

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2020년 1월 9일 (09.01.2020)



(10) 국제공개번호
WO 2020/009486 A1

(51) 국제특허분류:

A61K 9/08 (2006.01) *A61J 1/06* (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01) *A61J 1/14* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) *B65D 81/24* (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01) *B65D 81/20* (2006.01)

14241 경기도 광명시 디지털로 24, 112-1602, Gyeonggi-do (KR). 박혜진 (**PARK, Hye-Jin**); 13175 경기도 성남시 중원구 황송로77번길 21, 103-1104, Gyeonggi-do (KR). 김솔 (**KIM, Sol**); 13175 경기도 성남시 중원구 황송로77번길 21, 103-701, Gyeonggi-do (KR).

(21) 국제출원번호: PCT/KR2019/008178

(22) 국제출원일: 2019년 7월 4일 (04.07.2019)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2018-0078377 2018년 7월 5일 (05.07.2018) KR

(71) 출원인: 대화제약 주식회사 (**DAE HWA PHARMA. CO., LTD.**) [KR/KR]; 25228 강원도 횡성군 횡성읍 한우로 495, Gangwon-do (KR).

(72) 발명자: 이인현 (**LEE, In-Hyun**); 61260 광주시 북구 서강로54번길 50, 205-501, Gwangju (KR). 손민희 (**SON, Min-Hee**); 13491 경기도 성남시 분당구 동판교로 226, 408-303, Gyeonggi-do (KR). 정재우 (**JUNG, Jae-Woo**);

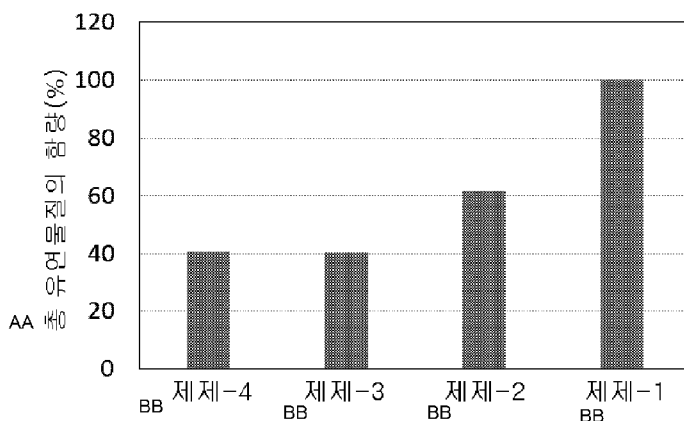
(74) 대리인: 오국진 (**OH, Kook-Jin**); 06595 서울시 서초구 범원로3길 24 두언빌딩 302호, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE,

(54) Title: METHOD FOR IMPROVING STABILITY OF MEDICINE CONTAINING TAXANE-CONTAINING PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(54) 발명의 명칭: 탁산-함유 약학 조성물을 함유하는 의약품의 안정성 개선방법



AA ... Total content of related substances (%)
BB ... Preparation

(57) Abstract: The present invention provides a method for improving stability of an oral medicine containing a taxane-containing pharmaceutical composition in a container, wherein the method comprises reducing the concentration of oxygen in the headspace of the container below a particular concentration.

(57) 요약서: 본 발명은 탁산-함유 약학 조성물을 용기 중에 함유하는 경구용 의약품의 안정성 개선방법으로서, 용기의 헤드스페이스 중의 산소 농도를 특정 농도 이하로 감소시키는 것을 포함하는 개선방법을 제공한다.

[다음 쪽 계속]



WO 2020/009486 A1

LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

명세서

발명의 명칭: 탁산-함유 약학 조성물을 함유하는 의약품의 안정성 개선방법

기술분야

- [1] 본 발명은 탁산-함유 약학 조성물을 함유하는 의약품의 안정성 개선방법에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 본 발명은 탁산-함유 약학 조성물을 용기 중에 함유하는 경구용 의약품의 안정성 개선방법으로서, 용기의 헤드스페이스 중의 산소 농도를 특정 농도 이하로 감소시키는 것을 포함하는 개선방법에 관한 것이다.

배경기술

- [2] 탁산(taxanes)은 세포성 세포골격 시스템에서 미소관의 조직화에 작용함으로써 증식방지 효과를 나타내는 항암제로서(Huizing M. T. et al., Cancer Inv., 1995, 13: 381-404), 난소암, 유방암, 식도암, 흑색종, 백혈병 등 각종 암에 대해 현저한 세포독성을 나타내는 것으로 알려져 있다. 파클리탁셀 및 도세탁셀의 비경구 투여 형태는 각각 상표명 탁솔™(Taxol™) 및 탁소텔™(Taxotere™)로 시판되고 있다. 탁산은 물에 대한 용해도가 매우 낮은 것으로 알려져 있어, 예를 들어 파클리탁셀-함유 제제인 탁솔™은 현재 에멀전 예비농축액(emulsion preconcentrate) 형태로 제제화되어, 주사전에 희석하여 사용되고 있다. 그러나, 주사제 형태의 사용으로 인한 환자의 순응도(patient compliance), 제제의 안정성, 및 인체에 대한 안전성 등의 문제를 극복하기 위하여 경구투여용 제제에 대한 연구가 진행되고 있다.
- [3] 한편, 파클리탁셀 등의 탁산을 경구투여할 경우, 외부로 향한 유출 펌프 작용으로 인해 낮은 경구 생체이용률을 나타낸다고 보고된 바 있으며(Walle 등, Drug Metabo. Disp. 26(4): 343 - 346 (1998)), 또한 경구 투여시 파클리탁셀은 매우 불완전하게 흡수된다고(1 % 이하) 보고된 바 있다(Eiseman 등, Second NCI Workshop on Taxol and Taxus(sept. 1992), Suffness(ed.) 등, Taxol™ Science and Applications, CRC Press (1995)). 이러한 낮은 경구 생체이용률을 개선하기 위한 시도로서, 대한민국 공개특허 제10-2004-0009015호는 트리아세틴 등의 미디움 체인 트리글리세라이드, 모노올레인 등의 모노글리세라이드계 화합물, 트윈 등의 계면활성제를 이용하여 제제화한 경구용 탁산-함유 가용화 조성물을 개시한 바 있다. 또한, 대한민국 공개특허 제10-2007-0058776호는 상기 경구용 탁산-함유 가용화 조성물의 개선된 제조방법, 즉 파클리탁셀을 유기용매를 이용하여 미디움 체인 트리글리세라이드, 모노글리세라이드계 화합물, 및 계면활성제와 함께 용해시키는 것을 포함하는 제조방법을 개시한 바 있다.
- [4] 또한, 본 출원인은 대한민국 공개특허 제10-2004-0009015호 및 제10-2007-0058776호에 따라 제조된 조성물이 실온에서 용액으로 전환되지

아니하고, 장시간 방치하더라도 여전히 반고체 형태로 존재하여, 환자에게 투여 가능한 용액 상태로 전환하기 위해서는 가운을 통한 추가적인 처리를 수행하여야 하는 문제점이 발생한다는 것을 발견하였으며, 이를 개선하기 위하여 특정 올레일 글리세롤 복합체를 사용하여 제제화한 경구 투여용 약학 조성물 및 이의 제조방법을 개시한 바 있다(대한민국 특허등록 제10-1542364호).

발명의 상세한 설명

기술적 과제

- [5] 본 발명자들은 대한민국 특허등록 제10-1542364호에 따라 제조된 약학 조성물, 즉 탄산-함유 약학 조성물을 앰플 또는 바이알 등의 용기에 충전하여 얻어진 경구용 의약품이 보관 및/또는 유통 조건 등에 따라 제제 유래의 다양한 유연물질이 발생된다는 것을 발견하였다. 본 발명자들은 이러한 제제 유래의 유연물질 발생 원인을 다양하게 검토하였으며, 그 결과 용기의 헤드스페이스(headspace) 중의 산소가 이러한 유연물질 발생에 유의성 있는 영향을 미치며, 헤드스페이스 중의 산소를 특정 농도 이하로 감소시킬 경우 유연물질 발생을 현저히 감소시킬 수 있다는 것을 밝혀냈다.
- [6] 따라서, 본 발명은 용기의 헤드스페이스 중의 산소 농도를 특정 농도 이하로 감소시키는 것을 포함하는, 탄산-함유 약학 조성물을 용기 중에 함유하는 경구용 의약품의 안정성 개선방법을 제공하는 것을 목적으로 한다.

과제 해결 수단

- [7] 본 발명의 일 태양에 따라, (a) 탄산, (b) 미디움 체인 트리글리세라이드, (c) 30 내지 65 중량%의 모노올레일 글리세롤 함량; 15 내지 50 중량%의 다이올레일 글리세롤 함량; 및 2 내지 20 중량%의 트리올레일 글리세롤 함량을 갖는 올레일 글리세롤 복합체, 및 (d) 계면활성제를 포함하는 탄산-함유 약학 조성물을 용기 중에 함유하는 경구용 의약품의 안정성 개선방법으로서, 상기 용기의 헤드스페이스 중의 산소 농도를 15 v/v% 이하로 조절하는 것을 포함하는 개선방법이 제공된다.
- [8] 본 발명의 개선방법은 상기 용기의 헤드스페이스 중의 산소 농도를 10 v/v% 이하, 바람직하게는 0 ~ 10 v/v%로 조절하는 것을 포함할 수 있다. 또한, 상기 산소 농도의 조절은 용기의 헤드스페이스 중의 공기를 질소 가스로 치환함으로써 수행될 수 있다.
- [9] 본 발명의 개선방법에 있어서, 상기 탄산은 파클리탁셀, 도세탁셀, 7-에피파클리탁셀, t-아세틸파클리탁셀, 10-데스아세틸파클리탁셀, 10-데스아세틸-7-에피파클리탁셀, 7-크실로실파클리탁셀, 10-데스아세틸-7-글루타릴파클리탁셀, 7-N,N-디메틸글리실파클리탁셀, 및 7-L-알라닐파클리탁셀로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택될 수 있다.
- [10] 또한, 상기 미디움 체인 트리글리세라이드는 트리아세틴, 트리부티린, 트리카프로인, 트리카프릴린, 트리카프린 및 트리올레인으로 이루어진

군으로부터 1종 이상 선택될 수 있다.

- [11] 또한, 상기 올레일 글레세롤 복합체는 32 내지 52 중량%의 모노올레일 글리세롤 함량; 30 내지 50 중량%의 다이올레일 글리세롤 함량; 및 5 내지 20 중량%의 트리올레일 글리세롤 함량을 갖거나, 혹은 55 내지 65 중량%의 모노올레일 글리세롤 함량; 15 내지 35 중량%의 다이올레일 글리세롤 함량; 및 2 내지 10 중량%의 트리올레일 글리세롤 함량을 가질 수 있다.
- [12] 또한, 상기 계면활성제는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체, 솔비탄 에스테르, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 및 폴리옥시에틸렌 에테르로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택될 수 있다.
- [13] 일 구현예에서, 상기 탄산-함유 약학 조성물은 0.01 내지 20 중량%의 탄산, 0.01 내지 90 중량%의 미디움 체인 트리글리세라이드, 4 내지 90 중량%의 올레일 글레세롤 복합체, 및 1 내지 50 중량%의 계면활성제를 포함할 수 있으며, 바람직하게는 0.5 내지 1.5 중량%의 탄산, 20 내지 35 중량%의 미디움 체인 트리글리세라이드, 45 내지 60 중량%의 올레일 글레세롤 복합체, 및 15 내지 25 중량%의 계면활성제를 포함할 수 있고, 더욱 바람직하게는 0.8 내지 1.2 중량%의 탄산, 25 내지 30 중량%의 미디움 체인 트리글리세라이드, 50 내지 55 중량%의 올레일 글레세롤 복합체, 및 15 내지 20 중량%의 계면활성제를 포함할 수 있다.

발명의 효과

- [14] 올레일 글레세롤 복합체를 사용하여 제조된 탄산-함유 약학 조성물(예를 들어, 대한민국 특허등록 제10-1542364호에 따라 제조된 약학 조성물)을 앰플 또는 바이알 등의 용기에 충전하여 얻어진 경구용 의약품이 보관 및/또는 유통 조건 등에 따라 제제 유래의 다양한 유연물질이 발생된다는 것이 본 발명에 의해 밝혀졌다. 또한, 용기의 헤드스페이스(headspace) 중의 산소가 상기한 유연물질 발생에 유의성 있는 영향을 미치며, 헤드스페이스 중의 산소를 특정 농도 이하로 감소시킬 경우 유연물질 발생을 현저히 감소시킬 수 있다는 것이 본 발명에 의해 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 방법은 탄산-함유 약학 조성물을 함유하는 경구용 의약품의 안정성을 효과적으로 개선할 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [15] 도 1은 제제-1(산소 농도: 21 v/v%), 제제-2(산소 농도: 15 v/v%), 제제-3(산소 농도: 10 v/v%), 및 제제-4(산소 농도: 0 v/v%)의 제제로부터 유래된 유연물질 함량을 측정한 결과를 나타낸다.

발명의 실시를 위한 최선의 형태

- [16] 용기의 헤드스페이스(headspace) 중의 산소가 탄산-함유 지질 조성물의 유연물질 발생에 유의성 있는 영향을 미치며, 헤드스페이스 중의 산소를 특정 농도 이하로 감소시킬 경우 유연물질 발생을 현저히 감소시킬 수 있다는 것이 본 발명에 의해 밝혀졌다. 이와 같은 유연물질의 발생은 탄산-함유 약학 조성물에 함유된 지질, 즉 미디움 체인 트리글리세라이드 및/또는 올레일 글레세롤

복합체의 산화에 의한 것으로 추정된다. 따라서, 본 발명의 개선방법은 지질 성분들의 산화 안정성을 개선함으로써, 탄산-함유 약학 조성물을 함유하는 경구용 의약품의 안정성을 효과적으로 개선할 수 있다.

- [17] 본 발명은 (a) 탄산, (b) 미디움 체인 트리글리세라이드, (c) 30 내지 65 중량%의 모노올레일 글리세롤 함량; 15 내지 50 중량%의 다이올레일 글리세롤 함량; 및 2 내지 20 중량%의 트리올레일 글리세롤 함량을 갖는 올레일 글리세롤 복합체, 및 (d) 계면활성제를 포함하는 탄산-함유 약학 조성물을 용기 중에 함유하는 경구용 의약품의 안정성 개선방법으로서, 상기 용기의 헤드스페이스 중의 산소 농도를 15 v/v% 이하로 조절하는 것을 포함하는 개선방법을 제공한다.
- [18] 상기 "안정성 개선"이라 함은 의약품(또는 제제)로부터 유래되는 총 유연물질이 유의성 있게 감소되는 것을 말한다. 예를 들어, 상기 "안정성 개선"이라 함은 상기 탄산-함유 약학 조성물을 용기에 함유하는 경구용 의약품을 가혹조건에서 30일 동안 보관하였을 때, 제제로부터 유래되는 유연물질 피크들의 총 HPLC 면적이 비-처리 의약품(100%)에 비하여 적어도 약 70% 이하, 바람직하게는 약 65% 이하, 더욱 바람직하게는 약 50% 이하, 더더욱 바람직하게는 약 45% 이하, 특히 바람직하게는 약 40% 이하로 감소됨을 의미한다.
- [19] 본 발명의 개선방법에 있어서, 상기 용기(vessel)는 제제학 분야에서 유성 용액 형태의 경구용 약학 조성물을 포장하는데 사용되는 통상의 밀봉 용기를 제한 없이 포함하며, 예를 들어, 앰플, 바이알과 같은 밀봉 유리 용기를 포함한다.
- [20] 본 발명의 개선방법에 있어서, 용기의 헤드스페이스 중의 산소 농도는 바람직하게는 10 v/v% 이하, 더욱 바람직하게는 0 ~ 10 v/v%로 조절될 수 있다. 상기 헤드스페이스 중의 산소 농도의 조절은 제제학 분야에서 통상적으로 사용되는 방법에 의해 수행될 수 있으며, 예를 들어 용기의 헤드스페이스 중의 공기를 질소 가스로 치환함으로써 수행될 수 있다.
- [21] 본 발명의 개선방법에 있어서, 상기 탄산(taxanes)은 파클리탁셀(paclitaxel), 도세탁셀(docetaxel), 7-에피파클리탁셀(7-epipaclitaxel), t-아세틸파클리탁셀(t-acetylpaclitaxel), 10-데스아세틸파클리탁셀(10-desacetylpaclitaxel), 10-데스아세틸-7-에피파클리탁셀(10-desacetyl-7-epipaclitaxel), 7-크실로실파클리탁셀(7-xylosylpaclitaxel), 10-데스아세틸-7-글루타릴파클리탁셀(10-desacetyl-7-glutarylpaclitaxel), 7-N,N-디메틸글리실파클리탁셀(7-N,N-dimethylglycylpaclitaxel), 7-L-알라닐파클리탁셀(7-L-alanylpaclitaxel) 등을 포함한다. 예를 들어, 상기 탄산은 파클리탁셀 및/또는 도세탁셀일 수 있다.
- [22] 상기 미디움 체인 트리글리세라이드(medium chain triglycerides)는 포화 또는 불포화 C₂-C₂₀ 지방산 3분자와 글리세롤 1분자가 에스테르 결합으로 연결된 물질을 의미한다. 예를 들어, 상기 미디움 체인 트리글리세라이드는

트리아세틴(triacetin), 트리부티린(tributyrin), 트리카프로인(tricaproin), 트리카프릴린(tricaprylin), 트리카프린(tricaprin), 트리올레인(triolein) 등을 포함한다.

- [23] 상기 "올레일 글리세롤 복합체(oleoyl glycerol complex)"는 올레산(oleic acid)의 트리글리세롤을 주로 함유하는 식물유의 부분 글리세롤분해(partial glycerolysis)에 의해 얻어지거나 혹은 글리세롤과 올레산의 에스테르화에 의해 얻어진 복합체를 의미한다. 부분 글리세롤분해 및/또는 에스테르화에 따라 모노올레일 글리세롤, 다이올레일 글리세롤, 및 트리올레일 글리세롤의 함량이 달라지게 된다. 본 발명의 개선방법은 이들의 특정 함량비를 갖는 올레일 글리세롤 복합체, 즉 30 내지 65 중량%의 모노올레일 글리세롤 함량; 15 내지 50 중량%의 다이올레일 글리세롤 함량; 및 2 내지 20 중량%의 트리올레일 글리세롤 함량을 갖는 올레일 글리세롤 복합체를 사용한다. 일 구현예에서, 상기 올레일 글리세롤 복합체는 32 내지 52 중량%의 모노올레일 글리세롤 함량; 30 내지 50 중량%의 다이올레일 글리세롤 함량; 및 5 내지 20 중량%의 트리올레일 글리세롤 함량을 갖는다. 다른 구현예에서, 상기 올레일 글리세롤 복합체가 55 내지 65 중량%의 모노올레일 글리세롤 함량; 15 내지 35 중량%의 다이올레일 글리세롤 함량; 및 2 내지 10 중량%의 트리올레일 글리세롤 함량을 갖는다. 또한, 상기 함량비를 갖는 상업적으로 구입가능한 올레일 글리세롤 복합체, 예를 들어 페세올(PECEOL™, Gattefosse) 또는 카프멀(CAPMUL™, Abitec) 등을 사용할 수도 있다.
- [24] 상기 계면활성제는 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체[예를 들어, 폴록사머™(Poloxamer™)], 솔비탄 에스테르[예를 들어, 스팬™(Span™)], 폴리옥시에틸렌 솔비탄[예를 들어, 트윈™(Tween™)], 폴리옥시에틸렌 에테르[예를 들어, 브리즈™(Brij™)] 등을 포함한다.
- [25] 본 발명의 개선방법에 있어서, 상기 탄산-함유 약학 조성물은 0.01 내지 20 중량%의 탄산, 0.01 내지 90 중량%의 미디움 체인 트리글리세라이드, 4 내지 90 중량%의 올레일 글리세롤 복합체, 및 1 내지 50 중량%의 계면활성제를 포함할 수 있다. 바람직하게는, 상기 탄산-함유 약학 조성물은 0.5 내지 1.5 중량%의 탄산, 20 내지 35 중량%의 미디움 체인 트리글리세라이드, 45 내지 60 중량%의 올레일 글리세롤 복합체, 및 15 내지 25 중량%의 계면활성제를 포함할 수 있다. 더욱 바람직하게는, 상기 탄산-함유 약학 조성물은 0.8 내지 1.2 중량%의 탄산, 25 내지 30 중량%의 미디움 체인 트리글리세라이드, 50 내지 55 중량%의 올레일 글리세롤 복합체, 및 15 내지 20 중량%의 계면활성제를 포함할 수 있다. 또한, 상기 탄산-함유 약학 조성물은 본 출원인의 특허, 즉 대한민국 특허등록 제10-1542364호에 개시된 방법에 따라 제조될 수 있다.
- [26] 이하 본 발명을 실시예를 통하여 상세히 설명한다. 그러나, 이들 실시예는 본 발명을 예시하기 위한 것으로 본 발명이 이들 실시예에 제한되는 것은 아니다.
- [27] 실시예. 경구용 탄산 제제의 제조 및 평가

- [28] (1) 용액 형태의 경구용 탁산 제제의 제조
- [29] 하기 표 1의 성분 및 함량에 따라 파클리탁셀을 함유하는 경구 투여용 약학 조성물을 제조하였다. 파클리탁셀과 트리카프릴린을 메틸렌 클로라이드(트리카프릴린 1 g에 대하여 약 0.5 mL)에 용해시킨 다음, 40 °C에서 감압 농축하여 메틸렌 클로라이드를 제거하였다. 얻어진 혼합물에 페세올(PECEOL™, Gattefosse)과 트윈 80을 첨가한 후, 약 40 °C에서 교반하여 맑은 유성 용액 형태의 경구용 탁산 제제를 제조한 후, 제제를 실험용 갈색 유리 바이알(SciLab)에 충전하고, 헤드스페이스(headspace) 중의 산소 농도를 산소 측정기(XP-3180, New Cosmos Electric Co., LTD.)를 사용하여 측정한 다음, 캡을 닫아 밀봉하였다(제제-1). 상기 제제-1의 헤드스페이스(headspace) 중의 산소 농도는 약 21 v/v%이었다.
- [30] 상기와 동일한 방법으로 맑은 유성 용액 형태의 경구용 탁산 제제를 제조한 후, 실험용 갈색 유리 바이알(SciLab)에 충전하고, 산소 측정기(XP-3180, New Cosmos Electric Co., LTD.)로 산소 농도를 특정하면서, 질소 가스로 헤드스페이스의 공기를 치환하여 헤드스페이스 중의 산소 농도를 각각 15 v/v%(제제-2), 10 v/v%(제제-3), 및 0 v/v%(제제-4)로 조절한 다음, 캡을 닫아 밀봉하였다.

[31] [표1]

	구분	성분	함량(중량%)
1	탁산	파클리탁셀	1.023
2	미디움 체인 트리글리세라이드	트리카프릴린	27.003
3	올레일 글레세롤 복합체	페세올	53.553
4	계면활성제	트윈 80	18.421
	합계		100.00

- [32] (2) 탁산 제제의 유연물질 함량 측정
- [33] 상기에서 제조한 제제-1 내지 제제-4를 가혹 조건(70°C) 하에서 30일 동안 보관한 후, 하기 조건하에서 고속액체크로마토그래피(HPLC)로 분석하였다.
- [34] <HPLC 분석조건>
- [35] - HPLC 기기: Agilent 1260
- [36] - 검출기: 자외부흡광광도계(227 nm)
- [37] - 컬럼: YMC-Pack ODS-A (4.6 mm x 150 mm, 3 μm)
- [38] - 컬럼 온도: 35 °C
- [39] - 주입량: 10 μL
- [40] 상기와 같이 분석한 결과, 각 제제들 사이에서 파클리탁셀의 HPLC 함량은 유의성 있는 차이를 나타내지 않았다. 그러나, 제제-2 내지 제제-4에 비해 제제-1은 다양한 유연물질 피크들이 나타났다. 각 제제들의 HPLC

크로마토그램으로부터, 파클리탁셀 피크를 제외한 모든 피크들의 HPLC 면적을 합하여, 하기 식에 의해 각 제제(즉, 첨가제들)로부터 유래된 총 유연물질 함량을 계산하였다. 그 결과는 도 1과 같다.

[41] 총 유연물질의 함량(%) = $A1/A2 \times 100$

[42] - A1: 제제-2, 3, 또는 4의 파클리탁셀 피크를 제외한 모든 피크들의 HPLC 면적

[43] - A2: 제제-1의 파클리탁셀 피크를 제외한 모든 피크들의 HPLC 면적

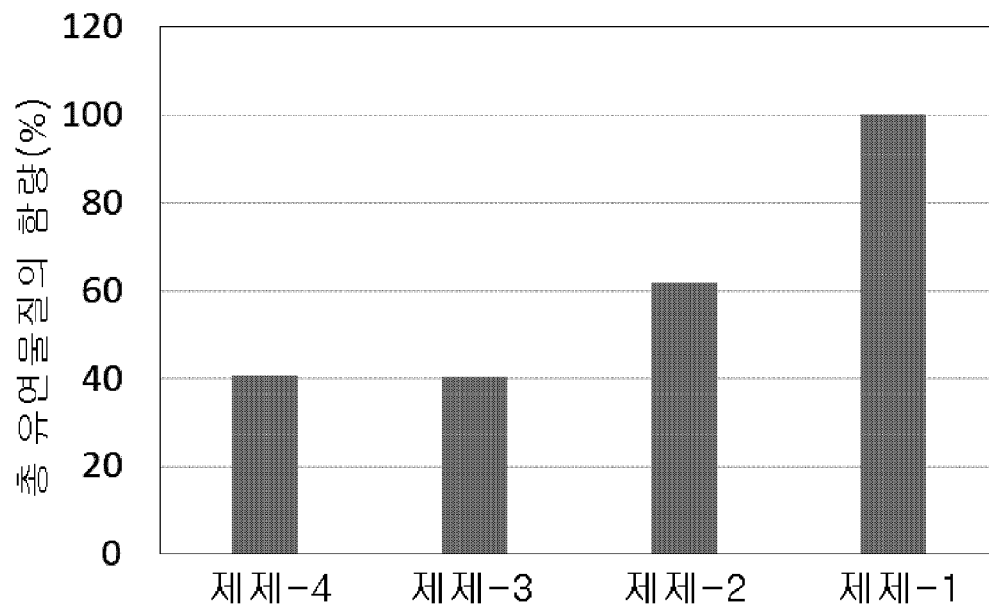
[44] 도 1의 결과로부터, 헤드스페이스의 산소 농도에 의존하여, 제제로부터 유래된 유연물질의 함량이 증가함을 알 수 있다. 즉, 제제-3 및 제제-4는 제제-1에 비하여 약 2.5배 감소된(100% → 40%) 유연물질 함량을 나타내었으며, 제제-2는 약 1.6배 감소된(100% → 60%) 유연물질 함량을 나타내었다. 따라서, 제제의 헤드스페이스 중의 산소 농도를 15% 이하, 바람직하게는 10% 이하로 감소시킬 경우 제제로부터 유래되는 유연물질의 함량을 현저하게 감소시킬 수 있다.

청구범위

- [청구항 1] (a) 탄산, (b) 미디움 체인 트리글리세라이드, (c) 30 내지 65 중량%의 모노올레일 글리세롤 함량; 15 내지 50 중량%의 다이올레일 글리세롤 함량; 및 2 내지 20 중량%의 트리올레일 글리세롤 함량을 갖는 올레일 글리세롤 복합체, 및 (d) 계면활성제를 포함하는 탄산-함유 약학 조성물을 용기 중에 함유하는 경구용 의약품의 안정성 개선방법으로서, 상기 용기의 헤드스페이스 중의 산소 농도를 15 v/v% 이하로 조절하는 것을 포함하는 개선방법.
- [청구항 2] 제1항에 있어서, 상기 용기의 헤드스페이스 중의 산소 농도를 10 v/v% 이하로 조절하는 것을 특징으로 하는 개선방법.
- [청구항 3] 제1항에 있어서, 상기 용기의 헤드스페이스 중의 산소 농도를 0 ~ 10 v/v%로 조절하는 것을 특징으로 하는 개선방법.
- [청구항 4] 제1항에 있어서, 상기 산소 농도의 조절이 용기의 헤드스페이스 중의 공기를 질소 가스로 치환함으로써 수행되는 것을 특징으로 하는 개선방법.
- [청구항 5] 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 탄산이 파클리탁셀, 도세탁셀, 7-에피파클리탁셀, t-아세틸파클리탁셀, 10-데스아세틸파클리탁셀, 10-데스아세틸-7-에피파클리탁셀, 7-크실로실파클리탁셀, 10-데스아세틸-7-글루타릴파클리탁셀, 7-N,N-디메틸글리실파클리탁셀, 및 7-L-알라닐파클리탁셀로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 개선방법.
- [청구항 6] 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 미디움 체인 트리글리세라이드가 트리아세틴, 트리부티린, 트리카프로인, 트리카프릴린, 트리카프린 및 트리올레인으로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 개선방법.
- [청구항 7] 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 올레일 글리세롤 복합체가 32 내지 52 중량%의 모노올레일 글리세롤 함량; 30 내지 50 중량%의 다이올레일 글리세롤 함량; 및 5 내지 20 중량%의 트리올레일 글리세롤 함량을 갖는 것을 특징으로 하는 개선방법.
- [청구항 8] 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 올레일 글리세롤 복합체가 55 내지 65 중량%의 모노올레일 글리세롤 함량; 15 내지 35 중량%의 다이올레일 글리세롤 함량; 및 2 내지 10 중량%의 트리올레일 글리세롤 함량을 갖는 것을 특징으로 하는 개선방법.
- [청구항 9] 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 계면활성제가 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체, 솔비탄 에스테르, 폴리옥시에틸렌 솔비탄 및 폴리옥시에틸렌 에테르로 이루어진 군으로부터 1종 이상 선택되는 것을 특징으로 하는 개선방법.

- [청구항 10] 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 탄산-함유 약학 조성물이 0.01 내지 20 중량%의 탄산, 0.01 내지 90 중량%의 미디움 체인 트리글리세라이드, 4 내지 90 중량%의 올레일 글레세롤 복합체, 및 1 내지 50 중량%의 계면활성제를 포함하는 것을 특징으로 하는 개선방법.
- [청구항 11] 제10항에 있어서, 상기 탄산-함유 약학 조성물이 0.5 내지 1.5 중량%의 탄산, 20 내지 35 중량%의 미디움 체인 트리글리세라이드, 45 내지 60 중량%의 올레일 글레세롤 복합체, 및 15 내지 25 중량%의 계면활성제를 포함하는 것을 특징으로 하는 개선방법.
- [청구항 12] 제10항에 있어서, 상기 탄산-함유 약학 조성물이 0.8 내지 1.2 중량%의 탄산, 25 내지 30 중량%의 미디움 체인 트리글리세라이드, 50 내지 55 중량%의 올레일 글레세롤 복합체, 및 15 내지 20 중량%의 계면활성제를 포함하는 것을 특징으로 하는 개선방법.

[도1]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2019/008178

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/08(2006.01)i, A61K 47/02(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, A61K 31/337(2006.01)i, A61J 1/06(2006.01)i, A61J 1/14(2006.01)i, B65D 81/24(2006.01)i, B65D 81/20(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/08; A23L 1/29; A23L 1/302; A61J 1/05; A61K 31/215; A61K 31/337; A61K 9/10; A61P 35/00; B65B 3/12; A61K 47/02; A61K 9/00; A61J 1/06; A61J 1/14; B65D 81/24; B65D 81/20

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean utility models and applications for utility models: IPC as above

Japanese utility models and applications for utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: taxane, medium chain triglyceride, oleoyl glycerol complex, surfactant, oral administration, container, head space, content of oxygen

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KR 10-1542364 B1 (DAE HWA PHARMA. CO., LTD.) 07 August 2015 See claims 1-4, 6, 9.	1-12
Y	JP 2010-506802 A (ASEPTIC TECHNOLOGIES S.A.) 04 March 2010 See paragraphs [0011], [0012], [0018]; and claim 8.	1-12
Y	KR 10-1612255 B1 (DAE HWA PHARMA. CO., LTD.) 20 April 2016 See claims 1-3, 6-10.	1-12
A	KR 10-2004-0009015 A (KOREA INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY) 31 January 2004 See the entire document.	1-12
A	JP 2006-136318 A (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY INC.) 01 June 2006 See the entire document.	1-12



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 SEPTEMBER 2019 (27.09.2019)

Date of mailing of the international search report

01 OCTOBER 2019 (01.10.2019)

Name and mailing address of the ISA/KR



Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2019/008178

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-1542364 B1	07/08/2015	CN 106999440 A	01/08/2017
		EP 3213746 A1	06/09/2017
		EP 3213746 A4	27/06/2018
		JP 2017-537976 A	21/12/2017
		JP 6521274 B2	29/05/2019
		US 2017-0312244 A1	02/11/2017
		WO 2016-068457 A1	06/05/2016
JP 2010-506802 A	04/03/2010	EP 2066568 A1	10/06/2009
		EP 2066568 B1	03/10/2012
		US 2008-0072992 A1	27/03/2008
		WO 2008-037699 A1	03/04/2008
KR 10-1612255 B1	20/04/2016	None	
KR 10-2004-0009015 A	31/01/2004	CN 100544714 C	30/09/2009
		CN 1671370 A	21/09/2005
		EP 1545499 A1	29/06/2005
		EP 1545499 A4	18/11/2009
		EP 1545499 B1	20/02/2013
		JP 2005-538090 A	15/12/2005
		JP 4744875 B2	10/08/2011
		KR 10-0533458 B1	07/12/2005
		US 2006-0104999 A1	18/05/2006
		US 8075917 B2	13/12/2011
		WO 2004-009075 A1	29/01/2004
JP 2006-136318 A	01/06/2006	JP 4262710 B2	13/05/2009

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC))

A61K 9/08(2006.01)i, A61K 47/02(2006.01)i, A61K 9/00(2006.01)i, A61K 31/337(2006.01)i, A61J 1/06(2006.01)i, A61J 1/14(2006.01)i, B65D 81/24(2006.01)i, B65D 81/20(2006.01)i

B. 조사된 분야

조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재)

A61K 9/08; A23L 1/29; A23L 1/302; A61J 1/05; A61K 31/215; A61K 31/337; A61K 9/10; A61P 35/00; B65B 3/12; A61K 47/02; A61K 9/00; A61J 1/06; A61J 1/14; B65D 81/24; B65D 81/20

조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌

한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC
일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC

국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우))

eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 탁산 (taxane), 미디움 체인 트리글리세라이드 (medium chain triglyceride), 올릴 글리세롤 복합체 (oleoyl glycerol complex), 계면활성제 (surfactant), 경구용 (oral administration), 용기 (container), 헤드스페이스(head space), 산소농도 (content of oxygen)

C. 관련 문헌

카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항
Y	KR 10-1542364 B1 (대화제약 주식회사) 2015.08.07 청구항 1-4, 6, 9 참조.	1-12
Y	JP 2010-506802 A (ASEPTIC TECHNOLOGIES S.A.) 2010.03.04 단락 [0011], [0012], [0018]; 및 청구항 8 참조.	1-12
Y	KR 10-1612255 B1 (대화제약 주식회사) 2016.04.20 청구항 1-3, 6-10 참조.	1-12
A	KR 10-2004-0009015 A (한국과학기술연구원) 2004.01.31 전체 문헌 참조.	1-12
A	JP 2006-136318 A (OTSUKA PHARMACEUTICAL FACTORY INC.) 2006.06.01 전체 문헌 참조.	1-12

☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다.

☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.

* 인용된 문헌의 특별 카테고리:

- “A” 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 “T” 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌
- “D” 본 국제출원에서 출원인이 인용한 문헌
- “E” 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후 “X” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신규성 또는 진보성이 없는 것으로 본다.
- “L” 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 “Y” 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다.
- 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌
- “O” 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌
- “P” 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 “&” 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌

국제조사의 실제 완료일

2019년 09월 27일 (27.09.2019)

국제조사보고서 발송일

2019년 10월 01일 (01.10.2019)

ISA/KR의 명칭 및 우편주소



대한민국 특허청
(35208) 대전광역시 서구 청사로 189,
4동 (둔산동, 정부대전청사)

팩스 번호 +82-42-481-8578

심사관

이기철

전화번호 +82-42-481-3353



국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-1542364 B1	2015/08/07	CN 106999440 A EP 3213746 A1 EP 3213746 A4 JP 2017-537976 A JP 6521274 B2 US 2017-0312244 A1 WO 2016-068457 A1	2017/08/01 2017/09/06 2018/06/27 2017/12/21 2019/05/29 2017/11/02 2016/05/06
JP 2010-506802 A	2010/03/04	EP 2066568 A1 EP 2066568 B1 US 2008-0072992 A1 WO 2008-037699 A1	2009/06/10 2012/10/03 2008/03/27 2008/04/03
KR 10-1612255 B1	2016/04/20	없음	
KR 10-2004-0009015 A	2004/01/31	CN 100544714 C CN 1671370 A EP 1545499 A1 EP 1545499 A4 EP 1545499 B1 JP 2005-538090 A JP 4744875 B2 KR 10-0533458 B1 US 2006-0104999 A1 US 8075917 B2 WO 2004-009075 A1	2009/09/30 2005/09/21 2005/06/29 2009/11/18 2013/02/20 2005/12/15 2011/08/10 2005/12/07 2006/05/18 2011/12/13 2004/01/29
JP 2006-136318 A	2006/06/01	JP 4262710 B2	2009/05/13