

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷

A61K 9/72

A61K 9/00

(11) 공개번호 특2001-0040402

(43) 공개일자 2001년05월15일

(21) 출원번호 10-2000-7008094

(22) 출원일자 2000년07월25일

번역문제출원일자 2000년07월25일

(86) 국제출원번호 PCT/US1998/27922 (87) 국제공개번호 WO 1999/38493

(86) 국제출원출원일자 1998년12월30일 (87) 국제공개일자 1999년08월05일

(81) 지정국 AP ARIPO특허 : 캐나 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 가나
감비아 짐바브웨EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐
스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 프랑스
영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나코 네덜란드 포르투
칼 스웨덴 핀란드 사이프러스OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카
메룬 가봉 기네 말리 모리타니 나제르 세네갈 차드 토고국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트리아 오스트레일리아 아제르바
이잔 보스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스
캐나다 스위스 중국 쿠바 체코 독일 덴마크 에스토니아 스페인 핀
란드 영국 그루지야 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일본 캐나 키르기
즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 레
소토 리투아니아 룩셈부르크 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니
아 몽고 말라위 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 슬로베니아 슬로바키아
타지키스탄 투르크메니스탄 터키 트리니다드토바고 우크라이나 우간
다 미국 우즈베키스탄 베트남 폴란드 포르투칼 루마니아 러시아 수
단 스웨덴 싱가포르 가나 감비아 짐바브웨 유고슬라비아 인도네시아
인도

(30) 우선권주장 09/016,265 1998년01월30일 미국(US)

(71) 출원인 알티피 파마 인코포레이티드

(72) 발명자 캐나다 퀘벡 에이취301 1에이8, 1 르 데스 소울스, 체민 듀 골프, 810
무샤, 이스칸다

캐나다, H3V1G5, 퀘벡, 몬트리올, 4850 코트데니즈APT. 108호

파릭, 인두

캐나다, H3E1L11, 퀘벡, 베르던, 1르데쉬르, 페랑120

(74) 대리인 최홍순, 박세걸, 조성욱

심사청구 : 없음**(54) 미소입자 출입 조성물****요약**

본 발명은 1,1,1,2-테트라플루오로에탄(HFA 134a) 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판(HFA 227) 충
진제내에 분산되어 있고 막-형성 양극성 지질로 코팅된 0.1 내지 10 마이크론 평균 크기의 의약 미소입
자의 안정화 입자를 포함하는 에어로졸 조성물에 관한 것이다.

색인어

에어로졸, HFA 134a, HFA 227, 양극성 지질, 계면활성제

명세서**기술분야**

본 발명은 지질막으로 코팅되어 있고 하드플루오로알칸 추진제내에 혼탁되어 있는 의약 미소입자의 에

어로졸 조성물에 관한 것이다.

배경기술

가압된 규제-투여량의 흡입제(metered-dose inhaler: MDI)내 의약의 운반은 추진제로서 클로로플루오로카본을 현재 이용하고 있다. 클로로플루오로카본의 석출(오존층의 강력한 결핍) 때문에, 클로로플루오로카본을 이용하고 있는 제품들은 드퐁사, 월밍تون, 멜러웨어, USA에 의해 판매되고 있는 1,1,1,2-테트라플루오로에탄(HFA 134a) 및 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판(HFA 227)과 같은 히드로플루오로알칸(HFA)을 이용하여 재조성하여야 한다. 상기 선택적인 추진제의 용매 작용은 클로로플루오로카본과 상당히 다르다. 극성, 증기압 및 밀도와 같은 물리화학적 특성에 있어서의 차이는 추진제로서 히드로플루오로알칸을 이용하는 폐 운반을 위한 가압된 규제-투여량의 흡입제내 의약품의 개발(Byron 등, *Respir. Drug Deliv.*, 4(1994))에 대한 접근을 유도하고 있다.

다수의 특허 문헌은 흡입 조성물에서의 물리화학적 특성 차이를 강조하고 있다. 미합중국 특허 제 5,492,688호는 단독 추진제로서 90 wt% 이상의 HFA 134a, 5% w/w 이하의 미세화 의약 입자 그리고 폴리에틸렌 글리콜 300, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르, 폴리옥시에틸렌 20 소르비탄 모노올리에이트, 프로폭실하 폴리에틸렌 글리콜 및 폴리옥시에틸렌 4 라우릴 에테르로 구성된 그룹으로부터 선택되는 1종의 극성 계면활성제의 5% w/w 이하를 이용하는 MDI 조성물에 관한 것이다.

국제특허 WO 91/04011호는 에어로졸 추진제내에 혼탁된 단독의 비-퍼플루오르화 표면-활성 분산제로 코팅된 잘게-분할된, 전-미세화 고상의 의약을 포함하는 자기-추진 분말 에어로졸 조성물을 개시하고 있고, 상기 분산제는 불용성이다. 적합한 분산제는 다양한 오일, 소르비탄 올리에이트, 폴리옥시에티렌 소르비탄, 레시틴 및 폴리옥시에틸렌을 포함한다. 이용되는 계면활성제의 양은 입자 응집을 피할 수 있고, 입자 크기를 증가시킬 수 있도록 최소로 유지한다.

국제특허출원 제 96/19197호는 (a) 히드로플루오로알칸 추진제; (b) 추진제내에서 분산 가능한 약학적 활성 폴리펩티드; 및 (c) C8-C16 지방산 또는 이의 염, 담즙염, 인지질, 또는 알킬 사카리드이고, 하부의 호흡기관내 폴리펩티드의 조직적 흡수를 강화하는 계면활성제를 포함하는 약학적 에어로졸 조성물에 관한 것이다. 동일한 발명자들에 의한 국제특허출원 제 96/19198호는 HFA 추진제; 흡입을 위한 의약의 생리학적 유효량; 및 C8-C16 지방산 또는 이의 염, 담즙염, 인지질, 또는 알킬 사카리드인 계면활성제를 포함하는 약학적 에어로졸 조성물에 관한 것이다. 상기 두 특허는 활성 성분 및 추진제내 계면활성제의 물리적 혼합물을 개시하고 있고, 전 포위(encapsulation) 단계는 포함되어 있지 않다.

국제특허출원 제 96/40089호는 의약, 할로겐화 알칸 추진제 및 생적합성 C16+-불포화 식물성 오일을 포함하는 에어로졸 운반용 약학적 조성물에 관한 것이다.

국제특허출원 제 90/11754호는 분산제로서 디올/디산 축합물, 추진제 및 입자화 의약의 치료 유효량을 포함하는 의약적 에어로졸 조성물에 관한 것이다.

국제특허출원 제 94/21228호는 분산제로서 디올/디산 축합물, 추진제 및 입자화 의약의 치료 유효량을 포함하는 에어로졸 운반용 약학적 조성물에 관한 것이다.

국제특허출원 제 96/06598호는 의약, 비-클로로플루오로카본 추진제 및 폴리글리콜화 글리세리드를 포함하는 에어로졸 운반용 약학적 조성물에 관한 것이다.

국제특허출원 제 92/06675호는 베클로메타손 17,21 디프로프리오네이트, 히드로플루오로카본 1,1,1,2-테트라플루오로에탄(HFA 134a) 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판(HFA 227) 추진제 또는 이의 혼합물의 치료 유효량 및 추진제내 베클로메타손 17,21 디프로프리오네이트를 용해하는 데 효과적인 양의 에탄올을 포함하는 에어로졸 조성물에 관한 것이다. 실질적으로 모든 베클로메타손 17,21 디프로프리오네이트는 조성물내에서 용해되고, 실질적으로 계면활성제는 결여되어 있다.

국제특허출원 제 93/05765호는 액화 히드로플루오로알칸, 상기 액화 히드로플루오로알칸 내에서 분산되는 분말화 의약 및 용해되는 중합체를 포함하는 가압 에어로졸 조성물에 관한 것이다. 상기 중합체는 반복되는 구조 단위로서 아미드 또는 카복실산 에스테르를 포함한다.

미합중국 특허 제 4,174,295호는 에어로졸과 사용되는 추진제 조성물에 관한 것으로서, 상기 조성물은 추진제 조성물의 총 중량에 대하여 5 내지 60 wt%의 CH_2F_2 및 CF_3CH_3 로부터 선택되는 수소-함유 플루오로카본, 그리고 추진제 조성물의 총 중량에 대하여 40 내지 95 wt%의 CF_3CHClF , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$, CClF_2CF_3 또는 CHF_2CH_3 로부터 선택되는 수소-함유 클로로플루오로카본 또는 수소-함유 플루오로카본의 혼합물로 필수적으로 구성된다.

미합중국 특허 제 5,118,494호는 다음과 같은 성분을 포함하는 혼탁 에어로졸 조성물에 관한 것이다: 1,1,1,2-테트라플루오로에탄(HFA 134a) 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판(HFA 227), 또는 이의 혼합물로부터 선택되는 히드로플루오로카본을 포함하는 추진제, 분말화 의약의 치료 유효량; 및 조성물의 총 중량에 대하여 약 0.001 내지 0.6 wt%의 표면-활성 분산제로서의 퍼플루오르화 카복실산 또는 에스테르.

미합중국 특허 제 5,126,123호는 미세화 흡입 의약의 생리학적 유효량 및 1,1,1,2-테트라플루오로에탄의 혼탁액내 1,1,1,2-테트라플루오로에탄-가용성, 퍼플루오르화 계면활성제로 필수적으로 구성된 에어로졸 흡입 의약 조성물에 관한 것이다.

미합중국 특허 제 5,182,097호는 흡입 도구를 이용하여 환자에게 의약을 운반하는 데 이용하는 에어로졸 조성물에 관한 것으로서, 상기 조성물은 1,1,1,2-테트라플루오로에탄으로 단독으로 구성된 추진제를 포함한다. 상기 추진제의 양은 에어로졸 조성물의 최소 90 wt%이고; 흡입 의약은 추진제내에서 분산 또는 용해되며, 흡입 의약은 100 마이크론 이하의 직경의 입자 크기를 갖는다. 상기 흡입 의약의 양은

에어로졸 조성물의 5 wt% 이하이다. 추진제내에서 흡입 의약의 분산을 강화하기 위하여 계면활성제로서 올레산을 이용하고, 그 양은 에어로졸 조성물의 0.2% w/v 이하이다.

미합중국 특허 제 5,202,110호는 규제-투여량 흡입제용 에어로졸 조성물에 관한 것으로서, 상기 조성물은 약학적으로 허용되는 흡입성 추진제; 상기 추진제내에서 분산 또는 용해되는 흡입성 의약으로서 이용되는 베클로메타손 디프로프리오네이트의 분자 연합체 또는 클라트레이트를 포함한다. 상기 클라트레이트 또는 베클로메타손 디프로프리오네이트의 분자 연합체는 1,1-디클로로-2,2,2-트리플루오로에탄, 또는 1,1-디클로로-1-플루오로에탄, 또는 디메틸 에테르로 형성되며; 흡입 가능한 입자 크기를 갖는다.

미합중국 특허 제 5,474,759호는 의약의 유효량; 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판(HFA 227); 선택적으로, 중간 크기 사슬 지방산의 프로필렌 글리콜 디에스테르 또는 중간 크기 사슬 지방산의 트리글리세리드 에스테르로부터 선택되는 부형제로 필수적으로 구성되는 에어로졸 조성물에 관한 것이다. 계면활성제는 선택적으로 다른 부형제와 함께 존재한다.

국제특허출원 제 96/32150호는 살메테를, 또는 이의 생리학적 허용되는 염의 흡입용 의약 조성물을 분산하는 데 이용되는, 1종 또는 그 이상의 플루오로카본 중합체, 선택적으로 1종 또는 그 이상의 비-플루오로카본 중합체의 조합으로 코팅된 내부 표면의 일부 또는 전부, 그리고 플루오로카본 추진제, 선택적으로 1종 또는 그 이상의 약학적 활성제 또는 1종 또는 그 이상의 부형제의 조합을 갖는 규제 투여 조성물에 관한 것이다.

국제특허출원 제 96/32151호는 플루티카손 프로피오네이트, 또는 이의 생리학적 허용되는 염의 흡입용 의약 조성물을 분산하는 데 이용되는, 1종 또는 그 이상의 플루오로카본 중합체, 선택적으로 1종 또는 그 이상의 비-플루오로카본 중합체의 조합으로 코팅된 내부 표면의 일부 또는 전부, 그리고 플루오로카본 추진제, 선택적으로 1종 또는 그 이상의 약학적 활성제 또는 1종 또는 그 이상의 부형제의 조합을 갖는 규제 투여 조성물에 관한 것이다.

국제특허출원 제 96/18384호는 추진제로서 1,1,1,2-테트라플루오로에탄(HFA 134a), 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판(HFA 227) 또는 이의 혼합물; 공동-추진제로서의 1,1,2,2,3-펜타플루오로프로판; 및 입자화 의약을 포함하는 약학적 에어로졸 조성물에 관한 것이다.

국제특허출원 제 94/03153호는 플루오로카본 또는 수소-함유 클로로플루오로카본 추진제를 갖는 입자화 베클로메타손 디프로피오네이트 또는 허용되는 용매화물의 약학적 에어로졸 조성물에 관한 것으로서, 상기 조성물은 계면활성제가 실질적으로 부재되어 있다.

국제특허출원 제 96/32099호는 알부테를, 또는 이의 생리학적 허용되는 염의 흡입용 의약 조성물을 분산하는 데 이용되는, 1종 또는 그 이상의 플루오로카본 중합체, 선택적으로 1종 또는 그 이상의 비-플루오로카본 중합체의 조합으로 코팅된 내부 표면의 일부 또는 전부, 그리고 플루오로카본 추진제, 선택적으로 1종 또는 그 이상의 약학적 활성제 또는 1종 또는 그 이상의 부형제의 조합을 갖는 규제 투여량의 흡입제에 관한 것이다.

국제특허출원 제 93/11745호는 입자화 의약, 플루오로카본 또는 수소-함유 클로로플루오로카본 추진제 및 추진제에 기초하여 5% w/w의 극성 공동용매의 약학적 에어로졸 조성물에 관한 것으로서, 상기 조성물은 계면활성제가 실질적으로 부재되어 있다.

국제특허출원 제 93/11743호는 살메테를, 살부타몰, 플루티카손 프로피오네이트, 베클로메타손 디프로피오네이트 또는 이의 생리학적 허용되는 염 및 용매화물의 입자화 의약, 그리고 플루오로카본 또는 수소-함유 클로로플루오로카본을 포함하는 약학적 에어로졸 조성물에 관한 것이다. 상기 조성물은 계면활성제가 실질적으로 부재되어 있다.

국제특허출원 제 93/15741호는 베클로메타손 디프로피오네이트 일수화물의 약학적 에어로졸 조성물에 관한 것으로서, 상기 일수화물의 실질적 전부의 입자 크기는 20 마이크론 이하이고; 일수화물에 연합된 결정화 물과 다른 물은 조성물의 최소 0.015% w/w이며; 그리고 플루오로카본 또는 수소-함유 클로로플루오로카본 추진제를 포함한다.

국제특허출원 제 93/11744호는 입자화 의약 그리고 플루오로카본 또는 수소-함유 클로로플루오로카본 추진제의 약학적 에어로졸 조성물에 관한 것으로서, 상기 조성물은 실질적으로 계면활성제가 부재되어 있고, 상기 의약은 살메테를, 살부타몰, 플루티카손 프로피오네이트, 베클로메타손 디프로피오네이트 또는 이의 생리학적 허용되는 염 또는 용매화물이다.

발명의 상세한 설명

본 발명에 따르면, HFA 134a 또는 HFA 227내에서 미입자의 특정 안정화 혼탁액이 수득된다는 경이로운 사실이 확인된다. 상기 미입자는 막을 함유하는 인지질로 코팅된 의약 미소입자로 구성된다. 바람직하게는 상기 의약 입자는 미입자의 외면을 포위하는 막층을 형성하는 인지질(들) 및 최소 1종의 계면활성제에 의해 코팅된다. 상기 의약의 평균 입자 크기는 인지질 또는 다른 막-형성 양극성 지질 및, 바람직하게는 최소 1종의 계면활성제의 존재하에서 음파 파쇄 또는 고전단력 및/또는 충격을 유도하는 다른 과정에 의하여 100 nm 내지 10 마이크론, 바람직하게는 0.1 내지 10 마이크론으로 감소된다. 상기 혼탁액을 건조하여 건조 분말을 수득한다. 코팅된 입자의 건조 분말은 추진제내에서 통상적으로 혼탁된다. 막 형성 성분들은 적합한 밀도 및 극성을 얻는 데 이용되고, 의약-입자 응집을 감소시켜, 히드로플루오로카본 추진제 HFA 134a 또는 HFA 227내에서 분산성이 우수하고 안정화된 의약 혼탁액이 수득된다.

본 발명 의약 입자의 바람직한 구현예는 인지질 및 최소 1종의 계면활성제의 혼합물에 의해 코팅되며, 동시에 0.1 내지 10 마이크론의 평균 입자 크기로 크기가 감소된다. 상기 부형제는 추진제내 혼탁된 의약 입자의 밀도, 극성 및 표면 장력을 조절하기 위하여 사용된다. 밀도의 조절은 분산된 입자의 경

향을 크림 또는 침전물로 감소시킨다. 본 발명 조성물의 밀도는 HFA 추진제의 밀도와 조화를 이루도록 하기 위하여 바람직하게는 1.0 내지 1.5 g/ml이다. 또한, 입자의 극성 및 표면 장력의 적합한 조절은 의약-입자 응집을 감소시키고, 쉽게 분산되는 안정화 의약 혼탁액을 수득하게 한다.

막 코팅내에서, 인지질(들)대 계면활성제(들)의 중량비는 0.01 내지 1000이고, 바람직하게는 0.02 내지 50이며, 보다 바람직하게는 0.04 내지 250이다. 이용되는 계면활성제 및 공동 계면활성제의 종류 및 양은 상기 성분의 상대적 용해도 및/또는 극성에 따라 결정된다. 따라서, 본 발명 조성물은 각각의 개별 의약에 따라 최적화된다. 포위(encapsulation) 과정은 허용되는 조성물을 얻는데 필요로 하는 부형제의 양을 최소화한다.

중요하게는, 인지질을 포함하는 표면 활성제의 총량은 바람직하게는 의약 성분의 0.1% 이상 및 200% 이하이다.

제조 방법

음파 파쇄 방법: 음파 파쇄 과정은 거대-분자의 의약 및 인지질 구조의 크기를 동공화 과정에 의해 감소시킨다. 상기 과정은 물질을 파괴하고, 고속으로 추진하여 폭파 및 전단을 초래하는 작은 공체적을 생성시킨다. 이는 동시에 성분들을 서브마이크론 파편으로 파괴하고, 미소입자의 소수성 표면을 코팅하게 한다. 본 발명에 있어서, 상기 음파 파쇄 과정은 의약, 인지질(들), 계면활성제(들) 및 추가적인 성분(들)이 용매와 혼합된 다음에 실시된다. 음파 파쇄는 5-10°C의 조절 온도에서 0.5 인치 프로브가 장착된 소닉 디스멤브레이터 모델 550(Fisher Scientific)을 가지고 평균 입자 크기가 0.1-5 마이크론에 도달될 때까지 파워를 3-5로 세팅하여 5 내지 60분동안 실시한다. 온도의 조절을 개선하기 위하여, 음파 파쇄를 자동화된 10초 온 및 10초 오프 사이클로 실시한다.

이어 생성물을 동결 건조 또는 스프레이 건조에 의해 건조 상태로 전환하여 분말을 수득하고, 이는 계속하여 HFA 134a 또는 HFA 227내에 혼탁된다.

고전단력 및 충격을 초래하는 고압을 포함하는 방법: 다른 적합한 성분들과 혼합된 의약을 당업계에 공지된 고압 균질화 과정 및/또는 미세유동화 과정에 의해 균질화시킨다. 상기 미세유동화 과정에 있어서, 고전단력은 액상의 상반되는 마이크로제트의 충돌에 의해 발생하고, 충격은 입자와 유동기의 벽 사이에서 발생된다. 고압 균질화 과정에 있어서, 시료는 좁은 입구에 의하여 고압 및 고전단력을 받게 되고, 벽에 대해 충격을 받게 되며, 대기압으로 신속하게 감압된다. 이어, 생성물은 동결 건조 또는 스프레이 건조에 의해 건조 상태로 전환되어 분말이 수득되고, 이는 계속하여 HFA 134a 또는 HFA 227내에 혼탁된다. 음파 파쇄 및 고전단력 및 충격 방법은 수용성 미디아에 한정되는 것은 아니며 휘발성 유기 용매내에서도 실시될 수 있다.

공기중에서의 크기 감소: 의약 결정은 공기중 고속 충격에 의해 크기가 감소될 수 있고, 계속하여 인지질 및 계면활성제에 의해 코팅된다. 이어, 생성물은 동결 건조 또는 스프레이 건조에 의해 건조 상태로 전환되어 분말이 수득되고, 이는 계속하여 HFA 134a 또는 HFA 227내에 혼탁된다.

인-플라이트 결정화(in-flight crystallization)에 의한 크기 감소: 비휘발성 용매내 인지질(들), 계면활성제(들), 의약 및 추가적인 성분의 용액은 스프레이되고, 인 플라이트동안에 동시적으로 증발에 의해 용매가 제거된다. 건조된 입자는 유연한 표면상에 수집되고 추진제 1종 내에 혼탁된다.

조절성 결정화 방법에 의한 크기 감소: 초임계 유체를 이용하는 결정화 방법과 같이 실시된다.

본 발명의 조성물은 활성 성분 이외에 최소 1종의 인지질을 포함하고, 선택적으로 최소 1종의 계면활성제를 포함한다.

적합한 인지질의 예는 다음과 같다: 포화 또는 불포화 형태의 디아실포스파티딜콜린; 디아실포스파티딜글리세롤, 디아실포스파티딜에탄올아민, 디아실포스파티딜이노시톨 및 포화 또는 불포화 형태의 디아실포스파티딜세린 및 해당 라이소인지질.

적합한 계면활성제의 예는 다음과 같다:

1. 폴리옥시에틸렌-소르비탄-지방산 에스테르; 예컨대, 모노- 및 트리-라우릴, 팔미틸, 스테아릴 및 올레일 에스테르; 예컨대, 폴리소르베이트로 공지되어 있고 "Tween" 상표명으로 판매되고 종류의 제품.
2. 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 예컨대, Myrij 52와 같이 Myrij 상표명으로 판매되고 있는 공지된 종류의 폴리옥시에틸렌 스테아르산 에스테르.
3. 폴리옥시에틸렌 카스토르 오일 유도체, 예컨대, Cremophors로 판매되고 있는 공지된 종류의 제품. 특히 적합한 것은 폴리옥실 35 카스토르 오일(Cremophor EL) 및 폴리옥실 40 수소화 카스토르 오일(Cremophor RH40).
4. D-a-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트(비타민 E TPGS)와 같은 비타민 E 또는 그의 유도체.
5. PEG-8 글리세릴 카프릴레이트/카프레이트(Labrasol로 공지됨), PEG-4 글리세릴 카프릴레이트/카프레이트(Labrafac Hydro WL 1219), PEG-32 글리세릴 라우레이트(Gelucire 44/14), PEG-6 글리세릴 모노 올리에이트(Labrafil M 1944 CS), PEG-6 글리세릴 리놀리에이트(Labrafil M 2125 CS)와 같은 PEG 글리세릴 지방산 에스테르.
6. 프로필렌 글리콜 라우레이트, 프로필렌 글리콜 카프릴레이트/카프레이트와 같은 프로필렌 글리콜 모노- 및 디-지방산 에스테르; 또한 transcutol로 상업적으로 공지된 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르.
7. Span(예, Span 20) 상표명으로 판매되고, 공지된 것과 같은 소르비탄 지방산 에스테르.

8. 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 공중합체, 예컨대, Poloxamer 188 NF와 같이 Pluronic 또는 Poloxamer로 상업적으로 입수 가능하고, 공지된 제품.

9. 글리세롤 트리아세테이트

10. 모노글리세리드 및 아세틸화 모노글리세리드, 예컨대, 글리세롤 모노올리에이트, 글리세롤 모노스테아레이트 그리고 모노- 및 디-아세틸화 모노글리세리드.

11. 담즙염

12. 폴리에틸렌 글리콜(PEG); 예컨대, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1000, PEG 1500, PEG 3400; Carbowax, Lutrol E 및 Hodag PEG 상표명으로 판매되고 공지된 것.

13. 히드록시프로필메틸셀룰로스, 소듐 카복시메틸 셀룰로스 및 히드록시프로필셀룰로스와 같은 치환된 셀룰로스 제품.

14. Carbopol 상표명으로 판매되고 공지된 것과 같은 카보머.

적합한 인지질 및 계면활성제는 상기한 것에 한정되는 것은 아니며, 본 발명 조성물의 생약적 특성을 강화하는 어떠한 화합물도 포함한다.

본 발명에 따른 조성물은 의약, 인지질(들) 및 계면활성제(들) 뿐만 아니라 다른 성분들도 포함할 수 있다. 예컨대, 본 발명 조성물은 상기한 것 이외에, 약학적으로 허용되는 또는 무기 물질과 같은 1종 또는 그 이상의 성분, 첨가제 또는 희석제, 트레할로스 및 마니톨과 같은 한랭보호제, 항산화제 및 방부제를 포함할 수 있다.

본 발명의 에어로졸 조성물은 질병의 국부 또는 전신 치료에 유용하고, 예컨대 국소적으로 또는 비강 경로를 포함하는 상부 및 하부의 호흡기관을 통하여 투여될 수 있다.

다음은 본 발명에 따른 조성물의 예시이고, 이에 한정되는 것은 아니다.

실시예

다음의 실시예에서, 성분들을 적합한 용매에 첨가하고 음파 파쇄를 실시하여 미소입자 조성물(30 mL 크기)을 제조하였다. 이어 용매를 냉동 건조와 같은 방법으로 증발하였다.

건조 분말의 적합한 양의 무게를 측정하고, 에어로졸 보틀내에 정치시킨 다음, 보틀당 약 40 mL의 HFA 134a를 첨가하였다. 이어 보틀을 1분동안 손으로 흔든다음, 물중탕 음파 파쇄기내에서 15-30분동안 음파 파쇄 및/또는 하룻밤동안 흔들어 주었다.

[표 1]

성분	wt%
실시예 1	
베클로메타손 디프로피오네이트	0.0657
DPPC ¹	0.0263
Myri 52	0.0263
HFA 134a	99.882
실시예 2	
베클로메타손 디프로피오네이트	0.327
DPPC	0.177
DMPG ²	0.0026
플록사머 188 NF	0.0654
HFA 134a	99.428
실시예 3	
베클로메타손 디프로피오네이트	0.0657
DPPC	0.0131
플록사머 188 NF	0.0066
PEG 300	0.0066
HFA 134a	99.908
실시예 4	
플루니솔리드	0.3274
DPPC	0.0655
플록사머 188 NF	0.0524
PEG 1000	0.0131
HFA 134a	99.542
실시예 5	
트리암시노론 아세토니드	0.2622
DPPC	0.0524
플록사머 188 NF	0.0420
PEG 1000	0.0105
HFA 134a	99.633
실시예 6	
살부타몰	0.1313
DPPC	0.0368
Myri 52	0.0263
HFA 134a	99.806

¹ 1,2-디팔미토일-포스파티딜콜린 ² 1,2-디미리스토일-포스파티딜글리세롤

(57) 청구의 범위

청구항 1

1,1,1,2-테트라플루오로에탄(HFA 134a) 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판(HFA 227) 추진제내에 분산되어 있고 막-형성 양극성 지질로 코팅된 0.1 내지 10 마이크론 크기의 의약 미소입자의 안정화 입자로 필수적으로 구성된 에어로졸 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 양극성 지질은 인지질임을 특징으로 하는 에어로졸 조성물.

청구항 3

제 2 항에 있어서, 상기 인지질 코팅은 최소 1종의 계면활성제를 추가적으로 포함함을 특징으로 하는 에어로졸 조성물.

청구항 4

HFA 134a 또는 HFA 227 추진제내에 분산되어 있고 1종 또는 그 이상의 막-형성 인지질 그리고 최소 1종

의 계면활성제로 코팅된 0.1 내지 10 마이크론 평균 크기의 의약 미소결정으로 필수적으로 구성된 에어로졸 조성물에 있어서, 상기 코팅된 의약 미소입자의 밀도는 상기 추진제의 밀도와 실질적으로 동일하고, 상기 의약 미소입자상의 코팅 양은 상기 의약의 중량의 0.1% 이상 및 200% 이하임을 특징으로 하는 에어로졸 조성물.

청구항 5

제 1 항 또는 제 4 항에 있어서, 상기 추진제의 양은 상기 조성물의 최소 70 wt%임을 특징으로 하는 에어로졸 조성물.

청구항 6

제 5 항에 있어서, 상기 추진제의 양은 상기 조성물의 최소 90 wt%임을 특징으로 하는 에어로졸 조성물.

청구항 7

제 5 항에 있어서, 상기 의약의 양은 상기 조성물의 5 wt% 이하임을 특징으로 하는 에어로졸 조성물.

청구항 8

제 3 항 또는 제 4 항에 있어서, 상기 인지질대 계면활성제의 중량비는 0.04 내지 25임을 특징으로 하는 에어로졸 조성물.

청구항 9

제 3 항 또는 제 4 항에 있어서, 상기 인지질대 계면활성제의 중량비는 0.02 내지 50임을 특징으로 하는 에어로졸 조성물.

청구항 10

상기 인지질대 계면활성제의 비는 0.01 내지 100; 바람직하게는 0.02 내지 50; 보다 바람직하게는 0.04 내지 25임을 특징으로 하는 에어로졸 조성물.

청구항 11

제 2 항 또는 제 4 항에 있어서, 상기 인지질의 양은 상기 조성물의 20 wt% 이하임을 특징으로 하는 에어로졸 조성물.

청구항 12

제 2 항에 있어서, 상기 인지질의 양은 상기 조성물의 5 wt% 이하임을 특징으로 하는 에어로졸 조성물.

청구항 13

제 3 항에 있어서, 상기 계면활성제의 양은 상기 조성물의 20 wt% 이하임을 특징으로 하는 에어로졸 조성물.

청구항 14

제 3 항 또는 제 4 항에 있어서, 상기 계면활성제의 양은 상기 조성물의 5 wt% 이하임을 특징으로 하는 에어로졸 조성물.

청구항 15

HFA 134a, HFA 227 또는 이의 혼합물로부터 선택되는 비수용성 추진제내에 분산되어 있고 0.1 내지 10 마이크론의 평균 크기를 갖는 의약 미소입자의 에어로졸 조성물을 포함하는 규제-투여량의 흡입제에 있어서, 상기 의약 미소입자는 막-형성 양극성 지질 및 선택적인 계면활성제에 의해 코팅되어 있고 융합에 대해 안정화되어 있음을 특징으로 하는 흡입제.

청구항 16

제 15 항에 있어서, 상기 의약 미소입자는 인지질에 의해 코팅되어 있음을 특징으로 하는 흡입제.

청구항 17

제 15 항 또는 제 16 항에 있어서, 상기 인지질 코팅은 최소 1종의 계면활성제를 추가적으로 포함함을 특징으로 하는 흡입제.

청구항 18

HFA 134a 또는 HFA 227 추진제내에 분산되어 있고 인지질과 최소 1종의 계면활성제의 혼합물로 코팅된 0.1 내지 10 마이크론 평균 크기의 의약 미소입자로 필수적으로 구성된 에어로졸 조성물을 포함하는 규제-투여량의 흡입제에 있어서, 상기 코팅된 의약 미소결정의 밀도는 상기 추진제의 밀도와 실질적으로 동일하고, 상기 의약 미소입자상의 코팅 양은 상기 의약의 중량의 0.1% 이상 및 200% 이하임을 특징으로 하는 흡입제.

청구항 19

호흡기관의 상부 또는 하부로의 운반을 위한 악학적으로 허용되는 담체내에 분산되어 있고 막-형성 양극

성 지질 및 선택적인 계면활성제로 코팅된 0.1 내지 10 마이크론의 크기를 갖는 의약 미소입자.

청구항 20

호흡기관의 상부 또는 하부로의 운반을 위한 막-형성 양극성 지질 및 선택적인 계면활성제로 코팅된 0.1 내지 10 마이크론의 크기를 갖는 의약 미소입자로 필수적으로 구성된 건조 분말.