

 (19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2010-0099281 (43) 공개일자 2010년09월10일
(51) Int. Cl. A61K 31/4015 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01) A61K 9/72 (2006.01) (21) 출원번호 10-2010-7015330 (22) 출원일자(국제출원일자) 2008년12월11일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2010년07월12일 (86) 국제출원번호 PCT/EP2008/067359 (87) 국제공개번호 WO 2009/074662 국제공개일자 2009년06월18일 (30) 우선권주장 07123164.1 2007년12월13일 유럽특허청(EPO)(EP)	(71) 출원인 노파르티스 아게 스위스 체하-4056 바젤 리히트스트라쎄 35 (72) 발명자 무러, 게르하르트 스위스 체하-8006 취리히 쿠르펜스트라쎄 25 라제나크, 노르베르트 독일 79576 바일 암 라인 헬레네-차프-베크 8 윙케, 미하엘 스위스 체하-4059 바젤 오베러 바테리베크 17 (74) 대리인 양영준, 위혜숙

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 유기 화합물

(57) 요약

본 발명은 약물 물질의 보관 도중 응집 및/또는 집적되는 경향을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 약물 물질을 미분화하여 약 10 μm 미만의 평균 입자 크기를 생성하는 것, 및 미분화된 약물 물질을 40℃ 내지 120℃의 승온에서 6시간 이상 건조 환경에 노출시키는 것을 포함한다.

특허청구의 범위

청구항 1

- (a) 약물 물질을 미분화하여 약 10 μm 미만의 평균 입자 크기를 생성하는 단계; 및
(b) 미분화된 약물 물질을 40℃ 내지 120℃의 승온에서 6시간 이상 건조 환경에 노출시키는 단계를 포함하는, 약물 물질이 보관 도중 응집 및/또는 집적되는 경향을 감소시키는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 약물 물질이 하나 이상의 다른 약물 물질 또는 하나 이상의 항-부착제와 공동-미분화되는 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 승온이 60℃ 내지 100℃인 방법.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 미분화된 약물 물질이 12 내지 96시간 동안 건조 환경에 노출되는 것인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 약물 물질이 글리코피로늄 염인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 약물 물질이 글리코피롤레이트인 방법.

청구항 7

제5항에 있어서, 승온이 60℃ 내지 120℃인 방법.

청구항 8

제5항에 있어서, 미분화된 약물 물질이 12 내지 72시간 동안 건조 환경에 노출되는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 방법을 이용하여 처리된 약물 물질을 함유하는, 흡입 가능한 건조 분말 제제.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 따른 방법을 이용하여 처리된 약물 물질을 추진제에 현탁된 상태로 함유하는, 계량 용량 흡입기에서 사용하기 위한 흡입 가능한 제제.

명세서

기술분야

[0001] 본 발명은 약제의 제조, 보다 구체적으로는 미분화된 약물 물질의 응집 및/또는 집적되는 경향을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

배경기술

[0002] 물리화학적 특성으로 인해 제제화가 어려운 활성 성분에 대하여, 종종 해당 활성 성분의 열역학적으로 가장 안정한 결정 형태를 사용하는 것이 권장할만하다. 불행하게도 일부 약물 물질, 특히 미분화된 약물 물질은, 보관 도중 응집되고/거나 대기로부터 수분을 흡수하여 집적되는 경향이 있다. 상기 응집 및/또는 집적은 추가 가공

을 더 어렵게 하거나 적어도 덜 효율적이게 한다. 심지어, 이는 안정성을 비롯한 약물 물질의 물리화학적 특성에 상당히 영향을 미칠 수 있다.

- [0003] 특히, 미분화된 글리코피롤레이트는 강한 응집 및/또는 집적 경향을 가져서, 후속 약물 가공, 특히 흡입에 의한 투여를 위하여 건조 분말 제제를 제조하는 것을 방해한다.
- [0004] 약물 물질의 특정 물리화학적 특성을 변경하기 위하여, 미분화된 약물 물질을 가공하는 다양한 방법이 제시되어 왔다. 그러나, 해당 방법 중 일부는, 상업적 대량 생산에 완벽히 적합하지는 않은 인화성 용매의 사용을 포함한다. 다른 공지된 용매 처리 방법 (물 또는 수증기를 사용하는 것 포함)은, 국부 용매화 작용을 일으켜 입자 성장, 응집 및 집적을 초래하는 경향이 있다.
- [0005] 브로드카-파이퍼 (Brodka-Pfeiffer) 등은 문헌 [*Drug Development and Industrial Pharmacy*, Vol 29 No. 10 pages 1077-1084 (2003)]에서, 살부타몰 술페이트의 미분화는 무정형 부분이 생성되도록 하였고, 미분화된 물질을 가열 오븐 내에서 70℃에서 5시간 동안 가열하는 것은 재결정화를 초래하는 데 실패하였으며, 따라서 안정한 생성물은 전혀 형성되지 않았다고 발표하였다.

발명의 내용

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0006] 놀랍게도, 미분화된 약물 물질을 건조에 노출시키는 것이 그의 응집 및/또는 집적 경향을 감소시킬 수 있다는 것이 밝혀졌다. 심지어, 이는 약물 물질이 어떠한 유의미하게 검출 가능한 무정형 내용물도 함유하지 않는 경우에도 일어난다.
- [0007] 따라서, 첫 번째 측면에서, 본 발명은
- [0008] (a) 약물 물질을 미분화하여 약 10 μm 미만의 평균 입자 크기를 생성하는 단계; 및
- [0009] (b) 미분화된 약물 물질을 40℃ 내지 120℃의 승온에서 6시간 이상 건조 환경에 노출시키는 단계를 포함하는, 약물 물질이 보관 도중 응집 및/또는 집적되는 경향을 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0010] 를 포함하는, 약물 물질이 보관 도중 응집 및/또는 집적되는 경향을 감소시키는 방법에 관한 것이다.
- [0011] 약물 물질은 하나 이상의 다른 약물 물질 및/또는 하나 이상의 항-부착제와 함께 미분화되거나 "공동-미분화"될 수 있다.
- [0012] 바람직하게는, 승온은 60℃ 내지 100℃, 또는 적합하게는 60℃ 내지 90℃이다.
- [0013] 바람직하게는, 미분화된 약물 물질은 승온에서 12 내지 96시간 동안, 보다 바람직하게는 24 내지 50시간 동안, 특히 약 24시간 동안 건조 환경에 노출된다.
- [0014] 특정 바람직한 실시양태에서, 약물 물질이 무정형 부분을 함유하는 결정 형태로 존재하는 경우, 상기 방법은 약물 물질에서 무정형 부분의 존재를 감소시킬 수 있다.
- [0015] 바람직하게는, 약물 물질은 글리코피로늄 염, 특히 글리코피롤레이트이다.
- [0016] 두 번째 측면에서, 본 발명은 전술된 본 발명의 방법을 이용하여 처리된 약물 물질을 함유하는, 흡입 가능한 건조 분말 제제에 관한 것이다.
- [0017] 세 번째 측면에서, 본 발명은 전술된 본 발명의 방법을 이용하여 처리된 약물 물질을 추진제에 현탁된 상태로 함유하는, 계량 용량 흡입기에서 사용하기 위한 흡입 가능한 제제에 관한 것이다.
- [0018] 본 명세서에 사용된 용어는 하기 의미를 갖는다.
- [0019] 본원에 사용된 "응집되다"는 함께 결집 또는 회합하는 것을 의미한다. 새로 미분화된 약물 물질은, 시간이 지나면서 자발적으로 유착하여 약물 물질의 응집체를 형성하는 경향이 있는 미세 분말 형태를 취하는 경향이 있다. 상기 응집체는 덜 미세한 분말 또는 심지어 조립질 분말과 유사하다.
- [0020] 본원에 사용된 "집적되다"는, 특히 습기의 존재 하에 덩어리 또는 클러스터를 형성하는 것을 의미한다. 미분화된 약물 물질 또는 그의 응집체는 보관 도중, 특히 습기의 존재 하에 조립질 분말, 덩어리 또는 심지어 실질적으로 단일한 약물 물질 덩어리를 형성하는 경향이 있다.
- [0021] 본원에 사용된 "무정형"은 무질서한 고체 상태를 나타내었고, 이는 약물 물질의 제조 (결정화 단계, 건조,

분쇄) 또는 약물 제품의 제조 (과립화, 압축) 중에 나타날 수 있다. 무정형 고체의 X-선 분말 회절 패턴은 명확한 피크를 전혀 나타내지 않는다.

[0022] 본원에 사용된 "항-부착제"는 입자 사이에서 응집력을 감소시켜, 미세 입자가 흡입기 장치의 내부 표면에 부착되는 것을 방지하는 물질, 또는 이러한 물질의 혼합물이 의미한다. 또한, 항-부착제에는 분말 제제가 흡입기에서 더 나은 유동 특성을 갖게 하는 항-마찰제 또는 활택제가 포함된다. 항-부착제는 통상적으로 더 나은 용량 재현성 및 더 높은 미세 입자 분율을 초래한다. 전형적인 항-부착제에는 아미노산 (예컨대, 류신), 인지질 (예컨대, 레시틴) 또는 지방산 유도체 (예컨대, 마그네슘 스테아레이트 또는 칼슘 스테아레이트)가 포함된다.

[0023] 본원에 사용된 "글리코피로늄 염"에는 글리코피로늄 브로마이드 (글리코피롤레이트), 글리코피로늄 클로라이드 또는 글리코피로늄 요오다이드 등을 비롯한 글리코피로늄의 임의의 염 형태 또는 상대 이온, 및 그의 임의의 모든 단리된 입체이성질체 및 입체이성질체의 혼합물이 포함되도록 의도된다. 또한, 글리코피로늄 염의 유도체도 포함된다. 적합한 상대 이온으로는, 예를 들어 플루오라이드, 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 니트레이트, 술페이트, 포스페이트, 포르메이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 프로피오네이트, 부티레이트, 락테이트, 시트레이트, 타르트레이트, 말레이트, 말레에이트, 숙시네이트, 벤조에이트, p-클로로벤조에이트, 디페닐-아세테이트 또는 트리페닐아세테이트, o-히드록시-벤조에이트, p-히드록시벤조에이트, 1-히드록시나프탈렌-2-카르복실레이트, 3-히드록시나프탈렌-2-카르복실레이트, 메탄술포네이트 및 벤젠-술포네이트를 비롯한 제약상 허용되는 상대 이온이 있다.

[0024] "평균 입자 크기"는 레이저 광 회절에 의해 측정된 입자의 평균 직경이다. x90 평균 입자 크기는 샘플 입자의 90%가 더 작은 평균 입자 크기를 갖게 되는 평균 입자 크기이다. x50 평균 입자 크기는 샘플 입자의 50%가 더 작은 평균 입자 크기를 갖게 되는 평균 입자 크기이다. x10 평균 입자 크기는 샘플 입자의 10%가 더 작은 평균 입자 크기를 갖게 되는 평균 입자 크기이다.

[0025] 본 명세서 전반에 걸쳐, 그리고 하기 청구범위에서, 문맥상 달리 필요로 하지 않는 한, 단어 "포함하다", 또는 "포함한다" 또는 "포함하는"과 같은 어미 변화는 언급된 정수 또는 정수의 군을 포함하나, 임의의 다른 정수 또는 정수의 군을 제외하지는 않는다는 의미로 이해될 것이다.

[0026] 본 발명은 약물 물질의 응집 및/또는 집적 경향을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 (a) 약물 물질을 미분화하여 약 10 μm 미만의 평균 입자 크기를 생성하는 것, 및 (b) 미분화된 약물 물질을 40°C 내지 120°C의 승온에서 6시간 이상 건조 환경에 노출시키는 것을 포함한다.

[0027] 본 발명의 방법이 약물 물질의 물리화학적 특성으로 인해 통상적인 제제화가 어려운 결정질 약물 물질에 대하여 특히 유용함에도 불구하고, 상기 약물 물질은 임의의 약리학적으로 활성인 성분일 수 있고, 특히 흡입에 의한 투여를 위한 건조 분말 제제의 제조에 있어서 그러하다. 일반적으로, 이러한 물질은 활성화된 표면, 및 사용되는 온도에서의 처리를 견디기에 충분한 화학적 안정성을 갖는다.

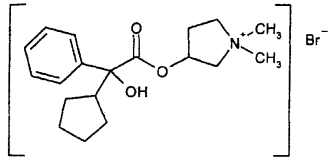
[0028] 이러한 약물 물질에는 소염제, 기관지확장제, 항히스타민제, 충혈제거제 및 진해제 약물 물질, 예를 들어 β_2 -아드레날린수용체 효능제, 항무스카린제, 스테로이드, PDE4 억제제, A_{2a} 효능제 또는 칼슘 차단제가 포함된다. 바람직한 약물 물질 (그의 염, 다형체, 또는 수화물 또는 용매화물 포함)에는 항무스카린제, 예컨대 이프라트로프 브로마이드, 티오프로프 브로마이드, 기타 티오프로프 염, 결정질 티오프로프 브로마이드 수화물, 옥시트로프 브로마이드, 아클리디늄 브로마이드, 다로트로프, BEA-2180, BEA-2108, CHF 4226 (키에시 (Chiesi)), GSK423405, GSK202423, LAS35201, SVT-40776, (R)-3-(2-히드록시-2,2-디페닐-아세톡시)-1-(이속사졸-3-일-카르바모일-메틸)-1-아조니아-비시클로-[2.2.2]옥탄 브로마이드 및 글리코피로늄 염; β_2 -아드레날린수용체 효능제, 예컨대 포르모테롤, 인다카테롤, 알부테롤 (살부타몰), 메타프로테레놀, 테르부탈린, 살메테롤, 페노테롤, 프로카테롤, 카르모테롤, 밀베테롤, BI-1744-CL, GSK159797, GSK-159802, GSK642444, PF-610355 및 그의 염; 및 스테로이드, 예컨대 부데소니드, 베클라메타손 디프로피오네이트, 플루티카손 프로피오네이트, 모메타손 푸로에이트, 시클레소니드, GSK-685698 및 3-메틸-티오펜-2-카르복실산 (6S,9R,10S,11S,-13S,16R,17R)-9-클로로-6-플루오로-11-히드록시-17-메톡시-카르보닐-10,13,16-트리메틸-3-옥소-6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-도데카-히드로-3H-시클로-펜타[a]페난트렌-17-일 에스테르가 포함된다. 상기 물질의 용해도 및 기타 물리화학적 특징은, 특정 약물 물질의 응집 및/또는 집적 경향을 감소시키는 데 필요한 조건에 상당히 영향을 미칠 수 있다.

[0029] 특정 실시양태에서, 약물 물질은 하나 이상의 다른 약물 물질 및/또는 하나 이상의 항-부착제와 함께 미분화되거나 "공동-미분화"될 수 있다.

[0030] 본 발명의 방법의 바람직한 실시양태에서, 약물 물질은 글리코피로늄 염, 특히 글리코피로늄 브로마이드 또는 글리코피롤레이트이다.

[0031] 화학명 3-[(시클로펜틸-히드록시페닐아세틸)옥시]-1,1-디메틸-피롤리디늄 브로마이드를 갖는 글리코피롤레이트는 현재 마취 도중 분비를 감소시키기 위하여 주사에 의해 투여되고/거나, 위궤양을 치료하기 위하여 경구로 섭취되는 항무스카린제이다. 그러나, 보다 최근에는 호흡기 질환의 치료에 유용하다는 것이 입증되었다.

[0032] 글리코피롤레이트는 하기 화학 구조를 갖는다.



[0033]

[0034] 글리코피롤레이트는 상업적으로 구매 가능하거나, 그 내용이 이 거명에 의해 본원에 포함된 미국 특허 US 2956062에 기재된 절차를 이용하여 제조할 수 있다. 바람직하게는, 글리코피롤레이트는 결정질이며, 검출 가능한 무정형 부분을 전혀 함유하지 않는다.

[0035] 글리코피롤레이트는 2개의 입체 중심 (stereogenic centre)을 가지며, 이에 따라 4개의 이성질체 형태, 즉 미국 특허 명세서 US 6307060 및 US 6,613,795에 기재된 바와 같은 (3R,2'R)-, (3S,2'R)-, (3R,2'S)- 및 (3S,2'S)-3-[(시클로펜틸-히드록시페닐아세틸)옥시]-1,1-디메틸피롤리디늄 브로마이드로 존재한다. 이들 특허 명세서의 내용은 이 거명에 의해 본원에 포함된다. 본 발명은 이들 이성질체 형태 중 하나 이상, 특히 3S,2'R 이성질체, 3R,2'R 이성질체 또는 2S,3'R 이성질체를 사용하는 것을 포함하고, 이에 따라 단일 거울상이성질체, 부분입체이성질체의 혼합물 또는 라세미체, 특히 (3S,2'R/3R,2'S)-3-[(시클로펜틸-히드록시-페닐아세틸)옥시]-1,1-디메틸피롤리디늄 브로마이드를 포함한다.

[0036] 약물 물질은 임의의 적합한 수단을 이용하여 미분화되어 10 μm 미만, 바람직하게는 5 μm 미만의 평균 입자 크기를 생성할 수 있다. 일반적으로, 해당 크기의 약물 입자는 흡입에 의한 투여에 적합하다. 일반 용어로, 미분화는 기계적 수단을 이용하여, 생성된 미립자 물질의 90% 이상, 바람직하게는 95% 이상이 직경 약 10 μm 미만의 평균 입자 크기를 갖도록 약물 물질을 분쇄하는 것 또는 달리 변형시키는 것을 의미한다. 특정 실시양태에서, 평균 입자 크기는 직경이 약 7 μm 미만이고, 다른 실시양태에서 직경이 약 5 μm 미만이다. 약 10 μm 를 초과하는 평균 입자 크기를 갖는 입자는 목구멍의 벽에 강한 충격을 주고, 일반적으로 폐까지 도달하지 않을 가능성이 크다. 약 2 μm 내지 약 5 μm 범위의 평균 입자 크기를 갖는 입자는 일반적으로 호흡기관지 내에 침착될 것이며, 약 0.05 μm 내지 약 2 μm 범위의 평균 입자 크기를 갖는 더 작은 입자는 호기로 방출되거나, 또는 폐포에 침착되어 혈류로 흡수될 가능성이 크다.

[0037] 미분화 기기는 당업계에 널리 공지되어 있으며, 다양한 연마 및 분쇄 장치, 예를 들어 압축-식 분쇄기, 예컨대 기계융합 분쇄기, 충격 분쇄기, 예컨대 볼 (ball) 분쇄기, 균질화기 및 미세유화기, 및 제트 분쇄기가 이에 포함된다. 바람직한 실시양태에서, 결정질 글리코피로늄 염은 호소카와 알파인 (등록상표, Hosokawa Alpine) 100 AFG 유동층이 대향되어 있는 제트 분쇄기를 이용하여 제트 분쇄된다. 다른 적합한 제트 분쇄 기기에는 호소카와 알파인 (등록상표) AFG140, AFG200, AFG280 및 AFG400 제트 분쇄기 및 나선형 제트 분쇄기, 또는 기타 분쇄 기기 (질소, 공기 또는 기타 분쇄 가스, 또는 이들의 혼합물로 작동되는 것 포함)가 포함된다.

[0038] 일부 실시양태에서, 약물 물질에 대한 집적 경향을 추가로 감소시키고, 이에 따라 생성되는 약물 물질의 안정성을 향상시키기 위하여, 약물 물질을 항-부착제와 함께 미분화하는 것이 적합할 수 있다. 바람직하게는, 항-부착제는 하나 이상의 금속 스테아레이트, 하나 이상의 결정질 당 또는 이들의 혼합물이다. 특히 바람직한 금속 스테아레이트에는 마그네슘 스테아레이트 및 칼슘 스테아레이트 또는 아미노산, 예컨대 류신이 포함된다. 특히 바람직한 결정질 당에는 락토스, 보다 특히 락토스 일수화물 또는 무수 락토스가 포함된다.

[0039] 본 발명의 방법의 핵심 단계는 미분화된 약물 물질을 40°C 내지 120°C의 승온에서 6시간 이상 건조 환경에 노출시키는 것을 포함한다. 이러한 환경은 임의의 유기 용매 또는 물을 비롯한 어떠한 용매 또는 용매 증기도 결여되어 있거나 적어도 실질적으로 결여되어 있다. 상기 방식에서는, 다른 경우에 입자 성장, 응집 및/또는 집적을 초래하는 국부 용매화 작용 (입자 표면 상에서, 활성화된 구역의 더 높은 수증기 친화성에 기인함)이 전혀 일어나지 않을 수 있다.

- [0040] 바람직하게는, 미분화된 약물 물질은 유효 표면적을 최대화하기 위하여 트레이 상에 얇게 도포되며, 해당 트레이는 이들이 40℃ 내지 120℃의 승온에서 6시간 이상 건조 환경에 노출되는 챔버에 위치한다.
- [0041] 놀랍게도, 본 발명의 방법은 약물 물질, 특히 결정질 약물 물질의 표면 안정성을 증가시킨다. 주사 전자 현미경 (SEM) 사진은 새로 미분화된 약물 물질 (예컨대, 글리코피롤레이트)을 상승된 습도에 노출시키는 것이 입자 응집 및 입자 표면의 평활화를 초래한다는 것을 보였다. 그러나, 본 발명의 방법에 따라 처리된 새로 미분화된 약물 물질 (예컨대, 글리코피롤레이트)은 관측 가능한 입자 응집을 전혀 보이지 않았으며, 입자 표면이 거친 상태로 남아 있었다. 심지어, 상기 결과는 동일한 물질이 후속적으로 상승된 습도에 노출된 경우에도 그런 상태로 남아 있었으며, 이는 본 발명의 방법을 이용함으로써 표면 특성이 더 안정한 방향으로 변화함을 나타내는 것이다.
- [0042] 이론에 얽매이기를 원치는 않지만, 약물 물질을 건조 환경에서 처리하면 약물 물질 표면이 신속하게 재-배열되는 것으로 보인다. 이는 미분화된 약물 물질이 용매 또는 용매 증기로 처리되는 경우, 특히 약물 물질이 사용된 용매에 가용성인 경우에 관측될 수 있는 국부 용해 및 응집 효과를 방지한다.
- [0043] 승온 및 처리 지속시간은 처리하고자 하는 약물 물질에 따라 달라질 것이다. 바람직하게는, 승온은 40℃ 내지 120℃, 보다 바람직하게는 60℃ 내지 100℃, 특히 60℃ 내지 90℃이다. 바람직하게는, 미분화된 약물 물질은 승온에서 12 내지 96시간, 보다 바람직하게는 24 내지 50시간, 특히 약 24시간 동안 건조 환경에 노출된다.
- [0044] 약물 물질이 글리코피롤레이트인 경우, 승온은 바람직하게는 60℃ 내지 120℃, 보다 바람직하게는 70℃ 내지 90℃, 특히 약 75℃이다. 바람직하게는, 미분화된 글리코피롤레이트는 승온에서 12 내지 72시간, 보다 바람직하게는 20 내지 60시간, 특히 약 24시간 동안 건조 환경에 노출된다.
- [0045] 특정 바람직한 실시양태에서, 약물 물질이 무정형 부분을 함유하는 결정 형태로 존재하는 경우, 상기 방법은 약물 물질에서 무정형 부분의 존재를 감소시킬 수 있다. 예를 들어, 문헌 [Burnett et al *International Journal of Pharmaceutics* 287 (2004) pp123-133]으로부터, 무정형 물질이 분쇄 또는 압축을 통해 비의도적으로 생성될 수 있으며, 제약 시스템 내에 해당 물질의 존재는 물질의 가공, 보관, 생체이용률 및 전달 특성에 직접적으로 영향을 미칠 수 있다는 것이 공지되어 있다.
- [0046] 약물 물질이 글리코피롤레이트인 경우, 글리코피롤레이트는 검출 가능한 무정형 부분을 전혀 함유하지 않으므로, 응집 및 집적 경향의 감소는 무정형 부분의 제거로 설명될 수 없다. 응집 및 집적 경향의 감소는 약물 물질 표면에서 또는 그 근처에서의 재배열 및 표면-에너지-감소의 결과인 것으로 보인다.
- [0047] 본 발명의 방법에 따라 처리된 약물 물질은 감소된 응집 및/또는 집적 경향을 가지며, 이에 따라 추가 가공, 즉 락토스 담체 입자를 혼합하여 흡입 가능한 건조 분말을 생성하는 것을 수월하게 하는 실질적으로 안정한 고체 벌크 약물 물질을 제공한다. 또한, 본 발명의 방법이 약물 물질 입자의 표면을 변형시킨 덕택으로, 상기 처리된 약물 물질이 상대 습도의 적은 증가 내지 중간 정도의 증가를 견디는 능력을 증가시킬 수 있다.
- [0048] 본 발명은 하기 실시예에 의해 예시된다.
- [0049] <실시예>
- [0050] 실시예 1
- [0051] 글리코피롤레이트의 미분화 및 무용매 열처리
- [0052] 1 kg의 결정질 글리코피롤레이트를, 호소카와 알파인 (등록상표) 100 AFG 유동층이 대향되어 있는 제트 분쇄기를 이용하여 17000 rpm의 분급기 속도, 4 bar의 분쇄 가스 압력 파라미터로, 5% 마그네슘 스테아레이트와 공동-미분화하였다. 분쇄기는 1.9 mm 직경의 3개의 노즐을 구비하고 있다.
- [0053] 공동-미분화된 글리코피롤레이트 및 마그네슘 스테아레이트의 입자 크기를 독일 심파텍 게엠베하 (Sympatec GmbH)의 HELOS 입자 크기 분석기를 이용하여 레이저 광 회절에 의해 측정하였고, 2.5 μ m의 평균 입자 크기를 갖는 것으로 밝혀졌다.
- [0054] 공동-미분화된 글리코피롤레이트 및 마그네슘 스테아레이트의 무정형 내용물을 시차 주사 열량계 (DSC), 하이퍼 (hyper)-DSC 및 미세열량계로 측정하였다. 무정형 내용물은 전혀 검출되지 않았다.
- [0055] 공동-미분화된 글리코피롤레이트 및 마그네슘 스테아레이트를 트레이 상에 얇게 도포하고, 대기 조건에서 건조 챔버 내에 위치시켰다. 건조 챔버 내의 온도를 1시간 내에 70℃까지 상승시키고, 해당 온도에서 48시간 동안

유지시켰다. 해당 시간 후에 트레이를 건조 챔버로부터 꺼내어, 냉각되도록 정치하였다.

[0056] 건열-처리된 공동-미분화된 글리코피롤레이트 및 마그네슘 스테아레이트의 무정형 내용물을 DSC, 하이퍼-DSC 및 미세열량계로 측정하였고, 무정형 내용물은 전혀 검출되지 않았다. 따라서, 상기 글리코피롤레이트는 무정형 부분의 재결정화라는 관점에서 상 변화를 겪지 않았다. 그러나, 분산 표면 에너지 및 산-염기-비율의 표면 특성을 측정하기 위하여, 알칸인 n-데칸, n-노난, n-옥탄, 헵탄, 헥산 및 아세토니트릴을 사용하고, 탐침 분자로서 에탄올 및 에틸 아세테이트를 사용하는 역 가스 크로마토그래프 (IGC, 서페이스 메저먼트 시스템즈 (Surface Measurement Systems))를 이용하여 역 가스 크로마토그래피 (iGC)한 결과, 표면 재구조화 및 표면 에너지 감소를 보였다.

[0057] 미분화에 앞서, 상기 물질은 48 mJ/m^2 의 분산 표면 에너지를 보였는데, 이는 분쇄 도중 대략 70 mJ/m^2 까지 증가하였다. 상기 물질을 승온에 노출시켜 처리한 후, 상기 표면 에너지는 52 mJ/m^2 까지 감소한 것으로 밝혀졌다.

[0058] 또한, ka/kb-값 (표면 특성을 나타내는 산-염기 비율)에서의 변화를, 극성 탐침 분자로서 아세토니트릴, 에탄올 및 에틸아세테이트를 사용하는 iGC로 측정하여 기록하였다. 조질의 분쇄되지 않은 약물 물질은 1.0의 ka/kb 비율을 보였다. 미분화 후, 생각건대 새로운 표면이 생성된 결과로서, ka/kb 비율은 대략 1.2였다. 열처리 후, ka/kb 비율은 대략 0.9였다. 상기 분산 표면 에너지 및 ka/kb 비율의 변화는 표면 특성의 변화를 명확하게 보여준다. 이들은 증가한 열역학적 상태 방향으로 표면 재-배열이 일어났다는 것을 나타낸다. 독일 심파텍 게엠베하의 HELOS 입자 크기 분석기를 이용하여 레이저 광 회절에 의해 측정 시, 상기 공정 중 입자 크기에는 전혀 변화가 없었다.

[0059] 대조적으로, 물질을 상기 기재된 바와 같이 가공하지 않고, 공동-미분화된 글리코피롤레이트 및 마그네슘 스테아레이트를 트레이 상에 얇게 도포하고 대기 조건에서 챔버 내에 위치시키는 방식으로, 상승된 습도와 함께 승온 상태에 노출시켰다. 1시간 내에 챔버 내의 온도를 30°C 로 상승시키고, 상대 습도를 75% RH로 조정하여, 해당 온도에서 72시간 동안 유지시킨 결과, 다른 표면 특성을 나타내는 1.4의 ka/kb 비율과 함께 분산 표면 에너지는 단지 대략 65 mJ/m^2 까지 감소하였다. 열역학적으로 안정하며, 이에 따라 감소된 표면 에너지를 갖는 미분화된 물질의 수득이라는 목적과 관련하여, 상기 결과는 상기 기재된 방법의 이점 및 잠재성을 나타내는 것이다.

[0060] 생성된 물질은 상기 기재된 공정에 노출시키지 않은 물질과 상이하게 거동한다. 예를 들어, 새로 미분화된 (또는 일부 힘-조절제, 예컨대 마그네슘 스테아레이트와 공동-미분화된) 물질이 상승된 습도에 노출된 경우, 입자 응집 및 입자 표면의 평활화가 관측되었다 (예를 들어, SEM-사진에서 보임). 대조적으로, 물질을 분쇄 공정 후에 승온에서 상기 기재된 공정에 노출시킨 경우, 상기 물질을 상승된 습도에 후속적으로 노출시킨 경우에도 입자 응집은 전혀 관측되지 않았고, 또한 표면도 거친 상태로 남아 있었다.