(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0042437
(43) 공개일자 2024년04월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/165* (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01) *A61K 31/40* (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01) *A61K 31/58* (2021.01)
A61K 33/16 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) *A61P 1/00* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/008 (2013.01)
A61K 31/165 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7004329
(22) 출원일자(국제) 2022년07월08일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년02월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/036543
(87) 국제공개번호 WO 2023/283439
국제공개일자 2023년01월12일
(30) 우선권주장
63/220,362 2021년07월09일 미국(US)
63/282,356 2021년11월23일 미국(US)

(71) 출원인
아스트라제네카 파마수티컬스 엘피
미국, 델라웨어주, 윌밍톤, 콩코드 파이크 1800
(72) 발명자
조쉬, 비드야
미국 94080 캘리포니아 사우스샌프란시스코 오이스터 포인트 블러바드 121
아크벨, 제임스
미국 94080 캘리포니아 사우스샌프란시스코 오이스터 포인트 블러바드 121
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
장덕순, 류현경

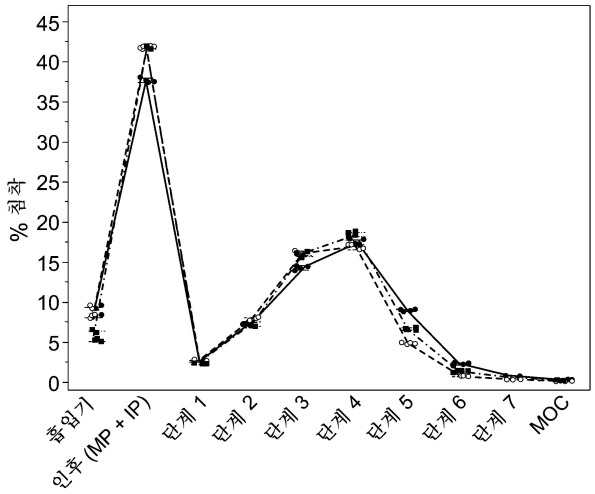
전체 청구항 수 : 총 30 항

(54) 발명의 명칭 **에어로졸 약물 전달을 위한 조성물, 방법 및 시스템**

(57) 요 약

계량 용량 흡입기를 통한 활성제의 폐 전달을 위한 조성물, 방법 및 시스템이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 HFO-1234ze(E) 현탁 매질, 활성제 입자, 및 현탁화 입자를 포함한다. 활성제 입자는 장기-작용 무스카린성 길항제 (LAMA), 장기-작용 β2-효능제 (LABA), 단기-작용 베타-효능제 (SABA), 흡입용 코르티코스테로이드 (ICS) 및 비-코르티코스테로이드 항염증제로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4종의 활성제(들)를 포함할 수 있다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61K 31/167 (2013.01)
A61K 31/40 (2013.01)
A61K 31/56 (2013.01)
A61K 31/58 (2013.01)
A61K 33/16 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61K 9/1617 (2013.01)
A61P 1/00 (2018.01)

(72) 발명자
라차크, 켈리사
미국 94080 캘리포니아 사우스샌프란시스코 오이스터 포인트 블러바드 121
람파, 채리나
미국 94080 캘리포니아 사우스샌프란시스코 오이스터 포인트 블러바드 121
멜로, 로렌
미국 27703 노스캐롤라이나 더럼 엠퍼러 블러바드 4222 스위트 250
구티에레즈, 거트루드
미국 94080 캘리포니아 사우스샌프란시스코 오이스터 포인트 블러바드 121
레추가-바예스테로스, 데이비드
미국 94080 캘리포니아 사우스샌프란시스코 오이스터 포인트 블러바드 121
탄, 페니
미국 94080 캘리포니아 사우스샌프란시스코 오이스터 포인트 블러바드 121
리비, 마이클
미국 94080 캘리포니아 사우스샌프란시스코 오이스터 포인트 블러바드 121

명 세 서

청구범위

청구항 1

계량 용량 흡입기로부터 전달가능한 제약 조성물로서,

적어도 약 99.90%의 순도를 갖는 제약 등급의 추진제 (1E)-1,3,3,3-테트라플루오로-1-프로펜 (HFO-1234ze(E));

복수의 1종 이상의 활성제 입자; 및

천공된 마이크로구조를 포함하는 복수의 인지질 입자

를 포함하며;

여기서 1종 이상의 활성제는 장기-작용 무스카린성 길항제 (LAMA), 장기-작용 β2-효능제 (LABA), 단기-작용 베타-효능제 (SABA), 흡입용 코르티코스테로이드 (ICS) 및 비-코르티코스테로이드 항염증제로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 하기를 포함하는 제약 조성물:

베클로메타손, 부데소니드, 시클레소니드, 플루니솔리드, 플루티카손, 메틸프레드니솔론, 모메타손, 프레드니손 및 트리암시놀론; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물로부터 선택된 ICS인 복수의 제1 종의 활성제 입자; 및

비톨테롤, 카르부테롤, 페노테롤, 헥소프레날린, 이소프레날린 (이소프로테레놀), 레보살부타몰, 오르시프레날린 (메타프로테레놀), 피르부테롤, 프로카테롤, 리미테롤, 알부테롤 (살부타몰), 테르부탈린, 툴로부테롤, 레프로테롤 및 에피네프린; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물로부터 선택된 SABA인 복수의 제2 종의 활성제 입자.

청구항 3

제2항에 있어서, ICS가 부데소니드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이고; SABA가 알부테롤 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물인 제약 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 하기를 포함하는 제약 조성물:

베클로메타손, 부데소니드, 시클레소니드, 플루니솔리드, 플루티카손, 메틸프레드니솔론, 모메타손, 프레드니손 및 트리암시놀론; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물로부터 선택된 ICS인 복수의 제1 종의 활성제 입자; 및

밤부테롤, 클렌부테롤, 포르모테롤, 살메테롤, 카르모테롤, 밀베테롤, 인다카테롤, 빌란테롤, 및 살리게닌- 또는 인돌-함유 및 아다만틸-유래 β_2 효능제; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물로부터 선택된 LABA인 복수의 제2 종의 활성제 입자.

청구항 5

제4항에 있어서, ICS가 부데소니드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이고; LABA가 포르모테롤 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물인 제약 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, SABA가 약 0.04 mg/mL 내지 약 2.25 mg/mL 범위의 농도로 존재하는 것인 제약 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, LABA가 약 0.01 mg/mL 내지 약 1 mg/mL 범위의 농도로 존재하는 것인 제약 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, ICS가 약 0.1 mg/mL 내지 약 20 mg/mL 범위의 농도로 존재하는 것인 제약 조성물.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 천공된 마이크로구조가 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(DSPC) 및 염화칼슘을 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 인지질 입자가 약 0.1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL 범위의 농도로 존재하는 것인 제약 조성물.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 하기를 포함하는 제약 조성물:

적어도 약 99.90%의 순도를 갖는 제약 등급의 추진제 HFO-1234ze(E);

복수의 부데소니드 입자;

복수의 알부테롤 입자; 및

천공된 마이크로구조를 포함하는 복수의 인지질 입자.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 하기를 포함하는 제약 조성물:

적어도 약 99.90%의 순도를 갖는 제약 등급의 추진제 HFO-1234ze(E);

복수의 부데소니드 입자;

복수의 포르모테롤 푸마레이트 입자; 및

천공된 마이크로구조를 포함하는 복수의 인지질 입자.

청구항 13

제11항 또는 제12항에 있어서, 알부테롤 입자가 계량 용량 흡입기의 작동당 약 5 μg 내지 약 50 μg, 작동당 약 2 μg 내지 약 25 μg, 및 작동당 약 6 μg 내지 약 15 μg으로부터 선택된, 계량 용량 흡입기의 작동당 글리코피롤레이트의 전달 용량을 제공하기에 충분한 농도로 추진제 중에 존재하는 것인 제약 조성물.

청구항 14

제11항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 알부테롤 입자가 마이크로화 결정질 알부테롤 술페이트를 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 15

제11항 또는 제12항에 있어서, 포르모테롤 입자가 계량 용량 흡입기의 작동당 약 1 μg 내지 약 30 μg, 약 0.5 μg 내지 약 10 μg, 약 2 μg 내지 5 μg, 약 3 μg 내지 약 10 μg, 약 5 μg 내지 약 10 μg, 및 3 μg 내지 약 30 μg으로부터 선택된 포르모테롤의 전달 용량을 제공하기에 충분한 농도로 조성물에 포함되는 것인 제약 조성물.

청구항 16

제11항, 제12항 및 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 포르모테롤 입자가 마이크로화 결정질 포르모테롤 푸마레이트를 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 17

제12항에 있어서, 부데소니드 입자가 계량 용량 흡입기의 작동당 약 50 μg 내지 약 400 μg, 약 20 μg 내지 약 600 μg, 약 30 μg 내지 100 μg, 약 50 μg 내지 약 200 μg, 및 약 150 μg 내지 약 350 μg으로부터 선택된 부데소니드의 전달 용량을 제공하기에 충분한 농도로 조성물에 포함되는 것인 제약 조성물.

청구항 18

제11항, 제12항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 부데소니드 입자가 마이크로화 부데소니드를 포함하는 것인 제약 조성물.

청구항 19

제11항, 제12항 및 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 인지질 입자가 약 50 μg 내지 약 400 μg으로부터 선택된 인지질 입자의 전달 용량을 제공하기에 충분한 농도로 조성물에 포함되는 것인 제약 조성물.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 임의의 1종 이상의 활성제의 Cmax, AUCinf 또는 AUClast가 제약 등급의 추진제 HFA-134a를 포함하는 참조 제약 조성물의 1종 이상의 활성제의 Cmax, AUCinf 또는 AUClast의 약 80% 내지 약 125%를 나타내는 것인 제약 조성물.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물의 계량된 양을 분배하기 위한 작동기를 포함하는 유출구 밸브를 갖는 캐니스터를 포함하며, 여기서 캐니스터는 상기 제약 조성물을 함유하는 것인 계량 용량 흡입기.

청구항 22

제21항에 있어서, 유출구 밸브가 넥 가스켓 및 적어도 하나의 시트 가스켓을 포함하고; 넥 가스켓 또는 적어도 하나의 시트 가스켓이 브로모부틸 물질로 구성된 것인 계량 용량 흡입기.

청구항 23

제21항 또는 제22항에 있어서, 캐니스터를 비우는 내내 작동당 약 10%, 9%, 8%, 7%, 6% 또는 5% 미만의 감소된 샷 중량을 나타내는 계량 용량 흡입기.

청구항 24

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 25℃/60% RH에서 연간 약 1.0%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2% 또는 0.1% 미만의 중량 손실을 나타내는 계량 용량 흡입기.

청구항 25

제21항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 캐니스터를 비우는 내내 ± 20% 이상의 전달 용량 균일성 (DDU), ± 15% 이상의 DDU, 및 ± 10% 이상의 DDU로부터 선택된 제약 제제에 대한 전달 용량 균일성 (DDU)을 나타내는 계량 용량 흡입기.

청구항 26

계량 용량 흡입기를 작동시킴으로써 환자에게 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 계량 용량 흡입기는 상기 제약 조성물을 함유하는 것인, 환자에서 폐 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 폐 질환 또는 장애가 천식 또는 COPD인 방법.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 있어서, 계량 용량 흡입기가 제21항 내지 제25항 중 어느 한 항에 따라 기재된 것인 방법.

청구항 29

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 폐 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 30

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 폐 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. §119(e) 하에 2021년 7월 9일에 출원된 미국 가출원 번호 63/220,362 및 2021년 11월 23일에 출원된 미국 가출원 번호 63/282,356을 우선권 주장한다. 각각의 상기 열거된 출원은 모든 목적을 위해 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 활성제를 작용 부위에 전달하는 표적화된 약물 전달 방법이 종종 바람직하다. 예를 들어, 활성제의 표적화된 전달은 바람직하지 않은 부작용을 감소시키고, 투여 요건을 낮추고, 치료 비용을 감소시킬 수 있다. 호흡기 전달과 관련하여, 흡입기는 활성제를 대상체의 호흡기도로 투여하기 위한 널리 공지된 장치이고, 여러 상이한 흡입기 시스템이 현재 상업적으로 입수가능하다. 3종의 통상의 흡입기 시스템은 건조 분말 흡입기, 네뷸라이저, 및 가압 계량 용량 흡입기 (pMDI)로도 공지된 계량 용량 흡입기 (MDI)를 포함한다.

[0004] MDI는 가용화된 형태로 또는 현탁액으로서 의약을 전달하는 데 사용될 수 있다. 전형적으로, MDI는 MDI가 활성화될 때 활성제를 함유하는 에어로졸화된 액적을 호흡기도 내로 배출하기 위해 비교적 높은 증기압 추진제를 사용한다. 건조 분말 흡입기는 일반적으로 건조 분말 형태의 의약을 호흡기도에 도입하기 위해 환자의 호흡 노력에 의존한다. 네뷸라이저는 액체 용액 또는 현탁액에 에너지를 부여함으로써, 흡입될 의약 에어로졸을 형성한다. MDI는 60년이 넘는 동안 신뢰할 수 있고, 즉시 이용가능하며, 사용하기 쉬운 의료용 에어로졸 전달 시스템을 제공하였다. 건조 분말 흡입기 및 네뷸라이저 둘 다는 기도 및 실질 질환의 관리에서 중요한 역할을 하지만, MDI를 대체하기 위한 임의의 다목적 에어로졸 생성 및 전달 시스템은 아직 존재하지 않는다.

[0005] MDI는 추진제에 의해 생성된 압력을 이용하는 능동 전달 장치이다. 추진제는 환자의 사용에 안전해야 하고 제약상 허용되어야 한다. MDI에 의해 전달되는 활성제는 전형적으로 추진제 또는 2종 이상의 추진제의 조합 (즉, 추진제 "시스템") 내에 분산된 미세 미립자의 현탁액으로서 제공된다. 그러나, 추진제 또는 추진제 시스템에 현탁된 활성제의 미립자는 급속하게 응집되거나 또는 뭉치게 되는 경향이 있다. 또한, 이들 미립자의 응집 또는 뭉침은 활성제의 전달을 복잡하게 할 수 있다. 이러한 현탁액 MDI 제제와 연관된 또 다른 문제는 저장 동안 약물의 결정 성장에 관한 것이며, 이는 이러한 MDI의 에어로졸 특성 및 전달 용량 균일성의 시간 경과에 따른 감소를 유발한다. 따라서, 활성제를 부형제 및 추진제와 함께 적절하게 제제화하여 MDI에 적합한 안정한 현탁액을 형성하는 것이 중요하다. 추진제의 특성은 MDI를 위한 현탁액 제제의 성능에서 중요한 역할을 한다. 예를 들어, 추진제의 액체 밀도, 증기압 및 수용해도는 현탁액 안정성, 용량 균일성, 에어로졸 성능 및 수분 유입에 영향을 미친다. 추진제의 다른 특성, 예컨대 쌍극자 모멘트, 표면 장력, 비점, 액체 점도, 잠열 등이 또한 현탁액 제제를 제제화할 때 고려되는 인자이다. 역사적으로, 오존-고갈제인 클로로플루오로카본 (CFC) 추진제 사용의 폐지는 히드로플루오로알칸 (HFA) 추진제를 사용하는 MDI의 재제제화를 필요로 하였다. 오존을 고갈시키지는 않지만, HFA 추진제는 높은 지구 온난화 지수 (GWP)를 갖는 온실 가스이고, 따라서 감소된 환경적 영향을 갖는 대안적인 MDI 추진제에 대한 필요성이 남아있다. 그러나, MDI 추진제의 재제제화는 간단한 과제가 아니다 - MDI에서 CFC로부터 HFA로의 전환을 가능하게 하기 위해 다양한 부형제의 물리화학적 특성 및 이들 부형제의 첨가가 어떻게 전체 MDI 성능에 영향을 미칠 수 있는지를 고려하여 실질적인 신규한 기술이 개발되어야 한

다. 예를 들어, 주요 과제 중 하나는 CFC-기재 MDI에 사용되는 통상적인 계면활성제가 HFA에는 적합하지 않다는 것이었다.

[0006] 새로운 환경 친화적 MDI를 개발하고자 하는 요구가 있기 때문에, 혁신적인 현탁액 MDI 제제를 연구하고 개발할 필요가 남아있다.

발명의 내용

[0007] 본 개시내용은 1종 이상의 활성제의 호흡 전달을 위한 조성물, 방법 및 시스템을 제공한다.

[0008] 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 MDI를 통한 1종 이상의 활성제의 폐 전달을 위해 제제화된다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 MDI를 통한 비강 전달을 위해 제제화될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 제약 등급의 추진제 (1E)-1,3,3,3-테트라플루오로프로펜 (HFO-1234ze(E)), 복수의 활성제 입자, 및 천공된 마이크로구조를 포함하는 복수의 인지질 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 복수의 활성제 입자는 장기-작용 무스카린성 길항제 (LAMA), 장기-작용 β2-효능제 (LABA), 단기-작용 베타-효능제 (SABA), 흡입용 코르티코스테로이드 (ICS) 및 비-코르티코스테로이드 항염증제로부터 선택된 1, 2, 3 또는 4종의 활성제를 포함한다.

[0009] 일부 실시양태에서, 조성물은 제약 등급의 추진제 (1E)-1,3,3,3-테트라플루오로프로펜 (HFO-1234ze(E)), 복수의 LAMA 입자, 및 천공된 마이크로구조를 포함하는 복수의 인지질 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 제약 등급의 추진제 (1E)-1,3,3,3-테트라플루오로프로펜 (HFO-1234ze(E)), 복수의 LABA 입자, 및 천공된 마이크로구조를 포함하는 복수의 인지질 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 제약 등급의 추진제 (1E)-1,3,3,3-테트라플루오로프로펜 (HFO-1234ze(E)), 복수의 SABA 입자, 및 천공된 마이크로구조를 포함하는 복수의 인지질 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 제약 등급의 추진제 (1E)-1,3,3,3-테트라플루오로프로펜 (HFO-1234ze(E)), 복수의 ICS 입자, 및 천공된 마이크로구조를 포함하는 복수의 인지질 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 제약 등급의 추진제 (1E)-1,3,3,3-테트라플루오로프로펜 (HFO-1234ze(E)), 복수의 비-코르티코스테로이드 항염증제 입자, 및 천공된 마이크로구조를 포함하는 복수의 인지질 입자를 포함한다.

[0010] 일부 실시양태에서, 조성물은 제약 등급의 추진제 (1E)-1,3,3,3-테트라플루오로프로펜 (HFO-1234ze(E)), 복수의 1종 이상의 활성제 입자 종, 및 천공된 마이크로구조를 포함하는 복수의 인지질 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 제약 등급의 추진제 (1E)-1,3,3,3-테트라플루오로프로펜 (HFO-1234ze(E)), 복수의 제1 종의 활성제 입자, 복수의 제2 종의 활성제 입자, 및 천공된 마이크로구조를 포함하는 복수의 인지질 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 제1 종의 활성제 입자는 제1 활성제를 포함하고, 제2 종의 활성제 입자는 제2 활성제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 복수의 제3 종의 활성제 입자를 추가로 포함하며, 여기서 제3 종의 활성제 입자는 제3 활성제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 복수의 제4 종의 활성제 입자를 추가로 포함하며, 여기서 제4 종의 활성제 입자는 제4 활성제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 활성제는 장기-작용 무스카린성 길항제 (LAMA), 장기-작용 β2-효능제 (LABA), 단기-작용 베타-효능제 (SABA), 흡입용 코르티코스테로이드 (ICS) 및 비-코르티코스테로이드 항염증제로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 제1 및 제2 활성제는 장기-작용 무스카린성 길항제 (LAMA), 장기-작용 β2-효능제 (LABA), 단기-작용 베타-효능제 (SABA), 흡입용 코르티코스테로이드 (ICS) 및 비-코르티코스테로이드 항염증제로부터 선택된다. 추가 실시양태에서, 제3 활성제는 장기-작용 무스카린성 길항제 (LAMA), 장기-작용 β2-효능제 (LABA), 단기-작용 베타-효능제 (SABA), 흡입용 코르티코스테로이드 (ICS) 및 비-코르티코스테로이드 항염증제로부터 선택된다. 추가 실시양태에서, 제4 활성제는 장기-작용 무스카린성 길항제 (LAMA), 장기-작용 β2-효능제 (LABA), 단기-작용 베타-효능제 (SABA), 흡입용 코르티코스테로이드 (ICS) 및 비-코르티코스테로이드 항염증제로부터 선택된다.

[0011] 본원에 기재된 방법은 본원에 기재된 바와 같은 조성물을 함유하는 계량 용량 흡입기를 작동시킴으로써 환자에서 폐 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 포함한다.

[0012] 또한, 1종 이상의 활성제의 폐 전달을 위한 시스템이 본원에 기재된다. 일부 실시양태에서, 이러한 시스템은 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 계량된 양을 분배하기 위한 작동기 (예를 들어, 가압식 밸브 스템)를 포함하는 유출구 밸브를 갖는 캐니스터를 포함하는 MDI를 포함한다. 일부 실시양태에서, 유출구 밸브는 적어도 부분적으로 브로모부틸 물질로 구성된다. 예를 들어, 유출구 밸브의 내부 넥 가스켓은 브로모부틸 물질을 포함하거나 또는 그로 이루어질 수 있다. 또한, 유출구 밸브의 하나 이상의 내부 시트 가스켓은 브로모부틸 물질을 포함하거나 또는 그로 이루어질 수 있다.

[0013] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 적어도 약 99.90%의 순도를 갖는 제약 등급의 추진제 (1E)-1,3,3,3-테트라플루

오로-1-프로펜 (HFO-1234ze(E)); 복수의 1종 이상의 활성제 입자; 및 천공된 마이크로구조를 포함하는 복수의 인지질 입자를 포함하며, 여기서 1종 이상의 활성제는 장기-작용 무스카린성 길항제 (LAMA), 장기-작용 β2-효능제 (LABA), 단기-작용 베타-효능제 (SABA), 흡입용 코르티코스테로이드 (ICS) 및 비-코르티코스테로이드 항염증제로부터 선택된 것인, 계량 용량 흡입기로부터 전달가능한 제약 조성물을 제공한다.

[0014] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 베클로메타손, 부데소니드, 시클레소니드, 플루니솔리드, 플루티카손, 메틸프레드니솔론, 모메타손, 프레드니손 및 트리암시놀론, 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물로부터 선택된 ICS인 복수의 제1 종의 활성제 입자; 및 비톨테롤, 카르부테롤, 페노테롤, 헥소프레날린, 이소프레날린 (이소프로테레놀), 레보살부타몰, 오르시프레날린 (메타프로테레놀), 피르부테롤, 프로카테롤, 리미테롤, 알부테롤 (살부타몰), 테르부탈린, 툴로부테롤, 레프로테롤 및 에피네프린 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물로부터 선택된 SABA인 복수의 제2 종의 활성제 입자를 포함한다.

[0015] 제약 조성물의 한 실시양태에서, ICS는 부데소니드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이고; SABA는 알부테롤 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0016] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 베클로메타손, 부데소니드, 시클레소니드, 플루니솔리드, 플루티카손, 메틸프레드니솔론, 모메타손, 프레드니손 및 트리암시놀론으로부터 선택된 ICS인 복수의 제1 종의 활성제 입자; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물; 및 밤부테롤, 클렌부테롤, 포르모테롤, 살메테롤, 카르모테롤, 밀베테롤, 인다카테롤, 빌란테롤, 및 살리게닌- 또는 인돌-함유 및 아다만틸-유래 β_2 효능제 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물로부터 선택된 LABA인 복수의 제2 종의 활성제 입자를 포함한다.

[0017] 제약 조성물의 한 실시양태에서, ICS는 부데소니드 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이고; LABA는 포르모테롤 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물이다.

[0018] 제약 조성물의 한 실시양태에서, SABA는 약 0.04 mg/mL 내지 약 2.25 mg/mL 범위의 농도로 존재한다.

[0019] 제약 조성물의 한 실시양태에서, LABA는 약 0.01 mg/mL 내지 약 1 mg/mL 범위의 농도로 존재한다.

[0020] 제약 조성물의 한 실시양태에서, ICS는 약 0.1 mg/mL 내지 약 20 mg/mL 범위의 농도로 존재한다.

[0021] 제약 조성물의 한 실시양태에서, 천공된 마이크로구조는 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DSPC)을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 천공된 마이크로구조는 염화칼슘을 추가로 포함한다.

[0022] 제약 조성물의 한 실시양태에서, 인지질 입자는 약 0.1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL 범위의 농도로 존재한다.

[0023] 한 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 적어도 약 99.90%의 순도를 갖는 제약 등급의 추진제 HFO-1234ze(E); 복수의 부데소니드 입자; 복수의 알부테롤 입자; 및 천공된 마이크로구조를 포함하는 복수의 인지질 입자를 포함한다.

[0024] 한 실시양태에서, 제약 조성물은 약 99.90% 이상의 순도를 갖는 제약 등급의 추진제 HFO-1234ze(E); 복수의 부데소니드 입자; 복수의 포르모테롤 푸마레이트 입자; 및 천공된 마이크로구조를 포함하는 복수의 인지질 입자를 포함한다.

[0025] 제약 조성물의 한 실시양태에서, 알부테롤 입자는 계량 용량 흡입기의 작동당 약 5 μg 내지 약 50 μg, 작동당 약 2 μg 내지 약 25 μg, 및 작동당 약 6 μg 내지 약 15 μg으로부터 선택된, 계량 용량 흡입기의 작동당 글리코피롤레이트의 전달 용량을 제공하기에 충분한 농도로 추진제 중에 존재한다.

[0026] 제약 조성물의 한 실시양태에서, 알부테롤 입자는 마이크로화 결정질 알부테롤 술페이트를 포함한다.

[0027] 제약 조성물의 한 실시양태에서, 포르모테롤 입자는 계량 용량 흡입기의 작동당 약 1 μg 내지 약 30 μg, 약 0.5 μg 내지 약 10 μg, 약 2 μg 내지 5 μg, 약 3 μg 내지 약 10 μg, 약 5 μg 내지 약 10 μg, 및 3 μg 내지 약 30 μg으로부터 선택된, 계량 용량 흡입기의 작동당 포르모테롤의 전달 용량을 제공하기에 충분한 농도로 조성물에 포함된다.

[0028] 제약 조성물의 한 실시양태에서, 포르모테롤 입자는 마이크로화 결정질 포르모테롤 푸마레이트를 포함한다.

[0029] 제약 조성물의 한 실시양태에서, 부데소니드 입자는 계량 용량 흡입기의 작동당 약 50 μg 내지 약 400 μg, 약 20 μg 내지 약 600 μg, 약 30 μg 내지 100 μg, 약 50 μg 내지 약 200 μg, 및 약 150 μg 내지 약 350 μg으로부터 선택된, 계량 용량 흡입기의 작동당 부데소니드의 전달 용량을 제공하기에 충분한 농도로 조성물에 포함된다.

[0030] 제약 조성물의 한 실시양태에서, 부데소니드 입자는 마이크로화 부데소니드를 포함한다.

[0031] 제약 조성물의 한 실시양태에서, 인지질 입자는 약 50 μg 내지 약 400 μg으로부터 선택된 인지질 입자의 전달 용량을 제공하기에 충분한 농도로 조성물에 포함된다.

[0032] 한 실시양태에서, 제약 조성물의 임의의 1종 이상의 활성제의 Cmax, AUCinf 또는 AUClast는 제약 등급의 추진제 HFA-134a를 포함하는 참조 제약 조성물의 1종 이상의 활성제의 Cmax, AUCinf 또는 AUClast의 약 80% 내지 약 125%를 나타낸다.

[0033] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 상기 언급된 실시양태 중 어느 하나에 따른 제약 조성물의 계량된 양을 분배하기 위한 작동기를 포함하는 유출구 밸브를 갖는 캐니스터를 포함하는 계량 용량 흡입기를 제공하며, 여기서 캐니스터는 상기 제약 조성물을 함유한다.

[0034] 계량 용량 흡입기의 한 실시양태에서, 유출구 밸브는 넥 가스켓 및 적어도 하나의 시트 가스켓을 포함하고; 넥 가스켓 또는 적어도 하나의 시트 가스켓은 브로모부틸 물질로 구성된다.

[0035] 한 실시양태에서, 계량 용량 흡입기는 캐니스터를 비우는 내내 작동당 약 10%, 9%, 8%, 7%, 6% 또는 5% 미만의 감소된 샷 중량을 나타낸다.

[0036] 한 실시양태에서, 계량 용량 흡입기는 25℃/60% RH에서 연간 약 1.0%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2% 또는 0.1% 미만의 중량 손실을 나타낸다.

[0037] 한 실시양태에서, 계량 용량 흡입기는 캐니스터를 비우는 내내 ± 20% 이상의 전달 용량 균일성 (DDU), ± 15% 이상의 DDU, 및 ± 10% 이상의 DDU로부터 선택된 제약 제제에 대한 DDU를 나타낸다.

[0038] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 상기 언급된 실시양태 중 어느 하나에 따른 계량 용량 흡입기를 작동시킴으로써 환자에게 상기 언급된 실시양태 중 어느 하나에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 계량 용량 흡입기는 상기 제약 조성물을 함유하는 것인, 환자에서 폐 질환 또는 장애를 치료하는 방법을 제공한다.

[0039] 방법의 한 실시양태에서, 폐 질환 또는 장애는 천식 또는 COPD이다.

[0040] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 폐 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 상기 언급된 실시양태 중 어느 하나에 따른 제약 조성물을 제공한다.

[0041] 한 실시양태에서, 본 개시내용은 폐 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 상기 언급된 실시양태 중 어느 하나에 따른 제약 조성물을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0042] 도 1은 한 예시적 실시양태에 따른 MDI 형태의 에어로졸 전달 유닛의 등각도이다.

도 2는 도 1의 에어로졸 전달 유닛의 분해 등각도이다.

도 3a는 배출 통로가 건조제 물질에 노출되는 대기 또는 저장 구성의 유닛을 도시하는, 유닛의 일부가 단면으로 도시되어 있는, 도 1의 에어로졸 전달 유닛의 측면도이다.

도 3b는 에어로졸화된 물질이 캐니스터로부터 사용자로 전달되기 위해 흡입 통로 내로 배출될 때 배출 통로가 건조제 물질로부터 일시적으로 격리되는 배출 구성의 유닛을 도시하는, 유닛의 일부가 단면으로 도시되어 있는, 도 1의 에어로졸 전달 유닛의 측면도이다.

도 4는 도 1 내지 3b의 에어로졸 전달 유닛과 관련하여 사용하기에 적합한 캐니스터의 유출구 밸브의 사시도이다.

도 5는 본원에 기재된 제제를 분배하기 위한 MDI의 반복된 사용에도 불구하고 침착된 또는 축적된 물질이 실질적으로 없는 MDI의 배출 오리피스를 나타내는, 본 개시내용의 특정 측면에 따른 MDI의 배출 통로의 CT 스캔이다.

도 6은 HFO 추진제를 포함하는 제제로 충전될 때, 상이한 물질의 내부 가스켓을 갖는 유출구 밸브를 포함하는 다양한 MDI 캐니스터에 대한 시간 경과에 따른 제제 중량 손실을 나타내는 차트이다.

도 7은 인지질 현탁화 입자와 함께 HFO-1234ze(E) 추진제 중에 현탁된 글리코피롤레이트, 부데소니드 및 포르모테롤 활성제 입자의 3중 공-현탁액을 함유하는 MDI로부터 분배된 활성제 입자에 대한 개별적인 침착 분포를 나

타낸다.

도 8은 여러 상이한 상대 습도 수준에서, 인지질 현탁화 입자와 함께 HFO-1234ze(E) 추진제 중에 현탁된 글리코피롤레이트, 부데소니드 및 포르모테롤 활성제 입자의 3중 공-현탁액을 함유하는 MDI로부터 분배된 포르모테롤 활성제 입자의 침착 분포를 나타낸다.

도 9는 여러 상이한 상대 습도 수준에서, 인지질 현탁화 입자와 함께 HFO-1234ze(E) 추진제 중에 현탁된 글리코피롤레이트, 부데소니드 및 포르모테롤 활성제 입자의 3중 공-현탁액을 함유하는 MDI로부터 분배된 부데소니드 활성제 입자의 침착 분포를 나타낸다.

도 10a는 25℃ 및 60% 상대 습도에서 지시된 기간 동안의 MDI의 저장 후에 측정된, 부데소니드, 포르모테롤 또는 글리코피롤레이트 활성제 입자 및 인지질 입자를 함유하는 MDI의 작동 시 전달 용량 중에 존재하는 미립자 분율 (FPF)을 나타낸다.

도 10b는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 지시된 기간 동안의 MDI의 저장 후에 측정된, 부데소니드, 포르모테롤 또는 글리코피롤레이트 활성제 입자 및 인지질 입자를 함유하는 MDI의 작동 시 전달 용량 중에 존재하는 미립자 분율 (FPF)을 나타낸다.

도 10c는 30℃ 및 65% 상대 습도에서 지시된 기간 동안의 MDI의 저장 후에 측정된, 부데소니드, 포르모테롤 또는 글리코피롤레이트 활성제 입자 및 인지질 입자를 함유하는 MDI의 작동 시 전달 용량 중에 존재하는 미립자 분율 (FPF)을 나타낸다.

도 11a는 25℃ 및 60% 상대 습도에서 지시된 기간 동안의 MDI의 저장 후에 측정된, 부데소니드 및 인지질 입자를 함유하는 MDI의 작동 시 전달 용량 중에 존재하는 미립자 질량 (FPM)을 나타낸다.

도 11b는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 지시된 기간 동안의 MDI의 저장 후에 측정된, 부데소니드 및 인지질 입자를 함유하는 MDI의 작동 시 전달 용량 중에 존재하는 미립자 질량 (FPM)을 나타낸다.

도 11c는 30℃ 및 65% 상대 습도에서 지시된 기간 동안의 MDI의 저장 후에 측정된, 부데소니드 및 인지질 입자를 함유하는 MDI의 작동 시 전달 용량 중에 존재하는 미립자 질량 (FPM)을 나타낸다.

도 12a는 25℃ 및 60% 상대 습도에서 지시된 기간 동안의 MDI의 저장 후, 활성제 입자 및 인지질 입자를 함유하는 MDI 캐니스터에서의 부데소니드 활성제 입자의 분해의 측정을 나타낸다.

도 12b는 40℃및 75% 상대 습도에서 지시된 기간 동안의 MDI의 저장 후, 활성제 입자 및 인지질 입자를 함유하는 MDI 캐니스터에서의 부데소니드 활성제 입자의 분해의 측정을 나타낸다.

도 12c는 30℃ 및 65% 상대 습도에서 지시된 기간 동안의 MDI의 저장 후, 활성제 입자 및 인지질 입자를 함유하는 MDI 캐니스터에서의 부데소니드 활성제 입자의 분해의 측정을 나타낸다.

도 13a는 25℃ 및 60% 상대 습도에서 지시된 기간 동안의 MDI의 저장 후, 활성제 입자 및 인지질 입자를 함유하는 MDI 캐니스터에서의 글리코피롤레이트 활성제 입자의 분해의 측정을 나타낸다.

도 13b는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 지시된 기간 동안의 MDI의 저장 후, 활성제 입자 및 인지질 입자를 함유하는 MDI 캐니스터에서의 글리코피롤레이트 활성제 입자의 분해의 측정을 나타낸다.

도 13c는 30℃ 및 65% 상대 습도에서 지시된 기간 동안의 MDI의 저장 후, 활성제 입자 및 인지질 입자를 함유하는 MDI 캐니스터에서의 글리코피롤레이트 활성제 입자의 분해의 측정을 나타낸다.

도 14a는 25℃ 및 60% 상대 습도에서 지시된 기간 동안의 MDI의 저장 후, 부데소니드 활성제 입자 및 인지질 입자를 함유하는 MDI의 작동 시 전달 용량 균일성 (DDU)을 나타낸다.

도 14b는 40℃ 및 75% 상대 습도에서 지시된 기간 동안 MDI의 저장 후, 부데소니드 활성제 입자 및 인지질 입자를 함유하는 MDI의 작동 시 전달 용량 균일성 (DDU)을 나타낸다.

도 14c는 30℃ 및 65% 상대 습도에서 지시된 기간 동안 MDI의 저장 후, 부데소니드 활성제 입자 및 인지질 입자를 함유하는 MDI의 작동 시 전달 용량 균일성 (DDU)을 나타낸다.

도 15는 BFF-1234ze의 NGI에 의한 BD, FF 및 DSPC 공기역학 입자 크기 분포를 나타낸다.

도 16은 BFF-1234ze 및 BFF-134a 제제를 비교한, NGI에 의한 BD의 공기역학 입자 크기 분포를 나타낸다.

도 17은 BFF-1234ze 및 BFF-134a 제제를 비교한, NGI에 의한 FF의 공기역학 입자 크기 분포를 나타낸다.

도 18은 BFF-1234ze에 대해, 25℃/60% RH - 밸브 다운, 보호상태에서, 초기, 6개월 및 12개월에서의 NGI 안정성 데이터에 의한 BD 공기역학 입자 크기 분포를 나타낸다.

도 19는 BFF-1234ze에 대해, 25℃/60% RH - 밸브 다운, 보호상태에서, 초기, 6개월 및 12개월에서의 NGI 안정성 데이터에 의한 FF 공기역학 입자 크기 분포를 나타낸다.

도 20은 BFF-1234ze에 대해, 25℃/60% RH - 밸브 다운, 보호상태에서, 초기, 6개월 및 12개월에서의 NGI 안정성 데이터에 의한 DSPC 공기역학 입자 크기 분포를 나타낸다.

도 21은 BFF-1234ze에 대해, 25℃/60% RH - 밸브 다운, 보호상태에서, BD 및 FF 전달 용량 균일 안정성 데이터를 나타낸다.

도 22는 BDA-1234ze의 NGI에 의한 BD, AB 및 DSPC 공기역학 입자 크기 분포를 나타낸다.

도 23은 BDA-1234ze 및 BDA-134a 제제를 비교한, NGI에 의한 BD의 공기역학 입자 크기 분포를 나타낸다.

도 24는 BDA-1234ze 및 BDA-134a 제제를 비교한, NGI에 의한 AB의 공기역학 입자 크기 분포를 나타낸다.

도 25는 BDA-1234ze에 대해, 25℃/60% RH - 밸브 다운, 보호상태에서, 초기, 6개월 및 12개월에서의 NGI 안정성 데이터에 의한 BD 공기역학 입자 크기 분포를 나타낸다.

도 26은 BDA-1234ze에 대해, 25℃/60% RH - 밸브 다운, 보호상태에서, 초기, 6개월 및 12개월에서의 NGI 안정성 데이터에 의한 AB 공기역학 입자 크기 분포를 나타낸다.

도 27은 BDA-1234ze에 대해, 25℃/60% RH - 밸브 다운, 보호상태에서, BD 및 AB 전달 용량 균일 안정성 데이터를 나타낸다.

도 28은 GFF-1234ze의 NGI에 의한 GP 및 FF 공기역학 입자 크기 분포를 나타낸다.

도 29는 BGFR-1234ze의 NGI에 의한 BD, GP, FF 및 RF 공기역학 입자 크기 분포를 보여준다.

도 30은 인지질 현탁화 입자와 함께 HFO-1234ze(E) 추진제 중에 현탁된 글리코피롤레이트, 부데소니드, 포르모테롤 및 로플루밀라스트 활성제 입자의 4중 공-현탁액을 함유하는 MDI로부터 분배된 부데소니드, 글리코피롤레이트, 포르모테롤 및 로플루밀라스트 활성제 입자의 침착 분포를 나타낸다.

도 31a는 가속 안정성을 나타내는 안정성 저장 조건 (40℃/75% RH - 밸브 다운, 보호상태)에서 3개월 및 실시간 안정성을 나타내는 안정성 저장 조건 (25℃/60% RH - 밸브 다운, 보호상태)에서 3개월 후, 작동 시 인지질 현탁화 입자와 함께 HFO-1234ze(E) 추진제 중에 현탁된 글리코피롤레이트, 부데소니드, 및 포르모테롤 및 로플루밀라스트 활성제 입자의 4중 공-현탁액를 함유하는 MDI로부터 분배된 로플루밀라스트 활성제 입자의 침착 분포를 나타낸다.

도 31b는 가속 안정성을 나타내는 안정성 저장 조건 (40℃/75% RH - 밸브 다운, 보호상태)에서 3개월 및 실시간 안정성을 나타내는 안정성 저장 조건 (25℃/60% RH - 밸브 다운, 보호상태)에서 3개월 후, 작동 시 인지질 현탁화 입자와 함께 HFO-1234ze(E) 추진제 중에 현탁된 글리코피롤레이트, 부데소니드, 및 포르모테롤 및 로플루밀라스트 활성제 입자의 4중 공-현탁액을 함유하는 MDI로부터 분배된 부데소니드 활성제 입자의 침착 분포를 나타낸다.

도 31c는 가속 안정성을 나타내는 안정성 저장 조건 (40℃/75% RH - 밸브 다운, 보호상태)에서 3개월 및 실시간 안정성을 나타내는 안정성 저장 조건 (25℃/60% RH - 밸브 다운, 보호상태)에서 3개월 후, 작동 시 인지질 현탁화 입자와 함께 HFO-1234ze(E) 추진제 중에 현탁된 글리코피롤레이트, 부데소니드, 및 포르모테롤 및 로플루밀라스트 활성제 입자의 4중 공-현탁액을 함유하는 MDI로부터 분배된 글리코피롤레이트 활성제 입자의 침착 분포를 나타낸다.

도 31d는 가속 안정성을 나타내는 안정성 저장 조건 (40℃/75% RH - 밸브 다운, 보호상태)에서 3개월 및 실시간 안정성을 나타내는 안정성 저장 조건 (25℃/60% RH - 밸브 다운, 보호상태)에서 3개월 후, 작동 시 인지질 현탁화 입자와 함께 HFO-1234ze(E) 추진제 중에 현탁된 글리코피롤레이트, 부데소니드, 및 포르모테롤 및 로플루밀라스트 활성제 입자의 4중 공-현탁액을 함유하는 MDI로부터 분배된 포르모테롤 활성제 입자의 침착 분포를 나타낸다.

도 32는 인지질 현탁화 입자와 함께 HFO-1234ze(E) 추진제 중에 현탁된 글리코피롤레이트, 부데소니드, 및 포르모테롤 및 로플루밀라스트 활성제 입자의 4중 공-현탁액을 함유하는 MDI로부터 초기 및 수명 동안 및 수명 말기에 분배된 로플루밀라스트, 포르모테롤, 부데소니드 및 글리코피롤레이트 활성제 입자의 전달 용량 균일성 (DDU)을 나타낸다.

도 33a는 가속 안정성을 나타내는 안정성 저장 조건 (40℃/75% RH - 밸브 다운, 보호상태)에서 3개월 및 실시간 안정성을 나타내는 안정성 저장 조건 (25℃/60% RH - 밸브 다운, 보호상태)에서 3개월 후, 인지질 현탁화 입자와 함께 HFO-1234ze(E) 추진제 중에 현탁된 글리코피롤레이트, 부데소니드, 및 포르모테롤 및 로플루밀라스트 활성제 입자의 4중 공-현탁액을 함유하는 MDI로부터 초기 및 수명 동안 및 수명 말기에 분배된 로플루밀라스트 활성제 입자의 전달 용량 균일성 (DDU)을 나타낸다.

도 33b는 가속 안정성을 나타내는 안정성 저장 조건 (40℃/75% RH - 밸브 다운, 보호상태)에서 3개월 및 실시간 안정성을 나타내는 안정성 저장 조건 (25℃/60% RH - 밸브 다운, 보호상태)에서 3개월 후, 인지질 현탁화 입자와 함께 HFO-1234ze(E) 추진제 중에 현탁된 글리코피롤레이트, 부데소니드, 및 포르모테롤 및 로플루밀라스트 활성제 입자의 4중 공-현탁액을 함유하는 MDI로부터 초기 및 수명 동안 및 수명 말기에 분배된 포르모테롤 활성제 입자의 전달 용량 균일성 (DDU)을 나타낸다.

도 33c는 가속 안정성을 나타내는 안정성 저장 조건 (40℃/75% RH - 밸브 다운, 보호상태)에서 3개월 및 실시간 안정성을 나타내는 안정성 저장 조건 (25℃/60% RH - 밸브 다운, 보호상태)에서 3개월 후, 인지질 현탁화 입자와 함께 HFO-1234ze(E) 추진제 중에 현탁된 글리코피롤레이트, 부데소니드, 및 포르모테롤 및 로플루밀라스트 활성제 입자의 4중 공-현탁액를 함유하는 MDI로부터 초기 및 수명 동안 및 수명 말기에 분배된 부데소니드 활성제 입자의 전달 용량 균일성 (DDU)을 나타낸다.

도 33d는 가속 안정성을 나타내는 안정성 저장 조건 (40℃/75% RH - 밸브 다운, 보호상태)에서 3개월 및 실시간 안정성을 나타내는 안정성 저장 조건 (25℃/60% RH - 밸브 다운, 보호상태)에서 3개월 후, 인지질 현탁화 입자와 함께 HFO-1234ze(E) 추진제 중에 현탁된 글리코피롤레이트, 부데소니드, 및 포르모테롤 및 로플루밀라스트 활성제 입자의 4중 공-현탁액을 함유하는 MDI로부터 초기 및 수명 동안 및 수명 말기에 분배된 글리코피롤레이트 활성제 입자의 전달 용량 균일성 (DDU)을 나타낸다.

도 34는 HFA-134a (BFF-134a) 및 HFO-1234ze (BFF-1234ze)의 넥스트 제너레이션 임팩터 (Next Generation Impactor: NGI)에 의한 부데소니드 및 포르모테롤 푸마레이트 공기역학 입자 크기 분포를 나타낸다.

도 35는 HFA-134a (BFF 결정-134a) 및 HFO-1234ze (BFF 결정-1234ze)의 넥스트 제너레이션 임팩터 (NGI)에 의한 부데소니드 및 포르모테롤 푸마레이트 공기역학 입자 크기 분포를 나타낸다.

도 36은 HFA-134a (BGF-134a) 및 HFO-1234ze (BGF-1234ze)의 넥스트 제너레이션 임팩터 (NGI)에 의한 부데소니드, 글리코피로늄 및 포르모테롤 푸마레이트 공기역학 입자 크기 분포를 나타낸다.

도 37은 HFA-134a (BGF 결정-134a) 및 HFO-1234ze (BGF-1234ze)의 넥스트 제너레이션 임팩터 (NGI)에 의한 부데소니드, 글리코피로늄 및 포르모테롤 푸마레이트 공기역학 입자 크기 분포를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] 정의

[0044] 달리 구체적으로 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 기술 용어는 관련 기술분야에서 이해되는 바와 같은 그의 일반적인 의미를 갖는다. 하기 용어는 명확성을 위해 구체적으로 정의된다.

[0045] 용어 "활성제"는 치료, 제약, 약리학적, 진단, 미용 및 예방 작용제 및 면역조정제를 포함한 임의의 목적을 위해 인간 또는 동물에 사용되거나 또는 그에 투여될 수 있는 임의의 작용제, 약물, 화합물, 조성물 또는 다른 물질을 포함하는 것으로 본원에 사용된다. 활성제는 용어 약물, 제약, 의약, 약물 물질 또는 치료제와 상호교환 가능하게 사용될 수 있다. 본원에 사용된 활성제는 또한 일반적으로 치료제로 간주되지 않는 천연 또는 항상성 제품을 포괄할 수 있다.

[0046] 용어 "회합하다", "~와 회합하다" 또는 "회합"은 표면, 예컨대 또 다른 화학 물질, 조성물 또는 구조의 표면에 근접한 상태에 있는 화학 물질, 조성물 또는 구조 사이의 상호작용 또는 관계를 지칭한다. 회합은, 예를 들어 흡착, 접착, 공유 결합, 수소 결합, 이온 결합 및 정전기 인력, 리프쉬츠-반 데르 발스(Lifshitz-van der Waals) 상호작용 및 극성 상호작용을 포함한다. 용어 "부착하다" 또는 "부착"은 회합의 형태를 지칭하고, 입자

또는 덩어리가 표면에 끌어당겨지게 하는 경향이 있는 모든 힘에 대한 일반적 용어로 사용된다. 부착은 또한 입자를 서로 접촉시키고 유지하여, 정상 조건 하에 추진제 중에서 그의 상이한 부력으로 인한 입자 사이의 가시적인 분리가 실질적으로 없도록 하는 것을 지칭한다. 한 실시양태에서, 표면에 부착 또는 결합하는 입자는 용어 부착제에 포함된다. 정상 조건은 실온에서 또는 중력으로 인한 가속력 하에서의 저장을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 바와 같이, 활성 입자는 현탁화 입자와 회합하여 공-현탁액을 형성할 수 있으며, 여기서 추진제 중에서 부력 차이로 인한 현탁화 입자와 활성제 입자 또는 그의 응집물 사이의 가시적인 분리가 실질적으로 없다.

[0047] "현탁화 입자"는 호흡 전달에 허용되고 활성제 입자를 위한 비히클로서 작용하는 물질 또는 물질의 조합을 지칭한다. 현탁화 입자는 활성제 입자와 상호작용하여 표적 전달 부위, 즉 기도로의 활성제의 반복가능한 투여, 전달 또는 수송을 용이하게 한다. 본원에 기재된 현탁화 입자는 추진제 또는 추진제 시스템을 포함하는 현탁 매질 내에 분산되고, 목적하는 현탁 안정성 또는 활성제 전달 성능을 달성하기에 적합한 임의의 형상, 크기 또는 표면 특징에 따라 구성될 수 있다. 예시적인 현탁화 입자는 활성제의 호흡 전달을 용이하게 하는 입자 크기를 나타내고 본원에 기재된 바와 같은 안정화된 현탁액의 제제화 및 전달에 적합한 물리적 구성을 갖는 입자를 포함한다.

[0048] 용어 "공-현탁액"은 현탁 매질 내에서 상이한 조성을 갖는 2종 이상의 입자의 현탁액을 지칭하며, 여기서 한 유형의 입자는 적어도 부분적으로 다른 입자 유형 중 1종 이상과 회합한다. 회합은 현탁 매질 중에 현탁된 개별 입자 유형 중 적어도 하나의 하나 이상의 특성의 관찰가능한 변화를 유도한다. 회합에 의해 변형된 특징은, 예를 들어 응집 또는 뭉침 속도, 분리 속도 및 성질, 즉 침강 또는 크림화, 크림 또는 침강물 층의 밀도, 용기 벽에 대한 접착, 밸브 성분에 대한 접착, 및 교반 시 분산 속도 및 수준 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 용어 공-현탁액은 적어도 2종의 입자 유형의 대부분이 서로 회합되지만, 적어도 2종의 입자 유형의 일부 분리 (즉, 대부분 미만)가 관찰될 수 있는 부분 공-현탁액을 포함한다.

[0049] 용어 "계량 용량" 또는 "작동 용량"은 MDI의 작동 시 캐니스터를 빠져나가는 제제의 부피에 함유된 활성제의 양을 지칭한다. 용어 "전달 용량"은 작동기 노즐을 빠져나가고 환자의 폐 내로 흡인될 수 있는 제제의 부피에 함유된 활성제의 양을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 전달 용량은 계량 용량의 약 85% 내지 약 95%이다.

[0050] 호흡가능한 응집체, 입자, 점적 등을 함유하거나 제공하는 조성물, 예컨대 본원에 기재된 조성물과 관련하여, 용어 "미립자 용량" 또는 "FPD"는 호흡가능한 범위 내에 있는, 공칭 용량 또는 계량 용량의 총 질량 또는 분율의 용량을 지칭한다. 시험관내 측정 시 호흡가능한 범위 내에 있는 용량은 30 l/분의 유량으로 작동되는 넥스트 제너레이션 임팩터 내의 마이크로 오리피스 콜렉터(Micro Orifice Collector)를 통한 3 단계 전달 용량의 합이다.

[0051] 호흡가능 응집체, 입자, 점적 등을 함유하거나 제공하는 조성물, 예컨대 본원에서 기술되는 조성물과 관련하여, 용어 "미립자 분율" 또는 "FPF"는 호흡가능한 범위 내에 있는 전달 용량 (즉 MDI와 같은 전달 장치의 작동기를 빠져나가는 양) 대비 전달된 물질의 비율을 지칭한다. 시험관내 측정 시 호흡가능한 범위 내에 있는 전달된 물질의 양은 30 l/분의 유량으로 작동되는 넥스트 제너레이션 임팩터에서 마이크로 오리피스 콜렉터를 통한 3 단계 전달되는 물질의 합이다.

[0052] 본원에 사용된 용어 "억제하다"는 현상, 증상 또는 상태가 발생하는 경향, 또는 현상, 증상 또는 상태가 발생하는 정도의 측정가능한 감소를 지칭한다. 용어 "억제하다" 또는 그의 임의의 형태는 그의 가장 넓은 의미로 사용되고, 그의 최소화, 방지, 감소, 억제, 자제, 조정, 제한, 느린 진행 등을 포함한다.

[0053] 본원에 사용된 "질량 중앙 공기역학 직경(Mass median aerodynamic diameter)" 또는 "MMAD"는 에어로졸의 질량의 50% 미만이 MMAD보다 작은 공기역학 직경을 갖는 입자로 이루어진 것인 에어로졸의 공기역학 직경을 지칭하며, MMAD는 미국 약전 ("USP")의 연구논문 601에 따라 계산된다.

[0054] 본원에서 언급되는 경우에, 용어 "광학 직경"은 건조 분말 분배기가 장착된 레이저 회절 입자 크기 분석기 (예를 들어, 심파텍 게엠베하(Sympatec GmbH), 독일 클라스탈-첼러펠트)를 사용하여 프라운호퍼(Fraunhofer) 회절 모드에 의해 측정된 바와 같은 입자의 크기를 나타낸다.

[0055] 용어 "용액 매개 변형"은 고체 물질의 보다 가용성인 형태 (즉, 작은 곡률 반경 (오스트발트 숙성을 위한 구동력)을 갖는 입자, 또는 무정형 물질)가 용해되어, 그의 포화 추진제 용액과 평형 상태로 공존할 수 있는 보다 안정한 결정 형태로 재결정화되는 현상을 지칭한다.

[0056] "환자"는 본원에 기재된 바와 같은 1종 이상의 활성제에 대해 치료 효과를 가질 동물을 지칭한다. 일부 실시양

태에서, 환자는 인간이다.

[0057] "천공된 마이크로구조"는 주변 현탁 매질이 마이크로구조를 투과, 충전 또는 관통하도록 하는 공극, 세공, 결함, 중공, 공간, 틈새 공간, 개구, 천공 또는 구멍을 나타내거나, 한정하거나 또는 포함하는 구조적 매트릭스를 포함하는 현탁화 입자, 예컨대 방법이 본원에 참조로 포함되는 미국 특허 번호 6,309,623 (Weers et al.), 및 미국 특허 번호 8,815,258, 미국 특허 번호 9,463,161, 및 미국 특허 출원 공개 2011/0135737에 기재된 물질 및 제제를 지칭한다. 천공된 마이크로구조의 주요 형태는 일반적으로 필수적이지 않고, 목적 제제 특징을 제공하는 임의의 전체적 구성이 본원에서 고려된다. 따라서, 일부 실시양태에서, 천공된 마이크로구조는 대략 구형인 형상, 예컨대 중공, 다공성, 분무-건조된 마이크로구체를 포함할 수 있다. 그러나, 임의의 1차 형태 또는 종횡비의 붕괴, 파형, 변형 또는 파쇄된 미립자가 또한 상용성일 수 있다.

[0058] 본원에 기재된 현탁화 입자에서와 같이, 천공된 마이크로구조는 선택된 현탁 매질에서 실질적으로 분해되거나 용해되지 않는 임의의 생체적합성 물질로 형성될 수 있다. 매우 다양한 물질이 입자를 형성하는 데 사용될 수 있지만, 일부 실시양태에서, 구조적 매트릭스는 계면활성제, 예컨대 인지질 또는 플루오린화 계면활성제와 회합되거나 또는 이를 포함한다.

[0059] 본원에 사용된 용어 "현탁 매질"은 활성제 입자 및 현탁화 입자가 분산되어 공-현탁액 제제를 제공할 수 있는 연속 상을 제공하는 물질을 지칭한다. 본원에 기재된 제제에 사용되는 현탁 매질은 추진제를 포함한다. 본원에 사용된 용어 "추진제"는 MDI의 계량 밸브의 작동 시 의약을 MDI의 캐니스터로부터 환자로 추진하기 위해 표준 실온에서 충분히 높은 증기압을 나타내는 1종 이상의 약리학상 불활성인 물질을 지칭한다. 따라서, 용어 "추진제"는 단일 추진제 및 "추진제 시스템"을 형성하는 2종 이상의 상이한 추진제의 조합 둘 다를 지칭한다.

[0060] 용어 "호흡가능한"은 일반적으로 흡입되어 폐의 기도에 도달할 수 있도록 하는 크기의 입자, 응집체, 점적제 등을 지칭한다.

[0061] 본원에 기재된 조성물을 지칭하기 위해 사용되는 경우에, 용어 "물리적 안정성" 및 "물리적으로 안정한"은 용액 매개 변환으로 인한 응집, 뭉침 및 입자 크기 변화 중 하나 이상에 대해 저항성이고 현탁화 입자의 MMAD 및 미립자 용량을 실질적으로 유지할 수 있는 조성물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 물리적 안정성은 조성물을 가속화된 분해 조건에 적용하는 것을 통해, 예컨대 온도 사이클링에 의해 평가될 수 있다.

[0062] 활성제를 언급할 때, 용어 "강력한"은 약 0.01 mg/kg 내지 약 1 mg/kg 범위의 용량 이하에서 치료상 유효한 활성제를 나타낸다. 강력한 활성제의 전형적인 용량은 일반적으로 약 100 μg 내지 약 100 mg의 범위이다.

[0063] 활성제를 언급할 때, 용어 "고도로 강력한"은 약 10 μg/kg의 용량 이하에서 치료상 유효한 활성제를 나타낸다. 고도로 강력한 활성제의 전형적인 용량은 일반적으로 약 100 μg 이하의 범위이다.

[0064] 용어 "현탁액 안정성" 및 "안정한 현탁액"은 일정 기간에 걸쳐 활성제 입자 및 현탁화 입자의 공-현탁액의 특성을 유지할 수 있는 현탁액 제제를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 현탁액 안정성은 본원에 기재된 조성물에 의해 달성된 전달 용량 균일성을 통해 측정될 수 있다.

[0065] 용어 "실질적으로 불용성"은 조성물이 특정한 용매에 완전히 불용성이거나 또는 특정한 용매에 난용성인 것을 의미한다. 실질적으로 불용성이라는 것은 특정한 용질이 용매 100부 당 1부 미만의 용해도를 가진다는 것을 의미한다. 용어 실질적으로 불용성은 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed. Lippincott, Williams & Wilkins, 2006, p. 212]의 표 16-1에 주어진 바와 같은 "약간 가용성" (용질 1부 당 용매 100 내지 1000부), "매우 약간 가용성" (용질 1부 당 용매 1000 내지 10,000부), 및 "실질적으로 불용성" (용질 1부 당 용매 10,000부 초과)의 정의를 포함한다.

[0066] 본원에 사용된 용어 "계면활성제"는 2개의 불혼화성 상 사이의 계면, 예컨대 물과 유기 중합체 용액 사이의 계면, 물/공기 계면, 또는 유기 용매/공기 계면에 우선적으로 흡착되는 임의의 작용제를 지칭한다. 계면활성제는 일반적으로 친수성 모이어티 및 친지성 모이어티를 보유하여, 마이크로입자에 흡착 시 이들은 유사하게 코팅되는 입자를 유인하지 않는 연속 상에 모이어티를 제공하는 경향이 있고, 따라서 입자 응집을 감소시킨다.

[0067] "치료 유효량"은 환자에서 질환 또는 장애를 억제함으로써 또는 질환 또는 장애의 발병을 예방적으로 억제 또는 방지함으로써 치료 효과를 달성하는 화합물의 양이다. 치료 유효량은 환자에서 질환 또는 장애의 1종 이상의 증상을 어느 정도까지 완화시키고/거나; 질환 또는 장애와 연관되거나 또는 그의 원인이 되는 하나 이상의 생리학적 또는 생화학적 파라미터를 부분적으로 또는 완전히 정상으로 복귀시키고/거나; 질환 또는 장애의 발병 가능성을 감소시키는 양일 수 있다.

[0068] 용어 "화학적으로 안정한" 및 "화학적 안정성"은 활성제의 개별 분해 산물이 인간 사용을 위한 생산물의 보관 수명 동안 규제 요건에 의해 명시된 한계 (예를 들어, ICH 안내 Q3B(R2)에 따라 총 크로마토그래피 피크 면적의 1%) 미만으로 유지되고, 활성제 검정과 총 분해 산물 사이에 허용되는 질량 균형 (예를 들어, ICH 안내 Q1E에 정의된 바와 같음)으로 존재하는 제제를 지칭한다.

[0069] 조성물

[0070] 본원에 기재된 조성물은 추진제, 활성제 입자 및 현탁화 입자를 포함하는 현탁 매질을 포함한다. 원하는 경우에, 본원에 기재된 조성물은 1종 이상의 추가의 구성성분을 포함할 수 있다. 또한, 본원에 기재된 조성물의 성분의 변형 및 조합이 사용될 수 있다. 예를 들어, 조성물에 포함된 활성제 입자는 2종 이상의 활성제를 포함할 수 있거나; 또는 2종 이상의 상이한 종의 활성제 입자가 사용될 수 있으며, 각각의 상이한 종의 활성제 입자는 상이한 활성제를 포함한다. 일부 실시양태에서, 2종 이상의 현탁화 입자가 2종 이상의 활성제 또는 활성제 입자의 전달을 위한 조성물에 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 2종 이상의 활성제 입자가 존재하는 경우, 본 발명의 조성물은 고정 용량 조합물의 형태이다. "고정 용량 조합물"은 단일 용량 형태의 2종 이상의 활성제, 예컨대 단일 계량 용량 흡입기 내의 제제를 의미한다.

[0071] 일반적으로, 입자의 별개의 종과 이들이 현탁되어 있는 매질 (예를 들어, 추진제 또는 추진제 시스템) 사이의 밀도 차이로 인해, 부력은 추진제보다 낮은 밀도를 갖는 입자의 크림화 및 추진제보다 높은 밀도를 갖는 입자의 침강을 유발한다. 따라서, 상이한 밀도 또는 상이한 응집 경향을 갖는 상이한 유형의 입자의 혼합물로 이루어진 현탁액에서, 침강 또는 크림화 거동은 각각의 상이한 입자 유형 및 사용된 특정 현탁 매질에 대해 특이적일 것으로 예상되고, 현탁 매질 내에서 상이한 입자 유형의 분리를 유도할 것으로 예상된다.

[0072] 그러나, 본원에 기재된 추진제, 활성제 입자 및 현탁화 입자의 조합은, 활성제 입자 및 현탁화 입자가 추진제 내에 공-위치하는 공-현탁액을 제공한다 (즉, 활성제 입자와 현탁화 입자는, 현탁화 입자 및 활성제 입자가 크림 또는 침강물 층의 형성에 충분한 시간 후에도 예컨대 차등 침강 또는 크림화에 의해 서로에 대해 실질적인 분리를 나타내지 않도록 회합된다). 특히, 활성제 입자는 현탁화 입자와 회합되어, 전형적인 환자 사용 조건 하에 현탁 매질에 의해 형성된 연속 상 내에서 활성제 입자 및 현탁화 입자가 실질적으로 분리되지 않는다.

[0073] 본 기재에 따른 추진제, 활성제 입자 및 현탁화 입자의 조성물은 바람직한 화학적 안정성, 현탁 안정성 및 활성제 전달 특징을 제공한다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, MDI 캐니스터 내에 존재하는 경우, 본원에 기재된 바와 같은 조성물은 활성제 물질의 응집; 활성제 입자 및 현탁화 입자의 차등 침강 또는 크림화; 활성제 물질의 용액 매개 변형; 및 용기 폐쇄 시스템의 표면, 특히 계량 밸브 구성요소로의 활성제의 손실 중 하나 이상을 억제하거나 감소시킬 수 있다. 이러한 품질은 제제가 MDI로부터 전달될 때 에어로졸 성능을 달성하고 보존하도록 작용하여, 제제가 함유된 MDI 캐니스터를 비우는 내내 바람직한 미립자 분율, 미립자 용량 및 전달 용량 균일성 특징이 달성되고 실질적으로 유지된다. 추가로, 본 설명에 따른 조성물은, 예를 들어 공용매, 역용매, 가용화제 또는 아주반트의 첨가에 의한 개질을 필요로 하지 않는 비교적 단순한 HFO 현탁 매질을 사용하면서, 심지어 강력한 활성제 및 고도로 강력한 활성제에 대해서도 일관된 투여 특징을 제공하는 안정한 제제를 제공할 수 있다. 더욱이, 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 제약 조성물은 항용매, 가용화제, 공용매 또는 아주반트가 실질적으로 없는 HFO 추진제 또는 추진제 시스템과 함께 제제화될 수 있다.

[0074] 일부 실시양태에서, 본 발명의 교시에 따라 제제화된 조성물은 그에 포함된 활성제의 물리적 및/또는 화학적 분해를 억제한다. 예를 들어, 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물에 포함된 활성제의 화학적 분해, 응집, 뭉침 및 용액 매개 변환 중 하나 이상을 억제할 수 있다. 본원에 기재된 조성물에 의해 제공되는 화학적 안정성 및 현탁 안정성은 모의 사용 시험 (SUT)에서 통상적인 제제와 비교하여 증진된 강건성을 제공한다. 모의 사용 시험은 장치의 매주 세정 없이 25℃ 및 75% 상대 습도 (RH)에서 5주 동안의 MDI 캐니스터의 저장, 및 25℃ 및 50% RH에서 MDI로부터의 조성물의 분배를 포함한다. 증진된 강건성은, 샷 중량 (즉, MDI의 활성화 시 분배되는 조성물의 중량)의 일관성, 낮은 수준의 추진제 누출, 및 MDI 캐니스터를 비우는 내내 바람직한 전달 용량 균일성 ("DDU")의 형태를 취할 수 있으며, 전달될 활성제가 매우 저용량으로 전달되는 경우 및 고도로 강력한 경우에도 마찬가지이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 본원에 기재된 조성물은 SUT에서 MDI에 의해 전달되는 경우에 약 10% 미만, 약 9% 미만, 약 8% 미만, 약 7% 미만, 약 6% 미만, 또는 약 5% 미만의 감소된 샷 중량을 나타낸다. 추가 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 20℃ 및 60% RH에서 연간 MDI에서 약 1.0% 미만, 약 0.5% 미만, 약 0.4% 미만, 약 0.3% 미만, 약 0.2% 미만, 또는 약 0.1% 미만의 중량 손실을 나타낸다. 추가 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 MDI 캐니스터를 비우는 내내 ±20% 이상, ±15% 이상, 또는 ±10% 이상의 DDU를 나타낸다. 더욱이, 본 명세서에 따른 조성물은 심지어 가속화된 분해 조건에 적용된 후에도, MDI

캐니스터를 비우는 내내 FPF 및 FPD 성능을 실질적으로 보존함으로써 증진된 강건성을 나타낸다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 초기 FPF의 약 85% 이내 또는 약 95% 이내로 유지되는 FPF로 MDI로부터 분배된다. 본원에 기재된 조성물은 HFO 추진제를 사용하여 제제화되는 동안 이러한 성능을 달성하는 추가의 이익을 제공한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은, 단지 1종 이상의 HFO 추진제를 포함하고, 예컨대 예를 들어 1종 이상의 공용매, 역용매, 가용화제, 아주반트 또는 다른 추진제 변형 물질의 첨가에 의해 추진제의 특징을 변형시킬 필요 없이, 현탁 매질로 제제화되면서, 표적화된 DDU, FPF 또는 FPD 중 하나 이상을 달성한다.

[0075] 현탁 매질

[0076] 본원에 기재된 조성물에 포함된 현탁 매질은 1종 이상의 추진제를 포함한다. 일반적으로, 현탁 매질로서 사용하기에 적합한 추진제는 실온에서 압력 하에 액화될 수 있고, 흡입 또는 국소 사용 시 안전하고 독성학적으로 무해한 추진제 기체이다. 추가적으로, 선택된 추진제는 현탁화 입자 또는 활성제 입자와 비교적 비-반응성인 것이 바람직하다. 과거에는, MDI에 의한 전달을 위한 조성물을 전형적으로 클로로플루오로카본 (CFC) 추진제, 히드로플루오로알칸 (HFA), 또는 퍼플루오린화 화합물 (PFC)을 사용하여 제제화하였다. 히드로플루오로올레핀 (HFO)을 포함하는 추진제는 보다 환경 친화적인 것으로 간주되지만, HFO와 다른 추진제 사이의 현저한 차이를 고려하면 MDI 제제에서의 HFO의 사용에 대해서는 여러 장벽이 존재하였다. 예를 들어, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 (노르플루란, HFA-134a 또는 HFC-134a로도 공지됨)은 산업, 소비자 및 제약 제품에서 냉매 또는 추진제로서 폭넓게 사용되지만, HFO는 HFO와 HFA-134a 사이의 열역학적 차이로 인해 HFA-134a의 대체물로서 사용될 수 없다는 것이 확인되었다. 또한, 산업적 또는 소비자 사용을 위한 HFO는 우수 제조 관리기준 (GMP) 규정에 따르지 않고, 환자 사용에 안전한 것으로 간주되지 않는다. 또한, pMDI의 성능은 추진제 특성에 매우 의존적인데, 이는 추진제 특성이 현탁액 안정성, 현탁액 분무화, 에어로졸 액적 직경 등에 영향을 미치기 때문이다. 예를 들어, 최근 연구는 동일한 현탁화 입자가 HFA-134a 및 HFA-227ea와 비교하여 HFO-1234ze에서 더 낮은 현탁액 안정성을 갖는다는 것을 제시한 바 있다 (Wang, H., et al., Respiratory Drug Delivery, Lisbon, Portugal, 2019). 따라서, 바람직한 DDU 및 일관된 FPF 값을 갖는 활성제 입자의 목적하는 용량을 전달할 제제를 확인하기 위해 광범위한 실험이 필요할 것이다. 하기 표 A에 제시된 바와 같이, 생리화학적 특성은 상이한 추진제 사이에서 폭넓게 달라진다.

[0077] 표 A. 추진제 특성:

추진제	HFA-134a	HFA-227ea	HFC-152a	HFO-1234ze	HFO-1234yf
화학식	$C_2H_2F_4$	C_3HF_7	$C_2H_4F_2$	$C_3H_2F_4$	$C_3H_2F_4$
분자량 (g/mol)	102	170	66	114	114
액체 밀도 @ 20°C (g/mL)	1.23	1.41	0.91	1.18	1.11
쌍극자 모멘트 (Debye)	2.06	1.46	2.30	1.44	2.54
표면 장력 @ 20°C (mN/m)	8.09	7.50	10.4	8.9	6.8
비점 (°C)	-26.1	-16.5	-24.7	-19.0	-29.5
액체 점도 @ 20°C (mPa·S)	0.211	0.267	0.171	0.206[3]	0.164
증기압 @ 20°C (kPa)	570	390	510	427	592
추진제에서의 수용해도 (ppm)	1100@25	610@25	2100@25	225@20	200@24
잠열 @ 25°C (kJ/kg)	177.7	110.97	279.1	166.8	145.4
잠열 @ 비점 (kJ/kg)	216.7	131.4	318.4	195.43	180.5

[0078]

[0079] 놀랍게도, 본원에 기재된 바와 같은 활성제 입자 및 현탁화 입자를 포함하는 조성물의 경우, HFO 및 다른 추진제, 예를 들어 HFA가 유의하게 상이한 구조 및 특성을 갖는다는 사실에도 불구하고, HFO 추진제를 포함하는 MDI 제제가 흡입 의약으로서 사용하기에 적합한 것으로 밝혀졌다.

[0080] 일부 실시양태에서, HFO 추진제는 HFO-1234ze로도 지칭되는 1,3,3,3-테트라플루오로프로펜이다. HFO-1234ze는

트랜스 형태 ((1E)-1,3,3,3-테트라플루오로프로펜, 또한 HFO-1234ze(E)로 지칭됨) 및 시스 형태 ((1Z)-1,3,3,3-테트라플루오로프로펜, 또한 HFO-1234ze(Z)로 지칭됨)를 갖는다. 일부 실시양태에서, HFO 추진제는 트랜스-1,3,3,3-테트라플루오로프로프-1-엔으로도 공지된 HFO-1234ze(E)이다. 일부 실시양태에서, 추진제는 제약 등급 HFO, 예컨대 제약 등급 HFO-1234ze(E)이다. 본원에 사용된 용어 "제약 등급 추진제"는 인간에서 사용하기 위한 GMP 규정에 따른 추진제를 나타낸다. 예를 들어, 제약 등급 추진제는 주요 보건 당국의 가이드라인, 예컨대 FDA 또는 EMA의 흡입 및 비강 제품의 제약 품질에 대한 가이드라인을 준수하고, 제약 제품 사용을 위한 추진제, 예를 들어 HFO-1234ze(E)의 품질 및 안전성을 보장하기 위해 부형제로서의 그의 사양이 확립되었다. 사양 시험은 추진제 정체, 외관, 검정, 산도, 총 잔류물, 수분 함량, 관련 불순물, 및 비관련 불순물을 포함한다. 안정성 연구는 또한 장기간 물리화학적 안정성을 입증하기 위해 진행 중이다. 일부 실시양태에서, 제약 등급 HFO-1234ze(E)는 적어도 약 99.90%의 순도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 추진제는 적어도 약 99.90%, 적어도 약 99.91%, 적어도 약 99.92%, 적어도 약 99.93%, 적어도 약 99.94%, 적어도 약 99.95%의 순도를 갖는 제약 등급 HFO-1234ze(E)이다. 제약 등급 HFO-1234ze(E)는 그의 전체 순도 및 특정 불순물의 부재 또는 낮은 농도 둘 다로 인해 추진제로서 사용하기에 적합하다. 일부 실시양태에서, 제약 등급 HFO-1234ze(E)는 약 10 ppm 이하, 약 9 ppm 이하, 약 8 ppm 이하, 약 7 ppm 이하, 약 6 ppm 이하, 또는 약 5 ppm 이하의 하기 불순물: HFO-1234yf, HFO-1234ze(Z), (HFC)-125, CFC-11, HFC-245cb, HFO-1225ye(Z) 또는 (HFO)-1225ye(E), (CFC)-113, 및 CFC-114 중 어느 하나를 함유한다. 일부 실시양태에서, 제약 등급 HFO-1234ze(E)는 약 10 ppm 이하, 약 9 ppm 이하, 약 8 ppm 이하, 약 7 ppm 이하, 약 6 ppm 이하, 또는 약 5 ppm 이하의 HFO-1234yf를 함유한다. 일부 실시양태에서, 제약 등급 HFO-1234ze(E)는 약 10 ppm 이하, 약 9 ppm 이하, 약 8 ppm 이하, 약 7 ppm 이하, 약 6 ppm 이하, 또는 약 5 ppm 이하의 HFO-1234ze(Z)를 함유한다. 일부 실시양태에서, 제약 등급 HFO-1234ze(E)는 약 10 ppm 이하, 약 9 ppm 이하, 약 8 ppm 이하, 약 7 ppm 이하, 약 6 ppm 이하 또는 약 5 ppm 이하의 HFC-125를 함유한다. 일부 실시양태에서, 제약 등급 HFO-1234ze(E)는 약 10 ppm 이하, 약 9 ppm 이하, 약 8 ppm 이하, 약 7 ppm 이하, 약 6 ppm 이하, 약 5 ppm 이하의 CFC-11을 함유한다. 일부 실시양태에서, 제약 등급 HFO-1234ze(E)는 약 10 ppm 이하, 약 9 ppm 이하, 약 8 ppm 이하, 약 7 ppm 이하, 약 6 ppm 이하, 또는 약 5 ppm 이하의 HFC-245cb를 함유한다. 일부 실시양태에서, 제약 등급 HFO-1234ze(E)는 약 10 ppm 이하, 약 9 ppm 이하, 약 8 ppm 이하, 약 7 ppm 이하, 약 6 ppm 이하, 또는 약 5 ppm 이하의 HFO-1225ye(Z)를 함유한다. 일부 실시양태에서, 제약 등급 HFO-1234ze(E)는 약 10 ppm 이하, 약 9 ppm 이하, 약 8 ppm 이하, 약 7 ppm 이하, 약 6 ppm 이하, 또는 약 5 ppm 이하의 HFO-1225ye(E)를 함유한다. 일부 실시양태에서, 제약 등급 HFO-1234ze(E)는 약 10 ppm 이하, 약 9 ppm 이하, 약 8 ppm 이하, 약 7 ppm 이하, 약 6 ppm 이하, 또는 약 5 ppm 이하의 CFC-113을 함유한다. 일부 실시양태에서, 제약 등급 HFO-1234ze(E)는 약 10 ppm 이하, 약 9 ppm 이하, 약 8 ppm 이하, 약 7 ppm 이하, 약 6 ppm 이하, 또는 약 5 ppm 이하의 CFC-114를 함유한다. 일부 실시양태에서, 제약 등급 HFO-1243ze(E)는 약 150 ppm 이하, 약 140 ppm 이하, 약 130 ppm 이하, 약 120 ppm 이하, 약 110 ppm 이하, 또는 약 100 ppm 이하의 HCFC-124를 함유한다. 일부 실시양태에서, 제약 등급 HFO-1234ze(E)는 약 400 ppm 이하, 약 375 ppm 이하, 약 350 ppm 이하, 약 325 ppm 이하, 또는 약 300 ppm 이하의 HFC-152a를 함유한다.

[0081] 일부 실시양태에서, 현탁 매질은 단일 추진제, 예를 들어 제약 등급 HFO-1234ze(E)로 형성될 수 있다. 특정 실시양태에서, 특정 증기압 화합물은 비교적 낮은 수준으로 존재한다. 이러한 화합물은 현탁화 입자와 회합될 수 있다.

[0082] 일부 실시양태에서, 현탁 매질은, 예를 들어 역용매, 가용화제, 안정화제, 공용매 또는 아주반트를 비롯한 추가의 물질이 실질적으로 없는 추진제 또는 추진제 시스템으로 형성될 수 있다.

[0083] 일부 실시양태에서, 제약 등급의 추진제 HFO-1234ze(E); 복수의 활성제 입자; 및 복수의 인지질 입자를 포함하는 본 발명의 제약 조성물은, 제약 등급의 추진제 HFA-134a; 복수의 활성제 입자; 및 복수의 인지질 입자를 포함하는 참조 제약 조성물과 비교하여, 활성제(들)의 유사하거나 대등한 생체이용률을 나타낸다. 본원에 사용된 "참조 제약 조성물"은 추진제를 제외하고는 본 발명의 제약 조성물과 동일한 활성제 입자 및 동일한 현탁화 입자를 함유하는 대안적 제약 조성물을 의미한다. 예를 들어, 본 발명의 제약 조성물 및 참조 제약 조성물은 동일한 활성제 입자 및 동일한 인지질 입자를 포함하지만, 참조 제약 조성물은 제약 등급의 추진제 HFA-134a를 포함하는 한편, 본 발명의 제약 조성물은 제약 등급의 추진제 HFO-1234ze(E)를 포함한다. HFA-134a는 화학명: 1,1,1,2-테트라플루오로에탄을 갖는 히드로플루오로카본이다. HFA-134a는 계량 용량 흡입기에서 추진제로서 사용되어 왔다. 본원에 사용된 "생체이용률"은 폐를 통해 신체 내로 도입되는 경우 순환에 진입하는 활성제의 비율을 의미한다. 한 실시양태에서, 유사하거나 대등한 생체이용률이 나타날 수 있으며, 여기서 2종의 생성물(예를 들어, 본 발명의 제약 조성물 및 참조 제약 조성물)에 대한 대수 변환된 Cmax, AUCinf 또는 AUClast의 기

하 평균의 비는 90% 신뢰 구간 (CI) 한계를 갖거나 갖지 않는 약 0.80 내지 약 1.25이다.

[0084] 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물의 임의의 1종 이상의 활성제의 Cmax, AUCinf 또는 AUClast는 기하 평균으로 참조 제약 조성물의 1종 이상의 활성제의 Cmax, AUCinf 또는 AUClast의 약 80% 내지 약 125%를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 제약 등급의 추진제 HFO-1234ze(E); 복수의 활성제 입자; 및 천공된 마이크로구조를 포함하는 복수의 인지질 입자를 포함하며, 한편 참조 제약 조성물은 제약 등급의 추진제 HFA-134a; 복수의 활성제 입자; 및 천공된 마이크로구조를 포함하는 복수의 인지질 입자를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물 및 참조 제약 조성물은 둘 다 계량 용량 흡입기를 작동시킴으로써 투여되며, 여기서 본 발명의 제약 조성물의 각각의 작동은 참조 제약 조성물의 각각의 작동과 동일한 전달 용량의 활성제(들)를 제공한다. 일부 실시양태에서, 활성제 입자는 본원에 기재된 바와 같은 장기-작용 무스카린성 길항제 (LAMA), 장기-작용 β2-효능제 (LABA), 단기-작용 베타-효능제 (SABA), 흡입용 코르티코스테로이드 (ICS) 및 비-코르티코스테로이드 항염증제로부터 선택된 활성제를 포함한다.

[0085] 본원에 사용된 Cmax, AUCinf 및 AUClast는 활성제 투여를 결정하는 데 사용되는 약동학적 척도이다. 본원에 사용된 Cmax는, 용량이 예를 들어 흡입을 통해 투여된 후의 혈액 중 활성제의 최고 농도를 의미한다. 본원에 사용된 곡선하 면적 (AUC)은 시간의 함수로서 혈장 중 활성제 농도의 변화를 기재하는 곡선의 정적분이다. 본원에 사용된 바와 같이, AUCinf는 투여 시간으로부터 마지막 측정가능한 농도까지의 곡선하 면적을 의미하고, 무한대로 외삽된다. 본원에 사용된 바와 같이, AUClast는 투여 시간으로부터 마지막 측정가능한 농도까지의 곡선하 면적을 의미한다.

[0086] 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 참조 제약 조성물의 부데소니드의 Cmax의 약 80% 내지 약 125%인 부데소니드의 Cmax를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 참조 제약 조성물의 글리코피롤레이트의 Cmax의 약 80% 내지 약 125%인 글리코피롤레이트의 Cmax를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 참조 제약 조성물의 포르모테롤의 Cmax의 약 80% 내지 약 125%인 포르모테롤의 Cmax를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 부데소니드의 Cmax는 로그 변환 값의 기하 평균이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 부데소니드 및 포르모테롤 활성제 입자의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 부데소니드 및 알부테롤 활성제 입자의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 글리코피롤레이트 및 포르모테롤 활성제 입자의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 부데소니드, 글리코피롤레이트 및 포르모테롤 활성제 입자의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 부데소니드, 글리코피롤레이트, 포르모테롤 및 로플루밀라스트 활성제 입자의 조합을 포함한다.

[0087] 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 참조 제약 조성물의 부데소니드의 AUCinf의 약 80% 내지 약 125%인 부데소니드의 AUCinf를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 참조 제약 조성물의 포르모테롤의 AUCinf의 약 80% 내지 약 125%인 포르모테롤의 AUCinf를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 부데소니드의 AUCinf는 로그 변환 값의 기하 평균이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 부데소니드 및 포르모테롤 활성제 입자의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 부데소니드 및 알부테롤 활성제 입자의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 글리코피롤레이트 및 포르모테롤 활성제 입자의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 부데소니드, 글리코피롤레이트 및 포르모테롤 활성제 입자의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 부데소니드, 글리코피롤레이트, 포르모테롤 및 로플루밀라스트 활성제 입자의 조합을 포함한다.

[0088] 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 참조 제약 조성물의 부데소니드의 AUClast의 약 80% 내지 약 125%인 부데소니드의 AUClast를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 참조 제약 조성물의 글리코피롤레이트의 AUClast의 약 80% 내지 약 125%인 글리코피롤레이트의 AUClast를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 참조 제약 조성물의 포르모테롤의 AUClast의 약 80% 내지 약 125%인 포르모테롤의 AUClast를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 참조 제약 조성물의 부데소니드 및 포르모테롤의 AUClast의 약 80% 내지 약 125%인 부데소니드 및 포르모테롤의 AUClast를 나타낸다. 일부 실시양태에서, 부데소니드의 AUClast는 로그 변환 값의 기하 평균이다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 부데소니드 및 포르모테롤 활성제 입자의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 부데소니드 및 알부테롤 활성제 입자의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 글리코피롤레이트 및 포르모테롤 활성제 입자의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약 조성물은 부데소니드, 글리코피롤레이트 및 포르모테롤 활성제 입자의 조합을 포함한다. 일부 실시양태에서, 본 발명의 제약

조성물은 부데소니드, 글리코피롤레이트, 포르모테롤 및 로플루밀라스트 활성제 입자의 조합을 포함한다.

[0089] 활성제 입자

[0090] 본원에 기재된 조성물에 포함된 활성제 입자는 현탁 매질 내에 분산 및 현탁될 수 있는 물질로 형성되고, 조성물로부터 호흡가능한 입자의 전달을 용이하게 하는 크기를 갖는다. 따라서, 한 실시양태에서, 활성제 입자는 활성제 입자의 적어도 90 부피%가 약 7 μm 이하의 광학 직경을 나타내는 마이크로화 입자로서 제공된다. 일부 실시양태에서, 활성제 입자의 적어도 90 부피%는 약 5 μm 이하의 광학 직경을 나타낸다. 다른 실시양태에서, 활성제 입자의 적어도 90 부피%는 약 7 μm 내지 약 1 μm, 약 5 μm 내지 약 2 μm, 및 약 3 μm 내지 약 2 μm의 범위로부터 선택된 광학 직경을 나타낸다. 추가 실시양태에서, 활성제 입자의 적어도 90 부피%는 6 μm 이하, 5 μm 이하, 4 μm 이하 또는 3 μm 이하로부터 선택된 광학 직경을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 활성제 입자는 활성제 입자의 적어도 50 부피%가 약 4 μm 이하의 광학 직경을 나타내는 마이크로화 입자로서 제공된다. 추가 실시양태에서, 활성제 입자는 활성제 입자의 적어도 50 부피%가 약 3 μm 이하, 약 2 μm 이하, 약 1.5 μm 이하, 및 약 1 μm 이하로부터 선택된 광학 직경을 나타내는 마이크로화 입자로서 제공된다. 추가 실시양태에서, 활성제 입자는 활성제 입자의 적어도 50 부피%가 약 4 μm 내지 약 1 μm, 약 3 μm 내지 약 1 μm, 약 2 μm 내지 약 1 μm, 약 1.3 μm 및 약 1.9 μm의 범위로부터 선택된 광학 직경을 나타내는 마이크로화 입자로서 제공된다.

[0091] 특정 실시양태에서, 활성제 입자는 글리코피롤레이트를 포함하고, 활성제 입자의 적어도 90 부피%는 약 7 μm 이하의 광학 직경을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 활성제 입자는 부데소니드를 포함하고, 활성제 입자의 적어도 90 부피%는 약 7 μm 이하의 광학 직경을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 활성제 입자는 포르모테롤을 포함하고, 활성제 입자의 적어도 90 부피%는 약 5 μm 이하의 광학 직경을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 활성제 입자는 알부테롤을 포함하고, 활성제 입자의 적어도 90 부피%는 약 5 μm 이하의 광학 직경을 나타낸다.

[0092] 활성제 입자는 전적으로 활성제로 형성될 수 있거나, 또는 1종 이상의 부형제 또는 아주반트와 조합하여 1종 이상의 활성제를 포함하도록 제제화될 수 있다. 구체적 실시양태에서, 활성제 입자에 존재하는 활성제는 완전히 또는 실질적으로 결정질일 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 활성제 입자는 결정 및 무정형 상태 둘 다로 존재하는 활성제를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 활성제 입자는 결정 및 무정형 상태 둘 다로 존재하는 활성제를 포함할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 2종 이상의 활성제가 활성제 입자에 존재하는 경우, 적어도 1종의 이러한 활성제는 결정질 또는 실질적으로 결정질 형태로 존재할 수 있고, 적어도 또 다른 활성제는 무정형 상태로 존재할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 2종 이상의 활성제가 활성제 입자에 존재하는 경우, 각각의 이러한 활성제는 결정질 또는 실질적으로 결정질 형태로 존재할 수 있다. 본원에 기재된 활성제 입자가 1종 이상의 활성제를 1종 이상의 부형제 또는 아주반트와 조합하여 포함하는 경우에, 부형제 및 아주반트는 사용되는 활성제의 화학적 및 물리적 특성에 기초하여 선택될 수 있다. 활성제 입자의 제제화에 적합한 부형제는, 예를 들어 지질, 인지질, 탄수화물, 아미노산, 유기 염, 펩티드, 단백질, 알디톨, 합성 또는 천연 중합체, 또는 계면활성제 물질을 포함한다.

[0093] 본원에 기재된 조성물에 포함시키기 위한 마이크로화 활성제 입자를 달성하기 위해 임의의 적합한 공정이 사용될 수 있다. 밀링 또는 분쇄 공정에 의한 마이크로화, 결정화 또는 재결정화 공정, 초임계 또는 근초임계 용매로부터의 침전을 사용하는 공정, 분무 건조, 분무 동결 건조, 또는 동결건조를 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 공정이 본원에 기재된 제제에 사용하기에 적합한 활성제 입자를 생성하는 데 사용될 수 있다. 마이크로화 활성제 입자를 수득하기 위한 적합한 방법을 교시하는 특허 참고문헌은, 예를 들어 미국 특허 번호 6,063,138, 미국 특허 번호 5,858,410, 미국 특허 번호 5,851,453, 미국 특허 번호 5,833,891, 미국 특허 번호 5,707,634, 및 국제 특허 공개 번호 WO 2007/009164를 포함한다. 활성제 입자가 1종 이상의 부형제 또는 아주반트와 함께 제제화된 활성제 물질을 포함하는 경우에, 마이크로화 활성제 입자는 상기 방법 중 1종 이상을 사용하여 형성될 수 있고, 이러한 방법은 목적하는 크기 분포 및 입자 구성을 갖는 활성제 입자를 달성하는 데 사용될 수 있다.

[0094] 활성제 입자는 현탁 매질 내에 임의의 적합한 농도로 제공될 수 있다. 활성제 입자에 포함된 활성제는 현탁 매질에 실질적으로 불용성이다. 일부 실시양태에서, 활성제는 실질적으로 불용성임에도 불구하고 현탁 매질 중에서 측정가능한 용해도를 나타낸다. 그러나, 활성제가 현탁 매질 중에서 측정가능한 용해도를 나타내는 경우에도, 본원에 기재된 조성물은 이러한 활성제의 물리적 안정성을 보존하도록 작용한다. 특히, 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물에 포함된 활성제는 총 활성제 질량의 5%만큼이 현탁 매질 중에 용해되도록 현탁 매질 중에서 충분한 용해도를 나타낼 수 있다. 대안적으로, 활성제의 용해도는 현탁 매질 중 총 활성제 질량의 1%만

큼의 용해를 유발할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 활성제의 용해도는 현탁 매질 중 총 활성제 질량의 0.5% 만큼의 용해를 유발할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 활성제의 용해도는 현탁 매질 중 총 활성제 질량의 0.05%만큼의 용해를 유발할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 활성제의 용해도는 현탁 매질 중 총 활성제 질량의 0.025%만큼의 용해를 유발할 수 있다.

[0095] 다양한 치료제 또는 예방제가 본원에 개시된 공-현탁액 조성물에 혼입될 수 있다. 예시적인 활성제는 에어로졸화 의약의 형태로 투여될 수 있는 것들을 포함하고, 본원에 기재된 조성물에 사용하기에 적합한 활성제는 선택된 현탁 매질 내에 분산성인 (예를 들어, 실질적으로 불용성이거나 또는 공-현탁액 제제를 실질적으로 유지하는 현탁 매질 중에서의 용해도를 나타내는) 방식으로 제제화되거나 또는 그러한 형태로 제공될 수 있고, 현탁화 입자와 공-현탁액을 형성할 수 있고, 생리학적 유효량으로 호흡가능한 흡수로 적용되는 것들을 포함한다. 본원에 기재된 활성제 입자를 형성하는 데 이용될 수 있는 활성제는 다양한 생물학적 활성을 가질 수 있다.

[0096] 본 명세서에 따른 조성물에 포함될 수 있는 특정 활성제의 예는, 예를 들어 단기-작용 베타 효능제 (SABA), 예를 들어 비톨테롤, 카르부테롤, 페노테롤, 헥소프레날린, 이소프레날린 (이소프로테레놀), 레보살부타몰, 오르시프레날린 (메타프로테레놀), 피르부테롤, 프로카테롤, 리미테롤, 살부타몰 (알부테롤), 테르부탈린, 툴로부테롤, 레프로테롤, 이프라트로피움 및 에피네프린; 장기-작용 β2 아드레날린성 수용체 효능제 ("LABA"), 예를 들어 밤부테롤, 클렌부테롤, 포르모테롤 및 살메테롤; 초장기-작용 β2 아드레날린성 수용체 효능제, 예를 들어 카르모테롤, 밀베테롤, 인다카테롤, 및 살리게닌- 또는 인돌-함유 및 아다만틸-유래 β2 효능제; 코르티코스테로이드, 예를 들어 베클로메타손, 부데소니드, 시클레소니드, 플루니솔리드, 플루티카손, 메틸-프레드니솔론, 모메타손, 프레드니손 및 트리암시놀론; 항염증제, 예를 들어 플루티카손 프로피오네이트, 베클로메타손 디프로피오네이트, 플루니솔리드, 부데소니드, 트리페단, 코르티손, 프레드니손, 프레드니실론, 덱사메타손, 베타메타손 또는 트리암시놀론 아세토니드; 진해제, 예를 들어 노스카핀; 기관지확장제, 예를 들어 에페드린, 아드레날린, 페노테롤, 포르모테롤, 이소프레날린, 메타프로테레놀, 살부타몰, 알부테롤, 살메테롤, 테르부탈린; 및 무스카린성 길항제, 예컨대 장기-작용 무스카린성 길항제 ("LAMA"), 예를 들어 글리코피롤레이트, 덱스피로늄, 스코폴라민, 트로픽아미드, 피렌제핀, 디멘히드리네이트, 티오트로피움, 다로트로피움, 아클리디늄, 트로스피움, 이파트로피움, 아트로핀, 벤자트로핀 또는 옥시트로피움일 수 있다.

[0097] 적절한 경우에, 본원에 구체적으로 기재된 것들을 포함하나 이에 제한되지는 않는 조성물에 제공된 활성제는 염 (예를 들어, 알칼리 금속 또는 아민 염 또는 산 부가염으로서)의 형태로 또는 그의 에스테르, 용매화물 (예를 들어, 수화물), 유도체 또는 유리 염기로서 사용될 수 있다. 추가로, 활성제는 임의의 결정질 형태 또는 이성질체 형태 또는 이성질체 형태의 혼합물, 예를 들어 순수한 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 라세미체 또는 그의 혼합물일 수 있다. 이와 관련하여, 활성제의 형태는 활성제의 활성 및/또는 안정성을 최적화하고/하거나 현탁 매질 중 활성제의 용해도를 최소화하도록 선택될 수 있다.

[0098] 개시된 조성물이 매우 저용량의 활성제의 재현가능한 전달을 가능하게 하기 때문에, 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물에 포함된 활성제는 1종 이상의 강력한 또는 고도로 강력한 활성제로부터 선택될 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 MDI의 작동당 약 100 μg 내지 약 100 mg, 약 100 μg 내지 약 10 mg, 및 약 100 μg 내지 1 mg으로부터 선택된 용량으로 전달되는 1종 이상의 강력한 활성제를 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 MDI의 작동당 약 80 μg 이하, 약 40 μg 이하, 약 20 μg 이하, 약 10 μg 내지 약 100 μg, 약 5 μg 내지 약 50 μg, 및 약 1 μg 내지 약 10 μg으로부터 선택된 용량으로 전달되는 1종 이상의 강력한 또는 고도로 강력한 활성제를 포함할 수 있다. 추가로, 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 MDI의 작동당 약 0.1 내지 약 2 μg, 약 0.1 내지 약 1 μg, 및 약 0.1 내지 약 0.5 μg으로부터 선택된 용량으로 전달되는 1종 이상의 고도로 강력한 활성제를 포함할 수 있다.

[0099] 본원에 기재된 바와 같은 조성물은, 원하는 경우에, 2종 이상의 활성제의 조합을 함유할 수 있다. 예를 들어, 2종 이상의 활성제 입자의 조합은 단일 종의 현탁화 입자와 공-현탁될 수 있다. 대안적으로, 조성물은 2종 이상의 상이한 종의 현탁화 입자와 공-현탁된 2종 이상의 종의 활성제 입자를 포함할 수 있다. 또한 추가로, 본원에 기재된 바와 같은 조성물은 활성제 입자의 단일 종 내에 조합된 2종 이상의 활성제를 포함할 수 있다. 예를 들어, 활성제 입자가 활성제 물질에 더하여 1종 이상의 부형제 또는 아주반트를 사용하여 제제화되는 경우에, 이러한 활성제 입자는 2종 이상의 상이한 활성제를 포함하는 개별 입자를 포함할 수 있다.

[0100] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물에 포함된 활성제는 LAMA 활성제이다. 조성물이 LAMA 활성제를 포함하는 경우에, 특정한 실시양태에서, LAMA 활성제는, 예를 들어 글리코피롤레이트, 덱스피로늄, 티오트로피움, 트로스피움, 아클리디늄, 우메클리디늄 및 다로트로피움, 및 그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성

질체 또는 용매화물로부터 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, LAMA 활성제는 약 0.04 mg/mL 내지 약 2.25 mg/mL 범위의 농도로 존재한다.

[0101] 글리코피롤레이트는 염증성 또는 폐쇄성 폐 질환 및 장애, 예컨대 예를 들어 본원에 기재된 것을 치료하는 데 사용될 수 있다. 항콜린제로서, 글리코피롤레이트는 기관지확장제로서 작용하고, 증가된 점액 분비를 특징으로 하는 폐 질환 및 장애의 요법에 사용하기에 유익한 항분비 효과를 제공한다. 글리코피롤레이트는 4급 암모늄 염이다. 적절한 경우에, 글리코피롤레이트는 염 (예를 들어, 알칼리 금속 또는 아민 염, 또는 산 부가염)의 형태로 또는 에스테르로서 또는 용매화물 (수화물)로서 사용될 수 있다. 추가로, 글리코피롤레이트는 임의의 결정질 형태 또는 이성질체 형태 또는 이성질체 형태의 혼합물, 예를 들어 순수한 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 라세미체 또는 그의 혼합물일 수 있다. 이와 관련하여, 글리코피롤레이트의 형태는 글리코피롤레이트의 활성 및/또는 안정성을 최적화하고/하거나 현탁 매질 중 글리코피롤레이트의 용해도를 최소화하도록 선택될 수 있다. 적합한 반대 이온은, 예를 들어 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드, 아이오다이드, 니트레이트, 술페이트, 포스페이트, 포르메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 락테이트, 시트레이트, 타르트레이트, 말레이트, 말레에이트, 숙시네이트, 벤조에이트, p-클로로벤조에이트, 디페닐-아세테이트 또는 트리페닐아세테이트, o-히드록시벤조에이트, p-히드록시벤조에이트, 1-히드록시나프탈렌-2-카르복실레이트, 3-히드록시나프탈렌-2-카르복실레이트, 메탄술포네이트 및 벤젠술포네이트를 비롯한 제약상 허용되는 반대 이온이다. 본원에 기재된 조성물의 특정한 실시양태에서, 글리코피롤레이트의 브로마이드 염, 즉 (RS)-[3-(SR)-히드록시-1,1-디메틸피롤리디늄 브로마이드]α-시클로펜틸만델레이트로도 지칭되는 3-[(시클로펜틸-히드록시페닐아세틸)옥시]-1,1-디메틸피롤리디늄 브로마이드가 사용되고, 이는 미국 특허 번호 2,956,062에 제시된 절차에 따라 제조될 수 있다.

[0102] 본원에 기재된 조성물이 글리코피롤레이트를 포함하는 경우에, 특정 실시양태에서, 조성물은 MDI의 작동당 약 1 μg 내지 약 200 μg, MDI의 작동당 약 5 μg 내지 약 150 μg, MDI의 작동당 약 10 μg 내지 100 μg, MDI의 작동당 약 5 μg 내지 약 50 μg, MDI의 작동당 약 2 μg 내지 약 25 μg, 및 MDI의 작동당 약 6 μg 내지 약 15 μg으로부터 선택된 표적 전달 용량을 제공하기에 충분한 글리코피롤레이트를 포함할 수 있다. 다른 이러한 실시양태에서, 제제는 글리코피롤레이트를 작동당 약 200 μg 이하, 약 150 μg 이하, 약 75 μg 이하, 약 40 μg 이하, 약 20 μg 이하, 또는 약 10 μg 이하로부터 선택된 용량을 제공하기에 충분한 포함한다. 추가 실시양태에서, 제제는 작동당 약 2 μg, 작동당 약 5 μg, 작동당 약 7 μg, 작동당 약 9 μg, 작동당 약 18 μg, 작동당 36 μg 또는 작동당 약 72 μg으로부터 선택된 용량을 제공하기에 충분한 글리코피롤레이트를 포함한다. 본원에 기재된 조성물이 활성제로서 글리코피롤레이트를 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 표적화된 전달 용량을 달성하기 위해, 구체적 실시양태에서, 조성물에 포함된 글리코피롤레이트의 양은, 예를 들어 약 0.04 mg/mL 내지 약 2.25 mg/mL로부터 선택될 수 있다.

[0103] 다른 실시양태에서, 티오트로피움 (그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물 포함)이 본원에 기재된 바와 같은 조성물에 포함시키기 위한 LAMA 활성제로서 선택될 수 있다. 티오트로피움은 폐 염증 또는 폐쇄와 연관된 질환 또는 장애, 예컨대 본원에 기재된 것을 치료하는 데 사용하기에 적합한 공지된 장기-작용 항콜린제 약물이다. 티오트로피움의 결정 및 제약상 허용되는 염 형태를 비롯한 티오트로피움은, 예를 들어 미국 특허 번호 5,610,163, 미국 특허 번호 RE39,820, 미국 특허 번호 6,777,423, 및 미국 특허 번호 6,908,928에 기재되어 있다. 본원에 기재된 조성물이 티오트로피움을 포함하는 경우에, 특정 실시양태에서, 조성물은 MDI의 작동당 약 2.5 μg 내지 약 50 μg, 약 4 μg 내지 약 25 μg, 및 작동당 약 2.5 μg 내지 약 20 μg, 약 10 μg 내지 약 20 μg, 및 약 2.5 μg 내지 약 10 μg으로부터 선택된 전달 용량을 제공하기에 충분한 티오트로피움을 포함할 수 있다. 다른 이러한 실시양태에서, 제제는 MDI의 작동당 약 50 μg 이하, 약 20 μg 이하, 약 10 μg 이하, 약 5 μg 이하, 또는 약 2.5 μg 이하로부터 선택된 전달 용량을 제공하기에 충분한 티오트로피움을 포함한다. 추가 실시양태에서, 제제는 MDI의 작동당 약 3 μg, 6 μg, 9 μg, 18 μg 및 36 μg으로부터 선택된 전달 용량을 제공하기에 충분한 티오트로피움을 포함한다. 본원에 기재된 조성물이 활성제로서 티오트로피움을 포함하는 경우에, 본원에 기재된 바와 같은 전달 용량을 달성하기 위해, 구체적 실시양태에서, 조성물에 포함된 티오트로피움의 양은, 예를 들어 약 0.01 mg/mL 내지 약 0.5 mg/mL로부터 선택될 수 있다.

[0104] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 LABA 활성제를 포함한다. 이러한 실시양태에서, LABA 활성제는, 예를 들어 밤부테롤, 클렌부테롤, 포르모테롤, 살메테롤, 카르모테롤, 밀베테롤, 인다카테롤, 빌란테롤, 및 살리게닌- 또는 인돌-함유 및 아다만틸-유래 β2 효능제, 및 그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물로부터 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, LABA 활성제는 약 0.01 mg/mL 내지 약 1 mg/mL 범위의 농도로 존재한다.

[0105] 특정의 이러한 실시양태에서, 포르모테롤이 LABA 활성제로서 선택된다. 포르모테롤은 염증성 또는 폐쇄성 폐 질환 및 장애, 예컨대 예를 들어 본원에 기재된 것들을 치료하는 데 사용될 수 있다. 포르모테롤은 (±)-2-히드록시-5-[(1RS)-1-히드록시-2-[[(1RS)-2-(4-메톡시페닐)-1-메틸에틸]-아미노]에틸]포름아닐리드라는 화학 명칭을 가지며, 라세미 푸마레이트 2수화물 염으로서 제약 조성물에 통상적으로 사용된다. 적절한 경우에, 포르모테롤은 염의 형태로 (예를 들어 알칼리 금속 또는 아민 염으로서 또는 산 부가염으로서) 또는 에스테르로서 또는 용매화물 (수화물)로서 사용될 수 있다. 추가로, 포르모테롤은 임의의 결정질 형태 또는 이성질체 형태 또는 이성질체 형태의 혼합물, 예를 들어 순수한 거울상이성질체, 거울상이성질체의 혼합물, 라세미체 또는 그의 혼합물일 수 있다. 이와 관련하여, 포르모테롤의 형태는 포르모테롤의 활성 및/또는 안정성을 최적화하고/하거나 현탁 매질 중 포르모테롤의 용해도를 최소화하도록 선택될 수 있다. 포르모테롤의 제약상 허용되는 염은, 예를 들어 무기 산, 예컨대 염산, 브로민화수소산, 황산 및 인산, 및 유기 산, 예컨대 푸마르산, 말레산, 아세트산, 락트산, 시트르산, 타르타르산, 아스코르브산, 숙신산, 글루타르산, 글루콘산, 트리카르발릴산, 올레산, 벤조산, p-메톡시벤조산, 살리실산, o- 및 p-히드록시벤조산, p-클로로벤조산, 메탄술폰산, p-톨루엔술폰산 및 3-히드록시-2-나프탈렌 카르복실산의 염을 포함한다. 포르모테롤의 수화물은, 예를 들어 미국 특허 번호 3,994,974 및 미국 특허 번호 5,684,199에 기재되어 있다. 포르모테롤 및 다른 β2 아드레날린성 수용체 효능제의 특정 결정질 형태는 예를 들어 WO95/05805에 기재되어 있고, 포르모테롤의 특정 이성질체는 미국 특허 번호 6,040,344에 기재되어 있다.

[0106] 특정 실시양태에서, 포르모테롤 입자를 형성하는 데 사용되는 포르모테롤 물질은 포르모테롤 푸마레이트이고, 이러한 한 실시양태에서, 포르모테롤 푸마레이트는 2수화물 형태로 존재한다. 포르모테롤 푸마레이트는 화학명 N-[2-히드록시-5-[(1RS)-1-히드록시-2-[[(1RS)-2-(4-메톡시페닐)-1-메틸에틸]-아미노]에틸]페닐]포름아미드 (E)-2-부텐디오에이트 탈수화물로 지칭될 수 있다. 본원에 기재된 조성물이 포르모테롤을 포함하는 경우, 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 포르모테롤을 MDI의 작동당 약 1 μg 내지 약 30 μg, 약 0.5 μg 내지 약 10 μg, 약 1 μg 내지 약 10 μg, 약 2 μg 내지 5 μg, 약 2 μg 내지 약 10 μg, 약 3 μg 내지 약 10 μg, 약 5 μg 내지 약 10 μg, 및 3 μg 내지 약 30 μg으로부터 선택된 표적화된 전달 용량을 달성하는 농도로 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 포르모테롤을 작동당 약 30 μg 이하, 약 10 μg 이하, 약 5 μg 이하, 약 2.5 μg 이하, 약 2 μg 이하, 또는 약 1.5 μg 이하로부터 선택된 표적화된 전달 용량을 제공하기에 충분한 양으로 포함할 수 있다. 추가 실시양태에서, 제제는 작동당 약 2 μg, 작동당 약 4.5 μg, 작동당 약 4.8 μg, 작동당 약 5 μg, 작동당 약 10 μg, 작동당 약 20 μg, 또는 작동당 약 30 μg으로부터 선택된 용량을 제공하기에 충분한 포르모테롤을 포함한다. 본원에 기재된 조성물이 포르모테롤을 활성제로서 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 표적화된 전달 용량을 달성하기 위해, 구체적 실시양태에서, 조성물에 포함된 포르모테롤의 양은, 예를 들어 약 0.01 mg/mL 내지 약 1 mg/mL, 약 0.01 mg/mL 내지 약 0.5 mg/mL, 및 약 0.03 mg/mL 내지 약 0.4 mg/mL로부터 선택될 수 있다.

[0107] 본원에 기재된 제약 조성물이 LABA 활성제를 포함하는 경우, 특정 실시양태에서, 활성제는 살메테롤 (그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물 포함)일 수 있다. 살메테롤은 염증성 또는 폐쇄성 폐 질환 및 장애, 예컨대 예를 들어 본원에 기재된 것을 치료하는 데 사용될 수 있다. 살메테롤, 살메테롤의 제약상 허용되는 염, 및 그의 제조 방법은, 예를 들어 미국 특허 번호 4,992,474, 미국 특허 번호 5,126,375 및 미국 특허 번호 5,225,445에 기재되어 있다.

[0108] 살메테롤이 LABA 활성제로서 포함되는 경우에, 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 살메테롤을 MDI의 작동당 약 2 μg 내지 약 120 μg, 약 4 μg 내지 약 40 μg, 약 8 μg 내지 20 μg, 약 8 μg 내지 약 40 μg, 약 20 μg 내지 약 40 μg, 및 약 12 μg 내지 약 120 μg으로부터 선택된 전달 용량을 달성하는 농도로 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 살메테롤을 MDI의 작동당 약 120 μg 이하, 약 40 μg 이하, 약 20 μg 이하, 약 10 μg 이하, 약 8 μg 이하, 또는 약 6 μg 이하로부터 선택된 전달 용량을 제공하기에 충분한 양으로 포함할 수 있다. 본원에 기재된 조성물이 활성제로서 살메테롤을 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 표적화된 전달 용량을 달성하기 위해, 구체적 실시양태에서, 조성물에 포함된 살메테롤의 양은, 예를 들어 약 0.04 mg/mL 내지 약 4 mg/mL, 약 0.04 mg/mL 내지 약 2.0 mg/mL, 및 약 0.12 mg/mL 내지 약 0.8 mg/mL로부터 선택될 수 있다.

[0109] 본원에 기재된 제약 조성물이 SABA 활성제를 포함하는 경우, 특정 실시양태에서, 활성제는 비톨테롤, 카르부테롤, 페노테롤, 헥소프레날린, 이소프레날린 (이소프로테레놀), 레보살부타몰, 오르시프레날린 (메타프로테레놀), 피르부테롤, 프로카테롤, 리미테롤, 알부테롤 (살부타몰), 테르부탈린, 툴로부테롤, 레프로테롤, 및 에피네프린 (그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물 포함)일 수 있다. 특정의 이러한

실시양태에서, 알부테롤이 SABA 활성제로서 선택된다. 알부테롤은 화학 명칭이 α[1]-[(tert-부틸아미노)메틸]4-히드록시-m-크실렌-α,α'-디올이고, 실험식이 $C_{13}H_{21}NO_3$이다. 알부테롤은 염증성 또는 폐쇄성 폐 질환 및 장애, 예컨대 예를 들어 본원에 기재된 것들을 치료하는 데 사용될 수 있다. 알부테롤, 알부테롤의 제약상 허용되는 염 (예컨대 알부테롤 술페이트), 및 그의 제조 방법은, 예를 들어 미국 특허 번호 3,705,233에 기재되어 있다.

[0110] 알부테롤이 SABA 활성제로서 포함되는 경우, 특정 실시양태에서, 본원에서 기술되는 조성물은 알부테롤을 MDI의 작동당 약 10 μg 내지 약 200 μg, 약 20 μg 내지 약 300 μg, 약 30 μg 내지 150 μg, 약 50 μg 내지 약 200 μg, 약 30 μg 내지 약 100 μg, 및 약 1 μg 내지 약 300 μg로부터 선택된 전달 용량을 달성하는 농도로 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 알부테롤을 MDI의 작동당 약 300 μg 이하, 약 200 μg 이하, 약 150 μg 이하, 약 100 μg 이하, 약 50 μg 이하, 약 30 μg 이하, 약 20 μg 이하, 또는 약 10 μg 이하로부터 선택된 전달 용량을 제공하기에 충분한 양으로 포함할 수 있다. 추가 실시양태에서, 제제는 작동당 약 20 μg, 약 30 μg, 약 40 μg, 약 50 μg, 약 60 μg, 약 70 μg, 약 80 μg, 약 90 μg, 약 100 μg, 약 110 μg, 약 120 μg, 약 130 μg, 약 140 μg, 또는 약 150 μg으로부터 선택된 용량을 제공하기에 충분한 알부테롤을 포함한다. 본원에 기재된 조성물이 활성제로서 알부테롤을 포함하는 경우에, 본원에 기재된 바와 같은 표적화된 전달 용량을 달성하기 위해, 구체적 실시양태에서, 조성물에 포함된 알부테롤의 양은, 예를 들어 약 0.1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL, 약 0.1 mg/mL 내지 약 5 mg/mL, 및 약 0.3 mg/mL 내지 약 4 mg/mL로부터 선택될 수 있다.

[0111] 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 코르티코스테로이드, 예컨대 흡입용 코르티코스테로이드 (ICS)를 포함한다. 이러한 활성제는, 예를 들어 베클로메타손, 부데소니드, 시클레소니드, 플루니솔리드, 플루티카손, 메틸프레드니솔론, 모메타손, 프레드니손 및 트리암시놀론, 및 그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물로부터 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, ICS 활성제는 약 0.1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL 범위의 농도로 존재한다.

[0112] 조성물이 ICS 활성제를 포함하는 경우, 특정 실시양태에서, 모메타손이 선택될 수 있다. 모메타손, 모메타손의 제약상 허용되는 염, 예컨대 모메타손 푸로에이트, 및 이러한 물질의 제조는 공지되어 있고, 예를 들어 미국 특허 번호 4,472,393, 미국 특허 번호 5,886,200 및 미국 특허 번호 6,177,560에 기재되어 있다. 모메타손은 폐 염증 또는 폐쇄와 연관된 질환 또는 장애, 예컨대 본원에 기재된 것들을 치료하는 데 사용하기에 적합하다 (예를 들어, 미국 특허 번호 5,889,015, 미국 특허 번호 6,057,307, 미국 특허 번호 6,057,581, 미국 특허 번호 6,677,322, 미국 특허 번호 6,677,323 및 미국 특허 번호 6,365,581 참조).

[0113] 본원에 기재된 조성물이 모메타손을 포함하는 경우에, 특정한 실시양태에서, 조성물은 모메타손 (그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물 포함)을 MDI의 작동당 약 20 μg 내지 약 400 μg, 약 20 μg 내지 약 200 μg, 약 50 μg 내지 약 200 μg, 약 100 μg 내지 약 200 μg, 약 20 μg 내지 약 100 μg, 및 약 50 μg 내지 약 100 μg으로부터 선택된 표적 전달 용량을 제공하기에 충분한 양으로 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 모메타손 (그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물 포함)을 MDI의 작동당 약 400 μg 이하, 약 200 μg 이하, 또는 약 100 μg 이하로부터 선택된 표적화된 전달 용량을 제공하기에 충분한 양으로 포함할 수 있다.

[0114] 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 플루티카손 및 부데소니드로부터 선택된 코르티코스테로이드를 포함한다. 플루티카손 및 부데소니드 둘 다는 폐 염증 또는 폐쇄와 연관된 상태, 예컨대 본원에 기재된 것의 치료에 사용하기에 적합하다. 플루티카손, 플루티카손의 제약상 허용되는 염, 예컨대 플루티카손 프로피오네이트, 및 이러한 물질의 제조는 공지되어 있고, 예를 들어 미국 특허 번호 4,335,121, 미국 특허 번호 4,187,301, 및 미국 특허 공개 번호 US2008125407에 기재되어 있다. 화학 명칭 (RS)-11β,16α,17,21-테트라히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 시클릭 16,17-아세탈, 부티르알데히드를 갖는 부데소니드는 또한 널리 공지되어 있고, 예를 들어 미국 특허 번호 3,929,768에 기재되어 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 플루티카손 (그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물 포함)을 MDI의 작동당 약 20 μg 내지 약 200 μg, 약 50 μg 내지 약 175 μg, 및 약 80 μg 내지 약 160 μg으로부터 선택된 표적 전달 용량을 제공하기에 충분한 양으로 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 플루티카손 (그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물 포함)을 MDI의 작동당 약 175 μg 이하, 약 160 μg 이하, 약 100 μg 이하, 또는 약 80 μg 이하로부터 선택된 표적화된 전달 용량을 제공하기에 충분한 양으로 포함할 수 있다. 본원에 기재된 조성물이 부데소니드를 포함하는 경우에, 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 부데소니드 (그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물

포함)를 MDI의 작동당 약 30 μg 내지 약 240 μg, 약 30 μg 내지 약 120 μg, 약 30 μg 내지 약 100 μg, 약 50 μg 내지 약 400 μg, 약 20 μg 내지 약 600 μg, 약 50 μg 내지 약 200 μg, 약 150 μg 내지 약 350 μg, 및 약 30 μg 내지 약 50 μg으로부터 선택된 표적화된 전달 용량을 달성하는 농도로 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 부데소니드 (그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물 포함)를 MDI의 작동당 약 240 μg 이하, 약 160 μg 이하, 약 120 μg 이하, 약 80 μg 이하, 또는 약 50 μg 이하로부터 선택된 표적화된 전달 용량을 제공하기에 충분한 양으로 포함할 수 있다. 추가 실시양태에서, 제제는 작동당 약 20 μg, 작동당 약 40 μg, 작동당 약 80 μg, 작동당 약 100 μg, 작동당 약 160 μg, 작동당 약 200 μg, 또는 작동당 약 300 μg으로부터 선택된 용량을 제공하기에 충분한 부데소니드를 포함한다. 본원에 기재된 조성물이 활성제로서 부데소니드를 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 표적화된 전달 용량을 달성하기 위해, 구체적 실시양태에서, 조성물에 포함된 부데소니드의 양은, 예를 들어 약 0.1 mg/mL 내지 약 20 mg/mL, 약 0.1 mg/mL 내지 약 5 mg/mL, 및 약 0.3 mg/mL 내지 약 6 mg/mL로부터 선택될 수 있다.

[0115] 추가 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 비-코르티코스테로이드 항염증제, 예컨대 포스포디에스테라제-4 (PDE-4) 억제제 및 야누스 키나제 (JAK) 억제제를 포함한다. 이러한 항염증제는, 예를 들어 로플루밀라스트, 아프레밀라스트, 크리사보롤, 룩솔리티닙, 토파시티닙, 오클라시티닙, 바리시티닙, 페피시티닙, 페드라티닙 및 우파다시티닙; 또는 그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물로부터 선택될 수 있다. 로플루밀라스트, 로플루밀라스트의 제약상 허용되는 염, 및 이러한 물질의 제조는 공지되어 있고, 예를 들어 미국 특허 번호 8,604,064, 미국 특허 번호 9,145,365, 및 미국 특허 번호 9,321,726에 기재되어 있다. 로플루밀라스트는 폐 염증 또는 폐쇄와 연관된 질환 또는 장애, 예컨대 본원에 기재된 것을 치료하는 데 사용하기에 적합하다. 로플루밀라스트는 때때로 COPD, 특히 중증 COPD의 치료에 사용되고, 경구 의약으로서 이용가능하다. 위장 부작용은 로플루밀라스트의 경구 투여에서 흔하다.

[0116] 본원에 기재된 조성물이 로플루밀라스트를 포함하는 경우에, 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 로플루밀라스트 (그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물 포함)를 MDI의 작동당 약 1 μg 내지 약 100 μg, 약 5 μg 내지 약 80 μg, 약 5 μg 내지 약 50 μg, 약 5 μg 내지 약 25 μg, 약 10 μg 내지 25 μg, 약 30 μg 내지 약 240 μg, 약 30 μg 내지 약 120 μg, 약 30 μg 내지 약 100 μg, 약 50 μg 내지 약 400 μg, 약 20 μg 내지 약 600 μg, 약 50 μg 내지 약 200 μg, 약 150 μg 내지 약 350 μg, 및 약 30 μg 내지 약 50 μg으로부터 선택된 표적화된 전달 용량을 달성하는 농도로 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 로플루밀라스트 (그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물 포함)를 MDI의 작동당 약 240 μg 이하, 약 160 μg 이하, 약 120 μg 이하, 약 80 μg 이하, 또는 약 50 μg 이하로부터 선택된 표적화된 전달 용량을 제공하기에 충분한 양으로 포함할 수 있다. 추가 실시양태에서, 제제는 작동당 약 20 μg, 작동당 약 40 μg, 작동당 약 80 μg, 작동당 약 100 μg, 작동당 약 160 μg, 작동당 약 200 μg, 또는 작동당 약 300 μg으로부터 선택된 용량을 제공하기에 충분한 로플루밀라스트를 포함한다. 본원에 기재된 조성물이 활성제로서 로플루밀라스트를 포함하는 경우에, 본원에 기재된 바와 같은 표적화된 전달 용량을 달성하기 위해, 구체적 실시양태에서, 조성물에 포함된 로플루밀라스트의 양은, 예를 들어 약 0.1 mg/mL 내지 약 20 mg/mL, 약 0.1 mg/mL 내지 약 5 mg/mL, 및 약 0.3 mg/mL 내지 약 6 mg/mL로부터 선택될 수 있다.

[0117] 본원에 기재된 조성물은 단일 활성제를 포함하도록 (및 전달하도록) 제제화될 수 있다. 대안적으로, 본원에 기재된 조성물은 2종 이상의 활성제를 포함할 수 있다. 특정한 실시양태에서, 2종 이상의 활성제가 포함되는 경우에, 본원에 기재된 조성물은 LAMA 및 LABA 활성제의 조합, LAMA 및 코르티코스테로이드 활성제의 조합, LAMA 및 SABA 활성제의 조합, LAMA 및 비-코르티코스테로이드 항염증 활성제의 조합, LABA 및 SABA 활성제의 조합, LABA 및 비-코르티코스테로이드 항염증 활성제의 조합, SABA 및 코르티코스테로이드 활성제의 조합, SABA 및 비-코르티코스테로이드 항염증 활성제의 조합, 및 LABA 및 코르티코스테로이드 활성제의 조합으로부터 선택된 활성제의 조합을 포함할 수 있다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 3종 이상의 활성제를 포함할 수 있다. 특정의 이러한 실시양태에서, 조성물은 LAMA, LABA, 코르티코스테로이드 및 비-코르티코스테로이드 항염증 활성제의 조합으로부터 선택된 활성제의 조합을 포함한다. 예를 들어, 본원에 기재된 바와 같은 조성물은 글리코피롤레이트 및 포르모테롤의 조합, 포르모테롤 및 부데소니드의 조합, 부데소니드 및 알부테롤의 조합, 글리코피롤레이트, 포르모테롤 및 부데소니드의 조합 및 글리코피롤레이트, 포르모테롤, 부데소니드 및 로플루밀라스트의 조합으로부터 선택된 활성제의 조합을 포함할 수 있다.

[0118] 본 개시내용의 도움으로, 관련 기술분야의 통상의 기술자는 매우 다양한 활성제가 본원에 개시된 현탁액에 혼입될 수 있음을 인지할 것이다. 활성제의 상기 목록은 예로서 및 비제한적으로 존재한다.

[0119] 현탁화 입자

[0120] 본원에 기재된 조성물에 포함된 현탁화 입자는 조성물에 포함된 활성제의 안정화 및 전달을 용이하게 하도록 작용한다. 다양한 형태의 현탁화 입자가 사용될 수 있지만, 현탁화 입자는 전형적으로 흡입에 허용되고 선택된 추진제에 실질적으로 불용성인 약리학상 불활성인 물질로부터 형성된다. 일반적으로, 대부분의 현탁화 입자는 호흡가능한 범위 내의 크기를 갖는다. 따라서, 특정한 실시양태에서, 현탁화 입자의 MMAD는 약 10 μm을 초과하지 않을 것이지만, 약 500 nm 이상이다. 대안적 실시양태에서, 현탁화 입자의 MMAD는 약 5 μm 내지 약 750 nm이다. 또 다른 실시양태에서, 현탁화 입자의 MMAD는 약 1 μm 내지 약 3 μm이다. MDI로부터의 비강 전달을 위한 실시양태에서 사용될 때, 현탁화 입자의 MMAD는 10 μm 내지 50 μm이다.

[0121] 기재된 MMAD 범위 내의 호흡가능한 현탁화 입자를 달성하기 위해, 현탁화 입자는 전형적으로 약 0.2 μm 내지 약 50 μm의 부피 중앙 광학 직경을 나타낼 것이다. 한 실시양태에서, 현탁화 입자는 약 25 μm을 초과하지 않는 부피 중앙 광학 직경을 나타낸다. 또 다른 실시양태에서, 현탁화 입자는 약 0.5 μm 내지 약 15 μm, 약 1.5 μm 내지 약 10 μm, 및 약 2 μm 내지 약 5 μm로부터 선택된 부피 중앙 광학 직경을 나타낸다.

[0122] 본 명세서에 따른 조성물에 포함되는 현탁화 입자의 농도는, 예를 들어 사용되는 활성제 입자 및 현탁 매질의 양에 따라 조정될 수 있다. 한 실시양태에서, 현탁화 입자는 약 0.1 mg/mL 내지 약 15 mg/mL, 약 0.1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL, 1 mg/mL 내지 약 15 mg/mL, 약 3 mg/mL 내지 약 10 mg/mL, 5 mg/mL 내지 약 8 mg/mL, 및 약 6 mg/mL로부터 선택된 농도로 현탁 매질에 포함된다. 또 다른 실시양태에서, 현탁화 입자는 약 30 mg/mL 이하의 농도로 현탁 매질에 포함된다. 또 다른 실시양태에서, 현탁화 입자는 약 25 mg/mL 이하의 농도로 현탁 매질에 포함된다.

[0123] 현탁화 입자 대 활성제 입자의 상대량은 본원에서 고려되는 바와 같은 공-현탁액을 달성하도록 선택된다. 공-현탁액 조성물은 질량 기준으로 측정된 현탁화 입자의 양이 활성제 입자의 양을 초과하는 경우에 달성될 수 있다. 예를 들어, 구체적 실시양태에서, 현탁화 입자의 총 질량 대 활성제 입자의 총 질량의 비는 약 3:1 내지 약 15:1, 또는 대안적으로 약 2:1 내지 8:1일 수 있다. 대안적으로, 현탁화 입자의 총 질량 대 활성제 입자의 총 질량의 비는 사용되는 현탁화 입자 및 활성제 입자의 성질에 따라 약 1 초과, 예컨대 약 1.5 이하, 약 5 이하, 약 10 이하, 약 15 이하, 약 17 이하, 약 20 이하, 약 30 이하, 약 40 이하, 약 50 이하, 약 60 이하, 약 75 이하, 약 100 이하, 약 150 이하, 및 약 200 이하일 수 있다. 추가 실시양태에서, 현탁화 입자의 총 질량 대 활성제 입자의 총 질량의 비는 약 10 내지 약 200, 약 60 내지 약 200, 약 15 내지 약 60, 약 15 내지 약 170, 약 15 내지 약 60, 약 16, 약 60, 및 약 170으로부터 선택될 수 있다.

[0124] 다른 실시양태에서, 현탁화 입자의 양은, 질량 기준으로 측정시, 활성제 입자의 양보다 적다. 예를 들어, 특정한 실시양태에서, 현탁화 입자의 질량은 활성제 입자의 총 질량의 20%만큼 낮을 수 있다. 그러나, 일부 실시양태에서, 현탁화 입자의 총 질량은 또한 활성제 입자의 총 질량과 유사하거나 동일할 수 있다.

[0125] 본원에 기재된 조성물에 사용하기에 적합한 현탁화 입자는 흡입 전달에 적합하고 현탁 매질 중에 실질적으로 분해되거나 용해되지 않는 1종 이상의 제약상 허용되는 물질 또는 부형제로 형성될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 정의된 바와 같은 천공된 마이크로구조가 현탁화 입자로서 사용될 수 있다. 현탁화 입자, 및 현탁화 입자로서 사용하기 위한 천공된 마이크로구조, 및 그의 제조 방법은 미국 특허 번호 8,815,258 및 미국 특허 번호 9,463,161, 및 미국 특허 출원 공개 2011/0135737에 기재되어 있다.

[0126] 천연 및 합성 공급원 둘 다로부터의 인지질이 본원에 기재된 조성물에 사용하기에 적합한 천공된 마이크로구조를 포함하는 현탁화 입자를 제조하는 데 사용될 수 있다. 특정한 실시양태에서, 선택된 인지질은 약 400℃ 초과의, 겔에서 액정 상으로의 전이를 가질 것이다. 예시적인 인지질은 비교적 장쇄 (즉, C16-C22) 포화 지질이고, 포화 인지질, 예컨대 16 C 또는 18 C의 아실 쇄 길이를 갖는 포화 포스파티딜콜린 (팔미토일 및 스테아로일)을 포함할 수 있다. 예시적인 인지질은 포스포글리세리드, 예컨대 디팔미토일포스파티딜콜린, 디스테로일포스파티딜콜린, 디아라키도일포스파티딜콜린, 디베헤노일포스파티딜콜린, 디포스파티딜 글리세롤, 단쇄 포스파티딜콜린, 장쇄 포화 포스파티딜에탄올아민, 장쇄 포화 포스파티딜세린, 장쇄 포화 포스파티딜글리세롤, 및 장쇄 포화 포스파티딜이노시톨을 포함한다. 추가의 부형제는 국제 특허 공개 번호 WO 96/32149 및 미국 특허 번호 6,358,530, 6,372,258 및 6,518,239에 개시되어 있다. 특정 실시양태에서, 현탁화 입자는 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DSPC)을 포함하는 인지질 입자이다.

[0127] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 조성물에 사용되는 현탁화 입자는 국제 특허 공개 번호 WO 2005/000267에 개시된 것과 유사하게, 선택된 활성제의 저장 안정성을 증가시키도록 선택될 수 있다. 예를 들어, 한 실시양태에

서, 현탁화 입자는 적어도 55℃, 적어도 75℃, 또는 적어도 100℃의 Tg를 갖는 제약상 허용되는 유리 안정화 부형제를 포함할 수 있다. 본원에 기재된 조성물에 사용하기에 적합한 유리 형성제는 트리류신, 시트르산나트륨, 인산나트륨, 아스코르브산, 이눌린, 시클로덱스트린, 폴리비닐 피롤리돈, 만니톨, 수크로스, 트레할로스, 락토스, 및 프롤린 중 1종 이상을 포함하나 이에 제한되지는 않는다. 추가의 유리-형성 부형제의 예는 미국 특허 번호 RE 37,872, 5,928,469, 6,258,341 및 6,309,671에 개시되어 있다. 특정한 실시양태에서, 현탁화 입자는, 예를 들어 미국 특허 번호 7,442,388에 기재된 바와 같은 칼슘 염, 예컨대 염화칼슘을 포함할 수 있다.

[0128] 특정 실시양태에서, 현탁화 입자는 DSPC 및 염화칼슘을 포함하는 천공된 마이크로구조이다. 일부 실시양태에서, 천공된 마이크로구조는 약 93% 이상의 DSPC 및 약 7% 이하의 염화칼슘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 천공된 마이크로구조는 약 94%의 DSPC 및 약 6%의 염화칼슘을 포함한다. 일부 실시양태에서, 천공된 마이크로구조는 약 95%의 DSPC 및 약 5%의 염화칼슘을 포함한다.

[0129] 현탁화 입자는 바람직한 안정성 및 활성제 전달 특징을 제공하기 위해 원하는 대로 설계, 크기조정 및 형상화될 수 있다. 하나의 예시적 실시양태에서, 현탁화 입자는 본원에 기재된 바와 같은 천공된 마이크로구조를 포함한다. 천공된 마이크로구조가 본원에 기재된 조성물에서 현탁화 입자로서 사용되는 경우, 이들은 지질, 인지질, 비이온성 세제, 비이온성 블록 공중합체, 이온성 계면활성제, 생체적합성 플루오린화 계면활성제 및 그의 조합, 특히 폐 용도로 승인된 것들 중 적어도 하나를 포함할 수 있다. 천공된 마이크로구조의 제조에 사용될 수 있는 특정 계면활성제는 폴록사머(poloxamer) 188, 폴록사머 407 및 폴록사머 338을 포함한다. 다른 특정 계면활성제는 올레산 또는 그의 알칼리 염을 포함한다. 한 실시양태에서, 천공된 마이크로구조는 약 10% w/w 초과의 계면활성제를 포함한다.

[0130] 또한, 본원에 기재된 바와 같은 현탁화 입자는 벌킹제, 예컨대 중합체 입자를 포함할 수 있다. 중합체성 중합체는 생체적합성 및/또는 생분해성 중합체, 공중합체 또는 블렌드로부터 형성될 수 있다. 한 실시양태에서, 공기역학적으로 가벼운 입자를 형성할 수 있는 중합체, 예컨대 관능화된 폴리에스테르 그라프트 공중합체 및 생분해성 폴리무수물이 사용될 수 있다. 예를 들어, 폴리(히드록시산)를 포함하는 폴리에스테르를 기재로 하는 벌크 침식 중합체가 사용될 수 있다. 폴리글리콜산 (PGA), 폴리락트산 (PLA) 또는 그의 공중합체를 사용하여 현탁화 입자를 형성할 수 있다. 폴리에스테르는 하전된 또는 관능화가능한 기, 예컨대 아미노산을 포함할 수 있다. 예를 들어, 현탁화 입자는 DPPC와 같은 계면활성제가 혼입된 폴리(D,ㄴ-락트산) 및/또는 폴리(D,ㄴ-락트산-코-글리콜산)(PLGA)으로 형성될 수 있다.

[0131] 입자를 현탁화시키는 데 사용하기 위한 다른 잠재적 중합체 후보는 폴리아미드, 폴리카르보네이트, 폴리알킬렌, 예컨대 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(에틸렌 옥시드), 폴리(에틸렌 테레프탈레이트), 폴리비닐 화합물, 예컨대 폴리비닐 알콜, 폴리비닐 에테르, 및 폴리비닐 에스테르, 아크릴산 및 메타크릴산의 중합체, 셀룰로스 및 다른 폴리사카라이드, 및 펩티드 또는 단백질, 또는 그의 공중합체 또는 블렌드를 포함할 수 있다. 중합체는 상이한 제어된 약물 전달 적용을 위해 생체내에서 적절한 안정성 및 분해 속도를 갖도록 선택되거나 변형될 수 있다.

[0132] 활성제로서 글리코피롤레이트, 포르모테롤, 부데소니드 및 알부테롤 중 하나 이상을 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 한 실시양태에서, 현탁화 입자의 총 질량 대 활성제 입자의 총 질량의 비는 약 1 내지 약 20, 약 1 내지 약 15, 약 1.5 내지 약 10, 약 2.5 내지 약 15, 약 2.5 내지 약 10, 약 2.5 내지 약 8, 약 10 내지 약 30, 약 15 내지 약 25, 약 10 내지 약 200, 약 50 내지 약 125, 및 약 5 내지 약 50으로부터 선택될 수 있다.

[0133] 일부 실시양태에서, 현탁화 입자는 장쇄 포화 인지질과 같은 계면활성제를 사용하여 유화될 수 있는 플루오로카본 오일 (예를 들어, 퍼플루오로옥틸 브로마이드, 퍼플루오로데칼린)을 사용하여 수중유 에멀젼을 형성함으로써 제조될 수 있다. 이어서 생성된 수중 퍼플루오로카본 에멀젼을 고압 균질화기를 사용하여 가공하여 오일 액적 크기를 감소시킬 수 있다. 퍼플루오로카본 에멀젼은 분무 건조기에 공급될 수 있다. 널리 공지된 바와 같이, 분무 건조는 액체 공급물을 건조된 미립자 형태로 전환시키는 1-단계 공정이다. 분무 건조는 흡입을 비롯한 다양한 투여 경로를 위한 분말화된 제약 물질을 제공하는 데 사용되어 왔다. 분무 건조와 관련하여, 상기 기재된 바와 같은 플루오로카본 오일이 발포제로서 기능할 수 있다. 분무 건조기의 작동 조건 (예컨대 유입구 및 유출구 온도, 공급 속도, 분무화 압력, 건조 공기의 유량 및 노즐 구성)은 결과적인 건조 마이크로구조의 수율을 형성하는 목적하는 입자 크기를 생성하도록 조정될 수 있다. 예시적인 천공된 마이크로구조를 제조하는 이러한 방법은 미국 특허 번호 8,815,258, 미국 특허 번호 9,463,161, 및 미국 특허 출원 공개 2011/0135737에 개시되어 있다.

[0134] 본원에 기재된 조성물은 2종 이상의 현탁화 입자를 포함할 수 있다. 예를 들어, 본원에 기재된 조성물은 단일 종의 활성제 입자 및 2종 이상의 종의 현탁화 입자를 포함할 수 있다. 대안적으로, 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 2종 이상의 현탁화 입자 종과 조합된 2종 이상의 활성제 입자 종을 포함할 수 있다.

[0135] 조성물의 실시양태

[0136] 한 실시양태에서, 2종 이상의 활성제의 조합을 포함하는 본원에 기재된 조성물은 활성제로서 부데노시드, 글리코피롤레이트 및 포르모테롤을 함유할 수 있다. 활성제로서 부데노시드, 글리코피롤레이트 및 포르모테롤을 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 한 실시양태에서, 현탁화 입자의 총 질량 대 활성제 입자의 총 질량의 비는 약 1 내지 약 20, 약 1 내지 약 15, 약 1.5 내지 약 10, 약 2.5 내지 약 15, 약 2.5 내지 약 10, 약 2.5 내지 약 8, 약 10 내지 약 30, 약 15 내지 약 25, 약 10 내지 약 200, 약 50 내지 약 125, 및 약 5 내지 약 50으로부터 선택될 수 있다. 모든 실시양태에서, 활성제 대 현탁화 입자의 비는 활성제의 유리 형태 (예를 들어, 유리 산 또는 유리 염기 형태)를 기준으로 한다. 한 실시양태에서, 조성물은 경구 흡입에 의해 투여된다. 특정 실시양태에서, 활성제로서 부데노시드, 글리코피롤레이트 및 포르모테롤을 포함하는 본원에 기재된 조성물은 계량 용량 흡입 (MDI) 장치 내의 저장소에 함유될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 부데노시드 (그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물 포함)를 흡입당 약 70 μg 내지 약 170 μg, 약 75 μg 내지 약 165 μg, 및 약 80 μg 내지 약 160 μg의 부데노시드로부터 선택된 표적화된 전달 용량을 달성하는 농도로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 글리코피롤레이트 (그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물 포함)를 흡입당 약 5 μg 내지 약 10 μg, 및 약 5 μg 내지 약 15 μg의 글리코피롤레이트로부터 선택된 표적화된 전달 용량을 달성하는 농도로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 포르모테롤 (그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물 포함)을 흡입당 약 1 μg 내지 약 5 μg 및 약 2 μg 내지 약 4 μg의 포르모테롤로부터 선택된 표적화된 전달 용량을 달성하는 농도로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 1일에 2회 용량으로 용량당 2회 흡입으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 0.240 중량% 내지 약 0.360 중량% (w/w)의 부데소니드, 약 0.010 중량% 내지 약 0.016 중량% (w/w)의 글리코피로늄 브로마이드, 약 0.007 중량% 내지 약 0.011 중량% (w/w)의 포르모테롤 푸마레이트, 약 0.410 중량% 내지 약 0.615 중량% (w/w)의 DSPC 다공성 입자, 및 HFO-1234ze(E)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 0.268 중량% 내지 약 0.328 중량% (w/w)의 부데소니드, 약 0.012 중량% 내지 약 0.015 중량% (w/w)의 글리코피로늄 브로마이드, 약 0.008 중량% 내지 약 0.010 중량% (w/w)의 포르모테롤 푸마레이트, 약 0.461 중량% 내지 약 0.564 중량% (w/w)의 DSPC 다공성 입자, 및 HFO-1234ze(E)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 0.283% 내지 약 0.314 중량% (w/w) 부데소니드, 약 0.013% 내지 약 0.014 중량% (w/w) 글리코피로늄 브로마이드, 약 0.008% 내지 약 0.010 중량% (w/w) 포르모테롤 푸마레이트, 약 0.487% 내지 약 0.538 중량% (w/w) DSPC 다공성 입자, 및 HFO-1234ze(E)를 포함한다. 표 1은 활성제로서 글리코피롤레이트, 포르모테롤 및 부데소니드를 함유하는 2종 이상의 활성제의 조합을 포함하는 조성물의 예시적 실시양태를 나타낸다. 한 실시양태에서, 표 1의 예시적인 조성물은 계량 용량 흡입기의 작동당 약 160 μg 부데소니드, 약 9 μg 글리코피로늄 브로마이드 및 약 4.8 μg 포르모테롤 푸마레이트의 전달 용량을 제공할 수 있다.

[0137] 표 1. HFO-1234ze(E) 추진제를 갖는 부데소니드, 글리코피로늄 브로마이드 및 포르모테롤 푸마레이트 가압 흡입 현탁액

[0138]

성분	기능	양 (캐니스터당)	중량 %
부데소니드, 마이크로화	API	31.05 mg	0.2986
글리코피로늄 브로마이드, 마이크로화	API	1.40 mg	0.0134
포르모테롤 푸마레이트, 마이크로화	API	0.93 mg	0.0090
DSPC의 다공성 입자	현탁화 입자	53.30 mg	0.5125
HFO-1234ze(E)	추진제	10.31 g	99.1665

[0139] 한 실시양태에서, 2종 이상의 활성제의 조합을 포함하는 본원에 기재된 조성물은 활성제로서 글리코피롤레이트 및 포르모테롤을 함유할 수 있다. 활성제로서 글리코피롤레이트 및 포르모테롤을 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 한 실시양태에서, 현탁화 입자의 총 질량 대 활성제 입자의 총 질량의 비는 약 1 내지 약 25, 약 1 내지 약 20, 약 1.5 내지 약 10, 약 2.5 내지 약 15, 약 2.5 내지 약 10, 약 2.5 내지 약 8, 약 10 내지 약 30, 약 15 내지 약 25, 약 10 내지 약 200, 약 50 내지 약 125, 및 약 5 내지 약 50으로부터 선택될 수 있다.

모든 실시양태에서, 활성제 대 현탁화 입자의 비는 활성제의 유리 염기 형태를 기준으로 한다. 한 실시양태에서, 조성물은 경구 흡입에 의해 투여된다. 특정 실시양태에서, 활성제로서 글리코피롤레이트 및 포르모테롤을 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 조성물은 계량 용량 흡입 (MDI) 장치 내의 저장소에 함유될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 조성물은 글리코피롤레이트 (그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물 포함)를 흡입당 약 5 μg 내지 약 10 μg, 및 약 5 μg 내지 약 15 μg의 글리코피롤레이트로부터 선택된 표적화된 전달 용량을 달성하는 농도로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 포르모테롤 (그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물 포함)을 흡입당 약 1 μg 내지 약 5 μg의 포르모테롤로부터 선택된 표적화된 전달 용량을 달성하는 농도로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 1일에 2회 용량으로 용량당 2회 흡입으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 0.011 중량% 내지 약 0.016 중량% (w/w)의 글리코피로늄 브로마이드, 약 0.007 중량% 내지 약 0.011 중량% (w/w)의 포르모테롤 푸마레이트, 약 0.411 중량% 내지 약 0.617 중량% (w/w)의 DSPC 다공성 입자, 및 HFO-1234ze(E)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 0.012 중량% 내지 약 0.015 중량% (w/w)의 글리코피로늄 브로마이드, 약 0.008 중량% 내지 약 0.010 중량% (w/w)의 포르모테롤 푸마레이트, 약 0.411 중량% 내지 약 0.617 중량% (w/w)의 DSPC 다공성 입자, 및 HFO-1234ze(E)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 0.013 중량% 내지 약 0.014 중량% (w/w)의 글리코피로늄 브로마이드, 약 0.008 중량% 내지 약 0.010 중량% (w/w)의 포르모테롤 푸마레이트, 약 0.488 중량% 내지 약 0.540 중량% (w/w)의 DSPC 다공성 입자, 및 HFO-1234ze(E)를 포함한다. 표 2는 활성제로서 글리코피롤레이트 및 포르모테롤을 함유하는 조성물의 예시적 실시양태를 나타낸다. 한 실시양태에서, 표 2의 예시적 조성물은 계량 용량 흡입기의 작동당 약 9 μg 글리코피로늄 브로마이드 및 약 4.8 μg 포르모테롤 푸마레이트의 전달 용량을 제공할 수 있다.

[0140] 표 2.

[0141] HFO-1234ze(E) 추진제를 갖는 글리코피로늄 브로마이드 및 포르모테롤 푸마레이트 가압 흡입 현탁액

성분	기능	양 (캐니스터당)	중량%
글리코피로늄 브로마이드, 마이크로화	API	1.40 mg	0.0135
포르모테롤 푸마레이트, 마이크로화	API	0.93 mg	0.0090
DSPC의 다공성 입자	현탁화 입자	53.30 mg	0.5142
HFO-1234ze(E)	추진제	10.31 g	99.4633

[0142]

[0143] 한 실시양태에서, 2종 이상의 활성제의 조합을 포함하는 본원에 기재된 조성물은 활성제로서 부데소니드 및 알부테롤 술페이트를 함유할 수 있다. 활성제로서 부데소니드 및 알부테롤 술페이트를 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 한 실시양태에서, 현탁화 입자의 총 질량 대 활성제 입자의 총 질량의 비는 약 1 내지 약 25, 약 1 내지 약 20, 약 1.5 내지 약 10, 약 2.5 내지 약 15, 약 2.5 내지 약 10, 약 2.5 내지 약 8, 약 10 내지 약 30, 약 15 내지 약 25, 약 10 내지 약 200, 약 50 내지 약 125, 및 약 5 내지 약 50으로부터 선택될 수 있다. 모든 실시양태에서, 활성제 대 현탁화 입자의 비는 활성제의 유리 염기 형태를 기준으로 한다. 한 실시양태에서, 조성물은 경구 흡입에 의해 투여된다. 특정 실시양태에서, 활성제로서 부데소니드 및 알부테롤 술페이트를 포함하는 본원에 기재된 조성물은 계량 용량 흡입 (MDI) 장치 내의 저장소에 함유될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 부데소니드 (그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물 포함)를 흡입당 약 35 μg 내지 약 90 μg, 및 약 40 μg 내지 약 85 μg, 및 약 45 μg 내지 약 80 μg의 부데소니드로부터 선택된 표적화된 전달 용량을 달성하는 농도로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 알부테롤 술페이트 (그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물 포함)를 흡입당 약 75 μg 내지 약 95 μg의 알부테롤 술페이트 및 80 μg 내지 약 90 μg의 알부테롤 술페이트로부터 선택된 표적화된 전달 용량을 달성하는 농도로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 1일에 2회 용량으로 용량당 2회 흡입으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 0.058 중량% 내지 약 0.088 중량% (w/w)의 부데소니드, 약 0.131 중량% 내지 약 0.197 중량% (w/w)의 알부테롤 술페이트, 약 0.267 중량% 내지 약 0.401 중량% (w/w)의 DSPC 다공성 입자, 및 HFO-1234ze(E)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 0.065 중량% 내지 약 0.080 중량% (w/w)의 부데소니드, 약 0.147 중량% 내지 약 0.180 중량% (w/w)의 알부테롤 술페이트, 약 0.301 중량% 내지 약 0.367 중량% (w/w)의 DSPC 다공

성 입자, 및 HFO-1234ze(E)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 0.069 중량% 내지 약 0.077 중량% (w/w)의 부데소니드, 약 0.156 중량% 내지 약 0.172 중량% (w/w)의 알부테롤 술페이트, 약 0.317 중량% 내지 약 0.351 중량% (w/w)의 DSPC 다공성 입자, 및 HFO-1234ze(E)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 0.116 중량% 내지 약 0.175 중량% (w/w)의 부데소니드, 약 0.131 중량% 내지 약 0.197 중량% (w/w)의 알부테롤 술페이트, 약 0.266 중량% 내지 약 0.400 중량% (w/w)의 DSPC 다공성 입자, 및 HFO-1234ze(E)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 0.131 중량% 내지 약 0.161 중량% (w/w)의 부데소니드, 약 0.147 중량% 내지 약 0.180 중량% (w/w)의 알부테롤 술페이트, 약 0.300 중량% 내지 약 0.366 중량% (w/w)의 DSPC 다공성 입자, 및 HFO-1234ze(E)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 0.138 중량% 내지 약 0.153 중량% (w/w)의 부데소니드, 약 0.156 중량% 내지 약 0.172 중량% (w/w)의 알부테롤 술페이트, 약 0.316 중량% 내지 약 0.350 중량% (w/w)의 DSPC 다공성 입자, 및 HFO-1234ze(E)를 포함한다. 표 3A 및 3B는 활성제로서 부데소니드 및 알부테롤 술페이트를 함유하는 조성물의 두 예시적 실시양태를 나타낸다. 한 실시양태에서, 표 3A의 예시적인 조성물은 계량 용량 흡입기의 작동당 약 40 μg 부데소니드 및 약 90 μg 알부테롤 술페이트의 전달 용량을 제공할 수 있다. 한 실시양태에서, 표 3B의 예시적인 조성물은 계량 용량 흡입기의 작동당 약 80 μg 부데소니드 및 약 90 μg 알부테롤 술페이트의 전달 용량을 제공할 수 있다.

[0144] 표 3A. HFO-1234ze(E) 추진제를 갖는 부데소니드 및 알부테롤 술페이트 가압 흡입 현탁액

성분	기능	양 (캐니스터당)	중량%
부데소니드, 마이크로화	API	7.60 mg	0.073
알부테롤 술페이트, 마이크로화	API	17.0 mg	0.164
DSPC의 다공성 입자	현탁화 입자	34.60 mg	0.334
HFO-1234ze(E)	추진제	10.31 g	99.429

[0145]

[0146] 표 3B. HFO-1234ze(E) 추진제를 갖는 부데소니드 및 알부테롤 술페이트 가압 흡입 현탁액, 작동당 80/90 μg

성분	기능	양 (캐니스터당)	중량%
부데소니드, 마이크로화	API	15.1 mg	0.146
알부테롤 술페이트, 마이크로화	API	17.0 mg	0.164
DSPC의 다공성 입자	현탁화 입자	34.60 mg	0.333
HFO-1234ze(E)	추진제	10.31 g	99.357

[0147]

[0148] 한 실시양태에서, 2종 이상의 활성제의 조합을 포함하는 본원에 기재된 조성물은 활성제로서 부데소니드 및 포르모테롤을 함유할 수 있다. 활성제로서 부데소니드 및 포르모테롤을 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 한 실시양태에서, 현탁화 입자의 총 질량 대 활성제 입자의 총 질량의 비는 약 1 내지 약 25, 약 1 내지 약 20, 약 1.5 내지 약 10, 약 2.5 내지 약 15, 약 2.5 내지 약 10, 약 2.5 내지 약 8, 약 10 내지 약 30, 약 15 내지 약 25, 약 10 내지 약 200, 약 50 내지 약 125, 및 약 5 내지 약 50으로부터 선택될 수 있다. 모든 실시양태에서, 활성제 대 현탁화 입자의 비는 활성제의 유리 염기 형태를 기준으로 한다. 한 실시양태에서, 조성물은 경구 흡입에 의해 투여된다. 특정 실시양태에서, 활성제로서 부데소니드 및 포르모테롤을 포함하는 본원에 기재된 조성물은 계량 용량 흡입 (MDI) 장치 내의 저장소에 함유될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 부데노시드 (그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물 포함)를 흡입당 약 70 μg 내지 약 170 μg, 약 75 μg 내지 약 165 μg, 및 약 80 μg 내지 약 160 μg의 부데노시드로부터 선택된 표적화된 전달 용량을 달성하는 농도로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 포르모테롤 (그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물 포함)을 흡입당 약 1 μg 내지 약 5 μg의 포르모테롤 및 약 2 μg 내지 약 4 μg의 포르모테롤로부터 선택된 표적화된 전달 용량을 달성하는 농도로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 1일에 2회 용량으로 용량당 2회 흡입으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서,

본원에 기재된 조성물은 약 0.238 중량% 내지 약 0.358 중량% (w/w)의 부데소니드, 약 0.007 중량% 내지 약 0.011 중량% (w/w)의 포르모테롤 푸마레이트, 약 0.410 중량% 내지 약 0.615 중량% (w/w)의 DSPC 다공성 입자, 및 HFO-1234ze(E)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 0.268 중량% 내지 약 0.329 중량% (w/w)의 부데소니드, 약 0.008 중량% 내지 약 0.010 중량% (w/w)의 포르모테롤 푸마레이트, 약 0.461 중량% 내지 약 0.564 중량% (w/w)의 DSPC 다공성 입자, 및 HFO-1234ze(E)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 0.283% 내지 약 0.314 중량% (w/w) 부데소니드, 약 0.008% 내지 약 0.010 중량% (w/w) 포르모테롤 푸마레이트, 약 0.487% 내지 약 0.538 중량% (w/w) DSPC 다공성 입자, 및 HFO-1234ze(E)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 0.119 중량% 내지 약 0.180 중량% (w/w)의 부데소니드, 약 0.007 중량% 내지 약 0.011 중량% (w/w)의 포르모테롤 푸마레이트, 약 0.410 중량% 내지 약 0.616 중량% (w/w)의 DSPC 다공성 입자, 및 HFO-1234ze(E)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 0.134 중량% 내지 약 0.165 중량% (w/w)의 부데소니드, 약 0.008 중량% 내지 약 0.010 중량% (w/w)의 포르모테롤 푸마레이트, 약 0.462 중량% 내지 약 0.565 중량% (w/w)의 DSPC 다공성 입자, 및 HFO-1234ze(E)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 0.142 중량% 내지 약 0.157 중량% (w/w)의 부데소니드, 약 0.008 중량% 내지 약 0.010 중량% (w/w)의 포르모테롤 푸마레이트, 약 0.487 중량% 내지 약 0.539 중량% (w/w)의 DSPC 다공성 입자, 및 HFO-1234ze(E)를 포함한다. 표 4A 및 4B는 활성제로서 부데소니드 및 포르모테롤을 함유하는 조성물의 두 예시적 실시양태를 나타낸다. 한 실시양태에서, 표 4A의 예시적인 조성물은 계량 용량 흡입기의 작동당 약 160 μg 부데소니드 및 약 4.8 μg 포르모테롤 푸마레이트의 전달 용량을 제공할 수 있다. 한 실시양태에서, 표 4B의 예시적인 조성물은 계량 용량 흡입기의 작동당 약 80 μg 부데소니드 및 약 4.8 μg 포르모테롤 푸마레이트의 전달 용량을 제공할 수 있다.

[0149] 표 4A. HFO-1234ze(E) 추진제를 갖는 부데소니드 및 포르모테롤 푸마레이트 가압 흡입 현탁액

성분	기능	양 (캐니스터당)	% 중량
부데소니드, 마이크로화	API	31.05	0.2987
포르모테롤 푸마레이트, 마이크로화	API	0.93 mg	0.0089
DSPC의 다공성 입자	현탁화 입자	53.30 mg	0.5127
HFO-1234ze(E)	추진제	10.31 g	99.1797

[0150]

[0151] 표 4B. HFO-1234ze(E) 추진제를 갖는 부데소니드 및 포르모테롤 푸마레이트 가압 흡입 현탁액

성분	기능	양 (캐니스터당)	% 중량
부데소니드, 마이크로화	API	15.525 mg	0.1496
포르모테롤 푸마레이트, 마이크로화	API	0.93 mg	0.0090
DSPC의 다공성 입자	현탁화 입자	53.30 mg	0.5135
HFO-1234ze(E)	추진제	10.31 g	99.3279

[0152]

[0153] 한 실시양태에서, 2종 이상의 활성제의 조합을 포함하는 본원에 기재된 조성물은 활성제로서 부데노시드, 글리코피롤레이트, 포르모테롤 및 로플루밀라스트를 함유할 수 있다. 활성제로서 부데노시드, 글리코피롤레이트, 포르모테롤 및 로플루밀라스트를 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 조성물의 한 실시양태에서, 현탁화 입자의 총 질량 대 활성제 입자의 총 질량의 비는 약 1 내지 약 20, 약 1 내지 약 15, 약 1.5 내지 약 10, 약 2.5 내지 약 15, 약 2.5 내지 약 10, 약 2.5 내지 약 8, 약 10 내지 약 30, 약 15 내지 약 25, 약 10 내지 약 200, 약 50 내지 약 125, 및 약 5 내지 약 50으로부터 선택될 수 있다. 모든 실시양태에서, 활성제 대 현탁화 입자의 비는 활성제의 유리 염기 형태를 기준으로 한다. 일부 실시양태에서, 조성물은 경구 흡입에 의해 투여된다. 특정 실시양태에서, 활성제로서 부데노시드, 글리코피롤레이트, 포르모테롤 및 로플루밀라스트를 포함하는 본원에 기재된 조성물은 계량 용량 흡입 (MDI) 장치 내의 저장소에 함유될 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 부데노시드 (그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물 포함)를 흡입당 약 70 μg 내지 약 170 μg, 약 75 μg 내지 약 165 μg, 및 약 80 μg 내지 약 160 μg의 부데노시드로부터 선택된 표적화된 전달 용량을 달성하는 농도로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 글리코피롤레이트 (그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물 포함)를 흡입당 약 5 μg 내지 약 10

μg 및 약 5 μg 내지 약 15 μg의 글리코피롤레이트로부터 선택된 표적화된 전달 용량을 달성하는 농도로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 포르모테롤 (그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물 포함)을 흡입당 약 1 μg 내지 약 5 μg 및 약 2 μg 내지 약 4 μg의 포르모테롤로부터 선택된 표적화된 전달 용량을 달성하는 농도로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 로플루밀라스트 (그의 임의의 제약상 허용되는 염, 에스테르, 이성질체 또는 용매화물 포함)를 흡입당 약 1 μg 내지 약 25 μg, 약 5 μg 내지 약 20 μg, 및 약 10 μg 내지 약 15 μg의 로플루밀라스트로부터 선택된 표적화된 전달 용량을 달성하는 농도로 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 조성물은 1일에 2회 용량으로 용량당 2회 흡입으로 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 0.024 중량% 내지 약 0.036 중량% (w/w) 로플루밀라스트, 약 0.238 중량% 내지 약 0.358 중량% (w/w) 부데소니드, 약 0.010 중량% 내지 약 0.016 중량% (w/w) 글리코피로늄 브로마이드, 약 0.007 중량% 내지 약 0.011 중량% (w/w) 포르모테롤 푸마레이트, 약 0.410 중량% 내지 약 0.615 중량% (w/w) DSPC 다공성 입자, 및 HFO-1234ze(E)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 0.026 중량% 내지 약 0.033 중량% (w/w) 로플루밀라스트, 약 0.268 중량% 내지 약 0.329 중량% (w/w) 부데소니드, 약 0.012 중량% 내지 약 0.015 중량% (w/w) 글리코피로늄 브로마이드, 약 0.008 중량% 내지 약 0.010 중량% (w/w) 포르모테롤 푸마레이트, 약 0.461 중량% 내지 약 0.564 중량% (w/w) DSPC 다공성 입자, 및 HFO-1234ze(E)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 약 0.028 중량% 내지 약 0.031 중량% (w/w) 로플루밀라스트, 약 0.283 중량% 내지 약 0.314 중량% (w/w) 부데소니드, 약 0.013 중량% 내지 약 0.014 중량% (w/w) 글리코피로늄 브로마이드, 약 0.008 중량% 내지 약 0.010 중량% (w/w) 포르모테롤 푸마레이트, 약 0.486 중량% 내지 약 0.538 중량% (w/w) DSPC 다공성 입자, 및 HFO-1234ze(E)를 포함한다. 표 5는 활성제로서 부데노시드, 글리코피롤레이트, 포르모테롤 및 로플루밀라스트를 함유하는 조성물의 예시적 실시양태를 나타낸다.

[0154] 표 5. HFO-1234ze(E) 추진제를 갖는 부데소니드, 글리코피로늄 브로마이드, 포르모테롤 푸마레이트 및 로플루밀라스트 가압 흡입 현탁액

성분	기능	양 (캐니스터당)	중량%
로플루밀라스트, 마이크로화	API	3.11 mg	0.0299
부데소니드, 마이크로화	API	31.05 mg	0.2986
글리코피로늄 브로마이드, 마이크로화	API	1.40 mg	0.0135
포르모테롤 푸마레이트, 마이크로화	API	0.93 mg	0.0089
DSPC의 다공성 입자	현탁화 입자	53.30 mg	0.5125
HFO-1234ze(E)	추진제	10.31 g	99.1366

[0155]

[0156] 한 실시양태에서, 2종 이상의 활성제의 조합을 포함하는 본원에 기재된 조성물은 활성제로서 우메클리디늄 브로마이드, 빌란테롤 트리페나테이트 및 플루티카손 푸로에이트를 함유할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 2종 이상의 활성제의 조합을 포함하는 본원에 기재된 조성물은 활성제로서 우메클리디늄 브로마이드 및 빌란테롤 트리페나테이트를 함유할 수 있다. 한 실시양태에서, 2종 이상의 활성제의 조합을 포함하는 본원에 기재된 조성물은 활성제로서 글리코피로늄 브로마이드, 인다카테롤 아세테이트 및 모메타손 푸로에이트를 함유할 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 2종 이상의 활성제의 조합을 포함하는 본원에 기재된 조성물은 활성제로서 글리코피로늄 브로마이드 및 인다카테롤 아세테이트를 함유할 수 있다. 한 실시양태에서, 2종 이상의 활성제의 조합을 포함하는 본원에 기재된 조성물은 글리코피로늄 브로마이드, 포르모테롤 및 베클로메타손 디프로피오네이트를 활성제로서 함유할 수 있다. 본 발명의 교시에 따라 제제화된 조성물은 그에 포함된 활성제의 분해를 억제할 수 있다. 예를 들어, 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물에 포함된 활성제 물질의 뭉침, 응집 및 용액 매개 변환 중 하나 이상을 억제한다. 본원에 기재된 제약 조성물은 2종 이상의 활성제의 조합으로, 심지어 강력한 활성제 및 고도로 강력한 활성제를 포함하는 조합으로 포함된 각각의 활성제의 바람직한 전달 용량 균일성 ("DDU")을 달성하는 방식으로 MDI를 통한 호흡 전달에 적합하다. 본원에 포함된 실시예에 상세히 예시된 바와 같이, 심지어 2종 이상의 활성제의 매우 저용량을 전달하는 경우에도, 본원에 기재된 조성물은 MDI 캐니스터를 비우는 내내 각각의 활성제에 대해 ± 30% 이상의 DDU를 달성할 수 있다. 하나의 이러한 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 MDI 캐니스터를 비우는 내내 각각의 활성제에 대해 ± 25% 이상의 DDU를 달성한다.

또 다른 이러한 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 MDI 캐니스터를 비우는 내내 각각의 활성제에 대해 ±20% 이상의 활성제에 대한 DDU를 달성한다. 추가 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 MDI 캐니스터를 비우는 내내 각각의 활성제에 대해 ±15% 이상의 활성제에 대한 DDU를 달성한다. 추가 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 MDI 캐니스터를 비우는 내내 각각의 활성제에 대해 ±10% 이상의 활성제에 대한 DDU를 달성한다.

[0157] 본원에 기재된 제약 조성물은 또한 심지어 가속화된 분해 조건에 적용된 후에도, MDI 캐니스터를 비우는 내내 FPF 및 FPD 성능을 실질적으로 보존하는 역할을 한다. 예를 들어, 본 명세서에 따른 조성물은 심지어 가속화된 분해 조건에 적용된 후에도, MDI 캐니스터를 비우는 내내 원래의 FPF 및 FPD 성능의 80%, 85%, 90%, 95% 또는 그 초과만큼을 유지한다. 본원에 기재된 조성물은 비-CFC 및 비-HFA 추진제를 사용하여 제제화되면서 이러한 성능을 달성하고 다중 활성제를 혼입하는 조성물에서 종종 경험하게 되는 조합 효과를 제거하거나 또는 실질적으로 회피하는 추가의 이익을 제공한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은, 단지 1종 이상의 HFO 추진제를 포함하고, 예컨대 예를 들어 1종 이상의 공용매, 역용매, 가용화제, 아주반트 또는 다른 추진제 변형 물질의 첨가에 의해 HFO 추진제의 특징을 변형시킬 필요 없이 현탁 매질로 제제화되면서, 표적화된 DDU, FPF 및 FPD 성능 중 하나 또는 모두를 달성한다.

[0158] 방법

[0159] 본 발명의 교시에 따라 제제화된 조성물은 그에 포함된 활성제의 분해를 억제할 수 있다. 예를 들어, 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물에 포함된 활성제(들)의 뭉침, 응집 및 오스트발트 숙성 중 하나 이상을 억제한다. 본원에 기재된 조성물에 의해 제공되는 안정성은, 전달될 활성제가 매우 강력한 것이고 활성제의 전달 용량이 예를 들어 MDI의 작동당 100 μg , 80 μg, 40 μg, 20 μg, 10 μg, 9 μg, 8 μg, 7 μg, 6 μg, 5 μg, 4 μg, 3 μg, 2 μg, 1 μg, 0.5 μg 및 0.1 μg 중 하나 미만으로부터 선택되는 경우에도, MDI 캐니스터를 비우는 내내 바람직한 전달 용량 균일성 ("DDU")을 달성하는 방식으로 조성물이 분배되도록 한다. 본원에 포함된 실시예에 상세히 기재된 바와 같이, 심지어 고도로 강력한 활성제의 저용량에서도, 본원에 기재된 조성물은 조성물에 포함된 각각의 활성제에 대해 ± 30% 이상의 DDU를 달성할 수 있다. 대안적 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물에 포함된 각각의 활성제에 대해 ± 25% 이상의 DDU를 달성한다. 또 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은 조성물에 포함된 각각의 활성제에 대해 ± 20% 이상, ±15% 이상, 또는 ± 10% 이상의 DDU를 달성한다.

[0160] 더욱이, 본 명세서에 따른 조성물은 심지어 가속화된 분해 조건에 적용된 후에도, MDI 캐니스터를 비우는 내내 FPF 및 FPD 성능을 실질적으로 보존하는 역할을 한다. 예를 들어, 본 명세서에 따른 조성물은 이들이 다중 활성제를 혼입하는 경우에도 원래의 FPF 및 FPD 성능의 80%, 85%, 90%, 95% 또는 그 초과만큼을 유지한다. 본원에 기재된 조성물은 비-CFC 및 비-HFA 추진제를 사용하여 제제화되는 동안 이러한 성능을 달성하는 추가의 이익을 제공한다. 구체적 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은, 단지 1종 이상의 HFO 추진제를 포함하고, 예컨대 예를 들어 1종 이상의 공용매, 역용매, 가용화제, 아주반트 또는 다른 추진제 변형 물질의 첨가에 의해 HFO 추진제의 특징을 변형시킬 필요 없이 현탁 매질로 제제화되면서, 표적화된 DDU, FPF 및 FPD 성능 중 목적하는 하나 또는 모두를 달성한다.

[0161] 본원에 기재된 조성물의 안정성 및 물리적 특징은 여러 방법을 지지한다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 활성제의 호흡 전달을 위한 제약 조성물을 제제화하는 방법이 본원에 제공된다. 방법은 본원에 기재된 바와 같은, HFO 추진제, 1종 이상의 활성제 입자 및 1종 이상의 현탁화 입자를 포함하는 현탁 매질을 제공하는 단계, 및 이러한 구성성분을 조합하여 조성물을 형성하는 단계를 포함하며, 여기서 활성제 입자는 현탁화 입자와 회합되어 본원에 기재된 바와 같은 공-현탁액을 형성한다. 하나의 이러한 실시양태에서, 활성제 입자 및 현탁화 입자의 회합은 추진제 중에서 그의 상이한 부력으로 인한 분리가 발생하지 않도록 하는 것이다. 인지될 바와 같이, 본원에 기재된 바와 같은 제약 조성물을 제제화하는 방법은 2종 이상의 종의 활성제 입자를 1종 이상의 종의 현탁화 입자와 조합하여 제공하는 것을 포함할 수 있다. 대안적으로, 방법은 2종 이상의 현탁화 입자를 1종 이상의 활성제 입자와 조합하여 제공하는 것을 포함할 수 있다.

[0162] 추가 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물은, 예를 들어 폐 전달을 위한 활성제의 안정화된 제제를 형성하는 방법, MDI 캐니스터를 비우는 내내 FPF 및/또는 FPD를 보존하는 방법, 강력한 또는 고도로 강력한 활성제의 폐 전달을 위한 방법, 및 폐 전달을 통해 투여되는 강력한 약물 및 고도로 강력한 약물에 대해 ± 30% 이상, ± 25% 이상, ± 20% 이상, ± 15% 이상, 및 ± 10% 이상으로부터 선택된 DDU를 달성하는 방법을 지지한다.

[0163] 본원에 기재된 조성물을 사용한 활성제의 폐 전달을 수반하는 방법에서, 조성물은 MDI에 의해 전달될 수 있다. 따라서, 이러한 방법의 특정한 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물이 로딩된 MDI가 수득되고, 목적하는 활성제

는 MDI의 작동을 통한 폐 전달을 통해 환자에게 투여된다. 예를 들어, 한 실시양태에서, MDI 장치를 흔든 후, 마우스피스를 입술과 치아 사이의 환자의 입 안에 삽입한다. 환자는 전형적으로 폐를 비우기 위해 깊게 내쉬고, 이어서 MDI의 카트리지를 작동 시키면서 느린 깊은 호흡을 취한다. 작동 시, 명시된 부피의 제제는 확장 챔버로, 작동기 노즐 밖으로, 및 환자의 폐로 흡입되는 고속 스프레이로 이동한다. 일부 실시양태에서, MDI 캐니스터를 비우는 내내 전달되는 활성제의 용량은 평균 전달 용량에 대해 20% 초과보다 크지 않고, 평균 전달 용량에 대해 20% 미만보다 더 작지 않다. 일부 실시양태에서, MDI 캐니스터를 비우는 내내 전달되는 활성제의 용량은 평균 전달 용량보다 15% 초과 또는 미만을 넘지 않는다. 일부 실시양태에서, MDI 캐니스터를 비우는 내내 전달되는 활성제의 용량은 평균 전달 용량보다 10% 초과 또는 미만을 넘지 않는다.

[0164] 폐 전달을 위한 활성제의 안정화된 제제를 제공하는 방법의 구체적 실시양태에서, 본 개시내용은 폐 전달을 위한 제약 제제에서 활성제의 용액 매개 변환을 억제하는 방법을 제공한다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 현탁 매질, 예컨대 HFO 추진제에 의해 형성된 현탁 매질이 수득된다. 현탁화 입자는 또한 본원에 기재된 바와 같이 수득되거나 제조된다. 본원에 기재된 바와 같은 1종 이상의 활성제 입자가 또한 수득되고, 현탁 매질, 현탁화 입자 및 활성제 입자는 조합되어 공-현탁액을 형성하며, 여기서 활성제 입자는 현탁 매질에 의해 형성된 연속 상 내에서 현탁화 입자와 회합된다. 현탁화 입자의 부재 하에 동일한 현탁 매질 중에 함유된 활성제와 비교할 때, 본 설명에 따른 공-현탁액은 용액 매개된 변환 및 비가역적 결정 응집에 대해 보다 높은 내성을 나타내는 것으로 밝혀졌고, 따라서 개선된 안정성 및 투여 균일성으로 이어질 수 있으며, 이는 현탁 매질 단독으로는 다소 물리적으로 불안정한 활성제의 제제화를 가능하게 한다.

[0165] 본원에서 기술되는 바와 같은 호흡가능 공-현탁액의 폐 전달을 위한 제약 제제에 의해 제공되는 FPF 및/또는 FPD를 보존하기 위한 방법의 구체적인 실시양태에서는, MDI 캐니스터를 비우는 내내 각각 초기 FPD 및/또는 FPF의 ± 20%, ± 15%, ± 10% 또는 심지어 ± 5% 이내로 FPD 및/또는 FPF를 유지할 수 있는 것이 제공된다. 이러한 성능은 공-현탁액이 가속화된 분해 조건에 적용된 후에도 달성될 수 있다. 한 실시양태에서, 본원에 기재된 바와 같은 현탁 매질, 예컨대 HFO 추진제에 의해 형성된 현탁 매질이 수득된다. 현탁화 입자는 또한 본원에 기재된 바와 같이 수득되거나 제조된다. 본원에 기재된 바와 같은 1종 이상의 활성제 입자가 또한 수득되고, 현탁 매질, 현탁화 입자 및 활성제 입자는 조합되어 공-현탁액을 형성하며, 여기서 활성제 입자는 현탁 매질 내의 현탁화 입자와 회합된다. 이러한 조성물을 하나 이상의 온도 사이클링 사건에 노출시킨 후에도, 공-현탁액은 하나 이상의 온도 사이클링 사건에 조성물을 노출시키기 전에 측정된 각각의 값의 ± 20%, ± 15%, ± 10%, 또는 심지어 ± 5% 이내로 FPD 또는 FPF를 유지한다.

[0166] 염증성 또는 폐쇄성 폐 질환 또는 상태를 앓고 있는 환자를 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 구체적 실시양태에서, 이러한 방법은 치료 유효량의 본원에 기재된 제약 조성물의 폐 전달을 포함하고, 특정의 이러한 실시양태에서, 제약 조성물의 폐 투여는 MDI를 사용하여 조성물을 전달함으로써 달성된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물, 방법 및 시스템은 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 다른 약물 요법으로 인한 기도 과민반응의 악화, 알레르기성 비염, 부비동염, 폐 혈관수축, 염증, 알레르기, 지연된 호흡, 호흡 곤란 증후군, 폐고혈압, 폐 혈관수축, 및 예를 들어 본원에 기재된 바와 같은 LAMA, LABA, SABA, ICS, 비-코르티코스테로이드 항염증제 또는 다른 활성제의 단독 또는 다른 요법과의 조합의 투여에 반응할 수 있는 임의의 다른 호흡기 질환, 상태, 형질, 유전자형 또는 표현형으로부터 선택된 질환 또는 장애를 앓고 있는 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 조성물, 시스템 및 방법은 낭성 섬유증과 연관된 폐 염증 및 폐쇄를 치료하는 데 사용될 수 있다. 염증성 또는 폐쇄성 폐 질환 또는 상태를 앓고 있는 환자를 치료하는 방법의 구체적 실시양태에서, 폐 질환 또는 상태는 본원에 구체적으로 기재된 것들로부터 선택되고, 방법은 MDI를 통한 본 설명에 따른 조성물의 환자에게의 폐 전달을 포함하며, 여기서 이러한 조성물의 폐 전달은 1종 이상의 활성제를 본원에 개시된 조성물과 함께 기재된 바와 같은 용량 또는 용량 범위로 투여하는 것을 포함한다.

[0167] 계량 용량 흡입기 시스템

[0168] 본원에 제공된 방법과 관련하여 기재된 바와 같이, 본원에 개시된 조성물은 MDI 시스템에 사용될 수 있다. MDI는 특정량의 의약을 에어로졸 형태로 전달하도록 구성된다. 한 실시양태에서, MDI 시스템은 마우스피스로 형성된 작동기에 배치된 가압 액체 상 제제-충전된 캐니스터를 포함한다. MDI 시스템은 본원에 기재된 제제를 포함할 수 있으며, 이는 HFO 추진제, 적어도 1종의 활성제 입자 및 적어도 1종의 현탁화 입자를 포함하는 현탁 매질을 포함한다. MDI에 사용되는 캐니스터는 임의의 적합한 구성일 수 있고, 한 예시적 실시양태에서, 캐니스터는 약 5 ml 내지 약 25 ml 범위의 부피를 가질 수 있고, 예컨대 예를 들어 캐니스터는 19 ml 부피를 가질 수 있다. 장치를 흔든 후, 마우스피스를 입술과 치아 사이의 환자의 입 안에 삽입한다. 환자는 전형적으로 폐를 비우기

위해 깊게 내쉬고, 이어서 카트리지를 작동 시키면서 느린 깊은 호흡을 취한다.

[0169] 예시적인 카트리지 내부에는 규정된 부피 (예를 들어, 63 μl 또는 상업적으로 입수가능한 계량 밸브에서 이용가능한 임의의 다른 적합한 부피)의 제제를 보유할 수 있는 계량 챔버를 포함하는 계량 밸브가 있고, 이는 작동 시 밸브 스템의 원위 단부에서 팽창 챔버 내로 방출된다. 작동기는 캐니스터를 보유하고, 또한 계량 밸브의 밸브 스템을 수용하기 위한 작동기 노즐을 갖는 포트를 포함할 수 있다. 작동 시, 명시된 부피의 제제는 확장 챔버로, 작동기 노즐 밖으로, 및 환자의 폐로 흡입되는 고속 스프레이로 이동한다.

[0170] 적합한 MDI의 예는 국제 출원 공개 번호 WO 2019/074799에 제시되고 기재되어 있으며, 이는 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 적합한 MDI는 예를 들어, 도 1 내지 도 3b에 도시된 에어로졸화된 물질의 용량을 선택적으로 전달하기 위한 에어로졸 전달 유닛(100)을 포함할 수 있으며, 이는 적어도 흡입기의 저장 동안 흡입기의 배출 통로를 건조제 물질에 노출하기 위한 구조 및 연계된 기능을 포함한다.

[0171] 도 1 내지 도 3b를 참조하면, 에어로졸 전달 유닛(100)은 베이스 하우징(104) 및 베이스 하우징(104) 내에 수용된 캐니스터(110)를 포함하고, 캐니스터(110)는 사용자에 의한 흡입을 위한 에어로졸화된 물질의 용량을 선택적으로 배출하기 위해, 도 3a에 도시된 바와 같은 초기 위치(I)로부터 도 3b에 도시된 바와 같은 배출 위치(D)로 변위 가능하다. 캐니스터(110)는 배출될 물질을 수용하는 캐니스터 본체(116), 및 캐니스터 본체(116)로부터 연장되는 가동 밸브 스템(114)을 포함하는 유출구 밸브(112)를 포함한다. 밸브 스템(114)은 캐니스터 본체(116)로부터 에어로졸 전달 유닛(100) 내에 제공된 배출 오리피스(122)로 연장되는 배출 통로(120)의 일부를 형성하고, 이는 결국 흡입 이벤트 동안 사용자에 의한 흡입을 위해 마우스피스 개구(128)를 통해 배출되기 전에 에어로졸화된 물질이 통과하는 흡입 통로(126)로 이어진다. 배출 통로(120) 및 흡입 통로(126)는 집합적으로 약물 전달 트랙으로 지칭될 수 있다. 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 이해될 것과 같이, 밸브 스템(114)이 도 3b에 도시된 것과 같이 캐니스터 본체(116)에 대해 변위될 때에, 캐니스터 본체(116) 내에 수용된 물질의 계량 용량이 흡입 통로(126)를 통해 사용자에 의한 흡입을 위해 배출 오리피스(122)를 통해 배출될 것이다.

[0172] 도 1을 참조하면, 에어로졸 전달 유닛(100)은 용량 카운팅 기능을 제공하고 캐니스터(110)를 누르기 위한 사용자 인터페이스를 제공하기 위해 캐니스터(110)의 상부 하부에 고정된 용량 카운터 조립체(107)를 추가로 포함할 수 있다. 에어로졸 전달 유닛(100)은 유닛(100)을 저장할 때 에어로졸 전달 유닛(100)의 마우스피스 개구(128)를 덮기 위한 캡(105)을 또한 포함할 수 있다. 캡(105)은 베이스 하우징(104)으로부터 완전히 분리 가능할 수 있거나, 또는 커버(105)가 베이스 하우징(104)에 여전히 결합되어 유지되면서 마우스피스 개구(128)로부터는 제거될 수 있게 하는 테더(106)에 의해 베이스 하우징(104)에 결합될 수 있다.

[0173] 도 3a 및 3b를 참조하면, 에어로졸 전달 유닛(100)은, 적어도 에어로졸 전달 유닛(100)이 저장 배치에 있고 에어로졸화된 물질을 능동적으로 배출하지 않을 때 배출 통로(120)와 유체 연통하는 건조제 물질(152)을 함유하는 건조제 챔버(150)를 추가로 포함한다. 예를 들어, 도 3a 및 3b에 나타낸 예시적 실시양태에 따르면, 건조제 챔버(150)는 캐니스터(110)의 단부에, 캐니스터 본체(116)의 하부 단부와 캐니스터(110)의 단부에 결합된 별도의 건조제 하우징(154) 및 스템 밀봉부(156) 사이에 제공된다. 건조제 물질(152)는 (도 2에 제시된 바와 같이) 반-환상 형태로 제공될 수 있고, 캐니스터(110)의 밸브 스템(114)이 연장되는 중앙 통로(153)를 포함할 수 있다. 스템 밀봉부(156)는 예컨대 예를 들어 다중-샷 사출 성형 공정을 통해 건조제 하우징(154)과 일체로 형성된 환상 밀봉부일 수 있거나, 그렇지 않으면 건조제 하우징(154)에 결합된 분리된 밀봉부 구성요소로서 제공될 수 있다. 일부 경우에, 스템 밀봉부(156)는 흡입 이벤트 동안 캐니스터(110)가 변위될 때 스템 밀봉부(156)이 변형됨에 따라 변동되는 부피를 갖는 건조제 챔버(150)를 제공하기 위해 밸브 스템(114)과 건조제 하우징(154) 사이에 고정되는 풀무 유형 밀봉부로서 제공될 수 있다. 다른 경우에, 예컨대 도 3a 및 3b에 나타낸 예시적 실시양태에서, 건조제 챔버(150)는 고정된 부피를 가질 수 있다.

[0174] 도 3a로부터 이해될 수 있는 바와 같이, 건조제 챔버(150) 내의 건조제 물질(152)는 밸브 스템(114)이 흡입 이벤트 동안 변위될 때 캐니스터 본체(116) 내에 수용된 물질을 배출 오리피스(122)를 향해 통과시키는 데 달리 사용되는 밸브 스템(114)의 측면 내의 개구(124)를 통해 배출 통로(120)와 유체 연통된다. 이러한 방식으로, 배출 통로(120)는 캐니스터(110)가 초기 위치(I)에 있을 때 예컨대 유닛(100)을 저장할 때 건조제 물질(152)에 노출 상태로 유지된다. 일부 경우에, 건조제 물질은 실질적으로 캐니스터의 전체 제품 수명 동안 배출될 물질의 사용들 사이에 배출 통로를 건조하게 (예를 들어, < 25%RH) 유지하기에 충분할 수 있다.

[0175] 유리하게는, 건조제 하우징(154)은 캐니스터(110)의 단부 또는 깃에 결합되어 베이스 하우징(104)으로부터 쉽게 제거가능한 카트리지(160) (도 2)를 형성할 수 있다. 이러한 방식으로, 건조제 하우징(154) 및 캐니스터(110)

는 고갈될 때에 캐니스터(110)를 교체하고/거나 필요에 따라 건조제 물질(152)을 교체하도록 베이스 하우징(104)으로부터 용이하게 제거될 수 있다. 건조제 하우징(154)은 탄성 밴드, 클립, 멈춤쇠 또는 마찰 끼워맞춤 또는 억지 끼워맞춤 배열을 포함하는 다른 체결 장치 또는 기술을 통해 캐니스터(110)의 단부 또는 깃에 결합될 수 있다. 건조제 챔버(150)는 도 3a 및 도 3b의 예시적 실시양태에서 캐니스터(110)의 하부 단부 또는 깃에 결합되는 것으로서 도시되어 있지만, 다른 실시양태에서 건조제 챔버는 캐니스터(110)로부터 분리된 베이스 하우징(104)에 결합되는 개별 건조제 하우징 내에 제공될 수 있거나, 건조제 챔버는 베이스 하우징 자체 내에 일체로 형성될 수 있거나, 건조제 챔버는 베이스 하우징(104)에 부착되는 개별 구성 요소 내에 제공될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 또한, 건조제 물질은 다양한 상이한 형태, 예컨대 겔 형태, 분말 형태, 과립 형태 또는 성형된 형태로 제공될 수 있고, 상이한 물질, 예컨대 실리카, 활성탄, 황산칼슘 또는 염화칼슘으로 이루어지거나 또는 이들을 포함할 수 있다.

[0176] 도 1 내지 3b의 예시적 실시양태에 따르면, 건조제 하우징(154)은 캐니스터(110)의 단부 또는 깃에 결합되어, 베이스 하우징(104) 내에 설치가능하여 그 안에 제공된 스템 시트/노즐 블록(132)과 맞물릴 수 있는 카트리지(160)를 형성할 수 있다. 카트리지(160) 및 스템 시트/노즐 블록(132)의 구성요소의 추가의 세부사항은 도 2의 분해도에서 볼 수 있다. 도 2에 도시된 것과 같이, 건조제 하우징(154)은 캐니스터(110)의 하부 단부를 수용하는 크기 및 형상을 갖는 일반적으로 원통형의 측벽을 갖는 컵-유사 구조를 형성할 수 있다. 건조제 물질(152)은 성형된 형태로 제공될 수 있다. 건조제 물질(152)은 건조제 하우징(154)의 하부 단부에 위치하도록 구성될 수 있다. 건조제 하우징(154)은 건조제 하우징(154) 내에 건조제 물질(152)을 접합하거나 또는 달리 위치시키는 것을 돕는 하나 이상의 위치지정 또는 결합 특색을 포함할 수 있다. 건조제 물질(152)은 캐니스터(110)의 밸브 스템(114)을 수용하기 위해 건조제 하우징(154)에 제공된 스템 밀봉부(156)의 밸브 스템 개구를 방해하지 않도록 형상화될 수 있다. 예를 들어, 건조제 물질(152)은 밸브 스템(114)을 위한 중앙 통로(153) 또는 다른 간격을 갖는 반-환상 형상을 가질 수 있다. 일부 경우에, 예컨대 도 1 내지 도 3b에 도시된 예시적 실시양태에서, 건조제 물질(152)은 밸브 스템(114)을 부분적으로 둘러싸도록 형상화될 수 있고 밸브 스템(114)의 말단 단부를 넘어 연장될 수 있다. 건조제 하우징(154) 및 건조제 물질(152)이 또한 상응하게 형상화될 수 있고, 각각 밸브 스템(114)의 말단 단부를 넘어 연장될 수 있다. 이러한 방식으로, 건조제 물질(152)은 건조제 챔버(150)를 실질적으로 채울 수 있고, 캐니스터(110) 내에 함유된 물질 (예를 들어, 약물 제제)의 사용 가능한 수명에 걸쳐 적어도 밸브 스템(114)의 통로로부터 수분을 연속적으로 제거하기에 적절한 비교적 큰 부피의 건조제 물질을 제공할 수 있다.

[0177] 도 3a 및 도 3b를 참조하면, 캐니스터 밀봉부(117)가 캐니스터 본체(116) 주위에 예컨대 그 하부 목 부분 주위에 위치되어 캐니스터 본체(116)와 건조제 하우징(154) 사이에 탄성 부재를 제공할 수 있고, 이는 캐니스터(110) 및 건조제 하우징(154)이 함께 결합될 때에 압축될 수 있다. 캐니스터 밀봉부(117)는 에어로졸 전달 유닛(100)이 완전히 조립될 때 건조제 챔버(150)를 격리하고 배출 통로(120)를 통한 것 외에 상기 건조제 챔버(150) 내로 수분의 유입을 방지하는 것을 돕기 위한 밀봉 위치를 제공할 수 있다. 유사한 방식으로, 스템 밀봉부(156)는 에어로졸 전달 유닛(100)이 완전히 조립될 때 건조제 챔버(150)를 격리하고 상기 건조제 챔버(150) 내로 수분의 유입을 방지하는 것을 돕기 위한 밀봉 위치를 제공할 수 있다. 이러한 방식으로, 건조제 챔버(150)는 마우스피스 캡(105)이 베이스 하우징(104)으로부터 제거될 때 흡입 통로(126)를 통해 외부 환경에 노출될 수 있는 배출 통로(120)와는 별개로 외부 환경으로부터 효과적으로 격리된다.

[0178] 도 3a 및 도 3b의 검토로부터 이해될 수 있는 바와 같이, 밸브 스템(114)이 확장 위치에 있을 때, 밸브 스템(114)에 의해 형성된 배출 통로(120)의 일부는 밸브 스템(114)의 측면의 개구(124)를 통해 건조제 챔버(152)와 유체 연통한다. 반대로, 캐니스터(110)의 밸브 스템(114)이 완전히 눌려지면, 건조제 챔버(152)는 밸브 스템(114)에 의해 형성되는 배출 통로(120)로부터 일시적으로 격리된다.

[0179] 다시, 캐니스터(100)가 건조제 하우징(154)에 로딩되면, 밸브 스템(114)이 그의 하부 단부로부터 돌출되어 베이스 하우징(104)에 제공된 스템 시트/노즐 블록(132)에 후속적으로 수용된다. 도 2의 예시적 실시양태에 따르면, 스템 시트/노즐 블록(132)은 베이스 하우징(104)에 결합가능하고 에어로졸화된 물질을 사용자에게 전달하기 위한 흡입 통로(126) 및 마우스피스 개구(128)를 포함하는 마우스피스 유닛(131)에 제공될 수 있다. 도시된 바와 같이, 카트리지(160)가 설치될 때, 건조제 물질(152)은 스템 시트/노즐 블록(132)의 배출 오리피스(122) 위의 위치로부터 배출 오리피스(122) 아래의 위치로 연장될 수 있고, 건조제 하우징(154) 내의 건조제 챔버(150)를 실질적으로 충전하여 캐니스터(110) 내에 수용된 물질 (예를 들어, 약물 제제)의 사용가능한 수명 내내 적어도 밸브 스템(114)의 통로로부터 수분을 연속적으로 제거하기에 적합한 비교적 큰 부피의 건조제 물질을 제공할 수 있다. 이러한 방식으로, 실시양태는 배출 통로(120) 내의 수분의 존재를 제거, 감소 또는 최소화하

고, 흡입 사건 동안 물질을 배출한 후에 배출 통로(120)를 외부 환경으로부터 완전히 격리하지 않을 때에도 그와 관련된 임의의 오손을 제거, 감소 또는 최소화하기에 특히 매우 적합할 수 있다.

[0180] 일부 실시양태에 따르면, MDI, 예컨대 도 1-3b에 나타낸 에어로졸 전달 유닛(100)이 제공되며, 여기서 유출구 밸브(112)의 하나 이상의 내부 구성요소는 적어도 부분적으로 브로모부틸 물질 (예를 들어, 브로모부틸 고무)로 구성된다.

[0181] 예를 들어, 도 4는 배출될 제제를 함유하는 MDI의 캐니스터(201)의 유출구 밸브(200)를 예시하며, 여기서 유출구 밸브(200)에는 브로모부틸 물질 (예를 들어, 브로모부틸 고무)을 포함하거나 또는 그로 이루어진 하나 이상의 내부 구성요소가 제공된다. 예를 들어, 유출구 밸브(200)는 MDI 장치의 작동 동안 유출구 밸브(200)의 배출 통로(205)를 통해 계량된 양의 제제를 분배하기 위해 밸브 본체(206) 및 계량 챔버(208)에 대해 이동가능하게 변위가능한 내부 코어(202) 및 밸브 스템(204)을 포함한다. 내부 코어(202) 및 밸브 스템(204)은 스프링 요소(207)에 의해 연장 위치를 향해 편향되고, 제제의 계량 용량을 분배하도록 선택적으로 눌릴 수 있다.

[0182] 배출될 제제의 일관된 계량 용량을 확립하는 것을 돕기 위해, 유출구 밸브(200)는 밸브 본체(206) 및 캐니스터(201)에 대해 계량 챔버(208)의 내부 공동을 밀봉 및 격리하고 외부 환경으로부터 캐니스터(201)의 내부 제제 공동을 밀봉 및 격리하기 위한 복수의 가스켓을 추가로 포함한다. 보다 특히, 내부 코어(202) 및 밸브 스템(204)과 활주가능하게 맞물려 밸브 본체(206) 및 캐니스터(201)에 대해 계량 챔버(208)의 내부 공동을 밀봉 및 격리하는 상부 및 하부 시트 가스켓(212a,b)이 제공된다. 도 4에 도시된 바와 같이, 상부 시트 가스켓(212a)은 계량 챔버(208)와 밸브 본체(206) 사이에 제공되고, 변위가능한 내부 코어(202)의 일부를 둘러싸고 밀봉한다. 하부 시트 가스켓(212b)은 계량 챔버(208)와 캐니스터(201) 사이에 제공되고, 캐니스터(201)로부터 돌출된 변위가능한 밸브 스템(204)의 일부를 둘러싸고 밀봉한다. 유리하게는, 하나 이상의 시트 가스켓(212a,b)은 브로모부틸 물질 (예를 들어, 브로모부틸 고무)을 포함하거나 또는 그로 이루어질 수 있다. 또한, 도 4에 추가로 제시된 바와 같이, 넥 가스켓(214)이 밸브 본체(206)와 캐니스터(201) 사이에 제공되어, 내부 제제 공동을 밀봉하고 외부 환경으로부터 격리시키는 것을 추가로 보조한다. 유리하게는, 넥 가스켓(214)은 브로모부틸 물질(예를 들어, 브로모부틸 고무)을 포함하거나 그로 구성될 수 있다.

[0183] 브로모부틸 물질 (예를 들어, 브로모부틸 고무)을 포함하거나 또는 그로 이루어지도록 유출구 밸브(200)의 내부 가스켓 중 하나 이상, 즉 시트 가스켓(212a,b) 및/또는 넥 가스켓(214) 중 하나 이상을 형성함으로써, 유출구 밸브(200)는 시간 경과에 따라 작업 내내 제제의 일관된 계량 용량을 배출 및 유지하고, MDI 장치의 배출 오리피스의 오손 또는 막힘을 방지하는 데 특히 효과적인 것으로 나타났다. 또한, 유출구 밸브(200)는 다른 적합한 가스켓 물질에 비해 시간에 따른 제제 중량 손실을 피하는 데 특히 효과적이다. 따라서, 이러한 구성된 MDI는 사용자에게 제제를 전달하는 데 특히 적합하다.

[0184] 예로서, 도 5는 브로모부틸 물질 (예를 들어, 브로모부틸 고무)로 구성된 내부 시트 및 넥 가스켓을 포함하는 유출구 밸브를 갖는 제제 캐니스터를 갖는 MDI의 배출 통로의 CT 스캔을 나타내며, 여기서 MDI는 제어된 환경 조건 (25℃ / 60% RH) 하에 제제를 반복적으로 배출하는 데 사용되었다. 특히, 도 5는 본원에 기재된 제제를 분배하기 위한 MDI의 반복된 사용에도 불구하고 침착된 또는 축적된 물질이 실질적으로 없는 MDI의 배출 오리피스를 나타낸다.

[0185] 도 6은 상이한 밸브 시트 가스켓 및 밸브 넥 가스켓 물질에 대한 시간에 따른 제제 중량 손실의 비교를 제공한다. 도 6으로부터 인지될 수 있는 바와 같이, 밸브 넥 가스켓이 브로모부틸 물질 (예를 들어, 브로모부틸 고무)로 구성된 구성은 대조군 구성 (차트의 최좌측 칼럼)과 비교하여 시간에 따른 중량 손실의 유의한 감소를 일관되게 나타내었다. 추가로, 밸브 시트 가스켓이 또한 브로모부틸 물질, 예를 들어 브로모부틸 고무로 구성된 경우 (차트의 최우측 칼럼), 시간에 따른 중량 손실은 0%에 근접하였다. 이와 같이, 브로모부틸 물질 (예를 들어, 브로모부틸 고무)로 구성된 내부 가스켓을 제공하는 것은 예상외의 성능을 나타내었다.

[0186] 하기 약어가 도면 및 실시예를 포함하여 본 개시내용 전반에 걸쳐 사용된다:

[0187] • AB: 알부테롤

[0188] • AS: 알부테롤 술페이트

[0189] • BD: 부데소니드

[0190] • FF: 포르모테롤 푸마레이트

[0191] · GP: 글리코피롤레이트

[0192] · RF: 로플루밀라스트

[0193] · BDA: 부데소니드/알부테롤 (콤보(combo))

[0194] · BGF: 부데소니드/글리코피롤레이트/포르모테롤 (콤보)

[0195] · GFF: 글리코피롤레이트/포르모테롤 푸마레이트 (콤보)

[0196] · BFF: 부데소니드/포르모테롤 푸마레이트 (콤보)

[0197] · BGFR: 부데소니드/글리코피롤레이트/포르모테롤 푸마레이트/로플루밀라스트 (콤보)

[0198] · BDA-1234ze: HFO-1234ze(E) 중 부데소니드/알부테롤 (콤보) 제제

[0199] · BDA-134a: HFA-134a 중 부데소니드/알부테롤 (콤보) 제제

[0200] · BFF-1234ze: HFO-1234ze(E) 중 부데소니드/포르모테롤 푸마레이트 (콤보) 제제

[0201] · BFF-134a: HFA-134a 중 부데소니드/포르모테롤 푸마레이트 (콤보) 제제

[0202] · CFC-11: 트리클로로플루오로메탄

[0203] · CFC-113: 1,1,2-트리클로로-1,2,2-트리플루오로에탄

[0204] · CFC-114: 1,2-디클로로테트라플루오로에탄

[0205] · HCFC-124: 1-클로로-1,2,2,2-테트라플루오로에탄

[0206] · HFA-227ea: 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판

[0207] · HFC-125: 1,1,1,2,2-펜타플루오로에탄으로도 공지된 펜타플루오로에탄

[0208] · HFC-152a: 1,1-디플루오로에탄

[0209] · HFC-245cb: 1,1,1,2,2-펜타플루오로프로판

[0210] · HFO-1225ye(Z): 시스-1,2,3,3,3-펜타플루오로프로펜

[0211] · HFO-1225ye(E): 트랜스-1,2,3,3,3-펜타플루오로프로펜

[0212] · HFO-1234yf: 2,3,3,3-테트라플루오로프로펜

[0213] · HFO-1234ze(Z): 시스-1,3,3,3-테트라플루오로프로프-1-엔

[0214] · PP: 인지질의 다공성 입자

[0215] 구체적 실시양태

[0216] 한 측면에서, 본 개시내용은 하기 구체적 실시양태를 제공한다:

[0217] 실시양태 1. 계량 용량 흡입기로부터 전달가능한 제약 조성물로서,

[0218] 제약 등급의 추진제 (1E)-1,3,3,3-테트라플루오로-1-프로펜 (HFO-1234ze(E));

[0219] 복수의 활성제 입자; 및

[0220] 천공된 마이크로구조를 포함하는 복수의 인지질 입자

[0221] 를 포함하며;

[0222] 여기서 활성제 입자는 장기-작용 무스카린성 길항제 (LAMA), 장기-작용 β2-효능제 (LABA), 단기-작용 베타-효능제 (SABA), 흡입용 코르티코스테로이드 (ICS) 및 비-코르티코스테로이드 항염증제로부터 선택된 활성제를 포함하는 것인 제약 조성물.

[0223] 실시양태 2. 실시양태 1에 있어서, 복수의 활성제 입자가 2종 이상의 활성제 입자를 포함하며, 여기서 활성제 입자의 각각의 종은 장기-작용 무스카린성 길항제 (LAMA), 장기-작용 β2-효능제 (LABA), 단기-작용 베타-효능제 (SABA), 흡입용 코르티코스테로이드 (ICS) 및 비-코르티코스테로이드 항염증제로부터 선택된 상이한 활성제

를 포함하는 것인 제약 조성물.

[0224] 실시양태 3. 계량 용량 흡입기로부터 전달가능한 제약 조성물로서,

[0225] 제약 등급의 추진제 (1E)-1,3,3,3-테트라플루오로-1-프로펜 (HFO-1234ze(E));

[0226] 복수의 제1 종의 활성제 입자;

[0227] 복수의 제2 종의 활성제 입자; 및

[0228] 천공된 마이크로구조를 포함하는 복수의 인지질 입자

[0229] 를 포함하며;

[0230] 여기서 제1 종의 활성제 입자는 제1 활성제를 포함하고, 제2 종의 활성제 입자는 제2 활성제를 포함하고, 제1 및 제2 활성제는 장기-작용 무스카린성 길항제 (LAMA), 장기-작용 β2-효능제 (LABA), 단기-작용 베타-효능제 (SABA), 흡입용 코르티코스테로이드 (ICS) 및 비-코르티코스테로이드 항염증제로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

[0231] 실시양태 4. 실시양태 3에 있어서, 복수의 제3 종의 활성제 입자를 추가로 포함하며; 여기서 제3 종의 활성제 입자는 장기-작용 무스카린성 길항제 (LAMA), 장기-작용 β2-효능제 (LABA), 단기-작용 베타-효능제 (SABA), 흡입용 코르티코스테로이드 (ICS) 및 비-코르티코스테로이드 항염증제로부터 선택된 제3 활성제를 포함하는 것인 제약 조성물.

[0232] 실시양태 5. 실시양태 4에 있어서, 복수의 제4 종의 활성제 입자를 추가로 포함하며; 여기서 제4 종의 활성제 입자는 장기-작용 무스카린성 길항제 (LAMA), 장기-작용 β2-효능제 (LABA), 단기-작용 베타-효능제 (SABA), 흡입용 코르티코스테로이드 (ICS) 및 비-코르티코스테로이드 항염증제로부터 선택된 제4 활성제를 포함하는 것인 제약 조성물.

[0233] 실시양태 6. 실시양태 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, LAMA가 약 0.04 mg/mL 내지 약 2.25 mg/mL 범위의 농도로 존재하는 것인 제약 조성물.

[0234] 실시양태 7. 실시양태 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, LABA가 약 0.01 mg/mL 내지 약 1 mg/mL 범위의 농도로 존재하는 것인 제약 조성물.

[0235] 실시양태 8. 실시양태 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, ICS가 약 0.1 mg/mL 내지 약 20 mg/mL 범위의 농도로 존재하는 것인 제약 조성물.

[0236] 실시양태 9. 실시양태 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, 비-코르티코스테로이드 항염증제가 약 0.1 mg/mL 내지 약 20 mg/mL 범위의 농도로 존재하는 것인 제약 조성물.

[0237] 실시양태 10. 실시양태 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 인지질 입자가 약 0.1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL 범위의 농도로 존재하는 것인 제약 조성물.

[0238] 실시양태 11. 실시양태 1 내지 10 중 어느 하나에 있어서, 천공된 마이크로구조가 1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DSPC) 및 염화칼슘을 포함하는 것인 제약 조성물.

[0239] 실시양태 12. 실시양태 1 내지 11 중 어느 하나에 있어서, 인지질 입자가 약 0.2 μm 내지 약 50 μm, 약 0.5 μm 내지 약 15 μm, 약 1.5 μm 내지 약 10 μm, 및 약 2 μm 내지 약 5 μm로부터 선택된 부피 중앙 광학 직경을 나타내는 것인 제약 조성물.

[0240] 실시양태 13. 실시양태 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 인지질 입자의 총 질량이 하기의 총 질량을 초과하는 것인 제약 조성물:

[0241] i) 실시양태 1의 복수의 활성제 입자;

[0242] ii) 제1, 제2, 제3 또는 제4 종의 활성제 입자 중 어느 하나; 또는

[0243] iii) 제1, 제2, 제3 및 제4 종의 활성제 입자 중 임의의 2종의 조합.

[0244] 실시양태 14. 실시양태 3 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 제1 활성제가 LAMA이고; 제2 활성제가 LABA인 제약 조성물.

[0245] 실시양태 15. 실시양태 4 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 제1 활성제가 LAMA이고; 제2 활성제가 LABA이고; 제

3 활성제가 ICS인 제약 조성물.

[0246] 실시양태 16. 실시양태 5 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 제1 활성제가 LAMA이고; 제2 활성제가 LABA이고; 제3 활성제가 ICS이고; 제4 활성제가 비-코르티코스테로이드 항염증제인 제약 조성물.

[0247] 실시양태 17. 실시양태 3 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 제1 활성제가 SABA이고; 제2 활성제가 ICS인 제약 조성물.

[0248] 실시양태 18. 실시양태 3 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 제1 활성제가 LABA이고; 제2 활성제가 ICS인 제약 조성물.

[0249] 실시양태 19. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, LAMA가 글리코피롤레이트, 덱스피로늄, 티오트로피움, 트로스피움, 아클리디늄, 우메클리디늄 및 다로트로피움; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물로부터 선택된 것인 제약 조성물.

[0250] 실시양태 20. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, LABA가 밤부테롤, 클렌부테롤, 포르모테롤, 살메테롤, 카르모테롤, 밀베테롤, 인다카테롤, 빌란테롤, 및 살리게닌- 또는 인돌-함유 및 아다만틸-유래 β_2 효능제; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물로부터 선택된 것인 제약 조성물.

[0251] 실시양태 21. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, SABA가 비톨테롤, 카르부테롤, 페노테롤, 헥소프레날린, 이소프레날린 (이소프로테레놀), 레보살부타몰, 오르시프레날린 (메타프로테레놀), 피르부테롤, 프로카테롤, 리미테롤, 알부테롤 (살부타몰), 테르부탈린, 툴로부테롤, 레프로테롤 및 에피네프린; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

[0252] 실시양태 22. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, ICS가 베클로메타손, 부데소니드, 시클레소니드, 플루니솔리드, 플루티카손, 메틸프레드니솔론, 모메타손, 프레드니손 및 트리암시놀론; 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물로부터 선택된 것인 제약 조성물.

[0253] 실시양태 23. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 비-코르티코스테로이드 항염증제가 로플루밀라스트 또는 그의 제약상 허용되는 염 또는 용매화물인 제약 조성물.

[0254] 실시양태 24. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 모의 사용 시험 (SUT)에서 증진된 강건성을 나타내는 제약 조성물.

[0255] 실시양태 25. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 계량 용량 흡입기에서 25℃/60% RH에서 연간 약 1.0%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2% 또는 0.1% 미만의 중량 손실을 나타내는 제약 조성물.

[0256] 실시양태 26. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 하기를 포함하는 제약 조성물:

[0257] 제약 등급의 추진제 HFO-1234ze(E);

[0258] 복수의 글리코피롤레이트 입자;

[0259] 복수의 포르모테롤 입자; 및

[0260] 천공된 마이크로구조를 포함하는 복수의 인지질 입자.

[0261] 실시양태 27. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 하기를 포함하는 제약 조성물:

[0262] 제약 등급의 추진제 HFO-1234ze(E);

[0263] 복수의 글리코피롤레이트 입자;

[0264] 복수의 포르모테롤 입자;

[0265] 복수의 부데소니드 입자; 및

[0266] 천공된 마이크로구조를 포함하는 복수의 인지질 입자.

[0267] 실시양태 28. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 하기를 포함하는 제약 조성물:

[0268] 제약 등급의 추진제 HFO-1234ze(E);

[0269] 복수의 알부테롤 입자;

[0270] 복수의 부데소니드 입자; 및

[0271] 천공된 마이크로구조를 포함하는 복수의 인지질 입자.

[0272] 실시양태 29. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 하기를 포함하는 제약 조성물:

[0273] 제약 등급의 추진제 HFO-1234ze(E);

[0274] 복수의 포르모테롤 입자;

[0275] 복수의 부데소니드 입자; 및

[0276] 천공된 마이크로구조를 포함하는 복수의 인지질 입자.

[0277] 실시양태 30. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 하기를 포함하는 제약 조성물:

[0278] 제약 등급의 추진제 HFO-1234ze(E);

[0279] 복수의 글리코피롤레이트 입자;

[0280] 복수의 포르모테롤 입자;

[0281] 복수의 부데소니드 입자;

[0282] 복수의 로플루밀라스트 입자; 및

[0283] 천공된 마이크로구조를 포함하는 복수의 인지질 입자.

[0284] 실시양태 31. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 글리코피롤레이트 활성제 입자가 계량 용량 흡입기의 작동당 약 5 μg 내지 약 50 μg, 작동당 약 2 μg 내지 약 25 μg, 및 작동당 약 6 μg 내지 약 15 μg으로부터 선택된, 계량 용량 흡입기의 작동당 글리코피롤레이트의 전달 용량을 제공하기에 충분한 농도로 추진제 중에 존재하는 것인 제약 조성물.

[0285] 실시양태 32. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 추진제 중 글리코피롤레이트의 농도가 약 0.04 mg/ml 내지 약 2.25 mg/ml인 제약 조성물.

[0286] 실시양태 33. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 부피 기준으로 글리코피롤레이트 활성제 입자의 적어도 90%가 7 μm 이하의 광학 직경을 나타내는 것인 제약 조성물.

[0287] 실시양태 34. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 포르모테롤 활성제 입자가 계량 용량 흡입기의 작동당 약 1 μg 내지 약 30 μg, 약 0.5 μg 내지 약 10 μg, 약 2 μg 내지 5 μg, 약 3 μg 내지 약 10 μg, 약 5 μg 내지 약 10 μg, 및 3 μg 내지 약 30 μg으로부터 선택된 포르모테롤의 전달 용량을 제공하기에 충분한 농도로 조성물에 포함되는 것인 제약 조성물.

[0288] 실시양태 35. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 추진제 중 포르모테롤의 농도가 약 0.01 mg/ml 내지 약 1 mg/ml, 약 0.01 mg/ml 내지 약 0.5 mg/ml, 및 약 0.03 mg/ml 내지 약 0.4 mg/ml로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

[0289] 실시양태 36. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 부피 기준으로 포르모테롤 활성제 입자의 적어도 90%가 5 μm 이하의 광학 직경을 나타내는 것인 제약 조성물.

[0290] 실시양태 37. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 부데소니드 활성제 입자가 계량 용량 흡입기의 작동당 약 50 μg 내지 약 400 μg, 약 20 μg 내지 약 600 μg, 약 30 μg 내지 100 μg, 약 50 μg 내지 약 200 μg, 및 약 150 μg 내지 약 350 μg으로부터 선택된 부데소니드의 전달 용량을 제공하기에 충분한 농도로 조성물에 포함되는 것인 제약 조성물.

[0291] 실시양태 38. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 추진제 중 부데소니드의 농도가 약 0.1 mg/ml 내지 약 20 mg/ml, 약 0.1 mg/ml 내지 약 5 mg/ml, 및 약 0.3 mg/ml 내지 약 6 mg/ml로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

[0292] 실시양태 39. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 부피 기준으로 부데소니드 활성제 입자의 적어도 90%가 7 μm 이하의 광학 직경을 나타내는 것인 제약 조성물.

[0293] 실시양태 40. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 알부테롤 활성제 입자가 계량 용량 흡입기의 작동당 약 10 μg 내지 약 200 μg, 약 20 μg 내지 약 300 μg, 약 30 μg 내지 150 μg, 및 약 50 μg 내지 약 200 μg

으로부터 선택된 알부테롤의 전달 용량을 제공하기에 충분한 농도로 조성물에 포함되는 것인 제약 조성물.

[0294] 실시양태 41. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 추진제 중 알부테롤의 농도가 약 0.1 mg/ml 내지 약 10 mg/ml, 약 0.1 mg/ml 내지 약 5 mg/ml, 및 약 0.3 mg/ml 내지 약 4 mg/ml로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

[0295] 실시양태 42. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 부피 기준으로 알부테롤 활성제 입자의 적어도 90%가 5 μm 이하의 광학 직경을 나타내는 것인 제약 조성물.

[0296] 실시양태 43. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 로플루밀라스트 활성제 입자가 계량 용량 흡입기의 작동당 약 50 μg 내지 약 400 μg, 약 20 μg 내지 약 600 μg, 약 30 μg 내지 100 μg, 약 50 μg 내지 약 200 μg, 및 약 150 μg 내지 약 350 μg으로부터 선택된 로플루밀라스트의 전달 용량을 제공하기에 충분한 농도로 조성물에 포함되는 것인 제약 조성물.

[0297] 실시양태 44. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 추진제 중 로플루밀라스트의 농도가 약 0.1 mg/ml 내지 약 20 mg/ml, 약 0.1 mg/ml 내지 약 5 mg/ml, 및 약 0.3 mg/ml 내지 약 6 mg/ml로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

[0298] 실시양태 45. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 부피 기준으로 로플루밀라스트 활성제 입자의 적어도 90%가 5 μm 이하의 광학 직경을 나타내는 것인 제약 조성물.

[0299] 실시양태 46. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 글리코피롤레이트 입자가 글리코피롤레이트 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 것인 제약 조성물.

[0300] 실시양태 47. 실시양태 46에 있어서, 글리코피롤레이트 또는 그의 제약상 허용되는 염이 결정질 및/또는 마이크로화 형태인 제약 조성물.

[0301] 실시양태 48. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 포르모테롤 입자가 포르모테롤 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 것인 제약 조성물.

[0302] 실시양태 49. 실시양태 48에 있어서, 포르모테롤 또는 그의 제약상 허용되는 염이 결정질 및/또는 마이크로화 형태인 제약 조성물.

[0303] 실시양태 50. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 알부테롤 입자가 알부테롤 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 것인 제약 조성물.

[0304] 실시양태 51. 실시양태 50에 있어서, 알부테롤 또는 그의 제약상 허용되는 염이 결정질 및/또는 마이크로화 형태인 제약 조성물.

[0305] 실시양태 52. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 부데소니드 입자가 결정질 및/또는 마이크로화 형태인 부데소니드를 포함하는 것인 제약 조성물.

[0306] 실시양태 53. 상기 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 로플루밀라스트 입자가 로플루밀라스트 또는 그의 제약상 허용되는 염을 포함하는 것인 제약 조성물.

[0307] 실시양태 54. 실시양태 53에 있어서, 로플루밀라스트 또는 그의 제약상 허용되는 염이 결정질 및/또는 마이크로화 형태인 제약 조성물.

[0308] 실시양태 55. 실시양태 1 내지 54 중 어느 하나에 따른 제약 조성물의 계량된 양을 분배하기 위한 작동기를 포함하는 유출구 밸브를 갖는 캐니스터를 포함하며, 여기서 캐니스터는 상기 제약 조성물을 함유하는 것인 계량 용량 흡입기.

[0309] 실시양태 56. 실시양태 55에 있어서, 모의 사용 시험 (SUT)에서 증진된 강건성을 나타내는 계량 용량 흡입기.

[0310] 실시양태 57. 실시양태 55 또는 56에 있어서, 캐니스터를 비우는 내내 작동당 약 10%, 9%, 8%, 7%, 6% 또는 5% 미만의 감소된 샷 중량을 나타내는 계량 용량 흡입기.

[0311] 실시양태 58. 실시양태 55 내지 57 중 어느 하나에 있어서, 25℃/60% RH에서 연간 약 1.0%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2% 또는 0.1% 미만의 중량 손실을 나타내는 계량 용량 흡입기.

[0312] 실시양태 59. 실시양태 55 내지 58 중 어느 하나에 있어서, 유출구 밸브의 적어도 하나의 내부 가스켓이 브로모부틸 물질로 적어도 부분적으로 구성된 것인 계량 용량 흡입기.

[0313] 실시양태 60. 실시양태 55 내지 59 중 어느 하나에 있어서, 유출구 밸브가 넥 가스켓 및 적어도 하나의 시트 가스켓을 포함하고; 넥 가스켓 및/또는 적어도 하나의 시트 가스켓이 브로모부틸 물질로 구성된 것인 계량 용량 흡입기.

[0314] 실시양태 61. 실시양태 55 내지 60 중 어느 하나에 있어서, 캐니스터를 비우는 내내 ± 20% 이상의 전달 용량 균일성 (DDU), ± 15% 이상의 DDU, 및 ± 10% 이상의 DDU로부터 선택된 제약 제제에 대한 전달 용량 균일성 (DDU)을 나타내는 계량 용량 흡입기.

[0315] 실시양태 62. 실시양태 55 내지 61 중 어느 하나에 있어서, 초기 미립자 분율로 제약 조성물을 분배하고, 계량 용량 흡입기로부터 분배되는 초기 미립자 분율이, 캐니스터를 비우는 내내 계량 용량 흡입기로부터 전달되는 미립자 분율이 초기 미립자 분율의 85% 이내로 유지되도록, 실질적으로 유지되는 것인 계량 용량 흡입기.

[0316] 실시양태 63. 실시양태 62에 있어서, 계량 용량 흡입기로부터 전달되는 미립자 분율이 초기 미립자 분율의 95% 이내로 유지되는 것인 계량 용량 흡입기.

[0317] 실시양태 64. 계량 용량 흡입기를 작동시킴으로써 환자에게 실시양태 1 내지 54 중 어느 하나에 따른 제약 조성물을 투여하는 것을 포함하며, 여기서 계량 용량 흡입기는 상기 제약 조성물을 함유하는 것인, 환자에서 폐 질환 또는 장애를 치료하는 방법.

[0318] 실시양태 65. 실시양태 64에 있어서, 폐 질환 또는 장애가 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 알레르기성 비염, 부비동염, 폐 혈관수축, 염증, 알레르기, 지연된 호흡, 호흡 곤란 증후군, 폐고혈압, 낭성 섬유증과 연관된 폐 염증, 및 낭성 섬유증과 연관된 폐 폐쇄 중 적어도 하나로부터 선택된 것인 방법.

[0319] 실시양태 66. 실시양태 64 또는 65에 있어서, 폐 질환 또는 장애가 천식 또는 COPD인 방법.

[0320] 실시양태 67. 실시양태 64 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 계량 용량 흡입기가 실시양태 54 내지 63 중 어느 하나에 따라 기재된 것인 방법.

[0321] 실시양태 68. 실시양태 1 내지 54 중 어느 하나에 있어서, 폐 질환 또는 장애의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 제약 조성물.

[0322] 실시양태 69. 실시양태 1 내지 54 중 어느 하나에 있어서, 폐 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 제약 조성물.

[0323] 실시양태 70. 실시양태 1 내지 54 중 어느 하나에 있어서, 임의의 1종 이상의 활성제의 Cmax, AUCinf 또는 AUClast가 참조 제약 조성물의 1종 이상의 활성제의 Cmax, AUCinf 또는 AUClast의 약 80% 내지 약 125%를 나타내는 제약 조성물.

[0324] 실시양태 71. 실시양태 55 내지 63 중 어느 하나에 있어서, 제약 조성물의 임의의 1종 이상의 활성제의 Cmax, AUCinf 또는 AUClast가 참조 제약 조성물의 1종 이상의 활성제의 Cmax, AUCinf 또는 AUClast의 약 80% 내지 약 125%를 나타내는 것인 계량 용량 흡입기.

[0325] 실시양태 72. 실시양태 64 내지 67 중 어느 하나에 있어서, 제약 조성물의 임의의 1종 이상의 활성제의 Cmax, AUCinf 또는 AUClast가 참조 제약 조성물의 1종 이상의 활성제의 Cmax, AUCinf 또는 AUClast의 약 80% 내지 약 125%를 나타내는 것인 방법.

[0326] 본원에 포함된 구체적 예는 단지 예시적 목적을 위한 것이며, 본 개시내용을 제한하는 것으로 간주되어서는 안 된다. 더욱이, 본원에 개시된 조성물, 시스템 및 방법은 그의 특정 실시양태와 관련하여 기재되었고, 많은 세부사항이 예시의 목적을 위해 제시되었으며, 개시내용은 추가의 실시양태가 가능하고 본원에 기재된 특정 세부사항이 개시내용의 기본 원리로부터 벗어나지 않으면서 변경될 수 있다는 것이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백할 것이다. 하기 실시예에 사용된 임의의 활성제 및 시약은 상업적으로 입수가능하거나, 또는 본원에 제공된 교시의 이익으로, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 표준 문헌 절차에 따라 제조될 수 있다. 본원에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.

[0327] 실시예

[0328] 실시예 1

[0329] 현탁화 입자는 DSPC (1,2-디스테아로일-sn-글리세로-3-포스포콜린)에 의해 안정화된 PFOB (퍼플루오로옥틸 브로마이드) 및 물의 에멀젼을 분무 건조시킴으로써 제조하였다. 상세한 제조 절차는 WO 2010/138862, WO

2010/138868, 및 WO 2010/138884에서 찾아볼 수 있으며, 그의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 현탁화 입자의 입자 크기 분포를 레이저 회절에 의해 측정하였다. 현탁화 입자의 50 부피%는 2.9 μm 미만이었고, 분포의 기하 표준 편차는 1.8이었다.

[0330] 제트 밀을 사용하여 글리코피롤레이트를 마이크로화함으로써 글리코피롤레이트로 형성된 활성제 입자 (피롤리디늄, 3-((시클로펜틸히드록시페닐아세틸)옥시)-1,1-디메틸-, 브로마이드)를 형성하였다. 마이크로화 글리코피롤레이트 (GP)의 입자 크기 분포를 레이저 회절에 의해 결정하였다. 마이크로화 입자의 50 부피%는 2.1 μm 미만의 광학 직경을 나타내었고, 90 부피%는 5 μm 미만이었다.

[0331] (±)-2'-히드록시-5-[(RS)-1-히드록시-2-[[RS)-p-메톡시-α-메틸페네틸]-아민]에틸]포름아닐리드 푸마레이트, 2수화물로도 공지된 포르모테롤 푸마레이트, (±)-2-히드록시-5-[(1RS)-1-히드록시-2-[[(1RS)-2-(4-메톡시페닐)-1-메틸에틸]-아미노]에틸]포름아닐리드 푸마레이트를 제조업체 (인케(Inke))에 의해 마이크로화 상태로 입수하고, 활성제 입자로서 사용하였다. 마이크로화 포르모테롤 푸마레이트 (FF)의 입자 크기 분포를 레이저 회절에 의해 측정하였다. 마이크로화 입자의 50 부피%는 1.6 μm 미만의 광학 직경을 나타냈고, 90 부피%는 3.9 μm 미만의 광학 직경을 나타냈다.

[0332] 제트 밀을 사용하여 부데소니드를 마이크로화함으로써 부데소니드로 형성된 활성제 입자, 16,17-(부틸리덴비스(옥시)-11,21-디히드록시-(11-β,16-α)-프레그나-1,4-디엔-3,20-디온을 형성하였다. 부데소니드 (BD)의 입자 크기 분포를 레이저 회절에 의해 결정하였다. 마이크로화 입자의 50 부피%는 1.9 μm 미만의 광학 직경을 나타냈고, 90 부피%는 4.3 μm 미만의 광학 직경을 나타냈다.

[0333] 제트 밀을 사용하여 알부테롤 술페이트를 마이크로화함으로써 알부테롤로 형성된 활성제 입자를 형성하였다. 알부테롤 술페이트 (AS)의 입자 크기 분포를 레이저 회절에 의해 결정하였다. 마이크로화 입자의 50 부피%는 1.5 μm 미만의 광학 직경을 나타냈고, 90 부피%는 3.3 μm 미만의 광학 직경을 나타냈다.

[0334] 제트 밀을 사용하여 로플루밀라스트를 마이크로화함으로써 로플루밀라스트로 형성된 활성제 입자를 형성하였다. 로플루밀라스트 (RF)의 입자 크기 분포를 레이저 회절에 의해 측정하였다. 마이크로화 입자의 50 부피%는 1.0 μm 미만의 광학 직경을 나타냈고, 90 부피%는 2.4 μm 미만의 광학 직경을 나타냈다.

[0335] 먼저 적절한 양의 현탁화 입자 및 활성제 입자를 첨가 용기 (AV)에 분배하고, 적절한 양의 HFO-1234ze(E) (1,3,3,3-테트라플루오로프로펜) 추진제를 첨가함으로써 계량 용량 흡입기를 제작하였다. 혼합물을 교반하여 분말 습윤을 용이하게 한 다음, 압력 용기로 옮기고, 여기서 현탁액을 혼합하였다. 50 μL 계량 챔버 (BK357, 베스팍(Bespak), 영국 킹스 린)로 구성된 밸브를 플루오린화 에틸렌 중합체 (FEP) 코팅된 알루미늄 캔 (프레스파트(Presspart), 영국 블랙번) 상에 크림핑하고, 이어서 현탁액을 밸브를 통해 압력 충전하였다. 캐니스터에 0.32 mm 오리피스를 갖는 폴리프로필렌 작동기 (#10024269, 베스팍, 영국 킹스 린)를 장착하였다.

[0336] 실시예 2

[0337] 글리코피롤레이트, 부데소니드 및 포르모테롤 활성제 입자를 포함하는 3중 공-현탁액 조성물을 함유하는 계량 용량 흡입기를 제작하였으며, 여기서 각각의 유형의 활성제 입자는 마이크로화 결정질 API 물질로서 제공되었다. 활성제 입자를 인지질 입자의 존재 또는 부재 하에 HFO-1234ze(E) 추진제 중에 현탁시켰다. 인지질 입자를 함유하는 제제에서, 3가지 유형의 활성제 입자는 도 7에 제시된 바와 같이 균일한 침착 분포를 나타내었다. 3가지 유형의 활성제 입자는 인지질 입자가 없는 제제에서 개별적인 침착 분포를 나타내었다.

[0338] 실시예 3

[0339] 글리코피롤레이트, 부데소니드 및 포르모테롤 활성제 입자를 포함하는 3중 공-현탁액 조성물을 함유하는 계량 용량 흡입기를 제작하였으며, 여기서 각각의 유형의 활성제 입자는 마이크로화 결정질 API 물질로서 제공되었다. 활성제 입자를 인지질 입자 없이 HFA-134a 추진제 또는 HFO-1234ze(E) 추진제 중에 현탁시켰다. 각각의 제제 중 부데소니드의 침착 분포를 0% 및 50% 상대 습도에서 시험하였다. HFA-134 추진제 제제는 HFO-1234ze(E) 추진제보다 침착 분포에 대해 상대 습도의 더 크게 영향받았다.

[0340] 실시예 4

[0341] 부데소니드 및 포르모테롤 활성제 입자를 포함하는 2중 공-현탁액 조성물을 함유하는 계량 용량 흡입기를 제작하였으며, 여기서 각각의 유형의 활성제 입자는 마이크로화 결정질 API 물질로서 제공되었다. 활성제 입자를 인지질 입자의 존재 또는 부재 하에 HFO-1234ze(E) 추진제 중에 현탁시켰다. 도 15에 제시된 바와 같이, 두 유형의 활성제 입자 및 현탁화 입자는 균일한 침착 분포를 나타내었다. 표 6은 NGI (넥스트 제너레이션 임팩터)

에 의해 특징화되는 FPF (미립자 분율), FPD (미립자 용량), MMAD (질량 중앙 공기역학 직경), 및 인후 침착을 제공한다. 도 16 및 17에 제시된 바와 같이, 부데소니드 및 포르모테롤 푸마레이트는 각각 HFA-134a에서와 같이 HFO-1234ze(E)에서 NGI에 의한 유사한 aPSD (공기역학 입자 크기 분포)를 생성하였다. 표 7은 NGI (넥스트 제너레이션 임팩터)에 의해 특징화되는 FPF (미립자 분율), FPD (미립자 용량), MMAD (질량 중앙 공기역학 직경), 및 인후 침착을 제공한다. 도 18, 19, 및 20에 제시된 바와 같이, 부데소니드, 포르모테롤 푸마레이트, 및 DSPC로서 기재된 현탁화 입자 각각의 aPSD는 25℃/60% RH에서 밸브 다운 및 보호상태로 저장 시 12개월 동안 안정하였다. 표 8은 NGI (넥스트 제너레이션 임팩터)에 의해 특징화되는 FPF (미립자 분율), FPD (미립자 용량), MMAD (질량 중앙 공기역학 직경), 및 인후 침착을 제공한다. 도 21에 제시된 바와 같이, 부데소니드 및 포르모테롤 푸마레이트는 %LC (라벨 클레임의 백분율)로 제시된 바와 같이 일관된 전달 용량을 나타내었으며, 25℃/60% RH에서 밸브 다운 및 보호상태로 저장 시 12개월 동안 안정하였다.

[0342] 표 6. BFF-1234ze의 BD, FF, 및 DSPC 미립자 분율 (FPF), 미립자 용량 (FPD), 질량 중앙 공기역학 직경 (MMAD), 및 인후 침착

활성제	FPF, <6.4 μm (%)	FPD, <6.4 μm (μg/act)	MMAD (μm)	인후 침착 (%)
BD	50	79.3	3.87	35.4
FF	51	2.4	3.73	34.8
DSPC	50	131.7	3.64	36.3

[0343]

[0344] 표 7. NGI에 의해 특징화되는 BFF-1234ze 및 BFF-134a 제제의 BD 및 FF 미립자 분율 (FPF), 미립자 용량 (FPD), 질량 중앙 공기역학 직경 (MMAD), 및 인후 침착

활성제	제제	FPF, <6.4 μm (%)	FPD, <6.4 μm (μg/act)	MMAD (μm)	인후 침착 (%)
BD	BFF-134a	52	81.8	3.54	66.7
	BFF-1234ze	50	79.3	3.87	65.6
FF	BFF-134a	53	2.5	3.38	2.0
	BFF-1234ze	51	2.4	3.73	1.9

[0345]

[0346] 표 8. BFF-1234ze에 대한 BD, FF 및 DSPC 미립자 분율 (FPF), 미립자 용량 (FPD), 질량 중앙 공기역학 직경 (MMAD) 및 인후 침착 안정성 데이터

활성제	저장	FPF, <6.4 μm (%)	FPD, <6.4 μm (μg/act)	MMAD (μm)	인후 침착 (%)
BD	초기	50	79.3	3.87	65.6
	6개월 25°C/60%RH	52	70.5	3.72	55.1
	12개월 25°C /60%RH	53	86.8	3.58	64.4
FF	초기	51	2.4	3.73	1.9
	6개월 25°C/60%RH	54	2.1	3.53	1.5
	12개월 25°C /60%RH	56	2.6	3.36	1.8
DSPC	초기	50	131.7	3.64	107.3
	6개월 25°C/60%RH	55	122.1	3.47	79.0
	12개월 25°C /60%RH	57	150.9	3.33	64.3

[0347]

[0348] 인지질 입자가 없는 제제에서 2가지 유형의 활성제 입자는 개별적인 침착 분포를 나타낸 반면, 인지질 입자를 함유하는 제제에서 2가지 유형의 활성제 입자는 균일한 침착 분포를 나타내었다.

[0349] 실시예 5

[0350] 부데소니드 및 알부테롤 활성제 입자를 포함하는 2중 공-현탁액 조성물을 함유하는 계량 용량 흡입기를 제작하였으며, 여기서 각각의 유형의 활성제 입자는 마이크로화 결정질 API 물질로서 제공되었다. 활성제 입자를 인지질 입자의 존재 또는 부재 하에 HFO-1234ze(E) 추진제 중에 현탁시켰다. 도 22에 제시된 바와 같이, 두 유형의 활성제 입자 및 현탁화 입자는 균일한 침착 분포를 나타내었다. 표 9는 NGI (넥스트 제너레이션 임팩터)에 의해 특징화되는 FPF (미립자 분율), FPD (미립자 용량), MMAD (질량 중앙 공기역학 직경), 및 인후 침착을 제공한다. 도 23 및 24에 제시된 바와 같이, 부데소니드 및 알부테롤은 각각 HFA-134a에서와 같이 HFO-1234ze(E)에서 NGI에 의한 유사한 aPSD (공기역학 입자 크기 분포)를 생성하였다. 표 10은 NGI (넥스트 제너레이션 임팩터)에 의해 특징화되는 FPF (미립자 분율), FPD (미립자 용량), MMAD (질량 중앙 공기역학 직경), 및 인후 침착을 제공한다. 도 25 및 26에 제시된 바와 같이, 각각 부데소니드 및 알부테롤의 aPSD는 25℃/60% RH에서 밸브 다운 및 보호상태로 저장 시 12개월 동안 안정하였다. 표 11은 NGI (넥스트 제너레이션 임팩터)에 의해 특징화되는 FPF (미립자 분율), FPD (미립자 용량), MMAD (질량 중앙 공기역학 직경), 및 인후 침착을 제공한다. 도 27에 제시된 바와 같이, 부데소니드 및 알부테롤은 %LC (라벨 클레임의 퍼센트)로 제시된 바와 같이 일관된 전달 용량을 나타내었으며, 25℃/60% RH에서 밸브 다운 및 보호상태로 저장 시 12개월 동안 안정하였다.

[0351] 표 9. BDA-1234ze의 BD, AB, 및 DSPC 미립자 분율 (FPF), 미립자 용량 (FPD), 질량 중앙 공기역학 직경 (MMAD), 및 인후 침착

활성제	FPF, <6.4 μm (%)	FPD, <6.4 μm (μg/act)	MMAD (μm)	인후 침착 (%)
AB	48	42.5	3.67	36.5
BD	43	35.3	4.18	37.8
DSPC	46	80.0	3.89	77.4

[0352]

[0353] 표 10. NGI에 의해 특징화되는 BDA-1234ze 및 BDA-134a 제제의 BD 및 AB 미립자 분율 (FPF), 미립자 용량 (FPD), 질량 중앙 공기역학 직경 (MMAD), 및 인후 침착

활성제	제제	FPF, <6.4 μm (%)	FPD, <6.4 μm (μg/act)	MMAD (μm)	인후 침착 (%)
BD	BDA-134a	42	33.0	4.00	38.2
	BDA-1234ze	43	35.3	4.18	37.8
AB	BDA-134a	45	38.4	3.64	38.6
	BDA-1234ze	48	42.5	3.67	36.5

[0354]

[0355] 표 11. BDA-1234ze에 대한 BD 및 AB 미립자 분율 (FPF), 미립자 용량 (FPD), 질량 중앙 공기역학 직경 (MMAD), 및 인후 침착 안정성 데이터

활성제	저장	FPF, <6.4 μm (%)	FPD, <6.4 μm (μg/act)	MMAD (μm)	인후 침착 (%)
BD	초기	43	35.3	4.18	37.8
	6개월 25°C/60%RH	41	35.1	4.17	41.5
	12개월 25°C /60%RH	40	33.8	4.39	39.9
AB	초기	48	42.5	3.67	36.5
	6개월 25°C/60%RH	45	42.3	3.70	41.5
	12개월 25°C /60%RH	43	39.1	4.01	39.8

[0356]

[0357] 인지질 입자가 없는 제제에서 2가지 유형의 활성제 입자는 개별적인 침착 분포를 나타낸 반면, 인지질 입자를

함유하는 제제에서 2가지 유형의 활성제 입자는 균일한 침착 분포를 나타내었다.

[0358] 실시예 6

[0359] 글리코피롤레이트 및 포르모테롤 활성제 입자를 포함하는 2중 공-현탁액 조성물을 함유하는 계량 용량 흡입기를 제작하였으며, 여기서 각각의 유형의 활성제 입자는 마이크로화 결정질 API 물질로서 제공되었다. 활성제 입자를 인지질 입자의 존재 또는 부재 하에 HFO-1234ze(E) 추진제 중에 현탁시켰다. 도 28에 제시된 바와 같이, 두 유형의 활성제 입자 및 현탁화 입자는 인지질 입자를 함유하는 제제에서 균일한 침착 분포를 나타내었다.

[0360] 실시예 7

[0361] 글리코피롤레이트, 부데소니드 및 포르모테롤 활성제 입자를 포함하는 3중 공-현탁액 조성물을 함유하는 계량 용량 흡입기를 제작하였으며, 여기서 각각의 유형의 활성제 입자는 마이크로화 결정질 API 물질로서 제공되었다. 활성제 입자를 HFA-134a 또는 HFO-1234ze(E) 추진제 중에 현탁시키고, 인지질 입자와 함께 또는 없이 제제화하였다.

[0362] 포르모테롤 활성제 입자의 침착 분포를 0% 내지 100% 범위의 여러 상이한 환경 습도 (RH) 수준에서 시험하였다. 인지질 입자가 없는 제제에서 포르모테롤 활성제 입자는 HFA-134a와 비교하여 HFO-1234ze(E) 중에서 증가된 인후 침착 및 단계 3 침착을 나타내었다. 그러나, 이러한 차이는 HFO-1234ze(E) (도 8, 하부 패널) 및 HFA-134a (도 8, 상부 패널) 중 유사한 포르모테롤 침착 분포를 나타낸 인지질 입자를 포함하는 제제에서는 관찰되지 않았다.

[0363] 부데소니드 활성제 입자의 침착 분포를 0% 내지 100% 범위의 여러 상이한 환경 습도 (RH) 수준에서 시험하였다. 인지질 입자가 없는 HFA-134a 제제에서의 부데소니드 침착 분포는 인지질 입자가 없는 HFO-1234ze(E) 제제에서보다 RH 수준에 더 민감하다. 인지질 입자의 존재 하에, HFA-134a 및 HFO-1234ze(E) 제제 둘 다는 인지질 입자가 없는 제제와 비교하여 RH에 대해 더 민감하였고, 제제 둘 다는 RH 수준에 기초하여 침착 분포에 대해 유사한 변화를 나타내었다 (도 9).

[0364] 글리코피롤레이트 활성제 입자의 침착 분포를 0% 내지 100% 범위의 여러 상이한 환경 습도 (RH) 수준에서 시험하였다. 인지질 입자의 존재 하에, HFA-134a 및 HFO-1234ze(E) 제제 둘 다는 인지질 입자가 없는 제제와 비교하여 RH에 대해 더 민감하였고, 제제 둘 다는 RH 수준에 기초하여 침착 분포에 대해 유사한 변화를 나타내었다.

[0365] 실시예 8

[0366] 부데소니드, 포르모테롤 또는 글리코피롤레이트 활성제 입자 및 인지질 입자를 함유하는 MDI의 작동 시 전달 용량 중에 존재하는 미립자 분율 (FPF)을 다양한 기간 동안 다양한 온도 및 상대 습도 조건 하에 MDI의 저장 후에 측정하였다. (도 10a, 10b, 10c)

[0367] 부데소니드 및 인지질 입자를 함유하는 MDI의 작동 시 전달 용량에 존재하는 미립자 질량 (FPM)을 다양한 기간 동안 다양한 온도 및 상대 습도 조건 하에 MDI의 저장 후에 측정하였다. (도 11a, 11b, 11c)

[0368] 실시예 9

[0369] 활성제 입자 및 인지질 입자를 함유하는 MDI 캐니스터에서의 부데소니드 (도 12a, 12b, 12c) 및 글리코피롤레이트 (도 13a, 13b, 13c) 활성제 입자의 분해를 다양한 기간 동안 다양한 온도 및 상대 습도 조건 하에 MDI의 저장 후에 측정하였다.

[0370] 실시예 10

[0371] 부데소니드 활성제 입자 및 인지질 입자를 함유하는 MDI의 작동 시 전달 용량 균일성을 다양한 기간 동안 다양한 온도 및 상대 습도 조건 하에 MDI의 저장 후에 측정하였다. (도 14a, 14b, 14c)

[0372] 실시예 11

[0373] 글리코피롤레이트, 부데소니드, 포르모테롤 및 로플루밀라스트 활성제 입자를 포함하는 4중 공-현탁액 조성물을 함유하는 계량 용량 흡입기를 제작하였으며, 여기서 각각의 유형의 활성제 입자는 마이크로화 결정질 API 물질로서 제공되었다. 활성제 입자를 HFO-1234ze(E) 추진제 중에 현탁시키고, 인지질 입자와 함께 제제화하였다. 새로이 제조된 MDI에 대해 각각의 유형의 활성제 입자의 침착 분포를 25℃ 및 75% 상대 습도에서 3개월 저장 후 및 40℃ 및 75% 상대 습도에서 3개월 저장 후 시험하였다. 4중 제제는 4가지 유형의 활성제 입자 각각에 대해 일관된 에어로졸 분포를 나타내고, 이 분포는 시험된 온도 및 상대 습도 수준에서 3개월의 저장 후에 일관된다.

[0374] 실시예 12

[0375] 무작위, 단일 맹검, 3-기간, 3-치료, 단일-용량, 교차 연구를 수행하여 건강한 대상체에서 BGF MDI HFO-1234ze(E) 및 BGF MDI HFC-152a의 상대적 생체이용률을 BGF MDI HFA-134a와 비교하여 평가하였다.

[0376] 임상시험용 의료 제품은 (1) HFO-1234ze(E) 추진제로 제제화된 부데소니드/글리코피로늄/포르모테롤 (BGF) 계량 용량 흡입기 (MDI)의 시험 제품 및 (2) HFA-134a 추진제로 제제화된 부데소니드/글리코피로늄/포르모테롤 (BGF) 계량 용량 흡입기 (MDI)의 참조 제품을 포함한다. 연구된 적응증은 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD)이고, 발생 단계는 1상이다.

[0377] 연구 목적:

[0378] 1차 목적:

[0379] 3종의 상이한 추진제를 갖는 부데소니드, 글리코피로늄 및 포르모테롤 (BGF) 계량 용량 흡입기 (MDI)로서 투여 시 부데소니드, 글리코피로늄 및 포르모테롤의 고정 용량 조합물 (FDC)에 대한 시험 제제와 참조 제제 사이의 상대 생체이용률을 평가함.

[0380] 2차 목적:

[0381] 3종의 상이한 추진제 제제로서 투여되는 경우에 BGF의 약동학적 (PK) 파라미터를 결정함. 건강한 대상체에서 3종의 상이한 추진제 제제로 단일 용량으로서 투여되는 경우 BGF의 조합물의 안전성 및 내약성을 평가함.

[0382] 연구 설계:

[0383] 본 연구는 무작위, 단일 맹검, 3-기간, 3-치료, 단일-용량, 단일-기관, 교차 연구였다. 연구는 3종의 상이한 추진제로 제제화된 BGF MDI의 PK 특성의 평가를 포함하였다: 히드로플루오로올레핀 (HFO-1234ze(E)) - 치료 A (시험), 히드로플루오로카본 (HFC-152a) - 치료 B (시험), 및 히드로플루오로알칸 (HFA-134a) - 치료 C (참조).

[0384] 연구는 하기로 구성되었다:

[0385] 스크리닝 기간: 제1 투여 전 최대 28일.

[0386] 각각 최대 3일의 3회 치료 기간: 대상체는 치료 기간 1에서 BGF MDI의 제1 투여 전날 (제-1일)의 아침부터 치료 기간 3의 제2일의 퇴원까지 모든 치료 기간 및 휴약 기간 내내 거주하였다.

[0387] 추적: BGF MDI의 마지막 투여 후 3 내지 7일 이내. 각각의 용량 사이에 3 내지 7일의 휴약 기간이 있었다. 각각의 대상체는 적어도 8시간의 밤새 금식 후에 BGF MDI의 3가지 단일-용량 치료 (1회 용량 HFO-1234ze(E) [치료 A]; 1회 용량 HFC-152a [치료 B] 및 1회 용량 HFA-134a [치료 C])를 받았다.

[0388] 주요 포함 기준:

[0389] 캐뉼라삽입 또는 반복된 정맥천자에 적합한 정맥을 갖는 18세 내지 60세의 건강한 비흡연 남성 대상체. 대상체는 18 내지 30 kg/m2 (경계값 포함)의 체질량 지수 (BMI)를 가져야 하고, 50 kg 이상 및 100 kg 이하 (경계값 포함)의 체중을 가져야 한다. 대상체는 스크리닝 방문에서 1초간 강제 호기량 (FEV1)이 연령, 신장 및 민족성에 관한 예측 값의 ≥ 80%를 가져야 했다.

[0390] 임상시험용 의약품:

[0391] 치료 A (시험): 작동당 160/7.2/4.8 μg의 강도/농도를 갖는 BGF MDI HFO-1234ze(E).

[0392] 치료 B (시험): 작동당 160/7.2/4.8 μg의 강도/농도를 갖는 BGF MDI HFC-152a.

[0393] 치료 C (참조): 작동당 160/7.2/4.8 μg의 강도/농도를 갖는 BGF MDI HFA-134a.

[0394] 연구 기간:

[0395] 각각의 대상체는 최대 53일 동안 연구에 참여하여야 한다.

[0396] 치료 순응도:

[0397] 투여는 로스앤젤레스(Los Angeles)의 파렉셀(Parexel) 초기 단계 임상 유닛에서 수행하였다. 모든 임상시험용 의약품 (IMP)의 투여를 파렉셀의 전자 소스 데이터 포획 및 정보 관리 시스템 (클린베이스(CLINBASE)™)에 기록

하였다. 순응도는 IMP 투여의 직접 감독 및 증인에 의해 보장되었다.

[0398] 평가 기준:

[0399] 약동학적 파라미터:

[0400] 1차 PK 파라미터: 시험 및 참조 치료에 대한 Cmax, AUCinf 및 AUClast.

[0401] 2차 PK 파라미터: tmax, t1/2λz, MRT, λz, CL/F, Vz/F, TRCmax, TRAUCinf, 및 TRAUClast.

[0402] 안전성 변수:

[0403] 유해 사례 (AE)/심각한 유해 사례 (SAE).

[0404] 활력 징후 (수축기 및 확장기 혈압, 맥박수, 체온, 산소 포화, 및 호흡률).

[0405] 12-리드 안전성 및 디지털 심전도 (ECG) 뿐만 아니라 심장 원격측정

[0406] 신체 검사.

[0407] 실험실 평가 (혈액학, 임상 화학 및 요분석)

[0408] 폐활량 측정.

[0409] 맛 평가.

[0410] 통계적 방법:

[0411] 샘플 크기의 결정:

[0412] 이는 통상의 제제와 비교하여 BGF MDI의 2종의 시험 제제 사이의 상대 생체이용률을 결정하기 위한 파일럿 PK 연구였다. 따라서, 샘플 크기 계산은 수행하지 않았다.

[0413] 마지막 치료 기간의 종료 시에 적어도 20명의 평가가능한 대상체를 보장하기 위해, 48명의 건강한 대상체 (초기 23명의 대상체가 연루된 투여 일탈로 인한 대체 대상체를 보완하기 위해 대상체의 수를 프로토콜 수정 2에 따라 24명에서 48명으로 증가시켰음)를 3개의 기간 및 3개의 치료: ABC, BCA, CAB, ACB, BAC 및 CBA에 대해 6 순서 윌리암스(Williams) 설계로 무작위화하였다.

[0414] 대상체가 평가가능한 PK 프로파일을 갖는 경우에, 즉 (1) 적극 치료를 받았고, (2) 프로토콜 포함 또는 배제 기준을 유의하게 위반하거나 프로토콜로부터 유의하게 벗어나지 않았고, (3) PK 분석, 약동학적 데이터의 제시 및 분석에 영향을 미칠 수 있는 이용불가능하거나 불완전한 데이터를 갖지 않은 경우에, 대상체는 평가가능한 것으로 간주되었다:

[0415] 달리 명시되지 않는 한, 모든 PK 농도, 파라미터 요약 및 통계적 분석을 PK 분석 세트에 대해 제시하였다. PK 농도 및 파라미터 목록은 안전성 분석 세트에 대해 제시되었고, 모든 보고가능한 개별 PK 결과를 포함하였다. PK 분석 세트에 포함되지 않거나 설명 요약 표, 도면 및/또는 추론 통계 분석으로부터 배제된 임의의 대상체에 대한 개별 PK 농도 및 파라미터 데이터를 목록에 포함시키고, 적절한 각주로 표시하였다.

[0416] 시험 치료, 치료 A 및 B (각각 BGF MDI HFO 및 BGF MDI HFC)를 각각의 분석물에 대해 참조 치료, 치료 C (BGF MDI HFA)와 개별적으로 비교하였다. Cmax, AUCinf, 및 AUClast의 자연 로그를 반응 변수로서 사용하고, 순서, 및 기간, 고정 효과로서의 치료 및 무작위 효과로서의 순서 내에 내포된 대상체를 사용하여, 분산 모델의 선형 혼합 효과 분석을 사용하여 통계적 분석을 수행하였다. 로그 스케일로부터 다시 변환된, Cmax, AUCinf 및 AUClast에 대한 대상체내 변동 계수 신뢰구간 (CI) (양측, 95%)와 함께 기하 평균을 추정하고 제시하였다. 또한, CI (양측, 90%)와 함께 기하 평균의 비를 추정하고 제시하였다.

[0417] 추가적으로, 각각의 분석물에 대한 시험 치료 및 참조 치료 사이의 비변환 tmax의 중앙값 차이 및 각각의 분석물에 대한 중앙값 차이에 대한 상응하는 90% CI를 비파라미터 호지스 레만(Hodges Lehmann) 방법을 사용하여 계산하였다.

[0418] 안전성 및 적격성 데이터의 제시 및 분석:

[0419] 안전성 데이터 (예정된 및 예정되지 않은)를 데이터 목록에 제시하였다. 치료에 의한 기술 통계학 (n, 평균, 표준 편차 [SD], 최소, 중앙값, 최대)을 사용하여 연속 변수를 요약하였다. 적용가능한 경우에, 카테고리 변수

를 치료에 의한 빈도 표 (빈도 및 비율)에 요약하였다. 안전성 변수의 분석은 안전성 분석 세트에 기초하였다.

[0420] 유해 사례는 규제 활동을 위한 의학 사전 (MedDRA) 어휘를 사용하여 바람직한 용어 (PT) 및 기관계 분류 (SOC)에 의해 요약하였다. 또한, 중단으로 이어진 SAE 및 AE의 목록을 만들고, 임의의 AE, SAE, 중단으로 이어진 AE, 및 심각한 정도의 AE를 가진 대상체의 수를 요약하였다. 투여 전에 발생한 유해 사건을 개별적으로 보고하였다.

[0421] 활력 징후, 임상 실험실 시험, 디지털 ECG, 및 12-리드 안전성 ECG (목록만), 원격측정법 (목록만), 및 폐활량측정법에 대한 데이터의 표 및 목록을 제시하였다. 맛 평가로부터의 결과는 단지 목록에 개별적으로 제시되었다. 기준선 평가와 비교하여 임의의 새로운 또는 악화된 임상적으로 관련된 비정상적 신체 검사 소견을 AE로서 보고하였다. 데이터를 각각의 예정된 평가에서 관찰된 값에 대해, 기준선을 규정 시의 기준선으로부터의 상응하는 변화와 함께 요약하였다. 임상 실험실 데이터는 안전성 검토 위원회 (SRC) 회의를 위해 임상 실험실에 의해 제공된 단위로, 및 임상 연구 보고서 (CSR)의 시스템 인터내셔널 (SI) 단위로 보고하였다.

[0422] 안전성 실험실 평가를 위한 범위 밖의 값을 개별 목록에 플래깅하였으며 뿐만 아니라 동의된 표준 참조 범위 및/또는 확장된 참조 범위 (예를 들어, 아스트라제네카(AstraZeneca), 프로그램 또는 실험실 범위)를 사용하여 기술적으로 요약하였다.

[0423] 프로토콜 일탈:

[0424] 전체적으로, 중요한 프로토콜 일탈이 연구 동안 26명 (55.3%)의 대상체에 대해 보고되었다:

[0425] 치료 A (HFO 추진제)의 경우: 23명 (48.9%)의 대상체가 다른 중요한 프로토콜 일탈로 보고되었다 (대상체는 프로토콜에 요약된 바와 같이 흡입기로 자가 투여하지 않음. 간호사가 용량을 투여함).

[0426] 치료 B (HFC 추진제)의 경우: 23명 (48.9%)의 대상체가 다른 중요한 프로토콜 일탈로 보고되었고 (대상체는 프로토콜에 요약된 바와 같이 흡입기로 자가 투여하지 않음. 간호사가 용량을 투여함), 2명 (4.3%)의 대상체가 흡입 동안의 문제로 인해 예상되는 전체 용량을 투여받지 않았다.

[0427] 치료 C(HFA 추진제)의 경우: 23명 (48.9%)의 대상체가 다른 중요한 프로토콜 일탈로 보고되었고 (대상체는 프로토콜에 요약된 바와 같이 흡입기로 자가 투여하지 않음. 간호사가 용량을 투여함), 1명 (2.1%)의 대상체가 흡입 동안의 문제로 인해 예상되는 전체 용량을 투여받지 않았다.

[0428] 대상체의 수를 프로토콜 보정 2에 따라 24명에서 48명으로 증가시켜 초기 23명의 대상체가 연루된 투여 일탈로 인한 대체 대상체를 보완하였다.

[0429] 보고된 프로토콜 일탈로 인해 23명의 대상체가 PK 분석 세트로부터 배제되었다. COVID-19와 관련된 중요한 프로토콜 일탈은 연구 동안 보고되지 않았다.

[0430] 약동학 결과:

[0431] BGF MDI HFO로부터의 부데소니드에 대한 전신 노출은, Cmax, AUCinf 및 AUClast (GMR 및 90% CI)에 대해 각각 111.7% (91.01%, 137.1%), 104.7% (91.95%, 119.2%) 및 107.2% (94.53%, 121.9%)로, BGF MDI HFA와 대등하였다.

[0432] BGF MDI HFO로부터의 글리코피로늄에 대한 전신 노출은, Cmax 및 AUClast (GMR 및 90% CI)에 대해 각각 108.3% (85.50%, 137.3%) 및 106.1% (86.18%, 130.6%)로, BGF MDI HFA와 대등하였다.

[0433] BGF MDI HFO로부터의 포르모테롤에 대한 전신 노출은, Cmax, AUCinf 및 AUClast (GMR 및 90% CI)에 대해 각각 109.1% (97.02%, 122.7%), 96.00% (70.33%, 131.0%) 및 98.13% (86.44%, 111.4%)로, BGF MDI HFA와 대등하였다.

[0434] 안전성 결과:

[0435] 이 연구 동안 보고된, IMP의 중단으로 이어진 사망, SAE 또는 AE는 없었다.

[0436] 어떠한 새로운 안전성 신호도 관찰되지 않았고, 활력 징후, 신체 검사, 실험실 결과, 폐활량측정 및 맛 평가에 대한 어떠한 임상적으로 관련된 경향도 관찰되지 않았고, 비정상적인 임상적으로 유의한 12-리드 안전성 및 디지털 ECG, 뿐만 아니라 심장 원격측정 소견이 보고되지 않았다.

[0437] 부데소니드, 글리코피로늄 및 포르모테롤의 조합물은 3종의 상이한 추진제 제제로 단일 용량으로서 투여되는 경

우에 허용되는 안전성 프로파일을 입증하였고, 연구된 집단에서 잘 허용되었다.

[0438] 본 임상 연구의 관점에서, 부데소니드, 글리코피로늄 및 포르모테롤에 대한 전신 노출은 참조 제품, BGF MDI HFA-134a와 비교하여 BGF MDI HFO-1234ze(E)에 대해 유사하였다. 본 맛 평가에서 생성물들 간의 의미있는 차이의 지표는 없었다. 부데소니드, 글리코피로늄 및 포르모테롤의 조합물은 HFO-1234ze(E) 및 HFA-134a 제제에서 단일 용량으로서 투여되는 경우에 허용되는 안전성 프로파일을 입증하였고, 연구된 집단에서 잘 허용되었다.

[0439] 실시예 13

[0440] 도 34는 인지질 현탁화 입자와 함께 HFA-134a (BFF-134a로 지칭되는 제제) 또는 HFO-1234ze(E) (BFF-1234ze로 지칭되는 제제) 추진제 중에 현탁된 부데소니드 및 포르모테롤 푸마레이트 활성제 입자의 2중 고정 용량 조합물 공-현탁액을 함유하는 MDI로부터 작동된 부데소니드 (BD) 및 포르모테롤 푸마레이트 (FF) 활성제 입자에 대한, 총 회수 질량의 퍼센트로서 표현된, 넥스트 제너레이션 임팩터 (NGI)에 의해 측정된 에어로졸 입자 크기 분포 (aPSD)를 도시한다. 프로파일은 두 활성제 입자에 대해 HFA-134a와 HFO-1234ze(E) 사이의 유사한 에어로졸 분포를 입증한다.

[0441] 도 35는 인지질 현탁화 입자가 없는 HFA-134a (BFF 결정-134a로 지칭되는 제제) 또는 HFO-1234ze(E) (BFF 결정-1234ze로 지칭되는 제제) 추진제 중에 현탁된 부데소니드 및 포르모테롤 푸마레이트 활성제 입자의 3중 고정 용량 조합물 공-현탁액을 함유하는 MDI로부터 작동된 부데소니드 (BD) 및 포르모테롤 푸마레이트 (FF) 활성제 입자에 대한, 총 회수 질량의 퍼센트로서 표현된, NGI에 의해 측정된 aPSD를 도시한다. 프로파일은 두 활성제 입자에 대해 HFA-134a와 HFO-1234ze(E) 사이의 특유의 에어로졸 분포를 입증한다.

[0442] 표 12는 BFF-134a, BFF-1234ze, BFF 결정-134a 및 BFF 결정-1234ze의 NGI 데이터세트로부터 계산된 부데소니드 및 포르모테롤 푸마레이트의 미립자 분율, <6.4 μm (FPF), 미립자 용량, <6.4 μm (FPD), 질량 중앙 공기역학 직경 (MMAD), 및 인후 침착의 요약을 제공한다.

[0443] 표 12. BFF-134a, BFF-1234ze, BFF 결정-134a 및 BFF 결정-1234ze의 BD 및 FF 미립자 분율 (FPF), 미립자 용량 (FPD), 질량 중앙 공기역학 직경 (MMAD) 및 인후 침착

제제	활성제	FPF, <6.4 μm (%)	FPD, <6.4 μm (μg/act)	MMAD (μm)	인후 침착 (%)
BFF-134a	BD	54	83.3	3.45	33.6
	FF	56	2.7	3.24	32.1
BFF-1234ze	BD	50	82.6	3.68	35.2
	FF	53	2.5	3.47	32.9
BFF 결정-134a	BD	67	163.4	3.01	24.3
	FF	53	3.8	3.85	34.7
BFF 결정-1234ze	BD	62	93.1	2.80	29.6
	FF	58	2.6	3.18	30.1

[0444]

[0445] 실시예 14

[0446] 도 36은 인지질 현탁화 입자와 함께 HFA-134a (BGF-134a로 지칭되는 제제) 또는 HFO-1234ze(E) (BGF-1234ze로 지칭되는 제제) 추진제 중에 현탁된 부데소니드, 글리코피로늄 및 포르모테롤 푸마레이트 활성제 입자의 3중 고정 용량 조합물 공-현탁액을 함유하는 MDI로부터 작동된 부데소니드 (BD), 글리코피로늄 (GP) 및 포르모테롤 푸마레이트 (FF) 활성제 입자에 대한, 총 회수 질량의 퍼센트로서 표현된, 넥스트 제너레이션 임팩터 (NGI)에 의해 측정된 에어로졸 입자 크기 분포 (aPSD)를 도시한다. 프로파일은 모든 활성제 입자에 대해 HFA-134a와 HFO-1234ze(E) 사이의 유사한 에어로졸 분포를 입증한다.

[0447] 도 37은 인지질 현탁화 입자가 없는 HFA-134a (BGF 결정-134a로 지칭되는 제제) 또는 HFO-1234ze(E) (BGF 결정-1234ze로 지칭되는 제제) 추진제 중에 현탁된 부데소니드, 글리코피로늄 및 포르모테롤 푸마레이트 활성제 입자의 3중 고정 용량 조합물 공-현탁액을 함유하는 MDI로부터 작동된 부데소니드 (BD), 글리코피로늄 (GP) 및 포르모테롤 푸마레이트 (FF) 활성제 입자에 대한, 총 회수 질량의 퍼센트로서 표현된, NGI에 의해 측정된 aPSD를 도시한다. 프로파일은 모든 활성제 입자에 대해 HFA-134a와 HFO-1234ze(E) 사이의 특유의 에어로졸 분포를 입증한다.

[0448] 표 13은 BGF-134a, BGF-1234ze, BGF 결정-134a 및 BGF 결정-1234ze의 NGI 데이터세트로부터 계산된 부데소니드, 글리코피로늄 및 포르모테롤 푸마레이트의 미립자 분율, <6.4 μm (FPF), 미립자 용량, <6.4 μm

(FPD), 질량 중앙 공기역학 직경 (MMAD) 및 인후 침착의 요약을 제공한다.

[0449] 표 13. BGF-134a, BGF-1234ze, BGF 결정-134a, 및 BGF 결정-1234ze의 BD, GP, 및 FF 미립자 분율, <6.4 μm (FPF), 미립자 용량, <6.4 μm (FPD), 질량 중앙 공기역학 직경 (MMAD), 및 인후 침착

제제	활성제	FPF, <6.4 μm (%)	FPD, <6.4 μm (μg/act)	MMAD (μm)	인후 침착 (%)
BGF-134a	BD	56	93.9	3.83	3.33
	GP	59	4.5	3.68	3.15
	FF	59	3.0	3.69	3.18
BGF-1234ze	BD	52	82.4	3.87	3.61
	GP	54	3.8	3.70	3.50
	FF	54	2.6	3.73	3.48
BGF 결정-134a	BD	64	107.2	3.32	2.69
	GP	71	5.2	3.50	2.61
	FF	66	3.3	4.10	2.90
BGF 결정-1234ze	BD	61	179.2	3.32	3.32
	GP	70	8.2	3.50	3.51
	FF	52	4.7	4.10	4.10

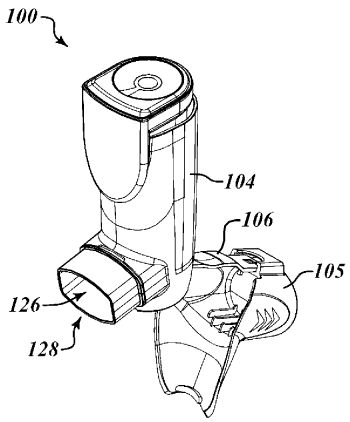
[0450]

[0451] 상기 기재된 다양한 실시양태는 조합되어 추가의 실시양태를 제공할 수 있다. 본 명세서에 언급되고/거나 출원 데이터 시트에 열거된 모든 미국 특허, 미국 특허 출원 공개, 미국 특허 출원, 해외 특허, 해외 특허 출원 및 비-특허 공개는, 본원에 달리 명시되지 않는 한, 그 전문이 본원에 참조로 포함된다. 실시양태의 측면은, 필요한 경우, 추가의 실시양태를 제공하기 위해 다양한 특허, 출원 및 공보의 개념을 이용하도록 변형될 수 있다.

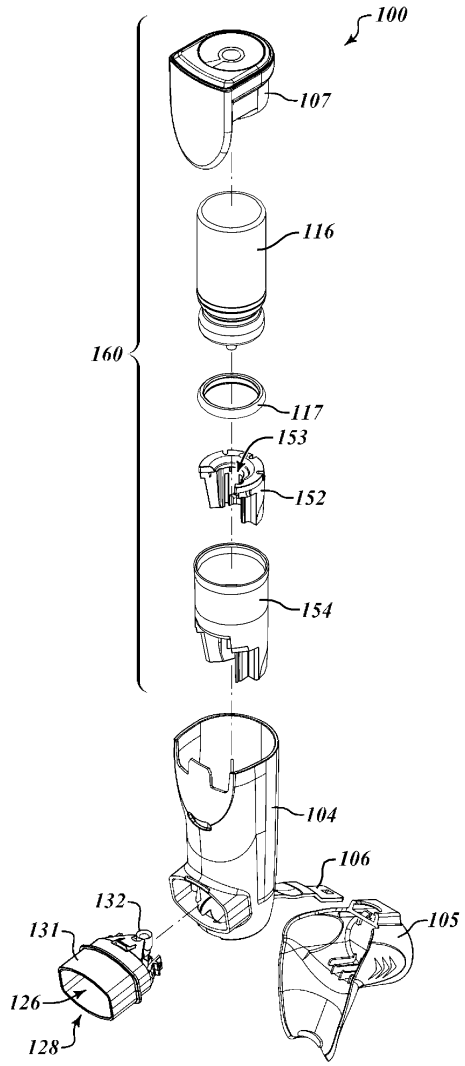
[0452] 상기 상세한 설명에 비추어 실시양태에 대해 이들 및 다른 변형이 이루어질 수 있다. 일반적으로, 하기 청구범위에서, 사용된 용어는 청구범위를 명세서 및 청구범위에 개시된 구체적 실시양태로 제한하는 것으로 해석되어서는 안되며, 이러한 청구범위가 부여하는 등가물의 전체 범주와 함께 모든 가능한 실시양태를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 따라서, 청구범위는 본 개시내용에 의해 제한되지 않는다.

도면

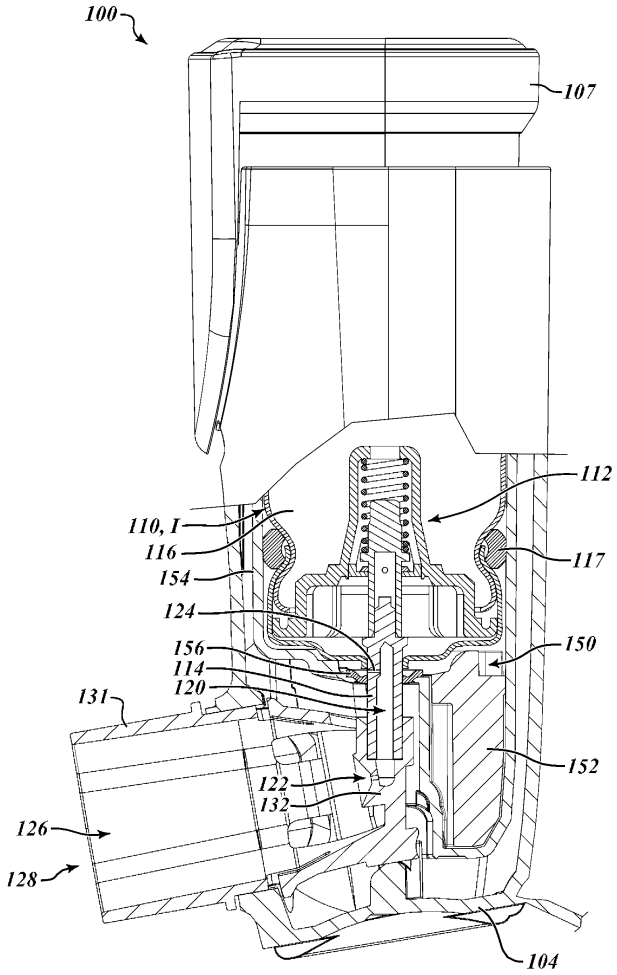
도면1



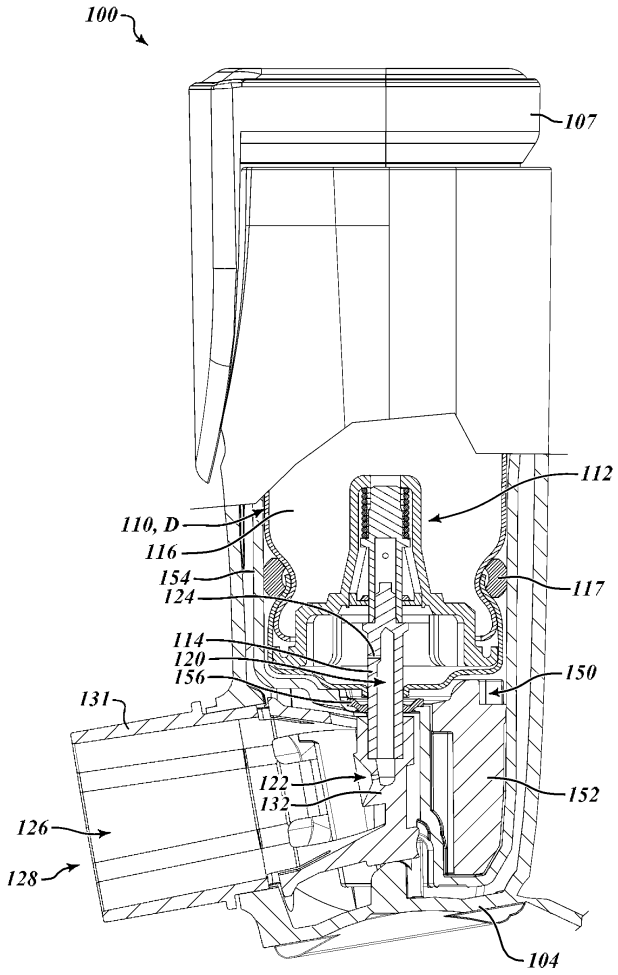
도면2



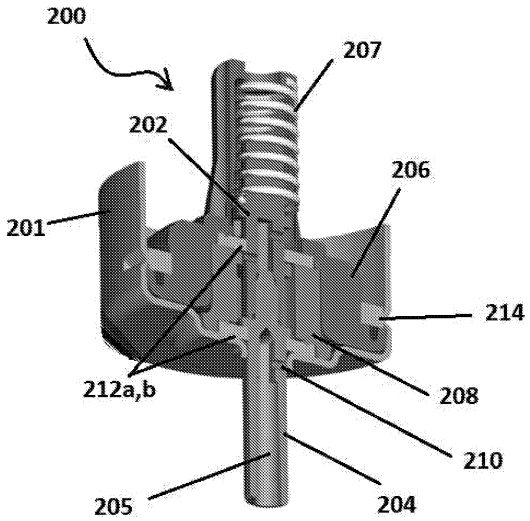
도면3a


100
107
112
110, 1
116
154
117
124
156
150
114
120
131
152
122
132
126
128
104

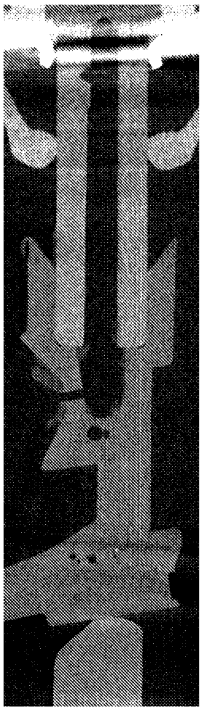
도면3b


100
107
112
110, D
116
154
124
117
114
120
156
150
131
122
132
152
126
128
104

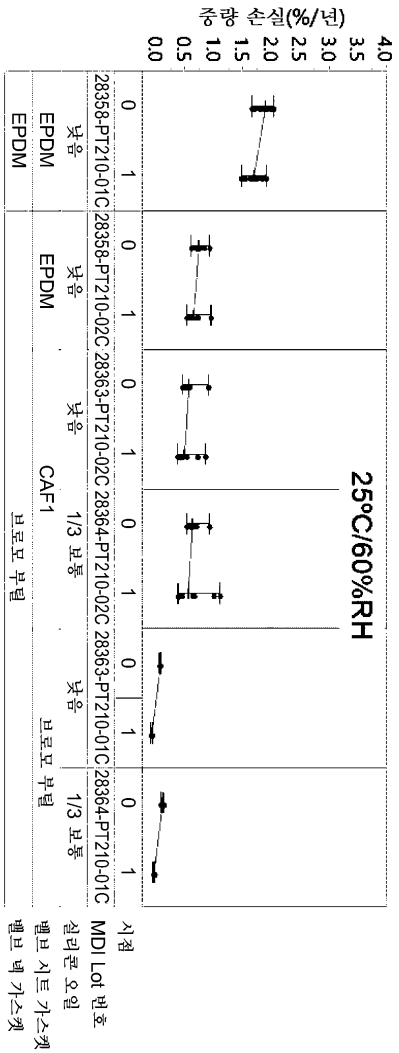
도면4


200
207
202
206
201
214
212a,b
208
210
205
204

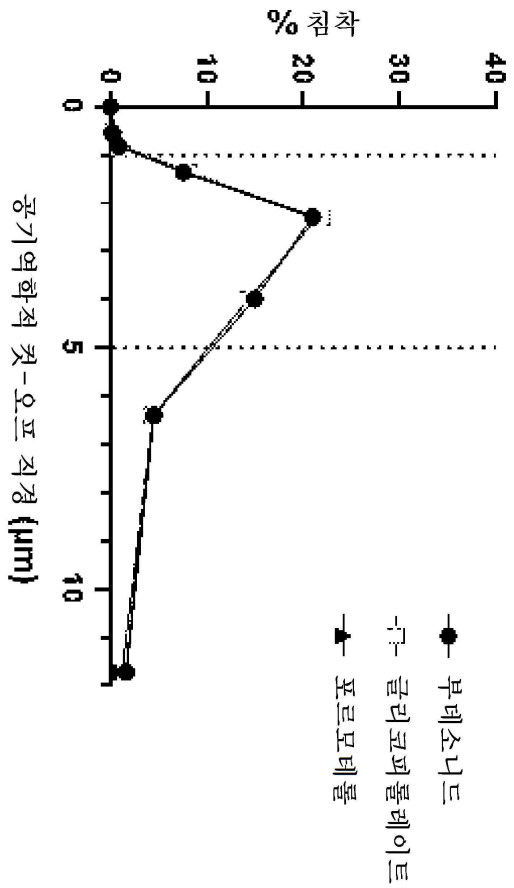
도면5



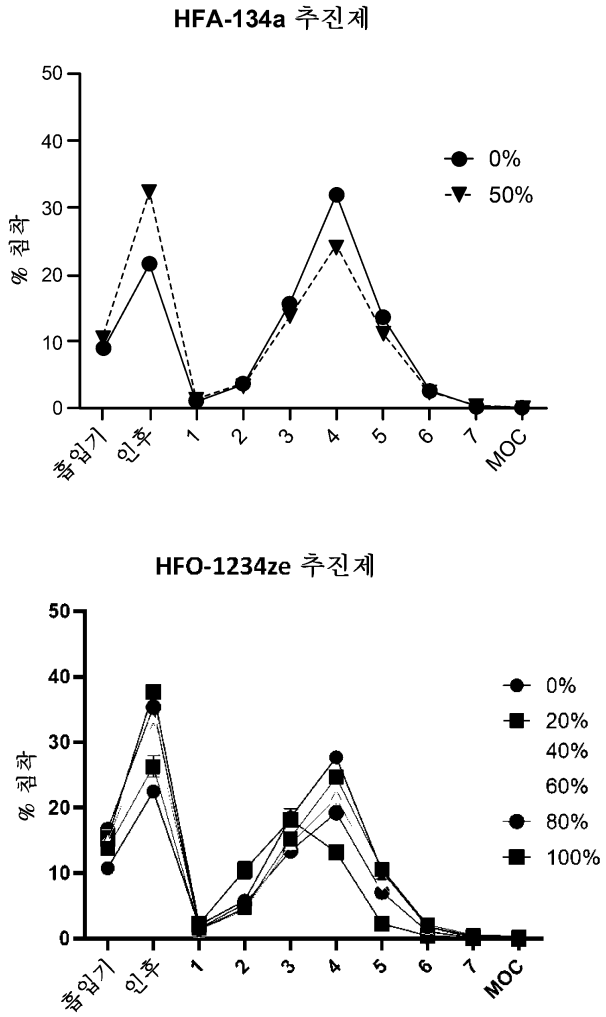
도면6


증량 손실(%/년)
0.0
0.5
1.0
1.5
2.0
2.5
3.0
3.5
4.0
25℃/60%RH
시점
MDI Lot 번호
실리콘 오일
밸브 시트 가스켓
밸브 넥 가스켓
0
1
28358-PT210-01C
28358-PT210-02C
28363-PT210-02C
28364-PT210-02C
28363-PT210-01C
28364-PT210-01C
낮음
1/3 보통
EPDM
CAF1
브로모 부틸

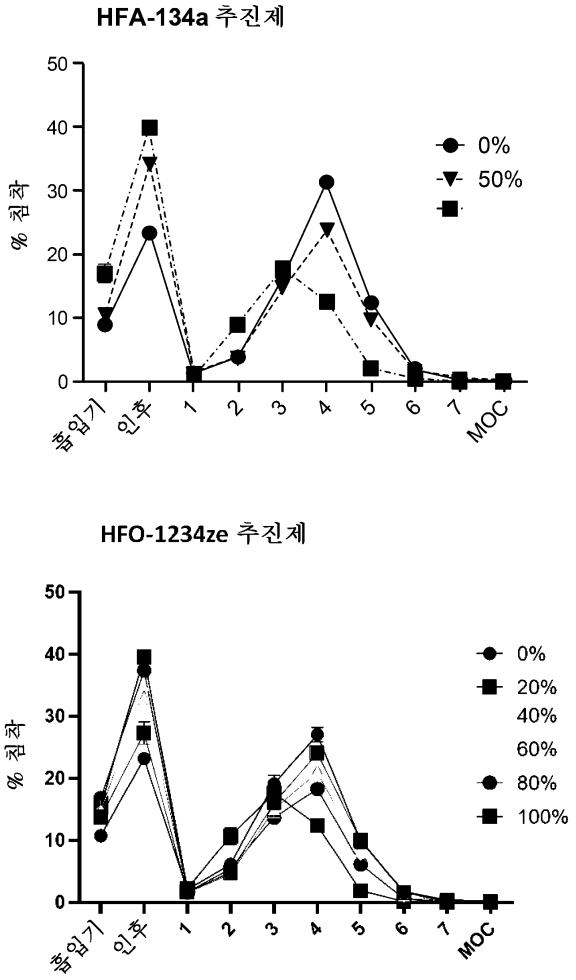
도면7



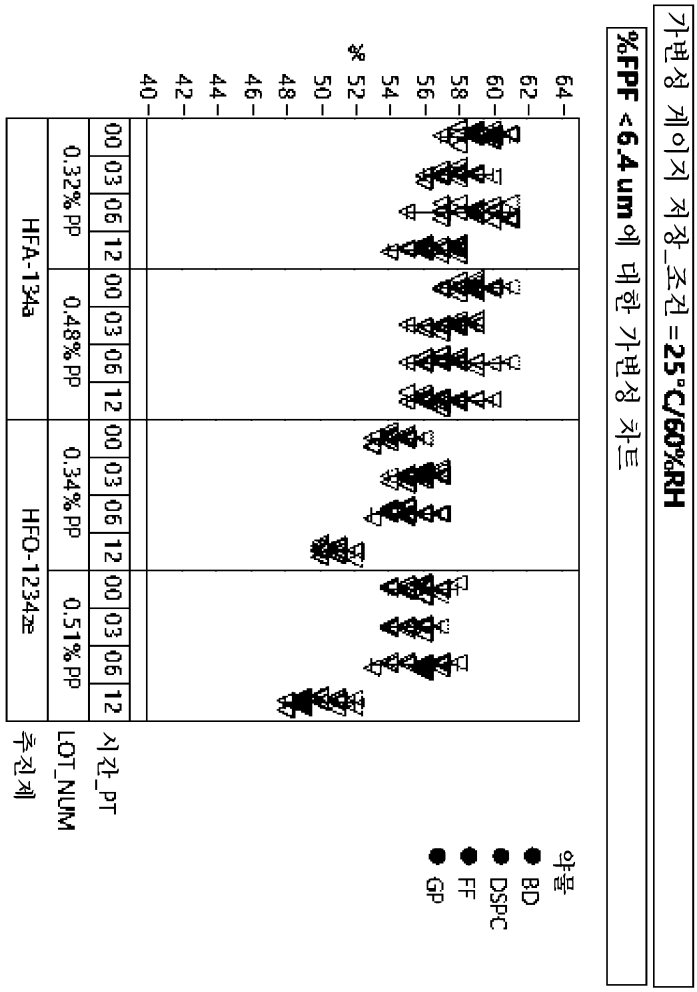
도면8


HFA-134a 추진제
% 침착
50
40
30
20
10
0
0%
50%
흡입기
인후
1
2
3
4
5
6
7
MOC
HFO-1234ze 추진제
% 침착
50
40
30
20
10
0
0%
20%
40%
60%
80%
100%
흡입기
인후
1
2
3
4
5
6
7
MOC

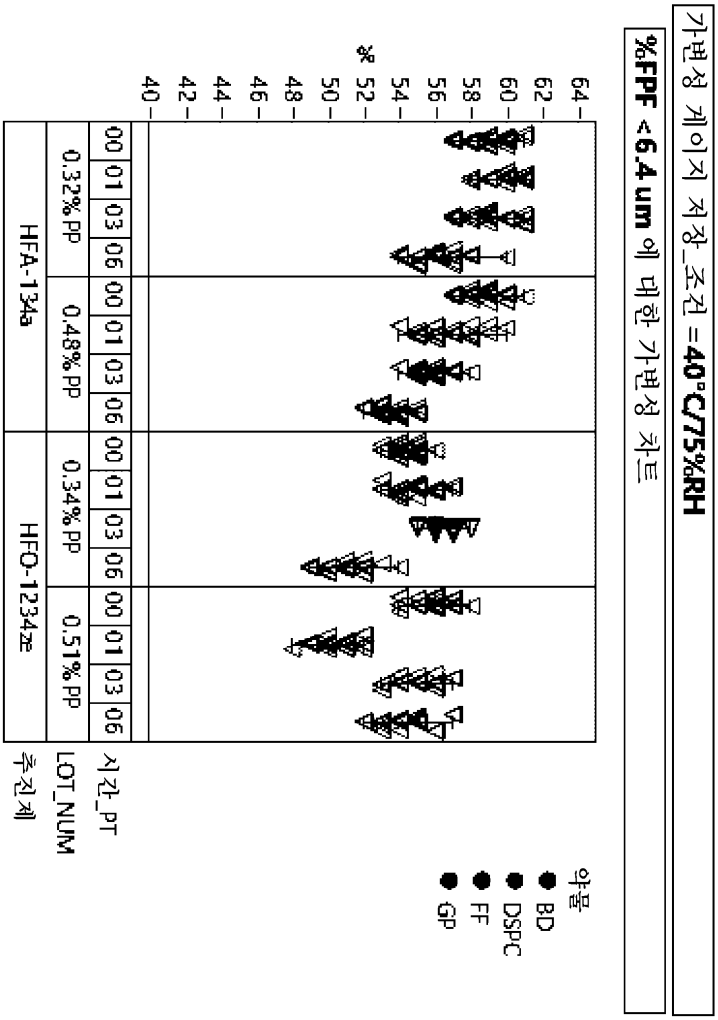
도면9


HFA-134a 추진제
% 침착
50
40
30
20
10
0
0%
50%
흡입기
인후
1
2
3
4
5
6
7
MOC
HFO-1234ze 추진제
% 침착
50
40
30
20
10
0
0%
20%
40%
60%
80%
100%
흡입기
인후
1
2
3
4
5
6
7
MOC

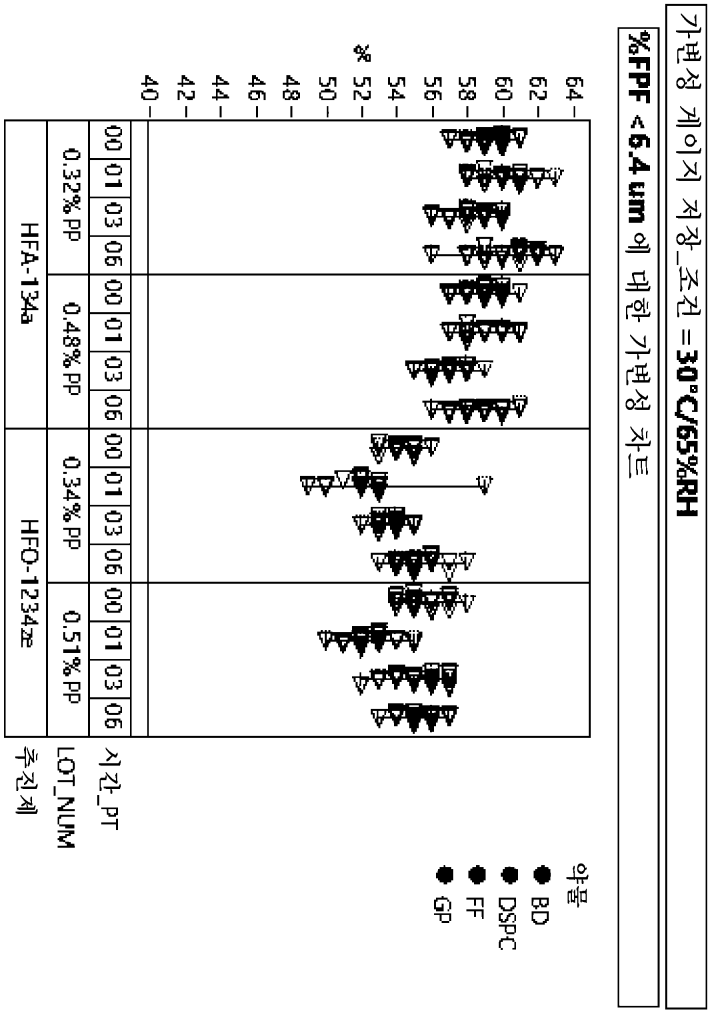
도면10a


가변성 게이지 저장_조건 = 25°C/60%RH
%FPF <6.4 um에 대한 가변성 차트
약물
BD
DSPC
FF
GP
%
64
62
60
58
56
54
52
50
48
46
44
42
40
00 03 06 12 00 03 06 12 00 03 06 12 00 03 06 12
0.32% PP
0.48% PP
0.34% PP
0.51% PP
HFA-134a
HFO-1234ze
시간_PT
LOT_NUM
추진제

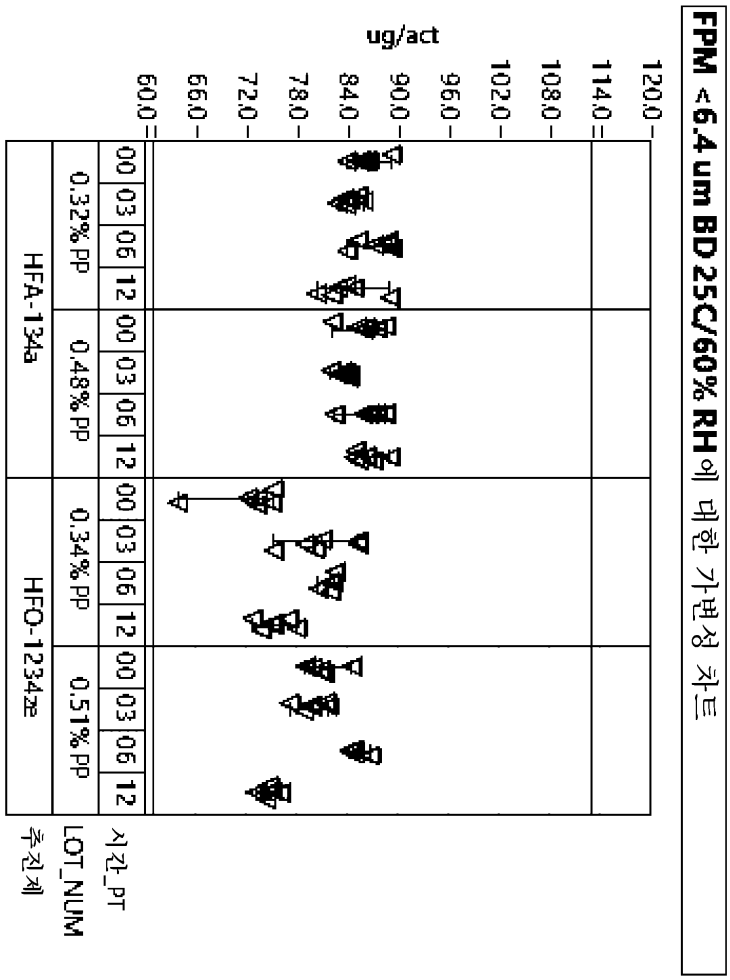
도면10b


가변성 게이지 저장_조건 = 40°C/75%RH
%FPF <6.4 um 에 대한 가변성 차트
64
62
60
58
56
54
52
50
48
46
44
42
40
%
약물
BD
DSPC
FF
GP
HFA-134a
HFO-1234ze
0.32% PP
0.48% PP
0.34% PP
0.51% PP
00
01
03
06
시간_PT
LOT_NUM
추진제

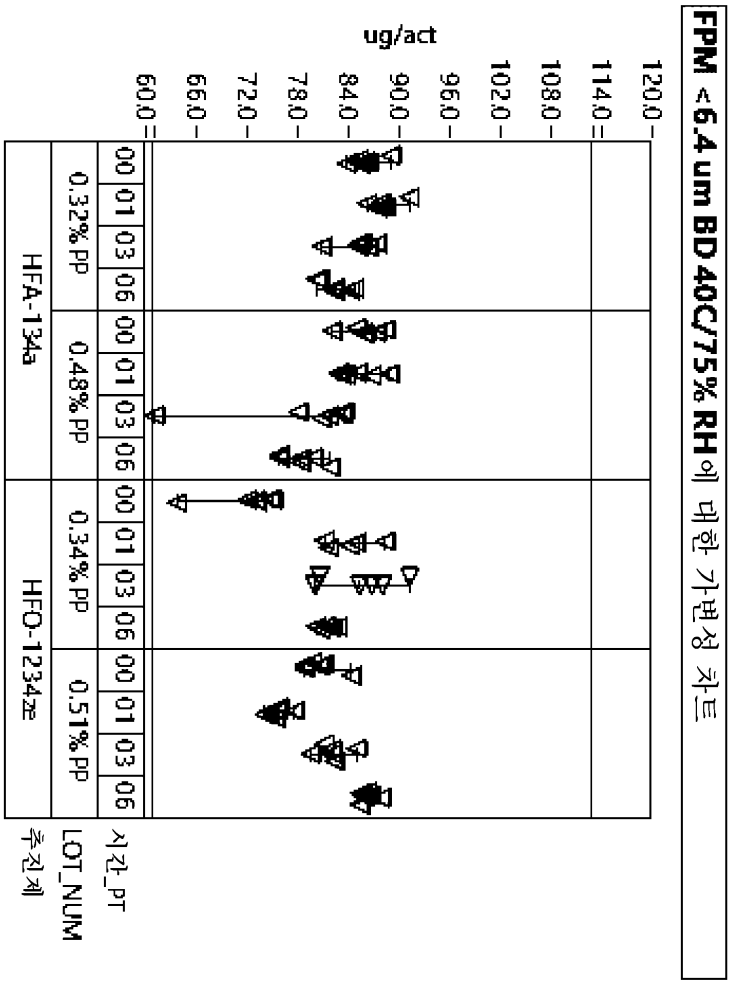
도면10c


가변성 게이지 저장_조건 = 30°C/65%RH
%FPF <6.4 um 에 대한 가변성 차트
%
64
62
60
58
56
54
52
50
48
46
44
42
40
약물
BD
DSPC
FF
GP
시간_PT
00
01
03
06
LOT_NUM
0.32% PP
0.48% PP
0.34% PP
0.51% PP
추진제
HFA-134a
HFO-1234ze

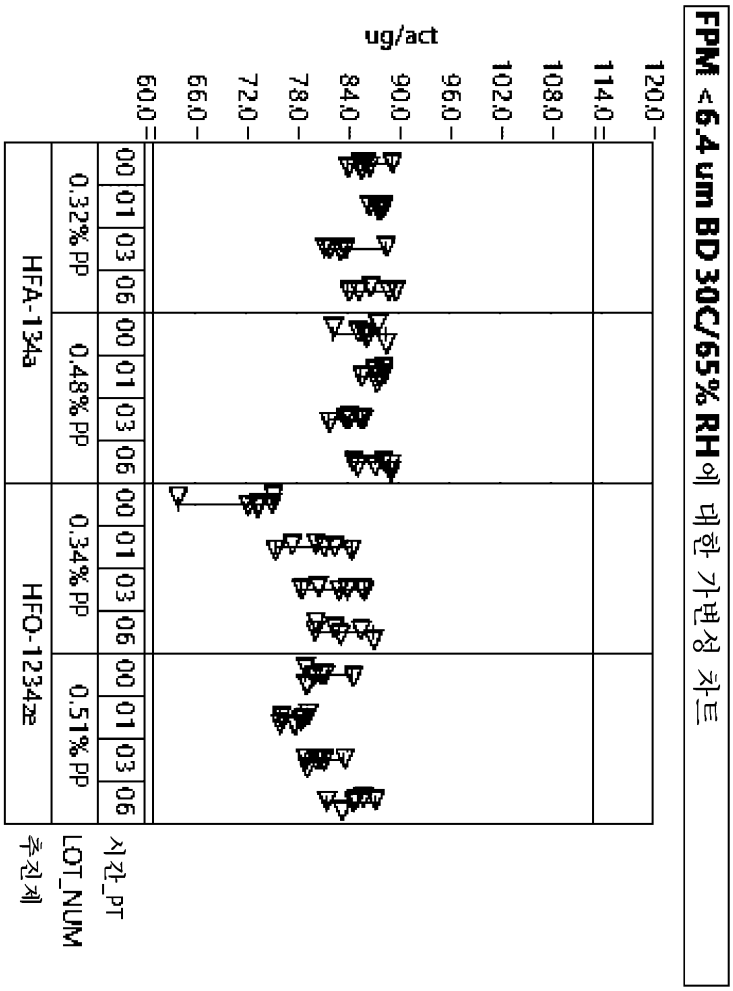
도면11a


FPM <6.4 um BD 25C/60% RH에 대한 가변성 차트
ug/act
120.0
114.0
108.0
102.0
96.0
90.0
84.0
78.0
72.0
66.0
60.0
00 03 06 12 00 03 06 12 00 03 06 12 00 03 06 12
0.32% PP
0.48% PP
0.34% PP
0.51% PP
HFA-134a
HFO-1234ze
시간_PT
LOT_NUM
추진제

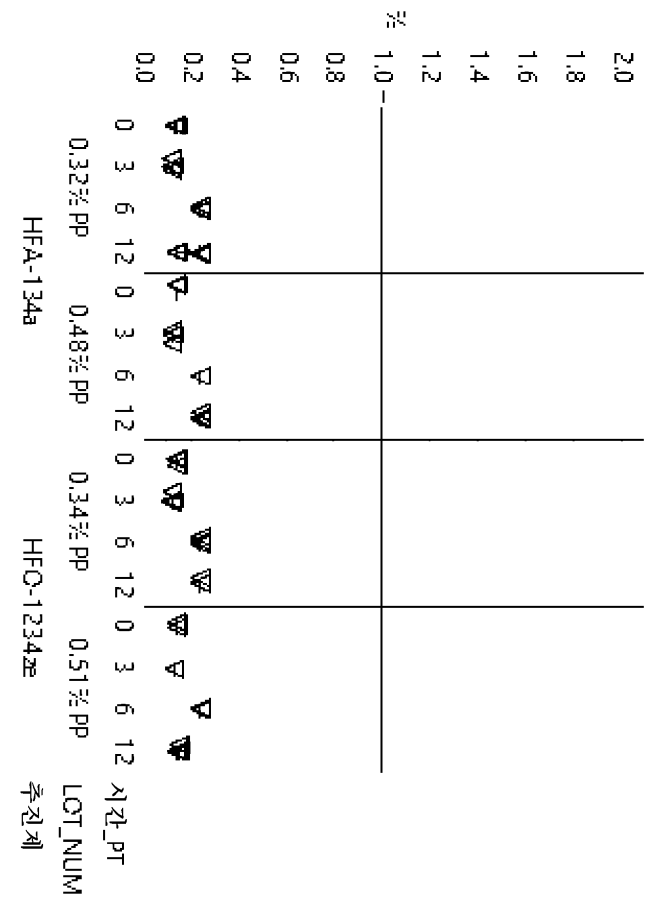
도면11b


FPM <6.4 um BD 40C/75% RH에 대한 가변성 차트
ug/act
120.0
114.0
108.0
102.0
96.0
90.0
84.0
78.0
72.0
66.0
60.0
00
01
03
06
0.32% PP
0.48% PP
0.34% PP
0.51% PP
HFA-134a
HFO-1234ze
시간_PT
LOT_NUM
추진제

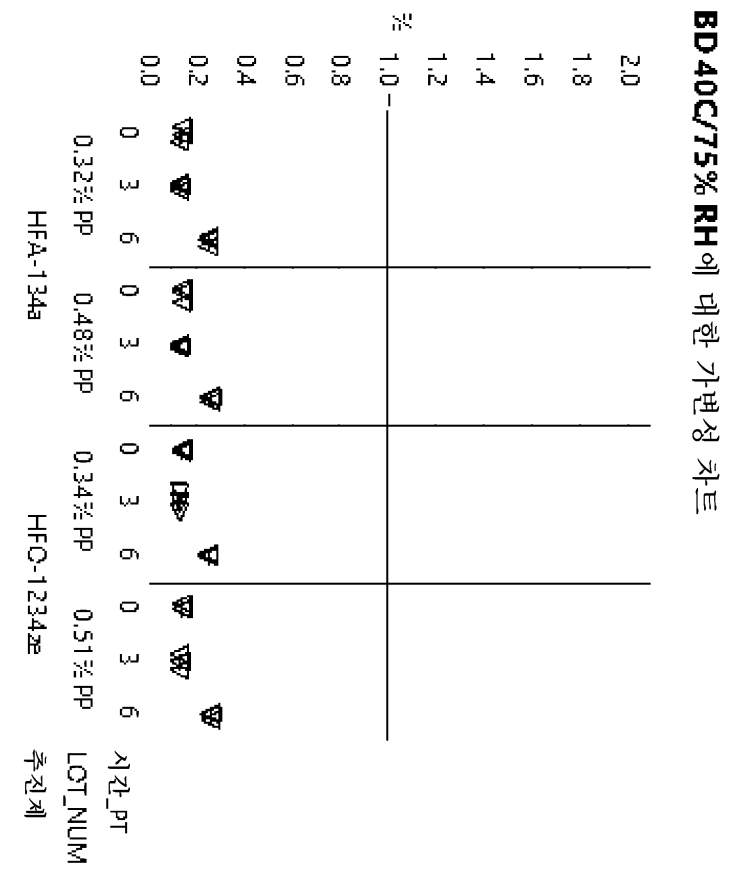
도면11c


FPM <6.4 um BD 30C/65% RH에 대한 가변성 차트
ug/act
120.0
114.0
108.0
102.0
96.0
90.0
84.0
78.0
72.0
66.0
60.0
00
01
03
06
0.32% PP
0.48% PP
0.34% PP
0.51% PP
HFA-134a
HFO-1234ze
시간_PT
LOT_NUM
추진제

도면12a


BD 25C/60%RH에 대한 가변성 차트
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0 3 6 12 0 3 6 12 0 3 6 12 0 3 6 12
0.32% PP
0.48% PP
0.34% PP
0.51% PP
HFA-134a
HFO-1234ze
LOT_NUM
추진제
시간_PT

도면12b


BD 40C/75% RH에 대한 가변성 차트
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
%
0 3 6 0 3 6 0 3 6 0 3 6
시간_PT
0.32% PP
0.48% PP
0.34% PP
0.51% PP
LOT_NUM
HFA-134a
HFO-1234ze
추진제

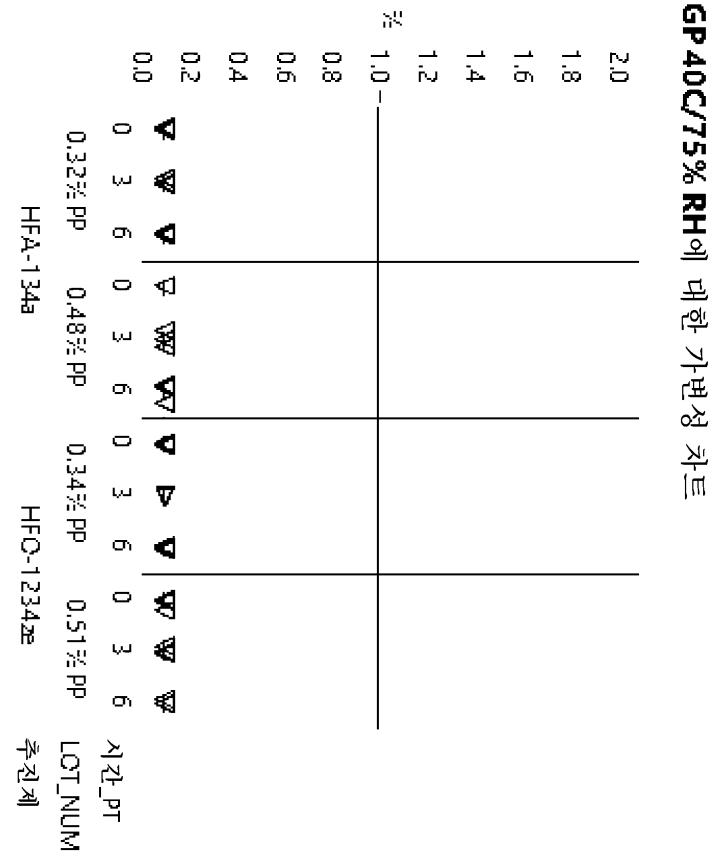
도면12c

BD 30C/65% RH에 대한 가변성 차트
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0 3 6 0 3 6 0 3 6 0 3 6
0.32% PP
0.48% PP
0.34% PP
0.51% PP
LOT_NUM
HFA-134a
HFO-1234ze
추진제

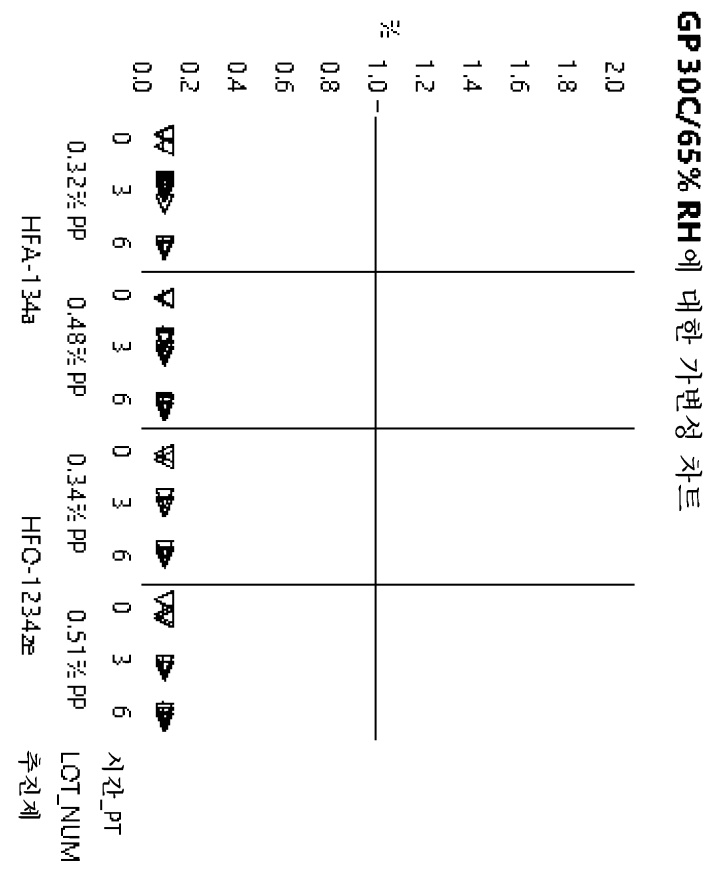
도면13a

GP 25C/60% RH에 대한 가변성 차트
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0 3 6 12 0 3 6 12 0 3 6 12 0 3 6 12
시간_PT
0.32% PP
0.48% PP
0.34% PP
0.51% PP
LOT_NUM
HFA-134a
HFO-1234ze
추진제

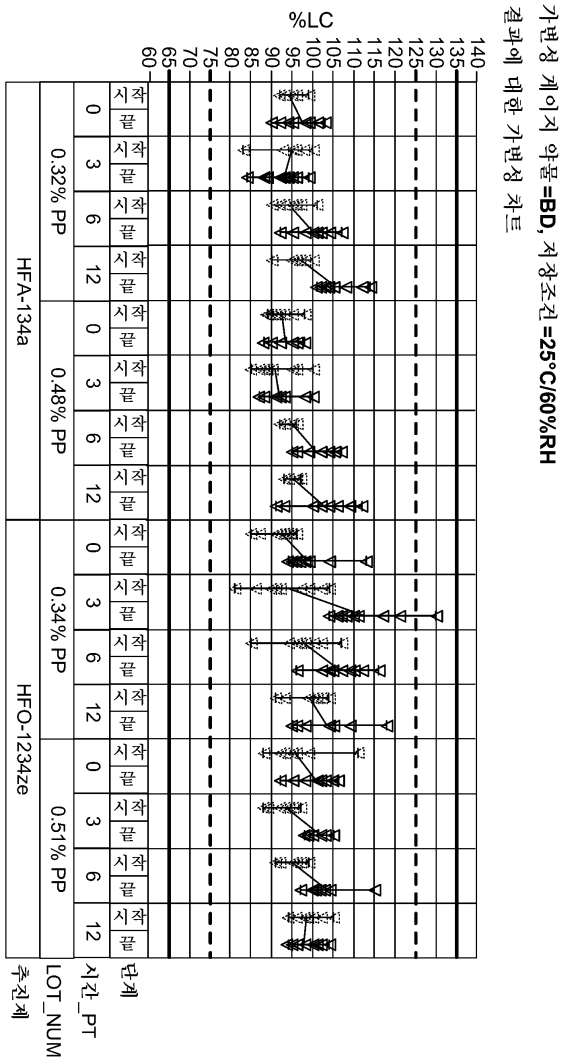
도면13b


GP 40C/75% RH에 대한 가변성 차트
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
%
0 3 6 0 3 6 0 3 6 0 3 6
시간_PT
0.32% PP
0.48% PP
0.34% PP
0.51% PP
LOT_NUM
HFA-134a
HFO-1234ze
추진제

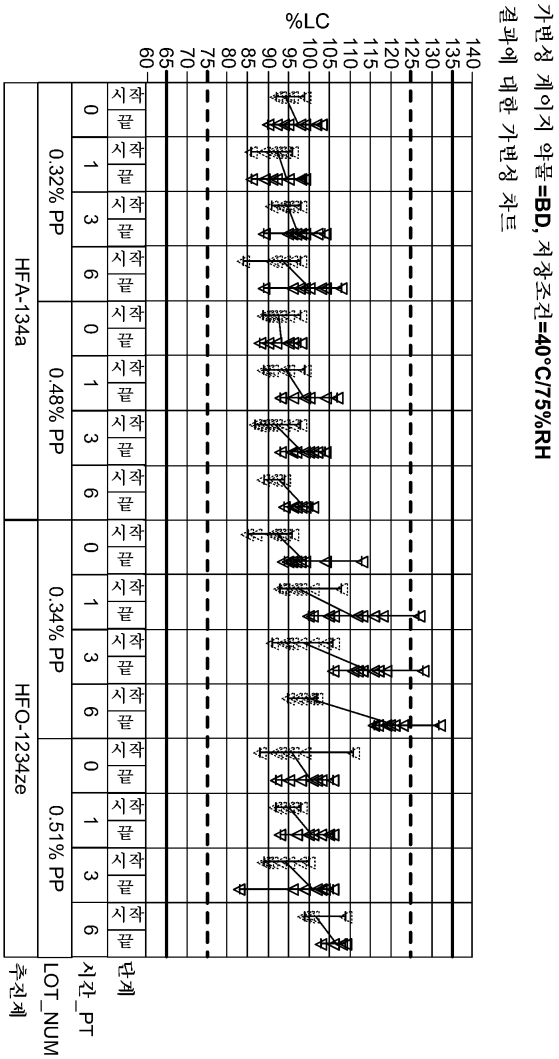
도면13c


GP 30C/65% RH에 대한 가변성 차트
2.0
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
%
0 3 6 0 3 6 0 3 6 0 3 6
시간_PT
0.32% PP
0.48% PP
0.34% PP
0.51% PP
LOT_NUM
HFA-134a
HFO-1234ze
추진제

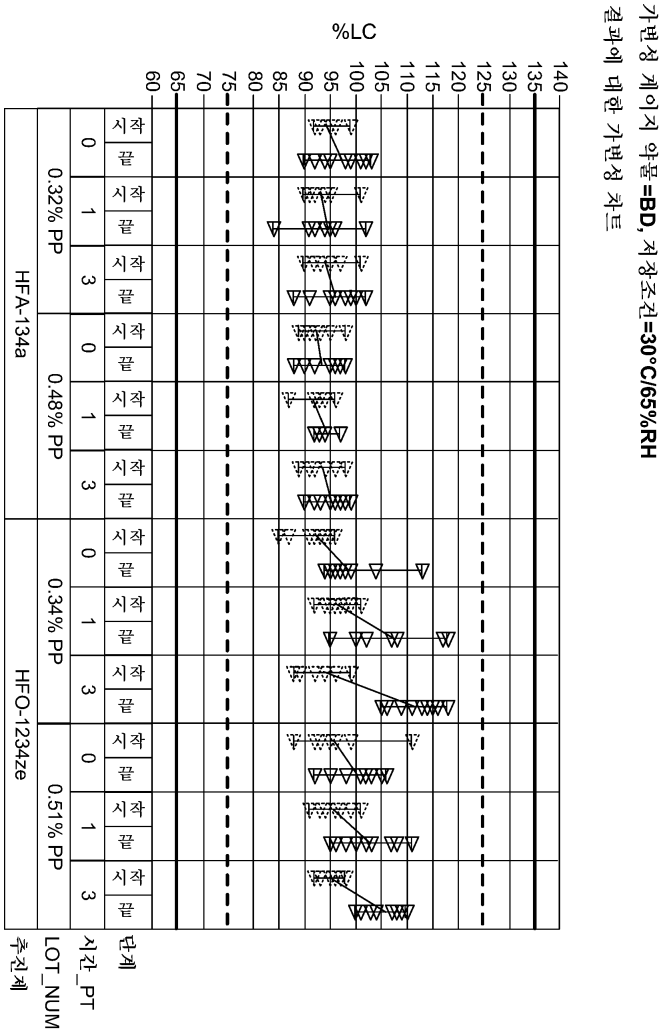
도면14a


가변성 게이지 약물=BD, 저장조건=25°C/60%RH
결과에 대한 가변성 차트
%LC
140
135
130
125
120
115
110
105
100
95
90
85
80
75
70
65
60
HFA-134a
HFO-1234ze
0.32% PP
0.48% PP
0.34% PP
0.51% PP
0
3
6
12
시작
끝
단계
시간_PT
LOT_NUM
측정계

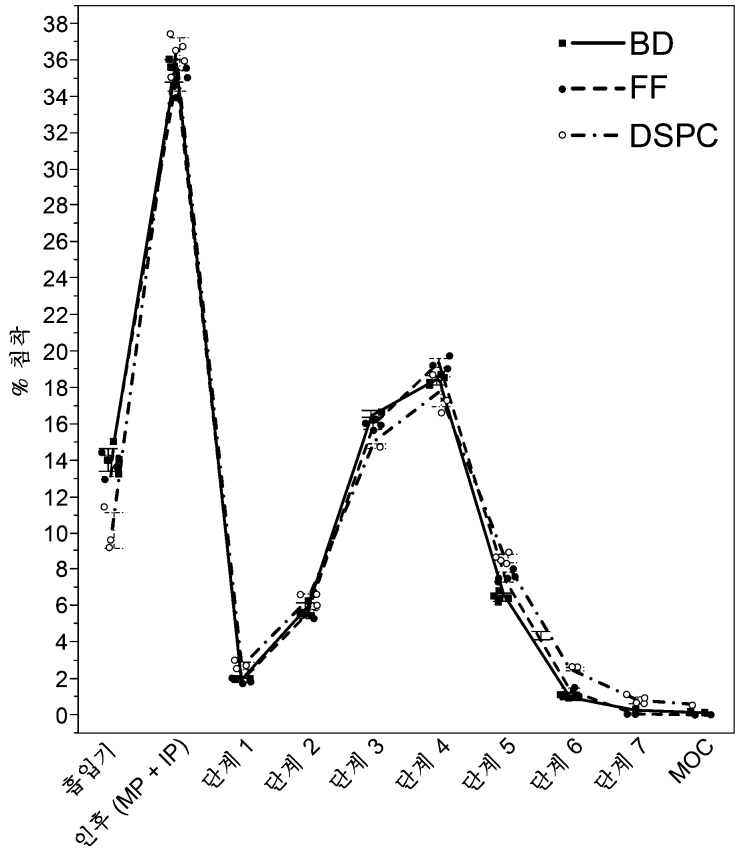
도면14b


가변성 게이지 약물=BD, 저장조건=40°C/75%RH
결과에 대한 가변성 차트
%LC
140
135
130
125
120
115
110
105
100
95
90
85
80
75
70
65
60
단계
시간_PT
LOT_NUM
추진제
HFA-134a
HFO-1234ze
0.32% PP
0.48% PP
0.34% PP
0.51% PP
0
1
3
6
시작
끝

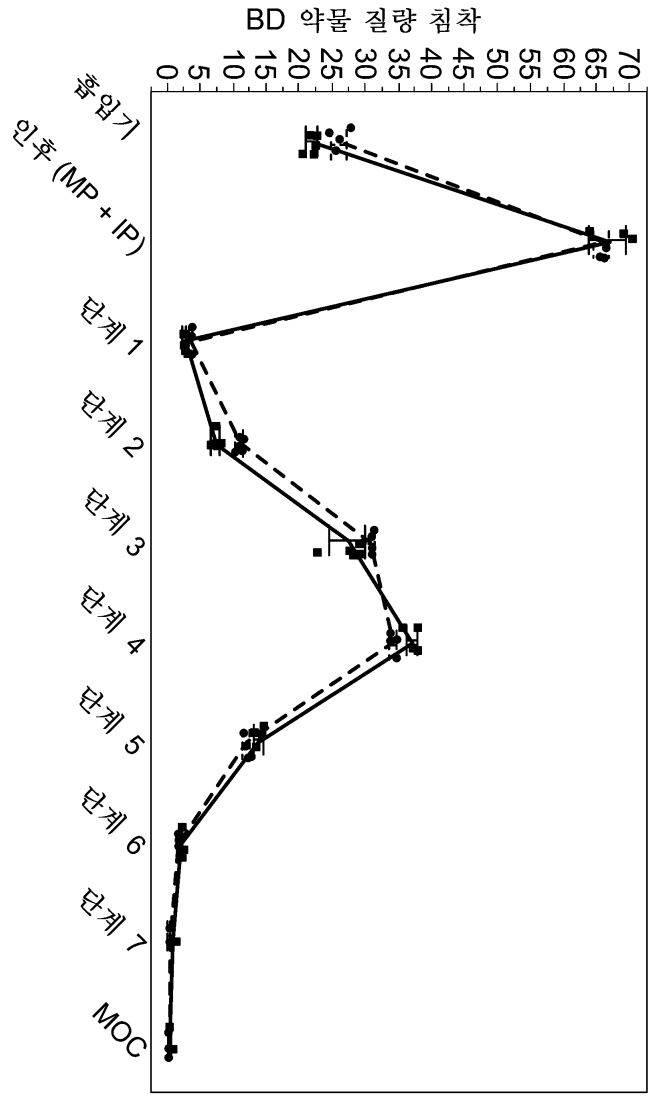
도면14c


가변성 게이지 약물=BD, 저장조건=30°C/65%RH
결과에 대한 가변성 차트
%LC
140
135
130
125
120
115
110
105
100
95
90
85
80
75
70
65
60
HFA-134a
HFO-1234ze
0.32% PP
0.48% PP
0.34% PP
0.51% PP
0
1
3
시작
끝
단계
시간_PT
LOT_NUM
추진제

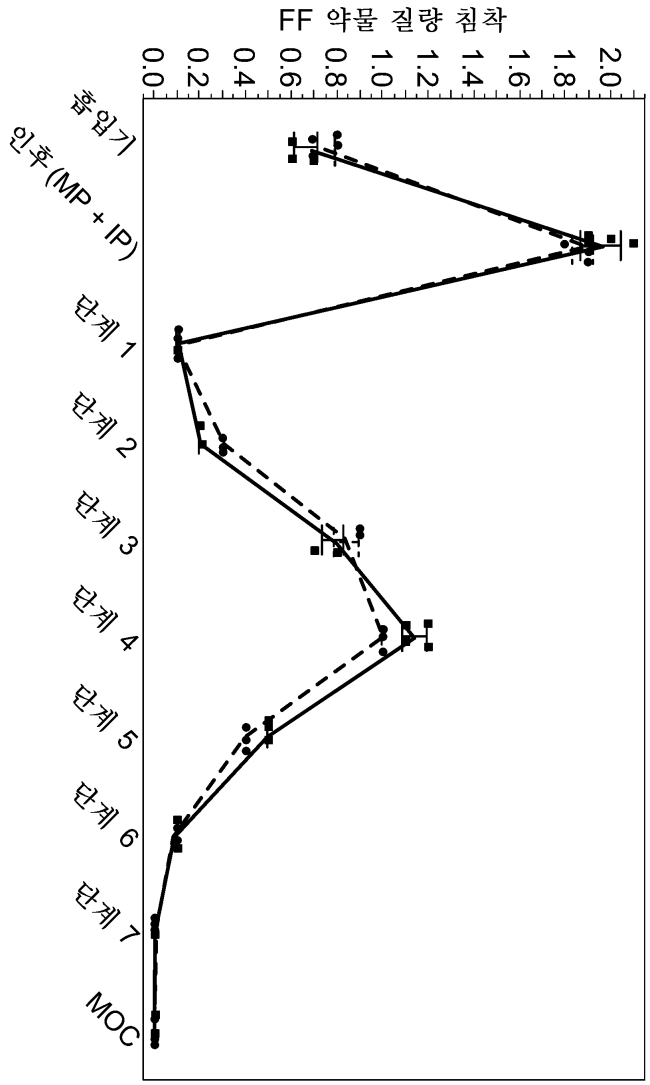
도면15


BD
FF
DSPC
% 침착
0
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
28
30
32
34
36
38
흡입기
인후 (MP + IP)
단계 1
단계 2
단계 3
단계 4
단계 5
단계 6
단계 7
MOC

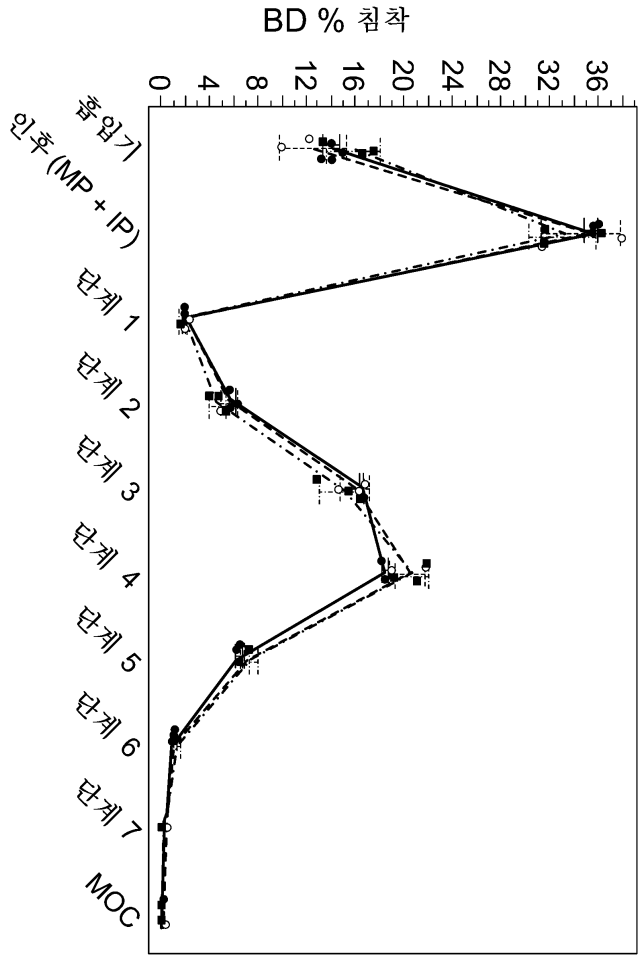
도면16


BD 약물 질량 침착
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65
70
출입기
인후 (MP + IP)
단계 1
단계 2
단계 3
단계 4
단계 5
단계 6
단계 7
MOC

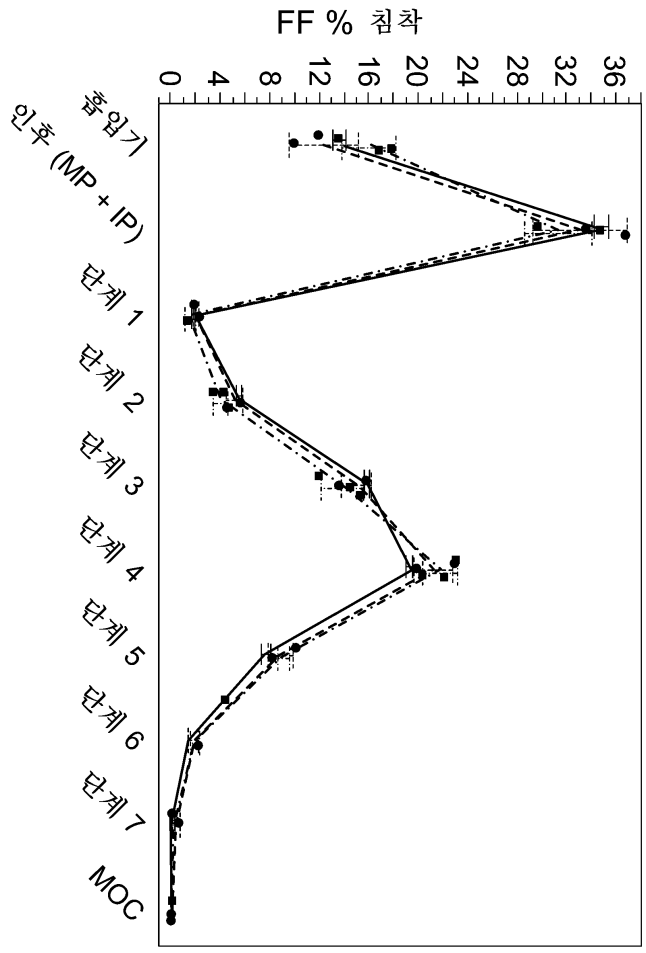
도면17


FF 약물 질량 침착
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
1.2
1.4
1.6
1.8
2.0
종일기
인후(MP + IP)
단계 1
단계 2
단계 3
단계 4
단계 5
단계 6
단계 7
MOC

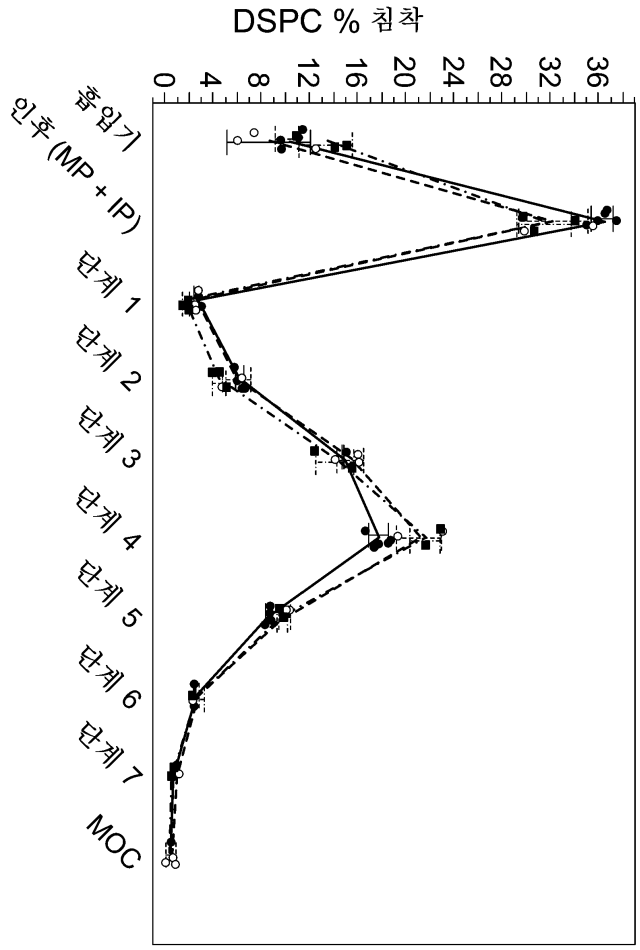
도면18


BD % 침착
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
흡입기
인후 (MP + IP)
단계 1
단계 2
단계 3
단계 4
단계 5
단계 6
단계 7
MOC

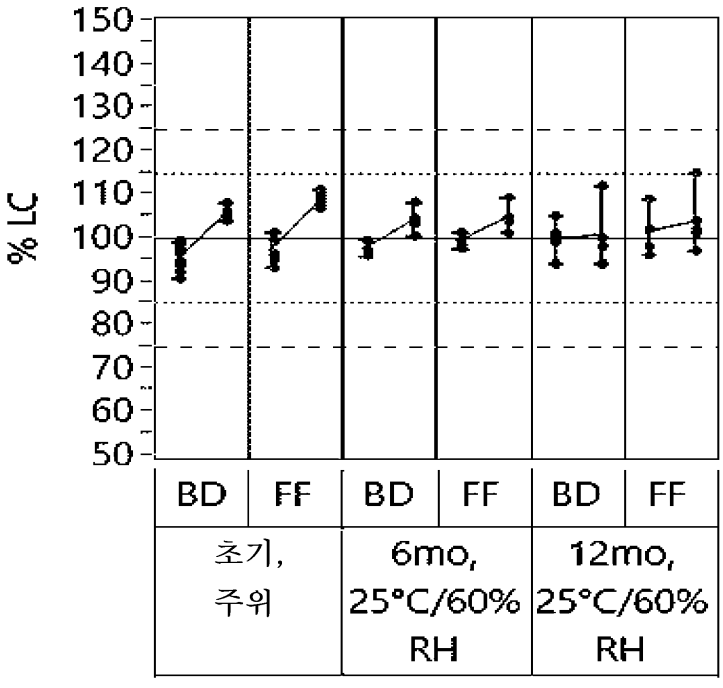
도면19


FF % 침착
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
흡입기
인후 (MP + IP)
단계 1
단계 2
단계 3
단계 4
단계 5
단계 6
단계 7
MOC

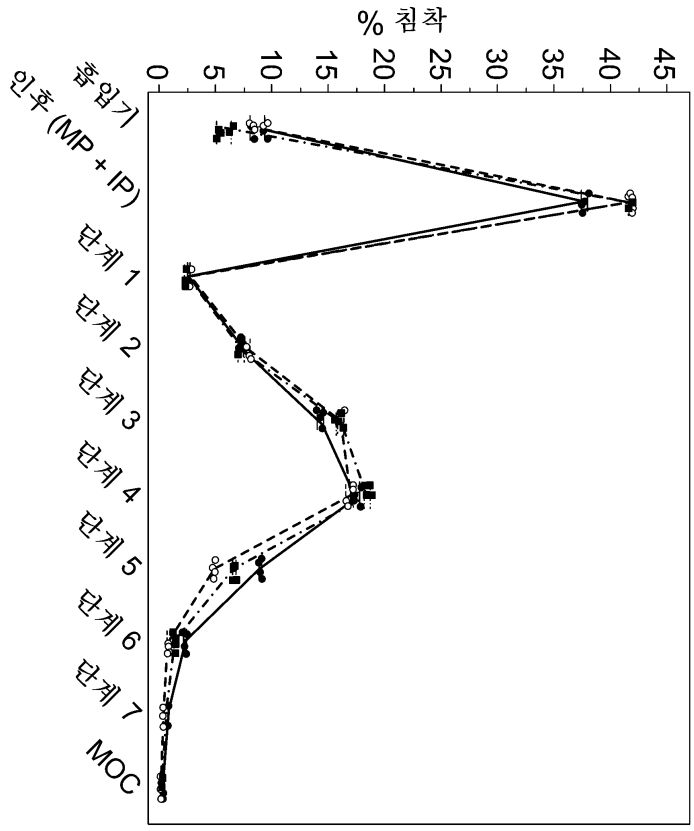
도면20


DSPC % 침착
0
4
8
12
16
20
24
28
32
36
흡입기
인후 (MP + IP)
단계 1
단계 2
단계 3
단계 4
단계 5
단계 6
단계 7
MOC

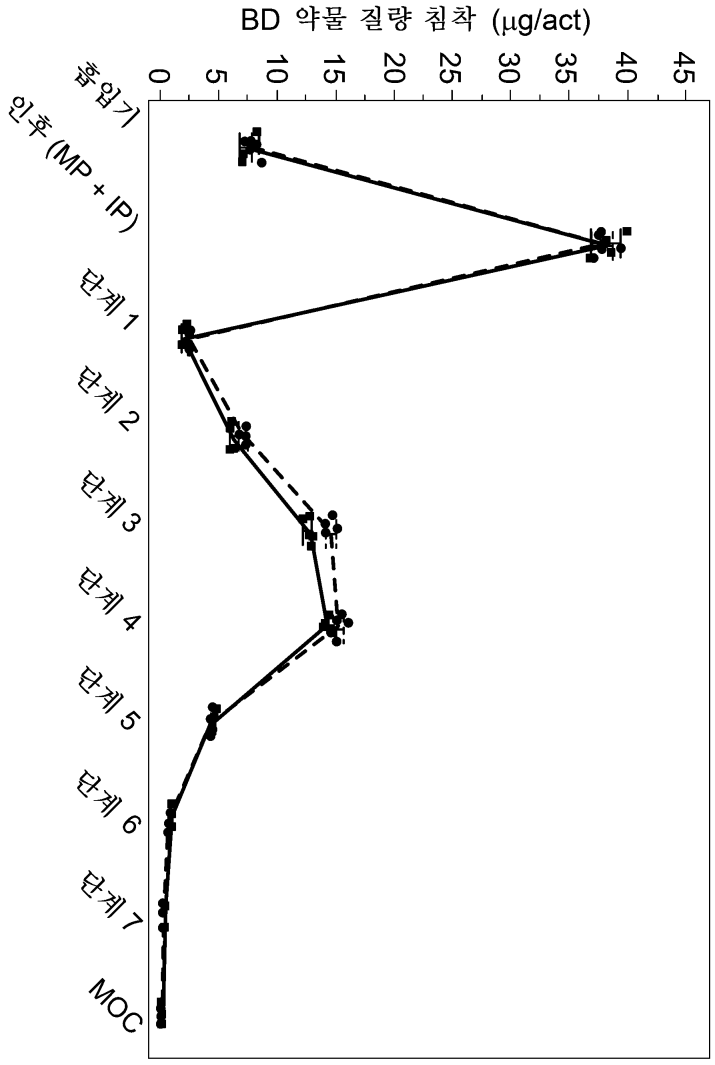
도면21


150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
CT %
BD
FF
BD
FF
BD
FF
초기, 주위
6mo, 25°C/60% RH
12mo, 25°C/60% RH

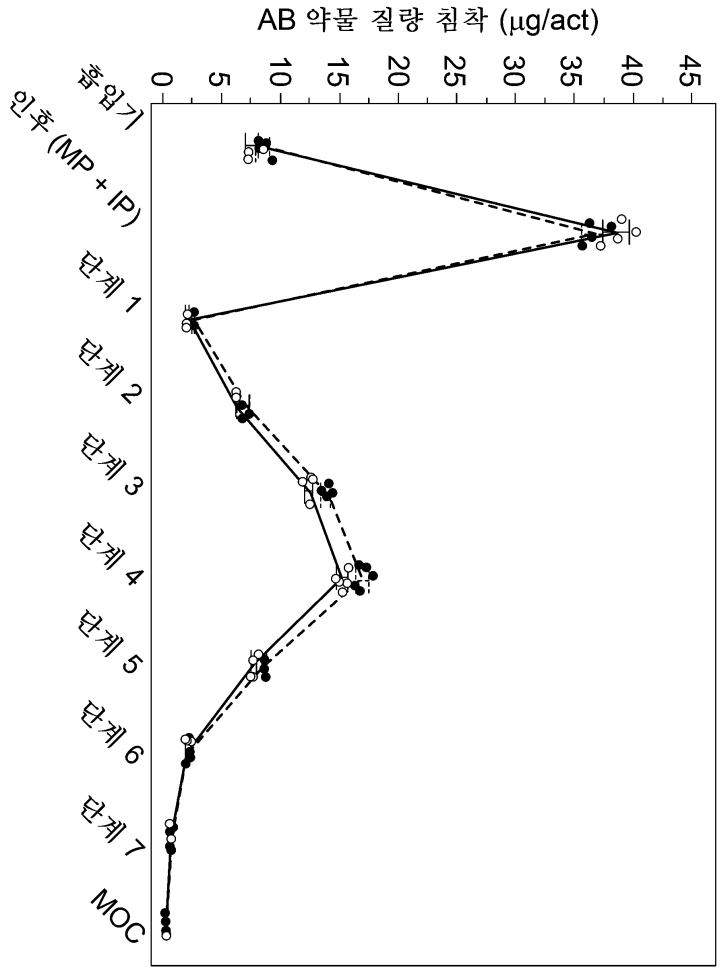
도면22


% 침착
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
흡입기
인후 (MP + IP)
단계 1
단계 2
단계 3
단계 4
단계 5
단계 6
단계 7
MOC

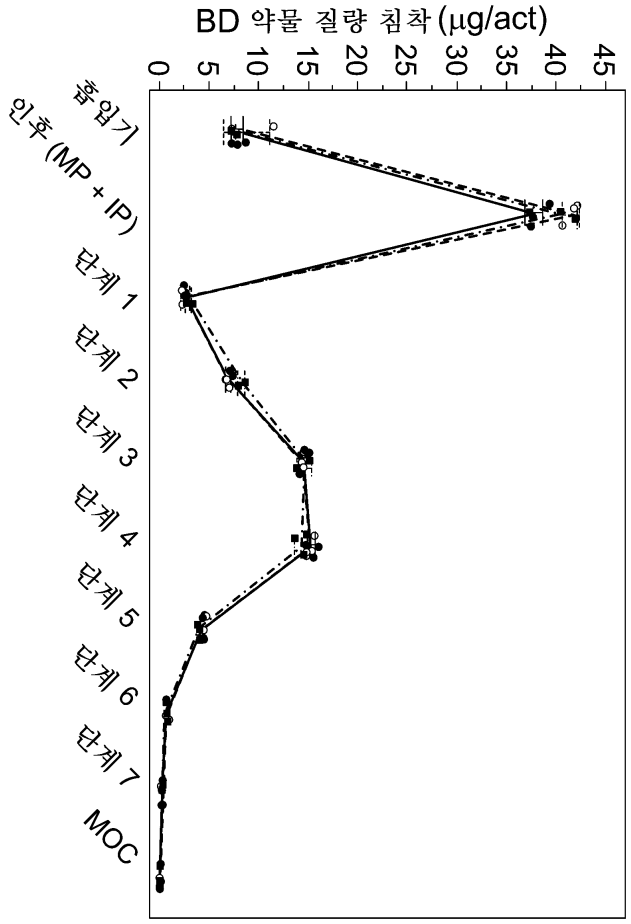
도면23


BD 약물 질량 침착 (μg/act)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
흡입기
인후 (MP + IP)
단계 1
단계 2
단계 3
단계 4
단계 5
단계 6
단계 7
MOC

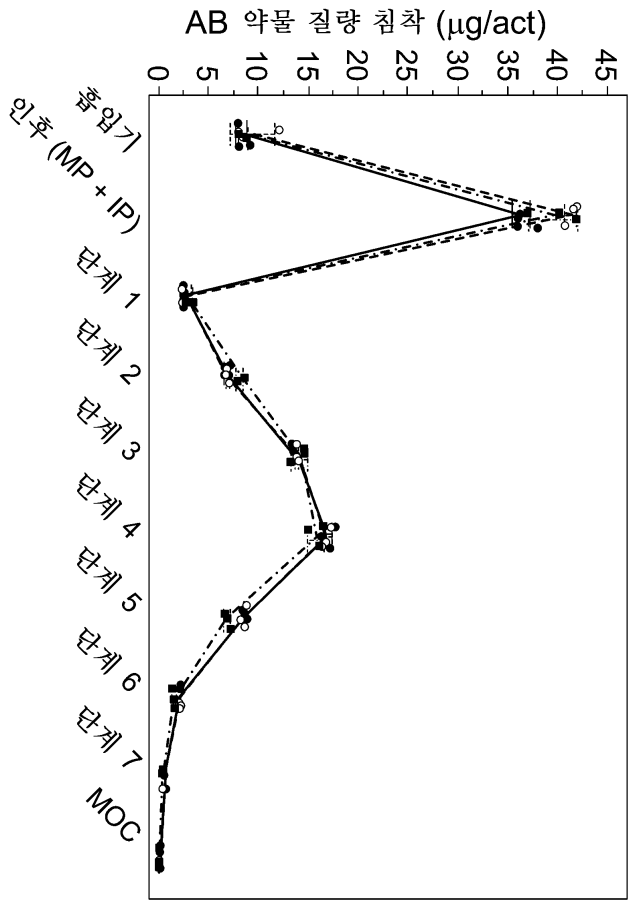
도면24


AB 약물 질량 침착 (μg/act)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
흡입기
인후 (MP + IP)
단계 1
단계 2
단계 3
단계 4
단계 5
단계 6
단계 7
MOC

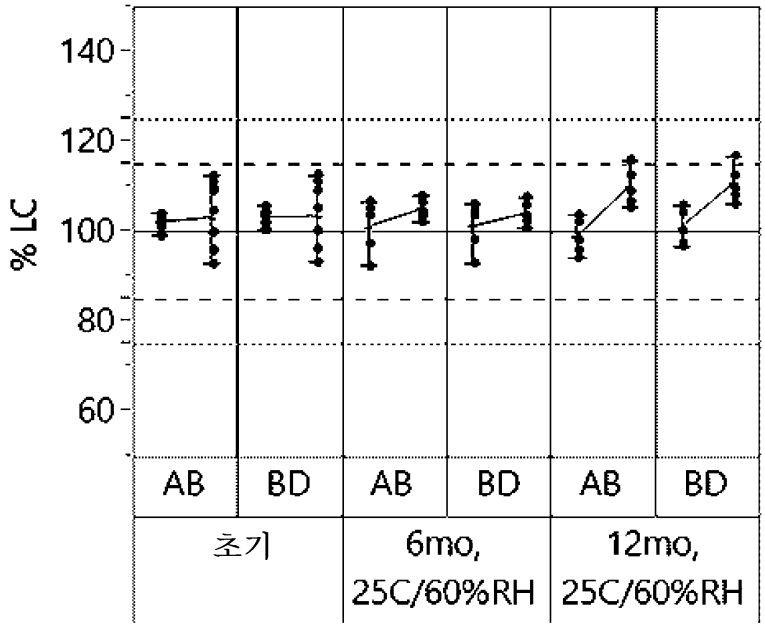
도면25


BD 약물 질량 침착 (μg/act)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
흡입기
인후 (MP + IP)
단계 1
단계 2
단계 3
단계 4
단계 5
단계 6
단계 7
MOC

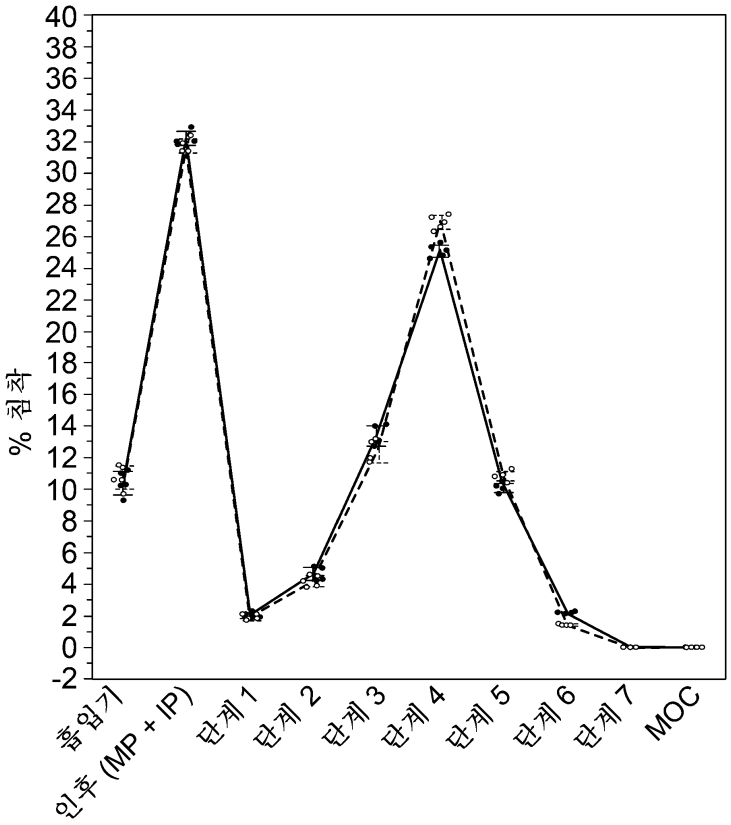
도면26


AB 약물 질량 침착 (μg/act)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
흡입기
인후 (MP + IP)
단계 1
단계 2
단계 3
단계 4
단계 5
단계 6
단계 7
MOC

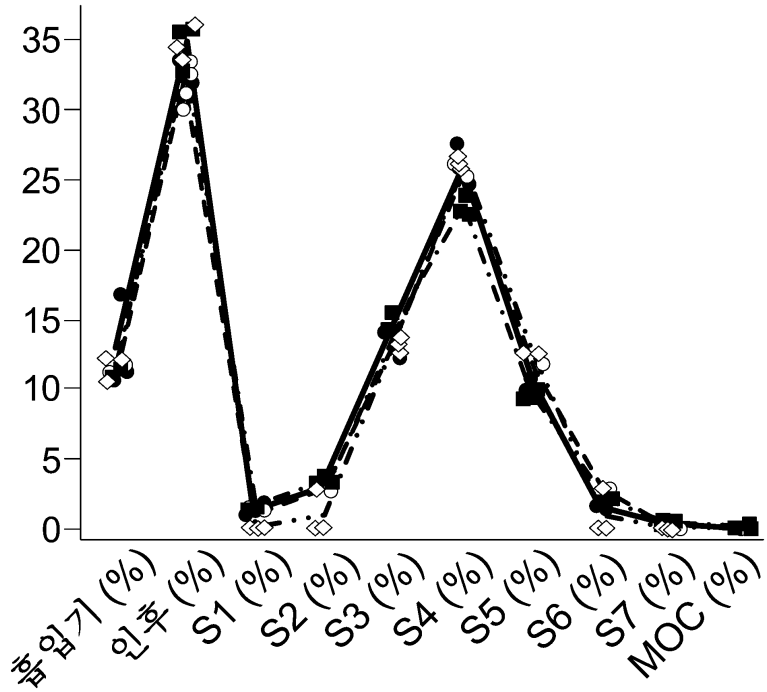
도면27


140
120
100
80
60
CT %
AB
BD
AB
BD
AB
BD
초기
6mo,
25C/60%RH
12mo,
25C/60%RH

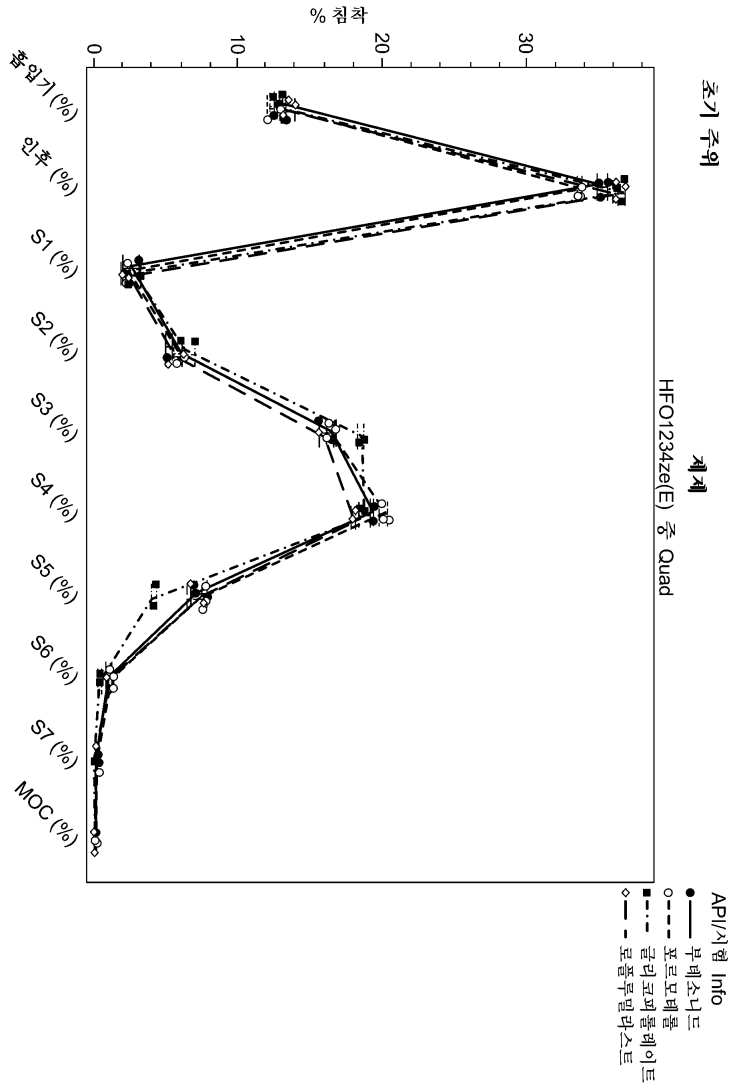
도면28


% 침착
40
38
36
34
32
30
28
26
24
22
20
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
-2
흡입기
인후 (MP + IP)
단계 1
단계 2
단계 3
단계 4
단계 5
단계 6
단계 7
MOC

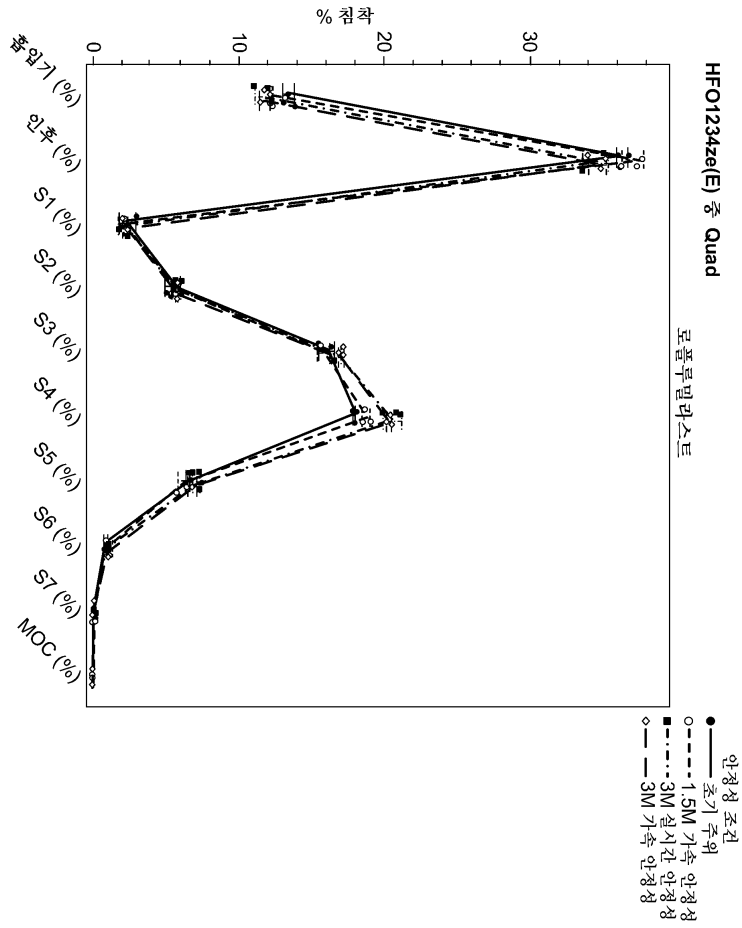
도면29


35
30
25
20
15
10
5
0
흡입기 (%)
인후 (%)
S1 (%)
S2 (%)
S3 (%)
S4 (%)
S5 (%)
S6 (%)
S7 (%)
MOC (%)

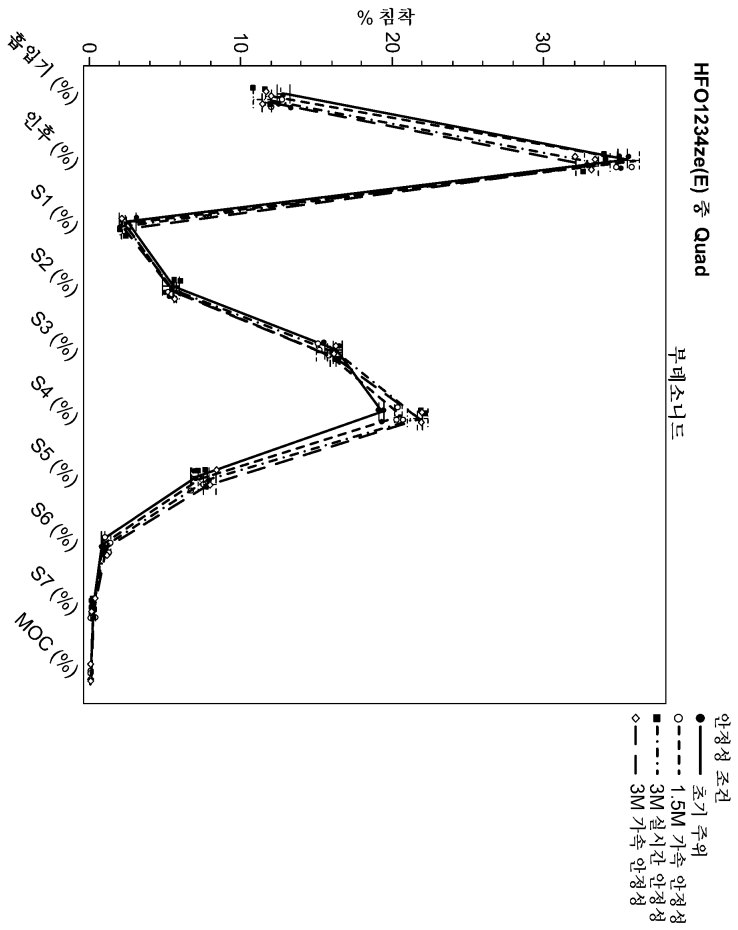
도면30


초기 주위
제제
HFO1234ze(E) 중 Quad
API/시험 Info
부데소니드
포르모테롤
글리코피롤레이트
로플루밀라스트
% 침착
0
10
20
30
흡입기 (%)
인후 (%)
S1 (%)
S2 (%)
S3 (%)
S4 (%)
S5 (%)
S6 (%)
S7 (%)
MOC (%)

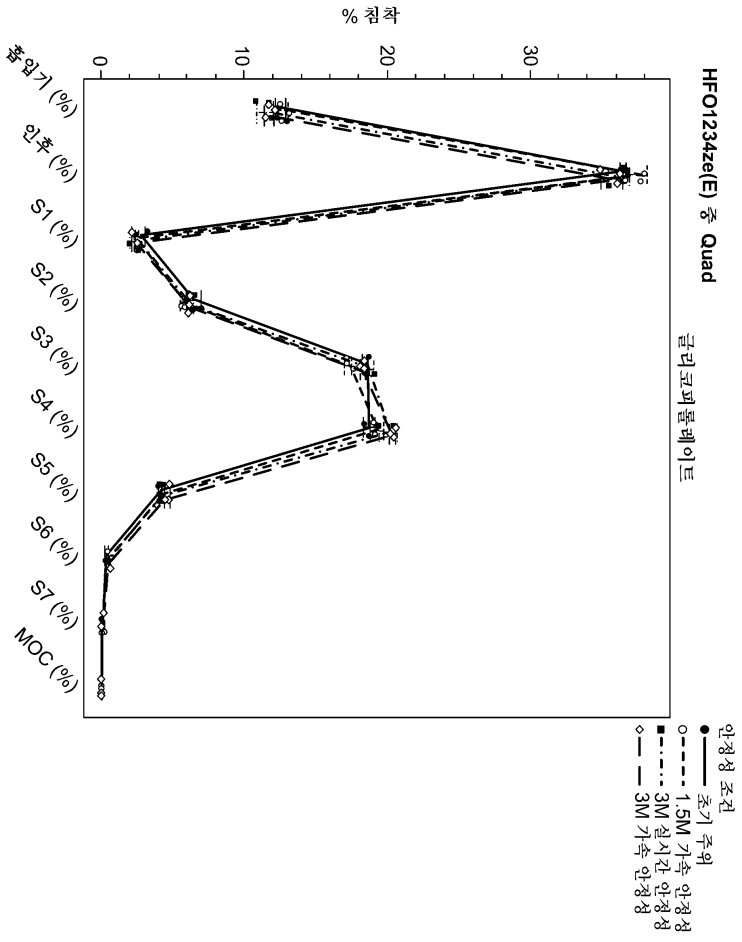
도면31a


HFO1234ze(E) 중 Quad
로플루빌라스트
% 침착
0
10
20
30
흡입기 (%)
인후 (%)
S1 (%)
S2 (%)
S3 (%)
S4 (%)
S5 (%)
S6 (%)
S7 (%)
MOC (%)
안정성 조건
초기 주위
1.5M 가속 안정성
3M 실시간 안정성
3M 가속 안정성

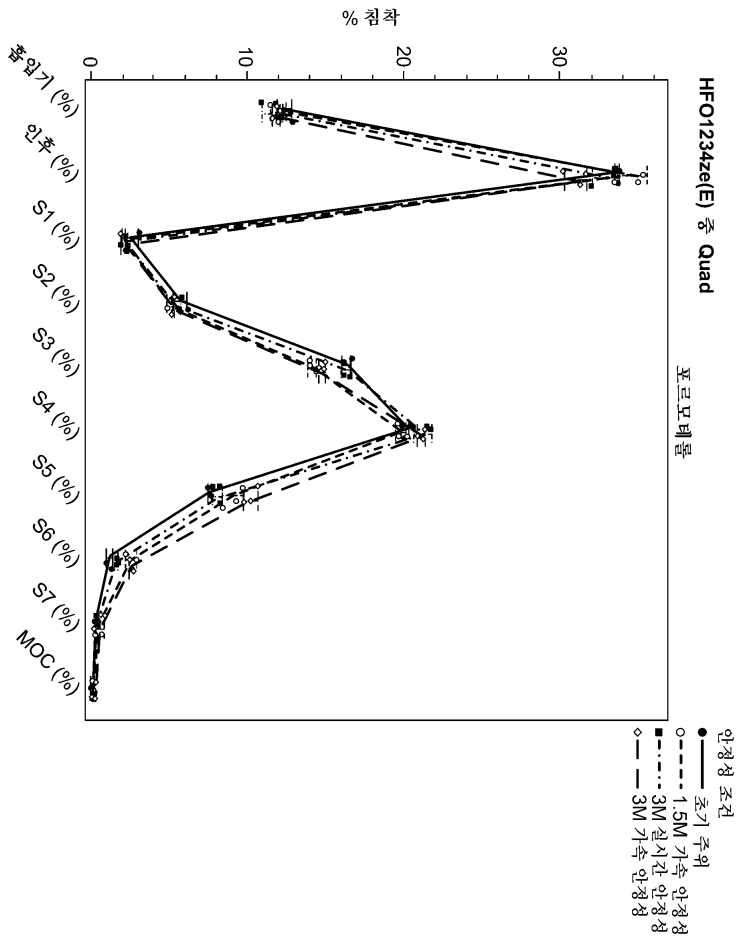
도면31b


HFO1234ze(E) 중 Quad
부데소니드
% 침착
0
10
20
30
흡입기 (%)
인후 (%)
S1 (%)
S2 (%)
S3 (%)
S4 (%)
S5 (%)
S6 (%)
S7 (%)
MOC (%)
안정성 조건
초기 주위
1.5M 가속 안정성
3M 실시간 안정성
3M 가속 안정성

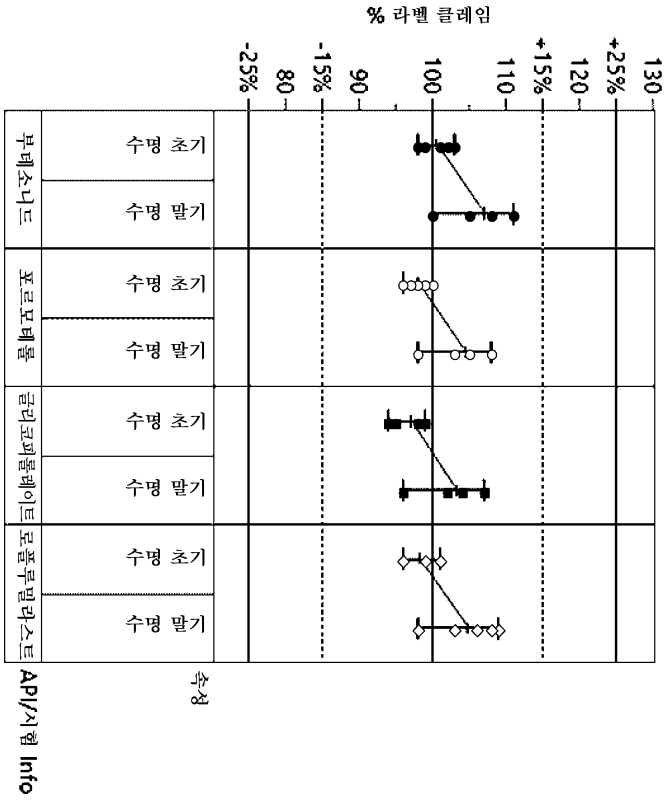
도면31c


% 침착
0
10
20
30
흡입기 (%)
인후 (%)
S1 (%)
S2 (%)
S3 (%)
S4 (%)
S5 (%)
S6 (%)
S7 (%)
MOC (%)
HFO1234ze(E) 중 Quad
글리코피롤레이트
안정성 조건
초기 주위
1.5M 가속 안정성
3M 실시간 안정성
3M 가속 안정성

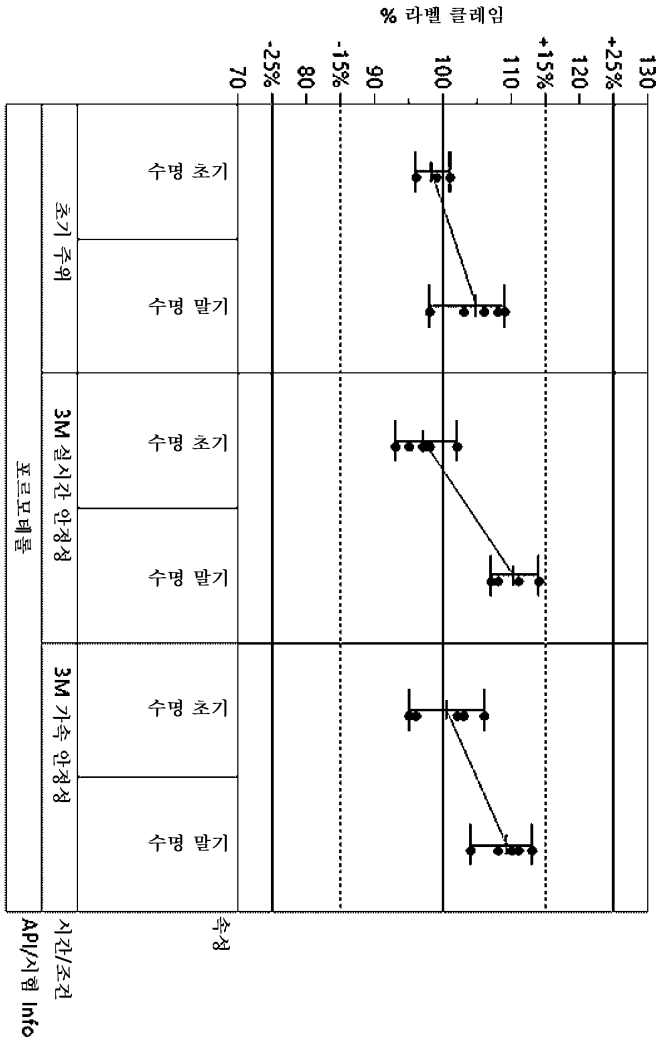
도면31d


HFO1234ze(E) 중 Quad
포르모테롤
% 침착
0
10
20
30
출원기 (%)
인후 (%)
S1 (%)
S2 (%)
S3 (%)
S4 (%)
S5 (%)
S6 (%)
S7 (%)
MOC (%)
안정성 조건
초기 주위
1.5M 가속 안정성
3M 쉴시간 안정성
3M 가속 안정성

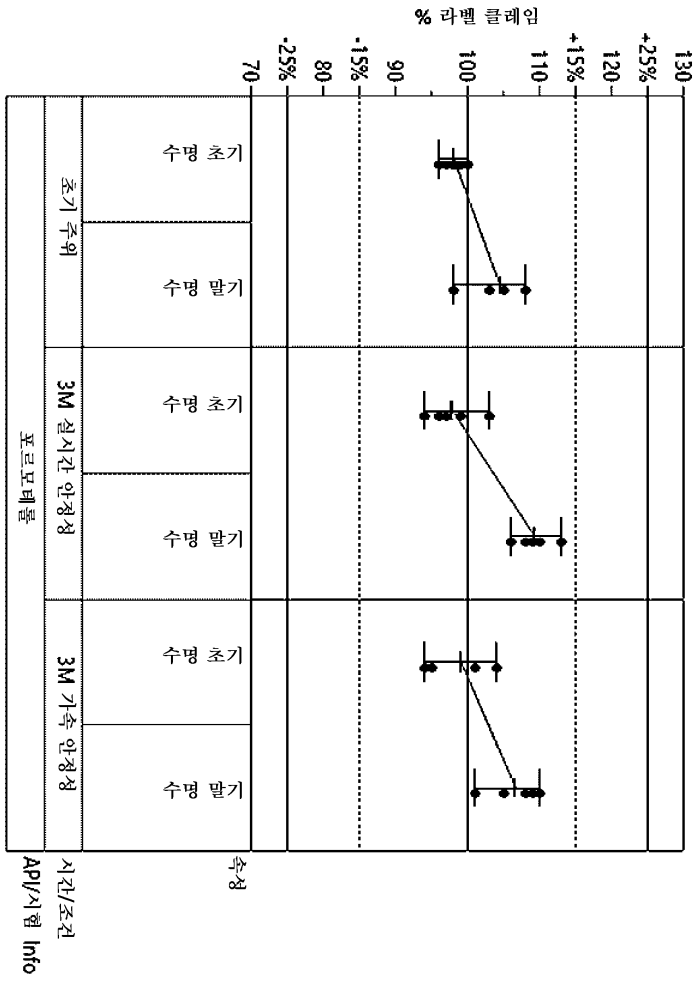
도면32


% 라벨 클레임
130
120
110
100
90
80
+25%
+15%
-15%
-25%
부데소니드
포르모테롤
글리코피롤레이트
로플루밀라스트
수명 초기
수명 말기
속성
API/시험 Info
API/시험 Info
부데소니드
포르모테롤
글리코피롤레이트
로플루밀라스트

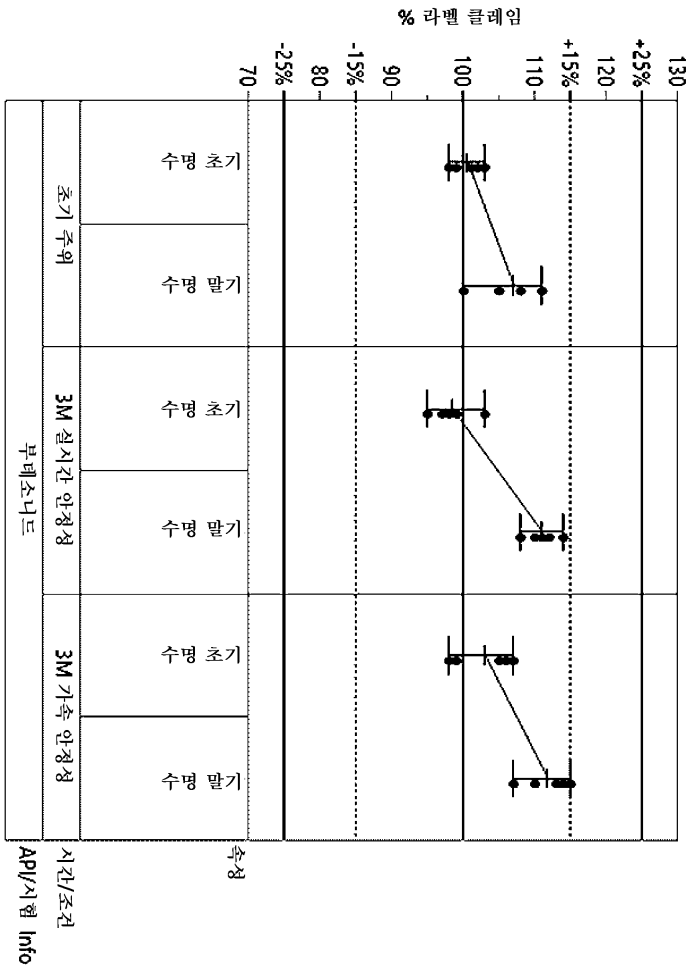
도면33a


% 라벨 클레임
130
+25%
120
+15%
110
100
90
-15%
80
-25%
70
수명 초기
수명 말기
수명 초기
수명 말기
수명 초기
수명 말기
초기 주위
3M 실시간 안정성
3M 가속 안정성
포르포테롤
속성
시간/조건
API/시험 Info

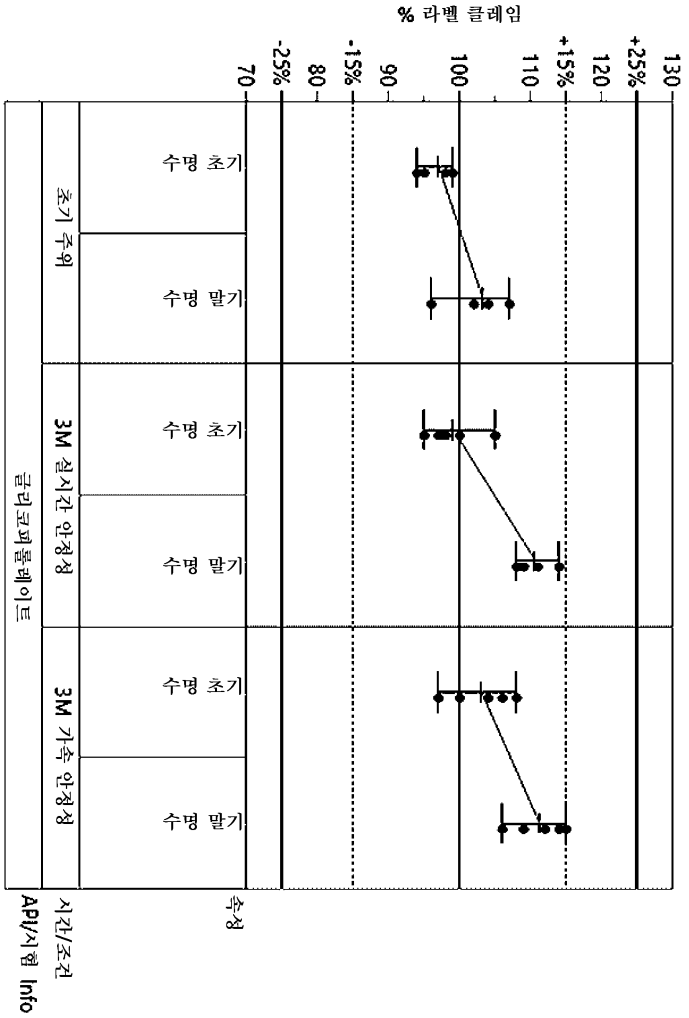
도면33b


% 라벨 클레임
130
+25%
120
+15%
110
100
90
-15%
80
-25%
70
속성
시간/조건
API/시험 Info
포르포테롤
초기 주위
3M 실시간 안정성
3M 가속 안정성
수명 초기
수명 말기
수명 초기
수명 말기
수명 초기
수명 말기

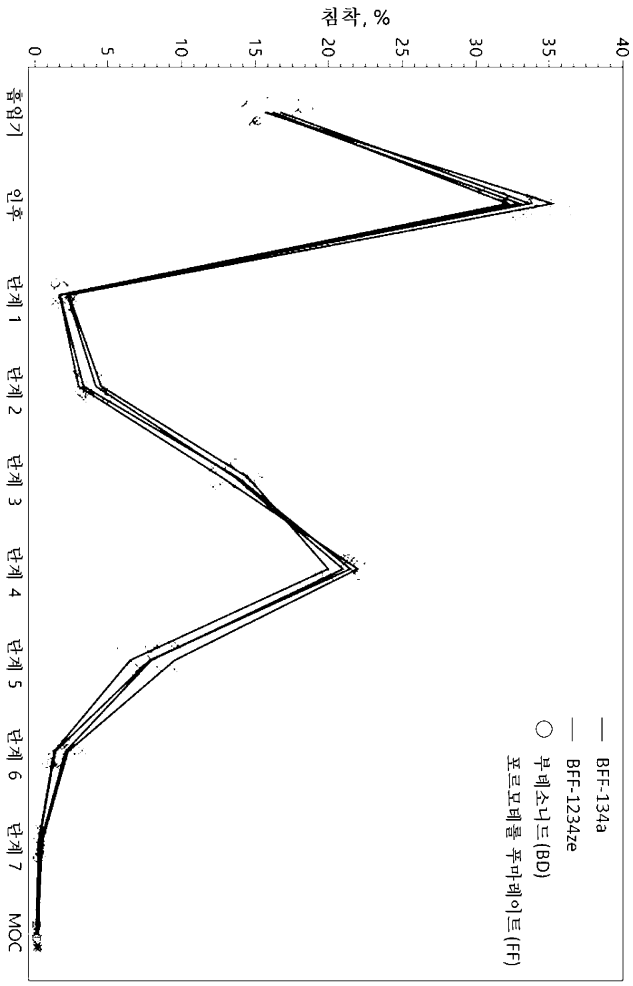
도면33c


% 라벨 클레임
130
+25%
120
+15%
110
100
90
-15%
80
-25%
70
수명 초기
수명 말기
수명 초기
수명 말기
수명 초기
수명 말기
초기 주위
3M 실시간 안정성
3M 가속 안정성
부데소니드
API/시험 Info
시간/조건
측정

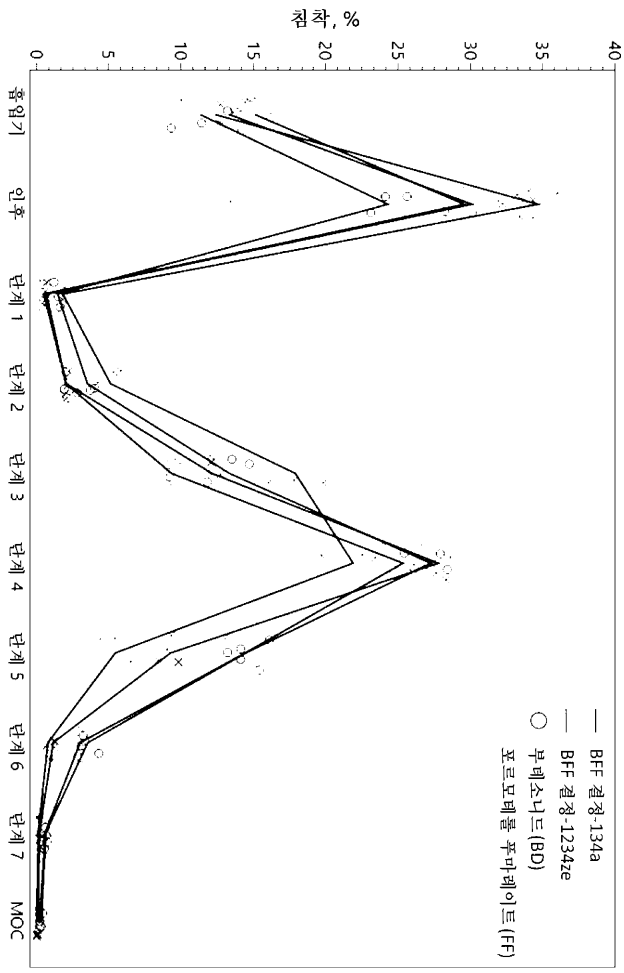
도면33d


% 라벨 클레임
130
+25%
120
+15%
110
100
90
-15%
80
-25%
70
수명 초기
수명 말기
수명 초기
수명 말기
수명 초기
수명 말기
초기 주위
3M 실시간 안정성
3M 가속 안정성
글리코피롤레이트
속성
시간/조건
API/시험 Info

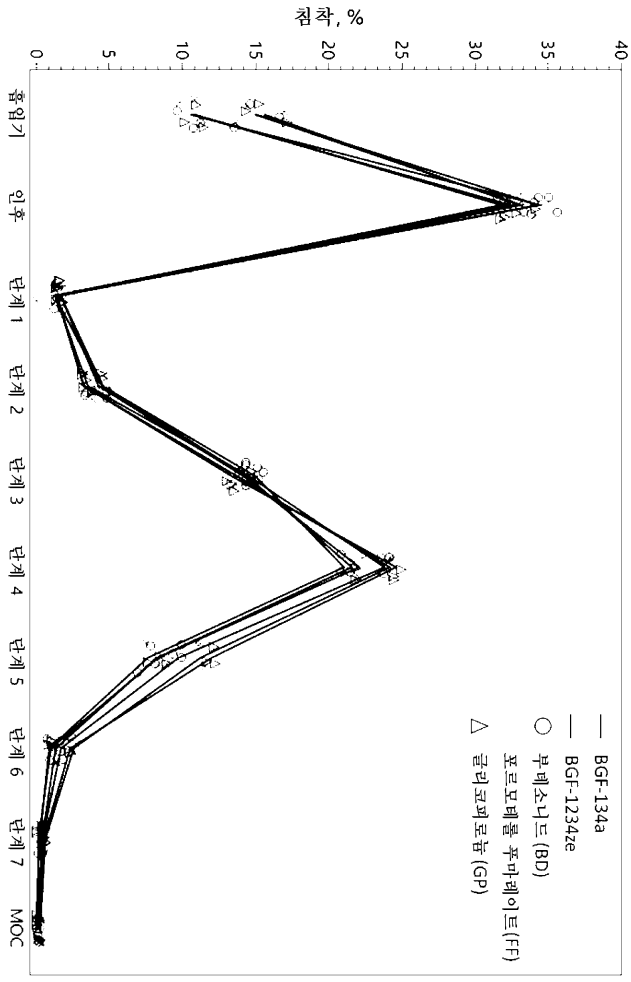
도면34


침착, %
0
5
10
15
20
25
30
35
40
흡입기
인후
단계 1
단계 2
단계 3
단계 4
단계 5
단계 6
단계 7
MOC
BFF-134a
BFF-1234ze
부데소니드 (BD)
포르모테롤 푸마레이트 (FF)

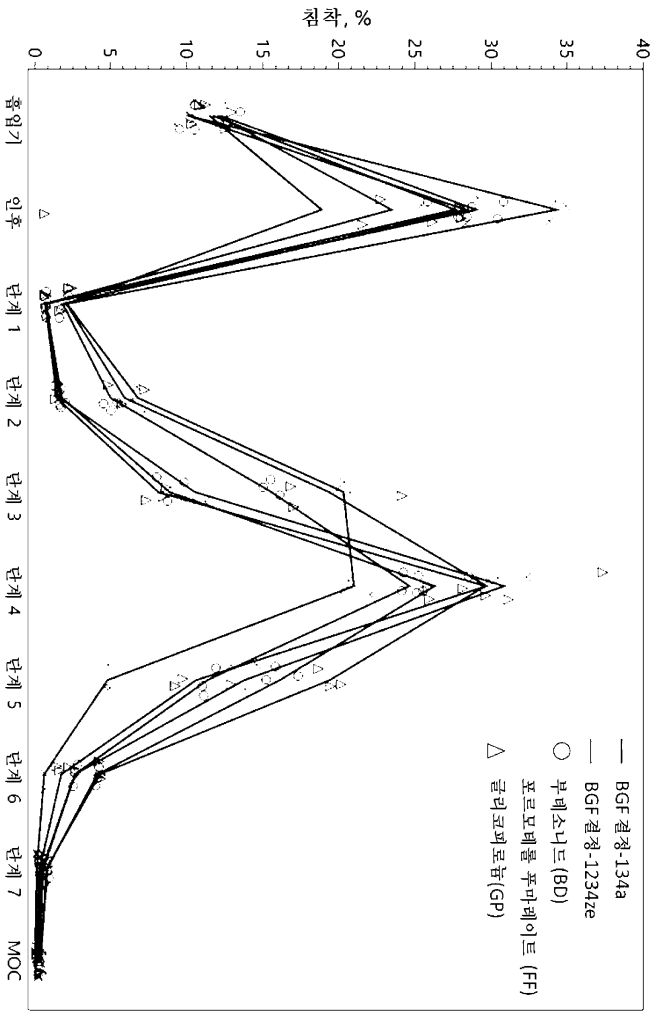
도면35


침착, %
0
5
10
15
20
25
30
35
40
흡입기
인후
단계 1
단계 2
단계 3
단계 4
단계 5
단계 6
단계 7
MOC
BFF 결정-134a
BFF 결정-1234ze
부데소니드 (BD)
포르모테롤 푸마레이트 (FF)

도면36


침착, %
0
5
10
15
20
25
30
35
40
흡입기
인후
단계 1
단계 2
단계 3
단계 4
단계 5
단계 6
단계 7
MOC
BGF-134a
BGF-1234ze
부데소니드 (BD)
포르모테롤 푸마레이트(FF)
글리코피로늄 (GP)

도면37


침착, %
0
5
10
15
20
25
30
35
40
흡입기
인후
단계 1
단계 2
단계 3
단계 4
단계 5
단계 6
단계 7
MOC
BGF 결정-134a
BGF 결정-1234ze
부데소니드 (BD)
포르모테롤 푸마레이트 (FF)
글리코피로늄(GP)