(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0016250
(43) 공개일자 2025년02월03일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/137* (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01) *A61K 31/4704* (2006.01)
A61K 31/538 (2006.01) *A61K 31/573* (2021.01)
A61K 31/58 (2021.01) *A61K 47/02* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) *A61K 47/18* (2017.01)
A61K 9/08 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/008 (2013.01)
A61K 31/137 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7042532
(22) 출원일자(국제) 2023년05월26일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년12월23일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2023/064258
(87) 국제공개번호 WO 2023/227781
국제공개일자 2023년11월30일
(30) 우선권주장
22175770.1 2022년05월27일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
키에시 파르마슈티시 엣스. 피. 에이.
이탈리아, 아이-43122 파르마, 26/에이. 비아 팔레르모
(72) 발명자
참벨리, 엔리코
이탈리아공화국 파르마 43122, 26/에이 비아 팔레르모, 키에시 파르마슈티시 엣스.피.에이. 내
보벨리, 사우로
이탈리아공화국 파르마 43122, 26/에이 비아 팔레르모, 키에시 파르마슈티시 엣스.피.에이. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
권영준

전체 청구항 수 : 총 42 항

(54) 발명의 명칭 **가압 정량 흡입기를 위한 약제학적 제제**

(57) 요 약

본 발명은 일반적으로 LABA 제, LAMA 제, 선택적으로 다른 유효 성분과 조합하여, 산 및 킬레이트 제(chelating agent)의 혼합물, 분사제 및 공용매를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 본 발명은 또한 천식 및 COPD와 같은 호흡기 질환의 치료를 위한 약제학적 조성물을 제공한다.

(52) CPC특허분류
A61K 31/167 (2013.01)
A61K 31/4704 (2013.01)
A61K 31/538 (2013.01)
A61K 31/573 (2013.01)
A61K 31/58 (2013.01)
A61K 47/02 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/183 (2013.01)
A61K 9/08 (2013.01)
(72) 발명자
마투로, 안젤로 베네데토
이탈리아공화국 파르마 43122, 26/에이 비아 팔레르모, 키에시 파르마슈티시 엣스.피.에이. 내
우스베르티, 프란체스카
이탈리아공화국 파르마 43122, 26/에이 비아 팔레르모, 키에시 파르마슈티시 엣스.피.에이. 내
카베키, 알레산드로
이탈리아공화국 파르마 43122, 26/에이 비아 팔레르모, 키에시 파르마슈티시 엣스.피.에이. 내

명 세 서

청구범위

청구항 1

LABA 제(agent), LAMA 제, 공용매(co-solvent), 분사제(propellant) 및 산 및 킬레이트 제의 혼합물을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 LABA 제는 페노테롤(fenoterol), 포모테롤 푸마레이트(formoterol fumarate), 포모테롤 푸마레이트 이수화물(formoterol fumarate dihydrate), 아르포모테롤(arformoterol), 카모테롤(carmoterol)(TA-2005), 인다카테롤(indacaterol), 밀베테롤(milveterol), 밤부테롤(bambuterol), 클렌부테롤(clenbuterol), 빌란테롤(vilanterol), 올로다테롤(olodaterol), 아베디테롤(abediterol), 터부탈린(terbutaline), 살메테롤(salmeterol), 이들의 부분입체 이성질체 혼합물, 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 수화물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 LABA 제는 포모테롤 푸마레이트인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서,

상기 LABA 제는 포모테롤 푸마레이트 이수화물인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

글리코피로니움(glycopyrronium), 이프라트로피움(ipratropium), 옥시트로피움(oxitropium), 트로스피움(trospium), 티오트로피움(tiotropium), 아클리디니움(aclidinium) 및 우메클리디니움(umeclidinium)과 이들의 임의의 약제학적 카운터이온(counterion)으로 이루어지는 군으로부터 선택되는 LAMA 제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 LAMA 제는 글리코피로니움 브로마이드인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 산은 무기산, 유기산 또는 이들의 혼합물로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 산은 무기산인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 무기산은 HCl인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 킬레이트 제는 EDTA, $EDTANa_2$, $EDTANa_2Ca$, EDTACa 중에서 선택되거나, 바람직하게는 $EDTANa_4$인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 산 및 킬레이트 제의 혼합물은 HCl 및 $EDTANa_4$의 혼합물인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 12

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서,

1M HCl의 양은 0.01 내지 0.08 % w/w의 범위인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서,

1M HCl의 양은 0.010 내지 0.035 % w/w의 범위인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 14

제13항에 있어서,

1M HCl의 양은 0.015 내지 0.020 % w/w의 범위인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 15

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

$EDTANa_4$의 양은 0.00002 내지 0.002 %w/w의 범위인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서,

$EDTANa_4$의 양은 0.0001 내지 0.0009 %w/w의 범위인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서,

$EDTANa_4$의 양은 0.0001 내지 0.0005 %w/w의 범위인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서,

$EDTANa_4$의 양은 0.0001 내지 0.0003 %w/w의 범위인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

HCl의 양은 0.01 내지 0.08 %w/w의 범위이고, $EDTANa_4$의 양은 0.00002 내지 0.002 %w/w의 범위인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서,

HCl의 양은 0.010 내지 0.035 %w/w의 범위이고, $EDTANa_4$의 양은 0.0001 내지 0.0009 %w/w의 범위인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서,

HCl의 양은 0.015 내지 0.020 %w/w의 범위이고, $EDTANa_4$의 양은 0.0001 내지 0.0005 %w/w의 범위인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서,

HCl의 양은 0.015 내지 0.020 %w/w의 범위이고, $EDTANa_4$의 양은 0.0001 내지 0.0003 %w/w의 범위인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서,

HCl의 양은 0.018 %w/w이고, $EDTANa_4$의 양은 0.0002 %w/w인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,

부데소니드(budesonide), 베클로메타손(beclometasone)(BDP)(예를 들어 모노 또는 디프로피오네이트 에스터로서), 플루니솔리드(flunisolide), 플루티카손(fluticasone)(예를 들어 프로피오네이트 또는 푸로에이트 에스터로서), 시클레소니드(ciclesonide), 모메타손(mometasone)(예를 들어 푸로에이트 에스터로서), 모메타손 데소니드(mometasone desonide), 로플레포니드(rofleponide), 하이드로코르티손(hydrocortisone), 프레드니손(prednisone), 프레드니솔론(prednisolone), 메틸 프레드니솔론(methyl prednisolone), 나플로코르트(naflocort), 데플라자코르트(deflazacort), 할로프레돈 아세테이트(halopredone acetate), 플루오시놀론 아세토니드(fluocinolone acetonide), 플루오시노니드(fluocinonide), 클로코르톨론(clocortolone), 티프레단(tipredane), 프레드니카베이트(prednicarbate), 알클로메타손 디프로피오네이트(alclometasone dipropionate), 할로메타손(halometasone), 리멕솔론(rimexolone), 데프로돈 프로피오네이트(deprodone propionate), 트리암시놀론(triamcinolone), 베타메타손(betamethasone), 플루드로코르티손(fludrocoritisone), 데스옥시코르티코스테론(desoxycorticosterone), 로플레포니드(rofleponide), 에티프레드놀 디클로아세테이트(etiprednol dicloacetate)로 이루어지는 군으로부터 선택되는 코르티코스테로이드를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서,

상기 코르티코스테로이드는 부데소니드 또는 베클로메타손 디프로피오네이트(beclometasone dipropionate, BDP)인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 26

제25항에 있어서,

상기 코르티코스테로이드는 베클로메타손 디프로피오네이트(BDP)인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 공용매는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 지방족 알코올인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서,

상기 공용매는 에탄올인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 분사제는 하이드로플루오로알케인(hydrofluoroalkanes, HFAs) 및 하이드로플루오로올레핀(hydrofluoroolefins, HFOs) 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서,

상기 분사제는 HFA134a, HFA152a 및 이들의 혼합물로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 31

제30항에 있어서,

상기 분사제는 HFA134a인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 32

제30항에 있어서,

상기 분사제는 HFA152a인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물은 용액인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 LABA 제는 포모테롤 푸마레이트 이수화물이고,

상기 코르티코스테로이드는 베클로메타손 디프로피오네이트(BDP)이고,

상기 LAMA 제는 글리코피로니움 브로마이드이고,

상기 분사제는 HFA134a이고,

상기 무기산은 HCl이고,

상기 킬레이트 제는 $EDTANa_2$이고,

상기 공용매는 에탄올이며,

상기 조성물은 용액인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 35

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 LABA 제는 포모테롤 푸마레이트 이수화물이고,

상기 코르티코스테로이드는 부데소니드 또는 베클로메타손 디프로피오네이트(BDP)이고,

상기 LAMA 제는 글리코피로니움 브로마이드이고,

상기 분사제는 HFA152a이고,

상기 무기산은 HCl이고,

상기 킬레이트 제는 $EDTANa_2$이고,

상기 공용매는 에탄올이며,

상기 조성물은 용액인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 36

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물을 담는 캐니스터로서, 상기 캐니스터는 알루미늄, 스테인리스 스틸(stainless steel), 양극화된 알루미늄(anodized aluminum) 및 플루오린 부동태화된 알루미늄(fluorine passivated aluminum)으로 제조되는 것을 특징으로 하는 캐니스터.

청구항 37

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물을 담고 있는, pMDI 장치를 위한 캐니스터.

청구항 38

제37항에 있어서,

알루미늄 또는 스테인리스 스틸로 제작되는 것을 특징으로 하는 pMDI 장치를 위한 캐니스터.

청구항 39

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물을 담고 있는 알루미늄 또는 스테인리스 스틸로 제조되는 캐니스터를 포함하는 pMDI 장치.

청구항 40

약제로서 사용하기 위한 제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물.

청구항 41

제40항에 있어서,

호흡기 장애의 치료 및/또는 예방을 위한 약제학적 조성물.

청구항 42

제41항에 있어서,

천식 또는 COPD의 치료 및/또는 예방을 위한 약제학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 일반적으로 LABA 제(agent), LAMA 제, 산 및 킬레이트 제(chelating agent)의 혼합물, 분사제(propellant) 및 공용매(co-solvent)를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것으로, 본 발명은 추가로 호흡기 질환의 치료 및 예방에서 이러한 약제학적 조성물의 사용에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 가압 정량 흡입기(Pressurized metered dose inhalers, pMDIs)는 흡입에 의해 호흡 기도(respiratory tract)에 제약 제품(pharmaceutical products)을 투여하기 위한 잘 알려진 장치이다. pMDI 장치는 일반적으로 의료용 캐니스터(medical-containing canister) (또는 본 명세서에서 언급된 "캔") 및 마우스피스를 갖는 액츄에이터 하

우징을 나타낸다. 캔은 보통 계량 밸브 어셈블리로 크림핑(crimp)된다. 유효 성분과 부형제, 산, 그리고 유사한 것들과 같은 추가적인 구성성분에 따라, 최종 pMDI 제제는 용액 또는 현탁액의 형태일 수 있다. 본 기술 분야에 알려진 바와 같이, 용액은 일반적으로 침전물 또는 입자가 실질적으로 없는 것(lacking)으로 의도되고, 반면에 현탁액은 일반적으로 일부 용해되지 않은 물질 또는 침전물을 가지는 제제를 나타낸다. pMDI 장치는 제약 제품을 함유하는 액적(droplet)을 에어로졸로 호흡 기도에 방출하기 위하여 분사제를 사용할 수 있다.

[0003] 장기 작용 무스카린성 길항제(long-acting muscarinic antagonists, LAMA's)로 분류된 글리코피로니움 브로마이드(Glycopyrronium bromide) (글리코피롤레이트(glycopyrrolate)로도 알려져 있음)는, LABA 제 및 코르티코스테로이드와 조합되었을 때, 호흡기 질환의 치료에서 특히 효과적인 기관지 확장제(bronchodilator)이다.

[0004] 글리코피로니움 브로마이드와 조합된 포모테롤을 포함하는 pMDI 장치에 적합한 에어로졸 흡입 조성물들은 문헌에 기술되어 있다.

[0005] WO 2011/076842는 HFA 분사제 및 공용매에 용해된 글리코피로니움 브로마이드를 포함하고, 상기 제제가 우수한 안정성 프로파일을 나타내는 양의 1M 염산 (HCl)을 함유하는 약제학적 조성물을 기술한다.

[0006] WO 2011/076843은 HFA 분사제 및 공용매에 용해된 포모테롤, 글리코피로니움 브로마이드를 포함하고, 상기 제제는 0.1-0.3 ㎍/㎕ 범위에 포함되는 양의 1M HCl을 함유하는 안정화된 약제학적 조성물을 기술한다.

[0007] WO 2015/101576은 FEP 코팅된 캔에 담겨진(contained) 포모테롤, 베클로메타손 디프로피오네이트 및 글리코피로니움 브로마이드 용액과 사용하기에 특히 적합한 pMDI 장치를 기술한다. 상기 문헌에 개시되어 있는 바와 같이, FEP 코팅된 캔에 담겨 있는 제제는 주로 N-(3-브로모)-[2-하이드록시-5-[1-하이드록시-2-[1-(4-메톡시페닐)프로판-2-일아미노]에틸]페닐]폼아마이드와 관련하여, 감소된 양의 분해산물 및 향상된 안정성이 부여된다.

[0008] 약제학적 조성물 내에 함유된 활성 약학 성분(active pharmaceutical ingredients, APIs)의 화학적 안정성은, 특히 시장에 적합한 제제를 얻기 위하여, 특히 바람직하다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 상기에 언급된 선행 기술들이 효과적인 제제 및 기술 구성(technical arrangements)을 제공하기는 하나, LABA 제를 특히 LAMA 제 및 코르티코스테로이드와 조합하여 포함하고, 알루미늄 또는 스테인리스 스틸로 제조된 것과 같이 상업적으로 이용가능한 캔을 사용할 수 있는 가능성과 함께, 연장된 제품 수명 동안 안정한 것인, 대체 가능한 에어로졸 제제를 찾을 필요는 여전히 존재한다.

[0010] 본 발명자들은 놀랍게도, LAMA 제를 포함하며, 선택적으로 LABA 제 및/또는 코르티코스테로이드와 조합된 제제에 산 및 킬레이트 제의 혼합물을 포함시키면, 상기 제제가 알루미늄 캐니스터에 담겨진 경우에도, 상기 유효 성분들의 분해를 실질적으로 방지하고, 이에 따라 연장된 기간에 걸쳐 제제를 안정적으로 유지한다는 것을 발견하였다.

[0011] 유리하게는, 본원에 기술된 바와 같은 산 및 킬레이트 제의 혼합물을 포함하는 상기 에어로졸 제제는, 공용매의 존재 하에 분사제에서 제형화될 때, 뛰어난 에어로졸화 성능을 가지며, 특히 천식 및/또는 COPD와 같은 호흡기 질환의 치료를 위해 pMDI 장치에서 사용될 수 있다.

과제의 해결 수단

[0012] 일 태양에서, 본 발명은 LABA 제, LAMA 제, 공용매, 분사제 및, 산 및 킬레이트 제의 혼합물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0013] 특히, 본 발명은 또한 코르티코스테로이드제를 포함하는 그러한 제제에 관한 것이다.

[0014] 추가 태양에서, 본 발명은 약제(medicament)로서 사용하기 위한, LABA 제, LAMA 제, 및 선택적으로 코르티코스테로이드제, 공용매, 분사제 및 산 및 킬레이트 제의 혼합물을 포함하는 상기 약제학적 조성물의 사용에 관한 것이다.

[0015] 추가 태양에서, 본 발명은 추가로 호흡기 장애(respiratory disorders), 특히 천식 및 COPD의 치료 및/또는 예방을 위한, LABA 제, LAMA 제, 공용매, 분사제 및 산 및 킬레이트 제의 혼합물을 포함하는 약제학적 조성물의 사용에 관한 것이다.

[0016] 추가의 태양에서, 본 발명은 본 발명의 약제학적 조성물을 포함하는 pMDI 장치용 캐니스터에 관한 것이다.

[0017] 또 다른 추가의 태양에서, 본 발명은 바람직하게는 본원에 설명된 캐니스터에 포함된 상기와 같은 제형(제제, formulation)을 포함하는 pMDI 장치에 대한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 기술 분야에서 통상의 기술자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0019] 포모테롤 또는 이의 염 또는 상기 염의 용매화물과 산 사이의 "몰비(molar ratio)"는 제제 내 포모테롤 또는 이의 염 또는 상기 염의 용매화물의 몰 수와 제제 내 선택된 산의 몰 수를 고려하여 계산된다.

[0020] 달리 표시되지 않는 한, 용어 "LABA" 또는 "LABA 제(agent)"는 포모테롤 푸마레이트, 아르포모테롤 또는 페노테롤과 같이 본 기술 분야에 알려져 있는 장기 작용 베타 2 효능제(long acting beta 2 agonist)를 그 의미에 포함한다.

[0021] 달리 제공되지 않는 한, 용어 "포모테롤 푸마레이트(formoterol fumarate)" 또는 "FF"는 (R,R)-(±)포모테롤 푸마레이트 또는 이의 이수화물을 가리킨다.

[0022] 달리 표시되지 않는 한, 용어 "LAMA" 또는 "LAMA 제"는, 글리코피로니움, 메트스코폴라민, 이프라트로피움과 같이 본 기술 분야에 알려져 있는 장기 작용 무스카린성 수용체 길항제(long acting muscarinic receptor antagonist)를 그 의미에 포함한다.

[0023] 화학적으로 3-[(사이클로펜틸하이드록시페닐아세틸)옥시]-1,1-다이메틸피롤리디니움 브로마이드로서 정의되는 글리코피로니움 브로마이드(glycopyrronium bromide)는, (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- 및 (3S,2'S)- 배치를 가지는 4개의 잠재적인 다른 입체이성질체들에 대응하는 2개의 키랄 중심을 가진다. 이러한 순수 거울상 이성질체 또는 부분입체이성질체 또는 이들의 임의의 조합 중 임의의 형태로 글리코피로니움 브로마이드가 본 발명을 실시함에 있어 사용될 수 있다.

[0024] 달리 표시되지 않는 한, 용어 "글리코피로니움 브로마이드"는 글리코피롤레이트(glycopyrrolate, USAN 이름)로도 알려진 (3S,2'R), (3R,2'S)-3-[(사이클로펜틸하이드록시페닐아세틸)옥시]-1,1-다이메틸피롤리디니움 브로마이드 라세미 혼합물을 나타낸다.

[0025] 달리 명시되지 않는 한, "EDTA"라는 용어는 에틸렌다이아민테트라아세트산(ethylenediaminetetraacetic acid)을 의미한다.

[0026] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "$EDTANa_4$" 또는 "테트라소듐 EDTA" 또는 "테트라소듐 에데테이트(tetrasodium edetate)"는 4개의 나트륨 원자(소듐 원자)를 갖는 에틸렌다이아민테트라아세트산의 염(salt ethylenediaminetetraacetic acid)을 의미한다.

[0027] 달리 명시되지 않는 한, "$EDTANa_2$" 또는 "다이소듐 EDTA(disodium EDTA)" 또는 "다이소듐 에데테이트"라는 용어는 2개의 나트륨 원자를 갖는 에틸렌다이아민테트라아세트산의 염을 지칭한다.

[0028] 달리 명시되지 않는 한, "$EDTANa_2Ca$" 또는 "소듐 칼슘 에데테이트(sodium calcium edetate)" 또는 "에데테이트 칼슘 다이소듐"이라는 용어는 2개의 소듐 및 1개의 칼슘 원자를 갖는 에틸렌다이아민테트라아세트산의 염을 의미한다.

[0029] 달리 명시되지 않는 한, "EDTACa" 또는 "에데테이트 모노칼슘"이라는 용어는 하나의 칼슘 원자를 갖는 에틸렌다이아민테트라아세트산의 염을 지칭한다.

[0030] 용어 "% w/w"은 제제의 총 중량에 대한 구성 성분의 중량 백분율을 의미한다.

[0031] 용어 "% w/v"은 제제의 총 부피에 대한 구성 성분의 중량 백분율을 의미한다.

[0032] 본원에서 의도된 바와 같은 용어 "겉보기 pH(apparent pH)"와 관련하여, pH의 계산은 일반적으로 수성 액체, 즉, 물이 지배적인 구성 성분인 경우의 특징이라고 알려져 있다. 상대적으로 비양성자성 용매(aprotic solvent)(예컨대, HFA 또는 HFO 시스템과 같이 본 발명에서 사용된 분사제와 같은)에서는, 양성자(proton)가 비수화(non-hydrated)되고, 이들의 활동도 계수(activity coefficient)는 수성 용액에서의 것과는 다를 수 있다.

전자기장(electromagnetic field, EMF)에 대한 Nerst 방정식 (반응에 참여하는 이온의 농도의 함수로서 전기화학 전지의 포텐셜을 설명함)이 적용되고 pH 미터 유리 전극 시스템이 양성자 농도 및 비히클 극성에 따라 가변적인 밀리볼트 출력을 발생시키기는 하지만, pH 미터 판독값은 본 발명에 따른 "겉보기 pH"를 나타낸다. 이러한 방면에서, 본 발명에 따른 겉보기 pH는 본 기술 분야에 알려진 기술들, 예를 들어, "Correlation between Apparent pH and Acid or Base Concentration in ASTM Medium" Orest Popovych, Analytical Chemistry 1964, 36,4,878-882; Analytical Standard Test Method (ASTM) D6423 - 19 "Standard Test Method for Determination of pH of Denatured Fuel Ethanol and Ethanol Fuel Blends"에 표시된 것과 같은 기술들에 의해 측정될 수 있다.

[0033] "킬레이트 제(chelating agent)"라는 용어는 예를 들어 Handbook of Toxicology of Chemical Warfare Agents, 2009에 나와 있는 바와 같은 금속 이온들을 함께 연결하여 킬레이트(chelate)라고 불리는 복잡한 고리 모양의 구조(complex ring-like structure)를 형성할 수 있는 유기 화합물을 의미한다.

[0034] 전술한 바와 같이, 본 발명은 LABA 제를 선택적으로 LAMA 제 및/또는 코르티코스테로이드와 조합하여 포함하는 제제에 산 및 킬레이트 제의 혼합물을 포함시키는 것이, 이렇게 얻어진 제제가 알루미늄 캔에 담겨진 경우에, 특히 상기 제제가 용액의 형태일 때 안정화시킬 수 있다는 것을 예기치 않게 보여준다.

[0035] 일 실시예에 따르면, 본 발명의 제제는 유기산, 무기산 또는 이들의 혼합물로부터 선택되는 산과 킬레이트 제의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 한다. 본 발명에 따르면, 본 발명의 제제(formulation)에 적합한 유기산은 예를 들어 WO2019/236559에 기재된 것들이다.

[0036] 하나의 바람직한 실시예에서, 본 발명의 제제는 무기산 및 킬레이트 제의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0037] 다른 바람직한 실시예에서, 본 발명의 제제는 염산, 질산 및 인산으로 구성된 그룹으로부터 선택되는 무기산을 포함하는 것을 특징으로 한다. 바람직하게는, 무기산은 염산(HCl)이다. 더욱 바람직하게는 염산과 인산의 혼합물이다.

[0038] 일 실시예에서, 본 발명의 제제는 EDTA, $EDTANa_2$, $EDTANa_2Ca$, EDTACa로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 킬레이트 제를 포함하는 것을 특징으로 한다. 바람직하게는, 제제는 $EDTANa_4$를 포함한다.

[0039] 하나의 바람직한 실시예에서, 본 발명의 제제는 무기산, 바람직하게는 염산(HCl) 및 킬레이트 제, 바람직하게는 $EDTANa_4$의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 한다.

[0040] 특히 바람직한 일 실시예에서, 본 발명의 제제는 HCl 및 $EDTANa_4$의 혼합물을 포함한다. 이와 관련하여, pMDI 투여에 적절하고, 적어도 LAMA 제, 그리고 선택적으로 LABA 제 및/또는 코르티코스테로이드를 포함하는 제제가 HCl 및 $EDTANa_4$의 혼합물이 사용될 때 특히 안정하다는 것이 놀랍게도 밝혀졌다. 본원의 아래 실험 부분에서 수집된 데이터로부터, HCl 및 $EDTANa_4$의 혼합물의 사용은 제제가 알루미늄 캔에 함유된 경우에도 안정성을 향상시킨다는 것이 명백하다. HCl 및 $EDTANa_4$의 혼합물은 이렇게 얻은 제제가 알루미늄 캔에서, FEP 기술로 얻을 수 있는 안정성과 비견할 만한 정도의 안정성을 갖도록 해준다.

[0041] 바람직한 실시예에서, 본 발명의 제제(제형)은 용액의 형태이다.

[0042] 실험 부분, 표 2, 3, 5 및 6에 나타낸 바와 같이, 알루미늄 캔에 담겨진, 포모테롤 푸마레이트, 글리코피로니움 브로마이드 및 BDP를 포함하는 용액 제제에 HCl 및 $EDTANa_4$의 혼합물의 첨가는 유효 성분의, 특히 포모테롤 푸마레이트의 잔류(residue) %의 측면에서, EDTA와 혼합하지 않는 HCl을 포함하는 대응되는 제제에 대해서 제제의 안정성을 증가시킨다. 이해될 수 있는 바와 같이, 상기 무기산 및 킬레이트 제의 조합은 실제로 포모테롤 푸마레이트 뿐만 아니라 글리코피로니움 브로마이드 및 베클로메타손 디프로피오네이트와 같이 상기 제제에 함유된 다른 유효 성분들 또한, FEP 기술을 사용하여 얻어진 안정성에 필적할 정도로 안정화시킬 수 있다.

[0043] 본 발명은 종래 기술에 여러 가지 이점을 제공하는데, 예컨대 특히 pMDI 장치를 위한 용액으로 제형화될 때, 시간 경과에 따른 제제의 안정성 증가, 우수한 보관 수명(shelf life), 최종 제제의 우수한 재현성, 상업적으로 용이하게 이용가능한 캔 내의 최적의 화학적 조건 유지, 및 약물의 일정한 전달 및 효능과 같은 것이다.

[0044] 또한 더욱이, 무기산 및 킬레이트 제의 혼합물은 또한 FEP 코팅된 캔의 사용을 피할 수 있고, 따라서 더 간단한 제조 공정 및 최종 장치 시스템을 제공한다. 종래 기술에 알려진 바와 같이 그리고 전술된 바와 같이, FEP 코팅

된 캔에 담겨진 포모테롤 및 글리코피로니움 브로마이드를 포함하는 제제는 실제로 개선된 안정성을 부여받지만, 동일한 제제가 예를 들어 알루미늄 캔에 담겨질 때는 달성될 수 없다.

[0045] 본 발명자들은 이제 무기산과 킬레이트 제의 조합, 특히 HCl 및 $EDTANa_4$의 혼합물이, 알루미늄 캔에 담겨질 때 예기치 않게 본 발명에 따른 제제의 안정화 정도를 종래 기술의 FEP 기술을 사용하여 얻어지는 안정화 정도에 필적하는 수준으로 제공할 수 있다는 것을 발견하였다.

[0046] 본 발명에 따르면, 제제는 pMDI 투여에 적합하며, 적어도 LAMA 제, 및 선택적으로 LABA 제 및/또는 코르티코스테로이드 및 HCl 및 $EDTANa_4$의 혼합물을 포함한다.

[0047] 일 실시예에서, HCl은 1M, 즉 1M HCl을 포함하는 수용액의 정의된 양이 약제학적 제제에 첨가된다.

[0048] 또 다른 실시예에서, $EDTANa_4$는 1 내지 5 mg/ml 사이에 포함되는 농도에서 수용액으로서 제제에 첨가된다. 바람직하게는 농도는 2 내지 3 mg/ml 사이에 포함된다.

[0049] 일 실시예에서, 약제학적 제제에 함유되는 1M HCl의 양은 0.01 내지 0.08% w/w의 범위에 있다. 바람직하게는, 1M HCl의 양은 0.010 내지 0.035% w/w의 범위에 있다; 더욱 바람직하게는, 1M HCl의 양은 0.015 내지 0.020% w/w의 범위에 있다; 보다 더욱 바람직하게는, 1M HCl의 양은 0.018% w/w이다.

[0050] 또 다른 실시예에서, 약제학적 제제에 함유되는 $EDTANa_4$의 양은 0.00002 내지 0.002 %w/w의 범위에 있다. 바람직하게는, $EDTANa_4$의 양은 0.0001 내지 0.0009% w/w의 범위에 있다; 더욱 바람직하게는, $EDTANa_4$의 양은 0.0001 내지 0.0005 % w/w의 범위에 있다; 더욱 바람직하게는, $EDTANa_4$의 양은 0.0001 내지 0.0003% w/w의 범위에 있다; 보다 더욱 바람직하게는, $EDTANa_4$의 양은 0.0002% w/w이다.

[0051] 바람직한 일 실시예에서, 약제학적 제제에 함유되는 1M HCl의 양은 0.01 내지 0.08 % w/w의 범위에 있고, $EDTANa_4$의 양은 0.00002 내지 0.002 %w/w의 범위에 있다.

[0052] 보다 바람직하게는, HCl의 양은 0.015 내지 0.035% w/w의 범위이고, $EDTANa_4$의 양은 0.0001 내지 0.0009 % w/w의 범위이다. 보다 더욱 바람직하게는, HCl의 양은 0.015 내지 0.025% w/w의 범위이고, $EDTANa_4$의 양은 0.0001 내지 0.0005 % w/w의 범위이다. 한층 더 바람직하게는, HCl의 양은 0.015 내지 0.025 % w/w의 범위이고, $EDTANa_4$의 양은 0.0001 내지 0.0003 % w/w의 범위이다. 특히 더욱 바람직하게는, HCl의 양은 0.018 % w/w이고, $EDTANa_4$의 양은 0.0002 % w/w이다.

[0053] 일 실시예에서, 본 발명의 제제는 LABA 제와, LAMA 제와, 무기산, 바람직하게는 HCl, 및 킬레이트 제, 바람직하게는 $EDTANa_4$의 혼합물과, 코르티코스테로이드를 상기 설명된 실시예에 따른 양으로 포함하는 용액이다.

[0054] 하나의 바람직한 실시예에서, 본 발명에 따른 제제의 LABA 제는 페노테롤(fenoterol), 포모테롤 푸마레이트(formoterol fumarate), 포모테롤 푸마레이트 이수화물(formoterol fumarate dihydrate), 아르포모테롤(arformoterol), 카모테롤(carmoterol)(TA-2005), 인다카테롤(indacaterol), 밀베테롤(milveterol), 밤부테롤(bambuterol), 클렌부테롤(clenbuterol), 빌란테롤(vilanterol), 올로다테롤(olodaterol), 아베디테롤(abediterol), 터부탈린(terbutaline), 살메테롤(salmeterol), 이들의 부분입체 이성질체 혼합물, 및 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 수화물로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0055] 또 다른 바람직한 실시예에서, LABA는 포모테롤 푸마레이트, 바람직하게는 포모테롤 푸마레이트 이수화물이다.

[0056] 또 다른 실시예에서, 본 발명의 제제는 살부타몰(salbutamol), 또는 (R)-살부타몰 (levalbuterol, 레발부테롤) 또는 이들의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 이들의 수화물을 포함한다.

[0057] 바람직하게는, 본 발명에 따른 LABA의 양은 0.0005-0.04 % w/w 사이, 더 바람직하게는 0.001-0.03% w/w 사이, 보다 더 바람직하게는 0.005-0.02 % w/w 사이에 포함된다.

[0058] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 제제의 LAMA 제는 글리코피로니움(glycopyrronium), 이프라트로피움(ipratropium), 옥시트로피움(oxitropium), 트로스피움(trospium), 티오트로피움(tiotropium), 아클리디니움(aclidinium) 및 우메클리디니움(umeclidinium)과 이들의 임의의 약제학적 카운터이온(counterion)으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0059] 바람직한 LAMA 제는 글리코피로니움 브로마이드이다.

[0060] 일 실시예에서, LAMA 제, 바람직하게는 글리코피로니움 브로마이드는 0.005 내지 0.14% (w/w), 바람직하게는 0.010 내지 0.13% (w/w), 더 바람직하게는 0.010 내지 0.045% (w/w)의 범위의 양으로 본 발명의 제제 내에 존재하고, 여기서 % (w/w)는 조성물의 총 중량에 대하여 퍼센트로 표현되는, 성분의 중량에 의한 양을 의미한다.

[0061] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 제제의 코르티코스테로이드 성분은 부데소니드(budesonide), 베클로메타손(beclometasone)(예를 들어 모노 또는 디프로피오네이트 에스터로서), 플루니솔리드(flunisolide), 플루티카손(fluticasone)(예를 들어 프로피오네이트 또는 푸로에이트 에스터로서), 시클레소니드(ciclesonide), 모메타손(mometasone)(예를 들어 푸로에이트 에스터로서), 모메타손 데소니드(mometasone desonide), 로플레포니드(rofleponide), 하이드로코르티손(hydrocortisone), 프레드니손(prednisone), 프레드니솔론(prednisolone), 메틸 프레드니솔론(methyl prednisolone), 나플로코르트(naflocort), 데플라자코르트(deflazacort), 할로프레돈 아세테이트(halopredone acetate), 플루오시놀론 아세토니드(fluocinolone acetonide), 플루오시노니드(fluocinonide), 클로코르톨론(clocortolone), 티프레단(tipredane), 프레드니카베이트(prednicarbate), 알클로메타손 디프로피오네이트(alclometasone dipropionate), 할로메타손(halometasone), 리멕솔론(rimexolone), 데프로돈 프로피오네이트(deprodone propionate), 트리암시놀론(triamcinolone), 베타메타손(betamethasone), 플루드로코르티손(fludrocoritisone), 데스옥시코르티코스테론(desoxycorticosterone), 로플레포니드(rofleponide), 에티프레드놀 디클로아세테이트(etiprednol dicloacetate)로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0062] 베클로메타손 디프로피오네이트(BDP) 및 부데소니드가 특히 바람직하다.

[0063] 또 다른 바람직한 실시예에서, 코르티코스테로이드 성분은 베클로메타손 디프로피오네이트(BDP)이다.

[0064] 본 발명의 또 다른 실시예에 따르면, 코르티코스테로이드 성분, 바람직하게는 BDP의 양은 0.01-0.7 % w/w 사이, 더 바람직하게는 0.05-0.5 % w/w 사이, 보다 더 바람직하게는 0.08-0.35 % w/w 사이에 포함된다.

[0065] 일 실시예에서, 본 발명은 LABA 제, LAMA 제, 코르티코스테로이드, 및 산 및 킬레이트 제의 혼합물을 포함하는 제제, 바람직하게는 pMDI 투여에 적절한 용액에 관한 것이다.

[0066] 하나의 바람직한 실시예에서, 본 발명은 LABA 제, LAMA 제, 코르티코스테로이드 및, 무기산 및 킬레이트 제의 혼합물을 포함하는 제제, 바람직하게는 pMDI 투여에 적합한 용액에 대한 것이다.

[0067] 추가의 바람직한 실시예에서, 본 발명은 LABA 제, LAMA 제, 코르티코스테로이드 및, HCl 및 $EDTANa_4$의 혼합물을 포함하는 제제, 바람직하게는 pMDI 투여에 적합한 용액에 대한 것이다.

[0068] 더 바람직한 실시예에서, 본 발명은 포모테롤 푸마레이트, 글리코피로니움 브로마이드, BDP 및, 무기산 및 킬레이트 제의 혼합물을 포함하는 제제, 바람직하게는 pMDI 투여에 적합한 용액에 대한 것이다.

[0069] 더 바람직한 실시예에서, 본 발명은 글리코피로니움, 포모테롤, BDP, HCl 및 $EDTANa_4$의 혼합물을 포함하는 제제, 바람직하게는 용액에 대한 것이다.

[0070] 상기에 나타낸 바와 같이, 본 발명의 제제는 특히 pMDI 용액으로서 투여하기에 적합하다. 이러한 측면에서, 본 발명은 또한 이하에 기술되는 바와 같이, 분사제 및 바람직하게는 공용매를 포함한다.

[0071] 본 발명에 따른 제제의 분사제는 하이드로플루오로알케인(hydrofluoroalkane, HFA) 및 하이드로플루오로올레핀(hydrofluoroolefins, HFOs) 및 이들의 혼합물로부터 선택된다.

[0072] 일 실시예에서, 하이드로플루오로알케인 분사제는 HFA134a (1,1,1,2-테트라플루오로에테인), HFA 227 (1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로페인), HFA152a (1,1-다이플루오로에테인) 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0073] 일 실시예에서, 본 발명에 따른 제제의 HFO 분사제는 1,3,3,3-테트라플루오로프로펜 (HFO-1234ze) 및 2,3,3,3-테트라플루오로프로펜 (HFO-1234yf)로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

[0074] 바람직하게는, 분사제는 HFA 분사제이고, 더 바람직하게는 HFA134a이다.

[0075] 동등하게 바람직한 실시예에서, 분사제는 HFA152a이다.

[0076] HFA 또는 HFO는, 75 내지 95% (w/w), 바람직하게는 85 내지 90% (w/w)의 범위의 양으로 제제에 존재할 수 있다.

[0077] 상술한 바람직한 실시예에 따르면, 본 발명은 위에서 상세히 기술된 바와 같이, 공용매 및 선택적으로 저휘발성 성분을 또한 포함하는 제제에 관한 것이다.

[0078] 바람직하게는, 상기 공용매는 제제 내 성분의 용해도를 증가시킬 수 있는 극성(polar) 화합물이다. 바람직한 공용매는 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 지방족 알코올, 예컨대 메탄올, 에탄올, 프로판올, 아이소프로판올 등이고, 바람직하게는 에탄올, 더욱 바람직하게는 무수(anhydrous) 에탄올이다.

[0079] 존재하는 경우, 상기 공용매는, 5% w/w 내지 20% w/w, 더 바람직하게는 10% 내지 15% w/w에 포함되는 양으로 사용된다.

[0080] 일 실시예에서 본 발명의 제제가 상기에 설명된 성분으로 구성되더라도, 추가적인 실시예에서, 본 발명의 제제는 선택적으로 부형제, 첨가제 또는 저휘발성 성분과 같은 추가 성분을 추가로 포함할 수 있다. 상기 성분의 추가는 예를 들어 제제의 화학-물리적 특성을 조절하기 위해 적절하게 보정될 수 있다.

[0081] 존재하는 경우, 저휘발성 성분은 25℃에서 0.1 kPa 보다 낮은 증기압, 바람직하게는 0.05 kPa 보다 낮은 증기압을 갖는 것을 특징으로 하는 화합물이다. 바람직한 저휘발성 성분은 글리콜, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 또는 이들의 에스터, 아스코르빌 팔미테이트 및 아이소프로필 미리스테이트로 이루어지는 군으로부터 선택되고, 아이소프로필 미리스테이트 및 글리세롤이 특히 바람직하다.

[0082] 추가의 바람직한 실시예에서, 본 발명은 LAMA 제, LABA 제 및 코르티코스테로이드, 무기산 및 킬레이트 제의 혼합물, HFA 분사제 및 1 내지 4개의 탄소 원자를 갖는 지방족 알코올, 바람직하게는 에탄올을 포함하거나(comprising), 이들로 구성되거나(consisting of), 또는 이들로 본질적으로 구성되는(consisting essentially of) 제제, 바람직하게는 pMDI 투여에 적합한 용액에 대한 것이다.

[0083] 특히 바람직한 실시예에서, 본 발명은 글리코피로니움 브로마이드, 포모테롤 푸마레이트, BDP, HCl 및 $EDTANa_4$의 혼합물, HFA 분사제, 바람직하게는 HFA 134a 또는 HFA 152a 및 에탄올, 더욱 바람직하게는 무수 에탄올을 포함하거나(comprising), 이들로 구성되거나(consisting of), 또는 이들로 본질적으로 구성되는(consisting essentially of) 제제, 바람직하게는 pMDI 투여에 적합한 용액에 대한 것이다.

[0084] 보다 구체적으로 바람직한 실시예에서, 본 발명은 글리코피로니움 브로마이드, 포모테롤 푸마레이트, BDP, HCl 및 $EDTANa_4$의 혼합물, HFA 134a 및 에탄올, 바람직하게는 무수 에탄올을 포함하거나(comprising), 이들로 구성되거나(consisting of), 또는 이들로 본질적으로 구성되는(consisting essentially of) 제제, 바람직하게는 pMDI 투여에 적합한 용액에 대한 것이다.

[0085] 동등하게 바람직한 실시예에서, 본 발명은 글리코피로니움 브로마이드, 포모테롤 푸마레이트, BDP, HCl 및 $EDTANa_4$의 혼합물, HFA 152a 및 에탄올, 바람직하게는 무수 에탄올을 포함하거나(comprising), 이들로 구성되거나(consisting of), 또는 이들로 본질적으로 구성되는(consisting essentially of) 제제, 바람직하게는 pMDI 투여에 적합한 용액에 대한 것이다.

[0086] 일 실시예에서, 본 발명은 글리코피로니움 브로마이드, 포모테롤 푸마레이트, BDP, 0.01 내지 0.08% w/w 범위의 양의 1M HCl, 0.00002 내지 0.002 %w/w 범위의 양의 $EDTANa_4$, HFA 134a 및 HFA 152a로부터 선택되는 HFA 분사제, 에탄올, 바람직하게는 무수 에탄올을 포함하거나(comprising), 이들로 구성되거나(consisting of), 또는 이들로 본질적으로 구성되는(consisting essentially of) 제제, 바람직하게는 pMDI 투여에 적합한 용액에 대한 것이다.

[0087] 하나의 바람직한 실시예에서, 본 발명은 글리코피로니움 브로마이드, 포모테롤 푸마레이트, BDP, 0.010 내지 0.035% w/w 범위의 양의 1M HCl, 0.0001 내지 0.0009 %w/w 범위의 양의 $EDTANa_4$, HFA 134a 및 HFA 152a로부터 선택되는 HFA 분사제, 및 에탄올, 바람직하게는 무수 에탄올을 포함하거나(comprising), 이들로 구성되거나(consisting of), 또는 이들로 본질적으로 구성되는(consisting essentially of) 제제, 바람직하게는 pMDI 투여에 적합한 용액에 대한 것이다.

[0088] 추가의 바람직한 실시예에서, 본 발명은 글리코피로니움 브로마이드, 포모테롤 푸마레이트, BDP, 0.015 내지 0.020 % w/w 범위의 양의 1M HCl, 0.0001 내지 0.0005 %w/w, 바람직하게는 0.0001 내지 0.0003% w/w 범위의 양의 $EDTANa_4$, HFA 134a 및 HFA 152a로부터 선택되는 HFA 분사제, 및 에탄올, 바람직하게는 무수 에탄올을 포함하거나(comprising), 이들로 구성되거나(consisting of), 또는 이들로 본질적으로 구성되는(consisting

essentially of) 제제, 바람직하게는 pMDI 투여에 적합한 용액에 대한 것이다.

[0089] 특히 바람직한 실시예에서, 본 발명은 포모테롤 푸마레이트, BDP, 0.024 w/w의 양의 1M HCl, 0.000025 %w/w의 양의 $EDTANa_4$, HFA 134a 및 에탄올, 바람직하게는 무수 에탄올을 포함하거나(comprising), 이들로 구성되거나(consisting of), 또는 이들로 본질적으로 구성되는(consisting essentially of) 제제, 바람직하게는 pMDI 투여에 적합한 용액에 대한 것이다.

[0090] 동등하게 바람직한 실시예에서, 본 발명은 글리코피로니움 브로마이드, 포모테롤 푸마레이트, BDP, 0.018 w/w의 양의 1M HCl, 0.00002 %w/w 의 양의 $EDTANa_4$, HFA 152a 및 에탄올, 바람직하게는 무수 에탄올을 포함하거나(comprising), 이들로 구성되거나(consisting of), 또는 이들로 본질적으로 구성되는(consisting essentially of) 제제, 바람직하게는 pMDI 투여에 적합한 용액에 대한 것이다.

[0091] 일부 실시예에서, 상기 제제는 위에서 명시적으로 정의된 것들 이외의 추가의 부형제를 포함하지 않는다. 예를 들어, 상기 제제는 공용매, 분사제, 무기산 및 킬레이트 제(예: HCl 및 $EDTANa_4$) 이외의 부형제를 포함하지 않을 수 있다.

[0092] 본 발명에 따르면, 본 제제는 용액, 현탁액 또는 용액 및 현탁액(suspension)을 포함하는 시스템일 수 있다.

[0093] 바람직한 실시예에서, 본 발명의 제제는 용액이다. 바람직하게는 제제의 약제학적 활성 성분, 예를 들어 LABA, LAMA 및/또는 코르티코스테로이드 중 하나 이상, 더욱 바람직하게는 모두는 분사제 및 공-용매(co-solvent)에 완전하고 균질하게 용해된다.

[0094] 캔 또는 캐니스터의 경우, 본 발명의 제제를 담기에 적절한 pMDI 장치의 캐니스터의 일부 또는 전체는 금속, 예를 들어 알루미늄, 또는 금속 합금(metal alloy), 스테인리스 스틸(stainless steel), 또는 양극화된 알루미늄(anodized aluminum), 플루오린 부동태화된 알루미늄(fluorine passivated aluminum) 등으로 만들어질 수 있다. 선택적으로, 캐니스터는 플라스틱 캔 또는 플라스틱 코팅된 유리병일 수 있다.

[0095] 금속 캐니스터는 일부 또는 전체의 내부 표면이 불활성 유기 코팅으로 라이닝된(lined)될 수 있다.

[0096] 코팅은 일반적으로 캔의 내부 표면에 적용되고, 따라서 캔의 내부 표면과 그 안에 담겨진 제제 사이에 계면(interface)으로서 작용하는 내부층(internal layer)을 제공한다.

[0097] 이와 관련하여, 본 발명의 적절한 코팅된 캔은 그의 내부 표면의 일부 또는 전체가 바람직하게는 다음을 포함하는 불활성 유기 또는 무기 코팅으로 코팅될 수 있다 : 에폭시-페놀 수지, 퍼플루오린화 폴리머(perfluorinated polymer), 퍼플루오로알콕시알케인 폴리머(perfluoroalkoxyalkane polymer), 퍼플루오로알콕시알킬렌 폴리머(PFA, perfluoroalkoxyalkylene polymer), 퍼플루오로알킬렌 폴리머(perfluoroalkylene polymer), 폴리-테트라플루오로에틸렌 폴리머(PTFE 또는 테플론, poly-tetrafluoroethylene polymer), 플루오린화-에틸렌-프로필렌 폴리머(fluorinated-ethylene-propylene polymer, FEP), 폴리에터 설폰 폴리머(polyether sulfone polymer, PES), 플루오린화-에틸렌-프로필렌 폴리에터 설폰 폴리머(fluorinated-ethylene-propylene polyether sulfone polymer, FEP-PES), 폴리아미드, 폴리이미드, 폴리아미드이미드, 폴리페닐렌 설파이드, 플라즈마, 이들의 혼합물 또는 조합물.

[0098] 바람직한 실시예에서, 본 발명은 알루미늄 또는 스테인리스 스틸로 제조된 pMDI 캐니스터에 담겨진 전술된 제제에 관한 것이다. 따라서, 일 태양에서, 본 발명은 위에서 상술된 바와 같은 본 발명의 제제로 충전된, 알루미늄 또는 스테인리스 스틸로 제조된 pMDI 캐니스터에 관한 것이다. 알루미늄 캔이 바람직하다.

[0099] pMDI 장치의 캐니스터는 일반적으로 유효 성분의 치료학적 유효 도즈(therapeutically effective dose)를 전달하기 위한 계량 밸브로 크림핑된다.

[0100] 계량 밸브 어셈블리는 저밀도 폴리에틸렌, 뷰틸 고무 또는 클로로뷰틸 또는 브로모뷰틸 고무와 같은 할로 뷰틸 고무 (선택적으로 아이소프렌과 아이소뷰틸렌의 할로겐화된 공중합체), 뷰타다이엔-아크릴로니트릴, 네오프렌, EPDM (에틸렌프로필렌다이엔 모노머(ethylenepropylenediene monomer)의 폴리머), TPE (thermoplastic elastomer, 열가소성 엘라스토머), 사이클로올레핀 공중합체 (cycloolefin copolymer, COC) 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 적절한 엘라스토머 재료로 만들어진 적어도 하나의 고무 가스켓 씰(rubber gasket seal)을 포함한다.

[0101] 본 발명에 따른 계량 밸브는 일반적으로 액츄에이션(actuation) 당 25 내지 150 ㎕의 범위, 바람직하게는 50 내지 100 ㎕의 범위, 그리고 더 바람직하게는 50 ㎕ 내지 70 ㎕의 범위의 부피를 전달할 수 있고; 가장 바람직하

게는 액츄에이션 당 50, 63 및 100 ㎕이다. 본 발명에 적합한 밸브는 상업적으로 이용 가능하다.

[0102] 본 발명의 추가 태양에 따르면, 에어로졸 흡입기에 본 발명의 약제학적 조성물을 충전하는 방법이 제공된다. 약제학적 에어로졸 제조 당업자에게 잘 알려진 종래의 벌크 제조 방법 및 기계류는 충진 캐니스터의 상업적 생산을 위한 대규모 배치의 제조에 사용될 수 있다.

[0103] 일반적인 예로서, 상기 방법론은 다음의 단계들을 포함할 수 있다:

[0104] a) 포모테롤 푸마레이트, BDP, 글리코피로니움 브로마이드 및 에탄올을 포함하는 용액을 제조하는 단계;

[0105] b) 상기 에탄올성 용액(ethanolic solution)에 1M HCl의 소정양을 첨가하고 벌크 용액(bulk solution)을 혼합하는 단계;

[0106] c) 상기 에탄올성 용액에 $EDTANa_4$(수용액)의 소정양을 첨가하는 단계; 및

[0107] d) 상기 용액으로 캐니스터를 채우는(충전하는) 단계;

[0108] e) 밸브로 크림핑하고 HFA 분사제로 가스처리(gassing) 하는 단계.

[0109] 본 발명의 패키지화된 제제(packaged formulations)는 보통의 온도 및 습도 조건 하에 보관시, 연장된 기간 동안 안정하다.

[0110] 안정성은 잔류 유효 성분의 함량을 측정하여 평가된다.

[0111] 추가 태양에서, 본 발명은 약제로서 사용하기 위한 전술된 제제에 관한 것이다. 따라서, 본 발명은 약제의 제조를 위한 본원에 기술된 바와 같은 제제의 사용에 관한 것이다.

[0112] 바람직하게는, 본 발명의 제제는 모든 유형의 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)과 같은 광범위한 호흡기 장애의 예방 목적 또는 증상 완화를 위한 것이다.

[0113] 바람직한 일 실시예에서, 본 발명은 호흡기 장애의 치료 및/또는 예방을 위한, 바람직하게는 천식 또는 COPD의 치료 및/또는 예방을 위한, 본원에 기술된 바와 같은 제제에 관한 것이다.

[0114] 본 발명의 약제학적 조성물의 사용이 유익할 수 있는 다른 호흡기 장애는 만성 폐쇄성 세기관지염(chronic obstructive bronchiolitis), 만성 기관지염(chronic bronchitis), 폐기종(emphysema), 급성 폐 손상(acute lung injury, ALI), 낭성 섬유증(cystic fibrosis), 비염(rhinitis), 및 성인 또는 급성 호흡 곤란 증후군(adult or acute respiratory distress syndrome, ARDS)과 같이 염증 및 점액의 존재의 결과로서 말초 기도의 폐쇄를 특징으로 하는 것들이다.

[0115] 인정되는 바와 같이, 본원에 기술된 모든 실시예는 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 의도된 것이고, 또한 상기 및 하기에 설명된 바와 같은 모든 다른 바람직한 실시예와 임의의 가능한 조합에 포함되는 것으로 의도된 것이다.

[0116] 본 발명은 이제 이하의 비제한적인 실시예에 의해 설명될 것이다.

[0117] **실험 부분**

[0118] **실시예 1**

[0119] 포모테롤 푸마레이트 이수화물(FF), 글리코피로니움 브로마이드(GB), 및 베클로메타손 디프로피오네이트(BDP)를 포함하는 pMDI 투여를 위해 의도된 제제의 화학적 안정성을 조사하기 위한 연구가 수행되었다. 상기 제제는 63 ㎕ 계량 부피를 갖는 계량 밸브로 크림핑된 알루미늄 캔(Al) 또는 FEP 코팅된 캔(FEP)에 담겨진 용액이다.

[0120] 소정 양의 HCl이 단독으로 또는 $EDTANa_4$와의 혼합물로 제제에 첨가되었고, 이에 따라 표 1에 보고된 바와 같이 제제 1 내지 2를 제공하였다.

[0121] 표 1

성분	제제 1 %w/w	제제 2 %w/w
FF	0.008	0.008
BDP	0.136	0.136
GB	0.017	0.017
1M HCl	0.018	0.018
$EDTANa_4$	0.0002	-
에탄올 무수물	12	12
HFA 134a	87.8208	87.821

[0122]

[0123] 제제 1 내지 2를 40℃, 75 % R.H.에서 1개월 동안 뒤집힌 위치(inverted position)에서 안정성 챔버(stability chamber)에 넣고, API 분석 및 관련 분해 산물을 T1(1개월)에서 측정했다.

[0124] 제제는 또한 25℃, 60% R.H.에서 6개월 동안 다양한 안정성 조건에서 테스트되었으며, API 분석 및 관련 분해 산물은 T3(3개월) 및 T6(6개월)에서 측정되었다. API 잔류물 %는 표 2 및 3에 보고되어 있다.

[0125] 표 2

제제	캔	T1 40°/75%			
		FF %	**BDP %**	**GB %**	**겉보기 pH (Apparent pH)**
1	Al	98.1	102.5	103.0	4.92
1	FEP	99.6	103.8	104.0	4.94
2	Al	92.2	101.9	103.0	5.51
2	FEP	99.2	101.6	102.3	4.70

[0126]

[0127] 표 3

제제	캔	T3 25°/60%				T6 25°/60%			
		FF %	**BDP %**	**GB %**	**겉보기 pH**	**FF %**	**BDP %**	**GB %**	**겉보기 pH**
1	Al	97.4	98.5	100	5.52	94.2	100.0	99.0	5.41
1	FEP	100.8	103.2	104	5.20	92.2	98.1	97.0	5.26
2	Al	92.5	99.7	100	5.91	81.7	99.7	99.0	6.29
2	FEP	99.9	99.4	101.5	5.02	94.4	98.5	97.8	5.11

[0128]

[0129] 제제 1에 따라 HCl 및 $EDTANa_4$의 혼합물을 첨가할 때 표 2 및 3에서 관찰할 수 있는 바와 같이, 포모테롤(FF), 글리코피로니움 브로마이드(GB) 및 베클로메타손 디프로피오네이트(BDP)의 화학적 안정성의 현저한 개선이 달성된다. 주목할 점은, % FF 잔류물이 알루미늄 캔에서 3개월 후에 현저히 감소하는 제제 2와 다르게 % FF 잔류물은 알루미늄 캔에서도 90% 넘는 값에 도달할 수 있다.

[0130] 알루미늄 캔의 제제 1은 FF % 잔류물 측면에서 상당히 향상된 안정성을 보여주며, 이는 FEP 코팅 캔의 제제 안

정성과 상응한다.

[0131] 표 2 및 표 3으로부터 명백한 바와 같이, 본 발명에 따른 HCl 및 $EDTANa_4$의 혼합물은 API의 잔류물 % 측면에서, 특히 포모테롤과 관련하여, FEP 기술을 사용하여 얻을 수 있는 높은 안정화 정도에 필적한, 안정화를 제공한다.

[0132] **실시예 2**

[0133] 두 번째 연구는 HFA152a 분사제에서 포모테롤 푸마레이트 이수화물(FF), 글리코피로니움 브로마이드(GB) 및 베클로메타손 디프로피오네이트(BDP)를 포함하는 pMDI 투여를 위한 제제의 화학적 안정성을 조사하기 위해 수행되었다. 상기 제제는 63㎕의 계량 부피를 갖는 계량 밸브로 크림핑된 알루미늄 캔(Al) 또는 FEP 코팅된 캔(FEP)에 함유된 용액이다.

[0134] $EDTANa_4$와 혼합된 소정 양의 HCl을 제제에 첨가하고, 이에 따라 표 4에 보고된 바와 같이 제제 3을 제공하였다.

[0135] **표 4**

[0136]

성분	제제 3 %w/w
FF	0.0107
BDP	0.1788
GB	0.0224
1M HCl	0.0240
$EDTANa_4$	0.0003
에탄올 무수물 (Ethanol anhydrous)	10
HFA 152a	89.7

[0137] 제제 3을 40℃, 75% R.H.에서 1개월 동안 뒤집힌 위치(inverted position)에서 안정성 챔버에 넣고, API 분석 및 관련 분해 산물을 T1(1개월)에서 측정하였다.

[0138] 제제는 또한 25℃, 60% R.H.에서 3개월 동안 다양한 안정성 조건에서 테스트되었으며, API 분석 및 관련 분해 산물은 T3(3개월)에서 측정되었다.

[0139] API 잔류물 %는 표 5 및 6에 보고되어 있다.

[0140] **표 5**

[0141]

제제	캔	T1 40°/75%			
		FF %	BDP %	GB %	겉보기 pH
3	Al	96.6	100.6	101.0	4.48
3	FEP	98.6	102.5	102.5	4.27

[0142] **표 6**

[0143]

제제	캔	T3 25°/60%			
		FF %	BDP %	GB %	겉보기 pH
3	Al	100.4	102.5	103.0	4.57
3	FEP	99.8	101.3	102.0	4.50

[0144] 표 5 및 6에서 관찰할 수 있는 바와 같이, 제제 3에 따라 HCl 및 $EDTANa_4$의 혼합물을 첨가하면 포모테롤(FF), 글리코피로니움 브로마이드(GB) 및 베클로메타손 디프로피오네이트(BDP)의 최적의 화학적 안정성이 달성된다.

[0145] 알루미늄 캔의 제제 3은 FF % 잔류물 측면에서 상당히 개선된 안정성을 보여주며, 이는 특히 알루미늄 캔에서 3개월 후에 FEP 코팅된 캔의 제제의 안정성과 필적한다.

[0146] 표 5 및 표 6에서 명백하게 알 수 있듯이, 본 발명에 따른 HCl 및 $EDTANa_4$의 혼합물은 API의 잔류물 % 측면에서, 특히 포모테롤과 관련하여, FEP 기술을 사용하여 얻을 수 있는 높은 안정화 정도에 필적하는 안정화를 제공한다.