



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년03월13일

(11) 등록번호 10-1502533

(24) 등록일자 2015년03월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/19 (2006.01) **A61K 9/16** (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2007-0119482

(22) 출원일자 2007년11월22일

심사청구일자 2012년11월19일

(65) 공개번호 10-2009-0052920

(43) 공개일자 2009년05월27일

(56) 선행기술조사문헌

JP07053396 A*

JP07165616 A*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

에스케이케미칼주식회사

경기도 성남시 분당구 판교로 310 (삼평동)

(72) 발명자

황용연

경기 수원시 장안구 경수대로976번길 22, 103동
 803호 (조원동, 수원한일타운)

장우제

경기도 군포시 금정로45번길 44-4 (금정동)

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

한라특허법인

전체 청구항 수 : 총 8 항

심사관 : 윤동준

(54) 발명의 명칭 **우수한 안정성을 갖는 택산 유도체 함유 주사제용 동결건조 조성물 및 이의 제조방법**

(57) 요약

본 발명은 우수한 안정성을 갖는 택산 유도체 함유 주사제용 동결건조 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것으로서, 더욱 상세하게는 수난용성 택산 유도체를 수용액 내에서 가용화시켜 제제화하기 위하여 시클로덱스트린(CD)과 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 폴리에틸렌글리콜(PEG) 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)의 수용성 고분자를 증류수에 혼합하여 용해시키고 이를 동결건조하여 동결건조 조성물을 제조함으로써 기존 제제보다 용해도 및 희석안정성이 우수한 택산 유도체 함유 주사제용 동결건조 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

(72) 발명자

오준교

경기 수원시 장안구 경수대로976번길 22, 153동
1704호 (조원동, 수원한일타운)

김남호

경기도 성남시 중원구 자혜로17번길 16, 101동
1409호 (은행동, 현대아파트)

김재선

경기도 수원시 권선구 정조로 402 (세류동)

엄기안

경기 수원시 장안구 경수대로976번길 22, 102동
305호 (조원동, 수원한일타운)

특허청구의 범위

청구항 1

수난용성 도제탁셀, 파클리탁셀 또는 이들 중 어느 하나의 약제학적으로 사용가능한 염, 무수물 또는 삼수화물의 택산 유도체 1중량부와 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린을 5~200중량부 함유하는 조성물로서, 증류수 중에서 히드록시프로필메틸셀룰로오스(HPMC), 폴리에틸렌글리콜(PEG) 및 폴리비닐피롤리돈(PVP) 중 선택된 1종 이상의 수용성 고분자가 0.01 ~ 100 중량부로 첨가된 것임을 특징으로 하는 안정성이 우수한 택산 유도체 함유 주사제용 동결건조 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

제 1 항에 있어서, 상기 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린은 분자치환수(MS)가 0.2 ~ 1.0인 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 12

제 1 항에 있어서, 상기 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC)는 점도가 5 ~ 100,000 cps의 범위에서 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 13

제 1 항에 있어서, 상기 폴리에틸렌글리콜(PEG)은 평균분자량이 300 ~ 600의 범위에서 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 14

제 1 항에 있어서, 상기 폴리비닐피롤리돈의 K-값은 10 ~ 20의 범위에서 선택되는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 15

청구항 1에 있어서, 상기 택산 유도체를 0.2 ~ 50 중량% 함유하는 것을 특징으로 하는 주사제용 동결건조 조성물.

청구항 16

1) 수난용성 도세탁셀, 파클리탁셀 또는 이들 중 어느 하나의 약제학적으로 사용가능한 염, 무수물 또는 삼수화물의 택산 유도체 1중량부, 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린 5~200중량부, 및 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 폴리에틸렌글리콜(PEG) 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)의 수용성 고분자 0.01 ~ 100 중량부를 증류수에 용해시키는 단계; 및

2) 상기 혼합액을 동결건조하여 동결건조 조성물을 제조하는 단계를 포함하는 것을 특징으로 하는 택산 유도체 함유 주사제용 동결건조 조성물의 제조방법.

청구항 17

1) 수난용성 도세탁셀, 파클리탁셀 또는 이들 중 어느 하나의 약제학적으로 사용가능한 염, 무수물 또는 삼수화물의 택산 유도체 1중량부, 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린 5~200중량부, 및 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 폴리에틸렌글리콜(PEG) 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)의 수용성 고분자 0.01 ~ 100 중량부를 증류수에 용해시키는 단계;

2) 상기 혼합액을 동결건조하여 동결건조 조성물을 제조하는 단계; 및

3) 상기 동결건조 조성물을 주사용 증류수, 텍스트로스 용액 혹은 생리 식염수에 희석하여 액상 조성물을 제조하는 단계

를 포함하는 것을 특징으로 하는 택산 유도체 함유 주사제용 액상 조성물의 제조방법.

명세서

발명의 상세한 설명

기술분야

[0001] 본 발명은 우수한 안정성을 갖는 택산 유도체 함유 주사제용 동결건조 조성물 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 도세탁셀은 텍소테르(Taxotere)란 상품명으로 사노피-아벤티스에서 판매되고 있으며 항암제로서 비소세포 폐암, 유방암, 난소암 및 두·경부암에 효과를 갖는다. 도세탁셀은 반합성 택산 유도체(semisynthetic taxoid)로서 친유성(lipophilic)이 강하고 물에는 거의 녹지 않는 성질을 갖는다. 상업적으로 이용되는 도세탁셀은 주사제로서 폴리소르베이트 80(Polysorbate 80)에 녹인 원액 및 13% (W/W) 에탄올을 함유한 용기를 함께 제공하며 이 둘을 섞어 10 mg/ml의 용해도를 갖는 프리-믹스(Pre-Mix) 용액을 제조하고 이를 다시 생리식염수나 5% 텍스트로스 용액에 묻혀 0.3 ~ 0.74 mg/ml의 용해도를 갖는 인퓨전(Infusion) 용액을 제조한 후 정맥혈관 내로 1 시간 동안 주입하게 되어 있다. 위와 같이 제조된 프리-믹스(Pre-Mix) 용액은 보관안정성이 열등하여 상온이나 냉장 보관 조건에서 최대 8시간까지만 보관 가능한 단점이 있고, 인퓨전(Infusion) 용액도 제조 후 2 내지 25 ℃ 조건에서 4시간 이내에 사용해야 하고 반드시 육안으로 입자상 물질이나 침전의 발생 여부를 확인해야 하는 단점이 있다. 또한, 폴리소르베이트 80을 사용하기 때문에 과민성 반응이 일어날 수 있으며, 에탄올이

함유되어 알코올에 의한 부작용이 우려된다.

- [0003] 국제특허 WO 98/30205호는 계면활성제로 페길레이티드 비타민 E(PEGylated Vitamin E)에 의한 방법을 개시했고, US 2004/0127551호에서는 비타민 E 티피지에스 (Vitamin E TPGS, d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate)를 이용하는 방법을 개시하였으나, 일정 농도 이상의 도세탁셀을 안정적으로 함유하는 조성물을 제조하지 못했다.
- [0004] 한국 등록 특허 제310839호에서는 폴리비닐피롤리돈을 혼합한 혼합 매트릭스를 제조하여 이를 무수에탄올과 폴리옥시에틸렌 글리세롤 리시노레이트, 폴리소르베이트 80, 무수에탄올, 폴리에틸렌글리콜 등의 용제와 혼합하여 주사액을 제조하는 방법을 개시하였다. 그러나, 상기 발명에서도 에탄올과 폴리소르베이트 80과 같이 알콜 중독이나 과민성 부작용을 유발할 수 있는 물질이 함유된다는 단점이 있다.
- [0005] 1997년에 출원한 국제특허 WO 99/24073호에서는 상기의 계면활성제를 사용하지 않고 시클로덱스트린을 이용하여 도세탁셀의 수용성 용해도를 증가시켰다. 보다 상세하게는, 도세탁셀을 소량의 에탄올에 용해하여 이를 아세틸 감마 시클로덱스트린(Ac-gamma-CD) 또는 하이드록시프로필메틸 베타 시클로덱스트린(HP-beta-CD)의 5% 텍스트로스 용액에 넣고 증발 또는 임의의 적절한 방법에 의해 에탄올을 최대한 제거한 후 이를 동결 건조하여 동결 건조물을 얻었다. 이때, 도세탁셀과 시클로덱스트린의 비율은 중량비로 1:25 내지 1:400이 적합하다. 이와 같이 얻어진 동결건조 화합물을 5% 텍스트로스 용액에 다시 희석한 관류액의 농도는 0.3 내지 1.2 mg/ml 로 72시간 이상의 물리적 안정도를 가지고 있다고 언급하고 있다.
- [0006] 그러나, 상기의 발명 역시 도세탁셀을 용해하는 과정에서 에탄올을 사용함으로써 에탄올이 잔류될 가능성이 높고, 상기 제조된 액상 조성물의 희석액은 도세탁셀의 농도가 낮을 경우에는 침전물이 형성되며, 동결 건조 화합물을 용해하거나 희석하여 사용할 경우 물리적 안정성이 떨어지는 단점이 있다. 또한, 이렇게 하여 얻은 동결 건조 조성물은 탁소테르의 프리-믹스(Pre-Mix) 용액에 해당하는 10 mg/ml의 용해도를 달성하지 못하므로 실제 투여를 위한 적정 농도의 용액 제조에 어려움이 있다.
- [0007] 또 다른 택산 유도체인 파클리탁셀은 택솔(Taxol)의 이름으로 잘 알려져 있다. 이 생성물은 악성 종양에 대해 생체 내에서 실질적인 활성을 보이며 비소세포 폐암, 난소암, 유방암 등에 있어 탁월한 효과를 지니고 있는 것으로 알려져 있다
- [0008] 불행하게도 파클리탁셀은 계면활성제 및 에탄올을 기재로 한 주사용 제제를 위한 배합물을 제조한 것을 필요로 할 만큼 낮은 수용성 용해도를 가진다. 에탄올은 이들을 가용화시킬 수 있는 가장 좋은 용매이다.
- [0009] 예컨대, 1990년 8월 1일에 국영 암 연구소의 저널 82권, 15번, 1247-1529p.에 보인 Rowinsky, Lorraine Cazenave 및 Donehower에 의한 출판물에 따르면, 에탄올과 크레모포어 이엘(Cremophor EL)로 구성되는 용매 혼합물 내에 택솔 약 6 mg/ml를 함유한 원액으로 칭하는 첫 번째 용액이 제조되어, 주사 시 이 용액은 텍스트로스를 함유하는 관류액 또는 생리 식염수와 혼합되며 물리적 관점 및 화학적 관점 모두로부터 안정한 혼합물을 얻기 위하여 관류 용액 내 유효성분의 농도를 약 0.3 ~ 0.6 mg/ml의 농도까지 제한하는 것이 필요하다고 서술한다.
- [0010] 그러나 항암 치료에 유용하게 사용하기 위해서는 충분한 투여량의 유효성분을 주사할 수 있는 것이 바람직하고, 이 목적을 위하여 임상학자는 약 0.3 ~ 1 mg/ml 농도의 유효성분을 주사하기를 원한다. 이들 투여량 이상에서는 주로 크레모포어에 기인하는 조정하기 어려운 아나필락틱 쇼크(anaphylactic shock) 현상이 나타난다. 또한, 이 출판물에 따르면 상기 농도의 유효성분을 주사하기 위해서는 에탄올이 상당량 함께 투여되므로 알콜 중독의 발현을 야기하는 결과를 가져온다고 언급하고 있다.
- [0011] 따라서, 기존의 조성물들에 비해서 저장 안정성이 더 탁월하며, 용해도가 더욱 증가하는 동시에 희석했을 때 충분한 보관안정성이 확보되며, 폴리소르베이트나 에탄올과 같이 주사제로서 유해한 영향을 줄 수 있는 가용화제를 사용하지 않는 새로운 택산 유도체 함유 주사제용 동결건조 조성물에 대한 연구의 필요성이 요구되었다.

발명의 내용

해결 하고자하는 과제

- [0012] 이에, 본 발명자들은 수난용성 화합물인 택산 유도체를 수용액 내에서 가용화하거나 안정화시켜 제제화하기 위

하여 하이드록시프로필 베타 시클로텍스트린과 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 폴리에틸렌글리콜(PEG) 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)의 수용성 고분자를 증류수에 혼합하여 용해시켜 주사제 조성물을 제조함으로써 기존 제제보다 용해도가 높고 보관안정성이 우수한 택산 유도체 함유 주사제용 동결건조 조성물을 개발함으로써 본 발명을 완성하게 되었다.

[0013] 따라서, 본 발명은 안정성이 우수한 택산 유도체 함유 주사제용 동결건조 조성물 및 이의 제조방법을 제공하는 데 그 목적이 있다.

과제 해결수단

[0014] 본 발명은 수난용성인 택산 유도체를 시클로텍스트린과 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 폴리에틸렌글리콜(PEG) 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)의 수용성 고분자가 첨가된 액상 조성물을 제조함으로써 저장 안정성이 우수한 택산 유도체 함유 주사제용 동결건조 조성물을 그 특징으로 한다.

[0015] 또한, 본 발명은

[0016] 1) 택산 유도체, 시클로텍스트린 및 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 폴리에틸렌글리콜(PEG) 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)의 수용성 고분자를 증류수에 용해시키는 단계; 및

[0017] 2) 상기 혼합액을 동결건조하여 동결건조 조성물을 제조하는 단계

[0018] 를 포함하는 안정성이 우수한 택산 유도체 함유 주사제용 동결건조 조성물의 제조방법을 또 다른 특징으로 한다.

효과

[0019] 본 발명에 따른 택산 유도체 함유 주사제용 동결건조 조성물은 생체에 투여 시 안전한 성분만으로 택산 유도체의 탁월한 용해도를 확보하여 제제화가 가능하였고, 장기간 저장이나 희석하여도 함량이 유지되고 및 유연물질 발생이 적음으로써 생산공정 중 발생할 수 있는 온도 및 습도의 영향에도 분해되지 않고 견딜 수 있으며 투여하기 위하여 희석하거나 보관 중에도 약효가 감소되지 않는 효과가 있다. 또한, 본 발명에 따른 택산 유도체 함유 주사제용 동결건조 조성물 내에 에탄올, 폴리소르베이트 또는 크레모포어 성분이 존재하지 않아 이로 인한 부작용이 없다는 장점을 갖는다.

발명의 실시를 위한 구체적인 내용

[0020] 이와 같은 본 발명을 상세하게 설명하면 다음과 같다.

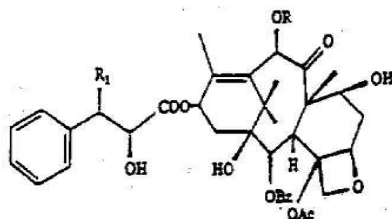
[0021] 본 발명은 수난용성 택산 유도체를 시클로텍스트린을 사용하여 가용화시키는 것으로, 택산 유도체를 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 폴리에틸렌글리콜(PEG) 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)의 수용성 고분자가 첨가된 증류수 중에서 용해시키며, 에탄올이나 폴리소르베이트와 같은 부작용을 일으키는 첨가제를 사용하지 않고 높은 농도의 택산 유도체 함유 주사제용 동결건조 조성물을 제조하는데 그 특징이 있다.

[0022] 먼저, 본 발명에 따른 택산 유도체 함유 주사제용 동결건조 조성물을 제조하는 과정을 상세히 설명하고자 한다.

[0023] 1) 단계는 택산 유도체, 시클로텍스트린 및 수용성 고분자를 증류수에 용해시키는 단계이다.

[0024] 상기 수난용성 택산 유도체는 다음 화학식 1로 표시되는 유도체인 것이 바람직하다;

[0025] [화학식 1]



[0026]

[0027] 상기 화학식 1에서, R은 수소 원자 또는 아세틸기를 나타내며, R₁은 3급-부톡시카르보닐아미노 라디칼 또는 벤조

일아미노 라디칼을 나타낸다.

[0028] 특히, 상기 택산 유도체로는 화학식 1에서 R은 수소를 나타내고, R₁은 3급-부톡시카르보닐아미노 라디칼을 나타내는 도세탁셀이거나, 화학식 1에서 R은 아세틸기를 나타내고, R₁은 벤조일아미노 라디칼을 나타내는 파클리탁셀인 것이 더욱 바람직하다. 또한, 본 발명에서 택산 유도체는 유리 형태(free form)이거나, 약제학적으로 사용 가능한 염의 형태이거나, 무수물 또는 수화물 형태가 적합하다.

[0029] 상기 택산 유도체는 전체 조성물에 대하여 0.2 내지 50 중량% 함유되는 것이 바람직하다.

[0030] 시클로텍스트린류는 구조적으로 일정크기의 소수성 동공을 가지고 있어, 이 동공에 소수성 화합물들을 포접시켜 외부환경으로부터 보호하는 기능을 갖는다. 그 성질 및 크기에 따라 α-시클로텍스트린, β-시클로텍스트린, γ-시클로텍스트린으로 분류되는데, 본 발명에서 사용될 수 있는 시클로텍스트린류로는 상기 3종류 외에도 시클로텍스트린 유도체를 모두 포함하며, 바람직하게는 동공의 지름이 6.0 ~ 6.5 Å에 이르는 β-시클로텍스트린류 또는 이의 유도체가 적절하다. 보다 바람직하게는 히드록시프로필 베타 시클로텍스트린(HPBCD)이 적절하다. 시클로텍스트린은 택산 유도체 1 중량부에 대하여 1 ~ 500 중량부를 사용하는 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 택산 유도체 1 중량부에 대하여 5 ~ 200 중량부, 가장 바람직하게는 5 ~ 100 중량부를 사용하는 것이 좋다. 만약 시클로텍스트린을 너무 많이 사용하면 액상 조성물의 점도가 너무 높아져 다음 단계에서 0.22 마이크로미터 여과지를 통해 여과하기가 용이치 않거나 주사용 동결건조물을 사용 직전에 회석용매로 다시 녹이기가 매우 어렵고, 너무 적게 사용하면 택산 유도체의 적절한 용해도 및 안정성을 확보하지 못하는 문제점이 있다. 히드록시프로필 베타 시클로텍스트린(HPBCD)은 분자치환수가 0.2 ~ 1.0이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 0.4 ~ 1.0이 적절하다. 분자치환수가 너무 낮으면 용해도가 떨어지고, 너무 높으면 점도가 높아져 다루기 어려운 문제점이 있다.

[0031] 또한, 본 발명에서 사용하는 수용성 고분자는 반응 용액 내에서 택산 유도체의 안정성을 증가시키며 시클로텍스트린과 작용하여 가용성을 촉진시키는 역할을 수행하는데, 통상적으로 사용되는 수용성 고분자로는 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 폴리비닐피롤리돈(PVP), 카르복시메틸셀룰로오스(CMC), 히드록시프로필셀룰로오스(HPC), 히드록시메틸셀룰로오스(HMC), 히드록시에틸셀룰로오스(HEC), 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC) 및 히드록시프로필에틸 셀룰로오스(HPEC) 등이 있으며, 본 발명에서 바람직하기로는 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC), 폴리에틸렌글리콜(PEG) 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP)을 사용한다. 이중 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC)는 점도 5 ~ 100,000 cps가 바람직하며, 5 ~ 4,000 cps가 더욱 바람직하다. 만일 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC)의 점도가 너무 작으면 용해도와 안정성이 현저히 낮아지는 문제가 있고, 너무 크면 점도가 높아 다루기 어려우며 주사제로 개발이 어려운 문제점이 있다. 또한, 폴리에틸렌글리콜의 경우에는 평균분자량에 따라 300 ~ 150,000 의 다양한 제품이 존재하나 바람직하게는 주사제로 그 사용이 허용되어 있는 300, 400, 600 제품을 사용한다. 또한, 폴리비닐피롤리돈의 경우에는 K-값이 10 ~ 20의 범위에서 선택되는 것이 더욱 바람직하다. 만일 폴리비닐피롤리돈의 K-값이 10 미만일 경우에는 용해도와 안정성이 현저히 낮아지는 문제가 있고, 20 초과시에는 점도가 높아 다루기 어려우며 주사제로 개발이 어려운 문제가 있을 수 있다.

[0032] 한편, 상기 수용성 고분자의 함량은 택산 유도체 1 중량부에 대하여 0.01 ~ 100 중량부가 바람직하며, 0.1 ~ 10.0 중량부가 더욱 바람직하다. 만약 수용성 고분자를 0.01 중량부 미만으로 사용하면 안정화 및 가용화 효과가 줄게 되며, 100 중량부 초과 사용하면 반응 용액의 점도가 지나치게 상승하여 용해 이후 여과, 세척이 어려운 단점이 있다.

[0033] 또한, 본 발명에서 사용하는 용액으로는 관류액으로 사용 가능한 모든 용액이 가능하며, 바람직하게는 주사용 증류수가 적절하다.

[0034] 본 발명에서 주사용 증류수에 용해시키는 방법은 택산 유도체, 시클로텍스트린 및 수용성 고분자를 동결건조에 적합한 부피와 택산 유도체의 농도가 되는 양의 증류수에 용해시키는 것인데, 필요에 따라 소량의 증류수에 1차적으로 녹인 다음 동결건조에 적합하도록 증류수를 추가하여 용해하는 2단계 용해방법을 택할 수도 있다. 시클로텍스트린은 수난용성 택산 유도체의 가용화에 가장 중요한 역할을 하며, 이 가용화 능력은 시클로텍스트린의 수용액 중 농도에 비례하는 것으로 확인되었다. 따라서 시클로텍스트린을 비교적 소량으로 사용하는 경우에는 2단계의 용해방법을 택하는 것이 보다 바람직할 수 있고, 이 때 1차로 첨가하는 증류수의 양은 충분한 농도의 시클로텍스트린 용액이 택산 유도체를 가용화하도록 정하는 것이 바람직하다. 본 발명의 시험예에 따르면 동결건조를 위하여 2차적으로 첨가된 주사용 증류수에 의하여 히드록시프로필 베타 시클로텍스트린(HPBCD)의 농도가 낮아지더라도 수난용성 택산 유도체는 침전되지 않고 투명한 용해 상태는 그대로 유지되는 것

을 확인하였다.

- [0035] 동결건조에 적합한 택산 유도체의 농도는 약 1.5 ~ 30 mg/ml이다. 1.5 mg/ml 미만인 경우 동결건조시 동일 동결건조기를 이용하여 생산할 수 있는 1배치의 생산성이 떨어질 수밖에 없어 생산단가를 높이는 단점이 있고, 30 mg/ml 초과할 경우에는 택산 유도체의 용해도는 개선되지 않고 점도가 높아지므로 이후 멸균공정을 진행하는데 있어서 상업적으로 어려운 점이 있다.
- [0036] 2) 단계에서는 상기 혼합액을 가열, 교반하며 안정화를 유도하고, 동결건조를 통하여 동결건조 조성물을 제조하는 단계로서, 상기 교반은 5 ~ 50 °C 온도 범위에서 수행하며, 바람직하게는 15 ~ 30 °C에서 수행한다. 동결 건조를 위해 혼합액을 저온에서 얼린 후 -30 ~ -80 °C에서 감압하여 동결 건조하여 백색 내지 옅은 노란색의 동결건조 조성물을 제조한다.
- [0037] 추가적으로, 상기 동결건조 조성물을 주사제로 적용하기 위하여, 상기 동결건조 조성물을 희석하여 프리-믹스(Pre-Mix) 용액을 제조하는데, 희석액으로는 주사액으로 사용가능한 모든 용액이 적절하며, 바람직하게는 주사용 증류수, 텍스트로스 용액 또는 생리 식염수가 적절하다. 희석 농도는 제조 방법에 따라 다양하게 희석하여 액상 조성물을 제조하는데 택산 유도체의 농도로 1 ~ 20 mg/ml이 적절하다. 이렇게 제조된 프리-믹스(Pre-Mix) 용액은 통상적인 투여방법에 따라 생리식염수나 5% 텍스트로스 용액에 묻혀 정맥혈관 내로 주입한다.
- [0038] 이렇게 얻은 분 발명에 따른 동결건조 조성물은 원료 자체의 온도 및 습도에 대한 탁월한 안정성을 확보함으로써 장기간 저장이 가능하고 주사제로 제제화가 용이하며, 생산공정 중 발생할 수 있는 온도 및 습도의 영향에도 분해되지 않고 견딜 수 있는 효과가 있다.
- [0039] 또한, 에탄올 성분이나 크레모포어 또는 과민성 부작용을 일으킬 만한 첨가제가 존재하지 않으므로 인체에 사용하는 데 전혀 해가 되지 않는다.
- [0040] 이하, 본 발명은 다음 실시예에 의거하여 더욱 상세히 설명하겠는바, 본 발명이 이에 한정되는 것은 아니다.

시험예 1

- [0042] 도세탁셀 무수물을 과량으로 넣고, 폴리비닐피롤리돈(PVP, K-12)과 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린(HPBCD)(MS=0.6)을 다음 표 1과 같이 칭량하여 정제수를 넣어 최종 10 mL가 되도록 하고 4일 동안 교반하고 0.22 마이크로미터 주사기 여과장치를 통하여 여과한 후 도세탁셀의 용해도를 측정하였다. 용해도는 액체크로마토그래프법을 이용하여 측정하였으며, 검출기는 UV검출기(230 nm)를 이용하였다.
- [0043] 본 시험예의 결과에 따르면 일반적으로 알려진 도세탁셀의 정제수 중 용해도가 0.00025 mg/mL인 것에 비하여 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린(HPBCD)를 함유한 정제수 중 도세탁셀의 용해도는 최대 31.1 mg/mL로서 120만 배 정도 용해도가 향상되었으며, 텍소테르(Taxotere)의 프리-믹스(Pre-Mix) 용액 중 도세탁셀 농도인 10 mg/mL을 초과한 우수한 용해도를 보였다. 도세탁셀의 용해도는 정제수 중 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린(HPBCD)이 중량비(w/v %)가 10% 내지 30% 사이에서 직선적으로 증가한다. 또한, 도세탁셀 대비 HPBCD의 비율을 계산하면 최소 1 : 11 이상이며, HPBCD의 농도 단위는 w/v로서 mg/ml로 환산하면 HPBCD 농도는 더 낮아질 것이므로 실제 도세탁셀 : HPBCD 비율이 1 : 11 보다 더 작아도 도세탁셀의 가용화가 가능할 것이다. 따라서 본 발명에 따르면 택산 유도체 1 중량부에 대하여 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린(HPBCD)은 1 중량부 이상을 사용하는 것이 바람직하며, 더욱 바람직하게는 5 중량부 이상을 사용하는 것이 바람직하다.

표 1

[0044]

구분	PVP (g/10mL)	HPBCD (g/10mL)	HPBCD (w/v %)	도세탁셀 용해도 (mg/mL)	도세탁셀:HPBCD
1-1	0.075	1.0	10%	0.9	1 : 114
1-2	0.075	2.0	20%	15.4	1 : 13
1-3	0.075	3.0	30%	27.7	1 : 11
1-4	0.075	4.0	40%	31.1	1 : 13
1-5	0.075	5.0	50%	30.9	1 : 16

[0045] **시험예 2**

[0046] 도세탁셀 무수물, 폴리비닐피롤리돈(PVP K-12)과 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린(HPBCD)(MS=0.6)을 칭량하여 다음 표 2와 같은 농도가 되도록 주사용 증류수를 넣고 교반하여 녹인 용액을 8시간 후에 0.22 마이크로미터 주사기 여과장치를 통하여 여과하고 HPLC로 분석하여 도세탁셀 유연물질의 면적율(%)을 측정하였다.

[0047] 본 시험예의 결과에 따르면 수용성 고분자인 폴리비닐피롤리돈을 함유한 조성물 용액의 도세탁셀 유연물질양이 현저히 감소하였으며, 폴리비닐피롤리돈이 주사제 용액 중 도세탁셀의 안정성 유지에 효과적인 것을 확인할 수 있다.

표 2

구분	도세탁셀 무수물 (mg/mL)	폴리비닐피롤리돈 (mg/mL)	히드록시프로필 베타 시클로덱스트린 (mg/mL)	도세탁셀 유연물질 면적율 (%)
2-1	10	0	150	9.5
2-2	10	10	150	1.6
2-3	10	30	150	0.0
2-4	10	0	200	6.4
2-5	10	10	200	1.2
2-6	10	30	200	0.5

[0049] 시험예 1 및 시험예 2에 따르면 에탄올이나 계면활성제를 포함하지 않고, 택산 유도체, 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린(HPBCD) 및 수용성 고분자로 구성된 조성물 중 택산 유도체는 0.2 내지 50 중량%를 함유하는 것이 바람직하고, 더욱 바람직하게는 0.5 내지 20 중량%를 함유한다.

[0050] **실시예 1**

[0051] 도세탁셀 무수물 100 mg, 폴리비닐피롤리돈 K-12 100 mg와 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린(HPBCD)(MS=0.6) 1500 mg을 칭량하여 1차적으로 5 mL가 되도록 주사용 증류수에 녹여서 투명한 용액을 제조하였다. 이때 도세탁셀의 농도는 20 mg/mL이었다. 2차적으로 주사용 증류수를 추가하여 최종 20 mL가 되도록 제조한 용액을 0.22 마이크로미터 여과지를 통하여 여과한 후 여과액을 -45 °C 부근으로 냉각시킨 후 동결 건조하여 동결건조 조성물을 얻었다.

[0052] **실시예 2**

[0053] 도세탁셀 무수물 100 mg, 폴리비닐피롤리돈 K-12 100 mg와 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린(HPBCD)(MS=0.6) 2000 mg을 칭량하여 1차적으로 7 mL가 되도록 주사용 증류수에 녹여서 투명한 용액을 제조하였다. 이때 도세탁셀의 농도는 14.3 mg/mL이었다. 2차적으로 주사용 증류수를 추가하여 최종 20 mL가 되도록 제조한 용액을 0.22 마이크로미터 여과지를 통하여 여과한 후 여과액을 -45 °C 부근으로 냉각시킨 후 동결 건조하여 동결건조 조성물을 얻었다.

[0054] **실시예 3**

[0055] 도세탁셀 무수물 100 mg, 폴리비닐피롤리돈 K-12 300 mg와 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린(HPBCD)(MS=0.6) 1500 mg을 칭량하여 1차적으로 5 mL가 되도록 주사용 증류수에 녹여서 투명한 용액을 제조하였다. 이때 도세탁셀의 농도는 20 mg/mL이었다. 2차적으로 주사용 증류수를 추가하여 최종 20 mL가 되도록 제조한 용액을 0.22 마이크로미터 여과지를 통하여 여과한 후 여과액을 -45 °C 부근으로 냉각시킨 후 동결 건조하여 동결건조 조성물을 얻었다.

[0056]

실시예 4

[0057]

도세탁셀 무수물 100 mg, 폴리비닐피롤리돈 K-12 300 mg와 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린(HPBCD)(MS=0.6) 2000 mg을 칭량하여 1차적으로 7 mL가 되도록 주사용 증류수에 녹여서 투명한 용액을 제조하였다. 이때 도세탁셀의 농도는 14.3 mg/mL이었다. 2차적으로 주사용 증류수를 추가하여 최종 20 mL가 되도록 제조한 용액을 0.22 마이크로미터 여과지를 통하여 여과한 후 여과액을 -45 °C 부근으로 냉각시킨 후 동결 건조하여 동결건조 조성물을 얻었다.

[0058]

실시예 5

[0059]

도세탁셀 무수물 100 mg, 폴리비닐피롤리돈 K-12 300 mg와 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린(HPBCD)(MS=0.6) 2500 mg을 칭량하여 1차적으로 7 mL가 되도록 주사용 증류수에 녹여서 투명한 용액을 제조하였다. 이때 도세탁셀의 농도는 14.3 mg/mL이었다. 2차적으로 주사용 증류수를 추가하여 최종 20 mL가 되도록 제조한 용액을 0.22 마이크로미터 여과지를 통하여 여과한 후 여과액을 -45 °C 부근으로 냉각시킨 후 동결 건조하여 동결건조 조성물을 얻었다.

[0060]

실시예 6

[0061]

도세탁셀 무수물 100 mg, 폴리비닐피롤리돈 K-12 300 mg와 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린(HPBCD)(MS=0.6) 5000 mg을 칭량하여 1차적으로 10 mL가 되도록 주사용 증류수에 녹여서 투명한 용액을 제조하였다. 이때 도세탁셀의 농도는 10 mg/mL이었다. 2차적으로 주사용 증류수를 추가하여 최종 20 mL가 되도록 제조한 용액을 0.22 마이크로미터 여과지를 통하여 여과한 후 여과액을 -45 °C 부근으로 냉각시킨 후 동결 건조하여 동결건조 조성물을 얻었다.

[0062]

실시예 7

[0063]

도세탁셀 무수물 100 mg, 폴리비닐피롤리돈 K-12 300 mg와 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린(HPBCD)(MS=0.6) 6000 mg을 칭량하여 20 mL가 되도록 주사용 증류수를 넣고 교반하여 투명한 용액을 제조하였다. 이때 도세탁셀의 농도는 5mg/mL이었다. 0.22 마이크로미터 여과지를 통하여 여과한 후 여과액을 -45 °C 부근으로 냉각시킨 후 동결 건조하여 동결건조 조성물을 얻었다.

[0064]

실시예 8

[0065]

도세탁셀 무수물 100 mg, 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(50 cps) 100 mg와 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린(HPBCD)(MS=1.0) 3000 mg을 칭량하여 1차적으로 10 mL가 되도록 주사용 증류수에 녹여서 투명한 용액을 제조하였다. 이때 도세탁셀의 농도는 10 mg/mL이었다. 2차적으로 주사용 증류수를 추가하여 최종 20 mL가 되도록 제조한 용액을 0.22 마이크로미터 여과지를 통하여 여과한 후 여과액을 -45 °C 부근으로 냉각시킨 후 동결 건조하여 동결건조 조성물을 얻었다.

[0066]

실시예 9

[0067]

도세탁셀 무수물 100 mg, 폴리에틸렌글리콜(M.W. 400) 100 mg와 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린(HPBCD)(MS=0.6) 3000 mg을 칭량하여 1차적으로 10 mL가 되도록 주사용 증류수에 녹여서 투명한 용액을 제조하였다. 이때 도세탁셀의 농도는 10 mg/mL이었다. 2차적으로 주사용 증류수를 추가하여 최종 20 mL가 되도록 제조한 용액을 0.22 마이크로미터 여과지를 통하여 여과한 후 여과액을 -45 °C 부근으로 냉각시킨 후 동결 건조하여 동결건조 조성물을 얻었다.

[0068] **실시예 10**

[0069] 과클리탁셀 100 mg, 폴리비닐피롤리돈 K-12 300 mg와 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린(HPBCD)(MS=0.6) 2000 mg을 칭량하여 1차적으로 7 mL가 되도록 주사용 증류수에 녹여서 투명한 용액을 제조하였다. 이때 과클리탁셀의 농도는 14.3 mg/mL이었다. 2차적으로 주사용 증류수를 추가하여 최종 20 mL가 되도록 제조한 용액을 0.22 마이크로미터 여과지를 통하여 여과한 후 여과액을 -45 °C 부근으로 냉각시킨 후 동결 건조하여 동결건조 조성물을 얻었다.

[0070] **시험예 3**

[0071] 실시예 4, 5 및 시판품인 텍소테르(Taxotere)에 대하여 냉장(4 °C) 및 실온(25 °C)에서 1개월간 보관 후 총 유연물질 면적비를 HPLC로 분석하였다.

[0072] 본 시험의 결과로부터 본 발명의 동결건조물이 시판품에 비해서 우수한 저장 안정성을 갖는 것을 확인하였다.

표 3



구분	냉장(4 °C)	실온(25 °C)
실시예 4	0.18	0.22
실시예 5	0.23	0.26
텍소테르(Taxotere)	0.65	0.81

[0074] **시험예 4**

[0075] 실시예 7로부터 제조된 동결건조 조성물을 5% 텍스트로스 용액으로 희석하고, 시판품인 텍소테르(Taxotere)를 Pre-mix 용액을 제조하고 5% 텍스트로스 용액으로 희석하여 도세탁셀의 최종농도가 0.7 mg/mL이 되도록 제조한 후, 상온(25 °C)에서 8시간 보관한 후 도세탁셀의 초기 대비 함량, 총 유연물질 면적비 및 성상을 평가하였다.

[0076] 본 시험의 결과로부터 본 발명의 동결건조물이 시판품에 비해서 우수한 희석 안정성을 갖는 것을 확인하였다.

표 4

구분	초기 대비 함량	총 유연물질 면적비	성상
실시예 7	99.9%	0.2	투명한 용액 
텍소테르(Taxotere)	77.3%	0.8	침전이 발생한 용액 

[0078] **실시예 11 ~ 22**

[0079] 도세탁셀 삼수화물 32 mg(도세탁셀 무수물 30 mg), 히드록시프로필메틸 셀룰로오스(HPMC) 또는 폴리비닐피롤리돈(PVP), 및 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린(HPBCD)을 다음 표 5와 같이 칭량하여 주사용 증류수에 상온에서 교반하여 녹이고, 0.22 마이크로미터 여과지를 통해 여과 멸균하였다. 여과액의 용해도를 측정하고 -80 °C로 냉각시킨 후 동결건조하여 동결건조 조성물을 얻었다.

표 5

구분	실시예11	실시예12	실시예13	실시예14	실시예15	실시예16	
도세탁셀삼수화물(mg)	96	96	96	96	96	96	
HPBCD(mg)	M=0.6	4500	-	9000	-	6300	-
	M=1.0	-	4500	-	9000	-	6300
HPMC(mg)	5 cps	90	450	-	-	90	-
	100 cps	-	-	90	360	-	450
주사용 증류수 (ml)	18	18	9	9	24	24	
용해도(mg/ml)	3.9	3.8	5.2	5.1	3.0	3.1	

구분	실시예17	실시예18	실시예19	실시예20	실시예21	실시예22	
도세탁셀삼수화물(mg)	96	96	96	96	96	96	
HPBCD(mg)	M=0.6	4500	-	9000	-	6300	-
	M=1.0	-	4500	-	9000	-	6300
PVP(mg)	K-12	90	450	-	-	90	-
	K-17	-	-	90	360	-	450
주사용 증류수 (ml)	9	9	9	9	9	9	
용해도(mg/ml)	6.6	6.8	5.3	5.2	5.4	5.5	

[0080]

[0081]

실시예 23 ~ 34

[0082]

도세탁셀 무수물 30 mg, 폴리비닐피롤리돈(PVP), HPMC 또는 폴리에틸렌글리콜(PEG), 및 히드록시프로필 베타 시클로덱스트린(HPBCD)을 다음 표 6과 같이 칭량하여 주사용 증류수에 상온에서 교반하여 녹이고, 0.22 마이크로미터 여과지를 통해 여과 멸균하였다. 여과액의 용해도를 측정하고 -80 °C로 냉각시킨 후 동결건조하여 동결건조 조성물을 얻었다.

표 6

구분		실시예23	실시예24	실시예25	실시예26	실시예27	실시예28
도세탁셀무수물(mg)		90	90	135	135	90	90
HPBCD (mg)	M=0.6	4500	-	9000	-	6300	-
	M=1.0	-	4500	-	9000	-	6300
PEG (mg)	MW 400	90	450	-	-	270	-
HPMC (mg)	100 cps	-	-	135	360	-	360
주사용증류수 (ml)		30	30	6	6	12	12
용해도(mg/ml)		2.6	2.7	8.9	9.2	4.9	5.0

구분		실시예29	실시예30	실시예31	실시예32	실시예33	실시예34
도세탁셀무수물(mg)		90	90	135	135	90	90
HPBCD(mg)	M=0.6	-	4500	9000	-	6300	-
	M=1.0	4500	-	-	9000	-	6300
PVP(mg)	K-12	90	450	-	-	270	-
	K-17	-	-	45	120	-	360
주사용증류수 (ml)		6	6	6	6	12	12
용해도(mg/ml)		8.6	8.7	9.0	9.2	5.0	4.9

[0083]

[0084]

비교예 1

[0085]

수용성 고분자를 사용하지 않는 것 외에 상기 실시예 29와 동일하게 실시하여 흰색의 동결건조 조성물을 얻었다.

[0086]

비교예 2

[0087]

WO 99/24073의 실시예 I.10에 따라 도세탁셀과 HPBCD를 사용한 동결건조 조성물을 제조하였다. 60 mg의 도세탁셀을 에탄올 3 ml에 녹이고 여기에 HPBCD 3000 mg을 첨가하였다. 이 혼합물에 주사용 정제수 60 ml를 첨가하여 투명한 액체 상태로 만든 다음, 전체 농도를 1 mg/ml이 되도록 하였다. 이 용액을 드라이아이스 상에서 급속하게 동결시킨 후 동결건조하여 분말의 동결건조 조성물을 얻었으며, 도세탁셀은 전체 분말 중 2% w/w로 함유되어 있다.

[0088]

비교예 3

[0089]

현재 시판 중에 있는 텍소테르 처방에 따라, 대한민국 특허 제0136722호에 기재된 방법으로 제조하였다. 도세탁셀 삼수화물 96 mg을 무수에탄올 1020 µl 내에서 용해시킨 후 2490 mg의 폴리소르베이트 80을 첨가하고, 에탄올을 30 °C 감압 하에서 2 시간 동안 회전증발기 내에서 증발시켰다.

[0090]

시험예 1: 안정성 시험 (액체 상태)

[0091]

상기 실시예 11 ~ 34 및 비교예 1과 3의 동결건조 조성물에 주사용 증류수를 넣어 액상으로 조제한 후, 상온에서의 시간 경과에 따른 안정성을 초기 대비 농도로써 HPLC를 이용하여 측정하였다.

표 7

[0092]

구분	초기 농도 (mg/ml)	48시간 후 농도(mg/ml)	96시간 후 농도(mg/ml)	96시간 후 용액 변화
실시예 11	3.8	3.8	3.8	clear solution
실시예 13	5.1	5.1	5.0	clear solution
실시예 15	3.1	3.0	3.0	clear solution
실시예 17	6.7	6.6	6.5	clear solution
실시예 19	5.3	5.3	5.3	clear solution
실시예 21	5.3	5.3	5.2	clear solution
실시예 24	2.8	2.8	2.6	clear solution
실시예 26	9.1	9.1	9.1	clear solution
실시예 28	5.0	5.0	4.9	clear solution
실시예 30	8.8	8.7	8.6	clear solution
실시예 32	9.3	9.2	9.1	clear solution
실시예 34	4.8	4.8	4.7	clear solution
비교예 1	8.6	5.2	1.9	precipitation

[0093]

실시예 34와 비교예 3을 0.9% 생리식염수에 녹여 2.0 mg/ml로 희석하여 시험을 수행하였다.

표 8

[0094]

구분	초기 농도 (mg/ml)	10시간 후 농도(mg/ml)	36시간 후 농도(mg/ml)	36시간 후 용액 변화
비교예 3	2.0	1.8	1.2	precipitation
실시예 34 희석	1.9	1.9	1.8	clear solution

[0095]

상기 표 8에서 보듯이, 본 발명에 따른 실시예 11 ~ 34의 동결건조 조성물은 비교예 1에 비해 보관안정성이 우수한 것으로 확인되었다. 또한, 상기 표 8에서 보듯이, 희석 안정성에 있어서도 비교예 3에 비해 우수한 안정성을 나타내는 것을 확인하였다.

[0096]

시험예 6: 안정성 시험 (건조상태)

[0097]

실시예 23, 33과 비교예 2, 3에 의해 얻어진 동결건조 조성물을 냉장조건(4℃), 장기 보관조건(25℃, 60% RH) 및 가속조건(40℃, 75% RH; 50℃, 60% RH)에 보관하면서 안정성을 확인하였다. 안정성은 총 유연물질의 양으로 평가하였는데, 다음 표 9에서 보듯이 본 발명의 동결건조 조성물은 비교예 2 및 3과 비교할 때 우수한 안정성을 나타냄을 확인하였다.

표 9

구분		초기	2주	4주
실시예 23	4℃	0.13	0.17	0.31
	25℃, 60%RH		0.33	0.41
	40℃, 75%RH		0.71	1.74
	50℃, 60%RH		1.21	3.30
실시예 33	4℃	0.09	0.13	0.16
	25℃, 60%RH		0.17	0.20
	40℃, 75%RH		0.35	0.30
	50℃, 60%RH		0.43	0.53
비교예 2	4℃	0.32	0.48	0.49
	25℃, 60%RH		0.79	0.82
	40℃, 75%RH		2.02	3.21
	50℃, 60%RH		3.48	4.12
비교예 3	4℃	1.84	2.09	2.66
	25℃, 60%RH		4.67	5.43
	40℃, 75%RH		8.82	9.31
	50℃, 60%RH		15.28	15.74

[0098]