

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2016 년 11 월 3 일 (03.11.2016)



(10) 국제공개번호
WO 2016/175586 A2

- (51) 국제특허분류:
A61K 31/439 (2006.01) A61K 31/47 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)
- (21) 국제출원번호: PCT/KR2016/004475
- (22) 국제출원일: 2016 년 4 월 28 일 (28.04.2016)
- (25) 출원언어: 한국어
- (26) 공개언어: 한국어
- (30) 우선권정보:
10-2015-0060163 2015 년 4 월 29 일 (29.04.2015) KR
- (71) 출원인: 주식회사 삼양바이오팜 (SAMYANG BIO-PHARMACEUTICALS CORPORATION) [KR/KR];
03129 서울시 종로구 종로 33 길 31, Seoul (KR).
- (72) 발명자: 윤혜정 (YOON, Hye-Jeong); 35314 대전시 서구 갈마로 262, 120 동 1106 호, Daejeon (KR). 이상준 (LEE, Sang-Jun); 35216 대전시 서구 청사로 65, 108 동 1006 호, Daejeon (KR). 이동호 (LEE, Dong-Ho); 34190 대전시 유성구 봉명로 93, 601 동 1804 호, Daejeon (KR).
- (74) 대리인: 유미특허법인 (YOU ME PATENT AND LAW FIRM); 06134 서울시 강남구 테헤란로 115, 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, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, 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 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, 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:

- 국제조사보고서 없이 공개하며 보고서 접수 후 이를 별도 공개함 (규칙 48.2(g))

(54) Title: PHARMACEUTICAL PACKAGE

(54) 발명의 명칭 : 약제학적 패키지

(57) Abstract: Provided are: a pharmaceutical package of palonosetron, comprising a pharmaceutically acceptable container, of which the elution amount of zinc (Zn) is maintained at 50 ppb or less; and a method for increasing storage stability.

(57) 요약서: 아연 (Zn) 용출량이 50 ppb 이하로 유지되는 약제학적으로 허용가능한 용기를 포함하는 팔로노세트론의 약제학적 패키지 및 보관 안정성 증가 방법이 제공된다.



WO 2016/175586 A2

【명세서】

【발명의 명칭】

약제학적 패키지

【기술분야】

- 5 본 발명은 팔로노세트론(palonosetron)을 포함하는 약제학적 패키지 및 이를 이용하여 팔로노세트론의 보관 안정성을 향상시키는 방법에 관한 것이다.

【배경기술】

- 시스플라틴을 비롯한 암치료용 화학요법제의 투여 시, 대부분 오심과
- 10 구토가 동반된다. 시스플라틴을 투약하면, 1 내지 2 시간부터 구토가 시작되는 즉발성 구토가 시작되고, 18 내지 24시간에서 가라앉은 후, 다시 구토가 진행되면서 48 내지 71시간 정도에 구토 상태가 최고조에 달하는 후속성 구토가 나타난다. 또한, 오심 및 구토는 마취 및 수술 과정 후에 가장 흔하게 나타난다. 수술 후 구토는 탈수, 전해질 불균형, 위 헤르니아
- 15 형성(gastric herniation), 상처 파열, 식도루(esophageal tears), 근육 피로 등과 같은 심각한 부작용을 야기할 수 있으며, 환자들에게 추가 수술에 대한 불안감을 증가시킨다. 일반적으로, 수술 후 구토는 수술 24시간 내에 발생하며 25 내지 40%의 수술환자에게서 나타난다.

- 한편, 5-HT₃(5-하이드록시트리프트아민) 수용체 길항제에 의해 5-HT₃
- 20 수용체와 관련된 대뇌의 기능을 길항 작용하게 함으로써 구토를 치료할 수 있다. 1세대 5-HT₃ 길항제로 분류되는 온단세트론이나 그라니세트론은 즉발성 구토에는 효과가 좋으나 후속성 구토 예방에는 효과가 적다. 따라서 화학치료 또는 방사선 치료를 시작하기 직전에 5-HT₃ 수용체 길항제를 정맥 주사로 한번 또는 그 이상 투여하여야 하며, 그 이후에도 후속성 구토를
- 25 억제하기 위하여 5-HT₃ 수용체 길항제를 정제나 엘릭실제와 같은 경구제로 지속적으로 투여하여야 하는 문제가 있다. 또한 일부 항암 화학요법제는 단 한번의 투여에 의해서도 일정기간 이상 구토를 유발하기 때문에, 구토의 위험이 실제적으로 가라앉을 때까지 매일 5-HT₃ 수용체 길항제를 투여하여야 한다.

- 30 미국 특허 제5,202,333호에서 팔로노세트론과 같은 가교된 이환성

아민 치환체(Bridged bicyclic amine substituent)를 포함하는 삼환계 5-HT₃ 수용체 길항제를 포함한 정맥주사용 조성물을 개시하고 있다. 이 문헌에서는 상기 삼환계 5-HT₃ 수용체 길항제의 일반적 투여량을 체중 1kg당 1ng 내지 1mg, 바람직하게는 10 내지 100,000ng의 범위로 개시하고 있다. 이

- 5 특허에서 팔로노세트론 염산염, 텍스트로즈일수화물, 구연산일수화물, 수산화나트륨과 주사용수로 구성된 조성물을 개시하고 있으나, 약학적으로 유용한 보관 안정성을 확보하지 못하였다는 문제점이 있다.

- 팔로노세트론 염산염은 현재 ALOXI[®]라는 상품명으로 판매되고 있다. 이 제품은 일회 투여용 정맥 주사용 액제로서, 1 바이알당 5ml 또는 1.5ml이
- 10 담겨있다. 각 5ml 바이알은 팔로노세트론 0.25mg, 만니톨 207.5mg, 구연산 완충제, 및 다이소듐이디티에이를 포함하고 있으며, 1.5ml 바이알은 팔로노세트론 0.075mg, 만니톨 83mg, 구연산완충제, 및 다이소듐이디티에이를 포함하고 있다. 한국특허 제10-1113084호 및 제10-1113087호에서 팔로노세트론, 만니톨, 시트레이트 버퍼 및
- 15 킬레이팅제로서 0.005 내지 1.0mg/ml 의 EDTA(ethylenediaminetetraacetic acid)를 포함하고 pH 4 내지 6인 약학적으로 안정한 조성물을 개시하고 있다. 상기 문헌에는 팔로노세트론을 포함하는 약제학적 조성물은 안정성 확보를 위해 킬레이팅제로서 다이소듐이디티에이 또는 EDTA를 포함하고 있다. EDTA는 혈류로부터 납, 카드뮴, 수은과 같은 중금속을 포함한 독소를
- 20 배출시킴으로써 급만성 납중독을 치료하는데 사용되고 있다(킬레이션 요법; chelation therapy). EDTA 킬레이션 요법은 미국 FDA에 의해 납 및 중금속 중독에 대한 치료법으로 승인되어 있으며, 고칼슘혈증의 응급 치료 및 디기탈리스(Digitalis) 독성과 연관된 심실 부정맥의 조절을 위해 사용되고 있다. 그러나 EDTA는 가장 일반적인 부작용으로 주사부위에 작열감(burning
- 25 sensation)을 유발할 뿐만 아니라, 일부 사람들은 EDTA에 대해 알러지 반응을 나타낼 수 있다. 그 밖에도 심각한 부작용으로는 저혈당, 칼슘농도 감소, 두통, 구역, 저혈압, 신부전, 기관손상, 불규칙한 심장박동, 발작 또는 심지어 사망까지 보고된 바 있다.

- 따라서, 팔로노세트론을 포함한 조성물이 약학적으로 유효하게
- 30 적용되기 위해서는 팔로노세트론의 안정성을 향상시켜 약학적으로 사용

가능한 기간을 확보할 수 있어야 한다. 그러므로 약학적으로 유효한 보관 안정성을 확보한 팔로노세트론 제제의 개발은 여전히 요구된다.

【발명의 상세한 설명】

【기술적 과제】

- 5 본 발명의 목적은 팔로노세트론의 안정성을 증가시킨 약제학적 패키지를 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 목적은 다이소튴이디티에이 등과 같은 킬레이팅제를 포함하지 않으면서 팔로노세트론의 안정성을 증가시킨 약제학적 패키지를 제공하는 것이다.

- 10 본 발명의 또 다른 목적은 상기 약제학적 패키지를 사용하여 팔로노세트론의 보관 안정성을 향상시키는 방법을 제공하는 것이다.

【기술적 해결방법】

상기와 같은 목적을 달성하기 위한 하나의 양태로서, 본 발명은 팔로노세트론 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는

- 15 약제학적 조성물, 및
아연(Zn) 용출량이 50 ppb(part per billion) 이하로 유지되는 약제학적으로 허용되는 용기:

를 포함하는, 팔로노세트론의 약제학적 패키지를 제공한다.

- 20 상기 약제학적으로 허용되는 용기는 칼슘(Ca) 용출량이 30 ppb 이하인 것일 수 있다.

상기 조성물은 약제학적으로 허용되는 수성 담체를 추가로 포함하는 것일 수 있다.

상기 조성물은 팔로노세트론 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 팔로노세트론으로서 0.01 내지 0.5 mg/ml 농도로 포함하는 것일 수 있다.

- 25 상기 조성물은 완충제, 등장화제 또는 이들의 혼합물을 추가로 포함하는 것일 수 있다. 상기 완충제는 구연산 및 구연산나트륨이고/거나, 등장화제는 만니톨, 락토오스, 덱스트로오스 및 트리할로오스로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상일 수 있다.

상기 조성물의 pH는 4 내지 6일 수 있다.

- 30 상기 조성물은 EDTA 또는 그의 염을 포함하지 않는 것일 수 있다.

상기 조성물은 멸균된 주사 제제 형태일 수 있다.

상기 약제학적으로 허용되는 용기는 유리 또는 플라스틱, 예를 들어, 바이알 또는 앰플일 수 있다.

상기 약제학적으로 허용되는 용기는 3 내지 5ml 용량의 것일 수
5 있다.

또 다른 하나의 양태로서, 본 발명은 팔로노세트론(palonosetron) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 약제학적으로 허용되는 용기에 투입하는 단계를 포함하고,

상기 약제학적으로 허용되는 용기는 아연(Zn) 용출량이 50 ppb
10 이하로 유지되는 것을 특징으로 하는, 팔로노세트론의 보관 안정성 증가 방법을 제공한다.

상기 보관 안정성 증가 방법은, 팔로노세트론 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 보관 안정성을 24개월 이상 유지하는 것일 수 있다.

15 【유리한 효과】

본 발명의 팔로노세트론 및/또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 패키지는, 약제학적으로 유의한 안정성을 확보하여 장기간 보관이 가능하며, 사후 멸균이 허용되는 팔로노세트론의 제제를 제공할 수 있으며, 다이소듐이디티에이 등과 같은 킬레이팅제를 포함하지
20 않으면서 팔로노세트론의 안정성을 증가시킨 액상 약제학적 조성물의 패키지를 제공할 수 있다.

【발명의 실시를 위한 최선의 형태】

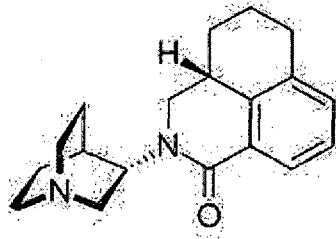
이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

본 발명의 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 유효성분으로서
25 팔로노세트론 및 그의 약제학적으로 허용되는 염들로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상을 포함하는 것이다.

팔로노세트론은 삼환계 5-HT₃ 수용체 길항제로서 항구토제로서 사용되며, 오심 및/또는 구토에 대하여 예방 및/또는 치료 효과를 갖는다. 특히, 팔로노세트론은 수술 후, 항암치료 후, 방사선 치료 후 발생하는
30 구토에 대한 항구토제로서 유용하다. 팔로노세트론의 화학명은

(3a*S*)-2-[(3*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1*H*-benz[*de*]isoquinolin-1-one (C₁₉H₂₄N₂O)이고, 분자량은 296.407 g/mol이며, 다음과 같이 화학식 1로 나타내어지는 구조를 갖는다.

[화학식 1]



5

이 중에서 팔로노세트론 염산염은 화학명이

(3a*S*)-2-[(*S*)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-yl]-2,3,3a,4,5,6-hexahydro-1-oxo-1*H*-benz[*de*]isoquinoline hydrochloride (C₁₉H₂₄N₂O·HCl)이고, 분자량이 332.87 g/mol이다.

상기 팔로노세트론 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 2세대

- 10 5-HT₃ 길항제로 분류되며, 반감기가 40시간 이상이고, 5-HT₃ 수용체에 장시간 결합하여 보다 장시간 효과를 발휘할 수 있기 때문에, 후속성 구토 억제 효과가 다른 1세대 5-HT₃ 수용체 길항제 보다 10배 가량 우수하다. 세포 독성 항암제 등과 같은 화학 요법제 투여, 방사선 치료, 및/또는 외과 수술 후 동반되는 오심 및/또는 구토의 예방 및/또는 치료에 효과적으로
- 15 적용 가능하다.

그러나, 팔로노세트론은 액상 매질에서 빛이나 산소 등에 의해 쉽게 산화되어 분해되므로 안정성이 매우 취약하여 약물의 안정성을 확보할 필요가 있다. 특히, 산화반응은 액상 매질에 존재하는 중금속에 의해 더욱 촉진되는 것으로 알려져 있다. 상기 중금속은 팔로노세트론 자체에

20 포함되어 있을 수도 있고, 액상 제제의 제조과정에서 첨가되는 완충제 및 등장화제 등의 부형제로부터 혼입될 수 있으며, 용해, 충전 및 포장 등의 제조 공정에서도 혼입될 수 있다.

- 따라서, 유효성분인 팔로노세트론의 산화 반응 및/또는 미량의 중금속에 의한 산화 반응 촉진을 효과적으로 방지하기 위해 미량의
- 25 중금속을 제거하거나 혼입을 방지할 필요성이 있다.

본 발명의 일 구현예에 따르면, 팔로노세트론 함유 약제학적

조성물은 킬레이팅제를 포함하지 않으면서도 장기간 안정하게 보관이 가능하며, 예를 들면, 실온에서 2년 이상 안정한 상태로 유지될 수 있다. 구체적으로, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 25℃에서 24개월 보관시 팔로노세트론 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 예를 들면 팔로노세트론 5 염산염의 함량이 제조시 초기 함량의 95 중량% 내지 100 중량%로 유지되는 보관 안정성을 가질 수 있다.

본 발명의 일 구현예에서, 약제학적 조성물은 활성성분으로 팔로노세트론 및 그의 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상과, 약제학적으로 허용되는 수성 담체 및/또는 완충제, 10 등장화제 또는 이들의 혼합물을 포함할 수 있다.

본 발명에 일 예에서, 소망하는 효과를 유효하게 발휘하기 위하여, 유효성분인 팔로노세트론의 농도는 0.01mg/ml 내지 0.5mg/ml, 0.03mg/ml 내지 0.2mg/ml, 0.04mg/ml 내지 0.07mg/ml, 또는 약 0.05mg/ml 정도일 수 있다.

팔로노세트론의 약제학적으로 허용되는 염은 약제학적으로 허용될 수 15 있는 염 및 바람직한 약리활성을 가지는 염으로서 염산, 브롬산, 황산, 질산, 인산 등과 같은 무기산으로 형성된 부가염; 또는 아세트산, 프로피온산, 헥사노산, 헵타노산, 사이클로펜탄프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 락트산, 말론산, 숙신산, 말산, 말레산, 푸말산, 타르타르산, 구연산, 벤조산, o-(4-하이드록시벤조일)벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 20 1,2-에탄디설폰산, 2-하이드록시에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-클로로벤젠설폰산, 2-나프탈렌설폰산, p-톨루엔설폰산, 캄포르설폰산, 4-메틸바이사이클로 [2.2.2] 옥트-2-엔-1-카르복실산, 글루코헵톤산, 4,4'-메틸렌비스(3-하이드록시-2-엔-1-카르복실산), 3-페닐프로피온산, 트리메틸아세트산, 3차 부틸아세트산, 라우릴 황산, 글루콘산, 글루탐산, 25 하이드록시나프토산, 살리실산, 스테아르산, 무콘산 등과 같은 유기산으로 형성된 부가염을 포함한다.

본 발명에 따른 약제학적 조성물의 pH는 4 내지 6, 바람직하게는 4.5 내지 5.5, 예를 들면 5일 수 있다. 상기 조성물의 pH 범위를 보다 안정하게 유지하기 위하여, 구연산 및 구연산의 염 등과 같은 유기산 완충제를 이용할 30 수 있다. 상기 완충제는 완충능이 우수한 유기산 완충제일 수 있으며, 상기

완충제의 함량은 구연산 완충제를 사용하는 경우, 전체 약제학적 조성물 기준으로 10mM 내지 100mM 정도일 수 있다. 구연산 완충액은 전체 약제학적 조성물 기준으로 바람직하게는 10 내지 40mM, 보다 바람직하게는 15 내지 30mM로 사용될 수 있다.

- 5 상기 등장화제는 만니톨, 락토오스, 덱스트로오스 및 트리할로오스로 이루어진 군에서 선택된 1종 이상일 수 있으며, 바람직하게는 만니톨이다. 구체적으로, 상기 등장화제를 만니톨을 사용하는 경우, 전체 약제학적 조성물 기준으로 10 내지 80 mg/ml, 바람직하게는 20 내지 60 mg/ml, 보다 바람직하게는 40 내지 45 mg/ml로 포함될 수 있다.
- 10 본 발명에 따른 팔로노세트론 함유 약제학적 조성물은 경구 또는 비경구 투여를 위한 다양한 형태로 제제화되어 약제학적 패키지에 포함될 수 있다. 구체예에서, 상기 약제학적 조성물은 경구, 정맥내, 근육내, 경피, 비강내, 피하, 또는 국소적 투여를 위한 다양한 액상 제형으로 제제화 가능하며, 액체 형태뿐 아니라, 동결건조된 형태로도 제제화될 수 있다.
- 15 일반적으로 주사제 제조에 사용되는 주사용수를 사용하여 최종 용적을 맞추고 최종 멸균 과정을 거친 무균(멸균) 주사용 제형, 예컨대 무균 정맥 주사용 제형으로 제제화될 수 있다. 다른 예에서, 상기 주사용 제형은 용액 주사제뿐 아니라 동결건조된 제형일 수 있으나, 이에 제한되지 않는다. 상기 액상 약제학적 조성물의 동결건조된 제형은 액상 약제학적 조성물에서 수성 매질이 제거된 형태로, 상기한 팔로노세트론 함유 약제학적 조성물과 동일 또는 동등한 범위의 조성을 갖는 것일 수 있다.

두 가지 제제 모두 정맥주사하기 위해 액상으로 조제되어야 하므로 액상조제 후에도 충분한 시간 동안 안정성을 유지하는 장점이 있다.

- 25 본 발명에 따른 약제학적 패키지에 포함되는 약제학적으로 허용되는 용기는 약제학적으로 허용되는 1차 포장용기이며, 예를 들면 보관 기간 동안 용기로부터 중금속이 용출량이 제한되는 플라스틱 용기, 실리콘 등으로 표면처리된 유리 용기 및 중금속 용출량이 제한된 유리용기를 사용하는 것이 바람직하며, 밀봉을 위해 고무마개가 필요한 경우도 이 조건에 적합한 것이 바람직하다. 본 발명의 일 예는 약제학적으로 허용되는 1차
- 30

포장용기로서 아연(Zn) 용출량이 50 ppb 이하로 유지되는 용기를 사용하는 것을 특징으로 한다. 상기 아연 용출량은 바람직하게는 30 ppb 이하, 보다 바람직하게는 15 ppb 이하일 수 있다. 특히, 아연 용출량은 13.22 ppb 이하, 보다 특히 0.26 ppb 이하일 수 있다.

- 5 아울러, 상기 약제학적으로 허용되는 용기는 칼슘(Ca) 용출량이 30 ppb 이하일 수 있고, 바람직하게는 10 ppb 이하, 보다 바람직하게는 3 ppb 이하일 수 있다.

본 발명의 일 실시예에서, EDTANa를 제외한 팔로노세트론 액상 주사제 조성물을 Wheaton사 바이알에 충전하여 밀봉, 차광하여 60℃에서
10 6개월 안정성 시험을 실시한 결과 제품의 기준에 적합함을 확인하였다.

- 국내에서 시판 중인 여러 제조사의 타입 1 유리 바이알(type 1 glass vial)의 전형원소 용출을 확인한 결과 제조사에 따라 차이가 있음을 확인하였다. 주사제 바이알 시험법(유럽약전)중 알칼리 용출 시험항의 검체 처리방법에 준하여 처리하여 얻어진 용출액이 담긴 바이알을 약 3개월간
15 보관 후 ICP-MS로 분석한 결과 제조사에 따라 특히 Zn의 용출량이 유의하게 차이를 보였다. 구체적으로, Wheaton사의 5ml 바이알로부터의 용출량은 0.26 ppb에 불과했으나 휴베나사 바이알로부터의 용출량은 315.87 ppb 였으며 이는 안정성 시험에서 Wheaton사 유리 바이알을 1차 포장재로 선택했을 때 안정성이 더 확보되는 결과와 연관되는 것으로 생각되었다.
- 20 동신관 바이알의 경우 느린 가공법(제조사에 따르면)에 의해 제조된 EP 규격품과 일반 가공법(제조사에 따르면)에 의해 제조된 KP 규격품의 Zn 용출량이 각각 88 ppb, 157 ppb 였으며, 이 결과로부터 바이알 제조 공정이 불순물 용출에 미치는 영향이 비교적 큰 것으로 생각할 수 있었다.

- 본 발명의 일 예에 따르면, 약제학적으로 적합한 1차 포장용기로서
25 유리 튜빙 바이알(tubing vial)을 사용할 수 있다.

- 유리는 투명한 보로실리케이트 유리, 특히 저팽창성 보로실리케이트 유리(low-expansion borosilicate glass)로서, ASTM 타입 1, 클래스 A, USP 타입 1 파우더드 글래스(USP Type 1 Powdered Glass), USP 아세닉(USP Arsenic), EP 타입 1 글래스 그레인즈(테스트 B)(EP Type 1 Glass Grains(Test B))와 EP
30 아세닉(EP Arsenic)의 조건을 만족시키는 것일 수 있다.

유리는 $\text{SiO}_2 \geq 80\%$, 예를 들어 80~85%; $\text{Al}_2\text{O}_3 \leq 5\%$, 예를 들어 1~5%; $\text{Na}_2\text{O} + \text{K}_2\text{O} \leq 5\%$, 예를 들어 1~5%; $\text{CaO} + \text{MgO} < 0.2\%$, 예를 들어 0% 초과 0.2% 미만; $\text{B}_2\text{O}_3 \geq 10\%$, 예를 들어 10~15%; $\text{Fe}_2\text{O}_3 < 0.1\%$, 예를 들어 0% 초과 0.1% 미만을 포함하고, BaO, ZnO, MnO_2 , TiO_2 , SO_3 는 포함하지 않는 것일 수 있다. 예를 들어, SiO_2 81%, Al_2O_3 2%, $\text{Na}_2\text{O} + \text{K}_2\text{O}$ 4%, $\text{CaO} + \text{MgO} < 0.2\%$, B_2O_3 13%, $\text{Fe}_2\text{O}_3 < 0.1\%$ 를 포함하고, BaO, ZnO, MnO_2 , TiO_2 , SO_3 는 포함하지 않는 것일 수 있다.

유리는 변형점(strain point) 510 °C 미만, 바람직하게는 500 °C 이상 510 °C 미만, 가장 바람직하게는 505 °C; 어닐링점(annealing point) 550~570 °C, 바람직하게는 555~565 °C, 가장 바람직하게는 560 °C; 연화점(softening point) 800~900 °C, 바람직하게는 800~850 °C, 가장 바람직하게는 820 °C; 팽창 선형지수(0-300 °C)(linear coefficient of expansion(0-300 °C)) $30\sim40 \times 10^{-7}$, 바람직하게는 $30\sim35 \times 10^{-7}$, 가장 바람직하게는 33×10^{-7} ; 및 밀도 $2.2\sim2.3 \text{ g/cm}^3$, 바람직하게는 $2.2\sim2.25 \text{ g/cm}^3$, 가장 바람직하게는 2.22 g/cm^3 일 수 있다.

본 발명에 따른 약제학적 패키지는 예를 들어, 바이알 또는 앰플의 형태로 상기 팔로노세트론 등을 포함하는 약제학적 조성물을 충전 및 밀봉한 상태로 사용시까지 보관 및/또는 유통될 수 있다. 상기 보관은 무균(멸균) 환경 (예컨대 무균실)에서 수행되는 것일 수 있다. 상기 바이알 또는 앰플은 직사광선에 의한 광화학반응 및 이에 의한 유효성분의 분해 및/또는 변성을 방지하기 위하여 갈색 용기를 사용하거나 암소에 보관할 수 있다. 예컨대, 상기 약제학적 조성물이 무균 주사용 제형으로 제제화된 것인 경우, 유리 또는 플라스틱 재질의 바이알 또는 앰플에 충전 및 밀봉한 상태로 무균(멸균) 환경 (예컨대 무균실)에서 보관 및/또는 유통될 수 있다. 또한, 직사광선에 의한 광화학반응을 방지하기 위하여 갈색 용기를 사용하거나 암소에 보관할 수 있으며, 사후 멸균이 허용된다.

【발명의 실시를 위한 형태】

다음의 실시예에 의하여 본 발명을 더욱 상세히 설명하겠으나, 이는 본 발명을 예시하기 위한 것일 뿐이며, 본 발명이 다음의 실시예로 한정되는 것은 아니다.

30 실시예 1: 1차 포장재에 따른 팔로노세트론 염산염 수용액의 안정성

평가

- EDTANa을 제외한 팔로세트론 염산염 수용액 조성물을 하기 표 1과 같이 제조하여 60℃에서 보관하였다. 팔로노세트론 염산염 원료(Emcure사)의 유연물질 분석법에 따라 실시하였으며 부분입체 이성질체(Diastereomer)를
- 5 제외한 전체 유연물질들의 총합으로 확인하였다.

1) 검체

【표 1】 팔로노세트론 염산염 수용액 조성물의 조성
이 약 1 ml 중

성분	분량
팔로노세트론 염산염	0.056mg
D-만니톨	41.5mg
구연산나트륨	3.7mg
구연산 일수화물	1.56mg
주사용수	1ml

10 2) 보관조건 및 기간

고무전과 알루미늄 셀로 밀봉 후 차광, 60℃ 하에서 2주간 정치하였다.

3) 분석 방법

하기의 시험방법에 따라 HPLC로 분석하였다.

15 가) 완충용액 조제

- 인산이수소나트륨(Sodium dihydrogen orthophosphate) 3.1 g와 트리에틸아민 (Triethylamine) 2.5 mL을 정확하게 측량하여 1000 mL 용량플라스크에 옮기고 정제수로 녹인 후 표선을 맞추었다. 이 용액을 인산으로 pH 7.0 ± 0.05 로 조정하였다. pH 측정 전에 pH 미터기는 1) 6.00 과
- 20 2) 8.00의 표준완충용액으로 보정하였다. 0.45 μ m 여과지를 이용하여 여과하고 탈기하였다.

나) 이동상 A 조제

조제된 완충용액을 이동상 A로 이용하였다.

다) 이동상 B 조제

아세토니트릴을 이동상 B로 이용하였다.

* 주의: 이동상을 조제하고 16시간 이내에 사용하였다.

라) 희석액

완충용액과 아세토니트릴을 50:50(부피비율)으로 균일하게 혼합한

5 용액

마) 크로마토그래피 조건

컬럼: 150 mm×4.6 mm, 5 μ m, Intersil C8 또는 이와 동등한 컬럼

컬럼유속: 1.0 mL/min

검출기: UV 파장: 210 nm

10 주입량: 20 μ l

컬럼온도: 40℃

분석시간: 45분

마) 기울기 용리 프로그램

15 【표 2】

시간(분)	이동상 A (%)	이동상 B(%)
0.01	80	20
2.0	80	20
25.0	65	35
35.0	65	35
37.0	80	20
45.0	80	20

바) 총 미확인 유연물질의 양(%)

= 검체의 미확인 유연물질 각각의 피크 면적의 합

÷ 검체의 팔로노세트론 피크의 면적 × 100

20 4) 안정성 시험 결과

다음 표에서 보이는 바와 같이 EDTANa를 제외한 조성물 용액을

W사와 H사에서 공급하는 투명한 유리 바이알 및 Daikyo사에서 제공하는 플라스틱 바이알(CD)을 1차 포장재로 선택하여 충전하여 밀봉하였다.

60℃에서 2주 보관한 후 총 미확인 유연물질의 양을 확인한 결과 W사 포장재 사용시 0.1~0.3% 이었으며, 타사의 포장재에서보다 더욱

5 안정함을 확인하였다.

【표 3】 총 미확인 유연물질의 양(%)

제조사/검체	W사	H사	Daikyo사(CD)
제조직후	0.1%	N.D.	0.1%
60℃/2주 보관 후	0.3%	3.2%	1.6%

(W사: Wheaton사, H사: 휴베나)

실시예 2: 1차 포장재(유리 바이알)의 전형원소 용출 확인

10 위 실험결과에 따라 1차 포장재로 W사의 바이알을 선택하였다. 본 제품의 제조 공정 중 스팀 멸균이 포함되어 있으므로 이 공정에 적합한 1차 포장재를 선택하였다.

1) 검체

본 제품의 1차 포장재로 선택된 유리 바이알뿐만 아니라 현재 일반
15 액상 주사제에 널리 사용되고 있는 시판 제품들을 비교 시험하였다.

【표 4】 국내 공급되는 액상 주사제 바이알

검체명	제조사	유리	용적	가공
W3	W사	Type 1 glass	3ml	일반가공
W5	W사	Type 1 glass	5ml	일반가공
Y10	Y사	Type 1 glass	10ml	일반가공
D3EP	D사	Type 1 glass	3ml	느린가공
D5EP	D사	Type 1 glass	5ml	느린가공
D3KP	D사	Type 1 glass	3ml	일반가공
D5KP	D사	Type 1 glass	5ml	일반가공
H3	H사	Type 1 glass	3ml	일반가공

H5	H사	Type 1 glass	5ml	일반가공
----	----	--------------	-----	------

(W사: Wheaton사, Y사: 연합유리, D사: 동신관, H사: 휴베나)

2) 시험방법

유럽약전의 주사제 바이알 시험법(European Pharmacopoeia Ver.5.0, 3.2.1

- 5 <Glass containers for pharmaceutical use>) 중 알칼리 용출 시험항의 검체 처리방법에 준하여 처리하여 ICP-MS 및 ICP-AES로 용출되는 중금속 등의 이온을 측정하였다.

3) Filling volume 결정

- 10 i) 3ml 바이알은 임의로 17개, 5ml 바이알은 임의로 10개를 선택하였다.
- ii) 이물질 제거하고 빈 유리병을 소수 첫째자리까지 정확하게 무게를 측정하였다.
- iii) 유리병을 평평한 곳에 놓고 초순수를 넘치지 않게 채웠다.
- 15 iv) 초순수를 채운 유리병의 무게를 측정하였다. (소수 둘째자리까지)
- v) 각 유리병의 평균을 구하고 0.9를 곱하였다. 이 부피는 소수 첫째자리까지 표현하고 이를 lot의 filling volume으로 하였다.

4) 표면 시험

- 20 i) 유리병의 먼지와 이물질을 제거하고, 정제수로 적어도 두 번 씻고 정제수를 채워 두었다.
- ii) 시험하기 직전에 정제수로 헹구고 마지막으로 초순수로 헹구어 drain하였다.
- iii) 위의 cleaning과정은 20~25분 이내에 수행하였다.
- 25 iv) 유리병을 초순수로 잘 세척하고 약 50℃ dry oven에서 건조시켰다.
- v) 유리병에 Filling volume까지 초순수로 채우고, 초순수로 미리 헹군 고무전(3ml 바이알:W224100-081, 5ml 바이알:W224100-181) 으로 capping 하였다.

vi) $121 \pm 1^\circ\text{C}$, 60 ± 1 분 동안 오토클레이브 하였다.

vii) 오토클레이브에서 추출용액을 꺼낸 후 오염되지 않게 실온에서 냉각시켰다.

viii) 추출액 일정량으로 분석하였다.

5

5) 분석방법

[1] ICP-AES

위와 같이 처리하여 얻은 검액을 일주일 이내에 분석하였으며, 주요 분석대상 중금속은 Fe, Cu, Mn, Pb 및 Zn 이었다.

10 분석방법은 ICP/AES (Inductively coupled plasma / Atomic Emission Spectrometer, 모델명: OPTIMA 5300DV, Perkin Elmer사)를 이용하여 다음과 같은 조건으로 시험하였다.

기기 조건

RF Power : 1300 watts

15 Nebulizer Ar Flow : 0.65 L/min

Plasma Ar Flow : 15 L/min

Pump Flow rate : 1.5 mL/min

View Dist. : 15 mm

Read Delay time: 30 sec

20 시료 전처리

Microwave digestion system (모델: Multiwave 3000, 제작사: Anton Paar)을 사용하여, 시료 약 100 mg을 정확히 평량하고, 질산 (5 mL)과 과산화수소 (1 mL)의 혼합산으로 약 2시간 동안 완전 acid digestion 시키고 filtration 과정을 거친 후에 최종 50 mL로 mass up 하였다. 이때의 모든 전처리 과정은
25 오염을 피하기 위해 glass 용기가 아닌 Teflon 재질 (metal free)의 용기를 사용하였다.

표준 용액 제조 및 측정

무기분석원소 ICP 전용 Standard (Merck, USA) 1,000 ppm 농도의 표준용액을 이용하여, 시료와 동일하게 전처리 한 혼합산 (sample blank)을
30 이용하여 알맞게 희석하고 해당 농도들의 검량선을 작성한 후에 ICP 시험을

실시하였다.

[2] ICP-MS

위와 같이 처리하여 얻은 검액이 담긴 바이알을 약 3개월 실온에 방치한 후 분석하였으며, 주요 분석대상 중금속은 Fe, Cu, Mn, Pb 및 Zn 이었다.

중금속 검출 결과

바이알로부터 중금속을 용출하는 조작을 거친 직후 ICP-AES로 분석했을 때 중금속을 포함한 대부분의 이온은 검출되지 않았다. 이는 ICP-AES의 검출한계가 ICP-MS 보다 높아 검출되지 않았을 가능성과 보관기간이 없었기 때문에 보관 기간 동안 용출되지 않았기 때문으로도 생각할 수 있다.

용출액이 담긴 바이알을 약 3개월간 보관 후 ICP-MS로 분석한 결과는 다음 표에 보이는 바와 같이 특히 Zn 차이가 유의하였다. Wheaton사의 3ml 바이알로부터 용출량은 0.26ppb에 불과했으나 휴베나 바이알로부터 용출량은 315.87ppb 였으며 이는 안정성 시험에서 Wheaton사 유리바이알을 1차 포장재로 선택했을 때 안정성이 더 확보되는 결과와 연관되는 것으로 생각되었다. 동신관 바이알의 경우 느린 가공법(제조사에 따르면)에 의해 제조된 EP규격품과 일반 가공법(제조사에 따르면)에 의해 제조된 KP 규격품의 Zn 용출량이 각각 88ppb, 157ppb로 바이알 제조 공정이 불순물 용출에 미치는 영향이 비교적 큰 것으로 생각할 수 있다.

【표 5】 ICP-MS 시험결과

원소	측정농도(ppb)					
	Wheaton -3ml	Wheaton -5ml	휴베나	연합유리	동신 EP	동신 KP
Cd	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Co	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02	<0.02
Cr	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Cu	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Fe	<2	<2	<2	<2	<2	<2
Hg	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

As	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06	<0.06
Mn	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
Ni	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
Pb	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Zn	0.26	13.22	315.87	52.89	88.35	156.76
Al	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Ag	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Au	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5
Ba	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5	<0.5
Ca	<3	28.86	48.67	28.57	52.81	50.50
K	<3	<3	<3	74.23	<3	<3
Li	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2
Mg	<2.5	<2.5	<2.5	<2.5	<2.5	<2.5
Mo	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Pd	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Pt	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Sn	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
Ti	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1	<0.1
Tl	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
V	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
W	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
Zr	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
Na	980.96	1015.73	178.41	422.01	558.10	376.06

실시예 3: 팔로노세트론 염산염 수용액의 상업적 규모 생산 및 시험

- 원료를 표 6과 같이 칭량하여 액상 주사제 조제탱크에 원료를 투입하였다(batch size 400 ml). 팔로노세트론 염산염, D-만니톨, 구연산나트륨, 구연산 일수화물을 혼합 및 용해하고, 여기에 팔로노세트론 염산염을 혼합 및 용해하였다. 얻어진 혼합물에 필요 시 pH 조절제(염산 및/또는 수산화나트륨)를 가하여 pH를 조절하고, 무균 여과 및 Wheaton사 -3 ml 바이알에 무균 충전하였다. 이 때 충전량은 바이알당 1.5ml로 클린벤치에서 수동 충전하였다.

원료명	기준량	투입량
팔로노세트론 염산염	22.4 mg	22.4 mg
D-만니톨	16.6 g	16.6 g
구연산나트륨	1.480 g	1.480 g
구연산 일수화물	0.624 g	0.624 g
주사용수	389.5 g	400 g

상기 팔로노세트론 염산염 수용액의 시험 결과를 표 7에 나타내었다.

【표 7】 팔로노세트론 염산염 수용액의 시험 결과

시험항목	기준	결과
성상	무색투명한 액상 주사제	무색투명한 액상 주사제
확인시험	1) 동일유지시간 2) 동일흡수스펙트럼	1) 동일유지시간 2) 동일흡수스펙트럼
pH	4.5~5.5	4.97
무균시험	음성	음성
엔도톡신시험	60EU/mg 이하	10EU/mg 이하
불용성미립자시험	10 μ m 이상: $\leq$ 6000 25 μ m 이상: $\leq$ 600	10 μ m 이상: $\leq$ 18 25 μ m 이상: 0
불용성이물시험	불검출	불검출
유연물질시험	유연물질A: $\leq$ 1.0% 부분입체이성질체: $\leq$ 1.0% 기타 개개: $\leq$ 1.0% 총: $\leq$ 2.0%	유연물질A: N.D. 부분입체이성질체: N.D. 기타 개개: N.D. 총: N.D.
함량시험	90.0~110.0%	102.3%

표 7에 나타난 바와 같이, 팔로노세트론 염산염 수용액은 모든 시험항목을 만족시키는 것으로 확인되었다.

- 5 이상으로 본 발명의 특정한 부분을 상세히 기술하였는 바, 당업계의 통상의 지식을 가진 자에게 있어서, 이러한 구체적 기술은 단지 바람직한 실시예일뿐이며, 이에 의해 본 발명의 범위가 제한되는 것이 아닌 점은 명백할 것이다. 따라서, 본 발명의 실질적인 범위는 첨부된 청구항들과 그것들의 등가물에 의하여 정의된다고 할 것이다.

【청구의 범위】**【청구항 1】**

팔로노세트론(palonosetron) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물, 및
약제학적으로 허용되는 용기를 포함하고,
상기 약제학적으로 허용되는 용기는 아연(Zn) 용출량이 50 ppb 이하로 유지되는 것을 특징으로 하는,
팔로노세트론의 약제학적 패키지.

【청구항 2】

제1항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용되는 용기는 칼슘(Ca) 용출량이 30 ppb 이하로 유지되는, 팔로노세트론의 약제학적 패키지.

【청구항 3】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물이 약제학적으로 허용되는 수성 담체를 추가로 포함하는, 팔로노세트론의 약제학적 패키지.

【청구항 4】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물이 팔로노세트론 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 팔로노세트론으로서 0.01 내지 0.5 mg/ml 농도로 포함하는, 팔로노세트론의 약제학적 패키지.

【청구항 5】

제 1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물이 완충제, 등장화제 또는 이들의 혼합물을 추가로 포함하는, 팔로노세트론의 약제학적 패키지.

【청구항 6】

제 5 항에 있어서, 상기 완충제가 구연산 및 구연산나트륨이거나, 등장화제가 만니톨, 락토오스, 덱스트로오스 및 트리할로오스로 이루어지는 군에서 선택된 1종 이상인, 팔로노세트론의 약제학적 패키지.

【청구항 7】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물의 pH가 4 내지 6인, 팔로노세트론의 약제학적 패키지.

【청구항 8】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은 EDTA 또는 그의 염을

포함하지 않는, 팔로노세트론의 약제학적 패키지.

【청구항 9】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은 멸균된 주사 제제 형태인 것인, 팔로노세트론의 약제학적 패키지.

【청구항 10】

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용되는 용기는 유리 또는 플라스틱인 것인, 팔로노세트론의 약제학적 패키지.

【청구항 11】

제10항에 있어서, 상기 약제학적으로 허용되는 용기는 바이알 또는 앰플인 것인, 팔로노세트론의 약제학적 패키지.

【청구항 12】

팔로노세트론(palonosetron) 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물을 약제학적으로 허용되는 용기에 투입하는 단계를 포함하고,

상기 약제학적으로 허용되는 용기는 아연(Zn) 용출량이 50 ppb 이하로 유지되는 것을 특징으로 하는, 팔로노세트론의 보관 안정성 증가 방법.

【청구항 13】

제12항에 있어서, 팔로노세트론 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 보관 안정성을 24개월 이상 유지하는 것을 특징으로 하는, 팔로노세트론의 보관 안정성 증가 방법.