



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년10월19일
(11) 등록번호 10-2455648
(24) 등록일자 2022년10월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/40 (2006.01) A61K 31/501 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/40 (2013.01)
A61K 31/501 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7004278
(22) 출원일자(국제) 2014년07월16일
심사청구일자 2019년07월15일
(85) 번역문제출일자 2016년02월18일
(65) 공개번호 10-2016-0032240
(43) 공개일자 2016년03월23일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2014/065204
(87) 국제공개번호 WO 2015/007760
국제공개일자 2015년01월22일
(30) 우선권주장
13177268.3 2013년07월19일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020100094980 A
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
베링거인겔하임베트메디카게엠베하
독일 인겔하임 55218
(72) 발명자
아펜 미하엘
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라세 173
코르포라테 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하
루카스 팀
독일 55216 인겔하임 암 라인 빙거 슈트라세 173
코르포라테 파텐츠 베링거 인겔하임 게엠베하
(74) 대리인
장훈

전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 양용철

(54) 발명의 명칭 **보존된 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체 함유 액체 수성 약제학적 조성물**

(57) 요약

본 발명은, 하나 이상의 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체; 하나 이상의 수용성 보존제로서; 바람직하게는 소르브산 또는 이의 염, 바람직하게는 소르브산나트륨, 소르브산칼륨, 소르브산칼슘; 벤조산 또는 이의 염, 바람직하게는 벤조산나트륨; 염화벤즈알코늄; 염화벤즈에토늄; 염화세틸피리디늄; 메타중아황산나트륨; 아세트산나트륨; 파라벤 및 이의 염, 바람직하게는 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤, 부틸파라벤, 부틸파라벤 나트륨; 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 하나 이상의 수용성 보존제; 및 불량한 수용성이거나, 매우 불량한 수용성이거나, 또는 수불용성인 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물을 포함하는 보존된 액체 수성 약제학적 조성물에 관한 것이다. 상기 액체 수성 약제학적 조성물은 수용액 중에서 피모벤단과 같은 약제학적 활성 화합물의 허용가능한 용해도를 제공하고 이에 의해 수용성 보존제들이 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체의 존재하에 이들의 유효성을 유지하여 경구 투여 형태에서의 사용이 가능해진다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/6951 (2017.08)

A61K 9/0095 (2013.01)

A61K 9/08 (2013.01)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020090084925 A*

KR1020070009671 A*

JP2011503044 A

JP2005521691 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

- a) 피모벤단 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;
- b) 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린 (HPβCD);
- c) 소르브산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;
- d) 아스코르브산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및
- e) 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 (하이프로멜로스)

를 포함하는, 보존된 액체 수성 약제학적 조성물로서,

상기 조성물의 pH가 2.5 내지 5, 또는 3 내지 5, 또는 3.4 내지 5, 또는 3.4 내지 4인, 보존된 액체 수성 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 조성물이

- a) 0.1g/100ml 내지 0.25g/100ml의 피모벤단 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;
- b) 20g/100ml 내지 35g/100ml의 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린 (HPβCD);
- c) 0.20g/100ml 내지 0.40g/100ml의 소르브산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및
- d) 0.3g/100ml 내지 1.0g/100ml의 아스코르브산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염; 및
- e) 0.05g/100ml 내지 0.30g/100ml의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 (하이프로멜로스)

를 포함하는, 보존된 액체 수성 약제학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 조성물이 경구 또는 비경구 투여를 위한 것인, 보존된 액체 수성 약제학적 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서,

다음의 징후들: 심장 질환, 비후성 심근병증, 심부전 (HF), 울혈성 심부전 (CHF), 급성 CHF, 비대상성 심내막염 (DCE), 확장성 심근병증 (DCM), 무증상성 (잠복성) CHF, 무증상성 DCM, 비후성 심근병증 (HCM), 제한성 심근병증 (RCM), 및 HCM, RCM, DCM 또는 UCM으로 인한 심부전으로부터 선택되는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체, 동물, 반려 동물, 말, 개 또는 고양이, 기니피그, 햄스터, 소, 염소, 또는 양의 치료 방법에 사용하기 위한, 보존된 액체 수성 약제학적 조성물.

청구항 5

- 피모벤단 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린 (HPβCD), 소르브산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 아스코르브산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 (하이프로멜로스)를 물에 첨가하고 교반하에 혼합하는 단계; 및

- pH 조절제를 사용하여 pH 값을 조절하는 단계;

를 포함하는, 제1항에 따른 보존된 액체 수성 약제학적 조성물의 제조 방법으로서,

상기 소르브산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 상기 피모벤단 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 첨가 후에 첨가되는, 방법.

청구항 6

- a) 제1항에 따른 보존된 액체 수성 약제학적 조성물; 및
 - b) 심장 질환, 심부전, 또는 비후성 심근병증의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에서, 심장 질환, 심부전, 또는 비후성 심근병증의 예방 또는 치료를 위해 상기 약제학적 조성물을 사용하는 것에 대한 정보를 포함하는 패키지 리플릿
- 을 포함하는 부품들의 키트 (kit of parts).

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

발명의 설명

기술 분야

본 발명은 의학, 특히 수의학 분야에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 하나 이상의 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체, 하나 이상의 수용성 보존제 및 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물을 포함하는 신규한 보존된 액체 수

[0001]

성 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 사이클로텍스트린은, 6개, 7개 또는 8개의 (α-1,4)-결합된 D-글루코피라노사이드 단위들을 함유하여 알파(α)-, 베타(β)- 및 감마(γ)-사이클로텍스트린이 되는 사이클릭 올리고사카라이드이다. 일반적으로, 사이클로텍스트린은 각종 불량한 가용성의 약물/분자를 수용성 약물-사이클로텍스트린 복합체의 형성을 통해 가용화시킬 수 있는 약제학적 부형제이다(참조: Loftsson T et al., Journal of Pharmaceutical Sciences 2012, 101(9): 3019-3032). 더욱 구체적으로는, 수용액 중의 사이클로텍스트린은 소수성인 사이클로텍스트린의 공동 내에 약물 분자의 친유성 모이어티를 흡수함으로써 수불용성 또는 불량한 가용성 약물과의 포접 복합체(inclusion complex)를 형성한다(참조: Brewster ME et al., Advanced Drug Delivery Reviews 2007, 59: 645-666). 그러나, 포접 복합체가 아닌 약물-사이클로텍스트린 복합체가 또한 형성될 수 있다. 사이클로텍스트린 농도가 증가할수록, 사이클로텍스트린 분자들의 응집물 및 자가-조립된 복합체가 더 많이 형성된다. 사이클로텍스트린 함유 약제학적 조성물과 관련된 추가의 측면은 자가-조립된 복합체의 형성 및/또는 응집물의 형성이다(참조: Messner M et al., International Journal of Pharmaceutics 2011, 408: 235-247). 이러한 응집물을 가용화하고 안정화시키는 부형제에는 작은 이온화된 분자들, 예를 들면, 유기 산 및 염기의 염이 포함된다.
- [0003] 사이클로텍스트린을 포함하는 약제학적 조성물과 관련된 실질적인 문제는 미생물 성장으로부터 보존되는 약제학적 조성물을 생성하는 것이다. 이러한 보존된 조성물은 다중-용량 조성물을 함유하는 용기의 저장에 특히 중요하다. 전형적인 보존제는 정상 농도에서 이러한 조성물 내에서 비교적 효과적이지 못하여, 이러한 보존제를 포함하는 조성물은 표준 보존제 효능 시험(예를 들면, USP <51> 또는 유럽 약전 5.1.3)을 만족시키지 못하거나 통과하지 못한다. 보존제는 사이클로텍스트린과의 복합체를 형성하고 그 결과 비효과적이 되거나 보존제로서의 유효성이 감소하는 것으로 사료된다. 따라서, 보존제는 복합체 형성에 의해 그의 최대 활성을 손실한다. 보존제와 사이클로텍스트린 사이의 이들 복합체의 형성은 활성 약물 물질의 용해도를 한층 더 감소시킨다(참조: Loftsson T et al., Drug Development and Industrial Pharmacy 1992, 18(13): 1477-1484).
- [0004] 특정한 에테르화된 β-사이클로텍스트린 유도체는 난용성 약물의 용해도를 개선시키는 것으로 공지되어 있다(WO 제85/02767호 참조). 그러나, WO 제85/02767호에는 최대 10% 농도의 에테르화된 β-사이클로텍스트린 유도체의 사용만이 기재되어 있다. 1:6 내지 4:1의 약물 대 에테르화된 β-사이클로텍스트린 유도체의 몰 비가 고려되었다. 위에 주어진 비 내에서 플루벤다졸의 용해도는 단지 30의 인자 만큼 증가하였다. 그러나, 이들 제형은 피모벤단과 같은 치환된 벤즈이미다졸 유도체를 포함하는 약제학적 조성물의 제조에는 적합하지 않다.
- [0005] 추가의 선행 기술은 다음과 같다:
- [0006] US 제2004/152664호는 사이클로텍스트린 유도체 및 프레드니솔론을 포함하는 조성물에 관한 것이다.
- [0007] WO 제2004/089418호는 플루오로퀴놀론을 포함하는 pH 4 내지 7의 수성 제형을 다룬다.
- [0008] EP 제1 920 785호는 피모벤단과 사이클로텍스트린의 복합체를 포함하는 액체 제제를 개시한다.
- [0009] 브류스터(Brewster) ME 등(참조: Advanced Drug Delivery Reviews 2007, 59(7): 645-666)은 약제학적 가용화제로서의 사이클로텍스트린을 기술한다.
- [0010] 바사니(Bassani) VL 등(참조: Journal of Inclusion Phenomena and Molecular Recognition in Chemistry, 1996, 25(1-3): 149-152)은 하이드록시프로필-β-사이클로텍스트린 복합체화에 의한 알벤다졸의 향상된 수용해도를 언급한다.
- [0011] 피엘(Piel) G 및 공동 연구자들의 논문(참조: Sciences Techniques et Pratiques STP Pharma Pratiques 1999, 9(3): 257-260)은 사이클로텍스트린을 갖는 알벤다졸의 비경구 및 경구 제형의 개발에 관한 것이다.
- [0012] 이는 비경구적 사용을 위한 약제학적 조성물의 개발을 가능하게 하지만, 보존되지 않은 조성물의 감소된 저장 수명으로 인해, 경구적 사용을 위한 약제학적 다중-용량 조성물의 개발은 가능하지 않다. 심각한 내성 문제들의 위험으로 인해 그리고 또한 주사 후 피하 조직 내의 염증이 육종 발생에서의 위험 인자인 것으로 간주된다는 애완동물 주인들의 염려로 인해, 경구 약제학적 조성물을 개발하는 것이 매우 바람직하다.
- [0013] 일부 동물들의 민감한 미각으로 인해, 동물들, 특히 개, 고양이 및 말과 같은 반려 동물들을 위해 약제를 사용하기 쉽도록 동물이 수용하고(충분히 우수한 기호성) 경구로 투여될 수 있는 약제를 제형화하기 특히 어렵다.
- [0014] 따라서, 본 발명의 기본적인 목적은 상기에 기재된 바와 같은 선행 기술의 문제점들을 극복하는 약제학적 조성

물을 제공하는 것이다. 특히, 기호에 맞는 pH 값(예를 들면, \geq pH 3)에서 난수용성의 약제학적 활성 화합물을 함유하는 약제학적 조성물이 이를 필요로 하는 대상체에게 적절한 형태로 투여되도록 제공될 것이다.

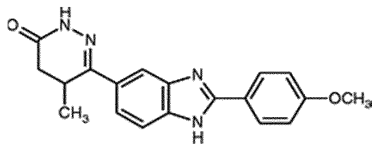
발명의 내용

- [0015] 따라서,
- [0016] - 하나 이상의 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체;
- [0017] - 하나 이상의 수용성 보존제로서;
- [0018] 바람직하게는 소르브산 또는 이의 염, 바람직하게는 소르브산나트륨, 소르브산칼륨, 소르브산칼슘; 벤조산 또는 이의 염, 바람직하게는 벤조산나트륨; 염화벤즈알코늄; 염화벤즈에토늄; 염화세틸피리디늄; 메타중아황산나트륨; 아세트산나트륨; 파라벤 및 이의 염, 바람직하게는 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤, 부틸파라벤, 부틸파라벤 나트륨; 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고;
- [0019] 더욱 바람직하게는 소르브산 또는 이의 염, 바람직하게는 소르브산나트륨, 소르브산칼륨, 소르브산칼슘; 벤조산 또는 이의 염, 바람직하게는 벤조산나트륨; 염화벤즈알코늄; 염화벤즈에토늄; 염화세틸피리디늄; 메타중아황산나트륨; 아세트산나트륨; 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 하나 이상의 수용성 보존제; 및
- [0020] - 불량한 수용성이거나, 매우 불량한 수용성이거나, 또는 수불용성인 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물
- [0021] 을 포함하는, 보존된 액체 수성 약제학적 조성물로서;
- [0022] 상기 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물의 15 내지 25°C 범위에서의 수용해도가 바람직하게는 다음과 같이 정의되고:
- [0023] 상기 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물은 상기 화합물을 가용화하기 위해 화합물 1g당 100ml를 초과하는 물을 사용해야 하는 경우 불량한 수용성이고; 화합물 1g당 1000ml를 초과하는 물을 사용해야 하는 경우 매우 불량한 수용성이며; 화합물 1g당 10,000ml를 초과하는 물을 사용해야 하는 경우 수불용성이고;
- [0024] 단, 바람직하게는, 불량한 수용성이거나, 매우 불량한 수용성이거나, 또는 수불용성인 약제학적 활성 화합물로서, 코르티코스테로이드, 특히 프레드니솔론 및 이의 프로드럭 프레드니솔론 아세테이트(US 제2004/152664호 참조), 및 플루오로퀴놀론, 특히 시프로플록사신, 가티플록사신, 목시플록사신, 시타플록사신, 로메플록사신, 그레파플록사신, 게미플록사신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 레보플록사신, 트로바플록사신 등(WO 제2004/089418호 참조)이 서로 독립적으로 배제되는,
- [0025] 보존된 액체 수성 약제학적 조성물이 제공된다.
- [0026] 본 발명은 또한, 다음의 징후들: 심장 질환, 특히 비후성 심근병증, 더욱 특히 심부전(HF), 울혈성 심부전(CHF), 급성 CHF, 비대상성 심내막염(DCE), 확장성 심근병증(DCM), 무증상성(잠복성) CHF, 무증상성 DCM, 비후성 심근병증(HCM), 제한성 심근병증(RCM), 및 HCM, RCM, DCM 및/또는 UCM으로 인한 심부전으로부터 선택되는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체, 바람직하게는 동물, 특히 반려 동물, 더욱 바람직하게는 말, 개 또는 고양이, 기니피그, 햄스터, 소, 염소, 양, 특히 고양이 또는 개의 치료 방법에 사용하기 위한 액체 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0027] 또한,
- [0028] - 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물, 하나 이상의 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체, 하나 이상의 수용성 보존제, 임의로 하나 이상의 산화방지제 및 임의로 적어도 하나의 수용성 중합체를 물에 첨가하고 교반하여 혼합하는 단계,
- [0029] - pH 조절제를 사용하여 pH 값을 조절하는 단계
- [0030] 를 포함하는, 약제학적 조성물의 제조 방법으로서,
- [0031] 상기 하나 이상의 수용성 보존제가 바람직하게는 상기 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물의 첨가 후에 첨가되는,
- [0032] 약제학적 조성물의 제조 방법이 개시된다.

- [0033] 본 발명의 주제는 또한,
- [0034] a) 본 발명에 따른 보존된 액체 수성 약제학적 조성물; 및
- [0035] b) 심장 질환, 바람직하게는 심부전 및/또는 비후성 심근병증의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에서, 심장 질환, 바람직하게는 심부전 및/또는 비후성 심근병증의 예방 및/또는 치료를 위해 상기 약제학적 조성물을 사용하는 것에 대한 정보를 포함하는 패키지 리플릿
- [0036] 을 포함하는 부품들의 키트(kit of parts)이다.

[0037] 본 발명의 약제학적 조성물이 선행 기술의 단점들을 극복할 수 있다는 것은 전혀 예상하지 못한 것이다. 난수용성이거나 수용성이 아닌 약제학적 활성 화합물, 예를 들면, 선행 기술로부터 공지된 피모벤단을 포함하는 경구 투여용 액체 수성 약제학적 조성물들은 보통, 정상적으로 달성되는 약제학적 활성 화합물의 낮은 농도로 인해 적합하지 않다.

[0038] 공지된 약제학적 활성 화합물은 EP 제0 008 391호에 개시되고 하기 화학식을 갖는 피모벤단(4,5-디하이드로-6-[2-(4-메톡시페닐)-1H-벤즈이미다졸-5-일]-5-메틸-3(2H)-피리다지논)이며, 상기 문헌은 그 전문이 참조로 본원에 인용된다:



[0039]

[0040] 피모벤단은 동물, 특히 개에서, 예를 들면, 확장성 심근병증(DCM) 또는 비대상성 심내막염(DCE)으로부터 기인하는 울혈성 심부전(CHF)의 치료를 위한 익히 공지된 화합물이다(WO 제2005/092343호). 추가로, 피모벤단은 또한 고양이에서 비후성 심근병증의 치료에 사용된다(WO 제2010/060874호). 피모벤단은 또한 사람의 심혈관 치료를 위한 약물 제품으로서 승인되었다.

[0041] EP 제0 439 030호 및 WO 제2005/08467호에 이미 기재된 바와 같이, 피모벤단 약물 물질은 물 중에서 불용성이다: 1g의 약물 물질이 10,000ml를 초과하는 물에 가용성이다. pH 7에서 피모벤단의 용해도는 단지 100ml당 약 0.1mg이다.

[0042] 수용액 중의 피모벤단의 용해도는 pH에 의존한다. 피모벤단의 용해도는 더 높은 pH 값(pH ≥ 3.0)에서보다 pH 1 내지 2.5에서 훨씬 더 높다. 그러나, 이러한 제형의 화학적 안정성 뿐만 아니라 국소 내성 및 기호성은 허용 가능하지 않다. 이는, 표적 용량이 오로지 약 pH 2.5 및 이보다 더 낮은 pH에 의해 달성될 수 있는 용액 중 약물 농도를 필요로 할 것이라는 사실 때문이다. 그러나, 농도는 pH ≥ 3.0에서 단순 수용액 중 가능한 값보다 훨씬 더 높아야 하며, 이는 동물이 삼켜야 하는 용적이 낮아지도록 할 것이다. 따라서, 최대 1.5mg/ml의 피모벤단을 포함하는 피모벤단 제형은 pH 7에서 약 1000 내지 1500 인자 만큼의 용해도 증가를 필요로 할 것이며, 이는 최근까지 경구 투여를 위한 선행 기술의 제형에서는 달성되지 않은 것이다.

[0043] 이에 반해, 불량한 수용성이거나, 매우 불량한 수용성이거나, 또는 수불용성인 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물을 포함하는 본 발명에 따른 보존된 액체 수성 약제학적 조성물은, 하나 이상의 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체의 도움하에, 수용액 중에서 피모벤단과 같은 약제학적 활성 화합물의 허용가능한 용해도를 제공한다. 이에 의해, 약제학적 활성 화합물의 허용가능한 농도가 존재하여 경구 투여 형태에서의 사용이 가능해진다.

[0044] 또한, 존재하는 하나 이상의 수용성 보존제는 본 발명의 약제학적 조성물의 필요한 저장 수명에 걸쳐 허용가능한 미생물 방부 효능을 보장한다.

[0045] 추가로, 그리고 전혀 예상하지 못하게, 상기 수용성 보존제들은 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체(들)의 존재하에 이들의 유효성을 유지하며, 즉 포함된 수용성 보존제는 사이클로텍스트린 성분들의 존재하에 실질적인 방부 효능을 갖는다.

[0046] 본 발명에 따른 보존된 액체 수성 약제학적 조성물은 경구 투여용으로 제형화될 수 있기 때문에, 주사 후 피하 조직 내의 염증과 같은 비경구 투여의 불리한 부작용들을 피할 수 있다. 또한, 상기 조성물은 비경구 투여의 경우에서와 같이 수의사에 의해 제공될 필요가 없다.

[0047] 또한 본 발명의 약제학적 조성물 중에 존재하는 고농도의 기호에 맞는 에테르화된 사이클로텍스트린-유도체로

인해, 동물 환자들에게 투여되는 경우의 기호성이 명백하게 우수한 것으로 밝혀졌다.

[0048] 그밖에, 수용성 중합체 및/또는 산화방지제와 같은 일부 부형제들의 첨가는 수용성 보존제의 보존 효과를 방해하지 않으면서, 사용되는 약제학적 활성 화합물의 농도를 추가로 증가시키고/시키거나 액체 약제학적 조성물을 추가로 안정화시키는 데 유리한 것으로 밝혀졌다.

[0049] **발명의 상세한 설명**

[0050] 본 발명의 양태들을 추가로 상세하게 기술하기 전에, 본원 및 첨부된 청구범위에서 사용된 바와 같은 단수 형태의 용어들("a", "an", 및 "the")은 문맥에서 별도로 명확하게 나타내지 않는 한 복수의 대상을 포함한다는 것을 주지해야 한다.

[0051] 별도로 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어들은, 본 발명이 속한 기술분야의 통상의 숙련가에 의해 흔히 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 모든 제공된 범위 및 값은 별도로 지시되지 않거나 당해 기술분야의 숙련가에게 별도로 공지되지 않은 한, 1 내지 5% 만큼 가변적일 수 있으며, 따라서, 용어 "약"은 설명 및 청구범위로부터 보통 생략되었다. 본원에 기술된 것들과 유사하거나 동등한 임의의 방법들 및 재료들이 본 발명의 실시 또는 시험에서 사용될 수 있긴 하지만, 바람직한 방법들, 장치들 및 재료들이 이하에 기술된다. 본원에 언급된 모든 문헌들은 본 발명과 관련하여 사용될 수 있는 문헌들에 보고된 바와 같은 물질들, 부형제들, 담체들 및 방법들을 기술하고 개시할 목적으로 참조로 본원에 인용된다. 본원에서는 본 발명이 종래 발명으로 인해 이러한 개시사항보다 선행하는 권리를 갖지 못함을 인정하는 것으로 간주되어서는 안된다.

[0052] 본 발명은, 하나 이상의 에테르화된 사이클로헥스트린 유도체 및 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물을 포함하는 약제학적 조성물이 상기에 기술된 단점들을 발생시키지 않으면서 보존될 수 있다는, 특히 포함된 수용성 보존제가 사이클로헥스트린 성분들의 존재하에 실질적인 방부 효능을 갖는다는 예상하지 못한 놀라운 발견에 기초한다.

[0053] 본 발명에 따르면, 보존된 액체 수성 약제학적 조성물이 제공된다. 용어 "수성"은 약제학적 조성물이 물을 용매로서 함유하고, 이에 의해 또한 하나 이상의 추가의 용매들이 임의로 존재할 수 있다는 의미로 이해되어야 한다. 하나의 바람직한 양태에 따르면 물은 이러한 약제학적 조성물의 유일한 용매이다.

[0054] 상기 액체 수성 약제학적 조성물은 불량한 수용성이거나, 매우 불량한 수용성이거나, 또는 수불용성인 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물을 포함한다. 유럽 약전에 따르면 15 내지 25°C 범위의 물 중 화합물의 용해도는 다음과 같이 정의된다:

[0055]		화합물 1g당 용매 ml
[0056]	매우 용이한 가용성	< 1
[0057]	용이한 가용성	1 내지 10
[0058]	가용성	>10 내지 30
[0059]	불충분한 가용성	>30 내지 100
[0060]	불량한 가용성	>100 내지 1,000
[0061]	매우 불량한 가용성	>1,000 내지 10,000
[0062]	수불용성	> 10,000.

[0063] 따라서, 본 발명에 따르면, 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물은 불량한 수용성이거나, 매우 불량한 수용성이거나, 또는 수불용성이다. 바람직하게는 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물은 상기 화합물을 가용화하기 위해 화합물 1g당 100ml를 초과하는 물을 사용해야 하는 경우 불량한 수용성이고; 화합물 1g당 1,000ml를 초과하는 물을 사용해야 하는 경우 매우 불량한 수용성이며; 화합물 1g당 10,000ml를 초과하는 물을 사용해야 하는 경우 수불용성이다.

[0064] 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물은 바람직하게는 벤즈이미다졸 유도체이다. 벤즈이미다졸 유도체는 바람직하게는 치환된 벤즈이미다졸이다. 본원에서 사용된 용어 "치환된 벤즈이미다졸"은 티아벤다졸, 푸베리다졸, 옥시벤다졸, 파르벤다졸, 캄벤다졸, 메벤다졸, 펜벤다졸, 플루벤다졸, 알벤다졸, 옥스펜다졸, 노코다졸, 아스테미솔 및 피모벤단, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 유도체, 대사산물 또는 프로드럭을 의미하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 가장 바람직하게는, 본원에서 사용된 용어 벤즈이미다졸 유도체는 피모벤단, 또는 이의 임의

의 약제학적으로 허용되는 염을 의미한다.

[0065] 또 다른 측면에서, 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물은 바람직하게는 옥시캄 유도체이다. 옥시캄 유도체는 바람직하게는 치환된 옥시캄이다. 본원에서 사용된 용어 "치환된 옥시캄"은 암피록시캄, 드록시캄, 로르녹시캄, 피록시캄, 테녹시캄 및 멜록시캄, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 유도체, 대사산물 또는 프로드럭을 의미하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 가장 바람직하게는, 본원에서 사용된 용어 옥시캄 유도체는 멜록시캄, 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염을 의미한다.

[0066] 또 다른 측면에서, 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물은 바람직하게는 이미다졸리논 유도체이다. 이미다졸리논 유도체는 바람직하게는 치환된 이미다졸리논이다. 본원에서 사용된 용어 "치환된 이미다졸리논"은 1-(4-클로로페닐)-4-(4-모르폴리닐)-2,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-온(이메피토인), 이의 약제학적으로 허용되는 염, 유도체, 대사산물 또는 프로드럭을 의미하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 가장 바람직하게는, 본원에서 사용된 용어 이미다졸리논 유도체는 1-(4-클로로페닐)-4-(4-모르폴리닐)-2,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-온(이메피토인), 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 염을 의미한다.

[0067] 또 다른 측면에서, 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물은 바람직하게는 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체이다. 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체는 바람직하게는 치환된 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체이다. 본원에서 사용된 용어 "치환된 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체"는 1-시아노-2-(4-사이클로프로필-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠, 이의 약제학적으로 허용되는 염, 유도체, 대사산물 또는 프로드럭을 의미하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 가장 바람직하게는, 본원에서 사용된 용어 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체는 1-시아노-2-(4-사이클로프로필-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠, 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 형태 및/또는 염을 의미하고, 여기서, 상기 약제학적으로 허용되는 형태는 바람직하게는 1-시아노-2-(4-사이클로프로필-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠과 하나 이상의 아미노산의 결정성 복합체이며, 바람직하게는 상기 하나 이상의 아미노산은 프롤린, 더욱 바람직하게는 L-프롤린이다.

[0068] 본 발명에 따른 액체 수성 약제학적 조성물은 본원에 개시된 바와 같은 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물, 특히 치환된 벤즈이미다졸 형태, 더욱 특히 피모벤단을, 바람직하게는 0.01g/100ml 내지 1g/100ml, 더욱 바람직하게는 0.05g/100ml 내지 0.5g/100ml, 가장 바람직하게는 0.1g/100ml 내지 0.25 g/100ml의 범위로 함유한다.

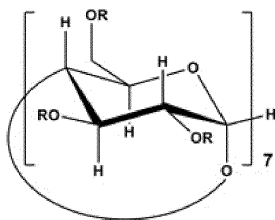
[0069] 경구 약제학적 조성물에 대해 허용가능한 pH 값에서의, 본원에 개시된 바와 같은 약제학적 활성 화합물, 바람직하게는 치환된 벤즈이미다졸, 예를 들면, 피모벤단의 낮은 수용해도로 인해, 하나 이상의 가용화 부형제를 제형에 첨가할 필요가 있다.

[0070] 본 발명에서 이러한 가용화 부형제는 하나 이상의 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체이다.

[0071] 본 발명에 따른 액체 수성 약제학적 조성물은 하나 이상의 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체를, 하나의 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체에 대해 바람직하게는 5g/100ml 내지 40g/100ml, 더욱 바람직하게는 10g/100ml 내지 35g/100ml, 가장 바람직하게는 20g/100ml 내지 35g/100ml의 범위 내에서 함유한다.

[0072] 본원에서 사용된 용어 "에테르화된 사이클로텍스트린 유도체"는 알파-, 베타- 또는 감마-사이클로텍스트린 에테르를 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 바람직하게는 본원에서 사용된 바와 같은 하나 이상의 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체는 에테르화된 β-사이클로텍스트린, 더욱 바람직하게는 화학식 I의 에테르화된 β-사이클로텍스트린을 의미한다:

[0073] 화학식 I



[0074]

[0075] 상기 화학식 I에서, 잔기 R은 서로 독립적으로 하이드록시알킬 그룹이고, 잔기 R 중 일부는 임의로 서로 독립적으로 알킬 그룹일 수 있다. 화학식 I의 부분적으로 에테르화된 β-사이클로텍스트린이 바람직하게 사용되며, 여기서 잔기 R은 서로 독립적으로 하이드록시에틸, 하이드록시프로필 또는 디하이드록시프로필 그룹이다. 임의

로, 잔기 R 중 일부는 예를 들면 메틸 또는 에틸 그룹일 수 있다.

- [0076] DE 제31 18 218호로부터 공지된 바와 같이 β-사이클로텍스트린 분자 내에 7개 내지 14개의 메틸 그룹을 갖는 부분적으로 메틸화된 β-사이클로텍스트린의 사용은 본 발명에 속하지 않는다.
- [0077] 메틸, 에틸 등과 같은 알킬 그룹만을 포함하는 β-사이클로텍스트린의 부분 에테르는, 이들이 바람직하게는 아래에 정의된 바와 같이 0.05 내지 0.2의 낮은 치환도를 갖는 경우, 본 발명에 따라 특히 적합할 수 있다.
- [0078] 더욱 바람직하게는, 본원에서 사용된 바와 같은 하나 이상의 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체는 하이드록시 에틸-β-사이클로텍스트린, 하이드록시프로필-β-사이클로텍스트린, 디하이드록시프로필-β-사이클로텍스트린, 설포부틸-에테르-β-사이클로텍스트린이다.
- [0079] 가장 바람직하게는, 본원에서 사용된 바와 같은 하나 이상의 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체는 유럽 약전에서 하이드록시프로필베타텍스트라고 지칭되는 하이드록시프로필-β-사이클로텍스트린(HPβCD)이다. 약제학적 등급의 하이드록시프로필-β-사이클로텍스트린(HPβCD)은 예를 들면 상품명 Cavasol® W7 HP Pharma 하에 시판되며 독일 소재의 바커(Wacker)로부터 주문가능하다.
- [0080] 베타-사이클로텍스트린은 7개의 무수 글루코스 단위들로 이루어진 환 구조를 갖는 화합물이며; 이는 사이클로헥타아미로스라고도 지칭된다. 7개의 글루코스 환 각각은 에테르화될 수 있는 3개의 하이드록시 그룹을 2-, 3- 및 6-위치에 함유한다. 본 발명에 따라 사용되는 부분적으로 에테르화된 하나 이상의 β-사이클로텍스트린 유도체에서는 이들 하이드록시 그룹들 중 일부만이 하이드록시알킬 그룹으로, 그리고 임의로는 추가로 알킬 그룹으로 에테르화된다. 상응하는 알킬렌 옥사이드와의 반응에 의해 수행될 수 있는 하이드록시알킬 그룹과의 에테르화 시에, 치환도는 몰 치환(MS)으로서, 즉 무수 글루코스 단위당 알킬렌 옥사이드(몰)로서 언급된다(미국 특허 제3,459,731호, 컬럼 4 비교). 본 발명에 따라 사용되는 β-사이클로텍스트린의 하이드록시알킬 에테르에서, 몰 치환은 바람직하게는 0.05 내지 10, 더욱 바람직하게는 0.2 내지 2이다. 약 0.40 내지 약 1.50의 몰 치환이 특히 바람직하다. 알킬 그룹과의 에테르화는 글루코스 단위당 치환도(DS)로서 직접적으로 언급될 수 있으며, 이는 상기에 언급된 바와 같이 완전 치환에 대해 3이다. 바람직하게는 하이드록시알킬 그룹 외에 또한 알킬 그룹, 특히 메틸 또는 에틸 그룹을 최대 0.05 내지 2.0, 더욱 바람직하게는 0.2 내지 1.5의 치환도로 포함하는 부분적으로 에테르화된 β-사이클로텍스트린이 본 발명 내에서 사용된다. 가장 바람직하게는 알킬 그룹에 의한 치환도는 약 0.5 내지 약 1.2이다.
- [0081] 가용화 부형제로서 하이드록시프로필-β-사이클로텍스트린(HPβCD)은 매우 유리한 효과들을 나타냈으며, 사용될 약제학적 활성 화합물, 예를 들면, 피코벤단 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용해도에 있어서 최대의 증가를 가져왔다.
- [0082] 사용 기간 동안 용액 중의 미생물 성장을 방지하기 위해 하나 이상의 수용성 보존제가 액체 수성 약제학적 조성물에 첨가된다. 따라서, 본 발명의 액체 수성 약제학적 조성물은 하나 이상의 수용성 보존제를 포함한다. 하나 이상의 수용성 보존제는 바람직하게는 소르브산 또는 이의 염, 바람직하게는 소르브산나트륨, 소르브산칼륨, 소르브산칼슘; 벤조산 또는 이의 염, 바람직하게는 벤조산나트륨; 염화벤즈알코늄; 염화벤즈에토늄; 염화세틸피리디늄; 메타중아황산나트륨; 아세트산나트륨; 파라벤 및 이의 염, 바람직하게는 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤, 부틸파라벤, 부틸파라벤 나트륨; 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 더욱 바람직한 양태에서, 하나 이상의 수용성 보존제는 소르브산 또는 이의 염, 바람직하게는 소르브산나트륨, 소르브산칼륨, 소르브산칼슘; 벤조산 또는 이의 염, 바람직하게는 벤조산나트륨; 염화벤즈알코늄; 염화벤즈에토늄; 염화세틸피리디늄; 메타중아황산나트륨; 아세트산나트륨; 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 소르브산 또는 이의 염이 특히 바람직하다.
- [0083] 본 발명에 따른 액체 수성 약제학적 조성물은 하나 이상의 수용성 보존제를 바람직하게는 0.05g/100ml 내지 3.0g/100ml, 더욱 바람직하게는 0.10g/100ml 내지 1.0g/100ml, 가장 바람직하게는 0.20g/100ml 내지 0.40g/100ml의 범위로 함유한다.
- [0084] 상기에 개시된 수용성 보존제는 사이클로텍스트린 복합체로부터 약제학적 활성 화합물을 치환시키지 않는다. 추가로, 그리고 전혀 예상하지 못하게, 상기 수용성 보존제들은 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체의 존재하에 이들의 유효성을 유지한다.
- [0085] 따라서, 상기에 열거된 바와 같은 수용성 보존제는 수의학에서의 경구적 및/또는 비경구적 사용에, 바람직하게는 경구적 사용에 특히 적합한 보존된 사이클로텍스트린-함유 약제학적 조성물의 제공을 가능하게 한다.

- [0086] 따라서, 하나의 측면에 따르면, 본 발명은 하나 이상의 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체, 하나 이상의 수용성 보존제, 및 본원에 개시된 바와 같은 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물, 특히 치환된 벤즈이미다졸 형태, 더욱 특히 피모벤단을 포함하는 보존된 액체 수성 약제학적 조성물에 관한 것이며, 여기서 상기 하나 이상의 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체는 알파-, 베타- 및/또는 감마-사이클로텍스트린 에테르로부터 선택된다.
- [0087] 추가의 측면에 따르면, 본 발명은 하나 이상의 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체, 하나 이상의 수용성 보존제, 및 본원에 개시된 바와 같은 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물, 특히 치환된 벤즈이미다졸 형태, 더욱 특히 피모벤단을 포함하는, 상기에 기술된 바와 같은 보존된 액체 수성 약제학적 조성물에 관한 것이며, 여기서 상기 하나 이상의 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체는 에테르화된 β-사이클로텍스트린이다. 바람직하게는, 에테르화된 β-사이클로텍스트린은 하이드록시에틸-β-사이클로텍스트린, 하이드록시프로필-β-사이클로텍스트린, 또는 디하이드록시프로필-β-사이클로텍스트린이다. 더욱 바람직하게는, 에테르화된 β-사이클로텍스트린은 유럽 약전에서 하이드록시프로필베타덱스라고 지칭되는 하이드록시프로필-β-사이클로텍스트린(HPβCD)이다.
- [0088] 본 발명에 따른 보존된 액체 수성 약제학적 조성물은 하나 이상의 부형제를 함유할 수 있다. 상기 하나 이상의 부형제는 산화방지제, 수용성 중합체, 완충제, pH 조절제, 착색제, 또는 풍미제를 포함하는 맛-차폐 성분들로 이루어진 그룹으로부터 선택될 수 있다.
- [0089] 바람직하게는 적어도 하나의 수용성 산화방지제 및/또는 적어도 하나의 수용성 중합체가 사용될 수 있다. 더욱 바람직하게는, 적어도 하나의 수용성 산화방지제 및 적어도 하나의 수용성 중합체가 부형제로서 첨가된다.
- [0090] 바람직한 양태에서, 본 발명의 액체 수성 약제학적 조성물은 적어도 하나의 수용성 산화방지제 및/또는 적어도 하나의 수용성 중합체, 더욱 바람직하게는 적어도 하나의 수용성 산화방지제 및 적어도 하나의 수용성 중합체를 추가로 포함한다.
- [0091] 따라서, 바람직한 양태에 따르면, 본 발명은
- [0092] - 하나 이상의 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체,
- [0093] - 하나 이상의 수용성 보존제로서;
- [0094] 바람직하게는 소르브산 또는 이의 염, 바람직하게는 소르브산나트륨, 소르브산칼륨, 소르브산칼슘; 벤조산 또는 이의 염, 바람직하게는 벤조산나트륨; 염화벤즈알코늄; 염화벤즈에토늄; 염화세틸피리디늄; 메타중아황산나트륨; 아세트산나트륨; 파라벤 및 이의 염, 바람직하게는 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤, 부틸파라벤, 부틸파라벤 나트륨; 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,
- [0095] 더욱 바람직하게는 소르브산 또는 이의 염, 바람직하게는 소르브산나트륨, 소르브산칼륨, 소르브산칼슘; 벤조산 또는 이의 염, 바람직하게는 벤조산나트륨; 염화벤즈알코늄; 염화벤즈에토늄; 염화세틸피리디늄; 메타중아황산나트륨; 아세트산나트륨; 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 하나 이상의 수용성 보존제;
- [0096] - 불량한 수용성이거나, 매우 불량한 수용성이거나, 또는 수불용성인 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물로서;
- [0097] 단, 바람직하게는, 불량한 수용성이거나, 매우 불량한 수용성이거나, 또는 수불용성인 약제학적 활성 화합물로서, 코르티코스테로이드, 특히 프레드니솔론 및 이의 프로드럭 프레드니솔론 아세테이트(US 제2004/152664호 참조), 및 플루오로퀴놀론, 특히 시프로플록사신, 가티플록사신, 목시플록사신, 시타플록사신, 로메플록사신, 그레파플록사신, 게미플록사신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 레보플록사신, 트로바플록사신 등(WO 제2004/089418호 참조)이 서로 독립적으로 배제되는, 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물; 및
- [0098] - 적어도 하나의 수용성 산화방지제
- [0099] 를 포함하는, 보존된 액체 수성 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0100] 본 발명에 따르면, 액체 수성 약제학적 조성물은 적어도 하나의 수용성 산화방지제를 포함하는 것이 바람직하며, 그 이유는 수용성 보존제와 산화방지제의 조합이 수용성 보존제를 안정화시키는 데 특히 바람직하기 때문이다. 수용성이면서 문제화되는 단지 소수의 산화방지제, 예를 들면, 자유-라디칼 스캐빈저, 환원제 및/또는 킬레이트제가 공지되어 있다. 사용될 수 있는 수용성 산화방지제는 아스코르브산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 특히 아스코르브산나트륨; 시트르산(무수 및/또는 일수화물) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 특히 시트르산나트륨; 에리소르빈산; 푸마르산; 말산; 모노티오글리세롤; 인산; 메타중아황산나트륨; 메타중아황산칼륨; 프로피온산; 중아황산나트륨; 아황산나트륨; 레스베라트롤, 부틸하이드록시아니솔, 갈레이트 유

도체, 특히 프로필갈레이트, 또는 이의 조합, 바람직하게는 아스코르브산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 시트르산(무수 및/또는 일수화물) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 메타중아황산나트륨, 또는 메타중아황산칼륨을 포함한다. 아스코르브산 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 특히 바람직하다.

- [0101] 하나 이상의 수용성 보존제, 바람직하게는 이의 산 또는 염 형태, 및 적어도 하나의 수용성 산화방지제를 포함하는 보존제 시스템은 약제학적 조성물 중의 약제학적 활성 화합물의 농도에 대해 부정적인 효과를 갖지 않으면서, 상기에 기술된 액체 수성 약제학적 조성물을 보존하는 데 특히 효과적인 것으로 나타났다. 따라서, 바람직한 양태에서, 본 발명의 액체 수성 약제학적 조성물은 하나 이상의 수용성 보존제 및 적어도 하나의 수용성 산화방지제를 포함한다.
- [0102] 특히 소르브산 또는 이의 염은, 사이클로텍스트린을 함유하지 않는 용액 중에서보다 더 높은 농도에서이긴 하지만, 유리한 특성들을 나타내고 액체 수성 약제학적 조성물을 적절하게 보존시키는 것으로 밝혀졌다. 향미생물 보존의 관점에서부터, 2.5 내지 4.5, 특히 3.5의 pH 범위는 (1) 산성 범위 내이고(심지어 보존제 없이 개선된 향미생물 활성) (2) 소르브산에 대한 산 해리 상수(pK_a) 값인 4.75보다 훨씬 아래라는 점에서 유리하다. 단지 pK_a 미만의 pH 값에서 대부분의 소르브산은 양성자화된(하전되지 않은) 상태로 존재하며, 이는 세균 및 진균의 세포막을 통한 확산에 필수적이다.
- [0103] 추가로, 적어도 하나의 수용성 산화방지제의 존재는 본 발명의 약제학적 조성물에 대해 긍정적인 영향을 갖는다:
- [0104] 수용성 산화방지제, 바람직하게는 아스코르브산 또는 이의 염은 제형 중에서 하나 이상의 수용성 보존제, 예를 들면, 소르브산 또는 이의 염을 화학적으로 안정화시키는 것으로 밝혀졌다. 추가로, 적어도 하나의 산화방지제가 존재하는 경우 하나 이상의 수용성 보존제의 용해도가 증가될 수 있다. 아스코르브산의 첨가에 의해 소르브산의 용해도가 약 0.25%(m/V) 증가한 것이 시험에 의해 입증되었다.
- [0105] 추가로, 소르브산 및 소르브산칼륨과 같은 일부 수용성 보존제는 산화에 민감하므로 적어도 하나의 산화방지제가 바람직하게 첨가되어야 한다.
- [0106] 소량의 산화방지제가 본 발명에 따른 약제학적 조성물을 위해 이로우 수 있다.
- [0107] 추가의 측면에서, 본 발명에 따른 액체 수성 약제학적 조성물은 적어도 하나의 수용성 산화방지제를 바람직하게는 0.2g/100ml 내지 2.0g/100ml, 특히 0.3g/100ml 내지 1.0g/100ml의 범위로 포함한다.
- [0108] 추가의 측면에서, 본 발명에 따른 액체 수성 약제학적 조성물은 바람직하게는 0.1 내지 10, 특히 0.1 내지 1.5, 가장 바람직하게는 0.2 내지 0.8의 수용성 보존제 및 산화방지제의 비를 포함한다.
- [0109] 본 발명에 따르면, 하나 이상의 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체의 도움하에 용해되는 약제학적 활성 화합물의 농도는 적어도 하나의 수용성 중합체의 첨가에 의해 추가로 증가될 수 있는 것으로 밝혀졌다.
- [0110] 수용성 중합체는 보존제의 유효성에 영향을 미치지 않는 것으로 밝혀졌다. 또한, 기술된 자가-조립된 복합체의 형성 및/또는 응집물의 형성은 이러한 응집물을 가용화하고 안정화시키는 부형제, 예를 들면, 셀룰로스 유도체와 같은 수용성 중합체에 의해 추가로 감소될 수 있거나 완전히 방지될 수 있다. 또한, 이러한 수용성 중합체를 제형 내에 포함시키는 것은 경구 용액의 점도를 최적화하여 예컨대 플라스틱 시린지로부터의 투약을 용이하게 하기 위해 사용될 수 있다.
- [0111] 본 발명에 따르면, 적어도 하나의 수용성 중합체는 바람직하게는 5,000 내지 500,000g/mol, 더욱 바람직하게는 10,000 내지 300,000g/mol, 더욱 더 바람직하게는 15,000 내지 200,000g/mol, 더욱 더 바람직하게는 20,000 내지 200,000g/mol의 몰 질량을 갖는다. 상기 수용성 중합체의 예시는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(하이프로멜로스, HPMC), 하이드록시프로필 셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 하이드록시에틸메틸 셀룰로스, 에틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐아세테이트 뿐만 아니라 이들의 조합 또는 공중합체, 바람직하게는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(하이프로멜로스)이다.
- [0112] 본 발명에 따른 액체 수성 약제학적 조성물은 임의로 적어도 하나의 수용성 중합체를 바람직하게는 0.01g/100ml 내지 0.75g/100ml, 더욱 바람직하게는 0.02g/100ml 내지 0.50g/100ml, 가장 바람직하게는 0.05g/100ml 내지 0.30g/100ml의 범위로 함유한다.
- [0113] 따라서, 바람직한 양태에 따르면, 본 발명은

- [0114] - 하나 이상의 에테르화된 사이클로헥스트린 유도체;
- [0115] - 하나 이상의 수용성 보존제로서;
- [0116] 바람직하게는 소르브산 또는 이의 염, 바람직하게는 소르브산나트륨, 소르브산칼륨, 소르브산칼슘; 벤조산 또는 이의 염, 바람직하게는 벤조산나트륨; 염화벤즈알코늄; 염화벤즈에토늄; 염화세틸피리디늄; 메타중아황산나트륨; 아세트산나트륨; 파라벤 및 이의 염, 바람직하게는 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤, 부틸파라벤, 부틸파라벤 나트륨; 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,
- [0117] 더욱 바람직하게는 소르브산 또는 이의 염, 바람직하게는 소르브산나트륨, 소르브산칼륨, 소르브산칼슘; 벤조산 또는 이의 염, 바람직하게는 벤조산나트륨; 염화벤즈알코늄; 염화벤즈에토늄; 염화세틸피리디늄; 메타중아황산나트륨; 아세트산나트륨; 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 하나 이상의 수용성 보존제;
- [0118] - 불량한 수용성이거나, 매우 불량한 수용성이거나, 또는 수불용성인 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물로서;
- [0119] 단, 바람직하게는, 불량한 수용성이거나, 매우 불량한 수용성이거나, 또는 수불용성인 약제학적 활성 화합물로서, 코르티코스테로이드, 특히 프레드니솔론 및 이의 프로드럭 프레드니솔론 아세테이트(US 제2004/152664호 참조), 및 플루오로퀴놀론, 특히 시프로플록사신, 가티플록사신, 목시플록사신, 시타플록사신, 로메플록사신, 그레파플록사신, 게미플록사신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 레보플록사신, 트로바플록사신 등(WO 제2004/089418호 참조)이 서로 독립적으로 배제되는, 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물; 및
- [0120] - 적어도 하나의 수용성 중합체
- [0121] 를 포함하는, 보존된 액체 수성 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0122] 본 발명에 따르면, 경구적 사용을 위한 약제학적 조성물의 pH는 바람직하게는 2 내지 10, 더욱 바람직하게는 3 내지 10, 더욱 바람직하게는 3 내지 8, 더욱 바람직하게는 3.1 내지 8, 더욱 바람직하게는 3 내지 7, 더욱 더 바람직하게는 3.2 내지 7, 더욱 더 바람직하게는 2.5 내지 5, 가장 바람직하게는 3 내지 5의 pH 값을 갖는다. pH 3.3 내지 6, 특히 3.4 내지 5, 특히 3.4 내지 4가 특히 바람직하다. 바람직하게는 가장 낮은, 그러나 여전히 허용가능한 pH 값을 사용함으로써, 피모넨단과 같은 본원에 개시된 약제학적 활성 화합물의 용해도를 더 높은 pH 값에서의 용해도에 비해 추가로 증가시키는 것이 가능하다. 더 높은 pH 값에 비해 약제학적 활성 화합물의 더 양호한 용해도 이외에도, 더 낮은 pH 값의 범위는 개선된 방부 효능의 추가의 이점을 갖는다. 개선된 방부 효능은 적절한 보존 효과를 달성하는 데 필요한 주어진 보존제의 더 낮은 농도를 초래한다.
- [0123] 추가의 바람직한 양태에 따르면, 본 발명은
- [0124] - 하나 이상의 에테르화된 사이클로헥스트린 유도체;
- [0125] - 하나 이상의 수용성 보존제로서;
- [0126] 바람직하게는 소르브산 또는 이의 염, 바람직하게는 소르브산나트륨, 소르브산칼륨, 소르브산칼슘; 벤조산 또는 이의 염, 바람직하게는 벤조산나트륨; 염화벤즈알코늄; 염화벤즈에토늄; 염화세틸피리디늄; 메타중아황산나트륨; 아세트산나트륨; 파라벤 및 이의 염, 바람직하게는 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤, 부틸파라벤, 부틸파라벤 나트륨; 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,
- [0127] 더욱 바람직하게는 소르브산 또는 이의 염, 바람직하게는 소르브산나트륨, 소르브산칼륨, 소르브산칼슘; 벤조산 또는 이의 염, 바람직하게는 벤조산나트륨; 염화벤즈알코늄; 염화벤즈에토늄; 염화세틸피리디늄; 메타중아황산나트륨; 아세트산나트륨; 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 하나 이상의 수용성 보존제;
- [0128] - 불량한 수용성이거나, 매우 불량한 수용성이거나, 또는 수불용성인 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물로서;
- [0129] 단, 바람직하게는, 불량한 수용성이거나, 매우 불량한 수용성이거나, 또는 수불용성인 약제학적 활성 화합물로서, 코르티코스테로이드, 특히 프레드니솔론 및 이의 프로드럭 프레드니솔론 아세테이트(US 제2004/152664호 참조), 및 플루오로퀴놀론, 특히 시프로플록사신, 가티플록사신, 목시플록사신, 시타플록사신, 로메플록사신, 그레파플록사신, 게미플록사신, 노르플록사신, 오픈플록사신, 레보플록사신, 트로바플록사신 등(WO 제2004/089418호 참조)이 서로 독립적으로 배제되는, 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물;
- [0130] - 적어도 하나의 수용성 산화방지제; 및
- [0131] - 적어도 하나의 수용성 중합체

- [0132] 를 포함하는, 보존된 액체 수성 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0133] 추가의 측면에 따르면, 본 발명은 적어도 하나의 치환된 벤즈이미다졸 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 치환된 옥시캄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 치환된 이미다졸리논 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 치환된 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 형태 및/또는 염 형태의 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물, 에테르화된 β -사이클로텍스트린 형태의 하나 이상의 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체, 하나 이상의 수용성 보존제, 임의로 적어도 하나의 수용성 중합체 및 임의로 적어도 하나의 수용성 산화방지제를 포함하는, 상기에 기술된 바와 같은 액체 수성 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0134] 따라서, 본 발명은 바람직하게는
- [0135] a) 치환된 벤즈이미다졸 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 형태의 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물, 바람직하게는 티아벤다졸, 푸베리다졸, 옥시벤다졸, 파르벤다졸, 캄벤다졸, 메벤다졸, 퀘벤다졸, 플루벤다졸, 알벤다졸, 옥스펜다졸, 노코다졸, 아스테미솔 또는 피모넨단, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 더욱 바람직하게는 피모넨단 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;
- [0136] b) 에테르화된 β -사이클로텍스트린 형태의 하나 이상의 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체, 바람직하게는 하이드록시에틸- β -사이클로텍스트린, 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린, 디하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린, 더욱 바람직하게는 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린(HP β CD);
- [0137] c) 하나 이상의 수용성 보존제, 바람직하게는 소르브산 또는 이의 염, 벤조산 또는 이의 염, 염화벤즈알코늄, 염화벤즈에토늄, 염화세틸피리디늄, 메타중아황산나트륨, 아세트산나트륨; 파라벤 및 이의 염, 바람직하게는 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤, 부틸파라벤, 부틸파라벤 나트륨; 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는 소르브산 또는 이의 염, 바람직하게는 소르브산나트륨, 소르브산칼륨, 소르브산칼슘; 벤조산 또는 이의 염, 바람직하게는 벤조산나트륨; 염화벤즈알코늄; 염화벤즈에토늄; 염화세틸피리디늄; 메타중아황산나트륨; 아세트산나트륨; 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 가장 바람직하게는 소르브산 또는 이의 염인, 하나 이상의 수용성 보존제;
- [0138] d) 임의로, 그러나 바람직한 양태에 따라, 적어도 하나의 수용성 산화방지제, 바람직하게는 아스코르브산 또는 이의 염; 시트르산(무수 및/또는 일수화물) 또는 이의 염; 메타중아황산나트륨, 메타중아황산칼륨 또는 레스베라트롤; 및
- [0139] e) 임의로, 그러나 바람직한 양태에 따라, 5,000 내지 500,000g/mol, 바람직하게는 10,000 내지 300,000g/mol, 더욱 더 바람직하게는 15,000 내지 200,000g/mol, 더욱 더 바람직하게는 20,000 내지 200,000g/mol의 물 질량을 갖는 적어도 하나의 수용성 중합체, 바람직하게는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 또는 메틸셀룰로스, 더욱 바람직하게는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(하이프로멜로스)
- [0140] 를 포함하는, 상기에 기술된 바와 같은 액체 수성 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0141] 따라서, 본 발명은 바람직하게는
- [0142] a) 치환된 옥시캄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 형태의 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물, 바람직하게는 암피록시캄, 드록시캄, 로르녹시캄, 피록시캄, 테녹시캄 및 벨록시캄, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 더욱 바람직하게는 벨록시캄 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;
- [0143] b) 에테르화된 β -사이클로텍스트린 형태의 하나 이상의 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체, 바람직하게는 하이드록시에틸- β -사이클로텍스트린, 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린, 디하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린, 더욱 바람직하게는 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린(HP β CD);
- [0144] c) 하나 이상의 수용성 보존제, 바람직하게는 소르브산 또는 이의 염, 벤조산 또는 이의 염, 염화벤즈알코늄, 염화벤즈에토늄, 염화세틸피리디늄, 메타중아황산나트륨, 아세트산나트륨; 파라벤 및 이의 염, 바람직하게는 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤, 부틸파라벤, 부틸파라벤 나트륨; 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는 소르브산 또는 이의 염, 바람직하게는 소르브산나트륨, 소르브산칼륨, 소르브산칼슘; 벤조산 또는 이의 염, 바람직하게는 벤조산나트륨; 염화벤즈알코늄; 염화벤즈에토늄; 염화세틸피리디늄; 메타중아황산나트륨; 아세트산나트륨; 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 가장 바람직하게는 소르브산 또는 이의 염인, 하나 이상의 수용성 보존제;
- [0145] d) 임의로, 그러나 바람직한 양태에 따라, 적어도 하나의 수용성 산화방지제, 바람직하게는 아스코르브산 또는

이의 염; 시트르산(무수 및/또는 일수화물) 또는 이의 염; 메타중아황산나트륨, 메타중아황산칼륨 또는 레스베라트롤; 및

- [0146] e) 임의로, 그러나 바람직한 양태에 따라, 5,000 내지 500,000g/mol, 바람직하게는 10,000 내지 300,000g/mol, 더욱 더 바람직하게는 15,000 내지 200,000g/mol, 더욱 더 바람직하게는 20,000 내지 200,000g/mol의 몰 질량을 갖는 적어도 하나의 수용성 중합체, 바람직하게는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 또는 메틸셀룰로스, 더욱 바람직하게는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(하이프로멜로스)
- [0147] 를 포함하는, 상기에 기술된 바와 같은 액체 수성 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0148] 따라서, 본 발명은 바람직하게는
- [0149] a) 치환된 이미다졸리논 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 형태의 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물, 바람직하게는 1-(4-클로로페닐)-4-(4-모르폴리닐)-2,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-온(이메피토인) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염;
- [0150] b) 에테르화된 β-사이클로덱스트린 형태의 하나 이상의 에테르화된 사이클로덱스트린 유도체, 바람직하게는 하이드록시에틸-β-사이클로덱스트린, 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린, 디하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린, 더욱 바람직하게는 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린(HPβCD);
- [0151] c) 하나 이상의 수용성 보존제, 바람직하게는 소르브산 또는 이의 염, 벤조산 또는 이의 염, 염화벤즈알코늄, 염화벤즈에토늄, 염화세틸피리디늄, 메타중아황산나트륨, 아세트산나트륨; 파라벤 및 이의 염, 바람직하게는 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤, 부틸파라벤, 부틸파라벤 나트륨; 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는 소르브산 또는 이의 염, 바람직하게는 소르브산나트륨, 소르브산칼륨, 소르브산칼슘; 벤조산 또는 이의 염, 바람직하게는 벤조산나트륨; 염화벤즈알코늄; 염화벤즈에토늄; 염화세틸피리디늄; 메타중아황산나트륨; 아세트산나트륨; 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 가장 바람직하게는 소르브산 또는 이의 염인, 하나 이상의 수용성 보존제;
- [0152] d) 임의로, 그러나 바람직한 양태에 따라, 적어도 하나의 수용성 산화방지제, 바람직하게는 아스코르브산 또는 이의 염; 시트르산(무수 및/또는 일수화물) 또는 이의 염; 메타중아황산나트륨, 메타중아황산칼륨 또는 레스베라트롤; 및
- [0153] e) 임의로, 그러나 바람직한 양태에 따라, 5,000 내지 500,000g/mol, 바람직하게는 10,000 내지 300,000g/mol, 더욱 더 바람직하게는 15,000 내지 200,000g/mol, 더욱 더 바람직하게는 20,000 내지 200,000g/mol의 몰 질량을 갖는 적어도 하나의 수용성 중합체, 바람직하게는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 또는 메틸셀룰로스, 더욱 바람직하게는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(하이프로멜로스)
- [0154] 를 포함하는, 상기에 기술된 바와 같은 액체 수성 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0155] 따라서, 본 발명은 바람직하게는
- [0156] a) 치환된 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 형태의 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물, 바람직하게는 1-시아노-2-(4-사이클로프로필-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠, 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 더욱 바람직하게는 1-시아노-2-(4-사이클로프로필-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠, 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 형태 및/또는 염(여기서, 상기 약제학적으로 허용되는 형태는 바람직하게는 1-시아노-2-(4-사이클로프로필-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠과 하나 이상의 아미노산의 결정성 복합체이고, 바람직하게는 상기 하나 이상의 아미노산은 프롤린, 더욱 바람직하게는 L-프롤린이다);
- [0157] b) 에테르화된 β-사이클로덱스트린 형태의 하나 이상의 에테르화된 사이클로덱스트린 유도체, 바람직하게는 하이드록시에틸-β-사이클로덱스트린, 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린, 디하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린, 더욱 바람직하게는 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린(HPβCD);
- [0158] c) 하나 이상의 수용성 보존제, 바람직하게는 소르브산 또는 이의 염, 벤조산 또는 이의 염, 염화벤즈알코늄, 염화벤즈에토늄, 염화세틸피리디늄, 메타중아황산나트륨, 아세트산나트륨; 파라벤 및 이의 염, 바람직하게는 메틸파라벤, 에틸파라벤, 프로필파라벤, 부틸파라벤, 부틸파라벤 나트륨; 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 더욱 바람직하게는 소르브산 또는 이의 염, 바람직하게는 소르브산나트륨, 소르브산칼륨, 소르브산칼슘; 벤조산 또는 이의 염, 바람직하게는 벤조산나트륨; 염화벤즈알코늄; 염화벤즈에토늄; 염화세틸피리디

늄; 메타중아황산나트륨; 아세트산나트륨; 또는 이의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되고, 가장 바람직하게는 소르브산 또는 이의 염인, 하나 이상의 수용성 보존제;

- [0159] d) 임의로, 그러나 바람직한 양태에 따라, 적어도 하나의 수용성 산화방지제, 바람직하게는 아스코르브산 또는 이의 염; 시트르산(무수 및/또는 일수화물) 또는 이의 염; 메타중아황산나트륨, 메타중아황산칼륨 또는 레스베라트롤; 및
- [0160] e) 임의로, 그러나 바람직한 양태에 따라, 5,000 내지 500,000g/mol, 바람직하게는 10,000 내지 300,000g/mol, 더욱 더 바람직하게는 15,000 내지 200,000g/mol, 더욱 더 바람직하게는 20,000 내지 200,000g/mol의 물 질량을 갖는 적어도 하나의 수용성 중합체, 바람직하게는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 또는 메틸셀룰로스, 더욱 바람직하게는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(하이프로멜로스)
- [0161] 를 포함하는, 상기에 기술된 바와 같은 액체 수성 약제학적 조성물에 관한 것이다.
- [0162] 본 발명에 따른 액체 수성 약제학적 조성물은 바람직하게는:
- [0163] a) 0.01g/100ml 내지 1g/100ml의 치환된 벤즈이미다졸 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 피모벤단 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 치환된 옥시캅 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 멜록시캅 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 치환된 이미다졸리논 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 1-(4-클로로페닐)-4-(4-모르폴리닐)-2,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-온(이메피토인) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 치환된 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 형태 및/또는 염, 바람직하게는 1-시아노-2-(4-사이클로프로필-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠, 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 형태 및/또는 염(여기서, 상기 약제학적으로 허용되는 형태는 바람직하게는 1-시아노-2-(4-사이클로프로필-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠과 하나 이상의 아미노산의 결정성 복합체이고, 바람직하게는 상기 하나 이상의 아미노산은 프롤린, 더욱 바람직하게는 L-프롤린이다);
- [0164] b) 5g/100ml 내지 40g/100ml의 하나 이상의 에테르화된 사이클로텍스트린-유도체, 바람직하게는 하이드록시프로필-β-사이클로텍스트린;
- [0165] c) 0.05g/100ml 내지 3.0g/100ml의 적어도 하나의 수용성 보존제, 바람직하게는 소르브산 또는 이의 염;
- [0166] d) 임의로, 그러나 바람직한 양태에 따라, 0.2g/100ml 내지 2.0g/100ml의 적어도 하나의 수용성 산화방지제, 바람직하게는 아스코르브산 또는 이의 염 및
- [0167] e) 임의로, 그러나 바람직한 양태에 따라, 0.01g/100ml 내지 0.75g/100ml의 적어도 하나의 수용성 중합체, 바람직하게는 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(하이프로멜로스)
- [0168] 를 포함한다.
- [0169] 또 다른 측면에 따르면, 본 발명에 따른 액체 수성 약제학적 조성물은 바람직하게는:
- [0170] a) 0.1g/100ml 내지 0.25g/100ml의 피모벤단 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 멜록시캅 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 1-(4-클로로페닐)-4-(4-모르폴리닐)-2,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-온(이메피토인) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 1-시아노-2-(4-사이클로프로필-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠, 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 형태 및/또는 염(여기서, 상기 약제학적으로 허용되는 형태는 바람직하게는 1-시아노-2-(4-사이클로프로필-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠과 하나 이상의 아미노산의 결정성 복합체이고, 바람직하게는 상기 하나 이상의 아미노산은 프롤린, 더욱 바람직하게는 L-프롤린이다);
- [0171] b) 20g/100ml 내지 35g/100ml의 하이드록시프로필-β-사이클로텍스트린;
- [0172] c) 0.05g/100ml 내지 0.30g/100ml의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(하이프로멜로스);
- [0173] d) 0.20g/100ml 내지 0.40g/100ml의 수용성 보존제, 바람직하게는 소르브산 또는 이의 염;
- [0174] e) 0.3g/100ml 내지 1.0g/100ml의 산화방지제, 바람직하게는 아스코르브산 또는 이의 염
- [0175] 을 포함하고,
- [0176] 여기서, 임의로 상기 조성물의 pH는 2 내지 10, 바람직하게는 3 내지 10, 더욱 바람직하게는 3 내지 8, 더욱 바람직하게는 3 내지 7, 더욱 바람직하게는 2.5 내지 5, 더욱 더 바람직하게는 3 내지 5, 더욱 더 바람직하게는

3.4 내지 5, 가장 바람직하게는 3.4 내지 4이다.

- [0177] 기호성과 관련해서는, 상기 액체 수성 약제학적 조성물은 동물 환자에게 투여되는 경우에 잘 받아들여진다.
- [0178] 상기 액체 수성 약제학적 조성물은 수용액 중에서 피모벤단과 같은 본원에 개시된 약제학적 활성 화합물의 허용 가능한 용해도를 제공하며, 이에 따라 최소 농도의 약제학적 활성 화합물이 존재하여 경구 투여 형태에서의 사용이 가능하게 된다. 예를 들면, 피모벤단의 최소 농도는 바람직하게는 1.5mg/ml = 0.15%(m/V)이다. 추가로, 저장 기간 동안, 존재하는 경우, 무시해도 될 정도의 약제학적 활성 화합물의 결정 성장만이 존재한다. 또한, 존재하는 하나 이상의 수용성 보존제는 허용가능한 미생물 방부 효능을 보장한다. 그밖에, 활성 성분의 화학적 장기간 안정성은 $3.0 \leq \text{pH} \leq 6.0$ 의 범위에서의 가속 안정성 시험에 따르면 우수한 것으로 밝혀졌다.
- [0179] 당해 기술분야의 숙련가는 본원에 개시된 바와 같은 약제학적 활성 화합물, 예를 들면, 벤즈이미다졸 유도체, 특히 피모벤단의 유효 용량을 알고 있으며, 이를 필요로 하는 환자, 예를 들면, 동물 환자에게 투여되는 이러한 용량을 용이하게 조절할 수 있다. 이와 관련하여 일반적인 가이드를 갖기 위해, 특히 고양이에서의 HCM의 치료를 위한 일반적인 치료적 유효 표적 용량은 동물 체중 1kg당 약 0.1mg 내지 0.5mg의 피모벤단 1일 2회, 바람직하게는 동물 체중 1kg당 약 0.3mg의 피모벤단 1일 2회이다.
- [0180] 본 발명에 따른 액체 수성 약제학적 조성물은 경구 및/또는 비경구 투여를 위해 의도되며, 특히 경구 용액이 제공될 수 있다.
- [0181] 본 발명의 바람직한 양태에 따르면, 상기 액체 수성 약제학적 조성물은 치환된 벤즈이미다졸, 바람직하게는 피모벤단, 또는 치환된 옥시캄, 바람직하게는 멜록시캄, 또는 치환된 이미다졸리논, 바람직하게는 1-(4-클로로페닐)-4-(4-모르폴리닐)-2,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-온(이메피토인) 또는 치환된 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체, 바람직하게는 1-시아노-2-(4-사이클로프로필-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠, 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 형태 및/또는 염 형태의 약제학적 활성 화합물을 최대 5mg/ml, 바람직하게는 1.5 내지 4mg/ml, 더욱 더 바람직하게는 1.5 내지 3mg/ml의 치료적 유효량으로 포함하고, 여기서, 상기 약제학적으로 허용되는 형태는 바람직하게는 1-시아노-2-(4-사이클로프로필-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠과 하나 이상의 아미노산의 결정성 복합체이고, 바람직하게는 상기 하나 이상의 아미노산은 프롤린, 더욱 바람직하게는 L-프롤린이다.
- [0182] 추가의 측면에 따르면, 본 발명은 또한, 강심, 혈압강하, 항염증 및 항혈전 물질들이 바람직하게는 심장 질환, 특히 비후성 심근병증을 앓고 있는 대상체에 대해 치료 효과를 갖는, 상기 질환의 치료를 필요로 하는 상기 대상체에 본원에 기재된 바와 같은 액체 수성 약제학적 조성물들 중 어느 것의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 질환의 치료 및/또는 예방 방법에 관한 것이다.
- [0183] 바람직하게는, 본 발명의 액체 수성 약제학적 조성물은, 동물 체중 1kg당, 치환된 벤즈이미다졸 유도체, 바람직하게는 피모벤단, 또는 치환된 옥시캄, 바람직하게는 멜록시캄, 또는 치환된 이미다졸리논, 바람직하게는 1-(4-클로로페닐)-4-(4-모르폴리닐)-2,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-온(이메피토인), 또는 치환된 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체, 바람직하게는 1-시아노-2-(4-사이클로프로필-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠, 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 형태 및/또는 염 형태의 약제학적 활성 화합물 약 0.075mg 내지 약 0.5mg의 치료적 유효량으로 투여되며, 여기서, 상기 약제학적으로 허용되는 형태는 바람직하게는 1-시아노-2-(4-사이클로프로필-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠과 하나 이상의 아미노산의 결정성 복합체이고, 바람직하게는 상기 하나 이상의 아미노산은 프롤린, 더욱 바람직하게는 L-프롤린이며, 더욱 바람직하게는, 본 발명의 액체 수성 약제학적 조성물은, 동물 체중 1kg당, 치환된 벤즈이미다졸 유도체, 바람직하게는 피모벤단, 또는 치환된 옥시캄, 바람직하게는 멜록시캄, 또는 치환된 이미다졸리논, 바람직하게는 1-(4-클로로페닐)-4-(4-모르폴리닐)-2,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-온(이메피토인), 또는 치환된 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체, 바람직하게는 1-시아노-2-(4-사이클로프로필-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠, 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 형태 및/또는 염 형태의 약제학적 활성 화합물 약 0.2mg 내지 약 0.4mg의 치료적 유효량으로 투여되며, 여기서, 상기 약제학적으로 허용되는 형태는 바람직하게는 1-시아노-2-(4-사이클로프로필-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠과 하나 이상의 아미노산의 결정성 복합체이고, 바람직하게는 상기 하나 이상의 아미노산은 프롤린, 더욱 바람직하게는 L-프롤린이며, 더욱 더 바람직하게는, 본 발명의 액체 수성 약제학적 조성물은, 동물 체중 1kg당, 치환된 벤즈이미다졸 유도체, 바람직하게는 피모벤단, 또는 치환된 옥시캄, 바람직하게는 멜록시캄, 또는 치환된 이미다졸리논, 바람직하게는 1-(4-클로로페닐)-4-(4-모르폴리닐)-2,5-디하이드로-1H-이미다졸-2-온(이메피토인), 또는 치환된 글루코피라노실-치환된 벤젠 유도체, 바람직하게는 1-시아노-2-(4-사이클로프로필-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠, 또는 이의 임의의 약제학적으로 허용되는 형태

및/또는 염 형태의 약제학적 활성 화합물 약 0.3mg의 치료적 유효량으로 1일 2회 투여되며, 여기서, 상기 약제학적으로 허용되는 형태는 바람직하게는 1-시아노-2-(4-사이클로프로필-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠과 하나 이상의 아미노산의 결정성 복합체이고, 바람직하게는 상기 하나 이상의 아미노산은 프롤린, 더욱 바람직하게는 L-프롤린이다. 바람직하게는, 하루에 2개의 용량이 투여된다(1일 2회 투여).

- [0184] 상기에 언급된 임의의 이러한 치료를 필요로 하는 대상체/환자는 포유동물, 바람직하게는 반려 동물이다. 본원에서 사용된 용어 "동물"은 개, 고양이, 기니피그, 햄스터, 말, 소, 염소, 양 등과 같은 반려 동물을 포함하지만, 이에 한정되는 것은 아니다. 바람직하게는, 이러한 치료를 필요로 하는 대상체는 개, 말 또는 고양이, 가장 바람직하게는 고양이 또는 개이다.
- [0185] 본 발명에 따른 액체 수성 약제학적 조성물은 바람직하게는 다음의 징후들: 심부전(HF), 울혈성 심부전(CHF), 급성 CHF, 비대상성 심내막염(DCE), 확장성 심근병증(DCM), 무증상성(잠복성) CHF, 무증상성 DCM, 비후성 심근병증(HCM), 제한성 심근병증(RCM), 및 HCM, RCM, DCM 및/또는 UCM으로 인한 심부전으로부터 선택되는 질환의 치료를 필요로 하는 환자의 치료 방법에 사용하기 위한 것이다.
- [0186] 더욱 바람직하게는, 본 발명에 따른 액체 수성 약제학적 조성물은 다음의 징후들: 심장 질환, 특히 비후성 심근병증, 더욱 특히 심부전(HF), 울혈성 심부전(CHF), 급성 CHF, 비대상성 심내막염(DCE), 확장성 심근병증(DCM), 무증상성(잠복성) CHF, 무증상성 DCM, 비후성 심근병증(HCM), 제한성 심근병증(RCM), 및 HCM, RCM, DCM 및/또는 UCM으로 인한 심부전으로부터 선택되는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체, 바람직하게는 동물, 특히 반려 동물, 더욱 바람직하게는 말, 개 또는 고양이, 기니피그, 햄스터, 소, 염소, 양, 특히 고양이 또는 개의 치료 방법에 사용하기 위한 것이다.
- [0187] 본 발명은 또한, 바람직하게는 상기 징후들로부터 선택되는 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서의 질환의 치료 또는 예방을 위한 약제학적 조성물을 제조하기 위한, 상기에 정의된 바와 같은 액체 수성 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0188] 바람직한 양태에서, 상기에 언급된 방법들에서 사용하기 위한, 상기에 정의된 바와 같은 액체 수성 약제학적 조성물은 경구 및/또는 비경구 투여, 바람직하게는 경구 투여를 위한 것이다.
- [0189] 또한 본 발명의 주제는
- [0190] a) 상기에 기술된 바와 같은 보존된 액체 수성 약제학적 조성물; 및
- [0191] b) 심장 질환, 바람직하게는 심부전 및/또는 비후성 심근병증의 예방 또는 치료를 필요로 하는 대상체에서, 심장 질환, 바람직하게는 심부전 및/또는 비후성 심근병증의 예방 및/또는 치료를 위해 상기 약제학적 조성물을 사용하는 것에 대한 정보를 포함하는 패키지 리플렛
- [0192] 을 포함하는 부품들의 키트이다.
- [0193] 놀랍게도, 제조 동안에, 하나 이상의 수용성 보존제는 본원에 개시된 바와 같은 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물의 첨가 후에 첨가되는 것이 바람직한 것으로 밝혀졌다. 하나 이상의 수용성 보존제가 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물 전에 사이클로텍스트린 혼합물에 첨가되는 경우, 용액이 혼탁해질 수 있다. 하나 이상의 수용성 보존제가 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물 후에 첨가되는 경우, 제조된 용액은 투명하게 유지된다.
- [0194] 추가의 측면에 따르면, 본 발명은 또한 본원에 기술된 바와 같은 액체 수성 약제학적 조성물들 중 어느 것의 생성을 위한 제조 방법에 관한 것이다. 상기 약제학적 조성물의 제조 방법은:
- [0195] - 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물, 하나 이상의 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체, 하나 이상의 수용성 보존제, 임의로 하나 이상의 산화방지제 및 임의로 적어도 하나의 수용성 중합체를 물에 첨가하고 교반하여 혼합하는 단계,
- [0196] - pH 조절제를 사용하여 pH 값을 조절하는 단계
- [0197] 를 포함하며,
- [0198] 상기 하나 이상의 수용성 보존제는 바람직하게는 상기 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물의 첨가 후에 첨가된다.
- [0199] 이와 관련하여, 하나 이상의 수용성 보존제가 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물의 첨가 후에 첨가되지 않는다면, 상기 제조 방법은 종래 기술로부터 공지된 액체 약제학적 조성물의 제조 방법들로부터 임의로 선택될 수

있다는 것을 고려해야 한다.

[0200] 이하, 대표적인 방법을 기술하며, 이는 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0201] 우선, 물을 칭량한다. 임의로, 적어도 하나의 수용성 중합체를 상기 적어도 하나의 수용성 중합체가 용해될 때까지 교반하에 바람직하게는 분획으로 물에 첨가하여 제1 액체 혼합물(1a)를 수득한다. 대안적으로, 하나 이상의 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체를 교반하에 물에 첨가하여 제1 액체 혼합물(1b)를 수득한다. 대안적으로 그리고 임의로, 적어도 하나의 수용성 중합체를 함유하는 제1 액체 혼합물(1a)에 하나 이상의 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체를 상기 하나 이상의 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체가 용해될 때까지 교반하에 첨가하여 제1 액체 혼합물(1c)를 수득한다. 이어서, 이러한 제1 액체 혼합물(1b) 또는 (1c)의 초음파 처리를 바람직하게는 교반하에 임의로 수행할 수 있다. 수득된 제1 액체 혼합물(1b) 또는 (1c)를 바람직하게는 교반 없이 1분 이상 동안 실온에서 항온처리한다. 이후, 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물을 상기 화합물이 용해될 때까지 교반하에 바람직하게는 분획으로 첨가하여 제2 액체 혼합물(2)를 수득한다. 후속적으로, 상기 수득된 제2 액체 혼합물(2)에 하나 이상의 수용성 보존제를 이들이 용해될 때까지 교반하에 바람직하게는 분획으로 첨가하여 제3 액체 혼합물(3)을 수득한다. 임의로, 상기 제3 액체 혼합물(3)에 하나 이상의 산화방지제 뿐만 아니라, 바람직한 경우, 추가의 부형제를 교반 동안 바람직하게는 분획으로 첨가하여 제4 액체 혼합물(4)를 수득한다. 이어서, 상기 제4 액체 혼합물(4)의 초음파 처리를 바람직하게는 교반하에 임의로 수행한다. 수득된 제4 액체 혼합물(4)를 바람직하게는 교반 없이 1분 이상 동안 실온에서 항온처리한다. 후속적으로, 상기 수득된 제4 액체 혼합물(4)의 pH 값을 측정하고, 필요한 경우, pH 조절제를 사용해 바람직한 pH 값으로 조절하여 본 발명의 액체 수성 약제학적 조성물을 수득한다.

[0202] 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물, 하나 이상의 에테르화된 사이클로텍스트린 유도체, 하나 이상의 수용성 보존제, 및 하나 이상의 산화방지제 및 적어도 하나의 수용성 중합체는 위에서 이미 상세하게 기술된 바와 같은 것들이다. pH 조절제는 바람직하게는 염산 및/또는 수산화나트륨이다.

[0203] 사용되는 양은 사용되는 적어도 하나의 약제학적 활성 화합물 뿐만 아니라 의도된 치료, 투여 경로 및 치료될 환자에 좌우된다. 당해 기술분야의 숙련가는 필요한 양을 그의 일반적 지식에 의해 용이하게 선택하고 조절할 수 있다.

[0204] 이하, 기술된 본 발명을 도면들에 의해 설명할 것이다. 그러나, 도면들은 단지 예시로서 의도되며 본 발명을 제한하는 것으로 간주되지 않아야 한다는 것을 명백하게 지적한다.

도면의 간단한 설명

[0205] 본 발명의 추가의 이점, 특징, 성질 및 측면은 다음과 같이 나타내는 도면들로부터 나타난다.

도 1은 25%(m/V) 사이클로텍스트린을 함유하는 용액 중에서, 보존제, 사이클로텍스트린 유형 및 pH 값의 함수로서 피모벤단의 용해도를 나타내는 도식적 다이어그램이고;

도 2는 중합체, 염 또는 복합화제의 유형 및 농도의 함수로서 피모벤단의 용해도를 나타내는 도식적 다이어그램이고;

도 3은 하이드록시프로필-β-사이클로텍스트린의 농도 및 소르브산나트륨 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)의 존재의 함수로서 피모벤단의 용해도를 나타내는 도식적 다이어그램이다.

도 1은 각각 수용성 보존제 염화벤즈알코늄, 염화벤즈에토늄, 염화세틸피리디늄, 소르브산, 소르브산나트륨, 벤조산 및 벤조산나트륨의 함수로서 피모벤단의 용해도를 나타내는 도식적 다이어그램을 나타낸다. 마지막 열의 컬럼들은 보존제를 갖지 않는("없음") 각각의 용액인 참조 대조물을 나타낸다.

각각의 수용성 보존제는 "β"로서 약칭된 하이드록시프로필-β-사이클로텍스트린과 배합되어 3.5, 4.5, 5.5, 7 및 9의 pH 값에서 사용되었고, 각각의 수용성 보존제는 "γ"로서 약칭된 하이드록시프로필-감마-사이클로텍스트린과 배합되어 3.5, 4.5, 5.5 및 7의 pH 값에서 사용되었다. 용액들은 25%(m/V) 사이클로텍스트린을 함유한다. 다이어그램에서 각각의 컬럼은 보존제, 사이클로텍스트린 유형 및 pH 값의 함수로서 측정된 피모벤단의 용해도를 나타낸다.

도 1에서, 피모벤단의 최고 용해도는 pH = 3.5에서 발생한다는 것을 알 수 있다. 추가로, 피모벤단은 하이드록시프로필-감마-사이클로텍스트린보다 하이드록시프로필-β-사이클로텍스트린을 사용할 때 더 가용성이다. 최고의 피모벤단 용해도는 소르브산나트륨을 사용할 때 달성되며, 이 경우 용해도는 보존제가 존재하지 않는 참조

대조물의 결과와 비교해 훨씬 더 높다.

도 2는 중합체, 염 또는 복합화제의 유형 및 농도의 함수로서 피모벤단의 용해도를 나타내는 도식적 다이어그램이다. 복합화제의 정도를 측정하기 위해, 피모벤단의 용해도에 대한 3가지 상이한 중합체, 3가지 상이한 염 및 하나의 킬레이트제의 효과를 시험하였다.

용액의 pH는 4.5였다. 메틸로스 = 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 = HPMC = 하이프로멜로스이다. Klucel ELF는 하이드록시프로필 셀룰로스 = HPC이다. 화학 명칭 다음의 숫자는 첨가제의 농도를 %(m/V) 단위로 나타낸다.

참조 값들의 일관성[예를 들면, "소르브산나트륨" 대 "소르브산나트륨(반복됨)"]은 상이한 시도들 사이에서 결과들이 일관되며 상기 결과들이 개연성 체크(plausibility check)로서 작용한다는 것을 나타낸다.

도 2에서, HPMC의 첨가는 피모벤단의 용해도의 현저한 증가를 초래한다는 것을 알 수 있다. 염 또는 에테르산나트륨의 첨가는 피모벤단의 용해도를 현저하게 증가시키지 않는다.

도 3은 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린의 농도 및 소르브산나트륨 및 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 (HPMC)의 존재의 함수로서 피모벤단의 용해도를 나타내는 도식적 다이어그램이다. 따라서, 도 3에서, 피모벤단의 용해도에 대한 소르브산나트륨 및 HPMC의 효과, 및 또한 피모벤단 용해도에 대한 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린 농도의 효과가 설명되었다. 1.0%(m/V)의 소르브산나트륨 농도 및 0.1%(m/V)의 HPMC 농도가 사용되었다. pH 값은 모든 용액 중에서 염산을 사용하여 4.5로 설정되었다.

도 3에서, 결과들은 소르브산나트륨이 피모벤단의 용해도를 현저하게 증가시킨다는 것을 확증함을 알 수 있다. 추가로, 결과들은 또한 HPMC가 피모벤단의 용해도를 현저하게 증가시킨다는 것을 확증한다. HPMC 및 소르브산나트륨 둘 모두의 사용에 의해 피모벤단의 용해도는 현저하게 증가된다.

이하, 기술된 본 발명을 실시예에 의해 설명할 것이다. 그러나, 실시예 및 기재 내용은 단지 예시로서 의도되며 본 발명을 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다는 것을 명백하게 지적한다. 아래에서 본 발명은 예시적인 약제학적 조성물의 형태로 설명될 것이다. 그러나, 본 발명은 기술된 조성물에 제한되지 않으며, 다른 성분, 양 및 첨가제도 가능하다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0206] 실시예
- [0207] 실시예 1
- [0208] 제조 방법
- [0209] 하기 표 1에서 본 발명에 따른 예시적인 약제학적 조성물들이 상세하게 주어진다.

표 1

성분	함량 [g/100 mL]	기능
피모벤단	0.15 - 0.25	약제학적 활성 화합물
하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린	15 - 35	에테르화된 사이클로덱스트린
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	0.05 - 2.5	수용성 중합체
소르브산 및/또는 • 소르브산칼륨 • 벤조산나트륨 • 메타중아황산나트륨	0.1 - 1.0	수용성 보존제
아스코르브산 및/또는 • 아스코르브산나트륨 • 메타중아황산나트륨 • 시트르산 • 시트르산나트륨	0.05 - 1.0	산화방지제
염산 0.1 M	pH 3.1 - 4.0 까지 첨가	pH 조절
물	100 mL 까지 첨가	용매

- [0210]
- [0211] 일반적인 지침 형태에서 3.5의 표적 pH 값을 갖는 단일 소규모 배치(100mℓ)를 위한 본 발명에 따른 예시적인 약

제학적 조성물의 제조 절차는 다음과 같다:

- [0212] 정제수를 칭량한다. 자기 교반기를 가한다.
- [0213] 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)를 칭량하고 교반하에 상기 정제수에 분획으로 첨가한다.
- [0214] 100ml 유리 병 내에서 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린을 칭량하고, 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린이 용해될 때까지 교반하에 상기 HPMC 용액을 첨가한다.
- [0215] 교반 없이 10분 동안 실온에서 항온처리한다.
- [0216] 피모벤단을 칭량하고, 피모벤단이 용해될 때까지 교반하에 분획으로 첨가한다.
- [0217] 소르브산을 칭량하고, 소르브산이 용해될 때까지 교반하에 분획으로 첨가한다.
- [0218] 아스코르브산 및 임의로 자유-라디칼 스캐빈저(예를 들면, BHA 또는 프로필 갈레이트)를 칭량하고, 아스코르브산 및 임의로 자유-라디칼 스캐빈저가 용해될 때까지 교반 및 질소 분위기하에 분획으로 첨가한다.
- [0219] 교반 없이 10분 동안 실온에서 항온처리한다.
- [0220] pH를 측정하고, 필요한 경우, 3.50으로 조절한다.
- [0221] **실시예 2**
- [0222] 향미생물 효능
- [0223] 적용되는 시험 기준은 유럽 약전 7에 따른 경구 제제를 위한 향미생물 활성 평가를 위한 것들이다(14일 및 28일에 시험함). 유럽 약전 7, 방법 5.1.3 "향미생물 방부 효능" USP 34, 및 방법 <51> 향미생물 유효성 시험의 허용 기준이 하기 표 2에 열거되어 있다.

표 2

유럽 약전 7 및 USP 34에 따른 경구 제제를 위한 향미생물 활성의 평가 기준

미생물 유형	유럽 약전 7 방법 5.1.3.		USP 34 방법 <51>	
	하기 시일 경과 후 미생물의 대수적 감소			
	14 일	28 일	14 일	28 일
세균	> 3	14 일째부터 증가하지 않음 ¹⁾	> 1.0	14 일째부터 증가하지 않음 ²⁾
진균	> 1	14 일째부터 증가하지 않음 ¹⁾	초기 산출된 계수로부터 증가하지 않음 ²⁾	초기 산출된 계수로부터 증가하지 않음 ²⁾

1) 유럽 약전의 경우: 증가하지 않음 = 수가 증가하지 않음
 2) USP의 경우: 증가하지 않음 = 참조 값보다 많아야 0.5 log₁₀ 단위만큼 더 높음

- [0224]
- [0225] 상기 시험에서 시험된 제형들이 하기 표 3에 나타나 있다.
- [0226] 다음의 미생물들이 시험되었다: 슈도모나스 아에루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*), 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*), 에스케리키아 콜라이(*Escherichia coli*), 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*), 아스페르길루스 브라질리엔시스(*Aspergillus brasiliensis*), 지고사카로마이세스 룩시(*Zygosaccharomyces rouxi*).

표 3

성분	제형 번호																			
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	농도 [g/100 mL]																			
피코벤단	0.15																			
HP-β-CD	25																			
HPMC	0.1																			
소르비산	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.2	0.2	0.4	0.4	-	-	-	-	-	-	-	-
소르비산칼슘	-	-	-	-	-	-	-	-	0.2	-	0.4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
소르비산칼륨	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.2	-	0.4	-	-	-	-	-	-	-	-
벤조산나트륨	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.2	0.4	0.6	0.8	1.0	0.8	-	-	-
염화벤즈알코 놀	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1	0.1
아스코르브산	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	-	-	-	-	-	-	-	0.05
HCl 총량	pH 3.5 까지 첨가																			
정제수	100 mL 까지 첨가																			

[0227]

[0228]

상기 수행된 시험에서, 모든 미생물에 대해 모든 용액의 경우 표 2에 열거된 USP 34 방법 <51> 기준을 만족시키는 것으로 밝혀졌다.

[0229]

실시예 3

[0230]

하기 표 4에 열거된 조성물들을 사용하여 제형 시료들을 제조하였다.

표 4

성분	제형 번호								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	농도 [g/100 mL]								
피코벤단	-	-	-	-	-	-	-	0,15	0,15
1-시아노-2-(4-사이클로프로필-벤질)-4-(β-D-글루코피라노스-1-일)-벤젠 L-프롤린	0,1	0,1	0,1	-	-	-	-	-	-
이메피토인	-	-	-	0,1	0,1	0,1			
멜록시캄	-	-	-	-	-	-	0,1	-	-
하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린	25	25	25	25	25	25	25	25	25
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	-	0,1	0,1	-	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
소르브산	0,3	-	0,3	0,3	-	0,3	0,3	-	-
메틸 파라벤	-	-	-	-	-	-	-	0,18	0,18
프로필 파라벤	-	-	-	-	-	-	-	0,02	0,02
HCl 총분량 첨가	pH 3,5 까지	pH 3,5 까지	pH 3,5 까지	pH 3,5 까지	pH 3,5 까지	pH 3,5 까지	pH 3,5 까지	pH 3,5 까지	pH 5,0 까지
정제수	100 mL 까지 첨가								

[0231]

[0232] 다음의 절차가 시료 제조에 사용되었다:

[0233] 1. 용기 내에서 전량의 물을 칭량한다.

[0234] 2. 비이커 내에서 전량의 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC)를 칭량하고, 교반된 물에 서서히 첨가한다. 완전히 용해될 때까지 교반한다.

[0235] 3. 비이커 내에서 전량의 하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린(HPβCD)을 칭량하고, 교반된 혼합물에 서서히 첨가한다. 완전히 용해될 때까지 교반한다.

[0236] 4. 용액을 10분 이상 방치한다.

[0237] 5. 비이커 내에서 전량의 약물 물질을 칭량하고, 교반된 혼합물에 서서히 첨가한다. 완전히 용해될 때까지 교반한다.

[0238] 6. 비이커 내에서 전량의 소르브산을 칭량하고, 교반된 혼합물에 서서히 첨가한다. 완전히 용해될 때까지 교반한다.

[0239] 7. 용액을 10분 이상 방치한다.

[0240] 8. HCl 또는 NaOH를 사용해 pH를 표적 값으로 조절한다.

[0241] 9. 용액을 밤새 방치하고, HCl 또는 NaOH를 사용해 pH를 표적 값으로 다시 조절한다.

[0242] 상기 용액들은 다음의 밀도 및 외관을 갖는 것으로 밝혀졌다:

표 5

제형/용액	밀도 [g/mL]	외관
1	1.082	투명, 무색, 무입자
2	1.096	투명, 무색, 무입자
3	1.076	투명, 무색, 무입자
4	1.075	투명, 무색, 무입자
5	1.094	투명, 무색, 무입자
6	1.085	투명, 무색, 무입자
7	1.074	투명, 밝은 황색, 무입자
8	1.080	투명, 무색, 무입자
9	1.082	투명, 무색, 무입자

[0243]

표 6

피검 용액에 대한 미생물 결과: *이. 콜라이* (세균), *피. 아에루기노사* (세균) 및 *에스. 아우레우스* (세균)

미생물	콜로니 형성 단위 /g					
	용액 번호	접종	7 일	14 일	28 일	
<i>에스.케리키아 콜라이</i>	1	540 000	< 100	< 100	데이터 이용불가능	
	2	540 000	7300	500	데이터 이용불가능	
	3	540 000	< 100	< 100	데이터 이용불가능	
	4	540 000	< 100	< 100	데이터 이용불가능	
	5	540 000	48 000	2900	데이터 이용불가능	
	6	540 000	< 100	< 100	데이터 이용불가능	
	7	420 000	< 100	데이터 이용불가능	데이터 이용불가능	
	8	시험 불가능 ¹⁾				
	9	시험 불가능 ¹⁾				
<i>슈도모나스 아에루기노사</i>	1	440 000	< 100	< 100	데이터 이용불가능	
	2	440 000	< 100	< 100	데이터 이용불가능	
	3	440 000	< 100	< 100	데이터 이용불가능	
	4	440 000	< 100	< 100	데이터 이용불가능	
	5	440 000	2)	16 000	데이터 이용불가능	
	6	440 000	< 100	< 100	데이터 이용불가능	
	7	500 000	< 100	데이터 이용불가능	데이터 이용불가능	
	8	시험 불가능 ¹⁾				
	9	시험 불가능 ¹⁾				
<i>스티필로코쿠스 아우레우스</i>	1	350 000	< 100	< 100	데이터 이용불가능	
	2	350 000	< 100	< 100	데이터 이용불가능	
	3	350 000	< 100	< 100	데이터 이용불가능	
	4	350 000	< 100	< 100	데이터 이용불가능	
	5	350 000	< 100	< 100	데이터 이용불가능	
	6	350 000	< 100	< 100	데이터 이용불가능	

[0244]

	7	320 000	< 100	데이터 이용불가능	데이터 이용불가능
	8	시험 불가능 ¹⁾			
	9	시험 불가능 ¹⁾			

¹⁾ 여과와 시험 개시 사이에 빠른 미생물 성장으로 인해 시험을 개시하지 못함
²⁾ 높은 계수로 인해 결과가 신뢰 가능하지 않음

[0245]

표 7

피검 용액에 대한 미생물 결과: 제트. 루시 (효모 진균), 씨. 알비칸스 (효모 진균) 및 에이. 브라실리엔시스 (곰팡이 진균)

미생물	콜로니 형성 단위 / g				
	용액 번호	접종	7 일	14 일	28 일
칸디다 알비칸스	1	380 000	< 100	< 100	데이터 이용불가능
	2	380 000	530 000	790 000	데이터 이용불가능
	3	380 000	< 100	< 100	데이터 이용불가능
	4	380 000	< 100	< 100	데이터 이용불가능
	5	380 000	500 000	660 000	데이터 이용불가능
	6	380 000	< 100	< 100	데이터 이용불가능
	7	370 000	< 100	데이터 이용불가능	데이터 이용불가능
	8	시험 불가능 ¹⁾			
	9	시험 불가능 ¹⁾			
아스페르길루스 브라실리엔시스	1	120 000	< 100	100	데이터 이용불가능
	2	120 000	290 000	190 000	데이터 이용불가능
	3	120 000	7800	< 100	데이터 이용불가능
	4	120 000	10 000	600	데이터 이용불가능
	5	120 000	830 0000	740 000	데이터 이용불가능
	6	120 000	3000	700	데이터 이용불가능
	7	290 000	600	데이터 이용불가능	데이터 이용불가능
	8	시험 불가능 ¹⁾			
	9	시험 불가능 ¹⁾			

¹⁾ 여과와 시험 개시 사이에 빠른 미생물 성장으로 인해 시험을 개시하지 못함

[0246]

[0247]

표 6 및 7의 결과로부터, 우수한 향미생물 효능은 소르브산을 수용성 보존제로서 사용함으로써 달성된다는 것을 알았다. 수용성 보존제를 갖지 않는 용액(2번 및 5번)은 유럽 약전에 따른 향미생물 활성 평가 기준에 통과하지 못한다. 메틸 파라벤 및 프로필 파라벤을 갖는 용액(8번 및 9번)은 높은 미생물 성장을 나타내어 향미생물 효능 시험이 불가능하였다.

[0248]

실시예 4

[0249]

소량의 산화방지제, 예를 들면, 아스코르브산은 놀랍게도 미생물 방부 효능의 개선을 제공하였다:

표 8

미생물 방부 효능 시험에서의 제형 조성:

성분	제형 번호			
	1	2	3	4
	농도 [g/100 mL]			
피코벤단	0,15	0,15	0,15	0,15
하이드록시프로필-β-사이클로덱스트린	25	25	25	25
하이드록시프로필 메틸셀룰로스	0,1	0,1	0,1	0,1
소르브산	0,3	0,3	0,3	0,3
아스코르브산	0.20	0.35	0.50	0.70
HCl 충분량 첨가	pH 3.5 까지	pH 3.5 까지	pH 3.5 까지	pH 3.5 까지
정제수	100 mL 까지 첨가			

[0250]

표 9

다양한 아스코르브산 농도를 사용한, 진균 지고사카로마이세스 루시, 칸디다 알비칸스 및 아스페르길루스 브라질리엔시스에 대한 유럽 약전 방법 2.6.12.에 따른 미생물학적 결과

미생물	제형 번호 / 항온 처리 기간(일)							
	1		2		3		4	
	14 일	28 일	14 일	28 일	14 일	28 일	14 일	28 일
지고사카로마이세스 루시	a	a	a	a	a	a	a	a
칸디다 알비칸스	b	a	a	a	a	a	a	a
아스페르길루스 브라질리엔시스	c	c	c	b	b	b	b	a

코드: a: <LOQ CFU /mL, b: LOQ - 1000 CFU/mL, c: > 1000 -10 000 CFU / mL, 여기서, CFU = 콜로니 형성 단위 및 LOQ = 정량 한계

[0251]

[0252] 상기 결과들은 아스코르브산과 같은 산화방지제의 농도가 증가함에 따라 방부 효능이 증가한다는 것을 입증한다.

[0253] 실시예 5

[0254] EP 제1 920 785호, 단락 [0067]에 따른 제형을 제조하였다(표 10 참조).

표 10

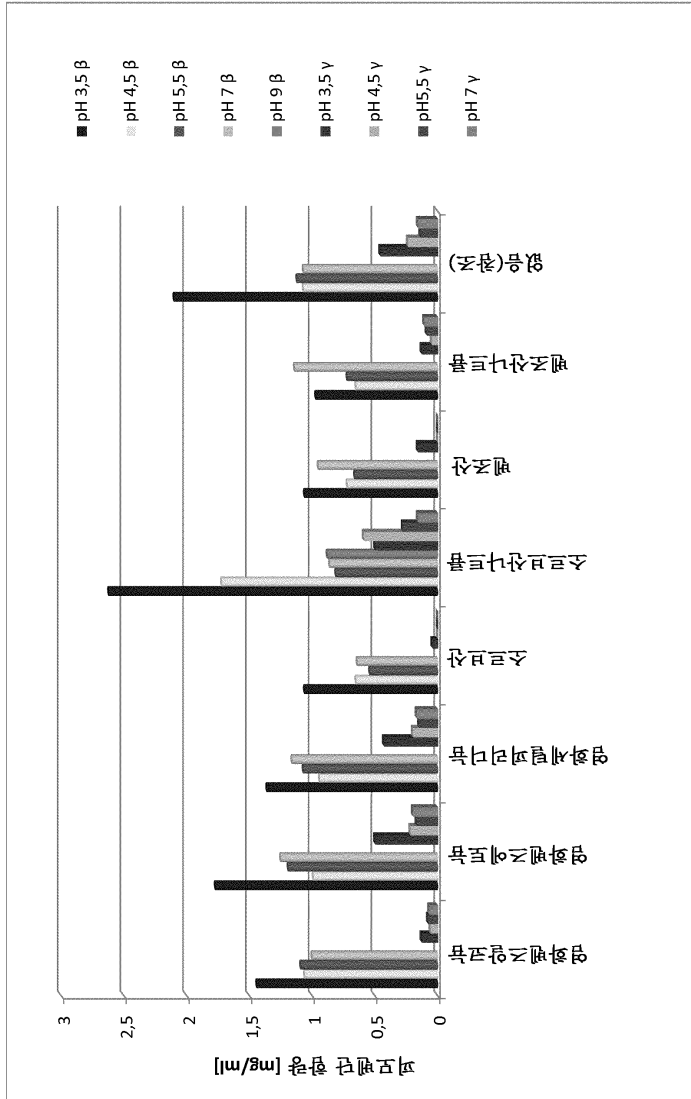
재료	mg/10mℓ	
	제형 1	제형 2
피코벤단	10.0	7.5
클렙토스(Kleptose) HP(HPβCD)	3300.0	3000.0
인산수소이소나트륨 12수화물	17.6	17.6
인산이소나트륨 2수화물	8.0	8.0
메틸 파라벤	20.0	10.0
프로필 파라벤	5.0	5.0
에테드산이소나트륨	5.0	5.0
주사용수	10mℓ까지 충분량	10mℓ까지 충분량

[0255]

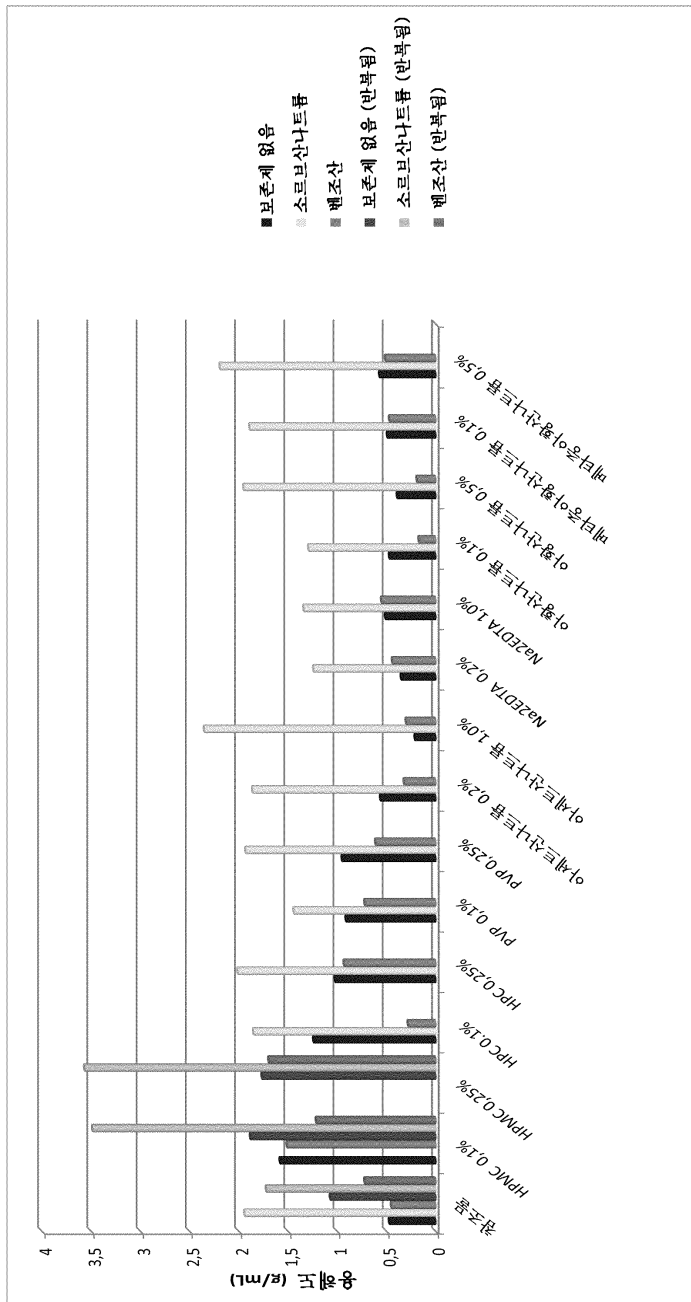
[0256] 상기 제형들은 둘 다 투명하고, 무색이며, 입자를 나타내지 않았다. 제형 1은 8.2의 pH 측정치를 갖는다. 제형 2는 7.6의 pH 측정치를 갖는다.

도면

도면1



도면2



도면3

