

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2009-0033355 (43) 공개일자 2009년04월02일
(51) Int. Cl. <i>A61K 31/137</i> (2006.01) <i>A61K 31/46</i> (2006.01) <i>A61K 9/72</i> (2006.01) <i>A61P 11/06</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2009-7000418 (22) 출원일자 2009년01월08일 심사청구일자 없음 번역문제출일자 2009년01월08일 (86) 국제출원번호 PCT/GB2007/002183 국제출원일자 2007년06월12일 (87) 국제공개번호 WO 2007/144604 국제공개일자 2007년12월21일 (30) 우선권주장 918/MUM/2006 2006년06월12일 인도(IN)		(71) 출원인 메디스프레이 레보러토리즈 피브이티.엘티디 인도 고아 403115 폰다 쿤다임 인터스트리얼 에스 테이트 344/345 (72) 발명자 사완트 라제쉬 인도 코파르카이르네 섹터 4 알.에이치. 넘버 85 시드히 니와스 파라브 수닐 인도 고아 403401 폰다 실바나가르 에스-1 페이즈 2 사야아드리 레지던시 (74) 대리인 리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 34 항

(54) 안정적인 에어로졸 약학적 제제

(57) 요약

본 발명은 공용매 및 선택적으로 계면활성제와 조합된 베타-작용제, 항콜린제, 또는 그의 조합의 안정적인 에어로졸 약학적 제제를 제공한다. 또한 본 발명은 상기 안정적인 에어로졸 약학적 제제를 제조하는 방법 및 본 발명의 상기 안정적인 에어로졸 약학적 제제로 기관지수축, 천식 및 관련된 상태를 치료하는 방법을 제공한다.

특허청구의 범위

청구항 1

항콜린제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물, 그의 약학적으로 허용가능한 수화물, 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그; 베타-작용제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물, 그의 약학적으로 허용가능한 수화물, 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그; 공용매; 및 히드로플루오로알칸 추진제를 포함하는 약학적 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 공용매는 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 및 이소프로필 미리스트레이트로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 제제.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 제제는 계면활성제를 더 포함하는 것인 제제.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 계면활성제는 폴리비닐피롤리돈, 소르비탄 트리올레이트, 올레산, 시트르산, 및 폴리옥사 에틸렌(4) 라우릴 에테르로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 제제.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항콜린제는 이프라트로피움 또는 티오토트로피움 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물, 그의 약학적으로 허용가능한 수화물, 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그로부터 선택되는 것인 제제.

청구항 6

제5항에 있어서, 상기 항콜린제는 이프라트로피움인 것인 제제.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 베타-작용제는 알부테롤, 포르모테롤, 레브알부테롤, 피르부테롤 및 살메테롤, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물, 그의 약학적으로 허용가능한 수화물, 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그로부터 선택되는 것인 제제.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 베타 작용제는 알부테롤인 것인 제제.

청구항 9

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항콜린제는 이프라트로피움 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물, 그의 약학적으로 허용가능한 수화물, 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그 및 상기 베타-작용제는 알부테롤 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물, 그의 약학적으로 허용가능한 수화물, 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그인 것인 제제.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 공용매는 상기 제제의 전체 중량 중 약 0.05% 내지 약 15%의 양으로 존재하는 것인 제제.

청구항 11

제3항에 있어서, 상기 계면활성제는 상기 제제의 전체 중량 중 약 0.00001% 내지 약 10%의 양으로 존재하는 것인 제제.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 실질적으로 알코올이 없는 것인 제제.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 실질적으로 물이 없는 것인 제제.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 상기 제제의 중량 기준 약 0.1%보다 작은 물을 포함하는 것인 제제.

청구항 15

제1항에 있어서, 이프라트로피움 브로마이드 또는 그의 모노히드레이트, 알부테롤 설페이트, 약 0.05% 내지 약 1%의 폴리에틸렌 글리콜, 약 0.00001% 내지 약 0.1%의 폴리비닐피롤리돈, 및 히드로플루오로알칸 추진제를 포함하는 것인 제제.

청구항 16

항콜린제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물, 그의 약학적으로 허용가능한 수화물, 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그; 베타-작용제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물, 그의 약학적으로 허용가능한 수화물, 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그; 폴리소르베이트; 및 히드로플루오로알칸 추진제를 포함하는 약학적 제제.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 폴리소르베이트는 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레이트 및 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노이소스테아레이트로부터 선택되는 것인 제제.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, 상기 폴리소르베이트는 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노라우레이트인 것인 제제.

청구항 19

제16항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폴리소르베이트는 상기 제제의 전체 중량 기준 약 0.05%의 양으로 존재하는 것인 제제.

청구항 20

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제 중에 공용매가 존재하지 않는 것인 제제.

청구항 21

(a) 히드로플루오로알칸 추진제를 공용매와 혼합하여 용액을 형성하는 단계;

(b) 항콜린제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물, 그의 약학적으로 허

허용가능한 수화물, 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그; 베타-작용제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물, 그의 약학적으로 허용가능한 수화물, 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그; 및 히드로플루오로알칸 추진제의 제1 균질화된 현탁물을 형성하는 단계; 및

(c) 상기 제1 균질화된 현탁물을 상기 용액에 첨가하여 제2 균질한 현탁물을 형성하는 단계;

를 포함하는 약학적 제제를 제조하는 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 공용매는 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 글리세롤 및 이소프로필 미리스트레이트로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 상기 공용매 중에 계면활성제를 용해시키는 단계를 더 포함하는 것인 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 계면활성제는 폴리비닐피롤리돈, 소르비탄 트리올레이트, 올레산, 시트르산, 및 폴리옥시에틸렌(4) 라우릴 에테르로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 25

(a) 히드로플루오로알칸 추진제 중에 폴리소르베이트를 용해시켜 용액을 형성하는 단계;

(b) 항콜린제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물, 그의 약학적으로 허용가능한 수화물, 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그; 베타-작용제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물, 그의 약학적으로 허용가능한 수화물, 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그; 및 히드로플루오로알칸 추진제의 제1 균질화된 현탁물을 형성하는 단계; 및

(c) 상기 제1 균질화된 현탁물을 상기 용액에 첨가하여 제2 현탁물을 형성하는 단계;

를 포함하는 약학적 제제를 제조하는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 폴리소르베이트는 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레이트 및 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노이소스테아레이트로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 상기 폴리소르베이트는 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노라우레이트인 것인 방법.

청구항 28

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 제제, 및 폴리머로 코팅된 캐니스터(canister)를 포함하는 정량 흡입기(metered dose inhaler).

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 폴리머는 플루오로카본 폴리머, 에폭시 코폴리머, 및 에틸렌 코폴리머로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 정량 흡입기.

청구항 30

제28항 또는 제29항에 있어서, 실링 가스켓(sealing gasket)을 더 포함하는 것인 정량 흡입기.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 실링 가스켓은 부틸 엘라스토머를 포함하는 것인 정량 흡입기.

청구항 32

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 제제의 유효량을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 기관지수축, 기관지경련, 천식 및 관련된 질환을 치료하는 방법.

청구항 33

의약에 있어서 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 제제의 용도.

청구항 34

기관지수축, 기관지경련, 천식 및 관련된 질환을 치료하기 위한 약물의 제조에 있어서 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 제제의 용도.

명세서

배경 기술

- <1> 천식은 환자가 가역적인 기도 폐쇄의 증상을 앓는, 전세계적으로 약 2천만 내지 3천5만 명의 사람들에게 영향을 미치는 만성적인 염증성 질환이다. 천식은 일반적으로 항-염증성 약 또는 기관지확장제의 투여에 의해 치료된다. 천식 치료에 유용한 항-염증성 약은 코르티코스테로이드, 비만 세포 안정화제, 및 류코트리엔 저해제를 포함한다. 기관지확장제는 베타-작용제, 항콜린제, 및 메틸잔틴(methylxanthine)을 포함한다. 베타-작용제는 운동-유발성 천식을 치료하는데 사용될 수 있다. 베타-작용제는 코르티코스테로이드, 항콜린제 및 류코트리엔 저해제와 같은 다른 분류(class)의 약과 조합될 수 있다. 알부테롤(albuterol)과 같은, 베타-작용제, 및 이프라트로피움(ipratropium)과 같은, 항콜린제의 조합은 상기 약들이 상이한 대사 작용으로 기관지이완(bronchodilation)을 제공하기 때문에 높은 효능을 갖는 것으로 밝혀 졌다.
- <2> 많은 천식 약들은 흡입을 통해 투여된다. 적절한 흡입 장치는 정량 흡입기(metered dose inhalers, "MDIs"), 건조 분말 흡입기 및 네블라이저(nebulizer)를 포함한다. 정량 흡입기는 일반적으로 추진제로서 하나 이상의 액화된(liquefied) 클로로플루오로카본(chlorofluorocarbons, "CFCs")을 포함한다. 상기 물질들은 적절한(right) 증기압(또는 적절한 범위의 증기압을 갖기 위해 적절한 비율로 혼합될 수 있음)을 갖고 실질적으로 맛과 향이 없기 때문에 그러한 적용에 있어서 사용하기에 적절하다.
- <3> 하나의 그러한 CFC-포함 정량 흡입기는 경구 흡입 투여를 위해 압축된 정량 에어로졸 단위로 이프라트로피움 브로마이드 및 알부테롤 설페이트의 미세결정질 현탁물을 포함하는 Combivent[®] 흡입 에어로졸(Combivent[®] Inhalation Aerosol)이다.
- <4> 환경적 우려로 인하여, 이제 천식 약을 포함하는 정량 흡입기에 CFC 대신 히드로플루오로알칸(hydrofluoroalkane, "HFA") 추진제를 사용하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 미국특허공개 제20040184994호는 생성물 제제 중에 약 0.13 내지 약 0.18 퍼센트(w/w)의 양의 물, 추진제로서 하나 이상의 HFA, 하나 이상의 활성 성분 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 제제로서, 상기 바람직한 활성 성분은 이프라트로피움 및 알부테롤 이고, 상기 부형제는 시트르산, 에탄올 및 폴리비닐피롤리돈(polyvinylpyrrolidone, "PVP")인 것인 제제에 관한 것이다.
- <5> 미국특허공개 제20050085445호는 a) 하나 이상의 약학적 활성 성분, b) 하나 이상의 추진제(바람직한 추진제는 HFA 227 및 HFA 134a가 있음), c) 하나 이상의 원형(native) 또는 변형된 시클로덱스트린, d) 하나 이상의 친수성 첨가물, 및 e) 선택적으로 에탄올을 포함하는, 정량 에어로졸 흡입기 조성물에 관한 것이다.
- <6> 미국특허공개 제20050089478호는 호흡기 질환의 치료에 사용하기 위한 포르모테롤(formoterol) 및 부데소나이드(budesonide)를 포함하는 제제에 관한 것이다. 상기 조성물은 HFA-227 추진제, PVP 및 폴리에틸렌 글리콜(polyethylene glycol, "PEG"), 바람직하게는 PVP K25 및 PEG 1000을 더 포함한다.

<7> 그러나, HFA 추진제를 포함하는 MDI 제제는 CFC 추진제를 포함하는 MDI 제제만큼 좋은 현탁 특성을 갖지 못한다. 예를 들어, HFA 추진제와, 베타-작용제 알부테롤 설페이트 및 이프라트로피움 브로마이드 또는 티오토트로피움(tiotropium)과 같은, 항콜린제(anticholinergic agent)를 포함하는 MDI 제제는 안정적인 현탁물이 아니고 신속하게 침전되거나 또는 유탁물을 형성한다.

<8> 이러한 이유로, HFA 추진제를 사용하는 안정적인 현탁물을 얻는 것은 어렵다. 그 결과, 물 및 알코올(에탄올)과 같은 공용매(cosolvent)가 HFA 추진제를 포함하는 제제 중에 베타-작용제 및 항콜린제와 조합되어 사용되어 왔다. 불행히도, 이들 공용매를 사용하는 것도 또한 안정성 문제 및 또한 원하지 않는, 상기 활성 작용제의 응집/입자 크기의 증가와 같은, 다른 문제점을 야기한다.

발명의 상세한 설명

<9> 본 발명의 일 측면에 따르면, 항콜린제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매 화물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 수화물; 베타-작용제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 수화물; 공용매; 및 히드로플루오로알칸 추진제를 포함하는 약학적 제제가 제공된다. 또한 상기 항콜린제는 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체(polymorph) 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그(prodrug)일 수 있다. 또한 상기 베타-작용제는 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그일 수 있다.

<10> 일 구체예에서, 상기 공용매는 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 및 이소프로필 미리스테레이트로 구성된 군으로부터 선택된다.

<11> 상기 제제는 계면활성제를 더 포함할 수 있다. 상기 계면활성제는 폴리비닐피롤리돈, 소르비탄 트리올레이트, 올레산, 시트르산, 및 폴리옥시에틸렌(4) 라우릴 에테르로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.

<12> 일 구체예에서, 상기 항콜린제는 이프라트로피움 또는 티오토트로피움 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 수화물로부터 선택된다. 대안적으로, 상기 항콜린제는 이프라트로피움 또는 티오토트로피움 또는 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그로 구성된 군으로부터 선택된다. 적절하게는 상기 항콜린제는 이프라트로피움이다.

<13> 일 구체예에서, 상기 베타-작용제는 알부테롤, 포르모테롤, 레브알부테롤, 피르부테롤(pirbuterol) 및 살메테롤(salmeterol), 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 수화물로 구성된 군으로부터 선택된다. 대안적으로, 상기 베타-작용제는 알부테롤, 포르모테롤, 레브알부테롤, 피르부테롤 및 살메테롤, 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그로 구성된 군으로부터 선택된다. 적절하게는, 상기 베타-작용제는 알부테롤이다.

<14> 다른 구체예에서, 상기 항콜린제는 이프라트로피움 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 수화물 및 상기 베타-작용제는 알부테롤 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 수화물이다. 대안적으로, 상기 항콜린제는 이프라트로피움 또는 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그이다. 대안적으로, 상기 베타-작용제는 알부테롤 또는 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그이다.

<15> 일 구체예에서, 상기 공용매는 상기 제제의 전체 중량 중 약 0.05% 내지 약 15%의 양으로 존재한다.

<16> 다른 구체예에서, 상기 계면활성제는 상기 제제의 전체 중량 중 약 0.00001% 내지 약 10%의 양으로 존재한다.

<17> 바람직하게는, 상기 제제는 실질적으로 알코올이 없다.

<18> 바람직하게는, 상기 제제는 실질적으로 물이 없다.

<19> 일 구체예에서, 상기 제제는 상기 제제의 중량 기준 약 0.1%보다 작은 물을 포함한다.

- <20> 상기 제제는 이프라트로피움 브로마이드 또는 그의 모노히드레이트, 알부테롤 설페이트, 약 0.05% 내지 약 1%의 폴리에틸렌 글리콜, 약 0.00001% 내지 약 0.1%의 폴리비닐피롤리돈, 및 히드로플루오로알칸 추진제를 포함할 수 있다.
- <21> 본 발명의 제2 측면에 따르면, 항콜린제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 수화물; 베타-작용제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 수화물; 폴리소르베이트; 및 히드로플루오로알칸 추진제를 포함하는 약학적 제제가 제공된다. 또한 상기 항콜린제는 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그일 수 있다. 또한 상기 베타-작용제는 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그일 수 있다.
- <22> 상기 폴리소르베이트는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노스테아레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 및 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노이소스테아레이트로부터 선택될 수 있다. 적절하게는, 상기 폴리소르베이트는 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노라우레이트 (Tween 20), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노팔미테이트 (Tween 40), 폴리옥시에틸렌(40) 소르비탄 모노스테아레이트 (Tween 60), 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노올레이트 (Tween 80) 및 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노이소스테아레이트 (Tween 120)로부터 선택될 수 있다. 적절하게는, 상기 폴리소르베이트는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 예를 들어 폴리옥시에틸렌(20) 소르비탄 모노라우레이트이다.
- <23> 일 구체예에서, 상기 폴리소르베이트, 예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트는 상기 제제의 전체 중량 기준 약 0.05%의 양으로 존재한다.
- <24> 다른 구체예에서, 상기 제제 중에 존재하는 공용매가 없다.
- <25> 일 구체예에서, 상기 항콜린제는 이프라트로피움 또는 티오토트로피움 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 수화물로부터 선택된다. 대안적으로, 상기 항콜린제는 이프라트로피움 또는 티오토트로피움 또는 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그로부터 선택된다. 적절하게는, 상기 항콜린제는 이프라트로피움이다.
- <26> 일 구체예에서, 상기 베타-작용제는 알부테롤, 포르모테롤, 레브알부테롤, 피르부테롤 및 살메테롤, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 수화물로 구성된 군으로부터 선택된다. 대안적으로, 상기 베타-작용제는 알부테롤, 포르모테롤, 레브알부테롤, 피르부테롤 및 살메테롤, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그로 구성된 군으로부터 선택된다. 적절하게는 상기 베타-작용제는 알부테롤이다.
- <27> 다른 구체예에서, 상기 항콜린제는 이프라트로피움 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 수화물이고 상기 베타-작용제는 알부테롤 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 수화물이다. 대안적으로, 상기 항콜린제는 이프라트로피움 또는 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그이다. 대안적으로, 상기 베타-작용제는 알부테롤 또는 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그이다.
- <28> 바람직하게는, 상기 제제는 실질적으로 알코올이 없다.
- <29> 바람직하게는, 상기 제제는 실질적으로 물이 없다.
- <30> 일 구체예에서, 상기 제제는 상기 제제의 중량 기준 약 0.1%보다 작은 물을 포함한다.
- <31> 본 발명의 제3 측면에 따르면, (a) 히드로플루오로알칸 추진제를 공용매와 혼합하여 용액을 형성하는 단계; (b) 항콜린제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물, 그의 약학적으로 허용가능한 수화물; 베타-작용제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물, 그의 약학적으로 허용가능한 수화물; 및 히드로플루오로알칸 추진제의 제1 균질화된 현탁물을 형성하는 단계; 및 (c) 상기 제1 균질화된 현탁물을 상기 용액에 첨가하여 제2 균질한 현탁물을 형성하는 단계를 포함하는 약학적 제제

를 제조하는 방법이 제공된다. 또한 상기 항콜린제는 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그일 수 있다. 또한 상기 베타-작용제는 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그일 수 있다.

- <32> 일 구체예에서, 상기 공용매는 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 글리세롤, 및 이소프로필 미리스테레이트로 구성된 군으로부터 선택된다.
- <33> 상기 방법은 상기 공용매 중에 계면활성제를 용해시키는 단계를 더 포함할 수 있다. 상기 계면활성제는 폴리비닐피롤리돈, 소르비탄 트리올레이트, 올레산, 시트르산, 및 폴리옥시에틸렌(4) 라우릴 에테르로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.
- <34> 상기 방법은 본 발명의 상기 제1 두가지 측면에 기재된 상기 제제를 제조하기 위한 것일 수 있다.
- <35> 본 발명의 제4 측면에 따르면, (a) 히드로플루오로알칸 추진제 중에 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트를 용해시켜 용액을 형성하는 단계; (b) 항콜린제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 수화물; 베타-작용제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물, 또는 그의 약학적으로 허용가능한 수화물; 및 히드로플루오로알칸 추진제의 제1 균질화된 현탁물을 형성하는 단계; 및 (c) 상기 제1 균질화된 현탁물을 상기 용액에 첨가하여 제2 현탁물을 형성하는 단계를 포함하는 약학적 제제를 제조하는 방법이 제공된다. 또한 상기 항콜린제는 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그일 수 있다. 또한 상기 베타-작용제는 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그일 수 있다.
- <36> 상기 방법은 본 발명의 상기 제1 두가지 측면에 기재된 상기 제제를 제조하기 위한 것일 수 있다.
- <37> 본 발명의 제5 측면에 따르면, 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 따른 제제, 및 폴리머로 코팅된 캐니스터(canister)를 포함하는 정량 흡입기가 제공된다. 상기 폴리머는 플루오로카본 폴리머, 에폭시 코폴리머, 및 에틸렌 코폴리머로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다.
- <38> 일 구체예에서, 상기 정량 흡입기는 실링 가스켓(sealing gasket)을 더 포함한다. 상기 실링 가스켓은 부틸 엘라스토머를 포함할 수 있다.
- <39> 본 발명의 제6 측면에 따르면, 상기 기재된 제제의 유효량을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 기관지수축(bronchoconstriction), 기관지경련(bronchospasm), 천식 및 관련된 질환을 치료하는 방법이 제공된다.
- <40> 본 발명의 제7 측면에 따르면, 의약에 있어서 상기 기재된 제제의 용도가 제공된다.
- <41> 본 발명의 제8 측면에 따르면, 기관지수축, 기관지경련, 천식 및 관련된 질환을 치료하기 위한 약물의 제조에 있어서 상기 기재된 제제의 용도가 제공된다.
- <42> 따라서, 본 발명은 적절한 부형제가 첨가된 HFA 추진제와 약학적으로 활성인 작용제를 포함하는 안정적인 정량 흡입기("MDI") 제제를 제공한다. 놀랍게도, 특정 부형제와 특정 활성 성분의 조합은 안정적인 MDI 제제를 제공한다는 것으로 밝혀 졌다. 상기 활성 성분은 항콜린제 및 베타-작용제이다. 상기 특정 부형제는 폴리에틸렌 글리콜("PEG"), 프로필렌 글리콜, 이소프로필 미리스테레이트 또는 글리세롤, 선택적으로 계면활성제가 조합된 것과 같은, 알코올을 제외한 공용매, 및 HFA 추진제 및 다른 적절한 부형제이다. 본 발명의 제제는 응집물을 형성하지 않는다. 또한 본 발명은 정량 흡입 제제를 제조하는 방법을 제공한다. 일 구체예에서, 상기 공용매는 알코올이 아니다. 다른 구체예에서, 상기 공용매는 물이 아니다.
- <43> 또한 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트 및 HFA 추진제 및 다른 적절한 부형제의 사용은 추가적인 공용매가 없이도, 상기 특정 활성 성분을 갖는 적절한 제제를 제공한다는 것이 또한 놀랍게도 발견되었다.
- <44> 또한 본 발명은 본 발명에 따른 정량 흡입 제제의 유효량을 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 방법으로서, 기관지수축, 기관지경련, 천식 및 관련 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- <45> 본 발명의 다른 측면들은 상세한 설명 및 실시예들을 고려함으로써 명백해 질 것이다.

- <46> 본 발명은 안정적인 에어로졸 약학적 제제를 제공한다. 더 구체적으로, 상기 안정적인 에어로졸 약학적 제제는 히드로플루오로알칸("HFA") 추진제 및 다른 적절한 부형제와 조합된 약학적으로 활성인 제제를 포함한다.
- <47> 앞서 논의된 것과 같이, 에어로졸 제제는 일반적으로 CFC 추진제를 포함했었다. 환경적 우려로 인하여, 지금은 HFA 추진제가 CFC 추진제에 비해 바람직하다. 당업자에 의해 이해될 수 있는 것과 같이, 본 발명에서 사용하기 위한 적절한 HFA 추진제는 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 (HFA-134a) 및 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판 (HFA-227)을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- <48> 본 발명의 제제는 MDI에서의 사용에 적절하다. MDI는 정확하게 측정된 부피의 약학적 제제를 환자의 폐로 깊게 관통하기에 충분할 정도로 작은, 입자로 분무하기(atomize) 위하여 액화된 추진제를 사용하는 압축성 약물 전달 시스템이다. MDI는 상기 치료학적 효과를 원하는 부위인 폐에 상기 약을 표적화하여 전달하게 한다.
- <49> 또한 본 발명의 제제는 폴리에틸렌 글리콜("PEG"), 프로필렌 글리콜, 이소프로필 미리스테이트 또는 글리세롤과 같은, 공용매를 포함한다. 적절하게는, 상기 공용매는 PEG 200 또는 PEG 400과 같은, 액체 형태의 PEG이다. 상기 공용매는 상기 제제의 중량 기준 약 0.05% 내지 약 15%로 존재할 수 있다. 적절하게는, 상기 공용매는 상기 제제의 중량 기준 약 0.05% 내지 약 1% 또는 약 0.05% 내지 약 0.3%로 존재한다.
- <50> 또한, 선택적인 계면활성제가 상기 공용매와 함께 사용되는 경우, 상기 계면활성제는 상기 현탁물의 균질성을 유지하고 또한 상기 MDI의 밸브의 원활한 작동(smooth functioning)을 위한 윤활제로서의 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. 적절한 계면활성제는 폴리비닐피롤리돈("PVP"), 소르비탄 트리올레이트, 올레산, 시트르산, 및 폴리옥시에틸렌(4) 라우릴 에테르(Brij 30[®])을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적절하게는 상기 계면활성제는 PVP K25 또는 PVP K30 또는 PVP K17과 같은, PVP이다. 상기 계면활성제는 상기 제제의 중량 기준 약 0.00001% 내지 약 10%로 존재할 수 있다. 적절하게는, 상기 계면활성제는 상기 제제의 중량 기준 약 0.00001% 내지 약 0.1% 또는 약 0.0001% 내지 약 0.001%로 존재한다.
- <51> 적절하게는, 본 발명의 제제는 실질적으로 물 및 알코올이 없다. "실질적으로 없는(substantially free of)"이라는 용어는 상기 제제가 상기 제제의 중량 기준으로 약 5%보다 작은 물 또는 알코올을 포함하는 것을 의미한다. 상기 제제는 약 3%보다 작은 물 또는 알코올을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 상기 제제는 약 1%보다 작은, 더 바람직하게는 약 0.5%보다 작은, 더욱 바람직하게는 0.1% 또는 더욱 바람직하게는 0.05%보다 작은 물 또는 알코올을 포함한다. 가장 바람직하게는, 본 발명의 제제는 물 또는 알코올을 포함하지 않는다.
- <52> 본 발명은 또한 항콜린제, 베타-작용제, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 및 히드로플루오로알칸 추진제를 포함하는 약학적 제제를 제공한다. 상기 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트는 상기 제제의 중량 기준으로 약 0.00001% 내지 약 10%로 존재할 수 있다. 적절하게는, 상기 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트는 상기 제제의 중량 기준으로 약 0.00001% 내지 약 0.1% 또는 약 0.0001% 내지 약 0.001%로 존재한다. 더 적절하게는, 상기 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트는 상기 제제의 중량 기준으로 약 0.05%의 양으로 존재한다.
- <53> 본 발명의 제제에 유용한 약학적으로 활성인 작용제는 베타-작용제 및 항콜린제의 분류(class)로부터 선택된 하나 이상의 약을 포함한다. "베타-작용제(beta-agonist agent 또는 beta-agonist)" 또는 "항콜린제(anticholinergic agent)"라는 용어는 상기 베타-작용제 또는 항콜린제 그 자체 뿐만 아니라 그의 약학적으로 허용가능한 염, 그의 약학적으로 허용가능한 용매화물 및 그의 약학적으로 허용가능한 수화물을 포함하는 광범위한 의미로 사용된다. 또한 "베타-작용제(beta-agonist agent 또는 beta-agonist)" 또는 "항콜린제((anticholinergic agent)"라는 용어는 또한 그의 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 그의 약학적으로 허용가능한 유도체, 그의 약학적으로 허용가능한 다형체, 그의 약학적으로 허용가능한 프로드러그 등을 포함할 수 있는 것으로 이해될 것이다.
- <54> 본 발명의 제제에 유용한 베타-작용제는 알부테롤, 포르모테롤, 레브알부테롤, 피르부테롤 및 살메테롤을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 알부테롤에 대한 국제적인 명칭은 살부타몰이다. 상기 베타-작용제의 적절한 약학적으로 허용가능한 염은 히드로클로라이드, 설페이트, 말레이트, 타르트레이트, 및 시트레이트 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적절하게는, 상기 베타-작용제는 알부테롤 또는 알부테롤 설페이트이다.
- <55> 본 발명의 제제에 유용한 항콜린제는 아프라트로피움 및 티오토트로피움을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 상기 항콜린제의 적절한 약학적으로 허용가능한 염은 브로마이드, 클로라이드 및 이오다이드와 같은 할라이드 염을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다. 적절하게는, 상기 항콜린제는 이프라트로피움 또는 이프라트로피움 브로

마이드 또는 이프라트로피움 브로마이드 모노히드레이트이다.

- <56> 적절하게는, 상기 제제 중에 상기 베타-작용제는 알부테롤이고 상기 항콜린제는 이프라트로피움 또는 이프라트로피움 브로마이드 또는 이프라트로피움 브로마이드 모노히드레이트이다. 대안적으로, 상기 제제 중에 베타-작용제는 알부테롤 설페이트이고 상기 항콜린제는 이프라트로피움 또는 이프라트로피움 브로마이드 또는 이프라트로피움 브로마이드 모노히드레이트이다.
- <57> 또한 본 발명은 본 발명에 따른 안정적인 에어로졸 제제를 제조하는 방법을 제공한다. 만약 사용된다면, 상기 계면활성제는 상기 공용매 중에 용해된다. 그 후 상기 결과 용액은 HFA 추진제와 혼합된다. 만약 상기 계면활성제가 사용되지 않는다면, 상기 공용매는 HFA 추진제와 혼합된다. 상기 약학적으로 활성인 작용제는 추가적인 HFA 추진제와 균질화되어 균질화된 현탁물을 형성한다. 활성 성분과 공용매 및 HFA 추진제의 용액의 균질화된 현탁물은 혼합되어 제2 균질한 현탁물을 형성한다. 그 후 상기 균질한 제2 현탁물은 프리크림프(precrimped) 캐니스터 또는 정량 흡입기로 사용되는데 적절한 다른 용기 중에 배치된다.
- <58> 예를 들어, 계면활성제 PVP K25를 공용매 PEG200 또는 PEG400에 용해시켜 맑은 용액을 제조한다. HFA-227 추진제의 양이 상기 맑은 용액에 첨가된다. 이프라트로피움 브로마이드 및 알부테롤 설페이트 및 추가적인 HFA-227 추진제의 제1 균질화된 현탁물이 제조된다. 상기 제1 균질화된 현탁물은 PVP K25, PEG200 또는 PEG400 및 HFA-227의 용액에 첨가되어 제2 균질한 현탁물을 형성한다. 그 후 상기 결과 제2 현탁물은 프리크림프 캐니스터 또는 정량 흡입기로 사용되는데 적절한 다른 용기 중에 배치된다.
- <59> 본 발명은 본 발명에 따른 안정적인 에어로졸 제제를 그를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 기관지수축, 기관지경련, 천식 및 그의 관련된 다른 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 관련된 질환은 만성 폐쇄성 폐질환, 만성 기관지염 및 폐기종을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- <60> 본 발명의 제제는 기관지수축, 천식 및 그의 관련된 질환을 치료하기 위해 투여 당 상기 정량 밸브(metering valve)의 1 이상의 활성화, 예를 들어, 2, 3, 또는 4회의 활성화로, 일당 1회, 2회, 3회 또는 4회로 투여될 수 있다. 본 발명의 상기 약학적 제제의 약 12회까지의 흡입이 24시간당 투여될 수 있다.
- <61> 적절하게는, 상기 정량 밸브의 각각의 활성화(actuation)는 상기 정량 흡입기로부터 이프라트로피움 브로마이드 모노히드레이트와 같은, 항콜린제 약 21 μg 및 알부테롤 설페이트와 같은, 베타-작용제 약 120 μg 을 전달한다. 적절하게는, 각 용기 또는 정량 흡입기 캐니스터는 약 200회의 흡입물을 포함한다. 당업자가 인식하고 있는 것과 같이, 상기 용량은 상기 활성 작용제의 사용의 치료학적 목적 및 상기 환자의 나이 및 상태에 따라 조절될 수 있다.
- <62> 본 발명자들은 일부 에어로졸 약이 상기 MDI의, 내부 표면, 즉, 캔 및 밸브의 벽에 부착되는 경향이 있음을 관찰했다. 이는 환자가 상기 MDI의 각각의 활성화시 처방된 것보다 상당히 작은 양의 활성 작용제를 섭취하도록 할 수 있다. 상기 용기의 내부 표면을 적절한 폴리머로 코팅하는 것은 이러한 부착 문제를 감소시킬 수 있다. 적절한 코팅물은 FEP-PES (플루오로화 에틸렌 프로필렌 및 폴리에테르설폰) 및 PFA-PES (퍼플루오로알콕시알칸 및 폴리에테르설폰)과 같은 플루오로카본 코폴리머, 에폭시 및 에틸렌을 포함하나, 이에 제한되지는 않는다.
- <63> 또한, 저장하는 동안, 습기는 주로 확산에 의해 상기 밸브의 크림프 부위 및 상기 관(stem)을 통하여 상기 MDI로 들어갈 수 있다. 상기 MDI로 들어가는 습기의 양을 감소시키기 위해, 상기 정량 밸브는 적절하게는 부틸 엘라스토머로 구성될 수 있다.
- <64> 다양한 대체물 및 변형물은 본 발명의 사상으로부터 벗어남 없이 본 명세서에 개시된 발명으로 실시될 수 있다는 것은 당업자들에게 쉽게 명백할 것이다. 따라서, 비록 본 발명은 상기 바람직한 구체에 및 선택적인 구성요소로 구체적으로 개시되었지만, 본 명세서에 개시된 상기 개념의 변형 및 변화는 당업자에 의해 이루어질 수 있고, 그러한 변형물 및 변화물은 본 발명의 보호범위 내에 속하는 것으로 간주된다.
- <65> 하기 실시예들은 본 발명을 오로지 설명하기 위한 것이고 본 발명의 보호범위를 제한하기 위한 어떠한 수단으로도 의도되지 않는다.

실시예

<66> 실시예 1

<67> 하기 열거된 제제 1 내지 18은 하기 방식으로 제조되었다.

<68> 상기 계면활성제를 10분 동안 초음파처리/균질화에 의해 상기 공용매 중에서 용해시켰다. 이 용액을 배치

(batch)에 요구되는 전체 추진제 양의 약 10% 내지 15%와 혼합 용기(vessel)에서 10 내지 25분 동안 혼합했다. 상기 계면활성제를 사용하지 않는 경우에는, 상기 공용매 만을 상기 추진제와 혼합했다.

<69> 상기 활성 작용제를 배치에 요구되는 전체 추진제 양의 약 5 내지 15%와 별개의 균질화기에서 균질화시켰다. 상기 균질화 속도 및 시간은 15분 내지 30분 동안 1000 내지 1500 RPM이었다. 얻어진 균질화된 현탁물을 이중 격막(diaphragm) 펌프를 통하여 상기 균질화기로부터 상기 혼합 용기로 이동시켰다. 그 후 상기 추진제의 남은 양을 상기 혼합 용기에 첨가했다.

<70> 그 후 상기 현탁물을 20분 이상 동안 200 내지 300 RPM으로 일정하게 교반하면서 혼합했고 상기 이중 격막 펌프를 통해 재순환 상태를 유지했다.

<71> 제제 1

	양/캔
이프라트로피움 브로마이드 모노히드레이트	5.04mg
알부테롤 설페이트	28.8mg
소르비탄 트리올레이트 0.00002%	0.00408mg
PEG 200 0.05%	10.2mg
HFA-227	20.4gm

<73> 제제 2

	양/캔
이프라트로피움 브로마이드 모노히드레이트	5.04mg
알부테롤 설페이트	28.8mg
소르비탄 트리올레이트 0.00004%	0.00816mg
PEG 200 0.05%	10.2mg
HFA-227	20.4gm

<75> 제제 3

	양/캔
이프라트로피움 브로마이드 모노히드레이트	5.04mg
알부테롤 설페이트	28.8mg
소르비탄 트리올레이트 0.05%	10.2mg
PEG 200 0.05%	10.2mg
HFA-227	20.4gm

<77> 제제 4

	양/캔
이프라트로피움 브로마이드 모노히드레이트	5.04mg
알부테롤 설페이트	28.8mg
PVP K 25 0.00001%	0.00204mg
PEG 200 0.1%	20.4mg
HFA-227	20.4gm

<79> 제제 5

	양/캔
이프라트로피움 브로마이드 모노히드레이트	5.04mg
알부테롤 설페이트	28.8mg
PVP K 25 0.00001%	0.00204mg
PEG 200 1%	204mg
HFA-227	20.4gm

<81> 제제 6

	양/캔
이프라트로피움 브로마이드 모노히드레이트	5.04mg
알부테롤 설페이트	28.8mg
PVP K 25 0.001%	0.204mg
PEG 200 0.3%	61.2mg
HFA-227	20.2gm

<83> 제제 7

	양/캔
이프라트로피움 브로마이드 모노히드레이트	5.04mg
알부테롤 설페이트	28.8mg
PVP K 30 0.1%	20.4mg
PEG 200 1%	204mg
HFA-227	20.2gm

<85> 제제 8

	양/캔
이프라트로피움 브로마이드 모노히드레이트	5.04mg
알부테롤 설페이트	28.8mg
PVP K 30 0.001%	0.204mg
PEG 200 0.3%	61.2mg
HFA-227	20.3gm

<87> 제제 9

	양/캔
이프라트로피움 브로마이드 모노히드레이트	5.04mg
알부테롤 설페이트	28.8mg
올레산 0.001%	0.204mg
PEG 200 1%	204mg
HFA-227	20.2gm

<89> 제제 10

	양/캔
이프라트로피움 브로마이드 모노히드레이트	5.04mg
알부테롤 설페이트	28.8mg
소르비탄 트리올레이트 0.00002%	0.00408mg
PEG 400 0.05%	10.2mg
HFA-227	20.4gm

<91> 제제 11

	양/캔
이프라트로피움 브로마이드 모노히드레이트	5.04mg
알부테롤 설페이트	28.8mg
소르비탄 트리올레이트 0.00004%	0.00816mg

PEG 400 0.05%	10.2mg
HFA-227	20.4gm

<93> 제제 12

<94>

	양/캔
이프라트로피움 브로마이드 모노히드레이트	5.04mg
알부테롤 설페이트	28.8mg
소르비탄 트리올레이트 0.05%	10.2mg
PEG 400 0.05%	10.2mg
HFA-227	20.4gm

<95> 제제 13

<96>

	양/캔
이프라트로피움 브로마이드 모노히드레이트	5.04mg
알부테롤 설페이트	28.8mg
PVP K 25 0.00001%	0.00204mg
PEG 400 0.1%	20.4mg
HFA-227	20.4gm

<97> 제제 14

<98>

	양/캔
이프라트로피움 브로마이드 모노히드레이트	5.04mg
알부테롤 설페이트	28.8mg
PVP K 25 0.00001%	0.00204mg
PEG 400 1%	204mg
HFA-227	20.2gm

<99> 제제 15

<100>

	양/캔
이프라트로피움 브로마이드 모노히드레이트	5.04mg
알부테롤 설페이트	28.8mg
PVP K 25 0.001%	0.204mg
PEG 400 0.3%	61.2mg
HFA-227	20.2gm

<101> 제제 16

<102>

	양/캔
이프라트로피움 브로마이드 모노히드레이트	5.04mg
알부테롤 설페이트	28.8mg
PVP K 30 0.1%	20.4mg
PEG 400 1%	204mg
HFA-227	20.2gm

제제 17

	양/캔
이프라트로피움 브로마이드 모노히드레이트	5.04mg
알부테롤 설페이트	28.8mg
PVP K 30 0.001%	0.204mg
PEG 400 0.3%	61.2mg
HFA-227	20.3gm

제제 18

	양/캔
이프라트로피움 브로마이드 모노히드레이트	5.04mg
알부테롤 설페이트	28.8mg
올레산 0.001%	0.204mg
PEG 400 1%	204mg
HFA-227	20.2gm

실시예 2

하기 열거된 제제 19는 하기 방식으로 제조되었다.

폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트 (Tween 20)을 HFA 추진제에 용해시켜 용액을 형성했다. 상기 활성 성분을 추가적인 HFA 추진제와 균질화시켰다. 그 후 상기 용액을 활성 성분 및 HFA의 균질화된 현탁물과 혼합시켜 제2 균질성 현탁물을 형성하였다. 그 후 상기 제2 현탁물을 프리크립프 캐니스터 또는 MDI로 사용하기에 적절한 다른 용기 중에 배치시켰다. 상기 제제는 뛰어난 안정성을 나타냈다.

제제 19

	양/캔
이프라트로피움 브로마이드 모노히드레이트	5.04mg
알부테롤 설페이트	28.8mg
Tween 20 (0.05%)	10.2mg
HFA-227	20.4gm

실시예 3

실시예 1에서 상기 기재된 방법에 따라 제조된 제제를 대상으로 안정성 시험을 했다. 안정성을 현미경을 사용하여 상기 활성 성분의 입자 크기를 분석함으로써 결정했다. 상기 결과를 하기 표 1에 나타냈다.

실시예 1 내지 4는 선행 기술의 제제를 예시한다. 실시예 5 내지 7은 본 발명의 제제를 예시한다.

실시예 1 내지 4에서의 입자 크기의 증가는 상기 활성 성분은 본 발명의 제제 중에서의 활성 성분의 안정성과 비교하여 선행 기술의 제제 중에서 더 안정하지 못한 것임을 의미한다.

표 1. 공용매 및 계면활성제의 상이한 조합이 현탁물 특성과 이프라트로피움 브로마이드 및 알부테롤 설페이트의 입자 크기에 미치는 효과

	활성성분	공용매	계면활성제	추진제	현탁물 특성	입자크기 관찰
1	이프라트로피움 (5.04mg) 알부테롤 설페이트 (28.8mg)	-	-	HFA 추진제 (P134a 또는 P227)	입자는 5초미만 동안 균질성 현탁물 중에 유지됨	응집

2	이프라트로피움 (5.04mg) 알부테롤 설페이트 (28.8mg)	알코올 (1-5%)		HFA 추진제 (P134a 또는 P227)	입자는 약 10-15초 동안 균질성 현탁물 중에 유지됨	70% 입자 10 내지 12.5미크론
3	이프라트로피움 (5.04mg) 알부테롤 설페이트 (28.8mg)	알코올/물 (1-5%)	-	HFA 추진제 (P134a 또는 P227)	입자는 약 10-15초 동안 균질성 현탁물 중에 유지됨	응집과 함께 85% 입자 10 내지 12.5미크론
4	이프라트로피움 (5.04mg) 알부테롤 설페이트 (28.8mg)	알코올 (1-5%)	폴리비닐피롤리돈 또는 소르비탄 트리올레이트 또는 올레산 또는 시트르산 또는 폴리옥시에틸렌(4) 라우릴 에테르 (0.02-10%)	HFA 추진제 (P134a 또는 P227)	입자는 약 10-15초 동안 균질성 현탁물 중에 유지됨	70% 입자 10 내지 12.5미크론

<118>

5	이프라트로피움 (5.04mg) 알부테롤 설페이트 (28.8mg)	PEG200/400 (0.05-15%)	-	HFA 추진제 (P134a 또는 P227)	입자는 약 10-15초 동안 균질성 현탁물 중에 유지됨	90% 입자 2.5 이하 미크론 & 10% 2.5 내지 5미크론
6	이프라트로피움 (5.04mg) 알부테롤 설페이트 (28.8mg)	PEG200/400 (0.05-15%)	폴리비닐피롤리돈 또는 소르비탄 트리올레이트 또는 올레산 또는 시트르산 또는 폴리옥시에틸렌(4) 라우릴 에테르 (0.00001-10%)	HFA 추진제 (P134a 또는 P227)	입자는 약 10-15초 동안 균질성 현탁물 중에 유지됨	90% 입자 2.5 이하 미크론 & 10% 2.5 내지 5미크론
7	이프라트로피움 (5.04mg) 알부테롤 설페이트 (28.8mg)	-	폴리소르베이트20 또는 폴리소르베이트80 (0.01-0.05%)	HFA 추진제 (P134a 또는 P227)	입자는 약 10-15초 동안 균질성 현탁물 중에 유지됨	90% 입자 2.5 이하 미크론 & 10% 2.5 내지 5미크론

<119>

본 명세서에서 사용된 어구(phraseology) 및 용어(terminology)는 설명을 목적으로 한 것이고 제한하는 것으로 간주되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에서 "포함하는(including 또는 comprising)" 또는 "갖는(having)" 및 그의 변형어구의 사용은 추가적인 요소 뿐만 아니라 그 후 열거된 요소 및 그의 동종물을 포함하는 것을 의미한다.

<120>

본 명세서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 것과 같은, 단수 표현("a," "an" 및 "the")는 상기 문맥이 명백히 다른 사항을 지적하지 않는 한, 복수 표현을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "추진제(a propellant)"라는 표현은

하나의 추진제 뿐만 아니라, 2 이상의 다른 추진제를 포함하고, "공용매(cosolvent)"라는 표현은 하나의 공용매 또는 2 이상의 공용매의 조합 등을 의미한다.