

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>  
A61K 31/71

(45) 공고일자 1999년03월20일  
(11) 등록번호 특0177158  
(24) 등록일자 1998년11월17일

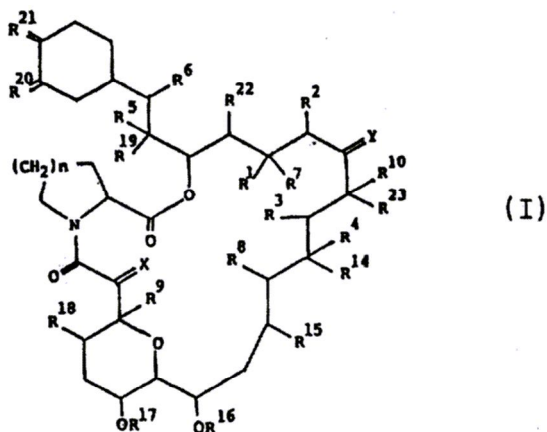
(21) 출원번호	특1991-003135	(65) 공개번호	특1991-016336
(22) 출원일자	1991년02월27일	(43) 공개일자	1991년11월05일
(30) 우선권주장	2-51110 1990년03월01일 일본(JP)		
(73) 특허권자	후지사와 야구항 교고 가부시키 가이샤 후지사와 도모기찌로 일본국 오사카 541 오사카시 주오구 도쇼마찌 3쵸메 4반7고		
(72) 발명자	나카니시 시게오 일본국 오사카 572 네야가와시 시모기다쵸 12-5 야마나카 이와오 일본국 오사카 547 오사카시 히라노구 가미미나미 5-6-12		
(74) 대리인	최규팔		

심사관 : 김이용

(54) 면역억제 활성을 갖는 트리사이클릭 화합물 함유 용액 제제

요약

본 발명은 면역 억제 활성을 나타내는 하기 일반식(I)의 화합물을 함유하는 용액 제제에 관한 것이다.



상기식에서, [R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>], [R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>] 및 [R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>]기의 각각의 근접 쌍은 두개의 근접 수소원자를 나타내거나 제2결합을 형성하고; R<sup>7</sup>은 H, OH 등이고; R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 H 또는 OH이고; R<sup>10</sup>은 H, 알킬, 치환알킬 등이고; X 및 Y는 O, (H, OH), (H, H) 등이고; R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 H, 알킬, 아릴 등이고; R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>22</sup> 및 R<sup>23</sup>은 H 또는 알킬이고; R<sup>20</sup> 및 R<sup>21</sup>은 O를 나타내며 n은 1, 2 또는 3이다.

본 발명은 활성 성분으로서 화합물(I) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 계면 활성제 및 비수용매를 함유하는 용액 제제를 제공하며, 이 용액 제제는 장기간 보존 안정성을 가지면서 생리 식염수로 희석될 수 있다.

명세서

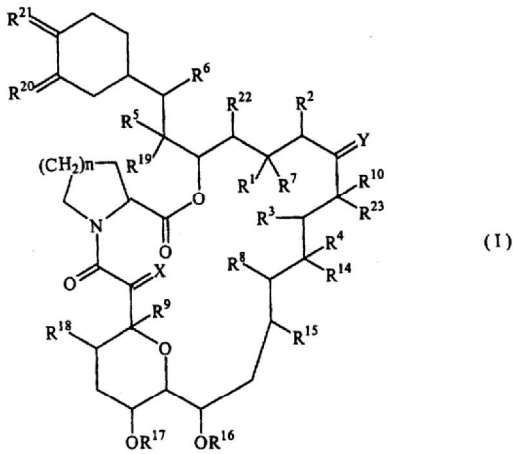
[발명의 명칭]

면역억제 활성을 갖는 트리사이클릭 화합물 함유 용액 제제

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 하기 일반식(I)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 함유하는 용액 제제에 관한

것이다.



상기식에서, 치환기  $[R^1 \text{ 및 } R^2]$ ,  $[R^3 \text{ 및 } R^4]$  및  $[R^5 \text{ 및 } R^6]$ 의 각각의 근접 쌍은 독립적으로

- a) 두개의 근접 수소원자를 나타내거나
- b) 이들이 부착되어 있는 근접 탄소원자간에 제2결합을 형성하고;

상기 의미외에,  $R^2$ 는 알킬 그룹을 나타낼 수 있으며;  $R^7$ 은 H, OH, 보호된 하이드록시 또는 O-알킬을 나타내거나 R과 함께=O를 나타낼 수 있으며;  $R^8$  및  $R^9$ 는 독립적으로 H 또는 아를 나타내고;  $R^{10}$ 은 H, 알킬, 하나이상의 하이드록실 그룹으로 치환된 알킬, 알케닐, 하나이상의 하이드록실 그룹으로 치환된 알케닐 또는 =O로 치환된 알킬이고; X는 O, (H, OH), (H, H) 또는  $-CH_2-O-$ 이고; Y는 O, (H, OH), (H, H) 또는  $-NR^{11}$  또는  $-OR^{13}$ 을 나타내고;  $R^{11}$  및  $R^{12}$ 는 독립적으로 H, 알킬, 알릴 또는 토실을 나타내고;  $R^{13}$ ,  $R^{14}$ ,  $R^{15}$ ,  $R^{16}$ ,  $R^{17}$ ,  $R^{18}$ ,  $R^{19}$ ,  $R^{22}$  및  $R^{23}$ 은 독립적으로 H 또는 알킬이고;  $R^{20}$  및  $R^{21}$ 은 독립적으로 O를 나타내거나 ( $R^{20} a$ , H) 및 ( $R^{21} a$ , H)를 각각 나타낼 수 있으며;  $R^{20} a$  및  $R^{21} a$ 는 독립적으로 OH, O-알킬 또는  $OCH_2$ ,  $OCH_2$ ,  $CH_2$ ,  $OCH_3$ ,  $OCH_3$ 를 나타내거나  $R^{21} a$ 는 보호된 하이드록시이고; 또한  $R^{20} a$  및  $R^{21} a$ 는 함께 에폭시드 고리내의 산소 원자를 나타낼 수 있으며; n은 1, 2 또는 3이고; 상기 의미외에, Y,  $R^{10}$  및  $R^{23}$ 은 이들이 부착되어 있는 탄소원자와 함께 5원 또는 6원 N-, S- 또는 O-함유 복소환식 고리를 나타낼 수 있으며, 이들은 포화 또는 불포화될 수 있고, 알킬, 하이드록시, 하나이상의 하이드록실 그룹으로 치환된 알킬, O-알킬, 벤질 및  $-CH_2-Se(C_6H_5)_2$ 중에서 선택된 하나이상의 그룹으로 치환될 수 있다.

본 발명은 면역 억제활성을 나타내는 것으로 알려진 일반식 (I)의 화합물 또는 이의 염을 함유하는 용액 제제에 관한 것이다.

보다 상세하게, 본 발명은, 비수용액중에서 장기간 보존 안정성을 나타내며, 화합물 (I)의 침전 발생없이 생리 식염수, 포도당 주사액, 물, 과일 주스 등을 같은 용액으로 희석시킬 수 있는 용액에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 정맥주사제, 경구 투여용 액형 약제등과 같은 다양한 형태의 약제에 사용할 수 있는 용액 제제에 관한 것이다.

화합물 (I) 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 뛰어난 면역 억제 활성, 항균 활성 및 그외 다른 약리학적 활성을 가지고 있으며, 기관 또는 조직 이식에 대한 저항성, 이식편 대 숙주 질환, 여러 자가면역 질환 및 전염병을 치료하고 예방하는데 가치가 있는 것으로 알려져 있다(문헌 : 일본국 특허공고 제61-148181호/1986 및 유럽 특허공고 제0323042호).

상기 화합물 (I) 및 이의 약학적으로 허용되는 염은 상기 언급한 두 특허출원에 기술된 것과 동일한 방법으로 제조된다. 특히, 스트렙토마이세스 추쿠바엔시스(*Streptomyces tsukubaensis*) No. 9993(FERMBP-927) 또는 스트렙토마이세스 하이그로스코피쿠스 아종 야쿠시마엔시스(*Streptomyces hygroscopicus* subsp. *yakushimaensis*) No. 7238 (FERMBP-928)의 발효에 의해 생성된 마크로라이드(macrolides)는 FR-900506, FR-900520, FR-900523 및 FR-900525로 번호 붙여져 있다.

화합물 (I) 및 이의 약학적으로 허용되는 염(이후, 화합물 (I)이란 용어가 이들을 나타내는데 대표로 사용됨)을 함유하는 용액 제제, 분말제, 현탁제와 같은 여러 형태의 약제가 제조될 수 있다. 그러나, 화합물 (I)의 안정한 용액 제제를 제조하는 것은 어려우며, 따라서, 용액 제제를 제조하는 것이 바람직한 임상 용도(예. 주사액, 경구 투여액, 국부 산포액, 안구용 적하 세정제 등)에 화합물 (I)을 사용하는데 어려움이 있다.

본 발명의 목적은 화합물 (I)을 함유하는 용액 제제를 제조하는 것이다.

보다 상세하게, 본 발명의 목적은 정맥 주사에 특히 바람직한 맑은 수용액 상태를 나타내는 상기 용액 제제를 제조하는데 있다.

본 발명의 용액 제제는 활성 성분으로서 상기 화합물 (I), 약학적으로 허용되는 계면 활성제 및 비수용

매를 함유한다.

본 발명에 대한 상기 및 하기 설명에 있어서, 본 발명내에 포함되어 있는 여러 정의의 설명 및 적합한 예는 하기에 상세히 설명되어 있다.

다른 설명이 없는 한 본 명세서에서 사용되는 저급은 1 내지 6개의 탄소원자의 수를 의미한다.

적합한 알킬은 직쇄 또는 측쇄의 포화 지방족 탄화수소 잔기를 의미하며 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 펜틸, 네오펜틸, 헥실 등과 같은 저급 알킬을 포함할 수 있다.

적합한 알케닐은 이중 결합을 갖는 직쇄 또는 측쇄의 불포화 지방족 탄화수소를 의미하며 비닐, 프로페닐, 부테닐, 메틸프로페닐, 펜테닐, 헥세닐 등과 같은 저급 알케닐을 포함할 수 있다.

적합한 아릴은 페닐, 톨릴, 크실릴, 쿠메닐, 메시틸, 나프틸 등을 포함할 수 있다.

보호된 하이드록실 그룹에서 보호 그룹의 적합한 예로는 1-(저급 알킬티오)(저급)알킬 그룹, 예컨대 저급 알킬티오메틸 그룹(예. 메틸티오메틸, 에틸티오메틸, 프로필티오메틸, 이소프로필티오메틸, 부틸티오메틸, 이소부틸티오메틸, 헥실티오메틸 등), 보다 바람직하게 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬티오메틸 그룹 및 가장 바람직하게 메틸티오메틸; 트리-치환 실릴그룹 예컨대 트리(저급)알킬실릴 그룹(예. 트리메틸실릴, 트리에틸실릴, 트리부틸실릴, 3급-부틸-디메틸실릴, 트리-3급-부틸실릴 등); 저급 알킬-디아릴실릴 그룹(예. 메틸 디페닐실릴, 에틸디페닐실릴, 프로필디페닐실릴, 3급-부틸-디페닐실릴 등), 보다 바람직하게 트리(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬실릴과 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알킬디페닐실릴 그룹 및 가장 바람직하게 3급-부틸디메틸실릴 및 3급-부틸디페닐실릴; 및 카르복실산, 술폰산 또는 카르바산으로부터 유도된 아실 그룹 예컨대 지방족 아실 그룹, 방향족 아실 그룹 및 방향족 그룹으로 치환된 지방족 아실 그룹을 포함할 수 있다.

지방족 아실 그룹은, 카르복시와 같은 하나 이상의 적합한 치환기를 임의로 가질 수 있는 저급 알카노일 그룹(예. 포르밀, 아세틸, 프로피오닐, 부티릴, 이소부티릴, 발레릴, 이소발레릴, 피발오일, 헥사노일, 카르복시아세틸, 카르복시프로피오닐, 카르복시부티릴, 카르복시헥사노일 등), 저급 알킬과 같은 하나 이상의 적합한 치환기를 임의로 가질 수 있는 시클로(저급)알콕시(저급)알카노일 그룹(예. 시클로-프로필옥시아세틸, 시클로부틸옥시프로피오닐, 시클로헵틸옥시부티릴, 멘틸옥시아세틸, 멘틸옥시프로피오닐, 멘틸옥시부티릴, 멘틸옥시펜타노일, 멘틸옥시헥사노일 등), 캄포르술포닐, 카르복시 또는 보호된 카르복시와 같은 하나 이상의 적합한 치환기를 가질 수 있는 저급 알킬카르바모일 그룹, 예를 들면 카르복시(저급)알킬카르바모일 그룹(예. 카르복시메틸카르바모일, 카르복시에틸카르바모일, 카르복시프로필카르바모일, 카르복시부틸카르바모일, 카르복시펜틸카르바모일, 카르복시헥실카르바모일 등), 보호된 카르복시(저급)알킬카르바모일 그룹 예컨대, 트리(저급)알킬실릴(저급)알콕시 카르보닐(저급)알킬카르바모일 그룹(예. 트리메틸실릴메톡시카르보닐에틸카르바모일, 트리에틸실릴에톡시카르보닐프로필카르바모일, 트리에틸실릴에톡시카르보닐프로필카르바모일, 3급-부틸디메틸실릴에톡시카르보닐프로필카르바모일, 트리메틸실릴프로톡시카르보닐부틸카르바모일 등)등을 포함할 수 있다.

방향족 아실 그룹은 니트로와 같은 하나 이상의 적합한 치환기를 임의로 가질 수 있는 아로일 그룹(예. 벤조일, 톨루오일, 크실오일, 나프토일, 니트로벤조일, 디니트로벤조일, 니트로나프토일 등), 할로겐과 같은 하나 이상의 적합한 치환기(들)을 임의로 가질 수 있는 아렌술포닐그룹(예. 벤젠술포닐, 톨루엔술포닐, 크실렌술포닐, 나프탈렌술포닐, 플루오로벤젠술포닐, 클로로벤젠술포닐, 브로모벤젠술포닐, 요오도벤젠술포닐 등)등을 포함할 수 있다.

방향족 그룹-치환된 지방족 아실 그룹은 저급 알콕시 및 트리할로(저급)알킬과 같은 하나 이상의 적합한 치환기(들)을 임의로 가질 수 있는 아르(저급)알카노일 그룹(예. 페닐아세틸, 페닐프로피오닐, 페닐부티릴, 2-트리플루오로메틸-2-메톡시-2-페닐아세틸, 2-에틸-2-트리플루오로메틸-2-페닐아세틸, 2-트리플루오로메틸-2-프로폭시-2-페닐아세틸 등) 등을 포함할 수 있다.

상기 언급한 아실 그룹중에서, 보다 바람직한 아실 그룹은 카르복시로 임의 치환될 수 있는 C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알카노일 그룹, 시클로알킬부에 2개의 (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알킬 그룹을 갖는 시클로(C<sub>5</sub>-C<sub>6</sub>)알킬옥시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>) 알카노일 그룹, 캄포르술포닐, 카르복시(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬카르바모일 그룹, 트리(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬실릴(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알콕시카르보닐(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬카르바모일그룹, 1 또는 2개의 니트로 그룹을 가질 수 있는 벤조일, 할로겐-치환된 벤젠술포닐 그룹, C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> 알콕시 및 트리할로(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알킬 그룹을 갖는 페닐(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)알카노일 그룹이다. 상기 그룹중에서, 가장 바람직한 그룹은 아세틸, 카르복시프로피오닐, 멘틸옥시아세틸, 캄포르술포닐, 벤조일, 니트로벤조일, 디니트로벤조일, 요오도벤젠술포닐 및 2-트리-플루오로메틸-2-메톡시-2-페닐아세틸이다.

적합한 5원 또는 6원 N-, S-, 또는 O- 함유 복소환식 고리로는 피롤릴, 테트라하이드로푸릴 등을 포함할 수 있다.

화합물(1)의 약학적으로 허용되는 염은 비독성염으로, 알칼리금속염(예. 나트륨염, 칼륨염 등), 알칼리토금속염(예. 칼슘염, 마그네슘염 등), 암모늄염 및 아민염(예. 트리에틸아민염, N-벤젠-N-메틸아민염 등)등과 같은 무기 또는 유기염기의 대응염일 수 있다.

본 발명의 화합물(1)에 있어서, 하나 이상의 비대칭 탄소원자 또는 이중 결합의 존재로 인하여 광학적 또는 기하학적 이성체 쌍과 같이 입체이성체에 대해 하나 이상의 형태가 가능하며 이들은 본 발명 화합물(1)의 범주내에 포함된다.

본 발명이 어떻게 완결되는가, 특히, 본 발명의 중요점 즉, 계면 활성제와 비수용매의 혼합물이 본 발명에 선택된 이유에 관하여 하기에 상세히 기술되어 있다.

화합물(1)을 함유하는 용액 제제는 인체에 투여하고 유효량의 성분 화합물을 인체에 이전시키기 위하여 안정한 액체로서 제공되어야 한다. 또한 정맥 주사와 같은 특수 용도를 고려하여, 본 발명의 주목적은

장기간 보관하에서도 청정성(clarity)을 유지할 수 있는 맑은 용액 제제를 제공하는 것이다.

상기 관점에서, 본 발명의 발명자들은 우선 화합물(1)의 수용해도에 대해 연구하였다. 시험 화합물로서, 발명자들은 우수한 면역 억제 활성을 가지며 하기에 FK 506로 명명된 다음 화합물을 유리 형태로서 선택하였다.

$R^1, R^2, R^8, R^{23}$  =수소  $R^7, R^9$  =하이드록시

$R^{14}, R^{15}, R^{16}, R^{17}, R^{18}, R^{19}, R^{22}$  =메틸  $R^{10}$  =알릴

$R^{20} = R^{20} a, H(R^{20} a)$  =메톡시  $X, Y$  =산소

$R^{21} = R^{21} a, H(R^{21} a)$  =하이드록시  $n=2$

$R^3, R^4$  =이들이 부착되어 있는 근접 탄소 원자간에 제2결합 형성  $R^5, R^6$  =이들이 부착되어 있는 근접 탄소 원자간에 제2결합 형성 FK 506의 수용해도는 실온하에서 최고  $3\mu\text{g}/\text{ml}$  이다. 따라서, 임상학적 유효량의 FK 506이 용해되는 수준까지 FK 506의 수용해도를 증가시키기 위해서 계면활성제를 첨가한다. 표 1은 상이한 조건(예. 계면 활성제의 종류와 농도 및 온도)하에서의 FK 506의 용해도를 나타낸다. 계면 활성제로서 피마자유-계면 활성제 즉, HCO-10, HCO-40, HCO-60(상표명, 각각 Nikko Chemicals 사 제품)가 시험에 선택된다.

20°C에서 1ml의 0.5w/v % HCO-60 수용액에 0.035mg의 FK 506이 용해된다는 결과를 기초로 계산하여, 1ml의 물에 0.1mg의 FK 506을 용해시키기 위해서 계면 활성제의 농도는 1.43w/v %[1mg의 FK 506에 대하여 약 150mg의 계면 활성제]에서 조절되어야 함이 표 1에 제시된 결과로부터 유추된다. 따라서, 5mg/ml 수용액 FK 506을 제조하는 것이 바람직한 경우, 계면 활성제의 농도는 20°C, HCO-60(20w/v %)의 결과를 기준으로 계산하면 87w/v %에 이르는 것으로 추정된다. 수용액중에서 계면 활성제의 상기와 같은 허용 고 농도는 임상 분야의 실습에서 실현될 수 없다.

[표 1]

계면 활성제 의 농도 (w/v %)	계면 활성제의 종류 및 FK 506 의 용해도 (mg/ml)				
	HCO-40	HCO-60		HCO-60과 HCO-10의 혼합물 ( 4 : 1 )	
	20°C	20°C	30°C	20°C	30°C
0.1	—	0.005	—	—	—
0.3	—	0.019	—	—	—
0.5	—	0.035	—	—	—
5	0.40	0.28	0.29	0.26	0.27
10	0.78	0.61	0.57	0.56	0.56
20	1.52	1.15	1.14	1.13	1.14

HCO-60 : 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자유 60

HCO-40 : 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자유 40

HCO-10 : 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자유 10

표 2는 다량의 계면 활성제의 존재시 FK 506이 물에 용해되어 있는 수용액중에 남아 있는 FK 506의 백분율을 나타낸다. 이 표로부터, 상기 조제에서 장기간 보관에 대한 안정성은 예상할 수 없다는 것을 알 수

있다.

[표 2]

보 관 조 건	FK 506의 잔존율 (%)	
	(조 제)	
	FK 506	0.5 mg
	HCO-60	100 mg
	인산 완충액 (pH6)	1 ml
최 초	100.0	
3일 경과후 (40°C에서)	52.7	
3일 경과후 (80°C에서)	42.2	

상기 실험 결과로부터, 계면 활성제의 사용이 화합물(1), 예를 들면 FK 506를 물에 용해시키는데 유리하지 않다는 것을 알 수 있다.

표 3은 여러 종류의 비수용매 예컨대 PEG(폴리에틸렌 글리콜 400, 에탄올 및 프로필렌 글리콜과 같은 비수용매 중에서의 FK 506의 용해도를 나타낸다. 제시된 데이터로부터, FK 506은 40mg/ml 이상의 농도로 실험 용매에 용해된다는 것을 알 수 있다.

[표 3]

용 매	용해도 (실온에서)
에탄올	> 300
PEG 400	> 40
프로필렌 글리콜	> 40

(mg/ml)

비수용매는 용혈작용을 가지고 있으므로 인체 혈관내로 투여시에 항상 생리식염수와 같은 수용매로 희석

된다. 따라서, 본 발명의 발명자들은 하기 조제 1과 2에 기술된 비수용액(1ml)을 사용함으로써 시험용액을 생리 식염수(100ml)로 희석시켰으며, 비수용액이 일시에 혼탁해지고 FK 506의 미세 결정이 혼합 매질 중에 침전됨이 밝혀졌다.

[조제 1]

FK 506 10mg  
에탄올 1ml이 되도록 적량

[조제 2]

FK 506 10mg  
프로필렌 글리콜 1ml이 되도록 적량

상기 결과를 기초로, 이후에, 본 발명의 발명자들은 비수용매 및 계면 활성제의 배합에 대해 연구하였다,

FK 506, 계면 활성제 및 비수용매로 이루어진 하기 조제 3의 시험용액(1ml)을 생리 식염수(100ml)로 희석시킨 실험에서 조제의 청정성이 불변한 채 유지됨을 발견하였다.

[조제 3]

FK 506 10mg  
HCO-60 100mg  
에탄올 1ml이 되도록 적량

그 다음, FK 506의 농도, 계면 활성제의 종류 및 농도를 변화시켜 몇몇 맑은 용액 제제를 제조하고 용액의 청정성의 변화 정도 및 상이한 희석도의 여러 조건하에서 결정 석출 여부에 대해 시험하였다.

그 결과는 표 4에 제시되어 있다.

[표 4]

FK 506 의 농도 (mg/ml)	생리 식염수를 사용한 희석 배율	FK 506 결정석출을 위해 용액이 혼탁해지기까지의 소요시간(일)							
		계면 활성제의 종류 / 계면 활성제에 대한 에탄올의 비율							
		HCO-60			Cremophor®EL		HCO-40		
		35/65	60/40	80/20	35/65	80/20	40/60	80/20	
5	2	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7
	100	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7
10	2	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7
	100	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7
25	2	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7	≥7
	100	≥7	≥1	≥7	≥7	≥1	≥7	≥1	≥1
50	2	≥7	≥7	≥7	≥7	≥1	≥7	≥1	≥1

Cremophor®EL : 상표. BASF사 제품 (폴리옥시에틸렌 피마자유 35)

생리 식염수로 희석시에 화합물(1)의 침전을 유발시키지 않는 맑은 용액 제제는, 화합물(1)의 농도가 50mg/ml 미만인 조건하에서 계면 활성제의 종류에 따라 화합물(1), 계면 활성제 및 비수용매의 비율을 조절함으로써 제조할 수 있다는 결론을 표 4에 제시된 결과로부터 얻을 수 있다.

최종적으로, FK 506 및 계면 활성제를 모두 함유하는 비수용매중에 보관후, FK 506의 잔존율에 대해 시험한다. 시험용액에서 FK 506의 농도를 5mg/ml로 조절하고 비교용으로, FK 506만을 함유하는 비수용액을 제조한다. 시험 결과는 표 5에 제시되어 있다.

[표 5]

보 관 조 건	FK 506 의 잔 존 율 (%)	
	(조 제)	
	FK 506	5mg
	HCO-60	400mg
	에탄올	1ml 이 되도록 적량
최 초	100.0	
80 °C	1일	95.2
	3일	90.4
	5일	86.4
	10일	78.6
	17일	68.0
60 °C	5일	96.4
	10일	95.1
	17일	92.4
	1개월	88.0
40 °C	1개월	96.7
	3개월	96.6
	18개월	84.6

보존 안정성의 견지에서 HCO-60이 가장 바람직한 계면 활성제라는 결론이 표 5에 나타난 결과로부터 얻어진다.

상기 실험에서, FK 506과 같은 화합물(1)은 매우 낮은 수용해도를 가지며 이는 계면 활성제의 존재하에서도 향상되지 않고, 동결된 것을 일정 기간동안 유지시킬 경우를 제외하고 특히 실온에서의 보존 안정성은 매우 떨어진다.

반면, 화합물(1)은 비수용매중에서 잘 용해되는 것으로 알려져 있다. 그러나, 비수용매의 용혈 작용을 감소시키기 위해, 생리 식염수로 희석시에 이는 화합물(1)의 침전을 유발시킨다. 침전의 발생은 임상분야에서의 사용을 불가능하게 한다.

비수용매와 계면 활성제의 협력적인 사용 조건하에서, 화합물(1)은 잘 용해되고 장기간 보관후에도 별 문제가 없으며, 생리 식염수로 희석시에 침전이 발생하지 않는다.

비수용매의 종류는 본 발명에서 제한되지 않으며, 비수용매는, 유효량의 화합물(1)을 용해시키고 임상적 용도로 허용될 수 있는 정도의 양으로 사용될 수 있다. 비수용매는 이 자체만으로 또는 이의 혼합물로서 사용될 수 있다. 용해도와 점성도의 관점에서 이의 적합한 예로는 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜(예. PEG 400, PEG 300, PEG 200 등) 또는 이들의 혼합물이 있으며 가장 바람직한 것은 에탄올이다. 장기간 보존 안정성의 관점에서, 계면 활성제의 대표적인 예로는 피마자유-계면 활성제류를 포함하며 보다 바람직한 것은 HCO(폴리옥시에틸렌 경화유)-계면 활성제이고 가장 바람직한 것은 HCO-60, HCO-50 등이다. 상기 예시한 계면 활성제외에, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 지방산 에스테르 유도체(예. 폴리솔베이트 80 등), 글리세린 지방산 에스테르 유도체(예. 글리세린모노카프릴레이트 등), 플

리에틸렌 글리콜 지방산 에스테르 유도체(예. 폴리옥시에틸렌 40 모노스테아레이트 등)등을 또한 사용할 수 있다.

화합물(1)의 농도는, 비수용매와 계면 활성제의 종류와 농도, 이들의 조성물 비, 생리 식염수 등으로 희석한 후의 안정성 및 보존 안정성에 따라 결정된다. 이렇게 결정된 농도의 적합한 범위는 일반적으로 0.1 내지 50mg/ml, 보다 바람직하게 1 내지 20mg/ml 이다.

계면 활성제의 양에 있어서, 이는 계산된 추정량보다 적은 양이 사용된다. 표 1에 제시된 결과에 기초한 실험 계산에 따르면, 상기 기술한 바와 같이 1mg의 화합물(1)을 함유하는 포화 수용액을 수득하기 위해서 약 150mg의 계면 활성제가 필요할 수 있다. 그러나, 본 발명에서, 화합물(1)은 비수용매-계면 활성제-물의 혼합 용액에 용해되어 안정한 과포화 상태를 형성하므로 계면 활성제의 필요량은 계산치보다 적은 양이 된다. 이러한 특별한 작용 즉, 과포화 용액으로부터 결정의 느린 침전 속도는 화합물(1)의 특성에 따른 것이다. 임상용으로 희석시 침전발생을 방지하기 위한 화합물(1)에 대한 계면 활성제의 비율 범위는 바람직하게 1 내지 100mg/mg 및 보다 바람직하게 30 내지 60mg/mg이다.

본 발명의 용액 제제는 필요에 따라 다른 제제 예를 들면 안정화제, 진통제(anodyne)등을 추가로 함유할 수 있다.

본 발명의 용액 제제는 장기간 보관동안 안정하며 희석시에 결정의 침전이 발생하지 않는다. 따라서, 이는 정맥 주사제, 안구용적하 세정제, 비강내 적하 세정제, 장내 주사제, 경피 도포제, 국부 산포제, 경구 투여제(예. 시럽제 등)등과 같은 여러 형태의 약제로 적용 가능하다.

[실시에]

하기 조제예는 단지 본 발명을 설명하기 위해서 제시된 것이다.

[조제예 1]

FK 506 10mg

HCO-60 400mg

에탄올 1ml이 되도록 적량

상기 기술한 성분을 함유하는 용액은 통상의 방법으로 FK 506 및 HCO-60을 에탄올에 용해시켜 제조한다.

하기 용액은 또한 조제예 1과 유사한 방법으로 제조한다.

[조제예 2]

FK 506 5mg

HCO-40 200mg

PEG 400 1ml이 되도록 적량

[조제예 3]

FK 506 2mg

폴리솔베이트 80 50mg

프로필렌 글리콜 1ml이 되도록 적량

[조제예 4]

FK 506 2mg

폴리솔베이트 80 10mg

글리세린 0.5ml

에탄올 1ml이 되도록 적량

[조제예 5]

FK 506 2mg

HCO-60 20mg

프로필렌 글리콜 1ml이 되도록 적량

[조제예 6]

FK 506 1mg

플리옥시에틸렌(40) 20mg

모노스테아레이트

프로필렌 글리콜 1ml이 되도록 적량

[조제예 7]

FK 506 10mg



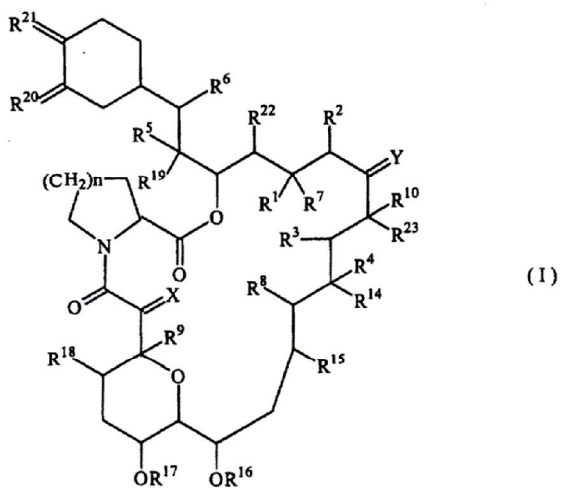
- HCO-60 400mg  
 에탄올 1ml이 되도록 적량  
 [조제예 8]  
 FK 506 5mg  
 HCO-60 400mg  
 에탄올 1ml이 되도록 적량  
 [조제예 9]  
 FK 506 25mg  
 HCO-60 400mg  
 에탄올 1ml이 되도록 적량  
 [조제예 10]  
 FK 506 2mg  
 HCO-60 10mg  
 글리세린 0.5ml  
 에탄올 1ml이 되도록 적량

이렇게 수득된 화합물(1)을 함유하는 비수용액 제제는 장기간 보관동안 안정하며 임상적인 사용을 위해 생리 식염수, 포도당 주사액, 물, 과일쥬스, 우유등으로 희석할때 침전이 발생하지 않는다. 따라서, 본 발명의 용액 제제는, 면역 억제 활성이 필요한 임상 분야에 화합물(1)을 제공할 수 있는 다양한 형태의 약제 예컨대 정맥 주사제, 경구 투여제등으로 적용가능하다. 특히, 본 비수용액 제제의 가장 바람직한 약제 형태는 생리 식염수로 희석되는 정맥 주사용 제제이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

하기 일반식(1)의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 폴리옥시에틸렌 수소화 피마자유를 포함하는 약학적으로 허용되는 계면 활성제 및 에탄올, 프로필렌 글리콜, 글리세린 및 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 군으로부터 선택되는 약학적으로 허용되는 비수용매를 함유하는 면역억제용 용액 제제.



상기식에서, 치환기[R<sup>1</sup> 및 R<sup>2</sup>], [R<sup>3</sup> 및 R<sup>4</sup>] 및 [R<sup>5</sup> 및 R<sup>6</sup>]의 각각의 근접 쌍은 각각 독립적으로

- a) 두개의 근접 수소원자를 나타내거나
- b) 이들이 부착되어 있는 근접 탄소원자간에 제 2결합을 형성하고; 상기 의미외에, R<sup>2</sup>는 알킬 그룹을 나타낼 수 있으며; R<sup>7</sup>은, H, OH, 보호된 하이드록시 또는 O-알킬을 나타내거나 R<sup>1</sup>과 함께 =O를 나타낼 수 있으며; R<sup>8</sup> 및 R<sup>9</sup>는 독립적으로 H 또는 OH를 나타내고; R<sup>10</sup>은 H, 알킬, 하나이상의 하이드록실 그룹으로 치환된 알킬, 알케닐, 하나이상의 하이드록실 그룹으로 치환된 알케닐 또는 =O로 치환된 알킬이고; X는 O, (H, OH), (H, H) 또는 -CH<sub>2</sub>O-이고; Y는 O, (H, OH), (H, H) 또는 N-NR<sup>11</sup>R<sup>12</sup> 또는 N-OR<sup>13</sup>을 나타내고; R<sup>11</sup> 및 R<sup>12</sup>는 독립적으로 H, 알킬, 아릴 또는 토실을 나타내고, R<sup>13</sup>, R<sup>14</sup>, R<sup>15</sup>, R<sup>16</sup>, R<sup>17</sup>, R<sup>18</sup>, R<sup>19</sup>, R<sup>22</sup> 및 R<sup>23</sup>은 독립적으로 H 또는 알킬이고; R<sup>20</sup> 및 R<sup>21</sup>은 독립적으로 O를 나타내거나 (R<sup>a</sup>, H) 및 (R<sup>21</sup>, H)를 각각

나타낼 수 있으며; R<sup>20</sup>a 및 R<sup>21</sup>a는 독립적으로 OH, O- 알킬 또는 OCH<sub>2</sub> OCH<sub>2</sub> CH<sub>2</sub> OCH<sub>3</sub> 를 나타내거나 R<sup>21</sup>a는 보호된 하이드록시이고; 또한 R<sup>20</sup>a 및 R<sup>21</sup>a는 함께 에폭시드 고리내의 산소 원자를 나타낼 수 있으며; n은 1 또는 2이고; 상기 의미외에, Y, R<sup>10</sup> 및 R<sup>23</sup>은 이들이 부착되어 있는 탄소원자와 함께 5원 또는 6원 N-, S- 또는 O- 함유 복소환식 고리를 나타낼 수 있으며, 이들은 포화 또는 불포화될 수 있고, 알킬, 하이드록시, 하나 이상의 하이드록실 그룹으로 치환된 알킬, O-알킬, 벤질 및 -CH<sub>2</sub>Se(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>) 중에서 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환될 수 있다.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 화합물( I ) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염과 약학적으로 허용되는 계면 활성제가 1:1 내지 1:100 중량비 범위인 용액 제제.

**청구항 3**

제2항에 있어서, 약학적으로 허용되는 계면 활성제가 폴리옥시에틸렌 수소화 파마자유 60인 용액 제제.

**청구항 4**

제3항에 있어서, 약학적으로 허용되는 비수용매가 에틸알코올인 용액 제제.

**청구항 5**

제4항에 있어서, 화합물( I )이 17-알릴-1,14-디하이드록시-12-[2-(4-하이드록시-3-메톡시시클로헥실)-1-메틸비닐]-23,25-디메톡시-13,19,21,27-테트라메틸-11,28-디옥사-4-아자트리시클로-[22.3.1.0<sup>4,9</sup>]옥타코스-18-엔2,3,10,16-테트라온인 용액 제제.