(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[5]
A61K 31/70
A61K 31/71

(45) 공고일자 1992년05월25일
(11) 공고번호 92-0004097

(21) 출원번호 특1988-0008864
(22) 출원일자 1988년07월15일
(65) 공개번호 특1989-0001571
(43) 공개일자 1989년03월27일

(30) 우선권주장 074,190 1987년07월16일 미국(US)
(71) 출원인 브리스톨-마이어즈 스퀴브 컴페니 아이삭 자아코브스키
미합중국 뉴욕주 뉴욕시 파아크 에베뉴 345(우편번호:10154)

(72) 발명자 머레이 아더 카플란
미합중국 뉴욕주 시라큐즈시 글렌코브 로오드 1026(우편번호:13206)
로버트 케빈 페론
미합중국 뉴욕주 리버풀시 톰우드 드라이브 7353(우편번호:1300)
죠셉 발라드 보가더스
미합중국 뉴욕주 시라큐즈시 펜스톡 웨이 8239(우편번호:13104)

(74) 대리인 박장원

심사관 : 이병현 (책자공보 제2783호)

(54) 독소루비신 히드로클로라이드 수용액

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

독소루비신 히드로클로라이드 수용액

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 비 경구 투여용으로 적합한 안정하고 즉석 사용 가능한 독소루비신 히드로클로라이드 수용액에 관한 것이다.

독소루비신(doxorubicin)은 스트렙토마이세스 푸시티우스 버라이어티스 세시우스(Streptomyces peucetius var.caesius)로부터 분리시킨 항종양 항생제이다. 이것은 또한 다우노루비신(daunorubicin)으로부터 화학적 방법에 의해서 합성할 수도 있다.

시판되는 독소루비신의 동결건조시킨 투약형태(아드리아 연구소에 의해 아드리아마이신® 으로 판매되고 있음)는 염산염의 형태로서 10, 20 및 50mg 바이알 중에 락토오스 각 50, 100 및 150mg과 배합시켜 공급되고 있다. 바이알은 염화나트륨 주사액, USP(0.9%), 또는 주사용 멸균수, USP로 재조정시켜 독소루비신 HCl 최종농도 2mg/ml를 얻는다.

사용전 재조성할 필요가 없는 즉시 사용 가능한 독소루비신 HCl의 수용액 투여 형태가 요망되고 있다. 동결 건조제품의 부적당한 재조성은 독소루비신 HCl과 같은 강력한 항종양제의 경우에 있어서, 공수성의 작은 방울("블로우-백")을 형성시킬 수 있는데, 이것은 주사용액 제조시 인체에 해로울 수 있다. 게다가, 동결건조 배합물을 재조성하는데 있어서, 부적당한 양의 희석제가 사용될 수 있거나 바이알의 크기가 다름으로 인해서 부정확한 양의 약물이 사용될 수 있다는 문제점이 항상 존재한다. 마지막으로, 현재의 동결 건조 독소루비신 HCl투여형태의 제조에는 생산원가의 부담이 대단히 크지만 즉석 사용 가능한 용액은 상품가격이 이보다 더 낮을 것으로 기대된다.

즉석 사용 가능한 독소루비신 HCl수용액 형태가 유익한데도 불구하고, 지금까지 이러한 형태의 약제를 구득할 수 없었는데 그 이유는 독소루비신 HCl가 수성계 내에서의 불안정한 특성 때문이다. 아드리아마이신® 의 제조업체는 재조성 동결 건조 용액이 실온에서 단지 24시간, 냉장(4℃)하에서는 단지 48시간 동안만 안정하다는 것을 지적하고 있다.

호프만외 공동 연구자는[Am.J.Hosp.Pharm.36 : 1536-1538, 1978]에서 독소루비신 HCl의 재조성 용액이 4℃로 냉장시켰을 때에는 6개월까지 안정(효력상실 ≤ 10%)하다고 보고하였다. 켓첨외 공동연구자는 [Am.J.Intrav.Ther.Clin.Nutri.8 : 15-18, 1981]에서 0.9% NaCl중의 독소루비신 HCl의 재조성 용액이 실온에서 또는 5℃에서 7일간 안정하게 유지된다고 지적하였다. 재조성 독소루비신 HCl이 4℃에서 6개월까지 충분히 안정하다는 이러한 지적들에도 불구하고, 이것은 상업적인 즉석 사용가능한 투여 형태로는 여전히 바람직스럽지 못하다. 쟌센외 공동연구자는 [Int.J.Pharmaceutics 23 : 1-11,

1985]에서 독소루비신 HCl이 pH 4(pH를 조절하기 위해 HCl을 사용한 트리스 또는 완충액)에서 최대의 안정성을 보였다고 보고하였다. 푸치키안외 공동연구자는[Am.J.Hosp.Pharm.38 : 483-486, 1981]에서 독소루비신 HCl의 안정성이 pH 의존성이며 최적 안정성은 재조성 용매가 pH~4.5인 5% 덱스트로스 주사제, USP인 경우에 얻어짐을 시사하였다.

영국 특허출원 제 2,178,311A호에는 즉석 사용 가능한 독소루비신 HCl수용액에 대해 기재되어 있다. 그러나, 영국 특허출원 제 2,178,311A호의 용액과 비교했을때 상승된 온도(예컨대 37℃)에서 예기치 않게 안정성을 향상시키는 것으로 밝혀진 α-토코페롤, 나트륨 포름알데히드 비설파이트 및 3차-부틸히드로퀴논과 같은 항산화제를 사용하는 것에 대해서는 기재되어 있지 않다.

본 발명의 목적은 4℃에서 적어도 2년간, 37℃에서는 적어도 1개월간 안정한(효력상실 ≦ 10%) 즉석 사용 가능한 독소루비신 HCl수용액을 제공하는데 있다.

본 발명은 독소루비신 히드로클로라이드, 용액의 pH를 약 3-4로 조절하는데 필요한 양의 구연산, 나트륨 포름알데히드 비설파이트, α-토코페롤 및 3차-부틸히드로퀴논 중에서 선택한 항산화제 0.1-2mg/ml 및 물을 함유하는비경구 투여용으로 적합한 밀봉용기 중에서의 안정한 즉석 사용가능한 멸균 용액을 밀봉용기중에 제공한다.

본 발명은 비 경구 투여용으로 적합한 안정하고 즉석 사용가능한 독소루비신 HCl에 관한 것이다. 독소루비신 HCl 농도는 2-20mg/ml로 할 수 있으나 2-5mg/ml의 농도가 적합하며 2mg/ml인것이 가장 바람직하다.

용액의 중요한 한가지 요소는 장기간 안정성을 유지시키기 위하여 pH 범위를 pH 3-4로 조절하여야 된다는 것이다. 이 범위의 pH를 얻기 위하여 여러 종류의 산을 사용할 수 있으나, 본 발명자들은 구연산을 사용했을때 최적 안정성을 갖는다는 것을 발견하였으며 이것은 구연산이 pH 조절 뿐 아니라 금속 킬레이트화제로도 작용하기 때문이다. 용액의 pH를 약 3-4로 조절하는데 필요한 양의 구연산을 사용한다. 일반적으로 구연산의 농도를 약 0.2mg/ml로 하면 이 범위의 pH를 얻을 수 있다.

특히 생산물의 유통기간 중 어느 시기 예컨대, 선적중에 일어날 수 있는 온도의 상승시에, 수용액의 최적 안정성을 유지시키기 위해서는 특정 항산화제를 사용할 필요가 있다. 본 발명자들은 3차-부틸히드로퀴논(TBHQ), 나트륨 포름알데히드 비설파이트, 부틸화시킨 히드록시 아니솔(BHA), 부틸화시킨 히드록시 톨루엔(BHT), 나트륨 비설파이트, α-토코페롤 및 프로필 갈레이트 등 여러가지 항산화제에 대하여 시험하였다.

오직, 3차-부틸히드로퀴논, α-토코페롤 및 나트륨 포름알데히드 비설파이트만이 4℃에서 뿐 아니라 상승된 온도에서도 요구되는 안정성을 나타내었다. 일반적으로 3차-부틸히드로퀴논, α-토코페롤 또는 나트륨 포름알데히드 비설파이트를 0.1-2mg/ml의 양으로 사용한다. 항산화제의 바람직한 농도는 약 0.5-1mg/ml이며, 1mg/ml인 것이 가장 바람직하다.

본 발명자들의 연구결과 초산 및 구연산 완충액과 같은 완충액의 사용은 용액의 안정성에 해로운 영향을 미치며 트윈-30과 같은 계면활성제는 안정성을 항상시키지 않은 것으로 나타났다.

광분해 및 용기벽으로의 흡수에 의한 독소루비신 HCl용액의 효력 상실에 대한 보고에도 불구하고, 본 발명자들은 본 발명의 용액의 용기흡수 또는 광민감성에 기인하는 심각한 효력 상실의 기미를 발견하지 못했다. 유리제 바이알이 용기로 사용될 수 있으며, 다른 한편, 예비측정한 부피의 피하 주사기에 용액을 충전시켜 주시시킬 수 있는 즉석 사용 가능한 용액을 제공할 수도 있다.

본 발명자들은 또한 바이알을 밀봉하기 전에 배합물이 충전된 바이알을 질소 정화시키고 물을 탈기(예컨대 배합에 앞서 끓이거나/또는 진공상태로하여)시키면 최적 안정성에 기여하고 바람직하다는 것도 발견했다. 본 발명의 용액엔 질소정화가 특히 바람직하다.

안정하고 즉석 사용가능한 독소루비신 HCl수용액의 예로서 독소루비신 HCl 2.0mg/ml, 구연산(무수) 0.2mg/ml, TBHQ 1.0 mg/ml 및 무산소-멸균수를 타입 I 플린트유리병에 담는 것을 들 수있다. 바이알은 질소로 정화시킨다음 적합한 테프론 피복마개로 밀봉한다. 다른한편, 항산화제로서 나트륨 포름알데히드 비설파이트 또는 α-토코페롤 1mg/ml을 사용할 수 있다. 독소루비신 HCl을 더 큰 농도로 함유하는 바이알도 유사한 방식으로 제조할 수 있다.

상승된 온도에서의 안정성에 관한 연구결과 본 발명의 즉석 사용 가능한 수용액이 4℃에서 적어도 2년, 37℃에서는 적어도 1개월, 그리고 25℃에서도 적어도 6개월의 저장기간(효력상실 ≦ 10%)을 가지는 것으로 나타났다.

본 발명의 즉석 사용 가능한 용액은 현재의 재조성 동결 건조투여 형태와 동일한 방식으로 종양 치료에 이용된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

독소루비신 히드로클로라이드 2-5mg/ml, 용액의 pH를 3-4로 조절하는데 필요한 양의 구연산과 α-토코페롤, 나트륨 포름알데히드 비설파이트 및 3차-부틸히드로퀴논 중에서 선택한 항산화제 0.1-2mg/ml 및 물을 함유하는 밀봉 용기중의 안정하고 멸균된 즉석 비경구투여용 용액의 항종양 항생제 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 탈기시킨 물이 사용되고 용기를 밀봉하기 전에 용액을 질소 정화시킨 항종양 항생제 조성물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 항산화제가 나트륨 포름알데히드 비설파이트인 항종양 항생제 조성물.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 항산화제가 3차-부틸히드로퀴논인 항종양 항생제 조성물.

청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 항산화제가 α-토코페롤인 항종양 항생제 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 용기를 밀봉하기전 질소정화시킨 용액 1㎖ 당 독소루비신 히드로클로라이드 약 2㎎, 구연산 약 0.2㎎, 3차-부틸히드로퀴논 약 1㎎ 및 탈기시킨 물 충분량을 함유하는 항종양 항생제 조성물.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 용기를 밀봉시키기 전에 질소정화시킨 용액 1㎖당 독소루비신 히드로클로라이드 약 2㎎, 구연산 약 0.2㎎, 나트륨 포름알데히드 비설파이트 약 1㎎ 및 탈기시킨 물 충분량을 함유하는 항종양 항생제 조성물.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 용기를 밀봉시키기 전에 질소정화시킨 용액 1㎖당 독소루비신 히드로클로라이드 약 2㎎, 구연산 약 0.2㎎, α-토코페롤 약 1㎎ 및 탈기시킨 물 충분량을 함유하는 항종양 항생제 조성물.