

(19)  
(12)(KR)  
(A)(51) 。 Int. Cl.7  
A61K 47/26  
A61K 9/72(11)  
(43)10-2004-0099436  
2004 11 26

(21) 10-2004-7016302

(22) 2004 10 12

2004 10 12

(86) PCT/GB2003/001542

(87)

WO 2003/088943

(86) 2003 04 10

(87)

2003 10 30

(30) 0208608.0

2002 04 13

(GB)

(71)

6 0

(72)

, ,  
12 0, ,  
12 0

(74)

:

(54)

(DPI's)

(COPD),

DPI's 가  
( )

가 (FPD)

가

WO 00/28979 (SkyePharma)  
, - 가  
( )

가

(class)

가

20

6

WO 99/33853 (Quadrant Holdings)

, 가

-D-

0.1 50 μm,

1 20 μm



( ) ( ) ,

99% 0.1 15% , 0.05 50%, 0.01

가 20 150 μm 가 20 μm

가 ( ) 20 μm 150 μm , 15 μm 80 μm

1:99 50:50

가 75 % 99.5 %

가 가 가 , 가 가 , 10

(thief) (pre-mixing) (HPLC)

40 /75% ) (Cascade Impactor (CI)) 가 ( Twin Stage Impinger (TSI)) ( FPF )

가

(impeller), 가 가 ( 가 )  
 / , , , , , .  
 ( , US4811731 US5035237 Diskhaler ) ( ,  
 US 4668218 Turbuhaler ). (Rotahaler )(US4353365 )

( ) (pack) (Diskus ) (US 5873360 5590645 5860149 )

(recess) (sheet)  
 가 가 가 , , , .

가 가 가 (winding)  
 , , , .

가 , 가, 가

(i) ;

(ii) 가 가 ;

(iii) , 가 ;

(iv)

가 가 가 , , , .

( 가 ) ( 가 ) ( 가 )

가 가 , , , .

shell), 가 (sleeve), (body)  
 , 가 가 , 가

가 가 ( )

가 , 가

(COPD),

가

(comprise or comprises)

(comprising)

( )

1

50 µg:50 µg

(Aldrich, Dorset, UK)  
(GEM-T, Glen Creston)

3.5 (bar)

2.0

A-E ,  
500 µm (aperture screen)

A 2.5L QMM ( )  
4% RSD ( 25 mg 10 ) 10 (

B-E

10

1

QMM  
3% RSD

혼합물	혼합물의 함유물	함량(g)	함량(%)
A	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 살메테롤 크시나포에이트 D(0.5) 1.6<math>\mu</math>m*</li> <li>● 플루티카손 프로피오네이트 D(0.5) 2.0<math>\mu</math>m*</li> <li>● 락토즈 일수화물 11.8% 미세입자, D(0.5) 60<math>\mu</math>m*</li> </ul>	2.91 2.00 495.09	0.58 0.40 99.02
B	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 살메테롤 크시나포에이트 D(0.5) 1.6<math>\mu</math>m*</li> <li>● 플루티카손 프로피오네이트 D(0.5) 2.0<math>\mu</math>m*</li> <li>● <math>\alpha</math>-D-수크로즈 옥타아세테이트 D(0.5) 10<math>\mu</math>m**</li> <li>● 락토즈 일수화물 6.5% 미세입자, D(0.5) 84<math>\mu</math>m*</li> </ul>	2.91 2.00 35.00 460.09	0.58 0.40 7.00 91.94
C	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 살메테롤 크시나포에이트 D(0.5) 1.6<math>\mu</math>m*</li> <li>● 플루티카손 프로피오네이트 D(0.5) 2.0<math>\mu</math>m*</li> <li>● <math>\alpha</math>-D-셀로비오즈 옥타아세테이트 D(0.5) 1.7<math>\mu</math>m**</li> <li>● 락토즈 일수화물 6.5% 미세입자, D(0.5) 84<math>\mu</math>m*</li> </ul>	2.91 2.00 35.00 460.09	0.58 0.40 7.00 91.94
D	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 살메테롤 크시나포에이트 D(0.5) 1.6<math>\mu</math>m*</li> <li>● 플루티카손 프로피오네이트 D(0.5) 2.0<math>\mu</math>m*</li> <li>● D-글루코즈 펜타아세테이트 D(0.5) 4.5<math>\mu</math>m**</li> <li>● 락토즈 일수화물 6.5% 미세입자, D(0.5) 84<math>\mu</math>m*</li> </ul>	2.91 2.00 35.00 460.09	0.58 0.40 7.00 91.94
E	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 살메테롤 크시나포에이트 D(0.5) 1.6<math>\mu</math>m</li> <li>● 플루티카손 프로피오네이트 D(0.5) 2.0<math>\mu</math>m</li> <li>● <math>\alpha</math>-D-락토즈 옥타아세테이트 D(0.5) 18<math>\mu</math>m**</li> <li>● 락토즈 일수화물 6.5% 미세입자, D(0.5) 84<math>\mu</math>m*</li> </ul>	2.91 2.00 35.00 460.09	0.58 0.40 7.00 91.94

\* (Malvern Mastersizer) , / ( = <15 $\mu$ m)

\*\* (Sympatec) , 1 (Vibri) .

WO 00/71419 (Glaxo Group Limited) US 58  
73360 가 . 12 mg .

Diskus ) (

A-E 40 /75% 75 가 .  
(3 ) USP 가 1  
(British Pharmacopoeia)( A)

14

혼합물	저장전 ( $\mu$ g/용량)		저장후 ( $\mu$ g/용량)	
	살메테롤 베이스 (스테이지2/ 방출된 용량)	플루티카손 프로피오네이트 (스테이지2/ 방출된 용량)	살메테롤 베이스 (스테이지2/ 방출된 용량)	플루티카손 프로피오네이트 (스테이지2/ 방출된 용량)
A	9.69/42.1	11.7/40.9	5.42/39.2	6.60/39.6
B	2.96/35.4	3.91/35.2	2.30/33.3	2.83/32.8
C	6.07/41.8	4.79/42.3	6.10/39.8	5.26/40.1
D	8.12/38.1	9.02/36.9	6.74/37.5	7.66/36.4
E	5.53/44.0	6.73/40.	3.87/48.2	4.53/43.8

혼합물	평균 스테이지 2 저장전(%)		평균 스테이지 2 저장후(%)	
	살메테롤 베이스	플루티카손 프로피오네이트	살메테롤 베이스	플루티카손 프로피오네이트
A	23.0	28.7	13.8	16.5
B	8.35	11.1	6.91	8.6
C	14.5	11.2	15.3	13.1
D	21.3	24.4	18.0	21.0
E	12.6	16.9	7.98	10.3

1 2

1 / 50 µg/50 µg (+/- ).

2 / 50 µg/50 µg (+/- ).

2

10 µg (2R,3R,4S,5R)-2-[6- -2-(1S- -2- - )- -9-  
]-5-(2- -2H- -5- )- -3,4-

(2R,3R,4S,5R)-2-[6- -2-(1S- -2- - )- -9- ]-5-(2-  
-2H- -5- )- -3,4- ( A ) WO 98/28319 (Gla  
xo Group Limited) 11

WO 99/33853(Quadrant Holdings)

F( ) G H 1

혼합물	혼합물의 함유물	함량(g)	함량(%)
F	● 화합물 A D(0.5) 1.2µm*	0.31	0.105
	● 미분화된 락토즈 D(0.5) 6µm**	21.0	7.00
	● 락토즈 일수화물 6.5% 미세입자, D(0.5) 84µm*	278.69	92.9
G	● 화합물 A D(0.5) 2µm*	0.31	0.105
	● 트레할로즈 디소부티레이트 헥사아세테이트 D(0.5) 2.5µm**	21.0	7.00
	● 락토즈 일수화물 6.5% 미세입자, D(0.5) 84µm*	278.7	92.9
H	● 화합물 A D(0.5) 2µm*	0.31	0.105
	● α-D-셀로비오스 옥타아세테이트 D(0.5) 1.7µm**	21.0	7.00
	● 락토즈 일수화물 6.5% 미세입자, D(0.5) 84µm*	278.7	92.9

\* (Malvern Mastersizer) , / ( =  
<15µm)

\*\* (Sympatec) , 1 (Vibri)

F, G H F G TSI 33 /80%  
72 1

혼합물	저장전(μg/용량)	저장후(μg/용량)
	화합물 A 베이스 (스테이지2/방출된 용량)	화합물 A 베이스 (스테이지2/방출된 용량)
F	3.47/8.36	1.09/7.52
G	2.01/6.48	1.87/6.35
H	2.40/8.65	2.66/8.83

혼합물	평균 스테이지 2 저장전(%)	평균 스테이지 2 저장후(%)
	화합물 A	화합물 A
F	41.5	14.4
G	31.0	29.4
H	27.7	30.2

3 A 10 μg/  
).

(+/-

3

50 μg:160 μg

I( ) J 1

혼합물	혼합물의 함유물	함량(g)	함량(%)
I	● 살메테롤 크시나포에이트 D(0.5) 1.6μm*	6.96	0.58
	● 이프라트로핀 브로마이드 D(0.5) 1.74μm*	16.03	1.34
	● 락토즈 일수화물 10% 미세입자, D(0.5) 68.97μm*	1177.01	98.08
J	● 살메테롤 크시나포에이트 D(0.5) 1.6μm*	6.96	0.58
	● 이프라트로핀 브로마이드 D(0.5) 2.0μm	16.03	1.34
	● α-D-셀로비오스 옥타아세테이트 D(0.5) 1.7μm**	84.00	7.00
	● 락토즈 일수화물 10% 미세입자, D(0.5) 68.97μm*	1093.01	91.08

\* (Malvern Mastersizer) , / ( =  
<15μm)

I J TSI 40 /75% 48  
1

혼합물	저장전(μg/용량)		저장후(μg/용량)	
	살메테롤 베이스 (스테이지2/ 방출된 용량)	이프라트로핀 브로마이드 (스테이지2/ 방출된 용량)	살메테롤 베이스 (스테이지2/ 방출된 용량)	이프라트로핀 브로마이드 (스테이지2/ 방출된 용량)
I	7.9/42.0	39.3/133.3	2.2/27.2	11.6/86.4
J	16.4/40.6	62.4/134.8	16.0/38.8	58.7/124.6

혼합물	평균 스테이지 2 저장전(%)		평균 스테이지 2 저장후(%)	
	살메테롤 베이스	이프라트로핀 브로마이드	살메테롤 베이스	이프라트로핀 브로마이드
I	18.8	29.4	8.0	13.3
J	40.3	46.3	41.4	47.1

4 5

4 / (+/-) 50 µg/160 µg

5 / (+/-) 50 µg/160 µg

1, 2 3 ( )

가

) 가 (<15µm)

가

(57)

1.

2.

3.

4.

3 , 가

5.

3 4 , 가 20

6.

3 5 ,

3 7. , -D-

3 8. 7 , 10%

3 9. 8 , 1 20 μm 가

3 10. 9 , 20 μm 150 μm 15 μm ( ) 가 ) 가

10 11. , 가

3 12. 11 ,

13. 3 11

3 14. 11

14 15. , (pack)

11 16. 가 (recess) (sheet) , 가 3

16 17. , 가

16 18. , 가

18 19. , 가 (winding)

16 20. , 가

16 21. , 가

22. 3 11 , 가 , 16 21  
 , 가,  
 (i) ;  
 (ii) 가 가 ;  
 (iii) , 가 ;  
 (iv) ,

23.

가  
 , 3 11 가 가 ,

24.

23 ) , ( 가 , 3 11 ) ( 가 )  
 ) ( 가

25.

3 11 가 가 .

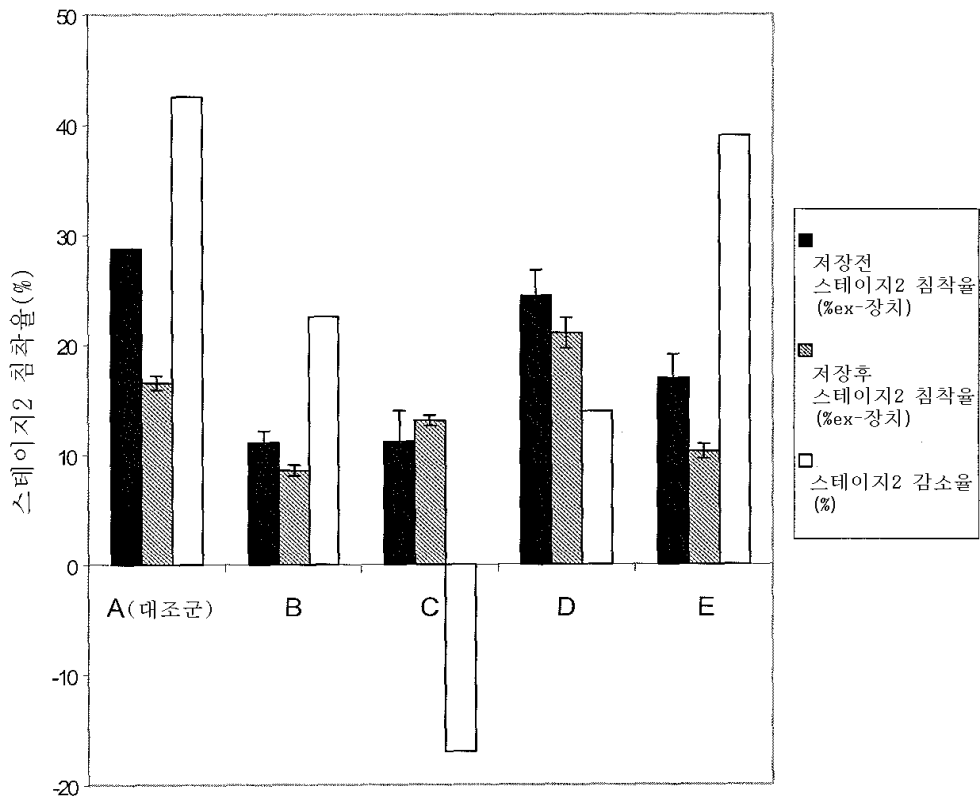
26.

가 (sleeve), (body shell), 25 가  
 , 가 , 3 11 가

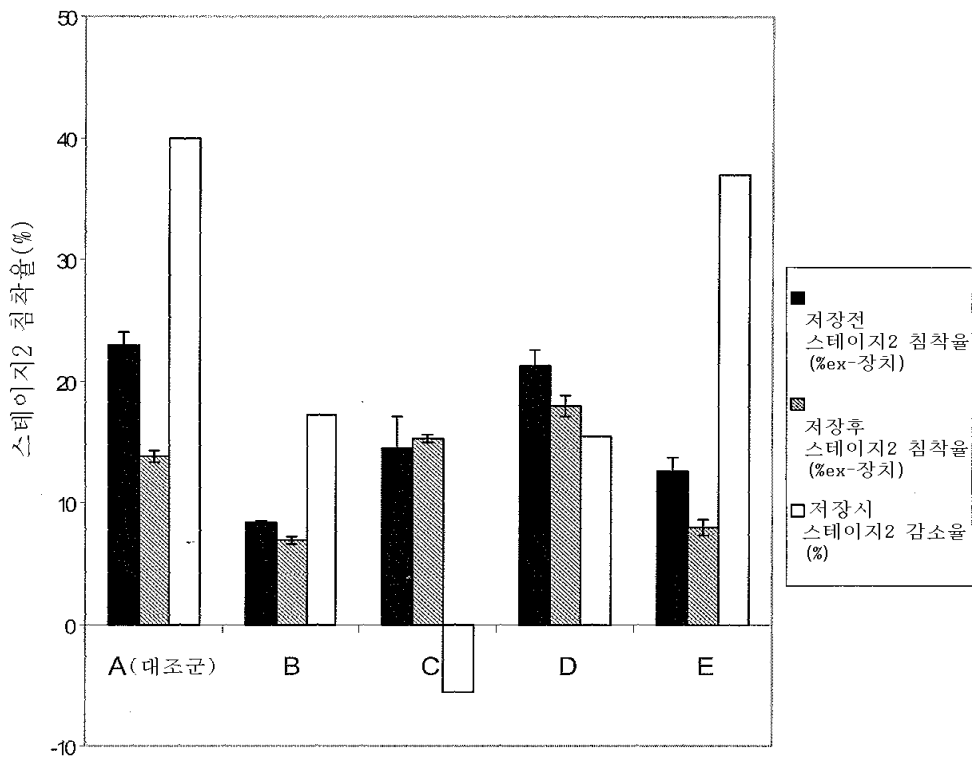
27.

가 가 ) , 가  
 ( 가 , 3 11 가

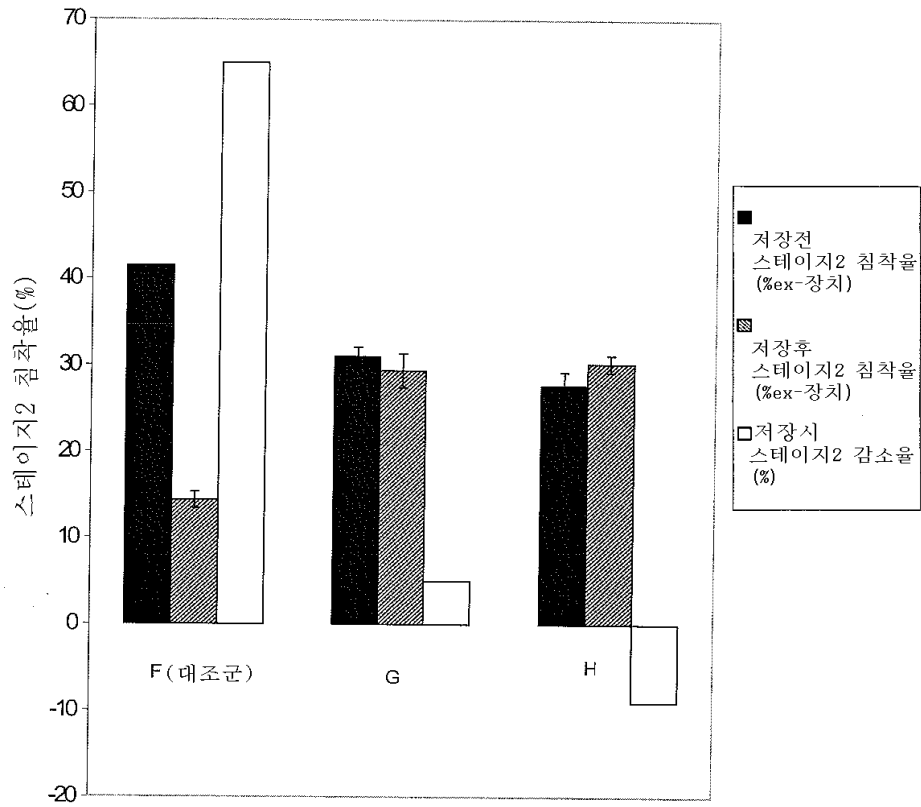
1



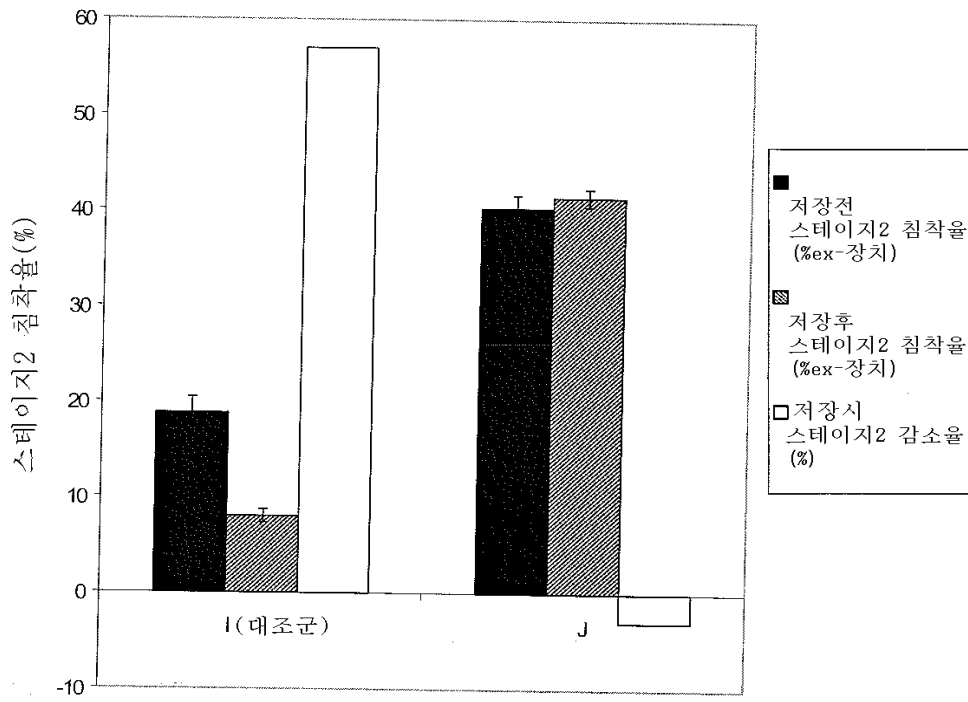
2



3



4



5

