



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2012-0028344
 (43) 공개일자 2012년03월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/137 (2006.01) **A61K 47/02** (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2011-7031385
- (22) 출원일자(국제) 2010년06월03일
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2011년12월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2010/057771
- (87) 국제공개번호 WO 2010/139751
 국제공개일자 2010년12월09일
- (30) 우선권주장
 61/184,066 2009년06월04일 미국(US)
 PA 2009 00705 2009년06월04일 덴마크(DK)

- (71) 출원인
에이엘케이 에이취
 스위스연방, 체하-8604 폴케츠빌, 인두스트리스트라쎄 30
- (72) 발명자
베일리 앨런 제이,
 영국 쥐84 9에이치와이 헬렌스버러 싱클레어 스트리트 107
맥도널드 케네스
 영국 쥐44 4디쥐 글래스고우 캐스카트 레녹 스트리트 32 플랫폼 3/1
 (뒷면에 계속)
- (74) 대리인
박장원

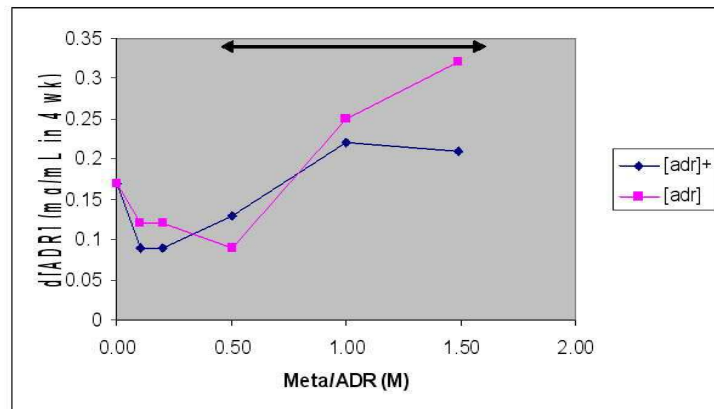
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 적어도 하나의 아드레날린성 화합물을 포함하는 안정화된 조성물

(57) 요약

적어도 하나의 아드레날린성 화합물과, 바이설파이트, 메타바이설파이트 및 설파이트 화합물로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 산화방지제를 포함하는 안정화된 조성물.

대표도 - 도1



(72) 발명자

포티어스 파멜라

영국 케이에이11 1알렌 어바인 스타인캐슬 글렌라
이언 그로브 6

헨드리 사이몬

영국 에스엔8 1유에이치 윌트셔 말보로 솔리 클로
즈 8

특허청구의 범위

청구항 1

아드레날린성 화합물과, 바이설파이트, 메타바이설파이트 및 설파이트 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 산화방지제를 포함하는 액체 약학 조성물로서, 설파이트 당량으로 측정된 적어도 하나의 산화방지제에 대한 아드레날린성 화합물의 몰비는 1.31-2.20의 범위에 있고, 상기 액체 조성물의 pH는 약 2.0-5.0의 범위인 것인 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 아드레날린성 화합물은 에피네프린, 노르에피네프린, 페닐에프린, α -메틸노르에피네프린, 도파민, 메톡사민, 클로니딘, 도부타민, 프레날테롤, 이소프로테레놀, 페노테롤, 알부테롤, 터부탈린, 메타프로테레놀 및 생리학적으로 허용되는 그들의 염들로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 3

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아드레날린성 화합물은 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀 및 도파민과 생리학적으로 허용되는 그들의 염으로부터 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 4

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아드레날린성 화합물은 에피네프린 또는 생리학적으로 허용되는 그 염인 것인 약학 조성물.

청구항 5

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 산화방지제는 소듐 바이설파이트 및 소듐 메타바이설파이트로 이루어진 군에서 선택되는 것인 약학 조성물.

청구항 6

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서, 상기 산화방지제는 소듐 메타바이설파이트인 것인 약학 조성물.

청구항 7

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 산화방지제에 대한 적어도 하나의 아드레날린성 화합물의 몰비는 1.31-2.00의 범위이고, 바람직하게는 1.31-1.80, 더욱 바람직하게는 1.31-1.60, 더욱 바람직하게는 1.31-1.50이고 가장 바람직하게는 1.31-1.40인 것인 약학 조성물.

청구항 8

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서, pH는 2.5-4.5이고, 바람직하게는 3.0-4.0, 더욱 바람직하게는 3.1-3.7이고 가장 바람직하게는 3.2-3.6인 것인 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, pH는 3.3-3.5의 범위이고, 더욱 바람직하게는 약 3.4인 것인 약학 조성물.

청구항 10

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 부형제들 또는 첨가제들을 더 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 11

선행하는 항들 중 어느 한 항에 있어서,

에피네프린산 타르타레이트 2.0 mg/ml

염화나트륨	6.0 mg/ml
소듐 메타바이설파이트	0.57 mg/ml
HCl/NaOH	q.s. pH 3.4
주사용 물	q.s. 1.0 ml

을 포함하는 것인 약학 조성물.

청구항 12

아드레날린성 화합물을 포함하는 액체 약학 조성물의 안정화 방법으로서,

- i) 아드레날린성 화합물의 용액을 제공하는 단계,
 - ii) 바이설파이트, 메타바이설파이트 및 설파이트 화합물로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 산화방지제를 추가하는 단계,
 - iii) 선택적으로 산 또는 염기를 추가함으로써, pH를 2.0-5.0의 범위로 조정하는 단계를 포함하며,
- 설파이트 당량으로 측정된 적어도 하나의 산화방지제에 대한 아드레날린성 화합물의 몰비가 1.31-2.20의 범위인 것인 안정화 방법.

청구항 13

아드레날린성 화합물을 포함하는 액체 약학 조성물을 안정화시키기 위한, 바이설파이트, 메타바이설파이트 및 설파이트 화합물로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 산화방지제의 용도로서, 설파이트 당량으로 측정된, 적어도 하나의 산화방지제에 대한 아드레날린성 화합물의 몰비가 1.31-2.20이고, 상기 액체 조성물의 pH가 약 2.0-5.0인 것인 용도.

청구항 14

키트로서,

- i) 아드레날린성 화합물과, 바이설파이트, 메타바이설파이트 및 설파이트 화합물로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 산화방지제를 포함하는 액체 약학 조성물로서, 설파이트 당량으로 측정되는, 적어도 하나의 산화방지제에 대한 아드레날린성 화합물의 몰비는 1.31-2.20의 범위이고, 상기 액체 조성물의 pH는 약 2.0-5.0의 범위인 약학 조성물, 및
- ii) 투여장치를 포함하는 것인 키트.

청구항 15

제 14항에 있어서, 상기 투여 장치는 앰플 또는 자기 주사기인 것인 키트.

청구항 16

그것을 필요로 하는 개인에게 있어서 아드레날린성 화합물을 필요로 하는 질병의 적어도 하나의 증상을 개선하는 방법으로서, 개인에게 아드레날린성 화합물과, 바이설파이트, 메타바이설파이트 및 설파이트 화합물로부터 선택되는 적어도 하나의 산화방지제를 포함하는 액체 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 설파이트 당량으로 측정되는 적어도 하나의 산화방지제에 대한 아드레날린성 화합물의 몰비는 1.31-2.20의 범위이고, 상기 액체 조성물의 pH는 약 2.0-5.0의 범위인 것인 방법.

청구항 17

개인의 아나필락시스를 치료하는 방법으로서, 아드레날린성 화합물과, 바이설파이트, 메타바이설파이트, 설파이트 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 산화방지제를 포함하는 액체 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 설파이트 당량으로 측정되는 적어도 하나의 산화방지제에 대한 아드레날린성 화합물의 몰비는 1.31-2.20의 범위이고, 상기 액체 조성물의 pH는 약 2.0-5.0의 범위인 것인 방법.

청구항 18

그것을 필요로 하는 개인에게 있어서 아드레날린성 화합물을 필요로 하는 질병의 적어도 하나의 증상을 개선하기 위한 용도의 액체 약학 조성물로서, 아드레날린성 화합물과, 바이설파이트, 메타바이설파이트, 설파이트 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 산화방지제를 포함하며, 설파이트 당량으로 측정되는 적어도 하나의 산화방지제에 대한 아드레날린성 화합물의 몰비는 1.31-2.20의 범위이고, 상기 액체 조성물의 pH는 약 2.0-5.0의 범위인 것인 약학 조성물.

청구항 19

아드레날린성 화합물과 바이설파이트, 메타바이설파이트 및 설파이트 화합물로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 산화방지제를 포함하는 액체 약학 조성물의 개인의 아나필락시스를 치료하기 위한 의약 제조용 용도로서, 설파이트 당량으로 측정되는, 적어도 하나의 산화방지제에 대한 아드레날린성 화합물의 몰비는 1.31-2.20의 범위이고, 상기 액체 약학 조성물의 pH는 약 2.0-5.0의 범위인 것인 용도.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 빛에 대한 민감성과 열 및 산화 분해가 실질적으로 감소된, 상당히 향상된 저장 수명 안정성을 갖는 안정화된 조성물에 관한 것이다. 더욱 특별하게는, 본 발명은 적어도 하나의 아드레날린성 화합물과 바이설파이트, 메타바이설파이트 및 설파이트 화합물로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 산화방지제를 포함하는 안정화된 조성물에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 아드레날린성 화합물들의 용액, 특히 에피네프린과 그 변형물들은 의료 용도로 광범위하게 적용된다. 에피네프린은 심장, 혈압, 기도 저항 및 에너지 대사의 조절을 담당하는 신경 호르몬들 중 하나이다. 에피네프린은 변력성 효과 (inotropic effect)를 생성하는데, 이는 심박수, 심장 수축력을 증가시키고, 혈관을 좁게 해서 혈압을 증가시키고, 기도 저항을 감소시켜서 호흡을 쉽게 하고, 스트레스 동안 신체 에너지를 공급하는 혈당과 혈중 지방산을 상승시킨다. 에피네프린의 용도는 적어도 출혈성 쇼크, 알레르기성 쇼크 또는 과민성 쇼크 중의 저혈압에 대한 대응; 천식 발작 중의 기도 확장; 국부 마취와 같이 국부적으로 투여되는 약물의 분포 제한; 비충혈 감소; 및/또는 응급 상황에서 활동 보조 (performance aid)를 포함한다.

[0003] 에피네프린과 같은 카테콜 화합물들은 o-퀴논류로의 산화에 민감해서, 고색도 화합물들을 형성하도록 추가 반응할 수 있다. 따라서 에피네프린은 고색도 인돌 유도체인 아드레노크롬을 형성하도록 반응할 수 있다. 이 반응의 속도는 pH, 온도 및 다양한 고무로부터의 알루미늄 및 호박 유리제품 (amber glassware)으로부터의 철과 같은 금속 이온류의 존재에 의해 증가된다. 에피네프린 용액들은 또한 라세미화 및 이와 같은 불안정한 형태를 최소화하는 빛으로부터의 보호의 결과 효능을 상실할 수 있다.

[0004] 카테콜 아민류의 변형 또는 분해는 많은 이유로 바람직하지 않다. 카테콜 아민의 변형은 활성 성분의 역가 상실, 바람직하지 않은 생리적 효과를 갖는 화합물들의 형성 및 용액을 불쾌하고 시장성이 없는 것으로 만드는 어두운 색깔의 출현을 초래한다. 그와 같은 과정이 실질적으로 가능한 불활성 분위기에서 수행된다는 사실에도 불구하고 그와 같은 용액의 제조 및 포장 중의 자가 산화로 인한 활성 화합물의 초기 손실은 상당한 정도로 일어나고, 그와 같은 용액은 화합물의 분해 속도를 감소시켜 그 저장 수명을 연장시키기 위해 냉장 보관되어야 한다.

[0005] 카테콜 아민류와 같은 아드레날린성 화합물들을 자가 산화로부터 안정화시키기 위해 그들을 산화방지제와 결합하는 것은 표준적인 관례이다. 에어로졸, 점안제, 주사제 등과 같은 다양한 제제들에서 카테콜 아민 용액을 안정화시키기 위해 사용되어 온 다양한 산화제들에는 메타바이설파이트, 바이설파이트, 설파이트, 아스코르브산, 티오글리콜레이트, 티오글리세롤, 시스테인, 프로필 갈레이트 및 포름알데히드 술폰살레이트가 포함된다.

[0006] 상업적으로 이용가능한 에피네프린 제제는 에피펜[?] 제제이다. 0.3ml의 주사제 부피에서 최소 0.3g을 전달하도록 설계된 에피펜[?] 제제의 조성은 다음과 같다:

[0007]	에피네프린	1.1 mg
[0008]	염화나트륨	6.0 mg

- [0009] 소듐 메타바이설파이트 1.7 mg
- [0010] pH 3.4까지의 염산
- [0011] 1ml의 주사제용 물
- [0012] GB 425,678호는 실질적으로 안정한 국부 마취용 마취액의 제조 방법에 대해 개시하고 있으며, 상기 마취액은 마취제의 산염, 에피네프린 또는 안정되게 유지하기 위해 통상 산을 필요로 하는 생리학적 등가물과 산화 방지제를 함유하며, 버퍼에 의해 용액의 pH값을 조정해서 상기 용액이 대략 5.7에서 중성 사이 범위 내의 pH값을 갖도록 하는 것을 포함한다. 산화방지제로서 소듐 바이설파이트가 언급된다.
- [0013] GB 930,452호 및 US 3,149,035호는 옥신, 붕산 및 소듐 바이설파이트와 함께 카테콜 아민의 수용액으로 이루어지는 안정된 카테콜 아민의 약학적 용액을 개시하고 있으며, 상기 용액의 pH는 6.5-6.8이다.
- [0014] US 3,966,905호는 실질적으로 중성 또는 약염기성 pH에서, 카테콜 아민, 폴리비닐 피롤리돈, 보레이트 및 아스코르브산, 에리소르빈산, 아세틸 시스테인 및 티오글리세롤로 이루어진 군에서 선택되는 생리학적으로 수용가능한 산화방지제를 포함하는 안정화된 카테콜 아민 용액류를 개시하고 있다.
- [0015] CA 981182호는 세 가지 특정 산화방지제: 즉, 바이설파이트, 아스코르브산 및 티오글리세롤의 조합을 이용함으로써 국부 마취제 용액에서 1-에피네프린을 안정화시키는 것에 대해 개시하고 있으며, 상기 용액은 메피바카인, 부피바카인 및 리도카인, 1-에피네프린, 바이설파이트, 아스코르브산 및 티오글리세롤로부터 선택되는 국부마취제를 포함하고, 상기 수용액의 pH는 약 4이다.
- [0016] US 2008/0269347 A1 은 에피네프린, EDTA 및 적어도 하나의 산화방지제를 포함하며, 상기 산화방지제는 시스테인, 시트르산, 티오글리세롤, 아세틸시스테인 및 그들의 조합으로 이루어지는 군에서 선택되는 에피네프린 제제류를 개시하고 있다.
- [0017] DD-A1-150 694 는 에피네프린 수소 타트트레이트 및 소듐 메타바이설파이트를 함유하는 제제를 개시하고 있다.
- [0018] WO 94/13274 는 도부타민 염산염과 소듐 메타바이설파이트를 함유하는 제제를 개시하고 있다.
- [0019] WO 97/16196 는 에피네프린과 소듐 메타바이설파이트를 함유하는 제제를 개시하고 있다.
- [0020] WO98/20869 는 에피네프린과 소듐 메타바이설파이트를 함유하는 제제를 개시하고 있다.
- [0021] US-A-4 734 438 은 노르에피네프린과 소듐 바이설파이트를 함유하는 제제를 개시하고 있다.
- [0022] 빛에 의해 유발되는 감수성과 열 및 산화 열화가 실질적으로 감소된, 상당히 향상된 저장 수명 안정성을 갖는 안정화된 조성물에 대한 요구가 여전히 남아 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0023] 본 발명의 실시 형태의 목적은 향상된 안정성과 그에 의해 향상된 저장 수명을 갖는 아드레날린성 화합물을 포함하는 약학 조성물을 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0024] 본 발명의 발명자(들)은 바이설파이트, 메타바이설파이트, 또는 설파이트 화합물로 이루어진 군에서 선택된 적어도 하나의 산화방지제를 사용함으로써 향상된 안정성, 특히 자가 산화에 대한 안정성 및 열 안정성을 얻을 수 있음을 발견하였으며, 여기서 적어도 하나의 산화방지제에 대한 아드레날린성 화합물의 몰비와 pH는 특정 범위에 있다.
- [0025] 그래서, 본 발명의 제1측면은 아드레날린성 화합물과 바이설파이트, 메타바이설파이트 및 설파이트 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 산화방지제를 포함하는 액체 약학 조성물과 관계되며, 여기서 설파이트 당량으로 측정된 상기 적어도 하나의 산화방지제에 대한 아드레날린성 화합물의 몰비는 1.31-2.20의 범위에 있고, 상기 액체 조성물의 pH 범위는 약 2.0-5.0에 있다.
- [0026] 본 발명은 아드레날린/설파이트 비율이 1.31-2.20 범위일 때, 아드레날린의 안정성이 종래 상업적 제품과 다른

종래 기술의 제제에서 사용된 범위에 비해 향상된다는 놀라운 실험적 발견에 근거한 것이다.

- [0027] 본 발명의 제2측면은, 아드레날린성 화합물을 포함하는 액체 약학 조성물의 안정화 방법에 관련된 것으로, 상기 방법은 i) 아드레날린성 화합물의 용액을 제공하는 단계, ii) 바이설파이트, 메타바이설파이트 및 설파이트 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 산화방지제를 추가하는 단계, iii) 선택적으로 산 또는 염기를 추가함으로써, pH를 2.0-5.0의 범위의 값으로 조정하는 단계로 이루어지며, 설파이트 당량으로 측정된, 적어도 하나의 산화방지제에 대한 아드레날린성 화합물의 몰비는 1.31-2.20의 범위에 있다.
- [0028] 본 발명의 제3측면은 아드레날린성 화합물을 포함하는 액체 약학 조성물을 안정시키기 위한 바이설파이트, 메타바이설파이트 및 설파이트 화합물로부터 선택된 적어도 하나의 산화방지제의 용도에 관한 것으로, 설파이트-당량으로 측정된 상기 적어도 하나의 산화방지제에 대한 아드레날린성 화합물의 몰비는 1.31-2.20이고, 상기 액체 조성물의 pH는 약 2.0-5.0의 범위에 있다.
- [0029] 본 발명의 제4의 측면은, 키트에 관련된 것이다.
- [0030] i) 아드레날린성 화합물 및 바이설파이트, 메타바이설파이트, 설파이트 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 산화방지제를 포함하는 액체 약학 조성물로서, 여기서 설파이트 당량으로 측정된 상기 적어도 하나의 산화방지제에 대한 아드레날린성 화합물의 몰비는 1.31-2.20의 범위에 있고, 상기 액체 조성물의 pH 범위는 약 2.0-5.0에 있고,
- [0031] ii) 투여 기구를 포함한다.
- [0032] 본 발명의 제5측면은 그것을 필요로 하는 개인에게 있어서 아드레날린성 화합물을 필요로 하는 질병의 적어도 하나의 증상을 개선시키는 방법에 관련된 것으로, 개인에게 아드레날린성 화합물 및 바이설파이트, 메타바이설파이트, 설파이트 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 산화방지제를 포함하는 액체 약학 조성물로서, 설파이트 당량으로 측정된 상기 적어도 하나의 산화방지제에 대한 아드레날린성 화합물의 몰비는 1.31-2.20의 범위에 있고, 상기 액체 조성물의 pH 범위는 약 2.0-5.0에 있는 약학 조성물을 투여하는 것으로 이루어진다.
- [0033] 본 발명의 제6번째 측면은 개인에게 있어서 아나필락시스를 치료하는 방법에 관련된 것으로, 개인에게 아드레날린성 화합물 및 바이설파이트, 메타바이설파이트, 설파이트 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 산화방지제를 포함하는 액체 약학 조성물로서, 설파이트 당량으로 측정된 상기 적어도 하나의 산화방지제에 대한 아드레날린성 화합물의 몰비는 1.31-2.20의 범위에 있고, 상기 액체 조성물의 pH 범위는 약 2.0-5.0에 있는 약학 조성물을 투여하는 것으로 이루어진다.
- [0034] 본 발명의 제7측면은 그것을 필요로 하는 개인에게 있어서 아드레날린성 화합물을 필요로 하는 질병의 적어도 하나의 증상을 개선시키기 위해 사용되는 액체 약학 조성물에 관련된 것으로, 아드레날린성 화합물 및 바이설파이트, 메타바이설파이트, 설파이트 화합물로 이루어진 군에서 선택되는 적어도 하나의 산화방지제를 포함하며, 여기서 설파이트 당량으로 측정된 상기 적어도 하나의 산화방지제에 대한 아드레날린성 화합물의 몰비는 1.31-2.20의 범위에 있고, 상기 액체 조성물의 pH 범위는 약 2.0-5.0에 있다.
- [0035] 본 발명의 제8측면은 개인의 아나프락시스 치료를 위한 의약의 제조를 위한, 아드레날린성 화합물과 바이설파이트, 메타바이설파이트 및 설파이트 화합물로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 산화방지제를 포함하는 액체 약학 조성물의 용도에 관한 것으로, 설파이트 당량으로 측정된 적어도 하나의 산화방지제에 대한 아드레날린성 화합물의 몰비는 1.31-2.20의 범위에 있고, 상기 액체 조성물의 pH는 2.0-5.0의 범위에 있다.
- [0036] 정의
- [0037] "아드레날린성 화합물"은 에피네프린과 동일하거나 유사한 효과로 아드레날린성 신경을 자극할 수 있는 모든 화합물을 의미한다. 본 발명에 의한 용도에 있어서 아드레날린성 화합물의 작용 기전은 특정 수용체와 상호 작용함으로써 직접 작용하는 것이고, α - 및 β - 아드레날린 수용체들을 자극하는 아드레날린성 수용체 아고니스트 또는 D1 수용체를 자극하는 도파민성 아고니스트로 분류된다.
- [0038] "에피네프린"이라는 표현은 (R)-4-(1-하이드록시-2-(메틸아미노)에틸)벤젠-1,2-디올을 지칭하고, "아드레날린"이라는 표현과 상호교환적으로 사용된다.
- [0039] "산화방지제"라는 표현은 다른 물질의 산화를 늦추거나 방지할 수 있는 물질을 지칭한다. 산화 반응은 손상이

될 수 있는 연속 반응을 개시하는 프리 라디칼을 생성할 수 있다. 산화방지제들은 프리 라디칼 중간체들을 제거함으로써 이들 연속 반응들을 종료시키고, 그들 자신이 산화됨으로써 다른 산화 반응들을 저해한다.

- [0040] "바이설파이트"라는 표현은 음이온 HSO_3^- 을 포함하는 모든 염을 의미한다.
- [0041] "메타바이설파이트"라는 표현은 음이온 $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$ 을 포함하는 모든 염을 의미한다.
- [0042] "설파이트"라는 표현은 음이온 SO_3^{2-} 을 포함하는 모든 염을 의미한다.
- [0043] "설파이트 당량"이라는 표현은 바이설파이트, 메타바이설파이트 또는 설파이트 염의 이용을 통해 생성된 설파이트 이온의 몰 당량을 의미한다. 따라서 바이설파이트 또는 메타바이설파이트염은 각 화합물의 분자 당 2 설파이트 당량을 생성하는데 비해, 설파이트 염은 설파이트염의 분자당 1 설파이트 당량을 생성한다.
- [0044] "자기-주입기 (auto-injector)"는 주입장치 또는 자기 주입기 사용자의 손에 의해 작동하는 자동 바늘 전개 기구를 포함하는 장치를 지칭한다.
- [0045] "앰플"이라는 표현은 약학 조성물을 넣기 위해 만들어진 작은 밀봉 유리 바이알을 지칭한다.
- [0046] 발명의 상세한 설명
- [0047] 약학적 조성물
- [0048] 본 발명에 의한 액체 약학적 조성물은 위에서 정의한 바와 같은 아드레날린성 화합물과 바이설파이트, 메타바이설파이트 및 설파이트 화합물로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 산화방지제를 포함하며, 설파이트 당량으로 측정된 적어도 하나의 산화방지제에 대한 아드레날린성 화합물의 몰비는 1.31-2.20의 범위이고 상기 액체 조성물의 pH는 약 2.0-5.0의 범위이다.
- [0049] 본 발명은 아드레날린 수준에서 비교할 때 현재 시판되는 에피펜[®] 제제에 비해 낮은 수준의 산화방지제를 사용함으로써 약학적 조성물의 향상된 안정성을 제공하고 그에 따라 보존 수명을 연장시킨다.
- [0050] 본 발명의 약학적 조성물은, 예컨대 아나필락시스 쇼크와 같은 비상 시에 즉시 투여할 수 있도록 사용자가 어떤 기구에서나 항상 조성물을 상비하는 예컨대 비상 대비용과 같이, 조성물을 냉장 상태로 유지하는 것이 불가능하거나 매우 어려운 경우에 특히 유리하다. 본 발명의 약학 조성물의 다른 장점은 감소된 수준의 산화방지제의 사용이 가능하다는 점이다. 특히, 이것은 실제 높은 수준의 바이설파이트-, 메타설파이트- 및 설파이트계 산화방지제에 대해 과민한 환자의 경우 유리하다.
- [0051] 아드레날린 수용체 아고니스트의 특정 예들에는 에피네프린, 노르에피네프린, 페닐에프린, α -메틸노르에피네프린, 도파민, 알부테롤, 도부타민, 메톡사민, 키실로메타졸린, 옥시메타졸린, 크렌부테롤, 텍스메토포미딘, 미바제롤, 메틸도파, 클로니딘, 프레날테롤, 이소프로테레놀, 페노테롤, 메타프로테레놀, 터부탈린, 리토드린, 크사모테롤, 살부타몰, 살메테롤 및 진테롤이 포함되지만, 이에 한정되는 것은 아니다: 도파민 아고니스트의 특정 예에는 페놀도팜이 포함되지만 이에 한정되는 것은 아니다.
- [0052] 본 발명의 일 실시의 형태에서 아드레날린성 화합물은 에피네프린, 노르에피네프린, 페닐에프린, α -메틸노르에피네프린, 도파민, 메톡사민, 클로니딘, 도부타민, 프레날테롤, 이소프로테레놀, 페노테롤, 알부테롤, 터부탈린 및 메타프로테레놀 및 생리학적으로 허용가능한 그들의 염으로 이루어지는 군에서 선택된다.
- [0053] 본 발명의 일 실시의 형태에서 아드레날린성 화합물은 에피네프린, 노르에피네프린, 이소프로테레놀 및 도파민과 생리학적으로 허용가능한 그들의 염으로 이루어진 카테콜 아민의 군에서 선택된다.
- [0054] 본 발명의 일 실시의 형태에서 아드레날린성 화합물은 에피네프린 또는 생리학적으로 허용되는 그 염이다.
- [0055] 생리학적으로 허용되는 염의 비제한적 예로는 염산, 브롬화 수소산, 인산, 황산, 시트르산, 타르타르산, 락트산, 포름산 및 점액산과 같은 무기산 또는 유기산 부가염을 들 수 있다.
- [0056] 이 명세서 전체를 통해 바이설파이트 및 메타바이설파이트는 각각 바이설파이트 이온 (HSO_3^-) 및 메타바이설파이트 이온 ($\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$)을 의미하는 것으로 사용되고 있으며, 이들은 암모늄, 알칼리 금속, 알칼리 토금속 및 아민염과 알칼리 금속과 유기 화합물의 혼합 염에 의해 비제한적으로 예시되는 공급원 또는 전구체와 같은 약학적으로

군에서 선택되는 적어도 하나의 산화방지제를 부가하는 단계, iii) 선택적으로 산 또는 염기를 부가함으로써, 그 pH를 2.0-5.0의 범위의 값으로 조정하는 단계들을 포함하고, 설파이트 당량으로 측정된 적어도 하나의 산화방지제에 대한 아드레날린성 화합물의 몰비는 1.31-2.20의 범위이다.

[0077] 안정화를 위한 산화방지제의 사용

[0078] 본 발명의 실시의 형태는 아드레날린성 화합물을 포함하는 액체 약학 조성물의 안정화를 위한, 바이설파이트, 메타바이설파이트 및 설파이트 화합물로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 산화방지제의 용도로서, 설파이트 당량으로 측정되는 적어도 하나의 산화방지제에 대한 아드레날린성 화합물의 몰비는 1.31-2.20의 범위이고, 상기 액체 조성물의 pH는 약 2.0-5.0의 범위이다.

[0079] 약학 조성물을 함유하는 장치들

[0080] 본 발명은 다음을 포함하는 키트를 제공한다:

[0081] iii) 아드레날린성 화합물과 바이설파이트, 메타바이설파이트 및 설파이트 화합물로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 산화방지제를 포함하는 액체 약학 조성물로서, 설파이트 당량으로 측정되는 적어도 하나의 산화방지제에 대한 아드레날린성 화합물의 몰비는 1.31-2.20의 범위이고, 상기 액체 조성물의 pH는 약 2.0-5.0의 범위인 액체 약학 조성물과,

[0082] iv) 투여 장치

[0083] 본 발명의 일 실시의 형태에서 투여 장치는 앰플 또는 자기 주사기이다.

[0084] 특정 실시의 형태에서, 자기 주사기는 일회 투여량을 전달한다. 다른 특정 실시의 형태에서, 자기 주사기의 부분 또는 전체는 일회용 및/또는 휴대용이다. 다른 실시의 형태에서 자기 주사기는 약학 조성물로부터 분리되어 공급될 수 있다. 자기 주사기 또는 어떤 주입 장치도 인서트 (insert), 카트리지, 바이알 등과 같은 약학 조성물 교체를 위한 교환 가능한 용기를 포함할 수 있다. 그와 같은 교환가능한 용기는 예컨대 유리 또는 플라스틱 일 수 있다. 자기 주사기는 주사될 약학 조성물의 부피를 포함한다. 일반적으로, 그와 같은 주입기는 약물 전달을 위한 바늘과 유체 소통하는, 용액을 유지하기 위한 저장기와, 바늘을 배치하고, 바늘을 환자에게 삽입하고, 투여량을 환자에게 전달하기 위한 기구를 포함한다.

[0085] 특정 실시의 형태에서, 본 발명의 키트는 약학 조성물이 미리 채워진 일회용 자기 주사기이다.

[0086] 치료 방법

[0087] 본 발명의 일 실시의 형태는 그것을 필요로 하는 환자에게 있어서 아드레날린성 화합물을 필요로 하는 질병의 적어도 하나의 증상을 개선시키는 방법으로, 개인에게 아드레날린성 화합물과, 바이설파이트, 메타바이설파이트 및 설파이트 화합물로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 산화방지제를 포함하는 액체 약학 조성물로서, 설파이트 당량으로 측정되는 적어도 하나의 산화방지제에 대한 아드레날린성 화합물의 몰비는 1.31-2.20의 범위이고, 상기 액체 조성물의 pH는 약 2.0-5.0의 범위인 액체 약학 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0088] 본 발명에 의한 조성물은 에피네프린과 같은 아드레날린성 화합물이 유용한 어떤 질병에 대해서도 사용될 수 있다. 특정 실시의 형태에서 아드레날린성 화합물은 예컨대 아나필락시스, 심장마비, 천식에 사용될 수 있다.

[0089] 본 발명의 일 실시의 형태는 개인에게서 아나필락시스를 치료하는 방법으로서, 개인에게 아드레날린성 화합물과, 바이설파이트, 메타바이설파이트 및 설파이트 화합물로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 산화방지제를 포함하는 액체 약학 조성물로서, 설파이트 당량으로 측정되는 적어도 하나의 산화방지제에 대한 아드레날린성 화합물의 몰비는 1.31-2.20의 범위이고, 상기 액체 조성물의 pH는 약 2.0-5.0의 범위인 액체 약학 조성물을 투여하는 것을 포함한다.

[0090] 본 발명의 일 실시의 형태는 그것을 필요로 하는 환자에게 있어서 아드레날린성 화합물을 필요로 하는 질병의 적어도 하나의 증상 개선용 액체 약학 조성물로서, 아드레날린성 화합물과, 바이설파이트, 메타바이설파이트 및 설파이트 화합물로 이루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 산화방지제를 포함하는 액체 약학 조성물로서, 설파이트 당량으로 측정되는 적어도 하나의 산화방지제에 대한 아드레날린성 화합물의 몰비는 1.31-2.20의 범위이고, 상기 액체 조성물의 pH는 약 2.0-5.0의 범위이다.

[0091] 본 발명의 일 실시의 형태는 아드레날린성 화합물과, 바이설파이트, 메타바이설파이트 및 설파이트 화합물로 이

루어지는 군에서 선택되는 적어도 하나의 산화방지제를 포함하는 액체 약학 조성물로서, 설파이트 당량으로 측정되는 적어도 하나의 산화방지제에 대한 아드레날린성 화합물의 몰비는 1.31-2.20의 범위이고, pH는 약 2.0-5.0의 범위인 액체 약학 조성물의 개인의 아나필락시스 치료용 의약 제조를 위한 용도이다.

도면의 간단한 설명

- [0092] 도 1은 메타설파이트/에피네프린 몰비에 대해서 60℃에서 4주간 저장 후의 에피네프린 함량의 변화를 나타내는 그래프이다.
- 도 2는 메타설파이트/에피네프린 몰비에 대해서 60℃에서 4주간 저장 후의 에피네프린 함량의 합계를 나타내는 그래프이다.
- 도 3은 메타설파이트/에피네프린 몰비에 대해서 60℃에서 4주간 저장 후의 용액 pH 변화를 나타내는 그래프이다.
- 도 4는 60℃에서 서로 다른 메타바이설파이트/에피네프린 몰비에서 각각 0, 1, 2, 4주 후의 열 스트레스에 대한 아드레날린 함량 변화를 나타낸다.
- 도 5는 60℃에서 서로 다른 메타바이설파이트/에피네프린 몰비에서 각각 0, 1, 2, 4주 후의 광 스트레스에 대한 아드레날린 함량 변화를 나타낸다.
- 도 6은 60℃에서 서로 다른 메타바이설파이트/에피네프린 몰비에서 각각 0, 1, 2, 4주 후의 열 스트레스에 대한 전체 불순물 함량 변화를 나타낸다.
- 도 7은 60℃에서 서로 다른 메타바이설파이트/에피네프린 몰비에서 각각 0, 1, 2, 4주 후의 광 스트레스에 대한 전체 불순물 함량 변화를 나타낸다.
- 도 8은 60℃에서 서로 다른 메타바이설파이트/에피네프린 몰비에서 각각 0, 1, 2, 4주 후의 열 스트레스에 대한 아드레날린 함량 변화를 나타낸다.
- 도 9는 60℃에서 서로 다른 메타바이설파이트/에피네프린 몰비에서 각각 0, 1, 2, 4주 후의 에피네프린 술폰산 (ESA) 형성을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0093] 실시예
- [0094] 실시예 1
- [0095] 다음 제제가 준비되었다.

성분	양 (mg/ml)
에피네프린산 타르타레이트	2.0
염화나트륨	6.0
소듐 메타바이설파이트	0.57
HCl/NaOH	q.s. pH 3.4
주사용 물	q.s. 1.0 ml

- [0096] 모액 (1.2% 염화나트륨)의 최종 부피의 절반을 유리 비커에 피펫으로 옮기고, 소듐 메타바이설파이트를 부가하고 부드럽게 저어서 용해시킨다. 에피네프린산 타르타레이트를 가하고 용액을 부드럽게 저어서 용해, 혼합한 후 필요한 경우 pH를 3.4±0.2로 조정한다. 기포없는 주사용 물로 용액의 부피를 채우고 10분간 부드럽게 저어서 혼합한다.
- [0098] 실시예 2
- [0099] 메타바이설파이트:에피네프린의 서로 다른 비율들의 안정성 시험
- [0100] pH 3.4이고, 0.6 % 염화나트륨을 함유하는 타르타레이트 형태의 아드레날린 1.1 mg/ml 용액 (6.004 x 10⁻³ M)이 사용되었다. 킬레이트제로서 0.25% 디소듐 에데테이트 혼합물을 사용한 경우와 사용하지 않은 경우에 대해 메

타바이설펜아이트 산화제의 농도의 범위가 시험되었다. 시험된 메타바이설펜아이트/아드레날린 몰비는 0.1, 0.2, 0.5, 1.0 및 1.5이고, 이는 각각 설펜아이트/아드레날린 비율 0.2, 0.4, 1.0, 2.0 및 3.0에 해당한다. 본 명세서의 전반적인 상세한 설명과 특허청구범위를 용이하게 참조하기 위해, 상기 값들은 설펜아이트에 대한 아드레날린 몰비 5.0, 2.5, 1.0, 0.5 및 0.33에 각각 해당한다.

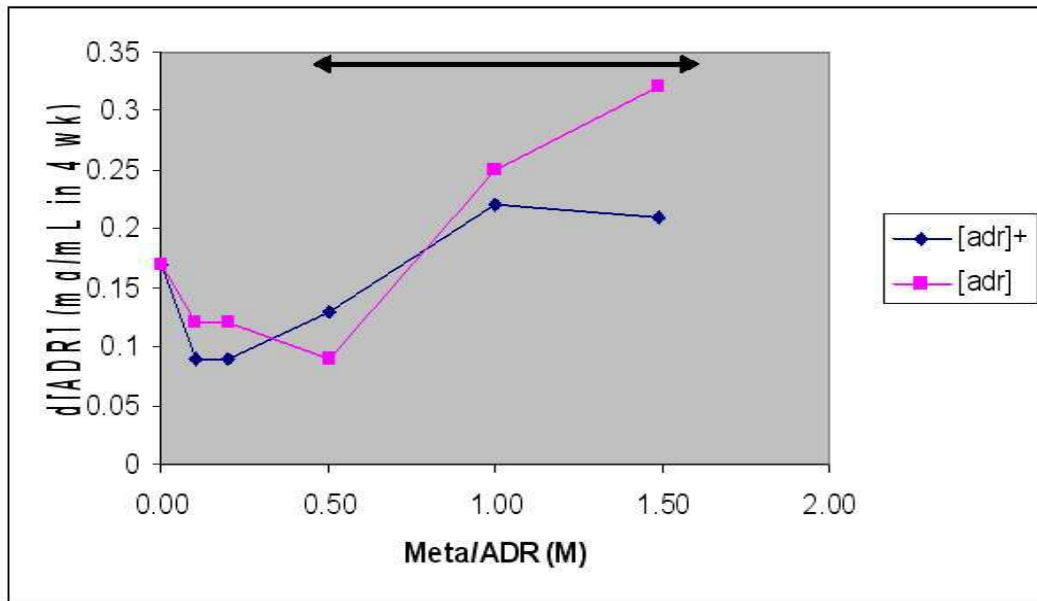
- [0101] 빛으로부터 보호된, 증가된 시험 온도는 60°C였고, 시료들은 0, 7, 14, 21 및 28일 후에 빼냈다. 빼낸 시점에서, 시험 용액의 외관을 평가하고, pH를 측정하고, 용액의 아드레날린 함량을 분석하였다. 분해 제품의 외관은 면적 % 로서 언급되었다.
- [0102] 도 1은 T=0 과 T=4주 사이에서 메타바이설펜아이트/아드레날린 몰비에 대해 플로팅된 아드레날린 함량에서의 차이 (d[ADR])를 나타낸다. [adr]⁺ 은 0.025% 디소듐 에테레이트 함유 시료에 관한 것이고, [adr]은 킬레이트제를 함유하지 않은 시료에 관한 것이다. 도 2는 메타바이설펜아이트/아드레날린 몰비에 대해 60°C에서 4주간 보관 후 아드레날린 함량의 함을 나타낸다. 도 3은 메타바이설펜아이트/아드레날린 몰비에 대해 플로팅된 T=0과 T=4 주 사이의 용액 pH 변화를 나타낸다. dpH⁺ 는 0.025% 디소듐 에테레이트 함유 시료들을 나타내고, dpH는 킬레이트제를 함유하지 않은 시료들을 나타낸다.
- [0103] 도 1, 2 및 3으로부터 0.5 이하의 메타바이설펜아이트/아드레날린 몰비에서 발생하는 단절 또는 최저점이 존재한다는 것을 알 수 있다. 소듐 메타바이설펜아이트 1몰 당 설펜아이트 이온 2몰 - 실제 산화방지 중 - 이 생성되기 때문에 메타바이설펜아이트/아드레날린 몰비 0.5는 설펜아이트/아드레날린 몰비 1.0에 해당한다. 즉, 60°C의 시험에 대해 아드레날린성 용액의 안정성을 위해 최적의 메타바이설펜아이트/아드레날린 몰비가 존재하였다. 또한, 더 높은 메타바이설펜아이트 농도에서 상기 몰비 외에 4주간 보관 후의 pH 증가는 메타설펜아이트 농도에 직접 관련되었다.
- [0104] 여기서 보고된 결과들은 두 가지 메커니즘을 나타낸다: 낮은 (메타바이설펜아이트/아드레날린 몰비 ≤ 0.5) 메타설펜아이트 농도에서 용액 pH와 아드레날린은 안정되지만 아드레노크롬이 형성되는 경향이 증가되었고 (추정되는), 높은 (메타설펜아이트/아드레날린 몰비 > 0.5) 메타설펜아이트 농도에서 용액의 pH 는 증가하고, 아드레날린 함량은 감소하며, (추정되는) 아드레노크롬 형성은 없었다.
- [0105] 용액에서 메타설펜아이트가 관여하는 가능한 반응들을 고려하는 것이 흥미롭다. 물에서 소듐 메타설펜아이트는 소듐과 설펜아이트 이온으로 분리된다.
- [0106] $Na_2[S_2O_5] + H_2O \rightarrow 2 Na^+ + 2 HSO_3^-$
- [0107] 설펜아이트 이온은 카보닐과 알콜기를 환원시키고, 에피네프린 술폰산 (ESA) 착물, 1-(3, 4-디히드록시페닐)-메틸-아미노-메탄술폰산의 가능한 구조는 아래와 같다.
- [0108] $HSO_3^- + [C_6H_4 2 OH]-CH(OH)-CH_2-NH-CH_3 \rightarrow [C_6H_4 2 OH]-CH(HSO_3)-CH_2-NH-CH_3 + OH^-$
- [0109] 설펜아이트 이온의 소비는 여기서 관측되는 바와 같이 pH를 증가시킨다. 소듐 메타바이설펜아이트 1몰 당 2몰의 설펜아이트 이온이 생성된다는 점을 주목해야 한다. 따라서 예를 들면 0.5에 가까운 메타바이설펜아이트:아드레날린 몰비를 나타내는 다양한 플롯들은 또한 1에 가까운 설펜아이트:아드레날린 몰비를 나타내는 것으로도 해석될 수 있다. 실제 항산화제 중과 ESA 형성에 관련된 중의 농도에 근거하고 있으므로 후자의 비율이 더 관련성이 있다고 생각된다.
- [0110] 의도한 메타바이설펜아이트 수준에서, 디소듐 에테레이트와 같은 킬레이트제를 사용하는 것은 효과가 없는 것으로 보인다.
- [0111] 실시예 3
- [0112] 메타바이설펜아이트:에피네프린의 다른 비율들의 안정성 시험
- [0113] 하기의 시험들은 아드레날린의 안정성을 위한 아드레날린에 대한 소듐 메타바이설펜아이트의 최적 몰비율에 대한 추가의 정보를 개시한다.
- [0114] 제제 용액은 아드레날린 1.0 mg/ml (타르타레이트의 형태로) 수준에서, 염화나트륨 0.6%를 함유하며 pH

3.4으로, 부가된 메타바이설파이트의 다양한 몰비 (0.25-0.59)에서 준비되었다. 시험된 메타바이설파이트/아드레날린 몰비들은 0.25, 0.34, 0.42, 0.5 및 0.59였으며, 이는 각각 설파이트/아드레날린 비 0.5, 0.68, 0.84, 1.0 및 1.18에 각각 해당한다. 본 명세서의 전반적인 상세한 설명과 특허청구범위를 용이하게 참조하기 위해, 상기 값들은 설파이트에 대한 아드레날린 몰비 2.0, 1.47, 1.19, 1.0 및 0.85에 각각 해당한다.

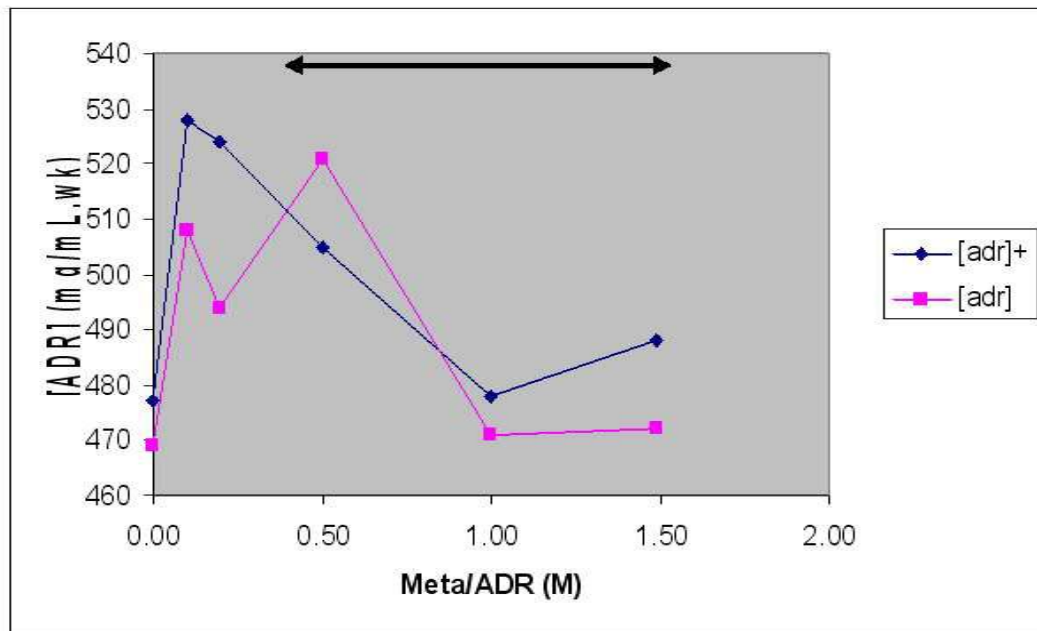
- [0115] 각 시료 용액은 두 그룹으로 나뉘어졌다. 각 시료 용액에 대해, 하나의 그룹은 빛으로부터 보호된 60°C의 증가된 시험 온도에 놓였고, 다른 그룹은 13400 룩스의 가시광, 1.50 W.h/m² UV이 제공된 25°C의 광안정 캐비닛에 놓였다. 각각의 조건에서 0, 7, 14 및 28일 후에 빼내었다. 각 빼내는 시점에서, 시험 용액의 외관이 평가되고, pH가 측정되고, 아드레날린 함량이 불순물 함량과 같이 측정되었다.
- [0116] 도 4는 60°C에서 열 스트레스 동안 T=0에 대한 아드레날린 함량을 나타내며, 도 5는 광스트레스 동안 T=0에 대한 아드레날린 함량을 나타낸다.
- [0117] 각 스트레스에 의해 초래된 아드레날린 손실에 대한 메타바이설파이트의 보호 효과를 분명하게 볼 수 있다. 양 스트레스들을 고려하면, 여기서 연구된 비율에 근거한 메타설파이트 함량에 대한 첫번째 선택은 아드레날린에 대해 1/2몰이다.
- [0118] 도 6은 60°C에서 열 스트레스 동안 분해품의 함량, 즉 전체 불순물 함량을 나타내고, 도 7은 광 스트레스 동안의 전체 불순물 함량을 나타낸다.
- [0119] 또한 시험된 0.52-0.59의 모든 아드레날린에 대한 메타바이설파이트의 몰비에서 아드레날린의 안정성이 향상되었음을 볼 수 있었다.
- [0120] 광 스트레스 시료들에서 불순물 함량의 결과는 아드레날린의 대응하는 손실에 대한 결과와 뛰어난 일치율을 나타낸다. 즉, 낮은 메타바이설파이트 함량에서 불순물 함량의 시간 의존적 증가는 적어도 질적으로 시간 의존적 아드레날린 손실을 반영한다.
- [0121] 열 스트레스 시료들에서, 아드레날린 손실과 불순물 출현 사이의 상관 관계는 덜 분명하다. 산화방지제가 첨가되지 않은 열 스트레스 시료들은 전체 불순물 수준이 가장 낮지만, 아드레날린 손실은 가장 크고, 가장 높은 불순물 수준은 M 0.59에서 저장 시 가장 낮은 아드레날린 손실을 나타내는 시료 중 하나였다.
- [0122] 열 스트레스로부터 전체 불순물 함량을 기준으로, 최선의 메타바이설파이트:아드레날린 비율은 0.42였고, 광 스트레스로부터의 전체 불순물 함량을 기준으로 0.5였다.
- [0123] 도 8은 실시예 2와 3에서 개시된 결과를 요약한 것으로, 60°C에서 열 스트레스 동안 T=0에 대한 아드레날린 함량을 나타낸다. 도 9는 서로 다른 메타바이설파이트: 아드레날린 몰비에서, 60°C에서, 아드레날린/에피네프린의 주된 분해 산물들 중 하나인 에피네프린 술폰산 (ESA)의 형성을 나타낸다.
- [0124] 도 8과 9는 높은 메타바이설파이트 농도의 유해한 결과를 명확하게 보여준다. 물론, 용액에서 소듐 메타바이설파이트 1몰 당, 실제 산화방지종이고, ESA 형성에 관여하는 종인 2몰의 설파이트 이온이 생성되기 때문에, 중요한 것은 근본적인 설파이트:아드레날린 비율로, 최적값은 약 1.0이라는 점이 분명해졌다.

도면

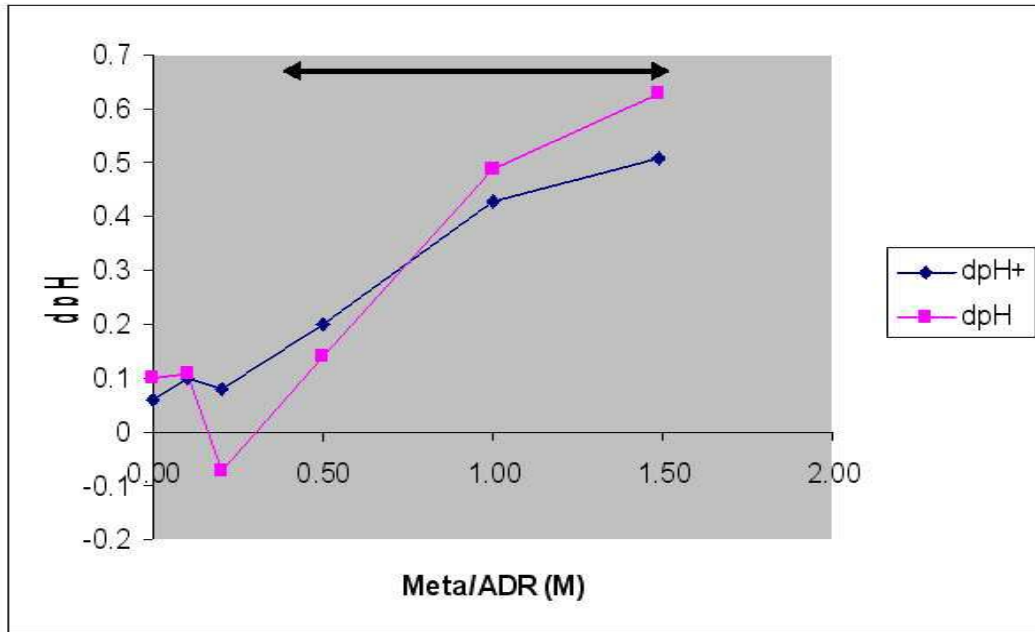
도면1



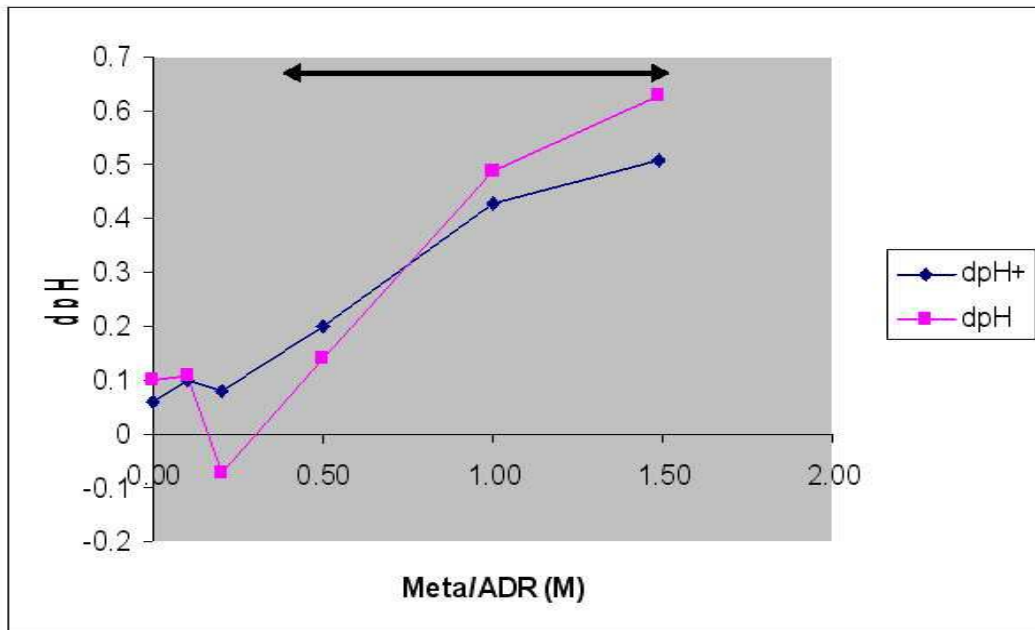
도면2



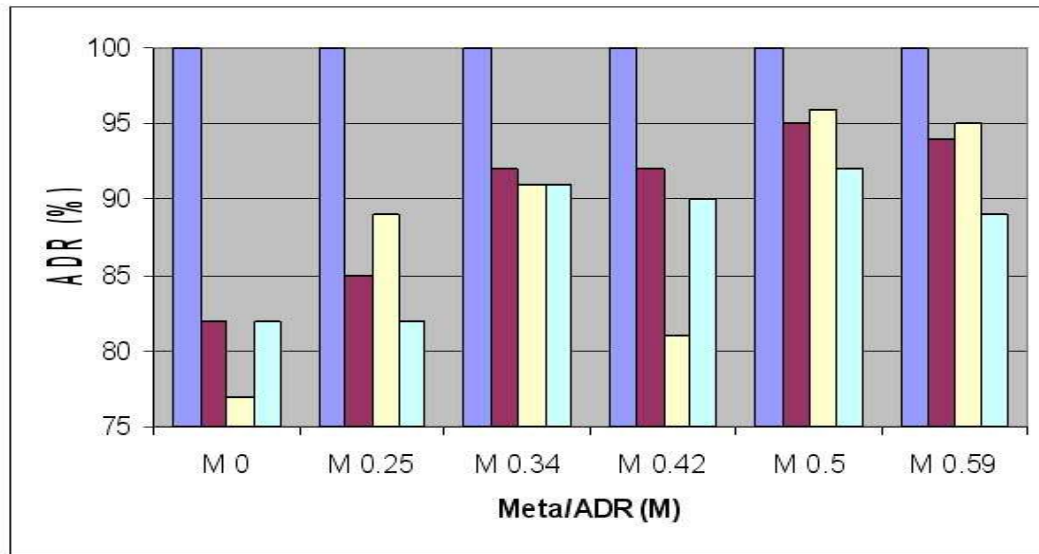
도면3



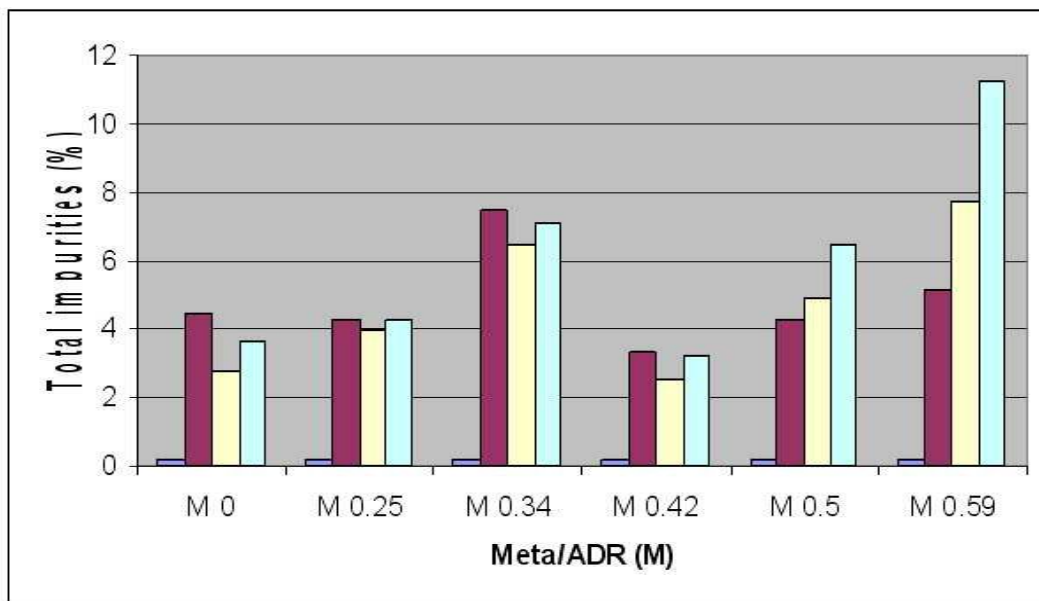
도면4



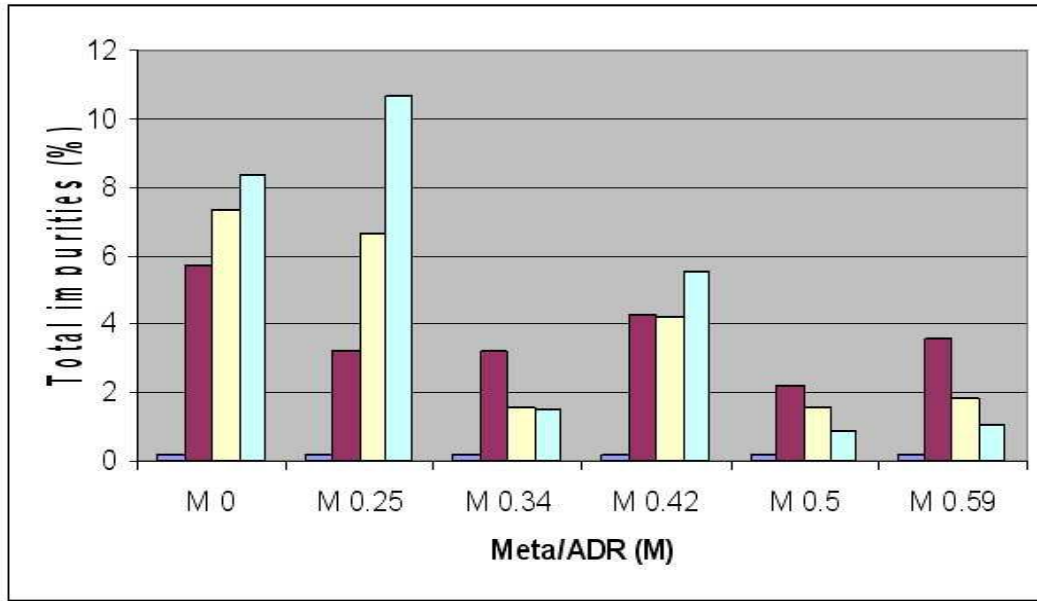
도면5



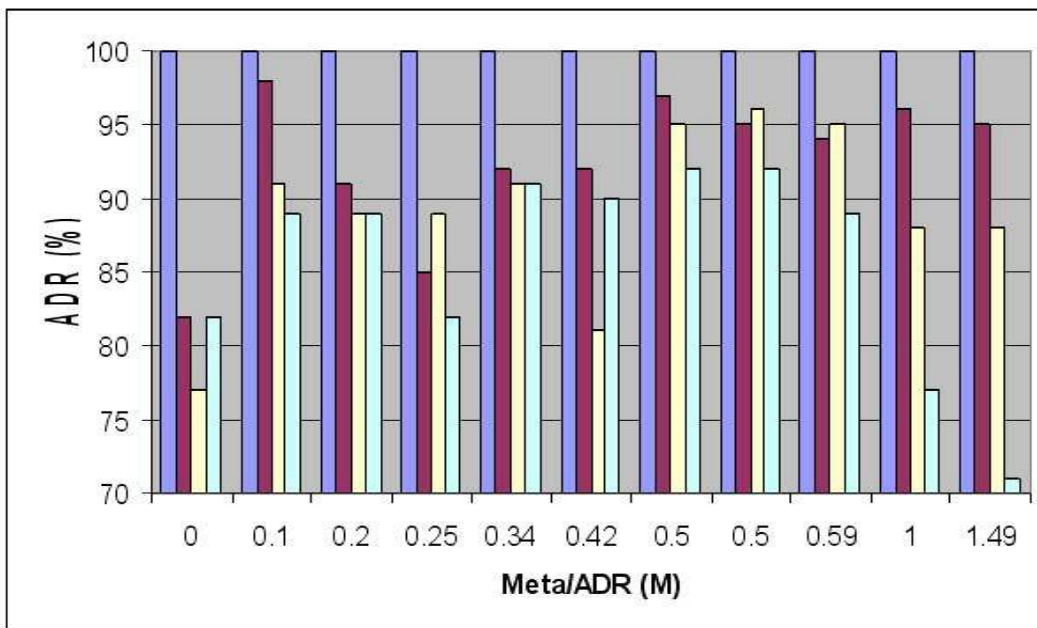
도면6



도면7



도면8



도면9

