



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년02월22일
(11) 등록번호 10-1015718
(24) 등록일자 2011년02월10일

(51) Int. Cl.

A61K 9/08 (2006.01) A61K 47/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-7005455

(22) 출원일자(국제출원일자) 2004년09월17일

심사청구일자 2008년01월11일

(85) 번역문제출일자 2006년03월17일

(65) 공개번호 10-2006-0087568

(43) 공개일자 2006년08월02일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2004/010470

(87) 국제공개번호 WO 2005/025551

국제공개일자 2005년03월24일

(30) 우선권주장

60/504,402 2003년09월18일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02002022136 A1*

W02002087592 A1*

W02002089768 A1*

International Journal of Pharmaceutics.

241(1), 65-71, (2002.)*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

노파르티스 아게

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자

글라우쉬, 알렉산드라

독일 79576 바일 압 라인 슈체커스트라쎄 20

뢰플러, 볼프

독일 79110 프라이부르크 하우리베크 5

지그, 유에르겐

독일 79540 로에라흐 카를-아르체트-베크 25

(74) 대리인

장수길, 김영

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 이민정

(54) 비스포스포네이트를 포함하는 제약 제품

(57) 요약

본 발명은 비스포스포네이트 치료가 필요한 환자에게 비스포스포네이트를 투여하기 위한 것으로, 비스포스포네이트 용액을 함유하는 용기를 포함하며, 여기서 용기의 적어도 내부 표면은 플라스틱 물질을 포함하고, 용기는 가열 멸균가능한, 즉시 사용가능 주입 용액제 형태인 제약 제품에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

줄레드론산 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 용액을 함유하는 용기를 포함하고, 100 ml의 용적을 갖는 단위 투여량의 즉시 사용가능 용액제 형태인 제약 제품이며, 여기서 용기의 적어도 내부 표면은 사이클로올레핀 폴리머인 플라스틱 물질을 포함하고, 충전된 용기는 가열 멸균가능하며, 단위 투여량은 줄레드론산 또는 그의 약학적으로 허용되는 염 4 내지 5 mg을 포함하는 것인 제약 제품.

청구항 2

제1항에 있어서, 유기 염기 완충제를 포함하는 제품.

청구항 3

제2항에 있어서, 유기 염기를 사용하여 pH 5.5-8.0의 생리적으로 허용되는 pH 값으로 조정된 제품.

청구항 4

제3항에 있어서, pH 값이 6.5인 제품.

청구항 5

제2항에 있어서, 유기 염기가 나트륨 시트레이트인 제품.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 만니톨, 1,2-프로필렌 글리콜, 글리세롤 및 소르비톨로 이루어진 군에서 선택된 비이온성 등장화제를 포함하는 제품.

청구항 7

제1항에 있어서, 용기가 예비충전가능한 플라스틱 시린지인 제품.

청구항 8

제1항 내지 제5항 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 플라스틱 물질이 투명한 것인 제품.

청구항 9

제1항에 있어서, 용기가 주입 백인 제품.

청구항 10

제9항에 있어서, 주입 백이 폴리프로필렌으로 제조된 것이거나, 또는 제품 접촉면에 폴리프로필렌 또는 폴리에틸렌을 갖는 다중층 백인 제품.

청구항 11

적어도 내부 표면이 사이클로올레핀 폴리머인 투명한 플라스틱 물질을 포함하는 용기에 줄레드론산 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 용액을 제공하고, 상기 용기를 가열 멸균하는 것인, 줄레드론산 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 용액을 함유하는 용기를 포함하고, 100 ml 단위 투여량의 즉시 사용가능 용액제 형태인 제약 제품의 제조 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 용기를 말기에 가열 멸균하는 것인 방법.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 가열 멸균을 적어도 110℃ 내지 130℃의 온도에서 수행하는 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 가열 평균 시간이 15분 내지 3시간인 방법.

청구항 15

제11항 또는 제12항에 있어서, 용기를 졸레드론산 또는 그의 약학적으로 허용되는 염의 용액으로 충전시키기 전에 가압 하에서 물로 세척함으로써 발열물질을 제거하는 방법.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

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

명세서

- [0001] 본 발명은 제약 제품 및 그들의 제조 방법, 특히 비스포스포네이트를 포함하는 제약 제품, 및 이러한 비스포스포네이트 제품을 제조하는 방법에 관한 것이다.
- [0002] 비스포스포네이트는 과도하거나 부적절한 골흡수를 포함하는 다양한 양성 및 악성 질병 모두에서 파골세포 활성을 억제하기 위해서 광범하게 사용된다. 이들 피로포스페이트 동족체는 골격 관련된 상황의 발생을 감소시킬 뿐만 아니라, 이들은 또한 환자에게 임상적인 이점을 제공하고 생존을 개선시킨다. 비스포스포네이트는 생체 내에서 골흡수를 방지할 수 있으며; 비스포스포네이트의 치료학적 효능은 골다공증, 골감소증, 뼈의 파제트병, 종양-유도된 고칼슘혈증 (TIH), 및 더욱 최근에는 골전이 (bone metastases; BM) 및 다발성 골수종 (multiple myeloma: MM)의 치료에서 입증되었다 (참조: Fleisch H 1997 Bisphosphonates clinical, In Bisphosphonates in Bone Diseases. From the Laboratory to the Patient. Eds: The Parthenon Publishing Group, New York/London pp 68-163).
- [0003] 예를 들어, TIH, BM 및 MM의 치료를 위한 통상적인 비스포스포네이트 투여 형태는 정맥내 주입 용액제이다. 그러나, 비스포스포네이트 용액은 비록 본질적으로 안정하지만, 2가 및 다가 양이온, 특히 유리 내에 존재하는 칼

습, 바륨, 마그네슘, 알루미늄, 붕소 및 실리콘과 반응하여 불용성 침전물을 형성시키고, 이것은 혼탁 및 효력의 상실가능성을 야기하고, 이들은 어떤 것도 제약 제품 내에서 허용될 수 없다. 또한, 이러한 침전물은 혈관의 봉쇄를 유도할 수 있으며, 이렇게 하여 약물처리의 심각한 합병증으로서 혈전증을 야기할 수 있다. 따라서, 표준 유리 바이알 내의 비스포스포네이트 용액 제제의 장기간 저장은 가수분해 내성 클래스 I 품질인 경우에도 불가능하다. 또한, 양이온의 침출은 습식 가열 멸균의 상승된 온도조건 하에서는 가속화되기 때문에, 유리 제품 내의 이러한 용액은 말기에 습식 가열 멸균될 수 없으며, 반드시 무균적으로 충전되어야 한다. 비경구 송달에 허용되는 pH 값에서는 상당량의 이온이 시판품으로 이용할 수 있는 유리 용기로부터 침출되는 것으로 나타났다 (Farm. Vestnik. Vol 54, p. 331 (2003)). 따라서, 유리 제품 내에서 용액의 단기간 저장을 위해서는, 비록 그들의 높은 화학적 안정성의 관점에서 비스포스포네이트 용액의 가열 멸균이 본질적으로 가능하더라도, 용액을 무균적으로 충전하는 것이 필수적일 수 있다. 이러한 무균적 충전은 문헌 (문헌 번호 CPMP/QWP/054/98 corr., "Decision trees for the selection of sterilisation methods" issued by the European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMEA))에 개략적으로 나타낸 바와 같은 현재 허용되는 가공 기준에 부합하지 않는다. 동일한 문헌에는 또한, "부적절한 열-불안정성 포장 재료의 사용은 그 자체로는 무균적 가공의 채택에 대한 유일한 이유가 될 수는 없다"고 기술되어 있다.

[0004] 따라서, 정맥내 주입을 위한 비스포스포네이트 제품은 일반적으로, 생리적으로 허용되는 pH에서 보존되지 않은 비스포스포네이트 용액과 비교하였을 때, 미생물 성장 촉진특성을 나타내지 않는 고체 동결건조물의 형태로 제공된다. 동결건조물은 사용하기 직전에 주사용수 또는 그 밖의 다른 수성 용매, 예를 들어, 아레디아 (Aredia™) 및 조메타 (Zometa™)를 사용하여 주입 용액제로 제조된다. 2가 및 다가 양이온에 의해서 형성된 침전물의 낮은 용해도에 비추어서, 시판품으로 이용가능한 모든 등급의 염화나트륨 및 식염수 용액에 존재하는 낮은 레벨의 알칼리 토금속 불순물조차도 농축된 비스포스포산 용액을 희석할 때에 이러한 침전물의 형성을 일으킬 수 있다.

[0005] 최근에, (a) 5 내지 8 사이의 pH를 가지며; (b) 유기 완충제 및 폴리에틸렌 글리콜이 존재하지 않는 용액 중의 디스포스포네이트를 함유하는 용기를 포함하는 제약 제품을 제공하도록 제안되었으며 (WO 02/22136, F.H. Faulding & Co. Ltd.), 여기서 용기는 용액과 접촉하는 표면을 용액에 의해서 불순물이 유리로부터 침출되는 것으로부터 보호되도록 전-처리한 유리 용기이거나, 또는 용기는 폴리에틸렌, 폴리프로필렌 및 폴리메틸펜텐과 같은 비-유리 물질로부터 제조된 적어도 하나의 성분으로 구성된다. 그러나, WO 02/22136은 제품을 어떻게 또는 언제 멸균하여야 하는지, 또는 멸균하는지 안하는지에 대해서는 어떠한 교시도 포함하고 있지 않다. 또한, 이 문헌은 예를 들어, 졸레드론산과 같은 고효능의 저투여량 비스포스포네이트가 제제화되는 경우에 장시간에 걸쳐서 어떻게 pH 값을 안정하게 유지하는지에 대한 지침도 제시하지 않고 있다.

[0006] 본 발명에 이르러서, 폴리머 물질을 포함하며 비스포스포네이트 용액과 화학적으로 반응하지 않고, 편리하게는 말기에 멸균될 수 있는 용기 내에서 장기간 저장하기 위해서 비스포스포네이트 용액을 제제화할 수 있음을 밝혀 내었다.

[0007] 따라서, 본 발명은 비스포스포네이트 용액을 함유하는 용기 (여기서, 용기의 적어도 내부 표면은 플라스틱 물질을 포함하며, 가열 멸균할 수 있다)를 포함하는 즉시 사용가능 (ready-to-use) 비스포스포네이트 제약 제품을 제공한다.

[0008] 본 발명의 제품은 유리하게는 사용하기 전에 동결건조물의 제조제를 필요로 하지 않는 비경구 투여용 용액 제품이다. 또한, 편리하게는 제품은 생산 중에, 용기 내에 있는 채로 가열 멸균, 바람직하게는 말기에 습식 가열 멸균 (예를 들어, 스팀에 의해서 이루어지며, 이렇게 하여 유리하게는 10^{-6} 이상의 무균성 보장 레벨 (Sterility Assurance Level)을 수득한다)될 수도 있다. 또한, 이들 즉시 사용가능 용액은 사용하기 전에 희석시킬 필요가 없다.

[0009] 본 발명의 제품은 경구로, 경피적으로, 또는 주사에 의해서, 예를 들어, 피하로, 동맥으로 또는 정맥내로 투여될 수 있다. 가장 바람직하게는, 본 발명의 제품은 정맥내 주입에 의해서 투여된다.

[0010] 본 발명의 제품은, 비스포스포네이트가 희석하지 않고 직접 투여하기에 적합한 농도로 존재하는 즉 사용가능 용액을 포함하며, 그 자체로서 "즉시 사용가능 용액"으로 불린다.

[0011] 바람직하게는, 즉시 사용가능 용액 제품은 단위 투여량의 즉시 사용가능 용액제 형태이며, 즉 1회 투여량 치료에 충분한 비스포스포네이트를 함유한다. 주입을 위한 이러한 단위 투여량의 즉시 사용가능 용액은 약 20 내지 약 500 ml의 범위, 통상적으로는 약 50 내지 약 250 ml, 바람직하게는 약 100 ml의 용적을 갖는다 (여기서, 이

러한 용액은 즉시 사용가능 용액을 환자에게 주입하는 경우에 용기 내에 잔류하는 액체를 조절하기 위하여 추가로 약 20 mL 이하, 예를 들어, 바람직하게는 약 2 mL를 포함할 수 있다).

[0012] 이러한 즉시 사용가능 용액은 유리하게는 염기를 사용하여 생리적으로 허용되는 pH 값으로 만든다. 양이온 착화 특성을 갖는 유기 염기에 의해서, 약물 성분과 사용된 부형제의 양이온성 불순물과의 침전물로 인한 약간의 혼탁을 피할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 또한, 수산화나트륨과 같은 강한 무기 염기와 비교하여, 비스포스포네이트 그 자체에 의해 동일 반응계에서, 목적하는 pH-값의 조절을 더 용이하게 할 수 있게 하며, 전체 저장 시간에 걸쳐서 pH 값의 최적 안정성을 보장하는 약한 완충 시스템이 형성되는 것으로 밝혀졌다. 용액의 pH는 바람직하게는 약 pH 4.5에서 약 pH 8의 범위, 더욱 바람직하게는 약 pH 5.5에서 약 pH 7.5의 범위, 예를 들어, 약 pH 6.5 또는 약 pH 6.8 또는 약 pH 7.2이다. 적합한 유기 염기의 예로는 아세트산, 시트르산, 락트산, 글루탐산, 타르타르산, 푸마르산, 말레산 또는 말산과 같은 유기산의 나트륨 또는 칼륨 염이 포함된다. 더 나아가, 아미노산의 염기성 형태, 예를 들어, 히스티딘 또는 아르기닌이 사용될 수도 있다. 적합한 무기 염기의 예는 인산나트륨 또는 칼륨, 탄산수소나트륨 또는 수산화나트륨이다. 또한, 상기 염기들의 혼합물, 또는 염기와 이들의 상응하는 산과의 혼합물이 사용될 수도 있다. 예를 들어, 제제는 산, 예를 들어, 염산과 함께 염기, 예를 들어, 나트륨 시트레이트를 포함할 수 있다. 그러나, 칼륨 염을 사용하는 경우에, 이러한 제제의 생리학적 관용도는 주의해서 평가되어야 하며, 대략 리터당 4 밀리-몰인 혈청 내의 칼륨의 생리학적 농도를 초과하지는 않을 것이 추천된다.

[0013] 이러한 즉시 사용가능 용액은 또한, 일반적으로 등장화제를 포함할 수도 있다. 바람직하게는, 용액의 장성은 약 250 mOsm/kg 내지 약 400 mOsm/kg, 더욱 바람직하게는 약 260 mOsm/kg 내지 약 350 mOsm/kg의 범위, 예를 들어, 약 300 mOsm/kg이다. 적합한 등장화제의 예는 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 에탄올, 사이클로헥스트린, 아미노산, 글루코즈, 프럭토즈, 만노즈, 만니톨, 사카로즈, 락토즈, 트레할로즈, 말토즈, 소르비톨을 포함하는 당 및 당 알콜, 염화나트륨, 질산나트륨, 염화칼륨, 우레아, 염화암모늄이 포함된다. 바람직하게는, 등장화제는 비이온성 등장화제, 더욱 바람직하게는 당, 에스테르, 알콜 또는 폴리올이다. 용액 전-농축물에서 사용하기에 특히 바람직한 등장화제는 만니톨, 1,2-프로필렌 글리콜, 글리세롤 및 소르비톨이며, 만니톨이 특히 바람직하다.

[0014] 본 발명에 따라 비이온성 등장화제의 사용은 예를 들어, 이온 크로마토그래피, 모세관 전기영동 및 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC)에 의해서, 용이하고 신뢰성 있는 분석을 허용하는 것으로 밝혀졌다. 이온쌍 시약 (예를 들어, 테트라헥실암모늄 하이드로젠 설페이트) 및 착화제 (예를 들어, 에틸렌디아민테트라아세트산, EDTA)를 사용한 역상 HPLC 및 UV 검출 모드에 의해서 매우 낮은 농도의 비스포스포네이트, 특히 잠재적인 부산물 및 분해산물을 신뢰성 있게 측정할 수 있는 것으로 밝혀졌다. 이러한 잠재적인 부산물 및 분해산물을 이들이 즉시 사용가능 용액 제품 내에 존재하는 저농도에서 검출할 수 있도록 하는 것이 매우 바람직하다. 유도체화 단계는 필요하지 않다. 본 발명의 즉시 사용가능 용액의 경우에는 0.04 µg/mL의 농도가 신뢰성 있게 정량화될 수 있다. 이것은 표시된 투여량과 관련하여 0.1%에 상응하는 것으로, 국제적 규제지침에 부합하도록 하기 위해서 달성되어야 하는 보고 한계 (reporting limit)이다.

[0015] 이에 대비해서, 통상적인 이온성 등장화제 중의 하나, 예를 들어, 염화나트륨이 사용되면, 이들은 잠재적인 부산물 및 분해산물이 신뢰성 있게 정량화될 수 없을 정도까지 크로마토그래피 측정을 저해한다.

[0016] 따라서, 특정의 구체예에서 본 발명은 i) 바람직하게는 유도체화 단계가 없이, 표기 투여량에 대해 0.1% 이상의 비스포스포네이트 및 그의 부산물 및 분해산물에 대한 정량 한계로 분석이 가능하고, ii) 바람직하게는 유도체화 단계가 없이, 표기 투여량에 대해 0.1% 이상의 정량 한계로 비스포스포네이트 및 그의 부산물 및 분해산물을 정량하기 위해 착화제, 예를 들어, EDTA를 사용한 역상 크로마토그래피에 의해 분석할 수 있는 상기 정의한 바와 같은 제품을 포함하며, 여기서 등장화제는 비이온성이다.

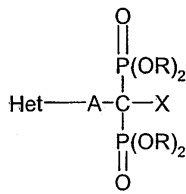
[0017] 따라서, 추가의 바람직한 구체예에서, 본 발명은 a) 단위 투여량의 비스포스포네이트, b) 유기 염기, 및 c) 비이온성 등장화제를 포함하는 즉시 사용가능 용액 형태의 비스포스포네이트 용액을 함유하는 용기 (여기서, 용기의 적어도 내부 표면은 투명한 플라스틱 물질을 포함하고, 충전된 용기는 말기에 가열 멸균가능하다)를 포함하는 제약 제품을 제공한다.

[0018] 즉시 사용가능 용액 제품은 주입 백으로, 예를 들어, 그 밖의 다른 치료학적 주입 제품의 주입을 위해서 통상적으로 사용되는 것으로서, 예를 들어, 폴리비닐 클로라이드, 폴리올레핀 코폴리머로 제조된 플라스틱 주입 백, 크리오백 (Cryovac™) M312 호일 (Seales Air Corporation), 박스터 인트라비아 (Baxter Intravia™), 및 비.브라운 (B.Braun) PAB (10%의 스티렌 에틸렌-부틸렌 스티렌 (SEBS) 열가소성 엘라스토머를 갖는 폴리프로필렌),

또는 유사한 주입 백으로 제공될 수 있다.

- [0019] 본 발명의 제품을 위한 용기는 투명한 플라스틱 내부 라이닝을 갖는 유리용기로 이루어질 수 있다. 그러나, 바람직하게는 용기는 플라스틱 물질로 만들어지며, 유리 셀을 포함하지 않는다. 사용될 수 있는 플라스틱 물질의 예로는 폴리설푼, 폴리카보네이트, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌 (LDPE 또는 HDPE), 에틸렌/프로필렌 코폴리머, 폴리올레핀, 아크릴릭-이미드 코폴리머, PVC, 폴리에스테르 (예를 들어, PET, PEN 등), 테프론 (Teflon), 나일론 (Nylon), 아세탈 (델린 (Delrin)), 폴리메틸펜텐, PVDC, 에틸비닐아세테이트, AN-코폴리머 등이 포함된다. 어떤 타입의 용기를 위해서라도 사용된 플라스틱 물질은 바람직하게는 투명한 플라스틱 물질이며, 즉 이것은 반투명하며 내용물의 시각적 검사를 허용한다.
- [0020] 또한, 사용된 플라스틱 물질은 충전 및 비충전 상태에서 적어도 약 110℃ 내지 약 130℃ 또는 그 이상, 예를 들어, 적어도 121℃에서, 예를 들어, 121-124℃에서 가열 멸균, 바람직하게는 습식 가열 멸균, 예를 들어, 스팀 멸균 또는 과열된 물 샤워 (water showering) 멸균을 견뎌낼 수 있는 플라스틱이다.
- [0021] 용기에 특히 바람직한 플라스틱 물질은 다이코 (Daikyo) CZ 수지와 같은 투명한 사이클로올레핀 폴리머, 무정형 구조의 열가소성 올레핀 폴리머 (예를 들어, 티코나 (Ticona)에 의해 제조된 TOPAS)이다. 가장 바람직한 것은 다이코 CZ 수지 및 유사한 사이클로올레핀 폴리머이다.
- [0022] 즉시 사용가능 제품은 약 20 ml 내지 약 500 ml, 예를 들어, 약 100 ml의 용적을 갖는 플라스틱 또는 플라스틱-코팅된 병으로 제공될 수 있다.
- [0023] 비스포스포네이트 용액은 또한, 예를 들어, 약 0.01 내지 약 0.5, 더욱 통상적으로는 약 0.05 내지 약 0.2 mg의 비스포스포네이트/ml의 농도를 갖는 더 농축된 형태의 느린 정맥내 주사에 의해서 투여될 수도 있다. 이러한 목적으로, 제품은 또한 말기에 습식 가열 멸균될 수 있는 예비충전할 수 있는 시린지에, 예를 들어, 다이코 CZ 수지 등으로 만들어지거나, 무정형 구조의 열가소성 올레핀 폴리머로 만들어진 시린지 (예를 들어, 스코트 (Schott)에 의해서 상품명 스코트 톱 팩 (Schott Top Pac) 등으로 판매되는 것) 내에 충전될 수도 있다.
- [0024] 다이코 CZ 수지와 같은 시판품으로 이용할 수 있는 플라스틱 용기는 추가로 ASTM D648에 따라 123℃의 열변형 온도를 가지며, 이것은 허용가능한 멸균 온도를 최대 123℃까지로 좁힐 수 있다. 본 발명에 이르러, 예를 들어, 130℃까지의 유의적으로 높은 온도에서의 멸균조차도 용기의 측정가능한 변형이나 손상된 용기 밀폐 일체성을 유도하지는 않는 것으로 밝혀졌다.
- [0025] 바람직하게는, 본 발명에서 사용하기 위한 비스포스포네이트는 아미노기를 함유하는 측쇄를 갖는 것, 또는 특히 질소-함유 헤테로사이클, 가장 특히는 방향족 질소-함유 헤테로사이클을 함유하는 측쇄를 갖는 것을 포함하는 질소-함유 비스포스포네이트이다.
- [0026] 본 발명에서 사용하기에 적합한 비스포스포네이트의 예에는 다음의 화합물 또는 이들의 제약상 허용되는 염이 포함될 수 있다: 3-아미노-1-하이드록시프로판-1,1-디포스포산 (파미드론산), 예를 들어, 파미드론네이트 (APD); 3-(N,N-디메틸아미노)-1-하이드록시프로판-1,1-디포스포산, 예를 들어, 디메틸-APD; 4-아미노-1-하이드록시부탄-1,1-디포스포산 (알렌드론산), 예를 들어, 알렌드로네이트; 1-하이드록시-에티덴-비스포스포산, 예를 들어, 에티드로네이트; 1-하이드록시-3-(메틸헨틸아미노)-프로필리덴-비스포스포산, 이반드로산, 예를 들어, 이반드로네이트; 6-아미노-1-하이드록시헥산-1,1-디포스포산, 예를 들어, 아미노-헥살-BP; 3-(N-메틸-N-n-헨틸아미노)-1-하이드록시프로판-1,1-디포스포산, 예를 들어, 메틸-헨틸-APD (= BM 21.0955); 1-하이드록시-2-(이미다졸-1-일)에탄-1,1-디포스포산, 예를 들어, 졸레드론산; 그의 N-메틸 피리디늄 염, 예를 들어, NE-10244 또는 NE-10446과 같은 N-메틸 피리디늄 요오다이드를 포함한 1-하이드록시-2-(3-피리딜)에탄-1,1-디포스포산 (리세드로산), 예를 들어, 리세드로네이트; 1-(4-클로로페닐티오)메탄-1,1-디포스포산 (틸루드로산), 예를 들어, 티루드로네이트; 3-[N-(2-페닐티오에틸)-N-메틸아미노]-1-하이드록시프로판-1,1-디포스포산; 1-하이드록시-3-(피롤리딘-1-일)프로판-1,1-디포스포산, 예를 들어, EB 1053 (Leo); 1-(N-페닐-아미노티오카보닐)메탄-1,1-디포스포산, 예를 들어, FR 78844 (Fujisawa); 5-벤조일-3,4-디하이드로-2H-피라졸-3,3-디포스포산 테트라에틸 에스테르, 예를 들어, U-81581 (Upjohn); 1-하이드록시-2-(이미다조[1,2-a]피리딘-3-일)에탄-1,1-디포스포산, 예를 들어, YM 529; 및 1,1-디클로로메탄-1,1-디포스포산 (클로드로산), 예를 들어, 클로드로네이트.
- [0027] 본 발명에서 사용하기에 특히 바람직한 비스포스포네이트에는 하기 화학식 I의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 염이 포함된다:

화학식 I



- [0028]
- [0029] 상기 식에서,
- [0030] Het는 알킬, 알콕시, 할로젠, 하이드록실, 카복실, 임의로 알킬 또는 알카노일 래디칼에 의해서 치환된 아미노기, 또는 임의로 알킬, 니트로, 아미노 또는 아미노알킬에 의해서 치환된 벤질 래디칼에 의해서 임의로 치환되는 이미다졸, 옥사졸, 이속사졸, 옥사디아졸, 티아졸, 티아디아졸, 피리딘, 1,2,3-트리아졸, 1,2,4-트리아졸 또는 벤즈이미다졸 래디칼이며;
- [0031] A는 1 내지 8개의 탄소 원자를 함유하는 직쇄 또는 측쇄의 포화 또는 불포화 탄화수소 잔기이고;
- [0032] X는 임의로 알카노일에 의해서 치환된 수소 원자, 또는 임의로 알킬 또는 알카노일 래디칼에 의해서 치환된 아미노기이며;
- [0033] R은 수소 원자 또는 알킬 래디칼이다.
- [0034] 본 발명에서 사용하기에 특히 바람직한 비스포스포네이트의 예는 다음과 같다:
- [0035] 2-(1-메틸이미다졸-2-일)-1-하이드록시에탄-1,1-디포스포산;
- [0036] 2-(1-벤질이미다졸-2-일)-1-하이드록시에탄-1,1-디포스포산;
- [0037] 2-(1-메틸이미다졸-4-일)-1-하이드록시에탄-1,1-디포스포산;
- [0038] 1-아미노-2-(1-메틸이미다졸-4-일)에탄-1,1-디포스포산;
- [0039] 1-아미노-2-(1-벤질이미다졸-4-일)에탄-1,1-디포스포산;
- [0040] 2-(1-메틸이미다졸-2-일)에탄-1,1-디포스포산;
- [0041] 2-(1-벤질이미다졸-2-일)에탄-1,1-디포스포산;
- [0042] 2-(이미다졸-1-일)-1-하이드록시에탄-1,1-디포스포산;
- [0043] 2-(이미다졸-1-일)에탄-1,1-디포스포산;
- [0044] 2-(4H-1,2,4-트리아졸-4-일)-1-하이드록시에탄-1,1-디포스포산;
- [0045] 2-(티아졸-2-일)에탄-1,1-디포스포산;
- [0046] 2-(이미다졸-2-일)에탄-1,1-디포스포산;
- [0047] 2-(2-메틸이미다졸-4(5)-일)에탄-1,1-디포스포산;
- [0048] 2-(2-페닐이미다졸-4(5)-일)에탄-1,1-디포스포산;
- [0049] 2-(4,5-디메틸이미다졸-1-일)-1-하이드록시에탄-1,1-디포스포산; 및
- [0050] 2-(2-메틸이미다졸-4(5)-일)-1-하이드록시에탄-1,1-디포스포산, 및 이들의 약리학상 허용되는 염.
- [0051] 본 발명에서 사용하기에 더욱 바람직한 비스포스포네이트는 디나트륨 3-아미노-1-하이드록시-프로필리덴-1,1-비스포스포네이트 펜타하이드레이트 (파미드론산) 및 2-(이미다졸-1-일)-1-하이드록시에탄-1,1-디포스포산 (졸레드론산) 또는 이들의 약리학상 허용되는 염이다.
- [0052] 본 발명에서 사용하기에 가장 바람직한 비스포스포네이트는 2-(이미다졸-1-일)-1-하이드록시에탄-1,1-디포스포산 (졸레드론산) 또는 그의 약리학상 허용되는 염이다.

- [0053] 특히 바람직한 즉시 사용가능 제품은 단위 투여 형태이며, 2 내지 10 mg의 졸레드론산 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 가장 바람직하게는, 졸레드로네이트 단위 투여 제품은 4 mg 또는 5 mg의 무수 졸레드론산에 대한 등가물, 특히 이하의 실시예에 기술된 것을 포함한다.
- [0054] 약리학상 허용되는 염은 바람직하게는 염기와 염, 편리하게는 알칼리 금속염, 예를 들어, 칼륨 및 특히는 나트륨 염을 포함하는 원소주기율표의 Ia, Ib, IIa 및 IIb족으로부터 유도된 금속염, 및 또한 암모니아 또는 유기 아민과의 암모늄염이다.
- [0055] 특히 바람직한 제약상 허용되는 염은 비스포스포산의 산성 수소 중의 1, 2, 3 또는 4개, 특히 2 또는 3개가 제약상 허용되는 양이온, 특히 나트륨, 칼륨 또는 암모늄, 우선 첫째로 나트륨에 의해서 치환된 것이다.
- [0056] 제약상 허용되는 염의 매우 바람직한 그룹은 포스포산 기 각각에서 적어도 하나의 산성 수소 및 한 개의 제약상 허용되는 양이온, 특히 나트륨을 갖는 것을 특징으로 한다.
- [0057] 상기 언급된 비스포스포산 유도체는 모두 문헌으로부터 잘 알려져 있다. 이것은 그들의 제조 방법을 포함한다 (참조예: EP-A-513760, pp. 13-48). 예를 들어, 3-아미노-1-하이드록시프로판-1,1-디포스포산은 예를 들어, 미국 특허 제 3,962,432 호에 기술된 바와 같이 제조될 뿐만 아니라, 미국 특허 제 4,639,338 및 제 4,711,880 호에서와 같이 디나트륨 염으로 제조되며, 1-하이드록시-2-(이미다졸-1-일)에탄-1,1-디포스포산은 예를 들어, 미국 특허 제 4,939,130 호에 기술된 바와 같이 제조된다. 또한, 미국 특허 제 4,777,163 호 및 제 4,687,767 호 및 EP 0 275 821 B를 참고로 한다.
- [0058] 본 발명은 또한, 일반적으로 말기 가열 멸균 단계를 포함하는 본 발명의 용액 제품의 제조 방법을 포함한다.
- [0059] 따라서, 추가의 관점에서 본 발명은 비스포스포네이트 용액을 함유하는 용기를 포함하는 제약 제품의 제조 방법을 포함하며, 여기서 비스포스포네이트 용액은 적어도 내부 표면이 투명한 플라스틱 물질을 포함하는 용기 내에 제공되며, 비스포스포네이트 용액을 함유하는 용기는 말기에 가열 멸균된다.
- [0060] 따라서, 비스포스포네이트 용액을 함유하는 용기는 약 110°C 내지 약 130°C 또는 그 이상의 온도에서, 예를 들어, 적어도 121°C 또는 그 이상에서, 예를 들어, 바람직하게는 약 121-124°C에서 가열 멸균, 바람직하게는 예를 들어, 포화된 스팀, 스팀/공기 혼합물 또는 과열된 물 샤워 멸균에 의해서 습식 가열 멸균된다. 효과적인 멸균 시간은 용액 내의 시험 공극의 D-값에 따라 결정되며, 10^{-6} 이상, 바람직하게는 10^{-12} 이상의 전체 SAL이 수득되는 크기를 가져야 한다. 효과적인 멸균시간 (체류 시간)은 약 15분 내지 약 3시간, 편리하게는 약 15분 내지 약 2시간, 예를 들어, 바람직하게는 약 30분일 수 있다. 유리하게는, 가열 멸균은 말기 가열 멸균인데, 즉 생산공정의 종료에 근접하거나 종료시에, 비스포스포네이트 용액으로 용기를 충전시킨 후 및 바람직하게는, 용기를 예를 들어, 적합한 캡, 스톱퍼 또는 그 밖의 다른 밀폐수단으로 밀폐시킨 후에 수행되는 가열 멸균이다. 편리하게는, 유리 바이알의 가공을 위한 표준 생산장치가 사용될 수 있다.
- [0061] 적합한 고무 스톱퍼는 수용액, 예를 들어, 비스포스포네이트 용액과 접촉하였을 때 갈슘, 마그네슘, 아연 또는 실리카와 같은 금속 이온의 단지 무시할 수 있을 정도의 누출만을 나타내는 것이다. 바람직한 스톱퍼는 낮은 회분 함량을 가지며, 예를 들어 ETFE, 테플론 (Teflon) 또는 불소화된 엘라스토머로 만들어진 불투과성이고 불활성인 장벽으로 제품 측면 상에 코팅된다. 적합한 스톱퍼는 예를 들어, 모두 제품 측면에서 ETFE 층으로 코팅된 다이코 D-777-1, 다이코 D-777-3, 다이코 D-713, 다이코 D-21-7S, 또는 플루오로폴리머 (예를 들어, 헬보에트 전매품인 옴니플렉스 (Omniflex) 또는 옴니플렉스 플러스)의 층으로 코팅된 헬보에트 (Helvoet) FM259/0이다.
- [0062] 즉시 사용가능 비스포스포네이트 용액은 예를 들어, 통상적인 기술 방법을 사용하여 벌크로 제조되어 용기에 송달될 수 있다. 벌크 비스포스포네이트 용액은 유리 비스포스포산, 예를 들어, 졸레드론산의 용액의 형태, 또는 그의 염, 예를 들어, 나트륨 염의 형태일 수 있다. 벌크 비스포스포네이트 염 용액은 염을 수성 매질에 용해시킴으로써 제조될 수 있거나, 또는 유리 비스포스포산의 분산액을 염기와 반응시킴으로써, 예를 들어, 산을 수산화나트륨으로 중화시켜 필요에 따라서 모노 나트륨 염, 디나트륨 염, 트리나트륨 염 또는 테트라나트륨 염, 예를 들어, 디나트륨 파미드로네이트 또는 디나트륨 졸레드로네이트를 생성시킴으로써 동일 반응계 내에서 용액으로 제조될 수도 있다.
- [0063] GMP 요건에 따라서, 비경구용 제품을 위해서 사용된 모든 용기 물질들은 적어도 3 유닛의 엔도톡신 감소를 보장하도록 발열물질 제거방법에 적용하도록 한다. 가열 발열물질 제거는 통상적으로 유리 바이알에 대해서 사용된다. 그러나, 플라스틱 바이알은 일반적으로 표준 제약적 멸균 의약 제품 충전 라인 상에서 처리할 수

없는데, 이는 이러한 용기는 가열 발열물질 제거 터널에서 적용되는 열응력을 견뎌낼 수 없을 것이기 때문이다. 따라서, 플라스틱 바이알은 통상적으로, 필요한 세정 및 발열물질 제거 단계가 없이 처리됨으로써 모 의약 제품이 바이알 내에 존재하는 이물질 및 바이알 물질 표면으로부터 용해될 수 있는 엔도톡신에 의해서 오염될 위험을 보유하고 있다. 놀랍게도, 본 발명에 따라 일부의 플라스틱 용기는 유리 바이알을 위한 표준 충전 라인 상에서 처리될 수 있으며, 만약 세척공정이 적절하게 조정되면, 1000배 이상의 엔도톡신 감소가 재현적으로 수득될 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0064] 따라서, 멸균 단계 이외에도, 용기, 특히 플라스틱 용기는 비스포스포네이트 용액으로 충전하기 전에 발열물질 제거될 수 있다. 본 발명자들은 가압 하에서 물에 의한 플라스틱 바이알의 세척은 만족스러운 발열물질 제거를 제공하며, 예를 들어, 엔도톡신 농도를 1000배 또는 그 이상, 예를 들어, 약 16000-100000배 감소시키는 것을 밝혀내었다. 이러한 발열물질 제거단계는 바람직하게는 본 발명의 제조 방법 내에 포함된다.

[0065] 대안으로, 엔도톡신-비함유 또는 실질적으로 엔도톡신-비함유인 플라스틱 용기는 공급자들로부터 수득될 수 있으며, 이러한 용기는 발열물질을 제거할 필요가 없이 사용된다.

[0066] 또한, 본 발명은 착화제, 예를 들어, EDTA에 의한 역상 크로마토그래피가 바람직하게는 유도체화 단계를 적용함이 없이 유리하게는, 표기 투여량에 대해 0.1% 이상의 정량 한계로 비스포스포네이트 및 그의 부산물 및 분해산물을 측정하는데 사용되는, 상기 정의한 바와 같은 본 발명의 제품의 제조 방법을 포함한다.

[0067] 본 발명의 제품에 대한 특정의 투여 모드 및 투여량은 절절하게 환자의 상세한 사항, 특히 연령, 체중, 생활 방식, 활동 정도, 호르몬 상태 (예를 들어, 폐경기후) 및 골무기질 밀도를 고려하여 주치의에 의해서 선택될 수 있다. 그러나, 가장 바람직하게는 비스포스포네이트는 정맥내로 투여된다.

[0068] 통상적으로, 투여량은 0.002-20.0 mg/kg, 특히 0.01-10.0 mg/kg의 비스포스포네이트 활성 성분의 1회 투여량이 체중 약 75 kg의 온혈 동물에게 투여되도록 하는 양이다. 필요에 따라서, 이 투여량은 몇 개의, 임의로 동등한 분할 투여량으로 투여될 수도 있다.

[0069] "mg/kg"는 치료되는, 인간을 포함한 포유동물의 체중 kg당, 약물의 mg을 의미한다.

[0070] 바람직하게는, 비스포스포네이트는 파제트병, 종양-유도된 고칼슘혈증 또는 골다공증과 같이 전통적으로 비스포산 유도체로 치료되는 질병의 치료에 사용된 것과 동등한 정도의 크기의 투여량으로 투여된다. 즉, 바람직하게는 비스포스포산 유도체는 파제트병, 종양-유도된 고칼슘혈증 또는 골다공증의 치료에 마찬가지로 치료학적으로 효과적일 수 있는 투여량으로 투여되며, 바람직하게는 이들은 마찬가지로 골흡수를 효과적으로 억제할 수 있는 양으로 투여된다.

[0071] 이하의 실시예는 전술한 본 발명을 설명하는 것이다.

[0072] 실시예

[0073] 실시예 1: 졸레드론산 4 mg/100 mL

성분	1000 L당, 양 [kg]
졸레드로산 모노하이드레이트	0.04264 kg
0.0400 kg 졸레드론산 무수물에 상응함	
만니톨	51.00 kg
나트륨 시트레이트	0.240 kg
주사용수	1,015 kg까지 첨가함= 1000 L

[0080] 주사용수의 총량의 대략 85-95%를 스테인레스 스틸 배합 용기에 충전한다. 부형제 만니톨 및 나트륨 시트레이트를 첨가하고, 교반 하에서 용해시킨다. 약물 성분 졸레드론산을 첨가하고, 교반 하에서 용해시킨다. 체제를 주사용수를 사용해서 최종 중량으로 조정한다. 나트륨 시트레이트의 양을 졸레드론산으로 6.5의 pH 값으로 중화시킨다. 벌크 용액을 충전 라인에 통과시키고, 0.2 μ m 공극 크기의 필터를 통해 인-라인 (in-line) 여과한다. 세척하고 건조시킨 100 mL 다이코 CZ 플라스틱 바이알을 102.0 mL의 벌크 용액으로 충전시킨다. 멸균된 헬보에트 FM259/0 옴니플렉스 플러스 코팅된 스톱퍼를 바이알에 삽입하고, 스톱퍼가 장치된 바이알을 알루

미늄 캡으로 밀봉시킨다. 바이알을 10^{-12} 의 무균성 보장 레벨을 얻도록, 즉 121-123℃에서 30분 동안 (유효 체류 시간) 습식 가열하여 멸균시킨다. 제품은 안정하며, 50℃/75% RH 및 40℃/75% RH의 엄격한 스트레스 조건 하에서도 분해에 대한 어떠한 징후도 나타내지 않는다.

[0081]

시험	시작	40℃/75% 상대 습도 3개월	50℃/75% 상대 습도 1개월
분석	99.5%	101.4%	98.8%
분해산물, 합계	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%
pH-값	6.7	6.6	6.6
외관	투명하고, 무색이며, 입자가 없는 용액	투명하고, 무색이며, 입자가 없는 용액	투명하고, 무색이며, 입자가 없는 용액
추출가능물	< 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$	< 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$	< 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$

[0082]

실시예 2: 졸레드론산 5 mg/100 ml

[0083]

성 분 1000 L당, 양 [kg]

[0084]

졸레드로산 모노하이드레이트 0.0533 kg

[0085]

0.0500 kg 졸레드론산 무수물에 상응함

[0086]

만니톨 49.50 kg

[0087]

나트륨 시트레이트 0.300 kg

[0088]

주사용수 1,014.5 kg까지 첨가함= 1000 L

[0089]

주사용수의 총량의 대략 85-95%를 스테인레스 스틸 배합 용기에 충전한다. 부형제 만니톨 및 나트륨 시트레이트를 첨가하고, 교반 하에서 용해시킨다. 약물 성분 졸레드론산을 첨가하고, 교반 하에서 용해시킨다. 제제를 주사용수를 사용해서 최종 중량으로 조정한다. 나트륨 시트레이트의 양을 졸레드론산으로 6.5의 pH 값으로 중화시킨다. 벌크 용액을 충전 라인에 통과시키고, 0.2 μm 공극 크기의 필터를 통해 인-라인 여과한다. 세척하고 건조시킨 100 ml 다이코 CZ 플라스틱 바이알을 102.0 ml의 벌크 용액으로 충전시킨다. 멸균된 헬보에트 FM259/0 옴니플렉스 플러스 코팅된 스토퍼를 바이알에 삽입하고, 스토퍼가 장치된 바이알을 알루미늄 캡으로 밀봉시킨다. 바이알을 10^{-12} 의 무균성 보장 레벨을 얻도록, 즉 121-123℃에서 30분 동안 (유효 체류 시간) 습식 가열하여 멸균시킨다. 제품은 안정하며, 50℃/75% RH 및 40℃/75% RH의 엄격한 스트레스 조건 하에서도 분해에 대한 어떠한 징후도 나타내지 않는다.

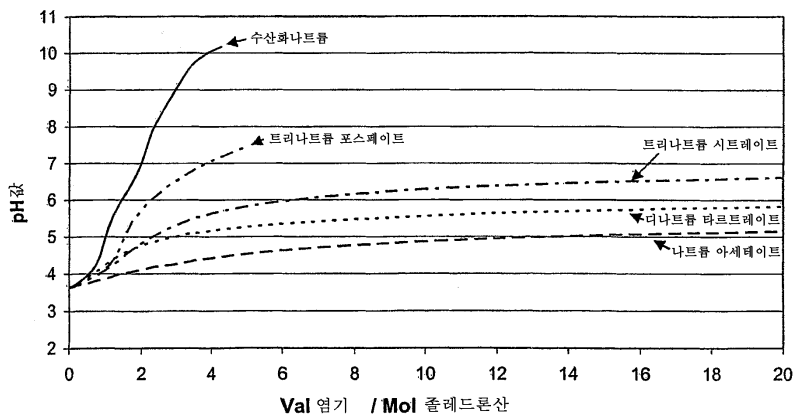
[0090]

시험	시작	30℃/70% 상대 습도 12개월	40℃/75% 상대 습도 역저장 6개월
분석	99.8%	101.4%	98.8%
분해산물, 합계	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%
pH-값	6.6	6.6	6.4
미립상 물질 (USP)			
$\geq 10 \mu\text{m}$	10	10	5
$\geq 25 \mu\text{m}$	0	0	0
외관	투명한 무색 용액	투명한 무색 용액	투명한 무색 용액
추출가능물	< 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$	< 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$	< 0.05 $\mu\text{g}/\text{ml}$

중금속			
Ca	< 50 $\mu\text{g/L}$	< 50 $\mu\text{g/L}$	< 50 $\mu\text{g/L}$
Mg	< 50 $\mu\text{g/L}$	< 50 $\mu\text{g/L}$	< 50 $\mu\text{g/L}$
Al	< 100 $\mu\text{g/kg}$	< 100 $\mu\text{g/kg}$	< 100 $\mu\text{g/kg}$
Cd	< 100 $\mu\text{g/kg}$	< 100 $\mu\text{g/kg}$	< 100 $\mu\text{g/kg}$
Cr	< 100 $\mu\text{g/kg}$	< 100 $\mu\text{g/kg}$	< 100 $\mu\text{g/kg}$
Cu	< 100 $\mu\text{g/kg}$	< 100 $\mu\text{g/kg}$	< 100 $\mu\text{g/kg}$
Fe	< 100 $\mu\text{g/kg}$	< 100 $\mu\text{g/kg}$	< 100 $\mu\text{g/kg}$
Ti	< 100 $\mu\text{g/kg}$	< 100 $\mu\text{g/kg}$	< 100 $\mu\text{g/kg}$
Zn	< 100 $\mu\text{g/kg}$	< 100 $\mu\text{g/kg}$	< 100 $\mu\text{g/kg}$

실시예 3: 졸레드론산 제제에서 다양한 염기에 의한 pH 값의 조정

533.1 mg의 졸레드론산 모노하이드레이트 (500 mg의 졸레드론산에 해당함) 및 480.0 g의 만니톨을 7520 g의 주사용수에 첨가하고, 총중량 8000 g의 투명한 용액이 수득될 때까지 교반한다. 각각 800 g의 이 용액 (50 mg의 졸레드론산에 해당함)을 (a) 주사용수 중의 0.500 g/100 ml 트리나트륨 시트레이트 디하이드레이트의 용액, (b) 주사용수 중의 0.500 g/100 ml 무수 나트륨 아세테이트의 용액, (c) 주사용수 중의 0.500 g/100 ml 디나트륨 타르테이트 디하이드레이트의 용액, (d) 주사용수 중의 0.500 g/100 ml 트리나트륨 포스페이트 헥사하이드레이트의 용액, (e) 주사용수 중의 0.400 g/100 ml 수산화나트륨의 용액으로 적정한다. 200 μl 의 염기 용액을 각각 첨가한 후의 pH 값을 전위차 분석에 의해서 기록한다. 데이터는 5.9 및 8.28인 졸레드론산의 pKa 값으로 인하여, 염기로서 수산화나트륨을 사용하는 경우에 pH 6 내지 6.5의 생리학적으로 가장 바람직한 pH 범위에서 pH 값의 급격한 증가가 나타나는 것을 보여준다. 나트륨 포스페이트 및 나트륨 시트레이트를 사용한 경우와 비교하여, 졸레드론산 산성기의 해리가 약하게 완충되며, 따라서 통상적으로 pH 6.0-7.5의 목적하는 pH 값이 쉽게 조정될 수 있다.



실시예 4: 다양한 pH 값에서 트리나트륨 시트레이트를 사용하여 제제화된 졸레드론산 5 mg/100 ml

성분	제제 4A: pH 6.0	제제 4B: pH 6.5	제제 4C: pH 7.0
졸레드론산 모노하이드레이트 50 mg의 졸레드론산 무수물에 상응함	53.3 mg	53.3 mg	53.3 mg
만니톨	50.0 g	49.5 g	47.0 g
트리나트륨 시트레이트 디하이드레이트	0.115 g	0.300 g	1.00 g
주사용수	1.00 L까지	1.00 L까지	1.00 L까지

[0096] 실시예 5: 다양한 pH 값에서 트리나트륨 시트레이트를 사용하여 제제화된 졸레드론산 5 mg/100 mL

성분	제제 5A: pH 6.0	제제 5B: pH 6.5	제제 5C: pH 7.0	제제 5D: pH 7.5
졸레드론산 모노하이드레이트 50 mg의 졸레드론산 무수물에 상응함	53.3 mg	53.3 mg	53.3 mg	53.3 mg
만니톨	50.0 g	49.5 g	47.0 g	50.0 g
트리나트륨 포스페이트 헥사하이드레이트	0.115 g	0.300 g	1.00 g	0.085 g
주사용수	1.00 L까지	1.00 L까지	1.00 L까지	1.00 L까지

[0098] 실시예 6: 다양한 pH 값에서 나트륨 아세테이트를 사용하여 제제화된 졸레드론산 5 mg/100 mL

성분	제제 6A: pH 5.5	제제 5B: pH 6.0
졸레드론산 모노하이드레이트 50 mg의 졸레드론산 무수물에 상응함	53.3 mg	53.3 mg
만니톨	49.5 g	49.0 g
트리나트륨 시트레이트 디하이드레이트	0.125 g	0.500 g
주사용수	1.00 L까지	1.00 L까지

[0100] 실시예 7: 졸레드론산 4 mg/100 mL

성분	1000 L당, 양 [kg]
졸레드로산 모노하이드레이트	0.04264 kg
0.0400 kg 졸레드론산 무수물에 상응함	
만니톨	51.00 kg
나트륨 시트레이트	0.240 kg
주사용수	1,015 kg까지 첨가함= 1000 L

[0107] 주사용수의 총량의 대략 85-95%를 스테인레스 스틸 배합 용기에 충전한다. 부형제 만니톨 및 나트륨 시트레이트를 첨가하고, 교반 하에서 용해시킨다. 약물 성분 졸레드론산을 첨가하고, 교반 하에서 용해시킨다. 제제를 주사용수를 사용해서 최종 중량으로 조정한다. 벌크 용액을 충전 라인에 통과시키고, 0.2 μm 공극 크기의 필터를 통해 인-라인 여과한다. 크리오백 (Cryovac™) M312 호일 (Sealed Air Corporation), 박스터 인트라비아 (Baxter Intravia™), 및 비.브라운 (B.Braun) PAB™ (폴리프로필렌 기본 호일)로 만들어진 빈 플라스틱 주입백을 각각 102.0 mL의 벌크 용액으로 충전한다. 백을 기밀하게 밀봉한다. 백을 10⁻¹²의 무균성 보장 레벨을 얻도록, 즉 121-123°C에서 30분 동안 (유효 체류 시간), 챔버 온도 (과열된 물 샤워 또는 스팀/공기 혼합물)에서 수증기압 이상 적어도 100 mbar의 지지압력 (supportive pressure) 하에서 습식 가열하여 멸균시킨다.

[0108] 실시예 8: 졸레드론산 5 mg/100 mL

성분	1 L당, 양 [g]
졸레드로산 모노하이드레이트	0.0533 g
0.0500 kg 졸레드론산 무수물에 상응함	
결정성 소르비톨	50.00 g
나트륨 시트레이트	0.300 g

[0114] 주사용수 1.00 L까지

[0115] 약 800 g의 주사용수를 배합 용기에 충전한다. 부형제 소르비톨 및 나트륨 시트레이트를 첨가하고, 교반 하에서 용해시킨다. 약물 성분 졸레드론산을 첨가하고, 교반 하에서 용해시킨다. 제제를 주사용수를 사용해서 최종 용적으로 조정한다. 용액을 0.2 μ m 공극 크기의 필터를 통해서 바이알 내로 여과한다. 세척하고 건조된 다이코 CZ 바이알을 벌크 용액으로 충전한다. 멸균된 헬보에트 FM259/0 옴니플렉스 플러스 코팅된 스톱퍼를 바이알에 삽입하고, 스톱퍼가 장치된 바이알을 알루미늄 캡으로 밀봉시킨다. 바이알은 습식 가열하여 멸균시킨다. 이하의 표로부터 알 수 있는 바와 같이, 제제는 121°C/60분의 격렬한 열흡수 후에도 안정하다.

[0116]	시험	멸균 전	멸균 후 (121°C/60분 유효 체류 시간)
	색상	무색	무색
	청정도	투명하고, 입자가 없음	투명하고, 입자가 없음
	pH-값	6.3	6.1

[0117] 분석값에서의 변화는 관찰되지 않으며, 멸균하기 전뿐만 아니라 후에도 분해산물은 검출 한계 이상의 레벨로 발견될 수 없었다.

[0118] **실시예 9: 졸레드론산 5 mg/100 mL**

[0119] 성분 1 L당, 양 [g]

[0120] 졸레드로산 모노하이드레이트 0.0533 g

[0121] 0.0500 kg 졸레드론산 무수물에 상응함

[0122] 물-비함유 글리세롤 22.5 g

[0123] 나트륨 시트레이트 0.300 g

[0124] 주사용수 1.00 L까지

[0125] 약 800 g의 주사용수를 배합 용기에 충전한다. 부형제 글리세롤 및 나트륨 시트레이트를 첨가하고, 교반 하에서 용해시킨다. 약물 성분 졸레드론산을 첨가하고, 교반 하에서 용해시킨다. 제제를 주사용수를 사용해서 최종 용적으로 조정한다. 용액을 0.2 μ m 공극 크기의 필터를 통해서 바이알 내로 여과한다. 세척하고 건조된 다이코 CZ 바이알을 벌크 용액으로 충전한다. 멸균된 헬보에트 FM259/0 옴니플렉스 플러스 코팅된 스톱퍼를 바이알에 삽입하고, 스톱퍼가 장치된 바이알을 알루미늄 캡으로 밀봉시킨다. 바이알은 습식 가열하여 멸균시킨다. 이하의 표로부터 알 수 있는 바와 같이, 제제는 121°C/60분의 격렬한 열흡수 후에도 안정하다.

[0126]	시험	멸균 전	멸균 후 (121°C/60분 유효 체류 시간)
	색상	무색	무색
	청정도	투명하고, 입자가 없음	투명하고, 입자가 없음
	pH-값	6.4	6.2

[0127] 분석값에서의 변화는 관찰되지 않으며, 멸균하기 전뿐만 아니라 후에도 분해산물은 검출 한계 이상의 레벨로 발견될 수 없었다.

[0128] **실시예 10: 졸레드론산 5 mg/100 mL**

[0129] 성분 1 L당, 양 [g]

[0130] 졸레드로산 모노하이드레이트 0.0533 g

[0131] 0.0500 kg 졸레드론산 무수물에 상응함

[0132] 1,2-프로필렌 글리콜 19.0 g

[0133] 나트륨 시트레이트 0.300 g

[0134] 주사용수 1.00 L까지

[0135] 약 800 g의 주사용수를 배합 용기에 충전한다. 부형제 프로필렌 글리콜 및 나트륨 시트레이트를 첨가하고, 교반 하에서 용해시킨다. 약물 성분 졸레드론산을 첨가하고, 교반 하에서 용해시킨다. 제제를 주사용수를 사용해서 최종 용적으로 조정한다. 용액을 0.2 μ m 공극 크기의 필터를 통해서 바이알 내로 여과한다. 세척하고 건조된 다이코 CZ 바이알을 벌크 용액으로 충전한다. 멸균된 헬보에트 FM259/0 옴니플렉스 플러스 코팅된 스톱퍼를 바이알에 삽입하고, 스톱퍼가 장치된 바이알을 알루미늄 캡으로 밀봉시킨다. 바이알은 습식 가열하여 멸균시킨다. 이하의 표로부터 알 수 있는 바와 같이, 제제는 121°C/60분의 격렬한 열습수 후에도 안정하다.

시험	멸균 전	멸균 후 (121°C/60분 유효 체류 시간)
색상	무색	무색
청정도	투명하고, 입자가 없음	투명하고, 입자가 없음
pH-값	6.4	6.3

[0137] 분석값에서의 변화는 관찰되지 않으며, 멸균하기 전뿐만 아니라 후에도 분해산물은 검출 한계 이상의 레벨로 발견될 수 없었다.

[0138] 실시예 11: 바이알의 세척/엔도톡신 제거

[0139] 플라스틱 바이알을 통상적인 집적된 자동 액체 충전 가공라인 상에서 처리한다. 세척은 유리 바이알에 대해서 사용되는 것으로서 통상적인 회전 바이알 세척기 (예를 들어, Bausch&Stroebel FAU 6000 또는 Bosch RRU 2020)에서 수행한다. 첫번째 경우에, 바이알을 열수욕 중에 침지시키고, 초음파에 의해서 처리한다. 그후에, 바이알을 회전 세척구역에 이송시켜서 뒤집는다. 세척은 바이알 내에 삽입된 노즐을 통해서 공기와 물을 플러쉬시키는 프로그래밍된 방법에 의해서 이루어진다. 바이알을 우선 재순환된 뜨거운 주사용수 (> 70°C)로 세척하고, 여과된 공기를 송풍한 다음에, 새로운 뜨거운 주사용수로 다시 세척하고, 여과된 공기를 송풍한다. 세척한 후에, 바이알을 다시 그들의 정상적인 위치로 뒤집은 다음에, 컨베이어에 의해서 뜨거운 공기 터널의 벨트로 이송시키고, 여기서 이들은 110°C에서 건조시킨다. 바우쉬엔드스트뢰벨 (Bausch&Stroebel) FAU 6000 세척기 상에서, 84 바이알/분의 세척속도가 적합하다. 보쉬 (Bosch) RRU 2020 상에서 적합한 세척속도는 5.8-6.5 스케일 유니트의 기계 셋팅으로 이루어진다.

[0140] 이 방법의 효율성은 일상적인 세척공정 전 및 후에 엔도톡신-스파이크된 바이알의 엔도톡신 부하를 비교함으로써 평가된다. 결과는 엔도톡신 공격의 3 로그 이상의 감소를 나타내며, 즉 3 로그 이상의 감소의 필요조건이 세척공정 중에 시험된 각각의 위치에서 부합되었다.

[0141] 처리된 바이알로부터 엔도톡신 회수

[0142] 엔도톡신을 플라스틱 바이알 내로 스파이크하고, 건조시킨다. 5개의 비세척된 바이알로부터 엔도톡신 스파이크 회수는 이중으로 측정한다 (스파이크 대조). 스파이크는 바이알당, 8538 EU (IU)이며, 즉 결과의 평균값에서 표준편차의 두배를 뺀 값이다. 3회의 정성 분석을 수행한다. 각각의 수행 시에 엔도톡신으로 스파이크된 10개의 바이알을 비-스파이크된 바이알의 하나의 배취에 분배시키고, 세척기에서 세척한다.

[0143] 엔도톡신 회수의 결과:

	EU (IU)/바이알		
	수행 1	수행 2	수행 3
바이알 1	< 0.63	< 0.63	1.57
바이알 2	< 0.63	< 0.63	< 0.63
바이알 3	< 0.63	< 0.63	< 0.63
바이알 4	0.64	< 0.63	< 0.63

바이알 5	< 0.63	< 0.63	< 0.63
바이알 6	< 0.63	< 0.63	< 0.63
바이알 7	< 0.63	< 0.63	< 0.63
바이알 8	< 0.63	< 0.63	< 0.63
바이알 9	< 0.63	< 0.63	< 0.63
바이알 10	< 0.63	< 0.63	< 0.63

[0145] 시험한 모든 바이알에서 1000 배 이상의 엔도톡신 감소가 나타난다.

[0146] **실시예 12: 졸레드론산 5 mg/100 ml의 멸균**

[0147] 연구는 주입용 용액이 오토클레이빙 중에 화학적으로 및 물리적으로 안정함을 나타내고 있다. $\geq 121^{\circ}\text{C}$ 에서 150분까지 멸균시키면 약물 성분의 분해는 관찰될 수 없었다 (이하의 표에서 결과 참조). 이러한 내열성은 과열 멸균 사이클로 10^{-12} 이상의 무균성 보장 레벨 (SAL)을 획득하도록 허용한다.

[0148] 졸레드론산 5 mg/100 ml 약물 제품 용액 내의 지오바실러스 스테아로더모필루스 (Geobacillus stearothermophilus) 포자의 십진 감소값 (decimal reduction value; D-값)으로 표현되는 포자 감소 동력학을 기초로 하여, 목적하는 포자 감소율을 획득하기 위해서 30분의 멸균시간 (체류 시간)이 획득되었다. 선택된 멸균공정은 유럽 및 미국 약전의 필요조건과 일치한다.

[0149] **연장된 멸균시간에 따른 졸레드론산 5 mg/100 ml의 안정성**

파라미터	30분/121℃ 오토클레이빙됨	추가로 60분/124℃ 오토클레이빙됨	추가로 2회 60분/ 124℃ 오토클레이빙됨
> 121℃에서의 총체류 시간	30분	90분	150분
용기의 외관	100 ml 무색 플라스틱 바이알, 회색 고무-스토퍼, 플라스틱 플립 (flip) 성분을 갖는 알루미늄 캡	100 ml 무색 플라스틱 바이알, 회색 고무-스토퍼, 플라스틱 플립 성분을 갖는 알루미늄 캡	100 ml 무색 플라스틱 바이알, 회색 고무-스토퍼, 플라스틱 플립 성분을 갖는 알루미늄 캡
용액의 외관	투명한 무색 용액	투명한 무색 용액	투명한 무색 용액
용액의 흡광도*	0.00	0.00	0.00
pH 값	6.6	6.6	6.6
미립상 물질: > 25 μm > 10 μm	0 (USP) 3 (Ph. Eur.) 20 (USP) 13 (Ph. Eur.)	0 (USP) 0 (Ph. Eur.) 10 (USP) 3 (Ph. Eur.)	0 (USP) 7 (Ph. Eur.) 0 (USP) 10 (Ph. Eur.)
분해산물	< 0.1%	< 0.1%	< 0.1%
졸레드론산의 분석	98.7%	99.6%	99.35
세균성 엔도톡신	< 0.025 EU (IU)/ml	< 0.025 EU (IU)/ml	< 0.025 EU (IU)/ml
용기/염료 침입 (dry intrusion)에 의한 밀폐 기밀성 (tightness)	결과: 시험한 40 바이알 중의 어떤 유니트도 염료 진입의 징후를 나타내지 않는다.	결과: 시험한 40 바이알 중의 어떤 유니트도 염료 진입의 징후를 나타내지 않는다.	결과: 시험한 40 바이알 중의 어떤 유니트도 염료 진입의 징후를 나타내지 않는다.

[0151] 유리 바이알에서의 다수의 멸균과 비교하여, 미립상 물질의 증가는 검출되지 않는다. 제제는 $> 121^{\circ}\text{C}$ 에서 150분의 총멸균시간 후에도 안정하다.

[0152] **실시예 13: 최악의 경우의 멸균 조건 하에서 플라스틱 바이알의 평가**

[0153] 가공 중에, 바이알은 120℃까지의 건식 가열 (세척한 후에 건조) 및 124℃까지의 습식 가열 (오토클레이빙 중)에 노출시킨다. 바이알 및 용기 밀폐 일체성의 손상에 대한 어떤 잠재적인 위험이라도 평가하기 위하여, 내열성 시험이 수행되었다.

[0154] 실시예 2를 위해서 사용된 20개의 빈 바이알을 통상적으로 100-120℃로 설정된 건조공정의 온도 이상인 125℃에서 10시간 동안 건식 가열에 적용한다. 열처리하기 전 및 후에 바이알의 목 부분의 내부 직경 및 타원도를 측정하는데, 이들의 크기가 바이알 기밀성에 대한 가장 중요한 파라미터인 것으로 간주되기 때문이다. 바이알 목 부분의 내부 직경의 0.03 mm (범위 0.02-0.05 mm)까지의 무시할 수 있는 감소가 관찰된다. 바이알 개구부의 두 개의 수직 직경의 차이를 이들 직경의 합으로 나눈 값으로 제시되는 겉보기 타원도는 변화되지 않은 채로 유지되며, 선택된 샘플에서 0.18%이다 (처리하기 전: 범위 0.05-0.45%; 처리한 후: 범위 0.00-0.50%).

[0155] 실시예 2로부터의 샘플을 ASTM D648에 따르는 123℃의 바이알의 열변형 온도 이상인 124.5℃로 포화된 스팀 중에서 60분의 최악의 경우의 멸균 사이클에 적용한다. 지지 과압은 멸균상 중에는 적용되지 않는다. 멸균 및 비-멸균된 기준 샘플은 크기의 변화뿐만 아니라 염료 침입에 의한 기밀성 및 중량 손실에 대해서 시험한다.

[0156] **최악의 경우의 멸균 시에 바이알의 평가 결과**

[0157]

	멸균 전	멸균 후 (124.5℃/60분)
중량 손실 (2주일, 40℃), n=20	21 mg (범위: 20-22 mm)	22 mg (범위: 21-23 mm)
바이알 개구부의 내부 직경 n=20	22.0 mm (범위: 21.96-22.04 mm)	22.1 mm (범위: 22.09-22.18 mm)
바이알 개구부의 내부 직경의 겉보기 타원도, n=8	0.11% (범위: 0.00-0.23%)	0.20% (범위: 0.00-0.41%)
염료 침입에 의한 용기 밀폐 기밀성, n=40	기밀	기밀

[0158] 최악의 경우의 조건에서의 멸균은 중량 손실 및 염료 침입에 대한 내성으로 표현되는 것으로 바이알 기밀성에 대해서 검출할 수 있는 어떠한 영향을 갖지 않는다. 바이알 개구부의 내부 직경에서 매우 약한 변화가 관찰되지만, 값은 22.0+/-0.2 mm의 명세 범위 내이다.

[0159] **실시예 14: 졸레드론산 4 mg/100 ml 용액의 분석**

[0160] 칼럼: 루나 (Luna), RP-C18 (2), 5 μm (스틸 (steel)로), 페노메넥스 (Phenomenex), 길이 250 mm, 내부 직경 4.6 mm, 또는 동등한 칼럼.

[0161] 원액 EDTA: 100 ml 용량 플라스크 내에서 0.001 g 0.365 g을 정확하게 평량하고, 5 ml의 2 M NaOH로 용해시키고, 물로 표시선까지 충전시킨다.

[0162] 이동상: 플라스크에서 0.1 g 6.2 g의 디나트륨 하이드로젠 포스페이트 디하이드레이트 (35 mM) 및 4.5 g의 테트라헥실-암모늄 하이드로젠 셀레이트 (10 mM)을 정확하게 평량하고, 900 ml의 물, 100 ml의 아세트ونی트릴을 첨가하여 용해시키고, 2 ml의 EDTA 원액을 첨가하고, 철저히 혼합한다. 2 M 수산화나트륨 용액을 사용하여 pH를 7.9로 조정한다.

[0163] 유속: 1.2 ml/분

[0164] 검출: 215 nm

[0165] 온도: 30℃

[0166] 주입 용량: 160 μ l

[0167] 수행시간: 약 80분

[0168] 중요한 주의사항: PEEK 모세관이 적어도 칼럼과 검출기 사이에서 추천된다. 유리 표면 상에서 흡착되는 것을 피하기 위해서, 플라스틱 자동 샘플러 (sampler) 바이알 및 플라스틱으로 만든 파스퇴르 피펫을 사용한다. 기준용액은 빈번하게 사용되는 유리기구 또는 플라스틱의 용량 플라스크를 사용하여 제조하고, 플라스틱 플라스크에서 저장한다.

[0169] **실시예 15: 파미드론산의 즉시 사용가능 제제**

[0170] 101.5 g에 해당하는 100.0 ml의 단위 투여 팩당 조성

성분	15 mg/100 ml 역가	30 mg/100 ml 역가	60 mg/100 ml 역가	90 mg/100 ml 역가
파미드론산 디나트륨염 펜타하이드레이트 상응하는 파미드론산	19.79 mg 15 mg	39.58 mg 30 mg	79.16 mg 60 mg	118.74 mg 90 mg
시트르산 (Ph. Eur.) pH 6.5까지	약 1.5 mg	약 3 mg	약 6 mg	약 9 mg
만니톨 (Ph. Eur.)	5185 mg	5170 mg	5140 mg	5110 mg
주사용수	96.29 g	96.28 g	96.27 g	96.26 g

[0172] 상기 표에 제시된 하나의 투여 형태 단위의 기본 조성을 기준으로 하여, 제조하고자 하는 배치를 위해서 필요한 양을 계산한다. 대표적인 배치 크기는 실험실 스케일 배치의 경우에는 약 5 L이고, 파일럿 스케일 배치의 경우에는 100 L, 생산 스케일 배치의 경우에는 1000 L이다.

[0173] 주사용수의 총량의 대략 85-95%를 스테인레스 스틸 배합 용기에 충전한다. 만니톨을 첨가하고, 교반 하에서 용해시킨다. 약물 성분 파미드론산 디나트륨염 펜타하이드레이트를 첨가하고, 교반 하에서 용해시킨다. pH 값은 주사용수 중의 시트르산의 5% 용액으로 조정한다. 제제를 주사용수를 사용해서 최종 중량으로 조정한다. 벌크 용액을 충전 라인에 통과시키고, 0.2 μ m 공극 크기의 필터를 통해 인-라인 여과한다. 세척하고 건조시킨 다이코 CZ 100 ml 플라스틱 바이알을 각각 102 ml의 벌크 용액으로 충전시킨다. 멸균된 헬보에트 FM259/0 옴니플렉스 플러스 코팅된 스톱퍼를 바이알에 삽입하고, 스톱퍼가 장치된 바이알을 알루미늄 캡으로 밀봉시킨다. 바이알을 > 121°C에서 적어도 15분 동안 (유효 체류 시간) 습식 가열하여 멸균시킨다.

[0174] **실시예 16: 파미드론산의 즉시 사용가능 제제**

[0175] 101.5 g에 해당하는 100.0 ml의 단위 투여 팩당 조성

성분	15 mg/100 ml 역가	30 mg/100 ml 역가	60 mg/100 ml 역가	90 mg/100 ml 역가
파미드론산 디나트륨염 펜타하이드레이트 상응하는 파미드론산	19.79 mg 15 mg	39.58 mg 30 mg	79.16 mg 60 mg	118.74 mg 90 mg
인산 85%, pH 6.3까지	약 2.35 mg	약 4.7 mg	약 9.4 mg	약 14.1 mg
만니톨 (Ph. Eur.)	5185 mg	5170 mg	5140 mg	5110 mg
주사용수	96.29 g	96.28 g	96.27 g	96.26 g

[0177] 상기 표에 제시된 하나의 투여 형태 단위의 기본 조성을 기준으로 하여, 제조하고자 하는 배치를 위해서 필요한 양을 계산한다. 대표적인 배치 크기는 실험실 스케일 배치의 경우에는 약 5 L이고, 파일럿 스케일 배치의 경우에는 100 L, 생산 스케일 배치의 경우에는 1000 L이다.

[0178] 주사용수의 총량의 대략 85-95%를 스테인레스 스틸 배합 용기에 충전한다. 만니톨을 첨가하고, 교반 하에서 용해시킨다. 약물 성분 파미드론산 디나트륨염 펜타하이드레이트를 첨가하고, 교반 하에서 용해시킨다. pH 6.3의 pH 값은 주사용수 중의 인산의 5% 용액으로 조정한다. 제제를 주사용수를 사용해서 최종 중량으로 조정한다. 벌크 용액을 충전 라인에 통과시키고, 0.2 μ m 공극 크기의 필터를 통해 인-라인 여과한다. 세척하고 건조시킨 다이코 CZ 100 ml 플라스틱 바이알을 각각 102 ml의 벌크 용액으로 충전시킨다. 멸균된 헬보에트 FM259/0 옴니플렉스 플러스 코팅된 스토퍼를 바이알에 삽입하고, 스토퍼가 장치된 바이알을 알루미늄 캡으로 밀봉시킨다. 바이알을 > 121℃에서 적어도 15분 동안 (유효 체류 시간) 습식 가열하여 멸균시킨다.

[0179] **실시예 17: 파미드론산의 즉시 사용가능 제제**

[0180] 101.5 g에 해당하는 100.0 ml의 단위 투여 팩당 조성

[0181]

성분	15 mg/100 ml 역가	30 mg/100 ml 역가	60 mg/100 ml 역가	90 mg/100 ml 역가
파미드론산 디나트륨염 펜타하이드레이트	19.79 mg	39.58 mg	79.16 mg	118.74 mg
상응하는 파미드론산	15 mg	30 mg	60 mg	90 mg
빙초산 (Ph. Eur.) pH 6.5까지	약 1.25 mg	약 2.5 mg	약 5.0 mg	약 7.5 mg
만니톨 (Ph. Eur.)	5185 mg	5170 mg	5140 mg	5110 mg
주사용수	96.29 g	96.28 g	96.27 g	96.26 g

[0182] 상기 표에 제시된 하나의 투여 형태 단위의 기본 조성을 기준으로 하여, 제조하고자 하는 배치를 위해서 필요한 양을 계산한다. 대표적인 배치 크기는 실험실 스케일 배치의 경우에는 약 5 L이고, 파일럿 스케일 배치의 경우에는 100 L, 생산 스케일 배치의 경우에는 1000 L이다.

[0183] 주사용수의 총량의 대략 85-95%를 스테인레스 스틸 배합 용기에 충전한다. 만니톨을 첨가하고, 교반 하에서 용해시킨다. 약물 성분 파미드론산 디나트륨염 펜타하이드레이트를 첨가하고, 교반 하에서 용해시킨다. pH 6.3의 pH 값은 주사용수 중의 아세트산의 5% 용액으로 조정한다. 제제를 주사용수를 사용해서 최종 중량으로 조정한다. 벌크 용액을 충전 라인에 통과시키고, 0.2 μ m 공극 크기의 필터를 통해 인-라인 여과한다. 세척하고 건조시킨 다이코 CZ 100 ml 플라스틱 바이알을 각각 102 ml의 벌크 용액으로 충전시킨다. 멸균된 헬보에트 FM259/0 옴니플렉스 플러스 코팅된 스토퍼를 바이알에 삽입하고, 스토퍼가 장치된 바이알을 알루미늄 캡으로 밀봉시킨다. 바이알을 > 121℃에서 적어도 15분 동안 (유효 체류 시간) 습식 가열하여 멸균시킨다.

[0184] **실시예 18: 파미드론산의 즉시 사용가능 제제**

[0185] 101.5 g에 해당하는 100.0 ml의 단위 투여 팩당 조성

[0186]

성분	15 mg/100 ml 역가	30 mg/100 ml 역가	60 mg/100 ml 역가	90 mg/100 ml 역가
파미드론산 디나트륨염 펜타하이드레이트	19.79 mg	39.58 mg	79.16 mg	118.74 mg
상응하는 파미드론산	15 mg	30 mg	60 mg	90 mg
락트산 (Ph. Eur.) pH 6.5까지	약 2.5 mg	약 5.0 mg	약 10.0 mg	약 15.0 mg
만니톨 (Ph. Eur.)	5185 mg	5170 mg	5140 mg	5110 mg
주사용수	96.29 g	96.28 g	96.27 g	96.26 g

[0187] 상기 표에 제시된 하나의 투여 형태 단위의 기본 조성을 기준으로 하여, 제조하고자 하는 배치를 위해서 필요한 양을 계산한다. 대표적인 배치 크기는 실험실 스케일 배치의 경우에는 약 5 L이고, 파일럿 스케일 배치의 경우에는 100 L, 생산 스케일 배치의 경우에는 1000 L이다.

[0188] 주사용수의 총량의 대략 85-95%를 스테인레스 스틸 배합 용기에 충전한다. 만니톨을 첨가하고, 교반 하에서 용해시킨다. 약물 성분 파미드론산 디나트륨염 펜타하이드레이트를 첨가하고, 교반 하에서 용해시킨다. pH 6.3의 pH 값을 주사용수 중의 락트산의 5% 용액으로 조정한다. 제제를 주사용수를 사용해서 최종 중량으로 조정한다. 벌크 용액을 충전 라인에 통과시키고, 0.2 μ m 공극 크기의 필터를 통해 인-라인 여과한다. 세척하고 건조시킨 다이코 CZ 100 ml 플라스틱 바이알을 각각 102 ml의 벌크 용액으로 충전시킨다. 멸균된 헬보에트 FM259/0 옴니플렉스 플러스 코팅된 스톱퍼를 바이알에 삽입하고, 스톱퍼가 장치된 바이알을 알루미늄 캡으로 밀봉시킨다. 바이알을 > 121℃에서 적어도 15분 동안 (유효 체류 시간) 습식 가열하여 멸균시킨다.

[0189] **실시예 19: 파미드론산의 즉시 사용가능 제제**

[0190] 101.5 g에 해당하는 100.0 ml의 단위 투여 팩당 조성

성분	15 mg/100 ml 역가	30 mg/100 ml 역가	60 mg/100 ml 역가	90 mg/100 ml 역가
파미드론산 디나트륨염 펜타하이드레이트	19.79 mg	39.58 mg	79.16 mg	118.74 mg
상응하는 파미드론산	15 mg	30 mg	60 mg	90 mg
타르타르산 (Ph. Eur.) pH 6.5까지	약 1.5 mg	약 3.0 mg	약 6.0 mg	약 9.0 mg
만니톨 (Ph. Eur.)	5185 mg	5170 mg	5140 mg	5110 mg
주사용수	96.29 g	96.28 g	96.27 g	96.26 g

[0192] 상기 표에 제시된 하나의 투여 형태 단위의 기본 조성을 기준으로 하여, 제조하고자 하는 배치를 위해서 필요한 양을 계산한다. 대표적인 배치 크기는 실험실 스케일 배치의 경우에는 약 5 L이고, 파일럿 스케일 배치의 경우에는 100 L, 생산 스케일 배치의 경우에는 1000 L이다.

[0193] 주사용수의 총량의 대략 85-95%를 스테인레스 스틸 배합 용기에 충전한다. 만니톨을 첨가하고, 교반 하에서 용해시킨다. 약물 성분 파미드론산 디나트륨염 펜타하이드레이트를 첨가하고, 교반 하에서 용해시킨다. pH 6.3의 pH 값을 주사용수 중의 타르타르산의 5% 용액으로 조정한다. 제제를 주사용수를 사용해서 최종 중량으로 조정한다. 벌크 용액을 충전 라인에 통과시키고, 0.2 μ m 공극 크기의 필터를 통해 인-라인 여과한다. 세척하고 건조시킨 다이코 CZ 100 ml 플라스틱 바이알을 각각 102 ml의 벌크 용액으로 충전시킨다. 멸균된 헬보에트 FM259/0 옴니플렉스 플러스 코팅된 스톱퍼를 바이알에 삽입하고, 스톱퍼가 장치된 바이알을 알루미늄 캡으로 밀봉시킨다. 바이알을 > 121℃에서 적어도 15분 동안 (유효 체류 시간) 습식 가열하여 멸균시킨다.