



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년05월22일
 (11) 등록번호 10-1738712
 (24) 등록일자 2017년05월16일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/16 (2006.01) *A61K 31/167* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) *A61K 31/573* (2006.01)
A61K 47/06 (2017.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01) *A61M 15/00* (2006.01)
B65B 3/04 (2006.01) *B65B 31/00* (2015.01)
B65B 7/28 (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2012-7016410
- (22) 출원일자(국제) 2010년12월22일
 심사청구일자 2015년10월01일
- (85) 번역문제출일자 2012년06월22일
- (65) 공개번호 10-2012-0097530
- (43) 공개일자 2012년09월04일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2010/070477
- (87) 국제공개번호 WO 2011/076841
 국제공개일자 2011년06월30일
- (30) 우선권주장
 09180670.3 2009년12월23일
 유럽특허청(EPO)(EP)
- (56) 선행기술조사문헌
 KR1020080110985 A*
 KR1020090043540 A*
 JP2002521424 A*
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
 키에시 파르마슈티시 옛스. 피. 에이.
 이탈리아, 아이-43122 파르마, 26/에이. 비아 팔레르모
- (72) 발명자
 보넬리, 사우로
 이탈리아공화국 파르마 I-43100, 26/A 비아 팔레르모 키에시 파르마슈티시 옛스. 피. 에이. 내
 우스베르티, 프란체스카
 이탈리아공화국 파르마 I-43100, 26/A 비아 팔레르모 키에시 파르마슈티시 옛스. 피. 에이. 내
 참벨리, 엔리코
 이탈리아공화국 파르마 I-43100, 26/A 비아 팔레르모 키에시 파르마슈티시 옛스. 피. 에이. 내
- (74) 대리인
 조철현

전체 청구항 수 : 총 11 항

심사관 : 박제현

(54) 발명의 명칭 COPD용 조합요법

(57) 요약

본 발명은 포모테롤과 함께 글리코피로늄 클로라이드를 포함하는, 압축 계량 도즈 흡입기(pMDI)에 의해 COPD 환자에게 대한 투여에 적합한 에어로졸 제제에 관한 것이다. 상기 제제는 추가로 HFA 분사제, 공용매 및 상기 글리코피로늄 클로라이드 및 포모테롤 성분 모두를 안정화하기에 충분한 양의 무기산을 포함한다. 선택적으로 상기 제제는 추가로 베클로메타손 프로피오네이트를 포함한다.

명세서

청구범위

청구항 1

히드로플루오로알칸(Hydrofluoroalkane; HFA) 분사제(propellant)와 공용매(co-solvent)인 에탄올 10-15 % (w/w)의 혼합물 내에 용해된

(a)글리코피로늄 클로라이드 5-26 μg /액추에이션 범위의 용량;

(b)포모테롤 푸마레이트 또는 그의 용매화물 6 또는 12 μg /액추에이션의 용량; 및

(c)베클로메타손 디프로피오네이트 50-250 μg /액추에이션 범위의 용량을 포함하고, 1M 염산(HCl)을 조성물의 0.191-0.254 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 범위의 양을 포함함을 특징으로 하는, 압축계량 도즈흡입기(pressured metered dose inhaler)에 적용가능한 천식 또는 만성폐쇄성 폐질환(COPD)의 예방 또는 치료용 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 1M 염산(HCl)의 범위가 0.22-0.23 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 인 약학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 에탄올 농도는 12 % (w/w)인 약학적 조성물.

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 (a)글리코피로늄 클로라이드가 25 μg /액추에이션 용량인 약학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 (b)포모테롤 푸마레이트 또는 그의 용매화물이 6 μg /액추에이션 용량인 약학적 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 실질적으로 산소가 퍼지 된 약학적 조성물.

청구항 9

제1항의 약학적 조성물을 포함하는 에어로졸 캐니스터.

청구항 10

제 9 항에 있어서, 헤드스페이스에서 산소가 실질적으로 제거된 캐니스터.

청구항 11

하기의 단계를 포함하는 제9항 또는 제10항에 따른 캐니스터(canister)를 채우는 방법 :

- (a) 1M 염산(HCl)이 최종 용액의 0.191-0.254 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 의 양으로 첨가된, 공용매인 에탄올 10-15 % (w/w) 내에 글리코피로늄 클로라이드, 포모테롤 푸마레이트 또는 그의 용매화물 및 베클로메타손 디프로피오네이트의 용액을 제조하는 단계;
- (b) 상기 (a)단계에서 얻은 용액을 가지고 에어로졸 캐니스터를 채우는 단계;
- (c) 밸브를 캔에 설치하고, 크리핑(crimping)하는 단계; 및
- (d) 상기 밸브를 통해 용기(container)를 히드로플루오로알칸(Hydrofluoroalkane; HFA) 분사제로 압력-필링 (pressure-filling)하는 단계.

청구항 12

제1항에 따른 약학적 조성물을 포함한 키트(kit).

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

제1항에 있어서, (c)베클로메타손 디프로피오네이트가 100 $\mu\text{g}/\text{액추에이션}$ 용량인 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 압축 계량 도즈 흡입기에서의 사용을 위한 글리코피로늄 클로라이드 (glycopyrronium chloride) 및 포모테롤(formoterol) 또는 이의 염을 포함하는 약학적 에어로졸 용액 제제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 COPD를 포함하는 호흡기 질환의 예방 및 치료에서 상기 제제의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 글리코피로늄 브로마이드 (Glycopyrronium bromide, 글리코피롤레이트(glycopyrrolate)로 또한 알려져 있음)는 임의의 마취 투여에 관련된 타액 분비(salivation)를 줄이기 위해서, 그리고 위궤양의 보조 치료(adjunctive therapy)로써 사용되는 무스카린성 M3 항콜린제이다. 이것은 또한 천식 증상의 치료에 효과적인 것으로 보고되어 왔다(Hansel et al., Chest 2005; 128:1974-1979).

[0003] WO 2005/107873 은 글리코피롤레이트의 아동 천식 치료 용도에 관한 것이다.

- [0004] WO 01/76575는 글리코피롤레이트의 폐 전달용 조절 방출 제제를 개시한다. 상기 제제는 호흡기 질환, 특히 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)의 치료에 사용되기 위한 것이다. 상기 출원은 건조 분말 흡입기(DPI)에 의한 전달에 적당한 건조 분말 제제에 중점을 두었다.
- [0005] WO 2005/074918은 글루코코르티코이드 약물과 글리코피롤레이트의 조합 및 기도 질환 치료를 위한 용도를 개시한다.
- [0006] WO 2005/110402는 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료를 위한 글리코피롤레이트 및 인단(indane)계 또는 벤조티아졸-2-온 유도체의 베타-2 애고니스트의 조합을 개시한다.
- [0007] WO 2006/105401은 호흡기, 염증성 또는 폐쇄성 기도 질환의 예방 및 치료를 위한 항콜린제, 코르티코스테로이드 및 지효성(long-acting) 베타 애고니스트의 조합을 개시한다. 상기 항콜린제는 선택적으로 글리코피롤레이트이다.
- [0008] WO 2007/057223 및 WO 2007/057222에 따르면, 항 염증성 스테로이드 및 특히, 모메타손 푸로에이트(furoate) 각각과 글리코피로늄 브로마이드의 조합은 염증성 및 폐쇄성 기도 질환의 치료에 치료학적 이점을 제공한다.
- [0009] WO 2007/057221 및 WO 2007/057219는 글리코피로늄 염과 인다닐(indanyl) 유도체 베타-2 애고니스트(또는 유사체) 및 항염증성 스테로이드 및 특히 모메타손 푸로에이트 각각과의 조합을 개시한다.
- [0010] 기타 상대이온(counterion)(그 중에서도 클로라이드 이온을 포함하는)이 글리코피로늄의 브로마이드 상대이온에 대한 가능한 대안으로서 언급되어 왔다. WO 2006/100453은 후자와 관련된 밀링의 어려움으로 인해 글리코피로늄 브로마이드에 대한 대안으로서 요오다이드, 아세테이트 및 황산 염의 사용을 제안한다.
- [0011] 본 발명의 개시 전에, 글리코피로늄 클로라이드가 호흡기 질환을 가진 환자에 대한 투여에 적당한 방식으로 제제화될 수 있다거나 임상적으로 효과가 있다는 어떠한 증거도 공개된 적이 없었다. 본 발명자들은 글리코피로늄 클로라이드가 약학적 제제에 대하여 글리코피로늄 브로마이드 이상의 여러 이점을 가지고 있음을 관찰하였다. 특히, 글리코피로늄 클로라이드는 글리코피로늄 브로마이드보다 우수한 용해도 특성을 가지고, 또한, 다른 활성 성분들, 특히 포모테롤과 우수한 상용성이 있음을 발견하였다.
- [0012] 포모테롤(formoterol)은 기관지(bronchi) 내 평활근(smooth muscle)을 이완시키고 기도를 열어 천명(wheezing) 상태를 감소시킬 수 있는 베타-2 애고니스트(agonist) 약물이다. 흔히, 천식 및 기타 호흡성 질환의 관리에 사용된다.
- [0013] 최근 포모테롤 푸마레이트 및 베클로메타손 디프로피오네이트(코르티코스테로이드)를 포함하는 효과적인 조합 요법이 Foster®라는 상표명 하에 입수 가능하게 되었다. Foster® 압축 계량 도즈 흡입기(pMDI, pressurized metered dose inhaler)를 사용하여 폐로 에어로졸에 의한 전달을 위해 고안되었다. 포모테롤 푸마레이트의 에어로졸 용액이 상대적으로 불안정하고, 차선 조건 하에 저장시 짧은 유통기한을 가진다고 오랫동안 알려져 왔다. 상기 Foster® 제제는 포모테롤 성분을 안정화하기 위해 많은 무기 산을 도입한다(EP 1157689에 개시됨).
- [0014] 선택적으로 베클로메타손 디프로피오네이트와 함께, 포모테롤 및 글리코피로늄 클로라이드의 치료학적 이점을 결합하는 임상적으로 유용한 조합 에어로졸 제품을 제공하는 것이 바람직하다. 상기 제품은, 이상적으로 특정 조건의 온도 또는 습도 하에 저장할 필요 없이, 각 개개의 약학적 활성 성분이 폐로 효율적이고 일정한 도즈로, 연장된 제품 수명에 걸쳐 전달될 수 있도록 하는 방식으로 제제화될 필요가 있다.

발명의 내용

- [0015] 발명의 요약
- [0016] 본 발명은 HFA 분사제(propellant) 및 공용매(co-solvent) 내에 용해된
- [0017] (a) 글리코피로늄 클로라이드; 및
- [0018] (b) 포모테롤 또는 그의 염;
- [0019] 을 포함하는 약학적 에어로졸 제제를 제공하고, 여기서 상기 제제는 또한 안정화제로서 무기산을 포함한다. 선택적으로 상기 제제는 베클로메타손 디프로피오네이트(beclometasone dipropionate)를 더 포함한다.

- [0020] 다른 관점에서, 본 발명은 COPD 및 기타 호흡기 질환의 예방 또는 치료를 위한 글리코피로늄 클로라이드 및 포모테롤 또는 그의 염을 포함하는 조합 제품의 용도를 제공한다.
- [0021] 또 다른 관점에서, 본 발명은 HFA 분사제(propellant) 및 공용매(co-solvent)의 혼합물 내에 용해된
- [0022] (a) 글리코피로늄 클로라이드; 및
- [0023] (b) 포모테롤 또는 그의 염;
- [0024] 을 포함하는 pMDI 용도를 위한 캐니스터를 제공하고, 여기서 상기 제제는 또한 안정화제로서 무기산을 포함한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0025] 글리코피로늄 클로라이드 및 포모테롤 모두를 포함하는 조합 용액 제제 제품을 제제화하기 위한 시도들이 이루어질 때, 놀랍게도 고온 및 높은 상대 습도의 조건 하에 저장시, 상기 제품들이 임상적으로 그리고 상업적으로 사용 불가능할 정도로 포모테롤 성분이 현저한 분해를 겪게 되는 것을 발견하였다. 이는 상기 제제에서, 일반적으로 포모테롤 성분을 안정화하기에 적당한 산의 존재에도 불구하고 것이다.
- [0026] 또한, 글리코피로늄 클로라이드는 보통 HFA 및 공용매를 기초로 한 에어로졸 용액 제제에서 불안정하지만, 상기 제제에서 산의 포함에 의해 안정화되는 것으로 나타났다.
- [0027] 추가의 분석에서, 글리코피로늄 클로라이드의 존재 시, 상기 포모테롤 성분의 일부는 다양한 다른 생성물로 분해를 겪는 것으로 나타났다. 차선의 조건 하에 분해 생성물들의 양은, (ICH Guideline Q3B(R2)에서 정의된 바와 같은) 신약 제품을 위한 확인(identification) 및 적격성(qualification)을 나타내는 한계값(threshold)을 초과할 수 있다. 따라서, 상기 제제는 포모테롤 안정성을 개선하고, 원하지 않는 분해 생성물의 수준을 감소시키도록 변화될 필요가 있음이 분명하게 되었다.
- [0028] 이후 실험은, 상기 안정성 이슈를 피하기 위한 하나의 성공적인 접근은, 상기 포모테롤 및 글리코피로늄 클로라이드 성분 모두를 안정화시키도록 상기 제제에 최적화된 양의 산을 포함시키는 것임을 밝혔다. 특히, 본 발명자들은 1M 염산(HCl)을, 상기 용액 중 0.1-0.3 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, 바람직하게는 0.15-0.28 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, 보다 바람직하게는 0.18-0.26 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, 보다 더 바람직하게는 0.20-0.23 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 의 범위 내 양으로 포함하는 것이, 비최적(non-optimal) 저장의 연장된 기간에 걸쳐 글리코피로늄 클로라이드 및 포모테롤 안정화하기에 충분하고, 이에 의해 상기 용액 제제를 포함하는 pMDI의 액추에이션(actuation) 당 일정한 도즈의 글리코피로늄 클로라이드 및 포모테롤을 가능하게 하는 것을 알게 되었다. 상기 제제에 포함되는 산의 양은, 변화되는 pH에 의해서 보다는 첨가된 산의 양에 의해서 편리하게 정의된다. 이는 pH 변화는 분사제 기반 용액과 같은 비수용성 시스템에서 산정되기가 곤란하기 때문이다.
- [0029] 추가의 상당한 발견은, 캐니스터(canister)의 헤드스페이스(headspace)로부터 산소의 제거는 모든 시험된 1M HCl의 농도들에서 포모테롤을 추가로 안정화한다는 것이다.
- [0030] 화학적으로 3-[(시클로펜틸히드록시페닐아세틸)옥시]-1,1-디메틸피롤리디늄 클로라이드로서 정의되는 글리코피로늄 클로라이드는, (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- 및 (3S,2'S)- 배치를 가지는 4개의 잠재적인 다른 입체 이성질체들에 대응하는 2개의 키랄 센터를 가진다. 이들 순수 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이들의 조합 중 임의의 형태로 글리코피로늄 클로라이드가 본 발명을 수행함에 있어 사용될 수 있다. 본 발명의 일 구현예에서, (3S,2'R),(3R,2'S)-3-[(시클로펜틸히드록시페닐아세틸)옥시]-1,1-디메틸피롤리디늄 클로라이드 라세미 혼합물이 바람직하다. 글리코피로늄 클로라이드는 제제 내에 0.005 내지 0.83%(w/w), 바람직하게는 0.010 내지 0.13%(w/w), 보다 바람직하게는 0.015 내지 0.04%(w/w) 범위 내의 양으로 존재하고, 상기에서 %(w/w)는 상기 조성물의 총 중량에 대해 퍼센트로서 표현되는 상기 성분의 중량에 의한 양을 의미한다.
- [0031] 글리코피로늄 클로라이드는, Chiesi Farmaceutici SpA에 의해 제출된 동시 계류 중인 출원에서 서술된 바와 같은, 임의의 적당한 합성 기술을 사용하여 제조될 수 있다.
- [0032] 상기 조성물의 분사제 성분은 임의의 압력 액화된(pressure-liquefied) 분사제일 수 있고, 바람직하게는 히드로플루오로알칸(HFA) 또는 다른 HFA들의 혼합물이고, 보다 바람직하게는 HFA134a (1,1,1,2-테트라플루오로에탄), HFA 227 (1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판), 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 상기 바람

직한 HFA는 HFA134a (1,1,1,2-테트라플루오로에탄)이다. HFA들은 제제 내에서 75 내지 95%(w/w), 바람직하게는 85 내지 90%(w/w) 범위 내의 양으로 존재할 수 있다.

- [0033] 상기 제제의 포모테롤 성분은, 유리 염기(free base)의 형태일 수 있고, 또는 염 또는 용매화물(solvate) 형태일 수 있다. 바람직하게는 포모테롤은 포모테롤 푸마레이트의 형태로 제공된다. 포모테롤 푸마레이트는, 예를 들면, 상기 제제 내에 0.005-0.07% w/w, 바람직하게는 0.01-0.02% w/w의 양으로 도입될 수 있다.
- [0034] 본 발명의 제제 내로 도입되는 상기 공용매는 상기 분사제보다 더 높은 극성도를 가지고, 하나 이상의 물질들, 예를 들면 약학적으로 허용 가능한 알코올, 특히 에탄올, 또는 폴리올, 예를 들면 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함할 수 있다.
- [0035] 유리하게는, 상기 공용매는 저분지된(lower branched) 또는 선형의 알킬(C₁-C₄) 알코올, 예를 들면 에탄올 및 이소프로필 알코올의 군으로부터 선택된다. 바람직하게는 상기 공용매는 에탄올이다.
- [0036] 상기 공용매의 농도는 상기 제제에서 활성 성분의 최종 농도 및 분사제의 형태에 따라 다양할 수 있다. 예를 들면, 에탄올은 5 내지 25%(w/w), 바람직하게는 8 내지 20%(w/w), 보다 바람직하게는 10 내지 15%(w/w)의 범위 내에 포함되는 농도로 사용될 수 있다. 바람직한 일 구현예로서, 상기 에탄올의 농도는 12%(w/w)이다.
- [0037] 상기 제제에서 공용매에 대한 분사제의 비율은 50:50 내지 95:5(w/w)의 범위 내이다.
- [0038] 본 발명의 제제에서 다른 몰농도의 HCl 또는 대체 가능한(alternative) 무기 산(미네랄산(mineral acid))이 1M HCl을 대체할 수 있을 것으로 예상된다. 예를 들면, 대체 가능한 산은 임의의 약학적으로 허용 가능한 모노프로틱(monoprotic) 또는 폴리프로틱(polyprotic) 산, 예를 들면, (비제한적으로) 할로젠화 수소(염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산 등), 인산, 질산, 황산, 및 할로젠 옥소산일 수 있다.
- [0039] 상기 조성물의 약학적 활성 성분들은, 분사제 및 공용매의 혼합물에 완전히 그리고 균일하게 용해되는 것이 바람직하다. 즉, 상기 조성물은 바람직하게는 용액 제제이다.
- [0040] 선택적으로 상기 용액 제제 조성물은 기타 공지된 약학적 부형제(excipient) 또는 첨가제를 포함할 수 있다. 특히, 본 발명의 조성물은 하나 이상의 저 휘발성 성분을 포함할 수 있다. 저 휘발성 성분은 흡입기의 액추에이션에 따른 에어로졸 입자의 질량 중위 공기역학적 직경(MMAD, mass median aerodynamic diameter)을 증가시키기 위해 및/또는 분사제/공용매 혼합물에 활성 성분의 용해도를 향상시키기 위해 유용하다.
- [0041] 상기 저 휘발성 성분은, 존재하는 경우, 25°C에서 0.1 kPa보다 낮은, 바람직하게는 0.05 kPa보다 낮은 증기압을 가진다. 저 휘발성 성분의 예로는, 에스터, 예를 들면, 이소프로필 미리스테이트(isopropyl myristate), 아스코르빌 미리스테이트(ascorbyl myristate), 토크페롤 에스터; 글리콜, 예를 들면, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤; 또는 계면 활성제, 예를 들면, 포화 유기 카복실산(즉, 라우르산(lauric acid), 미리스틱산(myristic acid), 스테아르산(stearic acid)) 또는 불포화 카복실산(즉, 올레산(oleic acid) 또는 아스코르빈산(ascorbic acid))을 들 수 있다.
- [0042] 저 휘발성 성분의 양은 0.1 내지 10%(w/w), 바람직하게는 0.5 내지 5%(w/w), 보다 바람직하게는 1 내지 2%(w/w) 사이로 다양할 수 있다.
- [0043] 다른 구현예에서, 액추에이션에 따라 에어로졸 액적의 MMAD의 증가 없이 활성 성분의 용해도에 유리하게 작용하도록 하기 위해, 0.005 내지 0.3%(w/w)의 양으로 포함되는 물이 선택적으로 상기 제제에 첨가될 수 있다.
- [0044] 유리하게도, 본 발명의 제제는 상기 공용매, 상기 분사제 및 안정화 양(stabilizing amount)의 산 이외에 (계면 활성제와 같은) 부형제가 없다.
- [0045] 본 발명의 약학적 조성물은, 추가로 분리, 연속 또는 동시 사용을 위한 기타 추가적인 약학적 활성제(active agent)를 포함할 수 있다. 상기 조성물의 선택적인 추가의 약학적 활성 성분은, 호흡기 질환 및 그 증상들의 예방 및 치료를 위한 임의의 공지된 화합물을 포함한다. 상기 활성 성분의 예는, 단일 입체이성질체 또는 이들의 혼합물 및 이들의 염의 형태로, 살부타몰(salbutamol), 페노테롤(fenoterol), 카르모테롤(carmoterol)(TA 2005), 인다카테롤(indacaterol), 밀버테롤(milveterol), 빌란테롤(vilanterol)(GSK 642444), 터부탈린(terbutaline), 살메테롤(salmeterol), 비톨테롤(bitolterol), 및 메타프로테레놀(metaproterenol)과 같은 베타-에고니스트(agonist); 베클로메타손 디프로피오네이트(beclometasone dipropionate), 플루티카손 프로피오네이트(fluticasone propionate), 부티소코르트(butixocort), 모메타손 푸로에이트(mometasone furoate), 트리암시놀론 아세토나이드(triamcinolone acetonide), 부테소나이드(budesonide) 및 그의 22R-에피머(epimer), 시클

레소나이드(ciclesonide), 플루니솔라이드(flunisolide), 로테프레드놀(loteprednol) 및 로플레포나이드(rofleponide)와 같은 코르티코스테로이드(corticosteroid); 메트스코폴라민(methscopolamine), 이프라트로피움 브로마이드(ipratropium bromide), 옥시트로피움 브로마이드(oxitropium bromide) 및 티오토트로피움 브로마이드(tiotropium bromide)와 같은 기타 항 무스카린성(anti-muscarinic) 약물; 실로밀라스트(cilomilast), 로플루밀라스트(roflumilast) 및 테토밀라스트(tetomilast)와 같은 포스포디에스테라제 IV 억제제이다.

- [0046] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 조성물은 포모테롤 및 글리코피로늄 클로라이드 성분에 추가로 활성제로서 베클로메타손 디프로피오네이트(BDP)를 포함한다. 상기 구현예에서, BDP는 바람직하게는 0.07-0.41% w/w, 바람직하게는 0.1-0.3% w/w의 양으로 상기 제제 내에 존재한다.
- [0047] 본 발명의 조성물은 임의의 적절한 공지된 압축 MDI 디바이스로부터 흡입될 수 있다. 상기 제제의 개개의 약학적 활성 성분의 바람직한 도즈는 상기 성분의 동일성(identity) 및 질환 상태의 타입 및 심함 정도(severity)에 의존하지만, 상기 활성 성분의 치료량(therapeutic amount)은 1회 또는 2회의 액추에이션으로 전달될 수 있도록 하는 것이 바람직하다. 일반적으로 말하면, 활성 성분의 도즈는 약 0.5 μg -1000 μg /액추에이션의 범위에 있고, 예를 들면, 약 1-100 μg /액추에이션, 및 때때로 약 5-50 μg /액추에이션이다. 통상의 기술자는 각 개개의 약학적 활성 성분을 위한 적당한 복용량(dosage)을 결정하는 방법을 잘 알고 있다.
- [0048] 포모테롤과 관련하여, 바람직한 복용량은, 약 0.5-50 μg /액추에이션, 바람직하게는 약 1-25 μg /액추에이션, 보다 바람직하게는 약 5-15 μg /액추에이션이다. 구체적인 구현예에서, 포모테롤 푸마레이트의 도즈는 6 또는 12 μg /액추에이션이다.
- [0049] 글리코피로늄 클로라이드와 관련하여, 바람직한 복용량은, 약 0.5-100 μg /액추에이션, 바람직하게는 약 1-40 μg /액추에이션, 보다 바람직하게는 약 5-26 μg /액추에이션이다. 구체적인 일 구현예에서, 상기 글리코피로늄 클로라이드의 도즈는, 약 25 μg /액추에이션이다.
- [0050] 선택적인 성분인 베클로메타손 디프로피오네이트와 관련하여, 바람직한 복용량은, 약 10 내지 2000 μg /액추에이션, 바람직하게는 약 20 내지 1000 μg /액추에이션, 보다 바람직하게는 약 50 내지 250 μg /액추에이션이다. 구체적인 구현예에서, 상기 베클로메타손 디프로피오네이트의 도즈는, 약 50, 100, 200 μg /액추에이션이다.
- [0051] 본 발명의 약학적 제제는, 공지된 pMDI 디바이스에 채워진다. 상기 디바이스는 계량 밸브(metering valve)가 장착된 캐니스터(canister)를 포함한다. 상기 계량 밸브의 액추에이션은 스프레이 생성물의 소량을 방출시킨다.
- [0052] 상기 캐니스터의 일부 또는 전부는 금속, 예를 들면 알루미늄, 알루미늄 합금, 스테인레스 스틸 또는 양극화된(anodized) 알루미늄으로 만들어질 수 있다. 한편, 상기 캐니스터는 플라스틱 캔 또는 플라스틱 코팅된 유리 병일 수 있다.
- [0053] 상기 금속 캐니스터는 불활성 유기 코팅으로 된 내부 표면의 일부 또는 전부를 가질 수 있다. 바람직한 코팅의 예는, 에폭시-페놀 수지, 퍼플루오르화(perfluorinated) 고분자, 예를 들면, 퍼플루오로알콕시알칸, 퍼플루오로알콕시알킬렌, 퍼플루오로알킬렌, 예를 들면, 폴리-테트라플루오로에틸렌(Teflon), 플루오르화-에틸렌-프로필렌(FEP), 폴리에테르 술폰(PES) 또는 플루오르화-에틸렌-프로필렌 폴리에테르 술폰(FEP-PES) 혼합물 또는 이들의 조합이다. 기타 적합한 코팅은, 폴리이미드, 폴리이미드, 폴리이미드이미드, 폴리페닐렌 설파이드 또는 이들의 조합일 수 있다.
- [0054] 특정 구현예에서, FEP-PES 또는 Teflon으로 된 내부 표면을 가지는 캐니스터를 사용할 수 있다.
- [0055] 다른 특정한 구현예에서, 스테인레스 스틸로 만들어진 캐니스터를 사용할 수 있다.
- [0056] 상기 용기는, 활성 성분의 1일(daily) 치료학적으로 효과적인 도즈를 전달하기 위한 계량 밸브로 단혀있다. 일반적으로, 상기 계량 밸브 어셈블리는, 그 안에 형성되는 구멍(aperture)을 가지는 페룰(ferrule), 계량 챔버를 수용하고 상기 페룰에 붙어 있는 바디 몰딩(body moulding), 코어 및 코어 확장부(core extension)로 이루어진 스템(stem), 상기 계량 챔버 주위의 내부 및 외부 실(seal), 상기 코어 주위의 스프링, 및 밸브를 통한 분사제 누출 방지를 위한 가스켓(gasket)을 포함한다.
- [0057] 상기 가스켓 실 및 계량 밸브 주위의 실들은, 탄성중합체(elastomeric) 물질, 예를 들면, EPDM, 클로로부틸 고무, 브로모부틸 고무, 부틸 고무, 또는 네오프렌(neoprene)을 포함할 수 있다. EPDM 고무가 특히 바람직하다. 상기 계량 챔버, 코어 및 코어 확장부는 적절한 물질, 예를 들면 스테인레스 스틸, 폴리에스테르(예를 들면, 폴리부틸렌테레프탈레이트(PBT)), 또는 아세탈을 사용하여 제조된다. 상기 스프링은 궁극적으로 티타늄을 포함하는

스테인레스 스틸로 제조된다. 상기 폐물은 금속, 예를 들면, 알루미늄, 알루미늄 합금, 스테인레스 스틸 또는 양극화된 알루미늄으로 만들어질 수 있다. 제조업체들, 예를 들면, Valois, Bepak plc 및 3M-Neotechnic Ltd 로 부터의 적절한 밸브들이 이용될 수 있다.

- [0058] 상기 pMDI는, 액추에이션 당 25-100 μ l, 바람직하게는 40-70 μ l, 및 선택적으로 약 50 μ l, 또는 약 63 μ l의 부피로 전달할 수 있는 계량 밸브에 의해 작동된다.
- [0059] 각각 채워진 캐니스터는, 환자들의 폐로 약제(medicament)의 투여를 위한 계량 도즈 흡입기를 형성하기 위한 사용에 앞서 적절한 채널링(channeling) 디바이스에 알맞게 끼워진다. 적절한 채널링 디바이스는, 예를 들면, 밸브 액추에이터 및 약제가 채워진 캐니스터로부터 계량 밸브를 거쳐 환자의 입으로 전달될 수 있는 원통 또는 원뿔형의 통로, 예를 들면, 마우스피스 액추에이터를 포함한다.
- [0060] 전형적인 배열에 따르면, 밸브 스템(valve stem)은 확장 챔버(expansion chamber)로 유도하는 오리피스(orifice)를 가지는 노즐 블록(nozzle block) 내에 안착된다. 상기 확장 챔버는, 마우스피스 안으로 확장되는 출구 오리피스를 가진다. 0.15-0.45 mm 범위의 직경을 가지고, 0.30 내지 1.7 mm의 길이를 가지는 액추에이터(출구) 오리피스가 일반적으로 적합하다. 바람직하게는, 0.2 내지 0.44 mm 직경을 가지는 오리피스, 예를 들면 0.22, 0.25, 0.30, 0.33 또는 0.42 mm가 사용된다.
- [0061] 본 발명의 특정 구현예에서, WO 03/053501에 기재된 바와 같이 0.10 내지 0.22 mm, 특히 0.12 내지 0.18 mm 범위의 직경을 가지는 액추에이터 오리피스를 사용하는 것이 유용할 수 있다. 상기 미세 오리피스의 사용은 또한 구름(cloud) 생성의 지속을 향상시킬 수 있고, 이런 이유로, 환자의 느린 흡식(slow inspiration)에 대한 구름 생성의 조정을 용이하게 할 수 있다.
- [0062] 상기 제제 내로 물의 유입을 피하려고 하는 경우, 물 유입을 견딜 수 있는 가요성(flexible) 패키지 내에서 MDI 제품을 감싸는 것이 바람직할 수 있다. 또한, 캐니스터로부터 누출할 수 있는 임의의 분사제 및 공용매를 흡착시킬 수 있는 물질을 상기 패키징 내에 도입하는 것이 바람직할 수 있다(예를 들면, 분자체(molecular sieve)).
- [0063] 선택적으로, 본 발명의 제제로 채워진 MDI 디바이스는, 흡입기의 올바른 사용을 돕는 적절한 보조 디바이스와 함께 사용될 수 있다. 상기 보조 디바이스는 상업적으로 이용 가능하고, 그들의 모양 및 크기에 따라, "스페이스서(spacer)", "저장소(reservoir)" 또는 "확장 챔버(expansion chamber)"로 공지되어 있다. 예를 들면, Volumatic™은 가장 널리 알려지고 사용되는 저장소 중 하나이고, Aerochamber™은 가장 널리 사용되고 알려진 스페이스서 중 하나이다. 적절한 확장 챔버는, 예를 들면 WO 01/49350에 보고되어 있다.
- [0064] 본 발명의 제제는, Easi-Breathe™ 및 Autohaler™의 등록 명으로 공지된 것과 같은 일반적인 압축 호흡-활성화된 흡입기(pressurized breath-activated inhaler)와 함께 또한 사용될 수 있다.
- [0065] MDI 디바이스의 효능은 폐의 적절한 위치에 침적(deposit)되는 도즈의 함수(function)이다. 침적은 시험관 내(in vitro) 몇몇 파라미터를 통해 특징될 수 있는 상기 제제의 공기역학적 입도분포(aerodynamic particle size distribution)에 의해 영향을 받는다.
- [0066] 본 발명의 제제의 공기역학적 입도분포는 European Pharmacopoeia 6th edition, 2009 (6.5), part 2.09.18에 기재된 방법에 따라 다단 층격기(Cascade Impactor)를 사용하여 특징지어질 수 있다. 30 l/min 내지 100 l/min의 유속(flow rate) 범위에서 작동하는 Apparatus E, 또는 28.3 l/min의 유속에서 작동하는 Apparatus D (Andersen Cascade Impactor(ACI))가 사용될 수 있다. 각각의 ACI 플레이트 상에 약의 침적은 HPLC(high performance liquid chromatography)에 의해 결정될 수 있다.
- [0067] 압축 MDI에 의해 방출되는 입자들의 하기 파라미터들이 결정될 수 있다:
- [0068] i) 질량 중위 공기역학적 직경(MMAD)은 방출된 입자들의 질량 공기역학적 직경이 균등하게 분포되는 직경이다;
- [0069] ii) 전달된(delivered) 도즈는, 실험당 액추에이션 횟수에 의해 나누어지는, ACI에서의 누적 침적량(cumulative deposition)으로부터 계산된다;
- [0070] iii) 호흡성(respirable) 도즈(미세 입자 도즈 = FPD)는, 실험당 액추에이션 횟수에 의해 나누어지는, 직경이 4.7 마이크론 이하인 입자에 상응하는, ACI의 단계 3(S3)부터 필터(AF)까지의 침적량으로부터 얻어진다;
- [0071] iv) 상기 호흡성 도즈 및 상기 전달된 도즈 사이의 퍼센트 비율인 호흡성 분율(미세 입자 분율(fine particle fraction) = FPF).

- [0072] v) "초미세(superfine)" 도즈는, 실험당 액추에이션 횟수에 의해 나누어지는, 직경이 1.1 마이크론 이하인 입자에 상응하는, ACI의 단계 6(S6)부터 필터까지의 침적량으로부터 얻어진다.
- [0073] 본 발명의 용액은, 이들이 함유된 pMDI 디바이스의 액추에이션에 따라 40% 초과, 바람직하게는 50% 초과, 보다 바람직하게는 60% 초과와 총(total) FPF를 제공할 수 있다.
- [0074] 또한, 본 발명의 제제는, 상기 충격기(impactor)의 단계 S3-AF에서 모아진 총 미세 입자 도즈에 대하여, 안테르센 다단 충격기 (ACI)의 S6-AF 함량 단계에 의해 정의되는 것과 같은 직경이 1.1 마이크론 이하인 방출 입자의 30% 이상의 분율을 액추에이션에 따라 제공할 수 있다. 바람직하게는, 직경이 1.1 마이크론 이하인 방출 입자의 분율은 40% 이상, 보다 바람직하게는 50% 초과, 보다 더 바람직하게는 60% 초과, 가장 바람직하게는 70% 초과이다.
- [0075] 본 발명의 추가의 관점에 따라, 본 발명의 조성물을 에어로졸 흡입기에 채우는 방법이 제공된다. 약학적 에어로졸 제조 분야에서, 일반적인 벌크 제조 방법 및 기구들이, 채워진 캐니스터의 상업적 생산을 위한 대규모 배치(batch)들의 제조를 위해 채용될 수 있다.
- [0076] 첫 번째 방법은 하기를 포함한다:
- [0077] a) 선택적인 공용매(예를 들면, 에탄올), 미네랄산(mineral acid), HFA를 포함하는 분사제 및 선택적으로 제제가 증발하지 않는 -50 내지 -60°C의 온도에서 저 휘발성 성분 내에 글리코피로늄 클로라이드 및 포모테롤 푸마레이트 (및 선택적으로 베클로메타손 디프로피오네이트)의 용액을 제조하는 단계;
- [0078] b) 상기 제조된 용액을 흡입기에 콜드 필링(cold filling)하는 단계; 및
- [0079] c) 밸브를 빈(empty) 캔 상에 설치하고, 크립핑(crimping)하는 단계.
- [0080] 대체 가능한 방법은 하기를 포함한다:
- [0081] a) 공용매(예를 들면, 에탄올), 미네랄산 및 선택적으로 저 휘발성 성분 내에 글리코피로늄 클로라이드 및 포모테롤 푸마레이트 (및 선택적으로 베클로메타손 디프로피오네이트)의 용액을 제조하는 단계;
- [0082] b) 상기 벌크 용액을 개봉 캔에 채우는 단계;
- [0083] c) 밸브를 캔 상에 설치하고, 크립핑하는 단계; 및
- [0084] d) 상기 밸브를 통해, 상기 캔을 HFA 분사제로 압력-필링(pressure-filling)하는 단계.
- [0085] 추가의 대체 가능한 방법은 하기를 포함한다:
- [0086] a) 압축 용기를 사용하여 선택적인 공용매(예를 들면, 에탄올), 선택적인 저 휘발성 성분 및 HFA 분사제 내에 글리코피로늄 클로라이드, 포모테롤 푸마레이트 (및 선택적으로 베클로메타손 디프로피오네이트) 및 미네랄산의 용액을 제조하는 단계;
- [0087] b) 밸브를 빈 캔 상에 설치하고, 크립핑하는 단계; 및
- [0088] c) 상기 밸브를 통해, 상기 캔을 최종 용액 제제로 압력-필링하는 단계.
- [0089] 본 발명의 일 구현예에서, 상기 포모테롤 성분을 특히 보다 높은 산 농도에서 추가로 안정화하기 위해 종래 기술을 사용하여 상기 에어로졸 캐니스터의 헤드스페이스로부터 산소가 제거된다. 이는 상기 용기를 채우는 방식에 따라 다른 방법으로 달성될 수 있다. 퍼징(purging)은 예를 들면 진공 크립핑 또는 분사제를 사용함에 의해 달성될 수 있다. 바람직한 구현예에서, 전술한 두 번째의 채우는 방식은 진공 크립핑에 의해 단계 (c) 내에 산소 퍼지를 도입하는 것으로 변형된다.
- [0090] 본 발명의 패키징된 제제는 보통의 온도 및 습도 조건 하에 저장시, 연장된 시간 동안 안정하다. 바람직한 구현예에서, 상기 패키징된 제제는 25°C 및 60% RH에서 적어도 6개월 동안, 보다 바람직하게는 적어도 1년 동안, 가장 바람직하게는 적어도 2년 동안 안정하다. 안정성은 잔존하는(residual) 활성 성분의 함량을 측정하여 평가된다. 본 발명에서 정의되는 "안정한" 제제는, HPLC-UV VIS에 의해 측정될 때, 주어진 시간 포인트에서 각각의 활성 성분의 잔존 함량의 적어도 약 85%, 바람직하게는 적어도 약 90%, 가장 바람직하게는 적어도 약 95%를 유지하는 것을 의미한다.
- [0091] 최적화된 안정한 제제는, 약물 등록을 목적으로 하는 약물 제품 안정성 테스트와 관련된 ICH 가이드라인 Q1B 또

는 CPMP/QWP/122/02 Rev. 1에 의해 요구되는 사양(specification)을 만족한다.

[0092] 본 발명의 조합 제품 조성물은 광범위한 질환의 예방 또는 치료 목적 또는 증상 완화를 위해 사용될 수 있고, 따라서 일 관점에서 본 발명은 약제로서 이들 약학적 조성물의 임의의 용도에 관한 것이다. 특히, 본 발명의 조합 제품은 모든 형태의 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)과 같은 많은 호흡기 질환의 예방 또는 치료에 유용하다.

[0093] 다른 관점에서, 본 발명은, 본 발명에 따른 약학적 조성물의 치료학적 유효량을, 상기 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, COPD와 같은 호흡기 질환을 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0094] 본 발명은 또한 호흡기 질환 및 이의 증상의 치료학적 또는 고식적(palliative) 치료 또는 예방을 위한 본 발명의 약학적 조성물의 용도를 제공한다.

[0095] 본 발명의 약학적 조성물이 유리할 수 있는 기타 호흡기 질환은, 염증 및 점액(mucus) 존재의 결과로서 말초 기도(peripheral airway)의 폐쇄에 의해 특징지어지는 것들, 예를 들면, 만성 폐쇄성 기관지염(chronic obstructive bronchiolitis), 만성 기관지염(chronic bronchitis), 폐기종(emphysema), 급성 폐 손상(acute lung injury, ALI), 낭포성 섬유증(cystic fibrosis), 비염(rhinitis) 및 성인 또는 급성 호흡곤란 증후군(adult or acute respiratory distress syndrome, ARDS)이다.

[0096] 실시예

[0097] 1) 단일, 이중 및 삼중 조합 에어로졸 용액 제형의 안정성

[0098] 다양한 저장 조건 하에 캐니스터 패키징에서, 에어로졸 용액 제제 내 포모테롤 푸마레이트(FF), 글리코피로늄 클로라이드(GLY) 및 베클로메타손 디프로피오네이트(BDP)의 삼중 조합(triple combination)의 안정성을 조사하기 위해 연구를 수행하였다.

[0099] 삼중 조합에 더하여, 이중 조합(FF+BDP; FF+GLY) 및 단일 물질(GLY)이, 상기 활성 성분 사이에 임의의 잠재적인 상호작용이 약물 안정성에 영향을 줄 수 있는지를 평가하기 위해 상기 연구에 포함되었다. 단일 물질로서 GLY는 산의 안정화 효과를 평가하기 위해 1M HCl과 함께 및 1M HCl 없이 제제화되었다.

[0100] 상기 배치 (batch) 조성물들은 하기 표 1에 정리된다:

[0101] 표 1

이론적 단위 제제 (63µl 밸브에 대한 µg/액추에이션)							
배치설명	BDP	FF	GLY	무수에탄올	1M HCl	HFA 134a	합계
FF +GLY	.	6	25	8856	14	64899	73800
FF+GLY+BDP	100	6	25	8856	14	64799	73800
GLY	—	—	25	8856	—	64919	73800
GLY + 산	—	—	25	8856	14	64905	73800
FF+BDP	100	6	—	8856	14	64824	73800

[0102] 샘플 배치들은 하기의 조건 하에 뒤집힌 방향으로 저장되고, 두 개의 캐니스터는 각각의 체크포인트(저장 후 1, 2 및 3개월 후)에서 함량이 분석되었다:

[0104] +5°C

[0105] +25°C/60% 상대 습도(가속화된 저장 조건)

[0106] +30°C/65% 상대 습도

[0107] +40°C/75% 상대 습도

[0108] 상기 활성 성분의 잔존 함량은 표준 크로마토그래피 프로토콜을 사용하여 측정되었다.

[0109] 결과

[0110] 상기 삼중 조합과 관련하여, BDP 및 GLY 캔 함량은 시간 및 온도에 의해 현저히 영향을 받지 않는다. 대조적으로 FF캔 함량은 저장 조건에 매우 의존적이다: 시간 0에 대한 잔여물(residue) % 는 시간 및 온도와 함께 감소하였다.

[0111] 상기 삼중 조합의 제제가 25° C/60% 상대 습도에서 3 개월 동안 저장된 경우, 활성 성분들의 각각의 잔존 퍼센트량 대 0 시간에서의 그 해당량은 하기 표 2에서와 같이 결정되고 보고되었다.

[0112] 표 2

활성 성분	잔존 % 량 ± 표준 편차	캔의 수 (N.)
FF	96.6 ± 0.7	4
Gly	96.4 ± 1.3	4
BDP	94.5 ± 0.3	4

[0113]

[0114] 상기 FF + GLY 이중 조합에 대하여, 상기 GLY 성분은 모든 시험 조건하에서 안정을 유지한다. 상기 삼중 조합에서와 같이, 포모테롤 푸마레이트 캔 함유량은 시간과 온도에 강하게 의존한다.

[0115] 대조적으로, FF+BDP 이중 조합에서 상기 포모테롤 함량은 임의의 다른 저장 조건 하에서 시간에 따라 빠르게 감소하지는 않는다. 이러한 대조적인 관찰은 FF와의 조합에서 GLY의 존재는 포모테롤 푸마레이트를 불안정화하는 효과를 가진다는 결론에 이르게 한다.

[0116] 상기 이중 조합의 제제가 25° C/60% 상대 습도에서 3 개월 동안 저장된 경우, 활성 성분들의 각각의 잔존 퍼센트량 대 0 시간에서의 그 해당량은 하기 표 3에서와 같이 결정되고 보고되었다:

[0117] 표 3

조합	활성 성분	잔존 % 량 ± 표준 편차	캔의 수 (N.)
FF+Gly	FF	96.7 ± 0.2	4
FF+Gly	Gly	96.0 ± 0.1	4
FF+BDP	FF	97.0 ± 0.7	4
FF+BDP	BDP	98.9 ± 0.6	4

[0118]

[0119] GLY를 포함하는 단일 물질 제제는 1M HCl의 존재에서는 일정한 함량을 유지하지만, 산이 포함되지 않는 경우 저장 시간 및 온도에 매우 의존적임을 알 수 있다. 하기 표 4에서 상기 단일 물질 제제가 25° C/60% 상대 습도에서 3 개월 동안 동일량의 산과 함께 또는 산 없이 저장되는 경우의 데이터를 참조하라.

[0120] 표 4

활성 성분	잔존 % 량 ± 표준 편차	캔의 수 (N.)
Gly (산 부재)	90.4 ± 1.2	4
Gly (산 존재)	94.4 ± 0.2	4

[0121]

[0122] 2) 불순물/분해 생성물들의 분석

[0123] 25°C/60% RH에서 보존된 모든 제제가, 상기 활성 성분의 비-키랄성 불순물 및 분해 생성물을 위해 표준 HPLC/UV VIS 방법에 의해 테스트되었다. MS 검출기가 FF+BDP 및 FF+GLY+BDP 캔에서 발견된 검출 불순물/분해 생성물의 분자량을 확인하기 위해 사용된다.

[0124] 결과:

[0125] HPLC/UV 방법에 의해 분석된, 포모테롤 및 GLY를 모두 포함하는 상기 제제는 포모테롤 푸마레이트와 관련된 높은 수준의 분해 생성물을 가진다. 또한 각각의 분해 생성물의 양이 온도에 따라 증가하는 것이 관찰되었다.

[0126] 상기 삼중 조합의 제제가 25° C/60% 상대 습도에서 3 개월 동안 저장된 경우, 표기된 불순물 및/또는 분해 생성물들의 총 퍼센트 량 대 각각의 활성 성분의 초기량은 하기 표 5에서와 같이 결정되고 보고되었다:

[0127] 표 5

활성 성분	총 불순물 % 대 활성 성분	캔의 수 (N.)
FF	1.1	2
Gly	0.75	2
BDP	0.21	2

[0128]

[0129] 상기 이중 조합의 제제가 25° C/60% 상대 습도에서 3 개월 동안 저장된 경우, 표기된 불순물 및/또는 분해 생성물들의 총 퍼센트 량 대 활성 성분의 초기량은 하기 표 6에서와 같이 결정되고 보고되었다:

[0130] 표 6

조합	활성 성분	총 불순물 % 대 활성 성분	캔의 수 (N.)
FF+Gly	FF	1.3	2
FF+Gly	Gly	0.48	2
FF+BDP	FF	0.80	2
FF+BDP	BDP	0.20	2

[0131]

[0132] GLY를 함유하는 단일 물질 제제는 1 M HCl의 존재 하에서 일정한 함유량을 유지하지만, 산이 포함되지 않으면 저장 시간 및 온도에 대단히 의존하는 것을 알게 된다. 하기 표 7에서 상기 단일 물질 제제가 40° C/75% 상대 습도에서 3 개월 동안 동일량의 산과 함께 또는 산 없이 저장되는 경우 표기된 불순물 및/또는 분해 생성물들의 총 퍼센트 량 대 활성 성분의 초기량에 대한 데이터를 참조하라.

[0133] 표 7

활성 성분	총 불순물 % 대 활성 성분	캔의 수 (N.)
Gly (산 부재)	14.2	2
Gly (산 존재)	1.0	2

[0134]

[0135] 3) 산 함량의 적정

[0136] 안정성 및 불순물 테스트 결과들이 글리코피로늄 클로라이드의 존재에서 포모테롤 푸마레이트를 안정화하기 위해 제제 내에 산의 중요성을 나타내고 있기 때문에, 일련의 삼중 조합 제제가 1M HCl을 0.191 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 및 0.254 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 사이에서 다양하게 첨가하여 제조된다. 샘플들의 각각의 테스트 쌍에서, 하나의 캔은 분해 과정에서 산소의 효과를 조사하기 위해 진공 크립핑에 의해 산소를 제거한다.

[0137] 25°C/60% RH에서 3개월 후, 상기 샘플들은 활성 성분 및 주요 불순물/분해 생성물의 잔존 캔 함량을 위해 분석되었다. GLY 및 BDP 성분들은 3개월의 기간에 걸쳐 안정했고, 거의 분해를 겪지 않는다.

[0138] 산소가 제거된 것과 상기 샘플을 비교해서, 산 함량이 0.191 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 부터 0.222 및 0.234 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 까지 증가함에 따라, FF 분해에서 일정한 감소가 관찰되었다. 이러한 산 값에서 상기 분해 생성물%는 약물 등록을 위한 확인/적

격성 수준보다 적었다.

[0139]

요약하면, 현재의 결과에 기초하여, 글리코피로늄 클로라이드 및 포모테롤 푸마레이트(및 선택적으로 베클로메타손 프로피오네이트)를 포함하는 이중 또는 삼중 조합 제품은, 산소가 퍼지된 용액 제제 내에 0.191 내지 0.254 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$, 바람직하게는 0.22 내지 0.23 $\mu\text{g}/\mu\text{l}$ 의 양으로 1M HCl을 포함시켜 임상적 및 상업적 목적을 위해 선택적으로 안정화될 수 있다.