



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2013년01월25일
 (11) 등록번호 10-1226856
 (24) 등록일자 2013년01월21일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/10 (2006.01) **A61K 31/57** (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2007-7011131
 (22) 출원일자(국제) 2005년11월16일
 심사청구일자 2009년04월15일
 (85) 번역문제출일자 2007년05월16일
 (65) 공개번호 10-2007-0089675
 (43) 공개일자 2007년08월31일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2005/041524
 (87) 국제공개번호 WO 2006/055632
 국제공개일자 2006년05월26일
 (30) 우선권주장
 제 0425266.4 호 2004년11월16일 영국(GB)
 (56) 선행기술조사문헌
 US03962430 A1*
 W02004078102 A2
 W02000025746 A2
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
노턴 헬스케어 리미티드
 영국 웨스트 요크셔 더블유에프10 5에이치엑스 캐슬포드 라이딩스 포인트 휘슬러 드라이브
 (72) 발명자
밀러 존
 영국 체셔 더블유에이7 3에프에이 링컨 프레스턴 브룩 아스톤레인 노스 화이트하우스 베일 인더스트리얼 이스테이트
로널드 폴
 영국 체셔 더블유에이7 3에프에이 링컨 프레스턴 브룩 아스톤레인 노스 화이트하우스 베일 인더스트리얼 이스테이트
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
황광현

전체 청구항 수 : 총 28 항

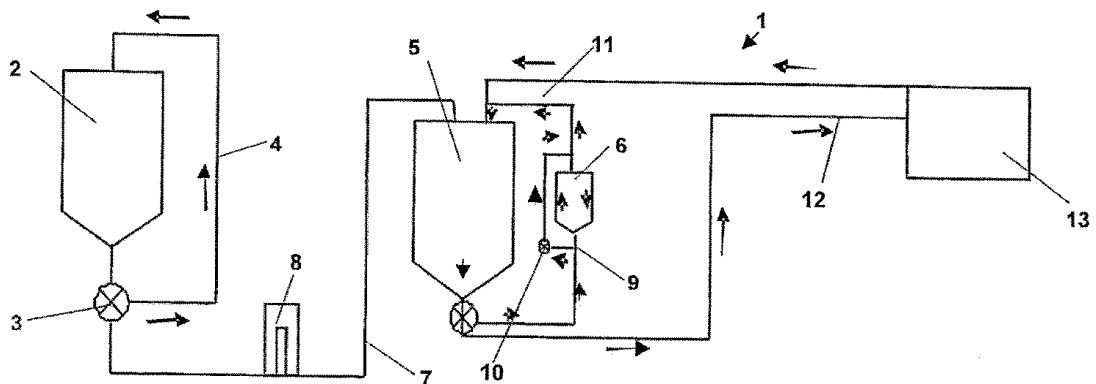
심사관 : 안규정

(54) 발명의 명칭 **당질코르티코스테로이드 멸균 현탁액의 제조방법**

(57) 요약

본 발명은 당질코르티코스테로이드(glucocorticosteroid)의 멸균 현탁액 제조방법을 제공한다. 본 발명에서 사용되는 당질코르티코스테로이드는 항염증성 당질코르티코스테로이드가 바람직하다. 제품 제조의 최종 단계를 멸균 공정으로 시행함으로써 제품의 제조 및 열분해 과정에서 잠재적 오염 가능성을 크게 감소시켰다.

대표도



(72) 발명자

애슐리 애드리안

영국 체셔 더블유에이7 3에프에이 링컨 프레스턴
브룩 아스톤레인 노스 화이트하우스 베일 인더스트
리얼 이스테이트

램 폴

영국 체셔 더블유에이7 3에프에이 링컨 프레스턴
브룩 아스톤레인 노스 화이트하우스 베일 인더스트
리얼 이스테이트

맥도널드 도널드

영국 체셔 더블유에이7 3에프에이 링컨 프레스턴
브룩 아스톤레인 노스 화이트하우스 베일 인더스트
리얼 이스테이트

올리버 마틴

영국 체셔 더블유에이7 3에프에이 링컨 프레스턴
브룩 아스톤레인 노스 화이트하우스 베일 인더스트
리얼 이스테이트

폴라드 매튜

영국 체셔 더블유에이7 3에프에이 링컨 프레스턴
브룩 아스톤레인 노스 화이트하우스 베일 인더스트
리얼 이스테이트

특허청구의 범위

청구항 1

다음의 단계를 포함하는 당질코르티코스테로이드 멸균 현탁액의 제조방법

- (i) 당질코르티코스테로이드(glucocorticosteroid), 물 및 계면활성제를 포함하는 당질코르티코스테로이드 현탁액을 혼합 용기에서 가열하여 상기 당질코르티코스테로이드 현탁액을 멸균시키는 단계 ;
- (ii) 상기 (i) 단계를 시행하는 동안 균질기를 거쳐 상기 당질코르티코스테로이드 현탁액을 재순환시키는 단계 ; 및
- (iii) 상기 당질코르티코스테로이드 현탁액을 멸균수나 또는 물 및 하나 또는 그 이상의 약학적으로 용인가능한 부형제를 포함하는 멸균 부형액(sterile excipient liquid)과 함께 혼합하는 단계.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 (iii) 단계에 앞서, 물 또는 부형액을 멸균용 필터(sterilizing grade filter)에 통과시켜 멸균수 또는 멸균 부형액을 제조하는 단계를 더 포함함을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서, 멸균 부형액을 사용하고 하나 또는 그 이상의 약학적으로 용인가능한 부형제는 계면활성제를 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 하나 또는 그 이상의 약학적으로 용인가능한 부형제는 완충액, 염, 습윤제, 안정화제 및 등장성 제제 중 하나 또는 그 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 (ii) 단계에서의 재순환은 (i) 단계의 가열 과정 동안에 일어남을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 당질코르티코스테로이드 현탁액 내의 당질코르티코스테로이드 농도가 15 내지 300 mg/ml 임을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 당질코르티코스테로이드 현탁액 내의 적어도 50 % 의 당질코르티코스테로이드가 가열하는 동안에 현탁액 형태로 존재함을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 당질코르티코스테로이드 현탁액 내의 적어도 60 % 의 당질코르티코스테로이드가 가열하는 동안에 현탁액 형태로 존재함을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 당질코르티코스테로이드는 베클로메타손, 부테소니드, 시클레소니드, 코르티바졸, 디프라자코트, 플루메타손, 플루니솔리드, 플루오시놀론, 플루티카손, 모메타손, 로플레포니드(rofleponide), 티프레텐 및 트리암시놀론 중 하나 또는 그 이상을 선택함을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 10

제 8 항에 있어서, 당질코르티코스테로이드는 베클로메타손 또는 부데소니드임을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 당질코르티코스테로이드 현탁액 내의 계면활성제의 농도가 0.2 내지 300 mg/ml 임을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 12

제 1 항에 있어서, 101 °C 내지 145 °C 의 온도에서 가열함을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 13

제 12 항에 있어서, 122 °C 내지 138 °C 의 온도에서 가열함을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 14

제 1 항에 있어서, 2 분 내지 180 분 동안 가열함을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 15

제 14 항에 있어서, 적어도 30 분 동안 가열함을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 16

제 1 항에 있어서, 균질기는 인라인(in-line) 균질기 또는 고압 균질기임을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 17

제 1 항에 있어서, 상기 (iii) 단계에서 당질코르티코스테로이드 현탁액은 약학적으로 0.125 mg/ml 내지 0.5 mg/ml 의 농도까지 멸균 부형액으로 희석함을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 18

제 1 항에 있어서, 상기 (iii) 단계에 이어서, 당질코르티코스테로이드의 멸균 현탁액을 포장함을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 19

제 18 항에 있어서, 당질코르티코스테로이드의 멸균 현탁액은 blow-fill-seal(BFS, 무균 상태에서 액체를 충전하고 밀봉하는 기술) 장치에 의해 포장됨을 특징으로 하는 제조방법.

청구항 20

제 1 항의 방법에 의해 제조될 수 있는 당질코르티코스테로이드 멸균 현탁액을 포함하는, 포유동물 환자의 알러지 증상 및 염증성 증상의 징후 중 하나 또는 이 둘 다의 징후를 치료하거나 완화시키기 위한 약학적 조성물이되, 상기 알러지 증상 및 염증성 증상은 접촉성 피부염, 천식, 비염 및 만성 폐쇄성 폐질환에서 선택한 것임을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 21

제 1 항의 방법에 의해 제조된 당질코르티코스테로이드를 포함하는 멸균 수성 현탁액이되, 상기 당질코르티코스테로이드의 입자크기는 Dv100 이 20 μm 미만, Dv90 이 10 μm 미만 및 Dv50 이 5 μm 미만임을 특징으로 하는 멸균 수성 현탁액.

청구항 22

제 20 항에 있어서, 흡입 투여함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 23

제 20 항에 있어서, 눈으로 투여함을 특징으로 하는 조성물.

청구항 24

제 21 항에 있어서, 흡입 투여함을 특징으로 하는 현탁액.

청구항 25

제 21 항에 있어서, 눈으로 투여함을 특징으로 하는 현탁액.

청구항 26

제 20 항의 조성물 또는 제 21 항의 현탁액을 포함하는 약제를 인체를 제외한 포유동물에 투여함으로써 상기 인체를 제외한 포유동물의 알러지 증상 및 염증성 증상의 징후 중 하나 또는 이 둘 다의 징후를 치료하거나 완화시키는 방법이되, 상기 알러지 증상 및 염증성 증상은 접촉성 피부염, 천식, 비염 및 만성 폐쇄성 폐질환에서 선택한 것임을 특징으로 하는 방법.

청구항 27

제 26 항에 있어서, 약제는 흡입 투여함을 특징으로 하는 방법.

청구항 28

제 26 항에 있어서, 약제는 눈으로 투여함을 특징으로 하는 방법.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 약학적 제조방법, 특히 당질코르티코스테로이드 (glucocorticosteroid)의 멸균방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 멸균 약물 제품은 의약적 및 경제적으로 다수의 이점을 제공한다. 멸균 약제를 필요로하는 의학 분야에서 비멸균 제제의 사용으로 환자가 오염 미생물로부터 불필요한 2 차 감염의 위험에 놓이게 되며, 이러한 미생물은 상기 약제에 대하여 적어도 내성을 갖게 된다. 더욱이, 오염균이 독성을 갖지 않은 경우라도, 증식으로 인해 독성 부산물의 생성과 함께 활성 약물 제품자체의 손실을 가져올 가능성이 있다. 경제적 측면에서, 오염된 약물 제품의 저장 수명은 짧기때문에 다른 제품으로 여러번 교체하기 위해서는 생산비용의 증대가 요구된다.

[0003] 환자용 멸균 제품을 제조하기 위한 방법이 필요하다. 그러나 대다수의 멸균 과정과 관련된 문제점은 멸균 과정에서 종종 약물 프로필에 있어서 바람직하지 않은 변화가 발생하는데 있다. 약물 프로필에서의 이러한 변화로는 활성 손실에서부터 생성된 산물의 분해 증가 또는 멸균 화합물의 화학적 또는 물리적 성질의 변화 가능성까지 포함할 수 있다. 이러한 문제들은 특히 당질코르티코스테로이드의 멸균시 뚜렷하게 나타난다.

[0004] 대상 물질의 멸균은 미생물에 의한 모든 오염 가능성을 완전히 제거하기에 충분한 에너지 공급에 의존한다. 열, 방사선 및 화학 약품을 사용하는 것을 포함한 다수의 방법이 당질코르티코스테로이드 멸균에 제안되었다. 그러나, 현재 이러한 공지 방법들은 과량의 분해물을 생성하거나 멸균 중인 당질코르티코스테로이드의 활성을 손실시키는 결과를 종종 가져온다. 또한, 계

량된 양을 흡입(또는 정량식 흡입, metered dose inhalation)하기 위한 용도의 당질코르티코스테로이드 현탁 제형의 경우, 통상적으로 사용되는 멸균 처리 방법은 약물 입자 크기를 수용할 수 없을 정도로 변화시키는 경우가 종종 발생한다.

[0005] 화학적 멸균은 대부분 독성 화합물, 예를 들어 산화에틸렌에 노출시키는 것을 기본으로 한다. 그러나, 당질코르티코스테로이드의 멸균에 사용시, 산화에틸렌은 잔류량의 산화에틸렌을 약제 속에 남기는 것으로 밝혀졌다. 산화에틸렌은 독성이 있으며 상기 잔류 수준은 대부분의 관리 규정에 따른 약학적 허용치를 자주 초과한다.

[0006] 방사선 기저 멸균은 공지되었으며 당질코르티코스테로이드에도 사용하도록 권장되고 있다(Illum 및 Moeller in Arch. Pharm. Chem. Sci., Ed. 2, 1974, pp. 167-174 참조). 그러나, 미세화된 당질코르티코스테로이드를 멸균하기 위해 방사선을 사용하는 경우 현저한 분해 현상이 일어나는 것으로 보고되었다.

[0007] Chiesi 등의 제 WO 00/25746 호는 당질코르티코스테로이드 현탁액을 제조하는 방법을 기술하고 있다. 첫 번째 단계에서, 수성 담체를 터보유화기(turboemulsifier) 내에서 혼합하고 열처리 또는 여과에 의해 멸균시켰다. 두 번째 단계에서, 감마선 조사로 사전 멸균처리한 미세화된 유효 성분(예를 들어, 당질코르티코스테로이드)을 상기 수성 담체에 첨가하였다.

[0008] Chiesi 등의 제 WO 03/086347 호는 상기 제 WO 00/25746 호의 몇몇 단점과 상기 터보유화기에서의 진공 상태를 이용하여 유효성분을 분말 형태로 터보유화기에 도입함으로써 개선시킨 방법에 대해 기술하고 있다. 수성 담체에 분산시키기 전에 유효성분을 다시 한 번 멸균시켰다.

[0009] 상기 문헌 중 어느 것도 당질코르티코스테로이드의 수성 현탁액을 가열함에 따른 멸균 처리에 대하여는 언급하지 않았으며 또한 가열 및 후속의 냉각 단계 동안 입자 크기의 증가에 관한 문제도 제기하지 않았다.

[0010] O'Neill 등의 미국 특허 번호 제 3,962,430 호는 의약제의 멸균 등장액을 제조하는 방법을 기술하고 있다. 이 방법은 의약제를 100 °C 에서 물에 용해시킨 염화나트륨 포화 용액에 첨가하는 것을 포함한다. 이 약물/염화나트륨 포화 용액을 100 내지 130 °C 로 가열하였다. 이러한 방법은 통상, 염화나트륨 이온이 유리수를 고정시켜 가수분해를 저해한다는 이론에 기초하고 있으나, 처리시 입자 크기에 있어서 바람직하지 않은 변화가 일어나기 때문에 흡입하려는 당질코르티코스테로이드 미립자 현탁액에는 적합하지 않다. 또한, 처리시 큰 응집체를 형성하는 약물 입자 사이에 가교를 형성할 수도 있으며, 이러한 응집체는 투여시 분쇄되지 않는다.

[0011] 입자 크기 증가의 문제를 해결하기 위해서, Karlsson 등의 미국 특허 번호 제 6,392,036 호는 약물 제형에 사용할 수 있는 분말화된 당질코르티코스테로이드의 건열멸균(dry heat sterilization) 방법에 대해 기술하고 있다. 그러나 이러한 방법은 열분해 산물의 함량이 수용할 수 없을 정도로 많아진다.

[0012] Dompe 등의 제 WO 2004/078102 호는 당질코르티코스테로이드와 물로만 구성된 당질코르티코스테로이드 수성 현탁액을 멸균시키는 방법을 기술하고 있다. 최소한의 세부사항은 멸균 장치에 기재되어 있다.

[0013]

발명의 요약

[0014]

본 발명은 다음의 단계를 포함하는 당질코르티코스테로이드 멸균 현탁액의 제조방법을 제공한다 :
 (i) 당질코르티코스테로이드, 물 및 계면활성제를 포함하는 당질코르티코스테로이드 현탁액을 혼합 용기에서 가열하여 상기 당질코르티코스테로이드 현탁액을 멸균시키는 단계 ;
 (ii) 상기 (i) 단계 시행 전, 시행 동안, 시행 후 중에서 이들 각각의 시점이나 또는 둘 이상의 시점에서 균질기를 거쳐 상기 당질코르티코스테로이드 현탁액을 재순환시키는 단계 ; 및
 (iii) 상기 당질코르티코스테로이드 현탁액을 멸균수나 또는 물 및 하나 또는 그 이상의 약학적으로 용인가능한 부형제를 포함하는 멸균 부형액(sterile excipient liquid)과 함께 혼합하는 단계.

발명의 상세한 설명

[0018]

본원에서 사용된 "당질코르티코스테로이드" 는 부신피질에 의해 생성되는 코르티손 같은 모든 스테로이드 호르몬군(유도체, 합성 유사체 및 약물전구체를 포함하는)을 의미한다. 이러한 화합물은 탄수화물, 단백질 및 지방 대사에 관여한다. 또한, 당질코르티코스테로이드는 항염증 성질을 갖는다.

[0019]

본 발명에서 사용되는 당질코르티코스테로이드의 비제한적인 예로서, 베클로메타손, 부데소니드, 시클레소니드, 코르티바졸, 디프라자코트, 플루메타손, 플루니솔리드, 플루오시놀론, 플루티카손, 모메타손, 로플레포니드(rofleponide), 티프레넨 및 트리암시놀론 등을 포함한다. 바람직한 것은 부데소니드, 베클로메타손(예를 들어, 디프로피오네이트), 시클레소니드, 플루티카손, 모메타손 및 트리암시놀론이다. 가장 바람직하게 사용되는 것은 부데소니드 및 베클로메타손(예를 들어, 디프로피오네이트)이다.

[0020]

본원에서 사용된 과학기술용어는 별도로 규정되지 않는 한, 본 발명이 속한 분야의 전문가라면 누구나 이해할 수 있는 의미를 갖는다. 본 분야에서 공지된 다양한 방법론 및 재료에 대한 내용을 본원에서 참고문헌으로 인용하였다. 약물학의 일반 원리를 다룬 참고문헌으로서 Goodman 및 Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., McGraw Hill Companies Inc., New York (2001) 를 포함한다. 본 발명을 수행함에 있어서, 본 분야에서 공지된 모든 적절한 재료 및/또는 방법을 사용할 수 있다.

[0021]

본원에서 언급한 특허 문헌 및 과학 문헌은 본 분야의 숙련자의 지식을 입증하며, 이들 각각이 참고문헌으로 인용됨을 구체적이고 개별적으로 나타낸 것과 동일한 범위까지 상기 문헌 전체를 본원에서 참고문헌으로 인용하였다. 본원에 인용된 모든 참고문헌의 내용과 본 명세서에서 기술하는 특정 내용 간의 대립 부분은 후자의 측면에서 해석하였다. 마찬가지로, 특정 용어나 문장에 대한 공지 기술에 따른 정의와 본 명세서에서 구체적으로 기술한 용어 또는 문장의 정의 간의 대립 부분 역시 후자의 측면에서 해석하였다.

[0022]

본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에 있어서, 별도로 특정하지 않는 한, 단수형 "a", "an" 및 "the" 는 이들이 언급하는 용어의 복수형도 포함한다. 또한, 별도로 특정하지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "또는" 은 "및/또는" 의 "포함적인" 의미이며, "이거나/또는" 의 "배제적인" 의미로 해석하지 않는다.

[0023] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 특허청구범위에서의 전이구(transitional phrase) 또는 본문(body)에서 용어 "포함한다" 및 "포함하는" 은 개방적 의미로 해석한다. 즉, 이러한 용어는 "적어도 ~ 갖는" 또는 "적어도 ~ 포함하는" 과 동일한 의미로 해석한다. 제조방법에 관한 내용에서 사용될 때의 "포함하는" 이란 용어는 상기 제조방법이 적어도 상기한 제조단계를 포함하거나 또는 추가의 단계를 포함함을 의미한다. 화합물이나 조성물에 관한 내용에서 사용될 때의 "포함하는" 이란 용어는 적어도 상기한 특징이나 성분들을 포함하거나 또는 추가의 특징이나 성분들을 포함함을 의미한다.

[0024] 참고문헌은 하기의 본 발명의 상세한 설명을 구체화한다. 본 발명은 상기 특정 실시형태에 관련하여 기술하나 이러한 특정 실시형태로 본 발명을 한정하지 않는 것으로 이해될 것이다. 이에 반하여, 첨부된 특허청구범위에 의해 한정된 본 발명의 본질과 범주에 포함되는 다양한 대안, 변경 및 균등물은 포함하는 것으로 해석한다. 다음의 상세한 설명에서 다수의 세부 사항들은 본 발명을 심도있게 이해하기 위한 것이다. 본 발명은 이러한 특정 세부 사항들을 일부 또는 모두 포함하지 않고 실현되기도 한다. 또다른 한편, 본 발명을 불필요하게 불분명하게 하지 않도록 하기 위해 널리 공지된 제조공정의 운전 조작에 관하여는 상세히 설명하지 않았다.

[0025] 도 1 은 멸균 당질코르티코스테로이드 현탁액을 제조 및 배지에 충전하는데 이용되는 장치(1)를 개략적으로 나타낸 것이다. 부형액, 바람직하게 용액 형태의 부형제는 제 1 용기(2) 내에서 제조된다. 선택적으로, 제 1 용기(2)를 간단히 물로 충전시켰다. 제 1 용기(2)에는 혼합기(3)와 재순환관(4)이 설치되어 있다. 멸균수나 멸균 부형액으로 희석시키기 전에 농축된 당질코르티코스테로이드 현탁액을 제조하고 멸균시켰다. 따라서, 상기 장치(1)에는 제 2 용기(5) 및 제 3 용기(6)가 설치되어 있다. 제 2 용기(5) 및 제 3 용기(6)는 멸균용 필터(8)(sterilizing-grade filter)가 설치된 관(7)에 의해 제 1 용기(2)에 연결된다. 농축된 당질코르티코스테로이드 현탁액을 멸균시키기 전, 멸균시키는 동안 및/또는 멸균시킨 후, 상기 현탁액은 재순환관(9) 및 균질기(10)를 통해 재순환된다. 멸균시킨 후, 멸균 농축된 당질코르티코스테로이드 현탁액을 제 2 용기(5) 내에서 멸균수 또는 부형액으로 희석시키기 위해 재순환관(11)을 통과시켰다. 그런 다음 현탁액을 관(12)을 통과시켜 블로우-필-씰(blow-fill-seal : BFS-무균 상태에서 액체를 충전하고 밀봉하는 기술) 장치(13)에서 적절한 용기에 포장하였다. 이러한 방법의 단계들을 도 2 에 요약하였다.

[0026] 본 발명의 제조방법에 있어서 각 단계를 다음과 같이 상세히 기술하였다.

[0027] 부형액을 제 1 용기(2) 내에서 제조하였다. 혼합하기 전에, 제 1 용기(2)를 세척하고 예를 들어, 주사용 증류수(WFI : hot water for injection)를 사용하여 위생처리하거나 또는 멸균시킨 다음 100 °C 이상의 온도에서 증기를 사용하여 15 분 이상 증기위생 처리하였다. 위생처리하거나 또는 멸균시킨 후, 필요에 따라 물을 공급하거나 부형액을 제조하였다. 부형액은 물과 약학적으로 용인가능한 부형제, 예를 들어, 계면활성제를 포함하며, 바람직하게는 다른 약학적으로 용인가능한 부형제, 적어도 하나의 완충액, 적어도 하나의 염 및 적어도 하나의 습윤제 등과 같은 희석제, 안정화제 및/또는 등장성 제제를 추가로 포함한다. 약학적으로 용인가능한 계면활성제는 본 분야에 널리 공지되어 있으며 폴리소르베이트 80 과 같은 폴리소르베이트를 예로 들 수 있다. 필요량의 물, 예를 들어 WFI 를 혼합 용기에 충전한 다음 첨가용 호퍼(나타내지 않았음)를 통해 순환수에 첨가되는 다른 성분들을 충전하는 것이 바람직하나, 성분들은 임의의 순서로 첨가할 수 있다.

[0028] 멸균 당질코르티코스테로이드 현탁액에 필요한 계면활성제의 전체량 중 바람직하게는 적어도 약 50 %,

더 바람직하게는 약 70 % 내지 90 % 가 이 단계에서 첨가된다. 상기와 같이 첨가한 후, 첨가용 호퍼를 순환액으로 세척하고, 부형액, 바람직하게는 균질한 용액 형태의 부형제를 형성하기 위해 혼합기(3)와 재순환관(4)을 사용하는 용해가 완전하게 이루어지도록 이 용액을 예를 들어, 10 분 동안 혼합하였다.

[0029] 농축된 당질코르티코스테로이드 현탁액을 제 3 용기(6)("농축 용기" 라고도 함)에서 제조하고 멸균시켰다. 제 3 용기(6)에는 균질기(10)가 장착된 재순환관(9)이 설치되어 있다. 그러나, 당질코르티코스테로이드 현탁액을 멸균시키기 전에, 제 2 용기(5), 제 3 용기(6) 및 여과관(7)을 포함한 상기 장치(1)의 나머지 부분과 또한 다른 구성부들을 예를 들어, 고온 WFI 로 세척하고 멸균시킨 다음 약 122 °C 내지 약 138 °C 의 온도에서 증기를 사용하여 약 30 분 이상 세척하고 멸균시켰다. 멸균시킨 후, 이후 배치를 제작하고 충전하는 동안 시스템의 멸균성 및 그 함량을 유지하기 위해 제 2 용기(5) 및 세척 멸균된 상기 장치(1)의 다른 구성부들을 연속으로 정압(positive pressure) 하에 두었다. 멸균 압축공기를 사용하여 정압을 유지하였다.

[0030] 물 또는 부형액을 멸균시키고 제 2 용기(5)와 제 3 용기(6)에 물 또는 부형액을 충전하였다. 물 또는 부형액의 멸균은 물 또는 용액 형태의 부형제를 제 1 용기(2)에서 제 2 용기(5) 및 제 3 용기(6) 둘 다로 이동시키는 동안 멸균용 필터(8)를 통해 여과시킴으로써 완료된다. 그러나, 부형액의 열처리와 같은 선택적인 멸균처리법을 사용할 수 있다.

[0031] 제 3 용기(6)를 제 2 용기(5)로부터 분리하고 제 3 용기(6)를 개방하였다. 이 단계에서 계면활성제를 물에 첨가하거나 또는 안정한 현탁액이 형성되는 것을 촉진시키기 위해 부가적인 계면활성제를 제 3 용기(6) 내의 부형액에 첨가하였다. 바람직하게, 농축된 당질코르티코스테로이드 현탁액 내의 계면활성제의 농도는 약 0.2 mg/ml 내지 약 300 mg/ml 이고, 더 바람직하게는 약 0.2 mg/ml 내지 약 60 mg/ml 이다. 그런 다음, 당질코르티코스테로이드를 제 3 용기(6)에 첨가하였다. 이 단계에서는 당질코르티코스테로이드를 멸균시킬 필요가 없다. 멸크 현탁액을 제조하고 충전하는 동안 당질코르티코스테로이드의 공정 손실이 있을 경우에는 과량의 당질코르티코스테로이드를 첨가할 수 있다.

[0032] 이 "농축된" 당질코르티코스테로이드 현탁액 내의 당질코르티코스테로이드 농도는 바람직하게 약 15 mg/ml 내지 약 300 mg/ml 이고, 더 바람직하게 약 15 mg/ml 내지 약 150 mg/ml 이다. 또한, 당질코르티코스테로이드 현탁액 내의 적어도 50 % 의 당질코르티코스테로이드는 가열하는 동안 현탁액 형태이며 나머지는 용액 형태로 유지된다. 더 바람직하게, 약 60 % 의 당질코르티코스테로이드가 현탁액 형태로 존재한다.

[0033] 그런 다음, 제 3 용기(6)를 밀폐시켰다. 제 3 용기(6)의 내용물을 바람직하게는 예를 들어, 적어도 약 1 분 동안, 바람직하게는 적어도 약 10 분 동안 재순환시켜 균질한 당질코르티코스테로이드 현탁액을 형성하였다.

[0034] 제 3 용기(6)는 재순환관(9)에 의해 제공되는 적어도 2 개의 개구를 갖는다. 재순환관(9)은 제 3 용기(6)의 내용물이 이 용기(6)의 제 1 개구로부터 제 2 개구 속으로 재충전되도록 한다. 제 1 개구는 제 3 용기(6) 하단에 위치하고 제 2 개구는 상단에 위치하는 것이 바람직하다. 상기 내용물을 재순환시킬 때 필요한 힘은 균질기(10)에 의해 공급된다. 제 3 용기(6)의 내용물은 또한 재순환시 균질기(10)를 통과한다. 내용물 즉, 당질코르티코스테로이드 현탁액은 재순환관(9)을 통과할 때 균질화되므로 제 3 용기(6)는 내용물을 교반시키기 위한 어떠한 내부 메카니즘도 필요로 하지 않는다. 실제로 바람직한 실시형태에서, 제 3 용기(6)는 어떠한 교반 메카니즘도 구비하지 않으며, 가장 바람직하게 상기 제 3 용기(6)는 본질적으로 용기를 충전시키고 비우기 위한 다수

의 개구를 갖춘 금속(예를 들어, 스테인레스강) 구조물로 구성된다. 제 3 용기(6)의 형태는 중요하지 않지만, 내용물이 간헐 배출되지 않도록 하는 무효 공간(dead space)을 피하기 위하여 상기 제 3 용기는 원통형이 바람직하며, 제 1 개구쪽으로 좁아지는 원뿔형 바닥을 갖는 것이 더 바람직하다. 당질코르티코스테로이드 현탁액이 접촉되는 전체 면적 및 작업부의 수가 감소하므로 제 3 용기(6)는 단순한 것이 특히 유리하며, 이에 따라 표면에 부착에 의한 약물의 손실, 오염된 및 장치 세척에 필요한 시간 등이 감소한다.

[0035] 증기 재킷과 같은 가열기(14)를 사용하여 밀폐된 제 3 용기(6)에 열을 가하였다. 당질코르티코스테로이드 현탁액, 제 3 용기(6), 재순환관(9) 및 균질기(10)는 가열기로부터의 열전달을 통해 멸균된다. 가열처리는 멸균시키는데 효과적인 시간 동안 멸균시키는데 효과적인 온도에서, 약 2 분 내지 약 180 분, 더 바람직하게 적어도 약 30 분 동안 바람직하게 약 101 °C 내지 약 145 °C, 더 바람직하게 약 122 °C 내지 약 138 °C 에서 수행된다.

[0036] 이 단계에서, 시스템과 당질코르티코스테로이드 현탁액을 효과적으로 멸균시키기 위해 당질코르티코스테로이드 현탁액을 제 3 용기(6), 재순환관(9) 및 균질기(10)로 순환시켰다. 도 3 은 재순환관(9)을 자세하게 나타내어 가열 멸균시키는 동안 당질코르티코스테로이드 현탁액의 재순환되는 것을 나타낸 것이다. 임의로, 농축물을 균질기를 통해 순환시킴을 포함하여 당질코르티코스테로이드의 입자크기 분포를 예정값으로 감소시키도록 전-처리하였다. 당질코르티코스테로이드 현탁액은 선택적으로 또는 추가적으로 가열 단계 전 또는 후에 순환시킬 수 있으나, 상기 현탁액은 가열 단계 중에 순환시키는 것이 바람직하다. 농축된 당질코르티코스테로이드 현탁액을 균질기(10)를 통해 재순환시킴으로써 입자크기가 불필요하게 증가하는 것을 막을 수 있다.

[0037] 균질기(10)는 본 분야에 공지되어 있으며, 미립자 물질의 현탁액, 본원에서는 당질코르티코스테로이드 현탁액은 강제로 상기 균질기를 통과할 때 에너지 전달을 받게 된다. 균질기는 충분한 고전단력을 제공함으로써, 현탁액 내의 입자 응집물을 분쇄시키고 고품의 입자크기를 감소시킨다. 전단 크기는 현탁액의 점도에 따라 달라지므로, 전단 크기의 범위를 정확한 수치로 한정하는 것은 적절하지 않다. 균질기(10)는 인라인 고전단 균질기(예를 들어, Silverson 150L) 또는 입자크기를 감소시키는데 더 효율적이고 우수한 고압 균질기(예를 들어, Niro Panda)이다. 고전단 균질기에는 일반적으로 회전형 회전자의 회전날개를 포함하는 혼합형 워크헤드(workhead) 및 회전자의 회전날개가 고정자 속에 위치한 다공형 고정자가 설치되어 있다. 고압 균질기는 일반적으로 최대 약 1500 바의 압력을 공급할 수 있는 펌프, 및 하나 또는 그 이상의 상호작용 챔버를 포함하며, 이러한 챔버에서 유체는 소량의 흐름을 통해 고압 하에서 통과하며 이러한 유체는 조절되는 유동 작용에 의해 고난류 및 고전단 조건에 놓이게 된다.

[0038] 그런 다음, 도 4 에 나타낸 바와 같이, 멸균된 당질코르티코스테로이드 현탁액을 재순환관(11)을 경유하여 제 2 용기(5)에 채워진 멸균수 또는 용액 형태의 멸균 부형제와 혼합시켜 희석된 멸균 당질코르티코스테로이드 현탁액을 형성하였다. 일반적으로, 당질코르티코스테로이드 현탁액을 약학적으로 적합한 농도까지 멸균수 또는 멸균 부형액으로 희석하였다. 바람직하게는 약 45 분 동안 재순환을 수행하였다. 희석된 당질코르티코스테로이드 현탁액은 충전에 사용되기 전까지 제 2 용기(5)에 저장된다. 도 5 에 나타낸 바와 같이, 현탁액 내의 유효성분을 유지하기 위해 보관하는 동안 현탁액을 제 2 용기(5)와 BFS 장치(13) 사이의 재순환관(12)을 통해 계속 순환시켰다. BFS 장치는 본 분야에 널리 공지된 것으로서 로멜락 블로우 필 셀(Rommelag Blow Fill Seal) 3012, 305 및 4010 장치와 와일러(Weiler) 엔지니어링 ASEP-TECH 블로우 필 셀 624, 628 및 640 장치를 그 예로 들 수 있다.

[0039] 충전시키기 전에, BFS 장치(13)를 예를 들어, 약 122 °C 내지 약 138 °C 의 온도에서 증기를 사용하여 30 분 이상 멸균시켰다. BFS 장치(13)는 약학적으로 용인가능한 모든 1 차 용기 재료를

사용할 수 있다. 또한 고밀도 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리 염화비닐이나 폴리에틸렌 테레프탈레이트도 사용할 수 있으나, BFS 장치(13) 상에 상기 1 차 용기/폐쇄 시스템을 형성하기 위해서는 일반적으로 저밀도 폴리에틸렌 과립을 사용한다. 이들 재료의 배합물도 사용할 수 있다.

BFS 장치(13)는 각각의 장치 충전 사이클용 충전 헤드에 상부가 개방된 유닛이 존재하도록 구성되어 있다. 정확한 측정량의 현탁액을 충전침(filling needle)을 통해 전달하는 시간/압력/투입량 단위를 통해 멸균 당질코르티코스테로이드 현탁액을 상기 구성된 유닛에 충전시켰다. 충전시킨 다음 충전침을 제거하고 주형의 헤드부를 단아 상기 유닛들을 완전하게 밀폐시켰다. 충전된 유닛을 BFS 장치(13)로부터 제거하였다.

[0040] "멸균" 은 치료학적으로 용인가능한 당질코르티코스테로이드 및/또는 약학적 제형을 제공할 수 있는 산물 또는 조성물이 미국 약전 27/NF22(2004) 또는 기타 관할 규정에 따른 멸균치 기준에 부합된다는 것을 의미한다.

[0041] 본원에 사용된 용어 "약" 은 대략, 그 정도의 범위, 개략적으로 또는 그에 가까운 범위를 의미한다. 용어 "약" 이 수치적 범위와 함께 사용되는 경우, 이는 기재되어 있는 수치값의 상한 또는 하한을 연장시킴으로써 범위를 변경시킬 수 있다. 일반적으로, 본원에 사용된 용어 "약" 은 수치값을 대체로 명시된 값의 20 % 초과 및 미만으로 수정할 수 있다.

[0042] 본원에 사용된 바와 같이, 변수의 수치 범위를 인용하는 것은 본 발명이 상기 범위 내에 있는 임의의 값에 상당하는 변수를 사용하여 실현될 수 있음을 설명하기 위한 것이다. 따라서, 본질적으로 불연속적인 변수에 있어서, 이 변수는 수치 범위의 끝점을 포함하는 이 범위 안의 모든 정수값에 해당할 수 있다. 마찬가지로, 본질적으로 연속적인 변수에 있어서, 이 변수는 수치 범위의 끝점을 포함하는 이 범위 안의 모든 실수값에 해당할 수 있다. 한가지 예로서, 0 내지 2 의 범위를 가진 변수는 불연속적인 경우 0, 1 또는 2 이고, 연속적인 경우에는 0.0, 0.1, 0.01, 0.001 또는 다른 모든 실수의 값이 될 수 있다.

[0043] 본 발명의 방법 및 조성물은 본 발명의 방법이 가진 장점을 경험할 수 있는 모든 포유동물에 사용하려고 의도된 것이다. 이러한 포유동물 중에서 가장 중요한 대상은 사람이지만, 특별히 이에 한정되지는 않으며 수의학적 용도로 사용할 수도 있다. 따라서, 본 발명에 따르면 "포유동물" 또는 "필요로 하는 포유동물" 은 사람 및 사람을 제외한 포유동물, 특히 한정되지는 않지만 고양이, 개 및 말을 포함하는 가축을 포함한다.

[0044] 본 발명의 또다른 양상은 상술한 바와 같은 본 발명의 첫 번째 양상에서의 제조방법에 따라 제조된 멸균 당질코르티코스테로이드의 현탁액 조성물을 제공한다. 몇몇 실시형태에서, 조성물은 포유동물 치료대상의 알려지 및/또는 염증성 증상의 징후를 치료하거나 완화시키기 위한 약학적 조성물이다. 이러한 실시형태에서, 조성물은 약학적으로 용인가능한 부형제 내의 치료학적 유효량의 멸균된 불안정한 당질코르티코스테로이드를 포함한다.

[0045] 용어 "치료학적 유효량" 은 치료학적 결과를 달성하기에 효과적인 투여량으로 치료하는 것을 의미한다. 또한, 본 분야의 숙련자들은 정밀하게 조정하고/조정하거나 하나보다 많은 본 발명의 화합물을 투여하거나, 또는 다른 화합물과 함께 본 발명의 화합물을 투여함으로써 본 발명의 화합물의 치료학적 유효량을 감소시키거나 증가시킬 수 있다. 따라서, 본 발명은 주어진 포유동물에 특이적인 특정의 요건에 따라 투여/치료 방식을 조정하는 방법을 제공한다.

[0046] 다른 실시형태는 제 2 유효성분과 배합된 당질코르티코스테로이드를 제공하는 조성물에 관한 것이다.

몇몇 실시형태에서, 제 2 유효성분은 알부테롤, 이프라트로피움 브로마이드, 크로몰린, 포르모테롤, 티오토로피움, 옥시트로피움 및 아젤라스틴 중에서 선택될 수 있다.

[0047] 이러한 양상의 또다른 실시형태에서, 본 발명의 조성물을 경구, 흡입, 직장, 눈[유리체 (intravitreal) 또는 전방(intracameral)을 포함], 비강, 국소[협측(buccal) 및 설하(sublingual)를 포함], 질내, 또는 비경구(피하, 근육내, 정맥내, 피내 및 기관내를 포함) 투여하기에 적합하게 제형화시켰다. 바람직하게, 조성물을 흡입시키기 위해 제형화시켰으며, 이 경우에 당질코르티코스테로이드의 입자크기는 Dv100 이 20 μm 미만, Dv90 이 10 μm 미만 및 Dv50 이 5 μm 미만이 되도록 하는 것이 바람직하며, 이때 Dvn 은 n 번째 퍼센타일(percentile : 계측치를 작은 쪽에서부터 세어 몇 % 째의 값이 어느 정도인지를 나타내는 통계적 표시법)에서의 부피 직경을 나타낸다. 부피 직경은 본 분야에서 공지된 용어이며 입자가 부피를 갖는 경우에 이는 구의 직경을 나타낸다. 입자크기는 하기의 실시예에 기재된 바와 같이 레이저 회절법과 같은 표준기술에 따라 측정될 수 있다. 이러한 입자크기는 본원에 기재한 가열 멸균 조건을 적용하여 얻을 수 있다.

[0048] 본 발명에 따른 조성물로 구성된 제형은 단위 약제학적 제형으로 편리하게 제공될 수 있으며 일반적인 약학적 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 기술은 본 발명의 화합물과 희석제나 부형제와 같은 약학적으로 용인가능한 담체를 배합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 유효성분과 액상의 담체, 미세하게 분쇄된 고형의 담체 또는 둘 다를 균일하게 직접적으로 배합한 다음에 필요에 따라 생성물을 성형함으로써 조성물을 제조하였다.

[0049] 본 발명에 따라 제조된 멸균 당질코르티코스테로이드를 선택적으로 약학적으로 용인가능한 부형제 내에서 희석제 및 보형약을 포함하는 널리 공지된 약학적으로 용인가능한 담체와 함께 제형화시켰다 (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Ed., Gennaro, Mack Publishing Co., Easton, PA 1990 및 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott, Williams & Wilkins, 1995). 본 발명의 이러한 양상에 따른 조성물을 제조할 때 사용되는 약학적으로 용인가능한 담체/부형제의 종류는 포유류에 조성물을 투여하는 방법에 따라 다양할 수 있다. 일반적으로, 약학적으로 용인가능한 담체는 생리학적으로 불활성이며 비독성이다. 본 발명에 따른 조성물의 제형은 치료될 징후/증상의 치료에 유용한 1 종 이상의 약리학적 유효성분을 함유할 수 있다.

[0050] 또다른 양상에서, 본 발명은 포유류 치료대상의 알러지 및/또는 염증성 증상의 징후를 치료하거나 완화시키기 위해 본 발명의 조성물을 사용하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은 약학적으로 용인가능한 부형제에 용해시킨 치료학적 유효량의 불안정한 당질코르티코스테로이드를 투여하는 방법을 포함한다. 이러한 양상의 다양한 실시형태에서, 치료학적 유효량의 당질코르티코스테로이드를 단독으로 또는 제 2 유효성분과 배합하여 경구, 흡입, 직장, 눈, 질내, 또는 비경구적으로 투여하였다. 몇몇 실시형태에서, 당질코르티코스테로이드는 부데소니드이며, 또다른 실시형태에서 당질코르티코스테로이드는 베클로메타손이다.

[0051] 본 발명은 알러지 및/또는 염증성 증상의 치료에 사용하기 위한 멸균 당질코르티코스테로이드, 바람직하게는 항염증성 당질코르티코스테로이드를 추가로 제공한다. 치료될 알러지 및/또는 염증성 증상은 하나의 해부학적 부위, 예를 들어 코나 폐에 국한될 필요는 없으며, 본 발명의 조성물을 치료 부위에 적절한 투여 형태로 제형화시켰다. 알러지 및/또는 염증성 증상은 접촉성 피부염, 천식, 비염 또는 만성 폐쇄성 폐질환을 포함하지만 이로 제한되지 않는다. 본 발명은 또한 알러지 및/또는 염증성 증상의 치료에 사용될 의약품(바람직하게는 멸균 의약품)의 제조에 있어서 멸균 당질코르티코스테로이드 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

[0052] 다음의 실시예는 본 발명의 특정 실시형태를 예시하기 위한 의도이지만, 이로 인하여 본 발명을 제한하지 않는다. 본 분야의 숙련자는 단지 일반적인 실험을 사용하여 본 발명에 기재된 특정 물질과 방법에 대한 수많은 등가물을 인지할 수 있거나 확인할 수 있다.

실시예

[0053] **실시예 1 내지 3 : 부테소니드의 가열 멸균**

[0054] 멸균 부테소니드 현탁액이 들어있는 3 개의 배치를 준비하였다. 실시예 1(출원인의 배치 W1571 1)은 0.125 mg/ml 의 부테소니드를 포함하고, 실시예 2(출원인의 배치 W15641)는 0.25 mg/ml 의 부테소니드를 포함하며, 실시예 3(출원인의 배치 Z00581)은 0.5 mg/ml 의 부테소니드를 포함한다.

[0055] 500 L 의 스테레스강 혼합 용기를 고온의 주사용 증류수(WFI)로 세척한 후 증기로 위생처리하였다. 25 °C 에서 WFI 를 용기에 담았다. 용기에 다음의 순서대로 부형제를 충전시켰다 : 첨가용 호퍼로부터 염화나트륨 USP, 시트르산 모노수화물 USP, 시트르산삼나트륨 이수화물 USP, 에데트산나트륨 이수화물 USP 및 폴리소르베이트 80 USP. 실시예 1 및 3 에서는 80 g 의 폴리소르베이트 80 을 이 단계에서 첨가하였다. 실시예 2 에서는 30 g 의 폴리소르베이트 80 을 이 단계에서 첨가하였다. 각 성분의 양을 표 1 에 나타내었다. 그 다음에 용액을 완전히 용해시키기 위해 혼합기와 스테레스강관을 통해 10 분간 재순환시켰다. 순환시키는 동안 첨가용 호퍼를 순환액으로 세척하였다.

표 1

전체 배치에 들어가는 재료

	실시예 1	실시예 2	실시예 3
주사용 증류수	500 kg	250 kg	500 kg
염화나트륨	4250 g	2125 g	4250 g
시트르산 모노수화물	155 g	77.5 g	155 g
시트르산삼나트륨 이수화물	250 g	125 g	250 g
에데트산나트륨 이수화물	50 g	25 g	50 g
폴리소르베이트 80	100 g	50 g	100 g

[0056] 스테레스강 500 L 부형제 용기와 스테레스강 4 L 농축물 용기를 세척하고 고온의 WFI 를 사용하여 멸균시킨 다음에 증기를 사용하여 멸균시켰다.

[0058] 부형제 용기와 농축물 용기에 멸균용 필터(0.1 μm 플루오로다인 PVDF 필터, PALL 유립 리미티드)를 거쳐 통과시킨 부형액을 충전시켰다. 농축물 용기를 분리하고 추가로 20 g 의 폴리소르베이트 80 을 첨가하였다. 농축된 현탁액의 조성을 표 2 에 나타내었다.

표 2

약물의 농축물에서의 재료(가열 멸균시킨 배치의 일부)

	실시에 1	실시에 2	실시에 3
주사용 증류수	4 kg	4 kg	4 kg
부데소니드	66.7 g	64.1 g	251.2 g
염화나트륨	34 g	34 g	34 g
시트르산 모노수화물	1.24 g	1.24 g	1.24 g
시트르산삼나트륨 이수화물	2 g	2 g	2 g
에데트산나트륨 이수화물	0.4 g	0.4 g	0.4 g
폴리소르베이트 80	20.64 g	20.48 g	20.64 g

[0059]

[0060]

농축된 현탁액을 표 3 에 기재된 조건 하에서 멸균시켰다. 멸균시키기 전, 멸균시키는 동안 및 멸균시킨 후에, 농축된 현탁액을 스텐레스강 재순환관을 경유하여 실베르손 150 L 균질기를 통해 재순환시켰다.

표 3

멸균 조건

	실시에 1	실시에 2	실시에 3
온도	126 - 129°C	124 - 129°C	124 - 132°C
시간	32분	32분	32분

[0061]

[0062]

회석된 멸균 부데소니드 현탁액을 형성하기 위해, 멸균 당질코르티코스테로이드 현탁액을 부형제 용기에 들어있는 용액 형태의 멸균 부형제와 혼합하였다. 최종 생성물의 농도는 실시예 1 의 현탁액에서 0.125 mg/ml 이고, 실시예 2 의 현탁액에서 0.25 mg/ml 이며, 실시예 3 의 현탁액에서 0.5 mg/ml 이다.

[0063]

HPLC 를 사용하여 현탁액 시료를 관련된 물질/불순물에 대하여 분석하였으며 그 결과를 표 4 에 나타내었다. 현탁액의 분석에서 불순물은 약학적으로 용인가능한 수준으로 검출되었다.

표 4

멸균 후 관련된 물질/불순물(부데소니드의 양에 기초한 wt%)

	실시에 1	실시에 2	실시에 3
21-데히드로-부데소니드	0.11	0.11	0.08
데소나이드	ND	ND	ND
16 α -히드록시프레디니솔론	<0.05	ND	ND
부데소니드 1,2 디히드로	ND	ND	ND
22-메틸 동족체	ND	ND	<0.05
D-호모부데소니드	ND	ND	<0.05
14,15-데히드로부데소니드	ND	ND	ND
S-11-케토 부데소니드	<0.05	<0.05	<0.05
R-11-케토 부데소니드	<0.05	<0.05	<0.05
S-21-아세테이트 부데소니드	ND	ND	ND
R-21-아세테이트 부데소니드	ND	ND	ND
각각의 미지의 물질의 최대함량	<0.05	<0.05	<0.05
불순물의 총량	0.11	0.11	0.08

[0064]

[ND = 검출되지 않음, <0.05 = 측정가능한 수치 미만의 양으로 검출됨(Reporting Level)]

[0065] 회석된 현탁액을 로벨렉 3012 BFS 장치를 통해 계속 순환시키고 저밀도 폴리에틸렌을 사용하여 용기 내에 포장하였다.

[0066] 현탁액 시료를 멜번 마스터사이저 S(Malvern Mastersizer S)를 사용한 레이저광 회절법에 따라 입자크기 분포에 대하여 분석하였다. 고려된 변수는 각각 Dv10, Dv50 및 Dv90 으로 나타낸, 입자의 10 번째, 50 번째 및 90 번째 퍼센타일의 μm 단위 부피 직경이며, 이는 입자가 구와 동등한 기하학적 형태를 갖는다는 가정 하에 측정하였다. 그 결과를 표 5 에 나타내었다.

표 5

멸균 후의 입자 크기 분포

	실시에 1	실시에 2	실시에 3
Dv10	0.6	0.6	0.7
Dv50	2.3	2.5	2.7
Dv90	4.7	5.4	5.6

[0067]

[0068] 수득한 입자크기 분포는 흡입용 제품을 효과적으로 수송하기에 필요하다고 판단되는 범위 내에 있다.

[0069] 배치에 대해 멸균성 시험을 하였고 이는 Ph. Eur. 및 USP 의 멸균성 관련 요구사항을 준수하였다.

실시에 4 및 5 : BDP 의 가열 멸균

[0070] 멸균 BDP 현탁액(베클로메타손 디프로피오네이트)이 들어있는 2 개의 배치를 준비하였다. 실시에 4(출원인의 배치 W16531) 및 실시에 5(출원인의 배치 W17211) 둘 다는 0.4 mg/ml 의 BDP 를 포함한다.

[0072] 500 L 의 스텐레스강 혼합 용기를 고온의 주사용 증류수(WFI)로 세척한 후 증기로 위생처리하였다. 25 °C 에서 WFI 를 용기에 담았다. 용기에 다음의 순서대로 부형제를 충전시켰다 : 첨가용 호퍼로부터 염화나트륨 EP, 폴리소르베이트 20 EP 및 스펠 20 EP. 실시에 4 에서는 400 g 의 폴리소르베이트 20 을 이 단계에서 첨가하였다. 실시에 5 에서는 475 g 의 폴리소르베이트 20 및 95 g 의 스펠 20 을 이 단계에서 첨가하였다. 각 성분의 양을 표 6 에 나타내었다. 그 다음에 용액을 완전히 용해시키기 위해 혼합기와 스텐레스강관을 통해 10 분간 재순환시켰다. 순환시키는 동안 첨가용 호퍼를 순환액으로 세척하였다.

표 6

전체 배치에 들어가는 재료

	실시에 4	실시에 5
주사용 증류수	500 kg	500 kg
염화나트륨	4500 g	4500 g
폴리소르베이트 20	500 g	500 g
스펠 20	100 g	100 g

[0073]

[0074] 스텐레스강 500 L 부형제 용기와 스텐레스강 4 L 농축물 용기를 세척하고 고온의 WFI 를 사용하여 멸균 시킨 다음에 증기를 사용하여 멸균시켰다.

[0075] 부형제 용기와 농축물 용기에 멸균용 필터(실시에 4 - 0.1 μm 플루오로다인 PVDF 필터, PALL 유립 리미티드 ; 실시에 5 - 0.2 μm 플루오로다인 PVDF 필터, PALL 유립 리미티드)를 거쳐 통과시킨 부형액을 충전 시켰다. 농축물 용기를 분리하고 추가로 폴리소르베이트 20(실시에 4 에서 100 g, 실시에 5 에서 25 g) 및 스펠 20(실시에 4 에서 100 g, 실시에 5 에서 5 g)을 첨가하였다. 농축된 현탁액의 조성을 표 7 에 나타내었다.

표 7

약물의 농축물에서의 재료(가열 멸균시킨 배치의 일부)

	실시에 4	실시에 5
주사용 증류수	4 kg	4 kg
BDP	206 g	210 g
염화나트륨	36 g	36 g
폴리소르베이트 20	103.2 g	28.8 g
스판 20	100 g	5.8 g

[0076]

[0077] 농축된 현탁액을 표 8 에 기재된 조건 하에서 멸균시켰다. 멸균시키기 전 및 멸균시키는 동안에, 농축된 현탁액을 스텐레스강 재순환관을 경유하여 로브(lobe) 펌프를 통해 재순환시켰다. 멸균시킨 후에, 농축된 현탁액을 상기 로브 펌프 및 스텐레스강 재순환관을 경유하여 균질기를 통해 재순환시켰다.

표 8

멸균 조건

	실시에 4	실시에 5
온도	124 - 132°C	124 - 132°C
시간	32 분	32 분

[0078]

[0079] 희석된 멸균 BDP 현탁액을 형성하기 위해, 멸균 당질코르티코스테로이드 현탁액을 부형제 용기에 들어 있는 용액 형태의 멸균 부형제와 혼합하였다. 최종 생성물의 농도는 실시에 4 및 실시에 5 의 현탁액 둘 다에서 0.4 mg/ml 이다.

[0080] HPLC 를 사용하여 현탁액 시료를 관련된 물질/불순물에 대하여 분석하였고 그 결과를 표 9 에 나타내었다. 현탁액의 분석에서 불순물은 약학적으로 용인가능한 수준으로 검출되었다.

표 9

멸균 후 관련된 물질/불순물(BDP의 양에 기초한 wt%)

	실시에 4	실시에 5
베클로메타손	ND	ND
베클로메타손 17 프로피오네이트	0.05	ND
베클로메타손 21 프로피오네이트	ND	ND
베클로메타손 21 아세테이트 21 프로피오네이트	ND	ND
베클로메타손 디프로피오네이트 9 β , 11 에폭시 유사체 β	0.60	0.12
베클로메타손 디프로피오네이트 9 브로모 유사체	ND	ND
베클로메타손 디프로피오네이트 89, 11 유사체	ND	ND
베클로메타손 디프로피오네이트 21 부티레이트	ND	ND
베클로메타손 디프로피오네이트 6 α 클로로	ND	ND
베클로메타손 디프로피오네이트 6 α 브로모	ND	ND
각각의 미지의 물질의 최대함량	0.12	0.08
불순물의 총량	0.89	0.20

(ND = 검출되지 않음)

[0081]

[0082]

회석된 현탁액을 BFS 장치를 통해 계속 순환시키고 저밀도 폴리에틸렌을 사용하여 용기 내에 포장하였다.

[0083]

현탁액 시료를 멜번 마스터사이저 S 를 사용한 레이저광 회절법에 따라 입자크기 분포에 대하여 분석하였다. 고려된 변수는 각각 Dv10, Dv50 및 Dv90 으로 나타낸, 입자의 10 번째, 50 번째 및 90 번째 퍼센타일의 μm 단위 부피 직경이며, 이는 입자가 구와 동등한 기하학적 형태를 갖는다는 가정 하에 측정하였다. 그 결과를 표 10 에 나타내었다.

표 10

멸균 후의 입자 크기 분포

	실시에 4	실시에 5
Dv10	0.4	0.4
Dv50	1.4	1.5
Dv90	3.6	3.6

[0084]

[0085]

수득한 입자크기 분포는 흡입용 제품을 효과적으로 수송하기에 필요하다고 판단되는 범위 내에 있다.

[0086]

배치에 대해 멸균성 시험을 하였고 이는 Ph. Eur.의 멸균성 관련 요구사항을 준수하였다.

도면의 간단한 설명

[0015]

도 1 은 본 발명에 따른 당질코르티코스테로이드 현탁액 멸균에 사용되는 장치를 나타낸 것이다.

[0016]

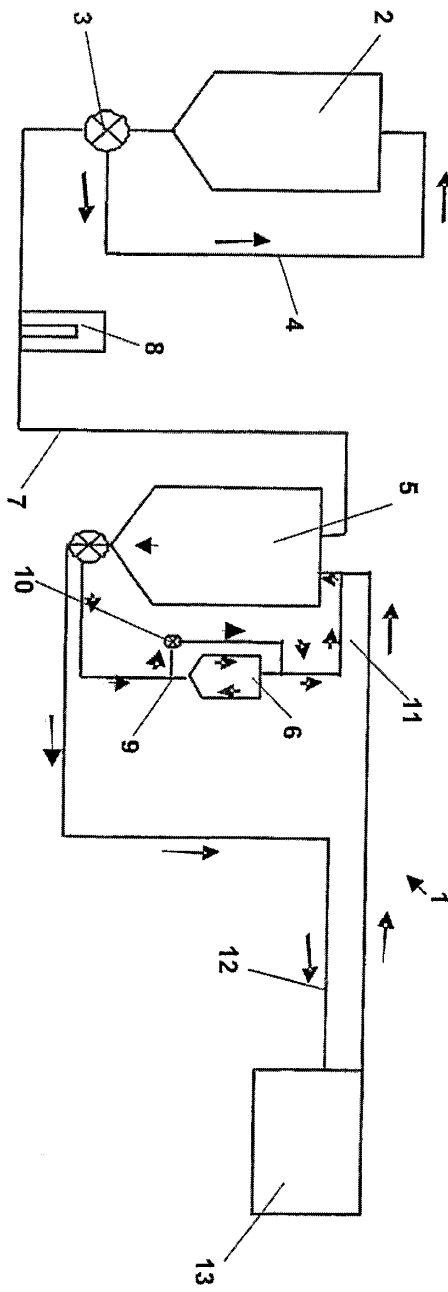
도 2 는 도 1 에 나타낸 장치를 사용하여 당질코르티코스테로이드 현탁액을 멸균시키는 방법을 나타내는 순서도를 나타낸 것이다.

[0017]

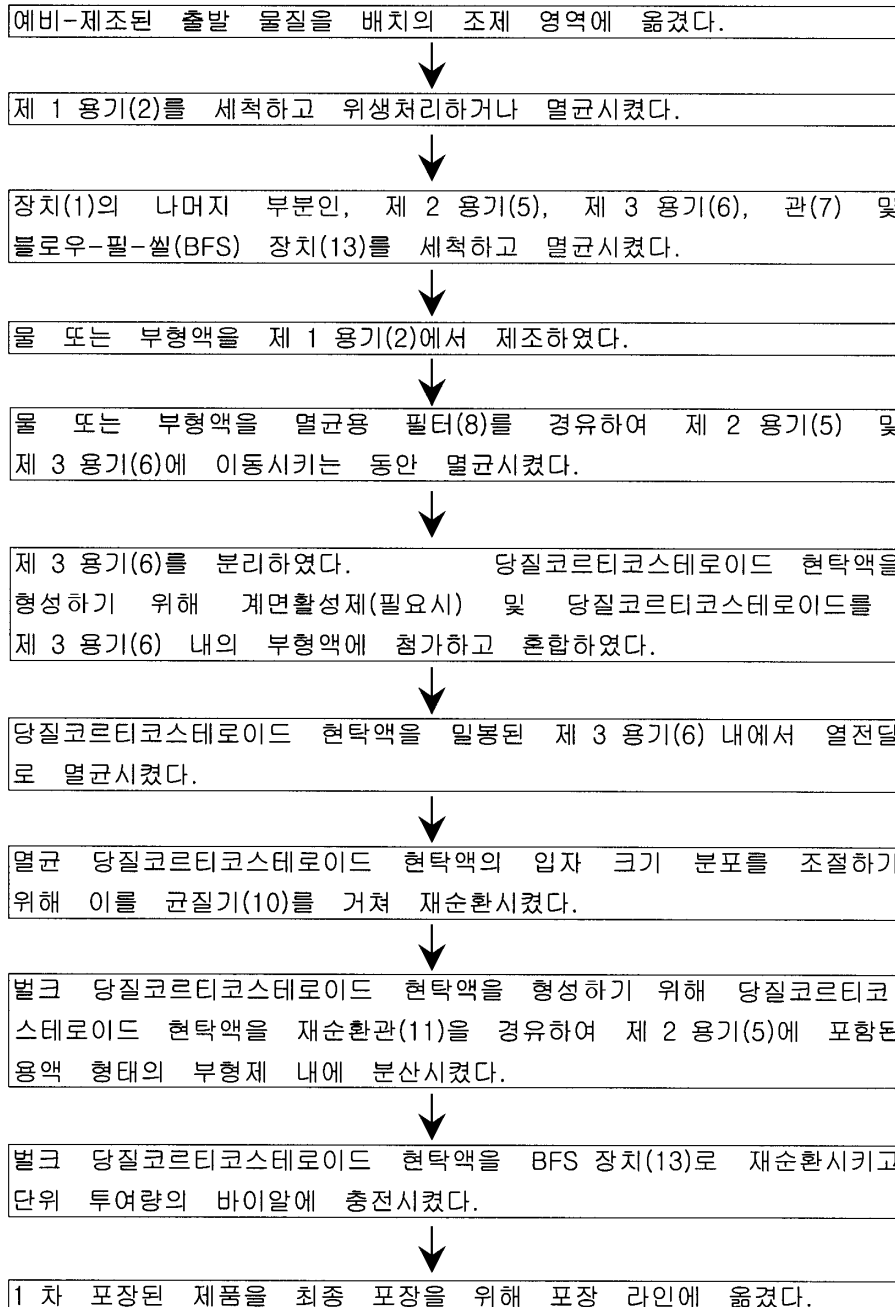
도 3 내지 도 5 는 도 1 에 나타낸 장치의 각 부분을 나타낸 것이다.

도면

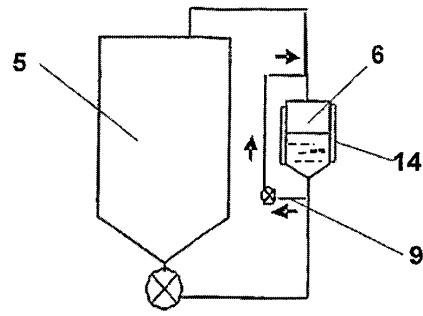
도면1



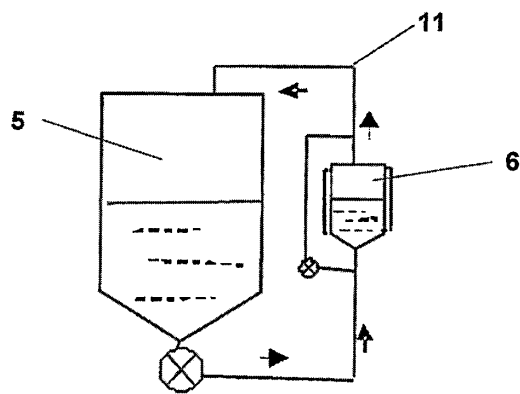
도면2



도면3



도면4



도면5

