



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년02월24일  
(11) 등록번호 10-1113003  
(24) 등록일자 2012년01월31일

(51) Int. Cl.

A61K 9/72 (2006.01) A61K 9/10 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2005-7017414

(22) 출원일자(국제출원일자) 2004년03월19일

심사청구일자 2009년03월17일

(85) 번역문제출일자 2005년09월16일

(65) 공개번호 10-2005-0111382

(43) 공개일자 2005년11월24일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/008375

(87) 국제공개번호 WO 2004/084858

국제공개일자 2004년10월07일

(30) 우선권주장

60/456,113 2003년03월20일 미국(US)

(56) 선행기술조사문현

US06261539 B1\*

KR100312357 B1\*

KR1020000068171 A\*

\*는 심사관에 의하여 인용된 문현

전체 청구항 수 : 총 7 항

심사관 : 이선화

(54) 추진제로 하이드로-플루오로-알칸을 사용하는 계량 흡입기용 제형

### (57) 요 약

본 발명은 추진제로 하이드로-플루오로-알칸을 사용하는 계량 흡입기에 사용되는 혼탁액 제형에 관한 것으로서, 개선점은 소량의 조절된 물을 첨가함으로써 재분산성을 향상시켰다는 데 있다.

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

생성물 제형의 0.13 내지 0.18%(중량/중량)의 물, 추진제로 하나 이상의 하이드로-플루오로-알칸(HFA), 하나 이상의 부형제, 및 활성 성분으로서 알부테롤 세페이트와 이프라트로피움 브로마이드를 포함하고, 이때 활성 성분이 혼탁되어 있는, 제형.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 물의 양이 생성물 제형의 0.13 내지 0.16%(중량/중량)인 제형.

### 청구항 3

제1항에 있어서, HFA 추진제가 HFA 134a(1,1,1,2-테트라플루오로에탄)인 제형.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 부형제가 에탄올, 구연산 및 폴리비닐피롤리돈인 제형.

### 청구항 5

제4항에 있어서, 투여되거나 투약되는 제형이 작동 또는 투여 사이에 존재하고 있는 영역인 계량실을 함유하는 밸브를 포함하는 계량 흡입기 중에 존재하는 제형.

### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 따른 제형, 및

투여되거나 투약되는 제형이 작동 또는 투여 사이에 존재하고 있는 영역인 계량실을 함유하는 밸브를 포함하는 계량 흡입기.

### 청구항 7

에탄올, 구연산, 이프라트로피움 브로마이드 일수화물, 폴리비닐피롤리돈 및 알부테롤 세페이트를 첨가함으로써 농축액을 제조하고,

추진제, 에탄올 및 물의 혼합물을 제조하며, 이때 당해 혼합물이 추진제 HFA 134a, 에탄올 및 물의 혼합물을 포함하고,

농축액을 추진제-에탄올-물의 혼합물에 첨가함으로써 제형을 제공함

을 포함하는, 제5항에 따르는 제형의 제조 방법.

## 명세서

[0001] 출원 자료

[0002] 이 출원은 2003년 3월 20일에 출원된 미국 가출원 제60/456,113호의 우선권 이익을 주장한다.

## 배경기술

[0003] 비수성 혼탁액의 계량 흡입기(MDI) 제형의 물리적 안정성(입자 크기 성장, 응고율, 침전/크림 작용)은 의약품의 약제학적 효능(performance characteristics)에 영향을 미치는 중요한 요소이다. 혼탁액 MDI에서, 제형의 중요한 약제학적 효능은 재현가능한 용량, 혼탁된 의약품의 분산 용이성, 및 시간 경과에 따른 입자 크기의 최소한의 변화를 포함한다.

[0004] 물은 비수성 혼탁액의 물리적 안정성에 부정적 영향을 미치는 것으로 오랫 동안 간주되어 왔다. 문헌에서, 다

음 두 양태가 잘 정립되어 왔다:

- [0005] a) 과량의 물은 침전성을 변화시켜 빠른 침전을 일으켜 혼탁된 활성 성분의 용량에 변화를 일으키고,
- [0006] b) 과량의 물은 입자 크기 분포를 변화시켜 개별의 약물 입자의 응고체와 응집체 형성에 기여하거나 약물 입자의 가용화와 재결정화를 일으킬 수 있다.

본 발명의 요약

본 발명의 목적은 생성물 제형에서 물의 양이 약 0.13 내지 0.18(중량/중량)%인 제형을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 제형을 포함하는 계량 흡입기를 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 본 발명에 따른 제형을 제조하는 방법을 제공하는 것이다.

### 발명의 상세한 설명

[0011] 본 발명자들은 혼탁된 활성 성분을 적합하게 재분산시키는 데 필요한 최소 물의 양을 결정하였다. 용어 "생성물 제형"은 본원에 기술된 바와 같이 계량 흡입기에 포함된 모든 성분을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 당업자는 생성물 제형 중 물의 양(중량/중량)은 최종 용량이며 하나 이상의 성분이 이미 물을 포함할 수 있음을 고려하여야 한다. 생성물 제형에서 목적 양을 달성하기 위해 첨가되는 물의 양은 당업자가 이 출원서에 기재된 내용과 해당 기술분야에서 공지된 방법을 통해 불필요한 실험 없이 결정할 수 있다. 바람직하게 물의 양은 생성물 제형의 0.16 중량/중량%이다. 이 경우, 본 발명의 발명자는 하기 표에 나타난 바와 같이 약 0.13 또는 0.14%의 물을 기타 성분에 첨가함으로써 바람직한 양이 획득될 수 있음을 밝혀 내었다.

[0012] 활성 성분이 용이하게 재분산되지 않은 경우 환자의 비사용 기간이 경과한 후에 활성 성분 양이 작동시마다 정확하지 않을 것이다(과량이거나 미량). 특정량의 물을 첨가함으로써 계량실(metering chamber) 내 활성 성분의 재분산성이 준비되는 것을 도울 수 있다. 이러한 발견은 추진제로 하이드로-플루오로-알칸(HFA)을 사용한 계량 흡입기용 혼탁액/용액 제형에 적용된다. 특히, 다양한 기타 부형제 및 담체와 함께, 당해 분야에서 134a로 공지된 HFA를 사용한 알부테롤 설페이트 및 이프라트로피움 브로마이드를 포함하는 제형이 기재되어 있다.

[0013] 적합한 부형제는 당업자에게 자명할 것이다. 이는 다음을 포함하며 이에 제한되는 것은 아니다: 구연산과 같은 유기산, 올레산, 에탄올과 같은 윤활제 및 담체.

[0014] 적합한 담체는 당업자에게 자명할 것이다. 이는 다음을 포함하며 이에 제한되는 것은 아니다: 대두 레시틴, 폴리비닐피롤리돈, 유기 중합체, 포스포리피드.

[0015] 미국 공개공보 제2003/0066525호, 제2003/0089368호, US제2001031244호, US제2003089369호, US제2003190287호, US제2003206870호, US 특허 번호 제5,225,183호, 제5,919,435호, 제6,306,368호, 제5,836,299호, 제6,092,696호, 제6,234,362호, 제6,036,942호, 제5,682,875호, 제6,305,371호 및 PCT 공개공보 WO제95/02651호, WO제97/01611호, WO제03/002169호, WO제00/30607호, WO제00/30608호 및 WO제98/56349호 및 EP제1 241 113호를 포함한 문헌을 통해 다양한 MDI가 공개되었고, 이 중 상당수가 모든 양태의 HFA 제형을 다루고 있다. 그러나, 이 중 어떤 특허 공보에서도 성과를 향상시키기 위해 제형에 물을 첨가하는 것을 요구하거나 추천하는 혼탁액 MDI 제형에 대한 기재가 없음을 본 발명의 발명자가 인지하게 되었다.

[0016] 따라서, 본 발명의 한 양태에서 다음을 제공한다:

[0017] 생성물 제형의 약 0.13 내지 약 0.18%(중량/중량)의 물, 추진제로 하나 이상의 HFA, 하나 이상의 활성 성분 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 제형.

[0018] 다른 양태에서 다음을 제공한다:

[0019] 생성물 제형의 약 0.13 내지 0.18%(중량/중량)의 물, 추진제로 하나 이상의 HFA, 알부테롤 설페이트, 이프라트로피움 브로마이드 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 제형.

[0020] 하기 3개의 표는 본 발명에 혼입된 제형, 즉 추진제로 하나 이상의 HFA를 사용한 MDI에 사용되는 제형에 물을 계획적으로 첨가한 제형에 대해 보여주고 있다. 처음 2개의 표는 활성 성분으로 알부테롤 설페이트와 이프라트로피움 브로마이드를 포함하는 제형에 대해 상세한 설명을 제공한다. 표 1은 과충전(overfill)되지 않은 용기(canister) 제형을 제공한다.

표 1

성분	용기 당 중량	%
알부테롤 설페이트(미분화된)	0.0240g	0.208
이프라트로피움 브로마이드(일수화물)	0.0042g	0.036
에탄올(탈수된, USP)	1.153g	10
물	0.0150g	0.13
폴리비닐피롤리돈(PVP, K-25)	0.0058g	0.050
구연산(무수물)	0.0005g	0.004
HFA 134a(1,1,1,2-테트라플루오로에탄)	10.3285g	89.542
총계	11.5310g	100

[0021]

표 2는 분사된 과충전 용기를 포함하는 동일한 알부테롤 설페이트와 이프라트로피움 브로마이드가 포함된 제형을 제공한다.

표 2

성분	용기 당 중량	%
알부테롤 설페이트(미분화된)	0.0309g	0.208
이프라트로피움 브로마이드(일수화물)	0.0054g	0.036
에탄올(탈수된, USP)	1.482g	10
물	0.0193g	0.13
폴리비닐피롤리돈(PVP, K-25)	0.0074g	0.050
구연산(무수물)	0.0006g	0.004
HFA 134a(1,1,1,2-테트라플루오로에탄)	13.2744g	89.542
총계	14.82g	100

[0022]

표 3은 본 발명에 따른 알부테롤 설페이트/이프라트로피움 브로마이드 제형의 예상 범위를 제공한다.

표 3

성분	용기 당 중량	%
알부테롤 설페이트(미분화된)	0.0240g 0.0216-0.0264(+/- 10%)	0.208
이프라트로피움 브로마이드(일수화물)	0.0042g 0.0038-0.0046(+/- 10%)	0.036
에탄올(탈수된, USP)	1.153g	10
폴리비닐피롤리돈(PVP, K-25)	0.0058g 0.0049-0.0067g(+/- 15%)	0.050
구연산(무수물)	0.0005g	0.004
HFA 134a(1,1,1,2-테트라플루오로에탄) 및/또는 HFA 227	10.325g	89.542
총계	11.5125g	100

[0023]

본 발명은 추진제로 하나 이상의 HFA를 포함하는 MDI에 사용되는 제형에 있어서 작동 가변성 문제에 대한 해결책을 제공할 것이다:

[0027]

a) 제형은 혼탁된 고형 의약품을 포함하고

[0028]

b) 벨브는, 투여되거나 투약되는 제형이 작동 또는 투여 사이에 존재하고 있는 영역인 계량실을 포함하도록 고안된다.

- [0029] 이 두 조건이 결합한 경우, 물을 소량, 조절된 양으로 첨가함으로써 계량실 내 제형의 재분산가능성을 향상시킬 수 있다. 이러한 가능성은 제형이 "순수한" 혼탁액인지 여부, 즉 어떤 약물이나 활성 성분도 제형에 용해되어 있지 않은 혼탁액인지 여부와 관계없이 존재한다. 또한, 이러한 가능성은 고형 의약품, 안정화제(사용되는 경우), 사용된 추진제 또는 바람직하다면 사용된 공용매 유형과 무관하다.
- [0030] 따라서, 본 발명의 다른 양태에서, 상기에 기재된 바와 같이 제형 내 알부테롤 설페이트 및 이프라트로피움 브로마이드가 혼탁된 제형; 및 투여되거나 투약되는 제형이 작동 또는 투여 사이에 존재하고 있는 영역인 계량실을 포함하는 벨브를 포함하는 계량 흡입기를 제공한다.
- [0031] 본 발명의 또 다른 양태에서, 상기 기재된 바와 같은 제형을 제조하는 방법을 제공하며, 이는 다음을 포함한다:
- [0032] 에탄올, 구연산, 이프라트로피움 브로마이드 일수화물, 폴리비닐피롤리돈 및 알부테롤 설페이트를 첨가함으로써 농축액을 제조;
- [0033] 추진제, 에탄올 및 물 혼합물의 제조, 이 혼합물은 다음을 포함한다: 추진제 HFA 134a, 에탄올과 물 혼합물;
- [0034] 농축액을 추진제-에탄올-물 혼합물에 첨가함으로써 제형을 제공한다.
- [0035] 본 발명에 따른 제형은 다음과 같이 제조할 수 있다.
- [0036] 1. 농축액 제조
- [0037] 에탄올, 구연산, 이프라트로피움 브로마이드 일수화물, PVP, 알부테롤 설페이트를 포함하는 농축액을 제조한다. 물은 첨가하지 않는다.
- [0038] 2. 추진제, 에탄올과 물을 분산시킴
- [0039] 추진제 HFA 134a, 에탄올/물 혼합물로 제형 용기를 충전시킨다.
- [0040] 이 공정 단계에서 제형 농도:
- [0041] 추진제 95.45%
- [0042] 에탄올 4.38%
- [0043] 물 0.17%
- [0044] 3. 최종 생성물 제형
- [0045] 농축액(단계 1)을 추진제-에탄올-물의 혼합물에 첨가시킨다.
- [0046] 이 공정 단계에서 제형 농도:
- [0047] 추진제 89.84%
- [0048] 에탄올 10.00%
- [0049] 물 0.16%
- [0050] 활성 성분 극미량
- [0051] PVP 극미량
- [0052] 구연산 극미량
- [0053] 이 출원에 인용된 모든 간행물은 참조에 의해 그 전부가 본원에 혼입된다.