



**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 공개특허공보(A)**

(11) 공개번호 10-2009-0096650  
 (43) 공개일자 2009년09월11일

- |  |  |
|--|--|
| <p>(51) Int. Cl.<br/> <i>B65D 81/26</i> (2006.01) <i>A61J 1/06</i> (2006.01)<br/> <i>A61J 1/10</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2009-7016428<br/>                 (22) 출원일자 2008년01월09일<br/>                 심사청구일자 없음<br/>                 (85) 번역문제출일자 2009년08월05일<br/>                 (86) 국제출원번호 PCT/GB2008/000076<br/>                 (87) 국제공개번호 WO 2008/084231<br/>                 국제공개일자 2008년07월17일<br/>                 (30) 우선권주장<br/>                 0700380.9 2007년01월09일 영국(GB)</p> | <p>(71) 출원인<br/>                 브레쓰 리미티드<br/>                 영국 웨스터햄 티엔16 2비큐 태츠틀드 페인스필드<br/>                 로드 100</p> <p>(72) 발명자<br/>                 맥커퍼 이안 가드너 카메론<br/>                 영국 웨스터햄 티엔16 2비큐 태츠틀드 페인스필드<br/>                 로드 100<br/>                 타스코 피터 어니스트<br/>                 영국 웨스터햄 티엔16 2비큐 태츠틀드 페인스필드<br/>                 로드 100</p> <p>(74) 대리인<br/>                 리엔목특허법인</p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 22 항

**(54) 산소 제거제를 포함하는 밀봉된 용기를 이용한, 약제학적 제제를 함유한 앰플의 보관**

**(57) 요약**

플라스틱 물질로 제조되고, 0.5 내지 5 ml의 약제학적 제제를 함유한 앰플이 파우치 내에 산소 제거제(oxygen scavenger)와 함께 밀봉된다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

10 ml 이하의 약제학적 제제 및 산소 제거제(oxygen scavenger)를 함유한 하나 이상의 앰플을 포함하는 밀봉된 용기.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 하나 이상의 앰플은 약제학적으로 허용가능한 담체 중의 흡입 약제(inhalation pharmaceutical)의 용액을 함유하는 것인 용기.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 하나 이상의 앰플은 플라스틱 물질로 제조되고 BFS(blow-fill-seal) 방법에 의해 제조되는 것인 용기.

### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용기는 복수 개의 앰플을 포함하는 것인 용기.

### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용기는 10개 이상의 앰플을 포함하는 것인 용기.

### 청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 산소 제거제는 20 내지 2000 cc의 산소를 흡수할 수 있는 것인 용기.

### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용기 재질은 금속 또는 금속 화합물을 포함하는 것인 용기.

### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용기 재질은 알루미늄을 포함하는 것인 용기.

### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용기는 재-밀봉가능한 것인 용기.

### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용기는 파우치인 것인 용기.

### 청구항 11

10 ml 이하의 약제학적 제제를 함유한 앰플의 내용물의 산화적 분해를 감소시키는 방법으로서, 산소 제거제를 함유한 용기 내에 상기 앰플을 밀봉하는 단계를 포함하는 것인 방법.

### 청구항 12

제11항에 있어서, 상기 앰플은 약제학적으로 허용가능한 담체 중의 흡입 약제의 용액을 함유하는 것인 방법.

### 청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 상기 앰플은 플라스틱 물질로 제조되고 BFS(blow-fill-seal) 방법에 의해 제조되는 것인 방법.

### 청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용기는 복수 개의 앰플을 포함하는 것인 방법.

**청구항 15**

제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용기는 10개 이상의 앰플을 포함하는 것인 방법.

**청구항 16**

제11항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 산소 제거제는 20 내지 2000 cc의 산소를 흡수할 수 있는 것인 방법.

**청구항 17**

제11항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용기 재질은 금속 또는 금속 화합물을 포함하는 것인 방법.

**청구항 18**

제11항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용기 재질은 알루미늄을 포함하는 것인 방법.

**청구항 19**

제11항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용기는 재-밀봉가능한 것인 방법.

**청구항 20**

제11항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 용기는 파우치인 것인 방법.

**청구항 21**

용기 내에 밀봉되고, 10 ml 이하의 제제를 함유한 1개 이상의 앰플 내에서 산화를 감소시키거나 또는 방지하기 위한 산소 제거제의 용도.

**청구항 22**

본 명세서에서 전술된 것과 실질적으로 동일한 산소 제거제를 포함하는 밀봉된 용기.

**명세서**

**기술분야**

<1> 본 발명은 약제학적 제제를 함유한 앰플의 보관을 위해 이용될 수 있는 용기의 밀봉, 및 특히, 시간의 경과에 따라 상기 제제의 산화를 감소 또는 방지하기 위한 파우치(pouch)내에 앰플을 밀봉하는 것에 관한 것이다. 본 발명은 또한 상기 밀봉된 용기, 특히, 그와 같은 앰플을 포함하는 밀봉된 용기에 관한 것이다.

**배경기술**

<2> 약제학적 조성물은 유리, 금속, 플라스틱 및 천연 물질로 제조된 포장(packaging)을 포함한, 다양한 포장으로 제공된다. 액체 제제, 예를 들면, 용액 또는 현탁액의 경우, 포장은 누출을 방지하기 위해 밀봉되어야 하고 밀봉된 상태로 유지되어야 한다. 그러나, 모든 그와 같은 용기에 대해 다수의 기술적 및 실용적 어려움이 존재한다.

<3> 분무기(nebuliser)를 이용하여 환자의 폐에 약물을 투여하여, 환자가 정상적으로 호흡하면서 약물을 투여할 수 있게 하는 것이 알려져 있다. 약물은 비교적 소량, 통상적으로 1 mL 내지 5 mL의 용액을 함유하고, 통상적으로 플라스틱 물질로 제조된 단위 투여량 앰플(unit dose ampoul, UDA)로 제공된다. 앰플을 제조하는 방법은 무균 조건 하에서 BFS(Blow-Fill-Seal)에 의해 수행되고, 상기에서 앰플은 다중-부분(multi-part)이나 실질적으로 1-단계 과정으로 압출(extrusion)에 의해 성형되고 용액에 의해 충전된다. 필요한 경우, 및 내용물이 열에 약하지 않은 경우, 열 멸균이 이용될 수 있고, 예를 들면, 앰플이 최종 멸균 방법(terminal sterilization method)에 의해, 즉, 앰플이 충전되고 밀봉된 후, 멸균될 수 있다. 이 방법들은 확립되어 있고 전세계적으로 규제 당국에 의해 허용된다.

<4> 기존의 앰플에 대해 공지된 문제는 그들이 산소, 기타 기체 및 기타 휘발성 화합물이 앰플 내로 들어갈 수 있고

물(수분)이 방출될 수 있게 한다는 것이다. 내용물의 테스트는 보관 동안, 오염물이 앰플 벽의 플라스틱을 통해 통과하여 제제 내로 흡수될 수 있다는 것을 밝혔다. 하나의 구체적인 예로서, 앰플 내에서 허용가능하지 않은 양의 바닐린이 발견되어, 제품의 실패 및 규제 당국이 이 외래 오염에 대한 안전책 없이 앰플을 허가하는 것을 거부하게 하는 결과가 초래되었다.

- <5> 미국 FDA는 최근에 앰플 내용물의 환경적 오염을 피하기 위해 앰플이 밀봉 파우치(sealing pouch)에 의해 오버랩(over-wrap)될 것을 요구했다. 파우치 재질은 일반적으로 종이 및/또는 중합체, 알루미늄 및 저밀도 폴리에틸렌(LDP)의 삼중층(tri-laminate)이다. 이 파우치는 허용가능한 해결책으로 간주되나 내용물은 여전히 시간의 경과에 따라 산화에 민감하다. 이것이 특히 산소 민감성 물질을 함유한 약물 제제에 대한 문제이다.
- <6> 가능한 한 다수의 단계 동안, 멸균 공기 대신에 질소를 이용하여 앰플을 제조하고 충전시키는 BFS(blow-fill-seal) 방법을 수행하는 것으로 알려져 있다. 질소는 앰플 내의 용액을 캡핑하기 위해 이용될 수 있다. 앰플이 파우치 내에 밀봉되는 때 질소가 파우치 내로 도입될 수 있다. 그러나, 이 공정에서 질소를 이용하는 것은 전문화된 장치 또는 기존 장치의 변형을 요구한다는 것이 문제이다. 질소의 이용과 연관된 건강 및 안전성 사전 대책이 생산 비용과 시간을 증가시키는 경향이 있고 파우치 내의 질소 포획(entrapment)의 효율성이 변하며 완전히 효율적이지는 않다.
- <7> 본 발명의 목적은 전술된 문제들을 해결하거나 또는 적어도 개선하는 것이다. 본 발명의 바람직한 구체예의 목적은 밀봉된 용기 내에 앰플을 보관하는 대안적인, 보다 바람직하게는 개선된 방법을 제공하고, 대안적인, 바람직하게는 개선된 앰플을 함유한 밀봉된 용기를 제공하는 것이다.

**발명의 상세한 설명**

- <8> 발명의 요약
- <9> 본 발명은 용기 내에 밀봉된 앰플 내에서 제제의 산화를 감소시키거나 또는 방지하기 위한 산소 제거제(oxygen scavenger)의 이용에 근거한다.
- <10> 제1 양태에서, 본 발명은 (i) 10ml 이하의 약제학적 제제를 함유한 하나 이상의 앰플 및 (ii) 산소 제거제를 포함하는 밀봉된 용기를 제공한다.
- <11> 바람직하게는, 상기 하나 이상의 앰플은 플라스틱 물질로 제조된다. 또한, 바람직하게는, 상기 앰플은 흡입 약제(inhalation pharmaceutical)를 함유한다. 상기 하나 이상의 앰플 및 상기 산소 제거제는 상기 용기 내에 밀봉된다. 일부 구체예에서, 용기 재질(container material)은 예를 들면, 외부 표면 상의 코팅으로서, 또는 외부 표면 상에 내포된, 금속 또는 금속 화합물을 포함한다.
- <12> 본 발명의 바람직한 구체예에서, 상기 용기는 파우치이다.
- <13> 제2 양태에서, 본 발명은 앰플의 내용물의 산화적 분해를 감소시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 산소 제거제를 함유한 용기 내에 상기 앰플을 밀봉하는 단계를 포함한다.
- <14> 제3 양태에서, 본 발명은 용기로부터 수분 배출(moisture egress)을 감소시키는 방법을 제공하고, 상기 방법은 산소 제거제를 함유한 파우치 내에 상기 용기를 밀봉하는 단계를 포함한다.
- <15> 제4 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 앰플이 산소 제거제를 함유한 파우치 내에 밀봉되는 것인 앰플을 밀봉하는 방법을 제공한다.
- <16> 제5 양태에서, 본 발명은 앰플이 산소 제거제를 함유한 파우치 내에 밀봉되는 것인 플라스틱 물질로 제조된 앰플을 제공한다.
- <17> 제6 양태에서, 본 발명은 용기 내에 밀봉된 하나 이상의 앰플 내에서 제제의 산화를 감소시키거나 또는 방지하기 위한 산소 제거제의 용도를 제공한다.

<18> 발명의 상세한 설명

<19> 본 발명은 산소 제거제를 포함하는 용기(예를 들면, 파우치) 내에 포장된 앰플로 구성된 패키지를 제공한다. 본 발명은 또한 용기 내에 산소 제거제와 함께 밀봉된 5개, 10개, 20개, 30개 또는 그 이상의 앰플을 제공하고, 상기 앰플은 편리하게는 스트립(strip)으로 존재한다. 대안적으로, 개별적인 앰플 또는 하나 이상의 스트립과 하나 이상의 개별적인 앰플의 조합이 상기 용기 내에 밀봉될 수 있다. 사용시, 산소 제거제의 존재는 상기 용기 내에서 산소 함량을 유의성 있게 감소시켜, 시간의 경과에 따라 앰플 내용물의 산화를 감소시키고 앰플 내용물

의 안정성을 개선하는 것으로 확인되었다.

- <20> 애플의 스트립이 용기 내에 밀봉되고 상기 용기가 상기 스트립으로부터 하나의 애플을 분리하기 위해 개봉된 경우, 나머지 애플들도 공기에 노출될 것이다. 그러나, 이것은 보관 시간에 비해 공기에 노출된 후에 비교적 연장된 기간에 걸쳐 애플의 내용물의 산화가 일어나기 때문에 심각한 문제가 아닐 수 있으며, 개봉된 용기 내의 애플들은 통상적으로 상당한 산화가 일어나기 전에 모두 사용될 것이다.
- <21> 본 발명의 하나의 특정한 구체예에서, 상기 용기는 재-밀봉가능하여, 사용자에 의해 하나의 애플이 제거될 수 있게 한다. 그 후, 상기 용기는 다시 산소 제거제가 존재한 상태에서 밀봉된 용기를 형성하기 위해 폐쇄된다. 이는 파우치가 개방되었을 때 파우치 내로 들어간 산소를 제거하고 상기 파우치 내로 확산될 수 있는 추가적인 산소를 "뒹아 내기 위해(mop up)" 작용할 것이다. 따라서, 상기 용기의 보다 낮은 산소 함량은 시간의 경과에 따라 나머지 애플의 내용물의 감소된 산화를 가져온다.
- <22> 특히 바람직한 구체예에서, 상기 용기는 파우치 물질이 금속 또는 금속 화합물을 포함하는 것인 파우치를 포함하고, 일부 구체예에서 삼층-적층물(tri-laminate)을 포함할 수 있다. 통상적인 삼층-적층물 조성물은 종이 및/또는 중합체, 알루미늄 및 저밀도 폴리에틸렌(low density polyethylene)을 포함할 수 있다.
- <23> 본 발명의 바람직한 구체예에서, 상기 파우치는 기체-불투과성(gas-impermeable)이다.
- <24> 애플은 일반적으로 플라스틱 물질, 특히, 폴리프로필렌 또는 폴리에틸렌, 저밀도 중합체 또는 고밀도 중합체 또는 애플의 제조 또는 음료 산업에서 이용되는 다른 중합체, 예를 들면, 폴리에틸렌 테레프탈레이트를 포함하거나 또는 상기 물질로 제조될 수 있다. 또한, 애플은 통상적으로, 약제학적으로 허용가능한 담체와 조합된, 흡입(inhalatoin) 또는 주사 약물과 같은 약제학적 작용제(pharmaceutical agent)를 함유한다.
- <25> 본 발명의 바람직한 구체예에서, 애플은 플라스틱 물질로 제조된다.
- <26> 본 명세서에 기재된 애플은 통상적으로 10 ml 이하, 바람직하게는 0.5 ml 이상, 또는 1 내지 5 ml의 용량을 가질 수 있다. 예를 들면, 상기 애플은 2 내지 4 ml의 흡입용 약제를 함유할 수 있다.
- <27> 바람직한 구체예에서, 애플은 1 ml 이상 또는 2-3 ml의 약제학적으로 허용가능한 담체 중의 흡입용 약제를 함유한다.
- <28> 본 발명에서 사용된 산소 제거제는 일반적으로 식품 산업에서 이용되고 허가된 것과 같은 상업적으로 이용가능한 패킷(packet) 또는 사체(sachet)이다. 이 산소 제거제는 용출물질(leachable)을 포함하지 않아서, 함께 보관된 제품의 오염을 방지한다.
- <29> 산소 제거제의 크기는 통상적으로 20 내지 2000 cc의 범위이고, 그들이 흡수할 수 있는 산소의 용량을 나타내며, 바람직하게는 20 내지 1000 cc, 보다 바람직하게는 20 내지 500 cc이다. 본 발명의 일 구체예에서, 50 cc 패킷이 이용된다. 이 에 불구하고, 사용된 산소 제거제의 크기 및 용량은 용기의 크기, 용기 내의 애플의 갯수, 및 애플들의 총 용량(collective volume)에 따라 변할 수 있다는 것이 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에게 명확할 것이다.
- <30> 하기의 실시예는 본 발명을 뒷받침하기 위해 제공된다. 실시예의 내용은 예시만을 목적으로 하며 본 발명의 범위를 한정하도록 의도되지 않는다.

**실시예**

- <31> 실시예 1
- <32> 각각 4-애플 카드 및 하나의 FreshPax D-50 산소 제거제 패킷(MultiSorb)을 포함한 패키지(package)를 제조하고 호일(foil)에 밀봉하였다. 패키지를 정상적인 대기 조건에서 제조하였고 밀봉했을 때 공기가 포함되었다.
- <33> Mocon Head Space Analyzer를 이용하여, 지정된 간격에 산소 제거 데이터를 분석하였고, 그 결과를 하기에서 볼 수 있다:

<34>

시간	호일 내의 O <sub>2</sub> 함량
0시간	19.9%
16시간	566 ppm
23시간	435 ppm

8일	0 ppm
14일	0 ppm
28일	0 ppm
84일	0 ppm

<35> 산소 제거제를 포함하지 않는 대조군 패키지는 8일 차에 20.5% O<sub>2</sub>로 측정되었다.

<36> 실시예 2

<37> 본 연구는 제품의 분해를 방지하고, 그에 의해 보관 후 용액 내에 존재하는 불순물 수준을 감소시키는 데 있어서 산소 제거제의 효과를 입증하기 위해 설계되었다.

<38> BFS(blow-fill-seal) 기술을 이용하여, 분무(nebulisation)용 용액을 3ml LDPE 앰플로 제조하였다. 그 후, 제품으로부터의 수분 손실 및 외래 오염을 방지하기 위해 호일 내에 5개로 이루어진 스트립(strip of 5)을 밀봉하였다.

<39> 2006년에 하나의 배치(batch)의 분무용 레발부테롤/이프라트로피움 브로미드 (Levalbuterol/Ipratropium Bromide Solution for Nebulisation)(1.25mg/ 0.5mg/2ml) 조합 제품 용액을 제조하였다. 이 배치의 두 개의 서브로트(sublot)를 생성하고, 서브로트 1 (산소 제거제를 함유한 앰플을 호일 파우치 내에 밀봉시켰다) 및 서브로트 2 (표준 호일 파우치에 앰플을 밀봉시켰다)로 표지하고 12개월 동안 보관한 후 하기에 표시된 바와 같이 테스트하였다.

<40> 하기에 요약된 관련된 물질 데이터는 25°C/60%RH에서 12개월 동안 보관된 제품에 대한 것이다.

	배치(Batch) 04906A	
	서브로트 1 (산소 제거제)	서브로트 2 (산소 제거제 불포함)
알려진 불순물:		
H-트로프산	0.04%	0.09%
아포-이프라트로피움	검출가능수준 미만	0.03%
비스 에테르 살부타몰	0.15%	0.13%
알려진 불순물 총량	0.19%	0.25%
가장 큰 미지의 불순물	0.11%	0.19%
미지의 불순물 총량	0.15%	0.25%
불순물 총량	0.34%	0.50%

<42> 산소 제거제와 함께 포장된 제품에서 검출된 불순물 수준은 일반적으로 산소 제거제를 포함하지 않고 포장된 제품에서 관찰된 것보다 25-40% 더 낮았다. 파우치 내에 산소 제거제가 존재하는 경우, 총 불순물 수준은 30% 감소를 보였다.

<43> 본 연구는 호일 파우치 내에 배치된 산소 제거제가 앰플 중의 분무용 용액의 안정성 프로파일을 개선한다는 가설을 뒷받침한다.

<44> 실시예 3

<45> 본 연구는 산소 제거제를 함유한 호일 파우치 내에 앰플이 보관된 경우, 산소-불포함(oxygen-free) 환경을 생성하고 유지하는 데 있어서 산소 제거제의 효과를 입증하기 위해 설계되었다.

<46> 정상 대기 조건에서 BFS 기술을 이용하여 앰플을 제조하였고 밀봉시 공기만 함유하였다. 각각 FreshPax D-50 산소 제거제 패킷(MultiSorb)을 함유한 알루미늄 파우치 내에 밀봉된 4개의 빈 앰플을 포함하는 패키지들을 제조하였다.

<47> 정상 대기 조건에서 패키지를 제조하고 밀봉 시 파우치 및 앰플 내의 공기의 산소 함량은 20.5%였다. 상기 패키지들을 18개월 동안 보관하고 하기에 표시된 바와 같이 테스트하였다. 각 파우치 및 각 파우치로부터의 두 개의 앰플 내의 산소 함량은 하기의 내부 프로토콜 SAP 392.01 및 SEP 156.01에 따라 측정하였다.

<48> 산소 함량을 측정하기 위해 Systech Gaspacer Advance Oxygen Micro Headspace Analyser를 이용하였다. Gaspacer

장치를 2.00%의 산소를 함유한 검증된 기체로 보정하고 또한 주변 공기로 보정하였다. 파우치 및 앰플의 공간부분(headspace)의 산소 농도는 'Timed' 방법을 이용하여 측정하였다. 45초의 테스트 시간을 이용하였다. 시료 채취(sampling)시 우수한 밀봉을 획득하는 것을 확인하기 위해 자가-점착성 격막(self-adhesive septum)을 파우치 및 플라스틱 앰플에 고정하였다.

<49> 산소 공간부분(oxygen headspace) 결과가 하기의 표에 제시된다:

<50> 알루미늄 파우치 내의 산소 농도 (몰% ± SD) n=3	플라스틱 앰플 내의 산소 농도 (몰% ± SD) n=6
0.00 ± 0.00	4.99 ± 3.85

<51> 산소가 파우치로부터 완전히 제거되고, 앰플은 산소 함량의 76% 감소를 보였다는 것을 알 수 있다.

<52> 결론적으로, 파우치 내의 산소 제거제의 존재는 파우치 및 앰플의 공간부분으로부터 산소를 제거하는 것으로 보였다. 놀랍게도, 이 결과들은 질소로 퍼징(purge)되고 산소 제거제를 포함하지 않는 파우치에서 앰플의 공간부분과 파우치의 내부 간에 산소 농도의 평형이 없다는 것을 보여준 이전의 내부 연구들의 발견과 대조적이었다 (데이터는 도시되지 않음). 본 연구에서 관찰된 평형에 대한 하나의 가능한 설명은 산소 제거제가 두 환경 간의 평형을 향한 구동력(driving force)으로 작용한다는 것이다.

<53> 보다 긴 보관 기간 후에, 또는 대안적으로 보다 큰 산소 제거제를 이용하는 것에 의해 본 연구에서 앰플과 파우치 간에 전체 평형(total equilibrium)이 달성될 수 있었을 것이다. 물론, 본 연구에서 사용된 앰플은 공기로 완전히 채워지고 따라서 활성물질(active)로 충전된 앰플이 함유했을 것보다 훨씬 더 많은 산소를 포함했다. 활성물질로 충전된 앰플은 보다 낮은 산소량 때문에 본 연구의 조건 하에서 전체 평형에 도달할 것이다.

<54> 따라서, 본 발명은 앰플을 함유한 밀봉된 용기 및 상기 용기를 획득하는 방법을 제공한다.