

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

| | | |
|--|-------------------------------------|--|
| (51) 。 Int. Cl. A61K 9/00 (2006.01) | (45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자 | 2006년05월03일 10-0575070 2006년04월24일 |
|--|-------------------------------------|--|

| | | | |
|-------------|-------------------|-------------|-----------------|
| (21) 출원번호 | 10-2000-7003401 | (65) 공개번호 | 10-2001-0030801 |
| (22) 출원일자 | 2000년03월29일 | (43) 공개일자 | 2001년04월16일 |
| 번역문 제출일자 | 2000년03월29일 | | |
| (86) 국제출원번호 | PCT/US1998/020613 | (87) 국제공개번호 | WO 1999/16421 |
| 국제출원일자 | 1998년09월29일 | 국제공개일자 | 1999년04월08일 |

(81) 지정국 국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

| | | | |
|------------|------------|-------------|--------|
| (30) 우선권주장 | 60/060,337 | 1997년09월29일 | 미국(US) |
| | 09/106,932 | 1998년06월29일 | 미국(US) |
| | 09/133,848 | 1998년08월14일 | 미국(US) |

(73) 특허권자 넥타르 테라퓨틱스
미국 캘리포니아주 94070 산 카를로스 인더스트리얼 로드 150

(72) 발명자 델라마리루이스에이
미국캘리포니아주92069샌마르코스레드베리코트838

타라라토마스이
미국캘리포니아주92104샌디에고펠튼스트리트3120

카발노브알렉세이
미국오리건주97330코르발리스엔.더블유.위탐힐드라이브#3,4410

위어스제프리지
미국캘리포니아주92129샌디에고셀릭스웨이12191

슈트어니스트지
미국캘리포니아주92129샌디에고래그위드스트리트12139

(74) 대리인 신정건
 나영환

심사관 : 문선흡

(54) 안정화된 생활성 제제 및 이의 사용 방법

요약

안정화된 분산물은 생활성 제제의 전달을 위한 것이다. 이 분산물은 일반적으로 액체 플루오로케미칼을 포함하는 현탁 매질에 분산된 복수의 천공된 미세구조체를 포함한다. 현탁된 입자와 현탁 매질의 밀도 차가 최소화되고 미세구조체 간의 인력이 약화되면 개시된 분산물은 침강이나 응결과 같은 분해에 특히 저항적이다. 특히 바람직한 구체예에서 안정화된 분산물은 기관내 튜브 또는 기관지경에 의해 환자의 폐로 직접 투여된다.

명세서

기술분야

본 발명은 일반적으로 생활성 제제의 투여를 필요로 하는 환자에게 생활성 제제를 투여하기 위한 제제 및 방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 폐로 국소 전달하기 위한 용도 및 폐를 통해 전신 순환계로 전달하기 위한 용도로서, 바람직하게는 액체 투여량 적하를 통해 투여되는, 천공성 미세구조체를 현탁 매질에 분산시킨 비교적 안정한 분산물 (dispersions)을 포함하는 조성물, 시스템 및 방법에 관한 것이다.

배경기술

많은 약학적 제제는 소정의 표적 부위로 전달되고 그 부위에 바람직한 치료 또는 진단 목적을 달성하기에 충분한 시간 동안 효과적인 농도로 유지되는 활성에 따라 그 효능이 판단된다. 효능 달성의 어려움은 투여된 화합물의 고유한 물리적 특성 뿐만 아니라 표적 부위의 위치 및 환경에 의해 더욱 커질 수 있다. 예컨대, 신체의 자연 생리적 기능 중 일부로서 반복적 배수 또는 세정이 일어나는 경로를 통한 약물 전달은 효과적인 약제 투여에 상당한 장애가 있다. 이러한 점에서, 전달 및 보유 문제는 호흡기 또는 위장관을 통해 화합물을 투여할 때 흔한 일이다. 이러한 경로가 이용될 때 효과적인 투여량 섭생을 유지하고, 세정 제거된 약물의 양을 보충하기 위하여 상당히 다량의 투여량을 반복 투여해야할 필요가 있다. 또한, 약학적 화합물의 분자 성질이 소정의 전달 경로를 통한 흡수에 장애가 있어 효능을 실질상 감소시키기도 한다. 예컨대, 불용성 미립자는 식세포작용 및 음세포작용을 받는 것으로 알려져 있고, 그 결과 표적 부위로부터 그 화합물의 제거가 가속화된다. 이러한 전달 및 보유 시간의 감소는 복잡한 투여량 섭생, 약제 자원의 낭비 및 일반적으로 투여된 약물의 총 효능의 감소를 초래한다.

이와 관련하여, 약제 투여에 사용시 상당한 전망성을 제시한 전달 부형제의 1군은 플루오로케미칼이다. 최근, 플루오로케미칼은 의학 분야에서 치료제 및 진단제로서 광범위한 용도가 있는 것으로 밝혀져 있다. 의학적 상태를 치료하는데 있어 플루오로케미칼의 용도는 대부분 이 물질의 고유한 물리적 성질과 화학적 성질에 따라 좌우된다. 구체적으로, 플루오로케미칼이 그 반응성이 비교적 낮은 경우에는 함유된 제제의 성질을 변화시키지 않는 범위내에서 각종 화합물과 혼합될 수 있다. 이러한 상대적 불활성은 실질적 함량의 산소 운반 성질, 특정 형태의 방사선에 대한 방사선불투과성 및 저표면 에너지와 같은 다른 유익한 특성과 조합시 수많은 치료 및 진단 용도에 플루오로케미칼의 이용가능성을 높이는 역할을 한다.

이러한 용도 중에 액체 환기법이 있다. 완전 실제 사용 측면에서 액체 환기법은 플루오로케미칼이 호흡 촉진제로서 사용될 수 있다고 밝혀졌을 때 존속가능한 기법이 되었다. 산소첨가된 플루오로케미칼을 사용한 액체 호흡법에 대해서도 얼마 동안 연구되었다. 예를 들어, 산소첨가된 플루오로케미칼 액체에 잠수시킨 동물은 폐에 플루오로케미칼이 차 있을때에도 산소와 이산화탄소를 정상적으로 교환할 수 있었다. 이와 관련하여, 포유동물은 산소첨가된 플루오로케미칼 액체를 호흡하면서 잠수하였을 때 생존을 위해 적당한 산소를 끌어낼 수 있는 것으로 밝혀졌다. 특히, 완전 액체 환기가 포유동물을 다시 통상적인 기체 호흡으로 전환되기 전에 장시간 동안 생존할 수 있게 유지시키는 것으로 입증되었다.

당업자라면 현재의 액체 환기법이 소모 기체 교환 및 산소첨가의 목적으로 폐의 기도로 산소발생성 액체 매질을 도입시키는 것을 포함하는 표준 기계적 환기법의 대안법이라는 것을 잘 이해할 것이다. 본질적으로, 액체 환기, 완전 액체 환기 및 부분 액체 환기를 수행하는 기법에는 2가지 별도의 방법이 있다. 완전 액체 환기 또는 "TLV"는 승온된 체외 산소첨가성 액체 호흡 촉진제(일반적으로 플루오로케미칼)를 환자의 기능적 보유력보다 다량으로 폐에 도입하는 것이다. 그 후, 환자에게 액체 호흡 시스템을 연결하고, 방출 액체로 CO₂를 제거하고 호흡 사이에 체외적으로 산소첨가하면서 호흡 필요 조건에 맞는 횟수로 주기적 변동성 액체량을 전달한다.

이에 반해, 부분 액체 환기 또는 "PLV"는 산소첨가할 수 있는 호흡 촉진제를 폐로 투여하면서 통상적인 기계식 환기를 사용하는 것을 포함한다. PLV에서는 액체, 증기상 또는 기체상 호흡 촉진제(즉, 플루오로케미칼)가 폐 표면의 일부와 상호작용하거나 일부를 도포하기에 단지 충분한 부피에서부터 환자의 최대 기능적 보유력의 범위까지의 부피로 폐의 기도로도 도입된다. 그 후, 예컨대 종래의 개순환로 기체 환기 장치를 사용한 연속 양압력 환기를 이용하여 상기 절차의 과정 동안 호흡 기체 교환을 유지할 수 있다. 또는, 자발적 호흡을 통해 기체 교환을 유지할 수도 있다. 절차가 종결되면 도입된 호흡 촉진제 또는 플루오로케미칼은 TLV에서와 같이 물리적으로 제거하기 보다는 폐로부터 증발시킬 수 있다. 본 용도의 측면에서 "액체 환기"라는 용어는 일반적 의미로 사용되는 것으로, 부분 액체 환기, 완전 액체 환기 및 액체 투여량 적하의 기법을 포함하는 폐로 호흡 프로모터 또는 플루오로케미칼의 임의 양의 도입으로 정의될 수 있다.

액체 환기법의 사용은 호흡성 기체를 사용하는 종래의 기계식 환기장치를 사용하여 얻을 수 없는 유의적인 의약적 잇점을 제공하기도 한다. 예를 들어, 호흡 촉진제의 중량은 기체에 의해 가능한 것 보다 훨씬 낮은 환기 장치 압력에 의해 폐포를 개방시킨다. 또한, 호흡 촉진제로서 플루오로케미칼을 이용한 액체 환기법은 호흡 곤란증과 관련있는 출혈성 물질을 세정 제거하는데 효과적인 것으로 나타났다. 더욱이, 액체 환기법은 계면활성제 결핍이나 기능부전을 포함하는 호흡 곤란증의 치료에 유망한 치료법인 것으로 나타났다. 상승된 폐포의 표면 장력은 조숙아의 호흡 곤란증(RDS)에 관계하는 병리생리학에 중심 역할을 하고, 소아 및 성인의 기능부전에도 관련있는 것으로 생각되고 있다. 액체 환기법, 특히 플루오로케미칼을 이용한 액체 환기법은 폐 중의 공기/유체 계면을 없애고, 그 결과 폐의 표면 장력을 크게 감소시키기 때문에 계면활성제 결손 질환에 효과적이다. 또한, 액체 환기법은 과도한 폐포압 없이 또는 심장 혈액 박출량을 손실시킴이 없이 수행될 수 있고, 조숙아에게도 우수한 기체 교환 작용을 제공한다. 마지막으로, 플루오로케미칼은 폐 및 전신의 소염 효과가 있는 것으로 밝혀져 있다.

액체 환기법외에도, 플루오로케미칼이 액체 또는 고체 미립자 형태의 생활성 제제를 폐 전달하는데 효과적인 것으로 알려져 있다. 예컨대, 플루오로케미칼 현탁물을 사용한 생활성 제제의 폐 전달에 대해서는 미국 특허 제5,562,608호(Sekins et al.), 미국 특허 제5,437,272호(Fuhrman), 미국 특허 제5,490,498호(Faithfull et al.), 미국 특허 제5,667,809호(Trevino et al.) 및 미국 특허 제5,540,225호(Schutt)에 개시되어 있고, 이 공보 문헌은 모두 본 발명에 참고 인용되었다. 생활성 제제는 부분 액체 환기법이나 세정에 의해 전달되는 것이 바람직하다. 상용성 호흡 촉진제 또는 플루오로케미칼의 물리적 특성 때문에, 이러한 기법의 사용은 폐 중에 첨가된 제제의 분산성을 향상시키고, 그 결과 흡수와 효능을 증가시킨다. 또한, 폐의 질환 부위는 혈관 순환이 나빠 정맥내 약물 전달의 효능이 감소되기 때문에 폐 질환의 치료에는 생활성 제제의 직접 투여가 특히 효과적이다. 폐 질환의 치료 외에도, 폐에 투여된 플루오로케미칼 약제는 RDS, 손상된 폐 순환, 낭포성 섬유증 및 폐암과 같은 질환의 치료 및/또는 진단에도 유용하게 사용될 수 있다. 또, 폐로 투여하는 것 외에도 국소 투여, 경구 투여(예, 위장관으로의 투여), 복강내 투여 또는 안구 투여를 통한 화합물의 투여에도 플루오로케미칼이 유리하게 사용될 수 있다는 것은 당연한 사실이다. 그러나, 이러한 투여 경로에 관계없이 플루오로케미칼 현탁물의 사용은 이 플루오로케미칼 상내의 미립자가 비균일한 분산성 또는 불안정성 상태로 투여되어 약물 전달의 신뢰성과 재현성을 감소시킨다.

보다 구체적으로, 액체 플루오로케미칼 중의 약물 현탁물은 통상 사용하기 전 재분산을 필요로 하는 이종계를 포함한다. 그러나, 환자 타성(compliance)과 같은 요인 때문에 약제 화합물의 비교적 균일한 분배가 항상 용이하거나 성공적인 것은 아니다. 또한, 미분화된 미립자를 포함하는 종래 기술의 제제는 입자가 응집되기 쉬워 약물 전달에 부적절할 수 있었다. 오스왈드(Ostwald) 시효를 통한 현탁물의 결정 성장은 입자 크기를 불균일하게 만들 수 있어, 제제의 보존 기간을 크게 감소

시킬 수 있다. 종래 분산물의 또 다른 문제는 입자 불균일화(coarsening)이다. 불균일화는 응결, 융합, 분자 확산 및 유합과 같은 여러 기작을 통해 일어날 수 있다. 비교적 짧은 기간 동안 이 과정은 제제를 더 이상 사용할 수 없는 정도까지 불균일하게 만들 수 있다. 이 시스템 자체는 종래 기술의 비플루오로케미칼 전달 부형제 보다는 상당히 개량된 것임은 확실하지만, 이 약물 현탁물은 목적 부위에 보다 효과적이고 정확한 투여량을 제공하는 안정성이 개량된 제제로의 개량이 요구되고 있다.

따라서, 본 발명의 제1 목적은 생활성 제제의 투여에 바람직한 안정된 제제를 제공하는 것이다.

본 발명의 제2 목적은 환자의 폐기도로 생활성 제제의 효과적인 전달에 유리한 방법, 시스템 및 조성물을 제공하는 것이다.

본 발명의 제3 목적은 환자의 전신 순환으로 생활성 제제를 전달하는 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 제4 목적은 환자의 폐기도로 적하하기에 적합한 안정화된 제제를 제공하는 것이다.

발명의 개요

이와 같은 목적 및 기타 다른 목적은 본 명세서에 개시되고 청구범위에 기재된 본 발명에 의해 제공된다.

이러한 목적을 위한 본 발명에 기재된 방법 및 관련 조성물은 광범위하게는 안정화된 제제를 사용하여 생활성 제제를 소정의 생리학적 표적 부위로 전달하는 방법의 개량에 대한 것이다. 바람직한 구체예로서, 생활성 제제는 액체 투여량 적하를 통해 환자의 폐기도 중 적어도 일부로 투여하기 위한 형태이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 안정화된 분산물의 각 성분 뿐만 아니라 안정화된 분산물의 형성과 용도 및 이 분산물을 포함하는 전달 시스템을 제공한다. 종래 기술의 약물 전달용 현탁물 또는 분산물과 달리, 본 발명은 분산된 성분 간의 인력을 감소시키고 안정화된 분산물 중의 농도 변동을 감소시켜 응결, 침강 또는 크립화에 의한 분해를 지연시키는 신규 기법을 이용하여 바람직하다. 더욱이, 본 발명의 안정화된 제제는 혼합된 생활성 제제에 대한 분해 속도를 감소시키는 작용을 하는 현탁 매질을 포함하는 것이 바람직하다. 특히 바람직한 양태로서, 현탁 매질은 플루오르화된 화합물, 플루오르화합물 또는 플루오로카본을 포함하는 것이다. 개시된 안정화 제제 및 이 제제를 함유하는 시스템이 투여량의 부조화를 감소시키고 혼합된 생활성 제제의 분해를 지연시키며 보다 농축된 분산물을 제공한다는 것은 당해 기술 분야의 통상의 지식을 가진 자라면 이해할 수 있을 것이다.

개론적으로, 본 발명의 안정화된 분산물은 복수의 천공된 미세구조체가 분산 또는 현탁되어 있는 연속상 현탁 매질을 포함하며, 이 분산물은 치료를 요하는 환자의 폐로 투여할 수 있다. 전술한 바와 같이 개시된 제제는 액체 투여량 적하(LDI)를 사용하여 환자의 폐기도 중 적어도 일부로 투여되는 것이 바람직하다. 이 LDI는 직접 적하 또는 폐로의 액체 제제의 투여를 포함한다는 사실은 당업자에게 자명한 사항이다. 바람직하게는, LDI는 폐전달 도관을 사용하여 폐기도로 생활성 제제를 적하하는 것을 포함한다. 이 때, 제제는 기관내 튜브를 통해 관삽입된 환자에게 전달되거나 기관지경을 통해 자유 호흡 환자에게 전달되거나 또는 표준 관재료 및/또는 주사기를 통해 투여될 수도 있다. 따라서, 본 명세서에 개시된 방법 및 시스템은 환기 구멍을 낸 환자 및 그렇지 않은 환자 모두에게 사용할 수 있다는 점이 특징이다. 또한, 본 발명은 액체 환기법(예, PLV 및 TLV)과 함께 사용될 수 있다. 본 발명의 안정화된 분산물이 현존하는 플루오로케미칼 상으로의 상부 장입(즉, 폐 내로), 점적 충전 또는 세척과 같은 각종 경로와 방법에 의해 투여될 수 있듯이, 투여량은 보다 효과적으로 투여되고 제어될 수 있다. 구체적으로, 본 명세서에서 고찰되고 있듯이 플루오로케미칼 중에서의 생활성 제제의 투여는 약물의 생리학적 흡수가 급격히 증가될 수 있는 비교적 무수 환경을 제공한다.

특히 바람직한 양태로서, 본 발명의 안정화된 제제는, 종래 분산 제제에 지배적인 반데르발스힘과 같은 분자 인력을 실질적으로 감소시키는 중공 및/또는 다공성의 천공된 미세구조체를 포함하는 미립자 현탁물의 사용을 통한 상기 장점 및 기타 다른 장점을 제공한다. 보다 구체적으로, 주위 유체 매질 또는 현탁 매질에 의해 침윤되고 충전된 천공성(또는 다공성)의 미세구조체 또는 미세미립자의 사용은 입자간 인력의 붕괴를 상당히 감소시킨다. 또한, 분산물의 성분은 편극성의 차이를 최소화(즉, 해마커 상수 차를 감소)시키고 제제를 더욱 안정화시키도록 선택할 수 있다. 이러한 미립자 분산물이나 현탁물의 비교적 균일한 성질은 열화를 억제하여, 안정성이 향상된 약학적 제제를 제공한다.

분산된 천공성 미세구조체와 관련하여, 이 미세구조체가 안정화된 분산물의 제조를 허용하는 바람직한 물리적 특성이나 형태를 제공하는 임의의 생체적합성 물질로 제조될 수 있다는 점은 당업자라면 잘 이해할 것이다. 이런 점에서, 천공성 미세구조체는 유체 현탁 매질이 미립자 경계로 자유 침윤 또는 침투되도록 허용하는 소공, 공극, 홈결이나 기타 다른 간질성 공간을 포함하여 분산물 성분간의 밀도 차이를 감소 또는 최소화시킨다. 따라서, 이러한 점만 제공되어 있다면 어떤 물질이나 형태라도 미세구조체 매트릭스를 형성하는데 사용할 수 있다는 것은 당연한 것이다. 선택되는 물질과 관련하여 미세

구조체는 1 이상의 계면활성제를 포함하는 것이 바람직하다. 이 계면활성제는 인지질이나 폐 용도로 승인받은 기타 계면활성제를 포함하는 것이 좋다. 형태적 측면에서는, 본 발명의 특히 바람직한 양태는 큰 내부 공극을 한정하는 비교적 얇은 다공성 벽을 가진 분무 건조된 중공의 미소구를 포함하는 것이 좋지만, 기타 다른 공극을 함유하거나 천공성 구조물 역시 사용가능하다.

따라서, 소정의 구체예로서 본 발명은 1종 이상의 생활성 제제를 포함하는 복수의 천공성 미세구조체가 분산되어 있고, 이 천공성 미세구조체로 실질상 침윤되는 생체적합성 현탁 매질을 포함하는 생활성 제제 전달용의 안정화된 분산물을 제공한다.

또한, 이 현탁 매질은 적합한 열동력학적 조건하에서 화합성 미립자 분산물을 형성시키는 액체 형태인 모든 액체 또는 화합물일 수 있다는 사실은 자명한 것이다. 문맥상 다른 표현으로 기재되지 않는 한, "현탁 매질", "현탁 매질들" 및 "비수성 연속 상"이란 용어는 본 명세서에서 동등한 의미를 갖는 것으로, 상호교환적으로 사용할 수 있다. 안정화된 분산물이 액체 투여량 적하에 사용되어야 하는 구체예에서, 현탁 매질은 증기압이 약 1 대기압 보다 낮은 탄화수소 또는 플루오로카본을 포함하는 것이 바람직하다. 즉, 1 대기압 및 25 °C의 표준 조건하에서 액체인 것이 바람직하다.

본 명세서에 개시된 교시에 따라, 특히 바람직한 현탁 매질은 실온에서 액체인 플루오로케미칼(예, 퍼플루오로카본 또는 플루오로카본)을 포함한다. 전술한 바와 같이, 많은 플루오로케미칼은 폐 중에서의 안정성과 생체적합성이 입증되어 있다는 것이 잘 알려져 있다. 또한, 수성 용액과는 달리, 플루오로케미칼은 기체 교환에 부작용을 주지 않는다. 더욱이, 고유의 습윤 특성 때문에 플루오로케미칼은 폐에 더 깊이 입자를 분산시킬 수 있고, 따라서 전신 전달을 향상시킨다. 마지막으로, 많은 플루오로케미칼은 살균제로서 화합성 제제 중에서의 미생물 성장의 가능성을 감소시킨다.

따라서, 본 발명은 생활성 제제를 폐 전달하기 위한 안정화된 분산물의 제조에 사용되는 액체 플루오로케미칼의 용도를 제공하고, 이 안정화된 분산물은 치료가 요구되는 환자의 폐기도 중 적어도 일부로 직접 투여되고, 이 안정화된 분산물의 성분으로는 1종 이상의 생활성 제제를 포함하는 복수의 천공성 미세구조체가 분산되어 있으며 천공성 미세구조체에 실질상 침윤되는 플루오로케미칼 현탁 매질을 포함한다.

또한, 소정의 구체예로서, 본 발명은 1종 이상의 생활성 제제를 포함하는 복수의 미립자를 소정 부피의 현탁 매질과 배합하여 호흡성 배합물을 제공하는, 분산물 형성 방법을 포함한다. 그 후, 호흡성 배합물은 혼합 또는 교반되어 실질상 균일한 분산물을 제공할 수 있다. 또 다른 바람직한 구체예로서, 미립자는 소정의 현탁 매질을 침투 또는 침윤시키는 천공성 미세구조체를 포함한다.

본 발명의 바람직한 구체예 자체는

1종 이상의 생활성 제제를 포함하는 복수의 천공성 미세구조체와 소정 부피의 생체적합성 현탁 매질을 배합하여, 현탁 매질이 천공성 미세구조체 중으로 침윤된 호흡성 배합물을 제공하는 단계 및

이 호흡성 배합물을 혼합하여 실질상 균일한 안정화된 분산물을 제공하는 단계를 포함하여 생활성 제제를 직접 폐투여하기 위한 안정화된 분산물을 형성시키는 방법을 제공한다.

전술한 장점과 함께, 형성된 미립자 분산물의 안정성은 첨가된 미립자 또는 천공성 미세구조체와 현탁 매질 간의 해마커 상수 차를 감소 또는 최소화하여 더욱 증가시킬 수 있다. 해마커 상수를 굴절률로 판단하는 경향이 있다는 점은 당업자에게 공지된 사실이다. 이와 관련하여, 본 발명은

복수의 천공성 미세구조체를 제공하는 단계,

굴절률 차 값이 약 0.5 미만이 되도록 현탁 매질과 천공성 미세구조체를 선택하여 1종 이상의 액체 플루오로케미칼을 포함하는 생체적합성 현탁 매질과 상기 천공성 미세구조체를 배합하는 단계를 포함하여,

반데르발스 인력을 감소시켜 분산물을 안정화시키는 방법을 제공한다. 본 명세서에 기재한 교시에 따르면, 미립자는 천공성 미세구조체를 포함하는 것이 바람직하고, 특히 바람직한 구체예는 미립자가 중공의 다공성 미소구를 포함하는 것이다.

안정화된 제제의 전달과 관련하여, 본 발명의 또 다른 양태는 1종 이상의 생활성 제제를 환자에게 투여하기 위한 액체 흡입 시스템에 관한 것이다. 본 발명은

유체 저장기,

1종 이상의 생활성 제제를 포함하는 복수의 천공성 미세구조체가 분산되어 있는 생체적합성 현탁 매질을 상기 유체 저장기 중에 포함하고 있는 안정화된 분산물 및

치료가 요구되는 환자의 폐기도 중 적어도 일부로 상기 안정화된 분산물을 투여할 수 있는, 상기 유체 저장기와 작동가능하게 연결된 폐전달 도관을 포함하여 환자에게 생활성 제제를 직접 폐투여하는 시스템을 제공한다.

당업자라면 본 명세서에 기재된 "폐전달 도관"이라는 용어가 광범위하게는 폐내에 액체를 적하 또는 투여하는 모든 장치나 기구 또는 이의 구성 부재를 포함한다는 것을 잘 이해하고 있을 것이다. 이러한 관점에서 폐전달 도관 또는 전달 도관은 치료가 요구되는 환자의 폐기도 중 적어도 일부로 개시된 분산물을 투여 또는 적하하는 모든 구멍, 루멘, 카테터, 튜브, 도관, 주사기, 발동기, 마우스피스, 기관내 튜브 또는 기관지경을 의미하는 것이다. 전달 도관은 액체 환기 장치 또는 기체 환기 장치와 연결되거나 연결되지 않을 수 있다는 것은 당연하다. 특히 바람직한 구체예로서, 전달 도관은 기관내 튜브 또는 기관지경을 포함할 것이다.

본 발명의 또 다른 관련된 장점은 생활성 제제의 효과적인 전달이다. 본 명세서에 사용된 "생활성 제제"라는 용어는 원래 환자의 질병 유무를 진단하는 방법 및/또는 환자의 질병의 치료 방법과 같은 치료 또는 진단에 적용하는 것과 관련되어 사용되는 물질을 말한다. 화합성 생활성 제제에 관해서, 당업자는 임의의 치료제 또는 진단제가 본 발명의 안정화된 분산물에 혼입될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 예를 들어, 생활성 제제는 항알레르기제, 기관지 확장제, 기관지 수축제, 폐 계면활성제, 진통제, 항생제, 류코트리엔 억제제 또는 길항제, 항콜린 작용제, 유방 세포 억제제, 항히스타민제, 소염제, 항종양제, 마취제, 항결핵제, 조영제, 심혈관계, 효소제, 스테로이드제, 유전 물질, 바이러스성 백신, 안티센스제, 단백질, 펩티드 및 그 배합물로 이루어진 군 중에서 선택될 수 있다. 바람직한 구체예에서, 생활성 제제는 펩티드, 단백질 또는 폴리뉴클레오티드와 같이 전신적(환자의 전신 순환)으로 투여되는 화합물을 포함한다. 하기에 더욱 상세히 개시되겠지만, 생활성 제제는 혼입, 배합, 피복 또는 기타의 방법으로 천공된 미세구조체와 연관될 수 있을 것이다.

따라서, 본 발명은 하기 단계를 포함하는 하나 이상의 생활성 제제를 포함하는 전달 방법을 제공한다:

생활성 제제를 포함하는 다수의 천공성 미세구조체가 분산되어 있는 생체적합성 현탁 매질을 포함하는 안정화된 분산물을 제공하는 단계,

치료가 요구되는 환자의 폐 기도 중 적어도 일부로 상기 안정화된 분산물의 치료적 유효량을 투여하는 단계.

본 발명의 안정화된 분산물은 생활성 제제의 폐투여에 특히 적합하지만, 신체의 임의의 부위로 화합물을 국소 투여 또는 전신 투여하는데에도 사용할 수 있다. 따라서, 바람직한 양태로서, 제제는 위장관, 호흡관, 국소, 근육내, 복강내, 비측, 질내, 직장내, 귀측, 경구 또는 안구를 비롯하여 다수의 여러 경로를 사용하여 투여할 수 있지만, 이것에 국한되는 것은 아니다.

미립자 분산물과 관련하여, 선택된 생활성 제제 또는 제제는 천공된 미세구조체의 단일 구성 성분으로 사용될 수 있다. 반대로, 천공된 미세구조체는 혼입된 생활성 제제와 함께 하나 이상의 구성 성분(예를 들어, 구조 물질, 계면활성제, 부형제 등)을 포함할 수 있다. 특히 바람직한 구체예에서, 현탁된 천공된 미세구조체는 혼입된 생활성 제제에 따라 비교적 고농도(약 10 중량/중량 % 이상)의 계면활성제를 포함할 수 있다. 결국, 미립자 또는 천공된 미세구조체는 통합되지 않은 방식으로 생활성 제제로 피복, 회합 또는 기타 방식으로 연관될 수 있다고 이해되어야 한다. 어떤 형태가 선택되든, 연관된 생활성 제제는 중성 형태 또는 당업계에 공지된 하나 이상의 염 형태로 사용될 수 있다고 이해할 수 있을 것이다.

본 발명의 안정화된 분산물은 선택적으로 안정성을 더욱 향상시키고 생체적합성을 증가시키는 1종 이상의 첨가제를 포함할 수 있다. 예컨대, 각종 계면활성제, 보조용매, 삼투압제, 안정화제, 킬레이터, 완충액, 점도 개질제, 용해성 개질제 및 염은 천공된 미세구조체, 현탁 매질 또는 이 양자와 혼합될 수 있다. 이러한 첨가제의 사용에 대해서는 당업자라면 잘 알고 있을 것이고, 구체적인 양, 비율 및 제제의 종류는 과도한 실험의 부담없이 실험적으로 결정될 수 있다.

본 발명의 다른 목적, 특징 및 장점은 하기의 그 바람직한 실시예의 상세한 설명을 고려하여 당업자에게 명백해질 것이다.

바람직한 구체예의 상세한 설명

본 발명은 많은 다른 형태로 구현될 수 있지만, 본 명세서는 본 발명의 원리를 예시하는 특정한 구체예가 개시되어 있다. 본 발명이 특정한 구체예에 제한되지 않는다는 것이 강조되어야 한다.

상기에서 논의한 바와 같이, 본 발명은 바람직한 구체예에서, 생활성 체제를 전달하는데 사용하기에 바람직한 안정화된 현탁물의 형성을 허용하는 방법 및 조성물을 제공한다. 현탁물의 향상된 안정성은 주로 현탁된 입자간의 반데르발스 인력을 저하시키고, 현탁 매질과 입자 사이의 밀도 차이를 감소시켜 얻는다. 본 명세서의 교시에 따르면, 현탁 안정성의 증가는 이후에 화합성 현탁 매질 중에 분산되는 천공성 미세구조체를 조작하여 부여할 수 있다. 이와 관련하여 천공성 미세구조체는 유체 현탁물 매질이 미립자 경계로 자유 침윤 또는 침투되도록 허용하는 소공, 공극 및 중공과, 홈결 또는 기타 다른 간질성 공간을 포함한다. 특히 바람직한 구체예는 중공 및 다공성이고 거의 벌집 구조형 또는 발포형 외관을 갖는 천공성 미세구조체를 포함한다. 특히 바람직한 구체예에서 천공성 미세구조체는 중공 및 다공성의 분무 건조된 미소구를 포함한다.

본 명세서에 있어, "천공된 미세구조체" 및 "천공된 미세입자"란 본 명세서의 교시에 따라 현탁 매질을 통해 분포된 다공성 생성물, 바람직하게는 생활성 체제를 포함하는 다공성 생성물을 의미하는 것이다. 따라서, 이 용어는 문맥상 다른 표현을 의미하지 않는 한 본 명세서를 통해 상호교환적으로 사용되고 있다.

천공된 미세구조체가 현탁 매질(즉, 추진제) 중에 제공되면 현탁 매질은 입자로 침윤하여 연속상과 분산상을 둘다 실질적으로 구별할 수 없는 "균일분산물"을 생성한다. 소정 입자 또는 "실제" 입자(즉, 미세미립자 매트릭스로 둘러싸인 용적을 포함하는 입자)는 현탁된 매질로 거의 대부분이 구성되기 때문에 입자 응집(응결)을 유도하는 힘은 최소화되게 된다. 또한, 미세구조체가 매질로 충전되어 입자 크립화 또는 침강을 효과적으로 지연시키면 소정 입자와 연속 상 사이의 밀도 차이가 최소화된다.

본 발명의 안정화된 현탁물은 안정성과 실질상 균일성이 있기 때문에 흡입 요법과 상용성이어서, 계량된 투여량의 흡입제, 무수 분말 흡입제 및 분무제와 함께 사용할 수 있다. 특히 바람직한 구체예로서, 개시된 천공성 미세구조체는 적합한 현탁 매질(예, 장쇄 액체 플루오로케미칼) 중에 분산되고 치료가 요구되는 환자의 폐기도로 직접 투여될 수 있다. 본 명세서에서 안정화된 분산물을 기관내 튜브 또는 기관지경 등을 통해 폐로 직접 투여하는 것을 포함하는 방법을 액체 투여량 적하법이라 부를 것이다. 본 발명의 조성물은 폐의 약물 전달에 특히 효과적이지만, 체강 및 기관을 비롯한 다양한 생리적 부위로 투여되는 약물에 사용할 수 있다는 것은 자명한 것이다. 따라서, 안정화된 분산물은 국소, 경피 근육내, 복강내, 비측, 질내, 직장내, 경구 또는 안구내로 투여될 수 있다.

많은 종래 기술의 현탁물과는 대조적으로, 본 발명의 분산물은 입자간의 반발력을 증가시키는 것이 아니라 인력이 감소하도록 디자인하였다. 비수성 매질에 응결을 유인하는 주요 힘은 반데르발스(VDW) 인력이다. VDW 힘은 본래 기계적 양이고, 변동 쌍극자 간의 인력(즉, 유도된 쌍극자-유도된 쌍극자 상호작용)으로서 가시화될 수 있다. 분산력은 극히 짧은 범위로서, 원자간 거리의 6 제곱의 크기이다. 두개의 거시적인 본체가 서로 접근하는 경우 원자간의 분산 인력은 합쳐진다. 결과적인 힘은 상당히 범위가 길어지고, 상호작용하는 본체의 기하에 좌우된다.

보다 구체적으로, 두 구형 입자에 대해서, VDW 력의 크기 V_A 는 하기 식으로 나타낼 수 있으며,

$$V_A = \frac{-A_{eff}}{6H_0} \frac{R_1 R_2}{(R_1 + R_2)}$$

상기 식에서 A_{eff} 는 입자와 매질의 성질을 나타내는 유효 해마커(Hamaker) 상수이다. H_0 는 입자간 거리이며, R_1 와 R_2 는 구형 입자 1과 2의 반경이다. 유효 해마커 상수는 분산 입자와 현탁 매질의 극성차에 비례하는데,

$$A_{eff} = (\sqrt{A_{SM}} \sqrt{A_{PART}})^2$$

상기 식에서 A_{SM} 과 A_{PART} 는 현탁 매질과 입자 각각에 대한 해마커 상수이다. 현탁 입자와 분산 매체가 유사한 성질을 가지게 됨에 따라, A_{SM} 과 A_{PART} 는 크기가 비슷해지고, A_{eff} 와 V_A 는 작아진다. 이것은 현탁 매질과 관련된 해마커 상수와 분산 입자와 관련된 해마커 상수 사이의 차이를 감소시킴으로써, 유효 해마커 상수(및 상응하는 반 데르 발스력)를 감소시킬 수 있다는 것이다.

해마커 상수에 있어서의 차이를 최소화시키는 한 방법은 상기 논의한 바와 같이 연속상과 분산상이 실질적으로 구별되지 않는 "균질분산물"을 형성하는 것이다. 유효 해마커 상수를 감소시키기 위해 입자의 형태를 개발하는 이외에, 구조 매트릭스(천공된 미세구조체를 한정)의 성분은 선택된 현탁 매질의 해마커 상수와 비교적 유사한 해마커 상수를 나타내도록 선택되는 것이 바람직하다. 이런 관점에서, 현탁 성분의 화합가능성을 결정하고 제제의 안정성에 대한 우수한 정보를 제공하기 위해서 현탁 매질과 미립자 성분의 해마커 상수의 실제 값을 사용할 수 있다. 또 다른 방법으로, 측정가능한 해마커 상수와 일치하면서 보다 쉽게 식별할 수 있는 특정한 물리 값을 이용하여 천공된 미세구조체 성분과 현탁 매질을 선택할 수 있다.

이런 관점에서, 많은 화합물의 굴절률값이 해마커 상수에 상응하는 단위인 것으로 밝혀졌다. 따라서, 용이하게 측정가능한 굴절률 값을 이용하여, 비교적 낮은 유효 해마커 상수와 관련 안정성을 갖는 분산물을 제공하는 현탁 매질과 입자 부형제의 결합에 관하여 상당히 우수한 정보를 제공할 수 있다. 화합물의 굴절률은 광범위하게 이용가능하며 쉽게 이끌어낼 수 있기 때문에, 그런 값의 사용은 과도한 실험없이 본 발명에 따른 안정화된 분산물을 형성할 수 있게 한다. 개시된 분산물과 상용가능한 몇가지 화합물의 굴절률을 하기 표 I에 제시하고 있으나, 이는 오직 예시적인 목적을 위한 것이다:

[표 I]

| 화합물 | 굴절률 |
|-----------|-------|
| HFA-134a | 1.172 |
| HFA-227 | 1.223 |
| CFC-12 | 1.287 |
| CFC-114 | 1.288 |
| PF0B | 1.305 |
| 만니톨 | 1.333 |
| 에탄올 | 1.361 |
| n-옥탄 | 1.397 |
| DMPC | 1.43 |
| 플루로닉 F-68 | 1.43 |
| 수크로스 | 1.538 |
| 히드록시에틸스타치 | 1.54 |
| 염화나트륨 | 1.544 |

상기 제시된 상용가능한 분산 성분에 따라, 당업자는 성분의 굴절률차가 약 0.5 이하인 성분을 갖는 분산물의 조성이 바람직하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이것은 현탁 매질의 굴절률이 천공된 입자 또는 미세구조체와 관련해서 굴절률이 약 0.5 이내인 것이 바람직하다는 것이다. 현탁 매질과 입자의 굴절률은 직접 측정하거나 각 상(相) 중의 주성분의 굴절률을 사용하여 추정할 수 있다. 천공된 미세구조체에 있어서, 주성분은 일반적으로 중량 비율에 기초하여 얻어낼 수 있다. 현탁 매질의 경우에는 부피 비율에 기초하여 주성분을 얻어내는 것이 일반적이다. 본 발명의 소정의 구체예에 있어, 굴절률 차 값은 약 0.45, 약 0.4, 약 0.35 이하 또는 약 0.3 이하가 바람직하다. 굴절률차가 낮을수록 분산 안정성이 높아지는데, 특히 바람직한 구체예는 굴절률 차가 약 0.28, 약 0.25, 약 0.2, 약 0.15 이하 또는 약 0.1 이하인 것이다. 당업자는 본 개시 내용에 따라 과도한 실험없이 특히 상용가능한 부형제를 결정할 수 있다고 생각된다. 바람직한 부형제의 최종 선택은 생체 적합성, 정규 상태, 제조 용이성, 비용을 포함하는 다른 요인에 의해서도 영향을 받을 수도 있다.

현탁 매질에 용해성인 계면활성제를 필요로 하는 안정화된 현탁물을 제공하기 위한 종래 기술의 시도와는 대조적으로, 본 발명은 적어도 부분적으로는 중공의 다공성 미세구조체의 구조 매트릭스 내에 생활성 제제와 부형제(계면활성제 포함)를 고정시켜 안정화된 분산물을 제공한다. 따라서, 본 발명에 유용한 바람직한 부형제는 현탁 매질 중에 실질상 불용성이다. 이러한 조건하에서는, 레시틴과 같은 계면활성제조차도 본 발명 중의 계면활성제 성질을 나타내는 것으로 간주될 수 없는 데, 그 이유는 계면활성제 성능은 현탁 매질 중에 적당하게 용해되는데 양친매성을 필요로 하기 때문이다. 또한, 불용성 부형제의 사용은 오스왈드 시효에 의한 입자 성장의 가능성을 감소시킨다.

상기에서 논의한 바와 같이, 입자와 연속상 사이의 밀도차의 최소화는 주로 미세구조체의 천공성 및/또는 중공성에 좌우되어, 현탁 매질이 대부분의 입자 부피를 구성한다. 본 명세서에서 사용된 "입자 부피"라는 용어는 그들이 고체, 즉 입자 경계에 의해 한정된 부피를 갖는 경우, 혼입된 중공/다공성 입자에 의해 대체될 수 있는 현탁 매질의 부피에 해당된다. 설명을

하기 위해서, 이들 유체 충전된 미립자 부피는 "실제 입자"라고 부른다. 생활성 제제/부형제 셀 또는 매트릭스의 평균 부피(즉, 천공된 미세구조체에 의해 실제로 대체된 매질의 부피)는 평균 입자 부피의 70% 이하(또는 실제 입자의 70% 이하)를 포함한다. 미세미립자 매트릭스의 부피는 평균 입자 부피의 약 50%, 40%, 30% 이하 또는 20% 이하를 구성하는 것이 더욱 바람직하다. 셀/매트릭스의 평균 부피는 평균 입자 부피의 약 10%, 5% 또는 3% 이하를 구성하는 것이 보다 더 바람직하다. 통상적으로 그런 매트릭스 또는 셀 부피는 현탁 매질에 의해 압도적으로 지시된 실제 입자 밀도에 거의 영향을 미치지 않는다는 것을 당업자는 이해할 수 있을 것이다. 물론, 선택된 구체예에서 천공된 미세구조체를 형성하는데 사용되는 부형제는 생성된 매트릭스 또는 셀의 밀도가 주위 현탁 매질의 밀도에 근접하도록 선택할 수 있다.

그런 미세구조체의 사용은 실제 입자의 외관 밀도가 반 데르 발스 인력을 실질적으로 제거시킨 현탁 매질의 밀도에 접근하도록 한다. 또한, 전술한 바와 같이, 미세미립자 매트릭스의 성분은 가능한 한 많은 다른 고려 사항을 감안하여, 현탁 매질의 밀도에 근접하도록 선택하는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명의 바람직한 구체예에서, 실제 입자와 현탁 매질의 밀도차는 약 0.6 g/cm^3 이하이다. 즉, 실제 입자의 평균 밀도(매트릭스 경계에 의해 정의됨)는 현탁 매질의 약 0.6 g/cm^3 이내이다. 실제 입자의 평균 밀도는 선택된 현탁 매질의 0.5, 0.4, 0.3 또는 0.2 g/cm^3 이내인 것이 더욱 바람직하다. 더욱 더 바람직한 구체예에서, 밀도차는 약 0.1, 0.05, 0.01 또는 0.005 g/cm^3 이하이다.

상기에서 언급한 장점이외에도, 중공의 다공성 입자를 사용하면 현탁물 중에 보다 높은 부피 비율의 입자를 포함하는 자유 유동성 분산물을 형성할 수 있다. 밀폐 패키징에 가까운 부피 비율로 종래 분산물을 조성하면 일반적으로 분산 점탄성 행동에 있어 극적인 증가를 일으킨다. 이런 유형의 유동학적 행동은 생활성 제제의 투여시 반대 결과를 초래한다. 입자의 부피 비율은 시스템의 총 부피에 대한 입자의 외관 부피(즉, 입자 부피)의 비율로서 정의될 수 있다는 것을 당업자는 이해할 수 있을 것이다. 각 시스템은 최대의 부피 비율 또는 패키징 비율이 있다. 예를 들어, 단순한 입방체 배열에서의 입자들은 최대 패키징 비율이 0.52에 이르는 반면, 면 중심 입방체/육면체 밀폐 패키징된 배열에서의 입자들은 최대 패키징 비율이 약 0.74에 이른다. 비구형체 입자 또는 다분산 시스템에서는, 얻어지는 값이 다르다. 따라서, 최대 패키징 비율은 종종 주어진 시스템에 대한 실험적인 변수로 간주된다.

본 명세서에서, 본 발명의 다공성 구조체는 밀폐 패키징에 가까운 높은 부피 비율에서도 바람직하지 않은 점탄성 행동을 나타내지 않는다는 것이 놀랍게도 밝혀졌다. 이와 달리, 그들은 고체 미립자를 포함하는 유사한 현탁물과 비교할 때 항복 응력을 거의 갖지 않거나 전혀 나타내지 않는 자유 유동성 저점도 현탁물로서 유지된다. 개시된 현탁물의 저점성은 적어도 부분적으로는 유체 충전된 중공, 다공성 입자간의 반 데르 발스 인력이 상대적으로 낮기 때문인 것으로 생각된다. 이와 같이, 소정의 구체예에서, 개시된 분산물의 부피 비율은 약 0.3 이상이다. 다른 구체예로서, 패키징 값이 0.3 내지 약 0.5 정도 또는 0.5 내지 약 0.8 정도로서, 보다 높은 값이 밀폐 패키징 조건에 가까운 것이다. 또한, 입자 침강은 부피 비율이 밀폐 패키징에 접근할 때 자연적으로 감소하는 경향이 있으며, 비교적 농축된 분산물의 형성은 제형 안정성을 더욱 증가시킬 수 있다.

본 발명의 방법 및 조성물은 비교적 농축된 현탁물을 형성하는데 사용할 수 있지만, 안정화 요인은 훨씬 낮은 패키징 부피에서도 거의 동일하게 작용하며 그런 분산물은 본 발명의 범위에 속하는 것으로 생각된다. 이런 관점에서, 낮은 부피 비율을 포함하는 분산물은 종래 기술을 사용하여 안정화시키기에 극히 어렵다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 반대로, 본 명세서에 개시된 생활성 제제를 포함하는 천공된 미세구조체를 포함하는 분산물은 부피 비율이 낮을 때조차도 상당히 안정하다. 따라서, 본 발명은 안정화된 분산물, 특히 호습기 분산물을 형성시켜 부피 비율 0.3 이하에서 사용될 수 있게 한다. 일부 바람직한 구체예에서, 부피 비율은 약 0.0001 내지 0.3이며, 0.001 내지 0.01이 더욱 바람직하다. 또 다른 바람직한 구체예는 부피 비율이 약 0.01 내지 약 0.1인 안정화된 현탁물을 포함한다.

본 발명의 천공된 미세구조체는 또한 미분화된 생활성 제제의 희석된 현탁물을 안정화시키는 데 사용할 수 있다. 그런 구체예에서, 천공된 미세구조체는 현탁물 중의 입자의 부피 비율을 증가시키기 위해 첨가될 수 있으며, 따라서 크립화 또는 침강에 대한 현탁 안정성을 증가시킬 수 있다. 더 나아가, 이런 구체예에서, 혼입된 미세구조체는 미분화된 약물 입자의 가까운 접근(응집)을 방지하는 작용도 한다. 그런 구체예에서 혼입된 천공된 미세구조체는 생활성 제제를 필수적으로 포함하는 것은 아니다. 그들은 계면활성제를 포함하여, 여러 부형제만으로 형성될 수 있다.

본 명세서를 통해 지적된 바와 같이, 본 발명의 분산물은 안정한 것이 바람직하다. 넓은 의미에서, "안정화된 분산물"이라는 용어는 생활성 제제를 효과적으로 전달하는데 필요한 정도로 응집, 응결 또는 크립화에 대해 저항성이 있는 임의의 분산물을 의미하는 것으로 생각할 수 있다. 주어진 분산물의 안정성을 평가하는 데 몇 가지 방법을 사용할 수 있다는 것은 당업자라면 잘 알고 있겠지만, 본 발명의 목적에 바람직한 방법에는 크립화 또는 침강 시간을 측정하는 것이 포함된다. 이와 관련하여, 크립화 시간은 현탁된 약물 미립자가 현탁 매질의 1/2 부피까지 크립화되는데 걸리는 시간으로서 정의된다. 유사하게, 침강 시간은 그 미립자가 액체 매질의 1/2 부피까지 침강되는데 걸리는 시간으로 정의할 수 있다. 제제의 크립화

시간을 측정하는데 비교적 단순한 1가지 방법은 밀봉된 유리 바이엘 중에 미립자 현탁물을 제공하는 것이다. 이 바이엘을 진동시키거나 흔들어서 비교적 균질한 분산물을 만든 다음 방치하고 적절한 기구 또는 육안 검사를 이용하여 관찰한다. 그 다음에, 현탁된 미립자가 현탁 매질의 1/2 부피까지 크립화(즉, 현탁 매질의 절반 위까지 올라감)되는데 필요한 시간 또는 1/2 부피내로 침강(즉, 상기 매질의 바닥에서 1/2까지 가라앉음)되는데 필요한 시간을 기록한다. 크립화 시간이 1분 이상인 현탁 조성물이 바람직하며 이것은 안정성이 적합함을 가리킨다. 안정화된 분산물은 크립화 시간이 약 2, 5, 10, 15, 20 또는 30분 이상인 것이 더욱 바람직하다. 특히 바람직한 구체예에서, 안정화된 분산물은 약 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4 또는 5시간 이상의 크립화 시간을 나타내는 것이 좋다. 실질적으로 등가의 침강 시간을 나타내는 것은 상용가능한 분산물임을 나타낸다.

최종 조성물이나 정확한 크립화 시간에 관계없이, 본 발명의 안정화된 호흡 분산물은 현탁 매질 중에 분산되거나 현탁되는 복수의 천공된 미세구조체 또는 미세미립자를 포함한다. 천공된 미세구조체는 주위 현탁 매질을 미세구조체로 자유 침윤시키거나 충전시키거나 침투시키는 공극, 소공, 홈결, 중공, 공간, 간질성 공간, 틈, 천공 또는 구멍을 나타내거나 한정하거나 포함하는 구조 매트릭스를 포함한다. 천공된 미세구조체의 절대 형상(형태학과는 대조적임)은 대체로 중요 사항은 아니며 바람직한 안정화 특성을 제공하는 형태라면 전체 형태가 어떤 것이라도 본 발명의 영역내에 포함되는 것으로 간주되어야 한다. 따라서, 바람직한 양태는 대략 미소구형을 포함할 수 있지만, 붕괴, 변형 또는 파쇄된 미립자도 사용할 수 있다. 이러한 보호 범위와 함께, 본 발명의 특히 바람직한 구체예에는 분무 건조된 중공의 다공성 미소구를 포함한다.

투여시 분산 안정성을 최대화하고 생체이용성을 최적화하기 위하여 천공된 미세구조체의 평균 기하 입자 크기는 바람직하게는 약 0.5 내지 50 μm , 보다 바람직하게는 1 내지 30 μm 이다. 에어로졸화 기법과 달리, 생활성 제제의 액체 투여량 적하 또는 투여는 입자를 효과적으로 생체분포시키기 위한 공기력에 절대적으로 좌우되는 것은 아니다. 오히려, FC 현탁 매질의 고유 습윤 특성과 분산물의 균일한 특성은 효능적인 생체분배를 촉진시킨다. 따라서, 보다 큰 입자(즉, 5 내지 30 μm)를 사용하는 것이, 큰 다공성 입자의 생활성 제제 지속 방출에 대한 가능성을 암시한 최근 연구[Edwards et al., Science 1997, 276: 1868-1871, 본 명세서에 참고 인용됨]에 나타나 있듯이 본 용도에도 다소 유리할 수 있다. 상기 문헌에서 에드워즈 등은 보다 큰 다공성 입자가 폐 대식세포에 의해 효과적으로 제거되기에는 지나치게 크지만, 폐의 심부로 침투하기에는 충분히 가벼워 점막점도 상승기(escalator)에 의한 제거를 피할 수 있기 때문에 흡입시 효과적인 지속 방출제라고 주장하고 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 조성물 및 방법은 생활성 제제 미립자를 폐 심부로 침적시켜, 최소한 부분적으로 점막점도 상승기에 대항할 수 있다. 따라서, 기하학적 직경이 약 5 μm 보다 큰 천공성 미세구조체는 개시된 분산물을 사용하여 투여했을 때(즉, LDI로) 특히 효과적임으로 입증된다.

전술한 이점외에도, 액체 투여량 적하를 통해 전달되는 중공 다공성 입자의 크기에 따라 국소 생체이용률 대 전신 생체이용률에 큰 차이가 있을 수 있다. 예를 들어, 보다 작은 입자(약 1 μm)는 큰 입자(약 20 μm) 보다 폐포로 보다 효율성있게 전달될 것이라는 점은 자명한 사항이다. 입자 크기는 궁극적으로 생활성 제제의 성질과 목적하는 작용 부위에 따라 선택할 수 있다. 특히 바람직한 구체예에서, 천공된 미세구조체는 셀 두께가 약 0.1 μm 내지 약 0.5 μm 이고 직경이 약 1 내지 30 μm 인 무수 중공의 다공성 미소구형 셀 분말을 포함하는 것이 좋다. 특히, 분산물 및 구조 매트릭스 성분의 미립자 농도는 선택된 입자 크기의 전달 특성이 최적화되도록 조정할 수 있어 유리하다.

본 명세서를 통해 언급하는 바와 같이, 미세구조체의 다공성은 분산 안정성을 형성하는데 중요한 역할을 할 것이다. 이러한 점에서, 천공된 미세구조체의 평균 다공성은 현대의 조영 기법과 함께 전자 현미경을 사용하여 측정할 수 있다. 보다 구체적으로 천공된 미세구조체의 대표 샘플을 전자현미경 사진 촬영하여 디지털 분석하으로써 제제의 다공성을 정량할 수 있다. 이러한 방법은 당업계에 공지된 것으로 과도한 실험없이도 수행될 수 있는 것이다.

본 발명의 목적면에서, 천공된 미세구조체의 평균 다공성(즉, 내부 공극 및/또는 중심 공극에 대해 개방되어 있는 입자 표면적의 비율)은 약 0.5% 내지 약 80%일 수 있다. 보다 바람직한 구체예에는 평균 다공성이 약 2% 내지 약 40% 범위인 것이다. 선택한 제조 변수에 따라 평균 다공성은 미세구조체 표면적의 약 2%, 5%, 10%, 15%, 20%, 25% 또는 30% 이상이 될 수 있다. 다른 구체예에서는 미세구조체의 평균 다공성이 약 40%, 50%, 60%, 70% 또는 80% 이상일 수 있다. 소공 자체는 그 크기가 일반적으로 약 5 nm 내지 약 400 nm 범위이고, 평균 소공 크기가 약 20 nm 내지 약 200 nm 범위인 것이 바람직하다. 특히 바람직한 구체예에 있어, 평균 소공 크기는 약 50 nm 내지 약 100 nm 범위인 것이 좋다.

천공된 미세구조체에 대하여 궁극적으로 선택되는 형태 및/또는 크기 분배가 어떤 것이든지 간에 소정의 구조 매트릭스의 조성물은 다수의 생체적합성 물질 중 어느 하나를 포함할 수 있다. 본 명세서에 사용된 "구조 매트릭스" 또는 "미세구조체 매트릭스"라는 용어는 균등한 것으로, 전술한 바와 같이 안정화된 분산물의 형성을 촉진하는 복수의 공극, 틈, 중공, 홈결, 소공, 구멍, 균열 등을 한정하고 있는 천공된 미세구조체 형성성 고체 물질을 의미하는 것이다. 구조 매트릭스는 수성 환경

에서 가용성 또는 불용성일 수 있다. 바람직한 구체예에 있어, 구조 매트릭스에 의해 한정된 천공된 미세구조체는 1종 이상의 계면활성제를 혼입시킨 분무 건조된 중공의 다공성 미소구를 포함하는 것이 좋다. 기타 다른 소정의 구체예에 있어, 미립자 물질은 현탁을 보조하는 중합체, 계면활성제 또는 기타 다른 화합물로 1회 또는 그 이상 코팅될 수도 있다.

보다 일반적으로, 천공된 미세구조체는 선택된 현탁 매질에 대하여 비교적 안정하고 바람직하게는 불용성이며 필요한 천공된 형태를 제공할 수 있는 모든 생체적합성 물질로 제조할 수 있다. 입자의 형성에는 다양한 각종 물질을 사용할 수 있지만, 특히 바람직한 구체예는 구조 매트릭스가 인지질이나 플루오르화된 계면활성제와 같은 계면활성제와 회합되거나 포함하는 것이 좋다. 필요 조건은 아니지만, 화합성 계면활성제의 혼입은 호흡성 분산물의 안정성 향상과 폐 침착 증가 및 현탁물 제조 용이성을 개량시킬 수 있다. 더욱이, 구성 성분을 변화시키므로써 구조 매트릭스의 밀도를 주위 매질의 밀도에 가깝게 조정하여 분산물을 더욱 안정화시킬 수 있다. 마지막으로, 이하에 보다 상세하게 설명될 것이지만, 천공된 미세구조체는 1종 이상의 생활성 제제를 포함하는 것이 바람직하다.

전술하였듯이 본 발명의 천공된 미세구조체는 선택적으로 1종 이상의 계면활성제와 회합되거나 또는 포함할 수 있다. 더욱이, 혼화성 계면활성제가 경우에 따라 현탁 매질 액체상과 배합될 수 있다. 본 발명의 실시예에 필수적인 사항은 아니지만, 계면활성제를 사용하면 분산 안정성의 증가, 배합 과정의 단순화 또는 투여시 생체이용률의 증가를 도모할 수 있다는 점은 자명한 것이다. MDI에 있어서, 계면활성제는 계량 밸브에 윤활제 구실을 하여 밸브 구동의 일정한 재현성 및 분산 투여량의 정확성을 제공할 수 있다. 물론, 액체상 중에 1종 이상의 계면활성제의 사용 및 천공된 미세구조체와 1종 이상의 계면활성제의 회합을 비롯한 계면활성제의 조합은 본 발명의 범위에 속하는 것으로 간주되어야 한다. "회합 또는 포함"이라는 용어는 구조 매트릭스 또는 천공된 미세구조체가 계면활성제를 포함, 흡착, 흡수, 코팅 또는 성형될 수 있음을 의미하는 것이다.

넓은 의미에서, 본 발명에 사용하기에 적합한 계면활성제는 구조 매트릭스와 현탁 매질 사이의 계면에 층을 형성하여 안정화된 호흡성 분산물의 형성 및 유지를 보조하는 임의의 화합물 또는 조성물을 포함한다. 계면활성제는 단일 화합물일 수 있으며 공계면활성제(co-surfactant)와 같이 화합물의 임의의 배합물일 수도 있다. 특히 바람직한 계면활성제는 실질상 추진제 불용성이고 비플루오르화성이며 포화 및 불포화 지질, 비이온성 세제, 비이온성 블록 공중합체, 이온성 계면활성제 및 그 조합으로 이루어진 군 중에서 선택되는 것이다. 상기 계면활성제 뿐만 아니라, 적합한(즉, 생체적합성) 플루오르화된 계면활성제가 본 명세서의 교시에 부합한다면 원하는 안정화된 제제를 얻는데 사용할 수 있다는 것이 강조되어야 한다.

인지질을 비롯하여 천연 원료 및 합성 원료로부터 얻은 지질은 특히 본 발명과 화합가능하며 여러 농도로 사용되어 구조 매트릭스를 형성할 수 있다. 일반적으로 화합가능한 지질은 약 40°C 이상에서 액정 상전이되는 겔을 갖는 것들을 포함한다. 혼입되는 지질은 상대적으로 긴 사슬(즉, C₁₆-C₂₂)의 포화 지질이 바람직하며 인지질을 포함하는 것이 더욱 바람직하다. 본명세서에 개시된 안정화된 제제에 유용하게 사용되는 인지질의 예로는 에그 포스파티딜콜린, 디라우로일포스파티딜콜린, 디올레일포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜콜린, 디스테로일포스파티딜콜린, 단쇄 포스파티딜콜린, 포스파티딜에탄올아민, 디올레일 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티딜글리세롤, 포스파티딜이노시톨, 글리코리피드, 간글리오시드 GM1, 스펅로미엘린, 포스파티드산, 카디오리핀; 폴리에틸렌 글리콜, 키틴, 히아루론산 또는 폴리비닐피롤리돈과 같은 중합체 사슬을 함유하는 지질; 설폰화된 모노-, 디-, 및 폴리사카라이드를 함유하는 지질; 팔미트산, 스테아르산 및 올레산과 같은 지방산; 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르 및 콜레스테롤 헤미숙시네이트등이 있다. 그들의 우수한 생물학적 화합가능성 때문에, 인지질 및 인지질과 폴옥사머와의 배합물은 본 명세서에 개시된 안정화 분산물에 사용하기 특히 적합하다.

화합가능한 비이온성 세제로는 소르비탄 트리올레이트(스판® 85), 소르비탄 세스퀴올레이트, 소르비탄 모노올레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레이트, 올레일 폴리옥시에틸렌 (2) 에테르, 스테아릴 폴리옥시에틸렌 (2) 에테르, 라우릴 폴리옥시에틸렌 (4) 에테르, 글리세롤 에스테르, 및 수크로스 에스테르를 비롯한 소르비탄 에스테르가 포함된다. 다른 적합한 비이온성 세제들은 본 명세서의 전반에 걸쳐 개시되고 있는, 맥쿠체온(McCutcheon) 유화제 및 세제(McPublishing Co., 뉴저지주 글렌 록 소재)를 사용하여 쉽게 구입할 수 있다. 바람직한 블록 공중합체에는 폴옥사머 188(Pluronic® F-68), 폴옥사머 407(Pluronic® F-127) 및 폴옥사머 338을 비롯한 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 더블릭 공중합체 및 트리블릭 공중합체가 포함된다. 설포숙신산 나트륨 및 지방산 비누와 같은 이온성 계면활성제도 사용할 수 있다. 바람직한 구체예에서, 미세구조체는 올레산과 그 알칼리 염을 포함할 수 있다.

전술한 계면활성제 뿐만 아니라, 양이온성 계면활성제 또는 지질은 약물 전달 또는 RNA 또는 DNA의 경우에 특히 바람직하다. 적합한 양이온성 지질의 예에는 DOTMA, N-[1-(2,3-디올레일옥시)프로필]-N,N,N-트리메틸암모늄 클로라이드; DOTAP, 1,2-디올레일옥시-3-(트리메틸암모니오)프로판 및 DOTB, 1,2-디올레일-3-(4'-트리메틸암모니오)부타노일-sn-글리세롤 등이 있다. 폴리리신 및 폴리아르기닌과 같은 고분자 양이온성 아미노산도 고려될 수 있다.

상기 열거된 계면활성제들 이외에, 당업자라면 광범위한 계면활성제가 본 발명과 관련되어 임의적으로 사용될 수 있다는 것 또한 이해할 수 있을 것이다. 더욱이, 주어진 용도에 최적화하게 사용되는 계면활성제 또는 그 배합물은 부당한 실험을 필요로 하지 않는 실험적 연구에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 현탁액 매질에 혼입된 임의의 계면활성제가 불용성을 바람직하게 가지는 경우 관련된 표면 활성이 감소된다는 것을 인식할 수 있을 것이다. 이들 재료가 수성 생활성 표면(예, 폐의 수성 농도가 낮은 상일때)을 수축하기 전에 계면활성제와 유사한 특성을 나타내는 지 여부에 대해서는 논의할 여지가 있다. 결국, 하기에서 더욱 상세히 논의될 바와 같이, 구조 매트릭스를 포함하는 계면활성제도 또한 제조 과정 동안 사용되어 천공된 미세구조체를 형성하는 전구체 수중유 에멀전(즉, 분사 건조 공급 원료)의 형성에 유용할 것이다.

중량:중량에 기초하여, 천공된 미세구조체의 구조 매트릭스는 상대적으로 고농도의 계면활성제를 포함할 수 있다. 이런 관점에서, 천공된 미세구조체는 계면활성제를 약 1%, 5%, 10%, 15%, 18% 중량/중량 이상 또는 심지어 20% 중량/중량 이상까지도 포함하는 것이 바람직하다. 천공된 미세구조체가 계면활성제를 약 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 중량/중량 이상 또는 심지어 50% 중량/중량 이상까지도 포함하는 것이 더욱 바람직하다. 또 다른 구체예에는 계면활성제 또는 계면활성제들이 약 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 중량/중량 이상 또는 심지어 95% 중량/중량 이상까지도 존재하는 천공된 미세구조체를 포함할 수 있다. 선택된 구체예에서, 천공된 미세구조체는 인지질과 같은 계면활성제로만 100% 중량/중량 포함할 수 있다. 그런 경우에, 당업자라면 구조 매트릭스의 균형(적용가능한 경우)은 생활성 제제 또는 비 표면 활성 부형제 또는 첨가제를 포함할 수 있다고 이해할 수 있을 것이다.

그런 계면활성제의 농도가 천공된 미세구조체에서 바람직하게 사용되는 경우라도, 그들은 상대적으로 비다공성 또는 실질적으로 충실한 입자를 포함하는 안정화된 시스템을 제공하는데 사용될 수 있다. 바람직한 구체예로서 고농도의 계면활성제와 관련되어 있는 천공된 미세구조체 또는 미소구를 포함하는 경우를 제시한다 하더라도, 이것은 허용가능한 분산물이 동일한 계면활성제의 상대적으로 낮은 농도(즉, 약 10% 또는 20% 중량/중량 이상)의 다공성 입자를 사용하여 형성될 수 있다는 것이다. 이런 관점에서, 그러한 고농도 계면활성제 구체예는 본 발명의 범위에 속하는 것으로 특별히 간주된다.

다른 바람직한 구체예에서, 천공된 미세구조체를 형성하는 본 발명의 구조 매트릭스는 선택적으로 합성 중합체 또는 천연 중합체 또는 그 배합물을 포함한다. 이런 관점에서, 유용한 중합체에는 폴리락티드, 폴리락티드-글리콜리드, 시클로텍스트린, 폴리아크릴레이트, 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리비닐 알콜, 폴리안하이드라이드, 폴리락탐, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리스카라이드(텍스트란, 스타치, 키틴, 키토산 등), 히아루론산, 단백질(알부민, 콜라겐, 젤라틴 등)이 포함된다. 적절한 중합체를 선택함으로써 호흡성 분산물의 전달 프로필이 생활성 제제의 유효성을 최적화시키도록 조절할 수 있다는 것을 당업자는 이해할 수 있을 것이다.

전술한 중합체 재료와 계면활성제 이외에, 에어로졸 제제에 다른 부형제를 첨가하여 입자 강도, 전달 효율 및 침착, 수명 및 환자 적응력을 향상시키는 것이 바람직하다. 그러한 임의의 부형제에는 착색제, 맛 은폐제, 완충제, 흡습제, 항산화제 및 화학적 안정화제가 포함되나 이에 제한되지는 않는다. 또한 여러 가지 부형제가 특정 매트릭스에 혼입되거나 첨가되어 구조를 제공하고 천공된 미세구조체(즉, 미소구)를 형성한다.

이러한 부형제에는 모노사카라이드, 디사카라이드 및 폴리스카라이드를 포함하는 탄수화물이 포함되나 이에 제한되지는 않는다. 예를 들어, 텍스트로스(무수 및 모노수화물), 갈락토스, 만니톨, D-만노스, 소르비톨, 소르보스 등과 같은 모노사카라이드, 락토오스, 말토스, 수크로스, 트레할로스 등과 같은 디사카라이드, 라피노스 등과 같은 트리사카라이드, 및 스타치(히드록시에틸스타치), 시클로텍스트린 및 말토텍스트린과 같은 다른 탄수화물이 포함된다. 아미노산 또한 적합한 부형제이며 글리신이 바람직하다. 또한 탄수화물과 아미노산의 혼합물도 본 발명의 범위에 속하는 것으로 간주된다. 무기염(예를 들어, 염화 나트륨, 염화 칼슘 등), 유기염(예를 들어, 시트르산 나트륨, 아스코르브산 나트륨, 글루콘산 마그네슘, 글루콘산 나트륨, 염화수소 트리메탄아민 등)이 모두 포함되며 완충제도 생각할 수 있다.

또한 다른 바람직한 구체예에는 접촉 지점에서 체류 시간을 연장시키거나 점막을 통한 침투를 증진시키는 하전된 종을 포함하거나 하전된 종으로 피복될 수 있는 천공된 미세구조체가 포함된다. 예를 들어, 음이온성 전하는 점막고착에 좋은 것으로 알려져 있으며, 한편, 양이온 전하가 유전 물질과 같은 음전하를 띠는 생활성 제제로 형성된 미립자와 결합되어 사용될 수 있다. 폴리아크릴산, 폴리리신, 폴리락트산 및 키토산과 같은 고분자 음이온성 물질 또는 고분자 양이온성 물질의 회합 또는 혼입을 통해 전하를 부여할 수 있다.

전술된 성분에 부가하여 또는 그 대신에, 천공된 미세구조체는 적어도 1종 이상의 생활성 제제를 포함하는 것이 바람직하다. 본 명세서에 사용되는 "활성 제제"라는 용어는 환자의 질병을 치료하는 방법 및/또는 환자에서 질병의 유무를 진단하는 방법과 같은 진단 또는 치료와 관련되어 사용되는 임의의 물질을 의미하는 것이다. 본 발명에 따라 사용되는 특히 바람직한 생활성 제제에는 흡입 치료로서 천식과 같은 호흡기 질환의 치료에 사용되는 항알레르기제, 펩티드 및 단백질, 기관지 확장제 및 항염증 스테로이드가 포함된다.

본 발명의 분포된 입자 또는 천공된 미세구조체가 1종 이상의 활성 또는 생활성 제제(즉, 100% 중량/중량)로만 구성될 수 있다. 하지만, 선택된 구체예에서, 입자 또는 천공된 미세구조체는 그 활성에 따라 훨씬 적은 양의 생활성 제제를 포함할 수 있다. 따라서, 활성이 높은 물질의 경우 약 0.1% 중량/중량 이상의 농도가 바람직하지만, 0.001 중량% 정도로 소량 포함할 수 있다. 본 발명의 다른 구체예에는 약 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% 이상 또는 40% 중량/중량 이상까지의 생활성 제제를 포함할 수 있다. 입자 또는 천공된 미세구조체는 약 50% 60%, 65%, 70%, 75%, 80% 이상 또는 90% 중량/중량 이상까지의 생활성 제제를 포함하는 것이 더욱 바람직하다. 특히 바람직한 구체예로서, 최종 안정화 호흡성 분산물은 미립자 매트릭스 또는 과립물의 중량에 대하여 바람직하게는 생활성 제제를 약 40% 내지 60 % 중량/중량, 더욱 바람직하게는 50% 내지 70% 중량/중량, 가장 바람직하게는 60% 내지 90% 중량/중량을 함유한다. 천공된 미세구조체에 혼입된 생활성 제제의 정확한 양은 선택된 제제, 필요한 투여량 및 혼입에 사용되는 약제의 실제 형태에 좌우된다. 당업자는 본 발명의 기술과 함께 공지된 약학 기술을 사용하여 그런 것들이 결정될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

따라서, 본 발명의 기술내용에 적합한 폐투여용에 알맞는 생활성 제제는 선택된 매질내에서 비교적 불용성이면서 약리학적으로 효과있는 양으로 폐 흡입할 수 있는 형태의 어떠한 약물도 포함한다. 화합가능한 생활성 제제는 친수성 및 친유성 호흡기 제제, 기관지 확장제, 폐 계면활성제, 항생제, 항바이러스제, 소염제, 스테로이드, 항히스타민제, 히스타민 길항제, 류코트리엔 억제제 또는 길항제, 항콜린작용제, 항종양제, 마취제, 효소, 심혈관계, RNA 및 DNA를 포함하는 유전 물질, 바이러스 벡터, 면역활성제, 조영제, 백신, 면역억제제, 펩티드, 단백질 및 그 조합을 포함한다. 흡입 치료로서 천식같은 호흡성 질환을 치료하는 데 특히 바람직한 국소 투여용 생활성 제제는 유방 세포 억제제(항알레르기제), 기관지 확장제 및 항염증 스테로이드 예를 들어, 크로모글리케이트(예를 들어, 나트륨염) 및 알부테롤(예를 들어, 황산염)과 같은 것들을 포함한다. 전신성 이동을 위해서는(당뇨병 또는 다발성 경화증과 같은 자동 면역 질환을 치료하기 위해서는) 펩티드, 및 단백질이 특히 바람직하다.

예시적인 약제 또는 생활성 제제는 예를 들어, 코데인, 디히드로모르핀, 에르코타민, 펜타닐 또는 모르핀과 같은 진통제; 예를 들어 딜티아젠프와 같은 협심증 제제; 예를 들어 크로몰린 나트륨과 같은 유방 세포 억제제; 예를 들어 세팔로스포린, 마크롤리드, 퀴놀론, 페니실린, 스트렙토마이신, 설펜아미드, 테트라시클린 및 펜타미딘과 같은 항감염제; 예를 들어 메타피릴렌과 같은 항히스타민제; 예를 들어 플루티카손 프로피오네이트, 베클로메타손 디프로피오네이트, 플루니솔라이드, 부데소나이드, 트리페단, 코르티손, 프레드니손, 프레드니솔론, 텍사메타손, 베타메타손 또는 트리암시놀론 아세토나이드와 같은 소염제; 예를 들어 노스카핀과 같은 항해소제; 예를 들어 에페드린, 아드레날린, 페노테롤, 포르모테롤, 이소프레날린, 메타크로테레놀, 살부타몰, 알부테롤, 살메테롤, 테르부탈린과 같은 기관지 확장제; 예를 들어 아밀로라이드와 같은 이노제; 예를 들어 이파트로프, 아트로핀 또는 옥시트로프와 같은 항콜린작용제; 예를 들어 설팍신(Surfaxin), 엑소셀프(Exosurf), 설반타(Survanta)와 같은 폐 계면활성제; 예를 들어 아미노필린, 테오필린, 카페인과 같은 크산틴; 예를 들어 DNase, 인슐린, 글루카곤, T-세포 수용체 아고니스트 또는 이것의 길항제, LHRH, 나파렐린, 고세렐린, 류프롤라이드, 인터페론, rhu IL-1 수용체, 림포킨과 같은 마크로파지 활성 인자 및 엔카팔린, 엔도핀과 같은 뉴로펩티드, 오피오이드 펩티드, 뮤라밀 디펩티드, 레닌 억제제, 콜레스티토키닌, DNase, 성장 호르몬, 류코트리엔 억제제, α -안티트립신등과 같은 치료 단백질 및 펩티드와 같은 치료 단백질 및 펩티드중에서 선택할 수 있다. 또한 특히 유전자 치료, 유전자 백신화, 유전자 내성화 또는 안티센스 적용에 유용한 RNA 또는 DNA서열을 포함하는 생활성 제제는 본 명세서에 기재된 바와 같이 분산물 중에 혼합할 수 있다. 대표적인 DNA 플라스미드에는 pCMV β (Genzyme 코퍼레이션에서 시판, 메사추세츠주 프래밍톤 소재) 및 pCMV- β -gal(효소 β -갈락토시다제를 암호화하는, 이. 콜라이 Lac-Z 유전자와 결합된 CMV 프로모터)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

입자 분산물과 관련하여 선택된 생활성 제제는 원하는 효율을 제공할 수 있고 선택된 제조 기법과 상용가능한 입자 또는 임의의 형태로 천공된 미세구조체와 회합되거나 혼입될 수 있다. 이와 유사하게 혼입된 생활성 제제는 역 에멀션의 연속상과 관련이 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "회합" 또는 "회합화"라는 용어는 구조 매트릭스 또는 천공된 미세구조체가 비교적 비다공성인 입자 또는 불연속 상인 생활성 제제를 포함, 혼입, 흡착, 흡수하거나 그 제제로 피복되거나 또는 그 제제로 형성될 수 있다는 것이다. 적절한 경우, 활성 제제는 염(예를 들어, 알칼리 금속염 또는 아민염 또는 산 부가 염) 또는 에스테르 또는 용매(수화물)의 형태로 사용될 수 있다. 이런 관점에서, 생활성 제제의 형태는 활성 및/또는 활성 안정성을 최적화하도록 하고/하거나 현탁 매질 중에서 약제의 용해도를 최소화하도록 선택될 수 있다.

필요한 경우, 본 발명에 따른 천공된 제제는 2종 이상의 활성 성분의 조합물을 포함할 수 있다. 이 제제는 천공된 미세구조체 1종과 조합하여 또는 천공된 미세구조체의 여러 종과 개별적인 종들로 각기 제공될 수 있다. 예를 들어 2종 이상의 생활성 제제를 단일 공급 원료 제제에 혼입시키고 분무 건조시켜 다수의 약제를 포함하는 단일 미세구조체 종을 제공할 수 있다. 반대로, 각각의 약제들을 각 원료에 첨가하고 각각 분무 건조시켜 상이한 조성을 갖는 다수의 미세구조체 종을 제공할 수 있다. 이 각각의 종은 임의의 원하는 비율로 성분을 매질에 첨가된 후 후술된 바와 같은 운반 시스템에 함유한다. 또한, 전술된 바와 같이, 천공된 미세구조체(회합된 약제를 갖거나 또는 갖지 않는)를 1종 이상의 통상적인 미소화된 약제의 생활성 제제와 회합하여 원하는 분산 안정성을 제공할 수 있다.

상기에 기초하여, 당업자는 광범위하고 다양한 생활성 제제가 개시된 천공된 미세구조체에 혼입될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 따라서, 상기 바람직한 활성 제제는 단지 예시에 불과하며 제한하려는 의도는 없다. 또한 당업자는 생활성 제제의 적절한 양과 투여 시기가 부당한 실험없이 이미 존재하는 정보에 따라 제형을 위해 결정될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다.

상기에서 살펴본 바와 같이, 다양한 성분이 본 발명의 천공된 미세구조체와 회합하거나 또는 혼입될 수 있다. 유사하게, 몇몇 기술은 원하는 형태(예를 들어, 천공 또는 중공/다공성 배열), 및 밀도를 갖는 입자를 제공하는데 사용할 수 있다. 다른 방법 중에서는, 동결 건조, 분무 건조, 다중 유화, 미립화 또는 결정화등과 같은 기술에 의해 본 발명과 상용가능한 천공된 미세구조체를 제조할 수 있다. 더 나아가, 이 많은 기술들의 기본 개념은 종래에 공지된 것으로서, 당업자라면 본 발명의 기술적 견지에서, 부당한 실험없이 적용시켜 원하는 천공된 미세구조체를 제공할 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다.

일반적으로 몇가지 공정이 본 발명과 상용가능하지만, 특히 바람직한 구체에는 통상 분무 건조에 의해 제조된 천공된 미세구조체를 포함한다. 알려진 바와 같이, 분무 건조는 액체 원료를 건조된 입자 형태로 전환시키는 1단계 공정이다. 약학적 적용에 관해서는, 흡입을 포함하는 여러 경로로 분말화된 물질을 투여하는데 분무 건조가 사용되었다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 예를 들어, 본 명세서에 참고로 인용된 M.Sacchetti M.M. Van Oort: 흡입 에어로졸(Inhalation Aerosols): Physical and Biological Basis for Therapy, A.J. Hickey, ed. Marcel Dekkar, 뉴욕 1996년 참조.

일반적으로, 분무 건조는 고도로 분산된 액체와 충분한 부피의 고온 공기를 모아서 증발시키는 단계와 액체 소적을 건조시키는 단계로 구성되어 있다. 분무 건조되는 제제 또는 공급 원료는 선택된 분무 건조 기구를 사용해서 분무될 수 있는 임의의 용액, 미정제 현탁액, 슬러리, 콜로이드성 분산물 또는 페이스트일 수 있다. 통상적으로 원료는 용매를 증발시키고 수집기로 건조 생성물을 전달하는 따뜻한 여과 공기의 흐름 중에 분사된다. 그 다음 소모된 공기는 용매를 고갈시킨다. 당업자는 몇가지 다른 유형의 기구를 원하는 생성물을 제공하는데 사용할 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 예를 들어, Buchi 리미티드 또는 Niro 코포레이션에서 제조되어 시판되는 분무 건조기는 원하는 크기의 입자를 생성하는데 효과적이다. 또한 이러한 분무 건조기, 특히 미립화기는 특별한 용도 즉, 이중 노즐 기술을 사용하는 2 용액의 동시 분사를 위해서 변형되거나 목적에 알맞도록 주문될 수 있다는 것으로 이해할 수 있을 것이다. 보다 구체적으로, 유중수(water-in-oil)에 멸선은 첫번째 노즐로부터 분무될 수 있고 만니톨과 같이 고착방지제를 함유하는 용액은 두번째 노즐로부터 동시분사될 수 있다. 다른 경우에 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 펌프를 사용하여 주문 디자인된 노즐을 통해 공급 용액을 밀어내는 것이 바람직할 수도 있다. 올바른 형태 및/또는 조성을 포함하는 미세구조체가 생성되는 경우, 기구의 선택은 중요하지 않다는 것이 본 명세서의 기술의 견지에서 당업자에게는 명백할 것이다.

분무 건조된 분말 입자는 형태에 있어 대략적으로 구형(球形)이고 크기가 거의 균일하며 흔히 중공성이지만, 혼입되는 약제와 분무 건조 조건에 따라 어느 정도 형태가 불규칙적일 수 있다. 팽창제(또는 발포제)를 제조 중에 사용하면 많은 경우 천공된 미세구조체의 분산 안정성과 분산성이 개선되는 것으로 보인다. 특히 바람직한 구체에는 분산 또는 연속상(다른 상은 실질적으로 수성상이다)과 같은 팽창제와 함께 에멀션을 포함할 수 있다. 팽창제는 예를 들어 약 5000 내지 15,000 psi에서 시판되는 마이크로플루다이저를 사용하여 계면활성제 용액과 함께 분산되는 것이 바람직하다. 이 공정은 에멀션을 형성하며, 혼입된 계면활성제에 의해 안정화되는 것이 바람직한데, 통상적으로 수성 연속 상에 분산된 발포제와 혼합 불가능한 물의 트기가 마이크론 이하인 소적을 포함한다. 이러한 기술 그리고 다른 기술을 사용하여 그러한 분산물을 형성하는 것은 일반적이며 당업자에게 잘 알려진 것이다. 발포제는 분무 건조 과정동안 증기화되어 일반적으로 중공 다공성 공기력이 약한 미소구를 남기는 플루오르화된 화합물(예를 들어, 퍼플루오로헥산, 퍼플루오로옥틸 브로마이드, 퍼플루오로데카린, 퍼플루오로부틸 에탄)이 바람직하다. 하기에서 더욱 상세히 논의될 바와 같이, 다른 적합한 발포제에는 클로로포름, 프레온, 및 탄화수소가 포함된다. 또한 질소와 이산화탄소도 적합한 발포제로 생각할 수 있다.

천공된 미세구조체는 전술된 바와 같이 발포제를 사용하여 형성되는 것이 바람직하지만, 어떤 경우에는 추가 발포제가 필요하지 않으며 약제 및/또는 계면활성제의 수성 분산물을 직접 분무 건조한다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그런 경우,

그 제형은 중공, 비교적 다공성 미립자를 형성시킬 수 있는 공정 조건(예를 들어, 상승 온도)에 잘 맞을 수 있다. 더욱이, 약제는 그런 기술에 그것을 사용하기에 특히 적합하게 만드는 특정한 물리화학적 성질(예를 들어, 고결정성, 상승된 용해 온도, 표면 활성 등)을 가질 수 있다.

발포제를 사용하는 경우, 천공된 미세구조체의 다공성의 정도는 적어도 부분적으로는, 발포제의 성질, 공급 원료(예를 들어, 에멀션) 중의 그것의 농도 및 분무 건조 조건에 의존하는 것으로 보인다. 다공성 조절에 관해서는, 놀랍게도 발포제와 같은 호의적이지 않은 화합물의 사용으로 특히 바람직한 특성을 갖는 천공된 미세구조체를 제공할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 더욱이, 본 발명의 신규하고 예상하지 못한 측면에 있어, 비교적 높은 비등점(즉, 60°C 이상)을 갖는 플루오르화된 화합물의 사용이 특히 흡입요법에 적합한 입자를 생성하는데 사용될 수 있는 것으로 밝혀졌다. 이러한 관점에서 비등점이 약 70°C, 80°C, 90°C 이상 또는 95°C 이상인 플루오르화되거나 부분적으로 플루오르화된 발포제를 사용할 수 있다. 특히 바람직한 발포제는 물의 비등점(즉, 100°C 이상) 보다 비등점이 높은 것(예를 들어, 퍼플루브론, 퍼플루오로데칼린)이 바람직하다. 또한 평균 중량의 입자 직경이 0.3 μ m 이하인 안정한 에멀션 분산물을 생성할 수 있기 때문에 비교적 수용성($< 10^{-6}$ M)이 낮은 발포제가 바람직하다. 전술된 바와 같이, 이들 발포제는 분무 건조에 앞서 에멀션화된 공급 원료 중에 혼입되는 것이 바람직하다. 본 발명의 목적을 위해서 이 공급 원료는 1종 이상의 생활성 제제, 또는 1종 이상의 부형제를 포함하는 것이 바람직하다. 물론, 상기 성분들의 조합도 또한 본 발명의 범위에 속한다.

수성 원료 성분이 분무 건조 과정 중에 증발하여 입자의 표면에 얇은 외피를 남기는 것으로 가정할 수 있으나 이것은 어떤 식으로도 본 발명을 제한하지는 않는다. 분무 건조의 개시 순간 동안에 생성된 입자의 벽 또는 외피는 수백개의 에멀션 소적(약 200 내지 300 nm)로서 임의의 높은 비등점을 갖는 발포제를 포획하는 것으로 보인다. 건조 과정이 계속됨에 따라, 입자의 내압은 증가하고 혼입된 발포제의 적어도 일부를 증기화시키고 그것을 상대적으로 얇은 외피를 통과하도록 한다. 이런 배출 또는 배기가 미세구조체 중의 소공 또는 다른 틈새를 형성시키는 것이 명백하다. 동시에 잔존하는 입자 성분(소정의 발포제를 포함하는 것도 가능함)은 입자가 고형화됨에 따라 내부에서 표면으로 이동한다. 내부 점성의 증가에 의해 발생한 질량 이동에 대한 저항이 증가함으로 인해 건조 과정 동안 이러한 이동은 서서히 진행된다. 일단 이동이 중단되면 유화제가 존재하는 곳에서는 소공, 구멍, 틈새가 생겨 입자가 고화되어 버린다. 소공의 수, 그 크기 및 생성된 벽의 두께는 선택된 발포제(예를 들어, 비등점)의 성질, 에멀션에서의 그 농도, 총 고체 농도 및 분무 건조 조건에 크게 좌우된다.

놀랍게도, 비교적 비등점이 높은 발포제의 상당량이 결과적으로 얻어진 분무 건조 생성물로 보존될 수 있다는 것이 밝혀졌다. 이것은 본 명세서에 기재된 분무 건조된 천공된 미세구조체가 발포제를 5%, 10%, 20%, 30% 또는 40% 중량/중량까지 포함할 수 있다는 것이다. 그런 경우에, 잔류 발포제에 의한 입자 밀도의 증가로 인해 높은 생성 수율이 얻어졌다. 보존된 플루오르화된 발포제가 천공된 미세구조체의 표면 특성을 변화시키고 더 나아가 호흡성 분산물의 분산 안정성을 증가시킬 수 있다는 것을 당업자는 이해할 수 있을 것이다.

이와 반대로, 잔류 발포제는 진공 오븐에서의 후-생성 증발 단계를 이용하여 쉽게 제거될 수 있다. 선택적으로, 공극은 진공하에서 형성된 입자로부터 제거될 수 있는 부형제 및 생활성 제제를 분무 건조시켜 형성할 수 있다.

여하튼, 공급 원료 중의 발포제의 통상 농도는 5% 내지 100% 중량/부피이며 약 20% 내지 90% 중량/부피가 더욱 바람직하다. 다른 구체예에서, 발포제 농도는 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50% 이상 또는 60% 중량/부피 이상까지인 것이 바람직하다. 또 다른 공급 원료 에멀션은 비등점이 높은 선택된 화합물을 70%, 80% 또는 95% 중량/중량 이상 까지도 포함할 수 있다.

바람직한 구체예에서, 원료 중에 사용된 발포제의 농도를 확인하는 또 다른 방법은 전구체 에멀션 중의 안정화 계면활성제(예를 들어, 당지질)의 농도에 대한 발포제 농도의 비율로서 나타내는 것이다. 플루오로카본 발포제(예를 들어, 퍼플루오로옥틸 브로마이드 및 포스파티딜콜린)에 대한, 이 비율은 PFC/PC 비(또는 퍼플루오로카본/포스파티딜콜린)으로 나타낸다. 포스포티딜콜린도 바람직한 계면활성제이지만, 보다 일반적으로 상용가능한 기타 계면활성제는 허용가능한 에멀션으로 대체할 수 있음을 당업자라면 이해할 수 있을 것이다. 여하튼, 통상 PFC/PC 비율은 약 1 내지 약 60의 범위이고 약 10 내지 약 50이 더욱 바람직하다. 바람직한 구체예에서, 이 비율은 일반적으로 약 5, 10, 20, 25, 30, 40 이상, 또는 50 이상 까지도 가능하다. 이런 관점에서, PFC/PC의 비율이 높으면 다공도가 높은 입자물이 생성된다. 따라서, 원료 에멀션중에서 이 PFC/PC의 비를 변경하면 산출되는 미소구조체의 형태 조절을 유리하게 할 수 있다. 이러한 점에서 높은 PFC/PC 비는 중공 및 다공 특성이 더욱 강한 구조체를 제공하게 된다. 더욱 특히, 약 4.8 비보다 높은 PFC/PC비를 사용하는 방법은 본 명세서에 개시된 분산물과 특히 혼화가능한 구조체를 제공한다.

비교적 비등점이 높은 발포제는 본 발명의 바람직한 일 측면을 포함하며, 더욱 통상적이거나 통상적이지 않은 발포제 또는 팽창제도 상용가능한 친공된 미세구조체를 제공하는데 사용할 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 팽창제는 초기 건조 과정 중에 또는 진공 건조나 용매 추출과 같은 후-생성 단계 중에 제거될 수 있다. 적합한 발포제에는

1. 용해를 실온에서 포화시키는데 사용되는 메틸렌 클로라이드, 아세톤, 이산화탄소와 같은 수용액과 혼합가능한 비등점이 낮은(100℃ 이하) 용해된 제제

2. 실온 및 상승 압력(3 바아)에서 사용되는 CO₂ 또는 N₂과 같은 기체.

3. 본 발명에 사용하기 적합한 혼화불가능한 저비등점(100℃ 이하) 액체의 예: 퍼플루오로헥산, 퍼플루오로헥산, 퍼플루오로부탄, 펜탄, 부탄, FC-11, FC-11B1, FC-11B2, FC-12B2, FC-21, FC-21B1, FC-21B2, FC-31B1, FC-113A, FC-122, FC-123, FC-132, FC-133, FC-141, FC-141B, FC-142, FC-151, FC-152, FC-1112 및 FC-1131

비등점이 낮은 이들 팽창제는 일반적으로 공급 원료에 약 1% 내지 80% 중량/부피의 양으로 첨가할 수 있다. 약 15% 중량/부피의 팽창제는 본 발명의 안정화된 분산물을 형성하는데 사용될 수 있는 분무 건조 분말을 생성하는 것으로 밝혀졌다.

궁극적으로 선택되는 발포제와 무관하게, 상용가능한 친공된 미세구조체는 Buchi 소형 분무 건조기(모델 B-191, 스위스)를 사용하여 특히 효율적으로 제조할 수 있다. 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 분무 건조기의 주입구 온도와 배출구 온도는 중요하지 않으나 원하는 입자 크기를 제공하고 약제의 원하는 활성을 갖은 생성물을 생성하기 위한 그런 정도일 수 있다. 이런 관점에서, 주입구와 배출구 온도는 공급 원료의 성분과 조성물의 용해 특성에 따라 조절된다. 따라서, 공급 원료의 조성 및 원하는 입자 특성에 따라 주입구 온도는 60℃ 내지 170℃이며, 배출구 온도는 약 40℃ 내지 120℃일 수 있다. 이들 온도는 주입구에 대해서는 90℃ 내지 120℃ 그리고 배출구에 대해서는 60℃ 내지 90℃가 바람직하다. 분무 건조 장치에 사용되는 유속은 일반적으로 약 3ml/분 내지 약 15ml/분이다. 미립화기의 공기 유속은 1200/시간 내지 약 3900ℓ/시간 사이에서 변화한다. 시판되는 분무 건조기는 당업계에 공지되어 있으며, 임의의 특정 분산물에 적합한 설정 조건은 표준 실험 테스트를 통해 하기 실시예를 참조하여 쉽게 결정할 수 있다. 물론, 이 조건들은 단백질 또는 펩티드와 같은 큰 분자 중의 생물학적 활성을 보존시키도록 조절될 수 있다.

본 발명의 특히 바람직한 구체에는 인지질과 같은 계면활성제와 1종 이상의 생활성 제제를 포함하는 분무 건조 제제를 포함한다. 다른 구체예에서, 분무 건조 제제는 임의의 선택된 계면활성제 뿐만 아니라 예를 들어 탄수화물(즉, 글루코오스, 락토오스 또는 스타치)와 같은 친수부를 포함하는 부형제를 추가로 포함할 수 있다. 이런 관점에서 다양한 스타치와 유도체화된 스타치는 본 발명에 사용하기에 적합하다. 다른 임의의 성분에는 통상의 점도 조절제, 인산염 완충제 또는 통상의 생화합성 완충제와 같은 완충제 또는 산이나 염기와 같은 pH 조절제 및 삼투제(등장성, 고(高)오스몰농도 또는 저(低)오스몰농도를 제공하는)가 포함될 수 있다. 적합한 염의 예로는 인산 나트륨(모노염기성 및 디염기성 둘다), 염화 나트륨, 인산 칼슘, 염화 칼슘 및 다른 생리학적인 허용염이 포함된다.

어떤 성분이 선택되든지, 입자 제조의 제1단계는 통상적으로 공급 원료를 제조하는 것이다. 선택된 약물을 물에 용해시켜 농축된 용액을 생성하는 것이 바람직하다. 이 약물은 또한 예멸선 중에 직접 분산될 수도 있는데, 특히 불수용성 제제인 경우에 그러하다. 또 다르게, 이 약물은 고형 입자 분산물의 형태로 혼입될 수 있다. 사용되는 생활성 제제의 농도는 최종 분말에 필요한 제제의 양과 사용되는 전달 장치(예를 들어, MDI 또는 DPI용 미립자 투여)의 성능에 좌우된다. 필요에 따라, 폴록사머 188 또는 스팬 80과 같은 공계면활성제가 이 부가 용액 중으로 혼입될 수 있다. 또한, 슈가나 스타치와 같은 부형제도 또한 첨가될 수 있다.

선택된 구체예에서, 수중유 예멸선은 분리된 용기에서 제조된다. 사용된 오일은 장쇄 포화 인지질과 같은 계면활성제를 사용하여 유화되는 플루오로카본(예를 들어, 퍼플루오로옥틸 브로마이드, 퍼플루오로데칼린)이 바람직하다. 예를 들어, 인지질 1g은 적합한 고 전단 기계적 혼합기(예를 들어, Ultra-Turrax 모델 T-25 혼합기)를 8000rpm으로 2 내지 5분간 사용하여 고온(예, 60℃) 증류수 150g 중에서 균질화할 수 있다. 통상적으로 플루오로카본 5 내지 25g을 교반시키면서 분산된 계면활성제 용액에 적가한다. 그 다음 수성 예멸선 중에 생성된 플루오로카본은 고압 균질화기를 사용하여 가공하여 입자 크기를 감소시킨다. 통상적으로 예멸선은 12,000 내지 18,000psi, 5회 분리, 50 내지 80℃에서 가공된다.

그 다음에 약물 용액과 퍼플루오로카본 에멀션을 회합시켜 분무 건조기에 공급한다. 에멀션은 수성 연속상을 포함하는 것이 바람직하기 때문에 통상적으로 2종의 제제가 혼합될 수 있다. 생활성 제제는 이러한 목적을 위해 각각 용해되지만, 다른 구체예에서는 생활성 제제를 에멀션에 직접 용해(또는 분산)시킬 수도 있다. 그런 경우, 생활성 에멀션은 각각의 약물 제제를 회합시키지 않으면서 단순히 분무 건조된다.

여하튼, 필요한 입자 크기 및 생성된 건조 미세구조체의 생성 수율을 얻기 위해서 주입구와 배출구 온도, 공급 속도, 분무 압, 건조 공기 유속 및 노즐 배치와 같은 작동 조건은 제조자의 지시에 따라 조절할 수 있다. 예시적인 설정은 하기와 같다: 주입구 온도 60℃ 내지 170℃, 공기 배출구 온도 40℃ 내지 120℃, 공급 속도 3ml/분 내지 약 15ml/분, 흡인 세팅율 100%, 및 미립화기 공기 유속 1,200/시간 내지 2800/시간. 적절한 기구와 가중 조건의 선택은 본 명세의 기술적 견지에서 당업자의 범위에 속하며 불필요한 실험없이 수행될 수 있다. 여하튼, 이들 및 실질적으로 등가의 방법을 사용하여 중공성이면서 다공성인 폐내에 에어로졸을 침착시키는데 적절한 입자 직경을 갖는 중공 다공성 공기력으로 가벼운 미소구를 제조할 수 있다.

분무 건조에 따라, 본 발명에 유용한 천공된 미세구조체는 동결 건조에 의해 제조할 수 있다. 동결 건조는 동결된 후에 조성물로부터 물이 승화되는 동결-건조 공정이라는 것을 당업자는 이해할 수 있을 것이다. 동결 건조법과 관련된 특별한 장점은 수용액 중에서 비교적 불안정한 생물학 제제 및 약학 제제를 온도를 상승시키지 않으면서(따라서 불리한 열적 효과를 배제시킴) 건조시킬 수 있으며 안정성 문제가 거의 없는 건조 상태로 저장할 수 있다는 것이다. 본 발명에 있어서, 그런 기술은 생리적 활성을 상쇄시키지 않으면서, 천공된 미세구조체 중에 펩티드, 단백질, 유전 물질 및 기타 천연 및 합성 거대 분자를 혼입시킬 때 특히 적합하다. 동결 건조된 입자를 제조하는 방법은 당업자에게 공지되어 있으며 본 명세서의 기술과 관련하여 상용가능한 미세구조체 분산물을 제공하는데 부당한 실험이 필요 없다는 것이 명백하다. 따라서, 동결 건조법은 원하는 다공성 및 크기를 갖는 미세구조체를 제공하는데 사용될 수 있다는 범위에서는 그것은 본 명세서의 기술과 일치하며 본 발명의 범위에 속하는 것으로 생각할 수 있음이 명백하다.

전술된 기술이외에, 본 발명의 천공된 미세구조체는 이중 에멀션 방법을 사용하여 제조할 수도 있다. 이중 에멀션 방법에 있어서, 약제는 초음파처리 또는 균질화에 의해 유기 용매(예를 들어, 염화 메틸렌) 중에 용해된 중합체 중에 일차적으로 분산된다. 그 다음 이 일차 에멀션은 폴리비닐알콜과 같은 유화제를 함유하는 연속 수성상 중에 다중 에멀션을 형성함으로써 안정화된다. 그 후 통상 기술 및 기구를 사용하여 증발 또는 추출로 유기 용매를 제거한다. 본 발명에 따른 적절한 현탁 매질과 그것을 회합시키기 전에 생성된 미소구를 세척하고 여과한 다음 건조시킨다.

미세구조체 또는 입자가 어떻게 형성되는지와 무관하게, 생체적합성 소정의 안정화 분산물을 제공하는 현탁 매질을 사용하여 폐투여를 하는 것이 바람직하다. 일반적으로, 선택된 현탁 매질은 생활성 제제를 포함하는 현탁된 천공된 미세구조체에 대해 반응성이 없으며 생물학적으로 화합가능(즉, 비교적 비독성)해야 한다. 바람직한 구체예에는 플루오로케미칼, 플루오로카본(할로젠 치환된 것 포함), 퍼플루오로카본, 플루오로카본/탄화수소 디블럭, 탄화수소, 알콜, 에테르, 또는 그 조합으로 구성된 군 중에서 선택된 현탁 매질이 포함된다. 현탁 매질은 특이한 성질을 부여하기 위해 선택된 여러 화합물의 혼합물을 포함할 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 안정화된 약제 입자를 제공하고, 수용액 중에 오랜기간 저장할 경우 발생할 수 있는 분해로부터 선택된 생활성 제제를 효과적으로 보호하기 위해 천공된 미세구조체는 현탁 매질에 불용성인 것이 바람직하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 바람직한 구체예에서, 선택된 현탁 매질은 정균제이다.

상기 지적인 바와 같이, 현탁 매질은 탄화수소, 플루오로카본 또는 탄화수소/플루오로카본 디블럭을 포함하는 여러 상이한 화합물 중 하나를 포함할 수 있다. 일반적으로, 고려되는 탄화수소 또는 고도로 플루오르화되거나 과플루오르화된 화합물은 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭, 포화 또는 불포화 화합물일 수 있다. 통상적인 이런 플루오로케미칼 및 탄화수소의 구조 유도체도 또한 본 발명의 범위에 속하는 것으로 생각된다. 전체적으로 또는 부분적으로 플루오르화된 화합물을 포함하는 선택된 구체예는 브롬 또는 염소 원자를 포함하는 하나 이상의 이종(異種) 원자를 함유할 수 있다. 이런 플루오로케미칼은 탄소 원자가 1 내지 16인 것이 바람직하고, 직쇄, 시클릭 또는 폴리시클릭 퍼플루오로알칸, 비스(퍼플루오로알킬)알켄, 퍼플루오로에테르, 퍼플루오로아민, 퍼플루오로알킬 브로마이드 및 디클로로옥탄과 같은 퍼플루오로알킬 클로라이드가 포함되나 이에 제한되지는 않는다. 현탁 매질에 사용하기에 특히 바람직한 플루오르화된 화합물에는 퍼플루오로옥틸 브로마이드 $C_8F_{17}Br$ (PFOB 또는 퍼플루브론), 디클로로플루오로옥탄 $C_8F_{16}Cl_2$ 및 히드로플루오로알칸 퍼플루오로옥틸 에탄 $C_8F_{17}C_2H_5$ (PFOE)이 포함될 수 있다. 선택된 구체화로서, 현탁 매질은 양값의 분산 계수를 가지는 화합물(특히 플루오로케미칼)을 포함한다. 다른 구체예에 관해서는, 현탁 매질로서 퍼플루오로헥산 또는 퍼플루오로펜탄을 사용하는 것이 특히 바람직하다.

본 발명에 사용될 수 있는 것으로 생각되는 예시적인 플루오로케미칼에는 일반적으로 할로젠화된 플루오로케미칼(즉, $C_nF_{2n+1}X$, $XC_nF_{2n}X$, 이 식에서 $n=2-10$, $X=Br, Cl$ 또는 I)이고, 특히 1-브로모-F-부탄($n-C_4F_9Br$), 1-브로모-F-헥산($n-C_6F_{13}Br$), 1-브로모-F-헵탄($n-C_7F_{15}Br$), 1,4-디브로모-F-부탄 및 1,6-디브로모-F-헥산이 포함된다. 다른 유용한 브롬화된 플루오로케미칼은 미국 특허 제3,975,512호(Long)에 개시되어 있으며 본 명세서에서 참고로 인용된다. 퍼플루오로 클로라이드($n-C_8F_{17}Cl$), 1,8-디클로로-F-옥탄($n-ClC_8F_{16}Cl$), 1,6-디클로로-F-헥산($n-ClC_6F_{12}Cl$) 및 1,4-디클로로-F-부탄($n-ClC_4F_8Cl$)과 같은 클로라이드 치환체를 갖는 특정 플루오로케미칼도 바람직하다.

에스테르, 티오에테르 및 아민과 같은 다른 결합기를 포함하는 할로젠화된 플루오로케미칼, 플루오로카본-탄화수소 화합물 및 플루오로카본도 본 발명의 현탁 매질로서 사용하기에 적합하다. 예를 들어, 일반식이 $C_nF_{2n+1}OC_mF_{2m+1}$ 또는 $C_nF_{2n+1}CH=CHC_mF_{2m+1}$ (예를 들어 $C_4F_9CH=CHC_4F_9$ (F-44E), $i-C_3F_9CH=CHC_6F_{13}$ (F-i36E) 및 $C_6F_{13}CH=CHC_6F_{13}$ (F-66E)인 화합물로서, 상기 n 과 m 이 동일하거나 상이하고 n 과 m 이 약 2 내지 약 12의 정수인 화합물은 본 명세서의 개시 내용에 적합하다. 유용한 플루오로케미칼-탄화수소 디블럭 및 트리블럭 화합물에는 일반식이 $C_nF_{2n+1}-C_mH_{2m+1}$ 또는 $C_nF_{2n+1}C_mH_{2m-1}$ ($n=1-12$ 이고, $m=2-16$ 임) 또는 $C_pF_{2p+1}-C_nF_{2n}-C_mF_{2m+1}$ ($p=1-12$, $m=1-12$ 및 $n=2-12$ 임)인 화합물을 포함한다. 이런 유형의 바람직한 화합물에는 $C_8F_{17}C_2H_5$, $C_6F_{13}C_{10}H_{21}$, $C_8F_{17}C_8H_{17}$, $C_6F_{13}CH=CHC_6H_{13}$ 및 $C_8F_{17}CH=CHC_{10}H_{21}$ 가 포함된다. 치환된 에테르 또는 폴리에테르(즉, $XC_nF_{2n}OC_mF_{2m}X$, $XCFOC_nF_{2n}OCF_2X$, 이 식에서 n 및 $m=1-4$ 이고, $X=Br, Cl$ 또는 I) 및 플루오로케미칼-탄화수소 에테르 디블럭 또는 트리블럭(즉, $C_nF_{2n+1}OC_mH_{2m+1}$ ($n=2-10$, $m=2-16$) 또는 $C_pH_{2p+1}OC_nF_{2n}OC_mH_{2m+1}$ ($p=2-12$, $m=2-12$ 및 $n=2-12$)도 $C_nF_{2n+1}OC_mF_{2m}OC_pH_{2p+1}$ (n, m 및 p 는 1-12)와 마찬가지로 사용할 수 있다. 또한, 용도에 따라, 퍼플루오로알킬화된 에테르 또는 폴리에테르도 청구된 분산물에 사용할 수 있다.

$C_{10}F_{18}$ (F-데칼린 또는 퍼플루오로데칼린), 퍼플루오로퍼히드로페난트렌, 퍼플루오로테트라메틸시클로헥산(AP-144) 및 퍼플루오로 n -부틸데칼린과 같은 폴리시클릭 및 시클릭 플루오로케미칼도 본 발명의 범위에 속한다. 또다른 유용한 플루오로케미칼에는 F-트리프로필아민("FTPA") 및 F-트리부틸아민("FTBA")과 같은 퍼플루오르화된 아민이 포함된다. F-4-메틸옥타히드로퀴놀라진("FMOQ"), F-N-메틸데카히드로이소퀴놀린("FMIQ"), F-N-메틸데카히드로퀴놀린("FHQ"), F-N-시클로헥실피롤리딘("FCHP") 및 F-2-부틸테트라히드로퓨란("FC-75" 또는 "FC-77")도 포함된다. 또 다른 유용한 플루오르화된 화합물에는 퍼플루오로페난트렌, 퍼플루오로메틸데칼린, 퍼플루오로디메틸에틸시클로헥산, 퍼플루오로디메틸데칼린, 퍼플루오로디에틸데칼린, 퍼플루오로메틸아다만탄, 퍼플루오로디메틸아다만탄이 포함된다. 퍼플루오로옥틸하이드라이드와 같이 비플루오르 치환체를 가진 다른 플루오로케미칼 및 탄소 원자 수가 상이한 유사한 화합물도 또한 유용하다. 당업자는 다른 다양한 변형된 플루오로케미칼이 본 명세서에 사용된 플루오로케미칼의 광범위한 정의에 포함된다면 본 발명에 사용하기 적합하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이와 같이, 상기 화합물 각각은 단독으로 또는 다른 화합물과 함께 사용되어 본 발명의 안정화된 분산물을 형성할 수 있다.

현탁 매질로서 유용할 수 있는 특정 플루오로카본 또는 플루오르화된 화합물의 종류에는 플루오로헵탄, 플루오로시클로헵탄, 플루오로메틸시클로헵탄, 플루오로헥산, 플루오로시클로헥산, 플루오로펜탄, 플루오로시클로펜탄, 플루오로메틸시클로펜탄, 플루오로디메틸시클로펜탄, 플루오로메틸시클로부탄, 플루오로디메틸시클로부탄, 플루오로트리메틸시클로부탄, 플루오로부탄, 플루오로시클로부탄, 플루오로프로판, 플루오로에탄, 플루오로폴리에테르 및 플루오로트리메틸아민이 포함되나 이에 제한되지는 않는다. 그런 화합물들은 일반적으로 환경 친화적이며 생물학적으로 비독성이다.

임의의 생체적합성 유체 화합물은 본 발명에 사용할 수 있는데, 선택된 현탁 매질은 증기압이 약 5 기압 이하인 것이 바람직하고 약 2기압 이하인 것이 더욱 바람직하다. 특별히 다른 언급이 없으면, 본 명세서에 기재된 모든 수증기압은 25°C에서 측정된 것이다. 다른 구체예에서, 바람직한 현탁 매질 화합물의 증기압은 약 5 torr 내지 약 760 torr이며, 더욱 바람직한 화합물의 증기압은 약 8 torr 내지 약 600 torr이고, 더욱더 바람직한 화합물의 증기압은 약 10 torr 내지 약 350 torr이다. 그런 현탁 매질은 압축 공기 분무기, 초음파 분무기 또는 기계적 분무기와 함께 사용되어 효과적인 환기 치료를 제공할 수 있다. 또한 더욱 휘발성이 강한 화합물은 증기압이 낮은 화합물과 혼합되어, 안정성을 향상시키거나 분산된 생활성 제제의 생체이용률을 증진시키기 위해 선택되는 특정 물리적 특징을 갖는 현탁 매질을 제공할 수 있다.

본 발명의 다른 구체예에는 주위 조건(즉, 1기압)하에 선택된 온도에서 끓는 현탁 매질을 포함한다. 예를 들어, 바람직한 구체예에는 0℃ 이상, 5℃ 이상, 10℃ 이상, 15℃ 이상 또는 20℃ 이상에서 끓는 현탁 매질 화합물을 포함할 수 있다. 다른 구체예에서, 현탁 매질 화합물은 25℃ 또는 그 이상, 30℃ 또는 그 이상에서 끓을 수도 있다. 또 다른 구체예에서, 선택된 현탁 매질은 체온(즉, 37℃) 또는 그 이상, 45℃, 55℃, 65℃, 75℃, 85℃ 또는 100℃ 이상에서 끓을 수 있다.

본 발명의 안정화된 현탁물 또는 분산물은 소정의 현탁 매질에 미세구조체를 분산시켜 제조할 수 있으며, 그 후 용기나 저장기에 배치할 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 안정화된 제제는 구성 성분을 최종의 바람직한 분산 농도를 생성하기에 충분한 양으로 단순히 배합하여 제조할 수 있다. 미세구조체가 기계적 에너지의 사용없이 용이하게 분산될지라도 분산을 돕기 위한 기계적 에너지의 적용(예, 초음파 처리)도 고려될 수 있으며, 특히 안정한 에멀션이나 역에멀션의 형성시 유용하게 사용될 수 있다. 대안으로, 단순히 진탕하거나 다른 형태의 교반을 통해 구성 성분을 혼합할 수 있다. 이 과정은 현탁물의 안정성에 대한 수분의 악영향을 피하기 위하여 무수 조건하에서 실시되는 것이 바람직하다. 분산물은 일단 형성되면, 응결 및 침강에 대한 민감성이 감소된다.

또한, 본 발명의 약학적 조성물에는 기타 다른 성분도 포함할 수 있다. 보존 수명을 최대화시키고 투여를 용이하게 하기 위해 안정화된 분산물에, 예를 들어 삼투제, 안정화제, 킬레이트제, 완충제, 점도 조절제, 염 및 당을 첨가하여 미세 조정할 수 있다. 그런 성분을 현탁 매질, 에멀션의 에테르 상에 직접 첨가하거나 또는 친공된 미세구조체나 분산된 입자와 회합시키거나 혼입시킬 수 있다. 멸균성, 등장성 및 생체적합성과 같은 고려 사항이 개시된 조성물에 대한 통상의 첨가제의 사용 여부를 좌우한다. 그런 제제의 사용은 당업자라면, 제제의 특정량, 비 및 종류가 과도한 실험없이 실험적으로 결정될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다.

본 발명의 안정화된 현탁물 또는 분산물은 소정의 현탁 매질에 미세구조체를 분산시켜 제조할 수 있으며, 그 후 용기나 저장기에 배치할 수 있다. 이와 관련하여, 본 발명의 안정화된 제제는 구성 성분을 최종의 바람직한 분산 농도를 생성하기에 충분한 양으로 단순히 배합하여 제조할 수 있다. 즉, 제제의 성분을 배합하여 호흡성 배합물을 얻을 수 있다. 미세구조체가 기계적 에너지의 사용없이 용이하게 분산될지라도 분산을 돕거나 성분을 혼합하기 위한 호흡성 배합물에 대한 기계적 에너지의 적용(예, 초음파 처리)이 고려될 수 있다. 대안으로, 단순히 진탕하거나 다른 형태의 교반을 통해 구성 성분을 혼합할 수 있다. 이 과정은 현탁물의 안정성에 대한 수분의 악영향을 피하기 위하여 무수 조건하에서 실시되는 것이 바람직하다. 분산물은 일단 형성되면, 응결 및 침강에 대한 민감성이 감소된다.

개시된 분산물의 제조에는 종래의 약학적 장치 및 방법을 사용할 수 있다. 예를 들어, 친공된 미세구조체와 바람직한 현탁물을 제조하는데에는 시판용의 분무 장치와 혼합 장치를 사용할 수 있다. 따라서, 당업자라면 본 발명의 개시 내용을 통해 본 발명의 약학적 분산물을 상업적 규모로 어려움없이 생성할 수 있을 것이다.

본 명세서의 안정화된 제제는 멸균, 예비포장 또는 키트 형태로 내과의 또는 다른 전문의에게 유익하게 공급될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 보다 구체적으로, 본 조성물은 투여하기 쉬운 안정한 미리형성된 분산물로서 또는 즉석 혼합 가능한 성분 개별물로서 공급될 수 있다. 사용 형태에 대해 준비가 되면, 분산물은 1회용 용기 또는 저장기(예, 분산물 수를 포함하는 유리 바이알) 또는 다중 사용 용기 또는 저장기에 포장될 수 있다. 개별 성분(예, 분말 미소구 및 순수 현탁 매질)으로 제공되는 경우, 안정화된 제제는 가리키는 바와 같이 용기의 성분을 단순히 배합하여 사용하기 전 어느 때라도 제조할 수 있다. 예컨대, 소량의 농축 분산물은 액체 환기법에 사용하기 전에 다량의 순수 플루오로카본에 희석할 수 있다. 또한, 개시된 제제의 우수한 안정성 때문에 키트는 사용자가 특정 증상의 치료 섭생을 용이하게 선택하거나 변형시킬 수 있도록 1회용 형태의 예비포장된 분산물 또는 혼합 준비물을 다수 포함할 수 있다. 이러한 점에서, 각 용기에는 분산물을 직접 분리할 수 있는 격막이나 적당한 관, 캐놀라, 루에르(Luer) 부속물 등이 환기 장치 또는 기관지내 장치 등에 연결되어 장착될 수 있다. 또한, 이러한 키트는 경우에 따라 제제 투여를 위한 기관지경이나 기관지내 장치(또는 이의 구성 부재)를 포함할 수도 있다.

생활성 제제의 투여는 증세가 가볍거나 보통이거나 심각하거나, 급성 또는 만성인 증후군의 치료 또는 예방 치료시 사용될 수 있다. 또한, 생활성 제제는 국소 또는 전신 증상이나 질환의 치료를 위해 투여할 수 있다. 이와 관련하여, 특히 바람직한 1가지 구체예는 생활성 제제를 전신 투여(예, 폐기도를 통해 환자의 전신 순환으로 전달)를 포함한다. 투여되는 정확한 투여량은 환자의 연령과 증상, 사용된 특정 약제 및 투여 횟수에 따라 달라지는데, 최종적으로 치료의 판단에 의해 결정된다. 생활성 제제의 조합을 포함하는 분산물을 투여하는 경우, 각 제제의 투여량은 일반적으로 단독 사용시의 각 제제의 사용량이다.

생활성 화합물의 직접 투여는 폐 질환 부위의 혈관 순환이 나빠 정맥내 약물 전달의 효능이 감소되기 때문에 폐 질환의 치료에 특히 효과적이다. 따라서, 폐에 투여된 안정화된 분산물은 호흡 곤란증, 급성 호흡 곤란증, 폐 좌상, 다이버폐, 외상후

호흡 곤란증, 수술후 무기폐, 폐혈증 속, 다발성 기관 손상, 멘델슨 질병, 폐색성 폐질환, 폐렴, 폐부종, 손상된 폐 순환, 낭포성 섬유증 및 폐암과 같은 질환의 치료 및/또는 진단에 유용한 것으로 입증된다. 이와 관련하여, 안정화된 분산물은 부분 액체 환기법 또는 완전 액체 환기법과 함께 사용하는 것이 바람직하다. 더욱이, 본 발명은 투여에 앞서, 투여 동안 또는 투여 후 약학적 미세분산물 중으로 치료적 유효량의 생리학적 허용 기체(예, 산화질소 또는 산소)를 도입시키는 것을 더 포함할 수 있다.

본 명세서에 기재된 바와 같이, 본 발명의 조성물은 폐전달 도관을 사용하여 폐로 투여할 수 있다. 당업자라면 본 명세서에 기재된 "폐전달 도관"이라는 용어가 광범위하게는 폐내에 액체를 적하 또는 투여하는 모든 장치 또는 기구 또는 그 구성 부재를 포함한다는 것을 잘 이해할 수 있을 것이다. 이러한 관점에서 폐전달 도관 또는 전달 도관은 치료가 요구되는 환자의 폐기도 중 적어도 일부분으로 개시된 분산물을 투여 또는 적하하기 위한 모든 구멍, 루멘, 카테터, 튜브, 도관, 주사기, 발동기, 마우스피스, 기관내 튜브 또는 기관지경을 의미하는 것이다. 전달 도관은 액체 환기 장치 또는 기체 환기 장치와 연결되거나 연결되지 않을 수 있다는 것은 당연하다. 특히 바람직한 구체예로서, 전달 도관은 기관내 튜브 또는 기관지경을 포함할 것이다.

따라서, 액체 투여량 적하는 적합한 현탁 매질 중의 천공성 미세구조체를 기관내 튜브를 통해 관삽입된 환자에게 적하하거나, 또는 기관지경을 통해 자유 호흡성 환자에게 적하하는 것을 포함한다. 다른 구체예는 개시된 분산물을 흉부로 직접 투여하는 것을 포함한다. 즉, 본 발명의 제제는 표준 관 및/또는 주사기를 사용하여 환피로서 환자의 폐로 "점적주입"될 수 있다. 따라서, 본 발명의 분산물은 환기 처리된(예, 기계 환기 장치에 연결된) 환자 또는 환기 처리되지 않은(예, 자가 호흡) 환자에게 투여할 수 있다. 바람직한 구체예에 있어, 본 발명의 방법 및 시스템은 기계적 환기 장치의 사용 또는 내포를 포함할 수 있다. 또한, 본 발명의 안정화된 분산물은 폐 중의 찌꺼기를 제거하기 위한 세정제로서 또는 진단성 세정 절차에 사용할 수 있다. 어떤 경우든지, 액체, 구체적으로 플루오로케미칼을 환자의 폐로 도입하는 절차는 당업계에 공지되어 있고, 당업자라면 과도한 실험 없이도 본 발명의 소유시 수행할 수 있을 것이다.

본 발명과 관련하여 개시된 분산물은 포유 동물의 폐 기도 중 적어도 일부로 직접 투여되는 것이 바람직하다. 본 명세서에 사용된 "직접 적하" 또는 "직접 투여"라는 용어는 포유 동물의 폐강으로 안정화된 분산물이 도입되는 것을 의미한다. 즉, 분산물은 액체로서 환자의 기관지를 통해 폐로 투여되는 것이 바람직하다. 분산물은 에어로졸 또는 분무된 액체 형태로 투여될 수 있지만, 전달 도관을 통해 폐기로 유입되는 일정 부피인 비교적 자유 유동성의 액체로 도입되는 것이 바람직하다. 이러한 점에서, 분산물의 유동은 중력에 의한 것이거나 주사기 플런저의 압축이나 펌프 등을 통해 유도된 압력에 의해 제공될 수 있다. 어떤 경우든지, 투여된 분산물의 양은 유량계와 같은 기계 장치를 사용하거나 육안 조사를 통해 관찰할 수 있다.

또한, 액체 적하법(부분 액체 적하법 또는 완전 액체 적하법)은 생리적 기체 교환을 촉진시키기 위해 호흡 촉진제(일반적으로 플루오로케미칼)의 폐 도입을 사용할 수 있다는 것은 자명한 사항이다. 부분 액체 적하법의 경우에는, 액체를 폐 도입한 후 환자에게 기계식 환기장치를 사용하여 환기 처리하는 것이 바람직하다. 본 명세서의 교시에 따르면, 호흡 촉진제는 안정화된 분산물을 포함할 수 있다. 예컨대, 페니실린을 포함하는 천공된 미세입자는 퍼플루오로옥틸 브로마이드에 현탁되어 액체 환기법에 사용할 수 있는 안정화된 분산물을 제공할 수 있다. 이 분산물은 그 다음 최대 기능적 보유 용량(FRC) 이내에서 임의의 부피량으로, 미국 특허 제5,562,608호, 제5,437,272호, 제5,490,498호, 제5,667,809호, 제5,770,585호 및 제5,540,225호(본 명세서에 참고 인용됨)에 기재된 바와 같이 환자의 폐로 투여될 수 있다.

대안으로, 농축되었지만 비교적 안정한 분산물은 총 부피가 수 밀리리터 또는 그 이하 정도인 단독 투여 형태로 포장될 수 있다. 비교적 소량을 폐로 직접 투여할 수도 있다. 하지만, 바람직한 구체예로서, 이 농축된 분산물은 폐로 투여하기 전에 보다 다량의 순수 호흡 촉진제(현탁 매질과 동일물이나 다른 물질일 수 있음)와 혼합할 수 있다. 또 다른 구체예에서는, 농축 분산물이 호흡 촉진제를 이미 함유하고 있는 환자의 폐로 직접 투여될 수도 있다. 즉, 부분 액체 환기법으로 처리된 관삽입된 환자에 대하여, 생활성 제제 현탁물은 존재하는 플루오로케미칼 용량 위에 상부 장입할 수 있다. 어떤 경우든지, 생활성 제제 함유 천공된 미소구를 폐막 위에 효과적으로 분산 및 침착시키기 위하여 호흡 촉진제 및/또는 현탁 매질을 제공할 수 있다.

보다 구체적으로, 생활성 제제를 비교적 무수 환경하에서, 즉 플루오로케미칼중에서 투여하면 제제의 생리적 흡수가 급격히 증가될 수 있다. 이러한 현상은 특히 인지질과 같은 폐 계면활성제의 경우에 나타난다. 하기 실시예 14에 보다 상세하게 기재하고 있는 바와 같이 계면활성제의 흡착 시간은 습윤화된 표면(폐 막)과 접촉하였을 때 수성 용액과 달리 플루오로케미칼에 의해 지수적으로 감소한다. 그 이유는 무수 현탁 매질로부터 수성 환경으로 계면활성제가 흡착되는 현상이 열역학적으로 매우 유리한 반응이기 때문이다. 이와는 반대로, 계면활성제가 수성 매질로부터 다른 수성 매질로 이동하는 경우에는 큰 유도력이 없다. 따라서, 본 발명의 특히 바람직한 구체예는 플루오로케미칼 현탁 매질 중에 분배시킨 천연 또는 합성 계면활성제와 회합되거나 또는 이를 포함하는 천공된 미세구조체를 포함한다.

안정화된 분산물은 환자 폐의 기능적 보유 용량까지 투여할 수 있지만, 소정의 구체예에서는 훨씬 작은 부피(예를 들어, ml 단위 이하)의 폐 투여도 포함할 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 예를 들어, 치료되어질 질환에 따라, 투여 부피는 1, 3, 5, 10, 20, 50, 100, 200 또는 500 ml일 수 있다. 바람직한 구체예에서, 액체 부피는 0.25 또는 0.5 % FRC 이하이다. 특히 바람직한 구체예에서, 액체 부피는 0.1 % FRC 이하이다. 안정화된 분산물의 비교적 저농도 투여에 있어서, 현탁 매질(특히 플루오로케미칼)의 습윤성 및 확산성은 폐 내부로 생활성 제제의 고른 분포를 용이하게 할 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 하지만, 다른 구체예에서는 0.5, 0.75 또는 0.9 % FRC 이상 부피의 현탁물을 투여하는 것이 바람직하다. 여하튼, 본 명세서에 개시된 LDI 치료는 기계적 환기 장치를 장착하고 있는 중증 환자를 위한 신규한 대체법이고, 또 기관지 경 투여가능한 약간 덜 심각한 환자에게도 처치할 수 있는 치료의 장을 열었다.

본 발명의 안정화된 분산물은 생활성 제제의 폐 투여에 특히 적합하지만, 인체의 임의의 위치에 화합물을 국소적으로 또는 전신으로 투여하기 위해 사용할 수도 있다. 따라서, 바람직한 구체예에서, 위장관을 통해, 기도를 통해, 국소적으로, 근육 내적으로, 복강내적으로, 비강으로, 질로, 직장으로, 귀로, 경구적으로 또는 눈 등을 통해 투여하는 것을 포함하는 여러 경로를 이용하여 본 제제를 투여할 수 있을 것이나, 이에 제한되지는 않는다. 보다 일반적으로, 본 발명의 안정화된 분산물은 국소적으로 또는 폐 이외의 체강 투여에 의해 제제를 전달하는데 사용할 수 있다. 바람직한 구체예에서, 체강은 복강, 누강, 직장, 요도, 위장관, 비강, 질, 이도, 구강, 협낭 및 늑막으로 이루어진 군 중에서 선택된다. 적절한 생활성 제제(예를 들어, 항생제 또는 소염제)를 포함하는 안정화된 분산물은 다른 증상 중에서도, 눈, 축농증, 이도 감염 및 심지어 위장관의 질환 또는 감염을 치료하는데 사용할 수 있다. 후자에 관해서, 본 발명의 분산물은 H. 피로리(*H. pylori*) 감염 또는 다른 폐양 관련 질환의 치료를 위한 위장의 내막(lining)으로 약학적 화합물을 선택적으로 전달하는데 사용할 수 있다.

상기 설명은 하기의 실시예를 참고하여 보다 완전히 이해할 수 있을 것이다. 하지만, 이러한 실시예는 본 발명을 실시하는 바람직한 방법을 단순히 예시하는 것이며 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

실시예

실시예 1

분무 건조에 의한 젠타마이신 황산염의 중공 다공성 입자의 제조

분무 건조용으로 하기 용액 40 내지 60ml를 제조했다:

수소화된 포스파티딜콜린 E-100-3(독일 루트빅샤펜, Lipoid KG) 50 중량/중량%

젠타마이신 황산염 (Amresco, 오하이오주 솔론) 50 중량/중량%

퍼플루오로옥틸브로마이드, 퍼플루브론 (일본 NMK)

탈이온수.

젠타마이신 황산염을 포함하는 천공된 미세구조체를 B-191 Mini Spray-Drier(Buchi, 스위스 플라월)를 사용하여 분무 건조 기법에 의해 다음 조건하에서 제조했다: 흡인 100%, 주입구 온도 85°C, 배출구 온도 61°C, 공급 펌프 10%, N₂ 유속 2,800 L/시간. 분말 다공성에 있어서의 변화는 발포제 농도의 함수로서 조사하였다.

포스파티딜콜린(PC)과 젠타마이신 황산염을 1:1 중량/중량 비율로 함유하는 퍼플루오로옥틸 브로마이드의 수중 플루오로카본 에멀션을 PFC/PC 비율만을 변화시켜 제조했다. 수소화된 에그 포스파티딜콜린 1.3g을 8000rpm으로 2 내지 5분(T = 60~70°C)동안 울트라-투렉스(Ultra-Turrax) 혼합기(모델 T-25)를 사용하여 탈이온수 25ml 중에 분산시켰다. 혼합 동안 0 내지 40g 범위의 퍼플루브론을 적가하였다(T = 60~70°C). 첨가를 완료시킨 후에, 수중 플루오로카본 에멀션을 4분 이상 시간동안 추가로 혼합시켰다. 그 다음 생성된 미정제 에멀션을 아베스틴(Avestin)(캐나다, 오타와) 균질화기로 15,000 psi, 5회, 고압하에 균질화시켰다. 젠타마이신 황산염을 탈이온수 약 4 내지 5ml 중에 용해시킨 다음 분무 건조 과정 직전에 퍼플루브론 에멀션과 혼합시켰다. 그 다음 전술된 조건을 이용하여 분무 건조시켜 젠타마이신 분말을 얻었다. 조성물을 함유하는 모든 퍼플루브론에 대해 자유 유동성 담황색 분말이 얻어졌다. 다양한 조성물 각각의 수득율은 35% 내지 60% 범위였다.

실시예 2

젠타마이신 황산염 분무 건조 분말의 형태

실시예 1에서 얻은 시료의 분말 형태, 다공성의 정도 및 생성 수득율의 강력한 의존성이 주사 전자 현미경(SEM)에 의해 PFC/PC 비의 함수로서 관찰되었다. 현미경 사진에서, 다공성과 표면 조도(粗度)는 발포제의 농도에 상당히 좌우되며, 한편 표면 조도, 소공의 수와 크기는 PFC/PC 비가 증가함에 따라 증가되는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, 퍼플루오로옥틸 브로마이드가 없는 조성물은 고도로 응집되어 작은 유리병 표면에 쉽게 부착되는 것으로 보이는 미세구조체를 생성했다. 유사하게, 발포제를 비교적 적게 사용한 경우(PFC/PC 비 = 1.1 또는 2.2)에는 매끄럽고, 구형인 미세입자가 얻어졌다. PFC/PC 비가 증가함에 따라 다공성과 표면 조도는 극적으로 증가했다.

투과 전자 현미경(TEM)에 의해 밝혀진 바와 같이 입자의 횡단면에서 미세구조체의 중공성은 추가 발포제의 혼입에 의해 증가하는 것으로 나타났다. 이런 점에서, 생성되는 천공된 미세구조체의 중공성과 벽두께는 모두 선택된 발포제의 농도에 상당히 좌우되는 것으로 보였다. 즉, PFC/PC 비가 증가함에 따라 제제의 중공성은 증가하고 입자벽의 두께는 감소하는 것으로 보였다. 실질상 비다공성의 비교적 충실한 구조체는 플루오로카본 발포제를 거의 또는 전혀 포함하지 않는 조성물로 부터 얻어졌다. 반대로, 약 45의 비교적 높은 PFC/PC 비를 이용하여 제조된 천공된 미세구조체는 약 43.5 내지 261nm 범위의 상대적으로 얇은 벽을 가지며 극히 중공성인 것으로 입증되었다. 두가지 유형의 입자 모두 본 명세서에 기재된 교시 내용에 부합한다면 본 발명에 사용하기 적합하다.

실시예 3

분무 건조에 의한 알부테롤 황산염 중공 다공성 입자의 제조

B-191 미니 스프레이 드라이어(Buchi, 스위스 플라일)를 사용하여 분무 건조 기법에 의해 다음 분무 조건하에서 중공 다공성 알부테롤 황산염 분말을 제조했다:

흡인 100%, 주입구 온도 85℃, 배출구 온도 61℃, 공급 펌프 10%, N₂ 유속 2800 L/시간. 분무 건조 직전에 용액 A와 B를 혼합시켜 공급 용액을 제조했다.

용액 A: 물 20g을 사용하여 알부테롤 황산염(뉴욕주 웨스트버리, Accurate Chemical) 1g과 폴록사머 188 NF급(뉴저지주 마운트 올리브 소재 BASF) 0.021g을 용해시켰다.

용액 B: 인지질에 의해 안정화된, 수중 플루오로카본의 에멀션을 하기 방법으로 제조했다. 울트라-투렉스 혼합기(모델 T-25)를 사용하여 8000rpm으로 2 내지 5분(T = 60~70℃)동안 고온(T=50~60℃) 탈이온수 150g 중에 인지질, EPC-100-3(독일 루드빅샤펜 소재, Lipoid KG) 1g을 균질화시켰다. 혼합 동안, 25g의 퍼플루오로옥틸 브로마이드(Atochem, 프랑스 파리 소재)를 적가했다. 플루오로카본의 첨가를 완료시킨 후에, 그 에멀션을 4분 이상 동안 혼합시켰다. 그 다음 생성된 미정제 에멀션을 아베스틴(캐나다, 오타와 소재) 고압 균질화기로 18,000 psi, 5회 처리했다.

용액 A와 B를 합쳐서 상기 조건 하에서 분무 건조기에 공급했다. 자유 유동성, 백색 분말이 사이클론 분리기에서 수집되었다. 중공 다공성 알부테롤 황산염 입자는 시간-비행 분석법(Aerosizer)(Amherst Process Instruments, 메사추세츠주 암헤르스트 소재)으로 측정하였을 때, 부피 중량의 평균 공기역학적 직경이 $1.18 \pm 1.42 \mu\text{m}$ 범위였다. 주사 전자 현미경(SEM) 분석은 분말이 구형이며 매우 다공성임을 나타내었다. 분말의 가공 밀도는 0.1 g/cm^3 이하인 것으로 측정되었다.

이러한 상기 실시예는 다수의 약학적 제제 중 임의의 하나를 효과적으로 포함할 수 있는 약물 전달 플랫폼으로서의 본 발명의 고유 분산성을 예시하는 역할을 하고 있다. 또한 이 원리는 다음 실시예에서도 예시된다.

실시예 4

장쇄/단쇄 인지질과 알부테롤 황산염의 혼합물을 포함하는 다공성 미립자 미세구조체의 제조

상기 실시예 3에 기재된 바와 같이 실시하나, 단 DSPC 1g을 단쇄 인지질 디옥틸포스파티딜콜린(DOPC)(Avanti Polar Lipids, 앨라바마주 앨라바스터) 100 mg으로 분산시켜, 분무 건조 분산물을 제조하였다. 분무 원료의 조성은 하기 표 II에 기재한다. 그 결과 수율은 50%이었다.

[표 II]
분무 원료의 조성

| 성분 | 양 |
|--------------------|------|
| 디스테로일포스파티딜콜린(DSPC) | 1g |
| 디옥타노일포스파티딜콜린(DOPC) | 0.1g |
| 알부테롤 설페이트 | 1g |
| 퍼플루오로헥산 | 1g |
| 물 | 60g |

실시예 5

분무 건조에 의한 중공 다공성 크로몰린 나트륨 입자의 제조

B-191 미니 스프레이 드라이어(Buchi, 스위스 플라일 소재)를 사용하여 분무 건조 기법에 의해 다음 분무 조건하에서 크로몰린 나트륨을 포함하는 천공된 미세구조체를 제조했다: 흡인 100%, 주입구 온도 85℃, 배출구 온도 61℃, 공급 펌프 10%, N₂ 유속 2800 L/시간. 분무 건조 직전에 용액 A와 B를 혼합시켜 공급 용액을 제조했다.

용액 A: 물 20g을 사용하여 크로몰린 나트륨(Sigma Chemical Co., 미주리주 세인트 루이스 소재) 1g과 폴록사머 188 NF급(뉴저지주 마운트 올리브 소재 BASF) 0.021g을 용해시켰다.

용액 B: 인지질에 의해 안정화된, 수중 플루오로카본의 에멀션을 하기 방법으로 제조했다. 울트라-투렉스 혼합기(모델 T-25)를 사용하여 8000rpm으로 2 내지 5분(T = 60~70℃)동안 고온(T=50~60℃) 탈이온수 150g 중에 인지질, EPC-100-3(독일 루트빅샤펜 소재, Lipoid KG) 1g을 균질화시켰다. 혼합시키면서 27g의 퍼플루오로데칼린(Air products, 펜실바니아주 알렌타운 소재)을 적가했다. 플루오로카본의 첨가를 완료한 후, 그 에멀션을 적어도 4분 동안 혼합시켰다. 그 다음 생성된 미정제 에멀션을 아베스틴(캐나다, 오타와 소재) 고압 균질화기로 18,000 psi, 5회 처리했다.

용액 A와 B를 합쳐서 상기 조건 하에서 분무 건조기에 공급했다. 자유 유동성, 담황색 분말이 사이클론 분리기에서 수집되었다. 중공 다공성 크로몰린 나트륨 입자는 시간-비행 분석법(Aerosizer)(Amherst Process Instruments, 메사추세츠주 암헤르스트 소재)로 측정하였을 때, 부피 중량의 평균 공기역학적 직경이 $1.23 \pm 1.31 \mu\text{m}$ 범위였다. 주사 전자 현미경(SEM) 분석은 분말이 중공성이며 동시에 다공성임을 나타내고 있다. 분말의 가공 밀도는 0.1 g/cm^3 이하인 것으로 측정되었다.

실시예 6

분무 건조에 의한 중공 다공성 BDP 입자의 제조

B-191 미니 스프레이 드라이어(Buchi, 스위스 플라일 소재)를 사용하여 분무 건조 기법에 의해 다음 분무 조건하에서 베클로메타손 디프로피오네이트(BDP)를 포함하는 천공된 미세구조체를 제조했다: 흡인 100%, 주입구 온도 85℃, 배출구 온도 61℃, 공급 펌프 10%, N₂ 유속 2800 L/시간. 분무 건조 직전에 락토오스 0.11g과 수중 플루오로카본 에멀션을 혼합시켜 공급 용액을 제조했다. 이 에멀션은 후술된 방법에 따라 제조했다.

BDP(Sigma Chemical Co., 미주리주 세인트 루이스 소재) 74mg, EPC-100-3 (Lipoid KG, 독일 루트빅샤펜 소재) 0.5g, 올레산 나트륨(Sigma) 15 mg 및 폴록사머 188(BASF, 뉴저지주 마운트 올리브 소재) 7 mg을 고온 메탄올 2 ml 중에 용해시켰다. 그 다음 메탄올을 증발시켜 인지질/스테로이드 혼합물의 얇은 필름을 얻었다. 이 인지질/스테로이드 혼합물을

8000rpm으로 2 내지 5분($T=60\sim 70^{\circ}\text{C}$)동안 울트라-투렉스 혼합기(모델 T-25)를 사용하여 고온($T=50\sim 60^{\circ}\text{C}$) 탈이온수 64g 중에 분산시켰다. 혼합시키면서 8g의 퍼플루브론(Atochem, 프랑스 파리 소재)을 적가했다. 첨가를 완료시킨 후에, 그 에멀션을 4분 이상 동안 추가로 혼합시켰다. 그 다음 생성된 미정제 에멀션을 아베스틴(캐나다, 오타와 소재) 고압 균질화기로 18,000 psi, 5회 처리했다. 그 다음 이 에멀션을 전술된 바와 같이 분무 건조된 공급 원료를 형성하는데 사용했다. 자유 유동성, 백색 분말이 사이클론 분리기에서 수집되었다. 중공 다공성 BDP 입자는 가공 밀도가 0.1 g/cm^3 이하였다.

실시예 7

분무 건조에 의한 중공 다공성 TAA 입자의 제조

B-191 미니 스프레이 드라이어(Buchi, 스위스 플라일 소재)를 사용하여 분무 건조 기법에 의해 다음 분무 조건하에서 트리암시놀론 아세토나이드(TAA) 입자를 포함하는 천공된 미세구조체를 제조했다: 흡인 100%, 주입구 온도 85°C , 배출구 온도 61°C , 공급 펌프 10%, N_2 유속 2800 L/시간. 분무 건조 직전에 락토오스 0.57g과 수중 플루오로카본 에멀션을 혼합시켜 공급 용액을 제조했다. 이 에멀션은 후술된 방법에 따라 제조했다.

TAA(Sigma Chemical Co., 미주리주 세인트 루이스 소재) 100mg, EPC-100-3 (Lipoid KG, 독일 루트빅샤펜 소재) 0.56g, 올레산 나트륨 25 mg(Sigma) 및 폴록사머 188(BASF, 뉴저지주 마운트 올리브 소재) 13 mg을 고온 메탄올 2 ml 중에 용해시켰다. 그 다음 메탄올을 증발시켜 인지질/스테로이드 혼합물의 얇은 필름을 얻었다. 이 인지질/스테로이드 혼합물을 8000rpm으로 2 내지 5분($T=60\sim 70^{\circ}\text{C}$)동안 울트라-투렉스 혼합기(모델 T-25)를 사용하여 고온($T=50\sim 60^{\circ}\text{C}$) 탈이온수 64g 중에 분산시켰다. 혼합시키면서 8g의 퍼플루브론(Atochem, 프랑스 파리 소재)을 적가했다. 플루오로카본의 첨가를 완료시킨 후에, 그 에멀션을 4분 이상 동안 추가로 혼합시켰다. 그 다음 생성된 미정제 에멀션을 아베스틴(캐나다, 오타와 소재) 고압 균질화기로 18,000 psi, 5회 처리했다. 그 다음 이 에멀션을 전술된 바와 같이 분무 건조된 공급 원료를 형성하는데 사용했다. 자유 유동성, 백색 분말이 사이클론 분리기에서 수집되었다. 중공 다공성 TAA 입자는 가공 밀도가 0.1 g/cm^3 이하였다.

실시예 8

분무 건조에 의한 중공 다공성 DNase I 입자의 제조

B-191 미니 스프레이 드라이어(Buchi, 스위스 플라일 소재)를 사용하여 분무 건조 기법에 의해 다음 분무 조건하에서 중공 다공성 DNase I 입자를 제조했다: 흡인 100%, 주입구 온도 80°C , 배출구 온도 61°C , 공급 펌프 10%, N_2 유속 2800 L/시간. 분무 건조 직전에 용액 A와 B를 혼합시켜 공급 용액을 제조했다.

용액 A: 물 20g을 사용하여 사람 췌장 DNase I(Calbiochem, 캘리포니아주 샌디에고) 0.5g과 폴록사머 188 NF급(뉴저지주 마운트 올리브 소재 BASF) 0.012g을 용해시켰다.

용액 B: 인지질에 의해 안정화된, 수중 플루오로카본의 에멀션을 하기 방법으로 제조했다. 울트라-투렉스 혼합기(모델 T-25)를 사용하여 8000rpm으로 2 내지 5분($T = 60\sim 70^{\circ}\text{C}$)동안 고온($T = 50\sim 60^{\circ}\text{C}$) 탈이온수 87g 중에 인지질, EPC-100-3(독일 루트빅샤펜 소재, Lipoid KG) 0.52 g을 균질화시켰다. 혼합시키면서 13g의 퍼플루브론(Atochem, 프랑스 파리)을 적가했다. 플루오로카본의 첨가를 완료시킨 후에, 상기 에멀션을 적어도 4분 동안 혼합시켰다. 그 다음 생성된 미정제 에멀션을 아베스틴(캐나다, 오타와 소재) 고압 균질화기로 18,000 psi, 5회 처리했다.

용액 A와 B를 합쳐서 상기 조건 하에서 분무 건조기에 공급했다. 자유 유동성, 담황색 분말이 사이클론 분리기에서 수집되었다. 중공 다공성 DNase I 입자는 시간-비행 분석법(Aerosizer)(Amherst Process Instruments, 메사추세츠주 암헤르스트 소재)로 측정하였을 때, 부피 중량의 평균 공기역학적 입자 직경이 $1.29 \pm 1.40\mu\text{m}$ 범위였다. 주사 전자 현미경(SEM) 분석은 분말이 중공성이며 동시에 다공성임을 나타내었다. 분말의 가공 밀도는 0.1 g/cm^3 이하인 것으로 측정되었다.

전술한 실시예는 다양한 생활성 제제와 본 발명의 놀라운 화합가능성을 예시하고 있다. 즉, 스테로이드와 같은 상대적으로 작고, 견고한 화합물 뿐만 아니라 본 발명의 제제는 펩티드, 단백질 및 유전 물질과 같은 크고, 손상되기 쉬운 분자를 효과적으로 혼입시켜 제조할 수 있다.

실시예 9

분무 건조에 의한 수중 기체 에멀션의 중공 다공성 분말의 제조

주사용 물로 다음과 같은 용액을 제조하였다.

| 용액 1 | |
|---|-----------|
| m-HES 히드록시에틸스타치(Ajinomoto, 일본 교토) | 3.9 w/v% |
| 염화나트륨(Mallinckrodt, 미국 미주리주 세인트루이스) | 3.25 w/v% |
| 인산나트륨, 이염기산(Mallinckrodt, 미국 미주리주 세인트루이스) | 2.83 w/v% |
| 인산나트륨, 일염기산(Mallinckrodt, 미국 미주리주 세인트루이스) | 0.42 w/v% |
| 용액 2 | |
| Poloxamer 188(BASF, 미국 뉴저지주 마운트 올리브) | 0.45 w/v% |
| 수소화된 에그 포스파티딜콜린, EPC-3(Lipoid KG, 독일 루트빅샤펜) | 1.35 w/v% |

교반관을 사용하여 용액 1의 성분을 가온수에 용해시켰다. 용액 2 중의 계면활성제는 고전단 혼합기를 사용하여 수중에 분산시켰다. 이 용액들을 합하여 유화시키고 질소로 포화시킨 뒤 분무 건조하였다.

얻어지는 무수 자유 유동성 중공 구형 생성물은 평균 입자 직경이 $2.6 \pm 1.5 \mu\text{m}$ 이었다. 이 입자는 폐 계면활성제의 보충이나 대체시 사용할 수 있는 것으로, SEM 측정시 구형의 다공성이었다.

본 실시예는 각종의 발포제(여기에서는 질소)가 바람직한 형태를 나타내는 미세구조체를 제공하는데 사용할 수 있음을 예시한 것이다. 즉, 본 발명의 주요 장점 중 1가지는 생물학적 활성(즉, 단백질이나 폐 계면활성제)을 보존하거나 소정의 다공성이 있는 미세구조체를 생성하기 위하여 형성 조건을 변화시킬 수 있다는 점이다.

실시예 10

암피실린을 함유하는 천공된 미세구조체 분말의 제조

다음과 같은 물질을 사용하여 원료 성분을 얻었다.

| |
|---|
| 암피실린, 바이오텍 등급(Fisher Scientific, 펜실베이니아주 피츠버그 소재) 20 w/w% |
| 히드록시에틸스타치(Ajinomoto, 일본) 14.38 w/w% |
| 디팔미토일포스파티딜콜린(Genzyme, 매사추세츠주 캠브리지 소재) 65.62 w/w% |
| 퍼플루오로헥산(3M, 미네소타주 세인트폴) |
| 탈이온수 |

히드록시에틸 스타치(HES, 0.9 g)과 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC, 4.11 g)을 탈이온수 75 ml 중에, 울트라-투렉스(Ultra-Turrax) 혼합기(모델 T-25)를 사용하여 10,000 rpm에서 약 2 분($T = 45$ 내지 50°C) 동안 분산시켰다. 얻어지는 DPPC/HES 분산물을 빙 욕조에서 냉각시켰다. 암피실린(1.25 g)을 첨가하고 1 분 동안 혼합하였다($T = 5$ 내지 10°C). 그 다음 혼합하는 동안 퍼플루오로헥산(PFH, 4.11 g)을 적가하였다($T = 5$ 내지 10°C). 첨가가 완료된 후, 수중의 PFH 에멀션을 총 4 분 이상 동안 울트라-투렉스로 혼합하였다.

암피실린을 포함하는 천공된 미세구조체 분말은 암피실린 함유 에멀션을 5.5 ml의 속도로 분무 건조(Buchi, 191 Mini Spray Dryer, 스위스)하여 얻었다. 분무 건조기의 주입구 온도와 배출구 온도는 각각 90°C 및 55°C 였다. 분무 공기와 흡입류는 각각 1,800 L/hr 및 100%였다. 다공성 미소구를 포함하는 자유 유동성 백색 분말을 얻었다.

실시예 11

인슐린을 함유하는 천공된 미세구조체 분말의 제조

다음과 같은 물질을 사용하여 공급 원료를 얻었다.

| |
|--|
| 인간 인슐린(Calbiochem, 캘리포니아 산디에고) 0.0045 w/w% |
| 히드록시에틸 스타치(Ajinomoto, 일본) 17.96 w/w% |

| |
|---|
| 디팔미토일포스파티딜콜린(Genzyme, 매사추세츠주 캠브리지) 82.04 w/w% |
| 퍼플루오로헥산(3M, 미네소타주 세인트폴) |
| 탈이온수 |

히드록시에틸 스타치(HES, 1.35 g)과 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC, 6.16 g)을 탈이온수 100 ml 중에, 울트라-투렉스 혼합기(모델 T-25)를 사용하여 10,000 rpm에서 약 2 분($T = 45$ 내지 50°C) 동안 분산시켰다. 얻어지는 DPPC/HES 분산물을 빙 욕조에서 냉각시켰다. 인슐린(3.4 mg)을 첨가하고 1 분 동안 혼합하였다($T = 5$ 내지 10°C). 그 다음 혼합하는 동안 퍼플루오로헥산(PFH, 6.16 g)을 적가하였다($T = 5$ 내지 10°C). 첨가가 완료된 후, 수중의 PFH 에멀션을 총 4 분 이상 동안 울트라-투렉스로 혼합하였다. 인슐린 미세구조체 분말은 분무 건조기[Buchi, 모델 191 미니 분무 건조기(Buchi, 스위스)]를 사용하여 얻었다. 인슐린 함유 에멀션을 5.5 ml/분의 속도로 유입시켰다. 분무 건조기의 주입구 온도와 배출구 온도는 각각 80°C 및 45°C 였다. 분무 공기와 흡인류는 각각 1,800 L/hr 및 100%였다. 다공성 미소구를 포함하는 자유 유동성 백색 분말을 얻었다.

실시예 12

분무 건조를 통한 형광성 표지된 천공된 미세구조체 분말의 제조

다음과 같은 물질을 사용하여 공급 원료를 얻었다.

| |
|---|
| 니트로벤조일디올 포스파티딜콜린(Avanti Polar Lipids, 앨라바마주 알라바스터) 0.2 w/w% |
| 히드록시에틸 스타치(Ajinomoto, 일본) 17.6 w/w% |
| 디팔미토일포스파티딜콜린(Genzyme, 매사추세츠주 캠브리지) 82.2 w/w% |
| 퍼플루오로헥산(3M, 미네소타주 세인트폴) |
| 탈이온수 |

디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC, 1 g)과 니트로벤조일디올 포스파티딜콜린(NBD-PC; 10 mg)을 클로로포름 4 ml 중에 용해시켰다. 그 다음, Savant Speed Vac(모델 SC 200)을 사용하여 클로로포름을 제거하였다. 얻어지는 DPPC/NBD-PC 얇은 필름에 히드록시에틸 스타치(HES; 0.9 g), 디팔미토일포스파티딜콜린(DPPC; 3.19 g) 및 탈이온수 75 ml를 첨가하였다. 수성상에 계면활성제와 스타치를, 울트라-투렉스 혼합기(모델 T-25)를 사용하여 10,000 rpm에서 약 2 분($T = 45$ 내지 50°C) 동안 분산시켰다. 얻어지는 NBD-PC/DPPC/HES 분산물을 빙 욕조에서 냉각시켰다. 그 다음 혼합하는 동안 퍼플루오로헥산(PFH, 4.11 g)을 적가하였다($T = 5$ 내지 10°C). 첨가가 완료된 후, 수중의 PFH 에멀션을 총 4 분 이상 동안 울트라-투렉스로 혼합하였다. 형광 표지된 마이크로셀 분말은 분무 건조(Buchi, 모델 191 미니 분무 건조기, 스위스)하여 얻었다. NBD-PC/DPPC/HES 함유 에멀션은 5.5 ml/분의 속도로 유입시켰다. 분무 건조기의 주입구 온도와 배출구 온도는 각각 100°C 및 65°C 였다. 분무 공기와 흡인류는 각각 1,800 L/hr 및 100 %였다. 천공된 미세구조체를 포함하는 자유 유동성 황색 분말을 얻었다.

실시예 13

폐 계면활성제의 시험관내 활성에 대한 분무 건조의 효과

박동 버블의 표면 장력을 감소시키는 분무 건조된 폐 계면활성제 제제의 활성은 순수 폐 계면활성제 제제와 비교하였다. 소에서 추출한 폐 계면활성제인 Alveofact(Thomae, 독일 비베라흐)와 분무 건조한 폐 계면활성제를 함유하는 마이크로셀을 일반 식염수에 10 mg/ml의 농도로 용해하고 37°C 에서 15 분 동안 항온처리하였다. 분석에 앞서, 계면활성제 시험 용액을 볼텍스 혼합기를 사용하여 30 초 동안 강력하게 진탕하였다. 시료의 표면 성질을 Pulsating Bubble Surfactometer(모델 EC-PBS-B, Electronics, 뉴욕주 암허스트)를 사용하여 37°C 에서 제조자의 지시에 따라 분석하였다. 계면활성제 용액을 최소 버블 직경에서 10 초 동안 흡착시키고, 자동 방식(20 사이클/분)으로 버블 사이클링을 실시하였다. 각 실험마다 처음 약 10회 사이클 동안 측정하고, 그 다음 2분, 4분 및 6분째 측정하였다.

순수 계면활성제 현탁물과 분무 건조된 계면활성제 현탁물 간의 주요 차이는 버블 표면에 흡착하여 장력을 저하시키는 속도이다. 분무 건조된 물질은 낮은 표면 장력에 도달하는데 6회 사이클을 필요로 한 반면 Alveofact 시료는 1회 사이클이 걸렸다. 하지만, 최대 장력의 크기와 최소 버블 직경은 대략 동일한 것으로 밝혀졌다.

Alveofact 분산물의 경우, 장력은 제1 사이클시 최대 직경 32 mN/m에서부터 최소 4 mN/m까지 감소하였다. 추가 박동 시, 안정 상태의 진동이 최대 장력_{max} 33 mN/m, 최소 장력_{min} 0 내지 1 mN/m에 도달하였다. 분무 건조된 폐 마이크로셀

분산물의 경우, 장력은 제1 사이클시 최대 직경 36 mN/m에서부터 최소 16 mN/m까지 감소하였다. 6번째 박동에서 최대 장력_{max} 과 최소 장력_{min} 은 각각 36 및 2 mN/m이었다. 순수 Alveofact 및 분무 건조된 폐 계면활성제 천공된 미세구조체는 문헌[R.H.Notter, in Surfactant Replacement Therapy, (Eds: D.H. Shapiro, and R.H. Notter) Alan R.Liss, New York, 1989, 이들 값은 각각 35 내지 약 5 mN/m 범위이어야 한다]에 개략된 바와 같이 생리적으로 효과적인 폐 계면활성제의 최대 및 최소 표면 장력의 조건을 만족하는 것이다. 본 실시예는 본 발명의 조성물과 방법이 환자의 폐 계면활성제의 대체 또는 보충에 특히 유용하다는 것을 입증하는 것이다.

실시예 14

PFC에 의한 분무 건조된 마이크로셀의 급속 확산

본 발명에 따라 제조된 안정화된 분산물에 폐 공기/물 계면에서 확산하는 개량된 계면활성제를 제공한다. 이와 관련하여, 디미리스토일포스파티딜콜린의 평형 표면 장력은 약 22 mN/m이다. 수성계 리포솜은, 1800 초후 수성 용액의 표면 장력이 크게 감소되지 않은 사실을 통해 알 수 있듯이 공기/물 계면에서 매우 느리게 흡착된다. 리포솜의 느린 흡착은 수성계를 통해 DMPC의 느린 분자 확산 때문이다. 그러나, 놀랍게도 무수 천공된 미세구조체 형태인 퍼플루브론(PFOB) 중에 현탁시킨 DMPC의 흡착은 매우 빨라서, 표면 장력을 수초 이내에 평형 값으로 감소시켰다. 이와 같은 빠른 확산 및 표면 장력의 감소는 습윤된 폐 막과 상기 천공된 미세구조체의 접촉시 일어날 수 있는 현상을 나타낸다. 보다 구체적으로, 본 실시예는 개시된 안정화된 분산물이 액체 투여량 적하에 의해 폐로 약물과 폐 계면활성제를 효과적으로 전달한다는 것을 입증한 것이다.

실시예 15

LDI 대 IM을 통한 투여 후의 인슐린 및 글루코스의 약력학

실시예 11에서 제조한 인슐린 제제를 절식시킨 토끼에게 액체 투여량 적하(퍼플루브론 4.5 ml/kg 중의 0.86 IU)를 통해, 그리고 근육내(IM)로 투여하였다. LDI 투여의 경우에는, 토끼를 마취시킨 뒤 관을 삽입하고 호흡기를 장착한 후, 폐에 약 4.5 ml/kg의 퍼플루브론을 적하시켰다. 그 다음 중공의 다공성 미소구 인슐린 제제를 0.86 IU/kg의 투여량으로 폐 중에 존재하는 퍼플루브론 상에 최소 퍼플루브론 용량으로 상부 장입하였다. 대조 동물에게는 비슷한 용량의 인슐린(Humulin R)을 IM 주사하였다. 인슐린의 혈장 농도를 방사능면역분석법으로 측정하고, 혈청 글루코스 농도의 감소도 측정하였다. 그 결과를 표 III 및 IV에 제시하였다. LDI 투여 후 인슐린 전신 순환으로 최고 빠르게 흡수되는 것으로 관찰되었다. 상대적 생체이용률은 53%인 것으로 밝혀졌다. IM군과 LDI군 간 글루코스 변화의 차이는 극히 적었다. 이와 같은 결과는 생활성 제제의 전신 전달에 있어 LDI 투여의 유용성을 입증하는 것이다.

[표 III]

토끼에게 LDI 또는 IM 투여한 후의 인슐린의 약력학

| 전달 방식 | C _{max} (μU/ml) | T _{max} (min.) | AUC (μUmin/ml) | B _M (%) |
|-----------------|--------------------------|-------------------------|----------------|--------------------|
| IM | 110.5 | 60 | 20770 | 100 |
| LDI (4.5 ml/kg) | 210.4 | 15 | 11100 | 53 |

[표 IV]

토끼에게 LDI 또는 IM 투여한 후의 혈청 글루코스 농도(mg/dl)

| 시간(분) | IM | LDI |
|-------|-------|-------|
| 0 | 184.2 | 175.7 |
| 5 | 253.6 | 218.8 |
| 10 | 256.0 | 211.7 |
| 15 | 216.8 | 198.2 |
| 30 | 168.2 | 143.3 |

| | | |
|-----|-------|------|
| 60 | 82.0 | 83.2 |
| 90 | 48.2 | 38.2 |
| 120 | 18.0 | 31.2 |
| 150 | 29.4 | 31.7 |
| 180 | 28.8 | 33.4 |
| 240 | 29.4 | 49.2 |
| 360 | 115.8 | - |

실시예 16

항생제 액체 투여량 적하 후의 래트 치사율의 감소

수컷 위스터 래트(약 500 g)에게 스트렙토코커스 뉴모니아(*Streptococcus pneumoniae*) 10^9 콜로니 형성 단위를 기관지 내 접종하였다. 이 모델은 접종 4일 이내에 비처리 대조 동물 100%가 치사하는 급성 폐렴 모델이다. 접종 1일 후 암피실린 10 mg을 근육내 투여받은 동물은 10일까지 생존하는 동물이 27%로, 개선된 생존율을 나타내었다. LDI 투여를 통해 퍼플루브론 10 ml 중의 암피실린(실시예 10에 따라 제조)을 투여받은 동물은 87%의 생존율을 나타내었다. 이와 같은 결과는 본 발명의 중공 다공성 미소구를 이용한 항생제의 국소 치료가 위급성 박테리아 감염에 의한 치사율을 감소시키는데 매우 효과적임을 입증하는 것이다.

실시예 17

IM 및 LDI 투여 후의 폐 및 혈청 중의 암피실린 농도

폐 조직과 혈청 중의 암피실린 농도는 실시예 15의 2가지 처리군에 대하여 생물검정법으로 측정하였다. 이 방법으로, 투여 후 여러 경과 시간에서 래트로부터 얻은 혈청 또는 폐 조직 균질물 60 μ l를 멸균 디스크에 놓고, 이 디스크를 S.뉴모니아 도포된 아가 평판에 배치하였다. 그 후 24 시간 동안 항온배양하였다. S.뉴모니아의 성장을 억제하기에 충분히 높은 농도의 항생제는 디스크 주위에 성장 억제 구역을 나타내었다. 비성장 구역을 정량하고 표준 곡선에 근거하여 항생제의 농도를 계산하였다.

IM군과 LDI군의 결과를 표 V에 나타내었다. 암피실린 함량은 IM 투여 후 2 시간만에 검출할 수 없는 것으로 나타나 혈청 중의 반감기가 짧다는 것을 알았다. 하지만 LDI 투여 후에는 혈청내 농도가 4 시간 이상 지속되어 암피실린이 혈액으로 지속 방출된다는 것을 알 수 있었다. 이와 유사하게 국소 폐중의 농도도 LDI 전달 후 250 배 이상 높았고 수일 동안 지속되었다. 이와 같은 결과는 LDI 투여 후 상응하는 혈청 농도의 증가 없이 감염 부위에만 다량의 국소 항생제 농도를 제공할 수 있음을 시사한다. 더욱이, 근육내 투여와 달리 액체 투여량 적하에 의해 제공된 고농도는 투여 후 수일 동안 지속되었다. 이와 같은 지속성은 요구 투여량을 대폭 감소시킬 수 있다.

[표 V]

래트 폐 중의 암피실린 약력학 : 투여 방식의 효과

| 시간(hr) | IM 혈청 | IM 폐 | LDI 혈청 | LDI 폐 |
|--------|-------|------|--------|-------|
| 1 | 15.0 | 2.2 | 15.8 | 501.2 |
| 2 | 1.3 | 1.2 | 2.0 | 125.9 |
| 3 | 0 | 0 | 1.3 | 63.1 |
| 4 | 0 | 0 | 2.5 | 50.1 |
| 8 | 0 | 0 | 0 | 15.8 |
| 24 | 0 | 0 | 0 | 10.0 |
| 48 | 0 | 0 | 0 | 3.0 |
| 72 | 0 | 0 | 0 | 2.0 |

실시예 18

토끼 폐 중의 젠타마이신 생체분배

뉴질랜드 백색 토끼에게 젠타마이신 5 mg/kg을 IM 방법이나 LDI 방법으로 투여한 후 1 시간째 생체분배를 비교하였다. 젠타마이신의 LDI 용량은 1.8 ml/kg로 투여하였다. 각 폐엽을 수거하여 면역분석법으로 젠타마이신에 대해 정량 분석하였다. 그 결과를 표 VI에 기재하였다. 폐의 젠타마이신 농도는 IM 투여시 보다 국소 투여(LDI) 후 약 2배 정도 높았다. IM 또는 LDI 투여 어느 경우에도 폐엽을 따라 우수한 생체분배가 관찰되었다.

[표 VI]

LDI 또는 IM 투여후의 토끼 폐 중의 젠타마이신(젠타마이신 μg /조직 g) 생체분배

| 투여 방식 | 우측 상부 | 우측 중간 | 우측 하부 | 좌측 상부 | 좌측 하부 |
|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| IM | 5.0 | 6.0 | 6.4 | 6.7 | 6.1 |
| LDI | 680.5 | 564.3 | 646.7 | 206.3 | 412.9 |

당업자는 본 발명이 그 발명의 사상과 중심적인 속성에서 벗어나지 않으면서 다른 특정한 형태로 구체화될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 본 발명의 상기 기재는 단지 예시적인 실시 태양을 개시하고 있는 것이며, 본 발명의 범위내에서 다른 변형이 가능하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 따라서, 본 발명은 본 명세서의 상세한 설명에 기재된 특정 구체예에 한정되지 않는다. 본 발명의 범위와 내용은 첨부된 청구 범위에 의해 지시된다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

생활성 제제를 1종 이상 함유하는 복수의 천공된 미세구조체가 분산되어 있고 실질상 천공된 미세구조체에 침윤되어 있는 비수성 플루오로케미칼 현탁 매질을 포함하는, 환자의 폐 기도 중 적어도 일부분으로의 직접 투여에 의해 생활성 제제를 폐 전달하기 위한 안정화된 분산물.

청구항 2.

제1항에 있어서, 환자가 환기 처리된 환자임이 특징인 안정화된 분산물.

청구항 3.

제1항에 있어서, 환자가 자발 호흡 상태의 환자인 것이 특징인 안정화된 분산물.

청구항 4.

제1항 내지 제3항 중 어느 하나의 항에 있어서, 환자가 부분 액체 환기 처리되고 있는 환자인 것이 특징인 안정화된 분산물.

청구항 5.

제4항에 있어서, 상기 천공된 미세구조체가 계면활성제를 포함하는 것이 특징인 안정화된 분산물.

청구항 6.

제5항에 있어서, 상기 계면활성제가 인지질, 비이온성 세제, 비이온성 블록 공중합체, 이온성 계면활성제, 생체적합성 플루오르화된 계면활성제 및 그 조합으로 구성된 군 중에서 선택되는 것이 특징인 안정화된 분산물.

청구항 7.

제5항에 있어서, 상기 계면활성제가 인지질인 것이 특징인 안정화된 분산물.

청구항 8.

제7항에 있어서, 상기 인지질이 디라우로일포스파티딜콜린, 디올레일포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜콜린, 디스테로일포스파티딜콜린, 베헤노일포스파티딜콜린, 아라키도일포스파티딜콜린 및 그 조합으로 구성된 군 중에서 선택되는 것이 특징인 안정화된 분산물.

청구항 9.

제1항에 있어서, 현탁 매질과 천공된 미세구조체가 0.5 이하의 굴절률 차가 있는 것이 특징인 안정화된 분산물.

청구항 10.

제1항에 있어서, 상기 천공된 미세구조체가 중공의 다공성 미소구를 포함하는 것이 특징인 안정화된 분산물.

청구항 11.

제1항에 있어서, 상기 생활성 제제가 항알레르기제, 기관지 확장제, 폐 계면활성제, 진통제, 항생제, 류코트리엔 억제제 또는 길항제, 항히스타민제, 소염제, 항종양제, 항콜린제, 마취제, 항결핵제, 조영제, 심혈관계, 효소, 스테로이드, 유전 물질, 바이러스 벡터, 안티센스제, 단백질, 펩티드 및 그 조합으로 구성된 군 중에서 선택되는 것이 특징인 안정화된 분산물.

청구항 12.

제11항에 있어서, 생활성 제제가 환자의 전신 순환으로 전달되는 것이 특징인 안정화된 분산물.

청구항 13.

제12항에 있어서, 액체 플루오로케미칼이 퍼플루오로옥틸 브로마이드를 포함하는 것이 특징인 안정화된 분산물.

청구항 14.

1종 이상의 생활성 제제를 함유하는 복수의 천공된 미세구조체를 소정 부피의 생체적합성 비수성 현탁 매질과 배합하여, 천공된 미세구조체에 상기 비수성 현탁 매질이 침윤되어 있는 호흡성 배합물을 제공하는 단계; 및

이 호흡성 배합물을 혼합하여 실질상 균일의 안정화된 분산물을 제공하는 단계

를 포함하는, 생활성 제제를 직접 폐 투여하기 위한 안정화된 분산물을 제조하는 방법.

청구항 15.

제14항에 있어서, 천공된 미세구조체가 계면활성제를 포함하는 것이 특징인 방법.

청구항 16.

제15항에 있어서, 상기 계면활성제가 인지질, 비이온성 세제, 비이온성 블록 공중합체, 이온성 계면활성제, 생체적합성 플루오르화된 계면활성제 및 그 조합으로 구성된 군 중에서 선택되는 것이 특징인 방법.

청구항 17.

제15항 또는 제16항에 있어서, 상기 계면활성제가 인지질인 것이 특징인 방법.

청구항 18.

제17항에 있어서, 상기 인지질이 디라우로일포스파티딜콜린, 디올레일포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜콜린, 디스테로일포스파티딜콜린, 베헤노일포스파티딜콜린, 아라키도일포스파티딜콜린 및 그 조합으로 구성된 군 중에서 선택되는 것이 특징인 방법.

청구항 19.

제15항 또는 제16항에 있어서, 상기 천공된 미세구조체가 폴록사머 188, 폴록사머 407 및 폴록사머 338로 구성된 군 중에서 선택되는 폴록사머를 포함하는 것이 특징인 방법.

청구항 20.

제15항에 있어서, 상기 천공된 미세구조체가 10 w/w% 이상의 계면활성제를 포함하는 것이 특징인 방법.

청구항 21.

제14항에 있어서, 현탁 매질과 천공된 미세구조체가 0.5 이하의 굴절률 차가 있는 것이 특징인 방법.

청구항 22.

제14항에 있어서, 천공된 미세구조체가 중공의 다공성 미소구를 포함하는 것이 특징인 방법.

청구항 23.

제14항에 있어서, 안정화된 분산물이 균일분산물을 포함하는 것이 특징인 방법.

청구항 24.

제14항에 있어서, 상기 생활성 제제가 항알레르기제, 기관지 확장제, 폐 계면활성제, 진통제, 항생제, 류코트리엔 억제제 또는 길항제, 항히스타민제, 소염제, 항종양제, 항콜린제, 마취제, 항결핵제, 조영제, 심혈관계, 효소, 스테로이드, 유전 물질, 바이러스 벡터, 안티센스제, 단백질, 펩티드 및 그 조합으로 구성된 군 중에서 선택되는 방법.

청구항 25.

제14항에 있어서, 현탁 매질이 액체 플루오로케미칼을 포함하는 것이 특징인 방법.

청구항 26.

제25항에 있어서, 플루오로케미칼 현탁 매질이 퍼플루오로옥틸 브로마이드를 포함하는 것이 특징인 방법.

청구항 27.

복수의 천공된 미세구조체를 제공하는 단계; 및

1종 이상의 액체 플루오로케미칼 함유의 생체적합성 비수성 현탁 매질과 천공된 미세구조체를 굴절률차가 0.5 이하가 되도록 선택하여, 상기 천공된 미세구조체를 1종 이상의 액체 플루오로케미칼 함유의 생체적합성 비수성 현탁 매질과 배합하는 단계

를 포함하는, 반데르발스 인력을 감소시켜 분산물을 안정화시키는 방법.

청구항 28.

제27항에 있어서, 상기 천공된 미세구조체가 계면활성제를 포함하는 것이 특징인 방법.

청구항 29.

제28항에 있어서, 상기 계면활성제가 인지질, 비이온성 세제, 비이온성 블럭 공중합체, 이온성 계면활성제, 생체적합성 플루오르화된 계면활성제 및 그 조합으로 구성된 군 중에서 선택되는 것이 특징인 방법.

청구항 30.

제29항에 있어서, 상기 계면활성제가 인지질인 것이 특징인 방법.

청구항 31.

제29항에 있어서, 상기 인지질이 디라우로일포스파티딜콜린, 디올레일포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜콜린, 디스테로일포스파티딜콜린, 베헤노일포스파티딜콜린, 아라키도일포스파티딜콜린 및 그 조합으로 구성된 군 중에서 선택되는 것이 특징인 방법.

청구항 32.

제27항에 있어서, 상기 천공된 미세구조체가 중공 다공성 미소구를 포함하는 것이 특징인 방법.

청구항 33.

제27항에 있어서, 상기 생활성 제제가 항알레르기제, 기관지 확장제, 폐 계면활성제, 진통제, 항생제, 류코트리엔 억제제 또는 길항제, 항히스타민제, 소염제, 항종양제, 항콜린제, 마취제, 항결핵제, 조영제, 심혈관계, 효소, 스테로이드, 유전 물질, 바이러스 벡터, 안티센스제, 단백질, 펩티드 및 그 조합으로 구성된 군 중에서 선택되는 것이 특징인 방법.

청구항 34.

제27항에 있어서, 액체 플루오로케미칼이 양성 확산 계수를 나타내는 것이 특징인 방법.

청구항 35.

제27항에 있어서, 액체 플루오로케미칼이 퍼플루오로옥틸 브로마이드를 포함하는 것이 특징인 방법.

청구항 36.

생활성 제제를 1종 이상 함유하는 복수의 천공된 미세구조체가 분산되어 있는 생체적합성 비수성 현탁 매질을 포함하고, 이 비수성 현탁 매질이 실질상 상기 천공된 미세구조체에 침윤되어 있는, 생활성 제제 전달용 안정화된 분산물.

청구항 37.

제36항에 있어서, 천공된 미세구조체가 계면활성제를 포함하는 것이 특징인 안정화된 분산물.

청구항 38.

제37항에 있어서, 계면활성제가 인지질, 비이온성 세제, 비이온성 블럭 공중합체, 이온성 계면활성제, 생체적합성 플루오르화된 계면활성제 및 그 조합으로 구성된 군 중에서 선택되는 것이 특징인 안정화된 분산물.

청구항 39.

제37항 또는 제38항에 있어서, 계면활성제가 인지질인 것이 특징인 안정화된 분산물.

청구항 40.

제39항에 있어서, 상기 인지질이 디라우로일포스파티딜콜린, 디올레일포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜콜린, 디스테로일포스파티딜콜린, 베헤노일포스파티딜콜린, 아라키도일포스파티딜콜린 및 그 조합으로 구성된 군 중에서 선택되는 것이 특징인 안정화된 분산물.

청구항 41.

제36항에 있어서, 천공된 미세구조체가 중공의 다공성 미소구를 포함하는 것이 특징인 안정화된 분산물.

청구항 42.

제36항에 있어서, 상기 생활성 제제가 항알레르기제, 기관지 확장제, 폐 계면활성제, 진통제, 항생제, 류코트리엔 억제제 또는 길항제, 항히스타민제, 소염제, 항종양제, 항콜린제, 마취제, 항결핵제, 조영제, 심혈관계, 효소, 스테로이드, 유전 물질, 바이러스 벡터, 안티센스제, 단백질, 펩티드 및 그 조합으로 구성된 군 중에서 선택되는 것이 특징인 안정화된 분산물.

청구항 43.

제36항에 있어서, 생체적합성 현탁 매질이 액체 플루오로케미칼을 포함하는 것이 특징인 안정화된 분산물.

청구항 44.

제43항에 있어서, 액체 플루오로케미칼이 퍼플루오로옥틸 브로마이드를 포함하는 것이 특징인 안정화된 분산물.

청구항 45.

유체 저장기;

복수의 천공된 미세구조체가 분산되어 있는 생체적합성 비수성 현탁 매질을 포함하고, 이 현탁 매질은 1종 이상의 생활성 제제를 포함하고 있는 상기 유체 저장기 중의 안정화된 분산물; 및

상기 유체 저장기와 작동가능하게 연결되고 환자의 폐기도 중 적어도 일부분으로 안정화된 분산물을 투여할 수 있는 폐 전달 도관

을 포함하는, 환자에게 생활성 제제를 직접 폐 투여하기 위한 시스템.

청구항 46.

제45항에 있어서, 폐 전달 도관이 기관지경 또는 기관내 튜브를 포함하는 것이 특징인 시스템.

청구항 47.

제45항 또는 제46항에 있어서, 폐전달 도관이 기계식 환기 장치에 연결되어 있는 것이 특징인 시스템.

청구항 48.

제45항에 있어서, 천공된 미세구조체가 계면활성제를 포함하는 것이 특징인 시스템.

청구항 49.

제48항에 있어서, 계면활성제가 인지질, 비이온성 세제, 비이온성 블럭 공중합체, 이온성 계면활성제, 생체적합성 플루오르화된 계면활성제 및 그 조합으로 구성된 군 중에서 선택되는 것이 특징인 시스템.

청구항 50.

제49항에 있어서, 상기 계면활성제가 인지질인 것이 특징인 시스템.

청구항 51.

제50항에 있어서, 상기 인지질이 디라우로일포스파티딜콜린, 디올레일포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜콜린, 디스테로일포스파티딜콜린, 베헤노일포스파티딜콜린, 아라키도일포스파티딜콜린 및 그 조합으로 구성된 군 중에서 선택되는 것이 특징인 시스템.

청구항 52.

제45항에 있어서, 상기 생활성 제제가 항알레르기제, 기관지 확장제, 폐 계면활성제, 진통제, 항생제, 류코트리엔 억제제 또는 길항제, 항히스타민제, 소염제, 항종양제, 항콜린제, 마취제, 항결핵제, 조영제, 심혈관계, 효소, 스테로이드, 유전 물질, 바이러스 벡터, 안티센스제, 단백질, 펩티드 및 그 조합으로 구성된 군 중에서 선택되는 것이 특징인 시스템.

청구항 53.

제45항에 있어서, 생체적합성 현탁 매질이 플루오로케미칼을 포함하는 것이 특징인 시스템.

청구항 54.

제53항에 있어서, 플루오로케미칼이 퍼플루오로옥틸 브로마이드를 포함하는 것이 특징인 시스템.

청구항 55.

삭제

청구항 56.

제1항에 있어서, 상기 천공된 미세구조체가 인지질로 이루어진 구조 매트릭스를 포함하는 것이 특징인 안정화된 분산물.

청구항 57.

제14항에 있어서, 상기 천공된 미세구조체가 인지질로 이루어진 구조 매트릭스를 포함하는 것이 특징인 방법.

청구항 58.

제27항에 있어서, 상기 천공된 미세구조체가 인지질로 이루어진 구조 매트릭스를 포함하는 것이 특징인 방법.

청구항 59.

제36항에 있어서, 상기 천공된 미세구조체가 인지질로 이루어진 구조 매트릭스를 포함하는 것이 특징인 안정화된 분산물.

청구항 60.

제45항에 있어서, 상기 천공된 미세구조체가 인지질로 이루어진 구조 매트릭스를 포함하는 것이 특징인 시스템.