



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년07월18일  
(11) 등록번호 10-1166347  
(24) 등록일자 2012년07월11일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/4375 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)  
A61P 37/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-7011520  
(22) 출원일자(국제) 2004년12월17일  
심사청구일자 2009년11월20일  
(85) 번역문제출일자 2006년06월12일  
(65) 공개번호 10-2006-0124624  
(43) 공개일자 2006년12월05일  
(86) 국제출원번호 PCT/FR2004/003287  
(87) 국제공개번호 WO 2005/070425  
국제공개일자 2005년08월04일  
(30) 우선권주장  
0315312 2003년12월23일 프랑스(FR)  
(56) 선행기술조사문헌  
EP00298192 A1  
US04619935 A

(73) 특허권자  
피에르 파브르 메디카먼트  
프랑스, 에프-92100 볼로뉴-빌랑꾸르, 뿔라스 아  
벨-강스, 45

(72) 발명자  
레베르, 엘리  
프랑스, 에프-81100 카스트레, 람베르, 케민 드  
카제르-바스, 20  
부가레, 조엘  
프랑스, 에프-31460 프랑카빌, 르 뮤린 드 수레  
일라  
이바라, 마리-도미니크  
프랑스, 에프-11400 수일하넬스, 레지던스 르 카  
잘, 8

(74) 대리인  
임세혁, 김진학, 한인열

전체 청구항 수 : 총 16 항

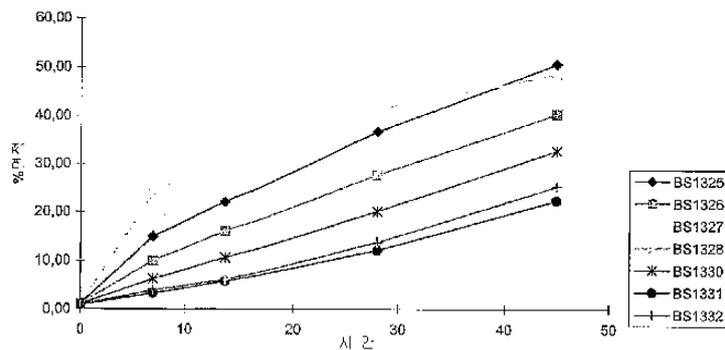
심사관 : 김용

(54) 발명의 명칭 비경구적 투여용 빈플루닌 약학적 조성물, 제조방법 및이의 용도

(57) 요약

본 발명은 pH 3 내지 4에서 수용성 빈플루닌 염의 안정한 무균 수용액 형태인 것을 특징으로 하는, 빈플루닌 약학적 조성물에 관한 것이다. 또한 본 발명은 상기 조성물 제조방법 및 암 치료용 비경구-투여되는 약물로서의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도1



**특허청구의 범위**

**청구항 1**

pH 3 내지 4에서 수용성 빈플루닌 염의 안정한 무균 수용액 형태이며, 보존제가 함유되어 있지 않은 것을 특징으로 하는, 빈플루닌 약학적 조성물.

**청구항 2**

제1항에 있어서, 상기 빈플루닌 염은 빈플루닌 디탈트레이트인 것을 특징으로 하는, 조성물.

**청구항 3**

제2항에 있어서, 상기 조성물은 빈플루닌 디탈트레이트 및 주사제제용 물로 구성된 것을 특징으로 하는, 조성물.

**청구항 4**

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은 pH를 3 내지 4로 유지하기 위하여 pH 버퍼 시스템을 포함하는 것을 특징으로 하는, 조성물.

**청구항 5**

제4항에 있어서, pH 버퍼 시스템의 몰농도는 0.002M 내지 0.2M 인 것을 특징으로 하는, 조성물.

**청구항 6**

제4항에 있어서, pH 버퍼 시스템은 아세트산/소듐아세테이트 또는 구연산/소듐시트레이트 버퍼로 구성되는 것을 특징으로 하는, 조성물.

**청구항 7**

제2항에 있어서, 상기 조성물은 1 내지 50mg/ml의 베이스(base) 빈플루닌 농도로 빈플루닌 디탈트레이트를 포함하는 것을 특징으로 하는, 조성물.

**청구항 8**

제7항에 있어서, 베이스(base) 빈플루닌 농도는 25 내지 30mg/ml인, 조성물.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 베이스(base) 빈플루닌 농도는 25mg/ml인, 조성물.

**청구항 10**

제2항에 있어서, 다음 제제들: 2ml가 되도록 충분한 함량의 물에 용해된 빈플루닌 디탈트레이트 68.35mg, 또는 4ml가 되도록 충분한 함량의 물에 용해된 빈플루닌 디탈트레이트 136.70mg, 또는 10ml가 되도록 충분한 함량의 물에 용해된 빈플루닌 디탈트레이트 341.75mg, 상기 빈플루닌 디탈트레이트 함량은 각각의 제제에서 빈플루닌 베이스 50mg, 100mg 및 250mg에 해당되는; 의 하나에 해당되는 것을 특징으로 하는, 조성물.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 상기 조성물은 5°C ± 3°C에서 최소한 36개월간 안정을 유지하는 것을 특징으로 하는, 조성물.

**청구항 12**

비경구적 투여용 약물 제조를 위한, 제1항에 의한 조성물.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 비경구적 투여는 정맥내 관주를 통한 투여인 것을 특징으로 하는, 조성물.

**청구항 14**

제12항에 있어서, 상기 약품은 암 치료용인 것을 특징으로 하는, 조성물.

**청구항 15**

다음과 같은 연속 단계들:

- (a) 주사 제제용 물에 빈플루닌 염을 용해하는 단계,
- (b) pH 버퍼의 선택적 첨가 단계,
- (c) 상기 벌크 용액을 여과하여 멸균하는 단계,
- (d) 단계 (c)에서 얻어진 멸균 조성물을 질소 분위기에서, 글라스 바이알, 글라스 병 및 예비 충전 실린저에서 선택된 용기에 무균 분배하는 단계를 포함하여 구성되는, 제1항에 의한 조성물 제조방법.

**청구항 16**

제1항에 의한 조성물을 포함하는 팩킹 용기.

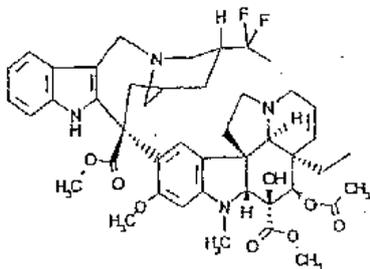
**명세서**

**기술분야**

[0001] 본 발명은 빈플루닌의 비경구적 투여를 위한 약학적 조성물에 관한 것이다.

**배경기술**

[0002] 빈카 로시아 (Vinca rosea) (아포시나시마 과, Apocynacea family)에서 유래된 알카로이드의 항종양제 특성을 연구를 통하여 인돌 구조체 화합물, 예를 들면 빈크리스틴, 빈블라스틴 또는 이들 유도체, 예를 들면 특허 EP 0 710 240에 기재된 하기 화학식 (a)의 빈플루닌: 20',20'-디플루로-3',4'-디히드로비노렐빈,은 바람직한 활성도를 가지고 있다는 것을 보였다.



[0003] 그러나, 이들 활성 성분의 주사제 개발은 항상 수용액에서의 이들 안정도와 관련된 문제에 봉착되었다.

[0004]

[0005] 수년간, 동결건조 형태만이 출시되었다. 그러나 이것은 투여 전에 용매 바이알 (phial) 내용물로 임시 재구성 될 필요가 있었으므로, 동결건조물은 이를 취급할 때 발생하는 위험요소들과 관련된 상당한 문제점이 있었다:

- [0006] - 바르지 못한 재구성 수행 위험성, 이를 통하여 제품 미세방울들이 생성되고, 이것은 치료 실시자, 또는 건물(premises)을 오염시킬 수 있다.
- [0007] - 만일 약학적 특이성이 상이한 단위 투여량에 해당되는 상이한 투여병에 제시되어 있다면, 용매의 부족 함량 또는 활성 성분의 비적합한 함량의 사용.

- [0008] 후자는 특히 중요하다. 이것은 환자에게 비-치료적 용량이 투여될 가능성 또는 환자가 우발적인 과량에 노출될 가능성을 시사하는 것이다.
- [0009] 특허 US 4 619 935는 즉시 사용가능한 빈카 알카로이드 주사용액 제제 가능성을 제안하였다.
- [0010] 그러나, 사용된 제제화는 복잡하다. 이것은, 활성 성분 외에 :
- [0011] - 당 또는 당-기반의 폴리올, 예를 들면 만니톨,
- [0012] - 용액 pH를 3.0-5.0 범위, 특히 4.4-4.8로 유지하기 위한 아세테이트 버퍼. 몰농도는 0.02 내지 0.005M, 특히 0.01 내지 0.02M 범위이다.
- [0013] - 항균 보존제로 구성된다.
- [0014] 알카로이드 분해에 의한 pH 변화로 인한 분해(degradation)을 방지할 수 있는 아세테이트 버퍼로부터 연유되는 안정화 효과에도 불구하고, 상기 발명에 의한 제제(formulation)는 5°C에서 단지 일년간만 안정성을 가졌다는 점에 주목하여야 한다.
- [0015] 상기 특허 제제 복잡성은 더욱 증대된다: 특허 FR 2 653 998은 비경구적 용도를 위한 약학적 조성물을 기술하며, 빈크리스틴, 빈블라스틴 또는 5'-노르-안히드로빈블라스틴과 같은 비스-인돌 타입의 알카로이드를 함유한다. 이것은 수용액에서, 비스-인돌 타입의 알카로이드 염의 아연착물, 이가이온 금속 글루코네이트 및 일가 또는 다가알콜에 용해된 보존제로 구성된다.
- [0016] 이들 조성물에 대하여 기재된 안정성(stability)는 냉장고에 저장될 때 최소 24개월간이다.
- [0017] 유럽 특허 EP 0 298 192는 이합체 빈카 알카로이드 수용액 안정성에 대한 에틸렌디아민테트라아세트산 염, 특히 나트륨 염의 호의적 효과를 제시한다. 이들 수용액은 pH 3.0 내지 5.5 및 바람직하게는 4.0 내지 5.0을 유지하기 위하여 아세테이트 버퍼로 버퍼링된다.
- [0018] 이러한 조건에서, 적합한 명세 (이론 함량의 90% 내지 110%의 알카로이드 함량)에 대하여, 용액은 2 내지 8°C에서 30개월간 안정하게 유지된다.
- [0019] 빈크리스틴 주사용액과 관련된 캐나다 특허 2 001 643는 용액 pH를 3.5 내지 5.5, 및 특히 4.0 내지 4.5 유지하기 위하여 아세트산/소듐아세테이트 버퍼를 이용할 필요를 강조하고 있다. 상기 발명에서 기술된 제제는 5°C에서 18개월간, 및 5°C에서 24개월간 안정될 수 있다.
- 발명의 상세한 설명**
- [0020] 빈플루닌 디탈트레이트, 또는 20',20'-디플루오로-3',4'-디히드로비노렐빈 L(+)-디탈트레이트,는 질소 또는 아르곤과 같은 불활성 가스 분위기하에서 영하의 온도, -15°C 이하에서 보관되어야 하는 백색분말이다.
- [0021] 아주 예상치도 않게, 빈플루닌 디탈트레이트는 분말상태 보다 물에 용해되면 아주 안정하다는 것을 알게 되었다.

- [0022] 특히, 주사 수용액은 +2℃ 내지 +8℃ 사이의 영상 온도에서 보관된다. 이것은 아주 놀라운 것으로, 왜냐하면 화학적 분해반응이 고체 상태보다 액상 매체에서 용이하게 일어난다는 것은 잘 알려져 있기 때문이다.
- [0023] 따라서 본 발명은, pH 3 내지 4에서 수용성 빈플루닌 염의 안정한 무균 수용액 형태의 빈플루닌 약학적 조성물에 관한 것이다.
- [0024] 본 발명은 초기 언급된 특허들에 기술된 조성물과 비교하여, 제제의 현저한 단순화에 바탕하고 있다.
- [0025] 바람직하게는, 빈플루닌 염은 빈플루닌 디탈트레이트이다.
- [0026] 바람직하게는, 본 발명에 의한 약학적 조성물은 안정한, 무균의 그리고 비발열성 (apyrogenic) 즉시 사용가능한, 주사 수용액의 형태이다.
- [0027] 바람직하게는, 본 발명에 의한 조성물은 어떠한 보존제를 포함하지 않는다.

**실시예**

- [0029] 본 발명의 제1 실시예에서, 본 발명에 의한 약학적 조성물은 빈플루닌 디탈트레이트의 단순한 수용액 형태이며, 버퍼용액을 포함하지 않는다. 따라서 조성물은 빈플루닌 디탈트레이트 및 주사 제제용 물로 구성된다.
- [0030] 바람직하게는, 이러한 용액의 pH는 3.5이다.
- [0031] 본 발명의 제2 실시예에서, 본 발명에 의한 약학적 조성물은 pH를 3 내지 4로 유지하기 위하여 pH 버퍼 시스템을 포함한다. 더욱 바람직하게는, 본 발명에 의한 약학적 조성물은 빈플루닌 디탈트레이트, 주사 제제용 물 및 pH 3 내지 4 유지를 위한 pH 버퍼를 포함한다. 바람직하게는, pH 버퍼 시스템의 몰농도는 0.002M 내지 0.2M이다.
- [0032] 바람직하게는, 버퍼 시스템은 아세트산/소듐아세테이트 버퍼 또는 구연산/소듐 시트레이트 버퍼로 구성된다.
- [0033] 바람직하게는, 상기 pH는 아세트산/소듐아세테이트 또는 구연산/소듐시트레이트 버퍼용액 몰농도 0.05M 내지 0.2M로 얻어진다.
- [0034] 더욱 바람직하게는, pH 버퍼는 아세트산/소듐아세테이트 버퍼로 구성되며 조성물 pH는 3.5 이하이거나, pH 버퍼는 구연산/소듐시트레이트 버퍼로 구성되며 조성물 pH는 4 이하이다.
- [0035] 바람직하게는, 본 발명에 의한 조성물은 빈플루닌 농도 1 내지 50mg/ml, 바람직하게는 25 내지 30mg/ml, 및 특히 25mg/ml 또는 30mg/ml 베이스(base)의 빈플루닌 디탈트레이트를 포함한다. 상기 농도는 따라서 빈플루닌 베이스로 표현된다. 투여 함량은 환자 신체 표면에 의존된다.
- [0036] 하나의 바람직한 실시예에서, 본 발명에 의한 조성물은 다음 제제들의 하나에 해당된다: 충분한 정도의 물

2ml에 빈플루닌 디탈트레이트 68.35mg, 또는 충분한 정도의 물 4ml에 빈플루닌 디탈트레이트 136.70mg, 또는 충분한 정도의 물 10ml에 빈플루닌 디탈트레이트 341.75mg, 빈플루닌 디탈트레이트 함량은 각각 제제에서 빈플루닌 베이스 50mg, 100mg 및 250g에 해당된다. 이들 데이터는 상기 표 1에 비교된다.

**표 1**

[0037] 수용액 단위 조성물의 예들

성분명	빈플루닌 단위 투여량		
빈플루닌 디탈트레이트	68.35mg	136.7mg	341.75mg
해당 빈플루닌 베이스	50.00mg	100.00mg	250.00mg
주사제제용 물	충분한 2ml	충분한 4ml	충분한 10ml

[0038] 표 1은 빈플루닌 베이스로 표현하자면 25mg/ml 농도의 동일 빈플루닌 디탈트레이트 수용액을 상이한 볼륨으로 분배함으로써, 빈플루닌 3 단위 투여량 병들을 제조할 수 있음을 보이고 있다.

[0039] 본 발명의 다른 실시예에서, 본 발명에 의한 조성물은 5°C ± 3°C에서 최소한 36개월간 안정을 유지한다.

[0040] 본 발명의 바람직한 실시예에서, 본 발명에 의한 약학적 조성물은 0.9% 소듐클로라이드 또는 5% 글루코스 용액과 같은 관주 용액에 용해된 후, 정맥내 관주(intravenous perfusion)에 의해 투여된다.

[0041] 또한 본 발명은, 특히 암 치료용, 바람직하게는 비경구적 투여용, 바람직하게는 정맥내 관주를 통한, 및 더욱 바람직하게는 항신생물제(antineoplastic) 및 항종양제로서의 화학요법 중의, 약품으로서의 사용을 위한, 본 발명에 의한 약학적 조성물에 관한 것이다.

[0042] 또한 본 발명은, 비경구적 투여용, 바람직하게는 정맥내 관주를 통한, 바람직하게는 암치료용 약품 제조를 위한, 본 발명에 의한 조성물의 용도에 관한 것이다.

[0043] 본 발명에 의한 약학적 빈플루닌 조성물의 비경구적, 특히 정맥내 투여를 통하여 빈플루닌 작용에 민감한 암들을 치료하는 것이 가능하다.

[0044] 본 발명은 또한 본 발명에 의한 조성물 제조 공정에 관한 것이며:

- [0045] - (a) 주사 제제용 물에 빈플루닌 염을 용해,
- [0046] - (b) pH 버퍼의 선택적 첨가,
- [0047] - (c) 벌크 용액의 여과에 의한 멸균으로 구성된다.

[0048] 본 발명의 바람직한 실시예에서, 본 발명에 의한 공정은 단계 (c)에서 얻어진 멸균 조성물의 (d) 질소 분위기에서의 용기에 무균 분배하는 추가적 단계를 포함한다. 바람직하게는 상기 용기는 글라스 바이알, 바람직하게는 호박색 또는 무색 타입 I, 글라스 병, 바람직하게는 탄성 스토퍼 및 주름진 알루미늄 캡 또는 예를 들면 예비충전 실린저와 같은 양립될 있는 즉시 사용 시스템이 장착된 호박색 또는 무색 타입 I에서 선택된다.

[0049] 따라서 본 발명은 본 발명에 의한 조성물을 포함한 팩킹 용기에 관한 것이다.

[0050] 이러한 팩팅 용기는 글라스 바이알, 바람직하게는 호박색 또는 무색 타입 I, 글라스 병, 바람직하게는 탄성 스톱퍼 및 주름진 알루미늄 캡 또는 예를 들면 예비충전 실린저와 같은 양립될 있는 즉시 사용 시스템이 장착된 호박색 또는 무색 타입 I에서 선택될 수 있다.

[0051] 하기 실시예는 비-제한적 의미로써 제시된다.

[0052] **실시예 1: 분말 형태의 빈플루닌 디탈트레이트 및 수용액상 빈플루닌 디탈트레이트 (본 발명에 의한 조성물) 안정도 비교**

[0053] 표 2는 분말 동결건조 빈플루닌 디탈트레이트 배치 (배치 503) 및 이와 동일한 빈플루닌 디탈트레이트로 제조된 빈플루닌 베이스 25mg/ml를 포함한 수용액 배치 (배치 SB0222)에 대하여 25°C에서 3개월 및 6개월 보관 후 얻어진 안정도 결과를 보여준다. 안정도는 빈플루닌과 관련된 불순도 총량 변화를 관찰하여 모니터링된다.

**표 2**

[0054] 빈플루닌 디탈트레이트/수용액 안정도 결과

	빈플루닌 디탈트레이트 (배치 503) (% 활성 성분 100%에 대한 불순도 %)	25mg/ml를 함유한 수용액 (배치 SB0222) (% 활성 성분 100%에 대한 불순도 %)
t <sub>0</sub>	1.17	1.23
t <sub>3개월</sub>	2.75	1.45
t <sub>6개월</sub>	3.48	2.00

[0055] 25°C에서 6개월 보관 후, 빈플루닌과 관련된 불순도 총량은

[0056] - 빈플루닌 디탈트레이트 수용액에서 62%,

[0057] - 분말 빈플루닌 디탈트레이트에서 197% 증가하였다.

[0058] 실시예 2: 본 발명에 의한 조성물 pH 함수로서의 안정도 연구

[0059] 2.5 내지 5.0, 더욱 바람직하게는 3.0 내지 4.0 pH 범위에서의 빈플루닌 디탈트레이트 수용액에서 안정도를 연구하였다. 상기 pH는 0.2 몰 아세트산/소듐아세테이트 또는 구연산/소듐시트레이트 버퍼 용액으로 얻었다.

[0060] 사용된 퍼센트 제제는 아래 표 3에 제시된다. 이들은 빈플루린 농도 30mg/ml 베이스에 해당된다.

**표 3**

[0061] 버퍼링된 수용액 제제

	조성물		
		BS1332 (pH=3.5)	BS1330 (pH=3.5)

빈플루닌 디탈트레이트	4.101g	4.101g	4.101g
상응되는 빈플루닌 베이스	3g	3g	3g
빙초산	1.185g		
소듐아세테이트	0.100g		
구연산 모노하이드레이트		2.885g	2.460g
소듐시트레이트 디하이드레이트		1.903g	2.497g
주사제제용 물	충분한 100ml	충분한 100ml	충분한 100ml

[0062] 버퍼 용액 첨가없는, 간단한 빈플루닌 디탈트레이트 수용액과 관련하여, 동일한 조건에서 보관되었을 때의 결과를 비교하였다. 이러한 용액의 pH는 3.5이다.

[0063] 테스트 용액 조성물 및 참조번호는 아래 표 4에 비교된다.

**표 4**

[0064] 테스트 용액 조성물 및 참조번호

조성물	제제 참조번호
pH=2.5 (시트레이트 버퍼) 용액	BS 1325
pH=3 (시트레이트 버퍼) 용액	BS 1326
pH=3.5 (시트레이트 버퍼) 용액	BS 1330
pH=4 (시트레이트 버퍼) 용액	BS 1327
pH=5 (시트레이트 버퍼) 용액	BS 1328
pH=3.5 (시트레이트 버퍼) 용액	BS 1332
무버퍼 수용액	BS 1331

[0065] 도 1은 표 3에 표기된 각각의 제제에 대하여, HPLC에 의해 측정된, 가혹한 조건 (60°C에서 45일간)하에서, 시간 함수에 대한 빈플루닌과 관련된 총 불순도 함량 변화를 보인다.

[0066] 이러한 변화들은 60°C에서 7일간 용액 칼라 변화를 보이고 있는 아래 표 5 결과와 보완된다.

[0067] 이들 용액의 자외선 영역, 410nm에서의 흡광도 모니터링은 HPLC에 의해 크로마토그래프되지 않는 빈플루닌 산화 유도체 출현을 보이고 있다.

**표 5**

[0068] 흡광도 변화

배치	410nm에서의 흡광도	
	t <sub>0</sub>	t <sub>7일간</sub>
BS 1325 pH=2.5 시트레이트 버퍼: 0.2M	0.21	0.645

BS 1326 pH=3.0 시트레이트 버퍼: 0.2M	0.020	0.520
BS 1330 pH=3.5 시트레이트 버퍼: 0.2M	0.020	0.354
BS 1327 pH=4.0 시트레이트 버퍼: 0.2M	0.023	0.346
BS 1328 pH=5.0 시트레이트 버퍼: 0.2M	0.020	0.896
BS 1332 pH=2.5 아세트산/소듐아세트산 버퍼: 0.2M	0.021	0.226
BS 1331 pH=3.5 무 버퍼	0.019	0.171

[0069] 무버퍼 용액, pH=3.5, 만이 60°C에서 7일 후, 0.200 이하의 흡광도를 가진다.

[0070] 이 결과들은 pH 3.0 내지 4.0 범위에서의 빈플루닌 안정도가 더 양호하지만 버퍼 조성 이온 특성에 의존된다는 것을 보여준다. pH 3.5에서, 아세트산/소듐아세트산 버퍼는 구연산/소듐시트레이트 버퍼보다 더 양호한 안정도를 제공한다. 후자의 경우, pH 4에서의 결과가 더 양호하다.

[0071] 아주 놀랍게도, 빈플루닌 디탈트레이트 수용액, 자발적인 pH 3.5에서, 안정도는 pH 3.5로 버퍼링된 빈플루닌 디탈트레이트 수용액 안정도보다 더 양호하다.

[0072] 이러한 양호한 결과는 아래 표 6에서 비교된 장기간 결과로도 확인되며, 이것은 본 발명에 의한 주사용 수용성 빈플루닌 약학적 조성물은 상당한 분해없이 5°C±3°C에서 최소한 36개월 동안 보관될 수 있다는 것을 보이고 있다.

**표 6**

[0073] 본 발명에 의한 수용성 약학적 조성물의 안정도 결과

	t <sub>0</sub>	t <sub>3개월</sub>	t <sub>6개월</sub>	t <sub>12개월</sub>	t <sub>24개월</sub>	t <sub>36개월</sub>
배치 CLP004 빈플루닌 함량(mg/ml) (이론=30.0)	30.8	30.4	30.4	30.4	30.3	30.2

**도면의 간단한 설명**

[0028] 도 1은 표 3에 표기된 각각의 제제에 대하여, HPLC에 의해 측정된, 가혹한 조건 (60°C에서 45일간)하에서, 시간 함수에 대한 빈플루닌과 관련된 총 불순도 함량 변화를 보인다.

**도면**

도면1

