(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2013-0062282
(43) 공개일자 2013년06월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/107 (2006.01) *A61K 31/216* (2006.01)
A61P 25/20 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2012-7029595
(22) 출원일자(국제) 2011년05월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2012년11월12일
(86) 국제출원번호 PCT/SE2011/050602
(87) 국제공개번호 WO 2011/149412
국제공개일자 2011년12월01일
(30) 우선권주장
61/334,208 2010년05월13일 미국(US)

(71) 출원인
아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠더탈제
(72) 발명자
부쓰, 조나단
영국 에스케이10 2엔에이 맥클스필드 체셔 차터웨이 아스트라제네카
딕손, 레이
영국 에스케이10 2엔에이 맥클스필드 체셔 차터웨이 아스트라제네카
워싱톤, 클리브
영국 에스케이10 2엔에이 맥클스필드 체셔 차터웨이 아스트라제네카
(74) 대리인
위혜숙, 양영준

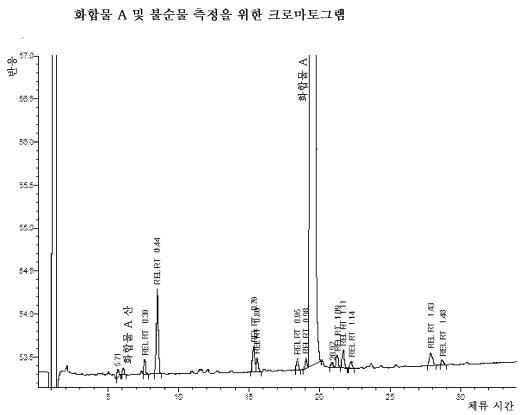
전체 청구항 수 : 총 40 항

(54) 발명의 명칭 **진정 수면제의 주사가능한 에멀젼**

(57) 요 약

본 발명은 마취 및 진정을 위한 단기작용성 진정 수면제로 유용한, 치환된 페닐아세트산 에스테르 화합물의 신규 제약 제제를 제공한다. 상기 제약 제제는 주사에 의한 투여에 적합한 수중유 에멀젼이다. 본 발명은 상기 제제의 제조 방법, 및 포유동물의 의학적 치료에서 상기 제제의 용도를 추가로 제공한다.

대 표 도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

치환된 페닐아세트산 에스테르 화합물;

수불혼화성 용매;

유화제;

장성 조절제; 및

물

을 포함하고,

임의적으로, pH 완충제, 안정화제 및 첨가제로부터 선택된 하나 이상을 추가로 포함하는 주사가능한 에멀젼이며,

여기서 에멀젼의 pH는 약 7을 초과하고,

여기서 에멀젼의 평균 액적 크기는 약 200 nm 미만인 주사가능한 에멀젼.

청구항 2

제1항에 있어서, 치환된 페닐아세트산 에스테르 화합물이 약 0.25 중량% 내지 약 25 중량%로 존재하는 것인 에멀젼.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 치환된 페닐아세트산 에스테르 화합물이 약 0.25 중량% 내지 약 15 중량%로 존재하는 것인 에멀젼.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 치환된 페닐아세트산 에스테르 화합물이 약 1 중량% 내지 약 10 중량%로 존재하는 것인 에멀젼.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 치환된 페닐아세트산 에스테르 화합물이 [3-에톡시-4-[(N,N-디에틸카르바미도)메톡시]페닐]아세트산 n-프로필 에스테르인 에멀젼.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 수불혼화성 용매가 약 0.1 중량% 내지 약 50 중량%로 존재하는 것인 에멀젼.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 수불혼화성 용매가 약 5 중량% 내지 약 15 중량%로 존재하는 것인 에멀젼.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 수불혼화성 용매가 식물-유래 오일, 동물-유래 오일, 중쇄 트리글리세리드, 장쇄 트리글리세리드 또는 반합성 오일인 에멀젼.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 수불혼화성 용매가 대두 오일, 해바라기 오일, 잇꽃 오일, 피마자

오일, 참깨 오일, 옥수수 오일, 코코넛 오일, 올리브 오일, 중쇄 트리글리세리드, 장쇄 트리글리세리드, 수소화된 식물 기재 오일, 피쉬 오일, 비타민 E, 스쿠알렌 또는 반합성 오일, 또는 그의 임의의 혼합물인 에멀젼.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 수불혼화성 용매가 중쇄 트리글리세리드인 에멀젼.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 유화제가 약 0.01 중량% 내지 약 5 중량%로 존재하는 것인 에멀젼.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 유화제가 에톡실화 에테르, 에톡실화 에스테르, 에톡실화 오일, 인지질, 피마자 오일(크레모포르), 또는 비타민 E의 폴리옥시에틸렌 유도체, 또는 그의 임의의 혼합물인 에멀젼.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 유화제가 레시틴인 에멀젼.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 유화제가 대두-유래 레시틴인 에멀젼.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 장성 조절제가 약 0.1 중량% 내지 약 2.5 중량%로 존재하는 것인 에멀젼.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 장성 조절제가 글리세롤, 소르비톨, 크실리톨, 만니톨, 덱스트로스, 글루코스, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 수크로스 또는 락토스인 에멀젼.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 장성 조절제가 글리세롤인 에멀젼.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, pH 완충제를 추가로 포함하는 에멀젼.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, pH 완충제가 약 0.01 중량% 내지 약 10 중량%로 존재하는 것인 에멀젼.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, pH 완충제가 약 0.1 중량% 내지 약 1 중량%로 존재하는 것인 에멀젼.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, pH 완충제가 인산나트륨, 시트르산나트륨, 중탄산나트륨, L-히스티딘 또는 TRIS인 에멀젼.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 안정화제를 추가로 포함하는 에멀젼.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 안정화제가 약 0.001 중량% 내지 약 5 중량%로 존재하는 것인 에멀젼.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 안정화제가 약 0.001 중량% 내지 약 0.05 중량%로 존재하는 것인 에멀젼.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 안정화제가 지방산, 양이온성 지질 또는 음이온성 안정화제인 에멀젼.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 안정화제가 올레산인 에멀젼.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

약 1 중량% 내지 약 10 중량%의 [3-에톡시-4-[(N,N-디에틸카르바미도)메톡시]페닐]아세트산 n-프로필 에스테르;

약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 중쇄 트리글리세리드;

약 0.01 중량% 내지 약 5 중량%의 대두-유래 레시틴;

약 0.01 중량% 내지 약 3 중량%의 글리세롤; 및

약 0.001 중량% 내지 약 1 중량%의 올레산

을 포함하는 에멀젼.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서,

약 3 중량% 내지 약 9 중량%의 [3-에톡시-4-[(N,N-디에틸카르바미도)메톡시]페닐]아세트산 n-프로필 에스테르;

약 6 중량% 내지 약 12 중량%의 중쇄 트리글리세리드;

약 0.3 중량% 내지 약 3 중량%의 대두-유래 레시틴;

약 0.1 중량% 내지 약 1 중량%의 L-히스티딘;

약 0.001 중량% 내지 약 0.1 중량%의 에데트산이나트륨; 및

약 1 중량% 내지 약 2.5 중량%의 글리세롤

을 포함하는 에멀젼.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 진정 수면제, 진통제 또는 마비제를 추가로 포함하는 에멀젼.

청구항 30

제29항에 있어서, 진통제가 오피오이드(opioid)인 에멀젼.

청구항 31

치료 유효량의 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항의 에멀젼을 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 마취 또는 진정을 유도하거나 유지하는 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 치료 유효량의 진정 수면제, 진통제 또는 마비제를 포유동물에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 33

유화제, 장성 조절제 및 물, 및 임의적으로 첨가제 및/또는 완충제를 합하여 수성 혼합물을 형성시키고;

수성 혼합물을 분산시켜 분산된 수성 혼합물을 형성시키고;

활성제를 수불혼화성 용매 및 안정화제와 합하여 오일 상 혼합물을 형성시키고;

분산된 수성 혼합물을 오일 상 혼합물에 첨가하여 거친(coarse) 에멀젼 사전혼합물(premix)을 형성시키고;

거친 에멀젼 사전혼합물을 7000 내지 14,000 psi의 압력에서 균질화시켜 균질화된 거친 에멀젼 사전혼합물을 형성시키고;

균질화된 거친 에멀젼 사전 혼합물을 냉각시키고, 임의적으로 pH를 약 7로 조정하고;

에멀젼을 0.2 ㎛의 필터 시스템을 통해 여과시키는 것

을 포함하는 제약 에멀젼의 제조 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 에멀젼이

약 1 중량% 내지 약 10 중량%의 [3-에톡시-4-[(N,N-디에틸카르바미도)메톡시]페닐]아세트산 n-프로필 에스테르;

약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 중쇄 트리글리세리드;

약 0.01 중량% 내지 약 5 중량%의 대두-유래 레시틴;

약 0.01 중량% 내지 약 3 중량%의 글리세롤; 및

약 0.001 중량% 내지 약 1 중량%의 올레산

을 포함하는 것인 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 에멀젼이

약 3 중량% 내지 약 9 중량%의 [3-에톡시-4-[(N,N-디에틸카르바미도)메톡시]페닐]아세트산 n-프로필 에스테르;

약 6 중량% 내지 약 12 중량%의 중쇄 트리글리세리드;

약 0.3 중량% 내지 약 3 중량%의 대두-유래 레시틴;

약 0.1 중량% 내지 약 1 중량%의 L-히스티딘;

약 0.001 중량% 내지 약 0.1 중량%의 에데트산이나트륨; 및

약 1 중량% 내지 약 2.5 중량%의 글리세롤

을 포함하는 것인 방법.

청구항 36

유화제, 장성 조절제, 완충제, 항미생물제 및 물을 합하여 수성 혼합물을 형성시키고;

수성 혼합물을 분산시켜 분산된 수성 혼합물을 형성시키고;

활성제를 수불혼화성 용매와 합하여 오일 상 혼합물을 형성시키고;

분산된 수성 혼합물을 오일 상 혼합물에 첨가하여 거친 에멀젼 사전혼합물을 형성시키고;

거친 에멀젼 사전혼합물을 균질화시켜 균질화된 거친 에멀젼 사전혼합물을 형성시키고;

균질화된 거친 에멀젼 사전 혼합물을 냉각시키고, 에멀젼을 0.2 ㎛의 필터 시스템을 통해 여과시키는 것

을 포함하고,

여기서 에멀젼은 본질적으로

약 3 중량% 내지 약 9 중량%의 [3-에톡시-4-[(N,N-디에틸카르바미도)메톡시]페닐]아세트산 n-프로필 에스테르;

약 6 중량% 내지 약 12 중량%의 중쇄 트리글리세리드;

약 0.3 중량% 내지 약 3 중량%의 대두-유래 레시틴;

약 0.1 중량% 내지 약 1 중량%의 L-히스티딘;

약 0.001 중량% 내지 약 0.1 중량%의 에데트산이나트륨; 및

약 1 중량% 내지 약 2.5 중량%의 글리세롤

로 이루어지는 것인

제약 에멀젼의 제조 방법.

청구항 37

유화제, 장성 조절제 및 물, 및 임의적으로 완충제, 안정화제 및/또는 첨가제를 합하여 수성 상 용액을 형성시키고;

수성 상 용액의 pH를 염기를 사용하여 약 7 초과의 pH로 조정하고;

[3-에톡시-4-[(N,N-디에틸카르바미도)메톡시]페닐]아세트산 n-프로필 에스테르를 수불혼화성 용매와 합하여 지질 상 혼합물을 형성시키고;

수성 상 혼합물을 지질 상 혼합물에 첨가하고, 생성되는 혼합물을 유화시켜 제약 에멀젼을 형성시키고;

제약 에멀젼을 여과하는 것

을 포함하는 제약 에멀젼의 제조 방법.

청구항 38

0.2 마이크로미터 필터를 사용한 여과에 의해 및/또는 표준 약전 주기를 사용한 오토클레이빙(autoclaving)에 의해 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 제약 제제를 멸균시키는 방법.

청구항 39

포유동물에서 마취 또는 진정을 유도하거나 유지하는 데 사용하기 위한 의약의 제조에서의, 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 제약 제제의 용도.

청구항 40

포유동물에서 마취 또는 진정을 유도하거나 유지하는 것에서의, 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 제약 제제의 용도.

명 세 서

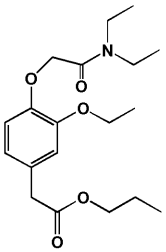
기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 주사로 투여하기에 적합한 수중유 에멀젼 중에, 마취 및 진정을 위한 단기작용성 진정 수면제로 유용한, 치환된 페닐아세트산 에스테르 화합물을 포함하는 신규 제약 제제, 및 상기 제제의 제조 방법 및 포유동물의 의학적 치료에서 상기 제제의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 진정 수면제는 일반적인 마취의 유도 및 유지를 위해, 수술 또는 진단 과정 동안의 진정을 위해, 그리고 집중 치료 중인 환자의 진정을 위해 광범위하게 사용된다. 미국 특허 번호 6,887,866에는 하기 화학식을 갖는 화합

물 [3-에톡시-4-[(N,N-디에틸카르바미도)메톡시]페닐]아세트산 n-프로필 에스테르(이것은 이하에서 화합물 A로 지칭됨)가 개시되어 있다.



[0003]

[0004] 화합물 A는 유용한 단기작용성 진정 수면제이다. 다른 특성 중에서도, 화합물 A는 다른 진정 수면제보다 더욱 짧고 더욱 예측가능한 작용 지속시간을 제공하기 때문에 약물동력학적으로 반응성인 것으로 예상된다.

[0005] 진정 및 마취를 위한 제제는 흔히 정맥 주사에 의해 투여되는데, 상기 제제의 투여 형태는 물과 혼화되는 형태이어야 한다. 그러나, 화합물 A는 약 2 mg/ml의 수용해도를 갖는 유성 화합물이다. 상기 화합물은, 미국 메릴랜드 록빌에 소재한 미국 약전 협회에 의해 발행된 미국 약전 USP33-NF28의 공지사항 5.30의 용해도 정의에서 "약간 가용성"으로 간주된다. 화합물 A의 경우, 이 용해도는 수 중에서의 용해에 의해 간단히 제조되는 치료학적으로 유용한 용량에 대해서는 최적이지 않다. 정맥 투여를 위한 약간 가용성인 의약 화합물의 제조는 많은 연구의 대상이었지만, 신규 치료제 개발에서 중대한 도전으로 남아있다. 상기 화합물에 대해 다수의 약물 전달 시스템이 연구되어 왔다. 본 출원에서는, 약물이 자체적으로 용해되는 오일 액적이 유화제 및 다른 적합한 부형제의 도움으로 수성 매체 중에 분산되어 있는 에멀젼 및 그의 가공법이 기재되어 있다. 유사한 방법이 1% 및 2%의 농도에서 디프리반(Diprivan)® 주사가능한 에멀젼으로서 상업적으로 입수가능한 프로포폴, (2,6-디이소프로필-페놀)의 상업적 제제에 사용된다. 프로포폴을 포함하는 수중유 에멀젼이 WO 96/29064에 기재되어 있다.

[0006] 정맥 에멀젼은 모세관 막힘 및 혈전증을 일으키지 않고 혈류 내에서 순환되기에 매우 작은 액적 크기를 가져야 한다. 이러한 크기 제한은, (1) 500 nm 또는 0.5 ㎛를 초과하지 않는 평균 액적 크기 및 (2) 최종 지질 농도와는 무관하게 0.05%를 초과하지 않는, 5 ㎛ 초과 지질의 부피-가중 백분율(PFAT5)로 표현된, 큰 직경의 지질 소구체(globule) 집단에 대한 일반적인 제한을 정의하는, 지질 주사가능형 에멀젼에서 소구체 크기 분포를 위한 USP33-NF28 일반 장 <729>(이하에서, USP <729>로 지칭됨)에 예시되어 있다.

[0007] 에멀젼 제제는 물리적으로 안정해야 한다. USP <729>에서 정의된 액적의 크기 제한은 지정된 저장기간 내내 적용되며, 상업적 제약 제제에 대한 저장기간은 전형적으로 2 내지 3년으로 또는 그보다 길게 연장될 것이다. 참으로 모든 에멀젼은 열역학적으로 불안정하고, 여기에 시간 경과에 걸쳐 액적 크기를 증가시키는 경향이 있는 일정 범위의 공정들이 처리될 수 있다. 이러한 공정에는 두개의 액적이 부딪혀서 하나의 새로운 액적을 형성하는 직접적인 액적 유착, 및 액적이 함께 접합되어 더욱 큰 덩어리를 형성하는 응집이 포함된다. 응집은 몇몇의 경우에서 더욱 큰 액적 내로의 추가 유착에 대한 전조현상일 수 있다. 궁극적으로 이러한 공정들에 의해 에멀젼 표면 상에서 확인되는 프리 오일(free oil), 또는 "크리밍(creaming)"으로 알려진 현상인 용기 표면까지 상승하는 큰 응집체가 형성될 수 있다. USP <729>에서 정의된 것과 같은 액적 크기 측정법으로 크기에서의 초기 증가를 측정할 수 있고, 따라서 상기 측정법은 상기 제제가 육안으로 확인되는 변화를 보이기 오래 전 초기의 에멀젼의 물리적 안정성의 지표이다.

[0008] 에멀젼 제제는 또한 화학적으로 안정해야 한다. 상기 약물 물질은 분해될 수 있다; 예를 들어, 친지질성 약물은 오일 상으로 분할될 것이고, 이에 의해 약간의 보호도가 제공될 것이지만, 가수분해에 의한 분해는 여전히 오일-물 계면에서 일어날 수 있다. 비경구 지질 에멀젼 내에서의 가능한 화학적 분해에는, 트리글리세리드 및 레시틴에 존재하는 불포화 지방산 잔기의 산화, 및 유리 지방산(FFA) 및 리소포스포리피드를 형성시키는 인지질의 가수분해가 포함된다. 상기 분해제는 pH를 낮추고, 이것은 그 후 추가 분해를 촉진시킬 수 있다. 따라서, 제조 동안에 pH가 조절되어야 하고, 비경구 에멀젼 제제에는 추가 조절을 제공하는 완충제가 포함될 수 있다. 지정된 저장 기간에 걸친 pH에서의 임의 감소는 화학적 분해의 지표가 될 수 있다.

[0009] 레시틴이 유화제로 작용하는 것과 같은 전하 안정화된 에멀젼의 경우에, 안정화 전하는 pH에 따라 가변될 수 있다. 결과적으로, 화학적 분해로 인한 pH에서의 변화 또한 물리적 분해를 가속화시킬 수 있다. 에멀젼이, 예를 들어 폴리(옥시에틸렌) 계면활성제에 의해 입체적으로 안정화되면, pH에서의 변화는 일반적으로 에멀젼 안정성에 거의 효과를 미치지 않을 것이다.

[0010] WO 2005/009420에는 물과 불혼화성인 용매, 유화제, 장성 개질제, pH 완충제 및 물을 포함하는 화합물 A에 대한 주사가능한 에멀젼이 개시되어 있다. 에멀젼의 안정성에 대해, 구체적으로 pH, 화학 제제 및 입자 크기에 대해 개선된 효과를 갖도록 히스티딘을 포함시키는 것이 청구되어 있다. 상기 물과 불혼화성인 용매는 식물 기재 오일, 예컨대 대두 오일 또는 잇꽃 오일이고, 사용된 유화제는 난황으로부터 유래된 레시틴이다. 상기 에멀젼은 330 nm의 평균 액적 크기를 갖는다. 에멀젼을 멸균시키는 수단이 언급되어 있지 않고, 큰 액적으로 존재하는 오일의 분율도 개시되어 있지 않다.

[0011] 정맥내 사용을 위한 에멀젼은 멸균되어야 하고, 멸균 방법은 임의의 정맥내 제제에서의 본질적인 부분이다. 일반적으로, 오토클레이브에 의한 최종 멸균이 바람직한 방법인데, 이는 예를 들어 디프리반® 주사가능 에멀젼을 멸균시키는 방법이다. 그러나, 화합물 A의 경우에는, WO 2005/009420에 개시된 제제를 오토클레이브 멸균시켜 광범위한 유착 및 프리 오일을 형성시켰다.

[0012] 에멀젼을 멸균하는 대안적인 방법은, 이들 에멀젼을 박테리아 및 포자를 보유하기에는 충분히 작지만 에멀젼 액적은 통과시킬 수 있을 것인 필터를 통과시키는 것이다. 상기 필터의 공칭 기공 크기는 0.2 ㎛(200 nm)이다. WO 2005/009420에 개시된 에멀젼은, 330 nm의 이의 평균 액적 직경이 상기 필터를 통과하기에는 너무 크기 때문에, 이러한 방식으로는 멸균시킬 수 없었다. 에멀젼 액적이 일반적으로 필터를 통과하기에 충분히 작게 제조될 수 없기 때문에, 상업적인 정맥내 에멀젼 제품을 멸균시키는 데 여과는 전혀 사용되지 않았다. 참으로, USP <729>에서 명시된 0.5 ㎛의 평균 액적 크기 제한은 여과가 멸균에 사용될 수 있도록 하기에는 너무 크다.

[0013] 멸균성은 USP33-NF28 일반 장 <71>에 기재된 것, 또는 유럽 및 일본 약전에 기재된 등가 과정과 같은 멸균 시험에 의해 평가될 수 있다.

[0014] 본원은 단지 진짜 에멀젼에 관한 것이지 마이크로에멀젼에 관한 것이 아님을 이해해야 한다. 이러한 2개의 시스템은 용어의 부주의한 사용 때문에 문헌에서 자주 혼동된다. 마이크로에멀젼은 적합한 오일, 계면활성제 및 물이 혼합되는 경우 균질화 없이 자발적으로 형성되고, 이 마이크로에멀젼은 멸균 등급 필터를 빈번하게 통과할 수 있게 하는 작은 액적 크기를 갖는다. 본원에 제시된 에멀젼은 자발적으로 형성되지 않고, 필터 멸균 및 정맥내 투여를 위해 충분히 작은 액적 크기를 얻도록 고전단력의 균질화 단계의 사용을 필요로 한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0015] 본원에서는, 화합물 A가 충분히 작은 액적 크기를 갖는 에멀젼 내로 혼입되어 여과에 의한 멸균이 일어날 수 있게 하고, 결과적으로 또한 제제의 지정된 저장기간 내내 USP <729>의 요건을 충족시키는 제제 및 방법을 확인하기 위해 많은 연구들을 실시하였다.

과제의 해결 수단

[0016] 발명의 개요

[0017] 본 발명은 적절한 레시틴을 사용함으로써 또는 중합체성 안정화제에 의해 물리적 안정성이 현저하게 개선될 수 있는 에멀젼을 제공한다.

[0018] 본 발명의 제약 제제는 구체적으로 대두 유래 레시틴을 포함할 수 있다. 이 레시틴은 에멀젼의 저장 안정성을, 예를 들어 난황 유래 레시틴의 용량을 초과하여 개선시키는 것이 발견되었다. 비교적 낮은 점도의 중쇄 트리글리세리드(MCT) 오일과 합치고 최적화된 조건을 사용하여 가공하는 경우 상기 대두 유래 레시틴은 작은 액적 크기 및 액적 유착에 대해 개선된 저항을 갖는 더욱 안정한 에멀젼을 형성시킨다. 이 액적 크기는 오토클레이빙 대신 또는 오토클레이빙 전에 여과에 의한 멸균을 실시할 수 있기에 충분히 작다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 측정 화합물 A 검정 및 불순물 함량 측정을 위한 전형적인 크로마토그램을 나타낸다. 수직 축은 반응을 나타내고 수평 축은 체류 시간(분)을 나타낸다.

도 2는 화합물 A 에멀젼의 유리 지방산(FFA) 함량을 측정하기 위한 전형적인 500 MHz ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다. 수직 축은 신호 세기를 나타내고 수평 축은 백만분율 (ppm)으로 표시된 화학적 이동을 나타낸다.

도 3은 화합물 A 에멀젼의 FFA 함량의 측정에서 FFA 메틸렌 양성자 신호 영역에 대해 확장된 500 MHz ^{1}H NMR 스펙트럼을 나타낸다. 수직 축은 신호 세기를 나타내고 수평 축은 백만분율 (ppm)으로 표시된 화학적 이동을 나타낸다.

도 4는 화합물 A 에멀젼의 리소포스파티도콜린 함량의 측정을 위한 전형적인 ^{31}P NMR 스펙트럼을 나타낸다. 수직 축은 신호 세기를 나타내고 수평 축은 백만분율 (ppm)으로 표시된 화학적 이동을 나타낸다.

도 5는 화합물 A 에멀젼의 확장된 ^{31}P NMR 스펙트럼을 나타낸다. 수직 축은 신호 세기를 나타내고 수평 축은 백만분율 (ppm)으로 표시된 화학적 이동을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 실시양태의 기술

[0021] 본 발명의 제제 및 방법을 설명하는 경우, 하기 용어는 다르게 지시되지 않는 한 하기 의미를 갖는다.

[0022] 본원에 사용된 표현 "수면제"는 일반적으로 수면을 촉진하는 화합물을 지칭한다. 약리학에서 사용되는 표현 "수면제"는 마취, 진정 또는 수면을 유도하거나 유지하는 데 사용되는 제제를 설명한다.

[0023] 본원에 사용된 용어 "마취"는 약물에 의한 신경 기능의 저하로부터 비롯되는 의식, 감각 또는 인지 감소를 의미한다.

[0024] 본원에 사용된 용어 "진정"은 약물 투여에 의한 생리 기능의 감소 또는 정신적 흥분의 안정을 의미한다.

[0025] 본원에 사용된 표현 "유효량"은 포유동물에게 투여되는 경우 마취 또는 진정을 유도하거나 유지하기에 충분한 양을 의미한다. 상기 유효량은 투여 방식 및 투여 대상에 따라 가변될 것이며, 당업자에 의해 통상적으로 투여될 수 있다.

[0026] 본원에 사용된 용어 "진통제"는 상당한 마취 또는 의식 감소를 생성시키지 않고 침해수용성 자극의 지각을 변화시킴으로써 통증을 완화시키는 화합물을 의미한다.

[0027] 본원에 사용된 용어 "오피오이드(opioid)"는 아편제 유사 활성(예를 들어, 무통증)을 갖지만 아편으로부터 유래하지는 않는 합성 마약을 의미한다.

[0028] 본원에 사용된 용어 "마비제"는 신경근육 접합부에서 신경근육 전달을 차단함으로써 영향받은 골격 근육을 마비시키는 화합물을 의미한다.

[0029] 본원에 사용된 표현 "단기-작용성"은 약물동력학적으로 반응성인 제제를 지칭한다. 단기작용성 제제가 주입으로 투여되는 경우, 이 제제의 효과는 주입이 중단되면 신속하게 중단된다.

[0030] 본원에 사용된 용어 "등장성"은 생리적 유체의 삼투압과 동등하거나 유사한 삼투압을 가짐을 의미한다. 체액은 일반적으로 종종 염화나트륨의 0.9%(w/v) 수용액의 삼투압에 상응하는 것으로 설명되는 삼투압을 갖는다.

[0031] 본원에 사용된 용어 "완충액" 또는 "완충된"은 약산 및 이의 짝염기 둘 모두를 함유하는 용액을 의미하며, 이 용액의 pH는 산 또는 염기의 첨가 시에 단지 약간만 변화한다. 본원에 사용된 표현 "완충제"는 용액 중에 포함되어 완충된 용액을 제공하는 종을 의미한다.

[0032] 본원에 사용된 용어 "약"은 그 값의 ±5%가 변화됨을 의미한다.

[0033] 본 명세서에서 언급된 양은 범위로 정의되며, 말단점을 포함하는 간격 내 임의의 수치 값을 포함함을 의미한다. 따라서, 0 내지 약 5의 범위는 0에서 약 5까지의 임의 수, 예컨대, 0, 1, 3, 4 및 5, 및 또한 예를 들어 0.22, 1.28 및 4.67을 의미한다.

[0034] 중량%(wt%)는 제약 제제의 전체 중량의 백분율로 표시된다.

[0035] 본 발명은 주사로 투여하기에 적합한 지질 에멀젼 제제 내 활성제로 단기작용성 진정제 [3-에톡시-4-[(N,N-디에틸카르바미도)메톡시]페닐]아세트산 n-프로필 에스테르(화합물 A)를 포함하는 제약 제제를 제공한다. 몇몇의 실시양태에서, 상기 제약 제제는 에멀젼이다.

[0036] 본 발명의 제약 제제에 사용된 화합물 A의 양은 약 0.25 중량%에서 약 25 중량%까지로 가변될 수 있다. 한 실시양태에서, 상기 양은 약 0.25 중량%에서 약 15 중량%까지의 범위이다. 다른 실시양태에서, 상기 양은 약

0.25 중량%에서 약 10 중량%까지의 범위이다. 추가 실시양태에서, 상기 양은 약 0.5 중량%에서 약 10 중량%까지의 범위이다. 더욱 추가의 실시양태에서, 상기 양은 약 0.25 중량%에서 약 5 중량%까지의 범위이다. 더욱 추가의 실시양태에서, 상기 양은 약 5.5 중량%에서 약 10 중량%까지의 범위이다. 더욱 추가의 실시양태에서, 상기 양은 약 8 중량%에서 약 10 중량%까지의 범위이다.

[0037] 몇몇의 실시양태에서, 제약 제제는 활성제가 합리적인 양으로 혼합되어, 활성제의 상당한 농도가 에멀젼 내에서 얻어질 수 있는 수불혼화성 용매를 포함한다. 상기 수불혼화성 용매는 대두 오일, 해바라기 오일, 잇꽃 오일, 피마자 오일, 참깨 오일, 옥수수 오일, 코코넛 오일, 올리브 오일, 및 그의 임의 혼합물을 포함하나 이들로 제한되지 않는 식물 또는 동물 유래의 오일일 수 있다. 대안적으로, 상기 용매는 중쇄 또는 장쇄 트리글리세리드 또는 그의 혼합물, 수소화된 식물 기재 오일, 또는 피쉬 오일, 비타민 E 또는 스쿠알렌과 같은 물질, 또는 이러한 천연 오일 중 하나로부터 분별된 단일 성분이다. 반합성 오일, 예컨대 아세틸화된 모노글리세리드(미바세트(Myvacet))가 또한 사용될 수 있다. 본 발명의 한 실시양태에서, 상기 수불혼화성 용매는 약전 등급의 중쇄 트리글리세리드(MCT)이다.

[0038] 본 발명의 에멀젼에 사용된 수불혼화성 용매의 양은 약 0.1중량%에서 약 50 중량%까지 가변될 수 있다. 다른 실시양태에서, 상기 양은 약 1 중량%에서 약 25 중량%까지의 범위이다. 추가 실시양태에서, 상기 양은 약 5 중량%에서 약 15 중량%까지의 범위이다. 추가 실시양태에서, 상기 양은 약 5 중량%에서 약 14 중량%까지의 범위이다. 추가의 실시양태에서, 상기 양은 약 5 중량%에서 약 13 중량%까지의 범위이다. 추가의 실시양태에서, 상기 양은 약 5 중량%에서 약 12 중량%까지의 범위이다. 추가의 실시양태에서, 상기 양은 약 5 중량%에서 약 11 중량%까지의 범위이다. 추가의 실시양태에서, 상기 양은 약 5 중량%에서 약 10 중량%까지의 범위이다. 추가의 실시양태에서, 상기 양은 약 5 중량%에서 약 9 중량%까지의 범위이다.

[0039] 상기 제약 제제는 또한 유화제를 포함한다. 유용한 유화제에는, 폴리에톡실화 에테르, 에스테르 및 오일, 예컨대 매크로골, 및 레시틴이 한 예인 인지질, 피마자 오일 및 그의 유도체(크레모포르, 매크로골 15 히드록시스테아르산염), 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체 및 비타민 E의 폴리옥시에틸렌 유도체, 예컨대 토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙신산염이 포함되지만 이들로 제한되지 않는다. 한 실시양태에서, 유화제는 레시틴이다.

[0040] 용어 "레시틴"은 통상적인 의미(USP33-NF28)로 사용된다. 레시틴에는 포스파티딜콜린이 중요 성분인 아세톤-불용성 포스파티드의 복합 혼합물이 포함된다. 용어 레시틴은 또한 포스파티딜콜린의 동의어로 사용된다. 유용한 레시틴에는 난황-, 대두- 및 옥수수-유래 레시틴이 포함되나 이들로 제한되지 않는다. 한 실시양태에서, 유화제는 레시틴, 예컨대 대두-유래 레시틴이다.

[0041] 본 발명의 에멀젼에 사용된 유화제의 양은 약 0.001 중량%에서 약 15 중량%까지 가변될 수 있다. 한 실시양태에서, 상기 양은 약 0.01 중량%에서 약 10 중량%까지의 범위이다. 다른 실시양태에서, 상기 양은 약 0.01 중량%에서 약 5 중량%까지의 범위이다. 추가 실시양태에서, 상기 양은 약 0.1 중량%에서 약 2.5 중량%까지의 범위이다.

[0042] 상기 제약 제제는 또한 이 제제를 혈액과 등장성이게 만드는 장성 조절제를 포함한다. 적합한 장성 조절제에는 글리세롤, 소르비톨, 크실리톨, 만니톨, 덱스트로스, 글루코스, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 수크로스, 무기 염, 예컨대 염화나트륨 및 락토스가 포함되나 이들로 제한되지 않는다. 한 실시양태에서, 상기 장성 조절제는 글리세롤이다. 다른 실시양태에서, 상기 유화제는 중합체성 계면활성제이고 무기 염은 장성 조절제이다.

[0043] 본 발명의 에멀젼에 사용된 장성 조절제의 양은 약 0.001 중량%에서 약 10 중량%까지 가변될 수 있다. 한 실시양태에서, 상기 양은 약 0.01 중량%에서 약 5 중량%까지의 범위이다. 다른 실시양태에서, 상기 양은 약 0.01 중량%에서 약 3 중량%까지의 범위이다. 추가 실시양태에서, 상기 양은 약 0.1 중량%에서 약 2.5 중량%까지의 범위이다.

[0044] 상기 제약 제제는 또한 물을 적합한 양으로 포함한다.

[0045] 상기 제약 제제는 생리적으로 상용성인 pH에 있도록 제제화되는데, 이는 전형적으로 약 5.0 내지 약 9.0의 범위로 정의된다. 상기 제약 제제는 약 6.5 내지 약 7.5의 범위 내 pH를 가질 수 있다. 상기 pH는 염기, 예를 들어 NaOH 또는 $NaHCO_3$의 첨가에 의해 조절된다.

[0046] 상기 제약 제제는 다르게는 보조-유화제로 간주될 수 있는 안정화제를 임의적으로 포함한다. 안정화제는 시간

경과에 따라 에멀젼의 물리적 안정성을 촉진시키는 데, 즉 저장 중인 오일 및 수성 상의 분리를 지연시키는 데 유익하다. 유용한 안정화제에는 지방산, 예컨대 올레산 및 그의 나트륨 염, 콜린산 및 데옥시콜린산, 양이온성 지질, 예컨대 스테아릴아민, 및 음이온성 안정화제, 예컨대 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티드산 및 포스파티딜글리세롤이 포함되나 이들로 제한되지 않는다. 한 실시양태에서, 상기 안정화제는 올레산이다.

[0047] 존재하는 경우, 본 발명의 에멀젼에 사용된 안정화제의 양은 약 0.001 중량%에서 약 5 중량%까지 가변될 수 있다. 한 실시양태에서, 상기 양은 약 0.001 중량%에서 약 2 중량%까지의 범위이다. 다른 실시양태에서, 상기 양은 약 0.001 중량%에서 약 1 중량%까지의 범위이다. 추가 실시양태에서, 상기 양은 약 0.001 중량%에서 약 0.5 중량%까지의 범위이다. 추가 실시양태에서, 상기 양은 약 0.001 중량%에서 약 0.1 중량%까지의 범위이다. 추가의 다른 실시양태에서, 상기 양은 약 0.001 중량%에서 약 0.05 중량%까지의 범위이다.

[0048] 상기 제약 제제는 임의적으로 pH 완충제, 예컨대 인산나트륨, 시트르산나트륨, 중탄산나트륨, TRIS 및 아미노산 완충액, 예컨대 히스티딘을 추가로 포함할 수 있다.

[0049] 존재하는 경우, 상기 완충제의 양은 약 0.01 중량%에서 약 10 중량%까지이다. 한 실시양태에서, 상기 양은 약 0.01 중량%에서 약 5 중량%까지의 범위이다. 다른 실시양태에서, 상기 양은 약 0.01 중량%에서 약 2.5 중량%까지의 범위이다. 추가 실시양태에서, 상기 양은 약 0.1 중량%에서 약 1 중량%까지의 범위이다.

[0050] 상기 제약 제제는 또한 임의적으로 첨가제를 포함할 수 있다. 적합한 첨가제에는 보존제, 예컨대 페놀, 페놀 유도체, 예컨대 메틸파라벤 및 프로필파라벤, 벤조산 및 그의 염, 벤질 알콜, 크레졸, 클로로크레졸, 클로로부탄올, 중아황산소다, 황산나트륨, 항미생물제, 예컨대 에틸렌디아민테트라아세트산 및 그의 염, 및 항산화제, 예컨대 아스코르빈산 및 비타민 E가 포함되나 이들로 제한되지 않는다.

[0051] 존재하는 경우, 상기 첨가제의 양은 약 0.01 중량%에서 약 10 중량%까지이다. 한 실시양태에서, 상기 양은 약 0.001 중량%에서 약 5 중량%까지의 범위이다. 추가 실시양태에서, 상기 양은 약 0.001 중량%에서 약 1 중량%까지의 범위이다.

[0052] 한 실시양태에서, 본 발명은 활성제, 수불혼화성 용매, 안정화제, 장성 조절제, 유화제 및 물을 포함하는 제약 제제를 제공하는데, 상기 유화제는 대두-유래 레시틴이고, 상기 제제는 임의적으로 완충제 및/또는 첨가제를 추가로 포함한다.

[0053] 추가 실시양태에서, 상기 제약 제제는 화합물 A, 수불혼화성 용매, 안정화제, 장성 조절제, 유화제 및 물을 포함하고, 상기 유화제는 대두-유래 레시틴이며, 상기 제제는 임의적으로 완충제 및/또는 첨가제를 추가로 포함한다.

[0054] 몇몇의 실시양태에서, 상기 제제는 히스티딘 및/또는 보존제/항미생물제를 포함하지 않는다.

[0055] 다른 실시양태에서, 제약 제제는 하기 성분들을 포함하고, 상기 제제는 임의적으로 완충제 및/또는 첨가제를 추가로 포함한다.

[0056] *성분* *중량%*

[0057] 화합물 A 1 내지 10

[0058] 수불혼화성 용매 5 내지 15

[0059] 안정화제 0 내지 2

[0060] 유화제 1 내지 5

[0061] 장성 조절제 0 내지 5

[0062] 염기 pH 4.5 내지 8.0이 되게 하는 양

[0063] 주사를 위한 잔여량의 물 100%가 되게 하는 양

[0064] 다른 실시양태에서, 상기 제약 제제는 하기 성분들을 포함하고, 상기 제제는 임의적으로 완충제 및/또는 첨가제를 추가로 포함한다.

[0065] *성분* *중량%*

[0066] 화합물 A 1 내지 10

[0067] 중쇄 트리글리세리드 5 내지 15

[0068] 올레산 0 내지 2

[0069] 대두-유래 레시틴 1 내지 5

[0070] 글리세롤 0 내지 5

[0071] 수산화나트륨 pH 7이 되게 하는 양

[0072] 주사를 위한 잔여량의 물 100%가 되게 하는 양

[0073] 다른 실시양태에서, 상기 제약 제제는 하기 성분들을 포함한다.

[0074] *성분* *중량%*

[0075] 화합물 A 6 내지 10

[0076] 중쇄 트리글리세리드 5 내지 9

[0077] 매크로골 15 히드록시스테아르산염 0 내지 4

[0078] 폴록사머 188 0 내지 4

[0079] 시트르산 완충액 pH 4.6 내지 6이 되게 하는 양

[0080] 100%가 되게 하는 양

[0081] 다른 실시양태에서, 상기 제약 제제는 하기 성분들을 포함한다.

[0082] *성분* *중량%*

[0083] 화합물 A 3 내지 9

[0084] 중쇄 트리글리세리드 6 내지 12

[0085] 대두-유래 레시틴 0.3 내지 3

[0086] L-히스티딘 0.1 내지 1

[0087] 에데트산이나트륨 0.001 내지 0.1

[0088] 글리세롤 1 내지 2.5

[0089] 주사를 위한 잔여량의 물 100%가 되게 하는 양

[0090] 추가 실시양태는 여과에 의해 멸균되는 상기 제약 제제에 관한 것이다.

[0091] *의학적 용도*

[0092] 본 발명의 제약 제제는 일반적인 마취의 유도 및/또는 유지를 위해, 자발적으로 호흡하는 환자에서 의식 진정의 개시 및/또는 유지를 위해, 그리고 삽관시킨 기계적으로 통기되는 환자에 대한 진정의 유도 및/또는 유지를 위해 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 포유동물에게 유효량의 본 발명의 제약 제제를 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에게서 마취 또는 진정을 유도 또는 유지하는 방법을 포함한다.

[0093] 다른 실시양태는 포유동물에서 마취 또는 진정을 유도하거나 유지시키는 데 사용하기 위한 의약의 제조에 사용되는, 본 발명의 제약 제제의 용도에 관한 것이다.

[0094] 본 발명의 방법에 사용하는 데 필요한 활성제의 양은 투여 방법, 환자의 연령 및 상태, 및 요구되는 마취 또는 진정 정도에 따라 가변될 것이며, 궁극적으로는 주치의 또는 임상의의 판단에 따를 것이다.

[0095] 일반적으로, 상기 제제는 마취 또는 진정을 생성시키기 위해 최초의 볼루스 용량(bolus dose)으로, 후속하여 요망되는 마취 또는 진정 수준을 얻고 유지하기에 충분한 속도로 제제를 연속 주입함으로써 투여될 수 있다. 대안적으로, 본 발명의 제제의 연속 주입은 다른 진정 수면제(예를 들어, 프로포폴, 바르비투레이트, 예컨대 넴부탈(nembutal)®(펜토바르비탈 나트륨) 또는 브레비탈(brevital)® 나트륨(메토헥시탈 나트륨), 또는 벤조디아제

펜, 예컨대 발륨(valium)®)를 사용한 유도, 또는 유도 및 유지 후에, 마취 또는 진정을 유지하는 데 사용될 수 있다.

[0096] 예를 들어, 사람 환자에 대한 본 발명의 제제의 적합한 볼루스 용량은 전형적으로 약 0.1 밀리그램/킬로그램(mg/kg) 내지 약 50 mg/kg, 약 0.5 mg/kg 내지 약 20 mg/kg, 또는 약 0.8 mg/kg 내지 약 1.2 mg/kg의 범위 내일 것이다. 주입 속도는 전형적으로 약 0.3 밀리그램/킬로그램/시간(mg/kg/hr) 내지 약 300 mg/kg/hr, 또는 약 10 mg/kg/hr 내지 약 60 mg/kg/hr의 범위 내일 것이다. 볼루스 용량은 단기간, 예를 들어 1분에 걸쳐 투여될 것이지만, 주입은 연장된 기간, 예를 들어 14시간 동안 지속될 수 있다.

[0097] 본 발명의 제제는 또한 다른 치료제, 예컨대 다른 진정 수면제, 진통제(예를 들어, 오피오이드, 예컨대 μ-오피오이드 작용제 레미펜타닐, 펜타닐, 술펜타닐, 또는 알펜타닐), 또는 마비제, 예컨대 베실산 아트라쿠리움 또는 브로민화 판쿠로늄과 함께 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명의 제제는 임의적으로 다른 치료제, 예를 들어 진정 수면제, 진통제 또는 마비제를 추가로 포함할 수 있다. 유사하게, 본 발명의 치료 방법은 또한 다른 치료제(예를 들어, 진정 수면제, 진통제 또는 마비제)를 포유동물에게 투여하는 것을 임의적으로 포함할 수 있다.

[0098] 본 발명은 치료에 사용하기 위한 본 발명에 따른 제제, 포유동물에서 마취를 유도 또는 유지하는 데 사용되는 본 발명에 따른 제제의 용도, 및 포유동물에게 치료 유효량의 진정 수면제, 진통제 및 마비제로부터 선택된 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 상기 용도를 추가로 제공한다.

[0099] 다양한 활성제가 본 발명에 따른 에멀젼으로 투여될 수 있다. 적합한 제제는 수중유 에멀젼으로 비경구적으로 투여될 수 있는 것들이다. 전형적으로, 상기 제제는 친지질성 화합물이며, 이는 예를 들어 항진균제, 마취제, 항미생물제, 항암제, 항구토제, 신경계에 작용하는 제제, 예컨대 프로포폴, 디아제팜, 스테로이드, 바르비투르산염 및 비타민 제조물일 수 있다.

[0100] *제조 방법*

[0101] 활성제, [4-[(N,N-디에틸카르바모일)메톡시]-3-에톡시페닐]아세트산 프로필 에스테르, 화합물 A는, 예를 들어 미국 특허 번호 6,887,866에 기재된 바와 같이 합성될 수 있다.

[0102] 본 발명의 제약 제제는 수성 상 성분, 즉 유화제, 장성 조절제, 물 및 임의적으로는 첨가제 및/또는 완충제(수성 상)를 합하여 제조될 수 있다. 그 후, 상기 수성 혼합물을 균질화기를 사용하여 분산시킨다. 상기 활성제를 수불혼화성 용매 및 안정화제와 합하고, 균질하게 분산되어 오일 상 혼합물(오일 상)이 생성될 때까지 교반시킨다. 상기 수성 상을 균질화시키면서 오일 상과 합하여 거친(coarse) 에멀젼 사전혼합물을 생성시킨다. 이 사전혼합물을 물로 미리 프라이밍(priming)한 마이크로플루다이저(microfludiser)일 수 있는 균질화기 내로 도입시키고, 압력 하에서 균질화시켰다. 상기 균질화기로부터의 배출물을 먼저 프라이밍 물을 제거하도록 흘려버린 다음, 스트림이 완전히 탁해지게 되면 깨끗한 용기에 수집한다. 오일 액적 크기를 충분히 감소시키기 위해서 상기 균질화기 주기를 반복한다. 그 후, 에멀젼을 주위 온도로 냉각시킨 다음, 필요한 경우 염기를 사용하여 pH를 약 7 초과로 조정한다. 그 후, 제약 제제를 실온에서 필터 시스템을 통과시키고/시키거나 오토클레이브에서 처리하여 멸균을 실시한다.

[0103] 균질화에 사용된 압력은 가변될 수 있다. 이 압력은 6000 내지 24,000 psi일 수 있다.

[0104] 멸균시키는 데 사용된 필터는 당업자에 의해 선택될 수 있는데, 이 필터는 0.2 ㎛의 공칭 기공 크기를 가질 것이다.

[0105] 대규모 제조를 위해, 상기 방법은 변형시킬 필요가 있을 수 있다.

[0106] 따라서, 본 발명은 유화제, 임의적으로 안정화제, 장성 조절제, 물 및 임의적으로 완충제 및/또는 첨가제를 합하여 수성 상 용액을 형성시키고; 염기를 사용하여 상기 수성 상 용액의 pH를 약 7 초과의 pH로 조정하고; [4-[(N,N-디에틸-카르바모일)메톡시]-3-에톡시페닐]아세트산 프로필 에스테르를 수불혼화성 용매와 합하여 지질 상 혼합물을 형성시키고; 상기 수성 상 혼합물을 상기 지질 상에 첨가하여 생성되는 혼합물을 유화시켜서 제약 제제를 형성시키는 것을 포함하는, 제약 제제의 제조 방법을 추가로 제공한다. 상기 방법의 특정 실시양태에서, 수불혼화성 용매는 MCT이고, pH는 유화 후 목표치 7로 조정되고; 그 후 상기 제약 제제를 여과 및/또는 오토클레이빙에 의해 멸균시킨다.

[0107] 당업자는 이러한 물질들을 상이한 순서로 그리고 상이한 가공 장치를 사용하여 합하여 목적하는 최종 결과를 얻을 수 있었다.

[0108] 상기한 바와 같이 그리고 첨부된 청구범위에서, 본 발명의 에멀젼 내에 대두-유래 레시틴을 포함시키는 경우의 주요 이점 중 하나는, 여과에 의한 멸균을 실시하기에 충분히 작은 액적을 생성시키는 것이다. 이러한 이점들은 또한 중합체 안정화된 에멀젼을 사용하여 또한 실현될 수 있다.

[0109] 따라서, 본 발명은, 약 7의 pH를 가지며 [4-[(N,N-디에틸카르바모일)메톡시]-3-에톡시페닐]아세트산 프로필 에스테르, 수불혼화성 용매 및 물을 포함하는 에멀젼을 제조하는 방법으로서, 상기 방법이 약 1 중량% 내지 약 5 중량% 범위 내의 대두-유래 레시틴의 중량 백분율을 포함시키는 것을 포함하고 상기 에멀젼이 여과에 의해 멸균되는 방법을 추가로 제공한다.

[0110] 모든 실시양태에서, 여과에 의한 멸균을 포함하는 제조 방법으로부터, 생존가능한 미생물을 함유하지 않으며 멸균성에 대한 적절한 약전 시험에 부합되는 제품이 얻어진다.

[0111] 추가 실시양태에서, 상기 에멀젼은 또한 여과에 대한 부가물 또는 대체물로서 표준 약전 주기를 사용한 오토클레이브에 의해 멸균될 수 있다.

[0112] 본원에 개시된 발명이 더욱 효율적으로 이해될 수 있도록 하기 위해, 이하에 실시예가 제공된다. 이러한 실시예들은 단지 예시를 목적으로 하는 것이며, 본 발명을 어떠한 방식으로든 제한하려는 것으로 해석되지 않는 것으로 이해되어야 한다.

[0113] **실시예**

[0114] 하기 실시예에서 상세하게 설명된 방법을 사용하여 제약 제제를 다양한 규모로 제조하였다. 분석 데이터를 하기한 바와 같이 동일한 일반적인 방법을 사용하여 얻었다.

[0115] **액체 크로마토그래피에 의한 화합물 A 검정 및 불순물 함량**

[0116] 화합물 A, 화합물 A 산, 및 전체 불순물 함량을 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용하여 측정하였다. 화합물 A 에멀젼을 아세토니트릴을 사용하여 1.5 mg/mL 화합물 A의 목표 농도로 희석시켜 샘플 용액을 제조하였다. 10 ㎕ 샘플을, 하기 표에 기재된 구배 프로그램에 의해 규정된 수 중 0.1% 트리플루오로아세트산(용리제 A)/아세토니트릴 중 0.1% 트리플루오로아세트산(용리제 B)을 포함하는 유동 상 내로 주입하였다.

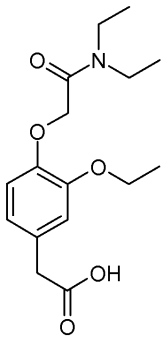
[0117]

구배 프로그램	시간 (분)	%A	%B
	0	75	25
	45	25	75
	45.1	5	95
	46.1	5	95
	46.2	75	25

[0118] 상기 유동 상은 0 시간에 75% 용리제 A/25% 용리제 B로 시작된 다음, 45분 후에 유동 상이 25% 용리제 A/75% 용리제 B를 포함하도록 조성물이 서서히 그리고 선형으로 변화된다. 그 후, 45.1분 후에 상기 유동 상이 5% 용리제 A/95% 용리제 B를 포함하도록 더욱 가파른 선형 구배가 적용된다. 이 조성물은 46.1분까지 유지된 다음, 46.2분까지 75% 용리제 A/25% 용리제 B로 변화된다. 33분에 데이터 수집이 완료되면, 용리제 조성물은 컬럼을 재평형화시키기 위해 52분까지 75% 용리제 A/25% 용리제 B에서 유지된다.

[0119] 3.5 ㎛ 입자 크기를 갖는 워터스 시메트리(Waters Symmetry) C18 정지 상이 패킹된 10 cm 길이 × 4.6 mm 내부 직경의 컬럼을 사용하여 불순물 분리를 실시하였다. 상기 유동 상의 유속은 1.0 mL/분이었고, 온도는 30℃에서 조절되었으며, 불순물 농도는 가변 파장 uv 검출기를 사용하여 측정된 280 nm에서의 흡광도를 아세토니트릴 중의 1.5 mg/mL 화합물 A를 포함하는 외부 참조 표준 용액의 흡광도와 비교함으로써 측정하였다. 전형적인 샘플의 크로마토그램이 도 1에 도시되어 있다.

[0120] 검출된 주요 불순물은, 화합물 A의 불활성 대사산물이며 하기 구조를 갖는 가수분해 분해 생성물 ([3-에톡시-4-[(N,N-디에틸카르바미도)메톡시]페닐]아세트산(이하에서 이것을 A-산으로 지칭함)이었다.



[0121]

[0122] **전위차 측정법에 의한 pH**

[0123] pH 4.01 및 pH 9.21 완충액을 사용하여 보정된 복합 전극을 사용하여 pH를 측정하였다. 전극을 측정 사이에 메탄올에 이어 물로 헹구었다.

[0124] 오스몰랄농도

[0125] 정제 수를 사용하여 보정된 뢰블링 삼투압 측정기 [독일 베를린에 소재한 헤르만 뢰블링(Hermann Roebling) 제품], 및 수성 300 mOsmol/kg 표준을 사용하여 동결점을 저하시켜 오스몰랄농도를 측정하였다.

[0126] **광자 상관 분광법에 의한 액적 크기**

[0127] 에멀젼에 대한 z-평균 액적 크기 및 다분산 지수를 측정하기 위해 광자 상관 분광법(PCS)을 사용하였다. 90°의 검출 각에서 10분의 기간에 걸쳐 데이터를 수집하는 데 브룩하벤 인스트루먼츠(Brookhaven Instruments) 제품인 BI-9000을 사용하였다. 주위 온도에서 측정을 실시하였다. 측정을 실시하기 전에 에멀젼 바이알(vial)을 천천히 한번 뒤집었다(어떠한 기포도 들어가지 않았다). 적은 양의 에멀젼을, 희석제(수 중 화합물 A의, 입자 미함유 포화 용액)를 함유하는 샘플 튜브에 넣고, 겉보기에 균질해질 때까지 여러번 뒤집어 주었다.

[0128] **부피 평균 직경**

[0129] CPS 디스크 원심분리 모델 DC2400을 사용하여 편차 원심분리 침강법으로 부피 평균 직경을 측정하였다. 24,000 rpm에서 디스크를 회전시키면서, D_2O 중의 16, 15, 14, 13, 12, 11, 10, 9 및 8% w/w 수크로스의 등가 1.6 mL 분취액에 이어 0.5 mL 도데칸을 표준 주입 포트를 통해 순차적으로 주입시켜 디스크 밀도 구배를 형성시켰다. 상기 디스크를 25분 동안 평형화시켰는데, 그 시간 동안 저밀도 디스크 주입 포트가 피팅되었다. 화합물 A 에멀젼의 입자 크기 분포를, 0.4 ㎛ 폴리프로필렌을 포함하는 외부 보정 표준에 대해, 30 ㎕ 에멀젼/D_2O 중의 1 mL 20% w/w 수크로스의 샘플 농도를 사용하여 측정하였다.

[0130] **큰 소구체 함량(5 ㎛ 초과의 액적 %, "PFAT5")**

[0131] 큰 소구체 함량을, 단일 입자 광 감지 기술(SPOS)을 사용하는, 아큐사이저(AccuSizer) 780-APS 광학적 입도 분석기(Optical Particle Sizer)[미국 파티클 사이징 시스템즈(Particle Sizing Systems) 제품]를 사용한 광 차폐(light obscuration)에 의해 USP <729>에 따라 측정하였다. 1.8 내지 400 ㎛ 범위 내 입자를 검출하는 소등(extinction) 모드를 사용하여 화합물 A 에멀젼의 희석되지 않은 샘플에 대해 측정을 실시하였다. 결과를, 5 ㎛ 초과의 지질의 부피 중량화된 백분율("PFAT5")로 및/또는 4.99 ㎛ 초과의 평균 # 입자/mL로 기록하였다.

[0132] **^{1}H 핵 자기 공명(NMR) 분광법에 의한 유리 지방산(FFA) 함량**

[0133] FFA 메틸렌 양성자 신호를 트리페닐포스핀옥시드(TPPO)를 포함하는 내부 표준으로부터의 양성자 신호와 비교함으로써 ^{1}H NMR을 사용하여 FFA 함량을 측정하였다. 대략 100 mg의 화합물 A 에멀젼 및 5 mg의 TPPO를 바이알 내로 정확하게 칭량하고, 이것을 1.0 mL의 D4 메탄올로 희석시켰다. 300° K의 온도에서 90° 펄스를 사용하여 단핵의 짝풀려진(homonuclear decoupled) ^{1}H NMR 스펙트럼(≥ 400 MHz)을 얻었다. D4 메탄올 다중선의 화학적 이동이 3.30 ppm으로 설정되었고, 7.3 내지 7.6 ppm에서의 TPPO 양성자 신호 및 2.21 내지 2.26 ppm에서의 FFA 메틸렌 양성자 신호가 정확하게 통합되었다. 전형적인 ^{1}H NMR 스펙트럼이 도 2에 도시되어 있고, 확장된 ^{1}H NMR 스펙트럼은 도 3에 도시되어 있다.

[0134] **^{31}P NMR에 의한 리소포스파티딜콜린 함량**

[0135] 리소PC^{31}P 신호를 트리페닐포스핀옥시드(TPPO)를 포함하는 외부 표준으로부터의 ^{31}P 신호와 비교함으로써 ^{1}H NMR을 사용하여 리소포스파티딜콜린(리소PC) 함량을 측정하였다. 샘플을 FFA 함량에 대해 이상에서 설명한 바와 같이 제조하였다. 양성자 짝풀려진 ^{31}P NMR 스펙트럼(≥ 162 MHz)을 300° K의 온도에서 30° 펄스를 사용하여 얻었다. TPPO 공명의 화학적 이동이 34.6 ppm으로 설정되었고, 이 공명 및 대략 1.7 ppm에서의 리소PC 공명은 정확하게 통합되었다. 전형적인 ^{31}P NMR 스펙트럼이 도 4에 도시되어 있고, 확장된 ^{31}P NMR 스펙트럼은 도 5에 도시되어 있다.

[0136] 하기 표에 기재된 물질을 후속하는 실시예에서 사용하였다.

물질	약전 명칭	공급업체	기능
대두 오일	대두 오일	리포이드(Lipoid)	용매
미글리올810N	중쇄 트리글리세리드	사쏠(Sassol)	용매
라브라팍 WL1349	중쇄 트리글리세리드	가테포쎄(Gattefosse)	용매
리포이드 E80	난황-유래 레시틴	리포이드	유화제
글리세롤	글리세롤	시그마-알드리치 (Sigma-Aldrich)	장성 조절제
올레산	올레산	시그마-알드리치	안정화제
L-히스티딘	L-히스티딘	시그마-알드리치	완충제
EDTA	에틸렌디아민테트라아세트산(이나트륨 염으로서의)	시그마-알드리치	항미생물제
WFI	주사용수	아스트라제네카 (AstraZeneca)	용매
NaOH	수산화나트륨	시그마-알드리치	pH 개질제
리포이드 S75	콩-유래 레시틴	리포이드	유화제
리포이드 MCT	중쇄 트리글리세리드	리포이드	용매
솔루톨 HS15	매크로골 HS15	바스프	유화제
폴록사머 188	폴록사머 188	바스프	유화제
무수 오르토인산 수소이나트륨	무수 오르토인산 수소이나트륨	시그마-알드리치	완충제
시트르산 일수화물	시트르산 일수화물	시그마-알드리치	완충제

[0137]

[0138] **실시예 1: 예비 화합물 A 에멀젼(WO 2005/009420)의 평가**

[0139] 화합물 A 에멀젼을, 하기 조성을 갖는 WO 2005/009420의 실시예 6에서 정의된 바와 같이 제조하였다(모든 값 %w/w):

	배치 1	배치 2	배치 3	배치 4	배치 5	배치 6
배치 크기	3.5L	3.5L	2.0L	0.5L	0.5L	0.5L
대두 오일	20	20	20	5	4	4
미글리올 810N	0	0	0	5	0	3
라브라팍 WL1349	0	0	0	0	2.5	0
화합물 A	4	4	0	8	10	20
난황 레시틴 리포이드 E80	2.4	2.4	2.4	1.2	1.2	1.2
글리세롤	2.5	2.5	2.5	2.25	2.25	2.25
올레산	0.03	0.03	0.03	0.03	0	0.3
히스티딘	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
EDTA	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005	0.005
WFI	100까지	100까지	100까지	100까지	100까지	100까지
NaOH	pH 8까지	pH 8까지	pH 8까지	pH 8까지	pH 8까지	pH 8까지

[0140]

[0141] 냉각 조건(2 내지 8℃) 하에서 대략 10개월(배치 1 내지 3) 또는 대략 6개월(배치 4 내지 6) 동안 저장한 후에 평가를 실시하였다.

에멀젼 배치	겉보기	평균 유효 직경[1] (nm)	평균 다분산 지수[1]	4.99 ㎛ 초과의 평균 # 입자/mL
배치 1	오일형성 없음	> 1μm	-	$3.22x10^6$
배치 2	가시적 큰 오일 액적	> 1μm	-	$2.22x10^7$
배치 3	표면 오일형성	> 1μm	-	$1.17x10^6$
배치 4	표면 오일형성	274	0.357	$8.05x10^5$
배치 5	오일형성 없음	> 1μm	-	$1.94x10^7$
배치 6	오일 액적	173	0.157	$1.15x10^6$

[1]: 광자 상관 분광법으로 측정됨.

[0142]

[0143] 샘플로부터, 가시적 표면 오일형성 및 유착을 포함한 광범위한 물리적 분해가 일어남이 확인되었다. 심지어 WO 2005/009420에서 제시된 값에 부합되는 평균 유효 직경을 나타낸 2개의 샘플에 대해서도, 큰 소구체 수(4.99 ㎛ 초과의 평균 # 입자/mL)가 허용불가능하게 높았다. 이를 기초로, WO 2005/009420에 기재된 제약 제제가 임상적 용도에 대해서는 적합하지 않았던 것으로 생각되었다.

[0144] **실시예 2: 100 g 규모에서의 개선된 화합물 A 에멀젼의 제조**

[0145] 하기 실시예에서 제조된 제약 제제는 하기 성분들을 포함한다.

성분	용도	중량%
화합물 A	활성 성분	6
리포이드 MCT (PhEur)	오일	9
올레산 Ph Eur	안정화제	0.3
리포이드 S75 레시틴	유화제	2.5
글리세롤	등장화제	2
주사용수		100%가 되게 하는 양

[0146]

[0147] 1M NaOH를 사용하여 pH 7로 조정된 에멀젼

[0148] 화합물 A, 오일 및 올레산을 150 ml의 긴 형태 비커 내로 칭량하였다(오일 상을 제조하기 위해). 그 후, 오일 상이 겉보기에 균질해지게 될 때까지 비커를 손으로 흔들었다.

[0149] 레시틴, 글리세롤 및 물을 제2의 150 ml의 긴 형태 비커 내로 칭량하였다(수성 상을 제조하기 위해). 그 후, 수성 상 성분을 1분 동안 11,000 rpm에서 울트라 투락스(Ultra Turrax) T25 균질화기를 사용하여 분산시켰다.

[0150] 그 후, 균질화기 헤드를 오일 상 비커로 옮기고, 수성 상 성분을 첨가하고, 1분 동안 11,000 rpm에서 균질화시켰다. 이에 의해 거친 에멀젼 사전혼합물이 생성되었다.

[0151] 그 후, 상기 에멀젼 사전혼합물을 마이크로플루다이저(Microfludiser) 120E(물로 미리 프라이밍함)로 도입시키고 약 14,000 psi에서 작동시켰다. 배출물을 이것이 완전히 탁해지게 될 때까지 흘려 버린 다음, 깨끗한 비커 내에 수집하고, 추가의 5회 마이크로플루다이저 주기 동안 처리한 후에, 적합한 유리 병에 수집하였다.

[0152] 에멀젼을 상기 병 내에서 주위 온도로 냉각시킨 다음, 1 M 수산화나트륨 용액을 사용하여 pH를 7로 조정하였다.

[0153] 에멀젼을 주사기형 필터[밀리포어 익스프레스(Millipore Express) PES 멤브레인, 0.22 ㎛ 기공 크기, 참조 번호 SLGP033RS)]로 통과시키고 나서, 10 ml 유형 1 유리 바이알 내로 채우고 질소를 추가하였다.

[0154] 에멀젼에 대해 생성된 분석 데이터가 하기 표에 요약되어 있다.

화합물 A (mg/ml)	55.7
최종 pH	7.04
오스몰랄농도(mOsmoles/kg H_2O)	279
평균 액적 크기(nm)[1]	145
평균 다분산 지수[1]	0.089
직경이 5 ㎛를 초과하는 액적 % (질량 기준)	0.005

[0155] [1]: 광자 상관 분광법으로 측정함.

[0156] 상기 결과는 에멀젼 오일 액적이 매우 작음을 입증하는데, 이는 여과에 의한 멸균이 가능하고 USP <729>에 명시된 크기 제한 내에 충분히 속하며, 정맥내 투여에 적합함을 나타낸다.

[0157] **실시예 3: 200 g 규모에서의 개선된 화합물 A 에멀젼의 제조**

[0158] 하기 실시예에서 제조된 제약 제제는 하기 성분들을 포함한다.

성분	용도	중량%
화합물 A	활성 성분	6
리포이드 MCT (PhEur)	오일	9
올레산 Ph Eur	안정화제	0.03
리포이드 S75 레시틴	유화제	2.5
글리세롤	등장화제	2.25
주사용수		100%가 되게 하는 양

[0159]

[0160] 1M NaOH를 사용하여 pH 7로 조정된 에멀젼

[0161] 화합물 A, 오일 및 올레산을 250 ml의 긴 형태 비커 내로 칭량하였다(오일 상을 제조하기 위해). 그 후, 오일 상이 겉보기에 균질해질 때까지 비커를 손으로 흔들었다.

[0162] 레시틴, 글리세롤 및 물을 제2의 250 ml의 긴 형태 비커 내로 칭량하였다(수성 상을 제조하기 위해). 그 후, 수성 상 성분을 2분 동안 11,000 rpm에서 울트라 투락스 T25 균질화기를 사용하여 분산시켰다.

[0163] 그 후, 균질화기 헤드를 오일 상 비커로 옮기고, 수성 상 성분을 첨가하고, 2분 동안 11,000 rpm에서 균질화시켰다. 이에 의해 거친 에멀젼 사전혼합물이 생성되었다.

[0164] 그 후, 상기 에멀젼 사전혼합물을 마이크로플루다이저 120E(물로 미리 프라이밍함)로 도입시키고 약 14,000 psi에서 작동시켰다. 배출물을 이것이 완전히 탁해지게 될 때까지 흘려 버린 다음, 깨끗한 비커 내에 수집하고, 추가 5회의 마이크로플루다이저 주기 동안 처리한 후에, 적합한 유리 병에 수집하였다.

[0165] 에멀젼을 상기 병 내에서 주위 온도로 냉각시킨 다음, 1 M 수산화나트륨 용액을 사용하여 pH를 7로 조정하였다.

[0166] 에멀젼을 주사기형 필터(밀리포어 익스프레스 PES 멤브레인, 0.22 ㎛ 기공 크기, 참조 번호 SLGP033RS)로 통과시키고 나서, 5 ml 유형 1 유리 바이알 내로 채우고 질소를 추가하였다.

[0167] 에멀젼에 대해 생성된 분석 데이터가 하기 표에 요약되어 있다.

화합물 A (mg/ml)	55.9
최종 pH	6.84
오스몰랄농도(mOsmoles/kg H_2O)	323
직경이 5 ㎛를 초과하는 액적 % (질량 기준)	0.002

[0168]

[0169] 상기 결과는 에멀젼 오일 액적이 매우 작음을 입증하는데, 이는 여과에 의한 멸균이 가능하고 USP <729>에 명시된 5 ㎛ 초과의 액적에 대한 제한 내에 충분히 속하며, 정맥내 투여에 적합함을 나타낸다.

[0170] **실시예 4: 2 kg 규모에서의 개선된 화합물 A 에멀젼의 제조**

[0171] 하기 실시예에서 제조된 제약 제제는 하기 성분들을 포함한다.

[0172]

성분	용도	중량%
화합물 A	활성 성분	6
리포이드 MCT (PhEur)	오일	9
올레산 Ph Eur	안정화제	0.03
리포이드 S75 레시틴	유화제	2.5
글리세롤	등장화제	2.25
주사용수		100%가 되게 하는 양

[0173] 1M NaOH를 사용하여 pH 7로 조정된 에멀젼

[0174] 화합물 A, 오일 및 올레산을 3 L의 긴 형태의 비커 내로 칭량하였다(오일 상을 제조하기 위해). 그 후, 오일 상이 겉보기에 균질해질 때까지 비커를 손으로 흔들었다.

[0175] 레시틴, 글리세롤 및 물을 제2의 3 L의 긴 형태 비커 내로 칭량하였다(수성 상을 제조하기 위해). 그 후, 수성 상 성분을 10분 동안 22,000 rpm에서 울트라 투락스 T25 균질화기를 사용하여 분산시켰다.

[0176] 그 후, 상기 수성 상을 11,000 rpm에서 혼합시키면서 오일 상에 첨가한 후에, 22,000 rpm에서 10분 동안 혼합시켜서 거친 에멀젼 사전혼합물을 제조하였다. 그 후, 상기 에멀젼 사전혼합물을 마이크로플루다이저 110F(물로 미리 프라이밍함)로 도입시키고 이것을 약 7,000 내지 14,000 psi에서 작동시켰다. 배출물을 이것이 완전히 탁해지게 될 때까지 흘려 버린 다음, 깨끗한 비커 내에 수집하고, 추가 5회의 마이크로플루다이저 주기 동안 처리한 후에, 적합한 유리 병에 수집하였다.

[0177] 에멀젼을 상기 병 내에서 주위 온도로 냉각시킨 다음, 1 M 수산화나트륨 용액을 사용하여 pH를 7로 조정하였다.

[0178] 에멀젼을 1.2 ㎛ 기공 직경을 포함하는 필터[폴 클린팩(Pall Kleenpak), 폴리프로필렌 멤브레인)]에 이어 0.2 ㎛ 기공 크기의 멸균 등급 필터[사르토리우스 사르토브란(Sartorius Sartobran) P 500, 아세트산 셀룰로오스 멤브레인]를 통과시키고 나서, 10 ml 유형 1 유리 바이알 내로 채우고 질소를 추가하였다.

[0179] 9개월의 기간에 걸쳐 5℃에서 저장하는 동안 에멀젼에 대해 분석 데이터가 생성되었고, 이것이 하기 표에 요약되어 있다. 이 데이터는, 에멀젼이 5℃에서 9개월의 저장기간이 지정되기에 충분한 안정성을 지니고 있었음을 나타낸다.

5℃에서 저장한, 개선된 화합물 A 에멀젼에 대한 안정성 데이터

시험	상세사항	초기	4주	13주	28주	39주
설명	실제적으로 외래 물질 및 큰 오일 액적을 함유하지 않는, 백색 내지 연황색의 균질한 에멀젼	실제적으로 외래 물질 및 큰 오일 액적을 함유하지 않는, 백색의 균질한 에멀젼	NCH	NCH	NCH	NCH
HPLC에 의한 확인	참조 표준의 체류 시간과 일치되는 체류 시간	참조 표준의 체류 시간과 일치되는 체류 시간	NCH	NCH	NCH	NCH
검정(mg/ml)	54 내지 66	61.9 mg/ml	61.1 mg/ml	61.1 mg/ml	60.8 mg/ml	60.3% w/w
최대 단일 불순물	0.5% w/w 최대	0.29% w/w	0.28% w/w	0.28% w/w	0.28% w/w	0.28% w/w
전체 불순물[a]	2.0% w/w 최대	0.68% w/w	0.61% w/w	0.66% w/w	0.70% w/w	0.82% w/w
pH	4.5 – 8.0	6.6	6.2	6.0	5.5	5.0
큰 액적 수 5 ㎛ 초과의 %, < 0.05%	<0.05%	0.001%	0.001%	0.002%	0.004%	0.002%
오스몰랄농도	비 스펙(spec) 시험	340	346	331	335	341
멸균성	EP에 부합됨	부합됨	NT	NT	NT	NT

a: 괄호 안의 숫자는 0.05% w/w 이상의 유기 불순물 수를 나타낸다.
NCH 변화없음
NT 시험되지 않음

[0180]

[0181] **실시예 5: 2 kg 규모에서의 개선된 화합물 A 에멀젼의 제조**

[0182] 하기 실시예에서 제조된 제약 제제는 하기 성분들을 포함한다.

[0183]

성분	용도	중량%
화합물 A	활성 성분	6
리포이드 MCT (PhEur)	오일	9
히스티딘 Ph Eur	완충액	0.1
리포이드 S75 레시틴	유화제	1.25
글리세롤	등장화제	2.25
주사용수		100%가 되게 하는 양

[0184] 1M NaOH를 사용하여 pH 7로 조정된 에멀젼

[0185] 화합물 A, 오일 및 히스티딘을 3 L의 긴 형태의 비커 내로 칭량하였다(오일 상을 제조하기 위해). 그 후, 오일 상이 겉보기에 균질해질 때까지 비커를 손으로 흔들었다.

[0186] 레시틴, 글리세롤 및 물을 제2의 3 L의 긴 형태 비커 내로 칭량하였다(수성 상을 제조하기 위해). 그 후, 수성 상 성분을 10분 동안 22,000 rpm에서 울트라 투락스 T25 균질화기를 사용하여 분산시켰다.

[0187] 그 후, 상기 수성 상을 11,000 rpm에서 혼합시키면서 오일 상에 첨가한 후에, 22,000 rpm에서 10분 동안 혼합시켜서 거친 에멀젼 사전혼합물을 제조하였다.

[0188] 그 후, 상기 에멀젼 사전혼합물을 마이크로플루다이저 110F(물로 미리 프라이밍함)로 도입시키고 약 7,000 내지 14,000 psi에서 작동시켰다. 배출물을 이것이 완전히 탁해지게 될 때까지 흘려 버린 다음, 깨끗한 비커 내에 수집하고, 추가의 5회 마이크로플루다이저 주기 동안 처리한 후에, 적합한 유리 병에 수집하였다.

[0189] 에멀젼을 상기 병 내에서 주위 온도로 냉각시킨 다음, 필요에 따라 1 M 수산화나트륨 용액을 사용하여 pH를 7로 조정하였다.

[0190] 에멀젼을 1.2 ㎛ 기공 직경을 포함하는 필터(폴 클린팩, 폴리프로필렌 멤브레인)에 이어 0.2 ㎛ 기공 크기의 멸균 등급의 필터(사르토리우스 사르토브란 2 500, 폴리 에테르 술폰 멤브레인)를 통과시키고 나서, 6 ml 유형 1 유리 바이알 내로 채우고 질소를 추가하였다.

[0191] 에멀젼에 대해 생성된 분석 데이터가 하기 표에 요약되어 있다.

[0192]

화합물 A(mg/ml)	59.3
최종 pH	7.3
오스몰랄농도(mOsmoles/kg H_2O)	351
평균 액적 크기(nm)	157
직경 5 ㎛ 초과인 액적 %(질량 기준)	0.025

[0193] **실시예 6: 2 kg 규모에서의 개선된 화합물 A 에멀젼의 제조**

[0194] 하기 실시예에서 제조된 제약 제제는 하기 성분들을 포함한다.

[0195]

성분	용도	중량%
화합물 A	활성 성분	10
리포이드 MCT (PhEur)	오일	5
매크로골 HS 15	유화제	1.6
폴록사머 188	유화제	2.4
시트르산염 완충액 pH 5	완충액	100%가 되게 하는 양

[0196] 하기 실시예에서의 완충액은 하기 성분들을 포함한다.

[0197]

성분	중량%
무수 오르토인산수소이나트륨	1.46
시트르산 일수화물	1.02
주사용수	100%가 되게 하는 양

[0198] 적합한 양의 오르토인산수소이나트륨 및 시트르산염 일수화물을 주사용수에 용해시켜 완충액을 제조하였다. 화합물 A 및 오일을 비커 내로 칭량하고, 균질해질 때까지 혼합하였다(오일 상을 제조하기 위해). 매크로골 HS15를 완충액에 용해시킨 후에, 세게 교반시키면서 폴록사머 188을 천천히 첨가하였다. 폴록사머 188이 용해될 때까지 교반을 계속하였다(수성 상을 제조하기 위해).

[0199] 그 후, 상기 수성 상을 11,000 rpm에서 혼합시키면서 오일 상에 첨가한 후에, 22,000 rpm에서 10분 동안 혼합시켜서 거친 에멀젼 사전혼합물을 제조하였다. 그 후, 상기 에멀젼 사전혼합물을 마이크로플루다이저 110F(물로 미리 프라이밍함)로 도입시키고 약 7,000 내지 14,000 psi에서 작동시켰다. 배출물을 이것이 완전히 탁해지게 될 때까지 흘려 버린 다음, 깨끗한 비커 내에 수집하고, 추가의 5회 마이크로플루다이저 주기 동안 처리한 후에, 적합한 유리 병에 수집하였다.

[0200] 에멀젼을 상기 병 내에서 주위 온도로 냉각시켰다.

[0201] 에멀젼을 1.2 ㎛ 기공 직경을 포함하는 필터(폴 클린팩, 폴리프로필렌 멤브레인)에 이어 0.2 ㎛ 기공 크기의 멸균 등급 필터(사르토리우스 사르토브란 2 300, 폴리 에테르 술폰 멤브레인)를 통과시키고 나서, 10 ml 유형 1 유리 바이알 내로 채우고 질소를 추가하였다.

[0202] 에멀젼에 대해 생성된 분석 데이터가 하기 표에 요약되어 있다.

[0203]

화합물 A(mg/ml)	98.1
최종 pH	5.1
오스몰랄농도(mOsmoles/kg H_2O)	386
평균 액적 크기(nm)	160
직경 5 ㎛ 초과인 액적 %(질량 기준)	0.044

[0204] 상기 결과는 에멀젼 오일 액적이 매우 작음을 입증하는데, 이는 여과에 의한 멸균이 가능하고 USP <729>에 명시된 5 ㎛ 초과의 액적에 대한 제한 내에 충분히 속하며, 정맥내 투여에 적합함을 나타낸다.

[0205] 본원에서 설명된 것들 이외에 본 발명의 다양한 변형예가 상기 설명으로부터 당업자에게 자명하게 될 것이다. 상기 변형예는 또한 첨부된 청구범위의 범주 내에 속하는 것으로 의도된다. 본원에 인용된 각각의 참고문헌(저널 논문, 미국 및 미국 이외의 특허, 특허 출원 공보, 국제 특허 출원 공보 등을 포함하지만 이들로 제한되지 않는)의 전문은 본원에 참고로 포함된다.

[0206] **실시예 7: 3 kg 규모에서의 최적화된 화합물 A 에멀젼의 제조 및 멸균**

[0207] 하기 실시예에서 제조된 제약 제제는 하기 성분들을 포함한다.

[0208]

성분	용도	양 (중량/중량%)
화합물 A	활성 성분	6
리포이드 MCT (PhEur)	오일	9
대두-유래 레시틴 (리포이드 S75)	유화제	1.1
L-히스티딘	완충제	0.5
에데트산이나트륨	항미생물제	0.0025
글리세롤	장성 조절제	1.75
주사용수	용매	100이 되게 하는 양

[0209] 필요량의 화합물 A 및 중쇄 트리글리세리드 오일(리포이드 MCT PhEur)을 비커(400 mL 표준 형태) 내로 칭량한 다음 교반시켜 균질한 혼합물(오일 상)을 형성시켰다.

[0210] L-히스티딘 및 에데트산이나트륨을 제2 비커(3000 mL 긴 형태) 내로 칭량하고, 주사용수를 첨가하고, 자기 교반기를 사용하여 혼합물을 교반하여 용해시켰다(약 20분). 자기 교반기를 제거하고, 대두-유래 레시틴(리포이드 S75) 및 글리세롤을 첨가하고, 생성되는 혼합물을 S25N-18G 헤드가 있는 울트라 투락스 T25를 사용하여 균질화시켜(22,000 rpm, 약 10분) 수성 상을 형성시켰다.

[0211] 계속하여 서서히 균질화시키면서(울트라 투락스, 11,000 rpm, 약 20초) 오일 상을 수성 상에 첨가하였다; 첨가를 완료한 후에, 계속하여 균질화시켜(울트라 투락스, 22,000 rpm, 10분) 거친 에멀젼을 생성시켰다.

[0212] 이 거친 에멀젼을, 75 ㎛ 채널 직경을 갖는 다이아몬드-코팅된 상호작용 챔버를 구비한 M-110EH-30 마이크로플루다이저의 호퍼(hopper)로 옮겼다. 20℃의 목표 온도로 연속하여 냉각시키면서 14000 psi의 피크 압력을 사용하여 8회 통과에 걸쳐 미세유동화(microfludisation)를 실시하였다; 제1회 통과시킨 에멀젼의 첫 200 mL를 버리고, 제1 및 최종 통과 후 깨끗한 수집 용기를 사용하였다.

[0213] 생성된 에멀젼을 50 rpm에서 왓슨 마를로우(Watson Marlow) 505 튜브연동식 펌프(peristaltic pump)를 사용하여 1.2 ㎛ 필터[팔(Pall) KA1J012P2]를 통해 여과하였다.

[0214] 멸균 바이알의 서브-배치를 다음과 같이 제조하였다. 모 배치(mother batch)로부터 약 1 L를 취하고, 이것을 무균 조건 아래에서 바이알들(알루미늄 및 플라스틱 크림프(crimp)가 있는 에틸렌 테트라플루오로에틸렌[ETFE] 코팅된 고무 마개로 밀봉된 중성 유형 1 유리, 질소 추가된 5 mL 충전 부피) 내로 채웠다. 이러한 바이알들을 표준 약전 주기(121℃/15분)를 사용하여 오토클레이브로 멸균시켰다. 이 배치를 배치 1/1로 명명하였다.

[0215] 모 배치의 잔여량을 0.2 ㎛ 필터(평행하게 작동되는 4 사르토포어 2 500 필터)를 사용하여 공기(15 psi) 아래에서 여과로 멸균시킨 다음, 무균 조건 아래에서 배치 1/1에 대해 상술된 바이알들 내로 충전시켰다. 이렇게 생성된 바이알들의 절반을 배치 1/2로 명명하였다; 잔여량을 배치 1/1에 대해 상술된 오토클레이브로 추가 멸균시켰다. 이 배치를 배치 1/3으로 명명하였다.

[0216] 감소된 규모(2 kg)를 제외하고 상기 과정을 사용하여 그리고 수성 상, 거친 에멀젼 및 미세 에멀젼의 제조 동안에 질소 살포를 추가하여 제2의 모 배치를 생성시켰다.

[0217] 멸균 바이알의 서브-배치를 다음과 같이 제조하였다.

[0218] 모 배치로부터 약 1 L를 취하고, 이것을 무균 조건 아래에서 배치 1/1에 대해 상술된 바이알들 내로 채웠다. 이러한 바이알들을 표준 약전 주기(121℃/15분)를 사용하여 오토클레이브로 멸균시켰다. 이 배치를 배치 2/1로 명명하였다.

[0219] 제2 모 배치의 잔여량을 0.2 ㎛ 필터(평행하게 작동하는 4 사르토포어 2 500 필터)를 사용하여 질소(15 psi) 하에 여과로 멸균시킨 다음, 무균 조건 아래에서 배치 1/1에 대해 상술된 바이알들 내로 충전시켰다. 이 배치를 배치 2/2로 명명하였다.

[0220] 이러한 서브-배치들의 안정성을 하기와 같이 평가하였다. 배치 1로부터의 샘플을 냉각(5℃), 장기간 조건(25℃/60% 상대 습도), 가속화된 조건(40℃/75% 상대 습도) 및 스트레스 조건(50℃/주위 습도) 하에서 저장하였다. 배치 2로부터의 샘플을 가속화된 조건(40℃/75% 상대 습도) 및 스트레스 조건(50℃/주위 습도) 하에서만 저장하였다. 정치(set-down) 전, 1개월 후 및 3개월 후에 시험을 실시하였다. 그 결과가 하기 표 1 내지 5에 기재되어 있다.

[0221] 초기 결과는, 처리 동안의 살포가 불순물 수준에 거의 영향을 미치지 못했음을 나타낸다. 최적화된 제제는, 특히 한자릿수 내지 두자릿수만큼 감소된 큰 소구체의 수로 나타난 바와 같이 WO 2005/009420에 기재된 예비 제제보다 우수하였다. 오토클레이브에 의한 멸균은 불순물 수준을 약간 감소시키고 0.05%의 USP <729> 제한 내에서 큰 소구체 농도(PFAT5)를 증가시키는 것으로 확인되었다. 이러한 결과는, 최적화된 제제가 여과, 오토클레이브, 또는 이들 2개 공정의 조합에 의한 멸균에 적합하였음을 입증하였다.

표 1

실시예 7의 배치 1/1(살포시키지 않음, 오토클레이브에 의한 멸균)에 대한 안정성 연구

저장 조건	없음	5°C	25°C / 60% 상대 습도	40°C / 75% 상대 습도	50°C / 주위 습도
시점	초기	1개월	1개월	1개월	1개월
설명	부합됨	NCH	NCH	NCH	NCH
화합물 A (% w/w)	61.3	60.7	60.7	60.4	60.1
A-산(%)	0.13	0.25	0.50	0.88	1.32
알려지지 않은 불순물(%)	0.10	0.05	0.05	0.10	0.11
전체 불순물(%)	0.23	0.30	0.55	0.98	1.43
리소-PC (%w/w)	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
FFA (mMol/kg)	2.7	3.2	2.7	2.8	2.3
오스몰랄농도 (mOsmol/Kg)	352	NT	NT	NT	NT
pH	7.6	7.5	7.4	7.2	7.0
평균 입자 크기 (nm)	137.1	138.3	138.6	138.7	146.5
PFAT5 (%)	0.034	0.018	0.016	0.045	0.068
4.99 ㎛ 초과의 평균 # 입자/mL	$7.04x10^4$	$2.95x10^4$	$3.38x10^4$	$1.36x10^5$	$3.17x10^5$
에데트산염 (%w/w)	0.001	NT	NT	NT	NT

약어:
부합됨 = 외래 미립자 물질 및 가시적 오일 액적을 실제적으로 함유하지 않은 백색 내지 연황색의 균질한 에멀젼.
NCH = 변화되지 않음
N/D = 검출되지 않음
NT = 시험되지 않음

[0222]

표 2

실시예 7의 배치 1/2(살포시키지 않음, 여과에 의한 멸균)에 대한 안정성 연구

저장 조건	없음	5°C	25°C / 60% 상대 습도	40°C / 75% 상대 습도	50°C / 주위 습도
시점	초기	1개월	1개월	1개월	1개월
설명	부합됨	NCH	NCH	NCH	NCH
화합물 A (% w/w)	54.4	54.3	54.3	54.0	53.6
A-산(%)	0.05	0.20	0.46	0.86	1.29
알려지지 않은 불순물(%)	0.05	<0.05	<0.05	<0.05	0.05
전체 불순물(%)	0.10	0.20	0.46	0.86	1.34
리소-PC (%w/w)	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
FFA (mMol/kg)	2.8	2.6	2.8	2.4	2.5
오스몰랄농도 (mOsmol/Kg)	317	NT	NT	NT	NT
pH	7.7	7.6	7.4	7.2	7.1
평균 입자 크기 (nm)	134.8	132.7	135.7	132.9	138.1
PFAT5 (%)	0.006	0.007	0.008	0.006	0.015
4.99 ㎛ 초과의 평균 # 입자/mL	$3.84x10^4$	$3.19x10^4$	$4.80x10^4$	$3.55x10^4$	$7.67x10^4$
에데트산염 (%w/w)	0.001	NT	NT	NT	NT

약어:
부합됨 = 외래 미립자 물질 및 가시적 오일 액적을 실제적으로 함유하지 않은 백색 내지 연황색의 균질한 에멀젼.
NCH = 변화되지 않음
N/D = 검출되지 않음
NT = 시험되지 않음

[0223]

표 3

실시예 7의 배치 1/3(살포시키지 않음, 여과 및 오토클레이브에 의한 멸균)에 대한 안정성 연구

저장 조건	없음	5°C	25°C / 60% 상대 습도	40°C / 75% 상대 습도	50°C / 주위 습도
시점	초기	1개월	1개월	1개월	1개월
설명	부합됨	NCH	NCH	NCH	NCH
화합물 A (% w/w)	54.6	54.2	54.2	53.7	53.7
A-산(%)	0.14	0.28	0.54	0.89	1.35
알려지지 않은 불순물(%)	0.05	0.05	0.05	0.10	0.20
전체 불순물(%)	0.19	0.33	0.59	0.99	1.55
리소-PC (%w/w)	N/D	N/D	N/D	N/D	N/D
FFA (mMol/kg)	2.1	2.5	2.5	2.1	2.9
오스몰랄농도 (mOsmol/Kg)	324	NT	NT	NT	NT
pH	7.6	7.5	7.4	7.2	7.1
평균 입자 크기 (nm)	133.7	136.7	135.6	138.1	138.7
PFAT5 (%)	0.020	0.031	0.023	0.028	0.031
4.99 ㎛ 초과의 평균 # 입자/mL	$6.31x10^4$	$1.14x10^5$	$9.34x10^4$	$1.12x10^5$	$1.33x10^5$
에데트산염 (%w/w)	0.001	NT	NT	NT	NT

약어:

부합됨 = 외래 미립자 물질 및 가시적 오일 액적을 실제적으로 함유하지 않은 백색 내지 연황색의 균질한 에멀젼.

NCH = 변화되지 않음

N/D = 검출되지 않음

NT = 시험되지 않음

[0224]

표 4

실시예 7의 배치 2/1(살포시킴, 오토클레이브에 의한 멸균)에 대한 안정성 연구

저장 조건	없음	5°C	25°C / 60% 상대 습도	40°C / 75% 상대 습도	50°C / 주위 습도
시점	초기	1개월	1개월	1개월	1개월
설명	부합됨	NT	NT	NCH	NCH
화합물 A (% w/w)	62.1	NT	NT	61.0	60.5
A-산(%)	0.11	NT	NT	0.92	1.34
알려지지 않은 불순물(%) (%)	0.15	NT	NT	0.16	0.16
전체 불순물(%)	0.26	NT	NT	1.08	1.50
리소-PC (%w/w)	N/D	NT	NT	N/D	N/D
FFA (mMol/kg)	2.4	NT	NT	2.4	2.7
오스몰랄농도 (mOsmol/Kg)	355	NT	NT	NT	NT
pH	7.6	NT	NT	7.2	7.0
평균 입자 크기 (nm)	137.1	NT	NT	138.9	140.9
PFAT5 (%)	0.026	NT	NT	0.028	0.022
4.99 ㎛ 초과의 평균 # 입자/mL	$6.02x10^4$	NT	NT	$1.09x10^5$	$9.72x10^4$
에데트산염 (%w/w)	0.002	NT	NT	NT	NT

약어:

부합됨 = 외래 미립자 물질 및 가시적 오일 액적을 실제적으로 함유하지 않은 백색 내지 연황색의 균질한 에멀젼.

NCH = 변화되지 않음

N/D = 검출되지 않음

NT = 시험되지 않음

[0225]

표 5

실시예 7의 배치 2/2(살포시킴, 여과에 의한 멸균)에 대한 안정성 연구

저장 조건	없음	5°C	25°C / 60% 상대 습도	40°C / 75% 상대 습도	50°C / 주위 습도
시점	초기	1개월	1개월	1개월	1개월
설명	부합됨	NT	NT	NCH	NCH
화합물 A (% w/w)	58.3	NT	NT	57.6	57.3
A-산(%)	<0.05	NT	NT	0.86	1.30
알려지지 않은 불순물(%)	0.10	NT	NT	0.15	0.16
전체 불순물(%)	0.10	NT	NT	1.01	1.46
리소-PC (%w/w)	N/D	NT	NT	N/D	N/D
FFA (mMol/kg)	2.5	NT	NT	2.6	3.2
오스몰랄농도 (mOsmol/Kg)	341	NT	NT	NT	NT
pH	7.7	NT	NT	7.2	7.0
평균 입자 크기 (nm)	133.1	NT	NT	134.6	134.8
PFAT5 (%)	0.003	NT	NT	0.010	0.019
4.99 ㎛ 초과의 평균 # 입자/mL	$2.26x10^4$	NT	NT	$7.04x10^4$	$1.47x10^5$
에데트산염 (%w/w)	0.002	NT	NT	NT	NT

약어:

부합됨 = 외래 미립자 물질 및 가시적 오일 액적을 실제적으로 함유하지 않은 백색 내지 연황색의 균질한 에멀젼.

NCH = 변화되지 않음

N/D = 검출되지 않음

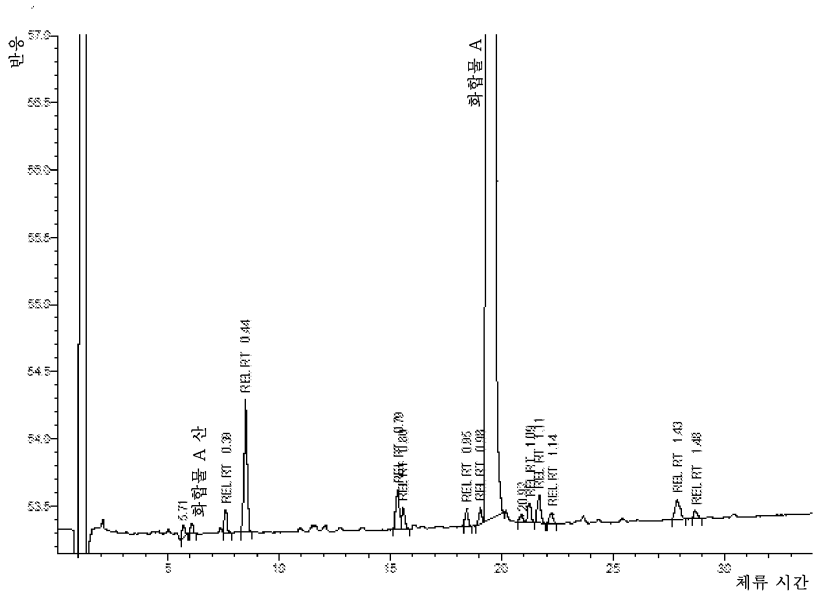
NT = 시험되지 않음

[0226]

도면

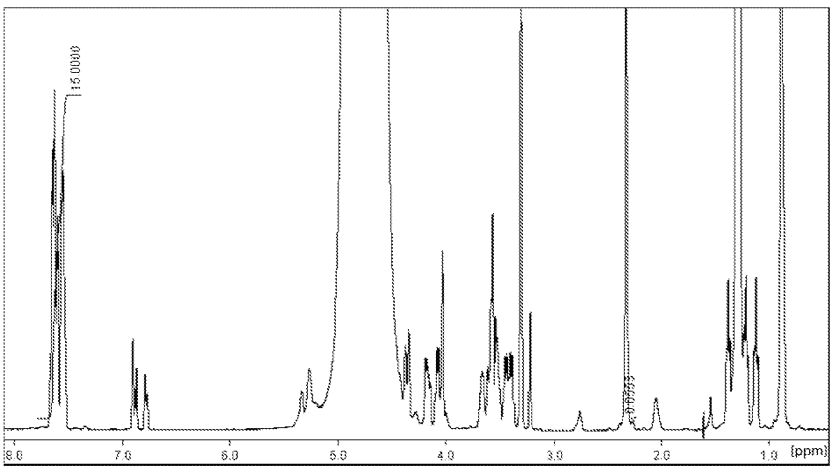
도면1

화합물 A 및 불순물 측정을 위한 크로마토그램



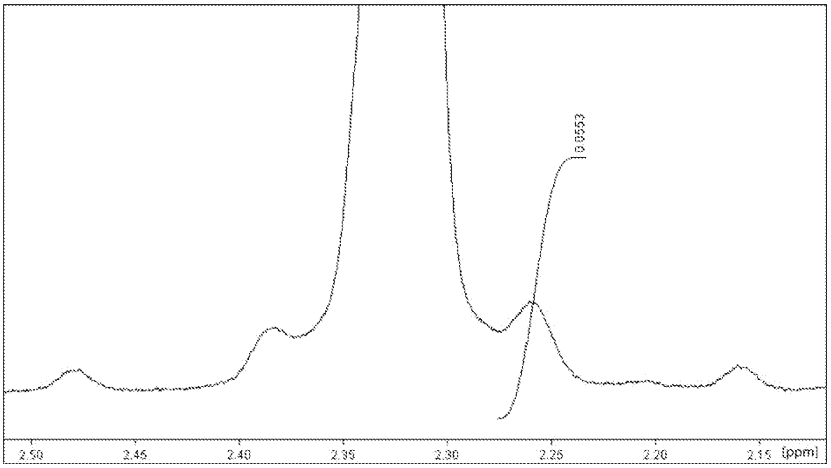
도면2

유리 지방산(FAA) 및 화합물 A 에멀젼 함량 측정을 위한 500 MHz ^{1}H NMR 스펙트럼



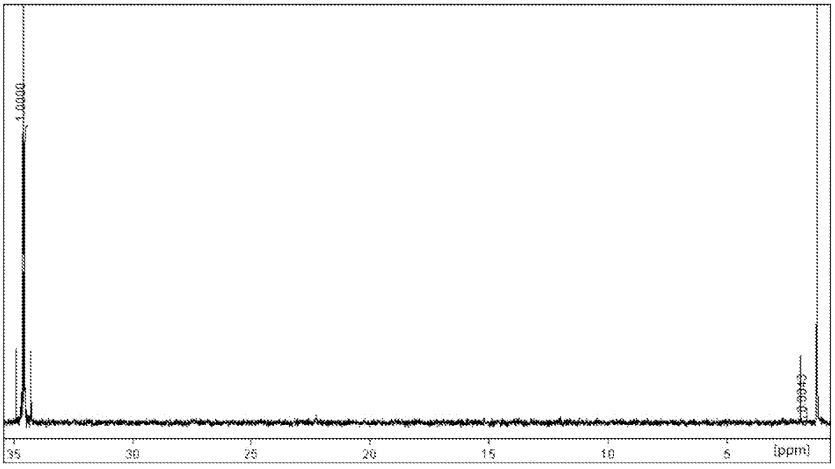
도면3

화합물 A 에멀젼의 FFA 함량 측정에서 유리 지방산(FFA) 메틸렌 양성자 신호 구역에 대해 확장된 500 MHz ^{1}H NMR 스펙트럼



도면4

화합물 A 에멀젼의 리소포스파티도콜린 함량 측정을 위한 ^{31}P NMR 스펙트럼



도면5

화합물 A 에멀젼의 확장된 ^{31}P NMR 스펙트럼

