

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 특허공보(B1)

(51) Int. Cl.⁴
A61K 45/02

(45) 공고일자 1988년 10월 13일
(11) 공고번호 특 1988-0002037

(21) 출원번호	특 1982-0005702	(65) 공개번호	특 1984-0002657
(22) 출원일자	1982년 12월 20일	(43) 공개일자	1984년 07월 16일
(30) 우선권 주장	334, 052 1981년 12월 23일 미국(US)		
(71) 출원인	쉐링 코포레이션 스타이나 칸스타트 로즈마리 아이젠링 미합중국 뉴저지 07033 케닐워드 갈로 핑 힐 로우드 2000		
(72) 발명자	헨리 케이.에치.관 미합중국 뉴저지 07901 서미트 노브힐 드라이브 37		
(74) 대리인	이병호		

심사관 : 정진수 (책자공보 제1462호)

(54) 인터페론 조성물 및 이의 제조방법

요약

내용 없음.

명세서

[발명의 명칭]

인터페론 조성물 및 이의 제조방법

[발명의 상세한 설명]

본 발명은 개선된 안전성을 갖는 인터페론 조성물 및 이들을 제조하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 조성물은 인터페론을 활성 약제로 함유하는 멸균용액[특히 주사제 또는 비(鼻)분무제, 비 용액, 또는 안용액으로 사용하기 위한 멸균용액]의 제조 또는 연고의 제조에 유용하다. 인터페론은 광범한 질병상태의 치료, 및 특히 여러 형태의 바이러스성 감염의 치료에 강력한 효력을 나타낸다.

잘 알려진 인터페론 용액의 불안정성은 임상적 용도 또는 수의과 용도를 위한 안정성 조성물의 제형화를 어렵게 한다. 따라서, 멸균수로 재조제 하기 위해 인터페론을 동결건조된 형태로 포장하는 것이 제안되었다. 이와같은 조성물은 용액을 재구성하였을 때 약제학적으로 허용되는 pH를 유지시키기 위해 완충제를 함유하며 또한 재구성된 용액을 등장성으로 만들기 위해 충분한 염화 나트륨을 함유한다. 그러나, 이러한 동결건조된 조성물에서 조차도, 인터페론은 매우 제한적이며 불충분한 안정성을 나타낸다.

본 발명자들은 놀라움게도, 동결건조된 인터페론 조성물내에 특징 아미노산 및 그의 단일 유도체를 혼입시킨 결과 안정성이 상당히 개선된 약제학적으로 허용되는 동결건조된 생성물이 수득한다는 것을 발견하였다. 또한, 이러한 방법에 의하면 또다른 이점을 얻을 수도 있는데, 예를들면, 동결건조 단계 그 자체가 더 용이해지고, 동결건조된 생성물의 재조제가 더 잘되며, 생성물의 외관도 더 좋다(특히 착색 정도가 낮다)는 점이다.

그러므로 본 발명은 인터페론과 함께 글리신, α-알라닌 및 그의 약제학적으로 허용되는 염중에서 선택된 아미노산 또는 그의 유도체의 안정화량 및 적합한 완충제로 이루어진, 멸균수로 제조제 하기 위한 동결건조된 약제학적 조성물을 제공한다. 이들 조성물은 아미노산 또는 그의 유도체 5 내지 150mg당 인터페론 약 1×10⁴ 내지 5×10⁸, 바람직하게는 1×10⁶ 내지 1×10⁸ 국제단위(International Unit : I.U)를 함유하는 것이 유리하며, 여기에서 아미노산의 특정 유도체의 중량은 유리아미노산을 기준으로 계산한다.

본 발명에 따르는 조성물에 사용되는 인터페론은 어떤 인터페론이라도 가능하지만 바람직한 것은 인체 인터페론 또는 인체에게 사용하기에 적합한 다른 인터페론, 또는 이러한 인터페론의 생물학적 성질과 유사한 생물학적 성질을 나타내는 폴리펩타이드이다. 특히 인체 인터페론은 백혈구 또는 섬유아세포(fibroblast)인터페론일 수 있으며, 백혈구 또는 섬유아세포를 배양하거나 또는 유전공학기술을 통해, 즉 재조합 DNA 방법에 의해 적절하게 계획된 미생물을 배양함에 의해서 이러한 인터페론 또는 상응하는 폴리펩타이드를 생성시킴에 의해 제조할 수 있다.

인체 인터페론은 α-인터페론, δ-인터페론 또는 γ-인터페론일 수 있다. α-인터페론종의 수는 알려져 있으며, 일반적으로는 그리스 문자 뒤에 번호를 표시한다. 본 발명의 범주에는 또한 2개 또는 그 이상의 천연 인터페론 단편이 결합된 소위 하이브리드(hybrid)인터페론이 포함된다[참조예 : EPA 51873에는 α-인터페론의 하이브리드가 기술되어 있다]. 예로는 α-1인터페론의 첫번째 921개의 아미노산이 α-2인터페론의 92 내지 165 아미노산으로 이루어진 단편(카복시 말단부분)에 결합된

하이브리드 α -인터페론이 있다. 본 발명의 조성물에 사용하기에 특히 바람직한 α -인터페론 형은 α -2인터페론, 특히 재조합 DNA기술[참조 : Nagata et al. in "Nature", Vol. 284, pages 316-320(1980)]에 의해 제조된 α -2인터페론이다. 본 발명의 조성물에 사용하기에 바람직한 α -인터페론의 다른형은 α -1 인터페론, 특히 재조합 DNA 기술에 의해 제조된 α -1인터페론이다.

본 발명의 조성물에 사용된 α -2 인터페론의 고유활성은 단백질(인터페론 성분중의) mg당 5×10^6 I.U. 인것이 바람직하며, 단백질 mg당 1×10^8 I.U. 가 바람직하다. 이러한 고유활성은 NIH 참고 표준물질과 비교하여 항바이러스 활성을 측정하고 표준방법(예. Lowry 방법)을 사용하여 총 단백질량을 측정함에 의해 평가할 수 있다. 유사하게, 다른 인터페론의 임상적 용도를 위해서는 고유 활성이 높은 것이 바람직하다. 고유 활성의 높은 수준에서 안정성을 유지하는 것은 특히 어려운 문제였다.

아미노산은 아미노산 그 자체, 즉 글리신 및 α -알라닌으로 사용하는 것이 바람직하다. 이러한 조건 하에서, 인터페론 1×10^4 내지 5×10^8 I.U. 에 대하여 α -알라닌 또는 특히 글리신 약 5 내지 150mg, 바람직하게는 5 내지 25mg, 특히 7 내지 22mg이 사용된다.

이러한 양의 성분들을 함유하는 조성물은 멸균수 1ml로 재구성하기에 적합하다.

본 발명에 따르는 조성물에 존재하는 완충계는 생리학적으로 적합하며, 재조제된 용액 및 동결건조전의 용액을 목적하는 pH로 유지시키도록 선택된다. 본 발명의 재조제된 조성물, 특히 α -2 인터페론을 함유하는 조성물의 pH는 약 6.5 내지 8.0 바람직하게는 약 7.0 내지 7.4 이어야 한다. α -2 인터페론의 조성물에 특히 바람직한 완충계는 제 2인산나트륨 또는 제 1인산나트륨으로 이루어진다.

아미노산 그 자체가 사용되거나 그의 염이 사용되거나 간에, 조성물(재구성 후)의 pH가 상술한 바와 같은 목적하는 범위내의 값으로 조정되도록 완충계를 선택한다.

다른 성분들이 본 발명에 따르는 조성물에 존재할 수 있으나, 단 이들은 생리학적으로 적합하며, 인터페론에 어떤 해를 미치지 않는 것이다. 특히, 안정화제를 추가로 첨가할 수 있다. 추가의 안정화제로 바람직한 것은 알부민이며, 특히 조성물이 임상적 용도를 위해 의도된 경우에는 인체 알부민이 바람직하다. 상술한 아미노산(또는 아미노산으로 계산된 그의 유도체)의 양, 즉 5 내지 150mg(특히 바람직하게는 글리신 5 내지 25mg)에 대하여 알부민 약 10mg까지, 특히 약 1mg을 첨가할 수 있다.

재조제된 용액 1ml내의 인터페론(특히, α -인터페론)의 양이 약 5×10^6 I.U.미만인 경우에는, 알부민의 첨가는 매우 바람직하다.

본 발명의 특히 바람직한 태양은 다음과 같은 비율로 각 성분들을 함유한다. : α -인터페론(특히 α -2인터페론) 1×10^6 내지 1×10^8 I.U. : α -알라닌 또는 특히 글리신 약 5 내지 25mg, 바람직하게는 7 내지 22mg : 재조제된 용액의 pH를 약 7.0 내지 7.4로 만들도록 의도된 적합한 완충계 : 및 알부민 약 1mg.

본 발명은 또한 글리신, α -알라닌 및 그의 약제학적으로 허용되는 염중에서 선택된 아미노산 또는 그의 유도체, 적합한 완충계, 임의로는 인체 알부민, 및 인터페론을 멸균수에 용해시킨 다음, 생성된 용액을 동결 건조시키는 단계로 이루어짐을 특징으로 하여 상술한 신규조성물에 제조하는 방법을 제공한다.

본 발명의 조성물을 재조하는데 사용되는 물은 또한 적합한 성분, 특히 메틸 또는 이소프로필 p-하이드록시 벤조에이트와 같은 보존제를 함유할 수도 있다. 이러한 보존제는 생성된 용액이 1회 용량이 아니라 수회적용을 위한 용액, 예를들면 비 또는 안 용액인 경우에 사용하는 것이 유리하다.

다음의 비제한적 실시예는 인터페론 주사용 용액을 제조하기 위해 멸균 동결건조된 분말의 제조방법을 구체적으로 설명하는 것이며, 바람직한 인터페론은 α -2인터페론이다.

[실시예 1]

동결건조용 용액(1000바이알 : 바이알당 1ml).

조성

α -인터페론	7.5×10^{10} I.U.	글리신, USP	20.0g
제 2인산나트륨		인체알부민 USP	1.0/g
무수, USP, 시약	2.27g/1	주사용 증류수, USP	
제 1인산나트륨, USP	0.55g/1		

적량을 가하여 1.0ℓ로 만든다.

제조방법.

- 1 : 교반기가 장치된 적합한 용기내에 물의 일부분을 넣는다.
- 2 : 인산나트륨을 가하고 교반하여 용해시킨다.
- 3 : 글리신을 가하고 교반하여 용해시킨다.
- 4 : 알부민을 가하고 교반하여 용해시킨다.
- 5 : α -인터페론을 가하고 교반하여 용해시킨다.
- 6 : 주사용 증류수 USP를 가하여 배치를 최종 용적으로 만든다.

7 : 무균 영역에서, 용액을 멸균된 0.2 마이크로필터(세척하고 안정성을 시험하였다)를 통하여 무균적으로 여과하여 멸균된 용기내로 넣는다.

8 : 용액을 멸균된 바이알내에 무균적으로 충전한다.

9 : 충전된 바이알을 동결건조기내에 무균적으로 적재한다.

10 : 용액을 무균적으로 동결건조시킨다.

11 : 무균적으로 바이알의 마개를 막는다.

12 : 바이알을 밀폐하고 조인다.

동결건조의 방법(선반식 동결건조기를 사용)

1 : 선반들을 -30℃로 미리 냉각시킨다.

2 : 바이알을 챔버내에 적절한다.

3 : 용액을 동결시킨다. 콘덴서를 -45℃ 또는 그 이하로 냉각시킨다. 진공으로 만든다. 선반을 적어도 12시간 동안 -30℃의 온도를 유지시킨다.

4 : 선반의 온도를 비교적 항속으로 약 24시간 이상의 기간에 걸쳐 25℃ 이하로 증가시킨다.

5 : 생성물의 온도가 25℃에 달하면, 챔버가 대기압에 도달할 때까지 멸균 질소를 흘려들여 보낸다. 챔버내에서 바이알의 마개를 막는다.

6 : 바이알을 챔버내에서 꺼내고 밀봉한다.

[실시에 2]

인터페론 α -2인터페론인 본 발명의 바람직한 조성물은 인터페론으로 α -2인터페론을 사용하고 글리신 대신에 α -알라닌을 사용하여, 실시예 1의 공정에 따라 제조한다.

[실시에 3]

인터페론이 α -1인터페론인 본 발명의 바람직한 조성물은 인터페론으로 α -1인터페론을 사용하여, 실시예 1의 공정에 따라 제조한다.

[실시에 4]

본 발명의 또 다른 바람직한 조성물은 인터페론으로 α -1 인터페론을 사용하고 글리신 대신에 α -알라닌을 사용하여, 실시예 1의 공정에 따라 제조한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

글리신, α -알라닌 및 그의 염중에서 선택된 아미노산 또는 그의 유도체, 완충계, 및 인터페론을 멸균수에 용해시키고, 생성된 용액을 동결건조시킴을 특징으로 하는, 인터페론 조성물의 제조방법.

청구항 2

인터페론과 함께 안정화 유효량의 글리신, α -알라닌, 글리신염 또는 α -알라닌 염의 아미노산 또는 그의 유도체 및 완충계로 이루어짐을 특징으로 하는, 멸균수로 재조제하기 위한 동결건조된 약제학적 조성물.

청구항 3

제 2항에 있어서, 아미노산 또는 그의 유도체(아미노산의 유도체의 중량은 유리 아미노산을 기준으로 계산한다) 5 내지 150mg당 인터페론 약 1×10^4 내지 5×10^8 IU(International Unit) 및 인체 알부민 0 내지 약 10mg을 함유하는 조성물.

청구항 4

제 2 또는 3항에 있어서, 아미노산 또는 그의 유도체 5 내지 150mg당 인체 알부민 약 1mg을 함유하는 조성물.

청구항 5

제 2항에 있어서 완충계가, 재조제한 후에 pH를 약 6.5 내지 8.0로 유지시키도록 의도된 조성물.

청구항 6

제 2항에 있어서 완충계가, 재조제한 후에 pH를 약 7.0 내지 7.4로 유지시키도록 의도된 조성물.

청구항 7

제 2항에 있어서 완충계가, 제 2인산나트륨 및 제 1인산나트륨으로 이루어지는 조성물.

청구항 8

제 2항에 있어서, 인터페론이 인체 인터페론인 조성물.

청구항 9

제 8항에 있어서, 인터페론이 α -인터페론인 조성물.

청구항 10

제 8항에 있어서, 인터페론이 β -인터페론인 조성물.

청구항 11

제 9항에 있어서, 인터페론이 α -2인터페론인 조성물.

청구항 12

제 9항에 있어서, 인터페론이 α -1인터페론인 조성물.

청구항 13

제 2항에 있어서, 인터페론이 재조합 DNA 방법으로 제조된 인터페론인 조성물.

청구항 14

제 2항에 있어서, 인터페론 1×10^4 내지 5×10^8 IU당 글리신 또는 α -알라닌 5 내지 25mg을 함유하는 조성물.

청구항 15

제 2항에 있어서, 인터페론 1×10^4 내지 5×10^8 IU당 글리신 또는 α -알라닌 7 내지 22mg을 함유하는 조성물.

청구항 16

제 2항에 있어서, α -알라닌, 글리신 또는 그의 염(여기서 글리신 또는 α -알라닌의 유도체의 총량은 유리 아미노산을 기준으로 계산한다)5 내지 150mg당 인터페론 1×10^6 내지 5×10^8 IU를 함유하는 조성물.

청구항 17

제 2항에 있어서, α -알라닌, 글리신 또는 그의 염(여기서 글리신 또는 α -알라닌의 유도체의 총량은 유리 아미노산을 기준으로 계산한다)5 내지 25mg당 인터페론 1×10^6 내지 1×10^8 IU를 함유하는 조성물.

청구항 18

제 2항에 있어서, 글리신(글리신의 유도체인 경우에 그의 총량은 유리 아미노산을 기준으로 계산한다.)7 내지 22mg당 인터페론 1×10^6 내지 1×10^8 IU를 함유하는 조성물.

청구항 19

제 2항에 있어서, α -인터페론 1×10^6 내지 1×10^8 IU ; α -알라닌 또는 글리신 약 5 내지 25mg ; 재제조된 용액중에서 pH를 약 7.0 내지 7.4로 유지시키도록 의도된 완충계 ; 및 인체 알부민 약 1mg을 포함하는 조성물.

청구항 20

제 2항에 있어서, α -인터페론 1×10^6 내지 1×10^8 IU ; 글리신 약 7 내지 22mg ; 재제조된 용액에서 pH를 약 7.0 내지 7.4로 유지시키도록 의도된 완충계 ; 및 인체 알부민 약 1mg을 포함하는 조성물.

청구항 21

제 19 또는 20항에 있어서, α -인터페론이 α -2인터페론인 조성물.

청구항 22

제 19 또는 20항에 있어서, α -인터페론이 α -1인터페론인 조성물.

청구항 23

제 19 또는 20항에 있어서, 완충계가 제 2 인산나트륨과 제 1 인산나트륨의 혼합물인 조성물.

청구항 24

제 2항에 있어서, 아미노산이 글리신인 조성물.

청구항 25

제 2항에 있어서, 아미노산이 α -알라닌인 조성물.

청구항 26

제 1항에 있어서, 추가로 인간 알부민을 포함하는 방법.