



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2010년03월12일
(11) 등록번호 10-0947168
(24) 등록일자 2010년03월04일

(51) Int. Cl.
A61K 9/72 (2006.01) A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2004-7011787
(22) 출원일자 2003년01월29일
심사청구일자 2008년01월29일
(85) 번역문제출일자 2004년07월30일
(65) 공개번호 10-2004-0081757
(43) 공개일자 2004년09월22일
(86) 국제출원번호 PCT/SE2003/000156
(87) 국제공개번호 WO 2003/063842
국제공개일자 2003년08월07일
(30) 우선권주장
0200312-7 2002년02월01일 스웨덴(SE)
(56) 선행기술조사문헌
W0199915182 A1*
EP0534731 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
아스트라제네카 아베
스웨덴 에스이-151 85 쇠터탈제
(72) 발명자
고빈드, 네이나
영국 엘리11 5알에이치 레스터셔 로우보로우 베이
크웰 로드 아스트라제네카 알 앤드 디 찬우드
마로우, 마리아
영국 엘리11 5알에이치 레스터셔 로우보로우 베이
크웰 로드 아스트라제네카 알 앤드 디 찬우드
(74) 대리인
김영, 장수길

전체 청구항 수 : 총 14 항

심사관 : 이선화

(54) 흡입용 조성물

(57) 요약

본 발명은 호흡기 질병 치료에 사용하기 위한, 포르모테롤 및 부데소나이드를 포함하는 제제에 관한 것이다. 또한, 상기 조성물은 HFA 227, PVP 및 PEG, 바람직하게는 PVP K25 및 PEG 1000을 함유한다.

특허청구의 범위

청구항 1

포르모테롤, 부테소나이드, HFA 227, PVP 및 PEG를 포함하며, PVP가 0.001 중량(w/w)%의 양으로 존재하는 것인 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, PVP가 PVP K25인 제약 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, PEG가 PEG 1000인 제약 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, PEG가 0.3 중량(w/w)%의 양으로 존재하는 것인 제약 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 포르모테롤이 그의 푸마르산 이수화물 염의 형태인 제약 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 포르모테롤이 단일 R,R-거울상이성질체 형태인 제약 조성물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 부테소나이드가 그의 22R-에피머인 제약 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 포르모테롤, 부테소나이드, HFA 227, PVP 및 PEG를 포함하며, PVP가 0.001 중량(w/w)%의 양으로 존재하고, PEG가 0.3 중량(w/w)%의 양으로 존재하는 것인 제약 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 포르모테롤이 그의 푸마르산 이수화물 염의 형태인 제약 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제2항에 있어서, 호흡기 장애의 치료 또는 예방을 위한 제약 조성물.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 천식, 비염 또는 COPD의 치료 또는 예방을 위한 제약 조성물.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 천식의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 13

제1항 또는 제2항에 있어서, COPD의 치료를 위한 제약 조성물.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 천식, 비염 또는 COPD의 치료를 위해 가압 계량 투여 흡입기로부터 흡입되는 제약 조성물.

명세서

기술 분야

[0001] 본 발명은 염증성 질환/장애, 특히 호흡기 질병, 예를 들어 천식, COPD 및 비염 치료에 사용하기 위한, 포르모테롤 및 부테소나이드를 포함하는 제제에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 안정성은 화합물 또는 화합물의 혼합물이 치료학적으로 유용한 제약 제품으로 개발될 수 있는지의 여부를 결정하는 가장 중요한 요인 중 하나이다.

[0003] 포르모테롤과 부테소나이드의 조합물은 당업계에 공지되어 있으며, 예를 들어 현재 건조 분말 흡입기 중의 심비코트 (Symbicort, 등록상표)로서 시판되고 있는 상기와 같은 조합물이 개시되어 있는 WO 93/11773호를 참조한다. 가압 계량 투여 흡입기 (pMDI)와 같은, 호흡기 제품을 투여할 수 있는 다양한 기타 흡입기가 존재한다. pMDI용 제제에는 WO 93/05765호에 개시된 바와 같은 특정 부형제가 요구될 수 있다.

[0004] 본 발명에 의해 폴리비닐피롤리돈 (PVP) 및 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)과 함께 포르모테롤 및 부테소나이드를 포함하는 특정 HFA 제제는 우수한 물리적 현탁 안정성을 나타내는 것으로 밝혀졌다.

발명의 상세한 설명

[0005] 본 발명에 따라, PVP가 약 0.0005 내지 약 0.03 중량(w/w)%로 존재하고, PEG가 약 0.05 내지 약 0.35 중량%로 존재하는 것을 특징으로 하는, 포르모테롤, 부테소나이드, HFA 227, PVP 및 PEG를 포함하는 제약 조성물이 제공된다.

[0006] 바람직하게는 PVP는 0.001 중량%의 양으로 존재한다. 바람직하게는 PVP는 PVP K25이다.

[0007] 바람직하게는 PEG는 0.3 중량%의 양으로 존재한다. 바람직하게는 PEG는 PEG 1000이다.

[0008] 바람직하게는, 포르모테롤/부테소나이드의 농도는 제제가 1회 작동 당 4.5/40 mcg, 4.5/80 mcg, 4.5/160 mcg 또는 4.5/320 mcg의 포르모테롤/부테소나이드를 전달하는 농도이다.

[0009] 포르모테롤은 거울상이성질체의 혼합물 형태일 수 있다. 바람직하게는 포르모테롤은 단일 거울상이성질체, 바람직하게는 R,R 거울상이성질체 형태이다. 포르모테롤은 유리 염기, 염 또는 용매화물 또는 염의 용매화물 형태일 수 있고, 바람직하게는 포르모테롤은 그의 푸마르산 이수화물 염의 형태이다. 사용가능한 다른 적합한 생리적 염으로는 염화물, 브롬화물, 황산염, 인산염, 말레에이트, 타르트레이트, 시트레이트, 벤조에이트, 4-메톡시벤조에이트, 2- 또는 4-히드록시벤조에이트, 4-클로로벤조에이트, p-톨루엔술포네이트, 벤젠술포네이트, 아스코르베이트, 아세테이트, 숙시네이트, 락테이트, 글루타레이트, 글루코네이트, 트리카발레이트, 히드록시나프탈렌카복실레이트 또는 올레이트가 포함된다. 바람직하게는, 제2 활성 성분은 부테소나이드이며, 그의 에피머, 에스테르, 염 및 용매화물이 포함된다. 보다 바람직하게는, 제2 활성 성분은 부테소나이드 또는 그의 에피머, 예를 들어 부테소나이드의 22R-에피머이다.

[0010] 본 발명에 따른 제약 조성물은 호흡기 장애의 치료 또는 예방, 특히 천식, 비염 또는 COPD의 치료 또는 예방을 위해 사용할 수 있다.

[0011] 본 발명의 또다른 면에서는, 본원에 정의된 제약 조성물을 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 포유류의 호흡기 장애, 특히 천식, 비염 또는 COPD의 치료 방법이 제공된다.

[0012] 본 발명의 조성물은 임의의 적합한 MDI 장치로부터 흡입될 수 있다. 투여량은 질병의 심각도 및 환자의 유형에 따라 달라지며, 바람직하게는 상기에 정의된 바와 같이 1회 작동 당 4.5/80 mcg 또는 4.5/160 mcg이다.

[0013] 상기 제제에 사용되는 PVP의 농도 (0.001 중량%)는 요구된 투여량 범위 (활성 성분의 폭넓은 농도 범위 포함)에서, 그리고 선행 기술에서 지정된 농도에 비해 훨씬 낮은 농도에서 제제가 지속적으로 안정한 것으로 밝혀졌다.

[0014] 본 발명을 하기 실시예에 의해 예시한다.

실시예

[0015] <실험부>

- [0016] 2개의 방법, 즉 광학 현탁 특성화 (OSCAR) 및 TURBISCAN을 사용하여 물리적 현탁 안정성을 검사할 수 있다. 두 방법 모두를 사용하여 침전/크립화율을 반-정량화하였다. OSCAR 측정은 직접 PET 병을 사용하여 수행하였다. TURBISCAN 분석을 위해, 현탁액을 광 투과도 및 후방산란 측정을 위해 맞춤 제작된 가압 셀로 옮겼다.
- [0017] <방법>
- [0018] OSCAR
- [0019] 광학 현탁 특성화 (OSCAR) 장치는 계량 투여 흡입기 현탁 특성의 빠르고 재생가능한 반-정량화를 위해 맞춤 제작된 것이다.
- [0020] OSCAR 장치를 사용하여 시간에 따라 광 투과도를 변화시켜 예비-교반된 현탁 제제를 특성화한다 (그 장치도들도 1에 나타내었다). 상기 장치는 트윈 헤드 테스트 어셈블리로 구성된다. 장치 좌측 헤드에는 희석 현탁액을 사용하고, 우측 헤드에는 농축 현탁액을 사용한다. 상기 2개의 테스트 헤드 사이에 탑재된 선택기 스위치를 사용하여 번갈아 농도 선택한다. 선택된 테스트 헤드로부터의 출력을 전압 표시기가 탑재된 장치 및 데이터 로깅용 컴퓨터로 보낸다. 광검출기로부터의 아날로그 신호를 디지털화하고 그 값을 데이터 파일에 수집한 후, 적합한 소프트웨어 패키지를 사용하여 프로세싱한다. 각각 상부 및 하부 광검출기에 대하여 전압 표시기가 탑재된 2개의 장치가 존재한다. 상부 및 하부 광검출기는 높이 조정가능하고, 각 테스트 수행에 대해 설정된 높이를 나타내는 위치 판독 표시기가 제공된다.
- [0021] 리지콘 탁도 (Reagecon Turbidity) 기준치 (2500-4000 NTU)를 사용하여 OSCAR 장치의 감도를 보정한다. 이 경우, 3000 NTU 탁도 보정 기준치를 기준 보정 체크로서 사용한다. 그러나, 임의의 탁도 기준치를 사용하여 제제에 적절한 특정 전압에 대한 프로브의 감도를 조정할 수 있다.
- [0022] OSCAR 장치 상에서의 테스트용 샘플을 비-계량 밸브로 크립핑된 (crimped) PET 병에 배치한다.
- [0023] 상기 방법에 대한 배경 지식 및 선행 기술에 대하여 문헌 [Drug Delivery to the Lungs IX, 1997, Method Development of the OSCAR technique for the characterization of metered dose inhaler formulations, N. Govind, P. Lambert] 및 [Drug delivery to the Lungs VI, 1995, A Rapid Technique for Characterisation of the Suspension Dynamics of metered Dose Inhaler Formulations, PA Jinks] (3M Healthcare Ltd)을 참조한다.
- [0024] TURBISCAN
- [0025] TURBISCAN MA 2000은 농축된 분산액 및 에멀전 안정성 및 불안정성 분석기 또는 수직 스캔 거시적 분석기이다. 이것은 투과된 광 및 후방산란된 광을 최대 샘플 높이 80 mm에서 40 μ m 마다 판독하는, 평바닥 5 mL 원통형 유리 셀을 따라 이동하는 판독 헤드로 구성된다. 스캔을 프로그래밍 가능한 빈도수로 반복하여 샘플의 거시적 지문을 얻을 수 있다.
- [0026] 판독 헤드에는 펄스화된 근적외선 광원 (파장 = 850 nm) 및 하기 2개의 동기 검출기를 사용한다.
- [0027] 투과도 검출기: 0 ° 에서 튜브 내의 용액을 통해 투과된 광 검출
- [0028] 후방산란 검출기: 135 ° 에서 생성물에 의해 후방산란된 광 검출
- [0029] 취득된 프로파일에 의해 샘플의 균질성, 농도 및 평균 입경을 특성화한다. 이로부터 샘플에 행해진 물리적 과정을 정량화할 수 있다. TURBISCAN에 의해 탈안정화 검출 뿐만 아니라, 예를 들어 상이한 현탁액의 침전율의 비교가 가능하다. TURBISCAN을 여러 방식, 예를 들어 투과 방식 또는 후방산란 방식으로 사용할 수 있다. 이들 실시예에 TURBISCAN을 사용하여 광 투과도를 시간에 대한 함수로서 측정하였다.
- [0030] 분산 불안정성은 하기 2개의 물리적 과정에 의한 것이다. a) 엉킴에 의해 응집체가 형성되어 입도가 증가한다. b) 입자 이동에 의해 크립화 또는 침전이 발생한다. 생성물이 안정한 경우 (즉, 엉킴, 크립화 또는 침전이 없는 경우), 투과 광 및 후방산란 광은 일정하게 유지될 것이다 (즉, 이들의 스캔에서는 일정한 레벨의 프로파일 이 나타날 것이다). 생성물의 입도가 변하는 경우, 스캔 방향이 수평으로부터 변하거나 정상 상태 프로파일 이 변함에 따라 투과/후방산란 광에서의 변화가 나타날 것이다.
- [0031] 가압 시스템에서는, 가압 샘플의 취급이 가능한 셀이 요구된다. 이러한 셀을 이들 HFA 제제의 평가에 사용하였다. 스캔을 오토 (AUTO) 방식으로 수행하였다.
- [0032] 현탁액 샘플의 중앙부 주위의 대역으로부터 도 (하기 참조)에 나타낸 바와 같은 투과도 (%) 평균을 구하였다.

[0033] 초기 평가

[0034] 초기 평가에서는 OSCAR만을 사용하였다.

[0035] 포르모테롤 푸마르산 이수화물, 부테소나이드, 0.001 중량% PVP K25, 및 HFA-227 중 0.1 중량% 또는 0.3 중량%의 PEG 1000을 함유하는 제제를 연속 밸브로 크립핑된 폴리에틸렌 테레프탈레이트 (PET) 병에서 제조하였다. 모든 제제에서, 포르모테롤 푸마르산 이수화물 농도는 0.09 mg/ml (1회 작동 당 4.5 mcg 포르모테롤 푸마르산 이수화물과 동일)로 일정하게 유지하였고, 부테소나이드 농도는 대략 1 mg/mL 내지 8 mg/mL (1회 작동 당 40 mcg 내지 320 mcg과 동일)의 범위에서 변화시켰다.

심비코트 pMDI 제제의 초기 OSCAR 데이터

부테소나이드 투여량 (1회 작동당)	포르모테롤 투여량 (1회 작동당)	PVP K25 농도 (중량%)	시간 (초)	투과도 (mV) 저감도 센서	
				PEG 농도 (중량%)	
				0.1	0.3
40 µg	4.5 µg	0.001	30 초		257
			60 초		264
80 µg	4.5 µg	0.001	30 초	202	
			60 초	240	
		0.002	30 초	184	
			60 초	185	
160 µg	4.5 µg	0.001	30 초	208	114
			60 초	304	191
		0.002	30 초	248	
			60 초	327	
320 µg	4.5 µg	0.001	30 초		475
			60 초		570
		0.002	30 초		930
			60 초		1443

[0036]

[0037] 이들 제제의 OSCAR 분석에서, 저감도 센서에서의 비교적 낮은 광 투과도가 나타났고, 이는 영김 특성이 적은 안정한 현탁액을 나타내는 것이다. 초기 결과에서는, 0.3 % PEG 1000을 함유한 0.001 중량% PVP가 가장 우수한 현탁액이었다.

[0038] 추가 평가: PEG 1000의 농도를 0.3 중량%로 일정하게 하고, PVP K25 농도를 변화시킴.

[0039] OSCAR, TURBISCAN 및 사진법을 사용하여 제제를 평가하였다. OSCAR 및 TURBISCAN 기술은 상기에 기재하였다. 다양한 농도의 PVP를 함유한 샘플을 분석하여 시간에 따른 현탁 안정성을 측정하였다.

[0040] 사진 분석

[0041] 사진 분석에서는, 샘플을 PET 병에서 제조하고, 블랙 배경을 사용하여 시간에 따라 디지털로 촬영하였다. 이들 사진 (이들 중 일부를 나타냄)은 시간에 따른 현탁액의 거동을 나타내었고, 이로 인해 다양한 농도의 PVP의 효과를 용이하게 비교할 수 있었다. PVP 농도는 0.0001 내지 0.05 중량%로 변화시켰다. 사진에서 좌측으로부터 우측으로 PVP 농도를 하기와 같이 변화시켰다.

0.0001	0.0005	0.001	0.01	0.03	0.05
가장 좌측					가장 우측

[0043] 시간에 따른 분산도를 나타내는 제제의 디지털 사진

[0044] 도 9, 10 및 11은 방치 시간 0, 15, 30 및 60 초에서, 다양한 농도의 PVP K25 및 0.3% PEG 1000을 함유한 부

데소나이드 160 $\mu\text{g}/\text{회}$, 포르모테롤 4.5 $\mu\text{g}/\text{회}$ 샘플을 나타낸다.

- [0045] 도 12, 13 및 14는 방치 시간 0, 30 및 60 초에서, 다양한 농도의 PVP K25 및 0.3% PEG 1000을 함유한 부데소나이드 80 $\mu\text{g}/\text{회}$, 포르모테롤 4.5 $\mu\text{g}/\text{회}$ 를 나타낸다.
- [0046] 시간에 따른 현탁도: (모든 샘플)
- [0047] 0, 15, 30, 60, 90 초, 및 2, 5 및 10 분 후의 모든 투여량 (320 $\mu\text{g}/4.5 \mu\text{g}$ 내지 40 $\mu\text{g}/4.5 \mu\text{g}$)의 사진을 얻었다. 이로부터 매우 많은 재생 사진이 얻어짐에 따라, 차트를 구성하여 시간에 따른 분산도를 나타내었다.
- [0048] 샘플이 완전히 현탁된 경우, 샘플을 0으로 등급화하였다 (예를 들어, 0 분 에는 이들이 완전히 분산됨). 이로부터, 샘플을 20 % 간격으로 1 내지 5의 증분으로 등급화하여 분산도를 나타내었다. 예를 들어, 0은 완전히 현탁된 것이고, 5는 완전히 크림화된 것이다. 이로부터 사용된 전 투여량 범위 및 PVP 농도에 대하여 비교할 수 있었다.
- [0049] (모든 샘플에서 포르모테롤 농도는 4.5 $\mu\text{g}/\text{회}$ 였음)
- [0050] (0 초에는 샘플이 모두 완전히 분산되었고, 따라서 모두 0 등급이었음)
- [0051] 완전히 분산됨 - 0
- [0052] 80 % 초과가 분산됨 (즉, 20 % 미만이 투명한 액체로 존재함) - 1
- [0053] 60 % 초과가 분산됨 (즉, 40 % 미만이 투명한 액체로 존재함) - 2
- [0054] 40 % 미만이 분산됨 (즉, 60 % 초과가 투명한 액체로 존재함) - 3
- [0055] 20 % 미만이 분산됨 (즉, 80 % 초과가 투명한 액체로 존재함) - 4
- [0056] 완전히 크림화됨 - 5

시간에 따른 현탁액의 분산도:모든 샘플

투여량	시간	PVP 농도 (중량%)					
		0.0001	0.0005	0.001	0.01	0.03	0.05
부테소나이드 μg/회	초/분						
	320	15	2	1	0-1	0-1	0-1
		30	3	3	2	1-2	2
		60	4	4	3-4	2	3
		90	4	5	5	3	5
		2	5	5	4-5	4-5	5
		5	5	5	5	5	5
160		10	5	5	5	5	5
		15	3	2	0-1	0-1	2
		30	3	2	1	1	2
		60	5	4	1	2	4
		90	5	5	1	2	5
		2	5	5	1	2	5
		5	5	5	2	4	5
80		10	5	5	2	4	5
		15	2	1	0	0	1
		30	3	2	1	1	2
		60	4	2	1	1-2	3
		90	5	3	1-2	1-2	4
		2	5	3-4	1	1	5
		5	5	4	2	2	5
40		10	5	5	3	3	5
		15	1	1	0	0	1
		30	2	1	1	2	2
		60	1-2	1	1	2	2
		90	1-2	1-2	1-2	2	2-3
		2	2	2	2	3	4
		5	3	2	2	3	4
		10	4-5	3	2	4	5

[0057]

[0058]

현탁이 우수한 경우 굵게 강조하여 나타냈다.

[0059]

0.001 중량%의 PVP를 함유한 제제가 전반적으로 가장 우수한 현탁 안정성을 나타내는 것을 볼 수 있다.

[0060]

OSCAR DATA (광 투과도 대 시간의 그래프)

[0061]

도 2는 (단지 저감도 센서에서의) 다양한 농도의 PVP K25에 대한 평균 OSCAR 투과도 판독치를 나타낸다. 저 투과도 판독치는 현탁액이 분산되어 광 투과를 막는 것을 나타낸다. 따라서, 최저 라인이 가장 안정한 제제임을 알 수 있다. 이는 0.001 % PVP 샘플이다.

[0062]

도 3에서, 또한 저 투과도 판독치를 갖는 하단 라인은 0.001% PVP를 함유한 제제가 가장 안정하다는 것을 명백히 나타낸다.

[0063]

TURBISCAN DATA (광 투과도 (%) 대 시간의 그래프)

[0064]

TURBISCAN으로부터의 데이터는, 저 투과도 (%)가 현탁액 분산을 나타낸다는 점에서 OSCAR 데이터와 유사한 방식으로 설명할 수 있다. 여기에 나타난 투과도 (%) 평균은 현탁액 샘플 중앙부 주위의 대역으로부터 얻었다. 도 4에서, 가장 안정한 제제는 최저 투과도 (%)를 갖는 최저 라인, 즉 0.001 중량% PVP를 함유한 샘플인 굵은 실선이다.

[0065]

도 5 및 6은 0.001 중량%의 PVP를 함유한 현탁액이 최저 투과도 (%)를 갖는 가장 안정한 (하단 굵은선) 제제

임을 나타낸다.

[0066] 추가 평가: 최적 PEG 1000 농도 결정

[0067] 이 평가에서는, 사진법, TURBISCAN 및 회복력 (force to fire) 데이터 (밸브 성능)를 사용하여 최적 PEG 농도를 정하였다.

[0068] 방법 - 회복력 (0.5 mm 스템 회복시 회복력)

[0069] 로이드 (Lloyd) LRX 테스트 기계를 사용하여 회복력 테스트를 수행하였다. 테스트할 pMDI 유닛을 밸브 다운시켜 유닛의 하부 플랫폼 상의 캔 홀더에 배치하였다. 그 후, 상부 크로스헤드를 캔 저부 바로 위로 이동시켰다. 표준 프로토콜을 사용하여 캔 작동을 수행하였다. 측정 동안, 상부 크로스헤드 상단에 위치한 적재 셀을 사용하여 회복력 데이터를 수집하였다. 이 프로그램을 0.5 mm 스템 회복시 (계량 챔버가 재충전되는 것으로 여겨지는 시점에) 회복력이 출력되도록 고안하였다.

[0070] 낮은 회복력은 높은 마찰 및 잠재적 점착 문제를 나타낸다. 또한, 이는 추진제가 보다 천천히 계량 챔버로 유입되고 증발되는 데에 시간이 걸림에 따라 낮은 작동 중량의 문제가 발생할 수 있음을 제안한다. 회복력 테스트를 사전설정 작동으로 수행하였다.

[0071] DATA

[0072] 회복력 DATA

[0073] 도 7은 4.5/160 μg 포르모테롤/부테소나이드 제제에 있어서 스템 회복력에 대한 PEG 1000 농도 효과를 나타낸다.

[0074] 이는 120회 작동시, 0.5 중량% 및 0.1 중량%의 다른 PEG 농도에서보다 0.3 중량% PEG 1000 농도에서 회복력이 더 큰 것을 나타낸다. 일반적으로, 회복력이 높을수록 밸브 스템 점착 가능성은 낮아진다. 상기 데이터는 이 경우에 0.3 중량%가 바람직하다는 것을 나타낸다.

[0075] TURBISCAN DATA

[0076] TURBISCAN 데이터 (도 8)은 만족스럽지 못한 0.005 중량% 농도를 제외하고는 PEG 1000의 농도를 변화시켜 제조한 현탁액의 안정성 차이가 거의 없음을 나타낸다.

[0077] 사진 분석

[0078] 부테소나이드, 포르모테롤, HFA 227, 0.001 중량%의 PVP 및 다양한 농도의 PEG 1000을 함유하는 현탁액의 디지털 사진에서는, 0.005 중량% PEG 농도를 제외하고는 시간 (0 초 내지 10 분)에 따른 현탁 안정성 변화가 거의 없는 것으로 나타났다 (TURBISCAN 데이터와 일치됨).

[0079] 도 15 및 16은 0.001 % PVP K25 및 다양한 농도의 PEG 1000을 함유한 부테소나이드 80 μg /회, 포르모테롤 4.5 μg /회 샘플을 나타낸다.

[0080] 생성물 성능 데이터

[0081] 상기에 추가로, 1회 작동 당 4.5/80 μg 또는 4.5/160 μg 의 포르모테롤 푸마르산 이수화물/부테소나이드, 0.001 %의 PVP K25 및 0.1 % 또는 0.3 %의 PEG 1000을 함유하는 제제에 대한 생성물 성능 데이터에서도, 25 $^{\circ}\text{C}$ /60 % RH에서 12 개월까지 안정한 것으로 나타났다.

HFA-227 중 0.001 중량% PVP K25 및 0.1 중량% PEG 1000을 함유하는 심비코트 제제의 생성물 성능 데이터

생성물 농도 (μg) (FFD/부테소나이드)	미립자 분획물(4.7 μm 절단으로 누적된 소형화(%))			
	약물	초기	25°C/60% RH 6 개월	25°C/60% RH 12 개월
4.5/80	부테소나이드	51.3	52.8	62.0
	FFD	55.4	53.5	59.7
4.5/160	부테소나이드	50.0	48.8	47.0
	FFD	54.2	52.1	51.3

[0082]

HFA-227 중 0.001 중량% PVP K25 및 0.3 중량% PEG 1000을 함유하는 심비코트 제제의 생성물 성능 데이터

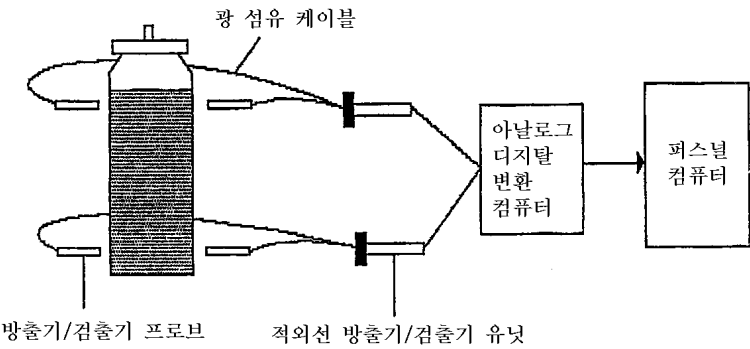
생성물 농도 (μg) (FFD/부테소나이드)	미립자 분획물(4.7 μm 절단으로 누적된 소형화(%))			
	약물	초기	25°C/60% RH 6 개월	25°C/60% RH 12 개월
4.5/80	부테소나이드	55.8	50.6	51.3
	FFD	64.2	57.6	58.7
4.5/160	부테소나이드	48.7	50.2	52.3
	FFD	55.6	59.1	61.2

[0083]

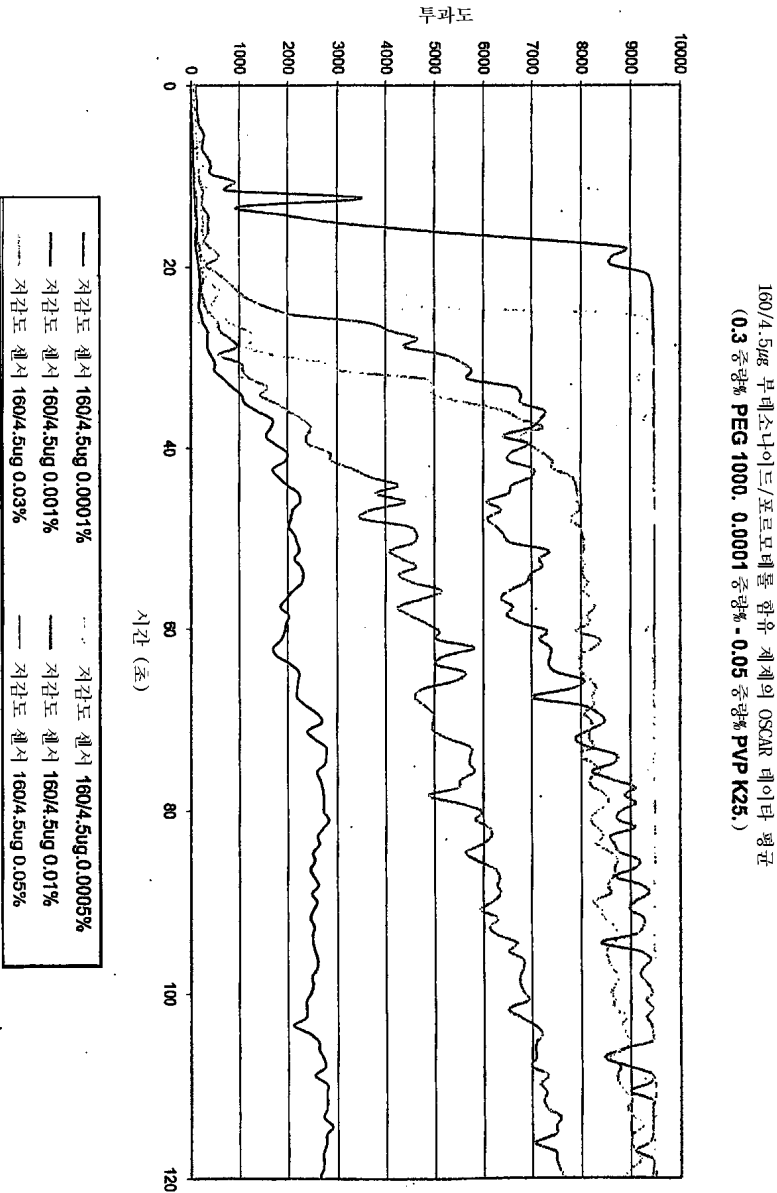
도면

도면1

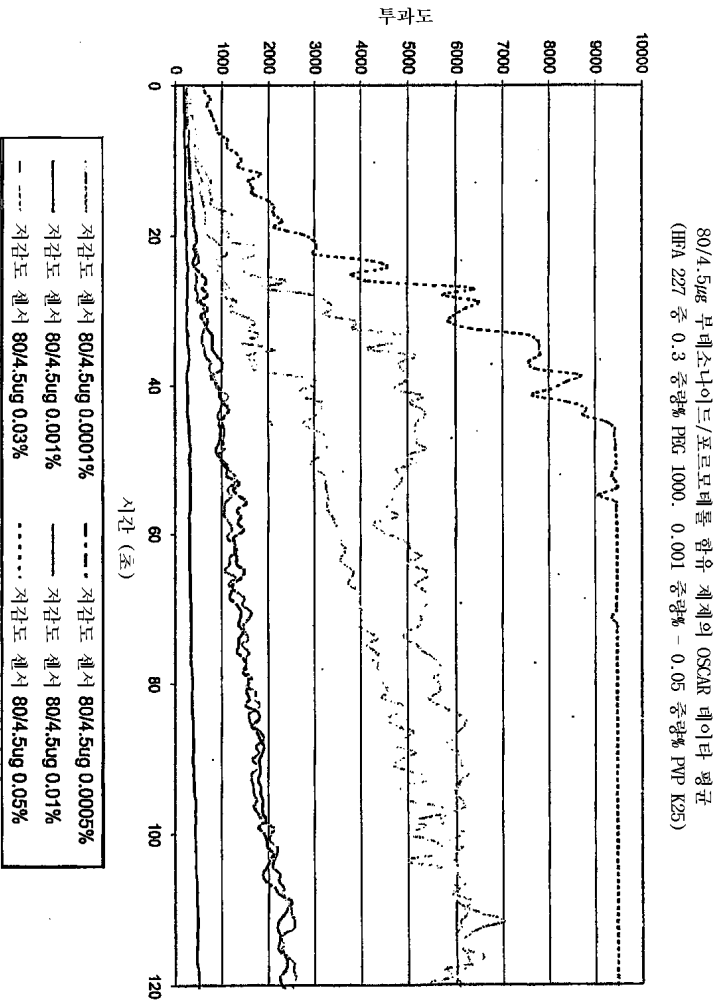
OSCAR 장치도



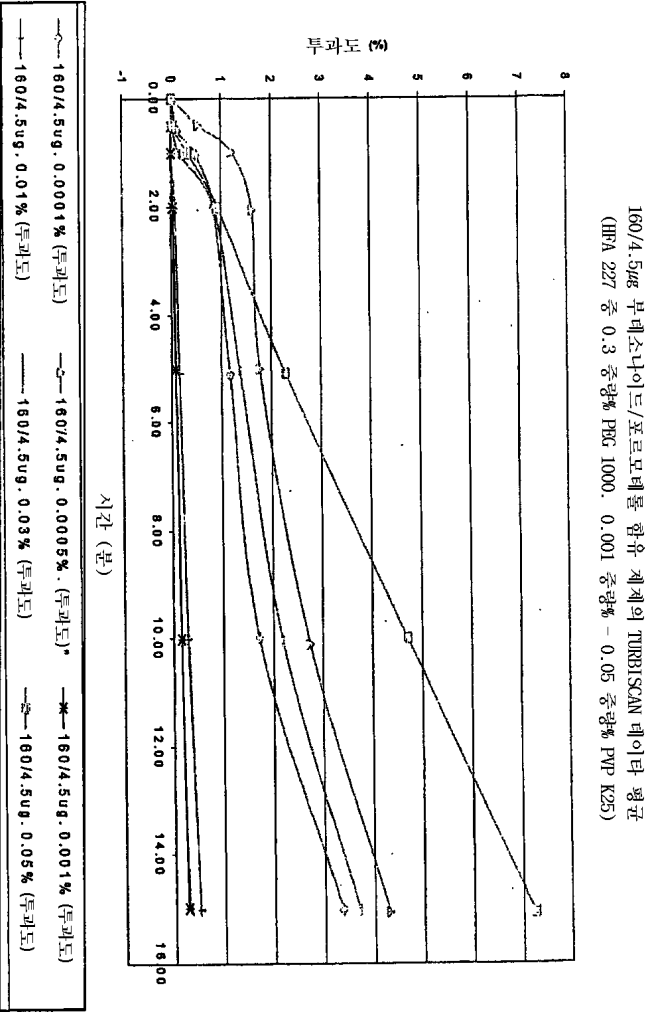
도면2



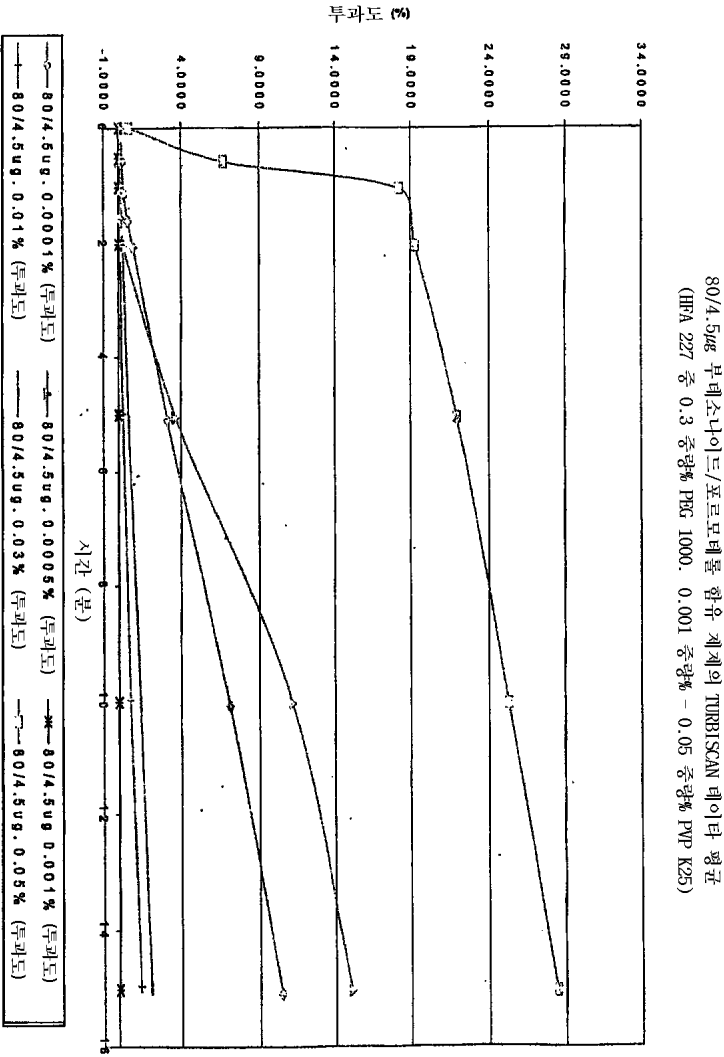
도면3



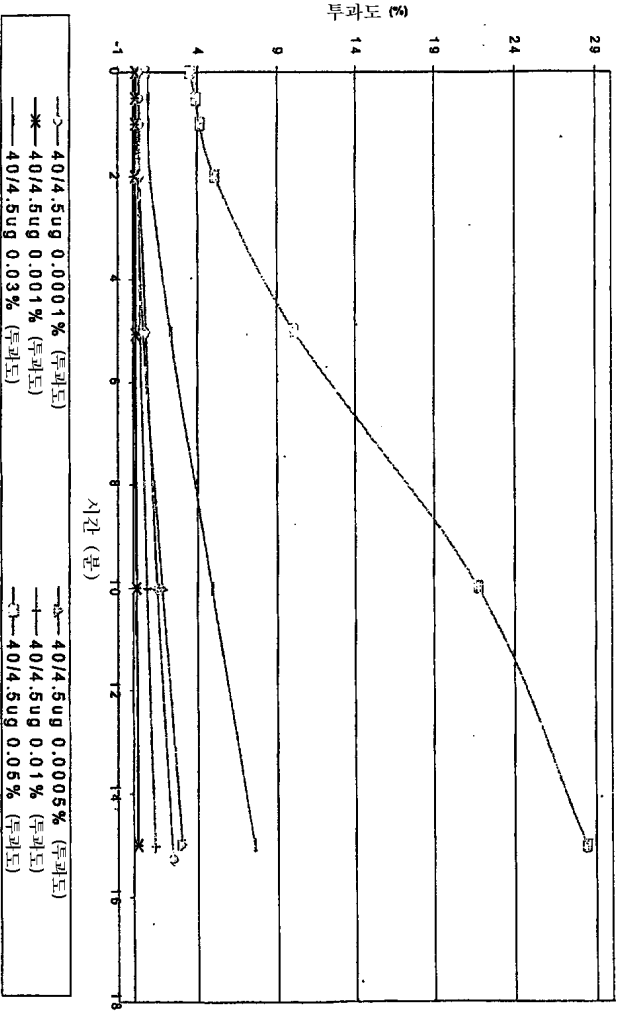
도면4



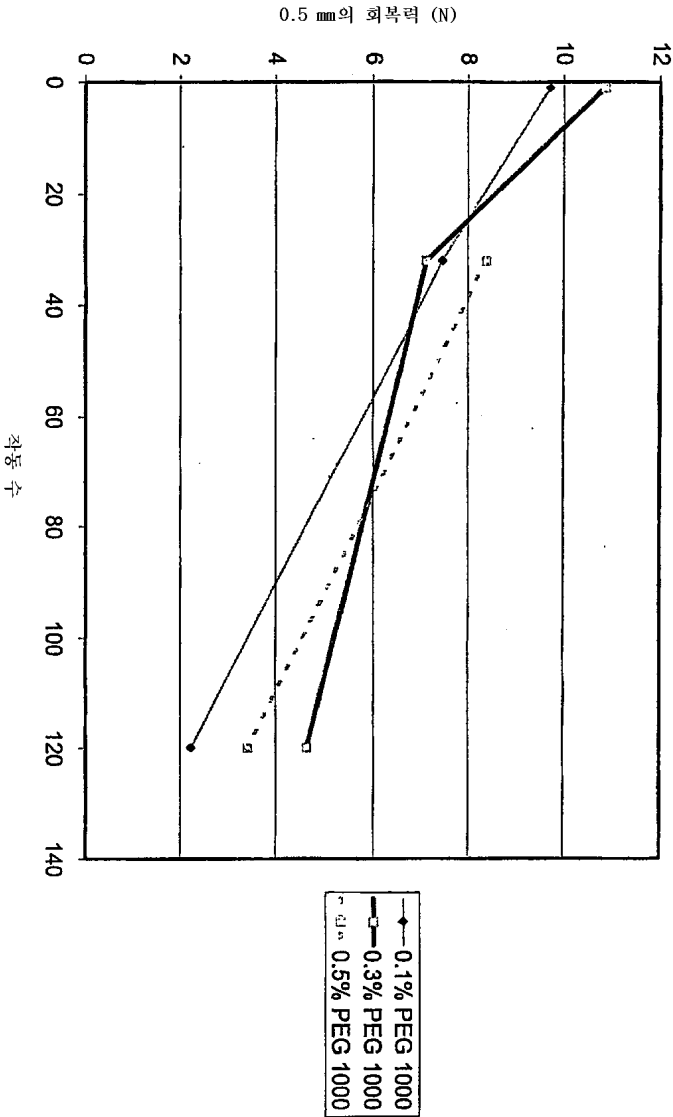
도면5



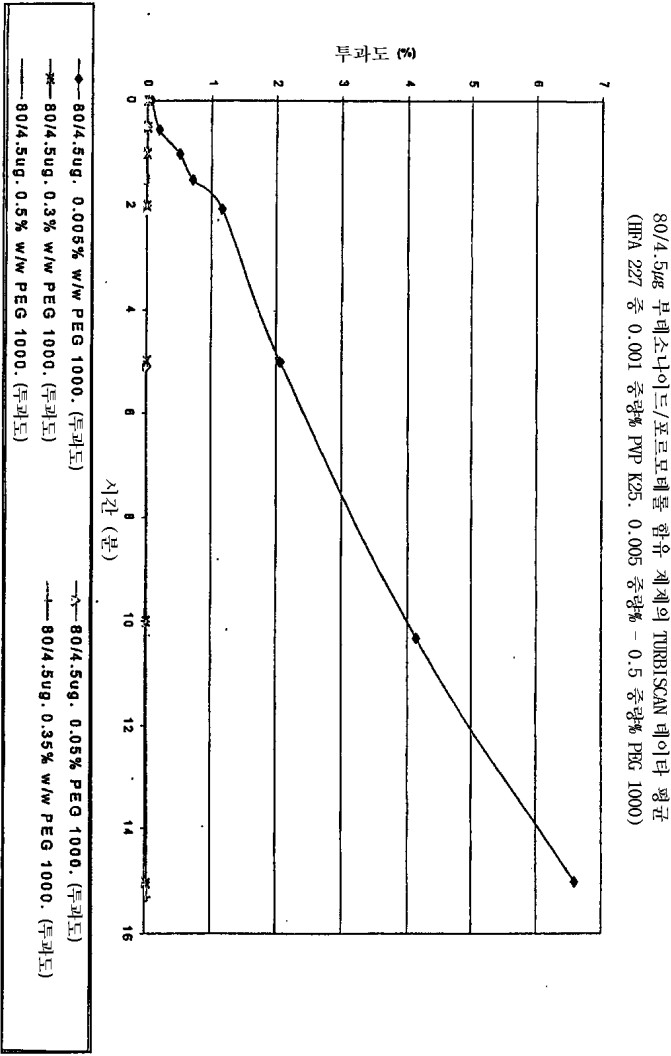
40/4.5ug 부테스나이드/포르모테를 함유 제제의 TURBISCAN 데이터 평균
(HFA 227 중 0.3 중량% PBG 1000, 0.001 중량% - 0.05 중량% PVP K25)



도면7

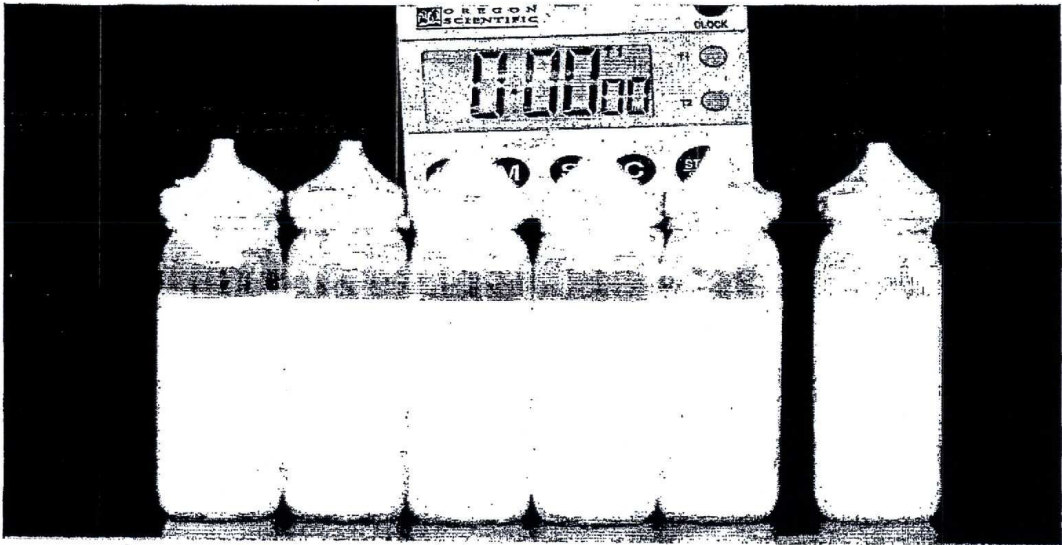


도면8



도면9

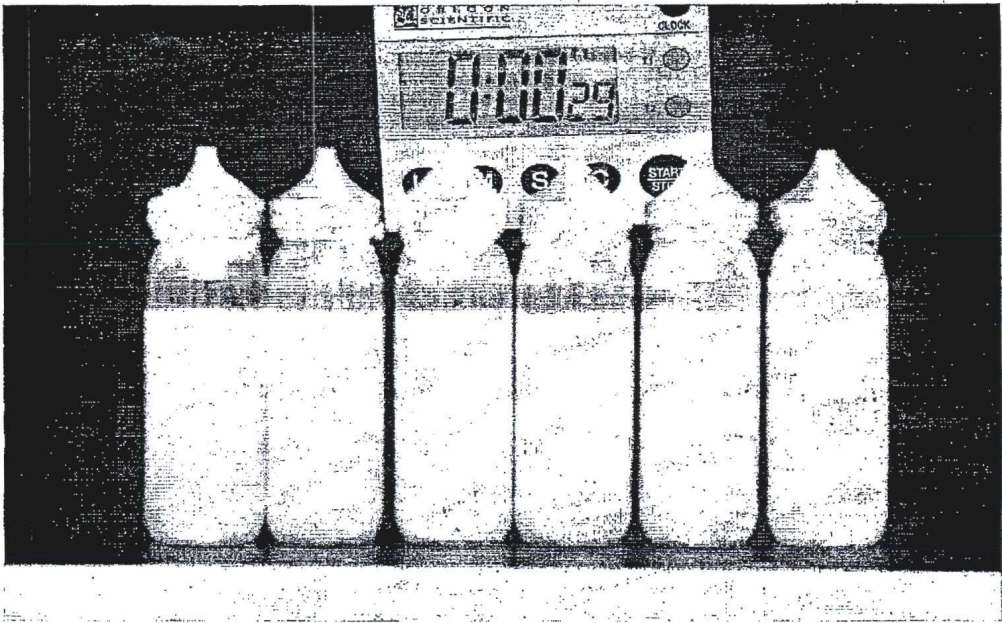
0 초



0.0001 0.0005 0.001 0.01 0.03 0.05 중량% PVP

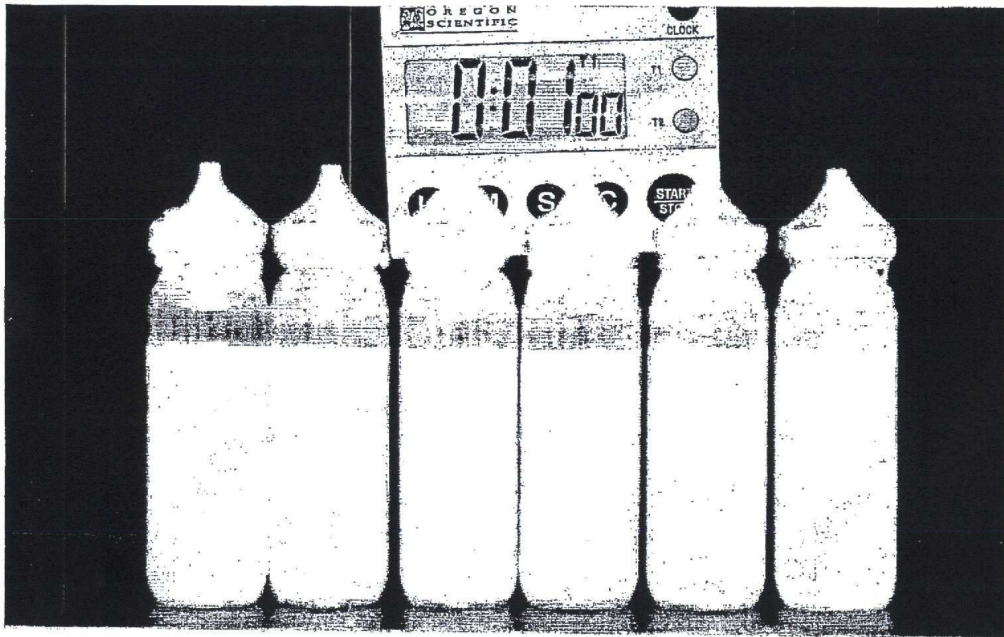
도면10

30 초



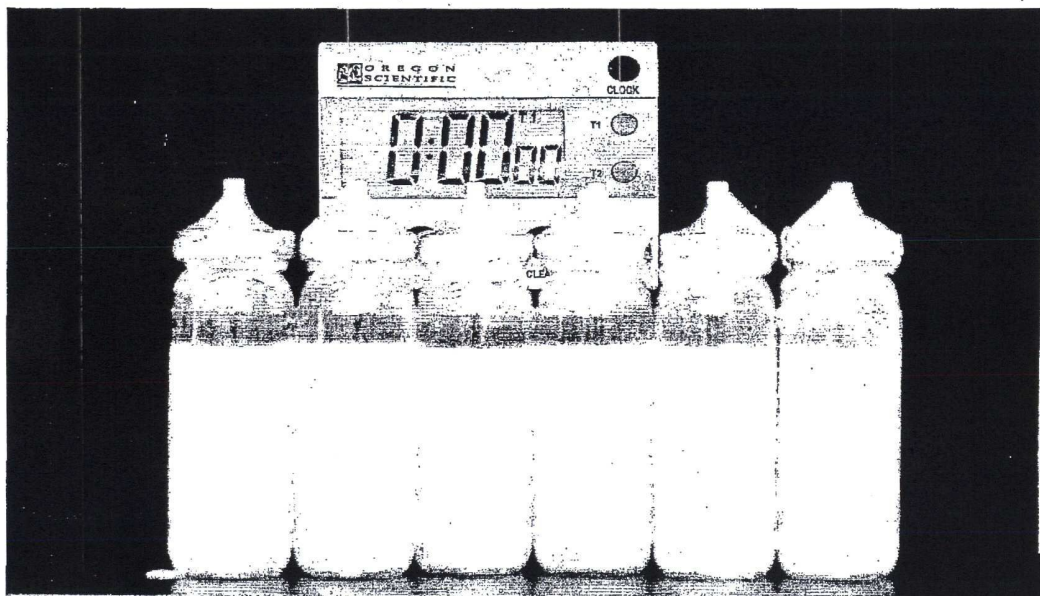
도면11

60 초



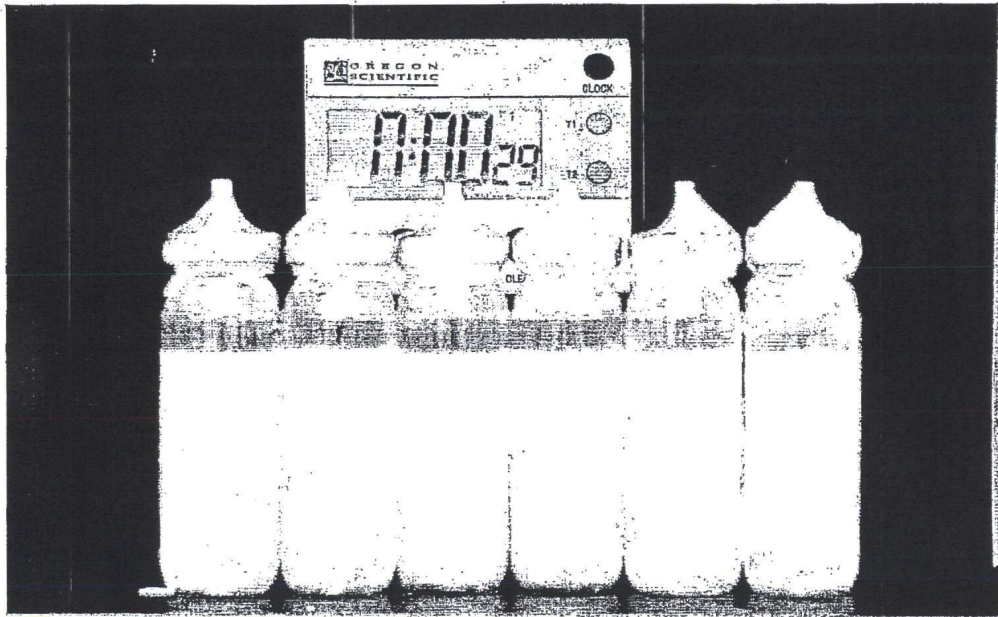
도면12

0 초



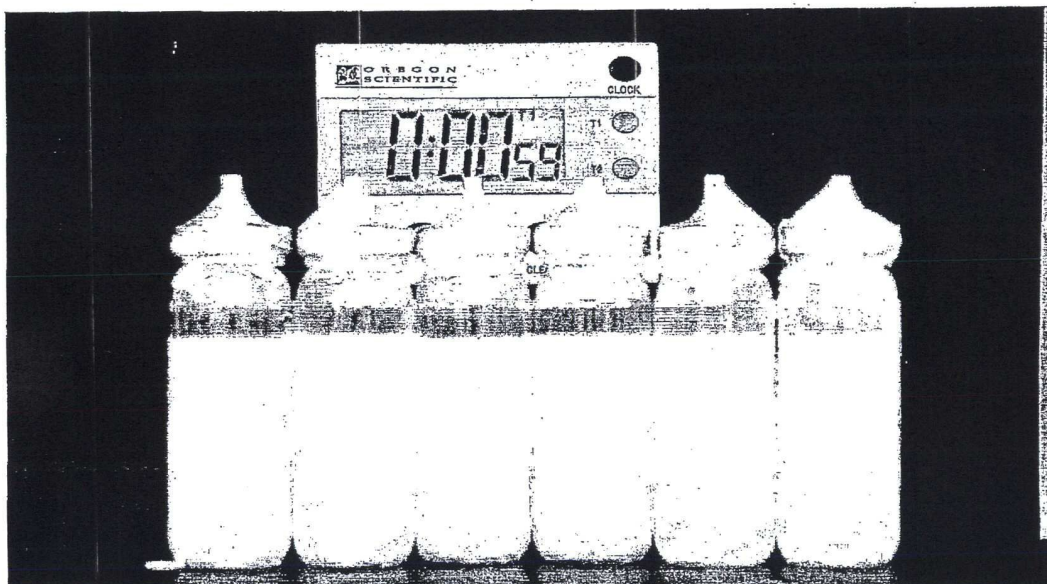
도면13

30 초

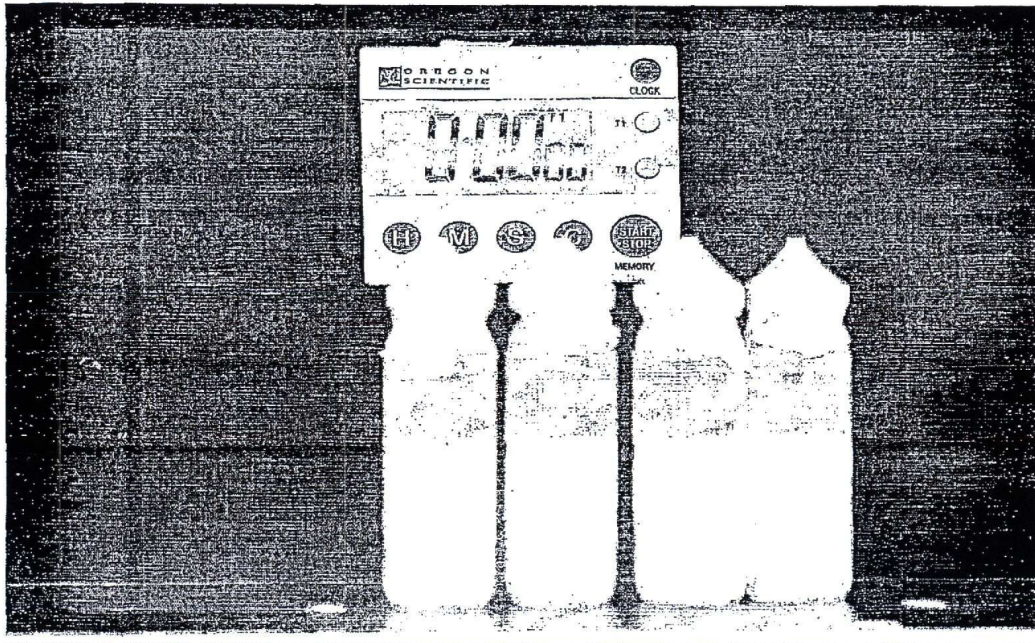


도면14

60 초



도면15



PEG 농도 = 좌측에서 우측으로 0.005, 0.05, 0.35 및 0.5 중량%

도면16

