(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0027941
(43) 공개일자 2022년03월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/704* (2006.01)
A61K 9/127 (2006.01) *A61P 35/02* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0019 (2013.01)
A61K 31/704 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7000486
(22) 출원일자(국제) 2020년06월25일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년01월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/039621
(87) 국제공개번호 WO 2020/264161
국제공개일자 2020년12월30일
(30) 우선권주장
62/868,190 2019년06월28일 미국(US)

(71) 출원인
더 보드 오브 리젠츠 오브 더 유니버시티 오브 텍사스 시스템
미국, 텍사스 78701, 오스틴, 210 웨스트 7 스트리트
몰컬린 바이오테크 인코포레이티드
미국 77007 텍사스주 휴스턴 메모리얼 드라이브 5300 스위트 950
(72) 발명자
픽커 도날드
미국 34212 플로리다주 브레이든턴 골든로드 애비뉴 11717
프리에베 발데마르
미국 77005 텍사스주 휴스턴 에모리 애비뉴 4239
(74) 대리인
특허법인코리아나

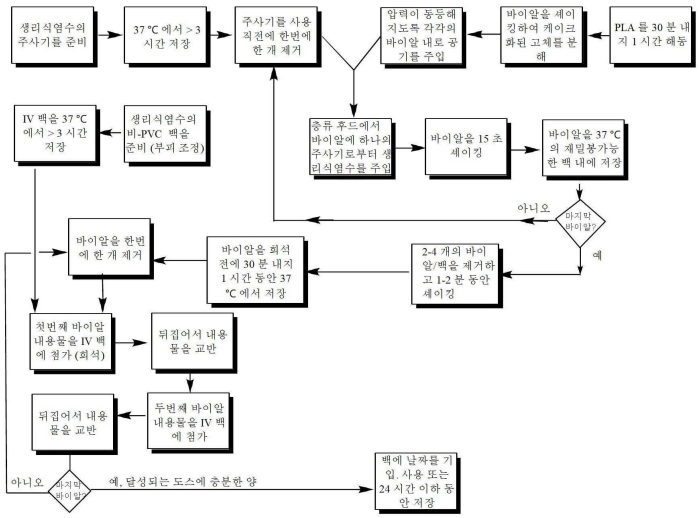
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **리포솜 아나마이신의 재구성 방법**

(57) 요 약

본 발명은 동결건조된 아나마이신의 재구성 방법 및 환자의 치료 방법에 관한 것이다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 9/1277 (2013.01)
A61P 35/02 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

아나마이신의 재구성 방법으로서, 하기 단계를 포함하는 재구성 방법:

미리 데워진 생리식염수를 프리리포솜 아나마이신 동결건조물의 하나 이상의 용기에 첨가하여, 농도 0.5-1.5 mg/mL 의 현탁된 리포솜 아나마이신을 형성하는 단계;

상기 하나 이상의 용기를 24-45 ℃ 에서 유지하는 단계;

상기 현탁된 리포솜 아나마이신을, 미리 데워진 생리식염수로 희석하여 생리식염수 중 농도 0.3-0.7 mg/mL 의 희석된 리포솜 아나마이신을 제공하는 단계;

및

현탁된 리포솜 아나마이신의 상기 하나 이상의 용기 및 상기 희석된 리포솜 아나마이신을 희석 동안에 및 후에 24-45 ℃ 에서 유지하는 단계.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 현탁된 리포솜 아나마이신은 농도가 대략 1 mg/mL 인 재구성 방법.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 희석된 리포솜 아나마이신의 총 중량은 요구되는 유효 도스와 동등한 재구성 방법.

청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 현탁된 리포솜 아나마이신은 그것을 미리 데워진, 생리식염수-함유 IV 백 내로 첨가함으로써 희석되는 재구성 방법.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서, 미리 데워진 생리식염수는 온도가 30-45 ℃ 인 재구성 방법.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서, 현탁된 리포솜 아나마이신의 온도는 희석 전에, 동안에, 및 후에 37 ℃ ± 4 ℃ 의 온도에서 유지되는 재구성 방법.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 희석된 리포솜 아나마이신은 농도가 대략 0.5 mg/mL 인 재구성 방법.

청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 리포솜 아나마이신의 현탁액은 37 ℃ 또는 그 부근에서 유지되고, 희석된 리포솜 아나마이신은 37 ℃ 또는 그 부근에서 유지되는 재구성 방법.

청구항 9

아나마이신의 재구성된 리포솜 제형의 유효 도스의 제조 방법으로서, 하기 단계를 포함하는 제조 방법:

각각 생리식염수 (약) 0.9% 수성 주사 USP 소듐 클로라이드를 함유하는, 주사기 및 비-PVC IV 백을 오븐 또는 백 워머 내에서 적어도 약 3 시간 동안 37 ℃ ± 4 ℃ 에서 데우는 단계로서, 여기에서

주사기 내의 생리식염수의 부피 (단위 mL) 는 재구성될 프리리포솜 동결건조물 아나마이신의 중량 (단위 mg) 과 동등하고,

상기 IV 백 내의 생리식염수의 부피는 모든 주사기 내의 생리식염수의 총량과 대등하고,

상기 IV 백의 부피는 리포솜 아나마이신의 총 도스의 희석을 위해 생리식염수 및 리포솜 아나마이신의 총 부피를 함유하기에 충분한 용량을 갖는 단계;

냉동고로부터 아나마이신의 요망되는 총 도스를 제공하기에 충분한 수의 프리리포솜 아나마이신 동결건조물-함유 바이알을 제거하고, 바이알을 실온에서 30 분 내지 2 시간 동안 정치시키는 단계;

프리리포솜 동결건조물 아나마이신의 각각의 바이알을 격렬히 셰이킹하여 임의의 건조 케이크를 분해하는 단계;

각각의 바이알 내의 압력이 동등해질 때까지 공기 채워진 주사기로부터 각각의 바이알 내로 공기를 주입하는 단계;

최종 아나마이신 농도가 대략 1 mg/mL 가 되도록 오븐 내에서 37 ℃ ± 4 ℃ 에서 유지되는 주사기로부터 일정 부피의 37 ℃ ± 4 ℃ 생리식염수를 중량 등가 바이알의 프리리포솜 동결건조물 아나마이신을 함유하는 바이알에 첨가하고, 생리식염수의 첨가 동안 내내 부압을 유지하는 단계;

즉시 바이알을 15 초 동안 손으로 격렬히 앞뒤로 셰이킹하고, 그 후 바이알을 재밀봉가능한 폴리에틸렌 저장 백 내에 배치하는 단계;

생리식염수를 첨가하고, 바이알을 셰이킹하고, 바이알을 저장 백 내에 배치하는 단계를 아나마이신의 총 도스에 요구되는 모든 바이알이 유사하게 제조될 때까지 반복하는 단계;

모든 바이알을, 한번에 2-4 개 1-2 분 동안, 두번째로, 셰이킹하는 단계;

재구성된 리포솜 아나마이신의 모든 바이알을 37 ℃ ± 4 ℃ 에서 희석을 위해 준비될 때까지, 30 분 내지 1 시간 동안 저장하는 단계;

재구성된 리포솜 아나마이신의 바이알을 37 ℃ ± 4 ℃ 에서의 저장으로부터 한번에 두 개 이하 제거하고, 각각의 바이알을 한번 조심스럽게 뒤집은 후에, 바이알로부터 거품 없는 현탁액을 회수하는 한편 현탁액의 회수 동안 내내 부압을 유지하는 단계;

재구성된 리포솜 아나마이신의 회수된 거품 없는 현탁액을 상기와 같이 제조된, 생리식염수의 미리 데워진 비-PVC IV 백 내로 서서히 도입하고, 제 2 바이알에 대해 단계를 반복하는 단계;

바이알을 제거하고, 현탁액을 회수하고, 현탁액을 미리 데워진 IV 백 내로 도입하는 단계를 아나마이신의 총 도스에 요구되는 재구성된 리포솜 아나마이신의 모든 바이알이 비-PVC IV 백 내로 도입될 때까지 반복하여, 농도 약 0.5 mg/mL 의 최종 재구성된 리포솜 아나마이신을 함유하는 IV 백을 제공하는 단계; 및

거품을 발생시키지 않으면서 용기를 여러번 조심스럽게 뒤집어서 IV 백 내의 생리식염수 및 재구성된 리포솜 아나마이신을 교반하는 단계.

청구항 10

암 치료 방법으로서, 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 희석된 리포솜 아나마이신의 유효 도스를 투여하는 것을 포함하며, 상기 희석된 리포솜 아나마이신은 제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에서와 같이 제조된 것인 치료 방법.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 상기 리포솜 아나마이신은 제 5 항에서와 같이 제조된 것인 치료 방법.

청구항 12

제 10 항에 있어서, 상기 리포솜 아나마이신은 제 6 항에서와 같이 제조된 것인 치료 방법.

청구항 13

제 10 항에 있어서, 상기 리포솜 아나마이신은 제 8 항에서와 같이 제조된 것인 치료 방법.

청구항 14

제 10 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 인간이고, 상기 암은 백혈병 및 림프종으로부터 선택되는 치료 방법.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 상기 암은 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 림프구성 백혈병 (ALL), 만성 림프구성 백혈병 (CLL), 호지킨 림프종, 및 비-호지킨 림프종으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 치료 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 출원은 2019 년 6 월 28 일에 출원된 미국 가출원 제 62/868,190 호의 우선권을 주장하며, 이 문헌의 공개는 마치 본원에 그 전문이 기재된 것처럼 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0002] 아나마이신은 안트라센 구조 패밀리의 암 화학요법제이다. 그것의 물리적 및 약리학적 특성 때문에, 약물이 리포솜으로서 제형화되는 도세쥐 형태를 위한 아나마이신의 조성물이 기재된 바 있다 (US 7,238,366 참고). 난치성 급성 림프모구성 백혈병이 재발된 성체 환자에서의 (M. Wetzler, et al., Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia, 13 (4), 430-434 August 2013) 및 독소루비신-저항성 유방암의 치료에서의 (D. J. Booser et al., Cancer Chemother. Pharmacol. 50; 6-8, 2002) 리포솜 아나마이신에 관해 임상 시험이 기재된 바 있다.

[0003] 약물 전달 시스템에서, 정확한 도세쥐가 투여되는 것을 보장하여, 그에 따라 가장 효과적인 치료를 제공하면서도, 불순물에 의해 야기되는 원치 않는 부작용을 회피하기 위해 일정한 순도 및 품질의 약물 제형을 생산할 수 있는 것이 바람직하다. 게다가, 불량하게 유지되는 또는 부적절하게 제형화되는 약물 물질은 투여 전에 분해되어, 그것을 비효과적으로 만들어서, 비싼 활성 제약 성분의 폐기물을 초래할 수 있다. 규제 표준은 또한 약물의 순도 및 약물의 양의 일정한 수준이 라벨에 명시된 절차에 따라 제공되는 것을 필요하게 만든다.

[0004] 아나마이신은 그것의 고유의 물리적 특성 때문에, 및 특정 조건 하에 모약물 및 리포솜 제형 둘 모두의 고유의 불안정성 때문에 특히 곤란한 제형화 도전을 제시한다. 그러므로 순도를 보장하고 분해를 회피하는 리포솜 아나마이신의 도세쥐 형태를 제조하는 일정한 방법을 찾는 것이 유리할 것이다.

발명의 내용

[0005] 프리리포솜 아나마이신 동결건조물을 재구성하여 리포솜 아나마이신 현탁액을 형성하는 방법이 제공된다.

[0006] 아나마이신의 재구성 방법으로서, 하기 단계를 포함하는 방법이 또한 제공된다:

[0007] 미리 데워진 생리식염수 (saline) 를 프리리포솜 아나마이신 동결건조물의 하나 이상의 용기에 첨가하여, 농도 약 0.5-1.5 mg/mL 의 현탁된 리포솜 아나마이신을 형성하는 단계;

[0008] 상기 하나 이상의 용기를 24-45 ℃ 에서 유지하는 단계;

[0009] 상기 현탁된 리포솜 아나마이신을, 미리 데워진 생리식염수로 희석하여 생리식염수 중 농도 약 0.5-1.5 mg/mL 의 리포솜 아나마이신을 제공하는 단계;

[0010] 및

[0011] 현탁된 리포솜 아나마이신의 상기 하나 이상의 용기 및 상기 희석된 리포솜 아나마이신을 희석 동안에 및 후에 24-45℃ 에서 유지하는 단계.

[0012] 아나마이신의 재구성된 리포솜 제형의 유효 도스 (dose) 의 제조 방법으로서, 하기 단계를 포함하는 방법이 또한 제공된다:

[0013] 각각 생리식염수 (약) 0.9% 수성 주사 USP 소듐 클로라이드를 함유하는, 주사기 및 비-PVC IV 백을 오븐 또는 백 워머 내에서 적어도 약 3 시간 동안 37 ℃ ± 4 ℃ 에서 데우는 단계로서, 여기에서

[0014] 주사기 내의 생리식염수의 부피 (단위 mL) 는 재구성될 프리리포솜 동결건조물 아나마이신의 중량 (단위 mg) 과 동등하고,

[0015] 상기 IV 백 내의 생리식염수의 부피는 모든 주사기 내의 생리식염수의 총량과 대등하고,

[0016] 상기 IV 백의 부피는 리포솜 아나마이신의 총 도스의 희석을 위해 생리식염수 및 리포솜 아나마이신의 총 부피를 함유하기에 충분한 용량을 갖는 단계;

[0017] 냉동고로부터 아나마이신의 요망되는 총 도스를 제공하기에 충분한 수의 프리리포솜 아나마이신 동결건조물-함유 바이알을 제거하고, 바이알을 실온에서 30 분 내지 2 시간 동안 정치시키는 단계;

[0018] 프리리포솜 동결건조물 아나마이신의 각각의 바이알을 격렬히 셰이킹하여 임의의 건조 케이크를 분해하는 단계;

[0019] 각각의 바이알 내의 압력이 동등해질 때까지 공기 채워진 주사기로부터 각각의 바이알 내로 공기를 주입하는 단계;

[0020] 최종 아나마이신 농도가 대략 1 mg/mL 가 되도록 오븐 내에서 37 ℃ ± 4 ℃ 에서 유지되는 주사기로부터 일정 부피의 37 ℃ ± 4 ℃ 생리식염수를 중량 등가 바이알의 프리리포솜 동결건조물 아나마이신을 함유하는 바이알에 첨가하고, 생리식염수의 첨가 동안 내내 부압을 유지하는 단계;

[0021] 즉시 바이알을 15 초 동안 손으로 격렬히 앞뒤로 셰이킹하고, 그 후 바이알을 재밀봉가능한 폴리에틸렌 저장 백 내에 배치하는 단계;

[0022] 생리식염수를 첨가하고, 바이알을 셰이킹하고, 바이알을 저장 백 내에 배치하는 단계를 아나마이신의 총 도스에 요구되는 모든 바이알이 유사하게 제조될 때까지 반복하는 단계;

[0023] 모든 바이알을, 한번에 2-4 개 1-2 분 동안, 두번째로, 셰이킹하는 단계;

[0024] 재구성된 리포솜 아나마이신의 모든 바이알을 37 ℃ ± 4 ℃ 에서 희석을 위해 준비될 때까지, 30 분 내지 1 시간 동안 저장하는 단계;

[0025] 재구성된 리포솜 아나마이신의 바이알을 37 ℃ ± 4 ℃ 에서의 저장으로부터 한번에 두 개 이하 제거하고, 각각의 바이알을 한번 조심스럽게 뒤집은 후에, 바이알로부터 거품 없는 현탁액을 회수하는 한편 현탁액의 회수 동안 내내 부압을 유지하는 단계;

[0026] 재구성된 리포솜 아나마이신의 회수된 거품 없는 현탁액을 상기와 같이 제조된, 생리식염수의 미리 데워진 비-PVC IV 백 내로 서서히 도입하고, 제 2 바이알에 대해 이 과정을 반복하는 단계;

[0027] 바이알을 제거하고, 현탁액을 회수하고, 현탁액을 미리 데워진 IV 백 내로 도입하는 단계를 아나마이신의 총 도스에 요구되는 재구성된 리포솜 아나마이신의 모든 바이알이 비-PVC IV 백 내로 도입될 때까지 반복하여, 농도 약 0.5 mg/mL 의 최종 재구성된 리포솜 아나마이신을 함유하는 IV 백을 제공하는 단계; 및

[0028] 거품을 발생시키지 않으면서 용기를 여러번 조심스럽게 뒤집어서 IV 백 내의 생리식염수 및 재구성된 리포솜 아나마이신을 교반하는 단계.

[0029] 암 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게, 하기에 의해 제조된 희석된 리포솜 아나마이신의 유효 도스를 투여하는 것을 포함하는 방법이 또한 제공된다

[0030] 미리 데워진 생리식염수를 프리리포솜 아나마이신 동결건조물의 하나 이상의 용기에 첨가하여, 농도 약 0.5-1.5 mg/mL 의 리포솜 아나마이신 현탁액을 형성하는 단계;

[0031] 상기 하나 이상의 용기를 24-45 ℃ 에서 유지하는 단계;

[0032] 상기 현탁된 리포솜 아나마이신을, 미리 데워진 생리식염수로 희석하여 생리식염수 중 농도 약 0.3 - 0.7 mg/mL 의 리포솜 아나마이신을 제공하는 단계; 및

[0033] 현탁된 리포솜 아나마이신의 상기 하나 이상의 용기 및 상기 희석된 리포솜 아나마이신을 희석 동안에 및 후에 24-45℃ 에서 유지하는 단계.

[0034] 암 치료용 약제의 제조에 있어서의, 상기 방법에 따라 제조된 희석된 재구성된 리포솜 아나마이신의 용도가 또한 제공된다.

[0035] 암 치료에서 사용하기 위한, 상기 방법에 따라 제조된 희석된 재구성된 리포솜 아나마이신이 또한 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0036] 도 1. 프리리포솜 아나마이신 동결건조물로부터 리포솜 아나마이신을 재구성하는 방법을 예시하는, 도식적 표현.

도 2. 20 - 25℃ 샘플에 대한 히스토그램 결과 오버레이.

도 3. 28 - 42℃ 샘플에 대한 히스토그램 결과 오버레이.

도 4. 20 - 42℃ 샘플에 대한 히스토그램 결과 오버레이.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0037] **상세한 설명**

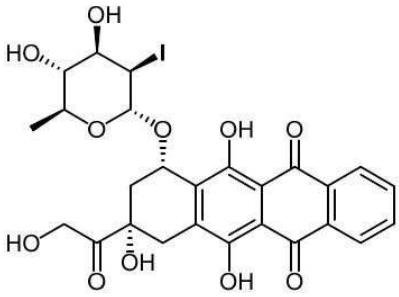
[0038] 안정성이 개선되고 순도가 높은 리포솜 아나마이신의 제형의 제조 방법에 제공된다.

[0039] ***정의***

[0040] 다르게 정의되지 않으면, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명(들)이 속하는 기술분야의 기술자에 의해 통상적으로 이해되는 바와 동일한 의미를 갖는다.

[0041] 본원에서 사용되는, 하기의 용어는 아래 정의되는 의미를 갖는다.

[0042] 용어 "아나마이신" 은 하기 구조를 갖는, 화합물 (7S,9S)-7-(((2R,3R,4R,5R,6S)-4,5-디히드록시-3-아이오도-6-메틸테트라히드로-2H-피란-2-일)옥시)-6,9,11-트리히드록시-9-(2-히드록시아세틸)-7,8,9,10-테트라히드로테트라센-5,12-디온을 의미한다:



[0043]

[0044] 용어 "리포솜", "리포솜의" 등은 일반적으로, 지질, 지방산, 지질 이중층 유형 구조, 단일라멜라 소포 및 무정형 지질 소포를 포함하는 구형 구조를 의미한다. 전형적으로, 리포솜은 포획된 수성 부피를 함유하는 완전히 닫힌 지질 이중층 막이다. 리포솜은 아나마이신이 이중층 내부에 있고, 이중층의 일부이고, 이중층 상에 흡착될 수 있는 비전형적인 형태를 포함한다. 리포솜은 단일라멜라 소포 (단일 이중층 막을 보유함) 또는 다중라멜라 소포 (각각 수성층에 의해 다음에 있는 것과 분리되는, 다중 막 이중층을 특징으로 하는 양파 같은 구조) 일 수 있다. 이중층은 소수성 "꼬리" 영역 및 친수성 "머리" 영역을 갖는 2 개의 지질 단층으로 구성된다. 막 이중층의 구조는 지질 단층의 소수성 (비극성) "꼬리" 가 이중층의 중심을 향해 배향되는 한편, 친수성 "머리" 가 수성 상을 향해 배향되는 구조이다.

[0045] 용어 "프리리포솜-동결건조물" 및 "프리리포솜 동결건조물" 은 수용액의 첨가시에 리포솜을 형성할 비-수성 물질을 의미할 것이다. 일부 구현예에서 비-수성 물질은 건조 (비-액체, 비-겔에서와 같이) 물질이다. 동결건조물은 확장적으로 사용되며, 비-휘발성 물질로부터의 동결된 액체의 승화의 건조 잔류물, 회전 증발 및 유사한 절차의 잔류물, 및 수성 상의 첨가시에 (교반하면서 또는 교반하지 않으면서) 리포솜을 초래할 건조 조성물을 포함한다. "프리리포솜-동결건조물" 이 동결건조 후의 리포솜 형태가 아니라는 것이 특히 이해될 것이다.

[0046] 용어 "프리리포솜 아나마이신 동결건조물" 은 약물이 아나마이신인 하나의 프리리포솜-동결건조물이다. 일부 구현예에서, 동결건조물은 미국 특허 공보 2005/0238707 에 제시된 절차에 따라 제조되며, 이 문헌은 모든 목적을 위해 본원에 참조로 포함된다.

[0047] 용어 "미리 데워진" 은 물품 또는 용액 또는 현탁액이 약 24-45℃, 예컨대 30-45 ℃, 예를 들어, 37 ℃ ± 4

℃, 또는 37 ℃ ± 2 ℃, 37 ℃ ± 1 ℃ 의 온도로 데워지는 것을 의미한다.

[0048] 용어 "고순도 아나마이신 프리리포솜 동결건조물" 은 검증된 표준 샘플을 사용하여 HPLC 에 의해 분석할 때 물질의 순도가 95% 아나마이신 이상임을 의미한다. 일부 구현예에서, 아나마이신은 적어도 96% 순수, 또는 적어도 97% 순수, 또는 적어도 98% 순수, 또는 적어도 99% 순수하다.

[0049] 상기 부분에서, 다수의 약어 및 두문자어가 사용되었고, 이들의 전체 설명이 하기와 같이 제공된다:

[0050] DMPC 디미리스토일 포스파티딜콜린

[0051] DMPG 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-[포스포-(1'-rac- 글리세롤) (소듐 염)

[0052] DMSO 디메틸 술폭시드

[0053] IV 정맥내

[0054] DEHP 비스(2-에틸헥실) 프탈레이트

[0055] PLA 프리리포솜 동결건조된 아나마이신

[0056] PVC 폴리비닐 클로라이드

[0057] WFI 주사용수; USP 에 따름

[0058] 이 명세서 전체에서 및 뒤따르는 청구항에서, 문맥이 다르게 요구하지 않으면, 단어 "포함한다", 또는 변형 예컨대 "포함된다" 또는 "포함하는" 은 언급된 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 군의 포함을 의미하지만 임의의 다른 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 군의 배제를 의미하지 않는다고 이해될 것이다. 그러한 명시된 범위의 인용에 의해, 인용된 범위가 또한 인용된 범위 사이의 모든 그들 특정 정수 양을 포함하는 것이 본원에서 의도된다. 예를 들어, 약 24-45℃ 의 범위는 24, 30, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 및 45 ℃ 를 또한 망라하는 것이 의도된다.

[0059] 이 특허 명세서에서 언급된 각각의 미국 특허 및 국제 특허 출원의 전체 공개는 모든 목적을 위해 본원에 참조로 전부 포함된다.

[0060] 우수한 균일성 및 안정성을 갖는 리포솜 아나마이신의 제조 방법이 또한 제공된다. 우수한 균일성 및 안정성을 갖는 리포솜 아나마이신의 신규한 제조 방법이 제공된다. 특히, 아나마이신의 재구성 방법으로서, 하기 단계를 포함하는 방법이 제공된다:

[0061] 미리 데워진 생리식염수를 프리리포솜 아나마이신 동결건조물의 하나 이상의 용기에 첨가하여, 농도 약 0.5 - 1.5 mg/mL 의 현탁된 리포솜 아나마이신을 형성하는 단계;

[0062] 상기 하나 이상의 용기를 24-45 ℃ 에서 유지하는 단계;

[0063] 상기 현탁된 리포솜 아나마이신을, 미리 데워진 생리식염수로 희석하여 생리식염수 중 농도 약 0.5 - 1.5 mg/mL 의 리포솜 아나마이신을 제공하는 단계; 및

[0064] 현탁된 리포솜 아나마이신의 상기 하나 이상의 용기 및 상기 희석된 리포솜 아나마이신을 희석 동안에 및 후에 24-45℃ 에서 유지하는 단계.

[0065] 일부 구현예에서, 리포솜 아나마이신 현탁액은 농도가 0.5 - 1.5 mg/mL 이다. 일부 구현예에서, 리포솜 아나마이신 현탁액은 농도가 0.8 - 1.2 mg/mL 이다. 일부 구현예에서, 리포솜 아나마이신 현탁액은 농도가 약 1 mg/mL 이다.

[0066] 일부 구현예에서, 미리 데워진 생리식염수-함유 IV 백 내로 첨가되는 희석된 현탁액 내의 아나마이신의 총 중량은 요구되는 유효 도스와 동등하다.

[0067] 일부 구현예에서, 현탁된 리포솜 아나마이신은 그것을 미리 데워진 생리식염수-함유 IV 백 내로 첨가함으로써 희석된다. 일부 구현예에서, 생리식염수-함유 IV 백은 온도가 30 - 45 ℃ 이다. 일부 구현예에서, 생리식염수-함유 IV 백은 온도가 37 ℃ ± 4 ℃ 이다.

[0068] 일부 구현예에서, 재구성된 리포솜 아나마이신은 24 ℃ 또는 그 초과에서 형성된다. 일부 구현예에서, 재구성된 리포솜 아나마이신은 희석 전에 및 동안에, 및 주입 전에 및 동안에 24 ℃ 또는 그 초과에서 유지된다. 놀랍게도 리포솜 아나마이신은 24 ℃ 미만에서 불안정하다는 것이 발견되었다.

[0069] 일부 구현예에서, 재구성된 리포솜 아나마이신은 30 - 45 ℃ 의 온도에서 유지된다. 일부 구현예에서, 재구성된 리포솜 아나마이신은 30 - 42 ℃ 의 온도에서 유지된다. 일부 구현예에서, 재구성된 리포솜 아나마이신은 37 ℃ ± 4 ℃ 의 온도에서 유지된다. 일부 구현예에서, 리포솜 아나마이신의 현탁액은 37 ℃ 또는 그 부근에서 유지되고, 희석된 리포솜 아나마이신은 37℃ 또는 그 부근에서 유지된다.

[0070] 일부 구현예에서, 희석된 리포솜 아나마이신은 농도가 약 0.5 mg/mL 이다.

[0071] 일부 구현예에서, 보호 슬리브가 IV 드립 라인 상에 사용되어 희석된 리포솜 아나마이신이 37 ℃ ± 4 ℃ 또는 초과의 온도에서 전달되는 것을 보장한다. 일부 구현예에서, 슬리브는 가열된다. 일부 구현예에서, 슬리브는 절연된다.

[0072] 일부 구현예에서, 아나마이신의 재구성 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0073] 37 ℃ ± 4 ℃ 의 생리식염수를 프리리포솜 아나마이신 동결건조물의 하나 이상의 용기에 첨가하여, 농도 약 1 mg/mL 의 현탁된 리포솜 아나마이신을 형성하는 단계;

[0074] 상기 하나 이상의 용기를 37 ℃ ± 4 ℃ 에서 유지하는 단계;

[0075] 상기 현탁된 리포솜 아나마이신을, 37 ℃ ± 4 ℃ 의 생리식염수로 희석하여 생리식염수 중 농도 약 0.5 mg/mL 의 리포솜 아나마이신을 제공하는 단계; 및

[0076] 현탁된 리포솜 아나마이신의 상기 하나 이상의 용기 및 상기 희석된 리포솜 아나마이신을 희석 동안에 및 후에 37 ℃ ± 4 ℃ 에서 유지하는 단계.

[0077] 일부 구현예에서, 희석된 리포솜 아나마이신은 투여 전에 및 동안에 37 ℃ ± 4 ℃ 에서 유지된다.

[0078] 일부 구현예에서, 동결건조된 아나마이신의 용기는 미리 데워진 생리식염수의 첨가 후에 리포솜을 형성하기에 충분한 혼합을 허용하는 적어도 4 mL 의 헤드스페이스를 갖는 바이알이다. 일부 구현예에서, 바이알은 50 mL 크기이다.

[0079] 일부 구현예에서, 아나마이신의 재구성된 리포솜 제형의 유효 도스의 제조 방법은 하기 단계를 포함한다:

[0080] 각각 생리식염수 (약) 0.9% 수성 주사 USP 소듐 클로라이드를 함유하는, 주사기 및 비-PVC IV 백을 오븐 또는 백 워머 내에서 적어도 약 3 시간 동안 37 ℃ ± 4 ℃ 에서 데우는 단계로서, 여기에서

[0081] 주사기 내의 생리식염수의 부피 (단위 mL) 는 재구성될 프리리포솜 동결건조물 아나마이신의 중량 (단위 mg) 과 동등하고,

[0082] 상기 IV 백 내의 생리식염수의 부피는 모든 주사기 내의 생리식염수의 총량과 대등하고,

[0083] 상기 IV 백의 부피는 리포솜 아나마이신의 총 도스의 희석을 위해 생리식염수 및 리포솜 아나마이신의 총 부피를 함유하기에 충분한 용량을 갖는 단계;

[0084] 냉동고로부터 아나마이신의 요망되는 총 도스를 제공하기에 충분한 수의 프리리포솜 아나마이신 동결건조물-함유 바이알을 제거하고, 바이알을 실온에서 30 분 내지 2 시간 동안 정치시키는 단계;

[0085] 프리리포솜 동결건조물 아나마이신의 각각의 바이알을 격렬히 셰이킹하여 임의의 건조 케이크를 분해하는 단계;

[0086] 각각의 바이알 내의 압력이 동등해질 때까지 공기 채워진 주사기로부터 각각의 바이알 내로 공기를 주입하는 단계;

[0087] 최종 아나마이신 농도가 대략 1 mg/mL 가 되도록 오븐 내에서 37 ℃ ± 4 ℃ 에서 유지되는 주사기로부터 일정 부피의 37 ℃ ± 4 ℃ 생리식염수를 중량 등가 바이알의 프리리포솜 동결건조물 아나마이신을 함유하는 바이알에 첨가하고, 생리식염수의 첨가 동안 내내 부압을 유지하는 단계;

[0088] 즉시 바이알을 15 초 동안 손으로 격렬히 앞뒤로 셰이킹하고, 그 후 바이알을 재밀봉가능한 폴리에틸렌 저장 백 내에 배치하는 단계;

[0089] 생리식염수를 첨가하고, 바이알을 셰이킹하고, 바이알을 저장 백 내에 배치하는 단계를 아나마이신의 총 도스에 요구되는 모든 바이알이 유사하게 제조될 때까지 반복하는 단계;

[0090] 모든 바이알을, 한번에 2-4 개 1-2 분 동안, 두번째로, 셰이킹하는 단계;

[0091] 재구성된 리포솜 아나마이신의 모든 바이알을 37 ℃ ± 4 ℃ 에서 희석을 위해 준비될 때까지, 30 분 내지 1 시간 동안 저장하는 단계;

[0092] 재구성된 리포솜 아나마이신의 바이알을 37 ℃ ± 4 ℃ 에서의 저장으로부터 한번에 두 개 이하 제거하고, 각각의 바이알을 한번 조심스럽게 뒤집은 후에, 바이알로부터 거품 없는 현탁액을 회수하는 한편 현탁액의 회수 동안 내내 부압을 유지하는 단계;

[0093] 재구성된 리포솜 아나마이신의 회수된 거품 없는 현탁액을 상기와 같이 제조된, 생리식염수의 미리 데워진 비-PVC IV 백 내로 서서히 도입하고, 제 2 바이알에 대해 이 과정을 반복하는 단계;

[0094] 바이알을 제거하고, 현탁액을 회수하고, 현탁액을 미리 데워진 IV 백 내로 도입하는 단계를 아나마이신의 총 도스에 요구되는 재구성된 리포솜 아나마이신의 모든 바이알이 비-PVC IV 백 내로 도입될 때까지 반복하여, 농도 약 0.5 mg/mL 의 최종 재구성된 리포솜 아나마이신을 함유하는 IV 백을 제공하는 단계; 및

[0095] 거품을 발생시키지 않으면서 용기를 여러번 조심스럽게 뒤집어서 IV 백 내의 생리식염수 및 재구성된 리포솜 아나마이신을 교반하는 단계.

[0096] 일부 구현예에서, 프리리포솜 아나마이신 동결건조물은 아나마이신, 하나 이상의 지질, 및 하나 이상의 비-이온성 계면활성제로 구성된다. 일부 구현예에서, 지질은 DMPC 및 DMPG 를 포함하고, 비-이온성 계면활성제는 소르비탄의 에톡시화에 뒤이어 카르복시산의 첨가로부터 형성되는 폴리소르베이트-유형 계면활성제를 포함한다.

일부 구현예에서, 비-이온성 계면활성제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트를 포함한다. 일부 구현예에서, 프리리포솜 아나마이신 동결건조물은 1.8 - 2.2 wt % 아나마이신; 3.0 - 3.4 wt % 폴리소르베이트 20; 및 94.4 - 95.2 wt % 의 DMPC 및 DMPG 로부터 선택되는 지질을 포함한다. 일부 구현예에서, DMPC 는 65.3 - 67.3 wt % 이고, DMPG 는 27.1 - 29.9 wt % 이다.

[0097] 치료 방법으로서, 이를 필요로 하는 환자에게, 상기 방법에 의해 프리리포솜 아나마이신 동결건조물로부터 제조되고 (여기에서 리포솜 제형의 온도는 재구성 및 투여 동안 내내 37 ℃ ± 4 ℃ 에서 유지된다) 24 시간 내에 사용되는, 재구성된 리포솜 아나마이신의 유효 도스의 주입에 의하는 방법이 또한 제공된다.

[0098] 이를 필요로 하는 환자에게 상기와 같이 제조된 희석된 리포솜 아나마이신의 유효 도스를 투여하는 것을 포함하는 암 치료를 위한 상기 재구성된 리포솜 아나마이신의 용도가 또한 제공된다. 일부 구현예에서, 암은 유방암, 백혈병, 급성 골수성 백혈병, 급성 림프모구성 백혈병, 위암, 호지킨 및 비-호지킨 림프종, 난소암, 갑상선암, 결장암, 이행 세포 방광암, 및 빌름스 종양으로부터 선택된다.

[0099] 본원에 기재된 바와 같이 제조된 재구성된 리포솜 아나마이신은 특정 인간 암, 예컨대 유방암; 백혈병, 이에 포함되는 예를 들어 급성 골수성 백혈병 (AML) 및 급성 림프모구성 백혈병; 위암; 호지킨 및 비-호지킨 림프종; 난소암; 갑상선암; 결장암; 이행 세포 방광암; 및 빌름스 종양의 치료에 유용하다.

[0100] ***도세쥐 및 투여 경로.***

[0101] 일반적으로, 재구성된 리포솜 제형은 치료가 유익할 상태를 갖는 환자의 치료를 위해 재구성의 24 시간 내에 사용된다. 약물의 정맥내 투여는 표준 방법에 의해 달성되고, 도세쥐 양에 따라, 110 내지 130 분 내에 완료된다.

[0102] 리포솜 아나마이신은 암의 치료 방법 및 포유류, 특히 인간에서의 종양 성장의 저해 방법에서 사용된다. 치료될 수 있는 암은 백혈병 및 림프종을 포함한다. 특히, 아나마이신은 급성 골수성 백혈병 (AML), 만성 골수성 백혈병 (CML), 급성 림프구성 백혈병 (ALL) 및 만성 림프구성 백혈병 (CLL) 을 포함하는 백혈병의 치료에서 사용될 수 있다. 리포솜 아나마이신은 호지킨 및 비-호지킨 림프종을 포함하는 림프종의 치료에서 사용될 수 있다. 방법은 포유류에게 유효량의 약물 조성물을 투여하는 것을 수반한다.

[0103] 투여 단계는 적합하게는 비경구일 수 있고 정맥내, 동맥내, 근육내, 림프관내, 복막내, 피하, 흉막내, 척추강내 주입에 의하거나, 또는 국소 적용 도세쥐에 의할 수 있다. 일부 구현예에서 아나마이신은 정맥내 투여된다.

일부 구현예에서, 그러한 투여는 종양 퇴행 또는 소멸이 달성될 때까지 반복되는 투여 섭생법이고, 종양 요법 예컨대 수술 또는 상이한 제제를 사용하는 화학요법의 형태와 함께 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 조성물의 투여되는 도스는 그것이 투여되는 포유류 대상체에 대해 대략 120 내지 250 mg/m^2 이다.

[0104] 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 설명되며, 실시예는 어떤 식으로든 본 발명의 범위에 대해 제한을 부과하는 것으로 해석되면 안된다. 반대로, 다양한 다른 구현예, 변형예, 및 그의 균등물에 의지할 수 있다는 것

이 분명히 이해될 것이며, 이들은 본원의 설명을 읽은 후에 본 발명의 주제 및/또는 첨부된 청구범위에서 벗어나지 않으면서 당업자에게 스스로를 시사할 수 있다.

[0105] ***실시예 1***

[0106] ***일반적 방법***

[0107] A. 물질

[0108] 프리리포솜 아나마이신 동결건조물을 DMPC, DMPG, 및 폴리소르베이트 20, 및 아나마이신을 포함하는 분말로서 제조했다.

[0109] 디미리스토일 포스파티딜콜린 (DMPC) 및 1,2-디미리스토일-sn-글리세로-3-[포스포르-rac-(1-글리세롤)] 소듐 염 (DMPG) 을 Nippon Fine Chemicals, Inc. (오사카, 일본) 로부터 건조 분말로서 얻었다.

[0110] 아나마이신을, THF 용매화합물 (>95% 순수) (MW=640.39) 로서 이전에 기재된 바와 같이 약간 변형하여 합성했다 (Horton, D., Priebe, W. 4-demethoxy-3'-desamino-2'-halo-anthracyclines and pharmaceutical compositions containing same. 미국 특허 제 4,537,882 호, 1985).

[0111] 보통의 생리식염수를 Abbott Laboratories (노스 시카고, 일리노이) 로부터 얻었다.

[0112] 하기 실시예에서, 프리-리포솜 아나마이신의 재구성을 다음의 방법에 따라 수행했다:

[0113] ***단계 1: 생리식염수 주사기 및 IV 백의 준비***

[0114] 모든 절차를 층류 후드 또는 클린 룸에서 멸균 기술을 이용하여 수행했다.

[0115] 생리식염수 (0.9% 소듐 클로라이드, 주사 USP) 의 주사기 (45 mL) 를, 사용될 리포솜 아나마이신의 각각의 45 mg 바이알에 대해 하나씩 준비했다. 생리식염수의 이들 주사기를 프리리포솜 아나마이신의 재구성에 사용했다. 예를 들어, 리포솜 아나마이신의 총 도스가 360 mg 인 경우에, 여덟 개의 주사기를 준비했다.

[0116] 주사기를 37 ℃ 오븐 또는 IV 백 워머 내에 적어도 2-3 시간 동안 배치했다.

[0117] 프리리포솜 아나마이신의 재구성에 사용되는 주사기 내의 생리식염수의 총 부피와 동등한, 부가적 부피의 생리식염수를 함유하는 비-PVC IV 백을 준비했다. IV 백의 크기는 주사기 내의 생리식염수의 부피의 두 배를 함유하기에 충분한 부피를 가졌다. 예를 들어, 연구 약물의 총 도스가 360 mg 인 경우에, 프리리포솜 아나마이신의 여덟 개의 (8) 45-mg 바이알이 요구되며, 각각 45 mL 의 생리식염수 또는 360 mL 총 생리식염수를 요구한다. 따라서, 또한 360 mL 생리식염수를 함유하는 비-PVC IV 백을 준비했다. 이는 생리식염수의 표준 1,000 mL 비-PVC IV 백으로부터 640 mL 의 생리식염수를 제거하여 완수했다. 1000 mL IV 백은 백에 남아 있는 생리식염수의 부피의 두 배, 즉, 2 x 360 mL = 720 mL 를 보유하기에 충분한 크기를 가졌다.

[0118] 준비한 생리식염수 IV 백을, 제조사 지침에 따라 대략 37 ℃ 로 예열된 상업적으로 입수가능한 IV 백 워머 또는 37 ℃ 로 가열된 오븐 내에서, 데웠다. IV 백을 후속 단계에서 사용하기 전에 백 워머 또는 오븐 내에 대략 2-3 시간 동안 배치하여, IV 백이 약 37 ℃ 의 온도에 도달하게 했다.

[0119] ***단계 2: 프리리포솜 아나마이신 동결건조물의 재구성***

[0120] 조합된 중량이 약물의 총 요구되는 도스를 제공하기에 충분한, 프리리포솜 아나마이신 동결건조물의 바이알 (각각, THF 용매화합물 중량을 포함하지 않는, 45 mg 의 아나마이신) 을 냉동고로부터 제거하고, 실온에서 약 30 분 내지 약 2 시간 정치했다. 바이알을 격렬히 세이킹하여 형성된 프리리포솜 동결건조물 아나마이신의 임의의 건조 케이크를 분해했다.

[0121] 바이알을 층류 후드로 이동시키고, 공기-채워진 주사기를 이용하여 공기 압력이 동등해질 때까지 각각의 바이알 내로 공기를 주입했다. 37 ℃ 오븐 또는 37 ℃ 로 예열된 IV 백 워머로부터 45 mL 생리식염수의 주사기를 한번에 한 개 제거하고 재구성에 즉시 이용했다. 가능한 냉각을 최소화하기 위해서 동결건조된 프리리포솜 아나마이신이 재구성되는 후드 내에 또는 후드 바로 옆에 백 워머 또는 오븐을 위치시켰다. 재구성에 사용되는 생리식염수는 바이알 내의 동결건조된 약물 제품과 혼합될 때 37 ℃ (± 4 ℃) 였다.

[0122] 주사기를 프리리포솜 아나마이신 동결건조물과 혼합하기 직전에 백 워머 또는 오븐으로부터 한번에 한 개 제거했다. 예를 들어, 45 mL 생리식염수의 주사기를 37 ℃ IV 백 워머 또는 오븐으로부터 제거하고, 45 mL 의 37 ℃ 생리식염수를 프리리포솜 아나마이신 동결건조물의 첫번째 45-mg 바이알에 첨가하여, 대략 1 mg/mL 의 최

종 아나마이신 농도를 제공했다. 첨가 후에 중격 (septum) 을 정확히 뚫는 바늘을 사용하여 정상 압력을 달성했다. 바늘을 제거하고, 바이알을 즉시 2 분 동안 손으로 격렬히 셰이킹하고, 지퍼로 잠긴 비닐 백 내에 배치하고, 다시 37 ℃ 의 오븐 또는 백 워머 내에 배치했다.

[0123] 그 후 유사한 방식으로, 45 mL 생리식염수의 부가적 주사기를 37 ℃ IV 백 워머 또는 오븐으로부터, 한번에 한 개, 제거하고, 45 mL 의 37 ℃ 생리식염수를 프리리포솜 아나마이신 동결건조물의 각각의 부가적 45-mg 바이알에 첨가하고, 셰이킹하고, 밀봉된 비닐 백 내에 배치했다. 각각의 바이알을 그 자신의 비닐 백 내에 배치하고, 프리리포솜 아나마이신의 총 도스에 요구되는 모든 바이알이 재구성될 때까지 오븐 또는 백 워머 내에 배치했다.

[0124] 모든 바이알이 재구성되고 오븐 또는 백 워머 내에 배치되었을 때, 두 개 내지 네 개의 바이알을 제거하고 부가적 1-2 분 동안 셰이킹하고, 그 후 다시 오븐 또는 백 워머 내에 배치했다. 이를 모든 바이알을 두 번째 셰이킹할 때까지 수행했다. 바이알을 하기 단계 2 에 기재된 바와 같이 최종 IV 백 내로 희석을 개시하기 전에 30 분 내지 1 시간 동안 37 ℃ 에서 정치시켰다.

[0125] 재구성된 아나마이신의 샘플의 입자 크기 분석을 수행했고, 일관되게 평균 입자 크기가 약 8 ㎛ 이고, 50 % 는 약 5-10 ㎛ 범위에 분포하고 90% 는 약 2-20 ㎛ 범위에 분포하는 것을 확인했다.

[0126] ***단계 3: IV 백 내로 리포솜 아나마이신의 희석***

[0127] 리포솜 아나마이신의 희석을 재구성의 대략 1 시간 내에 완료했다. 단계 2 에 기재된 바와 같이 준비한, 재구성된 리포솜 아나마이신의 바이알을 희석을 위해 IV 백에 옮기기 전에 약 37 ℃ 에서 유지하고, 희석 직전까지 37 ℃ 오븐 밖으로 꺼내지 않았다.

[0128] 희석을 위한 약 37℃ 의 측정된 양의 생리식염수를 함유하는, 상기 단계 2 에 기재된 바와 같이 준비한, 재구성된 리포솜 아나마이신의 바이알 (45 mL 생리식염수 중 45 mg, 한번에 한 개) 을 37 ℃ 오븐으로부터 제거했다. 바이알을 조심스럽게 뒤집고, 리포솜 현탁액을 주사기를 통해 회수했다. 압력을 동등하기 하기 위해 필요한 경우에, 중격을 1 초 동안 뚫고, 바늘을 제거하고, 약물의 회수를 지속했다. 현탁액을 즉시 단계 1 에서와 같이 준비된 미리 데워진 비-PVC IV 백 내로 서서히 (거품을 발생시키지 않기 위해서) 옮겼다. 임의의 거품을 옮기는 것을 방지하기 위해 주의했다.

[0129] 유사한 방식으로, 프리리포솜 아나마이신의 요구되는 총 도스를 제공하기에 충분한, 부가적 바이알을 오븐으로부터, 한번에 한 개, 제거하고, 조심스럽게 뒤집고, 리포솜 아나마이신 현탁액을 주사기를 통해 회수하고, 즉시 모든 바이알을 희석을 위한 생리식염수를 함유하는 비-PVC IV 백으로 옮길 때까지 미리 데워진 비-PVC IV 백의 내용물로 서서히 옮겼다. IV 백 내의 생리식염수 및 리포솜 아나마이신을 용기를 여러번 조심스럽게 뒤집어서 혼합하여, 거품의 발생을 방지했다. IV 백 상에 시간을 기록했다. 최종 리포솜 아나마이신 농도는 대략 0.5 mg/mL 였다.

[0130] 이 단계 동안 내내, 재구성된 리포솜 아나마이신 희석된 IV 백을, IV 백을 미리 데워진 IV 백 워머로 즉시 옮겨서 약 37 ℃ 에서 유지했다.

[0131] IV 백 워머를, 환자 주입실로 옮길 준비가 되었을 때 플러그를 뽑고, 30 분 - 60 분 내에 옮기고, 주입을 위해 환자 바로 가까이에서 플러그를 끼웠다. 희석된 리포솜 아나마이신 현탁액을 환자 주입 전까지 및 동안에 약 37 ℃ 에서 유지했다.

[0132] 생리식염수로 희석된 재구성된 리포솜 아나마이신은 약 37 ℃ 에서 유지했을 때 24 시간 동안 안정했으며, 그 후에는 약물이 대상체에게 투여하는 것이 허용되지 않았다. 오직 비-PVC 및 비-DEHP 배관이 약물 투여에 사용되었다.

[0133] 재구성의 개시로부터 2 시간 주입의 완료까지의 시간을 주의하여 기록했다. 재구성 시점으로부터 주입 완료 시점까지 24 시간 넘게 경과하는 것은 허용되지 않았다.

[0134] ***실시예 2***

[0135] ***온도 연구***

[0136] 각각의 샘플에 대해 외관 시험을 수행했다. 각각의 온도에서 샘플 물질의 재구성 직후에 부가적 외관 관찰을 수행했다. 입자 크기 시험의 지속시간에 걸쳐 일어난 외관의 임의의 변화를 또한 관찰했다.

[0137] 샘플 물질의 재구성 전에 및 직후에 얻어진 외관 결과가 입자 크기 시험 후의 외관과 함께 아래 제시된다. 모든 샘플에 대한 재구성 전의 외관 결과는 목표 한계와 동일했다. 그러나, 재구성 후의 외관은 온도에 의존적이었다. 샘플 온도가 증가함에 따라, 미분산 입자의 가능성이 감소한다. 20 - 25℃ 의 온도에서는 미분산 입자의 무리가 보였지만, 28 - 42℃ 의 온도에서는 이들 무리의 증거가 보이지 않았다. 부가적으로 표는 입자 크기 시험 마지막에 재구성 후의 외관의 변화가 더 낮은 온도에서의 경우에 한정되었다는 것을 보여준다. 이들 더 낮은 온도 샘플은 재구성 직후에 존재했던 입자 무리를 분산시키는 경향을 가졌지만, 항상 완전히는 아니었다. 놀랍지 않게도, 더 높은 온도 샘플의 외관은 동일하게 유지되었는데, 그 이유는 재구성 직후에 미분산 입자의 무리가 존재하지 않았기 때문이다.

[0138]

온도 변동	재구성 전 외관	재구성 후 외관	부가적 관찰*
명목 (37°C)	오렌지색 분말, 가시적 오염이 없음	오렌지색 우유 같은 현탁액; 외래 물질의 가시적 오염이 없음	유의한 변화 없음
20° C	오렌지색 분말, 가시적 오염이 없음	오렌지색 우유 같은 현탁액; 외래 물질의 가시적 오염이 없음, 미분산, 미현탁 샘플 입자의 무리 존재	보다 적은 무리 존재
23° C	오렌지색 분말, 가시적 오염이 없음	오렌지색 우유 같은 현탁액; 외래 물질의 가시적 오염이 없음, 미분산, 미현탁 샘플 입자의 하나의 무리 존재	유의한 변화 없음
25° C	오렌지색 분말, 가시적 오염이 없음	오렌지색 우유 같은 현탁액; 외래 물질의 가시적 오염이 없음, 미분산, 미현탁 샘플 입자의 하나의 무리 존재	무리 부재
28° C	오렌지색 분말, 가시적 오염이 없음	오렌지색 우유 같은 현탁액; 외래 물질의 가시적 오염이 없음	유의한 변화 없음
30° C	오렌지색 분말, 가시적 오염이 없음	오렌지색 우유 같은 현탁액; 외래 물질의 가시적 오염이 없음	유의한 변화 없음
42° C	오렌지색 분말, 가시적 오염이 없음	오렌지색 우유 같은 현탁액; 외래 물질의 가시적 오염이 없음	유의한 변화 없음

[0139] *이들 관찰은 재구성 후 외관 대략 1 - 2 시간 후의 샘플 분석 시간에 수행했다

[0140] 입자 크기 연구는 레이저 회절 입자 크기 분석기를 사용하여 수행했다. 단일 샘플을 준비하고, 37 (명목), 20, 23, 25, 28, 30, 및 42 ℃ 의 온도 각각에 대해 분석했다. 샘플 준비 (즉, 인큐베이션 온도 등) 및 분석 (즉, 기구 분산제 온도 등) 의 각각의 단계를 명시된 온도에서 수행했다.

[0141] 입자 크기 분석 온도 연구로부터 얻은 결과가 아래 제시되어 있다. 히스토그램 결과 오버레이가 도 2 - 4 에 나타나 있다. 전체적으로, 20 - 25℃ 의 샘플에 대한 입자 크기 결과는 목표 한계와 유의하게 상이했지만, 28 - 42℃ 의 샘플에 대한 결과는 유사했다. 20℃ 샘플에 대한 극도로 큰 입자 크기 결과는 재구성시에 샘플 물질이 리포솜을 형성하지 않았다는 것을 시사한다. 23 - 25℃ 의 샘플에 대한 결과는 목표 한계보다 유의하게 더 작았으며, 이는 리포솜이 형성되는 과정에 있다는 것을 의미한다. 28 - 42℃ 의 샘플에 대한 결과는 훨씬 더욱 안정적이고, 목표 한계와 유사하다. 이는 리포솜이 완전히 형성되고 이 온도 범위에서 상당히 안정적이라는 것을 시사한다. 그러나, 28℃ 샘플 결과는 목표 한계 내에 속하지 않는다는 점에 주목해야 한다. 이는 25 - 28℃ 의 온도 범위에서 입자 크기 전이가 일어나지만, 대략 30℃ 의 온도에 도달할 때까지 리포솜이 완전히 형성될 수 없다는 점을 강조한다. 마지막으로, 28 - 42℃ 샘플에 대한 결과를 볼 때, 온도가 증가함에 따라 Dv90 결과가 증가한다는 점에 주목해야 한다.

[0142]

바이알	목표 온도 (°C)	실제 분석 온도 (°C)	Dv10 (μm)		Dv50 (μm)		Dv90(μm)	
			반올림됨	완전 정밀도	반올림됨	완전 정밀도	반올림됨	완전 정밀도
1	37*	37.2	3	2.77	6	5.66	10	9.90
4	20	20.3	17	17.2	69	68.9	165	165
% 차이			467	521	1050	1117	1550	1567
5	23	22.8	0	0.383	1	0.872	8	7.67
% 차이			100	86	83	85	20	23
7	25	25.2	0	0.435	1	1.01	3	3.33
% 차이			100	84	83	82	70	66
6	28	28.0	1	0.796	4	4.27	8	7.63
% 차이			67	71	33	25	20	23
3	30	29.6	3	2.53	5	5.19	9	8.66
% 차이			0	9	17	8	10	13
2	42	41.9	2	2.15	6	5.60	10	10.4
% 차이			33	22	0	1	0	5

[0143] *명목

[0144] 주의: 개선된 데이타 해석을 위해 3 가지 유의한 수치에 완전 정밀도 (full precision) 값이 제시된다

[0145] 외관 및 입자 크기 결과 둘 모두는 온도가 재구성된 약물 제품 리포솜 입자 크기 분포에 영향을 미친다는 것을 보여준다. 20 - 25℃ 의 온도에서의 재구성은 입자의 무리를 미분산 상태로 두며, 한편 이들 온도에 대한 입자 크기 결과는 크게 다르다. 28 - 42℃ 의 온도에 대한 외관 및 입자 크기 결과는 훨씬 더욱 안정하며, 이는 대략 25 - 28℃ 의 전이 온도 범위를 시사한다. 이 데이타는 전부 약물 제품이 대략 30 - 42℃ 의 온도에서 재구성되고 유지된다는 것을 시사한다.

[0146] 본 발명은 특정 구현예 및 실시예를 참조하여 설명되었지만, 당업자는 본 발명의 주제 및 범위에서 벗어나지 않으면서 본 발명에 다양한 변형이 가해질 수 있음을 이해한다.

[0147] 특허, 특허 출원 및 공보를 포함하는, 본원에서 인용된 모든 참고 문헌은 이전에 구체적으로 포함되었는지 여부와 관계 없이 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

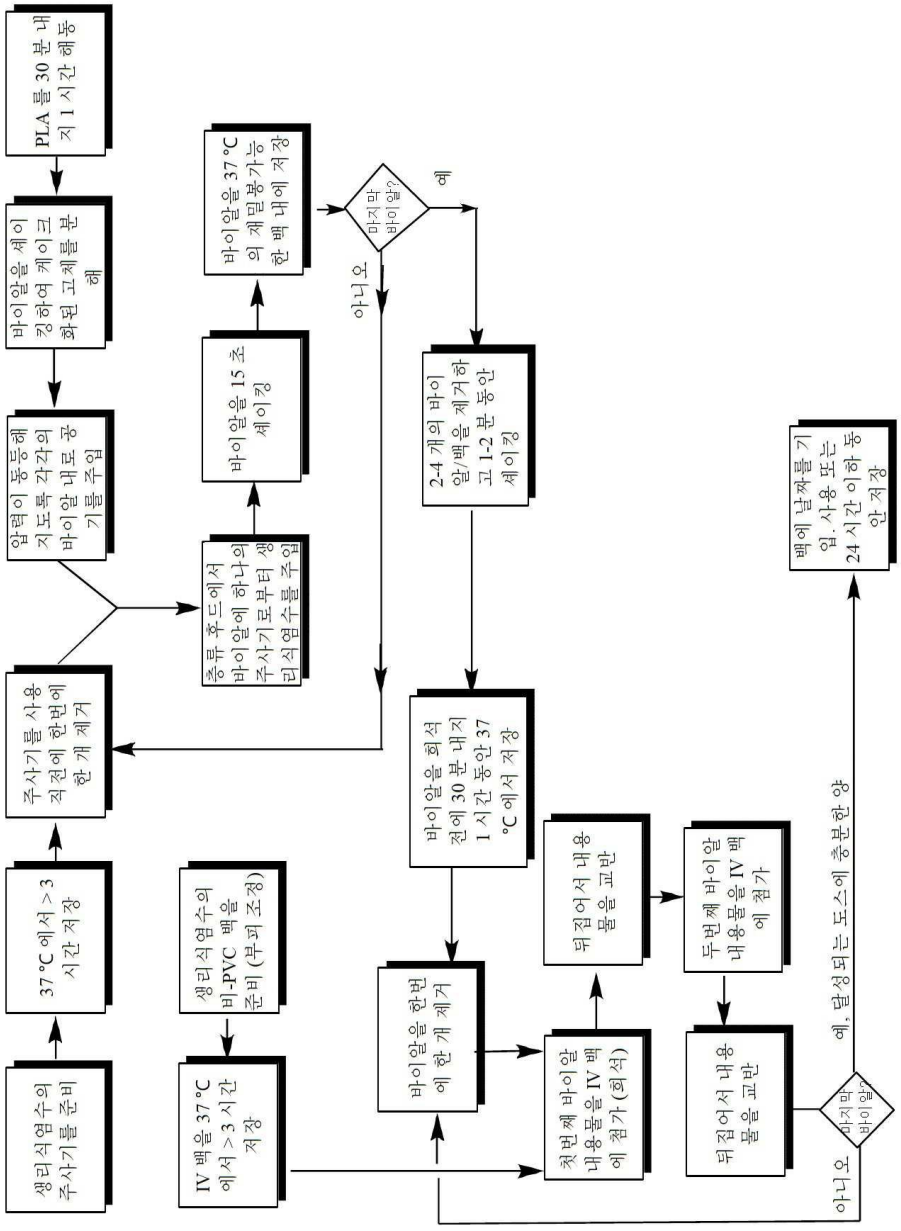
[0148] 상기 개별 부분에서 언급된, 본 발명의 다양한 특색 및 구현예는, 적당한 경우에, 다른 부분에 준용된다. 결과적으로, 하나의 부분에 명시된 특색은, 적당한 경우에, 다른 부분에 명시된 특색과 조합될 수 있다.

[0149] 일부 특정 구현예의 상기 설명은, 타인이 일반적 개념에서 벗어나지 않으면서 그러한 특정 구현예를 다양한 응용을 위해 현재의 지식을 적용하여 용이하게 변형 또는 조정할 수 있는 충분한 정보를 제공하고, 그러므로 그러한 조정 및 변형은 개시된 구현예의 균등물의 의미 및 범위 내에서 이해되어야 하고 그것이 의도된다. 본원에서 이용되는 어법 또는 용어는 설명의 목적을 위한 것이고, 제한의 목적을 위한 것이 아니라는 것이 이해될 것이다. 도면 및 명세서에서, 예시적인 구현예가 개시되었고, 특정 용어가 이용될 수 있었지만, 그것은 다르게 언급되지 않으면 오직 일반적이고 설명적인 의미로 사용되고 청구범위 제한의 목적으로 사용되지 않는다.

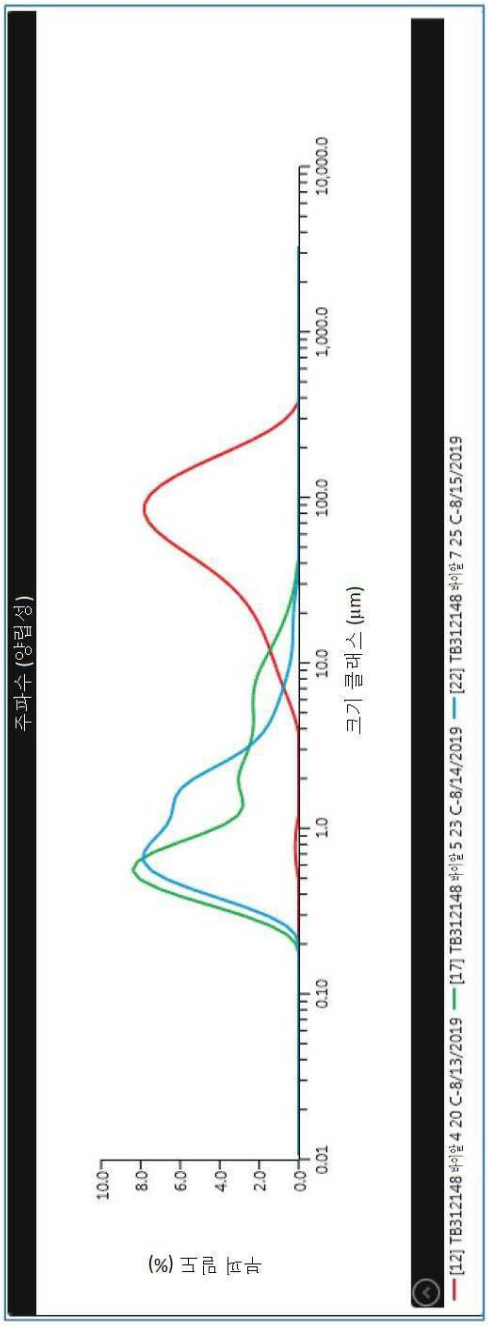
더욱이, 당업자는 본원에서 논의되는 방법의 특정 단계가 대안적인 순서로 배열될 수 있거나 또는 단계가 조합될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 그러므로, 첨부된 청구항이 본원에 개시된 특정 구현예에 한정되지 않는 것이 의도된다. 당업자는 본원에 기재된 본 발명의 구현예에 대한 많은 균등물을, 단지 일상적인 실험을 사용하여 이해 또는 확인할 수 있을 것이다. 그러한 균등물은 하기 청구항에 의해 포괄된다.

도면

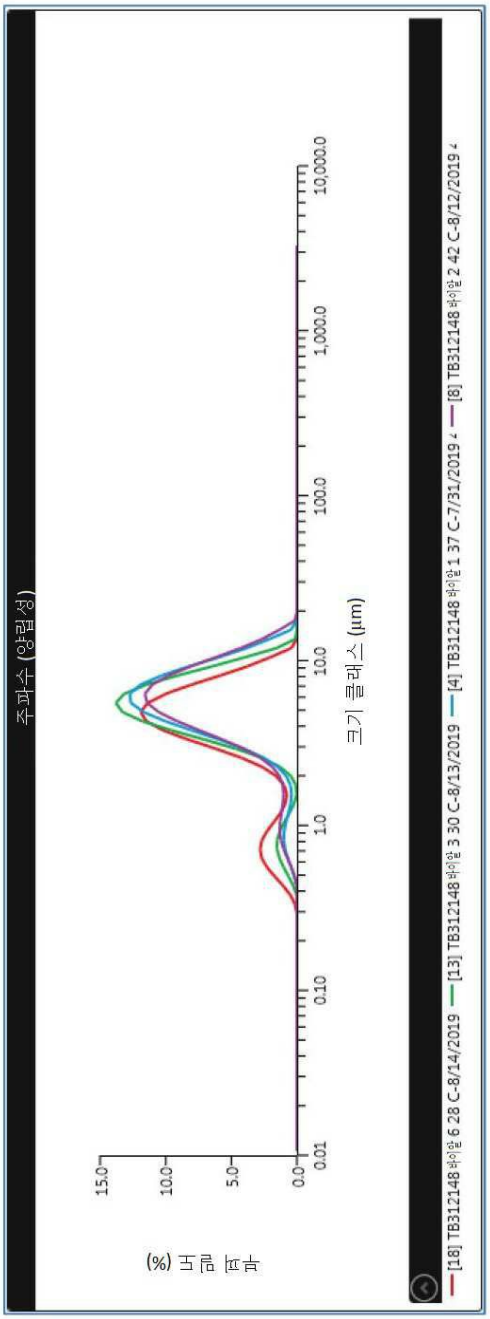
도면1


PLA 를 30 분 내지 1 시간 해동
바이알을 셰이킹하여 케이크 화된 고체를 분해
압력이 동등해 지도록 각각의 바이알 내로 공기를 주입
주사기를 사용 직전에 한번에 한 개 제거
37 °C 에서 > 3 시간 저장
생리식염수의 주사기를 준비
생리식염수의 비-PVC 백을 준비 (부피 조정)
IV 백을 37 °C 에서 > 3 시간 저장
층류 후드에서 바이알에 하나의 주사기로부터 생리식염수를 주입
바이알을 15 초 셰이킹
바이알을 37 °C 의 재밀봉가능한 백 내에 저장
마지막 바이알?
예
아니오
2-4 개의 바이알/백을 제거하고 1-2 분 동안 셰이킹
바이알을 회석 전에 30 분 내지 1 시간 동안 37 °C 에서 저장
바이알을 한번에 한 개 제거
첫번째 바이알 내용물을 IV 백에 첨가 (희석)
뒤집어서 내용물을 교반
두번째 바이알 내용물을 IV 백에 첨가
뒤집어서 내용물을 교반
마지막 바이알?
아니오
예, 달성되는 도스에 충분한 양
백에 날짜를 기입. 사용 또는 24 시간 이하 동안 저장

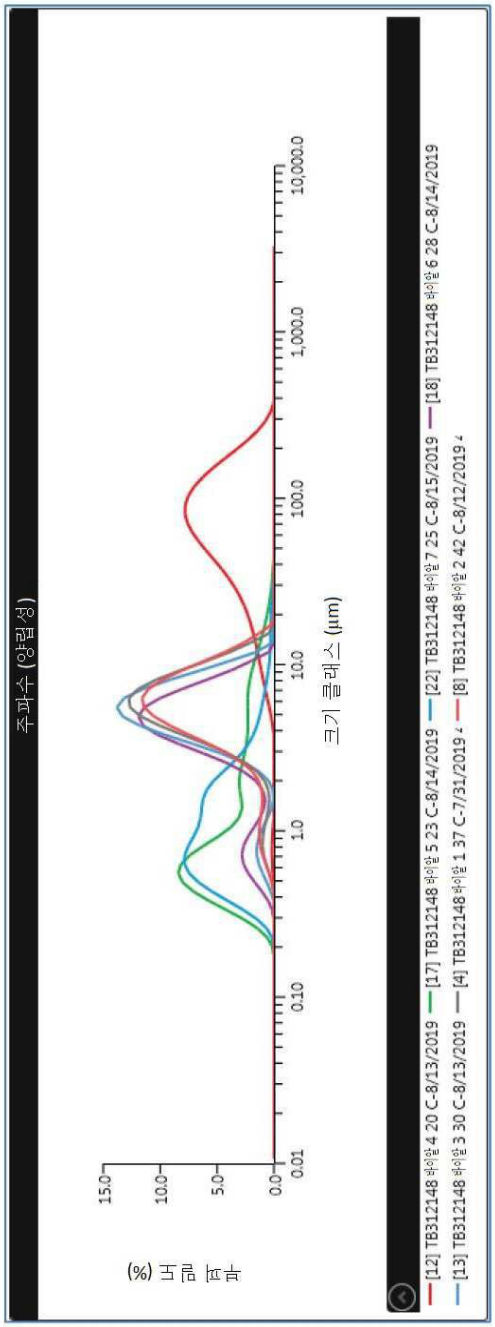
도면2


주파수 (양립성)
부피 밀도 (%)
10.0
8.0
6.0
4.0
2.0
0.0
0.01
0.10
1.0
10.0
100.0
1,000.0
10,000.0
크기 클래스 (μm)
[12] TB312148 바이알 4 20 C-8/13/2019
[17] TB312148 바이알 5 23 C-8/14/2019
[22] TB312148 바이알 7 25 C-8/15/2019

도면3


주파수 (양렬성)
부피 밀도 (%)
15.0
10.0
5.0
0.0
0.01
0.10
1.0
10.0
100.0
1,000.0
10,000.0
크기 클래스 (μm)
[18] TB312148 하이얼 6 28 C-8/14/2019
[13] TB312148 하이얼 3 30 C-8/13/2019
[4] TB312148 하이얼 1 37 C-7/31/2019
[8] TB312148 하이얼 2 42 C-8/12/2019

도면4


주파수 (양립성)
부피 밀도 (%)
15.0
10.0
5.0
0.0
0.01
0.10
1.0
10.0
100.0
1,000.0
10,000.0
크기 클래스 (µm)
[12] TB312148 바이알 4 20 C-8/13/2019
[17] TB312148 바이알 5 23 C-8/14/2019
[22] TB312148 바이알 7 25 C-8/15/2019
[18] TB312148 바이알 6 28 C-8/14/2019
[13] TB312148 바이알 3 30 C-8/13/2019
[4] TB312148 바이알 1 37 C-7/31/2019
[8] TB312148 바이알 2 42 C-8/12/2019