(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

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

(45) 공고일자 1992년02월14일
(11) 공고번호 특1992-0001460

(21) 출원번호	특1989-0017864	(65) 공개번호	특1990-0009081
(22) 출원일자	1989년12월04일	(43) 공개일자	1990년07월02일
(30) 우선권주장	279.627 1988년12월05일 미국(US)		
(71) 출원인 브리스톨-마이어즈 스퀴브 컴페니 아이삭 자아코브스키
미합중국 뉴욕주 뉴욕시 파아크 에베뉴 345(우편번호:10154)

(72) 발명자 무레이 카플란
미합중국 뉴욕주 시라쿠제 글렌코브 로드 1026(우편번호:13206)
로버트 페론
미합중국 뉴욕주 리버풀 톰우드 드라이브 7353(우편번호:13090)
조셉 보가르두스
미합중국 뉴욕주 만리우스 펜스톡 웨이 8239(우편번호:13104)

(74) 대리인 박장원

심사관 : 이병현 (책자공보 제2664호)

(54) 독소루비신 수용액

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

독소루비신 수용액

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 경구투여에 적합한 안정하고 즉석에서 사용되는 독소루비신(doxorubicin)의 수용액에 관한 것이다.

독소루비신은 스트렙토마이세스 포이세티우스 변종 카에시우스의 발효로부터 분리된 항종양 항생제이다. 그것은 또한 다우노루비신(daunorubicin)으로부터 화학적으로 합성될 수 있다.

시판되는 동결건조된 투여형태의 독소루비신(Adria Laboratories에 의하여 Adriamycin® 란 상표로 시판됨)은 락토스 50, 100 및 250mg과 조합하여 각각 10, 20 및 50mg 약병에 염화수소산염으로서 제공되고 있다. 약병들을 염화나트륨 주사액, USP(0.9%) 또는 주사용 무균수 USP로 재조성하여 최종농도 2mg/ml이고 pH 약 4-6의 독소루비신 HCl을 얻는다. 재조성된 동결건조용액은 제조업자에 의하여 상온에서 24시간 및 냉동하에 48시간 동안만 안정하다(≤10% 효력상실)고 보고되어 있다.

사용전에 재조성의 필요가 없는 독소루비신의 용액투여형태가 바람직하다. 동결건조 제품의 부적합한 재조성은 독소루비신과 같은 강력한 항종양제의 경우에 때로는 주사액을 만드는 사람에게 유해할 수 있는 기포생성방울(“블로우-백”)을 형성하게 된다. 또한 본 발명의 동결건조된 독소루비신 HCl 투여형태는 아주 저렴하게 제조되며 용액투여형태는 제품으로서 보다 저렴한 생산원가가 기대된다.

독소루비신 HCl은 최근에 보존성이 결여된 상태로 수용액으로서 시판되고 있다. 즉석에서 사용되는 용액의 편리함에도 불구하고, 본 수용액은 아직 필요로한 만큼 안정하지 못하다. 제조업자는 즉석에서 사용되는 용액이 4℃에서 18개월동안 안정하다고 표시하고 있다. 이와같은 기간의 말기에 그 용액은 바람직하지 못하고 독성이 강한 분해생성물을 10%까지 함유할 수 있다.

호프만과 그의 공동연구자에 의하여 수행되고 Am. J. Hosp. Pharm. 36 : 1536-1538. 1979에 보고된 연구는 독소루비신 HCl의 재조성된 용액이 4℃에서 냉장될때 6개월까지 안정하다.(≤10% 효력상실)고 나타나 있다. Am. J. Intrav. Ther. Clin. Nutri, 8 : 15-18, 1981에서 캐츠훔과 그의 공동연구자는 0.9% NaCl 용액에서 독소루비신 HCl의 재조성된 용액이 상온 또는 5℃에서 7일간 안정하게 유지된다고 기술하고 있다. 재조성된 독소루비신 HCl이 4℃에서 6개월까지 충분히 안정할 수 있다고 나타나 있음에도 불구하고 상업적인 용액의 투여형태로는 아직 충분치 못하다.

Int. J. Pharmaceutics 23 : 1-11, 1985에서 Janssen, 외는 독소루비신 HCl이 pH 4(pH를 조절하기 위하여 HCl을 사용한 트리스 또는 포스페이트 완충액)에서 그의 최대안정도를 가지고 있는 듯 하다고 보고하고 있다. Am. J. Hosp. Pharm 38 : 483-486, 1981에서 포오키키안외 그의 공동연구자는 독소루비신 HCl의 안정도가 pH 의존성이 있고 재조성 용매가 pH 약 4.5인 5% 덱스트로스 주사액, USP

일때 최적 안정도를 얻는다고 알려주고 있다.

영국특허출원 제 2,178,311A호에서는 수용성 및 비수용성 용매계내 독소루비신 HCl 용액을 기재하고 있다. 그러나 이들 용액을 안정화시키기 위하여 산화방지제, 아세톤 아황산나트륨의 사용에 대하여 기재하고 있지 않다.

유럽출원공고 제 273,603A2호에서는 수용성 및 비수용성 용매계내 독소루비신 HCl의 용액을 기재하고 있는 바, 영국 특허 제 2, 178,311호에 기재된 보다 넓은 pH 범위 2.5~6.5 대신에 pH 2.5~4.0으로 한정된 것을 제외하고 영국특허 제 2,178,311A호와 실질적으로 동일한 것 같다.

미국특허 제 4,675,311호에서는 히드록시-, 머캅토-, 또는 아미노치환 벤조산, 그의 알칼리 금속염, C_1-C_4 알킬 에스테르, 고리-할로겐화 메틸-치환 페놀, 아미노산, 및 그의 혼합물 중에서 선택된 공가용 화제를 함유한 독소루비신 HCl의 수용액을 기재하고 있다.

발명자들은 이전에 α-토코페롤, 포름알데히드 아황산나트륨 및 tert-부틸 히드로퀴논 중에서 선택된 산화 방지제를 함유한 독소루비신 HCl의 안정하고, 즉석에서 사용되는 수용액을 기재하고 주장한 계류중인 미국출원 제 074,190호로 1987. 7. 16에 출원하였다.

본 발명에 사용된 산화방지제인 아세톤 아황산 나트륨은 다른 약제생성물을 위한 안정화제로서 이전에 이용되었다. 예를들어, 카나다특허 제 981, 182호에서는 γ-에피네프린 수용액을 안정화 하기 위하여 티오글리세롤 및 아스코르빈산과 조합한 아세톤 아황산 나트륨의 사용을 기재하고 있다. 아세톤 아황산 나트륨은 또한 다른 약제용액, 예를들어 펜타조신락테이트 및 프로카인 히드로클로라이드에서 방부제로 사용된다.

본 발명의 목적은 4℃에서 3년이상 안정하고(≤10% 효력상실) 생리학적으로 허용되는 독소루비신염의 즉석에서 사용되는 수용액을 제공하는 것이다.

본 발명은 밀봉된 용기로 경구투여에 적합하고 물, 생리학적으로 허용되는 독소루비신염, 안정화 양 약 0.1~10mg/ml의 아세톤 아황산 나트륨, 및 임의로 pH 2.5~6.0 이내로 용액을 조절하는데 필요한 양의 생리학적으로 허용되는 산 또는 염기를 함유한 안정하고, 무균의 즉석에서 사용되는 용액을 제공한다.

본 발명은 경구투여에 적합한 생리학적으로 허용되는 독소루비신염의 안정하고, 수용성인 즉석에서 사용되는 용액에 관한 것이다. 독소루비신염이 약 0.1~20mg/ml의 농도로 용액에 사용될 수 있지만, 약 0.2~20mg/ml로 사용되는 것이 바람직하고, 보다. 바람직하게는 약 2~5mg/ml 및 가장 바람직한 것은 약 2mg/ml 이다.

본 발명이 다음과 같이 독소루비신 염화수소로 일반적으로 기재되지만, 수용액을 제조하는데 어떠한 종류의 생리학적으로 허용되는 독소루비신염이 사용될 수 있다. 적합한 염의 일예로서 예를들어, 염산, 브롬산, 황산, 인산, 질산 등과 같은 무기산염, 및 초산, 숙신산, 타르타르산, 아스코르빈산, 시트르산, 글루탐산, 벤조산, 메탄술폰산, 2-히드록시에탄술폰산 등과 같은 유기산염을 들 수 있다. 보다. 바람직한 생리학적으로 허용되는 염은 독소루비신 염화수소이다.

용액의 pH는 약 2.5~6.0 이다. pH 조절로 이와같은 범위에 도달할 필요가 있다면, 통상의 생리학적으로 허용되는 산 및 염기를 첨가할 수 있다. 예를들어, 용액의 pH를 염산, 브롬산, 황산, 인산, 질산, 초산, 숙신산, 타르타르산, 아스코르빈산, 시트르산, 글루탐산, 벤조산, 메탄술폰산, 2-히드록시에탄술폰산들과 같은 적합한 유기 또는 무기산의 첨가에 의하여 낮출 수 있다. 탄산나트륨, 중 탄산나트륨 수산화나트륨등과 같은 생리학적으로 허용되는 염기의 첨가로서 용액의 pH를 올릴 수 있다. 구체적으로 보다 바람직한 산은 시트르산으로서 그 이유는 이와같은 시약이 pH 조절을 제공하는 외에 킬레이트제로서 작용하기 때문이다. pH 조절이 없다면 일반적으로 용액은 pH 약 4.5~6.0이 될 것이다. 이와같은 후자의 pH는 상업적으로 시판되는 보다 산성인 즉석에서 사용되는 독소루비신 HCl 수용액보다. 자극 활성이 적을 수 있는 용액을 제공한다.

산화방지제를 사용하는 것은 독소루비신 수용액의 최적 안정도를 위하여 특히 제품수명동안, 예를들어 선적동안 어떤시간에 측정될 수 있는 pH 약 4~6 및 상승온도에서 필수적이다. α-토코페롤, tert-부틸히드로퀴논(TBHQ), 포름알데히드 아황산 나트륨, 부틸화된 히드록시 아니솔(BHA), 부틸화된 히드록시 톨루엔(BHT), 아황산 나트륨 및 프로필 갈레이트를 비록한 여러가지의 산화방지 제를 시험하였다. 시험된 산화방지제 중에서, α-토코페롤, tert-부틸히드로퀴논 및 포름알데히드 아황산나트륨만이 4℃ 외에도 상승온도에서 필요로한 안정도를 나타내었다. 이와같은 발견은 1987. 7. 16.에 출원되어 계류중인 출원 제 074,190호에 기재되어 주장되어 있으며 그 전체로서 본 발명의 참고 자료에 속한다. 그후의 연구결과 무심히 또 다른 산화방지제인 아세톤 아황산 나트륨이 특히 다른 산화방지제의 효과가 없는 pH 4.5~6.0에서 독소루비신 용액에 우수한 안정화 성질을 제공함이 발견되었고 이와같은 발견이 본 발명의 주요과제이다. 일반적으로 말하자면, 아세톤 아황산 나트륨은 약 0.1~10mg/ml의 양으로 사용된다. 산화방지제의 보다 바람직한 농도는 약 0.1~2mg/ml 이며 2mg/ml의 폭소루비신 염을 함유한 용액에 대하여 가장 바람직한 것은 약 1mg/ml 이다.

상기에 제시된 것처럼 계류중인 출원에 기재되어 주장된 산화방지제가 pH 약 3-4에서만 효과가 있는 반면에, 아세톤 아황산 나트륨은 넓은 pH 범위 즉, 약 2 5~6.0에 걸쳐 독소루비신 용액을 안정화시킨다는 점에서 산화방지제 가운데서 유일하다. 상승 온도 데이타는 40℃에서 시판 독소루비신 HCl이 동결건조로 재조성된 pH 근사치인 본 발명의 용액 pH 5.1로서 4주후에 반드시 어떠한 효력상실도 발견되지 않는다는 것을 나타낸다.

연구과정중에 초산염 및 시트르산염 완충액과 같은 pH 4.0의 완충액 사용은 용액의 안정도에 대하여 유해한 효과를 가지고 있으며 Tween-80과 같은 계면활성제의 존재로도 안정도를 개선시키지 않았다.

유럽특허출원 제 273,603A2호에서는 강장조절제로서 당 및 당알코올의 사용을 기재하고 있다. 이와같은 약품이 독소루비신 용액의 안정도를 증가시킨다고 알려져 있지는 않지만, 필요하다면, 본 발명

의 용액에 사용될 수 있다. 적합한 강장조절제로서 예를들면 염화나트륨(바람직하게는 염화나트륨 0.9중량%), 덱스트로스, 락토스, 만니톨, 소르비롤, 등의 생리학적으로 허용되는 무기염화물을 들 수 있다. 덱스트로스, 락토스, 만니톨 또는 소르비톨과 같은 당 또는 당알코올이 강장조절제로 사용될때, 바람직하게는 2.5~7.5중량%, 보다. 바람직하게는 4~6중량% 및 가장 바람직하게는 약 5중량%로 사용된다. 강장조절제가 용액 1ℓ 당 약 200-400mOsm의 오스몰농도를 가진 용액을 제공할 양으로 사용되는 것이 바람직하다.

용기벽에 대한 광분해 및 흡수를 통한 독소루비신 HCl 용액의 효력상실에 대한 보고에도 불구하고, 본 발명의 용액으로서 용기흡수 또는 정상적인 실내불빛에 대한 과민성으로 인한 상당한 효력상실을 알지는 못하였다. 유리제 약병은 용기로 사용될 수 있으며 또는 다른 방도로서, 미리 결정된 부피의 피하주사기에 용액을 채워 또한 주사 또는 정맥내 용액과 혼합되는 즉석에서 사용되는 용액으로 제공될 수 있다.

밀봉전에 채워진 약병의 용매수 및 예를들어 질소, 아르곤 또는 헬륨으로 정화된 불활성가스에 대한 공기 제거는 최상의 안정도에 기여하며 가장 바람직하다는 것을 알아냈다. 그러나 α-토코페롤, tert-부틸히드로퀴논 및 포름알데히드 아황산 나트륨을 비롯한 이전에 시험된 산화방지제에 비교하여 정화된 불활성가스가 아세톤 아황산나트륨이 사용될때 별로 중요치 않다고 알려졌다. 이와같은 사실은 독소루비신 용액의 안정화를 위하여 이와같은 구체적인 산화방지제의 일반적이 아닌 유효성에 대한 또 다른 지표이다. 이와같은 특성 때문에, 제조조절은 공기가 전체적으로 제거될 필요가 없으므로 단순화 될것이다.

안정하고, 즉석에서 사용되는 독소루비신 HCl의 수용액에 대한 일예로서, I형 플린트 약병에 0mg/ml 독소루비신 HCl, 0.2mg/ml 시트르산(무수), 1.0mg/ml의 아세톤 아황산 나트륨 및 무균수를 첨가하며 그 약병은 질소로 정화된 다음 적합한 테플론 피복 마개로 밀봉된다. 독소루비신 HCl의 보다 큰 농도를 함유한 약병들이 유사한 방식으로 제조된다.

고성능액상 크로마토그래피(HPLC) 시험을 이용한 상승온도 연구는 본 발명의 즉석에서 사용되는 수용액이 4℃에서 3년이상의 수명(≤10% 효력상실)을 가지는 것을 나타내고 있다. 상승온도연구를 기초로하여, 상업적으로 시판되는 비방부제 독소루비신 HCl 수용액은 4℃에서 약 1.5~5년의 최대수명을 가지고 있다. 따라서, 본 발명에 의하여 제공된 용액은 이전에 이용된 즉석에서 사용되는 독소루비신 용액보다 큰 수명을 가지고 있다. 그들은 또한 넓은 온도 범위에 걸쳐 숙성될때 선행기술의 생성물보다 훨씬 적은 독소루비신 분해 생성물(글리콘 및 아글리콘)을 보여준다.

본 발명의 즉석에서 사용되는 용액은 상업적으로 시판되는 독소루비신 HCl 수용액 또는 재조성된 동결건조제품과 동일한 방식으로 암치료에 사용된다.

다음의 실시예는 예시로서만 제공된 것이며 본 발명의 어떠한 것도 국한하는 것은 아니다.

[실시예 1]

[배합]

성 분	mg/ml
독소루비신 HCl	0
무수시트르산	0.2
아세톤 아황산 나트륨	1.0

공기제거된 주사용수, U.S.P. (또는 대등물) 1ml까지

질소(용해되고 상단공은 질소로 포화됨)

[방법]

1. 적합한 유리제용기를 사용하여, 끓이거나 진공하의 음파파쇄에 의하여 U.S,P. 주사용수, 또는 그의 대등물을 탈기한다.

냉각수(20°~25℃) 및 용기의 상단공을 질소로 포화시킨다. 공기로부터 보호하여 저장한다.

3. 적합한 부피가 산정된 유리용기에 질소포화수의 필요로한 부피중 약 70~80% 위치시킨다. 본 과정 및 다음의 과정을 위하여, 중질소 정화상태를 유지시키고 소용돌이 없이 천천히 교반한다.

4. 아세톤 아황산 나트륨의 필요로한 양을 천천히 첨가하여 용해시킨다.

5. 독소루비신 HCl의 필요로한 양을 조심스럽게 그리고 천천히 첨가하여 용해시킨다.

6. 공기제거된 질소포화수에서 무수시트르산 10mg/ml 용액을 제조한다. pH가 3~3.5로 될때까지 시트르산 용액을 천천히 첨가한다. 사용된 용액의 양을 기록한다. pH가 3~3.5에서 안정화되는지 확인한다.

7. 중지하여 교반기를 제거한다. 질소유출을 중단한다.

8. 최종의 필요로한 부피까지 공기제거된 질소포화수를 첨가한다.

9. 소용돌이 없이 천천히 교반하면서 질소첨가를 재개한다. 20분간 교반한다. pH가 3~3.5인지 확인한다.

10. 중지하여 교반기를 제거한다. 질소유출을 중단한다. 공기로부터 보호된 질소헤드하에 암실에서 용액을 저장한다.

11. 모든 다음의 과정을 위하여 면독성 및 비린트 조건을 이용하고 질소를 밀어넣어 0.2μ HT-Tuffryn 폴리술폰막여과기(Gelman Sciences)로 용액을 통과시킨다. 여과물을 적합한 유리제용기에 모아 질소헤드하에 암실에서 저장한다.

1 질소정화하에 적합한 유리제약병에 용액의 필요로한 양을 첨가한다. 약병을 테플론 피복 마개로 막고 알루미늄 봉합제로 밀봉한다. 상기와 같이 제조된 용액은 40℃에서 저장될때 적어도 1개월간 독소루비시논 분해 생성물(아글리콘)에 있어서 실질적으로 어떠한 증가도 없이 완전한 효력을 유지하였다. 이와같은 사실은 4℃에서 예상된 수명 >3년으로 예상된다.

유사한 방법으로 0.5mg/ml 및 2mg/ml 아세톤 아황산나트륨을 가진 용액을 제조하였다. 이들 용액도 4℃에서 예상된 수명 >3년을 가지고 있었다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

생리학적으로 허용되는 독소루비신염 약 0.1~20mg/ml, 약 0.1~10mg/ml의 아세톤 아황산 나트륨의 안정화 량, 물, 및, 필요하다면, 용액의 pH를 약 5~6.0 이내로 조절하는데 필요한 생리학적으로 허용되는 산 또는 염기의 적당량을 함유한 경구투여에 적합한 밀봉된 용기내의 안정하고, 무균의 즉석에서 사용되는 수용액 상태의 약제 배합물.

청구항 2

제1항에 있어서, 용액의 pH가 약 3.0~3.5인 약제 배합물.

청구항 3

제1항에 있어서, 용액의 pH가 약 4.5~6.0인 약제 배합물.

청구항 4

제1항에 있어서, 또한 강장조절제가 존재한 약제 배합물.

청구항 5

제1항에 있어서, 용액 ml당 2mg의 독소루비신 염화수소, 1mg의 아세톤 아황산 나트륨, 및 물 충분한 양을 함유한 약제 배합물.

청구항 6

제1항에 있어서, 용액 ml당 2mg의 독소루비신 염화수소, 1mg의 아세톤 아황산 나트륨, pH 약 3.0~3.5로 만드는 시트르산 약 0.2mg, 및 물 충분한 양을 함유한 약제 배합물.

청구항 7

제1항에 있어서, 용액 ml당 2mg의 독소루비신 염화수소. 1mg의 아세톤 아황산 나트륨, PH 약 3.0~3.5로 조절하기에 충분한 염산의 양, 및 물 충분한 양을 함유한 약제 배합물.

청구항 8

제1,2,3,4,5,6 또는 7항중의 어느 한 항에 있어서, 용기의 상단공내 공기가 실질적으로 불활성 가스로 대체된 약제 배합물.