

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2018-0028563 (43) 공개일자 2018년03월16일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) A61K 31/4704 (2006.01) A61K 31/167 (2006.01) A61K 31/46 (2006.01) A61K 31/573 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01) A61P 11/06 (2006.01)		(71) 출원인 시플라 리미티드 인도 뭄바이 400 013 로워 파렐 간파트라오 카담 마르그 페닌슐라 비지니스 파크 시플라 하우스
(52) CPC특허분류 A61K 31/4704 (2013.01) A61K 31/167 (2013.01)		(72) 발명자 말호트라, 지나 인도 마하라쉬트라 뭄바이 400 010 마즈가온 오퍼 퍼짓 마즈가온 포스트 오피스 4 앤더슨 하우스 푸란다레, 쉬리니바스, 마드후카르 인도 마하라쉬트라 뭄바이 400 031 와다라 오퍼 자네쉬와르 비드야라야 오퍼짓 알.에이. 키드와이 로드 나페를 타워즈 비/25
(21) 출원번호 10-2018-7006863(분할)		(74) 대리인 오국진
(22) 출원일자(국제) 2011년07월25일 심사청구일자 2018년03월09일		
(62) 원출원 특허 10-2013-7012107 원출원일자(국제) 2011년07월25일 심사청구일자 2016년07월25일		
(85) 번역문제출일자 2018년03월09일		
(86) 국제출원번호 PCT/GB2011/001115		
(87) 국제공개번호 WO 2012/049444 국제공개일자 2012년04월19일		
(30) 우선권주장 2847/MUM/2010 2010년10월12일 인도(IN) (뒷면에 계속)		

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **약학 조성물**

### (57) 요약

플루티카손 및 시클레소니드로부터 선택된 코르티코스테로이드와 조합된, 인다카테롤 및 포르모테롤로부터 선택된 베타<sub>2</sub>-효능제를 포함하고, 선택적으로 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 약학 조성물.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/46* (2013.01)  
*A61K 31/573* (2013.01)  
*A61K 45/06* (2013.01)  
*A61K 9/0075* (2013.01)  
*A61K 9/0078* (2013.01)  
*A61K 9/008* (2013.01)  
*A61P 11/00* (2018.01)  
*A61P 11/06* (2018.01)  
*A61K 2300/00* (2013.01)

(30) 우선권주장

69/MUM/2011	2011년01월10일	인도(IN)
106/MUM/2011	2011년01월12일	인도(IN)
135/MUM/2011	2011년01월14일	인도(IN)
143/MUM/2011	2011년01월17일	인도(IN)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

활성성분으로서 20 내지 1200 mcg의 인다카테롤 말리에이트 및 0.5 내지 800 mcg의 플루티카손 푸로에이트의 조합, 20 내지 1200 mcg의 인다카테롤 말리에이트 및 20 내지 800 mcg의 시클레소니드의 조합, 또는 0.5 내지 40 mcg의 포르모테롤 푸마레이트 및 0.5 내지 800 mcg의 플루티카손 푸로에이트의 조합을 포함하는 천식 또는 만성 폐쇄성 폐 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물로서,

상기 약학 조성물이 계량 용량 흡입기로의 사용을 위하여 제제화되고, 또한 상기 약학 조성물이 1일 1회 투여를 위한 형태인 약학 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 인다카테롤 말리에이트 및 플루티카손 푸로에이트의 조합을 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 포르모테롤 푸마레이트 및 플루티카손 푸로에이트의 조합을 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 인다카테롤 말리에이트 및 시클레소니드의 조합을 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 5

활성성분으로서 인다카테롤 말리에이트, 플루티카손 푸로에이트, 및 티오토티피움의 조합을 포함하는 천식 또는 만성 폐쇄성 폐 질환의 예방 또는 치료용 약학 조성물.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 상기 티오토티피움이 2.25 내지 30 mcg의 양으로 존재하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

#### 청구항 7

제5항에 있어서, 상기 티오토티피움이 티오토티피움 브로마이드의 형태인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

#### 청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 약학 조성물이 약학적으로 허용가능한 첨가제와 함께 단일의 약학 조성물로 제제화되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

#### 청구항 9

a) 20 내지 1200 mcg의 인다카테롤 말리에이트 및 0.5 내지 800 mcg의 플루티카손 푸로에이트의 조합,  
20 내지 1200 mcg의 인다카테롤 말리에이트 및 20 내지 800 mcg의 시클레소니드의 조합, 또는  
0.5 내지 40 mcg의 포르모테롤 푸마레이트 및 0.5 내지 800 mcg의 플루티카손 푸로에이트의 조합; 및

b) 락토오스를 포함하는 건조 분말 흡입 제제 형태의 약학 조성물로서,

상기 약학 조성물이 1일 1회 투여를 위한 형태인 약학 조성물.

#### 청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 흡입 용액 또는 흡입 현탁액으로서의 사용을 위하여 제제화된 약학 조성물.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 젖음제, 삼투제, pH 조절제, 완충제 및 착화제로부터 선택된 첨가제를 추가로 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 12

인다가테롤 말리에이트 및 플루티카손 푸로에이트, 인다가테롤 말리에이트 및 시클레소니드, 또는 포르모테롤 푸마레이트 및 플루티카손 푸로에이트를 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제와 혼합하는 것을 포함하는 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물의 제조방법.

#### 청구항 13

인다가테롤 말리에이트, 플루티카손 푸로에이트, 및 티오토로피움을 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제와 혼합하는 것을 포함하는 제5항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물의 제조방법.

#### 청구항 14

제1항에 있어서, 추진제를 추가로 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 15

제1항에 있어서, 공용매, 항산화제, 계면활성제, 증량제, 및 활택제로부터 선택된 첨가제를 추가로 포함하는 약학 조성물.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 흡입용 약학 조성물에 관한 것이다. 또한, 상기 조성물의 제조방법 및 호흡기 질환, 염증 질환, 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 및/또는 예방에 있어서의 이의 용도가 제공된다.

#### 배경 기술

[0002] 천식은 만성 이환율(morbidity) 및 사망율(mortality)의 주요 원인이며, 전세계적으로 3억명 정도로 추산되는 사람이 감염되어 있고, 이 질환으로 매년 25만명이 사망에 이르고 있다. 대부분의 국가에서 모든 연령의 사람들이 이러한 만성 질환에 의해 영향을 받는다.

[0003] 천식은 기도 과반응과 연관된 기도의 만성 염증성 장애이며, 이는 헐떡거림(wheezing), 호흡곤란(breathlessness), 가슴 압박(chest tightness), 및 기침(coughing)의 재발성 에피소드로 이어진다. 증가된 염증 반응은 급성 천식의 주요한 병태생리이며, 규칙적인 예방적 치료가 중요하다.

[0004] 만성 폐쇄성 폐 질환(Chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 전세계적으로 유행이 증가하고 있는 심각한 호흡기 질환이다. 인도에서, 예측된 환자는 약 1236 만명이다. 이는 최근 영국 및 미국에서 4번째 사망 원인이며, 2020년까지 전 세계 질병에서 3위를 차지할 것으로 예측되고 있다.

[0005] 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)은 완전히 가역적인 것은 아닌 기체 흐름 제한을 특징으로 하는 예방가능하고 치료가 가능한 질병 상태이다. 기체흐름 방해는 통상 진행성이며, 주로 담배 흡연에 의해 야기되는 유독한 입자 또는 가스에 대한 폐의 비정상적인 염증 반응과 연관된다. COPD가 폐에 영향을 줄지라도, COPD는 또한 중대한 전신적 결과를 생성한다. COPD는 점액 과다 분비, 기종(emphysema) 및 기관지염과 연관된다.

[0006] 최근, 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)의 치료 및/또는 예방을 위한 치료법은 베타<sub>2</sub>-효능제, 항콜린제 및 스테로이드와 같은 기관지확장제의 사용을 포함한다.

[0007] 더욱 구체적으로, 천식, COPD 및 다른 관련된 질환은 베타<sub>2</sub>-효능제로 치료될 수 있는 것으로 알려져 있으며, 이는 이들이 기관지확장 효과를 제공함으로써, 호흡곤란의 증상을 경감시키기 때문이다. 베타<sub>2</sub>-효능제는 즉각적인 경감을 위한 단시간-작용성이거나, 혹은 천식 증상의 장기간 방지를 위한 장시간-작용성일 수 있다.

[0008] 장시간 작용성 베타<sub>2</sub>-효능제는 천식 및 COPD 환자에서 폐기능을 개선하고, 증상을 줄여주고, 또한 운동-유발성 호흡곤란을 막는다. 장시간 작용성 베타<sub>2</sub>-효능제는 기도 평활근의 지속적인 이완을 야기함으로써 기관지확장을

유도한다. 지속적인 기관지확장에 추가하여, 장시간 작용성 베타<sub>2</sub>-효능제(LABAs)는, 점액섬모 수송의 자극, 호흡기 점막의 세포보호, 및 호중구 모집 및 활성화의 억제와 같은 비 평활근 효과뿐만 아니라, 기도 평활근 세포 증식 및 염증 매개자 유리의 저해와 같은 다른 효과도 발휘한다.

[0009] 또한, 장시간 작용성 베타<sub>2</sub>-효능제의 사용은 약물 투여의 빈도를 줄여준다. 현재 사용되는 장시간 작용성 베타<sub>2</sub>-효능제(LABAs)는 살메테롤 및 포르모테롤을 포함한다.

[0010] 베타<sub>2</sub>-효능제가 기관지수축에 있어서 증상적 경감을 제공하는 것으로 또한 알려져 있더라도, 천식의 다른 구성요소인 염증은 스테로이드 치료와 같은 별도의 치료를 필요로 한다. 흡입되는 코르티코스테로이드의 대부분은 다중 투여 요법(multiple dosage regimens)으로 투여되는 것을 필요로 한다.

[0011] 코르티코스테로이드는 호흡기 질환의 병인과 연관된 염증성 세포 및 염증 매개자에 대하여 저해 효과를 나타낸다. 코르티코스테로이드/글루코코르티코이드를 사용한 치료법은 지속적인 천식에 대하여 현재 사용가능한 가장 강력하고 효과적인 치료법 중 하나로 간주되고 있다.

[0012] 그러나, 흡입되는 코르티코스테로이드(inhaled corticosteroids, ICS)로 치료받은 환자의 상당수가, 저용량 내지 중간 용량의 흡입되는 코르티코스테로이드(ICS)의 사용에도 불구하고, 증상이 남아있다는 것이 밝혀졌다.

[0013] 또한, 이러한 코르티코스테로이드의 사용, 특히 어린이에서의 사용은 이들의 잠재적인 부작용으로 인하여 제한되어 왔다. 어린이 및 십대들에 있어서, 이들 약물들은 성장을 방해하거나 혹은 느리게 할 수 있고, 또한 부신(adrenal glands)의 기능에 영향을 미칠 수 있다. 어린이에 대한 또다른 가능한 문제점은 이들 코르티코스테로이드가 수두 및 홍역과 같은 감염을 야기할 수 있다는 것이다.

[0014] 코르티코스테로이드의 사용에 따른 다른 부작용은 이들이 시상하부-뇌하수체-부신(HPA) 축(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) axis)의 억제를 야기하고, 어린이에서의 골 성장 및 노인에서의 골 밀도에 부정적인 효과, 안구 합병증(백내장 형성 및 녹내장), 및 피부 위축(skin atrophy)을 생성한다는 것이다. 노인들에서, 코르티코스테로이드는 고혈압 및 골 질환의 위험을 증가시키는 것으로 보여질 수 있다. 코르티코스테로이드 사용에 의한 골 연관 질환은 특히 노인 여성에게서 더 많이 발생할 수 있다.

[0015] 따라서, 낮은 용량 내지 중간 용량의 ICS의 사용에 의하여 적절히 조절되지 않는 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)의 치료에 있어서 치료학적 선택(options)은 흡입되는 코르티코스테로이드(ICS)의 투여량을 증가시키거나, 혹은 흡입되는 코르티코스테로이드(ICS)의 치료를 베타<sub>2</sub>-효능제 및/또는 항콜린제와 같은 기관지 확장제와 조합하는 것이다.

[0016] 현재 사용가능한 코르티코스테로이드는 베클로메타손, 부데소나이드, 플루티카손, 모메타손, 시클레소니드 및 트리암시놀론을 포함한다.

[0017] 항콜린제는 또한 기관지확장제로서 작용하며, 베타 효능제에 대한 잠재적인 대안(alternatives)일 수 있다. 그러나, 항콜린제는 또한, 천식의 관리를 위하여, 베타<sub>2</sub>-효능제(LABAs)와 함께 투여될 수 있다. 항콜린제는 미주 신경 또는 신경-근 접합부에서의 수용체 부위에 대하여 아세틸콜린과 경쟁함으로써 작용한다. 이는 천식 자극에 의해 유도되는 반사작용의 전달을 방지한다.

[0018] 항콜린제의 사용은 노인 환자에서 장점을 제공하며, 이는 β<sub>2</sub>-효능제의 반응성이 늙은 나이에 따라 감소하기 때문이다. 또한, 베타<sub>2</sub>-효능제의 사용에 대하여 내약성이 없는(intolerant) 환자에서 사용한다면, 유리할 것이다.

[0019] 또한, 항콜린제는 야간성 천식(nocturnal asthma), 동시 고정 기도 폐쇄(concurrent fixed way obstruction)를 갖는 만성 천식, 내인성 천식으로 고통받는 환자에서도 사용될 수 있으며, 또한 장기간의 천식 환자에서도 사용될 수 있다.

[0020] 기관지확장제와 흡입되는 코르티코스테로이드의 조합 치료법이 천식과 같은 호흡기 질환에 의해 영향을 받는 환자에서, 고용량의 흡입되는 코르티코스테로이드 단독에 비하여, 폐 효율을 개선하고, 염증성 반응을 감소시키며 또한 증상적 완화를 제공할 지라도, 특정한 기관지확장제 및 흡입되는 코르티코스테로이드의 선택은 고정된 투여량 조합(fixed dose combination)의 제제화에 있어서 매우 중요한 역할을 한다.

[0021] 또한, 이는 치료를 단순화하고, 치료 비용을 감소시키고, 또한 호흡기 질환의 조절을 제공한다. 투여 빈도를 최소한으로 감소시키는 것은, 환자가 치료법을 고수하는 것을 개선하기 위하여, 천식 관리를 단순화하는데 있어서 중요한 단계이다.

- [0022] 현재, 장시간-작용성 베타 효능제(LABA) 및 흡입되는 코르티코스테로이드(ICS)의 몇가지 승인된 조합이 있다. 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)의 치료를 위한 몇몇의 이들 승인된 조합은 살메테롤/플루티카손 프로피오네이트(Advair diskus, Advair HFA), 및 포르모테롤 푸마레이트 탈수물/부데소나이드(Symbicort)이다.
- [0023] 장시간-작용성 베타 효능제(LABA) 및 흡입되는 코르티코스테로이드(ICS)의 가능한 조합의 대부분은 1일 2회 투여되어야만 한다.
- [0024] 환자의 순응도 측면으로부터도, 치료법은 환자가 상이한 투여 요법(dosage regimens), 상이한 투여 횟수 등에 동의할 것을 필요로 한다.
- [0025] 의약 포장을 단순화하고, 효율적인 복약 알림(medication reminders)을 제공하고, 환자 교육을 개선하고, 또한 동시에 처방되는 약제의 수를 제한하는 것에 의해, 순응도를 개선하기 위한 노력이 도모되어 왔다.
- [0026] US7008951은 염증 질환 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료에 있어서, 동시 및 순차적, 또는 별도의 투여를 위한, 인다카테롤 및 코르티코스테로이드를 100:1 내지 1:300의 비율로 포함하는 약학 조성물을 개시하고 있다.
- [0027] US7622483은 인다카테롤 및 스테로이드를 포함하는 조합물을 개시하고 있다.
- [0028] US6800643은 100:1 내지 1:300의 비율로 인다카테롤 및 코르티코스테로이드를 별도로 혹은 함께 포함하는 약제를 개시하고 있다.
- [0029] US7622484는 염증 질환 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료에 있어서, 동시 투여를 위한, 인다카테롤 및 모메타손 푸로에이트를 3:1 내지 1:7의 비율로 포함하는 흡입가능한 형태의 조성물을 개시하고 있다.
- [0030] US6030604는 글루코코르티코이드 및 베타-2 효능제를 포함하는 건조 분말 조성물을 개시하고 있다.
- [0031] W00178745는 포르모테롤 및 플루티카손 프로피오네이트의 조합을 함유하는 조성물을 개시하고 있다.
- [0032] US7172752는 소정의 일정한 비율로 베타2-효능제 및 글루코코르티코스테로이드의 조합을 포함하는 흡입 입자를 개시하고 있다.
- [0033] W002083113은 약리학적으로 적합한 액체 중에 포르모테롤 및 스테로이드성 항-염증제를 포함하는 약학 조성물을 개시하고 있다.
- [0034] W02004028545는 섬유화 질환(fibrotic diseases)의 치료에 있어서 장시간-작용성 베타<sub>2</sub>-효능제 및 글루코코르티코스테로이드의 조합물을 개시하고 있다.
- [0035] US2005053553은 포르모테롤 및 플루티카손의 조합된 용량을 갖는 계량된 건조 분말의 흡입에 의한 투여 방법을 개시하고 있다.
- [0036] US2005042174는 인다카테롤 및 베타2-효능제, 항콜린제 및 항-염증성 스테로이드의 투여량을 포함하는 조합물을 개시하고 있다.
- [0037] US2009088408은 항콜린제, 코르티코스테로이드 및 베타작용제(betamimetics)의 약학 조성물 및 호흡기 질환의 치료에 있어서의 이들의 용도를 개시하고 있다.
- [0038] W02006105401은 호흡기 질환, 염증 질환 또는 폐쇄성 기도 질환의 예방 또는 치료에 있어서, 동시 및 순차적인 투여를 위한, 항콜린제, 코르티코스테로이드 및 장시간 작용성 베타 효능제의 조합을 개시하고 있다.
- [0039] 또한, 장시간-작용성 베타<sub>2</sub> 효능제(LABA) 및 흡입되는 코르티코스테로이드(ICS)의 조합을 선택하는 것은 약물 모두가 1일 1회 투여될 수 있어야만 하기 때문에 매우 중요하다. 장시간-작용성 베타<sub>2</sub> 효능제(LABA)가 1일 1회 투여되어야 하고 흡입되는 코르티코스테로이드(ICS)가 1일 2회 투여되어야 하는 경우, 혹은 반대의 경우의 치료 방법은 1일 1회 치료의 목적을 좌절시키므로 유용하지 않을 것이다.
- [0040] 그러나, 상기 선행기술의 어느 것도 인다카테롤과 플루티카손 푸로에이트의 조합, 포르모테롤과 플루티카손 푸로에이트의 조합, 혹은 인다카테롤과 시클레소니드와의 조합, 및 인다카테롤과 플루티카손 푸로에이트와 티오프로피움의 조합을 구체적으로 개시하고 있지 않다. 더욱이, 이들 선행기술의 어느 것도 인다카테롤과 플루티카손 푸로에이트의 조합, 포르모테롤과 플루티카손 푸로에이트의 조합, 혹은 인다카테롤과 시클레소니드와의 조합, 및 인다카테롤과 플루티카손 푸로에이트와 티오프로피움의 조합이 호흡기 질환, 염증 질환, 또는 폐쇄성 기도 질환의 예방 또는 치료를 위하여 1일 1회 투여될 수 있다는 것을 언급하거나 개시하고 있지 않다.



[0041] 따라서, 이들 호흡기 질환의 치료를 위하여 1일 1회용 조성물을 투여함으로써 투여 요법(dosage regimen)을 단순화한 약학 조성물을 제제화할 필요성이 여전히 존재한다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0042] 발명의 목적:

[0043] 본 발명의 목적은 호흡기 질환, 염증 질환, 또는 폐쇄성 기도 질환의 예방 또는 치료에 투여하기 위한, 1종 이상의 기관지확장제 및 1종 이상의 흡입되는 코르티코스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS)를 포함하는 약학 조성물을 제공하는 것이다.

[0044] 본 발명의 다른 목적은 호흡기 질환, 염증 질환, 또는 폐쇄성 기도 질환의 예방 또는 치료를 위하여 1일 1회 투여되는, 1종 이상의 기관지확장제 및 1종 이상의 흡입되는 코르티코스테로이드(ICS)를 포함하는 약학 조성물을 제공하는 것이다.

[0045] 본 발명의 또다른 목적은 호흡기 질환, 염증 질환, 또는 폐쇄성 기도 질환의 예방 또는 치료에 투여하기 위한, 1종 이상의 기관지확장제 및 1종 이상의 흡입되는 코르티코스테로이드(ICS)를 포함하는 약학 조성물의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0046] 본 발명의 또다른 목적은 1종 이상의 기관지확장제 및 1종 이상의 흡입되는 코르티코스테로이드(ICS)를 포함하는 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 천식, COPD 또는 관련된 호흡기 장애의 예방 또는 치료 방법을 제공하는 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0047] 발명의 요약:

[0048] 본 발명의 첫번째 태양에 따라, 1종 이상의 기관지확장제 및 1종 이상의 흡입되는 코르티코스테로이드(ICS)를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0049] 바람직하게는, 상기 조성물은 1종 이상의 항콜린제를 추가로 포함한다.

[0050] 본 발명의 두번째 태양에 따라, 인다카테롤 및 플루티카손, 특히 플루티카손의 에스테르, 특히 플루티카손 푸로에이트를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0051] 본 발명의 세번째 태양에 따라, 포르모테롤 및 플루티카손, 특히 플루티카손의 에스테르, 특히 플루티카손 푸로에이트를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0052] 본 발명의 네번째 태양에 따라, 인다카테롤 및 시클레소니드를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0053] 본 발명의 다섯번째 태양에 따라, 인다카테롤, 티오토로피움 및 플루티카손, 특히 플루티카손의 에스테르, 특히 플루티카손 푸로에이트를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0054] 본 발명의 여섯번째 태양에 따라, 상기에 기술된 약학 조성물의 제조방법이 제공된다.

[0055] 본 발명의 일곱번째 태양에 따라, 상기에 기술된 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 천식, COPD 또는 관련된 호흡기 장애의 예방 또는 치료 방법이 제공된다.

[0056] 본 발명의 여덟번째 태양에 따라, 장시간-작용성 베타 효능제(LABA) 및 흡입되는 코르티코스테로이드(ICS)의 투여에 반응하거나 혹은 장시간-작용성 베타 효능제(LABA) 및 흡입되는 코르티코스테로이드(ICS)의 투여에 의해 예방, 개선 또는 제거되는 장애 또는 증상의 치료에 있어서의, 상기에 기술된 약학 조성물의 용도가 제공된다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0057] 발명의 상세한 설명:

[0058] (장시간-작용성 베타 효능제(long-acting beta agonist, LABA)와 같은) 기관지확장제 및 흡입되는 코르티코스테로이드(ICS)를 사용한 약물 치료가 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)와 같은 호흡기 질환, 염증 질환, 또는 폐쇄성 기도 질환의 예방 또는 치료를 위해 추천되어 왔다.

- [0059] 또한, (장시간-작용성 베타 효능제(LABA)와 같은) 기관지확장제 및 흡입되는 코르티코스테로이드(ICS)의 투여에 반응하거나 혹은 (장시간-작용성 베타 효능제(LABA)와 같은) 기관지확장제 및 흡입되는 코르티코스테로이드(ICS)의 투여에 의해 예방, 개선 또는 제거되는 증상(conditions)의 예방을 위하여 1일 1회 투여될 수 있는 조성물을 제제화할 필요성이 존재한다.
- [0060] 본 발명에 따라 사용되는 기관지확장제는 베타-효능제 및/또는 항콜린제일 수 있다. 본 발명에 따라, 베타 효능제는 1종 이상의 단시간-작용성 베타 효능제, 장시간-작용성 베타 효능제 또는 초 장시간-작용성 베타 효능제를 포함할 수 있다. 본 발명의 바람직한 구현예에서, 베타 효능제는 인다카테롤 또는 포르모테롤을 포함한다.
- [0061] 본 발명에 따른 특징의 바람직한 약학 조성물은 다음을 포함한다:
- [0062] - 포르모테롤을 포함하는 베타<sub>2</sub>-효능제와 조합된, 플루티카손(특히 플루티카손 푸로에이트)을 포함하는 코르티코스테로이드.
- [0063] - 포르모테롤로 구성된 베타<sub>2</sub>-효능제와 조합된, 플루티카손(특히 플루티카손 푸로에이트)로 구성된 코르티코스테로이드.
- [0064] - 인다카테롤을 포함하는 베타<sub>2</sub>-효능제와 조합된, 플루티카손(특히 플루티카손 푸로에이트)을 포함하는 코르티코스테로이드.
- [0065] - 인다카테롤로 구성된 베타<sub>2</sub>-효능제와 조합된, 플루티카손(특히 플루티카손 푸로에이트)로 구성된 코르티코스테로이드.
- [0066] - 인다카테롤을 포함하는 베타<sub>2</sub>-효능제 및 티오토티피움을 포함하는 항-콜린제와 조합된, 플루티카손(특히 플루티카손 푸로에이트)을 포함하는 코르티코스테로이드.
- [0067] - 인다카테롤로 구성된 베타<sub>2</sub>-효능제 및 티오토티피움으로 구성된 항-콜린제와 조합된, 플루티카손(특히 플루티카손 푸로에이트)로 구성된 코르티코스테로이드.
- [0068] - 인다카테롤을 포함하는 베타<sub>2</sub>-효능제와 조합된, 시클레소니드를 포함하는 코르티코스테로이드.
- [0069] - 인다카테롤로 구성된 베타<sub>2</sub>-효능제와 조합된, 시클레소니드로 구성된 코르티코스테로이드.
- [0070] 일 구현예에서, 상기 인다카테롤은 말리에이트(maleate)로서 제공된다.
- [0071] 상기 조성물에 있어서, 상기 플루티카손은 플루티카손의 에스테르, 특히 푸로에이트(furoate) 혹은 발러레이트(valerate) 혹은 프로피오네이트(propionate)로서 제공될 수 있다.
- [0072] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 약학 조성물의 제조방법 및 호흡기 질환, 염증 질환, 또는 폐쇄성 기도 질환에 있어서의 이들의 용도를 포함한다.
- [0073] 플루티카손 푸로에이트와 조합된 인다카테롤이, 투여(dosage administration)의 횟수를 줄임과 동시에, 호흡기 장애에 대한 경감을 제공한다는 것이 놀랍게도 발견되었다.
- [0074] 본 발명은 투여의 횟수를 줄임과 동시에, 호흡기 질환, 염증 질환, 또는 폐쇄성 기도 질환의 예방 또는 치료를 위한, 플루티카손(특히 플루티카손 푸로에이트)과 조합된 인다카테롤을 포함하는 신규의 흡입용 조합물을 제공한다.
- [0075] 인다카테롤은 화학적으로 (R)-5-[2-[(5,6-디에틸-2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)아미노]-1-히드록시에틸]-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온으로 알려져 있으며, 초 장시간-작용성 베타<sub>2</sub>-효능제이다. 또한, 인다카테롤은 더욱 긴 작용 시간을 나타낸다.
- [0076] 본 명세서에서, 용어 "인다카테롤(indacaterol)", "플루티카손(fluticasone)", "시클레소니드(ciclesonide)" 및 "티오토티피움(tiotropium)"은 "인다카테롤", "플루티카손" 자체뿐만 아니라, 임의의 약학적으로 허용가능한 염, 약학적으로 허용가능한 용매화물, 약학적으로 허용가능한 수화물, 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 약학적으로 허용가능한 유도체, 약학적으로 허용가능한 결정다형체, 약학적으로 허용가능한 프로드럭 등을 포함하는 광범위한 의미로 사용된다.
- [0077] 플루티카손은 현재 푸로에이트 염 및 프로피오네이트 염으로서 사용된다. 플루티카손 푸로에이트는 통상의 코르



티코스테로이드류의 사용에 의해 일반적으로 발생하는 잠재적인 부작용을 실질적으로 극복한 신규의 코르티코스테로이드이다. 또한, 플루티카손 푸로에이트는, 플루티카손 프로피오네이트에 비하여, 인간이 글루코코르티코이드 수용체에 대하여 1.7 배 높은 결합 친화성을 나타낸다.

- [0078] 플루티카손 푸로에이트, 15.1 시간의 반감기(elimination half life)를 가지면서, 긴 작용 시간을 갖는다. 인다카테롤 및 포르모테롤은 약 24 시간 이상의 긴 작용 시간을 가지며 또한 더욱 신속한 작용 개시를 나타낸다.
- [0079] 플루티카손은 푸로에이트의 형태로 제공되는 것이 바람직하다. 플루티카손 푸로에이트는 비염 증상을 갖는 환자를 위하여 경비 치료제로서 개발되었으며 또한 글루코코르티코이드 수용체에 대한 증진된 친화성을 갖는, 합성의 불소화된 코르티코스테로이드이다.
- [0080] 또한, 플루티카손 푸로에이트는, 글루코코르티코이드 수용체에 대하여 및 전구염증성 전사 인자인 핵 인자  $\kappa$  B(nuclear factor  $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B), 활성화 단백질-1(activation protein-1), 및 종양 괴사 인자-유도된 인터루킨-8 사이토카인 생산에 대항하여, 모메타손 푸로에이트, 부데소나이드, 플루티카손 프로피오네이트, 시클레소니드와 같은 다른 임상적으로 사용되는 코르티코스테로이드 보다 더욱 우수한 효능을 가지고 있다.
- [0081] 플루티카손(특히, 플루티카손 푸로에이트) 및 인다카테롤은 천식의 두개의 상이한 요소(components)에 주로 작용하여, 보완적인 작용을 나타낸다. 천식과 공통적으로 연관된 만성 염증은 플루티카손(특히, 플루티카손 푸로에이트)에 의해 다뤄지며, 반면에 기관지 평활근에 있어서의 이상(abnormalities)과 같은 천식의 다른 측면들은 인다카테롤에 의해 개선된다.
- [0082] 따라서, 플루티카손(특히, 플루티카손 푸로에이트)과 인다카테롤과의 조합은 천식 및 COPD 환자를 위하여 1일 1회 투여되는 편리성을 갖는 신규의 조합을 제공한다.
- [0083] 또한, 인다카테롤로 인하여 상기 조합의 신속한 효과의 개시는 치료에 있어서 환자의 확신을 증가시킬 수 있으며, 또한 이에 따라 치료에 대한 순응도를 개선할 수 있다.
- [0084] 따라서, 본 발명은 인다카테롤 및 플루티카손(특히, 플루티카손 푸로에이트)를 포함하고, 바람직하게는 1일 1회 투여되는 약학 조성물을 제공한다.
- [0085] 다른 구현예에 따라, 본 발명은 인다카테롤 및 플루티카손 프로피오네이트를 포함하고, 바람직하게는 1일 2회 투여되는 약학 조성물을 제공한다.
- [0086] 다른 구현예에 따라, 본 발명은 인다카테롤 및 플루티카손의 에스테르를 포함하고, 바람직하게는 1일 1회 투여되는 약학 조성물을 제공한다.
- [0087] 또한, 플루티카손(특히, 플루티카손 푸로에이트) 및 인다카테롤의 조합은, 플루티카손 푸로에이트가 인다카테롤의 활성을 증가시키는 것을 돕고; 동시에 인다카테롤이 플루티카손 푸로에이트의 효능을 개선하는 것을 돕는, 상승적인 활성을 나타낸다.
- [0088] 본 발명에 따라, 인다카테롤은 약 20 mcg 내지 1200 mcg의 양으로 존재할 수 있다.
- [0089] 본 발명에 따라, 플루티카손의 에스테르는 약 0.5 mcg 내지 800 mcg의 양으로 존재할 수 있다.
- [0090] 본 발명의 다른 구현예에 따라, 상기 약학 조성물은 인다카테롤 및 플루티카손(특히, 플루티카손 푸로에이트)를 포함하고, 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함할 수 있다.
- [0091] 플루티카손(특히, 플루티카손 푸로에이트)과 조합된 포르모테롤이, 투여(dosage administration)의 횟수를 줄임과 동시에, 호흡기 장애에 대한 경감을 제공한다는 것이 놀랍게도 발견되었다.
- [0092] 본 발명은 투여의 횟수를 줄임과 동시에, 호흡기 질환, 염증 질환, 또는 폐쇄성 기도 질환의 예방 또는 치료를 위한, 플루티카손(특히 플루티카손 푸로에이트)와 조합된 포르모테롤을 포함하는 신규의 흡입용 조합물을 제공한다.
- [0093] 포르모테롤은 화학적으로 (±)-2-히드록시-5-[(1RS)-1-히드록시-2-[[[(1RS)-2-(4-메톡시페닐)-1메틸에틸]-아미노] 에틸] 포르마릴라이드 푸마레이트 2수화물로서 알려져 있으며, 선택적인 장시간-작용성 베타2-효능제이다. 포르모테롤은 1-3 분 이내의 신속한 작용 개시를 나타내며, 이는 즉각적인 치료 반응을 달성하는데 도움을 준다. 또한, 포르모테롤은 더욱 긴 작용 시간을 나타낸다.
- [0094] 플루티카손(특히, 플루티카손 푸로에이트) 및 포르모테롤은 천식의 두개의 상이한 요소(components)에 주로 작

용하여, 보완적인 작용을 나타낸다. 천식과 공통적으로 연관된 만성 염증은 플루티카손(특히, 플루티카손 푸로에이트)에 의해 다뤄지며, 반면에 기관지 평활근에 있어서의 이상(abnormalities)과 같은 천식의 다른 측면들은 포르모테롤에 의해 개선된다.

- [0095] 따라서, 플루티카손(특히, 플루티카손 푸로에이트)과 포르모테롤과의 조합은 천식 및 COPD 환자를 위하여 1일 1회 투여되는 편리성을 갖는 신규의 조합을 제공한다.
- [0096] 따라서, 본 발명은 포르모테롤 및 플루티카손(특히, 플루티카손 푸로에이트)를 포함하고, 바람직하게는 1일 1회 투여되는 약학 조성물을 제공한다.
- [0097] 다른 구현예에 따라, 본 발명은 포르모테롤 및 플루티카손 프로피오네이트를 포함하고, 바람직하게는 1일 2회 투여되는 약학 조성물을 제공한다.
- [0098] 또다른 구현예에 따라, 본 발명은 포르모테롤 및 플루티카손의 에스테르를 포함하고, 바람직하게는 1일 1회 투여되는 약학 조성물을 제공한다.
- [0099] 또한, 포르모테롤로 인하여 상기 조합의 신속한 효과의 개시는 치료에 있어서 환자의 확신을 증가시킬 수 있으며, 또한 이에 따라 치료에 대한 순응도를 개선할 수 있다.
- [0100] 또한, 플루티카손(특히, 플루티카손 푸로에이트) 및 포르모테롤의 조합은, 플루티카손(특히, 플루티카손 푸로에이트)이 포르모테롤의 활성을 증가시키는 것을 돕고; 동시에 포르모테롤이 플루티카손(특히, 플루티카손 푸로에이트)의 효능을 개선하는 것을 돕는, 상승적인 활성을 나타낸다.
- [0101] 본 발명에 따라, 포르모테롤은 약 5 mcg 내지 40 mcg의 양으로 존재할 수 있다.
- [0102] 본 발명에 따라, 플루티카손의 에스테르는 약 0.5 mcg 내지 800 mcg의 양으로 존재할 수 있다.
- [0103] 본 발명의 다른 구현예에 따라, 상기 약학 조성물은 포르모테롤 및 플루티카손(특히, 플루티카손 푸로에이트)를 포함하고, 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함할 수 있다.
- [0104] 시클레소니드과 조합된 인다카테롤이, 투여(dosage administration)의 횟수를 줄임과 동시에, 호흡기 장애에 대한 경감을 제공한다는 것이 놀랍게도 발견되었다.
- [0105] 본 발명은 또한 투여의 횟수를 줄임과 동시에, 호흡기 질환, 염증 질환, 또는 폐쇄성 기도 질환의 예방 또는 치료를 위한, 시클레소니드와 조합된 인다카테롤을 포함하는 신규의 흡입용 조합물을 제공한다.
- [0106] 비-할로젠화 코르티코스테로이드인 시클레소니드는 폐에서 에스테라아제에 의해 효소적으로 가수분해되어 활성 대사체인 데스이소부티릴 시클레소니드를 형성하고, 이는 현저한 항-염증 활성을 나타낸다. 또한 시클레소니드는 진신 작용이 거의 없으며, 따라서 더욱 우수한 안전성 프로파일을 나타낸다.
- [0107] 시클레소니드는 이의 친유성 성질 및 지질 컨쥬게이션 성질(lipid conjugation property)로 인하여 더욱 긴 작용 시간을 나타낸다. 인다카테롤은 약 24 시간 이상의 더욱 긴 작용 시간을 가지며 더욱 신속한 작용 개시를 나타낸다.
- [0108] 시클레소니드 및 인다카테롤은 천식의 두개의 상이한 요소(components)에 주로 작용하여, 보완적인 작용을 나타낸다. 천식과 공통적으로 연관된 만성 염증은 시클레소니드에 의해 다뤄지며, 반면에 기관지 평활근에 있어서의 이상(abnormalities)과 같은 천식의 다른 측면들은 인다카테롤에 의해 개선된다.
- [0109] 또한, 인다카테롤로 인하여 상기 조합의 신속한 작용 개시는 치료에 있어서 환자의 확신을 증가시킬 수 있으며, 또한 이에 따라 치료에 대한 순응도를 개선할 수 있다.
- [0110] 따라서, 시클레소니드와 인다카테롤과의 조합은 천식 및 COPD 환자를 위하여 1일 1회 투여되는 편리성을 갖는 신규의 조합을 제공한다.
- [0111] 따라서, 본 발명은 인다카테롤 및 시클레소니드를 포함하고, 바람직하게는 1일 1회 투여되는 약학 조성물을 제공한다.
- [0112] 또한, 시클레소니드 및 인다카테롤의 조합은, 시클레소니드가 인다카테롤의 활성을 증가시키는 것을 돕고; 동시에 인다카테롤이 시클레소니드의 효능을 개선하는 것을 돕는, 상승적인 활성을 나타낸다.
- [0113] 본 발명에 따라, 인다카테롤은 약 20 mcg 내지 1200 mcg의 양으로 존재할 수 있다.

- [0114] 본 발명에 따라, 시클레소니드는 약 20 mcg 내지 800 mcg의 양으로 존재할 수 있다.
- [0115] 본 발명의 다른 구현예에 따라, 상기 약학 조성물은 인다카테롤 및 시클레소니드를 포함하고, 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함할 수 있다.
- [0116] 상기한 바와 같이, 특정  $\beta_2$ -효능제, 항콜린제 및 흡입되는 코르티코스테로이드(ICS)의 선택은 고정된 투여량 조합의 제제화에 있어서 매우 중요한 역할을 한다.
- [0117] 본 발명자들은 또한, 플루티카손(특히, 플루티카손 푸로에이트), 인다카테롤 및 티오토티로피움의 조합 치료가 기도 질환, 특히, 천식 및/또는 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)과 같은 호흡기 질환, 염증 질환, 및/또는 폐쇄성 기도 질환의 예방 또는 치료에 대하여 효과적이라는 것을 발견하였다.
- [0118] 또한, 플루티카손(특히, 플루티카손 푸로에이트), 인다카테롤 및 티오토티로피움의 조합은 신속한 작용 개시 및 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환의 개선된 조절을 제공하거나, 혹은 상기 질환의 악화를 감소시킨다.
- [0119] 상기 조합의 또다른 장점은 본 발명이 단일 약제를 사용하여 폐쇄성 및 염증성 기도 질환의 치료를 촉진한다는 것이다.
- [0120] 또한, 이러한 조합 치료는, 현재 복수의(multiple) 흡입기들을 사용하여야만 하는 환자를 위하여, 단일 흡입기의 사용에 의한 상기 조합 치료의 투여를 제공한다. 1일 2회 투여되어야 하는 플루티카손 프로피오네이트에 비하여, 이는 1일 1회 투여될 수 있는 플루티카손 푸로에이트를 티오토티로피움과 함께 사용할 때 특히 유익하다. 흡입기들 사이에서 혼동될 수 있는 노인 환자, 및 심장 질환, 관절염 등과 같은 몇몇의 다른 의약 증상으로 고통받고 있어 복수의(multiple) 다른 약제를 투약받는 노인 환자에 있어서, 이는 특히 중요하다.
- [0121] 따라서, 본 발명은 플루티카손 푸로에이트, 인다카테롤 및 티오토티로피움을 포함하고, 1일 1회 투여되는 약학 조성물을 제공한다.
- [0122] 다른 구현예에 따라, 본 발명은 플루티카손 푸로에이트, 인다카테롤 및 티오토티로피움을 포함하고, 1일 2회 투여되는 약학 조성물을 제공한다.
- [0123] 또다른 구현예에 따라, 본 발명은 플루티카손의 에스테르, 인다카테롤 및 티오토티로피움을 포함하고, 1일 1회 투여되는 약학 조성물을 제공한다.
- [0124] 천식과 공통적으로 연관된 만성 염증은 플루티카손에 의해 다뤄진다.
- [0125] 본 발명에 따라 사용되는 항콜린제는 티오토티로피움일 수 있다. 일 구현예에서, 상기 티오토티로피움은 티오토티로피움 브로마이드, 특히 티오토티로피움 브로마이드 1수화물이다.
- [0126] 티오토티로피움 브로마이드는 무스카린 M1, M2 및 M3 수용체를 길항하는 항콜린성 기관지확장제이다. 티오토티로피움은 화학적으로 (1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 4 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 7 $\beta$ -7-[(히드록시디-2-티에닐아세틸) 옥시]-9, 9-디메틸-3-옥사-9-아조니아 트리시클로 [3.3.1.0<sup>2,4</sup>] 노난 브로마이드 1수화물로 기술된다. 티오토티로피움은 32 시간 까지의 더욱 긴 작용 시간을 갖는다. 또한, 티오토티로피움은 호흡곤란(dyspnea)에 있어서 개선을 나타내고, 또한 구조 치료(rescue therapy)에 대한 필요성을 중단시킨다.
- [0127] 증가된 운동 인내 시간과 연관된 폐 재활(pulmonary rehabilitation, PR)과 조합된 티오토티로피움은 COPD 환자에서, 폐 재활(PR) 단독에 비하여, 호흡곤란 및 건강 상태에 있어서 임상적으로 의미 있는 개선을 제공한다.
- [0128] 또한, 폐 기능, 호흡곤란, 확장율, 및 건강 상태의 효과 측면에서, 티오토티로피움은 이프라트로피움 보다 COPD 환자의 치료에 있어서 더욱 강력하다.
- [0129] 본 발명은 플루티카손 푸로에이트, 티오토티로피움 및 인다카테롤을 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0130] 본 발명에 따라, 플루티카손의 에스테르는 약 0.5 mcg 내지 800 mcg의 양으로 존재할 수 있다.
- [0131] 또한, 본 발명에 따라, 티오토티로피움은 약 2.25 mcg 내지 30 mcg의 양으로 존재할 수 있다.
- [0132] 본 발명에 따라, 인다카테롤은 약 20 mcg 내지 1200 mcg의 양으로 존재할 수 있다.
- [0133] 본 발명의 일 구현예에 따라, 상기 약학 조성물은 인다카테롤 및 플루티카손 푸로에이트, 인다카테롤 및 티오토티로피움을 포함하고, 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함할 수 있다.
- [0134] 본 발명의 약학 조성물은 기도로의 약물 수송을 위해 사용되는 임의의 적절한 방법에 의해 투여될 수 있다. 본

발명의 조성물은 따라서 계량 용량 흡입기(metered dose inhalers, MDI), 건조 분말 흡입기(dry powder inhalers, DPI), 분무기(nebulisers), 비강 스프레이(nasal sprays), 비강 점적제(nasal drops), 살포 분말(insufflation powders)로서 투여될 수 있다.

- [0135] 본 발명에 따른 다양한 투여 형태는 이를 제제화하는데 적합한 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 담체/첨가제를 포함할 수 있다.
- [0136] 본 발명에 따른 계량 용량 흡입기는 HFC/HFA 추진제, 공-용매, 증량제(bulking agents), 비휘발성 성분, 완충제/pH 조절제, 계면활성제, 보존제, 착화제(complexing agents), 또는 이들이 조합과 같은 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0137] 추진제는 공-용매(들)와 혼합될 때 치료학적으로 유효한 양의 약제가 용해될 수 있는 균질한(homogeneous) 추진제 시스템을 형성하는 물질들이다. 상기 HFC/HFA 추진제는 독성학적으로 안전하여야 하며, 또한 약제가 가압 MDI를 통하여 투여될 수 있도록 하는데 적합한 증기압을 가져야 한다.
- [0138] 본 발명에 따라, 상기 HFC/HFA 추진제는 1,1,1,2-테트라플루오로에탄(HFA-134(a)), 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판(HFA-227), 디플루오로메탄(HFC-32), 1,1,1-트리플루오로에탄(HFC-143(a)), 1,1,2,2-테트라플루오로에탄(HFC-134), 및 1,1-디플루오로에탄(HFC-152a) 중 1종 이상을 포함할 수 있으며, 또한 당업자에게 알려져 있을 수 있는 다른 추진제를 포함할 수 있다.
- [0139] 공-용매는 제제에서 원하는 양으로 혼화될 수 있는 임의의 용매로서, 첨가될 때 약제가 용해될 수 있는 제제를 제공하는 임의의 용매이다. 공-용매의 기능은 제제 내에서 약제 및 첨가제의 용해도를 증가시키는 것이다.
- [0140] 본 발명에 따라, 상기 공-용매는 에틸 알코올 및 이소프로필 알코올과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 지방족 알코올; 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 글리콜 에테르, 및 옥시에틸렌과 옥시프로필렌의 블록 공중합체와 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, 글리콜; 글리세롤, 폴리옥시에틸렌 알코올, 및 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르와 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, 다른 물질들; n-프로판, n-부탄, 이소부탄, n-펜탄, 이소-펜탄, 네오-펜탄, 및 n-헥산과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, 탄화수소; 및 디에틸 에테르와 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, 에테르 중 1종 이상을 포함할 수 있다.
- [0141] 적합한 계면활성제가 본 발명의 계량 용량 흡입기를 통하여 투여되기 위한 에어로졸 용액 제제에서 사용될 수 있으며, 상기 계면활성제는 용액 제제를 안정화하고 또한 계량 용량 흡입기의 밸브 시스템의 성능을 개선하는데 기여할 수 있다.
- [0142] 본 발명에 따라, 상기 계면활성제는 1종 이상의 이온성 및/또는 비-이온성 계면활성제를 포함할 수 있으며, 마그네슘 스테아레이트와 같은 스테아르산의 염 또는 아스코르빌 팔미테이트, 이소프로필 미리스테이트 및 토크페롤 에스테르와 같은 에스테르, 올레산, 소르비탄 트리올리에이트, 레시틴, 이소프로필미리스테이트, 타일록사폴(tyloxapol), 폴리비닐피롤리돈, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40과 같은 폴리소르베이트류, 비타민 E-TPGS, 및 마크로골-15-히드록시스테아레이트와 같은 마크로골 히드록시스테아레이트, Myvacet 9-45 및 Myvacet 9-08과 같은 아세틸화된 모노글리세라이드, 폴리옥시에틸렌 에테르, 에틸올리에이트, 글리세릴 트리올리에이트, 글리세릴 모노라우레이트, 글리세릴 모노올리에이트, 글리세릴 모노스테아레이트, 글리세릴 모노리시놀리에이트, 세틸알코올, 스테릴알코올, 세틸피리디늄 클로라이드, 블록 중합체(block polymers), 천연 오일, 폴리비닐 피롤리돈, 소르비탄 트리올리에이트와 같은 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리에톡실화된 소르비탄 지방산 에스테르(예를 들어, 폴리에톡실화된 소르비탄 트리올리에이트), 소르비마크로골 올리에이트, 합성 암포테나이드(트리톤(tritons)), 옥틸페놀포름알데히드 축합 생성물의 에틸렌 옥사이드 에테르, 레시틴과 같은 포스파타이드, 폴리에톡실화된 지방, 폴리에톡실화된 올레오트리글리세라이드, 및 폴리에톡실화된 지방 알코올을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0143] 계면활성제는 또한 옥수수 오일, 올리브 오일, 면실유, 및 해마라기 씨 오일과 같은 오일, 액체 파라핀과 같은 미네랄 오일, 올레산 및 레시틴과 같은 인지질, 또는 소르비탄 트리올리에이트 또는 트윈 20, 트윈 60, 트윈 80과 같은 소르비탄 지방산, PEG - 25 글리세릴 트리올리에이트, PVP, 구연산, PFDA (퍼플루오로-n-데카논산(perfluoro-n-decanoic acid))과 같이 당업계에 알려져 있는 광범위한 계열로부터 선택될 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0144] 비휘발성 성분은 용매의 증발 후에도 남아있게 되는 모든 현탁된 혹은 용해된 구성성분이다.
- [0145] 본 발명에 따라, 상기 비휘발성 성분은 글루코오즈, 아라비노오즈와 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, 단당류;



락토오즈, 말토오즈와 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, 이당류; 텍스트란과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, 올리고당류 및 다당류; 글리세롤, 소르비톨, 만니톨, 자일리톨과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, 다가 알코올(polyalcohol); 염화칼륨, 염화마그네슘, 황산마그네슘, 염화나트륨, 구연산나트륨, 인산나트륨, 인산수소나트륨, 탄산수소나트륨, 구연산칼륨, 인산칼륨, 인산수소칼륨, 탄산수소칼륨, 탄산칼슘 및 염화칼슘과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, 염류 중 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0146] 적절한 증량제가 본 발명의 계량 용량 흡입 조성물에서 사용될 수 있다.

[0147] 본 발명에 따라, 상기 증량제는 아라비노오즈, 글루코오즈, 프럭토오즈, 리보오즈(ribose), 만노오즈, 수크로오즈, 트레할로오즈, 락토오즈, 말토오즈, 전분, 텍스트란, 또는 만니톨과 같은, 단당류, 이당류, 다당류 및 당 알코올을 포함한, 1종 이상의 당류를 포함할 수 있다.

[0148] 적절한 완충제 또는 pH 조절제가 본 발명의 계량 용량 흡입 조성물에서 사용될 수 있다.

[0149] 본 발명에 따라, 상기 완충제 또는 pH 조절제는 구연산, 아스코르브산, 염산, 황산, 질산, 또는 인산과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, 1종 이상의 유기산 또는 무기산을 포함할 수 있다.

[0150] 병원성 세균의 오염으로부터 제제를 보호하기 위하여, 적절한 보존제가 본 발명의 에어로졸 용액 조성물에서 사용될 수 있다.

[0151] 본 발명에 따라, 상기 보존제는 벤잘코늄 클로라이드, 벤조산, 소듐 벤조에이트와 같은 벤조에이트류, 및 당업자에게 알려져 있을 수 있는 다른 보존제 중 1종 이상을 포함할 수 있다.

[0152] 적절한 착화제가 본 발명의 에어로졸 용액 조성물에서 사용될 수 있으며, 상기 착화제는 착 결합(complex bonds)을 형성할 수 있다.

[0153] 본 발명에 따라, 상기 착화제는 소듐 EDTA 혹은 디소듐 EDTA 중 1종 이상을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0154] 본 발명의 약학 조성물은 건조 분말 흡입기(DPI)에 의해 투여될 수 있다.

[0155] 본 발명에 따른 건조 분말 흡입을 위하여 적합한 약학적으로 허용가능한 첨가제는 글루코오즈, 사카로오즈, 락토오즈, 및 프럭토오즈와 같은 당류, 전분 또는 전분 유도체, 텍스트린, 시클로텍스트린 및 이들의 유도체와 같은 올리고당류, 폴리비닐피롤리돈, 알긴산, 타일로오즈(tylose), 실리식산(silicic acid), 셀룰로오즈, 셀룰로오즈 유도체(예를 들어, 셀룰로오즈 에테르), 만니톨 또는 소르비톨과 같은 당 알코올, 탄산칼슘, 인산칼슘, 락토오즈, 락티톨, 텍스트레이트, 텍스트로오즈, 말토텍스트린, 단당류, 이당류, 다당류를 포함한 당류; 아라비노오즈, 리보오즈, 만노오즈, 수크로오즈, 트레할로오즈, 말토오즈, 텍스트란과 같은 당 알코올 중 1종 이상을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0156] 본 발명의 약학 조성물은 분무에 의해 투여될 수 있다.

[0157] 분무 치료는, 사용하기 쉽고 또한 조정(co-ordination)이나 많은 노력을 필요로 하지 않으므로, 다른 흡입 치료에 비하여 장점을 갖는다. 이는 또한 입에 의해 섭취되는 약제에 비하여 훨씬 더 신속하게 작용한다.

[0158] 분무제를 위하여, 본 발명에 따른 조성물은 적절한 비히클 중에 등장화제(tonicity agents), pH 조절제, 킬레이트화제(chelating agents), 등장 조절제(tonicity adjusting agents), 계면활성제, 완충제와 같은 적절한 첨가제를 포함할 수 있다.

[0159] 사용될 수 있는 등장성 조절제(Isotonicity-adjusting agents)는 염화나트륨, 염화칼륨, 염화아연, 염화칼슘 및 이들의 혼합물 중 1종 이상을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다. 다른 등장성 조절제는 또한 만니톨, 글리세롤, 텍스트로오즈, 및 이들의 혼합물을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.

[0160] pH는 생리학적으로 허용가능한 산의 첨가에 의해 조절될 수 있다. 생리학적으로 허용가능한 무기산 또는 유기산이 이러한 목적을 위해 사용될 수 있다. 사용될 수 있는 바람직한 무기산의 예는 염산, 브롬산, 질산, 황산, 인산, 또는 이들의 조합물 중 1종 이상을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 사용될 수 있는 특히 적합한 유기산의 예는 아스코르브산, 구연산, 말산, 타르타르산, 말레산, 숙신산, 푸마르산, 아세트산, 포름산, 프로피온산, 또는 이들의 조합물 중 1종 이상을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 사용될 수 있는 바람직한 염기의 예는 수성 암모니아 용액, 탄산암모늄, 소듐 보레이트, 탄산나트륨, 및 수산화나트륨 또는 이들의 조합물 중 1종 이상을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.

- [0161] 본 발명에 따른 착화제/킬레이트화제는 에디트산(editic acid, EDTA) 혹은 이의 공지된 염들 중 하나, 예를 들어 소듐 EDTA 또는 디소듐 EDTA 이수화물(소듐 에테데이트) 또는 이들의 조합물 중 1종 이상을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0162] 적절한 계면활성제 또는 젖음제가 본 발명의 약학 조성물에서 사용될 수 있다. 본 발명에 따라, 계면활성제는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 85와 같은 폴리소르베이트; 스펜 20, 스펜 40, 스펜 60, 스펜 80, 스펜 120과 같은 소르비탄 지방산 에스테르; 소듐 라우릴 설페이트; 폴리에톡실화된 피마자유; 폴리에톡실화된 수소화 피마자유, 소듐 도데실 설페이트(소듐 라우릴 설페이트), 라우릴 디메틸 아민 옥사이드, 도큐세이트 소듐, 세틸 트리메틸 암모늄 브로마이드(CTAB) 폴리에톡실화된 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비탄, 옥톡시놀(Octoxynol), N,N-디메틸도데실아민-N-옥사이드, 헥사데실트리메틸암모늄 브로마이드, 폴리옥실 10 라우릴 에테르, 브리즈(Brij), 담즙 염(소듐 테옥시콜레이트, 소듐 콜레이트), 폴리옥실 피마자유, 노닐페놀 에톡실레이트, 시클로텍스트린, 레시틴, 메틸벤제토늄 클로라이드, 카르복실레이트류, 술포네이트류, 페트로울리엄 술포네이트류(Petroleum sulphonates), 알킬벤젠술포네이트류, 나프탈렌술포네이트류, 올레핀 술포네이트류, 알킬 설페이트류, 설페이트류, 설페이트화된 천연 오일 및 지방, 설페이트화된 에스테르류, 설페이트화된 알칸올아미드류, 알킬페놀류, 에톡실화된 및 설페이트화된, 에톡실화된 지방족 알코올, 폴리옥시에틸렌 계면활성제, 카르복실 에스테르류, 폴리에틸렌 글리콜 에스테르류, 안히드로소르비톨 에스테르 및 이의 에톡실화된 유도체, 지방산의 글리콜 에스테르류, 카르복실아미드류, 모노알칸올아민 축합물, 폴리옥시에틸렌 지방산 아미드류, 4급 암모늄 염류, 아미드 결합을 갖는 아민류, 폴리옥시에틸렌 알킬 및 알리사이클릭(alicyclic) 아민, N,N,N,N 테트라키스 치환된 에틸렌디아민류, 2-알킬 1-히드록시에틸 2-이미다졸린류, N-코코 3-아미노프로피온산/소듐염, N-탈로우 3-이미노디프로피오네이트 디소듐염, N-카르복시메틸 n 디메틸 n-9 옥타데세닐 암모늄 히드록사이드, n-코코아미드에틸 n-히드록시에틸글라이신 소듐염 등 중 1종 이상을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0163] 본 발명에 따라, 상기 완충제는 구연산/소듐 하이드로젠설페이트 보레이트 완충제, 포스페이트류(오르쏘인산수소나트륨, 인산수소이나트륨), 트로메타몰(trometamol), 아세테이트 완충제, 시트레이트 완충제, 구연산 나트륨 탈수물(dehydrate), 구연산 1수화물, 인산이수소나트륨 탈수물(sodium dihydrogen phosphate dehydrate), 무수 인산수소이나트륨(anhydrous disodium hydrogen phosphate) 또는 등가의 통상의 완충제와 같은 유기산 또는 무기산 중 1 종 이상을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0164] 항균 보존제가 또한 다중-투여(multi-dose) 포장에 위해 첨가될 수 있다.
- [0165] 본 발명에 따른 조성물은, 함유된 제제의 기도로의 적용을 가능하게 하는 적절한 수단과 함께, 적절한 용기에 제공될 수 있다.
- [0166] DPI를 통하여 투여되는 것을 목적으로 하는 흡입용 분말은 젤라틴 또는 HPMC 캡슐 혹은 블리스터에 캡슐화될 수 있거나, 선택적으로, 상기 건조 분말은 단일 투여 혹은 다중-투여 건조 분말 흡입 장치의 저장소(reservoir)로서 함유될 수 있다.
- [0167] 선택적으로, DPI를 위해 사용되는 것을 목적으로 하는 흡입용 분말은 적절한 액체 비히클 중에 현탁시키고, 적절한 추진제 또는 이들의 혼합물과 함께 에어로졸 용기에 포장될 수 있다.
- [0168] 또한, DPI를 위해 사용되는 것을 목적으로 하는 흡입용 분말은 에어로졸 조성물을 형성하도록 적절한 가스 흐름 중에 분산될 수도 있다.
- [0169] 본 발명에 따른 MDI 조성물은 통상의 알루미늄 캔 또는 SS (스테인레스 철) 캔 중에 포장될 수 있다. 일부 에어로졸 약물은 MDI의 캔 및 밸브의 내부 표면, 즉 벽에 부착하는 경향이 있다. 이는 환자가 MDI 작동시, 활성성분의 처방된 양보다 유의성 있게 더 낮은 양을 투여받는 것으로 이어질 수 있다. 적절한 중합체로 용기의 내부 표면을 코팅하면 이러한 부착 문제를 감소시킬 수 있다. 적절한 코팅은 FEP-PES (플루오로화된 에틸렌 프로필렌 및 폴리에테르설폰) 및 PFA-PES (퍼플루오로알콕시알칸 및 폴리에테르설폰)과 같은 플루오로카본 공중합체, 에폭시 및 에틸렌을 포함한다. 선택적으로, 캔의 내부 표면은 산화피막처리되거나, 플라즈마 처리 또는 플라즈마 코팅될 수도 있다.
- [0170] 본 발명에 따른 약학 조성물이 항콜린제, 항히스타민제, 항알러지제 또는 류코트리엔 길항제, 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 토토머(tautomers), 유도체, 에난티오머, 이성질체, 수화물, 프로드럭 또는 결정 다형체로부터 선택된 1종 이상의 활성성분(들)을 추가로 포함할 수 있다는 것은 당업자에 의해 잘 이해될 수 있다.



- [0171] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 조성물의 제조방법을 제공한다.
- [0172] 본 발명은 계량 용량 흡입 조성물의 제조방법을 제공하며, 상기 제조방법은 약학적으로 허용가능한 담체 또는 첨가제를 활성성분들과 혼합하는 단계 및 상기 조성물을 미리 크림핑된(primed) 캔에 제공하는 단계를 포함한다.
- [0173] 본 발명은 건조 분말 흡입 조성물의 제조방법을 제공하며, 상기 제조방법은 약학적으로 허용가능한 담체 또는 첨가제를 활성성분들과 혼합하는 단계 및 상기 조성물을 건조 분말 흡입기를 통하여 투여되도록 제공하는 단계를 포함한다.
- [0174] 본 발명은 또한 흡입 용액/현탁액의 제조방법을 제공하며, 상기 제조방법은 약물, 선택적으로 킬레이트화제, 삼투제(osmotic agents) 및 다른 적절한 성분들을 비히클 중에 용해/분산시키는 단계 및 적절한 pH 조절제를 사용하여 pH를 조절하는 단계를 포함한다.
- [0175] 본 발명은 또한, 만성 폐쇄성 폐 질환 및 천식의 치료를 위한, 인간과 같은 포유동물에 있어서의 치료방법을 제공하며, 상기 치료방법은 본 발명에 따른 약학 조성물의 치료학적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함한다. 상기 치료방법은 본 발명에 따른 약학 조성물이 치료학적으로 유효한 양으로 1일 1회 투여된다는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0176] 본 발명은, 1종 이상의 (장시간-작용성 베타 효능제(LABA)와 같은) 기관지확장제 및 흡입되는 코르티코스테로이드(ICS)의 투여에 반응하거나 혹은 1종 이상의 (장시간-작용성 베타 효능제(LABA)와 같은) 기관지확장제 및 흡입되는 코르티코스테로이드(ICS)의 투여에 의해 예방, 개선 또는 제거되는 장애 또는 증상의 치료에 있어서의 사용을 위한, 1종 이상의 (장시간-작용성 베타 효능제(LABA)와 같은) 기관지확장제 및 흡입되는 코르티코스테로이드(ICS)를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0177] 하기 실시예는 본 발명의 설명만을 목적으로 한 것이며, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다.

[0178] **실시예 1**

Sr. No.	성분	Qty / 스프레이
1.	인다가테롤	50 mcg
2.	플루티카손 프로에이트	100 mcg
3.	HFA227	적량(q.s.)

[0179]

[0180] **제조방법:**

- [0181] 1) 인다가테롤 및 플루티카손 프로에이트를 일부의 HFA와 함께 균질화하였다.
- [0182] 2) 단계 1)에서 얻어진 현탁액을 혼합 용기에 옮기고, 나머지 양의 HFA를 가하였다.
- [0183] 3) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고(recirculated), 미리 크림핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.

[0185] **실시예 2**

Sr. No.	성분	Qty / 스프레이
1.	인다가테롤	50 mcg
2.	플루티카손 프로에이트	100 mcg
3.	락토오즈	상기 약물의 100%
4.	HFA227	적량(q.s.)

[0186]

[0187] **제조방법:**

- [0188] 1) 인다가테롤 및 플루티카손 프로에이트를 락토오즈와 일부의 HFA와 함께 균질화하였다.
- [0189] 2) 단계 1)에서 얻어진 현탁액을 혼합 용기에 옮기고, 나머지 양의 HFA를 가하였다.
- [0190] 3) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리 크림핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.

**실시예 3**

Sr. No.	성분	Qty / 스프레이
1.	인다가테롤	50 mcg
2.	플루티카손 푸로에이트	100 mcg
3.	PEG400/1000	총 제제의 0.3%
4.	PVP K 25	총 제제의 0.001%
5.	HFA227	적량(q.s.)

**제조방법:**

- 1) PVP를 PEG와 일부의 HFA에 용해시켰다.
- 2) 단계 1에서 얻어진 용액을 혼합 용기에 옮겼다.
- 3) 인다가테롤 및 플루티카손 푸로에이트를 일부의 HFA와 함께 균질화하였다.
- 4) 단계 3에서 얻어진 현탁액을 상기 혼합 용기에 옮기고, 나머지 양의 HFA를 가하였다.
- 5) 얻어진 총 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리 크럼핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.

**실시예 4**

Sr. No.	성분	Qty / 스프레이
1.	인다가테롤	50 mcg
2.	플루티카손 푸로에이트	100 mcg
3.	에탄올	총 제제의 15-20%
4.	글리세롤	총 제제의 1%
5.	HCL (0.08N)	pH 2.5 - 3.5
6.	HFA134a	적량(q.s.)

**제조방법:**

- 1) 글리세롤을 에탄올에 용해시키고, 필요한 양의 HCl을 가하였다.
- 2) 인다가테롤 및 플루티카손 푸로에이트를 단계 1에서 얻어진 상기 용액에 용해시켰다.
- 3) 얻어진 용액을 혼합 용기에 옮기고, HFA를 가하였다.
- 4) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리 크럼핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.

**실시예 5**

Sr. No.	성분	Qty / 스프레이
1.	인다가테롤	50 mcg
2.	플루티카손 푸로에이트	100 mcg
3.	에탄올	총 제제의 15-20%
4.	HCL (0.08N)	pH 2.5-3.5
5.	HFA134a	적량(q.s.)

**제조방법:**

- 1) 필요한 양의 HCl을 에탄올에 가하였다.
- 2) 인다가테롤 및 플루티카손 푸로에이트를 단계 1에서 얻어진 상기 용액에 용해시켰다.
- 3) 얻어진 용액을 혼합 용기에 옮기고, HFA를 가하였다.
- 4) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리 크럼핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.

**실시예 6**

Sr. No.	성분	Qty / 스프레이
1.	인다가테롤	50 mcg
2.	플루티카손 푸로에이트	100 mcg
3.	에탄올	총 제제의 15-20%
4.	구연산	pH 3 - 4
5.	HFA134a	적량(q.s.)

**제조방법:**

- 1) 필요한 양의 구연산을 에탄올에 가하였다.
- 2) 인다가테롤 및 플루티카손 푸로에이트를 단계 1에서 얻어진 상기 용액에 용해시켰다.
- 3) 얻어진 용액을 혼합 용기에 옮기고, HFA를 가하였다.
- 4) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리 크림핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.

**실시예 7**

Sr. No.	성분	Qty / unit (mg)
1.	인다가테롤 말리에이트	0.194
2.	플루티카손 푸로에이트	0.100
3.	락토오즈 1수화물 IP/Ph.Eur/NF	24.7060
	합계	25.000

**제조방법:**

- 1) 인다가테롤 및 플루티카손 푸로에이트를 일부의 락토오즈와 함께 체질하였다.
- 2) 단계 1의 공-체질물(cosift)을 나머지 양의 락토오즈와 함께 다시 체질하고, 혼합하였다.
- 3) 단계 2의 혼합물을 이후 캡슐에 충전하였다.

**실시예 8**

Sr. No.	성분	Qty / unit (mg)
1.	인다가테롤 말리에이트	0.194
2.	플루티카손 푸로에이트	0.200
3.	락토오즈 1수화물 IP/Ph.Eur/NF	24.6060
	합계	25.0000

**제조방법:**

- 1) 인다가테롤 및 플루티카손 푸로에이트를 일부의 락토오즈와 함께 체질하였다.
- 2) 단계 1의 공-체질물(cosift)을 나머지 양의 락토오즈와 함께 다시 체질하고, 혼합하였다.
- 3) 단계 2의 혼합물을 이후 캡슐에 충전하였다.

**실시예 9**

Sr. No.	성분	Qty / unit (mg)
1.	인다가테롤 말리에이트	0.194
2.	플루티카손 푸로에이트	0.400
3.	락토오즈 1수화물 IP/Ph.Eur/NF	24.4060
	합계	25.0000

**제조방법:**

- 1) 인다카테롤 및 플루티카손 푸로에이트를 일부의 락토오즈와 함께 체질하였다.
- 2) 단계 1의 공-체질물(cosift)을 나머지 양의 락토오즈와 함께 다시 체질하고, 혼합하였다.
- 3) 단계 2의 혼합물을 이후 캡슐에 충전하였다.

#### 실시예 10

Sr. No.	성분	Qty / 스프레이
1.	포르모테롤	6 mcg
2.	플루티카손 푸로에이트	100 mcg
3.	HFA227/HFA134A	적량(q.s.)

#### 제조방법:

- 1) 포르모테롤 및 플루티카손 푸로에이트를 일부의 HFA와 함께 균질화하였다.
- 2) 단계 1에서 얻어진 현탁액을 혼합 용기에 옮기고, 나머지 양의 HFA를 가하였다.
- 3) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리 크림핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.

#### 실시예 11

Sr. No.	성분	Qty / 스프레이
1.	포르모테롤	6 mcg
2.	플루티카손 푸로에이트	100 mcg
3.	락토오즈	상기 약물의 100%
4.	HFA227/HFA134A	적량(q.s.)

#### 제조방법:

- 1) 포르모테롤 및 플루티카손 푸로에이트를 락토오즈와 일부의 HFA와 함께 균질화하였다.
- 2) 단계 1에서 얻어진 현탁액을 혼합 용기에 옮기고, 나머지 양의 HFA를 가하였다.
- 3) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리 크림핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.

#### 실시예 12

Sr. No.	성분	Qty / 스프레이
1.	포르모테롤	6 mcg
2.	플루티카손 푸로에이트	100 mcg
3.	PEG400/1000	총 제제의 0.3%
4.	PVP K 25	총 제제의 0.001%
5.	HFA227/HFA134A	적량(q.s.)

#### 제조방법:

- 1) PVP를 PEG와 일부의 HFA에 용해시켰다.
- 2) 단계 1에서 얻어진 용액을 혼합 용기에 옮겼다.
- 3) 포르모테롤 및 플루티카손 푸로에이트를 일부의 HFA와 함께 균질화하였다.
- 4) 단계 3에서 얻어진 현탁액을 상기 혼합 용기에 옮기고, 나머지 양의 HFA를 가하였다.
- 5) 얻어진 총 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리 크림핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.

**실시예 13**

Sr. No.	성분	Qty / 스프레이
1.	포르모테롤	6 mcg
2.	플루티카손 푸로에이트	100 mcg
3.	에탄올	총 제제의 15-20%
4.	글리세롤	총 제제의 1%
5.	HCL (0.08N)	pH 2.5 - 3.5
6.	HFA134a/HFA134A	적량(q.s.)

**제조방법:**

- 1) 글리세롤을 에탄올에 용해시키고, 필요한 양의 HCl을 가하였다.
- 2) 포르모테롤 및 플루티카손 푸로에이트를 단계 1에서 얻어진 상기 용액에 용해시켰다.
- 3) 얻어진 용액을 혼합 용기에 옮기고, HFA를 가하였다.
- 4) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리 크립핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.

**실시예 14**

Sr. No.	성분	Qty / 스프레이
1.	포르모테롤	6 mcg
2.	플루티카손 푸로에이트	100 mcg
3.	에탄올	총 제제의 15-20%
4.	HCL (0.08N)	pH 2.5-3.5
5.	HFA134a/HFA134A	적량(q.s.)

**제조방법:**

- 1) 필요한 양의 HCl을 에탄올에 가하였다.
- 2) 포르모테롤 및 플루티카손 푸로에이트를 단계 1에서 얻어진 상기 용액에 용해시켰다.
- 3) 얻어진 용액을 혼합 용기에 옮기고, HFA를 가하였다.
- 4) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리 크립핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.

**실시예 15**

Sr. No.	성분	Qty / 스프레이
1.	포르모테롤	6 mcg
2.	플루티카손 푸로에이트	100 mcg
3.	에탄올	총 제제의 15-20%
4.	구연산	pH 3 - 4
5.	HFA134a/HFA134A	적량(q.s.)

**제조방법:**

- 1) 필요한 양의 구연산을 에탄올에 가하였다.
- 2) 포르모테롤 및 플루티카손 푸로에이트를 단계 1에서 얻어진 상기 용액에 용해시켰다.
- 3) 얻어진 용액을 혼합 용기에 옮기고, HFA를 가하였다.
- 4) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리 크립핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.

[0293] 실시예 16

Sr. No.	성분	Qty / Unit (mg)
1.	포르모테롤	0.006
2.	플루티카손 푸로에이트	0.050
3.	락토오즈 1수화물 IP/Ph.Eur/NF	24.944
	합계	25.000

[0294]

[0295] 제조방법:

- [0296] 1) 체질한 락토오즈를 포르모테롤 및 플루티카손 푸로에이트와 함께 공동-체질하였다.
- [0297] 2) 단계 (1)에서 얻어진 혼합물을 혼합하였다.

[0299] 실시예 17

Sr. No.	성분	Qty / Unit (mg)
1.	포르모테롤	0.006
2.	플루티카손 푸로에이트	0.200
3.	락토오즈 1수화물 IP/Ph.Eur/NF	24.794
	합계	25.000

[0300]

[0301] 제조방법:

- [0302] 1) 체질한 락토오즈를 포르모테롤 및 플루티카손 푸로에이트와 함께 공동-체질하였다.
- [0303] 2) 단계 (1)에서 얻어진 혼합물을 혼합하였다.

[0305] 실시예 18

Sr. No.	성분	Qty / Unit (mg)
1.	포르모테롤	0.012
2.	플루티카손 푸로에이트	0.400
3.	락토오즈 1수화물 IP/Ph.Eur/NF	24.588
	합계	25.000

[0306]

[0307] 제조방법:

- [0308] 1) 체질한 락토오즈를 포르모테롤 및 플루티카손 푸로에이트와 함께 공동-체질하였다.
- [0309] 2) 단계 (1)에서 얻어진 혼합물을 혼합하였다.

[0311] 실시예 19

Sr. No.	성분	Qty / 스프레이
1.	인다카테롤	50 mcg
2.	시클레소니드	100 mcg
3.	HFA227	적량(q.s.)

[0312]

[0313] 제조방법:

- [0314] 1) 인다카테롤 및 시클레소니드를 일부의 HFA와 함께 균질화하였다.
- [0315] 2) 단계 1에서 얻어진 현탁액을 혼합 용기에 옮기고, 나머지 양의 HFA를 가하였다.
- [0316] 3) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리 크림핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.



**실시예 20**

Sr. No.	성분	Qty / 스프레이
1.	인다가테롤	50 mcg
2.	시클레소니드	100 mcg
3.	락토오즈	상기 약물의 100%
4.	HFA227	적량(q.s.)

**제조방법:**

- 1) 인다가테롤 및 시클레소니드를 락토오즈와 일부의 HFA와 함께 균질화하였다.
- 2) 단계 1에서 얻어진 현탁액을 혼합 용기에 옮기고, 나머지 양의 HFA를 가하였다.
- 3) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리 크림핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.

**실시예 21**

Sr. No.	성분	Qty / 스프레이
1.	인다가테롤	50 mcg
2.	시클레소니드	100 mcg
3.	PEG400/1000	총 제제의 0.3%
4.	PVP K 25	총 제제의 0.001%
5.	HFA227	적량(q.s.)

**제조방법:**

- 1) PVP를 PEG와 일부의 HFA에 용해시켰다.
- 2) 단계 1에서 얻어진 용액을 혼합 용기에 옮겼다.
- 3) 인다가테롤 및 시클레소니드를 일부의 HFA와 함께 균질화하였다.
- 4) 단계 3에서 얻어진 현탁액을 상기 혼합 용기에 옮기고, 나머지 양의 HFA를 가하였다.
- 5) 얻어진 총 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리 크림핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.

**실시예 22**

Sr. No.	성분	Qty / 스프레이
1.	인다가테롤	50 mcg
2.	시클레소니드	100 mcg
3.	에탄올	총 제제의 15-20%
4.	글리세롤	총 제제의 1%
5.	HCL (0.08N)	pH 2.5 - 3.5
6.	HFA134a	적량(q.s.)

**제조방법:**

- 1) 글리세롤을 에탄올에 용해시키고, 필요한 양의 HCl을 가하였다.
- 2) 인다가테롤 및 시클레소니드를 단계 1에서 얻어진 상기 용액에 용해시켰다.
- 3) 얻어진 용액을 혼합 용기에 옮기고, HFA를 가하였다.
- 4) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리 크림핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.

[0342] 실시예 23

Sr. No.	성분	Qty / 스프레이
1.	인다가테롤	50 mcg
2.	시클레소니드	100 mcg
3.	에탄올	총 제제의 15-20%
4.	HCL (0.08N)	pH 2.5-3.5
5.	HFA134a	적량(q.s.)

[0343]

[0344] 제조방법:

- [0345] 1) 필요한 양의 HCl을 에탄올에 가하였다.
- [0346] 2) 인다가테롤 및 시클레소니드를 단계 1에서 얻어진 상기 용액에 용해시켰다.
- [0347] 3) 얻어진 용액을 혼합 용기에 옮기고, HFA를 가하였다.
- [0348] 4) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리 크립핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.

[0350] 실시예 24

Sr. No.	성분	Qty / 스프레이
1.	인다가테롤	50 mcg
2.	시클레소니드	100 mcg
3.	에탄올	총 제제의 15-20%
4.	구연산	pH 3 - 4
5.	HFA134a	적량(q.s.)

[0351]

[0352] 제조방법:

- [0353] 1) 필요한 양의 구연산을 에탄올에 가하였다.
- [0354] 2) 인다가테롤 및 시클레소니드를 단계 1에서 얻어진 상기 용액에 용해시켰다.
- [0355] 3) 얻어진 용액을 혼합 용기에 옮기고, HFA를 가하였다.
- [0356] 4) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리 크립핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.

[0358] 실시예 25

Sr. No.	성분	Qty / unit (mg)
1.	인다가테롤 말리에이트	0.194
2.	시클레소니드	0.100
3.	락토오즈 1수화물 IP/Ph.Eur/NF	24.706
	합계	25.000

[0359]

[0360] 제조방법:

- [0361] 1) 인다가테롤 및 시클레소니드를 일부의 락토오즈와 함께 체질하였다.
- [0362] 2) 단계 1의 공-체질물(cosift)을 나머지 양의 락토오즈와 함께 다시 체질하고, 혼합하였다.
- [0363] 3) 단계 2의 혼합물을 이후 캡슐에 충전하였다.

**실시예 26**

Sr. No.	성분	Qty / unit (mg)
1.	인다가테롤 말리에이트	0.194
2.	시클레소니드	0.200
3.	락토오즈 1수화물 IP/Ph.Eur/NF	24.606
	합계	25.000

**제조방법:**

- 1) 인다가테롤 및 시클레소니드를 일부의 락토오즈와 함께 체질하였다.
- 2) 단계 1의 공-체질물(cosift)을 나머지 양의 락토오즈와 함께 다시 체질하고, 혼합하였다.
- 3) 단계 2의 혼합물을 이후 캡슐에 충전하였다.

**실시예 27**

Sr. No.	성분	Qty / unit (mg)
1.	인다가테롤 말리에이트	0.194
2.	시클레소니드	0.400
3.	락토오즈 1수화물 IP/Ph.Eur/NF	24.406
	합계	25.000

**제조방법:**

- 1) 인다가테롤 및 시클레소니드를 일부의 락토오즈와 함께 체질하였다.
- 2) 단계 1의 공-체질물(cosift)을 나머지 양의 락토오즈와 함께 다시 체질하고, 혼합하였다.
- 3) 단계 2의 혼합물을 이후 캡슐에 충전하였다.

**실시예 28**

Sr. No.	성분	Qty / unit (mg)
1.	티오토로피움 브로마이드 1수화물	0.0225
2.	플루티카손 푸로에이트	0.100
3.	인다가테롤 말리에이트	0.194
4.	락토오즈 1수화물 IP/Ph.Eur/NF	24.6835
	합계	25.000

**제조방법:**

- 1) 플루티카손 푸로에이트, 인다가테롤 및 티오토로피움 브로마이드를 일부의 락토오즈와 함께 체질하였다.
- 2) 단계 1의 공-체질물(cosift)을 나머지 양의 락토오즈와 함께 다시 체질하고, 혼합하였다.
- 3) 단계 2의 혼합물을 이후 캡슐에 충전하였다.

**실시예 29**

Sr. No.	성분	Qty / unit (mg)
1.	티오토로피움 브로마이드 1수화물	0.0225
2.	플루티카손 푸로에이트	0.200
3.	인다가테롤 말리에이트	0.194
4.	락토오즈 1수화물 IP/Ph.Eur/NF	24.5835
	합계	25.0000

**제조방법:**

- 1) 플루티카손 푸로에이트, 인다가테롤 및 티오토로피움 브로마이드를 일부의 락토오즈와 함께 체질하였다.

- [0390] 2) 단계 1의 공-체질물(cosift)을 나머지 양의 락토오즈와 함께 다시 체질하고, 혼합하였다.
- [0391] 3) 단계 2의 혼합물을 이후 캡슐에 충전하였다.

[0393] 실시예 30

Sr. No.	성분	Qty / unit (mg)
1.	티오토트로피움 브로마이드 1수화물	0.0225
2.	플루티카손 푸로에이트	0.400
3.	인다카테롤 말리에이트	0.194
4.	락토오즈 1수화물 IP/Ph.Eur/NF	24.3835
	합계	25.0000

[0394]

[0395] 제조방법:

- [0396] 1) 플루티카손 푸로에이트, 인다카테롤 및 티오토트로피움 브로마이드를 일부의 락토오즈와 함께 체질하였다.
- [0397] 2) 단계 1의 공-체질물(cosift)을 나머지 양의 락토오즈와 함께 다시 체질하고, 혼합하였다.
- [0398] 3) 단계 2의 혼합물을 이후 캡슐에 충전하였다.

[0400] 실시예 31

Sr. No.	성분	Qty /스프레이
1.	플루티카손 푸로에이트	50 mcg
2.	티오토트로피움	9 mcg
3.	인다카테롤	50 mcg
4.	HFA134A 또는 HFA227	적량(q.s)

[0401]

[0402] 제조방법:

- [0403] 1) 플루티카손 푸로에이트, 인다카테롤 및 티오토트로피움을 일부의 HFA와 함께 균질화하였다.
- [0404] 2) 단계 1에서 얻어진 현탁액을 혼합 용기에 옮기고, 나머지 양의 HFA를 가하였다.
- [0405] 3) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리 크림핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.

[0407] 실시예 32

Sr. No.	성분	Qty /스프레이
1.	플루티카손 푸로에이트	50 mcg
2.	티오토트로피움	9 mcg
3.	인다카테롤	50 mcg
4.	락토오즈	상기 약물의 100%
5.	HFA134A 또는 HFA227	적량(q.s.)

[0408]

[0409] 제조방법:

- [0410] 1) 플루티카손 푸로에이트, 인다카테롤 및 티오토트로피움을 락토오즈와 일부의 HFA와 함께 균질화하였다.
- [0411] 2) 단계 1에서 얻어진 현탁액을 혼합 용기에 옮기고, 나머지 양의 HFA를 가하였다.
- [0412] 3) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리 크림핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.

**실시예 33**

Sr. No.	성분	Qty /스프레이
1.	플루티카손 푸로에이트	50 mcg
2.	티오토로피움	9 mcg
3.	인다가테롤	50 mcg
4.	PEG400/1000	총 제제의 0.3%
5.	PVP K 25	총 제제의 0.001%
	HFA134A 또는 HFA227	적량(q.s.)

**제조방법:**

- 1) PVP를 PEG와 일부의 HFA134A 또는 HFA227에 용해시켰다.
- 2) 단계 1에서 얻어진 용액을 혼합 용기에 옮겼다.
- 3) 플루티카손 푸로에이트, 인다가테롤 및 티오토로피움을 일부의 HFA와 함께 균질화하였다.
- 4) 단계 3에서 얻어진 현탁액을 상기 혼합 용기에 옮기고, 나머지 양의 HFA를 가하였다.
- 5) 얻어진 총 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리 크럼핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.

**실시예 34**

Sr. No.	성분	Qty /스프레이
1.	플루티카손 푸로에이트	50 mcg
2.	티오토로피움	9 mcg
3.	인다가테롤	50 mcg
4.	에탄올	총 제제의 15-20%
5.	글리세롤	총 제제의 1%
6.	HCL (0.08N)	pH 2.5 - 3.5
7.	HFA134a	적량(q.s.)

**제조방법:**

- 1) 글리세롤을 에탄올에 용해시키고, 필요한 양의 HCl을 가하였다.
- 2) 플루티카손 푸로에이트, 인다가테롤 및 티오토로피움을 단계 1에서 얻어진 용액에 용해시켰다.
- 3) 얻어진 용액을 혼합 용기에 옮기고, HFA를 가하였다.
- 4) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리 크럼핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.

**실시예 35**

Sr. No.	성분	Qty /스프레이
1.	플루티카손 푸로에이트	50 mcg
2.	티오토로피움	9 mcg
3.	인다가테롤	50 mcg
4.	에탄올	총 제제의 15-20%
5.	HCL (0.08N)	pH 2.5-3.5
6.	HFA134a	적량(q.s.)

**제조방법:**

- 1) 필요한 양의 HCl을 에탄올에 가하였다.
- 2) 플루티카손 푸로에이트, 인다가테롤 및 티오토로피움을 단계 1에서 얻어진 용액에 용해시켰다.
- 3) 얻어진 용액을 혼합 용기에 옮기고, HFA를 가하였다.

[0437] 4) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리 크림핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.

[0439] 실시예 36

Sr. No.	성분	Qty /스프레이
1.	플루티카손 푸로에이트	50 mcg
2.	티오토로피움	9 mcg
3.	인다가테롤	50 mcg
4.	에탄올	총 제제의 15-20%
5.	글리세롤	총 제제의 1%
6.	구연산 무수물	pH 2.5 - 3.5
7.	HFA134a	적량(q.s.)

[0440]

[0441] 제조방법:

[0442] 1) 구연산 무수물 및 글리세롤을 에탄올에 용해시켰다.

[0443] 2) 플루티카손 푸로에이트, 인다가테롤 및 티오토로피움을 단계 (1)에서 얻어진 용액에 용해시켰다.

[0444] 3) 단계 (2)에서 얻어진 용액을 주혼합 용기(main mixing vessel)에 옮기고, HFA134a 전량과 혼합하였다.

[0445] 4) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리 크림핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.

[0447] 실시예 37

Sr. No.	성분	Qty /스프레이
1.	플루티카손 푸로에이트	50 mcg
2.	티오토로피움	9 mcg
3.	인다가테롤	50 mcg
4.	에탄올	총 제제의 15-20%
5.	구연산 무수물	pH 2.5 - 3.5
6.	HFA134a	적량(q.s.)

[0448]

[0449] 제조방법:

[0450] 1) 구연산 무수물을 에탄올에 용해시켰다.

[0451] 2) 플루티카손 푸로에이트, 인다가테롤 및 티오토로피움을 단계 (1)에서 얻어진 용액에 용해시켰다.

[0452] 3) 단계 (2)에서 얻어진 용액을 주혼합 용기에 옮기고, HFA134a 전량과 혼합하였다.

[0453] 4) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리 크림핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.

[0455] 실시예 38

Sr. No.	성분	Qty /스프레이
1.	플루티카손 푸로에이트	50 mcg
2.	티오토로피움	9 mcg
3.	인다가테롤	50 mcg
4.	에탄올	총 제제의 1-2%
5.	레시틴	상기 API의 0.02
6.	HFA134a 또는 HFA227	적량(q.s.)

[0456]

[0457] 제조방법:

[0458] 1) 레시틴을 에탄올에 용해시켰다.

[0459] 2) 티오토로피움 및 인다가테롤을 일부의 HFA와 균질화하고, 혼합 용기로 옮겼다.

[0460] 3) 플루티카손 푸로에이트를 레시틴 및 에탄올과 함께 균질화하였다.



- [0461] 4) 단계 (3)에서 얻어진 현탁액을 상기 주혼합 용기로 옮기고, 나머지 양의 HFA를 가하였다.
- [0462] 5) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리 크립핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.

[0464] 실시예 39

Sr. No.	성분	Qty / 스프레이
1.	플루티카손 푸로에이트	50 mcg
2.	티오토트로피움	9 mcg
3.	인다가테롤	50 mcg
4.	에탄올	총 제제의 1-2%
5.	올레산	상기 API의 0.02 - 5%
6.	HFA134a 또는 HFA227	적량(q.s.)

[0465]

[0466] 제조방법:

- [0467] 1) 올레산(oleic acid)을 에탄올에 용해시켰다.
- [0468] 2) 티오토트로피움 및 인다가테롤을 일부의 HFA와 균질화하고, 혼합 용기로 옮겼다.
- [0469] 3) 플루티카손 푸로에이트를 올레산 및 에탄올과 함께 균질화하였다.
- [0470] 4) 단계 (3)에서 얻어진 현탁액을 상기 주혼합 용기로 옮기고, 나머지 양의 HFA를 가하였다.
- [0471] 5) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리 크립핑된 알루미늄 캔에 충전하였다.

[0473] 실시예 40

Sr.No.	성분	Qty (% w/v)
1.	포르모테롤 푸마레이트	0.001
2.	플루티카손 푸로에이트	0.025
3.	폴리소르베이트 80	0.02
4.	염화나트륨	0.80
5.	디소듐 에데테이트	0.01
6.	구연산 1수화물	0.12
7.	구연산나트륨 2수화물	0.40
8.	수산화나트륨 (1 % w/v 용액)	pH 5.3으로의 적량(q.s.)
9.	주사용수	100 ml로의 적량(q.s.)

[0474]

[0475] 제조방법:

- [0476] 1) 염화나트륨, 디소듐 에데테이트, 구연산 1수화물, 구연산나트륨 2수화물 및 포르모테롤 푸마레이트를 주사용수에 용해시키고, 멸균 등급 필터로 여과하여 주 벌크(main bulk)를 얻었다.
- [0477] 2) 플루티카손 푸로에이트, 폴리소르베이트 80 및 주사용수를 압력 용기(pressure vessel)에 모으고, 오토클레이브에 의해 멸균시켜 슬러리를 얻었다.
- [0478] 3) 단계 (2)에서 얻어진 슬러리를 단계 (1)에서 얻어진 주 벌크에 가하였다.
- [0479] 4) 주사용수로 무게를 구성하고, LDPE 형태의 충전 밀봉 앰플(LDPE form fill seal ampoules)에 2.0ml로 충전하였다.

**실시예 41**

Sr.No.	성분	Qty (% w/v)
1.	포르모테롤 푸마레이트	0.001
2.	플루티카손 푸로에이트	0.10
3.	폴리소르베이트 80	0.02
4.	염화나트륨	0.80
5.	디소듐 에테데이트	0.01
6.	구연산 1수화물	0.12
7.	구연산나트륨 2수화물	0.40
8.	수산화나트륨 (1 % w/v 용액)	pH 5.3으로의 적량(q.s.)
9.	주사용수	100 ml로의 적량(q.s.)

**제조방법:**

- 1) 염화나트륨, 디소듐 에테데이트, 구연산 1수화물, 구연산나트륨 2수화물 및 포르모테롤 푸마레이트를 주사용수에 용해시키고, 멸균 등급 필터로 여과하여 주 벌크를 얻었다.
- 2) 플루티카손 푸로에이트, 폴리소르베이트 80 및 주사용수를 압력 용기에 모으고, 오토클레이브에 의해 멸균시켜 슬러리를 얻었다.
- 3) 단계 (2)에서 얻어진 슬러리를 단계 (1)에서 얻어진 주 벌크에 가하였다.
- 4) 주사용수로 무게를 구성하고, LDPE 형태의 충전 밀봉 앰플에 2.0ml로 충전하였다.

**실시예 42**

Sr.No.	성분	Qty (% w/v)
1.	티오토로피움 브로마이드	0.001
2.	인다가테롤	0.025
3.	플루티카손 푸로에이트	0.025
4.	폴리소르베이트 80	0.02
5.	염화나트륨	0.90
6.	인산이수소나트륨 2수화물	0.94
7.	무수 인산수소이나트륨	0.175
8.	디소듐 에테데이트	0.01
9.	주사용수	100 ml로의 적량(q.s.)

**제조방법:**

- 1) 염화나트륨, 디소듐 에테데이트, 인산이수소나트륨 2수화물(Sodium Dihydrogen Phosphate Dihydrate), 무수 인산수소이나트륨(Anhydrous Disodium Hydrogen Phosphate) 및 티오토로피움 브로마이드를 주사용수에 용해시키고, 멸균 등급 필터로 여과하여 주 벌크를 얻었다.
- 2) 플루티카손 푸로에이트, 인다가테롤과 폴리소르베이트 80 및 주사용수를 압력 용기에 모으고, 오토클레이브에 의해 멸균시켜 슬러리를 얻었다.
- 3) 단계 (2)에서 얻어진 슬러리를 단계 (1)에서 얻어진 주 벌크에 가하였다.
- 4) 주사용수로 무게를 구성하고, LDPE 형태의 충전 밀봉 앰플에 2.0ml로 충전하였다.

[0497] 실시예 43

Sr. No.	성분	Qty (% w/v)
1.	티오프로피움 브로마이드	0.001
2.	인다가테롤	0.05
3.	플루티카손 푸로에이트	0.10
4.	폴리소르베이트 80	0.02
5.	염화나트륨	0.90
6.	인산이수소나트륨 2수화물	0.94
7.	무수 인산수소이 나트륨	0.175
8.	디소듐 에테데이트	0.01
9.	주사용수	100 ml로의 적량(q.s.)

[0498]

[0499] 제조방법:

[0500] 1) 염화나트륨, 디소듐 에테데이트, 인산이수소나트륨 2수화물, 무수 인산수소이 나트륨 및 티오프로피움 브로마이드를 주사용수에 용해시키고, 멸균 등급 필터로 여과하여 주 벌크를 얻었다.

[0501] 2) 플루티카손 푸로에이트, 인다가테롤, 폴리소르베이트 80 및 주사용수를 압력 용기에 모으고, 오토클레이브에 의해 멸균시켜 슬러리를 얻었다.

[0502] 3) 단계 (2)에서 얻어진 슬러리를 단계 (1)에서 얻어진 주 벌크에 가하였다.

[0503] 4) 주사용수로 무게를 구성하고, LDPE 형태의 충전 밀봉 앰플에 2.0ml로 충전하였다.

[0505] 실시예 44

Sr.No.	성분	Qty (% w/v)
1.	인다가테롤	0.025
2.	시클레소나이드	0.025
3.	폴리소르베이트 80	0.02
4.	염화나트륨	0.80
5.	디소듐 에테데이트	0.01
5.	구연산 1수화물	0.12
6.	구연산나트륨 2수화물	0.40
7.	수산화나트륨 (1 % w/v 용액) / 염산(1N 용액)	pH로의 적량(q.s.)
8.	주사용수	100 ml로의 적량(q.s.)

[0506]

[0507] 제조방법:

[0508] 1) 염화나트륨, 디소듐 에테데이트, 구연산 1수화물, 구연산나트륨 2수화물을 주사용수에 용해시키고, 멸균 등급 필터로 여과하여 주 벌크를 얻었다.

[0509] 2) 인다가테롤, 시클레소나이드, 폴리소르베이트 80 및 주사용수를 압력 용기에 모으고, 오토클레이브에 의해 멸균시켜 슬러리를 얻었다.

[0510] 3) 단계 (2)에서 얻어진 슬러리를 단계 (1)에서 얻어진 주 벌크에 가하였다.

[0511] 4) 주사용수로 무게를 구성하고, LDPE 형태의 충전 밀봉 앰플에 2.0ml로 충전하였다.

**실시예 45**

Sr.No.	성분	Qty (% w/v)
1.	인다가테롤	0.05
2.	시클레소니드	0.05
3.	폴리소르베이트 80	0.02
4.	염화나트륨	0.80
5.	디소듐 에테데이트	0.01
6.	구연산 1수화물	0.12
7.	구연산나트륨 2수화물	0.40
8.	수산화나트륨 (1 % w/v 용액) / 염산(1N 용액)	pH로의 적량(q.s.)
8.	주사용수	100 ml로의 적량(q.s.)

**제조방법:**

- 1) 염화나트륨, 디소듐 에테데이트, 구연산 1수화물, 구연산나트륨 2수화물을 주사용수에 용해시키고, 멸균 등급 필터로 여과하여 주 벌크를 얻었다.
- 2) 인다가테롤, 시클레소니드, 폴리소르베이트 80 및 주사용수를 압력 용기에 모으고, 오토클레이브에 의해 멸균시켜 슬러리를 얻었다.
- 3) 단계 (2)에서 얻어진 슬러리를 단계 (1)에서 얻어진 주 벌크에 가하였다.
- 4) 주사용수로 무게를 구성하고, LDPE 형태의 충전 밀봉 앰플에 2.0ml로 충전하였다.

**실시예 46**

Sr.No.	성분	Qty (% w/v)
1.	인다가테롤	0.025
2.	플루티카손 푸로에이트	0.025
3.	폴리소르베이트 80	0.02
4.	염화나트륨	0.90
5.	인산이수소나트륨 2수화물	0.94
6.	무수 인산수소이소나트륨	0.175
7.	디소듐 에테데이트	0.01
8.	주사용수	100 ml로의 적량(q.s.)

**제조방법:**

- 1) 염화나트륨, 디소듐 에테데이트, 인산이수소나트륨 2수화물, 무수 인산수소이소나트륨을 주사용수에 용해시키고, 멸균 등급 필터로 여과하여 주 벌크를 얻었다.
- 2) 인다가테롤, 플루티카손 푸로에이트, 폴리소르베이트 80 및 주사용수를 압력 용기에 모으고, 오토클레이브에 의해 멸균시켜 슬러리를 얻었다.
- 3) 단계 (2)에서 얻어진 슬러리를 단계 (1)에서 얻어진 주 벌크에 가하였다.
- 4) 주사용수로 무게를 구성하고, LDPE 형태의 충전 밀봉 앰플에 2.0ml로 충전하였다.

**실시예 47**

Sr.No.	성분	Qty (% w/v)
1.	인다가테롤	0.05
2.	플루티카손 푸로에이트	0.10
3.	폴리소르베이트 80	0.02
4.	염화나트륨	0.90
5.	인산이수소나트륨 2수화물	0.94
6.	무수 인산수소이소나트륨	0.175
7.	디소듐 에테데이트	0.01
8.	주사용수	100 ml로의 적량(q.s.)

[0531] **제조방법:**

- [0532] 1) 염화나트륨, 디소듐 에테데이트, 인산이수소나트륨 2수화물, 무수 인산수소이나트륨을 주사용수에 용해시키고, 멸균 등급 필터로 여과하여 주 벌크를 얻었다.
- [0533] 2) 인다카테롤, 플루티카손 푸로에이트, 폴리소르베이트 80 및 주사용수를 압력 용기에 모으고, 오토클레이브에 의해 멸균시켜 슬러리를 얻었다.
- [0534] 3) 단계 (2)에서 얻어진 슬러리를 단계 (1)에서 얻어진 주 벌크에 가하였다.
- [0535] 4) 주사용수로 무게를 구성하고, LDPE 형태의 충전 밀봉 앰플에 2.0ml로 충전하였다.

[0537] **실시예 47**

Sr.No.	성분	Qty (% w/v)
1.	포르모테롤 푸마레이트	0.001
2.	플루티카손 프로피오네이트	0.025
3.	폴리소르베이트 80	0.02
4.	염화나트륨	0.80
5.	디소듐 에테데이트	0.01
6.	구연산 1수화물	0.12
7.	구연산나트륨 2수화물	0.40
8.	수산화나트륨 (1 % w/v 용액)	pH 5.3으로의 적량(q.s.)
9.	주사용수	100 ml로의 적량(q.s.)

[0538]

[0539] **제조방법:**

- [0540] 1) 염화나트륨, 디소듐 에테데이트, 구연산 1수화물, 구연산나트륨 2수화물 및 포르모테롤 푸마레이트를 주사용수에 용해시키고, 멸균 등급 필터로 여과하여 주 벌크를 얻었다.
- [0541] 2) 플루티카손 프로피오네이트, 폴리소르베이트 80 및 주사용수를 압력 용기에 모으고, 오토클레이브에 의해 멸균시켜 슬러리를 얻었다.
- [0542] 3) 단계 (2)에서 얻어진 슬러리를 단계 (1)에서 얻어진 주 벌크에 가하였다.
- [0543] 4) 주사용수로 무게를 구성하고, LDPE 형태의 충전 밀봉 앰플에 2.0ml로 충전하였다.

[0545] **실시예 48**

Sr.No.	성분	Qty (% w/v)
1.	포르모테롤 푸마레이트	0.001
2.	플루티카손 프로피오네이트	0.10
3.	폴리소르베이트 80	0.02
4.	염화나트륨	0.80
5.	디소듐 에테데이트	0.01
6.	구연산 1수화물	0.12
7.	구연산나트륨 2수화물	0.40
8.	수산화나트륨 (1 % w/v 용액)	pH 5.3으로의 적량(q.s.)
9.	주사용수	100 ml로의 적량(q.s.)

[0546]

[0547] **제조방법:**

- [0548] 1) 염화나트륨, 디소듐 에테데이트, 구연산 1수화물, 구연산나트륨 2수화물 및 포르모테롤 푸마레이트를 주사용수에 용해시키고, 멸균 등급 필터로 여과하여 주 벌크를 얻었다.
- [0549] 2) 플루티카손 프로피오네이트, 폴리소르베이트 80 및 주사용수를 압력 용기에 모으고, 오토클레이브에 의해 멸균시켜 슬러리를 얻었다.
- [0550] 3) 단계 (2)에서 얻어진 슬러리를 단계 (1)에서 얻어진 주 벌크에 가하였다.

- [0551] 4) 주사용수로 무게를 구성하고, LDPE 형태의 충전 밀봉 앰플에 2.0ml로 충전하였다.
- [0553] 본 발명의 정신으로부터 벗어나지 않으면서, 다양한 치환 및 변경이 여기에 개시된 본 발명에 대하여 가해질 수 있다는 것은 당업자에게 매우 명백할 것이다. 따라서, 본 발명이 바람직한 구현예 및 선택적인 특징에 의해 구체적으로 개시되었을 지라도, 여기에서 개시된 개념의 변경 및 변형이 당업자에 의해 행해질 수 있다는 것이 이해되어야 하며, 이러한 변경 및 변형은 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 간주된다.
- [0554] 여기에서 사용된 표현(phraseology) 및 용어는 설명을 위한 것이며, 제한적인 것으로 간주되어서는 안된다는 것이 이해되어야 한다. 여기에서 "함유(including)" "포함(comprising)" 또는 "갖는(having)" 및 이들의 변형의 사용은, 추가의 항목들뿐만 아니라 열거되는 항목들 및 균등물을 포함하는 것을 의미한다.
- [0555] 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 관사("a," "an") 및 정관사("the")는 문맥이 명확히 달리 구술하지 않는 한 복수 참조를 포함한다는 것을 주목하여야 한다. 따라서, 예를 들어 "첨가제(an excipient)"에 대한 참조는 단일의 첨가제뿐만 아니라 2개 이상의 상이한 첨가제 등을 포함한다.