



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년11월25일
(11) 등록번호 10-1086095
(24) 등록일자 2011년11월16일

(51) Int. Cl.

C07J 71/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-7013760

(22) 출원일자(국제출원일자) 2004년12월15일

심사청구일자 2009년12월14일

(85) 번역문제출일자 2006년07월07일

(65) 공개번호 10-2006-0122890

(43) 공개일자 2006년11월30일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2004/053495

(87) 국제공개번호 WO 2005/058935

국제공개일자 2005년06월30일

(30) 우선권주장

03028848.4 2003년12월16일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

US06392036 B1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

니코메드 게엠베하

독일 (데-78467) 콘스탄츠 빅-골덴-스트라쉴 2

(72) 발명자

브뤽-세플러 안트예

독일 콘스탄츠 78464 클라라-슈만-슈트라쉴 5

(74) 대리인

김진희, 김성기

전체 청구항 수 : 총 21 항

심사관 : 장정숙

(54) 분무용 시클레소니드의 수성 현탁액

(57) 요약

본 발명은 습열 살균에 의한로 시클레소니드의 무균 수성 현탁액의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 약학 조성물, 특히 호흡기 질환의 예방 및/또는 치료에서의 분무 투여용 시클레소니드의 무균 수성 현탁액에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

시클레소니드의 무균 수성 현탁액의 제조 방법으로서,
여기에서, 상기 시클레소니드의 평균 입도는 12 μm 미만이고,
상기 제조 방법은:

- a. 하나 이상의 비이온성 삼투질 농도 조절제를 함유하고 임의로 약학적 허용 부형제를 더 함유하는 시클레소니드의 수성 현탁액을 제공하는 단계, 및
- b. (a)에서 제공된 수성 현탁액을 오토클레이빙하는 단계를 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 시클레소니드는 $[11\beta, 16\alpha(R)]$ -16,17-[(시클로헥실메틸렌)비스(옥시)]-11-히드록시-21-(2-메틸-1-옥소프로폭시)프레그나-1,4-디엔-3,20-디온, 및 $[11\beta, 16\alpha(S)]$ -16,17-[(시클로헥실메틸렌)비스(옥시)]-11-히드록시-21-(2-메틸-1-옥소프로폭시)프레그나-1,4-디엔-3,20-디온과 $[11\beta, 16\alpha(R)]$ -16,17-[(시클로헥실메틸렌)비스(옥시)]-11-히드록시-21-(2-메틸-1-옥소프로폭시)프레그나-1,4-디엔-3,20-디온의 혼합물의 군에서 선택되는 것인 제조 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 시클레소니드는 시클레소니드, 시클레소니드의 용매화물, 시클레소니드의 생리학적 작용 유도체, 생리학적 작용 유도체의 용매화물 및 이들의 혼합물의 군에서 선택되는 것인 제조 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 시클레소니드의 생리학적 작용 유도체는 $16\alpha, 17-(22R)$ -시클로헥실메틸렌디옥시- $11\beta, 21$ -디히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온, $16\alpha, 17-(22S)$ -시클로헥실메틸렌디옥시- $11\beta, 21$ -디히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온, 및 이들의 혼합물의 군에서 선택되는 것인 제조 방법.

청구항 5

제1항에 있어서, 시클레소니드의 평균 입도는 1~7 μm 인 것인 제조 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 비이온성 삼투질 농도 조절제는 만니톨, 글리세롤, 글루코스, 락토즈, 트레할로즈, 수크로즈, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 크실리톨, 폴리에틸렌 글리콜, 에탄올, 이소프로판올, 시클로텍스트린, 시클로텍스트린의 유도체 및 이들의 혼합물의 군에서 선택되는 것인 제조 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 삼투질 농도 조절제는 만니톨, 글리세롤, 글루코스 및 이들의 혼합물의 군에서 선택되는 것인 제조 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 적당한 부형제는 삼투질 농도 조절제, 현탁제, 현탁액의 pH 조정제, 킬레이트제, 보존제 및 이들의 혼합물의 군에서 선택되는 것인 제조 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 적당한 부형제는 현탁제, 현탁액의 pH 조정제, 킬레이트제, 보존제 및 이들의 혼합물의 군에서 선택되는 것인 제조 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 적당한 부형제는 비이온성 부형제인 것인 제조 방법.

청구항 11

제8항 또는 제9항에 있어서, 현탁액의 pH 조정제는 부형제로서 존재하며, 구연산, 주석산, 젖산 및 이들의 혼합물의 군에서 선택되는 유기산인 제조 방법.

청구항 12

제8항 또는 제9항에 있어서, 현탁제는 폴리소르베이트, 킬록사폴, 폴록사머, 폴록사민, 폴리옥시에틸렌 피마자 유 유도체, 인지질, 히드록시프로필메틸셀룰로즈, 히드록시프로필셀룰로즈, 히드록시에틸셀룰로즈, 메틸셀룰로즈, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알콜 및 이들의 혼합물의 군에서 선택되는 것인 제조 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 현탁제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 (폴리소르베이트)인 것인 제조 방법.

청구항 14

제1항에 있어서,

- 물에 비이온성 부형제 또는 부형제를 용해시키는 단계;
- 용액 중에 시클레소니드를 균질하게 현탁시키는 단계; 및
- (b)에서 제공된 수성 현탁액을 오토클레이빙하는 단계를 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 15

제1항에 있어서,

- 물에 비이온성의 삼투질 농도 조절제 및 임의로 다른 부형제를 용해시키는 단계;
- 용액 중에 시클레소니드를 균질하게 현탁시키는 단계; 및
- (b)에서 제공된 수성 현탁액을 오토클레이빙하는 단계를 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서, 단계 (a) 후에 얻어진 용액을 여과하는 단계를 추가로 포함하는 것인 제조 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 오토클레이빙은 90℃ 이상의 온도에서 실시하는 것인 제조 방법.

청구항 18

제1항에 있어서, 오토클레이빙은 120℃ 이상의 온도에서 실시하는 것인 제조 방법.

청구항 19

제1항에 있어서, 오토클레이빙은 121℃에서 15분 이상 실시하는 것인 제조 방법.

청구항 20

제1항에 있어서, 시클레소니드의 무균 수성 현탁액은 225~430 mosmol/kg 범위, 250~350 mosmol/kg 범위 또는 280~300 mosmol/kg 범위의 삼투질 농도를 갖는 것인 제조 방법.

청구항 21

제1항의 제조 방법에 따라 수득할 수 있는 생성물.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

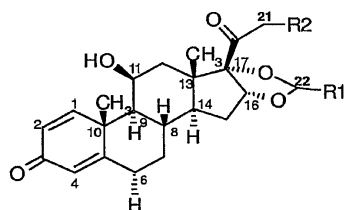
명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 습열 살균에 의한 시클레소니드의 무균 수성 현탁액의 제조 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 약학 조성물, 특히 호흡기 질환의 예방 및/또는 치료에서의 분무 투여용 시클레소니드의 수성 현탁액에 관한 것이다.

배경기술

[0002] US 5482934호에는 프레그나-1,4-디엔-3,20-디온-16-17-아세탈-21 에스테르 및 염증성 병태의 치료에서의 이들의 용도가 개시되어 있다. 이 화합물은 하기 화학식을 가진다:



화학식 I

[0003]

[0004] 상기 화학식에서, R1은 2-프로필, 1-부틸, 2-부틸, 시클로헥실 또는 페닐이고, R2는 아세틸 또는 이소부타노일이다.

[0005] 시클레소니드는 화학명이 $[11\beta, 16\alpha(R)]-16, 17-[(\text{시클로헥실메틸렌})\text{비스}(\text{옥시})]-11\text{-히드록시}-21-(2\text{-메틸}-1\text{-옥소프로폭시})\text{프레그나}-1,4\text{-디엔}-3,20\text{-디온}$ 인 화학식 I(여기서 R1은 시클로헥실이고, R2는 이소부타노일임)의 화합물의 INN이다.

[0006] 이 화합물은 항천식제로서의 평가를 거쳤는데, 약동학적 연구는 흡입 제제로 유용할 것임을 보여준다. 시클레소니드는 경구 투여후 흡수율이 중간 정도여서 전신 활성이 낮다. 폐내 약물의 농도가 높고 간의 산화 효소에 의한 대사가 매우 높으면 약물의 혈장 반감기가 낮아진다. 시클레소니드의 전신 활성은 부테소니드의 전신 활성보다 3배 낮으나, 항염증 활성은 더 높다.

[0007] 시클레소니드의 흡입을 위한 가압 정량식 흡입기(MDI)용으로 적당한 제제는 예컨대 US 6264923호 및 US 6120752호에 개시되어 있다.

[0008] 건식 분말 흡입기(DPI) 및 가압 정량식 흡입기(MDI) 외에 분무기는 약물의 흡입 투여를 허용하는 또다른 부류의 장치이다. 특히 DPI 및 MDI를 바르게 취급할 수 없는 어린이 및 노인의 경우, 분무는 약물의 폐 투여에 바람직한 방식이다. 따라서, 시클레소니드를 분무 투여에 적당한 제제로 제공하는 것이 바람직하다. 수용성 약물의 경우 수용액을 분무하나, 시클레소니드와 같은 수불용성 약물의 경우 이것이 불가능하다. 따라서, 이들 약물은 현

탁액의 형태로 적용되어야 한다. 폐내에 침착될 수 있도록 분무 후의 에어로졸 액적의 입도는 대략 1~7 μm 범 위내여야 한다. 현탁액을 투여할 경우, 에어로졸 액적보다 작은 입자만이 분무되므로 현탁된 약물 입자의 입도가 중요하다. 예컨대, 평균 입도가 2~6 μm 인 미분된 약물이 이러한 현탁액으로 적당하다.

[0009] 분무용 현탁액의 또다른 조건은, 제제와 접촉하는 조직의 자극을 회피하기 위하여, 이들 현탁액이 등장성이어야 한다는 것이다.

[0010] 또한, 분무 투여용 제제는 무균이어야 한다. 용액의 경우 최종 제제를 습열로 살균하거나 또는 박테리아 보유 필터로 여과하여 살균할 수 있으나, 소정 입도를 갖는 무균 현탁액을 얻는 것은 더 곤란하다. 평균 입도가 2~6 μm 인 미분된 약물을 사용하는 경우에는, 입자가 필터를 통과하지 못하므로 여과에 의한 살균은 선택사항이 아니다.

[0011] (분말화된) 약물을 건열 살균한 다음 현탁액을 무균 상태로 제조하는 것은 또다른 제조 방법이다. 이것은 약물이 살균 공정 동안 고온을 견딜 정도로 충분히 안정할 경우에만 가능하다(유럽 약전 4.07, 5.1.1장에 따르면, 2 시간 이상 동안 160°C의 온도가 요구됨). W099/25359호에는 분말형 글루코코르티코스테로이드의 살균 방법이 개시되어 있다. W099/25359호에는 글루코코르티코스테로이드의 건열 살균 방법은 다른 물질의 가열 살균에 필요하다고 하는 온도보다 상당히 낮은 온도에서 실시할 수 있다고 개시되어 있다. 약물은 10 시간 이하 동안 110~120°C에 노출된다. W099/25359호에는 또한 글루코코르티코스테로이드 및 하나 이상의 약학적 허용 첨가제, 희석제 또는 담체를 포함하는 무균 약학 제제가 개시되어 있다. 이러한 첨가제의 예에는 계면활성제, pH 조절제, 킬레이트제, 현탁액을 등장성으로 하는 제제 및 증량제가 포함된다. 이들 살균 제제는 살균한 글루코코르티코스테로이드를 예컨대 계면활성제, pH 조절제, 킬레이트제, 현탁액을 등장성으로 하는 제제 또는 증량제와 같은 임의의 적당한 추가 성분과 혼합하여 제조할 수 있다. 글루코코르티코스테로이드 이외의 모든 성분은 수용액을 무균 여과하여 제조할 수 있다. 실시예 4 및 5는 부데소니드를 포함하는 무균 제제에 관한 것이다.

[0012] W000/25746호에는 감마-조사에 의한 무균의 미분된 글루코코르티코스테로이드(베클로메타손 디프로피오네이트)의 제조 방법이 개시되어 있다.

[0013] 그러나, 무균 수성 현탁액을 제공하기 위하여, 스테로이드를 비롯한 살균 성분을 사용하는 제조 공정 전체를 통해 현탁액을 무균 상태로 제조하여야 할 필요가 있는데, 이것은 대형의 특별한 제조 플랜트가 필요함을 의미한다.

[0014] 무균 수성 약학 조성물을 제공하기 위한 또다른 방법은 방사능으로 현탁액을 살균하는 것이다. Illum 등(*Pharm. Chem. Sci.*, 2판, 1974, 167-174 페이지)은 베타선 또는 감마선 조사에 의한 스테로이드-함유 수성 현탁액의 살균 방법을 추천한다.

[0015] 약학 조성물의 살균을 위한 또다른 매우 통상적인 살균 방법은 오토클레이빙(습열에 의한 살균)이다. 오토클레이빙은 통상 121°C에서 가열하여 행하므로, 이 방법은 물의 존재하에 이러한 고온에서 불안정한 약물에 적용할 수 없다. 습열에 의하여 최종 현탁액 제제를 살균하는 경우, 살균 공정 동안 입도가 증가할 위험이 크다. 또한, 시클레소니드는 16 및 17 위치에서 아세탈 구조를 가지므로 이러한 고온에서 화학적으로 안정할 것으로 생각되지 않는다.

[0016] WO 04/004739호는 오토클레이빙에 의하여 살균된 시클레소니드-함유 무균 수성 현탁액에 관한 것인데, 여기서, 오토클레이빙 후 시클레소니드의 농도는 오토클레이빙 전에 필적하는 95% 이상이다. 또한, 오토클레이빙에 의한 살균 후에도 히드록시프로필메틸셀룰로스가 현탁액 중에 존재하는 경우 시클레소니드 함량의 균일성을 유지할 수 있음이 밝혀졌다고 개시되어 있다.

[0017] 시판되는 분무용 글루코코르티코스테로이드의 현탁액 제제는 예컨대 Pulmicort™ 및 Flixotide™의 상표명으로 시판된다. Pulmicort™ 네불은 약물로서 부데소니드를 함유한다. 이 현탁액은 약물 외에 염화나트륨(삼투질 농도 조절제)폴리소르베이트 80(현탁제), 나트륨 EDTA(킬레이트제), 구연산/구연산나트륨(완충제) 및 물을 포함한다. Flixotide™ 네불은 플루티카손 프로피오네이트를 함유한다. 이 현탁액은 약물 외에 염화나트륨(삼투질 농도 조절제), 폴리소르베이트 20 및 소르비탄 모노라우레이트(현탁제), 제일인산나트륨2수화물 및 제2인산나트륨무수물(완충제) 및 물을 포함한다. 이 제제 및 그 제조도 W095/31964호에 개시되어 있다. 4 페이지에는 증기를 사용한 가열 살균으로 벌크 현탁액을 살균한다고 개시되어 있다.

[0018] 본 발명의 목적은 시클레소니드를 함유하는 수성 현탁액, 특히 흡입 투여에 적당한 무균 수성 현탁액을 제공하는 것이다.

[0019] 분무용 제제에 통상적으로 존재하는 부형제를 함유하는 분무용 시클레소니드의 수성 현탁액을 오토클레이빙할 경우, 살균 공정 동안 시클레소니드 입자의 응집이 관찰되어 현탁액이 더이상 흡입 적용에 적당하지 않게 된다.

발명의 상세한 설명

[0020] 놀랍게도, 현탁액 중에 부형제로서 비이온성의 삼투질 농도 조절제를 사용할 경우, 시클레소니드의 수성 현탁액을 오토클레이빙함으로써 삼투질 농도 조절제를 포함하는 시클레소니드의 무균 수성 현탁액을 제조할 수 있음을 발견하였다. 살균 공정 동안 시클레소니드 입자의 응집 및 시클레소니드의 입도의 유의적인 증가가 관찰되지 않는다.

[0021] 따라서, 본 발명의 과제는 분무용으로 적당한 시클레소니드의 무균 수성 현탁액의 제조 방법으로서,

[0022] (a) 비이온성인 하나 이상의 삼투질 농도 조절제를 함유하고 임의로 약학적 허용 부형제를 더 함유하는 시클레소니드의 수성 현탁액을 제공하는 단계, 및

[0023] (b) (a)에서 제공된 수성 현탁액을 오토클레이빙하는 단계

[0024] 를 포함하는 방법이다.

[0025] 시클레소니드는 화학명이 $[11\beta, 16\alpha(R)]-16,17-[(\text{시클로헥실메틸렌})\text{비스(옥시)}]-11\text{-히드록시-}21-(2\text{-메틸-}1\text{-옥소프로폭시})\text{프레그나-}1,4\text{-디엔-}3,20\text{-디온}$ 인 활성 화합물의 INN이다. 시클레소니드 및 그 제조는 US 5482934호에 개시되어 있다. 본 발명에 따르면, 시클레소니드란 이름에는 시클레소니드의 용매화물, 시클레소니드의 생리학적 작용 유도체 또는 이의 용매화물도 포함된다. 본 발명과 관련하여 언급될 수 있는 시클레소니드의 생리학적 작용 유도체는 바람직하게는 시클레소니드 또는 시클레소니드의 활성 대사물과 유사한 생리학적 작용을 갖는 시클레소니드의 화학적 유도체, 예컨대 시클레소니드의 21-히드록시 유도체(이후 데스이소부티릴-시클레소니드 = des-CIC로도 언급됨)를 포함한다. 21-히드록시 화합물의 화학명은 $16\alpha, 17-(22R,S)\text{-시클로헥실메틸렌디옥시-}11\beta, 21\text{-디히드록시-프레그나-}1,4\text{-디엔-}3,20\text{-디온}$ 이다. 이 화합물 및 그 제조는 WO 94/22899호에 개시되어 있다. 본 발명에 따르면, "시클레소니드"라는 이름은 화합물 $[11\beta, 16\alpha(R)]-16,17-[(\text{시클로헥실메틸렌})\text{비스(옥시)}]-11\text{-히드록시-}21-(2\text{-메틸-}1\text{-옥소프로폭시})\text{프레그나-}1,4\text{-디엔-}3,20\text{-디온}$ 의 순수한 R 에피머 뿐만 아니라, 바람직하게는 주로 R 에피머로 이루어지는 임의의 소정 혼합비의 R/S 에피머 혼합물(즉, $[11\beta, 16\alpha(R)]-16,17-[(\text{시클로헥실메틸렌})\text{비스(옥시)}]-11\text{-히드록시-}21-(2\text{-메틸-}1\text{-옥소프로폭시})\text{프레그나-}1,4\text{-디엔-}3,20\text{-디온}$ 과 $[11\beta, 16\alpha(S)]-16,17-[(\text{시클로헥실메틸렌})\text{비스(옥시)}]-11\text{-히드록시-}21-(2\text{-메틸-}1\text{-옥소프로폭시})\text{프레그나-}1,4\text{-디엔-}3,20\text{-디온}$)을 의미하는 것으로 이해된다. 본 발명에 따르면, 주로 R 에피머로 이루어지는다는 것은 혼합물 중 S 에피머의 비율이 5% 이하, 바람직하게는 1% 이하임을 의미한다.

[0026] 수성 현탁액 중에 존재하는 시클레소니드의 평균 입도는 분무에 의하여 시클레소니드의 효과적인 투여가 가능한 범위내에 있는 것이 바람직하다. (레이저 회절에 의하여 측정시) 시클레소니드의 평균 입도는 바람직하게는 12 μm 미만, 더 바람직하게는 0.1~8 μm , 더욱 바람직하게는 1~6 μm , 특히 바람직하게는 2~4 μm 이다. 이러한 입도를 갖는 시클레소니드는 (예컨대, W098/009982호에 개시된 바와 같은)시클레소니드의 제조 방법에서 얻어지는 큰 입도의 시클레소니드 입자의 미분화 또는 직접 소정 평균 입도를 얻는 결정화 방법에 의하여 얻을 수 있다.

[0027] 치료 효과를 얻는 데 요구되는 시클레소니드 또는 이의 약학적 허용 염, 용매화물 또는 생리학적 작용 유도체의 양은 물론 치료 대상 및 치료되는 구체적인 이상 또는 질환에 따라 달라진다. 이것은 또한 사용되는 분무기의 효율 및 폐내 에어로졸 액적의 침착에 따라 달라질 것이다. 분무용 현탁액 중 시클레소니드의 적당한 농도는 0.005% ~ 0.5% (w/v) (즉, 0.05 mg/ml ~ 5 mg/ml) 범위일 수 있다.

[0028] 본 발명과 관련하여 비이온성의 삼투질 농도 조절제는 약학적 용액 및/또는 현탁액을 채액과 등장성이 되게 하는 데 통상적으로 사용되고 비이온성인 약학적 허용 제제를 의미한다. 본 발명과 관련하여 사용할 수 있는 비이온성의 삼투질 농도 조절제의 예는 만니톨, 글리세롤, 글루코스, 락토즈, 트레할로즈, 수크로즈, 프로필렌 글리콜, 소르비톨, 크실리톨, 폴리에틸렌 글리콜, 에탄올, 이소프로판올, 시클로헥스트린, 시클로헥스트린의 유도체 및 이들의 혼합물의 군에서 선택된다. 바람직한 예는 만니톨, 글리세롤, 글루코스 또는 이들의 혼합물이다. 삼투질 농도 조절제를 첨가하는 목적은 채액과 등장성이거나 또는 등장성에 가까운, 즉 290 mosmol/kg의 본 발명 현탁액을 제공하는 것이다. 본 발명의 바람직한 구체예에서, 비이온성의 삼투질 농도 조절제는 본 발명 현탁액 중에 현탁액의 삼투질 농도를 225~430 mosmol/kg 범위, 바람직하게는 250~350 mosmol/kg 범위, 특히 바람직하게는 280~300 mosmol/kg 범위로 하는 양으로 존재한다. 당업자라면 아는 바와 같이, 삼투질 농도 조절에 필요한 제제의 양은 제제의 전체 삼투질 농도에 영향을 주는 제제내 다른 부형제의 존재에 따라 달라질 것이다.

- [0029] 시클레소니드 및 비이온성의 삼투질 농도 조절제 외에, 본 발명 방법에 사용되는 현탁액은 하나 이상의 추가의 적당한 부형제를 함유할 수 있다.
- [0030] 적당한 부형제로는 현탁제, 현탁액의 pH 조절제, 킬레이트제 및 임의로 보존제를 들 수 있다. 본 맥락에서, 이온성 부형제(예컨대, 이온성 완충액 시스템)은 입도를 증가시키고 오토크레이빙 공정 동안 현탁액 중 시클레소니드의 응집을 야기할 수 있으므로 본 발명 방법에서는 피하여야 한다. 본 발명의 바람직한 구체예에서, 적당한 부형제는 비이온성 부형제 군에서 선택된다.
- [0031] 따라서, 또다른 구체예에서, 본 발명은 분무용으로 적당한 시클레소니드의 무균 수성 현탁액의 제조 방법에 관한 것으로,
- [0032] (a) 비이온성인 하나 이상의 약학적 허용 부형제를 함유하는 시클레소니드의 수성 현탁액을 제공하는 단계, 및
- [0033] (b) (a)에서 제공된 수성 현탁액을 오토크레이빙하는 단계
- [0034] 를 포함한다.
- [0035] 현탁제는 제제 중에 시클레소니드의 개개의 입자들을 균일하게 분포시켜 균질한 현탁액을 얻기 위해 사용한다. 본 발명과 관련하여 언급할 수 있는 현탁제의 예에는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르 (폴리소르베이트), 알킬 아릴 폴리에테르 알콜, 예컨대 킬록사폴, 폴록사머, 폴록사민, 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 인지질, 히드록시프로필메틸셀룰로오스, 히드록시프로필셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 폴리비닐알콜 및 이들의 혼합물을 포함한다. 바람직한 현탁제는 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 폴록사머, 폴리소르베이트, 킬록사폴 및 이들의 혼합물이다. 특히 바람직한 현탁제는 폴리소르베이트, 예컨대 폴리소르베이트 20 (= 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 모노라우레이트), 폴리소르베이트 80 (= 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 모노올레이트)이다. 제제 중에 사용되는 현탁제의 농도는 주로 현탁되는 약물의 농도에 의존한다. 현탁제는 균질한 현탁액을 제공하기 위하여 유효한 시클레소니드의 현탁액을 얻을 수 있는 양으로 첨가한다. 약물과 현탁제간 비율은 통상적으로 0.05 내지 50으로 달라질 수 있다.
- [0036] 필요할 경우, 현탁액의 pH 조절제를 첨가할 수 있다. 언급할 수 있는 적당한 예는 예컨대 염산, 인산, 황산, 구연산, 주석산, 젖산 및 이들의 혼합물의 군에서 선택된 유기산 및 무기산이다. 유기산이 바람직하다. 시클레소니드는 알칼리성 조건하에서 불안정하다고 공지되어 있으므로 현탁액의 pH값은 바람직하게는 중성 또는 다소 산성 상태가 되도록 조절하여야 한다.
- [0037] 에테르산 또는 에테레이트염과 같은 킬레이트제를 적당한 농도(예컨대, 0.01~0.1%)로 첨가할 수 있다. 이들은 미량의 중금속을 격리하여 약물 또는 부형제의 화학적 안정성을 개선시킴으로써 노화방지제 상승제로서 작용할 수 있다. 또한, 이들은 약간의 향미생물 활성을 가진다.
- [0038] 임의로 본 발명 제제는 본 발명 방법으로 살균한다고 해도 하나 이상의 보존제를 함유할 수 있다. 사용시 미생물학적 품질이 보존되도록 본 발명 제제에 보존제가 존재하는 것이 바람직하다. 이것은 다회분 바이알의 경우 특히 중요하다. 예컨대 적당한 보존제는 벤조산, 소르브산 및 이의 염, 프로피온산 및 이의 염, 페놀 및 크레졸과 클로로크레졸과 같은 유도체, 클로로부탄올, 벤질 알콜, 페닐 에틸 알콜, 부틸 파라벤 및 프로필 파라벤이다.
- [0039] 본 발명의 바람직한 제제는 주입용수 중에 현탁/용해된 하기 성분들을 함유한다:
- | | | |
|--------|------------|--------------------|
| [0040] | 미분된 시클레소니드 | 0.025-0.1% (w/v) |
| [0041] | 글리세롤 | 2.5% (w/v) |
| [0042] | 폴리소르베이트 20 | 0.0125-0.05% (w/v) |
| [0043] | 미분된 시클레소니드 | 0.025-0.1% (w/v) |
| [0044] | 글리세롤 | 2.5% (w/v) |
| [0045] | 폴리소르베이트 80 | 0.0125-0.05% (w/v) |

- [0046] 미분된 시클레소니드 0.025-0.1% (w/v)
- [0047] 만니톨 5.0% (w/v)
- [0048] 폴리소르베이트 20 0.0125-0.05% (w/v)
- [0049] 미분된 시클레소니드 0.025-0.1% (w/v)
- [0050] 만니톨 5.0% (w/v)
- [0051] 폴리소르베이트 80 0.0125-0.05% (w/v)
- [0052] 또다른 양상에서, 본 발명은 비이온성인 하나 이상의 약학적 허용 부형제를 포함하는 분무용으로 적당한 시클레소니드의 무균 수성 현탁액에 관한 것이다.
- [0053] 추가의 양상에서, 본 발명은 또한, 하나 이상의 비이온성의 삼투질 농도 조절제를 함유하고 및 임의로 약학적 허용 부형제를 더 함유하는 시클레소니드의 무균 수성 현탁액에 관한 것이다. 바람직하게는 무균 수성 현탁액은 본 발명의 제조 방법으로 얻을 수 있다. 본 발명의 한 구체예에서, 무균 수성 현탁액은 보존제를 함유하지 않는다.
- [0054] 또다른 양상에서, 본 발명은 또한, 분무 투여용 시클레소니드의 수성 현탁액에 관한 것이며, 여기서 분무용 현탁액 중 시클레소니드의 농도는 0.005% ~ 0.5% (w/v) (즉, 0.05 mg/ml ~ 5 mg/ml) 범위이다. 바람직한 구체예에서, 현탁액은 무균 현탁액이다.
- [0055] 본 발명 방법에 사용되는 현탁액은 종래의 현탁액 제제의 제조 방법에 의하여 제조할 수 있다. 본 발명의 바람직한 구체예에서, 본 발명 방법에 사용되는 현탁액은 주입용수 또는 순수 중에 비이온성 삼투질 농도 조절제 및 임의로 다른 부형제(예컨대, 현탁제)를 용해시켜 제조할 수 있다. 필요에 따라, 이러한 부형제 용액을 여과(살균 여과)할 수 있다. 적당한 입도를 갖는 시클레소니드를 (예컨대 교반 또는 예컨대 Ultraturrax와 같은 터보유화기를 사용하여) 용액 중에 균질하게 현탁시킨다. 최종 제제를 적당한 용기(예컨대 바이알)에 채우고 밀봉하고 습열로 살균한다. 대안적으로는, 제제를 벌크로서 습열로 살균한 다음 무균 상태로 무균 바이알에 채우고 밀봉한다. 유리 바이알 대신, 제조-충전-밀봉(form-fill-seal)방법에 의하여 제조한 용기도 적당하다. 이 경우, 제제를 벌크로서 습열로 살균한 다음 무균 조건하에 채울 수 있다. 제조-충전-밀봉 용기에 채우고 습열로 마지막 살균을 하는 것도 가능하다.
- [0056] 본 발명과 관련하여 습열에 의한 살균 또는 오토클레이빙은, 미국 약전 26, 1211장 "*Sterilization and sterility assurance of compendial articles*", 유럽 약전 (Ph. Eur. 4.07, 5.1.1장. "*Methods of preparation of sterile products*"), 또는 다른 약전에 따른 기준을 만족하는 고압 및 고온의 증기로 적당한 오토클레이빙 장비에서 살균하는 방법에 관한 것이다. 본 맥락에서 무균 수성 현탁액은 미국 약전 26 71장 "*Sterility tests*", 유럽 약전 (Ph. Eur. 4.07 2.6.1장. "<<*Sterility*>>....."), 또는 다른 약전에 따른 기준을 만족하는 수성 현탁액에 관한 것이다.
- [0057] 본 발명 방법과 관련하여, 제제를 90℃ 이상, 바람직하게는 120℃, 특히 바람직하게는 121℃ 이상의 온도에 노출시키는 것이 바람직하다. 특히 바람직한 구체예에서는, 본 발명 제제를 압력하에 포화 증기 존재하에 15분 이상 동안 121℃ 이상의 온도에 노출시킨다. 여러 약전에 기재된 표준에 요구되는 무균 제제가 얻어지는 한, 온도 (예컨대, 90℃ 이하의 온도) 및 시간의 다른 적당한 조합을 사용할 수 있다.
- [0058] 본 발명의 추가의 목적은
- [0059] (a) 물에 비이온성 삼투질 농도 조절제 및 임의로 다른 부형제를 용해시키는 단계;
- [0060] (b) 임의로 상기 용액을 여과하는 단계;
- [0061] (c) 용액에 시클레소니드를 균질하게 현탁시키는 단계; 및
- [0062] (d) (c)에서 제공된 수성 현탁액을 오토클레이빙시키는 단계
- [0063] 를 포함하는 방법이다.
- [0064] [달리 언급하지 않는 한, (%)로 표시되는 양은 제제의 총 중량을 기준으로 한 중량%(w/v)를 의미한다].

[0065] 이제 본 발명을 하기 비제한적 실시예로 예시하겠다.

실시예

[0066] 실시예 1

[0067] 2.5 kg의 글리세롤 및 12.5 g의 폴리소르베이트 80을 100 리터의 주입용수에 용해시킨다. 이 용액을 공극 크기가 0.2 μm 인 필터를 통하여 여과한다. 25 g의 미분된 시클레소니드를 첨가하고 현탁액을 1 시간 이상 교반하여 균질한 현탁액을 얻는다. 현탁액을 유리 바이알에 채운다. 각 바이알은 2 ml의 현탁액을 함유한다. 바이알을 포화 증기 존재하에 121℃의 온도에서 15분간 오토클레이브에서 살균한다.

[0068] 실시예 2

[0069] 5 kg의 만니톨 및 25 g의 폴리소르베이트 20을 100 리터의 주입용수에 용해시킨다. 이 용액을 공극 크기가 0.2 μm 인 필터를 통하여 여과한다. 50 g의 미분된 시클레소니드를 첨가하고 현탁액을 1 시간 이상 교반하여 균질한 현탁액을 얻는다. 현탁액을 유리 바이알에 채운다. 각 바이알은 2 ml의 현탁액을 함유한다. 바이알을 포화 증기 존재하에 121℃의 온도에서 15분간 오토클레이브에서 살균한다.

[0070] 실시예 3

[0071] 5.5 kg의 글루코스 및 12.5 g의 킬록사폴을 100 리터의 주입용수에 용해시킨다. 이 용액을 공극 크기가 0.2 μm 인 필터를 통하여 여과한다. 25 g의 미분된 시클레소니드를 첨가하고 현탁액을 1 시간 이상 교반하여 균질한 현탁액을 얻는다. 현탁액을 각각 약 1 리터를 함유하는 유리병들에 채운다. 병들을 포화 증기 존재하에 121℃의 온도에서 20분간 오토클레이브에서 살균한다. 살균 공정 후, 무균 현탁액을 무균 조건하에 제조-충전-밀봉 공정에 채운다. 최종 생성물은 폴리에틸렌 또는 폴리프로필렌으로 제조된 제조-충전-밀봉 용기 중에 2 ml의 현탁액을 포함한다.

[0072] 실시예 4

[0073] 5 kg의 만니톨 및 25 g의 폴리소르베이트 20을 100 리터의 주입용수에 용해시킨다. 구연산을 첨가하여 용액의 pH를 pH 6으로 조절한다. 이 용액을 공극 크기가 0.2 μm 인 필터를 통하여 여과한다. 50 g의 미분된 시클레소니드를 첨가하고 현탁액을 1 시간 이상 교반하여 균질한 현탁액을 얻는다. 현탁액을 유리 바이알에 채운다. 각 바이알은 2 ml의 현탁액을 함유한다. 각 바이알을 포화 증기 존재하에 115℃의 온도에서 40분간 오토클레이브에서 살균한다.

[0074] 비교 실시예

[0075] 실시예 5

[0076] 주입용수에 0.05%의 미분된 시클레소니드, 현탁제로서 0.025%의 폴리소르베이트 20 (제제 I), 폴리소르베이트 80 (제제 II) 또는 크레모포르 RH40 (제제 III)을 그리고 삼투질 농도 조절제로서 0.9%의 염화나트륨을 함유하는 현탁액을 제조하였다. 현탁액을 유리 바이알에 채우고 습열(121℃, 20분)로 살균하였다. 살균 전 및 후에 현탁된 입자의 크기를 레이저 회절(Particle sizer series 2600, Malvern, 수중 폴리소르베이트 80 용액 0.1%로 희석된 현탁액, Fraunhofer에 따라 계산, 필요할 경우 초음파 적용)로 측정하였다. d10, d50 및 d90 값은 아래 표에 제시되어 있다. 본 발명과 관련하여 d10, d50 및 d90 값은 입자 총 부피의 10, 50 또는 90%에 대하여 크기가 더 작음을 의미한다. 샘플 측정 전에 샘플을 진탕하여 침강 입자를 재현탁시켰다.

[0077]

제제	살균 전			살균 후		
	d10[μm]	d50[μm]	d90[μm]	d10[μm]	d50[μm]	d90[μm]
I	1.98	4.15	8.83	13.53	80.06	110.12
II	2.27	4.74	9.32	11.39	79.01	109.92
III	2.05	4.29	8.81	10.37	74.05	108.88

[0078] 표에 나타난 바와 같이 모든 현탁에서 살균 후 입자의 증가가 검출되었다. 큰 응고된 입자 응집체가 육안으로 보였다.

[0079] 실시예 6

[0080] 주입용수에 0.05%의 미분된 시클레소니드, 현탁제로서 0.025%의 폴리소르베이트 20 및 2.5%의 글리세롤 (제제

IV), 삼투질 농도 조절제로서 5%의 만니톨 (제제 V) 또는 5%의 글루코스 (제제 VI)를 함유하는 현탁액을 제조하였다. 현탁액을 유리 바이알에 채우고 습열(121℃, 20분)로 살균하였다. 살균 전 및 후에 현탁된 입자의 크기를 레이저 회절(Mas-tersizer 2000, Malvern, 물로 희석시킨 현탁액, Mie에 따라 계산, 현탁 입자의 추정 굴절 지수 1.52)로 측정하였다. 샘플 측정 전에 샘플을 진탕하여 침강 입자를 재현탁시켰다. d10, d50 및 d90 값은 하기 표에 제시되어 있다.

[0081]

제제	살균 전			살균 후		
	d10[μm]	d50[μm]	d90[μm]	d10[μm]	d50[μm]	d90[μm]
IV	0.432	2.357	4.854	1.260	2.317	3.980
V	0.447	2.260	4.638	1.248	2.281	3.871
VI	0.461	2.424	4.943	1.268	2.713	6.036

[0082]

표에 나타낸 바와 같이 비이온성의 삼투질 농도 조절제를 사용할 경우 유의적인 입도 증가가 없다. 살균 후 HPLC로 분석한 모든 제제 중의 시클레소니드의 순도는 99.5%를 넘었는데 이것은 약물이 안정함을 나타내는 것이다.

[0083]

실시예 7

[0084]

주입용수에 0.05%의 미분된 시클레소니드, 0.025%의 폴리소르베이트 20을 현탁제로서 그리고 0.9%의 염화나트륨을 이온성 삼투질 농도 조절제로서 함유하거나 (제제 I) 또는 이온성 제제를 전혀 함유하지 않는 (제제 VII) 현탁액을 제조하였다. 현탁액을 유리 바이알에 채우고 습열(121℃, 20분)로 살균하였다. 살균 전 및 후에 현탁된 입자의 크기를 레이저 회절(Mas-tersizer 2000, Malvern, 물로 희석시킨 현탁액, Mie에 따라 계산, 현탁 입자의 추정 굴절 지수 1.52)로 측정하였다. 샘플 측정 전에 샘플을 진탕하여 침강 입자를 재현탁시켰다. d10, d50 및 d90 값은 하기 표에 제시되어 있다.

[0085]

제제	살균 전			살균 후		
	d10[μm]	d50[μm]	d90[μm]	d10[μm]	d50[μm]	d90[μm]
I	0.382	2.581	5.623	큰 백색 응집체		
VII	0.393	2.508	5.483	1.259	2.268	3.887

[0086]

표에 나타낸 바와 같이 이온성의 삼투질 농도 조절제를 함유하지 않는 현탁액은 살균 공정 후 입도의 유의적인 입도 증가를 보이지 않았다.

[0087]

실시예 8

[0088]

비이온성 삼투질 농도 조절제를 함유하는 살균 현탁액이 저장시 입도면에서 안정한지를 평가하기 위하여, 실온에서 4주 저장 후에 현탁액의 입도를 평가하였다. 평가 전에 샘플을 진탕하여 침강된 입자를 재현탁시켰다.

[0089]

제제	초기			4주 저장 후		
	d10[μm]	d50[μm]	d90[μm]	d10[μm]	d50[μm]	d90[μm]
IV	1.260	2.317	3.980	1.349	2.430	4.087
V	1.248	2.281	3.871	1.320	2.374	3.991
VI	1.268	2.713	6.036	1.223	2.727	6.236

[0090]

저장시 입도의 유의적인 변화가 관찰되지 않았는데, 이것은 현탁액 제제의 양호한 안정성을 나타내는 것이다.

[0091]

실시예 9

[0092]

실시예 1 및 2에 개시된 방법에 의하여 0.05%의 미분된 시클레소니드를 함유하는 시클레소니드 현탁액을 제조하였다. 또한, 구연산을 첨가하여 현탁액의 pH를 조절하였다. 살균 전 및 후에 샘플의 입도를 실시예 6에 개시된 방법으로 측정하였다.

[0093]

	살균 전			살균 후		
	d10	d50	d90	d10	d50	d90
	[μm]	[μm]	[μm]	[μm]	[μm]	[μm]

폴리소르베이트 20 0.025% 만니톨 5% pH 4까지 구연산	0.455	2.355	4.894	1.302	2.806	6.573
폴리소르베이트 20 0.025% 만니톨 5% pH 5까지 구연산	0.440	2.351	4.810	1.299	2.636	5.002
폴리소르베이트 20 0.025% 만니톨 5% pH 6까지 구연산	0.468	2.471	5.137	1.266	2.765	6.785
폴리소르베이트 20 0.025% 만니톨 5% pH 7, 구연산 없음	0.475	2.428	5.033	1.325	2.529	4.379

[0094] 결과로서, 살균 공정 후 입도의 유의적인 변화가 관찰되지 않았다.

[0095] **실시예 10**

[0096] 실시예 5 및 6에 개시된 방법에 의하여 0.05%의 미분된 시클레소니드를 함유하는 시클레소니드 현탁액을 제조하였다. 또한, 여러 농도에서 구연산 완충액 pH5(구연산/구연산나트륨)를 현탁액에 첨가하였다. 살균 전 및 후에 샘플의 입도를 실시예 6에 개시된 방법으로 측정하였다.

[0097]

	살균 전			살균 후		
	d10 [μm]	d50 [μm]	d90 [μm]	d10 [μm]	d50 [μm]	d90 [μm]
폴리소르베이트 20 0.025% 만니톨 5% 구연산 완충액 0.0001 mol/l	0.468	2.445	5.041	1.250	2.886	9.170
폴리소르베이트 20 0.025% 만니톨 5% 구연산 완충액 0.001 mol/l	0.484	2.545	5.241	1.270	4.479	21.788
폴리소르베이트 20 0.025% 만니톨 5% 구연산 완충액 0.01 mol/l	0.468	2.445	5.041	1.527	6.798	47.779

[0098] 살균 전 및 후에 측정된 입도는 완충액 농도가 증가함에 따라 살균 후 입도가 증가함을 나타낸다. 이것은 이온성 완충제를 함유하는 현탁액이 살균 공정 동안 입자가 커지기 쉽다는 것을 보여준다.

[0099] **실시예 11**

[0100] 주사용수 중에 0.05%의 미분된 시클레소니드, 현탁제로서 0.025%의 폴리소르베이트 20 및 삼투질 농도 조절제로서 2.5%의 글리세롤 (제제 IV) 또는 5%의 만니톨 (제제 V)을 함유하는 현탁액을 제조하였다. 현탁액을 유리 바이알에 채우고 110°C에서 120분간 습열로 살균하였다. 살균 전 및 후에 샘플의 입도를 실시예 6에 개시된 방법으로 측정하였다.

[0101]

	살균 전			110°C에서 120분 살균 후			실온에서 약 5개월 저장 후		
	d10 [μm]	d50 [μm]	d90 [μm]	d10 [μm]	d50 [μm]	d90 [μm]	d10 [μm]	d50 [μm]	d90 [μm]
Tween 20 0.025% 글리세롤 2.5%	0.932	2.093	4.138	1.388	2.500	4.204	1.314	2.505	4.483
Tween 20 0.025% 만니톨 5%	0.785	1.825	4.133	1.269	2.415	4.255	1.255	2.388	4.352

[0102] 결과로서, 살균 공정 후 및 실온에서 살균 제제를 약 5개월 저장 후 입도의 유의적인 변화가 관찰되지 않았다.

[0103] **산업상 유용성**

- [0104] 본 발명 시클레소니드의 수성 현탁액을 인간과 같은 포유동물(환자라고도 함)에서 글루코코르티코스테로이드가 처방되는 임상적 병태의 예방 또는 치료에 사용할 수 있다. 따라서, 본 발명은 시클레소니드의 수성 현탁액, 특히 본 발명의 시클레소니드의 무균 수성 현탁액의 치료 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 인간과 같은 포유동물에서 글루코코르티코스테로이드가 처방되는 임상적 병태의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.
- [0105] 본 발명의 시클레소니드의 수성 현탁액은 호흡기 질환의 예방 및/또는 치료에 특히 적당하다. 본 발명에 따른 호흡기 질환에는 특히 염증성 기도 질환과 관련된 질환 및/또는 가역성 기도 폐색증, 예컨대 천식, 야행성 천식, 운동 유발성 천식, 만성 폐색성 폐질환(COPD) (예컨대, 만성 및 천식성(wheezy) 기관지염, 폐기종), 급성 후두염, 기도 감염 및 상기도 질환 (예컨대, 알레르기성 비염 및 계절성 비염과 같은 비염)을 포함한다.
- [0106] 본 발명 수성 현탁액은 특히 분무 투여를 통한 폐내 투여에 적당하다. 이 현탁액은 또한 임의의 다른 적당한 경로로 투여할 수 있다. 분무 투여의 경우, 본 발명 현탁액은 적당한 분무기, 예컨대 컴프레서에 연결된 분무기(=제트 분무기) (예컨대, 분무기: Pari LC star™, Pari LC plus™, Omron VC™, Sidestream MS 2400 및 2200™, Halolite™, Circulaire™ 및 컴프레서: 예컨대 Pari Proneb™ Ultra, DeVilbriss Pulmo Aide™, Medic Aid Portaneb™ Invacare Envoy™, MPV Truma MicroDrop™) 및 작동 원리가 상이한 신세대 분무기 (예컨대, PARI사의 eflow™, Omron사의 Omron U22 및 Microaira™, Aerogen사의 AeroNeb™, Odem사의 Touchspray™, Pfeiffer사의 Microhaler™)로 분무할 수 있다.
- [0107] 분무 투여는 폐질환 환자, 및 DPI 및 MDI를 바르게 다루지 못하는 유아와 아동 또는 노인 등 다른 흡입용 장치를 바르게 사용하기 곤란한 환자의 치료에 특히 적당하다. 특히 본 발명과 관련된 환자는 어린이이다. 본 발명과 관련하여 어린이는 18세 이하 (예컨대, 17세, 15세, 10세, 9세, 5세, 2세, 6개월 등)의 인간을 의미한다. 바람직하게는, 어린이란 사춘기 이전의 인간, 특히 6개월 내지 10세, 특히 12개월 내지 8세를 의미한다.
- [0108] 치료 효과를 얻기에 필요한 시클레소니드 또는 이의 약학적 허용 염, 용매화물 또는 생리학적 작용 유도체의 양은 물론 치료 받는 환자 및 구체적인 치료 질환 또는 이상에 따라 달라질 것이다. 단일 요법으로서, 시클레소니드는 일반적으로 1회 또는 수회 투여될 수 있는 0.05 mg ~ 2 mg, 바람직하게는 0.1 ~ 1 mg의 1일 용량으로 흡입에 의하여 환자에게 투여되는 것이 일반적이다. 용량은 1일 용량인 것이 바람직하고 하루에 1회 또는 2회, 바람직하게는 1회 투여한다. 1일 1회 용량은 하루 중 어느때라도, 예컨대 아침 또는 바람직하게는 저녁에 투여할 수 있다. 시클레소니드의 1일 용량의 투여는 치료 기간이 바람직하게는 1일 이상, 특히 바람직하게는 1주 이상, 예컨대 2주, 1달, 1년 또는 평생인 연속 치료 체제의 일부인 것이 바람직하다. 각 투여의 용량은 연속 치료 체제를 통하여 동일하거나 달라질 수 있다.
- [0109] 또한, 본 발명의 과제는 본 발명에 따른 수성 현탁액과 연속 체제로 분무 투여를 나타내는 라벨이 포함된 밀봉 용기를 포함하는 약제품이다. 용기는 임의의 적당한 종류, 예컨대 폴리에틸렌 또는 폴리프로필렌으로 제조된 제조-충전-밀봉 용기일 수 있다.