



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년05월30일
(11) 등록번호 10-0834232
(24) 등록일자 2008년05월26일

(51) Int. Cl.
A61K 47/40 (2006.01) *A61P 31/04* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2006-7015283
(22) 출원일자 2006년07월28일
심사청구일자 2006년07월28일
번역문제출일자 2006년07월28일
(65) 공개번호 10-2006-0128973
(43) 공개일자 2006년12월14일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2005/000100
국제출원일자 2005년01월17일
(87) 국제공개번호 WO 2005/082416
국제공개일자 2005년09월09일
(30) 우선권주장
60/540,897 2004년01월30일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
유럽공개특허공보 제119737호*
국제공개특허공보 제03/009848호*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
화이자 프로덕츠 인크.
미국 06340 코넥티컷주 그로톤 이스턴 포인트 로드
(72) 발명자
아다미, 로저, 크리스토퍼
미국 06340 코넥티컷주 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트
데이비드, 프레데릭
영국 씨티13 9엔제이 켄트 샌드위치 램스게이트 로드 화이자글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트 내
우드, 줄리아, 앤
미국 06340 코넥티컷주 그로톤 이스턴 포인트 로드 화이자글로벌 리서치 앤드 디벨롭먼트
(74) 대리인
김영, 장수길

전체 청구항 수 : 총 4 항

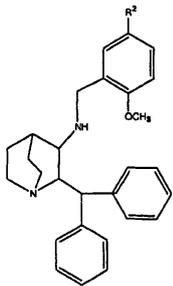
심사관 : 한정희

(54) 액체 투여형용 베타-시클로텍스트린을 사용하는 다수회투여 제형을 얻기 위한 항균 방부제

(57) 요약

본 발명은 치료 유효량의 활성 제약 성분(Active Pharmaceutical Ingredient, "API"), 제약상 허용가능한 시클로텍스트린 및 제약상 허용가능한 방부제를 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 하기 화학식 I의 화합물 및 제약상 허용가능한 시클로텍스트린 및 방부제의 제약 조성물에 관한 것이다.

<화학식 I>



상기 식에서, R²는 메틸, 에틸, 이소프로필, 2급-부틸 및 3급-부틸로 이루어진 군에서 선택된다.

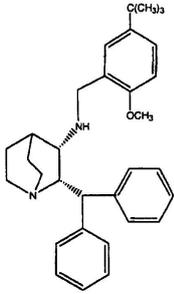
특히, 본 발명은 화학식 Ia의 화합물, 및 제약상 허용가능한 시클로텍스트린 및 방부제의 제약 조성물에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

치료 유효량의 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 술포부틸에테르-β-시클로덱스트린, 방부제 메타-크레졸, 및 제약상 허용가능한 비히클을 포함하며, 상기 메타-크레졸이 제약상 허용가능한 항균 유효성을 나타내는 것인, 주사 부위 내성이 개선된 비경구 제약 조성물.

<화학식 Ia>



청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 시클로덱스트린에 대한 메타-크레졸의 결합값이 상기 시클로덱스트린에 대한 화학식 Ia의 화합물의 결합값보다 작고, 상기 시클로덱스트린에 대한 화학식 Ia의 화합물의 결합값이 $500M^{-1}$ 내지 $10,000M^{-1}$ 인 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 메타-크레졸 1mg/ml 내지 5mg/ml가 시클로덱스트린과 복합체를 형성하지 않는 상태인 제약 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

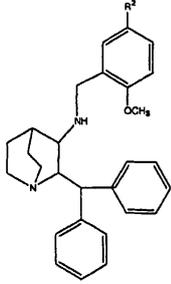
구토의 치료가 필요한 인간을 제외한 포유동물에게 치료 유효량의 제1항, 제5항 및 제6항 중 어느 한 항에 따른 주사 부위 내성이 개선된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 인간을 제외한 포유동물에서 구토의 치료 방법.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 치료 유효량의 활성 제약 성분(Active Pharmaceutical Ingredient, "API"), 제약상 허용가능한 시클로텍스트린 및 제약상 허용가능한 방부제를 함유하는 제약 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 하기 화학식 I의 화합물, 및 제약상 허용가능한 시클로텍스트린 및 방부제의 제약 조성물에 관한 것이다.

화학식 I

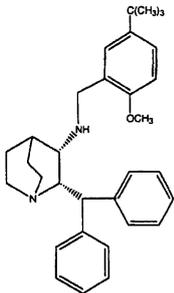


<2>

<3> 상기 식에서, R²는 메틸, 에틸, 이소프로필, 2급-부틸 및 3급-부틸로 이루어진 군에서 선택된다.

<4> 특히, 본 발명은 하기 화학식 Ia의 화합물, 및 제약상 허용가능한 시클로텍스트린 및 방부제의 제약 조성물에 관한 것이다.

화학식 Ia



<5>

<6> 본 발명은 또한 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염, β-시클로텍스트린 및 방부제를 포함하는 주사 수용액의 주사 부위 내성을 개선시키는 것에 관한 것이다.

<7> 본 발명은 또한 방부처리된 API 조성물을 개발하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

<8> 화학식 I 및 화학식 Ia의 화합물을 포함한 뉴로키닌 수용체 길항제는 주사 부위 내성에 관한 여러 문제(예컨대, 환자의 과민성, 그 부위의 자극, 염증, 부어오름 및(또는) 붉어짐)를 제공한다. 다양한 물질을 사용하여 주사 부위 내성을 개선시키는 것에 관한 많은 연구가 있었지만, 어느 연구에서도 뉴로키닌 수용체 길항제 투여에 관심을 갖지 않았다.

<9> 화학식 I 또는 화학식 Ia의 화합물은 미국 특허 제5,807,867호, 미국 특허 제6,222,038호 및 미국 특허 제6,255,320호의 요지이다. 화학식 I 및 화학식 Ia의 화합물의 제조가 기술되어 있다. 화학식 Ia의 화합물은 또한 화이자 인코포레이티드(Pfizer, Inc.)에게 공동 양도된, 동시 계류중인 미국 가출원 제60/541,323호에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 미국 특허 제5,393,762호에는 NK-1 수용체 길항제를 사용하는 제약 조성물 및 구토의 치료법이 기술되어 있다. 화이자 인코포레이티드에게 공동 양도된, 동시 계류중인 미국 가출원 제60/540,697호에는 화학식 I 또는 화학식 Ia의 화합물을 투여함으로써 환자의 마취 회복을 개선시키는 방법이 기술되어 있다. 본 명세서에 언급된 상기 특허출원, 특허 및 다른 모든 참조문헌의 본문은 본원에 참조로 인용된다.

- <10> 화학식 Ia의 화합물은 2개의 아민 관능기, 즉 pKa 4.43의 2급 아민 및 pKa 9.31의 3급 아민을 갖는 염기성 약물이다. 화학식 Ia의 화합물의 시트레이트 염의 용해도는 0.02M 포스페이트/0.02M 아세테이트 완충 용액내에서 (pH 4.2) 2.7mg/ml이다. 부분 수용성, 유성 또는 미셀 비히클을 사용한 염(예컨대, NaCl, CaCl₂ 또는 나트륨 아세테이트)을 첨가하거나, 또는 개질된, 비경구적으로 허용가능한 시클로덱스트린을 첨가함으로써 바람직한 10 mgA/ml의 용해도가 얻어질 수 있었다. 그러나, 일반적으로 시클로덱스트린을 함유하는 배합물은 용해도를 증가시키기 위한 다른 접근법에 비하여 주사 부위 내성을 개선시킨 것으로 관찰되었다.
- <11> 비경구 제형내에서 제약상 약물의 적절한 용해도의 확보는, 특히 그 약물이 낮은 수용해도를 갖는 경우에 중요하다. 용액의 pH 변경, 약물 염 형태 선택, 및 공용매의 사용은 적절한 용해도를 얻기 위하여 사용되는 일반적인 접근법이다. 비전형적인 접근법은 복합체 형성제와 같은 부형제를 포함한다.
- <12> 시클로덱스트린은 약물 분자와의 포접 복합체를 형성하여 불용성/소수성 약물이 시클로덱스트린의 소수성 공동내로 삽입되게 함으로써 용해도를 증진시킬 수 있다. 그 다음, 시클로덱스트린 분자의 외부 친수성 쉘은 전체 복합체의 용해도를 증진시킨다. 시클로덱스트린 복합체 형성의 표준 용어는 시클로덱스트린을 "호스트(host)" 분자로, 약물을 "게스트(guest)" 분자로 규정한다. 불행하게도, 포접 복합체를 형성하는데 사용되는 시클로덱스트린은 방부제와도 결합하여 수용성이 불량한 많은 방부제를 불활성화시킬 수 있다.
- <13> 술포부틸에테르-β-시클로덱스트린(이후 "SBE-CD")은 화학식 Ia의 화합물의 용해도를 증가시키면서 주사 부위 반응을 개선시키는데 효과적인 것으로 나타났다. 불행하게도, 조사 결과, SBE-CD는 항균 방부제(예컨대, 메타-크레졸) 및 화학식 Ia의 화합물 둘다와 복합체를 형성하여 경쟁적 결합 반응, 및 일반적으로 항균 무효화를 일으키는 것으로 판정되었다.
- <14> 그 결과, 시클로덱스트린(예컨대, SBE-CD)과 항균 방부제(예컨대, 메타-크레졸)의 충분한 농도 사이에 최적의 균형을 얻는 것이 필요하였다. 저농도의 SBE-CD는 항균 방부 효력을 증가시키겠지만, 이러한 이점은 허용가능한 주사 부위 내성(injection site toleration, "IST")의 감소에 의해 상쇄될 것이다. 이러한 경쟁 성능 특징은 항균 방부 효력(표준 A)과 생성물에 대한 허용가능한 주사 부위 내성의 균형을 필요로 하였다.
- <15> 본 출원과 동시 출원되어 화이자 인코포레이티드에게 양도된, 동시 계류중인 미국 가출원 제60/540,644호에는 화학식 I의 화합물 및 시클로덱스트린을 함유하는 조성물의 비경구 투여중에 주사 부위 내성을 개선시키는 방법이 기술되어 있다. 시클로덱스트린-상용성 방부제는 또한 바람직한 다수회 사용 투여 선택권을 제공하는 것으로 확인되었다. 바람직하게는, 제안된 장기간의 사용 기간동안 배합물의 세균 및 진균 발생을 방지하기 위하여 배합물에 메타-크레졸이 사용된다.
- <16> 발명의 요약
- <17> 하나의 국면에서, 본 발명은 치료 유효량의 활성 제약 성분(API), β-시클로덱스트린, 제약상 허용가능한 방부제, 제약상 허용가능한 비히클, 및 임의의 제약상 허용가능한 부형제를 포함하며, 상기 방부제가 제약상 허용가능한 항균 방부 유효성을 나타내는 것인 제약 조성물에 관한 것이다.
- <18> 바람직한 실시양태에서, β-시클로덱스트린은 2-히드록시-β-시클로덱스트린 또는 술포히드릴 에테르-β-시클로덱스트린이고, 바람직하게는 술포부틸 에테르-β-시클로덱스트린이다.
- <19> 다른 실시양태에서, 제약상 허용가능한 방부제는 티메로살, 프로필렌 글리콜, 페놀, 또는 메타-크레졸 또는 이들의 혼합물 중에서 선택된다. 바람직하게는 방부제는 메타-크레졸이다. 바람직하게는, 방부제의 농도는 약 0.1mg/ml 내지 약 600mg/ml이다. 바람직하게는, 방부제는 메타-크레졸이고, 약 0.1mg/ml 내지 약 20mg/ml의 농도이다.
- <20> 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물의 pH는 약 3 내지 약 6이다.
- <21> 바람직한 실시양태에서, 시클로덱스트린에 대한 방부제의 결합값은 시클로덱스트린에 대한 API의 결합값보다 작다. 바람직하게는, 시클로덱스트린에 대한 API의 결합값은 500M⁻¹ 내지 10,000M⁻¹이다. 바람직하게는, 시클로덱스트린에 대한 API의 결합값은 800M⁻¹ 내지 3,000M⁻¹이다.
- <22> 다른 실시양태에서, 활성 제약 성분은 방부제에 비하여 시클로덱스트린에 대하여 2배 이상의 결합값을 갖는다. 바람직한 실시양태에서, 결합값은 5배 이상이다. 더 바람직한 실시양태에서, 결합값은 10배 이상이다.
- <23> 바람직한 실시양태에서, 방부제, 바람직하게는 메타-크레졸 중 약 1mg/ml 내지 약 5mg/ml는 시클로덱스트린과

복합체를 형성하지 않은 상태로 존재한다. 바람직하게는, 방부제, 바람직하게는 메타-크레졸 중 약 2.5mg/ml는 시클로텍스트린과 복합체를 형성하지 않은 상태로 존재한다.

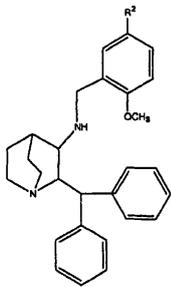
<24> 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은 세균 농도가 6시간 후에 2로그(log) 이상 감소하고, 24시간 후에 3로그 이상 감소하고, 28일 후에 세균이 회수되지 않는 정도의, 세균에 대한 항균 유효성을 갖는다. 바람직하게는, 세균은 에스케리치아 콜리(*Escherichia coli*)(세균, 그람 음성균)(ATCC8739), 슈도모나스 아에루지노사(*Pseudomonas aeruginosa*)(세균, 그람 음성균)(ATCC9027) 또는 스타필로코쿠스 아우레우스(*Staphylococcus aureus*)(세균, 그람 양성균)(ATCC6538) 중에서 선택된다.

<25> 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은 진균 또는 곰팡이 농도가 7일 후에 2로그 이상 감소하고, 14일 후에 1로그 감소하고, 14일 내지 약 28일 후에 진균 또는 곰팡이의 증가가 없는 정도의, 진균 또는 곰팡이에 대한 항균 유효성을 갖는다. 바람직하게는, 진균은 칸디다 알비칸스(*Candida albicans*)(진균)(ATCC 10231)이고, 곰팡이는 아스페르길루스 니게르(*Aspergillus niger*)(곰팡이)(ATCC 16404)이다.

<26> 바람직한 실시양태에서, 제약 조성물은 유럽 약전 표준 A 및 B, 및 미국 약전(USP) AET 표준을 만족시키는 항균 유효성을 갖는다.

<27> 다른 실시양태에서, 본 발명은 활성 제약 성분으로서 하기 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 제약상 허용가능한 β-시클로텍스트린, 제약상 허용가능한 방부제, 제약상 허용가능한 비히클 및 임의의 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

<28> <화학식 I>



<29>

<30> 상기 식에서, R²는 메틸, 에틸, 이소프로필, 2급-부틸 및 3급-부틸로 이루어진 군에서 선택되고, 바람직하게는 3급-부틸이다.

<31> 바람직하게는, β-시클로텍스트린은 2-히드록시-β-시클로텍스트린 또는 술포부틸 에테르-β-시클로텍스트린, 바람직하게는 술포부틸 에테르-β-시클로텍스트린이다.

<32> 바람직하게는, 제약상 허용가능한 방부제는 티메로살, 프로필렌 글리콜, 페놀, 또는 메타-크레졸, 또는 이들의 혼합물 중에서 선택된다. 바람직하게는, 방부제는 메타-크레졸이다.

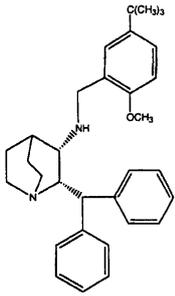
<33> 바람직하게는, 제약 조성물은 pH가 약 4 내지 약 5이다.

<34> 바람직한 실시양태에서, 방부제, 예컨대 메타-크레졸 중 약 1mg/ml 내지 약 5mg/ml가 시클로텍스트린과 복합체를 형성하지 않은 상태로 존재한다.

<35> 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물, 또는 그의 제약상 허용가능한 염은 약 0.1mg/ml 내지 약 100mg/ml의 양이고, β-시클로텍스트린은 약 20mg/ml 내지 약 200mg/ml의 양이고, 방부제는 메타-크레졸이다. 바람직하게는, β-시클로텍스트린은 55mg/ml 내지 100mg/ml의 양이고, 메타-크레졸은 약 2.5mg/ml 내지 3.5mg/ml의 양이다.

<36> 바람직한 실시양태에서, 화학식 I의 화합물은 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염이다.

<37> <화학식 Ia>

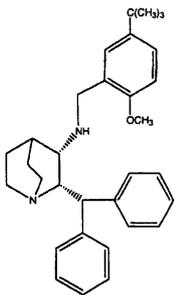


<38>

<39> 바람직하게는, 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염은 약 0.1mg/ml 내지 약 100mg/ml의 양이고, β-시클로텍스트린은 약 20mg/ml 내지 약 200mg/ml의 양이고, 방부제는 메타-크레졸이고 약 1mg/ml 내지 약 5mg/ml의 양이다. 바람직하게는, β-시클로텍스트린은 약 55mg/ml 내지 약 100mg/ml의 양이고, 방부제는 메타-크레졸이고 약 2.5mg/ml 내지 약 3.5mg/ml의 양이다. 바람직하게는, β-시클로텍스트린은 술포부틸 에테르-β-시클로텍스트린이다.

<40> 제3 국면에서, 본 발명은 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 제약상 허용가능한 비히클 및 임의의 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이며, 이때 화학식 Ia의 화합물은 10mg A/ml이고, 술포부틸 에테르-β-시클로텍스트린은 약 63mg/ml의 양이고, 메타-크레졸은 약 3.3mg/ml의 양이다. 바람직하게는, 화학식 Ia의 화합물의 제약상 허용가능한 염은 시트레이트이다.

<41> <화학식 Ia>



<42>

<43> 제4 국면에서, 본 발명은 포유동물에게 화학식 I 또는 화학식 Ia의 화합물의 상기 제약 조성물을 포함하는 수성 제약 조성물을 비경구 주사하는 것을 포함하는, 포유동물에서 구토를 치료하거나 마취 회복을 개선시키기 위한 방법에 관한 것이며, 이때 β-시클로텍스트린이 주사 부위에서의 주사 내성을 개선시키기에 충분한 양으로 존재한다. 바람직하게는, 제약상 허용가능한 염은 시트레이트이다. 바람직하게는, 이 조성물은 피하 투여된다.

<44> 제5 국면에서, 본 발명은 포유동물에게 화학식 I 또는 화학식 Ia의 화합물의 상기 제약 조성물의 제약상 허용가능한 용액을 비경구 주사하는 것을 포함하는, 포유동물에서 구토의 치료 또는 마취 회복을 개선시키는 치료중에 주사 부위 내성을 개선시키는 방법에 관한 것이다. 바람직하게는, 제약상 허용가능한 염은 시트레이트이다. 바람직하게는, 이 조성물은 피하 투여된다.

<45> 제6 국면에서, 본 발명은 치료 유효량의 API, β-시클로텍스트린 및 제약상 허용가능한 방부제를 포함하는 방부 처리된 API 조성물을 개발하는 방법에 관한 것이다.

<46> 바람직한 실시양태에서, 방부제는 시클로텍스트린에 대한 API의 결합값보다 작은, 시클로텍스트린에 대한 결합값을 갖는다. 바람직하게는, 방부제는 티메로살, 프로필렌, 글리콜, 페놀 또는 메타-크레졸 또는 이들의 혼합물 중에서 선택된다.

<47> 바람직한 실시양태에서, 시클로텍스트린에 대한 API의 결합값은 50M⁻¹보다 크다. 바람직하게는, 시클로텍스트린에 대한 API의 결합값은 500 내지 10,000M⁻¹이다. 바람직하게는, 시클로텍스트린에 대한 API의 결합값은 800 내지 3,000M⁻¹이다.

<48> 바람직한 실시양태에서, 항균 유효성 시험(Antimicrobial Effectiveness Test, AET) 요건은 유럽 약전 표준 A

및 B, 및 USP AET 표준을 만족시킨다.

- <49> 또 하나의 국면에서, 본 발명은, 특히 제약 조성물이 화학식 I 또는 화학식 Ia의 화합물을 포함하는 경우, 뉴로키닌 수용체 길항제(예: NK-1 수용체 길항제)가 적용되는 질환의 치료에서 약제로서 사용하기 위한, 본원에 정의된 제약 조성물에 관한 것이다.
- <50> 또 하나의 국면에서, 본 발명은 뉴로키닌 수용체 길항제(예: NK-1 수용체 길항제)가 적용되는 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서, 화학식 I 또는 화학식 Ia의 화합물을 포함하는, 본원에 정의된 제약 조성물의 용도에 관한 것이다.
- <51> 또 하나의 국면에서, 본 발명은 포유동물에게 화학식 I 또는 화학식 Ia의 화합물을 포함하는 치료 유효량의 본원에 정의된 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 포유동물에서 뉴로키닌 수용체 길항제(예: NK-1 수용체 길항제)가 적용되는 질환의 치료 방법에 관한 것이다.
- <52> 정의
- <53> 본원에 사용된 "화학식 I의 화합물(들)" 및 "화학식 Ia의 화합물"이란 용어(들)는 화학식 I 또는 화학식 Ia의 화합물 또는 화합물들, 그의 선구약물 및 그 화합물 또는 선구약물의 제약상 허용가능한 염을 뜻한다. 본 발명에서 사용되는 화합물은 단리되어 그 자체로서 또는 제약상 허용가능한 염, 용매화물 및(또는) 수화물의 형태로 사용될 수 있다.
- <54> "제약상 허용가능한 염"이란 용어는 본 발명의 화합물의 무기 및 유기 염을 가리킨다. 이들 염은 화합물의 최종 단리 및 정제중에 동일계내에서 제조될 수 있거나, 또는 화합물 또는 선구약물을 적합한 유기 또는 무기 산과 따로 따로 반응시키고 그렇게 형성된 염을 단리함으로써 제조될 수 있다. 대표적인 염으로는 히드로브로마이드, 히드로클로라이드, 히드로요오다이드, 술페이트, 비술페이트, 니트레이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 옥살레이트, 베실레이트, 팔미테이트, 과모에이트, 말로네이트, 스테아레이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 보레이트, 벤조에이트, 락테이트, 포스페이트, 헥사플루오로포스페이트, 벤젠 술포네이트, 토실레이트, 폼에이트, 시트레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 나프틸레이트, 메실레이트, 글루코헵토네이트, 락토비오네이트, 및 라우릴술포네이트 염 등이 있다. 예컨대, 버지(Berge) 등의 문헌[J. Pharm. Sci., 66, 1-19(1977)]을 참조한다.
- <55> 바람직하게는, 제약상 허용가능한 염은 시트레이트이다. 본원에 사용된 "시트레이트"란 용어는, 분자량이 660.82이고 활성 성분에 근거한 이론적 역가가 709mg/g인, 화학식 Ia의 화합물의 시트레이트 일수화물 염을 가리킨다.
- <56> 본원에 사용된 "활성 제약 성분" 또는 "API"이란 용어는 치료 특성을 가지고 시클로텍스트린에 결합하거나 시클로텍스트린과 "복합체를 형성"하는 능력을 갖는 제약상 약물을 가리킨다. 바람직하게는, API는 시클로텍스트린에 대한 결합값이 $50M^{-1}$ 보다 크다. 더 바람직하게는, API는 시클로텍스트린에 대한 결합값이 약 $800M^{-1}$ 내지 약 $3,000M^{-1}$ 이다. 더욱 더 바람직하게는, API는 시클로텍스트린에 대한 결합값이 약 $500M^{-1}$ 내지 약 $10,000M^{-1}$ 이다. 또한, 바람직하게는 API는 방부제에 비하여 시클로텍스트린에 대하여 2배보다 큰 결합상수를 갖는다. 더 바람직하게는, API는 시클로텍스트린에 대하여 5배보다 큰 결합상수를 갖는다. 더욱 더 바람직하게는, API는 시클로텍스트린에 대하여 10배 이상 큰 결합상수를 갖는다.
- <57> 본원에 사용된 "활성 성분" 또는 "mgA/ml"이란 용어는, 분자량이 468.69인, 화학식 Ia의 화합물의 유리 염기를 가리킨다.
- <58> "시클로텍스트린"이란 용어는 환상의 알파(1→4) 결합된 D-글루코피라노즈 단위를 포함하는 화합물을 가리킨다. α-시클로텍스트린이란 6 환상의 결합된 D-글루코피라노즈 단위를 갖는 시클로텍스트린을 가리키고, β-시클로텍스트린은 7 환상의 결합된 D-글루코피라노즈 단위를 가지고, γ-시클로텍스트린은 8 환상의 결합된 D-글루코피라노즈 단위를 갖는다. 이들 환상의 연결된 D-글루코피라노즈 단위에 의해 소수성 공동이 한정되고, 시클로텍스트린은 고체 상태에서 또는 수용액내에서 다른 유기 분자, 염 및 할로겐과 포접 화합물을 형성하는 것으로 알려져 있다.
- <59> 시클로텍스트린은 구조 및 특성이 다양하다. 예를 들어, 소수성 공동의 크기(예컨대, 직경 및 깊이) 및 관능성(예컨대, 소수성, 전하, 반응성 및 수소결합 능력)은 치환 및 비치환 α-, β- 및 γ-시클로텍스트린에 따라 변한다. 전형적으로, 배합물에 맞게 선택되는 시클로텍스트린은 배합물의 목표 성분 및 다른 성분과 결합하는 크

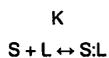
기 및 관능성을 갖는다. 본 발명의 배합물 및 방법에 있어서, 히드록시알킬 시클로텍스트린 및 술폴알킬에테르 시클로텍스트린과 같은 치환된 시클로텍스트린은 배합물의 다른 성분과 어울리는 크기 및 관능성을 갖는다. 바람직한 시클로텍스트린으로는 히드록시프로필-β-시클로텍스트린 및 술폴부틸에테르-β-시클로텍스트린이 있다. 더 바람직하게는, 시클로텍스트린은 술폴부틸에테르-β-시클로텍스트린("SBE-CD")이다.

- <60> "치료 유효량"이란 용어는 (i) 특정 질환, 상태 또는 장애를 치료하거나 예방하고, (ii) 특정 질환, 상태 또는 장애의 하나 이상의 증상을 약화시키거나, 개선시키거나 또는 제거하거나, 또는 (iii) 본원에 기술된 특정 질환, 상태 또는 장애의 하나 이상의 증상의 개시를 예방하거나 지연시키는, 본 발명의 화합물의 양을 뜻한다.
- <61> 본원에 사용된 "포유동물" 또는 "동물"이란 용어는 인간, 반려 동물(비제한적인 예: 개, 고양이, 말), 식용 동물(예컨대, 소, 돼지 및 양), 동물원 동물 및 기타 유사 동물 종을 가리킨다.
- <62> "제약상 허용가능한"이란 용어는 그 물질 또는 조성물이, 배합물을 이루는 다른 성분들, 및(또는) 그로써 치료될 포유동물과 화학적 및(또는) 독성학적으로 상용성이어야 함을 나타낸다.
- <63> "치료하는", "치료한다" 또는 "치료"란 용어는 두 예방적 치료, 즉 방지성 및 완화성 치료를 포함한다.
- <64> 본원에 사용된 "개선된 주사 부위 내성"이란 용어는 하기 표 VI에 정의된 바에 따를 때 2 이하의 점수를 뜻한다.
- <65> 본원에 사용된 "제약상 허용가능한 방부제"란 용어는 방부제를 뜻한다. 특히, 방부제를 함유하는 배합물은, 비경구 배합물의 경우 문헌[Ph. Eur. 4th Ed. 2003(5.1.3)] 및 문헌[USP26 NF21S2, <51> 범주 1 의약 제품]에 기술된 표준에 따른 유효성을 유지한다. 바람직하게는, 방부제는 API에 비하여 시클로텍스트린에 대하여 감소된 결합값을 가져서, 충분한 방부제가 시클로텍스트린과 복합체를 형성하지 않은 상태로 존재하여, 효과적인 항균 유효성을 제공한다.

발명의 상세한 설명

- <70> 가용화 또는 다른 목적으로 시클로텍스트린을 사용하는 비경구 배합물의 개발은 약물과 시클로텍스트린 사이의 상호작용의 이해를 요한다. 시클로텍스트린에 의해 가용화되는 제약상 약물은 고유의 결합값과 관련된 화학양론적 관계로 결합된다. 이러한 관계는 약물의 구조, 시클로텍스트린 및 용액 특성(예컨대, pH, 이온강도 및 공동용매 작용)과 같은 몇몇 인자에 근거하여 변한다.
- <71> 다수의 부형제를 갖는 배합물은 상호작용을 더 복잡하게 만든다. 예를 들어, 방부제를 함유하는 비경구 다수회 사용 배합물에서, 방부제는 시클로텍스트린 결합에 있어서 약물과 경쟁할 수 있다. 이전에 보고된 바에 의하면, 2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린은 약물 분자와 상호작용할 뿐만 아니라, 항균 방부제와 복합체를 형성할 수 있다(로프스슨(Loftsson, T.) 등의 문헌[*Drug Development and Industrial Pharmacy* 1992, 18(13), 1477-1484]).
- <72> 그러나, 방부제와 시클로텍스트린의 결합은 방부제의 항균 유효성을 감소시키는데, 방부제는 용액내에서 결합되지 않아야 하기 때문이다. 비경구 제품의 방부 효력에 대한 최소 요건은 적용가능한 유럽 약전 표준 A 및 미국 약전에 기술되어 있다. 제안된 배합물에 대한 항균 방부제는 항균 유효성 시험("AET") 표준에 준하여 평가하였다.
- <73> 화학식 Ia의 화합물 10mgA/ml 및 10%(w/v) 시클로텍스트린을 함유하는 화학식 Ia의 화합물의 다수회 투여 배합물(pH 4.4)을 사용하여, 시클로텍스트린과 거의 상호작용하지 않은 효력있는 항균 방부제를 식별하였다. 예비 실험으로부터, 2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린의 존재하에 화학식 I의 화합물의 용해도는 SBE-CD의 존재하의 용해도와 유사하였다. 또한, 두 경우 모두 허용가능한 주사 부위 내성("IST")을 갖는 배합물을 생성하였다. 시클로텍스트린(예컨대, SBE-CD)과의 상용성 이외에, 배합물에 허용가능한 항균 방부제를 한정된 추가의 표준이 있었다. 이들 표준은 화학식 Ia의 화합물과의 물리적 및 화학적 상용성; pH 약 4.4에서의 세균, 곰팡이 및 효모에 대한 방부 유효성; 및 허용가능한 주사 부위 내성이었다.
- <74> 실험 부분에서 더 상세하게 논의되었지만, 화학식 Ia의 화합물의 다수회 투여 배합물을 위한 항균 방부제의 예비 선별은 클로로크레졸, 페닐 에탄올, 벤질 알콜, 에탄올, 브로노폴, 슈크로즈, 클로르헥시딘 글루코네이트, 티메로살, 벤즈에토늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 클로로부탄올, 벤조산, 메타-크레졸, 페놀 및 25% 프로필렌 글리콜을 가지고 수행하였다. 초기 결과는 티메로살, 클로로부탄올/페닐에탄올, 에탄올 및 프로필렌 글리콜(50%)이 미국 약전/유럽 약전 요건을 만족시켰음을 나타냈다(표 VII).

- <75> 주사 부위 내성 문제를 고려할 때, 클로로부탄올/페닐에탄올, 에탄올 및 프로필렌 글리콜은 불량한 주사 부위 내성을 나타내었다(표 VIII). 바꿔 말하면, 티메로살 및 메타-크레졸은 양호한 주사 부위 내성을 제공하였다.
- <76> 벤즈에토포 클로라이드 및 벤조산은 둘다 7일 후 미생물을 감소시키는데 비효과적이었다. 프로필렌 글리콜 (25%)은 SBE-CD의 존재하에서만 세균에 대하여 활성이 있었지만, 진균에 대하여는 비효과적이었다. 반면에, 페놀계 화합물, 페놀 및 메타-크레졸은 미생물을 줄이는데 효과적이었지만, 이들의 세균에 대한 활성은 배합물내에 SBE-CD가 존재하는 경우에 크게 감소되었다.
- <77> 바람직한 배합물을 방부처리하는데 겪는 어려움은 항균 방부제(예컨대, 메타-크레졸)와 SBE-CD 사이의 상호작용으로 인한 것으로 의심되었고, 이는 본 발명자들에 의해 확인되었다. 특히, 방부제, 예를 들어 메타-크레졸은 SBE-CD와 복합체를 형성하여 메타-크레졸을 세균 및 진균에 대하여 불활성으로 만들 것으로 추측되었다. 이러한 이론을 증명하기 위하여, SBE-CD에 대한 화학식 Ia의 화합물의 결합값 및 SBE-CD에 대한 메타-크레졸의 결합상수를 결정하였다(K_p). 이들 상수를 사용하여 항균 효력에 대하여 시험되는 배합물내 복합체 미형성 메타-크레졸의 농도를 계산하였다. 계산에 사용되는 평균값은 약물에 대한 결합상수("K₀"=1000) 및 방부제에 대한 결합상수("K_p"=28)이다.
- <78> 하나의 성분의 우선적 결합이 바람직한 경우에, 평형에서의 각 성분의 결합 분량을 정량화하는 것이 바람직하다. 용액내의 하나의 성분 대 다른 성분의 결합은 분광법 또는 열량측정법과 같은 기법을 사용하여 측정될 수 있다(가드레(Gadre, A.) 및 코너스(Connors, K. A.)의 문헌["Binding of Substituted Acetic Acids to α -cyclodextrin in Aqueous Solution" *J. Pharm. Sci.* **1997** 86(11):1210-1214]). 3원 제형화제의 다른 가능한 가용화 효과(예: 적층 또는 수용성 증대 현상)로부터 포접 결합을 구별하기 위하여, 다른 경쟁적 결합체의 존재하에 시클로덱스트린에 결합하는 하나의 성분의 결합 상수를 결정하는 방법이 필요하다. 결합과 다른 방식의 상호작용을 구별하는 능력은 최적의 제형을 알고 설계하는데 있어서 중요하다.
- <79> 본 발명에서, 결합값을 결정하는 방법은 SBE-CD 및 방부제를 함유하는 다수회 사용 비경구 배합물의 개발에 평형 투석을 사용한다. 특히, 이 방법은 화학식 Ia의 화합물, 시클로덱스트린(SBE-CD) 및 방부제(메타-크레졸)를 포함하는 비경구 배합물의 개발에 적용되었다. 이 접근법은 비경구 배합물의 개발에서 화학식 Ia의 화합물이 아닌 화합물에 적용가능하고, 본 발명의 범주에 속한다. 이 접근법을 사용하는 배합물의 개발은 시클로덱스트린 결합 약물 및 비결합 방부제를 최적화하였다. 이 과정의 의미는 시클로덱스트린과의 결합에 경쟁하는 다수 화합물의 결합값을 측정하는 그의 능력이다. 실험 투석 데이터는 또한 투석 후 성립된 평형에 의해 상호작용 정도를 가시화함으로써 배합물내의 결합을 쉽게 해석하여 나타낸다.
- <80> 평형 투석은 평형 종결점을 사용하여 반투과성 막을 가로질러 얻어진 확산 속도를 설계함으로써 결합값의 계산을 허용한다. 평형 투석은 평형 투석 장치(셀(cell))의 공여체 격실에 결합된 기질 및 리간드를 함유하는 용액 내 기질을 수용체 격실과 시간에 따라 평형화시킴으로써 수행된다(오노, 엔.(Ono, N.), 히라야마, 에프.(Hirayama, F.), 아리마, 에이치.(Arima, H.), 우에카마, 케이.(Uekama, K.)의 문헌["Determination of Stability Constant of β -Cyclodextrin Complexes Using the Membrane Permeation Technique and the Permeation Behavior of Drug Competing Agent- β -Cyclodextrin Ternary Systems" *Eur. J. Pharm. Sci.* **1999** 9:133-139]). 수용체 셀은 리간드를 함유하지 않는다. 막은 반투과성이어서 전형적으로 저분자량의 물질을 자유롭게 확산시키지만, 시클로덱스트린(MW=2163)은 공여체 격실에 잔류한다. 시간에 따라 두 격실로부터 샘플을 채취하여 투석 셀의 공여체 및 수용체 격실내 기질의 시간-농도 프로필을 얻는다.
- <81> 막을 가로지르는 약물의 확산 속도를 설명하는 수학적 모델은 용액내에 2종 이상의 성분을 함유하는 시스템에 대하여 유도될 수 있다. 기질의 투석 속도 및 결합값은 비선형 곡선 적합화 소프트웨어를 사용하여 수학적식을 풀어 얻는다. 성분들 사이의 상호작용에 의존하여, 용액내에서 일어나는 경쟁적 결합을 설명하는 것이 가능하다. 평형 결합값은 하기 화학 평형식에 따라 SBE-CD에 결합된 메타-크레졸의 상대 농도의 척도이다.



$$K = \frac{[S:L]}{[S][L]}$$

<82>

<83> 상기 식에서,

- <84> S는 메타-크레졸 농도이고,
- <85> L은 SBE-CD 농도이고,
- <86> S:L은 메타-크레졸과 SBE-CD 사이에 형성된 복합체를 나타낸다.

<87> 용해도 분석

<88> 화학식 Ia의 화합물의 시트레이트 염의 용해도는 0.02M 포스페이트/0.02M 아세테이트 완충 용액내에서(pH 4.2) 2.7mg/ml이다. 처음에 전통적인 용해도 방법을 수행하여 SBE-CD에 대한 화학식 Ia의 화합물 및 방부제의 용해도 및 결합값을 결정하였다. 이러한 실험은 화학식 Ia의 화합물과 SBE-CD의 물 용해도 관계에서의 선형 기울기에 의해 알 수 있듯이 SBE-CD와 화학식 Ia의 화합물의 결합의 화학양론을 결정하게 하였다(도 1).

<89> 결합은 용해도 분석을 사용하여 메타-크레졸에 대하여 계산되었다. 실험은 상이한 농도의 화학식 Ia의 화합물에서 수행하여, 메타-크레졸 결합값에 대하여 용액내 약물의 존재로부터 영향이 있었는지를 결정하였다. 메타-크레졸 용해도를 과량의(포화된) 메타-크레졸에서 측정하고, 평형 결합값은 하기 수학적식을 사용하여 계산하였다:

<90>
$$S_t = s_0 + \frac{K_{11} s_0 L_t}{1 + K_{11} s_0}$$

<91> 상기 식에서,

<92> S_t는 메타-크레졸의 총 용해도이고,

<93> s₀는 메타-크레졸의 고유 용해도이고,

<94> L_t는 SBE-CD(리간드)의 총 농도이고,

<95> K₁₁은 1:1 결합 화학양론을 가정할 때 메타-크레졸의 평형 결합값이다.

<96> 용해도 방법을 적용하여, 메타-크레졸의 평형 결합값은 실험에 걸쳐 평균 27.6M⁻¹이었다. 하기 표 I에 나타낸 바와 같이 화학식 Ia의 화합물의 존재로부터 결합에 대하여 최소의 영향이 있었다. 이러한 데이터를 사용하여 결과를 현재 조사중인 평형 투석 방법과 비교하였다. 화학식 Ia의 화합물의 결합값은 pH 4.4에서 1040M⁻¹이었다.

표 I

<97> SBE-CD 및 약물(화학식 Ia의 화합물)을 변화시키면서 메타-크레졸 포화된 용해도 실험으로부터 계산된 결합값

화학식 Ia의 화합물 [mM]	기울기	y-절편 [mM]	R ²	K ₁₁ (평형)
00.00	0.46	34.06	0.88	24.53
10.67	0.46	33.15	0.95	25.78
21.34	0.53	32.15	0.92	35.46
42.67	0.43	31.15	0.97	24.59
평균 결합값 [M ⁻¹]				27.59

<98> 메타-크레졸 용해도 대 SBE-CD 농도의 기울기를 사용하여 결합을 평가하였다. 화학식 Ia의 화합물의 첨가는 메타-크레졸 농도를 거의 변화시키지 않았다.

<99> 평형 투석 방법

<100> 초기 실험에 의해 500 MWCO 투석 막을 가로질러 화학식 Ia의 화합물 및 메타-크레졸의 평형 투석 유량을 정하였다. 처음에 3가지 상이한 농도의 화학식 Ia의 화합물을 투석 웰(well)의 공여체측에 부하하였다. 다양한 시간 간격으로 샘플을 취하고, HPLC를 사용하여 유리 성분의 농도를 측정하였다. 약 4일 후에 각각의 시험 조건에서 평형이 달성되었다. 평탄화된 선은 고찰 부분에 제공된 1원 시스템의 모델을 사용하여 데이터에 적합화한 것이다. 이들 모든 대조 실험의 평형점은 웰의 공여체측 및 수용체측을 가로질러 총 약물의 50%가 균일하게 분포된

후에 도달되었다. 평형에 대한 이러한 점근적 접근법을 설계하고 투석 속도를 계산하였다(표 II).

표 II

<101> 평형 투석 방법으로부터 계산된 결합값

대략의 비	화학식 Ia의 화합물	메타-크레졸[mM]	SBE-CD[mM]	k(hr ⁻¹)	K _{eq} [M ⁻¹]
1:1	1.0		1.0	0.015	740
1:2	0.5		1.0	0.013	1092
1:4	0.25		1.0	0.012	1444
1:1		1.1	1.0	1.984	88
1:2		0.6	1.0	2.182	75
1:4		0.3	1.0	2.761	85
1:1	1.0	1.0	1.0	0.018	690
1:2	0.5	0.5	1.0	0.013	720
1:4	0.25	0.25	1.0	0.011	520

<102> 수치 선-적합화 소프트웨어를 사용하여 점근적 확산 속도를 수학적 식 11에 적합화시켜 결합값을 생성하였다.

<103> 데이터를 분석하는 제1 방법은 하기 기술되는 바와 같이 평형 투석 데이터로부터의 계산을 수행하는 것이었다. 특히, 막을 가로지르는 확산 속도는 하기 수학적 식을 사용하여 계산하였다.

<104> 공여체 상으로부터의 확산 속도는 하기 수학적 식 1에 의해 한정된다.

수학적 식 1

<105> $[D]_t - [D]_{eq} = ([D]_0 - [D]_{eq})e^{-2kt}$

<106> 수용체 상내로의 확산 속도는 하기 수학적 식 2에 의해 한정된다.

수학적 식 2

<107> $[D]_{eq} - [D]_t = [D]_{eq}e^{-2kt}$

<108> 상기 식에서,

<109> k는 투과 속도 상수(min⁻¹)이고,

<110> [D]₀은 0시간에서의 공여체 또는 수용체내 농도이고,

<111> [D]_t는 t시간에서의 공여체 또는 수용체내 농도이고,

<112> [D]_{eq}는 평형에서의 공여체 또는 수용체내 농도이고,

<113> t는 시간(분)이다.

<114> SBE-CD의 존재하의 계산의 기초는 복합체 형성이 하기 표준 복합체 형성 반응에 따라 공여체 상에서만 일어난다고 가정하는 것이다.



<115> $K = \frac{[D:L]}{[D][L]}$

<116> 수용체 상내로의 약물의 확산을 좌우하는 미분 방정식은 하기 수학적 식 3에 제공된다.

수학식 3

$$\frac{d[D]_A}{dt} = k[D]_F - k[D]_A$$

<117>

<118> 시스템내 약물의 질량 균형은 하기 수학식 4로 기술된다.

수학식 4

$$[D]_{tot} = [D]_F + [D]_A + [D:CyD]$$

<119>

<120> 상기 식에서,

<121>

$[D]_F$ 및 $[D]_A$ 는 각각 공여체 웰내의 유리 약물 농도 및 수용체 웰내의 유리 약물 농도이다. 공여체 상내에서 유지되는, 이 시스템내의 시클로텍스트린의 질량 균형은 하기 수학식 5에 제공된다.

수학식 5

$$[CyD]_{tot} = [CyD]_F + [D:CyD]$$

<122>

<123> 질량 균형(당량)으로부터 복합체 형성 약물을 평형 관계식에 대입하면 하기 수학식 6이 얻어진다.

수학식 6

$$K = \frac{([D]_{tot} - [D]_F - [D]_A)}{[D]_F [CyD]_F}$$

<124>

<125> 유리 약물에 대하여 풀고 수학식 3에 대입하면 하기 수학식 7이 얻어진다.

수학식 7

$$\frac{dD_A}{dt} = k \left[\left(\frac{D_{tot} - D_A}{1 + K \cdot CyD_F} \right) - D_A \right]$$

<126>

<127> 결과를 간단히 하면 하기 수학식 8이 된다.

수학식 8

$$\frac{dD_A}{dt} = k \left[\left(\frac{D_{tot} - (K \cdot CyD_F + 2) D_A}{1 + K \cdot CyD_F} \right) \right]$$

<128>

<129> 시클로텍스트린 질량 균형을 사용하고 공지의 값에 대하여 유리 시클로텍스트린을 풀면 하기 화학식 9가 얻어진다.

수학식 9

$$CyD_F = CyD_{tot} - D_{tot} + D_F + D_A$$

<130>

<131> 유리 약물(D_F)을 그의 평형 관계로 대체하면 하기 수학식 10이 얻어진다.

$$CyD_F = CyD_{tot} - D_{tot} + D_A + \frac{D_0 - D_A}{1 + K \cdot CyD_F}$$

<132>

<133> 유리 시클로텍스트린(CyD_F)으로부터 2차 방정식을 풀면 하기 수학식 11이 얻어진다.

수학식 11

$$CyD_F = \frac{-1 + K D_A K D_0 + K C y D_{tot} + \sqrt{4 K C y D_{tot} (1 - K D_A + K D_0 + K C y D_{tot})^2}}{2 K}$$

<134>

- <135> CyD_r의 값은 수학적 식 8에 대입될 수 있다. 시간, 농축 일수 및 초기 조건을 사용함으로써, 수학적 식 8 및 수학적 식 11을 사용한 음(-)의 해에 의해 평형 결합값(K) 및 수용체 상으로의 확산 속도(k)가 결정된다.
- <136> 샘플 채취에 의해 투석 챔버의 공여체측으로부터 더 고농도의 약물(예컨대, 화학식 Ia의 화합물)을 얻고, 이로써 중간점이 50% 아래로 빗나간 평형이 되는 농도를 서술하는 처리되지 않은 데이터가 얻어졌다. 이러한 샘플 채취 치우침은 보정되고, 그래프를 정규화하여 50% 중간점을 나타내었다. 이러한 정규화는 곡선을 모델에 적합화시키기 전에 적용하였다.
- <137> 사용된 방법은 약물 및 SBE-CD의 측정된 결합값을 제공하였다. 평형 투석 방법으로부터 얻어진 값은, 용해도 방법에서의 1040M⁻¹(n=1)에 비하여, 1092M⁻¹(±352M⁻¹, n=3)이었다. 용해도 방법을 사용한, 방부제 및 SBE-CD의 결합값은, 평형 투석을 사용한 경우의 83M⁻¹(±7M⁻¹)에 비하여, 28M⁻¹(n=1)이었다. 데이터는, 2원 시스템에서, 약물(예컨대, 화학식 Ia의 화합물) 및 방부제는 둘다 SBE-CD내의 공동에 결합하지만, 이 경우 약물 결합값은 방부제보다 13배 컷음을 나타낸다. 데이터는 시험된 비의 SBE-CD, 약물(예컨대, 화학식 Ia의 화합물) 및 방부제로 이루어진 3원 시스템에서 평형 프로파일은 방부제가 약물과의 경쟁적 결합으로 인해 시클로텍스트린에 결합하지 않음을 나타냄을 보였다.
- <138> 복합체 형성 메타-크레졸 및 화학식 Ia의 화합물의 양을 얻기 위한 상기 계산을 근거로, 제안된 배합물이 개발되고 항균 효력에 대하여 평가되었다. 도 3은 배합물에 함유된 총 메타-크레졸 농도와 공지된 양의 스타필로코쿠스 아우레우스를 투입한 지 6 내지 24시간 후, 세균군의 로그수 감소 사이에 분명한 관계가 없음을 나타낸다(즉, 메타-크레졸 약 3mg/ml를 함유하는 배합물은 0 정도 또는 4.6보다 큰 로그수 감소를 동등하게 나타내는 것으로 보임). 그러나, 동일한 데이터 세트를 배합물내 계산된 복합체 미형성 메타-크레졸 농도에 대하여 그래프화하면(도 4), 관계가 보인다. 이 데이터 세트는 화학식 Ia의 화합물 9.0 내지 11.0mgA/ml, 메타-크레졸 2.5 내지 4.75mg/ml 및 SBE-CD 60 내지 100mg/ml를 함유하는 많은 배합물을 가지고 생성되었다. 고농도 쪽에서의 평탄역(plateau)의 출현은 오직 살균 효력 측정 방법의 한계로 인한 것이다. 이 방법은 방부제에 의해 죽지 않은 세균 수를 평가하는데 주안점이 있으므로, 모든 세균이 죽으면(즉, 더 이상 검출되지 않음 ~100%) 인용된 숫자는 일반적으로 3 내지 5의 값보다 큰 로그수 감소의 형태이다.
- <139> 다른 인자는 복합체 미형성 화학식 Ia의 화합물의 농도였는데, 높은 농도는 주사시 통증을 일으키는 것으로 나타났다기 때문이다. 또한, pH 약 4.4의 바람직한 배합물 pH에서 농도가 화학식 Ia의 화합물의 수용해도의 한계에 도달하면 침전의 위험이 있었다. 따라서, 농도를 2mg/ml 미만으로 유지시키려고 복합체 미형성 화학식 Ia의 화합물의 수준을 최소화하였다.
- <140> 추가의 두 변수는 (1) 총 메타-크레졸 농도의 수준; 및 (2) 시클로텍스트린(예컨대, SBE-CD)의 수준이었는데, 이것은 가능한 낮게, 특히 80mg/ml 미만으로 유지시켜 메타-크레졸에의 결합 및 메타-크레졸의 불활성화를 방지하여야 한다(도 4 참조). 따라서, 화학식 Ia의 화합물 9.0 내지 11.0mgA/ml, 메타-크레졸 2.5 내지 4.75mg/ml 및 SBE-CD 60 내지 100mg/ml를 함유하는 배합물은 기지의 계산된 양의 복합체 미형성 화학식 Ia의 화합물 및 기지의 계산된 양의 복합체 미형성 메타-크레졸을 함유하도록 설계되었다. 배합물을 방부제 유효성에 대하여 분석하였다. 이들 결과를 도 4에 보고한다. 이들 결과로부터 강한 방부제 유효성의 신뢰 한계가 정해지고 이를 도 4에 보고하였다.
- <141> 이들 결과를 근거로 하여, 도 4의 검은색 마름모꼴에 상응하는, 계산된 복합체 미형성 농도의 메타-크레졸(2.8 mg/ml) 및 화학식 Ia의 화합물(1.4mg/ml)을 함유하는 바람직한 배합물을 선택하였다. 이 배합물은 pH 4.4에서 화학식 Ia의 화합물 10mgA/ml, SBE-CD 63mg/ml 및 메타-크레졸 3.3mg/ml의 실제 총 농도에 상응하였다.
- <142> 화학식 Ia의 화합물의 시트레이트 염의 제약 배합물의 개발에 대하여 전술된 원리를 제약상 약물, 시클로텍스트린 및 방부제를 포함하는 다른 비경구 배합물의 개발에 적용할 수 있다. 특히, 약물, 시클로텍스트린 및 방부제의 농도는 최소 농도의 복합체 미형성 방부제를 가지도록 조절되어야 한다(메타-크레졸을 사용하는 경우 2.1 mg/ml).
- <143> 배합물. 일반적으로, 배합물은 치료 유효량의 화학식 Ia의 화합물을 제약상 허용가능한 수성 희석제에 용해시킴으로써 제조한다. 화학식 Ia의 화합물의 제약상 허용가능한 염(예: 시트레이트 또는 말레이트 염)을 또한 사용할 수 있다. 시클로텍스트린을 용액에 약 2% 내지 약 40%의 농도로 첨가한다. 바람직하게는, 시클로텍스트린은 제약 조성물의 약 5% 내지 약 20%, 더 바람직하게는 약 5% 내지 약 10%를 차지한다. 바람직하게는, 시클로텍스트린은 β-시클로텍스트린, 히드록시프로필 β-시클로텍스트린, 술포부틸에테르 β-시클로텍스트린 또는 다

른 제약상 허용가능한 치환된 β-시클로텍스트린이다. 방부제는 배합물에 중량 표준으로 첨가된다.

- <144> 본원에 사용된, 투여 단위를 위한 "치료 유효량"은 전형적으로 활성 성분 약 0.5mg 내지 약 500mg일 수 있다. 그러나, 투여량은 치료할 동물의 종, 변종 등, 동물의 중증도 및 체중에 따라 변할 수 있다. 따라서, 체중을 표준으로, 활성 성분의 전형적인 투여량 범위는 동물 체중 1kg당 약 0.01 내지 약 100mg일 수 있다. 바람직하게는, 범위는 체중 1kg당 약 0.10 내지 약 10mg, 더 바람직하게는 체중 1kg당 약 0.2 내지 약 2mg이다.
- <145> 예를 들어, 화학식 Ia 화합물 10mgA/ml의 배합물은 5 내지 30kg의 동물을 치료하기 위하여 1mg/kg의 투여량으로 0.5 내지 3.0ml의 바람직한 주사 체적을 허용하는데, 이는 대다수의 환자에 적용된다. 더 많은 포유동물에서의 제품의 사용은 더 큰 주사기 또는 다수회 주사를 사용하여 도모될 수 있다. 작은 개 및 고양이에서의 제품의 사용은 더 작은 주사 체적을 필요로 할 것이다.
- <146> 수의사 또는 당업자라면, 특정 환자의 종, 연령, 체중 및 반응에 따라 변할 수 있는, 특정한 개별 환자에 적합한 투여량을 결정할 수 있을 것이다. 상기 투여량은 평균적인 경우의 예이다. 따라서, 상기 인자에 따라 더 높거나 더 낮은 투여량 범위가 허용될 수 있고, 이는 본 발명의 범주에 속한다.
- <147> 화학식 Ia의 화합물의 제약 조성물은 치료 유효량의 화학식 Ia의 화합물을 허용가능한 주사 부위 내성을 갖는 환자에게 투여할 수 있도록 개발되었다. 주사 부위 내성은 환자를 흥반(크기), 피부 비후(크기), 촉진시 통증 및 부종을 포함한 반응의 징후에 대하여 검사하여 측정하였다. 하기 표 VI은 체점 시스템의 상세한 설명을 제공한다: 각각의 특징 및 각각의 주사 부위에 매일 0(무반응) 내지 4(심각한 반응)의 점수를 주었다.
- <148> 화학식 Ia의 화합물의 시트레이트 염의 배합물은 천연 pH 약 4.4의 시트레이트 반대이온(21.3mM)에 의해 자기완충되었다. 그러나, 다른 제약상 허용가능한 염이 사용되는 경우, 제약상 허용가능한 완충제가 필요할 수 있다. 바람직한 배합물은 시트레이트 일수화물 염으로서 화학식 Ia의 화합물 10mg/ml, SBE-CD 약 63mg/ml 및 메타-크레졸 약 3.3mg/ml이다(pH 4.4).

실시예

<149> **일반적인 실험 과정**

<150> **A. 결합값을 결정하기 위한 평형 투석 방법**

<151> **물질.** 메타-크레졸(MW=108.14)은 미국 미주리주 세인트 루이스 소재의 알드리흐(Aldrich)로부터 얻었다. 2ml 테플론 셀 및 500 MWCO 셀룰로즈 에스테르 비대칭 막이 장착된 20-셀 평형 투석기를 사용하였다(스펙트럼(Spectrum), 미국 캘리포니아주 소재의 란초 도밍구에즈(Rancho Dominguez)). 화학식 Ia의 화합물(유리 염기=468.69)은 실험 과정의 B 부분에 기술된 바와 같이 제조할 수 있다.

<152> **배합물의 제조.** 단일 성분 대조군; 약물 또는 m-크레졸, 및 SBE-CD를 함유하는 이원 시스템; 또는 약물, m-크레졸 및 SBE-CD를 함유하는 삼원 시스템으로 이루어진 3가지의 상이한 시험 배합물을 제조하였다. 배합물은 평형 결합을 확실하게 하기 위하여 시험하기 24시간 전에 실온에서 상이한 비 및 농도로 제조되었다. 배합물은 먼저 SBE-CD를 적당한 농도로 용해시킨 다음, 약물 또는 m-크레졸을 첨가하여 이를 시클로텍스트린 용액에 용해시킴으로써 제조하였다.

<153> **투석 방법.** 복합체 형성 배합물 또는 대조군 배합물 1ml를 막의 공여체측에 부하하였다. 수용체측에 나트륨 시트레이트(pH 4.4) 1ml를 부하하여 챔버를 가로질러 이온 평형을 유지시켰다. 다양한 시간에서, 평형 투석 챔버의 공여체측 및 수용체측으로부터 50µl의 분취량을 취하고 HPLC를 사용하여 분석하였다. 공여체측 및 수용체측의 리간드의 시간에 따른 농도 프로필(mM)을 각각의 비에 대하여 그래프화하였다.

<154> **HPLC 방법.** 샘플을 에이질런트 이클립스(Agilent Eclipse) XDB-C8 칼럼이 장착된 HP 1100 HPLC상에 부하하였다. 총 실행시간은 10분이었다. 이동상은 25% 25mM 암모늄 아세테이트 및 75% 메탄올로 이루어졌다. 검출은 271nm에서의 흡광도 또는 형광 검출을 사용하여 수행하였다. 피크는 터보크롬(Turbochrome) 소프트웨어(퍼킨 엘머(Perkin Elmer)/미국 캘리포니아주 산 호세 소재)를 사용하여 적분하였다.

<155> **대조 실험.** 화학식 Ia의 화합물 및 메타-크레졸의 투석 속도는 500 MWCO 막을 가로질러 단독 측정하였다. 상이한 농도의 메타-크레졸 및 화학식 Ia의 화합물을 평형 투석기의 공여체측에 놓았다. 단일 성분 시스템내의 약물 또는 방부제의 농도에 일치하도록 상응하는 복합체 형성 실험의 농도를 선택하였다.

<156> **이원 시스템.** 이들 실험은 약물 또는 m-크레졸과 SBE-CD의 결합을 정량화하기 위하여 수행하였다. 다음과 같이 이루어진 3가지의 별개의 혼합물을 시험하였다: 화학식 Ia의 화합물 및 SBE-CD; 메타-크레졸 및 SBE-CD; 및 약

물 및 메타-크레졸. SBE-CD 대 약물 또는 방부제의 몰비는 1:1, 2:1 및 4:1이었다.

<157> 삼원 시스템. 약물 및 방부제의 투석 속도에 대한 3가지 모든 배합물 성분의 효과를 시험하기 위하여 몇몇 실험을 수행하였다. 이때, SBE-CE 농도는 고정시킨 반면에, 화학식 Ia의 화합물 및 메타-크레졸의 양/비는 변화시켰다.

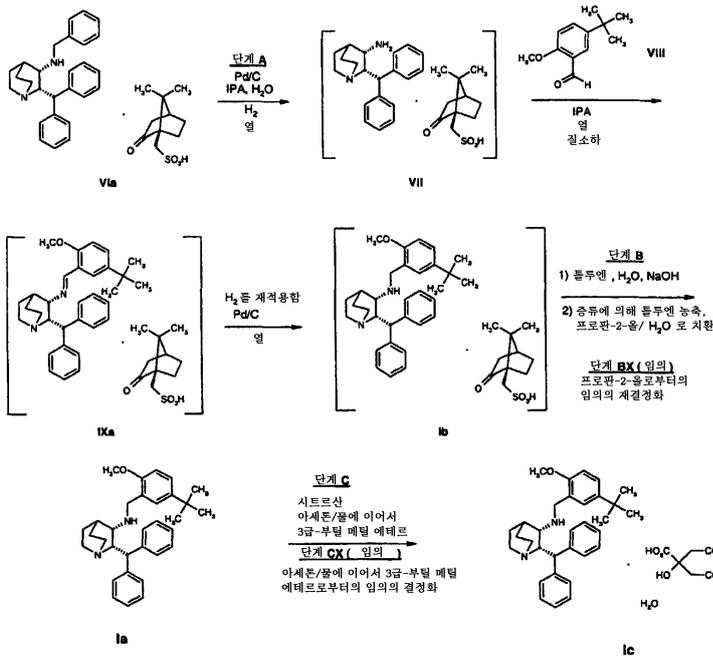
<158> 데이터 처리. 처리되지 않은 데이터를 정규화하여 공여체 및 수용체 웰 측에서의 농도 변화를 보정하였다. 전체의 보정된 비율을 이론적 mM 농도로 변환시켰다. 그 다음, 이들 데이터를 동시에 마이크로매쓰 사이언티스트 (Micromath Scientist) 소프트웨어를 사용하여 고찰 부분에 제공한 수학적식에 적합화시켰다.

<159> B. 화학식 I 및 화학식 Ia의 화합물의 제조

<160> 일반적으로, 화학식 I 및 화학식 Ia의 화합물은 화학 분야에 공지된 방법을 포함하는 방법에 의해, 특히 본원에 함유되고 미국 특허 제6,222,038호 및 미국 특허 제6,255,320호에 개시된 설명에 비추어서 제조될 수 있다. 화학식 I 및 화학식 Ia의 화합물은 다양한 상이한 합성 경로에 의해 제조될 수 있다. 특히, 화학식 Ia의 화합물은, 화이자 인코포레이티드에게 양도된, 동시 계류중인 미국 가출원 제60/541,323호에 기술된 바와 같이 제조될 수 있다. 화학식 Ia의 화합물의 합성을 위한 임의의 방법은, 상기 동시 계류중인 가출원에 더 상세하게 기술되어 있지만, 하기 반응식에 의해 설명된다.

<161> 하기 반응식 I은 화학식 Ia의 화합물의 시트레이트 일수화물 염인 화학식 Ic의 화합물의 하나의 가능한 제조를 설명한다.

반응식 I



<162> 반응식 I의 단계 A에서, 임의로는 물의 존재하에, 알콜성 용매(예: 메탄올, 에탄올 또는 n-프로판올, 바람직하게는 프로판-2-올)내 화학식 VIa의 화합물의 혼합물을 승온(전형적으로 75 내지 80℃) 및 승압(전형적으로 50psig 수소)에서 탄소상 팔라듐 촉매상에서 수소화한다. 숙련자라면 다른 촉매, 예를 들어 탄소상 팔라듐, 탄소상 수산화팔라듐, 탄소상 백금, 탄산칼슘상 팔라듐 또는 알루미늄(Al₂O₃)상 팔라듐이 적합할 수 있음을 알 것이다.

<164> 중간체(화학식 VII)의 형성이 완료되면(전형적으로 1시간), 화학식 VII의 화합물을 단리하지 않은 채, 전형적으로 개개의 알콜성 용매, 바람직하게는 프로판-2-올(이소프로판올, "IPA")내 용액으로서 화학식 VIII의 화합물을 반응에 첨가하고, 이 혼합물을 임의로는 승온(30 내지 120℃)에서 질소 분위기하에 교반한다. 중간체인 화학식 IXa의 화합물이 충분히 형성되면, 질소 분위기를 수소로 대체한다. 그 다음, 화학식 Ib의 화합물의 형성이 완료된 것으로 나타날 때까지(전형적으로 18시간), 임의로는 승온(약 30 내지 120℃) 및 승압(전형적으로 50psi g)에서 반응물을 교반한다. 그 다음, 반응 혼합물을 냉각시키고(약 20 내지 25℃), 수소 기체를 배기시킨다.

탄소상 팔라듐 촉매를 여과에 의해 제거하고, 생성된 화학식 Ib의 용액을 직접 단계 B로 보낸다.

- <165> 반응식 I의 단계 B에서, 전형적으로는 프로판-2-올과 물의 혼합물내의 화학식 Ib의 화합물의 용액을 증류에 의해 농축한 후 톨루엔을 첨가한다. 그 다음, 혼합물을 증류에 의해 다시 농축하고, 혼합물로부터 이소프로판올이 충분히 제거되고 적당한 용액 체적이 얻어질 때까지(전형적으로, 화학식 Ib의 화합물 kg당 2 내지 4체적), 증류중에 필요한대로 추가의 톨루엔 및 물을 첨가한다. 물 및 톨루엔을 필요한 대로 첨가한다(전형적으로 물 약 3.5체적 및 톨루엔 약 5체적). 숙련자라면, 톨루엔이 아닌 다른 용매, 예를 들어 메틸렌 클로라이드, 에틸 아세테이트, 이소프로필 아세테이트 또는 3급-부틸 메틸 에테르를 사용할 수 있음을 알 것이다. 수성 수산화나트륨 및 필요하다면 수성 염산을 교반하면서 첨가하여 pH를 적당하게(약 11.5 내지 13.5) 조절한다.
- <166> 적당한 pH가 얻어지면, 분리에 의해 수성상을 제거한다. 그 다음, 생성물-함유 유기상을 증류에 의해 농축한다. 그 다음, 프로판-2-올과 물의 혼합물을 첨가하고, 혼합물을 증류에 의해 다시 농축한다. 혼합물로부터 충분한 톨루엔이 제거되고(GC 분석에 의해 전형적으로 3중량% 미만) 적당한 용액 체적이 얻어질 때까지(화학식 Ib의 화합물에 대하여 약 4배) 필요한대로 물 및 프로판-2-올의 첨가 및 증류에 의한 후속 농축을 반복하여, 전형적으로 80중량%보다 많은 프로판-2-올, 20중량% 미만의 물 및 3중량% 미만의 톨루엔의 최종 과립화 슬러리내 용매의 조성물을 생성한다.
- <167> 충분한 톨루엔이 제거되면, 결정화가 일어날 때까지 혼합물을 냉각시킨다(전형적으로 70 내지 75℃). 그 다음, 생성된 현탁액을 추가로 냉각시킨 다음(전형적으로 20 내지 25℃로), 일정 시간 동안 과립화한 후, 임의로는 약 0 내지 5℃로 추가로 냉각시키고 일정 시간 동안 교반한다. 그 다음, 고체를 여과에 의해 수획하고, 여과기 케이크를 프로판-2-올로 세척하고, 승온(전형적으로 45 내지 55℃)에서 진공하에 건조시켜, 결정질 고체로서 화학식 Ia의 화합물의 제공한다. 당업자라면, 프로판-2-올이 아닌 다른 용매, 예를 들어 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 아세토니트릴, 이소프로필 아세테이트, 3급-아밀 알콜 및 4-메틸-2-펜타논이 사용될 수 있음을 알 것이다.
- <168> 전형적으로 필요하지는 않지만, 반응식의 임의의 단계 BX에 묘사된 바와 같이, 화학식 Ib의 화합물을 추가로 정제할 수 있다. 화학식 Ib의 화합물을 프로판-2-올에 현탁시키고, 이 혼합물을 환류 가열하여 용액을 얻는다. 그 다음, 이 혼합물을 환류 온도 아래의 승온(약 70 내지 75℃)에서 결정화가 전형적으로 일어나는 약 1시간 동안 가열한다. 생성된 현탁액을 약 1 내지 2시간 동안 이 온도에서 유지시킨 다음, 냉각한다(약 20 내지 25℃로). 주위 온도에서 일정 시간 동안(전형적으로 1 내지 18시간) 교반한 후, 여과에 의해 고체를 수획한다. 여과기 케이크를 프로판-2-올로 세척한 다음, 승온(약 45 내지 55℃)에서 진공하에 건조시켜, 결정질 고체로서 정제된 화학식 Ib의 화합물을 제공한다. 숙련자라면, 프로판-2-올이 아닌 다른 용매, 예를 들어 메탄올, 에탄올, n-프로판올, 아세토니트릴, 이소프로필 아세테이트, 3급-아민 알콜 및 4-메틸-2-펜타논이 사용될 수 있음을 알 것이다.
- <169> 반응식 I의 단계 C에서, 화학식 Ib의 화합물(1몰당량) 및 무수 시트르산(전형적으로 1.1몰당량)을 아세톤(전형적으로 약 8 내지 10체적)과 물(전형적으로 약 0.4체적)의 혼합물내에 혼합하고, 생성된 용액을 여과시킨다. 그 다음, 더 많은 아세톤(전형적으로 약 2체적)을 첨가하여 전달 장치를 세척한다. 여액에 여과된 에테르 용매, 예를 들어 메틸 3급-부틸 에테르(3급-부틸 메틸 에테르, "MTBE") 또는 이소프로필 에테르("IPE")(전형적으로 약 10체적)를, 임의로는 승온(30 내지 45℃)에서 첨가한다. 임의로는 약간의 종결정의 첨가에 의해 개시될 수 있는 결정화가 일어나면, 이 혼합물을 일정 시간 동안(전형적으로 18시간), 전형적으로는 20 내지 25℃에서, 임의로는 그 시간중 일부 동안 승온(30 내지 45℃)에서 과립화한다. 그 다음, 고체를 여과에 의해 수획한다. 여과기 케이크를 개개의 여과된 에테르 용매로 세척한 다음, 임의로는 공기 또는 질소를 빼지 않고, 진공하에 60℃ 미만의 온도(실온, 이소프로필 에테르를 사용하는 경우)에서 건조시켜, 결정질 고체로서 화학식 Ic의 화합물인 시트레이트 일수화물을 제공한다. 그 다음, 생성물을 임의로는 분쇄하거나 체질할 수 있다.
- <170> 임의의 단계 CX에서, 화학식 Ic의 화합물의 순도는 승온(약 20 내지 35℃)에서 아세톤(전형적으로 7체적)과 물(전형적으로 0.3체적)의 혼합물에 화학식 Ic의 화합물을 용해시킴으로써 제거할 수 있다. 그 다음, 혼합물을 냉각시키고(약 20 내지 35℃로) 임의로는 여과시킨다. 그 다음, 임의로는 승온(약 30 내지 40℃)에서 생성된 혼합물에 여과된 에테르 용매, 예를 들어 3급-부틸 메틸 에테르 또는 이소프로필 에테르를 첨가한다. 임의로는 약간의 종결정의 첨가에 의해 개시될 수 있는 결정화가 일어나면, 이 혼합물을 일정 시간 동안(전형적으로 18시간), 전형적으로는 20 내지 25℃에서, 임의로는 그 시간중 일부 동안 승온(30 내지 45℃)에서 과립화한다. 그 다음, 고체를 여과에 의해 수획한다. 여과기 케이크를 개개의 여과된 에테르 용매로 세척한 다음, 임의로는 공기 또는 질소를 빼지 않고, 진공하에 60℃ 미만의 온도(실온, 이소프로필 에테르를 사용하는 경우)에서 건조시켜, 결정질 고체로서 화학식 Ic의 화합물인 시트레이트 일수화물을 제공한다. 그 다음, 생성물을 임의로는 분

쇄하거나 체질할 수 있다.

<171> 시트레이트가 아닌, 다른 제약상 허용가능한 염을 사용할 수 있다. 예를 들어, 말레이트, 말레에이트, 메실레이트, 락테이트 및 염산염 염 또는 이들의 등가물은 화학식 Ia의 화합물, 유리 염기 용액에 동물량의 적당한 산을 첨가하여 제조할 수 있다.

<172> C. 제약 조성물을 위해 평가된 항균 방부제

<173> 하기 표 III에는 배합물에서의 사용이 평가되는 항균 방부제가 요약되어 있다. 각각의 항균 방부제를 시판 제품에 현재 사용되는 최고 농도에서 시험하였다. 항균 방부제는 일반적인 화학물질 공급자로부터 구입하였다.

표 III

<174> 선별된 항균 방부제

항균 방부제	%(w/v)	pH
페놀	0.5%	4.4
메타-크레졸	0.3%	4.4
메타-크레졸+EDTA	0.5% 메타-크레졸+0.15% EDTA	4.4
클로로크레졸	0.1%	4.4
클로로크레졸+EDTA	0.1%+0.15% EDTA	4.4
클로로부탄올	0.5%	3.5
클로로부탄올&페닐에탄올	각각 0.5%	3.5
클로로부탄올&페닐에탄올	0.5% 클로르부탄올 페닐에탄올의 적정하에**	3.5
페닐에탄올	0.5%	3.5
티메로살	0.01%	4.4
벤조산	0.2%	3.5
벤젠티오늄 클로라이드	0.02%	4.4
벤즈에토늄 클로라이드	0.01%	4.4
벤질 알콜	2.0%	4.4
프로필렌 글리콜	25%	4.4
에탄올	15%	4.4
브로노폴	0.1%	5.0
슈크로스	50%	4.4
클로르헥시딘 글루코네이트	0.5%	5.0

** 0.5 내지 0.1%로부터 0.1%씩 증가시키면서 페닐에탄올을 적정함

<175> 방부처리된 배합물의 제조. 용해도가 허용한다면, 5% 및 10%(중량/체적) SBE-CD의 배합물을 제조하였다. 공칭 배합물 값 밖의 pH(pH 4.4)에서 최적의 활성을 갖는 항균 방부제를, 1N HCl 또는 1N NaOH를 사용하여 3.5 내지 5.0으로 적정하였다. 화학식 Ia 시트레이트의 화합물 10mgA/ml를 함유하는 10% 또는 5%(중량/체적) SBE-CD의 모용액을 제조하였다. 개개의 배합물에 중량 표준으로 방부제를 첨가하였다.

<176> 항균 효력 시험. 히브리드(hybrid) USP<24>/유럽 약전 2000 항균 유효성 시험(AET)을 다음과 같이 수행하였다: 약품 20ml에 세균 또는 진균 배양물 0.1 내지 0.2ml를 USP/유럽 약전 수재 요건에 따라 개별 접종하였다. 시험 샘플내 유기체의 최종 농도는 1×10^5 내지 1×10^6 cfu/ml이었다. 초기 6시간, 24시간, 7일, 14일 및 28일 시간 간격에서, 접종된 생성물 1ml를 희수 희석제 9ml로 옮기고, 항균 방부제의 중화를 확인하기 위하여 이를 입증하였다. 그 다음, 희석된 샘플 1ml를 멸균 평판접시로 옮기고 한천 배지 15 내지 20ml와 혼합하여 유기체를 배양하였다. 그 다음, 평판을 3 내지 5일 동안 배양하고, 콜로니를 계수하였다. 그 다음, 초기 유기체 농도를 초기 샘플의 희석을 근거로 계산하였다. 값은 "로그수 감소"로서 보고된다. AET 시험에 사용되는 유기체는 하기 표 IV에 기재되어 있다.

표 IV

<177> 히브리드(USP/유럽 약전) 항균 효력 시험에서 시험된 유기체

시험 유기체	USP 요건	유럽 약전 요건
에스케리치아 콜리(세균, 그람 음성균)(ATCC 8739)	예	경구 액체의 경우에서만
슈도모나스 아에루지노사(세균, 그람 음성균)	예	예
스타필로코쿠스 아우레우스(세균, 그람 양성균)	예	예
칸디다 알비칸스(진균)(ATCC 10231)	예	예
아스페르길루스 니게르(곰팡이)(ATCC 1604)	예	예

<178> 일반적으로, USP 시험 요건은, 전형적으로 중간체 살균 활성 요건이 있는 유럽 약전보다 덜 엄격하다. 표 III에 나타난 유럽 약전 요건은 미생물 감소 속도에 따라 "표준 A" 또는 "표준 B" 명세를 가지며, 표준 A는 증가하는 살균 속도를 필요로 한다. 혼합 히브리드 분석을 만족시키기 위하여, 미생물의 초기 집중 계수는 하기 표 V에 기재된 양이 감소되어야 한다.

표 V

<179> AET(수성 비경구)에 대한 USP/유럽 약전 요건(개별 USP24 24 및 유럽 약전 2000)

	유기체 계수시 필요한 로그수 감소			
	세균		진균(효모/곰팡이)	
	USP	유럽 약전	USP	유럽 약전
6시간	--	2(표준 A)	--	--
24시간		3(표준 A) 1(표준 B)		
7일	1.0	--(표준 A) 3(표준 B)	초기값으로부터 증가하지 않음	2(표준 A)
14일	3.0	--	초기값으로부터 증가하지 않음	1(표준 B)
28일	14일로부터 증가하지 않음	회수된 것이 없음(표준 A) 증가하지 않음(표준 B)	초기값으로부터 증가하지 않음	증가하지 않음
USP/유럽 약전 혼합 요건				
	유기체 계수시 필요한 로그수 감소			
	세균		진균(효모/곰팡이)	
6시간	2		--	
24시간	3(허용 1, 유럽 약전 B)		--	
7일	3		2	
14일	3.0		1	
28일	회수된 것이 없음		증가하지 않음	

<180> 안정성 측정. 화학식 Ia의 화합물의 역가 및 순도, 방부제 함량 및 SBE-CD 함량을 평가하기 위하여, 여러가지 가속 안정성 조건하에 가능한 선도적 배합물을 평가하였다. 예를 들어, 하나의 가속 안정성 실험에서, 단기간 열안정성을 측정하기 위하여 가능한 선도적 배합물을 안정성 오븐에 위치시켰다. 샘플 바이알(20mℓ)을 70℃, 50℃, 30℃ 및 5℃ 온도 챔버에 위치시키고, 화학식 Ia의 화합물의 역가 및 순도, 항균 방부제 및 SBE-CD 함량에 대하여 1, 3, 6 및 12주 시간 간격으로 분석하였다. 화학식 Ia의 화합물, 및 항균 방부제 및 SBE-CD 함량을 측정하기 위한 순도 및 역가 분석은 입증된 HPLC 방법을 사용하여 수행하였다. SBE-CD는 GTP 5984를 사용하여 분석 평가하였다.

<181> D. 주사 부위 내성

<182> 화학식 Ia의 화합물 배합물을 주사 부위 내성(이후 "IST")에 대하여 평가하였다. 일반적으로, SBE-CD를 함유하지 않는 배합물은 일반적으로 내성이 불량하였다. 화학식 Ia의 화합물 10mgA/ml, 10% 과량의 메타-크레졸(0.33% w/v) 및 약 6.8% 내지 7.6%의 SBE-CD로 이루어진 배합물을 IST에 대하여 평가하였다. 특히, 화학식 Ia의 화합물 10mgA/ml, SBE-CD 61 내지 72mg/ml 및 메타-크레졸 3.2 내지 4.2mg/ml를 함유하는 배합물을 주사 부위 내성에 대하여 시험하였고, 이들 모두 내성이 우수하였다.

<183> 배합물을 비글견 및 잡종견으로 이루어진 개 4마리로 된 군에서 시험하였다. 연속 4일 동안 매일, 개에게 왼쪽 어깨에 대조군으로서 비히클만을 0.1ml/kg으로 피하 주사하고, 오른쪽 어깨에 활성 배합물(10mgA/ml 화학식 Ia의 화합물 1mg/kg)을 피하 주사하였다. 매일 개를 주사 부위에서의 반응의 증거에 대하여 관찰하고, 다음과 같은 각각의 변수에 대하여 0 내지 4의 점수(표 VI 참조)를 매겼다: 주사시 동통, 홍반, 조직 비후, 촉진시 동통 및 부종. 5일째까지 개를 매일 관찰하였다(최종 투여한 지 24시간 후).

표 VI

<184> 주사 부위 내성 점수

주사시 동통	홍반	조직 비후	촉진시 동통	부종
0=반응 없음	0=홍반 없음	0=비후화하지 않음	0=동통 없음	0=부종 없음
1=매우 약한 반응 부위에 흑이 보임	1=거의 느낄 수 없는 매우 약한 홍반	1=거의 느낄 수 없는 매우 약한 반응	1=깊은 촉진시 가벼운 동통	1=거의 느낄 수 없는 매우 약한 부종
2=가벼운 반응 경미한 발성 부위 핏기/붉음	2=뚜렷한 가벼운 홍반	2=가벼운, 촉진가능한 반응 ≤1cm	2=촉진시 가벼운 동통	2=가벼운 촉진가능한 부종
3=중간 정도 반응 두드러진 발성 부위를 붉, 운동 활동	3=중간 정도의 홍반 반응 1-2cm	3=중간 정도, 촉진시 촉진가능함	3=중간 정도의 동통	3=중간 정도의 촉진가능한 국소 부종
4=3과 유사한 심한 반응, 5분보다 길게 지속됨	4=새빨간 심한 홍반, 딱지 형성	4=심한 반응 >2cm	4=촉진시 심한 동통	4=심한 광범위 부종

<185> 실험

<186> 실험 1: 화학식 Ia의 주사가능한 화합물을 위한 항균 방부제의 선택

<187> 연구 A(대량 항균 방부제 선별)

<188> 화학식 Ia의 화합물 및 SBE-CD와 혼합된 몇몇 상이한 항균 방부제의 효능을 조사하였다. 문헌에 나타낸 바에 의하면, USP 및 유럽 약전 표준 A 또는 B 조건을 만족시킨 항균 방부제는 에탄올, 프로필렌 글리콜, 벤조산, 티메로살, 메타-크레졸(루치니(Lucchini, J. J.); 코레(Corre, J.) 및 크레미오(Cremieux, A.)의 문헌 ["Antibacterial activity of phenolic compounds and aromatic alcohols" *Res. Microbiol.* 141, 499-510(1990)]), 및 클로로부탄올/페닐에탄올의 혼합물이었다.

<189> 하기 표 VII은 다양한 항균 방부제 또는 이들의 혼합물을 선별한 결과를 기술한다.

표 VII

<190> 항균 유효성 시험: 항균 방부제 시스템의 선별

항균 방부제	배합물 설명	허용가능한 안정성	요약에 대한 AET 결과		
			USP	유럽 약전 표준 A	유럽 약전 표준 B
벤즈알코늄 클로라이드(0.01%)	pH 4.4, 10% SBE-CD	시험 안함			
벤즈알코늄 클로라이드(0.01%)	pH 4.4, 5% SBE-CD	시험 안함	✓		
벤즈알코늄 클로라이드(0.02%)	pH 4.4, 5% SBE-CD	시험 안함			
벤즈알코늄 클로라이드(0.02%)	pH 4.4, 10% SBE-CD	시험 안함			
벤즈알코늄 클로라이드(0.02%)	pH 4.4, 5% SBE-CD	시험 안함	✓		
벤즈알코늄 클로라이드(0.04%)	pH 4.4, 5% SBE-CD	시험 안함			
벤조산(0.2%)	pH 4.2, 5% SBE-CD	시험 안함	✓		✓
벤조산(0.2%)	pH 4.2, 10% SBE-CD	✓	✓		
브로노폴(0.1%)	pH 5.0, 10% SBE-CD	시험 안함	✓		

브로노폴(0.1%)	pH 5.0, 5% SBE-CD	시험 안함	√		√
브로노폴(0.2%)	pH 5.0, 5% SBE-CD	시험 안함	√		√
클로로부탄올(0.5%)	pH 3.5, 5% SBE-CD	시험 안함	√		
클로로부탄올&페닐에탄올 (0.5%/0.5%)	pH 3.5, 5% SBE-CD	시험 안함	√	√	√
클로로부탄올&페닐에탄올 (0.5%/0.5%)	pH 3.5, 10% SBE-CD	√			
클로로부탄올&페닐에탄올 (0.5%/0.4%)	pH 3.5, 10% SBE-CD	시험 안함			
클로로부탄올&페닐에탄올 (0.5%/0.3%)	pH 3.5, 10% SBE-CD	시험 안함			
클로로부탄올&페닐에탄올 (0.5%/0.2%)	pH 3.5, 10% SBE-CD	시험 안함			
클로로부탄올&페닐에탄올 (0.5%/0.1%)	pH 3.5, 10% SBE-CD	시험 안함			
칼로르헥시딘 글루코네이트 (0.5%)	pH 5.0, 5% SBE-CD	시험 안함	√		
에탄올(15%)	pH 4.4, 10% SBE-CD	시험 안함	√		√
에탄올(15%)	pH 4.4, 5% SBE-CD	√	√		√
에탄올(30%)	pH 4.4, 5% SBE-CD	시험 안함	√	√	√
메타-크레졸(0.3%)	pH 4.4, 10% SBE-CD	√	√		
메타-크레졸(0.3%)	pH 4.4, 8% SBE-CD	시험 안함	√		√
메타-크레졸(0.3%)	pH 4.4, 9% SBE-CD	시험 안함	√		√
페놀(0.5%)	pH 4.4, 10% SBE-CD	√	√		√
페닐에탄올(0.5%)	pH 3.5, 10% SBE-CD	시험 안함			
프로필렌 글리콜(25%)	pH 4.4, 10% SBE-CD	시험 안함	√		
프로필렌 글리콜(25%)	pH 4.4, 5% SBE-CD	시험 안함	√		
프로필렌 글리콜(50%)	pH 4.4, 5% SBE-CD	시험 안함	√	√	√
슈크로스(50%)	pH 4.4, 5% SBE-CD	시험 안함			
티메로살(0.02%)	pH 4.4, 10% SBE-CD	시험 안함	√	√	√
티메로살(0.01%)	pH 4.4, 10% SBE-CD	불량한 안정성	√	√	√
티메로살(0.01%)	pH 4.4, 5% SBE-CD	시험 안함	√	√	√
티메로살(0.02%)	pH 4.4, 5% SBE-CD	시험 안함	√	√	√

√는 USP 및(또는) 유럽 약전 표준을 만족시킴을 나타낸다.

<191> 상기 항균 방부제를 함유하는 배합물을 물리적 및 화학적 안정성 및 주사 부위 내성에 대하여 추가로 평가하였다(하기 표 VIII 참조). 공용매 항균 방부제 접근법, 에탄올 및 프로필렌 글리콜은 허용가능한 IST를 만족시키지 못했다. 또한, 벤조산 배합물은 또한 불량한 IST 결과를 제공하였다.

표 VIII

<192> 연구 A의 결과

항균 방부제 배합물*	항균 방부제 함량 (실제/상위)	IST	안정성	AET 결과		
				USP	유럽 약전 표준 A	유럽 약전 표준 B
벤조산 pH: 4.2 SBE-CD: 10%	0.2%/0.2%	불량	OK 12w/70C	√	S. 아우레우스 (6,24hr) C. 알비칸스(7d)	√

클로로부탄올 & 페닐에탄올 pH: 3.5 SBE-CD: 5%	0.5%/0.5% 클로로/페닐	불량	NT	∇	∇	∇
에탄올 pH: 4.4 SBE-CD: 10%	15%/70%	불량	NT	∇	S. 아우레우스 (6hr)	∇
에탄올 pH: 4.4 SBE-CD: 5%	15%/70%	불량	OK 1w/70C	∇	A. 니게르(7d)	∇
메타-크레졸 pH: 4.4 SBE-CD: 10%	0.3%/0.3%	양호	OK 12w/70C	∇	S. 아우레우스 (6,24hr) C. 알비칸스(7d)	∇
프로필렌 글리콜 pH: 4.4 SBE-CD: 10%	50%/40%	불량	NT	∇	∇	∇
티메로살 pH: 4.4 SBE-CD: 10%	0.01%/0.01%	양호	1wk/70	∇	∇	∇
* 모든 배합물은 화학식 Ia의 화합물을 10mgA/ml로 함유함. ∇는 USP 및(또는) 유럽 약전 표준을 만족시킴을 나타낸다.						

<193> 연구 B(유럽 약전 표준 B를 만족시키는 항균 방부제 선별)

<194> 유럽 약전 표준 B를 만족시킨 모든 항균 방부제를 주사 부위 내성 및 안정성에 대하여 추가로 선별하였다. 표준 B를 만족시킨, 표 VII 및 표 IX에서 확인된 선도적 화합물은 티메로살, 메타-크레졸 및 벤조산이었다. 이들 배합물을 안정성 및 IST에 대하여 평가하였다(표 VII).

<195> 상기 연구들로부터 얻은 결과에 의하면, 티메로살의 안정성은 제형화에 있어서 상업적으로 바람직하지 않은 것으로 나타났다. 70°C에서 보관한 지 1주 후에 티메로살의 겨우 30%만이 잔류하였고, 6주 후에 완전히 손실되는 것으로 관찰되었다(탄(Tan, M.), 파킨(Parkin, L. E.)의 문헌["Route of decomposition of thimerosal" *Int. J. Pharm.* 195 No. 1-2, 23-34, 2000]).

<196> 벤조산은 70°C에서 보관한 12주에 걸쳐 손실이 검출되지 않았고, 제형화에 충분히 안정하였다. 벤조산의 안정성은 허용가능하였지만, 주사시 중간 정도 내지 심한 동통이 있으므로 추가의 고려 대상에서 제외하였다.

<197> 반면에, 메타-크레졸 함유 배합물은 우수한 안정성 및 주사 부위 내성을 나타내었다. 따라서, 메타-크레졸은 주사 부위 내성이 우수하면서 방부제 효력에 관한 유럽 약전 표준 A를 확고하게 만족시키므로 바람직한 항균 방부제로서 확인되었다. 이러한 유리한 성능 특징 때문에, 배합물은 SBE-CD 농도에 관하여 최적화되어, 높은 한도의 용해도, 확고한 항균 방부제 효력, 및 허용가능한 주사 부위 내성을 갖는 배합물이 생성되었다.

<198> 메타-크레졸 3mg/ml, SBE-CD 100mg/ml 및 화학식 Ia의 화합물 10mgA/ml를 함유하는 배합물내의 메타-크레졸 및 화학식 Ia의 화합물의 안정성을 하기 표 IX에 나타낸다. 화학식 Ia의 화합물 및 메타-크레졸의 확고한 안정성이 증명되었다. 화학식 Ia의 화합물은 70°C에서 12주 후에 3%의 손실(5°C에서의 1주에 비하여)이 있었던 반면에, 메타-크레졸 역가는 2% 감소하였다.

표 IX

<199> 메타-크레졸 및 화학식 Ia의 화합물의 안정성

보관 조건	시간	화학식 Ia의 화합물 함량 (% INTENT)		메타-크레졸 함량 (% INTENT)	
		앰버-처리	앰버-비처리	앰버-처리	앰버-비처리

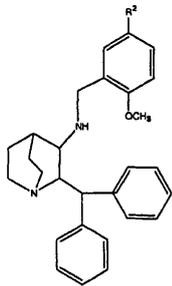
70℃	1주	94	94	100	100
	2주	94	94	103	103
	3주	92	94	100	102
	6주	92	93	101	101
	12주	93	93	100	100
50℃	1주	95	96	99	100
	3주	95	93	103	101
	6주	96	94	104	102
	12주	95	시험 안함	100	시험 안함
5℃	1주	97	96	102	102
	3주	96	95	104	103
	6주	95	94	104	102
	12주	94	94	98	98
ICH 광안정성	1X ICH UV/FI	92	93	102	102

<200> 바람직한 실시양태

- <201> A. 치료 유효량의 활성 제약 성분, β-시클로텍스트린, 제약상 허용가능한 방부제, 제약상 허용가능한 비히클, 및 임의의 제약상 허용가능한 부형제를 포함하며, 상기 방부제가 제약상 허용가능한 항균 방부제 유효성을 나타내는 것인 제약 조성물.
- <202> B. 바람직한 실시양태 A에 있어서, β-시클로텍스트린이 2-히드록시프로필-β-시클로텍스트린 또는 술포부틸 에테르-β-시클로텍스트린인 제약 조성물.
- <203> C. 바람직한 실시양태 B에 있어서, 방부제가 티메로살, 프로필렌 글리콜, 페놀 또는 메타-크레졸, 또는 이들의 혼합물로부터 선택되는 것인 제약 조성물.
- <204> D. 바람직한 실시양태 B 또는 C에 있어서, 시클로텍스트린에 대한 방부제의 결합값이 시클로텍스트린에 대한 활성 제약 성분의 결합값보다 작은 것인 제약 조성물.
- <205> E. 바람직한 실시양태 D에 있어서, 방부제의 농도가 약 0.1mg/ml 내지 약 600mg/ml인 제약 조성물.
- <206> F. 바람직한 실시양태 E에 있어서, 방부제가 메타-크레졸이고, 방부제의 농도가 약 0.1mg/ml 내지 약 20mg/ml인 제약 조성물.
- <207> G. 바람직한 실시양태 F에 있어서, 메타-크레졸 약 1mg/ml 내지 약 5mg/ml가 시클로텍스트린과 복합체를 형성하지 않은 제약 조성물.
- <208> H. 바람직한 실시양태 G에 있어서, 방부제 약 2.5mg/ml가 시클로텍스트린과 복합체를 형성하지 않은 제약 조성물.
- <209> I. 바람직한 실시양태 D에 있어서, 시클로텍스트린에 대한 활성 제약 성분의 결합값이 $500M^{-1}$ 내지 $10,000M^{-1}$ 인 제약 조성물.
- <210> J. 바람직한 실시양태 I에 있어서, 시클로텍스트린에 대한 활성 제약 성분의 결합값이 $800M^{-1}$ 내지 $3,000M^{-1}$ 인 제약 조성물.
- <211> K. 바람직한 실시양태 D에 있어서, 시클로텍스트린에 대한 활성 제약 성분의 결합값이 방부제에 비하여 2배 이상인 제약 조성물.
- <212> L. 바람직한 실시양태 K에 있어서, 결합값이 5배 이상인 제약 조성물.
- <213> M. 바람직한 실시양태 L에 있어서, 결합값이 10배 이상인 제약 조성물.
- <214> N. 바람직한 실시양태 D에 있어서, 세균 농도가 6시간 후에 2로그 이상 감소하고, 24시간 후에 3로그 이상 감소하고, 28일 후에 세균이 회수되지 않는 정도의, 세균에 대한 항균 유효성을 갖는 제약 조성물.
- <215> O. 바람직한 실시양태 N에 있어서, 세균이 에스케리치아 콜리(세균, 그람 음성균)(ATC8739), 슈도모나스 아에루

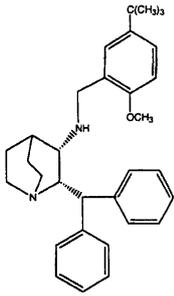
지노사(세균, 그램 음성균)(ATCC9027) 및 스타필로코쿠스 아우레우스(세균, 그램 양성균)(ATCC6538)인 제약 조성물.

- <216> P. 바람직한 실시양태 O에 있어서, 진균 또는 곰팡이 농도가 7일 후에 2로그 이상 감소하고, 14일 후에 1로그 감소하고, 14일 후에서 약 28일까지 진균 또는 곰팡이가 증가하지 않는 정도의, 진균 또는 곰팡이에 대한 항균 유효성을 갖는 제약 조성물.
- <217> Q. 바람직한 실시양태 P에 있어서, 진균이 칸디다 알비칸스(진균)(ATCC 10231)인 제약 조성물.
- <218> R. 바람직한 실시양태 P에 있어서, 곰팡이가 아스페르길루스 니게르(곰팡이)(ATCC 16404)인 제약 조성물.
- <219> S. 바람직한 실시양태 D에 있어서, 항균 유효성이 유럽 약전 표준 A 및 B, 및 USP AET 표준을 만족시키는 제약 조성물.
- <220> T. 하기 화학식 I의 화합물, 제약상 허용가능한 β -시클로텍스트린, 제약상 허용가능한 방부제, 제약상 허용가능한 비히클 및 임의의 제약상 허용가능한 부형제를 포함하는 제약 조성물.
- <221> <화학식 I>



- <222>
- <223> 상기 식에서, R²는 메틸, 에틸, 이소프로필, 2급-부틸 및 3급-부틸로 이루어진 군에서 선택된다.
- <224> U. 바람직한 실시양태 T에 있어서, β -시클로텍스트린이 2-히드록시프로필- β -시클로텍스트린 또는 술포부틸 에테르- β -시클로텍스트린인 제약 조성물.
- <225> V. 바람직한 실시양태 U에 있어서, 제약상 허용가능한 방부제가 티메로살, 프로필렌 글리콜, 페놀 또는 메타-크레졸, 또는 이들의 혼합물로부터 선택되는 것인 제약 조성물.
- <226> W. 바람직한 실시양태 V에 있어서, 방부제가 메타-크레졸인 제약 조성물.
- <227> X. 바람직한 실시양태 W에 있어서, pH 범위가 약 4 내지 약 5인 제약 조성물.
- <228> Y. 바람직한 실시양태 W 또는 X에 있어서, 방부제 약 1mg/ml 내지 약 5mg/ml가 시클로텍스트린과 복합체를 형성하지 않은 것인 제약 조성물.
- <229> Z. 바람직한 실시양태 Y에 있어서, 화학식 I의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염의 양이 약 0.1mg/ml 내지 약 100mg/ml이고, β -시클로텍스트린의 양이 약 20mg/ml 내지 약 200mg/ml이고, 방부제가 메타-크레졸인 제약 조성물.
- <230> A1. 바람직한 실시양태 Z에 있어서, β -시클로텍스트린의 양이 55mg/ml 내지 100mg/ml이고, 메타-크레졸의 양이 약 2.5mg/ml 내지 3.5mg/ml인 제약 조성물.
- <231> B1. 바람직한 실시양태 T, U, W 또는 X에 있어서, 화학식 I의 화합물이 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염인 제약 조성물.

<232> <화학식 Ia>



<233>

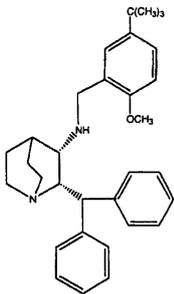
<234> C1. 바람직한 실시양태 B1에 있어서, 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한염의 양이 약 0.1mg/ml 내지 약 100mg/ml이고, β-시클로텍스트린의 양이 약 20mg/ml 내지 약 200mg/ml이고, 방부제가 메타-크레졸이고 약 1mg/ml 내지 약 5mg/ml의 양인 제약 조성물.

<235> D1. 바람직한 실시양태 C1에 있어서, β-시클로텍스트린의 양이 약 55mg/ml 내지 약 100mg/ml이고, 방부제가 메타-크레졸이고 약 2.5mg/ml 내지 약 3.5mg/ml의 양인 제약 조성물.

<236> E1. 바람직한 실시양태 D1에 있어서, β-시클로텍스트린이 술포부틸 에테르-β-시클로텍스트린인 제약 조성물.

<237> F1. 하기 화학식 Ia의 화합물 또는 그의 제약상 허용가능한 염, 제약상 허용가능한 비히클 및 임의의 제약상 허용가능한 부형제를 포함하고, 화학식 Ia의 화합물이 10mgA/ml이고, 술포부틸 에테르-β-시클로텍스트린의 양이 63mg/ml이고, 메타-크레졸의 양이 약 3.3mg/ml인 제약 조성물.

<238> <화학식 Ia>



<239>

<240> G1. 바람직한 실시양태 F1에 있어서, 화학식 Ia의 화합물의 제약상 허용가능한 염이 시트레이트인 제약 조성물.

<241> H1. 바람직한 실시양태 T, U, V, W, X, F1 또는 G1의 제약 조성물을 포함하는 수성 제약 조성물을 포유동물에게 비경구 주사함을 포함하고, β-시클로텍스트린이 주사 부위에서의 주사 내성을 개선시키기에 충분한 양으로 존재하는, 포유동물에서 구토를 치료하거나 마취 회복을 개선시키기 위한 방법.

<242> I1. 바람직한 실시양태 F1의 제약 조성물을 포함하는 수성 제약 조성물을 포유동물에게 비경구 주사하는 것을 포함하는, 포유동물에서 구토를 치료하거나 마취 회복을 개선시키기 위한 방법.

<243> J1. 바람직한 실시양태 I1에 있어서, 제약상 허용가능한 염이 시트레이트인 방법.

<244> K1. 바람직한 실시양태 I1 또는 J1에 있어서, 투여가 피하인 방법.

<245> L1. 바람직한 실시양태 T, U, V, W, X, F1 또는 G1에 따른 제약 조성물의 제약상 허용가능한 용액을 포유동물에게 비경구 주사하는 것을 포함하는, 포유동물에서 구토의 치료 또는 마취 회복을 개선시키는 치료중에 주사 부위 내성을 개선시키는 방법.

<246> M1. 바람직한 실시양태 F1에 따른 제약 조성물의 제약상 허용가능한 용액을 포유동물에게 비경구 주사하는 것을 포함하는, 포유동물에서 구토의 치료 또는 마취 회복을 개선시키는 치료중에 주사 부위 내성을 개선시키는 방법.

<247> N1. 바람직한 실시양태 M1에 있어서, 제약상 허용가능한 염이 시트레이트인 방법.

<248> O1. 치료 유효량의 API, β-시클로텍스트린 및 제약상 허용가능한 방부제를 포함하는 방부처리된 API 조성물을

개발하는 방법.

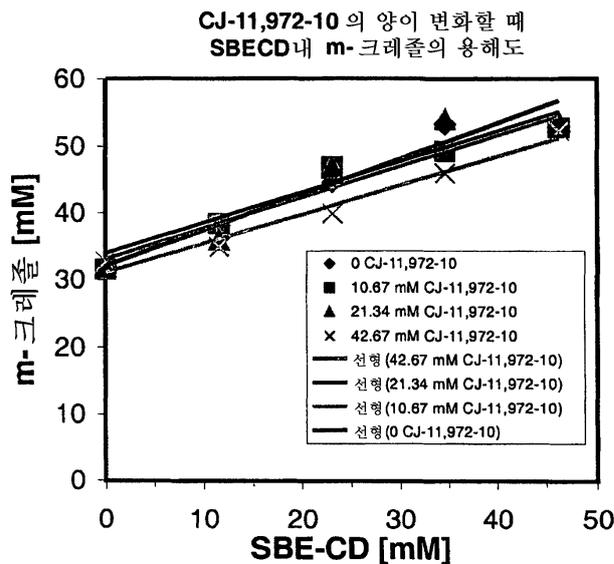
- <249> P1. 바람직한 실시양태 01에 있어서, 시클로텍스트린에 대한 방부제의 결합값이 시클로텍스트린에 대한 API의 결합값보다 작은 방법.
- <250> Q1. 바람직한 실시양태 P1에 있어서, 방부제가 티메로살, 글리콜, 페놀 또는 메타-크레졸 또는 이들의 혼합물로 부터 선택되는 방법.
- <251> R1. 바람직한 실시양태 P1 또는 Q1에 있어서, 시클로텍스트린에 대한 API의 결합값이 $50M^{-1}$ 보다 큰 방법.
- <252> S1. 바람직한 실시양태 R1에 있어서, 시클로텍스트린에 대한 API의 결합값이 500 내지 $10,000M^{-1}$ 인 방법.
- <253> T1. 바람직한 실시양태 S1에 있어서, 시클로텍스트린에 대한 API의 결합값이 800 내지 $3,000M^{-1}$ 인 방법.
- <254> U1. 바람직한 실시양태 T1에 있어서, 평균 유효성 시험(AET) 조건이 유럽 약전 표준 A 및 B, 및 USP AET 표준을 만족시키는 방법.

도면의 간단한 설명

- <66> 도 1은 SBE-CD 및 화학식 Ia의 화합물의 포화된 메타-크레졸 용액을 도시한다. 메타-크레졸 농도는 SBE-CD가 증가함에 따라 선형적으로 증가하였다. 약물의 농도는 SBE-CD내 m-크레졸의 용해도를 거의 변화시키지 않았다.
- <67> 도 2는 1, 0.5 및 0.25mM 화학식 Ia의 화합물에서, 수학적 11에 적합화된, 화학식 Ia의 화합물의 농도 대 시간의 그래프를 도시한다.
- <68> 도 3은 S. 아우레우스에 대한, 메타-크레졸의 총량의 함수로서 또한 계산된 복합체 형성 메타-크레졸의 함수로서, 6시간 및 24시간에서의 세균 효력의 비교를 도시한다.
- <69> 도 4는 메타-크레졸 3.5mg/ml 미만 및 SBE-CD 80mg/ml 미만의, 유럽 약전 표준 A(주사시 무통)에 따른 방부제 유효성을 보증하는 배합물 창을 도시한다.

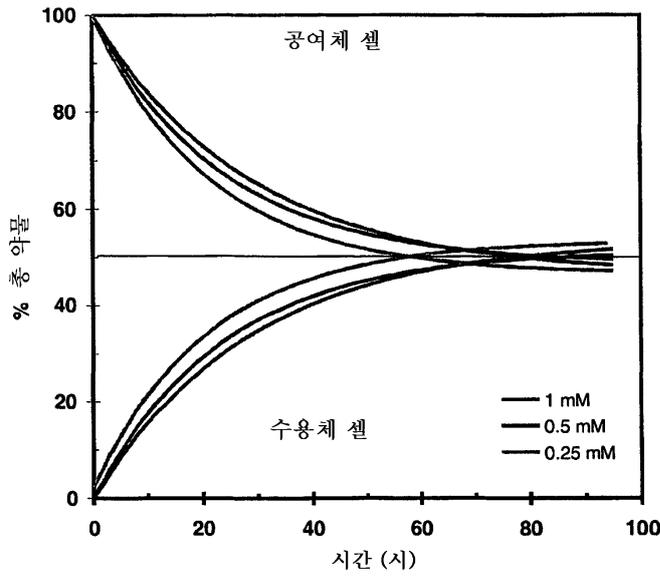
도면

도면1



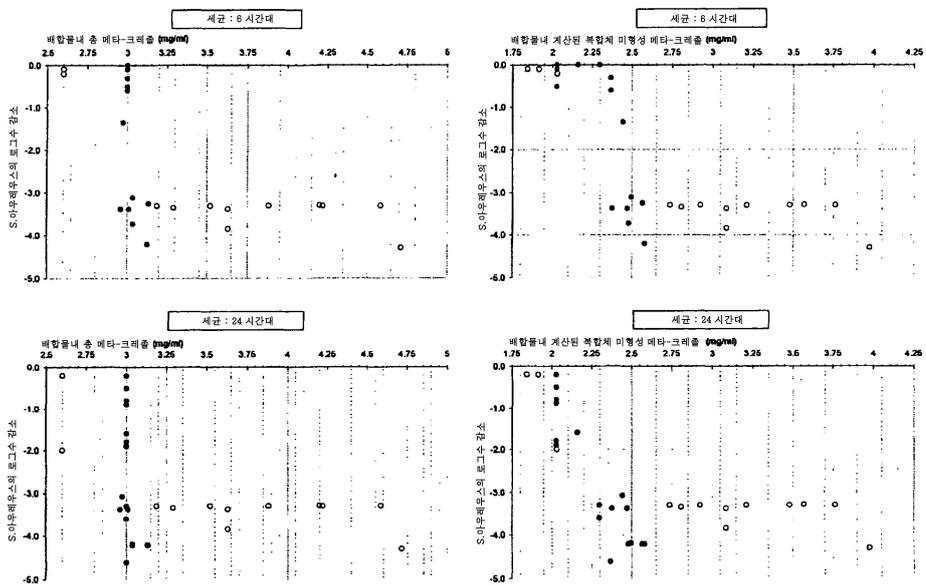
도 1: 포화 메타-크레졸 용액을 SBE-CD 및 약물의 양을 변화시키면서 제조하였다. 샘플을 여과하고 용액내 방부제의 농도를 측정하였다. 메타-크레졸 농도는 SBE-CD가 증가함에 따라 선형 증가를 나타내었다. 약물의 농도는 SBE-CD내 m-크레졸의 용해도를 거의 변화시키지 않았다.

도면2



도 2: 사이언티스트 소프트웨어를 사용하여 수학적 11에 적합화시킨, 화학식 Ia의 화합물 1, 0.5 및 0.25mM에서의 화학식 Ia의 화합물 농도 대 시간의 그래프. 화학식 Ia의 화합물을 투석 셀의 공여체측에 부하하였다. 공여체측 및 수용체측내 약물의 농도를 시간에 따라 나타낸다. 약물은 약 48시간이면 평형에 도달한다.

도면3

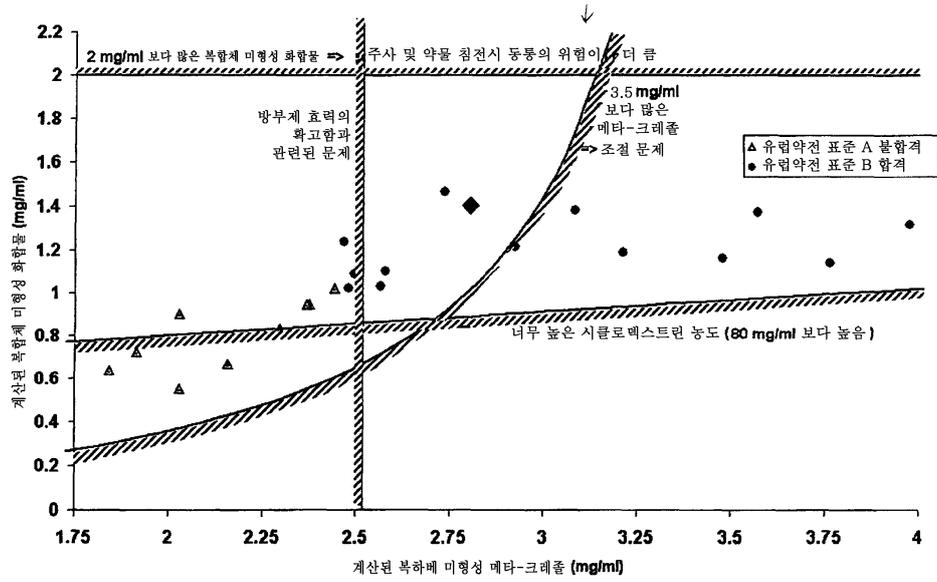


배합물내 메타-크레졸 총량의 함수로서 나타난 S. 아우레우스의 로그수 감소

배합물내 계산된 복합체 미형성 메타-크레졸 양의 함수로서 나타난 S. 아우레우스의 로그수 감소

도 3: 6시간 및 24시간대에서 S. 아우레우스에 대한 메타-크레졸 총량의 함수 및 계산된 복합체 형성 메타-크레졸의 함수로서 세균 효력의 비교. 채워진 원은 메타-크레졸 총 2.95 내지 3.15mg/ml를 함유하는 배합물에 상응하는 데이터이다.

도면4



도 4: 메타-크레졸 3.5mg/ml 미만 및 SBE-CD 80mg/ml 미만에서, 유럽약전 표준 A(주사시 무통)에 따른 방부제 유효성을 보증하는 배합물 장