

패튼존에스
미국캘리포니아94028포르틀라벨리아라스트라데로8

단트릭시케이
미국캘리포니아94010데일시티스카이라인드라이브813

(74) 대리인 김진희
 김태홍
 김성기

심사관 : 임혜준

(54) 액정형 사이클로스포린

요약

본 발명은 신규한 액정형의 사이클 펩티드 사이클로스포린 및 신규한 액정 형 약제를 이용하여 제조된 사이클로스포린의 신규한 분말 제제에 관한 것이다. 이들 제제를 제조하고 사용하는 방법도 제공되어 있다. 특히, 본 발명은 폐 투여에 적합한 사이클로스포린의 분무 건조된 입자에 관한 것이다.

명세서

기술분야

본 발명은 환형 펩티드 사이클로스포린의 액정형 및 신규 액정 형태의 약제를 사용하여 제조된 사이클로스포린 분말 제제에 관한 것이다. 이들 제제의 제법 및 사용 방법 또한 제공하고 있다. 특히, 본 발명은 폐 투여에 적합한 분산 가능한 분무 건조 입자의 사이클로스포린에 관한 것이다.

배경기술

사이클로스포린은 면역 억제 활성이 있는 일 군의 비극성 올리고펩티드이다. 사이클로스포린으로 공지되어 있는 사이클로스포린 A는 주요 사이클로스포린이며, 또, 사이클로스포린 B 내지 I의 구조식 또한 사이클로스포린으로 공지되어 있다. (The Merck Index. 제12판, 464-465(1996)). 다수의 합성 사이클로스포린 유사체가 제조되어져 왔다.(Id.)

사이클로스포린 A는 1980년대 중반부터 면역 억제제로 사용되어 온 경구 활성 면역 억제 약이다(Guzman 등, J. of Pharm Sci. 82:5 496-506(1993)). 이 약제는 기관 거부반응에 대한 예방약으로 기관 이식 치료의 주요지지물이 되어왔다. 이 같은 용도의 최초의 사이클로스포린 제제, 즉 산도즈에서 제조된 산디문은 옥수수 오일로 제조되고 경구 투여하도록 설계되었다. 그러나 위장 관에서 생체효율이 낮고, 또 변질되기 쉬웠다.(Id.) 최근, 산도즈는 기존의 제품보다 신뢰성이 크다고 주장하는 개량된 경구 제제(Neoral)를 시판하기 시작하였다(Med. Ad. News. Feb 1996. 7-10). 사이클로스포린 A를 경구 투여할 경우, 과량 투여시에 신장 및 간 독성을 유발하므로, 항상, 거부 반응의 임상적 분석에 따라 허용량을 관리해야 하였다(Physician's Desk Reference. 52 판 1981-1901(1998)).

경구 투여와 관련된 복잡성을 피하기 위해, 특히, 폐 이식 거부 반응을 방지하기 위해, 사이클로스포린을 폐에 직접 전달하는 것이 바람직할 수 있다. 실제로, 분무된 사이클로스포린 A를 에어로졸 형태의 액상 에탄올 및 폴리에틸렌 글리콜 사이클로스포린제제로 사용하면 폐 이식 거부 반응을 방지하는데 효능이 있는 것으로 여겨진다(Burckart 등, *Inhalation Delivery of Therapeutic Peptides and Proteins*. Marcel Dekker, NY. 281면~299면(1997)). 또한 분무형 사이클로스포린 A는 천식에서 경구적 코르티코-스테로이드 의존성을 낮추는 것으로 여겨진다(Morley 등, Ciclosporin Form for Pulmonary Administration, European Patent Application No. 92104426.9(1992)). 또한 리포솜 사이클로스포린은 분

무기를 사용하여 에어로졸로 투여되어 왔다(Waldrep 등, Cyclosporin A Liposome Aerosol; Particle Size and Calculated Respiratory Deposition, Intl. J. Pharm. 97:205-212(1993)). 이러한 제제는 통상의 경구용 제제에 비해 독성을 감소시키고, 또 공용매(cosolvent)를 포함하는 분무 용액에 대한 대안을 제공하는데 그 목적이 있다.

사이클로스포린의 분무 용액 투여는 수성 기재의 담체중에서 약제의 용해도가 제한된다는 단점을 갖는다. 이밖에, 유기 담체 분무를 사용하는 경우에는 이와 관련된 안정성의 문제가 따른다. 분무 용액 또는 현탁액 투여 모두는 시판중인 분무기를 사용하면 약제 전달 효능이 낮은 단점이 있다. 사이클로스포린 A(CsA)와 MDI's의 에어로졸화 제제는 추진제중에(염화플루오로화탄소 또는 비 염화플루오로화 탄소 추진제) CsA의 용액을 포함하거나, 또는 추진제중에 현탁시킨 미세 분말 CsA의 사용을 포함한다. 불량한 약제 전달 효능 및 저조한 약제 운반 성능으로 하루에 1mg 내지 20mg의 CsA를 폐에 전달할 필요가 있는 인간의 복용 섭취량을 감안할때 MDI's는 에어로졸 전달 수단으로 적합하지 않다.

흡입에 의해 사이클로스포린 용액으로 전달하는 어려움을 감안할 때, 사이클로스포린을 건조 분말로 전달하는 것이 바람직할 수 있다. 그러나 약학 조성물을 건조 분말로 전달하는데는 그 성능이 어떤 면에서 문제가 있다. 많은 약학 조성물의 투여량은 흔히 엄격히 제한되는 관계로, 건조 분말 전달 시스템은 필요한 양의 약제를 정확하고, 정밀하게 또 신뢰성 있게 전달할 수 있는 것이 요구된다. 또한 폐 투여용 건조 분말은 적절히 분산되어 골고루 흡수될 수 있도록 쉽게 분산되는 것이 필수적이다. CsA는 치은염을 유발할 수 있기 때문에, 구강인두 증착(oropharyngeal deposition)을 최소화하는 것이 중요하다.

발명의 상세한 설명

발명의 개요

본 발명은 이전에 공지된 바 없는 사이클로스포린의 신규한 액정 형태를 제공한다. 이 신규한 형태는 열호변성(thermotropic) 액정 사이클로스포린 형태이다. 사이클로스포린을 포함하는 분무 건조 유기 용액, 특히 특정 조건하에서의 사이클로스포린 A(CsA)로부터 이 신규한 형태의 사이클로스포린이 제조된다는 사실이 발견되었다. 사이클로스포린을 포함하는 유기용액을 분무 건조시켜서 과립 사이클로스포린을 분말 X선 회절(PXRD)로 측정할 때 3-디멘전(3-d) 차수가 부족하고, 또 작은각 X선 분산(SAXS)으로 분석할 때 2-d 차수를 나타내는 분말을 제조한다. 이밖에, 이 분말은 좁은 온도 범위에서 비열을 단계적으로 변화시킴(유리 전이와 유사한 용융)으로써 고체상으로부터 액상으로 상전이시킨다. 사이클로스포린의 이 형태가 액정 사이클로스포린이다. 분무 건조 공정 조건을 임의의 제한 범위로 변경시켜서, 매우 좁은 입도 분포를 갖게 함으로써 경구 흡입에 의해 효과적으로 투여하는데 특히 적합한 분말을 제조한다. 이들 분말은 건조 분말 흡입기로 에어로졸화할 때, 전달 효능이 높고, 고온 및 고습도로 장기간 보관시에도 물리적, 화학적 및 에어로졸 안정성을 갖는 것으로 입증되었다.

본 발명의 한 특징은 액정 사이클로스포린을 제공하는 것이다. 특히, 사이클로스포린 A의 액정형을 제공하는 것이다.

본 발명의 다른 특징은 폐 투여용으로 사용되는 액정 사이클로스포린의 분산 가능한 분말 제제를 제공하는 것이다. 특히, 용매 중에서 사이클로스포린과 경우에 따라서는 부형제로부터 분무 건조시킨 사이클로스포린 기재의 분산가능한 분말 제제가 이들 제제를 만드는 방법과 함께 제공된다. 분무 건조 사이클로스포린 A 분말이 특히 제공된다.

본 발명의 또 다른 특징은 상기 기재한 분산 가능한 분말의 사이클로스포린 제제를 투여하는 단계를 포함하는 고통받고 있는 검체(subject)를 사이클로스포린의 투여에 의하여 치료하는 방법 또는 그 검체에 고통을 경감하거나 방지할 수 있는 조건을 제공하는 것에 관한 것이다. 특히, 폐병을 경감시키거나 방지하는 방법 또는 폐에 영향을 주는 조건을 제공한다. 사이클로스포린은 항 염증성, 면역억제성 또는 항 천식제로 사용할 수 있다.

도면의 간단한 설명

도1A 내지 도1C는 사이클로스포린의 2개의 공지된 결정형(비용매화 사방체(도1A) 및 2수화물 정방체(도1B))와 본 발명에 따라 제조된 사이클로스포린의 신규한 열호변성 액정형태 사이의 X선 분말 회절 패턴에서의 차이를 도시한다.

도2A는 대표적인 개방 팬(open pan)의 미분주사열량분석법(DSC; Differential Scanning Calorimetry) 추적을 도시하고, 도2B는 본 발명 사이클로스포린의 열호변성 액정 형태에 대한 대표적인 폐쇄 팬(closed pan) 미분주사열량분석법 추적을 도시한다.

도3은 사방정 및 정방정 사이클로스포린 및 10, 80, 및 150℃에서 분무 건조시킨 액정 사이클로스포린의 작은각 X선 산란 데이터를 도시한다.

도4는 본 발명에 따르는 열호변성 액정 CsA 제제의 유전분석(DEA; Dielectric Analysis)을 나타낸다.

도5A, 5B, 및 5C는 각각 110℃에서 196시간 동안, 140℃에서 50 시간동안, 및 210℃에서 10분 동안의 가속화된 보관 조건에서 분무 건조시킨 사이클로스포린 A의 HPLC분석을 도시한다.

도6A, 6B, 및 6C는 40℃ 및 75% 상대습도에서 10개월 저장한 분무 건조 사이클로스포린 A 분말이 HPLC 분석에 근거할 때 큰 분해가 없었음을 도시한다.

도7은 실온에서 15개월 저장한 분무 건조 사이클로스포린 A 분말이 HPLC 분석에 근거할 때 큰 분해가 없었음을 도시한다

본 발명의 상세한 설명

본 발명은 적어도 부분적으로 신규한 열호변성 액정형태의 사이클로스포린, 특히 사이클로스포린 A의 발견에 기초하고 있다. 이 액정 형태의 사이클로스포린은 유기 용매중에서 분무 건조시켜서 분산가능한 분말로 제제화할 수 있다. 사이클로스포린 기재의 조성물은 그 분산 특성으로 인하여 폐 전달에 적합하다. 본 발명의 조성물은 쉽게 에어로졸화되고, 건조 분말 흡입기로 투여할 때, 환자의 폐로 깊숙히 전달된다. 본 발명의 분말 제제는 안정성을 유지하여 폐 투여시 쉽게 분산될 수 있고, 또 단위 투여량으로 포장할 수 있다.

본 발명은 부분적으로 분산가능한 분말 제제중에 사이클로스포린을 포함하는 조성물로 구성된다. 임의의 입도 범위의 입자를 사용함으로써 폐포(즉 깊숙한 폐)에 사이클로스포린을 투여할 수 있다. 경우에 따라서는 본 발명 분말 제제는 완충염, 설탕, 강장제(tonicifier), 방부제 및 항산화제와 같은 안정화제 및 부형제를 포함할 수 있다. 본 발명 조성물은 미국 특허 제5,458,135호 및 국제 특허 공보 WO 96/09085호에 개시된 것을 포함해서 폐에 건조된 분말 약제를 투여하는 시스템에 유용하나, 이것에 한정되지 않는다.

이미 보고된 CsA의 고형물 상태는 표1에 수록하였다.

[표 1]

결정계	용매화	융점 범위(℃)	공간군	단위셀 치수(Å)			참고
				a	b	c	
정방형	2수화물	140-150	P4 ₁	13.837	13.387	41.242	1,2
정방형	비 용매화	nr	P4 ₁	nr	nr	nr	3
사방형	디-(디-이소프로필 에테르)	~150	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	12.5	22.9	23.4	1
사방형	비 용매화	180-195	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	12.7	15.7	36.3	1,3
사방형	1수화물	nr	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	12.5	22.9	28.4	4
무정형	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	3

nr = 보고되지 않음

n/a = 적용 불가

참고

1. Giron 등, Orthorhombic Cyclosporin Crystals. 영국 특허 출원 제8829556.3호 (1988).

2. Loosli 등, The Conformation of Cyclosporin A in the Crystal and in Solution. Helvetica Chemica Acta, 68:682-704(1985).

3. Matha 등, The Story of the Czech Cyclosporin A, 28면.

4. Knott 등, Neutron Structure of the Immunosuppressant Cyclosporin-A. Acta Cryst. C46:1528-1533(1990).

CsA의 정방형 및 사방형 결정은 높은 용점을 갖으며 PXRD로 분석하였을 때, 특성적인 날카로운 회절 피크를 갖고, 또 편광에 대해 복굴절성이다. 무정형 물질은 액정과는 달리 SAXS에 의할 때, 피크가 없으며, 또 편광에 대해 복굴절성이 아니다. 액정은 좁은 온도 범위에서 특이적인 용융을 나타내며 이같은 용융을 나타내지 않는 무정형 유리와 다르다. 무정형 형태의 CsA는 그 물리화학적 성질의 보고 없이 언급되어 왔다(Morley, 등, 유럽 특허 출원 제92104426.9호(1992)).

본 발명자들은 유기 용매의 분무 건조에 의하여 제조되는 CsA 분말을 이들이 사방정 또는 정방정 형태가 되지 않도록 설계할 수 있음을 발견하였다. 실제로, 분무 건조 분말의 PXRD에서 3-디멘전 차수를 나타내는 어떤 날카로운 회절 피크도 관찰되지 않았다(도1C). 그러나 이 분무 건조 분말을 SAXS로 분석할 때, 액정형태임을 지시하는 2-디멘전 차수를 나타냈다(도3).

이밖에, 개방 팬(open pan)에서 10°/분으로 미분주사열량분석법(differential scanning calorimetry(DSC))으로 분석할 때, 유기 용매 분무 건조에 의하여 제조된 CsA 분말 또한 0~75°C에서 특이한 흡열을 나타냈다(도2A). 분말의 물리적 성질이 그 온도 범위 내에서 변화(용융물 아님)되지 않기 때문에, 그리고 흡열이 폐쇄 팬(closed Pan) DSC 흔적에 나타나지 않기 때문에(도2B), 이 전이는 용매 증발에 기인하는 것으로 믿어진다. 2°/분에서 핫스테이지 현미경으로 분석하였을 때, 약 120°C에서 용융이 개시되었다. 동일한 가열 속도에서 DSC 시차열분석곡선(thermogram)은 그 온도에서 비열(C_p)의 단계적 변화(T_g 유사한 전이)를 나타낸다. 통상 3-d 차수 측정은 고체로부터 액체로 단계적인 C_p 변화를 나타내지 않는다. 이밖에, 유전 분석은 DSC 결과와 일치하고, 또 관찰된 진동수 의존성에 의해 입증되는 것처럼, ~120°C에서 관찰된 전이가 2차 차수 전이라는 것이 확인된다.

A. 정의

본원에서 다음의 용어들은 다음의 의미로 사용된다.

"분산 가능성" 또는 "분산 가능한"이란 용어는 약 10 중량% 이하, 통상 5 중량%이하, 바람직하게는 3 중량% 이하, 또 흔히 1 중량% 이하의 수분 및/또는 잔류 용매 함량; 0.1 내지 15 μ m, 흔히 0.2 내지 10 μ m, 통상 0.4 내지 5 μ m 중량 중앙값의 직경(MMD), 바람직하게는 약 1 내지 4 μ m MMD, 가장 바람직하게는 1 내지 2 μ m의 MMD 입도; 약 30% 이상, 통상 약 40% 이상, 바람직하게는 약 50% 이상, 가장 바람직하게는 약 60% 이상의 투여량; 및 약 1~5 μ m의 중량 중앙값의 공기역학적 직경(MMAD), 통상 약 1.5~4.5 μ m MMAD 및 바람직하게는 약 1.5~4.0 μ m MMAD 에어로졸의 입도 분포;를 갖거나 또는 직경이 약 3.3 μ m 이하인 입자 약 40% 이상(바람직하게는 50% 이상)을 갖는 건조 분말을 의미한다.

"사이클로스포린"이라는 용어는 면역 억제 활성을 가진 임의의 비극성 시클릭 올리고펩티드를 의미하고 또 공지의 사이클로스포린 A 내지 I를 포함한다. 특히, 이 용어는 사이클로스포린으로 또한 공지된 사이클로스포린 A를 포함한다. 이들의 유사체, 유도체, 작동체, 길항물질 및 약학적 허용염과 같은 합성적 방법으로 생산되고 천연물에서 유도되거나 정제되고, 또 재조합 방법으로 제조된 잔기들을 포함한다. 또한 용어는 이들 구조의 일부로 D-아미노산, D- 또는 L- 구조의 개질된, 유도된 또는 비 천연적으로 발생된 아미노산 및/또는 펩톤유사성 또는 전구약물 단위체를 포함한다.

열호변성 액정은 무정형 및 3-디멘전 결정 상태와 구별되는 물질의 상태이며, 또 용매 부재하에서, 하나(네마틱) 또는 둘(스멕틱)의 디멘전에서 긴 범위 차수가 존재하는 것을 특성으로 한다. 무정형 상은 긴 범위 차수가 부족하고, 또 3-디멘전 결정상은 3-디멘전의 긴 범위 차수를 포함한다.

"분말"이라는 용어는 자유롭게 유동하고 또 흡입 장치내에서 쉽게 분산될 수 있는 미세하게 분산된 고체 입자로 구성되고 또 이어 검체에 의하여 흡입되어 입자가 폐의 깊숙한 공간에 도달하여 폐포에 증착될 수 있는 조성물을 의미한다. 따라서 분말은 "호흡가능"하다고 말할 수 있다.

"약학적 부형제" 또는 "첨가제"라는 용어는 사이클로스포린을 안정화시키거나 및/또는 분말 에어로졸 성능 및 안정성을 개선시키는 화합물을 의미한다. 본 발명에서 사용 가능한 부형제의 형태는 완충염, 설탕, 강장제, 방부제 및 항산화제, 등을 포함한다.

"물리적으로 안정한" 또는 "물리적 안정성"이라는 용어는 시간에 따른 상의 변화를 나타내지 않는 조성물을 의미한다. "화학적으로 안정한" 또는 "화학적 안정성"이란 용어는 특정한 보관조건에서 실온에서 2년 동안, 전체 분해 10% 이하, 바람직하게는 5% 이하를 나타내는 조성물을 의미한다. "에어로졸 안정성"은 에어로졸 조성물이 투여량 효능에서 시간에 따른 통계학적 변화를 나타내지 않음을 의미한다.

"검체"라는 용어는 사이클로스포린의 폐 투여가 효과적일 수 있는 조건의 치료 또는 예방에서 사이클로스포린을 필요로 하는 임의의 인간 또는 동물종을 포함한다.

B. 조성물

본 발명은 사이클로스포린의 액정형태 및 유기 용매중에서 분무 건조시켜 제조된 폐 투여에 적합한 분산가능한 사이클로스포린 함유 분말 조성물에 관한 것이다. 분산가능한 분말 조성물은 치료 효과량의 사이클로스포린을 포함하고, 경우에 따라 약학적 허용가능한 담체 또는 부형제와 배합한다.

분무 건조는 고온 및 담체 가스의 높은 유속을 이용하여, 용해된 용질을 함유하고 있는 분무 용액으로부터 용매를 신속히 증발시키는 공정이다. 용매는 증발되고 고체 입자를 남긴다. 입도는 분무 건조 공정의 조건(예를 들어 용액의 고체 함량, 분무 가스의 압력, 분무기 노즐의 설계 및 사이클론 수집기의 설계)에 따라 달라진다. 입도 및 입도 분포의 조절은 기도 및 깊숙한 폐로 효과적으로 흡입 전달시키는데 중요하다. 입자의 중량 중간값의 직경(MMD)은 1 내지 2 μ m이 바람직하고, 100% 입자가 15 μ m 이하이다.

또한 분무 건조로 제조된 조성물에서 입도 및 입도의 분포를 조절하는 것이 어려울 수 있다. 폐 전달을 위해 평균 입도를 호흡가능한 범위로 유지시키고, 또 목표 입도 범위를 벗어나는 입자를 포함하는 조성물의 양을 최소로 하는 것이 중요하다. 더욱이 경우에 따라서는 최종 과립 제품에서의 물리적 및 화학적 안정성에 필요로 하는 잔류 용매 및/또는 수분 함량을 바람직하게 낮게 설정하는 것이 어려울 수도 있으며, 특히 경제적인 관점에서 그러하다. 공지문헌에 사용가능한 방법이 개시되어 있는데, 예를 들어 국제 특허 출원 제 PCT/US97/07779호에 개시되어 있으며 이를 전체로 본원에서 참고문헌으로 인용한다.

사이클로스포린 A(CsA)를 포함하여 사이클로스포린은 매우 소수성이고 수성 매개체에서 실질적으로 불용성(<6 μ g/ml)이다. 잔류 용매를 저함량 갖는 분말을 제조하기 위해서는 200 $^{\circ}$ C 이하, 바람직하게는 150 $^{\circ}$ C 이하, 가장 바람직하게는 100 $^{\circ}$ C 이하의 비등점을 갖는 유기 용매를 사용해야만 한다. 분무 건조시킨 사이클로스포린(CsA 포함) 분말을 제조하는데 바람직한 용매는 에탄올, 아세톤, 아세토니트릴, 메탄올, 이소프로판올, 및 염화메틸렌의, 단독 또는 배합물 또는 공용매계를 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 낮은 유전 상수를 갖는 약학적으로 허용가능한 프로톤 용매가 보다 바람직하다(예를 들어 에탄올은 메탄올 보다 바람직하다).

50 부피% 이하, 바람직하게는 25 부피% 이하, 가장 바람직하게는 10 부피% 이하의 물을 갖는 용매 혼합물 또한 분무 건조 사이클로스포린용으로 사용될 수 있다. 용매 혼합물중에 물을 사용하면 CsA 입자내로 수용성 부형제의 혼입을 허용하게 되고, 비수성계가 바람직하다. 본 발명에서 사용 가능한 수용성 부형제는 완충염(예를 들어 시트르산/시트르산나트륨), 벌크제로 합성 당류(예컨대 락토즈, 만니톨), 강장제(예컨대 염화나트륨) 및 방부제 및 항산화제(예컨대 아스코르브산/아스코르브산나트륨)을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다.

일반적으로 본 발명에서 사용가능한 약학적 부형제 및/또는 첨가제는 유기산 및 유기염기로부터 제조된 유기염과 같은 적절한 pH 조절제 또는 완충제(시트르산나트륨, 글리신, 타르타르산나트륨, 락트산나트륨, 트로메타민 등)를 포함한다. 분말의 분산성을 향상시키는 단백질(예컨대 HSA, 재조합 인간 알부민(rHA), 젤라틴 및 카제인), 펩티드(예컨대 아스팔탐) 및 아미노산(예컨대 알라닌, 글리신, 아르기닌, 글루탐산 및 아스파르트산)을 사용할 수 있다. 탄수화물/당류 및 알디톨 또한 사용가능하다. 적합한 탄수화물/당류 화합물은 슈크로스, 트레할로스, 락토스, 라피노스, 등을 포함한다. 적합한 알디톨은 만니톨 및 피라노실 소르비톨 등을 포함한다. 중합체 부형제/첨가제는 폴리비닐피롤리돈(PVP), 피콜, 가용성 히드록시 에틸 전분, 텍스트레이트 등 고분자량의 기타 물질을 포함한다. 또한 트윈(Tweens)과 같은 약학적으로 허용가능한 계면

활성제, EDTA와 같은 착화합물 형성제 및 인산나트륨과 같은 무기산 및 염기 등이 소량으로 사용될 수 있다. 기타 적합한 약학적 부형제 및/또는 첨가제는 Remington, Pharmaceutical Science 18판(1990)에서 개시된 것을 포함하며, 이같은 개시 사항은 본원에서 참고문헌으로 인용한다.

분무된 용액 소적을 건조하는데 사용되는 온도 범위는 20 내지 300℃, 바람직하게는 30 내지 150℃, 가장 바람직하게는 40 내지 120℃ 이다. 이들 온도는 담체 가스의 출구 온도로서 표현하였다. 특히, 출구 온도는 사이클론 및 수집기로 진입하기 전의 건조실 출구에서의 가스 온도이다. 제시된 출구 온도를 얻기 위해서는 상응하는 고온을 분무화 지점에서 필요로한다. 이 분무 건조 공정은 사이클로스포린 용액의 공급이 완료된 후 전체 시스템을 통하여 주어진 온도에서 추가된 시간 동안 분말을 유지하는 단계를 포함할 수 있다(즉 제2 건조). 이 제2 건조는 분말에 남아있는 임의의 잔류 용매를 감소시키는 데 이용될 수 있다.

적정 분말 특성을 얻기 위해서는 약 4 내지 약 8 μ m 직경의 소적 입도가 바람직하다. 이같은 소적 입도는 예를 들어 국제 특허 출원 제 PCT/US97/07779호에 기재된 분무 방법을 사용함으로써 달성될 수 있다. 별도의 설명이 없는 경우, 다음에 예시된 실시예에서는 소적 입도 4~8 μ m을 얻는 분무 방법이 사용되었다.

유기 분무 건조로 제조된 분말의 중량 중앙값의 직경(MMD)은 Horiba CAPA-700 Particle Size Analyzer를 사용하는 원심 침강법에 따라 측정하였다. 분말 샘플을 사이클로스포린 A로 미리 포화시키고, 또 분말 샘플을 첨가하기 전에 걸러진 Sedisperse W-11(Micromeritics, Norcross, GA)의 매개체 내에서 분산시켰다. 입도 범위는 약 0.7 내지 약 2.4 MMD 이었다. CsA의 입도는 주사 전자 현미경법에 따라 확인되었으며, 또한 입자는 형태면에서 일반적으로 구형 즉, 원만한 구형 내지 오목해진 건포도와 유사하거나 주름이 잡힌 형태로 발견되었다.

분말의 에어로졸 성능 특성은 Inhale Therapeutic System의 에어로졸 장치를 사용하여 평가하였다. 이 장치는 에어로졸 실을 갖고 있으며, 또 알루미늄 호일 기포백으로부터 분말을 분산시키기 위하여 일정 부피의 압축 공기를 사용하였다. 각각의 분말에 대한 전달된 투여량의 효율(DDE)은 에어로졸 장치의 마우스피스(mouthpiece)에 존재하고, 또 장치의 작동에 따라 진공이 2.5초동안 지속되는 동안(30L/분) 필터상에서 잡혀진 기포백에 포함된 명목상의 투여량 비율로 정의된다. 마우스피스를 지나 전달되는 분말의 중량을 측정하기 위하여, 장치의 작동 전, 후에 필터 중량을 측정하였다. 에어로졸 분말의 입도 분포는 진공이(28.3L/분) 2.5초 동안 지속되는 동안 Andersen cascade impactor를 사용하여 측정하였다.

본 발명의 분말 입자의 잔류 용매 및/또는 수분 함량은 통상 약 10 중량% 이하, 바람직하게는 5 중량% 이하, 및 더욱 바람직하게는 3 중량% 이하이다. 이같이 용매 및/또는 수분이 저함량인 분말은 일반적으로 실온에서 보관하는 동안 물리적으로 및 화학적으로 안정하고, 또 에어로졸을 형성하기 위한 흡입 장치에서 쉽게 분산가능하다.

본 발명 분무 건조 사이클로스포린 제제의 안정성 연구가 수행되었으며, 이들 조성물은 에어로졸 및 물리적 안정성을 유지하는 것으로 나타났다. 특히, 70℃의 에탄올중에서 분무 건조시킨 사이클로스포린 분말의 DDE를 2차 건조 없이 제조후 즉시 측정하였고, 48.4%의 측정치를 얻었다. 이어, 이 분말을 실온으로 10개월 보관하였다. DDE를 다시 측정하였고 49.5%의 측정치를 얻었으며, 이는 분말이 에어로졸 안정성을 유지함을 나타내고 있다.

다른 안정성 테스트로, 70℃의 에탄올중에서 분무 건조시킨 사이클로스포린 분말의 DDE를 2차 건조 없이 제조후 즉시 측정하였고, 72%의 측정치를 얻었다. 이어, 이 분말을 40℃, 75 상대습도(RH)의 가속화된 조건으로 보관하였다. 이 조건 하에서 보관 8주 후, 그리고 다시 보관 15주 후에 DDE를 측정하였다. 측정 결과는 DDE가 거의 동일하게, 즉 8주째, 약 75% 및 15주 째에 약 74%로 유지되었다. 제조 직후 행해진 이 분말 제제의 DSC 검사는 118.61℃에서 용융물이 나타난 반면, 40℃, 75 상대습도(RH)에서 15주 후에 행해진 제제의 DSC 검사는 119.00℃에서 용융물이 나타났다. 이들 결과는 이 기간 동안 이 분말의 어떤 물리적 변화도 일어나지 않았으며 또 분말은 에어로졸 안정성을 유지하였음을 나타낸다.

조성물중에서 치료학적으로 효과적인 양을 형성하는 사이클로스포린의 양은 사용되는 사이클로스포린의 생물학적 활성 및 단위 투여 형태에서 필요로 하는 양에 따라 달라질 것이다. 조성물이 투여될 검체가 결정하게 되는 것처럼 치료되고 예방되는 조건 또한 필요한 사이클로스포린의 양을 결정하게 된다. 조성물은 제제에서 사이클로스포린을 약 40 중량% 이상, 바람직하게는 약 70 중량% 내지 약 100 중량%, 가장 바람직하게는 약 90 중량% 내지 약 100 중량%를 포함한다. 부형제 및 약학적으로 허용가능한 첨가제의 양은 약 0~60%, 바람직하게는 약 0~30% 및 가장 바람직하게는 0~10 중량%일 수 있다.

본 발명의 조성물은 흔히 수분 장벽이 제공되는 경우에 한해서 사이클로스포린 조성물의 치료학적 유효량이 기포백, 젤라틴 캡슐 등과 같이 단위 투여량 용기내에 존재하는 단위 투여량으로 포장될 수 있다.

본 발명에서 사이클로스포린을 기재로 하는 건조 분말 조성물은 호흡가능한 건조 분말을 제공하는 조건하에서 사이클로스포린의 용액 또는 슬러리 및 경우에 따라서는 부형제를 비수성 용매중에서 분무 건조시켜서 제조할 수 있다. 용매는 에탄올, 아세톤, 아세토니트릴, 메탄올, 및 이소프로필을 포함할 수 있으며, 이는 쉽게 건조될 수 있다. 이밖에도 사이클로스포린 기재의 건조 분말 조성물은 증발 건조, 동결 건조, 용융물 급냉, 초임계 유체 침전을 포함하는 침전 방법에 따라 제조할 수 있다.

C. 특성

유기 용매중에서 사이클로스포린을 분무 건조함으로써, 열호변성의 액정형 사이클로스포린이 형성된다는 것을 발견하였다. 특히 편광 현미경을 사용하여 이 사이클로스포린 형태의 특성을 규명한 결과 비 무정형 사이클로스포린임을 지시하는 복굴절성을 나타냈다. 유사하게 SAXS 분석에서도 비 무정형 물질의 특성인 날카로운 피크가 존재하였다(도3).

이 신규한 형태의 사이클로스포린에 대한 분말 X-선 회절에 의한 추가적인 특성 규명은 결정 구조에서 확인되는 것과 같은 3-디멘전 차수를 나타내는 날카로운 회절 피크가 없었으며, 이는 본 발명 화합물이 사이클로스포린의 3-디멘전 결정형이 아님을 나타낸다. 도1A 내지 1C는 사이클로스포린의 2개의 결정형(사방형 및 정방형) 및 본 발명에서의 신규한 분무 건조 형태의 X선 분말 회절 패턴을 도시한 것이다.

핫스테이지(Hotstage) 현미경, DSC, DEA, 및 SAXS는 신규한 형태의 사이클로스포린 특성을 밝히는데 사용되었다. 이 물질에 대한 핫스테이지 현미경법은 결정 및 액정 물질 모두의 특성이 되는 현저한 용점을 나타낸다. DSC는 액정 물질의 특성인 용점에서의 단계별 비열 변화를 보인다. 도2A는 본 발명의 액정형 사이클로스포린의 DSC(10°C/분의 가열 속도)를 도시한 것으로, 용점은 122°C에서 개시되고, 115°C 내지 125°C가 될 수 있다. DEA에 따라 분석하는 경우, 이같은 전이는 진동수에 의존적임이 발견되어, 이는 실제로 2 차수 전이이며 실제상의 용융이 아님을 암시하고 있다. 액정상태는 SAXS에 따라 확인하였으며, 그 결과 액정에서 2-디멘전 차수의 특성인 낮은 회절각에서 날카로운 회절 피크를 나타냈다. 도3은 분무 건조사이클로스포린의 SAXS를 도시한 것이다. 이 물질은 용점(10°C 및 80°C) 이하 및 용점(150°C) 이상에서 액정으로 존재한다.

D. 폐(pulmonary) 사이클로스포린

폐 사이클로스포린은 천식 및 폐 이식 치료에 유용한 물질이지만, 다른 많은 적응증에도 사용할 수 있는 가능성이 있다. 폐 사이클로스포린은 유육종증을 치료하는데 사용될 수 있다. 폐 이식 거부 반응에서 발생하는 소실 세기관지염(OB), 폐병변 또한 심장 및 골수 거부 반응에서도 발생하는 관계로, 흡입형 사이클로스포린은 경구용 면역억제제와 관련된 기타 이식 치료에서의 용도로 사용될 잠재력을 갖고 있다. 만성적인 염증성 폐병, 만성적인 저해성 폐병, 기종, 제1 및 제2 폐 고혈압, 낭포성 섬유증, 폐 감염 또는 특발성 폐 섬유증(IPF)은 과다 반응성 면역계에 의하여 유발되거나 악화될 수 있는 병으로 여겨짐으로 이들은 흡입형 사이클로스포린에 반응할 수 있는 다른 폐병들이다. 이밖에, 사이클로스포린은 류머티스성 관절염과 같은 자동면역성 질병과 관련된 폐합병증 치료에 유용하게 사용될 수 있다. 폐병 또는 폐에 악영향을 미치는 상태에서 사이클로스포린의 폐 투여 장점은 전신 약부담을 감소시키므로써 전신 부작용을 감소시키거나 근절시킬 수 있다는 것이다.

본 발명에 따르면, 사이클로스포린을 건조 분말 전달 장치를 사용하여 건조 분말 형태로 폐 깊숙히 직접 전달할 수 있다. 이러한 건조 분말 전달 장치의 중요한 필요조건은 효능이다. 전체 투여량을 이룩하기 위해 필요한 흡입 횟수를 줄여주기 위해서는 전달되는 투여량이 상대적으로 높아야 한다. 적합한 분산을 달성하는 능력의 일부는 분말 조성물의 각 단위 투여량이 용이하고도 믿을만하게 분산되는 것을 요구하는 탁월한 기술적 시도이다. 미국 특허 제 5,458,135호 및 국제 특허 출원 WO96/09085호(이들 특허는 본원에서 참고문헌으로 인용함)에 기재된 바와 같은 임의의 폐 전달 장치는 건조 분말 약제를 폐로 전달하는데 사용할 수 있다.

본원에서 언급된 특허, 공개특허 또는 특허 출원 각각에 개시된 내용은 특허, 공개특허, 및 특허출원 각각을 참고문헌으로 특정하여 개별적으로 인용하는 것과 동일하게, 본원에서 전체를 참고문헌으로 인용한다.

실시에

다음의 실시예는 어떤 식으로든 발명의 범위를 한정하려는 것은 아니다.

물질 및 방법

별도의 설명이 없는 경우 다음 실시예에서는 통상 다음의 물질 및 방법이 사용되었다.

물질

사이클로스포린 A(GMP 등급)는 아세톤으로부터 결정시킨 분말(융점 148~150°C)로 Poli Industria Chimica, S.p.A.로부터 입수하였다.

샘플 보관

분무 건조 분말을 건조한 대기중에 보관하였다(RH<5%).

물리적 방법

분말 입도 분포

분무 건조 분말 샘플의 입도 분포(PSD)는 Horiba CAPA-700 원심 침강 입도 분석기로 측정하였다. 분말 샘플을 사이클로스포린 A로 미리 포화시킨 후 Sedisperse W-11(Micromeritics, Norcross, GA)의 부형제에 분산시키고 분말 샘플을 첨가하기 전에 여과하였다.

약 5mg의 상기 분말을 Sedisperse 약 5ml에 현탁시키고 분석전에 5~10분동안 Lab Supplies 초음파기에서 초음파 처리하였다. 약 1.2g/cm³의 입자 밀도를 사용하여 직경 0.4 내지 10 μ m의 입도 범위로 측정되도록 기구를 배열하였다.

분말 X-선 회절(PXRD)

PXRD 분석을 Siemens D-500 X-선 회절기로 수행하였다. 샘플을 3°/분(0.8 초/0.04°단계) 및 0.5°/단계, 1초/단계로 각각 측정되었다. 스캔이 2 θ , 2°로부터 40°까지 연속적으로 행해졌다.

작은각 X-선 산란(SAXS)

SAXS 분석이 Kratky 카메라 및 Braun 10-cm 위치 감응 감지기를 구비한 Rigaku 12KW 회절계로 2 θ , 0 내지 2.2°의 범위에서 0.12°/분의 검사범위로 0.542Å의 구리 X-선 공급원을 사용하여 수행되었다.

복굴절성 시험 방법

편광 현미경을 사용하여 복굴절성을 시험하였다. Nikon Optiphot 2-Pol은 Humamatsu 카메라 및 조절기 C2400을 구비했다. 사진은 그래픽 인쇄기 UP890MD로 인쇄하였다. 건조되었거나 Sedisperse W-11 또는 물에 침지된 분말을 20X, 40X 및 60X 대물렌즈 하에서 검사하였고, 현미경 사진은 일반광 및 횡편광을 통해 찍었다.

핫스테이지 현미경법

핫스테이지 현미경법을 Mettler Toledo FP82HT Hotstage 및 Humamatsu 카메라 및 조절기 C2400을 구비한 Nikon Optiphot 2-Pol로 수행했다. 현미경 사진은 그래픽 인쇄기 UP890MD로 인쇄하였다. 슬라이드를 핫스테이지에 위치시키고 대표적인 영역을 40X 대물렌즈를 사용하여 관찰하였다. 샘플을 실온으로부터 융점을 지날 때까지 2°C/분의 속도로 가열하였다. 변화가 가시적으로 관찰될 때, 사진을 찍었다.

TGA-잔류 용매 방법

샘플은 Oneida Research Services, Inc.에 의하여 분석되었다. TGA는 Omnitherm 1500으로 수행했다. 샘플을 30ml/분 유속의 질소 대기하에서 30~200°C/분으로부터 가열하였다. 건조로 인한 중량 손실을 측정하고, 중량% 손실을 제시한다.

TGA-분해 방법

샘플은 Oneida Research Services, Inc.에 의하여 분석되었다. TGA는 Omnitherm 1500 TGA로 수행했다. 샘플을 30ml/분 유속의 질소 대기하에서 10°C/분으로 40°C로부터 600°C로 가열하였다.

미분 주사 열량분석기(DSC)

DSC 스캔은 TA 냉장 냉각 시스템(RCS) 유닛을 구비한 TA Instrumental model 2920 Modulated DSC, 및 ~120cm³/분의 유속을 갖는 순수한 헬륨으로 수행했다. 셀 유속을 약 40cm³/분으로 설정했다. 스캔은 10°C/분의 미조정된 상태에서, 15~30분 동안 ~30°C의 평형 온도로 수행한 후, 약 200~225°C로 가열하였다. 개방 및 폐쇄 알루미늄 팬을 2mg~6mg의 분말로 채웠다(도2A 및 2B, 각각).

유전 분석(DEA)

DEA 검사는 TA Instrument 2970 유전 분석기로 샘플을 액체 질소를 사용하여 초기 온도로 냉각시켜 수행했다. 이 분말(40~45mg)을 Carver 압축기를 사용하여 1톤에서 40초 동안 1/2 인치 직경 및 0.3mm 두께를 갖는 펠릿(pellet)으로 압축하였다. 다이 면에 대한 점착성을 줄여주기 위하여 두께 25 μ m 및 직경 7/16 인치의 2개의 얇은 Teflon층을 펠릿 다이에 삽입하였다. 측정 기간 동안 펠릿의 두께를 유지하도록 돕기 위하여 펠릿을 내경 9/16 인치, 외경 11/16 인치, 두께 0.35mm의 실리콘 가스켓으로 둘러쌌다. 이온성 전도 가능성을 제거하기 위하여 또한 펠릿을 25 μ m 두께의 2개 Teflon 층 사이에 끼워 조립하였다. 스퍼터(sputter) 피복 샘플 및 금박(25 μ m 두께)용 TA Instruments 감지기로부터 한 디스크 직경이 7/16 인치이고 다른 디스크 직경이 6/8 인치인 전극을, 단지 샘플만이 호일 전극에 접촉되도록 조립하였다. 실시예는 40 내지 200°C 온도에서 가열 속도 2°C/분 및 진동수(1Hz, 10Hz, 100Hz, 1,000Hz, 10,000Hz, 100,000Hz)를 사용하여 수행하였다. 데이터를 금박 감지기용으로 조정하지 않았기 때문에 이 방법으로 측정된 유전율은 임의 단위를 갖는다. 그러나 이같은 사실이 시험 결과를 해석하는데 지장을 초래하지는 않는다(도4).

에어로졸 방법

전달된 투여량 분석

분산 가능한 분말 사이클로스포린 조성물의 폐 전달의 효능 및 재생가능성을 판단하기 위하여 전달된 투여량 분석을 수행하였다. 분말의 에어로졸 성능 특성은 WO96/09085호에 개시된 장치와 유사한 Inhale Therapeutic System 에어로졸 장치를 사용하여 평가하였다. 장치는 에어로졸 실을 포함하고 알루미늄 호일 기포백으로부터 분말을 분산시키기 위하여 일정 부피의 압축 공기를 사용하였다. 각각의 분말에 대한 전달된 투여량의 효율(DDE)은 에어로졸 장치의 마우스피스(mouthpiece)에 존재하고, 또 장치의 작동에 따라 진공이 2.5초동안 지속되는 동안 유리섬유 여과기(Gelman, 47mm 직경)에 잡혀진 기포백에 포함된 명목상의 투여량 비율로 정의된다. 전달된 투여량 효능은 여과기에 수집된 분말의 중량을 기포백 내에서 분말 중량으로 나눔으로써 계산될 수 있다. 각각의 결과는 5~10회 반복 측정된 측정치의 평균값이다.

에어로졸 입도 분포

에어로졸 입도 분포를 8 단계 캐스케이드 충돌기(Graseby Andersen, Smyrna, Georgia)를 사용하여 얻었다. 충돌기 공기흐름은 2.5초 동안 기구의 보정된 유속이 28.3L/분인 진공을 형성하도록 설정하였다. 각개 실험에서, 약 5mg의 분말을 채운 기포백을 흡입기로부터 분산시켰다. 충돌기 판상에서의 분말 중량을 측정하고 로그 확률 플롯상에서 측정 결과를 평가하여 입도를 결정하였다. 중량 중앙값의 공기역학적 직경(MMAD) 및 5 μ m 이하의 중량 분율을 로그 확률 플롯으로부터 측정하였다.

화학 안정성

사용된 안정성을 나타내는 HPLC 방법이 Oliyai 등, *Kinetics of Acid-Catalyzed Degradation of Cyclosporin A and its Analogs in Aqueous Solution*, Peptide and Protein Res. 43:239~247(1994)에 기재되어 있다. 이 방법은 기재된 바에 따라 실시되지만 유동적 상의 비가 사이클로스포린 A 및 이소사이클로스포린 A의 유지 시간을 얻기 위하여 다소 조절되었다.

실시예 1

제2 건조 없이 70℃에서 에탄올로부터 분무 건조된 사이클로스포린 A

용액 제조

사이클로스포린 A 1.5g을 50ml의 에탄올(스펙트럼에 의한 200 proof, USP, NF 등급)에 용해하였다.

분무 건조

사이클로스포린 A를 포함하는 건조 분말은 5% 이하의 산소를 함유하는 질소 대기(N₂ 대기<5% O₂)를 사용하는 Buchi B-190 실험용 분무 건조기를 사용하여 다음의 파라미터로 유기 용액을 분무 건조하여 제조되었다.

출구 온도 70℃

입구 온도 100℃

공급 속도 5ml/분

분무기 유속 13 l/분

제2건조 없음

분말 특성

분말의 PXRD는 8.5° 및 17°(2θ)에서 2개의 최대값을 갖는 2개의 할로를 나타냄을 보였다(도1C). 회절분석곡선(diffractogram)에서 날카로운 피크가 없는 것은 이 물질이 3-디멘전 결정이 아님을 나타낸다. 편광 현미경은 입자가 복굴절성임을 보였다. SEM 모양은 둥글고 매우 주름진 입자로 보인다. 0% 상대습도 및 75% 상대습도로 노출된 분말의 DSC's 에 의해 도시된 바와 같이, 상대습도 증가에 따른 제제 내에서의 고체의 상태 변화는 없었다. DSC 스캔은 약 20℃ 내지 약 70℃ 범위에서 큰 흡열을 갖고 69℃에서 피크 최대값을 갖는 것으로 도시되었다. Tg 유사 흡열(용융)은 122℃ 개시 온도에서 스캔상에 나타났다. 핫스테이지 현미경은 용융물이 138~140℃의 범위에 있음을 보였다. 분말 샘플의 MMD는 1.6μm 였고, 96.5%는 5.2μm 이하였다.

DEA는 DSC에 의해 측정된 것과 동일한 온도 범위에서 제2 차수 전이의 유전을 표시에서 진동수에 의존하는 변화를 나타내었으며, 비열 변화는 125℃ 근처에서 시작하였다. 큰 흡열이 DSC 스캔에서 나타난 범위의 온도에서(~20-70℃) 유전을 변화는 없었으며, 이는 흡열이 상 변화에 기인하지 않고 오히려 용매 증발에 기인함을 암시하는 것이다.

에어로졸 특성

상기 분무 건조된 사이클로스포린 A의 전달된 투여량 효능(DDE)은 79%±4.2%(n=10)로 측정되었다. 중량 중앙값의 공기역학적 직경(MMAD)은 2.81μm이며, 85%가 5μm 이하인 것으로 측정되었다.

화학적 안정성

HPLC 분석은 강제된 조건하에서 분무 건조 사이클로스포린 A의 분해 생성물을 나타내고 있다. 도5A는 110℃에서 196시간 동안 보관된 샘플을 나타낸다. 도5B는 140℃에서 50 시간 동안 보관한 샘플을 나타내고, 도5C는 210℃에서 10 분 동안 보관한 샘플을 나타낸다. 액정 사이클로스포린의 분해 생성물은 사이클로스포린의 다른 보고된 형태와 다르다(Oliyai 등, *Kinetics of Acid-Catalyzed Degradation of Cyclosporin A and its Analogs in Aqueous Solution*, Peptide and Protein Res. 43:239~247(1994) 및 Oliyai 등, *Kinetics and Mechanism of Isomerization of Cyclosporin A*. Pharm. Res. 9(5):617-622(1992).

실시예 2

제2 건조를 행하고 88℃에서 아세톤으로부터 분무 건조된 사이클로스포린 A

용액 제조

1.5g의 사이클로스포린 A를 50ml 아세톤(J.T.Baker사 제품, HPLC 등급)에 용해하였다.

분무 건조

사이클로스포린 A를 포함하는 건조 분말은 N₂ 대기<5% O₂로 된 Buchi B-190 실험용 분무 건조기를 사용하여 다음의 파라미터로 유기 용액을 분무 건조함으로써 제조되었다.

출구 온도 88℃

입구 온도 118℃

공급 속도 5ml/분

분무기 유속 13 l/분

제2건조 85℃/5분

일단 용액이 소모되면, 제2 건조를 제공하기 위하여 입구 온도를 천천히 감소시킴으로써 출구 온도를 5분 동안 85℃로 유지하였다.

분말 특성

분말의 PXRD는 8.5° 및 17°(2θ)에서 2개의 최대값을 갖는 2개의 할로를 나타냄을 보였다. 편광 현미경은 입자가 복굴절 성질을 나타냈다. 분말의 TGA 분석은 분말이 0.1 중량%의 잔류 용매를 갖고, 분해 온도 범위가 347~421℃임을 나타냈다. 분말의 SEM 모양은 둥글고 약간 홈이 파인 입자로 보인다. DSC 스캔은 약 20℃ 내지 약 70℃ 범위에서 큰 흡열을 갖고 58℃에서 피크 최대값을 갖는 것으로 도시되었다. Tg 유사 흡열(용융)은 121℃ 개시 온도에서 스캔 상에 나타났다. 분말 샘플의 MMD는 1.9μm였고, 95.8%는 5.2μm 이하였다.

에어로졸 특성

상기 분무 건조된 사이클로스포린 A 분말의 DDE는 59%±9%(n=10)로 측정되었다. MMAD는 2.0μm이며, 84%가 5μm 이하인 것으로 측정되었다.

실시예 3

제2 건조를 행하고 85℃에서 에탄올로부터 분무 건조된 사이클로스포린 A

용액 제조

1.5g의 사이클로스포린 A를 50ml 에탄올(Spectrum에 의한 200proof, USP, NF 등급)에 용해하였다.

분무 건조

사이클로스포린 A를 포함하는 건조 분말은 N₂ 대기<5% O₂로 된 Buchi B-190 실험용 분무 건조기를 사용하여 다음의 파라미터로 유기 용액을 분무 건조함으로써 제조되었다.

출구 온도 85℃

입구 온도 120℃

공급 속도 5ml/분

분무기 유속 13 l/분

제2건조 85°C/5분

일단 용액이 소모되면, 제2 건조를 제공하기 위해 입구 온도를 천천히 감소시킴으로써 출구 온도를 5분 동안 85°C로 유지하였다.

분말 특성

분말의 PXRD는 8.5° 및 17°(2θ)에서 2개의 최대값을 갖는 2개의 할로를 나타냄을 보였다. 편광 현미경은 입자가 복굴절 성질을 나타냈다. 분말의 TGA 분석은 분말이 0.3 중량%의 잔류 용매를 갖고, 분해 온도 범위가 348~425°C임을 나타냈다. 분말의 SEM 모양은 건포도와 유사한 입자로 보인다. DSC 스캔은 약 20°C 내지 약 70°C의 범위에서 큰 흡열을 갖는 62°C에서 피크 최대값을 갖는 것으로 도시되었다. Tg 유사 흡열(용융)은 122°C 개시 온도에서 스캔상에 나타났다. 분말 샘플의 MMD는 1.27 μ m였고, 100%가 5.2 μ m 이하였다.

에어로졸 특성

상기 분무 건조된 사이클로스포린 A 분말의 DDE는 71.4%±6%(n=10)로 측정되었다. MMAD는 2.8 μ m이며, 86%가 5 μ m 이하인 것으로 측정되었다.

화학적 안정성

HPLC 분석은 10 개월 동안 40°C 및 75% 상대습도로 보관된 분무 건조 사이클로스포린 A의 분말 샘플로부터 이렇다 할 분해를 보이지 않았다(도6A, 6B, 및 6C). 이 분말은 연구 기간 동안 화학적으로 안정한 것으로 여겨진다. 도6A는 유동상의 크로마토그램이다. 도6B는 25 μ g의 부하를 갖는 유동상의 벌크 사이클로스포린 A의 크로마토그램이다. 도6C는 유동상에서 재구축한, 10 개월 동안 40°C 및 75% 상대습도에서 숙성된 분무 건조 사이클로스포린 A의 크로마토그램이다.

실시예 4

제2 건조를 행하고 101°C에서 아세토니트릴로부터 분무 건조된 사이클로스포린 A

용액 제조

1.5g의 사이클로스포린 A를 50ml 아세토니트릴에 용해하였다(Burdick and Jackson사 제품, HPLC 등급).

분무 건조

사이클로스포린 A를 포함하는 건조 분말은 N₂ 대기<5% O₂로 된 Buchi B-190 실험용 분무 건조기를 사용하여 다음의 파라미터로 유기 용액을 분무 건조함으로써 제조되었다.

출구 온도 101°C

입구 온도 141°C

공급 속도 5ml/분

분무기 유속 15 l/분

제2건조 100°C/5분

일단 용액이 소모되면, 제2 건조를 제공하기 위하여 입구 온도를 천천히 감소시킴으로써 출구 온도를 5분 동안 100℃로 유지하였다.

분말 특성

분말의 PXRD는 8.5° 및 17°(2θ)에서 2개의 최대값을 갖는 2개의 할로를 나타냄을 보였다. 편광 현미경은 입자가 복굴절 성임을 나타낸다. 분말의 SEM 모양은 약간 홈이 파인 입자로 보인다. DSC 스캔은 약 20℃ 내지 약 70℃의 범위에서 큰 흡열을 갖고 69℃에서 피크 최대값을 갖는 것으로 도시되었다. Tg 유사 흡열(용융)은 121℃ 개시 온도에서 스캔상에 나타났다. 분말 샘플의 MMD는 1.99 μ m였고, 99%가 5.2 μ m 이하였다.

에어로졸 특성

상기 분무 건조된 사이클로스포린 A 분말의 DDE는 69.9%±7%(n=10)로 측정되었다. MMAD는 1.9 μ m이며, 83%가 5 μ m 이하인 것으로 측정되었다.

실시예 5

제2 건조를 행하고 102~103℃에서 아세톤으로부터 분무 건조된 사이클로스포린 A

용액 제조

1.5g의 사이클로스포린 A를 50ml 아세톤(J.T Baker사 제품. HPLC 등급)에 용해하였다.

분무 건조

사이클로스포린 A를 포함하는 건조 분말은 N₂ 대기<5% O₂로 된 Buchi B-190 실험용 분무 건조기를 사용하여 다음의 파라미터로 유기 용액을 분무 건조함으로써 제조되었다.

출구 온도 102~103℃

입구 온도 140℃

공급 속도 5ml/분

분무기 유속 15 l/분

제2건조 101℃/5분

일단 용액이 소모되면, 제2 건조를 제공하기 위하여 입구 온도를 천천히 감소시킴으로써 출구 온도를 5분 동안 101℃로 유지하였다.

분말 특성

편광 현미경은 입자가 복굴절성임을 나타낸다. 분말의 SEM 모양은 둥근 입자로 보인다. DSC 스캔은 약 20℃ 내지 약 70℃의 범위에서 큰 흡열을 갖고 69℃에서 피크 최대값을 갖는 것으로 도시되었다. Tg 유사 흡열(용융)은 123℃ 개시 온도에서 스캔상에 나타났다. 분말 샘플의 MMD는 1.20 μ m였고, 87.0%가 5.2 μ m 이하였다.

에어로졸 특성

상기 분무 건조된 사이클로스포린 A 분말의 DDE는 63.3%±7%(n=10)로 측정되었다. MMAD는 1.8 μ m로 결정되었고, 80%가 5 μ m 이하인 것으로 측정되었다.

실시예 6

제2 건조를 행하고 85℃에서 에탄올로부터 분무 건조된 90% 사이클로스포린 A:10% 시트레이트

용액 제조

1.35g의 사이클로스포린 A를 50ml 에탄올에 용해했다(Spectrum에 의한 200proof, USP, NF 등급). 시그마 케미칼(주) 제품인 시트르산나트륨 150mg을 탈이온수 2.5ml에 용해시켰다. 에탄올/사이클로스포린 A 용액을 시트르산나트륨/물 용액에 첨가하였고, 급격히 휘저었다. 얻게된 현탁액을 분무 건조기에서 처리하였다.

분무 건조

사이클로스포린 A 및 시트르산나트륨(90:10)을 포함하는 건조 분말은 N₂ 대기<5% O₂로 된 Buchi B-190 실험용 분무 건조기를 사용하여 다음의 파라미터로 유기 용액을 분무 건조함으로써 제조되었다.

출구 온도 85℃

입구 온도 120℃

공급 속도 5ml/분

분무기 유속 13 l/분

제2건조 85℃/5분

일단 용액이 소모되면, 제2 건조를 제공하기 위하여 입구 온도를 천천히 감소시킴으로써 출구 온도를 5분 동안 85℃로 유지하였다.

분말 특성

분말의 PXRD는 8.5° 및 17°(2θ)에서 2개의 최대값을 갖는 2개의 할로를 나타냄을 보였다. 상기 2개 할로를 윗쪽으로 뺀 날카로운 회절 피크는 시트르산나트륨 2수화물 스캔에 대응하였다. 편광 현미경은 입자가 복굴절성임을 나타낸다. 분말의 TGA 분석은 분말이 1.3 중량%의 잔류 용매를 갖고, 분해 온도 범위가 288~395℃임을 나타낸다. 분말의 SEM 모양은 건조도와 유사한 입자로 보이고, 평면형의 개별적인 시트레이트 결정이 관찰되었다. DSC 스캔은 약 20℃ 내지 약 70℃의 범위에서 큰 흡열을 갖고 59℃에서 피크 최대값을 갖는 것으로 도시되었다. Tg 유사 흡열(용융)은 117℃ 개시 온도에서 스캔상에 나타났다. 분말 샘플의 MMD는 1.11μm였고, 96.7%가 5.2μm 이하였다.

에어로졸 특성

상기 분무 건조된 사이클로스포린 A:시트레이트(90:10) 분말의 DDE는 65.9%±5%(n=10)로 결정되었다. MMAD는 3.2μm이며, 78%가 5μm 이하인 것으로 측정되었다.

실시예 7

제2 건조 없이 85℃에서 에탄올로부터 분무 건조된 사이클로스포린 A

용액 제조

1.5g의 사이클로스포린 A를 50ml 에탄올에 용해하였다(Spectrum에 의한 200proof, USP, NF 등급).

분무 건조

사이클로스포린 A를 포함하는 건조 분말은 N₂ 대기<5% O₂로 된 Buchi B-190 실험용 분무 건조기를 사용하여 다음의 파라미터로 유기 용액을 분무 건조함으로써 제조되었다.

출구 온도 85℃

입구 온도 120℃

공급 속도 5ml/분

분무기 유속 13 l/분

제2건조 없음

분말 특성

분말의 PXRD는 8.5° 및 17°(2θ)에서 2개의 최대값을 갖는 2개의 할로를 나타냄을 보였다. 편광 현미경은 입자가 복굴절 성임을 나타낸다. 분말의 TGA 분석은 분말이 0.7 중량%의 잔류 용매를 갖고, 분해 온도 범위가 347~428℃임을 나타낸다. 분말의 SEM 모양은 건포도와 유사한 입자로 보인다. DSC 스캔은 약 20℃ 내지 약 70℃ 범위에서 큰 흡열을 갖고 65℃에서 피크 최대값을 갖는 것으로 도시되었다. Tg 유사 흡열(용융)은 122℃ 개시 온도에서 스캔상에 나타났다. 분말 샘플의 MMD는 0.9μm였고, 97.6%가 5.2μm 이하였다.

에어로졸 특성

상기 분무 건조된 사이클로스포린 A 분말의 DDE는 70.8%±3%(n=10)로 측정되었다. MMAD는 2.7μm이며, 85%가 5μm 이하인 것으로 측정되었다.

실시예 8

제2 건조 없이 101℃에서 에탄올로부터 분무 건조된 사이클로스포린 A

용액 제조

1.0g의 사이클로스포린 A를 33ml 에탄올(HPLC 등급)에 용해하였다.

분무 건조

사이클로스포린 A를 포함하는 건조 분말은 N₂ 대기<5% O₂로 된 Buchi B-190 실험용 분무 건조기를 사용하여 다음의 파라미터로 유기 용액을 분무 건조함으로써 제조되었다.

출구 온도 101℃

입구 온도 138℃

공급 속도 5ml/분

분무기 유속 14.5l/분

제2건조 없음

분말 특성

편광 현미경은 입자가 복굴절성임을 나타낸다. 분말의 SEM 모양은 홈이 파져 있는 입자로 보인다. DSC 스캔은 약 20°C 내지 약 70°C 범위에서 큰 흡열을 갖고 68°C에서 피크 최대값을 갖는 것으로 도시되었다. Tg 유사 흡열(용융)은 122°C 개시 온도에서 스캔상에 나타났다. 분말 샘플의 MMD는 2.3 μ m였고, 86.6%가 5.2 μ m 이하였다. 분말의 X-선 회절 패턴은 ~8.5° 및 ~18.8°(2 θ)에서 2개의 넓은 최대값을 갖는 할로를 나타낸다. 분말의 작은각 X-선 회절 패턴은 0.2°(2 θ)에서 2-디멘전 차수를 의미하는 피크를 나타냈다.

에어로졸 특성

상기 분무 건조된 사이클로스포린 A 분말의 DDE는 64%±6.9%(n=7)로 측정되었다. MMAD는 2.59 μ m이며, 75%가 5 μ m 이하인 것으로 측정되었다.

실시예 9

제2 건조 없이 49°C에서 아세톤으로부터 분무 건조된 사이클로스포린 A

용액 제조

1.0g의 사이클로스포린 A를 33ml 에탄올(HPLC 등급)에 용해하였다

분무 건조

사이클로스포린 A를 포함하는 건조 분말은 N₂ 대기<5% O₂로 된 Buchi B-190 실험용 분무 건조기를 사용하여 다음의 파라미터로 유기 용액을 분무 건조함으로써 제조되었다.

출구 온도 49°C

입구 온도 60°C

공급 속도 5ml/분

분무기 유속 14.5l/분

제2건조 없음

분말 특성

편광 현미경은 입자가 복굴절성임을 나타낸다. 분말의 SEM 모양은 둥글고 홈이 파져 있는 입자로 보인다. 분말 샘플의 MMD는 3.5 μ m였고, 70.3%가 5.2 μ m 이하였다.

에어로졸 특성

상기 분무 건조된 사이클로스포린 A 분말의 DDE는 52.4%±2.1%(n=7)로 측정되었다. MMAD는 2.30 μ m이며, 63.6%가 5 μ m 이하인 것으로 측정되었다.

실시예 10

제2 건조 없이 100°C에서 아세톤으로부터 분무 건조된 사이클로스포린 A

용액 제조

1.0g의 사이클로스포린 A를 33ml 에탄올(HPLC 등급)에 용해하였다.

분무 건조

사이클로스포린 A를 포함하는 건조 분말은 N₂ 대기<5% O₂로 된 Buchi B-190 실험용 분무 건조기를 사용하여 다음의 파라미터로 유기 용액을 분무 건조함으로써 제조되었다.

출구 온도 100℃

입구 온도 135℃

공급 속도 5ml/분

분무기 유속 14.5l/분

제2건조 없음

분말 특성

편광 현미경은 입자가 복굴절성임을 나타낸다. 분말의 SEM 모양은 둥글고 흠이 없는 입자로 보인다. DSC 스캔은 약 20℃ 내지 약 70℃ 범위에서 큰 흡열을 갖고 66℃에서 피크 최대값을 갖는 것으로 도시되었다. Tg 유사 흡열(용융)은 120℃ 개시 온도에서 스캔상에 나타났다. 분말 샘플의 MMD는 2.75 μ m였고, 76.3%가 5.2 μ m 이하였다.

분말의 X-선 회절 패턴은 ~7.8°과 동일한 (2 θ)에서 2개의 넓은 최대값을 갖는 할로를 나타낸다. 분말의 작은각 X-선 회절 패턴은 0.2°(2 θ)에서 2-디멘전 차수를 의미하는 피크를 나타낸다.

에어로졸 특성

상기 분무 건조된 사이클로스포린 A 분말의 전달된 투여량 효능(DDE)은 57.3% \pm 3.42%(n=7)로 측정되었다. 중량 중앙값의 공기역학적 직경(MMAD)은 2.1 μ m이며, 70%가 5 μ m 이하인 것으로 측정되었다.

실시예 11

제2 건조 없이 77℃에서 이소프로판올로부터 분무 건조된 사이클로스포린 A

용액 제조

1.0g의 사이클로스포린 A를 33ml 이소프로필 알콜(HPLC 등급)에 용해하였다.

분무 건조

사이클로스포린 A를 포함하는 건조 분말은 N₂ 대기<5% O₂로 된 Buchi B-190 실험용 분무 건조기를 사용하여 다음의 파라미터로 유기 용액을 분무 건조함으로써 제조되었다.

출구 온도 77℃

입구 온도 105℃

공급 속도 5ml/분

분무기 유속 14.5l/분

제2건조 없음

분말 특성

편광 현미경은 입자가 복굴절성임을 나타낸다. 분말의 SEM 모양은 둥글고 약간 홈이 파져 있는 입자로 보인다. DSC 스캔은 약 20°C 내지 약 70°C 범위에서 큰 흡열을 갖고 66°C에서 피크 최대값을 갖는 것으로 도시되었다. Tg 유사 흡열(용융)은 122°C 개시 온도일 때 스캔상에 나타났다. 분말 샘플의 MMD는 2.22 μ m였고, 85.7%가 5.2 μ m 이하였다. 분말의 X-선 회절 패턴은 $\sim 7.5^\circ(2\theta)$ 에서 넓은 최대값을 갖는 할로를 나타낸다. 분말의 작은각 X-선 회절 패턴은 $0.1^\circ(2\theta)$ 에서 2-디멘전 차수를 의미하는 피크를 나타낸다.

에어로졸 특성

상기 분무 건조된 사이클로스포린 A 분말의 DDE는 $69.2\% \pm 2.42\%$ (n=7)로 측정되었다. MMAD는 3.8 μ m이며, 97.8%가 5 μ m 이하인 것으로 측정되었다.

실시예 12

제2 건조 없이 104°C에서 이소프로판올로부터 분무 건조된 사이클로스포린 A

용액 제조

1.0g의 사이클로스포린 A를 33ml 이소프로필 알콜(HPLC 등급)에 용해하였다.

분무 건조

사이클로스포린 A를 포함하는 건조 분말은 N₂ 대기 <5% O₂로 된 Buchi B-190 실험용 분무 건조기를 사용하여 다음의 파라미터로 유기 용액을 분무 건조함으로써 제조되었다.

출구 온도 104°C

입구 온도 145°C

공급 속도 5ml/분

분무기 유속 14.5l/분

제2건조 없음

분말 특성

편광 현미경은 입자가 복굴절성임을 나타낸다. 분말의 SEM 모양은 둥글고 홈이 없는 입자로 보인다. DSC 스캔은 약 20°C 내지 약 70°C 범위에서 큰 흡열을 갖고 66°C에서 피크 최대값을 갖는 것으로 도시되었다. Tg 유사 흡열(용융)은 121°C 개시 온도일 때 스캔상에 나타났다. 분말 샘플의 MMD는 2.36 μ m였고, 89.9%가 5.2 μ m 이하였다. 분말의 X-선 회절 패턴은 $\sim 8.9^\circ(2\theta)$ 에서 2개의 넓은 최대값을 갖는 할로를 나타낸다. 분말의 작은각 X-선 회절 패턴은 $0.1^\circ(2\theta)$ 에서 2-디멘전 차수를 의미하는 피크를 나타낸다.

에어로졸 특성

상기 분무 건조된 사이클로스포린 A 분말의 DDE는 $67.1\% \pm 2.85\%$ (n=7)로 측정되었다. MMAD는 2.7 μ m이며, 76.8%가 5 μ m 이하인 것으로 측정되었다.

실시예 13

제2 건조 없이 63°C에서 메탄올로부터 분무 건조된 사이클로스포린 A

용액 제조

1.0g의 사이클로스포린 A를 33ml 메탄올(HPLC 등급)에 용해하였다.

분무 건조

사이클로스포린 A를 포함하는 건조 분말은 N₂ 대기 <5% O₂로 된 Buchi B-190 실험용 분무 건조기를 사용하여 다음의 파라미터로 유기 용액을 분무 건조함으로써 제조되었다.

출구 온도 63℃

입구 온도 88℃

공급 속도 5ml/분

분무기 유속 14.5l/분

제2건조 없음

분말 특성

편광 현미경은 입자가 복굴절성임을 나타낸다. 분말의 SEM 모양은 흠이 많은 입자로 보인다. 분말 샘플의 MMD는 2.37 μ m였고, 90.1%가 5.2 μ m 이하였다. DSC 스캔은 약 20℃ 내지 약 70℃ 범위에서 큰 흡열을 갖고 52℃에서 피크 최대값을 갖는 것으로 도시되었다. Tg 유사 흡열(용융)은 119℃ 개시 온도일 때 스캔상에 나타났다.

에어로졸 특성

상기 분무 건조된 사이클로스포린 A 분말의 DDE는 67.2% \pm 3.43%(n=6)로 측정되었다. MMAD는 2.5 μ m로 측정되었고, 80.7%가 5 μ m 이하인 것으로 측정되었다.

실시예 14

시판하고 있는 표준형의 Buich 노즐을 사용하여 용액을 분무하는 것을 제외하고는 실시예 1의 방법에 따랐다. 이 노즐을 사용할 때 소적의 중량 중앙값의 직경(MMD)은 7내지 15 μ m였다.

화학적 안정성

분무 건조된 사이클로스포린 A 분말의 샘플을 HPLC 분석한 결과는 이들 분말에 이렇다 할 분해 현상이 없었음을 나타낸다. 도7은 실온에서 15개월 동안 보관한 후 유동상에서 재구축한 분무 건조된 샘플의 크로마토그램이다. 분말은 연구 기간 동안 화학적으로 안정한 것으로 판단되었다.

실시예 15**분무 건조된 사이클로스포린 A 분말 제제의 제조**

분무 건조된 사이클로스포린 A 분말을 제2 건조를 행한 상태 또는 행하지 않은 상태에서 다양한 분무 건조 온도를 사용하여 다양한 용매중에서 제조하였다. 제2 건조는 입자 특성에 영향을 주지 않는 것으로 나타난다.

잔류 용매를 측정하면 입자에 용매가 거의 남지 않음을 알 수 있다. 용매로 인한 폐 자극 가능성을 최소화하기 위하여 잔류 용매를 저함량으로 해주는 것이 바람직하다.

분무 건조기의 수집기에서 회수된 CsA를 포함하는 분말의 중량을 분무 건조된 용액중의 CsA(및 임의의 부형제)로 나누고 이 값에 100을 곱한 값으로 정의되는 % 수율은 22% 내지 78% 범위이다. MMD 및 DDE와 같은 다른 분말 특성이 허용가능한 경우라면, 적어도 약 20%의 수율이 바람직하고, 통상 보다 높은 수율이 더욱 바람직하다.

DDE에 5 μ m 이하의 %를 곱한 값으로 정의되는 미세한 입자 분율(%)은 33.3 내지 67.7% 범위이다. 약 25% 이상의 미세 입자 분율을 갖는 분말이 바람직하다.

CsA 분말로 된 몇개의 बै취(Batch)를 제2 건조 없이 70 $^{\circ}$ C에서 에탄올로부터 분무 건조시켰다. 이들 बै취의 결과를 표2에 수록하였다.

[표 2]

시험	수율(%)	MMD(μ m)	DDE(%)	%<5 μ m)	미세 입자 분율
1	70.0	0.8	71.4	85.6	61.1
2	66.3	1.6	78.6	84.4	66.4
3	59.5	1.7	76.3	78.0	59.5

본 발명의 다양한 구체예를 수행하는 상기 기재된 방법의 변형이 본원에서 밝혀진 본 발명의 기재에 따라 당업자에게 명백할 수 있다. 상기 기재된 실시예는 본 발명을 예시한 것으로, 다음의 청구범위에 의하여 정해지는 본 발명의 권리범위가 이들 실시예에 의해 한정되는 것은 아니다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

열호변성(thermotropic) 액정형 사이클로스포린.

청구항 2.

제1항에 있어서, 사이클로스포린이 사이클로스포린 A인 사이클로스포린.

청구항 3.

제1항에 있어서, 작은각 X-선 산란에 의하여 예리한 피크를 나타내는 사이클로스포린.

청구항 4.

제1항에 있어서, 분산 가능한 분말형인 사이클로스포린.

청구항 5.

제1항에 있어서, 용매로부터 분무 건조시켜 제조되는 사이클로스포린.

청구항 6.

열호변성 액정형 사이클로스포린을 호흡가능한 분말 입자로 포함하는, 천식, 이식 거부 반응, 유육종증, 만성적 염증성 폐병, 만성적 폐쇄성 폐병, 폐기종, 제1 및 제2 폐 고혈압, 낭포성 섬유증, 폐 감염, 류머티스성 관절염, 및 특발성 폐 섬유증으로 구성된 군 중에서 선택된 질병을 겪고 있는 검체(subject)의 폐 투여용 약학 조성물.

청구항 7.

제6항에 있어서, 사이클로스포린이 사이클로스포린 A인 약학 조성물.

청구항 8.

제6항에 있어서, 분산 가능한 약학 조성물.

청구항 9.

제6항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 더 포함하는 약학 조성물.

청구항 10.

제6항에 있어서, 분무 건조시켜 제조되는 약학 조성물.

청구항 11.

제6항에 있어서, 사이클로스포린이 조성물의 약 40 중량% 이상으로 포함되는 약학 조성물.

청구항 12.

제6항에 있어서, 분말 입자가 0.1 내지 15 μm MMD 범위의 입도를 가지는 약학 조성물.

청구항 13.

제6항에 있어서, 입자가 약 5 μm 이하의 MMAD를 가지는 약학 조성물.

청구항 14.

제6항에 있어서, 약 30% 이상의 전달된 투여량 효능(delivered dose efficiency)을 가지는 약학 조성물.

청구항 15.

- a) 사이클로스포린을 용매와 혼합하여 용액 또는 현탁액을 형성하는 단계; 및
- b) 단계 a)에서 형성된 용액 또는 현탁액을 호흡가능한 분말을 제공하는 조건 하에서 분무 건조시키는 단계

를 포함하는 제6항에 따른 약학 조성물의 제조 방법.

청구항 16.

제15항에 있어서, 분무 건조하기 전에 약학적으로 허용가능한 부형제 또는 담체를 첨가하는 단계를 더 포함하는 방법.

청구항 17.

제16항에 있어서, 용매가 물이 50% 미만인 용액을 포함하는 방법.

청구항 18.

제15항에 있어서, 용매가 에탄올, 아세톤, 아세토니트릴, 이소프로판올 및 메탄올로 구성된 군 중에서 선택되는 방법.

청구항 19.

a) 사이클로스포린을 용매와 혼합하여 용액 또는 현탁액을 형성하는 단계; 및

b) 단계 a)에서 형성된 용액 또는 현탁액을 분무 건조하여 액정형 사이클로스포린을 형성하는 단계

를 포함하는 제1항에 따른 사이클로스포린의 제조 방법.

청구항 20.

제19항에 있어서, 단계 b)에서 형성된 사이클로스포린이 열호변성 액정형인 방법.

청구항 21.

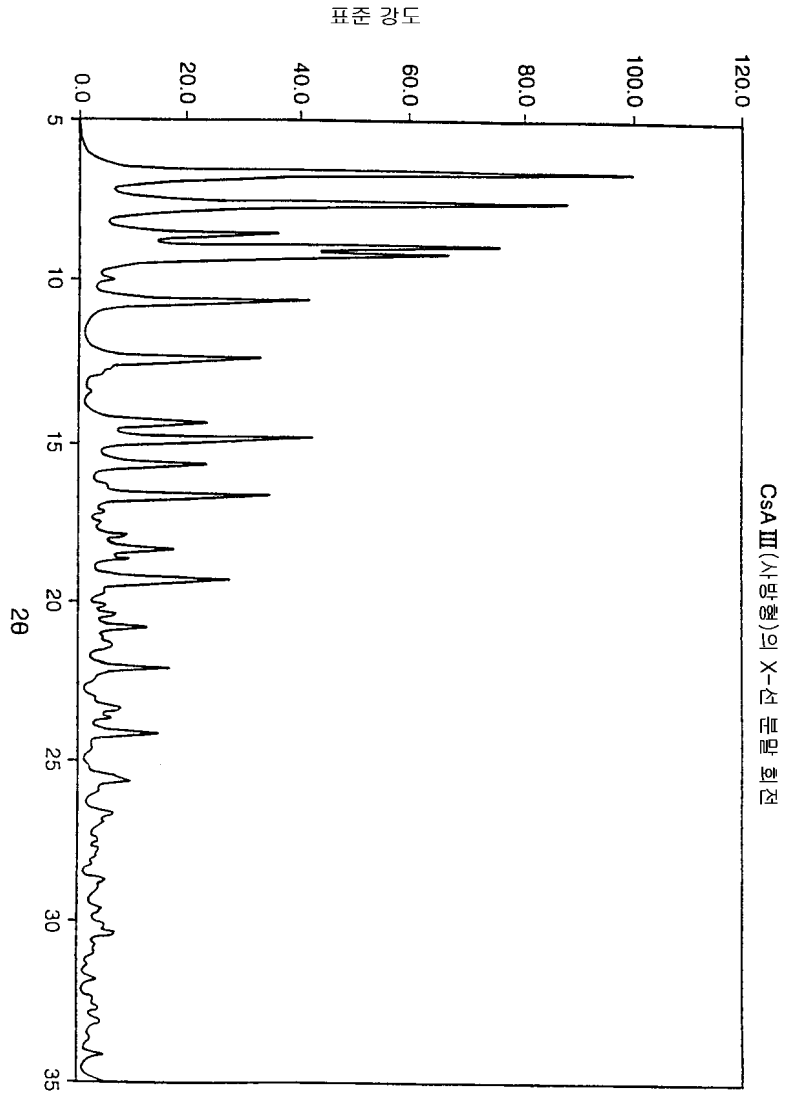
제6항에 있어서, 에어로졸 형태의 조성물을 흡입함으로써 사이클로스포린이 검체의 폐로 전달되는 약학 조성물.

청구항 22.

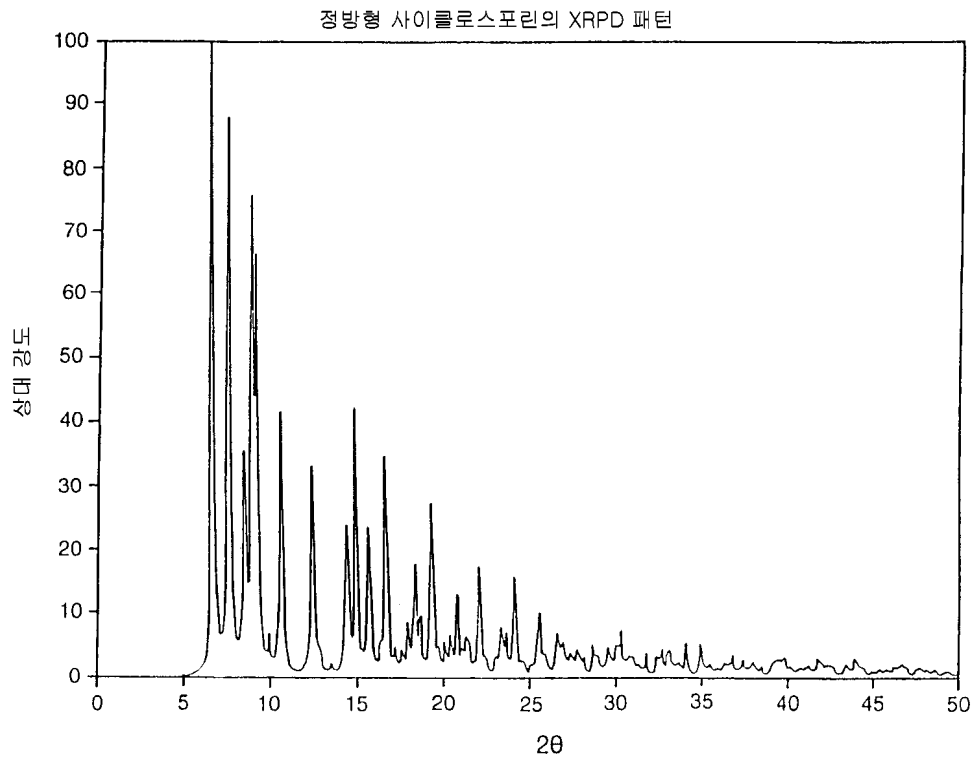
제4항에 있어서, 에어로졸 형태의 사이클로스포린.

도면

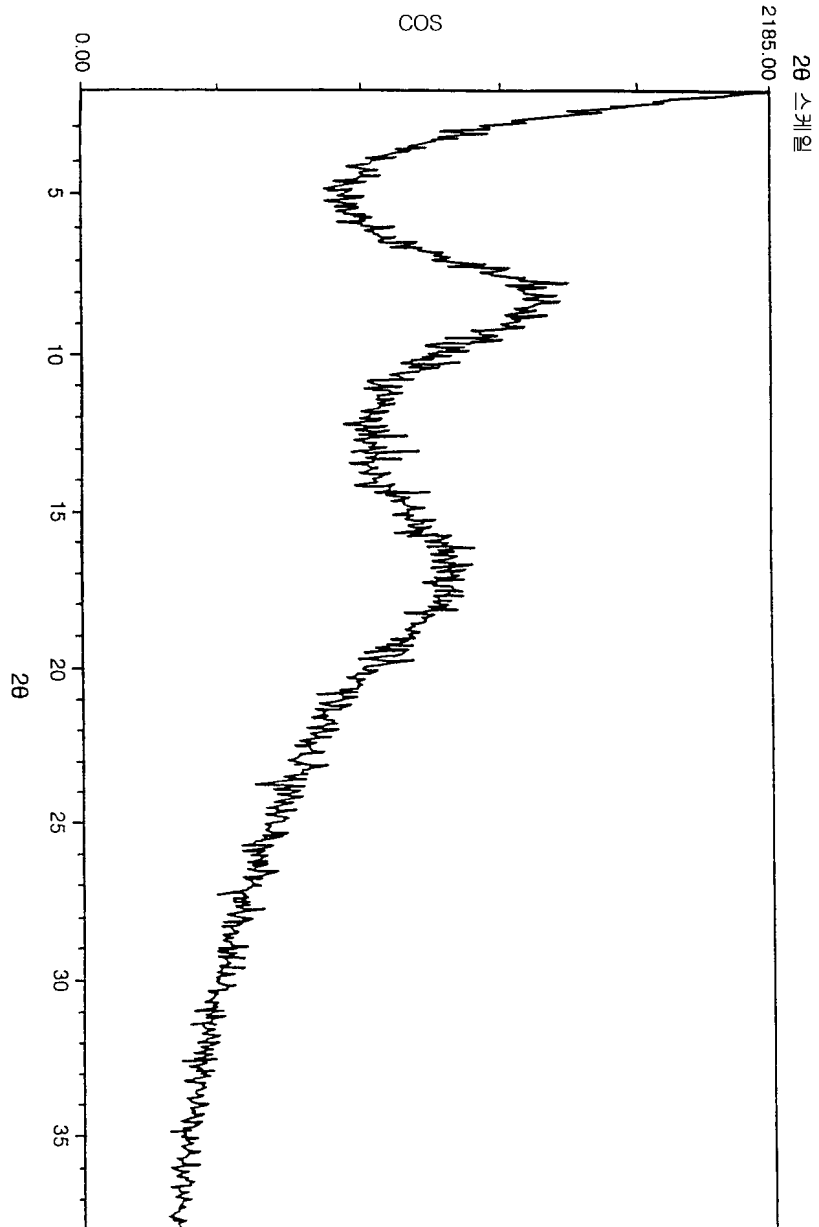
도면1a



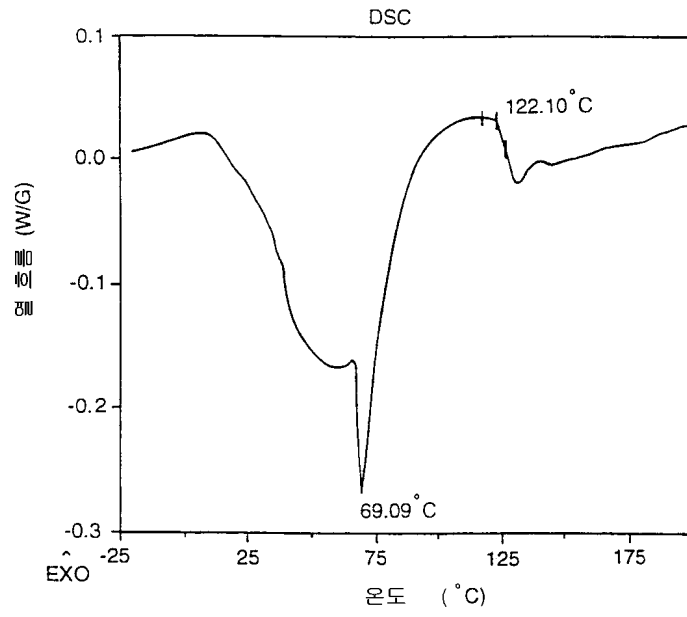
도면1b



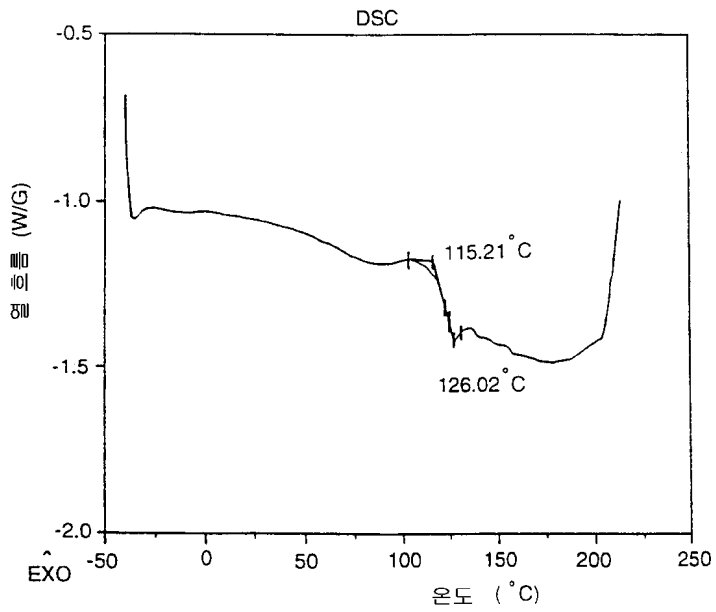
도면1c



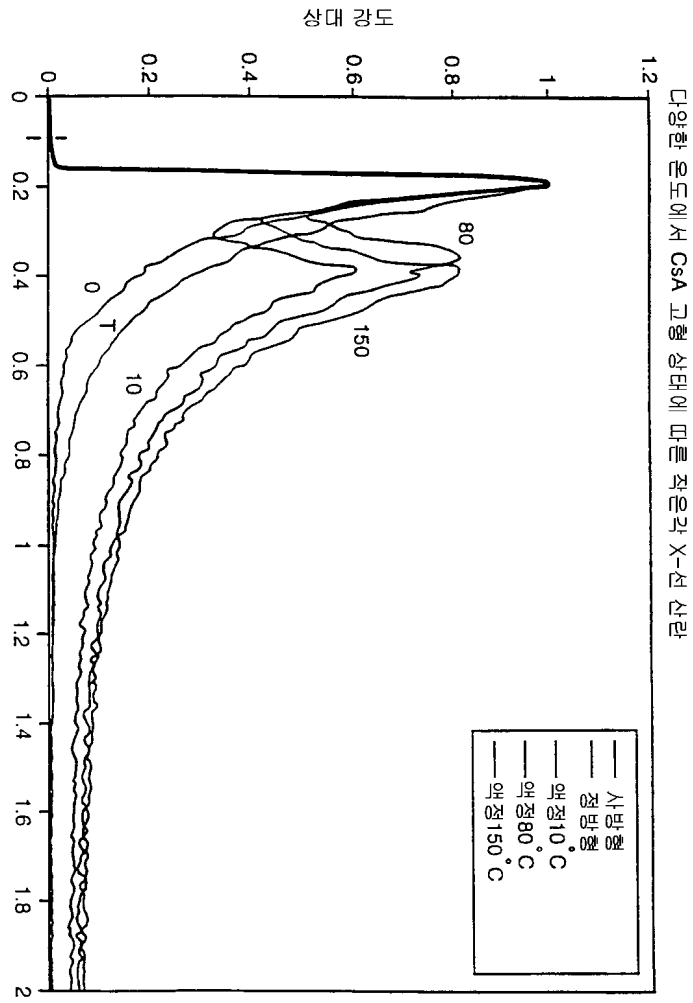
도면2a



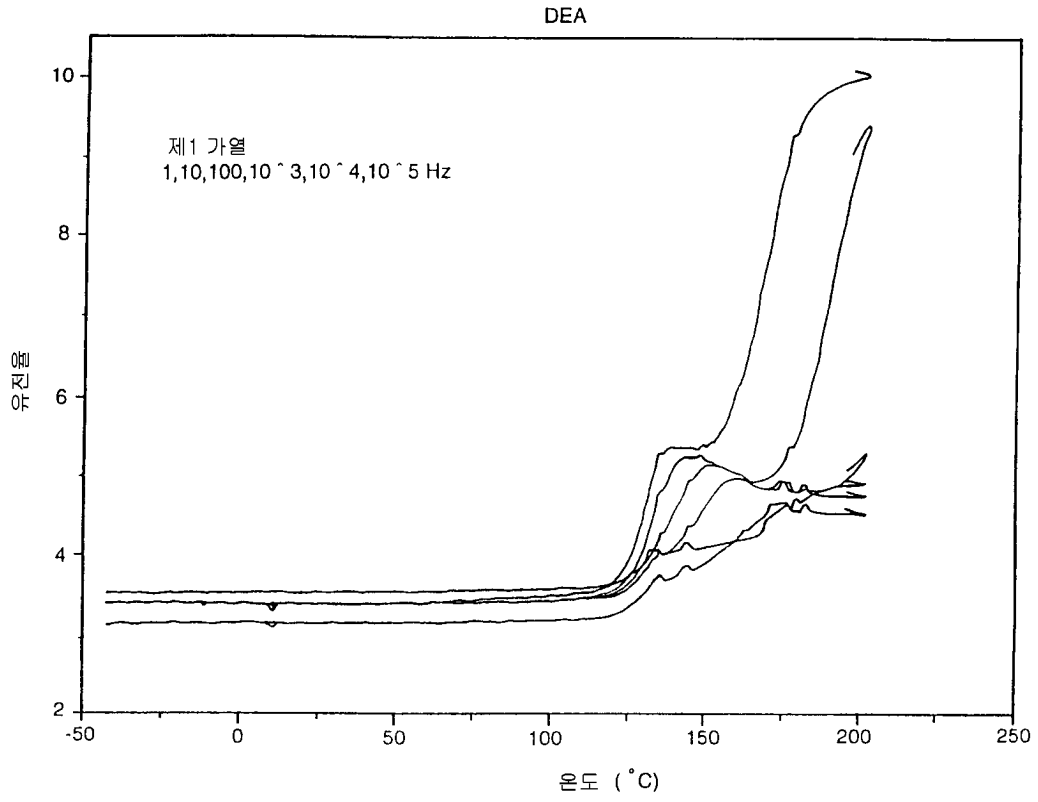
도면2b



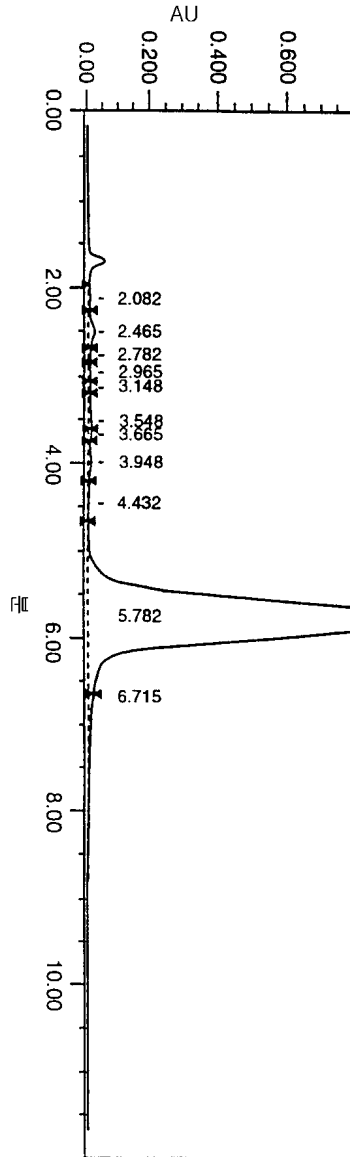
도면3



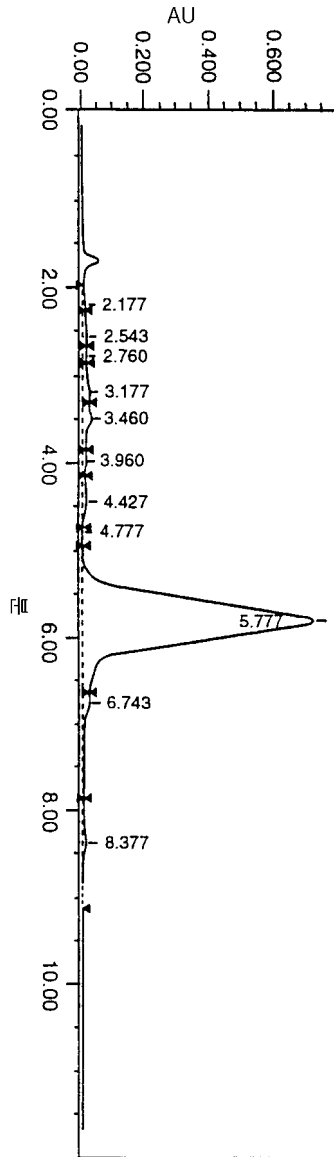
도면4



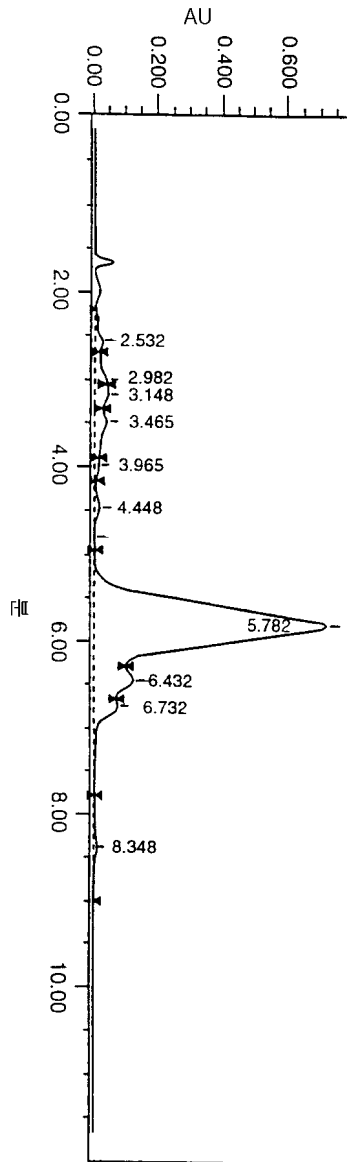
도면5a



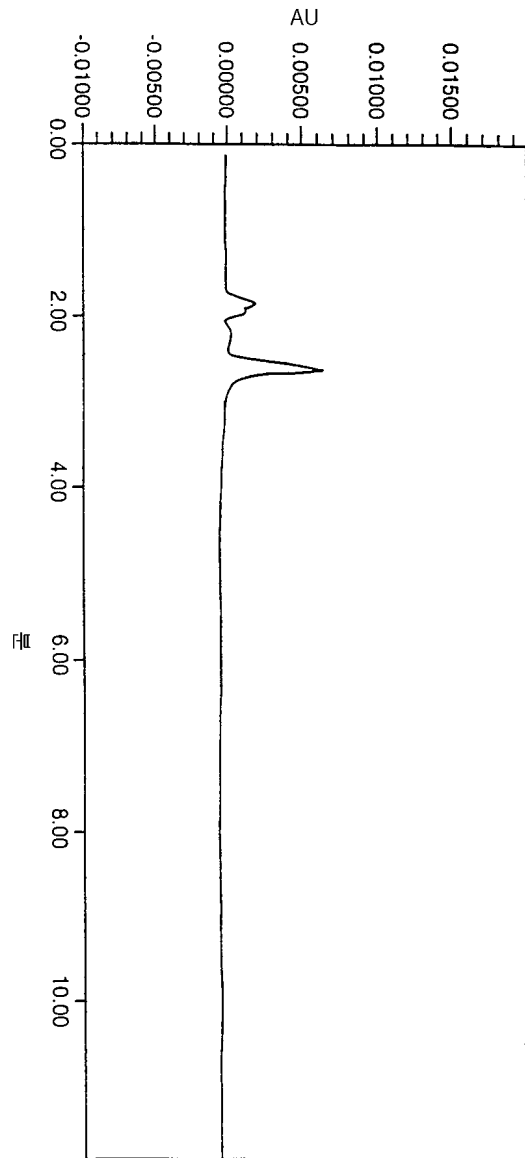
도면5b



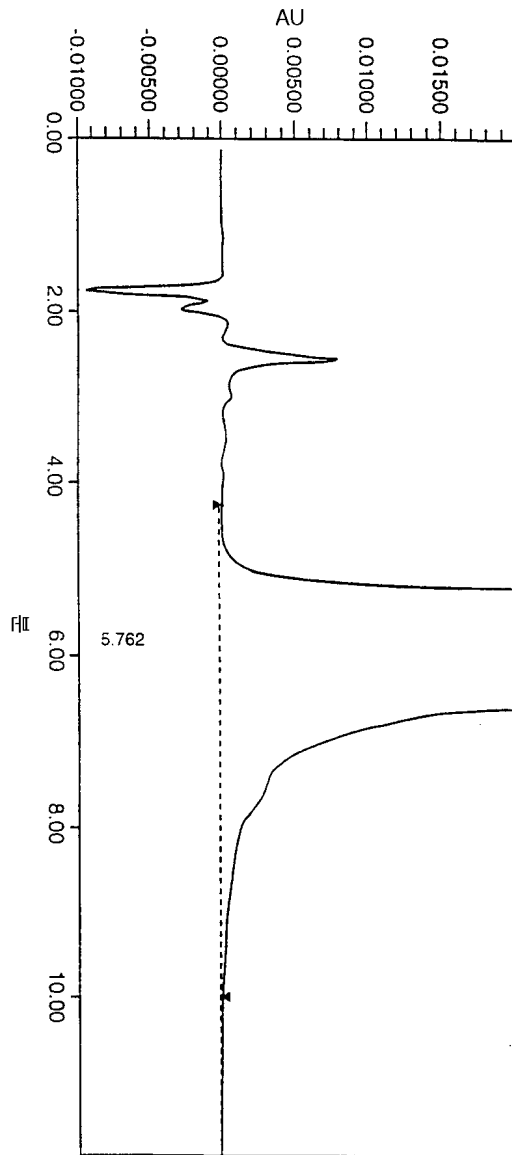
도면5c



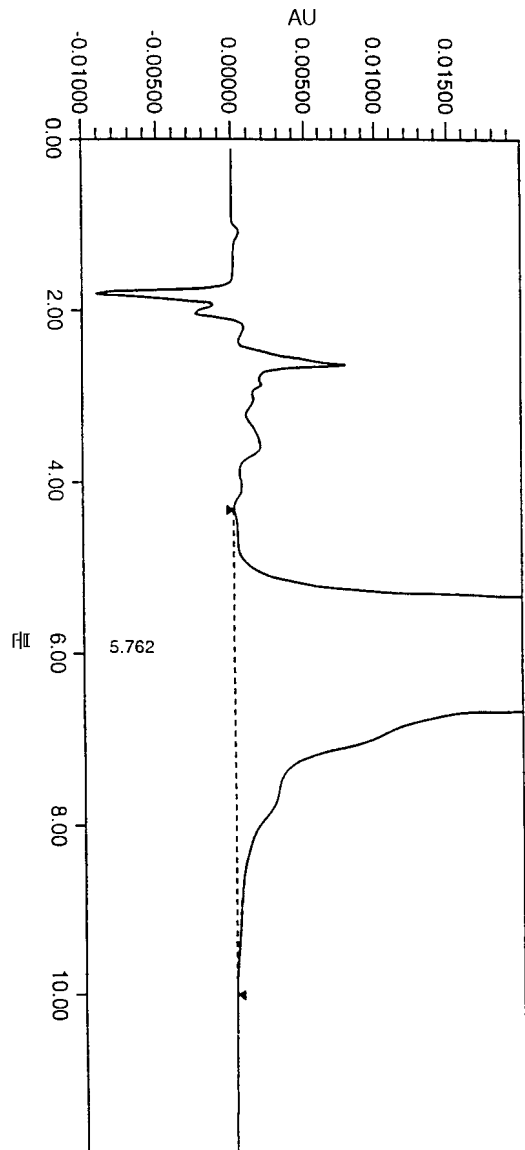
도면6a



도면6b



도면6c



도면7

