)-3-n-도데실메르캅도부탄, 에틸렌 글리콜 비스[3,3-비스(3'-tert-부틸-4'-히드록시페닐)부티레이트], 비스(3-tert-부틸-4-히드록시-5-메틸-페닐)디시클로펜타디엔, 비스[2-(3'-tert-부틸-2'-히드록시-5'-메틸벤질)-6-tert-부틸-4-메틸페닐] 테레프탈레이트, 1,1-비스-(3,5-디메틸-2-히드록시페닐)부탄, 2,2-비스(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시페닐)프로판, 2,2-비스(5-tert-부틸-4-히드록시-2-메틸페닐)-4-n-도데실메르캅도부탄, 1,5,5-테트라-(5-tert-부틸-4-히드록시-2-메틸페닐)펜탄을 포함하는 알킬디엔비스페놀, 비제한적으로 3,5,3',5'-테트라-tert-부틸-4,4'-디히드록시디벤질 에테르, 옥타데실-4-히드록시-3,5-디메틸벤질메르캅도아세테이트, 트리데실-4-히드록시-3,5-디-tert-부틸벤질메르캅도아세테이트, 트리스(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시벤질)아민, 비스(4-tert-부틸-3-히드록시-2,6-디메틸벤질)디티오테레프탈레이트, 비스(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시벤질)설파이드, 이소옥틸-3,5-디-tert-부틸-4-히드록시벤질메르캅도아세테이트를 포함하는 O-, N-, 및 S-벤질 화합물, 비제한적으로 디옥타데실-2,2-비스(3,5-디-tert-부틸-2-히드록시벤질)말로네이트, 디-옥타데실-2-(3-tert-부틸-4-히드록시-5-메틸벤질)말로네이트, 디도데실메르캅도에틸-2,2-비스(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시벤질)말로네이트, 비스[4-(1,1,3,3-테트라메틸부틸)페닐]-2,2-비스(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시벤질)말로네이트를 포함하는 히드록시벤질화 말로네이트, 1,3,5-트리스(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시벤질)-2,4,6-트리메틸벤젠, 1,4-비스(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시벤질)-2,3,5,6-테트라메틸벤젠, 2,4,6-트리스(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시벤질)페놀을 포함하는 방향족 히드록시벤질 화합물, 비제한적으로 2,4-비스(옥틸메르캅도)-6-(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시아닐리노)-1,3,5-트리아진, 2-옥틸메르캅도-4,6-비스(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시아닐리노)-1,3,5-트리아진, 2-옥틸메르캅도-4,6-비스(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시페녹시)-1,3,5-트리아진, 2,4,6-트리스-(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시페녹시)-1,2,3-트리아진, 1,3,5-트리스(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시벤질)이소시아누레이트, 1,3,5-트리스(4-tert-부틸-3-히드록시-2,6-디메틸벤질)이소시아누레이트, 2,4,6-트리스-(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시페닐에틸)-1,3,5-트리아진, 1,3,5-트리스(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시-페닐프로피오닐)-헥사하이드로-1,3,5-트리아진, 1,3,5-트리스(3,5-디시클로헥실-4-히드록시벤질)이소시아누레이트를 포함하는 트리아진 화합물, 비제한적으로 디메틸-2,5-디-tert-부틸-4-히드록시벤질포스포네이트, 디에틸-3,5-디-tert-부틸-4-히드록시벤질포스포네이트, 디옥타데실-3,5-디-tert-부틸-4-히드록시벤질포스포네이트, 디옥타데실-5-tert-부틸-4-히드록시-3-메틸벤질포스포네이트, 3,5-디-tert-부틸-4-히드록시벤질포스포산의 모노에틸 에스테르의 칼슘염을 포함하는 벤질포

스포네이트, 비제한적으로 4-히드록시라우라닐리드, 4-히드록시스테아르아닐리드, 옥틸 N-(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시페닐)카바메이트,  $\beta$ -(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시페닐)프로피온산과 1가 또는 다가 알코올, 예를 들어 메탄올, 에탄올, n-옥탄올, i-옥탄올, 옥타데칸올, 1,6-헥산디올, 1,9-노난디올, 에틸렌 글리콜, 1,2-프로판디올, 네오펜틸 글리콜, 티오디에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜, 펜타에리스리톨의 에스테르, 트리스(히드록시에틸)이소시아누레이트, N,N'-비스(히드록시에틸)옥사마이드, 3-티아운데칸올, 3-티아펜타데칸올, 트리메틸헥산디올, 트리메틸올프로판, 4-히드록시메틸-1-포스파-2,6,7-트리옥사바이시클로[2.2.2]옥탄,  $\beta$ -(5-tert-부틸-4-히드록시-3-메틸페닐)프로피온산과 1가 또는 다가 알코올, 예를 들어 메탄올, 에탄올, n-옥탄올, i-옥탄올, 옥타데칸올, 1,6-헥산디올, 1,9-노난디올, 에틸렌 글리콜, 1,2-프로판디올, 네오펜틸 글리콜, 티오디에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜, 펜타에리스리톨의 에스테르, 트리스(히드록시에틸)이소시아누레이트, N,N'-비스(히드록시에틸)옥사마이드, 3-티아운데칸올, 3-티아펜타데칸올, 트리메틸헥산디올, 트리메틸올프로판, 4-히드록시메틸-1-포스파-2,6,7-트리옥사바이시클로[2.2.2] 옥탄; 3,9-비스[2-{3-(3-tert-부틸-4-히드록시-5-메틸페닐)프로피오닐옥시}-1,1-디메틸에틸]-2,4,8,10-테트라옥사스피로[5.5]운데칸, 6-(3,5-디시클로헥실-4-히드록시페닐)프로피온산과 1가 또는 다가 알코올, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 옥탄올, 옥타데칸올, 1,6-헥산디올, 1,9-노난디올, 에틸렌 글리콜, 1,2-프로판디올, 네오펜틸 글리콜, 티오디에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜, 펜타에리스티톨의 에스테르, 트리스(히드록시에틸)이소시아누레이트, N,N'-비스(히드록시에틸)옥사마이드, 3-티아운데칸올, 3-티아펜타데칸올, 트리메틸헥산디올, 트리메틸올프로판, 4-히드록시메틸-1-포스파-2,6,7-트리옥사바이시클로[2.2.2]옥탄, 3,5-디-tert-부틸-4-히드록시페닐 아세트산과 1가 또는 다가 알코올, 예를 들어 메탄올, 에탄올, 옥탄올, 옥타데칸올, 1,6-헥산디올, 1,9-노난디올, 에틸렌 글리콜, 1,2-프로판디올, 네오펜틸 글리콜, 티오디에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 트리에틸렌 글리콜, 펜타에리스티톨의 에스테르, 트리스(히드록시에틸)이소시아누레이트, N,N'-비스(히드록시에틸)옥사마이드, 3-티아운데칸올, 3-티아펜타데칸올, 트리메틸헥산디올, 트리메틸올프로판, 4-히드록시메틸-1-포스파-2,6,7-트리옥사바이사클로[2.2.2]옥탄, 6-(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시페닐)프로피온산의 아마이드, 예를 들어 N,N'-비스(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시페닐프로피오닐)헥사메틸렌디아마이드, N,N'-비스(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시페닐프로피오닐)트리메틸렌디아마이드, N,N'-비스(3,5-디-tert-부틸-4-히드록시페닐프로피오닐)하이드라지드, N,N'-비스[2-(3-[3,5-디-tert-부틸-4-히드록시페닐]프로피오닐옥시)에틸]옥사마이드(Naugard®XL-1, Uniroyal에 의해 공급됨), 아스코르브산(비타민 C)을 포함하는 아실아미노페놀, 비제한적으로 N,N'-디-이소프로필-p-페닐렌디아민, N,N'-디-sec-부틸-p-페닐렌디아민, N,N'-비스(1,4-디메틸펜틸)-p-페닐렌디아민, N,N'-비스(1-에틸-3-메틸펜틸)-p-페닐렌디아민, N,N'-비스(1-메틸헵틸)-p-페닐렌디아민, N,N'-디시클로헥실-p-페닐렌디아민, N,N'-디페닐-p-페닐렌디아민, N,N'-비스(2-나프틸)-p-페닐렌디아민, N-이소프로필-N'-페닐-p-페닐렌디아민, N-(1,3-디메틸부틸)-N'-페닐-p-페닐렌디아민, N-(1-메틸헵틸)-N'-페닐-p-페닐렌디아민, N-시클로헥실-N'-페닐-p-페닐렌디아민, 4-(p-톨루엔술포아이드)디페닐아민, N,N'-디메틸-N,N'-디-sec-부틸-p-페닐렌디아민, 디페닐아민, N-알릴디페닐아민, 4-이소프로폭시디페닐아민, N-페닐-1-나프틸아민, N-(4-tert-옥틸페닐)-1-나프틸아민, N-페닐-2-나프틸아민을 포함하는 아민계 산화방지제, 비제한적으로 p,p'-디-tert-옥틸디페닐아민, 4-n-부틸아미노페놀, 4-부틸아미노페놀, 4-노나노일아미노페놀, 4-도데카노일아미노페놀, 4-옥타데카노일아미노페놀, 비스(4-메톡시페닐)아민, 2,6-디-tert-부틸-4-디메틸아미노메틸페놀, 2,4'-디아미노디페닐메탄, 4,4'-디아미노디페닐메탄, N,N,N',N'-테트라메틸-4,4'-디아미노디페닐메탄, 1,2-비스[(2-메틸페닐)아미노] 에탄, 1,2-비스(페닐아미노)프로판, (o-톨릴)바이구아나이드, 비스[4-(1',3'-디메틸부틸)페닐]아민, tert-옥틸화 N-페닐-1-나프틸아민, 모노- 및 디알킬화 tert-부틸/tert-옥틸디페닐아민의 혼합물, 모노- 및 디알킬화 노닐디페닐아민의 혼합물, 모노- 및 디알킬화 도데실디페닐아민의 혼합물, 모노- 및 디알킬화 이소프로필/이소헥실디페닐아민의 혼합물, 모노- 및 디알킬화 teak-부틸디페닐아민의 혼합물, 2,3-디하이드로-3,3-디메틸-4H-1,4-벤조티아진, 페노티아진, 모노- 및 디알킬화 tert-부틸/tert-옥틸페노티아진의 혼합물, 모노- 및 디알킬화 tert-부틸/tert-옥틸페놀티아진의 혼합물, 모노- 및 디알킬화 tert-옥틸-페노티아진의 혼합물, N-아릴 페노티아진, N,N,N',N'-테트라페닐-1,4-디아미노부트-2-엔을 포함하는 옥틸화 디페닐아민, 및 전술한 것의 조합을 포함하지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0205] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 아크릴계, 셀룰로스 유도체, 다당류, 단당류, 검, 천연 또는 합성 중합체(예를 들어, 폴리알킬렌 옥사이드(예를 들어, 폴리메틸렌 옥사이드, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리프로필렌 옥사이드) 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리비닐 클로라이드, 폴리카보네이트, 폴리스티렌, 폴리아크릴레이트, 폴리카프로락톤, 폴리메타크릴레이트, 이의 공중합체 및 이의 혼합물), 리포솜, 붕해제(예를 들어, 폴리비닐피롤리돈, 나트륨 전분 글리콜레이트, 크로스카멜로스 나트륨, 또는 이의 혼합물), 활택제, 윤활제, 흡수 강화제, 계면활성제, 결합제, 연화제, 가소제(예를 들어, 레시틴, 수소화 식물성 오일, 글리세롤 에스테르,

라놀린, 메틸 에스테르, 펜타에리스리톨 에스테르, 쌀겨 왁스, 스테아르산, 나트륨 칼륨 스테아레이트 등), 왁스, 지방, 유화제, 충전제, 산화방지제, 착색제, 희석제, 가공 보조제(예를 들어, 과립화 보조제), 고착제(예를 들어 폴리올, 예컨대 제한 없이 소르비톨, 말티톨/이소말트, 만니톨, 전분 등), pH 조절제, 점도 조절제, 용해도 증가제 또는 감소제, 삼투제, 용매, 또는 이의 조합을 포함할 수 있다.

[0206] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 폴리비닐피롤리돈, 천연 및 합성 검, 폴리비닐알코올, 옥수수 전분, 친수성 및 소수성 물질, 예컨대 서방형 중합체, 아크릴 수지, 단백질 유래 물질, 왁스, 셀락, 및 고체 또는 반고체 오일을, 예컨대 수소화 피마자유 및 수소화 식물성유를 포함할 수 있다. 보다 구체적으로, 제어 방출 물질은 예를 들어, 에틸셀룰로오스와 같은 알킬셀룰로오스, 아크릴산 및 메타크릴산 중합체 및 공중합체(예를 들어, 아크릴산 및 메타크릴산 공중합체, 메틸 메타크릴레이트 공중합체, 에톡시에틸 메타크릴레이트, 시아노에틸 메타크릴레이트, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리(아크릴산), 폴리(메타크릴산), 메타크릴산 알킬아미드 공중합체, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(메타크릴산) (무수물), 메틸 메타크릴레이트, 폴리메타크릴레이트, 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(메틸 메타크릴레이트) 공중합체, 폴리아크릴아미드, 아미노알킬 메타크릴레이트 공중합체, 폴리(메타크릴산 무수물), 글리시딜 메타크릴레이트 공중합체, 및 전술한 것의 혼합물), 및 히드록시알킬셀룰로오스(예를 들어, 히드록시프로필메틸셀룰로오스) 및 카르복시알킬셀룰로오스와 같은 셀룰로오스 에테르일 수 있다. 왁스에는 천연 및 합성 왁스, 지방산, 지방 알코올, 및 이들의 혼합물(예를 들어, 밀랍, 카르나우바 왁스, 스테아르산 및 스테아릴 알코올)이 포함된다.

[0207] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 비제한적으로, 만니톨, 소르비톨 등과 같은 당 또는 당 유래 알코올, 전분 및 전분 유도체, 셀룰로오스 유도체(예컨대, 미세결정 셀룰로오스, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 에틸셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 셀룰로오스 에스테르, 셀룰로오스 디에스테르, 셀룰로오스 트리에스테르, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 에스테르-에테르, 셀룰로오스 아실레이트, 셀룰로오스 디아실레이트, 셀룰로오스 트리아실레이트, 셀룰로오스 아세테이트, 셀룰로오스 디아세테이트, 셀룰로오스 트리아세테이트, 셀룰로오스 아세테이트 프로피오네이트, 셀룰로오스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로오스 아세테이트 석시네이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 석시네이트(하이퍼멜로스 아세테이트 석시네이트) 및 이들의 혼합물), 아타폴자이트, 벤토나이트, 텍스트린, 알기네이트, 알긴산 염, 예컨대 나트륨 알기네이트 및 칼륨 알기네이트, 카제인, 스테아르산, 셀락, 카라기난, 트라가칸트 검, 아카시아 검, 아라비아 검, 풀루란 검, 텍스트린, 젤란 검, 한천 검, 타라 검, 카라야, 구아 검, 웰란 검, 람산 검, 메뚜기 콩 검, 잔탄 검, 껍틴, 젤라틴, 카울린, 레시틴, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 카르보머 및 카르보폴, 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 옥사이드, 폴리비닐 알코올, 이산화규소, 계면활성제, 혼합 계면활성제/습윤제 시스템, 유화제, 기타 중합체 물질, 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0208] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 친수성 부형제, 예컨대, 비제한적으로, 물, 저분자량 폴리올, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 또는 이들의 조합을 포함할 수 있다. 다른 적합한 친수성 담체의 예로는 비제한적으로, 소르비탄 에스테르의 폴리옥시에틸렌 유도체, 예컨대 소르비탄 모노라우레이트(폴리소르베이트 20), 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 60, 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 트리올레이트(폴리소르베이트 85), 아세트산, 포름산, 기타 친수성 계면활성제 및 이들의 혼합물이 포함된다. 예시적인 저분자량 폴리올은 비제한적으로, 수평균 분자량이 약 200달톤, 약 400달톤, 약 600달톤, 약 800달톤, 또는 약 1000달톤 중 어느 하나에서 약 2000달톤, 약 3000달톤, 약 4000달톤, 약 5000달톤, 약 6000달톤, 또는 약 7000달톤 중 어느 하나에 이르는 값, 또는 이 중 임의의 하위 범위 또는 단일 값을 갖는 것(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 400, 폴리에틸렌 글리콜 600 등)이 포함된다.

[0209] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 트리아세틴, 이소말트, 말티톨, 자일리톨, 에리스리톨, 아도니톨, 들시톨, 펜타에리스리톨, 또는 만니톨과 같은 당 알코올 가소제; 또는 디글리세린, 에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 트리에틸렌글리콜, 테트라에틸렌글리콜, 디프로필렌 글리콜, 최대 10,000 MW의 폴리에틸렌 글리콜, 네오펜틸글리콜, 프로필렌 글리콜, 1,3-프로판디올, 2-메틸-1,3-프로판디올, 트리메틸올프로판, 폴리에테르 폴리올, 에탄올 아민 등의 폴리올 가소제; 및 이들의 혼합물과 같은, 그러나 이에 국한되지 않는 가소제를 포함할 수 있다. 다른 예시적인 가소제는 또한 비제한적으로, 저분자량 중합체, 올리고머, 공중합체, 오일, 작은 유기 분자, 지방족 하이드록실을 갖는 저분자 폴리올, 에스테르-형 가소제, 글리콜 에테르, 폴리(프로필렌 글리콜), 다중 블록 중합체, 단일 블록 중합체, 시트레이트 에스테르-형 가소제, 및 트리아세틴을 포함할 수 있다. 이러한 가소제는 1,2-부틸렌 글리콜, 2,3-부틸렌 글리콜, 스티렌 글리콜, 모노프로필렌 글리콜 모노이소프

로필 에테르, 프로필렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 소르비톨 락테이트, 에틸 락테이트, 부틸 락테이트, 에틸 글리콜레이트, 디부틸 세바케이트, 아세틸트리부틸시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 80, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트 및 알릴 글리콜레이트, 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0210]

특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 비제한적으로, 포스페이트 에스테르; 프탈레이트 에스테르; 아마이드; 미네랄 오일; 지방산 및 에스테르; 지방 알코올, 식물성 오일 및 아세틸화 수소화 목화씨 글리세라이드 및 아세틸화 수소화 대두유 글리세라이드를 포함한 수소화 식물성 오일; 아세틸 트리부틸 시트레이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 피마자유, 디아세틸화 모노글리세라이드, 디프로필렌 글리콜 살리실레이트 글리세린, 글리세릴 코코에이트, 모노- 및 디-아세틸화 모노글리세라이드, 니트로벤젠, 이황화탄소, f1-나프틸 살리실레이트, 프탈릴 글리콜레이트, 디오실 프탈레이트; 소르비톨, 소르비톨 글리세릴 트리시테이트; 수크로스 옥타아세테이트; a-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 석시네이트, 포스페이트 에스테르; 프탈레이트 에스테르; 아마이드, 미네랄 오일; 지방산 및 에스테르; 지방 알코올; 및 식물성 오일, 세토스테아릴 알코올, 세틸 알코올, 스테아릴 알코올, 올레일 알코올 및 미리스틸 알코올을 포함한 지방 알코올; 메틸 아비에테이트, 아세틸트리부틸 시트레이트, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 디이소옥틸 아디페이트, 아밀 올리에이트, 부틸 리시놀레이트, 벤질 벤조에이트, 지방산의 부틸 및 글리콜 에스테르, 부틸 디글리콜 카르보네이트, 부틸 올레에이트, 부틸 스테아레이트, 디(베타-메톡시에틸) 아디페이트, 디부틸 세바세이트, 디부틸 타르트레이트, 디이소부틸 아디페이트, 디헥실 아디페이트, 트리에틸렌 글리콜 디(베타-에틸 부티레이트), 폴리에틸렌 글리콜 디(2-에틸 헥소에이트), 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 단량체성 폴리에틸렌 에스테르, 로진의 수소화 메틸 에스테르, 메톡시에틸 올레에이트, 부톡시에틸 스테아레이트, 부틸 프탈릴 부틸 글리콜레이트, 글리세롤 트리부티레이트, 트리에틸렌 글리콜 디켈라르코네이트, 베타-(p-tert-아밀 페녹시)에탄올, 베타(p-tert-부티t 페녹시)에탄올, 베타-(p-tert-부티t 페녹시에틸)아세테이트, 비스(베타-p-tert-부틸페녹시디에틸)에테르, 캄포르, Cumar W-1, Cumar MH-1, Cumar V-1, 디아밀 프탈레이트, (디아밀페녹시) 에탄올, 디페닐 옥사이드, 테크니컬 하이드로아비에틸 알코올, 베콜린, 벤젠 헥사하이드로클론드, Clorafin 40, Piccolastic A-5, Piccolastic A-25, Flexol B-400, 글리세롤 알파-메틸 알파-페닐 에테르, 염화 나프탈렌, HB-40, 모노아밀프탈레이트. Nevillac 10 o-니트로디페닐 및 Paracril 26과 같은 가소제를 포함할 수 있다.

[0211]

특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 가소제, 예컨대 비제한적으로, 이소말트, 말티톨, 자일리톨, 에리스리톨, 아도니톨, 들시톨, 펜타에리스리톨, 또는 만니톨과 같은 당 알코올 가소제; 또는 글리세린, 디글리세린, 에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 트리에틸렌글리콜, 테트라에틸렌글리콜, 디프로필렌 글리콜, 최대 10,000 MW의 폴리에틸렌 글리콜, 네오펜틸글리콜, 프로필렌 글리콜, 1,3-프로판디올, 2-메틸-1,3-프로판디올, 트리메틸올프로판, 폴리에테르 폴리올, 에탄올 아민 등의 폴리올 가소제; 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다. 다른 예시적인 가소제는 비제한적으로, 저분자량 중합체, 올리고머, 공중합체, 오일, 작은 유기 분자, 지방족 하이드록실을 갖는 저분자 폴리올, 에스테르-형 가소제, 글리콜 에테르, 폴리(프로필렌 글리콜), 다중 블록 중합체, 단일 블록 중합체, 시트레이트 에스테르-형 가소제, 및 트리아세틴을 포함할 수 있다. 이러한 가소제는 1,2-부틸렌 글리콜, 2,3-부틸렌 글리콜, 스티렌 글리콜, 모노프로필렌 글리콜 모노이소프로필 에테르, 프로필렌 글리콜 모노에틸 에테르, 에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 소르비톨 락테이트, 에틸 락테이트, 부틸 락테이트, 에틸 글리콜레이트, 디부틸 세바케이트, 아세틸트리부틸시트레이트, 트리에틸 시트레이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 폴리소르베이트 80, 아세틸 트리에틸 시트레이트, 트리부틸 시트레이트 및 알릴 글리콜레이트, 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

[0212]

특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 비제한적으로, 천연 및/또는 합성 향료 원료와 같은 향료를 포함할 수 있다. 예를 들어, 수용성 향수 오일과 혼합되어 있을 수도 있고 아닐 수도 있는 지용성 향수 오일. 지용성 향수 원료는 천연 또는 천연과 동일한 에센셜 오일, 예컨대 오렌지 오일, 라벤더 오일, 소나무 오일, 유칼립투스 오일, 레몬 오일, 정향 잎, 페퍼민트 오일, 시더우드 오일, 로즈마리 오일, 베르가못 오일, 라반딘 오일, 파출리 오일, 카모마일 오일, 자스민 오일, 스파이크 오일, 장미 오일, 베티버 오일, 회향 오일, 아니스 오일, 타임 오일, 게르마늄 오일, 멘톨, 및 마조람 오일이다. 동물 향료는 예를 들어 사향, 카스토룸, 앵버 또는 지벳이다. 스파게릭 에센스도 당업계에 공지되어 있다. 이들은 특정 허브를 발효시킨 후 최종 제품으로 가공하여 만들어진다. 합성 향료 성분은 예를 들어 리날롤, 테르피네올, 네롤, 시트로넬랄, 벤즈알데하이드, 시나몬 알데하이드, 바닐린, 에틸바닐린, 또는 메틸아세토펜과 같은 단일 화합물로 구성된 합성 에센셜 오일이다. 향료 물질은 또한 방향성 탄화수소, 알코올, 케톤, 알데하이드, 에테르, 에스테르, 폴리엔 유도체로 구성된 일반적인 군으로부터 선택된 합성 지용성 향수 오일일 수 있다. 사용할 수 있는 다른 향료들은 S. Arctander, Perfume and Flavor Chemicals, Volumes I and II (1960, 1969; 2000년 재출간); Allured's Flavor and

Fragrance Materials (2005); 및 Research Institute for Fragrance Materials에서 관리하는 데이터베이스, [www.rifm.org](http://www.rifm.org)와 같은 참고 문헌과 데이터베이스에 분류 및 설명되어 있다.

- [0213] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 향수 오일을 포함할 수 있다. 적합한 향수 오일에는 천연 향료와 합성 향료의 혼합물이 포함된다. 천연 향료는 꽃 (백합, 라벤더, 장미, 자스민, 네롤리, 일랑 일랑), 줄기 및 잎 (제라늄, 패출리, 페티그레인), 과일 (아니스, 고수, 커민, 주니퍼), 과일 껍질 (베르가못, 레몬, 오렌지), 뿌리 (메이스, 안젤리카, 셀러리, 카다몬, 코스터스, 아이리스, 칼무스), 나무 (소나무, 백단향, 구아이어 악 우드, 시더우드, 로즈우드), 허브 및 풀 (타라곤, 레몬그라스, 세이지, 타임), 바늘 및 가지 (가문비나무, 전나무, 소나무, 왜소송), 수지 및 발삼 (갈바넘, 엘레미, 벤조인, 몰약, 울리바넘, 오포포낙스)으로부터의 추출물이다. 일반적인 합성 향료 화합물은 에스테르, 에테르, 알데하이드, 케톤, 알코올 및 탄화수소 유형의 제품이다. 에스테르 유형의 향료 화합물은 예를 들어 벤질 아세테이트, 페녹시에틸 이소부티레이트, p-tert-부틸사이클로헥실 아세테이트, 리날릴 아세테이트, 디메틸벤질카르비닐 아세테이트, 페닐에틸 아세테이트, 리날릴 벤조에이트, 벤질 포르메이트, 에틸-메틸페닐 글리시네이트, 알릴 사이클로헥실 프로피오네이트, 스티랄릴 프로피오네이트 및 벤질 살리실레이트이다. 에테르는 예를 들어 벤질 에틸 에테르를 포함하고, 알데하이드는 예를 들어 8 내지 18개의 탄소 원자를 갖는 선형 알카날, 시트랄, 시트로넬랄, 시트로넬릴옥시아세트알데하이드, 시클라멘 알데하이드, 하이드록시시트로넬랄, 킬리알 및 부르조날을 포함하며, 케톤은 예를 들어, 이오논, α-이소메틸이오논 및 메틸 세드릴 케톤을 포함하고, 알코올은 아네톨, 시트로넬롤, 유제놀, 이소유제놀, 제라니올, 리날롤, 페닐에틸 알코올 및 테르피네올을 포함하고, 탄화수소는 주로 테르펜 및 발삼을 포함한다.
- [0214] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 주로 아로마 성분으로 사용되고 향수 오일로도 적합한 비교적 낮은 휘발성의 에센셜 오일, 예를 들어, 세이지 오일, 카모마일 오일, 정향 오일, 멜리사 오일, 민트 오일, 계피 잎 오일, 린든 꽃 오일, 주니퍼 베리 오일, 베티버 오일, 울리바넘 오일, 갈바넘 오일, 라블라넘 오일 및 라반딘 오일을 포함할 수 있다. 기타 적합한 오일로는 베르가못 오일, 디하이드로미르세놀, 킬리알, 리랄, 시트로넬롤, 페닐에틸 알코올, α-헥실신남알데하이드, 제라니올, 벤질아세톤, 시클라멘 알데하이드, 리날롤, 보이삼브렌 포르테, 암브록산, 인돌, 헤디온, 샌텔리스, 레몬 오일, 만다린 오일, 오렌지 오일, 알릴 아밀 글리콜레이트, 사이클로버탈, 라반딘 오일, 클라리 세이지 오일, δ-다마스코콘, 제라늄 오일 버번, 사이클로헥실 살리실레이트, 베르토픽스 코어, 이소-E-수퍼, Fixolide NP, 에버닐, 이랄데인감마, 페닐아세트산, 제라닐 아세테이트, 벤질 아세테이트, 로즈 옥사이드, 로밀랄, 이로틸 및 플로라마트를 단독으로 또는 혼합물로 포함한다.
- [0215] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 방부제를 포함할 수 있다. 본 명세서에서 사용되는 "방부제"라는 용어는 향, 냄새, 색, 질감, 외관, 치료적 가치, 또는 안전성의 저하를 지연시키거나 방지하여 제형의 저장 수명을 연장하는 약제를 지칭한다. 방부제는 미생물 세포의 부분적 또는 완전한 파괴 또는 무력화를 초래하는 치명적이고 비가역적인 작용을 제공할 필요는 없다. 살균제, 소독제(sanitizer), 소독제(disinfectant), 살포제, 바이러스 살균제, 결핵균 살균제는 이러한 비가역적 작용 방식을 제공하며, 이는 종종 "살균" 작용이라고도 한다. 반면, 방부제는 방부제를 제거하면 대상 미생물이 다시 증식할 수 있다는 점에서 가역적인 억제 또는 정균 작용을 제공할 수 있다. 방부제와 소독제의 주요 차이점은 주로 작용 방식 (방부제는 미생물을 죽이는 것이 아니라 성장을 막는 역할을 함)과 노출 시간 (방부제는 며칠에서 몇 달 동안 작용하는 반면 소독제는 최대 몇 분 동안만 작용함)에 관한 것이다. 적합한 방부제에는 비제한적으로, 페녹시에탄올, 파라벤 용액, 펜탄디올 및 소르빈산뿐만 아니라 은 복합체가 포함된다.
- [0216] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 예를 들어, 백색, 흑색, 황색, 파란색, 녹색, 분홍색, 빨간색, 주황색, 보라색, 남색, 및 갈색과 같은 색상과 같은, 그러나 이에 국한되지 않는 착색제를 포함할 수 있다.
- [0217] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 알칼리화제(들), 예컨대, 비제한적으로, 산화마그네슘, 수산화암모늄, 수산화나트륨, 탄산나트륨, 구연산나트륨, 인산 삼 나트륨 및/또는 인산 이나트륨을 포함할 수 있다.
- [0218] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 윤활제(들)/이형제(들), 예컨대, 비제한적으로, 지방산 및 그의 염, 지방 알코올, 지방 에스테르, 지방 아민, 지방 아민 아세테이트 및 지방 아미드를 포함할 수 있다. 기타 적합한 윤활제로는 글리세릴 베헤네이트 (Compritol™ 888), 금속성 스테아레이트 (예를 들어, 마그네슘, 칼슘 및 나트륨 스테아레이트), 스테아르산, 수소화 식물성 오일 (예를 들어, Sterotex™), 활석, 밀랍 및 카르

나우바 왁스와 같은 왁스, 실리카, 흡드 실리카, 콜로이드 실리카, 칼슘 스테아레이트, 장쇄 지방 알코올, 붕산, 나트륨 벤조에이트 및 나트륨 아세테이트, 염화나트륨, DL-류신, 폴리에틸렌 글리콜 (예를 들어, Carbowax™ 4000 및 Carbowax™ 6000), 나트륨 올레에이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 아세테이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 (Pruv™), 마그네슘 라우릴 설페이트, 스테아르산, 스테아릴 알코올, 미네랄 오일, 과라핀, 미세결정 셀룰로오스, 글리세린, 프로필렌 글리콜 및 이들의 조합을 포함할 수 있으나 이에 국한되지 않는다.

[0219] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 락토스 USP, 락토스 USP(무수), 락토스 USP(분무 건조), 전분 USP, 직접 압축 가능한 전분, 만니톨 USP, 소르비톨, 텍스트로스 일수화물, 미세결정 셀룰로오스 NF, 이염기성 인산칼슘 이수화물 NF, 수크로스계 희석제, 제과용 제당, 일염기성 황산 칼슘 일수화물, 황산 칼슘 이수화물 NF, 젖산 칼슘 삼수화물 과립 NF, 텍스트레이트 NF(예를 들어, Emdex™), 텍스트로스(예를 들어, Cerelese™), 이노시톨, 가수분해 시리얼 고형물, 예컨대 Maltrons™ 및 Mor-Rex™, 아밀로스, 분말 셀룰로오스 (예를 들어, Elcema™), 탄산칼슘, 글리신, 벤토나이트, 폴리비닐피롤리돈 등과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는 희석제를 포함할 수 있다.

[0220] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 비제한적으로, 아몬드 오일, 아르간 오일, 아보카도 오일, 카놀라유, 캐슈 오일, 피마자유, 코코아 버터, 코코넛 오일, 콜자 오일, 옥수수 오일, 면실유, 포도씨 오일, 헤이즐넛 오일, 대마 오일, 하이드록실화 레시틴, 레시틴, 아마씨 오일, 마카다미아 오일, 망고 버터, 마닐라 오일, 몽공고 너트 오일, 올리브 오일, 팜 커널 오일, 팜 오일, 땅콩 오일, 피칸 오일, 들기름, 잣 오일, 피스타치오 오일, 양귀비씨 오일, 호박씨 오일, 쌀겨 오일, 홍화 오일, 참기름, 시어 버터, 대두 오일, 해바라기 오일, 호두 오일, 및 수박씨 오일과 같은 오일 및 지방을 포함할 수 있다. PVA 셀을 채울 수 있는 기타 오일 및 지방에는 생선 오일 (오메가-3), 크릴 오일, 동물성 또는 식물성 지방, 예를 들어, 이들의 수소화 형태, C12-, C14-, C16-, C18-, C20- 및 C22-지방산이 포함된 모노-, 디- 및 트리-글리세리드가 포함될 수 있지만 이에 국한되지는 않는다.

[0221] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 식물성 단백질, 예컨대 해바라기 단백질, 대두 단백질, 목화씨 단백질, 땅콩 단백질, 포도씨 단백질, 유청 단백질, 유청 단백질 단리물, 혈액 단백질, 계란 단백질, 아크릴화된 단백질, 수용성 다당류, 예컨대 알기네이트, 카라기난, 구아검, 한천, 잔탄검, 젤란검, 아라비아검 및 관련 검(가티 검, 카라야 검, 트라간칸트 검), 펙틴, 셀룰로오스의 수용성 유도체: 알킬셀룰로오스 하이드록시알킬셀룰로오스 및 하이드록시알킬알킬셀룰로오스, 예컨대, 메틸셀룰로오스, 하이드록시메틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸메틸셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 하이드록시부틸메틸셀룰로오스, 셀룰로오스 에스테르 및 하이드록시알킬셀룰로오스 에스테르, 예컨대 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(CAP), 하이드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC); 카르복시알킬셀룰로오스, 카르복시알킬알킬셀룰로오스, 카르복시알킬셀룰로오스 에스테르, 예컨대 카르복시메틸셀룰로오스 및 그의 알칼리 금속염; 수용성 합성 중합체, 예컨대 폴리아크릴산, 폴리아크릴아미드, 및 폴리아크릴산 에스테르, 폴리메타크릴산, 폴리메타크릴아미드, 및 폴리메타크릴산 에스테르, 폴리비닐아세테이트, 폴리비닐알코올, 폴리비닐아세테이트프탈레이트(PVAP), 폴리비닐피롤리돈(PVP), PVY/비닐 아세테이트 공중합체, 및 폴리크로톤 산을 포함할 수 있고; 또한 적합한 것은 프탈레이트화 젤라틴, 젤라틴 석시네이트, 가교된 젤라틴, 셀락, 전분의 수용성 화학 유도체, 양이온 변성 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 보유물, 예를 들어, 3차 또는 4차 아미노기, 예컨대 원하는 경우 4차화될 수 있는 디에틸아미노에틸기; 및 기타 유사한 중합체; 무기 충전제, 예컨대 마그네슘 알루미늄, 실리콘, 티타늄의 산화물 등이다.

[0222] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 소화 가능한 장쇄 (C<sub>8</sub>-C<sub>50</sub>, 특히 C<sub>12</sub>-C<sub>40</sub>), 치환 또는 비치환된 탄화 수소, 예컨대 천연 또는 합성 왁스(예컨대, 밀랍, 글리코왁스, 피마자유, 및 카나우바 왁스), 지방 알코올(예컨대, 라우릴, 미리스틸, 스테아릴, 세틸 또는 바람직하게는 세토스테아릴 알코올), 지방산, 중쇄 지방산(예컨대, 카프릴산, 카프릭산, 카프로산, 라우르산, 올레산, 리놀레산)의 모노-디글리세리드, 중쇄 트리글리세리드, 지방산 에스테르, 지방산 글리세리드(모노-, 디-, 및 트리-글리세리드), 수소화 지방, 탄화수소, 일반 왁스, 스테아르산, 스테아릴 알코올 및 탄화수소 골격을 갖는 소수성 및 친수성 물질을 포함하지만 이에 국한되지 않는 지방산을 포함하되 이에 제한되지 않는 소수성 물질을 포함할 수 있다.

[0223] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 소화 가능한 장쇄 (C<sub>8</sub>-C<sub>50</sub>, 특히 C<sub>12</sub>-C<sub>40</sub>), 치환 또는 비치환된 탄화 수소, 예컨대 천연 또는 합성 왁스(예컨대, 밀랍, 글리코왁스, 피마자유, 및 카나우바 왁스), 지방 알코올(예컨대, 라우릴, 미리스틸, 스테아릴, 세틸 또는 바람직하게는 세토스테아릴 알코올), 지방산, 중쇄 지

방산(예컨대, 카프릴산, 카프릭산, 카프로산, 라우르산, 올레산, 리놀레산)의 모노-디글리세리드, 중쇄 트리글리세리드, 지방산 에스테르, 지방산 글리세리드(모노-, 디-, 및 트리-글리세리드), 수소화 지방, 탄화수소, 일반 왁스, 스테아르산, 스테아릴 알코올 및 탄화수소 골격을 갖는 소수성 및 친수성 물질을 포함하지만 이에 국한되지 않는 지방산을 포함하되 이에 제한되지 않는 소수성 물질을 포함할 수 있다.

[0224] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리알킬렌 옥사이드, 폴리아크릴산, 셀룰로오스, 셀룰로오스 에테르, 셀룰로오스 에스테르, 셀룰로오스 아마이드, 폴리비닐 아세테이트, 폴리카르복실산 및 염, 아세트산, 카프릴산, 올레산, 폴리아미노산 또는 펩타이드, 폴리아미드, 폴리아크릴아미드, 말레산/아크릴산의 공중합체, 전분 및 젤라틴을 포함한 다당류, 잔탄 및 카라기난과 같은 천연 겔을 포함할 수 있다. 예를 들어, 중합체는 폴리아크릴레이트 및 수용성 아크릴레이트 공중합체, 메틸셀룰로오스, 카르복시셀룰로오스 나트륨, 텍스트린, 에틸셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스, 말토덱스트린, 폴리메타크릴레이트, 및 이들의 조합로부터 선택되거나, 또는 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 알코올 공중합체 및 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 (HPMC), 메타크릴산/메틸 메타크릴레이트, 메타크릴산/에틸 아크릴레이트 공중합체, 메타크릴산/메틸 아크릴레이트/메틸 메타크릴레이트 공중합체, 셀락, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 하이드록시 프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 석시네이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 트리멜리테이트, 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, PEG-35 피마자유, 카프릴로카프로일 폴리옥실-8 글리세리드, 글리세릴 디스테아레이트, 및 이들의 조합으로부터 선택될 수 있다.

[0225] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 비제한적으로, 폴리소르베이트 80-폴리에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레이트, 폴리옥실 40 수소화 피마자유, 폴리옥실 35 피마자유, 카프릴로카프로일 마크로골 글리세리드, 및 이들의 조합과 같은 계면활성제를 포함할 수 있다.

[0226] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 비제한적으로, 락토스, 미세결정 셀룰로오스, 및 이들의 조합과 같은 충전제를 포함할 수 있다.

[0227] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 천연 겔(예를 들어, 천연 식물 겔)을 포함할 수 있다. 적합한 천연 겔에는 비제한적으로, 구아 겔, 캐롭 겔, 곤약 겔, 잔탄 겔, 스크렐로티움 겔, 아카시아 겔, 셀룰로오스 겔 (변성 여부에 관계없이), 또는 이들의 조합이 포함된다.

[0228] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 비제한적으로, PEG-30 디폴리하이드록시스테아레이트, PEG-4 디라우레이트, PEG-8 디올레이트, PEG-40 소르비탄 페롤레이트, PEG-7 글리세릴 코코에이트, PEG-20 아몬드 글리세리드, PEG-25 수소화 피마자유, 글리세릴 스테아레이트 (및) PEG-100 스테아레이트, PEG-7 올리베이트, PEG-8 올레이트, PEG-8 라우레이트, PEG-60 아몬드 글리세리드, PEG-20 메틸 글루코스 세스퀴스테아레이트, PEG-40 스테아레이트, PEG-100 스테아레이트, PEG-80 소르비탄 라우레이트, 스테아레스-2, 스테아레스-12, 올레스-2, 세테스-2, 라우레스-4, 올레스-10, 올레스-10/폴록실 10 올레일 에테르, 세테스-10, 이소스테아레스-20, 세테아레스-20, 올레스-20, 스테아레스-20, 스테아레스-21, 세테스-20, 이소세테스-20, 라우레스-23, 스테아레스-100, 글리세릴 스테아레이트 시트레이트, 글리세릴 스테아레이트 SE (자가 유화), 스테아르산, 스테아르산의 염, 폴리글리세릴-3-메틸글리코시디스테아레이트, 또는 이들의 조합과 같은 유화제를 포함할 수 있다.

[0229] 또 다른 적합한 유화제는 포스페이트 에스테르 및 그 염 (예를 들어 세틸 포스페이트(Amphisol<sup>®</sup> A), 디에탄올아민 세틸 포스페이트 (Amphisol<sup>®</sup>DEA), 칼륨 세틸 포스페이트 (Amphisol<sup>®</sup> K), 나트륨 세테아릴 설페이트, 나트륨 글리세릴 올레이트 포스페이트, 수소화 식물성 글리세리드 포스페이트 및 이들의 혼합물이다. 추가로 적합한 유화제는 소르비탄 올레이트, 소르비탄 세스퀴올레이트, 소르비탄 이소스테아레이트, 소르비탄트 리올리에이트, 세테아릴 글루코시드, 라우릴 글루코시드, 데실 글루코시드, 나트륨 스테아릴 글루타메이트, 수크로스 폴리스테아레이트 및 수화 폴리이소부텐이다. 또한, 하나 이상의 합성 중합체가 유화제로 사용될 수 있다. 예를 들어, PVP 에이코센 공중합체, 아크릴레이트/C<sub>10-30</sub> 알킬 아크릴레이트 교차 중합체, 아크릴레이트/스테아레스-20 메타크릴레이트 공중합체, PEG-22/도데실 글리콜 공중합체, PEG-45/도데실 글리콜 공중합체, 및 이들의 혼합물.

[0230] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 비제한적으로, 디나트륨 에틸렌디아민테트라아세트산 (EDTA), 디에틸렌트리아민펜타아세트산 (DTPA), N-(하이드록시에틸)-에틸렌디아민트리아세트산 (HEDTA), 및 니트릴로트리아세트산 (NTA)과 같은 킬레이트제를 포함할 수 있다.

- [0231] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 지방 알코올, 예컨대, 비제한적으로, 세틸 알코올, 스테아릴 알코올, 세테아릴 알코올, 올레일 알코올, 옥틸도데칸올, C12-C15 알코올의 벤조에이트, 아세틸화된 라놀린 알코올 등을 포함하여 6 내지 18, 바람직하게는 8 내지 10개의 탄소 원자를 갖는 지방 알코올을 기반으로 하는 게르베 알코올을 포함할 수 있다.
- [0232] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 지방산의 에스테르, 예컨대, 비제한적으로, 선형 C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub> 지방산의 선형 C<sub>3</sub>-C<sub>24</sub> 알코올과의 에스테르, 분지 C<sub>6</sub>-C<sub>13</sub> 카르복실산의 선형 C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub> 지방 알코올과의 에스테르, 선형 C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub> 지방산의 분지 알코올, 특히 2-에틸헥산올과의 에스테르, 하이드록시카르복실산의 선형 또는 분지 C<sub>6</sub>-C<sub>22</sub> 지방 알코올, 특히 디옥틸 말레이트와의 에스테르, 선형 및/또는 분지 지방산의 다가 알코올 (예를 들어 프로필렌 글리콜, 이량체 디올 또는 삼량체 트리올) 및/또는 게르베 알코올, 예를 들어 카프로산, 카프릴산, 2-에틸헥사노산, 카프르산, 라우르산, 이소트리데카노산, 미리스탄산, 팔미트산, 팔미톨레산, 스테아르산, 이소스테아르산, 올레산, 엘라이드산, 페트로셀린산, 리놀레산, 리놀렌산, 엘라에오스테아르산, 아라키드산, 가돌레산, 베헨산 및 에루칸산 및 이들의 기술 등급 혼합물 (예를 들어, 천연 지방 및 오일의 압력 제거, Roelen의 산소함성으로부터의 알데하이드의 환원, 또는 불포화지방산의 이량체화에서 얻어짐)과 알코올, 예를 들어, 이소프로필 알코올, 카프로의 알코올, 카프릴 알코올, 2-에틸헥실 알코올, 카프릭 알코올, 라우릴 알코올, 이소트리데실 알코올, 미리스틸 알코올, 세틸 알코올, 팔몰레일 알코올, 스테아릴 알코올, 이소 스테아릴 알코올, 올레일 알코올, 엘라이드 알코올, 페트로셀리닐 알코올, 리노일 알코올, 리놀레닐 알코올, 엘라에오스테아릴 알코올, 아라키딜 알코올, 가돌레일 알코올, 베헤닐 알코올, 에루실 알코올 및 브라시딜 알코올 및 이들의 기술 등급 혼합물 (예를 들어, 지방 및 오일 또는 Roelen의 산화함성으로부터의 알데하이드를 기반으로 한 기술 등급 메틸 에스테르의 고압 수소화에서 및 불포화 지방 알코올의 이량체화에서 단량체 분획으로 얻어짐)과의 에스테르를 포함할 수 있다. 에스테르 오일의 다른 적합한 예로는 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 이소프로필 스테아레이트, 이소프로필 이소스테아레이트, 이소프로필 올레에이트, n-부틸 스테아레이트, n-헥실 라우레이트, n-데실 올레에이트, 이소옥틸 스테아레이트, 이소-노닐스테아레이트, 이소노닐 이소노나노에이트, 2-에틸헥실팔미테이트, 2-헥실라우레이트, 2-헥실데실스테아레이트, 2-옥틸도데실팔미테이트, 올레일올레에이트, 올레일에루케이트, 에루실올레에이트, 에루실에루케이트, 세테아릴 옥타노에이트, 세틸 팔미테이트, 세틸 스테아레이트, 세틸 올레에이트, 세틸 베헤네이트, 세틸 아세테이트, 미리스틸 미리스테이트, 미리스틸 베헤네이트, 미리스틸 올레에이트, 미리스틸 스테아레이트, 미리스틸 팔미테이트, 미리스틸 락테이트, 프로필렌 글리콜 디카프릴레이트/카프레이트, 스테아릴 헵타노에이트, 디이소스테아릴 말레이트, 옥틸 하이드록시스테아레이트가 있다.
- [0233] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 다른 보조제, 예컨대, 비제한적으로, 디에틸헥실 2,6-나프탈레이트, 디-n-부틸 아디페이트, 디(2-에틸헥실)-아디페이트, 디(2-에틸 헥실)-석시네이트 및 디이소트리데실 아셀라이트, 또한 디올 에스테르, 예컨대 에틸렌 글리콜 디올레에이트, 에틸렌 글리콜 디이소트리데카노에이트, 프로필렌 글리콜 디(2-에틸헥사노에이트), 프로필렌 글리콜 디이소스테아레이트, 프로필렌 글리콜 디펠라르코네이트, 부탄디올 디이소스테아레이트 및 네오펜틸 글리콜 디카프릴레이트를 포함할 수 있다. C<sub>6</sub>-C<sub>24</sub> 지방 알코올 및/또는 게르베 알코올의 방향족 카르복실산, 포화 및/또는 불포화, 특히 벤조산과의 에스테르, C<sub>2</sub>-C<sub>12</sub> 디카르복실산의 1 내지 22개의 탄소 원자를 갖는 선형 또는 분지 알코올 또는 2 내지 10개의 탄소 원자 및 2 내지 6개의 하이드록시기를 갖는 폴리올과의 에스테르.
- [0234] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 천연 또는 합성 트리글리세리드(글리세릴 에스테르 및 유도체 포함), 예컨대, 비제한적으로, 다른 알코올과의 반응에 의해 변성된 C<sub>6</sub>-C<sub>18</sub> 지방산에 기초한 디- 또는 트리글리세리드 (카프릴/카프릭 트리글리세리드, 밀 배아 글리세리드 등)를 포함할 수 있다. 폴리글리세린의 지방산 에스테르 (폴리글리세릴-4 카프레이트, 폴리글리세릴-2 이소스테아레이트 등과 같은 폴리글리세릴-n, 또는 피마자유, 수소화 식물성 오일, 스위트 아몬드 오일, 밀 배아 오일, 참기름, 수소화 면실유, 코코넛 오일, 아보카도 오일, 옥수수 오일, 수소화 피마자유, 시어 버터, 코코아 버터, 대두 오일, 땅콩 오일, 해바라기 오일, 홍화 오일, 마카다미아 너트 오일, 올리브 오일, 수소화 수지(tallow), 살구씨 오일, 헤이즐넛 오일, 보리지 오일 등. 추가로 적합한 부형제에는 장쇄산과 알코올의 에스테르뿐만 아니라 왁스와 유사한 특성을 갖는 화합물, 예를 들어, 카르나우바 왁스, 밀랍 (백색 또는 황색), 라놀린 왁스, 칸델릴라 왁스, 오조캐라이트, 재팬 왁스, 파라핀 왁스, 미세결정 왁스, 세레신, 세테아릴 에스테르 왁스, 합성 밀랍 등을 포함한 왁스가 포함된다. 또한, 세테아릴 알코올 또는 부분 글리세리드와 같은 친수성 왁스.

- [0235] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 진주 광택 왁스, 예컨대, 비제한적으로, 알킬렌 글리콜 에스테르, 특히 에틸렌 글리콜 디스테아레이트; 지방산 알칸올아미드, 특히 코코 지방산 디에탄올아미드; 부분 글리세리드, 특히 스테아르산 모노글리세리드; 다가, 비치환 또는 하이드록시 치환 카르복실산의 6 내지 22개의 탄소 원자를 갖는 지방 알코올과의 에스테르, 특히 타르타르산의 장쇄 에스테르; 총 탄소 원자가 적어도 24개인, 지방 물질, 예를 들어 지방 알코올, 지방 케톤, 지방 알데하이드, 지방 에테르 및 지방 카르보네이트, 특히 라우릴 및 디스테아릴 에테르; 지방산, 예컨대 스테아르산, 하이드록시스테아르산 또는 베헨산, 12 내지 22개의 탄소 원자를 갖는 지방 알코올 및/또는 2 내지 15개의 탄소 원자 및 2 내지 10개의 하이드록시 기를 갖는 폴리올과 함께 12 내지 22개의 탄소 원자를 갖는 올레핀 에폭시드의 고리 개방 생성물, 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.
- [0236] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 탄화수소 오일(경질 또는 중질), 바셀린(황색 또는 백색), 미세결정 왁스, 파라핀 및 이소파라핀 화합물, 폴리데센 및 폴리부텐과 같은 수소화 이소파라핀 분자, 수소화 폴리이소부텐, 스퀴알란, 이소헥사데칸, 이소도데칸 및 식물 및 동물계로부터의 것을 포함할 수 있다.
- [0237] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 실리콘 또는 실록산(유기 치환된 폴리실록산), 예컨대, 비제한적으로, 디메틸폴리실록산, 메틸페닐폴리실록산, 사이클릭 실리콘, 및 실온에서 액체 또는 수지 형태로 존재할 수 있는, 아미노-, 지방산-, 알코올-, 폴리에테르-, 에폭시-, 불소-, 글리코시드- 및/또는 알킬-변형 실리콘 화합물도 포함할 수 있다. 선형 폴리실록산, 디메티콘 (Dow Corning 200 유체, Rhodia Mirasil DM), 디메티콘올, 사이클릭 실리콘 유체, 사이클로펜타실록산 휘발성 물질 (Dow Corning 345 유체), 페닐트리메티콘 (Dow Corning 556 유체). 평균 사슬 길이가 200 내지 300 디메틸실록산 단위인 디메티콘과 수소화 실리케이트의 혼합물인 시메티콘도 적합하다. 적합한 휘발성 실리콘에 대한 Todd 등의 자세한 조사는 *Cosm. Toil.* 91, 27 (1976) 에서 추가로 찾아볼 수 있다.
- [0238] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 유화제, 예컨대, 비제한적으로, 카르복실산 및 그 염: 나트륨, 칼륨 및 암모늄의 알칼리성 비누, 칼슘 또는 마그네슘의 금속성 비누, 라우르산, 팔미트산, 스테아르산 및 올레산과 같은 유기 기반 비누 등을 포함할 수 있다. 알킬 포스페이트 또는 인산 에스테르, 산 포스페이트, 디에탄올아민 포스페이트, 칼륨 세틸 포스페이트. 에톡실화 카르복실산 또는 폴리에틸렌 글리콜 에스테르, PEG-n 아실레이트. 2 내지 30몰의 에틸렌 옥사이드로부터 및/또는 0 내지 5몰의 프로필렌 옥사이드로부터 12 내지 22개의 탄소 원자를 갖는 지방산으로 및 알킬 기에 8 내지 15개의 탄소 원자를 가진 알킬 페놀로 분지된, 8 내지 22개의 탄소 원자를 갖는 선형 지방 알코올. 지방 알코올 폴리글리콜 에테르, 예컨대, 라우레스-n, 세테아레스-n, 스테아레스-n, 올레스-n. 지방산 폴리글리콜에테르, 예컨대, PEG-n 스테아레이트, PEG-n 올레레이트, PEG-n 코코에이트. 모노글리세리드 및 폴리올 에스테르. 에틸렌 옥사이드 1 내지 30 몰의 에틸렌 옥사이드의 폴리올과의 첨가 생성물의 C12-C22 지방산 모노- 및 디-에스테르. 지방산 및 폴리글리세롤 에스테르, 예컨대 모노스테아레이트 글리세롤, 디소스테아로일 폴리글리세릴-3-디소스테아레이트, 폴리글리세릴-3-디소스테아레이트, 트리글리세릴 디소스테아레이트, 폴리글리세릴-2-세스퀴소스테아레이트 또는 폴리글리세릴 이량체. 복수의 이러한 물질 클래스로부터의 화합물의 혼합물도 적합하다. 지방산 폴리글리콜에스테르, 예컨대 모노스테아레이트 디에틸렌 글리콜, 지방산 및 폴리에틸렌 글리콜 에스테르, 지방산 및 당류 에스테르, 예컨대 수크로에스테르, 글리세롤 및 당류 에스테르, 예컨대 수크로 글리세리드. 소르비톨 및 소르비탄, 6 내지 22개의 탄소 원자를 갖는 포화 및 불포화 지방산의 소르비탄 모노- 및 디-에스테르 및 에틸렌 옥사이드 첨가 생성물. 폴리소르베이트-n 계열, 소르비탄 에스테르, 예컨대 세스퀴소스테아레이트, 소르비탄, PEG-(6)-이소스테아레이트 소르비탄, PEG-(10)-소르비탄 라우레이트, PEG-17-디올레이트 소르비탄. 글루코스 유도체, C8-C22 알킬-모노 및 올리고-글리코시드 및 에톡실화된 유사체로서 글루코스가 당 성분으로 선호됨. O/W 유화제, 예컨대 메틸 글루세스-20 세스퀴스테아레이트, 소르비탄 스테아레이트/수크로스 코코에이트, 메틸 글루코스 세스퀴스테아레이트, 세테아릴 알코올/세테아릴 글루코시드. W/O 유화제, 예컨대 메틸 글루코스 디올레이트/메틸 글루코스 이소스테아레이트. 셀페이트 및 설포네이트화 유도체, 디알킬설포석시네이트, 디옥틸 석시네이트, 알킬 라우릴 설포네이트, 선형 설포네이트화 파라핀, 설포네이트화 테트라프로피엔 설포네이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 암모늄 및 에탄올아민 라우릴 설페이트, 라우릴 에테르 설페이트, 나트륨 라우레스 설페이트, 설포석시네이트, 아세틸 이소티오네이트, 알칸올아미드 설페이트, 타우린, 메틸 타우린, 이미다졸 설페이트. 폴리실록산/폴리알킬/폴리에테르 공중합체 및 유도체, 디메티콘, 코폴리올, 실리콘 폴리에틸렌 옥사이드 공중합체, 실리콘 글리콜 공중합체. 프로폭실화 또는 POE-n 에테르 (메톡사폴), 폴락사머 또는 폴리(옥시에틸렌)m-블록-폴리(옥시프로필렌)n-블록(옥시에틸렌). 분자 내에 적어도 하나의 4차 암모늄기 및 적어도 하나의 카르복실레이트 및/또는 설포네이트 기를 포함하는 양쪽이온성 계면활성제. 특히 적합한 양쪽이온성 계면활성제는 베타인, 예컨대 N-알킬-N,N-디메

틸암모늄 글리시네이트, 코코알킬디메틸암모늄 글리시네이트, N-아실아미노프로필-N,N-디메틸암모늄 글리시네이트, 각각 알킬 또는 아실기에 8 내지 18개의 탄소 원자를 갖는, 코코아실아미노프로필디메틸암모늄 글리시네이트 및 2-알킬-3-카르복시메틸-3-하이드록시에틸이미다졸린, 및 또한 코코아실아미노에틸하이드록시에틸카복시메틸글리시네이트, N-알킬 베타인, N-알킬아미노베타인이다. 알킬이미다졸린, 알킬로렙타이드, 리포 아미노산, 자가 유화 염기 및 K. F. DePolo, A short textbook of cosmetology, 8장, 표 8-7, p 250-251에 설명된 화합물.

[0239] 적합한 비이온성 염기는 비제한적으로, PEG-6 밀랍 (및) PEG-6 스테아레이트 (및) 폴리글리세릴-2-이소스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트 (및) PEG-100 스테아레이트, PEG-5 글리세릴 스테아레이트, 소르비탄 올레이트 (및) 폴리글리세릴-3 리시놀레이트, 소르비탄 스테아레이트 및 수크로스 코코에이트, 글리세릴 스테아레이트 및 라우레스-23, 세테아릴 알코올 및 세테스-20, 세테아릴 알코올 및 폴리소르베이트 60 및 PEG-150 및 스테아레이트-20, 세테아릴 알코올 및 세테아릴 폴리글루코시드, 세테아릴 알코올 및 세테아레스-20, 세테아릴 알코올 및 PEG-40 피마자유, 세테아릴 알코올 및 PEG-40 피마자유 및 나트륨 세테아릴 설페이트, 스테아릴 알코올 및 스테아레스-7 및 스테아레스-10, 세테아릴 알코올 및 스테레스-7 및 스테아레스-10, 글리세릴 스테아레이트 및 PEG-75 스테아레이트, 프로필렌 글리콜 세테스-3 아세테이트, 프로필렌 글리콜 이소세스-3 아세테이트, 세테아릴 알코올 및 세테스-12 및 올레스-12, PEG-6 스테아레이트 및 PEG-32 스테아레이트, PEG-6 스테아레이트 및 세테스-20 및 스테아레스-20, PEG-6 스테아레이트 및 세테스-20 및 글리세릴 스테아레이트 및 스테아레스-20, 글리세릴 스테아레이트 및 세테아레스-20을 포함한다.

[0240] 적합한 음이온성 알칼리성 염기에는 비제한적으로, PEG-2 스테아레이트 SE, 글리세릴 스테아레이트 SE, 프로필렌 글리콜 스테아레이트가 포함된다. 음이온성 산 염기, 예컨대 세테아릴 알코올 및 나트륨 세테아릴 설페이트, 세테아릴 알코올 및 나트륨 라우릴 설페이트, 틸라네스-4 포스페이트 및 글리콜 스테아레이트 및 PEG-2 스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트 및 나트륨 라우릴 설페이트. 양이온성 산 염기, 예컨대 세테아릴 알코올 및 세트트리모늄 브로마이드.

[0241] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 보조제 및 첨가제, 예컨대, 비제한적으로, 계면활성제, 고지방화제, 농도 조절제, 증점제, 중합제, 안정화제, 생체 활성 성분, 팽창제, 추가 자외선 보호 인자, 향산화제, 소수성 제제, 방부제, 자가 태닝제, 용해제, 향수 오일, 착색제, 박테리아 억제제 등을 포함할 수 있다.

[0242] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 고지방화제, 예컨대, 비제한적으로, 라놀린 및 레시틴, 및 폴리에톡실화 또는 아세틸화된 라놀린 및 레시틴 유도체, 폴리올 지방산 에스테르, 모노글리세리드 및 지방산 알칸올아미드를 포함할 수 있으며, 후자는 동시에 거품 안정제 역할을 한다.

[0243] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 계면활성제, 예컨대, 비제한적으로, 지방 알코올 폴리글리콜 에테르 설페이트, 모노글리세리드 설페이트, 모노- 및/또는 디-알킬 설포석시네이트, 지방산 이세티오네이트, 지방산 사르코시네이트, 지방산 타우리드, 지방산 글루타메이트, .알파.-올레핀 설포네이트, 에테르카르복실산, 알킬 올리고글루코시드, 지방산 글루카미드, 알킬아미도베타인 및/또는 단백질 지방산 축합 생성물을 포함할 수 있으며, 후자는 바람직하게는 밀 단백질에 기초한 것이다.

[0244] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 농도 조절제/증점제 및 유변학 개질제, 예컨대, 비제한적으로, 이산화 규소, 마그네슘 실리케이트, 알루미늄 실리케이트, 다당류 또는 그 유도체 예를 들면, 히알루론산, 잔탄 검, 구아-구아, 한천, 알기네이트, 카라기난, 젤란, 펙틴 또는 하이드록시셀룰로오스, 하이드록시프로필메틸셀룰로오스와 같은 변성 셀룰로오스를 포함할 수 있다. 또한 폴리아크릴레이트 또는 망상 아크릴산 및 폴리아크릴아미드의 단독중합체, 카르보머 (CARBOPOL 유형 980, 981, 1382, ETD 2001, ETD2020, ULTREZ 10) 또는 SALCARE SC80 (스테아레스-10 알릴 에테르/아크릴레이트 공중합체), Salcare SC81 (아크릴레이트 공중합체), Salcare SC91 및 Salcare AST (나트륨 아크릴레이트 공중합체/PPG-1 트리테세스-6)과 같은 SALCARE 범위, SEPIGEL 305 (폴리아크릴아미드/라우레스-7), SIMULGEL NS 및 SIMULGEL EG (하이드록시에틸 아크릴레이트/나트륨 아크릴로일디메틸 타우레이트 공중합체), STABILEN 30 (아크릴레이트/비닐 이소데카노에이트 교차중합체), PEMULEN TR-1 (아크릴레이트/C10-30 알킬 아크릴레이트 교차중합체), LUVIGEL EM (나트륨 아크릴레이트 공중합체), ACULYN 28 (아크릴레이트/베헤네스-25 메타크릴레이트 공중합체) 등.

[0245] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 중합체, 예컨대, 비제한적으로, 음이온성, 양쪽이온성, 양쪽성 및 비이온성 중합체를 포함할 수 있고, 예를 들어 비닐 아세테이트/크로톤산 공중합체, 비닐피롤리돈/비닐 아크릴레이트 공중합체, 비닐 아세테이트/부틸 말레이이트/이소보르닐 아크릴레이트 공중합체, 메틸 비닐 에테르/말레익 무수물 공중합체 및 이들의 에스테르, 가교되지 않은 폴리아크릴산 및 폴리올과 가교된 폴리 아크릴산, 아크릴아미도프로필-트리메틸 암모늄 클로라이드/아크릴레이트 공중합체, 옥틸 아크릴아미드/메틸 메타크

릴레이트-tert-부틸아미노에틸 메타크릴레이트/2-하이드록시프로필 메타크릴레이트 공중합체, 폴리비닐피롤리돈, 비닐피롤리돈/비닐 아세테이트 공중합체, 비닐피롤리돈/디메틸아미노에틸 메타크릴레이트/비닐 카프로락탐 삼원 공중합체 및 선택적으로 유도체화된 셀룰로오스 에테르 및 실리콘을 포함할 수 있다. 또한, EP 1093796 (3 내지 8쪽, 17 내지 68 단락)에 설명된 중합체를 사용할 수 있다.

[0246] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 향산화제, 예컨대, 비제한적으로, 아미노산(예를 들어, 글리신, 히스티딘, 티로신, 트립토판) 및 그 유도체, 이미다졸(예를 들어, 우로칸산) 및 그 유도체, 펩타이드, 예컨대 D,L-카르노신, D-카르노신, L-카르노신 및 그 유도체(예를 들어, 안세린), 카로티노이드, 카로텐, 리코펜 및 그 유도체, 클로로젠산 및 그 유도체, 리포산 및 그 유도체(예를 들어, 디하이드로리포산), 아우로티오글리코스, 프로필티오우라실 및 기타 티올(예를 들어, 티오레독신, 글루타티온, 시스테인, 시스틴, 시스타민 및 이들의 글리코실, N-아세틸, 메틸, 에틸, 프로필, 아밀, 부틸, 라우릴, 팔미토일, 올레일, 리놀레일, 콜레스테릴 및 글리세릴 에스테르) 및 이들의 염, 디라우릴 티오디프로피오네이트, 디스테아릴 티오디프로피오네이트, 티오디프로피온산 및 이의 유도체(에스테르, 에테르, 펩타이드, 지질, 뉴클레오티드, 뉴클레오시드 및 염) 및 또한 설폭시민 화합물(예를 들어, 부티오닌 설폭시민, 호모시스테인 설폭시민, 부티오닌 설포, 펜타-, 헥사-, 헵타-티오닌 설폭시민), 또한 (금속) 킬레이트제(예를 들어, 하이드록시 지방산, 팔미트산 피트산, 락토펜), 하이드록시 산(예를 들어, 시트르산, 락트산, 말산), 흡산, 담즙산, 담즙 추출물, 빌리루빈, 빌리버딘, EDTA, EDDS, EGTA 및 그 유도체, 불포화 지방산 및 그 유도체(예를 들어, 리놀렌산, 리놀레산, 올레산), 엽산 및 그 유도체, 유비퀴논 및 유비퀴놀 및 그 유도체, 비타민 C 및 유도체(예를 들어, 아스코르빌 팔미테이트, 마그네슘 아스코르빌 포스페이트, 아스코르빌 아세테이트), 토코페롤 및 유도체(예를 들어, 비타민 E 아세테이트), 비타민 A 및 유도체(예를 들어, 비타민 A 팔미테이트) 및 벤조인 수지의 코니페릴 벤조에이트, 루틴산 및 그 유도체, 글리코실루틴, 페롤산, 푸르푸릴렌 글루시톨, 카르노신, 부틸 하이드록시톨루엔, 부틸하이드록시아니솔, 노르디하이드로구아아아레트산, 트리하이드록시부티로페논, 요산 및 그 유도체, 만노스 및 그 유도체, 슈퍼옥사이드 디스뮤타제, N-[3-(3,5-디-tert-부틸-4-하이드록시페닐)프로피오닐]셀과닐산(및 그 염, 예를 들어 디나트륨 염), 셀레늄 및 그 유도체(예를 들어, 셀레늄 메티오닌), 스틸벤 및 그 유도체(예를 들어, 스틸벤 옥사이드, 트랜스-스티벤 옥사이드) 및 언급된 활성 성분의 본 발명에 따른 적합한 유도체(염, 에스테르, 에테르, 당, 뉴클레오티드, 뉴클레오시드, 펩티드 및 지질)를 포함할 수 있다. HALS ("장애 아민 광안정화제") 화합물도 언급될 수 있다.

[0247] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 소수성 제제, 예컨대, 비제한적으로, 적은 수의 탄소 원자를 갖는 에톡실화 또는 비에톡실화 모노-알코올, 디올 또는 폴리올 또는 이들의 에테르(예를 들어, 에탄올, 이소프로판올, 1,2-디프로판디올, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 에틸렌 글리콜, 에틸렌 글리콜 모노에틸에테르, 에틸렌 글리콜 모노부틸에테르, 프로필렌 글리콜 모노메틸에테르, 프로필렌 글리콜 모노에틸에테르, 프로필렌 글리콜 모노부틸에테르, 디에틸렌 글리콜 모노메틸에테르; 디에틸렌 글리콜 모노에틸에테르, 디에틸렌 글리콜 모노부틸에테르 및 유사 제제)를 포함할 수 있다. 이러한 목적을 위해 고려되는 폴리올은 바람직하게는 2 내지 15개의 탄소 원자를 갖고 적어도 2개의 하이드록시기를 갖는다. 폴리올은 또한 추가 작용기, 특히 아미노기를 포함하고/하거나 질소로 변형될 수 있다. 전형적인 예는 다음과 같다: 글리세롤, 알킬렌 글리콜, 예를 들어 에틸렌 글리콜, 디에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 부틸렌 글리콜, 헥실렌 글리콜 및 평균 분자량이 100 내지 1000달톤인 폴리에틸렌 글리콜; 1.5 내지 10의 고유 축합도를 갖는 기술적 올리고글리세롤 혼합물, 예를 들어 40 내지 50 wt%의 디글리세롤 함량을 갖는 기술적 디글리세롤 혼합물; 메틸올 화합물, 특히 트리메틸올에탄, 트리메틸올프로판, 트리메틸올부탄, 펜타에리스리톨 및 디펜타에리스리톨; 저급 알킬-글루코시드, 특히 알킬 라디칼에 1 내지 8개의 탄소 원자를 갖고 있는 것, 예를 들어 메틸 및 부틸 글루코시드; 5 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 당알코올, 예를 들어, 소르비톨 또는 만니톨; 5 내지 12개의 탄소 원자를 갖는 당류, 예를 들어, 포도당 또는 자당; 아미노당, 예를 들어, 글루카민; 디알코올 아민, 예컨대 디에탄올아민 또는 2-아미노-1,3-프로판디올.

[0248] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 방부제, 예컨대, 비제한적으로, 메틸-, 에틸-, 프로필-, 부틸-파라벤, 염화 벤잘코늄, 2-브로모-2-니트로-프로판-1,3-디올, 데하이드로아세트산, 디아졸리디닐 우레아, 2-디클로로-벤질 알코올, DMDM 하이단토인, 포름알데하이드 용액, 메틸디브로모글루타니드, 페녹시에탄올, 나트륨 하이드록시메틸글리시네이트, 이미다졸리디닐 우레아, 트리클로산 및 다음 참조에 나열된 추가 물질 클래스를 포함할 수 있다: K. F. DePolo-A short textbook of cosmetology, 7장, 표 7-2, 7-3, 7-4 및 7-5, p 210-219.

[0249] 특정 실시예에서, 적합한 약학상 허용가능한 부형제는 비제한적으로, 2,4,4'-트리클로로-2'-하이드록시디페닐

에테르, 클로르헥시딘(1,6-디(4-클로로페닐-바이구아니도)헥산) 또는 TCC(3,4,4'-트리클로로카르바닐리드)와 같은 박테리아 억제제를 포함할 수 있다. 많은 수의 방향족 물질과 에테르 오일은 평균 특성도 가지고 있다. 대표적인 예에는 정향 오일, 민트 오일, 타임 오일의 활성 성분인 유제놀, 멘톨, 및 티몰이 있다. 관심을 끄는 천연 탈취제는 라임 꽃 오일에 존재하는 테르펜 알코올 파르네솔 (3,7,11-트리메틸-2,6,10-도데카트리엔-1-올)이다. 글리세롤 모노라우레이트는 또한 정균제인 것으로 입증되었다.

[0250] 특정 실시예에서, 약학상 허용가능한 부형제는 조성물의 총 중량을 기준으로 임의의 약 5 wt%, 약 10 wt%, 약 15 wt%, 약 20 wt%, 약 25 wt%, 약 30 wt%, 약 35 wt%, 약 40 wt%, 약 45 wt%, 또는 약 50 wt% 내지 임의의 약 55 wt%, 약 60 wt%, 약 65 wt%, 약 70 wt%, 약 75 wt%, 약 80 wt%, 약 85 wt%, 약 90 wt%, 약 95 wt%, 또는 약 99 wt% 범위의 농도, 또는 그 내부의 임의의 하위 범위 또는 단일 값으로 본 명세서에 기재된 약학적 조성물 중에 (개별적으로 또는 누적적으로) 포함될 수 있다.

[0251] **제조 방법**

[0252] 특정 실시예에서, 본 개시는 본 명세서에 기재된 비강 조성물 중 임의의 것을 제조하는 방법에 관한 것이다. 특정 실시예에서, 상기 방법은 본원에 개시된 치료적 유효량을 하나 이상의 비강 약학상 허용가능한 부형제와 조합하고 비강 투여에 적합한 용기 또는 장치에 제형을 담는 것을 포함한다.

[0253] **추가 활성제 및 실시예**

[0254] 특정 실시예에서, 본 발명은 오피오이드 수용체 길항제 및 호흡 자극제(예: 화학식 I의)를 오피오이드 과다투여의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 오피오이드 과다투여의 치료 방법 또는 오피오이드 과다투여의 예방적 치료 방법에 관한 것이다.

[0255] 다른 양태에서, 본 발명은 오피오이드 수용체 길항제와 호흡 자극제(예: 화학식 I의)의 비강 약학적 조성물 또는 시스템(장치 내의 제제)에 관한 것으로, 여기서 조합은 오피오이드 과다투여의 치료가 필요한 환자에서 오피오이드 과다투여를 치료하거나 예방적으로 치료하기에 효과적인 양이다.

[0256] 특정 실시예에서, 본 발명은 오피오이드 수용체 길항제 및 호흡 자극제(예: 화학식 I의)를 오피오이드 과다투여의 치료가 필요한 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 오피오이드 금단 증상의 치료 방법 또는 오피오이드 금단 증상의 예방적 치료 방법에 관한 것이다.

[0257] 다른 양태에서, 본 발명은 오피오이드 수용체 길항제 및 호흡기 자극제(예를 들어, 화학식 I의)의 조합물을 포함하는 비강용 약학적 조성물 또는 시스템(장치 내의 제제)에 관한 것이며, 여기서 조합물은 오피오이드 과다투여의 치료가 필요한 환자에서 오피오이드 금단 증상을 치료하거나 예방적으로 치료하기에 효과적인 양이다.

[0258] 특정 양태에서, 오피오이드 길항제는 날트렉손, 날록손, 날메펜 및 이의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0259] 일 양태에서, 길항제 대 호흡 자극제의 중량비는 약 1:9 내지 약 9:1, 약 1:7 내지 약 7:1, 약 1:5 내지 약 5:1 또는 약 1:3 내지 약 3:1일 수 있다.

[0260] 비강 제형의 일부 양태에서, 호흡 자극제 및 선택적인 길항제의 약학적 조성물은 물, NaCl, 염화벤즈알코늄, 소듐 에테데이트, 다이소듐 에테데이트 및 염산으로부터 선택된 하나 이상의 부형제를 포함한다.

[0261] 비강 제형의 일부 양태에서, 약학적 조성물은 물, NaCl, 염화벤즈알코늄, 다이소듐 에테데이트 및 염산을 추가로 포함한다.

[0262] 비강 제형의 일부 양태에서, 약학적 조성물은 등장화제; 보존제; 안정화제; pH 3.5 내지 5.5를 달성하기에 충분한 양의 산; 및 일정 양의 물을 추가로 포함한다.

[0263] 비강 제형의 일부 양태에서, 약학적 조성물은 약 0.2 mg 내지 약 1.2 mg의 등장화제; 약 0.005 mg 내지 약 0.015 mg의 보존제; 약 0.1 mg 내지 약 0.5 mg의 안정화제; pH 3.5 내지 5.5를 달성하기에 충분한 양의 산; 및 일정 양의 물을 포함한다.

[0264] 비강 제형의 일부 양태에서, 등장화제는 NaCl이고; 보존제는 염화벤즈알코늄이고; 안정화제는 다이소듐 에테데이트이고; 산은 염산이다.

[0265] 비강 제형의 일부 양태에서, 상기 약학적 조성물은 약 0.74 mg NaCl; 약 0.01 mg 염화벤즈알코늄; 약 0.2 mg 다이소듐 에테데이트; pH 3.5 내지 5.5를 달성하기에 충분한 양의 염산; 및 일정 양의 물을 포함한다.

- [0266] 비강 제형의 일 양태에서, 길항제는 약 4 mg 내지 약 10 mg의 날록손 히드로클로라이드에 상응하는 양의 날록손이다. 일부 양태에서, 상기 치료 유효량은 약 2 mg 날록손 히드로클로라이드, 약 4 mg 날록손 히드로클로라이드 및 약 8 mg 날록손 히드로클로라이드로부터 선택되는 양과 동등하다.
- [0267] 비강 제형의 일부 양태에서, 날록손 양은 약 2 mg의 날록손 히드로클로라이드와 동등하다. 비강 제형의 일부 양태에서, 날록손 양은 약 4 mg의 날록손 히드로클로라이드와 동등하다. 비강 제형의 일부 양태에서, 날록손 양은 약 8 mg의 날록손 히드로클로라이드와 동등하다. 비강 제형의 일부 양태에서, 날록손 양은 약 3.4 mg의 날록손 히드로클로라이드와 동등하다.
- [0268] 비강 제형의 일부 양태에서, 날록손 양은 약 2.2 mg 내지 약 13.2 mg의 날록손 히드로클로라이드 이수화물과 동등하다. 비강 제형의 일부 양태에서, 날록손 양은 약 4.4 mg 내지 약 11 mg의 날록손 히드로클로라이드 이수화물과 동등하다. 일부 양태에서, 날록손 양은 약 2.2 mg 날록손 히드로클로라이드 이수화물, 약 4.4 mg 날록손 히드로클로라이드 이수화물 및 약 8.8 mg 날록손 히드로클로라이드 이수화물로부터 선택되는 양이다. 비강 제형의 일부 양태에서, 날록손 양은 약 2.2 mg의 날록손 히드로클로라이드 이수화물과 동등하다. 비강 제형의 일부 양태에서, 날록손 양은 약 4.4 mg의 날록손 히드로클로라이드 이수화물과 동등하다. 비강 제형의 일부 양태에서, 날록손 양은 약 8.8 mg의 날록손 히드로클로라이드 이수화물과 동등하다.
- [0269] 비강 제형의 일부 양태에서, 약학적 조성물은 약 0.2 mg 내지 약 1.2 mg의 등장화제; 약 0.005 mg 내지 약 0.015 mg의 보존제; 약 0.1 mg 내지 약 0.5 mg의 안정화제; pH 3.5 내지 5.5를 달성하기에 충분한 양의 산; 및 일정 양의 물을 포함한다.
- [0270] 비강 제형의 일부 양태에서, 등장화제는 NaCl이고; 보존제는 염화벤즈알코늄이고; 안정화제는 디소듐 에테데이트이고; 산은 염산이다.
- [0271] 비강 제형의 일부 양태에서, 상기 약학적 조성물은 약 0.74 mg의 NaCl; 약 0.01 mg의 염화벤즈알코늄; 약 0.2 mg의 디소듐 에테데이트; pH 3.5 내지 5.5를 달성하기에 충분한 양의 염산; 및 일정 양의 물을 포함한다.
- [0272] 치료된 과다투여의 대상인 남용 약물은 오피오이드, 예를 들어, 모르핀; 코데인; 테바인; 오리파빈; 디아세틸모르핀; 2,4-디니트로페닐모르핀; 메틸렌디옥시디메틸암페타민; 클로말트렉사민; 디히드로모르핀; 히드로모르핀; 니코모르핀; 디프로파노일모르핀; 데소모르핀; 아세틸프로프리오닐모르핀; 메틸데소르핀; N-페네틸노르모르핀; 14-히드록시디히드로코데인(RAM-318); 7,8-디히드로-14-히드록시-N-페네틸노르모르핀(RAM-378); 디벤조일모르핀; 디아세틸디히드로모르핀; 디벤조일모르핀; 6-모노아세틸코데인 (6-MAC); 아세틸디히드로코데인; 디히드로코데인; 날부핀; 니코코데인; 옥시모르핀; 1-요오도모르핀; 모르핀-6-글리쿠리드(M6G); 6-모노아세틸모르핀(6-MAM); 노르코데인; 노르모르핀; 게노모르핀; 텍스트랄로르판(DXA); 시클로판; 디히드로헵테로코데인; 폴코딘; 미로핀; 14-신나모일옥시코데인온; 14-에톡시메토폰; 14-메톡시메토폰; 14-페닐프로폭시메토폰(PPOM); 7-스피로인다닐옥시모르핀; 아세틸모르핀; 코데인온; 코노핀; 코독심; 테바콘; 메토폰; N-펜에틸-14-에톡시메토폰; 모르피논; 벤질모르핀; 코데인 메틸브로마이드; 에틸모르핀; 헵테로코데인; 히드로모르핀; 옥시코돈; 옥시모르핀; 펜타모르핀; 세모르핀; 클로로모르핀; 에틸모르핀; 부프레노르핀; 펜타닐; 알파메틸펜타닐; 알펜타닐; 서펜타닐; 레미펜타닐; 카르펜타닐; 오메펜타닐; 페티딘; 케토베미돈; 데스메틸프로딘(MPPP); 알릴프로딘; 프로딘; 1-메틸-4-페닐-4-프로피온옥시피페리딘(PEPAP); 프로폭시페벤자페네; 프로폭시페네; 텍스트로미트라미드; 텍스트로미트롤리트라미드; 텍스트로미트라미드; 오르파놀; 메타돈; 디르파논; 레보메타딜 아세테이트(LAAM); 디페녹신; 디페녹실레이트; 로페라미드; 데조신; 펜타조신; 페나조신; 디히드로에토르핀; 에토르파놀; 부토르파놀; 날부핀; 레보메토르판; 레보페나실모르판; 노르레보르파놀; 옥실르판; 페노모르판; 푸레틸노르보르파놀; 크오르파놀; 부토르파놀; 시프로다임; 드로테바놀; 7-PET; 아세토르핀; BU-48; 시프레노르핀; 노르부프레노르핀; 레페타민; 메프타지놀; 미트라기닌; 킬리딘; 트라마돌; 타펜타돌; 텍스트로프로폭시펜; 엔도르핀; 엔케팔린; 디노르핀; 및 엔도모르핀일 수 있다. 일부 실시예에서, 오피오이드는 옥시모르핀이다. 추가 실시예에서, 오피오이드는 옥시코돈이다. 상기 오피오이드 목록은 또한 이의 약학적 허용가능한 염을 포함한다.
- [0273] 특정 양태에서, 호흡 자극제는 독사프람, 알미트린, 화학식 I의 화합물 및 이의 약학적 허용가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.
- [0274] **장치**
- [0275] 특정 실시예에서, 본원에서 제공된 약학적 조성물은 비강 전달 시스템을 포함한다. 비강 전달의 이점에는 특히 신속한 흡수 및 효과가 요망될 때의 무침 전신 약물 전달이 포함된다. 또한, 비강 전달은 위장관에서 불량한

생체 이용률, 느린 흡수, 약물 분해 및 부작용(AE)과 관련된 문제를 해결하는 데 도움이 될 수 있으며 간에서 1차 통과 대사를 피할 수 있다.

[0276] 상기 액상 비강 제형은 수용액, 현탁제 또는 에멀전일 수 있다. 특정 스프레이 펌프 시스템에서, 항균성 보존제가 미생물 안정성을 유지하기 위해 포함될 수 있다.

[0277] 특정 실시예에서, 본원에 개시된 비강 제형은 계량 스프레이 펌프일 수 있다.

[0278] 펌프는, 예를 들어, 0.05 mL 내지 약 0.5 mL 또는 약 0.1 mL를 전달할 수 있다. 특정 실시예에서, 제형은 보존제를 포함하고, 다른 실시예에서 제형은 보존제를 포함하지 않는다. 특정 실시예에서, 본 발명의 스프레이 펌프는 방출된 액체를 공기로 대체하므로, 오염을 방지하기 위한 보존제가 포함된다. 다른 실시예들에서, 시스템들은 방출된 액체 체적을 보상하기 위해 접이식 백, 이동가능한 피스톤 또는 압축된 가스를 사용한다. 접이식 백 및 방출된 액체 체적을 보상하는 이동가능한 피스톤을 갖는 용액은 딥 튜브 내로 공기를 흡입하고 후속 스프레이를 손상할 위험 없이 거꾸로 방출될 수 있는 추가적인 이점을 제공한다. 이는 환자가 누워 있고 머리를 아래로 한 적용(headdown application)이 권장되는 일부 제품에 유용할 수 있다. 또 다른 방법은 방출된 액체를 대체하는 공기를 무균 공기 필터를 통해 여과하는 것이다. 또한, 일부 시스템은 어플리케이션 팁 내부 액체의 오염을 방지하기 위해 팁에 불 밸브를 갖는다.

[0279] 특정 실시예에서, 계량-용량 스프레이 펌프는 라벨링된 용량 수에 대한 용량 순응을 유지하기 위해 프라임 및 어느 정도의 과충진을 필요로 한다. 다른 양태에서, 단일-용량 또는 이중-용량 스프레이 장치가 바람직하다.

[0280] 특정 실시예에서, 시스템은 말단 멸균된다. 제품은 공정 중 제품의 미생물 및 미립자 함량을 최소화하고 후속 멸균 공정이 성공적인 것을 보장하는 데 도움이 되도록 제어된 환경에서 충전 및 밀봉될 수 있다. 특정 실시예에서, 그 최종 용기 내의 제품은 그런 다음 열 또는 조사와 같은 멸균 공정을 거친다. 무균 공정에서, 약물 제품, 용기 및 마개는 먼저 적절하게 개별적으로 멸균 방법을 거친 다음, 함께 모일 수 있다.

[0281] **약동학**

[0282] 일부 실시예에서, 환자는 치료적 유효량의 호흡 자극제 및 선택적 길항제의 전달을 포함하는 치료 후 적어도 약 1/2시간, 적어도 약 1시간, 적어도 약 2시간, 적어도 약 3시간, 적어도 약 4시간, 적어도 약 6시간 또는 적어도 약 8시간 동안 호흡 저하로부터 자유롭다.

[0283] 일부 실시예에서, 상기 장치는 이중-용량 장치이고, 여기서 약학 조성물의 제1 체적은 제1 저장소에 존재하고, 약학 조성물의 제2 체적은 제2 저장소에 존재하며, 여기서 치료 유효량은 본질적으로 장치의 제1 작동을 통해 환자의 제1 콧구멍 내로, 그리고 장치의 제2 작동을 통해 환자의 동일한 또는 제2 콧구멍 내로 전달된다.

[0284] 2개의 체제를 갖는 특정 실시예에서, 이중-투여 장치 내의 각각의 제형은 조합된 저장조 둘 모두에 있을 수 있고, 다른 실시예에서 각각의 활성제는 각각의 저장소에서 분리된다.

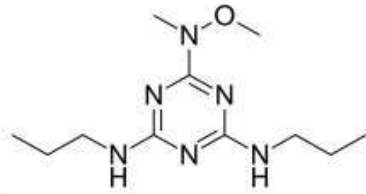
[0285] 일부 실시예에서, 환자에게 약학적 조성물의 비강 전달시, 약학적 조성물의 약 20% 미만, 약 10% 미만 또는 약 5% 미만이 비인두 또는 외부로의 배액을 통해 비강을 떠난다.

[0286] **실시예**

[0287] 본 발명의 특정 실시예를 하기 실시예를 참조하여 이제 예시한다. 이들 실시예는 단지 본 발명을 예시하는 방식으로 개시되며, 본 발명의 범위를 제한하기 위한 임의의 방식으로 취해져서는 안 된다는 것이 이해되어야 한다.

[0288] **안정성 연구**

[0289] 제형은 표 1에 제시된 제형으로 제조되었다. 제형은 활성제(N-(4,6-비스-n-프로필아미노-[1,3,5]트리아진-2-일)-0,N-디메틸-히드록실아민)로서 화합물 A의 황산수소염을 포함하였다.



[0290]

표 1

[0291]

샘플	제형	농도 mg/mL	pH
1A	10% v/v EtOH, 40% 프로필렌 글리콜 시트레이트 완충액	20	4.5
1B	10% v/v EtOH, 40% 프로필렌 글리콜 아세테이트 완충액		
2A	10% v/v EtOH, 40% HP-β-CD 시트레이트 완충액		
2B	10% v/v EtOH, 40% HP-β-CD 아세테이트 완충액		
3A	10% v/v EtOH, 40% 콜리포 HS15 시트레이트 완충액		
3B	10% v/v EtOH, 40% 콜리포 HS15 아세테이트 완충액		

[0292]

표 1의 샘플의 안정성은 25℃ 및 40℃에서 4주 후에 시험되었다. 그 결과는 아래 표 2에 나와 있다. 표 2의 농도는 여과된 농도의 농도라는 점에 유의한다.

표 2

[0293]

샘플	초기 시점			25℃에서 4주			40℃에서 4주		
	농도 (mg/mL)	순도 면적%	pH	농도 (mg/mL)	순도 면적%	pH	농도 (mg/mL)	순도 면적%	pH
1A	20.7	100.0	4.60	19.2	100.0	4.60	20.5	100.0	4.57
1B	20.4	100.0	4.70	21.8	100.0	4.77	21.4	100.0	4.77
2A	19.0	100.0	4.49	19.9	100.0	4.46	19.9	100.0	4.44
2B	18.0	100.0	4.55	19.8	100.0	4.57	19.7	99.89 RRT 1.35=0.11	4.51
3A	19.6	100.0	4.71	22.5	100.0	4.65	22.7	100.0	4.67
3B	20.0	100.0	4.73	20.5	100.0	4.65	21.8	100.0	4.69

[0294]

15 mg/mL 농도를 갖는 또 다른 실시예를 제조하고, 40℃ 및 60℃에서 2주 과정에 걸쳐 안정성을 시험하였다. pH 4.0 및 5.0에서 50% 폴리에틸렌 글리콜을 사용하여 15 mg/mL 농도를 제조하였다. 안정성 연구 결과는 표 3 내지 5에 제시하였다.

표 3

[0295]

초기 시점의 결과

샘플	분석 (mg/mL)	pH	불순물 존재	총 불순물
50% PEG300 40℃에서 pH 4.0	14.14	3.89	RRT 0.70-0.71 = 0.08	0.08
50% PEG300 40℃에서 pH 5.0	14.57	4.9	RRT 0.70-0.71 = <0.05	<0.05

표 4

[0296]

1주일째 결과

샘플	분석 (mg/mL)	pH	불순물 존재	총 불순물
50% PEG300 40℃에서 pH 4.0	14	3.87	RRT 0.70-0.71 = 0.13	0.13
50% PEG300 60℃에서 pH 4.0	13.8	3.74	RRT 0.61-.062 = 0.43 RRT 0.70-0.71 = 0.6 RRT 0.81 = 0.06 RRT 0.90 = 0.15 RRT 0.93-0.94 = 0.1 RRT 1.16-1.18 = 0.1	1.43
50% PEG300 40℃에서 pH 5.0	13.91	4.92	RRT 0.70-0.71 = 0.06	0.06
50% PEG300 60℃에서 pH 5.0	14.45	4.7	RRT 0.61-.062 = 0.6 RRT 0.70-0.71 = 0.22 RRT 0.81 = 0.09 RRT 0.90 = 0.13 RRT 0.93-0.94 = 0.09 RRT 1.16-1.18 = 0.09	1.23

표 5

[0297]

2주일째 결과

샘플	분석 (mg/mL)	pH	불순물 존재	총 불순물
50% PEG300 40℃에서 pH 4.0	14.26	3.97	RRT 0.66-0.67 = 0.05 RRT 0.76 = 0.2	0.25
50% PEG300 60℃에서 pH 4.0	13.9	3.77	RRT 0.66-0.67 = 0.42 RRT 0.70-0.71 = 0.14 RRT 0.76 = 0.73 RRT 0.85 = 0.07 RRT 0.93-0.94 = 0.44 RRT 0.96 = 0.11 RRT 1.16-1.18 = 0.1	2.01
50% PEG300 40℃에서 pH 5.0	14.51	5.02	RRT 0.66-0.67 = 0.08 RRT 0.76 = 0.08	0.16
50% PEG300 60℃에서 pH 5.0	14.34	4.69	RRT 0.66-0.67 = 0.61 RRT 0.76 = 0.37 RRT 0.85 = 0.11 RRT 0.93-0.94 = 0.31 RRT 0.96 = 0.11 RRT 0.97 = 0.12 RRT 1.16-1.18 = 0.1 RRT 1.22 = 0.05	1.77

[0298]

25 mg/mL 농도를 갖는 또 다른 실시예를 제조하고, 40℃ 및 60℃에서 2주 과정에 걸쳐 안정성을 시험하였다. pH 4.0 및 5.0에서 50% 폴리에틸렌 글리콜을 사용하여 25 mg/mL 농도를 제조하였다. 안정성 연구 결과는 표 6 내지 8에 제시하였다.

표 6

[0299]

초기 시점의 결과

샘플	분석 (mg/mL)	pH	불순물 존재	총 불순물
50% PEG300 40°C에서 pH 4.0	22.97	4.01	RRT 0.70-0.71 = 0.06	0.06
50% PEG300 40°C에서 pH 5.0	23.87	4.86	RRT 0.70-0.71 = 0.05	0.05

표 7

[0300]

1주일째 결과

샘플	분석 (mg/mL)	pH	불순물 존재	총 불순물
50% PEG300 40°C에서 pH 4.0	22.28	4.03	RRT 0.70-0.71 = 0.13	0.13
50% PEG300 60°C에서 pH 4.0	21.99	3.87	RRT 0.61-.062 = 0.32 RRT 0.70-0.71 = 0.36 RRT 0.81 = 0.05 RRT 0.90 = 0.14 RRT 0.93-0.94 = 0.08 RRT 1.16-1.18 = 0.09	1.04
50% PEG300 40°C에서 pH 5.0	22.91	4.88	RRT 0.70-0.71 = 0.07	0.07
50% PEG300 60°C에서 pH 5.0	22.76	4.64	RRT 0.61-.062 = 0.66 RRT 0.70-0.71 = 0.29 RRT 0.81 = 0.1 RRT 0.90 = 0.2 RRT 0.93-0.94 = 0.11 RRT 1.16-1.18 = 0.12	1.48

표 8

[0301]

2주일째 결과

샘플	분석 (mg/mL)	pH	불순물 존재	총 불순물
50% PEG300 40°C에서 pH 4.0	23.17	4.05	RRT 0.76 = 0.18	0.18
50% PEG300 60°C에서 pH 4.0	22.39	4	RRT 0.66-0.67 = 0.36 RRT 0.70-0.71 = 0.11 RRT 0.76 = 0.97 RRT 0.85 = 0.06 RRT 0.93-0.94 = 0.37 RRT 0.97 = 0.12 RRT 1.16-1.18 = 0.12 RRT 1.22 = 0.07	2.17
50% PEG300 40°C에서 pH 5.0	21.75	4.72	RRT 0.66-0.67 = 0.08 RRT 0.81 = 0.07	0.15

50% PEG300 60℃에서 pH 5.0	23.37	4.65	RRT 0.66-0.67 = 0.6 RRT 0.70-0.71 = 0.05 RRT 0.76 = 0.38 RRT 0.85 = 0.11 RRT 0.93-0.94 = 0.39 RRT 0.96 = 0.06 RRT 0.97 = 0.15 RRT 1.16-1.18 = 0.15 RRT 1.22 = 0.09	1.96
----------------------------	-------	------	--	------

[0302] 또한, pH 5.0에서 50 mg/mL 농도의 상이한 부형제를 사용하여 안정성 시험을 수행하였다. 안정성 시험의 결과는 아래 표 9 내지 11에 나와 있다.

표 9

초기 시점의 결과

[0303]

샘플	분석 (mg/mL)	pH	불순물 존재	총 불순물
50% PEG300 10% EtOH 40℃에서	47.34	4.98	RRT 0.70-0.71 = 0.07	0.07
50% PEG300 15% 글리세린 40℃에서	41.17	4.86	RRT 0.70-0.71 = 0.07	0.07
50% PEG300 10% DMA	47.03	4.86	RRT 0.70-0.71 = 0.06	0.06
50% PG	45.33	4.86	RRT 0.70-0.71 = 0.06	0.06
80% PG	45.63	5.09	RRT 0.70-0.71 = 0.06	0.06

표 10

1주일째 결과

[0304]

샘플	분석 (mg/mL)	pH	불순물 존재	총 불순물
50% PEG300 10% EtOH 40℃에서	48.17	4.54	RRT 0.76 = 0.11	0.11
50% PEG300 10% EtOH 60℃에서	47.13	4.51	RRT 0.66-0.67 = 0.22 RRT 0.76 = 0.3 RRT 0.93 = 0.07 RRT 0.97 = 0.09 RRT 1.18 = 0.1 RRT 1.22 = 0.09	0.88
50% PEG300 15% 글리세린 40℃에서	43.67	4.84	RRT 0.76 = 0.09	0.09

50% PEG300 15% 글리세린 60℃에서	42.78	4.65	RRT 0.66-0.67 = 0.32 RRT 0.76 = 0.33 RRT 0.78 = 0.07 RRT 0.85 = 0.07 RRT 0.93 = 0.17 RRT 0.97 = 0.1 RRT 1.18 = 0.11 RRT 1.22 = 0.16	1.26
50% PEG300 10% DMA 40℃에서	48.42	4.77	RRT 0.76 = 0.1	.1
50% PEG300 10% DMA 60℃에서	46.9	4.82	RRT 0.66-0.67 = 0.36 RRT 0.76 = 0.27 RRT 0.85 = 0.07 RRT 0.93 = 0.19 RRT 0.97 = 0.1 RRT 1.18 = 0.12 RRT 1.22 = 0.15	1.26
50% PG 40℃에서	46.3	4.84	RRT 0.76 = 0.07	0.07
50% PG 60℃에서	46.57	4.84	RRT 0.76 = 0.21 RRT 0.89 = 0.07	0.28
80% PG 40℃에서	46.5	5.12	RRT 0.76 = 0.07	0.07
80% PG 60℃에서	46.69	5.07	RRT 0.76 = 0.07 RRT 0.89 = 0.12 RRT 0.90 = 0.06	0.25

**표 11**

2주일째 결과

[0305]

샘플	분석 (mg/mL)	pH	불순물 존재	총 불순물
50% PEG300 10% EtOH 40℃에서	48.27	4.41	RRT 0.66-0.67 = <0.05 RRT 0.76 = 0.16	0.16
50% PEG300 10% EtOH 60℃에서	47.07	4.63	RRT 0.66-0.67 = 0.24 RRT 0.76 = 0.92 RRT 0.78 = <0.05 RRT 0.85 = 0.05 RRT 0.89 = <0.05 RRT 0.90 = <0.05 RRT 0.93 = 0.15 RRT 0.96 = <0.05 RRT 0.97 = 0.12 RRT 1.18 = 0.13 RRT 1.22 = 0.1	1.7
50% PEG300 15% 글리세린 40℃에서	44.14	4.74	RRT 0.66-0.67 = 0.06 RRT 0.76 = 0.12	0.18

50% PEG300 15% 글리세린 60℃에서	41.77	4.69	RRT 0.66-0.67 = 0.41 RRT 0.76 = 0.4 RRT 0.78 = 0.13 RRT 0.85 = 0.11 RRT 0.89 = <0.05 RRT 0.90 = <0.05 RRT 0.93 = 0.33 RRT 0.96 = 0.05 RRT 0.97 = 0.17 RRT 1.18 = 0.17 RRT 1.22 = 0.15	1.93
50% PEG300 10% DMA 40℃에서	48.46	4.68	RRT 0.66-0.67 = 0.07 RRT 0.76 = 0.14	0.21
50% PEG300 10% DMA 60℃에서	47.08	4.88	RRT 0.66-0.67 = 0.4 RRT 0.76 = 0.54 RRT 0.78 = <0.05 RRT 0.85 = 0.08 RRT 0.89 = <0.05 RRT 0.90 = <0.05 RRT 0.93 = 0.27 RRT 0.96 = 0.05 RRT 0.97 = 0.15 RRT 1.18 = 0.16 RRT 1.22 = 0.15	1.79
50% PG 40℃에서	47.1	4.74	RRT 0.66-0.67 = <0.05 RRT 0.76 = 0.09	0.09
50% PG 60℃에서	46.83	4.79	RRT 0.66-0.67 = <0.05 RRT 0.76 = 0.42 RRT 0.78 = <0.05 RRT 0.85 = <0.05 RRT 0.89 = 0.14 RRT 0.90 = 0.08 RRT 0.93 = <0.05 RRT 0.96 = <0.05 RRT 0.97 = <0.05 RRT 1.18 = <0.05 RRT 1.22 = <0.05	0.65
80% PG 40℃에서	46.91	5.06	RRT 0.66-0.67 = <0.05 RRT 0.76 = 0.08	0.08
80% PG 60℃에서	47.2	5.05	RRT 0.66-0.67 = <0.05 RRT 0.76 = 0.26 RRT 0.78 = <0.05 RRT 0.85 = 0.22 RRT 0.89 = 0.12 RRT 0.90 = <0.05 RRT 0.93 = <0.05 RRT 0.96 = <0.05 RRT 0.97 = <0.05 RRT 1.18 = <0.05 RRT 1.22 = <0.05	0.6

[0306] pH에 따른 제형의 용해도

[0307] 비강 제형에 대한 합리적인 pH에서 단순 완충 용액으로서 화학식 (I)을 갖는 화합물을 제형화하는 가능성을 평가하기 위해 pH 용해도 연구를 수행하였다.

[0308] 방법론: 화학식 (I)의 화합물과 pH 2.5의 100 mM 시트르산 중 ~107 mg/mL농도의 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 용액을 제조하였다. 이 용액의 약 150  $\mu$ L 분취량을 6개의 분리된 유리 HPLC 바이알로 옮겼다. 각각의 분취량을 6N 수산화나트륨으로 표 12에 나타난 바와 같이 3~5.5 범위의 상이한 pH 값으로 적정하였다. pH 2.5의 용액을 포함하는 모든 샘플을 회전식 진탕기를 사용하여 실온에서 밤새 진탕하였다. 진탕 후, 샘플을 침전물의 존재에 대해 시각적으로 평가한 다음, 0.45  $\mu$ m 시린지 팁 필터(4 mm 직경)를 통해 3000 rpm에서 20분 동안 스핀 여과하였다. 여과액의 최종 pH 값을 측정하였다. 이어서, 여액을 적절하게 희석하고, HPLC 검정을 사용하여 화학식 I의 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 농도를 갖는 화합물에 대해 분석하였다.

[0309] 결과: 밤새 진탕하기 전과 후의 샘플의 pH 값, 외관뿐만 아니라 샘플의 농도를 표 12에 나타내었다. 2.5, 3.0 및 3.5의 표적 pH 값에서 제조된 용액은 투명하였고(과량의 고체가 존재하지 않음), 따라서 이들 샘플에 대한 농도 값은 포화 용해도 값을 나타내지 않는다.

표 12

pH-용해도 결과

[0310]

목표 pH	초기 pH	진탕 및 여과 후 최종 pH	진탕 후 외형	화합물 A.H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 농도(mg/mL)
2.5	2.51	2.42	투명한 용액	104.1
3.0	3.05	3.00	투명한 용액	99.8
3.5	3.51	3.51	투명한 용액	101.6
4.0	4.00	3.79	침전됨	20.8
4.5	4.55	4.37	침전됨	3.46
5.0	4.93	4.52	침전됨	2.73
5.5	5.63	5.02	침전됨	0.99

[0311] pH에 따른 안정성

[0312] 화학식 (I)을 갖는 화합물은 5.6의 pKa 및 약 0.18 mg/mL의 이론적 유리 염기 용해도를 갖는 것으로 평가되었다. 따라서, 본 발명자들은 약물의 용해도가 약 pH 3.6 초과 의도된 생성물 농도에 부적합하게 된다고 믿는다. 이러한 낮은 pH에서는 용액 내 약물의 안정성이 문제가 될 수 있다. 이 실험의 목적은 pH에 따른 약물의 안정성을 평가하는 것이었다.

[0313] 이러한 실험에서 핵심적인 고려 사항은 사용되는 약물과 완충액의 농도이다. 실험 중에 pH가 극적으로 변하면 데이터가 무의미하므로 완충액을 사용한다. 그러나 완충액 촉매 작용의 영향을 최소화하기 위해 완충액을 최소 강도로 유지하는 것이 바람직하다. 약물 농도를 낮게 유지하여 완충력을 최소화할 수 있다. 약물 농도를 낮게 유지하는 것은 또한 데이터를 용해도 한계와 혼동시키는 것(즉, 약물이 용액으로부터 침전되는 것)을 최소화한다.

[0314] 방법론: pH 범위 2 내지 6에서 각각 ~10 mM의 시트르산 및 글리신을 함유하는 완충제 용액을 완충제 둘 모두를 함유하는 단일 스톡 250 mL를 1N NaOH/1N HCl로 적정하고, 미리 결정된 pH 값에서 50 mL 분취량을 제거함으로써 제조하였다. pH 2~5의 완충액에서 1 mg/mL의 용액을 제조하기 위해 주어진 완충액 23 mL 중에 화학식 (I) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 갖는 25 mg의 화합물을 용해하고, pH를 목표에 맞게 조정하고, 체적 플라스크에서 체적을 25.0 mL로 만들었다. 화학식 (I) H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>를 갖는 화합물 6.68 mg을 사용하여 유사하게 그러나 0.25 mg/mL의 더 낮은 약물 농도에서 pH 6의 용액을 제조하였다.

[0315] 완충된 용액 각각을 0.2  $\mu$ m 폴리에테르 셀론 시린지 필터를 통해 부피 플라스크 내로 여과하고, 이를 70% 에탄올로 미리 헹구고 증류 후드에서 건조시켰다. 여과 후, 각각의 완충 용액을 5 mL 혈청 바이알 중의 10 분취량(각각 2.5 mL의 9 분취량 및 2 mL의 1 분취량)으로 나누고, 70% 에탄올로 미리 세정하고, 증류 후드에서 건조시켰다. 여과 및 분취량의 제조를 증류 후드에서 수행하였다. 각각의 완충 용액의 2 mL 분취액을 TO 분석(HPLC 분석 및 관련 물질)을 위해 제출하였다. 9개의 2.5mL 분취량 중 3개의 분취량은 각 40°C 및 60°C에서 저장되고, 2개의 분취량은 25°C에서 저장되고, 1개의 분취량은 -70°C에서 저장되었다. 40°C 및 60°C에서 보관된 샘플은 보관 1주, 2주 및 4주 후에 물리적 외관, pH, 분석 및 관련 물질에 대해 평가되었다. 25°C 및 -70°C의 샘플은 필

요한 경우 분석될 대조군으로 사용하였다.

[0316] **결과:** pH 안정성 데이터를 표 13에 나타내었다. 모든 샘플은 40°C와 60°C 모두에서 최대 4주 보관 동안 투명하고 무색이며 입자가 없는 상태로 유지되었다. 모든 샘플에 대한 pH 값은 두 저장 온도 모두에서 최대 4주 동안 비교적 일정하게 유지되었다. 분석 및 불순물 데이터 둘 모두는 용액이 평가된 나머지 pH 값에 비해 pH 2에서 유의하게 덜 안정적이었음을 나타낸다. pH 범위 3-6에서는 특정 경향이 관찰되지 않았다. 60°C에서의 pH 안정성 프로파일은 도 1(%불순물)에 나와 있다.

**표 13**

**pH 안정성**

[0317]

시험	목표 pH	초기	40°C 저장			60°C 저장		
			1주	2주	4주	1주	2주	4주
pH	2	1.96	2.02	1.98	2.00	2.00	1.99	2.01
	3	3.02	3.05	3.05	3.06	3.07	3.03	3.07
	4	4.00	3.94	3.96	3.96	3.94	3.96	3.97
	5	5.03	4.90	4.95	4.97	4.92	4.93	4.98
	6	6.05	5.88	6.02	5.98	5.87	6.03	6.01
분석	2	1.02	0.997	0.975	0.970	0.929	0.754	0.754
	3	0.984	0.984	0.987	0.991	0.971	0.952	0.952
	4	1.01	0.999	1.006	1.012	0.992	0.979	0.979
	5	1.01	0.989	0.992	0.977	0.977	0.947	0.947
	6	0.260	0.257	0.253	0.251	0.247	0.234	0.234
불순물	2	n.d.	0.58	1.48	2.49	3.83	9.89	14.34
	3	n.d.	n.d.	0.19	0.41	0.71	1.20	2.19
	4	n.d.	n.d.	0.17	0.22	n.d.	0.52	1.02
	5	n.d.	n.d.	0.26	n.d.	n.d.	0.62	1.10
	6	n.d.	n.d.	0.25	0.28	0.56	0.87	1.65

[0318] n.d. = 미검출

[0319] pH의 함수로서의 안정성 - pH의 좁은 범위

[0320] 위에서 기재된 pH 안정성 연구는 화합물이 pH 2.0에서 불안정하지만 더 높은 pH 값에서 더 안정하다는 것을 보여주었다. 이에 따라, pH 2 내지 3.6 범위에서 화합물의 안정성을 평가하였다.

[0321] **방법론:** pH 범위 2 내지 3.6에서 각각 ~10mM의 시트르산 및 글리신을 함유하는 완충제 용액을 완충제 둘 모두를 함유하는 단일 스톱 250mL를 1N NaOH/1N HCl로 적정하고, 미리 결정된 pH 값에서 50mL 분취량을 제거함으로써 제조하였다. ~25mg의 화합물을 ~23mL의 주어진 완충액에 용해시키고, 표적에 대해 pH를 조정하고, 부피를 체적 플라스크에서 25.0mL로 만듬으로써, 1mg/mL의 용액을 완충액에서 제조하였다.

[0322] 완충된 용액 각각을 0.2 μm 폴리에테르 설펜 시린지 필터를 통해 부피 플라스크 내로 여과하고, 이를 70% 에탄올로 미리 행구고 층류 후드에서 건조시켰다. 여과 후, 각각의 완충 용액을 5 mL 혈청 바이알 중의 9 분취량으로 나누고, 70% 에탄올로 미리 세정하고, 층류 후드에서 건조시켰다. 여과 및 분취량의 제조를 층류 후드에서 수행하였다. 9개의 분취량 중 3개의 분취량은 각 40°C 및 60°C에서 저장되고, 2개의 분취량은 25°C에서 저장되고, 1개의 분취량은 T0 테스트를 위해 제출되었다. 40°C 및 60°C에서 보관된 샘플은 T0, 및 이후 보관 1주, 2주 및 4주 후에 물리적 외관, pH, 분석 및 관련 물질에 대해 평가되었다. 25°C에서 보관된 샘플은 필요한 경우 분석될 대조군으로 사용하였다. 결과는 표 14 및 도 2에서 제공된다.

[0323] 이 연구의 가장 주목할 만한 결과는 40°C와 60°C 저장 동안 불순물 수준이 연구된 전체 pH 범위에 걸쳐 pH가 증가함에 따라 크게 감소한다는 것이다. 이는 제형의 pH의 임의의 증가가 수성 제형이 가능한 pH 범위 내에서 안정성의 개선으로 이어짐을 의미한다.

**표 14**

[0324] **화합물 A의 pH 안정성 - 좁은 pH 범위**

시험	목표 pH	초기	40℃ 저장			60℃ 저장		
			1주	2주	4주	1주	2주	4주
pH	2.0	2.00	2.00	1.98	1.98	2.00	1.97	1.89
	2.3	2.33	2.36	2.32	2.33	2.36	2.34	2.28
	2.7	2.72	2.73	2.72	2.73	2.75	2.74	2.67
	3.0	3.02	3.04	3.05	3.04	3.05	3.04	3.00
	3.3	3.31	3.35	3.35	3.34	3.36	3.34	3.34
	3.6	3.62	3.64	3.70	3.64	3.65	3.70	3.64
분석	2.0	0.981	0.955	0.959	0.956	0.913	0.851	0.786
	2.3	0.987	0.984	0.993	0.995	0.961	0.932	0.916
	2.7	0.987	0.981	0.985	1.019	0.978	1.144	0.987
	3.0	1.005	1.01	0.987	1.027	0.991	0.975	0.987
	3.3	1.019	1.02	1.01	1.047	0.97	0.995	1.027
	3.6	0.996	0.991	0.985	0.991	0.979	0.958	0.979
불순물	2.0	0.14	0.99	1.55	2.84	3.87	7.56	13.99
	2.3	0.09	0.47	0.63	1.70	1.81	3.53	6.30
	2.7	n.d.	0.22	0.37	0.61	0.97	1.76	3.9
	3.0	n.d.	0.21	0.34	0.58	0.61	1.27	1.82
	3.3	n.d.	n.d.	n.d.	0.25	0.41	0.69	1.26
	3.6	0.12	n.d.	n.d.	0.17	0.36	0.62	0.99

[0325] n.d. = 미검출

[0326] 약물 물질 안정성

[0327] 방법론: 대략 100mg의 API(로트 009MSB058)를 밀폐형 타입 I 유리 바이알에 40℃ 및 60℃ 각각에서 보관하였다. 샘플을 T0에서 및 저장 1주, 2주 및 4주 후에 외관 및 순도 백분율에 대해 분석하였다.

[0328] 결과: 표 15에 나타낸 바와 같이, API는 60℃에서도 4주 동안 상당히 안정적이었다. 시각적으로, 열화(즉, 변색 등)의 징후는 없었다.

**표 15**

[0329] **약물 물질 안정성**

시험	저장 조건	T=0	T=1주	T=2주	T=4주
외관	40℃	백색 분말	백색	백색	백색
	60℃		분말	분말	분말
순도(%)	40℃	100.00	99.92	99.90	100.00
	60℃		99.76	100.00	100.00
관련 물질	40℃	n.d.	합계 0.08	합계 0.10	n.d.
	60℃		합계 0.24	n.d.	n.d.

[0330] n.d. = 미검출

[0331] 단순 프로토타입 안정성

[0332] 간단한 제형 프로토타입에서 API의 안정성을 결정하기 위한 실험을 수행하였다. 화학식 (I) H2SO4를 갖는 화학 물의 35 mg/mL에 상응하는 유리 용기로서 API의 농도 25 mg/mL를 갖는 용액을 제조하였다.

[0333] 방법론: 표 16에 나타낸 바와 같이 단순 완충 용액, 공용매 시스템 및 비수성 용액을 포함하는 총 9개의 프로토타입을 제조하였다.

**표 16**

[0334] **화합물 A 안정성 평가를 위한 프로토타입**

프로토타입 #	설명
1	화학식 (I)H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 를 갖는 화합물 35 mg/mL, 50 mM 시트레이트 중, pH 3.0
2	화학식 (I)H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 를 갖는 화합물 35 mg/mL, 물 중 50% v/v PEG-400 중
3	화학식 (I)H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 를 갖는 화합물 35 mg/mL, 1N NaOH를 사용하여 pH 4.4로 조정된 물 중 50% v/v PEG-400 중
4	화학식 (I)H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 를 갖는 화합물 30 mg/mL, 100% PEG-400 중
5	화학식 (I) H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 를 갖는 화합물 35 mg/mL, 100% 프로필렌 글리콜 중
6	화학식 (I)H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 를 갖는 화합물 35 mg/mL, 아세테이트 용액 중 50% v/v PEG-400 중(~40 mM 아세트산나트륨 및 ~100 mM 수산화나트륨)
7	화학식 (I)H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 를 갖는 화합물 35 mg/mL, 아세테이트 용액 중 50% v/v 프로필렌 글리콜 중(~40 mM 아세트산나트륨 및 ~100 mM 수산화나트륨)
8	화학식 (I)H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 를 갖는 화합물 35 mg/mL, 아세테이트 용액 중 v/v PEG-400 중(~40 mM 아세트산암모늄 및 ~100 mM 수산화암모늄)
9	화학식 (I)H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 를 갖는 화합물 35 mg/mL, 아세테이트 용액 중 70% v/v 프로필렌 글리콜 중(~40 mM 아세트산암모늄 및 ~100 mM 수산화암모늄)

[0335] 프로토타입 6, 7 및 8은 제조 동안 상당한 침전을 초래하여 이어서 평가되지 않았다. 나머지 프로토타입은 혈청 바이알에 2 내지 8℃, RT, 40℃ 및 60℃에서 보관되었다. 2 내지 8℃ 및 RT에서 저장된 샘플은 선택된 시점에서 분석되었다.

[0336] 결과: 데이터는 표 17 내지 표 22에 제공된다. 수성 완충 제형(프로토타입 #1)은 실온 및 냉장 하에서 안정한 것으로 밝혀졌지만, 가속 조건하에서 약간의 분해가 관찰되었다. 하나 또는 두 개의 눈송이 같은 입자로 기술되는 매우 소량의 침전물이 60℃에서 2주 후 및 40℃에서 8주 후에 관찰되었다. 60℃ 저장 동안 이 침전물의 출현은 1차 불순물 피크의 실제 감소와 일치하기 때문에 분해체가 불용성일 가능성이 연구되고 있다.

[0337] 프로토타입 #2는 pH 조정 없이 50% PEG/50% 물에서 불안정하였다. 불안정성은 아마도 이 제형의 낮은 pH 때문일 것이다. 약물은 동일한 50% PEG 염기를 가지지만 또한, 겔보기 pH를 약 4.5에 이르게 하기에 충분한 수산화나트륨을 함유하는 프로토타입 #3에서 훨씬 더 안정한 것으로 밝혀졌다. 유사하게, 겔보기 pH가 약 5.3이 되도록 암모늄 아세테이트 완충액을 갖는 프로토타입 #9, 70% 프로필렌 글리콜/30% 물에서 양호한 안정성이 관찰되었다. PEG 또는 프로필렌 글리콜에서 염의 간단한 용액에서도 양호한 안정성이 관찰되었는데, 이는 아마도 반응물로서 물의 부재로 인한 것이다.

**표 17**

[0338] **프로토타입 #1의 안정성**

제형 #1					
매개변수	온도	초기	1주	2주	4주
pH	2 내지 8℃	2.97	3.04	--	--
	RT		3.04	--	3.07
	40℃		2.99	3.01	3.06
	60℃		3.01	3.02	2.97
분석	2 내지 8℃	35.73	36.22	NA	NA
	RT		35.93	--	35.31
	40℃		34.83	35.40	33.96
	60℃		37.90	34.63	31.89
불순물	2 내지 8℃	n.d.	n.d.	--	--
	RT		n.d.	--	n.d.
	40℃		n.d.	0.35	0.52
	60℃		0.73	0.49	0.51

**표 18**

[0339]

프로토타입 #2의 안정성

제형 2					
매개변수	온도	초기	1주	2주	4주
pH	RT	2.00	2.01	NA	2.07
	40℃		2.04	2.03	2.11
	60℃		2.04	2.14	2.36
분석	RT	33.93	35.26	NA	34.47
	40℃		35.30	34.81	33.92
	60℃		33.70	31.77	27.45
불순물	RT	n.d.	0.39	0.39	1.10
	40℃		0.92	0.92	2.53
	60℃		2.11	2.11	11.99

표 19

[0340]

화합물 A의 안정성 제형 프로토타입 3

제형 #3					
매개변수	온도	초기	1주	2주	4주
pH	2 내지 8℃	4.38	4.51	NA	NA
	RT		4.40	NA	4.52
	40℃		4.20	4.43	4.41
	60℃		4.16 내지 3.88	4.22	4.27
분석	2 내지 8℃	22.17	37.31	NA	NA
	RT		36.23	NA	36.03
	40℃		35.66	36.53	35.96
	60℃		35.33	34.70	34.14
불순물	2 내지 8℃	n.d.	n.d.	NA	NA
	RT		n.d.	NA	n.d.
	40℃		n.d.	n.d.	0.90
	60℃		0.62	1.50	1.91

표 20

[0341]

프로토타입 #4의 안정성

제형 4					
매개변수	온도	초기	1주	2주	4주
분석	2 내지 8℃	27.94	30.18	NA	NA
	RT		30.20	NA	30.31
	40℃		29.91	29.89	30.19
	60℃		29.24	29.60	29.97
불순물	2 내지 8℃	n.d.	n.d.	NA	NA
	RT		n.d.	NA	n.d.
	40℃		n.d.	n.d.	n.d.
	60℃		0.50	0.50	0.37

표 21

[0342]

프로토타입 #5의 안정성

제형 5					
매개변수	온도	초기	1주	2주	4주

분석	2 내지 8℃	28.97	36.22	NA	NA
	RT		36.23	NA	36.00
	40℃		35.16	35.63	36.03
	60℃		35.56	35.33	35.56
불순물	2 내지 8℃	n.d.	n.d.	NA	NA
	RT		n.d.	NA	n.d.
	40℃		n.d.	0.12	0.27
	60℃		0.23	0.74	0.99

표 22

프로토타입 #9의 안정성

제형 #9					
매개변수	온도	초기	1주	2주	4주
pH	2 내지 8℃	5.28	5.27	NA	
	RT		NA	NA	
	40℃		5.26	5.35	
	60℃		5.25	5.34	
분석	2 내지 8℃	35.50	34.40	NA	
	RT		NA	NA	
	40℃		34.36	34.62	
	60℃		34.69	34.55	
불순물	2 내지 8℃	n.d.	n.d.	NA	
	RT		NA	NA	
	40℃		n.d.	n.d.	
	60℃		n.d.	0.39	

[0344] 상기 개시된 바와 같은 제형은 적합한 비강 점적기, 비강 스프레이, 아토마이저, 네블라이저 또는 비강에 투여 하기에 적합한 다른 장치에 배치된다.

[0345] 좁은 범위의 pH 안정성 연구로부터, 연구된 범위의 상부 부분에서도, pH가 증가함에 따라 안정성이 실질적으로 개선된다는 것이 명백하다. pH의 상한은 약물 용해도에 의해 정의되며, 따라서 용해될 필요가 있는 약물의 농도의 감소는 제품이 보다 높은 pH에서 제형화될 수 있게 하고, 이는 제품의 안정성을 개선시킬 것이다. 구체적으로, 농도를 절반으로 감소시키면 제형의 pH가 약 0.3 단위만큼 증가될 수 있고, 표 6에서 알 수 있는 바와 같이, 0.3 단위 pH 증가는 제형의 안정성을 실질적으로 개선시킨다. 이러한 고찰을 바탕으로 화합물 A의 농도를 축소하기로 결정하였다. 제형 중의 농도는 25 mg/mL 내지 10 mg/mL이고, 표적 pH를 3.0에서 3.2로 증가시킨다. 완충액 농도를 50 mM에서 20 mM로 비례적으로 감소시켰다. 최종 제형은 표 23에 제공된다.

표 23

최종 제형

성분	기능	농도	% w/w
화학식 (I)을 갖는 화합물	활성	10 mg/mL(유리 염기로서)	1.386(염으로서)
시트르산, 무수물, USP	완충제	20 mM	0.384
1 N 수산화나트륨	pH를 3.2로 조절	q.s.	q.s.
멸균 주사용수, USP	용매	q.s.	q.s.

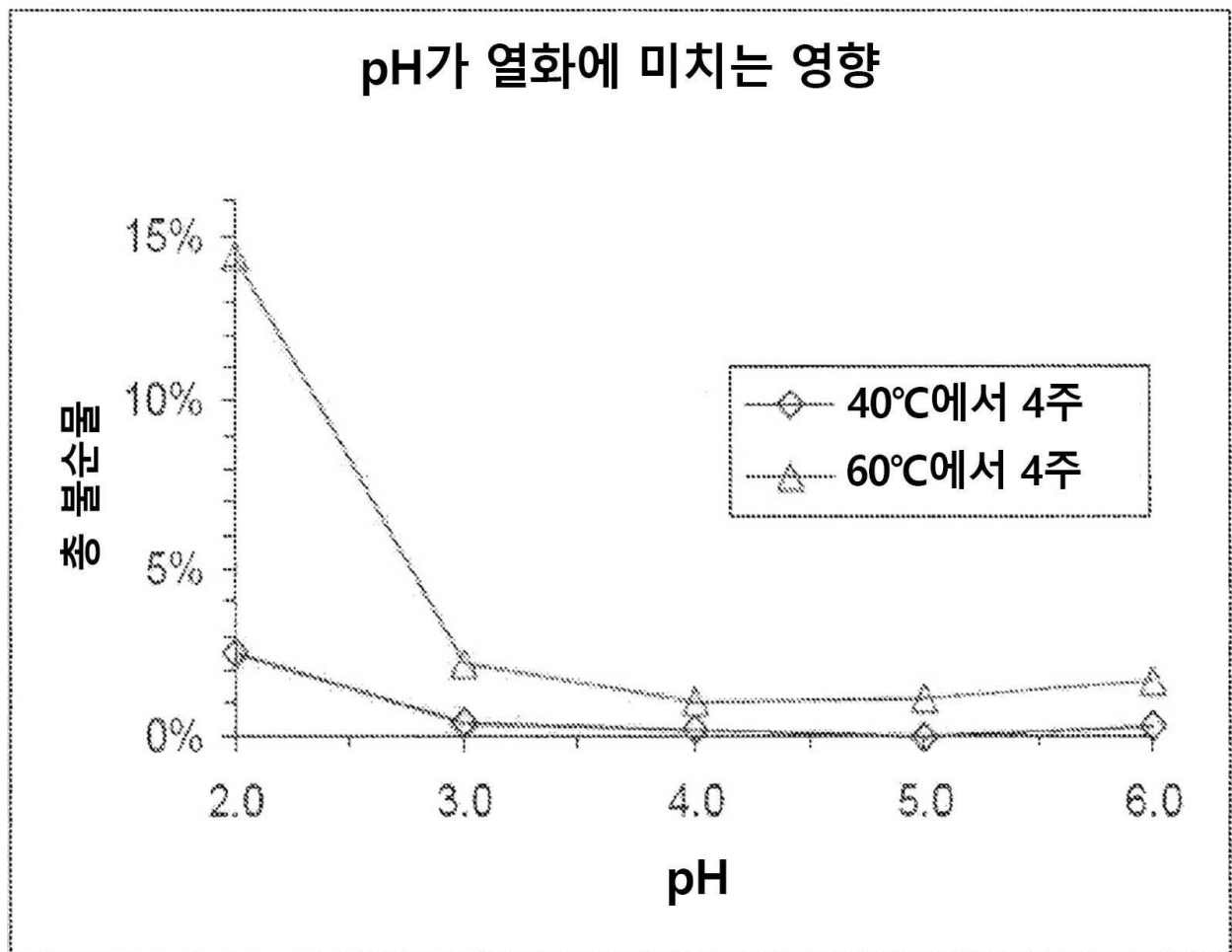
[0347] 설명의 편의를 위해, 본 개시의 방법에 대한 실시예는 일련의 행위로서 묘사되고 설명된다. 그러나 본 개시에 따른 행위는 다양한 순서로 및/또는 동시에 발생할 수 있으며, 본 명세서에 제시 및 설명되지 않은 다른 행위와 함께 발생할 수도 있다. 또한, 예시된 모든 행위가 개시된 대상에 따른 방법을 실시하는 데 필요한 것은 아닐 수 있다. 또한, 해당 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자는 이러한 방법이 상태 다이어그램 또는 이벤트를 통해 일련의 상호 연관된 상태로 표현될 수 있음을 이해하고 인식할 것이다.

[0348] 진술한 설명에서, 본 발명의 완전한 이해를 돕기 위해 특정 재료, 치수, 공정 매개변수 등과 같은 수많은 구체적인 세부 사항이 명시되어 있다. 특정 특징, 구조, 물질 또는 특성은 하나 이상의 실시예에서 임의의 적합한 방식으로 조합될 수 있다. "예" 또는 "예시적"이라는 단어는 예, 경우, 또는 예시를 제공한다는 의미로 본 명세서에서 사용된다. "예" 또는 "예시적인 예"로서 본 명세서에 설명된 임의의 양태 또는 설계들은 반드시 다른 양태들 또는 설계들보다 선호되거나 유리한 것으로 해석될 필요는 없다. 오히려 "예시" 또는 "예시적인"이라는 단어의 사용은 구체적인 방식으로 개념을 제시하려는 의도이다. 본 출원에 사용된 바와 같이, "또는"이라는 용어는 배타적인 "또는"이 아닌 포괄적인 "또는"을 의미하도록 의도되었다. 즉, 달리 지정되지 않거나 문맥에서 명확하지 않는 한 "X는 A 또는 B를 포함한다"는 임의의 자연적 포괄적인 순열을 의미하는 것을 의도한다. 즉, X가 A를 포함하거나; X가 B를 포함하거나; 또는 X는 A와 B를 모두 포함한다면, 이때, "X는 A 또는 B를 포함한다"는 앞서 설명한 경우 중 어느 하나에서 충족된다. 본 명세서 전반에 걸쳐 "일 실시예" 또는 "특정 실시예" 또는 "하나의 실시예"에 대한 참조는 해당 실시예와 관련하여 설명된 특정 특징부, 구조 또는 특성이 적어도 하나의 실시예에 포함됨을 의미한다. 따라서 본 명세서 전반에 걸쳐 다양한 위치에서 "일 실시예" 또는 "특정 실시예" 또는 "하나의 실시예"라는 문구가 등장한다고 해서 반드시 모두 동일한 실시예를 지칭하는 것은 아니다.

[0349] 본 발명은 특이적 예시적인 실시예를 참조하여 설명하였다. 이에 따라, 명세서 및 도면은 제한적인 의미라기보다는 예시적인 것으로 간주되어야 한다. 본 명세서에 도시되고 설명된 것 이외에 본 발명의 다양한 변형은 해당 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 명백할 것이며 첨부된 청구항들의 범위 내에 속하도록 의도된다.

**도면**

**도면1**



도면2

