



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0129716  
(43) 공개일자 2015년11월20일

(51) 국제특허분류(Int. C1.)

*A61K 9/16* (2006.01) *A61K 31/40* (2006.01)  
*A61K 31/4704* (2006.01) *A61K 31/58* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01) *A61K 47/02* (2006.01)  
*A61K 47/24* (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)  
*A61K 9/14* (2006.01)

(52) CPC특허분류

*A61K 9/1617* (2013.01)  
*A61K 31/40* (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7024586

(22) 출원일자(국제) 2014년03월13일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2015년09월09일

(86) 국제출원번호 PCT/IB2014/059739

(87) 국제공개번호 WO 2014/141135

국제공개일자 2014년09월18일

(30) 우선권주장

61/784,842 2013년03월14일 미국(US)

(71) 출원인

노파르티스 아게

스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35

(72) 발명자

하트만, 마이클

미국 94070 캘리포니아주 산 카를로스 인더스트리  
얼 로드 150 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션  
내

타라라, 토마스

미국 94070 캘리포니아주 산 카를로스 인더스트리  
얼 로드 150 노바티스 파마슈티칼스 코포레이션  
내

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 이상영

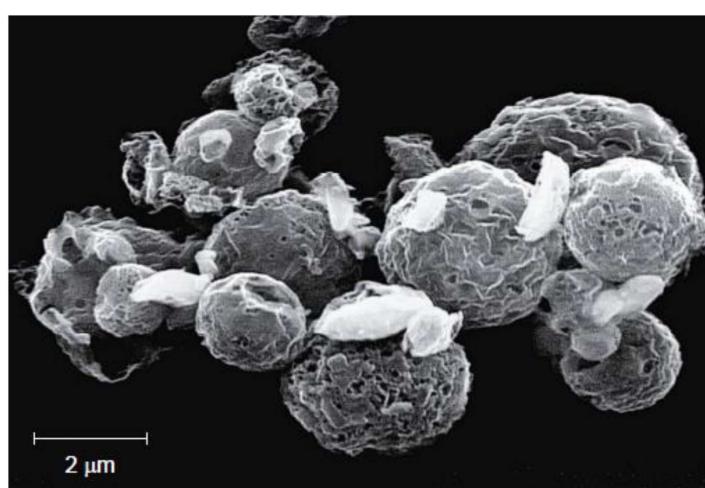
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 다공성 담체 입자 및 마이크로화된 약물의 호흡가능 응집체

### (57) 요약

본 발명은 다공성 담체 입자 및 활성제 입자를 함유하는 건조 분말인 폐 전달용 제약 조성물에 관한 것이다. 상기 다공성 담체 입자와 활성제 입자는 폐의 질환을 치료하는데 유용한 호흡가능 응집체의 규칙적인 혼합물을 형성한다. 활성제 입자는 1종, 2종, 3종 또는 그 초과의 활성 성분을 포함할 수 있다. 상기 호흡가능 응집체를 제조하기 위한 분무-건조 방법도 기술된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 31/4704* (2013.01)

*A61K 31/58* (2013.01)

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61K 47/02* (2013.01)

*A61K 47/24* (2013.01)

*A61K 9/0075* (2013.01)

*A61K 9/145* (2013.01)

*A61K 9/1682* (2013.01)

(72) 발명자

태웅, 패트릭

미국 94070 캘리포니아주 산 카를로스 인더스트리

얼 로드 150 노바티스 패마슈티칼스 코포레이션 내

위어스, 제프리

미국 94070 캘리포니아주 산 카를로스 인더스트리

얼 로드 150 노바티스 패마슈티칼스 코포레이션 내

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

다수의 다공성 담체 입자 및 다수의 활성제 입자를 포함하는 건조 분말을 포함하며, 여기서 다공성 담체 입자와 활성제 입자는 호흡가능 응집체의 규칙적인 혼합물을 형성하는 것인 폐 전달용 제약 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 다수의 활성제 입자가 단일 활성물질을 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 다수의 활성제 입자가 2종의 상이한 활성물질을 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 다수의 활성제 입자가 3종의 상이한 활성물질을 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 3종의 상이한 활성물질이 베타-아드레날린수용체 효능제, 항콜린제 및 코르티코스테로이드를 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 3종의 상이한 활성물질이

- (i) 인다카테롤 아세테이트, 글리코피로늄 브로마이드 및 모메타손 푸로에이트;
- (ii) 인다카테롤 아세테이트, 티오트로피움 브로마이드 및 모메타손 푸로에이트;
- (iii) 인다카테롤 아세테이트, 티오트로피움 브로마이드 및 부데소니드; 또는
- (iv) 인다카테롤 아세테이트, 티오트로피움 브로마이드 및 부데소니드

를 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, 건조 분말이  $0.03$  내지  $0.5 \text{ g/cm}^3$ 의 텁 밀도를 특징으로 하고, 다공성 담체 입자가 약  $1\text{-}5$  마이크로미터의 MMD를 포함하고, 활성제 입자가 약  $3$  마이크로미터 미만의 MMD를 포함하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 건조 분말이

- (i)  $<3.3 \mu\text{m}$ 인 공칭 용량의 백분율 ( $\text{FPF}_{<3.3\mu\text{m}}$ )로 나타내었을 때 약  $40\%$  초파의 미세 입자 분율;
- (ii)  $4.7 \mu\text{m}$  미만인 공칭 용량의 백분율 (즉  $\text{FPF}_{<4.7\mu\text{m}}$ )로 나타내었을 때 약  $50\%$  초파의 미세 입자 분율; 또는
- (iii) 단계  $4$  내지 필터에서의 공칭 용량의 백분율 ( $\text{FPF}_{S4-F}$ )로 나타내었을 때 공칭 용량의  $40\%$  이상의 미세 입자 분율

을 특징으로 하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 다수의 다공성 담체 입자가  $2\text{-}3$  마이크로미터의 기하 직경을 가지며

본질적으로 디스테아로일포스파티딜콜린 및 칼슘 클로라이드로 이루어지고; 활성제 입자 중 50% 이상이 3 마이크로미터 미만의 기하 직경을 가지고; 건조 분말이  $0.03$  내지  $0.5 \text{ g/cm}^3$ 의 텁 밀도, 약 1 내지 5 마이크로미터의 MMAD 및 50% 이상의  $\text{FPF}_{4.7\mu\text{m}}$  중 하나 이상을 특징으로 하는 것인 제약 조성물.

#### 청구항 10

제1항에 있어서,

1 내지 5 마이크로미터의 MMD를 포함하는 다공성 담체 입자;

글리코피로늄 브로마이드 및 그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물을 포함하며, 50% 이상이  $0.01\text{-}3$  마이크로미터의 기하 직경을 가지는 제1 활성제 입자 종;

인다카테롤 및 그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물을 포함하며, 제1 활성제 입자 중 50% 이상이  $0.01\text{-}3$  마이크로미터의 기하 직경을 가지는 제2 활성제 입자 종;

모메타손 및 그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물을 포함하며, 제1 활성제 입자 중 50% 이상이  $0.01\text{-}3$  마이크로미터의 기하 직경을 가지는 제3 활성제 입자 종

을 포함하는 입자를 포함하며, 여기서 제1, 제2 및 제3 활성제 입자 각각은 담체 입자에 부착되어 호흡가능 응집체 입자의 규칙적인 혼합물을 형성하고,

$0.03$  내지  $0.5 \text{ g/cm}^3$ 의 텁 밀도 및 약 50% 이상의  $\text{FPF}_{4.7\mu\text{m}}$ 를 특징으로 하는, 건조 분말 흡입기로부터 전달가능 한 제약 조성물.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 호흡가능 응집체가

(i) 약 91-99%의, 2:1 몰비의  $\text{DSPC:CaCl}_2$ 를 포함하는 다공성 담체 입자; 및

(ii) 약 0.5-3% w/w의 인다카테롤 아세테이트, 약 0.5-3% w/w의 모메타손 푸로에이트, 및 약 0.5-3% w/w의 글리코피로늄 브로마이드를 포함하는 활성 종

을 포함하는 것인, 건조 분말 제제인 제약 조성물.

#### 청구항 12

(a) 수성 액체 상에 분산된 소수성 부형제를 포함하는 제1 공급원료를 제조하고, 상기 제1 공급원료를 분무-건조하여 다수의 다공성 분말 담체 입자를 포함하는 별크 분말 조성물을 제공하는 단계;

(b) 50% 이상이 3 마이크로미터 미만의 기하 직경을 가지는 크기를 가지는 제1 활성 약물 성분을 적어도 제공하는 단계;

(c) 비-수성 역-용매 중 단계 (a)의 담체 입자 및 단계 (b)의 약물 입자의 혼탁액을 포함하는 제2 공급원료를 제조하는 단계; 및

(d) 상기 제2 공급원료를 용매 제거 과정에 적용함으로써, 다공성 담체 입자 및 마이크로화된 약물 입자를 포함하는 호흡가능 응집체 입자의 규칙적인 혼합물을 포함하는 별크 분말 제제를 생성하는 단계

를 포함하며, 여기서 호흡가능 응집체 입자는  $0.03$  내지  $0.5 \text{ g/cm}^3$ 의 텁 밀도 및 약 50% 이상의  $\text{FPF}_{4.7\mu\text{m}}$ 를 특징으로 하는 것인, 호흡가능 응집체 입자의 건조 분말 제제의 제조 방법.

#### 청구항 13

제12항에 있어서, 제1 활성 약물 성분이 베타 아드레날린수용체 효능제이고, 항-염증제인 제2 활성 약물 성분이 제공되는 것인 방법.

#### 청구항 14

제13항에 있어서, 베타 아드레날린수용체 효능제가 인다카테롤 또는 그의 염이고, 제2 활성 약물 성분이 모메타

손 푸로에이트인 방법.

### 청구항 15

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 글리코피로늄 브로마이드인 제3 활성 약물 성분이 제공되는 것인 방법.

#### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 개시내용은 폐 투여, 특히 폐의 질환을 치료하기 위한 의약을 투여하는데 유용한 1종, 2종, 3종 또는 그 초과의 활성 성분의 물리적으로 안정하고 실질적으로 균일한 건조 분말 의약 제제에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002] 호흡기 질환을 치료하는데 유용한 활성 제약 성분들 (API)은 종종 폐 투여, 즉 휴대용 흡입기를 사용하는 것과 같은 흡입에 의한 투여용으로 제제화된다. 특정 작용 부위 (폐)에 제약 화합물을 효과적으로 제공하는 폐 약물 전달 방법 및 조성물을 잠재적으로 독성 부작용을 최소화하고, 투여 요건을 완화하며, 치료 비용을 감소시키는 역할을 한다. 폐 약물 전달을 위한 그와 같은 시스템의 개발은 오래전부터 제약 업계의 목표였다.

[0003] 폐 기도에 국소적으로 약물을 전달하는데 통상적으로 사용되는 흡입 시스템은 건조 분말 흡입기 (DPI), 계량 용량 흡입기 (MDI) 및 네뷸라이저이다. DPI는 일반적으로 환자의 흡기 노력에 전적으로 의존하여 건조 분말 형태 중 의약을 폐로 도입한다.

[0004] 폐에서의 에어로졸화된 입자의 우수한 침착을 달성하기 위해서는, 입자가 1 내지 5  $\mu\text{m}$ 인 호흡가능한 크기 범위의 공기역학 직경을 가져야 한다. 그러나, 이와 같은 크기의 미세 입자는 고도로 응집성이어서, 저조한 벌크 분말 특성 (예컨대 저조한 분말 유동, 유동화 및 분산성)을 가진다.

[0005] 건조 분말 에어로졸의 벌크 분말 특성을 개선하기 위해, 마이크로화된 약물 입자는 종종 50 내지 200  $\mu\text{m}$  사이의 기하 직경을 갖는 조질 락토스 1수화물 담체 입자와 블렌딩된다. 상기 블렌드는 담체에 부착하는 미세 입자를 포함하는 혼합물을 형성하며, 상기 혼합물은 조질 담체 입자의 벌크 분말 특성을 나타낸다.

[0006] 조작되는 입자 블렌드는 섬세한 표면력의 균형을 필요로 한다. 약물과 담체 사이의 부착력을 충전 및 저장시 그의 구조를 유지하는 규칙적인 혼합물을 생성시키기에 충분하게 강하면서도, 여전히 에어로졸 투여시 약물과 담체가 분리되는 것을 가능케 하기에 충분하게 약해야 한다. 현재 시판되고 있는 제품에서는, 미세 입자와 담체 입자 사이의 부착력을 높게 유지되고 있으나, 공칭 용량의 경우 10-30%인 평균 폐 전달 효율, 및 대략 30-50%인 폐 전달에 있어서의 평균 환자간 가변성으로 이어지고 있다.

[0007] 실제로는, 락토스 담체 입자에 부착된 마이크로화된 약물의 조작된 블렌드는 단순한 규칙적인 혼합물로 존재하지 않는다. 약물은 대형 응집체 중에서 조질 락토스, 미세 락토스 또는 그 자체에 접착될 수 있다. 이는 일부가 이러한 복잡한 제제를 "다-미립자 악몽"으로 지칭하는 결과를 초래하였다. 상기 상호작용은 2종 이상 약물의 고정된 투여 조합의 경우 더욱 더 복잡해진다. 조합의 각 약물은 상이한 담체와의 부착력, 및 유량에 대한 담체로부터의 약물 분산의 상이한 의존성을 나타낸다. 또한, 2종 약물들 사이, 및 각 약물과 미세 입자 부형제 사이의 추가적인 부착력이 존재한다. 상호작용의 상기 복잡성은 단일-성분으로서의 각 약물 또는 고정된 투여 조합에서 관찰되는 차이, 및 투여 강도의 차이로 인하여, 에어로졸 성능의 가변성으로 이어질 수 있다. 다양한 제제 성분들 사이의 복잡한 상호작용은 각 약물의 시험관내 에어로졸 성능이 약물 단독 및 조합에서 동등해야 한다는 것과 관련된 "조합 규칙"을 충족시키는 데에 있어서의 어려움으로 이어진다. 락토스 블렌드와의 조합 규칙을 충족시키는 것과 관련된 잠재적인 문제를 극복하기 위해, 일부 군은 고정된 투여 조합 중 각 약물의 블렌드가 그의 자체 용기 중에 존재하면서 2개의 용기가 동시에 에어로졸화되는 복잡한 장치에 의존하였었다 (예를 들면 앤더슨(Anderson) 등의 WO 2003/061743호 참조).

#### 발명의 내용

[0008] 제1 측면에서, 본 발명은 다수의 다공성 담체 입자 및 다수의 활성제 입자를 포함하는 건조 분말을 포함하며, 여기서 다공성 담체 입자와 활성제 입자는 호흡가능 응집체의 규칙적인 혼합물을 형성하는 것인 폐 전달용 제약 조성물을 제공한다.

[0009]

상기 활성 성분은 비정질 형태로 존재할 수 있으나, 가끔은 결정질 형태로 존재한다.

[0010]

상기 활성 성분은 질환 또는 이상을 치료하는데 유용한 임의의 활성 제약 성분일 수 있다. 상기 질환 또는 이상에는 폐 질환 또는 이상, 전신성 질환 또는 이상, 또는 이들 모두가 포함될 수 있다. 대표적인 질환 또는 이상에는 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환, 예컨대 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 천식, 특발성 폐 섬유증, 기관지확장증, 및 낭성 섬유증은 물론, 폐 동맥 고혈압과 같은 폐 질환이 포함된다.

[0011]

적합한 활성 성분에는 장기 작용  $\beta_2$ -효능제 예컨대 살메테롤, 포르모테롤, 인다카테롤, 밀베테롤, 올로다테롤 및 빌란테롤, 및 이들의 염, 무스카린 길항제 예컨대 티오토로피움, 글리코피로늄, 아클리디늄 및 우메클리디늄, 및 이들의 염, 그리고 부데소니드, 시클레소니드, 플루티카손 푸로에이트, 플루티카손 프로피오네이트, 모메타손 푸로에이트, 모메타손 푸로에이트 1수화물을 포함한 코르티코스테로이드가 포함된다. 적합한 대표적인 조합에는 (인다카테롤 말레에이트 및 글리코피로늄 브로마이드), (인다카테롤 아세테이트 및 글리코피로늄 브로마이드), (인다카테롤 시나포에이트 및 글리코피로늄 브로마이드), (인다카테롤 말레에이트 및 티오토로피움 브로마이드), (인다카테롤 아세테이트 및 티오토로피움 브로마이드), (인다카테롤 시나포에이트 및 티오토로피움 브로마이드), (인다카테롤 말레에이트 및 모메타손 푸로에이트), (인다카테롤 아세테이트 및 모메타손 푸로에이트), (인다카테롤 시나포에이트 및 모메타손 푸로에이트), (인다카테롤 시나포에이트 및 모메타손 푸로에이트), (인다카테롤 말레에이트 및 부데소니드), (인다카테롤 시나포에이트 및 부데소니드), (포르모테롤 푸마레이트 및 부데소니드), (포르모테롤 푸마레이트 및 글리코피로늄 브로마이드) (살메테롤 시나포에이트 및 플루티카손 프로피오네이트), (살메테롤 시나포에이트 및 티오토로피움 브로마이드), (빌란테롤 트리페나테이트 및 플루티카손 푸로에이트), (빌란테롤 트리페나테이트 및 우메클리디늄 브로마이드), (포르모테롤 푸마레이트 및 티오토로피움 브로마이드), (올로다테롤 히드로클로라이드 및 티오토로피움 브로마이드), (인다카테롤 말레에이트, 모메타손 푸로에이트 및 글리코피로늄 브로마이드), (인다카테롤 아세테이트, 모메타손 푸로에이트 및 글리코피로늄 브로마이드), (인다카테롤 시나포에이트, 모메타손 푸로에이트 및 글리코피로늄 브로마이드), (인다카테롤 말레에이트, 모메타손 푸로에이트 및 티오토로피움 브로마이드), (인다카테롤 시나포에이트, 모메타손 푸로에이트 및 티오토로피움 브로마이드), (인다카테롤 말레에이트, 부데소니드 및 글리코피로늄 브로마이드), (인다카테롤 아세테이트, 부데소니드 및 글리코피로늄 브로마이드), (인다카테롤 말레에이트, 부데소니드 및 티오토로피움 브로마이드), (인다카테롤 아세테이트, 부데소니드 및 티오토로피움 브로마이드), (인다카테롤 시나포에이트, 부데소니드 및 티오토로피움 브로마이드), (포르모테롤 푸마레이트, 플루티카손 프로피오네이트 및 티오토로피움 브로마이드), (포르모테롤 푸마레이트, 시클레소니드 및 티오토로피움 브로마이드), (포르모테롤 푸마레이트, 부데소니드 및 글리코피로늄 브로마이드) 및 (포르모테롤 푸마레이트, 베클로메타손 및 글리코피로늄 브로마이드)가 포함된다.

[0012]

본 발명의 제2 측면에서는, 약 1-10 마이크로미터의 MMD, 약 2-4 마이크로미터의 MMAD 및 약 0.03 내지 0.5 g/cm<sup>3</sup>의 텁 밀도 중 하나 이상을 갖는 다공성의 조작된 담체 입자를 포함하며, 상기 담체 입자와의 규칙적인 혼합물로서 인다카테롤을 포함하는 제1 마이크로화 활성 약물 입자, 모메타손을 포함하는 제2 마이크로화 활성 약물 입자 및 글리코피로늄 브로마이드를 포함하는 제3 마이크로화 활성 약물 입자를 포함하는 호흡가능 응집체를 포함하는 분말 조성물이 제공된다. 각 마이크로화 약물 입자는 약 4 마이크로미터 미만, 예컨대 약 0.1-3 마이크로미터의 MMD를 갖는다. 활성 성분은 바람직하게는 실질적으로 (즉 약 95% 이상) 결정질 형태로 존재한다.

[0013]

본 발명의 제3 측면에서는,  $\beta_2$ -효능제, 코르티코스테로이드, 다공성 담체 입자, 및 임의로 항-무스카린제를 포함하는 호흡가능 응집체를 포함하는 분말 조성물이 제공된다. 이와 같은 측면의 다른 변형에서, 활성물질은 각각 약 0.5-3 중량%의 양으로 존재하며, 다공성 담체 입자는 2:1 몰비의 DSPC:CaCl<sub>2</sub>를 포함한다.

[0014]

본 발명의 제4 측면에서는, 1종 이상의 상대적으로 수용성인 약물 활성물질, 1종 이상의 상대적으로 수불용성인 약물 활성물질, 및 다공성 담체 입자를 포함하는 호흡가능 응집체를 포함하는 분말 조성물이 제공된다. 이와 같은 측면의 다른 변형에서, 활성물질은 각각 약 0.5-3 중량%의 양으로 존재하며, 다공성 담체 입자는 2:1 몰비의 DSPC:CaCl<sub>2</sub>를 포함한다.

[0015]

제5 측면에서, 본 발명은 응집체 입자의 호흡가능한 건조 분말 제제의 제조 방법에 관한 것으로써, 상기 방법은 하기의 단계들을 포함한다:

[0016]

(a) 수성 액체 상에 분산된 소수성 부형제를 포함하는 제1 공급원료를 제조하고, 상기 제1 공급원료를 분무-건

조합으로써 다공성 건조 분말 담체 입자를 포함하는 별크 분말 조성물을 제공하는 단계;

[0017] (b) 약물을 마이크로화함으로써 약 4 마이크로미터 미만의 질량 중앙 직경(mass median diameter) (MMD)을 갖는 입자를 제공하는 것에 의해, 적어도 제1 활성 약물 성분을 제조하는 단계;

[0018] (c) 비-수성 역-용매(anti-solvent) 중 단계 (a)의 담체 입자 및 단계 (b)의 마이크로화 약물 입자의 혼탁액을 포함하는 제2 공급원료를 제조하는 단계; 및

[0019] (d) 상기 제2 공급원료를 용매 제거 과정에 적용함으로써, 담체 입자 및 마이크로화된 약물 입자의 규칙적인 혼합물을 포함하는 다수의 호흡가능 응집체 입자를 포함하는 별크 분말 제제를 생성하는 단계. 이와 같은 측면에서, 상기 소수성 부형제는 추가로 DSPC 및 칼슘 클로라이드를 포함할 수 있다. 이와 같은 측면의 또 다른 버전에서, 마이크로화된 약물 입자는 1-3 마이크로미터의 크기 범위를 가질 수 있다. 이와 같은 측면의 또 다른 버전에서, 호흡가능 응집체는 약 2-4 마이크로미터의 MMAD 및 약 0.03 내지 0.5 g/cm<sup>3</sup>의 텁 밀도를 특징으로 한다.

[0020] 제6 측면에서, 본 발명은 응집체 입자의 호흡가능한 건조 분말 제제의 제조 방법에 관한 것으로써, 상기 방법은 하기의 단계들을 포함한다:

[0021] (a) 수성 액체 상에 분산된 2:1 몰비의 DSPC 및 칼슘 클로라이드와 같은 소수성 부형제를 포함하는 제1 공급원료를 제조하고, 상기 제1 공급원료를 분무-건조함으로써 다수의 다공성 담체 입자를 제공하는 단계;

[0022] (b) 각 약물을 마이크로화함으로써 약 4 마이크로미터 미만의 크기를 갖는 입자를 제공하는 것에 의해, 적어도 제1, 제2, 및 임의로 제3 이상의 활성 약물 성분을 제조하는 단계;

[0023] (c) 비-수성 역-용매 중에 단계 (a)의 담체 입자 및 단계 (b)의 마이크로화 약물 입자를 포함하는 제2 공급원료를 제조하는 단계; 및

[0024] (d) 상기 제2 공급원료를 용매 제거 과정에 적용함으로써, 흡입가능 건조 분말 제제를 포함하는 다수의 호흡가능 응집체 입자를 포함하는 건조 분말을 생성하는 단계. 이와 같은 측면의 다른 버전에서, 제1 활성물질은 인다카테롤과 같은 베타 아드레날린 수용체 작용제를 포함하며, 제2 활성 물질은 모메타손과 같은 항-염증제를 포함하고, 제3 활성물질은 글리코피로늄 브로마이드와 같은 항-무스카린제를 포함한다.

[0025] 제7 측면에서, 본 발명은 질환 또는 이상을 가지고 있는 환자 (또는 대상체)에게 본원의 임의의 실시양태에 따른 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 제제 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 환자의 치료 방법 및/또는 본원의 임의의 실시양태에 따른 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 제제의 사용 방법에 관한 것이다. 대표적인 질환 또는 이상에는 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환, 예컨대 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 천식, 특발성 폐 섬유증, 기관지확장증, 및 낭성 섬유증은 물론, 폐 동맥 고혈압과 같은 폐 질환이 포함된다.

[0026] 다른 측면에서, 치료 방법은 약 0.5-3% w/w의 인다카테롤 아세테이트, 약 0.5-3% w/w의 모메타손 푸로에이트, 약 0.5-3% w/w의 글리코피로늄 브로마이드, 및 약 91-99%, 약 2:1 몰비의 DSPC:CaCl<sub>2</sub>를 포함하는 다공성 담체 입자를 포함하는 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 제제를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0027] 다른 측면에서, 치료 방법은 약 0.5-3% w/w의 인다카테롤 아세테이트 및 약 0.5-3% w/w의 모메타손 푸로에이트, 및 약 94-99%, 약 2:1 몰비의 DSPC:CaCl<sub>2</sub>를 포함하는 다공성 담체 입자를 포함하는 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 제제를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0028] 다른 측면에서, 치료 방법은 약 0.5-3% w/w의 인다카테롤 아세테이트 및 약 0.5-3% w/w의 글리코피로늄 브로마이드, 및 약 94-99%, 약 2:1 몰비의 DSPC:CaCl<sub>2</sub>를 포함하는 다공성 담체 입자를 포함하는 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 제제를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0029] 다른 측면에서, 본 발명은 질환 또는 이상의 치료에 사용하기 위한, 호흡가능 응집체를 포함하는 상기 언급된 건조 분말 제제에 관한 것이다.

[0030] 다른 측면에서, 본 발명은 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 제제의 1종 이상 실시양태가 들어있는 흡입기를 포함하는 전달 시스템에 관한 것이다.

[0031] 다른 측면에서, 본 발명은 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 제제의 1종 이상 실시양태가 들어있는 용기를 포함하는 단위 용량에 관한 것이다.

- [0032] 다른 측면에서, 본 발명은 폐 및/또는 기도의 질환 또는 이상, 예를 들면 천식 또는 COPD의 치료에 사용하기 위한, 다수의 다공성 담체 입자 및 다수의 활성제 입자를 포함하는 건조 분말을 포함하며, 여기서 다공성 담체 입자와 활성제 입자는 호흡가능 응집체의 규칙적인 혼합물을 형성하는 제약 조성물에 관한 것이다.
- [0033] 다른 측면에서, 본 발명은 다수의 다공성 담체 입자 및 다수의 활성제 입자를 포함하는 건조 분말을 포함하며, 여기서 다공성 담체 입자와 활성제 입자는 호흡가능 응집체의 규칙적인 혼합물을 형성하는 제약 조성물의, 폐 및/또는 기도의 질환 또는 이상, 예를 들면 천식 또는 COPD의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 용도에 관한 것이다.
- [0034] 본 발명의 또 다른 측면은 본원에서 기술되는 측면, 실시양태 또는 특징들 중 임의의 2종 이상을 포함한다.
- [0035] 본 발명의 실시양태는 다공성 담체 입자 및 마이크로화된 약물을 포함하는 호흡가능 응집체의 규칙적인 혼합물을 생성시키는 것에 의해, 조절 락토스와 마이크로화된 약물의 표준 블렌드에서 관찰되는 복잡성을 극복한다.
- [0036] 본 발명의 실시양태는 또한 역-용매 중 약물 및 담체의 혼탁액을 제조한 후, 이어서 건조 과정에서 역-용매를 제거하는 것을 포함하는, 다공성 입자와 마이크로화된 약물의 호흡가능 응집체의 균일한 규칙적 혼합물의 생성 방법을 제공한다.
- [0037] 따라서, 본 발명의 실시양태는 1종, 2종, 3종 또는 그 초과의 마이크로화된 약물 또는 API와 결합된 담체 입자를 포함하며, 마이크로화된 약물 또는 약물들이 담체 입자에 강하게 부착되어 안정한 호흡가능 응집체를 형성하도록, 마이크로화된 약물 또는 약물들과 담체 입자 사이의 규칙적인 혼합물이 생성되어 있는 건조 분말 조성물을 포함한다. 상기 담체 입자는 다공성이이다.
- [0038] 본 발명의 실시양태는 다수의 1종 이상 활성 약물 입자와 함께 다수의 다공성 담체 입자를 포함하는데, 이들은 함께 공기역학 크기인 폐-전달가능 호흡가능 응집체의 규칙적인 혼합물을 형성한다.
- [0039] 본 발명의 실시양태는 환자의 흡입 동안의 담체로부터의 약물의 분산에 대한 필요성을 제거하는데, 대신 환자는 마이크로화된 약물 및 소형 다공성 담체 입자의 호흡가능 응집체를 그들의 폐로 흡입한다. 따라서, 약물 물질의 물리화학적 특성 및 분말에서의 그의 함량이 거의 관계가 없게 된다. 이는 약물과 담체 사이의 부착력 및 마이크로화된 약물 입자들 사이의 응집력 모두가 생성되는 벌크 분말 특성에 중요한 조절 락토스와 마이크로화된 약물의 통상적인 혼합물과는 반대되는 것이다. 따라서, 본 발명 실시양태 호흡가능 응집체의 에어로졸 성능은 담체 및 약물 입자들 사이의 부착력 및 응집력의 균형에 따라 달라지지 않으며, 오히려 대신 호흡가능 응집체 사이의 응집력에 따라서만 달라진다.
- [0040] 다공성 담체 입자들 사이의 응집력은 다공성 입자 형태구조, 및 입자 표면에 보강되는 부형제들의 소수성 특성에 의해 부여되는 입자들 사이 접촉 면적의 감소로 인하여, 표준 마이크로화 약물 입자들에 비해 상당히 감소된다. 결과적으로, 다공성 담체 입자는 이를 입자에 대하여 조작된 감소된 입자간 응집력을 반영하여, 낮은 최대 흡기 유량에서 효과적으로 유동화 및 분산되는 것으로 나타났다. 마이크로화된 약물 및 다공성 담체 입자의 상기 호흡가능 응집체는 다공성 담체 입자 단독과 동일한 분말 유동화 및 분산 거동을 나타낸다.
- [0041] 이에 따라, 본 발명의 실시양태는 약물이 단일 성분으로 존재하는지, 또는 제2 또는 제3 약물 물질과의 조합으로써 존재하는지 여부와 거의 관계가 없는, 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말로서의 약물들의 고정 투여 조합을 제제화하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 따라서, 본 발명의 실시양태는 단일 제제에서의 2종 이상 약물의 공동-제제화의 결과로서 발생하는 에어로졸 성능의 변이를 완화하거나, 감소시키거나, 또는 제거한다. 본 발명의 실시양태는 조절 락토스와의 표준 블렌드에 비해 향상된 폐 표적화 (높은 평균 폐 전달 효율)를 제공한다. 이는 구강-인후에서의 약물 침착, 및 경구로 생체이용가능한 약물의 전신 순환의 감소로 이어진다. 구강-인후에서의 침착을 회피하는 것은 총 폐 전달의 환자간 가변성도 감소시킨다.
- [0042] 본 발명의 실시양태는 호흡가능 응집체를 생성시키기 위한 방법을 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서는, 건조-분무 과정을 사용하여 다공성 담체 입자를 생성시킨 다음, 역-용매 (예컨대 퍼플루오로옥틸 브로마이드) 중에서 원하는 약물 또는 약물들 및 담체 입자의 혼탁액을 제조하는 것에 의해, 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말이 수득된다. 다음에, 분무-건조하는 것에 의한 것과 같은 용매 제거 단계에서 상기 역-용매가 제거됨으로써, 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말이 생성된다.
- [0043] 본 발명의 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 및 방법의 실시양태는 제조 과정 내내, 그리고 장기간의 저장 동안 약물 물질의 결정성을 유지한다.
- [0044] 다공성 담체 입자에 대한 약물의 부착은 약물 입자가 역-용매와의 적어도의 접촉을 선호하도록 열역학적으로 추

진된다. 다공성 담체 입자, 즉 고도의 표면적을 갖는 것의 사용은 담체에 대한 약물의 강한 부착을 강화한다. 약물과 담체 입자 사이의 부착력 강도는 주로 입자의 직경에 직접적으로 비례하는 반 데르 발스 힘에 의해 추진된다.

[0045] 건조 분말 흡입기에의 충전 동안 또는 그로부터 투여시의 다공성 담체 입자로부터의 약물 입자의 제거는 호흡가능 응집체에 인가되는 유체역학적 힘이 부착력 (주로 반 데르 발스 힘)을 초과할 것을 필요로 한다. 이러한 힘 (예컨대 항력 및 양력)은 입자 직경의 제곱에 비례하는 반면, 약물과 담체 사이의 반 데르 발스 힘은 입자의 직경에 비례한다. 약 1 내지 5 마이크로미터 ( $\mu\text{m}$ ) 크기 범위 입자의 경우, 부착력이 유체의 힘을 상당히 초과함으로써, 저조한 담체로부터의 약물 분산을 초래한다. 이는 순수 마이크로화 약물 결정, 또는 심지어는 조질 락토스 담체 입자에 부착된 마이크로화 약물에서 종종 관찰되는데, 분말 유동을 향상시키기 위한 노력에서 조질 락토스 담체 입자와의 블렌딩의 추천력이었다.

[0046] 본 발명의 방법 및 조성물 실시양태에서는, 이러한 강한 부착 특성의 장점을 취하도록 조작하는 것에 의해, 안정한 호흡가능 응집체가 제조된다. 생성되는 안정한 응집체의 작은 크기 및 다공성 특성은 작은 공기역학 (호흡가능) 크기, 그 결과로서의 폐로의 뛰어난 에어로졸 전달로 이어진다.

[0047] 본 발명의 호흡가능 응집체, 제조 방법, 사용 방법, 제제 및 용량 실시양태는 통상적인 건조 분말 제제에 대비한 장점을 제공한다. 그와 같은 장점에는 하기 중 1종 이상이 포함된다: (a) 통상적인 블렌드의 이중모드 APSD에 대비한 단일모드의 공기역학 입자 크기 분포 (APSD); (b) 락토스 블렌드에 있어서의 겨우 10-30% 대비 호흡가능 응집체의 50-70%인 최종 총 폐 침착에 따른, 폐 표적화의 증가; (c) 락토스 블렌드에 있어서의 30-50% 가변성 대비 5-20% 이하로의 총 폐 침착의 평균 가변성 감소에서 기인하는 용량 일관성의 향상; (d) 고정 투여 조합에서의 용량 일관성의 향상 (즉, 단일, 조합 및 삼중 제제가 유사한 APSD를 나타냄); (e) 낮은 조성 가변성으로, 그리고 충전, 저장 및 에어로졸 투여시의 관찰되는 분리 없이 마이크로미터-크기 입자의 효과적인 혼합을 가능케 하는 제조 과정; (f) 제제를 완충함으로써 화학적 안정성의 더욱 효과적인 조절을 가능케 하는 능력. 이러한 장점을 중 1종 이상은 담체로부터의 약물의 불완전한 분산으로 인하여 임팩터(impressor)의 유도 포트 및 예비-분리기에서 침착되는 대형 크기의 입자 분획을 거의 제거하는 것에서 기인한다. 이는 생체 내에서의 구강-인후 침착의 상당한 감소로 이어지며, 유리하게도 원치 않는 약물의 전신 전달을 감소시킨다.

[0048] 본 발명의 호흡가능 응집체, 제조 방법, 사용 방법, 제제 및 용량 실시양태는 용해되는 API 분획을 최소화함으로써, 최종 생성물에서의 잠재적으로 불안정한 비정질 API의 상응하는 최소화를 초래하는 조성물 및 방법을 제공한다.

## 용어

[0050] 명세서에서 사용되는 용어들은 하기의 의미를 갖는다:

[0051] 본원에서 사용될 때의 "활성 성분", "치료적으로 활성인 성분", "활성제", "약물" 또는 "약물 물질"은 활성 제약 성분 (API)로도 알려져 있는, 의약의 활성 성분을 의미한다.

[0052] 본원에서 사용될 때의 "고정 투여 조합"은 특정 고정 용량으로 이용가능한 단일 투여 형태로 함께 제제화되는 2종 이상의 활성 성분을 함유하는 제약 생성물을 지칭한다.

[0053] 본원에서 사용될 때의 "비정질"은 물질이 문자 수준에서 장거리 규칙도(long range order)가 결핍되어 있으며 온도에 따라 고체 또는 액체의 물리적 특성을 나타낼 수 있는 상태를 지칭한다. 통상적으로, 이와 같은 물질은 구별되는 X-선 회절 패턴을 제공하지 않으며, 고체의 특성을 나타내기는 하지만, 더 일반적으로는 액체로 기술된다. 가열시에는, 통상적으로 이차인 ("유리 전이") 상태 변화를 특징으로 하는 고체에서 액체 특성으로의 변화가 이루어진다.

[0054] 본원에서 사용될 때의 "결정질"은 물질이 문자 수준에서 규칙적으로 정돈된 내부 구조를 가지며, 정해진 피크로써 구별되는 X-선 회절 패턴을 제공하는 고체 상을 지칭한다. 이와 같은 물질 역시 충분히 가열될 경우 액체의 특성을 나타내게 되나, 고체에서 액체로의 변화가 통상적으로 일차인 ("용접") 상 변화를 특징으로 한다. 본 발명의 맥락에서, 결정질 활성 성분은 85%를 초과하는 결정도를 갖는 활성 성분을 의미한다. 특정 실시양태에서, 결정도는 적합하게는 90% 초과이다. 다른 실시양태에서, 결정도는 적합하게는 95% 초과이다.

[0055] "고체 농도"는 분무-건조될 액체 용액 또는 분산액에 용해 또는 분산되어 있는 활성 성분(들) 및 부형제의 농도를 지칭한다.

- [0056] "약물 적재량"은 제제의 총 중량 중 질량 기준 활성 성분(들)의 백분율을 지칭한다.
- [0057] "%용해"는 분무-건조될 액체 공급원료에 용해되는 결정질 활성 성분의 백분율을 지칭한다.
- [0058] 본원에서 사용될 때의 "질량 중앙 직경" 또는 "MMD" 또는 "x50"은 통상적으로 다분산 입자 군집에 있는, 즉 일련의 입자 크기들로 구성되는 다수 입자들의 직경 중앙값을 의미한다. 본원에서 기록되는 바와 같은 MMD 값은 문맥상 다르게 표시되지 않는 한 레이저 회절 (심파텍 헬로스(Sympatec Helos) 사, 독일 클라우스탈-겔레르펠트 소재)에 의해 측정된다.
- [0059] 본원에서 사용될 때의 "주름진(rugous)"은 많은 주름 또는 접은 자국을 갖는 것, 즉 굽곡지거나 주름져 있음을 의미한다.
- [0060] 본원에서 사용될 때의 "주름도(rugosity)"는 조작된 입자 표면 조도의 척도이다. 본 발명의 목적상, 주름도는 BET 측정으로부터 수득된 비표면적, 헬륨 비중측정법으로부터 수득된 진성 밀도, 및 레이저 회절 (심파텍 사)에 의해 수득된 표면 대 부피 비로부터 계산되는데, 즉 하기이다:
- $$\text{주름도} = (\text{SSA} \cdot \rho_{\text{표면}}) / S_v$$
- [0061] (식 중,  $S_v = 6/D_{32}$ 이며, 여기서  $D_{32}$ 는 단위 표면적 기준 평균 직경임). 표면 조도의 증가는 입자간 응집력을 감소시키고, 폐에 대한 에어로졸의 표적화를 향상시킬 것으로 예상된다. 향상된 폐 표적화는 환자간 가변성, 및 구인두 및 전신 순환에서의 약물 농도를 감소시킬 것으로 예상된다. 하나 이상의 실시양태에서, 주름도  $S_v$ 는 3 내지 20, 예컨대 5 내지 10이다.
- [0062] 본원에서 사용될 때의 "방출 용량" 또는 "ED"는 분말 단위로부터의 작동 또는 분산 작용 후의 흡입기 장치로부터의 건조 분말의 전달 도수를 지칭한다. ED는 흡입기 장치에 의해 전달되는 용량 대 공칭 또는 계량 용량의 비로 정의된다. ED는 실험적으로 측정되는 파라미터로써, 환자 투여를 모방하여 설정된 시험관내 장치를 사용하여 측정될 수 있다. 그것을 때로는 전달 용량 (DD)으로도 지칭된다. ED는 고압 액체 크로마토그래피와 같은 약물 고유의 방법을 사용하여 측정된다.
- [0063] 본원에서 사용될 때의 "방출 분말 질량" 또는 "EPM"은 분말 단위로부터의 작동 또는 분산 작용 후 흡입기 장치로부터 전달되는 분말의 질량을 지칭한다. EPM은 중량분석으로 측정된다.
- [0064] 본원에서 사용될 때의 "질량 중앙 공기역학 직경(mass median aerodynamic diameter)" 또는 "MMAD"는 통상적으로 다분산 군집에서의 다수 입자들의 공기역학 크기 중앙값을 지칭한다. "공기역학 직경"은 일반적으로 공기 중에서 분말로서 동일한 침강 속도를 갖는 단위 밀도 구체의 직경이며, 그에 따라 에어로졸화된 분말 또는 다른 분산 입자 또는 입자 제제를 그의 침강 거동 면에서 특성화하는 유용한 방법이 된다. 본원에서 공기역학 입자 크기 분포 (APSD) 및 MMAD는 넥스트 제너레이션 임팩터(NEXT GENERATION IMPACTOR)™ (미국 약전 <601> 장치 6에 기술되어 있는 바와 같음)를 사용하여 다단 충격(cascade impaction)에 의해 측정된다. 일반적으로, 입자가 공기역학적으로 너무 큰 경우, 더 적은 입자가 폐 깊숙이 도달하게 된다. 입자가 너무 작은 경우에는, 더 큰 백분율의 입자가 발산될 수 있다.
- [0065] 본원에서 사용될 때의 "미세 입자 분율" 또는 "FPP"는 공칭 용량에 대비한 특정 최소 공기역학 크기 미만인 활성 성분의 질량을 의미한다. 예를 들어,  $FPP_{<3.3\mu\text{m}}$ 는  $3.3 \mu\text{m}$  미만인 공기역학 입자 크기를 갖는 공칭 용량의 백분율을 지칭한다. FPP 값은 앤더센(ANDERSEN)™ 다단 충격기 (미국 약전 <601> 장치 6에 기술되어 있는 바와 같음) 또는 넥스트 제너레이션 임팩터™ 다단 충격기 중 어느 하나에서 다단 충격을 사용하여 측정된다. FPP 값은 지정된 단계에서 잔존하는 입자의 백분율을 의미하는 충격기 장치 단계 및/또는 충격기 장치 필터와 관련하여 표현될 수도 있다. 따라서,  $FPP_{S3-F}$ 는 충격기 장치의 단계 3 내지는 필터에 잔존하는 공칭 용량의 분율을 지칭한다.
- [0066] 본원에서 사용될 때의 "미세 입자 용량" 또는 "FPD"는 특정 최소 공기역학 크기 미만인 활성 성분의 용량 (질량)을 의미한다.
- [0067] 본 명세서 및 이어지는 청구범위 전체에 걸쳐, 문맥상 다르게 요구되지 않는 한, "포함하다"라는 용어, 또는 "포함한다" 또는 "포함하는"과 같은 변형들은 언급되는 정수 또는 단계, 또는 정수 또는 단계 군의 포함을 의미하나, 임의의 다른 정수 또는 단계, 또는 정수 또는 단계 군의 배제를 의미하는 것은 아닌 것으로 이해되어야 한다.

[0069] 숫자 범위를 한정하는 "약"이라는 용어의 사용은 문맥상 다르게 표시되지 않는 한, 범위 내의 모든 숫자를 한정하는 것이다.

[0070] 본 특허 명세서에서 언급되는 각 미국 및 국제 특허 또는 특허 출원의 전체 개시내용은 모든 목적에 있어서 본 원에 참조로써 완전히 개재된다.

### 도면의 간단한 설명

[0071] 본 발명의 건조 분말 제제는 첨부 도면을 참조하여 기술될 수 있다. 이를 도면 중:

도 1은 실시예 1에 기술되어 있는 바와 같이 다공성 담체 입자와 함께 인다카테롤 및 모메타손 약물 물질을 포함하는 호흡가능 응집체의 SEM 현미경사진이다 (로트 11015A-6-7). 다공성 담체 입자는 회색조로 도시되며, 약물 결정은 백색으로 나타낸다.

도 2는 실시예 1에 따라 제조된 인다카테롤 아세테이트, 모메타손 푸로에이트 및 글리코피로늄 브로마이드, 그리고 소형 다공성 담체 입자의 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 제제의 용량 함량 균일성을 나타내는 그레프이다 (로트 11015A-7-6).

도 3은 실시예 1에 따라 제조된 인다카테롤 아세테이트, 모메타손 푸로에이트, 글리코피로늄 브로마이드 및 소형 다공성 담체 입자의 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 제제의 전달 용량 균일성을 나타내는 그레프이다 (로트 11015A-6-7). 배치를 가로질러 (즉 충전 과정의 처음 (B), 중간 (M) 및 나중 (E)의 것) 충전된 캡슐을 검정한다. 각 약물은 약물 고유의 방법에 의해 검정되며, 이를 중량분석에 의해 측정된 전달 용량과 비교한다.

도 4는 실시예 1에 따라 제조되며 (로트 11015A-6-7) 3종의 별도 공정에 의해 제조되는 인다카테롤 말레이트를 포함하는 건조 분말 제제의 호흡가능 응집체에 대한 공기역학 입자 크기 분포를 비교하는 그레프이다. 상기 공정은 시중의 온브레즈 (노파르티스 사) 로트로서의 락토스 블렌드; 혼탁액-기재 풀모스피어 제조 공정을 사용하여 제조되며 마이크로화된 인다카테롤 말레이트가 에멀젼-기재 공급원료에 혼탁된 후 분무-건조되는 표준 풀모스피어™ 로트; 및 실시예 1의 호흡가능 응집체를 포함한다.

도 5는 시판되는 아스마네스® 약물 생성물 (200 마이크로그램 강도)과 비교한, 모메타손 푸로에이트를 포함하는 건조 분말 호흡가능 응집체 제제의 공기역학 입자 크기 분포 그레프이다. 호흡가능 응집체 제제는 실시예 1에 따라 제조하였다. 따라서, 로트 # 11015A-7-1은 "단일"이며; 로트 # 11015A-7-5는 인다카테롤을 함께 제제화된 "조합"이고; 로트 # 11015A-7-6은 인다카테롤 및 글리코피로늄 브로마이드와 함께 제제화된 "트롬보" (또는 삼중 조합)이다.

도 6은 수중 인다카테롤 유리 염기 (상단 곡선); PFOB 중에 분산된 인다카테롤 아세테이트 (중단 곡선); 및 순수 인다카테롤 아세테이트로서의 인다카테롤 약물 물질에 대한 3개의 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다.

도 7은 실시예(들) 1 - 로트 227-74-2 -에 따른 건조 분말 호흡가능 응집체 (중단 곡선)로서 제제화된 인다카테롤 아세테이트에 대한 X-선 분말 회절 패턴을 도시한다. 함께 나타내는 것은 순수 약물 물질 (상단 곡선) 및 풀모스피어 위약 (하단 곡선)에 대한 상응하는 회절 패턴이다. 6% QAB 아세테이트 제제에 대한 회절 패턴은 결정 QAB 아세테이트의 피크 특징을 포함한다. QAB 유리 염기의 증거는 관찰되지 않는다. 이러한 결과는 인다카테롤 아세테이트의 물리적 형태가 호흡가능 응집체를 제조하기 위한 제조 과정 내내 유지된다는 것을 확인해 준다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0072] 본 발명의 실시양태는 1종, 2종, 3종 또는 그 초과의 마이크로화된 약물 또는 API와 결합됨으로써 특히 능동형 또는 수동형 건조 분말 흡입기 장치로부터의 폐 전달에 적합한 안정한 호흡가능 응집체를 형성하는 담체 입자를 포함하는 별크 분말 조성물을 포함한다. 본 발명의 실시양태는 상기 호흡가능 응집체의 생성 방법을 포함한다. 따라서, 일부 실시양태에서는, 건조-분무 과정을 사용하여 다공성 담체 입자를 생성시킨 다음, 역-용매 (예컨대 퍼플루오로옥틸 브로마이드) 중에서 원하는 약물 또는 약물들 및 담체 입자의 혼탁액을 제조하는 것에 의해, 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말이 수득된다. 다음에, 분무-건조하는 것에 의한 것과 같은 용매 제거 단계에서 상기 역-용매가 제거됨으로써, 호흡가능 응집체를 포함하는 안정한 건조 분말이 생성된다.

[0073] 본 발명의 실시양태는 담체 입자와 1종 이상의 마이크로화된 약물 입자의 규칙적인 혼합물을 포함하는 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 제제를 포함한다. 약물의 물리적 형태는 전적으로 또는 실질적으로

결정질이거나, 또는 전적으로 또는 실질적으로 비정질일 수 있다. 본 발명의 실시양태에서, 약물은 전적으로 또는 실질적으로 결정질이며, 비정질 함량은 5% 미만과 같이 적어도가다. 본 발명의 실시양태에서, 약물은 전적으로 또는 실질적으로 비정질이며, 결정질 함량은 0.1% 미만과 같이 적어도가다. 본 발명의 실시양태에서, 담체 입자는 10 마이크로미터 미만, 예컨대 5 마이크로미터 미만 또는 3 마이크로미터 미만의 MMD를 갖는다. 본 발명의 실시양태에서, 약물 입자는 3 마이크로미터 미만, 예컨대 2 마이크로미터 미만 또는 1.5 마이크로미터 미만의 질량 중앙 직경 (MMD)을 갖는다. 본 발명의 실시양태에서, 호흡가능 응집체는 실질적으로 담체 입자의 것과 같은 크기 범위를 포함한다.

#### [0074] 담체 입자

담체 입자는 다공성이고/거나 천공된 미세구조를 포함한다. 일부 실시양태에서, 담체 입자는 1종 이상의 주름지거나, 주름이 잡히거나, 및/또는 견포도와 유사한 표면 형태구조를 포함한다. 본 발명의 실시양태에서, 담체 입자는 스폰지-유사 다공성 입자 구조를 포함한다. 일부 실시양태에서, 담체 입자는 소형이며, 약 10 마이크로미터 미만, 예컨대 5 마이크로미터 미만 또는 3 마이크로미터 미만의 기하 직경을 포함한다. 일부 실시양태에서, 담체 입자는 약 2 내지 3 마이크로미터의 기하 직경을 포함한다. 일부 실시양태에서, 담체 입자를 포함하는 벌크 또는 건조 분말은  $0.5 \text{ g/cm}^3$  미만, 예컨대  $0.2 \text{ g/cm}^3$  미만 또는  $0.1 \text{ g/cm}^3$  미만의 텁 밀도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 담체 입자는 이러한 특징 또는 속성들의 조합을 포함한다.

다공성 입자 형태구조는 응집체 입자가 공기역학적이 되도록 하는데, 그리고 건조 분말 흡입기로부터의 분말 응집체의 분산을 촉진하는데 도움을 준다. 입자의 다공성 특성은 입자들 사이의 연동력(interlocking force)을 통하여 마이크로화된 약물 입자와의 강한 부착을 달성하는데 중요할 수도 있다. 다공성 담체 입자의 질량 중앙 직경은 1 내지 10 마이크로미터 사이, 예컨대 1 내지 5 마이크로미터 사이 또는 2 내지 3 마이크로미터 사이이다. 이와 같은 작은 MMD는 고도의 표면 대 부피 비를 소형 다공성 담체 입자에 부여함으로써, 마이크로화된 약물 입자와의 강한 부착을 촉진한다. 본 발명의 실시양태에서, 담체 입자와 약물 입자는 분말 제조 과정 동안에 실질적으로 부착된다. 본 발명의 실시양태에서, 담체 입자와 약물 입자는 분말 제조 과정 및 단위 용량으로 분말을 충전하는 과정 동안에 실질적으로 부착된다. 본 발명의 실시양태에서, 담체 입자와 약물 입자는 분말 제조 과정 및 단위 용량으로 분말을 충전하는 과정 동안, 그리고 흡입기 장치로부터의 분말의 분배 동안에 실질적으로 부착된다.

본 발명의 일부 실시양태에서, 소형 다공성 입자의 텁 밀도는 약  $0.5 \text{ g/cm}^3$  미만, 예컨대 약  $0.4 \text{ g/cm}^3$  미만, 또는 약  $0.3 \text{ g/cm}^3$  미만, 또는 약  $0.2 \text{ g/cm}^3$  미만, 또는 약  $0.1 \text{ g/cm}^3$  미만, 또는 약  $0.05 \text{ g/cm}^3$  미만이다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 소형 다공성 입자의 텁 밀도는 약  $0.03\text{--}0.5 \text{ g/cm}^3$  사이로써, 종종 약  $0.3 \text{ g/cm}^3$  미만 또는 약  $0.1 \text{ g/cm}^3$  미만의 충전밀도가 바람직하다. 텁 밀도는 입자 밀도의 합리적인 개략치로써, 통상적으로 입자 밀도에 비해 약 20% 더 작다.

본 발명의 일부 실시양태에서, 다공성 담체 입자의 MMAD는 1 내지 5 마이크로미터 사이, 예컨대 1 내지 4 마이크로미터 또는 2 내지 4 마이크로미터 사이이다. 일부 실시양태에서, 담체 입자는 2 내지 4 마이크로미터 사이 또는 2 내지 3 마이크로미터 사이의 MMAD 값을 갖는다.

일부 실시양태에서, 다공성 담체 입자는 1종 이상의 부형제를 포함한다. 특히 바람직한 것은 제약용 에어로졸에서의 사용 이력이 있는 부형제이다. 적합한 부형제에는 탄수화물, 예를 들면 락토스, 글루코스, 만니톨, 인지질, 예를 들면 디팔미토일포스파티딜콜린 (DPPC), 및 디스테아로일포스파티딜콜린 (DSPC), 그리고 소수성 아미노산 또는 웨티드, 예를 들면 류신 또는 트리류신이 포함된다. 일부 실시양태에서, 부형제는 원하는 다공성 입자 형태구조를 가능케 하는 것들이다.

일부 실시양태에서, 본 발명의 다공성 담체 입자는 제약상 허용되는 소수성 부형제를 함유한다.

일부 실시양태에서, 상기 소수성 부형제는 주름진 입자 형태구조의 발현을 촉진한다. 이는 입자 형태구조가 평활하기보다는 주름지고 접은 자국이 있다는 것을 의미한다. 이는 흡입가능 의약 입자의 내부 및/또는 외부 표면이 적어도 부분적으로 주름져 있다는 것을 의미한다. 이와 같은 주름성은 분말 유동화 및 분산성을 향상시키는 것에 의해 용량 일관성 및 약물 표적화를 제공하는데 유용하다. 입자 주름도의 증가는 반 데르 발스 접촉 내로의 접근에 대한 입자의 불능성의 결과로써 입자-간 응집력의 감소를 초래한다. 응집력의 감소는 총체적인 주름진 입자들은 물론, 주름진 담체 입자를 포함하는 호흡가능 응집체의 분말 유동화 및 분산을 극적으로 향상

시키기에 충분하다.

[0082] 소형 다공성 담체 입자의 주름도는 그의 제조 동안 퍼플루브론과 같은 세공-형성제를 사용하는 것에 의해, 또는 주름진 입자를 생성하도록 제제화 및/또는 공정을 조절하는 것에 의해 증가될 수 있다.

[0083] 일부 실시양태에서, 본 발명 건조 분말 제제의 다공성 담체 입자는 적합하게는 1.5 초과, 예를 들면 1.5 내지 20, 3 내지 15, 또는 5 내지 10의 주름도를 갖는다.

[0084] 소수성 부형제는 적어도 어느 정도까지 건조 분말 제제의 조성 및 예정 용도에 따라 달라지게 되는 다양한 형태를 취할 수 있다. 적합한 제약상 허용되는 소수성 부형제는 일반적으로 장쇄 인지질, 소수성 아미노산 및 펩티드, 그리고 장쇄 지방산 비누로 구성되는 군에서 선택될 수 있다.

[0085] 천연 및 합성 공급원 모두로부터의 인지질이 다양한 양으로 사용될 수 있다. 인지질이 존재하는 경우, 그 양은 통상적으로 인지질의 다공성 코팅 매트릭스를 제공하기에 충분한 것이다. 존재할 경우, 인지질 함량은 일반적으로 의약의 약 40-99% w/w, 예를 들면 의약의 70% 내지 90% w/w 범위이다. 높은 부형제 백분율은 활성제의 고도의 효능 및 그에 따른 통상적으로 적은 용량에 의해 유도되기도 한다. 부형제는 제제에서 증량제로 작용함으로써, 저용량 치료제의 효과적인 전달을 가능케 하기도 한다.

[0086] 일반적으로, 상용성인 인지질에는 약 40 °C 초과, 예컨대 60 °C 초과 또는 약 80 °C 초과의 젤 대 액체 결정 상 전이를 갖는 것들이 포함된다. 도입되는 인지질은 상대적으로 장쇄인 (예컨대 C<sub>16</sub>-C<sub>22</sub>) 포화 인지질일 수 있다. 개시되는 안정화된 제제에 유용한 대표적인 인지질에는 포스파티딜콜린, 예컨대 디팔미토일포스파티딜콜린 (DPPC), 디스테아로일포스파티딜콜린 (DSPC), 및 수소화된 계란 또는 콩 포스파티딜콜린 (예컨대 독일 루드비히 샤큐 소재 리포이드(Lipoid) KG 사로부터 구입가능한 E-100-3, S-100-3)이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 천연 인지질은 바람직하게는 낮은 요오드가 (<10)로 수소화된다.

[0087] 임의로, 인지질은 인지질 아실 사슬의 유동성을 변형시키기 위해 콜레스테롤과 조합될 수도 있다.

[0088] 장쇄 인지질은 임의로 2가의 금속 이온 (예컨대 칼슘, 마그네슘)과 조합될 수 있다. 이와 같은 2가 금속 이온은 머리기(headgroup) 수화를 감소시킴으로써 인지질 젤 대 액체 결정 상 전이 및 폐 라이닝액(lining fluid)에서의 분말의 습윤화성을 증가시키는 작용을 한다. 다가 양이온 대 인지질의 몰비는 약 0.05:1 이상, 예컨대 약 0.05:1 내지 0.5:1일 수 있다. 하나 이상의 실시양태에서, 다가 양이온:인지질의 몰비는 0.5:1이다. 이론에 얹매이고자 하는 것은 아니라, 2가 금속 이온이 양쪽이온성 포스파티딜콜린 머리기의 포스페이트 기에 결합하여 공정 중 물 분자를 대체하는 것으로 여겨진다. 0.5를 초과하는 금속 이온 대 인지질 몰비는 자유 금속 이온이 포스페이트 기에 결합되지 않는 것으로 이어질 수 있다. 이는 생성 건조 분말의 흡습성을 상당히 증가시킬 수 있어서, 바람직하지 않다. 다가 금속 이온이 칼슘인 경우, 그것은 칼슘 클로라이드의 형태일 수 있다. 칼슘과 같은 금속 이온이 종종 인지질과 함께 포함되며 아무 것도 필요하지 않기는 하지만, 제제에 다른 이온이 존재할 경우에는 그의 사용이 문제가 될 수 있다 (예컨대 칼슘 포스페이트로서 칼슘 이온을 침전시킬 수 있는 포스페이트). 상용성 문제가 발생하는 경우, Mg<sup>++</sup> 염을 사용하는 것이 유리할 수 있는데, 그것이 통상적으로 Ca<sup>++</sup> 염에 비해 3 내지 4 자릿수 크기로 더 높은 K<sub>sp</sub> 값을 갖기 때문이다.

[0089] 소수성 부형제에는 또한 장쇄 지방산 비누가 포함될 수 있다. 알킬 사슬 길이는 일반적으로 14-22개 탄소 길이이며, 포화된 알킬 사슬이 바람직하다. 지방산 비누는 1가 (예컨대 Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>) 또는 2가 상대이온 (예컨대 Ca<sup>++</sup>, Mg<sup>++</sup>)을 이용할 수 있다. 특히 바람직한 지방산 비누는 나트륨 스테아레이트 및 마그네슘 스테아레이트이다. 지방산 비누의 용해도는 크라프트점(Krafft point)을 넘어 증가될 수 있다. 지방산의 칼륨염은 일반적으로 최저의 크라프트점 온도, 및 주어진 온도에서의 더 큰 수 용해도를 갖는다. 칼슘염은 최저 용해도를 가질 것으로 예상된다. 소수성 지방산 비누는 입자상에 왁스-유사 코팅을 제공한다. 분무-건조된 입자에서의 제안 적재량은 전기에 상술한 인지질과 유사하다.

[0090] 소수성 부형제에는 또한 소수성 아미노산, 펩티드 또는 단백질이 포함될 수 있다. 특히 바람직한 것은 아미노산 류신, 및 그의 올리고머인 디류신 및 트리류신이다. 인간 혈청 알부민과 같은 단백질 역시 고려된다. 트리류신이 특히 바람직한데, 그의 용해도 프로파일 및 다른 물리화학적 특성 (예컨대 표면 활성, logP)이 코어-셀 입자의 생성을 촉진하며, 거기에서는 트리류신이 생성 입자의 표면 특성 및 형태구조를 조절하기 때문이다.

[0091] 본 발명의 실시양태에서, 담체 입자는 US 6565885호, US 7871598호 및 US 7442388호에 더 상세하게 기술되어 있는 바와 같은 에멀젼-기반 풀모스피어(PulmoSphere) 건조 분말 제조 기술을 사용하여 조작되는 다공성이고/거나

천공된 입자를 포함한다. 구체적인 실시양태에서, 제약 적용분야를 위한 천공된 미세구조의 제조 방법은 작용제 (API 또는 약물), 계면활성제 (예컨대 인지질) 및 밸포제를 포함하는 공급원료를 분무-건조하는 것을 포함한다. 생성되는 천공된 미세구조는 작용제 및 계면활성제를 포함하며, 풀모스피어 입자로 알려져 있다.

[0092] 본원의 실시양태에서, 담체 입자는 본원 및/또는 상기-언급된 US 특허 및/또는 출원에 기술되어 있는 바와 같이, 그러나 약물 또는 API 없이, 분무-건조된 풀모스피어 입자로서 제조된다. 본원의 일부 실시양태에서, 담체 입자는 본질적으로 1종 이상의 인지질 및 다가 금속 양이온으로 구성되는 분무-건조 풀모스피어 입자로서 제조된다. 본원의 일부 실시양태에서, 담체 입자는 본질적으로 DSPC 및 칼슘 클로라이드, 또는 DSPC 및 마그네슘 클로라이드로 구성되는 분무-건조 풀모스피어 입자로서 제조된다.

[0093] 일부 실시양태에서, 다가 금속 양이온은 칼슘, 마그네슘 등을 포함한 2가의 양이온을 포함한다. 일부 실시양태에서, 다가 양이온은 미립자 조성물이 그의 저장 온도  $T_s$ 를 20 °C 이상, 바람직하게는 40 °C 이상 초과하는  $T_m$ 을 나타내도록 인지질의  $T_m$ 을 증가시키는 데에 효과적인 양으로 존재한다. 존재할 경우, 인지질에 대한 다가 양이온의 몰비는 0.05 이상, 예컨대 0.05-2.0 또는 0.25-1.0일 수 있다. 일부 실시양태에서는, 약 0.50의 다가 양이온:인지질 몰비가 존재한다. 일부 실시양태에서, 다가 양이온은 칼슘을 포함하며, 그것은 칼슘 클로라이드로 제공될 수 있다.

[0094] 제제화 및 공정의 조절에 의해, 담체 입자의 표면이 주로 소수성 부형제로 구성되는 것이 가능하다. 표면 농도는 70% 초과, 예컨대 75% 또는 80% 또는 85% 초과일 수 있다. 일부 실시양태에서는, 표면이 90%를 초과하는 소수성 부형제, 또는 95% 또는 98% 또는 99%를 초과하는 소수성 부형제로 구성된다.

[0095] 담체 입자와 결합된 1종 이상의 마이크로화된 약물 이외에, 임의로 약물 또는 약물들 (1종 이상의 API)이 담체 입자와 함께 직접 도입되어 호흡가능 응집체를 형성할 수 있다. 이와 같은 임의적 약물-함유 담체 입자는 예를 들면 US 특허 6565885호, 7871598호 및 7442388호의 교시에 따라 제조될 수 있다.

#### 약물 입자

[0097] 본 발명의 실시양태는 1종, 2종, 3종 또는 그 초과의 약물 (본원에서는 API 또는 활성제로도 지칭됨)과 결합된 소형 담체 입자를 포함하며, 마이크로화된 약물 또는 약물들이 담체 입자에 부착되어 안정한 호흡가능 응집체를 형성하도록, 마이크로화된 약물 또는 약물들과 담체 입자 사이의 규칙적인 혼합물이 생성되어 있는 건조 분말 조성물을 포함한다.

[0098] 상기 약물 입자는 담체 입자에 부착되기에 충분하게 미세한 것이 중요하다. 따라서, 일부 실시양태에서, 약물 입자와 다공성 담체 입자는 각각 반 데르 발스 힘에 의해 부착이 매개되도록 하는 크기이다. 일부 실시양태에서, 약물 입자는 반 데르 발스 힘에 의해 부착이 매개되도록, 소형 다공성 담체 입자에 비해 훨씬 더 작다.

[0099] 본 발명의 실시양태에서, 활성 약물 성분(들)은 마이크로화된다. 마이크로화된 활성 성분의 MMD 또는 x50 (입자 중 50%가 더 작은 크기인 입자 크기 분포)은 약 3 마이크로미터 ( $\mu\text{m}$ ) 미만, 바람직하게는 약 2  $\mu\text{m}$  또는 1  $\mu\text{m}$  미만이어야 한다. 본 발명의 실시양태에서, x50은 약 0.1-3  $\mu\text{m}$ 이다. x90 (입자 중 90%가 더 작은 크기인 입자 크기 분포)은 7  $\mu\text{m}$  미만, 바람직하게는 5  $\mu\text{m}$  또는 3  $\mu\text{m}$  미만이어야 한다. 또한, 약 2  $\mu\text{m}$ 을 초과하는 x50을 갖는 입자의 경우, 호흡가능 응집체의 MMAD가 약물 결정의 크기에 의해 점점 더 큰 영향을 받게 된다.

[0100] 마이크로화될 경우, 약물 입자는 하향식 또는 상향식 제조 방법 중 어느 하나에 의해 제조될 수 있다. 하향식 제조 방법에는 분사 제분, 볼 제분, 매체 제분 및 고압 균질화가 포함된다. 상향식 방법에는 하기가 포함된다: 예를 들면 약물의 결정화를 보장하기 위한 초음파 에너지 존재하에서의 분무-건조, 분무 냉동-건조, 초임계 유체 기술 (속성 팽창 및 역-용매), 템플레이팅(templating) 및 미세조립, 리소그래피, 및 기타 입자 침전 기술 (예컨대 스피노달 분해(spinodal decomposition)). 마이크로화된이라는 용어가 물리적인지, 화학적인지, 기계적인지 또는 다른 것인지에 관계없이 충분한 크기 및/또는 형상의 약물 입자를 제공하기 위한 임의의 모든 과정을 포함하고자 하는 것임에 유의하라.

[0101] 본 발명의 실시양태에서, 약물 입자는 1000 nm 미만, 또는 200 nm 미만 또는 100 nm 미만의 질량 중앙 직경을 가지는 나노-크기 입자를 포함한다. 나노입자를 포함하는 실시양태의 경우, x90은 1000 nm 미만일 수 있다. 이러한 크기 범위 이내의 약물 입자는 다공성 입자와의 그의 결합을 가능케 함으로써, 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말의 원하는 호흡성, 그리고 약물 전달 및 약물 효능을 제공한다.

[0102] 본 발명 건조 분말의 활성제(들)는 폐 및/또는 기도 질환 또는 이상과 같은 질환 또는 이상, 예를 들면 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환, 특히 천식 및/또는 COPD, 폐 동맥 고혈압 (PAH), 특발성 폐 섬유증 (IPF), 및 낭성 섬

유증 (CF)을 치료하는데 유용한 임의의 활성 제약 성분일 수 있다. 본 발명 전조 분말의 활성체(들)는 또한 폐에 대한 전조 분말 에어로졸로서의 투여 및 이후의 전신 순환으로의 활성제(들)의 흡수에 이어지는 전신성 질환 또는 이상을 치료하는데 유용한 임의의 제약 성분일 수 있다. 활성 성분(들)은 예를 들면 기관지확장제, 항-염증제 및 이들의 혼합물, 특히  $\beta_2$ -효능제, 무스카린 길항제, 스테로이드, 이중  $\beta_2$ -효능제-무스카린 길항제, 그리고 비스테로이드 항-염증제 (예컨대 PDE4 억제제, A<sub>2A</sub> 효능제, 시토카인 억제제, 케모카인 길항제, p38 MAP 키나제 억제제, P13K 억제제, PPAR 효능제) 및 이들의 혼합물에서 선택될 수 있다.

[0103] 적합한 활성제에는  $\beta_2$ -효능제가 포함된다. 적합한  $\beta_2$ -효능제에는 아베디테롤, 아르포르모테롤 (예컨대 타르트레이트), 알부테롤/살부타몰 (예컨대 라세미체 또는 단일 거울상이성질체 예컨대 R-거울상이성질체 또는 그의 염, 특히 술페이트), AZD3199, 밤부테롤, BI-171800, 비톨테롤 (예컨대 메실레이트), 카르보테롤, 클렌부테롤, 에탄테롤, 페노테롤 (예컨대 라세미체 또는 단일 거울상이성질체 예컨대 R-거울상이성질체 또는 그의 염, 특히 히드로브로마이드), 플레르부테롤, 포르모테롤 (예컨대 라세미체 또는 단일 부분입체이성질체 예컨대 R,R-부분입체이성질체 또는 그의 염, 특히 푸마레이트 또는 푸마레이트 2수화물), GSK-159802, GSK597901, GSK678007, 인다카테롤 (예컨대 라세미체 또는 단일 거울상이성질체 예컨대 R-거울상이성질체 또는 그의 염, 특히 말레이트, 아세테이트 또는 시나포에이트), 메타프로테레놀, 밀베테롤 (예컨대 히드로클로라이드), 나민테롤, 올로다테롤 (예컨대 라세미체 또는 단일 거울상이성질체 예컨대 R-거울상이성질체 또는 그의 염, 특히 히드로클로라이드), PF-610355, 피르부테롤 (예컨대 아세테이트), 프로카테롤, 레프로테롤, 살메파몰, 살메테롤 (예컨대 라세미체 또는 단일 거울상이성질체 예컨대 R-거울상이성질체 또는 그의 염, 특히 시나포에이트), 테르부탈린 (예컨대 술페이트) 및 빌란테롤 (또는 그의 염, 특히 트리페나테이트)이 포함된다. 바람직한 특정 실시양태에서,  $\beta_2$ -효능제는 초장기-작용  $\beta_2$ -효능제 예컨대 아베디테롤, 인다카테롤, 밀베테롤, 올로다테롤 또는 빌란테롤이다.

[0104] 일부 실시양태에서, 활성제들 중 하나는 인다카테롤 (즉 (R)-5-[2-(5,6-디에틸-인단-2-일아미노)-1-히드록시에틸]-8-히드록시-1H-퀴놀린-2-온) 또는 그의 염이다. 이것은 특히 긴 작용 기간 (즉 24시간 초과) 및 빠른 작용 개시 (즉 약 10분)를 갖는  $\beta_2$ -아드레날린수용체 효능제이다. 이 화합물은 국제 특허 출원 WO 2000/75114호 및 WO 2005/123684호에 기술되어 있는 과정에 의해 제조된다. 그것은 산 침가염, 특히 제약상 허용되는 산 침가염을 형성할 수 있다. 화학식 I 화합물의 제약상 허용되는 산 침가염에는 무기 산, 예를 들면 히드로할로겐산 예컨대 히드로플루오르산, 염산, 히드로브롬산 또는 히드로요오드산, 질산, 황산, 인산; 그리고 유기 산 예컨대 포름산, 아세트산, 프로피온산, 부티르산, 벤조산, o-히드록시벤조산, p-히드록시벤조산, p-클로로벤조산, 디페닐아세트산, 트리페닐아세트산, 1-히드록시나프탈렌-2-카르복실산, 3-히드록시나프탈렌-2-카르복실산, 지방족 히드록시산 예컨대 락트산, 시트르산, 타르타르산 또는 말산, 디카르복실산 예컨대 푸마르산, 말레산 또는 숙신산, 및 술폰산 예컨대 메탄솔폰산 또는 벤젠솔폰산의 것들이 포함된다. 이들 염은 공지의 염-형성 절차에 의해 화합물로부터 제조될 수 있다. (R)-5-[2-(5,6-디에틸-인단-2-일아미노)-1-히드록시에틸]-8-히드록시-1H-퀴놀린-2-온의 바람직한 염은 말레이트염이다. 또 다른 바람직한 염은 (R)-5-[2-(5,6-디에틸-인단-2-일아미노)-1-히드록시에틸]-8-히드록시-1H-퀴놀린-2-온 아세테이트이다. 또 다른 바람직한 염은 (R)-5-[2-(5,6-디에틸-인단-2-일아미노)-1-히드록시에틸]-8-히드록시-1H-퀴놀린-2-온 시나포에이트이다. 다른 유용한 염에는 수소 숙시네이트, 푸마레이트, 히푸레이트, 메실레이트, 수소 술페이트, 수소 타르트레이트, 수소 클로라이드, 수소 브로마이드, 포르메이트, 에실레이트, 토실레이트, 글리콜레이트 및 수소 말로네이트 염이 포함되는데, 아세테이트 및 시나포에이트 염과 마찬가지로, 이들에 대해서는 국제 특허 출원 WO 2008/000839호에 그의 각 제조 방법과 함께 개시되어 있다.

[0105] 적합한 활성제는 무스카린 길항제 또는 항무스카린제를 포함한다. 적합한 무스카린 길항제에는 아클리디늄 (예컨대 브로마이드), AZD8683, BEA-2108 (예컨대 브로마이드), BEA-2180 (예컨대 브로마이드), CHF-5407, 다리페나신 (예컨대 브로마이드), 다로트로피움 (예컨대 브로마이드), 글리코피로늄 (예컨대 라세미체 또는 단일 거울상이성질체 또는 그의 염, 특히 브로마이드), 텍스피로늄 (예컨대 브로마이드), GSK-202405, GSK-203423, GSK-573719, GSK-656398, 이프라트로피움 (예컨대 브로마이드), LAS35201, LAS186368, 오틸로늄 (예컨대 브로마이드), 옥시트로피움 (예컨대 브로마이드), 옥시부티닌, PF-3715455, PF-3635659, 피렌제핀, 레바트로페이트 (예컨대 히드로브로마이드), 솔리페나신 (예컨대 숙시네이트), SVT-40776, TD-4208, 태로딜린, 태오필린, 티오토로피움 (예컨대 브로마이드), 톤토로딘 (예컨대 타르트레이트), 트로스퓸 (예컨대 클로라이드) 및 우메클리디늄 (예컨대 브로마이드)가 포함된다. 일부 실시양태에서, 무스카린 길항제는 장기-작용 무스카린 길항제 예컨대 아클리디늄 브로마이드, 글리코피로늄 브로마이드, 티오토로피움 브로마이드 또는 우메클리디늄 브로마이드이다.

[0106]

일부 실시양태에서, 활성제들 중 하나는 글리코피로늄염이다. 글리코피로늄염에는 글리코피롤레이트로도 알려져 있으며 효과적인 항무스카린제인 것으로 알려져 있는 글리코피로늄 브로마이드가 포함된다. 더 구체적으로, 그것은 M3 무스카린 수용체에 대한 아세틸 콜린 결합을 억제함으로써, 기관지수축을 억제한다. 글리코피로늄 브로마이드는 4차 암모늄염이다. 적합한 상태 이온은 예를 들면 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 술페이트, 포스페이트, 포르메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 락테이트, 시트레이트, 타르트레이트, 말레이트, 말레이이트, 숙시네이트, 벤조에이트, p-클로로벤조에이트, 디페닐-아세테이트 또는 트리페닐아세테이트, o-히드록시벤조에이트, p-히드록시벤조에이트, 1-히드록시나프탈렌-2-카르복실레이트, 3-히드록시나프탈렌-2-카르복실레이트, 메탄술포네이트 및 벤젠술포네이트를 포함한 제약상 허용되는 상태 이온이다. 글리코피로늄 브로마이드는 미국 특허 US 2956062호 또는 국제 특허 출원 WO 2010/115937호에 기술되어 있는 절차를 사용하여 제조될 수 있다. 미국 특허 명세서 US 6307060호 및 US 6613795호에 기술되어 있는 바와 같이, 그것은 2개의 입체 중심을 가지며, 그에 따라 4종의 이성질체 형태, 즉 (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- 및 (3S,2'S)-3-[(시클로펜틸-히드록시페닐-아세틸]옥시]-1,1-디메틸파롤리디늄 브로마이드로 존재한다. 건조 분말 제제의 약물 물질이 글리코피로늄 브로마이드인 경우, 그것은 이들 이성질체 형태 중 1종 이상, 특히 예컨대 단일 거울상이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 라세미체를 포함한 3S,2'R 이성질체, 3R,2'R 이성질체 또는 2S,3'R 이성질체, 특히 (3S,2'R/3R,2'S)-3-[(시클로펜틸-히드록시-페닐아세틸]옥시]-1,1-디메틸파롤리디늄 브로마이드일 수 있다. R,R-글리코피롤레이트는 텍스피로늄으로도 알려져 있다.

[0107]

일부 실시양태에서, 적합한 활성제에는 2관능성 활성제 예컨대 이중  $\beta_2$ -효능제-무스카린 길항제가 포함된다. 적합한 이중  $\beta_2$ -효능제-무스카린 길항제에는 AZD2115, GSK-656398, GSK-961081 (예컨대 숙시네이트) 및 LAS190792가 포함된다.

[0108]

일부 실시양태에서, 적합한 활성제에는 스테로이드, 예를 들면 코르티코스테로이드가 포함된다. 적합한 스테로이드에는 부데소니드, 베클로메타손 (예컨대 디프로피오네이트), BI-54903, 부티소코르트 (예컨대 프로피오네이트), CHF5188, 시클레소니드, 텍사메타손, 플루티솔리드, 플루티카손 (예컨대 프로피오네이트 또는 푸로에이트), GSK-685698, GSK-870086, LAS40369, 메틸 프레드니솔론, 모메타손 (예컨대 푸로에이트 또는 푸로에이트 1수화물), 프레드니솔론, 로플레포니드 및 트리암시놀론 (예컨대 아세토니드)가 포함된다. 바람직한 특정 실시양태에서, 스테로이드는 장기-작용 코르티코스테로이드 예컨대 부데소니드, 시클레소니드, 플루티카손 프로피오네이트, 플루티카손 푸로에이트 또는 모메타손 푸로에이트이다.

[0109]

일부 실시양태에서, 활성제들 중 하나는 모메타손 (즉 (11 $\beta$ ,16 $\alpha$ )-9,21-디클로로-17-[(2-푸라닐카르보닐)옥시]-11-히드록시-16-메틸프레그나-1,4-디엔-3,20-디온, 다른게는 9 $\alpha$ ,21-디클로로-16 $\alpha$ -메틸-1,4-프레그나디엔-11 $\beta$ ,17 $\alpha$ -디올-3,20-디온 17-(2'-푸로에이트)로 지칭됨) 또는 그의 염, 예를 들면 모메타손 푸로에이트 및 모메타손 푸로에이트 1수화물이다. 모메타손 푸로에이트 및 그의 제조에 대해서는 US 4472393호에 기술되어 있다. 천식 치료에서의 그의 사용이 US 5889015호에 기술되어 있다. 다른 호흡기 질환 치료에서의 그의 사용은 US 5889015호, US 6057307호, US 6057581호, US 6677322호, US 6677323호 및 US 6365581호에 기술되어 있다.

[0110]

상기 치료제들의 제약상 허용되는 에스테르, 아세탈 및 염이 고려된다. 적절한 에스테르, 아세탈 또는 염 형태의 결정은 작용 기간 및 허용성/안전성 데이터에 의해 추진된다. 마찬가지로, API 선택은 본 발명의 실시양태를 달성하는데 적절한 물리적 특성 (예컨대 용해도)을 가지는 치료제를 선택한다는 관점에서 중요할 수 있다.

[0111]

적합한 PAH 약물에는 노치 3 억제제, 예컨대 DAPT; 혈관확장제, 예컨대 세렐락신 및 나트륨 니트라이트; IP 수용체 효능제, 예컨대 셀렉시픽; 가용성 구아닐레이트 시클라제의 활성화제, 예컨대 시나시구아트 및 리오시구아트; 프로스타시클린 수용체 길항제, 예컨대 에포프로스테놀, 일로프로스트, 트레프로스티닐 및 베라프로스트; 포스포디에스테라제 유형 5 억제제, 예컨대 살데나필 및 타달라필; 엔도텔린 수용체 길항제, 예컨대 보센탄, 암브리센탄 및 시탁센탄; 혈소판 유래 성장 인자 수용체 길항제, 예컨대 이마티닙 (글리벡); 그리고 칼슘 채널 차단제, 예컨대 암로디핀, 니페디핀 및 딜티아제이 포함된다. IPF를 치료하기 위한 적합한 약물에는 TGF-베타 억제제, 예컨대 피르페니돈 및 인터페론-감마, 저분자량 헤파린 및 세렐락신이 포함된다.

[0112]

CF를 치료하기 위한 적합한 약물에는 CFTR 조절제, 예컨대 이바 кап토르 (VX-770), PTC-124, N-6022, VX-661 및 VX-809; 점액 변경제, 예컨대 도르나제 알파, 나트륨 클로라이드 및 만니톨; 그리고 상피 나트륨 채널 억제제가 포함된다.

[0113] 유용한 항감염제에는 토브라마이신, 아지트로마이신, 시프로플록사신, 레보플록사신, 아스트레오남, 포스포마이신, 반코마이신, 아미카신, 젠타마이신 및 암포테리신 B가 포함된다.

#### 고정 투여 조합

[0114] 본 발명의 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 조성물은 질환 및/또는 이상, 예컨대 폐 질환, 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환, 특히 천식 및 COPD를 치료하는데 유용한 1종, 2종, 3종, 4종 또는 그 이상의 치료용 활성제를 함유할 수 있다.

[0116] 본 발명의 일부 실시양태는 2종의 활성 성분을 포함하는 (이중 조합) 분무-건조 입자를 포함한다.

[0117] 본 발명의 실시양태는  $\beta_2$ -효능제 및 코르티코스테로이드를 함유하는 것들과 같은 조합을 포함한다. 대표적인 조합 실시양태를 하기 팔호로 나타낸다: (카르모테를 및 부데소니드), (포르모테를 및 베클로메타손), (포르모테를 푸마레이트 및 부데소니드), (포르모테를 푸마레이트 2수화물 및 모메타손 푸로에이트), (포르모테를 푸마레이트 및 시클레소니드), (인다카테를 말레이트 및 모메타손 푸로에이트), (인다카테를 아세테이트 및 모메타손 푸로에이트), (인다카테를 시나포에이트 및 모메타손 푸로에이트), (인다카테를 말레이트 및 부데소니드), (인다카테를 시나포에이트 및 부데소니드), (인다카테를 말레이트 및 플루티카손 푸로에이트), (인다카테를 아세테이트 및 플루티카손 푸로에이트), (인다카테를 시나포에이트 및 플루티카손 푸로에이트), (밀베테를 히드로클로라이드 및 플루티카손 푸로에이트), (밀베테를 히드로클로라이드 및 티오토로피움), (올로다테를 히드로클로라이드 및 플루티카손 푸로에이트), (올로다테를 히드로클로라이드 및 모메타손 푸로에이트), (살메테를 시나포에이트 및 플루티카손 푸로에이트), (빌란테를 트리페나테이트 및 플루티카손 푸로에이트), 및 (빌란테를 트리페나테이트 및 모메타손 푸로에이트);  $\beta_2$ -효능제 및 무스카린 길항제, 예를 들면 (포르모테를 및 아클리디늄 브로마이드), (포르모테를 푸마레이트 및 글리코피로늄 브로마이드), (포르모테를 푸마레이트 및 티오토로피움 브로마이드), (포르모테를 푸마레이트 및 우메클리디늄 브로마이드) (인다카테를 및 다로트로피움), (인다카테를 말레이트 및 글리코피로늄 브로마이드); (인다카테를 아세테이트 및 글리코피로늄 브로마이드); (인다카테를 시나포에이트 및 글리코피로늄 브로마이드); (인다카테를 말레이트 및 티오토로피움 브로마이드), (인다카테를 아세테이트 및 티오토로피움 브로마이드), (인다카테를 시나포에이트 및 티오토로피움 브로마이드), (인다카테를 말레이트 및 우메클리디늄 브로마이드), (밀베테를 히드로클로라이드 및 글리코피로늄 브로마이드), (밀베테를 히드로클로라이드 및 티오토로피움 브로마이드), (올로다테를 히드로클로라이드 및 아클리디늄 브로마이드), (올로다테를 히드로클로라이드 및 글리코피로늄 브로마이드), (올로다테를 히드로클로라이드 및 티오토로피움 브로마이드), (올로다테를 히드로클로라이드 및 우메클리디늄 브로마이드), (살메테를 시나포에이트 및 티오토로피움 브로마이드), (빌란테를 트리페나테이트 및 아클리디늄 브로마이드) (빌란테를 트리페나테이트 및 다로트로피움), (빌란테를 트리페나테이트 및 글리코피로늄 브로마이드), (빌란테를 트리페나테이트 및 GSK573719), 및 (빌란테를 트리페나테이트 및 티오토로피움 브로마이드), (빌란테를 트리페나테이트 및 우메클리디늄 브로마이드); 및 무스카린 길항제 및 코르티코스테로이드, 예를 들면 (글리코피로늄 브로마이드 및 모메타손 푸로에이트), (글리코피로늄 브로마이드 및 시클레소니드), (글리코피로늄 브로마이드 및 플루티카손 푸로에이트), (글리코피로늄 브로마이드 및 부데소니드), (글리코피로늄 브로마이드 및 티오토로피움), (티오토로피움 브로마이드 및 모메타손 푸로에이트), (티오토로피움 브로마이드 및 부데소니드), (티오토로피움 브로마이드 및 시클레소니드), (티오토로피움 브로마이드 및 플루티카손 푸로에이트), (티오토로피움 브로마이드 및 모메타손 푸로에이트), (우메클리디늄 브로마이드 및 부데소니드), (우메클리디늄 브로마이드 및 시클레소니드), (우메클리디늄 브로마이드 및 플루티카손 푸로에이트); 또는 이중  $\beta_2$ -효능제-무스카린 길항제 및 코르티코스테로이드, 예를 들면 (GSK-961081 숙시네이트 및 모메타손 푸로에이트), (GSK-961081 숙시네이트 및 모메타손 푸로에이트 1수화물), 및 (GSK-961081 숙시네이트 및 시클레소니드). 팔호 안에 기술된 활성물질들 사이, 및 다른 것과의 조합을 포함하여 사실상 모든 조합이 가능하다는 것을 알아야 한다.

[0118] 본 발명의 일부 실시양태는 3종의 활성제를 포함하는 (삼중 조합) 분무-건조 입자를 포함한다.

[0119] 본 발명의 실시양태는 삼중 조합 예컨대  $\beta_2$ -효능제, 코르티코스테로이드 및 무스카린 길항제를 함유하는 것들, 예를 들면 (포르모테를 푸마레이트, 플루티카손 프로피오네이트 및 티오토로피움 브로마이드), (포르모테를 푸마레이트, 시클레소니드 및 티오토로피움 브로마이드), (포르모테를 푸마레이트, 부데소니드 및 글리코피로늄 브로마이드) 및 (포르모테를 푸마레이트, 베클로메타손 및 글리코피로늄 브로마이드), (살메테를 시나포에이트,

플루티카손 프로피오네이트 및 티오토로피움 브로마이드), (살메테롤 시나포에이트, 플루티카손 프로피오네이트 및 글리코피로늄 브로마이드), (인다카테롤 말레에이트, 모메타손 푸로에이트 및 글리코피로늄 브로마이드), (인다카테롤 아세테이트, 모메타손 푸로에이트 및 글리코피로늄 브로마이드), (인다카테롤 시나포에이트, 모메타손 푸로에이트 및 티오토로피움 브로마이드), (인다카테롤 아세테이트, 모메타손 푸로에이트 및 티오토로피움 브로마이드), (인다카테롤 시나포에이트, 모메타손 푸로에이트 및 티오토로피움 브로마이드), (인다카테롤 말레에이트, 부데소니드 및 글리코피로늄 브로마이드), (인다카테롤 아세테이트, 부데소니드 및 글리코피로늄 브로마이드), (인다카테롤 말레에이트, 부데소니드 및 티오토로피움 브로마이드), (인다카테롤 아세테이트, 부데소니드 및 티오토로피움 브로마이드), (인다카테롤 시나포에이트, 부데소니드 및 티오토로피움 브로마이드), (빌란테롤 트리페나테이트, 플루티카손 푸로에이트 및 우메클리디늄 브로마이드), (빌란테롤 트리페나테이트, 플루티카손 푸로에이트 및 글리코피로늄 브로마이드), (빌란테롤 트리페나테이트, 모메타손 푸로에이트 및 우메클리디늄 브로마이드), (빌란테롤 트리페나테이트, 모메타손 푸로에이트 및 글리코피로늄 브로마이드), (빌란테롤 트리페나테이트, 모메타손 푸로에이트 및 티오토로피움 브로마이드), (올로다테롤 히드로클로라이드, 모메타손 푸로에이트 및 글리코피로늄 브로마이드), (올로다테롤 히드로클로라이드, 모메타손 푸로에이트 및 글리코피로늄 브로마이드), (올로다테롤 히드로클로라이드, 시클레소니드 및 티오토로피움 브로마이드) 및 (올로다테롤 히드로클로라이드, 시클레소니드 및 글리코피로늄 브로마이드)를 포함한다.

#### [0120] 호흡가능 응집체

본 발명의 실시양태에서, 호흡가능 응집체를 포함하는 별크 건조 분말은 장기간의 시간 동안 저장 안정하게 되도록, 수동형 및 능동형 양자인 단일 용량 또는 다중 용량 건조 분말 흡입기로부터 용이하게 효율적으로 분배되도록, 그리고 폐 또는 폐 시스템의 표적 영역으로의 효과적인 전달을 제공하도록 조작된다.

본 발명의 실시양태에서, 호흡가능 응집체를 포함하는 별크 건조 분말은 예컨대 담체 입자 표면에서의 세공 또는 조도의 포함에 의해, 및/또는 담체 입자 표면에서의 소수성 부형제의 보강에 의해, 응집체간 힘을 감소시키도록 조작된다.

본 발명의 실시양태에서, 약물 및 담체의 호흡가능 응집체는 10 마이크로미터 미만의 질량 중앙 직경 (MMD), 예컨대 약 1 내지 5 마이크로미터 사이의 MMD를 포함하는데, 대표적인 실시양태는 약 2 내지 3의 MMD를 갖는다. 본 발명의 실시양태에서, 분말 응집체의 질량 중앙 공기역학 (MMAD) 직경은 약 1 내지 5 마이크로미터 사이로써, 대표적인 실시양태는 약 2 내지 4 마이크로미터의 MMAD를 갖는다. 본 발명의 실시양태에서, 이상적인 알베르타(Alberta) 구강-인후에서의 호흡가능 응집체의 침착은 50% 미만, 예컨대 35% 미만 또는 20% 미만의 침착이다. 따라서, 본 발명의 실시양태는 약 40% 초과, 예컨대 50% 또는 60% 또는 70% 또는 80% 초과의 폐의 표적 영역으로의 약물 또는 약물들의 호흡가능 분율의 전달을 제공한다.

본 발명의 실시양태에서, 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말은 약  $0.5 \text{ g/cm}^3$  미만, 예컨대  $0.3 \text{ g/cm}^3$  미만 또는  $0.1 \text{ g/cm}^3$  미만의 탭 밀도를 갖는다.

본 발명 건조 분말 제제의 실시양태는 0.1% 내지 30% w/w, 예컨대 약 0.5% 내지 20% w/w 또는 5% 내지 15% w/w의 활성 성분(들)을 포함할 수 있다.

본 발명의 실시양태는 낮은 투여 당 분말 질량, 예컨대 투여 당 약 50 밀리그램 미만, 또는 15 또는 5 또는 2 또는 1 밀리그램 미만으로 활성 성분을 포함하는 입자를 조작하는데 유용하다.

본 발명의 실시양태는 약 100 나노그램 (ng) 내지 5 mg의 활성 약물 공청 용량으로 매우 강력한 활성 성분을 포함하는 호흡가능 응집체 입자를 조작하는데 유용하다.

본 발명의 실시양태는 1종 이상의 강력한 활성 성분을 포함하며, 상기 1종 이상의 활성 성분이 분무-건조될 공급원료에서의 제한된 용해도를 특징으로 하고, 공정 및 제제화가 생성되는 건조 약물 생성물에서의 활성물질의 결정도를 유지하는 호흡가능 응집체를 포함하는 분무-건조 입자를 조작하는데 유용하다.

일부 실시양태에서, 본 발명 건조 분말 제제의 호흡가능 응집체는 적합하게는 1.5 초과, 예를 들면 1.5 내지 20, 3 내지 15 또는 5 내지 10의 주름도를 갖는다.

일부 실시양태에서, 본 발명의 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 제제는 <3.3  $\mu\text{m}$ 인 공청 용량의 백분율

( $\text{FFP}_{<3.3\mu\text{m}}$ )로 나타내었을 때 약 40% 초과, 예컨대 약 50% 초과, 또는 약 60% 초과의 미세 입자 분율을 포함한다.

[0131] 본 발명의 일부 실시양태에서, 본 발명의 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 제제는  $4.7 \mu\text{m}$  미만인 공칭 용량의 백분율 (즉  $\text{FFP}_{<4.7\mu\text{m}}$ )로 나타내었을 때 약 50% 초과, 예컨대 약 60% 초과, 또는 약 70% 초과의 미세 입자 분율을 포함한다.

[0132] 본 발명의 일부 실시양태에서, 본 발명의 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 제제는 단계 4 내지 필터에서의 공칭 용량의 백분율 (즉  $\text{FFP}_{S4-F}$ )로 나타내었을 때 공칭 용량의 40% 이상, 예컨대 공칭 용량의 50% 또는 60% 초과인 미세 입자 분율을 포함한다.

[0133] 호흡가능 응집체를 포함하는 본 발명 건조 분말 제제의 일부 실시양태에서, 폐 침착은 적어도 공칭 용량의 40-80%이다. 일부 실시양태에서, 폐 침착의 환자-간 가변성은 최소화됨으로써, 예컨대 약 20% 또는 10% 미만이다.

[0134] 본 발명의 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 제제의 실시양태는 환자의 최대 흡기 유량 (PIF)과 실질적으로 관계가 없는 방식으로 수동 건조 분말 흡입기로부터의 호흡가능 응집체의 전달을 제공한다.

[0135] 본 발명의 실시양태는 단일 생성물로, 또는 다른 활성제와의 고정 투여 조합으로 제제화되었을 때, 활성제의 공기역학 입자 크기 분포에 있어서의 우수한 상관관계를 나타내는 호흡가능 응집체 입자를 생성한다. APSD에 있어서의 등가성은 다양한 단계 군화(grouping) 비교에 의해 평가된다. 다양한 단일 및 조합 생성물에서, 본 발명의 실시양태는 25% 이내, 바람직하게는 15% 또는 10% 이내인 대형 입자 용량의 가변성 (단계 0 내지 단계 2)을 생성한다. 일부 실시양태에서, 미세 입자 용량의 가변성 (단계 3 내지 필터)은 15% 이내, 바람직하게는 10% 또는 5% 이내이다. 추가로 또는 다르게는, 일부 실시양태에서, 초미세 입자 분율의 가변성 (단계 4 내지 필터)은 15% 이내, 바람직하게는 10% 또는 5% 이내이다.

[0136] 본 발명의 조작된 분말은 방출 용량 또는 방출 분말 질량에 있어서의 뛰어난 측정별 균일성을 제공한다. 일부 실시양태에서, 가변성은 측정 중 90%가 표지 주장에서 20% 이내 편차이고 아무것도 25%를 벗어나지 않아야 한다고 규정하고 있는 FDA 기본 지침 이내이다. 일부 실시양태에서는, 측정 중 90%가 표지 주장으로부터 15% 편차 이내이거나, 또는 표지 주장의 10% 이내이다.

[0137] 본 발명의 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 제제의 하나 이상 실시양태에서, 건조 분말 제제는 추가로 제제의 안정성, 생체적합성 또는 환자 허용성을 더 강화할 수 있는 것들과 같은 첨가제를 포함할 수 있다. 예를 들면, 다양한 염, 완충제, 칼레이팅제, 중량제, 공통 이온, 유리 형성 부형제, 및 맛 차단제가 고려된다. 이와 같은 임의적인 작용제들은 별크 건조 분말에, 또는 담체 입자와 함께 직접 도입될 수 있다.

[0138] 일부 실시양태에서, 본 발명의 건조 분말 제제는 제약상 허용되는 부형제, 예를 들면 소수성 부형제를 함유한다.

### 방법

[0140] 일부 실시양태에서, 담체 입자는 단층의 장쇄 인지질 및 다가 금속 이온, 예컨대 칼슘 클로라이드에 의해 안정화된 퍼플루오르화 액체의 마이크로미터이하 액적을 포함하는 에멀젼-기재 공급원료를 분무-건조하는 단계를 포함하는 방법으로 형성된다. 분무-건조하는 동안, 증발하는 분무 액적의 줄어드는 표면(receding surface)에는 저속으로 확산하는 에멀젼 액적이 농축된다. 건조 과정이 계속되고 연속되는 수상이 증발하면서, 인지질은 입자의 표면상에 스킨(skin)을 형성한다. 결국, 퍼플루오르화 액체는 배기되어 스폰지-유사 입자 형태구조를 가지는 건조 분말 입자를 남긴다. 상기 담체 분말 입자는 종종 다공성이며, 통상적으로  $0.5 \text{ g/cm}^3$  미만, 더 빈번하게는  $0.1 \text{ g/cm}^3$  이하 수준의 탭 밀도를 갖는다. 탭 밀도는 에멀젼 중 퍼플루오르화 오일의 부피 분율 조절을 통하여 조절될 수 있다. 상호연결된 세공들의 복잡한 형태구조는 미세한 마이크로화 또는 나노화 약물 결정들이 부착되어 세공 내에서 연동 구조를 형성하는 독특한 템플레이트(template)를 제공한다.

[0141] 일부 실시양태에서, 다공성 담체 입자는 소수성 아미노산 또는 펩티드, 예컨대 류신 또는 트리류신, 또는 폴리올 예컨대 만니톨을 포함하는 용액을 분무-건조하는 것을 포함하는 방법에 의해 형성될 수 있다. 류신 및 만니톨의 경우, 분무-건조 과정은 주로 결정질 부형제를 생성시킨다. 이와 같은 담체 입자는 골지거나 주름진 입자 형태구조를 가지도록 분무-건조될 수 있다. 류신 또는 트리류신의 탄수화물 (예컨대 수크로스, 트레할로스, 만니톨)과의 조합 역시 고려된다. 이와 같은 경우에서, 골진 입자의 표면은 소수성 아미노산이 보강되게 된다.

[0142] 본 발명의 일부 실시양태에서, 호흡가능 응집체 입자를 포함하는 건조 분말은 역-용매 중에 담체 입자를 분산시

킨 다음, 이어서 액체를 제거하여 건조 분말 응집체를 생성시키는 최초 단계를 갖는 방법에 의해 제조된다. 특히 바람직한 역-용매는 퍼플루오르화 액체 (예컨대 퍼플루오로옥틸 브로마이드, 퍼플루오로데칼린), 또는 히드로플루오로알칸 (예컨대 퍼플루오로옥틸 에탄, HFA-134a, HFA-227ea)이다. 대규모의 해당 전임상 및 임상 안전성 데이터로 볼 때, 퍼플루오로옥틸 브로마이드 (PFOb)가 바람직하다.

[0143] 역-용매 중 약물 및 담체 입자의 고체 적재량은 일반적으로 약 50 g/L 초과, 종종 100 g/L 또는 150 g/L 초과로 써, 200 g/L 초과 또는 그 이상일 수 있다. 고체 적재량은 액체 공급원료의 유변물성 특성 및 안정성, 그리고 담체 입자의 밀도에 의해 좌우되며 된다. 혼탁액은 장기간 동안 분무-건조기에 균일한 조성의 재료를 정량적으로 공급하도록 배관 내에서 충분히 안정하고 충분히 유동성이어야 한다.

[0144] 약물 및 담체의 규칙적인 혼합물은 역-용매와의 접촉을 제거하려는 약물 물질의 경향의 결과로서 역-용매 중에서 형성된다. 이는 식품이 테플론® 프라이팬의 표면에 점착되지 않는 이유와 유사하다.

[0145] 다음에, 역-용매는 바람직한 용매 제거 과정 실시양태들 중 하나의 분무-건조를 사용한 용매 제거 또는 건조 과정을 통하여 제거된다. 본 발명의 한 실시양태에서, 액체 분산 매체는 적용가능한 용매 제거 (예컨대 분무-건조) 과정 동안의 액체의 효과적인 제거를 가능케 하는 증기압/비접을 갖는다. 약물 또는 약물들은 역-용매 중에서 매우 낮은 용해도를 갖는 것이 중요하다. 이는 분무 건조 동안 약물 물질의 결정도를 유지하는 것, 및 비정질 물질의 형성 방지를 돋는다. 일부 실시양태에서, 약물 또는 약물들은 약 95%, 예컨대 99% 이상의 결정도를 포함한다. 일부 실시양태에서는, 약물의 최초 결정도가 호흡가능 응집체의 제조 동안 유지된다.

[0146] 결정질의 마이크로화된 흡입용 약물에서의 비정질 약물 도메인의 존재는 일반적으로 바람직하지 않은 것으로 여겨진다. 비정질 도메인은 열역학적으로 불안정해서, 시간이 지나면서 안정한 결정질 다형체로 전환될 수 있다. 재결정화 과정은 종종 마이크로화된 약물 입자의 조밀화(coarsening) 및 에어로졸 성능의 감소를 초래한다. 더 높은 에너지의 비정질 도메인은 결정질 약물에 비해 더 큰 용해도, 더 빠른 용해, 및 감소된 화학적 안정성을 나타낼 수도 있다. 본 발명의 실시양태는 분무-건조될 액체 공급원료에서의 용해된 활성 성분의 백분율을 감소시키는 것에 의해, 분무-건조 동안 활성 성분에서의 비정질 도메인의 형성을 최소화한다. 본 발명의 실시양태는 입자 형성 과정 동안 물에 대한 마이크로화된 약물의 노출을 최소화함으로써, 임의의 약물이 수성 매체에 용해되고 이후 덜 안정한 비정질 상태로 건조될 가능성을 최소화한다.

[0147] 일부 실시양태에서, 호흡가능 응집체는 예를 들면 담체 입자 및 인다카테롤 아세테이트를 포함한다. 인다카테롤 아세테이트는 수중에서 저조한 물리적 안정성을 나타냄으로써 빠르게 불균등화되어 인다카테롤 유리 염기 및 아세트산을 형성한다. 따라서, 약물 물질은 물에서 약물을 처리하는 것을 포함하는 분무-건조 과정에는 적합하지 않다. 수-중-유 에멀젼 중 혼탁액으로서의 인다카테롤 아세테이트의 제제는 분무-건조 과정 동안의 약물의 빠른 불균등화를 초래한다. 본 발명 방법 실시양태의 비-수성 성분을 사용하면, 약물 물질의 물리적 안정성이 유지될 수 있다.

[0148] 또한, 분무-건조 과정의 짧은 시간규모 (즉 밀리초)로 인하여, 수성 또는 비-수성 공급원료에 용해되는 대부분의 약물은 분무-건조된 약물 생성물에서 비정질 고체로 존재하게 된다. 비정질 고체로서의 일부 약물 제제의 경우, 저장시 허용될 수 없는 분해의 증가를 초래할 수 있다. 따라서, 일부 실시양태에서, 본 발명의 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말, 및 방법은 분무-건조될 액체에서의 약물(들)의 용해를 방지하는 것에 의해, 제조 과정 내내, 그리고 장기간 동안의 저장 동안 약물 물질의 결정도를 유지한다.

[0149] 대안적으로 또는 더하여, 호흡가능 응집체는 고압하에 히드로플루오로알칸 추진제 중에서 형성될 수도 있다. 이후, 플루오로탄소는 전용 용매 제거 단계에 대한 필요성 없이 더 낮은 압력에서의 증발에 의해 제거될 수 있다.

#### 단위 투여 형태

[0150] 본 발명의 실시양태는 본 발명의 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 제제가 들어있는 용기를 포함하는 단위 투여 형태를 제공한다.

[0151] 한 실시양태에서, 본 발명은 약 0.5-3% w/w의 인다카테롤 아세테이트, 약 0.5-3% w/w의 모메타손 푸로에이트, 약 0.5-3% w/w의 글리코피로늄 브로마이드, 그리고 약 91-99%의, 약 2:1 몰비의 DSPC:CaCl<sub>2</sub>를 포함하는 다공성 담체 입자를 포함하는 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 제제가 들어있는 용기를 포함하는 단위 투여 형태에 관한 것이다.

[0152] 한 실시양태에서, 본 발명은 약 0.5-3% w/w의 인다카테롤 아세테이트 및 약 0.5-3% w/w의 모메타손 푸로에이트,

그리고 약 94-99%의, 2:1 몰비의 DSPC:CaCl<sub>2</sub>를 포함하는 다공성 담체 입자를 포함하는 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 제제가 들어있는 용기를 포함하는 단위 투여 형태에 관한 것이다.

[0154] 한 실시양태에서, 본 발명은 약 0.5-3% w/w의 인다카테를 아세테이트 및 약 0.5-3% w/w의 글리코파로늄 브로마이드, 그리고 약 94-99%의, 2:1 몰비의 DSPC:CaCl<sub>2</sub>를 포함하는 다공성 담체 입자를 포함하는 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 제제가 들어있는 용기를 포함하는 단위 투여 형태에 관한 것이다.

[0155] 용기의 예에는 캡슐, 블리스터, 또는 금속, 종합체 (예컨대 플라스틱, 엘라스토머) 등으로 제조된 용기 폐쇄 시스템이 포함되나, 이에 제한되는 것은 아니다. 현재 시판되고 있는 천식/COPD 치료제의 경우, 용기 중 충전 질량은 약 0.5 mg 내지 10 mg의 범위, 예컨대 1 mg 내지 4 mg의 범위일 수 있다. 일부 실시양태에서, 호흡가능 응집체를 포함하는 분말은 호일 블리스터에 적재된다. 일부 실시양태에서, 호흡가능 응집체를 포함하는 분말은 약 0.5 내지 10 mg, 예컨대 1.0 mg 내지 4.0 mg 사이의 충전 질량으로 용기에 적재된다.

#### 전달 시스템

[0157] 본 발명은 또한 흡입기, 및 본 발명의 건조 분말 제제를 포함하는 전달 시스템을 제공한다.

[0158] 일부 실시양태에서, 본 발명은 건조 분말 흡입기, 그리고 약 2.2% w/w의 인다카테를 아세테이트, 약 2.0% w/w의 모메타손 푸로에이트, 약 2.4% w/w의 글리코파로늄 브로마이드, 및 약 93.4%의, 2:1 몰비의 DSPC:CaCl<sub>2</sub>를 포함하는 다공성 담체 입자를 포함하는 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 제제를 포함하는 흡입용 호흡가능 응집체 포함 건조 분말 제제를 포함하는 전달 시스템에 관한 것이다.

[0159] 적합한 흡입기에는 건조 분말 흡입기 (DPI)가 포함된다. 그와 같은 일부 흡입기에는 건조 분말이 캡슐 또는 블리스터에 저장되어 있으며 사용 전에 환자가 하나 이상의 캡슐 또는 블리스터를 장치에 적재하는 단위 용량 흡입기가 포함된다. 다른 다중 용량 건조 분말 흡입기에는 용량이 호일-호일 블리스터, 예를 들면 카트리지, 스트립 또는 휠(wheel)에 사전-포장되어 있는 것들이 포함된다. 다른 다중 용량 건조 분말 흡입기에는 별크 분말이 장치 내 저장소에 포장되어 있는 것들이 포함된다.

[0160] 건조 분말 흡입기의 실시양태에는 다중 용량 건조 분말 흡입기 예컨대 디스크스(DISKUS)<sup>®</sup> (GSK 사, US 6536427호에 기술되어 있음), 디스크홀러(DISKHALER)<sup>®</sup> (GSK 사, WO 97/25086호에 기술되어 있음), 엘립타(ELLIPTA)<sup>®</sup> (GSK 사, WO 05/14089호에 기술되어 있음), 지로홀러(GYROHALER)<sup>®</sup> (벡츄라(Vectura) 사, WO 05/37353호에 기술되어 있음), 프로홀러(PROHALER)<sup>™</sup> (발로이스(Valois) 사, WO 03/77979호에 기술되어 있음) 및 트위스트홀러(TWISTHALER)<sup>®</sup> (머크(Merck) 사, WO 93/00123호, WO 94/14492호 및 WO 97/30743호에 기술되어 있음) 흡입기가 포함된다. 저장소 유형 다중 용량 흡입기에는 터보홀러(TURBOHALER)<sup>®</sup> (아스트라제네카(AstraZeneca) 사, EP 0258238호에 기술되어 있음), 클릭홀러(CLICKHALER)<sup>®</sup>, 및 노볼라이저(NOVOLIZER)<sup>®</sup> (메다(Meda) 사) 흡입기가 포함된다.

[0161] 단일 용량 건조 분말 흡입기의 실시양태에는 에어롤라이저(AEROLIZER)<sup>®</sup> (노파르티스(Novartis) 사, US 3991761호에 기술되어 있음), 브리즈홀러(BREEZHALER)<sup>®</sup>/네오홀러(NEOHALER)<sup>®</sup> (노파르티스 사, US 특허 출원 2007/0295332호 및 US 8479730호에 기술되어 있음, "콘셉트1(Concept1)"으로도 알려져 있음), 및 핸드홀러(HANDIHALER)<sup>®</sup> (베링거 인겔하임(Boehringer Ingelheim) 사) 흡입기가 포함된다. 다른 적합한 단일 용량 흡입기에는 모두 던클리(Dunkley) 등의 것인 US 8069851호 및 US 7559325호, 그리고 글러스커(GLusker) 등의 US 특허 출원 2010/0108058호에 기술되어 있는 것들이 포함된다.

[0162] 적합한 능동형 흡입기에는 예를 들면 WO 96/09085호, WO 00/072904호, WO 00/021594호 및 WO 01/043530호에 개시되어 있는 바와 같은 가압가능 건조 분말 흡입기, 그리고 아스파르에어(ASPIRAIR)<sup>™</sup> (벡츄라 사) 흡입기가 포함된다. 다른 능동형 장치에는 마이크로도스 테크놀로지스 인크.(MicroDose Technologies Inc.) 사에서 구입가능한 것들, 예컨대 US 특허 출원 공개 2005/0183724호에 기술되어 있으며 본원에서 때로는 "제니(Genie)" 장치로 지칭되는 장치가 포함될 수 있다.

#### 요법에서의 사용

[0164] 본 발명의 실시양태는 폐 투여용으로, 예컨대 폐 및/또는 기도의 질환 치료용으로 유용한 2종 이상의 활성 성분

을 포함하는 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 의약 제제를 포함한다.

[0165] 본 발명의 실시양태는 질환 또는 이상이 있는 환자 (또는 대상체)에게 호흡가능 응집체를 포함하는 본원의 임의의 건조 분말 제제 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 환자 또는 대상체의 질환 또는 이상, 예컨대 폐 및/또는 기도의 질환 또는 이상을 치료하기 위한 방법을 포함한다. 대표적인 질환 또는 이상에는 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환, 예컨대 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 천식, 특발성 폐 섬유증, 기관지확장증, 및 낭성 섬유증은 물론, 폐동맥 고혈압과 같은 폐 질환이 포함된다.

[0166] 하나 이상의 실시양태에서, 치료 방법은 약 0.5-3% w/w의 인다카테롤 아세테이트, 약 0.5-3% w/w의 모메타손 푸로에이트, 약 0.5-3% w/w의 글리코피로늄 브로마이드, 그리고 약 93.4%의, 2:1 몰비의 DSPC:CaCl<sub>2</sub>를 포함하는 다공성 담체 입자를 포함하는 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 제제를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0167] 하나 이상의 실시양태에서, 치료 방법은 약 0.5-3% w/w의 인다카테롤 아세테이트 및 약 0.5-3% w/w의 모메타손 푸로에이트, 그리고 약 94-99%의, 2:1 몰비의 DSPC:CaCl<sub>2</sub>를 포함하는 다공성 담체 입자를 포함하는 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 제제를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0168] 하나 이상의 실시양태에서, 치료 방법은 약 0.5-3% w/w의 인다카테롤 아세테이트 및 약 0.5-3% w/w의 글리코피로늄 브로마이드, 그리고 약 94-99%의, 2:1 몰비의 DSPC:CaCl<sub>2</sub>를 포함하는 다공성 담체 입자를 포함하는 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 제제를 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0169] 본 발명은 또한 본원의 임의의 건조 분말 제제의, 환자 또는 대상체의 질환 또는 이상, 예컨대 폐 및/또는 기도의 질환 또는 이상을 치료하기 위한 치료용 의약의 제조에서의 용도에 관한 것이다.

[0170] 본 발명은 또한 환자 또는 대상체의 질환 또는 이상, 예컨대 폐 및/또는 기도의 질환 또는 이상의 치료에서 사용하기 위한, 호흡가능 응집체를 포함하는 본원의 임의의 건조 분말 제제를 제공한다.

[0171] 본 발명의 실시양태에 따른 질환의 치료는 증상 치료 또는 예방 치료, 또는 이들 모두일 수 있다. 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환에는 내인성 (비-알레르기성) 천식 및 외인성 (알레르기성) 천식 모두를 포함한 다양한 유형 또는 기원의 천식이 포함된다. 천식의 치료는 또한 예컨대 짹짹거림 증상을 나타내며, 주요 의료 업무의 핵심인 환자 범주로써 현재는 종종 초기 또는 조기-단계 천식환자 (편의성을 위해, 이와 같은 특별한 천식 상태는 "짬짬거리는-유아 증후군"으로 지칭됨)로 식별되고 있는 "짬짬거리는 유아"로 진단되었거나 진단 가능한 연령이 4 또는 5세 미만인 대상체의 치료를 포함하는 것으로 이해되어야 한다.

[0172] 천식 치료에서의 예방 효능은 증상 발작, 예컨대 급성 천식성 또는 기관지수축제 발작의 빈도 또는 중증도 감소, 폐 기능의 개선 또는 개선된 기도 반응항진에 의해 입증될 수 있다. 그것은 또한 다른 증상 요법, 즉 그것이 발생하였을 경우 증상 발작을 제한 또는 중지하고자 하는 요법, 예를 들면 항-염증제 (예컨대 코르티코스테로이드) 또는 기관지확장제에 대한 요건의 감소에 의해 입증될 수 있다. 천식에서의 예방의 잇점은 특히 "모닝 디핑(morning dipping)"의 경향이 있는 대상체에서 두드러질 수 있다. "모닝 디핑"은 실질적인 백분율의 천식환자에 흔하며, 예컨대 약 오전 4 내지 6시 사이, 즉 보통 소정의 이전에 투여되던 증상성 천식 요법과는 실질적으로 다른 시점에서의 천식 발작을 특징으로 하는 공인된 천식 증후군이다.

[0173] 다른 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환 및 이상에는 급성/성인 호흡 곤란 증후군 (ARDS), 만성 기관지염을 포함한 만성 폐쇄성 폐 또는 기도 질환 (COPD 또는 COAD), 또는 그와 관련된 호흡곤란, 기종은 물론, 다른 약물 요법, 특히 다른 흡입 약물 요법에 기인하는 기도 반응항진의 악화가 포함된다. 본 발명의 호흡가능 응집체를 포함하는 건조 분말 제제의 실시양태는 예컨대 급성, 아라키딕(arachidic), 카타르, 크루프성, 만성 또는 프티노이드(phthinoxide) 기관지염을 포함하여, 유형 또는 기원에 관계없는 기관지염의 치료에도 적용가능하다. 본 발명의 실시양태가 적용가능한 추가적인 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환에는 예를 들면 알루미늄증, 탄분증, 석면증, 석분증, 첨모탈락증, 철침착증, 규폐증, 연초중독증 및 면폐증을 포함하여, 유형 또는 기원에 관계없는 진폐증 (염증성의 보통은 직업성인 폐 질환, 만성 또는 급성에 관계없이 종종 기도 폐쇄를 동반, 반복되는 먼지 흡입에 의해 야기됨)이 포함된다. 또한 고려되는 것은 낭성 섬유증과 관련된 기관지확장증, 및 비-CF 기관지확장증, 폐동맥 고혈압, 및 특발성 폐 섬유증이다.

[0174] 호흡가능 응집체를 포함하는 본 발명의 건조 분말 제제 실시양태는 천식, COPD 또는 이들 양자를 치료하는데 특히 유용하다.

- [0175] 추가적인 실시양태 및 특징들을 부분적으로 하기하는 설명에 제시하는 바, 부분적으로 명세서 조사시 통상의 기술자에게 드러나게 될 것이거나, 또는 본 발명의 실시에 의해 학습될 수 있는 것이다.
- [0176] 추가적인 측면에서, 본 발명은 하기를 제공한다:
- [0177] 1. 다수의 (소형) 다공성 담체 입자 및 다수의 활성제 입자를 포함하는 건조 분말을 포함하며, 여기서 다공성 담체 입자와 활성제 입자는 호흡가능 응집체의 규칙적인 혼합물을 형성하는 것인 폐 전달용 제약 조성물.
- [0178] 2. 다수의 활성제 입자가 단일 활성물질을 포함하는, 청구항 1의 제약 조성물.
- [0179] 3. 다수의 활성제 입자가 2종의 상이한 활성물질을 포함하는, 청구항 1의 제약 조성물.
- [0180] 4. 다수의 활성제 입자가 3종의 상이한 활성물질을 포함하는, 청구항 1의 제약 조성물.
- [0181] 5. 3종의 상이한 활성물질이 베타-아드레날린수용체 효능제, 항콜린제 및 코르티코스테로이드를 포함하는, 청구항 4의 제약 조성물.
- [0182] 6. 청구항 5의 제약 조성물을 포함하는 단위 용량 패키지.
- [0183] 7. 건조 분말이 0.03 내지 0.5 g/cm<sup>3</sup>의 텁 밀도를 특징으로 하고, (소형) 다공성 담체 입자가 약 1-5 마이크로미터의 MMD를 포함하고, 활성제 입자가 약 3 마이크로미터 미만의 MMD를 포함하는, 청구항 1의 제약 조성물.
- [0184] 8. 건조 분말이 <3.3 μm인 공칭 용량의 백분율 ( $FPF_{<3.3\mu m}$ )로 나타내었을 때 약 40% 초과의 미세 입자 분율을 특징으로 하는, 청구항 1의 제약 조성물.
- [0185] 9. 건조 분말이 4.7 μm 미만인 공칭 용량의 백분율 (즉  $FPF_{<4.7\mu m}$ )로 나타내었을 때 약 50% 초과의 미세 입자 분율을 포함하는 것을 특징으로 하는, 청구항 1의 제약 조성물.
- [0186] 10. 건조 분말이 단계 4 내지 필터에서의 공칭 용량의 백분율 ( $FPF_{S4-F}$ )로 나타내었을 때 공칭 용량의 40% 이상의 미세 입자 분율을 특징으로 하는, 청구항 1의 제약 조성물.
- [0187] 11. 건조 분말이 공칭 용량의 40% 이상인 폐 침착을 특징으로 하는, 청구항 1의 제약 조성물.
- [0188] 12. 건조 분말이 최대 흡기 유량과 실질적으로 관계가 없는 수동형 건조 분말 흡입기로부터의 전달을 특징으로 하는, 청구항 1의 제약 조성물.
- [0189] 13. 다수의 (소형) 다공성 담체 입자가 2-3 마이크로미터의 기하 직경을 가지며 본질적으로 디스테아로일포스파티딜콜린 및 칼슘 클로라이드로 이루어지고; 활성제 입자 중 50% 이상이 3 마이크로미터 미만의 기하 직경을 가지고; 건조 분말이 0.03 내지 0.5 g/cm<sup>3</sup>의 텁 밀도, 약 1 내지 5 마이크로미터의 MMAD 및 50% 이상의  $FPF_{<4.7\mu m}$  중 하나 이상을 특징으로 하는, 청구항 1-12 중 어느 하나의 제약 조성물.
- [0190] 14. 1 내지 5 마이크로미터의 MMD를 포함하는 다공성 담체 입자;
- [0191] 글리코피로늄 브로마이드 및 그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물을 포함하며, 50% 이상이 0.01-3 마이크로미터의 기하 직경을 가지는 제1 활성제 입자 종;
- [0192] 인다카테롤 및 그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물을 포함하며, 제1 활성제 입자 종 50% 이상이 0.01-3 마이크로미터의 기하 직경을 가지는 제2 활성제 입자 종;
- [0193] 모메타손 및 그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물을 포함하며, 제1 활성제 입자 종 50% 이상이 0.01-3 마이크로미터의 기하 직경을 가지는 제3 활성제 입자 종
- [0194] 을 포함하는 입자를 포함하며, 여기서 제1, 제2 및 제3 활성제 입자 각각은 담체 입자에 부착되어 호흡가능 응집체 입자의 규칙적인 혼합물을 형성하고,
- [0195] 0.03 내지 0.5 g/cm<sup>3</sup>의 텁 밀도 및 약 50% 이상의  $FPF_{<4.7\mu m}$ 를 특징으로 하는, 건조 분말 흡입기로부터 전달가능한 건조 분말 제약 조성물.
- [0196] 15. 호흡가능 응집체가

- [0197] (i) 약 91-99%의, 2:1 몰비의 DSPC:CaCl<sub>2</sub>를 포함하는 (소형) 다공성 담체 입자; 및
- [0198] (ii) 약 0.5-3% w/w의 인다카테롤 아세테이트, 약 0.5-3% w/w의 모메타손 푸로에이트, 및 약 0.5-3% w/w의 글리코피로늄 브로마이드를 포함하는 활성 종
- [0199] 을 포함하는, 청구항 14의 건조 분말 제제.
- [0200] 16. 수성 용매 중에 디스테아로일포스파티딜콜린 및 칼슘 클로라이드를 포함하는 에멀젼-기재 공급원료를 제조하고;
- [0201] 상기 에멀젼을 분무-건조함으로써, 약 1-5 마이크로미터의 MMD 및 약 0.5 g/cm<sup>3</sup> 미만의 텁 밀도를 특징으로 하는 (소형) 다공성 담체 입자를 포함하는 조성물을 생성하고, 건조된 (소형) 다공성 담체 입자를 수집하고;
- [0202] 활성제를 마이크로화하여 활성제 입자 중 50% 이상이 3 마이크로미터 미만의 기하 직경을 가지는 입자를 생성함으로써, 다수의 적어도 제1 및 제2 활성제 입자를 제조하고;
- [0203] 역-용매 중 담체 입자의 혼탁액을 제조하고, 일정량의 제1 및 제2 마이크로화 활성제 입자를 상기 혼탁액에 첨가하고, 충분한 에너지를 적용하여 혼합하고;
- [0204] 건조 단계에서 역-용매를 제거함으로써, 호흡가능 응집체 입자를 포함하며 1 내지 5 μm의 MMAD 및 0.03 내지 0.5 g/cm<sup>3</sup>의 텁 밀도를 특징으로 하는 건조 분말을 생성시키는 것
- [0205] 을 포함하는 방법에 의해 제조되는 생성물.
- [0206] 17. 용기; 및
- [0207] 상기 용기 내에 함유되어 있고 수동형 건조 분말 흡입기로부터 전달가능한 건조 분말 조성물
- [0208] 을 포함하는 흡입용 단위 투여 형태이며,
- [0209] 상기 건조 분말 조성물은
- [0210] 약 1 내지 5 마이크로미터의 MMD 및 약 0.5 g/cm<sup>3</sup> 미만의 텁 밀도를 포함하는 (소형) 다공성 담체 입자;
- [0211] 글리코피로늄 브로마이드 및 그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물을 포함하며, 50% 이상이 3 마이크로미터 미만의 기하 직경을 가지는 제1 활성제 입자 종;
- [0212] 인다카테롤 및 그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물을 포함하며, 제1 활성제 입자 중 50% 이상이 3 마이크로미터 미만의 기하 직경을 가지는 제2 활성제 입자 종;
- [0213] 모메타손 및 그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물을 포함하며, 제1 활성제 입자 중 50% 이상이 3 마이크로미터 미만의 기하 직경을 가지는 제3 활성제 입자 종
- [0214] 을 포함하는 입자를 포함하며, 여기서 제1, 제2 및 제3 활성제 입자 각각과 (소형) 다공성 담체 입자는 호흡가능 응집체의 규칙적인 혼합물을 형성하고,
- [0215] 상기 조성물은 0.03 내지 0.5 g/cm<sup>3</sup>의 텁 밀도 및 약 50% 이상의 FPF<sub><4.7μm</sub>를 특징으로 하는 것인 흡입용 단위 투여 형태.
- [0216] 18. (a) 수성 액체 상에 분산된 소수성 부형제를 포함하는 제1 공급원료를 제조하고, 상기 제1 공급원료를 분무-건조함으로써 다수의 (소형) 다공성 분말 담체 입자를 포함하는 벌크 분말 조성물을 제공하는 단계;
- [0217] (b) 50% 이상이 3 마이크로미터 미만의 기하 직경을 가지는 크기를 가지는 제1 활성 약물 성분을 적어도 제공하는 단계;
- [0218] (c) 비-수성 역-용매 중 단계 (a)의 담체 입자 및 단계 (b)의 약물 입자의 혼탁액을 포함하는 제2 공급원료를 제조하는 단계; 및
- [0219] (d) 상기 제2 공급원료를 용매 제거 과정에 적용함으로써, (소형) 다공성 담체 입자 및 마이크로화된 약물 입자 를 포함하는 호흡가능 응집체 입자의 규칙적인 혼합물을 포함하는 벌크 분말 제제를 생성하는 단계

[0220] 를 포함하며, 여기서 호흡가능 응집체 입자는 0.03 내지 0.5 g/cm<sup>3</sup>의 텁 밀도 및 약 50% 이상의 FPF<sub><4.7μm</sub>를 특징으로 하는, 호흡가능 응집체 입자의 건조 분말 제제의 제조 방법.

[0221] 19. 소수성 부형제가 DSPC 및 칼슘 클로라이드를 포함하는, 청구항 18의 방법.

[0222] 20. 제1 활성물질이 베타 아드레날린수용체 효능제를 포함하고, 제2 활성물질이 항-염증제를 포함하는, 청구항 19의 방법.

[0223] 21. 베타 아드레날린수용체 효능제가 인다카테롤을 포함하고, 항-염증제가 모메타손을 포함하는, 청구항 20의 방법.

[0224] 22. 제3 활성물질을 추가로 포함하는, 청구항 21의 방법.

[0225] 23. 제3 활성물질이 글리코파리노스 브로마이드를 포함하는, 청구항 22의 방법.

[0226] 24. 청구항 1 내지 12 중 어느 하나에 따른 건조 분말 제제를 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 환자의 치료 방법.

[0227] 25. 건조 분말 제제가 흡입기를 통하여 투여되는, 청구항 24의 방법.

[0228] 하기의 실시예로써 본 발명을 추가 예시하는 바, 제한하는 것으로 간주되어서는 아니 된다.

#### 실시예에서 사용되는 핵심 약어

[0230] 실시예에서는, 하기의 약어들이 사용된다:

[0231] API 활성 제약 성분

[0232] DSPC 디스테아로일포스파티딜콜린

[0233] PFOB 퍼플루오로옥틸 브로마이드

[0234] RSD 상대 표준 편차

[0235] RP-HPLC 역상 고성능 액체 크로마토그래피

#### 실시예

##### 실시예 1 - 다공성 입자 및 마이크로화된 약물을 포함하는 규칙적 혼합물의 제조

[0238] 본 실시예는 공정상 2개의 별도 건조 단계를 포함하는, 다공성 입자인 담체 입자 및 1종, 2종 및 3종의 마이크로화된 약물을 포함하는 호흡가능 응집체의 제조에 대한 실시양태를 예시한다. 제1 단계에서는, 에멀젼-기재 공급원료를 분무-건조함으로써 발포체-유사 형태구조를 갖는 소형 다공성 입자를 생성하는 것을 포함하는 방법에 의해, 다수의 소형 다공성 담체 입자를 제조한다. 이와 같은 실시양태에서, 담체 입자는 2:1 몰비의 디스테아로일포스파티딜콜린 대 칼슘 클로라이드를 포함한다. 이와 같은 입자는 때로는 풀모스피어™ 입자로 지칭되는데, 본원에 기술되어 있다. 풀모스피어 입자는 임의로 완충제 및/또는 활성제를 함유할 수 있다. 이와 같은 실시양태의 제2 공정 단계에서는, 역-용매인 퍼플루오로옥틸 브로마이드 (PFOB) 중에서 소형 다공성 (풀모스피어™) 입자 ( $\approx 20\%$  w/v 이하)의 혼탁액을 제조한다. 다음에, 마이크로화된 약물 ( $\approx 10\%$  w/v 이하)을 이와 같은 혼탁액에 첨가함으로써, 공동-현탁액을 형성시킨다. 다음에, 고전단 막서를 사용하여 상기 공동-현탁액을 혼합한다. 약물 결정은 역-용매 중에서 소형 다공성 담체 입자와 결합됨으로써 규칙적인 혼합물을 포함하는 혼탁액을 형성한다. 다음에, 분무-건조하는 것에 의한 것과 같은 제2 용매 제거 단계에서 생성 혼탁액을 건조한다.

[0239] 일부 실시예의 경우에는, 노파르티스 사 소유의 NSD 규모 건조기 (로트(Lot) # 227-74-1 및 # 227-74-2)를 사용하는 실험실 규모의 공정을 이용하였다. 이에 따라, 5.5% w/v 풀모스피어 비히를 입자 (2:1 몰비의 DSPC:CaCl<sub>2</sub> 만으로 구성됨) 및 0.5% w/v 마이크로화 인다카테롤 말레이트의 혼탁액을 PFOB 중에 분산시켰다. IKA T-25 고전단 막서를 사용하여 4,000 RPM에서 2-3분 동안 고전단하에 혼탁액을 혼합하였다. 생성되는 공급원료를 NSD 분무 건조기에서 96 °C의 유입구 온도, 83 °C의 유출구 온도, 19 SLPm의 분무 기체 유량, 700 SLPm의 건조 기체 유량, 및 10 mL/분의 공급 속도로 분무 건조하였다.

[0240] 니로 PSD-1 규모 공정. 일부 실시예의 경우, PFOB 중에서, 2:1 몰비의 DSPC:CaCl<sub>2</sub> (10.0% w/v 대 16.0% w/v)

만으로 구성되는 풀모스피어 담체 입자, 및 1종 이상의 마이크로화된 활성 제약 성분 (0.5% w/v 대 7.3% w/v)을 포함하는 혼탁액을 제조하였다. IKA T-25 고전단 믹서를 사용하여 4,000 RPM에서 1-5분 동안 고전단하에 혼탁액을 혼합하였다 (일 예에서는, 3,000 RPM으로 3분 동안 IKA T-50 고전단 믹서를 사용하였음). 수에멀젼 중에 풀루오로탄소를 포함하는 제2 공급원료를 제조하였다. 2종의 공급원료를 니로(Niro) PSD-1 규모 분무 건조기에 서 140 °C의 유입구 온도 및 72-75 °C의 유출구 온도, 70 SLPm의 분무 기체 유량, 180-200 SLPm의 건조 기체 유량, 70 °C의 수집 자켓 온도, 14 내지 31 g/분의 PFOB-기재 공급원료 공급 속도, 및 47-90 g/분의 에멀젼-기재 공급원료 공급 속도로 분무 블렌딩하였다.

[0241] 표 1은 상기한 2종의 공정에서 제조된 호흡가능 응집체 로트들의 조성을 제공한다. 표 1에서, 축약 설명은 독립적으로 최종 호흡가능 응집체 생성물에서의 마이크로화된 결정질 약물 [대괄호로 나타냄] 및 담체 입자 (소괄호로 나타냄)의 조성을 기술한다. 빈 괄호는 어떠한 활성 또는 추가적인 보조제도 없는 풀모스피어 입자로서의 담체 입자를 나타낸다는 것에 유의하라. 예를 들어, 로트 # 227-74-1은 7.8% w/w의 마이크로화된 인다카테롤 말레에이트를 함유하며, 나머지는 풀모스피어 비히클 입자 (DSPC/CaCl<sub>2</sub>)이다. 로트 # 11015A-6-7은 2.6% w/w의 마이크로화된 인다카테롤 말레에이트, 2.0% w/w의 마이크로화된 모메타손 푸로에이트를 함유하며, 소형 다공성 담체 입자는 2.6% w/w의 비정질 글리코피로늄 브로마이드, 3.6% w/w의 나트륨 말레에이트 완충제 (pH 3.0), 및 91.8% w/w의 DSPC/CaCl<sub>2</sub>를 포함한다. 로트 # 11015A-7-6은 2.2% w/w의 인다카테롤 아세테이트, 2.0% w/w의 모메타손 푸로에이트, 1.5% w/w의 글리코피로늄 브로마이드로 구성되며, 소형 다공성 담체 입자는 2.3% w/w의 나트륨 말레에이트 완충제 (pH 3.0) 및 92.0% w/w의 DSPC/CaCl<sub>2</sub>를 포함한다. 주어진 약물 적재량은 전체 염에 대한 것이다.

[0242] <표 1>

#### 호흡가능 응집체 로트들의 조성

로트#	축약 설명	건조기
227-74-1	QAB-AFA  <sub>7.8%</sub> ( )	NSD
227-74-2	QAB-AKA  <sub>7%</sub> ( )	NSD
11015A-6-7	QAB-AFA  <sub>2.6%</sub>  MF  <sub>2.0%</sub> (NVA <sub>2.6%</sub> , Na 말레에이트 pH=3 <sub>3.6%</sub> )	PSD-1
11015A-7-1	MF  <sub>2%</sub> ( )	PSD-1
11015A-7-2	MF*H2O  <sub>2.1%</sub> ( )	PSD-1
11015A-7-3	MF  <sub>1%</sub>  MF*H2O  <sub>1%</sub> ( )	PSD-1
11015A-7-4	QAB-AKA  <sub>2.2%</sub>  MF  <sub>2%</sub> ( )	PSD-1
11015A-7-5	QAB-AKA  <sub>2.2%</sub>  MF  <sub>2%</sub> (Na 말레에이트 pH=3 <sub>2.3%</sub> )	PSD-1
11015A-7-6	QAB-AKA  <sub>2.2%</sub>  MF  <sub>2%</sub>  NVA  <sub>1.5%</sub> (Na 말레에이트 pH=3 <sub>2.3%</sub> )	PSD-1
11015A-7-7	MF  <sub>25%</sub> ( )	PSD-1
11015A-10-3	QAB-AKA  <sub>2.2%</sub>  MF  <sub>2%</sub>  NVA  <sub>2.4%</sub> ( )	PSD-1
11015A-10-4	QAB-AKA  <sub>2.2%</sub>  MF  <sub>2%</sub>  NVA  <sub>2.4%</sub> (Ca 말레에이트 pH=3.8 <sub>3.1%</sub> )	PSD-1
11015A-10-5	QAB-AFA  <sub>2.5%</sub>  MF  <sub>2%</sub>  NVA  <sub>2.4%</sub> ( )	PSD-1
11015A-10-6	QAB-AFA  <sub>2.5%</sub>  MF  <sub>2%</sub>  NVA  <sub>2.4%</sub> (Ca 말레에이트 pH=3.8 <sub>3.1%</sub> )	PSD-1

[0244] [0245] 약물 질량 백분율은 전체 염/용매화물 형태로 나타내었음.

[0246] 약어: QAB-AFA (인다카테롤 말레에이트); QAB-AKA (인다카테롤 아세테이트); MF (모메타손 푸로에이트); MF\*H2O (모메타손 1수화물); NVA (글리코피로늄 브로마이드); Na말레에이트 (나트륨 말레에이트); Ca말레에이트 (칼슘 말레에이트);

#### 실시예 2 - 호흡가능 응집체의 SEM 현미경사진

[0247] [0248] 인다카테롤 및 모메타손 약물 물질을 포함하는 호흡가능 응집체를 실시예 1에 기술되어 있는 바와 같이 제조하였다 (로트 # 11015A-6-7). 도 1은 소형 다공성 담체 입자와 함께 인다카테롤 및 모메타손 약물 물질을 포함하는 호흡가능 응집체의 SEM 현미경사진이다. 다공성 입자에 결합하는 결정이 현미경사진에 분명하게 드러나 있

다. 자유 결정의 증거는 관찰되지 않는다.

#### [0249] 실시예 3 - 호흡가능 응집체의 함량 균일성

[0250] 인다카테롤 아세테이트, 모메타손 푸로에이트, 및 글리코피로늄 브로마이드 약물 물질을 포함하는 호흡가능 응집체를 실시예 1에 기술되어 있는 바와 같이 제조하였다 (로트 # 11015A-7-6). 자유 드럼-기재 충전 기계를 사용하여, 크기 3 히프로멜로스 캡슐에 벌크 분말을 충전하였다. 목표 충전 질량은 2.5 mg이었다. 고도의 정확도 및 정밀도로 이를 달성하였다. 충전 공정의 상대 표준 편차 (RSD)는 2.4%이었다.

[0251] RP-HPLC에 의해, 호흡가능 응집체 중 약물 함량을 측정하였다. 3종 약물 각각의 평균 함량 가변성은 기계 충전에서의 가변성과 유사하다 (표 2). 또한, 배치의 처음, 중간 및 나중에 충전된 캡슐의 함량에 있어서, 유의성 있는 차이는 존재하지 않는다. 이는 하기를 표시한다: (a) 역-용매 중에서의 약물 결정과 다공성 입자의 균일한 혼탁이 존재하였음; (b) 도 2에 의해서도 나타나는 바와 같이, 충전 과정에서 기인하는 분말 배치에서의 담체로부터의 약물의 분리가 존재하지 않았음. 표 2에 제공된 약물 함량은 자유 약물에 대한 것이다.

[0252] 따라서, 역-용매 중 입자의 혼탁은 벌크 분말에서의 마이크로미터-크기 약물과 담체 입자의 우수한 혼합 및 균일성을 달성하는 신규한 방법을 제공한다.

<표 2>

[0254] 소형 다공성 입자와의 규칙적인 혼합물에서의 인다카테롤 아세테이트, 모메타손 푸로에이트 및 글리코피로늄 브로마이드의 평균 약물 함량

약물	평균 약물 함량 ( $\mu\text{g}$ )	RSD (%)
2% w/w 인다카테롤 아세테이트	47.2	1.9
2% w/w 모메타손 푸로에이트	48.5	2.1
1.5% w/w 글리코피로늄 브로마이드	30.4	2.9
<b>벌크 분말 충전 질량</b>	<b>2500</b>	<b>2.4</b>

[0255]

#### [0256] 실시예 4 - 호흡가능 응집체의 전달 용량 균일성

[0257] 인다카테롤 아세테이트, 모메타손 푸로에이트, 글리코피로늄 브로마이드 결정 및 소형 다공성 담체 입자를 포함하는 호흡가능 응집체 (로트 11015A-7-6)의 전달 용량 균일성을 도 3에 나타낸다. 벌크 분말을 크기 3 히프로멜로스 캡슐에 충전하였다. 다음에, 캡슐을 개별적으로 콘셉트1 건조 분말 흡입기 (본원에서 기술되는 바와 같음)에 충전하였다. 상기 콘셉트1 흡입기는 저내성의 캡슐-기재 건조 분말 흡입기이다. 60 L/분의 유량 및 필터에의 2 L의 흡입 부피로 상기 장치를 비웠다. RP-HPLC에 의해, 필터상 각 개별 약물의 질량을 정량하였다. 중량분석에 의해, 필터상의 총 분말 질량도 측정하였다.

[0258] 전달되는 용량의 가변성을 표 3에 나타낸다. 평균 전달 용량 및 전달 용량의 가변성은 3종의 호흡가능 응집체 중 약물에서 유사하다. 모든 제제 성분들이 전달되는 용량 값의 90%가 공칭 용량 (또는 표지 주장)의  $\pm 20\%$  이내이어야 하며 아무것도 25%를 벗어나지 않아야 한다고 규정하고 있는 전달 용량 균일성에 관한 FDA 기본 지침을 통과한다. 따라서, 이와 같은 복잡한 삼중 조합 생성물에 대하여, 뛰어난 전달 용량 균일성이 관찰된다.

<표 3>

[0260] 콘셉트1 건조 분말 흡입기로부터 전달되는 인다카테롤 아세테이트, 모메타손 푸로에이트, 글리코피로늄 브로마이드 및 소형 다공성 담체 입자를 포함하는 호흡가능 응집체의 전달 용량 균일성

	인다카테롤 아세테이트	모메타손 푸로에이트	글리코피로늄 브로마이드	별크 분말
평균 전달 용량 (% 공칭)	83.5	84.8	82.1	91.0
RSD	4.8	4.9	4.3	4.4

[0261]

[0262] 충전된 배치의 처음, 중간 및 나중에서 시험된 상이한 캡슐들의 가변성 패턴 (도 3에도 도시되어 있음)은 약물 각각에 대하여 일관되며, 배치를 가로지르는 중량분석에 의한 방출 분말 질량 결과와 일치한다. 이는 약물이 소형 다공성 입자 담체와 강하게 결합되며 에어로졸화 과정 내내 그렇게 유지된다는 추가적인 강한 증거를 제공한다.

#### [0263] 실시예 5 - 풀모스피어 입자 및 통상적인 락토스 블렌드를 사용한 호흡가능 응집체의 공기역학 입자 크기 분포 비교

[0264] 콘셉트1 단일 용량 건조 분말 흡입기를 사용하여 전달되는 인다카테롤을 포함하는 3종 제제의 공기역학 입자 크기 분포 (APSD) 비교를 표 4 및 도 4에 나타낸다. 넥스트 제너레이션 임팩터에서 60 L/분의 유량으로 APSD를 측정하였다. 시험된 첫 번째 제제는 인다카테롤 말레이트를 포함하는 현재 시판되고 있는 락토스 블렌드 (온브레즈(ONBREZ)®, 노파르티스 사)이었다. 두 번째 제제는 결정질 약물 물질이 에멀젼-기재 공급원료를 분무 건조하는 것을 통하여 인지질의 다공성 매트릭스로 코팅되어 있는 표준 소형 다공성 입자 제제 (풀모스피어™ 테크놀로지 사)이다. 마지막으로, 세 번째 제제는 본 발명의 실시양태에 따른 호흡가능 응집체로 구성되는데, 상기 호흡가능 응집체는 소형 다공성 담체 입자 및 마이크로화된 인다카테롤 아세테이트를 포함한다. 분무-건조된 제제 조성의 전체적인 질량 균형은 유사하며, 인다카테롤 약물 물질 및 2:1 몰비의 DSPC 대 칼슘 클로라이드를 포함한다. 호흡가능 응집체의 MMAD는 표준 다공성 입자 제제에 비해 약간 더 크면서도, 여전히 NGI의 단계 3 내지 필터에서의 공칭 용량의 백분율로 나타낸 전체적인 미세 입자 분율은 매우 높게 유지됨으로써, 고정 투여 조합 중 다중 약물 활성물질을 효과적으로 전달할 수 있음에 있어서의 제제 및 방법의 유효성을 확인해 준다.

[0265] 이러한 특성은 2종의 선행 기술 방법, 및 본 발명 방법 및 제제의 실시양태에 의해 제조된 인다카테롤 말레이트 제제들의 공기역학 입자 크기 분포 비교인 도 4에 추가로 예시되어 있다. 따라서, 본 발명의 조성물 및 방법 실시양태는 호흡가능 응집체가 3종의 상이한 활성물질 (가변적인 수 용해도를 가짐)을 포함하면서도 호흡가능 분율 ( $FPF_{S3-F}$ )이 - 풀모스피어 입자의 것과 유사하게 - 높게 유지되는 호흡가능 응집체 고정 투여 조합 입자를 제공한다.

[0266] <표 4>

#### [0267] 3종의 별도 방법에 의해 제조된 인다카테롤 말레이트 제제들의 공기역학 입자 크기 분포 비교

제제	MMAD ( $\mu\text{m}$ )	$FPF_{S3-F}$ (% 공칭)	표준 풀모스피어로부터의 차이
락토스 블렌드 (온브레즈®)	2.8	26.2	-62.0%
표준 풀모스피어	2.8	68.9	---
호흡가능 응집체 로트# - 11015A-6-7	3.3	60.6	-12.0%

[0268]

#### [0269] 실시예 6 - 단일, 조합 (이중) 및 삼중 ("트롬보(trombo)") 제제에서의 모메타손의 공기역학 입자 크기 분포 비교

[0270] 도 5 및 표 5는 콘셉트1 건조 분말 흡입기를 사용하여 60 L/분의 유량으로 전달되는 실시예 1에서 기술된 바와 같은 모메타손 푸로에이트를 포함하는 호흡가능 응집체 제제들의 공기역학 입자 크기 분포 비교를 제공한다. 3 종의 호흡가능 응집체 제제들은 단일 모메타손 제제 (로트 # 11015-7-1), 그의 인다카테롤 아세테이트와의 조합 (로트 # 11015-7-4), 및 그의 인다카테롤 아세테이트 및 글리코피로늄 브로마이드와의 삼중 조합 (로트 # 11015-7-6)을 포함한다. 이를 3종 제제는 MMAD 및  $FPF_{S3-F}$ 의 근접 일치로 표시되는 바와 같이 유사한 에어로졸

성능을 갖는다. 조합 생성물들에 있어서의 FPF<sub>S3-F</sub>의 변이는 단일 제제에 대하여 관찰된 값의 5% 이내였다. 따라서, 시험관내 성능은 3종 제제들 사이의 등가성에 요구되는 ±15% 이내로써, 그들이 시험관내 조합 규칙을 통과한다는 것을 나타낸다. 트위스트홀러<sup>®</sup> 장치를 사용하여 60 L/분의 유량으로 전달되는 시판 아스마넥스(ASMANEX)<sup>®</sup> 제제 (미크 사)와의 비교도 수행하였다. 호흡가능 응집체 제제의 FPF<sub>S3-F</sub>는 아스마넥스<sup>®</sup> 생성물의 MMAD가 더 낮다는 사실에도 불구하고, 아스마넥스<sup>®</sup> 생성물에 대하여 관찰된 것보다 4-배가 넘게 더 높았다. 이는 본 발명 호흡가능 응집체에 대비한 락토스 블렌드에 있어서의 단일모드 입자 크기 분포에 대비한 이중모드 입자 크기 분포의 결과이다.

[0271] <표 5>

[0272] 시판 아스마넥스<sup>®</sup> 약물 생성물과 비교한 모메타손 푸로에이트를 포함하는 호흡가능 응집체의 에어로졸 성능

제제	MMAD (μm)	FPF <sub>S3-F</sub> (% 공칭)	단일로부터의 차이
단일 (로트 # - 11015A-7-1)	3.1	63.8	---
조합 (인다카테롤 아세테이트 포함) (로트 # - 11015A-7-5)	3.0	62.5	-2.0%
트롬보 (인다카테롤 아세테이트 및 클리코피로늄 브로마이드 포함) (로트 # - 11015A-7-6)	2.9	66.9	+4.8%
아스마넥스 <sup>®</sup> (미크)	2.6	15.2	-76.2%

[0273]

[0274] 실시예 7 - 호흡가능 응집체에서의 인다카테롤 아세테이트의 물리적 형태 보존

[0275] 인다카테롤 아세테이트를 분무-건조될 수성 공급원료에 혼탁시키는 경우, 약물 물질은 빠르게 불균등화되어 인다카테롤 유리 염기 및 아세트산을 형성한다. 본 발명의 방법에서는, 액체 퍼플루오로탄소에 입자를 혼탁시킨 다음, 건조 공정에서 액체를 제거하는 것에 의해, 마이크로화된 인다카테롤 아세테이트 결정과 소형 다공성 입자의 규칙적인 혼합물이 생성된다. 인다카테롤 아세테이트 약물 물질의 물리적 형태는 X-선 분말 회절 (XRPD)에 의해 측정될 수 있다. 도 6은 일련의 분말들에 대한 XRPD 패턴을 나타낸다. 도 6 (상단)은 수중에서의 혼탁된 인다카테롤 아세테이트의 불균등화 후 인다카테롤 유리 염기에 대하여 수득되는 특징적인 XRPD 패턴을 나타낸다. 도 6 (중단)은 퍼플루오로옥틸 브로마이드 (PFOB) 중에 혼탁된 인다카테롤 아세테이트에 대한 XRPD 패턴을 나타낸다. 이는 인다카테롤 아세테이트 약물 물질에 대하여 발견되는 XRPD 패턴 (도 6, 하단)과 동일한데, PFOB에의 분산 후 약물의 염 형태가 유지된다는 것을 나타낸다.

[0276] 도 7은 XRPD 패턴을 나타낸다. 상단 곡선은 인다카테롤 아세테이트 약물 물질에 대한 패턴을 나타내는 반면, 중단 곡선은 실시예 1에 따라 제조된 본 발명의 호흡가능 응집체 - 소형 다공성 입자를 포함하는 7% w/w 인다카테롤 아세테이트의 로트 227-74-2 -에 대한 XRPD 패턴을 나타낸다. 패턴은  $2\Theta=21^\circ$ 에서의 특징적인 인지질 피크가 두드러진다. 도 7의 하단 곡선은 풀모스피어 (위약) 입자를 나타내는데, 역시 특징적인 인지질 피크를 보여준다. 중단 곡선에서는, 인다카테롤 아세테이트의 염 형태와 관련된 특징적인 피크가 분명하게 드러남으로써, 인다카테롤 아세테이트 약물 물질의 물리적 형태가 비수성 제조 과정 내내 보존된다는 것을 암시 한다. 인다카테롤 유리 염기의 피크 특징은 나타나지 않는다. 인다카테롤 아세테이트 약물 물질의 물리적 형태의 유지를 입증하는 유사한 결과가 근적외선 확산 반사율 분광법을 사용하여 수도득되었다. 따라서, 본원에서 제시되는 비수성 제조 방법을 통한 호흡가능 응집체의 형성은 수성 매체에서는 분해로부터 물리적 또는 화학적으로 불안정할 수 있는 약물을 보호하는 수단을 제공한다.

[0277] 실시예 8 - 콘셉트1 및 제니 건조 분말 흡입기에서의 호흡가능 응집체의 에어로졸 성능

[0278] 본 실시예에서는, 하기 2종의 상이한 건조 분말 흡입기 장치에서, 실시예 1에 따라 제조된 호흡가능 응집체의 삼중-조합 (로트 # 11015A-10-3, 11015A-10-4 및 11015A-10-5)을 포함하는 건조 분말의 성능을 시험하였다: 능동형의 다중 용량 블리스터-기재 장치인 제니, 및 수동형의 단위 용량 캡슐-기재 장치인 콘셉트1. 상기 제니 장치는 건조 분말을 능동형으로 유동화하고 분산시키는 데에 압전 소자를 이용한다. 결과는 표 6에 나타낸다.

비교 목적으로 함께 나타내는 것은 인다카테롤 말레이트의 통상적인 풀모스피어 제제, 및 인다카테롤 말레이트의 락토스 블렌드 제제에 대한 결과이다.

[0279] 5  $\mu\text{m}$  미만인 미세 입자 용량은 약물 고유의 HPLC법에 의해 측정하였다. 콘셉트1 장치는 60 L/분의 유량으로 작동시킨 반면, 제니 장치는 36 L/분 (4 kPa의 압력 강하)의 유량으로 작동시켰다.

[0280] <표 6>

[0281] 2종의 흡입기 장치 콘셉트1 및 제니에서의 인다카테롤, 글리코피롤레이트 및 모메타손의 삼중 조합을 포함하는 호흡가능 응집체의 에어로졸 성능

로트 #	장치	FFP <sub>&lt;5<math>\mu\text{m}</math></sub> , % (SD)		
		인다카테롤	글리코피롤레이트	모메타손
11015A-10-4	제니	91.5 (3)	62.0 (2)	90.9 (3)
	콘셉트 1	76.7 (1)	48.4 (1)	74.3 (1)
11015a-10-5	제니	66.3 (5)	53.6 (6)	69.9 (5)
	콘셉트 1	70.9 (4)	39.7 (3)	69.5 (3)
SC0003 (인다카테롤 PSph)	제니	60.1		
SC0002 (인다카테롤 LB)	제니	30.8		

[0282]

[0283] 글리코피롤레이트에 대비한 인다카테롤과 모메타손 사이의 FPF<sub><5 $\mu\text{m}$</sub> 의 차이는 호흡가능 응집체에 존재하는 마이크로화된 약물 결정의 크기 차이를 반영한다. 인다카테롤 및 모메타손의 경우, 약물 결정이 충분히 작아서, 호흡가능 응집체의 공기역학 특성이 실질적으로 소형 다공성 담체 입자의 특성에 의해 조절된다. 마이크로화된 인다카테롤 아세테이트 결정의 x50 및 x90은 각각 1.63  $\mu\text{m}$  및 3.08  $\mu\text{m}$ 였다. 마이크로화된 모메타손 푸로에이트 결정의 x50 및 x90은 각각 1.22  $\mu\text{m}$  및 2.45  $\mu\text{m}$ 였다. 반면, 이용된 글리코피롤레이트의 더 큰 크기의 결정 (x50 = 2.96  $\mu\text{m}$ , x90 = 6.52  $\mu\text{m}$ )은 글리코피롤레이트 결정을 포함하는 호흡가능 응집체의 크기, 및 상응하는 FPF<sub><5 $\mu\text{m}$</sub> 에 영향을 준다. FPF<sub><5 $\mu\text{m}$</sub> 가 통상적인 락토스 블렌드에 대하여 관찰되는 것에 비해 호흡가능 응집체에서 2-배乃至 3-배의 계수로 상당히 더 크다는 것은 주목할만한 가치가 있다.

#### 실시예 9 - 마이크로화된 약물과 소형 다공성 입자의 건조 블렌딩 비교 실시예

[0284] 본원에서 나타낸 바와 같이, 미세 약물 입자들 사이의 강한 응집은 호흡가능한 크기 범위에서 미세 입자들을 건조 블렌딩함에 있어서의 어려움을 초래한다. 본 발명 제조 방법 실시양태의 특징, 장점 및 측면들을 추가로 대조하기 위해 (예를 들면 실시예 3과 비교), 터블라(TURBULA)<sup>®</sup> 믹서에서 마이크로화된 모메타손 푸로에이트 결정의 소형 다공성 담체 입자와의 단순 블렌드를 제조하였다. 터블라<sup>®</sup> 믹서는 조절 락토스의 마이크로화된 약물 입자와의 블렌드를 제조하는데 이용되는 표준 믹서이다. 터블라<sup>®</sup> 믹서에서의 혼합 후, 별크 분말을 샘플링하여, RP-HPLC를 통해 함량 가변성을 평가하였다 (표 7). 측정된 RSD 값이 21% 내지 38% 사이로써, 10% w/w 미만의 모메타손 함량에 대하여 저조한 정확도 및 정밀도가 관찰되었다. 본 실시예는 표준 분말 혼합 방법을 사용하여 1-5 마이크로미터 크기 범위에서 건조 분말들의 안정한 호흡가능 블렌드를 형성시킴에 있어서 직면하는 어려움, 그리고 본 발명 실시양태의 호흡가능 응집체의 규칙적인 혼합물을 형성시키기 위한 역-용매 증발법의 효용 관점을 예시하고 있다.

[0285] <표 7>

[0286] 터블라<sup>®</sup> 믹서에서 소형 다공성 담체 입자와 블렌딩되는 마이크로화된 모메타손 푸로에이트에 대하여 관찰되는

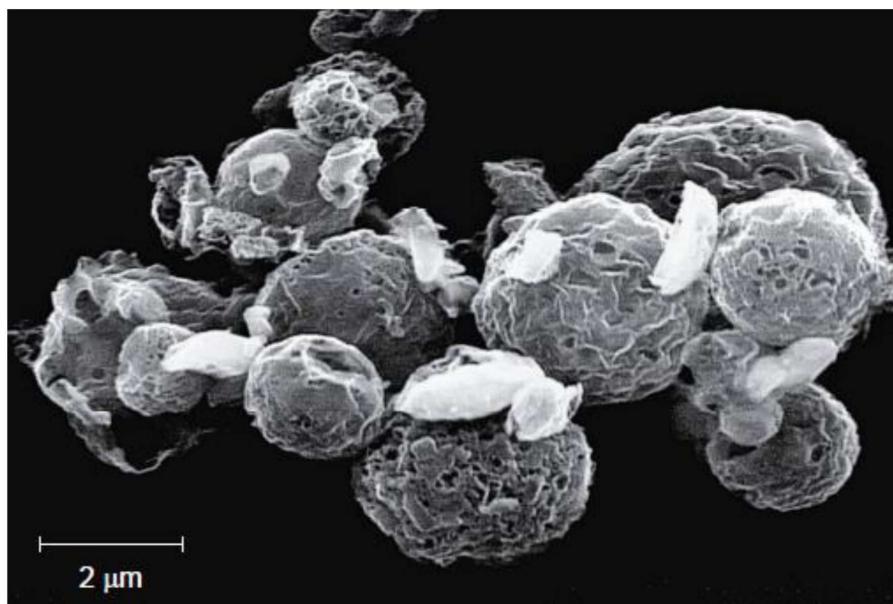
함량 가변성

함량 % (w/w)	HPLC 에 의해 검출되는 MF	평균 (% w/w)	표준 편차	% RSD
MF				
2	2.67	0.64	24.0	
3.4	3.70	0.79	21.2	
5.2	5.32	1.91	35.8	
7.4	7.24	2.74	37.9	
11.5	11.86	1.55	13.1	
16.7	18.42	1.90	10.3	

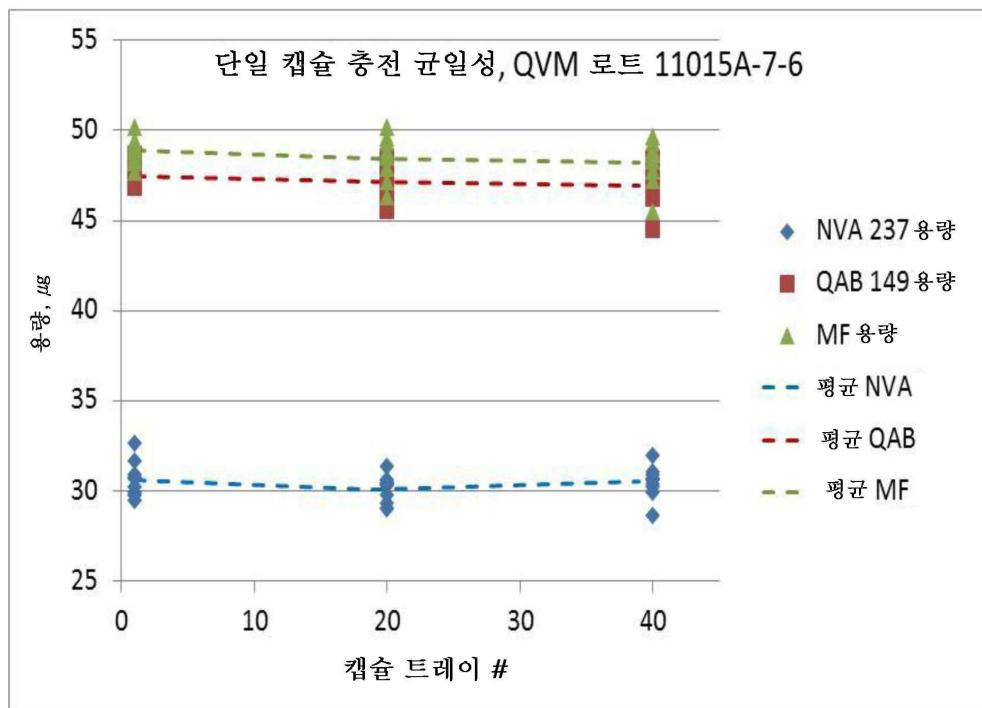
[0288]

도면

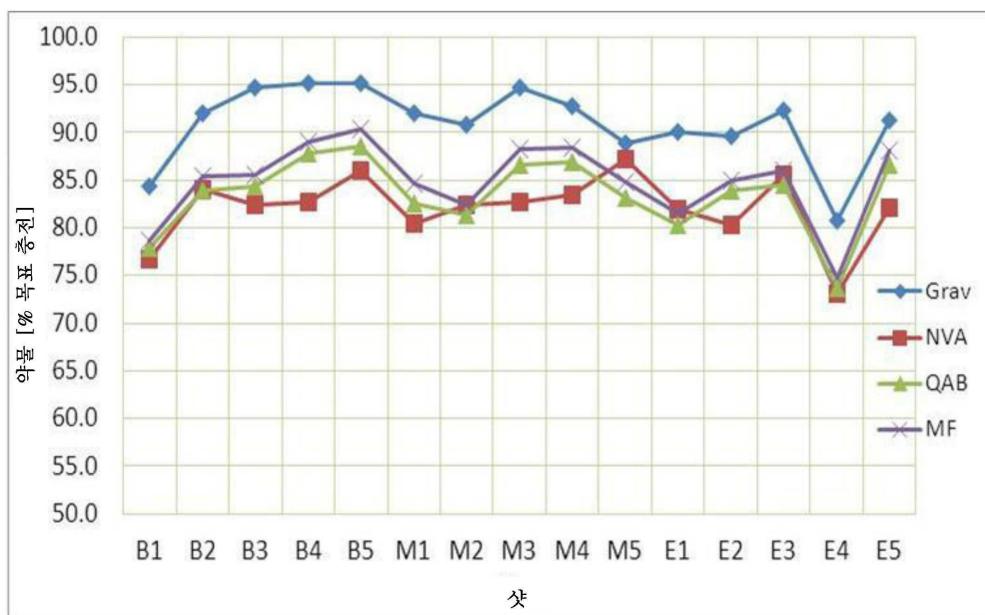
도면1



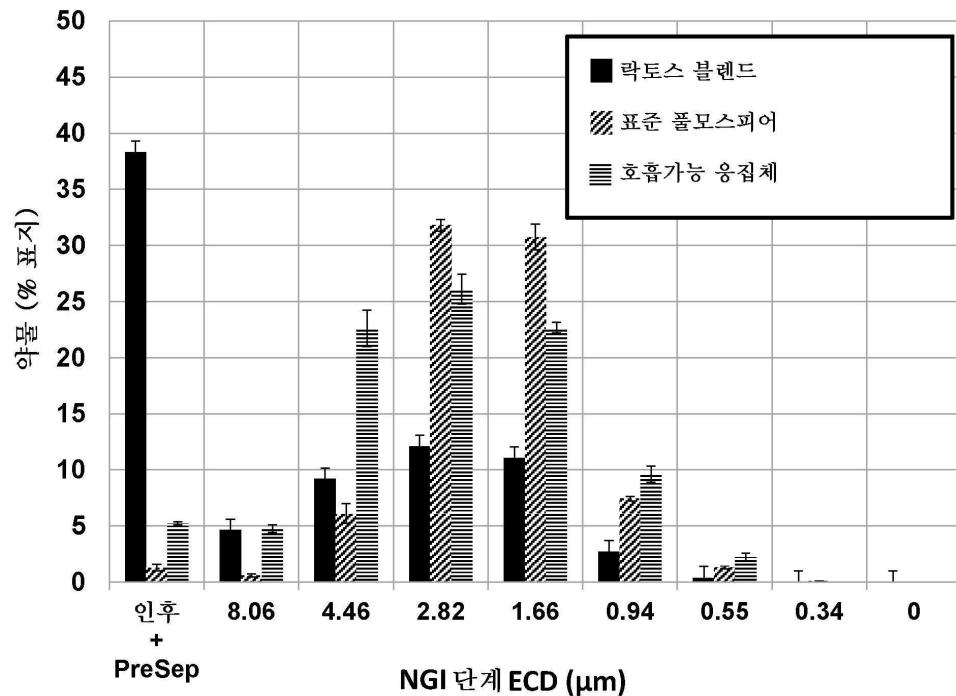
## 도면2



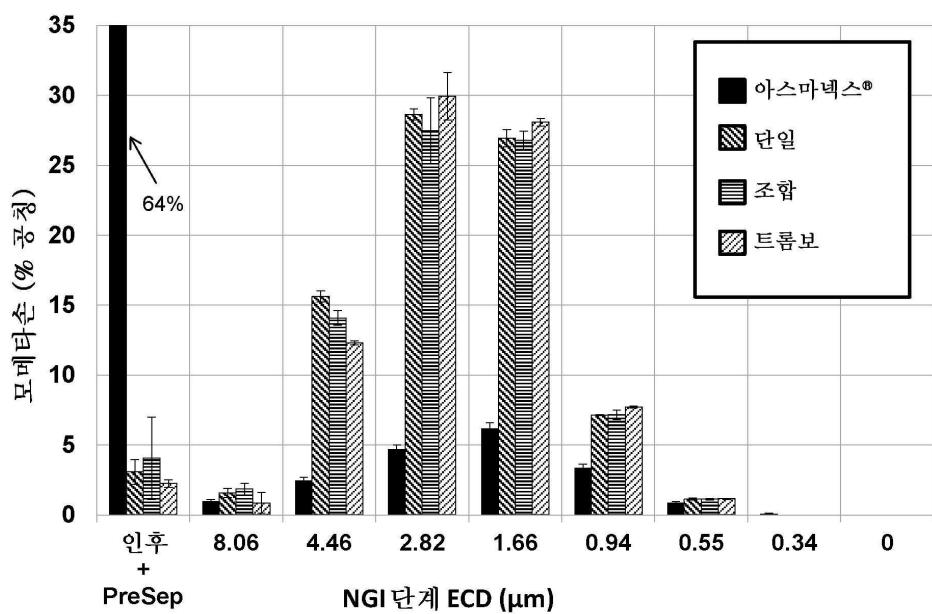
## 도면3



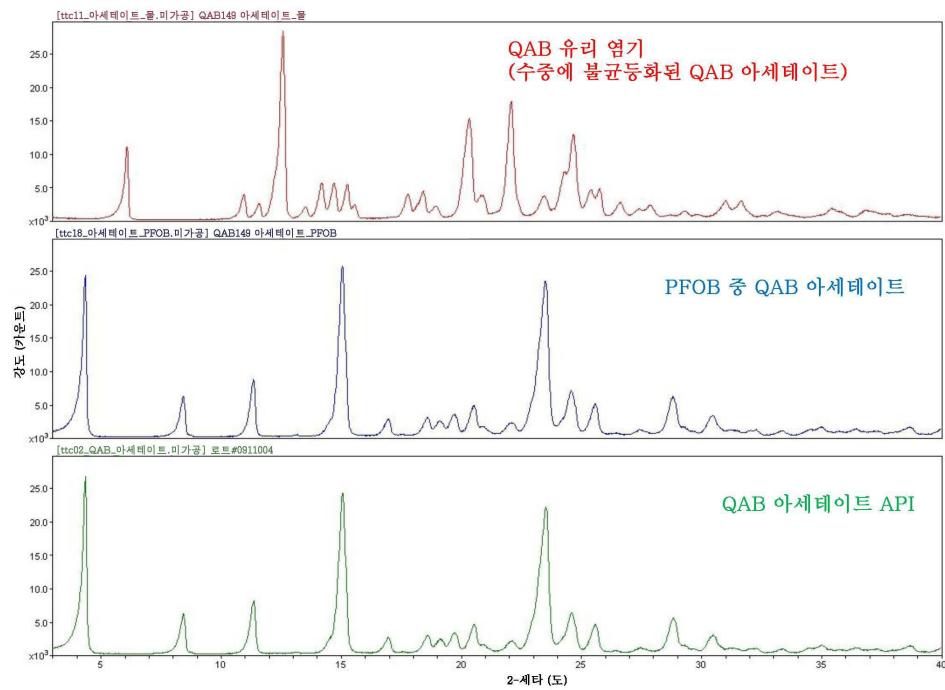
도면4



도면5



## 도면6



## 도면7

