(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

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

(45) 공고일자 1992년05월25일
(11) 공고번호 92-0004096

(21) 출원번호	특1988-0008863	(65) 공개번호	특1989-0001570
(22) 출원일자	1988년07월15일	(43) 공개일자	1989년03월27일

(30) 우선권주장 074,189 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 클렌코브 로오드 1026(우편번호:13206)
죠셉 발라드 보가더스
미합중국 뉴욕주 시라큐즈시 펜스톡 웨이 8239(우편번호/13104)
로버트 케빈 페론
미합중국 뉴욕주 리버풀시 톰우드 드라이브 7353(우편번호:13090)

(74) 대리인 박장원

심사관 : 이병현 (책자공보 제2783호)

(54) 독소루비신 히드로클로라이드 비수성 용액

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

독소루비신 히드로클로라이드 비수성 용액

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 멸균수나 기타 비경구 투여용으로 적합한 비경구용 희석제로 희석시킬 수 있는 독소루비신 히드로클로라이드의 안정한 비수성 농축용액에 관한 것이다.

독소루비신(doxorubicin)은 스트렙토마이세스 푸시티우스 버라이어티스 세시우스(Streptomyces peucetius var.caesius)의 발효로부터 분리한 항종양 항생제이다.

시판되는 독소루비신의 동결건조시킨 투약 형태(아드리아 연구소에 의해 아드리아마이신® 으로 판매되고 있음)는 염산염의 형태로서 10, 20 및 50mg 바이알 중에 락토오스각각 50, 100 및 250mg과 배합되어 공급된다. 바이알은 염화나트륨 주사액, 주사용 멸균수 또는 USP(0.9%), USP로 재조성되어 독소루비신 HCl최종농도 2mg/ml를 얻는다.

독소루비신 HCl은 사용전 재조성할 필요가 없는 용액상 투여 형태인 것이 바람직다. 동결 건조제품의 부적당한 재조성은 독소루비신 HCl과 같은 강력한 항종양제의 경우에 있어서, 공수성의 작은 방울("블로우-백")을 형성시킬 수 있는데, 이것은 주사용액 조성시 인체에 해로울 수 있다.

또한 현재의 동결 건조시킨 독소루비신 HCl투여형태를 제조하는 데에는 상당히 많은 경비가 드는 반면, 용액 투여형태는 보다 경비가 저렴할 것으로 기대된다.

독소루비신 HCl의 용액상 투여 형태가 유리함에도 불구하고, 이 약제는 수성계에 있어서의 내재적인 불안정성과 일반적인 비수성계에 있어서의 낮은 용해성 및/또는 불안정성 때문에 지금까지 이러한 형태로는 시판할 수 없었다. 아드리아마이신® 의 제조업체는 재조성 동결건조 용액이 실온에서는 단지 24시간 동안, 냉장(4℃)하에서는 단지 48시간 동안만 안정하다는 것을 지적하고 있다.

호프만의 공동연구자는[Am.J.Hosp.Pharm.36 : 1536-1538, 1979]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 용액성 투여 형태로는 여전히 바람직스럽지 못하다. 쟌센외 공동연구자는 [Int.J.Pharmaceutics 23 : 1-11, 1985]에서 독소루비신 HCl이 pH4(pH를 조절하기 위해 HCl을 사용한 트리스 또는 인산염 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 주

사제, USP인 경우에 얻어짐을 시사하였다.

영국 특허출원 제 2,178,311A호에는 비수성용매 또는 이러한 용매와 물과의 혼합물중의 독소루비신 HCl용액이 기재되어 있다. 상기 언급된 용매중에는 바람직한 용매중의 하나로는 지칭되지 않으나 프로필렌 글리콜을 들 수 있다. 그러나, 상승된 온도에서 예기치않게 안정성을 향상시키는 것으로 밝혀진 α-토코페롤, 3차-부틸히드로퀴논 및 나트륨 포름알데히드 비설파이트와 같은 항산화제를 사용하는 것에 대해서는 기재되어 있지 않다.

본 발명의 목적은 용액 1ml당 독소루비신 HCl을 적어도 5mg 함유하고 물이나 비경구투여용 수성담체로 희석시킬 수 있으며 실온에서 적어도 18개월, 37℃에서 적어도 4개월간 안정한(효력상실≤10%) 비수성 독소루비신 히드로클로라이드의 용액상 투여형태를 제공하는 있다.

본 발명은 멸균수 또는 기타 비경구 투여용 수성담체로 희석시키는데 적합한 독소루비신 히드로클로라이드의 안정한 멸균 용액을 밀봉 용기중에 제공하며 이때 상기 용액은 프로필렌 글리콜, 1,2-디히드록시부탄 또는 1,3-디히드록시프로판 약 90-100%(v/v) 및 약 0-10%(v/v)의 물로 구성되는 용매중에 용액의 pH를 약 3-5로 조절하는데 필요한 양의 구연산, α-토코페롤, 나트륨, 포름알데히드 비설파이트 및 3차-부틸히드로퀴논 중에서 선택한 항산화제 0.1-2mg/ml 및 독소루비신 히드로클로라이드를 함유한다.

본 발명은 멸균수, 기타 적합한 비경구 투여용 수성 담체로 희석시킴에 있어서 독소루비신 히드로클로라이드의 안정한 비수성 농축용액에 관한 것이다. 사용된 용매 매질에 따라 독소루비신 히드로클로라이드는 약 5-20mg/ml의 농도로 용액중에서 사용된다. 특히, 순수한 프로필렌 글리콜, 1,2-디히드록시부탄 또는 1,3-디히드록시프로판과 함께 사용될 경우 약 5-10mg/ml의 농도로 이용되고, 상술한 프로필렌글리콜, 1,2-디히드록시부탄 또는 1,3-디히드록시프로판에 물이 5-10%(v/v)혼합된 경우엔 약 5-20mg/ml의 농도로 사용된다. 별다른 언급이 없는 한 본 명세서에 사용되는 '비수성'이라는 용어는 약 10%(v/v)까지의 물을 함유하는 용액을 가리킨다.

독소루비신 HCl은 실온에서 프로필렌 글리콜, 1,2-디히드록시부탄 및 1,3-디히드록시프로판중에서 5mg/ml 미만의 용해도를 나타낸다. 그러나 격렬히 교반하면서 단기간(0.5-1시간)가열 (60-80℃)하면 효력의 상실없이 용해도가 약 10mg/ml까지 달성될 수 있다. 용액중의 독소루비신 HCl은 4℃-20℃에서 저장할때 그대로 남아있고, 결정성 독소루비신 HCl로 용액에 투입할 경우 결정화에 영향을 미치지 않는다. 독소루비신 HCl의 용해도는 물을 5-10%(v/v)까지 첨가함으로써 상술한 용매중에서 약 20mg/ml까지 증가될 수 있다.

폴리에틸렌 글리콜, 에탄올, 벤질 알코올, 디메틸이소소르비드, 에틸 락테이트, 솔게톨, 크레모포르 및 플루로닉스등과 같은 기타 용매중에서의 독소루비신 HCl의 용해도는 가열시 5mg/ml 미만이었으며 따라서 이러한 용매들은 독소루비신 HCl의 용액 형태에 있어서의 본 발명의 최소 임계치인 5mg/ml에 부합하지 않았다. 글리세롤 포르말, 2-피롤리돈 및 1-메틸-2-피롤리돈과 같은 기타 시험 용매들은 용해도 5mg/ml 이상을 제공하였으나 화학적으로 불안정하였다.

용액의 중요한 요소중 하나는 pH로서 만족스런 장기간의 안정성에 필요한 pH는 약 3-5의 범위이다. pH는 물 또는 70% 물/30% 아세토니트릴(v/v)로 희석시킨 용액 1mg/ml에 대해 측정한다. 이 pH범위를 달성하는데는 여러 가지 산이 이용될 수 있겠으나, 본 발명자들은 구연산을 사용했을때 최적의 안정성을 갖는다는 것을 발견하였는데 이것은 구연산이 pH 조절역할 뿐 아니라 금속 킬레이트화제로도 작용하기 때문이다. 용액의 pH를 약 3-5, 바람직하게는 3-4.5로 조절하는데 필요한 양으로 구연산을 사용한다. 일반적으로 약 0.2mg/ml의 농도로 구연산을 사용하면 이 범위의 pH를 얻을 수 있다.

특히 운송중인 동안과 같이 생산물의 유통기간중 어느 시기에 일어날 수 있는 온도의 상승시에는 용액을 최적으로 안정하게 유지하기 위해서는 특정한 항산화제를 사용할 필요가 있다. 본 발명자들은 α-토코페롤, 3차-부틸히드로퀴논(TBHQ), 나트륨 포름알데히드 비설파이트, 부틸화 히드록시 아니솔(BHA), 부틸화 히드록시 톨루엔(BHT), 나트륨 비설파이트 및 프로필 갈레이트등 여러가지 황산화제를 시험하였다.

오직 α-토코페롤, 3차-부틸히드로퀴논 및 나트륨 포름알데히드 비설파이트만이 실온(25°) 또는 그 이하의 온도에서 뿐만 아니라 상승된 온도에서 요구되는 안정성을 나타내었다. 일반적으로 α-토코페롤, 3차-부틸히드로퀴논 또는 나트륨 포름 알데히드 비설파이트는 약 0.1-2mg/ml의 양으로 사용된다. 바람직한 항산화제의 농도는 0.5-2mg/ml이며 2mg/ml인 것이 가장 바람직하다.

본 발명자들의 연구결과 초산염 및 구연산 완충액과 같은 완충액의 사용은 용액의 안정성에 해로운 영향을 미쳤으며 트윈-80과 같은 계면 활성제는 안정성을 향상시키지 않는 것으로 나타났다.

광분해 및 용기벽으로의 흡수에 의한 독소루비신 HCl용액의 효력상실에 대한 보고에도 불구하고, 본 발명자들은 본 발명의 용액의 용기흡수 또는 광 민감성에 기인하는 심각한 효력의 상실의 기미는 발견하지 못했다. 유리제 바이알이 용기로서 간편하게 사용될 수 있다.

본 발명자들은 또한 예컨대 배합 및 질소정화에 앞서 100℃까지 가열시키고/또는 진공시켜 용매 매질을 탈기시키고 이들이 밀봉되기전에 최종충전 배합 유리병을 탈기시키면 최적 안정성을 얻는데 도움이 되므로 바람직하다는 것을 발견하였다. 질소정화는 특히 본 발명의 용액의 바람직한 측면이다.

독소루비신 HCl의 안정한 비수성 용액의 예로서, 독소루비신 히드로클로라이드 20mg/ml, 구연산(무수) 0.2mg/ml, TBHQ 2.0mg/ml 및 탈기시킨 프로필렌글리콜/물(90 : 10v/v)로 이루어진 용매 매질을 타잎 1의 납유리병에 담고 유리병을 질소로 정화시킨 후 적당한 테프론 피복마개로 봉하는 것을 들 수 있다. 또다른 바람직한 실시예는 독소루비신 HCl 5mg/ml, 구연산 0.2mg/ml, TBHQ 1mg/ml 및 순수한 탈기시킨 프로필렌 글리콜로 구성된 용액을 타입 1납 유리병에 첨가하는 것으로 이루어진다. 유리병을 질소로 정화한 다음 적당한 테프톨 피복마개로 밀봉한다. 다른 한편, 항산화제로서 나트륨 포름알데히드 비설파이트 또는 α-토코페롤이 사용될 수 있고/또는 용매매질은 탈기시킨 1,2-디히드록시부탄 또는 1,3-디히드록시 프로판 또는 1,2-디히드록시부탄/물 또는1,3-디히드록시프로판/물의

탈기 혼합물일 수 있다.

상승된 온도에 관한 연구는 본 발명의 독소루비신 HCl 비수성 용액이 실온에서 적어도 18개월 그리고 37℃에서 적어도 4개월이라는 만족스런 저장기간(효력상실≤10%)을 가짐을 나타냈다.

본 발명에 의해 제공되는 용액은 멸균수 또는 기타 통상적인 멸균수성 담체(예컨대 식염수 용액)로 희석시켜 2mg/ml 이하의 농도로 만들 수 있으며 그다음 현행의 제조성동결건조 투약 형태에서와 같은 방식으로 암치료에 사용될 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

밀봉용기내에 약 90-100%(v/v) 프로필렌 글리콜, 1,2-디히드록시부탄 또는 1,3-디히드록시프로판과 약 0-10%(v/v) 물로 이루어진 용매 매질중에 용액의 pH를 약 3-5로 만드는데 필요한 양의 구연산과 α-토코페롤, 나트륨 포름알데히드 비설파이트 및 3차-부틸히드로쿠논중에서 선택한 항산화제 0.1-2mg/ml 및 독소루비신 히드로클로라이드를 약 5-10mg/ml 함유하는 독소루비신 히드로클로라이드의 안정한 비수성 멸균용액의 항종양 항생제 조성물.

청구항 2

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

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 용매매질이 순수한 프로필렌 글리콜인 항종양 항생제 조성물.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 용매매질이 순수한 1,3-디히드록시프로판인 항종양 항생제 조성물.

청구항 5

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 용매매질이 순수한 1,2-디히드록시부탄인 항종양 항생제 조성물.

청구항 6

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 용매매질이 프로필렌글리콜/물(90 : 10v/v)인 항종양 항생제 조성물.

청구항 7

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 용매매질이 프로필렌글리콜/물(95 : 5v/v)인 항종양 항생제 조성물.

청구항 8

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 용매매질 1,2-디히드록시 부탄/물(90-95 : 5-10v/v)인 항종양 항생제 조성물.

청구항 9

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 용매매질이 1,3-디히드록시 프로판/물(90-95 : 5-10v/v)인 항종양 항생제 조성물.

청구항 10

밀봉 용기내에 약 90-95%(v/v) 프로필렌글리콜, 1,2-디히드록시부탄 또는 1,3-디히드록시프로판과 약 5-10%(v/v)물로 이루어진 용매매질중에 용액의 pH를 약 3-5로 만드는데 필요한 양의 구연산과 α-토코페롤, 나트륨 포름알데히드 비설파이트 및 3차-부틸히드로쿠논중에서 선택한 항산화제 0.1-2mg/ml 및 독소루비신 히드로클로라이드 5-20mg/ml를 함유하는 독소루비신 히드로클로라이드의 안정한 비수성 멸균용액의 항종양 항생제 조성물.

청구항 11

제 10 항에 있어서, 탈기시킨 용매매질을 사용하고 용기를 밀봉하기전에 용액을 질소정화시킨 항종양 항생제 조성물.

청구항 12

제 10 항 또는 제 11 항에 있어서, 용매매질이 프로필렌글리콜/물(90 : 10v/v)인 항종양 항생제 조성물.

청구항 13

제 10 항 또는 제 11 항에 있어서, 용매매질이 프로필렌글리콜/물(95 : 5v/v)인 항종양 항생제 조성물.

청구항 14

제 10 항 또는 제 11 항에 있어서, 용매매질이 1,2-디히드록시부탄/물(90-95 : 5-10v/v)인 항종양 항생제 조성물.

청구항 15

제 10 항 또는 제 11 항에 있어서, 용매매질이 1,3-디히드록시프로판/물(90-95 : 5-10v/v)인 항종양 항생제 조성물.