



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.

A61K 9/72 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 31/56 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0005586

(43) 공개일자 2007년01월10일

(21) 출원번호 10-2006-7015501

(22) 출원일자 2006년07월31일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년07월31일

(86) 국제출원번호 PCT/US2005/000084

(87) 국제공개번호 WO 2005/065651

국제출원일자 2004년12월31일

국제공개일자 2005년07월21일

(30) 우선권주장 60/533,628 2003년12월31일 미국(US)

(71) 출원인 사이텍스 인크
미국 캔자스주 66214 레넥사 84번 테라스 10513 더블유.

(72) 발명자
윌킨 제임스, 디.
미국 캔자스주 66047 로렌스 노스 1100 로드 1162
짐메르엘 루퍼트, 오.
미국 캔자스주 66047 로렌스 노스 1100 로드 1162
토프슨 다이앤, 오.
미국 캔자스주 66210 오버랜드 파크 233 더블유. 13층
모쉐 게를드, 엘.
미국 미주리주 64145 캔사스 시티 아빌라 드라이브 12215

(74) 대리인 윤석운

전체 청구항 수 : 총 33 항

(54) 단위 용량 현탁액으로부터 제조된 슬포알킬 에테르시클로헥스트린 및 코르티코스테로이드를 함유한 흡입용제형

(57) 요약

본 발명은 SAE-CD 및 코르티코스테로이드를 함유하는 흡입가능한 단위 용량 액체를 제공한다. 제형은 공지된 뉴블라이저에 의한 분무에 의해 피검체에 투여하기에 적합하다. 제형은 키트내에 포함될 수 있다. 제형은 수용액 또는 농축 조성물로서 투여된다. 제형은 흡입에 의한 코르티코스테로이드 투여를 위해 개선된 분무 시스템에 사용된다. 제형중에 존재하는 SAE-CD는 코르티코스테로이드 예컨대, 부테소나이드의 화학 안정도를 현저하게 향상시킨다. 흡입에 의해 제형의 투여 방법이 제공된다. 제형은 또한 통상적인 비진달 장치에 의해 투여될 수 있다. 제형은 고체 또는 액체 (용해된) 형태의 SAE-CD를 흡입가능한 현탁액 계열 단위 용량 제형과 혼합함으로써 제조된다.

특허청구의 범위

청구항 1.

분무에 의해 피검체에 흡입가능한 코르티코스테로이드 함유 현탁액 계열 단위 용량 제형을 투여하는 개선된 방법으로서, 물 및 이에 현탁된 코르티코스테로이드를 포함하는 수성 현탁액 제형을 단위 용량으로 제공하는 단계;

현탁액을, 제형 중에 가용화되는 코르티코스테로이드의 양을 증가시키기에 충분한 양의 SAE-CD과 이를 가용화시키기에 충분한 시간동안 조합시켜 변형된 제형을 형성시키는 단계; 및

변형된 제형을 피검체에 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 2.

제 1항에 있어서, β_2 -아드레노수용체 길항제, 도파민(D2) 수용체 길항제, 국소 마취제, 항콜린제, IL-5 억제제, IL-5의 안티센스 조절제, 밀리논 (1,6-디히드로-2-메틸-6-옥소-[3,4'-비피리딘]-5-카르보니트릴); 밀리논 락테이트; 트립타제 억제제, 타치키닌(tachykinin) 수용체 길항제, 류코트리엔 수용체 길항제, 5-리폭시게나제 억제제, 및 항-IgE 항체로 구성된 군으로부터 각각의 경우시에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치료학적 제제를 추가로 포함하는 방법.

청구항 3.

제 2항에 있어서, β_2 -아드레노수용체 길항제가 알부테롤 (알파¹-(((1,1-디메틸에틸)아미노)메틸)-4-히드록시-1,3-벤젠디메탄올); 밤부테롤 (디메틸카르복산 5-(2-(((1,1-디메틸에틸)아미노)-1-히드록시에틸)-1,3-페닐렌 에스테르); 비톨테롤 (4-메틸벤조산 4-(2-(((1,1-디메틸에틸)아미노)-1-히드록시에틸)-1,2-페닐렌 에스테르); 브록사테롤 (3-브로모-알파-(((1,1-디메틸에틸)아미노)메틸)-5-이속사졸메탄올); 이소프로테레놀 (4-(1-히드록시-2-(((1-메틸에틸)아미노)에틸)-1,2-벤젠-디올); 트리메토퀴놀 (1,2,3,4-테트라히드로-1-(((3,4,5-트리메톡시페닐)-메틸)-6,7-이소퀴놀린디올); 클렌부테롤 (4-아미노-3,5-디클로로-알파-(((1,1-디메틸에틸)아미노)메틸)벤젠메탄올); 페노테롤 (5-(1-히드록시-2-(((2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노)에틸)-1,3-벤젠디올); 포르모테롤 (2-히드록시-5-(((1RS)-1-히드록시-2-(((1RS)-2-(p-메톡시페닐)-1-메틸에틸)아미노)에틸)포름아닐리드); (R,R)-포르모테롤; 데스포르모테롤 ((R,R) 또는 (S,S)-3-아미노-4-히드록시-알파-(((2-(4-메톡시페닐)-1-메틸-에틸)아미노)메틸)벤젠메탄올); 헥소프레날린 (4,4'-(1,6-헥산-디일)-비스(이미노(1-히드록시-2,1-에탄디일)))비스-1,2-벤젠디올); 이소에타린 (4-(1-히드록시-2-(((1-메틸에틸)아미노)부틸)-1,2-벤젠디올); 이소프레날린 (4-(1-히드록시-2-(((1-메틸에틸)아미노)에틸)-1,2-벤젠디올); 메타-프로테레놀 (5-(1-히드록시-2-(((1-메틸에틸)아미노)에틸)-1,3-벤젠디올); 피쿠메테롤 (4-아미노-3,5-디클로로-알파-(((6-(2-(2-피리디닐)에톡시)헥실)-아미노)메틸)벤젠메탄올); 피르부테롤 (알파⁶-(((1,1-디메틸에틸)-아미노)메틸)-3-히드록시-2,6-피리딘메탄올); 프로카테롤 (((R*,S*)-(+ -)-8-히드록시-5-(1-히드록시-2-(((1-메틸에틸)아미노)부틸)-2(1H)-퀴놀린-온); 레프로테롤 ((7-(3-(((2-(3,5-디히드록시페닐)-2-히드록시에틸)아미노)-프로필)-3,7-디히드로-1,3-디메틸-1H-푸린-2,6-디온); 리미테롤 (4-(히드록시-2-피페리디닐메틸)-1,2-벤젠디올); 살부타몰 ((+ -)-알파¹-(((1,1-디메틸에틸)아미노)메틸)-4-히드록시-1,3-벤젠디메탄올); (R)-살부타몰; 살메테롤 ((+ -)-4-히드록시-알파¹-(((6-(4-페닐부톡시)헥실)-아미노)메틸)-1,3-벤젠디메탄올); (R)-살메테롤; 테르부탈린 (5-(2-(((1,1-디메틸에틸)아미노)-1-히드록시에틸)-1,3-벤젠디올); 톨로부테롤 (2-클로로-알파-(((1,1-디메틸에틸)아미노)메틸)벤젠메탄올); 및 TA-2005 (8-히드록시-5-(((1R)-1-히드록시-2-(N-(((1R)-2-(4-메톡시페닐)-1-메틸에틸)아미노)에틸)카르보스티릴 히드로클로라이드)로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 4.

제 2항에 있어서, 도파민 (D2) 수용체 길항제가 아포모르핀 ((r)-5,6,6a,7-테트라히드로-6-메틸-4H-디벤조[데,글]퀴놀린-10,11-디올); 브로모크립틴 ((5'.알파)-2-브로모-12'-히드록시-2'-(1-메틸에틸)-5'-(2-메틸프로필)에르고타만-

3',6',18-트리온); 카베르골린 ((8.베타.)-N-(3-(디메틸아미노)프로필)-N-((에틸아미노)카르보닐)-6-(2-프로페닐)에르골린-8-카르복사미드); 리수리드 (N'-((8-알파)-9,10-디-데히드로-6-메틸에르골린-8-일)-N,N-디에틸우레아); 페르콜라이드 ((8-베타)-8-((메틸티오)메틸)-6-프로필에르골린); 레보도파 (3-히드록시-L-티로신); 프라미펙솔 ((s)-4,5,6,7-테트라히드로-N⁶-프로필-2,6-벤조디아졸디아민); 퀴피롤 히드로클로라이드 (트랜스(-)-4aR-4,4a,5,6,7, 8, 8a,9-옥타히드로-5-프로필-1H-피라졸로[3,4-g]퀴놀린 히드로클로라이드); 로피니롤 (4-(2-(디프로필아미노)에틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온); 및 탈리펙솔 (5,6,7,8-테트라히드로-6-(2-프로페닐)-4H-티아졸로[4,5-d]아제핀-2-아민)으로 구성된 군으로부터 선택된 방법.

청구항 5.

제 2항에 있어서, 항콜린제가 이프라트로퓜 브로마이드, 옥시트로퓜 브로마이드, 아트로핀 메틸 니트레이트, 아트로핀 수페이트, 이프라트로퓜, 벨라도나 추출물, 스코폴아민, 스코폴아민 메토브로마이드, 호마트로핀 메토브로마이드, 히오시아민, 이소프리오프라미드, 오르펜아드린, 벤즈알코늄 클로라이드, 티오토로퓜 브로마이드 및 글리코피로늄 브로마이드로 구성된 군으로부터 선택된 방법.

청구항 6.

제 1항에 있어서, 국소 마취제가 리도카인, N-아릴아미드, 아미노알킬벤조에이트, 프릴로카인, 및 에티도카인으로 구성된 군으로부터 선택된 방법.

청구항 7.

제 1항에 있어서, 코르티코스테로이드가 알도스테론, 베클로메타손, 베타메타손, 부테소나이드, 시클레소나이드, 클로프레드놀, 코르티손, 코르티바졸, 데옥시코르톤, 데소나이드, 데스옥시메타손, 텍사메타손, 디플루오로코르톨론, 플루클로론, 플루메타손, 플루니솔라이드, 플루오시놀론, 플루오시놀라이드, 플루오코르틴 부틸, 플루오코르티손, 플루오코르톨론, 플루오로메톨론, 플루란드레놀론, 플루티카손, 할시놀나이드, 히드로코르티손, 이코메타손, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 모메타손, 파라메타손, 프레드니솔론, 프레드니손, 로플레포나이드, RPR 106541, 텍소코르톨, 트리암시놀론, 및 이의 개개의 약제학적으로 허용되는 유도체로 구성된 군으로부터 선택된 방법.

청구항 8.

제 7항에 있어서, 코르티코스테로이드 유도체가 베클로메타손 디프로피오네이트, 베클로메타손 모노프로피오네이트, 텍사메타손 21-이소니코티네이트, 플루티카손 프로피오네이트, 이코메타손 엔부테이트, 텍소코르톨 21-피발레이트, 및 트리암시놀론 아세토나이드로 구성된 군으로부터 선택된 방법.

청구항 9.

제 1항에 있어서, 코르티코스테로이드가 베클로메타손 디프로피오네이트, 부테소나이드, 플루니솔라이드, 플루티카손 프로피오네이트, 모메타손 푸로에이트, 및 트리암시놀론 아세토나이드로 구성된 군으로부터 선택된 방법.

청구항 10.

제 1항에 있어서, SAE-CD가 90% 이상의 코르티코스테로이드를 가용화시키기에 충분한 양으로 존재하는 방법.

청구항 11.

제 1항에 있어서, SAE-CD가 95% 이상의 코르티코스테로이드를 가용화시키기에 충분한 양으로 존재하는 방법.

청구항 12.

제 11항에 있어서, SAE-CD가 용액 제형이 실질적으로 5 중량% 미만의 고체 코르티코스테로이드를 함유하는 실질적으로 투명한 용액이 되도록 충분한 코르티코스테로이드를 가용화시키기에 충분한 양으로 존재하는 방법.

청구항 13.

제 1항에 있어서, 코르티코스테로이드 대 SAE-CD의 몰비가 약 1:2 내지 약 1:10,000의 범위인 방법.

청구항 14.

제 1항에 있어서, 용액 제형이 통상적인 방부제, 항산화제, 완충제, 산화제, 가용화제, 착색제, 착화 증진제, 염수, 전해질, 다른 치료학적 제제, 알칼리화제, 삼투성 개질제, 표면 장력 개질제, 점도 개질제, 밀도 개질제, 휘발성 개질제, 소포제, 착향제, 감미제, 친수성 중합체, 또는 이의 조합물을 추가로 포함하는 방법.

청구항 15.

제 1항에 있어서, 용액 제형이 6 개월 이상의 저장 수명을 갖는 방법.

청구항 16.

제 1항에 있어서, 물 이외에 액체 담체를 추가로 포함하는 방법.

청구항 17.

제 1항에 있어서, 제형이 약 21.5%±5% wt/wt 미만의 SAE-CD를 포함하는 방법.

청구항 18.

제 1항에 있어서, SAE-CD가 50 중량% 이상의 코르티코스테로이드를 용해시키기에 충분한 양으로 존재하는 방법.

청구항 19.

분무가능한 코르티코스테로이드 함유 액체 단위 용량 제형을 제조하는 방법으로서,

수성 액체 담체 및 이에 현탁된 코르티코스테로이드를 포함하는 현탁액 계열 단위 용량 제형을 제공하는 단계로서, 코르티코스테로이드가 현탁액 1 ml 당 약 20 mcg 내지 약 30 mg의 농도로 존재하는 단계; 및

SAE-CD를 현탁액 계열 단위 용량 제형과 혼합하여 분무가능한 액체 단위 용량 제형을 형성시키는 단계로서, SAE-CD가 적어도 대부분의 코르티코스테로이드를 가용화시키기에 충분한 양으로 존재하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 20.

제 19항에 있어서, SAE-CD가 액체 제형 중에 액체 제형 1 ml 당 약 10 내지 약 500 mg의 SAE-CD의 농도로 존재하는 방법.

청구항 21.

제 19항에 있어서, 코르티코스테로이드 대 SAE-CD의 몰비가 약 1:1 내지 약 1:10,000의 범위인 방법.

청구항 22.

흡입가능한 단위 용량 액체 제형을 제조하기 위해 개작된 키트로서,

수성 담체내에 현탁된 코르티코스테로이드를 포함하는 현탁액 계열 단위 용량 제형을 포함하는 제 1 조성물; 및

제 1 및 제 2 조성물이 혼합되는 경우 SAE-CD가 용해된 코르티코스테로이드의 양을 증가시키기에 충분한 양으로 존재하는, SAE-CD를 포함하는 별도의 제 2 조성물을 포함하며,

제 1 및/또는 제 2 조성물이 임의적으로 하나 이상의 다른 성분을 포함하는 키트.

청구항 23.

제 22항에 있어서, 제 2 조성물이 건조 고체, 미건조 고체, 반고체 또는 유리인 키트.

청구항 24.

제 22항에 있어서, 제 2 조성물이 액체 담체를 포함하는 키트.

청구항 25.

제 22항에 있어서, 단위 용량 액체 제형이 β_2 -아드레노수용체 길항제, 도파민(D2) 수용체 길항제, 항콜린제, 국소 마취제, IL-5 억제제, IL-5의 안티센스 조절제, 밀리논 (1,6-디히드로-2-메틸-6-옥소-[3,4'-비피리딘]-5-카르보니트릴); 밀리논 락테이트; 트립타제 억제제, 타치키닌(tachykinin) 수용체 길항제, 류코트리엔 수용체 길항제, 5-리폭시게나제 억제제, 및 항-IgE 항체로 구성된 군으로부터 각각의 경우에 독립적으로 선택된 하나 이상의 치료학적 제제를 추가로 포함하는 키트.

청구항 26.

제 25항에 있어서, β_2 -아드레노수용체 길항제가 알부테롤 (알파¹-(((1,1-디메틸에틸)아미노)메틸)-4-히드록시-1,3-벤젠디메탄올); 밤부테롤 (디메틸카르바산 5-(2-(((1,1-디메틸에틸)아미노)-1-히드록시에틸)-1,3-페닐렌 에스테르); 비틀테롤 (4-메틸벤조산 4-(2-(((1,1-디메틸에틸)아미노)-1-히드록시에틸)-1,2-페닐렌에스테르); 브록사테롤 (3-브로모-알파-(((1,1-디메틸에틸)아미노)메틸)-5-이속사졸메탄올); 이소프로테레놀 (4-(1-히드록시-2-((1-메틸에틸-)아미노)에틸)-1,2-벤젠-디올); 트리메토퀴놀 (1,2,3,4-테트라히드로-1-((3,4,5-트리메톡시페닐)-메틸)-6,7-이소퀴놀린디올); 클렌부테롤 (4-아미노-3,5-디클로로-알파-(((1,1-디메틸에틸)아미노)메틸)벤젠메탄올); 페노테롤 (5-(1-히드록시-2-

((2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노)에틸)-1,3-벤젠디올); 포르모테롤 (2-히드록시-5-((1RS)-1-히드록시-2-((1RS)-2-(p-메톡시페닐)-1-메틸에틸)아미노)에틸)포름아닐리드); (R,R)-포르모테롤; 데스포르모테롤 ((R,R) 또는 (S,S)-3-아미노-4-히드록시-알파-(((2-(4-메톡시페닐)-1-메틸-에틸)아미노)메틸)벤젠메탄올); 헥소프레날린 (4,4'-(1,6-헥산-디일)-비스(이미노(1-히드록시-2,1-에탄디일)))비스-1,2-벤젠디올); 이소에타린 (4-(1-히드록시-2-((1-메틸에틸)아미노)부틸)-1,2-벤젠디올); 이소프레날린 (4-(1-히드록시-2-((1-메틸에틸)아미노)에틸)-1,2-벤젠디올); 메타-프로테레놀 (5-(1-히드록시-2-((1-메틸에틸)아미노)에틸)-1,3-벤젠디올); 피쿠메테롤 (4-아미노-3,5-디클로로-알파-(((6-(2-(2-피리디닐)에톡시)헥실)-아미노)메틸)벤젠메탄올); 피르부테롤 (알파⁶-(((1,1-디메틸에틸)-아미노)메틸)-3-히드록시-2,6-피리딘메탄올); 프로카테롤 (((R*,S*)-(+ -)-8-히드록시-5-(1-히드록시-2-((1-메틸에틸)아미노)-부틸)-2(1H)-퀴놀린-온); 레프로테롤 ((7-(3-((2-(3,5-디히드록시페닐)-2-히드록시에틸)아미노)-프로필)-3,7-디히드로-1,3-디메틸-1H-푸린-2,6-디온); 리미테롤 (4-(히드록시-2-피페리디닐메틸)-1,2-벤젠디올); 살부타몰 ((+ -)-알파¹-(((1,1-디메틸에틸)아미노)메틸)-4-히드록시-1,3-벤젠디메탄올); (R)-살부타몰; 살메테롤 ((+ -)-4-히드록시-알파¹-(((6-(4-페닐부톡시)헥실)-아미노)메틸)-1,3-벤젠디메탄올); (R)-살메테롤; 테르부탈린 (5-(2-((1,1-디메틸에틸)아미노)-1-히드록시에틸)-1,3-벤젠디올); 톨로부테롤 (2-클로로-알파-(((1,1-디메틸에틸)아미노)메틸)벤젠메탄올); 및 TA-2005 (8-히드록시-5-((1R)-1-히드록시-2-(N-((1R)-2-(4-메톡시페닐)-1-메틸에틸)아미노)에틸)카르보스티릴 히드로클로라이드)로 구성된 균으로부터 선택되는 키트.

청구항 27.

제 25항에 있어서, 도파민 (D2) 수용체 길항제가 아포모르핀 ((r)-5,6,6a,7-테트라히드로-6-메틸-4H-디벤조[데,글]퀴놀린-10,11-디올); 브로모크립틴 ((5'-알파.)-2-브로모-12'-히드록시-2'-(1-메틸에틸)-5'-(2-메틸프로필)에르고타만-3',6',18-트리온); 카베르골린 ((8.베타.)-N-(3-(디메틸아미노)프로필)-N-((에틸아미노)카르보닐)-6-(2-프로페닐)에르골린-8-카르복사미드); 리수리드 (N'-((8-알파)-)9,10-디-데히드로-6-메틸에르골린-8-일)-N,N-디에틸우레아); 페르콜라이드 ((8-베타)-)8-((메틸티오)메틸)-6-프로필에르골린); 레보도파 (3-히드록시-L-티로신); 프라미펙솔 ((s)-4,5,6,7-테트라히드로-N⁶-프로필-2,6-벤조티아졸디아민); 퀴피롤 히드로클로라이드 (트랜스-(-)-4aR-4,4a,5,6,7, 8, 8a,9-옥타히드로-5-프로필-1H-피라졸로[3,4-g]퀴놀린 히드로클로라이드); 로피니롤 (4-(2-(디프로필아미노)에틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온); 및 탈리펙솔 (5,6,7,8-테트라히드로-6-(2-프로페닐)-4H-티아졸로[4,5-d]아제핀-2-아민)으로 구성된 균으로부터 선택된 키트.

청구항 28.

제 25항에 있어서, 항콜린제가 이프라트로퓌 브로마이드, 옥시트로퓌 브로마이드, 아트로핀 메틸 니트레이트, 아트로핀 술페이트, 이프라트로퓌, 벨라도나 추출물, 스코폴아민, 스코폴아민 메토브로마이드, 호마트로핀 메토브로마이드, 히오시아민, 이소프리오프라미드, 오르펜아드린, 벤즈알코늄 클로라이드, 티오토로퓌 브로마이드 및 글리코피로늄 브로마이드로 구성된 균으로부터 선택된 키트.

청구항 29.

제 25항에 있어서, 국소 마취제가 리도카인, N-아릴아미드, 아미노알킬벤조에이트, 프틸로카인, 및 에티도카인으로 구성된 균으로부터 선택된 키트.

청구항 30.

제 22항에 있어서, 코르티코스테로이드가 알도스테론, 베클로메타손, 베타메타손, 부데소나이드, 시클레소나이드, 클로프레드놀, 코르티손, 코르티바졸, 데옥시코르톤, 데소나이드, 데스옥시메타손, 텍사메타손, 디플루오로코르톨론, 플루클로론, 플루메타손, 플루니솔라이드, 플루오시놀론, 플루오시놀라이드, 플루오코르틴 부틸, 플루오코르티손, 플루오코르톨

론, 플루오로메틸론, 플루란드레놀론, 플루티카손, 할시놀나이드, 히드로코르티손, 이코메타손, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 모메타손, 파라메타손, 프레드니솔론, 프레드니손, 로플레포나이드, RPR 106541, 텍소코르톨, 트리암시놀론, 및 이의 개개의 약제학적으로 허용되는 유도체로 구성된 군으로부터 선택된 키트.

청구항 31.

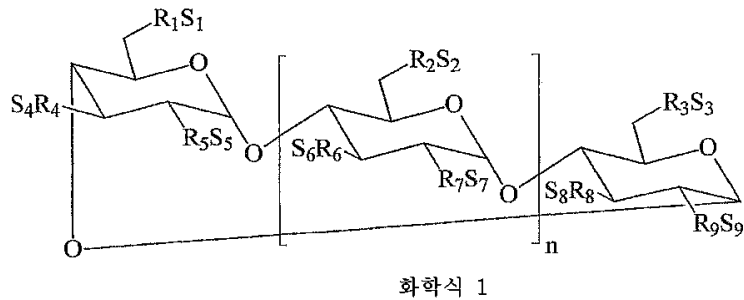
제 30항에 있어서, 코르티코스테로이드 유도체가 베클로메타손 디프로피오네이트, 베클로메타손 모노프로피오네이트, 텍사메타손 21-이소니코티네이트, 플루티카손 프로피오네이트, 이코메타손 엔부테이트, 텍소코르톨 21-피발레이트, 및 트리암시놀론 아세트나이드로 구성된 군으로부터 선택된 키트.

청구항 32.

제 22항에 있어서, 코르티코스테로이드가 베클로메타손 디프로피오네이트, 부데소나이드, 플루니솔라이드, 플루티카손 프로피오네이트, 모메타손 푸로에이트, 및 트리암시놀론 아세트나이드로 구성된 군으로부터 선택된 키트.

청구항 33.

제 1항 내지 제 32항 중 어느 한 항에 따른 발명으로서, 시클로덱스트린이 하기 화학식 (1)의 화합물인 발명:



상기 식에서:

n은 4, 5 또는 6이며;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ 및 R₉은 각각 독립적으로, -O- 또는 -O-(C₂-C₆ 알킬렌)-SO₃⁻기이며, 여기서 R₁-R₉ 중 적어도 하나는 독립적으로 -O-(C₂-C₆ 알킬렌)-SO₃⁻기, -O-(CH₂)_mSO₃⁻(여기서 m은 2 내지 6임, 즉 -OCH₂CH₂CH₂SO₃⁻ 또는 -OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻)이며;

S₁, S₂, S₃, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈ 및 S₉은 각각 독립적으로, 약제학적으로 허용되는 양이온이다.

명세서

기술분야

본 발명은 흡입에 의해 술포알킬 에테르 시클로덱스트린(SAE-CD) 및 부데소나이드(budesonide)와 같은 코르티코스테로이드를 투여하는 방법 및 이를 투여하기 위한 제형에 관한 것이다. 이러한 제형은 SEA-CD와 코르티코스테로이드의 현탁액 계열 단위 용량 제형을 결합하므로써 제조된다. 본 발명은 또한 폐 질병 및 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

흡입에 의한 약물의 전달은 약물을 호흡기의 상이한 구역, 예를 들어 목, 호흡기관, 기관지 및 폐포에 증착시키는 것이다. 일반적으로, 입자 크기가 작을수록, 입자가 공기 중에 현탁된 상태로 보다 오래 유지될 것이며 보다 아래쪽의 호흡기로 약물이 전달될 수 있다. 코르티코스테로이드는 뉴블라이저, 계량된 용량의 흡입기, 또는 건조 분말 흡입기를 이용한 흡입에 의해 전달된다. 폐 설치의 다른 방법에 비해 뉴블라이저의 주된 잇점은 환자의 협력이 요구되지 않으며 보다 높은 용량의 약제 전달이 보다 용이하다는 것이다. 그러나 뉴블라이저에 대한 주된 우려는 이의 증가된 비용, 감소된 이동성 및 미리 약제를 제조해야 하는 불편성, 및 치료를 위한 증가된 시간 요구이다. 분무에 의한 코르티코스테로이드와 같은 약물의 투여를 개선시키는 방법이 요망되고 있다.

부데소나이드 (부티르알데히드를 갖는 (R,S)-11 β ,16 α ,17,21-테트라히드록시프레그나-1,4-디엔-3,20-디온 시클릭 16,17-아세탈; C₂₅H₃₄O₆; Mw:430.5)는 널리 공지되어 있다. 이는 상업적으로 두개의 이성질체 (22R 및 22S)의 혼합물로서 제공된다. 부데소나이드는 강력한 글루코코르티코이드 활성을 나타내는 항염증 코르티코스테로이드이다. 부데소나이드의 투여는 아이들의 천식의 지속 치료를 위해 그리고 예방 치료법으로서 사용할 것을 지시된다.

상업적인 부데소나이드의 제형은 아스트라제네카 엘피(AstraZeneca LP; Wilmington DE)에 의해 상표명 엔토코르트 이씨(ENTOCORT™ EC), 풀미코르트 레스폴스(PULMICORT RESPULES®), 리노코르트 아쿠아(Rhinocort Aqua®), 리노코르트 나살 인홀러(Rhinocort® Nasal Inhaler) 및 풀미코르트 터부홀러(Pulmicort Turbuhaler®), 및 이의 속명으로 판매된다. 풀미코르트 레스폴스는 미세화된 부데소나이드의 멸균 수성 현탁액으로, 뉴블라이저, 특히 압축공기 구동 제트 뉴블라이저를 이용한 흡입에 의해 투여되어 공칭 충전물에 함유된 2 내지 18%의 약물 질량을 전달한다. 리노코르트 나살 인홀러는 추진제의 혼합물 중에 미세화된 부데소나이드의 현탁액을 함유하는 계량된 용량의 가압된 에어로졸 단위이다. 리노코르트 아쿠아는 수성 매질 중에 미세화된 부데소나이드의 현탁액을 함유하는 무취의 계량된 용량 수동-펌프 분무 제형이다. 현탁액은 초음파 뉴블라이저로 투여될 수 없다.

분무를 위한 액체의 요망되는 성질은 일반적으로 1) 감소된 점도; 2) 멸균 매질; 3) 감소된 표면 장력; 4) 뉴블라이저 메카니즘에 대한 안정성; 5) 약 4 내지 10의 중간 pH; 6) 5 μ m 미만 또는 바람직하게는 3 μ m 미만의 MMAD를 갖는 방울을 형성하기 위한 능력; 7) 방부제 및 안정화제 자극의 부재; 8) 적절한 삼투성을 포함한다. 현탁액은 몇몇 잇점을 갖는 반면 용액은 다른 잇점을 갖는다.

스말돈(Smaldone) 등의 문헌[J.Aerosol Med.(1998), 11, 113-125]에는 부데소나이드 현탁액의 흡입된 질량 및 입자 분포의 시험관내 측정에 대한 연구 결과를 기재하고 있다. 이는 뉴블라이저 충전물 중 2% 내지 15%의 부데소나이드가 현탁액으로부터 전달된다는 것으로, 부데소나이드 전달이 불완전하여 약물의 현저한 낭비를 초래함을 의미한다. 13개의 가장 효과적인 시스템에서, 현탁액은 보다 낮은 호흡기 전달을 위해 매우 충분하게 분무될 수 있다.

다른 연구는 또한 한 뉴블라이저에서 다른 뉴블라이저로의 고도로 가변하는 분무 효능을 나타내었다. 배리(Barry) 등의 문헌[J. Allergy Clin. Immunol, (1998), 320-321]에는 이러한 가변성이 환자를 분무되는 부데소나이드로 치료하는 경우 고려되는 것으로 기술하고 있다. 베그(Berg) 등의 문헌[J. Aerosol Sci. (1998), 19(7), 1101-1104]은 또한 한 뉴블라이저에서 다음 뉴블라이저로 고도로 가변하는 풀미코르트의 분무 효능을 보고하고 있다. 더욱이, 분무된 방울들의 질량 평균 공기역학적 직경(MMAD)은 한 뉴블라이저로부터 다음 뉴블라이저로 고도로 가변적이다. 대개, 현탁액은 용액 보다 덜 효과적으로 분무된다[O'Riordan, Respiratory Care, (2002), 1305-1313]. 흡입된 코르티코스테로이드는 천식의 치료에 사용되고, 이들이 작용 사이트, 폐에 직접적으로 전달되기 때문에 현저한 이익을 갖는다. 흡입된 코르티코스테로이드의 목적은 속방형 약물 활성을 갖는 폐의 국소 치료법을 제공하기 위한 것이다. 흡입된 코르티코스테로이드는 폐로부터 잘 흡수된다. 실제적으로, 폐의 수용체 사이트에서 이용가능한 모든 약물이 전신적으로 흡수될 것으로 추측될 수 있다. 그러나, 현존하는 방법 및 제형을 사용하여 보다 많은 흡입된 코르티코스테로이드 용량이 받아들여질 수 있고, 구강 흡수에 대해 이용가능하여 원치않는 전신 효과를 초래하는 것으로 널리 공지되었다. 흡입된 코르티코스테로이드에 대해, 높은 폐 이용가능성은 높은 구강 생체이용률보다 더욱 중요한데, 이는 폐가 타겟 기관이기 때문이다. 높은 폐 이용가능성을 갖는 생성물은 폐에 포지티브 효과를 제공하는데 보다 큰 가능성을 갖는다. 이상적인 흡입된 코르티코스테로이드 제형은 최소의 구강 전달을 제공함으로써 전신적 역효과의 가능성을 감소시킬 것이다.

폐로 전달되는 대부분의 코르티코스테로이드 용량은 흡수되고 전신적으로 이용가능하게 된다. 구강으로 전달되는 흡입된 코르티코스테로이드 용량의 일부에 대해, 생체이용률은 GI 관으로부터의 흡수 및 간장에서 1차 통과 대사물질의 범위에 의존한다. 이러한 코르티코스테로이드 약물 전달의 구강 성분이 임의의 유익한 치료학적 효과를 제공하지 않으면서 전신적 부작용을 증가시킬 수 있기 때문에, 흡입된 코르티코스테로이드의 구강 생체이용률이 비교적 낮은 것이 요망된다.

입자 크기 및 제형 둘 모두가 흡입된 코르티코스테로이드의 효능에 영향을 미친다. 약물의 제형은 폐로의 약물 전달에 대한 현저한 영향력을 갖으며, 그러므로, 이의 효능을 갖는다. 폐로의 약물 전달에서 가장 중요한 것은 에어로졸 비히클 및 전달되는 입자의 크기이다. 추가적으로, 감소된 폐 증착도는 보다 큰 구강인두 증착도를 제시한다. 사용되는 구체적인 제형으로 인해, 일부 코르티코스테로이드는 입과 목에 더욱 잘 증착될 수 있으며 국부적 역효과를 야기할 수 있다.

수용체 분포가 기관지확장제 효능의 주된 결정요소인 반면, 입자 크기는 흡입된 코르티코스테로이드의 효능을 결정하는데 더욱 중요한 것으로 나타난다. 가장 작은 기도는 2 마이크로미터(mcm) 이하의 내부 둘레를 갖는다. 따라서, 1 mcm의 평균 공기역학적 직경의 입자를 구비한 흡입기는 3.5 내지 4 mcm의 평균 직경을 갖는 입자를 구비한 흡입기 보다 더 큰 호흡가능한 분율을 갖을 것이다. 폐쇄성 폐 질환에 걸린 환자에 대해, 모든 입자는 이상적으로 2 내지 3 mcm 이하일 것이다. 작은(5 mcm 미만) 입자는 보다 작은 폐의 기도로 더욱 많이 흡입될 수 있으며, 따라서 효능을 개선시킨다. 반대로, 5 mcm 을 초과하는 입자는 입과 목에 증착될 수 있어, 폐에 도달하는 입자의 비율을 감소시키고 구강 칸디다증 및 목염(발성장애)와 같은 국부적 역효과를 잠재적으로 야기시킬 수 있다. 거의 1 mcm의 중량평균 공기역학적 직경(MMAD)을 갖는 입자는 3.5 mcm 이상의 직경을 갖는 것 보다 용량 당 보다 큰 호흡가능한 분율을 갖는 것으로 여겨진다.

부테소나이드 현탁액의 분무에 대한 또다른 단점은 매우 작은, 약 3 μm 미만의 MMAD의 방울을 발생시킬 필요가 있다는 것이다. 분무된 방울이 매우 작아야 하기 때문에, 미세화된 부테소나이드는 심지어 보다 작게 하거나 0.5 내지 2.0 μm 의 범위가 되도록 하게 하고 입자는 좁은 입자 크기 분포를 갖아야만 한다. 이러한 입자의 발생은 어렵다.

그럼에도 불구하고, 서브마이크론-크기의 입자를 이용하여 초음파 뉴블라이저로 부테소나이드 현탁액의 분무를 개선시키기 위한 노력이 이루어지고 있다[Keller et al. in Respiratory Drug Delivery VIII (2002), 197-206]. 코르티코스테로이드의 나노입자(0.1 내지 1.0 μm) 현탁액은 폴리코르트 현탁액과 같은 보다 거친 현탁액과 비교하여 호흡가능한 입자의 비율을 증가시키는데 사용될 수 있다. 폴리코르트 현탁액(현탁액 중 약 4.4 μm 부테소나이드 입자 크기)에 비해 어떠한 개선점도 관찰되지 않았다. 더욱이, 나노현탁액의 사용과 관련하여 작은 입자(<0.05 μm)가 피검체에 알레르기 반응을 유도할 수 있는 문제점이 존재한다. 문헌 [Sheffield Pharmaceuticals, Inc. (St. Louis, MO; "The Pharmacokinetics of Nebulized Nanocrystal Budesonide Suspension in Healthy Volunteers", Kraft, et al. in J. Clin. Pharmacol., (2004), 44:67-72)]에는 UDB(단위 용량 부테소나이드)의 제조 및 평가를 기술하고 있는데, 이는 액체 매질 중에 분산된 나노입자의 부테소나이드를 함유한 현탁액 계열 제형이다. 이러한 생성물은 맵 파르마슈티칼스 인크(MAP Pharmaceuticals, Inc.; Mountain View, California)에 의해 개발되었다.

용해된 약물과는 반대로 약물 입자의 흡입은 불편한 것으로 공지되었다. 브레인 등(Brain et al.)의 문헌[Bronchial Asthma, 2nd Ed. (Ed. E.B. Weis et al., Little Brown & Co. (1985), pp. 594-603)]에는 폐의 기도 및 비강을 덮고 있는 점액막층 상에 증착된 보다 덜 수용성인 입자가 섬모에 의해 인두쪽으로 이동됨을 보고하고 있다. 이러한 입자는 상부 호흡기에 증착된 보다 큰 약물 입자를 포함할 것이다. 비강 및 폐로부터 유래된 점액, 세포 및 잔재물은 인두에서 만나게 되고, 타액과 혼합되고 섭취시에 위장관으로 들어가게 된다. 보고에 따르면, 이러한 메카니즘에 의해 입자는 폐로부터 수분 내지 수시간의 반감기로 제거된다. 따라서, 부테소나이드와 같은 천천히 용해하는 약물의 가용화를 위해 거의 시간이 들지 않는다. 반대로, 폐포와 같은 비섬모화된 구획에 증착된 입자는 매우 긴 잔류 시간을 갖는다. 깊은 폐 증착을 위한 매우 작은 부테소나이드의 입자를 발생시키기 어렵기 때문에, 많은 흡입된 현탁액은 상부에서 중간의 호흡기에서 거의 발견될 것이다. 그러나, 고형의 현탁액 보다 용액으로부터 작은 방울을 발생시키는 것이 보다 매우 용이하다. 이러한 이유로, 부테소나이드 함유 용액의 분무는 현탁액의 것에 비해 바람직할 것이다.

오리오르단(O'Riordan)의 문헌[Respiratory Care (2002 Nov), 47(11), 1305-1313]에는 약물이 용액 또는 현탁액의 분무에 의해 전달될 수 있지만, 일반적으로 용액의 분무가 현탁액의 분무에 비해 바람직한 것으로 기술하고 있다. 상기 문헌은 초음파 뉴블라이저가 현탁액에 대해 사용될 수 없으며 단지 용액에 대해 사용될 수 있는 것으로 기술하고 있다.

문헌들 [O'Callaghan (Thorax, (1990), 45, 109-111), Storr et al. (Arch. Dis. Child (1986), 61, 270-273, 및 Webb et al. (Arch. Dis. Child (1986), 61, 1108-1110)]에서는 분무되는 입자가 치료학적 유효량으로 폐에 들어가기에 너무 큰 경우에 현탁액이 비효율적일 수 있기 때문에 코르티코스테로이드(구체적으로 베클로메타손) 용액의 분무가 이러한 현탁액의 분무에 비해 바람직할 수 있음을 제시하고 있다. 그러나, 오칼라한(O'Callaghan)의 문헌 [O'Callaghan (J. Pharm. Pharmacol. (2002), 54, 565-569)]에 기재된 플루니솔리드 용액의 분무 대 이의 현탁액의 분무에 대한 데이터는 두개 모두가 유사하게 수행됨을 나타내었다. 그러므로, 용액의 분무가 현탁액의 분무에 비해 바람직하는 것은 일반적이지 않을 수 있다.

따라서, 분무에 의해 투여하기 위한 코르티코스테로이드를 포함하는 비현탁액 제형의 필요가 널리 인식되고 있다. 그러나, 폴리코르트 현탁액 단위 용량 제형은 널리 이용가능하고 흡입 치료 분야에서 허용되고 있다. 이러한 치료 분야에 폴리코르트 현탁액 단위 용량 제형, 또는 더욱 일반적으로 코르티코스테로이드를 함유한 현탁액 단위 용량 제형의 투여를 개선하기 위한 방법을 제공하는 것은 큰 잇점이 될 것이다.

그러나, 뉴블라이저 치료에서 현재 초점은 보다 높은 약물의 농도로 투여하는 것, 용액, 바람직하게는 지배적으로 수계열 용액, 더욱 바람직하게는 비수성 또는 알코올성 또는 비수성 알코올성 용액 또는 현탁액을 사용하는 것, 가능한 경우, 치료 시간을 최소화하는 것, 분무와 흡입을 동시에 하는 것, 및 약물의 보다 깊은 폐 증착을 위해 보다 작은 방울로 투여하는 것이다.

분무를 위한 코르티코스테로이드-함유 용액은 공지된 것이다. 분무용 용액을 제조하기 위한 다수의 상이한 방법이 있다. 이는 일반적으로 공용매, 계면활성제 또는 완충제의 첨가에 의해 제조된다. 그러나, 공용매, 예를 들어, 에탄올, 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜은 호흡기의 자극으로 인해 흡입으로 투여되는 경우, 단지 소량으로 취급된다. 이는 흡입된 생성물 중 이러한 공용매의 허용가능한 수준으로 제한한다. 통상적으로, 공용매는 분무되는 조성물의 약 35 중량% 미만으로 이루어지지만, 공용매의 전체 용량 및 이의 농도는 이러한 제한으로 결정된다. 이러한 제한은 이러한 용매의 성질에 의해 설텩되어 폐 조직의 국부적 자극을 야기시키고, 유체를 폐로 끌어들이는 고삼투성 용액을 형성시키고, 및/또는 환자를 흥분하게 한다. 게다가, 가장 가능성이 있는 소수성인 치료제제는 이러한 공용매 혼합물에 충분히 용해되지 않는다.

새디 등(Saidi et al.)의 미국특허번호 제6,241,969호에는 비강 및 폐 전달을 위한 코르티코스테로이드 함유 용액의 제조를 기술하고 있다. 용해된 코르티코스테로이드는 저장을 위해 농축된, 필수적으로 비수성 형태로 존재하거나, 투여를 위한 희석된 수계열 형태로 존재한다.

린츠 등(Lintz et al.)의 문헌[AAPS Annual Meeting and Exposition, 2004]에는 부데소나이드, 물, 시트르산 염, 나트륨 클로라이드 및 알코올, 프로필렌 글리콜 및/또는 계면활성제, 예를 들어 트윈, 프루로닉, 또는 10 내지 20의 HLB값을 갖는 인지질을 함유하는 액체 제형의 제조를 기술하고 있다.

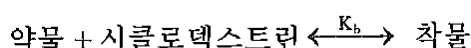
폴미코르트 현탁액의 투여를 위한 대안적인 방법은 리포솜 제형의 투여이다. 왈드렙 등(Waldrep et al.)의 문헌[J. Aerosol Med. (1994), 7(2), 135-145]에는 부데소나이드 및 포스파티딜콜린 유도체의 리포솜 제형의 제조에 대해 기술하고 있다.

상술된 제형은 코르티코스테로이드를 함유한 현탁액 계열 단위 용량 제형의 투여를 개선시키는 방법을 제공하고 있지 않다. 대신에, 본 기술의 일반적인 초점은 먼저 액체 제형을 제조한 후 여러 단위 용량으로 나누어서 판매하기 위해 포장하고, 이후 사용자에게 판매하므로써 현탁액을 완전하게 우회 제형화하는 것이다.

시클로텍스트린 및 이의 유도체에 의한 약물의 가용화는 널리 공지되어 있다. 시클로텍스트린은 전분으로부터 유도된 환형 탄수화물이다. 비개질된 시클로텍스트린은 원통 구조에서 함께 결합된 글루코피라노스 유닛의 수에 의해 차이가 난다. 부모 시클로텍스트린은 6, 7, 또는 8개의 글루코피라노스 유닛을 함유하며, 이는 각각 α -, β -, 및 γ -시클로텍스트린으로 언급한다. 각각의 시클로텍스트린 서브유닛은 2- 및 3-위치에 2차 히드록실기를 갖으며 6-위치에 1차 히드록실기를 갖는다. 시클로텍스트린은 친수성 외부 표면 및 소수성 내부 공동을 갖는 중공의 절단된 콘(cone)으로서 묘사될 수 있다. 수용액에서, 이러한 소수성 중공은 이들 구조물 모두 또는 이의 일부를 이러한 중공으로 고정시킬 수 있는 소수성 유기 화합물에 대한 헤이븐(haven)을 제공한다. 내포 착물화로서 공지된 이러한 공정은 증가된 겉보기 수용성 및 착물화된 약물에 대한 안정성을 야기시킬 수 있다. 착물은 소수성 상호작용에 의해 안정화되고 임의의 공유 결합의 형성을 수반하지 않는다.

이러한 동적 및 가역적 평형 공정은 하기 수학적 1 및 2에 의해 기술될 수 있으며, 여기서, 착물화된 형태의 양은 약물 및 시클로텍스트린의 농도, 및 평형 또는 결합 상수, K_b 의 함수이다. 시클로텍스트린 제형이 혈류로 주입에 의해 투여되는 경우, 희석, 및 혈액 및 조직 구획에 대한 약물의 비특이적 결합의 효과로 인해 착물은 빠르게 해리된다:

<수학적 1>



<수학식 2>

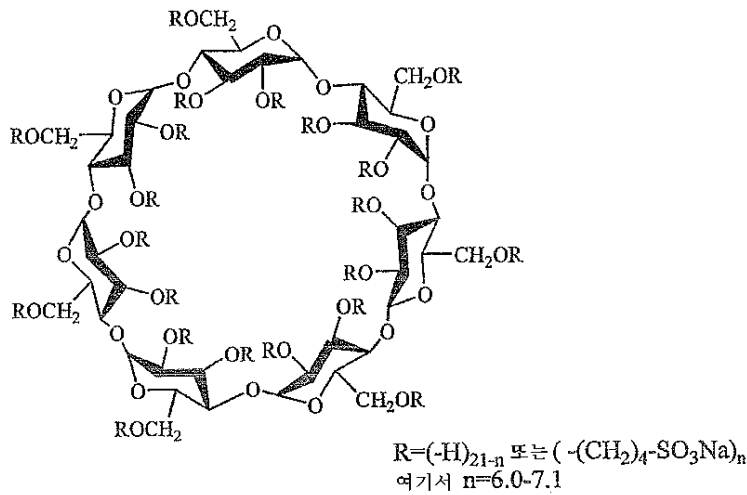
$$K_b = \frac{[\text{착물}]}{[\text{약물}][\text{시클로덱스트린}]}$$

시클로덱스트린과 활성제제의 결합 상수는 평형 용해도 기술에 의해 결정될 수 있다[T. Higuchi et al. in "Advances in Analytical Chemistry and Instrumentation Vol. 4"; C.N.Reilly ed.; John Wiley & Sons, Inc, 1965, pp.117-212]. 일반적으로 시클로덱스트린의 농도가 높을수록, 수학식 1 및 2의 평형 공정이 더욱 착물의 형성으로 이동하게 되는데, 이는 대개 용액 중 시클로덱스트린의 농도를 증가시키므로써 유리 약물의 농도가 감소됨을 의미한다.

비유도체화된 부모 시클로덱스트린은 인간 조직과 상호작용하고, 구체적으로 신장 세뇨관 세포에 축적시에 콜레스테롤 및 다른 막 성분을 추출하여, 독성 및 때때로 치명적인 신장 효과를 초래하는 것으로 공지되어 있다.

부모 시클로덱스트린은 종종 임의의 제공된 기질에 대한 상이한 친화도를 나타낸다. 예를 들어, γ -시클로덱스트린은 종종 타입 Bs의 용해도 곡선을 초래하는 제한된 용해도를 갖는 착물을 형성한다. 이러한 행동은 액체 제조물에서 γ -CD의 이용에 대한 엄격한 제한을 부과하는 다수의 스테로이드에 대해 공지되어 있다. 그러나, β -CD는 상이한 부류의 화합물의 호스트와 함께 잘 착물화되지 않는다. 이는 β -CD 및 γ -CD에 대해 유도화, 예를 들어 알킬화는 부모 CD와 비교하여 보다 큰 유도체의 수용해도 및 제한된 Bs-타입으로부터 더욱 선형의 A-타입 곡선으로 용해도 곡선의 타입의 변화를 야기하는 것으로 나타내었다[Bernd W. Muller and Ulrich Brauns, "Change of Phase-Solubility Behavior by Gamma-Cyclodextrin Derivatization", Pharmaceutical Research (1985) p 309-310].

부모 시클로덱스트린의 (대개 히드록실에서의) 화학적 개질은 개선된 안정성을 지닌 반면 지연되거나 개선된 착물화 능력을 갖는 유도체에서 이루어진다. 최근에 제조된 다수의 유도체화된 시클로덱스트린 중에서, 단지 두개만이 상업적으로 생존하는 것으로 나타났다: 2-히드록시프로필 유도체(HP-CD; 얀센(Janssen) 등에 의해 상업적으로 개발된 중성 시클로덱스트린), 및 술포알킬 에테르 유도체, 예를 들어 술포부틸 에테르(SBE-CD; 사이텍스사(CyDex, Inc.)에 의해 개발된 음이온성 시클로덱스트린). 그러나 HP- β -CD는 SBE-CD가 지니지 않는 독성을 갖고 있다.



술포부틸 에테르- β -시클로덱스트린 (Captisol[®])

스텔라 등(Stella et al.) 등의 미국특허 제5,376,645호 및 제5,134,127호, 파르머터 등(Parmerter et al.) 등의 미국특허 제3,426,011호, 람머스 등(Lammers et al.)의 문헌[Recl. Trav. Chim. Pays-Bas (1972), 91(6) 733-742; Staerke (1971), 23(5), 167-171] 및 쿼 등(Qu et al.)의 문헌[J. Inclusion Phenom. Macro. Chem., (2002), 43, 213-221]에는 술포알킬 에테르 유도체화된 시클로덱스트린을 기술하고 있다. 이러한 참고문헌은 SAE-CD가 넓은 범위의 상이한 화합물을 용해시키기 위해 적합할 것으로 제시하고 있다.

베타 시클로덱스트린의 술포부틸 에테르 유도체(SBE- β -CD), 구체적으로 시클로덱스트린 한 분자 당 평균 약 7개의 치환기를 갖는 유도체(SBE7- β -CD)는 캡티솔(CAPTISOL[®])로서 사이텍스사(CyDex, Inc.)에 의해 상품화되었다. 음이온성

술포부틸 에테르 치환기는 부모 시클로덱스트린의 수용해도를 급격하게 개선시킨다. 추가로, 전하의 존재는 히드록시프로필 유도체와 비교하여 콜레스테롤과 착물화하기 위한 분자의 능력을 감소시킨다. 약물과 캡티솔 시클로덱스트린과의 가역적, 비공유 착물화는 대개 수용액에서 약물의 용해도 및 약제의 안정성을 증가시킨다. 캡티솔이 비교적 신규하지만 공지된 시클로덱스트린인 반면, 분무를 위한 코르티코스테로이드 함유 용액의 제조에서의 이의 이용은 종래에 검토되지 않았다.

용혈성 검정은 대개 특정 제형이 피검체의 혈류로 주입하기에 적합한지의 여부를 예측하기 위해 비경구 제형 분야에서 사용되는 것이다. 시험되는 제형이 현저한 양의 용혈반응을 유도하는 경우, 제형은 대개 피검체에 투여하기에 적합하지 않은 것으로 여겨질 것이다. 일반적으로 삼투질 농도가 증가할수록 용혈반응 가능성이 증가한다는 것과 관련있는 것으로 기대된다. 도 1 (Thompson, D.O., *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, (1997), 14(1), 1-104)에 나타낸 바와 같이, 캡티솔의 용혈반응 행동은 부모 β -시클로덱스트린, 상업적으로 입수가능한 히드록시프로필 유도체, 엔캡신(ENCAPSIN™) 시클로덱스트린(치환도 ~3 내지 4) 및 몰레쿠솔(MOLECUSOL®) 시클로덱스트린(치환도 ~7 내지 8), 및 두개의 다른 술포부틸 에테르 유도체, SBE1- β -CD 및 SBE4- β -CD와 동일하게 비교되었다. 다른 시클로덱스트린 유도체와는 달리, 술포알킬 에테르(SAE-CD) 유도체, 구체적으로 캡티솔(치환도 ~7) 및 SBE4- β -CD(치환도 ~4)와 같은 유도체는 실질적으로 용혈반응 행동을 나타내지 않으며 약제학적 제형을 용해시키는데 통상적으로 사용되는 농도에서 상업적으로 입수가능한 히드록시프로필 유도체 보다 실질적으로 낮은 막 손상 가능성을 나타낸다. 도면에 나타낸 농도의 범위는 주입 후 초기에 혈류 중에 희석되는 경우, 약제학적 제형을 용해시키는데 통상적으로 사용되는 농도를 포함한다. 경구 투여 후에, SAE-CD는 현저한 전신 흡수를 수행하지 않는다.

제형의 삼투질 농도는 대개 이의 용혈반응 가능성과 관련이 있다: 삼투질 농도(또는 고장성)가 높을 수록, 용혈반응 가능성이 커진다. 잔노우 등(Zannou et al.)의 문헌["Osmotic properties of sulfobutyl ether and hydroxypropyl cyclodextrins", *Pharma. Res.* (2001), 18(8), 1226-1231]에서는 SBE-CD 및 HP-CD를 함유한 용액의 삼투질 농도를 비교하였다. 도 2에 나타낸 바와 같이, SBE-CD 함유 용액은 유사한 농도의 시클로덱스트린 유도체를 포함하는 HP-CD 함유 용액 보다 큰 삼투질 농도를 갖는다. 따라서, HP-CD가 보다 낮은 삼투질 농도를 갖음에도 불구하고, SAE-CD가 동일한 농도에서 HP-CD 보다 낮은 용혈반응을 나타낸다는 것은 놀라운 일이다.

메틸화된 시클로덱스트린은 제조되었으며, 인간 적혈구에 대한 이의 용혈반응 효과가 측정되었다. 이러한 시클로덱스트린은 중간 정도 내지 심각한 용혈반응을 야기시킴을 발견하였다[Jodal et al., *Proc. 4th Int. Symp. Cyclodextrins*, (1988), 421-425; Yoshida et al., *Int. J. Pharm.*, (1988), 46(3), 217-222].

포유류의 폐로의 시클로덱스트린의 투여는 허용되지 않을 수 있다. 실제적으로, 이러한 가능성에 대한 문헌 또는 본래의 시클로덱스트린 및 시클로덱스트린 유도체의 독성을 관찰한 문헌이 존재한다. 문헌 NTP 케미칼 레포지토리(NTP Chemical Repository)에는 α -시클로덱스트린이 흡입에 의해 해로울수 있음을 지시하고 있다. 님발카 등(Nimbalkar et al.)의 문헌[Biotechnol. Appl. Biochem. (2001), 33, 123-125]에는 폐 세포의 세포 성장을 지연시키는 이의 초기 효과로 인해 HP- β -CD/디아세틸다프손 착물의 폐 이용에 대해 주의시키고 있다.

그럼에도 불구하고, 흡입용 시클로덱스트린의 사용과 관련한 많은 연구가 어느 것 하나 상업화되지 않았지만 보고되고 있다. 이러한 연구는 상이한 약물-시클로덱스트린 조합이 특정적으로 최적화되거나 심지어 유용한 흡입된 또는 비강내 제형에 대해 요구될 것으로 제시하고 있다. 협측, 폐 및/또는 비강 전달을 위한 시클로덱스트린 함유 분말 및 용액을 개발하기 위해 시도가 이루어지고 있다.

오테벡 등(Otterbeck et al.)의 미국특허 제5,914,122호에는 분무를 위한 안정한 부테소나이드 함유 용액의 제조를 기술하고 있다. 이들은 β -CD, γ -CD 또는 HP- β -CD와 같은 시클로덱스트린, 및/또는 안정화제로서 EDTA의 바람직한 사용을 기술하고 있다. 시클로덱스트린은 또한 용액 중 부테소나이드의 농도를 증가시키기 위한 가용화제로서 제안되었다. 각각의 경우에서, 임의의 이들 제형에 대한 보고에서 가장 큰 보존 수명은 활성 제제의 허용가능한 유지 측면에서 단지 3 내지 6개월이다.

맥코이 등(McCoy et al.)의 미국 사전허여 특허공개 제20020055496호에는 HP- β -CD를 함유한 필수적으로 비수성 구강내 제형을 기술하고 있다. 제형은 에어로졸, 분무 펌프 또는 추진제와 함께 투여될 수 있다.

츄칼린(Chuchalin)의 러시아특허 제2180217호에는 흡입을 위한 안정한 부테소나이드 함유 용액을 기술하고 있다. 용액은 부테소나이드, 프로필렌 글리콜, 폴리(에틸렌 옥사이드), 숙신산, 트릴론 B, 니파졸, 티오우레아, 물 및 임의적으로 HP- β -CD를 포함한다.

뮐러 등(Mueller et al.)의 문헌[Proceed. Int'l. Symp. Control. Rel. Bioact. Mater. (1997), 24, 69-70]에는 건조 분말 흡입기에 사용하기 위한 ASES(에어로졸 용매 추출 시스템) 초임계 이산화탄소에 의한 부테소나이드 마이크로입자의 제조에 대한 연구 결과를 기술하고 있다. HP- β -CD는 분말용 담체로서 제시되었다.

뮐러 등(Mueller et al.)의 미국특허 제6,407,079호에는 HP- β -CD를 함유한 약제 조성물을 기술하고 있다. 이는 시클로덱스트린을 함유한 용액의 비강 투여가 가능함을 제시하였다.

당해 분야는 특정 화합물과 특정 타입의 시클로덱스트린 유도체와의 결합을 최적화하기 위하여 구조적으로 관련된 시클로덱스트린 유도체의 특정 타입의 변화를 필수적으로 평가될 수 있는 것으로 인식한다. 그러나, 종종 특정 화합물과, 특정 시클로덱스트린 유도체의 제 1 구체에 대 제 2 구체에와의 결합에서 큰 차이가 나지 않는 경우가 있다. 예를 들어, 제 1 시클로덱스트린 유도체 대 구조적으로 관련된 제 2 시클로덱스트린 유도체에 대한 특정 치료학적 제제의 결합의 차이가 큰 경우는 일반적이지 않다. 이러한 상황이 존재하는 경우에, 이는 예상되지 않는 것이다. 워스 등(Worhth et al.)의 문헌[24th International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials (1997)]에는 폐 전달을 위한 스테로이드/시클로덱스트린 착물의 유용성을 평가하는 연구 결과를 기술하고 있다. 병렬 비교로서, β -CD, SBE7- β -CD, 및 HP- β -CD는 베클로메타손 디프로피오네이트 (BDP) 및 이의 활성 대사물질 베클로메타손 모노프로피오네이트 (BMP)와 내포 착물을 형성하는 능력에 따라 평가되었다. BMP는 시클로덱스트린과 보다 용이하게 용해되었으며, 관찰된 용해력의 순서는 하기와 같다: HP- β -CD(가장 높음)> β -CD>SBE7- β -CD. 따라서, 당업자는 SAE-CD 유도체가 BMP 또는 BDP와 같은 코르티코스테로이드를 용해시키는데 사용하기에 적합하지 않은 것으로 예상하고 있다. 흡입된 제형에서 실제 유용성과 관련한 결과가 기술되어 있지 않지만, 이는 BMP 보다 BDP가 뉴블라이저 용액의 개발을 위해 보다 우수한 대체물인 것으로 제시하였다.

킨나리넨 등(Kinnarinen et al.)의 문헌[11th International Cyclodextrin Symposium CD, (2002)]에는 건조 분말 흡입을 위한 부테소나이드/ γ -CD 내포 착물의 시험관내 폐 증착의 연구 결과를 기술하고 있다. γ -CD와의 착물화에 의한 어떠한 잇점도 관찰되지 않았다. 보존 등(Vozzone et al.)의 문헌[11th International Cyclodextrin Symposium CD, (2002)]에는 건조 분말 흡입에서 사용하기 위한 부테소나이드와 γ -시클로덱스트린의 착물화에 대한 연구 결과를 기술하고 있다. 시클로덱스트린 착물, 또는 부테소나이드와 CD의 물리적 혼합물의 방출된 용량내에서 어떠한 차이도 관찰되지 않았다. 그러나, 둘모두의 제형의 미세한 입자 분율에서 관찰된 차이는 폐 약물 전달을 위한 시클로덱스트린 착물의 사용이 건조 분말의 호흡가능한 분율을 증가시킬 수 있음을 제시하고 있다.

핀토 등(Pinto et al.)의 문헌[S.T.P. Pharma. Sciences (1999), 9(3), 253-256]에는 베클로메타손에 대한 흡입가능한 건조 분말 제형 중에 HP- β -CD의 사용에 대한 연구 결과를 기술하고 있다. HP- β -CD는 마이크로-홀러(MICRO-HALER™) 흡입 장치로부터 방출된 용량의 시험관내 증착의 연구에서 약물과의 착물 또는 물리적 혼합물로서 평가되었다. 호흡가능한 약물 분율의 양은 보고에 따라 착물에서 가장 크며, 미세화된 약물 단독에서 가장 작았다.

라제우스키 등(Rajewski et al.)의 문헌[J. Pharm. Sci. (1996), 85(11), 1142-1169]에는 시클로덱스트린의 약제학적 적용의 개관을 제공하고 있다. 이러한 개관에서, 이는 건조 분말 흡입 시스템에서 시클로덱스트린 착물의 이용을 평가하는 연구를 인용하고 있다.

샤오 등(Shao et al.)의 문헌[Eur. J. Pharm. Biopharm. (1994), 40, 283-288]에는 폐 흡수 촉진제로서 시클로덱스트린의 효과를 보고하고 있다. 약력학에 의해 측정하여 폐 인슐린 흡수를 개선시킴에 있어서 시클로덱스트린의 상대적 효과, 및 상대적 효능은 하기와 같이 순위가 매겨진다: 디메틸- β -시클로덱스트린> α -시클로덱스트린> β -시클로덱스트린> γ -시클로덱스트린>히드록시프로필- β -시클로덱스트린. 이러한 보고서를 고려하여, 당업자는 비유도체화된 β -CD가 비유도체화된 γ -CD 보다 더욱 적합하기 때문에 γ -CD의 수용성 유도체가 β -CD의 개개의 유도체 보다 흡입을 통해 화합물을 전달하는데 덜 적합할 것으로 예상된다.

윌리엄스 등(Williams et al.)의 문헌 [Eur. J. Pharm. Biopharm. (1999 Mar), 47(2), 145-52]에서는 히드로플루오로알칸(HFA) 추진제를 함유한 현탁액 계열 가압된 계량용량 흡입기(pMDI) 제형에서 아스피린의 안정성에 대해 2-히드록시프로필-베타-시클로덱스트린 (HP- β -CD)에 대한 제형 기술의 영향을 결정하기 위한 연구 결과를 보고하고 있다. HP- β -CD는 아스피린과 함께 동결건조된 내포 착물 또는 물리적 혼합물로서 pMDI 중에 제형화되었다. 동결건조된 내포 착물에서 아스피린은 6개월의 저장 동안 가장 현저한 정도의 퇴화를 나타내는 반면, pMDI 중 아스피린 단독은 중간 정도의 퇴화

를 나타내었다. 물리적 혼합물 중에 제형화된 아스피린은 최소 정도의 퇴화를 나타내었다. 보고에 따르면, HP-β-CD는 화학적으로 불안정한 약물의 안정성을 개선시키는데 사용될 수 있으나, 약물 안정성은 제형의 제조 방법에 의해 영향을 미칠 수 있다.

군문드스도티르 등(Gudmundsdottir et al.)의 문헌[Pharmazie (2001 Dec.), 56(12), 936-6]에는 미다졸람(midazolam)이 수성 술포부틸에테르-β-시클로덱스트린 완충용액 중에서 제형화됨에 대한 연구결과를 기술하고 있다. 비강 분무는 건강한 지원자에게서 시험되었고 개방 교차 시험(trial)으로 미다졸람의 정맥주사와 비교하였다. 비강 제형은 보고에 따라 흡수 속도, 혈청 농도 및 의학적 진정 효과에서 정맥주사 형태에 근접하였다. 심각한 부작용은 관찰되지 않았다.

시차나 등(Scichana et al.)의 문헌[Respir. Med. (2001 Jun), 95(6), 513-9]에는 건조 분말 에어로졸에서 신규한 담체를 개발하기 위한 연구 결과를 보고하고 있다. 건조 분말 제형에서 담체로서 두개의 시클로덱스트린 타입이 선택되었다: 감마-시클로덱스트린(γ-CD) 및 디메틸-베타-시클로덱스트린(DMCD). 살부타몰(salbutamol)은 모델 약물로서 사용되었고, 락토즈 및 약물을 함유한 대조군 제형이 포함되었다. 이중 스테이지 집진장치(TSI)는 이러한 건조 분말 제형의 전달 효율을 평가하는데 사용되었다. 얻어진 결과로부터, 보다 낮은 스테이지의 TSI(증착=65%)로의 γ-CD-향상된 약물 전달을 함유한 제형은 DMCD를 함유한 제형(50%) 및 대조군 제형(40%)(P<0.05) 둘모두의 것보다 매우 큼을 발견하였다. DMCD 작용과 함께 인큐베이션된 적혈구의 용혈작용은 γ-CD 작용에서 수득된 것 보다 높았다. γ-CD 및 DMCD를 함유한 둘모두의 제형에서 약물의 방출은 빨랐으며(70% 이상이 5분내에 방출됨), 거의 모든 약물이 30 분내에 방출되었다.

반 데르 쿠이 등(van der Kuy et al.)의 문헌[Eur. J. Clin. Pharmacol. (1999 Nov), 55(9), 677-80]에는 상업적으로 입수가능한 비강내 제조물을 사용한 디히드로에르고타민 메실레이트(DHEM) 함유 제형의 두가지 비강내 제조물의 약물동력학 성질의 결과를 보고하고 있다. 이러한 제형은 또한 무작위적으로 메틸화된 β-시클로덱스트린(RAMEB)을 함유한다. 세개의 비강내 제조물에 대한 최대 플라즈마 농도(Cmax), Cmax 도달 시간, 플라즈마 농도-시간 곡선의 면적(AUC0-8 h), Frel(t=8h) 및 Cmax/AUC(t=8h)에서 어떠한 통계적으로 유의한 차이가 발견되지 않았다. 이러한 결과는 비강내 제조물의 약물동력학적 성질이 상업적으로 입수가능한 비강 분무로부터 현저한 차이가 나지 않음을 지지하는 것이다.

머쿠스(Merkus)의 미국특허 제5,942,251호 및 제5,756,483호에는 시클로덱스트린 및/또는 이당류 및/또는 다당류 및/또는 당알코올과 함께 결합된 약리학적으로 활성 성분 중 하나를 포함하는 디히드로에르고타민, 아포모르핀 및 모르핀의 비강내 투여를 위한 약제 조성물을 제공한다.

미국특허 제5,955,454호에는 비강 투여에 적합한, 프로게스토젠 및 0.5 내지 3.0의 치환도를 갖는 메틸화된 β-시클로덱스트린을 함유한 약제 제조물을 기술하고 있다.

피아자 등(Piazza et al.)의 미국특허 제5,977,070호에는 골다공증을 치료하는데 유용한 화합물의 비강 전달을 위한, 유효량의 PTH 또는 PTHrp의 생리학적 활성의 불완전한 유사체 또는 이의 염, 및 디메틸-β-시클로덱스트린으로 구성된 군으로부터 선택된 흡수 증강제를 포함하는 약제 조성물을 기술하고 있다.

백스트롬 등(Backstrom et al.)의 미국특허 제6,436,902호에는 흡입에 적합한 건조 분말의 형태의 부갑상선 호르몬의 폐 투여를 위한 조성물 및 이를 위한 방법을 기술하는 것으로, 건조 분말의 50% 이상은 (a) 10 마이크론 이하의 직경을 갖는 입자; 또는 (b) 이러한 입자의 응집체로 구성되어 있다. 건조 분말 흡입 장치는 (i) 부갑상선 호르몬(PTH), 및 (ii) 보다 낮은 호흡기에서 PTH의 흡수를 향상시키는 물질을 포함하는 건조 분말로 구성된 제조물을 함유하며, 여기서 (i) 및 (ii)의 50% 이상은 10 마이크론 이하의 직경을 갖는 1차 입자로 구성되고, 물질은 지방산의 염, 담즙염 또는 이의 유도체, 인지질, 및 시클로덱스트린 또는 이의 유도체로 구성된 군으로부터 선택된다.

쿠오 등(Kuo et al.)의 미국특허 제6,518,239호에는 폐에 에어로졸화된 투여를 위한 활성 제제 및 이펩티드 또는 삼펩티드를 포함하는 분산성 에어로졸 제형을 기술하고 있다. 조성물은 보고에 따라 또한 중합성 부형제/첨가제, 예를 들어, 폴리비닐피롤리돈, 유도체화된 셀룰로즈 예를 들어 히드록시메틸셀룰로즈, 히드록시에틸셀룰로즈 및 히드록시프로필 메틸셀룰로즈, 피콜스(Ficolls)(중합성 당), 히드록시에틸전분, 텍스트레이트(예를 들어, 2-히드록시프로필-β-시클로덱스트린 및 술포부틸에테르-β-시클로덱스트린과 같은 시클로덱스트린), 폴리에틸렌 글리콜 및 펙틴을 포함할 수 있다.

나케이트 등(Nakate et al.)의 문헌[Eur. J. Pharm. Biopharm. (2003 Mar), 55(2), 147-54]에는 베타시클로덱스트린과 공동제형화시키므로써 랫트에서 시클로오펙티드 FK224(낮은 수용해도)의 폐 흡수의 개선을 측정하기 위한 연구 결과를 기술하고 있다. 본 연구의 목적은 다른 투여 경로와 비교하여 FK224의 전신 흡수에 대한 폐 전달의 효과를 연구하고, 다양한 투약 형태를 사용하여 랫트에 폐 투여 후 FK224의 생체이용률(BA)을 결정하기 위한 것이었다. 수성 현탁액의 투여 후에, 생체이용률은 용액에 대해 16.8%인 것과 비교하여 2.7%로 감소되었다. 그러나, β-시클로덱스트린(β-CD)은 FK224의

용해도의 개선과 관련하여 효과적인 첨가제임을 발견하였다. β -CD를 함유한 수성 현탁액의 생체이용률은 19.2%로 증가하였다. β -CD의 양이 증가함에 따라 FK224의 C(max) 및 AUC 둘모두가 증가하는 것으로 관찰되었다. 플라즈마 프로파일은 지속되는 흡수를 나타내었다. 이는 FK224의 폐 흡수의 개선과 관련하여 β -CD가 매우 효과적인 첨가제인 것으로 제시한다. 이는 또는 β -CD 또는 다양한 정도의 수용해도를 갖는 유도체가 폐 흡수를 조절하기 위한 잠재적인 약물 담체인 것으로 제시한다.

고바야시 등(Kobayashi et al.)의 문헌[Pharm. Res. (1996 Jan), 13(1), 80-3]에는 랫트에서 흡수 증진제를 함유한 연어 칼시토닌 (sCT) 건조 분말의 폐 전달에 대한 연구 결과를 기술하고 있다. 랫트에 sCT 건조 분말 및 액체 (용액) 제조물의 기관내 투여 후에, 플라즈마 sCT 수준 및 칼슘 수준이 측정된다. 보고에 따르면, 건조 분말 및 액체 중의 sCT는 거의 동일한 수준으로 흡수되었다. 흡수 증진제(올레산, 레시틴, 시트르산, 타우로콜산, 디메틸- β -시클로덱스트린, 옥틸- β -D-글루코사이드)는 용액에서 보다 건조 분말에서 매우 더욱 효과적이었다.

아제이 등(Adjai et al.)의 문헌[Pharm. Res. (1992 Feb), 9(2), 244-9]에는 랫트 및 건강한 인간으로의 비강 및 흡입 전달 후에 루프롤라이드 아세테이트(leuprolide acetate)의 생체이용률에 대한 연구 결과를 기술하고 있다. 루프롤라이드 아세테이트, 항체형성호르몬 방출 호르몬(LHRH) 길항제의 전신 전달은 흡입 (i.h.) 및 비강내(i.n.) 투여 후에 비교되었다. 랫트에서의 비강내 생체이용률은 α -시클로덱스트린(CD), EDTA 및 용액 부피에 의해 현저하게 증가되었다. 흡수는 i.v. 대 조군과 비교하여 8 내지 46%의 범위였다. 건강한 남성에 대한 연구는 분무, 또는 흡입 에어로졸(i.h.), 및 피하(s.c.)와 정맥(i.v.) 주사에 의해 비강내로 루프롤라이드 아세테이트가 수행되었다. 피하 주사는 정맥 주사와 비교하여 94% 생체이용 가능하였다. 비강내 생체이용률은 현저한 각각의 피검체의 변동성을 가지며 평균 2.4%였다. 흡입 전달은 약간 낮은 피검체내 변동성을 제공하였다. 1-mg 용량의 용액 에어로졸의 평균 Cmax는 0.97 ng/ml로, 이는 1- 및 2-mg 거환약 용량으로 제공된 현탁액 에어로졸에 대해 각각 4.4 및 11.4 ng/ml과 비교된다. 현탁액 에어로졸의 평균 생체이용률(피하 투여와 비교하여 28%)은 용액 에어로졸의 것(6.6%) 보다 4배 정도 컸다.

사이텍스(CyDex)의 문헌[Cyclopedia (2002), 5(1), 3]에는 SBE-CD가 단독으로 존재하는 경우 흡입된 에어로졸 조성물에서 랫트에 비독성임을 기술하고 있다. 이는 약물, 구체적으로 코르티코스테로이드 및 SBE-CD를 포함하는 분무가능한 조성물을 기술하는 것이 아니다.

현탁액 대 용액의 투여 여부를 결정함에 있어서, 사용되는 뉴블라이저의 타입을 고려해야만 한다. 두개의 가장 통상적인 타입의 뉴블라이저는 초음파 뉴블라이저 및 공기 구동 제트 뉴블라이저이다. 이러한 두개의 뉴블라이저는 현저한 차이가 있다. 예를 들어, 제트 뉴블라이저는 저장소에서 액체를 가열시키기 보다 냉각시키는 반면, 초음파 뉴블라이저는 액체를 가열시킨다. 저장소에서 용액의 가열이 용액의 점도를 감소시키고 방울의 형성을 증진시키는 반면, 과열은 약물 퇴화를 초래할 수 있다. 초음파 뉴블라이저는 방울장치이고 제트 뉴블라이저 보다 빠른 전달을 제공하지만, 초음파 뉴블라이저는 보다 고가이고 분무를 위한 현재 이용가능한 스테로이드의 투여에 대해 알려져 있지 않다. 그러나, 가장 중요하게는 초음파 뉴블라이저는 일반적으로 제트 뉴블라이저 보다 현저하게 높은 투여 속도를 제공한다.

천식 환자는 종종 단시간 작용하거나 장시간 작용하는 흡입된 β_2 -길항제, 흡입된 항콜린제, 및 흡입된 코르티코스테로이드 단독으로, 이를 연속적으로 또는 이를 조합하여 치료된다. 흡입된 코르티코스테로이드 및 장시간 작용하는 β_2 -길항제의 조합은 공지된 것으로, 예를 들어 부테소나이드와 포르모테롤, 또는 플루티카손과 살메테롤은 건조 분말 흡입기에서 이용가능하다. 그러나, 분무를 위한 용액으로서 이용가능한 이러한 조합의 예는 존재하지 않는다. 하나의 용액에 약물의 결합은 약물을 개별적으로 투여하는데 요구되는 시간을 감소시킬 것이다.

요약하면, 당해 기술은 일부 경우에서, 용액의 분무가 현탁액의 분무 보다 바람직할 수 있으며, 일부 경우에서, 초음파 뉴블라이저, 진동 메쉬, 에어로졸화의 전자 또는 기타 메카니즘이 비교되는 분무 액체 제형에 따라 공기 구동 제트 뉴블라이저에 비해 바람직할 수 있음을 제시한다. 당해 기술이 코르티코스테로이드 및 시클로덱스트린을 함유한 흡입가능한 용액 제형을 기술하고 있지만 이러한 결과는 예측가능한 것이 아니다. 다시 말해서, 하나의 시클로덱스트린과 하나의 약물의 결합은 또다른 시클로덱스트린이 적합할 수 있음을 제시하는 것은 아니다. 이러한 기술은 하나의 시클로덱스트린-코르티코스테로이드 흡입가능한 제형이 또다른 시클로덱스트린-코르티코스테로이드 흡입가능한 제형에 비해 잇점을 갖을 것이라고 제시하는 것은 아니다.

본 기술에서 방부제의 첨가를 요구하지 않고 다른 안정화된 수용액 부테소나이드 함유 흡입가능한 제형에 비해 현저한 잇점을 제공하는 안정화된 수용액 부테소나이드 함유 흡입가능한 제형이 요구되고 있다. 또한 현탁액을 용액으로 전환시키는 분무화에 의해 부테소나이드 함유 현탁액 제형의 투여를 개선시키는 방법이 요구되고 있다.

또한, 분무를 위한 수불용성 약물을 가용화시킬 수 있는 개선된 시스템을 개발하고, 이를 수행하는데 필수적인 공용매의 수준을 최소화시키는 것이 요구되고 있다. 이상적인 시스템은 비독성 성분으로 구성될 것이고, 실온에서 장기간의 저장동안 안정적일 것이다. 분무시에, 10 마이크로미터, 또는 5 마이크로미터, 또는 3 마이크로미터의 호흡가능한 방울 및 약 1 마이크로미터 크기의 실질적 부분의 초미세 에어로졸을 생산할 것이다.

분무에 의해 현탁액 계열 단위 용량 제형의 투여를 개선시키는 방법이 여전히 요구되고 있다. 이러한 방법은 전반적인 투여 시간을 감소시키고, 전반적인 투여 약물의 양을 증가시키고, 뉴블라이저의 저장소에 잔류하는 약물의 양을 감소시키고, 코르티코스테로이드의 구강인두 증착에 비해 폐 증착 부분을 증가시키고, 및/또는 이러한 투여, 개선점을 지니지 않은 현탁액 계열 단위 용량 제형의 투여와 비교하여 코르티코스테로이드의 깊은 폐 침투를 증진시킬 것이다.

발명의 상세한 설명

발명의 개요

본 발명은 공지된 제형에 존재하는 단점을 극복하기 위한 것이다. 이에 따라, 유도체화된 시클로덱스트린 계열, 예를 들어 술포알킬 에테르 시클로덱스트린(SAE-CD) 계열 흡입가능한 제형이 제공된다. 본 제형은 주요한 활성 제제로서 하나 이상의 코르티코스테로이드를 포함한다. 본 제형은 제형에서 활성 제제 또는 다른 성분의 개선된 용해도 및/또는 향상된 화학적, 열화학적, 가수분해성 및/또는 광화학적 안정성을 제공할 것이다. 더욱이, 본 제형은 다른 잇점, 예를 들어 부테소나이드와 같은 코르티코스테로이드를 함유한 다른 흡입가능한 용액 또는 현탁액 제형에 비해, 향상된 약물 전달, 증가된 약물 투여 속도, 감소된 치료 시간, 감소된 독성, 용이한 제조, 보증된 멸균성, 개선된 안정성, 향상된 생흡수, 입자 크기 조절의 불요구, 증가된 유출 속도, 증가된 총산출량, 고체 입자 성장에 대한 비관련성, 및/또는 현탁액의 제조 확인의 불필요를 갖을 수 있다.

본 발명자들은 예상치 못하게 SAE-CD가 흡입에 의한 투여후 전신적으로 흡수됨을 발견하였다. 또한, 이는 폐로부터 제거된다. SAE-CD는 또한 수성 흡입가능한 액체 제형에서 코르티코스테로이드와 착물화된다. 코르티코스테로이드와 SAE-CD와의 공동투여는 SAE-CD가 배제된 대조군과 비교하여 증가된 유출 속도 및 총 약물 전달을 초래할 수 있다.

상업적인 생성물을 위한 충분한 활성 제제 용해도 및 안정성을 갖는 SAE-CD 함유 제형이 제조될 수 있다. 필요한 경우, SAE-CD 함유 제형은 0.45 μm 이하의 공극 크기를 갖는 여과기를 통하여 멸균 여과될 수 있으며 다양한 저장 조건하에서 안정적으로 보존되는 투명한 수용액으로서 제조될 수 있다.

본 발명의 한 양태는 유효량의 부테소나이드와 같은 코르티코스테로이드, 및 SAE-CD를 포함하는 액체 제형을 제공하는 것으로, 여기서, SAE-CD는 저장 동안 코르티코스테로이드를 용해시키고 안정화시키기에 충분한 양으로 존재한다.

본 발명의 다른 양태는 분무에 의해 피검체에 코르티코스테로이드의 투여를 개선시키는 방법을 제공하는 것으로,

물 및 이에 현탁된 코르티코스테로이드를 포함하는 단위 용량의 수성 현탁액 제형을 제공하는 단계;

현탁액을 코르티코스테로이드를 용해시키기에 충분한 양의 SAE-CD와 함께 이를 용해시키기에 충분한 기간 동안 결합시켜 용액을 형성시키는 단계; 및

용액을 피검체에 투여하는 단계로서, 치료학적 용량의 코르티코스테로이드를 용액으로 투여하는데 요구되는 시간이 동일한 치료학적 용량의 코르티코스테로이드를 유사하거나 달리 비교가능한 분무 조건하에서 용액으로 투여하는데 요구되는 시간 보다 짧은 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

뉴블라이저로 투여되는 경우, 분무를 위한 현탁액은 제 1 세트의 분무 조건하에서 제 1 코르티코스테로이드 유출 속도를 제공할 것이다. 그러나, SAE-CD가 현탁액에 첨가되고 혼합되는 경우, 충분한 양의 코르티코스테로이드는 용해되어, 실질적으로 동일한 조건하에 투여되는 경우 SAE-CD가 배제된 제형과 비교하여 보다 큰 코르티코스테로이드 유출 속도를 제공하는 분무를 위한 액체 제형을 형성한다. 한 구체예에서, 분무되는 조성물의 총부피, 예를 들어 뉴블라이저에 의해 방출된 용액의 총부피가 증가하지 않더라도 제형의 약물 유출 속도는 현탁액의 것 보다 증가된다. 다른 구체예에서, SAE-CD는 50% 이상, 75% 이상, 90% 이상, 95% 이상, 또는 실질적으로 모든 코르티코스테로이드를 용해시키는데 충분한 양으로 존재한다. 또다른 구체예에서, SAE-CD는 현탁액 제형에 비용해되는 코르티코스테로이드의 양을 감소시키고 분무를

통해 현탁액 제형의 투여를 개선시키기에 충분한 양으로 존재한다. 또다른 구체예에서, SAE-CD는, SAE-CD가 첨가되는 현탁액 제형이 용액, 실질적으로 투명한 용액(5% 미만의 고체를 함유), 또는 투명한 용액으로 전환되도록 충분한 코르티코스테로이드를 용해시키는데 충분한 양으로 존재한다. 현탁액 제형의 다른 성분은 SAE-CD를 함유한 용액 제형에 완전히 용해되지 않거나 이로부터 분리될 가능성이 있다.

다른 구체예에 따르면, 코르티코스테로이드/SAE-CD 함유 용액으로 충전된 뉴블라이저는 다른 유사한 조건하에서 작동되는 코르티코스테로이드/HP-β-CD 함유 용액으로 충전된 동일한 뉴블라이저 보다 더욱 작은 방울을 발생시킨다. 더욱 작은 방울의 발생의 결과로서, SAE-CD를 포함하는 시스템은 HP-β-CD를 포함하는 다른 유사한 시스템에 비해 개선되는데, 이는 SAE-CD 계열 시스템이 보다 큰 비율의 호흡가능한 방울을 발생시키고, 코르티코스테로이드의 구강인두 증착에 비해 폐 증착의 비율을 증가시키고, 보다 깊은 폐 침투(전달)를 가능하게 하기 때문이다.

본 발명의 한 양태는 분무가능한 단위 용량 액체 제형에서 SAE-CD의 사용을 제공한다. 한 구체예에서, 본 발명은 분무가능한 코르티코스테로이드 함유 현탁액 계열 단위 용량 제형을 분무가능한 코르티코스테로이드 함유 액체 단위 용량 제형으로 전환시키기 위한 SAE-CD의 용도를 제공한다.

본 발명의 특정 구체예는 하기를 포함한다: 1) SAE-CD에 대한 부테소나이드의 몰비는 0.5 내지 0.0001 (1:2 내지 1:10,000), 1:1 내지 1:100, 1:1 내지 10,000 또는 0.1 내지 0.03이며; 2) SAE-CD는 술포부틸 에테르 4-β-CD, 술포부틸 에테르 7-β-CD, 술포부틸 에테르 6-γ-CD, 술포부틸 에테르 4-γ-CD, 술포부틸 에테르 3 내지 8-γ-CD, 또는 술포부틸 에테르 5-γ-CD이며; 3) SAE-CD는 화학식 (1)의 화합물 또는 이의 혼합물이며; 4) 분무 조성물은 추가로 통상적인 방부제, 항산화제, 완충제, 산화제, 가용화제, 착화증진제, 염수, 전해질, 다른 치료학적 제제, 알칼리화제, 삼투성 개질제, 표면 장력 개질제, 점도 개질제, 밀도 개질제, 휘발성 개질제, 또는 이의 조합물을 포함하며; 5) SAE-CD는 투명한 용액을 제공하는데 충분한 양으로 존재하며; 6) 분무 조성물은 적어도 4.8±0.5% 중량/부피의 SAE-CD를 포함하여 미리결정된 시간 동안 자체 보존된 제형을 제공하며; 7) 분무 조성물은 저장 전에 불활성 기체로 퍼징되어 제형에 함유된 실질적으로 모든 산소를 제거하며; 8) 부테소나이드와 같은 코르티코스테로이드는 제형에 존재하는 통상적인 방부제 보다 SAE-CD와 더욱 큰 결합을 갖으며; 9) 제형은 6개월 이상의 저장 수명을 갖으며; 10) 분무 조성물은 추가로 물 이외에 액체 담체를 포함하며; 11) 제형은 5°C 이상의 온도, 25°C 이상의 온도, 35°C 이상의 온도, 45°C 이상의 온도, 또는 50°C 이상의 온도에서 제조되며; 12) 분무 조성물은 약 21.5±2% 중량/중량 이하의 SAE-CD를 포함하며; 및/또는 13) 분무 조성물은 육안에 의해 시각적으로 맑게 보인다.

액체 제형을 제조하는 방법의 특정 구체예는 하기를 포함한다: 1) 방법은 추가로 0.1 마이크론 이상의 공극 크기를 갖는 여과 매질을 통하여 제형을 멸균여과하는 단계를 포함하며; 2) 액체 제형은 조사 또는 오토클레이브에 의해 멸균되며; 3) 분무 용액은 저장 전에 용액에 용해되고/되거나 이와 표면 접촉하는 산소의 실질적인 부분이 제거되도록 질소, 아르곤 또는 다른 불활성의 약제학적으로 허용되는 가스로 퍼징된다.

본 발명은 SAE-CD를 수성 코르티코스테로이드 함유 현탁액 또는 용액 제형에 SAE-CD를 배제한 대조군 샘플과 비교하여 코르티코스테로이드의 퇴화속도를 감소시키기에 충분한 양으로 첨가하는 단계를 포함하여, 수성 코르티코스테로이드 함유 제형에서 코르티코스테로이드를 안정화시키는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한 분무에 의해 흡입가능한 수성 코르티코스테로이드 함유 현탁액 단위 용량 제형의 투여를 개선시키기 위한 방법을 제공하는 것으로, SAE-CD를 수성 코르티코스테로이드 함유 현탁액 단위 용량 제형에 코르티코스테로이드를 용해시키기에 충분한 양으로 첨가하여 흡입가능한 수성 코르티코스테로이드 함유 용액을 형성시키는 단계를 포함하여, 분무되는 코르티코스테로이드의 유출 속도 및/또는 이의 범위를 증가시킴을 포함시키는 방법을 제공한다.

본 발명은 뉴블라이저로 코르티코스테로이드 함유 조성물을 흡입시킴으로써 피검체에 치료학적 유효량의 코르티코스테로이드를 제공하는데 요구되는 시간을 감소시키는 방법을 제공하는 것으로, 조성물에 SAE-CD를 코르티코스테로이드를 용해시키는데 충분한 양으로 포함시켜 흡입가능한 수성 코르티코스테로이드 함유 용액을 형성시키는 단계; 및 용액을 뉴블라이저로 흡입시킴으로써 피검체에 투여하는 단계를 포함하며, 여기서 치료학적 유효량의 코르티코스테로이드를 용액과 함께 피검체에 제공하는데 소요되는 시간이, 현탁액 및 용액이 다른 유사한 분무 조건하에서 투여될 때 동일한 양 및 농도의 코르티코스테로이드를 포함하는 코르티코스테로이드 함유 현탁액과 함께 치료학적 유효량의 코르티코스테로이드를 피검체에 제공하는데 요구되는 시간과 비교하여 감소되는 방법을 제공한다.

본 발명은 또한 수용성 γ-CD 유도체, (에스테르화되거나 비에스테르화된)코르티코스테로이드 및 수성 액체 매질을 포함하는 흡입가능한 조성물을 제공한다. 본 발명의 다른 구체예는 수용성 β-CD 유도체, (비에스테르화된)코르티코스테로이드 및 수성 액체 매질을 포함하는 흡입가능한 조성물을 제공한다.

또한, 본 발명은 흡입에 의해 코르티코스테로이드 함유 흡입가능한 제형을 투여하기 위한 개선된 시스템을 제공하는 것으로, SAE-CD가 SAE-CD를 배제하고 대략 동일한 조건하에서 투여되는 대조군 흡입가능한 제형의 투여와 비교하여 흡입된 코르티코스테로이드의 증가된 속도를 제공하기에 충분한 양으로 존재하도록 SAE-CD를 흡입가능한 제형에 포함시킴을 포함하는 시스템을 제공한다.

본 발명은 흡입에 의해 코르티코스테로이드를 투여하기 위한 시스템을 제공하는데 사용될 수 있는데, 이러한 시스템은 뉴블라이저와 같은 흡입 장치, 및 치료학적 유효량의 코르티코스테로이드, 액체 담체 및 수성 환경에 존재시 코르티코스테로이드를 용해시키기에 충분한 양으로 존재하는 SAE-CD를 포함하는 약물 조성물을 포함하며, SAE-CD에 대한 코르티코스테로이드의 몰비가 약 0.072 내지 0.0001 또는 0.063 내지 0.003의 범위이다. 작동 동안에, 시스템은 1 내지 8 μ 또는 3 내지 8 μ 의 MMAD를 갖는 방울을 형성시킨다. 코르티코스테로이드는 적어도 약 20 내지 50 μ g/분의 속도로 전달되며, 여기서 이러한 범위는 뉴블라이저의 저장소에서 분무 용액 중 코르티코스테로이드의 농도에 따라 증가하거나 감소할 수 있다.

흡입가능한 분무 용액과 함께 SAE-CD 코르티코스테로이드 치료법을 사용한 결과로서, 본 발명자들은 흡입가능한 분무 현탁액 또는 현탁액 클로로플루오로카본(CFC) 또는 히드로플루오로알칸(HFA) 가압된 계량용량 흡입기(pMDI)로의 비교가능한 코르티코스테로이드 치료법과 비교하여, 향상된 약물 전달, 특히 생산된 보다 미세한 에어로졸에 의해 촉진되는 말초 또는 작은 공기통로로의 향상된 전달, 야행성 무증상 천식의 잠재적으로 개선된 치료 및 급성 천식 발병의 회복, 증가된 약물 투여 속도, 감소된 치료 시간, 개선된 제형 안정성 및/또는 개선된 환자 수용상태를 기대할 수 있다.

본 발명은 SAE-CD, 수성 담체, 및 코르티코스테로이드를 포함하는 키트에 사용될 수 있으며, 여기서, 키트는 분무가능한 용액의 제조를 위해 개조된다. 키트의 구체에는 하기에서 상세히 기술한다. 본 발명은 조합 생성물을 수용하기 위한 가능성을 제공하여 다른 용액 투약 형태에 의해 현탁액과의 비양립성을 극복한다.

본 발명의 이러한 양태 및 다른 양태는 하기 상세한 설명, 실시예, 청구범위 및 첨부된 도면과 관련하여 자명하게 될 것이다.

도면의 간단한 설명

하기 도면은 단지 실례로서 제공되는 것으로, 본 발명의 범위를 제한하려고 의도되지 않는다.

도 1은 부모 β -시클로덱스트린과 동일성을 비교하는 캡티솔(CAPTISOL[®]), 상업적으로 입수가 가능한 히드록시프로필 유도체, 엔캡신(ENCAPSIN[™])(치환도 ~3 내지 4) 및 몰레쿠솔(MOLECUSOL[®])(치환도 ~7 내지 8), 및 두개의 다른 술포부틸 에테르 유도체, SBE1- β -CD 및 SBE4- β -CD의 용혈작용 행동의 그래프를 나타낸 것이다.

도 2는 다양한 치환도의 SBE-CD 함유 용액 및 유사한 시클로덱스트린 유도체 농도를 포함하는 HP- β -CD 함유 용액의 삼투질 농도의 그래프를 나타낸 것이다.

도 3은 시클로덱스트린의 농도(몰) 대 γ -CD, HP- β -CD 및 SBE7- β -CD에 대한 부테소나이드의 농도(몰)의 상용해도 그래프를 나타낸 것이다.

도 4는 4개의 상이한 분무 조성물 (PULMICORT RESPULES 현탁액, 5% w/v SBE7- β -CD 용액, 10% w/v SBE7- β -CD 용액 및 20% w/v SBE7- β -CD 용액) 각각에 대한 3개의 상이한 뉴블라이저(PARI LC PLUS, HUDSON UPDRAFT II NEB-U-MIST, 및 MYSTIQUE)로부터 방출된 분무 조성물의 예측된 퍼센트의 차트를 나타낸 것이다.

도 5a 및 도 5b는 파리 엘씨 플러스(PARI LC PLUS) 뉴블라이저로의 용액 분무에 대한 방울 크기 데이터를 나타낸 것이다.

도 6은 허드슨 업드래프트 II 네부미스트(HUDSON UPDRAFT II NEBUMIST) 뉴블라이저로의 용액 분무에 대한 방울 크기 데이터를 나타낸 것이다.

도 7은 마이스티크(MYSTIQUE) 초음파 뉴블라이저로의 용액 분무에 대한 방울 크기 데이터를 나타낸 것이다.

도 8은 세계의 뉴블라이저, 파리 엘씨 플러스, 허드슨 업드래프트 II 네부미스트 및 마이스티크로의 용액 분무에 대한 상대적 Dv_{50} 방울 크기 데이터를 나타낸 것이다.

도 9는 SAE-CD의 농도 대 여러 상이한 뉴블라이저에서 SAE-CD의 유출 속도 간의 관계를 나타낸 그래프이다.

도 10a 및 도 10b는 풀미코르트 레스폴스 현탁액 및 개질된 풀미코르트 레스폴스-계열 SAE-CD 용액의 파리 엘씨 플러스 및 마이스티크 뉴블라이저로의 용액 분무에 대한 상대적 방울 크기 데이터를 나타낸 것이다.

도 11은 캡티술을 지나거나 지나지 않은 용액에서 부테소나이드의 R- 및 S-이성질체의 초기 농도의 % 대 용액 중 60°C에서의 시간의 세미-로그 플롯을 나타낸 것이다.

도 12는 샘플이 형광 램프에 노출되는 경우 부테소나이드의 초기 농도의 % 대 룩스(Lux) 시간의 세미-로그 플롯을 나타낸 것이다.

도 13은 수개의 상이한 시클로텍스트린의 존재하에 플루티카손 프로피오네이트에 대한 상용해도 다이어그램을 나타낸 것이다.

도 14는 수개의 상이한 시클로텍스트린의 존재하에 모메타손 푸로에이트에 대한 상용해도 다이어그램을 나타낸 것이다.

도 15는 SAE(5-6)- γ -CD의 존재하에 에스테르화된 플루티카손 및 비에스테르화된 플루티카손에 대한 상용해도 다이어그램을 나타낸 것이다.

도 16은 다양한 SAE-CD 유도체의 존재하에 베클로메타손 디프로피오네이트의 수용해도를 개략적으로 나타낸 막대 차트를 나타낸 것이다.

본 발명의 상세한 설명

본 발명에서 청구된 제형은 다른 공지된 수성 흡입가능한 용액 또는 현탁액 코르티코스테로이드 함유 제형의 수많은 요망되지 않는 성질을 극복한다. 코르티코스테로이드를 함유한 흡입가능한 액체 제형에 SAE-CD를 포함시키므로써, 코르티코스테로이드가 용해된다. 기대치않게도, 코르티코스테로이드의 분무는 공기 구동 제트 뉴블라이저 및 초음파 뉴블라이저 둘모두에서 개선된다. 더욱이, 코르티코스테로이드는 SAE-CD의 부재에서 보다 SAE-CD의 존재하에 보다 큰 안정성을 나타낸다.

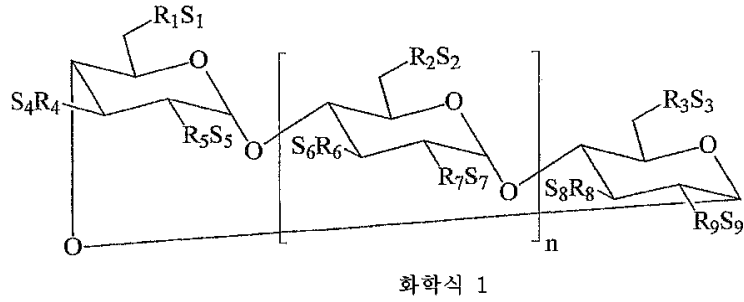
코르티코스테로이드는 1회 용량 또는 다중 용량 투여를 위해 충분한 양으로 존재할 것이다. SAE-CD는 SAE-CD 및 코르티코스테로이드가 수성 담체에 배치되는 경우 코르티코스테로이드를 용해시키기에 충분한 양으로 존재할 것이다. 수성 담체는 코르티코스테로이드의 용해를 돕는데 충분한 양으로 존재할 것이며, 뉴블라이저로 1회 용량 또는 다중 용량 투여를 허용하기에 충분한 부피 및 충분히 낮은 점도의 분무 용액을 형성하기에 충분한 양으로 존재할 것이다. SAE-CD는 고체 형태로 또는 수성 담체 중 용액으로 존재할 것이다. 코르티코스테로이드는 건조 분말/입자 형태로 또는 수성 담체 중의 현탁액으로 존재할 것이다.

상업적으로 입수가 가능한 공기 구동 제트, 초음파 또는 맥동 막 뉴블라이저는 에어로네브(AERONEB™) (Aerogen, San Francisco, CA), 파리 엘씨 플러스(PARI LC PLUS™), 파리 보이 엔(PARI BOY™ N) 및 파리 두라네브(PARI DURANE™) (PARI Respiratory Equipment, Inc., Monterey, CA), 마이크로에어(MICROAIR™) (Omron Healthcare, Inc, Vernon Hills, Illinois), 할로라이트(HALOLITE™) (Profile Therapeutics Inc, Boston, MA), 레스피마트(RESPIMAT™) (Boehringer Ingelheim Ingelheim, Germany), 에어로도즈(AERODOSE™) (Aerogen, Inc, Mountain View, CA), 옴론 엘리트(OMRON ELITE™) (Omron Healthcare, Inc, Vernon Hills, Illinois), 옴론 마이크로에어(OMRON MICROAIR™) (Omron Healthcare, Inc, Vernon Hills, Illinois), 마비스미스트(MABISMIST™) II (Mabis Healthcare, Inc, Lake Forest, Illinois), 루미스코프(LUMISCOPE™) 6610 (The Lumiscope Company, Inc, East Brunswick, New Jersey), 에어셉 미스티크(AIRSEP MYSTIQUE™) (AirSep Corporation, Buffalo, NY), 아코른-1 (ACORN-I) 및 아코른-II(ACORN-II) (Vital Signs, Inc, Totowa, New Jersey), 아쿠아타워(AQUATOWER™) (Medical Industries America, Adel, Iowa), AVA-NEB (Hudson Respiratory Care Incorporated, Temecula, California), 사이러스(CIRRUS) (Intersurgical Incorporated, Liverpool, New York), 닛(DART) (Professional Medical Products,

Greenwood, South Carolina), 데빌비스 풀모 에이트(DEVILBISS™ PULMO AIDE) (DeVilbiss Corp; Somerset, Pennsylvania), 다운드래프트(DOWNDRAFT™) (Marquest, Englewood, Colorado), 팬 제트(FAN JET) (Marquest, Englewood, Colorado), MB-5 (Mefar, Bovezzo, Italy), 미스티 네브(MISTY NEB™) (Baxter, Valencia, California), 살터(SALTER) 8900 (Salter Labs, Arvin, California), 사이드스트림(SIDESTREAM™) (Medic-Aid, Sussex, UK), 업드래프트-II(UPDRAFT-II™) (Hudson Respiratory Care; Temecula, California), 위스퍼 제트(WHISPER JET™) (Marquest Medical Products, Englewood, Colorado), 아이올로스(AIOLOS™) (Aiolos Medicnnsk Teknik, Karlstad, Sweden), 인스피론(INSPIRON™) (Intertech Resources, Inc., Bannockburn, Illinois), 옵티미스트(OPTIMIST™) (Unomedical Inc., McAllen, Texas), 프로도모(PRODOMO™), 스피라(SPIRA™) (Respiratory Care Center, Hameenlinna, Finland), 에이아일엑스(AERx™) (Aradigm Corporation, Hayward, California), 노닉(SONIK™) LDI 뉴블라이저 (Evit Labs, Sacramento, California), 및 스윌러(SWIRLER®) 라디오에어로졸 시스템 (AMICI, Inc., Spring City, PA)을 포함한다. 임의의 이러한 뉴블라이저 및 다른 공지된 뉴블라이저는 하기를 포함하나 이에 제한되지 않는 본 발명의 제형을 전달하는데 사용될 수 있다: 추진제를 함유하지 않는 액체 제형을 분무하는 뉴블라이저는 본원에서 제공되는 조성물과 함께 사용하는데 적합하다. 뉴블라이저는 예를 들어, 파리 게엠베하(Pari GmbH) (Starnberg, Germany), 데빌비스 헬스케어(DeVilbiss Healthcare) (Heston, Middlesex, UK), 헬스다인(Healthdyne), 바이탈 사인(Vital Signs), 박스터(Baxter), 얼라이드 헬스 케어(Allied Health Care), 인바케어(Invacare), 허드슨(Hudson), 옴론(Omron), 브레메드(Bremed), 에어세프(AirSep), 루미스코프(Luminscope), 메디사나(Medisana), 지멘스(Siemens), 에어로젠(Aerogen), 마운틴 메디칼(Mountain Medical), 에어로졸 메디칼사(Aerosol Medical Ltd.) (Colchester, Essex, UK), AFP 메디칼(Rugby, Warwickshire, UK), 바트사(Bard Ltd.) (Sunderland, UK), 캐리-메드사(Carri-Med Ltd.) (Dorking, UK), 플라엠 누이바(Plaem Nuiva) (Brescia, Italy), 헨리스 메디칼 서플라이즈(Henleys Medical Supplies) (London, UK), 인터서지칼(Intersurgical) (Berkshire, UK), 라이프케어 하스피탈 서플라이즈(Lifecare Hospital Supplies) (Leies, UK), 메딕-엑시드사(Medic-Aid Ltd.) (West Sussex, UK), 메딕스사(Medix Ltd.) (Essex, UK), 신클레어 메디칼사(Sinclair Medical Ltd.) (Surrey, UK) 등으로부터 입수가 가능하다.

본원에서 사용되는 뉴블라이저는 제트 뉴블라이저(임의적으로 압축기가 구비된 것으로 판매됨), 초음파 뉴블라이저 등을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다. 본원에서 사용되는 대표적인 제트 뉴블라이저는 파리 엘씨 플러스/프로넵(ProNeb), 파리 엘씨 플러스/프로넵 터보, 파리 엘씨 플러스/두라 넵(Dura Neb) 1000 & 2000 파리 엘씨 플러스/윌크홀러(Walkhaler), 파리 에리 플러스/파리 마스터(Pari Master), 파리 엘씨 스타(Pari LC star), 옴론 콤프에어(Omron CompAir) XL 휴대용 뉴블라이저 시스템 (NE-C18 및 제트에어 분산성 뉴블라이저), 옴론 콤프에어 엘리트(Omron compare Elite) 압축기 뉴블라이저 시스템 (NE-C21 및 Elite 공기 회수형 뉴블라이저), 프로넵 울트라(Proneb Ultra) 압축기를 구비한 파리 엘씨 플러스 또는 파리 엘씨 스타 뉴블라이저, 풀로모에이드(Pulomoaide), 풀모에이드 LT, 풀모에이드 이송기, 인바케어 패스포트(Invacare Passport), 인스피레이션 헬스다인(Inspiration Healthdyne) 626, 풀모-넵 이송기, 데빌비스 646, 위스퍼 제트(Whisper Jet), 아콘(Acorn) II, 미스티-넵(Misty-Neb), 얼라이드 에어로졸, 스키투 홈 케어(Schuco Home Care), 레반 플라식 넵(Levan Plasic Pocet Neb), 사이드스트림 핸드 헬드 넵(SideStream Hand Held Neb), 모빌 미스트(Mobil Mist), 업-드래프트(Up-Draft), 업-드래프트 II, T 업-드래프트, 이소-넵(ISO-NEB), 아바-넵(Ava-Neb), 마이크로 미스트(Micro Mist), 및 풀모메이트(PulmoMate)를 포함한다. 본원에서 사용되는 대표적인 초음파 뉴블라이저는 마이크로에어, 울트라에어, 지멘스 울트라 뉴블라이저 145, 콤프에어, 풀트노소닉(Pultnosonic), 스카우트(Scout), 5003 울트라소닉 넵, 5110 울트라소닉 넵, 5004 데스크 울트라소닉 뉴블라이저, 마이스티크 울트라소닉, 루미스코프스 울트라소닉 뉴블라이저(Luminscope's Ultrasonic Nebulizer), 메디사나 울트라 뉴블라이저(Medisana Ultrasonic Nebulizer), 마이크로스테이트 울트라 뉴블라이저(Microstat Ultrasonic Nebulizer), 및 마비스미스트 핸드 헬드 울트라소닉 뉴블라이저(Mabismist Hand Held Ultrasonic Nebulizer)를 포함한다. 본원에서 사용되는 기타 뉴블라이저는 5000 일렉트로마그네틱 넵(Electromagnetic Neb), 5001 일렉트로마그네틱 넵 5002 로터리 피스톤 넵(Rotary Piston Neb), 루미넵 I 피스톤 뉴블라이저(Lumineb I Piston Nebulizer) 5500, 에어로넵 휴대용 뉴블라이저 시스템 (Aeroneb Portable Nebulizer System), 에어로도즈티엠 홀러(Aerodose™ Inhaler), 및 에어로에클립스 브레스 액츄에이티드 뉴블라이저(AeroEclipse Breath Actuated Nebulizer)를 포함한다.

본 발명은 SAE-CD 계열 제형을 제공하는 것으로, 여기서 SAE-CD는 하기 화학식(1)의 화합물이다:



상기 식에서,

n은 4, 5 또는 6이며;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ 및 R₉는 각각 독립적으로, -O- 또는 -O-(C₂-C₆ 알킬렌)-SO₃⁻ 기이며, 여기서, R₁ 내지 R₉ 중 하나 이상은 독립적으로 -O-(C₂-C₆ 알킬렌)-SO₃⁻ 기, 바람직하게는 -O-(CH₂)_mSO₃⁻ 기이며(여기서, m은 2 내지 6, 바람직하게는 2 내지 4임)(예를 들어 -OCH₂CH₂CH₂SO⁻ 또는 -OCH₂CH₂CH₂CH₂SO₃⁻);

S₁, S₂, S₃, S₄, S₅, S₆, S₇, S₈ 및 S₉는 각각 독립적으로, 예를 들어, H⁺, 알칼리 금속(예를 들어, Li⁺, Na⁺, K⁺), 알칼리토 금속(예를 들어, Ca⁺², Mg⁺²), 암모늄 이온 및 아민 양이온, 예를 들어 (C₁-C₆)-알킬아민, 피페리딘, 피라진, (C₁-C₆)-알카놀아민 및 (C₄-C₈)-시클로알카놀아민의 양이온을 포함하는 약리학적으로 허용되는 양이온이다.

본 발명의 SAE-CD 유도체의 대표적인 구체예는 화학식 (II)(SAEx-α-CD)(여기서, "x"는 1 내지 18의 범위임), 화학식 (III)(SAEy-β-CD)(여기서, "y"는 1 내지 21의 범위임); 및 화학식 (IV)(SAEz-γ-CD)(여기서, "z"는 1 내지 24의 범위임)의 유도체를 포함하며, 예를 들어 하기와 같다:

<u>SAEx-α-CD</u>	<u>SAEy-β-CD</u>	<u>SAEz-γ-CD</u>	<u>명칭</u>
SEEx-α-CD	SEEy-β-CD	SEEz-γ-CD	술포에틸 에테르 CD
SPEx-α-CD	SPEy-β-CD	SPEz-γ-CD	술포프로필 에테르 CD
SBEx-α-CD	SBEy-β-CD	SBEz-γ-CD	술포부틸 에테르 CD
SPtEx-α-CD	SPtEy-β-CD	SPtEz-γ-CD	술포펜틸 에테르 CD
SHEx-α-CD	SHEy-β-CD	SHEz-γ-CD	술포헥실 에테르 CD

"SAE"는 시클로덱스트린에 결합된 술포알킬 에테르 치환기를 나타낸 것이다. 수치 "x", "y" 및 "z"는 CD 분자 당 술포알킬 에테르기의 수와 관련하여 본원에서 정의된 평균 치환도를 나타낸 것이다.

사용되는 SAE-CD는 일반적으로 미국특허 제5,376,645호 및 제5,134,127호(Stella et al.)에 기술되어 있으며, 이에 기술된 전체 문헌은 참고문헌으로 포함된다. 미국특허 제3,426,011호(Parmeter et al.)에는 술포알킬 에테르 치환기를 갖는 음이온성 시클로덱스트린 유도체를 기술하고 있다. 람머스 등(Lammers et al.)의 문헌[Recl. Trav. Chim. Pays-Bas (1972), 91(6), 733-742; Staerke(1971), 23(5), 167-171] 및 쿠 등(Qu et al.)의 문헌[J. Inclusion Phenom. Macro. Chem., (2002), 43, 213-221]에는 술포알킬 에테르 유도체화된 시클로덱스트린을 기술하고 있다. 미국특허 제 6,153,746호(Shah et al.)에는 술포알킬 에테르 시클로덱스트린 유도체의 제조방법을 기술하고 있다. SAE-CD는 스텔라 등의 문헌, 파르머터 등의 문헌, 람머스 등의 문헌, 스하 등(Shah et al.)의 문헌 또는 쿠 등의 문헌에 따라 제조될 수 있으며, 대부분(>50%)의 비유도체화된 부모 시클로덱스트린을 제거하기 위해 처리하는 경우, 본 발명에 따라 사용된다. SAE-CD는 0 중량% 내지 50 중량% 미만의 비유도체화된 부모 시클로덱스트린을 함유할 수 있다.

본원에서 사용되는 용어 "알킬렌" 및 "알킬" (예를 들어, $-O-(C_2-C_6\text{-알킬렌})SO_3^-$ 기에서 또는 알킬아민에서)은 선형, 환형, 및 분지형의 포화되고 불포화된 (예를 들어 하나의 이중 결합을 함유) 이가 알킬렌기 및 일가 알킬기를 각각 포함한다. 마찬가지로 본 명세서에서 용어 "알칸올"은 알칸올기의 선형, 환형 및 분지형의 포화되고 불포화된 알킬 성분 모두를 포함하며, 히드록실기는 알킬 부분의 임의의 위치에서 위치될 수 있다. 용어 "시클로알칸올"은 불포화되거나 포화된 (예를 들어, 메틸 또는 에틸에 의한) 환형 알코올을 포함한다.

본 발명의 구체예는 화학식 (I)의 구조식 세트를 갖는 시클로덱스트린 유도체의 혼합물을 함유하는 조성물을 제공하며, 여기서 조성물 전체는 시클로덱스트린 분자 당 평균 1 내지 $3n+6$ 개의 알킬술폰산 부분을 함유한다. 본 발명은 또한 단일 형태의 시클로덱스트린 유도체, 또는 50% 이상의 단일 형태의 시클로덱스트린 유도체를 함유하는 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 좁거나 넓고, 높거나 낮은 치환도를 갖는 시클로덱스트린 유도체를 함유하는 제형을 포함한다. 이러한 결합은 필요에 따라 특정 성질을 갖는 시클로덱스트린을 제공하기 위해 최적화될 수 있다.

본 발명은 또한 시클로덱스트린 유도체의 혼합물을 함유하는 조성물을 제공하며, 여기서 두개 이상의 상이한 형태의 시클로덱스트린 유도체가 조성물에 포함된다. 상이한 타입의 작용기, 예를 들어 히드록시알킬 및 술폰알킬과 유도체화된 시클로덱스트린은 상이한 타입을 의미하며, 다양한 치환도로 인해 유도체화된 시클로덱스트린의 불균일한 특성을 의미하는 것은 아니다. 각각의 독립적인 상이한 타입은 하나 이상의 작용기, 예를 들어 SBE-CD(여기서, 시클로덱스트린 고리는 술폰부틸 작용기만을 함유함), 및 히드록시프로필-에틸- β -CD(여기서, 시클로덱스트린 고리는 히드록시프로필 작용기 및 에틸 작용기 둘모두를 함유함)를 함유할 수 있다. 존재하는 각 타입의 시클로덱스트린 유도체의 양은 요망되는 성질을 갖는 혼합물을 제공하기 위해 요망에 따라 다양하게 될 수 있다.

대표적인 SAE-CD 유도체는 SBE4- β -CD, SBE7- β -CD, SBE11- β -CD, SBE3.4- γ -CD, SBE4.2- γ -CD, SBE4.9- γ -CD, SBE5.2- γ -CD, SBE6.1- γ -CD, SBE7.5- γ -CD, SBE7.8- γ -CD, 및 SBE5- γ -CD를 포함하며, 이는 화학식 (I)의 SAE-CD 유도체에 해당하는 것으로, 여기서 $N=5, 5, 5$ 및 6이며; 각각 평균 4, 7, 11 및 5개의 술폰알킬 에테르 치환기가 존재한다. 적합한 SAE-CD 유도체는 또한 약 3 내지 약 8의 평균 DS를 갖는 것을 포함한다. 이러한 SAE-CD 유도체는 정도를 변화시켜 낮은 수용성 활성제의 용해도를 증가시킨다.

SAE-CD가 폴리-음이온성 시클로덱스트린이기 때문에, 상이한 염 형태로 제공될 수 있다. 적합한 반대이온은 양이온성 유기 원자 또는 분자, 및 양이온성 무기 원자 또는 분자를 포함한다. SAE-CD는 단일 타입의 반대이온 또는 상이한 반대이온의 혼합물을 포함할 수 있다. SAE-CD의 성질은 존재하는 반대이온의 본질을 변경시키므로써 개질될 수 있다. 예를 들어, SAE-CD의 제 1 염 형태는 SAE-CD의 상이한 제 2 염 형태 보다 큰 코르티코스테로이드 안정화력 및/또는 가용화력을 갖을 수 있다. 마찬가지로, 제 1의 치환도를 갖는 SAE-CD는 상이한 치환도를 갖는 제 2의 SAE-CD 보다 큰 코르티코스테로이드 안정화력 및/또는 가용화력을 갖을 수 있다. 다른 SAE-CD에 대해서 한 SAE-CD에 의한 코르티코스테로이드의 형성된 용해도는 약 0.03 내지 0.12 M 농도에서 상이한 SAE-CD를 갖는 플루티카손 프로피오네이트에 대한 용해도를 나타내는 하기 표의 데이터로 기술되어 있으며, SAE-CD의 이러한 농도 범위에 대한 가용화력의 순위는 하기와 같다: SBE5.2- γ -CD > SBE5.4- γ -CD > SBE6.1- γ -CD > SBE9.7- γ -CD >> SBE7- α -CD > SBE6.7- β -CD > SBE7- β -CD. 모메타손 푸로에이트에 대해, SAE-CD의 이러한 농도 범위에 대한 가용화력의 순위는 하기와 같다: SBE9.7- γ -CD > SBE6.1- γ -CD > SBE5.2- γ -CD >> SBE5.4- γ -CD > SBE7- α -CD > SBE6.7- β -CD > SBE7- β -CD. 이러한 차이점은 또한 부테소나이드와 SAE-CD의 특정 구체예를 갖는 트리암시놀론의 결합에서 관찰된다. 본 발명에 따라, SAE- γ -CD는 SAE- β -CD 보다 코르티코스테로이드와 더욱 잘 결합한다. 또한, SAE- β -CD는 SAE- α -CD 보다 부테소나이드와 더욱 잘 결합한다. 도면 13 및 14에 데이터가 요약되었다.

-CD	[CD] M	[플루티카손] x10 ⁵ M		[모메타손] x10 ⁵ M		[부테소나이드] x10 ⁵ M	[트리아미시놀론 아세토나이드] x10 ⁵ M
		프로피오네이트	비에스테르화	푸로에이트	비에스테르화		
H ₂ O	NA	0.39	0.16	1.82	0.00	6.59	3.56
β	0.015M			1.36	12.9	81.3	
(SBE) _{6.7}	0.0465	5.41	126.4	16.4	121.7	254.8	457.0
β	0.0950	7.99	215.9	31.1	226.1	428.1	1023.3
(SBE) _{2.4}	0.04	1.70	12.8				
β	0.08	2.46					
(SPE) ₇	0.04	1.05	93.9	7.23	122.4		
β	0.08	2.12	151.2	10.8	223.3	241.6	

알파-시클로덱스트린에 의해 개선된 선택된 스테로이드의 용해도

-CD	[CD] M	[플루티카손] x10 ⁵ M		[모메타손] x10 ⁵ M		[부테소나이드] x10 ⁵ M	[트리아미시놀론 아세토나이드] x10 ⁵ M
		프로피오네이트	비에스테르화	푸로에이트	비에스테르화		
H ₂ O	NA	0.39	0.16	1.82	0.00	6.59	3.56
α	0.04			0.00	8.4		
	0.08			0.27	28.5		
(SBE) ₇	0.04	8.37		30.1	55.0	348.1	
α	0.08	11.4		35.5	116.9	597.9	

감마-시클로덱스트린에 의해 개선된 선택된 스테로이드의 용해도

-CD	[CD] M	[플루티카손] x10 ⁵ M		[모메타손] x10 ⁵ M		[부테소나이드] x10 ⁵ M	[트리아미시놀론 아세토나이드] x10 ⁵ M
		프로피오네이트	비에스테르화	푸로에이트	비에스테르화		
H ₂ O	NA	0.39	0.16	1.82	0.00	6.59	3.56
γ	0.035	73.5		14.1	2.71	10.1	197.8
	0.1	22.1	82.2	65.8	0.09	4.1	138.6
(SBE) _{5.2}	0.04	79.12				375.8	

-CD	[CD] M	[플루티카손] x10 ⁵ M		[모메타손] x10 ⁵ M		[부테소나이드] x10 ⁵ M	[트리아미시놀론 아세토나이드] x10 ⁵ M
		프로피오네이트	비에스테르화	푸로에이트	비에스테르화		
γ	0.1	215.3	1440.4	93.9	889.2	861.6	
(SBE) _{6.1}	0.04	51.82	575.6	41.5	841.1	306.6	1059.5
γ	0.08	120.8	949.0	92.9	1423.1	698.8	2386.1
(SBE) _{9.7}	0.04	54.5					
γ	0.075	103.1	895.0	94.0	889.6	453.4	
(SPE) _{5.4}	0.04	71.7	759.5	28.7		400.9	
γ	0.08	140.1	1387.8	51.3	1467.1	774.2	

본 발명자들은 또한 SAE-γ-CD가 구체적으로 SAE-β-CD 또는 SAE-α-CD와 에스테르화되거나 비에스테르화된 코르티코스테로이드와의 착물화와 비교하여 동일한 코르티코스테로이드를 착물화시키는데 적합함을 발견하였다. 상기 표는 또한 5 내지 10의 범위의 치환도를 갖는 여러 상이한 SAE-γ-CD 종을 지닌 플루티카손 및 플루티카손 프로피오네이트에 대해 도 15에 나타난 상 용해도 데이터를 요약한 것이다.

본 발명자들은 SAE-γ-CD가 또한 SAE-β-CD 또는 SAE-α-CD인 것 보다 에스테르화된 코르티코스테로이드의 특정 위치 이성질체와의 결합에서 매우 효과적임을 발견하였다. 실시예 18의 공정은 SAE-γ-CD 및 SAE-β-CD와 일련의 구조적

으로 관련된 코르티코스테로이드 유도체와의 결합을 상세히 비교 평가한 것이다. 하기 표는 SAE γ -CD(여기서, x는 평균 치환도를 나타낸 것임), 이의 유도체 및 SAE- β -CD와 베클로메타손의 상이한 형태와의 결합을 비교한 연구 결과를 요약한 것이다.

CD	베클로메타손 디프로피오네이트 ($\mu\text{g/mL}$)	베클로메타손 17-모노- 프로피오네이트 ($\mu\text{g/mL}$)	베클로메타손 21-모노- 프로피오네이트 ($\mu\text{g/mL}$)	베클로메타손 (비에스테르화된) ($\mu\text{g/mL}$)
SBE _{3.4} γ -CD	0.04M \rightarrow 336.8	0.04M \rightarrow 10621.6	0.04M \rightarrow 172.6	0.04M \rightarrow 11360.2
SBE _{5.24} γ -CD	0.04M \rightarrow 267.0	0.04M \rightarrow 9500.8	0.04M \rightarrow 139.8	0.04M \rightarrow 10949.9
SBE _{6.1} γ -CD	0.04M \rightarrow 243.8	0.04M \rightarrow 11666.9	0.04M \rightarrow 153.8	0.04M \rightarrow 11007.0

CD	베클로메타손 디프로피오네이트 ($\mu\text{g/mL}$)	베클로메타손 17-모노- 프로피오네이트 ($\mu\text{g/mL}$)	베클로메타손 21-모노- 프로피오네이트 ($\mu\text{g/mL}$)	베클로메타손 (비에스테르화된) ($\mu\text{g/mL}$)
SBE _{7.5} γ -CD	00.04M \rightarrow 168.5	0.04M \rightarrow 8539.1	0.04M \rightarrow 122.4	0.04M \rightarrow 9635.2
SBE _{6.7} β -CD	0.04M \rightarrow 60.4	0.04M \rightarrow 6799.6	0.04M \rightarrow 50.6	0.04M \rightarrow 6927.0
γ -CD	0.04M \rightarrow 105.8	0.04M \rightarrow 136.9	0.04M \rightarrow 9.4	0.04M \rightarrow 114.8

조사 연구는 SBE(3.4)- γ -CD(0.04M)의 존재하에서 모든 형태의 베클로메타손이 가장 높은 용해도가이거나 이와 근접함을 나타낸다. B17P, BDP의 활성 대사물질은 임의의 유도체화된 CD에서 에스테르화된 베클로메타손 형태 중 가장 높은 용해도를 갖는다. 이러한 결과는 SBE- γ -CD가 캡티솔 또는 γ -CD 단독 보다 베클로메타손 디프로피오네이트와 더욱 잘 착물화를 지시한다. 평가되는 SAE-CD 유도체 중에서, BDP의 용해도에서 가장 큰 향상을 제공하는 SBE- γ -CD의 최적의 치환도는 DS=3.4이며, 치환도가 증가함에 따라 용해도는 거의 선형으로 감소한다. 이는 24 시간 및 5일 평형 시간 둘 모두에 대해 일치한다. 그래서 SAE-CD와 BDP의 가용화와 관련하여 하기와 같다: SBE(3.4)- γ -CD > SBE(5.2)- γ -CD > SBE(6.1)- γ -CD > SBE(7.5)- γ -CD > γ -CD > 캡티솔(SBE7- β -CD). 데이터는 도 16에 요약되었다. 그러므로, 본 발명자들은 SAE- γ -CD 시클로덱스트린 유도체가 예상치못하게 SAE- β -CD 유도체 보다 코르티코스테로이드를 더욱 잘 용해시킴을 발견하였다. 더욱이, SAE- γ -CD 계열 제형은 SAE-CD 유도체가 적절하지 않다고 제시한 상기 워스 등(Worth et al.)의 문헌의 설명과는 반대로 흡입가능한 제형에서 사용하기에 적합하다.

"착물화된"이 "클라스레이트(clathrate) 또는 내포 착물의 일부를 이룸"을 의미하는 것으로, 예를 들어, 착물화된 치료학적 제제는 시클로덱스트린 유도체를 갖는 클라스레이트 또는 내포 착물의 일부이다. "대부분"은 약 50 중량% 이상을 의미한다. 따라서 본 발명에 따른 제형은 약 50 중량% 이상이 시클로덱스트린으로 착물화된 활성 제제를 함유할 수 있다. 착물화된 활성제제의 실제 백분율은 특정 활성 제제로의 특정 시클로덱스트린의 착물화를 특징으로 하는 착물화 평형 상수에 따라 변할 것이다. 본 발명은 또한 활성 제제가 시클로덱스트린과 착물화되지 않거나 소량의 활성제제가 유도체화된 시클로덱스트린으로 착물화되는 구체예를 포함한다. SAE-CD, 또는 임의의 다른 음이온성 유도체화된 시클로덱스트린은 포지티브로 하전된 화합물과 하나 이상의 이온결합을 형성할 수 있음을 알 수 있다. 이러한 이온성 결합은 포지티브로 하전된 화합물이 공동에 내포되거나 염 다리의 형성에 의해 시클로덱스트린으로 착물되는지의 여부에 관계없이 이루어질 수 있다.

유도체화된 시클로덱스트린에 약물의 결합은 약물 및 시클로덱스트린과 함께 산 또는 염기를 포함하므로써 개선될 수 있다. 예를 들어, 염기성 약물과 시클로덱스트린의 결합은 염기성 약물 및 시클로덱스트린과 함께 산을 포함시키므로써 개선될 수 있다. 마찬가지로, 산성 약물과 시클로덱스트린의 결합은 산성 약물 및 시클로덱스트린과 함께 염기(알칼리성 물질)를 포함시키므로써 개선될 수 있다. 중성 약물의 결합은 중성 약물 및 시클로덱스트린과 함께 염기성, 산성 또는 기타 중성 화합물을 포함시키므로써 개선될 수 있다. 적합한 산성 화합물은 무기산 및 유기산을 포함한다. 무기산의 예로는 미네랄산, 예를 들어 염산 및 브롬산이 있다. 다른 적합한 산은 황산, 술폰산, 술펜산 및 인산을 포함한다. 유기산의 예로는 지방족 카르복실산, 예를 들어, 아세트산, 아스코르브산, 카본산, 시트르산, 부티르산, 푸마르산, 글루타르산, 글리콜산, α -케토글

루타르산, 락트산, 말산, 메발론산, 말레산, 말론산, 옥살산, 피멜산, 프로피온산, 숙신산, 타르타르산, 또는 타르트론산이 있다. 지방족 사슬에 하나 이상의 산화된 치환기를 갖는 지방족 카르복실산이 또한 유용하다. 산들의 결합이 사용될 수 있다.

적합한 염기성 화합물은 무기염기 및 유기염기를 포함한다. 적합한 무기염기는 암모니아, 금속 산화물 및 금속 히드록사이드를 포함한다. 적합한 유기염기는 1차 아민, 2차 아민, 3차 아민, 이미다졸, 트리아졸, 테트라졸, 피라졸, 인돌, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 디에틸아민, 메틸아민, 트로메타민(TRIS), 방향족 아민, 불포화 아민, 1차 티올 및 2차 티올을 포함한다. 염기의 결합이 사용될 수 있다.

음이온성 유도체화된 시클로텍스트린은 착물화될 수 있거나 그밖에 산이온성 제제와 결합될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 산-이온성 제제는 산의 존재하에 이온화되거나 이온화된 임의의 화합물을 의미한다. 산이온성 제제는 산에 노출되거나 산성 매질에 배치되는 경우 이온화되는 하나 이상의 산이온성 작용기를 포함한다. 대표적인 산이온성 작용기는 1차 아민, 2차 아민, 3차 아민, 4차 아민, 방향족 아민, 불포화 아민, 1차 티올, 2차 티올, 술포늄, 히드록실, 에놀 및 화학 분야에서 당업자에게 공지된 기타 산이온성 작용기를 포함한다.

내포 착물화 형성에 대비하여 산-이온성 제제가 비공유 이온 결합에 의해 결합되는 정도는 ^1H NMR, ^{13}C NMR, 또는 원평광 이색성과 같은 방법, 예를 들어 산이온성 제제 및 음이온성 유도체화된 시클로텍스트린에 대한 상 용해도 데이터의 분석에 의해 분광학적으로 결정될 수 있다. 당업자는 비공유 이온 결합 또는 내포 착물 형성에 의해 지배적으로 이루어지는 종들 간의 결합 여부를 결정하기 위해 용액에서 이루어지는 각 타입의 결합의 양에 근접하기 위한 이러한 통상적인 방법을 사용할 수 있을 것이다. 둘 모두의 수단에 의해 유도체화된 시클로텍스트린에 결합하는 산이온성 제제는 일반적으로 이상(bi-phasic) 상용해도 곡선을 나타낼 것이다. 비공유 이온 결합이 내포 착물 형성에 비해 지배적인 조건하에서, NMR 또는 원평광 이색성으로 측정된 내포 착물 형성의 양은 상용해도 데이터가 이러한 조건하에서 종들 간에 현저한 결합을 지시할 때에도 감소될 것이며; 더욱이 상용해도 데이터로부터 결정되는 산이온성 제제의 고유 용해도는 일반적으로 이러한 조건하에서 기대되는 것 보다 높을 것이다.

본원에서 사용되는 용어 비공유 이온 결합은 음이온성 종 및 양이온성 종 간에 형성된 결합을 칭한다. 결합은 두개의 종이 함께 염 또는 이온 쌍을 형성하는 비공유 결합이다. 음이온성 유도체화된 시클로텍스트린은 이온쌍의 음이온성 종을 제공하며, 산이온성 제제는 이온 쌍의 양이온성 종을 제공한다. 음이온성 유도체화된 시클로텍스트린이 다가이기 때문에, SAE-CD는 하나 이상의 산이온성 제제와 이온 쌍을 형성시킬 수 있다.

부모 시클로텍스트린은 SAE-CD 및 HPCD와 비교하여 제한된 수용해도를 갖는다. 비유도체화된 α -CD는 포화시에 약 14.5% w/v의 수용해도를 갖는다. 비유도체화된 β -CD는 포화시에 약 1.85% w/v의 수용해도를 갖는다. 비유도체화된 γ -CD는 포화시에 약 23.2% w/v의 수용해도를 갖는다. 디메틸-베타-시클로텍스트린(DMCD)은 포화시에 43% w/w 수용액을 형성한다. SAE-CD는 코르티코스테로이드를 용해시키기 위해 흡입가능한 용액에 하나 이상의 다른 시클로텍스트린 또는 시클로텍스트린 유도체와 결합될 수 있다.

본 발명에 따라 사용될 수 있는 기타 수용성 시클로텍스트린 유도체는 히드록시에틸, 히드록시프로필 (2- 및 3-히드록시프로필 포함) 및 디히드록시프로필 에테르, 이의 상응하는 혼합된 에테르 및 메틸기 또는 에틸기를 갖는 다른 혼합된 에테르, 예를 들어 알파-, 베타- 및 감마-시클로텍스트린의 메틸히드록시에틸, 에틸-히드록시에틸 및 에틸-히드록시프로필 에테르; 및 알파, 베타- 및 감마-시클로텍스트린의 말토실, 글루코실 및 말토트리실 유도체(이는 하나 이상의 당 잔부, 예를 들어 글루코실 또는 디글루코실, 말토실 또는 디말토실, 및 다양한 이의 혼합물, 예를 들어 말토실 및 디말토실 유도체의 혼합물을 함유할 수 있음)을 포함한다. 본원에서 사용되는 특정 시클로텍스트린 유도체는 히드록시프로필-베타-시클로텍스트린, 히드록시에틸-베타-시클로텍스트린, 히드록시프로필-감마-시클로텍스트린, 히드록시에틸-감마-시클로텍스트린, 디히드록시프로필-베타-시클로텍스트린, 글루코실-알파 시클로텍스트린, 글루코실-베타-시클로텍스트린, 디글루코실-베타-시클로텍스트린, 말토실-알파-시클로텍스트린, 말토실-베타-시클로텍스트린, 말토실-감마-시클로텍스트린, 말토트리실-베타-시클로텍스트린, 말토트리실-감마-시클로텍스트린 및 디말토실-베타-시클로텍스트린, 및 이의 혼합물, 예를 들어 말토실-베타-시클로텍스트린/디말토실-베타-시클로텍스트린, 및 메틸-베타-시클로텍스트린을 포함한다. 이러한 시클로텍스트린 유도체를 제조하는 공정은 예를 들어 보도르(Bodor)의 미국특허 제5,024,998호(1991. 6. 18) 및 이에 인용된 참고문헌으로부터 널리 공지되어 있다. 본 발명에 사용하기 적합한 기타 시클로텍스트린은 카르복시알킬 티오에테르 유도체, 예를 들어 오가논(ORGANON)(AKZO-NOBEL)에 의해 제조된 ORG 26054 및 ORG 25969, 이스트맨(EASTMAN)에 의해 제조된 히드록시부테닐 에테르 유도체, 술포알킬-히드록시알킬 에테르 유도체, 술포알킬-알킬 에

테르 유도체, 미국 사전등록된 특허출원 공개 제2002/0128468호, 제2004/0106575호, 제2004/0109888호 및 제2004/0063663호, 또는 미국특허 제6,610,671호, 제6,479,467호, 제6,660,804호 또는 제6,509,323호에 기술된 기타 유도체를 포함한다.

HP- β -CD는 리서치 디아그노스틱스사(Research Diagnostics Inc. (Flanders, NJ))로부터 취득될 수 있다. HP- β -CD는 상이한 치환도로 이용가능하다. 대표적인 생성물은 엔캡신(ENCAPSIN™)(치환도 ~4; HP4- β -CD) 및 몰레쿠솔(MOLECUSOL™)(치환도 ~8; HP8- β -CD)을 포함한다; 그러나, 다른 치환도를 포함하는 구체에도 또한 이용가능하다. HPCD가 비이온성이기 때문에, 염 형태로 이용할 수 없다.

디메틸 시클로덱스트린은 플루카 케미(FLUKA Chemie (Buchs, CH)) 또는 워커(Wacker (Iowa))로부터 입수가 가능하다. 본 발명에서 적합한 기타 유도체화된 시클로덱스트린은 수용성 유도체화된 시클로덱스트린을 포함한다. 대표적인 수용성 유도체화된 시클로덱스트린은 카르복실화된 유도체; 술페이트화된 유도체; 알킬화된 유도체; 히드록시알킬화된 유도체; 메틸화된 유도체; 및 카르복시- β -시클로덱스트린, 예를 들어 숙시닐- β -시클로덱스트린(SCD) 및 6^A-아미노-6^A-테옥시-N-(3-카르복시프로필)- β -시클로덱스트린을 포함한다. 이러한 모든 물질은 종래 기술에 공지된 방법에 따라 제조될 수 있다. 적합한 유도체화된 시클로덱스트린은 문헌 [Modified Cyclodextrins: Scaffolds and Templates for Supramolecular Chemistry(Eds. Christopher J. Easton, Stephen F. Lincoln, Imperial College Press, London, UK, 1999) 및 New Trends in Cyclodextrins and Derivatives(Ed. Dominique Duchene, Editions de Sante, Paris, France, 1991)]에 기술되어 있다.

술포부틸 에테르 β -시클로덱스트린(CAPTISOL, CyDex Inc., 치환도=6.6), 2-히드록시프로필 β -시클로덱스트린(HP- β -CD, CERESTAR, 치환도=5.5), 숙시닐화된 β -시클로덱스트린(S-CD, Cyclolab), 및 2,6-디-*o*-메틸- β -시클로덱스트린(DM-CD, Fluka) %w/w 용액은 본래 pH 또는 필요로하는 경우 완충된 pH에서 제조된다. 술포알킬 에테르 γ -CD 및 술포알킬 에테르 α -CD 유도체는 사이텍스사(CyDex Inc. (Lenexa, KS)) 및 캔사스 대학(The University of Kansas (Lawrence, KS))으로부터 취득된다.

요망되는 효과를 제공하기 위해 요구되는 유도체화된 시클로덱스트린의 양은 제형을 포함하는 물질에 따라 다양하게 할 수 있다.

상이한 시클로덱스트린은 코르티코스테로이드를 상이한 범위로 용해시킬 수 있다. 도 3은 물과 비교하여 HP- β -CD, SBE7- β -CD, 및 γ -CD와 부테소나이드에 대한 물 상용해도 곡선을 나타낸 것이다. 본 발명자들은 SAE-CD는 부테소나이드 가용화에 있어서 다른 시클로덱스트린 및 시클로덱스트린 유도체 보다 우수함을 발견하였다. 물 기준으로, SBE- β -CD는 HP- β -CD 보다 부테소나이드를 더욱 잘 용해시킨다. 추가로, SAE-CD 유도체 중 가용화력은 0.04 내지 1.0 m의 SAE-CD 농도 범위에 비해 부테소나이드에 대해 하기와 같은 순서를 갖는다: SBE5.2- γ -CD~SBE5.4- γ -CD>SBE6.1- γ -CD>SBE7- α -CD>SBE9.7- γ -CD~SBE6.7- β -CD>SBE7- β -CD. 예를 들어, 0.1 M 농도의 SBE7- β -CD는 γ -CD 또는 HP- β -CD 보다 많은 양의 부테소나이드를 용해시킬 수 있다. 더욱이, SAE-CD 함유 분무가능한 제형은 다른 유사한 조건하에서 투여되는 γ -CD 또는 HP- β -CD와 비교하여 분무에 의해 코르티코스테로이드에 대한 보다 큰 유출 속도를 제공한다.

본 발명자들은 캡티솔 용액의 분무가 다른 시클로덱스트린과 관련하여 여러개의 잇점을 제공함을 예상치 못하게 발견하였다. 뉴블라이저로부터의 방울은 더욱 유리한 크기를 갖으며, 캡티솔 용액은 다른 유사한 시클로덱스트린 용액 보다 빠르게 분무된다. 하기 표는 캡티솔 용액의 평균 입자 크기(Dv50)가 HP- β -CD 또는 γ -CD의 입자 크기보다 작음을 나타낸다. 더욱 중요하게는, 하기 표에 나타낸 바와 같이, Dv90은 다른 시클로덱스트린이 현저하게 많은 매우 큰 방울을 갖음을 나타낸다. 데이타(Malvern 입자 크기)는 파리 프로넵 울트라(PARI PRONEB ULTRA) 공기 압축기가 장착된 파리 엘씨 플러스(PARI LC PLUS) 뉴블라이저로부터 방출시에 각각의 제형에 대해 얻었다. 코르티코스테로이드와 같은 활성 제제는 보다 깊은 폐 전달이 되도록 보다 작은 방울 크기가 흡입가능한 조성물에 대해 바람직하다.

제형	Dv10 (μm)	Dv 50 (μm)	Dv 90 (μm)
5% 캡티솔	1.9 ± 0.04	3.84 ± 0.08	10.52 ± 0.2
10% 캡티솔	1.82 ± 0.05	3.61 ± 0.25	11.18 ± 1.92
20% 캡티솔	1.78 ± 0.04	3.12 ± 0.11	10.02 ± 0.23
5% 히드록시프로필β-시클로덱스트린	1.89 ± 0.04	3.99 ± 0.13	14.89 ± 2.45
10% 히드록시프로필β-시클로덱스트린	1.95 ± 0.03	4.62 ± 0.34	120.1 ± 172.67
20% 히드록시프로필β-시클로덱스트린	1.91 ± 0.02	4.26 ± 0.16	13.77 ± 1.00
5% γ-시클로덱스트린	1.94 ± 0.05	3.99 ± 0.36	205.62 ± 222.10
10% γ-시클로덱스트린	2.03 ± 0.05	4.84 ± 0.49	451.55 ± 25.92
20% γ-시클로덱스트린	1.96 ± 0.04	4.97 ± 0.12	286.46 ± 235.13

이러한 잇점은 추가로 이러한 용액의 유출 속도에서 볼 수 있다. 하기 표는 캡티솔이 보다 빠르게 뉴블라이저로부터 방출되고 또한 다른 시클로덱스트린 보다 큰 범위로 방출되며, 따라서 뉴블라이저의 유출 속도가 캡티솔이 분무될 때 보다 크을 나타낸다.

제형	방출 백분율	스퍼터 시간(분)	산출속도 mg/분
5% 캡티솔	56.42	3.81	296
10% 캡티솔	55.13	3.84	287
20% 캡티솔	50.56	4.06	249
5% 히드록시프로필β-시클로덱스트린	43.32	4.14	209
10% 히드록시프로필β-시클로덱스트린	46.22	4.27	216
20% 히드록시프로필β-시클로덱스트린	46.90	4.01	234
5% γ-시클로덱스트린	52.74	5.41	195
10% γ-시클로덱스트린	53.75	4.98	216

제형	방출 백분율	스퍼터 시간(분)	산출속도 mg/분
20% γ-Cyclodextrin	51.91	4.81	216

분무는 사운드가 변경(스퍼터 시간)되거나 관찰가능한 입자가 더욱 이상 생산되지 않을 때 정지된다.

SAE-CD의 잇점은 추가로 다양한 시클로덱스트린에 용해된 부테소나이드를 함유한 용액을 제조하고, 상업적인 풀미코르트(PULMICORT®), 레스폴스(RESPULES®), 상업적으로 입수가능한 현탁액 계열 단위 용량 제형의 성능과 이의 분무 증 성능을 비교하므로써 나타내었다. 수개의 풀미코르트의 단위 용량 앰플로부터 취득된 현탁액은 다회 사용 현탁액 계열 단위 용량 제형에 합치고, SAE-CD(구체적으로, 캡티솔), HP-β-, 또는 γ-시클로덱스트린 분말이 첨가되어 0.25 mg/ml 부테소나이드 용액 농도를 달성시킨다. 이러한 부테소나이드-함유 용액은 5% w/v 캡티솔(P5C), 1% w/v 감마-CD (P1γCD) 및 5% w/v 히드록시프로필-베타-시클로덱스트린(P5HPβCD)을 함유한다. 각각은 모든 시험 전 적어도 30 분 전에 제조되었다. 세가지 제형은 모두 맑고 무색의 용액이었다(참조: 250 mg/ml의 부테소나이드 용액은 "B" 타입 용해도 행동을 나타냄에 따라 5% w/v의 γ-시클로덱스트린 용액에서 달성될 수 없다). 2 ml의 현탁액 또는 용액의 분취액은 동일한 과리 엘씨 플러스(Pari LC Plus) 뉴블라이저 기구에 배치시키고, 방출된 방울 중 부테소나이드의 양은 이를 여과기에서 수집하고 HPLC를 이용하여 부테소나이드를 측정하므로써 결정되었다. 하기 표는 각 현탁액 또는 용액에 대한 총 유출 속도(수집된 부테소나이드 (μg)/스퍼터 시간)를 나타낸 것이다.

샘플명	총 산출속도 ($\mu\text{g}/\text{분}$)	SD ($\mu\text{g}/\text{분}$)
폴미코르트	33.85	3.85
폴미코르트 + 5% 캡티솔	44.04	1.42
폴미코르트 + 5% HP- β -CD	21.37	2.44
폴미코르트 + 1% γ -CD	40.36	5.73

유출 속도는 동일한 양의 약물이 보다 짧은 시간에 전달될 수 있음을 나타내는 캡티솔 용액에 대해 가장 빠르다. 사용된 조건 하에서, β -CD는 수중 β -CD의 제한된 용해도로 인해 동일한 양의 코르티코스테로이드를 용해시킬 수 없다.

본 발명은 다른 현탁액 계열 수성 제형과 함께 사용될 수 있는데, 이러한 제형은 비강 전달 또는 폐 전달을 위해 개작될 수 있다. 대표적인 현탁액 계열 수성 제형은 UDB 제형(Sheffield Pharmaceuticals, Inc.), 반세나제 에이큐(VANCENASE™ AQ)(베클로메타손 디프로피오네이트 수성 현탁액; Schering Corporation, Kenilworth, NJ), 아토마제(ATOMASE™)(베클로메타손 디프로피오네이트 수성 현탁액; Douglas Pharmaceutical Ltd., Auckland, Australia), 베코나제(BECONASE™)(베클로메타손 디프로피오네이트 수성 현탁액; Glaxo Wellcome), 나사코르트 에이큐(NASACORT AQ™)(트리암시놀론 아세토나이드 비강 분무, Aventis Pharmaceuticals), 트리-나살(TRI-NASAL™)(트리암시놀론 아세토나이드 수성 현탁액; Muro Pharmaceuticals Inc.) 및 에어로비드-엠(AEROBID-M™)(플루니솔라이드 흡입 에어로졸, Forest Pharmaceuticals), 나살라이드(NASALIDE™) 및 나사렐(NASAREL™)(플루니솔라이드 비강 분무, Ivax Corporation), 플로나제(FLONASE™)(플루티카손 프로피오네이트, GlaxoSmithKline), 및 나소넥스(NASONEX™)(모메타손 푸로에이트, Schering-Plough Corporation)을 포함한다. 현탁액 제형은 미립자, 마이크로미립자, 나노미립자 또는 나노결정형으로 존재하는 코르티코스테로이드를 포함할 수 있다. 따라서, SAE-CD는 코르티코스테로이드 계열 단위 용량 제형의 투여를 개선시키기 위해 사용될 수 있다. 더욱이, SAE-CD는 다른 시클로덱스트린 유도체를 능가한다.

한 구체예에 따라, 본 발명의 방법은 하기와 같이 실행된다. (고형 또는 액체형의) SAE-CD 및 코르티코스테로이드를 포함하는 현탁액 계열 단위 용량 제형은 혼합된다. SAE-CD는 여기에 용해된 코르티코스테로이드의 양을 증가시키는, 즉 용해되지 않은 코르티코스테로이드의 양을 감소시키기 위해 충분한 양으로 존재한다. 투여하기 전에, 액체는 임의적으로 무균적으로 여과되거나 최종적으로 멸균될 수 있다. 이후 액체는 뉴블라이저를 이용하여 흡입하므로써 피검체에 투여된다. 결론적으로, 피검체가 수용할 약물의 양 보다 많은 피검체가 수용하는 약물의 양은 투여되는 개조되지 않은 현탁액 제형을 갖는다.

다른 구체예에 따라, (액체형, 사용하기 위해 이미 준비된 액체 또는 농축물로서) SAE-CD 및 코르티코스테로이드를 포함하는 고형 단위 용량 제형이 혼합되어 액체 제형을 형성시킨다. SAE-CD는 실질적인 비율의 코르티코스테로이드를 용해시키기 위해 충분한 양으로 존재한다. 이후 액체는 뉴블라이저를 사용하여 흡입을 통해 투여된다.

다른 구체예에 따라, SAE-CD(고체 형태) 및 코르티코스테로이드를 포함하는 고체 단위 용량 제형은 혼합되어 고체 혼합물을 형성시키고, 여기에 수성 액체 담체를 분무가능한 제형을 형성시키기 위해 충분한 양으로 첨가된다. 혼합 및/또는 가열은 액체 담체의 첨가에 임의적으로 이용되어 제형을 형성시킨다. SAE-CD는 실질적인 비율의 코르티코스테로이드를 용해시키기 위해 충분한 양으로 존재한다. 이후 제형은 뉴블라이저를 사용하여 흡입을 통해 투여된다.

저장소의 크기는 한 타입의 뉴블라이저에서 다른 타입으로 변화한다. 액체 제형의 부피는 필요시에 조절되어 특정 타입 또는 상표의 뉴블라이저의 저장소에 로딩하기 위하여 요망되는 부피를 제공한다. 부피는 SAE-CD를 함유한 추가 액체 담체 또는 추가 용액을 첨가하므로써 조절될 수 있다.

일반적으로, 코르티코스테로이드의 1회 사용 현탁액 계열 단위 용량 제형은 약 50 μl 내지 10 ml의 액체 담체에 현탁된 약 0.125, 0.25, 0.5, 1, 2, 또는 약 0.125 내지 약 2 mg의 코르티코스테로이드를 함유한다. 대안적으로는, 코르티코스테로이드는 현탁액 1 ml 당 약 20 mcg 내지 약 30 mg의 코르티코스테로이드의 농도로 존재한다. 결론적으로, 고체 형태 또는 액체 담체에 용해된 상태의 약 10 내지 500 mg의 SAE-CD, 바람직하게는 10 내지 250 mg의 SAE-CD, 또는 10 내지 300 mg의 SAE-CD는 실질적인 비율의 코르티코스테로이드를 용해시키고 분무가능한 단위 용량 액체 제형을 형성시키기 위해 각 ml의 현탁액에 각각 첨가한 후 피검체에 투여된다.

일반적으로, 코르티코스테로이드의 다회 사용 현탁액 계열 단위 용량 제형은 1 내지 100 ml의 액체 담체에 현탁된 1 ml 당 대략 0.125 내지 2 mg의 코르티코스테로이드를 함유한다. 다회 사용 제형은 실제적으로 두개 이상의 단위 용량의 코르티코스테로이드를 함유한다. 1회 단위 용량 분취액은 다회 사용 단위 용량 제형으로부터 얻어지며, 1회 단위 용량은 통상적으로 피검체에 한번에 투여된다. 결과적으로, 고체 형태 또는 액체 담체에 용해된 약 10 내지 500 mg의 SAE-CD는 실질적인 비율의 코르티코스테로이드를 용해시키고 다회 사용 단위 용량 제형을 형성시키기 위해 수 ml의 현탁액에 첨가되고, 이후 1회 단위 용량 분취액으로 피검체에 투여된다.

본 발명의 중요한 양태는 현탁액 계열 단위 용량 제형이 피검체에 (분무된미스트의) 흡입을 통해 폐로 투여되기 전에 액체 단위 용량 제형으로 전환된다. 전환은 현탁액이 제공되는 동일한 용기, 상이한 용기, 또는 뉴블라이저의 저장소에서 수행될 수 있다. 액체 제형을 형성시키기 위해, 실질적인 비율의 코르티코스테로이드가 용해되어야만 한다. 용해된 코르티코스테로이드의 양과 관련하여 사용되는 "실질적인 비율"은 20 중량% 이상, 30 중량% 이상, 40 중량% 이상, 또는 20 중량% 이상 내지 50 중량% 미만의 코르티코스테로이드이다. 용해된 코르티코스테로이드의 양과 관련하여 사용되는 "대부분"은 50 중량% 이상의 코르티코스테로이드이다.

약국에서 조제하는 약사는 코르티코스테로이드를 포함하는 현탁액 계열 단위 용량 제형을 제조할 수 있고 이를 제조한다는 것은 널리 공지되어 있다. 이러한 약사는 본원에서 기술된 방법을 이용하므로써 1회 사용 또는 다회 사용 액체 단위 용량 제형을 제조할 수 있을 것이다. 대안적으로, 코르티코스테로이드 치료를 받는 피검체(환자)는 본원에서 기술된 방법을 이용하므로써 현탁액 계열 제형을 본 발명의 액체 제형으로 전환할 수 있다. 약국에서 현탁액으로부터 액체 제형을 제조하는 대신에, 현탁액 제형 및 SAE-CD를 함유하는 키트가 제조될 수 있다.

용액 중 SAE-CD의 농도는 중량 대 중량 또는 중량 대 부피 기준으로 표시될 수 있다; 그러나, 이러한 두개의 단위는 상호 전환될 수 있다. 공지된 중량의 시클로텍스트린이 공지된 중량의 물에 용해되는 경우, %w/w 시클로텍스트린 농도는 그램 단위의 시클로텍스트린 중량을 유사 단위의 전체 중량(시클로텍스트린+ 물 중량)으로 나누고, 100을 곱하므로써 결정된다. 공지된 시클로텍스트린이 공지된 총부피에 용해되는 경우, %w/v 시클로텍스트린 농도는 그램 단위의 시클로텍스트린 중량을 밀리리터 단위의 총 부피로 나누고, 100을 곱하므로써 결정된다. 두개의 시클로텍스트린의 농도 백분율 간의 보정은 다양한 %w/w 시클로텍스트린 용액을 제조하고, 각각의 밀도를 25°C에서 피크노미터로 측정하므로써 실험적으로 결정된다. 각 %w/w 캡티솔 용액의 밀도(g/ml)는 하기 표에 나타내었다:

캡티솔 % w/w	밀도 (g/mL)	점도 (Cp, 25C)
59.4	1.320	527.0
49.4	1.259	51.9
39.7	1.202	17.0
29.8	1.149	5.91
19.7	1.095	2.78
8.5	1.041	1.75
0.0	1.002	1
기울기 =	0.0053	
y-절편 =	0.995	
상관관계 =	0.9989	

얻어진 선형의 관계식은 하기 식을 이용하여 %w/w로 표시되는 캡티솔 농도를 %w/v의 캡티솔 농도로 전환시킬 수 있다:

$$\%w/v = [(\%w/w * 기울기) + y-절편] * \%w/w$$

상기 식에서, 기울기 및 절편값은 표에서 밀도 데이터의 선형 회귀로부터 결정된다. 예를 들어, 상기 등식을 사용하므로써, 40%w/w 캡티솔 용액은 ~48.3%w/v 캡티솔 용액과 동일한 것이다.

뉴블라이저에서의 본 발명의 흡입가능한 용액의 성능은 이의 저장소에서의 용액, 분무 용액의 밀도에 따를 것이다. SBE7-β-CD 수용액의 점도는 상기 표에 지시된 대략의 농도와 관련하여 변경된다. 흡입가능한 조성물의 점도는 뉴블라이저로부터 방출된 분무 조성물의 백분율, 분무되는 코르티코스테로이드의 유출 속도 및 방울 크기 분포에 영향을 미친다.

뉴블라이저의 저장소에 잔류하는 나머지 분무 흡입가능한 조성물의 양은 부데소나이드 함유 현탁액 보다 SAE-CD 함유 용액이 더욱 많을 수 있다. 예를 들어, 도 4는 4개의 상이한 분무 조성물(PULMICORT RESPULES 현탁액, 5% w/w SBE7-β-CD 용액, 10% w/w SBE7-β-CD 용액 및 20% w/w SBE7-β-CD 용액) 각각에 대해 세계의 상이한 뉴블라이저(PARI LC PLUS, HUDSON UPDRAFT II NEB-U-MIST, 및 MYSTIQUE)로부터 방출된 분무 조성물의 예상 백분율의 차트를 나타낸 것이다. 폴리코르트 레스폴스 현탁액은 대조군으로서 사용되었다. 파리 엘씨 플러스, 마이스티크 및 허드슨 뉴블라이저는 비교를 위해 사용되었다. 마이스티크 뉴블라이저는 현탁액 및 농축된 SAE-CD(20% w/w)를 효과적으로 분무시킬 수 없어 뉴블라이저를 평가할 수 없었다. 결과는 시험된 조건하에서 폴리코르트 레스폴스 현탁액의 분무가 보다 큰 백분율의 분무되는 조성물을 초래하는데, 이는 현탁액의 분무 조성물이 용액과 비교하여 분무의 완료시에 뉴블라이저의 저장소에 보다 덜 잔류함을 의미함을 제시한다. 일부 경우에서, 현탁액의 분무는 뉴블라이저에 의해 방출된 조성물의 총중량에 대해 가장 큰 백분율을 초래하였다. 다시 말해서, 유사한 분무 조건하에서, 파리 엘씨 플러스 및 허드슨 뉴블라이저는 분무 용액 보다 분무 현탁액의 부피를 더욱 효과적으로 감소시킨다; 그러나 이는 뉴블라이저에 의해 방출된 약물의 총량과 상응하지 않다.

각각 부데소나이드를 함유하는 SAE-CD 분무 용액의 유출속도 대 현탁액의 유출속도를 비교하였다. 실시예 10의 방법의 변형된 버전을 이용하여 유출속도를 측정하였다. 하기 표는 관찰된 데이터를 요약한 것이다.

샘플 ID	2분동안 회수된 부데소나이드(μg)	총 회수된 부데소나이드(μg)	총 분무 시간(분:초)	총 분무 시간(분)	2분 동안의 유출속도(μg/분)	총 유출속도(μg/분)
1-PUL-1	84.021	164.199	5:34	5.57	42.01	29.48
	90.395	175.63		4.97	45.20	35.34
	82.046	174.546		4.75	41.02	36.75
	평균	171.458		평균	42.74	33.85
	SD	6.310		SD	2.18	3.85
	CV	3.680		CV	5.10	11.38
2-P5C-1	131.412	258.894	5:42	5.7	65.71	45.42
	126.945	246.987		5.6	63.47	44.10
	128.464	236.371		5.55	64.23	42.59
	평균	247.471		평균	64.47	44.04
	SD	11.268		SD	1.14	1.42
	CV	4.554		CV	1.76	3.22

파리 프로넵 울트라(PARI PRONEB ULTRA) 공기 압축기가 구비된 파리 엘씨 플러스(PARI LC PLUS) 뉴블라이저를 사용하여 취득된 데이터.

샘플 ID	2분 동안 회수된 부데소나이드(μg)	총 회수된 부데소나이드(μg)	총 분무 시간(분:초)	총 분무 시간(분)	2분 유출속도(μg/분)	총 유출속도(μg/분)
10-PUL-1	11.200	27.926	5:20	5.33	5.60	5.24
	29.015	40.11		4.25	14.51	9.44
	25.363	30.516		4.28	12.68	7.13
	평균	32.851		평균	10.93	7.27
	SD	6.419		SD	4.71	2.10
	CV	19.539		CV	43.05	28.93
11-P5C-1	41.049	98.155	5:47	5.78	20.52	16.98
	44.495	131.8		6	22.25	21.97
	53.374	132.31		5.92	26.69	22.35
	평균	120.755		평균	23.15	20.43
	SD	19.574		SD	3.18	2.99
	CV	16.210		CV	13.73	14.66

마이스티크(MYSTIQUE) 초음파 뉴블라이저를 사용하여 취득된 데이터.

상기 모든 제형은 약 250μg/mL의 부데소나이드를 함유한다. "P5C"로서 확인된 샘플은 50mg/mL(또는 약 5%) SBE7-β-CD를 함유한다.

하기 표는 다양한 수준의 SAE-CD를 함유하는 용액의 뉴블라이저 유출속도를 나타낸다.

샘플 ID	점도 (Cp)	뉴블라이저 부피(ml)	방출율%(중량 차이)	분무 시간(분:초)	유출속도
21.5% w/w SBE7-β-CD	3.06	3	47.47	10:51	4.52
10.75% w/w SBE-β-CD	1.84	3	51.36	8:53	6.02
5.15% w/w SBE-β-CD	1.23	3	55.47	9:59	5.78
H ₂ O		3	50.36	9:21	5.47

놀랍게도, 뉴블라이저가 더 많은 양의 현탁액을 방출하더라도, SAE-CD-함유 용액의 분무는 풀미코르트 레스폴레 (PULMICORT RESPULES) 현탁액의 분무 보다도 높은 부테소나이드 유출속도를 제공한다. 특정 메카니즘에 결부되지 않으면서, 뉴블라이저는 바람직하게는, 현탁액의 입자 보다는 현탁액의 물을 분무하여, 저장기내의 현탁액중의 부테소나이드의 물 농도를 증가시킨다. 25% w/v를 초과하는 더 높은 SAE-CD 농도는 일단 점도가 대략 상한치를 지나치면 약간 더 긴 분무 시간 및 더 낮은 유출속도를 유도한다.

상기 데이터에 기초하여, 21.5±5% w/w SBE7-β-CD 농도는 시험한 뉴블라이저에 대해 허용되는 대략적인 상위 수준으로서 확인되었으며, "허용되는"은 분무 시간 및 유출속도에 약영향을 줄 수 있는 과도한 점도의 증대 없이 사용될 수 있는 SBE7-β-CD의 상위 농도로서 정의된다. SAE-CD의 농도에 대한 실질적인 상한값은 뉴블라이저 형태에 따라 변할 것이다. 뉴블라이저에 사용하기 위한 액체 제형에서 SAE-CD의 상위의 허용되는 농도는 유도체의 DS, 술폰알킬 작용기의 알킬 사슬 길이, 및/또는 SAE-CD의 CD 고리 크기에 따라 변할 수 있다.

호흡기 특히, 폐로의 투여에 있어서, 뉴블라이저는 적합한 크기의 소적을 생성시키는데 사용된다. 전형적으로, 흡입용 뉴블라이저에 의해 생성되는 소적의 입자 크기는 약 0.5 내지 약 5 마이크로미터이다. 소적이 호흡기의 더 낮은 영역 즉, 폐포 및 기관지 말단에 도달해야 하는 경우, 바람직한 입자 크기 범위는 약 0.5 내지 약 2.5 마이크로미터이다. 소적이 상기도에 도달해야 하는 경우, 바람직한 입자 크기 범위는 2.5 마이크로미터 내지 5 마이크로미터이다.

상기 지정한 바와 같이, 분무 조성물의 점도는 소적 크기 및 소적 크기 분포에 영향을 끼칠 수 있다. 예를 들어, 본 제형은 Dv50에 있어서 부테소나이드의 부재하에 SAE-CD의 더 낮은 농도 및 따라서, 더 낮은 점도하에 하에 더 큰 소적을 형성시키는 경향이 있다. 도 5a-5b는 파리 엘씨 플러스 뉴블라이저를 사용하여 흡입가능한 조성물의 흡입을 위한 소적 크기 데이터가 도시되어 있다. 각각의 도면에서, 맬베른(MALVERN) 입도측정기 (Masterisizer S.Malvern Instruments Ltd. Malvern, Worcs, U.K.)을 사용하여 MMAD를 측정하였다. 도 5a는 부테소나이드의 부재하의 다양한 농도(5% w/v, 10% w/v 및 20%w/v)의 γ-CD 용액을 사용하여 수득된 결과이다. 결과는, γ-CD 자체는 뉴블라이저에서 허용되지 않을 것으로 나타내는데, 그 이유는 이러한 대부분 모든 질량의 용액이 허용가능한 소적 크기 범위에 있지 않기 때문이다. 뉴블라이저에 의한 광범위한 리사이클 및 소적 크기 선택에도 불구하고, 코르티코스테로이드를 함유하는 γ-CD 기재 분무 용액은 적합한 소적 크기 범위에 있는 저농도의 질량으로 인해 극도로 긴 투여 기간을 요하는데, 이는 특히, γ-CD가 시험 농도에서 부테소나이드의 효과적인 용해제가 아니기 때문이다.

비교하면, 도 5b는 상이한 농도 (5%w/v, 10%w/v 및 20%w/v)의 SAE-CD를 함유하는 변형된 풀미코르트 레스폴스 (PULMICORT RESPULES) 용액 또는 풀미코르트 레스폴스 현탁액으로 동일한 뉴블라이저를 사용하여 수득된 결과를 도시하고 있다. 이들 각각의 샘플에서 분무된 상당 부분이 호흡가능한 크기 범위에 있다. 또한, SAE-CD를 함유하는 용액은 명백히 분무된 현탁액의 소적의 크기에 필적하는 크기의 소적을 형성한다.

도 6은 상이한 농도 (5%w/v, 10%w/v 및 20%w/v)의 SAE-CD를 함유하는 변형된 풀미코르트 레스폴스 현탁액 또는 용액으로 충전된 허드슨 업드래프트 II 뉴부미스트(HUDSON UPDRAFT II NEBUMIST) 뉴블라이저로 흡입가능한 조성물을 분무하기 위한 소적 크기 데이터를 도시하고 있다. 파리 엘씨 플러스 뉴블라이저와 비교할 경우, NEB-U-MIST는 현저하게 큰 입자 크기 분포를 형성하나, 분무된 상당 부분은 여전히 적합한 크기 범위에 있다. 따라서, SAE-CD를 함유하는 현탁액으로부터 제조된 분무 용액이 여러가지의 상이한 공기 구동 젯 뉴블라이저에 사용하기에 적합하다.

풀미코르트 레스폴스 현탁액의 패키지 설명서에는 현탁액이 초음파 뉴블라이저로 분무되면 안되는 것으로 기술되어 있다. 도 7은 마이스틱 초음파 뉴블라이저로 분무가능한 조성물을 분무시키기 위한 소적 크기 데이터를 나타낸다. 조성물은 3가지 상이한 SAE-CD 함유 용액을 포함한다. 현탁액과 달리, SAE-CD 함유 용액은 초음파 뉴블라이저로 분무될 수 있다.

따라서, 본 발명은 초음파 뉴블라이저로부터 현탁액-계열 단위 용량 제형중의 코르티코스테로이드의 폐 전달을 개선시키는 방법으로서, 현탁액-계열 단위 용량 제형중의 비용해된 코르티코스테로이드의 양을 감소시키기에 충분한 양으로 제형중에 SAE-CD를 포함시키는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

다양한 뉴블라이저에 걸친 분무 조성물의 수행능은 각각의 조성물에 대한 소적 크기 분포의 Dv50을 비교함으로써 통상적으로 비교된다. 도 8은 3개의 상기 언급된 뉴블라이저로 분무가능한 조성물의 분무를 위한 비교되는 Dv50 소적 크기 데이터를 나타낸다. 각각의 경우에, SAE-CD 함유 용액은 농도 범위에 걸쳐 분무에 의해 투여하기에 적합하다. 또한, 소적 크기 분포는 SAE-CD의 농도를 조정함으로써 부분적으로 조절될 수 있다.

도 9는 특정 셋업에 필요한 상이한 공급원의 압축 공기를 갖는 여러 상이한 뉴블라이저에서 SAE-CD 농도 대 SAE-CD의 유출속도간의 관계를 나타낸 그래프이다: RAINDROP-Rat, RAINDROP-Dog, PARI LC STAR-UNC, PARI LC STAR-Rat PARI LC PLUS 및 DEVILBISS PULMO AIDE 공기 젯 구동 뉴블라이저. 뉴블라이저는 독립된 동물 노출 챔버 및/또는 개별적 노출 마스크를 포함하는 다양한 셋업에 사용되었다. 일반적으로, 데이터는 SAE-CD의 유출이 SAE-CD 농도가 증가함에 따라 증가하는 것을 입증한다. 사용된 뉴블라이저, 뉴블라이저가 작동되는 조건 및 용액중의 SAE-CD의 농도에 따라, 상이한 최대 유출속도가 달성될 수 있다. 예를 들어, Raindrop-Dog 셋업에서 최대 유출속도는 250mg/ml 캡티솔 농도이다.

초음파 뉴블라이저로의 폴리코르트 레스폴스 현탁액의 분무가 권장되지는 않지만, 이로도 달성될 수 있다. 도 10a-10b는 폴리코르트 레스폴스 현탁액 및 변형된 폴리코르트 레스폴스-기재 SAE-CD 용액의 파리 엘씨 플러스 및 마이스티크 뉴블라이저로의 용액 분무를 위한 비교되는 소적 크기 데이터를 나타낸다. 5% w/v SBE7-β-CD의 존재 및 부재하의 폴리코르트 레스폴스 현탁액이 시험 샘플로서 사용되었다. 실시예 12의 공정에 따른다. 도 10a는 파리 엘씨 플러스 공기 구동 뉴블라이저로 수행된 용액에 대한 Dv10 및 Dv50 데이터를 나타내며, 도 10b는 마이스티크 초음파 뉴블라이저로 수행된 용액에 대한 Dv10 및 Dv50 데이터를 나타낸다. 각각의 경우, 두개의 상이한 용액에 대한 소적 크기 데이터는 필적가능하다. 그러나, 두개의 용액에 대한 부테소나이드 유출속도는 현저하게 상이하다. 그러나, 분무 조성물중의 SAE-CD의 사용은 뉴블라이저의 형태와 무관하여 증가된 부테소나이드 유출속도를 유도한다. 따라서, 본 발명은 뉴블라이저에 의해 전달되는 코르티코스테로이드-함유 현탁액-계열 단위 투여 제형의 유출속도를 증가시키는 방법으로서, 제형중의 용해된 코르티코스테로이드의 양을 증가시키기에 충분한 양으로 제형중에 SAE-CD를 포함시켜 변형된 제형을 형성시키고, 이로써 변형된 제형에 대한 코르티코스테로이드의 유출속도가 현탁액 제형에 대한 코르티코스테로이드의 유출속도 보다 빠른 방법을 제공한다.

본 발명에 유용한 코르티코스테로이드는 일반적으로, 글루코코르티코이드 및 미네랄코르티코이드를 포함하는 아드레노코르텍스 및 합성 유사체, 및 항-염증 활성을 갖는 코르티코스테로이드를 자연적으로 발생시키는 유도체에 의해 생성된 임의의 스테로이드를 포함한다. 적합한 합성 유사체로는 프로도르그, 에스테르 유도체를 포함한다. 본 발명의 조성물에 사용될 수 있는 코르티코스테로이드의 예로는 알도스테론, 베클로메타손, 베타메타손, 부테소나이드, 시클레소나이드 (Altana Pharma AG), 클로프레드놀, 코르티손, 코르티바졸, 데옥시코르톤, 데소나이드, 데스옥시메타손, 텍사메타손, 디플루오로코르톨론, 플루클로론, 플루메타손, 플루니솔리드, 플루오시놀론, 플루오시노나이드, 플루오코르틴 부틸, 플루오코르티손, 플루오코르톨론, 플루오로메톨론, 플루란드레놀론, 플루티카손, 할시노나이드, 히드로코르티손, 이코메타손, 메프레드니손, 메틸프레드니솔론, 모메타손, 파라메타손, 프레드니솔론, 프레드니손, 로플레포나이드, RPR 106541, 텍소코르톨, 트리암시놀론 및 이들의 각각의 약제학적으로 허용되는 유도체 예컨대, 베클로메타손 디프로피오네이트 (무수물 또는 일수화물), 베클로메타손 모노프로피오네이트, 텍사메타손 21-이소니코티네이트, 플루티카손 프로피오네이트, 이코메타손 엔부테이트, 텍소코르톨 21-피발레이트 및 트리암시놀론 아세토나이드를 포함한다. 특히 바람직한 것은 베클로메타손 디프로피오네이트, 부테소나이드, 플루니솔리드, 플루티카손 프로피오네이트, 모메타손 푸로에이트 및 트리암시놀론 아세토나이드와 같은 화합물이다. 시중에서는 판매되지 않으나 본 출원 후에 시중에서 판매된 기타 코르티코스테로이드 또한 이들이 적합하지 않은 것으로 실험적으로 입증되지 않은한 본 발명에 유용한 것으로 간주된다.

코르티코스테로이드 화합물은 분무를 위해 고안된 최종의 희석된 코르티코스테로이드 조성물중에 약 1μg/ml 내지 약 10mg/ml, 약 10μg/ml 내지 약 1mg/ml, 또는 약 20μg/ml 내지 약 500μg/ml로 존재한다. 예를 들어, 약물 농도는 투여되는 용적에 따라 트리암시놀론 아세토나이드에 있어서는 약 30 내지 1000μg/ml 및 부테소나이드에 있어서는 약 50 내지 2000 μg/ml일 수 있다. 본 발명의 바람직한 방법에 따라, 상대적으로 고농도의 코르티코스테로이드가 수성-계열 조성물중에 존재할 수 있다.

유사하게는, 코르티코스테로이드 화합물은 비투여를 위해 고안된 최종의 희석된 코르티코스테로이드 조성물중에 약 50 μ g/ml 내지 약 10mg/ml, 약 100 μ g/ml 내지 약 2mg/ml, 또는 약 300 μ g/ml 내지 약 1mg/ml로 존재한다. 예를 들어, 약물 농도는 투여되는 용적에 따라 트리암시놀론 아세토나이드에 있어서는 약 250 μ g/ml 내지 1mg/ml 및 부테소나이드에 있어서는 약 400 μ g/ml 내지 1.6mg/ml일 수 있다.

기관지 염증 치료를 위해, 희석된 코르티코스테로이드 조성물이 본원에 기술된 바와 같이 제조된다. 이러한 치료를 위한 코르티코스테로이드는 바람직하게는, 베클로메타손 디프로피오네이트, 베타메타손, 부테소나이드, 텍사메타손, 플루니솔리드, 플루티카손 프로피오네이트, 모메타손 푸로에이트 또는 트리암시놀론 아세토나이드이며, 본원에 기술된 농도로 제형화된다. 코르티코스테로이드의 일일 투여량은 일반적으로 의사처방참고서를 참고로 약물 및 질환에 따라 약 0.05 내지 10mg이다.

코르티코스테로이드는 중성, 이온성, 염, 염기성, 산성, 천연, 합성, 부분입체적, 이성질체적, 거울상이성질체적으로 순수한, 라세미체, 용매화물, 무수물, 수화물, 킬레이트, 유도체, 유사체, 에스테르화물, 비에스테르화물 또는 기타 통상의 형태로 존재할 수 있다. 활성제가 본원에 거론될 때마다, 모든 이러한 이용가능한 형태가 포함된다. 예를 들어, 모든 공지된 형태의 부테소나이드는 본 발명의 범위에 있는 것으로 간주된다.

본 발명의 제형은 2개 이상의 상이한 활성제를 전달하는데 사용될 수 있다. 활성제의 특정 조합은 본 제형에 의해 제공될 수 있다. 활성제의 일부 조합은 1) 제 1 치료학적 클래스로부터 선택된 제 1 약물 및 동일한 치료학적 클래스로부터의 상이한 제 2 약물; 2) 제 1 치료학적 클래스로부터의 제 1 약물 및 상이한 치료학적 클래스로부터의 상이한 제 2 약물; 3) 제 1 유형의 생물학적 활성을 갖는 제 1 약물 및 거의 동일한 생물학적 활성을 갖는 상이한 제 2 약물; 4) 제 1 유형의 생물학적 활성을 갖는 제 1 약물 및 상이한 제 2 유형의 생물학적 활성을 갖는 상이한 제 2 약물을 포함한다. 활성제의 예시적 조합이 본원에 기술되어 있다.

부테소나이드와 같은 코르티코스테로이드는 하나 이상의 다른 약물과 조합되어 투여될 수 있다. 이러한 기타 약물로는 β_2 아드레노수용체 아고니스트, 도파민 D_2 수용체 아고니스트, 안티콜린성 제제 또는 국소 마취제를 포함한다.

본원에 제공된 조성물과 조합되기에 유용한 β_2 아드레노수용체 아고니스트는 알부테롤 (알파¹-(((1,1-디메틸에틸)아미노)메틸)-4-히드록시-1,3-벤젠디메탄올); 밤부테롤(디메틸카르복산 5-(2-((1,1-디메틸에틸)아미노)-1-히드록시에틸)-1,3-페닐렌에스테르); 비톨테롤 (4-메틸벤조산 4-(2-((1,1-디메틸에틸)아미노)-1-히드록시에틸)-1,2-페닐렌에스테르); 브록사테롤 (3-브로모-알파-(((1,1-디메틸에틸)아미노)메틸)-5-이속사졸메탄올); 이소프로테레놀 (4-(1-히드록시-2-((1-메틸에틸)아미노)-1,2-벤젠-디올); 트리메토크롤 (1,2,3,4-테트라히드로-1-((3,4,5-트리메톡시페닐)-메틸)-6,7-이소퀴놀린디올); 클렌부테롤 (4-아미노-3,5-디클로로-알파-(((1,1-디메틸에틸)아미노)메틸)벤젠메탄올); 페노테롤 (5-(1-히드록시-2-((2-(4-히드록시페닐)-1-메틸에틸)아미노)에틸)-1,3-벤젠디올); 포르모테롤 (2-히드록시-5-(1RS)-1-히드록시-2-(((1RS)-2-(p-메톡시페닐)-1-메틸에틸)아미노)에틸)포름아닐리드); (R,R)-포르모테롤; 데스포르모테롤 ((R,R) 또는 (S,S)-3-아미노-4-히드록시-알파-(((2-(4-메톡시페닐)-1-메틸-에틸)아미노)메틸)벤젠메탄올); 헥소펜알린 (4,4'-(1,6-헥산-디일)-비스(이미노(1-히드록시-1,2-에탄디일)비스-1,2-벤젠디올); 이소에타린 (4-(1-히드록시-2-((1-메틸에틸)아미노)부틸)-1,2-벤젠디올); 이소펜알린 (4-(1-히드록시-2-((1-메틸에틸)아미노)에틸)-1,2-벤젠디올); 메타-프로테레놀 (5-(1-히드록시-2-((1-메틸에틸)아미노)에틸)-1,3-벤젠디올); 피쿠메테롤 (4-아미노-3,5-디클로로-알파-(((6-(2-피리디닐)에톡시)헥실)-아미노)메틸)벤젠메탄올); 피르부테롤 (알파⁶-(((1,1-디메틸에틸)아미노)메틸)-3-히드록시-2,6-피리딘메탄올); 프로카테롤 (((R*,S*)-(+/-)-8-히드록시-5-(1-히드록시-2-((1-메틸에틸)아미노)부틸)-2(1H)-퀴놀린-온); 레프로테롤 ((7-(3-((2-3,5-디히드록시페닐)-2-히드록시에틸)아미노)프로필)-3,7-디히드로-1,3-디메틸-1H-푸린-2,6-디온); 리미테롤 (4-(히드록시-2-피페리딘메틸)-1,2-벤젠디올); 살부타몰 ((+/-)-알파¹-(((1,1-디메틸에틸)아미노)메틸)-4-히드록시-1,3-벤젠디메탄올); (R)-살부타몰; 살메테롤 ((+/-)-4-히드록시-알파¹-(((6-(4-페닐부톡시)헥실)-아미노)메틸)-1,3-벤젠디메탄올); (R)-살메테롤; 테르부탈린 (5-(2-((1,1-디메틸에틸)아미노)-1-히드록시에틸)-1,3-벤젠디올); 톨로부테롤 (2-클로로-알파-(((1,1-디메틸에틸)아미노)메틸)벤젠메탄올); 및 TA-2005 (8-히드록시-5-((1R)-1-히드록시-2-(N-((1R)-2-(4-메톡시페닐)-1-메틸에틸)아미노)에틸)카르보스티릴히드로클로라이드)를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

도파민(D_2) 수용체 아고니스트는 아포모르핀((r)-5,6,6a,7-테트라히드로-6-메틸-4H-디벤조[데,글퀴놀린-10,11-디올); 브로모크립틴((5'알파)-2-브로모-12'-히드록시-2'-(1-메틸에틸)-5'-(2-메틸프로필)에르고타만-3',6',18-트리온);

카베르골린 ((8-베타.)-N-(3-(디메틸아미노)프로필)-N-((에틸아미노)카르보닐)-6-(2-프로페닐)에르골린-8-카르복사미드); 리수라이드 (N'-((8-알파)-9,10-디데히드로-6-메틸에르골린-8-일)-N,N-디에틸우레아); 페르콜라이드 ((8-베타)-8-((메틸티오)메틸-6-프로필에르골린); 레보도파 (3-히드록시-L-트리로신); 프라미펙솔 ((s)-4,5,6,7-테트라히드로-N⁶-프로필-2,6-벤조티아졸디아민); 퀴놀린 히드로클로라이드에 (트랜스-(-)-4aR-4,4a,5,6,7,8,8a,9-옥타히드로-5-프로필-1H-피라졸로[3,4-g]퀴놀린 히드로클로라이드); 로피니롤 (4-(2-디프로필아미노)에틸)-1,3-디히드로-2H-인돌-2-온); 및 탈리펙솔 (5,6,7,8-테트라히드로-6-(2-프로페닐)-4H-티아-졸로[4,5-d]아제핀-2-아민)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 본원에 사용하기 위한 기타 도파민 D₂ 수용체 아고니스트는 본원에 참고문헌으로 인용된 국제특허 출원 WO99/36095에 기술되어 있다.

본원에 사용하기 위한 안티콜린성 제는 이프라트로피움 브로마이드, 옥시트로피움 브로마이드, 아트로핀 메틸 니트레이트, 아트로핀 술페이트, 이프라트로피움, 벨라돈나 추출물, 스코폴아민, 스코폴아민 메토브로마이드, 호마트로핀 메토브로마이드, 히오스시아민, 이소프로프라미드, 오르펜아드린, 벤즈알코늄 클로라이드, 티오토트로피움 브로마이드 및 글리코피르로늄 브로마이드를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 특정 구체예에서, 본 조성물은 항콜린제 예컨대, 이프라트로피움 브로마이드 또는 티오토트로피움 브로마이드를 약 5 μ g/ml 내지 약 5mg/ml, 또는 약 50 μ g/ml 내지 약 200 μ g/ml의 농도로 함유한다. 기타 구체예에서, 본 방법에 사용되는 조성물은 이프라트로피움 브로마이드 및 티오토트로피움 브로마이드를 포함하는 항콜린성 제를 약 83 μ g/ml 내지 약 167 μ g/ml의 농도로 함유한다.

복합 치료법으로서 본원에 사용하기 위한 기타 활성 성분은 IL-5 억제제 예컨대, 본원에 참고문헌으로 인용된 U.S 특허 5,668,110, 5,683,983, 5,677,280, 6,071,910, 및 5,654,276에 기술된 억제제; IL-5의 안티센스 조절제 예컨대, 본원에 참고문헌으로 인용된 U.S. 특허 6,136,603에 기술된 조절제; 밀리논 (1,6-디히드로-2-메틸-6-옥소-[3,4'-비피리딘]-5-카르보니트릴); 밀리논 락테이트; 트립타아제 억제제 예컨대, 본원에 참고문헌으로 인용된 U.S. 특허 5,525,623에 기술된 억제제; 타치키닌 수용체 안타고니스트 예컨대, 본원에 참고문헌으로 인용된 U.S. 특허 5,691,336, 5,877,191, 5,929,094, 5,750,549 및 5,780,467에 기술된 안타고니스트; 류코트리엔 수용체 안타고니스트 예컨대, 몬테루카스트 나트륨 (싱귤라(SingularTM), R-(E)-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-히드록시-1-메틸에틸)페닐]-프로필]티오]메틸]시클로프로판아세트산, 모노나트륨 염), 5-리폭시게나아제 억제제 예컨대, 질레우톤 (지플로(ZyfloTM), 아보트 라보라토리스, 아보트 파크, III), 안티-IgE 항체 예컨대, 졸레어(XolairTM) (재조합 사람화된 항-IgE 모노클로날 항체 (CGP 51901; IGE 025A; rhuMAb-E25), Genentech, Inc., South San Francisco, Calif.) 및 국소 마취제 예컨대, 리도카인, N-아릴아미드, 아미노알킬벤조에이트, 피롤카인, 에티도카인 (본원에 참고문헌으로 인용된 U.S. 특허 5,510,339, 5,631,267 및 5,837,713)을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

본 발명은 기관지협착 질환의 하나 이상의 증상을 치료하거나, 예방하거나 완화시키는 방법을 포함한다. 본 방법은 하기와 같은 (a), (b), (c) 또는 (d)중 하나 이상을 본원에 제공된 조성물과 동시에 투여하거나, 투여 전 또는 투여 후에 투여하는 것을 추가로 포함한다: (a) β_2 -아드레노수용체 아고니스트; (b) 도파민 (D₂) 수용체 아고니스트; (c) 예방성 치료제 예컨대, 스테로이드; 또는 (d) 안티콜린성 제.

본원 발명의 구체예는 조합물을 다양한 방식으로 제조가능하게 한다:

- 1) β_2 -아고니스트 예컨대, 레발부테롤 또는 안티콜린성제 예컨대, 이프라트로피움 브로마이드의 레디투유즈 용액을 SAE-CD중의 코르티코스테로이드 레디투유즈 용액과 혼합;
- 2) β_2 -아고니스트 또는 안티콜린성제의 레디투유즈 용액을 SAE-CD를 사용하여 용해된 코르티코스테로이드 농축 용액과 혼합;
- 3) β_2 -아고니스트 또는 안티콜린성제의 레디투유즈 용액을 실질적으로 건조된 SAE-CD 및 실질적으로 건조된 코르티코스테로이드와 혼합;
- 4) β_2 -아고니스트 또는 안티콜린성제의 레디투유즈 용액을 SAE-CD와 코르티코스테로이드의 실질적으로 건조된 혼합물 또는 더욱 편리하게는, 캡슐 (레디투유즈 용액으로 캡슐을 비움)과 같은 단위 컨테이너에서 사전측정된 양의 혼합물과의 혼합;

5) 부테소나이드와 같은 코르티코스테로이드의 레디투유즈 용액을 실질적으로 건조된 장기간 작용 또는 단기간 작용 β2-아고니스트 및/또는 실질적으로 건조된 안티콜린성제 예컨대, 이파트로피움 브로마이드 또는 티오토로피움 브로마이드의 혼합;

6) 실질적으로 건조된 β2-아고니스트 및/또는 실질적으로 건조된 안티콜린성제 및 실질적으로 건조된 SAE-CD와 실질적으로 건조된 코르티코스테로이드의 용해.

상기 용액 또는 분말이 선택적으로 기타 성분 예컨대, 완충제 및/또는 삼투성 개질제 및/또는 항균제 및/또는 첨가제 또는 기타 본원에 기술되거나 뉴블라이저의 유출을 향상시키기 위해 흡입가능한 액체 제형중에 현재 사용되는 부형제를 함유할 수 있다는 것이 당업자에게는 자명할 것이다.

본원에 기술된 치료제의 투여량, 사용 및 투여는 일반적으로 본원에 참고문헌으로 인용된 의사처방참고서(55th Edition: Thompson Healthcare, Montvale, NJ, 2005)에 기술된 지침에 따른다.

치료하거나 예방하고자 하는 기관지협착증, 또는 완화시키고자 하는 이의 하나 이상의 증상은 기관지 천식, 알레르기 천식 및 고유의 천식 예를 들어, 만기 천식 및 기도 과민반응을 포함하나 이에 제한되지 않은 천식; 특히, 안티콜린성제가 사용되는 경우, 만성 기관지염, 기종 및 폐고혈압, 우심실성 부진 및 우심장부전증을 동반한 관련 폐성심 (폐 및 호흡기 시스템의 질환에 대한 이차 심장 질환)을 포함하나 이에 제한되지 않은 기타 만성 폐쇄성 폐질환(COPD)과 관련있다. COPD는 흡연, 감염, 환경 오염 및 직업상 먼지 노출과 주로 관련이 있다.

본 발명에 따른 제형은 6개월 이상의 저장 수명을 가질 것이다. 이러한 경우, 저장 수명은 제형중에 유지되는 부테소나이드의 양의 감소 또는 부테소나이드 분해 부산물 양의 증가에 따라 측정된다. 예를 들어, 6개월 이상의 저장 수명을 갖는 제형에 있어서, 제형은 6개월 이상의 저장 기간 동안 분해제의 허용가능하지 않은 실질적인 증가를 나타내지 않을 것이다. 허용가능한 저장 수명에 대한 임계값은 제공된 생성물 및 이의 저장 안정 요건에 따라 필요한 바대로 조정된다. 즉, 허용가능한 저장 수명을 갖는 제형중의 분해제의 양은 의도된 저장 기간 동안 소정의 값을 넘어서 증가하지 않을 것이다. 달리 표현하자면, 허용되지 않은 저장 수명을 갖는 제형의 분해제의 양은 의도된 저장 기간 동안 소정의 값을 넘어서 증가할 것이다.

실시에 3의 방법에 따라 용액중의 부테소나이드의 안정도를 측정하였다. 저장 수명은 10% 포텐시 손실에 대한 시간으로서 정의된다. 시험 조건하에, 포텐시의 손실이 일차적이다. 캡티솔에나블레드(캡티솔Enabled®) 부테소나이드 흡입 용액 (용액은 부테소나이드 및 SBE7-β-CD 포함함)의 저장수명은 약 5% wt/vol SAE-CD의 존재하에 물중에서 EDTA와 같은 기타 안정화제를 첨가할 필요 없이 pH 4 내지 5에서 약 3년 초과이며, 즉 pH 4.0에서 약 90달 및 pH 5.0에서 약 108달이다. 이러한 저장수명은 오테백(Otterbeck)에 의해 보고된 것보다 더 길다 (U.S. 특허 5,914,122; EDTA, HP-β-CD 및 기타 첨가제의 존재하에 물중에서 pH 4.0-6.0하에 6주 이하).

본 발명자들은 SAE-CD가 상이한 범위로 부테소나이드의 이성질체를 안정화시킬 수 있음을 발견하였다. SBE7-β-CD가 부테소나이드 용액을 안정화시키고, 우선적으로 하나의 이성질체를 안정화시키는지의 여부를 측정하기 위한 연구를 실시 예 13에 따라 수행하였다. 도 11은 60°C에서 저장된 샘플에 대한 각 시점에서의 초기 농도 %의 세미-로그 플롯이다. 하기 표는 60°C 및 80°C에서의 각각의 이성질체에 대해 계산된 일차 속도 상수를 나타낸다.

슈도 일차 속도 상수 (h ⁻¹)					
온도 60°C					
Ph	속도 상수 R-이성질체	캡티솔의 존재/부재하에 R-이성질체에 대한 비	속도 상수 S-이성질체	캡티솔의 존재/부재하에 S-이성질체에 대한 비	R/S 속도 상수 비
4w/ 캡티솔	0.000597	0.547	0.00012	0.323	5.06
4 캡티솔 비함유	0.00109		0.0037		2.99
6w/ 캡티솔	0.001661	0.385	0.000361	0.193	4.60
6 캡티솔 비함유	0.00432		0.001872		2.31
슈도 일차 속도 상수 (h ⁻¹)					
온도 80°C					
4w/ 캡티솔	0.002250	0.607	0.000644	0.491	3.49
4 캡티솔 비함유	0.003704		0.00131		2.83

6w/ 캡티솔	0.00732	0.529	0.00254	0.384	2.88
6 캡티솔 비함유	0.0138		0.00661		2.09

SBE7-β-CD는 pH4 및 6 모두에서 용액중의 부테소나이드의 R- 및 S-이성질체를 둘 모두를 안정화시켰다. 캡티솔의 존재/부재하에 속도 상수의 비는 모든 온도에서 1 보다 훨씬 미만이였다. SBE7-β-CD는 pH 4에서보다 pH 6에서 R 및 S-이성질체의 안정도에 더 큰 효과를 갖는다. 주어진 온도에서, SBE7-β-CD의 존재/부재하에 속도 상수의 비는 pH4에서보다 pH6에서 훨씬 적었다. SBE7-β-CD가 양 이성질체를 안정화시키지만, S-이성질체는 R 이성질체보다 더 큰 범위로 안정화되는 것으로 나타났다. 시험한 모든 온도 및 pH에서, SBE7-β-CD의 존재/부재하에 속도 상수의 비는 S 이성질체가 더 낮았다. 60°C에서 SBE7-β-CD에 의해 달성된 안정화 정도는 80°C에서 달성된 것 보다 더 크다. 안정화의 더 큰 정도가 40°C 및/또는 실온 (20-30°C)에서 예상된다.

상기 용액의 샘플을 또한 형광 저장소 아래의 챔버에 위치시켰다. 바이알을 정기적으로 제거하고, 부테소나이드에 대해 검정하였다. 도 12는 광 노출의 함수로서 유지되는 초기값 %의 세미-로그 플롯을 나타낸다 (광세기 * 시간). 하기 표에 제시된 바와 같이, SBE7-β-CD는 부테소나이드의 광분해를 현저하게 감소시킨다. 부테소나이드의 손실이 일차적이며, pH에 독립적이다.

부테소나이드의 광 안정도 슈도 일차 속도 상수 (h ⁻¹)		
	pH4	pH6
캡티솔 함유	0.0585	0.0562
캡티솔 비함유	0.0812	0.0822

본 발명의 제형은 분무용의 흡입가능한 용액을 형성하기에 적합한 키트로서 제공될 수 있다. 키트는 코르티코스테로이드, SAE-CD, 수성 담체, 및 선택적으로 하나 이상의 기타 성분을 포함할 것이다. 코르티코스테로이드 및 SAE-CD는 고형물, 현탁물 또는 용해된 형태로 함께 또는 각각 제공될 수 있다. 수성 담체의 존재하에 SAE-CD를 코르티코스테로이드와 혼합시킨 후, 고형물을 용해시켜 분무용 현탁액 보다 흡입가능한 용액을 형성시킬 것이다. 각각의 성분은 개별적인 용기내에서 또는 다른 성분과 함께 제공될 수 있다. 예를 들어, SAE-CD는 수용액중에 제공될 수 있지만, 부테소나이드는 건조된 고형물 형태 또는 습식 현탁된 형태로 제공된다. 대안적으로, SAE-CD는 건조된 형태로 제공되며, 부테소나이드는 수성 형태 예를 들어, 폴리코르트 레스폴스™로서 제공된다. 키트는 대신 고형의 유도된 시클로텍스트린 및 고형의 코르티코스테로이드의 혼합물, 및 선택적으로 하나 이상의 고형의 약제 부형제를 포함하여, 활성제의 대부분이 유도된 시클로텍스트린과 착화되지 않아 수성 담체와의 혼합물로 재구성되지 않도록 한다. 대안적으로, 조성물은 유도된 시클로텍스트린과 활성제의 내포 착물을 포함하는 고형 혼합물을 포함할 수 있으며, 여기서 대부분의 활성제는 수성 담체와 고형 혼합물을 재구성시키기 전에 유도된 시클로텍스트린과 착화된다. 키트의 저장 온도에 따라, 수성 담체는 액체 또는 냉동 고체일 수 있다. 한 구체예에서, 키트는 저장 동안의 수성 담체를 배제시키나, 수성 담체는 사용전에 SAE-CD 및 코르티코스테로이드에 첨가되어 분무 용액을 형성한다. 코르티코스테로이드 및 SAE-CD는 착화되며, 수성 담체의 첨가 전에 수성 농축 형태로 존재하며, 이는 후에 분무를 위한 부피, 적합한 점도 및 농도가 되도록 용액에 첨가된다. 재구성가능한 제형은 하기 공정에 따라 제조될 수 있다. 본 발명의 액체 제형이 먼저 제조된 후, 고형물이 동결건조, 분무 건조, 분무 동결건조, 안티용매 침전, 초임계 또는 대략적 초임계 유체를 이용한 다양한 공정, 또는 재구성을 위해 고형물을 제조하기 위해 당업자에게 공지된 기타 방법에 의해 형성된다.

본 발명의 제형에 포함된 액체 비히클은 수성 액체 담체 예컨대, 물, 수성 알코올 또는 수성 유기 용매를 포함한다.

필요한 것은 아니지만, 본 발명의 제형은 통상적인 방부제, 항산화제, 완충제, 산화제, 알칼리화제, 착색제, 용해 촉진제, 착화 증진제, 전해질, 글루코오스, 안정화제, 삼투성 개질제, 부피형성제, 소포제, 오일, 에멀션화제, 동결보존제, 가소제, 향미제, 감미제, 삼투성 개질제, 표면장력 개질제, 점도 개질제, 밀도 개질제, 휘발성 개질제, 기타 보존된 제형에 사용하기 위한 당업자에게 공지된 부형제 또는 이들의 조합물을 포함할 수 있다.

본원에 기술된 바와 같이, 용어 "알칼리화제"는 예컨대, 생성 안정도를 위한 알칼리성 매질을 제공하기위해 사용된 화합물을 의미한다. 이러한 화합물로는 예를 들어, 암모니아 용액, 암모니아 카르보네이트, 디에탄올아민, 모노에탄올아민, 수산화칼륨, 나트륨 보레이트, 나트륨 카르보레이트, 중탄산나트륨, 수산화나트륨, 트리에탄올아민, 디에탄올아민, 유기 아민 염기, 알칼리성 아미노산 및 트롤아민 및 당업자에게 공지된 기타의 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

본원에 기술된 바와 같이, 용어 "산성화제"는 생성 안정도를 위한 산성 매질을 제공하기 위한 사용된 화합물을 의미한다. 이러한 화합물로는 예를 들어, 아세트산, 산성 아미노산, 시트르산, 푸마르산 및 기타 알파 히드록시산, 염산, 아스코르브산, 인산, 황산, 타르타르산 및 질산 및 당업자에게 공지된 기타의 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

흡입가능한 용액 제형중의 통상적인 방부제의 포함은 선택적인 것인데, 그 이유는 제형은 용액중의 SAE-CD 농도에 따라 SAE-CD에 의해 자가 보존되기 때문이다. 그럼에도 불구하고, 통상적인 방부제가 필요에 따라 제형중에 추가로 포함될 수 있다. 방부제는 조성물중의 미생물 성장을 억제하기 위해 사용될 수 있다. 방부제의 양은 일반적으로 적어도 6개월의 저장 기간 동안 조성물의 미생물 성장을 억제하는데 요구되는 양이다. 본원에 기술된 바와 같이, 통상적인 방부제는 바이오버든이 증가하는 속도를 적어도 감소시키며, 바람직하게는 오염이 발생한 후 바이오버든을 일정하게 유지시키거나 감소시키는 데 사용된 화합물이다. 이러한 화합물은 예를 들어, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤조산, 벤질 알코올, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로로부탄올, 페놀, 페닐에틸 알코올, 페닐머큐르 니트레이트, 페닐머큐르 아세테이트, 티메로살, 메타크레솔, 미리스틸감마 피콜리늄 클로라이드, 칼륨 벤조에이트, 칼륨 소르베이트, 나트륨 벤조에이트, 나트륨 프로피오네이트, 소르브산, 티몰, 및 메틸, 에틸, 프로필 또는 부틸 파라벤 및 기타 당업자에게 공지된 것들을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "항산화제"는 산화를 억제하는 제제로서, 산화 공정에 의해 제조물이 악화되는 것을 방지하는데 사용되는 제제를 의미한다. 이러한 화합물로는 예를 들어, 아세트산, 칼륨 메타비설파이트, 칼륨 설파이트, 아스코르브산, 아스코르빌 팔미테이트, 시트르산, 부틸화된 히드록시아니솔, 부틸화된 히드록시톨루엔, 하이포포르산, 모노티오글리세롤, 프로필 갈레이트, 나트륨 아스코르베이트, 나트륨 시트레이트, 나트륨 설피드, 나트륨 설파이트, 나트륨 비설파이트, 나트륨 포름알데히드 설피드, 티오글리콜산, EDTA, 펜테테이트, 및 나트륨 메타비설파이트, 및 기타 당업자에게 공지된 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "완충제"는 산 또는 알칼리의 첨가 또는 희석시 pH의 변화를 억제하는데 사용되는 화합물을 의미한다. 완충제는 pH를 약 2 내지 약 8, 약 3 내지 약 7, 또는 약 4 내지 약 5로 조절하기 위해 본 조성물중에 존재한다. 이러한 조성물은 예를 들어, 아세트산, 나트륨 아세테이트, 아디프산, 벤조산, 나트륨 벤조에이트, 붕산, 나트륨 보레이트, 시트르산, 글리신, 말산, 일염기 나트륨 포스페이트, 이염기 나트륨 포스페이트, HEPES, 락트산, 타르타르산, 칼륨 메타포스페이트, 칼륨 포스페이트, 일염기 나트륨 아세테이트, 중탄산나트륨, 트리스, 나트륨 타르트레이트 및 나트륨 시트레이트 무수물 및 이수화물, 및 기타 당업자에게 공지된 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 기타 완충제는 시트르산/포스페이트 혼합물, 아세테이트, 바르비탈, 보레이트, 브리튼-로빈슨(Britton-Robinson), 카코딜레이트, 시트레이트, 콜리딘, 포르메이트, 말레이트, 맥바인, 포스페이트, 프리데옥스-워드(Prideaux-Ward), 숙시네이트, 시트레이트-포스페이트-보레이트 (테오렐-스탄하겐), 베로날 아세테이트, MES (2-(N-모르폴리노)에탄술포산), BIS-TRIS (비스(2-히드록시에틸)이미노-트리스(히드록시메틸)메탄), ADA (N-(2-아세트아미도)-2-이미노아세트산), ACES (N-(카르바모일메틸)-2-아미노에탄술포산), PIPES (피페라진-N,N'-비스(2-에탄술포산)), MOPSO (3-N-모르폴리노)-2-히드록시프로판술포산), 비스-트리스 프로판 (1,3-비스(트리스(히드록시메틸)메틸아미노)프로판), BES (N,N-비스(2-히드록시에틸)-2-아미노에탄술포산), MOPS (3-(N-모르폴리노)프로판술포산), TES (N-트리스(히드록시메틸)메틸-2-아미노에탄술포산), HEPES (N-(2-히드록시에틸)피페라진-N'-(2-에탄술포산)), DIPSO (3-(N,N-비스(2-히드록시에틸)아미노)-2-히드록시프로판술포산), MOBS (4-(N-모르폴리노)-부탄술포산), TAPSO (3-(N-트리스(히드록시메틸) 메틸아미노)-2-히드록시프로판술포산), TRIZMATM (트리스(히드록시메틸아미노)메탄), HEPPSO (N-(2-히드록시에틸) 피페라진-N'-(2-히드록시프로판술포산)), POPSO (피페라진-N,N'-비스(2-히드록시프로판술포산)), TEA (트리에탄올아민), EPPS (N-(2-히드록시에틸)피페라진-N'-(3-프로판술포산)), TRICINE (N-트리스(히드록시메틸)메틸글리신), GLY-GLY (글리실글리신), BICINE (N,N-비스(2-히드록시에틸)글리신), HEPBS (N-(2-히드록시에틸) 피페라진-N'-(4-부탄술포산)), TAPS (N-트리스(히드록시메틸)메틸-3-아미노프로판술포산), AMPD (2-아미노-2-메틸-1,3-프로판디올), 및/또는 당업자에게 공지된 기타 완충제를 포함한다.

착화 증진제는 본 발명의 제형중에 첨가될 수 있다. 이러한 제제가 존재하는 경우, 시클로텍스트린/활성제의 비가 변화될 수 있다. 착화 증진제는 활성제와 시클로텍스트린의 착화를 증진시키는 화합물 또는 화합물들이다. 적합한 착화 증진제로는 하나 이상의 생리학적으로 불활성인 수용성 중합체, 히드록시산, 및 특정 제제와 시클로텍스트린의 착화를 증진시키기 위해 액체 제형에 통상적으로 사용되는 기타 유기 화합물을 포함한다.

친수성 중합체는 시클로텍스트린을 함유하는 제형의 성능을 향상시키기 위해 착화 증진제, 가용도 증진제 및/또는 수화성 감소제로서 사용될 수 있다. 로프슨(Loftsson)은 시클로텍스트린의 성능 및/또는 특성을 향상시키기 위해 시클로텍스트린 (비유도되거나 유도된)과 혼합되어 사용되기에 적합한 다수의 중합체를 기술하였다. 적합한 중합체는 문헌[Pharmazie

(2001), 56 (9), 746-747; International Journal of Pharnzaceutics (2001), 212(1), 29-40; Cyclodextrin: From Basic Research to Market, International Cyclodextrin Symposium, 10th, Ann Arbor, MI, United States, May 21-24, 2000 (2000), 10-15 (Wacker Biochem Corp.: Adrian, Mich.); PCT International Publication No. WO 9942111; Pharmazie, 53 (11), 733-740 (1998); Pharm. Technol. Eur., 9 (5), 26-34 (1997); J. Pharm. Sci. 85 (10), 1017-1025 (1996); European Patent Application EP0579435 ; Proceedings of the International Symposium on Cyclodextrins, 9th, Santiago de Comostela, Spain, May 31-June 3, 1998 (1999), 261-264 (Editor (s): Labandeira, J. J. Torres; Vila-Jato, J. L. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Neth); S.T.P. Pharma Sciences (1999), 9 (3), 237-242; ACS Symposium Series (1999), 737 (Polysaccharide Applications), 24-45; Pharmaceutical Research (1998), 15 (11), 1696-1701; Drug Development and Industrial Pharmacy (1998), 24 (4), 365-370; International Journal of Pharmaceutics (1998), 163 (1-2), 115-121; Book of Abstracts, 216th ACS National Meeting, Boston, August 23-27 (1998), CELL-016, American Chemical Society; Journal of Controlled Release, (1997), 44/1 (95-99); Pharm. Res. (1997) 14 (11), S203 ; Investigative Ophthalmology & Visual Science, (1996), 37 (6), 1199-1203; Proceedings of the International Symposium on Controlled Release of Bioactive Materials (1996), 23rd, 453-454 ; Drug Development and Industrial Pharmacy (1996), 22 (5), 401-405; Proceedings of the International Symposium on Cyclodextrins, 8th, Budapest, Mar. 31-Apr. 2, (1996), 373-376. (Editor (s): Szejtli, J.; Szenté, L. Kluwer :Dordrecht, Neth.); Pharmaceutical Sciences (1996), 2 (6), 277-279; European Journal of Pharmaceutical Sciences, (1996) 4 (SUPPL.), S144 ; Third European Congress of Pharmaceutical Sciences Edinburgh, Scotland, UK September 15-17, 1996 ; Pharmazie, (1996), 51(1), 39-42; Eur. J. Pharm. Sci. (1996), 4 (Suppl.), S143 ; U. S. Patents No. 5,472,954 and No. 5,324,718; International Journal of Pharmaceutics (Netherlands), (Dec. 29, 1995) 126, 73-78 ; Abstracts of Papers of the American Chemical Society, (02 APR 1995) 209(1), 33-CELL; European Journal of Pharmaceutical Sciences, (1994) 2, 297-301; Pharmaceutical Research (New York), (1994) 11 (10), S225 ; International Journal of Pharmaceutics (Netherlands), (Apr 11, 1994) 104, 181-184 ; and International Journal of Pharmaceutics (1994), 110 (2), 169-77]에 기술되어 있으며, 이러한 문헌은 본원에 참고문헌으로 인용되었다.

기타 적합한 중합체는 약제 제형 분야에 일반적으로 사용되는 널리 공지된 부형제이며, 예를 들어, 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition, Alfonso R. Gennaro (editor), Mack Publishing Company, Easton, PA, 1990, pp. 291-294; Alfred Martin, James Swarbrick and Arthur Commarata, Physical Pharmacy. Physical Chemical Principles in Pharmaceutical Sciences, 3rd edition (Lea & Febinger, Philadelphia, PA, 1983, pp. 592-638); A. T. Florence and D. Altwood, (Physicochemical Principles of Pharmacy, 2nd Edition, MacMillan Press, London, 1988, pp. 281-334]에 포함되어 있다. 이들 문헌 전체는 본원에 참고문헌으로 인용되었다. 기타 적합한 중합체는 수용성의 천연 중합체, 수용성 반합성 중합체 (예컨대, 셀룰로오스의 수용성 유도체) 및 수용성 합성 중합체를 포함한다. 천연 중합체는 폴리사카라이드 예컨대, 인슐린, 펙틴, 알긴 유도체 (예를 들어, 나트륨 알기네이트) 및 아가, 및 폴리펩티드 예컨대, 카세인 및 젤라틴을 포함한다. 반합성 중합체는 셀룰로오스 유도체 예컨대, 메틸셀룰로오스, 히드록시에틸셀룰로오스, 히드록시프로필 셀룰로오스, 이들의 혼합된 에테르 예컨대, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 및 기타 혼합된 에스테르 예컨대, 히드록시에틸 에틸셀룰로오스 및 히드록시프로필 에틸셀룰로오스, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트 및 카르복시메틸셀룰로오스 및 이의 염, 특히 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스를 포함한다. 합성 중합체는 폴리옥시에틸렌 유도체 (폴리에틸렌 글리콜) 및 폴리비닐 유도체 (폴리비닐 알코올, 폴리비닐피롤리돈 및 폴리스티렌 술포네이트) 및 아크릴산의 다양한 공중합체 (예를 들어, 카르보머)를 포함한다. 기타 수용해성, 약제학적 허용가능성 및 약물학적 불활성의 임계 조건을 충족시키는 본원에 기술되지 않은 기타 천연 중합체, 반합성 중합체 및 합성 중합체 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 간주된다.

에멀션화제는 에멀션 형성을 보조하는 화합물을 의미한다. 에멀션화제는 코르티코스테로이드를 습식화시키고, 더욱 분해되기 쉽게하는데 사용될 수 있다. 본원에 사용된 에멀션화제는 폴리에틸렌 소르비탄 모노올레이트 (폴리소르베이트 80), 폴리소르베이트 20 (폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노라우레이트), 폴리소르베이트 65 (폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 트리스테아레이트), 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노-올레이트, 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노팔미테이트, 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노스테아레이트를 포함하나 이에 제한되지 않는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방 에스테르 또는 폴리소르베이트; 레시틴; 알긴산; 나트륨 알기네이트; 칼슘 알기네이트; 암모늄 알기네이트; 칼슘 알기네이트; 프로판-1, 2-디올 알기네이트; 아가; 카라기난(carrageenan); 로커스트 빈 겔; 구아르 겔; 트래거캔트; 아카시아; 크산탄 겔; 카라야 겔; 펙틴; 아미데이트 펙틴; 암모늄 포스파티드; 미세결정질 셀룰로오스; 메틸셀룰로오스; 히드록시프로필셀룰로오스; 히드록시프로필메틸셀룰로오스; 에틸메틸셀룰로오스; 카르복시메틸셀룰로오스; 지방산의 나트륨, 칼슘 및 칼슘 염; 지방산의 모노- 및 디-글리세리드; 지방산의 모노- 및 디-글리세리드의 아세트산 에스테르; 지방산의 모노- 및 디-글리세리드의 락트산 에스테르; 지방산의 모노- 및 디-글리세리드의 시트르산 에스테르; 지방산의 모노- 및 디-글리세리드의 타르타르산 에스테르; 지방산의 모노- 및 디-글리세리드의 모노- 및 디아세틸타르타르산 에스테르; 지방산의 모노- 및 디-글

리세리드의 혼합된 아세트산과 타르타르산 에스테르; 지방산의 수크로스 에스테르; 수크로글리세리드; 지방산의 폴리글리세롤 에스테르; 캐스터유의 중축합된 지방산의 폴리글리세롤 에스테르; 지방산의 프로판-1,2-디올 에스테르; 나트륨 스테아로일-2-락틸레이트; 칼슘 스테아로일-2-락틸레이트; 스테아로일 타르트레이트; 소르비탄 모노스테아레이트; 소르비탄 트리스테아레이트; 소르비탄 모노라우레이트; 소르비탄 모노올레이트; 소르비탄 모노팔미테이트; 켈라리아의 추출물; 소야빈 오일의 다이머화된 지방산의 폴리글리세롤 에스테르; 산화적으로 중합된 소야빈 오일; 및 펙틴 추출물을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "안정화제"는 제제의 치료학적 활성을 감소시키는 물리적, 화학적 또는 생화학적 과정에 대해 치료제를 안정화시키는데 사용되는 화합물을 의미한다. 적합한 안정화제는 예를 들어, 알부민, 시알릭산, 크레아티닌, 글리신 및 기타 아미노산, 니아신아미드, 나트륨 아세틸트립토폰네이트, 산화아연, 수크로오스, 락토오스, 소르비톨, 만니톨, 글리세롤, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카프릴레이트 및 나트륨 사카린 및 당업자에게 공지된 기타의 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "삼투성 개질제"는 액체 제형의 삼투성을 조절하는데 사용될 수 있는 화합물 또는 화합물들을 의미한다. 적합한 삼투성 개질제는 글리세린, 락토오스, 만니톨, 텍스트로스, 염화나트륨, 황산나트륨, 소르비톨, 트레할로스 및 기타 당업자에게 공지된 것을 포함한다. 기타 삼투성 개질제는 무기 및 유기 삼투성 개질제를 포함한다. 삼투성 개질제는 탄산암모늄, 염화암모늄, 암모늄 락테이트, 암모늄 니트레이트, 암모늄 포스페이트, 암모늄 술페이트, 아스코르브산, 비스무트 나트륨 타르트레이트, 붕산, 염화칼슘, 칼슘 이나트륨 에데테이트, 칼슘 글루코네이트, 칼슘 락테이트, 시트르산, 텍스트로스, 디에탄올아민, 디메틸설폭사이드, 에데테이트 디나트륨, 에데테이트 트리나트륨 모노히드레이트, 폴루오레세인 나트륨, 프록토오스, 갈락토오스, 글리세린, 락트산, 락토오스, 염화마그네슘, 황산마그네슘, 만니톨, 폴리에틸렌 글리콜, 칼륨 아세테이트, 칼륨 클로라이드, 염화칼륨, 요오드화칼륨, 질산칼륨, 인산칼륨, 황산칼륨, 프로필렌 글리콜, 실버 니트레이트, 나트륨 아세테이트, 중탄산나트륨, 나트륨 비포스페이트, 나트륨 비설파이트, 나트륨 보레이트, 나트륨 브로마이드, 나트륨 카코딜레이트, 탄산나트륨, 염화나트륨, 나트륨 시트레이트, 요오드화나트륨, 나트륨 락테이트, 나트륨 메타비설파이트, 나트륨 니트레이트, 나트륨 니트리트, 나트륨 포스페이트, 나트륨 프로피오네이트, 나트륨 숙시네이트, 황산나트륨, 나트륨 설파이트, 나트륨 타르트레이트, 나트륨 티오술페이트, 소르비톨, 수크로오스, 타르타르산, 트리에탄올아민, 우레아, 우레탄, 우리딘 및 황산아연을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 한 구체예에서, 액체 제형의 삼투성은 기도에서 조직의 삼투성에 근접하게 한다.

삼투압 제제는 코르티코스테로이드 조성물의 전달시 환자의 전반적인 편안함을 증진시키기 위해 조성물에 사용될 수 있다. 삼투압 제제는 SAE-CD 함유 용액의 삼투성을 조절하기 위해 첨가될 수 있다. 삼투질 농도는 물중의 SAE-CD의 농도와 관련이 있다. 약 11-13% w/v 미만의 SBE7-β-CD 농도에서, 용액은 혈액에 대해 저장성 또는 저삼투성을 띠며, 약 11-13% w/v를 초과하는 SBE7-β-CD 농도에서, SBE7-β-CD 함유 용액은 혈액에 대해 고장성 또는 고삼투성을 띤다. 적혈구가 저장성 또는 고장성인 용액에 노출되는 경우, 이들의 크기가 줄어들거나 팽창될 수 있으며, 이는 용혈을 발생시킬 수 있다. 상기 및 도 1에 기술된 바와 같이, SBE-CD는 기타 유도된 시클로덱스트린 보다 용혈을 유도하는 경향이 낮다. 적합한 삼투압 제제는 폐 및 비 전달이 약제학적으로 허용된 저분자량 수용성 중 예컨대, 염화나트륨, 락토오스 및 글루코오스를 포함한다. 본 발명의 제형은 또한, 생물학적 염(들), 염화칼륨, 또는 기타 전해질(들)을 포함할 수 있다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "소포제"는 액체 제형의 표면에 형성되는 소포의 양을 방지하거나 저하시키는 화합물 또는 화합물들을 의미한다. 적합한 소포제는 디메티콘, 시메티콘, 옥톡시놀, 에탄올 및 당업자에게 공지된 기타의 것을 포함한다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "완충제"는 동결건조된 생성물에 벌크를 첨가하고/거나 동결건조 동안 제형의 특성 조절을 보조하는데 사용되는 화합물을 의미한다. 이러한 화합물은 예를 들어, 텍스트란, 트레할로스, 수크로오스, 폴리비닐피롤리돈, 락토오스, 이노시톨, 소르비톨, 디메틸설폭사이드, 글리세롤, 알부민, 칼슘 락토비오네이트 및 당업자에게 공지된 기타의 것을 포함하나 이에 제한되지 않는다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "냉동보호제"는 동결건조 동안 물리적 또는 화학적 분해로부터 치료학적 활성제를 보호하는데 사용되는 화합물을 의미한다. 이러한 화합물은 예를 들어, 디메틸 설폭사이드, 글리세롤, 트레할로스, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 기타 당업자에게 공지된 것들을 포함한다.

가용성-증진제는 본 발명의 제형에 첨가될 수 있다. 가용성-증진제는 액체 제형중에 사용될 경우 활성제의 가용도를 증진시키는 화합물 또는 화합물들이다. 이러한 제제가 존재하는 경우, 시클로덱스트린/활성제의 비는 변할 수 있다. 적합한 가용도 증진제는 하나 이상의 유기 용매, 세정제, 소프(soap), 계면활성제 및 특정 제제의 가용도를 증진시키기 위해 비경구 제형중에 통상적으로 사용된 기타 유기 화합물을 포함한다.

제형중에 사용될 수 있는 적합한 유기 용매는 예를 들어, 에탄올, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 폴록소머, 및 당업자에게 공지된 기타의 것을 포함한다.

약제 제형 분야에서 사용된 화합물은 일반적으로 다양한 작용 또는 목적으로 작용한다는 것을 숙지해야 한다. 따라서, 본원에서 명명된 화합물이 단지 1회 언급되거나 본원에서 하나 이상의 다른 용어를 정의내리는데 사용되는 경우, 이의 목적 또는 기능은 명명된 목적(들) 또는 기능(들)에만 단독으로 제한되는 것으로 해석되지 않아야 한다.

본 제형내에 함유된 활성제는 이의 약제학적으로 허용되는 염으로서 존재할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "약제학적으로 허용되는 염"은 활성제가 필요에 따라 산 또는 염기와 반응하여 변형되어 이온적으로 결합된 쌍을 형성하는, 기술된 화합물의 유도체를 의미한다. 약제학적으로 허용되는 염의 예로는 형성된 모 화합물 예를 들어, 비독성 유기산 또는 유기산의 통상적인 비독성 염 또는 사차 암모늄 염을 포함한다. 적합한 비독성 염은 유기산 예컨대, 염산, 브롬화수소산, 황산, 술폰산, 설파산, 인산, 니트르산 및 당업자에게 공지된 기타의 산을 포함한다. 염은 유기산 예컨대, 아미노산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 스테아르산, 락트산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 아스코르브산, 파모산, 말레산, 히드록시말레산, 페닐아세트산, 글루탐산, 벤조산, 살리실산, 설파닐산, 2-아세톡시벤조산, 푸마르산, 툴루엔술폰산, 메탄술폰산, 에탄 디술폰산, 옥살산, 이소에티온산 및 기타 당업자에게 공지된 기타의 것을 포함한다. 본 발명의 약제학적으로 허용되는 염은 통상적인 화학 방법에 의해 염기성 또는 산성 부분을 함유하는 모 활성제로부터 합성될 수 있다. 기타 적합한 염의 예로는 본원에 참고문헌으로 인용된 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th. ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985]에 기술되어 있다.

용어 "약제학적으로 허용되는"은 정상적인 약물 판단 범위내에서 사람 및 동물 조직과 접촉되어, 적합한 이점/위험성 비에 상응하며, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 또는 기타 문제점 또는 합병증 없이 사용되는 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 의미한다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "환자" 또는 "피검체"는 가온 동물 예컨대, 포유동물 예를 들어, 고양이, 개, 마우스, 기니아 피그, 말, 소, 양 및 사람을 의미한다.

본 발명의 제형은 유효량으로 존재하는 활성제를 포함할 것이다. 용어 "유효량"은 필요하거나 요망되는 반응을 유도하기에 충분한 활성제의 양 또는 적량을 의미하거나, 피검체에 투여되는 경우 적합한 생물학적 반응을 유도하기에 충분한 양을 의미한다.

상기 설명 및 하기 실시예의 관점에서, 당업자는 과도한 실험없이 청구된 바와 같은 본 발명을 실시할 수 있을 것이다. 상기 본 발명에 따른 제형의 제조를 위한 더욱 상세한 특정 공정인 하기 실시예를 참조로 하여 더욱 잘 이해될 것이다. 실시예에 대한 모든 언급은 예시를 목적으로 한다. 하기 실시예는 본 발명에 의해 고려되는 많은 구체예들중 단지 몇몇개의 예시이며, 본 발명 전체에 해당하는 것으로 간주해서는 안된다.

실시예

실시예 1

본 발명에 따른 실시예 제형은 하기 일반적인 공정에 따라 제조하였다.

방법 A.

시클로텍스트린을 물 (또는 완충제)에 용해시켜 공지된 농도의 시클로텍스트린을 함유하는 용액을 제조하였다. 이 용액을 고체, 현탁액, 겔, 액체, 페이스트, 분말 또는 다른 형태의 활성제와 혼합하고, 혼합시키면서 선택적으로 가열하여 흡입가능한 용액을 제조하였다.

방법 B.

공지된 양의 실질적으로 건조된 시클로텍스트린을 공지된 양의 실질적으로 건조된 활성제와 혼합시켰다. 액체를 혼합물에 첨가하여 현탁액, 겔, 용액, 시럽 또는 페이스트를 제조하고, 선택적으로 하나 이상의 기타 부형제의 존재하에 그리고, 혼합시키면서 선택적으로 가열하여, 흡입가능한 용액을 제조하였다.

방법 C.

공지된 양의 실질적으로 건조된 시클로덱스트린을 공지된 양의 활성제를 포함하는 현탁액, 겔, 용액, 시럽 또는 페이스트에 첨가하고, 선택적으로 하나 이상의 부형제의 존재하에 그리고, 혼합시키면서 선택적으로 가열하여 흡입가능한 용액을 제조하였다.

본 실시예의 방법은 코르티코스테로이드의 용해 및 후속적인 내포 착화를 촉진시키기 위해 조성물중에 습윤제를 내포시키므로써 변형될 수 있다. 계면활성제, 소프, 세정제 또는 에멀션화제가 습윤제로서 사용될 수 있다. 본원에 지시된 바와 같이, 흡입가능한 제형에 전형적으로 혼입된 기타 부형제는 선택적으로 본 제형에 포함된다.

실시예 2

SBE7-β-CD 및 부테소나이드를 함유하는 분무된 용액의 MMD를 하기와 같이 측정하였다.

3개의 상이한 시클로덱스트린의 플라세보 용액을 상이한 농도로 제조하였다. 2ml의 용액을 파리 프로넵 울트라 압축기 (Pari Proneb Ultra compressor)로부터 공기를 공급받은 파리 엘씨 플러스 뉴블라이저 컵에 첨가하였다. 방출된 소적의 입자 크기를 맬버른 마스터사이저 S (Malvern mastersizer S) 입도측정기를 사용하여 측정하였다.

실시예 3

SAE-CD를 함유하는 액체 제형의 안정도를 저장된 액체로부터 정기적으로 배출시킨 분취액의 HPLC 크로마토그래피에 의해 측정하였다.

pH 4, 5, 6, 7 또는 8에서 시트레이트-포스페이트 (McIlvaines) 완충액을 다양한 부분의 0.01M 시트르산과 0.02M Na₂HPO₄를 혼합시키므로써 제조하였다. 이러한 스톱 용액은 5%w/v 캡티솔을 함유하였다. 약 250μg/mL의 부테소나이드를 각각의 완충 용액에 용해시켰다. 분취액을 40°C, 50°C 및 60°C에서 저장하였다. 대조군 샘플을 5°C에서 저장하였으나, 여기에서는 기록하지 않았다. 샘플의 HPLC 검정을 초기에 그리고, 저장 1, 2 및 3달 후에 수행하였다.

HPLC 조건은 하기를 포함한다:

기구	PE 시리즈 200
칼럼	Phenomenex Luna C18(2) 4.6×150mm 3um
이동상	58% 포스페이트 완충액 pH3.4/39.5% ACN/2.5% MeOH
이동상 프로그램	100% A(등용매)
파장	240
유속	0.6mL/분
표준 범위	7개 표준 - 1 내지 500μg/mL

실시예 4

SAE-CD를 함유하는 수용액의 점도를 콘 및 플레이트 점도계를 사용하여 측정하였다.

브룩필드 프로그래머블(Brookfield Programmable) DV-III+ 전류계, CPE-40 콘 및 CPE40Y 플레이트 (Brookfield Engineering Laboratories, Middleboro, MA)를 사용하여 0.5ml 샘플에서 1, 2, 3, 5 및 10rpm에서 측정하였다. 샘플을 각각의 측정 전에 약 5 회전에 대해 방향을 바꾸었다. 이는 샘플의 정밀한 레올로지 특성을 가능하게 한다. 모든 샘플의 온도를 전기적으로 조절된 온도조절 순환 수조 (Model, 8001, Fisher Scientific, Pittsburgh, PA)로부터 물을 공급받은 이중벽 점도계 콘을 사용하여 25+/- °C로 균형을 이루게 하였다. 실리콘유 조정 기준을 이용하여 5 및 50 센티푸아즈를 이용하여 점도계를 기초화하였다. 점도 측정을 5 이상의 회전 속도로 측정하여 쉬어 씨닝 작용(shear thinning behaviour) (쉬어 증가 속도를 감소시키는 점도)을 달성하였다.

실시예 5

SAE-CD 농도의 함수로서 뉴블라이저 유출 속도를 하기 일반 공정에 따라 측정하였다.

뉴블라이저 유출을 43%, 21.5%, 10.7% 및 5.15% w/w SBE7-β-CD를 함유하는 용액에 대해 파리 엘씨 플러스 뉴블라이저와 파리 프로넵 울트라 공기 압축기(최소 뉴블라이저 부피 = 2ml, 최대 뉴블라이저 부피 = 8ml)를 사용하여 시험하였다. 방출된 샘플의 백분율을 중량 측정하여 방출시켰다. 뉴블라이저 컵을 분무가 완료되기 전 및 후에 계량하였다. 분무 시간을 분무가 개시된 후 제 1 분출 시간까지의 기간으로서 규정하였다. 뉴블라이저 유출속도를 분무 시간을 배출된 %로 나눔으로써 계산하였다.

실시예 6

부데소나이드를 함유하는 흡입가능한 용액의 제조.

3 mM 시트레이트 완충액 및 82 mM NaCl을 함유한 pH 4.45의 완충용액을 제조하였다. ~12.5 그램의 캡티솔을 250 ml 부피플라스크에 배치시켰다. ~62.5 mg의 부데소나이드를 동일한 플라스크에 배치시켰다. 플라스크를 3 mM 시트레이트 완충액/82 mM NaCl 용액으로 채웠다. 플라스크를 볼텍서(vortexer) 상에서 10 분 동안 잘 혼합하고, 10 분 동안 초음파 처리하였다. 플라스크를 자석막대로 1주에 걸쳐 교반하였다. 교반을 ~62 시간 후에 멈추고 플라스크를 다시 소용돌이치게 하고, 10 분 동안 다시 초음파처리하였다. 용액을 0.22 μm 두라포어 밀렉스-GV 밀리포어(Durapore Millex-GV Millipore) 시린지 필터 유닛을 통하여 여과하였다. 테플론테를 두른 스크류 캡을 구비한 호박색의 유리병에서 나머지 용액을 여과하기 전에 최초 몇 방울을 버렸다. 샘플 농도는 ~237 μg/ml이었다.

실시예 7

부데소나이드를 함유한 흡입가능한 용액의 제조

대략 5 그램의 캡티솔을 100 ml 부피플라스크에 배치시켰다. ~26.3 mg의 부데소나이드를 동일한 플라스크에 배치시켰다. 플라스크를 3 mM 시트레이트 완충액/82 mM NaCl 용액으로 채웠다. 혼합물을 볼텍서(vortexer) 상에서 10 분 동안 잘 혼합하고, 10 분 동안 초음파처리하였다. 혼합물을 자석막대로 하룻밤 동안 교반하였다. 교반을 ~16 시간 후에 멈추고 플라스크를 다시 소용돌이치게 하고, 10 분 동안 다시 초음파처리하였다. 용액을 0.22 μm 두라포어 밀렉스-GV 밀리포어(Durapore Millex-GV Millipore) 시린지 필터 유닛을 통하여 여과하였다. 테플론테를 두른 스크류 캡을 구비한 호박색의 유리병에서 나머지 용액을 여과하기 전에 최초 5 방울을 버렸다. 샘플은 233 μg 부데소나이드/ml로 분석되었다.

실시예 8

부데소나이드를 함유한 흡입가능한 용액의 제조

12.5 g의 캡티솔, 62.5 mg의 부데소나이드 및 약 250 ml의 완충액을 사용하는 것을 제외하고 실시예 7의 공정을 수행하였다. 충분한 디나트륨 EDTA를 첨가하여 약 0.01 또는 0.05 % wt/v EDTA의 EDTA 농도를 갖는 용액을 제조하였다.

실시예 9

폴미코르트 레스폴스 현탁액으로부터 제조되는 SAE-CD 및 부데소나이드를 함유한 용액의 제조

방법 A.

폴미코르트 레스폴스 (약 2 ml의 현탁액)의 하나 이상의 용기의 내용물에, 레스폴 1 ml당 약 50 mg(물 함량에 대해 보정됨)의 캡티솔을 첨가하고, 혼합한 후 수분 동안 잘 혼합하였다. 약 30 분 내지 수시간 동안 정치시킨 후, 시험관내 특정 규명을 위해 용액을 사용하였다. 부데소나이드 및 물 이외에, 폴미코르트 레스폴 (현탁액)은 또한 라벨에 대해 활성 성분 중하기 화합물을 함유한다: 시트르산, 나트륨 시트레이트, 나트륨 클로라이드, 디나트륨 EDTA 및 폴리소르베이트 80.

방법 B.

대략 200 mg의 캡티솔(물 함량에 대해 보정됨)을 2-dram 호박색 바이알에 계량하였다. 변형될 수 있는 플라스틱 용기에서 나머지 가능한 방울을 짜내므로써 계량된 양의 캡티솔을 함유한 각각의 바이알에 두개의 폴미코르트 레스폴스 용기(0.5 mg/ml, Lot# 308016 Feb05)의 내용물을 비웠다. 레스폴스를 먼저 회전시켜 부데소나이드 입자를 재현탁하였다. 바이알을 스크류 캡핑시키고, 볼텍스로 격렬하게 혼합시킨 후 호일로 랩핑하였다. 물질을 사용할 때까지 냉동시킬 수 있다.

임의의 이러한 방법에 따라 제조된 흡입가능한 액체 제형은 임의의 공지된 뉴블라이저에 사용될 수 있다. 현탁액을 액체로 전환시키므로써, 부데소나이드(코르티코스테로이드)의 전달에 있어서 개선점이 관찰된다.

실시예 10

본 발명에 따른 다른 용액은 하기에 상세히 기술된 바와 같이 제조될 수 있다.

성분	ml 당 Mg(제조시)		ml 당 Mg (타겟에 대해)
	농축물 A	농축물 B	최종 용액
부데소나이드 EP	1	~1.6(포화)	0.250
캡티솔	200	200	50
나트륨 시트레이트 삼염기 이수화물	0	0	0.44
시트르산	0	0	0.32
나트륨 클로라이드	0	0	4.8
디나트륨 EDTA	0	0	0-0.05
폴리소르베이트 80(트윈 80)	0	0	0-1
물	정량	정량	캡티솔을 함유한 완충액으로 희석

● 무수 기준으로 5% w/v 캡티솔을 함유한 pH 4.5 살린화된 시트레이트 완충액(4 mM, 109 mM 나트륨 클로라이드를 함유)과 1 내지 4의 비율로 농축물 A를 희석시킨다. 희석된 농축물을 0.22 μm 밀리포어 두라포어 밀렉스-GV 시린지 필터 유닛을 통하여 여과한다. HPLC로 여과된 용액을 검정한 후, 필요한 경우 보충의 부데소나이드를 첨가하여 최종 농도가 약 250 μg/ml(±5%)인 용액을 제공한다.

● 무수 기준으로 5% w/v 캡티솔을 함유한 pH 4.5 살린화된 시트레이트 완충액(4 mM, 109 mM 나트륨 클로라이드를 함유)과 1 내지 4의 비율로 농축물 B를 희석시킨다. 희석된 농축물을 0.22 μm 밀리포어 두라포어 밀렉스-GV 시린지 필터 유닛을 통하여 여과한다. HPLC로 여과된 용액을 검정한 후, 요망되는 경우 pH 4.5 살린화된 시트레이트 완충액(3 mM, 82 mM 나트륨 클로라이드를 함유)으로 추가로 희석시켜 최종 농도가 약 250 μg/ml(±5%)인 용액을 제공한다. 이러한 기술은 용액을 포화시키기 위해 사용되는 과량의 고품 부데소나이드의 잊점을 나타낸다.

실시예 11

용액의 투명성을 시각적 관찰 또는 장치적으로 결정하였다. 투명한 용액은 육안으로의 시각적 관찰에 의해 적어도 맑았다.

실시예 12

하기 방법은 도 10a 및 도 10b에 따른 뉴블라이저로부터 방출된 분무 조성물의 성능을 결정하기 위해 사용되었다.

2 ml의 시험 CD 용액 또는 폴리코르트 현탁액을 각 실험을 시작하기 전에 깨끗한 뉴블라이저 컵에 부피 피펫에 의해 정확하게 피펫팅하였다. 시험 뉴블라이저를 조립하고 설명서에 따라 시험 흡입 용액 또는 현탁액을 충전하였다. 마우스피스의 끝을 말베른 마스터사이저(MALVERN MASTERSIZER)의 플랫폼에서 뉴블라이저 마우스피스의 첨단 부분까지 대략 18 cm의 높이로 배치시켰다. 진공원을 치수를 맞춘 후에 에어로졸을 포집하기 위해 마우스피스 반대편에 대략 6cm 떨어져서 위치시켰다. 마우스피스와 검출기간의 거리는 대략 8 cm이었다. 마우스피스의 중심을 레이저 빔으로 조준하였다(또는 적절한 경우, 각 뉴블라이저의 개개의 디자인에 따라 조절된다). 레이저는 뉴블라이저가 구동될 때 방출된 안개의 중심을 관통하였다. 측정을 분무 후 15초 동안 수동으로 개시하였다. 데이터 수집은 빔 차단이 10%에 도달할 때 개시하였고 평균 15,000 스위프(30 초) 이상이었다. 검출기 링 상의 산란광 강도 데이터는 "표준-습식"모형을 사용하여 모델링하였다. 채널 1 및 2는 측정동안 비교적 낮은 습도로 인해 사멸되어 빔 조정을 방해하였다. 10, 50(부피 평균)으로 규정하는 방울의 용적 직경, 및 90%의 누적 이하 크기의 부피를 측정하였다(Dv10은 10 부피% 이하의 물질의 크기이며, Dv50은 50 부피% 이하의 물질의 크기이며, Dv90은 90 부피% 이하의 물질의 크기이다.).

실시예 13

SBE7-β-CD를 갖거나 갖지 않는 부데소나이드의 용액을 두개의 상이한 pH(4 및 6)에서 제조하고, 2개의 상이한 온도 (60°C 및 80°C)에서 저장하였다. 각 pH에서 시트레이트 완충액(50 mM)을, 상이한 비율의 50 mM 시트르산 및 50 mM 나트륨 시트레이트(삼염기성, 이수화물) 용액을 혼합시키므로써 제조하였다. 정확한 측정을 위해 충분한 SBE7-β-CD를 갖지 않는 완충액 중 부데소나이드의 농도를 달성하기 위하여, 부데소나이드를 먼저 100% 에틸 알코올에 용해시켰다. 에탄올/부데소나이드 용액의 분취액을 각 완충 용액에 교반하면서 적가하였다. 각 완충액에서 5%의 최종 에탄올성 내용물을 갖는 이론적 부데소나이드 농도는 100 µg/ml이었다. 모든 용액의 준비 및 부데소나이드를 수반하는 공정을 적색광하의 암실에서 수행하였다. 용액을 24 시간 동안 흔들어준 후에, 완충액 용액 둘모두를 밀리포어 밀렉스-GV 0.22 µm 시린지 필터를 통하여 여과하여 용액으로부터 침전된(현저한 양으로 관찰되지 않음) 임의의 고형물을 제거하였다. 최종 부데소나이드 농도는 약 50 µg/ml이었다. pH 4 및 6 용액 둘모두를 두개로 나누고, 고체 SBE7-β-CD를 한번에 첨가하여 각 pH에서 1% w/v SBE7-β-CD를 갖거나 갖지 않는 용액을 생성시켰다. 각 용액을 개개의 호박색 바이알에 분취하였다. 이후 이를 60°C 및 80°C의 오븐에 배치시켰다. 샘플 바이알을 오븐에서 꺼내고, HPLC로 0, 96, 164 및 288 시간에 분석하였다. HPLC 검정 조건은 하기에 요약되었다.

크로마토그래피 조건

(문헌[Hou,S.,Hindle, M., and Byron, P.R.A. Stability-Indicating HPLC Assay Method for Budesonide. Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, 2001; 24: 371-380]으로부터 개작됨)

기구:	PE 시리즈 200
컬럼:	Phenomenex Luna C18(2) 4.6×150 mm 3 µm
이동상:	58% 포스페이트 완충액 pH 3.4/39.5% ACN/2.5% MeOH
이동상 프로그램:	100% A(등용매)
파장:	240 nm
유속:	0.6 ml/분
표준 범위:	7개의 표준- 1 내지 500 µg/ml

실시예 14

SAE-CD, 부데소나이드 및 알부테롤 술페이트를 함유한 조합 용액의 제조 및 사용

부데소나이드 용액을 실시예 9 (SAE-CD를 폴리코르트 레스폴스 현탁액과 혼합)에 따라 제조하고, 알부테롤 술페이트로서 제공된 2.5 mg의 알부테롤을 함유한 3 ml의 용액에 첨가하였다(알부테롤 염기에 대한 세계보건기구 제안 명칭은 살부타몰임). 알부테롤 용액은 사전희석된 상태로 상업적으로 입수가가능하고 상품명 프로벤틸(PROVENTIL®) 흡입 용액, 0.083%로 판매되거나 상업적으로 입수가가능한 농축물 0.5%(상품명 흡입용 프로벤틸 용액 및 벤톨린(VENTOLIN®) 흡입 용액으로 판매됨)로부터 제조된다.

2 내지 12세의 아이들에 대해 요구되는 용량을 제공하기 위하여, 초기 용량은 체중(용량 당 0.1 내지 0.15 mg/kg)을 기초로 하였으며, 이후 용량을 요망되는 의학적 반응을 달성하기 위해 적정되었다. 용량은 분무에 의해 2.5 mg으로 매일 세차례 내지 네차례를 초과하지 않도록 하였다. 0.5% 흡입 용액의 적절한 부피는 분무를 통해 투여되기 전에 3 ml의 총부피로 일반적인 멸균 염수 용액으로 희석될 수 있다. 2.5 mg을 제공하기 위하여, 0.5 ml의 농축물을 일반 멸균 염수로 3 ml로 희석하였다. 알부테롤 수용액은 또한 벤즈알코늄 클로라이드를 함유하고; pH 3 내지 5로 조절하기 위해 황산을 사용하였다. 대안적으로는, 적절한 강도의 알부테롤의 수용액은 알부테롤 술페이트 USP로부터 방부제 벤즈알코늄 클로라이드를 첨가하거나 첨가하지 않고 제조될 수 있으며, 황산을 이용한 pH 조절은 또한 코르티코스테로이드 용액과 조합될 때 불필요할 수 있다. 더욱이, 적절한 용량의 코르티코스테로이드를 함유한 부피는 하기 실시예에서 기술된 바와 같이 4배 감소될 수 있으며, 이는 총부피를 보다 더 감소시키고, 따라서 투여 시간을 줄일 수 있다.

실시예 15

SAE-CD, 부데소나이드 및 알부테롤 술페이트 또는 레발부테롤 HCl(Xopenex)를 함유한 조합 용액의 제조 및 사용

시트레이트 완충액(3 mM pH4.5)을 하기와 같이 제조하였다. 대략 62.5 mg의 시트르산을 한 부피플라스크에 용해시키고 물로 100 ml까지 채웠다. 대략 87.7 mg의 나트륨 시트레이트를 다른 부피에 용해시키고 물로 100 ml까지 채웠다. 비이커에 나트륨 시트레이트 용액을, pH가 대략 4.5가 될때까지 시트르산에 첨가하였다.

대략 10.4 mg의 부테소나이드 및 1247.4 mg의 캡티솔을 몰타르 및 막대와 함께 분쇄하고 10 ml 플라스크에 옮겼다. 완충용액을 첨가하고 혼합물을 회전시키고 초음파처리하고, 추가 1.4 mg 부테소나이드를 첨가하였다. 하룻밤 동안 흔들어진 후, 용액을 0.22 μ m 두라포어 밀렉스-GV 밀리포어 시린지 필터 유닛을 통하여 여과하였다. 얻어진 부테소나이드 농도는 ~1 mg/ml이었다. 대략 0.5 ml의 부테소나이드 용액을 프로벤틸(Proventil)(2.5 mg/3 ml) 또는 엑소페넥스(Xopenex)(1.25 mg/3 ml)의 단위 용량에 첨가하여, 본 발명의 조합 투명한 용액 투약을 형성하였다. 주변실온에서 17일 이상 동안 필수적으로 깨끗하게 존재하는 얻어진 혼합물은 빛으로부터 보호되었다.

실시예 16

SAE-CD, 부테소나이드 및 포르모테롤(FORADIL®(포르모테롤 푸마레이트 흡입 분말))을 함유한 조합 용액의 제조 및 사용

25 mg의 락토즈와 배합된 12 mcg의 포르모테롤 푸마레이트를 함유한 한 캡슐의 내용물을 바이알에 첨가하고, 여기에 상기 실시예에서 기술된 바와 같이 제조된 3 ml의 3 mM 시트레이트 완충액(pH 4.5)을 첨가하였다. 바이알의 내용물을 회전시켜 존재하는 고형물을 용해시켰다. 부테소나이드 농축물을 상기 실시예에서 기술된 바와 같이 제조하여 ~1 mg/ml의 농도를 제공하였다. 대략 1 ml의 부테소나이드 용액을 포르모테롤 푸마레이트 완충된 용액에 첨가하였다. 주변실온에서 한 달 이상 동안 필수적으로 깨끗하게 존재하는 얻어진 용액은 빛으로부터 보호되었다.

실시예 17

본 발명에 따른 투약 형태의 의학적 평가를 분무에 의해 투약 형태의 투여 전 및 후에 피검체에 대한 감마 섬광 계수 분석법을 수행하므로써 수행하였다.

Pari LC 공기 제트 뉴블라이저를 사용하여 풀미코르트 레스폴스® 및 캡티솔-인에이블드(Enabled)® 부테소나이드 제형에 의한 부테소나이드의 폐 전달을 비교하기 위한 단일 중심, 4-방향 크로스오버 감마 섬광 계수법을 수행하였다. 본 연구의 목적은 감마 섬광 계수법에 의해, 건강한 남성 지원자에게 부테소나이드 현탁액(풀미코르트 레스폴스®, Astra Zeneca, 기준 제형) 및 캡티솔®-인에이블드 부테소나이드 용액(시험 제형)을 분무한 후 방사선라벨링된 부테소나이드의 폐 내부 증착을 결정하기 위한 것이다. 투약을 파리 엘씨 플러스 공기-제트 뉴블라이저를 이용하여 수행하였다. 방사선라벨링 연구 약물 및/또는 비히클과 결합된 감마 섬광 계수법의 사용은 흡입되는 약물 및/또는 비히클의 폐증착 및 제거의 정량적 평가를 위한 표준 기술이다.

본 연구 투약 형태는 1) 2 ml \times 0.5 mg/ml 풀미코르트 레스폴스®로서 1 mg 부테소나이드; 또는 2) 7.5% w/v 캡티솔®이 첨가된 2 ml \times 0.5 mg/ml 풀미코르트 레스폴스®로서 1 mg 부테소나이드로 구성된다.

각각의 피검체는 비-무작위화된 방식으로 방사선라벨링된 부테소나이드의 4가지 연구 투여를 각각 수용하였다. 비-무작위화된 디자인이 본 연구에서 사용되었는데, 이는 기준 제형(풀미코르트 레스폴스®)이 스피터 시간(TTS)을 결정하기 위하여 먼저 모든 피검체에 투여되어야 하기 때문이다. TTS는 피검체간에 상이하다. 지속적인 투여를 위하여, 투여되는 용량은 기준 제형의 투여 후 결정되는 스피터 시간의 비율(즉, 25% TTS, 50% TTS, 및 75% TTS)로서 표시되는 투여 길이에 의해 조절되었다. 동일한 부테소나이드의 농도가 보다 짧은 시간에 분무될 수 있더라도, 지원자의 폐에 도달하는 약물의 양은 필수적으로 본 연구의 구간 중 하나에 대해 기준 현탁액과 동일할 것으로 기대된다. 신티그래픽 이미지는 지원자에 완전히 투약한 직후 감마 카메라를 사용하여 획득된다.

기준 생성물 및 25% TTS 구간으로부터의 이미지의 비교는 레스폴로부터의 보다 큰 백분율의 부테소나이드가 투여 직후 위 및 목에 존재함을 나타내었다. 따라서, 캡티솔이 부테소나이드의 용해를 위해 사용되는 경우 보다 큰 백분율의 부테소나이드는 타겟 폐 조직에 도달하였다. 이는 약물에 의해 야기되는 요망되지 않는 부작용을 감소시킬 수 있다. 따라서, 본 발명의 방법 및 투약 형태의 한 양태는 코르티코스테로이드 현탁액 계열 단위 용량을 투여하는 개선된 방법을 제공하는 것

으로, 충분한 양의 SAE-CD를 첨가하여 현탁액을 투명한 용액으로 전환시키는 단계, 및 투명한 용액을 피검체에 투여하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 결론적으로, 본 발명의 방법은 초기 단위 용량 현탁액 제형과 비교하여 증가된 투여 속도 및 증가된 코르티코스테로이드의 총 폐 전달을 제공한다.

실시예 18

코르티코스테로이드 유도체의 가용화에 있어서 다양한 형태의 SAE-CD의 비교 평가

캡티솔 및 다양한 SBE_nγ-CD를 함유한 용액에 베클로메타손 디프로피오네이트(BDP), 베클로메타손 17-모노프로피오네이트(B17P), 베클로메타손 21-모노프로피오네이트(B21P) 및 베클로메타손(비에스테르화된)의 가용화를 평가하였다. BDP, B17P, 및 B21P를 호비온(Hovion)으로부터 취득하였다. 베클로메타손을 스펙트럼 케미칼로부터 취득하였다. 캡티솔, SBE(3.4)γ-CD, SBE(5.23)γ-CD, 및 SBE(6.1)γ-CD는 사이텍스사(Lenexa, KS)에 의해 제공되었다. γ-CD를 위커 케미칼사로부터 취득하였다. SBE(5.24)γ-CD 및 SBE(7.5)γ-CD는 카나스 대학교에 의해 제공되었다.

0.04M의 각 선택된 CD 용액을 제조하였다. 각 형태의 베클로메타손은 2 ml의 CD 용액으로 요구되었으며, 그러므로 0.04 M 용액을 20 또는 25 ml 부피 플라스크에 두개 (N=2) 제조하였다. 하기 표는 각 CD 중 물의 함량을 계산한 후 사용되는 각 CD의 양을 나타낸 것이다.

CD	MW (g/몰)	CD의 mg (부피)
SBE(6.7) β-CD	2194.6	2297.0 (25ml)
γ-CD	1297	1433.0 (25ml)
SBE(3.4) γ-CD	1834.9	1891.6 (25ml)
SBE(5.24) γ-CD	2119.5	1745.7 (20ml)
SBE(6.1) γ-CD	2261.9	1866.8 (20ml)
SBE(7.5) γ-CD	2483.3	2560.0 (25ml)

베클로메타손 형태를 예상되는 용해도의 과량의 양으로 직접적으로 2-dram 테플론테를 두른 스크류-캡핑된 바이알에서 계측하였다. 이러한 양은 통상적으로 대략 6 mg/ml 고체를 제공하였다. 이후 각 바이알은 2 ml의 적절한 CD 용액을 수용하였다. 바이알을 소용돌이치게 하고 고체를 유체로 적시는 것을 돕기 위해 약 10 분 동안 초음파처리하였다. 이후 바이알을 알루미늄 호일에 랩핑하여 광으로부터 보호하고 평행하게 흔들리는 랩(lab)에 배치시켰다. 바이알을 주기적으로 시각으로 검사하여 고체가 적당하게 습식화되거나 유체와 접촉됨을 확인하였다. 샘플링을 위한 시간은 모든 샘플에 대해 24 시간이었으며, 단지 BDP에 대해 72 시간이었다.

SBE(6.1)γ-CD의 용액을 0.04, 0.08 및 0.1 M로 제조하였고, SBE(5.23)γ-CD의 용액을 단지 0.04 및 0.08M로 제조하였다. 베클로메타손 디프로피오네이트를 2-dram 테플론테를 두른 스크류-캡핑된 바이알에 직접적으로 적합한 용해도를 초과하는 양으로 계측하였다. 이러한 양은 통상적으로 대략 2 mg/ml의 고체를 제공한다. 이후 각 바이알은 2 ml의 적합한 CD 용액(N=1)을 수용하였다. 바이알을 회오리치게하고 고체를 유체와 습식화를 돕기 위하여 약 10 분 동안 초음파처리하였다. 이후 바이알을 알루미늄 호일로 랩핑하여 광으로부터 보호하고 5일 동안 평행하게 흔들리는 랩 상에 배치하였다.

γ-CD의 용액을 0.01 및 0.02 M로 제조하였다. 베클로메타손 디프로피오네이트를 2-dram 테플론테를 두른 스크류-캡핑 바이알에서 직접적으로 적합한 용해도를 초과하는 양으로 계측하였다. 이러한 양은 통상적으로 대략 2 mg/ml의 고체를 제공한다. 이후 각 바이알은 2 ml의 γ-CD 용액(N=2)을 수용하였다. 용액을 또한 제조하여 CD 대신에 HPLC 등급 물을 사용하여 BDP의 고유 용해도를 측정하였다. 샘플을 호일로 랩핑하고 5일 동안 흔들리는 랩 상에 배치하였다.

각 단계에 대한 평형 시간의 끝부분에, 바이알을 원심분리하고 1 ml의 상층액을 제거하였다. 이후 제거된 상층액을 두라포어 PVDF 0.22 μm 시리지 필터를 이용하여 여과하고(초기 몇 방울을 제거함), 표준 곡선 내에 적합한 농도로 이동상으로 희석시켰다. 이후 샘플을 HPLC로 분석하여 가용화된 코르티코스테로이드의 농도를 결정하였다.

실시예 19

SAE-CD, 부데소나이드, 및 포르모테롤 푸마레이트를 함유한 조합 용액의 제조 및 용도

포르모테롤 푸마레이트 건조 분말을 적합한 크기를 갖는 캡티솔 건조 분말과 함께 배합하여 12 mcg 포르모테롤 푸마레이트/100 mg 캡티솔의 중량비로 균일한 함량을 제공하였다. 단위 용량의 포르모테롤 푸마레이트에 상응하는 분말 배합물의 양을 이후 사용을 위해 HPMC 캡슐과 같은 적합한 단위 용량 용기에 배치하거나 폴리코르트 레스폴스 부테소나이드 흡입 현탁액(500 mcg/2 ml)의 단위 용량으로 직접 첨가한 후, 이를 혼합하여 모든 고체의 용해(투명한 용액)를 달성하고 투여를 위해 뉴블라이저 저장기에 배치하였다.

실시에 20

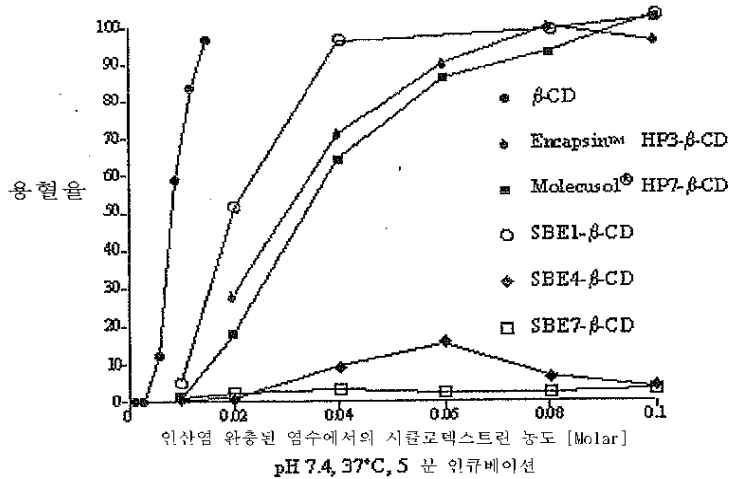
SAE-CD, 부테소나이드, 및 이프라트로핀 브로마이드를 함유한 조합 용액의 제조 및 용도

부테소나이드 용액을 실시예 9에 따라 제조하고, 상업적으로 입수가 가능하고 상표명 아트로벤트 일홀레이션 솔루션 유닛 도즈(ATROVENT® Inhalation Solution Unit Dose)로 판매되는 이프라트로핀 브로마이드에 첨가하였다. 아트로벤트(이프라트로핀 브로마이드) 흡입 용액은 구강 흡입에 의해 6 내지 8 시간 간격으로 하루에 3회 내지 4회 투여되는 500 mcg(1 단위 용량 바이알)이다. 아트로벤트 흡입 용액 단위 용량 바이알은 염산으로 3.4 (3 내지 4)로 pH 조절된 2.5 ml의 멸균, 방부제-부재, 등장성 염수 용액 중에 500 mcg 무수 이프라트로핀 브로마이드를 함유한다. 더욱이, 적절한 용량의 코르티코스테로이드를 함유한 부피는 상기 실시예에서 기술된 바와 같이 4배 정도 감소할 수 있으며(부테소나이드 농축물 ~ 1 mg/ml), 이는 보다 적은 총부피를 갖으며 따라서 투여 시간을 줄일 수 있다.

상기는 본 발명의 특정 구체예의 상세한 설명이다. 이는 비록 본 발명의 특정 구체예가 본원에서 설명하기 위해 기술된 것으로 다양한 변형은 본 발명의 정신 및 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있는 것은 자명할 것이다. 따라서, 본 발명은 첨부된 청구범위에 의한 것을 제외하고 제한되지 않는다. 본원에 기술되고 청구된 모든 구체예는 본 설명의 측면에서 과도한 실험없이 이루어지고 실시될 수 있다.

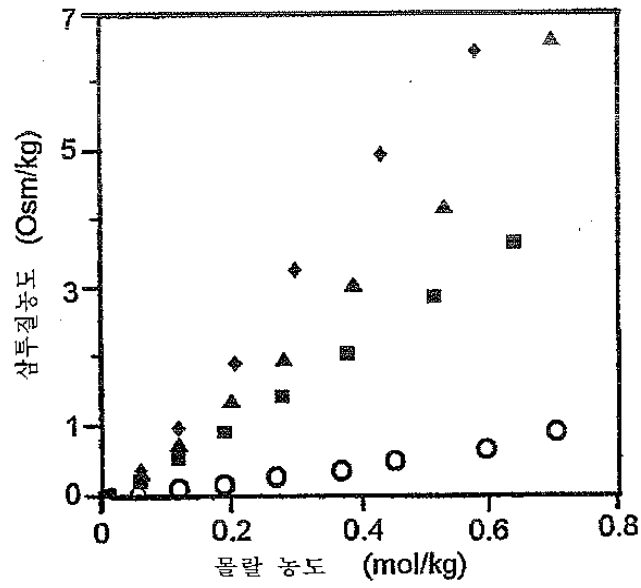
도면

도면1



종래 기술

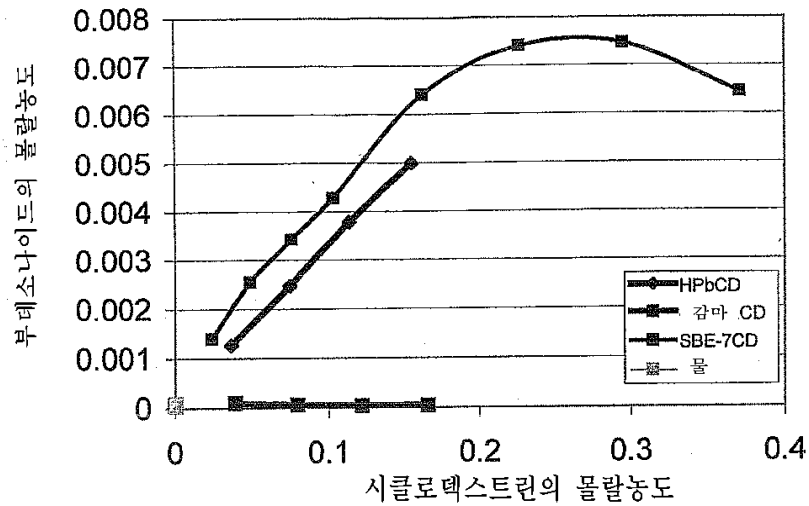
도면2



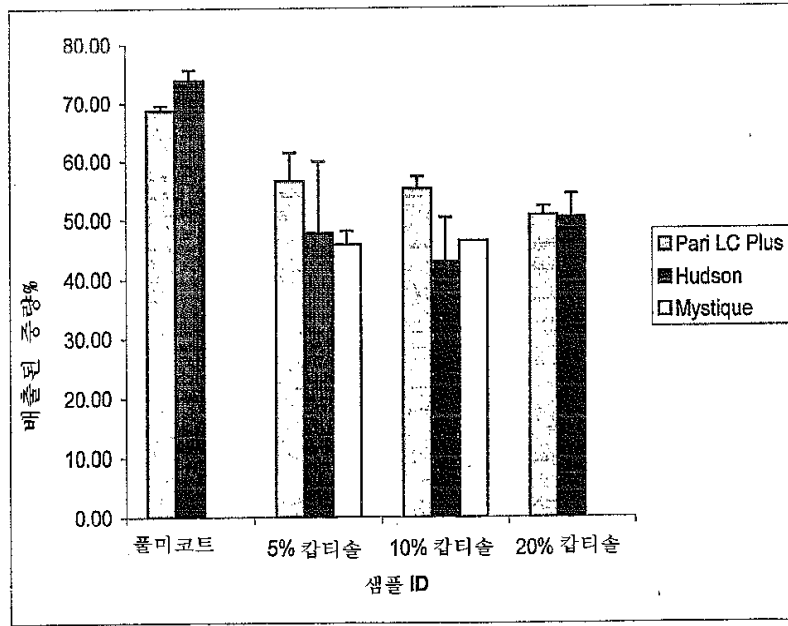
○-HPCD; ■-SBE4CD; ▲-SBE7CD; ◆-SBE9CD

도면3

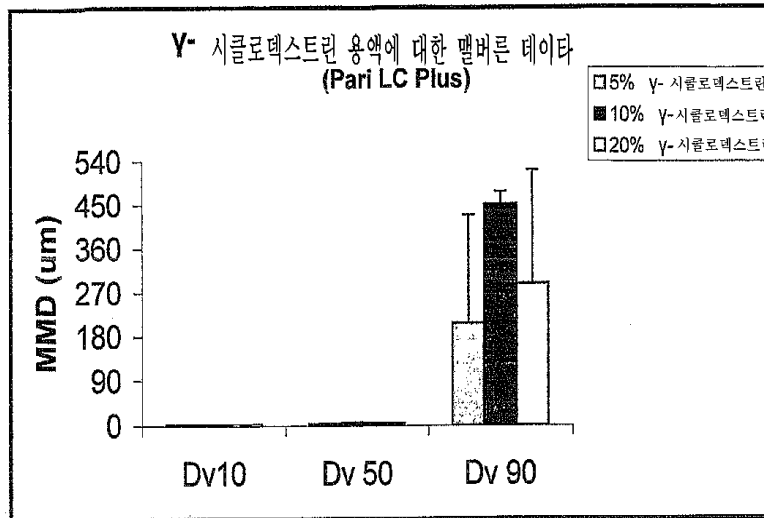
부테소나이드의 상 용해도



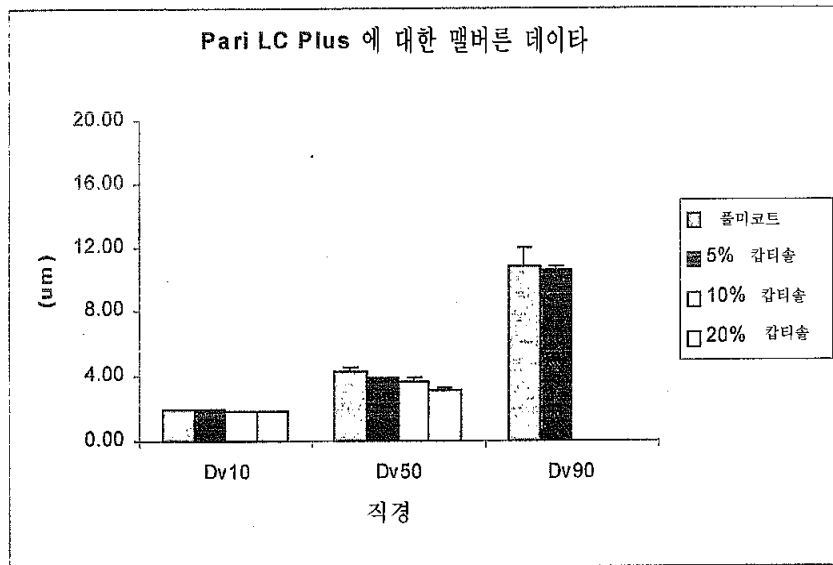
도면4



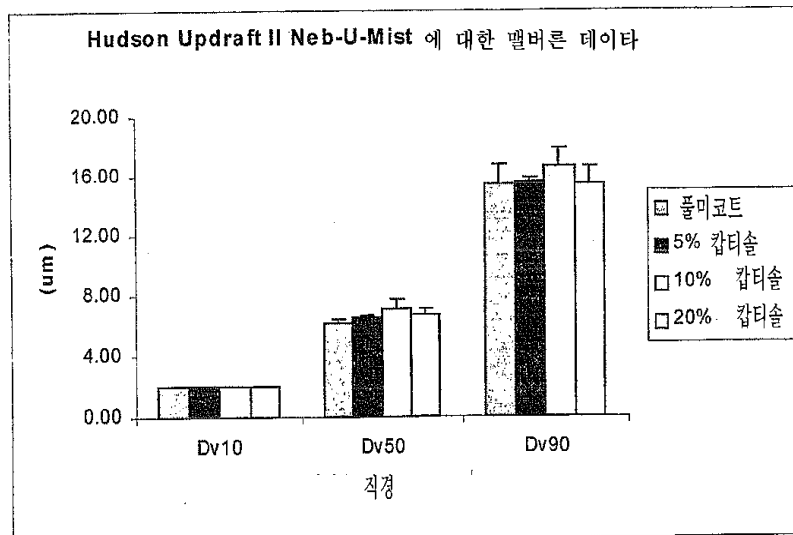
도면5a



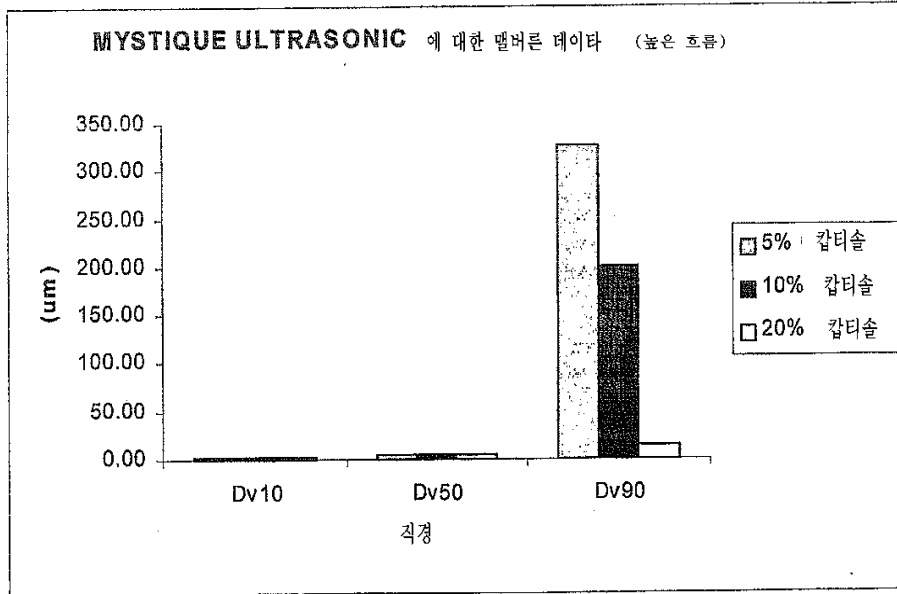
도면5b



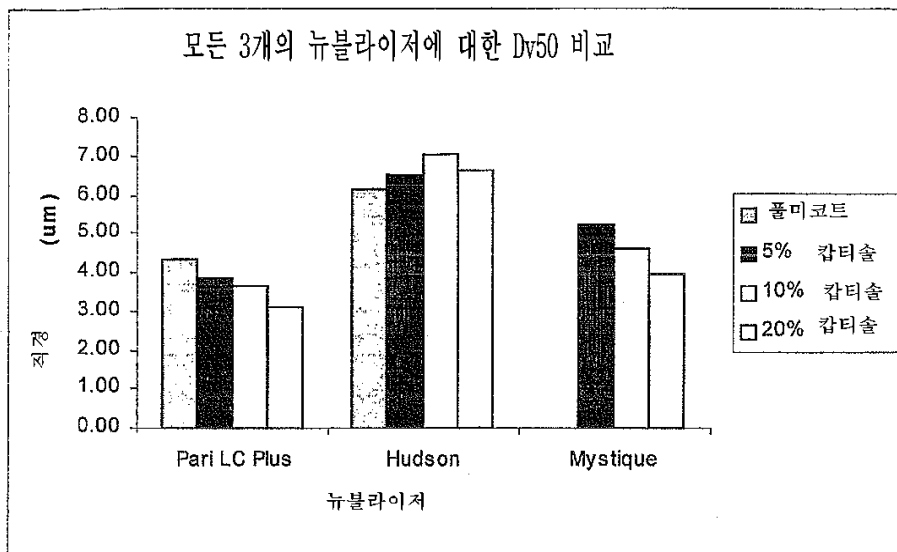
도면6



도면7

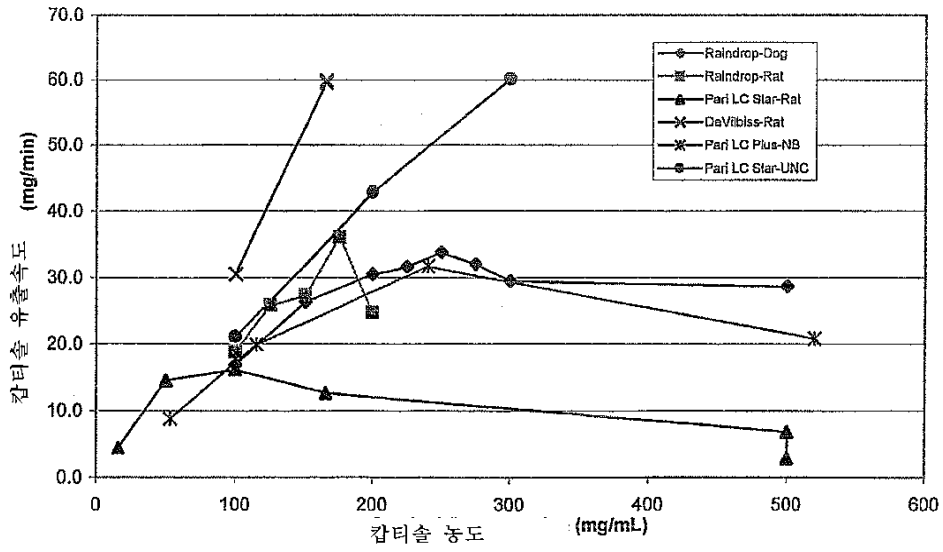


도면8

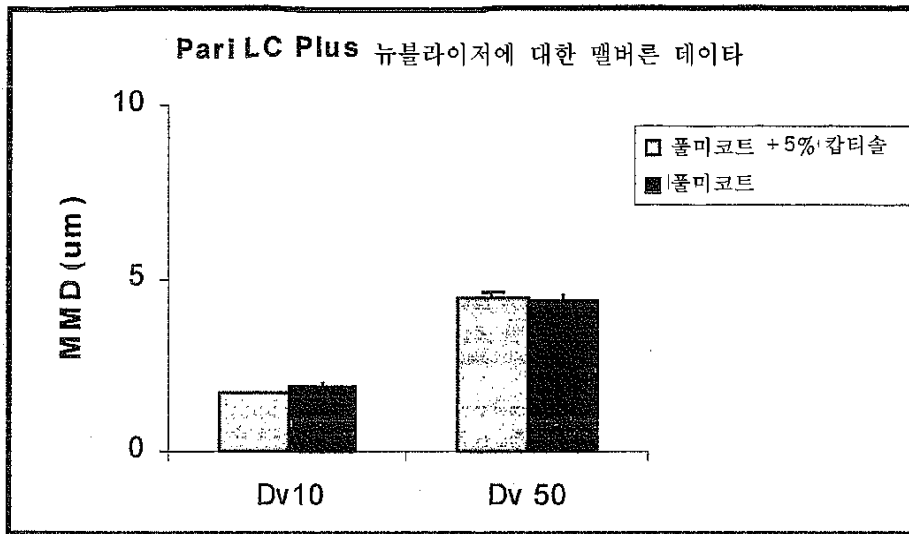


도면9

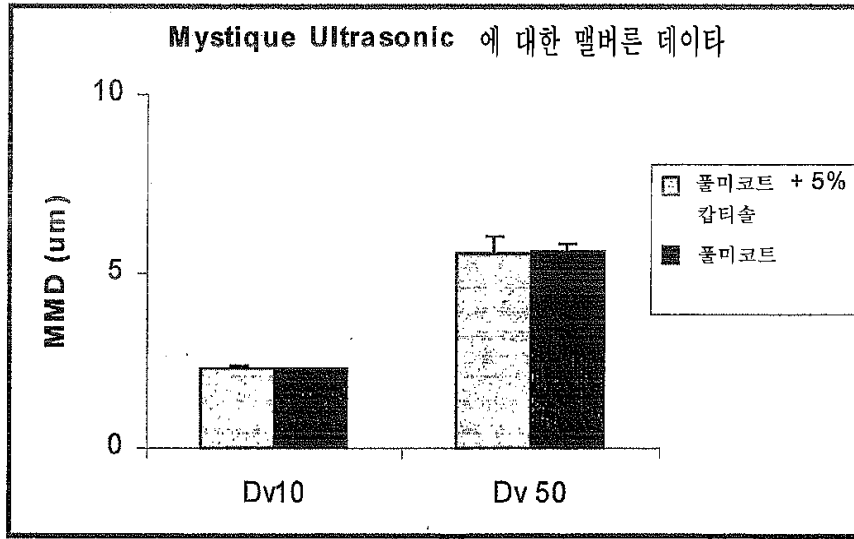
다양한 뉴블라이저 셋업으로부터의 캡티솔 유출



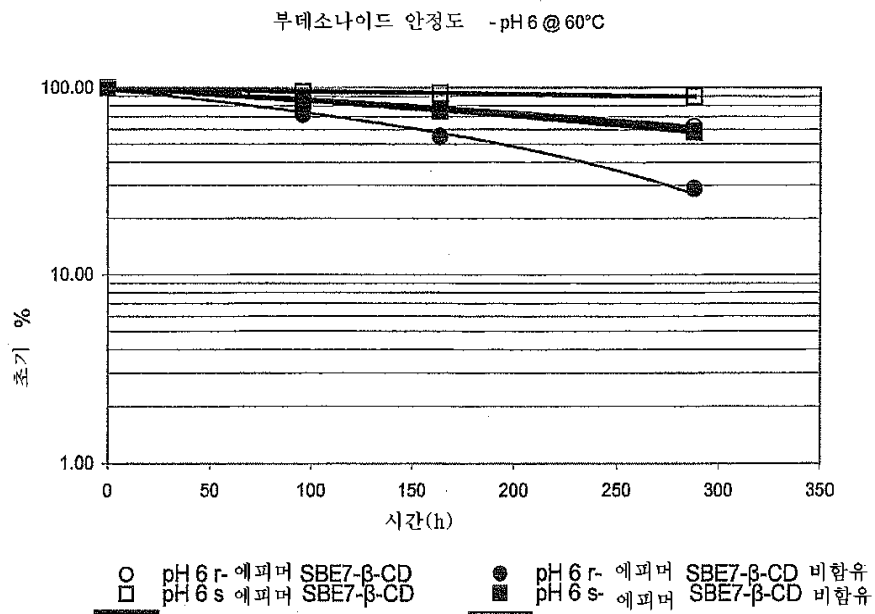
도면10a



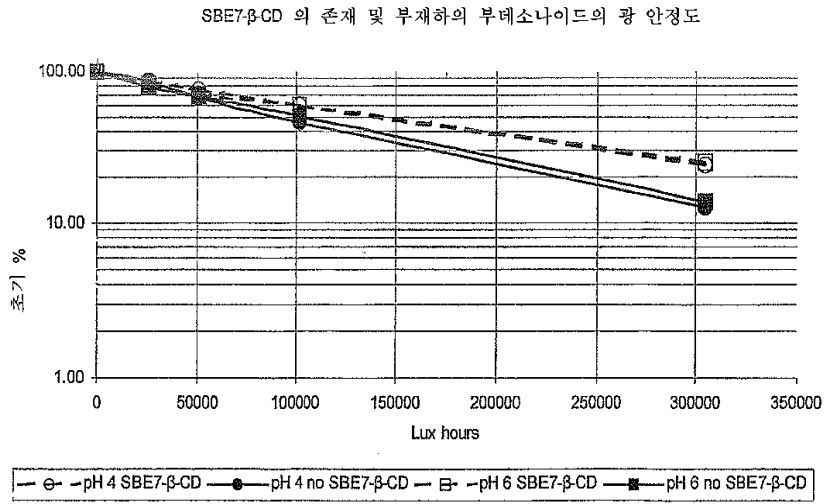
도면10b



도면11

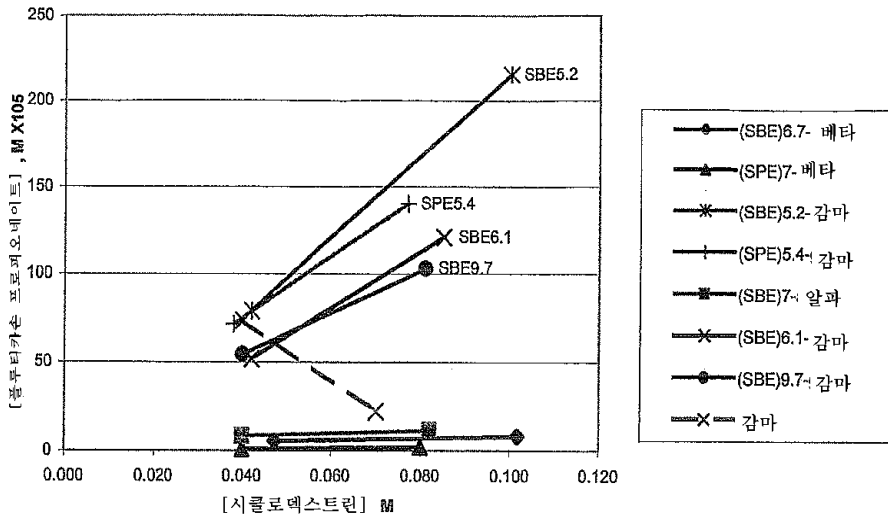


도면12



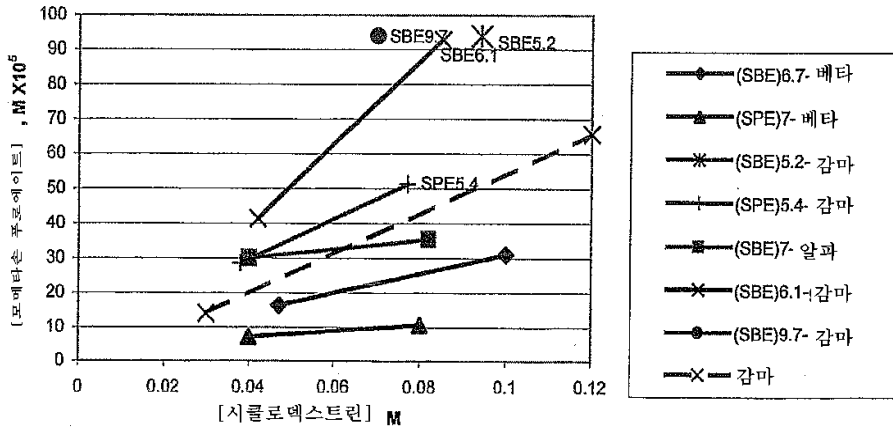
도면13

플루티카손 프로피오네이트의 용해도에 대한 CD 고리 크기 및 DS의 영향



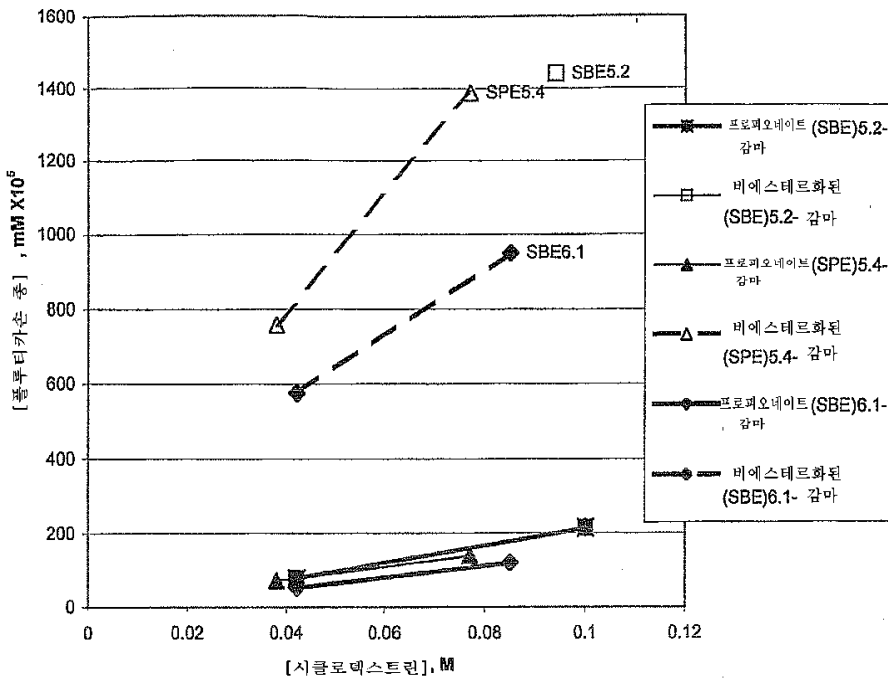
도면14

모메타손 푸로에이트의 용해도에 대한 CD 고리 크기 및 DS의 영향



도면15

(SAE)_{5.6}- 감마 CD 에 의한 에스테르의 존재 및 부재하의 플루티카손의 용해도



도면16

