(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0048076
(43) 공개일자 2025년04월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/137* (2006.01)
A61K 47/26 (2017.01) *A61K 9/14* (2006.01)
A61P 37/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0075 (2013.01)
A61K 31/137 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2025-7007510
(22) 출원일자(국제) 2023년08월11일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2025년03월06일
(86) 국제출원번호 PCT/AU2023/050756
(87) 국제공개번호 WO 2024/031148
국제공개일자 2024년02월15일
(30) 우선권주장
2022902269 2022년08월11일 오스트레일리아(AU)
17/886,124 2022년08월11일 미국(US)

(71) 출원인
드 모투 코르디스 피티와이 엘티디
오스트레일리아 4030 퀸즈랜드 윈저 뉴마켓 로드 9/121
(72) 발명자
프레이저 존
오스트레일리아 4030 퀸즈랜드 윈저 뉴마켓 로드 9/121
달지엘 션 마크
오스트레일리아 4059 퀸즈랜드 레드힐 풀처 로드 8/102
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인(유한)케이비케이

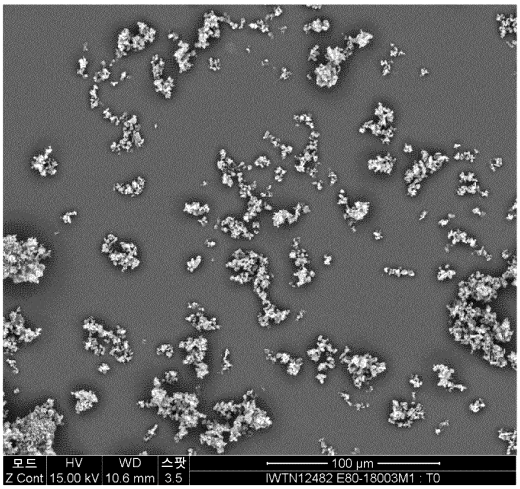
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **흡입형 에피네프린 제형**

(57) 요 약

추가 부형제가 필요 없이 에피네프린의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염 및 고체 담체를 포함하는 흡입형 에피네프린 제형이 제공된다. 상기 제형은 보관 시 놀라운 수준의 안정성을 입증했다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 9/14 (2013.01)
A61P 37/08 (2018.01)
(72) 발명자
일리 테레사
영국 에스쥐8 6디엔 멜버른 하트퍼드셔 색손 웨이 인터텍 멜버른
브레이지어 조나단
영국 에스쥐8 6디엔 멜버른 하트퍼드셔 색손 웨이 인터텍 멜버른
린치 패트릭 조셉
오스트레일리아 4030 퀸즈랜드 윈저 뉴마켓 로드 9/121
프레다토비치 존
오스트레일리아 4030 퀸즈랜드 윈저 뉴마켓 로드 9/121
트라우트 벤자민 바나비
오스트레일리아 4030 퀸즈랜드 윈저 뉴마켓 로드 9/121

명 세 서

청구범위

청구항 1

흡입형 제형으로서,

(i) 에피네프린의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염; 및

(ii) 고체 담체를 포함하는 흡입형 제형.

청구항 2

제1항에 있어서,

에피네프린의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염은 제형의 단위 용량당 약 0.01 내지 약 5.0 mg 사이로 존재하는 흡입형 제형.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

에피네프린의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염은 비타르트레이트, 히드로클로라이드, 말레에이트, 말레이트, 말로네이트, 보레이트 및 푸마레이트, 및 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택된 염인 흡입형 제형.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 에피네프린 유도체는 노르에피네프린, 도파민, 3-메톡시티라민, 시네프린, *p*-옥토파민 및/또는 이들의 염 및 혼합물로 구성된 군에서 선택되는 흡입형 제형.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 고체 담체는 알파-락토오스 일수화물, 베타-락토오스, 무수 락토오스, 만니톨, 수크로스 및 트레할로스로 구성된 군에서 선택되는 흡입형 제형.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 흡입형 제형은 에피네프린의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염; 및 고체 담체로 필수적으로 구성되는 흡입형 제형.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 흡입형 제형은 고체 담체 이외의 다른 부형제를 포함하지 않는 흡입형 제형.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 흡입형 제형은 pH 완충제를 포함하지 않는 흡입형 제형

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 흡입형 제형은 에피네프린 비타르트레이트 및 고체 담체, 바람직하게는 결정질 에피네프린 비타르트레이트 및 고체 담체로 구성되거나 필수적으로 구성되는 흡입형 제형.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 흡입형 제형은 에피네프린 비타르트레이트 및 락토오스 고체 담체, 임의로 알파-락토오스 일수화물 고체 담체로 구성되거나 필수적으로 구성되는 흡입형 제형.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 고체 담체는 흡입형 제형 내에 전체 제형의 약 50% w/w 내지 99% w/w 사이로 존재하는 흡입형 제형.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 흡입형 제형을 포함하는 건조 분말 흡입기.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 흡입형 제형을 형성하는 공정으로서,

(a) 에피네프린의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염을 미분화하는 단계, 및

(b) 미분화된 에피네프린의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염을 고체 담체와 조합하는 단계를 포함하는 공정.

청구항 14

제13항의 공정에 의해 생산된 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 흡입형 제형.

청구항 15

필요로 하는 대상체에게 에피네프린을 전달하는 방법으로서,

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 흡입형 제형을 대상체에게 투여하여,

이를 통해 에피네프린을 대상체에게 전달하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 16

필요로 하는 대상체에서 에피네프린에 반응하는 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법으로서,

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 흡입형 제형을 대상체에게 투여하여;

이를 통해 대상체에서 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서,

상기 질환, 장애 또는 상태는 아나필락시스, 심장마비, 녹내장, 천식, 기관지경련, 크룹 및 호흡곤란으로 구성된 군에서 선택되는 방법.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서,

상기 투여 방법은:

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 흡입형 제형을 대상체에게 제공하는 단계; 및

대상체가 흡입형 제형을 흡입하도록 허용하여,

이를 통해 대상체에서 질환 또는 상태를 치료하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 흡입성 제형을 제공하는 단계는 제12항의 건조 분말 흡입기를 상기 대상체에게 제공하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 20

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 방법은: (i) 환자를 모니터링하는 단계; 및 (ii) 임의로 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항의 흡입형 제형의 추가량을 투여하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시내용은 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 흡입형 제형 및 흡입형 제형을 함유하는 건조 분말 흡입기에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 아나필락시스는 심각하고 잠재적으로 생명을 위협할 수 있는 알레르기 반응이다. 다음을 포함한 여러 가지 유발 요인으로 인해 발생할 수 있다: 견과류, 조개류 또는 계란과 같은 특정 음식; 벌이나 말벌에 쏘인 것과 같은 곤충 독; 항생제나 하아스피린과 같은 특정 약물; 전신 마취제 및 라텍스. 유발 요인에 대한 제1 반응으로 면역 체계는 신체에 쇼크를 일으킬 수 있는 화학 물질을 대량으로 방출한다. 아나필락시스의 일반적인 징후와 증상에는 빠르고 약한 맥박; 입술, 혀 또는 인후의 붓기; 숨가쁨 및 호흡 곤란; 피부 발진 및 가려움증; 복통, 메스꺼움 및 구토가 있다. 상태를 즉시 치료하지 않으면 치명적일 수 있다.

[0003] 아나필락시스의 주요 치료법은 에피네프린의 투여이다. 아드레날린이라고도 알려진 에피네프린은 교감 신경계를 자극하는 호르몬이자 신경전달물질이다. 현재 알려진 에피네프린을 사용한 아나필락시스 치료 방법은 여러 가지가 있다. 가장 잘 알려진 제품은 에피네프린의 자가-투여를 위한 자동 주사기인 EpiPen이다. 대상체는 바늘로 자신(바람직하게는 허벅지)을 찌르고(주사하여) 근육 조직으로 일정 용량의 에피네프린이 방출된다.

[0004] 이 기술은 확실히 이점이 있지만, 이 제품의 가장 큰 단점 중 하나는 치료 방법이 가혹하다는 것이다. 많은 환자와 간병인은 바늘로 스스로 주사하는 것을 꺼려하며, 결과적으로 생명을 위협하는 긴급 반응의 맥락에서 필수적인 시간을 낭비한다. 또한 근육 주사를 통해 에피네프린을 투여하는 것을 주저하면 '기다려 보자' 또는 경구 항히스타민제로 먼저 치료하는 것과 같은 최적이 아닌 의사 결정이 발생한다. 자동 주사기 장치를 사용하면 실수로 인해 바늘로 다칠 위험도 있다.

[0005] 흡입형 건조 분말과 조합된 건조 분말 흡입기(DPI)는 호흡기 질환, 심혈관 질환, 당뇨병, 비만 및 암과 같은 질환 또는 이러한 질환 및 기타 질환과 관련된 증상, 예를 들어 메스꺼움, 구토, 통증 및 염증을 흡입을 통해 환자의 기도로 일정한 용량의 약리학적 제제를 전달하여 치료하는 데 사용된다.

[0006] Liu 등의 미국 특허 공개 번호 2018/0056022는 양압 수동-작동 DPI 및 다양한 전통 중국 의학(TCM)을 조합하여 DPI를 사용하여 질환 및 장애를 치료하는 방법을 개시한다. 에피네프린을 포함한 약리적 활성제의 전달을 고려하지만, 실제로 그러한 약리적 등급 DPI 제형을 만들거나 테스트하지 않으므로 해당 분야의 숙련자에게 안정성, 흐름 특성 또는 전반적인 실행 가능성에 대한 지침을 제공하지 않는다.

[0007] DPI는 활성 성분을 함유하고 적절한 입자 크기를 갖고 합리적인 보관 시간 동안 이를 유지하는 적절한 제형의 측면에서 과제를 제시한다. 활성 성분이 적절한 빠른 반응 시간을 제공하기 위해 심부 폐로 전달될 수 있도록 제형의 구성 요소 간에 필요한 균형을 달성하는 것이 필수적이다.

발명의 내용

[0008] 제1 측면에서, 본 개시내용은:

[0009] (i) 에피네프린 또는 이의 유도체의 약제학적으로 허용되는 염; 및

[0010] (ii) 고체 담체를 포함하는 흡입형 제형에 관한 것이다.

[0011] 구현양태에서, 에피네프린 또는 이의 유도체의 약제학적으로 허용되는 염은 제형의 단위 용량당 약 0.01 내지 약 15.0 mg 사이로 존재한다.

[0012] 구현양태에서, 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염은 비타르트레이트, 히드로클로라이드, 말레에이트, 말레이트, 말로네이트, 푸마레이트 및 보레이트 염 및 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택된다.

[0013] 구현양태에서, 에피네프린 유도체는 노르에피네프린, 도파민, 3-메톡시티라민, 시네프린, *p*-옥토파민 및 이들의 염 및 혼합물로 구성된 군에서 선택된다.

[0014] 구현양태에서, 고체 담체는 락토오스, 만노스, 수크로스, 만니톨, 트레할로스와 같은 당류 및 다당류를 포함하는 당류 및 당 알코올, 시트레이트, 글리신, L-류신, 이소류신, 트리류신, 타르트레이트, 메티오닌과 같은 아미노산, 비타민 A, 아연 시트레이트, 삼나트륨 시트레이트, 염화아연, 폴리비닐피롤리돈, 디포스포티딜콜린 등을 포함한 인지질로 구성된 군에서 선택된다.

[0015] 구현양태에서, 고체 담체는 락토오스 일수화물, 무수 락토오스, 수크로스, 만니톨 및 트레할로스로 구성된 군에서 선택된다.

[0016] 고체 담체가 락토오스를 포함하는 경우, 이는 α-형태, β-형태 또는 이들의 혼합물일 수 있으며, 바람직하게는 결정질일 수 있다.

[0017] 고체 담체가 락토스를 포함하는 경우, 이는 일수화물 또는 무수 형태일 수 있다.

[0018] 구현양태에서, 고체 담체는 분말 고체 담체이다.

[0019] 구현양태에서, 제1 측면의 흡입형 제형은 건조 분말 흡입형 제형이다.

[0020] 제1 측면의 구현양태에서, 흡입형 제형 또는 건조 분말 흡입형 제형은 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염 및 고체 담체로 구성되거나 필수적으로 구성된다.

[0021] 바람직한 구현양태에서, 흡입형 제형은 고체 담체 이외의 어떠한 부형제도 포함하지 않는다. 즉, 제형은 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염 및 단일 고체 담체만을 포함한다.

[0022] 제2 측면에서, 본 개시내용은 제1 측면의 흡입형 제형을 포함하는 용기에 관한 것이다.

[0023] 용기는 캡슐, 카트리지, 블리스터, 블리스터 스트립 또는 기타 적합한 용기일 수 있으며, 제1 측면의 제형으로 충전되면 건조 분말 흡입기에 로딩될 수 있다.

[0024] 제3 측면에서, 본 개시내용은 제1 측면의 흡입형 제형을 포함하는 건조 분말 흡입기에 관한 것이다.

[0025] 구현양태에서, 제2 측면의 건조 분말 흡입기는 WO2020/257845 및/또는 WO2020/257843에 개시된 임의의 구현양태에서 기술한 바와 같을 수 있으며, 이는 본원에서 그 전체가 참고로 포함된다.

[0026] 제4 측면에서, 본 개시내용은 제1 측면의 흡입형 제형을 형성하는 공정에 있으며, 다음 단계를 포함한다:

[0027] (a) 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염을 미분화하는 단계, 및

[0028] (b) 미분화된 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염을 고체 담체와 조합하는 단계.

[0029] 제5 측면에서, 본 개시내용은 제4 측면의 공정에 의해 생산되는 제1 측면의 흡입형 제형에 관한 것이다.

[0030] 제6 측면에서, 본 개시내용은 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 전달하는 방법에 있으며, 다음 단계를 포함한다:

[0031] 대상체에게 제1 측면의 흡입형 제형을 투여하여,

[0032] 이를 통해 대상체에게 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염을 전달하는 단계.

[0033] 구현양태에서, 대상체에게 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염을 전달하는 방법은 다음 단계를 포함한다:

[0034] 대상체에게 제1 측면의 흡입형 제형을 제공하는 단계; 및

[0035] 대상체가 흡입형 제형을 흡입하도록 허용하여,

[0036] 이를 통해 대상체에게 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염을 전달하는 단계.

[0037] 구현양태에서, 제1 측면의 흡입형 제형을 제공하는 단계는 대상체에게 제3 측면의 건조 분말 흡입기를 제공하는 것을 포함할 수 있다.

[0038] 구현양태에서, 제1 측면의 흡입형 제형을 제공하는 단계는 용기를 흡입형 제형으로 적어도 부분적으로 충전하는 것을 포함할 수 있다.

[0039] 구현양태에서, 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염을 대상체에게 전달하는 방법은 또한 용기를 제3 측면의 건조 분말 흡입기에 로딩하는 단계를 포함한다.

[0040] 구현양태에서, 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염을 대상체에게 전달하는 방법은 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염을 대상체의 폐에 전달하는 방법이다.

[0041] 제7 측면에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 대상체에서 에피네프린에 반응하는 질환, 장애 또는 상태를 예방 또는 치료하는 방법에 관한 것이며, 다음 단계를 포함한다:

[0042] 제1 측면의 흡입형 제형을 대상체에게 투여하여;

[0043] 이를 통해 대상체의 질환, 장애 또는 상태를 예방 또는 치료하는 단계.

[0044] 구현양태에서, 에피네프린에 반응하는 질환, 장애 또는 상태는 아나필락시스, 심장마비, 녹내장, 천식, 기관지경련, 크룹 및 호흡곤란으로 구성된 군에서 선택된다.

[0045] 구현양태에서, 제7 측면의 방법은 다음 단계를 포함한다:

[0046] 제1 측면의 흡입형 제형을 대상체에게 제공하는 단계; 및

[0047] 대상체가 흡입형 제형을 흡입하도록 허용하여,

[0048] 이를 통해 대상체의 질환 또는 상태를 치료하는 단계.

[0049] 구현양태에서, 제1 측면의 흡입형 제형을 제공하는 단계는 제3 측면의 건조 분말 흡입기를 대상체에게 제공하는 단계를 포함할 수 있다.

[0050] 구현양태에서, 제7 측면의 방법은 또한 다음 단계를 추가로 포함한다: (i) 환자를 모니터링하는 단계; 및 (ii) 임의로 제1 측면의 흡입형 제형의 추가 양을 투여하는 단계.

[0051] 본원에 정의된 각 측면 또는 구현양태는 명확히 달리 표시되지 않는 한 다른 측면 또는 구현양태와 조합될 수 있다.

도면의 간단한 설명

[0052] 도 1: 초기 시점에서 미분화된 에피네프린 비타르트레이트의 입자 크기 분포에 대한 SEM(주사 전자 현미경) 이미지를 보여준다.

도 2: 4주 시점(2-8℃)에서 미분화된 에피네프린 비타르트레이트의 입자 크기 분포에 대한 SEM 이미지를 보여준다.

도 3: 4주 시점(40℃/75%RH)에서 미분화된 에피네프린 비타르트레이트의 입자 크기 분포에 대한 SEM 이미지를 보여준다.

도 4: 초기 시점에서 미분화된 에피네프린 비타르트레이트 및 마그네슘 스테아레이트의 입자 크기 분포에 대한 SEM 이미지를 보여준다.

도 5: 4주 시점(2-8℃)에서 미분화된 에피네프린 비타르트레이트 및 마그네슘 스테아레이트의 입자 크기 분포에 대한 SEM 이미지를 보여준다.

도 6: 4주 시점(40℃/75%RH)에서 미분화된 에피네프린 비타르트레이트 및 마그네슘 스테아레이트의 입자 크기 분포에 대한 SEM 이미지를 보여준다.

도 7: 블렌딩 전후에 락토오스 일수화물을 함유한 에피네프린 제형이 느슨한 응집물이 없음을 보여준다.

도 8: 블렌딩 전후에 락토오스 일수화물 및 마그네슘 스테아레이트를 함유한 에피네프린 제형이 느슨한 응집물이 없음을 보여준다.

도 9: 18개월 동안 25℃/60% RH에서 보관한 배치 BN021/21 1.0 mg 강도 캡슐에 대한 NGI 테스트의 그래픽 표현이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0053] 본 발명의 제형은 본원에 기술된 바와 같은 구성요소를 포함하며, 다른 구현양태에서는 이러한 구성요소로 구성될 수 있고, 다른 구현양태에서는 이러한 구성요소로 필수적으로 구성될 수 있음을 이해해야 한다. 일부 구현양태에서, 용어 "포함한다"는 에피네프린 및 고체 담체와 같은 표시된 구성요소를 포함하는 것뿐만 아니라 업계에서 알려진 다른 구성요소, 활성제 및 약제학적으로 또는 생리학적으로 허용되는 담체, 부형제, 연화제, 안정제 등을 포함하는 것을 의미한다. 용어 "필수적으로 구성된다"는 제형의 유일한 주요 구성요소가 언급된 구성요소이며, 제형은 제형의 필수적 특성에 실질적으로 영향을 미칠 모든 추가 구성요소를 제외하는 제형을 의미한다. 그러나 제형에 제형의 원하는 특성을 부여하는 데 직접적으로 관여하지 않는 다른 화합물이 포함될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "구성된다"는 제형이 구체적으로 언급된 구성요소만을 포함한다는 것을 의미한다.

[0054] 본원에서 사용되는 용어 "실질적으로"는 광범위한 용어이며, 해당 기술 분야의 통상적인 기술을 가진 사람에게는 일반적이고 관례적인 의미로 주어져야 하며, 제한 없이 지정된 것의 대부분을 의미하지만 반드시 전부는 아니다. 실질적으로는 지정된 것의 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9%, 99.99%, 99.999% 또는 99.9999%를 의미할 수 있다. 예를 들어, "실질적으로 결정질"은 물질이 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.1%, 99.2%, 99.3%, 99.4%, 99.5%, 99.6%, 99.7%, 99.8%, 99.9%, 99.99%, 99.999%, 또는 99.9999% 결정질임을 의미할 수 있다.

[0055] 본원에서 사용되는 용어 "약"은 지정된 값의 ± 10% 범위 또는 지정된 값을 측정하는 데 숙련된 수신인에게 알려진 실험 오류와 관련된 범위 중 더 큰 범위를 지칭한다.

[0056] 해당 분야의 숙련자는 에피네프린 및 아드레날린이 동일한 활성 약제 성분(API)에 대해 허용되는 두 가지 용어이며, 본원에서 에피네프린에 대한 언급은 아드레날린에 대한 언급으로 간주될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 즉, 이 용어는 본원에서 상호 교환하여 사용될 수 있다. 또한 에피네프린이라는 용어는 *R*-에피네프린과 같은 에피네프린의 단일 순수 거울상이성체를 지칭하거나 또는 라세미 에피네프린(*R* 및 *S*-거울상이성체의 1:1 비율을 함유) 또는 에피네프린의 거울상이성체임의의 비율의 혼합물을 지칭할 수 있다.

[0057] 본 개시내용은 흡입형 에피네프린 염 제형이 에피네프린에 반응하는 상태, 장애 또는 질환을 치료하거나 예방하기 위해 건조 분말 흡입기(DPI)를 통해 대상체의 폐로 전달되도록 고유하게 맞춤화될 수 있는 방법을 기술한다. 놀랍게도, 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염과 고체 담체의 간단한 제형이 추가적인 힘 제어, 윤활, 흐름 또는 다른 제제나 부형제가 필요 없이 유용한 공기역학적 입자 크기 분포 특성을 가진 안정된 조성물을 제공한다는 것이 발견되었다. 또한, 알파 락토오스 일수화물에서 에피네프린 비타르트레이트의 탈응집을 돕기 위해 담체의 미세입자(예: 락토오스 미세입자)를 사용하는 것은 에피네프린의 흡입 전달에 유용한 공기역학적 입자 크기 분포를 달성하는 데 필요하지 않은 것으로 밝혀졌다.

[0058] 제1 측면에서, 본 개시내용은:

[0059] (i) 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염; 및

[0060] (ii) 고체 담체를 포함하는 흡입형 제형에 관한 것이다.

[0061] 구현양태에서, 에피네프린 또는 이의 유도체의 약제학적으로 허용되는 염은 에피네프린 또는 이의 유도체의 결정질 염이다.

[0062] 구현양태에서, 에피네프린 또는 이의 유도체의 약제학적으로 허용되는 염은 에피네프린의 결정질 염이다.

[0063] 구현양태에서, 에피네프린 또는 이의 유도체의 약제학적으로 허용되는 염은 제형의 단위 투여량 당 약 0.01 내지 약 15.0 mg 사이로 흡입형 제형 내에 존재한다. 예를 들어, 제1 측면의 제형의 단위 투여량은 약 0.01 내지

약 14.0 mg 사이, 약 0.01 내지 약 13.0 mg 사이, 약 0.01 내지 약 12.0 mg 사이, 약 0.01 내지 약 11.0 mg 사이, 약 0.01 내지 약 10.0 mg 사이, 약 0.01 내지 약 9.0 mg 사이, 약 0.01 내지 약 8.0 mg 사이, 약 0.01 내지 약 7.0 mg 사이, 약 0.01 내지 약 6.0 mg 사이, 약 0.01 내지 약 5.0 mg 사이, 약 0.01 내지 약 4.5 mg 사이, 약 0.01 내지 약 4.0 mg 사이, 약 0.01 내지 약 3.5 mg 사이, 약 0.01 내지 약 3.0 mg 사이, 또는 약 0.025 내지 약 15.0 mg 사이, 약 0.025 내지 약 14.0 mg 사이, 약 0.025 내지 약 13.0 mg 사이, 약 0.025 내지 약 12.0 mg 사이, 약 0.025 내지 약 11.0 mg 사이, 약 0.025 내지 약 10.0 mg 사이, 약 0.025 내지 약 9.0 mg 사이, 약 0.025 내지 약 8.0 mg 사이, 약 0.025 내지 약 7.0 mg 사이, 약 0.025 내지 약 6.0 mg 사이, 약 0.025 내지 약 5.0 mg 사이, 약 0.025 내지 약 4.5 mg 사이, 약 0.025 내지 약 4.0 mg 사이, 약 0.025 내지 약 3.5 mg 사이, 약 0.025 내지 약 3.0 mg 사이, 또는 약 0.05 내지 약 15.0 mg 사이, 약 0.05 내지 약 14.0 mg 사이, 약 0.05 내지 약 13.0 mg 사이, 약 0.05 내지 약 12.0 mg 사이, 약 0.05 내지 약 11.0 mg 사이, 약 0.05 내지 약 10.0 mg 사이, 약 0.05 내지 약 9.0 mg 사이, 약 0.05 내지 약 8.0 mg 사이, 약 0.05 내지 약 7.0 mg 사이, 약 0.05 내지 약 6.0 mg 사이, 약 0.05 내지 약 5.0 mg 사이, 약 0.05 내지 약 4.5 mg 사이, 약 0.05 내지 약 4.0 mg 사이, 약 0.05 내지 약 3.5 mg 사이, 약 0.05 내지 약 3.0 mg 사이, 또는 약 0.1 내지 약 15.0 mg 사이, 약 0.1 내지 약 14.0 mg 사이, 약 0.1 내지 약 13.0 mg 사이, 약 0.1 내지 약 12.0 mg 사이, 약 0.1 내지 약 11.0 mg 사이, 약 0.1 내지 약 10.0 mg 사이, 약 0.1 내지 약 9.0 mg 사이, 약 0.1 내지 약 8.0 mg 사이, 약 0.1 내지 약 7.0 mg 사이, 약 0.1 내지 약 6.0 mg 사이, 약 0.1 내지 약 5.0 mg 사이, 약 0.1 내지 약 4.5 mg 사이, 약 0.1 내지 약 4.0 mg 사이, 약 0.1 내지 약 3.5 mg 사이, 약 0.1 내지 약 3.0 mg 사이, 또는 약 0.25 내지 약 15.0 mg, 약 0.25 내지 약 14.0 mg 사이, 약 0.25 내지 약 13.0 mg 사이, 약 0.25 내지 약 12.0 mg 사이, 약 0.25 내지 약 11.0 mg 사이, 약 0.25 내지 약 10.0 mg 사이, 약 0.25 내지 약 9.0 mg 사이, 약 0.25 내지 약 8.0 mg 사이, 약 0.25 내지 약 7.0 mg 사이, 약 0.25 내지 약 6.0 mg 사이, 약 0.25 내지 약 5.0 mg 사이, 약 0.25 내지 약 4.5 mg 사이, 약 0.25 내지 약 4.0 mg 사이, 약 0.25 내지 약 3.5 mg 사이, 약 0.25 내지 약 3.0 mg 사이, 또는 약 0.3 내지 약 15.0 mg 사이, 약 0.3 내지 약 14.0 mg 사이, 약 0.3 내지 약 13.0 mg 사이, 약 0.3 내지 약 12.0 mg 사이, 약 0.3 내지 약 11.0 mg 사이, 약 0.3 내지 약 10.0 mg 사이, 약 0.3 내지 약 9.0 mg 사이, 약 0.3 내지 약 8.0 mg 사이, 약 0.3 내지 약 7.0 mg 사이, 약 0.3 내지 약 6.0 mg 사이, 약 0.3 내지 약 5.0 mg 사이, 약 0.3 내지 약 4.5 mg 사이, 약 0.3 내지 약 4.0 mg 사이, 약 0.3 내지 약 3.5 mg 사이, 약 0.3 내지 약 3.0 mg 사이, 또는 약 0.5 내지 약 15.0 mg 사이, 약 0.5 내지 약 14.0 mg, 약 0.5 내지 약 13.0 mg 사이, 약 0.5 내지 약 12.0 mg 사이, 약 0.5 내지 약 11.0 mg 사이, 약 0.5 내지 약 10.0 mg 사이, 약 0.5 내지 약 9.0 mg 사이, 약 0.5 내지 약 8.0 mg 사이, 약 0.5 내지 약 7.0 mg 사이, 약 0.5 내지 약 6.0 mg 사이, 약 0.5 내지 약 5.0 mg 사이, 약 0.5 내지 약 4.5 mg 사이, 약 0.5 내지 약 4.0 mg 사이, 약 0.5 내지 약 3.5 mg 사이, 약 0.5 내지 약 3.0 mg 사이의 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염을 포함할 수 있다.

[0064] 당업자는 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염의 단위 용량이 최종 적용에 의해 결정된다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 천식 치료에서 제1 측면의 흡입형 제형을 약 0.05 내지 0.1 mg의 에피네프린 용량으로 사용하는 것이 적절하게 전달될 때 충분할 수 있다. 아나필락시스 치료에 사용하기 위해 필요한 용량은 일부 소아용의 경우 약 0.1 내지 1.0 mg 사이이거나 일부 성인 치료 용량 범위의 경우 약 1.0 내지 2.0 mg 사이일 수 있다. 대상체의 나이, 체중 및 전반적인 건강과 같은 일반적인 치료적 용량 고려 사항과 함께 이러한 요인은 숙련된 제형자 또는 의사가 고려하고 그에 따라 복용량을 선택할 것이다.

[0065] 당업자는 환자의 아나필락시스 쇼크를 치료할 때 제1 측면의 흡입형 제형의 훨씬 더 높은 용량을 사용할 수 있다는 것을 이해할 것이다. 용량은 약 1.0 내지 15.0 mg 사이, 또는 약 3.0 내지 15.0 mg 사이, 또는 약 5.0 내지 15.0 mg 사이일 수 있다. 심지어 제1 측면의 흡입형 제형의 하나 이상의 추가 용량을 투여할 필요가 있을 수도 있다.

[0066] 구현양태에서, 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염은 비타르트레이트, 히드로클로라이드, 말레에이트, 말레이트, 말로네이트, 푸마레이트 및 보레이트 염, 및 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택된다. 구현양태에서, 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염은 비타르트레이트 염이다. 바람직한 구현양태에서, 에피네프린 염은 에피네프린 비타르트레이트이다.

[0067] 에피네프린의 염 형태는 에피네프린의 유리 염기 형태보다 제형의 안정성에서 상당한 이점을 제공할 수 있는 것으로 밝혀졌다.

[0068] 구현양태에서, 에피네프린 유도체 염은 노르에피네프린 염, 도파민 염, 3-메톡시티라민 염, 시네프린 염, *p*-옥

토파민 염 및 이들의 혼합물로 구성된 군에서 선택된다.

[0069] 바람직한 구현양태에서, 에피네프린 또는 이의 유도체의 약제학적으로 허용되는 염는 에피네프린의 약제학적으로 허용되는 염이다. 그러나 에피네프린의 특정 유도체 또는 이의 염은 불순물 또는 심지어 분해 산물로 존재할 수 있으며, 이는 흡입형 제형의 효능에 상당한 정도로 부정적인 영향을 미치지 않는다는 것을 알 수 있을 것이다. 예를 들어, 노르에피네프린은 제형에 약 2.5% w/w 미만, 또는 약 1.5% w/w 미만, 또는 약 1.0% w/w 미만, 또는 약 0.5% w/w 미만으로 존재할 수 있다.

[0070] 구현양태에서, 고체 담체는 전체 제형의 25% w/w 내지 99% w/w 사이로 제1 측면의 흡입형 제형 내에 존재한다. 예를 들어, 제1 측면의 제형은 30% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 35% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 40% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 45% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 50% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 55% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 60% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 65% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 70% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 75% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 80% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 85% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 30% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 35% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 40% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 45% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 50% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 55% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 60% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 65% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 70% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 75% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 80% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 85% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 30% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 35% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 40% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 45% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 50% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 55% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 60% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 65% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 70% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 75% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 80% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 85% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 30% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 35% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 40% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 45% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 50% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 55% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 60% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 65% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 70% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 75% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 80% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 85% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 30% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 35% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 40% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 45% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 50% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 55% w/w내지 95% w/w 사이, 또는 60% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 65% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 70% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 75% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 80% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 85% w/w 내지 95% w/w 사이의 고체 담체를 포함할 수 있다.

[0071] 구현양태에서, 고체 담체는 제1 측면의 흡입형 제형 내에 85% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 85% w/w 내지 94% w/w 사이, 또는 85% w/w 내지 93% w/w 사이, 또는 85% w/w 내지 92% w/w 사이, 또는 86% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 86% w/w 내지 94% w/w 사이, 또는 86% w/w 내지 93% w/w 사이, 또는 86% w/w 내지 92% w/w 사이, 또는 87% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 87% w/w 내지 94% w/w 사이, 또는 87% w/w 내지 93% w/w 사이, 또는 87% w/w 내지 92% w/w 사이, 또는 88% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 88% w/w 내지 94% w/w 사이, 또는 88% w/w 내지 93% w/w 사이, 또는 88% w/w 내지 92% w/w 사이로 존재한다.

[0072] 다른 바람직한 구현양태에서, 흡입성 제형이 소아용으로 지향되는 경우, 고체 담체는 제1 측면의 흡입성 제형 내에 90% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 90% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 90% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 90% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 91% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 91% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 91% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 91% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 92% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 92% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 92% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 92% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 93% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 93% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 93% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 93% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 94% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 94% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 94% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 94% w/w 내지 96% w/w 사이로 존재할 수 있다.

[0073] 바람직한 구현양태에서, 제1 측면의 임의의 구현양태의 흡입형 제형의 고체 담체가 락토오스 일수화물 및/또는 무수 락토오스 고체 담체, 임의로 결정질 락토오스 일수화물 및/또는 결정질 무수 락토오스인 경우, 락토오스 일수화물 및/또는 무수 락토오스 고체 담체는 제1 측면의 흡입형 제형 내에 25% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 30% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 35% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 40% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 45% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 50% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 55% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 60% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 65% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 70% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 75% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 80% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 85% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 30% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 35% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 40% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 45% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는

50% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 55% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 60% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 65% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 70% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 75% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 80% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 85% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 30% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 35% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 40% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 45% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 50% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 55% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 60% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 65% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 70% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 75% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 80% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 85% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 30% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 35% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 40% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 45% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 50% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 55% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 60% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 65% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 70% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 75% w/w 내지 96% w/w, 또는 80% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 85% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 30% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 35% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 40% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 45% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 50% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 55% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 60% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 65% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 70% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 75% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 80% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 85% w/w 내지 95% w/w 사이로 존재한다. 다른 바람직한 구현양태에서, 락토오스 일수화물 및/또는 무수 락토오스 고체 담체는 제1 측면의 흡입성 제형 내에 85% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 85% w/w 내지 94% w/w 사이, 또는 85% w/w 내지 93% w/w 사이, 또는 85% w/w 내지 92% w/w 사이, 또는 86% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 86% w/w 내지 94% w/w 사이, 또는 86% w/w 내지 93% w/w 사이, 또는 86% w/w 내지 92% w/w 사이, 또는 87% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 87% w/w 내지 94% w/w 사이, 또는 87% w/w 내지 93% w/w 사이, 또는 87% w/w 내지 92% w/w 사이, 또는 88% w/w 내지 95% w/w 사이, 또는 88% w/w 내지 94% w/w 사이, 또는 88% w/w 내지 93% w/w 사이, 또는 88% w/w 내지 92% w/w 사이로 존재한다.

[0074] 다른 바람직한 구현양태에서, 흡입형 제형이 소아용으로 지향되는 경우, 락토오스 일수화물 및/또는 무수 락토오스 고체 담체는 제1 측면의 흡입형 제형 내에 90% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 90% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 90% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 90% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 91% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 91% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 91% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 91% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 92% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 92% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 92% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 92% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 93% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 93% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 93% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 93% w/w 내지 96% w/w 사이, 또는 94% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 94% w/w 내지 98% w/w 사이, 또는 94% w/w 내지 97% w/w 사이, 또는 94% w/w 내지 96% w/w 사이로 존재할 수 있다.

[0075] 공기역학적 입자 크기 분포는 흡입성 제형을 심부 폐로 전달하는 데 고려해야 할 핵심 매개변수이다. 직경이 5 μm를 초과하는 입자는 일반적으로 입, 인후 또는 상기도에 침착되는 반면 직경이 0.5 μm 미만인 입자는 기류에서 침전되지 않고 폐에 침착되고, 이어서 즉시 호기된다. 본 개시내용의 흡입형 제형은 에피네프린 활성제를 폐로 전달하기 위한 유용한 입자 크기 프로필을 제공한다는 것이 유리하게 발견되었다.

[0076] 구현양태에서, 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염의 부피에 따른 중간 입자 크기 분포(Dv50)는 약 0.5 μm 내지 약 5 μm 사이이다. 구현양태에서, 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염의 Dv50 값은 1 μm 내지 약 4 μm 사이, 또는 1 μm 내지 약 3μm 사이, 또는 2 μm 내지 약 3μm 사이이다.

[0077] 다른 구현양태에서, 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염의 90%가 존재하는 최대 입자 직경(Dv90)은 약 2 μm 내지 약 5 μm 사이이다. 구현양태에서, 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염의 Dv90 값은 3 μm 내지 약 4 μm 사이이다.

[0078] 흡입형 제형에 적합한 다양한 고체 담체가 당해 기술 분야에 알려져 있다. 구현양태에서, 고체 담체는 당, 당 알코올, 시트레이트, 아미노산 및 펩타이드, 비타민 및 기타 적합한 고체 담체로 구성된 군에서 선택될 수 있다.

[0079] 고체 담체가 당 또는 당 알코올인 경우, 락토스, 만노스, 수크로스, 만니톨 및 트레할로스로 구성된 군에서 선택될 수 있다.

[0080] 고체 담체가 시트레이트인 경우, 아연 시트레이트 및 삼나트륨 시트레이트로 구성된 군에서 선택될 수 있다.

[0081] 고체 담체가 아미노산 또는 펩타이드인 경우 글리신, L-류신, 이소류신, 메티오닌 및 트리류신으로 구성된 군에서 선택될 수 있다.

[0082] 고체 담체가 비타민인 경우 비타민 A일 수 있다.

[0083] 다른 적합한 담체에는 염화아연, 폴리비닐피롤리돈 및 디포스포티딜콜린 등이 포함될 수 있다.

[0084] 구현양태에서, 고체 담체는 알파-락토오스 일수화물, 베타-락토오스, 무수 락토오스, 만니톨, 수크로스 및 트레할로스로 구성된 군에서 선택된다.

[0085] 고체 담체가 락토오스를 포함하는 경우, 이는 α-형태, β-형태 또는 이들의 혼합물일 수 있으며, 어느 형태이든 결정질일 수 있다.

[0086] 당업자는 α-락토오스 형태가 일수화물와 무수 형태로 모두 존재할 수 있음을 이해할 것이다. 또한, β-형태는 일반적으로 수화물이 아닌 무수 형태로만 존재한다. 고체 담체가 락토오스를 포함하는 경우, 이는 단독으로 또는 임의의 조합으로 이러한 형태 중 임의의 것일 수 있다. 예를 들어, 고체 담체는 무수 β-형태가 존재하거나 존재하지 않는 일수화물와 무수 형태로 α-락토오스를 포함할 수 있다. 이러한 α- 및/또는 β-락토오스의 모든 구현양태와 조합하여, 락토오스는 결정질 또는 비정질 형태일 수 있다. 임의의 α- 및/또는 β-락토오스 형태가 결정질인 것이 바람직할 수 있다.

[0087] 구현양태에서, 고체 담체는 분말 고체 담체이다.

[0088] 고체 담체, 임의로 락토오스 고체 담체는 다음과 같은 입자 크기 분포를 가질 수 있다: D10은 20 내지 45 μm 사이, 임의로 25 내지 35 μm 사이이고; D50은 50 내지 70 μm 사이, 임의로 55 내지 65 μm 사이이고; D90은 75 내지 105 μm 사이, 임의로 85 내지 100 μm 사이이다. 구현양태에서, 고체 담체는 DFE Pharma에서 제공하는 상업적으로 이용 가능한 Respitose SV003이지만, 유사한 등급의 락토오스 고체 담체도 적합할 것이다.

[0089] 제1 측면의 바람직한 구현양태에서, 고체 담체는 결정질 고체 담체를 포함하거나 이로 구성되거나 이로 필수적으로 구성된다.

[0090] 구현양태에서, 대부분의 고체 담체는 결정질 형태이다. 결정질 담체는 처리 복잡성을 줄이고 비정질 담체보다 열역학적으로 더 안정하기 때문에 본 흡입형 제형에 바람직하다. 결정질 고체 담체의 사용은 약제학적 분무 건조기가 필요 없다는 것을 의미하므로, 고체 담체는 따라서 분무 건조에 적합한 재료에만 제한되지 않고, 안정성 열역학은 결정 상태에서 개선될 수 있으며, 결정질 에피네프린 염은 비정질 에피네프린 염 형태보다 흡습성이 낮을 수 있다.

[0091] 구현양태에서, 제1 측면의 흡입형 제형은 건조 분말 흡입형 제형이다. 즉, 대상체에게 전달하기 위한 제형의 모든 구성 요소는 실질적으로 건조 분말 형태이다.

[0092] 제1 측면의 구현양태에서, 고체 담체는 락토오스 일수화물 및/또는 무수 락토오스, 임의로 결정질 락토오스 일수화물 및/또는 결정질 무수 락토오스로 구성되거나 필수적으로 구성된다.

[0093] 특정 예에서, 건조 분말 흡입형 제형은 다음을 포함하거나, 구성되거나 필수적으로 구성된다:

[0094] (i) 에피네프린의 약제학적으로 허용되는 염, 임의로 에피네프린의 비타르트레이트 염; 및

[0095] (ii) 락토오스-기반 고체 담체, 임의로 락토오스 일수화물 및/또는 무수 락토오스 고체 담체, 임의로 결정질 락토오스 일수화물 및/또는 결정질 무수 락토오스.

[0096] 특정 예에서, 건조 분말 흡입형 제형은 다음을 포함하거나, 구성되거나 필수적으로 구성된다:

[0097] (i) 에피네프린의 약제학적으로 허용되는 염, 임의로 에피네프린의 비타르트레이트 염; 및

[0098] (ii) 락토오스-기반 고체 담체, 임의로 락토오스 일수화물 및/또는 무수 락토오스 고체 담체, 임의로 결정질 락토오스 일수화물 및/또는 결정질 무수 락토오스, 여기서 락토오스-기반 고체 담체는 약 50% w/w 내지 약 99% w/w 사이로 존재한다.

[0099] 에피네프린 염 및 락토오스 담체는 임의의 이전 구현양태 또는 이들의 조합에 설명된 바와 같을 수 있다.

[0100] 제1 측면의 구현양태에서, 흡입형 제형 또는 건조 분말 흡입형 제형은 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염; 및 고체 담체으로 구성되거나 필수적으로 구성된다.

[0101] 전형적으로, 원하는 특성, 예를 들어 원하는 제형의 안정성, 적절한 공기역학적 입자 크기 분포 및 입자의 필요한 항-응집 특성을 달성하기 위해 건조 분말 제형에 여러 다른 부형제 및 담체를 첨가해야 한다. 이는 특히 안정성을 유지하면서 제형화하기 어려울 수 있는 에피네프린의 경우 더욱 그럴 수 있으며, 제형 구성요소 중 하나 이상과의 반응을 방지하고 제형의 상당한 응집 및 덩어리 형성을 피할 수 있다. 놀랍게도 본 개시내용의 흡입형

제형을 형성하고 기술된 이점을 달성하기 위해 약제학적으로 허용되는 에피네프린 염에 선택된 고체 담체 이외의 추가 부형제를 첨가할 필요가 없다는 것이 밝혀졌다. 또한, 담체 입자로부터 API의 탈-응집을 돕기 위해 담체 부형제의 미세입자 분획을 첨가할 필요가 없었다. 따라서 본원에 기술된 흡입형 제형은 건조 분말 덩어리의 탈응집을 달성하는 데 중점을 두고 특별히 설계된 전달 장치가 필요하지 않다. 이러한 장치는 복잡할 수 있고, 값비싼 제조가 필요하며, 종종 탈응집 공정에서 성공적이지 못해 활성제의 전달이 불량해질 수 있다. 본원에 기술된 흡입성 제형의 단순성은 기술된 이점을 유지하면서도 본 발명의 상당한 이점이다.

[0102] 제1 측면의 구현양태에 있어서, 흡입형 제형은 언급된 고체 담체 외에 부형제, 제2 담체 재료, 유동 제어제, 윤활제, 힘 제어제, pH 완충제 또는 활성 에피네프린 형태의 전달을 돕는 다른 첨가제로 간주될 수 있거나 활성 역할을 하는 어떠한 제제도 포함하지 않는다.

[0103] 본 개시내용의 임의의 구현양태에서도, 제1 측면의 흡입형 제형은 인산이수소나트륨과 같은 pH 완충제를 포함하지 않는다. 비강으로 전달되는 제형에는 완충제가 필요할 수 있지만, DPI를 통해 폐로 전달되도록 설계된 본 제형에는 필요하지 않다.

[0104] 따라서, 제1 측면의 흡입형 제형이 에피네프린 비타르트레이트 및 락토오스 일수화물을 포함하는 경우, 인산이수소나트륨을 포함하지 않는다.

[0105] 따라서, 예에서, 제1 측면의 흡입성 제형은: (i) 약제학적으로 허용되는 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염, 임의로 에피네프린 비타르트레이트; 및 (ii) 고체 담체인 단일 부형제를 포함한다. 임의로, 고체 담체인 단일 부형제는 락토오스 담체, 예를 들어 락토오스 일수화물 및/또는 무수 락토오스이다. 락토오스 담체는 α- 및 β-락토오스 형태의 임의의 비율을 포함할 수 있으며 결정질, 비정질 또는 이들의 혼합물일 수 있다. 특정 예에서, 결정질 락토오스 형태가 선호될 수 있다.

[0106] 구현양태에서, 흡입성 제형은: (i) 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염, 임의로 에피네프린 비타르트레이트; 및 (ii) 락토오스 일수화물 및/또는 무수 락토오스를 포함한다.

[0107] 제1 측면의 임의의 구현양태에서, 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염은 결정질 미분화된 에피네프린 비타르트레이트이다.

[0108] 제1 측면의 구현양태에서, 흡입형 제형은: (i) 미분화된 에피네프린 비타르트레이트; 및 (ii) 전체 제형의 약 50% w/w 내지 약 99% w/w 사이로 존재하고, 락토오스 일수화물 고체 담체 및/또는 무수 락토오스 고체 담체로부터 선택되는 결정질 락토오스 고체 담체를 포함하거나, 필수적으로 구성되거나, 구성된다.

[0109] 구현양태에서, 결정질 락토오스 고체 담체는 55% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 60% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 65% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 70% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 75% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 80% w/w 내지 99% w/w 사이, 또는 85% w/w 내지 99% w/w 사이로 존재한다.

[0110] 제1 측면의 구현양태에서, 흡입형 제형은: (i) 약 0.5 μm 내지 약 5 μm 사이의 Dv50 및/또는 약 2 μm 내지 약 5 μm 사이의 Dv90을 갖는 미분화된 에피네프린 비타르트레이트; 및 (i) 고체 담체, 임의로 락토오스 일수화물 및/또는 무수 락토오스와 같은 락토오스 고체 담체를 포함하거나, 필수적으로 구성되거나, 구성된다.

[0111] 제1 측면의 구현양태에 있어서, 흡입형 제형은: (i) 약 0.5 μm 내지 약 5 μm 사이의 Dv50 및 약 2 μm 내지 약 5 μm 사이의 Dv90을 갖는 미분화된 에피네프린 비타르트레이트; 및 (i) 고체 담체, 임의로 락토오스 일수화물 및/또는 무수 락토오스와 같은 락토오스 고체 담체를 포함하거나, 필수적으로 구성되거나, 구성된다.

[0112] 구현양태에서, Dv50은 약 1 μm 내지 약 5 μm 사이, 또는 약 1 μm 내지 약 4 μm 사이, 또는 약 1 μm 내지 약 3 μm 사이, 또는 약 1 μm 내지 약 2 μm 사이, 또는 약 1.5 μm 내지 약 5 μm 사이, 또는 약 1.5 μm 내지 약 4 μm 사이, 또는 약 1.5 μm 내지 약 3 μm 사이, 또는 약 1.5 μm 내지 약 2 μm 사이, 또는 약 2 μm 내지 약 5 μm 사이, 또는 약 2 μm 내지 약 4 μm 사이, 또는 약 2 μm 내지 약 3 μm 사이이다.

[0113] 구현양태에서, Dv50은 약 1.5 μm 내지 약 3 μm 사이이다.

[0114] 구현양태에서, Dv50은 약 2 μm이다.

[0115] 구현양태에서, Dv90은 약 2 μm 내지 약 4.5 μm 사이, 또는 약 2 μm 내지 약 4 μm 사이, 또는 약 2.5 μm 내지 약 5 μm 사이, 또는 약 2.5 μm 내지 약 4.5 μm 사이, 또는 약 2.5 μm 내지 약 4 μm 사이, 약 3 μm 내지 약 5 μm 사이, 약 3 μm 내지 약 4.5 μm 사이, 또는 3 μm 내지 약 4 μm 사이이다. 구현양태에서, 흡입형 제형은 방출된 용량에 대한 미세 입자 용량의 백분율로 표현된 미세 입자 분율을 20% 초과, 또는 25% 초과, 또

는 30% 초과, 또는 35% 초과, 또는 40% 초과로 제공한다.

[0116] 구현양태에서, 결정질 미분화된 에피네프린 비타르트레이트는 분무 건조 공정에 의해 형성되지 않았다.

[0117] 에피네프린과 락토오스의 조합은 흡입형 제형으로서 특히 유리한 것으로 밝혀졌다. 에피네프린 분말만은 응집되는 경향이 강한 것으로 밝혀졌다. 이것은 입자의 응집이 입자 크기를 크게 증가시키고 심부 폐로 성공적으로 전달되는 API의 비율을 상당히 감소시키기 때문에 건조 분말 흡입기 제형의 주요 위험 요소이다. 특히, 결정질 미분화된 에피네프린 비타르트레이트만은 응집을 형성하고 다양한 활택제 및/또는 응집 방지제가 고체 담체에 더하여 필요하거나 분무 건조와 같은 복잡한 처리 방법이 필요할 것으로 예상되었다. 실시예에서 기술한 바와 같이, 놀랍게도 락토오스 담체와 조합하여 에피네프린을 단독으로 사용할 경우 본 발명의 흡입형 제형은 응집의 징후가 최소화되는 것으로 밝혀졌다. 따라서, 본 발명의 흡입형 제형은 장기간에 걸쳐 공기역학적 입자 크기 분포에서 매우 안정적이며 대상체에게 전달하기 위한 바람직한 지속적인 FPF를 제공하는 것으로 밝혀졌다.

[0118] 실시예에서 기술한 바와 같이, 에피네프린 염 및 락토오스를 포함하는 흡입형 제형은 주변 온도(25℃)와 고온(40℃)에서 적어도 6개월 동안 안정한 것으로 밝혀졌다. 또한, 제형은 최대 75% 상대 습도에서 안정한 것으로 밝혀졌다. 따라서, 구현양태에서, 제1 측면의 구현양태에 따른 흡입형 제형은 적어도 3개월, 또는 적어도 4개월, 또는 적어도 5개월, 또는 적어도 6개월, 또는 적어도 7개월, 또는 적어도 8개월 동안 보관하기에 안정하다. 구현양태에서, 흡입형 제형은 약 주변 온도(25℃) 내지 약 40℃ 사이의 온도에서 보관할 때 적어도 3개월, 또는 적어도 4개월, 또는 적어도 5개월, 또는 적어도 6개월, 또는 적어도 7개월, 또는 적어도 8개월 동안 보관하기에 안정하다. 구현양태에서, 흡입형 제형은 약 주변 온도(25℃) 내지 약 40℃ 사이의 온도 및 약 60% 내지 75%의 상대 습도에서 보관할 때 적어도 3개월, 또는 적어도 4개월, 또는 적어도 5개월, 또는 적어도 6개월, 또는 적어도 7개월, 또는 적어도 8개월 동안 보관하기에 안정하다.

[0119] 구현양태에서, 흡입형 제형은 (i) 미분화된 에피네프린 비타르트레이트; 및 (ii) 락토오스 고체 담체를 포함하거나, 필수적으로 구성되거나 구성되며, 여기서 흡입형 제형은 약 주변 온도(25℃) 및 약 60% 상대 습도에서 6개월 동안 보관하기에 안정하다.

[0120] 구현양태에서, 흡입형 제형은 (i) 약 1.5 μm 내지 약 3 μm 사이의 Dv50 및 약 2 μm 내지 약 5 μm 사이의 Dv90을 갖는 미분화된 결정질 에피네프린 비타르트레이트; 및 (ii) 전체 제형의 약 75% w/w 내지 약 99% w/w 사이로 존재하는 결정질 α-락토오스 일수화물을 포함하거나, 필수적으로 구성되거나, 구성되며, 여기서 건조 분말 흡입형 제형은: (a) 제조 시 방출된 용량에 대한 미세 입자 용량의 백분율로 표현된 30% 초과의 미세 입자 분율을 제공하고/하거나; (b) 25℃ 및 60% 상대 습도에서 6개월 동안 보관하는 데 안정하다.

[0121] 위에서 논의한 바와 같이, 장기간에 걸친 공기역학적 입자 크기 분포의 이러한 안정성은 자연적으로 응집되는 경향이 있는 흡입형 제형의 경우와 같이 추가 처리 단계 또는 특정 보관 공정을 구현할 필요가 없다는 점에서 중요하고 예상치 못한 이점이다. 또한, 제1 측면의 흡입형 제형은 응집된 건조 분말 제형을 탈응집시키는 목적을 가진 구성 부품 또는 챔버로 설계된 지정된 건조 분말 흡입기에 의해서만 전달될 필요가 없다. 이는 에피네프린 비타르트레이트와 같은 결정질 미분화된 에피네프린이 자연적으로 상당한 응집체를 형성하는 것으로 입증되었을 때 에피네프린 제형에서는 예상할 수 없었다. 에피네프린 응집을 피하거나 줄이는 과제는 단일 담체, 특히 락토오스 담체로는 해결될 수 없었으며 그 이유는 아래에서 더 자세히 논의된다.

[0122] 이론에 얽매이고 싶지 않지만, 이러한 예상치 못한 효과는 락토오스가 장기 보관 중에 에피네프린 입자 크기 분포에 예상치 못하게 강력한 안정화 효과를 나타내기 때문일 수 있고, 그렇지 않으면 에피네프린, 특히 에피네프린 비타르트레이트가 쉽게 자가-응집되어 대상체에게 전달을 위해 로딩전에 추가 처리가 필요하거나 특수 장비가 필요하다. 이는 예상할 수 없었으며, 사실 아래에서 논의되는 에피네프린과 같은 2차 아민과 락토오스와 같은 환원당 간의 알려진 반응에 근거하면 정반대일 것으로 예상되었을 것이다.

[0123] 약제학적 제형을 만들 때 주의해야 할 과제로는 마이야르 반응과 같은 바람직하지 않은 부작용이 있다. 마이야르 반응은 2차 아민(예: 에피네프린)과 환원당(예: 락토오스) 간의 화학 반응이다. 예를 들어, Wirth 등은 2차 아민과 알파-락토오스 일수화물 또는 무수 락토오스를 사용하여 수행한 모든 실험에서 마이야르 반응을 관찰했다[Wirth et al., "Maillard Reaction of Lactose and Fluoxetine Hydrochloride, a Secondary Amine", Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol 87(1):31-39, January 1998, 본원에서 전문이 참고로 포함된다].

[0124] 이 반응은 분해 반응이 진행됨에 따라 분말에서 뚜렷한 갈변색을 나타내며 에피네프린 제형에 문제가 될 수 있다. 이 반응을 방지하기 위해 일반적으로 항산화제와 같은 추가 첨가제를 첨가한다. 식품 산업에서 이러한 첨가제는 일반적으로 아황산 화합물, 예를 들어 이산화황 또는 메타중아황산염을 함유한 염으로, 저농도로 흡입하더

라도 천식의 알려진 유발 요인이다. 따라서 락토오스 고체 담체를 에피네프린 비타르트레이트와 함께 단독으로 사용하여 두 구성요소 간의 예상 반응에 따라 안정성이나 보관 어려움을 초래하지 않으면서 위에서 언급한 응집 문제를 해결할 수 있다는 것은 특히 놀라운 일이다. 고체 담체로서 환원당과 에피네프린 염을 제형의 유일한 두 구성요소로 조합하는 것은 예상되는 고유한 문제에 따라 숙련된 제형자에게 자연스럽게 제시될 해결책이 아닐 것이다. 본 흡입형 제형은 항산화제를 필요로 하지 않으며 포함하지 않는다.

[0125] 따라서 본 발명의 흡입형 제형은, 특히 락토오스가 고체 담체인 경우, 부작용을 겪을 경향을 보이지 않는다는 점이 특히 유리하고 놀랍다. 실시예에서 입증된 바와 같이, 흡입형 제형은 6개월 보관 후에도 높은 화학적 안정성을 갖고 항산화 부형제가 없음에도 불구하고 마이야르 갈색화 분해의 징후를 보이지 않는다. 따라서 청구된 제형에서는 에피네프린만의 응집이 방지되고 예상되는 마이야르 반응은 장기간 보관하더라도 발생하지 않는 것으로 나타났다.

[0126] 구현양태에서, 흡입형 제형은:

[0127] (i) 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염; 및

[0128] (ii) 락토오스 일수화물 및/또는 무수 락토오스로 구성되거나 필수적으로 구성된다.

[0129] 구현양태에서, 흡입형 제형은: (i) 에피네프린 비타르트레이트; 및 (ii) α-락토오스 일수화물 및/또는 무수 α-락토오스로 구성되거나 필수적으로 구성되며, 임의로 에피네프린 비타르트레이트는 미분화된 결정질 에피네프린 비타르트레이트를 포함하는 결정질 에피네프린 비타르트레이트이며, 임의로 α-락토오스 일수화물 및/또는 무수 α-락토오스는 결정질이다.

[0130] 구현양태에서, 흡입성 제형은 고체 담체 외에 락토오스 미세입자를 함유하지 않는다. 락토오스 미세입자는 밀링되고 미분화된 락토오스 입자이다. 이들은 일반적으로 별도의 등급의 락토오스(밀링, 미분화, 체질, 분류 또는 표준 등급의 락토오스보다 상당히 작은 입자 크기를 갖는 분말을 생성하는 다른 수단을 통해 처리됨)로서 건조 분말 흡입기 제형에 첨가된다. 락토오스 미세입자는 다양한 약제학적 제품 DPI 제형에 첨가되어 에어로졸 내에서 고체 담체 입자로부터 미세 API 입자의 탈응집 및 분산을 돕고, 따라서 API가 심부 폐로 전달되는 것을 개선한다. 본 개시내용의 흡입형 제형에 소량의 락토오스 미세입자가 유용하거나 적당히 유익할 수 있지만, 약제학적으로 유용한 공기역학적 입자 크기 분포, 유동성을 달성하고 응집을 최소화하기 위해 제1 측면의 에피네프린 DPI 제형에 락토오스 미세입자를 첨가할 필요가 없다는 것이 장점이다. 놀랍게도, 본 발명의 흡입형 제형은 일반 입자 크기 락토오스(Respitose®)를 사용할 때 심부 폐에 원하는 전달 특성을 보인다.

[0131] 흡입형 제형이 락토오스 미세입자를 포함하는 구현양태에서, 이들은 전체 제형의 20%w/w 미만, 또는 15%w/w 미만, 또는 10%w/w 미만, 또는 5%w/w 미만, 또는 3%w/w 미만, 또는 1.5%w/w 미만으로 존재한다.

[0132] 바람직한 구현양태에서, 흡입형 제형은 마그네슘 스테아레이트를 포함하지 않는다. 마그네슘 스테아레이트는 에어로졸 성능과 습기 저항성을 개선하기 위해 건조 분말 제형에 첨가되는 일반적인 윤활 부형제이다. 본 발명의 흡입형 제형은 원하는 특성을 나타내기 위해 마그네슘 스테아레이트를 첨가할 필요가 없다는 것이 특히 유리할 수 있다. 이러한 에피네프린 및 고체 담체 제형의 적절한 공기역학적 입자 크기 분포를 달성하기 위해서는 분말 제형이 용기 및 임의의 장치 표면에 부착되는 것을 줄이고 캡슐 제조 중 캡슐화 단계의 일관된 처리를 돕기 위해 윤활제가 필요하다는 것이 일반적으로 이 분야에서 예상된다. 제1 측면의 흡입형 제형은 필요한 매개변수를 충족시키기 위해 마그네슘 스테아레이트 또는 기타 윤활제의 이러한 추가 기능이 필요하지 않으며 실제로 이의 부재가 이로울 수 있다.

[0133] 제2 측면에서, 본 개시내용은 제1 측면의 흡입형 제형을 포함하는 용기에 관한 것이다.

[0134] 용기는 캡슐, 카트리지, 블리스터, 블리스터 스트립 또는 기타 적합한 용기일 수 있으며, 제1 측면의 제형으로 충전되면 건조 분말 흡입기에 로딩될 수 있다.

[0135] 이러한 용기는 해당 기술 분야에서 잘 알려져 있으며, 적절한 전달 장치를 사용하여 흡입 작업 중에 제형이 용기에서 방출되는 방식에 따라 달라질 것이다. 한 구현양태에서, 용기는 전달 장치 내의 하나 이상의 액추에이터에 의해 뚫리기에 적합한 캡슐일 수 있다. 용기는 WO2020/257845 및/또는 WO2020/257843에 기술된 바와 같을 수 있지만, 본 발명은 그렇게 제한되지 않는다는 것을 알 수 있을 것이다.

[0136] 제3 측면에서, 본 개시내용은 제1 측면의 흡입형 제형 및/또는 제2 측면의 용기를 포함하는 건조 분말 흡입기에 관한 것이다.

[0137] 구현양태에서, 제3 측면의 건조 분말 흡입기는 WO2020/257845 및/또는 WO2020/257843에 개시된 임의의 구현양태에서 기술된 바와 같을 수 있으며, 이는 본원에서 그 전체가 참조로 포함된다.

[0138] 구현양태에서, 제1 측면의 흡입형 제형은 제2 측면에 대해 기술된 바와 같이, 제3 측면의 건조 분말 흡입기에서 사용하도록 설계된 캡슐에 제공된다.

[0139] 제4 측면에서, 본 개시내용은 제1 측면의 흡입형 제형을 형성하는 공정에 관한 것이며, 다음 단계를 포함한다:

[0140] (a) 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염을 미분화하는 단계, 및

[0141] (b) 미분화된 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염을 고체 담체와 조합하는 단계.

[0142] 구현양태에서, 에피네프린 염을 미분화하는 단계는 극저온 미분화 또는 주변 온도 미분화 접근 방식을 사용하여 수행될 수 있다. 극저온 미분화가 유용하기는 하지만 유용한 제형을 달성하기 위한 요구 사항이 아니라는 것이 본 개시내용의 한 가지 이점이다.

[0143] 구현양태에서, 미분화된 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염 및 고체 담체는 조합되기 전에 체에 통과한다.

[0144] 구현양태에서, 조합 단계는 고체 담체와 미분화된 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염을 건조 블렌딩하는 단계이다.

[0145] 구현양태에서, 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염의 중간 입자 크기 분포(Dv50)는 미분화 후 약 0.5 μm 내지 약 5 μm 사이, 또는 약 1 μm 내지 약 5 μm 사이, 또는 약 1 μm 내지 약 4 μm 사이, 또는 약 1 μm 내지 약 3 μm 사이, 또는 약 1 μm 내지 약 2 μm 사이, 또는 약 1.5 μm 내지 약 5 μm 사이, 또는 약 1.5 μm 내지 약 4 μm 사이, 또는 약 1.5 μm 내지 약 3 μm 사이, 또는 약 1.5 μm 내지 약 2 μm 사이, 또는 약 2 μm 내지 약 5 μm 사이, 또는 약 2 μm 내지 약 4 μm 사이, 또는 약 2 μm 내지 약 3 μm 사이이다.

[0146] 구현양태에서, 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염의 중간 입자 크기 분포(Dv50)는 약 1.5 μm 내지 약 3 μm 사이이다. 구현양태에서, 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염의 중간 입자 크기 분포(Dv50)는 약 2.0 μm이다. 이 입자 크기 분포는 적어도 한 달 동안 안정적으로 보관할 수 있다는 것이 유리하게 발견되었다.

[0147] 구현양태에서, 제1 측면의 흡입형 제형은 저 전단 또는 고 전단 블렌딩 기술에 의해 블렌딩될 수 있다. 제1 측면의 제형의 장점은 블렌딩의 강도 또는 시간에 있어서 중요한 공정 매개변수의 엄격한 처리 제어에 대한 필요성 측면에서 요구 사항이 매우 낮다는 것이다. 이는 API와 고체 담체가 블렌딩되는 방식에 대해 더 많은 공정 매개변수 중요도 또는 민감성을 가질 수 있는 공정에 비해 더 쉽게 확장할 수 있는 견고한 공정을 제공한다. 예를 들어, 제4 측면의 공정은 분무 건조 단계를 필요로 하지 않는다.

[0148] 구현양태에서, 제4 측면의 공정은 또한 제3 측면의 건조 분말 흡입기에서 사용하기 위해 제2 측면의 적합한 용기에 흡입형 제형을 포장하는 단계를 추가로 포함한다.

[0149] 제5 측면에서, 본 개시내용은 제4 측면의 공정에 의해 생산된 제1 측면의 흡입형 제형에 관한 것이다.

[0150] 제6 측면에서, 본 개시내용은 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염을 필요로 하는 대상체에게 전달하는 방법에 있으며, 다음 단계를 포함한다:

[0151] 제1 측면의 흡입형 제형을 대상체에게 투여하여,

[0152] 이를 통해 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염을 대상체에게 전달하는 단계.

[0153] 구현양태에서, 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염을 대상체에게 전달하는 방법은 다음 단계를 포함한다:

[0154] 제1 측면의 흡입형 제형을 대상체에게 제공하는 단계; 및

[0155] 대상체가 흡입형 제형을 흡입하도록 허용하여,

[0156] 이를 통해 대상체에게 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염을 전달하는 단계.

[0157] 구현양태에서, 제1 측면의 흡입형 제형을 제공하는 단계는 제3 측면의 건조 분말 흡입기를 대상체에게 제공하는 단계를 포함할 수 있다.

[0158] 구현양태에서, 제1 측면의 흡입형 제형을 제공하는 단계는 적어도 부분적으로 용기를 흡입형 제형으로 충전하는 것을 포함할 수 있다.

[0159] 구현양태에서, 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염을 대상체에게 전달하는 방법은 또한 용기를 제3 측면의 건조 분말 흡입기에 로딩하는 단계를 포함한다.

[0160] 구현양태에서, 에피네프린을 대상체에게 전달하는 방법은 에피네프린을 호흡 기관, 특히 대상체의 폐에 전달하는 방법이다.

[0161] 제1 측면의 흡입형 제형으로 대상체를 치료하는 것이 특히 유리할 수 있다. 흡입형 제형의 고유한 특성, 예를 들어 항-응집 특성 및 공기역학적 입자 크기 분포는 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염이 상부 기도 및 인후에 축적되지 않고 흡입을 통해 심부 폐로 이동할 수 있게 한다.

[0162] 구현양태에서, 에피네프린을 대상체에게 전달하는 방법은 제3 측면의 건조 분말 흡입기를 사용하여 흡입형 제형을 호흡 기관에 자가-투여하는 방법이다.

[0163] 제7 측면에서, 본 개시내용은 이를 필요로 하는 대상체에서 에피네프린에 반응하는 질환, 장애 또는 상태를 치료 또는 예방하는 방법에 관한 것이며, 다음 단계를 포함한다:

[0164] 제1 측면의 흡입형 제형을 대상체에게 투여하여,

[0165] 이를 통해 대상체에서 질환, 장애 또는 상태를 치료 또는 예방하는 단계.

[0166] 흡입형 제형의 고유한 특성으로 인해 에피네프린 염 또는 에피네프린 유도체 염이 지체 없이 심부 폐에 도달할 수 있으므로, 제7 측면의 방법은 에피네프린에 반응하는 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 빠르고 편리한 방법이다.

[0167] 구현양태에서, 에피네프린에 반응하는 질환, 장애 또는 상태는 아나필락시스, 심장마비, 녹내장, 천식, 기관지경련, 크룹 및 호흡곤란으로 구성된 군에서 선택된다.

[0168] 구현양태에서, 제7 측면의 방법은 다음 단계를 포함한다:

[0169] 제1 측면의 흡입형 제형을 대상체에게 제공하는 단계; 및

[0170] 대상체가 흡입형 제형을 흡입하도록 허용하여,

[0171] 이를 통해 대상체에서 질환, 장애 또는 상태를 치료 또는 예방하는 단계.

[0172] 구현양태에서, 제1 측면의 흡입형 제형을 제공하는 단계는 대상체에게 제3 측면의 건조 분말 흡입기를 제공하는 단계를 포함할 수 있다.

[0173] 구현양태에서, 대상체가 흡입형 제형을 흡입하도록 허용하는 단계는 흡입의 결과로 흡입형 제형의 상당 부분이 대상체의 폐에 도달하는 것을 포함한다.

[0174] 구현양태에서, 제7 측면의 방법은 또한 다음 단계를 추가로 포함한다: (i) 환자를 모니터링하는 단계 및 (ii) 임의로 제1 측면의 흡입형 제형의 추가 양을 투여하는 단계.

[0175] 해당 분야의 숙련자는 본 개시내용의 광범위한 일반 범위를 벗어나지 않고 상기 기술된 구현양태에 수많은 변형 및/또는 수정을 할 수 있음을 이해할 것이다. 따라서 본 구현양태는 모든 면에서 예시이며 제한적이지 않은 것으로 간주되어야 한다.

[0176] **구현양태의 항목별 목록:**

[0177] 1. 흡입형 제형으로서

[0178] (i) 에피네프린의 약제학적으로 허용되는 염 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염; 및

[0179] (ii) 고체 담체를 포함하거나, 이로 구성되거나, 이로 필수적으로 구성된 흡입형 제형.

[0180] 2. 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염은 제형의 단위 용량당 약 0.01 내지 약 5.0 mg으로 존재하는, 항목 1의 흡입형 제형.

[0181] 3. 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염은 비타르트레이트, 히드로클로라이드, 말레에이트, 말레이트, 말로네이트, 보레이트 및 푸마레이트로 구성된 군에서 선택된 염인, 항목 1 또는 항목 2의 흡입형 제형.

[0182] 4. 에피네프린 유도체는 노르에피네프린, 도파민, 3-메톡시티라민, 시네프린, *p*-옥토파민으로 구성된 군에서 선

택되는, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0183] 5. 상기 고체 담체는 알파-락토오스 일수화물, 베타-락토오스, 무수 락토오스, 만니톨, 수크로스 및 트레할로스로 구성된 군에서 선택되는, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0184] 6. 상기 흡입형 제형은 고체 담체 외에 다른 부형제를 포함하지 않는, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0185] 7. 상기 흡입형 제형은 pH 완충제를 포함하지 않는, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0186] 8. 상기 고체 담체는 결정질 고체 담체인, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0187] 9. 상기 에피네프린 또는 에피네프린 유도체 염은 결정질인, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0188] 10. 상기 흡입형 제형은 결정질 에피네프린 염 및 결정질 락토오스 고체 담체로 구성되거나 필수적으로 구성되는, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0189] 11. 상기 고체 담체는 상기 흡입형 제형 내에 전체 제형의 약 50% w/w 내지 99% w/w 사이, 임의로 전체 제형의 약 75% w/w 내지 99% w/w 사이로 존재하는, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0190] 12. 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 상기 약제학적으로 허용되는 염은 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 미분화된 결정질 약제학적으로 허용되는 염인, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0191] 13. 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 상기 약제학적으로 허용되는 염은 에피네프린 비타르트레이트인, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0192] 14. 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 상기 약제학적으로 허용되는 염은 결정질 에피네프린 비타르트레이트인, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0193] 15. 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 상기 약제학적으로 허용되는 염은 미분화된 결정질 에피네프린 비타르트레이트인, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0194] 16. 상기 고체 담체는 알파-락토오스 일수화물 및 무수 락토오스로 구성된 군에서 선택되는, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0195] 17. 상기 고체 담체는 결정질 알파-락토오스 일수화물 및 결정질 무수 락토오스로 구성된 군에서 선택되는, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0196] 18. 상기 흡입형 제형은 에피네프린 비타르트레이트 및 고체 담체로 구성되거나 필수적으로 구성되는, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0197] 19. 상기 흡입형 제형은 결정질 에피네프린 비타르트레이트 및 고체 담체로 구성되거나 필수적으로 구성되는, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0198] 20. 상기 흡입형 제형은 결정질 에피네프린 비타르트레이트 및 결정질 고체 담체로 구성되거나 필수적으로 구성되는, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0199] 21. 상기 흡입형 제형은 결정질 에피네프린 비타르트레이트 및 결정질 락토오스 고체 담체로 구성되거나 필수적으로 구성되는, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0200] 22. 상기 흡입형 제형은 미분화된 결정질 에피네프린 비타르트레이트 및 결정질 락토오스 고체 담체로 구성되거나 필수적으로 구성되는, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0201] 23. 상기 흡입형 제형은: (i) 결정질 에피네프린 비타르트레이트; 및 (ii) 전체 제형의 약 50% w/w 내지 약 99% w/w 사이로 존재하는 결정질 락토오스 고체 담체로 구성되거나 필수적으로 구성되는, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0202] 24. 상기 흡입형 제형은 결정질 에피네프린 비타르트레이트 및 결정질 알파-락토오스 일수화물 및 결정질 무수 락토오스로 구성된 군에서 선택된 결정질 락토오스 고체 담체로 구성되거나 필수적으로 구성되는, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0203] 25. 상기 흡입형 제형은 미분화된 결정질 에피네프린 비타르트레이트 및 결정질 알파-락토오스 일수화물 및 결정질 무수 락토오스로 이루어진 군에서 선택된 결정질 락토오스 고체 담체로 구성되거나 필수적으로 구성되는, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0204] 26. 상기 흡입형 제형은 결정질 에피네프린 비타르트레이트 및 결정질 알파-락토오스 일수화물 및 결정질 무수 락토오스로 이루어진 군에서 선택된 결정질 락토오스 고체 담체로 구성되거나 필수적으로 구성되고, 상기 결정질 락토오스 고체 담체는 전체 제형의 약 50% w/w 내지 약 99% w/w 사이, 임의로 전체 제형의 약 75% w/w 내지 약 99% w/w 사이로 존재하는, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0205] 27. 상기 흡입형 제형은 미분화된 결정질 에피네프린 비타르트레이트 및 결정질 알파-락토오스 일수화물 및 결정질 무수 락토오스로 구성된 군에서 선택된 결정질 락토오스 고체 담체로 구성되거나 필수적으로 구성되고, 상기 결정질 락토오스 고체 담체는 전체 제형의 약 50% w/w 내지 약 99% w/w 사이, 임의로 전체 제형의 약 75% w/w 내지 약 99% w/w 사이로 존재하는, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0206] 28. 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 상기 약제학적으로 허용되는 염, 예를 들어 에피네프린 비타르트레이트는 약 1.5 μm 내지 약 3 μm 사이의 Dv50 및 약 2 μm 내지 약 5 μm 사이의 Dv90을 갖는, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0207] 29. 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 상기 약제학적으로 허용되는 염, 예를 들어 에피네프린 비타르트레이트는 방출된 용량에 대한 미세 입자 용량의 백분율로 표현된 미세 입자 분율이 30% 초과인, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0208] 30. 상기 흡입형 제형은 25℃ 및 60% 상대 습도에서 6개월 또는 12개월 또는 18개월 동안 보관한 후에도 실질적으로 변하지 않으며, 임의로 "실질적으로 변하지 않는"은 이러한 시점에서 검정에 의한 순도가 적어도 90%, 91%, 92%, 93%, 94% 또는 95%로 유지됨을 의미하는, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0209] 31. 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형으로서

[0210] (i) Dv50이 약 1.5 μm 내지 약 3 μm 사이이고 Dv90이 약 2 μm 내지 약 5μm 사이인 미분화된 결정질 에피네프린 비타르트레이트; 및

[0211] (ii) 전체 제형의 약 75% w/w 내지 약 99% w/w 사이로 존재하는 결정질 α-락토오스 일수화물 또는 결정질 무수 락토오스로 구성되고,

[0212] 여기서 상기 흡입형 제형은: (a) 제조 시 방출된 용량에 대한 미세 입자 용량의 백분율로 표현된 미세 입자 분율이 30%를 초과를 제공하고; 및/또는 (b) 25℃ 및 60% 상대 습도에서 6개월 동안 보관하는 데 안정한, 흡입형 제형.

[0213] 32. 25℃ 및 상대 습도 60%에서 6개월 또는 12개월 또는 18개월 동안 보관한 후 질량 평균 공기역학적 직경(MMAD)이 5마이크론 미만인, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0214] 33. 상기 흡입형 제형은 25℃ 및 상대 습도 60%에서 6개월 또는 12개월 또는 18개월 동안 보관한 후 30% 초과, 또는 35% 초과, 또는 40% 초과인 방출된 용량에 대한 미세 입자 용량의 백분율로 표현된 미세 입자 분율을 제공하는, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0215] 34. 상기 흡입형 제형은 건조 분말 흡입형 제형인, 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0216] 35. 상기 항목 중 어느 하나의 흡입형 제형을 포함하는 건조 분말 흡입기.

[0217] 36. 항목 1 내지 항목 34 중 어느 하나의 흡입형 제형을 형성하는 공정으로서,

[0218] (a) 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염을 미분화하는 단계,

[0219] (b) 미분화된 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염을 고체 담체와 조합하는 단계를 포함하는, 공정.

[0220] 37. 항목 36의 공정에 의해 생산된 항목 1 내지 항목 34 중 어느 하나의 흡입형 제형.

[0221] 38. 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 전달하는 방법으로서,

[0222] 항목 1 내지 항목 34 중 어느 하나의 흡입형 제형을 대상체에게 투여하여,

[0223] 이를 통해 에피네프린 또는 에피네프린 유도체의 약제학적으로 허용되는 염을 대상체에게 전달하는 단계를 포함하는, 방법.

[0224] 39. 이를 필요로 하는 대상체에서 에피네프린에 반응하는 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 방법으로서,

[0225] 항목 1 내지 항목 34 중 어느 하나의 흡입형 제형을 대상체에게 투여하고,

[0226] 이를 통해 대상체에서 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 단계를 포함하는, 방법.

[0227] 40. 에피네프린에 반응하는 질환, 장애 또는 상태는 아나필락시스, 심장마비, 녹내장, 천식, 기관지경련, 크룹 및 호흡곤란으로 구성된 군에서 선택되는, 항목 39의 방법.

[0228] 41. 투여 방법은:

[0229] 항목 1 내지 항목 34 중 어느 하나의 흡입형 제형을 대상체에게 제공하는 단계; 및

[0230] 대상체에게 흡입형 제형을 흡입하도록 허용하고,

[0231] 이를 통해 대상체에서 질환, 장애 또는 상태를 치료하는 단계를 포함하는, 항목 39 또는 항목 40의 방법.

[0232] 42. 흡입형 제형을 제공하는 단계는 항목 35의 건조 분말 흡입기를 대상체에게 제공하는 것을 포함하는, 항목 39 내지 항목 41 중 어느 하나의 방법.

[0233] 43. 상기 방법은: (i) 환자 모니터링하는 단계; 및 (ii) 임의로 항목 1 내지 항목 34 중 어느 하나의 흡입형 제형의 추가 양을 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 항목 39 내지 항목 42 중 어느 하나의 방법.

[0234] **실험**

[0235] **실시예 1: 담체로서 락토오스 일수화물을 사용한 흡입형 에피네프린 제형의 조성**

[0236] 표 1은 터불라(Turbula) 믹서(저 전단형 믹서)를 사용하여 각각 블렌딩한 6가지 에피네프린 제형을 보여준다. 각 제형은 결정질 미분화된 에피네프린 비타르트레이트및 알파-락토오스 일수화물(Respitose SV003)을 함유한다.

[0237] 표 1: 에피네프린 블렌드 조성.

[0238]

블렌드 코드	에피네프린 (%w/w)	재료	질량 (g)
1A	1.2%	에피네프린 비타르트레이트	2.183
		알파-락토오스 일수화물(Respitose SV003)	97.817
1B	1.2%	에피네프린 비타르트레이트	2.185
		알파-락토오스 일수화물(Respitose SV003)	97.815
1C	4%	에피네프린 비타르트레이트	7.277
		알파-락토오스 일수화물(Respitose SV003)	92.723
1D	6%	에피네프린 비타르트레이트	10.927
		알파-락토오스 일수화물(Respitose SV003)	89.073
1E	12%	에피네프린 비타르트레이트	21.831
		알파-락토오스 일수화물(Respitose SV003)	78.169
1F	12%	에피네프린 비타르트레이트	21.853
		알파-락토오스 일수화물(Respitose SV003)	78.147

[0239] 블렌드 1A, 1B, 1C, 1D 및 1E는 각각 25 mg의 블렌드를 함유하는 크기 3 HPMC 캡슐에 충전하였다. 1.2%, 4%, 6% 및 12% 블렌드는 각각 0.3 mg, 1.0 mg, 1.5 mg 및 3.0 mg 에피네프린의 캡슐 강도에 상응한다.

[0240] **실시예 2: 담체로서 만니톨을 사용한 흡입형 에피네프린 제형의 조성**

[0241] 표 2 및 3은 담체로서 만니톨을 사용한 결정질 에피네프린 비타르트레이트의 이론적 및 실제 흡입형 제형을 보여준다.

[0242] 표 2: 담체로서 만니톨을 사용한 이론적 흡입형 에피네프린 조성.

에피네프린 (%w/w)	재료	이론적인 양(g)
1.2%	에피네프린 비타르트레이트	2.183
	만니톨	97.817
4%	에피네프린 비타르트레이트	7.277
	만니톨	92.723
12%	에피네프린 비타르트레이트	21.831
	만니톨	78.169

[0243]

[0244] 표 3: 담체로서 만니톨을 사용한 실제 흡입형 에피네프린 조성.

블렌드 코드	에피네프린 (%w/w)	재료	실제 양(g)
2A	12%	에피네프린 비타르트레이트	2.85*
		만니톨	10.15

[0245]

[0246] *실험에 사용된 에피네프린 비타르트레이트 약물 물질의 특정 로트의 에피네프린 효능을 설명하기 위해 2.838g의 목표 약물 물질 질량을 2.85g으로 조정했다.

[0247] 허용 가능한 블렌딩을 달성한 후, 제형은 안정성 테스트를 위해 유리 바이알에 충전시켜 추가로 처리되었다. 분말을 벌크 블렌드에서 바이알로 충전하는 이동을 취급하는 데 문제가 발생하지 않았다.

[0248] **실시예 3: 담체로서 트레할로스를 사용한 흡입형 에피네프린 제형의 조성**

[0249] 표 4 및 5는 담체로서 트레할로스를 사용한 이론적 및 실제 흡입형 에피네프린 조성의 예를 보여준다.

[0250] 표 4: 담체로서 트레할로스를 사용한 이론적 흡입형 에피네프린 조성.

에피네프린 (%w/w)	재료	이론적인 양(g)
1.2%	에피네프린 비타르트레이트	2.183
	트레할로스	97.817
4%	에피네프린 비타르트레이트	7.277
	트레할로스	92.723
12%	에피네프린 비타르트레이트	21.831
	트레할로스	78.169

[0251]

[0252] 표 5: 담체로서 트레할로스를 사용한 실제 흡입형 에피네프린 조성.

블렌드 코드	에피네프린 (%w/w)	재료	실제 양(g)
3A	12%	에피네프린 비타르트레이트	2.85*
		트레할로스	10.15

[0253]

[0254] *실험에 사용된 에피네프린 비타르트레이트 약물 물질의 특정 로트의 에피네프린 효능을 설명하기 위해 2.838g의 목표 약물 물질 질량을 2.85g으로 조정했다.

[0255] 허용 가능한 블렌딩을 달성한 후, 제형은 안정성 테스트를 위해 유리 바이알에 충전시켜 추가로 처리되었다. 분말을 벌크 블렌드에서 바이알로 충전하는 이동을 취급하는 데 문제가 발생하지 않았다.

[0256] **실시예 4: 제조 공정**

[0257] 단계 1: API(에피네프린 비타르트레이트)의 미분화

[0258] 에피네프린 비타르트레이트 약물 물질(API)은 Transo-Pharm Handels-GmbH(Siek, Germany)에서 구입했다. 에피네프린 비타르트레이트(API)의 미분화는 에어젯 미분화기(MC Jetmill type 50)와 투여 공급기(K-Tron T20)를 사용하여 에피네프린 비타르트레이트를 제어된 유량으로 공급 슈트로 전달하여 수행했다.

[0259] API는 다음 밀링 공정 매개변수와 규모를 사용하여 미분화되었으며 표 6에 표시된 대로 나열된 수율을 달성했다.

[0260] 표 6: 미분화 공정 매개변수, 규모 및 출력 수율.

배치 번호	공급 속도 (g/분)	압력 (bar)	온도 (℃)	규모 (g)	수율 (g)	수율 (%)
E80-18002M1	10.0	12.0	-30	50.00	37.00	78.00
E80-18002M2	10.0	12.0	RT	47.00	39.70	86.60
160916M2	10.0	10.5	RT	295.2	264.6	91.33

[0261]

[0262] 제트 밀에 액체 질소 공동-공급을 제공하는 온도 제어 가변 공급 시스템을 사용한 극저온 미분화는 배치 E80-18002M1에서 API를 미분화하는 데 사용되었으며, 유사하게 유용한 밀링 공정과 이후 제형화된 흡입형 에피네프

린 블렌드를 제공했다. 극저온 미분화는 제트 밀을 작동하는 적합한 대체 처리 모드로 밝혀졌다. 그럼에도 불구하고, 극저온 공급 시스템이 없는 주변 실온(RT) 기존 제트 밀링 구성도 흡입형 결정질 미분화된 에피네프린 비타르트레이트를 생산하는 데 적합한 공정이며 더 간단한 공정 구성인 것으로 밝혀졌다. 두 가지 처리 구성의 분말은 에피네프린 비타르트레이트의 특징인 뚜렷한 X-선 분말 회절 피크를 나타내고 비정질화(결정성 손실)의 실질적인 증거가 없는 재료를 생성했다. 따라서 미분화 공정은 놀랍게도 다재다능하여 밀링 중 온도가 제어되지 않는 주변 온도이든, 극저온 저온 조건으로 제어되든 밀링 후 결정질 분말을 제공할 수 있다. 일부 API 재료는 에어젯 밀링(미분화) 중에 상당한 비정질화를 겪기 때문에, 극저온 밀링은 때때로 결정성을 잃지 않고 흡입형 약물 물질 분말을 생산하는 데 필수적인 보다 복잡한 처리 구성이다. 놀랍게도 에피네프린 비타르트레이트는 반드시 이것이 필요하지 않은 것으로 밝혀졌으며, 원하는 경우 주변 온도 또는 더 낮은 온도에서 작동할 수 있는 다재다능함을 갖춘 더 간단한 공정 옵션을 제공한다.

[0263] 미분화 전후의 분말은 건조 분말 샘플 제조 모드(Sympatec Helos, Clausthal-Zellerfeld, Germany)에서 레이저 회절 시스템을 사용하여 입자 크기를 분석했다. 입자 크기 분석에서 부피 기반 평균 입자 크기(Dv50), 부피 크기의 누적 90%(Dv90), 크기가 5㎛ 미만인 입자의 전체 부피에 대한 데이터가 표 7에 요약되어 있다.

[0264] 표 7: 미분화 결과.

고객 배치 번호	샘플	Dv50 (㎛)	Dv90 (㎛)	5 ㎛ 미만 부피 (%)
E80-18002	미분화되지 않음	37.50	193.89	8.18
E80-18002M1	시험 1	1.62	3.23	99.52
	드럼 1	1.65	3.55	98.39
E80-18002M2	시험 1	1.57	3.38	98.91
	드럼 1	1.52	3.25	99.20
160916M2	시험 1	1.83	3.76	97.77
	드럼 1 하단	1.77	3.65	98.37
	드럼 1 상단	1.83	3.71	98.27
	최종 샘플	1.79	3.65	98.42

[0265]

[0266] 결정질 에피네프린 비타르트레이트는 50g 내지 300g 범위의 규모에서 강력한 방식으로 미분화되는 것으로 밝혀졌다. 분말이 심부 폐에 영향을 주고 침전되기 위해서는 0.5-5㎛ 크기 범위의 입자 부분이 특히 적합하다고 일반적으로 수용된다. 더 큰 직경의 입자는 인후나 상기도에 영향을 미칠 수 있으며, 더 미세한 입자는 어느 정도 호기될 수 있다. 따라서 입자 크기 분석 데이터는 기존 주변(RT) 또는 극저온 밀링 조건을 통한 미분화가 폐를 통해 본질적으로 전달 불가능한 상태에서 구입된 에피네프린 비타르트레이트를 본질적으로 5 ㎛ 미만이고 평균 크기가 원하는 0.5-5 ㎛ 크기 범위 내에 있는 에피네프린 비타르트레이트의 벌크 약물 물질로 변환하는 데 유용함을 나타낸다. 따라서 미분화는 결정성을 잃지 않고 흡입 약물 전달을 위한 에피네프린을 처리하는 데 유용하다.

[0267] 단계 2: 에피네프린 비타르트레이트 및 락토오스 일수화물의 낮은 전단 혼합

[0268] 블렌딩 전에 미분화된 에피네프린 비타르트레이트를 250 ㎛ 메시 체로 통과시켜 응집물이 있는 경우 이를 제거했다.

[0269] 제1 블렌딩 단계에서 에피네프린 비타르트레이트를 동일한 양의 락토오스 일수화물와 혼합하고, 이 혼합물을 대략 34 rpm에서 약 30분 동안 터불라 믹서에서 블렌딩했다.

[0270] 제형에 필요한 나머지 락토오스 일수화물을 세 개의 동일한 양으로 나누었다.

[0271] 나머지 락토오스 일수화물의 1/3을 분말 벌크에 혼합한 다음, 약 34 rpm에서 약 30분 동안 터불라 믹서에서 블

렌딩하여 세 가지 추가 블렌딩 단계를 수행했다.

[0272] 휴지 후, 최종 제형은 블렌딩 용기로 다시 돌아가기 전에 250 μm 메시 체에 두 번 통과했다. 샘플링 전에 제형을 수동으로 회전했다.

[0273] 1.2%(블렌드 코드 1B) 및 6%(블렌드 코드 1D) 제형의 블렌드 균일성 테스트 결과는 표 8에 요약되어 있다.

[0274] 표 8: 대표적 샘플링 및 HPLC 분석(n=10)으로 테스트한 결정질 미분화된 블렌딩된 에피네프린 블렌드 균일성 테스트 결과.

[0275]

블렌드 코드	에피네프린 (% w/w)	검정 평균(% w/w)	블렌드의 균일성 %상대 표준 편차 (%RSD)
1B	1.2	1.2	2.3
1D	6	6.2	1.6

[0276] 제형 블렌드는 높은 수준의 블렌드 균일성과 예상 검정(효능)을 나타냈다. 벌크 분말은 정확한 중량-기반 충전을 통해 캡슐로 추가 처리되고 건조제 없이 밀봉된 유리 병에 포장되었다. 블렌드 25 mg을 함유하는 각 로트의 샘플 캡슐은 단축된 마우스피스가 있는 Plastiape RS01 건조 분말 흡입기 장치에 로딩되고 차세대 임팩터((Next Generation Impactor, NGI)를 사용하여 테스트되었다. 에어로졸은 공기역학적 입자 크기 분포(APSD)에 대해 특성화되었으며, 표 9에 요약되어 있다.

[0277] 표 9: 결정질 미분화된 락토오스 블렌딩된 에피네프린 비타르트레이트의 공기역학적 입자 크기 데이터(NGI 결과).

[0278]

블렌드 코드	에피네프린 (mg) 25mg 캡슐 당	에피네프린 (% w/w)	MMAD (μm)	FPF[a] (%)	FPD <5μm (mg)
1B	0.3	1.2	2.4	45.25	0.11
1D	1.5	6	3.1	40.67	0.43

[0279] [a]미세 입자 분율(FPF)은 방출된 용량에 대한 미세 입자 용량의 백분율로 표현된다.

[0280] 이 APSD 데이터는 블렌드가 RS01 장치에서 놀라울 정도로 잘 수행되었음을 나타낸다. 질량 평균 공기역학적 직경(MMAD)은 원하는 0.5-5 μm 범위 내에 있는 것으로 나타났다. 미세 입자 분율(FPF)은 DPI 장치에서 종종 관찰되는 일반적인 범위인 약 25-30%보다 상당히 높은 것으로 관찰되었는데, 이는 결정질 미분화된 에피네프린 비타르트레이트 입자가 에어로졸화 중에 담체 락토오스 입자에서 효율적으로 탈응집되었음을 시사한다. 따라서 유용한 미세 입자 용량(FPD)이 관찰되었는데, 이는 캡슐 약물 함량의 상당량이 에피네프린이 필요한 환자의 심부 폐로 전달될 것임을 나타낸다. 참고로 성인 아나필락시스 환자에게 자동 주사기를 통해 에피네프린을 근육 내 투여하는 것은 주사당 0.3 mg으로 처방된다. 따라서 이 예에서 제조한 블렌드는 이 유용한 치료 약물 용량 수준(0.11-0.43 mg 에피네프린)에 해당하는 NGI 테스트에 의해 흡입 전달 미세 입자 용량(FPD)을 달성했다.

[0281] 에피네프린 효능이 12% w/w인 에피네프린 비타르트레이트 및 락토오스 일수화물 제형(블렌드 코드 8B)에 대해 6개월 시점 연구를 수행했다. 25℃/60% RH에서 보관한 후 각 시점에서 차세대 임팩터 테스트 결과는 표 10에 요약되어 있다.

[0282] 표 10: 12% w/w 에피네프린 블렌드(블렌드 코드 8B)에 대한 차세대 임팩터 결과.

시점	MMAD (μm)	FPD < 5μm (mg)	FPF (%)
초기	3.6	0.62	25.98
1 개월	3.7	0.55	22.67
3 개월	3.7	0.51	21.31
6 개월	4.4	0.42	17.71

[0283]

[0284] 6개월 보관 기간 동안의 차세대 임팩터 시험 결과는 흡입을 통해 필요한 환자를 치료하는 데 필요한 예상 최소값보다 높은 원하는 MMAD 범위와 FPD 수준을 포함하여 흡입 전달에 대한 일관된 주요 매개변수를 보여주며 근육 주사를 사용하지 않는다.

[0285] 또는 단계 2: 에피네프린 비타르트레이트 및 락토오스 일수화물의 고 전단 혼합

[0286] 에피네프린 비타르트레이트를 250 μm 메시 체로 통과시켜 존재하는 경우 임의의 응집 수준을 제거했다.

[0287] 에피네프린 5.2% w/w에 해당하는 양의 에피네프린 비타르트레이트를 알파-락토오스 일수화물이 들어 있는 Diosna P1-6(Germany) 고 전단 혼합기 그릇에 첨가하고 활성 성분을 동일한 양의 락토오스 사이에 층을 이루게 했다.

[0288] 표 11에 나열된 제조 및 샘플링 매개변수는 각각의 이전 실행에서 남은 블렌드를 블렌딩하는 데 연속적으로 사용되었다.

[0289] 표 11: 알파-락토오스 일수화물과 결정질 에피네프린 비타르트레이트의 고전단 블렌딩을 위한 제조 및 샘플링 매개변수.

실행 번호	임펠러 속도 (RPM)	과립화기 속도 (RPM)	샘플링 시간
1	150	0	2 분 15 분 30 분
2	300	0	15 분 30 분
3	600	0	15 분 30 분

[0290]

[0291] 혼합 후, 혼합 그릇의 다양한 위치에서 대표적으로 분말 샘플을 채취하여 HPLC로 블렌드 균일성을 테스트했다. 4일과 7일의 휴식 기간 후에 추가 블렌드 균일성 테스트를 수행했다. 균일성 결과는 표 12에 요약되어 있다.

[0292] 표 12: 고 전단 혼합 후 에피네프린 블렌드 균일성 테스트 결과

휴식 기간	실행	블렌딩 시간(분)	검정 평균(% w/w)	%RSD
0 일	1	2	5.2	3.9
		15	5.2	5.2
		30	5.1	15.9
	2	15	5.0	11.9
		30	5.1	8.8
		30	5.2	6.3
	3	15	5.2	6.4
		30	5.1	4.7
4 일	1	30	5.1	4.6
	2	30	5.3	7.0
	3	30	5.3	3.4
7 일	1	30	5.1	2.7
	2	30	5.2	4.4
	3	30	5.1	3.2

[0293]

[0294] 실행 1 및 실행 3의 제형 블렌드는 25 mg 충전 질량 목표에서 캡슐에 정확하게 충전하여 추가로 처리한 다음 단축된 마우스피스가 있는 Plastiape RS01 건조 분말 흡입기 장치에 로딩하고 차세대 임팩터를 사용하여 테스트했다. 결과는 표 13에 요약되어 있다.

[0295] 표 13: 차세대 임팩터 결과.

실행	MMAD (µm)	FPD < 5µm (mg)	FPF[a] (%)
1	2.65	0.38	41.84
3	2.66	0.39	44.77

[0296]

[0297] [a]미세 입자 분율(FPF)은 방출된 복용량에 대한 미세 입자 용량의 백분율로 표현된다.

[0298] 150RPM 내지 600RPM까지의 임펠러 속도에 대한 차세대 임팩터 테스트 결과는 MMAD가 원하는 1-5 µm 범위로 심부 폐로 전달되고 미세 입자 용량이 아나필락시스를 겪고 에피네프린이 필요한 환자에게 에피네프린을 자동 주입기로 근육 내로 전달하기 위한 0.3 mg 처방 복용량에 매우 가깝고 약간 더 높은 흡입 전달에 대한 일관된 핵심 매개변수를 보여준다.

[0299] 이 데이터는 또한 락토오스로 제형화된 결정질 미분화된 에피네프린 비타르트레이트가 낮은 전단 또는 높은 전단 블렌딩 방법(예: 여기서 Turbula 및 Diosna 장비 사용 또는 다른 유사한 혼합 기계 브랜드 및 유형)으로 효율적으로 혼합될 수 있음을 보여준다. 어떤 경우에는 고 전단 혼합 공정이 더 큰 배치 크기로 더 쉽게 확장될 수 있고, 다른 경우에는 소규모 로트가 저 전단 방법을 통해 블렌딩하는 것이 더 편리하다. 놀랍게도 데이터는 결정질 미분화된 에피네프린 비타르트레이트가 혼합 장비의 유형(전단력 수준)에 관계없이 견고한 처리 방식으로 블렌딩될 수 있음을 보여준다. 또한 APSD 데이터는 적용된 혼합 기술 유형에 관계없이 유용한 MMAD 및 FPD 성능 특성이 관찰되었음을 확인한다.

[0300] **실시예 5: 에피네프린 비타르트레이트 및 마그네슘 스테아레이트를 사용한 응집 실험**

[0301] 입자 크기 분포는 미분화된 에피네프린 비타르트레이트 단독에서 다른 시점에서 분석되었다. 초기 테스트 시점과 4주 시점을 비교한 결과는 표 14에 요약되어 있다.

[0302] 표 14: 미분화된 에피네프린 비타르트레이트의 입자 크기 분포.

시점	Dv10 (μm)	Dv50 (μm)	Dv90 (μm)	10 μm 미만 부피(%)
초기	0.310	1.73	57.8	79.94
4 주 (2-8℃)	3.49	248	847	22.62
4 주 (40℃/75%RH)	2.40	294	1200	30.53

[0303]

[0304] 도 1 내지 3은 표 14의 세 시점에 상응하는 주사 전자 현미경 이미지를 보여준다.

[0305] 모든 입자 크기 매개변수의 엄청난 증가와 10 μm 미만의 입자 비율의 감소를 기반으로, 담체로서 락토오스 일수화물을 첨가하지 않은 결정질 미분화된 에피네프린 비타르트레이트 단독은 자연스럽게 응집되는 경향이 있다는 것이 분명하다. 이 정도의 응집은 DPI 제품에 대해 지나치게 높은데, 그 이유는 응집으로 인해 심부 폐로 전달될 수 있는 약물의 비율이 잠재적으로 치료적 투여 수준 이하로 상당히 감소할 것이기 때문이다.

[0306] 입자 크기 분포는 마그네슘 스테아레이트(MgSt)을 첨가한 결정질 미분화된 에피네프린 비타르트레이트에서 다른 시점에서 분석되었다. 초기 테스트 시점과 4주 시점을 비교한 결과는 표 15에 요약되어 있다.

[0307] 표 15: 미분화된 에피네프린 비타르트레이트 및 MgSt의 입자 크기 분포

시점	Dv10 (μm)	Dv50 (μm)	Dv90 (μm)	10 μm 미만 부피 (%)
초기	0.265	1.15	4.2	94.88
4 주 (2-8℃)	0.952	95.1	524	33.78
4 주 (40℃/75%RH)	8.07	181	434	10.82

[0308]

[0309] 도 4 내지 6은 표 15의 세 시점에 상응하는 주사 전자 현미경 이미지를 보여준다.

[0310] 마그네슘 스테아레이트는 일반적으로 DPI 제형에서 윤활제 부형제 또는 힘 제어제로 사용되어 입자 간 및 입자/표면 인력을 분해하여 미세 약물 입자의 더 나은 분산을 가능하게 한다. 표 15의 결과에서 알 수 있듯이 마그네슘 스테아레이트가 포함된 제형은 여전히 응집되는 경향이 있지만, 이 분야에서 마그네슘 스테아레이트는 응집을 피하거나 최소화하는 데 유용한 기능성 부형제일 것이라고 예상할 수 있다.

[0311] **실시예 6: 락토오스 일수화물을 첨가한 응집 실험**

[0312] 표 16: 담체로서 알파-락토오스 일수화물을 사용한 결정질 미분화된 에피네프린 비타르트레이트 제형.

제형	약물 양(g)	담체	마그네슘 스테아레이트 함량 (g)	규모 (g)
1	0.2	락토오스 일수화물	-	2
2	0.2	락토오스 일수화물	0.04	2

[0313]

[0314] 제형은 미분화된 결정질 에피네프린 비타르트레이트 재료를 갖는 10%w/w API 로딩에서 알파-락토오스 일수화물로 제조되었다. 블렌딩 전에 API는 팔레트 나이프를 사용하여 적당한 수동 힘으로 250 μm 체에 통과시켜 분말이 스크린을 통과하도록 도왔다. 체질 후 체 메시에 큰 입자가 남지 않았다. 그런 다음 블렌드는 필요한 경우 유리 바이알에서 API를 부형제 담체 및 마그네슘 스테아레이트와 함께 층을 이루고 터불라로 약 34 rpm에서 약 30분 동안 혼합하여 생성되었다.

[0315] 도 7(a. 에피네프린 제형, 블렌딩-전; b. 에피네프린 제형, 블렌딩-후) 및 8(a. 에피네프린 제형, 블렌딩-전, + MgSt; b. 에피네프린 제형, 블렌딩-후, + MgSt)은 표 16의 두 제형 모두 혼합 전과 혼합 직후에 느슨한 응집물

이 없음을 보여준다.

[0316] **실시예 7a: 제형의 높은 화학적 및 물리적 안정성**

[0317] 에피네프린 블렌드 효능이 12% w/w인 에피네프린 비타르트레이트 및 락토오스 일수화물 제형(블렌드 코드 8B)에 대해 6개월 지속 안정성 연구를 수행했다. 25℃/60%RH에서 보관한 후 각 시점에서의 안정성 테스트 결과는 표 17a에 요약되어 있다. 캡슐당 25 mg의 블렌드 충전 중량 목표에서 이는 캡슐당 3.0 mg의 에피네프린 강도에 상응한다.

[0318] 블렌드 1E는 25℃/60%RH에서 최대 18개월까지 안정성을 테스트했으며 그 결과는 표 17b에 기술되어 있다.

[0319] 표 17a: 25℃/60%RH에서 보관된 에피네프린 비타르트레이트 및 락토오스 일수화물 제형(블렌드 코드 8B)의 6개월간 화학적 및 물리적 안정성 데이터 요약.

테스트		초기		1 개월		3 개월		6 개월	
검정 (n=2) mg/캡슐		3.0		3.1		3.2		3.0	
관련 물질(n=2) (%불순물)		RT	%	RT	%	RT	%	RT	%
	Imp A	3.16	0.12	3.28	0.13	3.18	0.12	3.29	0.06
	Imp B					0.85	0.06	0.85	<0.05
	Imp D					3.32	<0.05		
평균 FPD (mg) (≤ 5 µm) (n=3)		0.62		0.55		0.51		0.42	
평균 FPF (FPD % 전체 용량) ≤ 5 µm (n=3)		25.98		22.67		21.31		17.71	
평균 MMAD (µm) (n=3)		3.6		3.7		3.7		4.4	
평균 GSD (n=3)		1.7		1.7		1.7		1.8	
평균 전체 전달 용량 (n=10) (mg)		30L/분	2.00	30L/분	2.17	30L/분	2.11	30L/분	2.08
		60L/분	2.26	60L/분	2.23	60L/분	2.33	60L/분	2.21
		90L/분	2.22	90L/분	2.01	90L/분	2.28	90L/분	2.37
수분 함량(n=3) (%)		4.15		4.10		4.04		3.98	

[0320]

[0321] RT - 불순물 분석에 사용된 HPLC 크로마토그래프의 보유 시간, FPD - 미세 입자 용량, FPF - 미세 입자 분율, MMAD - 질량 중간 공기역학적 직경, GSD - 기하 표준 편차; 관련 물질 불순물의 정량 한계는 0.05%이다; 더 짧은 마우스피스를 갖도록 수정된 Plastiape RS01로 테스트를 수행했다.

[0322] 표 17b: 25℃/60%RH에서 보관된 에피네프린 비타르트레이트 및 락토오스 일수화물 제형(블렌드 코드 1E/배치 BN022/21 3.0 mg 강도)의 18개월 화학적 및 물리적 안정성 데이터 요약.

테스트	3 개월	6 개월	12 개월	18 개월
검정 (%LC, HPLC)	100	98	99	97
평균 측정된 용량 (10 캡슐) (% LC)	91	98	97	99
NGI 에 의한 질량 중간 공기역학적 직경 (μm) (3 캡슐의 평균)	3	3	3	3
NGI 에 의한 미세 입자 용량 (3 캡슐의 평균)	0.97	1.00	1.00	0.98
NGI 에 의한 미세 입자 분율 (3 캡슐의 평균)	46	50	48	47
각 특정 불순물(%, HPLC)				
불순물 A	< 0.3	<0.3	<0.3	<0.3
불순물 B	< 0.2	<2.5	<2.5	<2.5
불순물 C	< 0.2	<0.2	<0.2	<0.2
불순물 D	< 0.1	<0.1	<0.1	<0.1
불순물 E	< 0.1	<0.1	<0.1	<0.1
전체 불순물(%, HPLC)	< 2	<3.5	<3.5	<3.5
수분 함량(n=3) (%)	4.2	4.3	4.2	

[0323]

[0324] 실시예 7a는 에피네프린 비타르트레이트를 알파-락토오스 일수화물와 블렌딩한 대표적인 블렌드가 25℃ 및 60% 상대 습도에서 6개월 및 18개월 보관 및 테스트에서 높은 화학적 안정성을 나타냈음을 입증했는데, 이는 제어된 실온 보관 약제학적 제품을 시뮬레이션하는 데 사용되는 보관 조건이다. 3.0mg/캡슐 초기 상태에서 검정에서 유의미한 변화는 없었다. 정량 한계 0.05%로 HPLC 분석으로 평가한 불순물 프로필은 18개월 보관에서도 불순물이 유의미하게 증가하지 않았고 불순물 A는 18개월 동안 유사한 수준을 유지했으며 보관 시간이 지남에 따라 유의미한 증가가 없었음을 나타냈다. 불순물 B는 3개월에서 정량 한계에서 검출되었고 6개월 시점에서 다시 0.03%에서 수치적으로 검출되었지만 그 미량 수준에서 양은 정량 한계보다 적었다. 수분 함량은 6개월 동안 유의미한 변화를 보이지 않았고, 정량화된 수분 질량의 대부분은 락토오스 부형제에서 일수화물 물의 무게에 상응한다. 이는 6개월 보관 기간 동안 블렌드에서 유의미한 수분 흡수나 손실이 없었음을 시사한다. 유사한 관찰은 18개월의 연장된 테스트 기간 동안에도 표 17b에서 확인할 수 있다. 따라서 결정질 미분화된 에피네프린 비타르트레이트와 알파-락토오스 일수화물의 캡슐화된 블렌드는 18개월의 안정적 보관 기간 동안 매우 안정적인 화학적 특성을 보였고 편리한 실온 보관 약제학적 제품을 뒷받침했다. 또한, 실시예 7a는 에피네프린 비타르트레이트를 알파-락토오스 일수화물와 블렌딩한 대표적인 블렌드가 25℃ 및 60% 실내 습도에서 18개월의 보관 및 테스트 기간 동안 높은 물리적 안정성을 보였음을 보여주었는데, 이는 제어된 실온 보관 약제학적 제품을 시뮬레이션하는 데 사용되는 보관 조건이다.

[0325] 테스트된 에어로졸 성능 특성은 광범위한 흡입 유속(차세대 임팩터, NGI 및 RS01 Plastiape DPI 고 저항성 수정 장치로 테스트)에서 에피네프린의 적절한 평균 전체 전달량을 나타냈다. 질량 평균 공기역학적 직경(MMAD)은 5 마이크론 임계값보다 상당히 낮게 유지되었고 지속적으로 낮은 변동성(GSD)으로 저장 테스트 기간 내내 락토오스 블렌드에서 결정질 미분화된 에피네프린 비타르트레이트를 심부 폐로 전달하는 것을 지원했다. 도 9는 18개월 동안 25℃/60% RH에서 보관한 배치 BN021/21 1.0 mg 강도 캡슐에 대한 NGI 테스트의 그래픽 표현이다. 그래프는 심부 폐로의 전달을 나타내는 3 내지 5단계에 걸친 에피네프린의 최적 분포를 보여준다. 따라서, 알파-락토오스 일수화물 및 결정질 미분화된 에피네프린 비타르트레이트의 캡슐화된 블렌드는 예상치 못한 18개월의 안정성 보관 기간 동안 매우 안정적인 물리적 특성을 나타냈으며, 편리한 실온 보관 건조 분말 흡입 전달 약제학적 제품을 뒷받침했다.

[0326] **실시예 7b: 제형의 높은 화학적 및 물리적 안정성**

[0327] 실시예 7a와 유사하게, 블렌드 코드 1C를 처리한 다음 실시예 4 단계 2와 동일한 방식으로 크기 3 HPMC 캡슐에 정확하게 충전하였다. 캡슐은 건조제와 함께 HDPE 병에 포장하여 25℃/60%RH 및 40℃/75%RH에서 6개월 동안 보관했다.

[0328] 25℃/60%RH에서 보관한 후 각 시점에서의 안정성 테스트 결과는 표 18에 요약되어 있다. 캡슐당 25 mg 블렌드 충전 중량 목표에서 이는 캡슐당 1.0 mg 에피네프린 강도에 해당한다.

[0329] 표 18: 25℃/60%RH에서 보관한 에피네프린 비타르트레이트 및 락토오스 일수화물 제형(블렌드 코드 1C)의 18개

월간 화학적 및 물리적 안정성 데이터 요약.

테스트	초기	1 개월	3 개월	6 개월	18 개월
검정 (n=2) (%)	95	96	98	97	96
관련 물질(n=2) 불순물 B (%)	<0.2	<0.2	0.20	<0.2	0.2
평균 FPD (mg) (≤ 5 μm) (n=3)	0.28	0.28	0.28	0.32	0.35
평균 FPF (FPD %) ≤ 5 μm (n=3)	44	46	44	52	50
평균 MMAD (μm) (n=3)	2	2	2	2	2
평균 측정된 용량(n=10) (% LC)	92	94	95	95	95
수분 함량(n=3) (%)	4.8	4.9	4.8	4.9	4.8

[0330]

[0331] FPD - 미세 입자 용량, FPF - 미세 입자 분율은 방출된 용량에 대한 미세 입자 용량의 백분율로 표현, MMAD - 질량 중간 공기역학적 직경, 관련 물질 불순물은 0.05%의 정량 한계를 가지며, 다음 관련 물질은 지정된 허용 기준 내에 있었다: 불순물 A - <0.3, 불순물 C - <0.2, 불순물 D - <0.1, 불순물 E - <0.1, 각 미지정 불순물 - <0.5; 불순물 B는 테스트 시간 지점에서 감지되고 정량화된 유일한 불순물이었다. 테스트는 더 짧은 마우스피스를 갖는 Plastiape RS01로 수행되었다.

[0332] 40℃/75%RH에서 보관한 후 각 시점에서의 안정성 시험 결과는 표 19에 요약되어 있다. 캡슐당 25 mg의 블렌드 충전 중량 목표에서 이는 캡슐당 1.0 mg의 에피네프린 강도에 해당한다.

[0333] 표 19: 40℃/75%RH에서 보관한 에피네프린 비타르트레이트 및 락토오스 일수화물 제형(블렌드 코드 1C)의 6개월간 화학적 및 물리적 안정성 데이터 요약.

테스트	초기	1 개월	3 개월	6 개월
검정 (n=2) (%)	95	96	99	97
관련 물질 (n=2) 불순물 B (%)	<0.2	<0.2	<0.2	0.31
평균 FPD (mg) (≤ 5 μm) (n=3)	0.28	0.34	0.29	0.34
평균 FPF (FPD as %) ≤ 5 μm (n=3)	44	48	45	49
평균 MMAD (μm) (n=3)	2	2	2	2
평균 측정된 용량 (n=10) (% LC)	92	94	96	95
수분 함량(n=3) (%)	4.8	4.9	4.9	4.8

[0334]

[0335] FPD - 미세 입자 용량, FPF - 미세 입자 분율은 방출된 용량에 대한 미세 입자 용량의 백분율로 표현, MMAD - 질량 중간 공기역학적 직경, 관련 물질 불순물은 0.05%의 정량 한계를 가지며, 다음 관련 물질은 지정된 허용 기준 내에 있었다: 불순물 A - <0.3, 불순물 C - <0.2, 불순물 D - <0.1, 불순물 E - <0.1, 각 미지정 불순물 - <0.5; 불순물 B는 테스트 시간 지점에서 감지되고 정량화된 유일한 불순물이었다. 테스트는 더 짧은 마우스피스를 갖도록 수정된 Plastiape RS01로 수행되었다.

[0336] 실시예 7b는 1.0 mg 강도 캡슐에 대해 유사하게 유용한 안정성 결과를 보여준다. 건조제와 함께 HDPE 병에 추가

로 포장하면 실시간 및 가속 보관 조건에서 뛰어난 안정성 특성을 나타냈다.

[0337] **실시예 8: 락토오스 미세입자 첨가**

[0338] 실시예 7에서 6개월 안정성 연구 동안, 추가 제형을 블렌딩하여 미세 알파-락토오스 일수화물 담체 입자를 포함하면 25℃/60%RH에서 보관된 제형의 안정성과 성능에 어떤 영향을 미치는지 평가했다.

[0339] Respitose SV003을 거친 락토오스 담체로 사용했고, Lactohale LH300을 미세 락토오스 담체 입자로 사용했다. 미세 및 거친 락토오스 재료는 모두 알파-락토오스 일수화물였다. 다양한 비율의 락토오스 미립자를 표준 결정질 미분화된 에피네프린 비타르트레이트 또는 극저온 미분화된 에피네프린 비타르트레이트와 혼합했으며, 표 20에 요약되어 있다.

[0340] 표 20: 거친 락토오스 및 락토오스 미세입자를 갖는 제형.

[0341]

블렌드 코드	제형	API	API*(% w/w)	거친 담체(%w/w)	미세 담체(%w/w)
8A	A	E80-18002M1 (극저온 밀링)	22.4	77.6	0
8B	B	E80-18002M2 (표준 밀링)	22.4	77.6	0
8C	C	E80-18002M2 (표준 밀링)	22.4	74.6	3
8D	D	E80-18002M2 (표준 밀링)	22.4	67.6	10
8E	E	E80-18002M1 (극저온 밀링)	22.4	74.6	3

[0342] *순도 및 염/염기 전환을 조정하여 12% w/w의 에피네프린 블렌드 효능을 달성했다

[0343] 모든 제형에 대한 검정 결과는 예상대로였으며, 블렌드에서 락토오스 미세입자의 존재 또는 미세 대 거친 락토오스 재료의 비율에 관계없이 보관 기간 동안 제품 효능이 안정적임을 확인하는 이전 시점과 일치했다.

[0344] 모든 제형에 대한 MMAD는 1개월 시점 이후에 정점에 도달했지만, 제형 B는 약간 증가했다. 제형 A의 경우 FPD는 3개월 시점 이후에도 비교적 일정하게 유지되었고, %FPF는 1개월 시점에서 안정화된 것으로 나타났다. 제형 B의 경우에는 FPD 및 %FPF는 이후의 각 시점마다 감소했다. 제형 C의 경우 6개월 시점에서 FPD는 이전 시점과 일치했다. %FPF는 3개월 시점 이후 약간 증가했다. 제형 E의 경우 FPD는 3개월 시점 이후로 증가했으며 초기 시점보다 높았다. %FPF는 모든 시점에 걸쳐 비교적 일관되게 유지되었다.

[0345] 제형 A는 0-3㎛의 입자에서 가장 높은 침착 비율을 보였으며, 심부 폐 전달을 나타내는 분포를 가졌다.

[0346] 모든 제형의 6개월 시점에 전달된 용량 결과는 초기 시점과 일치했다. 모든 제형의 수분 함량은 약 4%였으며, 이는 이전 시점과 일치했다. 모든 제형의 %RSD는 낮았다.

[0347] **실시예 9: 에피네프린 비타르트레이트 + α-락토오스 일수화물 제형 대 에피네프린 비타르트레이트 + α-락토오스 일수화물 + 마그네슘 스테아레이트 제형의 안정성**

[0348] 에피네프린 비타르트레이트 + α-락토오스 일수화물만으로 구성된 조성물은 아래 표 21 및 22에 나와 있듯이 에피네프린 비타르트레이트 + α-락토오스 일수화물 + 마그네슘 스테아레이트 제형보다 상당히 우수한 화학적 안정성을 보였다. 이는 에피네프린 비타르트레이트만으로는 안정성이 부족하고 응집이 상당히 일어났기 때문에 보관에 필요한 안정성을 얻으려면 스테아레이트 마그네슘을 첨가해야 할 것으로 예상되었기 때문에 놀라운 일이다. 1개월의 스트레스 보관 기간 동안 발생한 관련 물질의 합계는 에피네프린 비타르트레이트 + α-락토오스 일수화물의 경우 최소 증가를 보였다. 한편, 에피네프린 비타르트레이트 + α-락토오스 일수화물 + 마그네슘 스테아레이트 제형의 경우, 관련 물질이 극적으로 증가했으며, 이 중 대부분은 대략 3.07의 RRT에서 분해 산물이었다. 이 데이터는 마그네슘 스테아레이트와의 놀라운 수준의 화학적 부적합성을 나타낸다. 전체 불순물은 마

그네슘 스테아레이트가 존재하는 경우 T=0에서 0.19%에서 T=1개월에서 2.88%로 증가했지만, 마그네슘 스테아레이트가 없는 락토오스 블렌드에서는 T=0에서 0.17%에서 T=1개월에서 0.35%로 증가했다.

[0349] 따라서 일반적인 제형화제인 마그네슘 스테아레이트가 없고 락토오스 일수화물 담체만 있는 더 간단한 조성에서도 우수한 화학적 적합성이 관찰되었다. 락토오스 및 마그네슘 스테아레이트 부형제의 일반적인 기능적 효과와 대조적으로, 마그네슘 스테아레이트는 에피네프린 비타르트레이트의 응집을 방지하는 데 효과적이지 않았으며 실제로 어려움을 야기했다. 한편, 담체 부형제인 락토오스는 에피네프린 비타르트레이트의 자가-응집 경향을 완화하고 마그네슘 스테아레이트를 함유한 제품에 비해 향상된 화학적 및 물리적 안정성을 가진 유용한 흡입형 제형을 가능하게 하는 데 놀라울 정도로 효과적이었다.

[0350] 표 21: 10% 미분화된 에피네프린 비타르트레이트 + 락토오스 일수화물의 관련 물질 테스트 결과.

상대적 RT	초기			1 주			2 주			1 개월		
	%영역		평균	%영역		평균	%영역		평균	%영역		평균
	Rep 1	Rep 2		Rep 1	Rep 2		Rep 1	Rep 2		Rep 1	Rep 2	
0.86	ND	ND	ND	0.05	0.06	0.06	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3.07	ND	ND	ND	0.06	0.07	0.07	0.09	0.09	0.09	0.21	0.22	0.22
3.11 (불순물 A)	0.17	0.17	0.17	0.17	0.20	0.19	0.20	0.18	0.19	0.13	0.13	0.13
합계	0.17	0.17	0.17	0.28	0.33	0.31	0.29	0.27	0.28	0.34	0.35	0.35

[0351]

[0352] ND - 검출되지 않음

[0353] 표 22: 10% 미분화된 에피네프린 비타르트레이트 + 락토오스 일수화물 + 마그네슘 스테아레이트의 관련 물질 테스트 결과.

상대적 RT	초기			1 주			2 주			1 개월		
	%영역		평균	%영역		평균	%영역		평균	%영역		평균
	Rep 1	Rep 2		Rep 1	Rep 2		Rep 1	Rep 2		Rep 1	Rep 2	
0.41	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.14	0.14	0.14
0.65	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.06	0.06	0.06	0.08	0.08	0.08
0.86	ND	ND	ND	0.12	0.10	0.11	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1.63	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.08	0.08	0.08	0.26	0.26	0.26
1.88/1.89	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.09	0.09	0.09
3.06/3.08	ND	ND	ND	0.53	0.49	0.51	0.81	0.80	0.80	1.39	1.37	1.38
3.10 (불순물 A)	0.19	0.19	0.19	0.43	0.39	0.41	0.57	0.54	0.56	0.83	0.82	0.83
3.17/3.18	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	0.10	0.10	0.10
합계	0.19	0.19	0.19	1.08	0.98	1.03	1.52	1.48	1.50	2.89	2.86	2.88

[0354]

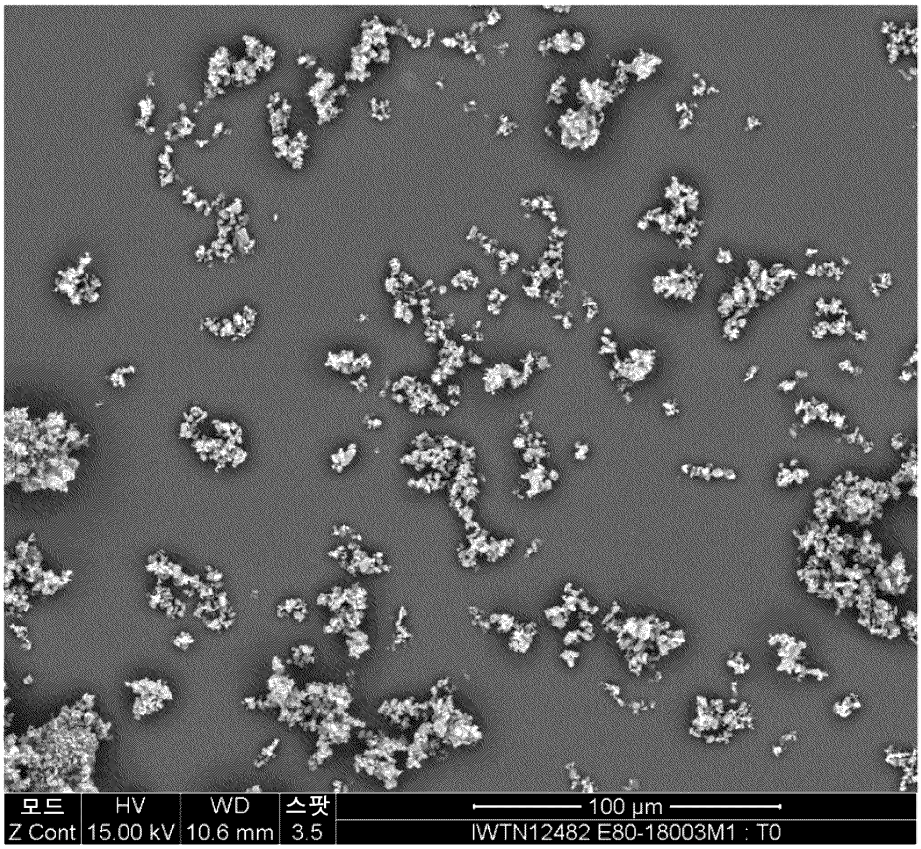
[0355] 데이터 표는 에피네프린 비타르트레이트를 락토오스와만 블렌딩하면 놀라운 수준의 화학적 안정성이 달성되지만, 에피네프린/락토오스 블렌드에 마그네슘 스테아레이트를 추가로 첨가하면 그렇지 않다는 것을 분명히 나타낸다. 마그네슘 스테아레이트는 약제학적 제품에서 가장 널리 사용되는 부형제 중 하나이며 마그네슘 스테아레이트과 이 정도의 화학적 부적합성을 보는 것은 드문 일이라는 점을 고려할 때 이는 놀라운 일이다. 또한 DPI 제품에서 마그네슘 스테아레이트과 같이 가장 일반적으로 사용되는 윤활제(또는 힘 제어제)가 미분화된 결정질 에피네프린 비타르트레이트의 자가-응집 경향을 완화하는 데 전혀 필요하지 않았다는 점도 놀랍다. 락토오스 일수화물과의 간단한 블렌딩은 마그네슘 스테아레이트를 첨가한 경우보다 화학적으로 더 안정적이었고, API의 자가-응집 경향은 락토오스 일수화물과 간단히 블렌딩하면 더 이상 나타나지 않았다. 락토오스가 포함된 API의 더 간단한 조성이 화학적 및 물리적 안정성에 이렇게 긍정적인 영향을 미친다는 것은 예상치 못한 일이었고 유용했다.

[0356] 결정질 고체 상태를 본질적으로 비정질 고체 상태로 변환하는 분무 건조의 보다 복잡한 처리 방법은 DPI 제품에서 일반적으로 사용되고 에피네프린에 대해 다른 사람들이 보고한 바가 있다. 분무 건조에는 특수한 값비싼 처리 장비와 시설이 필요하다. 이것은 계약 제조 현장에서 사용하기 어려운 가공 기술이다. 이것은 가공시에 분말 제품에 잔류물을 남길 수 있는 유기 용매를 사용해야 하며 이러한 용매를 사용한 가공을 허용하기 위한 특정 현장 허가 및 저감 시스템도 필요하다. 더욱이 분무 건조의 공정 수율은 일반적으로 기존 미분화보다 낮고 비정질 분무 건조 제품은 결정질 제품보다 열역학적으로 덜 안정적이다. 이러한 모든 이유로 미분화 및 락토오스 블렌

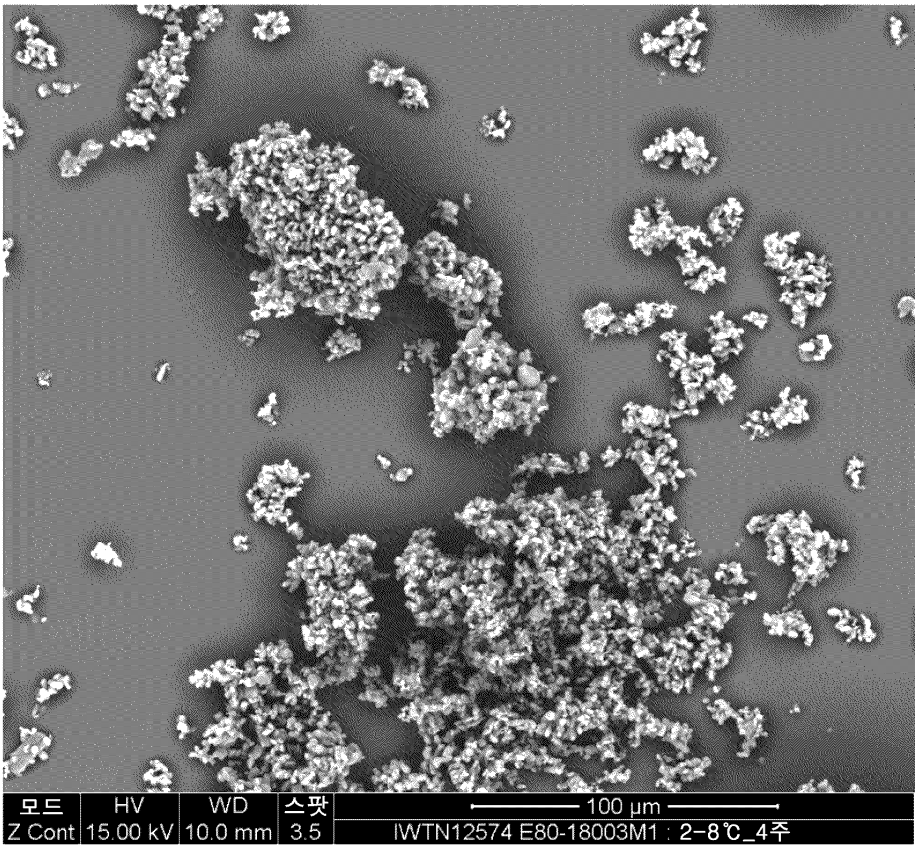
딩이 분무 건조보다 선호되고 더 간단한 가공처리 기술이다. 결정질 에피네프린 비타르트레이트를 미분화하고 락토오스와 블렌딩하여 캡슐에 충전하고 건조 분말 흡입기에 로딩하는 간단한 제형화 및 가공처리를 통해 DPI를 통해 이를 필요로 하는 환자에게 에피네프린을 전달하는 약제학적 제품 목적으로 매우 유용한 공정과 제품이 개발되었다.

도면

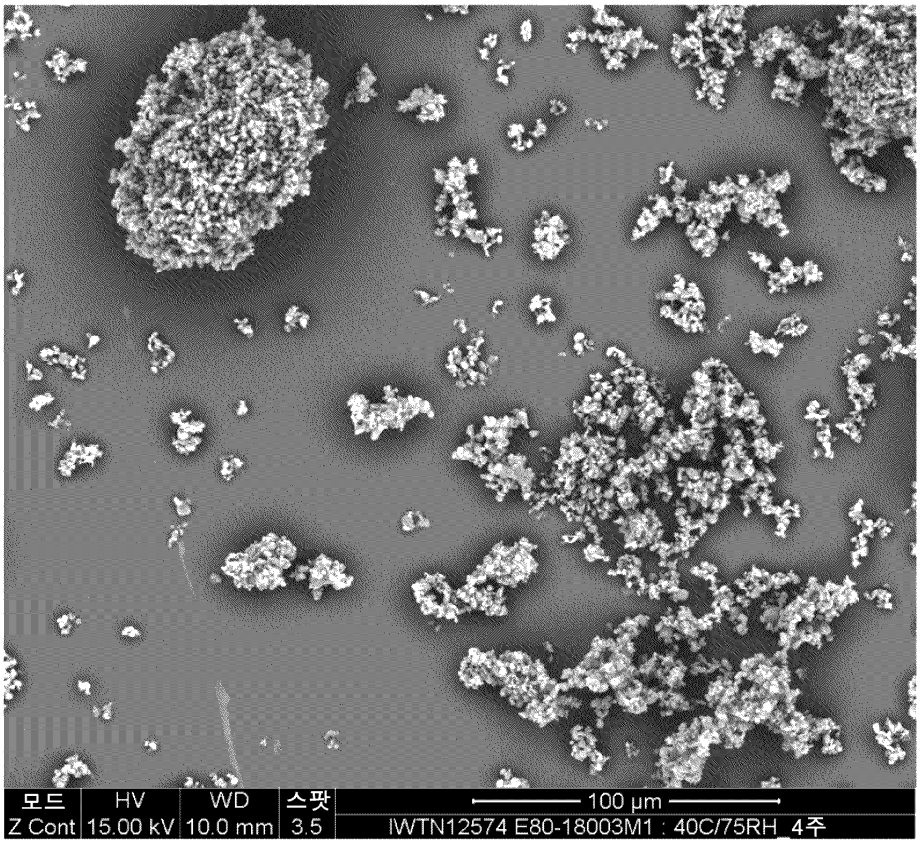
도면1



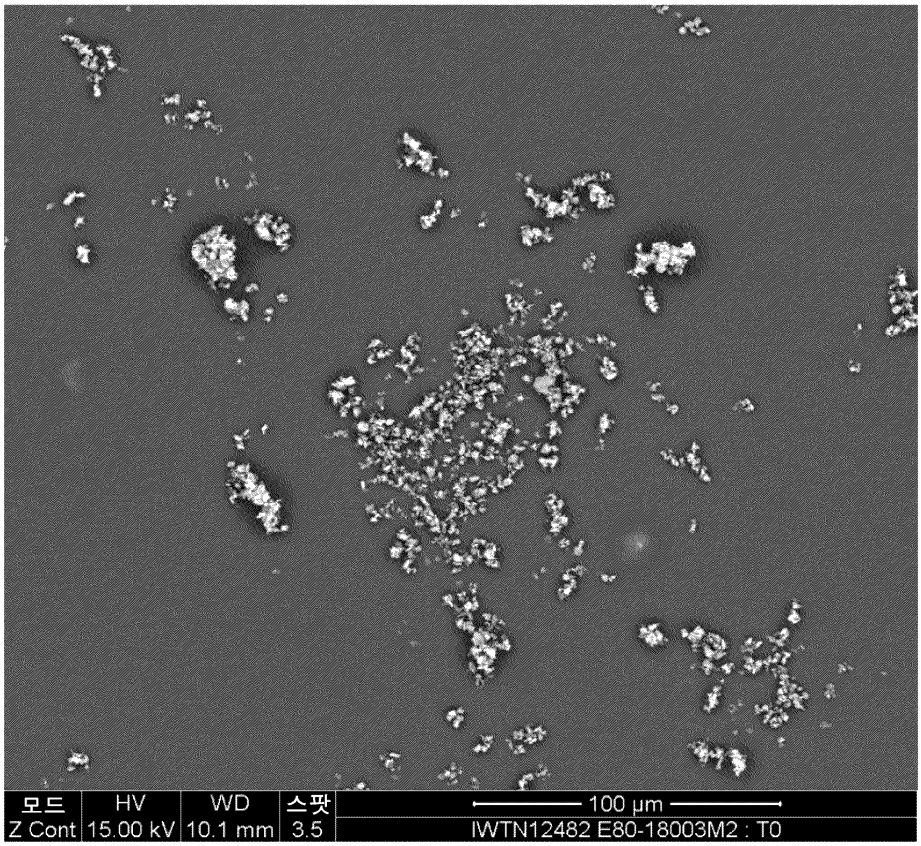
도면2


모드
Z Cont
HV
15.00 kV
WD
10.0 mm
스팟
3.5
100 μm
IWTN12574 E80-18003M1 : 2-8℃_4주

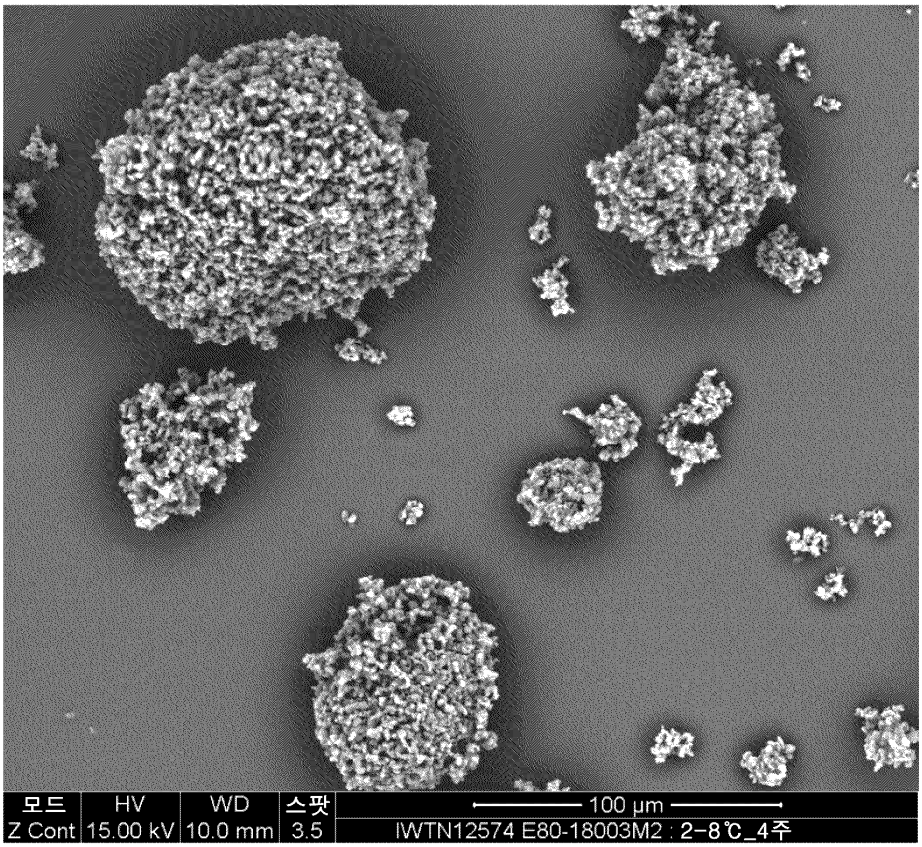
도면3


모드
Z Cont
HV
15.00 kV
WD
10.0 mm
스팟
3.5
100 μm
IWTN12574 E80-18003M1 : 40C/75RH_4주

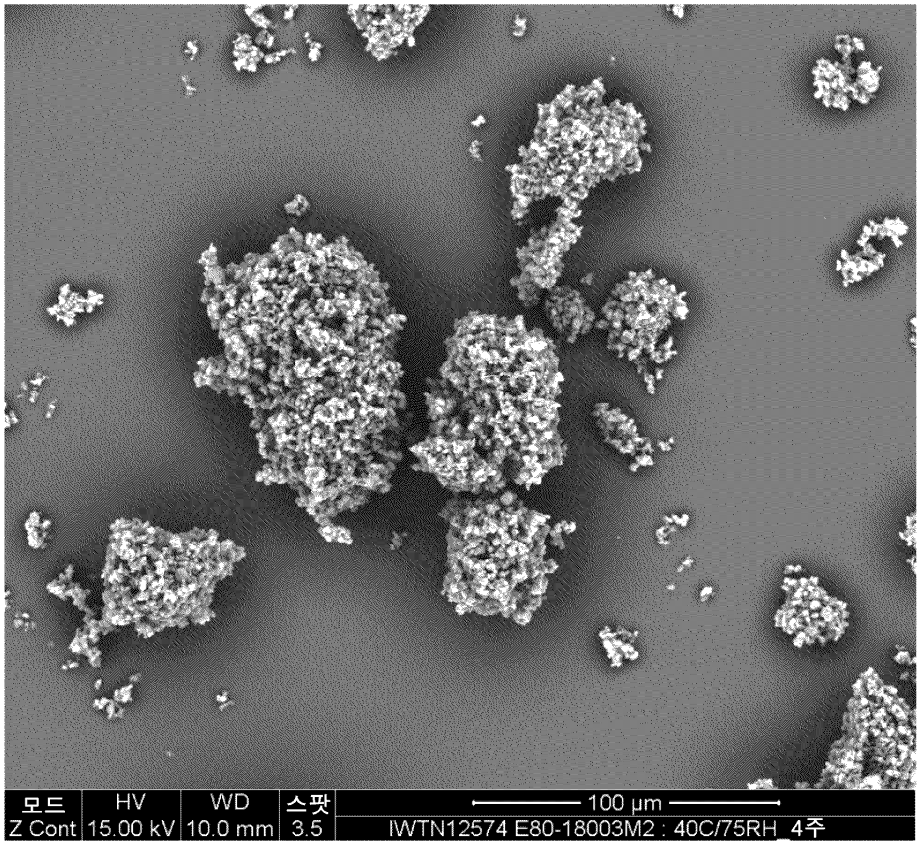
도면4


모드
Z Cont
HV
15.00 kV
WD
10.1 mm
스팟
3.5
100 μm
IWTN12482 E80-18003M2 : T0

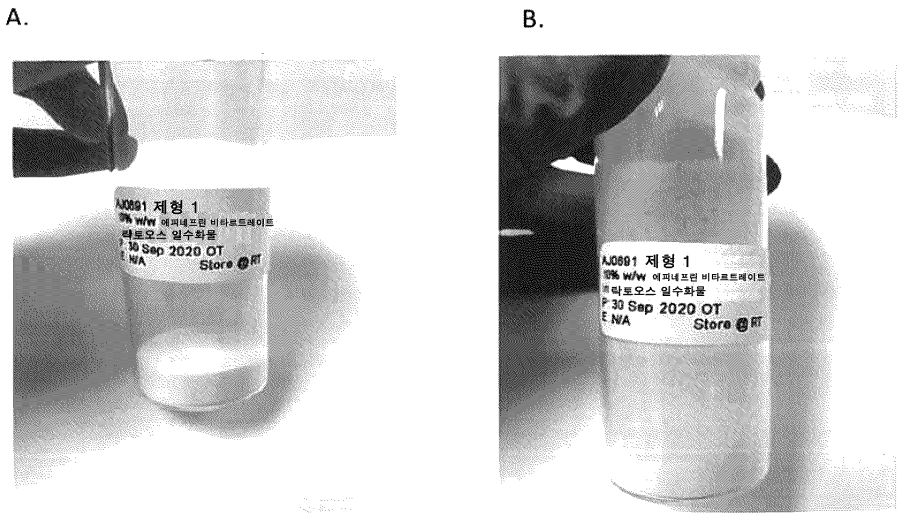
도면5


모드
Z Cont
HV
15.00 kV
WD
10.0 mm
스팟
3.5
100 μm
IWTN12574 E80-18003M2 : 2-8℃_4주

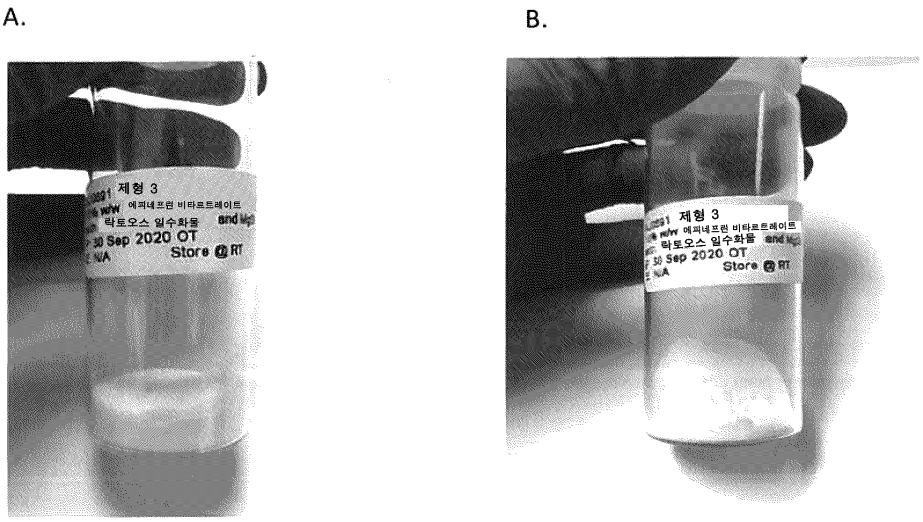
도면6


모드
Z Cont
HV
15.00 kV
WD
10.0 mm
스팟
3.5
100 μm
IWTN12574 E80-18003M2 : 40C/75RH_4주

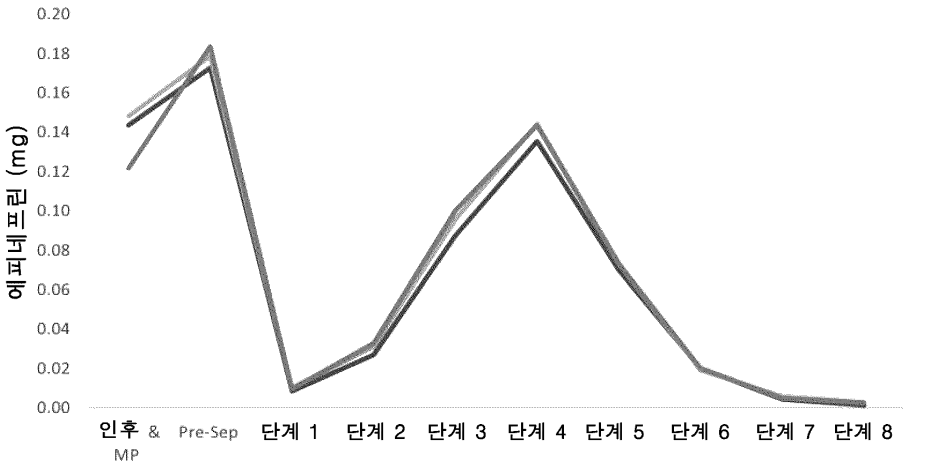
도면7


A.
B.
AJ0891 제형 1
락토오스 일수화물
30 Sep 2020 OT
Store

도면8


A.
B.
제형 3
Store @ RT
제형 3
Store @ RT

도면9


0.20
0.18
0.16
0.14
0.12
0.10
0.08
0.06
0.04
0.02
0.00
에피네프린 (mg)
인후 & MP
Pre-Sep
단계 1
단계 2
단계 3
단계 4
단계 5
단계 6
단계 7
단계 8