



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년12월06일
(11) 등록번호 10-1926060
(24) 등록일자 2018년11월30일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/10 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01) A61K 31/56 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/10 (2013.01)
A61K 31/137 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7024590(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2010년05월28일
심사청구일자 2017년09월28일
- (85) 번역문제출일자 2017년08월31일
- (65) 공개번호 10-2017-0104003
- (43) 공개일자 2017년09월13일
- (62) 원출원 특허 10-2011-7028582
원출원일자(국제) 2010년05월28일
심사청구일자 2015년05월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2010/036650
- (87) 국제공개번호 WO 2010/138862
국제공개일자 2010년12월02일
- (30) 우선권주장
61/182,565 2009년05월29일 미국(US)
(뒷면에 계속)
- (56) 선행기술조사문헌
KR100589926 B1
KR1020090043540 A
KR101748892 B1*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

- (73) 특허권자
펠 테라퓨틱스 인코포레이티드
미국 캘리포니아 (우편번호 94063) 레드우드 시티
카디날 웨이 200
- (72) 발명자
베링 라인하드
미국 94063 캘리포니아주 레드우드 시티 새기노
드라이브 200
하트만 마이클 스티븐
미국 94306 캘리포니아주 팔로 알토 파크 블러바
드 3820 아파트먼트 넘버23
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
김태홍, 김진희

전체 청구항 수 : 총 69 항

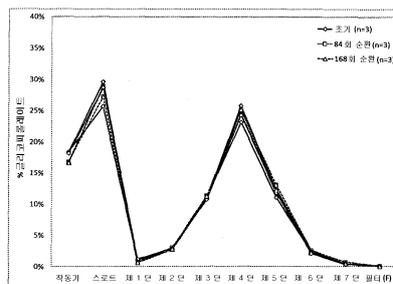
심사관 : 고일영

(54) 발명의 명칭 **활성제의 호흡기 전달용 조성물, 및 연관된 방법 및 시스템**

(57) 요약

정량 흡인기를 통한 활성제들의 폐 또는 비강 전달을 위한 조성물, 방법 및 시스템이 제공된다. 하나의 구현예에서, 상기 조성물은, 현탁액 매질, 활성제 입자들 및 현탁 입자들을 포함하며, 상기 활성제 입자들 및 현탁 입자들은 현탁액 매질 내에 공동-현탁액을 형성한다.

대표도 - 도5



(52) CPC특허분류

A61K 31/167 (2013.01)

A61K 31/40 (2013.01)

A61K 31/46 (2013.01)

A61K 31/56 (2013.01)

A61K 31/58 (2013.01)

A61K 9/008 (2013.01)

(72) 발명자

스미스 애드리안 에드워드

미국 94062 캘리포니아주 에메랄드 힐즈 윌밍턴 에
이커스 코트 2

조쉬 비드야 비

미국 94065 캘리포니아주 레드우드 시티 실 포인트
드라이브 812

드위페디 사르바나 쿠마르

미국 94065 캘리포니아주 레드우드 시티 위스퍼 레
인 409

(30) 우선권주장

61/258,172 2009년11월04일 미국(US)

61/309,365 2010년03월01일 미국(US)

61/345,536 2010년05월17일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

약학적으로 허용되는 추진제를 포함하는 현탁액 매질;

호흡하기에 알맞은 (respirable) 활성제 입자들로서, 글리코피롤레이트, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 포르모테롤 푸마레이트, 살메테롤 지나포에이트, 플루티카손 프로피오네이트, 부데소니드, 모메타손, 및 티오토로피움으로부터 선택되는 1 종 이상의 활성제를 포함하는, 호흡하기에 알맞은 활성제 입자들; 및

호흡하기에 알맞은 (respirable) 현탁 입자들로서, 현탁액 매질에 용매 100 부 당 1 부 미만의 용해도를 가지고, 인지질을 포함하는 천공된 미세구조를 포함하는, 호흡하기에 알맞은 현탁 입자들;

을 포함하는, 정량 흡인기로부터 전달가능한 약학 조성물로서,

상기 현탁 입자들의 총 질량이 활성제 입자들의 총 질량을 초과하고,

상기 현탁액 매질 중에 용해하는 활성제의 총 질량이 현탁액 매질 중의 총 활성제 질량의 0% 내지 5% 이며,

폐 질환 또는 장애를 치료하기 위해 사용되는, 약학 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 90 체적% 내지 100 체적% 의 활성제 입자들이 1 내지 7 μm 의 광학 직경을 나타내는 약학 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 50 체적% 내지 100 체적% 의 활성제 입자들이 1 내지 5 μm 의 광학 직경을 나타내는 약학 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 활성제가 결정질 형태로 존재하는 약학 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 활성제가 현탁액 매질 중의 총 활성제 질량의 1% 만큼, 현탁액 매질 중의 총 활성제 질량의 0.5% 만큼, 현탁액 매질 중의 총 활성제 질량의 0.05% 만큼, 및 현탁액 매질 중의 총 활성제 질량의 0.025% 만큼으로부터 선택되는 용해도가 결과로서 얻어지는 측정가능한 용해도를 나타내는 약학 조성물.

청구항 6

삭제

청구항 7

제 1 항에 있어서, 활성제 입자들이 2 종 이상의 활성제 입자들을 포함하고, 상기 각 종은 글리코피롤레이트, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 포르모테롤 푸마레이트, 살메테롤 지나포에이트, 플루티카손 프로피오네이트, 부데소니드, 모메타손, 및 티오토로피움으로부터 선택되는 상이한 활성제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 활성제의 표적 전달 투여량이 투여량 당 100 μg 내지 100 mg, 투여량 당 100 μg 내지 10 mg, 및 투여량 당 100 μg 내지 1 mg 으로부터 선택되는 약학 조성물.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 활성제의 표적 전달 투여량이 투여량 당 0.5 μg 내지 100 μg 인 약학 조성물.

청구항 10

제 1 항에 있어서, 활성제의 표적 전달 투여량이 투여량 당 0.1 내지 2 μg , 투여량 당 0.1 내지 1 μg , 및 투여량 당 0.1 내지 0.5 μg 으로부터 선택되는 약학 조성물.

청구항 11

제 1 항에 있어서, 현탁 입자들이 10 μm 내지 500 nm, 5 μm 내지 750 nm, 및 1 μm 내지 3 μm 로부터 선택되는 공기역학적 질량 중앙 직경을 나타내는 약학 조성물.

청구항 12

제 1 항에 있어서, 현탁 입자들이 0.2 μm 내지 50 μm , 0.5 μm 내지 15 μm , 1.5 μm 내지 10 μm , 및 2 μm 내지 5 μm 로부터 선택되는 체적 중앙 광학 직경을 나타내는 약학 조성물.

청구항 13

제 1 항에 있어서, 현탁 입자들이 1 mg/ml 내지 30 mg/ml 및 1 mg/ml 내지 25 mg/ml 에서 선택되는 농도로 현탁액 매질에 포함되는 약학 조성물.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 현탁 입자들이 1 mg/ml 내지 15 mg/ml, 3 mg/ml 내지 10 mg/ml, 및 1.5 mg/ml 내지 10 mg/ml 로부터 선택되는 농도로 현탁액 매질에 포함되는 약학 조성물.

청구항 15

제 13 항에 있어서, 활성제 입자들이 글리코피롤레이트를 포함하고, 현탁 입자들이 6 mg/ml, 3 mg/ml 내지 10 mg/ml, 및 1 mg/ml 내지 15 mg/ml 로부터 선택되는 농도로 현탁액 매질에 포함되는 약학 조성물.

청구항 16

제 13 항에 있어서, 활성제 입자들이 포르모테롤을 포함하고, 현탁 입자들이 3 mg/ml, 1.5 mg/ml 내지 5 mg/ml, 및 1 mg/ml 내지 7.5 mg/ml 로부터 선택되는 농도로 현탁액 매질에 포함되는 약학 조성물.

청구항 17

제 13 항에 있어서, 활성제 입자들이 포르모테롤을 포함하고, 현탁 입자들이 6 mg/ml, 3 mg/ml 내지 10 mg/ml, 및 1 mg/ml 내지 15 mg/ml 로부터 선택되는 농도로 현탁액 매질에 포함되는 약학 조성물.

청구항 18

제 13 항에 있어서, 활성제 입자들이 살메테롤을 포함하고, 현탁 입자들이 5 mg/ml, 3 mg/ml 내지 10 mg/ml, 및 1 mg/ml 내지 15 mg/ml 로부터 선택되는 농도로 현탁액 매질에 포함되는 약학 조성물.

청구항 19

제 13 항에 있어서, 활성제 입자들이 부테소니드를 포함하고, 현탁 입자들이 8 mg/ml, 5 mg/ml 내지 20 mg/ml, 및 1 mg/ml 내지 30 mg/ml 로부터 선택되는 농도로 현탁액 매질에 포함되는 약학 조성물.

청구항 20

제 13 항에 있어서, 활성제 입자들이 플루티카손을 포함하고, 현탁 입자들이 6 mg/ml, 3 mg/ml 내지 10 mg/ml, 및 1 mg/ml 내지 15 mg/ml 로부터 선택되는 농도로 현탁액 매질에 포함되는 약학 조성물.

청구항 21

제 1 항에 있어서, 활성제 입자들의 총 질량에 대한 현탁 입자들의 총 질량 의 비가 1.5:1 내지 200:1 인 약학 조성물.

청구항 22

제 1 항에 있어서, 활성제 입자들이 글리코피롤레이트, 플루티카손, 모메타손 및 부데소니드 중 하나 이상을 포함하고, 활성제 입자들의 총 질량에 대한 현탁 입자들의 총 질량의 비가 1 내지 20, 5 내지 15, 및 10 으로부터 선택되는 약학 조성물.

청구항 23

제 1 항에 있어서, 활성제 입자들이 플루티카손, 모메타손 및 부데소니드 중 하나 이상을 포함하고, 활성제 입자들의 총 질량에 대한 현탁 입자들의 총 질량의 비가 1 내지 15, 1.5 내지 10, 및 2.5 내지 5 로부터 선택되는 약학 조성물.

청구항 24

제 1 항에 있어서, 활성제 입자들이 살메테롤을 포함하고, 활성제 입자들의 총 질량에 대한 현탁 입자들의 총 질량의 비가 10 내지 30, 15 내지 25, 및 20 으로부터 선택되는 약학 조성물.

청구항 25

제 1 항에 있어서, 활성제 입자들이 포르모테롤을 포함하고, 활성제 입자들의 총 질량에 대한 현탁 입자들의 총 질량의 비가 10 내지 200, 50 내지 125, 및 75 로부터 선택되는 약학 조성물.

청구항 26

제 1 항에 있어서, 1 g 내지 200 g 의 가속으로부터 선택되는 가속에서의 원심분리에 의해 증폭되는 부력에 적용되더라도, 현탁 입자들이 활성제 입자들과 함께 위치하는 약학 조성물.

청구항 27

제 1 항에 있어서, 현탁액 매질이 가용화제 및 공용매가 존재하지 않는 추진제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 28

제 27 항에 있어서, 추진제가 히드로플루오로알칸 추진제, 퍼플루오르화 화합물 추진제, 및 그의 조합으로부터 선택되는 추진제를 포함하는 약학 조성물.

청구항 29

제 1 항에 있어서, 현탁액 매질이 추진제를 반응매, 가용화제, 공용매, 보조제, 폴리비닐피롤리돈 및 폴리에틸렌 글리콜로부터 선택되는 하나 이상의 구성성분과 조합하여 포함하는 약학 조성물.

청구항 30

제 1 항에 있어서, 활성제 입자들이 밀링, 분쇄, 결정화, 재결정화로부터 선택되는 미분화 공정, 및 초입계 또는 근-초입계 석출 공정에 의해 제조되고, 현탁 입자들이 분무 건조 공정을 이용하여 제조되는 약학 조성물.

청구항 31

계량 체적을 분배하는 작동기를 포함하는 출구 밸브를 갖는 캐니스터를 포함하는 정량 흡인기로서, 상기 캐니스터가 제 1 항에 따른 약학 조성물을 포함하고, 상기 정량 흡인기가 캐니스터의 배출 전반에 걸쳐 -30% 내지 +30% 의 활성제에 대한 전달 투여량 균일성을 나타내는, 정량 흡인기.

청구항 32

제 31 항에 있어서, 정량 흡인기가 초기 미세 입자 분획에서의 약학 조성물을 분배하고, 정량 흡인기로부터 분배된 초기 미세 입자 분획이 유지되는 정량 흡인기로서, 캐니스터의 배출 전반에 걸쳐, 정량 흡인기로부터 전달된 미세 입자 분획이 초기 미세 입자 분획의 80% 이내로 유지되는 정량 흡인기.

청구항 33

제 32 항에 있어서, 정량 흡인기로부터 전달된 미세 입자 분획이 초기 미세 입자 분획의 90% 이내로 유지되는 정량 흡인기.

청구항 34

제 32 항에 있어서, 정량 흡인기로부터 전달된 미세 입자 분획이 초기 미세 입자 분획의 95% 이내로 유지되는 정량 흡인기.

청구항 35

제 31 항에 있어서, 정량 흡인기의 캐니스터 내에 포함된 약학 조성물이 6 개월 내지 12 개월 동안 저장 안정한 정량 흡인기.

청구항 36

제 31 항에 있어서, 정량 흡인기가, 캐니스터가 6 주의 기간 동안 6 시간 마다 -5 °C 내지 40 °C 로 이 온도 사이를 교대하여 적용된 후, 캐니스터의 배출 전반에 걸쳐 -30% 내지 +30% 로부터 선택되는 약학 조성물에 대한 전달 투여량 균일성을 나타내는 정량 흡인기.

청구항 37

제 32 항에 있어서, 캐니스터가 6 주의 기간 동안 6 시간 마다 -5 °C 내지 40 °C 로 이 온도 사이를 교대하여 적용된 후, 캐니스터의 배출 전반에 걸쳐 미세 입자 분획이 유지되는 정량 흡인기.

청구항 38

약학 조성물을 포함하는 정량 흡인기의 제조 방법으로서,

상기 방법이,

캐니스터를 호흡하기에 알맞은 현탁 입자들 및 호흡하기에 알맞은 활성제 입자들로 적재하는 단계로서, 상기 현탁 입자들은 약학적으로 허용되는 현탁액 매질에 용매 100 부 당 1 부 미만의 용해도를 가지고, 인지질을 포함하는 친공된 미세구조를 포함하고, 상기 활성제 입자들은 글리코피롤레이트, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 포르모테롤 푸마레이트, 살메테롤 지나포에이트, 플루티카손 프로피오네이트, 부테소니드, 모메타손, 및 티오토피움으로부터 선택되는 1 종 이상의 활성제 입자들을 포함하는 단계;

상기 캐니스터의 말단에 작동기 밸브를 부착하고 상기 캐니스터를 밀봉하는 단계로서, 상기 작동기 밸브가 작동당 계량된 양의 약학 조성물을 분배하도록 조절되는 단계; 및

추진제를 포함하는 약학적으로 허용되는 현탁액 매질로 캐니스터를 충전하는 단계;

를 포함하고, 이때 상기 활성제 입자들 및 현탁 입자들을 적재하는 단계 및 상기 약학적으로 허용되는 현탁액 매질로 캐니스터를 충전하는 단계가 제 1 항에 따른 약학 조성물을 제공하도록 상기 활성제 입자들, 현탁 입자들 및 현탁액 매질이 선택되는 것인, 제조 방법.

청구항 39

약학 조성물을 포함하는 정량 흡인기의 제조 방법으로서,

상기 방법이,

캐니스터를 호흡하기에 알맞은 활성제 입자들 및 호흡하기에 알맞은 현탁 입자들로 적재하는 단계로서, 상기 현탁 입자들은 약학적으로 허용되는 현탁액 매질에 용매 100 부 당 1 부 미만의 용해도를 가지고, 인지질을 포함하는 친공된 미세구조를 포함하고, 상기 활성제 입자들은 글리코피롤레이트, 또는 그의 약학적으로 허용되는 염, 포르모테롤 푸마레이트, 살메테롤 지나포에이트, 플루티카손 프로피오네이트, 부테소니드, 모메타손, 및 티오토피움으로부터 선택되는 1 종 이상의 활성제 입자들을 포함하는 단계;

상기 캐니스터의 말단에 작동기 밸브를 부착하고 상기 캐니스터를 밀봉하는 단계로서, 상기 작동기 밸브가 작동당 계량된 양의 약학 조성물을 분배하도록 조절되는 단계; 및

추진제를 포함하는 약학적으로 허용되는 현탁액 매질로 캐니스터를 충전하는 단계;

를 포함하고, 이때 상기 활성제 입자들 및 현탁 입자들을 적재하는 단계 및 상기 약학적으로 허용되는 현탁액 매질로 캐니스터를 충전하는 단계가 제 31 항에 따른 정량 흡인기를 제공하도록 상기 활성제 입자들, 현탁 입자들 및 현탁액 매질이 선택되는 것인, 제조 방법.

청구항 40

제 1 항에 있어서, 약학 조성물이 천식, 만성 폐색성 폐 질환, 기타 약물 요법의 결과로 인한 기도 과민 반응성의 악화, 알러지성 비염, 부비강염, 폐 혈관수축, 염증, 알러지, 방해받는 호흡, 호흡곤란 증후군, 폐 고혈압, 및 낭포성 섬유증과 연관된 폐 염증 및 폐색으로부터 선택되는 질병 또는 장애의 치료에 사용되는 약학 조성물.

청구항 41

제 1 항에 있어서, 활성제 입자들의 총 질량에 대한 현탁 입자들의 총 질량의 비가 1:1 초과 200:1 이하인 약학 조성물.

청구항 42

제 1 항에 있어서, 활성제 입자들의 총 질량에 대한 현탁 입자들의 총 질량의 비가 10 내지 200, 60 내지 200, 15 내지 60, 및 15 내지 170 의 범위로부터 선택되는 약학 조성물.

청구항 43

제 1 항에 있어서, 글리코피롤레이트의 약학적으로 허용되는 염이 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 설페이트, 포스페이트, 포르메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 락테이트, 시트레이트, 타르트레이트, 말레이트, 말레에이트, 숙시네이트, 벤조에이트, p-클로로벤조에이트, 디페닐-아세테이트 또는 트리페닐아세테이트, o-히드록시벤조에이트, p-히드록시벤조에이트, 1-히드록시나프탈렌-2-카르복실레이트, 3-히드록시나프탈렌-2-카르복실레이트, 메탄술포네이트 및 벤젠술포네이트 염으로부터 선택되는 약학 조성물.

청구항 44

제 43 항에 있어서, 글리코피롤레이트의 약학적으로 허용되는 염이 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드 염으로부터 선택되는 약학 조성물.

청구항 45

제 44 항에 있어서, 글리코피롤레이트의 약학적으로 허용되는 염이 3-[(시클로펜틸-히드록시페닐아세틸)옥시]-1,1-디메틸피롤리디늄 브로마이드인 약학 조성물.

청구항 46

제 31 항에 있어서, 글리코피롤레이트의 약학적으로 허용되는 염이 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 설페이트, 포스페이트, 포르메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 락테이트, 시트레이트, 타르트레이트, 말레이트, 말레에이트, 숙시네이트, 벤조에이트, p-클로로벤조에이트, 디페닐-아세테이트 또는 트리페닐아세테이트, o-히드록시벤조에이트, p-히드록시벤조에이트, 1-히드록시나프탈렌-2-카르복실레이트, 3-히드록시나프탈렌-2-카르복실레이트, 메탄술포네이트 및 벤젠술포네이트 염으로부터 선택되는 정량 흡인기.

청구항 47

제 46 항에 있어서, 글리코피롤레이트의 약학적으로 허용되는 염이 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드 및 요오다이드 염으로부터 선택되는 정량 흡인기.

청구항 48

제 47 항에 있어서, 글리코피롤레이트의 약학적으로 허용되는 염이 3-[(시클로펜틸-히드록시페닐아세틸)옥시]-1,1-디메틸피롤리디늄 브로마이드인 정량 흡인기.

청구항 49

제 1 항에 있어서,
 상기 현탁액 매질이 약학적으로 허용되는 히드로플루오로알칸 추진제를 포함하고,
 상기 활성제 입자들은 부테소니드를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 50

제 31 항에 있어서,
 상기 약학 조성물이,
 약학적으로 허용되는 히드로플루오로알칸 추진제를 포함하는 현탁액 매질; 및
 부테소니드를 포함하는 활성제 입자들;
 을 포함하는 정량 흡인기.

청구항 51

제 45 항에 있어서,
 상기 천공된 미세구조가 DSPC (1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린) 및 칼슘클로라이드를 포함하는, 약학 조성물.

청구항 52

제 51 항에 있어서, 질병 또는 장애가 천식인, 약학 조성물.

청구항 53

제 51 항에 있어서, 질병 또는 장애가 만성 폐쇄성 폐 질환인, 약학 조성물.

청구항 54

제 1 항에 있어서, 상기 천공된 미세구조들이 DSPC (1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린) 및 칼슘 클로라이드를 포함하는 약학 조성물.

청구항 55

제 54 항에 있어서, 질병 또는 장애가 천식인 약학 조성물.

청구항 56

제 54 항에 있어서, 질병 또는 장애가 만성 폐쇄성 폐 질환인 약학 조성물.

청구항 57

제 49 항에 있어서, 부테소니드가 정량 흡인기의 작동 당 30 μg 내지 240 μg 의 양으로 부테소니드를 제공하기에 충분한 양으로 현탁액 매질에 현탁된 약학 조성물.

청구항 58

제 50 항에 있어서, 부테소니드가 정량 흡인기의 작동 당 30 μg 내지 240 μg 의 양으로 부테소니드를 제공하기에 충분한 양으로 현탁액 매질에 현탁된 정량 흡인기.

청구항 59

제 1 항에 있어서, 약학 조성물이 약학적으로 허용되는 히드로플루오로알칸 추진제를 포함하는 현탁액 매질, 및 글리코피롤레이트를 포함하는 활성제 입자들을 포함하는 약학 조성물.

청구항 60

제 59 항에 있어서, 글리코피롤레이트가 정량 흡인기의 작동 당 20 μg 이하의 양으로 글리코피롤레이트를 제공하기에 충분한 양으로 현탁액 매질에 현탁된 약학 조성물.

청구항 61

제 31 항에 있어서, 약학 조성물이 약학적으로 허용되는 히드로플루오로알칸 추진제를 포함하는 현탁액 매질, 및 글리코피롤레이트를 포함하는 활성제 입자들을 포함하는 정량 흡인기.

청구항 62

제 61 항에 있어서, 글리코피롤레이트가 정량 흡인기의 작동 당 20 μg 이하의 양으로 글리코피롤레이트를 제공하기에 충분한 양으로 현탁액 매질에 현탁된 정량 흡인기.

청구항 63

제 1 항에 있어서, 약학 조성물이 약학적으로 허용되는 히드로플루오로알칸 추진제를 포함하는 현탁액 매질, 및 포르모테를 푸마레이트를 포함하는 활성제 입자들을 포함하는 약학 조성물.

청구항 64

제 63 항에 있어서, 포르모테를 푸마레이트가 정량 흡인기의 작동 당 2 μg 내지 10 μg 의 양으로 포르모테를 푸마레이트를 제공하기에 충분한 양으로 현탁액 매질에 현탁된 약학 조성물.

청구항 65

제 31 항에 있어서, 약학 조성물이 약학적으로 허용되는 히드로플루오로알칸 추진제를 포함하는 현탁액 매질, 및 포르모테를 푸마레이트를 포함하는 활성제 입자들을 포함하는 정량 흡인기.

청구항 66

제 65 항에 있어서, 포르모테를 푸마레이트가 정량 흡인기의 작동 당 2 μg 내지 10 μg 이하의 양으로 포르모테를 푸마레이트를 제공하기에 충분한 양으로 현탁액 매질에 현탁된 정량 흡인기.

청구항 67

제 1 항에 있어서, 약학 조성물이 약학적으로 허용되는 히드로플루오로알칸 추진제를 포함하는 현탁액 매질, 및 글리코피롤레이트와 포르모테를 푸마레이트를 포함하는 활성제 입자들을 포함하는 약학 조성물.

청구항 68

제 67 항에 있어서, 글리코피롤레이트가 정량 흡인기의 작동 당 20 μg 이하의 양으로 글리코피롤레이트를 제공하기에 충분한 양으로 현탁액 매질에 현탁되고, 포르모테를 푸마레이트가 정량 흡인기의 작동 당 2 μg 내지 10 μg 의 양으로 포르모테를 푸마레이트를 제공하기에 충분한 양으로 현탁액 매질에 현탁되는 약학 조성물.

청구항 69

제 31 항에 있어서, 약학 조성물이 약학적으로 허용되는 히드로플루오로알칸 추진제를 포함하는 현탁액 매질, 및 글리코피롤레이트와 포르모테를 푸마레이트를 포함하는 활성제 입자들을 포함하는 정량 흡인기.

청구항 70

제 69 항에 있어서, 글리코피롤레이트가 정량 흡인기의 작동 당 20 μg 이하의 양으로 글리코피롤레이트를 제공하기에 충분한 양으로 현탁액 매질에 현탁되고, 포르모테를 푸마레이트가 정량 흡인기의 작동 당 2 μg 내지 10 μg 의 양으로 포르모테를 푸마레이트를 제공하기에 충분한 양으로 현탁액 매질에 현탁되는 정량 흡인기.

발명의 설명

기술 분야

본 발명의 개시내용은 포괄적으로는 기도를 통한 하나 이상의 활성제의 전달을 위한 약학적 제형물 및 방법에

[0001]

관한 것이다. 특정 양태에서, 본 개시내용은 정량 흡인기를 통한 활성제의 폐 전달을 위한 조성물, 방법 및 시스템에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 작용 부위에서 활성제를 전달하는 표적화된 약물 전달 방법이 종종 요망된다. 예를 들어, 활성제의 표적화된 전달은 바람직하지 않은 부작용을 감소시킬 수 있고, 투여 요구량을 저감시킬 수 있고, 치료 비용을 줄일 수 있다. 호흡기 전달의 맥락에서, 대상체의 기도에 활성제를 투여하기 위한 흡인기가 널리 공지되어 있으며, 몇가지 상이한 흡인기 시스템이 현재 시판되어 입수가 가능하다. 세가지 통상적 흡인기 시스템은 건조 분말 흡인기, 네블라이저 및 정량 흡인기 (MDI) 를 포함한다.

[0003] MDI 는 가용화된 형태 또는 현탁액으로서의 약제 전달에 이용될 수 있다. 통상적으로, MDI 는 MDI 가 작동되었을 때 활성제를 포함하는 에어로졸화된 액적을 기도로 분출하기 위해 비교적 높은 증기압 추진제를 이용한다. 건조 분말 흡인기는 일반적으로 환자의 호흡 노력에 의지하여 건조 분말 형태의 약제를 기도로 도입한다. 한편, 네블라이저 형태는 액체 용액 또는 현탁액에 에너지를 부여함으로써 흡인되는 약제 에어로졸을 형성한다.

[0004] MDI 는 추진제에 의해 생성되는 압력을 이용하는 능동적 전달 장치이다. 통상적으로, 클로로플루오로카본 (CFC) 이 그의 낮은 독성, 바람직한 증기압 및 안정한 현탁액 제형화에 대한 적합성을 이유로 MDI 시스템에서 추진제로 이용되어 왔다. 그러나, 전통적인 CFC 추진제는 부정적인 환경적 영향을 가진 것으로 이해되어, 더욱 친환경적인 것으로 여겨지는 대안적인 추진제, 예컨대 퍼플루오로화 화합물 (PFC) 및 히드로플루오로알칸 (HFA) 의 개발을 유도하게 되었다.

[0005] MDI 에 의해 전달되는 활성제는 통상적으로 하나의 추진제 또는 2 가지 이상의 추진제의 조합 (즉, 추진제 "시스템") 내에 분산되어 있는 미세립으로 제공된다. 미세립 형성을 위해서는, 활성제는 통상적으로 미분화된다. 추진제 또는 추진제 시스템 내에 현탁되어 있는 활성제의 미세립들은 신속하게 응괴하거나 또는 응집하는 경향이 있다. 이는 특히 미분화된 형태로 존재하는 활성제에 대해 그러하다. 결국, 상기 미세립의 응괴 또는 응집은 활성제의 전달을 복잡하게 만들 수 있다. 예를 들어, 응괴 또는 응집은 기계적인 고장, 예컨대 에어로졸 용기의 밸브 오리피스의 폐쇄로 야기될 수 고장을 유도할 수 있다. 약물 입자들의 원치않는 응괴 또는 응집은 또한 약물 입자들의 신속한 침전화 또는 크립형성을 유도할 수 있고, 그러한 거동은 부적합한 투여량 전달을 결과로서 제공할 수 있으며, 이는 특히 매우 강력한 저투여량 약제의 경우 문제가 될 수 있다. 상기 현탁액 MDI 제형물과 연관된 또다른 문제점은 저장 과정에서의 약물의 결정 성장에 관한 것으로, 이는 상기 MDI 의 에어로졸 특성 및 전달 투여량 균일성의 시간 경과에 따른 감소를 결과로서 제공하게 된다. 더욱 최근에는, 콜린 억제제 (anticholinergics) 를 포함하는 MDI 제형물에 대해 미국 특허 제 6,964,759 호에 개시된 바와 같은 용액 접근법이 제안된 바 있다.

[0006] 건조 분말 흡인기에서 에어로졸 성능을 개선하기 위한 한가지 접근법은 락토오스와 같은 미세 입자 담체를 혼입하는 것이다. 그러한 미세 부형제의 이용은 MDI 에 대해서는 그리 큰 규모로 연구된 바 없다. 문헌 [Young et al., "The influence of micronized particulates on the aerosol ization properties of pressurized metered inhalers"; Aerosol Science 40, pgs. 324-337 (2009)] 에 의한 최근 보고서는, MDI 에서의 그러한 미세 입자 담체의 이용이 에어로졸 성능에 있어서 감소를 초래한다는 것을 제안한다.

[0007] 전통적인 CFC 시스템에서, MDI 제형물에 존재하는 활성제가 추진제 또는 추진제 시스템에 용해되는 경우, 계면 활성제는 종종 응괴의 문제점을 최소화하거나 또는 방지하고 실질적으로 균일한 분산을 유지하기 위해, 활성제의 표면 코팅에 이용된다. 이러한 방식의 계면활성제의 이용은 때때로 현탁액의 "안정화" 로 지칭된다. 그러나, CFC 시스템에서 가용성이어서 유효한 수많은 계면활성제들이 HFA 및 PFC 추진제 시스템에서는 유효하지 않은데, 이는 상기 계면활성제가 비-CFC 추진제에서는 상이한 용해도 특징을 나타내기 때문이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

[0008] 발명의 상세한 설명

[0009] 본 발명의 개시내용은 하나 이상의 활성제의 호흡기 전달을 위한 조성물, 방법 및 시스템을 제공한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 MDI 를 통한 하나 이상의 활성제의 폐 전달을 위해 제형화된다. 다른 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 MDI 를 통한 비강 전달 위해 제형화될 수 있다. 본원에 기재된 방법은 호흡기 전달을 위한 하나 이상의 활성제를 포함하는 제형물을 안정화시키는 방법, 그리고 활성제의 폐 전달을 위한 방법을 포함한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 특정한 특징을 갖는 하나 이상의 활성제, 예컨대 강력한 및 매우 강력한 활성제 및 특정 용해도 특성을 갖는 활성제를 포함하는 제형물을 안정화시키는 방법을 포함한다. 다른 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 환자에게 이러한 활성제의 전달을 달성하는 방법을 포함한다. 또한, 하나 이상의 활성제의 폐 전달을 위한 시스템이 기재되어 있으며, 상기 시스템의 특정 구현예는 본원에 기재된 바와 같은 조성물을 활용하는 MDI 시스템을 포함한다.

[0010] 특정 구현예에서, 본원에 기재된 방법은 본원에 기재된 바와 같은 공동-현탁액의 호흡기 전달에 의해 치료되기 쉬운 폐 질환 또는 장애 치료 방법을 포함한다. 예를 들어, 본원에 기재된 조성물, 방법 및 시스템은 염증성 또는 폐색성 폐 질환 또는 상태 치료에 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 조성물, 방법 및 시스템은 천식, 만성 폐색성 폐 질환 (COPD), 기타 약물 요법의 결과로 인한 기도 과민 반응성의 악화, 알러지성 비염, 부비강염, 폐 혈관수축, 염증, 알러지, 방해받는 호흡, 호흡곤란 증후군, 폐 고혈압, 폐 혈관수축, 및 예컨대 LAMA, LABA, 코르티코스테로이드, 또는 본원에 기재된 바와 같은 기타 활성제의 단독적 또는 기타 요법과의 병용 투여에 대해 응답할 수 있는 임의의 기타 호흡기 질환, 상태, 형질, 유전자형 또는 표현형으로부터 선택되는 질환 또는 장애를 겪고 있는 환자 치료에 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 조성물, 시스템 및 방법은 낭포성 섬유증과 연관된 폐 염증 및 폐색 치료에 사용될 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이, 용어 "COPD" 및 "만성 폐색성 폐 질환" 은 만성 폐색성 폐 질환 (COPD), 만성 폐색성 기도 질환 (COAD), 만성 기류 제한 (CAL) 및 만성 폐색성 호흡기 질환 (CORD) 을 포함하고, 만성 기관지염, 기관지확장 및 폐기종을 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "천식" 은 내재성 (비-알러지성) 천식 및 외인성 (알러지성) 천식, 가벼운 천식, 보통의 천식, 심한 천식, 기관지염의 천식, 운동-유도성 천식, 직업성 천식 및 박테리아 감염 후 유발되는 천식을 포함한다. 천식은 또한 천명영아 증후군 (wheezy-infant syndrome) 을 포함하는 것으로 이해된다.

도면의 간단한 설명

[0011] 도 1 은 장기간-지속성 무스카린 안타고니스트인 글리코피롤레이트를 활성제로서 포함한 본 발명의 상세한 설명에 따른 예시적 공동-현탁액 조성물에 의해 나타내어지는 입자 크기 분포를 도시한 그래프이다. 공동-현탁액 MDI 는 12 주 동안 온도 순환 조건 (-5 또는 40°C 에서 6 시간의 대기 시간을 교대함) 에 적용했다.

도 2 는 장기간-지속성 무스카린 안타고니스트인 글리코피롤레이트를 활성제로 포함하는 본 발명의 상세한 설명에 따른 예시적 공동-현탁액 조성물에 의해 나타내어지는 입자 크기 분포를 도시한 그래프이다. 공동-현탁액 MDI 는 24 주 동안 온도 순환 조건 (-5 또는 40°C 에서 6 시간의 대기 시간을 교대함) 에 적용했다.

도 3 은 실시예 5 에 따라 제조된 다양한 현탁 입자들의 형태를 예시하는 현미경 사진을 제공한다.

도 4 는 글리코피롤레이트를 이용해 형성된 활성제 입자들 및 단당류를 이용해 형성된 현탁 입자들을 이용해 형성된 공동-현탁액의 가시화를 가능케 하는 2 개 바이알의 사진이다.

도 5 는, 작동 당 4.5 μg 의 전달 투여량의 글리코피롤레이트 및 6 mg/ml 의 현탁 입자들을 포함하는, 본 발명의 상세한 설명에 따라 제조되고 온도 순환 조건 (-5 또는 40°C 에서 6 시간의 대기 시간을 교대함) 에 적용된 예시적 글리코피롤레이트 공동-현탁액의 입자 크기 분포를 도시하는 그래프이다.

도 6 은 작동 당 36 μg 의 전달 투여량의 글리코피롤레이트 및 6 mg/ml 의 현탁 입자들을 포함하는, 본 발명의 상세한 설명에 따라 제조되고 온도 순환 조건 (-5 또는 40°C 에서 6 시간의 대기 시간을 교대함) 에 적용된 예시적 글리코피롤레이트 공동-현탁액의 입자 크기 분포를 도시하는 그래프이다.

도 7 은 작동 당 4.5 μg 의 전달 투여량의 글리코피롤레이트 및 6 mg/ml 의 현탁 입자들을 포함하는, 본 발명의 상세한 설명에 따라 제조된 예시적 글리코피롤레이트 공동-현탁액의 캐니스터 수명에 걸친 전달 투여량을 도시하는 그래프이다.

도 8 은 작동 당 36 μg 의 전달 투여량의 글리코피롤레이트 및 6 mg/ml 의 현탁 입자들을 포함하는, 본 발명의 상세한 설명에 따라 제조된 예시적 글리코피롤레이트 공동-현탁액의 캐니스터 수명에 걸친 전달 투여량을 도시

하는 그래프이다.

도 9 는 작동 당 36 μg 의 전달 투여량의 글리코피롤레이트 및 6 mg/ml 의 현탁 입자들을 포함하는, 본 발명의 상세한 설명에 따라 제조되고 25 $^{\circ}\text{C}$ /60% RH 미보호 하에서 12 개월 저장 처리된 예시적 글리코피롤레이트 공동-현탁액의 입자 크기 분포를 도시하는 그래프이다.

도 10 은 작동 당 32 μg 의 전달 투여량의 글리코피롤레이트 및 6 mg/ml 의 현탁 입자들을 포함하는, 본 발명의 상세한 설명에 따라 제조되고 온도 순환 조건 (-5 또는 40 $^{\circ}\text{C}$ 에서 6 시간의 대기 시간을 교대함) 에 적용된 예시적 글리코피롤레이트 공동-현탁액의 캐니스터 수명에 걸친 전달 투여량을 도시하는 그래프이다.

도 11 은 작동 당 32 μg 의 전달 투여량의 글리코피롤레이트 및 6 mg/ml 의 현탁 입자들을 포함하는, 본 발명의 상세한 설명에 따라 제조되고 온도 순환 조건 (-5 또는 40 $^{\circ}\text{C}$ 에서 6 시간의 대기 시간을 교대함) 에 적용된 예시적 글리코피롤레이트 공동-현탁액의 입자 크기 분포를 도시하는 그래프이다.

도 12 는 작동 당 24 μg 의 전달 투여량의 글리코피롤레이트 및 6 mg/ml 의 현탁 입자들을 포함하는, 본 발명의 상세한 설명에 따라 제조되고 50 $^{\circ}\text{C}$ /주변 상대 습도에서 6 주간 저장 및 40 $^{\circ}\text{C}$ 에서 12 주간 저장에 적용된 예시적 글리코피롤레이트 공동-현탁액의 입자 크기 분포를 도시하는 그래프이다.

도 13 은 포르모테롤 푸마레이트 활성제 입자들을 포함하는 본 상세한 설명에 따라 제조된 공동-현탁액 조성물의 가시화를 가능케 하는 그래프이다.

도 14 는 본 발명의 상세한 설명에 따라 제조된 포르모테롤 공동-현탁액 조성물에 의해 달성된 전달 투여량 균일성을 도시하는 그래프이다.

도 15 는 본 발명의 상세한 설명에 따라 제조되고, 3 개월간 보호 겉포장 없이 25 $^{\circ}\text{C}$ /75% RH 에서 또는 보호 겉포장을 사용하면서 40 $^{\circ}\text{C}$ /75% RH 에서 저장한 예시적 포르모테롤 공동-현탁액 조성물의 다단 충격에 의해 결정된 공기역학적 입자 크기 분포를 도시하는 그래프이다.

도 16 은 활성제로서 결정질 포르모테롤을 포함하는 예시적 공동-현탁액 조성물의 화학적 안정성을 도시하는 그래프이다. 본 도면에 도시된 결과에 의해, 분무 건조된 포르모테롤 푸마레이트를 이용해 제조된 현탁액 제형물의 화학적 안정성을, 결정질 포르모테롤 물질을 이용해 제형화된 공동-현탁액 조성물에서 달성되는 포르모테롤의 화학적 안정성과 비교하는 것이 가능하다.

도 17 내지 도 20 은 다양한 상이한 재료로부터 제조된 현탁 입자들의 전자현미경 사진으로서, 도 17 은 트레할로스 현탁 입자들의 현미경 사진을 제공하고, 도 18 은 HP- β -시클로덱스트린 현탁 입자들의 현미경 사진을 제공하고, 도 19 는 Ficoll MP 70 현탁 입자들의 현미경 사진을 제공하고, 도 20 은 이눌린 현탁 입자들의 현미경 사진을 제공한다.

도 21 은 본 발명의 상세한 설명에 따라 제조되고 글리코피롤레이트 활성제 입자들을 포함하는 예시적 공동-현탁액 조성물의 다단 충격에 의해 결정되는 공기역학적 입자 크기 분포를 도시하는 그래프를 제공한다.

도 22 는 본 발명의 상세한 설명에 따라 제조되고 포르모테롤 활성제 입자들을 포함하는 예시적 공동-현탁액 조성물의 다단 충격에 의해 결정되는 공기역학적 입자 크기 분포를 도시하는 그래프를 제공한다.

도 23 은 본 발명의 상세한 설명에 따라 제조되는 극저 투여량 포르모테롤 공동-현탁액 조성물에 의해 달성되는 전달 투여량 균일성을 도시하는 그래프를 제공한다.

도 24 는 본 발명의 상세한 설명에 따라 제조된 글리코피롤레이트 및 포르모테롤 푸마레이트를 포함하는 공동-현탁액 제형물의 전달 투여량 균일성을 도시하는 그래프이다.

도 25 는 도 24 와 관련하여 기재된 공동-현탁액 제형물의 전달 투여량 비를 도시하는 그래프이다.

도 26 은 본 발명의 상세한 설명에 따라 제조된 포르모테롤 푸마레이트 및 글리코피롤레이트를 포함하는 제 2 공동-현탁액 제형물의 전달 투여량 균일성을 도시하는 그래프이다.

도 27 은 도 26 과 관련하여 기재된 제 2 공동-현탁액 제형물의 전달 투여량 비를 도시하는 그래프이다.

도 28 은 제시된 바와 같이 상이한 조건 하에서의 저장 시 본 발명의 상세한 설명에 따라 제조된 공동-현탁액 제형물 중의 글리코피롤레이트 및 포르모테롤 푸마레이트의 전달 투여량 균일성을 도시하는 그래프이다.

도 29 는 제시된 바와 같이 상이한 조건 하에서의 저장 시 본 발명의 상세한 설명에 따라 제조된 예시적 공동-

현탁액 제형물 중의 글리코피롤레이트 (상단) 및 포르모테롤 (하단) 의 입자 크기 분포를 도시하는 그래프이다.

도 30 은 제시된 조건 하에서의 저장 시 예시적 공동-현탁액에 의해 달성되는 글리코피롤레이트 (상단) 및 포르모테롤 (하단) 의 입자 크기 분포를 예시하는 그래프를 제공한다.

도 31 은 글리코피롤레이트 또는 포르모테롤 푸마레이트 단독물 중 어느 하나를 포함하는 제형물에 의해 달성되는 입자 크기 분포와 비교하여 예시적 이중 공동-현탁액에 의해 달성되는 글리코피롤레이트 (상단) 및 포르모테롤 (하단) 의 입자 크기 분포를 예시하는 그래프를 제공한다.

도 32 는 오직 결정질 포르모테롤 푸마레이트만 포함하는 공동-현탁액과 비교하여, 미세결정질 포르모테롤 푸마레이트 및 글리코피롤레이트 활성제 입자들을 포함한, 본 발명의 상세한 설명에 따라 제조된 공동-현탁액에 의해 달성되는 포르모테롤 푸마레이트 입자 크기 분포를 도시하는 그래프이다.

도 33 은 2 개의 상이한 입자 크기 분포 ("미세" 또는 "조질" 로 나타냄) 를 갖는 미세결정질 글리코피롤레이트 활성제 입자들 및 미세결정질 포르모테롤 푸마레이트 활성제 입자들 또는 분무 건조된 포르모테롤 푸마레이트를 포함한, 본 발명의 상세한 설명에 따라 제조된 이중 공동-현탁액에 의해 달성되는 글리코피롤레이트 입자 크기 분포를 도시하는 그래프이다.

도 34 는 미세결정질 포르모테롤 푸마레이트 및 미세결정질 글리코피롤레이트 활성제 입자들을 포함한, 본 발명의 상세한 설명에 따라 제조된 제 2 이중 공동-현탁액에 의해 달성되는 포르모테롤 푸마레이트 입자 크기 분포를, 미세결정질 글리코피롤레이트 활성제 입자들 및 분무 건조된 포르모테롤 푸마레이트 입자들을 포함한 것과 비교하여 도시하는 그래프이다.

도 35 는 본 발명의 상세한 설명에 따라 제조된 예시적 이중 공동-현탁액 제형물 중의 글리코피롤레이트 및 포르모테롤 푸마레이트의 전달 투여량 균일성을 도시하는 그래프이다.

도 36 은 미세결정질 글리코피롤레이트, 포르모테롤 푸마레이트 및 모메타손 푸로에이트 활성제 입자들을 포함한, 예시적 삼중 공동-현탁액 조성물에 포함된 각각의 활성제에 대한 전달 투여량 균일성을 도시한 것이다.

도 37 은 미세결정질 글리코피롤레이트, 포르모테롤 푸마레이트 및 모메타손 푸로에이트 활성제 입자들을 포함한, 본 발명의 상세한 설명에 따라 제조된 삼중 공동-현탁액에서 달성되는 포르모테롤 푸마레이트 공기역학적 입자 크기 분포를, 글리코피롤레이트 및 포르모테롤 푸마레이트를 포함한 이중 공동-현탁액에서 달성되는 것과 비교하여 도시하는 그래프이다.

도 38 은 미세결정질 글리코피롤레이트, 포르모테롤 푸마레이트 및 모메타손 푸로에이트 활성제 입자들을 포함한, 본 발명의 상세한 설명에 따라 제조된 삼중 공동-현탁액에서 달성되는 글리코피롤레이트 공기역학적 입자 크기 분포를, 글리코피롤레이트 및 포르모테롤 푸마레이트를 포함한 이중 공동-현탁액에서 달성되는 것과 비교하여 도시하는 그래프이다.

도 39 는 글리코피롤레이트 또는 티오프로퓸 브로마이드와 더불어 포르모테롤 푸마레이트 및 모메타손 푸로에이트 미세결정질 활성제 입자들을 포함한, 본 발명의 상세한 설명에 따라 제조된 삼중 공동-현탁액에 의해 달성되는 글리코피롤레이트 및 티오프로퓸 브로마이드 공기역학적 입자 크기 분포를 도시하는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 본원에 일반적으로 기재된 구현예가 예시적이라는 것은 쉽게 이해가 될 것이다. 하기의 다양한 구현예의 더욱 상세한 설명은 본 발명의 개시내용을 제한하려는 의도의 것이 아니고, 단지 다양한 구현예를 대표하는 것이다. 이에, 본원에 개시된 구현예와 관련하여 기재된 방법의 단계 또는 실행은 본 개시내용의 범위를 벗어나지 않고 당업자에 의해 변경될 수 있다. 달리 말하면, 구현예의 적절한 조작에 특정 순서의 단계 또는 실행이 필수적인 것이 아니라면, 특정 단계 또는 실행의 이용 순서는 바뀔 수 있다.

[0013] 정의

[0014] 달리 구체적으로 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 기술 용어는 당업계에서 이해하고 있는 일반적인 의미를 갖는다. 명확히 하기 위해 하기의 용어를 구체적으로 정의한다.

[0015] 용어 "활성제" 는 치료적, 약학적, 약리학적, 진단적, 화장품적 및 예방적 제제 및 면역조절제를 비롯한 임의의 용도를 위한, 인간 또는 동물에게 사용될 수 있거나 또는 투여될 수 있는 임의의 약제, 약물, 화합물, 조성물 또는 기타 물질을 포함하는 것으로 사용된다. 용어 "활성제" 는 용어 "약물", "의약", "약제", "약물 물질"

또는 "치료제" 와 호환하여 사용될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, "활성제" 는 또한 일반적으로 치료제로서 고려되지 않는 천연 또는 유사요법 제품을 포함할 수 있다.

[0016] 용어 "회합하다", "와 회합하다" 또는 "회합" 은 또다른 화학적 실체, 조성물 또는 구조물의 표면과 같은 표면에 근접하는 상태에서의 화학적 실체, 조성물 또는 구조물 사이의 상호작용 또는 관계성을 지칭한다. 회합은, 예를 들어 흡착, 부착, 공유 결합, 수소 결합, 이온 결합 및 정전기적 인력, 리프쉬츠-반 데르 발스 (Lifshitz-van der Waals) 상호작용 및 극성 상호작용을 포함한다. 용어 "부착하다" 또는 "부착" 은 회합의 한 형태이며, 입자 또는 덩어리가 표면에 이끌려가는 경향의 모든 힘에 대한 포괄적인 용어로 사용된다. "부착하다" 는 또한 입자들이 서로 접촉하여 가교하고 유지하여, 일반적인 조건 하에 추진제 내의 상이한 부력으로 인해 입자들 간 가시적인 분리가 실질적으로 없음을 지칭한다. 한 구현예에서, 표면에 붙거나 또는 결합하는 입자는 용어 "부착하다" 에 포함된다. 일반적인 조건은 실온 또는 중력 가속도 하의 저장을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이, 활성제 입자들은 현탁 입자들과 회합하여 공동-현탁액을 형성할 수 있으며, 이때 추진제 내 부력의 차이로 인한 현탁 입자들과 활성제 입자들 사이의 가시적인 분리 또는 응집이 실질적으로 없다.

[0017] "현탁 입자들" 은 호흡기 전달에 허용되고, 활성 입자들에 대한 비히클로서 작용하는 물질 또는 물질들의 조합물을 지칭한다. 현탁 입자들은 활성제 입자들과 상호작용하여 전달의 표적 부위, 즉 기도에 대한 활성제의 반복가능한 투여, 전달 또는 수송을 촉진한다. 본원에 기재된 현탁 입자들은 추진제 또는 추진제 시스템을 포함하는 현탁액 매질 내에 분산되고, 원하는 현탁액 안정성 또는 활성제 전달 성능 달성에 적합한 입자의 형태, 크기 또는 표면에 따라 구성될 수 있다. 예시적 현탁 입자들에는, 활성제의 호흡기 전달을 촉진하는 입자 크기를 나타내고, 본원에 기재된 안정화된 현탁액의 제형화 및 전달에 적합한 물리적 구성을 갖는 입자들이 포함된다.

[0018] 용어 "공동-현탁액" 은 현탁액 매질 내에 상이한 조성을 가진 두가지 이상 타입의 입자들의 현탁액을 지칭하며, 여기서 한가지 타입의 입자가 다른 입자 타입 중 한 이상과 적어도 부분적으로 회합한다. 상기 회합은 현탁액 매질 내에 현탁되어 있는 개별 입자 타입들 중 적어도 하나의 하나 이상의 특징에 있어서 관찰가능한 변화를 유도한다. 회합에 의해 개질되는 특징들에는, 예를 들어 응괴 또는 응집의 속도, 분리, 즉 침강 또는 크립 형성의 속도 및 속성, 크립 또는 침강층의 밀도, 용기 벽에 대한 부착, 밸브 구성품에 대한 부착, 및 진탕시 분산의 속도 및 수준 중 하나 이상이 포함될 수 있다.

[0019] 공동-현탁액이 존재하는지 여부를 평가하기 위한 예시 방법은 하기의 것을 포함할 수 있다: 한 입자 타입의 비중병을 이용해 측정된 밀도 (pycnometric density) 가 추진제보다 더 크고, 또다른 입자 유형의 비중병을 이용해 측정된 밀도는 추진제보다 더 작다면, 크립형성 또는 침강 거동의 육안 관찰을 이용해 공동-현탁액의 존재성을 결정할 수 있다. 용어 "비중병을 이용해 측정된 밀도" 는 입자내 빈 공간을 배제한, 입자를 이루는 물질의 밀도를 지칭한다. 한 구현예에서, 육안 관찰을 위해 물질들을 투명 바이알, 일반적으로 유리 바이알 내에 제형화 또는 이동할 수 있다. 초기 진탕 후, 바이알은 침강 또는 크립층의 형성에 충분한 시간, 통상적으로 24 시간 동안 그대로 놔둔다. 침강 또는 크립층이 완전히 또는 거의 균일한 단일층으로 관찰되면, 공동-현탁액이 존재하는 것이다. 용어 "공동-현탁액" 은 부분적인 공동-현탁액도 포함하는데, 여기서 두가지 이상의 입자 타입 중 대다수가 서로 회합하나, 두가지 이상의 입자 타입의 일부 (즉, 대다수보다 더 적음) 의 분리가 관찰될 수 있다.

[0020] 실온에서 추진제 밀도에 가까운 밀도를 가진 입자 타입의 침강 또는 크립형성 거동을 두드러지게 하기 위해, 상이한 추진제 온도에서 예시적 공동-현탁액 시험이 수행될 수 있다. 상이한 입자 타입이 동일한 분리 속성을 갖는다면, 즉 전부 침강하거나 또는 전부 크립형성한다면, 현탁액의 기타 특징, 예컨대 응괴 또는 응집 속도, 분리 속도, 크립 또는 침강층의 밀도, 용기 벽에 대한 부착, 밸브 구성품에 대한 부착, 및 진탕시 분산 속도 및 수준을 측정하고, 이것을 유사한 현탁된 개별 입자 타입들의 각 특징과 비교하여 공동-현탁액의 존재성을 결정할 수 있다. 당업자에게 일반적으로 공지된 다양한 분석 방법이 상기 특징 측정에 채용될 수 있다.

[0021] 호흡하기에 알맞은 응괴물, 입자, 액적 등을 포함하거나 또는 제공하는 조성물, 예컨대 본원에 기재된 조성물의 맥락에서, 용어 "미세 입자 투여량" 또는 "FPD" 는 호흡하기에 알맞은 범위 내에 있는, 공칭 (nominal) 투여량 또는 계량 투여량의 합계 질량 또는 분획에서의 투여량을 지칭한다. 호흡하기에 알맞은 범위 내에 있는 투여량은 시험관내에서 다단 충격기 (cascade impactor) 의 초입구 단 (throat stage) 에 침적된 투여량, 즉 30 l/분의 유량으로 작동되는 차세대 충격기 (Next Generation Impactor) 에서 제 3 단에서 필터까지 전달되는 투여량의 합계로 측정된다.

- [0022] 호흡하기에 알맞은 응괴, 입자, 액적 등을 포함하거나 또는 제공하는 조성물, 예컨대 본원에 기재된 조성물의 맥락에서, 용어 "미세 입자 분획" 또는 "FPF" 는 호흡하기에 알맞은 범위 내에 있는 전달 투여량 (즉, MDI 와 같은 전달 장치의 작동기를 빠져나오는 양) 에 대한 전달되는 물질의 비율을 지칭한다. 호흡하기에 알맞은 범위 내에 있는 전달되는 물질의 양은 시험관 내에서 다단 충격기의 스톱트 (throat) 단을 지나서 침적된 물질의 양, 즉 30 l/분의 유량으로 작동되는 차세대 충격기에서 제 3 단에서 필터까지 전달되는 물질의 합계로 측정된다.
- [0023] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "억제하다" 는 현상, 병후 또는 상태가 발생하는 정도에 대한 현상, 병후 또는 상태가 발생하는 경향성의 측정가능한 경감을 지칭한다. 용어 "억제하다" 또는 그의 임의의 형태는 그의 광범위한 의미로 사용되며, 최소화, 방지, 감소, 진압, 억제, 제한, 제약, 한정, 서행 등을 포함한다.
- [0024] 본원에 사용된 바와 같은 "공기역학적 질량 중앙 직경 (Mass median aerodynamic diameter)" 또는 "MMAD" 는 에어로졸 질량의 50% 가 MMAD 보다 더 작은 공기역학적 직경을 가진 입자들로 이루어진 에어로졸의 공기역학적 직경을 지칭하고, 상기 MMAD 는 United States Pharmacopeia ("USP") 의 모노그래프 601 에 따라 계산된다.
- [0025] 본원에서 언급시, 용어 "광학 직경" 은 건조 분말 디스펜서가 장착된 레이저 회절 입도 분석기 (예를 들어, Sympatec GmbH, Clausthal-Zellerfeld, 독일) 를 이용해 Fraunhofer 회절 모드에 의해 측정되는 입자의 크기를 지칭한다.
- [0026] 용어 용액 매개성 변형 (solution mediated transformation) 은 고체 물질의 더욱 가용성인 형태 (즉, 짧은 반경의 곡률 (오스트발트 숙성 (Ostwald ripening) 을 위한 구동력) 를 가진 입자, 또는 무정형 물질) 가 용해하고, 그의 포화 추진제 용액과 평형으로 공존할 수 있는 더욱 안정한 결정 형태로 재결정화하는 현상을 지칭한다.
- [0027] "환자" 는 본원에 기재된 바와 같은 하나 이상의 활성제가 치료 유효성을 가질 동물을 지칭한다. 한 구현예에서, 환자는 인간이다.
- [0028] "천공된 미세구조물" 은 주변 현탁액 매질이 미세구조물에 침투, 충전 또는 스며드는 빈 공간, 공극, 홈집, 중공, 공간, 틈새 공간, 구멍, 천공 또는 홀을 나타내거나, 한정하거나 또는 포함하는 구조적 매트릭스를 포함하는 현탁 입자들, 예컨대 Weers 등에게 허여된 미국 특허 제 6,309,623 호 (본원에 전체가 참조로서 인용됨) 에 기재된 물질 및 제제를 지칭한다. 천공된 미세구조물의 1 차적인 형태가 일반적으로 반드시 필수적인 것은 아니며, 원하는 제형물 특징을 제공하는 임의의 전반적인 구성이 여기에서 고려된다. 따라서, 한 구현예에서, 천공된 미세구조물은 대략적인 구형상, 예컨대 중공, 다공성, 분무-건조된 미소구체를 포함할 수 있다. 그러나, 임의의 1 차 형태 또는 애스펙트 비 (aspect ratio) 가 붕괴되거나, 골지거나, 변형되거나 또는 균열된 미세 입자들도 또한 상용될 수 있다.
- [0029] 본원에 기재된 현탁 입자들에 있어서 사실상, 천공된 미세구조물은 선택된 현탁액 매질에서 실질적으로 분해 또는 용해하지 않는 임의의 생체적합성 물질로 형성될 수 있다. 매우 다양한 물질들이 입자 형성에 이용될 수 있는 한편, 일부의 경우, 구조적 매트릭스는 계면활성제, 예컨대 인지질 또는 불화된 계면활성제와 회합하거나 또는 그것을 포함한다. 필수적인 것이 아니긴 하지만, 천공된 미세구조물 또는, 더욱 일반적으로 현탁 입자들 중의 상용성 계면활성제의 혼입은 호흡기 분산액의 안정성을 개선할 수 있고, 폐 침착을 증가시킬 수 있고, 현탁액의 제조를 촉진할 수 있다.
- [0030] 본원에 사용된 바와 같이 용어 "현탁액 매질" 은 공동-현탁액 제형물 제공을 위해 활성제 입자들 및 현탁 입자들이 분산될 수 있는 연속적인 상을 제공하는 물질을 지칭한다. 본원에 기재된 공동-현탁액 제형물에 사용되는 현탁액 매질은 추진제를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "추진제" 는 MDI 의 계량 밸브의 작동시 MDI 의 캐니스터로부터 환자에게 약제를 추진시키기 위해 통상의 실온에서 충분히 높은 증기압을 발휘하는 하나 이상의 약리학적으로 불활성인 물질을 지칭한다. 따라서, 용어 "추진제" 는 "추진제 시스템" 을 형성하는 단일한 추진제 및 두가지 이상의 상이한 추진제들의 조합물 둘 모두를 지칭한다.
- [0031] 용어 "호흡하기에 알맞은" 은 일반적으로 폐의 기도에 흡입 및 도달할 수 있도록 크기조절된 입자, 응괴, 액적 등을 지칭한다.
- [0032] 본원에 기재된 공동-현탁액 조성물 언급에 사용될 시에, 용어 "물리적 안정성" 및 "물리적으로 안정한" 은 용액 매개성 변형으로 인한 한가지 이상의 응괴, 응집 및 입자 크기 변화에 저항성을 갖고, 현탁 입자들의 MMAD 및 미세 입자 투여량을 실질적으로 유지할 수 있는 조성물을 지칭한다. 한 구현예에서, 물리적 안정성은 가속

화된 분해 조건, 예컨대 본원에 기재된 온도 순환에 조성물을 적용하는 것을 통해 평가될 수 있다.

- [0033] 활성제 언급시, 용어 "강력한" 은 약 0.01 mg/kg 내지 약 1 mg/kg 범위의 투여량 이하에서 치료적으로 유효한 활성제를 가리킨다. 강력한 활성제의 전형적인 투여량은 일반적으로 약 100 μ g 내지 약 100 mg 의 범위이다.
- [0034] 활성제 언급시, 용어 "매우 강력한" 은 약 10 μ g/kg 의 투여량 이하의 치료적으로 유효한 활성제를 가리킨다. 매우 강력한 활성제의 전형적인 투여량은 일반적으로 약 100 μ g 이하의 범위이다.
- [0035] 용어 "현탁액 안정성" 및 "안정한 현탁액" 은 일정 기간에 걸쳐 활성제 입자들 및 현탁 입자들의 공동-현탁액의 특성을 유지할 수 있는 현탁액 제형물을 지칭한다. 한 구현예에서, 현탁액 안정성은 본원에 기재된 공동-현탁액 조성물에 의해 달성되는, 전달 투여량 균일성을 통해 측정될 수 있다.
- [0036] 용어 "실질적으로 불용성" 은 조성물이 특정한 용매에서 완전히 불용성이거나 또는 특정한 용매에서 열악하게 가용성임을 의미한다. 용어 "실질적으로 불용성" 은 특정한 용질이 용매 100 부 당 1 부 미만의 용해도를 가짐을 의미한다. 용어 "실질적으로 불용성" 은 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21 st ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2006, p. 212] 의 표 16-1 에 제시된 바와 같이 "약하게 가용성" (용질 1 부당 용매 100 내지 1000 부), "매우 약하게 가용성" (용질 1 부당 용매 1000 내지 10,000 부) 및 "사실상 불용성" (용질 1 부당 10,000 부 초과 용매) 의 정의를 포함한다.
- [0037] 본원에 사용된 용어 "계면활성제" 는 2 개의 비혼화성 상 사이의 접면, 예컨대 물과 유기 중합체 용액 사이의 접면, 물/공기 접면 또는 유기 용매/공기 접면에 선호하여 흡착하는 임의의 제제를 지칭한다. 계면활성제는 일반적으로 마이크로입자에 흡착시 유사하게 코팅된 입자를 끌어들이지 않는 연속적인 상에 대한 부분 (moiety) 을 제시하는 경향이 있는, 친수성 부분 및 친유성 부분을 보유하여 입자 집결 (agglomeration) 을 감소시킨다. 일부 구현예에서, 계면활성제는 또한 약물의 흡착을 촉진하고 약물의 생물학적 이용능을 증가시킬 수 있다.
- [0038] "치료 유효량" 은 환자에서의 질환 또는 장애를 억제함으로써 또는 질환 또는 장애의 발증을 예방적으로 억제 또는 방지함으로써 치료 효과를 달성하는 화합물의 양이다. 치료 유효량은 환자에서 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 어느 정도 경감시키고/거나; 질환 또는 장애와 연관이 있거나 또는 그것을 유발하는 하나 이상의 생리학적 또는 생화학적 파라미터를 부분적으로 또는 완전히 정상으로 돌려놓고/거나; 질환 또는 장애의 발증 가능성을 감소시키는 양일 수 있다.
- [0039] 용어 "화학적으로 안정한" 및 "화학적 안정성" 은 활성제의 개별 분해 생성물이 인간에 사용하기 위한 생성물의 저장 수명 동안의 규제 요건에 의해 특정되는 한계 (예를 들어, ICH guidance Q3B(R2) 에 따른, 전체 크로마토그래피 피크 면적의 1%) 미만으로 유지되고, 활성제 검정 및 총 분해 산물 사이에 허용가능한 질량 균형 (예를 들어, ICH guidance Q1E 에서 정의됨) 이 있는 공동-현탁액 제형물을 지칭한다.
- [0040] 조성물
- [0041] 본원에 기재된 조성물은 추진제를 포함한 현탁액 매질, 활성제 입자들, 및 현탁 입자들을 포함하는 공동-현탁액이다. 물론, 원하는 경우, 본원에 기재된 조성물은 하나 이상의 추가적인 구성성분을 포함할 수 있다. 더욱이, 본원에 기재된 조성물의 성분들의 변형 및 조합도 이용될 수 있다. 예를 들어, 공동-현탁액 제형물에 포함된 활성제 입자들은 2 개 이상의 활성제를 포함할 수 있거나, 또는 각각의 상이한 종의 활성제 입자들이 하나 이상의 상이한 활성제를 포함하는 2 개 이상의 상이한 종의 활성제 입자들이 사용될 수 있다. 대안적으로, 하나 이상의 활성제 또는 활성제 입자들의 전달을 위해 2 종 이상의 현탁 입자들이 사용될 수 있다. 나아가, 예를 들어, 상기 조성물은 현탁 입자 및 현탁 입자들과 활성제 입자로서 공동-현탁된 또다른 활성제(들) 을 형성하는 물질 내에 배치된 활성제를 포함할 수 있다.
- [0042] 본 발명의 상세한 설명에 따른 제형물에서, 활성제 입자들은 현탁 입자들로부터 활성제 입자들의 분리가 실질적으로 방지된 결과 현탁액 매질 내에 활성제 입자들 및 현탁 입자들이 함께 위치하도록 하는 현탁 입자들과의 회합을 나타냄이 밝혀졌다. 일반적으로, 입자 및 입자가 현탁되어 있는 매질 (예를 들어, 추진제 또는 추진제 시스템) 의 구별되는 종들 사이의 밀도 차이로 인해, 부력은 추진제보다 더 낮은 밀도를 가진 입자들의 크림형성 및 추진제보다 더 높은 밀도를 가진 입자들의 침강을 야기한다. 따라서, 상이한 밀도 또는 상이한 응집 경향을 갖는 상이한 입자들의 혼합물로 이루어진 현탁액에서, 침강 또는 크림형성 거동은 각각의 상이한 입자 타입에 특이적인 것으로 예상되고 또한 현탁액 매질 내의 상이한 입자 타입의 분리를 유도하는 것으로

예상된다.

[0043] 그러나, 본원에 기재된 추진제, 활성제 입자들 및 현탁 입자들의 조합은, 활성제 입자들 및 현탁 입자들이 추진제 내에 함께 위치하는 공동-현탁액을 제공한다 (즉, 현탁 입자들 및 활성제 입자들이, 예컨대 차등적인 침강 또는 크립형성에 의해, 심지어 크립 또는 침강층의 형성에 충분한 시간 후에도, 서로에 대한 실질적인 분리를 나타내지 않도록 활성제 입자들이 현탁 입자들과 회합함). 특정 구현예에서, 예를 들어, 본원에 기재된 조성물은, 온도 변동 및/또는 예를 들어 1 g, 10 g, 35 g, 50 g 및 100 g 까지의 가속에서의 원심분리에 의해 증폭되는 부력에 적용되는 경우, 현탁 입자들이 활성제 입자들과 회합되어 남아 있는 공동-현탁액을 형성한다. 그러나, 본원에 기재된 공동-현탁액은 특정 입계 회합력에 의해 한정되지 않는다. 예를 들어, 본원에서 고려하는 공동-현탁액은, 통상적 환자 사용 조건 하에 현탁액 매질에 의해 형성되는 연속적인 상 내에서 활성제 입자들 및 현탁 입자들의 실질적인 분리가 없도록, 활성제 입자들과 현탁 입자들이 회합하는 경우 성공적으로 달성될 수 있다.

[0044] 본 발명의 상세한 설명에 따른 활성제 입자들 및 현탁 입자들의 공동-현탁액은 바람직한 화학적 안정성, 현탁액 안정성 및 활성제 전달 특징을 제공한다. 예를 들어, 특정 구현예에서, MDI 캐니스터 내에 존재하는 경우, 본원에 기재된 공동-현탁액은 하기한 것들 중 하나 이상을 억제하거나 또는 감소시킬 수 있다: 활성제 물질의 응집; 활성제 입자들 및 현탁 입자들의 차등적인 침강 또는 크립형성; 활성제 물질의 용액 매개성 변형; 및 용기 밀폐 시스템, 특히 계량 밸브 구성품의 표면으로의 활성제의 소실. 원하는 미세 입자 분획, 미세 입자 투여량 및 전달 투여량 균일성 특징이, 공동-현탁액 제형물이 포함되어 있는 MDI 캐니스터의 배출 전반에 걸쳐 달성되고 실질적으로 유지되도록 공동-현탁액 제형물이 MDI로부터 전달되기 때문에, 상기 사양은 에어로졸 성능의 달성 및 보존에 영향을 미친다. 추가적으로, 본 발명의 상세한 설명에 따른 공동-현탁액은, 예를 들어 공용매, 반응매, 가용화제 또는 보조제의 첨가에 의한 개질이 필요없는 비교적 단순한 HFA 현탁액 매질을 이용하면서, 강력한 및 매우 강력한 활성제에 대해서도 일관성 있는 투여 특징을 제공하는 안전한 제형물을 제공할 수 있다.

[0045] 본 발명의 상세한 설명에 따른 공동-현탁액을 제공함으로써 또한 원하는 활성제의 제형화, 전달 및 투여를 단순화할 수 있다. 특별한 이론에 구애됨이 없이, 활성제 입자들 및 현탁 입자들의 공동-현탁액을 달성함으로써, 그러한 분산액 내에 포함된 활성제의 전달, 물리적 안정성 및 투여는 현탁 입자들의 크기, 조성, 형태 및 상대량의 제어를 통해 실질적으로 제어될 수 있고, 활성제 입자들의 크기 및 형태에 덜 좌우되는 것으로 여겨진다. 더욱이, 특정 구현예에서, 본원에 기재된 약학 조성물을 반응매, 가용화제, 공용매 또는 보조제가 실질적으로 존재하지 않는 비-CFC 추진제 또는 추진제 시스템에 의해 제형화할 수 있다.

[0046] 본 교시내용에 따라 제형화된 공동-현탁액 조성물은 그에 포함된 활성제의 물리적 및 화학적 분해를 억제할 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물에 포함된 활성제의 화학적 분해, 응집, 응괴 및 용액 매개성 변형 중 하나 이상을 억제할 수 있다. 본원에 기재된 공동-현탁액 조성물에 의해 제공된 화학적 및 현탁액 안정성은, 전달되는 활성제가 매우 강력하고 또한 매우 낮은 투여량에서 전달되는 경우에도, 조성물이 MDI 캐니스터의 배출 전반에 걸쳐 바람직한 투여량 균일성 ("DDU") 을 달성하는 식으로 분배될 수 있게 만든다.

[0047] 본원에 기재된 바와 같은 공동-현탁액 조성물은 그에 포함된 각각의 활성제에 대해 $\pm 30\%$ 이상의 DDU 를 달성할 수 있다. 이와 같은 한 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 그에 포함된 각각의 활성제에 대해 $\pm 25\%$ 이상의 DDU 를 달성한다. 또다른 이와 같은 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 그에 포함된 각각의 활성제에 대해 $\pm 20\%$ 이상의 DDU 를 달성한다. 더욱이, 본 발명의 상세한 설명에 따른 공동-현탁액 조성물은 가속화된 분해 조건에 적용된 후에도, MDI 캐니스터의 배출 전반에 걸쳐 FPF 및 FPD 성능을 실질적으로 보존하는데 기여한다. 예컨대, 본 발명의 상세한 설명에 따른 조성물은 심지어 가속화된 분해 조건에 적용된 후에도 원래 FPF 및 FPD 성능의 80%, 90%, 95% 또는 그 이상 만큼을 유지시킨다.

[0048] 본원에 기재된 공동-현탁액 조성물은 비-CFC 추진제를 이용하여 제형화되면서도 이러한 성능을 달성한다는 추가 이점을 제공한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은, 예컨대 하나 이상의 공용매, 반응매, 가용화제, 보조제 또는 기타 추진제 개질 물질을 첨가하는 것 등에 의해 비-CFC 추진제의 특징을 개질시킬 필요없이, 하나 이상의 비-CFC 추진제만을 포함하는 현탁액 매질을 이용해 제형화되면서, 표적화된 DDU, FPF 및 FPD 중 하나 이상을 달성한다.

[0049] 현탁액 매질

- [0050] 본원에 기재된 조성물에 포함되는 현탁액 매질은 하나 이상의 추진제를 포함한다. 일반적으로, 현탁액 매질로서 사용하기 위한 적합한 추진제는 실온에서 가압 하에 액화될 수 있고, 흡입 또는 국소 적용시 안전하고 독성학적으로 무해한 추진제 기체들이다. 추가적으로, 선택된 추진제는 현탁 입자들 또는 활성제 입자들과 비교적 비반응성이 바랍직하다. 예시적 상용성 추진제에는 히드로플루오로알칸 (HFA), 퍼플루오르화 화합물 (PFC), 및 클로로플루오로카본 (CFC) 이 포함된다.
- [0051] 본원에 개시된 공동-현탁액의 현탁액 매질을 형성하기 위해 사용될 수 있는 추진제의 구체적인 예시에는, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 (CF_3CHF_2) (HFA-134a), 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로-n-프로판 ($\text{CF}_3\text{CHF}_2\text{CF}_3$) (HFA-227), 퍼플루오로에탄, 모노클로로-플루오로메탄, 1,1-디플루오로에탄 및 이들의 조합이 포함된다. 더욱이, 적합한 추진제는 예를 들어 하기의 것을 포함한다: 단쇄 탄화수소; C_{1-4} 수소-함유 클로로플루오로카본, 예컨대 CH_2ClF , $\text{CCl}_2\text{FCHClF}$, CF_3CHClF , $\text{CHF}_2\text{CClF}_2$, CHClFCHF_2 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{Cl}$, 및 CClF_2CH_3 ; C_{1-4} 수소-함유 플루오로카본 (예를 들어, HFA), 예컨대 CHF_2CHF_2 , CF_3CHF_2 , CHF_2CH_3 , 및 $\text{CF}_3\text{CHF}_2\text{CF}_3$; 및 퍼플루오로카본, 예컨대 CF_3CF_3 및 $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CF}_3$.
- [0052] 현탁액 매질로 사용될 수 있는 특정 플루오로카본, 또는 불화 화합물 클래스에는, 플루오로헵탄, 플루오로시클로헵탄, 플루오로메틸시클로헵탄, 플루오로헥산, 플루오로시클로헥산, 플루오로펜탄, 플루오로시클로펜탄, 플루오로메틸시클로펜탄, 플루오로디메틸시클로펜탄, 플루오로메틸시클로부탄, 플루오로디메틸시클로부탄, 플루오로트리메틸시클로부탄, 플루오로부탄, 플루오로시클로부탄, 플루오로프로판, 플루오로에테르, 플루오로폴리에테르 및 플루오로트리에틸아민이 포함되나 이에 제한되지 않는다. 상기 화합물들은 단독으로 또는 더욱 휘발성인 추진제와 조합하여 사용될 수 있다.
- [0053] 상기 언급한 플루오로카본 및 히드로플루오로알칸에 추가하여, 다양한 예시적 클로로플루오로카본 및 치환된 불화 화합물이 또한 현탁액 매질로 사용될 수 있다. 본 양태에서, 있을 수 있는 수반되는 환경적 영향을 고려하여 FC-11 (CCl_3F), FC-11 B1 (CBrCl_2F), FC-11B2 (CBr_2ClF), FC12B2 (CF_2Br_2), FC21 (CHCl_2F), FC21B1 (CHBrClF), FC-21B2 (CHBr_2F), FC-31B1 (CH_2BrF), FC113A (CCl_3CF_3), FC-122 ($\text{CClF}_2\text{CHCl}_2$), FC-123 (CF_3CHCl_2), FC-132 (CHClFCHClF), FC-133 (CHClFCHF_2), FC-141 ($\text{CH}_2\text{ClCHClF}$), FC-141B (CCl_2FCH_3), FC-142 ($\text{CHF}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), FC-151 ($\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{Cl}$), FC-152 ($\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{F}$), FC-1112 ($\text{CClF}=\text{CClF}$), FC-1121 ($\text{CHCl}=\text{CFC1}$) 및 FC-1131 ($\text{CHCl}=\text{CHF}$) 이 사용될 수 있다. 마찬가지로, 각각의 상기 화합물들은 단독으로 사용되거나 또는 기타 화합물 (즉, 덜 휘발성인 플루오로카본) 과 병용되어 본원에 개시된 안정화된 현탁액을 형성할 수 있다.
- [0054] 일부 구현예에서, 현탁액 매질은 단일한 추진제로 형성될 수 있다. 다른 구현예에서, 추진제의 조합물이 사용되어 현탁액 매질을 형성할 수 있다. 일부 구현예에서, 비교적 휘발성인 화합물이 더 낮은 증기압 성분과 혼합되어, 분산된 활성제의 안정성을 개선하거나 또는 생물학적 이용능을 증강시키도록 선택된 특정 물리적 특징을 가진 현탁액 매질을 제공할 수 있다. 일부 구현예에서, 더 낮은 증기압 화합물은 약 25°C 보다 높은 비점을 가진 불화 화합물 (예를 들어, 플루오로카본) 을 포함할 것이다. 일부 구현예에서, 현탁액 매질에 사용하기 위한 더 낮은 증기압의 불화 화합물은 퍼플루오로옥틸브로마이드 $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{Br}$ (PFOB 또는 퍼플루브론 (perflubron)), 디클로로플루오로옥탄 $\text{C}_8\text{F}_{16}\text{Cl}_2$, 퍼플루오로옥틸에탄 $\text{C}_8\text{F}_{17}\text{C}_2\text{H}_5$ (PFOE), 퍼플루오로데실브로마이드 $\text{C}_{10}\text{F}_{21}\text{Br}$ (PFDB) 또는 퍼플루오로부틸에탄 $\text{C}_4\text{F}_9\text{C}_2\text{H}_5$ 을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 이러한 더 낮은 증기압 화합물은 비교적 낮은 수준으로 존재한다. 상기 화합물들은 현탁액 매질에 직접 첨가되거나 또는 현탁 입자들과 회합될 수 있다.
- [0055] 일부 구현예에서, 현탁액 매질은 예를 들어 반응매, 가용화제, 공용매 또는 보조제를 비롯한 추가 물질이 실질적으로 없는 추진제 또는 추진제 시스템으로 형성될 수 있다. 그러나, 다른 구현예에서, 추진제의 선택, 현탁 입자들의 특성, 또는 전달되는 활성제에 따라, 예컨대 증기압, 안정성 또는 현탁된 입자들의 용해도를 조절하기 위해 추가 물질, 예컨대 하나 이상의 적절한 반응매, 가용화제, 공용매 또는 보조제를 첨가할 수 있다. 예를 들어, 프로판, 에탄올, 이소프로필 알콜, 부탄, 이소부탄, 펜탄, 이소펜탄 또는 디알킬 에테르, 예컨대 디메틸 에테르가 현탁액 매질 중의 추진제에 혼입될 수 있다. 유사하게, 현탁액 매질은 휘발성 플루오로카본을 함유할 수 있다. 기타 구현예에서, 폴리비닐피롤리돈 ("PVP") 또는 폴리에틸렌 글리콜 ("PEG") 중 하나 또는 둘 모두가 현탁액 매질에 첨가될 수 있다. PVP 또는 PEG 를 현탁액 매질에 첨가하면 하나 이상의 원하는 기능적 특징을 달성할 수 있고, 일례로 PVP 또는 PEG 가 결정 성장 억제제로서 현탁액 매질에 첨가될 수

있다. 일반적으로, 사용되는 경우, 추진제의 약 1% 까지 휘발성 공용매 또는 보조제, 예컨대 탄화수소 또는 플루오로카본을 포함할 수 있다. 기타 구현예에서, 현탁액 매질은 공용매 또는 보조제를 약 0.01%, 0.1%, 또는 0.5% w/w 미만으로 포함할 수 있다. PVP 또는 PEG 가 현탁액 매질에 포함된 경우, 상기 구성성분들은 약 1% w/w 까지 포함될 수 있거나, 또는 이들은 현탁액 매질의 약 0.01%, 0.1%, 또는 0.5% w/w 미만이 포함될 수 있다.

[0056] 활성제 입자들

[0057] 본원에 기재된 공동-현탁액에 포함된 활성제 입자들은 현탁액 매질 내에 분산 및 현탁될 수 있는 물질로 형성되며, 공동-현탁액으로부터 호흡하기에 알맞은 입자들의 전달을 촉진하도록 크기조절된다. 따라서, 한 구현예에서, 활성제 입자들은 90 체적% 이상의 활성제 입자들이 약 7 μm 이하의 광학 직경을 나타내는 미분화된 물질로 제공된다. 기타 구현예에서, 활성제 입자들은 90 체적% 이상의 활성제 입자들이 약 7 μm 내지 약 1 μm , 약 5 μm 내지 약 2 μm , 및 약 3 μm 내지 약 2 μm 범위로부터 선택되는 광학 직경을 나타내는 미분화된 물질로 제공된다. 추가 구현예에서, 활성제 입자들은 90 체적% 이상의 활성제 입자들이 6 μm 이하, 5 μm 이하, 4 μm 이하, 3 μm 이하로부터 선택되는 광학 직경을 나타내는 미분화된 물질로 제공된다. 또다른 구현예에서, 활성제 입자들은 50 체적% 이상의 활성제 입자 물질이 약 4 μm 이하의 광학 직경을 나타내는 미분화된 물질로 제공된다. 추가의 구현예에서, 활성제 입자들은 50 체적% 이상의 활성제 입자 물질이 약 3 μm 이하, 약 2 μm 이하, 약 1.5 μm 이하, 및 약 1 μm 이하로부터 선택되는 광학 직경을 나타내는 미분화된 물질로 제공된다. 또다른 구현예에서, 활성제 입자들은 50 체적% 이상의 활성제 입자들이 약 4 μm 내지 약 1 μm , 약 3 μm 내지 약 1 μm , 약 2 μm 내지 약 1 μm , 약 1.3 μm 및 약 1.9 μm 범위로부터 선택되는 광학 직경을 나타내는 미분화된 물질로 제공된다.

[0058] 활성제 입자들은 활성제로 전체가 형성될 수 있거나, 또는 하나 이상의 활성제 입자를 하나 이상의 부형제 또는 보조제와 조합하여 포함하도록 제형화될 수 있다. 특정 구현예에서, 활성제 입자들에 존재하는 활성제는 전적으로 또는 실질적으로 결정질일 수 있다. 다른 구현예에서, 활성제 입자들은 결정 또는 무정형 상태 둘 모두로 존재하는 활성제를 포함할 수 있다. 또다른 구현예에서, 활성제 입자들은 실질적으로 무정형 상태로 존재하는 활성제를 포함할 수 있다. 또다른 구현예에서, 2 개 이상의 활성제가 활성제 입자들에 존재하는 경우, 적어도 하나의 상기 활성제는 결정질 또는 실질적으로 결정질 형태로 존재할 수 있고, 적어도 다른 활성제는 무정형 상태로 존재할 수 있다. 또다른 구현예에서, 2 개 이상의 활성제가 활성제 입자들에 존재하는 경우, 각각의 상기 활성제는 결정질 또는 실질적으로 결정질 형태로 존재할 수 있다. 본원에 기재된 활성제 입자들이 하나 이상의 활성제를 하나 이상의 부형제 또는 보조제와 조합하여 포함하는 경우, 상기 부형제 및 보조제는 사용된 활성제의 화학적 및 물리적 특성을 기준으로 선택될 수 있다. 더욱이, 활성제 입자들의 제형물을 위한 적합한 부형제는 현탁 입들과 관련해 본원에 기재된 것을 포함한다. 특정 구현예에서, 예를 들어, 활성제 입자들은 예컨대 현탁 입자들과 관련해 본원에 기재된 지질, 인지질, 탄수화물, 아미노산, 유기염, 펩티드, 단백질, 알디톨, 합성 또는 천연 중합체, 또는 계면활성제 물질 중 하나 이상을 이용해 제형화될 수 있다.

[0059] 2 개 이상의 활성제를 포함하는 기타 구현예에서, 활성제 입자의 적어도 하나는 현탁 입자와 공동-현탁된 활성제 입자들에 포함되고, 적어도 다른 하나의 활성제는 공동-현탁액에 이용된 현탁 입자들에 포함될 수 있다. 예를 들어, 하나 이상의 활성제가 지질, 인지질, 탄수화물, 아미노산, 유기염, 펩티드, 단백질, 알디톨, 합성 또는 천연 중합체, 또는 계면활성제 물질 중 하나 이상의 용액에 첨가되어 분무 건조되어 현탁 입자를 형성하는 물질 내에 활성제를 포함하는 하나 이상의 상이한 종의 현탁 입자를 형성할 수 있다.

[0060] 미분화된 활성제 물질을 본원에 기재된 조성물에 포함시키는 것을 달성하기 위해 임의의 적합한 방법이 이용될 수 있다. 밀링 또는 분쇄 방법, 결정화 또는 재결정화 방법, 및 초임계 또는 근-초임계 용매로부터의 석출을 이용하는 방법에 의한 미분화, 분무 건조, 분무 냉동 건조 또는 동결건조를 포함하지만 이에 제한되는 것은 아닌 다양한 방법을 이용해 본원에 기재된 공동-현탁액 제형물에 사용하기에 적합한 활성제 입자를 만들 수 있다. 미분화된 활성제 입자들을 수득하기 위한 적합한 방법을 교시하는 특허 참고문헌은, 예를 들어 미국 특허 제 6,063,138 호, 미국 특허 제 5,858,410 호, 미국 특허 제 5,851,453 호, 미국 특허 제 5,833,891 호, 미국 특허 제 5,707,634 호, 및 국제 특허 공개 번호 WO 2007/009164 를 포함한다. 활성제 입자들이 하나 이상의 부형제 또는 보조제를 이용해 제형화된 활성제 물질을 포함하는 경우, 앞서의 방법 중 하나 이상을 이용하여 미분화된 활성제 입자들을 형성할 수 있고, 그러한 방법은 원하는 크기 분포 및 입자 구성을 가진 활성제 입자를 달성하는데 이용될 수 있다.

- [0061] 현탁액 매질 내에 임의의 적합한 농도로 활성제 입자가 제공될 수 있다. 활성제 입자들에 포함된 활성제는 현탁액 매질에 실질적으로 불용성이다. 일부 구현예에서, 활성제는, 실질적으로 불용성임에도 불구하고, 현탁액 매질 중에서 측정가능한 용해도를 나타낸다. 그러나, 활성제 입자가 현탁액 매질 중에서 측정가능한 용해도를 나타내는 경우라도, 본원에 기재된 조성물은 이러한 활성제의 물리적 안정성을 보존하도록 작용한다. 특히, 특정 구현예에서, 본원에 기재된 조성물에 포함된 활성제는 총 활성제 질량 중 5% 정도가 현탁액 매질에 용해되도록 현탁액 매질 중에 충분한 용해성을 나타낼 수 있다. 대안적으로, 활성제의 용해성으로 인해 현탁액 매질 중에 총 활성제 질량 중 1% 정도가 용해될 수 있다. 다른 구현예에서, 활성제의 용해성으로 인해 현탁액 매질 중에 총 활성제 질량 중 0.05% 정도가 용해될 수 있다. 또다른 구현예에서, 활성제의 용해성으로 인해 현탁액 매질 중에 총 활성제 질량 중 0.025% 정도가 용해될 수 있다.
- [0062] 본원에 기재된 공동-현탁액 조성물 내에 다양한 치료 및 예방제가 혼입될 수 있다. 예시적 활성제로는 에어로졸화된 약제의 형태로 투여될 수 있는 것을 포함하며, 본원에 기재된 조성물에 사용하기 적합한 활성제는 선택된 현탁액 매질 내에 분산될 수 있고 (예컨대, 공동-현탁액 제형물을 실질적으로 유지하는 현탁액 매질 중에 실질적으로 불용성이거나 용해성을 나타내고), 현탁 입자들과 공동-현탁액을 형성할 수 있고, 생리학적 유효량으로 호흡하기에 알맞은 흡수가 이루어지는 형태로 존재하거나 또는 그렇게 제형화될 수 있는 것을 포함한다. 본원에 기재된 활성제 입자들을 형성하는데 이용될 수 있는 활성제는 다양한 생물학적 활성을 가질 수 있다.
- [0063] 본 발명의 상세한 설명에 따른 조성물에 포함될 수 있는 특정 활성제의 예시는 예를 들어 단기간-작용성 베타 아고니스트, 예컨대 비탈테롤, 카르부테롤, 페노테롤, 헥소프레날린, 이소프레날린 (이소프로테레놀), 레보살부타몰, 오르시프레날린 (메타프로테레놀), 피르부테롤, 프로카테롤, 리미테롤, 살부타몰 (알부테롤), 테르부탈린, 툴로부테롤, 레프로테롤, 이프라트로퓜 및 에피네프린; 장기간-작용성 β_2 아드레날린성 수용체 아고니스트 ("LABA"), 예컨대 뱀부테롤, 클렌부테롤, 포르모테롤, 및 살메테롤; 초장기-작용성 β_2 아드레날린성 수용체 아고니스트, 예컨대 카르모테롤, 밀베테롤, 인다카테롤 및 살리제닌- 또는 인돌-함유 및 아다만틸-유도성 β_2 아고니스트; 코르티코스테로이드, 예컨대 베클로메타손, 부데소니드, 시클레소니드, 플루니솔리드, 플루티카손, 메틸-프레드니솔론, 모메타손, 프레드니손 및 트리암시놀론; 항염증제, 예컨대 플루티카손 프로피오네이트, 베클로메타손 디프로피오네이트, 플루니솔리드, 부데소니드, 트리페단, 코르티손, 프레드니손, 프레드니실론, 텍사메타손, 베타메타손, 또는 트리암시놀론, 아세토니드; 진해제, 예컨대 노스카핀; 기관지확장제, 예컨대 에페드린, 아드레날린, 페노테롤, 포르모테롤, 이소프레날린, 메타프로테레놀, 살부타몰, 알부테롤, 살메테롤, 테르부탈린; 및 장기간-작용성 무스카린 안타고니스트 ("LAMA") 를 비롯한 무스카린 안타고니스트, 예컨대 글리코피롤레이트, 텍시필로늄, 스코폴아민, 트로피카미드, 피렌제핀, 디벤이 히드리네이트, 티오토로퓜, 다로트로퓜, 아클리디늄, 트로스퓜, 이파트로퓜, 아트로핀, 벤자트로핀, 또는 옥시트로퓜일 수 있다.
- [0064] 적절한 경우, 조성물에 제공되는 활성제는 염 (예를 들어, 알칼리 금속 또는 아민 염 또는 산 부가 염으로서) 형태로 또는 에스테르 또는 용매화물 (수화물), 유도체 또는 그 유리 염기로서 사용될 수 있다. 추가적으로, 활성제는 임의의 결정질 형태 또는 이성질체 형태 또는 이성질체 형태들의 혼합물, 예를 들어 순수 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 라세미체 또는 그의 혼합물일 수 있다. 이와 관련하여, 활성제의 형태는 활성제의 활성 및/또는 안정성을 최적화하고/하거나 현탁액 매질 내 활성제의 용해성을 최소화하도록 선택될 수 있다.
- [0065] 본원에 개시된 조성물은 매우 낮은 투여량의 활성제의 재현가능한 전달을 가능케 하기 때문에, 특정 구현예에서, 본원에 기재된 조성물에 포함되는 활성제는 하나 이상의 강력한 또는 매우 강력한 활성제로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 MDI 작동 당 약 100 μg 내지 약 100 mg, 약 100 μg 내지 약 10 mg, 및 약 100 μg 내지 1 mg 으로부터 선택되는 투여량으로 전달되는 강력한 활성제를 하나 이상 포함할 수 있다. 기타 구현예에서, 본원에 기재되는 조성물은 MDI 작동 당 약 80 μg 이하, 약 40 μg 이하, 약 20 μg 이하, 약 10 μg 내지 100 μg 으로부터 선택되는 투여량으로 전달되는 강력한 또는 매우 강력한 활성제를 하나 이상 포함할 수 있다. 추가적으로, 특정 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 MDI 작동 당 약 0.1 내지 약 2 μg , 약 0.1 내지 약 1 μg , 및 약 0.1 내지 약 0.5 μg 으로부터 선택되는 투여량으로 전달되는 매우 강력한 활성제를 하나 이상 포함할 수 있다.
- [0066] 본원에 기재된 조성물은 필요에 따라 둘 이상이 활성제의 조합을 포함한다. 예를 들어, 2 종 이상의 활성제 입자들의 조합은 단일 종의 활성제 입자들과 공동-현탁될 수 있다. 대안적으로, 조성물은 2 가지 이상의 상이한 종의 현탁 입자들과 공동-현탁된 두 가지 이상의 종의 활성제 입자들을 포함할 수 있다. 더 나아가, 본원에 기재된 조성물은 단일 종의 활성제 입자 내에 조합된 두 가지 이상의 활성제를 포함할 수 있다. 예

를 들어, 활성제 입자들이 활성제 물질에 더하여 하나 이상의 부형제 또는 보조제를 이용하여 제형화되는 경우, 이러한 활성제 입자들은 두 가지 이상의 상이한 활성제를 포함하는 개개의 입자들을 포함할 수 있다.

[0067] 특정 구현예에서, 본원에 기재되는 조성물에 포함되는 활성제는 LAMA 활성제이다. 조성물이 LAMA 활성제를 포함하는 경우, 특정 구현예에서, LAMA 활성제는, 예를 들어 글리코피롤레이트, 텍시필로늄, 티오토로프, 트로스프, 아클리디늄, 다로트로프 그리고 그의 임의의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물로부터 선택될 수 있다.

[0068] 글리코피롤레이트는 염증성 또는 폐색성 폐 질환 및 장애, 예컨대 본원에 기재된 것들을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 콜린 억제제로서, 글리코피롤레이트는 기관지확장제로 작용하고, 점막 분비 증가를 특징으로 하는 폐 질환 및 장애의 치료요법에 이용하기에 유리한 항분비 효과를 제공한다. 글리코피롤레이트는 4 차 암모늄 염이다. 적절한 경우, 글리코피롤레이트는 염 (예를 들어, 알칼리 금속 또는 아민 염, 또는 산 부가염으로서) 의 형태로, 또는 에스테르로서, 또는 용매화물 (수화물) 로서 사용될 수 있다. 추가적으로, 글리코피롤레이트는 임의의 결정질 형태 또는 이성질체 형태 또는 이성질체 형태들의 혼합물, 예를 들어 순수 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 라세미체 또는 그의 혼합물일 수 있다. 이와 관련하여, 글리코피롤레이트의 형태는 글리코피롤레이트의 활성 및/또는 안정성을 최적화하고/하거나 현탁액 매질 내 글리코피롤레이트의 용해성을 최소화하도록 선택될 수 있다. 적합한 카운터 이온은, 예를 들어 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 설페이트, 포스페이트, 포르메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 락테이트, 시트레이트, 타르트레이트, 말레이트, 말레에이트, 숙시네이트, 벤조에이트, p-클로로벤조에이트, 디페닐-아세테이트 또는 트리페닐아세테이트, o-히드록시벤조에이트, p-히드록시벤조에이트, 1-히드록시나프탈렌-2-카르복실레이트, 3-히드록시나프탈렌-2-카르복실레이트, 메탄술폰에이트 및 벤젠술폰에이트를 비롯한 약학적으로 허용되는 카운터 이온이다. 본원에 기재되는 조성물의 특정 구현예에서, 글리코피롤레이트의 브로마이드 염, 즉 3-[(시클로펜틸-히드록시페닐아세틸)옥시]-1,1-디메틸피롤리디늄 브로마이드가 사용되고, 이는 미국 특허 제 2,956,062 호에 제시된 절차에 따라 제조될 수 있다.

[0069] 본원에 기재되는 조성물이 글리코피롤레이트를 포함하는 경우, 특정 구현예에서, 조성물은 MDI 의 작동 당 약 10 µg 내지 약 200 µg, MDI 의 작동 당 약 15 µg 내지 약 150 µg, MDI 의 작동 당 약 18 µg 내지 144 µg 으로부터 선택되는 표적 전달 투여량을 제공하기에 충분한 글리코피롤레이트를 포함할 수 있다. 기타 그러한 구현예에서, 제형물은 작동 당 약 200 µg 이하, 약 150 µg 이하, 약 75 µg 이하, 약 40 µg, 또는 약 20 µg 이하로부터 선택되는 투여량을 제공하기에 충분한 글리코피롤레이트를 포함한다. 또다른 구현예에서, 제형물은 작동 당 약 18 µg, 작동 당 36 µg, 또는 작동 당 약 72 µg 으로부터 선택되는 투여량을 제공하기에 충분한 글리코피롤레이트를 포함한다. 본원에 기재된 것과 같은 표적화된 전달 투여량을 달성하기 위해서는, 본원에 기재된 조성물이 글리코피롤레이트를 활성제로서 포함하는 경우, 특정 구현예에서, 조성물 내에 포함되는 글리코피롤레이트의 양은 예를 들어, 약 0.04 mg/ml 내지 약 2.25 mg/ml 로부터 선택될 수 있다.

[0070] 다른 구현예에서, 티오토로프 그리고 그의 임의의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물은 본원에 기재된 바와 같은 조성물 내 포함되는 LAMA 활성제로서 선택될 수 있다. 티오토로프는 폐 염증 또는 폐색과 연관된 질환 또는 장애, 예컨대 본원에 기재된 것의 치료에 사용하기에 적합한 공지된 장기간-작용성 콜린 억제제이다. 티오토로프 그리고 티오토로프의 결정 및 약학적으로 허용되는 염 형태는 예를 들어 미국 특허 제 5,610,163 호, 미국 특허 제 RE39820 호, 미국 특허 제 6,777,423 호, 및 미국 특허 제 6,908,928 호에 기재되어 있다. 본원에 기재되는 조성물이 티오토로프를 포함하는 경우, 특정 구현예에서, 조성물은 MDI 의 작동 당 약 2.5 µg 내지 약 50 µg, 약 4 µg 내지 약 25 µg, 약 2.5 µg 내지 약 20 µg, 약 10 µg 내지 약 20 µg, 및 약 2.5 µg 내지 약 10 µg 으로부터 선택되는 전달 투여량을 제공하기에 충분한 티오토로프를 포함할 수 있다. 기타 그러한 구현예에서, 제형물은 MDI 의 작동 당 약 50 µg 이하, 약 20 µg 이하, 약 10 µg 이하, 약 5 µg 이하 또는 약 2.5 µg 이하로부터 선택되는 전달 투여량을 제공하기에 충분한 티오토로프를 포함한다. 또다른 구현예에서, 제형물은 MDI 의 작동 당 약 3 µg, 6 µg, 9 µg, 18 µg 및 36 µg 으로부터 선택되는 전달 투여량을 제공하기에 충분한 티오토로프를 포함한다. 본원에 기재된 바와 같은 전달 투여량을 달성하기 위해서는, 본원에 기재된 조성물이 티오토로프를 활성제로서 포함하는 경우, 특정 구현예에서, 조성물에 포함되는 티오토로프의 양은 예를 들어 약 0.01 mg/ml 내지 약 0.5 mg/ml 로부터 선택될 수 있다.

[0071] 특정 구현예에서, 본원에 기재되는 조성물은 LABA 활성제를 포함한다. 상기 구현예에서, LABA 활성제는 예를 들어 뱀부테롤, 클렌부테롤, 포르모테롤, 살메테롤, 카르모테롤, 밀베테롤, 인다카테롤 및 살리제닌- 또는 인돌-함유 및 아다만틸-유도성 β₂ 아고니스트, 및 그의 임의의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또

는 용매화물로부터 선택될 수 있다. 특정 상기 구현예에서, 포르모테롤은 LABA 활성제로부터 선택된다. 포르모테롤은 염증성 또는 폐색성 폐 질환 및 장애, 예를 들어 본원에 기재된 것을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 포르모테롤의 화학명은 (±)-2-히드록시-5-[(1RS)-1-히드록시-2-[[[(1RS)-2-(4-메톡시페닐)-1-메틸에틸]-아미노]에틸]포름아닐리드이고, 통상적으로 라세미 푸마레이트 디히드레이트 염으로서 약학 조성물에 사용된다. 적절한 경우, 포르모테롤은 염 (예를 들어, 알칼리 금속 또는 아민 염 또는 산 부가 염으로서) 형태로 또는 에스테르로서 또는 용매화물 (수화물) 로서 사용될 수 있다. 추가적으로, 포르모테롤은 임의의 결정질 형태 또는 이성질체 형태 또는 이성질체 형태들의 혼합물, 예를 들어 순수 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 라세미체 또는 그의 혼합물일 수 있다. 이와 관련하여, 포르모테롤의 형태는 포르모테롤의 활성 및/또는 안정성을 최적화하고/하거나 현탁액 매질 내 포르모테롤의 용해성을 최소화하도록 선택될 수 있다. 포르모테롤의 약학적으로 허용되는 염에는, 예를 들어 무기산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산의 염, 및 유기산, 예컨대 푸마르산, 말레산, 아세트산, 락트산, 시트르산, 타르타르산, 아스코르브산, 숙신산, 글루타르산, 글루콘산, 트리카르브알릴산 (tricarballic), 올레산, 벤조산, p-메톡시벤조산, 살리실산, o- 및 p-히드록시벤조산, p-클로로벤조산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산 및 3-히드록시-2-나프탈렌 카르복실산의 염이 포함된다. 포르모테롤의 수화물은 예를 들어 미국 특허 제 3,994,974 호 및 미국 특허 제 5,684,199 호에 기재되어 있다. 포르모테롤 및 기타 β₂ 아드레날린 수용체 아고니스트의 특정 결정질 형태가 예를 들어 WO 95/05805 에 기재되어 있고, 포르모테롤의 특정 이성질체가 미국 특허 제 6,040,344 호에 기재되어 있다.

[0072] 특정 구현예에서, 포르모테롤 입자 형성에 이용되는 포르모테롤 물질은 포르모테롤 푸마레이트이고, 하나의 이러한 구현예에서 포르모테롤 푸마레이트는 디히드레이트 형태로 존재한다. 본원에 기재되는 조성물이 포르모테롤을 포함하는 경우, 특정 구현예에서, 본원에 기재되는 조성물은 MDI 의 작동 당 약 1 μg 내지 약 30 μg, 약 1 μg 내지 약 10 μg, 약 2 μg 내지 5 μg, 약 2 μg 내지 약 10 μg, 약 5 μg 내지 약 10 μg, 및 3 μg 내지 약 30 μg 으로부터 선택되는 표적화된 전달 투여량을 달성하는 농도로 포르모테롤을 포함할 수 있다. 기타 구현예에서, 본원에 기재되는 조성물은 작동 당 약 30 μg 이하, 약 10 μg 이하, 약 5 μg 이하, 약 2.5 μg 이하, 약 2 μg 이하 또는 약 1.5 μg 이하로부터 선택되는 표적화된 전달 투여량을 제공하기에 충분한 양으로 포르모테롤을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 표적화된 전달 투여량 달성을 위해, 본원에 기재된 조성물이 포르모테롤을 활성제로서 포함하는 경우, 특정 구현예에서, 조성물 내에 포함되는 포르모테롤의 양은 예를 들어 약 0.01 mg/ml 내지 약 1 mg/ml, 약 0.01 mg/ml 내지 약 0.5 mg/ml, 및 약 0.03 mg/ml 내지 약 0.4 mg/ml 로부터 선택될 수 있다.

[0073] 본원에 기재된 약학적 공동-현탁액 조성물이 LABA 활성제를 포함하는 경우, 특정 구현예에서, 활성제는 살메테롤 그리고 그의 임의의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물일 수 있다. 살메테롤은 염증성 또는 폐색성 폐 질환 및 장애, 예를 들어 본원에 기재된 것을 치료하기 위해 사용될 수 있다. 살메테롤, 살메테롤의 약학적으로 허용되는 염, 및 그의 제조 방법은 예를 들어 미국 특허 제 4,992,474 호, 미국 특허 제 5,126,375 호, 및 미국 특허 제 5,225,445 호에 기재되어 있다.

[0074] 살메테롤이 LABA 활성제로서 포함되는 경우, 특정 구현예에서, 본원에 기재되는 조성물은 MDI 의 작동시 약 2 μg 내지 약 120 μg, 약 4 μg 내지 약 40 μg, 약 8 μg 내지 20 μg, 약 8 μg 내지 약 40 μg, 약 20 μg 내지 약 40 μg, 및 12 μg 내지 약 120 μg 으로부터 선택되는 전달 투여량을 달성하는 농도로 살메테롤을 포함할 수 있다. 기타 구현예에서, 본원에 기재되는 조성물은 MDI 의 작동 당 약 120 μg 이하, 약 40 μg 이하, 약 20 μg 이하, 약 10 μg 이하, 약 8 μg 이하, 또는 약 6 μg 이하로부터 선택되는 전달 투여량을 제공하기에 충분한 양으로 살메테롤을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 바와 같은 표적화된 전달 투여량을 달성하기 위해, 본원에 기재된 조성물이 살메테롤을 활성제로서 포함하는 경우, 특정 구현예에서, 조성물 내에 포함되는 살메테롤의 양은 예를 들어 약 0.04 mg/ml 내지 약 4 mg/ml, 약 0.04 mg/ml 내지 약 2.0 mg/ml, 및 약 0.12 mg/ml 내지 0.8 mg/ml 로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재되는 조성물은 MDI 의 작동 당 약 4 μg 내지 약 120 μg, 약 20 μg 내지 약 100 μg, 및 약 40 μg 내지 약 120 μg 으로부터 선택되는 표적 전달 투여량을 제공하기에 충분한 살메테롤을 포함할 수 있다. 또다른 구현예에서, 본원에 기재되는 조성물은 MDI 의 작동 당 약 100 μg 이하, 약 40 μg 이하, 또는 약 15 μg 이하로부터 선택되는 표적화된 전달 투여량을 제공하기에 충분한 양으로 살메테롤을 포함할 수 있다.

[0075] 또다른 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 코르티코스테로이드를 포함한다. 이러한 활성제는 예컨대, 베클로메타손, 부테소니드, 시클레소니드, 플루니솔리드, 플루티카손, 메틸프레드니솔론, 모메타손, 프레드니손 및 트리암시놀론으로부터 선택될 수 있다. 상기 조성물이 코르티코스테로이드 활성제를 포함하는 경우, 특정 구현예에서, 모메타손이 선택될 수 있다. 모메타손, 모메타손의 약학적으로 허용되는 염, 예컨대 모메타

손 푸로에이트, 및 이러한 물질의 제조는 공지되어 있으며, 예를 들어 미국 특허 번호 제 4,472,393 호, 미국 특허 번호 제 5,886,200 호, 및 미국 특허 번호 제 6,177,560 호에 기재되어 있다. 모메타손은 폐 염증 또는 폐색과 연관된 질병 또는 장애, 예컨대 본원에 기재되어 있는 것의 치료에 사용하기에 적합하다 (예컨대, 미국 특허 번호 제 5,889,015 호, 미국 특허 번호 제 6,057,307 호, 미국 특허 번호 제 6,057,581 호, 미국 특허 번호 제 6,677,322 호, 미국 특허 번호 제 6,677,323 호 및 미국 특허 번호 제 6,365,581 호 참조).

[0076] 본원에 기재된 조성물이 모메타손을 포함하는 경우, 특정 구현예에서, 상기조성물을 MDI 의 작동 당 약 20 μg 내지 약 400 μg , 약 20 μg 내지 약 200 μg , 약 50 μg 내지 약 200 μg , 약 100 μg 내지 약 200 μg , 약 20 μg 내지 약 100 μg , 약 50 μg 내지 약 100 μg 으로부터 선택되는 표적 전달 투여량을 제공하기에 충분한 양으로 모메타손 그리고 그의 임의의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물을 포함한다. 또다른 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 MDI 의 작동 당 약 400 μg 이하, 약 200 μg 이하, 또는 약 100 μg 이하로부터 선택되는 표적화된 전달 투여량을 제공하기에 충분한 양으로 모메타손 그리고 그의 임의의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물을 포함할 수 있다.

[0077] 다른 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 플루티카손 및 부데소니드로부터 선택되는 코르티코스테로이드를 포함한다. 플루티카손 및 부데소니드는 모두 폐 염증 또는 폐색과 연관된 상태, 예컨대 본원에 기재되어 있는 것의 치료에 사용하기에 적합하다. 플루티카손, 플루티카손의 약학적으로 허용되는 염, 예컨대 플루티카손 프로피오네이트, 및 이러한 물질의 제조는 공지되어 있으며, 예를 들어 미국 특허 번호 제 4,335,121 호, 미국 특허 번호 제 4,187,301 호, 및 미국 특허 공개 번호 US2008125407 호에 기재되어 있다. 부데소니드도 또한 익히 공지되어 있으며, 예를 들어 미국 특허 번호 제 3,929,768 호에 기재되어 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 MDI 의 작동 당 약 20 μg 내지 약 200 μg , 약 50 μg 내지 약 175 μg , 및 약 80 μg 내지 약 160 μg 으로부터 선택되는 표적 전달 투여량을 제공하기에 충분한 양으로 플루티카손 그리고 그의 임의의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물을 포함할 수 있다. 기타 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 MDI 의 작동 당 약 175 μg 이하, 약 160 μg 이하, 약 100 μg 이하, 또는 약 80 μg 이하로부터 선택되는 표적화된 전달 투여량을 제공하기에 충분한 양으로 플루티카손 그리고 그의 임의의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 MDI 의 작동 당 약 30 μg 내지 약 240 μg , 약 30 μg 내지 약 120 μg , 및 약 30 μg 내지 약 50 μg 으로부터 선택되는 표적 전달 투여량을 제공하기에 충분한 양으로 부데소니드 그리고 그의 임의의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물을 포함할 수 있다. 또다른 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 MDI 의 작동 당 약 240 μg 이하, 약 120 μg 이하, 또는 약 50 μg 이하로부터 선택되는 표적화된 전달 투여량을 제공하기에 충분한 양으로 부데소니드 그리고 그의 임의의 약학적으로 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물을 포함할 수 있다.

[0078] 본원에 기재된 공동-현탁액 조성물은 단일 활성제를 포함 (및 전달) 하도록 제형화될 수 있다. 대안적으로, 본원에 기재된 공동-현탁액 조성물은 2 개 이상의 활성제를 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 2 개 이상의 활성제가 포함되어 있는 경우, 본원에 기재된 조성물은 LAMA 와 LABA 활성제의 조합, LAMA 와 코르티코스테로이드 활성제의 조합, 및 LABA 와 코르티코스테로이드 활성제의 조합으로부터 선택되는 활성제의 조합을 포함할 수 있다. 기타 구현예에서, 본원에 기재된 공동-현탁액 조성물은 3 개 이상의 활성제를 포함할 수 있다. 특정한 이러한 구현예에서, 상기 조성물을 LAMA, LABA 및 코르티코스테로이드 활성제의 조합으로부터 선택되는 활성제의 조합을 포함한다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 공동-현탁액 조성물은 포르모테롤과 부데소니드의 조합, 글리코피롤레이트와 포르모테롤의 조합, 시클레소니드와 포르모테롤의 조합, 부데소니드와 모메타손의 조합, 살메테롤과 플루티카손의 조합, 글리코피롤레이트, 포르모테롤 및 부데소니드의 조합, 및 글리코피롤레이트, 포르모테롤 및 모메타손의 조합으로부터 선택되는 활성제의 조합을 포함할 수 있다.

[0079] 본 개시내용의 도움으로, 광범위한 다양한 활성제가 본원에 개시된 현탁액에 혼입될 수 있다는 것은 당업자에게 이해될 것이다. 상기 리스트의 활성제는 예시적인 것이지 제한적인 것이 아니다.

[0080] 현탁 입자들

[0081] 본원에 기재된 공동-현탁액 조성물에 포함되는 현탁 입자들은 상기 조성물에 포함된 활성제의 안정화 및 전달을 용이하도록 하게 하는 역할을 한다. 각종 형태의 현탁 입자들이 사용될 수 있지만, 현탁 입자들은 전형적으로 흡인용으로 허용가능하고 선택된 추진제에 실질적으로 불용성인 약학적 불활성 물질로부터 형성된다. 일반적으로, 현탁 입자들 대부분은 호흡하기에 알맞은 범위 내로 크기조절된다. 따라서, 특정 구현예에서, 현탁 입자들의 MMAD 는 약 10 μm 를 초과하지는 않지만 약 500 nm 보다는 작지 않다. 대안적인 구현예에서,

현탁 입자들의 MMAD 는 약 5 μm 내지 약 750 nm 이다. 또 다른 구현예에서, 현탁 입자들의 MMAD 는 약 1 μm 내지 약 3 μm 이다. MDI 로부터의 비강 전달을 위한 구현예에서 사용되는 경우, 현탁 입자들의 MMAD 는 10 μm 내지 50 μm 이다.

[0082] 기재된 MMAD 범위내의 호흡하기에 알맞은 현탁 입자들을 달성하기 위해서, 현탁 입자들은 전형적으로 약 0.2 μm 내지 약 50 μm 의 체적 중앙 광학 직경을 나타낸다. 하나의 구현예에서, 현탁 입자들은 약 25 μm 를 넘지 않는 체적 중앙 광학 직경을 나타낸다. 다른 구현예에서, 현탁 입자들은 약 0.5 μm 내지 약 15 μm , 약 1.5 μm 내지 약 10 μm , 및 약 2 μm 내지 약 5 μm 로부터 선택되는 체적 중앙 광학 직경을 나타낸다.

[0083] 본 발명의 상세한 설명에 따른 조성물에 포함되는 현탁 입자들의 농도는 예를 들어, 사용되는 활성제 입자들 및 현탁액 매질의 양에 따라 조절될 수 있다. 하나의 구현예에서, 현탁 입자들은 현탁액 매질에 약 1 mg/ml 내지 약 15 mg/ml, 약 3 mg/ml 내지 약 10 mg/ml, 5 mg/ml 내지 약 8 mg/ml, 내지 약 6 mg/ml 로부터 선택되는 농도로 포함된다. 다른 구현예에서, 현탁 입자들은 약 30 mg/ml 이하의 농도로 현탁액 매질에 포함된다. 또 다른 구현예에서, 현탁 입자들은 현탁액 매질에 약 25 mg/ml 이하의 농도로 포함된다.

[0084] 활성제 입자들에 대한 현탁 입자들의 상대량은 본원에 고려되는 바와 같은 공동-현탁액을 달성하도록 선택된다. 공동-현탁액 조성물은 질량으로 측정되는 현탁 입자들의 양이 활성제 입자들의 양을 초과하는 경우 달성될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 현탁 입자들의 전체 질량 대 활성제 입자들의 전체 질량의 비가 약 3:1 내지 약 15:1, 또는 대안적으로 약 2:1 내지 8:1 일 수 있다. 대안적으로, 활성제 입자들의 전체 질량에 대한 현탁 입자들의 전체 질량의 비는 사용되는 현탁 입자들 및 활성제 입자들의 속성에 따라 약 1 초과, 예컨대 약 1.5 이하, 약 5 이하, 약 10 이하, 약 15 이하, 약 17 이하, 약 20 이하, 약 30 이하, 약 40 이하, 약 50 이하, 약 60 이하, 약 75 이하, 약 100 이하, 약 150 이하, 및 약 200 이하일 수 있다. 추가 구현예에서, 활성제 입자들의 전체 질량에 대한 현탁 입자들의 전체 질량의 비는 약 10 내지 약 200, 약 60 내지 약 200, 약 15 내지 약 60, 약 15 내지 약 170, 약 15 내지 약 60, 약 16, 약 60, 약 170 으로부터 선택될 수 있다.

[0085] 다른 구현예에서, 질량으로 측정되는 현탁 입자들의 양은 활성제 입자들의 양보다 더 적다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 현탁 입자들의 질량은 활성제 입자들의 전체 질량의 20% 만큼으로 적을 수 있다. 그러나, 일부 구현예에서, 현탁 입자들의 전체 질량은 또한 활성제 입자들의 전체 질량과 거의 비슷하거나 동일할 수 있다.

[0086] 본원에 기재된 조성물에 사용하는데 적합한 현탁 입자들은 흡인 전달에 적합하고 현탁액 매질에 실질적으로 분해 또는 용해되지 않는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 물질 또는 부형제로부터 형성될 수 있다. 하나의 구현예에서, 본원에 정의된 바와 같은 천공된 미세구조물은 현탁 입자로서 사용될 수 있다. 본원에 기재된 현탁 입자들의 제형에 사용될 수 있는 예시적 부형제는 (a) 탄수화물, 예를 들어, 단당류, 예컨대 프룩토오스, 갈락토오스, 글루코오스, D-만노오스, 소르보오스 등; 이당류, 예컨대 수크로오스, 락토오스, 트레할로스, 셀로비오스 등; 사이클로덱스트린, 예컨대 2-히드록시프로필- β -사이클로덱스트린; 및 다당류, 예컨대 라피노오스, 말토덱스트린, 텍스트란, 전분, 키틴, 키토산, 이눌린 등; (b) 아미노산, 예컨대 알라닌, 글리신, 아르기닌, 아스파르트산, 글루탐산, 시스테인, 라이신, 류신, 이소류신, 발린 등; (c) 유기 산 및 염기로부터 제조된 금속 및 유기 염, 예컨대 시트르산 나트륨, 아스코르브산 나트륨, 글루콘산 마그네슘, 글루콘산 나트륨, 트로메타민 히드로클로라이드 등; (d) 펩티드 및 단백질, 예컨대 아스파탐, 트리류신, 인간 혈청 알부민, 콜라겐, 젤라틴 등; (e) 알디톨, 예컨대 만니톨, 자일리톨 등; (f) 합성 또는 천연 중합체 또는 이들의 조합, 예컨대 폴리락티드, 폴리락티드-글리코시드, 사이클로덱스트린, 폴리아크릴레이트, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스, 폴리비닐 알코올, 폴리무수물, 폴리락탐, 폴리비닐 피롤리돈, 히알루론산, 폴리에틸렌 글리콜; 및 (g) 불화 및 비불화 화합물을 포함하는 계면활성제, 예컨대 포화 및 불포화 지질, 비이온성 세제, 비이온성 블록 공중합체, 이온성 계면활성제 및 이들의 조합을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0087] 추가적으로, 본원에 기재된 조성물에 사용하는데 적합한 현탁 입자들을 제조하는데 천연 및 합성 공급원 둘 모두로부터의 인지질이 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 선택된 인지질은 약 40°C 초과에서 겔에서 액정으로의 상 전이를 나타낼 것이다. 예시적 인지질은 비교적 장쇄 (즉, C₁₆-C₂₂) 포화 지질이고, 포화 인지질, 예컨대 16 C 또는 18 C (팔미토일 및 스테아로일) 의 아실 사슬 길이를 갖는 포화 포스파티딜콜린을 포함할 수 있다. 예시적 인지질은 포스포글리세리드, 예컨대 디팔미토일포스파티딜콜린, 디스테로일포스파티딜콜린, 디아라키도일포스파티딜콜린, 디베헤노일포스파티딜콜린, 디포스파티딜 글리세롤, 단쇄 포스파티딜콜린, 장쇄 포화 포스파티딜에탄올아민, 장쇄 포화 포스파티딜세린, 장쇄 포화 포스파티딜글리세롤, 및 장쇄 포화 포스파티

딜이노시톨을 포함한다. 추가 부형제는 국제 특허 공개 번호 WO 96/32149 및 미국 특허 번호 제 6,358,530 호, 제 6,372,258 호 및 제 6,518,239 호에 개시되어 있다.

[0088] 특정 구현예에서, 현탁 입자들은 본원에 기재된 바와 같이 하나 이상의 지질, 인지질 또는 당류를 사용하여 형성될 수 있다. 일부 구현예에서, 현탁 입자들은 하나 이상의 계면활성제를 포함한다. 하나 이상의 계면활성제로 형성되거나 상기 계면활성제를 포함하는 현탁 입자들을 사용하면 선택된 활성제의 흡수를 촉진하여, 생물학적 이용능을 증가시킬 수 있다. 본원에 기재되는 현탁 입자들, 예를 들어, 하나 이상의 지질을 사용하여 형성된 현탁 입자들은, 원하는 표면 주름 (조도) 을 나타내도록 형성될 수 있어, 추가로 입자-입자 상호작용에 이용가능한 표면적을 감소시킴으로써 입자간 상호작용을 감소시키고 에어로졸화를 향상시킬 수 있다. 추가 구현예에서, 적합한 경우, 폐에서 자연 발생하는 지질을 현탁 입자들을 형성하는데 사용할 수 있는데, 그러한 현탁 입자들은 흡소닌작용을 감소시키기 (그로 인해 폐포대식세포에 의한 식세포작용을 감소시키기) 위한 잠재력을 가지므로, 폐에서 장기간-생존하는 제어된 방출 입자를 제공한다.

[0089] 다른 양태에서, 본원에 기재되는 조성물에 이용되는 현탁 입자들은 국제 특허 공개 번호 WO 2005/000267 에 개시된 바와 유사한 선택된 활성제의 저장 안정성을 증가시키기 위해 선택될 수 있다. 예를 들어, 하나의 구현예에서, 현탁 입자들은 55°C 이상, 75°C 이상, 또는 100°C 이상의 Tg 를 갖는 약학적으로 허용되는 유리 안정화 부형제를 포함할 수 있다. 본원에 기재되는 조성물에 사용하는데 적합한 유리 안정화 부형제는 비제한적으로, 트리류신, 시트르산 나트륨, 인산나트륨, 아스코르브산, 이눌린, 사이클로덱스트린, 폴리비닐 피롤리돈, 만니톨, 수크로오스, 트레할로스, 락토오스, 및 프롤린 중 하나 이상을 포함한다. 추가의 유리-형성 부형제의 예는 미국 특허 번호 RE 37,872, 5,928,469, 6,258,341, 및 6,309,671 에 개시되어 있다. 특정 구현예에서, 현탁 입자들은 예컨대 미국 특허 번호 제 7,442,388 호에 기재된 염화칼슘 등의 칼슘 염을 포함할 수 있다.

[0090] 현탁 입자들은 바람직한 안정성 및 활성제 전달 특징을 제공하도록 원하는대로 설계되고, 크기조절되고 성형될 수 있다. 하나의 예시적 구현예에서, 현탁 입자들은 본원에 기재된 바와 같은 천공된 미세구조물을 포함한다. 천공된 미세구조물은 본원에 기재되는 조성물에서 현탁 입자들로서 사용되는 경우 본원에 기재되는 바와 같은 하나 이상의 부형제를 사용하여 형성될 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 천공된 미세구조물은 하기 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 지질, 인지질, 비이온성 세제, 비이온성 블록 공중합체, 이온성 계면활성제, 생체적합성 불화 계면활성제 및 이의 조합, 특히 폐 용도로 승인된 것들. 천공된 미세구조물의 제조에 사용될 수 있는 특정 계면활성제는 폴록사머 (poloxamer) 188, 폴록사머 407 및 폴록사머 338 을 포함한다. 기타의 특정 계면활성제는 올레산 또는 이의 알칼리 염을 포함한다. 하나의 구현예에서, 천공된 미세구조물은 약 10% w/w 초과인 계면활성제를 포함한다.

[0091] 일부 구현예에서, 현탁 입자들은 장쇄 포화 인지질과 같은 계면활성제를 사용하여 유화될 수 있는 플루오로카본 오일 (예, 퍼플루오로옥틸 브로마이드, 퍼플루오로데칼린) 을 사용하여 수중유 에멀전을 형성함으로써 제조될 수 있다. 생성된 수중 퍼플루오로카본 에멀전은 고압 균질기를 사용하여 가공되어 오일 액적 크기를 감소시킬 수 있다. 퍼플루오로카본 에멀전은, 천공된 미세구조물의 매트릭스 내에 활성제를 포함하는 것이 바람직한 경우, 분무 건조기 내로 선택적으로는 활성제 용액과 함께 공급될 수 있다. 잘 알려진 바와 같이, 분무 건조는 액체 공급물을 건조 미립자 형태로 전환하는 단일 단계 공정이다. 분무 건조는 흡인을 포함한 여러 투여 경로에 대한 약학 물질 분말을 제공하기 위해 사용되어 왔다. 분무 건조기의 작동 조건 (예컨대 입구 및 출구 온도, 공급 속도, 미립화 압력, 건조 공기의 유량 및 노즐 구성) 은 생성된 건조 미세구조물의 수율을 생성하는 원하는 입자 크기를 제조하도록 조절될 수 있다. 예시적인 천공된 미세구조물의 제조 방법은 Weers 등에게 허여된 미국 특허 번호 제 6,309,623 호에 개시되어 있다.

[0092] 본원에 기재된 바와 같은 천공된 미세구조물은 또한 동결건조 및 후속적인 밀링 또는 미분화를 통해 형성될 수 있다. 동결건조는 조성물이 동결된 후 그로부터 물이 승화되는 동결-건조 공정이다. 이러한 공정은 온도 상승 없이 건조가 가능하다. 다른 추가 구현예에서, 현탁 입자들은 미국 특허 제 5,727,333 호에 개시된 바와 같이, 분무 동결 건조 공정을 사용하여 제조될 수 있다.

[0093] 또한, 본원에 기재된 바와 같은 현탁 입자들은 벌크화제, 예컨대 중합체 입자들을 포함할 수 있다. 중합에 의한 중합체는 생체적합성 및/또는 생분해성 중합체, 공중합체 또는 배합물로부터 형성될 수 있다. 하나의 구현예에서, 공기역학적으로 가벼운 입자들을 형성할 수 있는 중합체, 예컨대 관능화된 폴리에스테르 그래프트 공중합체 및 생분해성 다중무수물 (polyanhydride) 이 사용될 수 있다. 예를 들어, 폴리(히드록시산) 을 포함하는 폴리에스테르 기재의 벌크 침식 중합체가 사용될 수 있다. 폴리글리콜산 (PGA), 폴리락트산 (PLA)

또는 이들의 공중합체가 현탁 입자들을 형성하는데 사용될 수 있다. 폴리에스테르는 하전된 또는 관능성의 기, 예컨대 아미노산을 포함할 수 있다. 예를 들어, 현탁 입자들은 계면활성제, 예컨대 DPPC 를 포함하는 폴리(D,L-락트산) 및/또는 폴리(D,L-락트산-코-글리콜산) (PLGA) 으로부터 형성될 수 있다.

[0094] 현탁 입자들에 사용하기 위한 기타 잠재적 후보 중합체는 폴리아미드, 폴리카르보네이트, 폴리알킬렌, 예컨대 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(에틸렌 옥사이드), 폴리(에틸렌 테레프탈레이트), 폴리비닐 화합물, 예컨대 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 에테르, 및 폴리비닐 에스테르, 아크릴산 및 메타크릴산의 중합체, 셀룰로오스 및 기타 다당류, 및 펩티드 또는 단백질, 또는 이들의 공중합체 또는 배합물을 포함할 수 있다. 중합체는 상이한 제어된 약물 전달 적용을 위해 생체내 적절한 안정성 및 분해율을 갖도록 선택 또는 개질될 수 있다.

[0095] 하나 이상의 글리코피롤레이트, 플루티카손, 모메타손 및 부테소니드를 활성제로서 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 구현예에서, 활성제 입자의 총 질량에 대한 현탁 입자의 총량의 비는 약 1 내지 약 20, 약 2.5 내지 약 15, 및 약 2.5 내지 약 10 으로부터 선택될 수 있다. 하나 이상의 플루티카손, 모메타손, 및 부테소니드를 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 한 구현예에서, 활성제 입자의 총 질량에 대한 현탁 입자의 총 질량의 비는 약 1 내지 약 15, 약 1.5 내지 약 10, 및 약 2.5 내지 약 8 로부터 선택될 수 있다. 기재된 바와 같은 조성물의 또다른 구현예에서, 상기 조성물이 활성제로서 살메테롤을 포함하는 경우, 활성제 입자들의 총 질량에 대한 현탁 입자들의 총 질량의 비는 약 10 내지 약 30, 약 15 내지 약 25, 내지 약 20 으로부터 선택될 수 있다. 또다른 추가의 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 조성물이 활성제로서 포르모테롤을 포함하는 경우, 활성제 입자들의 총 질량에 대한 현탁 입자들의 총 질량의 비는 약 10 내지 약 200, 약 50 내지 약 125, 약 5 내지 약 50, 약 1 내지 약 15, 약 1.5 내지 약 10, 및 약 2.5 내지 약 8 로부터 선택될 수 있다.

[0096] 본원에 기재된 조성물은 2 종 이상의 현탁 입자들을 포함할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 조성물은 단일 종의 활성제 입자 및 2 종 이상의 현탁 입자들을 포함할 수 있다. 대안적으로, 기타의 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 2 종 이상의 활성제 입자들을 2 종 이상의 현탁 입자들과 조합하여 포함할 수 있다. 더 나아가, 본 발명의 상세한 설명에 따른 조성물은 현탁 입자들에 혼입된 하나 이상의 활성제를 포함하는 현탁 입자들을 포함할 수 있다. 활성제가 현탁 입자들에 혼입되는 경우, 현탁 입자들은 호흡하기에 알맞은 크기가 될 것이고, 예를 들어, 활성제 입자들에 관하여 본원에 기재된 방법 및 물질, 현탁 입자들 및 제공된 실험예를 사용하여 제형화 및 제조될 수 있다.

[0097] 본 교시내용에 따라 제형화되는 조성물은 이에 포함된 활성제의 분해를 억제할 수 있다. 예를 들어, 특정 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물에 포함되는 활성제 물질의 응집, 응괴 및 용액 매개성 변형 중 하나 이상을 억제한다. 본원에 기재된 약학 조성물은 2 개 이상의 활성제와, 심지어는 강력한 및 매우 강력한 활성제와 조합하여 포함된 각 활성제의 바람직한 전달 투여량 균일성 ("DDU") 을 달성하는 방식으로 MDI 를 통한 호흡기 전달에 있어서 적합하다. 본원에 포함된 실시예에 상세하게 설명된 바와 같이, 2 개 이상의 활성제를 매우 낮은 투여량으로 전달하는 경우에도, 본원에 기재된 조성물은 MDI 캐니스터의 배출 전반에 걸쳐 각 활성제에 대해 $\pm 30\%$ 이상의 DDU 를 달성할 수 있다. 하나의 이러한 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 MDI 캐니스터의 배출 전반에 걸쳐 각 활성제에 대해 $\pm 25\%$ 이상의 DDU 를 달성한다. 또 다른 이러한 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 MDI 캐니스터의 배출 전반에 걸쳐 각 활성제에 대해 $\pm 20\%$ 이상의 활성제에 대한 DDU 를 달성한다.

[0098] 본원에 기재된 약학 조성물은 또한 MDI 캐니스터의 배출 전반에 걸쳐, 심지어 가속화된 분해 조건에 적용된 후에도 FPF 및 FPD 성능을 실질적으로 보존하는데 기여한다. 예를 들어, 본 발명의 상세한 설명에 따른 조성물은 MDI 캐니스터의 배출 전반에 걸쳐, 심지어 가속화된 분해 조건에 적용된 후에도 원래 FPF 및 FPD 성능의 80%, 90%, 95% 또는 그 이상 만큼을 유지시킨다. 본원에 기재된 조성물은 비-CFC 추진제를 사용하여 제형화되며 다수의 활성제를 혼입하는 조성물에서 종종 경험하는 조합 효과를 없애거나 또는 실질적으로 없으면서 상기 성능을 달성하는 추가 이점을 제공한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은, 예컨대 하나 이상의 공용매, 반응매, 가용화제, 보조제 또는 기타의 추진제 개질 물질을 첨가함으로써 비-CFC 추진제의 특징을 개질시킬 필요없이, 하나 이상의 비-CFC 추진제만을 포함하는 현탁액 매질을 사용하여 제형화되면서, 표적화된 DDU, FPF 및 FPD 성능 중 하나 또는 모두를 달성한다.

[0099] 방법

[0100] 본 교시내용에 따라 제형화된 조성물은 그에 포함된 활성제의 분해를 억제할 수 있다. 예를 들어, 특정 구

현예에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물에 포함된 활성제(들)의 응집, 응괴 및 오스트발트 숙성 중 하나 이상을 억제한다. 본원에 기재된 조성물에 의해 제공된 안정성에 의해, MDI 캐니스터의 배출 전반에 걸쳐, 심지어는 전달되는 활성제가 매우 강력하고, 활성제의 전달 투여량이 예를 들어 MDI 작동 당 100 μg , 80 μg , 40 μg , 20 μg , 10 μg , 9 μg , 8 μg , 7 μg , 6 μg , 5 μg , 4 μg , 3 μg , 2 μg , 1 μg , 0.5 μg , 및 0.1 μg 중 하나보다 낮은 것으로부터 선택되는 경우에도, 바람직한 전달 투여량 균일성 ("DDU") 을 달성하는 방식으로 조성물이 분배되는 것이 가능하다. 본원에 포함된 실시예에서 상세히 설명하는 바와 같이, 낮은 투여량의 매우 강력한 활성제에서도, 본원에 기재된 조성물은 조성물에 포함된 각 활성제에 대해 $\pm 30\%$ 의 DDU 를 달성할 수 있다. 대안적인 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물에 포함된 각 활성제에 대해 $\pm 25\%$ 의 DDU 를 달성한다. 또 다른 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물에 포함된 각 활성제에 대해 $\pm 20\%$ 의 DDU 를 달성한다.

[0101] 더욱이, 본 발명의 상세한 설명에 따른 조성물은 MDI 캐니스터의 배출 전반에 걸쳐, 심지어는 가속화된 분해 조건에 적용된 후에도 FPF 및 FPD 성능을 실질적으로 보존하도록 기여한다. 예를 들어, 본 발명의 상세한 설명에 따른 조성물은 심지어 다수의 활성제를 혼입하는 경우에도 원래 FPF 및 FPD 성능의 80%, 90%, 95% 또는 그 이상 만큼을 유지시킨다. 본원에 기재된 조성물은 비-CFC 추진제를 사용하여 제형화되면서도 이러한 성능을 달성한다는 추가 이점을 제공한다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 예컨대 하나 이상의 공용매, 반응매, 가용화제, 보조제 또는 기타 추진제 개질 물질을 첨가하는 것 등에 의해, 비-CFC 추진제의 특징을 개질할 필요 없이 하나 이상의 비-CFC 추진제만 포함한 현탁액 매질을 이용해 제형화되면서도 표적화된 DDU, FPF 및 FPD 성능 중 원하는 하나 또는 모두를 달성한다.

[0102] 본원에 기재된 조성물의 안정성 및 물리적 특징은 여러 방법을 지지한다. 예를 들어, 하나의 구현예에서, 활성제의 호흡기 전달을 위한 약학 조성물을 제형화하는 방법이 본원에서 제공된다. 상기 방법은 본원에 기재된 바와 같이 현탁액 매질, 1 종 이상의 활성제 입자 및 1 종 이상의 현탁 입자를 제공하는 단계, 및 이러한 구성성분들을 조합하여, 활성제 입자들이 현탁 입자들과 회합하여 현탁액 매질 내에 현탁 입자들과 함께 위치하여 본원에 기재된 바와 같은 공동-현탁액이 형성하는 조성물을 형성하는 단계를 포함한다. 하나의 상기 구현예에서, 활성 입자들과 현탁 입자들은 추진제 중의 그의 상이한 부력으로 인해 분리되지 않도록 서로 회합한다. 이해되는 바와 같이, 본원에 기재된 바와 같은 약학 조성물을 제형화하는 방법은 2 종 이상의 활성제 입자들을 1 종 이상의 현탁 입자들과 조합하여 제공하는 것을 포함할 수 있다. 대안적으로, 상기 방법은 2 종 이상의 현탁 입자들을 1 종 이상의 활성제 입자들과 조합하여 제공하는 것을 포함할 수 있다.

[0103] 추가의 구현예에서, 본원에 기재된 조성물은 예를 들어 폐 전달을 위한 활성제의 안정화된 제형물을 형성하는 방법, MDI 캐니스터의 배출 전반에 걸쳐 FPF 및/또는 FPD 를 보존하는 방법, 강력한 또는 매우 강력한 활성제들의 폐 전달을 위한 방법, 및 폐 전달을 통해 투여된 강력한 및 매우 강력한 약물에 대해 $\pm 30\%$ 이상, $\pm 25\%$ 이상 및 $\pm 20\%$ 이상으로부터 선택된 DDU 를 달성하는 방법을 지지한다.

[0104] 본원에 기재된 조성물을 이용한 활성제의 폐 전달을 포함하는 방법에 있어서, 상기 조성물은 MDI 에 의해 전달될 수 있다. 따라서, 이러한 방법의 특정 구현예에서, 본원에 기재된 조성물로 적재된 MDI 가 수득되고, 원하는 활성제가 MDI 의 작동을 통한 폐 전달을 통해 환자에게 투여된다. 예를 들어, 하나의 구현예에서, MDI 장치를 진탕시킨 후, 마우스피스를 입술과 치아 사이에서 환자의 입 안에 삽입한다. 환자는 통상 숨을 깊게 내쉬어 폐를 비운 다음 MDI 의 카트리지를 작동시키면서 천천히 깊은 숨을 들이 마신다. 작동시, 특정 체적의 제형물이 팽창 챔버로 이동하고, 작동기 노즐을 나와 고속 분무기 내로 이동해 환자의 폐 내로 끌려 들어간다. 하나의 구현예에서, MDI 캐니스터의 배출 전반에 걸쳐 전달되는 활성제의 투여량은 평균 전달 투여량보다 20% 이하 크고 평균 전달 투여량보다 20% 이상 작다.

[0105] 폐 전달을 위한 활성제의 안정화된 제형물을 제공하는 방법의 특정 구현예에서, 본 개시내용은 폐 전달을 위한 약학 제형물 중의 활성제의 용액 매개성 변형을 억제하기 위한 방법을 제공한다. 하나의 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 현탁액 매질, 예컨대 HFA 추진제에 의해 형성된 현탁액 매질이 수득된다. 현탁 입자들은 또한 본원에 기재된 바와 같이 수득되거나 제조된다. 본원에 기재된 바와 같은 1 종 이상의 활성제 입자들이 또한 수득되고, 현탁액 매질, 현탁 입자들 및 활성제 입자들이 조합되어, 활성제 입자들이 현탁 입자들과 회합하여 현탁액 매질에 의해 형성된 연속적인 상 내에 현탁 입자들과 함께 위치하는 공동-현탁액을 형성한다. 현탁 입자들이 존재하지 않는 동일 현탁액 매질에 포함된 활성제와 비교할 경우, 본 발명의 상세한 설명에 따른 공동-현탁액은 용액 매개성 변형 및 비가역적 결정 응괴에 대해 보다 높은 내성을 나타내는 것으로 밝혀졌으며, 따라서 현탁액 매질 단독물 중에서 물리적으로 다소 불안정한 활성제를 제형화할 수 있다.

[0106] 폐 전달을 위한 약학 제형물에 의해 제공된 FPF 및/또는 FPD 를 보존하는 방법의 특정 구현예에서, MDI 캐니스터의 배출 전반에 걸쳐 FPD 및/또는 FPF 를 각각 초기 FPD 및/또는 FPF 의 $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, 또는 심지어 $\pm 5\%$ 이내로 유지할 수 있는, 본원에 기재된 바와 같은 호흡하기에 알맞은 공동-현탁액이 제공된다. 이러한 성능은 공동-현탁액을 가속화된 분해 조건에 적용한 후에도 달성될 수 있다. 하나의 구현예에서, 본원에 기재된 바와 같은 현탁액 매질, 예컨대 HFA 추진제에 의해 형성된 현탁액 매질이 수득된다. 현탁 입자들은 또한 본원에 기재된 바와 같이 수득되거나 제조된다. 본원에 기재된 바와 같은 1 종 이상의 활성제 입자들이 또한 수득되고, 현탁액 매질, 현탁 입자들 및 활성제 입자들이 조합되어, 활성제 입자들이 현탁 입자들과 회합하여 현탁액 매질에 의해 형성된 연속적인 상 내에 현탁 입자와 함께 위치하는 공동-현탁액을 형성한다. 이러한 조성물을 하나 이상의 온도 순환 이벤트에 노출한 후에도, 상기 공동-현탁액은 FPD 및/또는 FPF 를 상기 조성물을 하나 이상의 온도 순환 이벤트에 노출하기 전에 측정된 개별 값의 $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, 또는 심지어 $\pm 5\%$ 이내로 유지한다.

[0107] 염증성 또는 폐색성 폐 질환 또는 상태를 겪고 있는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 특정 구현예에서, 상기 방법은 본원에 기재된 약학 조성물을 치료 유효량으로 폐 전달하는 것을 포함하며, 특정한 상기 구현예에서, 약학 조성물의 폐 투여는 MDI 를 이용하여 상기 조성물을 전달함으로써 성취된다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 조성물, 방법 및 시스템은 단독으로 또는 기타의 치료법과 조합하는 간에, 천식, COPD, 기타 약물 요법의 결과로 인한 기도 과민 반응성의 악화, 알러지성 비염, 부비강염, 폐 혈관수축, 염증, 알러지, 방해받는 호흡, 호흡곤란 증후군, 폐 고혈압, 폐 혈관수축, 및 예컨대 LAMA, LABA, 코르티코스테로이드 및 본원에 기재된 바와 같은 기타의 활성제의 투여에 반응할 수 있는 임의의 기타 호흡 질환, 상태, 형질, 유전자형 또는 표현형으로부터 선택되는 질환 또는 장애를 겪고 있는 환자를 치료하는데 사용될 수 있다. 특정 구현예에서, 본원에 기재된 조성물, 시스템 및 방법은 남성 섬유증과 관련된 폐 염증 및 폐색을 치료하는데 사용될 수 있다. 염증성 또는 폐색성 폐 질환 또는 상태를 겪고 있는 환자를 치료하는 방법의 특정 구현예에서, 폐 질환 또는 상태는 본원에 구체적으로 기재된 것들로부터 선택되며, 상기 방법은 본 발명의 상세한 설명에 따른 공동-현탁액 조성물을 MDI 를 통해 환자에게 폐 전달하는 것으로서, 상기 조성물의 폐 전달이 하나 이상의 활성제를 본원에 개시된 공동-현탁액 조성물에 관하여 기재된 바와 같은 투여량 또는 투여량 범위로 투여하는 것을 포함하는 것을 포함한다.

[0108] 정량 흡입기 시스템

[0109] 본원에 제공된 방법과 관련하여 기재된 바와 같이, 본원에 개시된 조성물은 MDI 시스템에 사용될 수 있다. MDI 는 특정량의 약제를 에어로졸 형태로 전달하도록 구성된다. 하나의 구현예에서, MDI 시스템은 마우스피스로 형성된 작동기에 배치된 가압식 액상 제형물-충전 캐니스터를 포함한다. MDI 시스템은 현탁액 매질, 1 종 이상의 활성제 입자들 및 1 종 이상의 현탁 입자들을 포함하는, 본원에 기재된 제형물을 포함할 수 있다. MDI 에 사용되는 캐니스터는 임의의 적합한 구성을 가질 수 있고, 하나의 예시적 구현예에서, 캐니스터는 약 5 ml 내지 약 25 ml 범위의 용적을 가질 수 있고, 예를 들어 캐니스터는 19 ml 용적을 가질 수 있다. 장치를 진탕시킨 후, 마우스피스를 환자의 입술과 치아 사이에서 입 안에 삽입한다. 환자는 통상적으로 숨을 깊게 내쉬어 폐를 비운 다음 카트리지를 작동시키면서 천천히 깊은 숨을 들이 마신다.

[0110] 예시적 카트리지 내부에는, 작동시 밸브 스템의 말단부에서 팽창 챔버로 배출되는, 한정된 체적의 제형물 (예, 63 μ l 또는 시판 계량 밸브에서 이용가능한 임의의 기타 적합한 체적) 을 유지시킬 수 있는 계량 챔버를 포함하는 계량 밸브가 있다. 작동기는 캐니스터를 보유하고, 또한 계량 밸브의 밸브 스템을 수용하는 작동기 노즐을 갖는 포트를 포함할 수 있다. 작동시, 특정 체적의 제형물이 팽창 챔버로 이동하고, 작동기 노즐을 나와 고속 분무기 내로 이동해 환자의 폐 내로 끌려 들어간다.

[0111] 본원에 포함된 구체적인 실시예는 오직 설명을 목적으로 한 것이며 본 개시내용을 한정하는 것으로 간주되어서는 안된다. 더욱이, 본원에 개시된 조성물, 시스템 및 방법을 그의 특정 구현예와 관련하여 설명하였으며, 많은 상세내용은 설명을 목적으로 제시된 것이고, 당업자에게는 본 발명이 추가 구현예가 가능하고 본원에 기재된 상세내용은 본 발명의 기본 원리를 벗어나지 않고 변경될 수 있다는 것이 자명할 것이다. 하기의 실시예에서 사용된 임의의 활성제 및 시약은 시판되어 입수가능한 것이거나, 또는 본원에 제공된 교시내용의 도움으로 당업자에 의해 표준 문헌 절차에 따라 제조될 수 있다. 본원에 참조된 모든 공개물, 특허 및 특허 출원의 전체 내용은 본원에 참고문헌으로 포함된다.

[0112] 실시예 1

[0113] 글리코피롤레이트 (피롤리디움, 3-((시클로펜틸히드록시페닐아세틸)옥시)-1,1-디메틸-, 브로마이드) 로 형성된

활성제 입자들을 제트 밀을 이용하여 글리코피롤레이트를 미분화함으로써 형성하였다. 상기 미분화된 글리코피롤레이트 (GP) 의 입자 크기 분포를 레이저 회절에 의해 구하였다. 미분화된 입자들 중 50 체적% 는 2.1 μm 보다 작은 광학 직경을, 90 체적% 는 5 μm 보다 작은 광학 직경을 나타내었다.

[0114] 현탁 입자들을 다음과 같이 제조하였다: 인지질로 안정화시킨 500 ml 의 PFOB (퍼플루오록틸 브로마이드) 의 수중-플루오로카본 (fluorocarbon-in-water) 에멀전을 제조하였다. 18.7 g 의 인지질, DSPC (1,2-디스테인아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린), 및 1.3 g 의 염화칼슘을 400 ml 의 고온 수 (75 °C) 에서 고전단 혼합기를 이용해 균질화하였다. 100 ml 의 PFOB 를 균질화하는 도중 천천히 첨가하였다. 생성된 조질의 (coarse) 에멀전을 이후 5 회 170 MPa 이하의 압력에서 고압 균질화기 (Model C3, Avestin, Ottawa, CA) 를 이용해 추가로 균질화하였다.

[0115] 상기 에멀전을 이하의 분무 건조 조건을 이용해 질소 중에서 분무 건조하였다: 입구 온도 95 °C, 출구 온도 72 °C, 에멀전 공급 속도 2.4 ml/분, 총 기체 유량 525 L/분. 현탁 입자의 입자 크기 분포를 레이저 회절에 의해 측정하였다. 현탁 입자들 중 50 체적% 는 2.9 μm 보다 작았으며, 분포의 기하 표준 편차는 1.8 이었다.

[0116] 표적 질량의 미분화된 GP 입자 및 현탁 입자를 칭량하여 19 ml 용적의 불화 에틸렌 중합체 (FEP) 코팅된 알루미늄 캐니스터 (canister) (Presspart, Blackburn, UK) 에 넣어 정량 흡인기를 제조하였다. 작동기 침착을 20% 로 가정시 표적 질량 및 표적화된 전달 투여량을 5 개의 상이한 구성 (구성 1A 에서 1C 는 GP 입자들과 현탁 입자들의 상이한 현탁액을 나타내고; 구성 1D 는 GP 입자 단독을 나타내고; 구성 1E 는 현탁 입자 단독을 나타냄) 에 대하여 표 1 에 제시한다. 상기 캐니스터를 63 μl 밸브 (# BK 357, Bepak, King's Lynn, UK) 를 이용해 압접 (crimp) 밀봉하고, 밸브 스템을 통한 과압에 의해 12.4 g 의 HFA 134a (1,1,1,2-테트라플루오로에탄) (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK) 으로 충전했다. 추진제를 주입 후, 캐니스터를 15 초간 초음파 처리하고 30 분간 손목 운동 웨이커로 진탕하였다. 캐니스터를 0.3 mm 오리피스 (# BK 636, Bepak, King's Lynn, UK) 가 있는 폴리프로필렌 작동기에 장착하였다.

[0117] 현탁 품질을 육안으로 측정하기 위한 추가의 흡인기를 유리 바이알을 이용해 제조하였다.

표 1

[0118]

구성 ID	GP (mg/can)	현탁 입자들 (mg/can)	표적 전달 투여량 (μg)	전달 투여량 (μg)	FPF (%)	MMAD (μm)
1A	3.4	61	16.5	17.8	41.3	3.7
1B	4.1	61	20	19.4	42.0	3.9
1C	4.1	15	20	19.2	42.7	3.2
1D	4.1	0	20	11.1-15.3	27.0	3.3
1E	0	61	-		53.6*	3.2

* DSPC 검정에 기초함

[0119] USP <601> (United States Pharmacopeia Monograph 601) 에 따라 제조한 후 바로 에어로졸 성능을 평가하였다. 30 L/분의 유량으로 작동되는 차세대 충격기 (NGI) 를 이용해 입자 크기 분포를 측정하였다. 샘플 캐니스터를 2 개의 소모 (waste) 작동 및 2 개의 추가의 소모 프라이밍 (priming) 작동으로 작동기에 배치하였다. 5 개의 작동을 USP 스톱트가 부착되어 있는 NGI 에 수집하였다. 밸브, 작동기, 작동, NGI 컵, 단, 및 필터를, 체적측정 분배식 용매를 이용해 행구었다. 샘플 용액을 약물 특이적 크로마토그래피법을 이용해 분석하였다. 제 3 단에서 필터까지의 합을 이용해 미세 입자 분획을 한정하였다. USP <601> 에 기재된 투여량 균일성 샘플링 장치 (Dose Uniformity Sampling Apparatus) 를 이용해 사용시 전달 투여량 균일성 시험을 수행하였다. 상기한 바와 같이 흡인기를 배치하여 프라이밍하였다. 사용 개시시, 중간, 종료시 2 개의 작동을 수집하여 시험하였다.

[0120] 공동-현탁된 구성 (1A, 1B, 1C) 을 육안으로 관찰하였더니 약물 결정의 침전이 보이지 않았다. 상기 현탁액은 천천히 응집하여 비교용 구성 1E 와 유사한 균질한 단일 크림 층을 형성하였으며, 이 층은 단독물로 현탁된 현탁 입자들을 포함하고 있었다. 반면, 미분화된 GP 입자 단독물 (구성 1D) 은 빠르게 응집하여 침전하였다. 구성 1B 는 20 분 동안 35g 에서의 원심분리 후에서도 현탁 입자들로부터 GP 입자들의 분리가 나타나지 않는 것으로 밝혀졌다. 동일한 결과가 200g 까지 원심분리한 경우에 관찰되었다 (즉, GP 입자 분

리가 없음). 구성 1C (낮은 현탁 농도) 은 20 분 동안 35g 에서 원심분리 후 소량의 GP 결정이 가라앉는 것이 나타났다.

[0121] 공동-현탁된 구성들은 표적치의 10% 내에서 전달 투여량을 달성하였지만, 단독으로 현탁된 GP 입자들은 표적치 보다 상당히 낮은 범위에서 전달 투여량이 훨씬 더 크게 변할 수 있음을 나타냈다. 구성 1D 에 대한 미세 입자 분획은 50% 초과로 개선되었다. 공동-현탁된 구성들의 MMAD 는 허용가능하였으며 이는 현탁 입자들의 현탁 농도에 따라 좌우되었다. 사용시 전달 투여량 균일성을 구성 1B 및 1C 에 대해 시험하였다. 개별적인 전달 투여량은 모두 평균의 ±20% 이내였다. 상기 결과는 GP 입자들을 형성하는 약물 결정들은 현탁 입자들과 회합하고, 공동-현탁액이 형성되었고, 공동-현탁액의 에어로졸 성능은 현탁 입자들에 의해 주로 결정되는 것을 나타내었다.

[0122] GP 결정들은 천공된 마이크로구조물로부터 분리되지 않고 결정의 침강이 저해되는 것으로 관찰되었으므로, GP 결정과 현탁 입자 간의 회합은 부력을 극복할 수 있을 만큼 충분히 강하였다.

[0123] 실시예 2

[0124] 글리코피롤레이트 (GP) 입자들을 제트 밀을 이용해 미분화함으로써 형성하였다. 현탁 입자들을 실시예 1 에 기재된 바와 같이 제조하였다. 미분화 GP 의 입자 크기 분포를 레이저 회절에 의해 구하였다. 미분화된 입자들 중 50 체적% 는 1.7 μm 보다 작은 광학 직경을 나타내었고, 90 체적% 는 4.1 μm 보다 작은 광학 직경을 나타내었다. 로트가 상이한 5 개의 상이한 로트의 정량 흡인기를 제작했다. 구성 2A, 2B 및 2C 의 경우, 원료 중의 DSPC, CaCl₂, 및 GP 의 총 농도는 40 mg/ml 이었으며, 구성 2D 및 2E 의 경우 상기 농도는 두 배였다.

[0125] 표적 질량의 GP 입자 및 현탁 입자를 칭량하여 실시예 1 에 기재된 바와 같은 캐니스터에 넣어 정량 흡인기를 제조하였다. 추가의 부형제는 사용하지 않았다. 구성 2A 및 2D 의 경우 GP 입자에 대한 표적 질량이 캐니스터 당 4 mg 이고 현탁 입자의 경우 캐니스터 당 60 mg 인 바, GP 입자에 대한 현탁 입자 비는 15 이었다. 구성 2B 의 경우 GP 입자에 대한 표적 질량이 캐니스터 당 5.1 mg 이고 현탁 입자의 경우 51 mg 인 바, GP 입자에 대한 현탁 입자 비는 10 이었다. 구성 2C 및 2E 의 경우 GP 입자에 대한 표적 질량이 캐니스터 당 8 mg 이고 현탁 입자의 경우 캐니스터 당 60 mg 인 바, GP 입자에 대한 현탁 입자 비는 7.5 이었다. 추진제 및 용기 밀폐 시스템은 실시예 1 에 기재된 바와 같았다.

[0126] 가압 하에 캐니스터 중의 HFA 134a 에 GP 결정을 넣고, 실온에서 3 주간 평형화하여 추진제 중의 그 용해도를 측정하였다. 구멍 너비 0.22 μm 인 필터를 통해 상온에서 가압 하에 샘플을 여과하였다. 여액을 증발시키고, GP 를 메탄올에 용해하여 크로마토그래피로 분석하였다. 용해도는 0.17±0.07 μg/g 으로 밝혀졌다. 이 값을 이용해 캐니스터에 존재하는 2.1 μg 또는 0.05% 의 GP 가 추진제에 용해된 것으로 판단되었다. 종래의 문헌에서는 추진제 중의 측정가능한 용해도를 갖는 미세결정질 물질은 용액 매개성 변형으로 인해 물리적으로 안정하지 않을 것이거나 [N. C. Miller, The Effects of Water in Inhalation Suspension Aerosol Formulations, in: P. A. Byron, Ed., Respiratory Drug Delivery, CRC Press, 1990, p 250], 또는 용액 매개성 변형을 방지하기 위해서는 용해도가 0.1 μg/g 보다 높은 활성물질들을 보조제와 함께 제형화해야 한다고 교시하고 있다 [P. Rogueda, Novel Hydrofluoroalkane Suspension Formulations for Respiratory Drug Delivery, Expert Opin. Drug Deliv. 2, 625-638, 2005].

[0127] 충전된 정량 흡인기를 이하 2 개의 상이한 조건에서 겔포장 없이 밸브를 내려 저장하였다: 1) 5 °C 의 냉장; 및 2) 25 °C 의 실온/60% RH. 실시예 1 에 기재된 바와 같은 에어로졸 성능 및 전달 투여량 균일성 시험을 각기 다른 시점에서 실시하였다. 결과는 표 2 에 요약되어 있으며, 냉장 및 실온 조건에서의 안정한 미세 입자 분획을 나타낸다.

표 2

[0128]

실시예 2 의 5 개의 입자 분획 구성					
#	저장	FPF (%)			
		초기	2개월	3개월	6 개월
2A	5 °C	49	51	52	-
	25 °C/60% RH		48	51	-
2B	25 °C/60% RH	50	46	49	48
2D	5 °C	51	54	54	-

25 °C/60% RH

46	49	49
----	----	----

[0129] 구성 2C 및 2E 에 대해 온도 순환 시험을 실시하였다. 캐니스터를 총 12 주의 기간 동안 6 시간 마다 -5 °C 와 40 °C 로 이 온도 사이를 교대하여 적용하였다. 미세 입자 분획은 시험 개시시 두 구성 모두에 대해 53% 이었다. 12 주의 순환 후 FPF 는 변화가 없었으며, 즉 구성 2C 의 경우 55% 이고, 구성 2E 의 경우 53% 이었다.

[0130] 사용시 전달 투여량 균일성을 1, 2 및 6 개월 시점에서 시험하였다. 개개의 전달 투여량은 모두 평균의 ± 20% 이내였다. 도 1 및 2 는 각각 구성 2A 및 2B 에 대해 NGI 로 측정된 에어로졸 입자 크기 분포를 나타낸다. 또한, 작동기로부터, 및 흡입 포트 (스포트) 와 마우스피스 작동기로부터 회수된 약물의 양도 나타내고 있다. 회수된 질량은 공칭 투여량의 백분율로서 표시한다. 구성 2A 의 경우 4, 8 및 12 주, 구성 2B 의 경우는 8, 12 및 24 주에서의 공기역학적 입자 크기 분포 개개의 반복시험이 제시되어 있다. 추진체에 용해되어 있는 현탁화된 GP 의 측정가능한 분획이 존재하지만, 크기 분포의 조대화의 증거는 없다. 더욱이, 이들 실시예에 의해 입증된 바와 같이, 적합한 GP 에 대한 현탁 입자 비에서 공동-현탁액의 에어로졸 성능은 현탁 입자들에 의해 주로 결정된다.

[0131] 실시예 3

[0132] 수 개의 유사한 현탁 입자들의 배치 (batch) 를 실시예 1 에 기재된 바와 같이 만들었다. 현탁 입자들을, 밀링 파라미터가 다른 2 개의 상이한 유형의 제트 밀을 이용하여, 상이한 정도로 미분화되어 있는 글리코피롤레이트 (GP) 와 조합하였다. 미분화된 GP 입자의 광학 직경 및 입자 크기 분포를 레이저 회절에 의해 구하였다. 표 3 에는 사용한 미분화된 물질의 상이한 로트에 대한 d₅₀ 및 d₉₀ 값이 나열되어 있다. d₅₀ 및 d₉₀ 은 입도 측정 기기에 의해 보고된 누적 체적 분포가 각각 50% 및 90% 에 도달하는 입자 크기를 나타낸다.

[0133] 12 개의 상이한 로트의 정량 흡인기를 실시예 1 에 기재된 바와 같이 제조하였다. 모든 경우에 있어서 GP 입자의 HFA 134a 중의 현탁 농도는 0.32 - 0.45 mg/ml 범위이었고, 현탁 입자의 현탁 농도는 5.8 - 6.1 mg/ml 범위였다. 상기 구성들은 본 실시예에 제시된 메타-분석 (meta-analysis) 에 대한 데이터 풀을 형성하기에 충분히 유사한 것으로 간주되었다.

[0134] 충전된 정량 흡인기를 이하 2 가지 상이한 조건에서 겔포장 없이 밸브를 내려 저장하였다: 5 °C 의 냉장 및 25 °C/60% RH 에서의 조절된 실온. 실시예 1 에 기재된 바와 같은 에어로졸 성능을 각기 다른 시점에서 실시하였다. 결과는 저장 12 주까지 시간에 따른 통계적으로 유의한 경향을 나타내지 않았다. 실온 저장과 냉장 저장 간의 차이는 분간되지 않았다. 따라서, 상이한 스트레스 조건 및 시점으로부터의 결과를 통해 미분화된 물질의 입자 크기 분포가 어떻게 에어로졸 성능에 영향을 미치는지가 제시되었다.

[0135] 표 3 은 메타-분석의 MMAD 결과를 요약하여 제시한다. 첫번째 열은 6 개의 상이한 구성을 기재한 것이다. 두번째 열을 통해 몇 개의 개개의 로트가 각각의 구성에 대한 데이터를 편집하는데 사용하였는지가 확인된다. 세번째 열은 각각의 구성에 대한 평균 MMAD 를 산출하는데 사용된 개개의 MMAD 측정 수를 나열한 것이다. 네번째 및 다섯번째 열은 공동-현탁액을 제조하는데 사용한 미분화된 물질의 d₉₀ 및 d₅₀ 을 나타낸다. 결과는 조절의 것에서 미세한 것으로 d₉₀ 값을 기준으로 정렬하였다. 마지막 두 개의 칼럼은 평균 MMAD 및 표준 편차를 제시한다.

표 3

[0136] 미분화된 글리코피롤레이트 입자의 d₉₀ 을 기준으로 정렬한, 12 개 글리코피롤레이트 공동-현탁액에 대한 MMAD 결과를 제시함

로트 ID	로트 수	MMAD 측정 수	d ₉₀ (µm)	d ₅₀ (µm)	평균 MMAD (µm)	SD
3A	3	21	5.0	1.8	4.0	0.28
3B	2	9	4.9	2.1	4.1	0.37
3C	1	6	4.8	1.8	3.6	0.12
3D	1	4	4.3	1.7	3.5	0.22

3E	3	20	4.1	1.6	3.7	0.28
3F	2	10	3.5	1.7	3.6	0.10

- [0137] 상기 결과는 미분화된 물질의 d_{90} 에 대한 MMAD 의 약한 의존도를 보여준다. d_{50} 에 대한 유사한 분석은 통계적으로 유의한 경향을 나타내지 않았다. 미분화된 물질 (예, 상이한 미분화된 물질 로트, 또는 용액 매개성 변형에 의해 유도된 것) 의 크기 분포의 변화는 정량 흡인기로부터 방출된 에어로졸의 크기 분포에 있어서 단지 작은 차이만 유도한다고 결론지을 수 있다.
- [0138] 실시예 4
- [0139] 미분화된 글리코피롤레이트 (GP) 입자들을 실시예 1 에 기재된 바와 같이 형성하여 시험하였다. 미분화된 GP 입자들의 광학 직경을 측정하였으며, 미분화된 GP 입자들 중 50 체적% 는 1.7 μm 보다 작았고, 90 체적% 는 3.8 μm 보다 작았다.
- [0140] 5 개 현탁 입자 배치를 실시예 1 에 기재된 바와 같이 제작했다. 상기 배치들은 농도, C_F , 및 분무 건조 이전의 공급 에멀전의 PFOB 의 체적 비율, V_{PFOB} 이 각각 20 mg/ml 내지 160 mg/ml 및 20% 내지 40% 범위로 상이하였다. 상이한 구성들을 표 4 에 기재하고 있다.
- [0141] 표적 질량의 미분화된 GP 및 현탁 입자들을 칭량하여 15 ml 용적의 코팅된 유리 바이알에 넣어 정량 흡인기를 제조하였다. 표적 현탁 농도 및 GP 에 대한 현탁 입자 비를 시험한 26 개의 상이한 바이알에 대해 표 4 에 나타낸다. 캐니스터를 63 μl 밸브 (Valois, Les Vaudreuil, France) 를 이용해 압접 밀봉하고, 밸브 스템을 통한 과압에 의해 10 g 또는 12 g 의 HFA 134a (1,1,1,2-테트라플루오로에탄) (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK) 으로 충전했다. 추진제를 주입 후, 캐니스터를 15 초간 초음파 처리하고 30 분간 손목 운동 셰이커로 진탕하였다.
- [0142] 실시예 1 에 기재된 바와 같이, 단독으로 제형화한 미분화된 GP 입자가 빠르게 응집하여 침전되었다. 본 실시예의 유리 바이알을 적어도 24 시간 동안 진탕 없이 가라앉게 둔 후, 육안 관찰에 의해 결정, GP 입자들이 완전히 공동-현탁되었는지 여부를 시험하였다. 표 4 에서 "예" 로 표시한 바이알의 경우, 일부 바이알에서의 아주 적은 외부 미립자들을 제외하고는 바이알의 바닥에서 GP 입자가 관찰되지 않았다. 또한, 현탁 입자로만 충전된 바이알에서 때때로 외부 입자가 유사하게 매우 적은 양으로 눈에 띄었다. "일부" 로 표시한 바이알의 경우는 GP 입자들의 분획이 바이알의 바닥에서 눈에 띄었다.

표 4

글리코피롤레이트 입자에 대한 현탁 입자 비가 다양한 글리코피롤레이트 구성에 대한 공동-현탁액 관찰

	C _F mg/mL	V _{PFOB} (%)	C _S (mg/mL)	글리코피롤레이 트 입자에 대한 현탁 입자 비	공동-현탁액
#			현탁 입자		
4A	20	40	1.8	3.8	일부
	20	40	7.2	15	예
4B	40	40	3.0	1.9	일부
	40	40	1.8	3.8	일부
	40	40	3.0	3.8	예
	40	40	6.0	3.8	예
	40	40	9.0	5.6	예
	40	40	3.0	7.5	예
	40	40	6.0	7.5	예
	40	40	9.0	11.3	예
	40	40	6.0	15	예
	40	40	7.2	15	예
4C	40	40	9.0	22.5	예
	80	20	3.0	1.9	일부
	80	20	3.0	3.8	일부
	80	20	6.0	3.8	예
	80	20	9.0	5.6	예
	80	20	3.0	7.5	예
	80	20	6.0	7.5	예
	80	20	9.0	11.3	예
4D	80	20	6.0	15	예
	80	20	9.0	22.5	예
4E	80	40	1.8	3.8	일부
	80	40	7.2	15	예
4E	160	40	1.8	3.8	일부
	160	40	7.2	15	예

[0143]

[0144] 실시예 5

[0145] 글리코피롤레이트 (GP) 입자들을 제트밀을 이용해 미분화하여 실시예 1 에 기재된 바와 같이 시험하였다. 미분화된 입자들 중 50 체적% 는 1.7 μm 보다 작은 광학 직경을 나타내고, 90 체적% 는 4.4 μm 보다 작은 광학 직경을 나타내었다.

[0146] 6 개의 현탁 입자 배치를 실시예 1 에 기재된 바와 같이 분무 건조하여 제작했다. 구성 5A 는 에멀전으로부터 분무 건조하였다. 구성 5B 는 DSPC 대신 디팔미토일포스파티딜콜린 (DPPC) 을 이용하는 것 외에는 유사하게 하여 제조하였다. 구성 5C 는 에탄올성 용액으로부터 분무 건조하였다. 구성 5D, 5E, 및 5F 에 대해서는 수용액으로부터 당류를 분무 건조하였다. 모든 구성에 대한 분무 건조 파라미터를 표 5a 에 나타낸다.

[0147] [표 5a]

실시에 5 에 사용된 현탁 입자 구성

로트 #	분말 조성 (% w/w)	공급 조성 (% v/v)	C _F (mg/mL)	분무 건조 파라미터			
				공급 속도 (mL/분)	T _{in} (°C)	T _{out} (°C)	총 기체 유량 (L/분)
5A	93.5 % DSPC 6.5 % CaCl ₂	80 % H ₂ O 20 % PFOB	40	2.4	95	72	526
5B	92.9 % DPPC 7.1 % CaCl ₂	70 % H ₂ O 30 % PFOB	60	2.4	95	67	525
5C	100 % DSPC	95 % 에탄올 5 % PFOB	100	5	95	70	520
5D	100 % 락토오스	100 % H ₂ O	100	4	95	70	668
5E	100 % 트레할로스	100 % H ₂ O	10	2.4	100	68	527
5F	100 % 트레할로스	100 % H ₂ O	89	4	100	71	670

[0148]

[0149] 현탁 입자들의 입자 크기 분포를 레이저 회절에 의해 측정하였다. 상이한 구성에 대한 체적 중앙 광학 직경, VMD, 및 기하 표준 편차, GSD 를 표 5b 에 나타낸다.

[0150] [표 5b]

로트 #	VMD (nm)	GSD	분리	공동-현탁액	비고
5A	3.6	1.8	크림	예	바이알의 바닥에 결정이 보이지 않거나 조금 보임
5B	3.6	1.8	크림	예	
5C	1.2	1.9	크림	일부	GP 결정이
5D	1.7	2.3	침전	예	현탁 입자와 함께 침전됨
5E	0.9	1.7	침전	예	
5F	1.7	2.4	침전	예	

[0151]

[0152] 현탁 입자들의 전자 현미경 사진은 다양한 형태를 나타내었으며, 이는 도 3 에 요약되어 있다. 에멀전으로부터 분무 건조한 입자, 5A 및 5B 는 고다공성 및 저밀도를 가졌다. 에탄올성 용액으로부터 분무 건조한 DSPC 입자, 5C 는 두드러진 다공성을 갖지 않는 훨씬 작은 입자 크기를 나타내어, 고밀도임을 시사하였다. 모든 당류는 다공성이 보이지 않는 매끈한 입자를 생성하였다. 구성 5E 는 그의 낮은 공급 농도에 의해 예상된 바와 같이, 가장 작은 입자를 가졌다.

[0153] 4 mg 의 미분화된 GP 입자들 및 60 mg 의 현탁 입자들을 칭량하여 15 ml 용적의 코팅된 유리 바이알에 넣어 정량 흡인기를 제조하였다. 캐니스터를 63 µl 밸브 (Valois DF30/63 RCU, Les Vaudreuil, France) 를 이용해 압접 밀봉하고, 밸브 스템을 통한 과압에 의해 9.5 ml 의 HFA 134a (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK) 으로 충전했다. 추진제를 주입 후, 캐니스터를 15 초간 초음파 처리하고 30 분간 손목 운동 셰이커로 진탕하였다. 각 구성에 대해 대조군으로서 현탁 입자만 포함하는 추가의 흡인기를 제조하였다.

[0154] 실시예 5A, 5B, 및 5C 의 현탁 입자는 추진제보다 낮은 순밀도를 가진다. 이들은 크림층을 형성하였으며 실시예 4 에 기재된 바와 같이 공동-현탁액의 존재에 대해 시험하였다. 구성 5A 및 5B 의 경우 바이알의 바닥에서 GP 입자가 보이지 않았다. 구성 5C 는 일부 공동-현탁액을 형성하였다.

[0155] 당류 입자들은 추진제보다 높은 순밀도를 가지기 때문에 침전된다. 한편, 당류 구성에 대한 모든 대조 바이알은 미분화된 GP 입자 단독물보다 상당히 빠른 침전 속도를 보였다. 구성 5D, 5E, 및 5F 의 경우, 침전 속도는 현탁 입자 단독물을 포함하는 대조 바이알과 유사하고, 미분화된 GP 입자 단독물보다 빨라 GP 결정들과 현탁 입자들이 회합함을 입증한다. 이들 경우에 있어서 공동-현탁액이 형성되었다. 도 4 는 구성 5D 에

대한 이러한 거동의 예를 나타낸다. 진탕 1 분 후 유리 바이알을 관찰하였다. 공동-현탁액은 이미 가라앉아 투명한 추진제 층을 생성하였지만, GP 입자 단독물을 포함하는 대조군에서는 대부분의 결정들이 추진제 층에 여전히 현탁되어 있다.

[0156] 실시예 6

[0157] 체적 중앙 광학 직경 (d_{50}) 이 $1.4 \mu\text{m}$ 이고 90% 의 누적 분포 (d_{90}) 가 $3.0 \mu\text{m}$ 미만의 체적 광학 직경을 갖도록 제트 밀을 이용해 글리코피롤레이트 (GP) 를 미분화하였다. 현탁 입자들을 실시예 1 에서와 유사하게 제조하였다. MDI 캐니스터를 FEP 코팅 캐니스터 (Presspart, Blackburn, UK) 를 이용해 제조하여, $50 \mu\text{l}$ EPDM 밸브 (Bespak, King's Lynn, UK) 로부터의 GP 전달 투여량이 작동 당 대략 $4.5 \mu\text{g}$ 및 작동 당 $36 \mu\text{g}$ 인 것에 해당하는, 계량 투여량이 작동 당 $5.5 \mu\text{g}$ 의 GP 및 작동 당 $44 \mu\text{g}$ 의 GP 인 제품을 제조하였다. 상기 제형물은 6 mg/ml 의 현탁 입자들을 포함하였다. 우선 현탁 입자 양 중 절반을 첨가하고, 다음으로 미세결정질 GP 를 충전하고, 마지막으로 현탁 입자들 중 나머지 절반을 맨 위에 첨가함으로써 약물 첨가 용기 (DAV) 를 이용해 MDI 제조를 달성하였다. <10% RH 의 습도 조절 환경에서 물질들을 용기에 첨가하였다. 이 후, DAV 를 4 L 현탁 용기에 연결하고, HFA 134a 추진제를 이용해 플라싱한 후 혼합하였다. 용기 내부 온도를 전체 배치 생산 전반에 걸쳐 $21\text{-}23 \text{ }^\circ\text{C}$ 로 유지하였다. 30 분 동안 배치를 재순환한 후 밸브를 통해 캐니스터를 현탁액 혼합물로 충전하였다. 이 후, 전체 캐니스터 시험을 위해 샘플 캐니스터를 무작위로 선택하여 올바른 제형화 양을 확보하였다. 이 후, 새로 제조한 공동-현탁액 MDI 배치를 초기 생성물 성능 분석 전에 1 주 간 격리시켜 두었다. 또한, 각 로트로부터의 캐니스터에 대해 온도 순환 안정성 시험을 실시하였다. 상기 캐니스터를 총 84 회 (3 주) 및 168 회 (6 주) 순환 기간 동안 6 시간 마다 $-5 \text{ }^\circ\text{C}$ 와 $40 \text{ }^\circ\text{C}$ 로 이 온도 사이를 교대하여 적용하였다.

[0158] 캔 수명에 걸친 전달 투여량 균일성 및 차세대 충격기 (NGI) 에 의한 공기역학적 입자 크기 분포에 대해 USP <601> 에 따라 각 로트를 시험하였다. NGI 에 의해 측정된 초기 및 온도 순환시킨 공기역학적 입자 크기 분포를 도 5 및 6 에 나타낸다. 또한, 밸브 스템 및 작동기 (작동기로서 나타냄) 로부터, 및 흡입 포트 (스포트) 와 그 마우스피스 어댑터로부터 회수된 약물의 양도 나타낸다. 회수된 양을 공칭 투여량의 백분율로서 표시한다. 168 회 순환 후, % FPF (이전-작동기 (ex-actuator)) 는 초기와 현저히 상이하지 않다. 미세 입자 분획의 안정성을 표 6 에 요약하여 제시한다. 미세 입자 분획은 168 회 순환에 걸쳐 변화없이 유지되어, GP 투여량 범위에 걸친 본원에 개시된 GP 공동-현탁액의 안정성을 시사하였다.

표 6

[0159] HFA 134a 를 포함하는 MDI 에서 2 가지 투여량에서의 현탁 입자들과 공동-현탁된 결정질 GP 의 미세 입자 분획의 온도 순환 안정성

시간	작동 당 $4.5 \mu\text{g}$ (% FPF 이전-작동기)	작동 당 $36 \mu\text{g}$ (% FPF 이전-작동기)
초기	60.9	57.4
3 주 (84 회)	61.9	58.0
6 주 (168 회)	60.6	59.0

[0160] MDI 캐니스터의 수명에 걸친 전달 투여량을 도 7 및 8 에 나타낸다. 캔의 초기에서 중간까지의 전달 투여량의 변화는 없는 것으로 관찰되며 캐니스터의 중간에서 종료시까지는 약 10% 가 증가한다. 중간에서 종료시까지의 변화는 캔이 비워짐에 따라 추진제의 증발 손실에 따른 것으로 예상된다. 도 7 및 8 은 작동 당 $4.5 \mu\text{g}$ 으로 낮은 투여량에 대해서 MDI 에 대한 바람직한 전달 투여량 균일성을 나타낸다.

[0161] 실시예 7

[0162] 6 mg/ml 현탁 입자 농도를 포함하고 또한 실시예 6 에 따라 밸브 체적을 $50 \mu\text{l}$ 로 하여 작동 당 $36 \mu\text{g}$ 의 계량 투여량을 제공하도록 MDI 캐니스터를 제조하였다. 미분화된 GP 는 각각 $1.6 \mu\text{m}$ 및 $4.1 \mu\text{m}$ 의 d_{50} 및 d_{90} 을 가졌고, 현탁 입자들은 실시예 1 에 기재된 방법과 유사하게 제조하였다. 캐니스터를 $25 \text{ }^\circ\text{C}$ 및 60% RH 에서 보호 포장 없이 저장하고 12 개월 동안 저장하였다. 각 로트를 캔 수명에 걸친 전달 투여량 균일성 및 공기역학적 입자 크기 분포에 대해 USP <601> 에 따라 차세대 충격기 (NGI) 에 의해 시험하였다. 공기역학적 입자 크기 분포를 차세대 충격기에 의해 2 주, 1, 2, 3, 6 또는 12 개월제에 측정하였다. 미세 입자 분획은 GP 이전-작동기의 백분율로서 초기 샘플링시 50.2% 이었다. 알루미늄 호일 겹포장 없이 $25 \text{ }^\circ\text{C}$ 및 60% RH 에

서의 12 개월의 저장 전반에 걸쳐 미세 입자 분획의 현저한 변화는 인정되지 않았으며, 12 개월 후 FPF 는 47.7% 이었다. 도 9 는 각각의 안정성 샘플에 대한 전체 공기역학적 크기 분포도를 제시하고 있으며, 이는 에어로졸 전달에 대한 바람직한 일관성을 나타낸다. 미세 입자 분획을 요약한 것을 표 7 에 나타낸다.

표 7

[0163]

25 °C 및 60% RH 에서 보호 포장 없이 저장한 HFA 134a 를 포함하는 MDI 중의 현탁 입자들과 공동 현탁된 결정질 GP 의 미세 입자 분획의 안정성	
시점	% FPF (이전-작동기)
초기	50.2
2 주	46.1
1 개월	42.0
2 개월	46.0
3 개월	48.9
6 개월	47.7
12 개월	47.7

[0164]

실시예 8

[0165]

작동 당 36 µg 을 포함하는 글리코피롤레이트 MDI 캐니스터를 실시예 6 에 기재된 바와 같이 제조하여, 건조제를 포함하는 열 밀봉된 알루미늄 호일 겔포장지에 포장하여 6 주간 순환시켰다 (-5 °C 에서 6 시간 및 40 °C 에서 6 시간). 사용시 글리코피롤레이트의 전달 투여량 균일성을 0, 2, 4 및 6 주 시점에서 시험하였다. 시간 당 각 로트의 평균 글리코피롤레이트 전달량은 평균의 ±15% 이내이며, 도 10 에 제시한 바와 같이 하나의 예외가 있었다. NGI 에 의해 측정된 공기역학적 입자 크기 분포는 도 11 에 도시된 바와 같이 168 회 온도 순환 후에 변화되지 않은 채 유지되었다.

[0166]

실시예 9

[0167]

작동 당 24 µg 을 포함하는 글리코피롤레이트 MDI 캐니스터를 실시예 6 에 기재된 바와 같이 제조하여 주위 습도 하에 50 °C 에서 6 주간 저장하였다. 다른 로트를 40 °C 및 75% 상대 습도에서 8 주간 저장하였다. 또다른 로트를 40 °C 및 75% 상대 습도에서 12 주간 저장하였다. 초기 미세 입자 분획 (FPF) 은 59.3% 이었다. 50 °C 에서 6 주간 저장한 캐니스터의 FPF, 58.4% 는 초기와 비교해 변화되지 않았다. 40 °C 에서 저장한 로트의 초기 FPF 는 8 및 12 주 후에 변화되지 않은 채 유지되었으며, 각각 FPF 는 56.8 및 57.6% 이었다. NGI 에 의해 측정된 공기역학적 입자 크기 분포를 도 12 에 나타낸다. 50 °C 에서 6 주 후의 MMAD 는 3.94 µm 이고, 40 °C 에서 12 주까지는 3.84 µm 로 초기 3.54 µm 에 비해 비교적 변화되지 않은 채 유지되었다. 또한, 밸브 스템 및 작동기로부터, 및 흡입 포트 (스포트) 와 그 마우스피스 어댑터로부터 회수된 글리코피롤레이트의 양 및 FPF 도 도 12 에 도시된 바와 같이 승온 하에 3 개월에 걸쳐 비교적 변화되지 않은 채 유지되었다.

[0168]

실시예 10

[0169]

본원에 기재된 바와 같이 포르모테롤 푸마레이트의 약학 조성물을 포함하는 정량 흡인기를 제조하였다. 포르모테롤 푸마레이트, (±)-2-히드록시-5-[(1RS)-1-히드록시-2-[[[(1RS)-2-(4-메톡시페닐)-1-메틸에틸]-아미노]에틸]포름아닐리드 푸마레이트 (또한 (±)-2'-히드록시-5'-[(1RS)-1-히드록시-2-[[[(1RS)-p-메톡시-α-메틸페닐]-아민]에틸]포름아닐리드 푸마레이트, 디히드레이트로도 알려짐) 를 미분화하여 활성제 입자들을 형성하였다. 미분화된 포르모테롤 푸마레이트 (FF) 의 입자 크기 분포를 레이저 회절에 의해 측정하였다. 미분화된 입자들 중 50 체적% 는 1.6 µm 보다 작은 광학 직경을 나타내었고, 90 체적% 는 3.9 µm 보다 작은 광학 직경을 나타내었다.

[0170]

현탁 입자들을 다음과 같이 제조하였다: 인지질로 안정화시킨 503 ml 의 PFOB (퍼플루오록틸 브로마이드) 의 수중-플루오로카본 에멀전을 제조하였다. 20.6 g 의 인지질, DSPC (1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린), 및 1.9 g 의 염화칼슘을 403 ml 의 고온 수 (75 °C) 에서 고전단 혼합기를 이용해 균질화하였다. 100 ml 의 PFOB 를 균질화하는 도중 천천히 첨가하였다. 생성된 조질의 에멀전을 이후 5 회 170 MPa 이하의 압력에서 고압 균질화기 (Model C3, Avestin, Ottawa, CA) 를 이용해 추가로 균질화하였다.

[0171]

상기 에멀전을 이하의 분무 건조 조건을 이용해 질소 중에서 분무 건조하였다: 입구 온도 95 °C, 출구 온도 71

℃, 예열전 공급 속도 2.4 ml/분, 총 기체 유량 498 L/분. 현탁 입자들의 입자 크기 분포를 레이저 회절에 의해 측정하였다. 현탁 입자들 중 50 체적% 는 3 μm 보다 작았으며, 분포의 기하 표준 편차는 1.9 이었다.

[0172] 표적 질량의 미분화된 활성제 입자 및 현탁 입자를 칭량하여 15 ml 용적의 코팅된 유리 바이알에 넣어 정량 흡인기를 제조하였다. 작동기 침착을 20% 로 가정시 표적 질량 및 표적화된 전달 투여량을 3 개의 상이한 구성에 대하여 표 8 에 제시한다. 각 구성에 대해, 추가의 유리병을 어떠한 현탁 입자 없이 각각의 양의 FF 활성제 입자로 충전하였다. 상기 캐니스터를 63 μl 밸브 (Valois, Les Vaudereuil, France) 를 이용해 압접 밀봉하고, 밸브 스템을 통한 과압에 의해 11 g (25 °C 에서 9.1 ml) 의 HFA 134a (1,1,1,2-테트라플루오로에탄) (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK) 으로 충전했다. 추진제를 주입 후, 캐니스터를 15 초간 초음파 처리하고 30 분간 손목 운동 셰이커로 진탕하였다.

표 8

[0173]

실시에 10 의 포르모테를 푸마레이트 공동-현탁액의 표적 투여량

구성 #	FF 활성제 입자 μg/can	현탁 입자 mg/can	표적 전달 투여량 μg	활성 입자에 대한 현탁 입자 비
6A	300	50	1.7	167
6B	860		4.6	58
6C	3010		16.5	16.6

[0174] 공동-현탁된 구성 (6A, 6B, 6C) 의 육안 관찰에 의하면 활성제 입자를 형성하는 결정질 FF 의 침전이 보이지 않았다. 현탁액이 천천히 응집하여 균질한 단일 크림 층을 형성하였다. 시험한 모든 농도에 대해, 미분화된 활성제 입자 단독물은 빠르게 침전되었다. 공동-현탁액 및 전형적인 비교 현탁액 (별표 표시함) 의 사진을 도 13 에 제시한다. 바이알을 진탕 없이 24 시간 동안 가라앉게 두었다. 어떠한 공동-현탁액 바이알에서도 FF 결정이 바닥에 보이지 않았다.

[0175] 상기 결과는 FF 결정이 현탁 입자와 회합되었음을 보여주었다. 각각의 3 개의 상이한 제형물 구성에서 FF 입자가 현탁 입자로부터 분리되지 않았고 활성제 입자의 침강이 성공적으로 저해되었으므로, FF 입자와 현탁 입자 간의 회합은 부력을 극복할 정도로 충분히 강하였다.

[0176] 실시예 11

[0177] 포르모테를 푸마레이트 MDI 조성물을 본 발명에 따라 제조하였다. 미분화된 포르모테를 푸마레이트는 시판되는 것이었으며, 실시예 1 에 기재된 바와 같이 측정된 그의 입자 크기 분포는 d₁₀, d₅₀, d₉₀ 이 각각 0.6, 1.9 및 4.4 μm 이고 폭 (span) 은 2.0 인 것을 특징으로 하였다. 사용된 현탁 입자들을 실시예 1 에 기재된 것과 유사하게 제조하였다. MDI 제조는, 약물 첨가 용기 (DAV) 를 이용해, 우선 현탁 입자 양 중 절반을 첨가하고, 다음으로 미세결정질 FF 를 충전하고, 마지막으로 현탁 입자 중 나머지 절반을 맨 위에 첨가함으로써 달성하였다. 물질들은 <10% RH 의 습도 조절 환경에서 DAV 에 첨가하였다. 이후, DAV 를 4 L 현탁 용기에 연결하였다. 공지방의 HFA-134a 추진제 (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK) 를 DAV 에 첨가함으로써 슬러리를 형성한 후, 이를 현탁 용기로부터 제거하여 완만하게 돌렸다. 이후, 슬러리를 현탁액 혼합 용기로 되돌려 보내고 추가의 HFA-134a 로 희석하여 임펠러로 완만히 교반하면서 표적 농도의 최종 현탁액을 형성하였다. 용기 내부 온도를 전체 배치 생산 전반에 걸쳐 21-23 °C 로 유지하였다. 30 분 동안 배치를 재순환한 후, 14 ml 의 불화 에틸렌 중합체 (FEP) 코팅된 알루미늄 캐니스터 (Presspart, Blackburn, UK) 를 50 μL EPDM 밸브 (Bespak, King's Lynn, UK) 를 통해 현탁액 혼합물로 충전하였다. 이후, 전체 캐니스터 시험을 위해 샘플 캐니스터를 무작위로 선택하여 올바른 제형화 양을 확보하였다.

[0178] 이후, 새로 제조한 공동-현탁액 MDI 배치를 초기 성능 분석 전에 1 주간 격리시켜 두었다. USP <601> (United States Pharmacopeia monograph 601) 에 따라 에어로졸 성능을 평가하였다. 30 L/분의 유량으로 작동되는 차세대 충격기 (NGI) 를 이용해 입자 크기 분포를 측정하였다. 샘플 캐니스터를 2 개의 소모 작동 및 2 개의 추가의 소모 프라이밍 작동으로 작동기에 배치하였다. 5 개의 작동을 USP 스포트가 부착되어 있는 NGI 에 수집하였다. 밸브, 작동기, 스포트, NGI 컵, 단, 및 필터를, 체적측정 분배식 용매를 이용해 행구었다. 샘플 용액을 약물 특이적 크로마토그래피법을 이용해 분석하였다. 제 3 단에서 필터까지의 합을 이용해 미세 입자 분획을 한정하였다. USP <601> 에 기재된 투여량 균일성 샘플링 장치를 이용해 사용시 전달 투여량 균일성 시험을 수행하였다. 사용 개시시, 중간 및 종료시에서 2 개의 작동을 수집하여 분석하

였다.

[0179] 도 14 는 작동 당 표적화된 투여량이 4.8 μg 인 FF 의 공동-현탁액에 대한 전달 투여량 균일성을 나타낸다. 작동 개시시, 중간 및 종료시에 대한 작동 당 개개의 전달 투여량은, 도 14 에 나타내는 바와 같이, 평균 전달 투여량의 $\pm 25\%$ 이내였다.

[0180] 실시예 12

[0181] 포르모테롤 푸마레이트 MDI 조성물을 본 발명에 따라 제조하였다. 미분화된 포르모테롤 푸마레이트는 시판 되는 것이었으며, 실시예 1 에 기재된 바와 같이 측정된 그의 입자 크기 분포는 d_{10} , d_{50} , d_{90} 이 각각 0.6, 1.9 및 4.4 μm 이고 폭은 2.0 인 것을 특징으로 하였다. 사용된 현탁 입자를 실시예 1 에 기재된 것과 유사하게 제조하였다. MDI 제조를 실시예 11 에 기재된 바와 같이 달성하였다.

[0182] 에어로졸 성능을 USP <601> 에 따라 평가하였다. 30 L/분의 유량으로 작동되는 차세대 충격기 (NGI) 를 이용해 입자 크기 분포를 측정하였다. 샘플 캐니스터를 2 개의 소모 작동 및 2 개의 추가의 소모 프라임 작동으로 작동기에 배치하였다. 5 개의 작동을 USP 스톱트가 부착되어 있는 NGI 에 수집하였다. 밸브, 작동기, 스톱트, NGI 컵, 단, 및 필터를, 체적측정 분배식 용매를 이용해 행구었다. 샘플 용액을 약물 특이적 크로마토그래피법을 이용해 분석하였다. 제 3 단에서 필터까지의 합을 이용해 미세 입자 분획을 한정하였다. FF 공동-현탁액 제형물의 공기역학적 입자 크기 분포를 제조 후 및 25 $^{\circ}\text{C}$ 및 75% RH (미보호된 캐니스터) 및 40 $^{\circ}\text{C}$ 및 75% RH (알루미늄 호일 파우치로 감싼 보호된 캐니스터) 에서 저장 3 개월 후 평가하였다. 도 15 에 도시된 공기역학적 입자 크기 분포는 기재된 조성물이 가속화 조건에서도 바람직한 안정성 특징을 나타냄을 입증하다.

[0183] 실시예 13

[0184] 실시예 11 에 따라 제조한 공동-현탁액 제형물에 포함된 포르모테롤 푸마레이트 (FF) 의 화학적 안정성을 평가 하였다. HFA 134a 를 포함하는 FF MDI 캐니스터를 알루미늄 호일 파우치로 겹포장하여 각각 25 $^{\circ}\text{C}$ 와 60% 상대 습도 및 40 $^{\circ}\text{C}$ 와 75% 상대 습도에서 13 개월 및 6 개월 동안 저장하였다. 마찬가지로, HFA 227ea 를 포함하는 FF MDI 캐니스터를 알루미늄 호일 파우치로 겹포장하여 각각 25 $^{\circ}\text{C}$ 와 60% 상대 습도 및 40 $^{\circ}\text{C}$ 와 75% 상대 습도에서 6 개월 동안 저장하였다. 불순물 F 의 양, FF 의 특징적 분해 산물, 및 총 불순물을 다음과 같이 역상 HPLC 검사로 측정하였다: 각각의 캐니스터를 냉각하고, 절개하고, 캔 내용물을 원심분리 튜브에 옮기고; 상기 내용물을 유기 용매에 용해한 후, 수성 용매를 첨가하여 용액으로부터 부형제 (DSPC) 를 석출시키고; 상기 용액을 원심분리하여 투명한 상청액을 생성하고; 각 샘플 용액을 C18 칼럼, 4.6 x 150 mm 및 3.0 μm 입자 크기를 이용해 분석하였다. 칼럼 온도를 30 $^{\circ}\text{C}$ 로 유지하였다. 주입량은 20 μl 이었으며, 유량은 1 ml /분으로 설정하고, 214 nm 에서의 UV 흡수를 측정함으로써 검출하였다. 구배는 pH 3.1 수성 인산염 완충액 및 아세트니트릴을 혼합하여 이용하였으며, 우선 27 분간 17% 아세트니트릴, 이후 30 초간 50% 아세트니트릴에 이어서 6.5 분간 75% 아세트니트릴, 및 8 분간 17% 아세트니트릴이었다. 포르모테롤 피크 면적의 면적 백분율로서 불순물을 보고하였다 (해당되는 경우, 상대적 응답 계수로 보정). 도 16 (또는 표 9 및 10) 에 제시된 바와 같이, 현탁 입자들과 함께 HFA 134a 중에 현탁시킨 결정질 FF 활성제 입자들을 이용해 제조한 공동-현탁액은 온도 25 $^{\circ}\text{C}$ 및 상대 습도 60% 에서 18 개월 동안 화학적으로 안정했던 반면, 분무 건조한 공동-현탁되지 않은 포르모테롤 제형물은 동일한 저장 조건 하에서 분해 속도가 더 빠름을 나타냈다. 마찬가지로, 결정질 FF 활성제 입자는 표 11 에 제시된 바와 같이 화학적으로 안정한 HFA 227a 중의 공동-현탁액을 형성하였다.

표 9

[0185]

알루미늄 호일 파우치로 겹포장한, 25 $^{\circ}\text{C}$ /60% RH 에서의 HFA 134a 를 포함하는 FF MDI 중의 분무 건조된 FF 현탁 입자의 화학적 안정성					
시간 (개월)	0	2	3	12	18
불순물 F (%)	ND	0.12%	0.04%	1.16%	2.77%
총 불순물 (%)	0.62%	1.42%	1.75%	2.33%	4.39%
ND = 미검출					

표 10

[0186]

알루미늄 호일 파우치로 겹포장한, 25℃/60% RH 에서의 HFA 134a 를 포함하는 FF MDI 중의 현탁 입자들과 공동-현탁된 결정질 FF 의 화학적 안정성							
시간 (개월)	0	1	2	3	6	10	13
불순물 F (%)	0.05%	0.08%	0.08%	0.14%	0.06%	0.22%	0.35%
총 불순물 (%)	0.44%	0.32%	0.32%	0.37%	0.18%	0.45%	0.64%
40 ℃/75% RH 에서, 알루미늄 호일 파우치로 겹포장							
시간 (개월)	0	1	2	3	6		
불순물 F (%)	0.05%	0.11%	0.31%	1.18%	1.74%		
총 불순물 (%)	0.44%	0.41%	0.75%	1.58%	2.54%		

표 11

[0187]

알루미늄 호일 파우치로 겹포장한, 25℃/60% RH 에서의 HFA 227a 를 포함하는 FF MDI 중의 현탁 입자들과 공동-현탁된 결정질 FF 의 화학적 안정성					
시간 (개월)	0	1	2	3	6
불순물 F (%)	0.04	0.06	0.07	0.13	0.05
총 불순물 (%)	0.4	0.3	0.3	0.4	0.1
40 ℃/75% RH 에서, 알루미늄 호일 파우치로 겹포장					
시간 (개월)	0	1	2	3	6
불순물 F (%)	0.04	0.08	0.18	0.80	1.14
총 불순물 (%)	0.40	0.39	0.53	1.13	1.56

[0188]

실시예 14

[0189]

본 실시예에서 사용한 미분화된 포르모테를 푸마레이트 디히드레이트 (FF) (Inke, S.A., Barcelona, Spain) 의 레이저 회절에 의한 입자 크기 분포는, 미분화된 입자 중 50 체적% 가 1.9 μm 보다 작은 광학 직경을 나타내고 90 체적% 가 4.1 μm 보다 작은 광학 직경을 나타내었다. 실시예 1 에 기재된 바와 같이 분무 건조하여 4 개의 배치의 현탁 입자를 제조하였다. 4 개의 배치 모두 수용액으로부터 분무 건조하였으며; 용액 농도 및 분무 건조 파라미터를 표 12 에 제시한다.

표 12

[0190]

실시예 14 에 사용된 현탁 입자 구성								
#	분말 조성	C _f (mg/ml)	분무 건조 파라미터				입자 크기 분포	
			공급속도 (ml/분)	T _{in} (℃)	T _{out} (℃)	총 기체 유량 (std L/min)	VMD (μm)	GSD
XA	100% 트레할로스	80	10	150	82	385	1.62	2.20
XB	100% HP-β-시클로텍스트린	80	10	100	68	885	1.61	2.21
XC	100% Ficoll PM 70	80	10	100	70	885	1.19	2.27
XD	100% 이눌린	80	10	100	70	885	1.23	2.20

[0191]

현탁 입자들의 입자 크기 분포를 레이저 회절에 의해 측정하였다. 체적 중앙 광학 직경 (VMD) 및 기하 표준 편차 (GSD) 를 표 12 에 제시한다.

[0192]

현탁 입자들의 전자 현미경 사진은 다양한 형태를 보였으며, 도 17 에서 도 20 에 걸쳐 제시하는 것으로, 도 17 은 트레할로스 현탁 입자들의 현미경 사진을 제공하고, 도 18 은 HP-β-시클로텍스트린 현탁 입자들의 현미경 사진을 제공하고, 도 19 는 Ficoll MP 70 현탁 입자들의 현미경 사진을 제공하고, 도 20 은 이눌린 현탁 입자들

의 현미경 사진을 제공하고 있다. 트레할로스 입자는 표면이 매끄러운 구상으로 보인다. HP-β-시클로텍스트린 입자는 표면에 광범위한 주름을 보여, 중공 (hollow) 의 코어를 갖는 일부 휘어진 외부부를 시사하고 있다. Ficoll MP 70 및 이눌린 입자는 일부 주름이 잡혀 있지만 대체로 타원형이다.

[0193] 0.9 mg 의 미분화 FF 활성제 입자 및 60 mg 의 현탁 입자를 칭량하여 15 ml 용적의 코팅된 유리 바이알에 넣어 정량 흡인기를 제조하였다. FF 를 표 12 의 각 유형의 4 개의 현탁 입자와 조합하였다. 상기 캐니스터를 50 μl 밸브 (Valois DF31/50 RCU, Les Vaudereuil, France) 를 이용해 압접 밀봉하고, 밸브 스템을 통한 과압에 의해 10 ml 의 HFA 추진제 134a (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK) 로 충전했다. 추진제를 주입 후, 캐니스터를 30 초간 초음파 처리하고 30 분간 손목 운동 셰이커로 진탕하였다. 현탁 입자만 그리고 활성제 입자만 포함하는 추가의 흡인기들을 각 구성에 대한 대조군으로서 충전하였다.

[0194] 결정질 FF 는 실온에서 추진제 134a 보다 큰 밀도를 가지며, 본 실시예에서 현탁 입자의 4 중도 모두 그러하다. 결과적으로, FF 와 현탁 입자들은 모두 실온에서 흡인기의 바닥으로 가라앉았다. 공동-현탁액을 나타내는 활성제-현탁화제 입자 상호작용에 관한 이들 흡인기의 시험을 위해, 흡인기를 ≤-10 °C 의 에탄올 욕에 침지하여 (추진제 밀도를 증가시킴) 최소 30 분간 평형화시켰다. 이 온도에서, FF 활성제 입자는 추진제보다 밀도가 낮아 결과적으로 추진제 체적의 상부에 크립화되는 반면, 4 중의 모든 현탁 입자는 추진제 체적의 바닥에 가라앉은 채 남아있다.

[0195] 시험한 구성 및 관찰 결과를 표 13 에 제시한다. FF 활성제 입자 단독물은 추진제 체적 상부에 크립층을 형성하였고, 트레할로스, HP-β-시클로텍스트린, 이눌린, 및 Ficoll PM70 입자 단독물은 유리 바이알의 바닥에 모두 가라앉았다. 트레할로스 현탁 입자와 조합된 FF 활성제 입자는 단일의 침전 층을 형성하였으며, 입자들은 크립형성되지 않거나 또는 추진제 중에 부유하고 있어, FF 입자들이 트레할로스 현탁 입자들과 상호작용하여 공동-현탁액이 형성됨을 시사한다. HP-β-시클로텍스트린 현탁 입자들과 조합된 FF 입자들의 경우, 현탁 입자만 있는 대조 바이알에서 관찰되는 것과 유사하게 추진제 중에 일부 혼탁이 존재하였다. 또한, FF 입자이었을 수 있는 일부 부유 덩어리들이 관찰되었지만, 이러한 덩어리들은 대조 바이알에 비해 고체 물질이 소량으로 차지하고 있어, 전부는 아니지만 일부 FF 입자가 현탁화제 입자들과 상호작용하였음을 시사하였다. 이눌린 현탁 입자들과 조합된 FF 입자들은 단일의 침전 층을 형성하여, 공동-현탁액이 형성되었음을 시사하였다. 이 구성에서 일부 혼탁이 존재하였지만, 이눌린만 있는 대조 바이알에서 유사한 혼탁이 관찰되었다. Ficoll PM70 현탁 입자들과 조합된 FF 활성제 입자들은 바이알의 바닥에 침전 층을 형성하여, 공동-현탁액이 형성되었음을 시사하였다. 이 구성에서 일부 혼탁 및 부유 덩어리가 관찰되었지만, Ficoll 만 포함하는 대조 바이알에서 유사한 혼탁 및 부유물의 출현빈도가 관찰되었다.

표 13

[0196]

시험한 구성 및 관찰 결과 요약				
용기 ID	10 ml p134a 중의 함량	활성 입자에 대한 현탁 입자 비	관찰 특징 ≤-10 °C	공동-현탁액
O-FF	0.9 mg FF	해당없음	상부에 크립형성됨	해당없음
T	60 mg 트레할로스	해당없음	바닥에 가라앉음	해당없음
T-FF	60 mg 트레할로스, 0.9 mg FF	67	침전층; 크립형성된 입자 없음	예
C	60 mg HP-β-시클로텍스트린	해당없음	바닥에 가라앉음; 일부 혼탁	해당없음
C-FF	60 mg HP-β-시클로텍스트린, 0.9 mg FF	67	바닥의 침전 층 중 대부분 고체; 일부 혼탁; 일부 부유 덩어리 존재	일부
I	60 mg 이눌린	해당없음	바닥에 가라앉음; 일부 혼탁	해당없음
I-FF	60 mg 이눌린, 0.9 mg FF	67	침전층; 크립형성된 입자 없음; 일부 혼탁	예
F	60 mg Ficoll PM70	해당없음	바닥에 가라앉음, 일부 부유 덩어리 존재	해당없음
F-FF	60 mg Ficoll PM70, 0.9 mg FF	67	침전층; 극소 부유 덩어리 존재	예

[0197] 실시예 15

[0198] 글리코피롤레이트 (GP) 및 포르모테롤 푸마레이트 (FF) 활성제 입자를 포함하는 공동-현탁 조성물을 제조하고,

공동-현탁액 조성물을 혼입한 MDI 를 제조하였다. 생성된 공동-현탁액 조성물은 GP 활성제 입자들, FF 활성제 입자들 또는 GP 와 FF 활성제 입자들 둘 모두의 조합을 포함하였다. 상기 GP 와 FF 물질은 표 14 에 제시된 바와 같은 입자 크기 분포를 갖는 미분화된 결정질 물질로서 공급되었다.

[0199] 93.44% DSPC (1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린) 및 6.56% 무수 염화칼슘 (2:1 DSPC:CaCl₂ 물/물 비에 해당) 의 조성을 갖는 80 mg/ml 의 공급 원료 농도로 분무 건조된 에멀전을 통해 현탁 입자들을 제조하였다. 에멀전 제조 과정에서, DSPC 및 CaCl₂ 를 상기 공정 중에 PFOB 를 천천히 첨가하면서 가열된 물 (80 ± 3 °C) 을 포함하는 용기에서 8000-10000 rpm 의 고전단 혼합기로 분산시켰다. 이후, 에멀전을 고압 균질화기 (10000-25000 psi) 로 6 회 처리하였다. 이후, 아토마이저 기체 유량 설정치가 18 SCFM 인 0.42" 아토마이저 노즐이 장착된 분무 건조기로 에멀전을 분무 건조하였다. 건조 기체 유량을 72 SCFM, 입구 온도를 135 °C, 출구 온도를 70 °C, 에멀전 유량을 58 ml/분으로 설정하였다.

[0200] 우선 적절량의 미분화된 GP 및 FF 활성제 입자들 및 현탁 입자들을 습도 조절 챔버 (RH < 5%) 내에서 약물 첨가 용기 (DAV) 내로 분배시켜 공동-현탁액을 제조하였다. 본 실시예에서, 현탁 입자들을 각각 첫 번째와 두 번째 첨가 후 GP 및 FF 의 첨가를 끼워넣어 3 등분하여 첨가하였다. DAV 를 이후 질소 분위기 하에 밀봉하여 12 kg 의 HFA-134a (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK) 를 포함하는 현탁 용기에 연결한다. 이후, DAV 에 0.5-1 kg 의 HFA-134a 를 첨가함으로써 슬러리를 형성한 다음, 이를 현탁 용기로부터 제거하여 완만하게 돌린다. 이후, 슬러리를 현탁액 혼합 용기로 되돌려 보내고 추가의 HFA-134a 로 희석하여 임펠러로 완만히 교반하면서 표적 농도의 최종 현탁액을 형성한다. 이후, 현탁액을 충전 개시 전에 펌프를 통해 최소 시간 동안 충전 시스템으로 재순환시킨다. 혼합 및 재순환을 충전 공정 전반에 걸쳐 지속한다. 50 µL 밸브 (Bespak, King's Lynn, UK) 를 14 ml 의 불화 에틸렌 중합체 (FEP) 코팅된 알루미늄 캐니스터 (Presspart, Blackburn, UK) 상에 둔 후, 진공 압접 공정에 의해서나, 또는 HFA-134a 퍼징 공정 후 밸브 압접함으로써 공기를 퍼징한다. 압접시킨 캐니스터를 이후 계량 실린더로 조절된 적절량의 현탁액으로 밸브를 통해 충전하였다.

표 14

[0201]

글리코피롤레이트 및 포르모테롤 푸마레이트 입자 크기 분포				
명칭	d ₁₀ (µm)	d ₅₀ (µm)	d ₉₀ (µm)	폭
FF API	0.6	1.9	4.1	1.8
GP API	0.5	1.3	3.0	1.9

[0202] 2 개의 상이한 투여량의 GP 및 FF 를 포함하도록 본 실시예에 기재된 이중 공동-현탁액을 포함하는 MDI 를 제조하였다. 구체적으로, 첫 번째 이중 공동-현탁액 조성물을 작동 당 18 µg 의 GP 및 작동 당 4.8 µg 의 FF 를 제공하도록 제조하고 ("저투여량"), 두 번째 이중 공동-현탁액 조성물을 작동 당 36 µg 의 GP 및 작동 당 4.8 µg 의 FF 를 제공하도록 제조하였다 ("고투여량"). 이중 공동-현탁액 조성물 이외에, 단일 종의 활성제 입자를 포함하는 공동-현탁액을 제조하였다. 이들 조성물은 GP 활성제 입자들 또는 FF 활성제 입자들 중 하나를 포함하였으며, "단일 (mono)" 또는 "단일요법" 공동-현탁액으로서 지칭되었다. 오직 1 종의 활성제 입자 (GP 또는 FF 중 하나) 를 포함한 것 외에는, 이중 공동-현탁액에 관해 기재한 바와 같이 단일요법 공동-현탁액 조성물을 제조하였다. 단일요법 공동-현탁액을 제형화하고, 단일요법 MDI 를 이하의 표적화된 전달 투여량을 제공하도록 제조하였다: 작동 당 18 µg 의 GP, 및 작동 당 0.5, 1.0, 3.6 또는 4.8 µg 의 FF. 작동 당 0.5 µg 의 FF 및 1 µg 의 FF 을 제공하는 조성물 및 MDI 를 "극저" 투여량으로 지칭하며, 이를 4L 규모로 유사하게 제조하였다.

[0203] 본 실시예에 따라 제조한 공동-현탁액 조성물을 포함하는 MDI 로 달성되는 약물 특이적 공기역학적 크기 분포를 실시예 1 에 기재된 바와 같이 측정하였다. 저 및 고투여량 이중 공동-현탁액으로부터 수득한 GP 의 공기역학적 크기 분포의 비례성 그리고 이중 및 단일요법 공동-현탁액 간의 동등성이 도 21 에 입증되어 있다. 유사하게, 극저, 저 및 고투여량 조성물을 포함한, 이중 및 단일요법 공동-현탁액으로부터 수득한 FF 의 공기역학적 크기 분포의 비례성이 도 21 에 입증되어 있다.

[0204] 극저투여량 FF 단일요법 MDI 의 전달 투여량 균일성을 또한 실시예 1 에 기재된 바와 같이 측정하였다. 작동 당 0.5 µg 및 작동 당 1.0 µg 을 포함하는 FF MDI 에 대한 DDU 를 도 23 에 제시한다. 목적하는 투여량의 전달 균일성이 극저투여량에서도 달성되고 있다.

- [0205] 실시예 16
- [0206] 미분화된 살메테롤 지나포에이트 (4-히드록시- α 1-[[[6-(4-페닐부톡시)헥실]아미노]메틸]-1,3-벤젠디메탄올, 1-히드록시-2-나프탈렌카르복실레이트) 를 제조업체 (Inke SA, Germany) 로부터 수취하여 활성제 입자로서 사용하였다. 살메테롤 지나포에이트 (SX) 의 입자 크기 분포를 레이저 회절에 의해 측정하였다. 미분화된 입자들 중 50 체적% 는 2 μ m 보다 작은 광학 직경을 나타내었고, 90 체적% 는 3.9 μ m 보다 작은 광학 직경을 나타내었다.
- [0207] 현탁 입자들을 다음과 같이 제조하였다: 인지질로 안정화시킨 150 ml 의 PFOB (퍼플루오록틸 브로마이드) 의 수중-플루오로카본 에멀전을 제조하였다. 12.3 g 의 인지질, DSPC (1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린), 및 1.2 g 의 염화칼슘을 100 ml 의 고온 수 (70 °C) 에서 고전단 혼합기를 이용해 균질화하였다. 65 ml 의 PFOB 를 균질화하는 도중 천천히 첨가하였다. 생성된 조질의 에멀전을 이후 3 회 공정 동안 140 MPa 이하의 압력에서 고압 균질화기 (Model C3, Avestin, Ottawa, CA) 를 이용해 추가로 균질화하였다.
- [0208] 상기 에멀전을 이하의 분무 건조 조건을 이용해 질소 중에서 분무 건조하였다: 입구 온도 90 °C, 출구 온도 69 °C, 에멀전 공급 속도 2.4 ml/분, 총 기체 유량 498 L/분. 현탁 입자의 입자 크기 분포, VMD 를 레이저 회절에 의해 측정하였다. 현탁 입자들 중 50 체적% 는 2.7 μ m 보다 작았으며, 분포의 기하 표준 편차는 2.0 이었다. 또한, 현탁 입자의 공기역학적 입자 크기 분포를 비행시간 입도 분석기를 이용해 구하였다. 현탁 입자들 중 50 체적% 는 1.6 μ m 보다 작은 공기역학적 입자 직경을 가졌다. 공기역학적 입자 직경과 광학 직경 간의 큰 차이는 현탁 입자가 < 0.5 kg/L 의 낮은 입자 밀도를 가졌다는 것을 시사한다.
- [0209] 2 mg 의 SX 활성제 입자들 및 60 mg 의 현탁 입자들을 칭량하여 19 ml 용적의 불화 에틸렌 중합체 (FEP) 코팅된 알루미늄 캐니스터 (Presspart, Blackburn, UK) 에 넣어 정량 흡인기를 제조하였다. 활성 입자에 대한 현탁 입자 비는 30 이었다. 작동기 침착율 20% 로 가정시 표적화된 전달 투여량은 10 μ g 이었다. 캐니스터를 63 μ l 밸브 (# BK 357, Bepak, King's Lynn, UK) 를 이용해 압접 밀봉하고, 밸브 스템을 통한 과압에 의해 10 ml 의 HFA 134a (1,1,1,2-테트라플루오로에탄) 으로 충전했다. 추진제를 주입 후, 캐니스터를 15 초간 초음파 처리하고 30 분간 손목 운동 셰이커로 진탕하였다. 캐니스터를 0.3 mm 오리피스 (# BK 636, Bepak, King's Lynn, UK) 가 있는 폴리프로필렌 작동기에 장착하였다. 미분화된 SX 으로부터 충전된 비교용을 포함하는 15 ml 유리 바이알을 이용해 현탁 품질의 육안 관찰을 위한 추가의 흡인기를 제조하였다. 에어로졸 성능을 실시예 1 에 기재된 바와 같이 평가하였다. MMAD 는 3.7 μ m 이었으며, 미세 입자 분획은 48% 였다. 활성제 입자를 형성하는 SX 결정 및 추진제가 15 °C - 20 °C 에서 거의 밀도가 대등하기 때문에, 수욕에서 30 °C - 35 °C 까지 가열한 유리 바이알 상에서 육안 관찰을 실시하였다. 이들 조건 하에, 단독으로 제형화한 SX 활성제 입자는 빠르게 침전되었지만, 공동-현탁액 바이알의 바닥에 SX 결정을 보이지 않았다.
- [0210] 미분화된 살메테롤 지나포에이트 활성제 입자를 본원에 제공된 개시내용에 따라 제형화한 저밀도의 현탁 입자와 회합을 통해 공동-현탁시켰다. 결정의 침전이 저해되는 것으로 관찰되었으므로, 살메테롤 결정과 현탁 입자 간의 회합은 부력을 극복할 수 있을 만큼 충분히 강하였다.
- [0211] 실시예 17
- [0212] 미분화된 플루티카손 프로피오네이트 (S-(플루오로메틸)^a 6^a,9-디플루오로-11^b-17-디히드록시-16^a-메틸-3-옥소안드로스타-1,4-디엔-17^b-카르보티오에이트, 17-프로피오네이트) 는 제조업체 (Hovione FarmaCiencia SA, Loures Portugal) 로부터 미분화된 것으로 수취하여 활성제 입자로서 사용하였다. 플루티카손 프로피오네이트 (FP) 의 입자 크기 분포를 레이저 회절에 의해 측정하였다. 미분화된 입자들 중 50 체적% 는 2.6 μ m 보다 작은 광학 직경을 나타내었고, 90 체적% 는 6.6 μ m 보다 작은 광학 직경을 나타내었다.
- [0213] 현탁 입자들은 실시예 16 에서 사용된 것과 동일한 로트였으며, 현탁 입자의 제조업체 및 특징은 거기에 기재되어 있다.
- [0214] 실시예 16 에 기재된 바와 같이 정량 흡인기를 제조하였다. 추진제 유형, 충전 중량, 활성 입자에 대한 현탁 입자 비, 및 이전-작동기의 표적화된 투여량을 표 15 에 나열한다. 15 ml 유리 바이알을 이용해 현탁액 품질의 육안 관찰을 위한 추가의 흡인기를 제조하였다. 2 개의 비교용 유리 바이알을 HFA 134a 또는 HFA 227ea 중의 미분화된 FP 로만 충전하였다.

표 15

[0215]

#	HFA	FP 충전 투여량 (mg)	활성 입자에 대한 현탁 입자 비	이전-작동기의 표적 투여량 (μg)	FPF (%)	MMAD (μm)
9A	134a	8	7.5	40	34	4.1
9B	227ea				31	4.6
9C	134a	16	3.75	80	33	4.5
9D	227ea				36	4.5
9E	134a	30	2	150	30	4.9
9F	227ea				31	4.9

[0216]

실시에 1 에 기재된 바와 같이 에어로졸 성능을 평가하였다. 결과를 표 15 에 나타낸다. 이들 공동-현탁액은 비교적 조질의 입자 크기 분포를 가진 미분화된 FP 를 이용해 제조하였다. MMAD 는 상당히 크며 FP 농도가 증가함에 따라 상승하는 경향이 있지만, 여전히 호흡기 약물 전달에 사용가능한 범위에 있는 것이다. 추진제 유형들 간에는 현저한 차이가 관찰되지 않았다.

[0217]

HFA 134a, 9A, 9C, 및 9E 중의 공동-현탁된 구성의 육안 관찰은 활성제 입자들을 형성하는 약물 결정이 침전되지 않는 것으로 나타났다. 현탁액은 친천히 응집하여 균질한 단일의 크림 층을 형성하였다. 반면, HFA 134a 중의 미분화된 FP 는 침전되었다. HFA 227ea 중의 구성에 대한 시험은, FP 의 밀도가 실온에서 상기 추진제와 거의 대응하기 때문에 실시에 16 에 기재된 바와 같이 35-40 °C 에서 수행하였다. 승은 하에, 미분화된 FP 활성제 입자가 HFA 227ea 중에 침전되었지만, 구성 9B, 9D 및 9F 에서는 활성제 입자들의 침전이 보이지 않았다. 상기 결과로부터 플루티카손 프로피오네이트가, 본원에 제공된 개시내용에 따라 제형화할 경우, 시험한 두 추진제 중의 현탁 입자들과 공동-현탁액을 형성한다는 것을 알 수 있다.

[0218]

실시에 18

[0219]

공동-현탁액 구성의 살메테롤 지나포에이트 (SX) 활성제 입자들과 플루티카손 프로피오네이트 (FP) 활성제 입자들의 조합 생성물의 제형물을 설명한다. FP 와 SX 둘 모두 미분화된 결정질 입자로서 추진제 중에 존재한다. 분무 건조한 현탁 입자와 2 종의 미분화된 활성제 입자를 공동-현탁시킨다.

[0220]

사용한 플루티카손 프로피오네이트 및 살메테롤 지나포에이트는 각각 실시에 16 및 17 에 기재된 바와 같았다.

[0221]

현탁 입자들은 실시에 16 에서 사용된 것과 동일한 로트였으며, 현탁 입자의 제조업체 및 특징은 거기에 기재되어 있다.

[0222]

표적 질량의 미분화된 플루티카손 프로피오네이트와 살메테롤 지나포에이트 및 현탁 입자를 칭량하여 19 ml 용적의 불화 에틸렌 중합체 (FEP) 코팅된 알루미늄 캐니스터 (Presspart, Blackburn, UK) 에 넣어 정량 흡인기를 제조하였다. 상기 캐니스터를 63 μl 밸브 (# BK 357, Bepak, King's Lynn, UK) 를 이용해 압접 밀봉하고, 밸브 스템을 통한 과압에 의해 10 ml 의 HFA 134a (1,1,1,2-테트라플루오로에탄) (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK) 으로 충전했다. 추진제를 주입 후, 캐니스터를 15 초간 초음파 처리하고 30 분간 손목 운동 셰이커로 진탕하였다. 캐니스터를 0.3 mm 오리피스 (# BK 636, Bepak, King's Lynn, UK) 가 있는 폴리프로필렌 작동기에 장착하였다. 에어로졸 성능을 실시에 1 에서 앞서 기재된 바와 같이 USP 601 에 따라 제조하고 곧바로 평가하였다. 결과를 이하 표 16 에 보고한다.

표 16

[0223]

현탁 입자 농도	표적 전달 투여량 FP	표적 전달 투여량 SX	FP DDU	SX DDU	FP FPF	SX FPF	FP MMAD	SX MMAD
5.9 mg/ml	12 μg	25 μg	6.1%	6.1%	27%	49%	4.1μm	3.4μm
			RSD*	RSD*				

* 관찰된 경향 없음

- [0224] 플루티카손 프로피오네이트 활성제 입자들 및 살메테롤 지나포에이트 활성제 입자들의 MMAD 는 허용가능한 것이었으며, 각각 실시예 16 및 17 에 기재된 개별적인 단일요법 공동-현탁액의 에어로졸 성능과 유사하였다. 사용시 전달 투여량 균일성을 시험하였으며, 개별적인 전달 투여량은 모두 평균의 ±20% 내이며, 상대 표준 편차는 6.1% 이었다.
- [0225] 공동-현탁액의 육안 관찰을 실시예 16 에 기재된 바와 같은 유리 바이알에서 수행하였다. 활성제 입자들의 침전은 관찰되지 않았다. 현탁액은 천천히 응집하여 균질한 단일의 크림 층을 형성하였다.
- [0226] 실시예 19
- [0227] 공동-현탁액 구성의 살메테롤 지나포에이트 (SX) 활성제 입자들과 플루티카손 프로피오네이트 (FP) 현탁 입자들의 조합 생성물의 제형물을 설명한다. SX 는 미분화된 결정질 활성제 입자들로서 추진제 중에 존재한다. 이를 미분화된 FP 를 혼입하는 분무 건조된 현탁 입자들과 공동-현탁시킨다. 이를 달성하기 위해, FP 결정질을 사용된 원료 중에 현탁시켜 액체계 현탁 입자를 제조한다.
- [0228] 본 실시예에서 언급하고 있는 활성제 입자들 및 현탁 입자들을 형성하는데 사용한 플루티카손 프로피오네이트 및 살메테롤 지나포에이트는 각각 실시예 16 및 17 에 기재된 바와 같았다.
- [0229] 플루티카손 프로피오네이트 함유 현탁 입자들을 다음과 같이 제조하였다: 인지질로 안정화시킨 200 ml 의 PFOB 의 수중-플루오로카본 에멀전을 제조하였다. 3.3 g 의 인지질 (DSPC) 및 0.8 g 의 미분화된 플루티카손 프로피오네이트를 분산시키고, 0.3 g 의 염화칼슘 디히드레이트를 100 ml 의 미온 수 (70 °C) 에 고전단 혼합기를 이용해 용해하였다. 분산 도중, 44 ml 의 PFOB 를 천천히 첨가하였다. 이 후, 생성된 조질의 에멀전을 3 회 140 MPa 에서 고압 균질화기를 이용해 추가로 균질화하였다. 균질화는 현탁된 FP 결정의 입자 크기를 감소시켰다. 상기 에멀전을 하기 분무 건조 조건을 이용해 질소 중에서 분무 건조하였다: 입구 온도 95 °C; 출구 온도 72 °C; 에멀전 공급 속도 2.4 ml/분; 및 총 기체 유량 525 L/분.
- [0230] 표적 질량의 미분화된 살메테롤 지나포에이트 활성제 입자 및 플루티카손 프로피오네이트 함유 현탁 입자들을 칭량하여 19 ml 용적의 불화 에틸렌 중합체 (FEP) 코팅된 알루미늄 캐니스터 (Presspart, Blackburn, UK) 에 넣어 정량 흡인기를 제조하였다. 상기 캐니스터를 63 µl 밸브 (# BK 357, Bepak, King's Lynn, UK) 를 이용해 압접 밀봉하고, 밸브 스템을 통한 과압에 의해 10 ml 의 HFA 134a (1,1,1,2-테트라플루오로에탄) (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK) 으로 충전했다. 추진제를 주입 후, 캐니스터를 15 초간 초음파 처리하고 30 분간 손목 운동 셰이커로 진탕하였다. 캐니스터를 0.3 mm 오리피스 (# BK 636, Bepak, King's Lynn, UK) 가 있는 폴리프로필렌 작동기에 장착하였다. 에어로졸 성능을 실시예 1 에서 앞서 기재된 바와 같이 USP <601> 에 따라 제조하고 곧바로 평가하였다. 결과를 이하 표 17 에 보고한다.

표 17

[0231] 플루티카손 프로피오네이트 함유 현탁 입자들과 살메테롤 지나포에이트 (SX) 활성제 입자들의 공동-현탁액에 관한 결과

FP-현탁 농도	표적화된 전달 투여량 FP	표적화된 전달 투여량 SX	FP DDU	SX DDU	FP FPF	SX FPF	FP MMAD	SX MMAD
4.2 mg/ml	60 µg	13 µg	9.0%	13%	55%	51%	2.8µm	3.0µm
			RSD*	RSD*				

* 다소 상향된 경향이 있음

[0232] 사용시 전달 투여량 균일성을 시험하였으며, 개별적인 전달 투여량은 모두 평균의 ±25% 내이며, FP 의 RSD 는 9.0%, SX 의 RSD 는 13% 이었다. 공동-현탁액의 육안 관찰을 유리 바이알에서 수행하였으며 활성제 입자의 침전은 관찰되지 않았다. 바이알을 진탕 없이 24 시간 동안 가라앉게 두었다. 현탁액은 천천히 응집하여 균질한 단일의 크림 층을 형성하여, SX 와 현탁 입자의 분리 징후를 보이지 않았다.

[0233] 실시예 20

[0234] 부데소니드, 16,17-(부틸리덴비스(옥시))-11,21-디히드록시-, (11-β,16-α)-프레그나-1,4-디엔-3,20-디온은 제조업체 (AARTI, Mumbai, India) 로부터 미분화된 것으로 수취하여 활성제 입자로서 사용하였다. 부데소니드의 입자 크기 분포를 레이저 회절에 의해 측정하였다. 미분화된 입자들 중 50 체적% 는 1.9 µm 보다 작은

광학 직경을 나타내었고, 90 체적% 는 4.3 μm 보다 작은 광학 직경을 나타내었다.

- [0235] 모네타손 푸로에이트, 9 α , 21-디클로로-11 β , 17-디히드록시-16 α -메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 17-(2-푸로에이트) 는 제조업체 (AARTI, Mumbai, India) 로부터 미분화된 것으로 수취하여 활성제 입자로서 사용하였다. 부테소니드의 입자 크기 분포를 레이저 회절에 의해 측정하였다. 미분화된 입자들 중 50 체적% 는 1.6 μm 보다 작은 광학 직경을 나타내었고, 90 체적% 는 3.5 μm 보다 작은 광학 직경을 나타내었다.
- [0236] 현탁 입자를 실시예 1 에 기재된 바와 같이 제조하였다. 에멀전을 하기 분무 건조 조건을 이용하여 질소 중에서 분무 건조하였다: 입구 온도 95 $^{\circ}\text{C}$, 출구 온도 72 $^{\circ}\text{C}$, 에멀전 공급 속도 2.4 ml/분, 총 기체 유량 498 L/분.
- [0237] 표적 질량의 미분화된 활성제 입자들 및 현탁 입자들을 칭량하여 15 ml 용적의 코팅된 유리 바이알에 넣어 정량 흡인기를 제조하였다. 캐니스터를 63 μl 밸브 (Valois, Les Vaudereuil, France) 를 이용해 압접 밀봉하고, 밸브 스템을 통한 과압에 의해 9.2 g 의 HFA 134a (1,1,1,2-테트라플루오로에탄) (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK) 으로 충전했다. 추진제를 주입 후, 캐니스터를 15 초간 초음파 처리하고 30 분간 손목 운동 셰이커로 진탕하였다. 캐니스터를 0.3 mm 오리피스 (# BK 636, Bepak, King's Lynn, UK) 가 있는 폴리프로필렌 작동기에 장착하였다. 에어로졸 성능을 실시예 1 에서 앞서 기재한 바와 같이 USP <601> 에 따라 제조하고 곧바로 평가하였다. 현탁액 농도는 부테소니드 활성제 입자의 경우 0.8 mg/ml, 모네타손 푸로에이트 활성제 입자의 경우 1.1 mg/ml, 현탁 입자의 경우 6 mg/ml 이었다. 활성제 입자에 대한 현탁 입자 비는 부테소니드의 경우 7.5, 모네타손 푸로에이트의 경우 5.5 이었다. 이전-작동기 표적 투여량은 부테소니드의 경우 40 μg , 모네타손 푸로에이트의 경우 55 μg 이었다.
- [0238] 공동-현탁된 구성의 육안 관찰은 활성제 입자의 침전이 없는 것으로 나타났다. 현탁액은 응집하여 크림 층을 형성하였다. 바이알을 진탕 없이 16 시간 동안 가라앉게 두었다. 공동-현탁액 바이알의 바닥에 활성제 입자가 보이지 않았다. 활성제 입자의 침강이 성공적으로 저해되었으므로, 활성제 입자와 현탁 입자 간의 회합은 부력을 극복할 정도로 충분히 강하였다.
- [0239] 실시예 21
- [0240] 본원에 기재된 예시적 공동-현탁액 조성물을 제조하여 평가하였다. 상기 조성물은 글리코피롤레이트 (GP) 와 포르모테를 푸마레이트 (FF) 활성제의 조합을 포함하였다. GP 는 미분화된 결정질 활성제 입자로서 추진제 중에 존재하였다. 이를 현탁 입자를 형성하는 물질 내에 배치된 FF 를 포함한 분무 건조된 현탁 입자와 공동-현탁시켰다. 이를 달성하기 위해, FF 를 사용한 원료에 용해하여 액체계 현탁 입자를 제조하였다.
- [0241] 글리코피롤레이트를 제트 밀을 이용하여 미분화함으로써 GP 활성제 입자들을 형성하였다. 글리코피롤레이트 활성제 입자들의 입자 크기 분포를 레이저 회절에 의해 측정하였다. 활성제 입자들 중 50 체적% 는 1.7 μm 보다 작은 광학 직경을 나타내었고, 90 체적% 는 3.5 μm 보다 작은 광학 직경을 나타내었다.
- [0242] FF-함유 현탁 입자들을 다음과 같이 제조하였다: 인지질로 안정화시킨 654 ml 의 PFOB (퍼플루오로옥틸 브로마이드) 의 수중-플루오로카본 에멀전을 제조하고; 26.5 g 의 인지질, DSPC (1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린), 및 2.4 g 의 염화칼슘을 276 ml 의 고온 수 (80 $^{\circ}\text{C}$) 에서 고전단 혼합기를 이용해 균질화하고; 142 ml 의 PFOB 를 균질화하는 도중 천천히 첨가하였다. 생성된 조질의 에멀전을 이후 5 회 170 MPa 이하의 압력에서 고압 균질화기 (Model C3, Avestin, Ottawa, CA) 를 이용해 추가로 균질화하였다. 552 mg FF 를 273 ml 의 미온 수 (50 $^{\circ}\text{C}$) 에 용해하고, 용액 대부분을 고전단 혼합기를 이용해 에멀전과 조합하였다. 상기 에멀전을 이하의 분무 건조 조건을 이용해 질소 중에서 분무 건조하였다: 입구 온도 95 $^{\circ}\text{C}$; 출구 온도 68 $^{\circ}\text{C}$; 에멀전 공급 속도 2.4 ml/분; 및 총 기체 유량 498 L/분. 분무 건조된 분말 중의 포르모테를의 최종 질량 분획은 2% 이었다.
- [0243] FF-함유 현탁 입자의 제 2 로트를 유사하게 제조하였다. 분무 건조된 분말 중의 FF 의 질량 분획은 이 로트의 경우 1% 이었다. 제 3 의 현탁 입자의 로트를 FF 없이 제조하였다.
- [0244] 현탁 입자의 입자 크기 분포 (VMD) 를 레이저 회절에 의해 측정하였다. FF 함유 현탁 입자의 로트 둘 모두의 경우, 50 체적% 는 3.5 μm 보다 작았고, 상기 분포의 기하 표준 편차는 1.7 이었다. FF 를 포함하지 않는 현탁 입자의 경우, 50 체적% 는 3.2 μm 보다 작았고, 상기 분포의 기하 표준 편차는 1.8 이었다.
- [0245] 표적 질량의 활성제 입자들 및 현탁 입자들을 칭량하여 19 ml 용적의 불화 에틸렌 중합체 (FEP) 코팅된 알루미늄 캐니스터 (Presspart, Blackburn, UK) 에 넣어 MDI 를 제조하였다. 캐니스터를 63 μl 밸브 (#BK 357,

Bespak, King's Lynn, UK) 를 이용해 압접 밀봉하고, 밸브 스템을 통한 과압에 의해 12.4 g 의 HFA 134a (1,1,1,2-테트라플루오로에탄) (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK) 으로 충전했다. 작동기 침착을 20% 로 가정 시 생성된 현탁 농도 및 표적 전달 투여량을 3 개의 상이한 구성 (구성 1A 에서 1C) 에 대하여 표 18a 에 제시 한다. 추진제를 주입 후, 캐니스터를 15 초간 초음파 처리하고 30 분간 손목 운동 셰이커로 진탕하였다. 캐니스터를 0.3 mm 오리피스 (# BK 636, Bespak, King's Lynn, UK) 가 있는 폴리프로필렌 작동기에 장착하였다.

[0246] [표 18a]

#	현탁 입자 1		현탁 입자 2	활성제 입 자에 대한 현탁 입자 비	이전-작동기 투여량		
	C _s [mg/ml]	FF 함량			C _s [mg/ml]	C _s [mg/ml]	GP [μg]
1A	0.48	1.9%	3.2	-	6.7	24.0	3.2
1B		1.0%	6.4	-	13.3		
1C		1.9%	3.2	3.2	13.3		

[0247]

[0248]

충진된 MDI 를 이하 2 가지 조건에서 밸브를 내려 저장하였다: 겔포장 없이 5 °C 의 냉장, 및 호일 겔포장하여 25 °C/60% RH 에서의 조절된 실온. 에어로졸 성능 및 전달 투여량 균일성 시험을 각기 다른 시점에서 실시 하였다. 에어로졸 성능을 USP <601> 에 따라 제조하고 곧바로 평가하였다. 30 L/분의 유량으로 작동되는 차세대 충격기 (NGI) 를 이용해 입자 크기 분포를 측정하였다. 샘플 캐니스터를 2 개의 소모 작동 및 2 개의 추가의 소모 프라이밍 작동으로 작동기에 배치하였다. 5 개의 작동을 USP 스포트가 부착되어 있는 NGI 에 수집하였다. 밸브, 작동기, 스포트, NGI 컵, 단, 및 필터를, 체적측정 분배식 용매를 이용해 행구었다. 샘플 용액을 약물 특이적 크로마토그래피법을 이용해 분석하였다. 제 3 단에서 필터까지의 함을 이용해 미세 입자 분획을 한정하였다. USP <601> 에 기재된 투여량 균일성 샘플링 장치를 이용해 사용시 전달 투여 량 균일성 시험을 수행하였다. 상기한 바와 같이 흡인기를 배치하여 프라이밍하였다. 사용 개시시, 중 간 및 종료시에 2 개의 작동을 수집하여 분석하였다.

[0249]

조사 기간 (3 개월) 동안 또는 저장 온도에 따라 에어로졸 성능 또는 전달 투여량 균일성 면에서 경향은 관찰되 지 않았다. 따라서, 모든 에어로졸 성능 시험 결과를 모았다. 표 18b 는 상이한 구성의 평균 성능을 나 열하고 있다. 미세 입자 투여량은, 계량 투여량에 의해 정규화한, 충격기의 제 3 단에서 필터까지 수합된 질량의 합이다. 3 가지 구성 모두에 대한 평균 에어로졸 성능은 동등하였다.

[0250]

[표 18b]

#	MMAD (μm)		FPD (%)	
	FF	GP	FF	GP
1A	2.8	3.4	52	44
1B	2.9	3.6	51	45
1C	2.9	3.6	51	45

[0251]

[0252]

조합 생성물의 활성물질 둘 모두에 대해 캐니스터 수명에 걸쳐 투여량 함량 균일성을 시험하였다. 도 24 및 26 은, 각각, 캐니스터의 실제 계량 투여량에 의해 정규화한, 구성 1A 및 1B 에 대한 이전-작동기 투여량을 나 타낸다. 작동기 침착을 20% 로 가정시, 두 활성물질에 대한 이전-작동기 표적화된 투여량은 80% 이었다. 개별적인 FF 및 GP 투여량은 각각 도트 및 삼각형으로 표시되어 있다. 실선은 포르모테롤 투여량의 평균 을 나타내고, 파선은 글리코피롤레이트 투여량의 평균을 나타낸다. 도 25 및 27 은 각각 구성 1A 및 1B 에 대한 정규화된 이전-작동기 투여량의 비를 제시한 것이다. 결과는 투여량 비가 캐니스터 수명에 걸쳐 일정 하게 유지되었음을 시사한다. 또한, 투여량 비의 가변성이 개별적인 투여량보다 훨씬 낮아, 담체 대 활성물 질 비가 일관성 있는 공동-현탁액이 형성되어 용기 수명에 걸쳐 유지되었음을 시사한다.

[0253]

상기 결과로부터, 본원에 제공된 개시내용에 따라 제형화시, 조합 생성물 공동-현탁액이 활성 약학 성분 중 하 나, 이 경우 FF, 를 포함하는 현탁 입자들과 함께 형성됨을 알 수 있다. 활성제 입자에 대한 현탁 입자 비 를 조절하여 유사한 에어로졸 성능을 유지하면서 표적화된 투여량 함량 균일성을 달성할 수 있다.

- [0254] 실시예 22
- [0255] FF 및 GP 를 포함하는 MDI 를 각각 작동 당 2.4 및 18 μg 의 FF 및 GP 의 표적화된 전달 투여량을 제공하도록 제조하였다. GP 활성제를 미분화하여 실시예 21 에 기재된 바와 같이 레이저 회절에 의해 측정시 d_{10} , d_{50} , d_{90} 및 폭이 각각 0.6, 1.7, 3.6 및 1.9 μm 이었다. FF 를 분무 건조한 현탁 입자들에 혼입하여 2% FF, 91.5% DSPC 및 6.5% CaCl_2 의 조성으로 실시예 21 에 기재된 바와 같이 제조하였다. 표적 질량의 활성제 입자들 및 현탁 입자들을 칭량하여 19 ml 용적의 불화 에틸렌 중합체 (FEP) 코팅된 알루미늄 캐니스터 (Presspart, Blackburn, UK) 에 넣어 GP, FF 및 GP+FF MDI 를 제조하였다. 캐니스터를 50 μl 밸브 (#BK 357, Bepak, King's Lynn, UK) 를 이용해 압접 밀봉하고, 밸브 스템을 통한 과압에 의해 10.2 g 의 HFA 134a (1,1,1,2-테트라플루오로에탄) (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK) 으로 충전했다. 추진제를 주입 후, 캐니스터를 15 초간 초음파 처리하고 30 분간 손목 운동 셰이커로 진탕하였다. 캐니스터를 0.3 mm 오리피스 (# BK 636, Bepak, King's Lynn, UK) 가 있는 폴리프로필렌 작동기에 장착하였다.
- [0256] 상기 MDI 조성물의 장기간 안정성 및 전달 특징을 평가하였다. 특히, 여러 조건 하에, 일부 경우에는 12 개월까지 연장한 기간 동안 실시예 21 에 기재된 바와 같이 USP <601> 에 따라 이와 같은 조성물의 에어로졸 입자 크기 분포 및 전달 투여량 특징을 평가하였다. 예를 들어, 도 28 에 도시된 바와 같이, 실시예 21 에 따라 제조한 조성물에 의해 제공된 전달 투여량 균일성은, MDI 캐니스터 내로 물이 들어가는 것을 최소화하기 위해 알루미늄 호일 파우치 내부에 저장한 샘플의 경우 (즉, "보호된 저장"), 이러한 조성물을 5 $^{\circ}\text{C}$ 에서 12 개월 저장 후 또는 25 $^{\circ}\text{C}$ 및 60% 상대 습도 (RH) 에서 4.5 개월 저장한 후에도 실질적으로 보존되었다.
- [0257] 이와 같은 조성물의 에어로졸 성능을 12 개월까지 연장한 미보호된 저장 조건 및 6 개월까지 연장한 보호된 저장 조건에 걸쳐서도 또한 평가하였다. 도 29 에 도시된 바와 같이, 이 공동-현탁액 조성물에 의해 제공된 GP 및 FP 입자 크기 분포는 5 $^{\circ}\text{C}$ 에서 12 개월 보호된 저장 후 또는 25 $^{\circ}\text{C}$ 및 60% RH 에서 6 개월 미보호된 저장 후에 실질적으로 지속되었다. 도 30 에 도시된 바와 같이, 스트레스 조건 (40 $^{\circ}\text{C}$, 75% RH) 하에서도, 6 개월 후 정량 흡인기로부터 전달된 GP 및 FF 의 입자 크기 분포는 두드러진 열화를 보이지 않았다.
- [0258] 도 31 에서 알 수 있는 바와 같이, GP 및 FF 활성제를 포함하는 조합 공동-현탁액 조성물의 에어로졸 성능은 FF 단독물을 포함하는 현탁액 조성물 또는 GP 단독물을 포함하는 공동-현탁액 조성물에 의해 달성된 에어로졸 성능과 차이가 없어, 개별적인 활성제의 에어로졸 특성이 단일 성분 또는 이중 조합 공동-현탁액으로부터 달성되는 경우와 실질적으로 동일하다는 것을 입증하였다.
- [0259] 실시예 23
- [0260] 본 개시내용에 따른 예시적인 이중 공동-현탁액 조성물을 제조하여 상기 조성물을 포함하는 정량 흡인기를 제조하였다. 상기 조성물은 글리코피롤레이트 (GP) 와 포르모테롤 푸마레이트 (FF) 의 조합을 포함하였으며, 각각은 미분화된 결정질 물질로서 제공되었다. 조합 결정질 공동-현탁액 MDI 를 반자동화 현탁액 충전에 의해 제조하였다. HFA 134a 추진제 중의 현탁 입자들과 공동-현탁된, 2 개의 미세결정질 활성 약학 성분 (또한, "APIs" 로서 또는 단수형으로 "API" 로도 칭해짐), GP 및 FF 의 조합으로 구성되었다. 이중 공동-현탁액을 작동 당 18 μg GP 및 작동 당 4.8 μg FF 의 전달 투여량을 제공하도록 제형화하였다. 이중 공동-현탁액 조성물을 제조하는 경우, 특정 조성에서는, 사용된 FF API 물질을 "조질" 이라고 하고, 반면 다른 조성에서는 사용된 FF API 물질을 "미세" 라고 하였다. 공동-현탁액 조성이 조질 또는 미세 FF 를 포함하던 간에, 상기 조성물을 작동 당 4.8 μg 의 FF 전달 투여량을 제공하도록 제형화하였다. 본 실시예에 기재된 공동-현탁액 조성물을 제형화하는데 사용된 조질 FF, 미세 FF 및 GP API 물질에 대한 입자 크기 특징은 표 19 에 상세히 나타나 있다. 이중 공동-현탁액 조성물과 더불어, FF 활성제 물질만 포함하는 단일요법 공동-현탁액 조성물을 제형화하였다. FF 단일요법 공동-현탁액은 조질 FF API 를 활용하였다. 단일요법 MDI 를 상기 FF 단일요법 공동-현탁액을 이용하여 제조하고, 작동 당 4.8 μg FF 의 전달 투여량을 제공하도록 FF 단일요법 MDI 를 제형화하여 제조하였다.
- [0261] 93.44% DSPC (1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린) 및 6.56% 무수 염화칼슘 (2:1 DSPC:CaCl₂ 물/물 비에 해당) 조성으로 공급 원료 농도 80 mg/ml 로 하여 분무 건조한 에멀전을 통해 현탁 입자를 제조하였다. 에멀전 제조 과정에서, 가열수 (80 \pm 3 $^{\circ}\text{C}$) 를 포함하는 용기에서 8000-10000 rpm 의 고전단 혼합기를 이용해 DSPC 및 CaCl₂ 를 분산시키고 그 과정에서 PFOB 를 천천히 첨가하였다. 그 후, 에멀전을 고압 균질화기 (10000-25000 psi) 에서 6 회 처리하였다. 아토마이저 기체 유량 설정치가 18 SCFM 인 0.42" 아토마이저

노즐이 장착된 분무 건조기로 에멀전을 분무 건조하였다. 건조 기체 유량을 72 SCFM, 입구 온도를 135 °C, 출구 온도를 70 °C, 에멀전 유량을 58 ml/분으로 설정하였다.

[0262] MDI 제조의 경우, 현탁액 충진을 위한 약물 첨가 용기 (DAV) 를 다음과 같은 방식으로 제조하였다: 우선 현탁 입자 양 중 절반을 첨가하고, 다음으로 미세결정질 물질을 충진하고, 마지막으로 현탁 입자 중 나머지 절반을 맨 위에 첨가한다. <10% RH 의 습도 조절 환경에서 물질들을 용기에 첨가하였다. 이후, DAV 를 4 L 현탁 용기에 연결하고, HFA 134a 추진제를 이용해 플라싱한 후 완만하게 혼합하여 슬러리를 형성하였다. 이후, 슬러리를 현탁액 혼합 용기로 되돌려 보내고 추가의 HFA-134a 로 희석하여 임펠러로 완만히 교반하면서 표적 농도의 최종 현탁액을 형성한다. 전체 배치 생산 전반에 걸쳐 용기 내부 온도를 21-23 °C 로 유지하였다. 30 분간 재순환 후, 50 µl 밸브 (Bespak, King's Lynn, UK) 를 통해 14 ml 의 불화 에틸렌 중합체 (FEP) 코팅된 알루미늄 캐니스터 (Presspart, Blackburn, UK) 에 현탁액을 충진했다. 전체 캐니스터 분석을 위해 샘플 캐니스터를 무작위로 선택하여 올바른 제형화 양을 확보하였다. 미분화된 포르모테롤 입자의 2 개의 로트의 광학 직경 및 입자 크기 분포를 실시예 1 에 기재된 바와 같이 레이저 회절에 의해 측정하였다. 표 19 에는 사용한 미분화된 물질의 상이한 로트에 대한 d₁₀, d₅₀ 및 d₉₀ 값이 나열되어 있다. d₁₀, d₅₀ 및 d₉₀ 은 입도 측정 기기에 의해 보고된 누적 체적 분포가 각각 10%, 50% 및 90% 에 도달하는 입자 크기를 나타낸다.

[0263] 본 실시예에 따라 제조한 이중 공동-현탁액 제형물 둘 모두에 의해 제공된 입자 크기 분포를 실시예 21 에 따라 제조된 공동-현탁액 조성물에 의해 제공된 입자 크기 분포와 비교하였다. 상기 비교의 결과를 표 20 에 제공하며, 여기서 "%FFP FF" 및 "%FFP GP" 는 NGI 의 제 3 단에서 필터까지에 대한 특정 활성제의 미세 입자 양을 작동기 양으로 나누고 100 을 곱한 것을 나타낸다.

표 19

[0264] 이중 공동-현탁액을 제조하는데 사용된 미분화된 포르모테롤 푸마레이트 및 글리코피롤레이트에 대한 입자 크기 분포

명칭	d ₁₀ (µm)	d ₅₀ (µm)	d ₉₀ (µm)	폭
조질 FF API	0.6	1.9	4.4	2.0
미세 FF API	0.5	1.3	2.3	1.5
GP API	0.5	1.3	3.0	1.9

표 20

[0265] 상이한, 예시적 GP/FF 공동-현탁액에 대한 입자 크기 분포

	MMAD FF	%FFP FF	MMAD GP	%FFP GP	MMAD DSPC	%FFP DSPC
이중 공동-현탁액 1 (FF 조질)	3.4	59%	2.9	65%	2.9	64%
이중 공동-현탁액 2 (FF 미세)	2.7	62%	3.0	62%	3.1	62%
분무 건조된 FF	2.7	66%	2.9	65%	미시험	미시험

[0266] 본 실시예에 따라 제조한 이중 공동-현탁액 조성물의 에어로졸 성능을 평가하여 실시예 21 에 따라 제조한 공동-현탁액 조성물과 비교하고, 에어로졸 성능은 실시예 1 에 기재된 USP <601> 에 따라 측정하였다. 상기 비교의 결과를 도 32 에서 도 34 에 제시한다. 이들 도면을 참조하여 쉽게 이해되는 바와 같이, 이중 공동-현탁액을 제공하는데 사용된 결정질 포르모테롤 물질이 미세 또는 조질이든간에, 이중 공동-현탁액 조성물에 대한 FF 및 GP 입자 크기 분포는 분무 건조를 통해 FF 를 현탁 입자에 혼입하는 실시예 21 에 따라 제조된 공동-현탁액 조성물에 의해 달성된 것과 실질적으로 동일하다.

[0267] 또한, 본 실시예에 기재된 이중 공동-현탁액 조성물에 의해 제공된 GP 및 FF 에 대한 전달 투여량 균일성을 실시예 1 에 기재된 USP <601> 에 따라 평가 측정하였다. 상기 평가 결과는 도 35 에 예시되어 있다. 모

든 작동이 평균의 ±25% 내에서 예상 투여량을 전달하였으므로, 이중 공동-현탁액 제형물은 GP 와 FF 둘 모두에 대한 바람직한 DDU 특징을 제공하였다.

[0268] 실시예 24

[0269] 모메타손 푸로에이트 (MF) 또는 부테소니드 (BD) 중 어느 하나를 포함하는 현탁 입자들을 이용해 이중 공동-현탁액 조성물을 제조하고, 상기 조성물을 포함하는 MDI 를 제조하였다. 삼중 공동-현탁액 조성물은 MF 또는 BD 중 어느 하나를 포함하는 현탁 입자들과 공동-현탁된 결정질 글리코피롤레이트 (GP) 및 포르모테롤 푸마레이트 (FF) 활성제 입자들의 조합을 포함하였다. 각각의 API 는 미분화된 결정질 물질로서 제공되었다.

[0270] BD 또는 MF 중 어느 하나를 50% (w/w) 포함하는 현탁 입자들을 다음과 같이 제조하였다: 400 ml 의 고온 수 (75 °C) 중에서의 2.8 g 의 DSPC (1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린), 및 0.26 g 의 염화칼슘을 포함하는 분산액의 고전단 균질화를 고전단 혼합기를 이용해 실시하면서 56.6 g 의 PFOB 를 천천히 첨가하였다. 생성된 조질의 에멀전에 미분화된 MF 또는 BD (DSPC 에 대해 1:1 중량비로) 를 첨가하고, 3 내지 5 회 170 MPa 이하의 압력에서 고압 균질화기 (Model C3, Avestin, Ottawa, CA) 를 이용해 추가로 균질화하였다. 에멀전을 이하의 분무 건조 조건을 이용해 분무 건조하였다: 입구 온도 90-95 °C; 출구 온도 95-72 °C; 에멀전 공급 속도 2-8 ml/분; 총 건조 질소 유량 525-850 L/분. 생성된 분말의 입자 크기 분포를 레이저 회절에 의해 측정하며, 현탁 입자들 중 50 체적% 는 1.8 µm 보다 작고, 분포 폭은 1.6 µm 이었다.

[0271] MF 또는 BD 함유 현탁 입자들을 50% (w/w) 포함하는 MDI 캐니스터를, 작동 당 50 또는 100 µg 의 MF 또는 MD 를 각각 표적으로 하여 제조하였다. 표적 질량의 활성제 함유 현탁 입자, 및 일부 경우에는 총 현탁액 농도 5.5 mg/ml 에 도달하도록 추가의 현탁 입자를 칭량하여 14 ml 용적의 불화 에틸렌 중합체 (FEP) 코팅된 알루미늄 캐니스터 (Presspart, Blackburn, UK) 에 넣어 정량 흡인기를 제조하였다. 캐니스터를 50 µl 밸브 (Bespak, King's Lynn, UK) 를 이용해 압접 밀봉하고, 밸브 스템을 통한 과압에 의해 10 ml 의 HFA 134a (1,1,1,2-테트라플루오로에탄) (Ineos Fluor, Lyndhurst, UK) 으로 충전했다. 추진제를 주입 후, 캐니스터를 15 초간 초음파 처리하고 30 분간 손목 운동 셰이커로 진탕하였다. 캐니스터를 0.3 mm 오리피스 (Bespak, King's Lynn, UK) 가 있는 폴리프로필렌 작동기에 장착하였다.

[0272] 상기 MDI 의 에어로졸 입자 크기 분포를 실시예 1 에 기재된 바와 같이 USP <601> 에 따라 측정하여 결과를 표 21 에 나타낸다. GP 및 FF 활성제 입자와 조합한 MF 또는 BD 함유 현탁 입자를 포함하는 필적할만한 일련의 캐니스터를 제조하였다. 충분히 미분화된 GP 및 FF API 물질을, GP 및 FF 에 대해 각각 작동 당 36 µg 및 작동 당 6 µg 의 표적화된 전달 투여량을 제공하기에 충분한 양으로 상기 캐니스터에 첨가하였다. 일부 경우, 실시예 1 에 기재된 바와 같이 제조한 추가의 현탁 입자들을 첨가하여 총 현탁액 농도 5.5 mg/ml 에 도달하게 하였다.

[0273] 상기 삼중 공동-현탁액 MDI 의 에어로졸 입자 크기 분포를 실시예 1 에 기재된 바와 같이 USP <601> 에 따라 측정하여 그 결과를 표 22 에 나타낸다. 표 21 과 표 22 의 결과의 비교를 통해 단일 성분 현탁액 중의 코르티코스테로이드의 질량 평균 공기역학적 직경은 대응하는 삼중 조합 조성물에서 수득된 것과 동등함이 입증된다. 2 개의 상이한 활성제의 조합을 포함하는 공동-현탁액 조성물에서 사실이었던 것 처럼, 본 발명의 상세한 설명에 따라 제조한 삼중 공동-현탁액 조성물은 조합 효과를 갖지 않았다. 또한, MF 또는 BD 의 작동 당 투여량이 실질적으로 상이함에도 불구하고, 미세결정질 활성제의 미세 입자 분획은 대체로 단일요법 또는 삼중 조합 조성물 중의 코르티코스테로이드의 유형과 독립적이다.

표 21

[0274] 코르티코스테로이드 현탁 입자들을 포함하는 HFA 134a 추진제 중의 현탁액 MDI. 약물 특이적 다단 충격에 의해 측정된 에어로졸 특성, 질량 공기역학적 직경 및 미세 입자 분획

	현탁액 농도 (mg/ml)	MMAD (µm)	FPF (%)
모메타손 푸로에이트	5.5	2.88	61.0
부테소니드	5.6	3.20	61.7

표 22

[0275]

코르티코스테로이드 함유 현탁 입자 (모메타손 푸로에이트 또는 부테소니드), LAMA (글리코피롤레이트) 및 LABA (포르모테롤 푸마레이트) 를 포함하는 HFA 134a 추진제 중의 삼중 조합 현탁액 MDI. 약물 특이적 다단 충격에 의해 측정된 질량 평균 공기역학적 직경 및 미세 입자 분획				
	현탁액 농도 (mg/ml)	약물	MMAD (μ m)	FPF (%)
삼중 A	2.3	포르모테롤	3.96	44.4
		글리코피롤레이트	3.71	49.0
		모메타손	2.90	61.6
삼중 B* (*현탁 입자 추가됨)	5.6	포르모테롤	3.52	44.4
		글리코피롤레이트	3.34	49.0
		모메타손	2.54	61.6
삼중 C	5.5	포르모테롤	3.89	47.1
		글리코피롤레이트	3.74	50.0
		부테소니드	3.12	63.1

[0276] 실시예 25

[0277] 삼중 공동-현탁액 조성물을 포함하는 정량 흡인기를 본 발명의 상세한 설명에 따라 제조하였다. 상기 조성물은, 각각 미분화된 결정질 API 물질인, 글리코피롤레이트 (GP), 포르모테롤 푸마레이트 (FF), 및 모메타손 푸로에이트 (MF) 활성제 입자들의 조합을 포함하였다.

[0278] 삼중 공동-현탁액 MDI 를 반자동화 현탁액 충전에 의해 제조하였다. 상기 삼중 공동-현탁액은 3 종의 상이한 활성제 입자를 형성하는 3 종의 미세결정질 활성 약학 성분, 즉 MF (코르티코스테로이드); GP (LAMA); 및 FF (LABA) 의 조합으로 이루어졌다. 이들 3 종의 상이한 활성제 입자를 HFA 134a 추진제 중에 현탁 입자들과 공동-현탁시켰다. 삼중 공동-현탁액을 이하의 전달 투여량 표적치로 제형화하였다: 작동 당 50 μ g MF; 작동 당 36 μ g GP; 및 작동 당 4.8 μ g FF. 삼중 공동-현탁액과 더불어, MF 만을 포함하는 단일요법 공동-현탁액을 제조하였다. 단일요법 MF 공동-현탁액은 본 실시예에 기재된 현탁 입자들과 함께 추진제 중에 공동-현탁된 MF 활성제 입자들을 포함하였으며, 작동 당 50 μ g MF 의 표적 전달 투여량을 제공하도록 제형화되었다.

[0279] 93.44% DSPC (1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린) 및 6.56% 무수 염화칼슘 (2:1 DSPC:CaCl₂ 물/물 비에 해당) 조성으로 공급 원료 농도 80 mg/ml 로 하여 분무 건조된 에멀전을 통해 현탁 입자들을 제조하였다. 에멀전 제조 과정에서, 가열수 (80 \pm 3 $^{\circ}$ C) 를 포함하는 용기에서 8000-10000 rpm 의 고전단 혼합기를 이용해 DSPC 및 CaCl₂ 를 분산시키고 그 과정에서 PFOB 를 천천히 첨가하였다. 그 후, 에멀전을 고압 균질화기 (10000-25000 psi) 에서 5 회 처리하였다. 아토마이저 기체 유량 설정치가 18 SCFM 인 0.42" 아토마이저 노즐이 장착된 분무 건조기로 에멀전을 분무 건조하였다. 건조 기체 유량을 72 SCFM, 입구 온도를 135 $^{\circ}$ C, 출구 온도를 70 $^{\circ}$ C, 에멀전 유량을 58 ml/분으로 설정하였다.

[0280] MDI 제조의 경우, 현탁액 충진을 위한 약물 첨가 용기 (DAV) 를 다음과 같은 방식으로 제조하였다: 우선 현탁 입자 양 중 절반을 첨가하고, 다음으로 미세결정질 물질을 충전하고, 마지막으로 현탁 입자 중 나머지 절반을 맨 위에 첨가한다. <10% RH 의 습도 조절 환경에서 물질들을 용기에 첨가하였다. 이 후, DAV 를 4 L 현탁 용기에 연결하고, HFA 134a 추진제를 이용해 플라싱한 후 자석 교반 바로 혼합하였다. 전체 배치 생산 전반에 걸쳐 용기 내부 온도를 21-23 $^{\circ}$ C 로 유지하였다. 30 분간 재순환 후, 50 μ L EPDM 밸브를 통해 캐니스터를 현탁액 혼합물로 충전했다. 전체 캐니스터 분석을 위해 샘플 캐니스터를 무작위로 선택하여 올바른 제형화 양을 확보하였다. 이 후, 새로 제조한 삼중 공동-현탁액 MDI 배치를 초기 생성물 성능 분석 전에 1 주간 격리시켜 두었다. 모메타손 푸로에이트만으로 된 MDI 를, 동일한 방식으로 14 ml 용적의 불화 에틸렌 중합체 (FEP) 코팅된 알루미늄 캐니스터 (Presspart, Blackburn, UK) 에 현탁액을 충전함으로써 제조하였다. 상기 캐니스터를 50 μ l 밸브 (Bespak, King's Lynn, UK) 를 이용해 압접 밀봉하고, 밸브 스템을 통한 과압에 의해 10 ml 의 HFA 134a (1,1,1,2-테트라플루오로에탄)(Ineos Fluor, Lyndhurst, UK) 으로 충전했다. 캐니스터를 0.3 mm 오리피스 (Bespak, King's Lynn, UK) 가 있는 폴리프로필렌 작동기에 장착하였다.

[0281] 모든 미세결정질 API 의 1 차 입자 크기 분포를 실시예 1 에 기재된 바와 같이 레이저 회절에 의해 측정하였으

며, 결과를 표 23 에 나타낸다. 현탁액 MDI 의 작동시의 모든 성분의 공기역학적 입자 크기 분포 및 질량 평균 공기역학적 직경을 실시예 1 에 기재된 USP <601> 에 따라 약물 특이적 다단 충격에 의해 측정하였으며, 이를 표 24 에 나타낸다.

표 23

HFA 134a 추진제 중의 삼중 미세결정질 공동-현탁액 MDI 레이저 회절 (Sympatec) 에 의해 측정된 1 차 입자 크기 분포				
물질	x10 (μm)	x50 (μm)	x90 (μm)	폭
미분화된 모메타손 푸로에이트 (MF)	0.4	1.1	2.8	2.2
미분화된 글리코피롤레이트 (GP)	0.5	1.3	3.0	1.8
미분화된 포르모테롤 푸마레이트 디히드레이트 (FF)	0.6	1.9	4.1	1.8

[0282]

표 24

미세결정질 코르티코스테로이드 (모메타손 푸로에이트), LABA (포르모테롤 푸마레이트) 및 LAMA (글리코피롤레이트) 를 포함하는 HFA 134a 추진제 중의 삼중 공동-현탁액 MDI. 에어로졸 특성, 질량 평균 공기역학적 직경 및 미세 입자 분획을 약물 특이적 다단 충격 (NGI) 에 의해 측정함				
	현탁액 농도 (mg/ml)	약물	MMAD (μm)	FPF (%)
삼중 (코르티코스테로이드, LABA, LAMA)	6	모메타손	3.18	62.6
		포르모테롤	3.50	59.5
		글리코피롤레이트	2.97	64.1
모노 (코르티코스테로이드)	6	모메타손	3.36	58.9

[0283]

본 실시예에 따라 제조한 삼중 공동-현탁액에 의해 달성되는 전달 투여량 균일성 및 에어로졸 성능을 실시예 1 에 기재된 USP <601> 에 따라 평가하였다. 도 36 은 본 실시예에 따라 제조한 MF 만 포함하는 2 개의 캐니스터 및 MF, GP 및 FF 를 포함하는 2 개의 캐니스터로부터 달성된 GP, FF 및 MF 의 DDU 를 예시하고 있다. MF 단일요법 구성으로부터 전달된 MF 의 DDU 는 삼중 공동-현탁액 조성물에 의해 달성되는 것과 동등하다. 본 실시예의 삼중 공동-현탁액 조성물로부터 FF 및 GP 에 대해 달성되는 에어로졸 입자 크기 분포를 실시예 15 에 따라 제조한 2 종의 활성제, FF 및 GP 를 포함하는 공동-현탁액으로부터 달성되는 것과 비교하였다. FF 및 GP 의 공기역학적 입자 크기 분포는 각각 도 37 및 38 에 도시된 바와 같이 2 종의 활성제 또는 3 종의 활성제를 포함하는 조성물로부터 전달되는 간에 동등하며, 따라서 본 개시내용에 따라 제조한 삼중 공동-현탁액 조성물은 조합 효과를 갖지 않았다.

[0284]

실시예 26

[0285]

본 발명의 상세한 설명에 따른 예시적 삼중 공동-현탁액 조성물을 제조하여 상기 조성물을 포함하는 정량 흡인기를 제조하였다. 삼중 공동-현탁액은 각각 API 가 미분화된 결정질 물질로서 사용되는, 포르모테롤 푸마레이트 (FF) 및 모메타손 푸로에이트 (MF) 활성제와 조합된 글리코피롤레이트 (GP) 또는 티오트로피움 브로마이드 (TB) 를 포함하였다.

[0286]

3 개의 활성 약학 성분 (API), 코르티코스테로이드, LAMA 및 LABA 를 포함하는 2 개의 별도의 현탁액 MDI 배치를 제조하였다. API 는 본원에 개시된 바와 같이 제조한 현탁 입자들과 공동-현탁된 활성제 입자들로써 작용하는 미세결정질 물질로서 제공되었다. 활성제 입자들과 현탁 입자들을 HFA 134a 추진제에 첨가함으로써, 본 실시예에 기재된 바와 같이 제조한 삼중 공동-현탁액 조성물을 제조하였다.

[0287]

글리코피롤레이트를 포함하는 삼중 공동-현탁액 (삼중 GFM) 을 작동 당 40 μg MF; 작동 당 13 μg GP; 및 작동 당 4.8 μg FF 를 전달하도록 제형화하였다. 활성제 입자들, 공급 농도 80 mg/ml 로 하여 분무 건조된 93.46% DSPC (1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린) 및 6.54% 무수 염화칼슘으로 구성된 에멀전을 이용해 제조한 현탁 입자들과 공동-현탁시켰다. 현탁 입자의 DSPC:CaCl₂ 물/물 비는 2:1 이었다. 제형물 표

[0288]

적 현탁 입자 농도를 6 mg/ml 로 하여 추진제 중의 활성제 입자와 현탁 입자를 조합하였다. 실시예 1 에 기재된 바와 같이 Sympatec 레이저 회절 측정에 의해 측정된, 미세결정질 활성제 입자의 1 차 입자 크기를 하기 표 25 에 제시한다.

[0289] 티오토트로피움 브로마이드를 포함하는 삼중 공동-현탁액 (삼중 TFM) 을 무수 티오토트로피움 브로마이드 (TB) 를 이용해 제조하였다. TFM 삼중 공동-현탁액을 작동 당 50 µg MF; 작동 당 9 µg TB; 및 작동 당 4.8 µg FF 를 전달하도록 제형화하였다. 삼중 GFM 공동-현탁액과 관련해 기재한 바와 같이 현탁 입자들을 제조하고, 활성제 입자들을 표적화된 현탁 입자 농도 6 mg/ml 로 현탁 입자들과 공동-현탁시켰다. 실시예 1 에 기재된 바와 같이 Sympatec 레이저 회절 측정에 의해 구한 미세결정질 활성제 입자의 1 차 입자 크기를 이하 표 26 에 제시한다.

[0290] 실시예 1 에 기재된 바와 같이 USP <601> 에 따라 본 실시예에 기재된 삼중 공동-현탁액 조성물에 대해 에어로졸 입자 크기 분포, 미세 입자 분획, 및 공기역학적 질량 중앙 직경을 측정하였다. 표 27 은 삼중 GFM 및 삼중 TFM 에 대한 MMAD 및 FPF 성능을 제시하고 있으며, 한편 삼중 GFM 및 삼중 TFM 공동-현탁액에 의해 달성되는 바람직한 에어로졸 특성은 도 39 에 도시하고 있다 (삼중 GFM 및 삼중 TFM 으로부터 각각 획득된 GP 및 TB 의 공기역학적 입자 크기 분포를 나타냄). 삼중 제형물에서 달성된, 개개의 미세결정질 활성제의 미세 입자 분획은 활성제 입자의 크기 차에도 불구하고 상당히 유사하여, 본 발명에 기재된 조성물의 이점을 입증한다.

표 25

[0291] 레이저 회절 (Sympatec) 에 의해 측정된 미분화된 결정질 약물의 삼중 GFM 1 차 입자 크기 분포

물질	d ₁₀ (µm)	d ₅₀ (µm)	d ₉₀ (µm)	폭
미분화된 모메타손 푸로에이트	0.4	1.0	2.3	1.9
미분화된 글리코피롤레이트	0.5	1.4	3.4	2.1
미분화된 포르모테롤 푸마레이트 디히드레이트	0.5	1.4	2.7	1.9

표 26

[0292] 레이저 회절 (Sympatec) 에 의해 측정된 삼중 TFM 1 차 입자 크기 분포

물질	d ₁₀ (µm)	d ₅₀ (µm)	d ₉₀ (µm)	폭
미분화된 모메타손 푸로에이트	0.4	1.1	2.8	2.2
미분화된 티오토트로피움 브로마이드 무수물	0.5	1.3	3.9	2.7
미분화된 포르모테롤 푸마레이트 디히드레이트	0.6	1.9	4.1	1.9

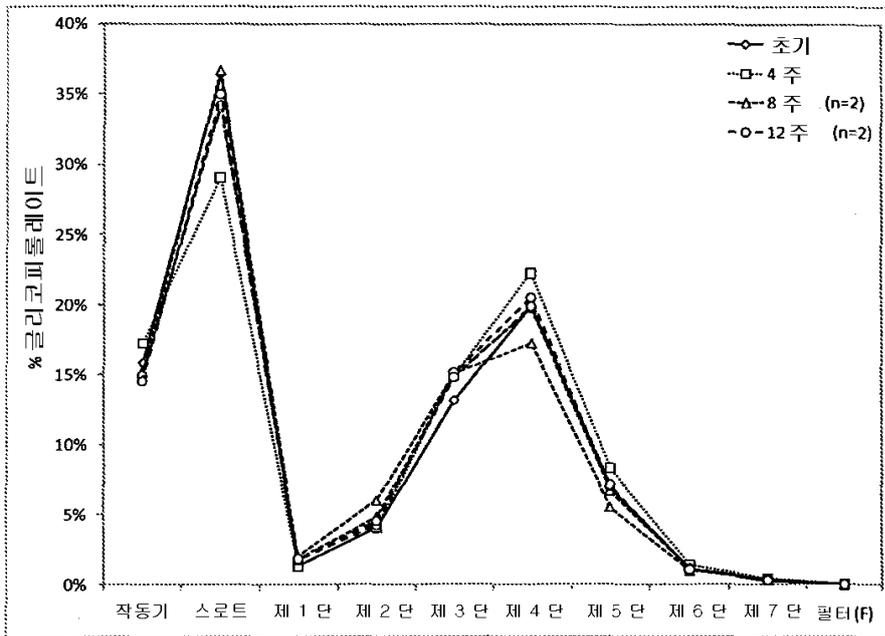
표 27

[0293] 약물 특이적 다단 충격에 의해 측정된 삼중 GFM 및 삼중 TFM 에어로졸 특성, 질량 평균 공기역학적 직경 및 미세 입자 분획

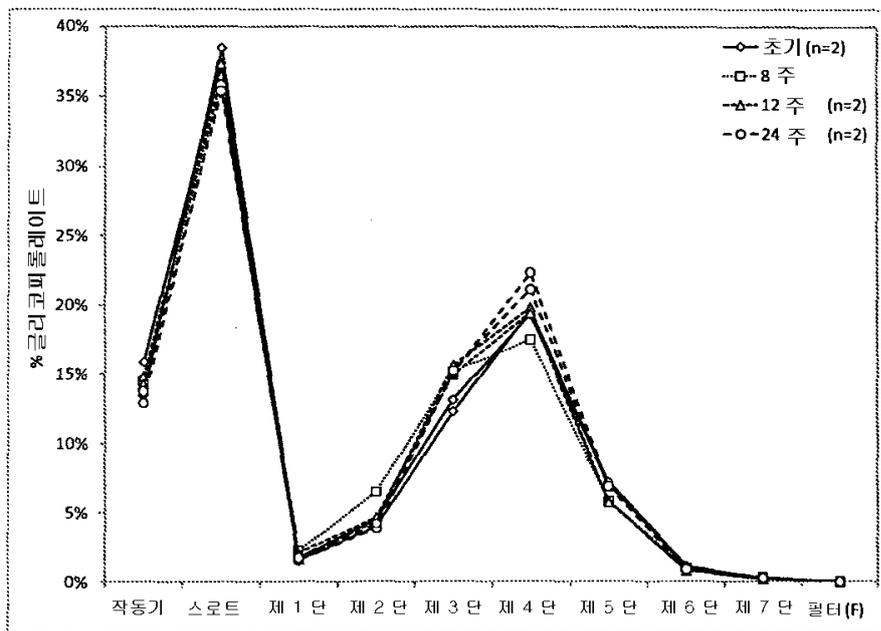
	현탁액 농도 (mg/ml)	약물	MMAD (µm)	FPF (%)
삼중 GFM	6	포르모테롤	2.80	65.3
		글리코피롤레이트	2.90	49.5
		모메타손	3.10	49.2
삼중 TFM	6	포르모테롤	3.82	42.4
		티오토트로피움	3.79	42.0
		모메타손	4.00	43.6

도면

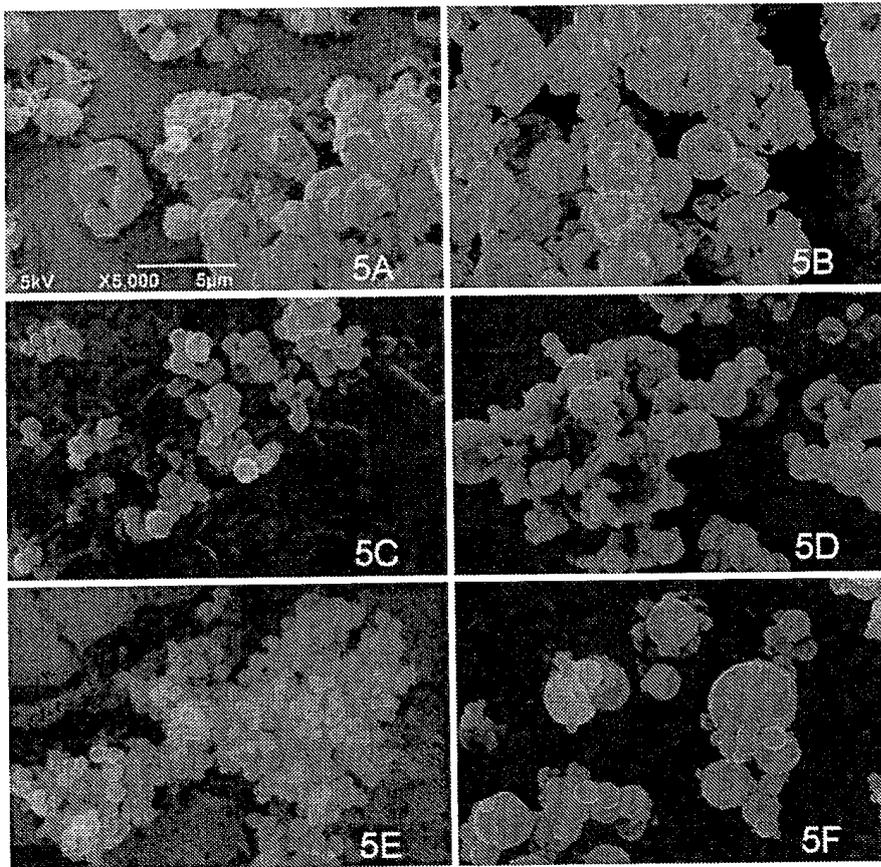
도면1



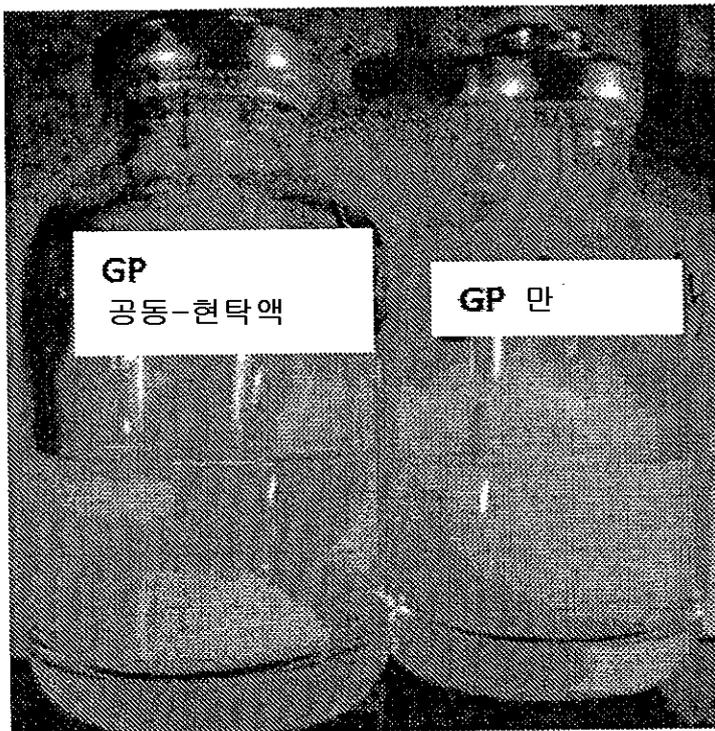
도면2



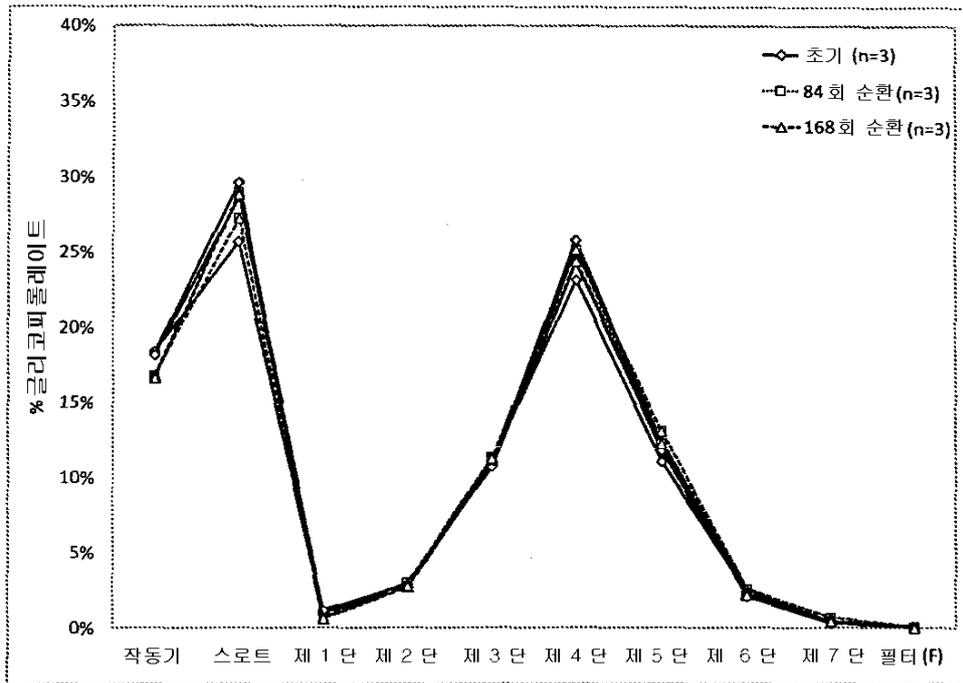
도면3



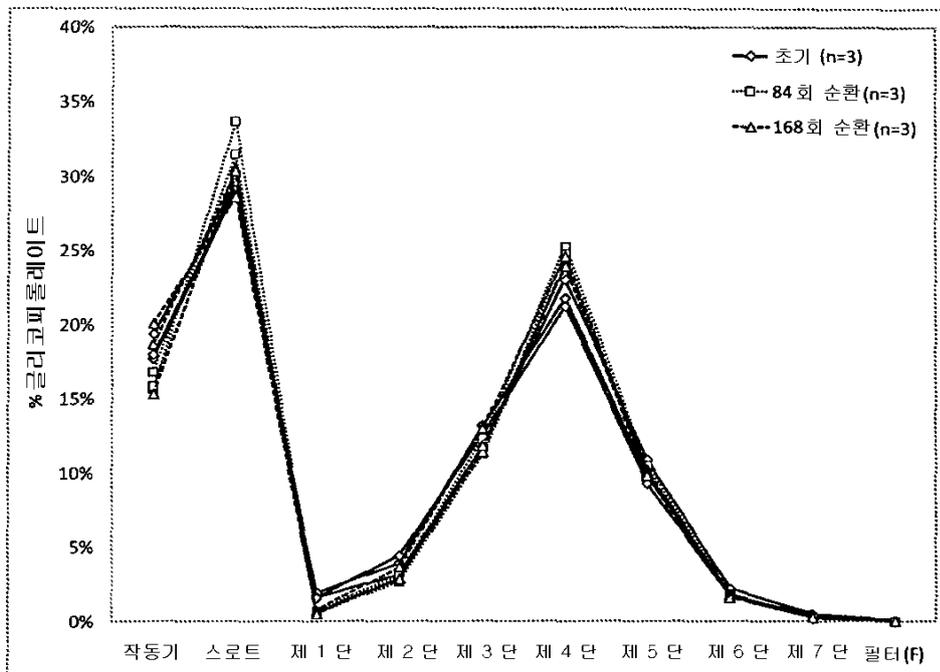
도면4



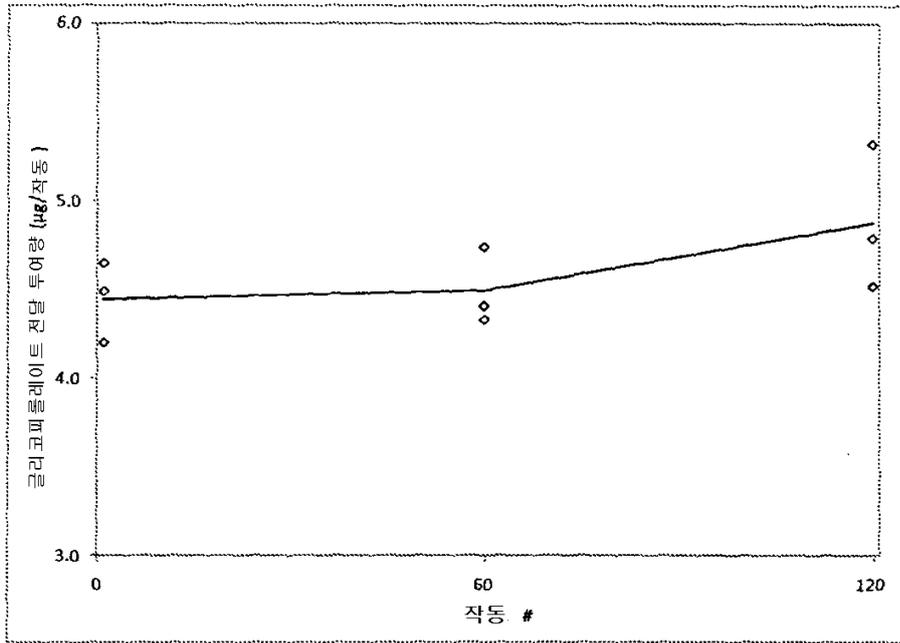
도면5



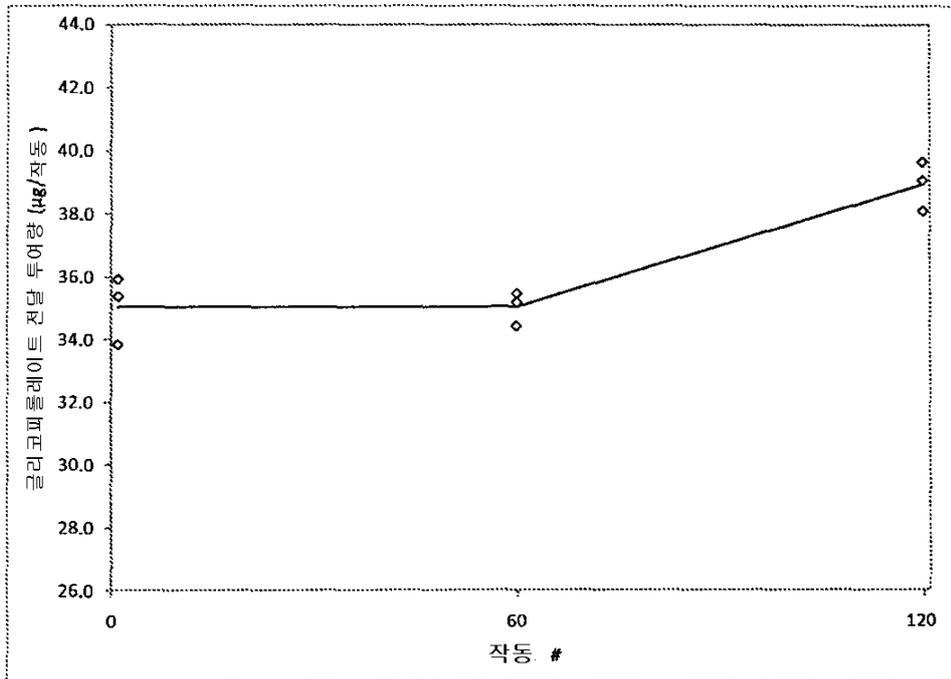
도면6



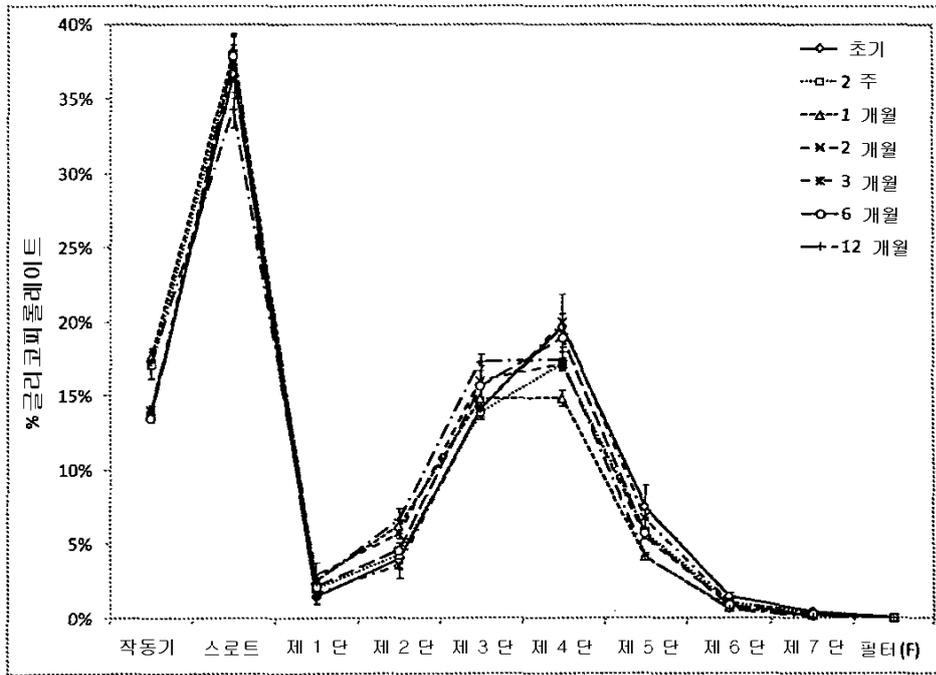
도면7



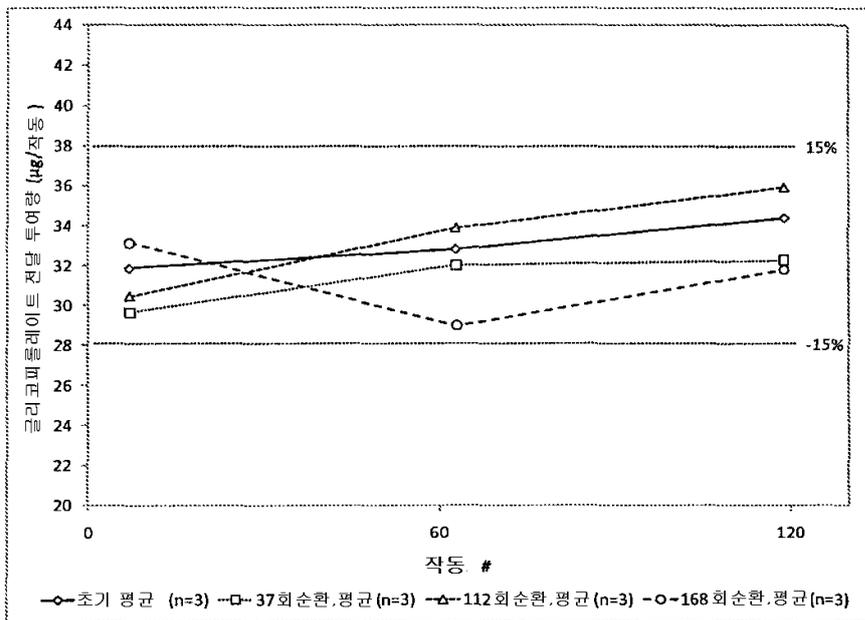
도면8



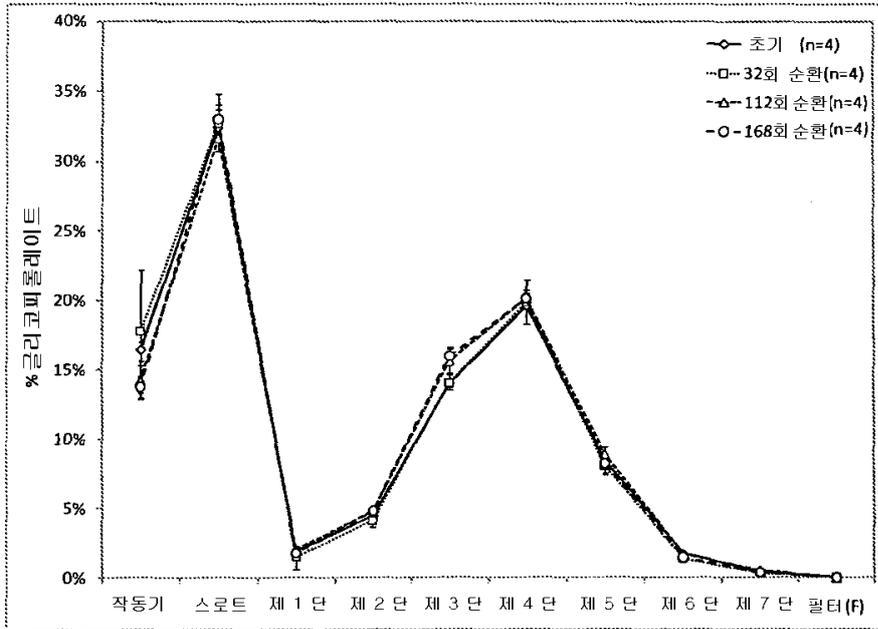
도면9



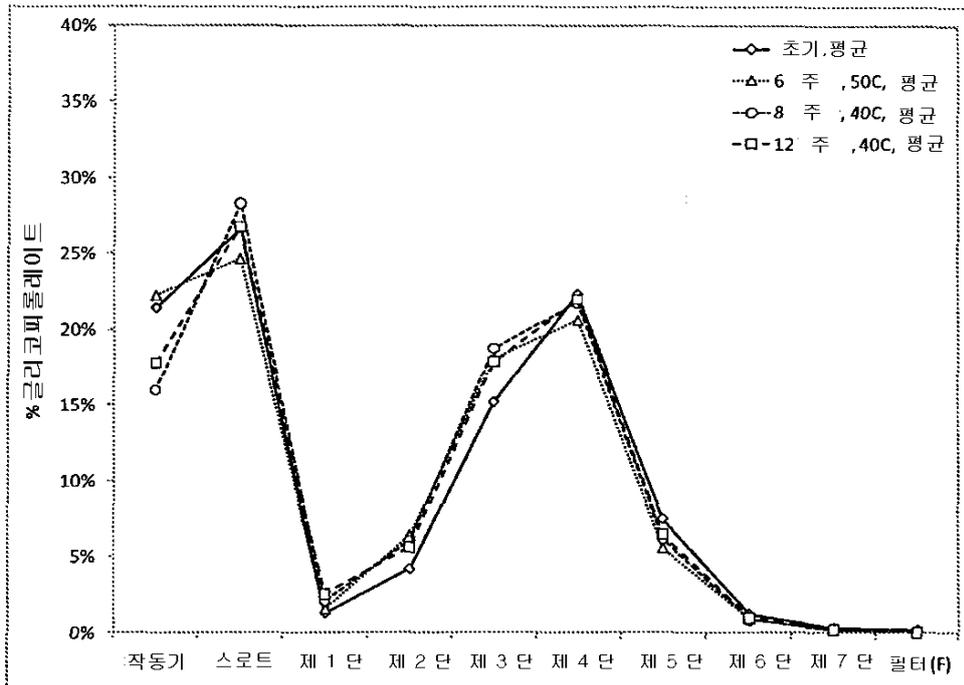
도면10



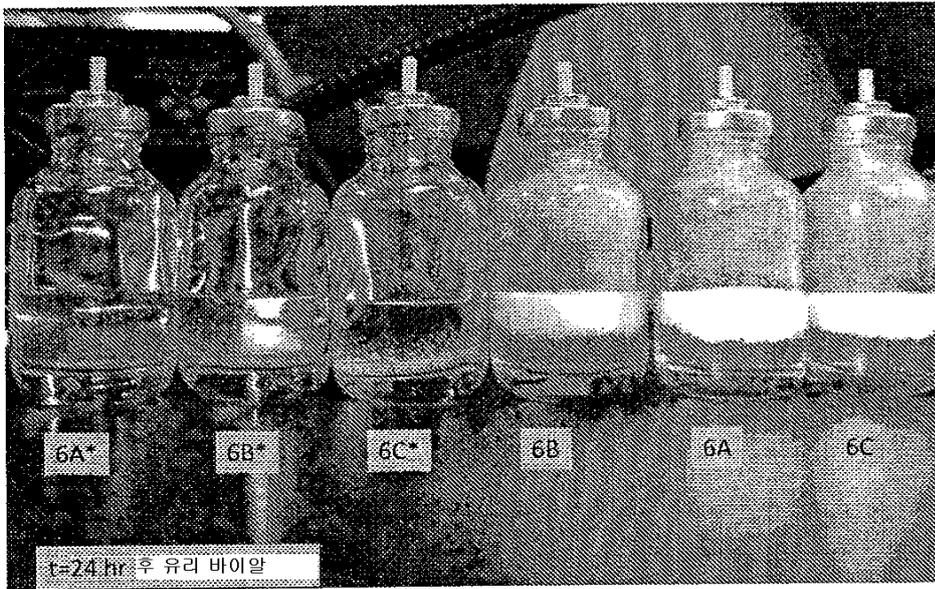
도면11



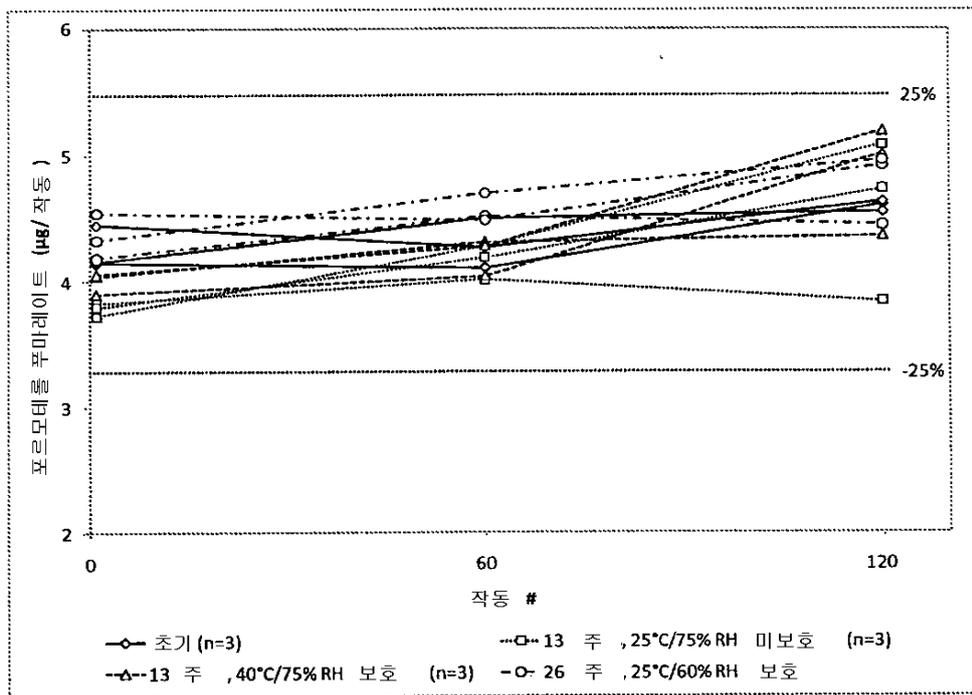
도면12



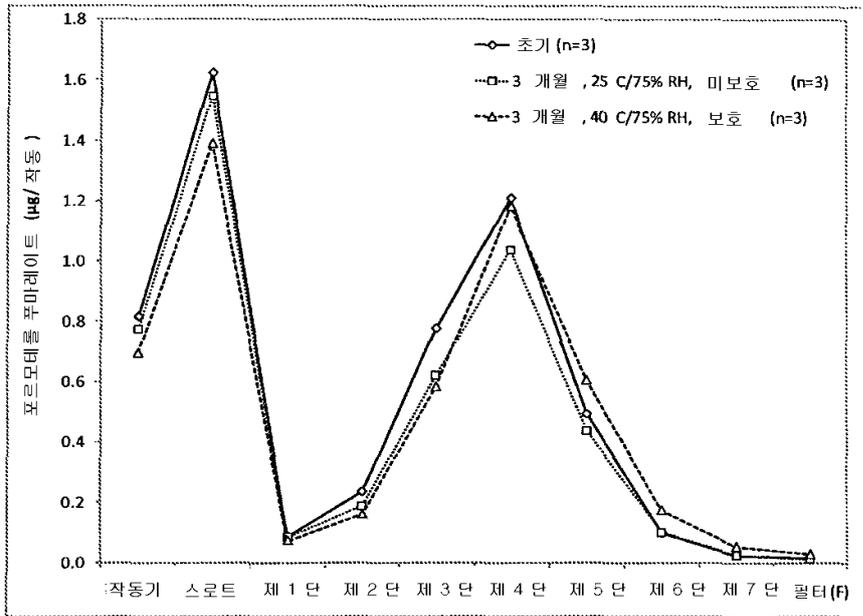
도면13



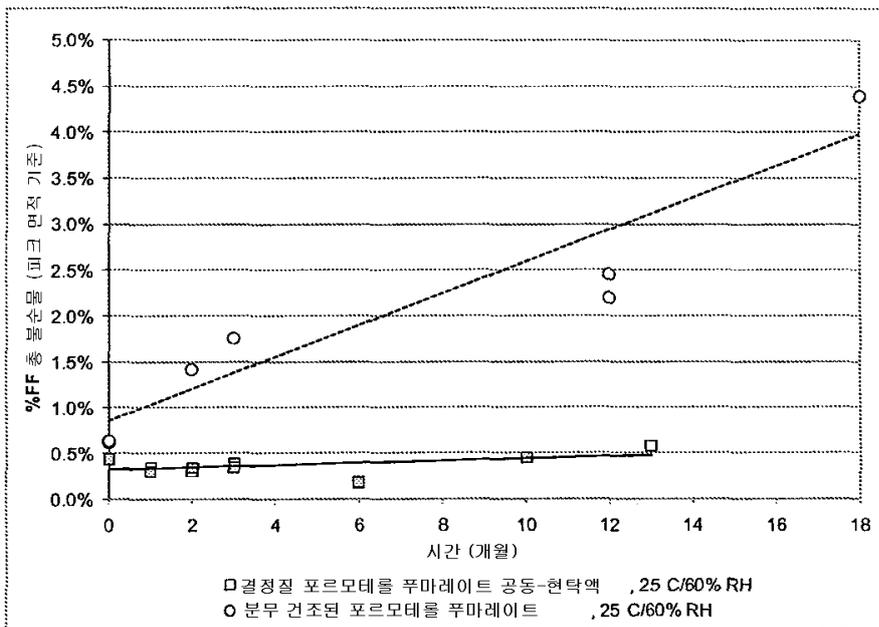
도면14



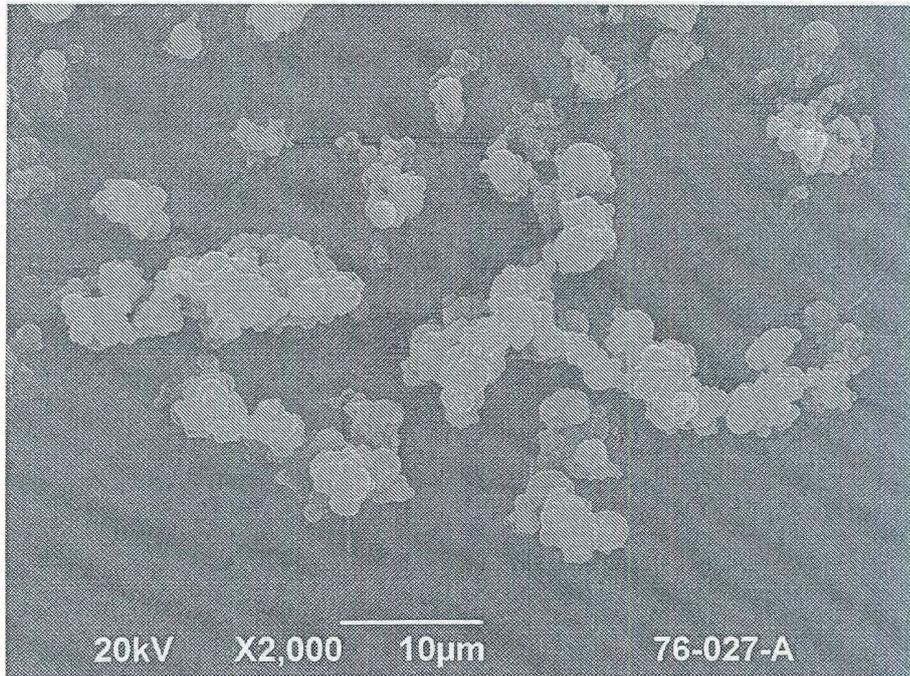
도면15



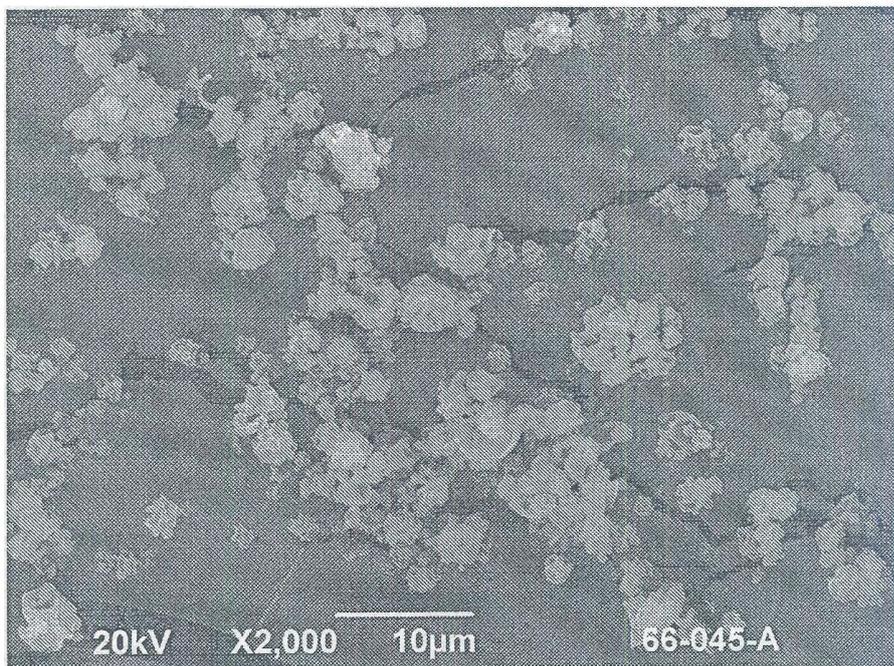
도면16



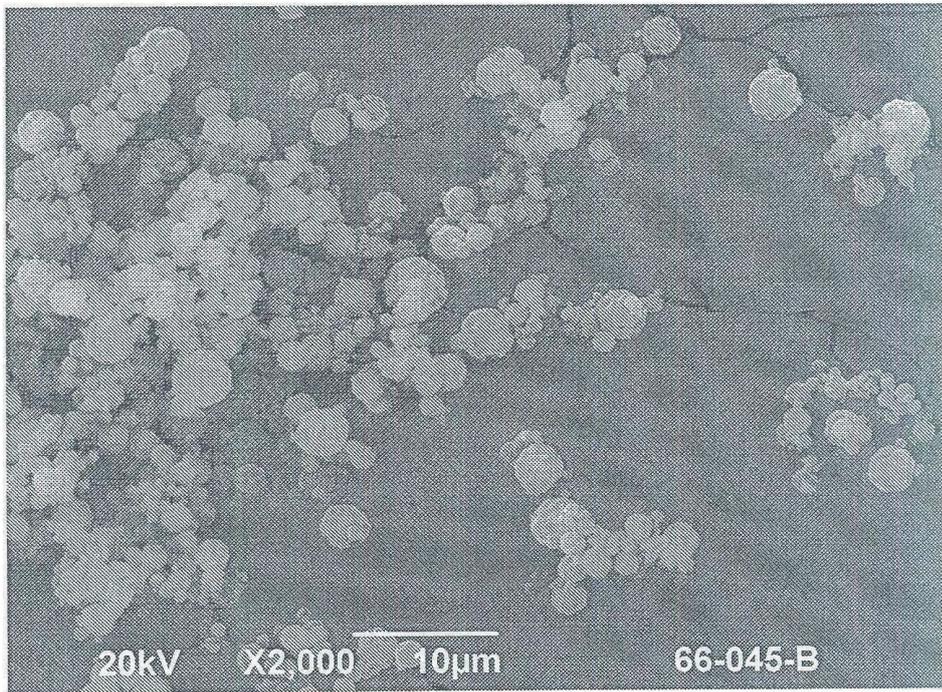
도면17



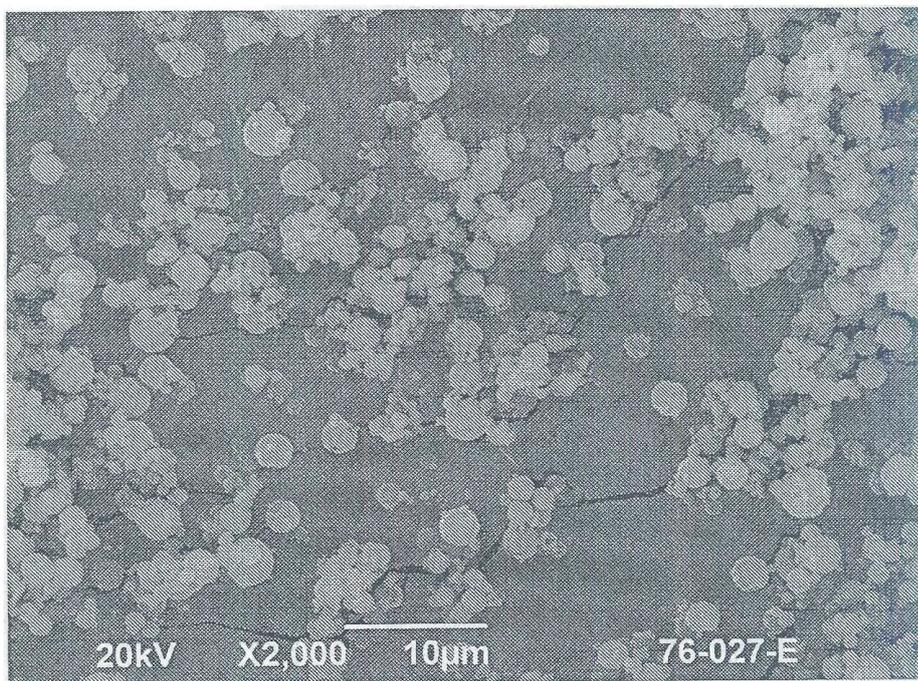
도면18



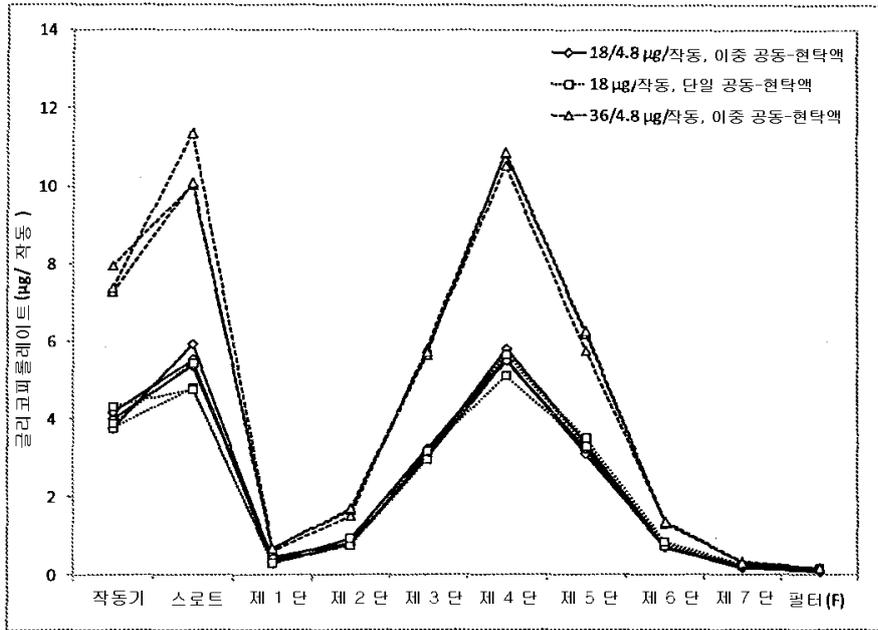
도면19



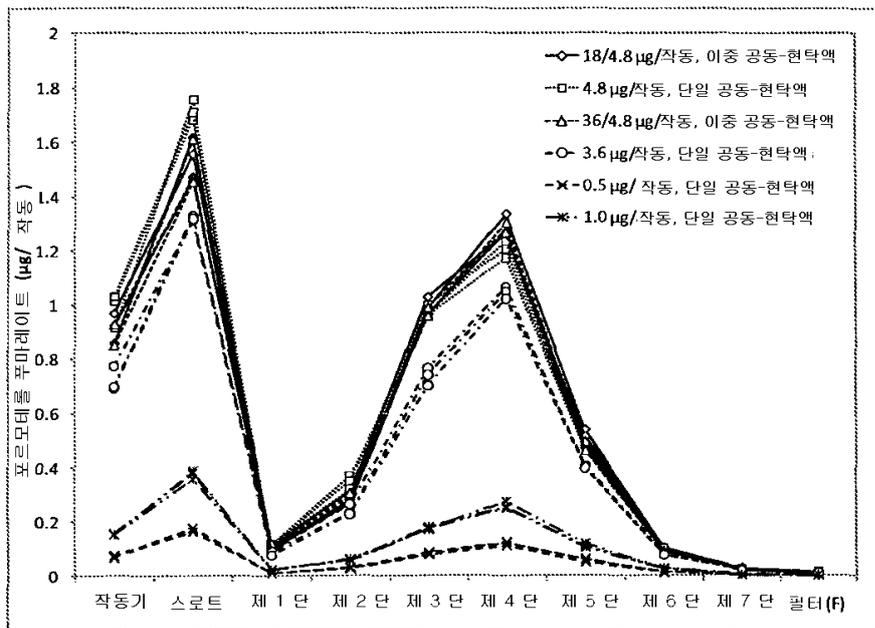
도면20



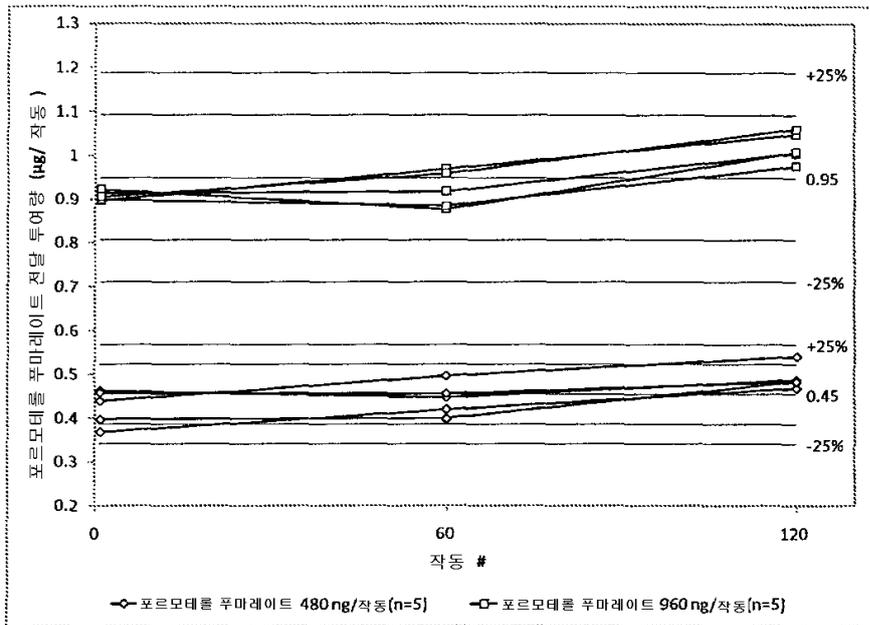
도면21



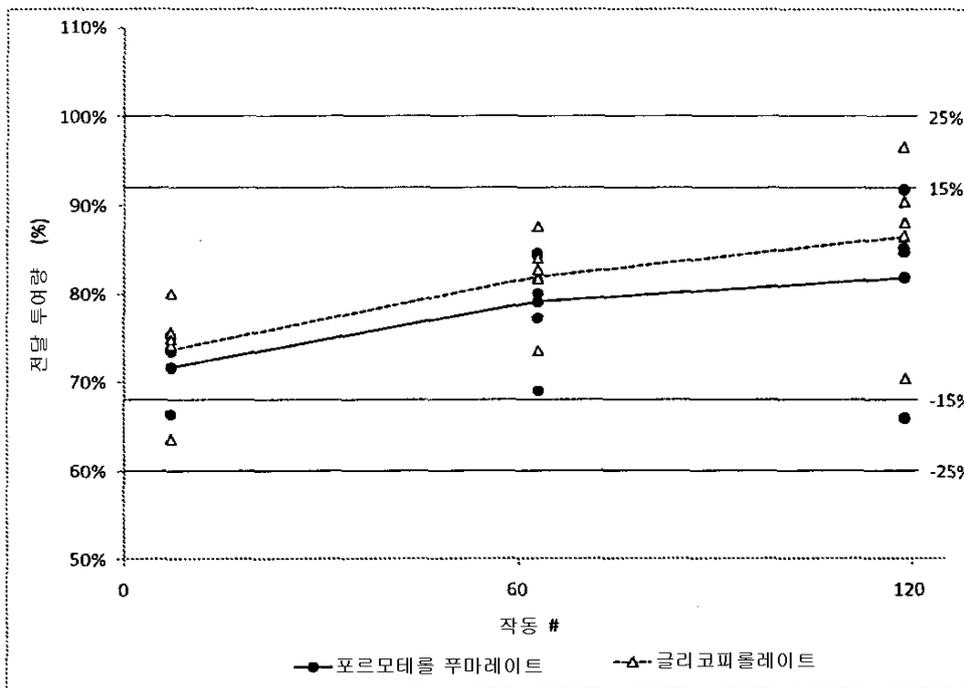
도면22



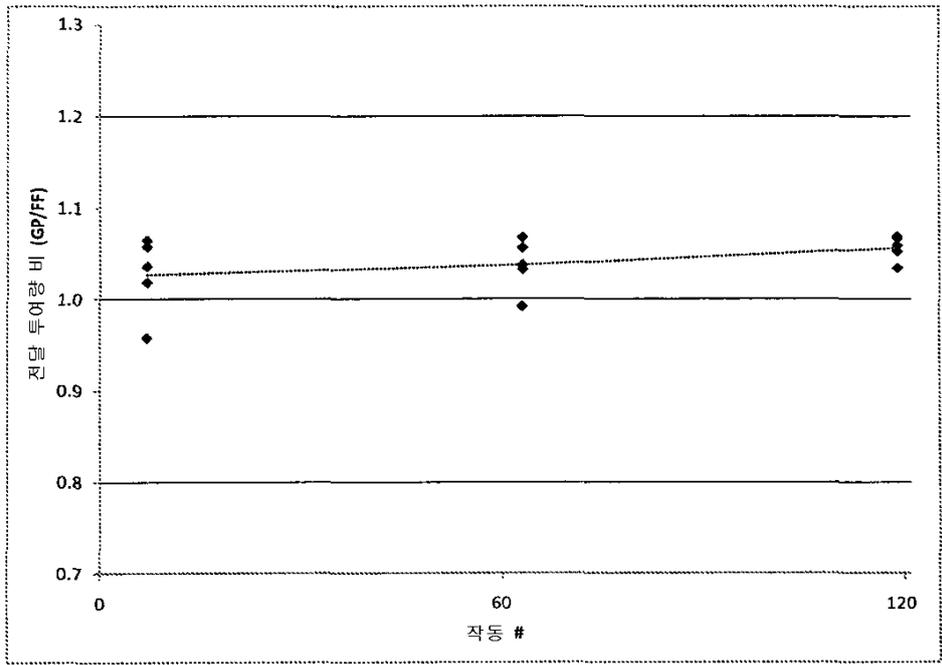
도면23



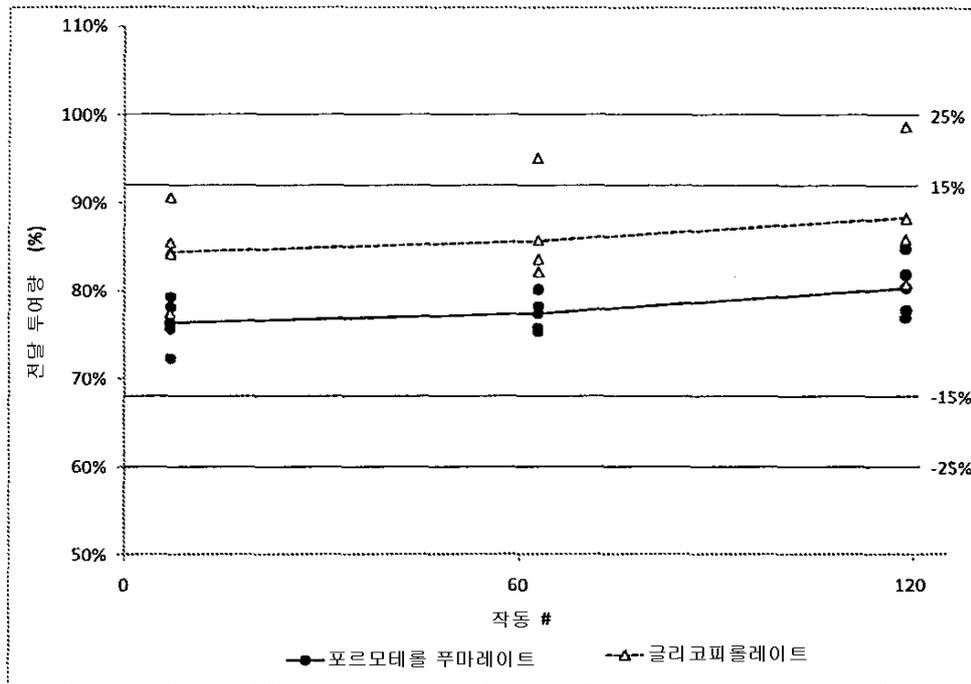
도면24



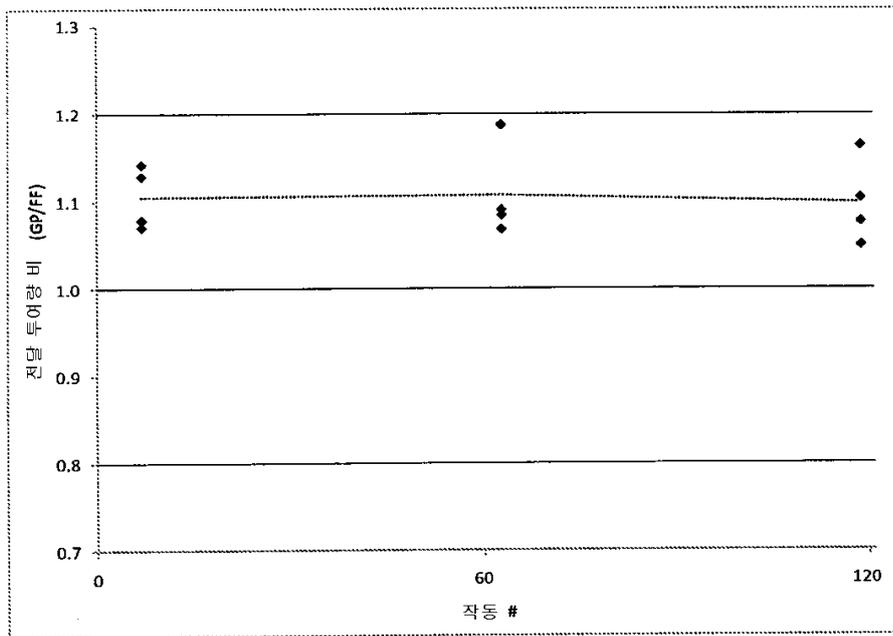
도면25



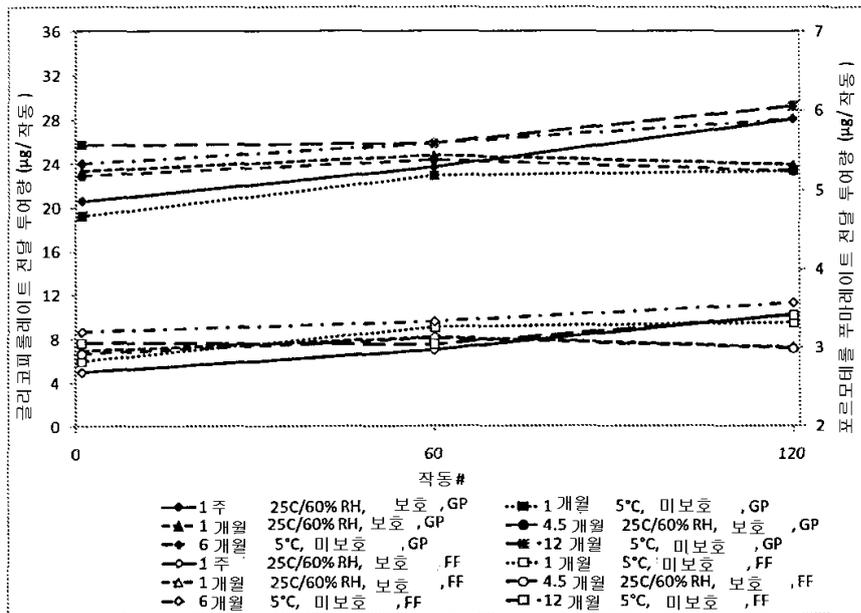
도면26



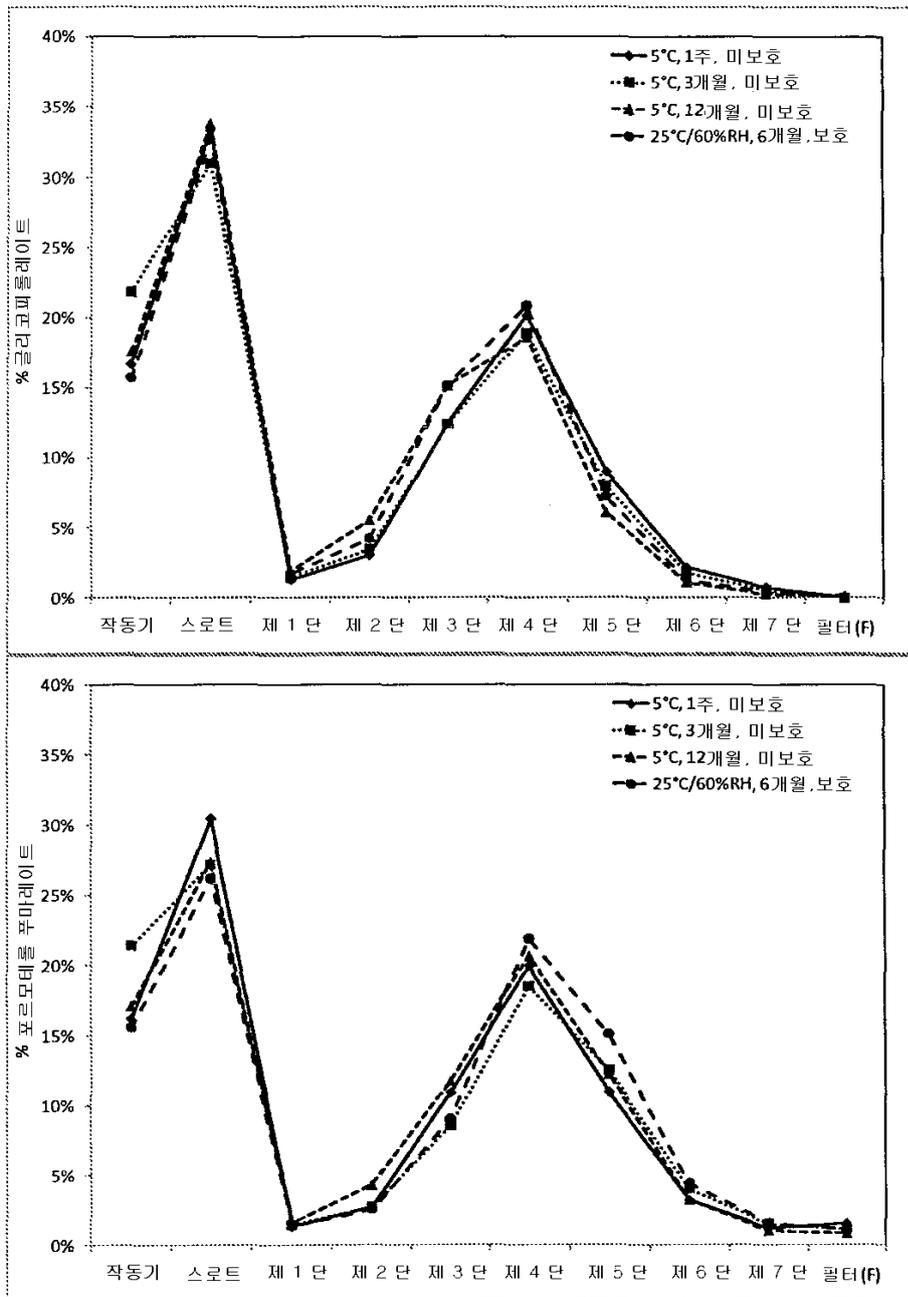
도면27



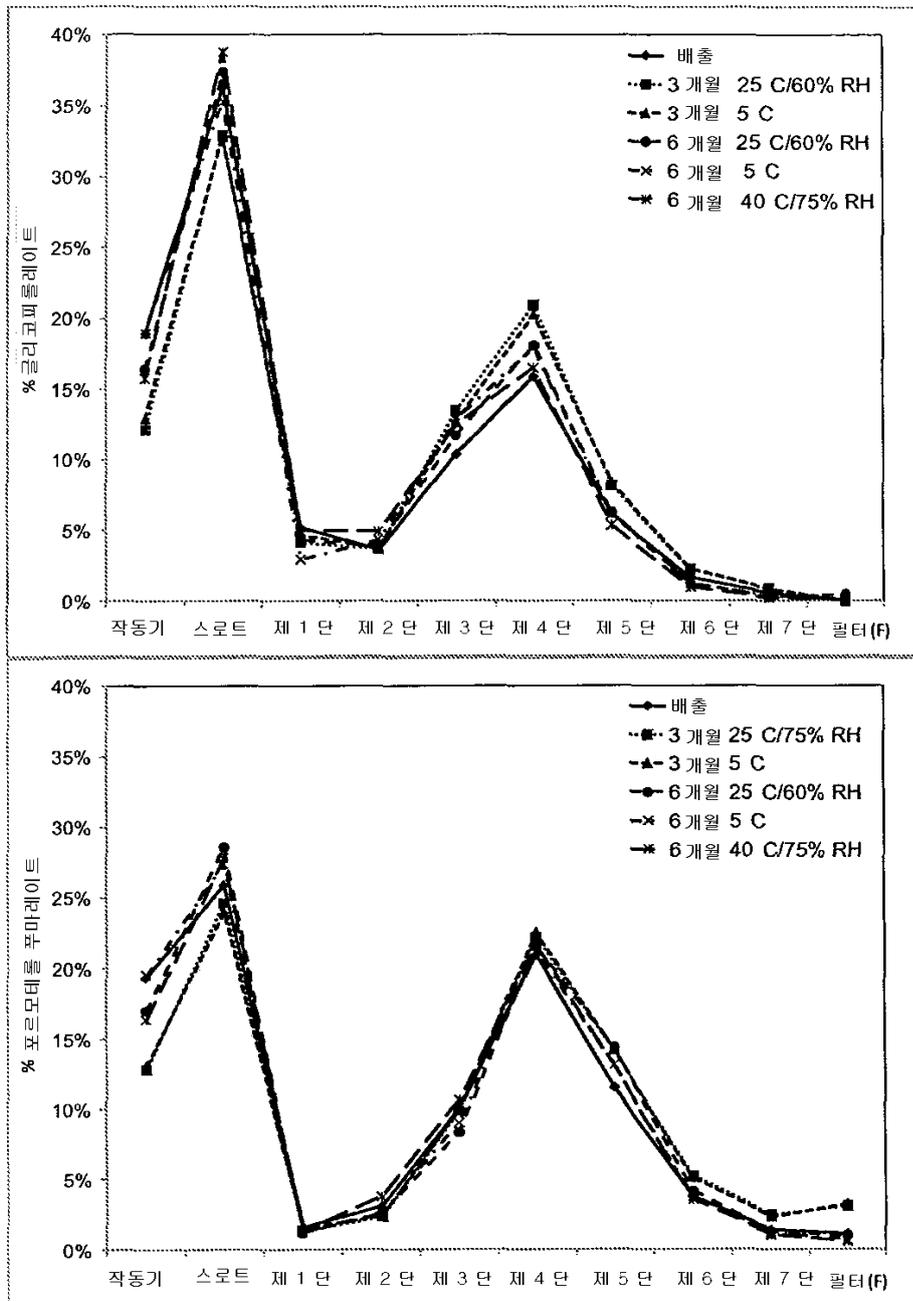
도면28



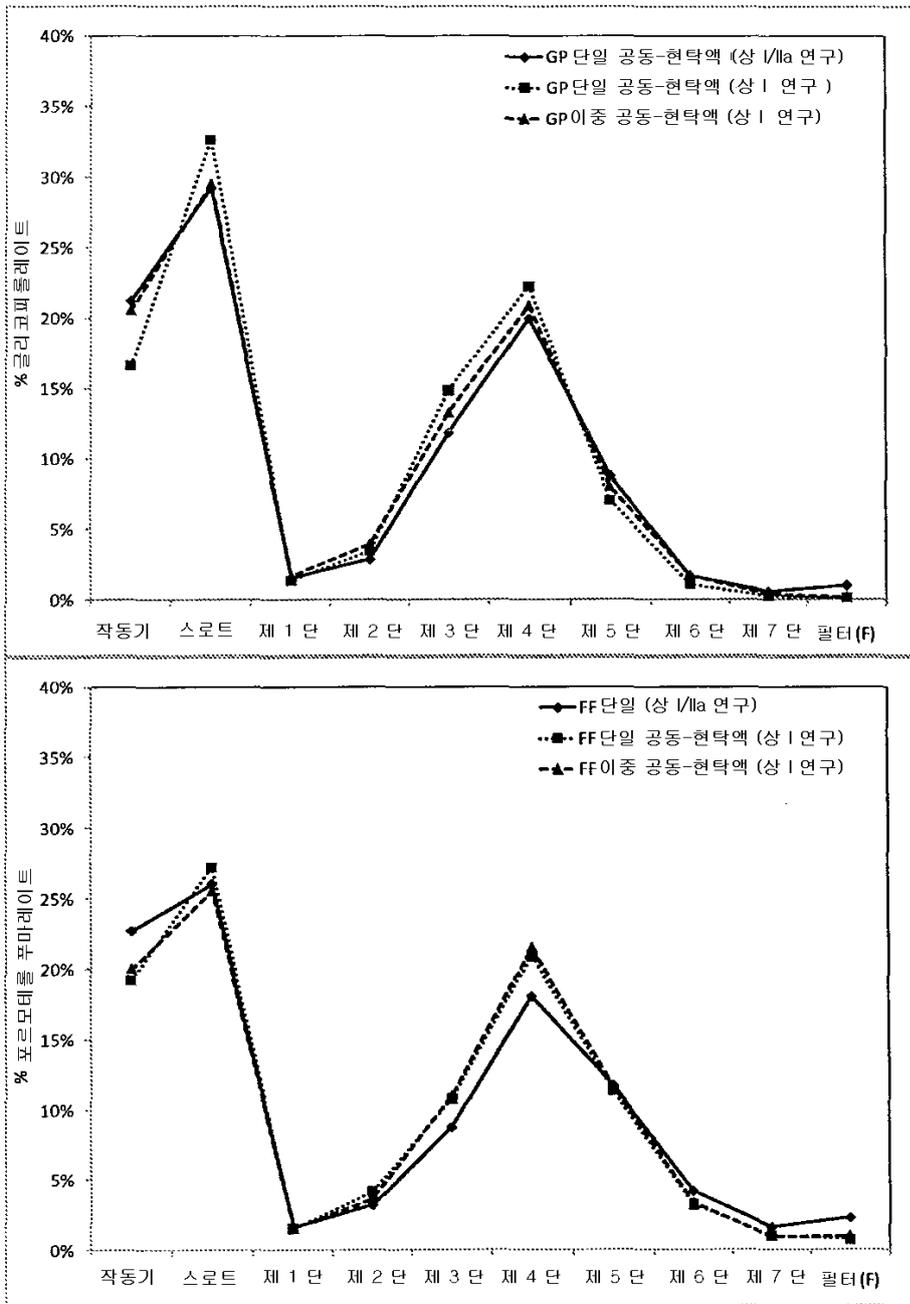
도면29



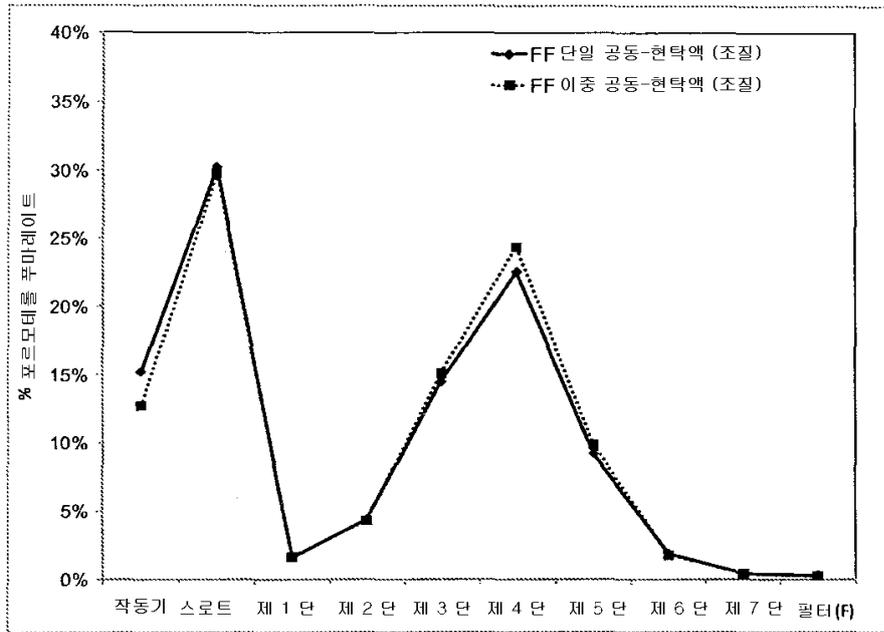
도면30



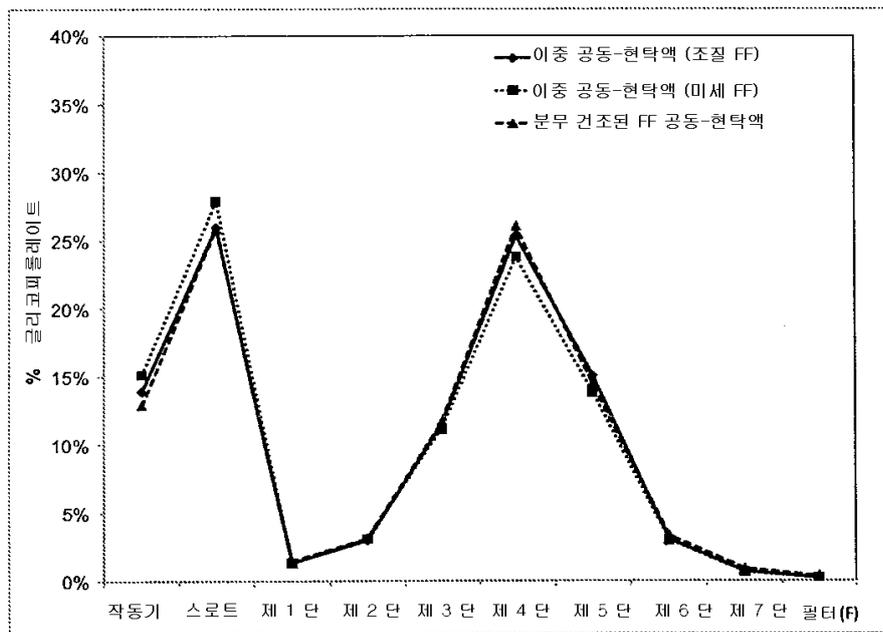
도면31



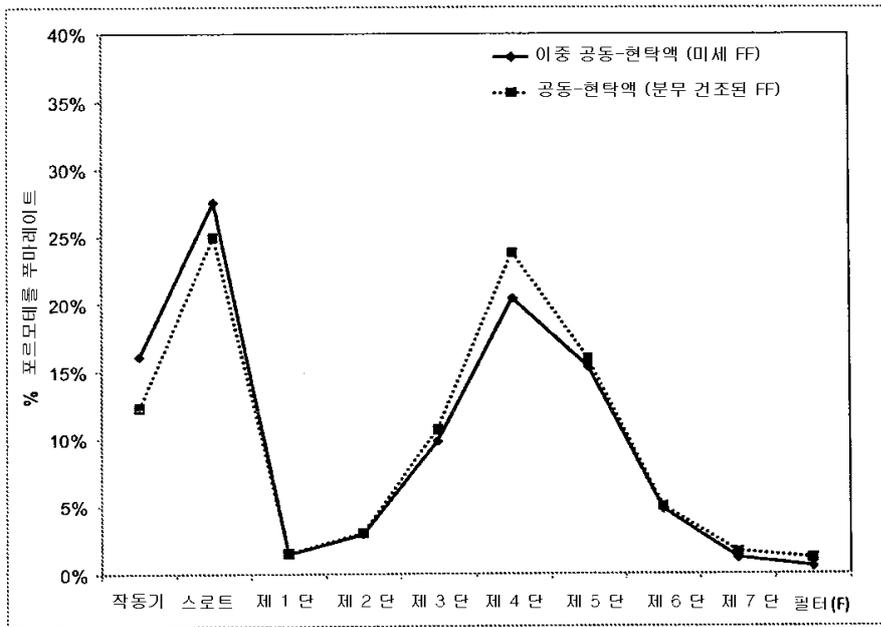
도면32



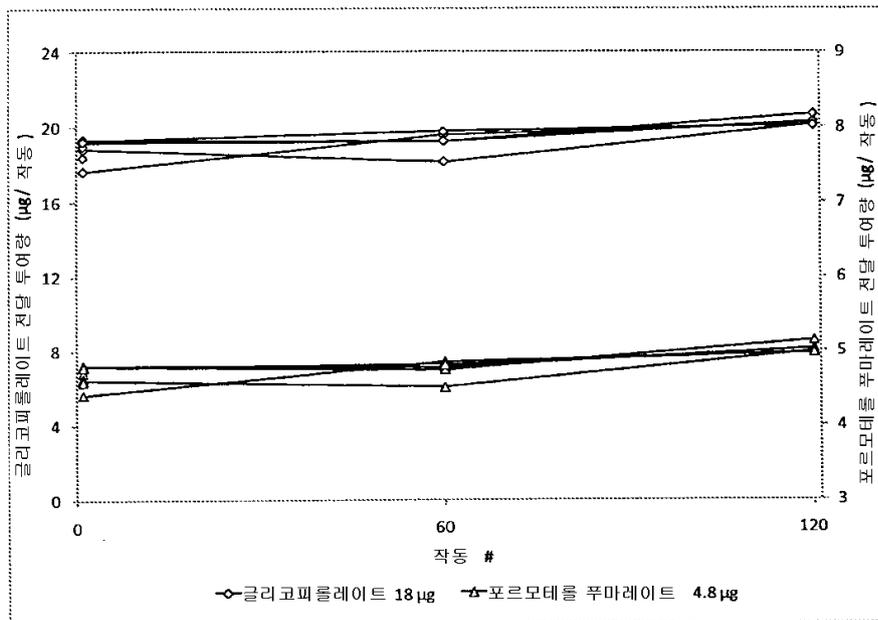
도면33



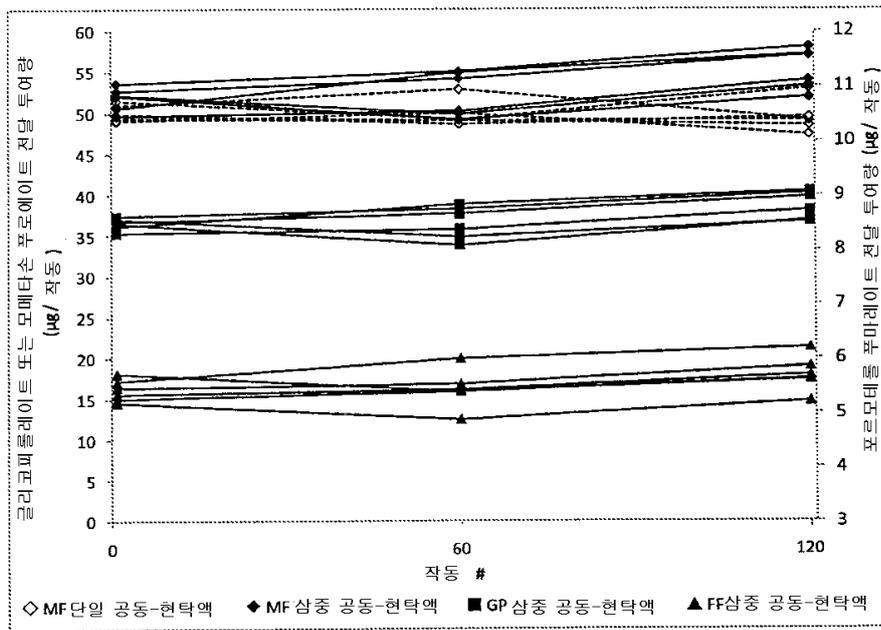
도면34



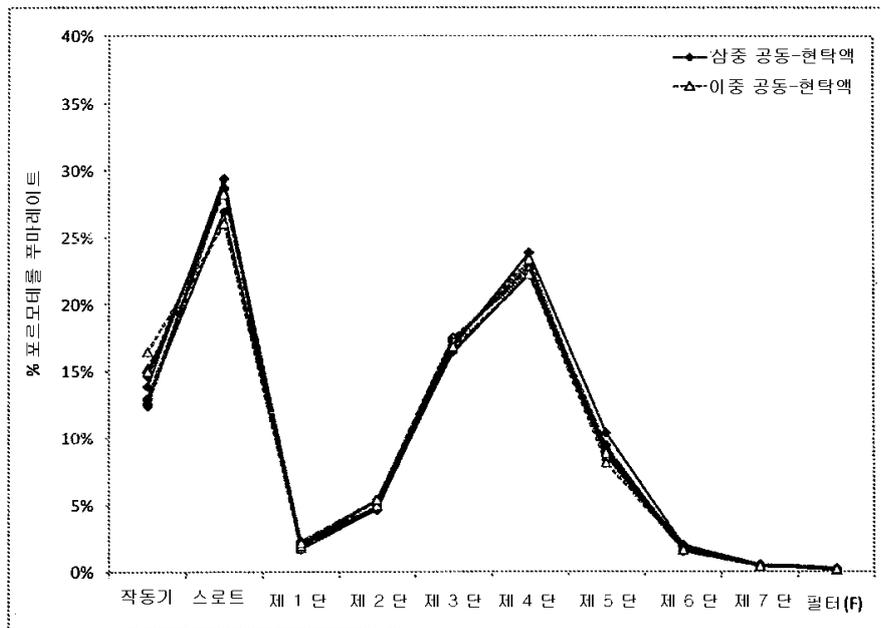
도면35



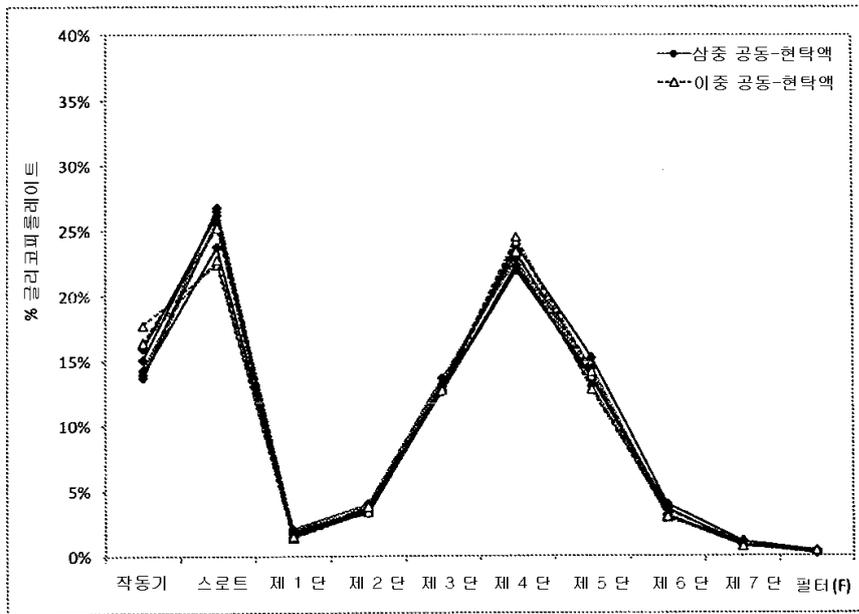
도면36



도면37



도면38



도면39

