



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년06월22일
(11) 등록번호 10-1043866
(24) 등록일자 2011년06월16일

(51) Int. Cl.

A61K 31/496 (2006.01) *A61K 47/40* (2006.01)

A61K 31/724 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2005-7002789

(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년08월14일

심사청구일자 2008년07월31일

(85) 번역문제출일자 2005년02월18일

(65) 공개번호 10-2005-0040927

(43) 공개일자 2005년05월03일

(86) 국제출원번호 PCT/US2003/025573

(87) 국제공개번호 WO 2004/017897

국제공개일자 2004년03월04일

(30) 우선권주장

60/404,713 2002년08월20일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

WO2003064393 A1

WO2003026659 A1

전체 청구항 수 : 총 23 항

심사관 : 김정태

(54) 아리피프라졸 복합체 제제 및 방법

(57) 요 약

주사가능물질의 형태로 근육내 주사 부위에서 일반적으로 최소 내지 순한 가역적 자극을 일으키는, b-시클로텍스트린, 바람직하게는 솔포부틸 에테르 b-시클로텍스트린 (SBEDC) 내의 내포 복합체 형태의 항정신병제 아리피프라졸을 포함하는 아리피프라졸 제제가 제공된다. 근육내 주사 부위에서 아리피프라졸에 의해 야기되는 자극을 최소화 또는 감소시키는 방법 및 상기 제제를 사용하는 정신분열증의 치료 방법이 또한 제공된다.

특허청구의 범위

청구항 1

치환된 베타-시클로덱스트린 내의 아리피프라졸의 내포 복합체.

청구항 2

제1항에 있어서, β -시클로덱스트린이 술포부틸 에테르 β -시클로덱스트린 (SBEDC) 또는 히드록시프로필 β -시클로덱스트린 (HPBCD)인 내포 복합체.

청구항 3

제2항에 있어서, 시클로덱스트린이 SBEDC인 내포 복합체.

청구항 4

아리피프라졸 및 치환된 β -시클로덱스트린을 포함하는 제약 제제.

청구항 5

제4항에 있어서, 주사가능한 제제 형태의 제제.

청구항 6

제4항에 있어서, 치환된 β -시클로덱스트린이 술포부틸 에테르 β -시클로덱스트린 (SBEDC) 또는 히드록시프로필 β -시클로덱스트린 (HPBCD)인 제제.

청구항 7

제4항에 있어서, pH가 약 3.5 내지 약 5 범위인 주사가능한 수성 제제를 포함하는 제제.

청구항 8

제7항에 있어서, 산 완충제를 포함하는 제제.

청구항 9

제8항에 있어서, 산 완충제가 타르타르산 또는 이의 염, 시트르산 또는 이의 염, 염산 또는 이의 염, 아세트산 또는 이의 염, 말레산 또는 이의 염, 말산 또는 이의 염, 황산 또는 이의 염, 툴루엔술폰산 또는 이의 염, 벤젠술폰산 또는 이의 염, 나프탈렌술폰산 또는 이의 염, 또는 에탄술폰산 또는 이의 염인 제제.

청구항 10

제9항에 있어서, 수성 제제의 pH를 약 3.5 내지 약 5 범위로 조정하기 위한 염기를 추가로 포함하는 제제.

청구항 11

제8항에 있어서, 치환된 β -시클로덱스트린이 아리피프라졸에 대해 약 10:1 내지 약 100:1 범위의 중량비로 사용되는 제제.

청구항 12

제8항에 있어서, 산 완충제가 아리피프라졸에 대해 약 2:1 내지 약 10:1의 중량비로 사용되는 제제.

청구항 13

제5항에 있어서, 아리피프라졸이 약 1 내지 10 mg 아리피프라졸/ml의 투여량을 제공하는 양으로 존재하는 제제.

청구항 14

제5항에 있어서, 치환된 β -시클로덱스트린이 SBEDC이고, 아리피프라졸에 대해 약 20:1 내지 약 40:1의 중량비

로 존재하는 제제.

청구항 15

제5항에 있어서, 아리피프라졸 및 치환된 β -시클로덱스트린이 내포 복합체의 형태인 제제.

청구항 16

제5항에 있어서, 제제가 주사 부위에서 최소의 자극을 일으키는 제제.

청구항 17

아리피프라졸, SBECD, 타르타르산, 수산화나트륨 및 물을 포함하며, pH가 약 4 내지 약 4.6 범위인 주사가능한 수성 제제.

청구항 18

제17항에 있어서, 제제 1 ml 당 약 1.5 내지 약 8 mg을 제공하는 양의 아리피프라졸; 약 100 내지 약 200 mg/ml 범위의 양의 SBECD; 약 7 내지 약 9 mg/ml 범위의 양의 타르타르산; pH를 약 4 내지 약 4.6 범위로 조정하기에 충분한 양의 수산화나트륨; 및 총 1 ml가 되도록 하는 물을 포함하는 제제.

청구항 19

제18항에 있어서, 아리피프라졸 및 SBECD가 내포 복합체를 형성하는 제제.

청구항 20

제17항에 있어서, 허용되지 않는 자극을 야기하지 않으면서 근육내 투여를 위해 고안된 제제.

청구항 21

제15항에 있어서, 내포 복합체에 의해 제공되는 아리피프라졸의 양을 수중 5 중량/부피%의 치환된 β -시클로덱스트린 농도에서 측정했을 때, 내포 복합체가 2 mg 아리피프라졸/ml 이상의 양으로 아리피프라졸을 제공하는 제제.

청구항 22

제17항에 있어서, 주사 부위에서 허용가능하지 않은 자극을 야기하지 않는 투여를 위해 고안된 제제.

청구항 23

삭제

청구항 24

제5항에 있어서, 투여 부위에서 과도한 자극을 야기하지 않는 투여를 위해 고안된, 정신분열증을 치료하기 위한 제제.

명세서

기술분야

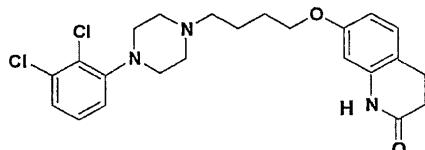
[0001] 본 발명은 치환된 β -시클로덱스트린과의 아리피프라졸 내포 복합체, 상기 내포 복합체 형태의 아리피프라졸을 포함하는 아리피프라졸 제제, 상기 아리피프라졸 복합체를 포함하는 주사가능한 제제, 상기 주사가능한 제제를 사용하여 근육내 주사 부위에서 아리피프라졸에 의해 일반적으로 야기되는 자극을 감소시키는 방법, 및 상기 제제를 사용하는 정신분열증의 치료 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 미국 특허 5,006,528호 (오시로(Oshiro) 등)에는 아리피프라졸을 비롯한 7-[4-(4-페닐페라지노)-부톡시]카르보스티릴이 도파민작용성 신경전달물질 길항제로서 개시되어 있다.

[0003]

하기 구조를 갖는 아리피프라졸은 정신분열증을 치료하는데 유용한 부정형 항정신병제이다:



[0004]

[0005]

아리피프라졸은 수 용해도가 불량하다 (실온에서 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 미만). 근육내 (IM) 주사가능한 용액으로 제제화되는 경우, 많은 수-혼화성 공용매 시스템, 및 수-비혼화성 용매 및 공용매 시스템 (예컨대, 헥손산:중간쇄 트리글리세리드 (10:90), 폴리에틸렌 글리콜 400:에탄올:락트산 (35:15:50), 벤질 알콜:참기름 (10:90), 벤질 알콜:중간쇄 트리글리세리드 (10:90), 벤질 알콜:트리부티린 (5:95), 및 25 mM 타르타르산 내의 폴리소르베이트 80)을 사용한 아리피프라졸은 근육 부위에서 허용가능하지 않는 (보통 내지 심한) 조직 자극을 야기하는 것으로 밝혀졌다.

[0006]

시클로덱스트린은 약물의 용해도를 증가시키는 용도로 알려져 있다. 이들은 소수성 분자와 내포 복합체를 형성함으로써 기능한다. 불행하게도, 문헌 [J. Szejtli, Cyclodextrins in Drug Formulations: Part II, Pharmaceutical Technology, 24-38, August, 1991]에 개시된 바와 같이, 시클로덱스트린 복합체 형성이 불가능하거나 명백한 장점을 산출하지 않는 많은 약물이 존재한다.

[0007]

미국 특허 5,134,127호 및 5,376,645호 (모두 스텔라(Stella) 등)에는 술포알킬 에테르 시클로덱스트린 유도체, 및 정맥내 및 근육내를 비롯한 경구, 비강내 또는 비경구 투여용 수불용성 약물을 위한 가용화제로서의 이들의 용도가 개시되어 있다. 스텔라 등은 수불용성 약물과 술포알킬 에테르 시클로덱스트린 유도체의 내포 복합체 및 이를 포함하는 제약 조성물을 개시하였다. 개시된 술포알킬 에테르 시클로덱스트린 유도체의 예로는 β -시클로덱스트린의 모노-술포부틸 에테르 및 β -시클로덱스트린의 모노술포프로필 에테르가 포함된다. 수불용성 약물의 예는 컬럼 7의 25행에서 시작되는 부분에 기재되어 있고, 특히 벤조디아제핀, 클로르프로마진, 디아제팜, 메포르바르비탈, 메트바르비탈, 니트라제팜 및 폐노바르비탈이 포함된다.

[0008]

미국 특허 6,232,304호 (김(Kim) 등)에는 β -시클로덱스트린 술포부틸 에테르 (SBEDC) 및 히드록시프로필- β -시클로덱스트린 (HPBCD)과 같은 시클로덱스트린 내의 지프라시돈의 타르트레이트 염과 같은 아릴-헵테로고리형 염의 내포 복합체, 및 경구 및 비경구 제제에서의 이같은 내포 복합체의 용도가 개시되어 있다.

[0009]

일본 특허 출원 09301867A2호 (1997년 11월 25일)에는 아리피프라졸을 함유하는 정제 형태의 항우울 조성물이 개시되어 있다.

[0010]

EP1145711A1 (2001년 10월 17일, 2000년 4월 12일 출원된 미국 출원 일련번호 2000-547948호를 기초로 함)에는 아리피프라졸을 함유하는 플래시-멜트(flash-melt) 경구 투여 제제가 개시되어 있다.

[0011]

미국 특허 5,904,929호 (우에카마(Uekama) 등)에는 약물 및 가용화제로서의 퍼아실화 시클로덱스트린을 함유하는 경점막 및 경피 제약 조성물이 개시되어 있다. 약물의 예로는 항우울제, 예컨대 아미트립틸린 HCl, 아목사핀, 부트립틸린 HCl, 클로미프라민 HCl, 데시프라민 HCl, 도티에핀 HCl, 독세핀 HCl, 플루옥세틴, 제피론, 이미프라민, 리튬 카르보네이트, 미안세린 HCl, 밀나시프란, 노르트립틸린 HCl 및 파록세틴 HCl; 항-무스카린제, 예컨대 아트로핀 술페이트 및 히오신; 진정제, 예컨대 알프라졸람, 부스피론 HCl, 클로르디아제폭시드 HCl, 클로르프로마진, 클로자핀, 디아제팜, 플루펜티솔 HCl, 플루페나진, 플루라제팜, 로라제팜, 마자페르틴, 올란자핀, 옥사제팜, 피모지드, 피팜페론, 피라세탐, 프로마진, 리스페리돈, 셀포텔, 세로겔, 술피리드, 테마제팜, 티오퍽센, 트리아졸람, 트리플루페리돌 및 지프라지돈; 항-편두통 약물, 예컨대 알니디탄 및 수마트립탄; 베타-아드레날린 수용체 차단제, 예컨대 아테놀롤, 카르베딜롤, 메토프롤롤, 네비볼롤 및 프로프라놀롤; 항-파킨슨 약물, 예컨대 브로모크립틴 메실레이트, 레보도파 및 셀레길린 HCl; 아편유사진통제, 예컨대 부프레노르핀 HCl, 코데인, 텍스트로모르아미드 및 디히드로코데인; 부교감홍분제, 예컨대 갈란타민, 네오스티그민, 파이소스티민, 타크린, 도네페질, ENA 713 (엑셀론(exelon)) 및 자노멜린; 및 혈관확장제, 예컨대 암로디핀, 부풀로메딜, 아밀니트라이트, 딜티아제, 디페리다몰, 글리세릴 트리니트레이트, 이소소르비드 디니트레이트, 리도플라진, 몰시도민, 니카르디핀, 니페디핀, 옥스펜티필린 및 펜타에리트리톨 테트라니트레이트가 포함된다.

[0012]

<발명의 개요>

[0013]

본 발명에 따라, 치환된 β -시클로덱스트린 내의 아리피프라졸의 내포 복합체가 제공된다. 아리피프라졸의 내

포 복합체는 복합체를 형성하지 않은 아리피프라졸에 비해 실질적으로 더 수용성이라는 것이 밝혀졌다.

[0014] 놀랍게도 예상외로, 아리피프라졸이 치환된 β -시클로텍스트린 (예컨대, 솔포부틸 에테르- β -시클로텍스트린)과 복합체를 형성하면, 복합체를 형성하지 않은 아리피프라졸을 함유하는 주사가능물질과 비교하여 예상외로 자극이 감소된 상태로 근육 부위에 아리피프라졸을 전달하는 주사가능물질로 제제화될 수 있다는 것이 밝혀졌다.

[0015] 또한, 본 발명에 따라, 아리피프라졸 및 치환된 β -시클로텍스트린의 내포 복합체, 및 이에 대한 제약상 허용되는 담체로 형성된 제약 제제가 제공된다.

[0016] 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 제약 제제는 경구용이거나 주사가능한 수성 제제의 형태일 것이다. 그러나, 본 발명의 제약 제제는 동결건조된 주사가능물질, 경구 (예를 들어, 정제, 캡슐, 엘리시르 등), 경피 또는 경점막 형태 또는 흡입 형태와 같은 다른 투여 형태일 수 있다.

[0017] 또한, 본 발명에 따라, 치료를 필요로 하는 환자에게, 바람직하게는 근육내로, 상기 기술된 주사가능한 제제를 투여하는, 주사 부위에서 허용가능하지 않은 자극을 야기하지 않으면서 주사가능한 아리피프라졸을 투여하는 방법이 제공된다.

[0018] 또한 본 발명에 따라, 근육 부위이든 기타 부위이든 상관없이 주사 부위에서 과도한 자극을 야기하지 않으면서, 바람직하게는 주사가능한 형태의 상기 기술된 제제를 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 정신분열증의 치료 방법이 제공된다.

발명의 상세한 설명

[0019] 아리피프라졸은 수 용해도가 불량하고, 따라서 수성 주사가능물질로 제제화되기가 어렵다. 본 발명에 따라, 아리피프라졸을 치환된 β -시클로텍스트린과 복합체를 형성시킴으로써 아리피프라졸의 수 용해도가 충분히 증가되어 아리피프라졸이 수성 주사가능물질로 제제화되도록 할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 실제로, 시클로텍스트린은 주사 부위에서의 아리피프라졸의 침전을 저해한다. 아리피프라졸 및 치환된 β -시클로텍스트린의 복합체를 함유하는 주사가능한 수성 제제는, 바람직하게는 근육 내로 근육 부위에서 허용가능하지 않은 자극을 야기하지 않으면서 투여될 수 있다. 상기 지적된 바와 같이, 상기 제제의 허용가능하지 않은 자극 프로필로 인해 다수의 수-흔화성 공용매 시스템 및 수-비흔화성 공용매 시스템이 주사가능한 아리피프라졸 제제용 담체로서 허용가능하지 않은 것으로 밝혀졌기 때문에, 이것은 대단히 놀랍고 예상외의 것이다. 반면에, 본 발명의 주사가능한 수성 제제는 주사 부위에서 허용가능하지 않은 자극을 야기하지 않으면서 아리피프라졸을 전달한다.

[0020] 하기에 나타나는 바와 같이, 수성 주사가능물질 형태의 아리피프라졸 제제는 pH를 원하는 수준으로 조정하기 위해 산 완충제 및 염기를 포함할 것이다.

[0021] 본원에서 사용하기에 적절한 치환된 β -시클로텍스트린은 솔포부틸 에테르 β -시클로텍스트린 (SBEC) 및 히드록시프로필- β -시클로텍스트린 (HPBCD)을 가리키고, SBEC가 바람직하다.

[0022] 주사 부위 또는 근육 부위에서의 "과도한 자극" 또는 "허용가능하지 않은 자극"이라는 용어는 환자에게 허용가능하지 않고 따라서 환자 순응도에 불리하게 영향을 미치는 보통 내지 심한 자극을 가리킨다.

[0023] 주사 부위 또는 근육 부위에서 "감소된 자극"이라는 용어는 환자에게 허용가능하고 환자 순응도에 불리하게 영향을 미치지 않는, 일반적으로 최소 내지 순한 자극을 가리킨다.

[0024] 아리피프라졸은 치환된 β -시클로텍스트린과 복합체를 형성할 것이고, 이 복합체는 물에 용해되어 주사가능한 제제를 형성할 수 있다. 그러나, 아리피프라졸과 치환된 β -시클로텍스트린의 물리적 혼합물 또한 본 발명의 범주 내이다.

[0025] 복합체 또는 물리적 혼합물은 또한 정제 내로 압착될 수도, 또는 캡슐 내로 충전될 수도 있다.

[0026] 본 발명의 아리피프라졸 제제는 물 첨가시 재구성되어 주사가능한 수성 제제를 형성하는, 아리피프라졸과 치환된 β -시클로텍스트린의 건성 물리적 혼합물 또는 이의 건성 내포 복합체로 형성될 수 있다. 별법으로, 주사가능한 수성 제제를 동결건조시키고 나중에 물로 재구성시킬 수 있다. 따라서, 본 발명에 따른 내포 복합체는 미리 형성되거나, 동일계에서(*in situ*) 형성되거나, 또는 생체내에서 (위장관 또는 구강 내에서) 형성될 수 있다. 모든 이러한 것들은 본 발명에서 예상된다.

[0027] 수성 주사가능물질 형태의 본 발명의 아리피프라졸 제제는 수성 주사제의 pH를 약 3.5 내지 약 5의 범위로 조정하기 위한 산 완충제를 포함할 수 있다. 본원에서 사용하기에 적절한 산 완충제의 예로는 염산, 황산, 인산,

브롬화수소산 등과 같은 무기 산, 및 옥살산, 말레산, 푸마르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 아세트산, 메탄솔폰산, 톨루엔솔폰산, 벤젠솔폰산, 에탄솔폰산 등과 같은 유기 산이 포함된다. 상기 산들의 산염 또한 사용할 수 있다. 바람직한 산은 타르타르산, 시트르산, 및 염산이다. 타르타르산이 가장 바람직하다.

[0028] 본 발명의 주사가능한 제제는 pH의 범위가 약 3.5 내지 약 5, 바람직하게는 약 4 내지 약 4.6, 가장 바람직하게는 약 4.3이다. 주사가능물질의 제제화에서, 필요하다면, NaOH, KOH 또는 LiOH, 바람직하게는 NaOH와 같은 알칼리금속 수산화물, 또는 $Mg(OH)_2$ 또는 $Ca(OH)_2$ 와 같은 알칼리토금속 수산화물과 같은 염기로 pH를 조정할 수 있다.

[0029] 본 발명의 주사가능한 수성 제제의 제조에서, 치환된 β -시클로덱스트린은 아리피프라졸에 대해 약 5:1 내지 400:1, 바람직하게는 약 10:1 내지 약 100:1 범위의 중량비로 사용될 것이다. 사용되는 각 유형의 시클로덱스트린은 주사 부위에서 아리피프라졸의 침전을 저해 또는 방지하기 위해 상이한 비를 필요로 한다. 본 발명의 수성 주사가능물질의 바람직한 실시양태에서, 치환된 β -시클로덱스트린은 아리피프라졸에 대해 약 5:1 내지 약 400:1, 바람직하게는 약 20:1 내지 약 40:1 범위의 중량비로 사용되는 SBECD일 것이다. 추가적인 시클로덱스트린이 아리피프라졸의 용해를 보조할 수 있기 때문에, 시클로덱스트린은 아리피프라졸의 복합체 형성에 필요한 것보다 많은 양으로 존재할 수 있다.

[0030] 아리피프라졸은 전체 주사가능한 제제를 기준으로 약 0.1 내지 약 2.5 중량%, 바람직하게는 약 0.2 내지 약 1.5 중량% 범위의 양으로 주사가능한 수성 제제 내에 존재할 것이다.

[0031] 바람직한 실시양태에서, 아리피프라졸은 제제 1 mL 당 약 1 내지 약 20 mg, 바람직하게는 제제 1 mL 당 약 1.5 내지 약 8 mg을 제공하도록 주사가능한 수성 제제 내에 존재할 것이다.

[0032] 더욱 바람직한 실시양태에서, 본 발명의 제제는 2 mg 아리피프라졸/mL, 5 mg/mL 및 7.5 mg/mL를 제공할 것이다. 충전 부피는 바람직하게는 0.5 mL 및 2 mL이다.

[0033] 바람직한 주사가능한 제제는 하기와 같다:

[0034] (1) 아리피프라졸 - 용액 1 mL 당 약 1.5 내지 약 8 mg을 제공하는 양.

[0035] (2) SBECD - 용액 1 mL 당 약 100 내지 약 200 mg의 양.

[0036] (3) 산 완충제 (바람직하게는 타르타르산) - pH를 약 3.5 내지 약 5로 조정하기 위한, 용액 1 mL 당 약 7 내지 약 9 mg의 양.

[0037] (4) pH를 조정하기 위한 염기, 바람직하게는 알칼리금속 수산화물, 바람직하게는 NaOH - pH를 약 4 내지 4.6으로 조정하기 위한 양.

[0038] (5) 총 1 mL가 되도록 하는 양의 물.

[0039] 본 발명의 주사가능한 아리피프라졸 제제는 하기와 같이 제조할 수 있다: 타르타르산 또는 기타 산 완충제를 주사용수에 용해시킨다. 치환된 β -시클로덱스트린 (바람직하게는 SBECD)을 산 완충제-수용액에 용해시킨다. 이어서 아리피프라졸을 용액에 용해시킨다. 염기, 예컨대 수산화나트륨 또는 기타 알칼리금속 수산화물 또는 알칼리토금속 수산화물을 첨가하여 용액의 pH를 약 3.5 내지 약 5 범위, 바람직하게는 약 4.3으로 조정한다. 추가적인 주사용수를 첨가하여 원하는 배치(batch) 부피를 수득한다.

[0040] 생성된 용액을, 예를 들어, 0.22 μ m 막 필터를 통해 무균 여과하고 바이알에 충전한다. 바이알을 막고 밀봉하여 최종적으로 멸균시킨다.

[0041] 복합체에 의해 제공되는 아리피프라졸의 양을 수중 5 중량/부피%의 시클로덱스트린 농도에서 측정했을 때, 본 발명의 주사가능한 수성 제제가 제공하는 아리피프라졸의 양은 2 mg 아리피프라졸/mL 이상, 바람직하게는 5 mg 아리피프라졸/mL 이상이다.

[0042] 본 발명의 아리피프라졸 제제는 인간 환자에서 정신분열증을 치료하기 위해 사용된다. 본 발명의 주사가능한 제제에 사용되는 바람직한 투여량은 7.5 mg 아리피프라졸/mL을 함유하는 2 mL 주사액 또는 2시간 간격으로 매일 3회 제공되는 15 mg의 용량일 것이다. 주사가능한 제제는 바람직하게는 근육내에 투여되지만, 피하 및 정맥내 투여 또한 효과적이다.

[0043] 하기의 실시예는 본 발명의 바람직한 실시양태를 나타낸다.

실시예

- [0044] 시각적으로 검사했을 때 미립자 물질이 실질적으로 없는 투명한 무색의 주사가능한 아리피프라졸 용액 (2 mg 아리피프라졸/mL, 4 mg/바이알)을 하기와 같이 제조하였다.
- [0045] 스테인레스 강 배치 용기에 적절한 양의 주사용수 (USP)를 충전하였다.
- [0046] 계속 교반하면서, 78 g의 타르타르산 과립 (USP) 및 1500 g의 술포부틸 에테르 β -시클로텍스트린 (SBECD)을 배치 용기에 첨가하여 물에 용해시켰다.
- [0047] 아리피프라졸 20 g을 배치 용기에 첨가하고, 아리피프라졸이 용해될 때까지 계속 교반하였다.
- [0048] 수산화나트륨 1N을 상기 용액에 첨가하여 용액의 pH를 약 4.3으로 조정하였다.
- [0049] 교반하면서 추가적인 주사용수 (USP)를 상기 용액에 첨가하여 최종 배치 크기를 10 L로 조정하였다.
- [0050] 상기 용액을 멸균된 용기 내로 0.22 μ m 막 필터를 통해 무균 여과하고, 4 mg 양의 상기 용액을 멸균된 바이알 내에 무균 충전한 후, 이를 멸균된 마개로 무균적으로 막아 바이알을 밀봉하였다.