



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl. (11) 공개번호 10-2006-0123341
A61K 9/127 (2006.01) (43) 공개일자 2006년12월01일

(21) 출원번호	10-2006-7011847	(87) 국제공개번호	WO 2005/048986
(22) 출원일자	2006년06월15일	(43) 공개일자	2005년06월02일
심사청구일자	없음		
번역문 제출일자	2006년06월15일		
(86) 국제출원번호	PCT/CA2004/002002		
국제출원일자	2004년11월22일		

(30) 우선권주장 60/523,316 2003년11월20일 미국(US)

(71) 출원인 데렉스 쉐라퓨틱스 인코포레이티드
캐나다, 온타리오 엘5엔 2엠2, 미시사우가, 유닛 62, 밀크릭 드라이브 6535

(72) 발명자 플리우라 다이애나 헬렌
캐나다 온타리오 엘5엠 5에이2 미시소가 브랜디 레인 코트 5032
리스트브스키 블라고자
캐나다 온타리오 엘6엠 3피1 오크빌 새디 글렌 로드 2094
보일란 제임스 찰스
미국 일리노이 60013 거니 오차드 밸리 드라이브 16798
리 흥
캐나다 온타리오 엘6엑스 4브이4 브램프톤 컬처 크레센트 26

(74) 대리인 리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 132 항

(54) 친유성 아민 함유 약제를 포함하는 안정한 리포솜 조성물

(57) 요약

약제를 전달하기 위한 안정한 리포솜 조성물로서, (a) 적당한 수성 매질; (b) 적당한 인지질로부터 형성된 리포솜; (c) 리포솜에 적어도 부분적으로 캡슐화되며, (i) 친유성 아민 및 약학적으로 허용가능한 산으로서, 상기 약학적으로 허용가능한 산은 유기산 또는 무기산으로부터 선택되며, 및 (ii) 친유성 아민의 약학적으로 허용가능한 유기산 염, 및 임의로 약학적으로 허용가능한 유기산으로부터 선택되는 하나 이상의 약제를 포함하며; 상기 조성물에 존재하는 약학적으로 허용가능한 산의 양은 리포솜 조성물의 pH가 약학적으로 활성인 친유성 아민의 아미노기의 pKa와 대략 동일하거나 미만하도록 한다. 조성물, 키트 및 이의 제조 방법뿐만 아니라 오토클레이빙에 의해 조성물의 안정성을 추가로 증진시키는 방법, 및 본 발명의 안정한 리포솜 조성물의 확인 방법이 마찬가지로 제공된다.

대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

하기를 포함하는, 약제를 전달하기 위한 안정한 리포솜 조성물로서:

- (a) 적당한 수성 매질;
- (b) 적당한 인지질로부터 형성된 리포솜;
- (c) 상기 리포솜에 적어도 부분적으로 캡슐화되며, 하기로부터 선택된 하나 이상의 약제:
 - (i) 친유성 아민 및 유기산 또는 무기산으로부터 선택된 약학적으로 허용가능한 산, 및
 - (ii) 친유성 아민의 약학적으로 허용가능한 유기산 염, 및 임의로 약학적으로 허용가능한 유기산을 포함하는 약학적으로 허용가능한 산;

상기 조성물에 존재하는 약학적으로 허용가능한 산의 양은 리포솜 조성물의 pH가 약학적으로 활성인 친유성 아민의 아미노기의 pK_a 와 대략 동일하거나 또는 미만인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 2.

제 1 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물의 pH는 친유성 아민의 아미노기의 pK_a 와 거의 동일하며, 친유성 아민의 약 50%는 상기 조성물에서 양성자화된 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 3.

제 1 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물의 pH는 친유성 아민의 아미노기의 pK_a 미만이며, 친유성 아민의 대부분은 상기 조성물에서 양성자화된 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4.

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 친유성 아민의 아미노기의 pK_a 미만의 약 1 내지 약 2 pH 단위의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 5.

제 1 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물의 pH는 약 4 내지 친유성 아민의 아미노기의 pK_a 인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6.

제 1 항에 있어서, 상기 조성물은 약 4 내지 약 8의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7.

제 6 항에 있어서, 상기 조성물은 약 4 내지 약 7의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8.

제 6 항에 있어서, 상기 조성물은 약 4.5 내지 약 6.5의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 9.

제 6 항에 있어서, 상기 조성물은 약 5 내지 약 6의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10.

제 1 항에 있어서, 콜레스테롤을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 11.

제 1 항에 있어서, 에탄올을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 12.

제 11 항에 있어서, 상기 에탄올은 리포솜 조성물의 총 부피의 약 2.5% 내지 약 10%로 존재하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 13.

제 1 항에 있어서, 상기 인지질은 거의 생리학적 pH에서 알짜 중성 전하를 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 14.

제 13 항에 있어서, 상기 인지질은 포스파타딜콜린을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 15.

제 1 항에 있어서, 상기 수성 매질은 물인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 16.

제 1 항에 있어서, 상기 약제는 수성 매질에 또한 유리된 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 17.

제 16 항에 있어서, 리포솜 캡슐화된 약제의 퍼센트는 리포솜 조성물에 존재하는 약제의 총량의 약 50% 내지 약 90%를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 18.

제 17 항에 있어서, 리포솜 캡슐화된 약제의 퍼센트는 리포솜 조성물에 존재하는 약제의 총량의 약 60% 내지 약 80%를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 19.

제 18 항에 있어서, 리포솜 캡슐화된 약제의 퍼센트는 리포솜 조성물에 존재하는 약제의 총량의 약 50% 내지 약 75%를 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 20.

제 1 항에 있어서, 단계 (c) (i)의 약학적으로 허용가능한 산이 유기산을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 21.

제 1 항에 있어서, 단계 (c) (i)의 약학적으로 허용가능한 산이 무기산을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 22.

제 1 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물의 리포솜 입자는 약 10 마이크로 미만의 질량평균직경($d(0.5)$)을 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 23.

제 22 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물의 리포솜 입자는 약 6 마이크로 미만의 질량평균직경($d(0.5)$)을 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 24.

제 22 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물의 리포솜 입자는 4 마이크로 미만의 질량평균직경($d(0.5)$)을 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 25.

제 22 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물의 리포솜 입자는 약 2 마이크로 미만의 질량평균직경($d(0.5)$)을 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 26.

제 1 항에 있어서, 상기 친유성 아민은 생리학적 pH에서 약 1.0 초과의 log P 값을 가지는 친유성 아민을 포함하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 27.

제 26 항에 있어서, 상기 친유성 아민은 생리학적 pH에서 약 2 내지 약 5의 log P 값을 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 28.

제 1 항에 있어서, 약제 대 인지질의 비는 약 1:100 내지 1:10 mol/mol 인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 29.

제 1 항에 있어서, 존재하는 인지질의 양은 상기 조성물에서 약 1.5 mM 이상인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 30.

제 1 항에 있어서, 약 2시간 동안 약 4℃의 온도, 약 1000g 내지 약 5000의 g-force에서 원심분리시, 원심분리 전의 리포솜 조성물의 리포솜의 입자 크기 분포에 대한 원심분리 후의 리포솜 조성물의 리포솜의 입자 크기 분포의 비율이 약 0.6 이상인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 31.

제 1 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물이 오토클레이빙되며, 상기 조성물이 오토클레이빙에 물리적으로 및 화학적으로 안정한 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 32.

제 1 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물이 오토클레이빙되며, 상기 조성물이 최소 약 15분 동안 약 121℃의 온도에서 오토클레이빙에 물리적으로 및 화학적으로 안정한 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 33.

제 31 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물이 리포솜 조성물의 어는 점 초과의 온도에서 약 1년 이상 동안 물리적으로 및 화학적으로 안정한 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 34.

제 31 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물이 리포솜 조성물의 어는 점 초과의 온도에서 18개월 이상 동안 물리적으로 및 화학적으로 안정한 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 35.

제 31 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물이 리포솜 조성물의 어는 점 초과 온도에서 24개월 이상 동안 물리적으로 및 화학적으로 안정한 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 36.

제 31 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물에서 약물의 퍼센트 캡슐화가 불활성 대기하에 20개월 이상의 기간에 걸쳐 실질적으로 안정한 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 37.

제 31 항에 있어서, 인지질의 양은 20개월 이상의 기간에 걸쳐 약 10%(w/w) 초과에 의해 화학적으로 분해되지 않는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 38.

제 31 항에 있어서, 인지질의 양은 20개월 이상의 기간에 걸쳐 약 5%(w/w) 초과에 의해 화학적으로 분해되지 않는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 39.

제 31 항에 있어서, 상기 친유성 아민은 20개월 이상의 기간에 걸쳐 약 5%(w/w) 초과에 의해 화학적으로 분해되지 않는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 40.

제 31 항에 있어서, 상기 친유성 아민은 20개월 이상의 기간에 걸쳐 약 2%(w/w) 초과에 의해 화학적으로 분해되지 않는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 41.

하기를 포함하는, 약제를 전달하기 위한 멸균되고 안정한 리포솜 조성물로서:

- (a) 적당한 수성 매질;
- (b) 적당한 인지질로부터 형성된 리포솜;
- (c) 상기 리포솜에 적어도 부분적으로 캡슐화되며, 하기로부터 선택된 하나 이상의 약제:
 - (i) 친유성 아민 및 유기산 또는 무기산으로부터 선택된 약학적으로 허용가능한 산, 및
 - (ii) 친유성 아민의 약학적으로 허용가능한 유기산 염, 및 임의로 약학적으로 허용가능한 유기산, 및 임의로 약학적으로 허용가능한 유기산을 포함하는 약학적으로 허용가능한 산;

상기 조성물은 오토클레이빙되며, 상기 조성물에 존재하는 약학적으로 허용가능한 산의 양은 리포솜 조성물의 pH가 약학적으로 활성인 친유성 아민의 아미노기의 pK_a 와 대략 동일하거나 또는 미만인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 42.

제 41 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물의 pH는 친유성 아민의 아미노기의 pK_a 와 거의 동일하며, 친유성 아민의 약 50%는 상기 조성물에서 양성자화된 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 43.

제 41 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물의 pH는 친유성 아민의 아미노기의 pK_a 미만이며, 친유성 아민의 대부분은 상기 조성물에서 양성자화된 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 44.

제 41 항에 있어서, 상기 조성물은 친유성 아민의 아미노기의 pK_a 미만의 약 1 내지 약 2 pH 단위의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 45.

제 41 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물의 pH는 약 4 내지 친유성 아민의 아미노기의 pK_a 인 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 46.

제 41 항에 있어서, 상기 조성물은 약 4 내지 약 8의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 47.

제 46 항에 있어서, 상기 조성물은 약 4 내지 약 7의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 48.

제 47 항에 있어서, 상기 조성물은 약 4.5 내지 약 6.5의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 49.

제 48 항에 있어서, 상기 조성물은 약 5 내지 약 6의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 50.

제 41 항에 있어서, 콜레스테롤을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 51.

제 4 항에 있어서, 에탄올을 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 52.

제 51 항에 있어서, 상기 에탄올은 리포솜 조성물의 총 부피의 약 2.5% 내지 약 10%로 존재하는 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 53.

제 41 항에 있어서, 상기 인지질은 거의 생리학적 pH에서 알짜 중성 전하를 갖는 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 54.

제 53 항에 있어서, 상기 인지질은 포스파타딜콜린을 포함하는 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 55.

제 41 항에 있어서, 상기 수성 매질은 물인 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 56.

제 41 항에 있어서, 상기 약제는 수성 매질에 또한 유리된 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 57.

제 56 항에 있어서, 리포솜 캡슐화된 약제의 퍼센트는 리포솜 조성물에 존재하는 약제의 총량의 약 50% 내지 약 90%를 포함하는 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 58.

제 57 항에 있어서, 리포솜 캡슐화된 약제의 퍼센트는 리포솜 조성물에 존재하는 약제의 총량의 약 60% 내지 약 80%를 포함하는 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 59.

제 58 항에 있어서, 리포솜 캡슐화된 약제의 퍼센트는 리포솜 조성물에 존재하는 약제의 총량의 약 50% 내지 약 75%를 포함하는 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 60.

제 41 항에 있어서, 단계 (c) (i)의 약학적으로 허용가능한 산이 유기산을 포함하는 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 61.

제 41 항에 있어서, 단계 (c) (i)의 약학적으로 허용가능한 산이 무기산을 포함하는 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 62.

제 41 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물의 리포솜 입자는 약 10 마이크로 미만의 질량평균직경($d(0.5)$)을 갖는 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 63.

제 62 항에 있어서, 상기 리포솜은 약 6 마이크로 미만의 질량평균직경($d(0.5)$)을 갖는 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 64.

제 63 항에 있어서, 상기 리포솜은 4 마이크로 미만의 질량평균직경($d(0.5)$)을 갖는 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 65.

제 64 항에 있어서, 상기 리포솜은 약 2 마이크로 미만의 질량평균직경($d(0.5)$)을 갖는 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 66.

제 41 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물이 리포솜 조성물의 어는 점 초과 온도에서 약 1년 이상 동안 물리적으로 및 화학적으로 안정하고 멸균된 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 67.

제 66 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물이 리포솜 조성물의 어는 점 초과 온도에서 18개월 이상 동안 물리적으로 및 화학적으로 안정하고 멸균된 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 68.

제 67 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물이 리포솜 조성물의 어는 점 초과 온도에서 24개월 이상 동안 물리적으로 및 화학적으로 안정하고 멸균된 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 69.

제 41 항에 있어서, 상기 친유성 아민은 생리학적 pH에서 약 1.0 초과의 log P 값을 가지는 친유성 아민을 포함하는 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 70.

제 41 항에 있어서, 상기 친유성 아민은 생리학적 pH에서 약 2 내지 약 5의 log P 값을 갖는 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 71.

제 41 항에 있어서, 약제 대 인지질의 비는 약 1:100 내지 1:10 mol/mol 인 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 72.

제 41 항에 있어서, 존재하는 인지질의 양은 상기 조성물에서 약 1.5 mM 이상인 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 73.

제 41 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물에서 약물의 퍼센트 캡슐화가 20개월 이상의 기간에 걸쳐 실질적으로 안정한 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 74.

제 41 항에 있어서, 상기 조성물은 20개월 이상의 기간에 걸쳐 실질적으로 화학적으로 안정한 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 75.

제 41 항에 있어서, 인지질의 양은 20개월 이상의 기간에 걸쳐 약 10%(w/w) 초과에 의한 화학적 분해에 기인하여 감소되지 않는 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 76.

제 41 항에 있어서, 인지질의 양은 20개월 이상의 기간에 걸쳐 약 5%(w/w) 초과에 의한 화학적 분해에 기인하여 감소되지 않는 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 77.

제 41 항에 있어서, 상기 친유성 아민은 20개월 이상의 기간에 걸쳐 약 5%(w/w) 초과에 의해 화학적으로 분해되지 않는 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 78.

제 41 항에 있어서, 상기 친유성 아민은 20개월 이상의 기간에 걸쳐 약 2%(w/w) 초과에 의해 화학적으로 분해되지 않는 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 조성물.

청구항 79.

하기 단계를 포함하는 약제를 전달하기 위한 안정한 리포솜 조성물의 제조 방법:

- (a) 적당한 수성 매질을 제공하는 단계;
- (b) 적당한 인지질을 제공하는 단계;
- (c) 리포솜에 적어도 부분적으로 캡슐화될 수 있으며, 하기로부터 선택된 하나 이상의 약제를 제공하는 단계로서:
 - (i) 친유성 아민 및 유기산 또는 무기산으로부터 선택된 약학적으로 허용가능한 산, 및
 - (ii) 친유성 아민의 약학적으로 허용가능한 유기산 염, 및 임의로 약학적으로 허용가능한 유기산을 포함하는 약학적으로 허용가능한 산;

상기 조성물에 존재하는 약학적으로 허용가능한 산의 양은 리포솜 조성물의 pH가 약학적으로 활성인 친유성 아민의 아미노기의 pK_a 와 대략 동일하거나 또는 미만이며;

- (d) 수성 매질, 인지질 및 약제를 조합하여 리포솜 조성물을 형성하는 단계; 및
- (e) 임의로 상기 조성물을 오토클레이빙하는 단계.

청구항 80.

제 79 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물이 오토클레이빙되며, 상기 조성물이 멸균 조성물인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 81.

제 79 항 또는 제 80 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물의 pH는 친유성 아민의 아미노기의 pK_a 와 거의 동일하며, 친유성 아민의 약 50%는 상기 조성물에서 양성자화된 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 82.

제 79 항 또는 제 80 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물의 pH는 친유성 아민의 아미노기의 pK_a 미만이며, 친유성 아민의 대부분은 상기 조성물에서 양성자화된 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 83.

제 79 항 또는 제 80 항에 있어서, 상기 조성물은 친유성 아민의 아미노기의 pK_a 미만의 약 1 내지 약 2 pH 단위의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 84.

제 79 항 또는 제 80 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물의 pH는 약 4 내지 친유성 아민의 아미노기의 pK_a 인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 85.

제 79 항 또는 제 80 항에 있어서, 상기 조성물은 약 4 내지 약 8의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 86.

제 79 항 또는 제 80 항에 있어서, 상기 조성물은 약 4 내지 약 7의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 87.

제 79 항 또는 제 80 항에 있어서, 상기 조성물은 약 4.5 내지 약 6.5의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 88.

제 79 항 또는 제 80 항에 있어서, 상기 조성물은 약 5 내지 약 6의 pH를 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 89.

제 79 항 또는 제 80 항에 있어서, 하나 이상의 콜레스테롤 및 에탄올이 추가로 제공되며, 단계 (d)는 수성 매질, 인지질, 약제, 및 하나 이상의 콜레스테롤 및 에탄올을 조합하여 리포솜 조성물을 형성하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 90.

제 89 항에 있어서, 상기 에탄올은 리포솜 조성물의 총 부피의 약 2.5% 내지 약 10%로 존재하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 91.

제 79 항 또는 제 80 항에 있어서, 상기 인지질은 거의 생리학적 pH에서 알짜 중성 전하를 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 92.

제 79 항 또는 제 80 항에 있어서, 상기 인지질은 포스파타딜콜린을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 93.

제 79 항 또는 제 80 항에 있어서, 상기 수성 매질은 물인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 94.

제 79 항 또는 제 80 항에 있어서, 상기 약제는 수성 매질에 또한 유리된 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 95.

제 79 항 또는 제 80 항에 있어서, 리포솜 캡슐화된 약제의 퍼센트는 리포솜 조성물에 존재하는 약제의 총량의 약 50% 내지 약 90%를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 96.

제 79 항 또는 제 80 항에 있어서, 리포솜 캡슐화된 약제의 퍼센트는 리포솜 조성물에 존재하는 약제의 총량의 약 60% 내지 약 80%를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 97.

제 79 항 또는 제 80 항에 있어서, 리포솜 캡슐화된 약제의 퍼센트는 리포솜 조성물에 존재하는 약제의 총량의 약 50% 내지 약 75%를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 98.

제 79 항 또는 제 80 항에 있어서, 단계 (c) (i)의 약학적으로 허용가능한 산이 유기산을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 99.

제 79 항 또는 제 80 항에 있어서, 단계 (c) (i)의 약학적으로 허용가능한 산이 무기산을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 100.

제 79 항 또는 제 80 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물의 리포솜 입자는 약 10 마이크로 미만의 질량평균직경($d(0.5)$)을 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 101.

제 100 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물의 리포솜 입자는 약 6 마이크로 미만의 질량평균직경($d(0.5)$)을 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 102.

제 100 항에 있어서, 상기 리포솜이 4 미크론 미만의 질량평균직경($d(0.5)$)을 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 103.

제 100 항에 있어서, 상기 리포솜이 약 2 미크론 미만의 질량평균직경($d(0.5)$)을 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 104.

제 79 항 또는 제 80 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물이 리포솜 조성물의 어는 점 초과 온도에서 약 1년 이상 동안 물리적으로 및 화학적으로 안정하고 멸균된 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 105.

제 79 항 또는 제 80 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물이 리포솜 조성물의 어는 점 초과 온도에서 18개월 이상 동안 물리적으로 및 화학적으로 안정하고 멸균된 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 106.

제 79 항 또는 제 80 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물이 리포솜 조성물의 어는 점 초과 온도에서 24개월 이상 동안 물리적으로 및 화학적으로 안정하고 멸균된 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 107.

제 79 항 또는 제 80 항에 있어서, 상기 친유성 아민은 생리학적 pH에서 약 1.0 초과 log P 값을 가지는 친유성 아민을 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 108.

제 79 항 또는 제 80 항에 있어서, 상기 친유성 아민은 생리학적 pH에서 약 2 내지 약 5의 log P 값을 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 109.

제 79 항 또는 제 80 항에 있어서, 약제 대 인지질의 비는 약 1:100 내지 1:10 mol/mol 인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 110.

제 80 항에 있어서, 존재하는 인지질의 양은 상기 조성물에서 약 1.5 mM 이상인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 111.

제 80 항에 있어서, 상기 리포솜 조성물에서 약물의 퍼센트 캡슐화가 20개월 이상의 기간에 걸쳐 실질적으로 안정한 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 112.

제 80 항에 있어서, 상기 조성물은 20개월 이상의 기간에 걸쳐 실질적으로 화학적으로 안정한 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 113.

제 80 항에 있어서, 인지질의 양은 20개월 이상의 기간에 걸쳐 약 10%(w/w) 초과에 의한 화학적 가수분해 또는 산화에 기 인하여 감소되지 않는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 114.

제 80 항에 있어서, 인지질의 양은 20개월 이상의 기간에 걸쳐 약 5%(w/w) 초과에 의한 화학적 가수분해 또는 산화에 기 인하여 감소되지 않는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 115.

제 80 항에 있어서, 상기 친유성 아민은 20개월 이상의 기간에 걸쳐 약 5%(w/w) 초과에 의해 화학적으로 분해되지 않는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 116.

제 80 항에 있어서, 상기 친유성 아민은 20개월 이상의 기간에 걸쳐 약 2%(w/w) 초과에 의해 화학적으로 분해되지 않는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 117.

제 41 항에 있어서, 오토클레이빙 및 조성물의 어느점 초과 온도에서 저장시 적어도 1년의 기간에 걸쳐 하나 이상의 하 기 특성을 나타내는 것을 특징으로 하는 멸균되고 안정한 리포솜 조성물:

- (i) 약 5% 이하의 퍼센트 캡슐화의 변화;
- (ii) 약 10 중량% 이하의 인지질 농도의 변화;
- (iii) 약 5 중량% 이하의 화학적 가수분해 및/또는 산화로 인한 친유성 아민의 농도의 변화;
- (iv) 가시적인 응집체의 형성의 부족; 및
- (v) 광학적으로 측정된 약 10% 이하의 질량평균직경의 변화.

청구항 118.

제 1 항에 있어서, 제 79 항의 방법에 의해 제조된 안정적인 리포솜 조성물.

청구항 119.

제 41 항에 있어서, 제 80 항의 방법에 의해 제조된 멸균되고 안정적인 리포솜 조성물.

청구항 120.

제 1 항 내지 제 78 항 중 어느 한 항에 따른 리포솜 조성물을 포함하는 약학 조성물.

청구항 121.

제 1 항 내지 제 78 항 중 어느 한 항에 따른 리포솜 조성물의 약물로서의 용도.

청구항 122.

제 121 항에 있어서, 상기 약물이 폐 시스템을 통한 흡입을 통해, 경구로, 또는 비경구로 투여되는 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 123.

제 122 항에 있어서, 상기 국부 약물이 눈 투여에 적합한 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 124.

제 122 항에 있어서, 상기 약물이 폐 투여에 적합한 것을 특징으로 하는 용도.

청구항 125.

제 1 항에 따른 안정적인 리포솜 조성물을 포함하고, 환자에 의한 상기 조성물의 흡입용 액적을 생성할 수 있는 장치.

청구항 126.

사용 지시서, 제 1 항에 따른 안정적인 리포솜 조성물을 포함하고, 환자에 의한 흡입용 상기 조성물의 에어로졸 액적을 생성할 수 있는 장치를 포함하는, 환자에게 약제를 전달하기 위한 키트.

청구항 127.

하기 단계를 포함하는, 리포솜 조성물의 안정성을 증가시키는 방법:

(a) 적당한 수성 매질을 제공하는 단계;

(b) 적당한 인지질을 제공하는 단계;

(c) 리포솜에 적어도 부분적으로 캡슐화될 수 있으며, 하기로부터 선택된 하나 이상의 약제를 제공하는 단계로서:

(i) 친유성 아민 및 유기산 또는 무기산으로부터 선택된 약학적으로 허용가능한 산, 및

(ii) 친유성 아민의 약학적으로 허용가능한 유기산 염, 및 임의로 약학적으로 허용가능한 유기산;

상기 조성물에 존재하는 약학적으로 허용가능한 산의 양은 리포솜 조성물의 pH가 약학적으로 활성인 친유성 아민의 아미노기의 pK_a 와 대략 동일하거나 또는 미만이며;

(d) 수성 매질, 인지질 및 약제를 조합하여 리포솜 조성물을 형성하는 단계; 및

(e) 상기 조성물을 멸균하기에 효과적인 조건에서 상기 리포솜 조성물을 오토클레이빙하여 이로 인해 오토클레이빙 전에 조성물의 안정성에 비해 증가된 안정성을 갖는 조성물을 제공하는 단계.

청구항 128.

제 127 항에 있어서, 상기 오토클레이빙 단계는 불활성 대기하에 최소 약 15분 동안 약 121°C의 온도에서 수행되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 129.

제 128 항에 있어서, 오토클레이빙 동안 불활성 대기는 아르곤 또는 질소를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 130.

하기 단계를 포함하는 상 안정한 리포솜 조성물을 확인하는 방법으로서:

(a) 인지질, 수용액, 약제 및 임의로 에탄올 및 스테롤을 포함하는 리포솜 조성물을 제공하는 단계;

(b) 리포솜 조성물의 질량평균직경 ($d(0.5)$) 값을 광학적으로 측정하는 단계;

(c) 약 2시간 동안 약 4°C에서, 약 1000g 내지 약 5000g에서 리포솜 조성물을 원심분리하는 단계;

(d) 원심분리 단계 (c) 후에 리포솜 조성물 용액의 상층액 부분의 질량평균직경 $d(0.5)$ 값을 광학적으로 측정하는 단계; 및

(e) 원심분리 후의 용액의 질량평균직경 ($d(0.5)$) 입자 크기 분포 값 대 원심분리 전의 용액의 것의 비를 계산하는 단계;

상 안정한 리포솜 조성물이 단계 (e)에서의 비가 약 0.6 이상이면 상 안정한 리포솜 조성물로서 확인하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 131.

제 130 항에 있어서, 상기 상 안정한 리포솜 조성물이 단계 (e)에서의 비가 약 0.8 이상이면 상 안정한 리포솜 조성물로서 확인하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 132.

제 130 항에 있어서, 원심분리 전에 상기 조성물이 오토클레이빙되는 것을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 막 지질에 기초한 조성물, 더욱 구체적으로 약물을 전달하기 위해 이용된 안정한 리포솜 및 이의 제조 및 이용 방법, 더 더욱 구체적으로 약물을 전달하기 위해 이용된 멸균되고 안정한 리포솜 조성물 및 이의 제조 및 이용 방법에 관한 것이다.

배경기술

또한 지질 소포로서 알려진 리포솜은 수성 매질을 포함하는 포획된 부피를 포함하는 완전히 닫힌 지질 이중층 막이다. 상기 지질 이중층은 종종 레시틴과 같은 인지질 및 당지질과 같은 관련된 물질로 이루어진다. 리포솜은 단일막 이중층을 갖는 단층, 또는 하나 이상의 막 이중층을 가지며, 상이한 막 이중층 사이에 수성 공간을 갖는 다층일 수 있다. 상기 이중층은 2개의 지질 단층으로 이루어지는데, 각각은 친수성 부분이 수성 상을 향하도록 밖으로 접하면서 서로를 향하도록 배향된 소수성 부분을 가진다.

리포솜은 인지질 또는 기타 적당한 양극성 분자가 물 또는 수용액에서 팽창하도록 허용될 때 형성된다. 수용성 물질이 상기 과정 동안 수성 상에 포함되면, 상기 물질은 지질 이중층 사이의 수성 상에 포획될 수 있다. 유사하게, 친유성 물질은 또한 극성기를 가진다면, 상기 작용기는 내부 또는 외부 수성 상으로 신장될 수 있지만, 지질에 용해되고, 스스로 이중층 내로 혼입될 수 있다. 리포솜 내로 물질의 캡슐화는 당업계에서 공지된 수많은 방법에 의해 수행될 수 있다. 가장 통상적으로 이용된 방법은 유기 용매의 증발에 의해 플라스크의 벽에 인지질의 박막을 캐스팅하는 것을 포함한다. 상기 필름을 적당한 수성 매질에 분산시킬 때, 리포솜이 형성된다. 대안적으로, 리포솜은 또한 적당한 지질을 수성 매질에 현탁함으로써 형성될 수 있다. 상기 혼합물을 이어서 초음파처리하여 (고주파 음파에 의해 교반) 닫힌 소포의 분산액을 제공한다. 리포솜을 생성하는 추가의 방법은 에탄올 및 물에서 지질의 신속한 혼합이다. 이는 종종 지질을 수용액 내로 주사함으로써 달성된다.

상기 지질 이중층 막은 종종 세포막과 유사한 방식으로 기능한다. 그러므로, 이는 생존 세포의 환경에 용이하게 허용되는 능력과 같은 특정 생물학적 특성을 나타낸다. 리포솜은 스스로 소기관인 것처럼 생존 세포와 결합할 수 있다. 그 결과, 특정 생물학적 또는 약제학적 특성을 갖는 화합물을 환자에게 전달하기 위한 담체로서 리포솜을 이용하는데 최근에 많은 관심이 있어 왔다.

약물 및 기타 화합물에 대한 전달 및 표적화 수단으로서 리포솜을 사용하는 것과 관련하여 일부 어려움이 발생하였다. 하나의 특별한 문제는 통상적인 제형물을 이용하여 통상적인 기술에 의해 제조된 리포솜은 종종 시간에 따라 상 불안정성이며, 이는 상기 조성물을 산업, 특히 약학 산업에 부적절하게 한다는 것이다. 이는 저장시 리포솜 누수, 파괴, 침착 및 상 분리, 융합, 집괴 또는 겔화를 초래할 수 있다.

리포솜의 저장 안정성을 증가시키는 공지된 기술은 안정화제와 같은 화학 첨가제의 이용, 또는 건조 분말 제제의 제조를 포함한다. 부형제 안정화제를 이용하여 리포솜을 안정화시키는 방법의 예는 미국특허 제4,818,537호, 미국특허 제 5,100,662호, 미국특허 제5,204,112호, 미국특허 제4,804,539호, 및 미국특허 제5,962,015호에 개시된 것을 포함한다. 리포솜에 대한 안정화제는 양이온성 영역, 예를 들면, 통상의 화장 완충액인 트리에탄올아민을 갖는 양쪽성 분자를 포함하였다. 상기 분자는 리포솜의 집괴를 막기 위해 첨가될 수 있다. 여하튼, 트리에탄올아민은 적당한 저장 기간 및 가공 안정성을 제공하는 것으로 밝혀지지 않았다. 4차화된 알킬화된 중합체, 예를 들면, 스테아르디모늄 히드록시셀룰로오스가 산성인 생물학적으로 활성인 성분을 포함하는 레시틴 유형 리포솜을 안정화시키기 위해 이용되었다. 비교적 장쇄의 알킬 아민, 예를 들면, 스테아릴아민이 또한 리포솜을 안정화시키기 위해 이용되었으나, 상기 하전된(charged) 장쇄 알킬 아민은 상승된 수준에서 독성이 있는 경향이 있으므로, 약학 적용에 덜 바람직하게 만든다.

리포솜을 안정화시키기 위해 이용된 기타 기술은 동결건조 또는 분무건조 전략을 포함한다. 상기 단계는 제조의 복잡성을 증가시키고, 환자에게 투여 전에 리포솜의 재구성을 요한다. 재구성은 중국적으로 외래환자 세팅에 이용될 수 있는 제품에는 바람직하지 않다.

리포솜 전달에 적합할 수 있는 하나의 특정 영역은 흡입된 약학 제품이다. 많은 흡입된 약물은 수성 에어로졸 액적을 생성할 수 있는 장치로부터 방출되는 수용액을 통해 전달된다. 흡입된 약학 제품에 대한 규정 요건은 제품이 멸균 제형물로서 제공될 필요가 있다. 이전에, 리포솜 제형물의 멸균을 위한 전략이 멸균 여과 또는 보존제의 첨가에 집중되었다. 비경구적 (iv, im, sc) 또는 흡입(폐 또는 코) 경로에 의한 전달용 치료학적 리포솜 제형물은 멸균 제제이어야 한다.

오토클레이빙을 통한 약제학적 용액의 최종 멸균은 잘 확립된다. 그러나, 역사적으로 리포솜은 예를 들면, WO 2004/00246의 11페이지, 6-10 라인에 기재된 바와 같이, 저장 동안 관찰된 것과 동일한 방식으로 리포솜의 집괴, 융합, 및 켈화를 초래하는 오토클레이빙의 거친 조건뿐만 아니라, 리포솜 크기 또는 크기 분포의 변화, 지질의 가수분해/산화, 화학적 분해 및 캡슐화된 약물의 원하지 않는 방출에 불안정한 것으로 밝혀졌다.

과거에 다양한 그룹이 오토클레이빙 리포솜 조성물과 관련된 안정성 문제를 다루기 위해 시도하였다. 예를 들면, 리포솜의 멸균 제조 방법에 관한 미국특허 제5,554,382호 및 미국특허 제5,776,486호는 리포솜을 멸균시키기 어렵고, 멸균은 성분인 지질, 완충액, 약물 및 물을 오토클레이브 또는 여과에 의해 독립적으로 멸균한 후, 멸균 환경에서 혼합함으로써 달성된다고 교시한다. 상기 특허는 최종 제품의 열 멸균은 리포솜의 가열이 리포솜에 회복할 수 없는 손상을 주기 때문에 가능하지 않다는 것을 교시한다.

미국특허 제5,542,935호는 최종 리포솜 제품의 열 멸균이 리포솜에 회복할 수 없는 손상을 주기 때문에 가능하지 않다는 것을 교시하나, 기체성 전구체 충전된 다층 지질 현탁액은 오토클레이브될 수 있다는 것을 교시한다. 오토클레이빙은 기체성 기질 입자의 크기를 변화시키지는 않는다.

미국특허 제5,770,222호, 미국특허 제6,071,495호 및 미국특허 제6,479,034호는 또한 전구체 리포솜- 즉, 약물 탄두가 없는 리포솜의 오토클레이빙을 교시한다.

미국특허 제5,834,025호는 에스테르 기재 리포솜이 오토클레이브될 수 없다는 것을 제공하며, 또한 고세균으로부터 수득된 에테르 지질로 제조된 리포솜은 오토클레이브될 수 있다는 것을 개시한다. 에스테르 기재 리포솜, 예를 들면, 포스파타딜콜린의 안전성은 잘 확립된 반면, 에스테르 지질의 독성 프로파일은 미지이다.

미국특허 제5,230,899호는 매우 적은 습기, 즉 고체에 대해 300 몰 이하의 양으로 단지 존재하는 물을 포함하는 프리리포솜(preliposome) 켈의 오토클레이빙을 기재한다. 마찬가지로, 미국특허 제6,424,857호는 보고된 입자 크기의 변화가 없는 작은 (직경 100 nm) 빈 리포솜 (즉, 약물 없음)의 오토클레이빙을 기재한다.

미국특허 제5,676,928호는 하전된 인지질의 함유에 의해 안정화된 다층 리포솜의 오토클레이빙을 기재한다. 본 발명은 하나 이상의 영상 대조 물질(imaging contrast agent)을 포함하는 진단용 조성물에 대한 것이다.

전체적으로, 선행 기술은 최종의 약물을 포함하는 리포솜 제제의 최종 멸균 단계로서 열을 이용하는 것으로부터 벗어나서 교시하며, 리포솜의 최종 멸균시 상 안정성의 증진을 교시 또는 제안하지 않는다.

따라서, 리포솜 제제의 멸균 및 발열원성은 일반적으로 직경이 0.2 미크론 미만인 리포솜을 함유하는 제제에 대해 0.2 미크론 필터를 통한 여과의 이용 또는 더 큰 리포솜의 제조를 위한 방부 조건의 적용에 제한되었다. 감마 조사는 수성 리포솜 분산액의 허용되지 않는 분해로 인해 허용되지 않는 것으로 보인다 (예를 들면, Daan Crommelin, Liposomes as Pharmaceutical Dosage Forms, Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Vol 9, page 13 참고).

그리하여, 멸균 여과는 리포솜이 0.2 미크론 필터 시스템을 통해 통과할만큼 충분히 작다면 단지 선택가능하다. 리포솜 제형물의 목적이 제시된 작용 위치에서 약물의 체류 시간을 증가시키는 것이라면, 더 큰 다층 리포솜이 바람직하다. 1 내지 5 미크론의 리포솜이 폐 전달에 적합하나, 명백히 최종 멸균 여과에는 적합하지 않다.

과거에는, 방부제 및 정균제가 폐 흡입 제품에 첨가되었다. 기관지확장제 제형물에 포함될 때, 상기 방부제의 많은 것은 폐 수축을 유도하고, 기관지확장제의 유리한 효과에 반하는 것으로 증명되었다. 따라서, 폐 리포솜 제형물에 방부제의 첨가는 단지 주의깊게 수행되어야 하며, 바람직하지 않은 것으로 고려되지 않는다.

리포솜 전달에 적합할 수 있는 또 다른 특정 영역은 하나 이상의 활성 성분의 지효성 조성물, 예를 들면, Delex Therapeutics, Inc 사의 US RE38,407에 개시된 제형물에 대한 것이다. 상기 조성물은 비캡슐화된 부분으로부터 약물의

신속한 개시에 이은, 리포솜 캡슐화된 활성 물질의 연속된 방출로부터 지효성을 제공할 수 있다. 상기 조성물에 대한 규정 요건은 마찬가지로 캡슐화된 약물의 퍼센트가 시간에 따라 일정하며, 상기 제형물이 시간에 따라 화학적으로 및 상 안정할 것을 요한다.

그러므로, 개선된 안정성을 갖는 리포솜 제형물, 특히 상 안정하며, 화학적으로 안정하므로 약학적 용도에 적합한 약품의 멸균되고 안정한 리포솜 제형물의 제제를 개발할 일반적인 요구가 존재한다.

발명의 상세한 설명

발명의 요약

본 발명의 범위에 포함되는 것은 안정한 리포솜 조성물 및 상 안정한 이의 제조 방법이다. 본 발명의 목적을 위한 안정한 리포솜 제제는 분산된 리포솜이 실질적으로 이의 초기 특징을 보유하며, 원하는 저장 기간 동안 연속상을 통해 실질적으로 균일하게 분포된 제제이다. 본 발명의 안정한 리포솜 조성물은 상 변화, 침전 및 오토클레이빙을 통해 멸균될 때, 미생물 오염을 나타내지 않는다. 본 발명의 안정한 리포솜 조성물은 리포솜 성분 또는 캡슐화된 약물 성분의 산화 또는 가수분해로 인해 최소의 화학적 분해를 보여준다.

그러므로, 본 발명의 하나의 양태에서 약제를 전달하는 안정한 리포솜 조성물이 제공되는데, 상기 조성물은 (a) 적당한 수성 매질; (b) 적당한 인지질로부터 형성된 리포솜; (c) 리포솜에 적어도 부분적으로 캡슐화되며, (i) 친유성 아민 및 약학적으로 허용가능한 산으로서, 상기 약학적으로 허용가능한 산은 유기산 또는 무기산으로부터 선택되며, 및 (ii) 친유성 아민의 약학적으로 허용가능한 유기산 염, 및 임의로 약학적으로 허용가능한 유기산을 포함하는 약학적으로 허용가능한 산으로부터 선택되는 하나 이상의 약제를 포함하며; 상기 조성물에 존재하는 약학적으로 허용가능한 산의 양은 리포솜 조성물의 pH가 약학적으로 활성인 친유성 아민의 아미노기의 pKa와 대략 동일하거나 미만이도록 한다. 본 발명의 특정 구현예에서, 상기 조성물은 오토클레이빙되며, 이로 인해 멸균되고 안정한 리포솜 조성물을 제공한다.

본 발명의 조성물의 하나의 양태에서, 리포솜 조성물의 pH는 친유성 아민의 아미노기의 pKa와 거의 동일하며, 친유성 아민의 약 50%는 상기 조성물에서 양성자화된다. 여전히 또 다른 양태에서, 상기 리포솜 조성물의 pH는 친유성 아민의 아미노기의 pKa 미만이며, 친유성 아민의 대부분은 상기 조성물에서 양성자화되거나, 또는 상기 조성물은 친유성 아민의 아미노기의 pKa 아래의 약 1 내지 약 2 pH 단위의 pH를 가진다. 본 발명의 여전히 또 다른 양태에서, 상기 리포솜 조성물의 pH는 약 4 내지 친유성 아민의 아미노기의 pKa 이다. 특정 구현예에서, 상기 pH는 약 4 내지 약 7, 약 4.5 내지 약 6, 또는 대안적으로 약 5 내지 약 6이다.

본 발명의 여전히 또 다른 양태에서, 상기 조성물은 추가로 콜레스테롤 및/또는 에탄올을 포함한다. 본 발명의 하나의 양태에서, 에탄올은 리포솜 조성물의 전체 부피의 약 2.5 % 내지 약 10%로 존재한다.

본 발명의 여전히 또 다른 양태에서, 본 발명의 리포솜 조성물의 인지질은 거의 생리학적 pH에서 알짜 중성 전하를 가진다. 본 발명의 하나의 양태에서, 상기 인지질은 포스파타딜콜린을 포함한다.

본 발명의 여전히 또 다른 양태에서, 상기 조성물의 수성 매질은 물을 포함한다.

본 발명의 여전히 또 다른 양태에서, 상기 약제는 리포솜 입자에서 캡슐화되며, 또한 본 발명의 조성물에서 수성 매질에서 자유롭다. 특정 구현예에서, 리포솜 캡슐화된 약제의 퍼센트는 리포솜 조성물에 존재하는 약제의 총량의 약 50% 내지 약 90%, 또는 리포솜 조성물에 존재하는 약제의 총량의 약 60% 내지 약 80% 또는 리포솜 조성물에 존재하는 약제의 총량의 약 50% 내지 약 75%를 포함한다.

본 발명의 여전히 또 다른 양태에서, 리포솜 조성물의 약학적으로 허용가능한 산은 유기산, 또는 무기산을 포함한다.

본 발명의 여전히 또 다른 양태에서, 리포솜 조성물의 리포솜 입자는 약 10 마이크로 미만의 질량평균직경(d(0.5))을 가진다. 특정 구현예에서, 상기 질량평균직경은 약 6 마이크로, 또는 약 4 마이크로, 또는 약 2 마이크로 미만이다.

본 발명의 여전히 또 다른 양태에서, 상기 오토클레이빙된 리포솜 조성물은 리포솜 조성물의 어느점 초과 온도에서 적어도 약 1년, 또는 18개월, 또는 2년 동안 물리적으로 및 화학적으로 안정하다.

본 발명의 여전히 또 다른 양태에서, 상기 친유성 아민은 생리학적 pH에서 약 1.0 초과의 log P 값을 가지는 친유성 아민을 포함한다. 특정 구현예에서, 상기 친유성 아민은 생리학적 pH에서 약 2 내지 약 5의 log P 값을 가진다.

본 발명의 하나의 양태에서, 리포솜 조성물의 특정 구현예는 불활성 대기하의 오토클레이빙, 예를 들면, 불활성 대기하에 최소 약 15분 동안 약 121°C의 온도에서 오토클레이빙을 포함하는, 오토클레이빙에 물리적으로 및 화학적으로 안정하다.

본 발명의 여전히 또 다른 양태에서, 조성물에 존재하는 약제 대 인지질의 비는 약 1:100 내지 1:10 mol/mol이다. 존재하는 인지질의 양은 또한 본 발명의 조성물에서 약 1.5 mM 이상일 수 있다.

본 발명의 조성물에서, 리포솜 조성물에서 약물의 퍼센트 캡슐화는 적어도 20개월의 기간에 걸쳐 실질적으로 안정할 수 있다. 본 발명의 조성물은 또한 오토클레이빙시 적어도 20개월의 기간에 걸쳐 실질적으로 화학적으로 안정할 수 있으며, 인지질의 양은 적어도 20개월의 기간에 걸쳐 10%(w/w) 초과 또는 5% 초과에 의해 화학적 가수분해 또는 산화에 기인하여 감소되지는 않는다. 특정 오토클레이빙된 조성물에서, 인지질의 양은 적어도 20개월의 기간에 걸쳐 리포솜 조성물의 약 3mg/ml의 초과에 의해 감소되지는 않는다. 마찬가지로, 본 발명의 오토클레이빙된 조성물에서, 상기 친유성 아민은 적어도 20개월의 기간에 걸쳐 5%(w/w) 또는 2% 초과에 의해 화학적으로 분해되지는 않는다.

본 발명의 여전히 또 다른 양태에서, 약제를 전달하는 멸균되고 안정한 리포솜 조성물이 제공되는데, 상기 조성물은 (a) 적당한 수성 매질; (b) 적당한 인지질로부터 형성된 리포솜; (c) 리포솜에 적어도 부분적으로 캡슐화되며, (i) 친유성 아민 및 약학적으로 허용가능한 산으로서, 상기 약학적으로 허용가능한 산은 유기산 또는 무기산으로부터 선택되며, 및 (ii) 친유성 아민의 약학적으로 허용가능한 유기산 염, 및 임의로 약학적으로 허용가능한 유기산을 포함하는 약학적으로 허용가능한 산으로부터 선택되는 하나 이상의 약제를 포함하며; 상기 조성물은 불활성 대기하에 특정 구현예에서 오토클레이빙되며, 상기 조성물에 존재하는 약학적으로 허용가능한 산의 양은 리포솜 조성물의 pH가 약학적으로 활성인 친유성 아민의 아미노기의 pK_a와 대략 동일하거나 미만이도록 한다.

본 발명의 여전히 또 다른 양태에서, 하기 단계를 포함하는 약제를 전달하기 위한 본 발명의 안정한 리포솜 조성물의 제조 방법이 제공된다: (a) 적당한 수성 매질을 제공하는 단계; (b) 적당한 인지질을 제공하는 단계; (c) 리포솜에 적어도 부분적으로 캡슐화될 수 있으며, (i) 친유성 아민 및 약학적으로 허용가능한 산으로서, 상기 약학적으로 허용가능한 산은 유기산 또는 무기산으로부터 선택되며, 및 (ii) 친유성 아민의 약학적으로 허용가능한 유기산 염, 및 임의로 약학적으로 허용가능한 유기산을 포함하는 약학적으로 허용가능한 산으로부터 선택되는 하나 이상의 약제를 제공하는 단계로서; 상기 조성물에 존재하는 약학적으로 허용가능한 산의 양은 리포솜 조성물의 pH가 약학적으로 활성인 친유성 아민의 아미노기의 pK_a와 대략 동일하거나 미만이도록 하며; (d) 수성 매질, 인지질 및 약제를 조합하여 리포솜 조성물을 형성하는 단계; 및 (e) 임의로 상기 조성물을 오토클레이빙하는 단계. 본 발명의 중요한 양태에서, 상기 방법은 오토클레이빙 단계를 포함한다.

본 발명의 여전히 또 다른 양태에서, 조성물의 어는점 초과의 온도에서 저장 및 오토클레이빙시 적어도 1년의 기간에 걸쳐 하나 이상의 하기 특성을 나타내는 본 발명의 멸균되고 안정한 리포솜 조성물이 제공된다: (i) 약 5% 이하의 퍼센트 캡슐화의 변화; (ii) 약 10 중량% 이하의 인지질 함량의 변화; (iii) 약 5 중량% 이하의 화학적 가수분해 및/또는 산화로 인한 친유성 아민의 함량의 변화; (iv) 가시적인 응집체의 형성의 부족; 및 (v) 광학적으로 측정된 약 10% 이하의 평균 입자 크기 직경의 변화. 상기 변수를 측정하는 방법은 하기에 상술한다.

본 발명의 여전히 또 다른 양태에서, 본원에 개시된 방법에 의해 제조된 안정한 리포솜 조성물이 제공된다.

본 발명의 여전히 또 다른 양태에서, 본원에 개시된 방법에 의해 제조된 안정하고, 멸균된 리포솜 조성물이 제공된다.

본 발명의 여전히 또 다른 양태에서, 하기 단계를 포함하는 리포솜 조성물의 안정성을 증가시키는 방법이 제공된다: (a) 적당한 수성 매질을 제공하는 단계; (b) 적당한 인지질을 제공하는 단계; (c) 리포솜에 적어도 부분적으로 캡슐화될 수 있으며, (i) 친유성 아민 및 약학적으로 허용가능한 산으로서, 상기 약학적으로 허용가능한 산은 유기산 또는 무기산으로부터 선택되며, 및 (ii) 친유성 아민의 약학적으로 허용가능한 유기산 염, 및 임의로 약학적으로 허용가능한 유기산을 포함하는 약학적으로 허용가능한 산으로부터 선택되는 하나 이상의 약제를 제공하는 단계로서; 상기 조성물에 존재하는 약학적으로 허용가능한 산의 양은 리포솜 조성물의 pH가 약학적으로 활성인 친유성 아민의 아미노기의 pK_a와 대략 동일하거나 미만 이도록 하며; (d) 수성 매질, 인지질 및 약제를 조합하여 리포솜 조성물을 형성하는 단계; 및 (e) 상기 조성물을 멸균하기에 효과적인 조건에서 상기 리포솜 조성물을 오토클레이빙하여 이로 인해 오토클레이빙 전에 안정성에 대해 증가된 안정성을 갖는 조성물을 제공하는 단계.

본 발명의 여전히 또 다른 양태에서, 하기 단계를 포함하는 상 안정한 리포솜 조성물을 확인하는 방법이 제공된다: (a) 약제, 인지질, 수용액, 및 임의로 에탄올 및 스테롤을 포함하는 리포솜 조성물을 제공하는 단계; (b) 리포솜 조성물의 질량평균 직경 $d(0.5)$ 을 광학적으로 측정하는 단계; (c) 약 2시간 동안 약 4°C에서, 약 1000g 내지 약 5000g의 g-force에서 리포솜 조성물을 원심분리하는 단계; (d) 원심분리 단계 (c) 후에 리포솜 조성물 용액의 임의의 잔존하는 액체 부분의 질량평균 직경 $d(0.5)$ 을 광학적으로 측정하는 단계; 및 (e) 원심분리 후의 용액의 질량평균 직경 $d(0.5)$ 값 대 원심분리 전의 용액의 질량평균 직경 $d(0.5)$ 값의 비를 계산하는 단계로서; 상기 상 안정한 리포솜 조성물이 단계 (e)에서의 비가 약 0.6 이상, 특정 구현예에서 0.8 이상이면 상 안정한 리포솜 조성물로서 확인하는 단계. 바람직한 구현예에서, 상기 조성물은 원심분리 전에 오토클레이빙된다.

본 발명의 조성물은 약품의 폐 전달에 특히 적합하다. 본 발명의 특정 구현예에서, 상기 조성물은 추가로 하나 이상의 콜레스테롤 및 에탄올을 포함한다. 본 발명의 특정 구현예에서, 상기 조성물은 오토클레이빙에 안정하다.

본 발명의 하나의 이점은 상기 조성물이 안정하며, 저장시 융합, 분리, 침전, 집괴 또는 겔화되지 않는다는 것이다. 이는 그러므로 적어도 1주 및 종종 더 길게, 특정 구현예에서, 12개월 이상, 또는 18개월 이상, 또는 2년 이상 동안 균일 조성물로 남아 있다. 상기 조성물의 저장 기간은 그러므로 증가된다. 또한, 이는 단위 투여량이 더 큰 배취로부터 균일하게 분배되게 하며, 분배 전에 조성물의 재구성을 요하지 않는다.

연장된 상 안정성은 약학적으로 관련된 제형물을 제공하는 제형물 특징 중의 하나이다. 상기 제형물이 연장된 기간 동안 상 안정하다면, 이는 수많은 이점을 제공한다. 본 발명의 상 안정한 리포솜 조성물은 최종 약학 제제의 최종 충전 과정을 더욱 탄탄하게 하며, 약학 제형물의 최종 충전은 제품이 충전 전 또는 동안 가라앉거나 또는 분리될 걱정에 의해 구속되지 않는다. 또한, 본 발명의 상 안정한 리포솜 조성물은 동일한 배취로부터 충전된 상이한 개개의 바이알 사이의 함량 균일성을 제공한다. 또한, 본 발명의 상 안정한 약학 제형물을 포함하는 최종 약제 용기로부터의 개개의 샘플링은 투여마다 더욱 균일할 것이므로, 환자가 이용 전에 상기 조성물을 충분히 흔들 필요 없이 환자에 대해 개선된 안전성을 제공한다. 이는 나이 든 환자에 대해 특히 유리할 수 있다. 상기 리포솜 캡슐화된 약물 조성물이 상 분리된다면, 시료를 제형물의 더욱 밀집한 층 또는 침전물로부터 취한다면 환자가 너무 높은 투여량을 받을 수 있거나, 또는 시료를 덜 밀집한 층으로부터 취한다면 환자는 낮은 투여량을 받을 수 있거나, 또는 시료를 투명한 상층액으로 회수한다면 환자는 유효량을 받을 수 없을 가능성이 있다. 본 발명은 투여별 재현성에서 신뢰를 제공하는 조성물 및 방법을 제공한다.

본 발명의 조성물은 안정하기 위해 화학 첨가제를 요하지 않는다. 본 발명의 리포솜은 친유성 아민 및 유기산과 같은 산을 포함하며, 최종 용액의 pH가 전형적으로 약 pH 4 미만에서 관찰되는 리포솜 조성물의 화학적 안정성을 손상하지 않는다. 상기 산은 리포솜 조성물의 pH가 친유성 아민의 아미노기의 pKa 값과 거의 동일하거나 또는 미만이도록 하는 농도로 존재한다. pKa 값과 거의 동일하거나 또는 미만인 pH인 것은 친유성 아민의 적어도 실질적인 부분이 리포솜 조성물에서 양전하라는 것을 확신한다. 본 발명의 하나의 양태에서, 상기 약제는 친유성 아민 및 반대이온(counter-ion)으로서 유기산, 예를 들면, 펜타닐 시트레이트를 포함한다. 이는 에탄올 상에 용해된 유리 염기 펜타닐을 수성 상의 시트르산과 조합함으로써 조성물에 제공될 수 있으며, 기타 성분과 함께 상들은 함께 조합되어 본 발명의 의미 내의 펜타닐 시트레이트를 제공한다. 대안적으로, 예를 들면, 약물 펜타닐의 염 형태, 예를 들면, 펜타닐 시트레이트를 리포솜 조성물의 제조에서 이용한 바와 같이 상업적으로 구입할 수 있다. 특정 경우에, 부가적인 양의 산, 예를 들면 시트르산을 조성물에 첨가하여 리포솜 조성물의 pH를 조절하여, 친유성 아민의 아미노기의 pKa와 거의 동일하거나 또는 미만인 pH를 제공할 필요가 있는데, 다만 리포솜 용액의 pH는 조성물의 화학적 안정성이 전형적으로 손상되는 약 pH 4 미만이 아니어야 한다. 추가의 화학 첨가제 없이 리포솜을 안정화시키는 능력은 환자에게 투여할 의도인 조성물에 특히 바람직한데, 이는 상기 화학 첨가제로 인한 부작용의 위험을 제거하기 때문이다.

본 발명의 구현예에서, 상기 리포솜 조성물은 또한 오토클레이빙시 안정하다. 본 발명의 리포솜 조성물을 오토클레이브하는 능력은 상기 제형물을 멸균하는 용이한 방법을 제공한다. 여과와 달리, 오토클레이브가능한 리포솜 조성물은 더 큰 리포솜을 허용할 것이므로, 더 높은 약물 캡슐화를 허용할 것이다. 더욱이, 리포솜 조성물을 오토클레이브하는 능력은 특히 폐 제형물에 일반적으로 바람직하지 않은 방부제 또는 정균제를 첨가할 필요를 없앤다.

본 발명의 추가의 양태에 따라, 약물로서 리포솜 조성물을 이용하는 방법이 제공된다.

본 발명의 추가의 양태에 따라, 안정한 리포솜 조성물은 안정한 리포솜 조성물의 수성 에어로졸 액적을 생성할 수 있는 치료제의 폐 전달에 이용하기 위한 장치와 함께 포장된 약제 및 키트에 포함된다.

본 발명의 또 다른 양태에서, 인지질이 포스파타딜콜린을 포함하는, 안정한 리포솜 조성물 및 이의 제조 방법, 및 이의 용도이다.

발명의 상세한 설명

하기 명세서에서, 수많은 구체적인 상세한 것이 본 발명의 철저한 이해를 제공하기 위해 설명된다. 그러나, 본 발명은 상기 구체적인 상세한 것 없이 수행될 수 있다는 것을 이해한다.

본 발명의 방법은 일련의 단계로서 본원에 청구되고 기재된다. 상기 방법 및 관련된 단계는 임의의 논리적인 순서로 수행될 수 있다는 것을 이해해야 한다. 더욱이, 상기 방법은 본 발명의 범위 및 정신으로부터 벗어나지 않고 본원에 기재된 상기 방법 및 단계 전, 동안 또는 후에 투여된 기타 절차 및 처리와 함께, 또는 단독으로 수행될 수 있다.

리포솜 조성물 성분

본 발명은 리포솜에 혼입되는 약제를 가지며, 연장된 기간 동안 상 안정한 리포솜 조성물을 제공한다. 본 발명의 리포솜 조성물은 친유성 아민 및 유기산과 같은 산을 포함하며, 최종 용액의 pH가 전형적으로 약 pH 4 미만에서 관찰되는 리포솜 조성물의 화학적 안정성을 손상하지 않는다면, 상기 산은 리포솜 조성물의 pH가 친유성 아민의 아미노기의 pKa 값과 거의 동일하거나 또는 미만이도록 하는 농도로 존재한다. pKa 값과 거의 동일하거나 또는 미만인 pH인 것은 친유성 아민의 적어도 실질적인 부분이 리포솜 조성물에서 양전하라는 것을 확신한다. 본 발명의 특정 구현예에서, 상기 약제는 이미 친유성 아민 및 허용가능한 산, 바람직하게는 유기산의 염일 수 있다. 본 발명에 따른 조성물은 적어도 1주, 대개의 경우에 더 길게, 바람직하게는 1년 이상 동안 저장시 상 안정하다.

특정 구현예에서, 상기 약제는 친유성 아민 및 반대이온으로서 유기산, 예를 들면, 펜타닐 시트레이트를 포함한다. 이는 에탄올 상에 용해된 유리 염기 펜타닐을 수성 상의 시트르산과 조합함으로써 조성물에 제공될 수 있으며, 기타 성분과 함께 상들은 함께 조합되어 본 발명의 의미 내의 펜타닐 시트레이트를 제공한다. 대안적으로, 예를 들면, 약물 펜타닐의 염 형태, 예를 들면, 펜타닐 시트레이트를 리포솜 조성물의 제조에서 이용한 바와 같이 상업적으로 구입할 수 있다. 특정 경우에, 부가적인 양의 산, 예를 들면 시트르산을 조성물에 첨가하여 리포솜 조성물의 pH를 조절하여, 친유성 아민의 아미노기의 pKa와 거의 동일하거나 또는 미만인 pH를 제공할 필요가 있는데, 다만 리포솜 용액의 pH는 조성물의 화학적 안정성이 전형적으로 손상되는 약 pH 4 미만이 아니어야 한다.

본 발명의 리포솜 조성물은 인지질의 단힌 이중층에 의해 형성된 리포솜을 포함한다. 약제를 전달하기 위해 의도한 리포솜을 형성하기 위한 적당한 인지질은 당업계에서 공지되어 있으며, 포스파티드산 (PA) 및 포스파티딜 글리세롤 (PG), 포스파타딜콜린 (PC), 포스파티딜에탄올아민 (PE), 포스파티딜이노시톨(PI), 포스파티딜세린(PS), 플라스마로겐, 및 스펅고미엘린 (SM)을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 본 발명의 리포솜 조성물을 형성하기 위해 이용된 지질은 하전되거나 또는 중성일 수 있다. 하나의 구현예에서, 포스파타딜콜린으로부터 형성된 리포솜이 바람직하는데, 이는 일반적으로 환자에게 투여될 때 더욱 유리하며, 약제는 종종 중성 인지질 내로 더욱 양호하게 혼입되기 때문이다. 또 다른 구현예에서, 양전하의 리포솜이 바람직하다.

콜레스테롤과 같은 스테롤은 리포솜의 안정성을 증가시키고, 살아있는 환경으로 리포솜의 혼입을 촉진하기 위해 리포솜 조성물에 통상적으로 첨가된다. 용어 "콜레스테롤"은 콜레스테롤 유도체, 예를 들면: (3-히드록시-5,6-콜레스텐) 및 관련 유사체, 예를 들면, 3-아미노-5,6-콜레스텐 및 5,6-콜레스텐; 콜레스탄, 콜레스탄올 및 관련 유사체, 예를 들면, 3-히드록시-콜레스탄; 및 하전된 콜레스테롤 유도체, 예를 들면, 콜레스테릴 베타-알라닌 및 콜레스테릴 헤미숙시네이트를 포함할 의도이다. 특정 구현예에서, 콜레스테롤은 존재하는 인지질의 약 0 중량% 내지 약 30 중량%로 존재한다. 기타 구현예에서, 콜레스테롤은 인지질의 약 10 중량% 이하로 존재한다.

본 발명의 약제는 치료 목적으로 환자에게 투여될 수 있는 물질이다. 본 발명의 물질은 약학적으로 활성인 친유성 아민 및 이의 각각의 염으로 구성된 군으로부터 선택된다. 본 발명의 친유성 아민은 유기 용매 가용성 (친유성 모이어티) 뿐만 아니라 생리학적 pH에서 양전하를 갖는 아민 모이어티로 이루어진 분자를 말한다. 본 발명의 적당한 친유성 아민은 약 3 내지 약 8의 pH 범위에 대해 양전하의 아미노기를 가진다.

적당한 약제는 하기를 포함하나, 이에 제한되지 않는다:

아세부톨올	디히드로코데인	이소프로테로놀	날메펜	프로파페논
-------	---------	---------	-----	-------

알부테롤	디히드로레르고타민	이속스수프린	날록손	프로폭시펜
알펜타닐	달티아젬	케타민	날트렉손	프로프라놀롤
알로세트론	디페녹신	라베탈올	나라트립탄	프로트립틸린
아미트립틸린	디소피라미드	루프로리드	네파자돈	슈도에페드린
아닐레리딘	도부타민	레바미솔	니페디핀	큐에티아핀
아테놀올	돌라세트론	리도카인	노르에피네프린	퀴닌
아트로핀	도네페질	리시노프릴	노르트립틸린	퀴닌
아자타딘	도파민	로라제팜	온단세트론	칼옥시펜
바클로펜	독사프람	로바르파놀	오르페나드린	레세르핀
벤즈트로핀	독세핀	마페니드	옥스프레놀올	리만타딘
벡스톨올	독실아민	마프로틸린	옥시부티닌	리토드린
비페리덴	드로페리돌	마진돌	옥시코돈	로피바카인
브리모니딘	에날라프릴	메클리진	옥시모르폰	스코폴아민
브로모크립틴	에페드린	멜팔란	옥시테트라시클린	셀레길린
부피바카인	에피네프린	메페리딘	팔로노세트론	소탈올
부프레노르핀	에르골로이드	메피바카인	펜부톨올	수펜타닐
부테나핀	에르고타민	메소리다진	펜타조크린	수마트립탄
부토르판올	에스타졸람	메타프로테레놀	페르골리드	타크린
카페인	페놀다팜	메타라이놀	페르페나진	타목시펜
카르테올올	펜타닐	메타시클린	페나조피리딘	테르부탈린
세페핀	펙소페나딘	메타돈	펜디메트라진	테트라시클린
세팔렉신	플레카이니드	메토트리메프라진	페넬진	티에틸페라진
클로로프로카인	플루옥세틴	메틸암페타민	페녹시벤즈아민	티오이다진
클로르페니르아민	플루페나진	메틸클로티아지드	펜테르민	티오탁센
클로르퀴닌	플루라제팜	메틸도파	펜톨아민	토카이니드
시프로플록사신	포르모테롤	메틸레르고노빈	페닐에프린	톨라졸린
시탈로프람	글리피지드	메틸페니데이트	피모지드	트란돌라프릴
클로미펜	할로페리돌	메틸세르기드	피놀올	트라조돈
클로니딘	히드랄라진	메토클로프라미드	피록시캄	트리플루오페라진
코데인	히드로코돈	메톨라존	프라소신	트리플루프로마진
시클로벤즈아프린	히드로모르폰	메토프롤올	프리마퀴	트리헥시페니딜
데메클로시클린	히드록시클로로퀸	멕시레틴	프로카인아미드	트리메프라진
데시프라민	히드록시진	미다졸람	프로카르바진	트리메토벤즈아미드
데스모프레신	히오스시아민	미노시클린	프로클로르페라진	베라파밀
텍스트로암페타민	이미프라민	모리시진	프로시클리딘	졸미트립탄
디아제팜	인다파미드	모르핀	프로마진	
디에틸프로피온	이소에타린	목시플록사신	프로메타진	

본 발명의 적당한 친유성 아민은 생리학적 pH에서 약 1.0 초과의 log P 값 (즉, 10 초과의 옥탄올/물에서 분배계수), 더욱 바람직하게는 약 2 내지 약 5를 갖는 친유성 아민을 포함한다. 본 발명의 구현예의 친유성 아민은 4.25의 log P 값을 갖는 것으로 보고된 펜타닐, 2.37의 log P 값을 갖는 온단세트론, 1.05의 log P 값을 갖는 수마트립탄, 및 3.82의 log P 값을 갖는 프로클로르페라진을 포함한다.

본 발명에 이용하기 위한 산은 임의의 약학적으로 허용가능한 산이다. 적당한 산은 유기산 및 무기산을 포함하며, 생물학적 유효성 및 생물학적으로 또는 그렇지 않으면 바람직한 약물의 특성을 보유한 산을 포함한다. 예는 아세트산, 아스코르브산, 아스파르트산, 벤조산, 부티르산, 탄산, 카프로산, 시트르산, 신남산, 데칸산, 에나트산, 푸마르산, 푸르산, 글루콘산, 글루쿠론산, 글루탐산, 글리세르산, 히푸르산, 염산, 락트산, 락토비온산, 만델산, 말산, 말레산, 메탄설폰산, 미리스트산, 올레산, 옥살산, 팔미트산, 피발산, 피콜린산, 인산, 프로피온산, 숙신산, 살리실산, 스테아르산, 황산, 타르타르산, 운데실산 및 발레르산을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

약제를 전달하기 위해 이용된 리포솜 조성물은 바람직하게는 환자에 의해 생리학적으로 허용될 수 있는 pH를 가진다. 예를 들면, 흡입된 조성물에 대해, 폐 조직의 pH는 6.8 내지 6.9인 것으로 보고된다. 본 발명의 리포솜 조성물의 pH는 전형적으로 약 pH 4 내지 약 pH 8의 값을 가진다. 하나의 구현예에서, 예를 들면, 조성물이 오토클레이빙된 하나의 구현예에서, 본 발명의 리포솜 조성물의 pH는 약 pH 4 내지 약 pH 7이다. 조성물이 오토클레이빙된 것과 같은 또 다른 구현예에서,

본 발명의 리포솜 조성물의 pH는 약 pH 5 내지 약 pH 6이다. 본 발명의 리포솜 조성물이 약 4 미만의 pH 값에서 상 안정할 수 있지만, 상기 제형물은 전형적으로 화학적으로 안정하지 않으며, 기타 반응 중에서, 인지질의 산화 및/또는 가수분해가 시간에 따라 더 낮은 pH 값에서 일어날 수 있다.

본 발명에서, 조성물의 pH는 친유성 아민 활성 성분의 아미노기의 pKa와 대략 동일하거나 또는 미만이다. 하나의 구현예에서, 용액의 pH는 친유성 아민의 아미노기의 pKa 미만의 약 1 내지 2 pH 단위이다. pKa 미만인 pH 값을 갖는 것은 친유성 아민의 아미노기의 대부분이 양전하인 것을 제공한다.

에탄올은 특히 통상적인 방법에 의해 리포솜을 제조하기 위해 이용되는 경우에, 통상적으로 리포솜 조성물의 부분을 형성한다. 대안이 유용하나, 원하지 않는 독성을 갖지 않거나 또는 흡입시 자극적이지 않은 것으로 알려진 것에 제한된다. 적당한 대안은 상기 요건을 만족시키는 글리콜 및 글리세롤이다. 본 발명의 리포솜 조성물에 존재할 수 있는 에탄올 함량은 본 발명의 안정한 리포솜 조성물을 수득할 수 있는 임의의 것일 수 있다. 하나의 구현예에서, 에탄올 농도는 리포솜 조성물의 총 부피의 약 2.5% 내지 10%이다. 농도가 총 부피의 15%에 근접하거나 또는 초과할 때, 예를 들면, 20%에서 형성된 리포솜 입자의 품질이 손상되기 시작하지만, 부피의 10% 초과에 에탄올을 갖는 조성물은 또한 본 발명의 명세서 내이다.

본 발명의 수성 매질은 유도된 리포솜 조성물의 형성을 방해하지 않는 완충액 또는 물과 같은 임의의 생리학적으로 허용가능한 수용액일 수 있다. 하나의 구현예에서, 상기 완충액은 저 이온 강도 완충액을 포함한다. 완충액에 대해, 약제를 캡슐화하는 형성된 리포솜의 효율에 영향을 주지 않기 위해 충분히 낮은 이온 강도 완충액이 이용되어야 한다는 것을 보여주었다. 바람직한 구현예에서, 상기 수용액은 물이다.

특정 경우에, 부가적인 부형제, 예를 들면 항산화제 화합물이 특정 구현예에서, 전형적으로 조성물의 총 부피의 0.01-0.1%에 해당하는 약 1% 또는 2%(w/w) 이하의 인지질이 본 발명의 리포솜 조성물에 첨가된다. 본 발명의 조성물에 첨가될 수 있는 부가적인 성분은 상 안정성 리포솜 조성물에 영향을 주지 않으므로, 이에 의해 상기 조성물의 탄탄함에 손상을 주지 않는 것을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 상기 조성물은 본질적으로 산, 인지질, 수용액, 및 임의로 에탄올 및 스테롤을 포함하는 약제로 이루어진다.

리포솜 조성물의 제조

본 발명의 리포솜 현탁액은 리포솜을 제조 및 사이징(sizing)하는 표준 방법에 의해 제조될 수 있다는 것을 당업자는 이해할 것이다. 이는 지질 필름의 수화, 용매 주사, 및 역상 증발을 포함한다.

하기 구체적인 실시예에서 리포솜 조성물은 에탄올 상과 수성 상을 혼합함으로써 제조되었다. 상기 에탄올 상은 에탄올, 약제, 포스파타딜콜린, 및 콜레스테롤을 포함하였다. 상기 약제는 친유성 아민으로 구성된 약물 군으로부터 선택되었다. 상기 수성 상은 주사용 물 및 산에 의해 제공된 아민에 대한 음성 반대이온을 포함하였다. 상기 약제가 친유성 아민 및 산의 염인 경우에, 상기 수성 상은 주사용 물을 포함하였다. 특정 구현예에서, 상기 산은 소수성 산을 포함하며, 이는 부차적으로 수성 상과 혼합되는 에탄올 상에 첨가될 수 있다. 이는 원하는 산을 갖는 친유성 아민의 리포솜 조성물의 제조에 유용할 수 있으며, 상기 아민은 이의 염 형태로서는 유용하지 않다.

상기 수성 상은 상 안정성에 영향을 주지 않는 부가적인 양의 산을 포함할 수 있었다. 혼합 전에 양자의 상은 약 56-60°C의 온도로 가열된다. 부피 1 리터 미만의 소규모 제조를 위해, 2개의 상을 혼합하고, 75-80 RPM의 환경 진탕기에 위치한다. 리포솜 소포가 형성되며, 상기 혼합물은 56-60°C에서 추가의 10분 동안 진탕한다. 상기 혼합물을 이어서 진탕기로부터 제거하고, 대략 2시간 동안 실온으로 냉각시킨다. 리포솜 조성물의 대규모 제조를 위해, 상기 에탄올 상을 온도 조절 특징으로 장착된 반응기에서 교반된 수성 상에 첨가한다. 상기 혼합물을 약 56-60°C에서 10분 동안 교반한 후, 2시간 기간에 걸쳐 실온으로 냉각한다. 안정한 조성물은 1주 기간에 걸쳐 저장시 균일하며, 상 분리가 일어나지 않는 특징이 있다. 일반적으로, 상기 시약은 리포솜 조성물을 제공하는 한, 임의의 순서로 함께 혼합 또는 함께 첨가될 수 있다는 것을 발견하였다.

특정 구현예에서, 수성 상에 에탄올 상의 첨가 비율은 특히 에탄올 상에 수성 상을 첨가하는 것이 유용하지 않은 더 큰 부피 배량의 리포솜이 제조될 때 형성된 리포솜의 입자 크기 분포에 영향을 주는 것으로 밝혀졌다. 특정 구현예에서, 리포솜의 입자 크기는 물에 에탄올의 첨가 비율이 감소할 때 감소하는 것으로 밝혀졌다. 본 발명의 리포솜 조성물은 다양한 입자 크기 분포를 갖는 것을 포함한다는 것을 이해해야 한다.

본 발명을 예시하기 위해 도 1 및 4에 기재된 바와 같이, 다양한 제형물이 상이한 친유성 아민, 산, 또는 이의 염을 이용하여 제조되었다.

30 ml 만큼 적은 리포솜 조성물의 총 부피를 갖는 배취뿐만 아니라, 하기 실시예 4에 기재된 1, 2.5, 5 및 15 리터의 더 큰 배취를 포함하는 다양한 배취 크기가 상기 방법을 이용하여 제조되었다. 적은 및 큰 부피 양자에서 제조된 리포솜 조성물은 시간에 따라 적당하게 안정한 것으로 밝혀졌다. 1 내지 15 리터의 배취에서 제조된 리포솜 조성물의 연구는 필적하는 화학적 및 물리적 안정성, 리포솜 입자의 질량평균직경, 및 활성 성분의 필적하는 퍼센트 캡슐화를 갖는 것으로 밝혀졌다.

본 발명의 약학 조성물은 폐 시스템을 통한 흡입, 국부적으로, 비경구적으로 등을 통한 것을 포함하는 수많은 방식으로 투여될 수 있다. 상기 조성물은 눈 투여 형태, 및 주사가능한 투여 형태를 포함할 수 있으며, 의료 진단 제품을 포함할 수 있다.

본원에 이용되며, 당업자에게 이해되는(예를 들면, Stedman's Medical Dictionary, 25th edition, 1990 (Williams & Wilkins) 참고) 용어 "비경구적"은 위장관을 통하는 것 이외의 임의의 기타 경로, 특히 정맥내, 피하, 근육내, 또는 골수내 주사에 의해 생물체 내로 물질의 도입을 언급하는 것을 포함하는 의미이다. 상기 약학 조성물은 예를 들면, 멸균 주사 수성 또는 유질 현탁액으로서 멸균 주사 제제의 형태, 또는 분무를 통한 투여를 위한 흡입 제품일 수 있다. 상기 제형물이 상 안정하다면, 상단 주입 및 바닥 주입 분무기와 같은 다양한 장치를 이용하여 최종 이용자에 의해 방향에 독립적으로 이용될 수 있다.

리포솜 안정성-물리적 및 화학적 안정성

본 발명의 목적상, "안정한 리포솜 조성물"은 분산된 리포솜이 실질적으로 이의 초기 특징을 보유하고, 실질적으로 연속상을 통해 균일하게 분포되어 있으며, 원하는 저장 기간 동안 최소의 화학 분해를 보여주는 것이다.

본원에 이용된 용어 리포솜 조성물의 "물리적 안정성"은 리포솜의 특성, 예를 들면, 리포솜 크기 (질량평균직경 $d(0.5)$ 으로 표시), 조성물에서 유리 약물에 대한 캡슐화된 약물의 비율, 저장 기간에 따른 조성물의 응집, 또는 광산란 특성의 현저한 변화의 부재를 말한다.

본원에 이용된, 용어 "입자 크기 분포" 또는 "PSD"는 당업자에게 주지된 동적광산란법 기술, 예를 들면, Malvern MastersizerTM 2000에 의해 측정된 리포솜 분산액 중의 입자 크기 분포를 말한다. 리포솜 조성물의 입자 크기 분포를 보고하는 편리한 방식은 입자의 질량평균직경을 언급하고, 리포솜의 평균 크기를 나타내며, 더 적은 리포솜과 관련된 시료가 50% 및 더 큰 리포솜과 관련된 시료가 50%인 $d(0.5)$ 값을 보고하는 것이다. 본 발명의 리포솜의 입자 크기의 바람직한 범위는 약 10 마이크로 미만, 바람직하게는 약 6 마이크로 미만, 또는 약 4 마이크로 미만, 또는 약 2 마이크로 미만이다. 입자 크기의 원하는 범위는 적용에 따라서 변할 것이라는 것을 당업자는 이해할 것이다. 예를 들면, 1-3 마이크로 범위에 해당하는 $d(0.5)$ 값은 리포솜의 호흡하기에 적당한 크기에 해당하는 리포솜의 퍼센트를 최대화할 수 있다.

다양한 제형물에 대한 "퍼센트 캡슐화" 또는 캡슐화 비율 또는 %E는 조성물에서 친유성 아민의 총량에 대한 리포솜 내에 캡슐화된 친유성 아민의 퍼센트를 말한다. 본 발명의 리포솜에서 친유성 아민의 퍼센트 캡슐화는 리포솜 내로 혼입된 약제의 퍼센트로서 표시된다. 캡슐화의 바람직한 범위는 약 50% 내지 약 90%, 더욱 바람직하게는 약 60% 내지 약 80%, 더욱 바람직하게는 약 50% 내지 약 75%이다. 당업자는 상이한 퍼센트 캡슐화가 특히 원하는 약품의 초기 개시 시간 및 총 작용 기간에 의존하여 상이한 적용에 대해 유리할 것이라는 것을 인식할 것이다.

약제를 포함하지 않는 플라시보 리포솜을 상기 방식으로 제조하였다. 그러므로, 상기 플라시보 리포솜은 단지 인지질, 콜레스테롤, 에탄올, 물 및 특정 경우에 염을 포함하였다. 상기 리포솜은 불안정하며, 제조의 수 시간 내지 수 일 내에 상 분리를 겪는 것으로 밝혀졌다.

상기와 같이 제조되나, 약제로서 친유성 아민 약물의 유리 염기를 포함하는 리포솜은 또한 저장시 불안정하였다. 약학적으로 허용가능한 산이 상기 조성물에 첨가되지 않았다. 상 분리는 제조의 수 일 내에 관찰되었다.

친유성 아민 염기 이온 및 해당하는 산 반대이온의 양성자화된 형태를 포함하는 리포솜은 안정한 리포솜 제제를 제공하는 것으로 밝혀졌다. 특히, 특정 구현예에서, 약 10:1 내지 1:10 (몰/몰) 범위의 산:아민의 몰비가 리포솜의 안정성을 개선하는데 효과적인 것으로 밝혀졌다. 3:1 내지 1:3의 산:아민의 더 좁은 비율이 또한 효과적이다. 부가적으로, 상기 리포솜은 또한 오토클레이빙에 대해 안정한 것으로 밝혀졌다. 약제, 즉 친유성 아민 및 유기산의 염을 이용하여 제조된 리포솜은 또한 저장시 안정성을 보여주었으며, 오토클레이빙에 안정하다.

약물 후보의 리포솜을 고갈시키는 조건하에 리포솜 캡슐화된 약품의 투석은 상 분리를 겪는 리포솜 조성물을 초래한다. 하기 표 1에서, 다양한 리포솜 조성물을 지정된 기간에 걸쳐 투석하였다. 수성 용매로서 물을 갖는 본 발명의 안정적인 리포솜 조성물은 실질적으로 이전처럼 투석 후에 동일한 퍼센트 캡슐화를 보여주었다.

[표 1]

리포솜 제형물	투석 매질	투석 전에 %E	24시간 투석 후에 %E	투석 후의 모양
시트레이트를 갖는 펜타닐	주사용 물	60%	60%	균일
시트레이트를 갖는 펜타닐	인산염 완충액	60%	<14%	침전
HCl을 갖는 온단세트론	주사용 물	60%	60%	균일
HCl을 갖는 온단세트론	인산염 완충액	60%	11%	침전

놀랍게도, 본 발명의 리포솜 캡슐화된 약품의 오토클레이빙은 적당하게 안정하고 멸균된 리포솜 캡슐화된 약품을 초래한다. 더 더욱 놀랍게도, 특정 경우에, 안정한 리포솜 캡슐화된 약품은 오토클레이빙 전의 안정한 제품에 비해 안정성의 증진을 보여준다는 것을 관찰하였다. 상기와 같으므로, 본 발명의 또 다른 양태에서, 본 발명의 리포솜 조성물이 불활성 대기하에 오토클레이빙되는 리포솜 조성물의 안정성을 증가시키는 방법이 제공된다. 상기 조성물이 국부 조성물과 같은 이의 적용을 위해 멸균될 필요는 없지만, 오토클레이빙 단계는 리포솜의 안정성을 증진시키기 위해 상기 방법에서 이용될 수 있다.

본 발명에 이용하기에 적당한 오토클레이빙 조건은 리포솜 캡슐화된 약품의 멸균을 허용하고, 시간에 따른 조성물의 화학적 안정성의 실질적인 감소를 초래하지 않는 것을 포함한다. 하나의 구현예에서, 상기 리포솜 캡슐화된 약품은 질소 또는 아르곤 같은 불활성 대기하에 최소 약 15분 동안 약 121°C에서 오토클레이빙된다. 하나의 구현예에서, 불활성 대기는 일반적으로 약 1.5% 미만의 산소를 포함하는 것이다. 더 높은 온도가 더 짧은 기간에 대해 마찬가지로 이용될 수 있다. 제형물이 가열/냉각 사이클을 견디다면, 최종 멸균은 멸균 약제의 제조를 위한 튼튼하고, 신속하고 비싸지 않은 방법을 제공한다.

도 1 및 4에 기재된 수많은 제형물이 상이한 친유성 아민, 유기산, 또는 이의 염을 이용하여 제조되었으며, 이의 안정성은 안정한 조성물 및 본 발명의 안정한 조성물의 제조 방법을 추가로 예시하기 위해 시험하였다.

리포솜 캡슐화된 약품 조성물이 균일 분산액을 이루는 것은 본 발명의 특징이다. 특정 조성물에서, 상기 균일 분산액은 반투명 모양을 띠며, 탁한 투여 형태에 대해 상기 단계를 포함하려는 최종 이용자의 경향에도 불구하고, 균일하게 분산되므로 투여 전에 진탕을 요하지 않는다. 상기 안정한 조성물은 연장된 기간에 걸쳐 물리적으로 및 화학적으로 안정한 것으로 관찰되었으며, 특정 구현예에서, 24개월 후에서조차 임의의 가시적인 응집체를 나타내지 않았다. 불안정한 리포솜-캡슐화된 약품은 일정 기간 후에 침전, 분리 및 응집을 보여준다.

본 발명에서, 안정한 리포솜 조성물은 상 안정하고, 실질적으로 응집체를 형성하지 않는 것이며, 특히 전달되는 활성 성분 및 전달 방식에 의존하여 요구된 기간이 더 길거나 또는 짧아질 수 있지만, 바람직하게는 약 1년 이상, 더욱 바람직하게는 약 18개월 이상, 더 더욱 바람직하게는 약 24개월 이상에 걸쳐 응집체를 형성하지 않는 것이다.

리포솜 조성물의 상 안정성은 또한 리포솜 입자의 d(0.5) 값 및 원심분리될 때 리포솜 조성물의 상층액의 흐름을 측정하는 본원의 실시예 3에 기재된 절차에 의해 예상될 수 있다. 추가의 상세한 것은 하기 실시예에 기재된다.

더욱이, 본원에 기재된 오토클레이빙을 통해 멸균된 상기 안정한 리포솜 캡슐화된 약품을 포함하는, 본 발명의 안정한 리포솜 캡슐화된 약품은 저장 동안 시간에 따라 실질적으로 일관된 입자 크기의 특징이 있다. 예를 들면, 하기 실시예 4는 본 발명의 다양한 리포솜 조성물의 입자 크기 분포가 저장의 20개월까지 기간에 걸쳐 실질적으로 변하지 않는다는 것을 보여주는데, 이는 본 발명의 제형물이 저장 기간에 걸쳐 입자 크기에서 실질적으로 안정하다는 것을 증명한다. 추가의 상세한 것은 하기 실시예에 기재된다.

더욱이, 본원에 기재된 오토클레이빙을 통해 멸균된 상기 안정한 리포솜 캡슐화된 약품을 포함하는, 본 발명의 안정한 리포솜 캡슐화된 약품은 저장 동안 시간에 따라 활성 성분의 실질적으로 안정한 퍼센트 캡슐화의 특징이 있다. 오토클레이빙 동안 본 발명의 특정 조성물이 오토클레이빙 전에 활성 성분의 퍼센트 캡슐화에 비해 활성 성분의 퍼센트 캡슐화에 영향을 주는 것으로 보이지만, 본원에 논의된 시간에 따른 퍼센트 캡슐화의 차이는 오토클레이빙되지 않은 조성물의 시간에 따른 또는 오토클레이빙에 이은 저장 기간 동안 퍼센트 캡슐화의 변화를 말한다는 것을 이해해야 한다. 또한, 본 발명의 조성물에 이용하기 위한 캡슐화된 약물에 대한 유리 약물의 원하는 퍼센트는 활성 성분의 특성, 원하는 투여량 및 원하는 치료 효과에 대한 캡슐화된 및 유리 약물의 상대적인 기여에 의존하여 변할 수 있다는 것을 이해해야 한다.

리포솜의 물리적 안정성을 증명하기 위해, 하기 실시예 4는 불활성 대기하에 20개월까지의 기간에 걸쳐 본 발명의 다양한 리포솜 조성물의 활성 성분의 퍼센트 캡슐화의 안정성을 보여준다. 실시예 4에 관한 추가의 상세한 것은 하기에 기재된다.

더욱이, 본 발명의 안정한 리포솜 조성물은 시간에 따라 실질적으로 화학적으로 안정한 특징이 있다. 본원에 이용된 용어 "화학적 안정성"은 최종 조성물의 친유성 아민, 산, 인지질, 콜레스테롤 또는 기타 성분의 화학 구조에 현저한 변화의 부재를 언급하기 위해 이용된다. 활성 성분, 특히 친유성 아민에 대해, 화학적 안정성은 활성 성분의 약 5% 미만의 분해 또는 효능의 변화, 바람직하게는 저장 기간에 걸쳐 약 2% 미만의 분해로서 정의된다. 인지질 담체에 대해, 화학적 안정성은 가수분해 또는 산화를 통한 리포솜의 분해에 기인한 인지질 함량의 약 10% 미만의 손실의 존재로서 정의된다.

하나의 구현예에서, 본 발명의 리포솜 조성물은 존재하는 특정 산소와 함께 1년 이상 동안 4°C, pH 4에서 실질적으로 안정한 것으로 밝혀졌다. 하기 실시예 4에 기재된 또 다른 구현예에서, 본 발명의 리포솜 조성물의 포스파타딜콜린의 화학적 안정성은 20개월까지의 기간에 걸쳐 실질적으로 변화가 없는 것으로 밝혀졌다. 실시예 4에 관한 추가의 상세한 것은 하기에 기재된다.

본 발명의 리포솜 조성물의 pH는 전형적으로 약 pH 4 내지 약 pH 8의 pH 값에서 상 및 화학적 안정성을 가진다. 하나의 구현예에서, 본 발명의 리포솜은 약 pH 4 내지 약 pH 7의 pH에서 화학적 및 상 안정성을 가진다. 또 다른 구현예에서, 본 발명의 리포솜 조성물은 약 4.5 내지 약 6.5, 또는 약 pH 5 내지 약 pH 6의 pH에서 화학적 및 상 안정성을 가진다. 본 발명의 리포솜 조성물이 약 4 미만의 pH 값에서 상 안정할 수 있지만, 상기 제형물은 전형적으로 화학적으로 안정하지 않으며, 기타 반응 중에서 인지질의 산화 및/또는 가수분해가 시간에 따라 상기 낮은 pH 값에서 인식이 가능하게 일어날 수 있다.

본 발명의 리포솜 조성물은 리포솜 조성물에 안정성을 부여하는 활성 성분으로서 하전된 아미노기를 갖는 친유성을 포함한다. 하전된 친유성 아민의 부재하에 제조된 리포솜은 불안정하고 신속하게 침전된다는 것을 관찰하였다. 리포솜의 제조에 통상적으로 이용되는 인지질은 포스파타딜콜린을 포함한다. 임의의 특정 이론에 구속되길 원하지 않으면서, 하기는 리포솜 조성물의 안정화 또는 탈안정화에 기여할 수 있는 상호작용 및 힘의 기재를 제공한다. 생리학적 pH 범위에서, 포스파타딜콜린은 알짜 전하가 제로인 중성 분자로서 행동한다. 생리학적 pH에서, 포스파타딜기의 음전하는 콜린 모이어티의 4차 암모늄 질소의 전하에 의해 평형이 된다. 상기 리포솜 내에, 포스파타딜콜린 분자는 일반적으로 나란한 방식으로 배열되어, 하나의 분자의 양전하의 콜린기는 인접한 지질 분자의 포스파타딜기와 정전기적으로 상호작용한다. 상기 리포솜 제제의 알짜 전하는 제로이다 (제타 전위 측정에 의해 반영됨). 리포솜 내로 하전되지 않은 약물의 포함은 리포솜의 알짜 전하를 변경하지 않는다. 친유성 아민 약물을 갖는 리포솜의 안정화는 pH가 친유성 아민의 pKa와 거의 동일하거나 또는 미만이어서, 친유성 아민에 증가하게 양전하를 부여하도록 하는 리포솜 조성물의 pH의 선택에 의해 달성된다. 그리하여 양전하의 친유성 아민은 아민의 양전하를 음전하의 포스파타딜 모이어티에 더욱 가까이 배열하는 방식으로 리포솜 구조의 인지질 이중층 내에 삽입할 수 있으며, 생리학적 pH에서 알짜 양전하의 리포솜을 생성하기 위해 리포솜의 표면 상에 전하의 균형을 파괴할 수 있다. 그리하여 친유성 아민의 pKa 미만의 pH는 표면에 하전된 리포솜을 부여함으로써 리포솜 제형물 자체에서 안정화제로서 약물에서 역할을 증진시킬 수 있다고 믿어진다. 하전된 리포솜은 그리하여 응집에 대한 저항성을 부여하면서 서로 반발할 수 있다. 이는 마찬가지로 친유성 아민 및 이의 염, 및 약학적으로 허용가능한 산을 포함하지 않는 안정한 플라시보 리포솜 조성물을 제조하지 못하는 능력을 설명할 수 있다. 더욱이, 이는 마찬가지로 하전되지 않은 중성 분자로서 우세하게 제공된 친유성 아민을 갖는 안정한 리포솜 조성물을 제조하지 못하는 능력을 설명할 수 있다.

그리하여, 본 발명에서, 본 발명의 리포솜 조성물의 pH는 친유성 아민 활성 성분의 아미노기의 pKa 값과 거의 동일하거나 또는 미만이다.

안정성에 대해 상기 논의되고, 본 발명의 명세서에 이용된 다양한 범위는 근사치이며 안내로서 이용되는 것으로 이해되어야 하며, 당업자는 생성된 조성물이 본원에 지정된 바와 같이 안정한 한 이의 임의의 변이체를 포함할 수 있다는 것을 이해해야 한다.

본 발명의 이점은 하기 실시예에 의해 추가로 예시된다. 본원에 기재된 실시예 및 이의 특정 상세한 것은 단지 예시를 위해 제시되며, 본 발명의 청구범위에 대한 제한으로서 해석되어서는 안 된다.

실시예

실시예 1 - 리포솜의 제조

리포솜 제제의 각 시험 배치를 3 gm의 에탄올에 용해된 1.2 g 정제된 콩 레시틴, 0.12 g의 콜레스테롤을 이용하여 제조하고, 56°C로 가온하였다. 특정 제제에서, 에탄올 상은 또한 최종 제형물에서 표적 농도를 제공하는 양의 친유성 아민 또는 친유성 아민 염 (도 1)을 포함하였다. 에탄올 상에 모든 성분의 용해에 이어, 에탄올 용액을 56°C로 가온된 27 g의 수용액과 혼합하였다. 수성 상은 임의로 도 1에 나타낸 바와 같이 다양한 산 또는 염을 포함하였다. 2가지 액체 상의 혼합에 이어, 상기 혼합물을 진탕기에서 10분 동안 56°C에서 진탕한 후, 점차적으로 주위 온도로 냉각하였다. 다층 리포솜의 존재는 현미경 관찰에 의해 확인하였다. 선발된 리포솜 제제를 15분 동안 121°C에서 오토클레이빙하였다.

실시예 2 - 저장시 상 안정성

본 발명의 리포솜 제제의 상 안정성은 약학적으로 유용한 리포솜을 제공한다. 실시예 1에 언급된 제제의 상 안정성은 침전물 또는 응집체의 형성에 대해 가시적으로 모니터링하였다. 충분히 상 안정하지 않은 리포솜 조성물은 전형적으로 매우 신속하게, 종종 밤새 침전을 보여주는 반면, 기타는 저장의 수 년 후에조차도 침전의 징조를 보이지 않는다. 상 안정한 리포솜의 가시적인 모양의 예는 도 2a에 보여주는 반면, 도 2b에서 상 불안정한 제제의 가시적인 모양의 예는 명백한 침전 및 상 분리를 보여준다.

도 1을 참고하여, 약제가 결합된 플라시보 리포솜 조성물은 일반적으로 상 불안정하며, 신속하게 침전된다. 4 내지 7의 pH 범위에 대해, 오토클레이빙되지 않은 도 1의 플라시보 리포솜은 상 불안정하다 (도 3a). 상 안정한 것으로 보이는 플라시보 리포솜 제제는 일반적으로 화학적 안정성이 일반적으로 손상되는 pH의 극단, 즉 pH 3 미만 및 pH 8 초과와 관련된다.

다시 도 1을 참고하여, 친유성 아민 염의 첨가는 리포솜 제제에 대해 안정화 효과를 갖는 것으로 밝혀졌다. 대조적으로, 단지 친유성 아민 펜타닐 (산 반대이온이 없음)을 포함하는 리포솜 제제는 불안정하다. 그러나, 제형물에서 산의 비율이 증가할 때, 제제의 상 안정성은 증가하였다. 적당한 농도의 산과 조합된 친유성 아민의 안정화 효과는 오토클레이빙 전에 도 3b에서 보여준 바와 같이 약 7 미만의 pH 값에서 상 안정한 리포솜 제제를 제공한다. 플라시보 제형물과 대조적으로, 친유성 아민을 포함하는 리포솜 제제는 염화나트륨을 포함하는 제제를 제외하고는, 약 pH 4 내지 약 pH 6의 pH 범위에 걸쳐 상 안정하다.

실시예 3 - 오토클레이빙된 조성물을 포함하는 다양한 리포솜 캡슐화된 약물 조성물의 안정성.

약학 산업에서, 멸균 제형물은 "최종적으로 멸균될" 수 있는데, 즉, 이는 개개의 바이얼 내로 충전된 후에 오토클레이브 멸균된다. 오토클레이빙을 통해 본 발명의 리포솜 캡슐화된 약품을 최종 멸균하는 것은 약학 산업에 이용하기에 적합한 개개로 포장된 안정하고 멸균된 리포솜 조성물을 제공할 수 있다.

상기 기재된 바와 같이, 리포솜의 오토클레이빙에 관한 다양한 선행 기술 참고문헌은 리포솜, 특히 포스파타딜콜린 기재 리포솜이 약하고, 오토클레이빙의 거친 조건에 불안정하여, 리포솜의 집괴, 리포솜 크기 또는 크기 분포의 변화, 지질의 가수분해/산화, 화학적 분해 및 캡슐화된 약물의 원하지 않는 방출을 초래한다는 당업자에 의한 널리 주장된 견해를 입증한다 (예를 들면, WO 2004/002468 참고). 본원에 기재된 바와 같이, 본 발명의 리포솜 조성물의 구현에는 오토클레이빙에 견딜 수 있을뿐만 아니라, 오토클레이빙에 이은 증진된 상 안정성을 갖는 것 같다. 더욱이, 본 발명의 리포솜 조성물의 안정성에 관한 하기 변수를 오토클레이빙 전 및 후에 측정하여 본 발명의 조성물에 대한 오토클레이빙의 안정화 효과를 증명하였다: pH, 입자 크기 분포, 지질 가수분해, 지질 산화, 및 상 안정성. 상기 변수 각각에 대한 논의가 따른다.

리포솜 제제를 다양한 양의 상이한 산과 조합된 염기로서 첨가된 다양한 친유성 아민을 이용하여 제조하였다. 리포솜 제제의 각 시험 배치를 3 gm의 에탄올에 용해된 1.2 g 정제된 콩 레시틴, 0.12 g의 콜레스테롤, 및 친유성 아민 염기를 이용하여 제조하고, 56°C로 가온하였다. 주사용 물 27 gm의 수성 상은 임의로 다양한 산 또는 염을 포함하였으며, 56°C로 가온하였다. 시험 산이 팔미트산인 제형물에서, 상기 산을 에탄올 상에 용해한 반면, 모든 기타 산은 수성 상에 용해하였다. 에탄

올 상에 모든 성분의 용해에 이어, 에탄올 용액을 수용액에 첨가하고, 상기 혼합물을 진탕기에서 10분 동안 56℃에서 진탕한 후, 점차적으로 주위 온도로 냉각하였다. 다층 리포솜의 존재는 현미경관찰로 확인하였다. 각 리포솜 제제의 시료를 봉합된 유리 바이얼로 옮기고, 20분 동안 121℃에서 오토클레이빙하였다.

리포솜 조성물의 다양한 변수를 오토클레이빙 전 및 후에 측정하여 상기 조성물의 물리적 안정성 및 화학적 안정성 양자를 규명하였다.

도 4는 리포솜 제제, pH, 오토클레이빙 전 및 후의 입자 크기, 및 오토클레이빙 전 및 후의 상 안정성 지수의 요약을 제공한다.

pH에 대한 안정성: 리포솜을 오토클레이빙하는데 대한 관심은 인지질 또는 약물 성분의 화학적 분해에 대한 잠재력이다. 제형물에서 화학적 분해는 종종 pH의 변화에 의해 반영된다. 도 5에 보여준 바와 같이, 본 발명의 리포솜 조성물의 오토클레이빙 전의 pH에 대한 오토클레이빙 후의 pH 사이의 관계는 일반적으로 식 $pH(\text{후}) = pH(\text{전})$ 으로 기재될 수 있는데, 이는 7 미만의 초기 pH를 갖는 제형물에 대한 pH의 변화가 없음을 나타낸다. 오토클레이빙 전에 약간 알칼리성인 리포솜 제제, 특히 $pH > 8$ 의 제형물은 오토클레이빙 후에 더 낮은 pH 및 원하는 직선 관계로부터 벗어나는 그래프 상의 포인트를 가졌다. 더 높은 pH 값에서 제형물을 오토클레이빙하는 것은 제형물의 성분의 화학적 분해를 초래하는 것 같다.

포스파타딜콜린 함량에 대한 오토클레이빙의 영향: 리포솜을 오토클레이빙하는데 대한 관심은 포스파타딜콜린과 같은 에스테르 기재 인지질의 가수분해에 대한 잠재력이다. 오토클레이빙 전 및 후의 본 발명의 12개 제형물의 포스파타딜콜린 농도를 측정하였다. 오토클레이빙 전 및 후의 12개의 상이한 리포솜 제형물의 포스파타딜콜린 농도를 측정하였다. 포스파타딜콜린 및 이의 관련된 가수분해 산물인 리소포스파티딜 콜린을 1.5 내지 2 mL/min 유속에서 15분에 걸쳐 용리액 A (n-헥산:2-프로판올:아세트산:트리에틸아민 81.4:17:1.5:0.8)에서 용리액 B (2-프로판올:물:아세트산:트리에틸아민 84.4:14:1.5:0.08)의 구배 및 증기화 광산란 검출을 갖는 실리카-디올 칼럼을 이용하여 정상적인 상 HPLC에 의해 시험하였다.

도 4의 12개의 제형물을 도 4의 제형물의 전체 범위의 pH 값을 포함하도록 선택하였다. 가수분해가 도 6에 보여준 바와 같이 4 미만의 pH 값 또는 10 초과인 pH 값에서 현저할 수 있지만, pH 4 내지 9, 더욱 바람직하게는 pH 4 내지 7의 본 발명의 리포솜 제제는 인지질의 현저한 손실, 전형적으로 10% 미만의 손실, 더욱 바람직하게는 5% 미만의 손실 없이 오토클레이빙될 수 있다.

지질 산화에 대한 오토클레이빙의 영향: 오토클레이빙 동안 지질의 산화는 불활성 대기하에 제형물의 제조 및 충전에 의해 최소화될 수 있다. 하기 표 2는 약제로서 펜타닐:시트르산 (1:1)을 포함하는 리포솜 조성물의 오토클레이빙 후의 지질 산화의 변화를 요약한다. 지질 성분의 산화는 비색 분석법에 의해 시험하였다. 지질 및 표준물질을 포함하는 모든 시료를 제 1철 산화/자일레놀 오렌지(FOX) 시약과 반응하고, 562 nm에서 측정하였다. 블랭크를 트리페닐포스핀과의 반응에 의해 제조하고, 562nm에서 측정하고, 시료의 흡광도 값으로부터 뺐다. 큐멘 히드رو퍼옥시드의 표준곡선에 대해 정량을 수행하였다. 산소의 배제는 오토클레이빙 과정 동안 산화를 막는 것으로 관찰되었다.

[표 2]

충전 조건	오토클레이빙 후의 산화된 지질 함량의 증가(%)
아르곤	0%
질소	0%
산소	340%
공기	155%

상 안정성 지수에 대한 오토클레이빙의 영향: 본 발명의 리포솜 조성물의 상 안정성은 약학적으로 유용한 리포솜 조성물을 제공한다. 충분하게 상 안정하지 않은 리포솜 조성물은 매우 신속하게, 종종 밤새 전형적으로 도 2b에 보여준 유형의 침전을 보여주는 반면, 기타는 저장의 몇 주 후에 단지 침전될 수 있다. 특정 구현예에서 약품의 원하는 저장 기간은 지정된 저장 조건하에 2년 이상이다. 예를 들면, 하나의 구현예에서, 활성 성분/유기산으로서 펜타닐 시트레이트를 포함하는 본 발명의 리포솜 조성물은 제품이 4℃에서 2년 이상 동안 상 안정성을 유지한다는 것을 보여주었다.

신규 약물 후보에 대한 제형물 개발 동안, 상 안정성을 평가하기 위해 수개월 또는 수년 기간의 실시간으로 안정성을 모니터링하는 것은 현실적이지 않다. 그 결과, 우리는 리포솜 조성물의 장기간 상 안정성을 예상하기 위한 분석 도구를 제공하기 위해 원심분리를 이용하는 방법을 개발하였다.

상기 분석에서, 리포솜 조성물을 본원에 기재되고, 도 4에 요약된 바와 같이 제조하였다. 리포솜의 입자 크기 분포를 주사용 물에서 분산체에 리포솜의 희석 후에, Malvern Mastersizer 2000을 이용한 광산란 방법에 의해 수행하였다. 리포솜 제제 시료를 회수하고, 입자 크기 분포를 Malvern Mastersizer를 이용하여 측정하였다. 리포솜 조성물의 질량평균직경 (d(0.5))을 기록하였다. 각 리포솜 제제의 3 ml 분취량을 2시간 동안 2,292g 및 4℃에서 원심분리하였다. 원심분리에 이어, 시료 분취량을 원심분리된 시료의 상단층으로부터 회수하고, 입자 크기 분포를 Malvern Mastersizer를 이용하여 측정하였다. 상층액의 상단층의 평균질량직경을 기록하였다.

본 발명의 절차에 의해 시험된 리포솜 조성물의 예를 도 8a-8c에 보여준다. 시료가 상 불안정한 경우에, 원심분리는 원심분리 튜브의 바닥에 고체 펠렛 및 투명한 상층액을 제공하였다 (도 8a). Malvern Mastersizer를 이용하여 측정시, 본질적으로 제로의 흐림 값에 의해 확인된 바와 같이 본질적으로 어떤 입자도 상층액에 검출되지 않았다. 흐림은 리포솜의 부피량을 측정하는 적당한 시험으로서 당업자에게 주지되어 있다. 상기 시료가 상 안정한 경우에, 원심분리 후에 어떠한 펠렛도 보이지 않았으며, 원심분리 튜브에서 시료는 균일 분산액으로 존재하였다. Malvern Mastersizer를 이용하여 측정시, 흐림 값은 상층액에 수많은 리포솜의 존재를 확인하였으며, 리포솜의 질량평균직경은 일반적으로 출발 제형물에 기록된 값의 60%-100% 이었다.

입자 크기 분포의 일관성에 대한 마커로서 d(0.5) 값을 이용하여, 우리는 하기 식에 의해 상 안정성 지수 (PS 지수)를 정의한다:

$$\text{상 안정성 지수} = d(0.5)_{\text{원심분리 후}} / d(0.5)_{\text{원심분리 전}}$$

상기 시료가 본원에 정의된 바와 같이 상 안정한 경우에, 원심분리에 이어 어떠한 가시적인 펠렛도 없으며, 리포솜은 액체상을 통해 균일하게 분포하여 (도 8c), PS 지수는 약 0.6 초과이었다.

상기 시료가 중간 상 안정성을 갖는다면, 원심분리에 이어 밀도 구배 또는 부분적인 펠렛이 육안 조사시 관찰되었으며 (도 8b), 전형적으로, PS 지수는 0.1 내지 0.6 이었다. 중간 상 안정성을 갖는 조성물을 추가로 예시하기 위해, 도 9는 중간 상 안정성의 리포솜 조성물의 사진을 보여준다. 원심분리 후에, 리포솜의 일부는 가라앉으며, 펠렛이 보인다. 상층액은 투명하지 않으며, 일부 리포솜은 현탁액에 남아 있다. 상기 그림은 펠렛 및 상층액 사이의 경계의 가시화를 허용하기 위해 역광 조명으로 촬영하였다.

다양한 리포솜 조성물에 대한 PS 지수를 상기 조성물을 오토클레이빙 전 및 후 양자에서 상기 방법을 이용하여 측정하였으며, 데이터를 도 4에 요약한다.

전반적으로, 약물의 단지 유리 염기를 포함하는 제형물은 일반적으로 오토클레이빙 전 및 후에 상 불안정하다. 유일한 예외는 수마트립탄을 갖는 제형물이었다. 그러나, 수마트립탄은 최종 제형물의 pH에서 전하를 갖는 반면, 모든 기타 분자는 최종 제형물의 pH에서 하전되지 않거나 또는 단지 부분적으로 하전된다.

전반적으로, 리포솜 제형물의 오토클레이빙은 하기 표 3에 요약된 바와 같이 0.6 초과 PS 지수의 특징이 있는 리포솜 제형물의 수를 증가시켰다:

[표 3]

PS 지수	제형물 % 오토클레이브 전	제형물 % 오토클레이브 후
PS 지수 < 0.1	51%	25%
0.1 ≤ PS 지수 ≤ 0.6	23%	13%
PS 지수 > 0.6	26%	62%

오토클레이빙 전에, 상기 제형물의 51%는 일반적으로 상 안정성이 불량하거나 또는 상 안정성이 없었으며, 단지 26%의 제형물이 우수한 상 안정성을 가졌다. 오토클레이빙에 이어, 상 안정한 리포솜 제제의 수는 모든 제제의 62% 이상으로 급격하게 증가하였다.

적당한 양의 산의 첨가로, 증가하는 양의 친유성 아민 약물의 아미노기를 양성자화되도록 제제의 pH를 pKa 미만의 범위로 적정하는 것이 가능하였다. 약 4 내지 약 7의 pH 범위, 및 오토클레이빙 단계에 이어, 리포솜은 현저한 상 안정성을 나타내었다. 도 10 및 도 11은 도 4의 친유성 아민으로서 펜타닐을 포함하는 리포솜 제제의 오토클레이빙 전 및 후의 상 안정성 지수를 비교한다. 도 10에서, 그래프는 오토클레이빙 전에 제형물은 낮은 PS 지수에 의해 반영된 바와 같이 원심분리 동안 침전되기 쉬웠다. 대조적으로, 오토클레이빙 후에, 펜타닐의 pKa (pKa = 7.3)의 값 미만의 pH 값을 갖는 모든 제형물은 상 안정하였다.

도 12 및 도 13을 참고하여, 상기 그래프는 친유성 아민으로서 온단세트론 (pKa = 7.4)을 포함하는 도 4의 리포솜 제제의 오토클레이빙 전 및 후의 상 안정성 지수를 비교한다. 온단세트론을 갖는 조성물에 대해, 펜타닐에 대한 것보다 데이터에서 더 많은 분산이 관찰되었으며, 이는 2가지 주요한 부류의 제형물인 팔미트산을 포함하는 제형물 및 고농도의 온단세트론을 포함하는 제형물에서 기인하는 것 같다. 팔미트산을 포함하는 제형물은 점성 혼합물을 형성하는 경향이 있으므로 덜 잘 반응을 보였으며, 리포솜 함량은 덜 균일하였다. 높은 온단세트론 농도 (2.4 mM)에서, 약물의 가시적인 결정이 관찰되었다. 상기 2가지 하부류의 제형물을 제외하면, 온단세트론 제형물에 대한 경향은 펜타닐에 대해 일관되며, 즉, 오토클레이빙 후에, 친유성 아민의 pKa 미만의 pH 값을 갖는 제형물은 상 안정하다 (도 14 및 15).

도 4의 수마트립탄을 포함하는 조성물에 관한 도 16 및 도 17을 참고하여, 단지 유리 약물을 갖는 제형물은 초기 제조시 상 안정하였다. 기타 약물에 대해, 제형물을 더 낮은 pH로 적정하는 것은 수많은 제형물에 대해 오토클레이빙 후에 상 안정성을 부여한다. 요구되는 pH는 수마트립탄에 대해 더 낮다. 중요하게, 수마트립탄이 친유성 아민인 반면, 이는 또한 이의 구조에 설펜아미드기를 가지며, 복수의 이온화가능한 작용기 및 대응하는 pKa 값을 가지며, 가장 낮은 옥탄올 물 분배계수 (Log P= 1.05)를 가진다.

도 4의 프로클로르페라진을 포함하는 조성물에 관한 도 18 및 도 19를 참고하여, 상기 제형물은 오토클레이빙 전뿐만 아니라 후 양자에 대해 상 안정한 것으로 밝혀졌다. 오토클레이빙은 기타 약물을 갖는 제형물과 다르지 않게, 더 높은 pH 값에서는 제형물에 대해 단지 악영향을 갖는 것으로 밝혀졌다. 프로클로르페라진은 온단세트론 또는 펜타닐보다 높은 pKa 8.1을 가진다. 온단세트론을 이용하여 제조된 많은 제형물은 pKa보다 충분히 2 pH 단위 더 낮았다.

리포솜의 입자 크기: 선행 기술은 리포솜이 오토클레이빙 후에 크기를 현저하게 변화시켜야 한다는 것을 제안하였다. 리포솜의 입자 크기 분포는 주사용 물의 분산제에 리포솜의 희석 후에, Malvern Mastersizer 2000을 이용한 광산란 방법에 의해 수행하였다. 오토클레이빙 후의 PS 지수 > 0.6을 갖는 제제를 이용한 우리의 연구 결과는 천연 제제 또는 오토클레이빙된 제제의 원심분리 전에 측정된 리포솜의 측정된 d(0.5)은 제형물의 대부분이 리포솜 크기의 33% 미만의 증가를 나타내면서 오토클레이빙 후에 단편적으로 증가한다는 것을 보여준다.

리포솜 크기의 더 큰 변화는 도 7에 부여준 바와 같이 pH 4 미만 또는 pH 7 초과인 pH 값을 갖는 제형물에 대해 기록되었다. 상기에 논의된 바와 같이, 제형물에 대한 바람직한 pH 범위는 전체 제형물의 물리적 및 화학적 안정성을 최적화하기 위해 약 4 내지 7, 바람직하게는 5 내지 6이다.

실시예 4 - 저장 안정성

유리 펜타닐 및 리포솜 캡슐화된 펜타닐의 혼합물을 포함하는 제제를 다양한 배취 크기에서 에탄올 상과 수성 상을 혼합함으로써 제조하였다. 상기 에탄올 상은 에탄올, 펜타닐 시트레이트, 포스파타딜콜린 및 콜레스테롤을 포함하였다. 상기 수성 상은 주사용 물을 포함하였다. 혼합 전에, 양자의 상은 약 56 내지 60°C의 온도로 가열되었다. 2가지 상을 혼합하고, 상기 혼합물을 56-60°C에서 추가로 10분 동안 교반하였다. 상기 혼합물을 이어서 대략 2시간에 걸쳐 주위 온도로 냉각하도록 하였다. 전형적으로, 최종 수성 제형물의 각 ml은 주사용 수용액에서 500 mcg 펜타닐 (800mcg의 펜타닐 시트레이트로서), 40 mg 포스파타딜콜린, 4 mg 콜레스테롤, 및 100 mg 에탄올을 포함하였다. 충전 후에, 제제를 최종 멸균을 위해 오토클레이빙하였다 (일부 공기가 존재하였다). 최종 제제는 캡슐화된 분획에서 나머지(70 내지 60%)를 가지면서 유리 약물로서 30 내지 40%의 펜타닐을 포함하였다.

[표 4]

로트 크기	4℃에서 최종 저장 시간	입자 크기 d(0.5) (미크론)		캡슐화(%)		포스파타딜콜린 (mg/ml)	
		T = 0	최종 시간	T = 0	최종 시간	T = 0	최종 시간
1 리터	13개월	5.7	5.7	-	-	-	-
2.5 리터	20개월	6.4	6.3	66.6	64.9	33.5	32.8
15 리터	12개월	6.1	6.3	63.9	65.5	33.6	34.8

수성 리포솜 제제를 4℃에서 저장하였으며, 입자 크기 분포의 안정성 및 약물 캡슐화의 변화에 대해 모니터링하였다. 리포솜의 입자 크기 분포는 분산제인 관주용 여과된 물에서 리포솜의 회석 후에 Malvern Mastersizer 2000을 이용한 광산란 방법에 의해 수행하였다. 리포솜 내의 약물의 퍼센트 캡슐화를 2시간 동안 4℃에서 높은 원심력(gmax 277816)에서 리포솜을 원심분리함으로써 시험하였다. 상이 매우 안정한 제형물에 대해 적당한 펠렛을 형성하기 위해 극도의 조건이 필요하였다. 상층액 및 펠렛 양자를 UV 검출 및 40/40/20 암모늄 아세테이트 완충액/메탄올/아세토니트릴의 완충액으로 C8 칼럼을 이용하여 역상 HPLC에 의해 약물에 대해 분석하였다. 순수한 시료를 또한 주사하여 질량 평형을 계산하였다. 퍼센트 캡슐화는 하기에 의해 계산된다:

$$\%E = C(\text{펠렛}) / [C(\text{펠렛}) + C(\text{상층액})] \times 100\%$$

식 중, C(펠렛)은 펠렛에서 약물의 농도이며, C(상층액)은 상층액에서 약물의 농도이다.

입자 크기 분포, 퍼센트 캡슐화 또는 포스파타딜콜린 함량에서 어떠한 현저한 변화도 관찰되지 않았다. 제제는 육안 관찰에 의해 상 안정하였으며, 15 리터 로트의 시료에 대해, 입자 크기 지수는 19개월 저장 후에 0.72 이었다.

본 발명의 구현예가 본원에 기재되었지만, 당업자는 변이가 본 발명의 정신 또는 첨부된 청구범위의 범위로부터 벗어나지 않고 거기에 행해질 수 있다는 것을 이해할 것이다. 본 발명의 상이한 구현예의 성분이 임의의 논리적인 방식으로 조합될 수 있다는 것을 당업자는 이해할 것이다.

도면의 간단한 설명

본 발명의 상기 및 기타 특징은 첨부된 도면을 참고한 하기 상세한 기재에서 더욱 명백할 것이다:

도 1은 다양한 리포솜 조성물 및 상기 조성물을 오토클레이빙 전 및 후에 상 안정성의 가시적 분석의 결과를 요약하는 표를 보여준다.

도 2는 본 발명의 상 안정한 리포솜 제제의 모양(도 2a)과 제조 및 저장에 따른 분리된 리포솜 제제의 모양(도 2b)의 비교를 보여준다.

도 3은 제형물의 pH의 함수로서 친유성 아민 약제가 결여된 플라시보 리포솜의 상 안정성(도 3a); 및 pH의 함수로서 조성물에 대한 친유성 아민의 안정화 효과(도 3b)를 보여준다.

도 4는 다양한 리포솜 제제, pH, 오토클레이빙 전후의 입자 크기 (d(0.5)), 및 오토클레이빙 전후의 상 안정성 지수의 표 요약을 보여준다.

도 5는 본 발명의 리포솜 조성물에 대한 오토클레이빙 전의 pH에 대한 오토클레이빙 후의 pH 사이의 관계를 예시하는 그래프를 보여준다.

도 6은 pH의 함수로서 오토클레이빙 전의 포스파타딜콜린 함량과 비교하여 다양한 리포솜 조성물에 대한 오토클레이빙 후의 포스파타딜콜린 함량의 변화(%)를 도시하는 그래프를 보여준다.

도 7은 pH의 함수로서 오토클레이빙 전의 조성물의 입자 크기 분포에 대한 다양한 리포솜 조성물의 오토클레이빙 후의 입자 크기 분포의 변화를 도시하는 그래프를 보여준다.

도 8a-8c는 각각 불안정한 리포솜 조성물, 중간 안정성을 갖는 리포솜 조성물, 및 본 발명의 안정한 리포솜 조성물의 사진을 보여준다.

도 9는 중간 안정성을 갖는 리포솜 조성물의 사진을 보여준다.

도 10은 오토클레이빙 전에 pH의 함수로서, 도 4의 펜타닐 조성물의 상 안정성 지수를 도시하는 그래프를 보여준다.

도 11은 오토클레이빙 후에 pH의 함수로서, 도 10의 펜타닐을 포함하는 조성물의 상 안정성 지수를 도시하는 그래프를 보여준다.

도 12는 오토클레이빙 전에 pH의 함수로서, 도 4의 온단세트론을 포함하는 리포솜 조성물의 상 안정성 지수를 도시하는 그래프를 보여준다.

도 13은 오토클레이빙 후에 pH의 함수로서, 도 12의 온단세트론을 포함하는 리포솜 조성물의 상 안정성 지수를 도시하는 그래프를 보여준다.

도 14는 오토클레이빙 전에 pH의 함수로서, 도 4의 온단세트론을 포함하는 리포솜 조성물의 상 안정성 지수를 도시하고, 유기산으로서 팔미트산을 포함하는 제형물 및 2.4 mmol 온단세트론을 포함하는 제형물을 배제하는 그래프를 보여준다.

도 15는 오토클레이빙 후에 pH의 함수로서, 도 14의 온단세트론을 포함하는 리포솜 조성물의 상 안정성 지수를 도시하고, 유기산으로서 팔미트산을 포함하는 제형물 및 2.4 mmol 온단세트론을 포함하는 제형물을 배제하는 그래프를 보여준다.

도 16은 오토클레이빙 전에 pH의 함수로서, 도 4의 수마트립탄을 포함하는 리포솜 조성물의 상 안정성 지수를 도시하는 그래프를 보여준다.

도 17은 오토클레이빙 후에 pH의 함수로서, 도 16의 수마트립탄을 포함하는 리포솜 조성물의 상 안정성 지수를 도시하는 그래프를 보여준다.

도 18은 오토클레이빙 전에 pH의 함수로서, 도 4의 프로클로르페라진을 포함하는 리포솜 조성물의 상 안정성 지수를 도시하는 그래프를 보여준다.

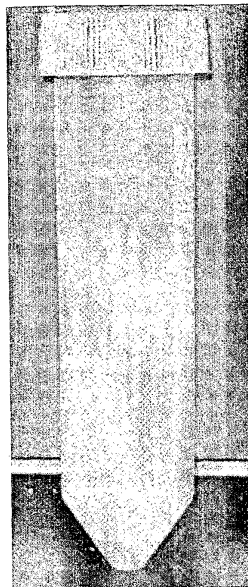
도 19는 오토클레이빙 후에 pH의 함수로서, 도 18의 프로클로르페라진을 포함하는 리포솜 조성물의 상 안정성 지수를 도시하는 그래프를 보여준다.

도면

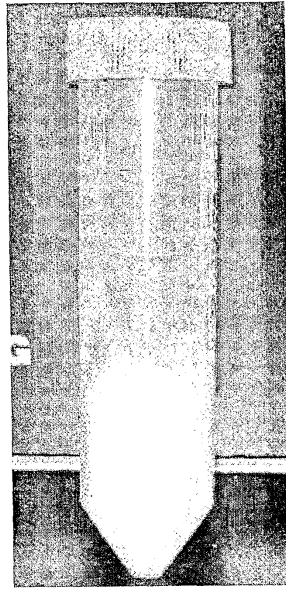
도면1

제형물	약물	[약물] mM	산	[산] mM	염	[염] mM	pH	상 안정성 오도클레이브 전	상 안정성 오도클레이브 후
P01	-	-	-	-	-	-	4.6	분리	
P02	-	-	시트르산	0.1	-	-	4.1	분리	
P03	-	-	시트르산	0.5	-	-	3.6	안정	분리
P04	-	-	말레산	1.5	-	-	3.0	안정	안정
P04	-	-	인산	0.1	-	-	4.1	분리	
P06	-	-	인산	0.5	-	-	3.6	안정	
P07	-	-	시트르산	1.5	-	-	3.2	안정	분리
P08	-	-	-	-	모노소듐 말레이트	1.5	4.6	분리	
P09	-	-	-	-	포타슘 포스페이트	1.5	4.7	분리	
P10	-	-	-	-	포타슘 타르테이트	1.5	5.7	분리	
P11	-	-	-	-	소듐 아세테이트	1.5	6.2	분리	
P12	-	-	-	-	소듐 비카보네이트	1.5	7.6	안정	
P13	-	-	-	-	소듐 클로라이드	150	5.5	분리	
P14	-	-	-	-	소듐 시트레이트	1.5	7.3	분리	
P15	-	-	-	-	소듐 포스페이트	1.5	9.6	안정	
P16	-	-	-	-	소듐 피로포스페이트	1.5	9.2	안정	
P17	-	-	-	-	소듐 타르테이트	1.5	5.7	분리	
P18	펜타닐	1.5	-	-	-	-	7.9	분리	분리
P19	펜타닐	1.5	시트르산	0.1	-	-	7.5	분리	분리
P20	펜타닐	1.5	시트르산	0.5	-	-	6.5	분리	분리
P21	펜타닐	1.5	시트르산	1.5	-	-	4.2	안정	안정
P22	펜타닐	3	시트르산	3	-	-	4.1	안정	안정
P23	펜타닐	4.5	시트르산	4.5	-	-	4.0	안정	안정
P24	펜타닐	1.5	시트르산	1	-	-	4.6	안정	안정
P25	펜타닐	1.5	시트르산	2	-	-	3.7	안정	안정
P26	윤단체트론	1.5	염산	1.5	-	-	4.3	안정	
P27	펜타닐	1.5	말레산	0.1	-	-	7.6	분리	분리
P28	펜타닐	1.5	말레산	0.5	-	-	7.0	분리	분리
P29	펜타닐	1.5	말레산	1	-	-	6.3	안정	안정
P30	펜타닐	1.5	말레산	1.5	-	-	5.1	안정	안정
P31	펜타닐	1.5	말레산	2	-	-	3.4	안정	안정
P32	프로클로르페라진	1.5	말레산	3	-	-	3.4	안정	
P33	다히드로에르코타민	1.5	메탄성온산	1.5	-	-	4.0	안정	
P34	복싱아민	1.5	숙신산	1.5	-	-	5.0	안정	
P35	주마트립탄	1.5	숙신산	1.5	-	-	5.0	안정	
P36	펜타닐	1.5	시트르산	1.5	모노소듐 말레이트	1.5	4.1	안정	
P37	펜타닐	1.5	시트르산	1.5	포타슘 타르테이트	1.5	4.6	안정	
P38	펜타닐	1.5	시트르산	1.5	소듐 아세테이트	1.5	6.0	안정	
P39	펜타닐	1.5	시트르산	1.5	소듐 아세테이트	75	6.1	안정	
P40	펜타닐	1.5	시트르산	1.5	소듐 클로라이드	75	6.8	분리	
P41	펜타닐	1.5	시트르산	1.5	소듐 클로라이드	150	5.5	분리	
P42	펜타닐	1.5	시트르산	1.5	소듐 시트레이트	1.5	3.9	안정	
P43	펜타닐	1.5	시트르산	1.5	소듐 시트레이트	75	3.9	안정	
P44	펜타닐	1.5	시트르산	1.5	소듐 타르테이트	1.5	4.5	안정	

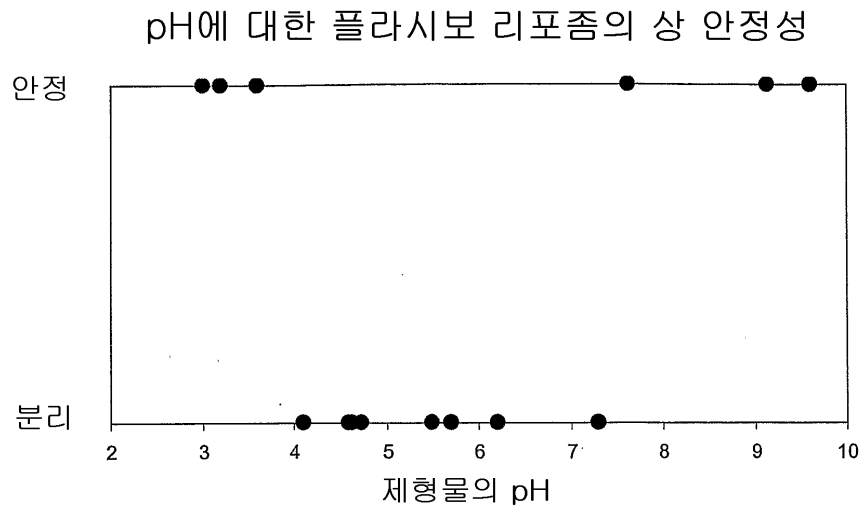
도면2a



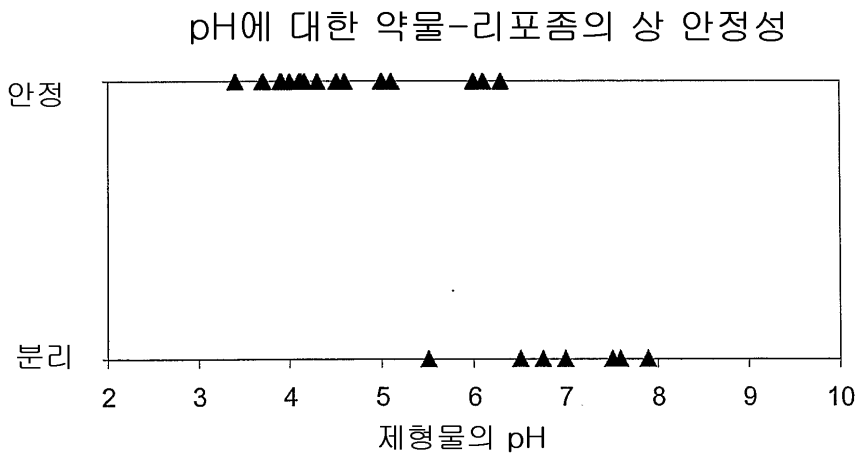
도면2b



도면3a



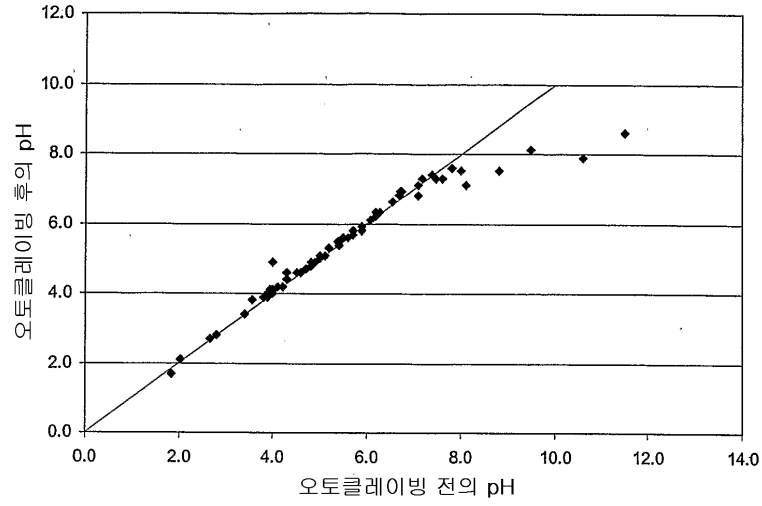
도면3b



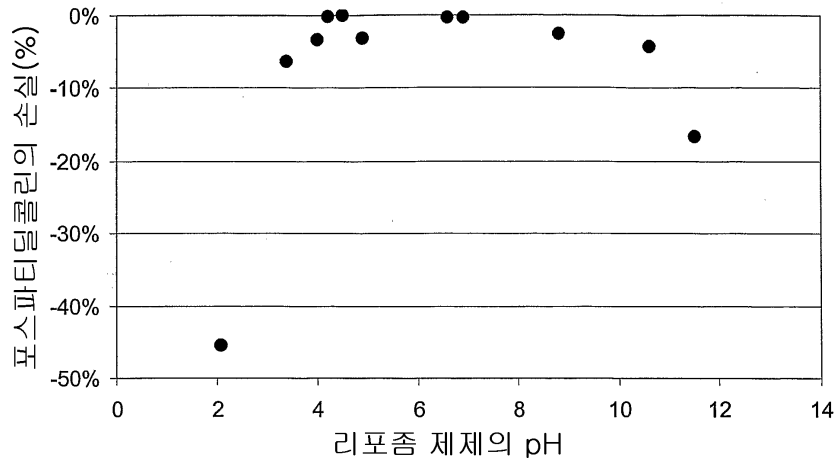
도면4

ID 번호	약물 수	[약물]mM	성	[Ca] ²⁺ mM	pH	d(0.5)(미크론) 오토크레이브 전	d(0.5)(미크론) 오토크레이브 후	상 안정성 지수 오토크레이브 전	상 안정성 지수 오토크레이브 후
B01	펜타닐	1.5	-	-	8.00	3.18	4.59	0.00	0.00
B02	온단세드론	1.5	-	-	7.40	3.21	0.00	0.00	0.00
B03	온단세드론	2.4	-	-	7.60	3.24	4.32	0.05	0.00
B04	수마트립탄	1.5	-	-	9.50	3.52	4.95	0.95	0.99
B05	프로클로르페라진	1.5	-	-	7.80	9.18	0.00	0.99	0.00
B06	온단세드론	2.4	팔미트산	0.2	7.20	10.31	10.14	0.00	0.00
B07	온단세드론	2.4	숙신산	2.4	4.90	3.98	4.65	0.00	0.05
B08	온단세드론	2.4	숙신산	0.2	6.50	3.77	4.60	0.00	0.50
B09	온단세드론	1.5	숙신산	0.75	5.60	3.89	4.77	0.04	0.76
B10	온단세드론	1.5	소듐 포스페이트	15.0	11.50	6.09	6.10	0.04	0.06
B11	펜타닐	1.5	아세트산	0.75	6.10	3.93	4.89	0.04	0.89
B12	온단세드론	1.5	숙신산	1.5	5.00	3.85	4.66	0.04	0.83
B13	온단세드론	2.4	숙신산	24.0	3.40	4.49	5.62	0.04	0.90
B14	수마트립탄	1.5	인산	1.5	3.80	3.84	4.88	0.04	0.55
B15	온단세드론	2.4	말레산	0.2	6.70	3.60	4.65	0.04	0.05
B16	수마트립탄	1.5	시트르산	1.0	4.50	3.56	4.55	0.04	0.41
B17	수마트립탄	1.5	말레산	1.0	5.90	3.47	4.88	0.05	0.06
B18	수마트립탄	1.5	시트르산	0.75	5.10	3.19	4.23	0.05	0.05
B19	수마트립탄	1.5	말레산	1.5	3.90	3.92	5.25	0.05	0.91
B20	온단세드론	1.5	인산	0.75	6.20	3.53	4.10	0.05	0.70
B21	펜타닐	1.5	시트르산	0.2	7.50	3.41	4.36	0.06	0.00
B22	온단세드론	2.4	시트르산	0.2	6.70	3.33	4.25	0.06	0.08
B23	수마트립탄	1.5	시트르산	1.5	4.00	3.33	5.07	0.06	0.80
B24	수마트립탄	1.5	숙신산	0.75	5.70	3.50	4.60	0.06	0.23
B25	온단세드론	1.5	인산	1.5	3.90	3.55	4.37	0.06	0.98
B26	펜타닐	1.5	아세트산	1.5	5.40	3.86	4.75	0.06	0.96
B27	온단세드론	1.5	소듐 포스페이트	1.5	10.60	4.05	5.11	0.06	0.16
B28	온단세드론	1.5	말레산	0.75	6.20	3.84	4.80	0.07	0.90
B29	온단세드론	2.4	말레산	2.4	5.40	3.80	4.55	0.08	0.29
B30	펜타닐	1.5	인산	0.75	6.70	3.56	4.51	0.08	0.94
B31	온단세드론	1.5	소듐 포스페이트	0.2	8.80	3.56	4.82	0.10	0.80
B32	수마트립탄	1.5	말레산	0.75	8.10	3.15	0.00	0.11	0.00
B33	온단세드론	2.4	시트르산	24.0	2.70	4.33	5.87	0.13	0.99
B34	온단세드론	1.5	시트르산	1.0	4.30	3.48	4.61	0.13	0.82
B35	온단세드론	2.4	시트르산	2.4	3.90	3.59	4.61	0.13	0.52
B36	펜타닐	1.5	인산	1.5	4.30	3.42	4.62	0.13	0.97
B37	펜타닐	1.5	시트르산	15.0	2.80	4.22	6.22	0.14	0.92
B38	온단세드론	2.4	HCl	2.4	3.60	3.58	4.70	0.15	0.84
B39	온단세드론	1.5	말레산	1.0	5.50	3.84	4.64	0.15	0.96
B40	수마트립탄	1.5	숙신산	1.5	4.70	3.84	4.99	0.15	0.69
B41	온단세드론	2.4	HCl	0.2	6.50	3.57	4.52	0.16	0.92
B47	온단세드론	1.5	시트르산	1.5	4.00	3.67	4.95	0.17	0.94
B48	펜타닐	1.5	시트르산	1.0	4.80	3.48	4.68	0.18	0.63
B49	펜타닐	1.5	시트르산	1.5	4.00	3.60	5.05	0.22	0.91
B50	수마트립탄	1.5	인산	0.75	7.10	3.39	0.00	0.26	0.00
B60	온단세드론	1.5	시트르산	0.75	5.20	3.23	4.17	0.29	0.72
B61	온단세드론	1.5	말레산	1.5	3.90	3.60	3.73	0.36	0.98
B62	온단세드론	2.4	말레산	24.0	2.00	5.00	7.19	0.65	0.98
B63	프로클로르페라진	1.5	시트르산	0.75	4.80	5.37	5.19	0.68	0.99
B64	온단세드론	2.4	팔미트산	2.4	7.10	3.36	5.70	0.77	0.87
B65	온단세드론	2.4	HCl	24.0	1.80	5.47	0.00	0.83	0.00
B66	프로클로르페라진	1.5	숙신산	1.5	4.60	4.77	6.17	0.86	0.87
B67	프로클로르페라진	1.5	말레산	0.75	5.90	3.44	28.70	0.96	0.20
B68	프로클로르페라진	1.5	시트르산	1.0	4.10	4.19	5.97	0.98	0.96
B69	프로클로르페라진	1.5	인산	0.75	5.70	3.51	6.71	0.98	0.76
B70	프로클로르페라진	1.5	시트르산	1.5	3.90	3.84	6.70	1.01	0.85
B71	프로클로르페라진	1.5	숙신산	0.75	5.50	4.01	6.16	1.02	0.95
B72	프로클로르페라진	1.5	말레산	1.0	5.00	3.24	5.30	1.05	0.91
B73	온단세드론	2.4	팔미트산	24.0	6.30	8.71	10.26	1.16	1.17
B74	프로클로르페라진	1.5	말레산	1.5	4.20	3.26	5.39	1.34	0.86
B75	프로클로르페라진	1.5	인산	1.5	4.20	4.00	8.11	1.88	0.75

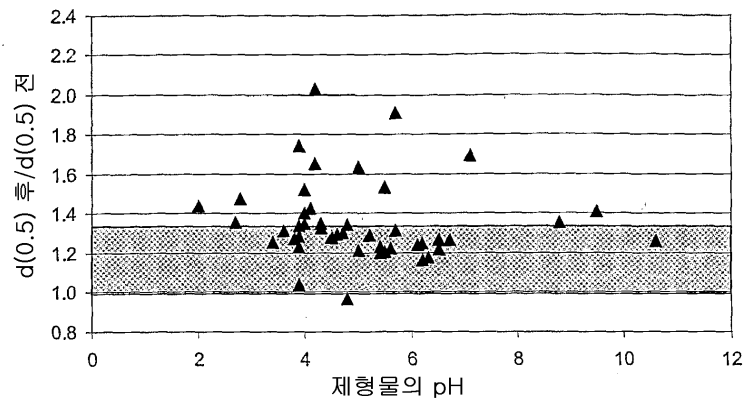
도면5



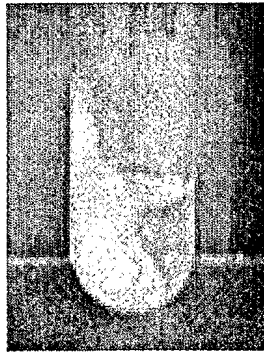
도면6



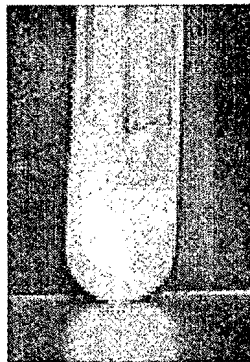
도면7



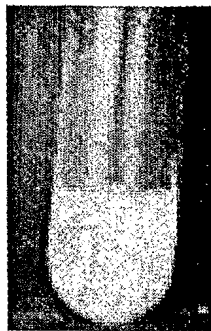
도면8a



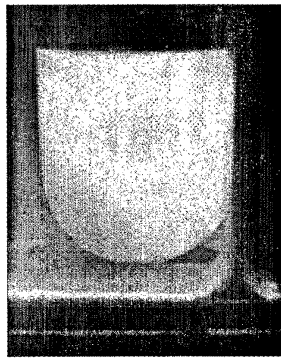
도면8b



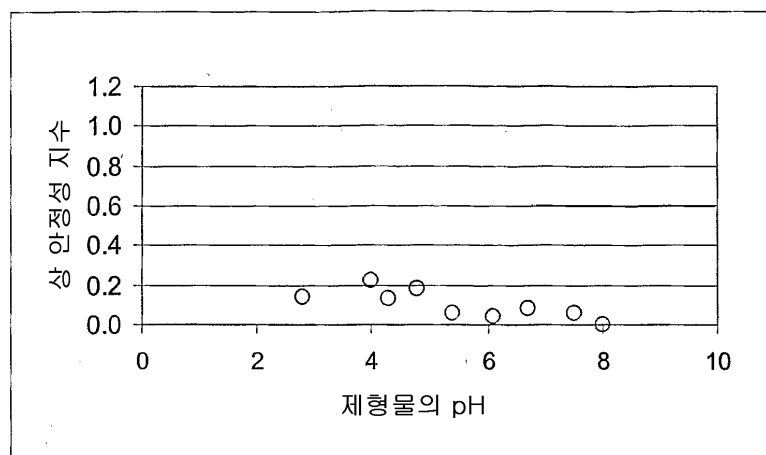
도면8c



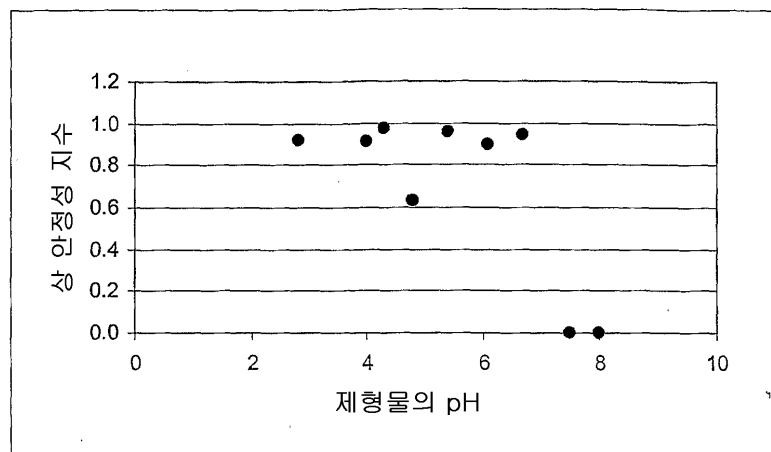
도면9



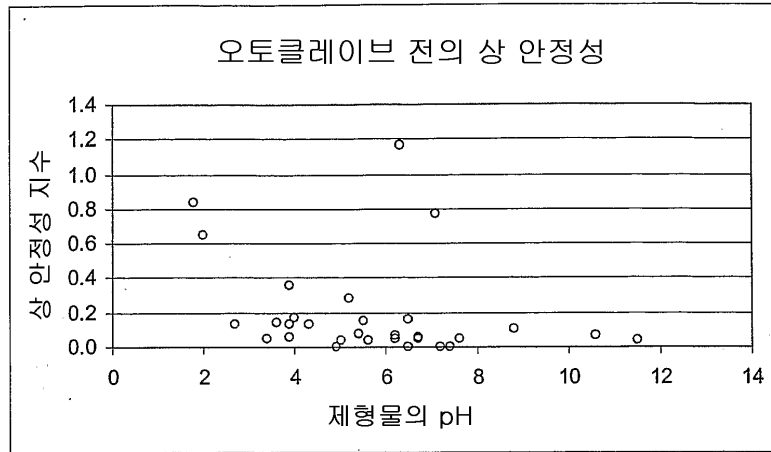
도면10



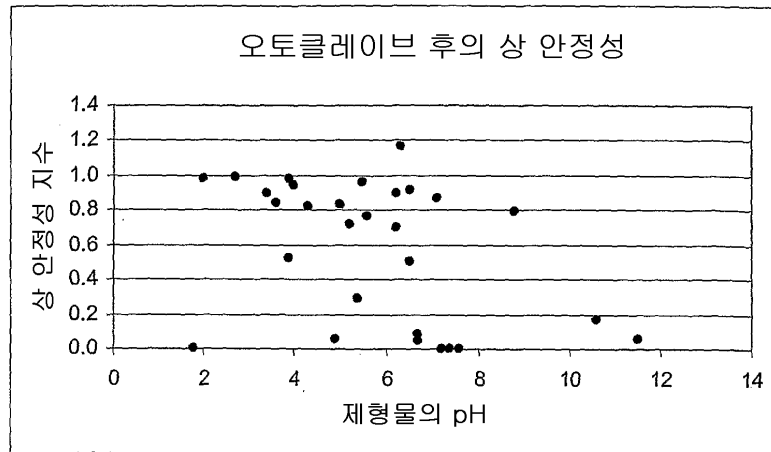
도면11



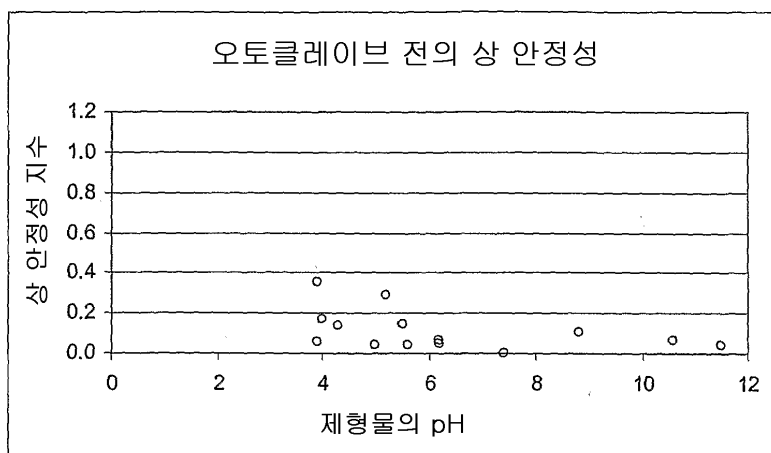
도면12



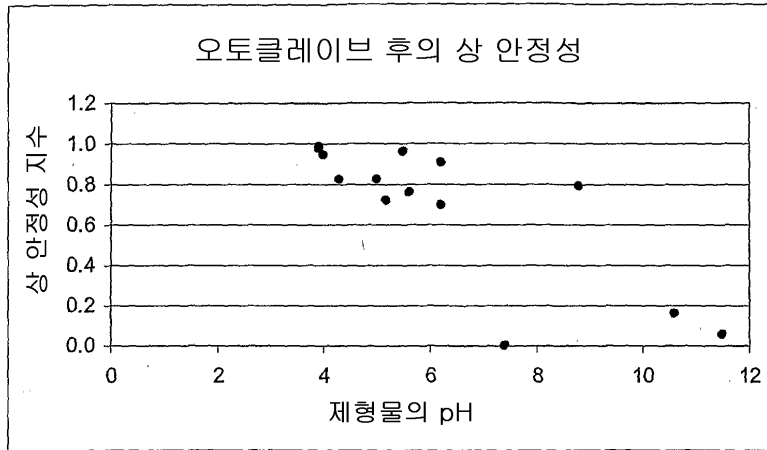
도면13



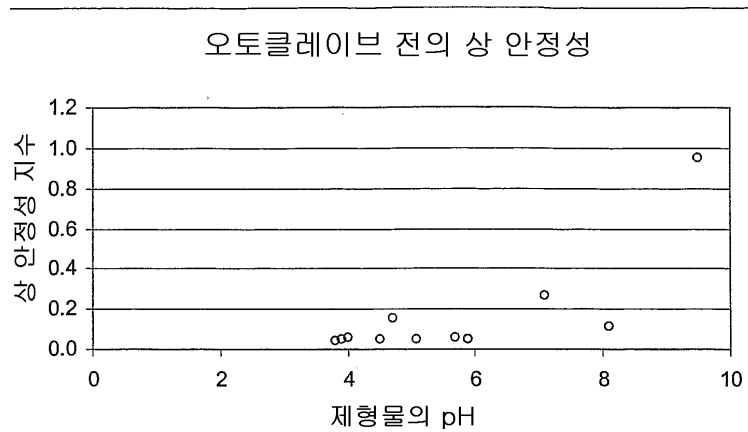
도면14



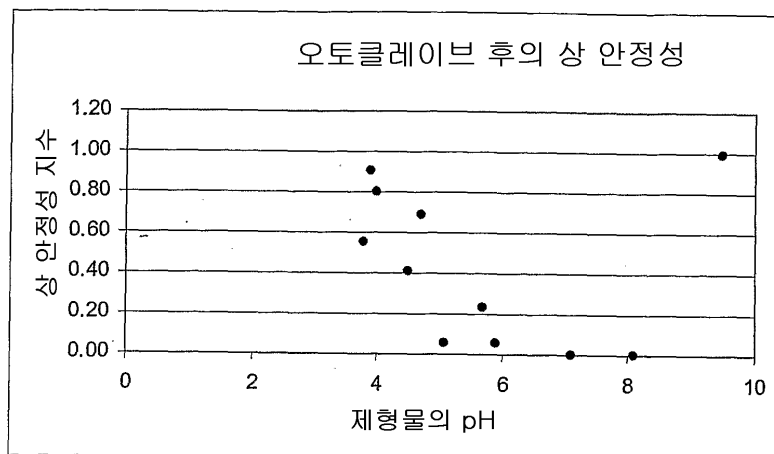
도면15



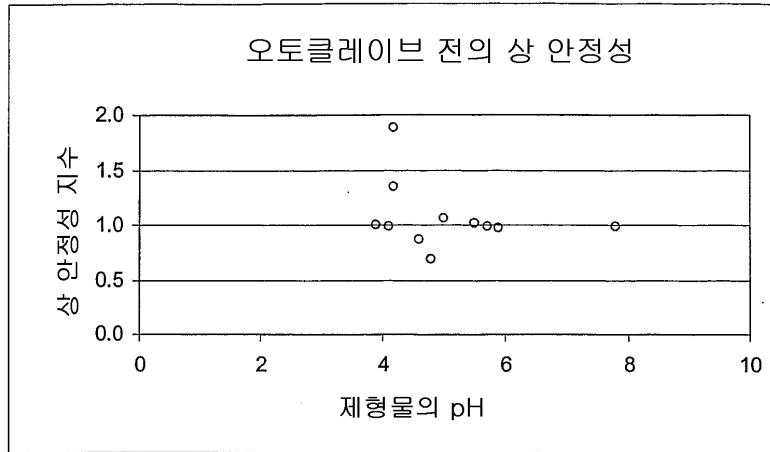
도면16



도면17



도면18



도면19

