(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。Int. Cl.
A61K 9/107 (2006.01)

(45) 공고일자 2006년08월11일
(11) 등록번호 10-0612528
(24) 등록일자 2006년08월07일

(21) 출원번호 10-1999-7006086
(22) 출원일자 1999년07월05일
번역문 제출일자 1999년07월05일
(86) 국제출원번호 PCT/US1998/000103
국제출원일자 1998년01월06일
(65) 공개번호 10-2000-0069893
(43) 공개일자 2000년11월25일
(87) 국제공개번호 WO 1998/30205
국제공개일자 1998년07월16일

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탐, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크맨, 터어키, 트리니아드토바고, 우크라이나, 우간다, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 가나, 감비아, 기니 비사우, 인도네시아, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탐, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 리히텐슈타인, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장

60/034,188	1997년01월07일	미국(US)
60/048,840	1997년06월06일	미국(US)
09/003,173	1998년01월05일	미국(US)

(73) 특허권자 소너스파머슈티칼즈인코포레이티드
미합중국 워싱통 보텔 슈트 102 에스.이.20 애비뉴 22026

(72) 발명자 램버트카렐제이.
미국워싱톤주(우편번호:98071)우딘빌피.오.박스971

콘스탄티니드스파나요티스피.
미국워싱톤주(우편번호:98021)보텔#202에스.이.228-1630

콰이스티븐시.
미국워싱톤주(우편번호:98026)에드몬드스하이웨이99슈트에프-454

(74) 대리인 김명신
김원오

심사관 : 김용

(54) 난용성 약물용 유탁액 부형제

요약

본 발명은 난용성 약물용 유탁액 부형제에 관한 것으로서,

α-토코페롤의 유탁액은 실제로 에탄올을 포함하지 않고, 여러 경로로 동물 또는 사람에 투여될 수 있는 치료약물용 부형제 또는 담체로서 생체적합한 계면활성제에 의해 안정화되는 α-토코페롤 유탁액이 개시되어 있으며, 또한 유탁액내에는 PEG화 비타민 E가 포함되어 있으며, PEG화 α-토코페롤로는 비타민 E의 고리 히드록실에서 숙신산 디에스테르에 의해 부착된 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛이 있고, 상기 PEG화 α-토코페롤은 α-토코페롤의 유탁액 중에서 제1 계면활성제, 안정화제 및 제2 용매로서 제공하는 것을 특징으로 한다.

대표도

도 2

명세서

삭제

삭제

배경기술

의약적으로 유용한 수많은 화합물들이 매해마다 개발되지만, 이 약물들은 약물 송달 부형제가 인체내에서 약물들을 그들의 치료상의 표적으로 수송하기 위해 개발되는 경우에만 임상적으로 사용가능하다. 상기 문제는 수(水)불용성 또는 난용성 약물의 치료상의 표적 또는 투여량에 도달하기 위해 정맥 주사를 필요로 하는 약물에 대해서 특히 중요하다. 상기 소수성 화합물을 직접 주사하는 것은 불가능하거나 또는 매우 위험하며, 용혈, 정맥염, 과민증, 기관 부전 및/또는 사망을 초래할 수 있다. 상기 화합물들은 약학자에 의해 "지용성", "소수성" 또는 약물의 가장 곤란한 형태인 "양친매성(amphiphobic)"이라고 일컬어진다.

상기 범위내에서 치료용 물질의 몇가지 예로는 이부프로펜(ibuprofen), 디아제팜(diazepam), 그리세오풀빈(griseofulvin), 시클로스포린(cyclosporin), 코르티손(cortison), 프로류킨(proleukin), 에토포시드(etoposide) 및 파클리탁셀(paclitaxel)이 있다. Kagkadis, KA 등 (1996) PDA J Pharm Sci Tech 50(5):317-323; Dardel, O. 1976. Anaesth Scand 20:221-24. Sweetana, S and MJU Akers. (1996) PDA J Pharm Sci Tech 50(5):330-342.

화학요법제 또는 항암제의 투여에는 특히 문제가 많다. 저용해도 항암제는 가용화하는 것이 곤란하며, 치료상 유용한 농도로 공급하기가 곤란하다. 한편, 수용성 항암제는 비(非)암 세포 및 암세포 모두에 의해 받아들여지며, 이로써 비특이성을 나타낸다.

상기 약제의 수용성 및 투여의 쾌적성을 개선시키기 위한 노력은 해결되지 않았으며, 암 화학요법의 두가지 근본적인 문제: 1)비특이 독성 및 2)비특이 기작에 의한 혈류로부터의 급속한 클리어런스(clearance)를 더 악화시켰다. 현재 유용한 화학요법의 대부분을 이루는 세포독소의 경우, 상기 두가지 문제점이 분명하게 관련되어 있다. 비(非)암 세포에 의해 치료제가 흡수된다면, 암을 치료하는데 사용가능한 약물의 양이 감소하며, 더 중요한 사실은 약물을 섭취한 정상세포는 죽는다는 것이다.

암을 치료하는데 있어서 효과적이기 위해, 화학요법제가 감염조직 전체에 걸쳐 고농도로 지속적으로 존재하여 암세포에 의해 흡수될 수 있지만 정상세포가 회복되지 않고 손상되지 않을 정도의 높은 농도가 아니면 안된다. 명백하게, 수용성 분자는 상기 방법으로 투여될 수 있지만, 느리고 연속적인 주입 및 측정에 의해서 어려움, 비용 및 불편함을 수반하는 측면이 있다.

암치료제, 특히 세포독소를 투여하는 보다 효과적인 방법은 약물이 용해되는 오일의 분산액 형태로 투여하는 것이다. 상기 유성입자는 전기적으로 중성으로 제조되며, 혈장단백질과 상호작용하지 않고, 수시간, 수일 또는 수주동안 조직 또는 혈액내에 온전하게 남아있는 대신에 세망내피계(RES)를 빠져나가는 방법으로 코팅된다. 대부분의 경우 암 부위에 주입되는 입자들이 주위 림프절로 그들을 분포시키는 것이 바람직하다. Nakamoto, Y 등 (1975) Chem Pharm Bull 23(10):2232-2238. Takahashi, T 등 (1977) Tohoku J Exp Med 123:235-246. 대부분, 혈액으로의 직접주사법은 투여하기 위해 선택한 경로이다. 보다 바람직하기로는 정맥 주사후 혈액-유래의 입자들이 우선적으로 포획되고, 암세포에 의해 섭취된다. 화학요법제를 송달하기 위한 과립형 유탁액의 다른 이점은 유탁액에 사용되는 계면활성제의 다약제 내성을 극복하는 광범위한 특성이다.

수용액으로서 처방할 수 없는 약물에 대해서는 전형적으로 유탁액이 비용대비 효과가 높고, 투여하기에 쉽지만, 이들을 정맥 주사에 의해 투여할 수 있도록 무균이면서 내독소가 없는 심각한 문제가 있다. 약학용 유탁액으로 전형적으로 사용되는 오일은 콩기름, 참기름, 면실유, 홍화기름 등과 같은 트리글리세리드계 비누화가능한 오일을 포함한다. Hansrani, PK 등 (1983) J Parenter Sci Technol 37:145-150. 1종류 이상의 계면활성제가 유탁액을 안정화하기 위해 사용되며, 유탁액을 보다 생체적합하고, 안정하고 독성을 저하시키기 위해 부형제가 첨가된다. 난황 또는 콩에서 유래되는 레시틴은 보통 사용되는 계면활성제이다. 무균제조는 제조하기 전에 모든 성분들을 완전멸균하고, 이후의 모든 제조단계에서 완전한 무균기술에 의해 실시될 수 있다. 그러나, 가열 또는 여과에 의해 최종 멸균하고, 위생제조함으로써 무균제조 및 무균확신을 보다 용이하게 할 수 있다. 공교롭게도 모든 유탁액이 열처리 또는 여과처리에 적합한 것은 아니다.

안정성은 유탁액의 크기 및 균일성에 의해 영향을 받는 것으로 나타났다. 바람직한 유탁액은 평균크기가 200㎚ 이하인 서브-미크론 입자의 현탁액으로 조성된다. 상기 크기범위에서 안정한 분산이 쉽게 달성되지 않지만, 혈류내에서 보다 오래 순환하는 것으로 기대되는 이점을 가지고 있다. 그리고, 안정적인 분산은 세망내피계에 의한 비특이적으로 식작용을 받는 일이 적다. 그 결과, 약물이 그의 치료상의 표적에 도달하기 쉬워진다. 따라서, 바람직한 약물 유탁액은 표적세포 또는 기관에 의해 적극적으로 흡수되고, RES의 표적이 되지 않도록 설계된다.
WO-A-89/03689에는 α-토코페롤 헤미숙시네이트, 생리활성물질, TPGS와 같은 계면활성제 및 수상을 포함하는 안정적인 리포좀이 개시되어 있다. 상기 조성물은 에탄올을 함유하고 있지 않다.
WO-A-96/15774에는 인지질, 파클리탁셀과 같은 소수성 약물 및 수상을 포함하는 리포좀 조성물이 개시되어 있다. α-토코페롤을 산화방지 안정화제로서 사용하는 것도 개시되어 있다.

유탁액에 비타민 E를 사용하는 것은 공지되어 있다. 유탁액에서 소량[예를 들어, 1% 이하, RT Lyons. Pharm Res (13)9: S-226, (1996) "Formulation development of an injectable oil-in-water emulsion containing the lipophilic antioxidants K-tocopherol and P-carotene"]의 비타민 E를 산화방지제로서 사용하는 수많은 실시예에 더해, 초기의 주사가능한 비타민 E 유탁액 그 자체는 양에 있어서 식이 보충을 위해, 그리고 비타민 E 및 그의 유도체의 약동학에 대한 연구를 위해 히디로글로우(Hidiroglou)에 의해 제조되었다. Hidiroglou M 및 Karpinski K. (1988) Brit J Nutrit 59:509-518.

마우스(mouse)에 대해 주사가능한 형태의 비타민 E가 가토(Kato) 및 그의 동료들에 의해 제조되었다. Kato Y. 등 (1993) Chem Pharm Bull 41(3):599-604. 미셀용액을 트윈(Tween) 80, 브리즈(Brij) 58 및 HCO-60과 배합하였다. 이소프로판올을 공용매로 사용하고, 그후 진공증발에 의해 제거하고; 잔류오일 유리상 물을 미셀현탁액으로서 와류시키면서 물 속에 넣었다. 또한 비타민 E를 콩 포스파티디콜린(레시틴) 및 콩기름과 용해시킴으로써 유탁액을 제조하였다. 물을 첨가하고, 초음파처리하여 유탁액을 제조했다.

1983년 E-Ferol이라는 비타민 E 유탁액이 신생아의 비타민 E 보충 및 치료에 도입되었다. Alade SL 등 (1986) Pediatrics 77(4):593-597. 수개월 중에 30명 이상의 유아들이 상기 제품을 섭취한 결과로서 사망하고, 상기 제품은 FDA 명령에 의해 즉시 회수되었다. 25㎎/㎖의 비타민 E를 유화시키기 위해 E-Ferol에 사용되는 계면활성제 혼합물은 9% 트윈 80 및 1% 트윈 20으로 구성되어 있다. 상기 계면활성제가 결국 불행한 사망의 원인이 된 것으로 보인다. 상기 경험은 개선된 제제의 필요성과, 적당한 생체적합성 계면활성제를 선택하고, 비경구용 유탁액 중의 그들의 농도를 조심스럽게 측정하는 것의 중요성을 보여준다.

저용해도 화합물을 가용화하는 대체 방법은 알콜(가령, 에탄올) 디메틸설폭시드 또는 트리아세틴과 같은 비수성 환경에서 직접 가용화하는 것이다. PCT 출원 WO 95/11039에서 실시예는 비타민 E 및 비타민 E 유도체 TPGS를 에탄올 및 면역억제제 분자 시클로스포린과 배합하여 사용하는 것을 기술하고 있다. 알콜-함유 용액은 주의를 기울여 투여할 수 있지만, 통상적으로는 상기 용액의 거환주사와 연관된 통증, 혈관 자극 및 독성을 회피하기 위해 정맥내 점적(intravenous drip)에 의해 투여된다.

알콜(에탄올, 이소프로판올, 벤질 알콜 등)과 같은 가용화제 및 비수성 용매 중의 의약 제제에 관한 문제는 가소제와 같은 독성물질을 그들의 용기로부터 추출하는 상기 용매들의 능력과 관련되어 있다. 항암제 파클리탁셀의 현재 시판되고 있는 제제는 수소화 피마자유 및 에탄올의 혼합물로 구성되어 있으며, 보통 사용되는 정맥 주입관 및 백(bag)에서 디-(2-에틸헥실)-프탈레이트와 같은 가소제를 신속하게 추출한다. 쓸데없는 비용 및 시간을 들여 특정 주입계를 사용할 필요가 있는 호흡곤란과 같은, 이러한 가소제의 부작용이 보고되어 있다. Waugh 등 (1991) Am J Hosp Pharmacists 48:1520.

상기 문제의 관점에서, 이상적인 유탁액 부형제는 저렴하고, 비자극적이거나 또는 그 자체가 영양소이고, 병을 완화시키고, 가열 또는 여과에 의해 최종적으로 무균화하는 것이 가능하고, 조절된 저장조건하에서 적어도 1년동안 안정하고, 수불용성 및 난용성 약물을 조절하고, 실제로 에탄올을 포함하지 않는 것임을 볼 수 있다. 친유성이고, 오일에 용해되는 약물에 더해, 또한 지질 및 수중에 난용성인 약물을 안정화시키고 유탁액의 형태로 담지할 부형제가 필요하다.

발명의 요약

상기 요구를 충족시키기 위해, 본 발명은 α-토코페롤, 수상을 갖는 계면활성제, 및 수상을 갖지 않는 계면활성제 또는 계면활성제의 혼합물 및 치료제를 포함하는 약학적 조성물에 중점을 두고 있으며, 상기 조성물은 유탁액, 미셀용액 또는 자기-유화형 약물 송달계의 형태로 되어 있다. 바람직한 형태에 있어서, 용액은 실제로 에탄올을 포함하고 있지 않다.

약학적 조성물은 음이온성, 비이온성, 양이온성 및 양쪽이온성 계면활성제를 포함하는 여러 양쪽친매성 분자를 첨가함으로써 안정화될 수 있다. 바람직하게, 상기 분자들은 PEG화 계면활성제 및 가장 바람직하게, PEG화 α-토코페롤이다.

그리고 양쪽친매성 분자는 아스코르빌-6 팔미테이트; 스테아릴아민; 수크로스 지방산 에스테르, 여러 비타민 E 유도체 및 불소-함유 계면활성제, 가령 조닐 브랜드(Zonyl brand) 시리즈 및 폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌 글리콜 비이온성 블록 공중합체와 같은 계면활성제를 포함한다.

유탁액 치료제는 화학요법제이며, 바람직하게 탁소이드 유사체, 가장 바람직하게 파클리탁셀이다.

본 발명의 유탁액은 유탁액 또는 미셀용액의 형태일 경우 수성 매질을 포함할 수 있다. 상기 매질은 유탁액을 안정화하거나 또는 제제를 생체적합성으로 하는 것을 보조하기 위한 여러 첨가제를 함유할 수 있다.

본 발명의 약학적 조성물은 에탄올내에 치료제를 용해시켜서 치료제 용액을 제조함으로써 보통 형성된다. 그후, 치료제 용액에 α-토코페롤을 첨가하여 α-토코페롤 및 치료제 용액을 형성한다. 그후, 에탄올을 제거하여 실제로 에탄올을 포함하지 않는 α-토코페롤 및 치료제 용액을 형성한다. 실제로 에탄올을 포함하지 않는 α-토코페롤 및 치료제 용액을 수상과 혼합하거나 수상 없이 계면활성제를 혼입하는 예비유탁액(pre-emulsion)을 형성한다. Ⅳ 송달을 위해, 예비유탁액을 균질화하여 미세한 유탁액을 형성한다. 경구 송달을 위해, 예비유탁액을 보통 젤라틴 캡슐에 봉입한다.

도면의 간단한 설명

본 발명은 본 도면을 참고로 하여 보다 잘 이해될 것이다:

도 1a는 7℃에서 시간경과에 따른 파클리탁셀 유탁액(QWA)의 입자크기를 나타내며;

도 1b는 25℃에서 시간경과에 따른 파클리탁셀 유탁액(QWA)의 입자크기를 나타내며;

도 2는 실시예 5에 기술된 바와 같은 유탁액 중의 파클리탁셀의 완전성(integrity)을 나타내는 HPLC 크로마토그램을 나타내며;

도 3a는 4℃에서 시간경과에 따른 파클리탁셀 유탁액(QWA)의 파클리탁셀 농도를 나타내고;

도 3b는 25℃에서 시간경과에 따른 파클리탁셀 유탁액(QWA)의 파클리탁셀 농도를 나타내며;

도 4는 3 종류의 다른 유탁액에서 경시적으로 방출된 파클리탁셀의 비율을 나타낸다.

기호 ●는 상업용으로 시판되는 Bristol Myers Squibb제 유탁액에서 경시적으로 방출되는 파클리탁셀의 비율을 나타내며,

기호 ▲는 실시예 6에 기술된 바와 같이 파클리탁셀(QWA) 6㎎/㎖를 함유하는 본 발명의 유탁액에서 경시적으로 방출된 파클리탁셀의 비율을 나타내고,

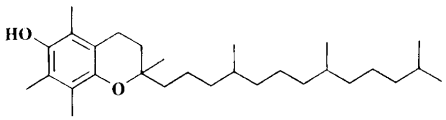
기호 ◇는 실시예 7에 기술된 바와 같이 파클리탁셀 7㎎/㎖를 함유하는 본 발명의 유탁액(QWB)에서 경시적으로 방출된 파클리탁셀의 비율을 나타낸다.

발명의 상세한 설명

본 발명을 완전히 이해하기 위해, 하기 정의를 제공한다:

α-토코페롤: 비타민 E로도 공지되어 있는 α-토코페롤은 하기 일반식 1의 구조를 가진 유기분자이다:

(Ⅰ)

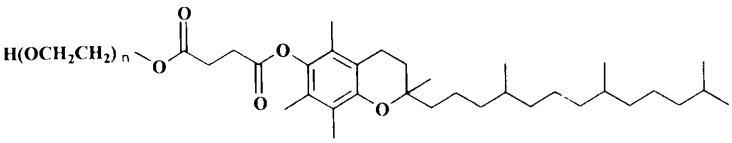


주 용매로서의 그의 용도외에, α-토코페롤 및 그의 유도체는 치료제로서 유용하다.

계면활성제: 화학처리에 의해 제조되거나, 또는 천연 원료 또는 공정에서 정제된 양쪽친매성 분자의 표면활성기. 상기 계면활성제는 음이온성, 양이온성, 비이온성 및 양쪽이온성일 수 있다. 전형적인 계면활성제는 Emulsion: Theory and Practice, Paul Becher, Robert E. Krieger Publishing, Malabar, Florida, 1965; Pharmaceutical Dosage Forms: Dispersed Systems Vol. Ⅰ, Martin M. Rigear, Surfactants 및 본 발명의 양수인인 소너스 파마슈티컬스에 양도된 미국특허 제5,595,723호에 기술되어 있다. 상기 모든 참고문헌은 이후에 전문통합된다.

TPGS: TPGS 또는 PEG화 비타민 E는 폴리에틸렌 글리콜 서브유닛이 비타민 E 분자의 고리 히드록실에서 숙신산 디에스테르에 의해 결합된 비타민 E 유도체이다. TPGS는 D-α-토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트(MW=530)를 나타낸다. TPGS는 하기 일반식 2의 구조를 갖는 비이온성 계면활성제(HLB=16-18)이다.

(Ⅱ)



여러 화학성분의 에스테르 결합 및 에테르 결합을 포함하는 비타민 E TPGS의 여러 화학적 유도체는 비타민 E TPGS의 정의안에 포함되어 있다.

폴리에틸렌 글리콜: 폴리에틸렌 글리콜(PEG)은 화학구조 --(CH_2-CH_2-O-)의 반복단위로 구성되어 있는, 에틸렌 글리콜의 친수성 중합형태이다.

AUC: AUC는 혈장농도-시간 하측의 면적이며, 약물흡수율 및 제거율을 정량하기 위해 약동학에서 보통 사용된다. 높은 AUC는 보통 약물이 표적 조직 또는 기관에 성공적으로 도달할 것이라는 것을 나타낸다.

폴록사머(poloxamers) 또는 플루로닉(pluronics): 하기 구조식을 갖는 에틸렌 옥시드와 프로필렌 옥시드의 합성 블록 공중합체:

$OH\ (OCH_2CH_2)a\ (OCH_2CH_2CH_2)b\ (OCH_2CH_2)a\ H$

a 및 b의 값에 기초한 다음 변종들은 BASF Performance Chemicals (Parsippany, 뉴저지)제 상표명 플루로닉으로 상업용으로 시판되며, CTFA명 폴록사머 108, 188, 217, 237, 238, 288, 338, 407, 101, 105, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 212, 231, 282, 331, 401, 402, 185, 215, 234, 235, 284, 333, 334, 335 및 403인 계면활성제의 군으로 구성되어 있다. 가장 통상적으로 사용되는 폴록사머 124, 188, 237, 338 및 407에 있어서, a 및 b의 값은 각각 12/20, 79/28, 64/37, 141/44 및 101/56이다.

솔루톨(Solutol) HS-15: BASF(Parsippany, NJ)제 폴리에틸렌 글리콜 660 히드록시스테아레이트. 유리 폴리에틸렌 글리콜 및 그의 모노에스테르를 별도로 한다면, 디-에스테르를 검출할 수도 있다. 제조회사에 따라, 보통 다량의 솔루톨 HS-15는 약 30 %의 유리 폴리에틸렌 글리콜 및 70 %의 폴리에틸렌 글리콜 에스테르를 함유한다.

기타 계면활성제: 본 발명에 유용한 기타 계면활성제로는 아스코르빌-6 팔미테이트(Roche Vitamins, Nutley NJ), 스테아릴아민 및 수크로스 지방산 에스테르(Mitsubishi Chemicals)가 있다. 통상의 계면활성제들은 고리 히드록실에 결합되는 펩티드결합 폴리글루타메이트를 포함하는 비타민 E 유도체 및 PEG화 파이토스테롤과 같은, 극성 친수성 헤드와 소수성 꼬리를 가진 화합물을 포함한다.

친수성-친유성 밸런스: 계면활성제의 지표를 나타내는데 사용되는 실험식. 그의 값은 1-45로 다양하며, 비이온성 계면활성제의 경우 약 1-20이다. 보통, 친유성 계면활성제에 대해 HLB는 10 이하이며, 친수성 계면활성제에 대해 HLB는 10 이상이다.

생체적합성: 지나친 독성 또는 생리학적 또는 약리학적 효과 없이, 적당한 방법으로 생물내에서 또는 생물상에서 기능을 수행할 수 있는 성질.

실제로 에탄올을 포함하지 않음: 에탄올 농도가 약 1.0%(w/v) 에탄올 미만임.

유탁액: 분산상 및 연속상의 굴절율이 일치하지 않는 한, 전형적으로 광학적으로 불투명하고, 직경이 0.1 미크론 내지 3.0 미크론인 소적형태로 있는 두 종류의 비혼화성 액체의 콜로이드상 분산액. 상기 계는 양쪽친매성 분자 또는 점도증강제를 첨가함으로써 향상되며, 관련 참고계 또는 용도에 의해 정의된 유한안정성을 가진다.

미세유제(microemulsion): 계면활성제 분자들의 계면막에 의해 안정화된, 두 종류의 비혼화성 액체, 가령 기름 및 물의 열역학적으로 안정한 등방성의 투명한 분산액. 미세유제는 200㎚ 이하, 보통 10-50㎚의 평균 소적직경을 가진다. 물이 존재하지 않은 경우, 기름(1 종류 또는 여러 종류) 및 비이온성 계면활성제(1 종류 또는 여러 종류)의 혼합물은 자기-유화형 약물 송달계(SEDDS)로 공지되어 있고, 친유성 약물 용해 및 경구흡수를 향상시키는데 성공적으로 사용된, 투명한 등방성 용액을 형성한다.

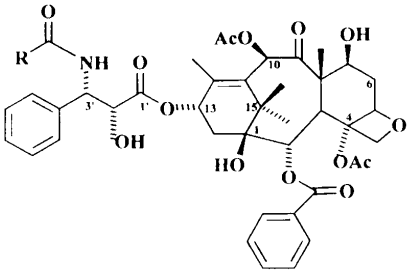
수성 매질: 산성화제, 알칼리화제, 완충제, 킬레이트제, 착화제 및 가용화제와 같은 약학적으로 허용가능한 첨가제, 산화방지제 및 항균성 보존제, 습윤제, 현탁화제 및/또는 점도조정제, 삼투성 및 습윤성 또는 기타 생체적합성 물질을 함유할 수 있는 물-함유 액체.

치료제: 수상보다는 유상에 우선적으로 용해되는 것을 확실하게 하기 위해, 2 이상의 옥탄올-완충액 분배계수(Log P)를 가지고, 유상에 가용성이며, 생물학적 활성을 갖는 천연 또는 합성물질의 모든 화합물. 여기에는 펩티드, 비-펩티드 및 뉴클레오티드가 포함된다. 수용성 분자의 지질 결합체/프로드럭은 치료제의 범주내에 속한다.

화학요법제: 1개 이상의 암 형태에 대해 유효한 모든 천연 또는 합성분자 및 특히 친유성으로 변형될 수 있거나 또는 약간 친유성 또는 완전히 친유성인 분자. 상기 정의는 그들의 작용기작에 의해 세포독성인 분자(항암제), 면역계를 자극하는 분자(면역자극제) 및 맥관형성 조절제를 포함한다. 어느 경우에나 결과는 암세포 성장 속도의 둔화이다.

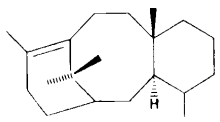
화학요법제는 탁솔(Taxol)(파클리탁셀) 및, 탁소이드(taxoid), 탁신(taxines) 또는 탁산(taxanes)으로 불리우는 관련 분자들을 포함한다. 파클리탁셀의 구조는 하기 일반식 3으로 나타낸다.

(Ⅲ)



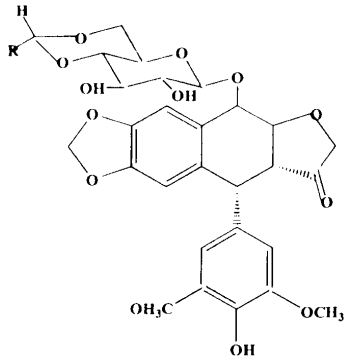
"탁소이드"의 정의내에는 당업자들에게 공지된 유기화학기술에 의해 제조될 수 있고, 오일(유상)로 분할하고, 암세포성장을 감소시키는데 효과있는 것으로 나타난 기본고리구조(탁소이드 핵)에 부착하고 다양하게 변형한 것이 포함된다. 탁소이드 핵의 구조는 하기 일반식 4에 의해 나타내어진다.

(Ⅳ)



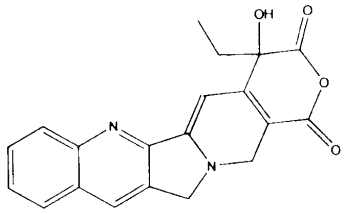
화학요법제는 포도피로톡신 및 그의 유도체 및 유사체를 포함한다. 상기 분자들의 중심 고리구조는 하기 일반식 5로 나타낸다.

(Ⅴ)



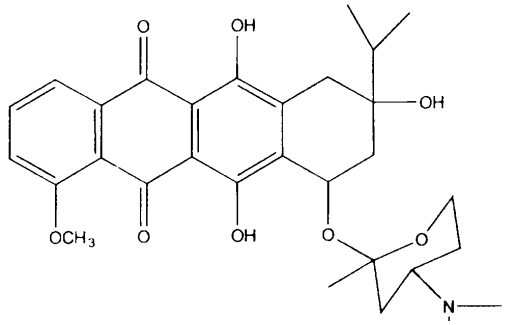
본 발명에 유용한 다른 중요한 종류의 화학요법제는 기본 고리구조가 이하 도면에 나타나 있는 캄프토테신(camptothecins)이지만, 효과를 유지하고, 하기 일반식 6으로 나타낸 분자의 유효성을 지지하고, 친유성을 보존하는 상기 기본 구조의 변형물과 유도체를 포함한다.

(Ⅵ)



본 발명에 유용한 다른 바람직한 종류의 화학요법제는 기본 고리구조가 하기 일반식 7로 표시되는 친유성 안트라시클린(anthracyclines)이다.

(Ⅶ)



일반식 7의 적당한 친유성 변형물은 고리 히드록시기 또는 당아미노기에서의 치환체를 포함한다.

다른 중요한 종류의 화학요법제는 당업자들에게 공지된 분자 화학합성변형, 가령 무작위 배열 화학 및 분자모델링에 의해 친유성으로 될 수 있거나 또는 친유성인 화합물이며, 다음 목록에서 선택된다: 탁소테어(Taxotere), 아모나피드(Amonafide), 일루딘(Illudin) S, 6-히드록시메틸아실풀벤 브리오스테틴(Bryostatin) 1, 26-숙시닐브리오스테틴 1, 팔미토일 리족신(Palmitoyl Rhizoxin), DUP 941, 미토마이신(Mitomycin) B, 미토마이신 C, 펜클로메딘(Penclomedine), 인터페론 α2b, 맥관형성억제 화합물, 시스플레틴(cisplatin) 소수성 착체, 가령 2-히드라지노-4,5-디히드로-1H-이미다졸과 염화백금 및 5-히드라지노-3,4-디히드로-2H-피롤과 염화백금, 비타민 A, 비타민 E 및 그의 유도체, 특히 토코페롤 숙시네이트.

본 발명에 유용한 다른 화합물은 1,3-비스(2-클로로에틸)-1-니트로스우레아[“카뮤스틴(carmustine)” 또는 “BCNU”], 5-플루오로우라실, 독소루비신 (doxorubicin)[“아드리아마이신(adriamycin)”], 에피루비신(epirubicin), 아클라루비신(aclarubicin), 비산트렌(Bisantrene)(비스(2-이미다졸렌-2-일히드라존)-9,10-안트라센디카르복스알데히드, 미토크산트론(mitoxantrone), 메토트렉세이트 (methotrexate), 에다트렉세이트(edatrexate), 뮤라밀 트리펩티드, 뮤라밀 디펩티드, 리포폴리사카라이드, 9-b-d-아라비노퓨라노실아데닌[“비다라빈(vidarabine)”] 및 그의 2-플루오로 유도체, 레스베라트롤(resveratrol), 레티노산 및 레티놀, 카로티노이드 및 타목시펜(tamoxifen)이다.

본 발명에 유용한 다른 화합물은 팔미토일 리족신, DUP 941, 미토마이신 B, 미토마이신 C, 펜클로메딘, 인터페론 α2b, 데카바진(Decarbazine), 로니드아민 (Lonidamine), 피로크산트론(Piroxantrone), 안트라피라졸(Anthrapyrazoles), 에토포시드, 캄프토테신, 9-아미노캄프토테신, 9-니트로캄프토테신, 캄프토테신-11(“이리노테칸(Irinotecan), 토포테칸(Topotecan), 블레오마이신(Bleomycin), 빈카(Vinca) 알칼로이드 및 그의 유사체[빈크리스틴(Vincristine), 비노렐빈(Vinorelbine), 빈데신(Vindesine), 빈트리폴(Vintripol), 빈크살틴(Vinxaltine), 안시타빈(Ancitabine)], 6-아미노크리센(aminochrysene) 및 나벨빈(navelbine)을 포함한다.

본 발명에 유용한 다른 화합물로는 탁솔의 모방체(mimetic), 엘레유테로빈(eleutherobins), 사코딕틴(sarcodictyins), 디스코더몰리드(discodermolides) 및 에포티올론(epothiolones)이 있다.

상기 정의를 고려하여, 본 발명은 에탄올 용매를 실제로 포함하지 않는 유탁액, 미셀 용액 또는 자기-유화형 약물 송달계 형태의 약학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 조성물을 포함하는 치료제는 처음에 에탄올로 가용화될 수 있다. 그러나, 에탄올은 실제로 에탄올을 포함하지 않는 조성물을 형성하기 위해서는 제거된다. 에탄올 농도는 1%(w/v) 이하, 바람직하게 0.5% 이하 및 가장 바람직하게 0.3% 이하이다. 치료제는 또한 메탄올, 프로판올, 클로로포름, 이소프로판올, 부탄올 및 펜탄올로 가용화될 수 있다. 상기 용매들도 또한 사용하기 전에 제거된다.

본 발명의 조성물은 치료제용 담체로서 α-토코페롤을 함유하며, 이는 혈관내, 경구, 근육내, 피부내 및 피하 경로를 통해 동물 또는 사람에게 투여될 수 있다. 특히, 유탁액은 다른 경로, 즉 복강내, 동맥내, 관절내, 캡슐내, 경부내, 두개골내, 관내, 경막내, 병변내, 포실내, 요추내, 장기벽내, 눈안, 수술중, 체강벽내, 복막내, 늑막내, 폐내, 척추내, 흉부내, 기관내, 중이내, 자궁내 및 심실내 경로에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 유탁액은 친유성 화합물을 폐 송달하기 위해 당 분야에 공지된 적당한 에어로졸 분무제(aerosol propellant)를 사용하여 분무될 수 있다.

제1 측면에서, 본 발명은 수불용성, 난용성 치료제, 난용성으로 변형된 수용성 치료제 또는 그의 혼합물을 함유하는 유탁액의 소수성 분산상으로서의 α-토코페롤의 용도에 관한 것이다. 또한 비타민 E라 불리우는 α-토코페롤은 원래 지질 오일이 아니다. 대부분의 지질 오일, 특히 트리글리세리드보다 높은 극성을 가지며, 강화될 수 없다. 상기 α-토코페롤은 실제로 수중에서의 용해성이 없다.

제2 측면에서, 본 발명은 자기-유화형 계 형태의 α-토코페롤 유탁액에 관한 것으로서, 상기 계는 수불용성 약물(또는 난용성 또는 난용성으로 변형된 수용성 제재 또는 그의 혼합물)의 경구투여에 사용된다. 상기 구체예에서, 계면활성제 및 약물 또는 약물 혼합물을 갖는 유상은 연질 또는 경질의 젤라틴 캡슐안에 봉입된다. 40 ℃ 내지 60 ℃ 범위의 융점을 갖는 적당한 응고제, 예를 들면 고분자량 폴리에틸렌 글리콜(MW>1000) 및 글리세리드[예컨대, 상표명 Gellucires(Gattefose Corp. Saint Priest, 프랑스)으로 시판되는 것]를 첨가하여 고온에서 경질의 젤라틴 캡슐안에 제제를 충전할 수 있다. 반-고형 제제가 실온 평형상태에서 형성된다. 위 및 십이지장에서 젤라틴이 용해될때, 오일이 방출되어 2-5미크론의 평균 소적직경을 갖는 미세 유탁액이 자연스럽게 형성된다. 그후 유탁액은 소장의 미세융모에 의해 흡수되어 혈류로 방출된다.

제3 측면에서, 본 발명은 α-토코페롤을 함유하는 미세유탁액에 관한 것이다. 미세유탁액은 유제 현탁액(emulsion suspension)이 그 안에 분산되어 있는 오일/약물 미소 응집체의 매우 작은 크기 덕분에 본래 투명하고, 무한히 안정한 유탁액의 서브클래스(sub-class)를 의미한다.

본 발명의 제4 측면에서, PEG화 비타민 E(TPGS)는 비타민 E의 유탁액에서 주요 계면활성제로서 사용된다. PEG화 비타민 E는 주요 계면활성제, 안정화제 및 또한 비타민 E의 유탁액에서의 보조용매로 이용된다. 폴리에틸렌 글리콜(PEG)도 또한 본 발명의 유탁액에서 제2 용매로서 유용하다.

본 발명의 유탁액의 α-토코페롤 농도는 약 2 % w/v 내지 약 10 % w/v일 수 있다. TPGS에 대한 α-토코페롤의 비율은 약 1:1 내지 약 10:1(w/w)이 적절하다.

본 발명의 유탁액은 아스코르빌-6 팔미테이트와 같은 계면활성제; 스테아릴아민; 수크로스 지방산 에스테르 및, α-토코페롤 니코티네이트, 토코페롤 포스페이트를 포함하는 여러 비타민 E 유도체 및, 불소-함유 계면활성제를 함유하는 비이온성의 합성 계면활성제 혼합물, 예컨대 조닐 브랜드 시리즈 및 폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌 글리콜 비이온성 블록 공중합체를 포함한다.

본 발명의 유탁액은 수성 매질을 포함할 수 있다. 수상은 약 300 mOsm의 중량몰 삼투압 농도(osmolality)를 가지며, 염화칼륨 또는 염화나트륨, 소르비톨, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜 알부민, 폴리펩(polypep) 및 그의 혼합물을 포함한다. 상기 매질은 또한 유탁액을 안정화하거나, 또는 제제를 생체적합하게 하는 것을 보조하는 여러 첨가제들을 함유할 수 있다. 허용가능한 첨가제는 산성화제, 알칼리화제, 항균성 보존제, 산화방지제, 완충제, 킬레이트제, 현탁화제 및/또는 점증제 및 장성제를 포함한다. 바람직하게, pH, 장성을 조절하는 제제 및 점도를 증가시키는 제제를 포함한다. 250 mOsm 이상의 장성은 소르비톨 또는 수크로스와 같이 점도를 증가시키는 제제로 달성하는 것이 가장 바람직하다.

정맥내주사용 본 발명의 유탁액은 10 ㎚ 내지 500 ㎚, 바람직하게 10 ㎚ 내지 200 ㎚ 및 가장 바람직하게 10 ㎚ 내지 100 ㎚의 입자크기를 가진다. 정맥내 유탁액에 대해, 비장 및 간은 RES를 통해 크기가 500㎚ 이상인 입자를 제거할 것이다.

본 발명의 바람직한 형태는 자궁암 및 다른 암치료에 사용되는 수불용성 세포독소인 파클리탁셀을 포함한다. 본 발명의 유탁액 조성물은 20 ㎎/㎖ 이하의 농도의 파클리탁셀(처방에 의해 현재 이용가능한 것의 4배임) 및, 생체적합성 계면활성제를 함유하는 비타민 E 용액을 유탁액 미세소적이 0.2 μ(미크론) 이하이고 여과에 의해 마지막으로 멸균가능하도록 포함한다.

본 발명의 다른 구체예는 암의 치료 방법으로서, 여러 주의 치료과정동안 매일 또는 2일에 한번 정맥주사에 의한 비경구 투여에 의해 PEG화 비타민 E와 함께, 그리고 PEG화 비타민 E 없이 비타민 E 유탁액 중의 파클리탁셀을 대량 순간 투여하는 단계를 포함한다. 상기 방법은 유방암, 폐암, 피부암 및 자궁암 치료에 사용될 수 있다.

본 발명의 일반적인 원칙은 하기 비제한적인 실시예를 참고하여 보다 더 자세히 이해될 것이다.

실시예

실시예 1.

α-토코페롤에의 파클리탁셀의 용해

α-토코페롤은 피톨로부터 제조된 순도 95%의 합성 dl-α-토코페롤 형태의 Sigma Chemical Company(St Louis MO)제로 입수했다. 오일은 황색이며, 매우 점성이었다. 파클리탁셀은 Hauser Chemical Research(Boulder CO)에서 구입하였으며, HPLC 순도 99.9%이었다. 파클리탁셀 200㎎을 건조한 무수 에탄올(Spectrum Chemical Manufacturing Corp., Gardenia CA) 6㎖에 용해시키고, α-토코페롤 1 g(gm)에 첨가했다. 그후, 잔사가 일정한 중량에 이를때까지 42℃에서 에탄올을 진공에 의해 제거하였다. 다른 연구에 의해, 에탄올 함량이 0.3 %(w/v) 이하인 것이 나타났다.

수득된 용액은 투명한 황색이었으며, 매우 점성이었고, α-토코페롤 중의 파클리탁셀의 명목상의 농도는 200 ㎎/g(㎎/gm)(w/w)이었다. 고농도의 파클리탁셀(400㎎/g(㎎/gm)(w/w) 이하)을 α-토코페롤에 가용화할 수 있다.

실시예 2.

α-토코페롤 유탁액을 제조하는데 사용되는 음이온성 계면활성제

실시예 1에 기술된 바와 같이 제조된 α-토코페롤 10 gm 중의 파클리탁셀 2gm을 하기 방법에 의해 트리에탄올아민 염으로서 아스코르빌 팔미테이트를 이용하여 유화시켰다. 아스코르빈산 20mM으로 구성된 용액을 유리염기로서 트리에탄올아민을 이용하여 pH 6.8로 완충시켜서, 2x 완충액을 형성했다. 2x 완충액 50㎖를 와링(Waring) 혼합기에 넣었다. 음이온성 계면활성제인 아스코르빌-6-팔미테이트(Roche Vitamins and Fine Chemicals, Nutley NJ) 0.5 g(gm)을 첨가하고, 그 용액을 아르곤하의 40℃에서 고속으로 혼합하였다. 그후 파클리탁셀을 함유하는 α-토코페롤을 혼합기에 계면활성제 및 완충액과 함께 첨가했다. 40℃에서 약 1분후 조질의 유상(milky) 예비유탁액이 얻어질때까지 아르곤하에서 혼합을 계속하였다. 그리고나서 주사용 물을 첨가하여, 최종 용적이 100㎖로 되게 하였다.

예비유탁액을 마이크로플루다이저(Microfludizer) 모델 110Y(Microfluidics Inc, Newton MA)의 공급용기에 옮겼다. 유닛(unit)을 배쓰에 침지시켜, 균질화동안 공정온도를 약 60℃로 유지하고, 사용하기전에 아르곤으로 플래시(flash)하였다. 프라이밍(priming)후, 상호작용 헤드를 가로질러 약 124 ㎪(18 kpsi)의 압력구배에서 10분동안 연속 재순환하여 유탁액을 균질화기(homogenizer)로 통과시켰다. 유속은 약 300㎖/분이었으며, 이는 균질화기를 약 25회 통과한 것을 나타낸다.

α-토코페롤 부형제 중의 파클리탁셀 유탁액을 아르곤하에서 황색의 바이알에 채우고, 7 ℃로 냉장하여 25 ℃에서 보관하였다. 입자 크기측정 및 화학분석을 위해 불연속적 시간 간격에 따라 시료를 채취하였다.

Nicomp Model 370 서브미크론 입자크기측정기(Particle Sizing Systems Inc, Santa Barbara CA)로 얻은 데이터는 유탁액이 280㎚의 평균입자직경을 가진다는 것을 나타내었다.

실시예 3.

PEG화 비타민 E(TPGS)의 용도

α-토코페롤, PEG화 비타민 E(TPGS, 비타민-E 폴리옥시에틸렌글리콜-1000-숙시네이트, Eastman Chemical Co.제, Kingsport TN) 및 물에 대한 삼상도를 얻었다. 먼저 TPGS를 42℃에서 용융시키고, α-토코페롤과 평형을 이루면서 1 % 내지 100 % TPGS의 다양한 비율로 α-토코페롤과 중량측정적으로(gravimetrically) 혼합하였다. 그 혼합물은 모든 농도에서 혼화성이었다. 그후, 최종 물 농도가 0에서 97.5%로 단계적으로 증가하는 방법으로 각 혼합물에 물을 첨가하였다. 각 단계에서, 혼합물의 상의 거동을 관찰하였다. 적절하게, 와류(vortex) 및 음파처리에 의해 혼합을 실시하고, 상기 혼합물을 가열하거나 또는 원심분리하여, 그의 상 조성을 평가하였다.

비경구 투여에 적당한 2상 o/w 유탁액의 광범위한 영역은 80 % 이상의 물농도에서 발견되었다. 형성된 유탁액은 비이온성 계면활성제에 의해 안정화된 분산 α-토코페롤 미립자를 포함하는 유백색의 자유 유동성 액체이었다. 또한, 상기 영역에서 약물담체로서 잠재적으로 적당한 미세유제는 약 1:1 이상의 TPGS:오일의 비에서 발견되었다. 낮은 물 함량에서, 투명한 겔(반대 유탁액)을 포함하는 넓은 영역이 나타났다. 두 영역(높은 물 함량 및 낮은 물 함량)을 분리하는 것은 불투명한 비누식 액정을 포함하는 영역이다.

α-토코페롤과 계면활성제와의 편성, 예를 들면 TPGS와 비이온성, 음이온성 또는 양이온성 보조계면활성제(예를 들어, 글루타밀 스테아레이트, 아스코르빌 팔미테이트 또는 플루로닉 F-68) 또는 약물과의 상도를 유사한 방법으로 제조할 수 있다.

실시예 4.

파클리탁셀의 정맥내 송달을 위한 α-토코페롤 유탁액

하기 조성의 제제를 제조하였다:

파클리탁셀 1.0 g(gm)%

α-토코페롤 3.0 g(gm)%

TPGS 2.0 g(gm)%

아스코르빌-6-팔미테이트 0.25 g(gm)%

소르비톨 5.0 g(gm)%

트리에탄올아민 pH 6.8까지

물 전량 100㎖

제조방법은 하기와 같았다: 합성 α-토코페롤(Roche Vitamins, Nutley NJ), 파클리탁셀(Hauser, Boulder CO), 아스코르빌 6-팔미테이트(Aldrich Chemical Co, Milwaukee WI) 및 TPGS를 40-45℃로 가열하면서 용량 10의 무수 미변성 에탄올(Spectrum Quality Products, Gardenia CA)에 용해했다. 그리고나서 잔량이 0.3중량% 이하가 될 때까지 에탄올을 진공으로 제거했다.

생체적합성 오스몰리티(osmolyte) 및 완충액을 함유하는 미리 데워진 수용액을 약하게 혼합하면서 첨가하여 백색의 유액이 바로 형성되었다. 상기 혼합물을 40-45℃에서 연속가온하여 10분동안 약하게 회전시킴으로써 더 개선시켰다. 약 pH 7의 상기 예비-혼합물을 하기 기술된 바와 같이 더 유화하였다.

40-45℃의 예비혼합물을 44℃에서 12분동안 179 ㎪(26 Kpsi)에서 아베스틴 C5 균질화기(Avestin, Ottawa Canada)로 균질화하였다. 수득된 혼합물은 평균 크기가 약 200㎚인 α-토코페롤의 미립자를 함유하였다. 그리고, 알칼리성 트리에탄올아민 1M 용액(Spectrum Quality Products)으로 pH 조정을 실시하였다.

유화 초기단계동안 TPGS의 겔화를 피하기 위해, 모든 작업은 40℃ 이상에서 실시되고, 혼합물을 함유하고 있는 모든 용기들을 덮음으로써 용액이 냉기에 노출되는 것을 피하도록 주의를 기울였다. 두번째로, 보통 2% 이하의 TPGS가 예비-유화전에 α-토코페롤 오일에 용해되어야 하며, 나머지 TPGS는 예비-유탁액이 제조되기 전에 수성 완충액에 먼저 용해하였다. 상기 용액은 2% 이상의 TPGS 농도에서 겔화되었다.

그리고나서 여러 바이알을 4℃ 및 25℃에서 저장하면서 넣어둠으로써 유탁액의 물리적 안정성을 시험하였다. 수개월 동안, 입자크기를 측정하기 위해 바이알을 주기적으로 꺼냈다. Nicomp Model 370(Particle Sizing System, Santa Barbara CA)으로 측정된 평균 입자크기는 도 1에서 두 저장온도에 대해 나타나 있다. 입자크기분포는 바이-모달(bi-modal)이었다.

실시예 5.

α-토코페롤 유탁액 중의 파클리탁셀의 화학적 안정성

유화후, 페노스페어(phenosphere) CN 컬럼(5μ(미크론), 150×4.6㎜)상에서 파클리탁셀에 대해 실시예 4의 제제를 분석하였다. 이동 상은 1.0㎖/분의 유속을 가지는 메탄올/물 기울기로 구성되어 있다. 파클리탁셀을 검출하여 정량하는데 230㎚로 설정된 UV 검출기를 사용하였다. 단일 피크가 발견되었으며(도 2), 이의 유지시간 및 질량분광도는 Hauser Chemical(Boulder CO)제 원래의 참조 파클리탁셀과 일치하였다.

실시예 4의 유탁액의 화학적 안정성은 저장중에 HPLC에 의해 시험하였다. 도 3의 데이터는 파클리탁셀이 저장온도와는 무관하게 3개월 이상동안 유탁액 중에서 안정하게 남아있다는 것을 증명한다. 도 2 및 도 3의 데이터는 4℃에서 저장될때 3개월 이상동안 유탁액 안정성 및 약물효능이 성공적으로 유지되는 것을 증명한다.

실시예 6.

파클리탁셀 유탁액 제제 QWA

하기 조성을 갖는 정맥내 약물 송달을 위한 파클리탁셀 10㎎/㎖의 유탁액을 실시예 4에 기술된 바와 같이 제조하였다.

파클리탁셀 1.0 g(gm)%

α-토코페롤 3.0 g(gm)%

TPGS 1.5 g(gm)%

아스코르빌-6-팔미테이트 0.25 g(gm)%

소르비톨 4.0 g(gm)%

트리에탄올아민 pH 6.8까지

물 전량 100㎖

실시예 7.

파클리탁셀 유탁액 제제 QWB

하기 조성을 갖는 정맥내 약물 송달을 위한 파클리탁셀 10㎎/㎖의 제2 유탁액을 실시예 4에 기술된 바와 같이 제조하였다.

파클리탁셀 1.0 g(gm)%

α-토코페롤 3.0 g(gm)%

TPGS 1.5 g(gm)%

솔루톨 HS-15 1.0 g(gm)%

소르비톨 4.0 g(gm)%

트리에탄올아민 pH 6.8까지

물 전량 100㎖

솔루톨 HS-15는 뉴저지 마운트 올리브에 있는 BASF Corp.제 제품이다.

실시예 8

10㎎/㎖ 파클리탁셀 유탁액 제제 QWC

보조계면활성제로서 폴록사머 407(BASF Corp, Parsippany NJ)을 사용하여 파클리탁셀 10㎎/㎖의 제3 유탁액 제제를 하기와 같이 제조하였다.

파클리탁셀 1.0 g(gm)%

α-토코페롤 6.0 g(gm)%

TPGS 3.0 g(gm)%

폴록사머 407 1.0 g(gm)%

소르비톨 4.0 g(gm)%

트리에탄올아민 pH 6.8까지

주사용 물 전량 100㎖

본 실시예에서, 폴록사머 407 1.0g(gm) 및 파클리탁셀 1.0g(gm)을 10 용량의 에탄올과 함께 α-토코페롤 6.0g(gm)에 용해시키고, 약하게 가열하였다. 그후 진공하에서 에탄올을 제거하였다. 이와는 별도로, TPGS 3.0g(gm) 및 소르비톨 4.0g(gm)을 최종 용적 90㎖의 주사용 물에 용해시킴으로써 완충 수용액을 제조하였다. 오일 및 수용액 모두 45℃로 데우고, 음파처리하면서 혼합하여 예비-유탁액을 제조하였다. 진공을 사용하여, 균질화전에 예비-유탁액으로부터 여분의 공기를 제거하였다.

균질화는 이미 기술된 바와 같이 Avestin C5로 실시하였다. 균질화 밸브 전체에 걸치는 압력차이는 172 ㎪(25 kpsi)이며, 공급물의 온도는 42-45℃이었다. 균질화기로부터 배출되는 생성물의 온도가 50℃를 초과하지 않도록 냉각장치를 사용하였다. 균질화동안 50㎖/분의 유속을 얻었다. 재순환 모드에서 약 20회 통과시킨 후, 유탁액은 보다 더 반투명하게 되었다. 균질화는 20분동안 계속했다. 시료를 수집하여 상기 기술된 바와 같이 바이알내에 넣고 밀봉하였다. 파클리탁셀을 정맥내 송달하기 위한 미세 α-토코페롤 유탁액을 얻었다. 유탁액의 평균입자직경은 77㎚이었다. 0.22μ(미크론) Durapore 필터(Millipore Corp, Bedford MA)를 통해 0.22μ(미크론) 멸균여과한후 유탁액을 바이알안에 충전하고, 정맥 주사에 사용될 때까지 4℃에서 저장하였다.

실시예 9.

5㎎/㎖ 파클리탁셀 유탁액 제제 QWC

약물 10㎎/㎖ 대신에 5㎎/㎖를 혼입하는 것을 제외하고는 실시예 8에 기술된 바와 같이 파클리탁셀의 새로운 유탁액을 제조하였다. 상기 유탁액의 조성은 하기와 같다:

파클리탁셀 0.5 g(gm)%

α-토코페롤 6.0 g(gm)%

TPGS 3.0 g(gm)%

폴록사머 407 1.0 g(gm)%

소르비톨 4.0 g(gm)%

트리에탄올아민 pH 6.8까지

주사용 물 전량 100㎖

실시예 8에 기술된 바와 같이 균질화한 다음에, 평균입자직경이 52㎚인 파클리탁셀과 α-토코페롤의 다소 반투명한 유탁액을 얻었다. 0.22μ(미크론) Durapore 필터(Millipore Corp, Bedford MA)를 통해 멸균여과한후 유탁액을 바이알안에 충전하고, 정맥 주사에 사용될때까지 4℃에서 저장하였다. 여과시 약물 손실율은 1% 미만이었다.

실시예 10.

파클리탁셀 유탁액 제제 QWD

파클리탁셀을 정맥내 투여하기 위한 α-토코페롤의 제5 유탁액을 하기와 같이 제조하였다:

파클리탁셀 0.5 g(gm)%

α-토코페롤 6.0 g(gm)%

TPGS 3.0 g(gm)%

폴록사머 407 1.5 g(gm)%

폴리에틸렌글리콜 200 0.7 g(gm)%

소르비톨 4.0 g(gm)%

트리에탄올아민 pH 6.8까지

주사용 물 전량 100㎖

Roche Vitamins(Nutley, NJ)에서 입수한 합성α-토코페롤 USP-FCC를 본 제제에 사용하였다. 폴리에틸렌글리콜 200(PEG-200)은 Sigma Chemical Co.에서 입수했다.

균질화후, 평균입자직경이 60㎚인 다소 반투명한 유탁액을 얻었다. 0.22μ(미크론) Durapore 필터(Millipore Corp, Bedford MA)를 통해 0.22μ 멸균여과한후 유탁액을 바이알안에 충전하고, 정맥 주사에 사용될때까지 4℃에서 저장하였다. 여과시 약물 손실율은 1% 미만이었다.

실시예 11.

TPGS에의 파클리탁셀의 용해 및 미셀용액의 제조

본 발명자들은 TPGS 1.0gm당 약물 약 100㎎으로, TPGS에의 파클리탁셀의 용해도가 양호하다는 것을 발견하였다. 파클리탁셀을 함유하는 TPGS의 미셀용액은 하기와 같이 제조하였다. 45℃에서 TPGS 1.0g(gm)중에 파클리탁셀 90㎎을 에

탄올과 함께 용해시킴으로써 TPGS 중의 파클리탁셀의 원액을 제조하고, 그리고나서 이 에탄올을 진공하에서 제거하였다. 그후 추가의 TPGS로 파클리탁셀 원액을 희석하여 연속 희석액을 제조하여 0.1 ㎎/㎖, 1 ㎎/㎖, 5 ㎎/㎖, 10 ㎎/㎖, 25 ㎎/㎖, 50 ㎎/㎖, 75 ㎎/㎖ 및 90 ㎎/㎖의 농도로 TPGS 중의 파클리탁셀을 얻었다. 새로운 시험관을 사용하여, TPGS 중의 각각의 농도의 파클리탁셀 100㎎을 물 0.9㎖에 용해하였다. 모든 시험관을 와류시키고, 음파처리함으로써 45℃에서 혼합하였다. 0.01 ㎎/㎖, 0.1 ㎎/㎖, 0.5 ㎎/㎖, 1.0 ㎎/㎖, 2.5 ㎎/㎖, 5.0 ㎎/㎖, 7.5 ㎎/㎖ 및 9.0 ㎎/㎖의 최종 파클리탁셀 농도에 대응하는 투명한 미셀 수용액을 얻었다.

Nicomp Model 370 레이저 입자크기측정기(Particle Sizing Systems, Santa Barbara CA)를 상기 용액을 시험하는데 사용하였다. TPGS 및 파클리탁셀의 미셀의 존재와 밀접하게 연관되어 10㎚의 입자크기가 얻어졌다.

2.5㎎/㎖ 이하의 파클리탁셀을 함유하는 TPGS 중의 파클리탁셀의 미셀용액은 24시간 이상동안 안정한 반면에, 5.0 ㎎/㎖, 7.5 ㎎/㎖ 및 9.0 ㎎/㎖의 파클리탁셀을 함유하는 상기 용액은 불안정하여 약물 결정이 급속하고, 비가역적으로 형성되었다. 상기 관찰은 유탁액 입자 중에 α-토코페롤이 풍부한 영역이 존재할때만 파클리탁셀이 가용화되어 남아있다는 것을 의미한다. 따라서, 고농도의 파클리탁셀이 안정화될 수 있는 유탁액을 제조하기 위해서는 TPGS에 대한 α-토코페롤의 최적 비율이 필요하다.

적당한 장성 및 pH로 조정할때, AUC가 낮은 것으로 기대되어도, 미셀용액은 암환자에게 파클리탁셀을 천천히 Ⅳ 점적투여하는데 유용하다.

α-토코페롤 유탁액에 있어서 TPGS의 유용성은 여러 바람직한 특성의 상승작용이다. 첫째로, α-토코페롤이 그의 분자구조중 소수성 부분을 형성하도록, 그 자체가 파클리탁셀에 대한 친화성이다. 둘째로, 수중에서 TPGS의 α-토코페롤과의 계면장력은 약 10dynes/㎝이며, 특히 보조계면활성제와 함께 사용될때 특히 유리 α-토코페롤을 유화하기에 충분하다. 셋째로, TPGS와 같은 폴리옥시에틸화 계면활성제는 당 분야에 공지된 바와 같이, 간 및 비장에서 입자의 포획(trapping)을 매우 효과적으로 감소시킴으로써, 주사가능한 입자의 "스텔스 코트(stealth coat)"로서 충분히 확립된, 우수한 특성을 가진다. 그러나, α-토코페롤 유탁액에 대한 계면활성제로서 TPGS를 예상치 못하고 유일하게 발견한 것은 단일분자내에서 모든 세개의 바람직한 특성들을 발견한 것이었다. TPGS의 또다른 이점은 경구 약물 송달을 위해 α-토코페롤과 함께 사용될때 상승작용을 시사하는, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜과 같은 용매 및 오일과의 혼합물 중에 안정한 자기-유화형 계를 형성한다는 사실이다.

적당한 장성 및 pH로 조정할 때, AUC가 낮은 것으로 기대되어도 미셀용액은 암환자에게 파클리탁셀을 천천히 Ⅳ 점적투여하는데 유용하다.

실시예 12

20㎎/㎖ 파클리탁셀 유탁액 제제

실시예 4에 기술된 방법에 의해 농도를 증가시킴으로써 간단하게 5% α-토코페롤 및 5% TPGS와 함께, α-토코페롤 중에 20㎎/㎖ 파클리탁셀을 함유하는 조질의 유탁액을 얻었다. 임상적으로 유용한 정맥내 유탁액은 더 이상 증가시킬 필요가 없기 때문에 고농도를 간단하게 시험하려고 노력하지 않았다.

실시예 13

α-토코페롤 유탁액 중의 다른 PEG 계면활성제의 용도

여러 다른 PEG화 계면활성제, 예를 들어 Triton X-100, PEG 25 프로필렌 글리콜 스테아레이트, Brij 35(Sigma Chemical Co), Myrj 45, 52 및 100, Tween 80(Spectrum Quality Products), PEG 25 글리세릴 트리올레이트(Goldschmidt Chemical Corp, Hopewell VA)는 α-토코페롤을 유화하는데 유용하다.

그러나, 다른 PEG화 계면활성제로 실시한 실험은 α-토코페롤 유탁액 중의 파클리탁셀을 확실하게 안정시키지 못했다. TPGS의 독특한 유용성을 증명하기 위해, 각 유탁액에서 제1 계면활성제로서 TPGS대신에 Tween 80 및 Myrj 52를 사용한 것을 제외하고는 실시예 9에 기술된 바와 같이 세개의 유탁액을 제조하였다. 상기 두 종류의 계면활성제는 Tween 80 및 Myrj 52가 TPGS와 본래 동일한 HLB값을 가지고, 양질의 α-토코페롤 유탁액을 형성하기 때문에 선택되었다. 그러나, 5㎎/㎖ 파클리탁셀을 제제중에 포함시킨 경우, 예비-유탁액을 제조한 후 약물 결정화가 매우 급속하게 나타났으며, 파클

리탁셀의 결정과 동일한 길이의 수 미크론 이하의 막대형상의 입자를 함유하는 Tween 80 및 Myrj 52의 처리 유탁액은 조질인 것을 특징으로 하였다. 약물을 1% 이하로 손실시키는 0.22μ(미크론) 필터를 통해 쉽게 통과하는 TPGS 유탁액과 달리, Tween 및 Myrj 유탁액은 상기 결정질 약물물질의 존재로 인해 여과할 수 없었다.

TPGS에 의한 α-토코페롤 파클리탁셀 유탁액의 기대치 못했던 개선점에 대해 여러가지 설명할 수 있다. 약물은 약 100㎎/㎖ 이하의, TPGS 중의 양호한 용해도를 가진다. 이것이 약물 및 담체의 복합체를 안정화시키는, TPGS 분자 중의 α-토코페롤 페놀고리의 평면구조를 가진 파클리탁셀 벤질 측쇄의 친화도 강도이다. 게다가 α-토코페롤과 PEG 꼬리부 사이의 숙시네이트 링커는 그 구조가 시험된 다른 PEG화 계면활성제의 구조와 구별되는 상기 분자의 특징이다.

실시예 14.

폴록사머계 α-토코페롤 유탁액

α-토코페롤 6.0 g(gm)%

폴록사머 407 2.5 g(gm)%

아스코르빌 팔미테이트 0.3 g(gm)%

소르비톨 6.0 g(gm)%

트리에탄올아민 pH 7.4까지

물 전량 100㎖

주요 계면활성제로서 폴록사머 407(BASF)을 사용하여 α-토코페롤 유탁액을 제조하였다. 공급물 온도가 45℃이고, 배출 생성물에 대해 15℃로 설정된 급냉 루프를 구비한 C5 균질화기(Avestin, Ottawa Canada)로 172 ㎪(25 Kpsi)에서 10분 동안 유백색의 예비-혼합물을 연속재순환시켜 균질화하였다. α-토코페롤 미세입자의 미세한 멸균 여과가능한 유탁액이 얻어졌다. 그러나, 상기 배합물이 파클리탁셀로 제조되었을 경우, 냉장소안에 하룻밤 저장한후 파클리탁셀의 침전이 나타나고, 이는 주요 계면활성제로서 TPGS의 우수한 유용성의 기본이 된다.

실시예 15.

동결건조된 유탁액 제제

Maltrin M100(Grain Processing Corporation, Muscatine IA)을 2× 스톡 수용액으로서 실시예 14의 유탁액에 첨가했다. 그리고나서 일정분량을 셀 동결기에서 동결시키고, 진공하에서 동결건조하였다. 물로 재구성할때, 미세 유탁액이 회수되었다.

동결건조된 제조물의 무한한 저장 수명이 바람직한 경우, 동결건조 제제는 유용성을 가진다. 다른 당류, 가령 만니톨, 알부민 또는 Sigma Chemicals St. Louis, Mo제 PolyPep을 함유하는 동결건조 제제를 또한 제조할 수 있다.

실시예 16.

α-토코페롤 유탁액으로부터 파클리탁셀의 시험관내(in vitro) 방출

약물전달 부형제의 바람직한 특성 들중 하나는 개선된 약동학 및 효능과 관련된 특징으로서, 편입된 약물의 서방을 제공하는 것이다. 특히, 장시간 순환하는 파클리탁셀의 유탁액은 약물을 체내 암 부위로 송달하는 것을 개선시킬 수 있다. 본 발명자들은 파클리탁셀의 FDA-승인 제제[Taxol®, Bristol Myers Squibb(BMS), Princeton NJ]과 비교할때 본 발명의 유탁액이 파클리탁셀을 서방시킨다는 것을 알았다. 6㎎/㎖(QWA) 및 7㎎/㎖(QWB)의 파클리탁셀 농도를 갖는 유탁액을 제조하였다. 비교를 위해, 탁솔은 에탄올:크레모포어(cremophore) EL 1:1(v/v)로 용해된 파클리탁셀 6㎎/㎖를 함유한다. 37℃에서 다른 제제로부터 인산완충식염수(PBS) 용액으로 파클리탁셀을 시험관내 방출시키는 것을 파클리탁셀이 자유롭게 투과가능한 투석막(MW 한계 10kilodaltons)을 사용하여 측정하였다. 투석 전후의 시료에 있어서 약물의 정량은 HPLC

에 의해 실시하였다. 일정 시간동안 방출된 파클리탁셀의 농도 및 방출율 면에서 약물 방출 프로필이 작성되었다. 도 4의 데이터에서 볼 수 있는 바와 같이, 5% 이하의 파클리탁셀이 24시간동안 유탁액에서 투석되었지만, 그 반면에 약 12%는 시판되는 BMS 제제로부터 투석백 외부로 회수되었다. 상기는 유탁액으로부터의 약물방출이 상업적으로 시판되는 용액에 관해 상당히 느리다는 것을 나타낸다.

실시예 17.

파클리탁셀을 함유하는 α-토코페롤 유탁액의 생체적합성

급성 1회량 독성 연구를 실시하였다. 각 20-25gm의 마우스를 구입하고 인가된 동물설비에 순응시켰다. 실시예 6에 기술된 바와 같이 제조된 α-토코페롤 유탁액 중에 파클리탁셀 30 ㎎/㎏ 내지 90 ㎎/㎏을 함유하는 제제를 마우스 군(n=3)에 투여하였다. 모든 주사는 미정맥(tailvein) 거환으로 정맥내에 투여했다.

모든 주사는 거환 Ⅳ 투여(bolus Ⅳ push)에 의해 제공되었음에도 불구하고, 어떤 투여량에서나, 심지어 90㎎/㎏에서도 사망 또는 직접적인 독성이 관찰되지 않았다. 체중에 대한 결과는 표 1에 나타나 있다. 체중 감소는 최고군에서 17 % 이었지만, 모든 군이 90㎎/㎏인 경우, 주사 후 10일동안 체중을 회복하거나 또는 증가했다.

부형제 독성 연구도 또한 실시하였다. 약물을 포함하지 않는 유탁액을 투여한 동물들은 급속하게 성장하였으며, 식염수를 투여한 동물 또는 주사하지 않은 동물들보다 체중이 약간 증가했다. 이는 제제의 비타민 및 칼로리 함량에 기인한 것이었다.

본 발명자들은 부작용이 나타나지 않고 파클리탁셀에 대한 최대 내용량(MTD)이 90㎎/㎏ 이상이라는 것을 알았다(표 1). 이는 대부분의 문헌에 보고된 값의 2배 이상이며, 사망은 훨씬 더 작은 투여량에서 관찰되었다. FDA-인가받은 BMS 제제인 탁솔은 10㎎/㎏의 거환 정맥내 투여량으로 마우스 죽음을 일으키며, 본 발명자들에 의해 재현된 식견이다. 쥐에 있어서, BMS 탁솔은 우리가 시험한 모든 희석 및 투여 계획으로 일률적으로 치명적이었다. 반대로, 실시예 6의 조성물에 대해서는 쥐가 충분히 내성이며, Rhone-Poulenc Rorer제 저독성 파클리탁셀 유사체인 탁소테어 이상으로 개선되어 있다.

높은 약물내성에 대한 한가지 가능한 설명은 실시예 16의 시험관내 방출데이터로부터 제시된 바와 같이 유탁액이 약물에 대한 서방형 축적소로서 행동한다는 사실이다.

[표 1]

파클리탁셀 유탁액으로 처치된 마우스의 평균체중변화

처치 (용량, ㎎/㎏)	동물수	BW 변화(gm)	
		2일	7일
식염수	4	1.0	3.4
부형제	4	1.2	3.5
파클리탁셀 유탁액(QWA)(36.3)	2	-1.0	2.2
파클리탁셀 유탁액(QWA)(54.4)	4	-1.8	1.7
파클리탁셀 유탁액(QWA)(72.6)	4	-1.5	1.6
파클리탁셀 유탁액(QWA)(90.7)	1		-1.6

실시예 18.

파클리탁셀 유탁액의 효능 평가

실시예 6의 파클리탁셀 유탁액을 누드마우스(nude mouse)에 있어서 단계적인 B16 흑색종 종양에 대한 효능을 평가하고, 그 데이터를 표 2에 나타냈다. 이 경우에도, 시판되는 제품 BMS 탁솔을 참고제제로서 사용하였다. 종양세포를 피하 투여하고, 종양투여후 4일째날에 미정맥 주사에 의해 지시된 투여계획으로 치료를 시작하였다. 효능은 수명에 있어서의 증가율(%)로 표시하였다(%ILS).

표 2의 데이터로부터 하기 결과들이 도출될 수 있다:

a)Q2Dx4 10㎎/㎏로 BMS 탁솔을 투여함으로써 약 10%의 수명연장이 얻어졌으며, b)파클리탁셀의 α-토코페롤 유탁액을 높은 MTD에 의해 가능해진 용량 레벨인 30 ㎎/㎏, 40 ㎎/㎏ 또는 50 ㎎/㎏의 Q2Dx4로 투여함으로써 %ILS값을 30-50%으로 개선시켰고, c)30 ㎎/㎏, 50 ㎎/㎏ 및 70 ㎎/㎏의 Q4Dx3으로 유탁액을 투여할때 양호한 용량반응이 관찰되고, 동시에 70㎎/㎏으로 약 80%의 ILS가 관찰되었으며, 및 d)4일째날 90㎎/㎏으로 한번만 투여해도 ILS는 약 36%이었다. 상기 데이터는 본 발명의 유탁액이 파클리탁셀의 효능을 실질적으로 향상시킨다는 잠재력을 명확히 보여준다.

실시예 19.

파클리탁셀 유탁액의 효능평가

마우스에 있어서 B16 흑색종에 대한 효능에 대하여 실시예 6, 7 및 8의 유탁액(각각 QWA, QWB 및 QWC)을 비교하였으며; BMS 탁솔을 다시 참고 제제로 사용하였다. 실시예 18의 방법과 동일한 방법을 사용하였다. 상기 실험에서 얻은 데이터는 표 3에 요약되어 있다. 효능은 a)종양성장억제율(%T/C, 여기에서 T 및 C는 각각 처치동물군 및 대조동물군을 나타냄); b)종양 성장지연값(T-C), 및 c)3.32x 종양배가시간에 대한 T-C값의 비율로서 정의된 세포사망지수(log cell kill)로 나타내었다. 상기 특정 종양모델에 대한 후자 변수는 1.75일로 계산되었다. 표 3의 결과로부터 알 수 있는 바와 같이, 효능의 모든 측정치; 종양성장억제율, 종양성장지연값 및 세포사망지수는 특히 유탁액을 4일마다 70㎎/㎏ 투여했을때 약물송달부형제로서 α-토코페롤 유탁액의 BMS 탁솔 이상의 우수한 효능을 입증하였다. 실시예 16에 설명된 바와 같이, 상기 증가된 효능은 개선된 약물 생체적합성 및/또는 서방성의 결과이다.

[표 2]

QWA 및 BMS 탁솔로 처치한 B16 종양을 갖는 마우스의 생존

처치군 & 계획	평균생존시간, 일 (평균±S.E.M[a])	%ILS[b](부형제와 비교) (평균±S.E.M)
부형제 대조(4일, 8일, 12일)	13.2±0.9	----
식염수 대조(4일, 8일, 12일)	15.8±1.2	19.7±8.6
BMS 탁솔(10㎎/㎏)(4일, 6일, 8일, 10일)	16.4±0.7	24.2±5.4
QWA(30㎎/㎏)(4일, 6일, 8일)	19.2±1.4	45.4±10.3
QWA(40㎎/㎏)(4일, 6일, 8일)	21.3±1.4	61.4±10.3
QWA(50㎎/㎏)(4일, 6일, 8일)	18.8±0.7	42.4±5.7
QWA(30㎎/㎏)(4일, 8일, 12일)	15.3±0.8	15.9±6.4
QWA(50㎎/㎏)(4일, 8일, 12일)	20.7±1.3	56.8±9.5
QWA(70㎎/㎏)(4일, 8일, 12일)	24.2±0.9	83.3±6.4
QWA(90㎎/㎏)(4일만)	18.0±0.6	36.4±4.4

[a]SEM = 평균 표준오차

[b]%ILS = 수명증가율(%) = [(T-C)/C]×100 (여기에서, T=처치군의 평균 생존율, C=대조군의 평균생존율, NCI 표준에 따라 50% 이상의 ILS값은 상당한 항종양 활성을 나타낸다)

[표 3]

초기 단계 B16 흑색종에 대한 3 종류의 파클리탁셀 유탁액과 BMS 탁솔의 비교

시험물품	투여량 (㎎/㎏/일)	투여계획 (일)	총용량 (㎎/㎏)	15일후 메디안 종양 가중치 (㎎)	18일후 메디안 종양 가중치 (㎎)(범위)	% T/C 15일	T-C (일)	세포사 대수합계
대조군	0	4,6,8,10	0	836	2139	---	---	---
BMS 탁솔	20	4,6,8,10	80	383	1217	46	2	0.34
QWA	20	4,6,8,10	80	381	1197	46	2	0.34
QWA	40	4,6,8,10	160	104	306	12	7	1.2
QWA	70	4,8,12,16,20	350	15	11	~2		
QWB	20	4,6,8,10	80	197	653	24	5	0.86
QWB	30	4,6,8,10	120	139	449	17	5	0.86
QWB	40	독성						
QWC	20	4,6,8,10	80	319	848	34	3	0.52
QWC	40	4,6,8,10	160	53	194	6	8	1.4
QWC	70	4,8,12,16,20	350	33	66	4	>15	>2.6

종양 배가시간은 1.75일로 계산됨.

% T/C = 종양성장억제율(15일)

= (처리군의 메디안종양가중치/대조군의 메디안종양가중치)×100

T-C = 종양성장지연값

= 처치군(T)과 대조군(C)의 종양이 소정의 크기(보통 750-1000㎎)에 도달하는 중간시간(median time)

세포사 대수 = (T-C 값)/(3.32 × 종양배가시간)

실시예 20.

α-토코페롤/타갓(Tagat) TO 혼합물의 자기-유화

α-토코페롤 2.0g(gm) 및 타갓 TO(Goldschmidt Chemical Corp, Hopewell VA) 800㎎을 함께 용해했다. 유상 혼합물 약 80㎎을 시험관에 옮기고, 그후 물을 첨가했다. 손으로 약하게 혼합하여, 농후한 유상 유탁액이 바로 생겼으며, 이는 약물송달계에서와 같이 "자기-유화형 계"와 일치하며, 계면활성제-오일 혼합물은 수성 매질에 노출시에 유탁액을 자발적으로 형성한다.

실시예 21.

파클리탁셀을 함유하는 자기-유화형 제제

실시예 1의 방법에 의해 파클리탁셀 50㎎/㎖를 α-토코페롤 중에서 제조하였다. 타갓 TO 20%(w/w)를 첨가했다. 수득된 혼합물은 투명하고, 점성이며, 황색이었다. 오일 혼합물의 정량 100㎎을 시험관에 옮겼다. 와류혼합하면서 물 1㎖을 첨가했을 때, 미세유제를 얻었다.

실시예 22.

파클리탁셀의 자기-유화형 제제

실시예 1의 방법에 의해 파클리탁셀 50㎎/㎖를 α-토코페롤 중에서 제조하였다. 진공하에서 에탄올을 제거한후, 20중량%의 TPGS 및 10중량%의 폴리옥시에틸렌글리콜 200(Sigma Chemical Co)을 첨가했다. 37℃에서 탈이온수 20㎖를 오일 혼합물 100㎎에 첨가함으로써 상기 계의 자기-유화 능력의 증명을 실시했다. 약하게 혼합할때, 2μ(미크론)의 평균크기 및 10미크론 이하의 누적분포 90%를 가지는, Malvern Mastersizer(Malvern Instruments, Worcester MA)으로 입증된 미세유제 입자로 구성된 백색의 묽은 유탁액이 형성되었다.

실시예 23.

α-토코페롤 중의 에포토시드 유탁액 제제

에토포시드 4㎎(Sigma Chemical Co)을 하기 계면활성제-오일 혼합물에 용해했다:

에토포시드 4㎎

α-토코페롤 300㎎

TPGS 50㎎

폴록사머 407 50㎎

에탄올과 약한 가온(warming)을 사용하여 투명한 황색의 유성 약물 용액을 형성하였다. 그리고나서 에탄올을 진공하에서 제거하였다.

45℃에서 4% 소르비톨 및 TPGS 100㎎을 함유하는 물 4.5㎖을 초음파처리하면서 첨가함으로써 예비-유탁액을 형성했다. 입자크기는 Emulsiflex 1000(Avestin, Ottawa Canada)로 처리함으로써 더 감소하였다. Emulsiflex 1000의 몸체에 5㎖ 실린지 1쌍을 장착하고, 사용하기 전에 전체 장치를 45℃로 가열하였다. 그후 유탁액 5㎖를 수동으로 상기 Emulsiflex 1000을 통해 약 10회 통과시켰다. α-토코페롤 부형제 중의 에토포시드의 자유유동성 실제 유탁액을 얻었다.

본 발명자들은 본 실시예들의 방법을 적용시킴으로써 가용화 형태의 α-토코페롤 중의 에토포시드를 경구투여형태로서 사용할 수 있다는 것을 알았다.

실시예 24.

α-토코페롤 중에의 그리세오풀빈 또는 이부프로펜의 용해

이부프로펜은 진통제이며, 약물이 위장을 자극할 위험이 있다면 필요할 때 주사에 의해 투여될 수 있다. α-토코페롤 중의 이부프로펜의 하기 용액을 정맥내 투여를 위해 유화할 수 있다.

결정질의 이부프로펜(Sigma Chemicals) 12㎎을 약한 가열에 의해 용매없이 α-토코페롤 120㎎내에 용해했다. 수득된 비타민 E 중의 이부프로펜의 10% 용액은 실시예 4, 6, 7, 8 또는 22에 기술된 방법에 의해 유화될 수 있다.

항진균성 화합물인 그리세오풀빈 12㎎을 무수 에탄올 3㎖에 먼저 용해시키고; 그후 α-토코페롤 180㎎을 첨가하고, 진공하에서 에탄올을 약하게 가열하면서 제거하였다. α-토코페롤 중의 그리세오풀빈 용액은 투명하고, 실시예 4, 6, 7, 8 또는 22에 기술된 방법에 의해 유화될 수 있다.

실시예 25.

비타민 E 숙시네이트 유탁액 제제

비타민 E 숙시네이트는 임파종 및 백혈병을 치료하고, 암을 화학적으로 예방하기 위한 치료제로서 제시되어 왔다. 다음은 α-토코페롤 중의 비타민 E 숙시네이트의 조성 및 유화 방법이다. 수크로스 에스테르 S1170은 일본 도쿄 Mitsubishi

Kagaku Foods Corp의 제품이다. 유리산으로서 비타민 E 숙시네이트는 ICN Biomedicals, Aurora, OH제 백색 분말로서 입수했다. α-토코페롤 및 α-토코페롤 숙시네이트와 함께 플루론계(pluronics) 및 TPGS와 같은 다른 계면활성제를 혼입한 유탁액이 치료제를 포함하거나 포함하지 않으면서, 유사한 방법으로 제조될 수 있다.

α-토코페롤 8g(gm) 및 비타민 E 숙시네이트 0.8g(gm)을 둥근바닥 플라스크에서 에탄올에 용해시켰다. 용매를 제거한후, 완충 수용액 100㎖를 첨가했다. 알칼리성 완충액은 2% 글리세롤, 10mM 트리에탄올아민 및 0.5g(gm)% 수크로스 에스테르 S1170으로 구성되어 있다. 2분동안 혼합한후, 예비 유탁액을 Avestin Model C-5 균질화기에 옮기고, 58℃의 처리공급온도에서 약 12분동안 균질화를 계속하였다. 상호작용 헤드를 가로지르는 압력차는 172 ㎪ 내지 179 ㎪(25 kpsi 내지 26 kpsi)이었다. 균질화동안, pH를 조심스럽게 측정하고, 필요에 따라 pH 7.0으로 조정하였다. 공정동안 산소를 차단하기 위해 주의했다. 미세한 백색의 유탁액이 얻어졌다.

실시예 26.

에스테르 중의 α-토코페롤 농도

시판되는 에스테르: 토코페롤-아세테이트, 토코페롤-숙시네이트, 토코페롤-니코티네이트, 토코페롤-포스페이트 및 TPGS 중의 α-토코페롤의 농도는 납품업자에 의해 공급되었으며, 또는 HPLC에 의해 측정되었다. 상기 용액 중의 유리 α-토코페롤의 농도는 1.0% 이하, 보통 0.5% 이하였다.

실시예 27.

레스베라트롤 유탁액 제제

레스베라트롤은 포도껍질 추출물로서 최초로 발견된 암 화학예방제이다. 이는 보조식품으로서 제안되어 왔다.

레스베라트롤은 Sigma Chemical Co제로 입수했다. 이는 에탄올에는 거의 용해되지 않는 반면에, 레스베라트롤 10㎎, α-토코페롤 100㎎, TPGS 100㎎ 및 에탄올을 첨가할때 투명한 용액이 신속하게 형성되었다. 에탄올을 제거하면 투명한 황색오일이 남았다.

레스베라트롤의 유상 용액은 상기 실시예들의 여러 방법에 의해 경구전달을 위한 자기-유화형 계로서 처방될 수 있다.

실시예 28.

뮤라밀(muramyl) 디펩티드 제제

뮤라밀 디펩티드는 방선균(mycobacteria)에서 유도되었으며, 뮤라밀 펩티드, 미콜산(mycolic acid) 및 지질다당류계의 대표적인 강력한 면역활성제이다. 이들은 예를 들어 암을 표적으로 삼고, 제거하기 위해 면역계를 자극시킴으로써 암 치료시 사용되어왔다. 최근에, 합성 유사체인 뮤록타신(muroctasin)이 세균벽 추출물의 비특이적 부작용을 감소시키기 위해 제안되어 왔다.

N-아세틸뮤라밀-6-O-스테로일-1-알라닐-d-이소글루타민은 Sigma Chemical Co에서 구입하였으며, 10㎎을 α-토코페롤 100㎎ 및 TPGS 80㎎에 용해시켰다. 디펩티드의 용해를 돕기 위해 공용매로서 에탄올을 사용했지만, 진공하에서 증발에 의해 제거하여 α-토코페롤 및 계면활성제의 투명한 용액이 남았다.

상기 약물의 유상 용액은 상기 실시예들의 여러 방법들에 의해 비경구 투여를 위해 유화될 수 있다.

실시예 29.

알콜-함유 유탁액

파클리탁셀의 경구투여를 위해 PCT WO 95/11039의 기술을 적용시키는 것을 시도하여, 하기 제제를 제조하였다.

파클리탁셀 0.125 g(gm)

α-토코페롤 0.325 g(gm)

TPGS 0.425 g(gm)

에탄올 0.125 g(gm)

앞서와 같이, 파클리탁셀을 α-토코페롤 및 TPGS에 에탄올과 함께 용해시키고, 에탄올을 진공하에서 제거하였다. 건조중량으로, 잔류 에탄올은 3㎎(0.3% w/w) 이하였다. 그리고나서 역으로 신선한 무수 에탄올 0.125g(gm)을 제제에 첨가했다. 혼합후, 젤라틴 캡슐내에 있어서 경구투여를 위한 제제의 적합성은 하기 실험에 의해 모의실험하였다. 자유유동 오일 100㎎의 일정분량을 37℃에서 물 20㎖에 첨가하고, 와류 혼합기로 약하게 혼합하였다. 미세 유탁액이 얻어졌다. 20분후, 파클리탁셀 침전의 특징인 여러개의 장미빛(rosettes) 결정상이 자라나는 것이 성장이 현미경으로 관찰되었다. 다량의 약물이 십이지장으로 들어갈때 결정의 형태로 있어 그의 물리적 형태로 인해 흡수가 방해되기 때문에 상기 제제는 파클리탁셀의 경구투여용으로는 부적합하다고 결론지었다. 본 발명자들은 α-토코페롤에 대한 TPGS의 높은 비율과 함께 과량의 에탄올이 상기 제제로부터 관찰되는 약물을 결정화시키는 원인으로 생각되었다.

실시예 30.

알콜-함유 α-토코페롤 유탁액

파클리탁셀의 정맥내투여를 위해 PCT WO 95/11039의 기술을 적용시키는 것을 시도하여, 하기 제제를 제조하였다.

파클리탁셀 0.050 g(gm)

α-토코페롤 0.100 g(gm)

레시틴 0.200 g(gm)

에탄올 0.100 g(gm)

부탄올 0.500 g(gm)

앞서와 같이, 파클리탁셀을 α-토코페롤 및 TPGS에 에탄올과 함께 용해시키고, 에탄올을 진공하에서 제거하였다. 건조중량으로, 잔류 에탄올은 2㎎(0.5% w/w) 이하였다. 그리고나서 신선한 무수 에탄올 0.100g(gm) 및 n-부탄올 0.500g(gm)을 제제에 첨가했다. 투명한 오일이 얻어졌다. 주사용 농축액은 혼합물 및 식염수를 기본 의약실무에 의해 투여할때 생체적합성에 대해 시험했다. 오일 약 200㎎을 식염수 20㎖에 적하하고, 혼합하였다. 불용성 물질의 큰 박편(flake)이 바로 발생하고, 최대량의 물질이 시험관벽상에 두꺼운 퇴적을 형성하였다. 상기 혼합물은 어느 경로에 의해서도 비경구 투여용으로는 부적합하였으며, 본 발명자들은 그것이 제제에 함유되어 있는 약물이 무엇인지(identity)와는 무관한 것으로 생각하였다. 시행착오에 의해, 본 발명자들은 레시틴이 그의 낮은 HLB(약 4)로 인해 α-토코페롤을 위한 계면활성제로서 거의 선택하지 않는다는 것을 알았다. 비경구 투여에 적합한 미세 유탁액을 위해 상기 기술된 다른 성공적인 실시예들은 모두 높은 HLB의 계면활성제를 이용하여 제조하였다. 상기 계면활성제로는 TPGS(HLB 약 17), 폴록사머 407(HLB 약 22) 및 타갓 TO(HLB 약 14.0)가 있다. 보통, 본 발명자들은 α-토코페롤 유화가 HLB>10, 바람직하게 12 이상의 주요 계면활성제로 실시된다는 것을 알았다. 레시틴은 상기 종류에 속하지 않으며, 그래도 보조계면활성제로서 사용될 수 있었다. 대조적으로, 트리글리세리드의 전형적인 o/w 유탁액은 HLB 7 내지 12의 계면활성제로 제조되며, 이는 α-토코페롤 유탁액이 α-토코페롤의 극성 및 극소수성 즉, α-토코페롤 중에서의 친유성 및 약간 극성 친유성의 약물의 용해도에 유리한 요소에 의해 독특한 종류라는 것을 증명한다. Emulsions: Theory and Practice, 제2판, p.248 (1985)를 참조한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

α-토코페롤, 제1 계면활성제로서 D-α-토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트, 제2 계면활성제, 수상, 폴리에틸렌 글리콜, 에탄올, 메탄올, 프로판올, 클로로포름, 이소프로판올, 부탄올 및 펜탄올로 구성된 그룹에서 선택되는 용매 및 탁소이드 분자를 포함하는 약학적 조성물로서,

상기 조성물은 유탁액 또는 미셀 용액의 형태로 있는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 2.

삭제

청구항 3.

제 1 항에 있어서,

상기 용매는 폴리에틸렌 글리콜인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 4.

삭제

청구항 5.

제 1 항에 있어서,

α-토코페롤:D-α-토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트의 비는 1:1 내지 10:1 w/w인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 6.

제 1 항에 있어서,

상기 제2 계면활성제는 10 이상의 HLB를 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 7.

제 1 항에 있어서,

상기 제2 계면활성제는 음이온성, 양이온성, 비이온성 및 양쪽이온성 계면활성제로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 8.

제 7 항에 있어서,

상기 제2 계면활성제는 폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌 글리콜 비이온성 블록 공중합체, 아스코르빌-6-팔미테이트, 비타민 E 폴리글루타메이트; 스테아릴아민 및 수크로스 지방산 에스테르로 구성된 군에서 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 9.

제 8 항에 있어서,

상기 제2 계면활성제는 아스코르빌-6-팔미테이트인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 10.

제 8 항에 있어서,

상기 제2 계면활성제는 폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌 글리콜 비이온성 블록 공중합체이며, 상기 공중합체는 H$(OCH_2CH_2)a(OC_3H_6)b(OCH_2CH_2)aOH$(여기에서, a는 101이고, b는 56임)의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 11.

삭제

청구항 12.

삭제

청구항 13.

제 1 항에 있어서,

상기 탁소이드 분자는 파클리탁셀(paclitaxel)인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 14.

제 1 항에 있어서,

상기 유탁액의 입자 크기는 10 ㎚ 내지 500 ㎚인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 15.

α-토코페롤, 제1 계면활성제로서 D-α-토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트, 제2 계면활성제, 폴리에틸렌 글리콜, 에탄올, 메탄올, 프로판올, 클로로포름, 이소프로판올, 부탄올 및 펜탄올로 구성된 그룹에서 선택되는 용매 및 탁소이드 분자를 포함하는 약학적 조성물로서,

상기 조성물은 자기-유화형 약물 송달계의 형태로 있는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 16.

삭제

청구항 17.

삭제

청구항 18.

제 15 항에 있어서,

상기 탁소이드 분자는 파클리탁셀인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 19.
삭제

청구항 20.
삭제

청구항 21.
삭제

청구항 22.

제 15 항에 있어서,

α-토코페롤:D-α-토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트의 비는 1:1 내지 10:1 w/w인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 23.

제 1 항에 있어서,

상기 입자 크기는 10 ㎚ 내지 200 ㎚인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 24.
삭제

청구항 25.

제 15 항에 있어서,

상기 용매는 폴리에틸렌 글리콜인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 26.

α-토코페롤, D-α-토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트, 폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌 글리콜 비이온성 블록 공중합체, 폴리에틸렌 글리콜, 에탄올, 메탄올, 프로판올, 클로로포름, 이소프로판올, 부탄올 및 펜탄올로 구성된 그룹에서 선택되는 용매 및 탁소이드 분자를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 27.

제 26 항에 있어서,

상기 용매는 폴리에틸렌 글리콜인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 28.

제 26 항에 있어서,

α-토코페롤:D-α-토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트의 비는 1:1 내지 10:1 w/w인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 29.

제 26 항에 있어서,

상기 공중합체는 $H(OCH_2CH_2)a(OC_3H_6)b(OCH_2CH_2)aOH$(여기에서, a는 101이고, b는 56임)의 구조를 갖는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 30.

제 26 항에 있어서,

상기 탁소이드 분자는 파클리탁셀인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 31.

제 1 항, 제 3 항, 제 5 항, 제 6 항 내지 제 10 항, 제 13 항 내지 제 15 항, 제 18 항, 제 22 항, 제 23 항, 제 25 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서,

사람 또는 동물 대상의 암을 치료하는 방법에 사용하기 위한 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 32.

약학적 조성물의 제조 방법으로서,

a.폴리에틸렌 글리콜, 에탄올, 메탄올, 프로판올, 클로로포름, 이소프로판올, 부탄올 및 펜탄올로 구성된 그룹에서 선택되는 용매 중에 탁소이드 화합물을 용해하여 탁소이드-함유 용액을 형성하는 단계;

b.상기 탁소이드-함유 용액에 α-토코페롤을 첨가하여 α-토코페롤/탁소이드-함유 용액을 형성하는 단계;

c.상기 α-토코페롤/탁소이드-함유 용액으로부터 상기 용매를 제거하여 용매를 포함하지 않는 조성물을 제공하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 33.

제 32 항에 있어서,

상기 용매를 포함하지 않는 조성물을 계면활성제와 혼합하여 예비 유탁액(pre-emulsion)을 형성하는 단계 및 상기 예비 유탁액을 수상과 함께 균질화하여 유탁액을 형성하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 34.

제 32 항 또는 제 33 항에 있어서,

상기 탁소이드 화합물은 파클리탁셀인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 35.

제 32 항 또는 제 33 항에 있어서,

상기 탁소이드-함유 용액에 제1 계면활성제를 첨가하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 36.

제 32 항 또는 제 33 항에 있어서,

상기 탁소이드-함유 용액에 제1 계면활성제와 제2 계면활성제를 첨가하는단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 37.

제 32 항 또는 제 33 항에 있어서,

상기 탁소이드-함유 용액에 폴리에틸렌 글리콜, 에탄올, 메탄올, 프로판올, 클로로포름, 이소프로판올, 부탄올 및 펜탄올로 구성된 그룹에서 선택되는 용매를 첨가하는 단계를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 38.

제 35 항에 있어서,

상기 제1 계면활성제는 D-α-토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 39.

제 36 항에 있어서,

상기 제2 계면활성제는 제 7 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 정의된 것들로 구성된 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 방법.

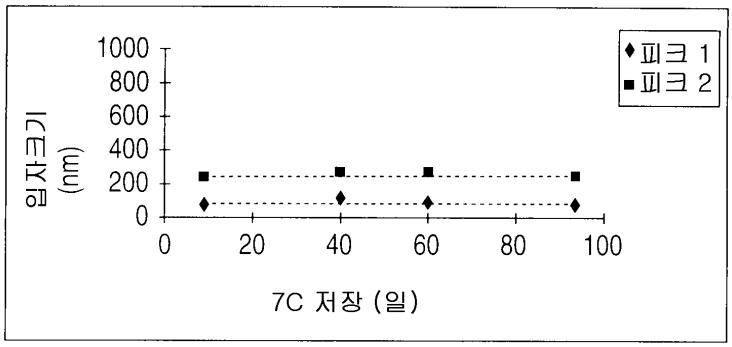
청구항 40.

제 33 항에 있어서,

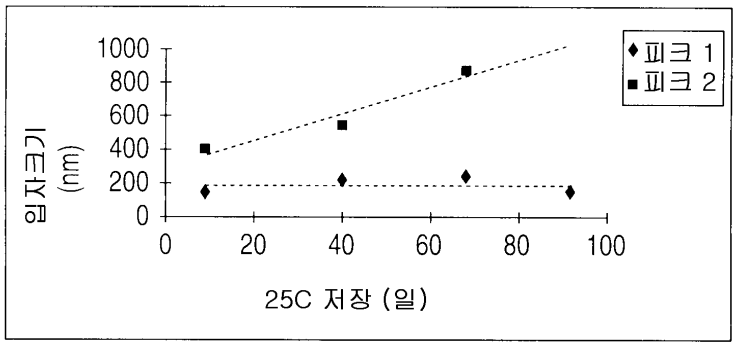
상기 유탁액의 입자 크기는 제 14 항 또는 제 23 항에 정의된 바와 같은 것을 특징으로 하는 방법.

도면

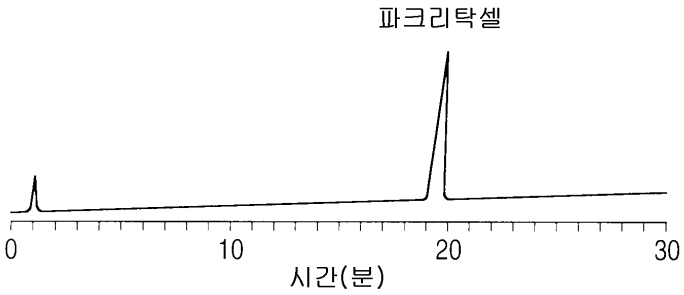
도면1a



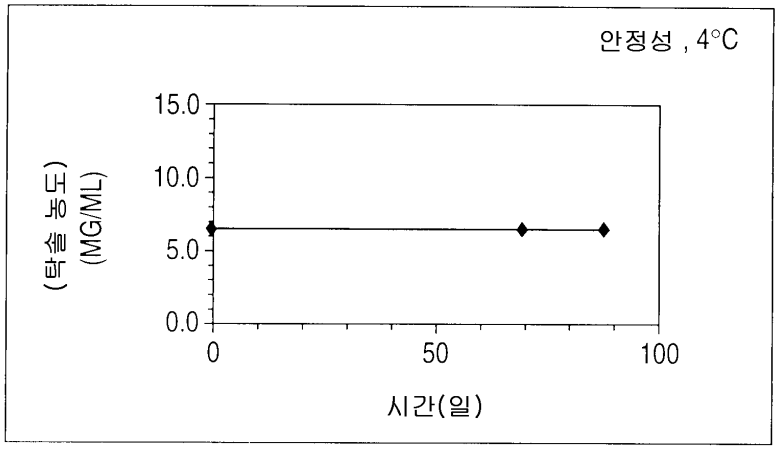
도면1b



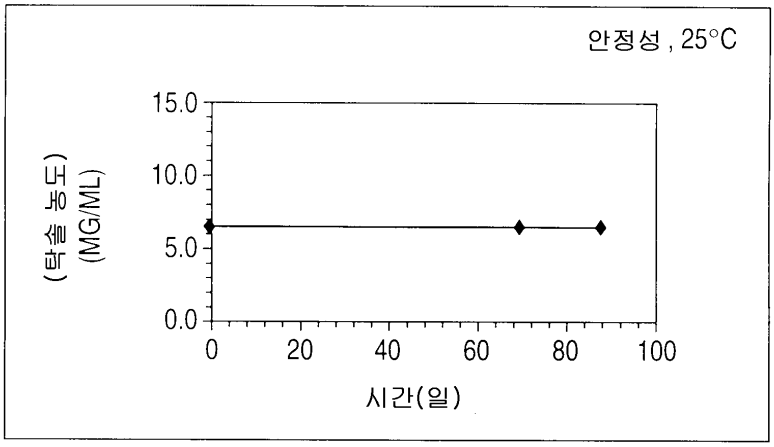
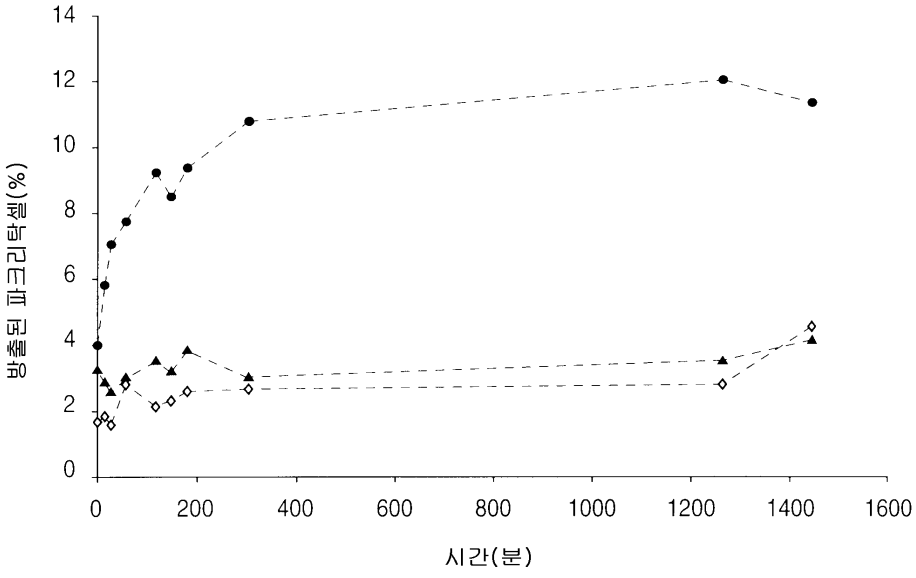
도면2



도면3a



도면3b



도면4