



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) 。 Int. Cl.

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0014113

(43) 공개일자 2007년01월31일

(21) 출원번호 10-2006-7014006

(22) 출원일자 2006년07월12일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년07월12일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2004/013938

(87) 국제공개번호 WO 2005/055976

국제출원일자 2004년12월08일

국제공개일자 2005년06월23일

(30) 우선권주장 103 58 387.4 2003년12월13일 독일(DE)

(71) 출원인 베링거 잉겔하임 파르마 게엠베하 운트 코 카게
독일 테-55216 잉겔하임 암 라인 빙거슈트라쎄173

(72) 발명자 베히톨트-페터스 카롤리네
독일 88400 비베라흐 울덴벡 12
프리스 볼프강
독일 82393 이켈도르프 슈탈타허 슈트라쎄 24아
푸르헤어 리하르트
독일 90453 뉘른베르크 인 데어 뮌스터라이테 17
바싸랍 슈테판
독일 88400 비베라흐 뮌프-룬텐 59
가리텔, 파트릭크
독일 22846 노르더슈테트 울츠부르거슈트라쎄 365
슐츠-파템레히트, 토르스텐
독일 88400 비베라흐 압트-클로오스 벡 16

(74) 대리인 김영관
홍동오

전체 청구항 수 : 총 55 항

(54) 저분자 텍스트란을 함유하는 분말 및 이의 제조방법

(57) 요약

본 발명은 약제학적 활성 성분과 부형제로서의 저분자 텍스트란을 함유하는 분말, 바람직하게는 분무건조 분말에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 이러한 분말을 제조하기 위한 특별한 방법 및 흡입에 의해 이를 적용하는 방법에 관한 것이기도 하다.

대표도

도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

약제학적 활성 성분과 분자량이 500 내지 10,000Da인 저분자 텍스트란을 함유하는 분무건조 분말.

청구항 2.

제1항에 있어서, 저분자 텍스트란의 분자량이 500 내지 5,000Da임을 특징으로 하는 분무건조 분말.

청구항 3.

제1항에 있어서, 저분자 텍스트란의 분자량이 500 내지 1,500Da임을 특징으로 하는 분무건조 분말.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 분말의 건조 질량을 기준으로 하여, 저분자 텍스트란을 50 내지 99.99%(w/w) 함유함을 특징으로 하는 분무건조 분말.

청구항 5.

제4항에 있어서, 분말의 건조 질량을 기준으로 하여, 저분자 텍스트란을 60 내지 99.99%(w/w) 함유함을 특징으로 하는 분무건조 분말.

청구항 6.

제1항 내지 제5항 중의 어느 한 항에 있어서, 약제학적 활성 성분이 생물학적 거대분자임을 특징으로 하는 분무건조 분말.

청구항 7.

제6항에 있어서, 생물학적 거대분자가 폴리펩타이드 또는 단백질임을 특징으로 하는 분무건조 분말.

청구항 8.

제7항에 있어서, 폴리펩타이드 또는 단백질이 성장 인자, 효소 또는 항체임을 특징으로 하는 분무건조 분말.

청구항 9.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 약제학적 활성 성분의 양이 분말의 건조 질량의 0.01 내지 50%(w/w)임을 특징으로 하는 분무건조 분말.

청구항 10.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 건조 질량이 저분자 텍스트란 50%(w/w) 이상과 생물학적 거대분자 50%(w/w) 이하를 함유함을 특징으로 하는 분무건조 분말.

청구항 11.

제10항에 있어서, 건조 질량이 저분자 텍스트란 60%(w/w) 이상과 생물학적 거대분자 40%(w/w) 이하를 함유함을 특징으로 하는 분무건조 분말.

청구항 12.

제1항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제 및/또는 하나 이상의 염을 함유함을 특징으로 하는 분무건조 분말.

청구항 13.

제12항에 있어서, 부형제가 아미노산, 펩타이드 및 이의 염, 당, 폴리올, 유기 산의 염 및/또는 중합체 또는 이들의 혼합물을 함유함을 특징으로 하는 분무건조 분말.

청구항 14.

제12항에 있어서, 염이 약제학적으로 허용되는 염임을 특징으로 하는 분무건조 분말.

청구항 15.

제12항에 있어서, 저분자 텍스트란과 약제학적 활성 성분 이외에, 부형제로서 하나 이상의 아미노산(들)을 함유함을 특징으로 하는 분무건조 분말.

청구항 16.

제15항에 있어서, 저분자 텍스트란과 약제학적 활성 성분 이외에, 부형제로서 이소루이신을 함유함을 특징으로 하는 분무건조 분말.

청구항 17.

제13항에 있어서, 저분자 텍스트란과 약제학적 활성 성분 이외에, 부형제로서 트리펩타이드를 함유함을 특징으로 하는 분무건조 분말.

청구항 18.

제17항에 있어서, 트리펩타이드가 이소루이신 함유 트리펩타이드임을 특징으로 하는 분무건조 분말.

청구항 19.

제17항에 있어서, 트리펩타이드가 트리아이소루이신임을 특징으로 하는 분무건조 분말.

청구항 20.

제13항에 있어서, 건조 질량이 저분자 텍스트란 50%(w/w) 이상과 하나 이상의 아미노산 및/또는 하나 이상의 펩타이드 1 내지 20%(w/w)를 함유함을 특징으로 하는 분무건조 분말.

청구항 21.

제16항에 있어서, 건조 질량이 저분자 텍스트란 50%(w/w) 이상과 이소루이신 10 내지 20%(w/w)를 함유함을 특징으로 하는 분무건조 분말.

청구항 22.

제17항 내지 제19항 중의 어느 한 항에 있어서, 건조 질량이 저분자 텍스트란 50%(w/w) 이상과 트리펩타이드 1 내지 20%(w/w)를 함유함을 특징으로 하는 분무건조 분말.

청구항 23.

제1항 내지 제22항 중의 어느 한 항에 있어서, 분말 중의 입자의 MMAD가 1 내지 10 μ m임을 특징으로 하는 분무건조 분말.

청구항 24.

제23항에 있어서, 분말 중의 입자의 MMAD가 1 내지 7.5 μ m임을 특징으로 하는 분무건조 분말.

청구항 25.

제24항에 있어서, 분말 중의 입자의 MMAD가 1 내지 5.5 μ m임을 특징으로 하는 분무건조 분말.

청구항 26.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 무정형임을 특징으로 하는 분무건조 분말.

청구항 27.

제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 있어서, 유리 전이 온도가 45 내지 65 $^{\circ}$ C임을 특징으로 하는 분무건조 분말.

청구항 28.

제27항에 있어서, 유리 전이 온도가 55 내지 65℃임을 특징으로 하는 분무 건조 분말.

청구항 29.

제1항 내지 제28항 중의 어느 한 항에 따르는 분무건조 분말을 함유하는 약제학적 조성물.

청구항 30.

약제학적 활성 성분을 수용액/현탁액에 용해시키는 단계(a),

저분자 텍스트란을 수용액/현탁액에 용해시키는 단계(b),

활성 성분과 저분자 텍스트란을 상이한 수용액/현탁액에 용해시킨 경우, 이들을 함께 혼합하는 단계(c) 및

저분자 텍스트란과 약제학적 활성 성분을 함유하는 수용액/현탁액을 200/120℃(입구/출구 온도), 바람직하게는 150 내지 185℃/80 내지 95℃의 온도 이하에서 분무시키는 단계(d)를 포함함을 특징으로 하는, 제1항 내지 제3항 중의 어느 한 항에 따르는 분무건조 분말의 제조방법.

청구항 31.

제30항에 있어서, 약제학적 활성 성분이 생물학적 거대분자임을 특징으로 하는 방법.

청구항 32.

제31항에 있어서, 생물학적 거대분자가 폴리펩타이드 또는 단백질임을 특징으로 하는 방법.

청구항 33.

제32항에 있어서, 폴리펩타이드 또는 단백질이 성장 인자, 효소 또는 항체임을 특징으로 하는 방법.

청구항 34.

제30항 내지 제33항 중의 어느 한 항에 있어서, 수용액 또는 현탁액이 하나 이상의 부형제 및/또는 하나 이상의 염을 추가로 함유함을 특징으로 하는 방법.

청구항 35.

제34항에 있어서, 부형제가 아미노산, 펩타이드 또는 이의 염, 당, 폴리올, 유기 산의 염 및/또는 중합체 또는 이들의 혼합물임을 특징으로 하는 방법.

청구항 36.

제34항에 있어서, 수용액 또는 현탁액이, 저분자 텍스트란과 약제학적 활성 성분 이외에, 부형제로서 하나 이상의 아미노산(들)을 함유함을 특징으로 하는 방법.

청구항 37.

제34항에 있어서, 수용액 또는 현탁액이, 저분자 텍스트란과 약제학적 활성 성분 이외에, 부형제로서 이소루이신을 함유함을 특징으로 하는 방법.

청구항 38.

제34항에 있어서, 수용액 또는 현탁액이, 저분자 텍스트란과 약제학적 활성 성분 이외에, 부형제로서 트리펩타이드를 함유함을 특징으로 하는 방법.

청구항 39.

제38항에 있어서, 수용액 또는 현탁액이, 저분자 텍스트란과 약제학적 활성 성분 이외에, 부형제로서 하나 이상의 이소루이신 함유 트리펩타이드를 함유함을 특징으로 하는 방법.

청구항 40.

제39항에 있어서, 수용액 또는 현탁액이, 저분자 텍스트란과 약제학적 활성 성분 이외에, 부형제로서 트라이소루이신을 함유함을 특징으로 하는 방법.

청구항 41.

제34항에 있어서, 염이 약제학적으로 허용되는 염임을 특징으로 하는 방법.

청구항 42.

제34항에 있어서, 수용액 또는 현탁액의 pH가 3.0 내지 9.0임을 특징으로 하는 방법.

청구항 43.

제30항 내지 제42항 중의 어느 한 항에 있어서, 저분자 텍스트란의 양이 수용액 또는 현탁액의 건조 질량의 50 내지 99.99%(w/w)임을 특징으로 하는 방법.

청구항 44.

제30항 내지 제42항 중의 어느 한 항에 있어서, 저분자 텍스트란의 양이 수용액 또는 현탁액의 건조 질량의 60 내지 99.99%(w/w)임을 특징으로 하는 방법.

청구항 45.

제30항 내지 제42항 중의 어느 한 항에 있어서, 약제학적 활성 성분의 양이 수용액 또는 현탁액의 건조 질량의 0.01 내지 50%(w/w)임을 특징으로 하는 방법.

청구항 46.

제30항 내지 제42항 중의 어느 한 항에 있어서, 수용액 또는 현탁액의 건조 질량이 저분자 텍스트란 50%(w/w) 이상과 생물학적 거대 분자 0.01 내지 50%(w/w)를 함유함을 특징으로 하는 방법.

청구항 47.

제46항에 있어서, 수용액 또는 현탁액의 건조 질량이 저분자 텍스트란 60%(w/w) 이상과 생물학적 거대 분자 0.01 내지 40%(w/w)를 함유함을 특징으로 하는 방법.

청구항 48.

제30항 내지 제36항 중의 어느 한 항에 있어서, 수용액 또는 현탁액의 건조 질량이 저분자 텍스트란 50%(w/w) 이상과 하나 이상의 아미노산 및/또는 하나 이상의 펩타이드 1 내지 20%(w/w)를 함유함을 특징으로 하는 방법.

청구항 49.

제48항에 있어서, 수용액 또는 현탁액의 건조 질량이 저분자 텍스트란 60%(w/w) 이상과 하나 이상의 아미노산 1 내지 20%(w/w)를 함유함을 특징으로 하는 방법.

청구항 50.

제37항에 있어서, 수용액 또는 현탁액의 건조 질량이 저분자 텍스트란 60%(w/w) 이상과 이소루이신 10 내지 20%(w/w)를 함유함을 특징으로 하는 방법.

청구항 51.

제40항에 있어서, 수용액 또는 현탁액의 건조 질량이 저분자 텍스트란 50%(w/w) 이상과 트라이소루이신 1 내지 20%(w/w)를 함유함을 특징으로 하는 방법.

청구항 52.

제30항 내지 제51항 중의 어느 한 항에 있어서, 수용액 또는 현탁액이 분무되어 입자의 MMAD가 1 내지 10 μ m인 분말을 형성함을 특징으로 하는 방법.

청구항 53.

제52항에 있어서, 수용액 또는 현탁액이 분무되어 입자의 MMAD가 1 내지 7.5 μ m인 분말을 형성함을 특징으로 하는 방법.

청구항 54.

약제를 제조하기 위한, 제1항 내지 제29항 중의 어느 한 항에 따르는 분무건조 분말의 용도.

청구항 55.

흡입용 약제를 제조하기 위한, 제25항에 따르는 분무건조 분말의 용도.

명세서**기술분야**

본 발명은 약제학적 활성 성분을 함유하는 분말의 제조 및 안정화를 위한 저분자 텍스트란(Mw : $\leq 10,000$ Dalton)의 용도에 관한 것이다. 당해 분말은 바람직하게는 분무건조에 의해 제조된다. 또한, 본 발명은 저분자 텍스트란과 약제학적 활성 성분을 함유하는 분말, 바람직하게는 분무건조 분말에 관한 것이기도 하다. 본 발명은 특히 단백질- 또는 펩타이드-함유 분말 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경기술

수용액으로 제형화된 활성 성분/활성 성분 제제는 몇몇 경우에 불안정화되는 경향이 있어 생활성 감소 및 비상용성 증가를 야기할 수 있다. 한 가지 가능한 안정화 방법은, 예를 들면, 분무건조에 의해 제공되는데, 분무건조에서는 약제학적 활성 성분이 열풍 기류에서 분무에 의해 건조된다. 약제학적 활성 성분은 통상적으로 한편으로는 활성 성분의 안정성을 유지해야 하고 다른 한편으로는 분무건조 분말의 특성을 향상시켜야 하는 부형제의 존재하에서 분무된다.

분무건조에 의한 안정화에 있어서 중요한 요인은 무정형 매트릭스에서의 활성 성분의 고정화이다. 무정형 상태는 점도가 높고 분자 이동성이 낮으며 반응성이 낮다. 분무건조 분말의 유리 전이 온도는, 안정한 무정형 상태에서 덜 안정한 고무상 상태로의 전이가 일어나는 온도 범위를 나타내기 때문에 중요한 파라미터이다. 유리한 부형제는 활성 성분이 매봉되는 최대한 높은 유리 전이 온도를 갖는 무정형 매트릭스를 형성할 수 있어야 한다. 유리 전이 온도가 낮은 성분은 낮은 온도에서도 유동할 수 있으며 불안정한 분말 제형을 야기한다. 따라서, 부형제의 선택은 특히 이들의 안정화 품질에 따라 좌우된다. 그러나, 또한, 부형제의 약제학적 허용성 및 입자 형성, 분산성 및 유동 특성에 미치는 이들의 영향과 같은 요인이 결정적인 역할을 한다.

분무건조는 펩타이드/단백질 타입의 약제학적 활성 성분의 물리화학적 안정성을 증가시키는 데 적합한 공정이다[문헌 참조; Maa *et al.*, 1998, *Pharmaceutical Research*, 15(5), 768-775]. 특히 폐 치료 분야에서, 펩타이드/단백질 함유 분말 상 약제를 제조하는 데 분무건조가 사용된다[문헌 참조; 미국 특허 제5,626,874호; 미국 특허 제5,972,388호; Broadhead *et al.*, 1994, *J. Pharm Pharmacol.*, 46(6), 458-467]. 흡입에 의한 펩타이드/단백질의 투여는, 흡입에 의해 섭취된 약제학적 생성물이 국소 뿐만 아니라 전신 작용을 발현시킬 수 있기 때문에, 전신 질환에 있어서 전통적인 투여방법의 대안이다[제WO 99/07340호 참조]. 이를 위한 필요 조건은 입자가 폐 깊숙이 침투하여 혈류로 들어갈 수 있도록 평균 입자 크기가 1 내지 10 μ m, 바람직하게는 1 내지 7.5 μ m여야 한다는 것이다. 예를 들면, 독일 공개특허공보 제179 22 07 호에는 약제 적용(흡입)을 위해 충분히 분산 가능한 상응하는 분무건조 입자의 제조에 대해 기재되어 있다. 한편, 흡입 가능한 입자를 제조하기 위한 수많은 방법들이 기재되어 있다[문헌 참조; 제WO 95/31479호; 제WO 96/09814호; 제WO 96/32096호; 제WO 96/32149호; 제WO 97/41833호; 제WO 97/44013호; 제WO 98/16205호; 제WO 98/31346호; 제WO 99/66903호; 제WO 00/10541호; 제WO 01/13893호; Maa *et al.*, 1998, *supra*; Vidgren *et al.*, 1987, *Int. J. Pharmaceutics*, 35, 139-144; Niven *et al.*, 1994, *Pharmaceutical Research*, 11(8), 1101-1109].

당 및 이의 알콜, 예를 들면, 트레할로스, 락토스, 사카로스 또는 만니톨 및 각종 중합체가 부형제로서 적합한 것으로 판명되었다[문헌 참조; Maa *et al.*, 1997, *Pharm. Development and Technology*, 2(3), 213-223; Maa *et al.*, 1998, *supra*; Dissertation Adler, 1998, University of Erlangen; Costantino, *et al.*, 1998, *J. of Pharm. Sciences*, 87(11), 1406-1411].

그러나, 주로 사용되는 부형제는 여러가지 단점이 있다. 예를 들면, 트레할로스 및 만니톨을 첨가하면 분무건조 제형의 유동 특성이 손상된다[문헌 참조; C. Bosquillon et al., 2001 Journal of Controlled Release, 70(3), 329-339]. 또한, 만니톨은 20중량% 이상의 양에서 재결정화되는 경향이 있으며[문헌 참조; Costantino et al., 1998, *supra*], 그 결과 이의 안정화 효과가 극적으로 감소된다. 빈번하게 사용되는 부형제인 락토스는 분무건조 제형의 유동 특성을 향상시키지만[문헌 참조; C. Bosquillon et al., 2001, *supra*], 이들의 환원 특성의 결과로 펩타이드/단백질과 불안정화 마이알 반응(Maillard reaction)에 도입될 수 있기 때문에 펩타이드/단백질 함유 활성 성분의 제형화에 있어서 특히 문제가 있다.

분자량이 40 내지 512kDa인 텍스트란은 펩타이드/단백질 함유 활성 성분의 동결건조에 주로 사용된다. 이들은 천연에 무정형인 동시에 유리 전이 온도가 높다. 이러한 고분자 텍스트란은 강직한 골격으로 인해 단지 제한된 정도로 펩타이드/단백질과의 적당한 수소 브릿징 결합에 도입될 수 있으며, 이에 따라 동결건조 동안 적당한 안정화를 보장한다. 이러한 단점을 보완하기 위해, 이들은 때때로 이당류와 배합된다[문헌 참조; Allison et al., 2000, J. Pharm. Sci., 89(2), 199-214]. 고분자 텍스트란의 추가의 단점은 이들의 높은 알라지 가능성(텍스트란 과민증)에 있다.

본 발명의 한 가지 목적은 분말상 약제학적 제제를 제조하기 위한 신규한 부형제를 제공하는 것이다. 상응하는 분말상 제제는 특히 우수한 저장 안정성을 특징으로 해야 하며, 경우에 따라, 흡입 가능하여야 한다.

본 발명의 추가의 목적은 분무건조된 약제학적 제제를 제조하기 위한 신규한 부형제를 제공하는 것이다. 상응하는 분말상 약제학적 제제도 역시 우수한 장기간 안정성을 특징으로 해야 하며, 경우에 따라, 흡입 가능하여야 한다.

본 발명의 추가의 목적은 펩타이드/단백질 함유 약제학적 제형, 특히 분무건조에 의해 제조된 제형을 제조하기 위한 신규한 부형제를 제공하는 것이다. 상응하는 펩타이드/단백질 함유 약제학적 제제도 역시 우수한 장기간 안정성을 특징으로 해야 하며, 경우에 따라, 흡입 가능하여야 한다.

본 발명의 또 다른 목적은 무수 분말 형태 또는 분사제(propellant) 함유 정량식 에어로졸 또는 분사제 비함유 흡입 용액 형태의 흡입 투여용 약제학적 제제를 제공하는 것이다.

발명이 기본으로 하는 목적들은 후술되는 양태 및 청구의 범위에 기재된 목적/방법에 의해 달성된다.

발명의 요지

본 발명은 약제학적 활성 성분과 분자량이 약 500 내지 10,000Da, 바람직하게는 약 500 내지 5,000Da, 특히 바람직하게는 약 500 내지 1,500Da인 저분자 텍스트란을 함유하는 분말, 바람직하게는 분무건조 분말에 관한 것이다. 놀랍게도, 분무건조 후, 상응하는 분말이 (i) 무정형 구조를 형성하고, (ii) 비교적 수율이 높으며(사용된 고체를 기준으로 하여 75% 이상), (iii) 유리 전이 온도가 매우 높고(65°C 이하), (iv) 재결정화 경향이 낮은 것으로 밝혀졌다. 예를 들면, 분무건조된 트레할로스를 능가하는 또 다른 중요한 이점으로서, 저분자 텍스트란을 함유하는 상응하는 분무건조 분말은 개선된 유동 특성을 나타낸다. 선행 기술분야에 기재된 분말상 약제학적 제제, 특히 공지된 분말상 분무건조된 약제학적 제제를 능가하는 또 다른 이점은 특히 본원에 기재된 발명에 따르는 텍스트란 함유 분말의 유리한 공정 및 저장 안정성에 있다.

저분자 텍스트란의 양은, 분말의 건조 질량을 기준으로 하여, 바람직하게는 50 내지 99.99중량%(w/w)이고, 또 다른 바람직한 양태에 따르면, 55 내지 99.99%(w/w), 바람직하게는 60 내지 99.99%(w/w)이다.

약제학적 활성 성분은 바람직하게는 폴리펩타이드 또는 단백질, 예를 들면, 성장 인자, 효소 또는 항체일 수 있는 생물학적 거대분자(macromolecule)이다. 따라서, 본 발명은 특히, (분말의 건조 질량을 기준으로 하여) 저분자 텍스트란(a) 50 내지 99.99%(w/w), 바람직하게는 60 내지 99.99%(w/w)과 약제학적 활성 성분으로서의 생물학적 거대분자(b) 0.01 내지 40%(w/w)를 함유하는 분무건조 분말(여기서, 저분자 텍스트란과 생물학적 거대분자의 중량%의 합은 최대 100%(w/w)이다)에 관한 것이다.

본 발명에 따르는 분무건조 분말은, 저분자 텍스트란 이외에, 예를 들면, 아미노산, 펩타이드, 단백질 또는 당과 같은 다른 부형제를 함유할 수 있다. 안정화 저분자 텍스트란과 약제학적 활성 성분 이외에, 하나 이상의 아미노산, 디펩타이드, 트리펩타이드 및/또는 염을 함유하는 분말이 특히 유리하다. 바람직한 양태에 따르면, 본 발명은, 분말의 건조 질량을 기준으로 하여, 저분자 텍스트란(a) 60 내지 98.99%(w/w), 추가의 부형제로서의 하나 이상의 아미노산 및/또는 하나 이상의 펩타이드(b) 1 내지 20%(w/w) 및 약제학적 활성 성분(c) 0.01%(w/w) 이상을 함유하는 분무건조 분말에 관한 것이다. 바람직하게는, 추가의 부형제는 아미노산 이소루이신 또는 하나 이상의 이소루이신 그룹을 함유하는 디- 또는 트리펩타이드이다.

특별한 양태에 따르면, 본 발명은, 분말의 건조 질량을 기준으로 하여, 저분자 텍스트란(a) 약 60 내지 89.99%(w/w), 아미노산, 바람직하게는 이소루이신(b) 약 10 내지 20%(w/w) 및 약제학적 활성 성분, 바람직하게는 펩타이드/단백질, 예를 들면, 항체(c) 약 0.01 내지 30%(w/w)를 함유하는 분무건조 분말에 관한 것이다. 또 다른 특별한 양태에 따르면, 본 발명은, 분말의 건조 질량을 기준으로 하여, 저분자 텍스트란(a) 약 60 내지 98.99%(w/w), 이소루이신 함유 트리펩타이드, 바람직하게는 트리아이소루이신(b) 약 1 내지 20%(w/w) 및 약제학적 활성 성분, 바람직하게는 펩타이드/단백질, 예를 들면, 항체(c) 약 0.01 내지 39%(w/w)를 함유하는 분무건조 분말에 관한 것이다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 특히 저분자 텍스트란과 하나 이상의 약제학적 활성 성분을 함유하며, 유리 전이 온도가 40℃ 이상, 바람직하게는 45℃ 이상, 보다 바람직하게는 50℃ 이상, 보다 더 바람직하게는 55℃ 이상, 특히 바람직하게는 60℃인 분무건조 분말에 관한 것이다. 첨가되는 부형제의 양, 특히 분말 중의 저분자 텍스트란의 양이 상응하는 유리 전이 온도에 주로 기여한다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 본원에 기재된 본 발명에 따르는 분말 중의 하나를 함유하거나 이들 분말로 이루어진, 흡입 투여용 약제학적 조성물에 관한 것이다. 이러한 목적에 바람직한 약제학적 조성물은 분사제 함유 정량식 에어로졸 또는 분사제 비함유 흡입성 용액으로서 본 발명에 따르는 분말을 함유하는 것이다. 약제학적 조성물을 제조하는 데 사용되는 본 발명에 따르는 분무건조 분말은, 또 다른 양태에 따르면, 질량 평균 공기역학적 입자 직경(MMAD; Mass Mean Aerodynamic Diameter)이 10 μ m 미만, 바람직하게는 0.5 내지 7.5 μ m, 보다 바람직하게는 0.5 내지 5.5 μ m, 가장 바람직하게는 0.5 내지 5.0 μ m인 고비율의 흡입성 입자를 특징으로 한다.

또한, 본 발명은 하나 이상의 저분자 텍스트란과 약제학적 활성 성분을 함유하는 용액 또는 현탁액을 제조하여 이를 적당한 조건하에서 분무시킴을 특징으로 하는, 본 발명에 따르는 상응하는 분무건조 분말의 제조방법을 제공한다. 분무 공정을 위한 온도는 바람직하게는 50 내지 200℃(유입 온도) 및 30 내지 150℃(유출 온도)이다.

도면의 간단한 설명

도 1은 분무건조, 강제 저장 및 재구성 후의 응집체 형성을 보여준다. 10%(w/w) IgG 함량(a), 1%(w/w) IgG 및 9% 트레할로스 함량(b) 및 1%(w/w) IgG 및 9% 텍스트란₁₀₀₀ 함량(c)을 함유하는 수용액을 분무하였다. 텍스트란 함유 분말은 응집체 함량이 낮음을 특징으로 한다.

도 2는 분무건조, 강제 저장 및 재구성 후의 응집체 형성을 보여준다. 10%(w/w) IgG 함량(a), 1%(w/w) IgG, 1%(w/w) 이소루이신 및 8% 트레할로스 함량(b) 및 1%(w/w) IgG, 1%(w/w) 이소루이신 및 8%(w/w) 텍스트란₁₀₀₀ 함량(c)을 함유하는 수용액을 분무하였다. 텍스트란 함유 분말은 응집체 함량이 낮음을 특징으로 한다.

도 3은 텍스트란₁₀₀₀, 이소루이신 및 IgG를 함유하는 수용액을 분무건조시켜 제조한 상이한 분말의 질량 평균 공기역학적 직경(MMAD)을 나타낸다. 용액을 실시예에 기재된 바와 같이 제조하여 분무하였다. 모든 분말의 MMAD는 7.5 μ m 미만이다. 다이어그램은 총 고체 농도 및 분무 파라미터가 일정한 상태에서 이소루이신 함량이 MMAD에 미치는 영향을 보여준다. 제형 중의 이소루이신 함량이 높을수록 MMAD는 감소한다. 총 고체 : 분무 용액 중의 고체의 비율, 사이클론 I : 뷔히 사이클론(Buchi Cyclone). 사이클론 II : 뷔히 고성능 사이클론.

도 4는 텍스트란₁₀₀₀, 이소루이신 및 IgG를 함유하는 수용액을 분무건조시켜 제조한 각종 분말에 대한 절단 직경(Cut Off Diameter)이 5 μ m인 미세 입자 분획(FPF; Fine Particle Fraction)을 보여준다. 실시예에 기재된 바와 같이 용액을 제조하여 분무하였다. 모든 분말의 FPF는 30% 이상 또는 35% 이상이다. 총 고체 : 분무 용액 중의 고체의 비율, 사이클론 I : 뷔히 사이클론. 사이클론 II : 뷔히 고성능 사이클론.

도 5는 텍스트란₁₀₀₀, 트리아이소루이신 및 IgG를 함유하는 수용액을 분무건조시켜 제조한 각종 분말에 대한 질량 평균 공기역학적 직경(MMAD)을 보여준다. 용액을 실시예에 기재된 바와 같이 제조하여 분무하였다. 분말은 둘 다 MMAD가 5 μ m 미만 또는 4 μ m 미만이다. 총 고체 : 분무 용액 중의 고체의 비율, 사이클론 I : 뷔히 사이클론. 사이클론 II : 뷔히 고성능 사이클론.

도 6은 텍스트란₁₀₀₀, 트리아소루이신 및 IgG를 함유하는 수용액을 분무건조시켜 제조한 각종 분말에 대한 절단 직경이 5 μm 미만인 미세 입자 분획(FPF)을 보여준다. 용액을 실시예에 기재된 바와 같이 제조하여 분무하였다. 분말은 둘 다 FPF가 55% 이상 또는 58% 이상이다. 총 고체 : 분무 용액 중의 고체의 비율, 사이클론 I : 뢰히 사이클론, 사이클론 II : 뢰히 고 성능 사이클론.

도 7은 분무건조한 다음 2 내지 8℃, 25℃ 및 40℃에서 1년까지 저장하였다가 재구성한 후의 응집체 형성을 보여준다. 1%(w/w) IgG, 1%(w/w) 이소루이신 및 8%(w/w) 텍스트란₁₀₀₀을 함유하는 수용액을 분무하였다(실시예 2 참조). 텍스트란 함유 분말은 2 내지 8℃, 25℃, 40℃에서 3, 6, 9 및 12개월 저장한 후 낮은 응집체 함량을 특징으로 한다.

도 8은 분무건조한 다음 2 내지 8℃, 25℃ 및 40℃에서 1년까지 저장하였다가 재구성한 후의 응집체 형성을 보여준다. 0.33%(w/w) IgG, 0.33%(w/w) 이소루이신 및 2.66%(w/w) 텍스트란₁₀₀₀을 함유하는 수용액을 분무하였다(실시예 2 참조). 텍스트란 함유 분말은 2 내지 8℃, 25℃, 40℃에서 1년 동안 저장한 후 낮은 응집체 함량을 특징으로 한다.

도 9는 분무건조한 다음 2 내지 8℃, 25℃ 및 40℃에서 1년까지 저장하였다가 재구성한 후의 응집체 형성을 보여준다. 0.33%(w/w) IgG, 0.33%(w/w) 트리아소루이신 및 2.66%(w/w) 텍스트란₁₀₀₀을 함유하는 수용액을 분무하였다(실시예 3 참조). 텍스트란 함유 분말은 2 내지 8℃, 25℃, 40℃에서 1년 동안 저장한 후 낮은 응집체 함량을 특징으로 한다.

도 10은 분무건조, 강제 저장 및 재구성한 후의 잔류 단량체 함량을 보여준다. 3.33%(w/w) 리소자임(a), 0.33%(w/w) 리소자임 및 3.0% 텍스트란₁₀₀₀(b), 0.33%(w/w) 리소자임, 0.33%(w/w) 이소루이신 및 2.66%(w/w) 텍스트란₁₀₀₀(c) 및 0.33%(w/w) 리소자임, 0.33%(w/w) 트리아소루이신 및 2.66%(w/w) 텍스트란₁₀₀₀(d)를 함유하는 수용액을 분무하였다. 텍스트란 함유 분말은 높은 잔류 단량체 함량을 특징으로 한다.

도 11은 분무건조, 강제 저장 및 재구성 후의 응집체 함량을 보여준다. 3.33%(w/w) 칼시토닌(a), 0.33%(w/w) 칼시토닌 및 3.0% 텍스트란₁₀₀₀(b) 및 0.33%(w/w) 칼시토닌, 0.33%(w/w) 이소루이신 및 2.66%(w/w) 텍스트란₁₀₀₀(c)을 함유하는 수용액을 분무하였다. 텍스트란 함유 분말은 낮은 응집체 함량을 특징으로 한다.

도 12는 건조 분말 제제의 흡입 투여용 흡입기를 보여준다.

발명의 상세한 설명

정의

본원 명세서 범위내에서 사용되는 용어 및 명칭은 아래 정의된 의미를 갖는다. 중량 및 중량%에 대한 상세한 설명은, 달리 명시하지 않는 한, 분무시키고자 하는 용액/현탁액의 고형분 또는 분말의 건조 질량을 기본으로 한다.

용어 "텍스트란 1" 또는 "텍스트란₁₀₀₀"은 평균 분자량이 약 1,000Dt인 저분자 텍스트란을 나타낸다. 각각의 경우 텍스트란에 대해 본원 특허 명세서에 제공된 분자량은 평균 분자량과 관련된다. 이는 사용되는 텍스트란이 일반적으로 다형체임을 의미한다. 평균 분자량은 텍스트란의 50% 이상, 바람직하게는 60%, 보다 바람직하게는 70%, 보다 더 바람직하게는 80%, 훨씬 더 바람직하게는 90%, 더욱 바람직하게는 92%, 보다 더 바람직하게는 94%, 더욱 더 바람직하게는 96%, 보다 더 바람직하게는 98%, 더욱 바람직하게는 99%가 수치에 상응하는 분자량을 가짐을 의미한다.

용어 "분무건조 분말 제형" 또는 "건조 분말 제형"은 잔류 수분을 통상적으로 약 10%(w/w) 미만, 바람직하게는 7%(w/w) 미만, 가장 바람직하게는 3%(w/w) 미만, 보다 더 바람직하게는 2%(w/w) 미만으로 함유하는 분말 제형을 나타낸다. 잔류 수분은 필수적으로 분말 제형 중의 약제학적 활성 성분의 유형 및 양에 의존한다.

용어 "무정형"은 분말상 제형이 결정성 분획을 10% 미만, 바람직하게는 7% 미만, 보다 더 바람직하게는 5% 미만, 가장 바람직하게는 4, 3, 2 또는 1% 미만으로 함유함을 의미한다.

용어 "흡입성"은 분말이 폐 투여에 적합함을 의미한다. 흡입성 분말은 입자가 폐로 들어가서 임의로 기포를 통해 전신 작용을 발휘할 수 있도록 흡입기에 의해 분산 및 흡입될 수 있다. 흡입성 분말의 평균 입자 직경은, 예를 들면, 0.4 내지 10 μm

(MMD ; mass median diameter = 질량 중위 직경), 통상적으로 0.5 내지 5 μ m, 바람직하게는 1 내지 3 μ m이고/이거나, 평균 공기역학적 입자 직경(MMAD = 질량 중위 공기역학적 직경)은 0.5 내지 10 μ m, 바람직하게는 0.5 내지 7.5 μ m, 보다 바람직하게는 0.5 내지 5.5 μ m, 보다 더 바람직하게는 1 내지 5 μ m, 특히 바람직하게는 1 내지 4.5 μ m일 수 있다.

"질량 중위 직경" 또는 "MMD"는 본 발명에 따르는 분말이 일반적으로 다분산되기 때문에 평균 입자 크기 분포의 척도이다. 결과는 총 50% 간유출(throughflow)시의 총 용적 분포의 직경으로서 표현된다. MMD값은, 예를 들면, 레이저 회절 분석법(실시예, 방법 참조)으로 측정할 수 있지만, 물론 기타의 통상적인 방법을 사용할 수도 있다(예를 들면, 전자 현미경법, 원심 침강분리법).

용어 평균 공기역학적 입자 직경(= 질량 중위 공기역학적 직경(MMAD))은 분말의 입자의 50%가 통상적으로 보다 작은 공기역학적 직경을 갖는 공기역학적 입자 크기를 나타낸다. 불확실한 경우, MMAD를 측정하기 위한 참조 방법은 본원 특허 명세서에 명시된 방법(실시예, 방법 참조)이다.

용어 "미세 입자 분획(FPF)"은 입자 크기 MMAD가 5 μ m 이하인 입자로 이루어진 분말의 흡입성 부분을 나타낸다. 잘 분산될 수 있는 분말에서, FPF는 20% 이상, 바람직하게는 30% 이상, 보다 특히 40% 이상, 보다 바람직하게는 50% 이상, 보다 더 바람직하게는 55% 이상이다. 본원에서 사용되는 "절단 직경"이라는 표현은 FPF를 측정할 때 어떠한 입자가 고려되는지를 나타낸다. 절단 직경이 5 μ m(FPF₅)인 FPF 30%는 분말 중의 모든 입자의 30% 이상이 평균 공기역학적 입자 직경이 5 μ m 미만임을 의미한다.

용어 "분무 용액"은 약제학적 활성 성분이 하나 이상의 부형제와 함께 용해/현탁되어 있는 수용액 또는 현탁액을 의미한다.

용어 "비행 시간(time of flight)"은 실시예에 보다 상세하게 기재되어 있는 표준 측정방법의 이름이다. 비행 시간 측정법에 서, MMAD 및 FPF가 동시에 측정된다(실시예, 방법 참조).

용어 "약제학적으로 허용되는 부형제", "담체" 또는 "매트릭스"는 본 발명의 범위내에서 제형에 임의로 함유될 수 있는 부형제를 나타낸다. 부형제는, 예를 들면, 피검자 또는 피검자의 폐에 상당히 불리한 독성학적 효과를 갖지 않으면서 폐에 투여될 수 있어야 한다.

용어 "약제학적으로 허용되는 염"은, 예를 들면, 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 무기 산의 염, 예를 들면, 클로라이드, 설페이트, 포스페이트, 디포스페이트, 브로마이드 및 니트레이트 염, 또한 유기 산의 염, 예를 들면, 말레이트, 말레에이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 숙시네이트, 에틸숙시네이트, 시트레이트, 아세테이트, 락테이트, 메탄설폰네이트, 벤조에이트, 아스코르베이트, 파라-톨루엔설폰네이트, 팔모에이트, 살리실레이트 및 스테아레이트, 및 또한 에스테레이트, 글루세이트 및 락토비아네이트 염.

용어 "약제학적으로 허용되는 양이온"은, 예를 들면, 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄 및 암모늄(치환된 암모늄 포함)을 포함하지만 이에 제한되는 것은 아니다.

"약제학적 활성 성분"이란 활성 성분이 유기체, 장기 또는 세포에 접촉할 경우 유기체, 장기 및/또는 세포에 약리학적 효과, 통상적으로 양성 효과를 나타내는 성분, 약제, 조성물 또는 이의 배합물을 의미한다. 환자에게 도입할 경우, 효과가 국소적이거나 전신성일 수 있다.

용어 "생물학적 거대분자"는 펩타이드, 단백질, 지방, 지방산 또는 핵산을 나타낸다.

용어 "펩타이드" 또는 "폴리펩타이드"는 두 개 내지 백 개의 아미노산 그룹으로 구성된 아미노산의 중합체를 나타낸다. 용어 "펩타이드" 또는 "폴리펩타이드"는 약자로서 사용되고 호모펩타이드와 헤테로펩타이드 둘 다, 즉 동일하거나 상이한 아미노산 그룹으로 구성된 아미노산의 중합체를 포함한다. 따라서, "디펩타이드"는 2개의 펩타이드 결합된 아미노산으로 이루어지고, "트리펩타이드"는 3개의 펩타이드 결합된 아미노산으로 이루어진다. 본원에서 사용되는 용어 "단백질"은 100개 이상의 아미노산 그룹을 갖는 아미노산의 중합체를 나타낸다.

용어 "유사체"는 하나 이상의 아미노산이 치환, 제거(예를 들면, 단편), 부가(예를 들면, C- 또는 N-말단 확장된 유도체)되거나 달리 천연(와일드형) 서열로부터 변형된 펩타이드/단백질을 나타낸다. 천연 단백질을, 예를 들면, 당, 폴리에틸렌글리콜 등에 의해 유도체화시키는 것도 가능하다. 유사체는 천연의 비합성 단백질의 생활성의 10, 20, 30 또는 40% 이상, 바람직하게는 50, 60 또는 70% 이상, 특히 바람직하게는 80, 90, 95, 100% 이상 또는 100% 초과를 생활성을 갖는다.

용어 "아미노산"은 하나 이상의 아미노 그룹과 하나 이상의 카복실 그룹을 함유하는 화합물을 나타낸다. 아미노 그룹이 통상적으로 카복실 그룹의 α 위치에 있지만, 분자에서의 다른 배치도 가능하다. 아미노산은 또한, 예를 들면, 아미노, 카복스 아미드, 카복실, 이미다졸, 티오 그룹 및 기타 그룹과 같은 다른 관능 그룹을 함유할 수 있다. 다양한 입체이성체 비를 포함하는 라세미 또는 광학 활성(D- 또는 L-)의 천연 또는 합성 기원의 아미노산이 사용된다. 예를 들면, 용어 이소루이신은 D-이소루이신, L-이소루이신, 라세미 이소루이신 및 다양한 비율의 두 가지 에난티오머를 포괄한다.

용어 "순수한 단백질 제형"은 하나 이상의 단백질과 임의로 적당한 완충제(건조 분말 중량을 기준으로 하여 통상적으로 0 내지 15%(w/w))로 이루어진 분무건조 분말을 나타낸다. 분말은 기본적으로 다른 부형제를 함유하지 않으며, 즉 다른 부형제의 함량이 건조 분말 중량을 기준으로 하여 1%(w/w) 미만이다.

"표면 활성" 성분은 당해 성분이 용해되어 있는 용액의 표면 장력을 감소시킬 수 있다. 표면 활성은, 예를 들면, 문헌[참조: Lecomte du Nouy(Bauer, Fromming, Fuhrer, 6th edition)]에 따르는 장력계 방법으로 측정한다.

본 발명에 따르는 분말

본 발명은 약제학적 활성 성분/활성 성분 제제를 안정화시키기 위한 신규한 부형제를 제조하는 방법에 관한 것이다. 본 발명 덕분에, 안정성, 특히 낮은 응집체 함량과 높은 단량체 함량을 특징으로 하는 분말상 활성 성분 제형을 제조하는 것이 가능해졌다. 명세서 후반에, 이러한 신규하고 놀랍도록 우수한 안정화 활성 성분에 대해 보다 상세하게 설명 및 특성화될 것이다.

텍스트란은 통상적으로 고분자 글루코스 중합체이다. 이는, 예를 들면, 사카로스의 존재하에서 루코노스톡 메센테로이드(Leuconostoc Mesenteroide) B512F를 배양함으로써 제조할 수 있다. 천연 텍스트란은 목적하는 분자량 분획에서 상응하는 정제 단계 후에 부분 산 가수분해에 의해 수득할 수 있다. 텍스트란은 O-3 위치에 결합된 측쇄를 갖는 (1 → 6) 연결된 α -D-글루칸이다. 분지화도는 통상적으로 약 5%이다. 분지는 통상적으로 글루코스 단위 1 내지 2개 길이다. 통상적으로 사용되는 텍스트란은 10,000Da보다 상당히 높은 평균 분자량(통상적으로 40,000, 70,000 또는 512,000Da)을 갖는다. 다른 한편으로, 본 발명의 실시예에 기재된 텍스트란은 단지 10,000Da 이하, 바람직하게는 5,000Da 이하, 보다 바람직하게는 1,500Da 이하의 평균 분자량을 갖는다. 본 발명의 범위내에서, 평균 분자량이 대략 1,000Da인 텍스트란이 미립자 분말을 제조하는 데 있어서 안정화제로서 특히 적합한 것으로 밝혀졌다.

약제학적 텍스트란의 이점은 다음과 같다:

- USP 및 Ph. Eur. 모노그래프
- 루코노스톡 항원 비함유
- 정맥내 투여 허용
- 이산화탄소 및 물로 완전생분해 가능함
- 주위 온도에서 5년 동안 안정함

저분자 텍스트란(~1,000Da)의 특수한 이점은 다음과 같다:

- 낮은 항원성

따라서, 본 발명은 약제학적 활성 성분과 분자량이 약 500 내지 10,000Da, 바람직하게는 약 500 내지 5,000Da, 특히 바람직하게는 약 500 내지 1,500Da인 저분자 텍스트란을 함유하는 분말, 바람직하게는 분무건조 분말에 관한 것이다. 특히 바람직한 양태에 따르면, 본 발명은 약제학적 활성 성분 이외에 평균 분자량이 약 1,000Da인 텍스트란을 함유하는 분말, 바람직하게는 분무건조 분말에 관한 것이다.

특히 유리한 것으로 판명된 분말은, 분말의 건조 질량을 기준으로 한 저분자 텍스트란의 함량이 50 내지 99.99%(w/w), 바람직하게는 55 내지 99.99%(w/w), 보다 바람직하게는 60 내지 99.99%(w/w), 예를 들면, 50, 50.1, 50.2 50.3, ... 50.7, 50.8, 50.9 등; 51, 52, 53, ... 58, 59, 60 등; 61, 62, 63, ... 68, 69, 70 등; 71, 72, 73, ... 78, 79, 80 등; 81, 82, 83, ...

88, 89, 90 등; 91, 92, 93, ... 98 등, 99.1, 99.2, 99.3, ... 99.8, 99.9, 등; 99.91, 99.92, 99.93, ... 99.98, 99.99%(w/w)인 분말, 바람직하게는 분무건조 분말이다. 전반적으로, 저분자 텍스트란의 양은 분무건조 분말이 적어도 부분적으로 무정형이고, 바람직하게는 전적으로 무정형이도록 선택해야 한다. 저분자 텍스트란의 양은, 기타의 안정화 부형제가 적당량으로 분말에 첨가되는 한, 50%(w/w) 이하로 낮출 수 있다. 기타의 안정화 부형제의 예는 본 특허 명세서의 다른 부분에서 찾아볼 수 있다.

본 발명에 따르는 분말의 건조 질량 중의 약제학적 활성 성분의 양은 일반적으로 0.01 내지 50%(w/w), 바람직하게는 0.33 내지 50%(w/w), 보다 바람직하게는 0.33 내지 45%(w/w), 보다 더 바람직하게는 0.33 내지 40%(w/w)이다. 또 다른 바람직한 양태에 따르면, 본 발명에 따르는 분말의 고형분 중의 약제학적 활성 성분의 양은 0.33 내지 35%(w/w), 바람직하게는 0.33 내지 30%(w/w), 보다 바람직하게는 0.33 내지 25%(w/w), 보다 더 바람직하게는 0.33 내지 10%(w/w)이다. 따라서, 양은, 예를 들면, 0.01, 0.02, 0.03 ... 0.08, 0.09 등; 0.1, 0.2, 0.3, ... 0.8, 0.9 등; 1, 2, 3, ... 8, 9, 10 등; 11, 12, 13, ... 18, 19, 20 등; 21, 22, 23, ... 28, 29, 30 등; 31, 32, 33, ... 38, 39, 40 등; 41, 42, 43, ... 48, 49 등; 49.1, 49.2, 49.3, ... 49.8, 49.9 등; 49.91, 49.92, 49.93, ... 49.98, 49.99(w/w)이다.

따라서, 본 발명은 활성 성분 에 대한 저분자 텍스트란의 비가, 예를 들면, 50/50, 51/49, 52/48, 53/47, 54/46, 55/45, 56/44, 57/43, 58/42, 59/41, 60/40, 61/39, 62/38, 63/37, 64/36, 65/35, 66/34, 67/33, 68/32, 69/31, 70/30, 71/29, 72/28, 73/27, 74/26, 75/25, 76/24, 77/23, 78/22, 79/21, 80/20, 81/19, 82/18, 83/17, 84/16, 85/15, 86/14, 87/13, 88/12, 89/11, 90/10, 91/9, 92/8, 93/7, 94/6, 95/5, 96/4, 97/3, 98/2, 99/1, 99.1/0.9, 99.2/0.8, 99.3/0.7, 99.4/0.6, 99.5/0.5, 99.6/0.4, 99.66/0.33, 99.7/0.3, 99.8/0.2, 99.9/0.1, 99.99/0.01 (w/w)인 분말에 관한 것이다. 특정 분말이 하나 이상의 추가 부형제를 함유하는 경우, 저분자 텍스트란의 양, 약제학적 활성 성분의 양 또는 이들 둘 다의 양을 상응하게 감소시킬 수 있으며, 분말의 건조 질량을 기준으로 한 저분자 텍스트란의 양은 바람직하게는 50 내지 99.99%(w/w)의 값 중의 하나를 갖는다.

본 발명의 목적을 위한 약제학적 활성 성분은, 일반적인 정의에 포함되는 것 이외에, 항생제, 항바이러스 활성 성분, 항간질제, 동통 완화제(진통제), 항염증 활성 성분 또는 기관지 확장제를 포함한다. 이들은 또한, 예를 들면, 말초 신경계, 아드레날린 수용체, 콜린 수용체, 골격근, 심혈관계, 평활근, 혈액 순환계, 시냅스부, 신경효과기 연결부, 내분비계, 면역계, 생식계, 골격계, 오토크로이드계(autacoid systems), 소화 및 배설계, 히스타민계 및 중추 신경계에서 작용하는 활성 성분을 포함한다. 적합한 활성 성분은 또한, 예를 들면, 최면제 및 진정제, 정신 활력제, 안정제(tranquilliser), 항경련제, 근육 이완제, 항파킨슨 활성 성분, 동통 완화제, 항염증 활성 성분, 근육 긴장제, 항미생물 활성 성분, 호르몬 활성 성분, 예를 들면, 피임제, 교감 신경 흥분제, 이뇨제, 지방 대사 조절 활성 성분, 항안드로젠 활성 성분, 항기생충제, 신생물제, 항신생물제 및 혈당강화제를 포함한다.

용어 약제학적 활성 성분은 또한, 예를 들면, 호흡계에서 작용하는 활성 성분, 예를 들면, 다음의 질환 중의 하나에 대해 작용하는 활성 성분을 포함한다: 천식, 만성 폐색성 폐질환(COPD), 기종성 만성 기관지염, 기관지폐 이형성증(BPD), 신생아 호흡 곤란 증후군(RDS), 미세기관지염, 크루프, 발관후 천명(post-extubation stridor), 폐 섬유증, 폐렴 또는 낭성 섬유증(CF).

기관지 확장제의 대표적인 예는 특히 베타-효능제, 항콜린제 또는 메틸크산틴을 포함한다. 항염증 활성 성분의 예는 스테로이드, 코르티코스테로이드, 네오코르티코스테로이드 및 루코트리엔 역제제이다. 스테로이드의 예는 베클로메타손, 베타메타손, 비클로메타손, 텍사메타손, 트리암시놀론, 부데소니드, 부티소코르트, 시클레소니드, 플루티카손, 프루니솔리드, 이코메타손, 모메타손, 텍스코르톨 및 로테프레드놀을 포함한다. 기타의 예는 부데소니드, 플루티카손 프로피오네이트, 베클로메타손 디프로피오네이트, 포메테롤 및 트리암시놀론 아세토니드이다.

항미생물 활성 성분의 예는 에리트로마이신, 올레안도마이신, 트롤레안도마이신, 록시트로마이신, 클라리트로마이신, 다베르신, 아지트로마이신, 플루리트로마이신, 디리트로마이신, 조사마이신, 스피로마이신, 미데카마이신, 루코마이신, 미오카마이신, 로키타마이신, 안다지트로마이신 및 스위놀리드 A; 플루오로퀴놀론, 예를 들면, 시프로플록사신, 오픈록사신, 레보플록사신, 트로바플록사신, 알라트로플록사신, 목시플록사신, 노르플록사신, 에옥사신, 그레파플록사신, 가티플록사신, 로메플록사신, 스파르플록사신, 테마플록사신, 페플록사신, 아미플록사신, 플레록사신, 토수플록사신, 프롤리플록사신, 이틀록사신, 파주플록사신, 클리나플록사신 및 시타플록사신; 아미노글리코사이드, 예를 들면, 젠타마이신, 네틸마이신, 파라메신, 토브라마이신, 아미카신, 카나마이신, 네오마이신; 스트렙토마이신, 반코마이신, 테이코플라닌, 람플라닌, 미데플라닌, 콜리스틴, 닙토마이신, 그라미시딘, 콜리스티메테이트; 폴리믹신, 예를 들면, 폴리믹신 B, 카프레오마이신, 바시트라신, 페넴, 페니실리나아제 민감성 활성 성분, 예를 들면, 페니실린 G, 페니실린 V, 페니실리나아제 내성 활성 성분, 예를 들면, 메티실린, 옥사실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플록사실린, 나프실린을 포함한 페니실린; 그람 음성 박테리아에 대한 활성 성분, 예를 들면, 암피실린, 아목시실린, 헤타실린, 실린 및 갈람피실린; 항슈도모날 페니실린(anti-

pseudomonal penicillin), 예를 들면, 카르베니실린, 티카르실린, 아즐로실린, 메즐로실린, 안드피페라실린; 세팔로스포린, 예를 들면, 세프포독심, 세프프로질, 세프트부텐, 세프티죽심, 세프트리악손, 세팔로틴, 세파피린, 세팔렉신, 세프라드린, 세폭시틴, 세파만돌, 세파졸린, 세팔로리딘, 세파클로르 세파드록실, 세팔로글리신, 세푸록심, 세포라니드, 세포탁심, 세파트리진, 세파세트릴, 세페핌, 세픽심, 세포니지드, 세포페라존, 세포테탄, 세프메타졸, 세프타지딤, 로라카르베프 및 목살라탐; 모노박탐, 예를 들면, 아스트레오남; 및 카바페넴, 예를 들면, 이미페넴, 메로페넴, 펜타미딘 이세티오네이트, 알부테롤 설페이트, 리도카인, 메타프로테레놀 설페이트, 베클로메타손 디프로피오네이트, 트리암시놀론 아세트아미드, 부데소니드 아세트오니드, 플루티카손, 이프라트로퓜 브로마이드, 플루니솔리드, 크로몰린 나트륨, 에르고타민 타르트레이트 및, 경우에 따라, 이의 유사제, 효능제, 길항제, 억제제 및 약제학적으로 유용한 염 형태 등이다.

약제학적 활성 성분은 바람직하게는 또 다른 양태에 따르는 생물학적 거대분자이다. 앞에 제공된 정의에 따라, 이는, 예를 들면, 펩타이드, 단백질, 지방, 지방산 또는 핵산을 포함한다.

생약제학적으로 중요한 단백질/폴리펩타이드는, 예를 들면, 항체, 효소, 성장 인자, 예를 들면, 스테로이드, 사이토킨, 림포킨, 유착 분자, 수용체 및 이의 유도체 또는 단편을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일반적으로, 효능제 또는 길항제로서 작용하고/하거나 치료 또는 진단 용도를 갖는 모든 폴리펩타이드가 유용하다.

본 발명의 목적에 적합한 펩타이드 또는 단백질은, 예를 들면, 인슐린, 인슐린 유사 성장 인자, 사람 성장 호르몬(hGH) 및 기타 성장 인자, 조직 플라스미노겐 활성화제(tPA), 에리트로포이에틴(EPO), 사이토킨, 예를 들면, 인터루킨(IL), 예를 들면, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, 인터페론(IFN)-알파, -베타, -감마, -오메가 또는 -타우, 종양 괴사 인자(TNF), 예를 들면, TNF-알파, -베타 또는 -감마, TRAIL, G-CSF, GM-CSF, M-CSF, MCP-1 및 VEGF를 포함한다. 기타의 예는 단클론, 다클론, 다특이성 및 단일쇄 항체 및 이의 단편, 예를 들면, Fab, Fab', F(ab')₂, Fc 및 Fc' 단편, 경질(L) 및 중질(H) 면역글로불린쇄 및 이의 불변, 가변 또는 초가변 영역 뿐만 아니라 Fv 및 Fd 단편이다[문헌 참조; Chamov et al., 1999, Antibody Fusion proteins, Wiley-Liss Inc.]. 항체는 사람 또는 사람 이외의 기원일 수 있다. 이들은, 예를 들면, 사람에서 공지된 종류를 포함한다: IgA, IgD, IgE, IgG 및 IgM와 이들의 다양한 하위분류, 예를 들면, IgA1, IgA2 및 IgG1, IgG2, IgG3 및 IgG4. 사람화된 가상 항체도 가능하다. 예를 들면, CD4, CD20 또는 CD44와 같은 각종 표면 항원에 대한 항체, 각종 사이토킨, 예를 들면, IL2, IL4 또는 IL5를 함유하는 분말 제형이 특히 치료학적으로 중요하며, 이에 따라 본 발명의 주제가 된다. 기타의 예는 특정 종류의 면역글로불린에 대한 항체(예를 들면, 항-IgE 항체) 또는 바이러스 단백질에 대한 항체(예를 들면, 항-RSV, 항-CMV 항체 등)이다.

Fab 단편[fragment antigen binding(단편 항원 결합) = Fab]은 인접 불변 영역에 의해 함께 보유되는쇄 둘 다의 가변 영역으로 이루어진다. 기타의 항체 단편은 펩신을 사용하여 단백질분해 소화(proteolytic digestion)에 의해 제조될 수 있는 F(ab')₂ 단편이다. 유전자 클론화에 의해, 단지 중쇄 가변 영역(VH)과 경쇄 가변 영역(VL)으로 이루어진 단축된 항체 단편을 제조할 수도 있다. 이들은 Fv 단편(fragment variable = 가변 부분의 단편)으로서 공지되어 있다. 이러한 항체 단편을 단쇄 Fv 단편(scFv)라고도 한다. scFv 항체의 예는 공지되어 있으며, 예를 들면, 문헌[참조; Huston et al., 1988, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 16, 5879ff]에 기재되어 있다.

과거에, 다량체 scFv 유도체, 예를 들면, 디아바디, 트리아바디 및 펜타바디를 제조하기 위한 다양한 방법들이 개발되었다. 용어 디아바디(diabody)는 2가 단독이량체성 scFv 유도체를 나타내기 위해 당해 기술분야에서 사용된다. scFv 분자 중의 펩타이드 링커를 5 내지 10개 아미노산으로 단축시키면 VH/VL쇄를 중첩시킴으로써 단독이량체의 형성을 야기한다. 디아바디는 삽입된 디설파이드 브릿지에 의해 추가로 안정화될 수 있다. 디아바디의 예는 문헌[참조; Perisic et al., 1994 (Structure, 2, 1217ff)]에서 찾아볼 수 있다. 용어 미니바디(minibody)는 2가 단독이량체성 scFv 유도체를 나타내기 위해 당해 기술분야에서 사용된다. 이는 이량체화 영역으로서 면역글로불린, 바람직하게는 IgG, 가장 바람직하게는 IgG1의 CH3 영역을 함유하는 융합 단백질로 이루어진다. 이는 힌지 영역(hinge region), IgG 및 링커 영역에 의해 scFv 단편에 결합된다. 이러한 미니바디의 예가 문헌[참조; Hu et al., 1996, Cancer Res., 56, 3055ff]에 기재되어 있다. 용어 트리아바디(triobody)는 3가 단독삼량체성 scFv 유도체를 나타내기 위해 당해 기술분야에서 사용된다[문헌 참조; Kortt et al., 1997, Protein Engineering, 10, 423ff]. 링커 서열을 사용하지 않고서 VH-VL을 직접 융합시키면 삼량체가 형성된다.

2가, 3가 또는 4가 구조를 갖는 미니 항체로서 당해 기술분야에 공지되어 있는 단편도 scFv 단편의 유도체이다. 다량체화는 이량체, 삼량체 또는 사량체성의 코일 구조에 의해 달성된다[문헌 참조; Pack, P. et al., 1993, Biotechnology, 11, 1271ff; Lovejoy, B. et al., 1993, Science, 259, 1288ff; Pack, P. et al., 1995, J. Mol. Biol., 246, 28ff].

본 발명의 특히 바람직한 양태는 항체류, 보다 정확하게는 타입 1 면역글로불린 G로부터의 단백질에 관한 것이다. 이는 95% 사람 및 5% 쥐 항체 서열을 갖는 사람화된 단클론 항체이다. 항체는 2개의 경쇄와 2개의 중쇄 및 총 4개의 디설파이드 브릿지로 이루어지며, 분자량이 약 148kDa이다.

활성 성분으로서 펩타이드 또는 단백질 또는 펩타이드/펩타이드, 펩타이드/단백질 또는 단백질/단백질 배합물을 함유하는 분말이 특히 유리하다. 상응하는 생물학적 거대분자가 분말의 건조 질량의 0.01 내지 50%(w/w)를 구성할 수 있다. 따라서, 양은, 예를 들면, 0.01, 0.02, 0.03, ... 0.08, 0.09, 0.1, 0.2, 0.3 ... 0.8, 0.9 등; 1, 2, 3, ... 8, 9, 10 등; 11, 12, 13, ... 18, 19, 20 등; 21, 22, 23, ... 28, 29, 30 등; 31, 32, 33, ... 38, 39, 40 등; 41, 42, 43, ... 48, 49, 49.1, 49.2, 49.3, ... 49.8, 49.9 등; 49.91, 49.92, 49.93, ... 49.98, 49.99(w/w)이다.

본 발명에 따르는 특히 유리한 분말은 펩타이드/단백질에 대한 저분자 텍스트란의 비가 50/50, 51/49, 52/48, 53/47, 54/46, 55/45, 56/44, 57/43, 58/42, 59/41, 60/40, 61/39, 62/38, 63/37, 64/36, 65/35, 66/34, 67/33, 68/32, 69/31, 70/30, 71/29, 72/28, 73/27, 74/26, 75/25, 76/24, 77/23, 78/22, 79/21, 80/20, 81/19, 82/18, 83/17, 84/16, 85/15, 86/14, 87/13, 88/12, 89/11, 90/10, 91/9, 92/8, 93/7, 94/6, 95/5, 96/4, 97/3, 98/2, 99/1, 99.1/0.9, 99.2/0.8, 99.3/0.7, 99.4/0.6, 99.5/0.5, 99.6/0.4, 99.66/0.33, 99.7/0.3, 99.8/0.2, 99.9/0.1, 99.99/0.01(w/w)인 분말, 바람직하게는 분무 건조 분말이다. 상응하는 분말이 하나 이상의 추가의 부형제를 함유하는 경우, 저분자 텍스트란의 양, 약제학적 활성 성분의 양 또는 이들 둘 다도 상응하게 감소될 수 있으며, 저분자 텍스트란의 양은 바람직하게는 50 내지 99.99%(w/w)의 값 중의 하나이다.

본 발명에 따르는 분말이 분자량이 < 10kDa, 바람직하게는 < 5kDa인 매우 작은 단백질/펩타이드, 예를 들면, 성장 인자(예: 사이토킨)를 함유하는 경우, 양은 바람직하게는 분말의 총 중량의 0.1 내지 10%(w/w), 보다 바람직하게는 0.2 내지 5%(w/w)이다. 따라서, 사이토킨의 양이 0.2, 0.3, 0.4 ... 0.8, 0.9 등; 1, 2, 3, ... 등; 4.1, 4.2, 4.3, ... 4.8, 4.9 등; 4.91, 4.92, 4.93, ... 4.98, 4.99(w/w)인 분말이 바람직하다.

다른 한편으로, 약제학적 활성 성분이 하나 이상의 항체 또는 이의 유도체(바람직한 양태)인 경우, 분말의 고형분 중의 활성 성분의 비율은 0.01 내지 50%(w/w), 바람직하게는 0.1 내지 50%(w/w), 보다 바람직하게는 0.33 내지 50%(w/w), 예를 들면, 0.1, 0.2, 0.3, 0.33, ... 0.66, 0.7, 0.8, 0.9 등; 1, 2, 3, ... 8, 9, 10 등; 11, 12, 13, ... 18, 19, 20 등; 21, 22, 23, ... 28, 29, 30 등; 31, 32, 33, ... 38, 39, 40 등; 41, 42, 43, ... 48, 49 등; 49.1, 49.2, 49.3, ... 49.8, 49.9 등; 49.91, 49.92, 49.93, ... 49.98, 49.99(w/w)이다.

특정 양태에 따르면, 분말의 고형분 중의 항체의 비율은 10 내지 50%(w/w), 보다 바람직하게는 10 내지 30%(w/w), 보다 더 바람직하게는 10 내지 20%(w/w)이다. 본 발명은, 특히 유리하게는, 항체에 대한 저분자 텍스트란의 비가 50/50, 51/49, 52/48, 53/47, 54/46, 55/45, 56/44, 57/43, 58/42, 59/41, 60/40, 61/39, 62/38, 63/37, 64/36, 65/35, 66/34, 67/33, 68/32, 69/31, 70/30, 71/29, 72/28, 73/27, 74/26, 75/25, 76/24, 77/23, 78/22, 79/21, 80/20, 81/19, 82/18, 83/17, 84/16, 85/15, 86/14, 87/13, 88/12, 89/11 또는 90/10(w/w)인 분말, 바람직하게는 분무 건조 분말에 관한 것이다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 분무 건조 분말의 건조 질량이 저분자 텍스트란(a) 50%(w/w) 이상, 바람직하게는 50 내지 99.99%(w/w), 가장 바람직하게는 60 내지 99.99%(w/w) 및 생물학적 거대분자(b) 30%(w/w) 이하를 함유함(저분자 텍스트란과 생물학적 거대분자의 중량%의 합은 최대 100%(w/w)이다)을 특징으로 하는 분말, 바람직하게는 분무 건조 분말에 관한 것이다. 숙련가라면 이러한 분말을 제조할 수 있다. 따라서, 숙련가들은, 저분자 텍스트란의 양이 99.99%(w/w)인 경우, 분무시키고자 하는 용액의 총 고형분을 기준으로 하여 약제학적 활성 성분을 최대 0.01%(w/w) 첨가할 수 있음을 알고 있다.

본 발명에 따르는 분말은 또한 기타의 부형제, 예를 들면, 아미노산, 펩타이드, 비생물학적 또는 생물학적 중합체 및/또는 하나 이상의 당을 함유할 수 있다. 당해 기술 분야에 공지되어 있는 기타의 부형제는, 예를 들면, 지질, 지방산, 지방산 에스테르, 스테로이드(예: 콜레스테롤) 또는 킬레이트화제(예: EDTA) 뿐만 아니라 각종 양이온(상기 참조)이다. 유리 전이 온도가 예를 들면 40°C 초과, 바람직하게는 45°C 초과 또는 55°C 초과로 높은 부형제가 특히 바람직하다. 적합한 부형제의 일례를, 예를 들면, 문헌[참조: Kippe (Eds.), "Handbook of Pharmaceutical Excipient" 3rd Ed., 2000]에서 찾아볼 수 있다.

적합한 단백질 함유 부형제는, 예를 들면, 알부민(사람 또는 재조합 기원), 젤라틴, 카제인, 헤모글로빈 등을 포함한다. 당은 바람직하게는 단당류, 이당류, 올리고당류 또는 다당류 또는 이들의 배합물이다. 단당류의 예는 프럭토스, 말토스, 갈락토스, 글루코스, d-만노스, 소르보스 등이다. 본 발명의 목적에 적합한 이당류는, 예를 들면, 락토스, 수크로스, 트레할로

스, 셀로비오스 등을 포함한다. 사용될 수 있는 다당류는 특히 라피노스, 멜레시토스, 텍스트린, 전분 등을 포함한다. 당 알콜은 만니톨 이외에 크실리톨, 말티톨, 갈락티톨, 아라비니톨, 아도니톨, 락티톨, 소르비톨(글루시톨), 피라노실소르비톨, 이노시톨, 미오이노시톨 등을 부형제로서 포함한다. 적합한 아미노산은, 예를 들면, 알라닌, 글리신, 아르기닌, 히스티딘, 글루타메이트, 아스파라긴, 시스테인, 루이신, 리신, 이소루이신, 발린, 트립토판, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 시트룰린, L-아스파르트-L-페닐알라닌-메틸에스테르(=아스파르트), 트리메틸암모니오아세테이트(=베타인) 등을 포함한다. 바람직하게는, 완충제(예를 들면, 글리신 또는 히스티딘) 및/또는 분산제로서 사용되는 아미노산이 사용된다. 이러한 후자의 그룹은 특히 주로 소수성 아미노산, 예를 들면, 루이신, 발린, 이소루이신, 트립토판, 알라닌, 메티오닌, 페닐알라닌, 티로신, 히스티딘 또는 프롤린을 포함한다. 본 발명의 범위내에서, 저분자 텍스트란 이외에 이소루이신을 바람직하게는 5 내지 20%(W/w), 가장 바람직하게는 10 내지 20%(w/w), 보다 더 바람직하게는 12 내지 20%(w/w)의 농도로 사용하는 것이 특히 유리한 것으로 판명되었다. 또한, 추가의 부형제로서 하나 이상의 주로 소수성 아미노산 그룹을 함유하는 디펩타이드, 트리펩타이드, 올리고펩타이드 또는 폴리펩타이드를 사용하는 것이 특히 유리하다. 트리펩타이드의 적합한 예는, 예를 들면, 다음의 트리펩타이드 중의 하나 이상을 포함한다: Leu-Leu-Gly, Leu-Leu-Ala, Leu-Leu-Val, Leu-Leu-Leu, Leu-Leu-Met, Leu-Leu-Pro, Leu-Leu-Phe, Leu-Leu-Trp, Leu-Leu-Ser, Leu-Leu-Thr, Leu-Leu-Cys, Leu-Leu-Tyr, Leu-Leu-Asp, Leu-Leu-Glu, Leu-Leu-Lys, Leu-Leu-Arg, Leu-Leu-His, Leu-Gly-Leu, Leu-Ala-Leu, Leu-Val-Leu, Leu-Met-Leu, Leu-Pro-Leu, Leu-Phe-Leu, Leu-Trp-Leu, Leu-Ser-Leu, Leu-Thr-Leu, Leu-Cys-Leu, Leu-Try-Leu, Leu-Asp-Leu, Leu-Glu-Leu, Leu-Lys-Leu, Leu-Arg-Leu 및 Leu-His-Leu. 화학식 Ile-X-X, X-Ile-X, X-X-Ile의 트리펩타이드[여기서, X는 다음 아미노산들 중의 하나일 수 있다: 알라닌, 글리신, 아르기닌, 히스티딘, 글루탐산, 글루타민, 아스파라긴, 아스파르트산, 시스테인, 루이신, 리신, 이소루이신(Ile), 발린, 트립토판, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 세린, 트레오닌, 티로신, L-아스파르트-L-페닐알라닌-메틸에스테르(=아스파르트), 트리메틸암모니오아세테이트]를 사용하는 것이 특히 유리한 것으로 판명되었다. 화학식 (Ile)₂-X, 예를 들면, Ile-Ile-X, Ile-X-Ile 또는 X-Ile-Ile의 상응하는 트리펩타이드(여기서, X는 상기한 아미노산 중의 하나일 수 있다)가 특히 바람직하다. 이들은, 예를 들면, 트리펩타이드 Ile-Ile-Gly, Ile-Ile-Ala, Ile-Ile-Val, Ile-Ile-Ile, Ile-Ile-Met, Ile-Ile-Pro, Ile-Ile-Phe, Ile-Ile-Trp, Ile-Ile-Ser, Ile-Ile-Thr, Ile-Ile-Cys, Ile-Ile-Tyr, Ile-Ile-Asp, Ile-Ile-Glu, Ile-Ile-Lys, Ile-Ile-Arg, Ile-Ile-His, Ile-Gly-Ile, Ile-Ala-Ile, Ile-Val-Ile, Ile-Met-Ile, Ile-Pro-Ile, Ile-Phe-Ile, Ile-Trp-Ile, Ile-Ser-Ile, Ile-Thr-Ile, Ile-Cys-Ile, Ile-Try-Ile, Ile-Asp-Ile, Ile-Glu-Ile, Ile-Lys-Ile, Ile-Arg-Ile, Ile-His-Ile를 포함한다. Ile-Ile-Ile를 사용하는 것이 특히 유리하다.

적합한 중합체는, 예를 들면, 부형제로서 앞서 기재한 폴리비닐피롤리돈, 유도체화된 셀룰로스, 예를 들면, 하이드록시메틸, 하이드록시에틸 또는 하이드록시프로필에틸 셀룰로스, 중합체성 당, 예를 들면, 피콜(Ficoll), 전분, 예를 들면, 하이드록시에틸 또는 하이드록시프로필 전분, 텍스트린, 예를 들면, 사이클로텍스트린(2-하이드록시프로필-β-사이클로텍스트린, 설포부틸에테르-β-사이클로텍스트린), 폴리에틸렌, 글리콜 및/또는 펙틴을 포함한다.

염은, 예를 들면, 무기 염, 예를 들면, 클로라이드, 설페이트, 포스페이트, 디포스페이트, 하이드로브로마이드 및/또는 니트레이트 염일 수 있다. 또한, 본 발명에 따르는 분말은 유기 염, 예를 들면, 말레이트, 말레이트, 푸마레이트, 타르트레이트, 숙시네이트, 에틸숙시네이트, 시트레이트, 아세테이트, 락테이트, 메탄설포네이트, 벤조에이트, 아스코르베이트, 파라톨루엔설포네이트, 팔모에이트, 살리실레이트, 스테아레이트, 에스테레이트, 글루세이트 또는 라비오네이트 염을 함유할 수도 있다. 동시에, 상응하는 염이 약제학적으로 허용되는 양이온, 예를 들면, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 알루미늄, 리튬 또는 암모늄을 함유할 수 있다. 단백질의 안정화와 함께, 상응하는 양이온을 사용하는 것이 특히 바람직하다. 따라서, 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 또한 저분자 텍스트란과 약제학적 활성 성분 이외에, 약제학적으로 허용되는 염을 함유하는 분말, 바람직하게는 분무건조 분말에 관한 것이다.

따라서, 본 발명은 또한 저분자 텍스트란과 약제학적 활성 성분 이외에, 약제학적으로 허용되는 하나 이상의 부형제 및/또는 하나 이상의 염을 함유하는 분무건조 분말에 관한 것이기도 하다. 부형제는, 예를 들면, 상기한 아미노산, 펩타이드 및 이의 염, 당, 폴리올, 유기 산의 염 및/또는 중합체일 수 있다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 저분자 텍스트란과 약제학적 활성 성분 이외에, 추가의 부형제로서 하나 이상의 아미노산(들), 바람직하게는 하나의 아미노산을 함유하는 분말, 바람직하게는 분무건조 분말에 관한 것이다. 이러한 맥락에서, 본 발명은 또한, 분말의 건조 질량을 기준으로 하여, 저분자 텍스트란 50%(w/w) 이상, 바람직하게는 55 내지 98.99%(w/w), 가장 바람직하게는 60 내지 98.99%(w/w), 아미노산 1 내지 20%(w/w) 및 약제학적 활성 성분, 바람직하게는 생물학적 거대분자 0.01 내지 49%(w/w)를 함유하는 분말(여기서, 중량의 합은 최대 100%(w/w) 이하일 수 있다)에 관한 것이다. 바람직한 양태에 따르면, 저분자 텍스트란의 양은, 분말의 건조 질량을 기준으로 하여, 60%(w/w) 이상, 바람직하게는 70 내지 89.99%(w/w)이다. 상응하는 제형에서, 아미노산의 양은 바람직하게는 10 내지 20%(w/w)이고, 약제학적 활성 성분의 양은 0.01 내지 10%(w/w)이다.

따라서, 또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 또한, 예를 들면, 저분자 텍스트란 80%(w/w)/아미노산 19%(w/w)/약제학적 활성 성분 1%(w/w) (80/19/1); (80/18/2); (80/17/3); (80/16/4); (80/15/5); (80/14/6); (80/13/7); (80/12/8); (80/11/9); (80/10/10); (70/19/11); (70/18/12); (70/17/13); (70/16/14); (70/15/15); (70/14/16); (70/13/17); (70/12/18); (70/11/19); (70/10/20); (60/20/20); (60/19/21); (60/18/22); (60/17/23); (60/16/24); (60/15/25); (60/14/26); (60/13/27); (60/12/28); (60/11/29); (60/10/30) 또는 (70/20/10)를 함유하거나 이루어진 분말에 관한 것이다. 활성 성분의 비율은 20%(w/w)에서 0.01%(w/w), 예를 들면, 9.99, ..., 9.9, 9.8, 9.7 ... 9.3, 9.2, 9.1 ... 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, ... 0.9, 0.8, 0.7, ... 0.66, ... 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1, 0.09, 0.08, 0.07, 0.06, 0.05, 0.04, 0.03, 0.02, 0.01로 감소되는 반면에 아미노산의 비율은 일정한 경우, 분말의 건조 질량을 기준으로 한 각 분말 성분의 중량의 합이 100%(w/w)로 되도록, 저분자 텍스트란의 양이 이에 따라, 예를 들면, 80.01 ... 80.1, 80.2, 80.3 ... 80.8, 80.9, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, ... 89.1, 89.2, 89.3, ... 89.33, ... 89.4, 89.5, 89.6, 89.7, 89.8, 89.9, ... 89.91, 89.92, 89.93, ... 89.97, 89.98, 89.99(w/w)로 감소될 수 있다. 다른 부형제 또는 염을 첨가함으로써, 각 성분의 중량부가 총 100%(w/w)로 되도록, 저분자 텍스트란, 아미노산/펩타이드 및/또는 약제학적 활성 성분의 양을 상응하게 조절/감소시킬 수 있다.

첨가되는 아미노산이 이소루이신인 경우, 또 다른 양태에 따르면, 본 발명에 따르는 분말은 50%(w/w) 이상, 바람직하게는 55 내지 89.99%(w/w), 가장 바람직하게는 60 내지 89.99%(w/w) 양의 저분자 텍스트란(a), 5 내지 20%(w/w) 비율의 이소루이신(b) 및 0.01%(w/w) 이상, 바람직하게는 0.01 내지 최대 45%(w/w)의 본 발명에 따르는 약제학적 활성 성분, 바람직하게는 펩타이드/단백질(c)을 함유한다. 바람직하게는, 이소루이신의 양은 분말의 총 고형분의 10 내지 20%(w/w), 보다 바람직하게는 12 내지 20%(w/w)이다. 여기서 다시, 각 성분의 중량%의 합은 100%(W/w)를 초과하지 않는다. 본 발명은 또한 저분자 텍스트란 85%(w/w)/아미노산 또는 펩타이드 5%(w/w)/약제학적 활성 성분 10%(w/w) (85/5/10), (84/6/10), (83/7/10), (82/8/10), (81/9/10), (80/10/10); (79/11/10); (78/12/10); (77/13/10); (76/14/10); (75/15/10); (74/16/10); (73/17/10); (72/18/10); (71/19/10); (70/20/10)의 조성을 갖는 분말에 관한 것이며, 여기서 약제학적 활성 성분의 양이 10에서 0.001%(w/w), 예를 들면, 9.99, ... 9.9, 9.8, 9.7 ... 9.3, 9.2, 9.1 ... 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, ... 0.9, 0.8, 0.7, ... 0.66, ... 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1, 0.09, 0.08, 0.07, 0.06, 0.05, 0.04, 0.03, 0.02, 0.01로 감소될 수 있으며, 이에 따라, 저분자 텍스트란의 양도, 분말의 건조 질량을 기준으로 한 중량부의 합이 100%(w/w)를 구성하도록, 예를 들면, 80.01, ... 80.1, 80.2, 80.3 ... 80.8, 80.9, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, ... 89.1, 89.2, 89.3, ... 89.33, ... 89.4, 89.5, 89.6, 89.7, 89.8, 89.9, ... 89.91, 89.92, 89.93, ... 89.97, 89.98, 89.99(w/w)로 증가될 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 저분자 텍스트란 80%(w/w)/이소루이신 19%(w/w)/약제학적 활성 성분 1%(w/w) (80/19/1); (80/18/2); (80/17/3); (80/16/4); (80/15/5); (80/14/6); (80/13/7); (80/12/8); (80/11/9); (80/10/10); (70/19/11); (70/18/12); (70/17/13); (70/16/14); (70/15/15); (70/14/16); (70/13/17); (70/12/18); (70/11/19); (70/10/20); (60/19/21); (60/18/22); (60/17/23); (60/16/24); (60/15/25); (60/14/26); (60/13/27); (60/12/28); (60/11/29); (60/10/30)의 조성을 갖는 분말에 관한 것이다. 다른 부형제 또는 염이 첨가되는 경우, 저분자 텍스트란, 이소루이신 및/또는 약제학적 활성 성분의 양도 이에 따라, 각 성분의 중량의 합이 100%(w/w)로 되도록, 조절되어야 한다.

본 발명의 또 다른 양태는 약제학적 활성 성분, 바람직하게는 펩타이드, 단백질 또는 이의 혼합물을 함유하는 분말을 안정화하기 위한 저분자 텍스트란 및 트리펩타이드의 용도에 관한 것이다. 본원 명세서에는 예로서 본 발명에 따르는 분말을 제조하기 위해 저분자 텍스트란과 함께 사용될 수 있는 몇 가지 트리펩타이드를 언급하고 있다. 특정 양태에 따르면, 트리펩타이드는 하나 이상의 이소루이신, 바람직하게는 2개의 이소루이신을 함유하는 것이거나, 특히 유리한 양태에 따르면, 3개의 이소루이신으로 이루어진 것이다.

이와 관련하여, 본 발명은 50%(w/w) 이상, 바람직하게는 55 내지 98.99%(w/w), 가장 바람직하게는 60 내지 98.99%(w/w) 양의 저분자 텍스트란(a), 1 내지 20%(w/w) 비율의 트리펩타이드, 바람직하게는 트리아이소루이신(b) 및 0.01 내지 최대 49%(w/w)의 약제학적 활성 성분, 바람직하게는 펩타이드/단백질(c)을 함유하는 분말에 관한 것이다. 여기서도 다시, 각 고체의 합은 100%(w/w)를 초과할 수 없다. 또한, 본 발명은 저분자 텍스트란 89%(w/w)/트리펩타이드, 바람직하게는 이소루이신 함유 트리펩타이드, 가장 바람직하게는 트리아이소루이신 1%(w/w)/약제학적 활성 성분 10%(w/w) (89/1/10); (88/2/10); (87/3/10); (86/4/10); (85/5/10); (84/6/10); (83/7/10); (82/8/10); (81/9/10); (80/10/10); (79/11/10); (78/12/10); (77/13/10); (76/14/10); (75/15/10); (74/16/10); (73/17/10); (72/18/10) 또는 (71/19/10)의 조성을 갖는 분말에 관한 것이며, 여기서 약제학적 활성 성분의 양을 10에서 0.01%(w/w), 예를 들면, 9.99, ... 9.9, 9.8, 9.7 ... 9.3, 9.2, 9.1 ... 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, ... 0.9, 0.8, 0.7, ... 0.66, ... 0.6, 0.5, 0.4, 0.3, 0.2, 0.1, 0.09, 0.08, 0.07, 0.06, 0.05, 0.04, 0.03, 0.02, 0.01%(w/w)로 낮출 수 있으며, 이에 따라 저분자 텍스트란의 양을, 분말의 건조 질량을 기준으로 한 중량의 합이 100%(w/w)로 되도록, 예를 들면, 80.01, ... 80.1, 80.2, 80.3 ... 80.8, 80.9, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, ... 89.1, 89.2, 89.3, ... 89.33, ... 89.4, 89.5, 89.6, 89.7, 89.8, 89.9, ... 89.91, 89.92, 89.93, ... 89.97, 89.98, 89.99(w/w)로 증가시킬 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 저분자 텍스트란 80%(w/w)/트리펩타이드, 바람직하게는 트리아이소루이신 19%(w/w)/약제학적 활성 성분 1%(w/w) (80/19/1); (80/18/2); (80/17/3); (80/16/4); (80/15/5); (80/14/

6); (80/13/7); (80/12/8); (80/11/9); (80/10/10); (70/19/11); (70/18/12); (70/17/13); (70/16/14); (70/15/15); (70/14/16); (70/13/17); (70/12/18); (70/11/19); (70/10/20); (60/19/21); (60/18/22); (60/17/23); (60/16/24); (60/15/25); (60/14/26); (60/13/27); (60/12/28); (60/11/29); (60/10/30)의 조성을 갖는 분말에 관한 것이며, 여기서 트리펩타이드, 바람직하게는 트리아소루이신의 양을 또한 10에서 1%(w/w), 예를 들면, 9.99, ... 9.9, 9.8, 9.7 ... 9.3, 9.2, 9.1 ... 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1.9, 1.8, 1.7, ... 1.66, ... 1.6, 1.5, 1.4, 1.3, 1.2, 1.1, 1%(w/w)로 낮출 수 있으며, 이에 따라 약제학적 활성 성분, 바람직하게는 펩타이드/단백질의 양을, 분말의 건조 질량을 기본으로 한 중량의 합이 100%(w/w)로 되도록, 예를 들면, 30.1, 30.2, 30.3 ... 30.8, 30.9, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 38.1, 38.2, 38.3, ... 38.33, ... 38.4, 38.5, 38.6, 38.7, 38.8, 38.9, ... 39(w/w)로 증가시킬 수 있다. 여기에서 보여지는 바와 같이, 트리펩타이드의 양이 10%(w/w)에서 1%(w/w)로 감소되면, 분말 중의 저분자 텍스트란의 비율은 또한 증가될 수 있다. 활성 성분의 비율이, 예를 들면, 10%(w/w)로 일정한 경우, 텍스트란 함량이 80.1, 80.2, 80.3 ... 80.8, 80.9, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 88.1, 88.2, 88.3, ... 88.33, ... 88.4, 88.5, 88.6, 88.7, 88.8, 88.9 또는 89(w/w)인 분말이 제조될 수 있다.

본 발명에 따르는 또 다른 양태에 따르면, 분말은 트윈(Tween) 20, 40, 60, 80, 브리(Brij) 35, 플루로닉(Pluronic) F 88 및 플루로닉 F 127과 같은 계면활성제를 추가로 함유할 수 있다. 이들은 바람직하게는 0.01 내지 0.1%(w/w)의 농도로 사용된다. 부형제로서 저분자 텍스트란과 추가로 계면활성제로서 트윈 20을 바람직하게는 0.01 내지 0.1%(w/w) 농도로 함유하는 분무건조 분말이 특히 바람직하다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 또한 상기한 분무건조 분말 중의 하나를 함유하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명에 따르는 분말의 제조

본 발명은 또한 상기한 분무건조 분말 중의 하나를 제조하는 방법을 제공한다. 당해 방법은 약제학적 활성 성분과 저분자 텍스트란을 함유하는 분무시키고자 하는 용액/현탁액을 200/120℃(유입/유출 온도), 바람직하게는 150 내지 185/70 내지 95℃의 온도 이하에서 분무시킴을 특징으로 한다. 본 발명에 따르는 방법은 "실시예" 부분의 몇 가지 실시예에 보다 상세하게 기재되어 있다.

기본적으로, 본 발명에 따르는 분말은 약제학적 활성 성분, 바람직하게는 펩타이드 또는 단백질 형태의 생물학적 거대분자를 해당 활성 성분의 용해도 조건에 따라 수용액에 용해시킴으로써 제조할 수 있다. 통상적으로, pH가 3 내지 11, 바람직하게는 3.5 내지 9인 완충된 용액이 사용된다. 흡입성 분말을 제조하는 경우, pH가 4 내지 7.8인 수용액이 특히 유리하다. 충분한 용해도를 보장하기 위해서는, 용액의 pH가 펩타이드/단백질의 pI 이하이어야 한다. 수용액은 임의로 추가의 수용성 유기 용매, 예를 들면, 아세톤, 알콜 등을 함유할 수 있다. 저급 알콜, 예를 들면, 메탄올, 에탄올, 프로판올(n- 또는 이소-프로판올) 등이 특히 적합하다. 이러한 종류의 혼합 용매 시스템은 통상적으로 수용성 유기 용매를 10 내지 20%(v/v) 함유한다. 분무시키고자 하는 용액 중의 고형분은 통상적으로 0.01 내지 20%(w/w), 바람직하게는 0.05 내지 10%(w/w), 특히 바람직하게는 0.1 내지 5%(w/w)이다. 본 발명의 범위내에서, 분무건조 분말은 고형분이 10%(w/w) 또는 3.33%(w/wt.%)인 수용액으로부터 출발하여 제조된다.

통상적으로, 예로서 앞서 기재한 바와 같은 부형제 또는 적합한 부형제의 혼합물을 고도로 순수한 물 또는 pH가 3 내지 11, 바람직하게는 3.5 내지 9, 특히 바람직하게는 4.0 내지 7.8인 적당한 완충액에 용해시키고, 제2 단계에서 활성 성분 용액과 혼합한다. 이어서, 용액/현탁액을 순수 또는 pH가 3 내지 11, 바람직하게는 3.5 내지 9, 특히 바람직하게는 4.0 내지 7.8인 적당한 완충액을 사용하여 목적하는 고형분으로 되도록 조절한다.

따라서, 본 발명은

약제학적 활성 성분을 수용액/현탁액에 용해시키는 단계(a),

저분자 텍스트란을 수용액/현탁액에 용해시키는 단계(b),

활성 성분과 저분자 텍스트란이 상이한 용액/현탁액에 용해된 경우, 이들을 함께 혼합하는 단계(c) 및

저분자 텍스트란과 약제학적 활성 성분을 함유하는 수용액/현탁액을 200/120℃, 바람직하게는 175/95℃ 온도 이하에서 분무하는 단계(d)를 특징으로 하는, 분무건조 분말의 제조방법에 관한 것이다.

분무시키고자 하는 용액/현탁액 중의 저분자 텍스트란의 부형제 함량은, 분무 용액의 고형분을 기준으로 하여, 50 내지 99.99%(w/w), 바람직하게는 55 내지 99.99%(w/w), 가장 바람직하게는 60 내지 99.99%(w/w)이다. 활성 성분 농도는,

분무시키고자 하는 용액 또는 현탁액의 고형분을 기준으로 하여, 통상적으로 0.01 내지 50%(w/w), 바람직하게는 0.01 내지 40%(w/w), 가장 바람직하게는 0.01 내지 30%(w/w)이다. 숙련가들은, 상기한 본 발명에 따르는 분말 조성물로부터 출발하여, 분무한 후에 상응하는 분말 조성물을 야기하는 분무용 용액/현탁액을 제조할 수 있다.

따라서, 본 발명은 또한 분무시키고자 하는 용액/현탁액의 고형분이 저분자 텍스트란을 50 내지 99.99%(w/w), 바람직하게는 60 내지 99.99%(w/w) 함유함을 특징으로 하는, 상기한 바와 같은 분무건조 분말의 제조방법에 관한 것이다. 또 다른 바람직한 양태에 따르면, 본 발명은 분무시키고자 하는 용액/현탁액의 고형분이 약제학적 활성 성분을 0.01 내지 50%(w/w), 바람직하게는 0.01 내지 30%(w/w), 가장 바람직하게는 0.33 내지 30%(w/w) 함유함을 특징으로 하는 상응하는 방법에 관한 것이다.

본 발명의 방법의 또 다른 양태에 따르면, 50%(w/w) 이상, 예를 들면, 60 내지 99.99%(w/w)의 저분자 텍스트란(a)과 0.01%(w/w) 이상, 바람직하게는 0.1 내지 50%(w/w)의 약제학적 활성 성분, 바람직하게는 생물학적 거대분자(b)의 고형분을 갖는 분무 용액/현탁액(여기서, 중량%의 합은 최대 100%(w/w) 이다)을 제조하여 분무한다. 바람직한 양태에 따르면, 60%(w/w) 이상, 바람직하게는 60 내지 99.99%(w/w)의 저분자 텍스트란(a)과 0.01 내지 40%(w/w)의 약제학적 활성 성분, 바람직하게는 생물학적 거대분자(b)의 고형분을 갖는 분무 용액/현탁액(여기서, 용액 또는 현탁액의 중량%의 합은 최대 100%(w/w)이다)을 제조하여 분무한다.

상기한 본 발명에 따르는 분말에 상응하게, 또 다른 양태에 따르면, 분무시키고자 하는 용액/현탁액은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 부형제 및/또는 하나 이상의 염을 추가로 함유한다. 부형제는 바람직하게는 아미노산, 펩타이드 또는 이의 염, 당, 폴리올, 유기 산의 염 및/또는 중합체이다.

바람직하게는, 분무 용액은 약제학적 활성 성분과 저분자 텍스트란 이외에, 다른 부형제로서 하나 이상의 아미노산 및/또는 펩타이드 또는 단백질을 함유한다. 따라서, 본 발명은 또한 분무시키고자 하는 용액/현탁액이, 이의 고형분을 기준으로 하여, 50%(w/w) 이상, 바람직하게는 60%(w/w) 이상의 저분자 텍스트란(a) 및 1 내지 20%(w/w)의 하나 이상의 아미노산 및/또는 하나 이상의 펩타이드(b)를 함유함을 특징으로 하는 분무건조 분말의 제조방법에 관한 것이다. 약제학적으로 허용되는 염, 펩타이드 및 아미노산을 포함하는 적합한 부형제의 예는 본원 명세서의 "본 발명에 따르는 분말" 부분에서 찾아볼 수 있다.

또 다른 바람직한 양태에 따르면, 분무 용액은 또한 저분자 텍스트란 이외에, 추가의 부형제로서 하나 이상의 아미노산을 함유한다. 고형분이 50%(w/w) 이상, 바람직하게는 60 내지 98.99%(w/w)의 저분자 텍스트란(a), 1 내지 20%(w/w)의 아미노산(b) 및 0.01%(w/w) 이상의 약제학적 활성 성분, 바람직하게는 펩타이드/단백질, 예를 들면, 항체를 함유하는 분무 용액/현탁액이 유리하다. 약제학적 활성 성분의 양은 바람직하게는 0.01 내지 최대 30%(w/w)이며, 고체 성분의 합은 최대 100%(w/w)이다. 당해 기술분야의 숙련가들은 상응하는 분말을 제조하고 고체 성분의 합이 100%(w/w)를 초과하지 않도록 중량을 조절할 수 있다. 약제학적 활성 성분의 양(총 고형분 기준)이, 예를 들면, 30%(w/w)이고, 저분자 텍스트란의 양이 60%(w/w)인 경우, 숙련가들은 분무 용액/현탁액에 아미노산을 최대 10%(w/w) 첨가할 수 있음을 알 것이다.

또 다른 바람직한 양태에 따르면, 분무 용액은 또한 저분자 텍스트란 이외에, 추가의 부형제로서 이소루이신을 함유한다. 고형분이 50%(w/w) 이상, 바람직하게는 60 내지 89.99%(w/w)의 저분자 텍스트란(a), 10 내지 20%(w/w)의 이소루이신(b) 및 0.01%(w/w) 이상의 약제학적 활성 성분, 바람직하게는 펩타이드/단백질, 예를 들면, 항체(c)를 함유하는 분무 용액/현탁액이 유리하다. 약제학적 활성 성분의 양은 바람직하게는 0.01 내지 최대 30%(w/w)이며, 여기서 고체 성분의 합은 최대 100%(w/w)이다. 당해 기술분야의 숙련가들은 상응하는 분말을 제조하여 고체 성분의 합이 100%(w/w)를 초과하지 않도록 중량을 조절할 수 있다. 약제학적 활성 성분의 양(총 고형분을 기준으로 함)이 예를 들면 30%(w/w)이고 저분자 텍스트란의 양이 60%(w/w)인 경우, 숙련가들은 분무 용액/현탁액에 이소루이신을 최대 10%(w/w) 첨가할 수 있음을 알 것이다.

또 다른 양태에 따르면, 분무시키고자 하는 용액은 저분자 텍스트란 이외에, 하나 이상의 트리펩타이드, 바람직하게는 이소루이신 함유 트리펩타이드, 가장 바람직하게는 트리아이소루이신을 함유한다. 고형분이 50%(w/w) 이상, 바람직하게는 60 내지 98.99%(w/w)의 저분자 텍스트란(a), 1 내지 19%(w/w)의 트리펩타이드, 바람직하게는 트리아이소루이신(b) 및 0.01%(w/w) 이상의 약제학적 활성 성분, 바람직하게는 펩타이드/단백질, 예를 들면, 항체를 함유하는 분무용 용액 또는 현탁액이 유리하며, 여기서 고체 성분의 합은 최대 100%(w/w)이다. 약제학적 활성 성분의 양은 바람직하게는 0.01 내지 최대 39%(w/w)이다. 당해 기술분야의 숙련가들은 상응하는 분말을 제조하여 고체 성분의 합이 100%(w/w)를 초과하지 않도록 중량을 조절할 수 있다. 약제학적 활성 성분의 양(총 고형분을 기준으로 함)이 예를 들면 30%(w/w)이고 저분자 텍스트란의 양이 60%(w/w)인 경우, 숙련가들은 분무시키고자 하는 용액 또는 현탁액에 트리펩타이드, 바람직하게는 트리아이소루이신을 최대 10%(w/w) 첨가할 수 있음을 알 것이다.

앞서 언급한 바와 같이, pH가 3 내지 11, 바람직하게는 3.5 내지 9, 가장 바람직하게는 4.0 내지 7.8인 분무시키고자 하는 용액을 제조하여 분무하는 것이 유리하다. 적합한 완충제 시스템은 숙련자들에게 공지되어 있다. 통상적으로, 완충제 시스템으로서 무기 또는 유기 염을 사용하는 것이 특히 유리하다.

전형적으로, 각 단백질 또는 펩타이드에 대한 최적의 부형제 및 단백질 함량은 실험에 의해 결정된다. 우수한 응집 억제 특성을 보유하면서 분산성 및 유동성과 같은 분말 특성을 개선시키기 위해, 본 발명의 바람직한 제형은 또한 하나 이상의 다른 부형제를 함유할 수 있다.

분무는 통상적인 분무 건조기, 예를 들면, Messrs Niro A/S(Soeborg, DK), Buchi Labortechnik GmbH(Flawil, CH) 등에 의해 제조된 장치에서 수행한다. 분무 건조를 위한 최적의 조건은 각각의 경우에 상응하는 제형에 따라 좌우되며, 실험적으로 결정되어야 한다. 사용되는 가스는 전형적으로 공기이지만, 질소 또는 아르곤과 같은 불활성 가스도 적합하다. 또한, 분무 건조 온도, 즉 입구 온도 및 출구 온도는, 각각의 경우 사용되는 안정화제에 따라, 사용되는 활성 성분의 온도 민감도에 따라 결정된다. 50 내지 200℃의 입구 온도가 통상적이며, 반면에 출구 온도는 통상적으로 30 내지 150℃이다. 본 발명의 범위 내에서, 약 170 내지 185℃의 입구 온도와 80 내지 100℃의 출구 온도가 사용된다. 그러나, 안정화제의 양에 따라, 다소 더 높은 온도, 예를 들면, 200℃ 이하, 바람직하게는 90 내지 185℃의 입구 온도 및 120℃ 이하, 바람직하게는 90 내지 105℃의 출구 온도도 가능하다. 분무는 일반적으로 약 20 내지 150psi, 바람직하게는 약 3 또는 40 내지 100psi, 예를 들면, 약 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100psi의 압력에서 수행한다.

비히 분무기와 관련하여, "액체 공급 속도"는 통상적으로 0.1 내지 10ml/분, 바람직하게는 0.1 내지 30ml/분, 예를 들면, 약 3ml/분이다. 이와 관련하여, 20 내지 40m³/h, 바람직하게는 30 내지 40m³/h, 예를 들면, 35m³/h의 흡인기 유량(aspirator flow rate) 및 0.3 내지 2.5m³/h, 바람직하게는 약 0.67m³/h의 분사 유량(atomising flow rate)이 특히 적합한 것으로 판명되었다.

분무건조된 활성 성분 제형, 바람직하게는 분말상 단백질 제형을 임의로 2차 약 건조(second gently drying)(후건조)시킬 수 있다. 이의 목적은 제형 중의 잔류 수분 함량을 2%(w/w) 미만으로 균일하게 달성하여 활성 성분 안정성을 개선시키고 또한 유리 전이 온도, 유동성 및 분산성과 같은 분말 특성을 개선시키기 위한 것이다. 후건조 공정의 조건은, 활성 성분의 응집체 형성이 상당히 증가되지 않도록 선택되어야 한다. 이는 특히 생물학적 거대분자의 사용, 예를 들면, 펩타이드/단백질의 사용에 적용된다. 분무건조된 분말상 활성 성분 제형은 바람직하게는 건조 조건(낮은 상대 습도)하에서 제조, 가공 및 저장된다. 후건조 공정에 의해 비교적 높은 습도 수준에서 분말을 제조 및 경사여과할 수 있다. 놀랍게도, 본 발명과 관련된 부형제는 비최적 가공 및 저장 조건하에서도 바람직한 제형 중의 단백질을 안정화시킨다.

분무건조된 건조 분말 제형의 특성

본 발명의 범위내에서 제조된 건조 분말상 단백질 제형의 잔류 수분 함량은 15%(w/w) 미만, 통상적으로 10%(w/w) 미만, 바람직하게는 6%(w/w) 미만이다. 보다 바람직하게는, 분무건조된 분말상 단백질 제형의 잔류 수분 함량은 3%(w/w) 미만, 보다 바람직하게는 2%(w/w) 미만, 가장 바람직하게는 0.2 내지 2.0%(w/w)이다. 잔류 수분 함량이 낮은 제형은 일반적으로 포장 해체(unpacking) 및 저장 동안 개선된 안정성을 나타낸다. 또한, 본 발명에 따르는 건조 분말상 단백질 제형은 주로 흡습성이며, 즉 이들은 환경으로부터 습기를 흡수하는 경향이 있다. 이를 피하기 위해, 이러한 종류의 분말을 통상적으로 수분이 차단되는 블리스터 팩과 같은 용기에 포장한다.

상기한 부형제의 안정화 효과는 분무건조 및 저장 동안의 심한 응력으로부터 단백질을 보호할 수 있다. 부형제의 부재시, 분무건조된 순수 단백질 제형은 상당한 정도로 응집체를 형성한다. 공기/물 계면에서의 열, 전단 응력 및 변성과 같은 공정-관련 인자로 인해 분무건조 동안 응집(약 3.7% 이하의 응집체)을 야기하며 이후의 후건조 동안 응집(약 4.0% 이하의 응집체)을 야기한다. 저장 동안, 단백질의 안정화 수화물의 부재로 인해 다량의 응집체 형성이 발생한다(약 11.8 내지 약 18.9% 응집체).

본 발명의 바람직한 분무건조 제형은, 순수한 단백질 제형과는 달리, 분무건조 후 응집체 형성을 감소시키고 또한 상이한 저장 조건하에서 응집체를 매우 낮은 수준으로 유지시킬 수 있다. 분무건조의 결과로서, 순수한 단백질 제형에서 응집체가 약 4.0% 형성된 것에 비해, 바람직한 제형에서는 약 1.1 내지 약 1.4%의 응집체만이 형성된다. 2차 약 건조시킨 바람직한 제형은 응집체 형성이 증가하는 경향을 나타내지 않는다. 특히 힘든 저장 조건(40℃, 75% 상대 습도)하에서, 바람직한 제형(응집체 ~5.1 내지 ~10.1%)은 순수한 단백질 제형(약 18.9% 응집체) 및 부형제로서 트레할로스를 갖는 유사한 기준 제형에 비해 명확히 더 우수하다.

특히 불안정화 조건하에 비교적 짧은 저장(40℃, 75% 상대 습도에서 1주일) 동안에도 혼입된 단백질에 대해 상당한 안정화 효과를 갖는 제형은 또한 훨씬 더 온화한 표준 조정 조건하에 장기간 동안(예를 들면, 건조, 약 25℃에서 1년) 단백질을 안정화시킨다.

분무건조 조건을 변화시킴으로써, 바람직하게는 평균 입자 크기(MMD)가 20 μ m 미만, 바람직하게는 10 μ m 미만인 분말을 제조할 수 있다. 특히 바람직한 양태에 따르면, 본 발명에 따르는 이러한 분말의 평균 입자 크기는 7.5 μ m 미만, 바람직하게는 5 μ m 미만이다. 평균 입자 크기가 4 μ m 미만, 보다 바람직하게는 3.5 μ m 미만인 입자가 특히 바람직하다. 일반적으로, 평균 입자 직경이 0.1 내지 5 μ m, 바람직하게는 0.2 내지 4 μ m인 입자도 제조할 수 있다. 또 다른 양태에서, 입자 크기가 40 μ m 이상, 바람직하게는 40 내지 200 μ m인 비호흡성 입자, 예를 들면, 락토스를 상응하는 분말과 혼합한다.

흡입성(inhalability)은, 평균 입자 크기(MMD)와는 별도로, 필수적으로 평균 공기역학적 입자 직경(MMAD)에 따라 좌우된다. 본 발명에 따르는 입자의 MMAD는 바람직하게는 10 μ m 미만, 보다 바람직하게는 7.5 μ m 미만이다. MMAD가 5.5 μ m 미만, 바람직하게는 5 μ m 미만, 보다 더 바람직하게는 4.5 μ m 미만인 입자로 이루어진 분말이 특히 유리하다. 최적 분무건조 조건과 본 발명에 따르는 부형제의 선택 및 농도를 조합함으로써 상응하는 입자 크기를 갖는 실시예에 기재된 분말을 제조할 수 있다. 특히, 아미노산 및/또는 트리헥타이드를 첨가하면 입자 선능이 개선되며, MMAD가 7.5 미만, 바람직하게는 5.5 미만인 흡입성 입자의 비율이 증가한다. 이소루이신 또는 트라이소루이신의 첨가에 의해, FPF가 30% 이상, 바람직하게는 40% 이상, 보다 바람직하게는 50% 이상, 보다 더 바람직하게는 55% 이상인 흡입성 분말이 제조될 수 있다(실시예 참조).

본 발명에 따르는 분말은 또한 45℃ 이상, 바람직하게는 50℃ 이상, 보다 바람직하게는 55℃ 이상, 보다 더 바람직하게는 60℃ 이상의 유리 전이 온도를 특징으로 한다. 특히 바람직한 분말의 유리 전이 온도는 65℃ 이상이다. 일반적으로, 본 발명에 따르는 텍스트란 함유 분말의 유리 전이 온도는 60 내지 65℃이다. 따라서, 본 발명은 또한 유리 전이 온도가 45℃ 이상, 보다 바람직하게는 45 내지 70℃인, 약제학적 활성 성분과 저분자 텍스트란을 함유하는 분말, 바람직하게는 분무건조 분말에 관한 것이다. 또 다른 바람직한 양태에 따르면, 유리 전이 온도는 55℃ 이상, 바람직하게는 55 내지 70℃이다.

분무건조 분말의 용도

본 발명에 따르는 분말은 약제학적 조성물, 바람직하게는 흡입용 약제를 제조하는 데 적합하다.

본 발명에 따르는 분말의 투여

기본적으로, 본 발명에 따르는 분말 제제는 소위 건조 분말 흡입기를 사용하여 건조 분말로서 직접 투여하거나, 재구성한 후에 소위 연무기(nebuliser)를 사용하여 에어로졸 형태로 투여할 수 있다. 본 발명에 따르는 흡입성 분말은 선행 기술로부터 공지된 흡입기를 사용하여 투여할 수 있다.

본 발명에 따르는 흡입성 분말은, 예를 들면, 미국 특허 제4570630A호에 기재된 바와 같은 측정 챔버를 사용하여 공급물로부터 단일 용량을 운반하는 흡입기에 의해 또는 독일 공개특허공보 제36 25 685A호에 기재된 바와 같은 다른 수단에 의해 투여할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따르는 흡입성 분말은, 예를 들면, 국제 공개공보 제WO 94/28958호에 기재된 바와 같은 흡입기에 사용되는 캡슐(소위 인헤일렛(inhalette)을 제조하기 위해)로 포장된다.

적합한 흡입기의 또 다른 예를 특허 미국 특허 제5,458,135호, 미국 특허 제5,785,049호 또는 국제 공개공보 제WO 01/00263호에서 찾아볼 수 있다. 또 다른 적합한 흡입기가 국제 공개공보 제WO 97/41031호, 미국 특허 제3,906,950호 및 미국 특허 제4,013,075호로부터 공지되어 있다. 건조 분말 제제를 위한 다른 분산 흡입기가 유럽 공개특허공보 제129 985호, 유럽 공개특허공보 제472 598호, 유럽 공개특허공보 제467 172호 및 미국 특허 제5,522,385호에 기재되어 있다.

본 발명에 따르는 흡입성 분말은, 예를 들면, 터부헤일러(Turbuhaler)^R(제조원: AstraZeneca LP)라는 상품명으로 공지된 흡입기 또는, 예를 들면, 유럽 특허공보 제237 507A호에 기재된 바와 같은 흡입기를 사용하여 투여할 수 있다. 또 다른 적합한 흡입기는 로타헤일러(Rotahaler)^R 또는 디스커스(Discus)^R(제조원: 둘 다 GlaxoSmithKline Corp.), 스피로스(Spiros)TM 흡입기(제조원: Dura Pharmaceuticals) 및 스피네일러(Spinhaler)^R(제조원: Fiscon)이다.

본 발명에 따르는 인헤일렛 중의 약제학적 배합물을 투여하기에 특히 바람직한 흡입기가 도 12에 도시되어 있다. 캡슐로부터 분말상 약제학적 조성물을 흡입하기 위한 이러한 흡입기(Handyhaler)는 두 개의 윈도우(2)를 함유하는 하우징(1), 공

기 유입 포트가 있으며 스크린 하우징(4)을 통해 고정된 스크린(5)이 제공되어 있는 갑판(3), 두 개의 날카로운 핀(7)이 제공되어 있고 스프링(8)에 대해 역으로 이동 가능한 누름 버튼(9)이 있는, 갑판(3)에 연결된 흡입 챔버(6) 및 스프링들(10)을 통해 하우징(1), 갑판(3) 및 커버(11)에 연결되어 이를 개폐시킬 수 있는 마우스피스(12) 뿐만 아니라 유동 저항을 조절하기 위한 공기 관통공(13)을 특징으로 한다.

본 발명에 따르는 흡입성 분말을 상기한 바람직한 용도를 위해 캡슐(인헤일렛)로 포장하고자 하는 경우, 각 캡슐에 포장되는 양은 1 내지 30mg이어야 한다.

본 발명에 따르는 분말은 또한 분사제 함유 흡입성 에어로졸로서 투여할 수 있다. 이를 위해, 본 발명에 따르는 분말을 수용액에 재구성한다. 적당한 용액은 당해 기술분야에 공지되어 있다. 예를 들면, 분말을 pH가 3 내지 11, 바람직하게는 4 내지 9인 생리학적 용액에 재구성하는 것이 유리하다. pH가 5.5 내지 7.8인 수용액에서 재구성하는 것이 특히 유리하다. 본 발명에 따르는 분말을 재구성하기 위한 용액은 또한 추가의 부형제를 안정화제, 유화제, 계면활성제 또는 수용성 유기 용매 형태로 함유할 수 있다. 상응하는 성분들이 숙련가들에게 공지되어 있으며, 예를 들면, 문헌[참조: Bauer, Lehrbuch der Pharmazeutischen Technologie, Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 178-184; Adler, 1998, Journal of Pharmaceutical Sciences, 88(2), 199-208]에 기재되어 있다. 본 발명에 따르는 분말을 재구성함으로써 제조되는 상응하는 흡입성 에어로졸도 본 발명의 주제이다.

본 발명에 따르는 흡입 에어로졸을 제조하는 데 사용될 수 있는 분사제 가스로 선행 기술로부터 공지되어 있다. 적합한 분사제 가스는 n-프로판, n-부탄 또는 이소부탄과 같은 탄화수소 및 바람직하게는 메탄, 에탄, 프로판, 부탄, 사이클로프로판 또는 사이클로부탄의 염소화 및 불화 유도체와 같은 할로탄화수소이다. 상기한 분사제 가스는 자체로 사용되거나 혼합물로 사용될 수 있다. 특히 바람직한 분사제 가스는 TG11, TG12, TG134a(1,1,1,2-테트라플루오로에탄), TG227(1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판) 및 이의 혼합물로부터 선택되는 할로젠화 알칸 유도체이며, 분사제 가스 TG134a, TG227 및 이의 혼합물이 바람직하다.

본 발명에 따르는 분사제 가스를 함유하는 흡입 에어로졸은 활성 성분을 5%(w/w) 이하로 함유할 수 있다. 본 발명에 따르는 에어로졸은, 예를 들면, 0.002 내지 5중량%, 0.01 내지 3중량%, 0.015 내지 2중량%, 0.1 내지 2중량%, 0.5 내지 2중량% 또는 0.5 내지 1중량%의 약제학적 활성 성분을 함유한다. 이러한 범위의 활성 성분 농도를 갖는 흡입성 에어로졸은 본 발명에 따르는 분말을 상응하는 양의 용매에 조절 재구성함으로써 제조할 수 있다.

상기한 본 발명에 따르는 분사제-구동 흡입 에어로졸은 당해 기술분야에 공지된 흡입기(MDI = 정량식 흡입기)를 사용하여 투여할 수 있다. 이에 대해 벤톨린(Ventolin)^R(제조원: Ventolin Pharmacy) 또는 미국 특허 제5,32,094호 또는 미국 특허 제5,672,581호에 기재된 흡입기를 참조할 수 있다. 따라서, 또 다른 양태에서, 본 발명은 에어로졸을 투여하는 데 적합한 하나 이상의 흡입기와 조합된 상기한 바와 같은 분사제-구동 에어로졸 형태의 약제학적 조성물에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 본 발명에 따르는 상기한 분사제 가스 함유 에어로졸을 함유함을 특징으로 하는 흡입기에 관한 것이다.

또한, 본 발명은 적당한 밸브가 장착되어 있고 적당한 흡입기에 사용될 수 있으며 본 발명에 따르는 상기한 분사제 가스 함유 흡입 에어로졸 중의 하나를 함유하는 카트리지에 관한 것이다. 적합한 카트리지 및 본 발명에 따르는 분사제 가스를 함유하는 흡입성 에어로졸로 카트리지를 충전하는 방법은 선행 기술로부터 공지되어 있다.

본 발명에 따르는 분말은 또한 분사제 비함유 흡입성 용액 또는 현탁액에 재구성할 수도 있다. 상응하는 분사제 비함유 흡입성 용액은, 예를 들면, 수성 또는 알콜계, 바람직하게는 에탄올계 용매, 임의로 수성 용매와 혼합된 에탄올계 용매를 함유한다. 수성/에탄올계 용매 혼합물의 경우, 물과 비교하여 에탄올의 상대적인 비율은 제한되지 않지만, 에탄올이 최대 70 용적% 이하인 것이 바람직하고, 60용적% 이하인 것이 보다 바람직하다. 용적의 나머지는 물로 이루어진다. 공용매 및/또는 상기한 바와 같은 다른 부형제를 본 발명에 따르는 분사제 비함유 흡입성 용액에 첨가할 수 있다. 바람직한 공용매는 하이드록실 그룹 또는 기타 극성 그룹을 함유하는 것, 예를 들면, 알콜 - 특히 이소프로필 알콜, 글리콜 - 특히 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 글리콜 에테르, 글리세롤, 폴리옥시에틸렌 알콜 및 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르이다. 이러한 맥락에서 용어 부형제 및 첨가제는 활성 성분은 아니지만 활성 성분 제형의 정성적 특성을 개선시키기 위해 약리학적으로 적합한 용매 속에서 활성 성분(들)과 함께 제형화될 수 있는 모든 약리학적으로 허용되는 성분을 나타낸다. 바람직하게는, 이들 성분은 약리학적 효과를 갖지 않거나, 목적하는 치료와 관련하여, 어떠한 인지가능하거나 적어도 바람직하지 않은 약리학적 효과를 나타내지 않는다. 부형제 및 첨가제는 상기한 것들 이외에, 예를 들면, 계면활성제, 예를 들면, 소야 레시틴, 올레산, 소르비탄 에스테르, 예를 들면, 폴리소르베이트, 폴리비닐피롤리돈, 기타 안정화제, 착화제, 산화방지제 및/또는 최종 약제학적 제형의 수명을 보장하거나 연장하기 위한 방부제, 방향제, 비타민 및/또는 당해 기술분야에 공지되어 있는 기타의 첨가제를 포함한다. 첨가제는 또한 약제학적으로 허용되는 염, 예를 들면, 염화나트륨을

등장성 제제로서 포함한다. 바람직한 부형제는 산화방지제, 예를 들면, 아스코르브산(단, 이는 사전에 pH를 조절하는 데 사용되지 않아야 한다), 비타민 A, 비타민 E, 토코페롤 및 유사 비타민 및 인체에서 발생하는 프로비타민을 포함한다. 방부제는 병원균으로의 오염으로부터 제형을 보호하기 위해 사용될 수 있다. 적합한 방부제는 당해 기술분야에 공지되어 있는 것, 특히 선행 기술분야로부터 공지되어 있는 농도의 세틸 피리디늄 클로라이드, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤조산 또는 벤조에이트, 예를 들면, 나트륨 벤조에이트이다. 상기한 방부제는 바람직하게는 50mg/100ml 이하, 보다 바람직하게는 5 내지 20mg/ml의 농도로 존재한다. 따라서, 본 발명은 또한 본 발명에 따르는 분말을 재구성함으로써 제조된 분사제 비함유 흡입성 에어로졸을 포함한다.

본 발명에 따르는 분사제 비함유 흡입성 용액은 특히 수 초내에 치료 용량으로 소량의 액체 제형을 연무하여 치료 흡입용으로 적합한 에어로졸을 제조할 수 있는 종류의 흡입기를 사용하여 투여한다. 본 발명의 범위내에서, 바람직한 흡입기는 100 μ l 미만, 바람직하게는 50 μ l 미만, 보다 바람직하게는 10 내지 30 μ l의 활성 성분 용액을 바람직하게는 1번의 분무 동작으로 연무하여, 에어로졸의 흡입 부분이 치료학적 유효량에 상응하도록, 평균 입자 크기가 20 μ m 미만, 바람직하게는 10 μ m 미만인 에어로졸을 형성할 수 있는 것이다.

흡입용의 정량의 액체 약제학적 조성물의 분사제 비함유 운반을 위한 이러한 종류의 장치가, 예를 들면, 국제 공개공보 제 WO 91/14468호 및 제WO 97/12687호(특히 도 6a 및 6b)에 기재되어 있다. 구체적으로, 본 발명의 범위내에서 상세한 설명과 관련된 부분을 포함한 제WO 97/12687호의 상응하는 도 6a 및 도 7b를 참조한다. 본원에 기재된 연무기(장치)는 또한 레스피마트(Respimat)^R(제조원: Boehringer Ingelheim Pharma)라는 이름으로 공지되어 있다. 이의 실린더 형태 및 9 내지 15m 길이와 2 내지 4cm 폭의 다루기 쉬운 크기 때문에, 환자는 이러한 장치를 상시 가지고 다닐 수 있다. 연무기는 흡입성 에어로졸을 생성하도록 고압을 사용하여 작은 노즐을 통해 소정량의 약제학적 제형을 분무한다.

바람직한 아토마이저(atomiser)는 필수적으로 상부 하우징 부분, 펌프 하우징, 노즐, 잠금 장치, 스프링 하우징, 스프링 및 저장 용기로 이루어지며,

- 상부 하우징 부분에 고정되어 있으며 한쪽에 노즐 또는 노즐 배치를 갖는 노즐 몸체를 포함하는 펌프 하우징,
- 밸브 몸체를 갖는 중공 플런저,
- 중공 플런저가 고정되어 있고 상부 하우징 부분에 위치하는 동력 인출 플랜지,
- 상부 하우징 부분에 위치한 잠금 장치,
- 회전식 베어링에 의해 상부 하우징 부분에서 회전 가능하게 장착되어 있는, 스프링이 담겨 있는 스프링 하우징 및
- 축방향으로 스프링 하우징에 장착되어 있는 하부 하우징 부분을 특징으로 한다.

밸브 몸체를 갖는 중공 플런저는 국제 공개공보 제WO 97/12687호에 기재된 장치에 상응한다. 이는 펌프 하우징의 실린더로 부분적으로 돌출되어 있으며, 실린더내에서 축방향으로 이동 가능하다. 도 1 내지 도 4, 특히 도 3 및 상세한 설명의 관련 부분을 참조한다. 밸브 몸체를 갖는 중공 플런저는 스프링이 작동되는 순간에 고압에서 측정량의 활성 성분 용액인 유체에 5 내지 60MPa(약 50 내지 600bar), 바람직하게는 10 내지 60MPa(약 100 내지 600bar)의 압력을 가한다. 분무당 10 내지 50 μ l의 용적이 바람직하며, 10 내지 20 μ l의 용적이 특히 바람직하며, 분무당 15 μ l의 용적이 가장 특히 바람직하다.

밸브 몸체는 바람직하게는 밸브 몸체와 마주보는 중공 플런저의 말단에 장착되어 있다.

노즐 몸체 중의 노즐은 바람직하게는 마이크로구조화, 즉 마이크로기술에 의해 제조된다. 마이크로구조화된 노즐 몸체가, 예를 들면, 국제 공개공보 제WO 94/07607호에 기재되어 있으며, 명세서의 내용, 특히 명세서에 기재된 도 1 및 관련 설명을 참조한다. 노즐 몸체는, 예를 들면, 유리 및/또는 규소의 두 개의 시트가 서로 접합되어 이루어지며, 이러한 시트의 적어도 하나는 노즐 입구 말단을 노즐 출구 말단으로 연결하는 하나 이상의 마이크로구조화된 채널을 갖는다. 노즐 출구 말단에는, 깊이가 2 내지 20 μ m이고 폭이 5 내지 15 μ m인 하나 이상의 원형 또는 비원형 개구부가 있으며, 여기서 깊이는 바람직하게는 4.5 내지 6.5 μ m이고, 반면에 길이는 바람직하게는 7 내지 9 μ m이다. 다수, 바람직하게는 두 개의 노즐 개구부의 경우, 노즐 몸체에서의 노즐의 분무 방향이 서로 평행하게 뻗거나, 노즐 개구부의 방향으로 서로 반대로 기울어질 수 있다.

출구 말단에 두 개 이상의 노즐 개구부를 갖는 노즐 몸체에서, 분무 방향은 서로 20 내지 160°, 바람직하게는 60 내지 150°, 가장 바람직하게는 80 내지 100°의 각도로 기울어질 수 있다. 노즐 개구부는 바람직하게는 10 내지 200 μm , 보다 바람직하게는 10 내지 100 μm , 가장 바람직하게는 30 내지 70 μm 의 간격으로 배치된다. 간격이 50 μm 인 것이 가장 바람직하다.

따라서, 분무 방향은 노즐 개구부 근처에서 충족될 것이다. 액체 약제학적 제제가 600bar 이하, 바람직하게는 200 내지 300bar의 입구 압력으로 노즐 몸체에 충돌하며, 노즐 개구부를 통해 흡입성 에어로졸로 분사된다. 에어로졸의 바람직한 입자 또는 점적 크기는 20 μm 이하, 바람직하게는 3 내지 10 μm 이다.

잠금 장치는 기계 에너지의 저장고로서 스프링, 바람직하게는 원통형의 나선상 압축 스트링을 함유한다. 스트링은 잠금 부재의 위치에 의해 이동이 결정되는 작동 부재로서 동력 인출 플랜저에서 작용한다. 동력 인출 플랜저의 이동은 정확하게는 상부 및 하부 스톱에 의해 제한된다. 스프링은 바람직하게는, 상부 하우징 부분이 하부 하우징 부분의 스프링 하우징에 역으로 회전하는 경우 생기는 외부 토크에 의해 동력 스텝업 기어, 예를 들면, 나선형 추력 기어를 통해 바이어싱된다. 이 경우, 상부 하우징 부분과 동력 인출 플랜저는 1개 또는 다수의 V형 기어를 갖는다.

맞물린 잠금 표면을 갖는 잠금 부재는 동력 인출 플랜지 주변의 링에 배치된다. 이는, 예를 들면, 본질적으로 방사상인 탄성 변형 가능한 플라스틱 또는 금속의 링으로 이루어진다. 이러한 링은 아토마이저 축에 대해 직각으로 평면에 배치된다. 스프링을 바이어싱한 후, 잠금 부재의 잠금 표면이 동력 인출 플랜저의 통로로 이동하여 스프링이 이완되는 것을 방지한다. 잠금 부재는 버튼에 의해 작동된다. 작동 버튼은 잠금 부재에 연결되어 있거나 커플링되어 있다. 잠금 장치를 작동시키기 위해, 작동 버튼을 고리 모양의 평면에 평행하게, 바람직하게는 아토마이저로 이동시키며; 이로 인해 변형 가능한 링이 고리 모양의 평면에서 변형된다. 잠금 장치의 구성에 대한 상세한 설명이 국제 공개공보 제WO 97/20950호에 제공되어 있다.

하부 하우징 부분은 스프링 하우징 위에서 축방향으로 밀려 이동하며 외장, 스펀들의 드라이브 및 유체용 저장 용기를 커버한다.

아토마이저가 작동하는 경우, 상부 하우징 부분이 하부 하우징 부분과 반대 방향으로 회전하며, 하부 하우징 부분이 스프링 하우징과 맞물린다. 이에 의해 스프링이 압축되고 나선형 추력 기어에 의해 바이어싱되어 잠금 장치가 자동적으로 맞물린다. 회전각은 바람직하게는 300°, 예를 들면, 180°의 정수 분수이다. 동시에, 스프링이 바이어싱됨에 따라, 상부 하우징 부분의 동력 인출 부분이 소정의 간격만큼 이동하고 중공 플랜저가 펌프 하우징 속의 실린더내로 들어가며, 그 결과 유체의 일부가 저장 용기로부터 노즐 앞의 고압 챔버로 흡인된다.

경우에 따라, 분사시키고자 하는 유체를 함유하는 다수의 교체 가능한 저장 용기를 차례로 아토마이저로 밀어넣어 연속 사용할 수 있다. 저장 용기는 본 발명에 따르는 수성 에어로졸 제제를 함유한다.

분사공정은 작동 버튼을 부드럽게 누름으로써 개시된다. 그 결과, 잠금 장치가 동력 인출 부재용 통로를 연다. 바이어싱된 스프링이 플랜저를 펌프 하우징의 실린더로 밀게 된다. 유체가 분사된 형태로 아토마이저의 노즐을 빠져 나간다.

구성에 대한 추가의 설명이 PCT 공보 제WO 97/12683호 및 제WO 97/20950호에 기재되어 있으며, 이들 문헌의 내용은 본원에 참고로 인용되어 있다.

아토마이저(연무기)의 부품은 이의 목적에 적합한 재료로 이루어질 수 있다. 아토마이저의 하우징 및, 작동이 허락한다면, 다른 부품도, 예를 들면, 사출 성형에 의해 바람직하게는 플라스틱으로 이루어진다. 의료 목적을 위해, 생리학적으로 안전한 재료가 사용된다.

본원에 한번 이상 참고로 인용되어 있는 관련 설명을 포함한 제WO 97/12687호의 도 6a/b는 상응하는 연무기[레스피마트(Respimat)^R]를 보여준다. 이는 본 발명에 따르는 분사제 비함유 흡입성 에어로졸을 투여하는 데 특히 적합하다.

제WO 97/12687호의 도 6a는 스프링이 인장되어 있는 아토마이저의 종단면을 보여주고, 제WO 97/12687호의 도 6b는 스프링이 해제되어 있는 아토마이저의 종단면을 보여준다. 상부 하우징 부분(51)은 펌프 하우징(52)을 함유하며, 이의 말단에는 아토마이저 노즐용 홀더(53)가 장착되어 있다. 홀더에는 노즐 몸체(54)와 필터(55)가 있다. 잠금 클램핑 장치의 동력 인출 플랜지(56)에 고정되어 있는 중공 피스톤(57)이 부분적으로 펌프 하우징의 실린더로 돌출된다. 이의 말단에, 중공 피스톤은 밸브 몸체(58)를 지닌다. 중공 피스톤은 가스켓(59)에 의해 밀봉된다. 상부 하우징 부분의 내부에는, 스프링이 이완될 때 동력 인출 플랜지가 머무르는 스톱(60)이 있다. 스프링이 인장될 때 동력 인출 플랜지가 머무르는 스톱(61)은 동력

인출 플랜지에 위치한다. 스프링이 인장된 후, 잠금 부재(62)가 상부 하우징 부분의 지지체(63)와 스톱(61) 사이에 슬라이딩된다. 작동 버튼(64)이 잠금 부재에 연결되어 있다. 상부 하우징 부분은 마우스피스(65)에 이르며, 탈부착 가능한 보호 캡(66)에 의해 잠겨진다. 압축 스프링(68)이 달린 스프링 하우징(67)이 스냅-피트 손잡이(69) 및 회전식 베어링에 의해 상부 하우징 부분에 회전식으로 설치된다. 하부 하우징 부분(70)은 스프링 하우징 위로 밀려나간다. 스프링 하우징내에는 분사시키고자 하는 유체(72)용의 교체 가능한 저장 용기(71)가 있다. 저장 용기는 스톱퍼(73)를 통해 잠겨지며, 이를 통해 중공 피스톤이 저장 용기로 돌출되어 이의 말단을 유체(활성 성분 용액의 공급물)에 담근다. 기계적 카운터용 스프링(74)이 스프링 하우징의 외부에 장착되어 있다. 드라이브 피니온(75)이 상부 하우징 부분과 마주보는 스프링의 말단에 위치한다. 스프링에는 슬라이더(76)가 있다.

본 발명에 따르는 제형을 상기한 방법(레스피마트^R)을 사용하여 연무시키는 경우, 흡입기(퍼프)의 전체 작동의 97% 이상, 바람직하게는 98% 이상에서 배출되는 질량은 이러한 질량의 25% 이하, 바람직하게는 20%의 허용 오차를 갖는 소정의 양에 상응해야 한다. 퍼프(puff)당 소정의 질량으로서, 바람직하게는 5 내지 30mg, 보다 바람직하게는 5 내지 20mg의 제형이 운반된다.

그러나, 본 발명에 따르는 제형은 또한 상기한 것 이외에 흡입기, 예를 들면, 제트-스팀 흡입기 또는 기타의 정지상 연무기를 사용하여 연무시킬 수 있다.

따라서, 또 다른 양태에서, 본 발명은 당해 제형을 투여하기에 적합한 장치, 바람직하게는 레스피마트^R와 함께 앞서 기재한 바와 같은 분사제 비함유 흡입성 용액 또는 현탁액 형태의 약제학적 조성물에 관한 것이다. 바람직하게는, 본 발명은 레스피마트^R로서 공지된 장치와 함께, 본 발명에 따르는 분말 중의 하나를 함유하는 분사제 비함유 흡입성 용액 또는 현탁액에 관한 것이다. 또한, 본 발명은 상기한 바와 같은 본 발명에 따르는 분사제 비함유 흡입용 용액 또는 현탁액을 함유함을 특징으로 하는, 상기한 흡입용 장치, 바람직하게는 레스피마트^R에 관한 것이다.

본 발명에 따르면, 단일 제제 속에 상기한 바와 같은 본 발명에 따르는 분말 중의 하나를 함유하는 흡입성 용액이 바람직하다.

본 발명에 따르는 분사제 비함유 흡입성 용액 또는 현탁액은 바로 사용할 수 있는 농축액 또는 멸균 흡입성 용액 또는 현탁액 뿐만 아니라 레스피마트^R에 사용하기 위해 고안된 상기한 용액 및 현탁액 형태를 취할 수 있다. 바로 사용할 수 있는 제형은, 예를 들면, 등장성 염수 용액을 첨가함으로써 농축액으로부터 제조할 수 있다. 바로 사용할 수 있는 멸균 제형은 벤추리 원리(Venturi principle) 또는 기타의 원리에 의해 초음파 또는 압축 공기를 사용하여 흡입성 에어로졸을 생성하는 에너지 작동식 고정형 또는 휴대형 연무기를 사용하여 투여할 수 있다.

따라서, 또 다른 양태에서, 본 발명은 장치가 벤추리 원리 또는 기타 방법에 의해 초음파 또는 압축 공기를 사용하여 흡입성 에어로졸을 생성하는 에너지 작동식 프리스텐딩형 또는 휴대형 연무기임을 특징으로 하는, 당해 용액을 투여하기에 적합한 장치와 조합된, 바로 사용할 수 있는 농축액 또는 멸균 제형 형태를 취하는 상기한 바와 같은 분사제 비함유 흡입성 용액 또는 현탁액 형태의 약제학적 조성물에 관한 것이다.

재구성된 에어로졸을 흡입시키는 데 적합한 또 다른 연무기는 AERxTM(제조원: Aradigm), 울트라벤트(Ultravent)^R(제조원: Mallinkrodt) 및 아콘II^R(제조원: Maquest Medical Products)이다.

실시예

장비 및 방법

재료 :

분자량이 약 148kDa인 사람 단클론 항체를 IgG1으로서 사용하였다. 항체는 쥐 항체로부터 분리하며, 여기서 쥐 항체의 상보성-결정 영역을 사람 면역글로불린 구조로 변형시킨다. 사람 함량 95% 및 쥐 함량 5%를 갖는 가상 항체를 제조한다. 항체는 쥐 골수종 세포주에 의해 발현된다. 세포를 직교류 유동 마이크로여과(Tangential Flow Microfiltration)에 의해 제거하고, 세포 비함유 용액을 각종 크로마토그래피법으로 정제한다. 또 다른 단계에는 뉴클리아제 처리, 낮은 pH에서의 처리 및 나노여과가 포함된다. 항체를 함유하는 벌크 용액은 완충제로서 25mM 히스티딘과 1.6mM 글리신을 함유하며, 분무건조용 용액을 제조하기 위해 정용여과(diafiltration)에 의해 약 100mg/ml로 농축시킨다. 분무 용액을 제조하기 위한

벌크는 0.8% 응집체를 함유한다. 최종 약제는 2 내지 8℃에서 2년 이상 저장할 수 있다. 평균 분자량이 약 1000Da인 저분자 텍스트란1 또는 텍스트란₁₀₀₀은 스웨덴 업살라에 소재하는 아머샴 바이오사이언시스 에이비(Amersham Biosciences AB)에서 입수하였다. 트레할로스는 독일에 소재하는 게오르그 브로루어 게엠베하(Georg Breuer GmbH)로부터 입수하였다. L-이소루이신은 독일에 소재하는 시그마-알드리히 케미에 게엠베하(Sigma-Aldrich Chemie GmbH)로부터 입수하였다. 트라이소루이신은 독일에 소재하는 이리스 비오테크 게엠베하(Iris Biotech GmbH)로부터 입수하였다. 135500U/mg의 닭 알부민 리소자임(리소자임)은 독일에 소재하는 SERVA 엘렉트로포레시스 게엠베하(SERVA Electrophoresis GmbH)로부터 입수하였다. 합성 연어 칼시토닌(칼시토닌)은 독일에 소재하는 비오텐트 케미칼린 게엠베하(Biotrend Chemikalien GmbH)로부터 입수하였다.

뷔히 B-290를 사용한 분무건조

분무건조는 뷔히 미니 분무건조기 B 290[제조원; Messrs Buchi Labortechnik (AG, CH)]를 사용하여 수행하였다. 제형의 분무건조는 특히 문헌[참조; the "Spray Drying Handbook", 5th Edition., K. Masters, John Wiley and Sons, Inc., NY, NY (1991)]에 기재되어 있는 바와 같이 실시하였다.

분무건조기는 가열 시스템, 필터, 흡인기, 건조 타워, 사이클론, 입구 및 출구 온도 측정용 온도 센서 및 수집 용기로 구성된다. 분무시키고자 하는 용액을 연동식 펌프에 의해 2성분 노즐로 펌핑시킨다. 여기서, 압축 공기를 사용하여 용액을 작은 점적으로 분사한다. 분무 타워에서의 건조는 흡인기를 사용하여 직류법에 의해 분무 타워를 통해 흡인되는 열풍을 사용하여 수행한다. 사이클론을 통해 통과시킨 후 생성물을 수집 용기에 수집한다.

두 가지 상이한 사이클론이 사용되었다:

- 사이클론 I : 뷔히 사이클론 (제품 번호 4189)
- 사이클론 II : 뷔히 고성능 사이클로 (제품 번호 46369)

분무 용액의 고형분은 50% 중에서는 10%(w/w), 300ml 중에는 3.33% 및 600ml 중에는 3.33%이다. 입구 온도는 약 170 내지 185℃이고, 액체 공급 속도는 약 3ml/분이며, 흡인기 유량은 35m³/h이고, 아토마이저 유량을 0.67m³/h이다. 이는 약 80 내지 95℃의 출구 온도를 야기한다.

X선 회절법(광각 X선 회절법(WAXS)) :

건조 샘플의 결정화도를 측정하기 위해, 샘플을 22℃의 조절된 온도에서 챔버 속에서 자이페르트(Seifert) X선 회절계 XRD 3000 TT(제조원; Messrs Seifert, Ahrensburg, DE)를 사용하여 시험하였다. Cu-K α 방사선 $\lambda = 0.15418\text{nm}$ (Ni 1차 필터)인 X선 튜브 Cu 애노드를 40kV의 애노드 전압 및 30mA의 전류 강도에서 작동시켰다. 샘플 디쉬를 장치에 배치한 후, $2\theta = 0.05^\circ$ 의 스캔 속도에서 각 각도에서의 측정 시간을 2초로 하여 5 내지 40°범위에서 샘플을 측정하였다.

SC 1000V 검출기에서 스캔엑스-레이플렉스 어플리케이션, 버전 3.07 장치(ScanX-Rayflex application, Version 3.07 device) XRD 3000(스캔) 또는 레이플렉스 버전 2.1, 1996(분석)을 사용하여 분말 회절 분석도(diffraction)를 촬영하였다.

크기 배제 크로마토그래피(SEC-HPLC) :

(1) 가용성 IgG1 단백질 응집체

SEC-HPLC를 사용하여, 재구성된 분말에서의 IgG1-단백질 응집체를 정량하였다. SEC-HPLC는 HP1090(제조원; Messrs Agilent)를 사용하여 실시하였다. 분리를 위해 사용되는 컬럼은 TSK3000SWXL 컬럼(300 x 7.8mm)[제조원; Messrs Tosoh Biosep(Tosoh Bioscience, Stuttgart, DE)]이었다. 사용되는 용출제는 탈수시킨 다음 오르토-인산 85%를 사용하여 pH 6.8로 조절한 0.1M 황산나트륨, 0.1M 인산수소이소나트륨-이수화물로 이루어진 완충액이었다. 사용되는 샘플의 양은 2 내지 10mg/ml의 단백질 농도로 25 μ l였다. 단백질을 280nm에서 다이오드 어레이 검출기(제조원; Messrs Agilent)를 사용하여 검출하였다. 켐스테이션 소프트웨어(Chemstation software)(제조원; Agilent)를 사용하여 크로마토그래프를 평가하였다.

(b) 가용성 칼시토닌 단백질 응집체

재구성된 분말 중의 칼시토닌-단백질 응집체를 정량하기 위해, SEC-HPLC를 실시하였다. HP1100(제조원; Messrs Agilent)을 사용하여 SEC-HPLC를 실시하였다. 분리를 위해 사용되는 컬럼은 TSK3000SWXL 컬럼(300 x 7.8mm)[제조원; Messrs Tosoh Biosep(Tosoh Bioscience, Stuttgart, DE)]이었다. 사용되는 용출제는 pH가 약 6인 0.25M 황산나트륨으로 이루어진 완충액이었다[문헌 참조; Windisch et al. 1997]. 사용되는 샘플의 양은 0.5 내지 2mg/ml의 단백질 농도로 20 μ l였다. 단백질을 210nm에서 UV 검출기(제조원; Messrs Agilent)를 사용하여 검출하였다. HP-캠스테이션 소프트웨어(제조원; Messrs Agilent)를 사용하여 크로마토그래프를 평가하였다.

(c) 리소자임 잔류 단량체 함량

재구성된 리소자임 제형 중의 리소자임 잔류 단량체 함량을 정량하기 위해, 변형된 SEC-HPLC를 실시하였다[문헌 참조; van de Weert, 2000]. HP1100(제조원; Messrs Agilent)을 사용하여 SEC-HPLC를 실시하였다. 분리를 위해 사용되는 컬럼은 TSK3000SWXL 컬럼(300 x 7.8mm)[제조원; Messrs Tosoh Biosep(Tosoh Bioscience, Stuttgart, DE)]이었다. 사용되는 용출제는 오르토-인산 85%를 사용하여 pH 7.0으로 조절한, 0.05M 인산수소이소나트륨-이수화물과 0.2M 염화나트륨으로 이루어진 완충액이었다. 사용되는 샘플의 양은 2 내지 10mg/ml의 단백질 농도로 25 μ l였다. 단백질을 280nm에서 UV 검출기(제조원; Messrs Agilent)를 사용하여 검출하였다. 어길런트 캠스테이션 소프트웨어(제조원; Messrs Agilent)를 사용하여 크로마토그래프를 평가하였다.

제형을 평가하기 위해, 잔류하는 가용성 단량체를 다음의 방법으로 정량하였다. 먼저, 농도가 2.5mg/ml, 5.0mg/ml 및 10mg/ml인 리소자임 표준 용액을 사용하여 검량선을 작성하였다. 검사중인 표준 용액 중의 상응하는 리소자임 농도를 기준으로 하여 단량체 피크의 AUC를 조사하였다.

검사중인 각종 리소자임 제형의 잔류 단량체 함량을 검량선을 사용하여 계산하였다. 제형의 잔류 단량체 함량이 높을수록, 단백질 안정성은 더 양호하다.

입자 크기(MMD) 분석 :

입자의 질량 중위 직경 또는 평균 입자 크기를 심퍼테크 헬로스(Sympatech Helos)[제조원; Messrs Sympatech GmbH (Clausthal-Zellerfeld, DE)]를 사용하여 측정하였다. 측정 원리는 헬륨 네온 레이저를 사용하는 레이저 회절을 기본으로 한다. 분말 1 내지 3mg을 공기압을 2bar로 하여 분산시키고, 푸리에 렌즈(50mm) 앞에서 평행 레이저 빔을 통해 통과시킨다. 프라운호퍼 모델(Fraunhofer model)을 사용하여 입자 크기 분포를 평가한다. 각 분말에 대해 2회 측정을 실시하였다.

질량 중위 직경(MMAD) 및 미세 입자 분획(FPF)

측정을 위해, 분말 12 내지 18mg을 경질 젤라틴 캡슐(크기 3)에 옮겨 핸드할러(HandiHaler)[분말 흡입기(제조원; Messrs Boehringer Ingelheim)]에 배치한다. 어댑터를 사용하여 핸드할러를 측정 장치의 임팩터인렛(impactor inlet)의 USP EP/흡입구에 커플링시키고, 분말을 흡입 시간을 6.15초로 하여 39.0l/분의 속도로 운반하였다. 외부 조절 벽에 의해 공기 처리량을 조절하였다. 각 분말에 대해 3개 이상의 캡슐을 측정하였다.

윈스텝 임팩터(39L/분에서의 유효 절단 직경 : 5.0 μ m)를 사용하여 미세 입자 분획(FPF) 및 비행 시간을 측정함으로써 공기역학적 입자 크기(MMAD)를 동시에 측정하기 위해, APS 3321[제조원; Messrs TSI Inc., MN, USA]을 임팩터인렛 3306과 함께 사용한다. EP/USP 흡입구 또는 샘플 도입 포트를 통해 배출된 후, 분말은 얇은 모세관에 도달하며, 여기서 비행 시간을 측정하기 위해 분말의 0.2%를 등속성 조건(isokinetic condition)하에서 제거할 수 있다. 비행 시간은 광 차단재와 유사하게 소정의 간격 동안의 비행 시간을 검지하는 2레이저 빔을 통해 모세관을 통과한 후 측정한다. 그 결과, 수치적 분포가 수득되며, 이후 이를 질량 분포로 전환하고 이에 따라 질량 중위 공기역학적 직경(MMAD)으로 전환한다.

이어서, 모세관을 지나 이동하는 분말 집단의 나머지 99.8%를 윈-스텝 임팩터를 사용하여 분리한다. 질량 관성의 결과로, 5.0 μ m보다 큰 분획은 임팩터의 배플 플레이트에 침착한다. 미세 입자 분획(FPF)은 공기류를 따르며, 최종적으로 덩 필터에 침착한다. 미세 입자 분획은 중량 측정법으로 측정한다. 미세 입자 분획은, 사용된 분말, 즉 각 캡슐로부터 정량한 분말의 총량을 기준으로 하여 필터에 침착된 분말의 양으로부터 계산된다.

잔류 수분 함량 :

건조 생성물 중의 잔류 수분 함량은 703 적정 표준을 갖는 메트로姆(Metrohm) 737 KF 전기량 분석기를 사용하여 전기량 적정에 의해 측정하였다. 측정을 위해, 분말을 메탄올(Hydranal - Methanol dry, VWR / Merck Eurolab)에 용해 또는 분산시켰다. 측정 초기에 메트로姆 전기량 분석기의 측정 용액(Hydranal Coulomat solution, VWR / Merck Eurolab)을 조정하며, 즉 측정 용액을 수분 함량이 0로 되도록 검량하였다. 샘플을 적정 셀에 주입하여 측정하였다.

안정성 측정 :

분말을 분무건조 후의 상이한 안정성에 대해 조사하였다. IgG1 및 칼시토닌의 경우, 단백질 응집체의 양(%)을 제형의 안정성의 척도로서 사용하였다. 리소자임의 경우, 잔류 단량체 함량의 양(%)을 제형의 안정성의 척도로서 사용하였다. 본 발명에 기재된 신규한 부형제를 참조 물질로서 순수한 단백질 제형 및 임의의 유사 트레할로스 제형과 비교하였다. 응집체를 검출하기 위한 분석을 UV가 검출(DAD)되는 유효한 크기 배제 크로마토그래피(SEC-HPLC)를 사용하여 실시하였다. 이를 위해, 예비처리한 분말을 먼저 고도의 정제수(pH 6 내지 8) 속에서 재구성하였다. 개방된 유리 바이알 속에서 약 40℃ 및 약 75% 상대 습도(40℃, 75% Rh)에서 열린 채로 1주일간 저장한 후, 선택된 제형을 안정성에 대해 조사하였다(강제 저장 안정성).

분무건조하고 2 내지 8℃ 및 40℃에서 밀봉된 유리 바이알 속에서 질소하에 진공 건조시킨 후, 선택된 제형을 저장하였다. 1개월, 3개월, 6개월 및 12개월 후에 제형을 꺼내어 이의 안정성에 대해 시험하였다(1년에 걸친 안정성).

실시예 1

10%(w/v) IgG1 제형의 분무건조

글리신 히스티딘 완충액(pH 6)(재료 부분 참조) 속에서 제형화시킨 약 109mg/ml 농도의 순수한 IgG1을 함량이 100mg/ml로 되도록 탈염수(pH 약 7.5)로 희석시키고 사이클론 1을 사용하여 앞서 기재한 바와 같이 다른 부형제의 부재하에서 분무건조시켰다. 용액의 용적은 50ml였다. 응집체의 함량을 상기한 바와 같이 조사하였다. 강제 저장 후, 재구성된 분말의 용액은 약 18.9%의 응집체를 함유하였다.

9%(w/v) 트레할로스와 1%(w/v) IgG1을 함유하는 제형의 분무건조

트레할로스 4.5g을 탈염수(pH 약 7.5) 약 40ml에 용해시켰다. 이어서, 글리신 히스티딘 완충액(pH 6)(재료 부분 참조) 속에서 제형화시킨 약 109mg/ml 농도의 순수한 IgG1 약 4.6ml를 가하고, 탈염수(pH 약 7.5)를 사용하여 용적이 50ml로 되도록 희석시켰다. 이렇게 하여 수득된 용액은 약 9%(w/v) 부형제 또는 매트릭스와 1%(w/v) 단백질을 함유하며, 이를 사이클론 1을 사용하여 앞서 기재한 바와 같이 분무건조시켰다. 응집체의 함량을 상기한 바와 같이 조사하였다. 강제 저장 후, 재구성된 분말의 용액은 약 12.6%의 응집체를 함유하였다.

9%(w/v) 텍스트란₁₀₀₀과 1%(w/v) IgG1을 함유하는 제형의 분무건조

텍스트란₁₀₀₀ 4.5g을 탈염수(pH 약 7.5) 약 40ml에 용해시켰다. 이어서, 글리신 히스티딘 완충액(pH 6)(재료 부분 참조) 속에서 제형화시킨 약 109mg/ml 농도의 순수한 IgG1 약 4.6ml를 가하고, 탈염수(pH 약 7.5)를 사용하여 용적이 50ml로 되도록 희석시켰다. 이렇게 하여 수득된 용액은 약 9%(w/v) 부형제 또는 매트릭스와 1%(w/v) 단백질을 함유하며, 이를 사이클론 1을 사용하여 앞서 기재한 바와 같이 분무건조시켰다. 응집체의 함량을 상기한 바와 같이 조사하였다. 저장 안정성에 대해 다음의 응집체 함량이 수득되었다. 강제 저장 후, 재구성된 분말의 용액은 약 5.1%의 응집체를 함유하였다.

2.00%(w/v) 텍스트란₁₀₀₀과 1.33%(w/v) IgG1을 함유하는 제형의 분무건조

텍스트란₁₀₀₀ 3.0g을 탈염수(pH 약 7.5) 약 120ml에 용해시켰다. 이어서, 글리신 히스티딘 완충액 pH 6(재료 부분 참조)에서 제형화시킨 약 102.8mg/ml 농도의 순수한 IgG1 약 19.5ml를 가하고, 탈염수(pH 약 7.5)를 사용하여 용적이 150ml로 되도록 희석시켰다. 이렇게 하여 수득된 용액은 약 2.0%(w/v)의 부형제 또는 매트릭스와 1.33%(w/v)의 단백질을 함유하며, 이를 사이클론 II를 사용하여 상기한 바와 같이 분무건조시켰다. 응집체의 함량을 상기한 바와 같이 조사하였다. 저장 안정성에 대해 다음의 응집체 함량이 수득되었다. 강제 저장 후, 재구성된 분말의 용액은 약 11.1%의 응집체를 함유하였다.

실시예 2

8%(w/v) 트레할로스, 1%(w/v) L-이소루이신 및 1%(w/v) IgG1을 함유하는 제형의 분무건조

트레할로스 4g과 L-이소루이신 0.5g을 초음파욕 속에서 탈염수(pH 약 7.5) 약 40ml에 용해시켰다. 이어서, 글리신 히스티딘 완충액 pH 6(재료 부분 참조)에서 제형화시킨 약 109mg/ml 농도의 순수한 IgG1 약 4.6ml를 가하고, 탈염수(pH 약 7.5)를 사용하여 용적이 50ml로 되도록 희석시켰다. 이렇게 하여 수득된 용액은 약 9%(w/v)의 부형제 또는 매트릭스와 1%(w/v)의 단백질을 함유하며, 이를 사이클론 I을 사용하여 상기한 바와 같이 분무건조시켰다. 응집체의 함량을 상기한 바와 같이 조사하였다. 강제 저장 후, 재구성된 분말의 용액은 약 22.2%의 응집체를 함유하였다.

8%(w/v) 텍스트란₁₀₀₀, 1%(w/v) L-이소루이신 및 1%(w/v) IgG1을 함유하는 제형의 분무건조

텍스트란₁₀₀₀ 4g과 L-이소루이신 0.5g을 초음파욕 속에서 탈염수(pH 약 7.5) 약 40ml에 용해시켰다. 이어서, 글리신 히스티딘 완충액 pH 6(재료 부분 참조)에서 제형화시킨 약 109mg/ml 농도의 순수한 IgG1 약 4.6ml를 가하고, 탈염수(pH 약 7.5)를 사용하여 용적이 50ml로 되도록 희석시켰다. 이렇게 하여 수득된 용액은 약 9%(w/v)의 부형제 또는 매트릭스와 1%(w/v)의 단백질을 함유하며, 이를 사이클론 I을 사용하여 상기한 바와 같이 분무건조시켰다. 응집체의 함량을 상기한 바와 같이 조사하였다. 강제 저장 후, 재구성된 분말의 용액은 단지 약 10.1%의 응집체를 함유하였다. 제2의 보다 다량의 혼합물에서, 유사한 제형(20g 고체 및 200ml 용적)을 동일한 조건하에서 분무건조시켰다. 응집체의 함량을 상기한 바와 같이 조사하였다. 40℃에서 12개월간 저장(1년 안정성)한 후, 재구성된 분말의 용액은 약 2.5%의 응집체를 함유하였다. 25℃에서 3개월간 저장(3개월 안정성)한 후, 재구성된 분말의 용액은 약 2.2%의 응집체를 함유하였다. 2 내지 8℃에서 3개월간 저장(3개월 안정성)한 후, 재구성된 분말의 용액은 약 2.0%의 응집체를 함유하였다. 수득된 분말을 MMD, MMAD 및 FPF에 대해 측정하였다. 분말의 MMD는 상기한 바와 같이 측정하였다. 분말의 MMD는 5.11 μ m였다. 분말의 MMAD 및 FPF는 상기한 바와 같이 측정하였다. MMAD는 6.8 μ m였고, 미세 입자 분획은, 캡슐 중의 분말의 중량을 기준으로 하여, 34.8%였다.

2.833%(w/v) 텍스트란₁₀₀₀, 0.166%(w/v) L-이소루이신 및 0.33%(w/v) IgG1을 함유하는 제형의 분무건조

텍스트란₁₀₀₀ 8.5g과 L-이소루이신 0.5g을 초음파욕 속에서 탈염수(pH 약 7.5) 약 280ml에 용해시켰다. 이어서, 글리신 히스티딘 완충액 pH 6(재료 부분 참조)에서 제형화시킨 약 102.8mg/ml 농도의 순수한 IgG1 약 9.7ml를 가하고, 탈염수(pH 약 7.5)를 사용하여 용적이 300ml로 되도록 희석시켰다. 이렇게 하여 수득된 용액은 약 3%(w/v)의 부형제 또는 매트릭스와 0.33%(w/v)의 단백질을 함유하며, 이를 사이클론 II를 사용하여 상기한 바와 같이 분무건조시켰다.

응집체의 함량을 상기한 바와 같이 조사하였다. 강제 저장 후, 재구성된 분말의 용액은 약 6.3%의 응집체를 함유하였다. 분말의 MMD를 상기한 바와 같이 측정하였다. 분말의 MMD는 2.98 μ m였다. 분말의 MMAD 및 FPF는 상기한 바와 같이 측정하였다. MMAD는 5.3 μ m였고, 미세 입자 분획은, 캡슐 중의 분말의 중량을 기준으로 하여, 35.2%였다.

2.66%(w/v) 텍스트란₁₀₀₀, 0.33%(w/v) L-이소루이신 및 0.33%(w/v) IgG1을 함유하는 제형의 분무건조

텍스트란₁₀₀₀ 8.0g과 L-이소루이신 1g을 초음파욕 속에서 탈염수(pH 약 7.5) 약 280ml에 용해시켰다. 이어서, 글리신 히스티딘 완충액 pH 6(재료 부분 참조)에서 제형화시킨 약 102.8mg/ml 농도의 순수한 IgG1 약 9.7ml를 가하고, 탈염수(pH 약 7.5)를 사용하여 용적이 300ml로 되도록 희석시켰다. 이렇게 하여 수득된 용액은 약 3%(w/v)의 부형제 또는 매트릭스와 0.33%(w/v) 단백질을 함유하며, 이를 사이클론 II를 사용하여 상기한 바와 같이 분무건조시켰다.

응집체의 함량을 상기한 바와 같이 조사하였다. 강제 저장 후, 재구성된 분말의 용액은 약 7.1%의 응집체를 함유하였다. 40℃에서 12개월간 저장(1년 안정성)한 후, 재구성된 분말의 용액은 약 3.3%의 응집체를 함유하였다. 25℃에서 12개월간 저장(1년 안정성)한 후, 재구성된 분말의 용액은 약 2.3%의 응집체를 함유하였다. 2 내지 8℃에서 12개월간 저장(1년 안정성)한 후, 재구성된 분말의 용액은 약 1.9%의 응집체를 함유하였다. 분말의 MMD를 상기한 바와 같이 측정하였다. 분말의 MMD는 2.75 μ m였다. 분말의 MMAD 및 FPF를 상기한 바와 같이 측정하였다. MMAD는 5.3 μ m였고, 미세 입자 분획은, 캡슐 중의 분말의 중량을 기준으로 하여, 39.2%였다.

2.33%(w/v) 텍스트란₁₀₀₀, 0.66%(w/v) L-이소루이신 및 0.33%(w/v) IgG1을 함유하는 제형의 분무건조

텍스트란₁₀₀₀ 7.0g과 L-이소루이신 2g을 초음파욕 속에서 탈염수(pH 약 7.5) 약 280ml에 용해시켰다. 이어서, 글리신 히스티딘 완충액 pH 6(재료 부분 참조)에서 제형화시킨 약 102.8mg/ml 농도의 순수한 IgG1 약 9.7ml를 가하고, 탈염수(pH 약 7.5)를 사용하여 용적이 300ml로 되도록 희석시켰다. 이렇게 하여 수득된 용액은 약 3%(w/v)의 부형제 또는 매트릭스와 0.33%(w/v)의 단백질을 함유하며, 이를 사이클론 II를 사용하여 상기한 바와 같이 분무건조시켰다.

응집체의 함량을 상기한 바와 같이 조사하였다. 강제 저장 후, 재구성된 분말의 용액은 약 10.6%의 응집체를 함유하였다. 분말의 MMD를 상기한 바와 같이 측정하였다. 분말의 MMD는 2.71 μ m였다. 분말의 MMAD 및 FPF를 상기한 바와 같이 측정하였다. MMAD는 5.1 μ m였고, 미세 입자 분획은, 캡슐 중의 분말의 중량을 기준으로 하여, 36.4%였다.

실시예 3

2.66%(w/v) 텍스트란₁₀₀₀, 0.33%(w/v) 트라이소루이신 및 0.33%(w/v) IgG1을 함유하는 제형의 분무건조

텍스트란₁₀₀₀ 16.0g과 트라이소루이신 2g을 초음파욕 속에서 탈염수(pH 약 7.5) 약 560ml에 용해시켰다. 이어서, 글리신 히스티딘 완충액 pH 6(재료 부분 참조)에서 제형화시킨 약 96.55mg/ml 농도의 순수한 IgG1 약 20.7ml를 가하고, 탈염수(pH 약 7.5)를 사용하여 용적이 600ml로 되도록 희석시켰다. 이렇게 하여 수득된 용액은 약 3%(w/v)의 부형제 또는 매트릭스와 0.33%(w/v)의 단백질을 함유하며, 이를 사이클론 I을 사용하여 상기한 바와 같이 분무건조시켰다.

응집체의 함량을 상기한 바와 같이 조사하였다. 40℃에서 3개월간 저장(3개월 안정성)한 후, 재구성된 분말의 용액은 약 3.2%의 응집체를 함유하였다. 25℃에서 3개월간 저장(3개월 안정성)한 후, 재구성된 분말의 용액은 약 1.2%의 응집체를 함유하였다. 2 내지 8℃에서 3개월간 저장(3개월 안정성)한 후, 재구성된 분말의 용액은 약 0.9%의 응집체를 함유하였다. 40℃에서 12개월간 저장(1년 안정성)한 후, 재구성된 분말의 용액은 약 7.3%의 응집체를 함유하였다. 25℃에서 12개월간 저장(1년 안정성)한 후, 재구성된 분말의 용액은 약 2.0%의 응집체를 함유하였다. 2 내지 8℃에서 12개월간 저장(1년 안정성)한 후, 재구성된 분말의 용액은 약 1.3%의 응집체를 함유하였다. 분말의 MMAD 및 FPF를 상기한 바와 같이 측정하였다. MMAD는 4.6 μ m였고, 미세 입자 분획은, 캡슐 중의 분말의 중량을 기준으로 하여, 55.7%였다.

2.66%(w/v) 텍스트란₁₀₀₀, 0.33%(w/v) 트라이소루이신 및 0.33%(w/v) IgG1을 함유하는 제형의 분무건조

텍스트란₁₀₀₀ 8.0g과 트라이소루이신 1g을 초음파욕 속에서 탈염수(pH 약 7.5) 약 280ml에 용해시켰다. 이어서, 글리신 히스티딘 완충액 pH 6(재료 부분 참조)에서 제형화시킨 약 96.55mg/ml 농도의 순수한 IgG1 약 10.36ml를 가하고, 탈염수(pH 약 7.5)를 사용하여 용적이 300ml로 되도록 희석시켰다. 이렇게 하여 수득된 용액은 약 3%(w/v)의 부형제 또는 매트릭스와 0.33%(w/v)의 단백질을 함유하며, 이를 사이클론 II를 사용하여 상기한 바와 같이 분무건조시켰다. 제형이 바로 앞에 기재한 것과 정확하게 동일하기 때문에, 안정성은 측정하지 않았다. 상이한 사이클론을 사용하더라도 단백질 안정성에는 영향이 없었다. 분말의 MMD를 상기한 바와 같이 측정하였다. 분말의 MMD는 2.96 μ m였다. 분말의 MMAD 및 FPF를 상기한 바와 같이 측정하였다. MMAD는 3.9 μ m였고, 미세 입자 분획은, 캡슐 중의 분말의 중량을 기준으로 하여, 58.4%였다.

실시예 4 : 본 발명에 따르는 다른 분말의 제조

3.33%(w/v) 리소자임을 함유하는 분말의 분무건조

리소자임 5g을 탈염수(pH 약 7.5) 약 140ml에 용해시키고, 탈염수(pH 약 7.5)로 용적이 150ml로 되도록 희석시켰다. 이렇게 하여 수득된 용액을 사이클론 II를 사용하여 상기한 바와 같이 분무건조시켰다.

잔류 단량체 함량을 상기한 바와 같이 조사하였다. 강제 저장 후, 재구성된 분말의 용액은 35.3%의 잔류 단량체 함량을 함유하였다. 분말의 MMD를 상기한 바와 같이 측정하였다. 분말의 MMD는 3.23 μ m였다. 분말의 MMAD 및 FPF를 상기한 바와 같이 측정하였다. MMAD는 4.0 μ m였고, 미세 입자 분획은, 캡슐 중의 분말의 중량을 기준으로 하여, 70.4%였다.

텍스트란₁₀₀₀ 3.00%(w/v)와 리소자임 0.33%(w/v)를 함유하는 제형의 분무건조

텍스트란₁₀₀₀ 9.0g을 초음파욕 속에서 탈염수(pH 약 7.5) 약 280ml에 용해시켰다. 이어서, 리소자임 1g을 가하고, 혼합물을 탈염수(pH 약 7.5)로 용적이 300ml로 되도록 희석시켰다. 이렇게 하여 수득된 용액을 사이클론 II를 사용하여 상기한 바와 같이 분무건조시켰다.

잔류 수분 함량을 상기한 바와 같이 조사하였다. 강제 저장 후, 재구성된 분말의 용액은 49.8%의 잔류 단량체 함량을 함유하였다. 분말의 MMD를 상기한 바와 같이 측정하였다. 분말의 MMD는 2.82 μ m였다. 분말의 MMAD 및 FPF를 상기한 바와 같이 측정하였다. MMAD는 4.2 μ m였고, 미세 입자 분획은, 캡슐 중의 분말의 중량을 기준으로 하여, 34.7%였다.

2.66%(w/v) 텍스트란₁₀₀₀, 0.33%(W/v) 이소루이신 및 0.33%(w/v) 리소자임을 함유하는 제형의 분무건조

텍스트란₁₀₀₀ 8.0g과 이소루이신 1g을 초음파욕 속에서 탈염수(pH 약 7.5) 약 280ml에 용해시켰다. 이어서, 리소자임 1g을 가하고, 혼합물을 탈염수(pH 약 7.5)로 용적이 300ml로 되도록 희석시켰다. 이렇게 하여 수득된 용액을 사이클론 II를 사용하여 상기한 바와 같이 분무건조시켰다.

잔류 단량체 함량을 상기한 바와 같이 조사하였다. 강제 저장 후, 재구성된 분말의 용액은 50.7%의 잔류 단량체 함량을 함유하였다. 분말의 MMD를 상기한 바와 같이 측정하였다. 분말의 MMD는 3.01 μ m였다. 분말의 MMAD 및 FPF를 상기한 바와 같이 측정하였다. MMAD는 4.2 μ m였고, 미세 입자 분획은, 캡슐 중의 분말의 중량을 기준으로 하여, 36.6%였다.

2.66%(w/v) 텍스트란₁₀₀₀, 0.33%(w/v) 트라이소루이신 및 0.33%(w/v) 리소자임을 함유하는 제형의 분무건조

텍스트란₁₀₀₀ 8.0g과 트라이소루이신 1g을 초음파욕 속에서 탈염수(pH 약 7.5) 약 280ml에 용해시켰다. 이어서, 리소자임 1g을 가하고, 혼합물을 탈염수(pH 약 7.5)로 용적이 300ml로 되도록 희석시켰다. 이렇게 하여 수득된 용액을 사이클론 II를 사용하여 상기한 바와 같이 분무건조시켰다.

잔류 단량체 함량을 상기한 바와 같이 조사하였다. 강제 저장 후, 재구성된 분말의 용액은 43.9%의 잔류 단량체 함량을 함유하였다. 분말의 MMD를 상기한 바와 같이 측정하였다. 분말의 MMD는 2.53 μ m였다. 분말의 MMAD 및 FPF를 상기한 바와 같이 측정하였다. MMAD는 3.2 μ m였고, 미세 입자 분획은, 캡슐 중의 분말의 중량을 기준으로 하여, 58.6%였다.

3.33%(w/v) 칼시토닌을 함유하는 제형의 분무건조

칼시토닌 1g을 탈염수(pH 약 7.5) 약 25ml에 용해시키고, 탈염수(pH 약 7.5)로 용적이 30ml로 되도록 희석시켰다. 이렇게 하여 수득된 용액을 사이클론 II를 사용하여 상기한 바와 같이 분무건조시켰다.

응집체의 함량을 상기한 바와 같이 조사하였다. 강제 저장 후, 재구성된 분말의 용액은 약 32.6%의 응집체를 함유하였다. 분말의 MMAD 및 FPF를 상기한 바와 같이 측정하였다. MMAD는 3.9 μ m였고, 미세 입자 분획은, 캡슐 중의 분말의 중량을 기준으로 하여, 59.0%였다.

3.166%(w/v) 텍스트란₁₀₀₀과 0.166%(w/v) 칼시토닌을 함유하는 제형의 분무건조

텍스트란₁₀₀₀ 4.750g을 초음파욕 속에서 탈염수(pH 약 7.5) 약 140ml에 용해시켰다. 이어서, 칼시토닌 0.250g을 가하고, 탈염수(pH 약 7.5)로 용적이 150ml로 되도록 희석시켰다. 이렇게 하여 수득된 용액을 사이클론 II를 사용하여 상기한 바와 같이 분무건조시켰다.

응집체의 함량을 상기한 바와 같이 조사하였다. 강제 저장 후, 재구성된 분말의 용액은 약 27.5%의 응집체를 함유하였다. 분말의 MMD를 상기한 바와 같이 측정하였다. 분말의 MMD는 3.00 μ m였다. 분말의 MMAD 및 FPF를 상기한 바와 같이 측정하였다. MMAD는 4.6 μ m였고, 미세 입자 분획은, 캡슐 중의 분말의 중량을 기준으로 하여, 42.6%였다.

2.833%(w/v) 텍스트란₁₀₀₀, 0.33%(w/v) 이소루이신 및 0.166%(w/v) 칼시토닌을 함유하는 제형의 분무건조

텍스트란₁₀₀₀ 4.250g과 이소루이신 0.50g을 초음파욕 속에서 탈염수(pH 약 7.5) 약 140ml에 용해시켰다. 이어서, 칼시토닌 0.250g을 가하고, 탈염수(pH 약 7.5)로 용적이 150ml로 되도록 희석시켰다. 이렇게 하여 수득된 용액을 사이클론 II를 사용하여 상기한 바와 같이 분무건조시켰다.

응집체의 함량을 상기한 바와 같이 조사하였다. 강제 저장 후, 재구성된 분말의 용액은 약 23.2%의 응집체를 함유하였다. 분말의 MMD를 상기한 바와 같이 측정하였다. 분말의 MMD는 $2.86\mu\text{m}$ 였다. 분말의 MMAD 및 FPF를 상기한 바와 같이 측정하였다. MMAD는 $4.5\mu\text{m}$ 였고, 미세 입자 분획은, 캡슐 중의 분말의 중량을 기준으로 하여, 57.1%였다.

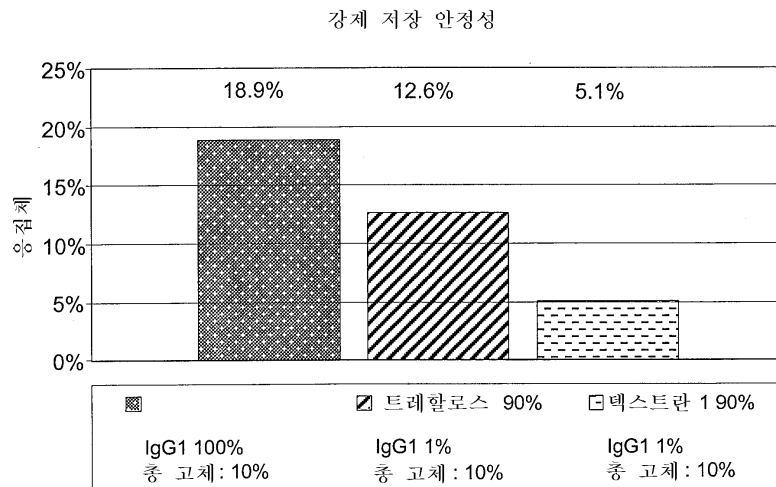
2.866%(w/v) 텍스트란₁₀₀₀, 0.33%(w/v) 트라이소루이신 및 0.166%(w/v) 칼시토닌을 함유하는 제형의 분무건조

텍스트란₁₀₀₀ 4.250g과 이소루이신 0.50g을 초음파욕 속에서 탈염수(pH 약 7.5) 약 140ml에 용해시켰다. 이어서, 칼시토닌 0.250g을 가하고, 탈염수(pH 약 7.5)로 용적이 150ml로 되도록 희석시켰다. 이렇게 하여 수득된 용액을 사이클론 II를 사용하여 상기한 바와 같이 분무건조시켰다.

분말의 MMD를 상기한 바와 같이 측정하였다. 분말의 MMD는 $2.60\mu\text{m}$ 였다. 분말의 MMAD 및 FPF를 상기한 바와 같이 측정하였다. MMAD는 $3.7\mu\text{m}$ 였고, 미세 입자 분획은, 캡슐 중의 분말의 중량을 기준으로 하여, 62.5%였다.

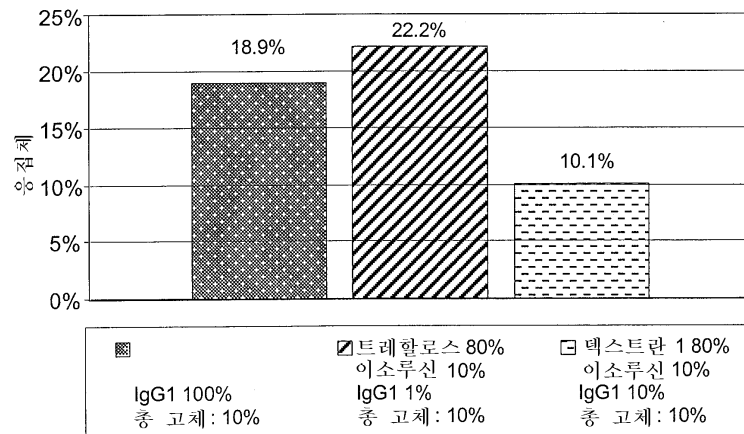
도면

도면1

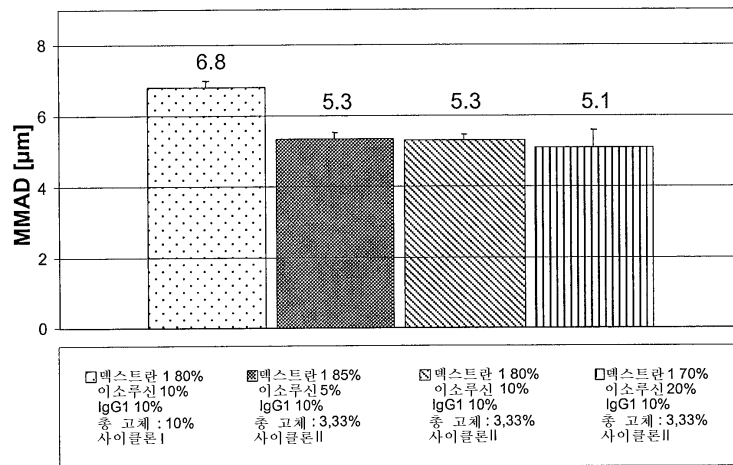


도면2

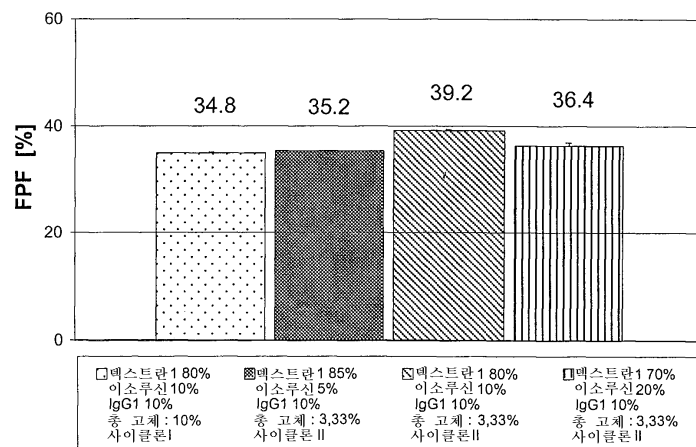
강제 저장 안정성



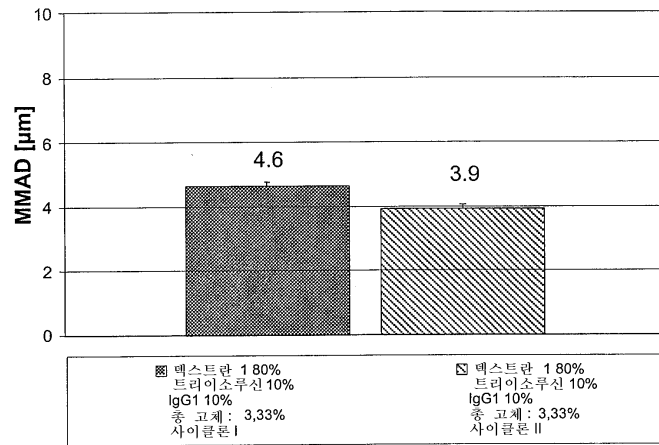
도면3



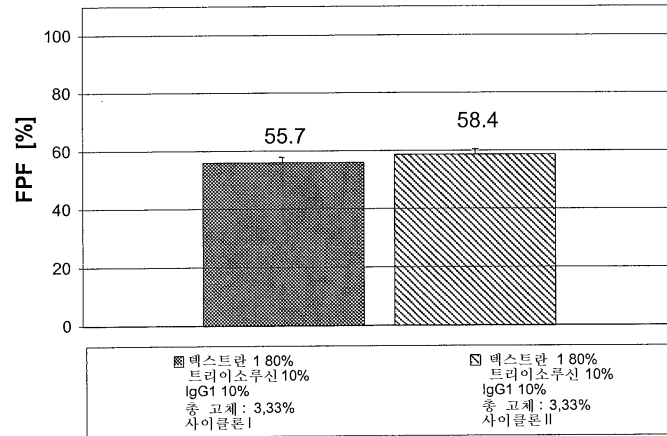
도면4



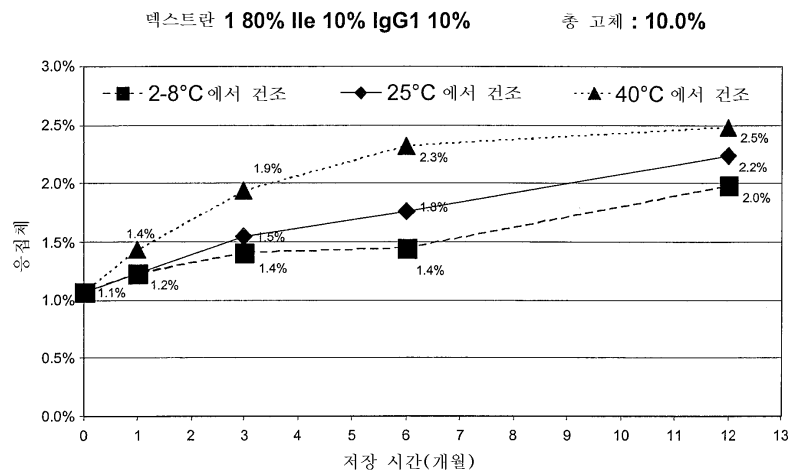
도면5



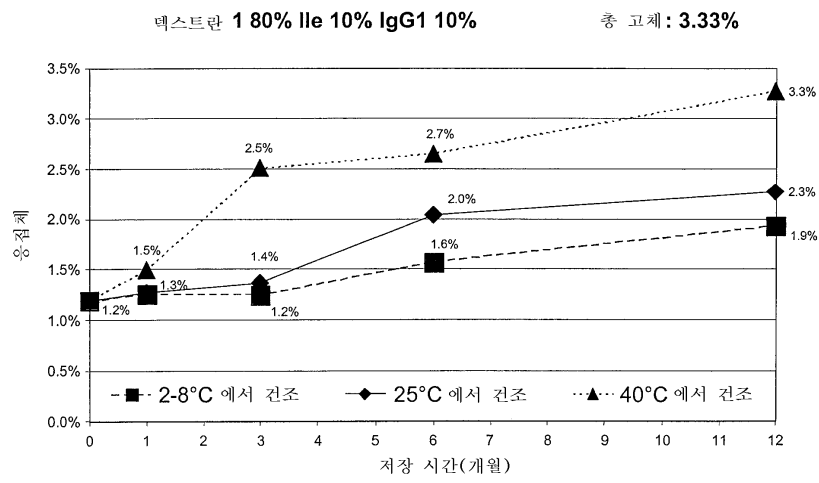
도면6



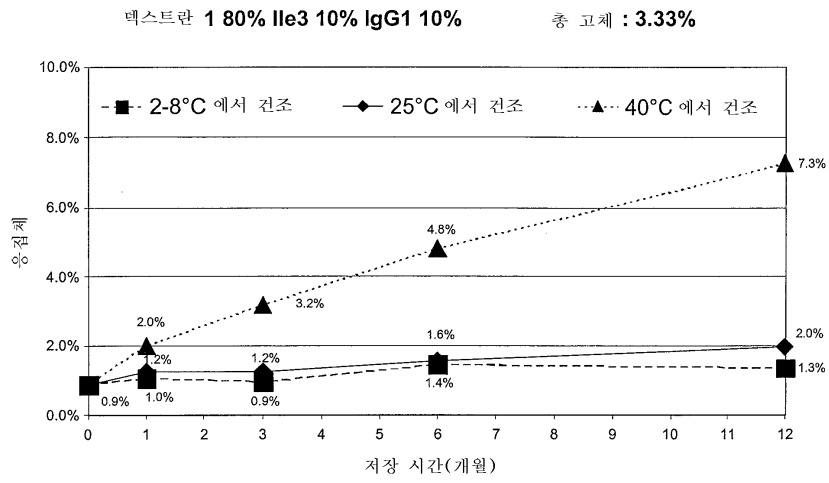
도면7



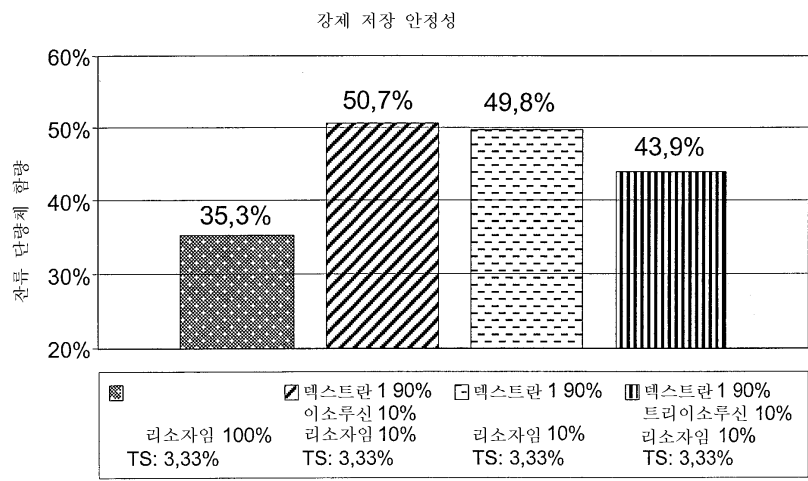
도면8



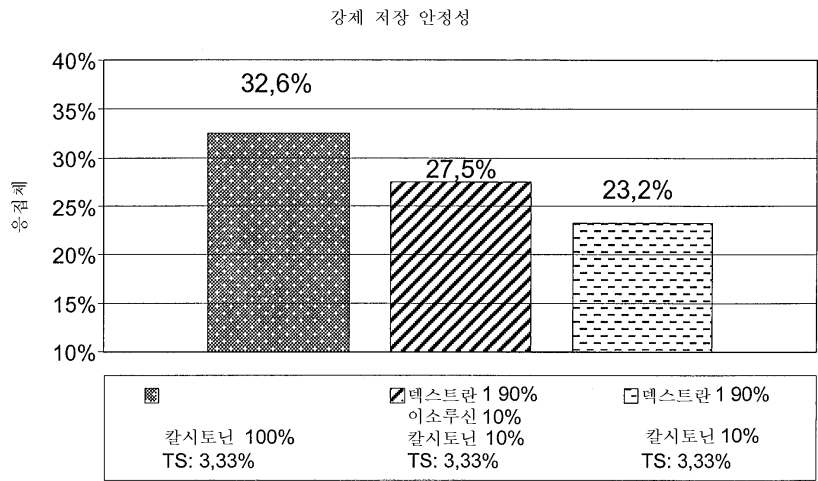
도면9



도면10



도면11



도면12

