



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2019년10월22일
(11) 등록번호 10-2034606
(24) 등록일자 2019년10월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/10 (2017.01) A61K 31/575 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 31/575 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2018-7032491(분할)
(22) 출원일자(국제) 2011년08월23일
심사청구일자 2018년12월07일
(85) 번역문제출일자 2018년11월08일
(65) 공개번호 10-2018-0123734
(43) 공개일자 2018년11월19일
(62) 원출원 특허 10-2017-7016779
원출원일자(국제) 2011년08월23일
심사청구일자 2017년06월19일
(86) 국제출원번호 PCT/US2011/048806
(87) 국제공개번호 WO 2013/028177
국제공개일자 2013년02월28일
(56) 선행기술조사문헌
US6417179 B1
Dermatologic Surgery, 2009, 35, 792-803.
US20150064794 A1

(73) 특허권자
알레간 세일즈, 엘엘씨
미국 뉴저지 (우편번호 07940) 매디슨 지랄다 팜
즈 5
(72) 발명자
호지, 로버트 에밀
미국 91362 캘리포니아주 싸우전드 오크스 그리섬
스트리트 1607
웹스터, 제프리 더글라스
미국 91362 캘리포니아주 싸우전드 오크스 사프라
스트리트 2716
모리어티, 로버트 엠.
미국 46360 인디애나주 미시아나 쇼어즈 미시아나
드라이브 3739
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 윤동준

(54) 발명의 명칭 **데옥시콜린산 및 그의 염들의 제형물들**

(57) 요약

본 출원은 약 0.4% w/v부터 약 2% w/v 미만까지의 데옥시콜린산의 염을 포함하는 수용성 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 침전에 대비하여 안정화되도록 약 8.1부터 약 8.5까지의 pH로 유지되는, 조성물에 관한 것이다. 또한 본 명세서에서는, 침전에 대비하여 약 0.4% w/v부터 약 2% w/v 미만까지의 데옥시콜린산의 염을 포함하는 수용성 약제학적 조성물을 안정화하는 방법들로서, 약 8.1부터 약 8.5까지의 용액의 pH를 유지하는 단계를 포함하는, 방법이 개시된다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/02 (2013.01)

A61K 9/08 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

0.4% w/v부터 2% w/v 미만까지의 테옥시콜린산의 염 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고,
8.1 내지 8.5의 pH를 유지하며,
침전으로부터 안정한 수용성 조성물인,
환자에서 지방 축적을 제거하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 테옥시콜린산의 염이 0.5% w/v부터 1% w/v까지의 양으로 존재하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 테옥시콜린산의 염이 0.5% w/v의 양으로 존재하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 테옥시콜린산의 염이 1% w/v의 양으로 존재하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 부형제가 용매, 완충액, 보존제, 동결건조 보조제, 또는 이들의 조합인 것인 약제학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 부형제가 무균의 물인 것인 약제학적 조성물.

청구항 7

제5항에 있어서, 상기 부형제가 보존제인 것인 약제학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 보존제가 벤질 알코올인 것인 약제학적 조성물.

청구항 9

제7항에 있어서, 상기 보존제가 0.9% 벤질 알코올인 것인 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 8.3의 pH를 가지는 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염이 알칼리 금속염인 약제학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 알칼리 금속염이 소듐인 약제학적 조성물.

청구항 13

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 피하 주사로 투여되는 약제학적 조성물.

청구항 14

8.3의 pH로 완충된 무균의 수용성 용액;
 0.5% w/v 의 소듐 테옥시콜레이트;
 0.9% w/v의 벤질 알코올; 및
 1% w/v의 염화나트륨을 포함하고,
 침전으로부터 안정한 수용성 조성물인,
 피하 주사로 환자에서 지방 축적을 제거하기 위한 약제학적 조성물.

청구항 15

8.3의 pH로 완충된 수용성 용액;
 1% w/v 의 소듐 테옥시콜레이트;
 0.9% w/v의 벤질 알코올; 및
 1% w/v의 염화나트륨을 포함하고,
 침전으로부터 안정한 수용성 조성물인,
 피하 주사로 환자에서 지방 축적을 제거하기 위한 약제학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 매우 낮은 농도들의 테옥시콜린산 ("DCA")의 염을 포함하는 수용성 약제학적 제형물들로서, DCA의 침전이 실질적으로 저해되도록 pH가 유지되는, 제형물들에 관한 것이다. 바람직한 구현예에서, 상기 약제학적 조성물은 완충되어 조성물이 주사에 적합하도록 생리학적으로 허용가능한 pH를 유지한다.

배경 기술

[0002] 최근에 발표된 문헌은 DCA의 수용성 용액들이 생체내에서 지방성 축적물들 내로 주입될 때 지방을 제거하는 성질들을 가지는 것으로 보고하고 있다 (국제특허출원 제 WO 2005/117900호 및 제 WO 2005/112942호, 미국 특허출원 제 US2005/0261258호; 제 US2005/0267080호; 제 US2006/127468호; 및 제 US2006/0154906호를 참조하라). 지방 조직으로 주입된 DCA는 원하는 심미적 결과들을 제공하도록 세포용해 기작을 통하여 지방 세포들을 분해한다.

[0003] DCA의 수용성 제형물들의 장점들에도 불구하고, 선택적으로 벤질 알코올을 포함하는 수용성 용액들에서 DCA의 낮은 농도는 일정 기간 동안 보관 이후에 침전물을 형성하는 것으로 관찰되어 왔다. 놀랍게도, DCA 농도가 더 낮아질수록 용액의 pH에서 임의의 유의한 변화에도 불구하고 침전의 속도가 더욱 높아지는 것으로 관찰되어 왔다. 매우 낮은 농도에서 이러한 침전은 DCA의 피하 주사들의 경우에 침전물이 역-지시되기 (counter-indicated) 때문에 상용화에 대한 문제점이 된다.

[0004] 각각의 치료 요법에서, 최신의 DCA의 수용성 제형물들의 임상시험들은 치료될 지방 축적을 정의하는 서로 다른 부위들 내로 적은 양들의 수용성 제형물의 복수 회 주사들을 사용한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0005] 명백한 바, 이러한 치료들에 사용되는 DCA의 수용성 제형물들은 DCA의 침전으로부터 발생하는 문제점들과 겹친다. 다시 말하면 일정 기간 동안 보관될 때 처음에 맑은 DCA의 수용성 용액이, 이들 용액들의 pH가 테옥시콜린산의 pKa 초과인 약 7.50 및 약 8.0 사이 범위라는 사실에도 불구하고 DCA의 시판에 적절한 농도들에서 침전물을 형성할 것이라는 점이다.

[0006] 따라서, 적어도 2개월의 보관기간 동안 침전에 대비하여 테옥시콜린산 및 그의 염의 낮은 농도 수용성 용액들을 안정화하기 위한 필요성이 존재한다.

과제의 해결 수단

- [0007] 놀랍게도, 약 0.4% w/v부터 약 2% w/v 미만까지의 농도들에서 데옥시콜린산 염의 수용성 용액들은 용액의 pH를 약 8 초과로 조절하여, 바람직하게는 약 8.1부터 약 8.5까지의 생리학적으로 허용가능한 pH로부터 안정화될 수 있는 것으로 관찰되었다. 바람직하게, pH는 완충액들을 사용하여 본 범위 이내로 유지된다.
- [0008] 이에 따라, 그의 조성물 관점들의 하나에서, 본 발명은 약 0.4% w/v부터 약 2% w/v 미만까지의 농도로 데옥시콜린산의 염 및 선택적으로 보존제 유효량의 벤질 알코올로 필수적으로 구성되는 수용성 제형물로서, 상기 제형물들은 처음에 형성된 맑은 용액의 pH를 침전에 대비하여 약 8.1부터 약 8.5까지의 pH로 조절하여 안정화되는, 제형물들에 관한 것이다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 약 0.5% w/v부터 약 1% w/v까지의 농도로 데옥시콜린산의 염 및 선택적으로 보존제 유효량의 벤질 알코올로 필수적으로 구성되는 수용성 제형물로서, 상기 제형물들은 처음에 형성된 맑은 용액의 pH를 침전에 대비하여 약 8.1부터 약 8.5까지의 pH로 조절하여 안정화되는, 제형물에 관한 것이다.
- [0009] 또 다른 구현예에서, 본 발명은
- [0010] 약 8.3의 pH로 완충된 무균의 수용성 용액;
- [0011] 약 0.5% w/v 또는 약 1% w/v의 데옥시콜린산의 염;
- [0012] 선택적으로 보존제 유효량의 벤질 알코올; 및
- [0013] 약 1% w/v의 염화나트륨;
- [0014] 으로 필수적으로 구성된 수용성 제형물로서, 상기 조성물은 침전에 대비하여 안정한, 제형물에 관한 것이다.
- [0015] 본 명세서에서는, 데옥시콜린산의 염의 수용성 조성물을 보관 동안 침전에 대비하여 안정화하는 방법으로서, 데옥시콜린산 염의 농도는 데옥시콜린산 염의 양이 약 0.4 % w/v부터 2% w/v 미만까지의 범위인 경우일 때 지방 세포들을 용해하는 데 효과적인 양이 되고, 상기 방법은
- [0016] 데옥시콜린산 염의 수용성 용액을 그의 pKa 초과와 초기 pH에서 형성하는 단계;
- [0017] 수용성 용액의 pH를 약 8.1부터 약 8.5까지의 pH로 조절하는 단계; 및
- [0018] 선택적으로 약 8.1부터 약 8.5까지로 pH를 유지하기에 충분한 양의 완충액을 포함시키는 단계;
- [0019] 를 포함하는 방법도 역시 개시된다.
- [0020] 본 명세서에서는 본 발명에 따른 조성물을 상기 세포에 투여하는 단계를 포함하는, 지방 세포를 용해하는 방법도 역시 개시된다.

발명의 효과

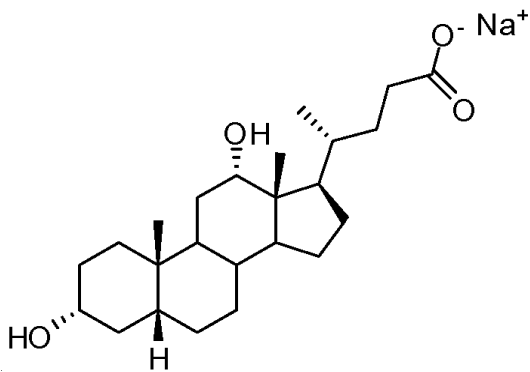
- [0021] 약 0.4% w/v부터 약 2% w/v 미만까지의 농도들에서 데옥시콜린산 염의 수용성 용액들은 용액의 pH를 약 8 초과로 조절하여, 바람직하게는 약 8.1부터 약 8.5까지의 생리학적으로 허용가능한 pH로부터 안정화될 수 있는 것으로 관찰되었다. 바람직하게, pH는 완충액들을 사용하여 본 범위 이내로 유지된다.

도면의 간단한 설명

- [0022] 도 1은 소듐 데옥시콜레이트가 없는 물 및 0.9% w/v 벤질 알코올의 수용성 조성물이, 바이오프렌 관삽입 (tubing) 입자들일 것으로 추정되는 단지 미량의 침전물을 포함하는 점을 나타낸 것이다 (67배 확대).
- 도 2는 물, 0.5% w/v 소듐 데옥시콜레이트 및 0.9% w/v 벤질 알코올의 수용성 조성물이 데옥시콜레이트 결정들일 것으로 추정되는 유의한 양들의 침전물을 포함하는 점을 나타낸 것이다 (67배 확대).
- 도 3은 물, 1% w/v 소듐 데옥시콜레이트 및 0.9% w/v 벤질 알코올의 수용성 조성물이, 0.5% w/w의 소듐 데옥시콜레이트의 조성물보다 더 적기는 하더라도 유의한 양들의 침전물을 포함하는 점을 나타낸 것이다. 이전과 같이, 침전물은 데옥시콜레이트 결정들일 것으로 추정된다.
- 도 4는 물, 2% w/v 소듐 데옥시콜레이트 및 0.9% w/v 벤질 알코올의 수용성 조성물이 유의한 양들의 침전물을 포함하지만 도 2 및 도 3에서 관찰된 것보다 실질적으로 더 적은 점을 나타낸 것이다 (67배 확대).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

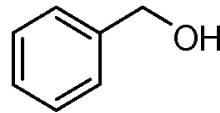
- [0023] 본 명세서에서 사용되는 바, 소정의 용어들은 다음의 정의된 의미들을 가진다.
- [0024] 범위들을 포함하는 모든 수적인 명명법들 (designation), 예로 pH, 온도, 시간, 농도 및 분자량은 0.1의 증분들로 (+) 또는 (-) 변화되는 근사치들이다. 명백하게 항상 진술되지는 않더라도, 모든 수적인 명명법들은 용어 "약 (about)"에 의해 선행되는 것으로 이해되어야 한다. 용어 "약"은 "X + 0.1" 또는 "X - 0.1"과 같은 "X"의 소수의 증분들에 추가하여 정확한 수치 "X"도 역시 포함한다. 명백하게 항상 진술되지는 않더라도, 본 명세서에서 기술된 반응시약들은 단지 예시적인 것이고 이러한 것의 동등물들이 당해 기술분야에서 숙지된 것으로도 역시 이해되어야 한다.
- [0025] 본 명세서에서 사용되는 바, 용어 "포함하는 (comprising)"은 조성물들 및 방법들이 인용된 요소들을 포함하지만, 다른 것들을 배제하지 않는다는 점을 의미하려고 한다.
- [0026] 조성물들 및 방법들을 정의하는 데 사용될 때 "필수적으로 구성되는 (consisting essentially of)"은 임의의 활성 성분들을 배제하는 것을 의미하려고 한다. "활성 성분 (active ingredient)"은 질환의 진단, 치유, 경감, 치료, 또는 예방에서 약학적 활성 또는 기타 직접적 효과를 공급하거나 인간 신체의 구조 또는 임의의 기능에 영향을 주려는 물질이다. 따라서, 예를 들면 본 명세서에서 정의된 바와 같은 요소들로 필수적으로 구성되는 조성물은 분리 및 정제 방법으로부터 나온 미량의 오염물질 그리고 포스페이트 완충된 식염수, 보존제들 등과 같은 약제학적으로 허용가능한 담체들을 배제하지는 못할 것이지만, 인산분해효소들, 및 단백질들과 같은 효소들은 배제할 것이다. 이러한 단백질의 비-제한적인 예들은 헤파린, 및 알부민 등이다.
- [0027] "구성되는 (consisting of)"은 다른 성분들의 미량보다 많은 요소들을 배제하고, 본 발명의 조성물들을 투여하는 실질적인 방법 단계들을 의미하려고 한다. 이들 전환 용어들 각각에 의해 정의되는 구현예들은 본 발명의 범주 내에 속한다.
- [0028] 본 명세서에서 사용되는 바, 용어 "데옥시콜린산의 염" 또는 "그의 염"은 양이온으로서 알칼리 금속 또는 암모늄 이온을 가지는 (4R)-4-((3R,5R,10S,12S,13R,17R)-3,12-디하이드록시-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-고리펜타[a]페난트렌-17-일)펜타노에이트의 약제학적으로 허용가능한 염들을 말한다. 알칼리 금속염들이 바람직하고, 소듐 염들은 더욱 바람직하다.

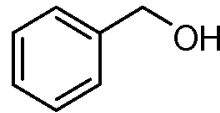


- [0029]
- [0030] 소듐 데옥시콜레이트 또는 소듐 (4R)-4-((3R,5R,10S,12S,13R,17R)-3,12-디하이드록시-10,13-디메틸헥사데카하이드로-1H-고리펜타[a]페난트렌-17-일)펜타노에이트는 2010년 12월 17일 제출된 "데옥시콜린산의 정제 방법들 (Methods for the purification of deoxycholic acid)"이라는 명칭을 가진 국제특허출원 제 PCT/US2010/061150 호에서 개시된 방법들에 따라 제조될 수 있다.
- [0031] 본 명세서에서 사용되는 바, 용어 "수용성 약제학적 제형물 (aqueous pharmaceutical formulation)"은, 바람직하게는 주사기로부터 피하 주사를 통해 환자에게 투여하기에 적합한 물에 녹인 데옥시콜린산 또는 그의 염의 조성물을 말한다.
- [0032] 본 명세서에서 사용되는 바, 용어 "완충액"은 약산 및 그의 짝염기 또는 약염기 및 그의 짝산의 혼합물을 포함하는 수용성 용액을 말한다. 완충액은 적은 양의 산 또는 염기가 이에 첨가될 때 용액의 pH가 아주 조금 변화하는 성질을 가진다. 완충액 용액들은 광범위하게 다양한 화학적 적용들에서 거의 일정한 수치로 pH를 유지하는 수단으로서 사용된다. 적합한 완충액들의 예로는 포스페이트 완충액들 및 문헌에 알려진 것들을 포함한다 (예를 들면, Troy, D.B., ed. (2005) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 제 21판,

Lippincott Williams & Wilkins을 참조하라).

- [0033] 본 명세서에서 사용되는 바, 용어 "염기"는 용액에서 7 초과 pH를 가지는 다양한 전형적인 물-용해성 화합물들, 분자들 또는 이온들을 말한다. 이러한 화합물들, 분자들 또는 이온들은 산으로부터 양성자를 흡수할 수 있거나 비공유 쌍의 전자들을 산으로 줄 수 있다. 적합한 염기들의 예들로는 문헌에 알려진 것들과 같은, 금속 카보네이트들 및 바이카보네이트들, 예를 들면 소듐 카보네이트, 칼슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트, 아연 카보네이트, 및 소듐 바이카보네이트 등; 그리고 금속 하이드록사이드들, 예를 들면 소듐 하이드록사이드, 및 포타슘 하이드록사이드 등을 포함한다 (예를 들면, Troy, D.B., ed. (2005) Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 제 21판, Lippincott Williams & Wilkins을 참조하라).
- [0034] 본 명세서에서 사용되는 바, 용어 "금속 카보네이트들"은 CO₃⁻²의 금속 염을 말한다. 예를 들면, 소듐 카보네이트, 칼슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트, 및 아연 카보네이트 등.
- [0035] 본 명세서에서 사용되는 바, 용어 "금속 바이카보네이트들"은 HCO₃⁻의 금속 염을 말한다. 예를 들면, 소듐 카보네이트 등.
- [0036] 본 명세서에서 사용되는 바, 용어 "금속 하이드록사이드들"은 OH⁻의 금속 염을 말한다. 예를 들면, 소듐 하이드록사이드, 및 포타슘 하이드록사이드 등.
- [0037] 본 명세서에서 사용되는 바, 용어 "무균의 물 (sterile water)" 또는 "주사용 물 (water for injection)"은 정균제 (bacteriostat), 항미생물성 제제 또는 첨가된 완충액을 전혀 포함하지 않는 주사용 물의 무균의 비발열원성 제조물을 말한다. 일반적으로, 첨가물들의 삼투 농도는 적어도 112 mOsm/리터 (세포의 체액의 정상적 삼투도 - 280 mOsm/리터의 5분의 2)가 전부이다.



- [0038] 본 명세서에서 사용되는 바, 용어 "벤질 알코올"은 화합물  을 말한다.
- [0039] 본 명세서에서 사용되는 바, 용어 "침전"은 용액에서 고체의 형성을 말하고 젤 형성과는 바로 구별된다.
- [0040] 본 명세서에서 사용되는 바, 용어 "용액"은 용매에 용해된 둘 이상의 물질들을 포함하는 실질적으로 균질한 혼합물을 말한다.
- [0041] 본 명세서에서 사용되는 바, 용어 "실질적으로 침전을 저해하다" 및 "침전을 저해하다"는 적어도 1개월로부터 적어도 1년까지의 시간 범위의 기간 동안 균질도를 유지하도록 대부분 또는 모든 가시적인 침전을 저해하는 것을 의미한다.
- [0042] 본 명세서에서 사용되는 바, 용어 "균질도에 대한 상대 표준 편차" 또는 "H_z"는 균질도의 표준 편차를 평균의 절대 수치로 나누어 획득된 수치를 말한다. 10 미만의 H_z는 매우 좋은 균질도를 가리킨다.

[0043] **제형물들**

- [0044] 전달을 위한 바람직한 배지에서 약물 조성물의 화학적 및 물리적 안정성에 대한 지식은 소중하다. 더욱 길게 말하면, 조성물의 안정성은 시판되는 산물의 보관기간을 말할 것이다. 약제학적 조성물에서 활성 성분은 환자에게 투여될 때 요구된 농도가 되는 것이 바람직하다.
- [0045] 하기 논의에서, 소듐 데옥시콜레이트는 단지 설명적 목적들로 재인용되고 데옥시콜린산의 기타 약제학적으로 허용가능한 염들이 소듐 염과 상호교환적으로 사용될 수 있는 것으로 이해된다.
- [0046] 지방을 용해하도록 환자에게 소듐 데옥시콜레이트의 투여를 위한 현재까지의 임상적인 방법들은 데옥시콜린산의 염의 양이 지방 세포들을 용해하기에 충분한 (약 0.4% w/v 이상) 낮은 농도의 데옥시콜린산의 염의 수용성 용액 (예로, < 2% w/v)의 피하 주사를 통한 투여를 포함한다. 이러한 농도들에서, 낮은 농도는 신체에서 지방 축적들의 효과적이고 안전한 제거를 위해 유익한 것으로 확인되어 왔다. 그러나, 수용성 배지에 넣은 소듐 데옥시콜레이트의 이러한 상대적으로 낮은 농도들에서는 침전물이 형성되는 것으로 관찰되었다. 본 침전은 소듐 데옥시콜레이트의 수용성 용액들의 제한된 보관기간을, 심지어 저온들 (3 내지 5°C)에서도 유발한다. 한 가지 구현예에서, 소듐 염은 또 다른 알칼리 금속염으로 대체될 수 있다.

- [0047] 소듐 데옥시콜레이트의 수용성 용액들의 이러한 불안정성은 약 5% 내지 약 16% w/v의 농도로 소듐 데옥시콜레이트의 수용성 용액의 제조, 및 의사에게 사용 직전에 소듐 데옥시콜레이트 용액의 약제학적 조성물을 희석하게 하는 것에 의해 극복될 수 있다. 본 희석 방법은 보관 안정성 및 효과적인 환자 투여 둘 다를 허용하는 데 효과적인 한편, 일상적인 사용의 방법으로서 특히 많아야 약 2 mL의 무균의 주사가능한 용액이 요구되는 경우라면 이상적이지 않다. 더구나, 현재의 임상적 계획들은 치료 세션 당 50회까지의 주사들을 포함하고 있다.
- [0048] 약 0.4% w/v부터 약 2% w/v 미만까지의 범위의 농도에서 소듐 데옥시콜레이트의 수용성 제형물들은 용액의 pH를 조절하여 안정화될 수 있는 것으로 확인되어 왔다. 본 발명은 약 0.4% w/v부터 약 2% w/v 미만까지의 범위의 데옥시콜린산의 염 및 선택적으로 보존제 유효량의 벤질 알코올 및/또는 pH 조절 완충액과 같은 약제학적으로 허용가능한 부형제로 필수적으로 구성된 수용성 제형물로서, 상기 제형물은 약 8.1부터 약 8.5까지의 pH로 유지되는, 제형물에 관한 것이다.
- [0049] 또 다른 구현예에서, 수용성 제형물은 적당한 양의 물의 첨가에 의해 바로 재구성되는 안정한 조성물을 제공하도록 동결건조된다. 본 구현예에서, 본 발명은 선택적으로 동결건조 보조제를 더 포함하는 상기에 기술된 바와 같은 동결건조된 조성물들을 포함한다.
- [0050] 한 가지 구현예에서, 수용성 제형물은 약 0.5% w/v의 데옥시콜린산의 염을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 수용성 제형물은 약 1% w/v의 데옥시콜린산의 염을 포함한다.
- [0051] 심화 구현예에서, 수용성 제형물에 사용된 물은 무균의 물이다. 보다 심화 구현예에서, 보존제 유효량의 벤질 알코올은 약 0.9%의 벤질 알코올이고 제형물의 pH는 약 8.3이다. 한 가지 구현예에서, 상기 염은 알칼리 금속 염이다. 또 다른 구현예에서, 상기 염은 소듐 염이다.
- [0052] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 개시된 약제학적 제형물들은 인간 내로 주사에 적합하다. 주사 방법은 피하 주사와 같은 임의의 유형의 주사, 뿐만 아니라 기타 형태들의 주사일 수 있다.
- [0053] 본 발명의 한 가지 바람직한 관점에서, 수용성 제형물에서 데옥시콜린산 염의 침전은 적어도 약 6개월의 기간 동안 저해된다. 또 다른 관점에서, 침전은 적어도 약 1년의 기간 동안 저해된다. 보다 또 다른 관점에서, 침전은 적어도 약 2년의 기간 동안 저해된다.
- [0054] 다양한 온도들, 예를 들면 상온 또는 저온들에서 보관될 때, 제형물은 증가된 보관기간을 가질 수 있는 것으로 참작된다. 소정의 구현예들에서, 조성물은 약 17°C부터 약 27°C까지의 온도에서 보관된다. 일정 구현예들에서, 제형물의 온도는 약 25°C부터 약 37°C까지의 온도로 증가된다. 다른 구현예들에서, 제형물은 약 2°C부터 약 8°C까지의 온도에서 보관된다.
- [0055] 소정의 구현예들에서, 제형물의 pH는 약 8.1부터 약 8.5까지의 범위를 가진다. 한 가지 구현예에서, 조성물의 pH는 약 8.1, 또는 대안적으로 약 8.2, 또는 대안적으로 약 8.3, 또는 대안적으로 약 8.4, 또는 대안적으로 약 8.5이다. 바람직한 구현예에서, 제형물의 pH는 약 8.3이다.
- [0056] 한 가지 구현예에서, pH는 염기의 사용에 의해 확립된다. 임의의 염기가 소듐 데옥시콜레이트와 반응하지 않고 환자에게 위해를 초래하지 않는 경우라면 조성물의 pH를 증가시키는 데 사용될 수 있는 것으로 참작된다. 일정 구현예들에서, 염기는 금속 카보네이트들, 금속 바이카보네이트들, 금속 하이드록사이드들, 또는 그들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 염기들의 예들로는, 이에 제한되는 것은 아니지만 소듐 카보네이트, 칼슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트, 아연 카보네이트, 소듐 바이카보네이트, 소듐 하이드록사이드, 및 포타슘 하이드록사이드 또는 그들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 염기를 포함한다. 한 가지 구현예에서, 염기는 소듐 하이드록사이드이다.
- [0057] 소정의 경우들에서, 조성물의 pH는 완충액을 사용한 보관 동안 원하는 pH에서 유지될 수 있다. 다양한 완충액들이 당해 기술분야에서 숙지되어 있고 원하는 pH에서 완충화 능력을 가지는 임의의 완충액이 본 명세서에서 개시된 제형물들에서 사용될 수 있는 것으로 참작된다. 한 가지 구현예에서, 완충액은 포스페이트 완충액이다. 조성물에서 포스페이트의 양은 원하는 pH 및 염 농도를 제공하도록 결정될 수 있다. 한 가지 구현예에서, 조성물은 약 10 mM 포스페이트 완충액을 포함한다. 바람직한 구현예에서, 조성물은 약 10 mM 이염기 소듐 포스페이트 완충액을 포함한다.
- [0058] 일정 구현예들에서, 조성물은 증가된 용해도, 보존가능성 (preservability)과 같은 원하는 성질들을 가진 조성물을 달성하게 돕도록 또는 등장성 용액을 제공하도록 적어도 하나의 부형제를 포함한다. 이러한 부형제들은 당해 기술분야에서 숙지되어 있다. 한 가지 구현예에서, 조성물은 약 1% w/v의 염화나트륨을 포함한다. 또 다

른 구현예에서, 조성물은 약 0.9% w/v의 벤질 알코올을 포함한다. 일정 구현예들에서, 조성물은 약 0.9% w/v의 벤질 알코올 및 약 1% w/v의 염화나트륨을 포함한다.

- [0059] 일정 구현예들에서, 조성물의 pH는 염기의 사용에 의해 확립되고, 선택적으로 완충액의 사용에 의해 유지된다.
- [0060] 바람직한 구현예에서, 본 발명은
- [0061] 약 8.3의 pH의 포스페이트 완충액;
- [0062] 약 0.5% w/v 또는 약 1% w/v의 소듐 데옥시콜레이트;
- [0063] 보존제 유효량의 벤질 알코올; 및
- [0064] 약 1% w/v의 염화나트륨:
- [0065] 을 포함하는 안정화된 조성물로서, 조성물은 침전에 대비하여 안정화되는, 조성물을 제공한다.
- [0066] 심화 구현예에서, 포스페이트 완충액은 10 mM 이염기 소듐 포스페이트 완충액이다.
- [0067] 한 가지 구현예에서, 벤질 알코올의 보존제 유효량은 약 0.9% w/v이다.
- [0068] 본 명세서에서 개시된 제형물들은 실질적으로 데옥시콜린산의 염의 침전을 저해하기에 충분한 pH에서 유지되는 물에서 데옥시콜린산 염을 약 0.4 w/v부터 약 2% w/v 미만까지로 포함한다. 침전의 양 또는 조성물의 균질도는 다양한 방법들을 사용하여 측정될 수 있다. 예를 들면, 이것은 조성물을 분광분석측정기로 조명화에 의한 광분산을 사용하여 정량적으로 측정될 수 있다. 또는 대안적으로, 균질도는 용액의 시각적 투명도를 육안으로 관찰하여 정성적으로 측정될 수 있다. 일정 구현예들에서, 조성물은 약 5% 미만의 균질도에 대한 상대 표준 편차를 가진다. 대안적으로, 조성물은 약 4%, 또는 대안적으로 약 3%, 또는 대안적으로 약 2%, 또는 대안적으로 약 1% 미만의 균질도에 대한 상대 표준 편차를 가진다.
- [0069] 또 다른 구현예에서, 본 발명은
- [0070] 약 8.3의 pH로 완충된 무균의 수용성 용액;
- [0071] 약 0.5% w/v 또는 1% w/v의 소듐 데옥시콜레이트;
- [0072] 약 0.9% w/v의 벤질 알코올; 및
- [0073] 약 1% w/v의 염화나트륨:
- [0074] 으로 필수적으로 구성된 조성물로서, 조성물은 침전에 대비하여 안정한, 조성물에 관한 것이다.
- [0075] 또 다른 구현예에서, 본 발명은
- [0076] 약 8.3의 pH로 완충된 무균의 수용성 용액;
- [0077] 약 0.5% w/v 또는 약 1% w/v의 소듐 데옥시콜레이트;
- [0078] 약 0.9% w/v의 벤질 알코올; 및
- [0079] 약 1% w/v의 염화나트륨:
- [0080] 으로 구성된 조성물로서, 조성물은 침전에 대비하여 안정한, 조성물에 관한 것이다.
- [0081] 일정 구현예들에서, 본 명세서에서의 용액들은 지질들, 인지질들, 또는 포스파티딜콜린을 포함하지 않는다. 일정 구현예들에서, 본 명세서에서의 용액들은 5% w/w, w/v 또는 v/v까지의 지질들, 상세하게 인지질들, 또는 보다 상세하게 포스파티딜콜린을 포함한다. 바람직하게, 사용된 지질들의 양은 소듐 데옥시콜레이트 또는 또 다른 데옥시콜린산 염의 양 이하이다.
- [0082] 일정 구현예들에서, 본 발명의 수용성 약제학적 조성물은: 항-미생물성 제제들, 혈관수축제들, 항-혈전성 제제들, 항-응집성 제제들, 우울증 억제제들, 항-염증성 제제들, 마취제들, 분산제들, 항-분산성 제제들, 침투 증진제들, 스테로이드들, 안정제들, 근육 완화제들, 및 항-설사제들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 두 번째 치료적 제제를 더 포함할 수 있다. 일정 구현예들에서, 용액은 500 mL까지의 용액을 포함하는 용기에 든다. 이러한 용기는 주사기 또는 주사기-로딩가능한 용기일 수 있다.
- [0083] 일정 구현예들에서, 제형물들은 정식의 (orthogonal) 기작에 의해 지방의 살상을 초래하는 것으로 알려진 분자

를 더 포함한다. 이러한 분자들은, 이에 제한되는 것은 아니지만 BIBP-3226 (암젠사 (Amgen)), BIBO-3304 (보링거 인겔하임사 (Boehringer Ingelheim)), BMS-192548 및 AR-H040922 (브리스톨-마이어스 스킵브사 (Bristol-Myers Squibb)), LY-357897 (엘리 릴리스 (Eli Lilly)), 1229U91 및 GW438014S (글락소스미스클라인사 (GlaxoSmithKline)), JNJ-5207787 (존슨 & 존슨사 (Johnson & Johnson)), Lu-AA-44608 (룬드벡사 (Lundbeck)), MK-0557 (머크사 NPY), NGD-95-1 (뉴로젠사 (Neurgogen)), NLX-E201 (뉴로로지스사 (Neurologix)), CGP-71683 (노바티스사 (Novartis)), PD-160170 (파이저사 (Pfizer)), SR-120819A, BIIE0246, 및 S.A.0204 (사노피 아벤티스사 (Sanofi Aventis)), S-2367 (쉬온글리사 (Shiongli)), NPY 수용체 길항제들인 디하이드로피리딘 (dihydropyridine) 및 디하이드로피리딘 유도체들, NPY 수용체 길항제들인 이중고리 화합물들, 카바졸 NPY 수용체 길항제들, 및 NPY 수용체 길항제들인 삼중고리 화합물들과 같은 NPY 수용체 길항제들을 포함하는, 신경펩타이드 Y (NPY)를 포함한다 (예로, 국제특허출원 제 WO 2006/133160호 및 미국 특허 제 U.S. 6,313,128호를 참조하라). 또한 흰색 지방 혈관구조로 귀소하는 CKGGRAKDC 펩타이드와 같은 지방 선택적인 전구-세포사멸성 (pro-apoptotic) 펩타이드들도 참작된다 (Kolonin M.G. *et al.*, *Nat. Med.*, 2004, 10(6): 625-32를 참조하라).

[0084] 본 발명의 또 다른 관점은 데옥시콜린산 (DCA)와 같은 지방-탈락 (adipo-ablative) 담즙산들을 지방 세포들을 살상하는 제제들과 혼합하는 것에 관한 것이다. 한 가지 관점에서, 본 발명은 정식의 기작에 의해 지방을 살상하도록 초래하는 분자를 데옥시콜레이트 주입물 내로 혼합하는 단계에 의해 데옥시콜레이트 주사들의 심미적인 효과들을 증진시키는 수단을 참작한다. 이러한 후보 분자들의 예들로는, 이에 제한되는 것은 아니지만 신경펩타이드 (NPY) 길항제들 및 지방 선택적인 전구-세포사멸성 펩타이드들을 포함한다. 지방 세포 살상이 원하는 효과들을 매개하는 데 요구될 수 있기 때문에, 지방 살상 능력을 가진 제제의 효과들은 강력한 지방 세포 살상 효과들을 가진 분자의 첨가를 통해 증진될 수 있다. 추가적으로, 살상하도록 혈관 구조에 대한 접근을 요구하는 분자들 (모세혈관들의 내강 측면 상에 발현된 단백질들과 결합하는 소정의 전구-세포사멸성 펩타이드들과 같음)은 데옥시콜레이트가 혈관 누출을 초래할 수 있기 때문에 이들 단백질들에 대한 접근성을 얻을 수 있다. 따라서, 이러한 제제들은 잠재적으로 소수의 치료적 분야들에서 몸매 만들기 (body contouring)를 매개하도록 더욱 강력한 수단을 만드는 데옥시콜레이트와 상승적 작용 (synergistic)을 할 수 있다.

[0085] NPY 길항제들의 예들로는, 이에 제한되는 것은 아니지만 BIBP-3226 (암젠사), BIBO-3304 (보링거 인겔하임사), BMS-192548 및 AR-H040922 (브리스톨-마이어스 스킵브사), LY-357897 (엘리 릴리스), 1229U91 및 GW438014S (글락소스미스클라인사), JNJ-5207787 (존슨 & 존슨사), Lu-AA-44608 (룬드벡사), MK-0557 (머크사 NPY), NGD-95-1 (뉴로젠사), NLX-E201 (뉴로로지스사), CGP-71683 (노바티스사), PD-160170 (파이저사), SR-120819A, BIIE0246, 및 S.A.0204 (사노피 아벤티스사), S-2367 (쉬온글리사), NPY 수용체 길항제들인 디하이드로피리딘 및 디하이드로피리딘 유도체들, NPY 수용체 길항제들인 이중고리 화합물들, 카바졸 NPY 수용체 길항제들, 및 NPY 수용체 길항제들인 삼중고리 화합물들과 같은 NPY 수용체 길항제들을 포함한다. 예로, 국제특허출원 제 WO 2006/133160호 및 미국 특허 제 U.S. 6,313,128호를 참조하라.

[0086] 대표적인 지방 선택적인 전구-세포사멸성 펩타이드들은, 이에 제한되는 것은 아니지만 흰색 지방 혈관구조로 귀소하는 CKGGRAKDC 펩타이드를 포함한다. Kolonin M.G. *et al.*, *Nat. Med.*, 2004, 6월 10(6): 625-32를 참조하라.

[0087] 소듐 데옥시콜레이트 또는 소듐 (4R)-4-((3R,5R,10S,12S,13R,17R)-3,12-디하이드록시-10,13-디메틸헥사테카하이드로-1H-고리펜타[a]페난트렌-17-일)펜타노에이트는 2010년 12월 17일 제출된 "데옥시콜린산의 정제 방법들"이라는 명칭을 가진 국제특허출원 제 PCT/US2010/061150호에서 개시된 방법들에 따라 제조될 수 있다. 데옥시콜린산의 다른 염들은 당업자에 의해 마찬가지로 제조될 수 있다.

[0089] **방법들**

[0090] 본 명세서에서는, 데옥시콜린산 염의 수용성 조성물을 보관 동안 침전에 대비하여 안정화하는 방법들로서, 데옥시콜린산 및 그의 염의 농도는 데옥시콜린산 염의 양이 약 0.4 % w/v부터 2% w/v 미만까지의 범위인 경우일 때 지방 세포들을 용해하는 데 효과적인 양이 되고,

[0091] 데옥시콜린산 염의 수용성 용액을 그의 pKa 초과의 초기 pH에서 형성하는 단계;

[0092] 수용성 용액의 pH를 약 8.1부터 약 8.5까지의 pH로 조절하는 단계; 및

[0093] 선택적으로 약 8.1부터 약 8.5까지로 pH를 유지하기에 충분한 양의 완충액을 포함시키는 단계;

- [0094] 를 포함하는, 방법들도 역시 개시된다.
- [0095] 본 발명의 한 가지 관점에서, 본 명세서에서 개시된 방법들은 데옥시콜린산 염의 제형물을 침전에 대비하여 바람직하게 적어도 약 6개월의 기간 동안 안정화한다. 또 다른 관점에서, 본 방법들은 데옥시콜린산 염의 제형물을 침전에 대비하여 적어도 약 1년의 기간 동안 안정화한다. 보다 또 다른 관점에서, 본 방법들은 데옥시콜린산 염의 제형물을 침전에 대비하여 적어도 약 2년의 기간 동안 안정화한다.
- [0096] 용액의 pH는 데옥시콜린산 또는 그의 염이 용액으로 유지되게 허용하도록 물에서 약 0.4 % w/v부터 2% w/v 미만까지의 농도로 데옥시콜린산 또는 그의 염의 침전을 저해할 수 있는 것으로 확인되어 왔다. 한 가지 구현예에서, pH는 염기의 사용에 의해 확립된다. 임의의 염기가 소듐 데옥시콜린산 또는 그의 염과 반응하지 않는 경우라면 조성물의 pH를 증가시키는 데 사용될 수 있는 것으로 참작된다. 일정 구현예들에서, 염기는 금속 카보네이트들, 금속 바이카보네이트들, 금속 하이드록사이드들, 또는 그들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 염기들의 예들로는, 이에 제한되는 것은 아니지만 소듐 카보네이트, 칼슘 카보네이트, 마그네슘 카보네이트, 아연 카보네이트, 소듐 바이카보네이트, 소듐 하이드록사이드, 및 포타슘 하이드록사이드 또는 그들의 혼합물로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 염기를 포함한다. 한 가지 구현예에서, 염기는 소듐 하이드록사이드이다.
- [0097] 소정의 구현예들에서, pH는 약 8.1부터 약 8.5까지의 범위를 가진다. 한 가지 구현예에서, 조성물의 pH는 약 8.1, 또는 대안적으로 약 8.2, 또는 대안적으로 약 8.3, 또는 대안적으로 약 8.4, 또는 대안적으로 약 8.5이다. 바람직한 구현예에서, 수용성 용액의 pH는 약 8.3이다.
- [0098] 소정의 경우들에서, 조성물의 pH는 완충액의 사용과 함께 유지되는 것이 필요할 수 있다. 다양한 완충액들이 당해 기술분야에서 숙지되어 있고 원하는 pH에서 완충화 능력을 가지는 임의의 완충액이 본 명세서에서 개시된 제형물들에 사용될 수 있는 것으로 참작된다. 한 가지 구현예에서, 완충액은 포스페이트 완충액이다. 원하는 pH 및 염 농도를 제공하는 데 요구되는 포스페이트의 양이 당해 기술분야에서 잘 알려진 방법들을 사용하여 계산될 수 있다. 한 가지 구현예에서, 조성물은 약 10 mM 포스페이트 완충액을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 포스페이트 완충액은 10 mM 이염기 소듐 포스페이트 완충액이다.
- [0099] 소정의 경우들에서, pH는 염기의 사용에 의해 확립되고, 선택적으로 완충액의 사용에 의해 유지된다.
- [0100] 한 가지 구현예에서, 본 명세서에서 개시된 방법들은 인간 내로 주사에 적합한 제형물들을 제공한다. 주사의 방법은 피하 주사와 같은 임의의 유형의 주사, 뿐만 아니라 기타 형태들의 주사일 수 있다. 따라서, 일정 구현예들에서, 수용성 용액은 무균의 물 또는 주사용 물(WFI)를 포함한다.
- [0101] 한 가지 관점에서, 하나 이상의 부형제들은 제형물에 존재하는 데옥시콜린산염의 용해도를 유지하거나, 보존가능성을 증가시키는 데 사용되는 것일 수 있다. 한 가지 구현예에서, 본 방법은 약 1% w/v의 벤질 알코올을 첨가하는 단계를 포함한다. 일정 구현예들에서, 제형물들은 등장성 용액을 달성하는 것을 돕도록 적어도 하나의 부형제도 역시 포함한다. 이러한 부형제는 당해 기술분야에서 숙지되어 있다. 한 가지 구현예에서, 본 방법은 약 1% w/v의 염화나트륨을 첨가하는 단계를 포함한다. 한 가지 구현예에서, 본 방법은 약 1% w/v의 벤질 알코올 및 약 1% w/v의 염화나트륨 둘 다를 첨가하는 단계를 포함한다. 일정 구현예에서, 본 방법은 약 0.9% w/v의 벤질 알코올 및 약 0.9% w/v의 염화나트륨 둘 다를 첨가하는 단계를 포함한다. 본 명세서에서 개시된 방법들을 사용하여, 약 2% w/v 미만의 데옥시콜린산 염을 포함하는 수용성 용액은 실질적으로 데옥시콜린산 염의 침전을 저해하기에 충분한 pH로 유지된다. 침전의 양 또는 조성물의 균질도는 다양한 방법들을 사용하여 측정될 수 있다. 예를 들면, 이것은 조성물을 분광분석측정기에 의해 조명을 통한 광 분산을 사용하여 정량적으로 측정될 수 있다. 또는 대안적으로, 균질도는 용액의 시각적 투명도를 육안으로 단순하게 관찰하여 정성적으로 측정될 수 있다. 일정 구현예들에서, 본 방법은 약 5% 미만의 균질도에 대한 상대 표준 편차를 가지는 약제학적 조성물을 제공한다. 대안적으로, 약 4%, 또는 대안적으로 약 3%, 또는 대안적으로 약 2%, 또는 대안적으로 약 1% 미만의 균질도에 대한 상대 표준 편차.
- [0102] 보관 온도는 제형물에서 데옥시콜린산 염의 용해도를 유지하는 데 도와줄 수 있다. 소정의 구현예들에서, 보관 온도는 약 17°C부터 약 27°C까지의 범위이다. 일정 구현예들에서, 보관 온도는 약 25°C 내지 약 37°C의 범위이다. 다른 구현예들에서, 보관 온도는 약 2°C부터 약 8°C까지의 범위이다.
- [0103] 제형물에서 데옥시콜린산의 염의 농도는 약 0.5% w/v, 또는 대안적으로 약 0.7% w/v, 또는 대안적으로 약 1% w/v, 또는 대안적으로 약 1.2% w/v, 또는 대안적으로 약 1.4% w/v, 또는 대안적으로 약 2% w/v 미만인 것으로 참작된다. 바람직한 구현예에서, 데옥시콜린산의 염은 소듐 데옥시콜레이트이다. 또 다른 바람직한 구현예에

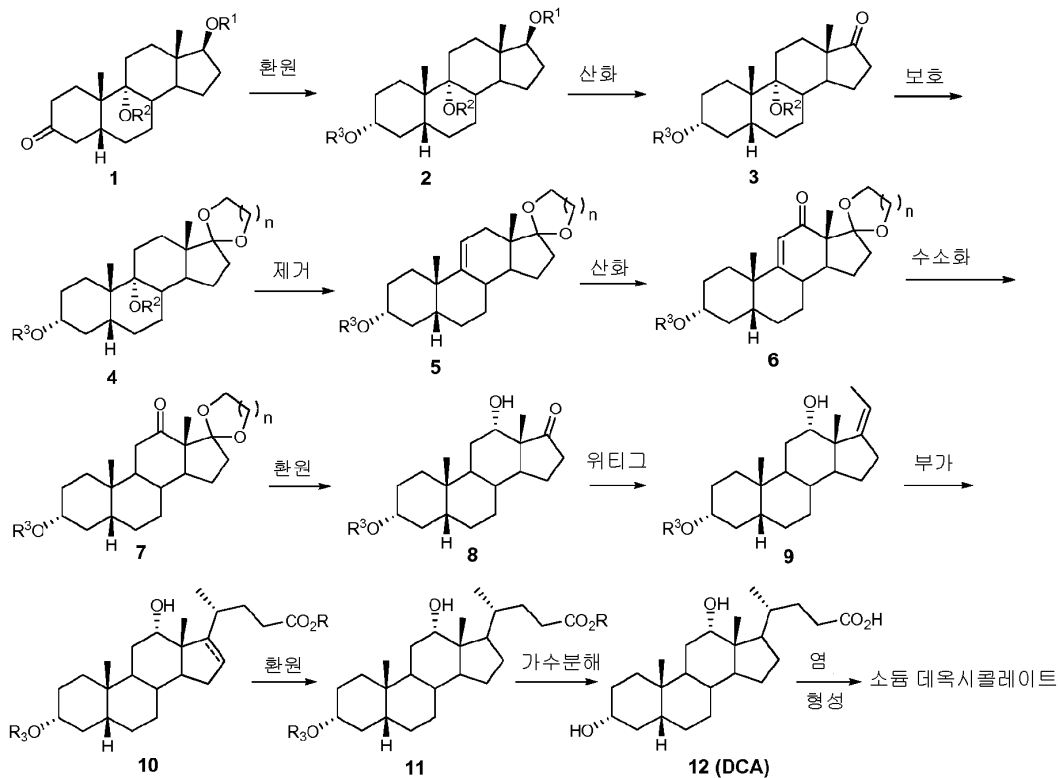
서, 조성물은 0.5% w/v의 소듐 데옥시콜레이트를 포함한다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 조성물은 1% w/v의 소듐 데옥시콜레이트를 포함한다.

[0104] 한 가지 구현예에서, 수용성 제형물은 지방 세포들로 분리되어 투여되는 다수의 개별 용액들 내로 나뉜다. 예를 들면, 수용성 제형물은 5, 10, 15, 20, 25 또는 30개의 분리된 용액들, 소정의 경우들에서 50개까지의 분리된 용액들로 나뉜다.

[0105] 바람직한 구현예에서, 데옥시콜린산의 염은 소듐 데옥시콜레이트이다. 본 발명의 방법들은 피하 주사들을 포함하기 때문에, 체임버, 플런저 및 주사 바늘을 포함하는 주사기도 역시 제공되고, 여기에서 체임버는 본 발명의 제형물을 포함한다. 바람직하게, 체임버는 적어도 2 mL, 바람직하게는 많아야 4 mL의 제형물을 보유하기에 충분하다.

[0106] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 하기 도식 1에서 나타난 바와 같이 보호된 시판되는 9- α ,17- β -디하이드록시-5- α -안드로스탄-3-온으로부터 DCA의 합성을 제공한다.

[0107] 도식 1: DCA의 합성



[0108]

[0109] 시판되는 9- α ,17- β -디하이드록시-5- α -안드로스탄-3-온의 9- α ,17- β 하이드록시기들은 하이드록시기들 중 하나는 재생되는 한편 다른 하이드록시기는 여전히 보호되는 조건들 하에서 제거될 수 있는 하이드록실 보호기들로서 차별적으로 보호된다. 이러한 차별적인 보호작용은 정식의 (orthogonal) 보호라고 언급되며 잘 알려진 반응시약들 및 반응 조건들을 사용한다. 한 가지 예에서, 하나의 하이드록시기는 아세틸기로서 보호되는 한편, 다른 하이드록시기는 벤질기로서 보호된다. 각 기는 다른 하이드록실 보호기가 그대로 보유되는 반응 조건들 하에서 선택적으로 제거될 수 있다.

[0110] 상대적으로 입체구조적으로 보호된 9- α -하이드록실기는 해당 기의 제거 이전에 참작된 반응들이 입체적 방해로 인해 이러한 위치에서 저해될 것 같기 때문에 보호될 필요가 없을 수 있는 것으로 참작된다. 상관없이, 본 하이드록실기의 보호는 본 기가 탈수화를 통한 하이드록실기의 제거가 기대될 때까지 그대로 유지되는 점이 적당하게 보장된다.

[0111] 정식으로 보호된 9- α ,17- β -디하이드록시-5- α -안드로스탄-3-온, 화합물 1의 3-온 기는 소듐 보로하이드라이드와 같은 통상적인 환원제로 환원되어, 3- α -하이드록시 유도체를 제공하고, 이는 다음으로 보다 또 다른 정식의 보호기로 보호되어 화합물 2를 제공한다.

[0112] 화합물 2의 17-위치에서 하이드록실 보호기는 다음으로 선택적으로 제거되고 재생된 하이드록실기는 다음으로

CrO₃와 같은 적합한 산화 반응시약으로 산화되어 17-케토 유도체, 화합물 3를 제공한다. 화합물 3에서 17-케토기는 1,2-디하이드록시에탄 또는 1,3-디하이드록시프로판과의 반응과 같은 표준 케탈화 (ketalization)조건들 하에서 케탈로서 보호되어 (단지 설명적 목적으로 1,2-디하이드록시에탄으로의 케탈 형성을 설명함) 화합물 4를 제공한다.

[0113] 9- α -하이드록실의 탈보호는 필요에 따라 산-촉매화된 제거가 9,10-불포화 유도체, 화합물 5를 제공하는 조건들 하에서 해당 하이드록실기의 탈수화로 이어진다. 12-케토기의 생성은 크롬산 또는 TBHP (터르-부틸 하이드로퍼옥사이드) 및 NaOCl와 같은 산화 반응시약들로 화합물 5의 알릴성 산화에 의해 달성되고 화합물 6을 제공한다. 예를 들면, 미국 특허출원 일련번호 제 61/348,686호를 참조하라. 대안적으로, 알릴성 산화는 촉매로서 약 2 내지 5 당량의 TBHP 및 약 0.3 내지 0.5 당량의 CuI를 사용하여 달성된다. 반응은 아세토니트릴과 같은 용매에서 40°C로 약 40 내지 55시간 동안 수행된다. TBHP의 느린 일정량씩 첨가는 더욱 효과적인 산화를 가져온다. 형성된 산물은 화합물 6 및 해당하는 알릴성 알코올의 혼합물을 포함한다. 산물 혼합물은 다음으로 PCC로 산화되어 화합물 6을 제공한다.

[0114] 10% Pd/C 및 H₂와 같은 표준 조건들 하에서 화합물 6의 수소화는 화합물 7을 제공한다. LiAl(OBu^t)₃H와 같은 반응시약들로 화합물 7에서 12-케토기의 환원은 12-하이드록시 유도체, 화합물 8을 제공한다. 포타슘 tert-부톡사이드와 같은 염기의 존재 시 에틸트리페닐포스포늄 브롬을 사용하는 것과 같은 표준 Wittig 조건들 하에서 화합물 8의 올레핀화 (olefination)는 화합물 9를 제공한다. 루이스산의 존재 시 메틸 아크릴레이트와 같은 알킬 아크릴레이트의 첨가는 화합물 10을 제공하고, 여기에서 R은 메틸과 같은 알킬기이다. 화합물 10에서 이중결합의 환원은 다시 Pd/C 및 H₂와 같은 표준 수소화 조건들 하에서 진행하여 화합물 11을 제공한다. LiOH와 같은 염기로의 가수분해로 이어지는 3-OR₃의 탈보호는 DCA, 화합물 12를 제공한다.

[0115] 화합물 12 (미가공 DCA)는 메탄올 세척으로 더욱 정제되었고 에탄올로부터 재결정화되었다. 이것은 CH₂Cl₂ (25 부피)에 녹인 2 mol% MeOH로 희석되었고 35 내지 37°C로 1시간 동안 가열되었다. 슬러지는 28 내지 30°C로 식히도록 허용되었고 여과되었다. 필터 케이크는 CH₂Cl₂ (5 부피)로 세척되었고 DCA를 얻도록 진공 하에 40°C에서 건조되었다.

[0116] DCA는 10% DI 물 / EtOH (12 부피)에 녹였고, 셀라이트 위로 연마 (polish) 여과되었으며, 10% DI 물 / EtOH (3 부피)로 세척되었다. 그 결과 얻은 15 부피의 여과물은 DI 물 (30 부피)에 첨가되었고 얇은 흰색 슬러지가 얻어졌다. 슬러지는 24시간 동안 수집되었고, 여과되었으며, DI 물 (20 부피)로 세척되었고, DCA를 얻도록 진공 하에 40°C에서 건조되었다.

[0117] DCA의 소듐 데옥시콜레이트와 같은 약제학적으로 허용가능한 염으로 전환은 통상적인 조건들을 통해 진행된다. 대안적으로, DCA로의 소듐 데옥시콜레이트와 같은 DCA의 약제학적으로 허용가능한 염의 전환도 역시 통상적인 조건들을 통해 진행된다.

[0118] 또 다른 구현예에서, 본 발명은

[0119] 약 8.1 내지 약 8.5의 pH를 가지는 완충된 수용성 용액을 포함하고, 또한 약 0.5%의 소듐 데옥시콜레이트 및 약 0.9%의 벤질 알코올을 더 포함하는:

[0120] 안정화된 제형물로서, 제형물은 침전에 대비하여 안정화되고, 소듐 데옥시콜레이트는 도식 1에 따라 제조되는, 제형물을 제공한다.

[0121] 또 다른 구현예에서, 본 발명은

[0122] 약 8.1 내지 약 8.5의 pH를 가지는 완충된 수용성 용액을 포함하고, 또한 약 1%의 소듐 데옥시콜레이트 및 약 0.9%의 벤질 알코올을 더 포함하는:

[0123] 안정화된 제형물로서, 제형물은 침전에 대비하여 안정화되고, 소듐 데옥시콜레이트는 도식 1에 따라 제조되는, 제형물을 제공한다.

[0124] **실시예들**

[0125] 실시예들에서 및 그 밖에 본 명세서에서, 약어들은 다음의 의미들을 가진다.

[0127] Mg = 밀리그램

[0128] mL = 밀리리터

[0129] Mm = 밀리미터

[0130] mM = 밀리몰라

[0131] T = 시간

[0132] UV = 자외선

[0133] v/v = 부피/부피

[0134] w/v = 무게/부피 (g/mL)

[0135] w/w = 무게/무게

[0136] WFI = 주사용 물

[0137] mOsm = 밀리삼투몰

[0139] 본 발명은 다음의 실시예들에 대한 참조에 의해 더 잘 이해되고, 이는 순수하게 본 발명의 예시적인 것으로 의도된다.

[0141] **실시예 1**

[0142] **소듐 데옥시콜레이트의 용액으로부터 농도 의존적 침전**

[0143] 서로 다른 농도에서 소듐 데옥시콜레이트의 용액들은 보관 1주 이후에 침전 형성에 대해 평가되었다. 결과들은 도 1 내지 도 4에 도시되고, 물 및 0.9% w/v 벤질 알코올만을 포함하는 수용성 용액으로 소듐 데옥시콜레이트의 약 0.5% 및 약 1% (w/v) 농도에서, 유의한 양의 침전물이 형성되어 피하 주사들을 위한 조성물로서 용액의 사용을 저해할 수 있다. 도 1 내지 도 4의 시각적 관찰에 의해, 침전의 양은 하기에 도표화된 바와 같이 순위가 매겨질 수 있다.

표 1

% w/v 소듐 데옥시콜레이트	침전 순위	코멘트
0	1	육안으로 실질적으로 가시적이지 않은 침전
0.5	10	육안으로 가시적인 유의한 양의 침전물
1.0	7	육안으로 가시적이지만 0.5% w/v 의 경우보다 적은 유의한 양의 침전물
2.0	2	육안으로 가시적이지만 0.5 및 1% w/v 상기 용액과 비교하여 실질적으로 더 적은 양들로 존재하는 침전

[0144]

[0145] 침전 순위는 "0"이 투명한 용액을 말하고 "10"은 육안으로 바로 가시적인 실질적인 침전을 나타내는 혼합물을 말하는 것으로 추정된다.

[0146] 이러한 관찰은 테스트된 농도 범위들에서, 침전 현상들이 실질적으로 데옥시콜레이트 농도에 의해 영향을 받았던 점을 보여준다. 침전에 미치는 pH의 효과를 확인하기 위하여, 용액들의 pH가 표 2에서 제공된 바와 같이 측정되었고, 이는 용액들의 pH가, 특히 1% 및 2% 용액들의 경우에 실질적으로 동일한 점을 보여준다. 더욱 희석된 용액 (0.5% 또는 1%)이 더욱 농축된 용액 (2%)보다 더 많은 침전을 제공하는 소듐 데옥시콜레이트의 역전된 수용성 용해도는 놀라운 관찰이고 침전 현상들이 용액들의 pH가, 특히 1% 및 2% 용액들의 경우에 다시 실질적으로 동일하기 때문에 pH와 직접적으로 관련되지 않은 증거도 역시 된다.

표 2

% w/v 소듐 데옥시콜레이트	결과 수치 #	온도/ °C	pH
0	1	24.0	7.75
0	2	24.1	7.58
0.5	1	24.7	7.77
0.5	2	24.5	7.71
1	1	24.6	7.93
1	2	24.5	7.97
2	1	24.9	8.07
2	2	24.7	8.06

[0147]

[0148] 이에 따라, 본 발명은 데옥시콜린산 용액들의, 희석된 0.4%부터 2% (w/v) 미만까지의 염의 놀라운 침전은 용액 pH를 증가시키는 단계에 의해, 이러한 용액들이 피하 주사들에 유용한 정도로 저해되는 점을 제공한다.

[0150] 실시예 2

[0151] **벤질 알코올의 존재 및 부재 시 소듐 데옥시콜레이트 (API) 제형물들**

[0152] 1. 소듐 포스페이트 (10 mM), 염화나트륨 (75 내지 90 mM), 벤질 알코올 (0.9%), 데옥시콜린산, pH 8.3을 포함하는 소듐 데옥시콜레이트 (0.5% 및 1%)의 조성물이 제조되었다.

[0153] 2. 벤질 알코올이 없는 소듐 포스페이트의 등장성 조성물이 자유산 형태, 즉 다음과 같은 데옥시콜린산을 사용하여 제조되었다.

[0155] **a. 10 mg/mL로 100 mL 등장성 배치들의 제조**

[0156] 1.0 g의 데옥시콜린산 (DCA)이 염기성 용액이 70 mL 물, 142 mg 무수 이염기 포스페이트 및 267 µL의 10 M NaOH과 함께 만들어진 이후에만 용액에 첨가되었다. API가 용액으로 첨가되는 데 약 20분이 걸렸다. 용액의 pH는 11.1이었다. HCl의 신속한 첨가는 일정한 침전을 유발하는 것으로 알려졌으며, 그래서 225 µL의 1 M HCl가 천천히 첨가되어 용액을 pH 8.3로 맞추었다. 용액은 추가 15분 동안 혼합되도록 허용되었다. 물로 부피를 100 mL까지 맞춘 이후에, 삼투도는 51 mOsm가 되는 것으로 확인되었다. 859 mg의 NaCl의 첨가는 삼투도를 305 mOsm까지로 맞추었다.

[0157] 이와 같이 제조된 용액은 적당한 양의 무균의 물의 첨가에 의해 재구성될 수 있는 동결건조된 산물을 제공하도록 선택적으로 동결건조될 수 있다. 이에 따라, 본 발명은 또한 본 명세서에서 개시된 용액들의 동결건조된 산물들을 제공한다.

[0159] **b. 10 mg/mL로 1000 mL 등장성 배치들의 제조**

[0160] (상기) 섹션 a로부터 얻은 결과들은 10배로 증가될 때 완벽하게 규모가 증가되지 않았다. 900 mL의 물에, 1.4 g 무수 이염기 소듐 포스페이트, 8.6 g NaCl, 및 2.7 mL 10 M NaOH가 첨가되었다. 다음으로 10.0 g의 DCA가 첨가되었고 30분 동안 투명하게 혼합되도록 허용되었다. 용액의 pH는 10.4이었다. 1.5 mL의 1 M HCl가 천천히 첨가되었고 5분 동안 혼합되도록 허용되었다. 최종 pH는 8.1이었다. 추가 20 µL의 10 M NaOH가 pH를 8.3으로 맞추도록 첨가되어야 하였다. 물로 1000 mL까지 부피를 맞춘 이후에, 삼투도는 314 mOsm이었다.

[0161] 1 M HCl의 첨가 과정 동안 pH 변화의 관찰들을 기초로 하여, 10 mg/mL API로 1000 mL 배치들의 경우에, 단지 1.0 mL의 1 M HCl가 즉시 첨가되고 다음으로 적은 부피들의 산으로 천천히 적정되어야 하는 점이 결정되었다. 1000 mL의 10 mg/mL API를 위한 제안된 첨가의 순서는 표 3에 정리된다.

[0163] **c. 5 mg/mL로 100 mL 등장성 배치들의 제조**

[0164] 0.50 g의 데옥시콜린산 (DCA)은 염기성 용액이 70 mL 물, 142 mg 무수 이염기 포스페이트 및 134 µL의 10 M

NaOH과 함께 만들어진 이후에만 용액에 첨가되었다. API가 용액으로 첨가되는 데 약 20분이 걸렸다. 용액의 pH는 10.7이었다. HCl의 신속한 첨가는 일정한 침전을 유발하는 것으로 알려졌으며, 그래서 115 μ L의 1 M HCl가 천천히 첨가되어 용액을 pH 8.3로 맞추었다. 용액은 추가 15분 동안 혼합되도록 허용되었다. 물로 부피를 100 mL까지 맞춘 이후에, 삼투도는 39 mOsm가 되는 것으로 확인되었다. 859 mg의 NaCl의 첨가는 삼투도를 294 mOsm까지로 맞추었다.

[0166] d. 5 mg/mL로 1000 mL 등장성 배치들의 제조

[0167] (상기) 섹션 c로부터 얻은 결과들은 10배로 증가될 때 완벽하게 규모가 증가되지 않았다. 900 mL의 물에, 1.4 g 무수 이염기 소듐 포스페이트, 8.6 g NaCl, 및 1.3 mL 10 M NaOH가 첨가되었다. 다음으로 5.0 g의 DCA가 첨가되었고 30분 동안 투명하게 혼합되도록 허용되었다. 용액의 pH는 8.6이었다. 350 μ L의 1 M HCl만이 첨가된 이후에, pH는 8.0으로 강하되었다. 추가 25 μ L의 10 M NaOH가 pH를 8.4로 맞추도록 첨가되어야 하였다. 물로 1000 mL까지 부피를 맞춘 이후에, 삼투도는 305 mOsm이었다. 1 M HCl의 첨가 과정 동안 pH 변화의 관찰들을 기초로 하여, 5 mg/mL API로 1000 mL 배치들의 경우에, 용액은 적은 부피들의 1 M HCl로 천천히 적정되어야 하는 점이 결정되었다. 1000 mL의 5 mg/mL를 위한 제안된 첨가의 순서는 표 3에 정리된다. 표 3은 등장성 1000 mL 무-벤질 알코올 제형물의 첨가 순서 (왼편부터 오른편까지)를 나타낸다.

표 3

API 농도	이염기 무수 소듐 포스페이트	10 M NaOH	DCA	NaCl	1 M HCl	pH
10 mg/mL	1.4 g	2.7 mL	10.0g	8.6 g	최종 pH까지 1.0 mL + 증분적 첨가	8.3
5 mg/mL	1.4 g	1.3 mL	5.0 g	8.6 g	최종 pH까지 증분적 첨가	8.3

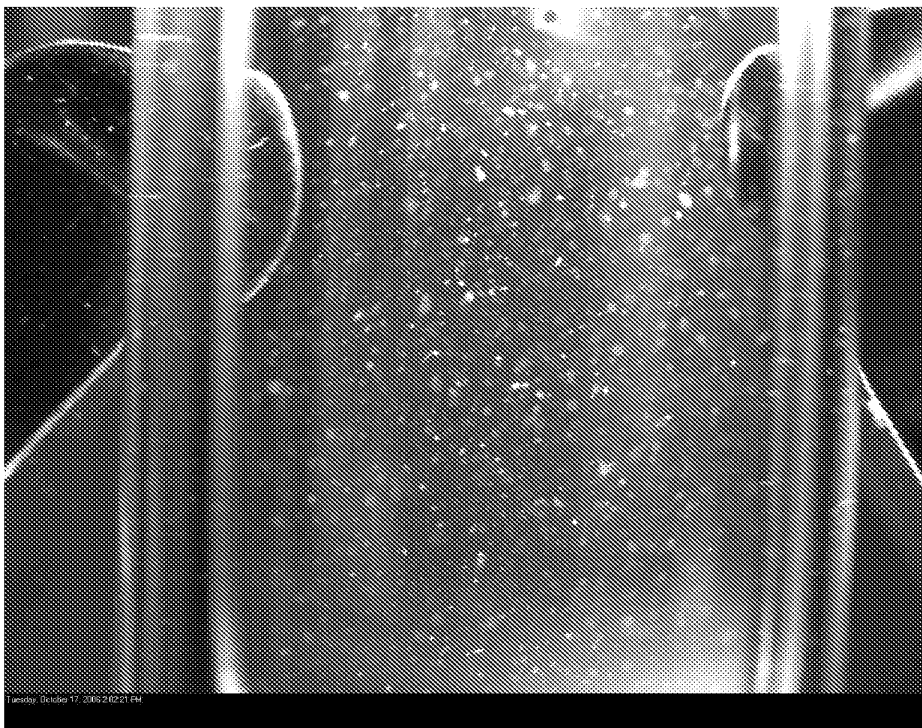
[0168]

도면

도면1



도면2



도면3



도면4

