



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년07월06일  
(11) 등록번호 10-2552425  
(24) 등록일자 2023년07월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/10 (2006.01) A61K 31/57 (2021.01)  
A61K 47/14 (2017.01) A61K 47/28 (2017.01)  
A61K 9/00 (2006.01) C07J 7/00 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 9/10 (2013.01)  
A61K 31/57 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2019-7022484  
(22) 출원일자(국제) 2018년01월09일  
심사청구일자 2020년12월10일  
(85) 번역문제출일자 2019년07월30일  
(65) 공개번호 10-2019-0104361  
(43) 공개일자 2019년09월09일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2018/050453  
(87) 국제공개번호 WO 2018/127601  
국제공개일자 2018년07월12일  
(30) 우선권주장  
1750008-3 2017년01월09일 스웨덴(SE)  
(56) 선행기술조사문헌  
W02011087441 A1\*  
W02009108804 A2  
W02003018830 A2  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
아사리나 파마 아베  
스웨덴, 171 65 솔나, 포그테브레텐 2  
(72) 발명자  
브리스샌더 매그너스  
스웨덴, 178 35 에케뢰, 랍스바겐 15  
호르바스 카를  
스웨덴, 691 52 칼스코가, 베르그마에스테어바겐 12  
노르린드 비요른  
스웨덴, 113 39 스톡홀름, 비르카가탄 35  
(74) 대리인  
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 14 항

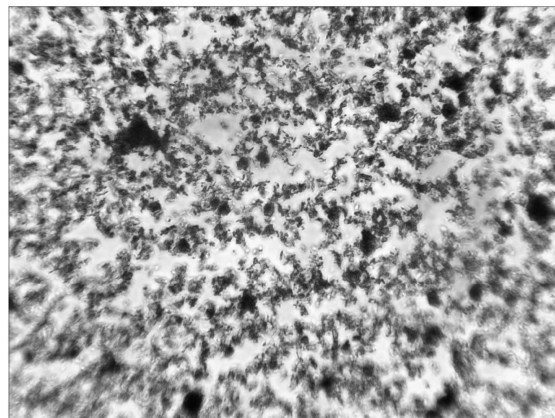
심사관 : 최홍석

(54) 발명의 명칭 주사가능한 현탁액

(57) 요약

본 발명은 결정성의, 미분화되지 않은 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자, 아실글리세롤의 혼합물 및 콜레스테롤을 포함하는, 물리적으로 안정성이고 25G 또는 그보다 가는 바늘을 통해 주사가능한 무균성 현탁액, 이러한 현탁액에 적합한 결정성의, 미분화되지 않은 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온의 제조 방법, 뿐만 아니라 이러한 현탁액의 제조 방법에 관한 것이다.

대표도 - 도1a



(52) CPC특허분류

*A61K 47/14* (2013.01)

*A61K 47/28* (2013.01)

*A61K 9/0019* (2013.01)

*C07J 7/002* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

25G 또는 그 보다 가는 바늘(needle)을 통해 주사가능한, 무균(steril) 상태의, 약제학적, 물리적으로 안정성이고 주사가능한 현탁액으로서, 하기 성분:

- 무균 상태의, 결정성의, 미분화되지 않은(non-micronized) 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자;
- 아실글리세롤의 혼합물; 및
- 콜레스테롤을 포함하며,

상기 아실글리세롤의 혼합물은 중쇄 아실글리세롤이고, 상기 중쇄 아실글리세롤은 중쇄 트리글리세리드(MCT)이며,

콜레스테롤의 농도는 0.1 내지 2.5% (w/w)이고,

상기 현탁액은 24시간 이하 내에 무균 조건하에 상기 성분을 혼합함으로써 제조되는 현탁액.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 바늘은 27G, 또는 그 보다 가는 바늘인 현탁액.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온의 농도는 10 mg/mL 이상인 현탁액.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 현탁액을 재현탁시키지 않고 용량의 완전 회수로 적어도 12개월 보관 후에 주사가능하게 남아 있는 현탁액.

#### 청구항 5

삭제

#### 청구항 6

삭제

#### 청구항 7

삭제

#### 청구항 8

삭제

#### 청구항 9

삭제

#### 청구항 10

삭제

#### 청구항 11

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 비경구적 용도를 위한 현탁액.

#### 청구항 12

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 현탁액을 포함하는, 27G 또는 그 보다 가는 바늘이 구비된 사전-충전된 주사기(pre-filled syringe).

#### 청구항 13

결정성의, 미분화되지 않은 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자의 제조 방법으로서,

(i) 적어도 45℃의 온도에서, 적어도 0.1% (v/v)의 수분 함량을 가진 테트라히드로푸란 용액에 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 용해시키는 단계;

(ii) 단계 (i)의 용액을 10℃ 이하의 온도를 유지하는 액체 헤파탄에 첨가하고, 상기 용액 혼합물을 교반하여 결정성 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온의 침전을 수득하는 단계; 이어서;

(iii) 단계 (ii)에서 수득된 침전된 결정성 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 여과하고 건조시키는 단계를 포함하며; 여기서 상기 결정성 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자의 임의의 미분화 단계가 생략되는 제조 방법.

#### 청구항 14

삭제

#### 청구항 15

제13항에 있어서, 단계 (iii)에서 수득된 결정성의, 미분화되지 않은 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자를 그레이팅(grating)하고 체질(sieving)하는 추가 단계를 포함하는 제조 방법.

#### 청구항 16

제13항에 있어서, 상기 테트라히드로푸란 용액은 0.5% 내지 1.5% (v/v)의 수분 함량을 갖는 제조 방법.

#### 청구항 17

제16항에 있어서, 수분 함량을 가진 상기 테트라히드로푸란 용액은 50℃의 온도를 유지하는 제조 방법.

#### 청구항 18

제13항 및 제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 헤파탄은 -10℃ 내지 -20℃의 온도를 유지하는 제조 방법.

#### 청구항 19

삭제

#### 청구항 20

25G 또는 그보다 가는 바늘을 통해 주사가 가능한, 무균(steril) 상태의, 약제학적, 물리적으로 안정성이고 주사가 가능한 현탁액으로서, 하기 성분:

- 무균 상태의, 결정성의, 미분화되지 않은 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자;
- 아실글리세롤의 혼합물; 및
- 콜레스테롤을 포함하며;

상기 현탁액은 24시간 이하 내에 무균 조건하에 상기 성분을 혼합함으로써 제조되며;

상기 결정성의, 미분화되지 않은 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자는 제13항 및 제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따라 제조되는 현탁액.

## 청구항 21

결정성의, 미분화되지 않은 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자; MCT; 및 0.1 내지 2.5% (w/w) 농도의 콜레스테롤을 포함하는, 25G 또는 그 보다 가는 바늘을 통해 주사가 가능한, 무균(steril) 현탁액의 제조 방법으로서,

- 결정성의, 미분화되지 않은 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자를 감마 조사(gamma irradiation)를 통해 멸균(sterilization)시키며;
- MCT를 콜레스테롤과 혼합하고 콜레스테롤이 MCT에 완전히 용해될 때까지 교반하며;
- MCT와 콜레스테롤의 혼합물을 여과하고 무균 용기에 무균적으로 넣고 상기 멸균된 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자를 첨가하고 24시간 이하 동안 혼합하고;
- 수득된 현탁액을 무균 주사기 배럴(sterile syringe barrel)에 무균적으로 충전하는 제조 방법.

## 청구항 22

제21항에 있어서, 상기 결정성의, 미분화되지 않은 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자는 제13항 및 제15항 내지 제17항 중 어느 한 항에 따라 제조되는 제조 방법.

## 발명의 설명

### 기술 분야

- [0001] 본 발명은 결정성, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자, 아실글리세롤의 혼합물 및 콜레스테롤을 포함하는, 물리적으로 안정성이고 25G 또는 그보다 가는 바늘(needle)을 통해 주사가 가능한 무균성 현탁액, 이러한 현탁액에 적합한 결정성의 미분화되지 않은(non-micronized) 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온의 제조 방법, 뿐만 아니라 이러한 현탁액의 제조 방법에 관한 것이다.

### 배경 기술

- [0002] 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온은 성/스트레스 스테로이드 유발 조건을 포함한, 다수의 CNS 장애의 치료를 위해 표시된 GABA<sub>A</sub>-수용체 활성의 조정인자 및 프레그난 패닐리 내의 스테로이드이다 (WO99/45931). 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온은 화학적으로 안정성이고 대부분의 치료학상 허용되는 용매에 잘 용해되지 않아, 화합물을 환자에게 투여하기가 어렵다. 추가로, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온은 신속하게 대사되며, 따라서 보다 느린 또는 연장된 방출 프로파일을 가진 투여를 제공하는 것이 매우 바람직하다. 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온은 히드록시프로필 β-시클로덱스트린을 가진 제제를 사용하여 원숭이에게 투여되었다 (Grant et al JPET 326:354-362, 2008). 추가로, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 포함하는 제제가 WO2011/087441에 개시되어 있다. 추가로, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 사용하는 탐색적 임상 연구가 발표되었다 (EudraCT No. 2012-004081-18).
- [0003] 보다 느린 방출 프로파일은 화합물이 어느 정도의 용해도를 갖는 비히클 내의 화합물의 현탁액에 의해 수득될 수 있다. 주사를 위한 결정성 입자를 가진 이러한 현탁액을 사용하는 단점 및 장애는 결정성 입자가 성장하고 [(Ostwald ripening, IUPAC, Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book") (1997)], 그로 인해, 물리적으로 안정성이 없을 것이며 임상적으로 적합한 바늘을 통해 주사하기가 다소 불가능할 것이라는 점인데, 그 이유는 이러한 입자가 바늘에서 막힐 것이기 때문이다.
- [0004] 어떠한 정교한 특수 기술 없이 환자에게 편리하고 적합한 제품을 제공하는 것이, 자기-투여(self-administration)를 위한 의약품에 가장 중요하다. 추가로, 장시간 보관 후에도 유용하고 안전한 제품을 제공하기 위해서는 의약품이 무균 상태이며 안정성일 필요가 있다.

### 발명의 내용

- [0005] 본 발명의 목적으로서, 25G 또는 그보다 가는 바늘을 통해 주사가 가능하며, 안정성인, 충분한 함량, 예컨대 적어도 10 mg/mL의, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 포함하는 현탁액을 제공하는 것이 매우 바람직하며, 여기서 상기 스테로이드가 충분한 방식으로 그의 치료 효과를 발휘할 수 있을 것이다. 추가로, 장시간 보관 후

에도 유용한 현탁액을 제공하기 위해 현탁액은 안정성인 상태로 남아 있는 것이 매우 바람직하다.

- [0006] 추가로, 본 발명의 목적으로서, 무균 상태이어서 인간 비경구적 용도에 적합한 현탁액을 제공하는 것이 매우 바람직하다.
- [0007] WO2011/087441에서 제공된 제시된 기술적 제제는, 거기에 기재된 현탁액을 제조하는 방법이 유용한 바늘 (예를 들어, 25G, 또는 그보다 가는 바늘)을 통한 주사에 최적화되지 않거나 (실시에 78), 약제학적 주사 제품으로서 최적화되지 않다는 단점을 제공하는데 그 이유는 현탁액을 며칠 동안 교반하여야 하기 때문이다 (실시에 77). 며칠 동안의 교반은 인간 용도를 위한, 무균 상태의, 비경구 제품을 생성시키는 무균성 공정으로서 산업 표준 및 우수 의약품 제조 관리 기준에 따라 허용되지 않는다. 주사용 의약품은 고압살균, 전리 방사선, 또는 본 발명의 경우에서와 같이 이들 중 어느 것도 가능하지 않은 경우, 멸균되어야 하며, 제품 성분은 초기에는 무균 상태이어야하며 무균 조건하에서 혼합되어야 한다 (EMA "Guideline on the sterilisation of the medicinal product, active substance, excipient and primary container (EMA/CHMP/CVMP/QWP/BWP/850374/2015)).
- [0008] 따라서 의약품에서의 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온이 제조시 적절한 물리적 및 무균성 특성을 가지며 적당한 시간, 예컨대 12개월 이상 동안 물리적으로 안정성으로 유지되는 것이 중요하다. 추가로, 현탁액은 25G, 또는 그보다 가는 바늘을 통해 주사가가능하여야 한다.
- [0009] 본 발명은 놀랍게도 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온이 입자로 결정화될 때의 큰 다형체 덩어리로 인한 문제점 및 이러한 입자를 제조할 때 미분화 단계를 생략함으로써 시간 경과에 따른 결정 성장의 문제점을 해결하고 그로 인해 결정성 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자, 아실글리세롤의 혼합물 및 콜레스테롤을 포함하는, 의약품에 요구되는 보관기간 전체에 걸쳐, 25G 또는 그보다 가는 바늘을 통해 주사가가능한, 무균 상태의, 약제학적, 물리적으로 안정성이고 주사가가능한 현탁액을 제공한다.
- [0010] 본 발명이 상세히 설명되기 전에, 본원에서 사용된 전문용어는 특정한 실시양태를 기재할 목적으로만 사용되며, 제한하려는 의도는 아니라는 것을 이해하여야 하는데, 그 이유는 본 발명의 범위가 첨부된 청구범위 및 그의 균등물에 의해서만 제한될 것이기 때문이다.

### 도면의 간단한 설명

- [0011] 도 1a는 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 포함하는 본 발명의 현탁액 중의 결정성 입자의 광학 현미경 검사 사진을 제공하며, 여기서 상기 입자는 그레이팅되고(graded) 체질되었다 (덩어리 해체되었다(delumped)). 도 1b는 한 눈금이 10  $\mu\text{m}$ 인 크기 규모를 제공한다. 두 사진 모두 (1a 및 1b)는 동일한 배율로 촬영되었다. 추가의 세부사항은 실시예 7에서 제시된다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0012] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 달리 분명히 지시하지 않는 한 복수 지시대상을 또한 포함한다.
- [0013] 용어 "현탁액"은 실온에서 액체인, 연속 상에 고체 물질의 분산액을 의미하고자 한다.
- [0014] 용어 "약제학적"은 본 발명의 현탁액의 문맥에서 현탁액이 의도된 질환의 치료에 사용될 수 있는 형태임을 의미하고자 한다. 이는 현탁액이 안전성에 대한 의학적 요건을 충족시켜야 한다는 것을 특히 포함하며, 비경구적 용도를 위한 제품의 경우 이는 제품이 무균 상태이어야 하며, 종말에 멸균시키는 것이 가능하지 않은 경우 엄격한 무균 조건하에 제조되어야 함을 의미한다.
- [0015] 용어 "주사가가능한"은 본 맥락에서 완제의약품(drug product), 즉 바늘을 사용하여 분배가능하며 바늘에서 어떠한 막힘도 야기하지 않으며 다소 전반적인 의도된 용량이 바늘을 통해 전달될 수 있는 현탁액 중 결정성 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 의미하고자 한다.
- [0016] 용어 "결정성"은 비공유 상호작용에 의해 함께 유지되는 고도로 배열된 분자 배열을 의미하고자 한다. 결정성의 수준 또는 정도는 적어도 60% 이상이며, 여기서 100%는 모든 물질이 결정성임을 나타낸다. 결정성의 정량화는 X-선 분말 회절법 또는 수증기 수착 측정에 의해 문헌 [Saleki-Gerhardt A et al. Int J Pharm. 1994; 101:237-247]에 기재된 바와 같이 측정될 수 있다.
- [0017] 용어 "무균성"은 무균 제품을 결과할 공정을 위한 조건을 의미하고자 한다.
- [0018] "무균 상태의"는 유럽 약전 (예를 들어 Ph. Eur. 2.6.1) 및 다른 지역에서 상응하는 지역 약전 (예를 들어 미국

약전, USP)에 따른 특정된 시험시 본 발명의 현탁액은 박테리아 내독소의 함량 또는 진균 또는 박테리아의 성장이 전혀 없음을 입증한다.

- [0019] 용어 "미분화되지 않은"은 본 맥락에서 결정성 물질이 임의의 미분화 또는 나노 밀링에 노출되지 않았음을 의미하고자 한다. 본 발명에 따른 그레이팅(grating) 및 체질(sieving) 단계는 미분화 단계로서 여겨지지 않는다.
- [0020] 용어 "입자"는 "결정성의, 미분화되지 않은 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자"의 맥락에서, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온의 이산 결정을 의미하고자 한다.
- [0021] 어구 "그레이팅 및 체질"은 응집된 입자의 덩어리 (3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온의 결정성 입자의 응집체)를 분해하고자 하는 덩어리 해체 절차이다. 그레이팅은, 예를 들어, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자를 그레이팅 구멍 스크린(grating hole screen)이 장착된 콰드로 코밀(Quadro Comil) 밀링 유닛에 통과시킴으로써 수행할 수 있다. 체질은, 예를 들어 (그레이팅 후), 그레이팅된 입자를 둥근 체질 구멍 스크린이 장착된 콰드로 코밀 밀링 유닛에 통과시킴으로써 수행할 수 있다.
- [0022] 용어 "덩어리"는, 본 발명의 맥락에서, 약한 정전기력에 의해 전형적으로 함께 유지된, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온의 결정성 입자의 응집체를 의미하고자 한다.
- [0023] 용어 "사전-충전된 주사기(prefilled syringe)"는 바늘 또는 바늘이 미리 구비된 주사기로 조립될 수 있는 의료용 주사기를 의미하고자 하며, 이는 최종 약제학적 조성물, 예컨대 본 발명의 현탁액의 1회 이상의 용량으로 사전-충전된 환자에게 전달될 수 있다.
- [0024] 용어 "바늘"은 의약 투여를 위한 본 맥락에서의 바늘을 의미하고자 하며 25G 직경 또는 그보다 가는, 예컨대 26G, 27G, 28G, 29G 또는 30G 직경의 표준 바늘을 포함한다. G는 게이지를 나타내며 바늘의 내경 및 외경을 정의하는데 사용되는 척도이다. 이를 예시하기 위해, 정규 25G 바늘은 약 0.260 mm의 공칭 내경을 갖는다.
- [0025] 용어 "아실글리세롤" 및 "아실글리세롤의 혼합물"은 글리세롤로 에스테르화된 지방산의 모든 유형 및 조합물을 포함하고자 한다. 아실글리세롤의 혼합물은 예를 들어 모노아실글리세롤, 디아실글리세롤 및 트리아실글리세롤의 다양한 혼합물로 이루어질 수 있다. 아실글리세롤의 혼합물의 한 예는 중쇄 아실글리세롤에 의해 나타내진다.
- [0026] 중쇄 아실글리세롤의 예는 중쇄 트리글리세리드 (MCT)이다. MCT는 전형적으로 주로 카프릴산 (옥탄산,  $C_8H_{16}O_2$ ) 및 카프르산 (데칸산,  $C_{10}H_{20}O_2$ )을 포함한 포화 지방산의 트리글리세리드의 혼합물을 나타내며, 여기서 8개의 탄소 원자 (옥탄산) 및 10개의 탄소 원자 (데칸산)를 가진 지방산의 총 합해진 백분율은 적어도 95%이다. 중쇄 트리글리세리드는 예를 들어, 지방산의 분획화, 재에스테르화 및 정제를 포함한 공정에서 코코스 누시페라(*Cocos nucifera*)의 배젖의 단단하고 건조된 분획으로부터 또는 엘라에이스 귀네엔시스(*Elaeis guineensis*)의 건조된 배젖으로부터 추출된 오일로부터 수득될 수 있다.
- [0027] 아실글리세롤의 혼합물은 식물유에 의해 또한 나타내질 수 있다. 따라서, 이는 참깨유, 땅콩유, 올리브유, 및 피마자유, 또는 그의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된 식물유일 수 있다.
- [0028] 아실글리세롤의 혼합물은 식물유와 중쇄 아실글리세롤의 혼합물을 추가로 포함할 수 있다.
- [0029] 본 발명의 현탁액은 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 공지된 추가의 부형제 예컨대 향산화제, 방부제, 계면활성제, 착색제, 향료, 또는 증점제를 포함할 수 있다.
- [0030] "실온"은 18°C 내지 25°C의 온도를 나타낸다.
- [0031] 본 발명의 맥락에서 "물리적으로 안정성인"이란, 현탁액이 현탁액을 재현탁시키지 않고 (또는 최소한의 재현탁) 25G, 또는 그보다 가는 바늘을 통해 투여된 용량의 거의 완전 또는 완전 회수로 적어도 12개월 보관 후에 주사 가능하게 남아 있음을 의미하고자 한다.
- [0032] 본 발명의 현탁액은 바람직하게는 치료 유효량의 약제학적 용도로 이를 필요로 하는 환자에게 투여된다. 전형적으로, 현탁액은 비경구적 주사 예컨대 피하, 근육내, 피내 또는 복강내에 의해 제공된다. 치료적 용도는 전형적으로 예컨대, 기분 장애, 그러나 이에 제한되지는 않는 중추신경계의 병태의 예방 또는 치료를 위한 것이다. 현탁액의 제제는 통상의 약리학적 절차에 따라 적합화되거나 조정될 수 있으며, 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 통상적으로 사용되고 널리 공지된, 적합한 아주반트, 담체, 희석제 및 비히클과 함께 선택된 경로에 적합한 화학적 형태의 효과적인 약제를 포함한다.

- [0033] 본 발명의 한 측면에서, 결정성, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자 및 아실글리세롤의 혼합물을 포함하는, 25G 또는 그보다 가는 바늘을 통해 주사가 가능한, 무균 상태의, 약제학적, 물리적으로 안정성이고 주사가 가능한 현탁액이 제공된다.
- [0034] 본 발명의 한 측면에서, 25G 또는 그보다 가는 바늘을 통해 주사가 가능한, 무균 상태의, 약제학적, 물리적으로 안정성이고 주사가 가능한 현탁액으로서, 하기 성분:
- [0035] - 무균 상태의, 결정성, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자;
- [0036] - 아실글리세롤의 혼합물; 및
- [0037] - 콜레스테롤을 포함하며;
- [0038] 여기서 24시간 이하 내에 무균 조건하에 상기 성분을 혼합함으로써 제조되는 상기 현탁액이 제공된다.
- [0039] 무균 조건하에 혼합은 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12시간 동안, 또는 심지어 보다 짧은 시간, 예컨대 6시간 이하 동안 수행할 수 있다.
- [0040] 이 측면의 한 실시양태에서, 상기 현탁액은 임상 인간 비경구적 용도를 위한 것이다.
- [0041] 이 측면의 한 실시양태에서, 상기 바늘은 27G 바늘, 또는 그보다 가는 바늘이다.
- [0042] 이 측면의 한 실시양태에서, 상기 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온의 농도는 10 mg/mL 이상, 예컨대 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24 또는 25 mg/mL, 또는 그 초과이다.
- [0043] 이 측면의 한 실시양태에서, 상기 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온의 농도는 25 mg/mL 이상, 예컨대 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70 또는 75 mg/mL, 또는 그 초과이다.
- [0044] 이 측면의 한 실시양태에서, 상기 현탁액은 현탁액을 재현탁시키지 않고 용량의 거의 완전 회수로 주사가 가능하다
- [0045] 어구 "현탁액을 재현탁시키지 않고"는 현탁액이 최소한의 재현탁 후 또는 심지어 현탁액을 재현탁시키지 않고 용량의 완전 또는 거의 완전 회수로 주사가 가능함을 포함한다.
- [0046] 이 측면의 한 실시양태에서, 상기 결정성, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온은 미분화되지 않은 결정성, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 나타낸다.
- [0047] 이 측면의 한 실시양태에서, 상기 결정성, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자는 보관 동안에 상당한 응집 없이 안정 상태를 유지한다.
- [0048] 이 측면의 한 실시양태에서, 상기 현탁액은 현탁액을 조심스럽게 재현탁시키지 않고 용량의 완전 또는 거의 완전 회수로 주사가 가능하게 남아 있다. 바람직하게는, 현탁액은 현탁액을 재현탁시키지 않고 용량의 거의 완전 회수로 적어도 12개월 보관 후에 주사가 가능하게 남아 있다. 바람직하게는, 현탁액은 12개월 초과, 예컨대 18, 24, 30 또는 36개월, 또는 그 초과와 보관 후에 주사가 가능하게 남아 있다.
- [0049] 이 측면의 한 실시양태에서, 상기 현탁액은 현탁액을 재현탁시키지 않고 용량의 완전 또는 거의 완전 회수로 적어도 12개월 보관 후에 주사가 가능하게 남아 있다.
- [0050] 이 측면의 한 실시양태에서, 상기 콜레스테롤의 양은 전형적으로 0.1% 내지 5%, 예컨대 0.1% 내지 2.5%, 0.5% 내지 2%, 0.5% 내지 1.5% 또는 약 1%이다.
- [0051] 이 측면의 한 실시양태에서, 아실글리세롤의 상기 혼합물은 중쇄 아실글리세롤에 의해 나타내진다. 바람직하게는, 상기 중쇄 아실글리세롤은 중쇄 트리글리세리드 (MCT)이다.
- [0052] 이 측면의 한 실시양태에서, 아실글리세롤의 상기 혼합물은 참깨유에 의해 나타내진다.
- [0053] 이 측면의 한 실시양태에서, 아실글리세롤의 상기 혼합물은 참깨유와 중쇄 아실글리세롤의 혼합물을 나타낸다
- [0054] 이 측면의 한 실시양태에서, 현탁액이 제공되며 여기서 성분:
- [0055] - 무균 상태의, 결정성, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자;
- [0056] - 아실글리세롤의 혼합물; 및
- [0057] - 콜레스테롤;

- [0058] 을 무균 조건하에 혼합하고 허용되는 시간 내에 제조하여 무균 현탁액을 생성시킨다. 바람직하게는, 상기 성분을 24시간 이하 내에 무균 조건하에 혼합하여, 인간 비경구적 용도를 위한, 임상 표준에 따라 무균 상태인 현탁액을 생성시킨다.
- [0059] 무균 조건하에 혼합은 24, 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12시간 동안, 또는 심지어 보다 짧은 시간, 예컨대 6시간 이하 동안 수행할 수 있다.
- [0060] 이 측면의 한 실시양태에서, 본 발명에 따른 주사가능한 현탁액을 포함하는, 27G, 또는 그보다 가는 바늘이 구비된 사전-충전된 주사기가 제공된다..
- [0061] 본 발명의 한 측면에서, 임상 인간 비경구적 용도를 위한, 본 발명에 따른 주사가능한 현탁액이 제공된다.
- [0062] 본 발명에 따른 현탁액은 하기 제시된 바와 같이 제조될 수 있다:
- [0063] 바람직하게는 본 개시내용에 기재된 바와 같이 제조된 결정성, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자를, 적절한 양으로, 저밀도 폴리에틸렌 (LDPE) 백 (bag)에 분배하여 밀봉하고 백을 감마 조사(gamma irradiation)를 통해 멸균시키고;
- [0064] 아실글리세롤, 바람직하게는 MCT의 혼합물을 콜레스테롤과 혼합하고, 콜레스테롤이 오일에 완전히 용해될 때까지 교반하고;
- [0065] MCT/콜레스테롤 혼합물을 2개의 0.22  $\mu\text{m}$  필터를 통해 여과하고, 적절한 양의 이 멸균 여과된 MCT/콜레스테롤을 무균실험실에서 무균 스테인레스 스틸 배합 용기에 무균적으로 넣고;
- [0066] LDPE 백을 용기에 적합화하고 감마 조사된 결정성의, 미분화되지 않은 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자를 용기에 무균적으로 첨가한다. 그 다음에, 감마 조사된 결정성, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자를 분말의 효율적인 습윤화 및 효율적인 혼합을 위해 교반기로 MCT/콜레스테롤과 혼합하고; 최대 24시간 이하 동안 지속하고; 온화한 교반하에, 현탁액을 무균 주사기 배럴(sterile syringe barrel)(사전-충전된 주사기)에 무균적으로 충전한 후에 플런저 (마개)를 도입한다.
- [0067] 본 발명의 한 측면에서, 결정성의, 미분화되지 않은 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자; 아실글리세롤의 혼합물; 및 콜레스테롤을 포함하는, 25G 또는 그보다 가는 바늘을 통해 주사가능한, 무균 현탁액의 제조 방법으로서; 여기서
- [0068] - 결정성의, 미분화되지 않은 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자를 감마 조사를 통해 멸균시키며;
- [0069] - 아실글리세롤, 바람직하게는 MCT의 혼합물을 콜레스테롤과 혼합하고 콜레스테롤이 아실글리세롤의 혼합물에 완전히 용해될 때까지 교반하며;
- [0070] - 아실글리세롤의 혼합물/콜레스테롤 혼합물을 여과하고 무균 용기에 무균적으로 넣고 상기 멸균된 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자를 첨가하고 24시간 이하 동안 혼합하고;
- [0071] - 수득된 현탁액을 무균 주사기 배럴에 무균적으로 충전하는 것인, 제조 방법이 제공된다.
- [0072] 상기 결정성의, 미분화되지 않은 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자의 멸균은 입자를 저밀도 폴리에틸렌 백에 분배하여 수행한 후 감마 조사를 통해 멸균한다.
- [0073] 상기 무균 용기는 무균 스테인레스 스틸 배합 용기일 수 있다.
- [0074] 아실글리세롤/콜레스테롤 혼합물의 여과된 혼합물 및 상기 멸균화된 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자의 혼합은 24시간 이하, 예컨대 23, 22, 21, 20, 19, 18, 17, 16, 15, 14, 13, 12시간 동안, 또는 심지어 보다 짧은 시간, 예컨대 6시간 이하 동안 수행한다.
- [0075] 결정성, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자는 바람직하게는 본 개시내용에 기재된 바와 같은 입의 미분화 단계를 생략하는 방법에 의해 제조된다.
- [0076] 본 발명의 한 측면에서,
- [0077] (i) 적어도 45℃의 온도에서, 적어도 0.1% (v/v)의 수분 함량을 가진 유기 용매 용액에 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 용해시키는 단계;

- [0078] (ii) 단계 (i)의 용액을 10℃ 이하의 온도를 유지하는 액체 알칸에 첨가하고, 상기 용액 혼합물을 교반하여 결정성 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온의 침전을 수득하는 단계; 이어서;
- [0079] (iii) 단계 (ii)에서 수득된 침전된 결정성 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 여과하고 건조시키는 단계를 포함하며;
- [0080] 여기서 상기 결정성 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자의 임의의 미분화 단계가 생략되는, 결정성 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자의 제조 방법이 제공된다.
- [0081] 이 측면의 한 실시양태에서, 상기 유기 용매 용액은 테트라히드로푸란 용액이다.
- [0082] 이 측면의 한 실시양태에서, 상기 방법은 단계 (iii)에서 수득된 결정성 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자를 그레이팅하고 체질하는 추가 단계를 포함한다. 이는 상기 입자의 덩어리의 형성을 최소화하기 위해 수행할 수 있다.
- [0083] 이 측면의 한 실시양태에서, 상기 테트라히드로푸란 용액은 0.5% 내지 1.5% (v/v)의 수분 함량을 갖는다.
- [0084] 이 측면의 한 실시양태에서, 수분 함량을 가진 상기 테트라히드로푸란 용액은 약 50℃의 온도를 유지한다.
- [0085] 이 측면의 한 실시양태에서, 상기 액체 알칸은 -10℃ 내지 -20℃의 온도를 유지한다.
- [0086] 이 측면의 한 실시양태에서, 상기 액체 알칸은 액체 헵탄이다.
- [0087] 이 측면의 한 실시양태에서, 이 측면에 따른 방법에 의해 수득 가능한, 결정성 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자가 제공된다.
- [0088] 본 발명의 한 측면에서, 25G 또는 그보다 가는 바늘을 통해 주사가 가능한, 무균 상태의, 약제학적, 물리적으로 안정성이고 주사가 가능한 현탁액으로서, 하기 성분:
- [0089] - 무균 상태의, 결정성의, 미분화되지 않은 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자;
- [0090] - 아실글리세롤의 혼합물; 및
- [0091] - 콜레스테롤을 포함하며;
- [0092] 여기서 상기 현탁액이 24시간 이하 내에 무균 조건하에 상기 성분을 혼합함으로써 제조되며;
- [0093] 여기서 상기 결정성, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자가 상기 제시된 바와 같은 방법 측면에 따라 제조되는 것인 상기 현탁액이 제공된다.
- [0094] 본 발명의 한 측면에서, 본 발명에 따른 방법에 의해 수득 가능한 결정성 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 입자를 포함하는, 본 발명에 따른 현탁액을 포함하는, 27G 바늘이 구비된 사전-충진된 주사기가 제공된다.
- [0095] 본 발명의 한 측면에서, 요법에서 사용하기 위한, 본 발명에 따른 현탁액이 제공된다.
- [0096] 본 발명은 이제 다수의 예시적이고 비제한적인 실시예에 의해 설명될 것이다.
- [0097] **실시예 1**
- [0098] **본 발명에 따른 결정성의, 미분화되지 않은, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 포함하는 현탁액의 주사 가능성 및 안정성 시험**
- [0099] 대규모 (1.9 L MCT)로 교반함으로써 제조되고 실시예 8에 기재된 바와 같이 제조된 결정성 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 포함하는 실시예 6에 따른 조성을 가진 현탁액의 주사가능성 및 안정성을, 현탁액을 G25, G27 또는 G30 바늘이 구비된 주사기에 통과시킴으로써 평가하였다. 차단이 관찰될 때마다, 바늘을 새로운 바늘로 교환하고, 평가된 현탁액의 총 그램당 차단 수 (s/g)를 기록하였다. 통상 수동 압력을 사용하여 현탁액을 배출시켰다. 주사기: 루어-락(Luer-Lock) 플라스틱 주사기, 3 mL (내셔널 사이언티픽 캄파니(National Scientific Company), 미국 테네시주 록우드). 현탁액을 먼저 주사기에 직접 흡입하거나 18G x 2" 바늘 (테루모(Terumo), 벨기에)을 사용하여 흡입하였다. 시험된 바늘은 G25x 5/8, G27x1/2 및 G30x1/2 (헨케 사스 볼프(Henke Sass Wolf), 독일 투트링겐)이었다. 제조 후 주사가능성을 하기 표 1에 나타냈다. 다양한 보관 조건하에 12개월 보관 후의 주사가능성을 하기 표 2에 도시하였다.

[0100] [표 1] 40 mg/mL 농도에서 현탁액의 주사가능성

[0101] 상이한 바늘에 대한 정지의 수/그램 현탁액 (s/g). 시험된 현탁액의 총량은 각각의 조건에 대해 3 g이었다.

| <b>G25</b> | <b>G27</b> | <b>G30</b>    |
|------------|------------|---------------|
| <b>s/g</b> | <b>s/g</b> | <b>s/g</b>    |
| <b>0</b>   | <b>0</b>   | <b>0.3 30</b> |

[0102]

[0103] 2.8 g 현탁액을 사용하는 G27 바늘에서 제로 (0) 정지를 나타내는 (그레이팅 및 체질 후 실시예 7에 따라) 더 작은 규모로 제조된 유사한 현탁액으로 또한 양호한 주사가능성을 획득하였다.

[0104] [표 2] 상이한 조건하에 40 mg/mL 현탁액의 12개월 보관 후에 주사가능성.

[0105] 상이한 바늘에 대한 정지의 수/그램 현탁액 (s/g). 시험된 현탁액의 양은 각각의 조건에 대해 3 g이었다.

| <b>조건</b> | <b>G25<br/>s/g</b> | <b>G27<br/>s/g</b> | <b>G30<br/>s/g</b> |
|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|
| <b>주위</b> | <b>0</b>           | <b>0</b>           | <b>1.9</b>         |
| <b>냉장</b> | <b>0</b>           | <b>0</b>           | <b>1.0</b>         |
| <b>순환</b> | <b>0</b>           | <b>0</b>           | <b>0.7</b>         |

[0106]

[0107] 주위 조건은 비-제어 실온을 나타낸다. 순환 조건에서 온도는 냉장 (약 +2℃)에서 주위 (약 +20℃)까지 24시간 당 1회 순환되었다. 냉장 조건은 +2 내지 +8℃이다.

[0108] 표 1 및 표 2의 결과는 결정성의, 미분화되지 않은 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 포함하는 본 발명의 현탁액이 안정성이고 다양한 보관 조건하에 및 12개월 보관 후에 또한 적어도 G27 바늘로 주사가능함을 제공한다.

[0109] 실시예 2

[0110] 결정성의, 미분화되지 않은, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 포함하는 현탁액 (A)과 미분화된, 결정성 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 포함하는, W02011/087441에 기재된 바와 같은 비교용 현탁액 (B)의 주사가능성의 비교 시험.

[0111] 본 발명에 따른 현탁액 (A)의 주사가능성을 동일한 배합 방법 및 조성을 가진 현탁액 (평균 여과된 MCT와 1% 첨가 및 용해된 콜레스테롤 중 40 mg/mL 조사된 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온, 1.9 L 규모로 무균적으로 제조됨)의 주사가능성과 비교하였으나, 여기서 결정성 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온은, 현탁액 제제 (B) 이전에 A에서와 상응하는 1차 입자 크기에 도달하기 위해 미분화되어 있었다. 현탁액 B는 W02011/087441의 실시예 78에 제시된 바와 같은 현탁액을 나타낸다. 탐색적 임상 연구 (EudraCT No. 2012-004081-18)에서 유사한 현탁액을 사용하였으나, 보다 큰 직경 바늘을 사용하여 주사 바늘의 막힘을 피하였다.

[0112] 본 발명에 따른 현탁액 (A)은 실시예 7에 기재된 것과 유사한 방법으로 그러나 후속의 덩어리 해체 (그레이팅 및 체질) 단계가 없이 제조된 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 기반으로 하였다. 결정성 물질은 약 8 μm의 분말의 부피 분포 (D50)에서 평균 입자 크기를 가졌다. 이는 통상적인 절차를 사용하여 말변 입도분석기 (Malvern Mastersizer) 3000 상에서 수성 시스템에서 광 회절에 의해 결정하였다. 프라운호퍼(Fraunhofer) 계산 모델을 사용하여 평가하였다.

[0113] 비교용 현탁액 제제 (B)의 경우, 통상적으로 결정화된 (실시예 9에 제시된 바와 같이 제조된) 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을, 그리고 따라서 큰 플레이크-유사 결정을 가진 백색 분말의 형태로 마이크론 테크놀로지즈 리미티드(Micron Technologies Ltd.) (영국 다했포드)의 유체 에너지 체트 밀을 사용하여 질소 가스하에서 최대 0.5 x 0.5 mm 크기로 미분화하였다. 미분화된 분말의 부피 분포 (D50)에서의 평균 입자 크기는 상기 기재한 바와 같이 결정된 7-8 μm이었다.

[0114] 비교용 현탁액 B의 주사가능성을 실시예 1에 기재된 바와 같이 시험하였고, 25G 바늘에서 시험된 현탁액 그램당 1 정지 및 27G 바늘에서 시험된 그램당 12 정지를 제공하였다 (표 3 참조). 하기 표 3에 따르면, 상기 기재된 바와 같이 미분화되지 않은 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온으로부터 제조된 현탁액 A에 대한 주사가능

성은 결정성 물질을 그레이팅 및 체질에 의해 추가로 최적화하지 않고도, 극적으로 개선되었다.

[표 3] 미분화된 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온의 상응하는 현탁액 (B)과 비교된 미분화되지 않은 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온의 40 mg/mL 현탁액 (A)의 주사가능성.

상이한 바늘에 대한 주사 정지의 수/그램 현탁액 (s/g). 시험된 현탁액의 양은 G27에서 B의 경우 단지 0.9 g인 것을 제외하고는 각각의 조건에 대해 2-3 g이었다.

|                                                              | G25      | G27        |
|--------------------------------------------------------------|----------|------------|
|                                                              | s/g      | s/g        |
| <b>A: 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 가진 본 발명에 따른 미분화되지 않은 현탁액</b> | <b>0</b> | <b>0.8</b> |
| <b>B: 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 가진 비교용 미분화된 현탁액</b>          | <b>1</b> | <b>12</b>  |

결과는 W02011/087441에 기재된 바와 같은, 미분화된 결정성 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온이, 작은 입자 크기를 가짐에도 불구하고, 주사에 사용할 준비가 갖추지지 않은 현탁액을 제공하며, 한편 미분화를 도입하지 않으면서, 추가로 그레이팅 및 체질될 수 있는, 최적화된 입자 특성을 가진 결정성, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 제조하는데 방법을 적용하여, 놀랍게도 주사가능성이 상당히 개선되고 사용할 준비가 갖추진 현탁액을 제공함을 나타낸다.

### 실시예 3

사전-충전된 주사기에서 40 mg/mL로 결정성의, 미분화되지 않은, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 포함하는 현탁액의 안정성 및 주사가능성

실시예 8에 기재된 것과 유사한 방법으로 제조된 결정성 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 포함하여 대 규모 (1.9 L MCT)로 교반함으로써 제조된 실시예 6에 따른 현탁액을 G27 바늘이 구비된 주사기에 충전하고 마개 (히팩(Hypack) SCF 맥톤 앤드 디킨슨 앤드 캄파니(Becton & Dickinson and Company))에 의해 마개를 하였다. 충전 중량은 약 0.95 g/mL의 밀도를 갖는 현탁액으로 0.5 g이었다.

주사기는 최대 12개월 동안, 각각 5°C, 25°C/60% RH 및 40°C/75% RH에서 수평으로 보관하였다. 주사기가 27G 바늘을 통해 비워졌을 때 회수된 활성 물질의 총량은 각각의 판매유효기한(pull date) 및 보관 조건에서 5개의 주사기에 대한 주사기당 mg 활성 화합물로서 기체 크로마토그래피에 의해 측정하였다. 주사기를 저장고로부터 직접 취해서 분출(ejection) 및 검정 전에 재현탁시키거나, 혼합하거나 진탕시키지 않았다. 결과를 표 4에 제공하였다. 유사한 내용물을 사용한 유사한 조건에서, 주사기를 수직으로 보관하였을 때 유사한 결과를 수득하였다.

[표 4] 실시예 1에 따른 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온의 현탁액으로 미리 충전되고, 27개월까지 보관되며, 상이한 조건에서 27G 바늘이 구비된 주사기 (평균 10)로부터의 회수된 용량. 현탁액은 분출 전에 재현탁시키지 않았다.

| 회수된 용량*<br>충전 중량 0.5 g 현탁액 (40 mg/mL), 밀도 0.95 g/mL |                     |         |
|-----------------------------------------------------|---------------------|---------|
| 초기                                                  | 21.1 (20.4-21.7) mg | 97.5 %  |
| <b>5 °C</b>                                         |                     |         |
| 3 개월                                                | 21.5 (21.2-21.6) mg | 98.9 %  |
| 6 개월                                                | 22.3 (21.3-22.9) mg | 99.5 %  |
| 12 개월                                               | 22.1 (21.7-22.9) mg | 100.7 % |
| <b>25°C/65% RH</b>                                  |                     |         |
| 3 개월                                                | 21.7 (21.3-22.2) mg | 99.9 %  |
| 6 개월                                                | 21.6 (21.2-22.1) mg | 99.7 %  |
| 12 개월                                               | 21.2 (20.7-21.8) mg | 100.0 % |
| 36 개월                                               | 21.8 (21.4-22.3) mg | 103.8 % |
| <b>40°C/75% RH</b>                                  |                     |         |
| 3 개월                                                | 21.5 (21.3-22.0) mg | 100.1 % |
| 6 개월                                                | 21.0 (20.6-21.6) mg | 99.1 %  |
| 12 개월                                               | 21.6 (21.3-21.9) mg | 103.6 % |

\* 회수된 용량은 mg 단위이며 충전된 양의 백분율로 표시됨

따라서 사용 전에 현탁액을 재현탁시키기 위한 어떠한 노력 없이도 27G 바늘을 통한 주사기에서 현탁액의 12개월 보관 (5°C, 25°C 및 40°C에서) 후조차도 및 25°C에서 보관된 36개월 후조차도 의도하는 용량을 매우 정밀하게 분출할 수 있다. 따라서, 놀랍게도 12개월 보관 후조차도, 주사가능성에 영향을 미칠 수 있는 명백한 입자 크기 변화 (또는 다른 변화)가 현탁액에 전혀 나타나지 않았다. 완전히 재현탁된 주사기가 유사한 회수 결과를 제공하였다. 결정성 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온의 1차 입자 크기는 보관 동안에 변하지 않은 채로 남아 있었다.

#### 실시예 4

상이한 농도로 결정성의, 미분화되지 않은, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 포함하는 현탁액의 주사가능성 시험

현탁액을 MCT에서 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온의 각각 10, 25, 40, 75, 150, 200 및 300 mg/mL의 농도로 제조하였다. 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 (실시예 8에 제시된 바와 같이 제조된 바와 같은)을 자기 교반 막대를 갖춘 15 mL 바이알에 칭량 공급하고, MCT 오일과 1% 첨가 및 용해된 콜레스테롤을 첨가하였다. 현탁액을 1000 rpm으로 1시간 동안 교반하였다. 모든 현탁액은 유체이었으나 300 mg/mL 현탁액은 매우 점성이었다. 10, 75 및 200 mg/mL 현탁액에 대한 현탁액의 주사가능성을 27G 바늘에서 시험하였고, 2.6 내지 3 g 현탁액을 시험하였을 때 현탁액 중 어느 현탁액에 대해서도 제로 (0) 정지가 나타났다.

#### 실시예 5

사전-충전된 주사기에서 1% 첨가 콜레스테롤과 함께 또는 없이, 참깨유 또는 MCT 또는 그의 혼합물의 유성 상 중의 결정성의, 미분화되지 않은, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 포함하는 현탁액의 주사가능성의 시험

5개의 60 mL 유리관에 실시예 8에 기재된 바와 같이 제조된 500 +/- 1 mg 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 칭량하였다. 상기 관에 1% 첨가 및 용해된 콜레스테롤과 함께 또는 없이 참깨유, 또는 1% 첨가 및 용해된 콜레스테롤과 함께 또는 없이 MCT, 또는 1% 첨가 및 용해된 콜레스테롤과 함께 20% (w/w) 참깨유와 80% (w/w) MCT의 혼합물을 첨가하였다. 모든 관을 잠시 진탕시켜 오일을 첨가한 직후 조약한 현탁액을 제조하였다. 후속 적으로 이들을 최상부에 걸쳐 50 rpm으로 23시간 동안 회전시켜 미세 현탁액을 제조하였다. 현탁액을 27G 바늘 이 구비된 사전-충전된 주사기에 충전하고 (약 0.4 mL) 마개 (히팩 SCF 맥톤 앤드 디킨슨 앤드 캄파니)에 의해 마개를 하였다. 바늘을 아래로 세운 상태로 7주 주위 보관 후 (비-제어 실온), 각각의 현탁액에 대해 하나의 주사기에 있는 모든 현탁액은 바늘에 정지 또는 임의의 차단 없이 쉽게 완전히 배출할 수 있다.

#### 실시예 6

결정성의, 미분화되지 않은 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 포함하는, 주사가능한 현탁액의 제조 방

## 법

- [0135] 실시예 8에 따라 제조된 2446.1 mg 결정성의, 미분화되지 않은 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 직선형, 긴 자기 교반 막대를 가진 100 mL 플라스크에서 1% (w/w) 첨가 및 용해된 콜레스테롤을 포함하는 58.09 g MCT (캡텍스(Captex) 355 EP/NF, 아비텍 코포레이션(ABITECcorp), 미국 위스콘신주 제인스빌)에 현탁시키고 (약 40 mg/mL의 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 농도를 제공) 800 rpm에서 교반하여 뚜렷한 와류를 생성시켰다. 30분 후, 현탁액은 가시적으로 균질하였다. 3시간 후, 플라스크의 바닥에 가시적인 입자가 전혀 없었고, 평균 입자 크기 (D50)는 약 7.6  $\mu\text{m}$ 이었다.
- [0136] 현탁액 제조 공정이 1.9 L 생산 규모까지 추가로 확장되었을 때 유사한 결과 (D50 = 7.7  $\mu\text{m}$ )를 획득하였다.
- [0137] 입자 크기 분포는 말법 입도분석기 3000 상에서 통상적인 방법을 사용하여 광 회절에 의해 결정하였다. 현탁액의 샘플을 순환 실리콘 오일에 첨가하였다. 프라운호퍼 계산 모델을 평가에 사용하였다. D50은 ISO 지침 13320-1에 기재된 바와 같이, 부피 크기 분포의 각각의 백분위수에서 입자 크기 ( $\mu\text{m}$ )를 나타낸다.
- [0138] 실시예 7
- [0139] 그레이팅 및 체질되는 최적화된 입자 특성을 가진 결정성의, 미분화되지 않은, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온의 제조 방법
- [0140] THF 용액 (5.2 L, 17 mL/g의 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온) 중 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 (307 g)을 공칭 5 L 반응기에 참가하고, 재킷 온도를 50°C로 설정하고, 혼합물을 투명한 용액이 수득될 때까지 교반하였다. 그 다음에 수돗물 (48 g)을 용액에 첨가하였다. 따라서 THF 중 수분 함량은 0.9% (v/v)이었다.
- [0141] 헵탄 (15.4 L)을 신속한 교반하에 제어된 재킷 온도로 50 L 반응기에 충전하였다. 헵탄의 내부 온도가 -14°C에 도달하였을 때, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온의 고온 THF 용액을 5분의 과정에 걸쳐 첨가하여, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온의 신속한 결정화를 야기하였다. 첨가 완료 후, 생성된 슬러리의 온도는 -8°C이었다.
- [0142] 그 후, 50 L 반응기의 재킷 온도를 5°C로 설정하고, 슬러리를 1시간 48분 동안 교반하였다. 슬러리 (온도 5°C)를 25  $\mu\text{m}$  메시 크기 나일론 여과포 상에서 여과하였다. 여과 시간: 15분. 필터 케이크를 두개의 5 L 분량의 헵탄 (주위 온도)으로 세척하였다. 생성물은 공기를 필터 케이크를 통해 실온에서 5시간 동안 흡인함으로써 먼저 건조시켰다. 1시간 후, 물질은 금속 스푼을 사용하여 미세하게 분할되었다. 공기-건조 후, 물질을 진공 오븐에서 밤새 추가로 건조시켰다 (40°C, 작은 공기-블리드(air-bleed)와 함께 진공, 14시간). 수율: 249.0 g (81%).
- [0143] 후속 단계에서, 이 물질 (결정성의, 미분화되지 않은 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온)을 두 단계로 추가로 그레이팅하고 체질하였다 (덩어리 해체하였다):
- [0144] 그레이팅 단계
- [0145] 상기에서 수득한 물질 (226.5 g)을 1.0 mm 그레이팅 구멍 스크린 및 정사각형 임펠러가 장착된 콰드로 코밀 밀링 유닛에 통과시킴으로써 그레이팅하였다. 임펠러 속도는 주로 1000-1600 rpm으로 설정되었으며, 주기적으로 4500 rpm으로 잠시 상승시켜 스크린을 클리어링하였다. 물질을 40분 내에 스크린에 통과시켰다. 수율: 191.3 g (84%).
- [0146] 체질 단계
- [0147] 상기 그레이팅 단계로부터의 물질 (171.1 g)을 610  $\mu\text{m}$  둥근 구멍 스크린 및 둥근 임펠러가 장착된 콰드로 코밀 밀링 유닛에 통과시킴으로써 체질하였다. 임펠러 속도는 주로 1000-1400 rpm으로 설정하였다. 물질을 25분 내에 스크린에 통과시켰다. 수율: 132.9 g (78%). 덩어리 해체 공정의 효과는 500  $\mu\text{m}$  스테인레스 스틸 스크린 필터 (시험 시브(Test sieve), S/N 02007758, 레치(Retsch), 독일) 상에서 현탁액 샘플의 여과에 의해 검증하였다.
- [0148] 그레이팅 및 체질 (덩어리 해체) 효능의 검증을 위한 시험 현탁액을 다음과 같이 제조하였다: 그레이팅 단계 전 및 체질 단계 후에 각각 160 mg의 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 16 mL 시험관에서 3.8 g의 MCT에 첨가하였다. 이들 현탁액을 24시간 동안 50 rpm으로 최상부에 걸쳐 회전시켰다. 생성된 현탁액의 0.5 mm 스테인레스 스틸 필터 스크린 상에서의 여과는 그레이팅 단계 전의 현탁액 샘플에 대해 스크린 상에 약간의 잔류 덩

어리를 나타냈으나 체질 단계 후의 샘플에 대한 덩어리는 전혀 나타나지 않았다. 도 1a는 본 발명의 시험 현탁액 중의 결정성 입자의 광학 현미경검사 사진을 제공한다. 도 1b는 하나의 눈금이 10  $\mu\text{m}$ 인 크기 규모를 제공한다. 두 사진 모두 (1a 및 1b)는 동일한 배율로 촬영되었다.

[0149] 실시예 8

[0150] 추가로 그레이팅되고 체질화되는 최적화된 입자 특성을 가진 결정성의, 미분화되지 않은, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온의 대규모 제조 방법

[0151] 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 (7.55 kg) 및 THF (132 L)를 불활성 분위기하에 800 L-반응기에 충전하였다. 혼합물을 65°C로 가온하고 투명한 용액을 수득할 때까지 교반하였다. 정제수 (1.07 kg, THF 중 0.8% (v/v) 물)를 첨가하고 수득된 용액을 새롭고 깨끗한 배럴에 옮겼다 (상기 배럴은 대략 45°C의 따뜻한 수돗물로 따뜻하게 유지하였다). 그 다음에 반응기를 세척하고 n-헵탄 (400 L)을 반응기에 충전하였다. 반응기 내의 Ti가 -12°C에 도달하였을 때, 배럴로부터의 THF 용액을 반응기에 충전하였다 (충전은 17분 걸렸다). 수득된 슬러리를 여과하고, n-헵탄 (20 L)으로 세척하고, 48시간 동안 공기-건조시켰다. 수율: 6.8 kg (90%). 물질을 이를 1.0 mm 그레이팅 구멍 스크린 및 정사각형 임펠러가 장착된 콰드로 코밀 밀링 유닛에 통과시킨 후에, 610  $\mu\text{m}$  둥근 구멍 스크린 및 둥근 임펠러가 장착된 콰드로 코밀 밀링에 통과시킴 (체질함)으로써 추가로 그레이팅하고 체질시켜 ("덩어리 해체시켜"), 5.5 kg의 최종 생성물을 수득하였다.

[0152] 실시예 9

[0153] 정제와 함께 결정성, 미분화된, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온의 대규모 제조 방법

[0154] 조 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온 (14.8 kg) 및 THF (72 L)를 불활성 분위기하에 800 L-반응기에 충전하였다. 혼합물을 65°C로 가온하고, n-헵탄 (120 L)을 Ti=60-70°C를 유지하면서 혼합물에 충전하였다. 혼합물을 이 온도에서 30분 동안 교반한 후, Tj를 20°C로 설정하고, 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 슬러리를 여과하고 물질을 대략 6시간 동안 공기-건조시켰다. 제2 재결정화에서는 65 L의 THF 및 110 L의 n-헵탄을 사용하고, 제3 재결정화에서는 60 L의 THF 및 100 L의 n-헵탄을 사용하여, 생성물을 동일한 방식으로 2회 더 재결정화하였다. 최종 재결정화 후 생성물을 30 L의 n-헵탄으로 필터 상에서 세척한 후 공기-건조시켰다. 수율: 7.56 kg (51%). 생성물을 원하는 크기의 입자 (분말의 부피 분포 (D50)에서 입자 크기 약 7-8  $\mu\text{m}$ )가 수득될 때까지, 마이크론 테크놀로지스 리미티드 (영국 다햀포드)에 의해 유체 에너지 체트 밀을 사용하여 질소 가스하에서 미분화하였다. 이 실시예에 제시된 바와 같이 제조된 물질을 비교 시험에, 예를 들어 실시예 2에 기재된 바와 같이, 비교용 현탁액 제제 (B)에 사용하였다.

[0155] 실시예 10

[0156] WO2011/087441에 기재된 바와 같은 비교용 현탁액 (D)과 본 발명에 따른 결정성의, 미분화되지 않은, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 포함하는 현탁액 (C)의 주사가능성의 비교 시험.

[0157] 현탁액 C 및 D 둘 다를 실온에서 수일 동안, 통상적인 테프론 코팅 교반 막대를 사용하여 약 500 rpm으로 자기 교반기 상에서, 동일한 배합 방법 및 조성을 사용하여 소규모로 제조하였다 (참깨유와 1% 첨가 및 용해된 콜레스테롤 중 10 mg/mL 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온, 20 mL 규모로 제조됨). 현탁액 C 및 D의 주사가능성은 실시예 1에 기재된 바와 같이, 19시간 교반 후, 6일 교반 후 및 9일 교반 후 결정하였다. 현탁액 D는 WO2011/087441의 실시예 77에 제시된 바와 같은 현탁액을 나타낸다.

[0158] 본 발명에 따른 현탁액 (C)는 실시예 8에 기재된 바와 같이 제조된 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 기반으로 하였다.

[0159] 비교용 현탁액 제제 (D)의 경우, 큰 플레이크-유사 결정을 가진 백색 분말의 형태로 최대 0.5 x 0.5 mm 크기로 통상적으로 결정화된 (예를 들어 실시예 9에 따름) 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 사용하였다.

[0160] 비교용 현탁액 D의 주사가능성을 실시예 1에 기재된 바와 같이 시험하였고, 19시간 교반 후 25G 바늘에서 시험된 현탁액 그램당 48 정지 및 교반 6일 후 27G 바늘에서 시험된 그램당 3.8 정지를 제공하였다 (표 4 참조). 하기 표 4에 따르면, 상기 기재된 바와 같은 본 발명에 따라 제조된 결정성의, 미분화되지 않은, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온으로부터 제조된 현탁액 C의 주사가능성은, 현탁액 D 중 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온의 추산된 1차 입자 크기가 19시간 동안 교반된 현탁액 C의 것과 유사한 경우 교반 6일 후조차도 현탁액 D의 결과와 비교하여, G27 바늘에서 정지 없이, 19시간 교반 후 극적으로 양호하였다. 9일 교반 후, 두

현탁액 모두 G27 바늘에 정지가 전혀 없었다.

[0161] [표 4] 통상적으로 결정화된 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온의 상응하는 현탁액 (D)과 비교된 미분화되지 않은 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온의 10 mg/mL 현탁액 (C)의 주사가능성.

[0162] 그램 현탁액당 주사 정지의 수 (s/g). 시험된 현탁액의 양은 19시간 교반과 함께 D의 경우 단지 0.3 g인 것을 제외하고는 각각의 조건에 대해 3 g이었다.

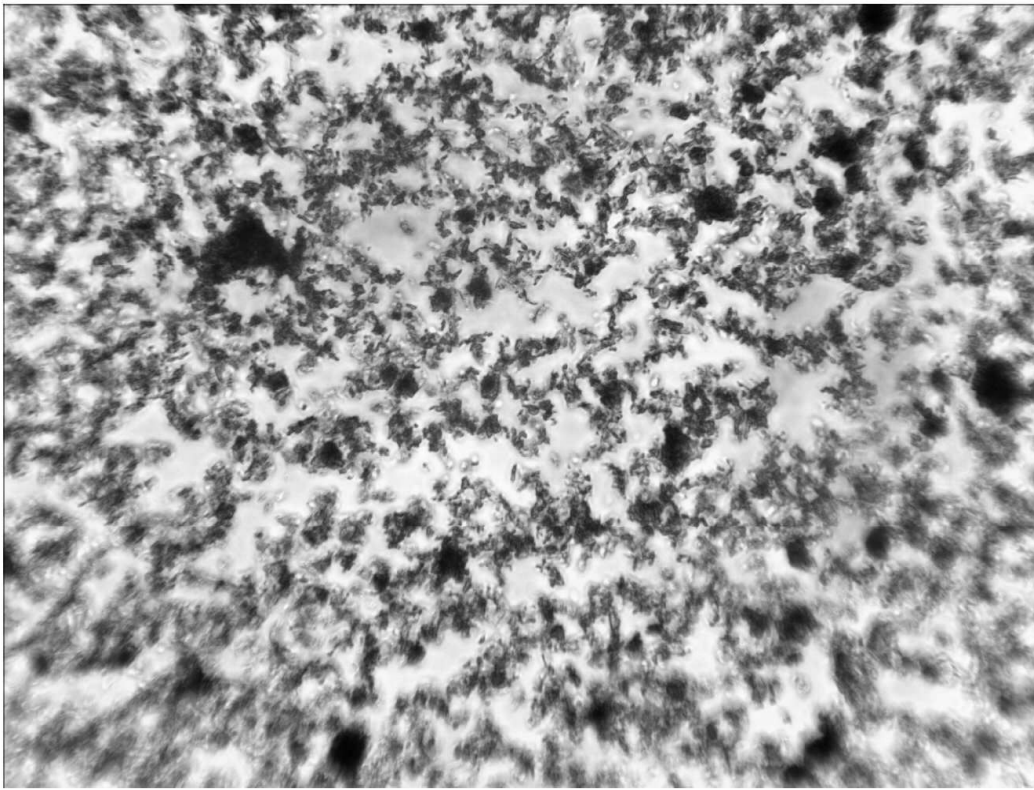
|                                                              | 19 시간 교반  |            | 6 일 교반     |            |
|--------------------------------------------------------------|-----------|------------|------------|------------|
|                                                              | s/g       | 바늘         | s/g        | 바늘         |
| <b>C: 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 가진 본 발명에 따른 미분화되지 않은 현탁액</b> | <b>0</b>  | <b>G27</b> | <b>0</b>   | <b>G27</b> |
| <b>D: 통상적으로 결정화된 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 가진 비교용 현탁액</b>    | <b>48</b> | <b>G25</b> | <b>3.8</b> | <b>G27</b> |

[0163]

[0164] 결과는 W02011/087441 실시예 77에 기재된 바와 같은, 통상적으로 결정화된 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온의 현탁액의 제법은, 제조 (교반) 시간이 허용되는 한계 (19시간) 내에 있는 경우, 주사에 사용할 준비가 갖추지지 않은 현탁액을 제공함을 나타낸다. W02011/087441에 기재된 바와 같은 현탁액의 경우, 주사가능성이 거의 다 허용되는 현탁액을 제조하기 위해 수일의 제조 시간이 필요하다. 이러한 장시간 제조 시간은 비경구적 용도를 위한 약제학적 현탁액에 대한 무균의 절대적인 요구를 고려하여, 현행 우수 의약품 제조 관리 기준에 따라, 허용되지 않는 것으로 여겨진다. 본 발명에 따라, 최적화된 특성을 가진 결정성, 3-베타-히드록시-5-알파-프레그난-20-온을 사용하여, 놀랍게도 주사가능성이 상당히 개선되고 비경구적 용도를 위한 약제학적 현탁액에 허용되는 공정 시간으로 사용할 준비가 갖추진 현탁액을 제공한다.

도면

도면1a



도면1b

