



(19) 대한민국특허청(KR)  
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0068497  
 (43) 공개일자 2017년06월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 9/00* (2006.01) *A61K 31/439* (2006.01)  
*A61K 31/58* (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 9/0075* (2013.01)  
*A61K 31/439* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7011715
- (22) 출원일자(국제) 2015년10월07일  
 심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2017년04월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/054447
- (87) 국제공개번호 WO 2016/057641  
 국제공개일자 2016년04월14일
- (30) 우선권주장  
 62/061,436 2014년10월08일 미국(US)

- (71) 출원인  
 폴매트릭스 오퍼레이팅 컴퍼니, 인크  
 미합중국, 매사추세츠 02421, 랙싱톤, 스위트  
 390, 헤이든 애비뉴 99
- (72) 별명자  
 성, 진, 씨.  
 미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 퍼트넘 애비  
 뉴 259에이  
 폐리, 제이슨, 엠.  
 미국 02140 매사추세츠주 캠브리지 #1 린지 애비  
 뉴 125  
 타우버, 마이클  
 미국 02134 매사추세츠주 올스톤 #303 브라이튼  
 애비뉴 244
- (74) 대리인  
 양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 111 항

(54) 발명의 명칭 티오토로피움, 아미노산 및 산을 함유하는 제형 및 이의 방법

### (57) 요약

티오토로피움염, 1종 이상의 아미노산, 및 산 함량, 및 선택적으로, 염화나트륨, 및/또는 1종 이상의 추가적인 치료제를 함유하는 건조 입자를 함유하는 건조 분말로서, 상기 산 대 아미노산의 몰 비는 약 0.0005 내지 약 5, 또는 0.002 내지 약 1인, 건조 분말. 일 양상에서, 건조 입자를 함유하는 건조 분말은 호흡관에 대한 투여에 적합하다. 일 양상에서, 건조 입자를 함유하는 건조 분말은 티오토로피움염, 1종 이상의 아미노산, 산 함량, 염화나트륨, 및 선택적으로 1종 이상의 추가적인 치료제를 함유하는 호흡 가능한 건조 입자를 함유하는 호흡 가능한 건조 분말이되, 상기 티오토로피움염은 약 0.01% 내지 약 0.5%이고, 류신은 약 5% 내지 약 40%이며, 상기 염화나트륨은 약 50% 내지 약 90%이고, 상기 선택적인 1종 이상의 추가적인 치료제는 약 30% 이하이며, 그리고 상기 산 대 아미노산의 몰 비는 약 0.002 내지 약 1이고, 모든 백분율은 건조물질 기준으로 그리고 호흡 가능한 건조 입자량의 모든 성분에 대한 100%까지의 중량이다.

(52) CPC특허분류

*A61K 31/58* (2013.01)

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61K 2300/00* (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

호흡 가능한 건조 분말로서, 티오트로피움염, 1종 이상의 아미노산, 산 함량, 염화나트륨, 및 선택적으로 1종 이상의 추가적인 치료제를 포함하는 호흡 가능한 건조 입자를 포함하되, 상기 티오트로피움염은 약 0.01% 내지 약 0.5%이고, 상기 아미노산은 약 5% 내지 약 40%이며, 상기 염화나트륨은 약 50% 내지 약 90%이고, 상기 선택적인 1종 이상의 추가적인 치료제는 약 30% 이하이며, 상기 산 대 아미노산의 몰 비는 약 0.002 내지 약 1이고, 모든 백분율은 건조물질 기준으로 그리고 호흡 가능한 건조 입자량의 모든 성분에 대해 100%까지의 중량인, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 2

호흡 가능한 건조 분말로서, 티오트로피움염, 1종 이상의 아미노산, 산 함량, 염화나트륨, 및 선택적으로 1종 이상의 추가적인 치료제를 포함하는 호흡 가능한 건조 입자를 포함하되, 상기 티오트로피움염은 약 0.01% 내지 약 0.5%이고, 상기 아미노산은 약 5% 내지 약 40%이며, 상기 염화나트륨은 약 50% 내지 약 90%이고, 상기 선택적인 1종 이상의 추가적인 치료제는 약 30% 이하이며, 상기 산 대 아미노산의 몰 비는 약 0.002 내지 약 1이고, 모든 백분율은 건조물질 기준으로 그리고 상기 호흡 가능한 건조 입자량의 모든 성분에 대한 100%까지의 중량이며, 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 상기 호흡 가능한 건조 분말이 리셉터클(receptacle) 내에서 밀봉되고 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서 약 12개월 동안 저장될 때, 상기 티오트로피움의 순도는 약 96.0% 이상인, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 3

호흡 가능한 건조 분말로서, 티오트로피움염, 1종 이상의 아미노산, 산 함량, 염화나트륨, 및 선택적으로 1종 이상의 추가적인 치료제를 포함하는 호흡 가능한 건조 입자를 포함하되, 상기 티오트로피움염은 약 0.01% 내지 약 0.5%이고, 상기 아미노산은 약 5% 내지 약 40%이며, 상기 염화나트륨은 약 50% 내지 약 90%이고, 상기 선택적인 1종 이상의 추가적인 치료제는 약 30% 이하이며, 상기 산 대 아미노산의 몰 비는 약 0.002 내지 약 1이고, 모든 백분율은 건조물질 기준으로 그리고 상기 호흡 가능한 건조 입자량의 모든 성분에 대한 100%까지의 중량이며, 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 상기 호흡 가능한 건조 분말이 리셉터를 내에서 밀봉되고 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서 약 12개월 동안 저장될 때, 티오트로피움 불순물 B의 양은 약 1.0% 이하인, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 4

호흡 가능한 건조 분말로서, 티오트로피움염, 1종 이상의 아미노산, 산 함량, 염화나트륨, 및 선택적으로 1종 이상의 추가적인 치료제를 포함하는 호흡 가능한 건조 입자를 포함하되, 상기 티오트로피움염은 약 0.01% 내지 약 0.5%이고, 상기 아미노산은 약 5% 내지 약 40%이며, 상기 염화나트륨은 약 50% 내지 약 90%이고, 상기 선택적인 1종 이상의 추가적인 치료제는 약 30% 이하이며, 상기 산 대 아미노산의 몰 비는 약 0.002 내지 약 1.0이고, 모든 백분율은 건조물질 기준으로 그리고 상기 호흡 가능한 건조 입자량의 모든 성분에 대한 100%까지의 중량이며, 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 상기 호흡 가능한 건조 분말이 리셉터를 내에서 밀봉되고 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서 약 12개월 동안 저장될 때, 티오트로피움 불순물 A의 양은 약 1.0% 이하인, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 5

호흡 가능한 건조 분말로서, 티오트로피움염, 1종 이상의 아미노산, 산 함량, 염화나트륨, 및 선택적으로 1종 이상의 추가적인 치료제를 포함하는 호흡 가능한 건조 입자를 포함하되, 상기 티오트로피움염은 약 0.01% 내지 약 0.5%이고, 상기 아미노산은 약 5% 내지 약 40%이며, 상기 염화나트륨은 약 50% 내지 약 90%이고, 상기 선택적인 1종 이상의 추가적인 치료제는 약 30% 이하이며, 상기 산 대 티오트로피움의 몰 비는 약 2 내지 약 1000이고, 모든 백분율은 건조물질 기준으로 그리고 호흡 가능한 건조 입자량의 모든 성분에 대해 100%까지의 중량인, 호흡 가능한 건조 분말.

**청구항 6**

호흡 가능한 건조 분말로서, 티오트로피움염, 1종 이상의 아미노산, 산 함량, 염화나트륨, 및 선택적으로 1종 이상의 추가적인 치료제를 포함하는 호흡 가능한 건조 입자를 포함하되, 상기 티오트로피움염은 약 0.01% 내지 약 0.5%이고, 상기 아미노산은 약 5% 내지 약 40%이며, 상기 염화나트륨은 약 50% 내지 약 90%이고, 상기 선택적인 1종 이상의 추가적인 치료제는 약 30% 이하이며, 상기 산 대 티오트로피움의 몰 비는 약 2 내지 약 1000이고, 모든 백분율은 건조물질 기준으로 그리고 상기 호흡 가능한 건조 입자량의 모든 성분에 대한 100%까지의 중량이며, 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 상기 호흡 가능한 건조 분말이 리셉터를 내에서 밀봉되고 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서 약 12개월 동안 저장될 때, 상기 티오트로피움의 순도는 약 96.0% 이상인, 호흡 가능한 건조 분말.

**청구항 7**

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1종 이상의 아미노산은 류신인, 호흡 가능한 건조 분말.

**청구항 8**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1종 이상의 아미노산은 L-류신인, 방법.

**청구항 9**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 산 대 아미노산의 몰 비는 약 0.005 내지 약 0.5인, 호흡 가능한 건조 분말.

**청구항 10**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 산 대 아미노산의 몰 비는 약 0.01 내지 약 0.1인, 호흡 가능한 건조 분말.

**청구항 11**

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 산 대 티오트로피움의 몰 비는 약 5 내지 약 500인, 호흡 가능한 건조 분말.

**청구항 12**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염화나트륨은 약 60% 내지 약 90%이고, 상기 류신은 약 10% 내지 약 40%인, 호흡 가능한 건조 분말.

**청구항 13**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염화나트륨은 약 67% 내지 약 84%이고, 상기 류신은 약 12% 내지 약 33%인, 호흡 가능한 건조 분말.

**청구항 14**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염화나트륨은 약 75% 내지 약 82%이고, 상기 류신은 약 15% 내지 약 25%인, 호흡 가능한 건조 분말.

**청구항 15**

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 염화나트륨은 약 79.5% 내지 약 80.5%이고, 상기 류신은 약 19.5% 내지 약 20.5%인, 호흡 가능한 건조 분말.

**청구항 16**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 티오트로피움염은 약 0.02% 내지 약 0.25%인, 호흡 가능한 건조 분말.

**청구항 17**

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 티오트로피움염은 약 0.05% 내지 약 0.15%인, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 티오트로피움염은 브롬화티오트로피움, 염화티오트로피움, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 19

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 티오트로피움염은 브롬화티오트로피움인, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 20

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 티오트로피움염은 염화티오트로피움인, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1종 이상의 추가적인 치료제는 약 0.01% 내지 약 15%의 양으로 존재하는, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1종 이상의 추가적인 치료제는 1종 이상의 흡입 스테로이드, 1종 이상의 지속성 베타 작용제, 1종 이상의 단기 작용 베타 작용제, 1종 이상의 2작용성 무스카린 길항제-베타 2 작용제, 1종 이상의 항염증제, 1종 이상의 기관지확장제, 및 이들의 임의의 조합물로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1종 이상의 추가적인 치료제는 1종 이상의 코르티코스테로이드인, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1종 이상의 추가적인 치료제는 플루티카손 푸로에이트, 모메타손 푸로에이트, 시클레소나이드, 및 이들의 임의의 조합물로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택되는, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 25

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 선택적인 치료제는 생략된, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 약 15°C 내지 약 30°C에서 약 12개월 저장 후에 밀봉된 리셉터를 내의 상기 호흡 가능한 건조 분말 중의 티오트로피움 불순물 A, B, C, E, F, G 및 H의 총량은 약 2.0% 이하인, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 27

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 약 15°C 내지 약 30°C에서 약 12개월 저장 후에 밀봉된 리셉터를 내의 상기 호흡 가능한 건조 분말 중의 티오트로피움 불순물 A의 양은 약 1.0% 이하인, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 28

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 약 15°C 내지 약 30°C에서 약 12개월 저장 후에 밀봉된 리셉터를 내의 상기 호흡 가능한 건조 분말 중의 티오트로피움 불순물 B의 양은 약 1.0% 이하인, 호흡 가능한 건조 분말.

**청구항 29**

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 상기 호흡 가능한 건조 분말이 리셉터를 내에 밀봉되고 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서 약 18개월 동안 저장될 때, 상기 티오토로피움의 순도는 약 96.0% 이상이고, 상기 티오토로피움 불순물 A, B, C, E, F, G 및 H의 총량은 약 2.0% 이하이며, 상기 불순물 A의 양은 약 1.0% 이하이고, 상기 불순물 B의 양은 약 1.0% 이하인, 호흡 가능한 건조 분말.

**청구항 30**

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 상기 호흡 가능한 건조 분말이 리셉터를 내에 밀봉되고 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서 24개월 동안 저장될 때, 상기 티오토로피움의 순도는 약 96.0% 이상이고, 상기 티오토로피움 불순물 A, B, C, E, F, G 및 H의 총량은 약 2.0% 이하이며, 상기 티오토로피움 불순물 A의 양은 약 1.0% 이하이고, 상기 불순물 B의 양은 약 1.0% 이하인, 호흡 가능한 건조 분말.

**청구항 31**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말은 약 40% 이하의 상대 습도에서 상기 리셉터를 내에 밀봉되고, 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서 저장되는, 호흡 가능한 건조 분말.

**청구항 32**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말은 약 30% 이하의 상대 습도에서 상기 리셉터를 내에 밀봉되고, 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서 저장되는, 호흡 가능한 건조 분말.

**청구항 33**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말은 건조제를 지니는 리셉터를 내에 밀봉되고, 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서 저장되는, 호흡 가능한 건조 분말.

**청구항 34**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호흡 가능한 건조 입자는 용적 중앙값 기하학적 직경(volume median geometric diameter: VMGD)이 약 10 마이크론 이하인, 호흡 가능한 건조 분말.

**청구항 35**

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호흡 가능한 건조 입자는 용적 중앙값 기하학적 직경(VMGD)이 약 1 마이크론 내지 약 5마이크론인, 호흡 가능한 건조 분말.

**청구항 36**

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호흡 가능한 건조 입자는 텁 밀도가  $0.4\text{g}/\text{cm}^3$  초과인, 호흡 가능한 건조 분말.

**청구항 37**

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호흡 가능한 건조 입자는 텁 밀도가  $0.4\text{g}/\text{cm}^3$  내지 약  $1.2\text{g}/\text{cm}^3$ 인, 호흡 가능한 건조 분말.

**청구항 38**

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호흡 가능한 건조 입자는 텁 밀도가 약  $0.45\text{g}/\text{cm}^3$  내지 약  $1.2\text{g}/\text{cm}^3$ 인, 호흡 가능한 건조 분말.

**청구항 39**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 분말은 공기 역학 중량 평균 직경(median aerodynamic

diameter: MMAD)이 약 1 마이크론 내지 약 5 마이크론인, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호흡 가능한 건조 분말은 5 마이크론 미만의 티오트로피움의 미립자 용량(fine particle dose: FPD)이 약 1 마이크로그램 내지 약 5 마이크로그램인, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호흡 가능한 건조 분말은 5 마이크론 미만의 티오트로피움의 미립자 용량(FPD)이 약 2 마이크로그램 내지 약 5 마이크로그램인, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 42

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호흡 가능한 건조 분말은 4.4 마이크론 미만의 티오트로피움의 미립자 용량(FPD)이 약 1 마이크로그램 내지 약 5 마이크로그램인, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 43

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호흡 가능한 건조 분말은 4.4 마이크론 미만의 티오트로피움의 미립자 용량(FPD)이 약 2 마이크로그램 내지 약 5 마이크로그램인, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 분말은 2.0 마이크론 미만의 미립자 용량(FPD) 대 약 5.0 마이크론 미만의 FPD의 비가 0.25 미만인, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 45

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 분말은 2.0 마이크론 미만의 미립자 용량(FPD) 대 약 4.4 마이크론 미만의 FPD의 비가 0.25 미만인, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 46

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 입자는 레이저 회절에 의해 측정하여 1/4bar 분산성 비가 약 1.5 이하인, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 47

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 입자는 레이저 회절에 의해 측정하여 1/4bar 분산성 비가 약 1.4 이하인, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 48

제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 입자는 레이저 회절에 의해 측정하여 1/4bar 분산성 비가 약 1.3 이하인, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 49

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 입자는 레이저 회절에 의해 측정하여 0.5/4bar 분산성 비가 약 1.5 이하인, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 50

제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 입자는 레이저 회절에 의해 측정하여 0.5/4bar 분산성 비가 약 1.4 이하인, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 51

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 분말은 5.0 마이크론 미만의 총 용량의 미립자 분획

(FPF)이 약 35% 이상인, 호흡 가능한 건조 분말.

### 청구항 52

제1항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 분말은 5.0 마이크론 미만의 총 용량의 미립자 분획 (FPF)이 약 50% 이상인, 호흡 가능한 건조 분말.

### 청구항 53

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호흡 가능한 건조 입자는 다음의 조건(총 질량 약 10mg을 함유하는 크기 3 캡슐을 이용하여 유속 30 LPM으로 흡입 에너지 2.3줄, 상기 총 질량은 상기 호흡 가능한 건조 입자로 이루어짐) 하에서 분당 약  $0.036\sqrt{kPa}/리터$ 의 저항을 갖는 수동 건조 분말 흡입기로부터 방출될 때 적어도 80%의 캡슐 방출 분말 질량(CEPM)을 가지고, 레이저 회절에 의해 측정하여 상기 흡입기로부터 방출된 상기 호흡 가능한 건조 입자의 상기 용적 중앙값 기하학적 직경은 5 마이크론 이하인, 호흡 가능한 건조 분말.

### 청구항 54

제1항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호흡 가능한 건조 입자는 다음의 조건(총 질량 약 5mg을 함유하는 크기 3 캡슐을 이용하여 유속 30 LPM으로 흡입 에너지 2.3줄, 상기 총 질량은 상기 호흡 가능한 건조 입자로 이루어짐) 하에서 분당 약  $0.036\sqrt{kPa}/리터$ 의 저항을 갖는 수동 건조 분말 흡입기로부터 방출 될 때 적어도 80%의 캡슐 방출 분말 질량(CEPM)을 가지고, 레이저 회절에 의해 측정하여 상기 흡입기로부터 방출된 상기 호흡 가능한 건조 입자의 상기 용적 중앙값 기하학적 직경은 5 마이크론 이하인, 호흡 가능한 건조 분말.

### 청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호흡 가능한 건조 입자는 다음의 조건(총 질량 약 10mg을 함유하는 크기 3 캡슐을 이용하여 유속 20 LPM으로 흡입 에너지 1.8줄, 상기 총 질량은 상기 호흡 가능한 건조 입자로 이루어짐) 하에서 분당 약  $0.048\sqrt{kPa}/리터$ 의 저항을 갖는 수동 건조 분말 흡입기로부터 방출 될 때 적어도 80%의 캡슐 방출 분말 질량(CEPM)을 가지고, 레이저 회절에 의해 측정하여 상기 흡입기로부터 방출된 상기 호흡 가능한 건조 입자의 상기 용적 중앙값 기하학적 직경은 5 마이크론 이하인, 호흡 가능한 건조 분말.

### 청구항 56

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호흡 가능한 건조 입자는 다음의 조건(총 질량 약 5mg을 함유하는 크기 3 캡슐을 이용하여 유속 20 LPM으로 흡입 에너지 1.8줄, 상기 총 질량은 상기 호흡 가능한 건조 입자로 이루어짐) 하에서 분당 약  $0.048\sqrt{kPa}/리터$ 의 저항을 갖는 수동 건조 분말 흡입기로부터 방출 될 때 적어도 80%의 캡슐 방출 분말 질량(CEPM)을 가지고, 레이저 회절에 의해 측정하여 상기 흡입기로부터 방출된 상기 호흡 가능한 건조 입자의 상기 용적 중앙값 기하학적 직경은 5 마이크론 이하인, 호흡 가능한 건조 분말.

### 청구항 57

치료가 필요한 환자의 호흡관에 제1항 내지 제56항 중 어느 한 항의 유효량의 호흡 가능한 건조 분말을 투여하는 단계를 포함하는 호흡기 질환을 치료하는 방법.

### 청구항 58

치료가 필요한 환자의 호흡관에 제1항 내지 제56항 중 어느 한 항의 유효량의 호흡 가능한 건조 분말을 투여하는 단계를 포함하는 호흡기 질환의 급성 악화의 발생률 또는 중증도를 치료하거나 또는 감소시키는 방법.

### 청구항 59

개체에서 호흡기 질환을 치료하는 용도를 위한 제1항 내지 제56항 중 어느 한 항의 호흡 가능한 건조 분말로서, 상기 용도는 개체의 호흡관에 유효량의 상기 호흡 가능한 건조 분말을 투여하는 것을 포함하되, 상기 호흡기 질환은 치료되는, 호흡 가능한 건조 분말.

### 청구항 60

개체에서 호흡기 질환의 급성 악화의 발생률 또는 중증도를 치료하거나 또는 감소시키는 용도를 위한 제1항 내지 제56항 중 어느 한 항의 호흡 가능한 건조 분말로서, 상기 용도는 상기 개체의 호흡관에 유효량의 상기 호흡

가능한 건조 분말을 투여하는 것을 포함하되, 상기 호흡기 질환은 치료되는, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호흡기 질환은 COPD인, 상기 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 62

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호흡기 질환은 천식, 낭포성 섬유증 또는 비-낭포성 섬유증 기관지 확장증인, 호흡 가능한 건조 분말.

#### 청구항 63

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항의 호흡 가능한 건조 분말을 함유하는 건조 분말 흡입기(dry powder inhaler: DPI).

#### 청구항 64

제63항에 있어서, 상기 DPI는 캡슐-기반 DPI인, DPI.

#### 청구항 65

제63항에 있어서, 상기 DPI는 블리스터-기반 DPI인, DPI.

#### 청구항 66

제63항에 있어서, 상기 DPI는 저장소-기반 DPI인, DPI.

#### 청구항 67

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항의 호흡 가능한 건조 분말을 포함하는 리셉터클.

#### 청구항 68

제67항에 있어서, 상기 리셉터클은 캡슐, 블리스터 또는 저장소인, 리셉터클.

#### 청구항 69

제67항 또는 제68항에 있어서, 상기 리셉터클은 제63항 내지 제66항 중 어느 한 항의 DPI에서 사용하기에 적합한, 리셉터클.

#### 청구항 70

제67항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리셉터클은 약 10mg 이하의 상기 호흡 가능한 건조 분말을 함유하는, 리셉터클.

#### 청구항 71

제67항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리셉터클은 약 5mg 이하의 상기 호흡 가능한 건조 분말을 함유하는, 리셉터클.

#### 청구항 72

제67항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리셉터클은 티오트로피움의 공칭 용량 약 6 내지 약 15 마이크로그램을 함유하는, 리셉터클.

#### 청구항 73

제67항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리셉터클은 티오트로피움의 공칭 용량 약 3 내지 약 12 마이크로그램을 함유하는, 리셉터클.

#### 청구항 74

제67항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리셉터클은 티오트로피움의 공칭 용량 약 1 내지 약 6 마이크로그램을 함유하는, 리셉터클.

#### 청구항 75

제67항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리셉터클은 티오트로피움의 공칭 용량 약 0.5 내지 약 3 마이크로그램을 함유하는, 리셉터클.

#### 청구항 76

안정한 건조 분말 티오트로피움 제형의 제조 방법으로서, 하기 단계들을 포함하는 방법,

호흡 가능한 건조 입자를 제조하기 위해 공급 원료를 분무 건조하는 단계로서, 상기 공급 원료는 티오트로피움 염, 1종 이상의 아미노산, 산 함량, 염화나트륨, 및 선택적으로 1종 이상의 추가적인 치료제를 포함하고, 상기 티오트로피움염은 약 0.01% 내지 약 0.5%이며, 상기 아미노산은 약 5% 내지 약 40%이고, 상기 염화나트륨은 약 50% 내지 약 90%이며, 상기 선택적인 1종 이상의 추가적인 치료제는 약 30% 이하이고, 상기 산 대 아미노산의 몰 비는 0.002 내지 1.0이며, 모든 백분율은 건조물질 기준으로 그리고 상기 호흡 가능한 건조 입자량의 모든 성분에 대해 100%까지의 중량인, 상기 분무 건조하는 단계, 및

상기 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말을 리셉터를 내로 밀봉시키는 단계로서, 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 상기 호흡 가능한 건조 분말이 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서 약 12개월 동안 저장될 때, 상기 티오트로피움의 순도는 약 96.0% 이상인, 상기 밀봉시키는 단계.

#### 청구항 77

안정한 건조 분말 티오트로피움 제형의 제조 방법으로서, 하기 단계들을 포함하는 방법,

호흡 가능한 건조 입자를 제조하기 위해 공급 원료를 분무 건조하는 단계로서, 상기 공급 원료는 티오트로피움 염, 1종 이상의 아미노산, 산, 염화나트륨, 및 선택적으로 1종 이상의 추가적인 치료제를 포함하고, 상기 티오트로피움염은 약 0.01% 내지 약 0.5%이며, 상기 아미노산은 약 5% 내지 약 40%이고, 상기 염화나트륨은 약 50% 내지 약 90%이며, 상기 선택적인 1종 이상의 추가적인 치료제는 약 30% 이하이고, 상기 산 대 티오트로피움의 몰 비는 2 내지 1000이며, 모든 백분율은 건조물질 기준으로 그리고 상기 호흡 가능한 건조 입자량의 모든 성분에 대해 100%까지의 중량인, 상기 분무 건조하는 단계, 및

상기 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말을 리셉터를 내로 밀봉시키는 단계로서, 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 상기 호흡 가능한 건조 분말이 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서 약 12개월 동안 저장될 때, 상기 티오트로피움의 순도는 약 96.0% 이상인, 상기 밀봉시키는 단계.

#### 청구항 78

제76항 또는 제77항에 있어서, 상기 공급 원료는 용액, 혼탁액 또는 이들의 조합물인, 방법.

#### 청구항 79

제76항 또는 제77항에 있어서, 상기 공급 원료는 용액인, 방법.

#### 청구항 80

제76항 또는 제77항에 있어서, 상기 공급 원료는 혼탁액인, 방법.

#### 청구항 81

제76항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1종 이상의 아미노산은 류신인, 방법.

#### 청구항 82

제67항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 리셉터클은 티오트로피움의 공칭 용량 약 1.5 내지 약 9 마이크로그램을 함유하는, 리셉터클.

#### 청구항 83

건조 분말로서, 티오토로피움, 1종 이상의 아미노산 및 산 함량을 포함하는 건조 입자를 포함하되, 상기 산 함량 대 아미노산의 몰 비는 약 0.0005 내지 약 5인, 건조 분말.

#### 청구항 84

건조 분말로서, 티오토로피움, 1종 이상의 아미노산 및 산 함량을 포함하는 건조 입자를 포함하되, 상기 산 함량 대 티오토로피움의 몰 비는 약 0.5 내지 약 2000인, 건조 분말.

#### 청구항 85

티오토로피움, 1종 이상의 아미노산 및 산을 포함하는 액체 제형으로서, 상기 산 대 아미노산의 몰 비는 약 0.0005 내지 약 5인, 액체 제형.

#### 청구항 86

티오토로피움, 1종 이상의 아미노산 및 산을 포함하는 액체 제형으로서, 상기 산 대 티오토로피움의 몰 비는 약 0.5 내지 약 2000인, 액체 제형.

#### 청구항 87

제83항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 산 함량 대 아미노산의 몰 비는 약 0.002 내지 약 1인, 건조 분말 또는 액체 제형.

#### 청구항 88

제83항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 산 함량 대 티오토로피움의 몰 비는 약 2 내지 약 1000인, 건조 분말 또는 액체 제형.

#### 청구항 89

제83항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 아미노산은 류신, 글리신 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된, 건조 분말 또는 액체 제형.

#### 청구항 90

제83항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 금속 양이온 염을 더 포함하는, 건조 분말 또는 액체 제형.

#### 청구항 91

제90항에 있어서, 상기 금속 양이온 염은 나트륨염인, 건조 분말 또는 액체 제형.

#### 청구항 92

제91항에 있어서, 상기 나트륨염은 염화나트륨인, 건조 분말 또는 액체 제형.

#### 청구항 93

제83항 내지 제84항 중 어느 한 항 또는 제87항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서,

- i) 상기 건조 분말이 리셉터를 내에 밀봉되고, 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서 약 12개월 동안 저장될 때, 상기 티오토로피움의 순도는 약 96.0% 이상이고;
- ii) 상기 건조 분말이 리셉터를 내에 밀봉되고, 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서 약 12개월 동안 저장될 때, 상기 티오토로피움 불순물 B의 양은 약 1.0% 이하이며; 그리고/또는
- iii) 건조 분말이 리셉터를 내에 밀봉되고, 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서 약 12개월 동안 저장될 때, 상기 티오토로피움 불순물 A의 양은 약 1.0% 이하인, 건조 분말.

#### 청구항 94

제85항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서,

- i) 상기 액체 제형이 리셉터를 내에 밀봉되고, 약 12개월 동안 저장될 때, 상기 티오토로피움의 순도는 약

96.0% 이상이고;

ii) 상기 액체 제형이 리셉터를 내에 밀봉되고, 약 12개월 동안 저장될 때, 상기 티오트로피움 불순물 B의 양은 약 1.0% 이하이며; 그리고/또는,

iii) 상기 액체 제형이 리셉터를 내에 밀봉되고, 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서 약 12개월 동안 저장될 때, 상기 티오트로피움 불순물 A의 양은 약 1.0% 이하인, 액체 제형.

### 청구항 95

제85항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서,

i) 상기 액체 제형이 약 7일 동안 리셉터를 내에 저장될 때, 상기 티오트로피움의 순도는 약 96.0% 이상이고;

ii) 상기 액체 제형이 약 7일 동안 리셉터를 내에 저장될 때, 상기 티오트로피움 불순물 B의 양은 약 1.0% 이하이며; 그리고/또는,

iii) 상기 액체 제형이 약 7일 동안 리셉터를 내에 저장될 때, 상기 티오트로피움 불순물 A의 양은 약 1.0% 이하인, 액체 제형.

### 청구항 96

제94항 또는 제95항에 있어서, 상기 액체 제형은 15 내지 25°C에서 저장되는, 액체 제형.

### 청구항 97

제94항 또는 제95항에 있어서, 상기 액체 제형은 냉장 조건 하에 저장되는, 액체 제형.

### 청구항 98

제83항, 제84항 및 제 87항 내지 제93항 중 어느 한 항 또는 제85항 내지 제92항 및 제94항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 1종 이상의 흡입 스테로이드, 1종 이상의 지속성 베타 작용제, 1종 이상의 단기 작용 베타 작용제, 1종 이상의 2작용성 무스카린 길항제-베타2 작용제, 1종 이상의 항염증제, 1종 이상의 기관지확장제, 및 이들의 임의의 조합물로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된 1종 이상의 추가적인 치료제를 더 포함하는, 건조 분말 또는 액체 제형.

### 청구항 99

제83항, 제84항, 제87항 내지 제93항 및 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 건조 입자를 포함하는 상기 건조 분말은 환자에 대해 흡입에 의한 투여에 적합한, 건조 입자를 포함하는, 건조 분말.

### 청구항 100

제99항에 있어서, 상기 건조 분말은 5.0 마이크론 미만의 총 용량의 미립자 분획(FPF)이 약 35% 이상인, 건조 분말.

### 청구항 101

제99항 또는 제100항에 있어서, 상기 호흡 가능한 건조 입자는 다음의 조건(총 질량 약 5mg을 함유하는 크기 3 캡슐을 이용하여 유속 20 LPM으로 흡입 에너지 1.8줄, 상기 총 질량은 상기 호흡 가능한 건조 입자로 이루어짐) 하에서 분당 약  $0.048\sqrt{kPa}/리터$ 의 저항을 갖는 수동 건조 분말 흡입기로부터 방출 될 때 적어도 80%의 캡슐 방출 분말 질량(CEPM)을 가지고, 레이저 회절에 의해 측정하여 상기 흡입기로부터 방출된 상기 호흡 가능한 건조 입자의 상기 용적 중앙값 기하학적 직경은 5 마이크론 이하인, 건조 분말.

### 청구항 102

제99항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 분말의 단위 용량은 티오트로피움의 공칭 용량 약 1.5 내지 약 9 마이크로그램을 함유하는, 건조 분말.

### 청구항 103

제85항 내지 제92항 또는 제94항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 액체 제형은 환자에 대해 흡입에

의한 투여에 적합한, 액체 제형.

#### 청구항 104

제103항에 있어서, 상기 액체 제형의 단위 용량은 티오토로피움의 공칭 용량 약 1.5 내지 약 9 마이크로그램을 함유하는, 액체 제형.

#### 청구항 105

제83항, 제84항, 제87항 내지 제93항 및 제98항 내지 제102항 중 어느 한 항 또는 제85항 내지 제92항, 제94항 내지 제98항, 제103항 및 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 티오토로피움은 브롬화티오토로피움, 염화티오토로피움, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 티오토로피움염인, 건조 분말 또는 액체 제형.

#### 청구항 106

제105항에 있어서, 상기 티오토로피움염은 브롬화티오토로피움인, 건조 분말.

#### 청구항 107

제105항에 있어서, 상기 티오토로피움염은 염화티오토로피움인, 건조 분말.

#### 청구항 108

치료가 필요한 환자의 호흡관에 유효량의 제83항, 제84항, 제87항 내지 제93항, 제98항 내지 제102항 또는 제105항 내지 제107항 중 어느 한 항의 건조 분말 또는 제85항 내지 제92항, 제94항 내지 제98항, 제103항 및 제104항 중 어느 한 항의 액체 제형을 투여하는 단계를 포함하는 호흡기 질환의 치료 방법.

#### 청구항 109

치료가 필요한 환자의 호흡관에 유효량의 제83항, 제84항, 제87항 내지 제93항, 제98항 내지 제102항 또는 제105항 내지 제107항 중 어느 한 항의 건조 분말 또는 제85항 내지 제92항, 제94항 내지 제98항, 제103항 및 제104항 중 어느 한 항의 액체 제형을 투여하는 단계를 포함하는 호흡기 질환의 급성 악화의 발생률 또는 중증도를 치료하거나 또는 감소시키는 방법.

#### 청구항 110

개체에서 호흡기 질환을 치료하는 용도를 위한 제83항, 제84항, 제87항 내지 제93항, 제98항 내지 제102항, 및 제105항 내지 제107항 중 어느 한 항의 건조 분말 또는 제85항 내지 제92항, 제94항 내지 제98항, 제103항 및 제104항 중 어느 한 항의 액체 제형으로서, 상기 용도는 상기 개체의 호흡관에 유효량의 상기 건조 분말 또는 액체 제형을 투여하는 것을 포함하되, 상기 호흡기 질환은 치료되는, 건조 분말 또는 액체 제형.

#### 청구항 111

개체에서 호흡기 질환의 급성 악화의 발생률 또는 중증도를 치료하거나 또는 감소시키는 용도를 위한 제83항, 제84항, 제87항 내지 제93항, 제98항 내지 제102항, 및 제105항 내지 제107항 중 어느 한 항의 건조 분말 또는 제85항 내지 제92항, 제94항 내지 제98항, 제103항 및 제104항 중 어느 한 항의 액체 제형으로서, 상기 용도는 상기 개체의 호흡관에 유효량의 상기 건조 분말 또는 액체 제형을 투여하는 것을 포함하되, 상기 호흡기 질환은 치료되는, 건조 분말 또는 액체 제형.

### 발명의 설명

#### 배경 기술

[0001] 티오토로피움의 화학 구조는 미국 특허 제5,610,163호 및 RE39,820에서 처음 기재되었다. 티오토로피움염은 다음의 음이온: 브롬화물, 플루오린화물, 염화물, 요오드화물, C1-C4-알킬설페이트, 황산염, 황산수소, 인산염, 인산수소, 인산2수소, 질산염, 말레산염, 아세트산염, 트라이플루오로아세트산염, 시트르산염, 퓨마르산염, 타르타르산염, 옥살산염, 숙신산염 및 벤조산염, C1-C4-알킬설플산염(선택적으로 알킬기에서 플루오린에 의해 1, 2 또는 3치환될 수 있음) 또는 페닐설플산염(선택적으로 페닐 고리에서 C1-C4-알킬에 의해 일- 또는 다치환될 수 있음) 중 하나를 지니는 양이온성 티오토로피움을 함유하는 염이다. 브롬화티오토로피움은, 예를 들어 COPD

및 천식의 치료에서 치료적 이점을 제공하는 항콜린 작용제이고, 스피리바(SPIRIVA)(티오토로피움 브로마이드) 핸드인헤일러(HANDIHALER)(건조 분말 흡입기)(독일에 소재한 베링거 인겔하임) 중의 활성 성분이다. 브롬화티오토로피움은 다양한 형태, 예컨대 결정질 무수물(예를 들어 미국 특허 제6,608,055호; 제7,968,717호; 및 제8,163,913호(형태 11)에 기재), 결정질 일수화물(예를 들어, 미국 특허 제6,777,423호 및 제6,908,928호에 기재) 및 결정질 용매화물(예를 들어, 미국 특허 제7,879,871호에 기재)로 결정화하는 것으로 알려져 있다. 티오토로피움의 다양한 결정질 형태는 X-선 분말 회절(XRPD), 시차주사 열량측정법(DSC), 결정 구조 및 적외선(IR) 스펙트럼 분석을 포함하는 다수의 상이한 분석에 의해 구별될 수 있다. 티오토로피움은 당업계에 잘 공지되어 있는 다양한 방법(예를 들어 미국 특허 제6,486,321호; 제7,491,824호; 제7,662,963호; 및 제8,344,143호에 기재된 방법을 포함)을 이용하여 합성될 수 있다.

### 발명의 내용

[0002]

특정 조건 하에서, 티오토로피움 염 및 아미노산(예를 들어, 류신)을 함유하는 건조 분말 제형은 티오토로피움-관련 불순물의 증가에 의해 적어도 부분적으로 초래되는 티오토로피움염의 순도 감소를 초래한다. 불순물은 항상 존재하지 않고/않거나 제조 후에 바로 측정 가능하다. 그러나, 실온에서 저장 시, 불순물 수준은, 예를 들어 3개월, 6개월, 1년 또는 2년 후에 증가한다. 제형으로부터의 아미노산(예를 들어, 류신)의 제거는 이 문제를 해결하기 위한 한 가지 방법일 수 있지만, 아미노산(예를 들어, 류신)은 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말에 대해 이점을 제공하는 것으로 여겨진다. 이들 이점은, 예를 들어, 개선된 에어로졸 성능 및 분말 유동성이다. 티오토로피움염의 불순물의 상당한 증가 및 실온 저장 동안의 티오토로피움염 순도의 대응하는 감소를 야기하는 일 없이 티오토로피움염을 지니는 제형에서 아미노산(예를 들어, 류신)을 유지하는 것을 허용하는 용액이 필요로 된다..

[0003]

상기 언급한 문제를 해결하기 위해, 산 함량은 불순물 제형을 방지하거나 자연시키기 위한 유효량으로 건조 분말 제형에 도입되었다.

[0004]

티오토로피움 염, 1종 이상의 아미노산, 산 함량, 염화나트륨, 및 선택적으로 1종 이상의 추가적인 치료제를 함유하는 호흡 가능한 건조 입자를 함유하는 호흡 가능한 건조 분말로서, 여기서, 티오토로피움 염은 약 0.01% 내지 약 0.5%이고, 아미노산(예를 들어, 류신)은 약 5% 내지 약 40%이며, 염화나트륨은 약 50% 내지 약 90%이고, 선택적인 1종 이상의 추가적인 치료제는 약 30% 이하이며, 산 대 아미노산의 몰 비는 약 0.002 내지 약 1이고, 모든 백분율은 건조물질 기준으로 그리고 호흡 가능한 건조 입자량의 모든 성분에 대해 100%까지의 중량인, 호흡 가능한 건조 분말.

[0005]

티오토로피움염, 1종 이상의 아미노산, 산 함량, 염화나트륨, 및 선택적으로 1종 이상의 추가적인 치료제를 함유하는 호흡 가능한 건조 입자를 함유하는 호흡 가능한 건조 분말로서, 여기서, 티오토로피움염은 약 0.01% 내지 약 0.5%이고, 아미노산(예를 들어, 류신)은 약 5% 내지 약 40%이며, 염화나트륨은 약 50% 내지 약 90%이고, 선택적인 1종 이상의 추가적인 치료제는 약 30% 이하이며, 산 대 아미노산의 몰 비는 약 0.002 내지 약 1이고, 모든 백분율은 건조물질 기준으로 그리고 호흡 가능한 건조 입자량의 모든 성분에 대해 100%까지의 중량이며, 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말이 리셉터를 내에서 밀봉되고 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서 약 12개월 동안 저장될 때, 티오토로피움의 순도는 약 96.0% 이상인, 호흡 가능한 건조 분말.

[0006]

티오토로피움염, 1종 이상의 아미노산, 산 함량, 염화나트륨, 및 선택적으로 1종 이상의 추가적인 치료제를 함유하는 호흡 가능한 건조 입자를 함유하는 호흡 가능한 건조 분말로서, 여기서, 티오토로피움염은 약 0.01% 내지 약 0.5%이고, 아미노산(예를 들어, 류신)은 약 5% 내지 약 40%이며, 염화나트륨은 약 50% 내지 약 90%이고, 선택적인 1종 이상의 추가적인 치료제는 약 30% 이하이며, 산 대 아미노산의 몰 비는 약 0.002 내지 약 1이고, 모든 백분율은 건조물질 기준으로 그리고 호흡 가능한 건조 입자량의 모든 성분에 대해 100%까지의 중량이며, 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말이 리셉터를 내에서 밀봉되고 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서 약 12개월 동안 저장될 때, 티오토로피움 불순물 B의 양은 약 1.0% 이하인, 호흡 가능한 건조 분말.

[0007]

티오토로피움염, 1종 이상의 아미노산, 산 함량, 염화나트륨, 및 선택적으로 1종 이상의 추가적인 치료제를 함유하는 호흡 가능한 건조 입자를 함유하는 호흡 가능한 건조 분말로서, 여기서, 티오토로피움염은 약 0.01% 내지 약 0.5%이고, 아미노산(예를 들어, 류신)은 약 5% 내지 약 40%이며, 염화나트륨은 약 50% 내지 약 90%이고, 선택적인 1종 이상의 추가적인 치료제는 약 30% 이하이며, 산 대 아미노산의 몰 비는 약 0.002 내지 약 1이고, 모든 백분율은 건조물질 기준으로 그리고 호흡 가능한 건조 입자량의 모든 성분에 대해 100%까지의 중량이며, 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말이 리셉터를 내에서 밀봉되고 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서 약 12개월 동안 저장될 때, 티오토로피움 불순물 B의 양은 약 1.0% 이하인, 호흡 가능한 건조 분말.

온도에서 약 12개월 동안 저장될 때, 티오토로피움 불순물 A의 양은 약 1.0% 이하인, 호흡 가능한 건조 분말.

[0008] 티오토로피움 염, 1종 이상의 아미노산, 산 함량, 염화나트륨, 및 선택적으로 1종 이상의 추가적인 치료제를 함유하는 호흡 가능한 건조 입자를 함유하는 호흡 가능한 건조 분말로서, 여기서, 티오토로피움 염은 약 0.01% 내지 약 0.5%이고, 아미노산(예를 들어, 류신)은 약 5% 내지 약 40%이며, 염화나트륨은 약 50% 내지 약 90%이고, 선택적인 1종 이상의 추가적인 치료제는 약 30% 이하이며, 산 대 티오토로피움의 몰 비는 약 2 내지 약 1000이고, 모든 백분율은 건조물질 기준으로 그리고 호흡 가능한 건조 입자량의 모든 성분에 대해 100%까지의 중량인, 호흡 가능한 건조 분말.

[0009] 티오토로피움염, 1종 이상의 아미노산, 산 함량, 염화나트륨, 및 선택적으로 1종 이상의 추가적인 치료제를 함유하는 호흡 가능한 건조 입자를 함유하는 호흡 가능한 건조 분말로서, 여기서, 티오토로피움염은 약 0.01% 내지 약 0.5%이고, 아미노산(예를 들어, 류신)은 약 5% 내지 약 40%이며, 염화나트륨은 약 50% 내지 약 90%이고, 선택적인 1종 이상의 추가적인 치료제는 약 30% 이하이며, 산 대 티오토로피움의 몰 비는 약 2 내지 약 1000이고, 모든 백분율은 건조물질 기준으로 그리고 호흡 가능한 건조 입자량의 모든 성분에 대해 100%까지의 중량이며, 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말이 리셉터를 내에서 밀봉되고 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서 약 12개월 동안 저장될 때, 티오토로피움의 순도는 약 96.0% 이상인, 호흡 가능한 건조 분말.

[0010] 일 양상에서, 티오토로피움염, 1종 이상의 아미노산, 및 산 함량을 함유하는 건조 입자를 함유하는 건조 분말로서, 여기서, 산 함량 대 아미노산의 몰 비는 약 0.0005 내지 약 5, 또는 약 0.002 내지 약 1인, 건조 분말. 다른 양상에서, 티오토로피움염, 1종 이상의 아미노산 및 산 함량을 함유하는 건조 입자를 함유하는 건조 분말로서, 여기서, 산 함량 대 티오토로피움의 몰 비는 약 0.5 내지 약 2000, 또는 약 2 내지 약 1000인, 건조 분말. 이를 건조 분말은 선택적으로 금속 양이온 염, 예컨대 나트륨염, 예를 들어, 염화나트륨을 함유할 수 있다. 그들은 또한 1종 이상의 추가적인 치료제를 함유할 수 있다. 건조 분말 중의 성분은 기재된 몰비가 유지되는 조건 하의 임의의 백분율일 수 있다. 그러나, 다음은 건조 분말 중의 성분의 중량 백분율의 예이며: 티오토로피움염은 약 0.01% 내지 약 0.5%일 수 있고, 아미노산은 약 5% 내지 약 40%일 수 있으며, 선택적인 나트륨염, 예컨대 염화나트륨은 약 50% 내지 약 90%일 수 있고, 선택적인 1종 이상의 추가적인 치료제는 약 30% 이하이며, 모든 백분율은 건조물질 기준으로 그리고 호흡 가능한 건조 입자량의 모든 성분에 대해 100%까지의 중량이다. 건조 입자를 포함하는 건조 분말이 리셉터를 내에 밀봉되고, 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서 약 12개월 동안 저장될 때, 티오토로피움의 안정성은 다음의 매개변수 중 임의의 하나에 의해 평가될 수 있다: 티오토로피움의 순도는 약 96.0% 이상이고, 티오토로피움 불순물 B의 양은 약 1.0% 이하이고/이거나 티오토로피움 불순물 A의 양은 약 1.0% 이하 또는 임의의 조합이다.

[0011] 안정한 건조 분말 티오토로피움 제형의 제조 방법으로서, 호흡 가능한 건조 입자를 제조하기 위해 공급 원료를 분무건조시키는 단계(여기서, 공급 원료는 티오토로피움염, 1종 이상의 아미노산, 산 함량, 염화나트륨, 및 선택적으로 1종 이상의 추가적인 치료제를 포함하되, 티오토로피움염은 약 0.01% 내지 약 0.5%이고, 아미노산(예를 들어, 류신)은 약 5% 내지 약 40%이며, 염화나트륨은 약 50% 내지 약 90%이고, 선택적인 1종 이상의 추가적인 치료제는 약 30% 이하이며, 산 대 아미노산의 몰 비는 0.002 내지 1.0이고, 모든 백분율은 건조물질 기준으로 그리고 호흡 가능한 건조 입자량의 모든 성분에 대해 100%까지의 중량임), 및 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말을 리셉터를 내로 밀봉시키는 단계(여기서, 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말이 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서 약 12개월 동안 저장될 때, 티오토로피움의 순도는 약 96.0% 이상임)를 포함하는, 방법.

[0012] 안정한 건조 분말 티오토로피움 제형의 제조 방법으로서, 호흡 가능한 건조 입자를 제조하기 위해 공급 원료를 분무건조시키는 단계(여기서, 공급 원료는 티오토로피움염, 1종 이상의 아미노산, 산 함량, 염화나트륨, 및 선택적으로 1종 이상의 추가적인 치료제를 포함하되, 티오토로피움염은 약 0.01% 내지 약 0.5%이고, 아미노산(예를 들어, 류신)은 약 5% 내지 약 40%이며, 염화나트륨은 약 50% 내지 약 90%이고, 선택적인 1종 이상의 추가적인 치료제는 약 30% 이하이며, 산 대 티오토로피움의 몰 비는 2 내지 1000이고, 모든 백분율은 건조물질 기준으로 그리고 호흡 가능한 건조 입자량의 모든 성분에 대해 100%까지의 중량임), 및 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말을 리셉터를 내로 밀봉시키는 단계(여기서, 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말이 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서 약 12개월 동안 저장될 때, 티오토로피움의 순도는 약 96.0% 이상임)를 포함하는, 방법.

[0013] 명확함을 위해, 티오토로피움 순도에 대한 값, 및 티오토로피움 불순물 A 및 티오토로피움 불순물 B의 양에 대한 값은 모두 저장의 마지막에, 예를 들어, 12 개월의 마지막에 측정된 값을 지칭한다.

[0014]

호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말의 일부 바람직한 양상은 다음과 같다. 호흡 가능한 건조 입자는 아미노산, 티오토로피움염, 산, 및 선택적으로, 1종 이상의 추가적인 부형제 및 1종 이상의 추가적인 치료제를 포함한다. 1종 이상의 아미노산은 바람직하게는 류신, 더 바람직하게는, L-류신이다. 티오토로피움염은 바람직하게는 브롬화티오토로피움, 염화티오토로피움 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 산은 바람직하게는 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 및 이들의 조합물; 더 바람직하게는, 염산 및/또는 브롬화수소산; 및 가장 바람직하게는, 염산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 대안적으로, 산은 그의 음이온이 제형 중에 이미 존재하도록 선택되고, 그것은 수성 공급 원료 용액 중에서 고도로 해리되도록 강산이다. 1종 이상의 선택적인 추가적인 부형제는 바람직하게는 염, 더 바람직하게는 나트륨염 및/또는 마그네슘염, 더 바람직하게는, 나트륨염 및 가장 바람직하게는, 염화나트륨이다. 일 양상에서, 적어도 1종의 추가적인 부형제가 제형, 바람직하게는, 염화나트륨 중에서 필요로 된다. 1종 이상의 선택적인 추가적인 치료제는 흡입 스테로이드 (inhaled corticosteroid: ICS), 지속형 베타 작용제(LABA), 단기 작용 베타 작용제(SABA), 항염증제, 2작용성 무스카린 길항제-베타2 작용제(MABA), 기관지 확장제 또는 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 바람직하게는, 1종 이상의 추가적인 치료제는 ICS이고, 바람직하게는, 플루티카손 푸로에이트, 모메타손 푸로에이트, 시클레소나이드, 및 이들의 임의의 조합물로 이루어진 군으로부터 독립적으로 선택된다. 일 양상에서, 선택적인 치료제는 제형으로부터 생략된다.

[0015]

1종 이상의 아미노산은 약 5% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 40%, 약 12% 내지 약 33%, 약 15% 내지 약 25%, 또는 약 19.5% 내지 약 20.5%의 양으로 존재한다. 1종 이상의 아미노산은 바람직하게는 류신이고, 더 바람직하게는 L-류신이다. 티오토로피움염, 바람직하게는 브롬화티오토로피움, 염화티오토로피움 또는 이들의 조합물은 약 0.01% 내지 약 0.5%, 약 0.02% 내지 약 0.25%, 또는 약 0.05% 내지 약 0.15%의 양으로 존재한다. 건조 분말 중의 산 함량의 범위는 건조 분말 중의 산 함량 대 아미노산(예를 들어, 류신) 및/또는 산 함량 대 티오토로피움염의 몰 비를 특징으로 하였다. 호흡 가능한 건조 분말 중의 산 대 류신의 몰 비는 약 0.0005 내지 약 5.0, 약 0.001 내지 약 2.0, 약 0.002 내지 약 1, 약 0.005 내지 약 0.5, 약 0.01 내지 약 0.1, 또는 약 0.1 내지 약 0.5의 범위였다. 바람직한 비는 약 0.002 내지 약 1이다. 호흡 가능한 건조 분말 중의 산 대 티오토로피움의 몰 비는 약 0.5 내지 약 2000, 약 1.0 내지 약 1000, 약 2 내지 약 1000, 약 5 내지 약 500, 약 10 내지 약 250, 약 25 내지 약 100, 또는 약 100 내지 약 250의 범위였다. 바람직한 비는 약 2 내지 약 1000이다. 선택적인 염은, 존재한다면, 바람직하게는 나트륨염, 그리고 더 바람직하게는 염화나트륨이고, 약 50% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 90%, 약 67% 내지 약 84%, 약 75% 내지 약 82%, 약 79.5% 내지 약 80.5%의 양으로 존재한다. 추가적인 치료제는, 존재한다면, 바람직하게는 ICS이다. 치료제는 약 30% 이하, 또는 바람직하게는, 약 0.01% 내지 약 15%의 양으로 존재한다. ICS의 예는 플루티카손 푸로에이트, 모메타손 푸로에이트, 및 시클레소나이드이다. 모든 백분율은 건조물질 기준으로 그리고 호흡 가능한 건조 입자량의 모든 성분에 대해 100%까지의 중량 백분율이다.

[0016]

티오토로피움 순도 및 불순물은 저장 동안 측정될 수 있다. 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말은 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서 패키징되고/되거나 저장된다. 그들은 바람직하게는 패키징되고, 예를 들어, 리셉터를 내의 상대 습도가 약 40% 이하, 약 35% 이하, 약 30% 이하, 또는 약 20% 이하가 되도록; 대안적으로 또는 추가로, 리셉터를 밀봉하는 동안 환경의 상대 습도는 약 40% 이하, 약 35% 이하, 약 30% 이하, 또는 약 20% 이하이다. 대안적으로, 패키징 동안 그들의 상대 습도는 제어되지 않지만, 건조제는 저장 동안 상대 습도를 낮추기 위해 패키징에 포함된다. 티오토로피움 순도 및 불순물은 저장 동안, 예를 들어, 패키징 후 1개월, 패키징 후 2개월, 패키징 후 3개월, 패키징 후 6개월, 패키징 후 9개월, 패키징 후 12개월, 패키징 후 18개월 또는 패키징 후 24개월 동안 측정될 수 있다. 저장 동안, 티오토로피움의 순도는 96.0% 이상이고, 불순물 A, B, C, E, F, G 및 H의 총량은 2.0% 이하이고/하거나 불순물 A 및 불순물 B는 각각 1.0% 이하이다.

[0017]

이들 바람직한 양상에서, 호흡 가능한 건조 분말은 용적 중앙값 기하학적 직경(VMGD)이 약 10 마이크론 이하, 또는 약 1 마이크론 내지 약 5 마이크론이고; 탭 밀도가  $0.4\text{g}/\text{cm}^3$  초과,  $0.4\text{g}/\text{cm}^3$  내지 약  $1.2\text{g}/\text{cm}^3$ , 또는 약  $0.45\text{g}/\text{cm}^3$  내지 약  $1.2\text{g}/\text{cm}^3$ 이며; 공기 역학 중량 평균 직경(MMAD)은 약 1 마이크론 내지 약 5 마이크론이고; 5 마이크론 미만의 미립자 용량(FPD)이 약 1 마이크로그램 내지 약 5 마이크로그램, 또는 약 2 마이크로그램 내지 약 5 마이크로그램이며; 4.4 마이크론 미만의 FPD는 약 1 마이크로그램 내지 약 5 마이크로그램, 또는 약 2 마이크로그램 내지 약 5 마이크로그램이고; 2.0 마이크론 미만의 FPD 대 5.0 마이크론 미만의 FPD의 비는 0.25 미만이며; 2.0 마이크론 미만의 FPD 대 4.4 마이크론 미만의 FPD의 비는 0.25 미만이며; 레이저 회절에 의해 측정하여 1/4bar 분산성 비는 약 1.5 이하, 약 1.4 이하, 또는 약 1.3 이하이고; 레이저 회절에 의해 측정하여 0.5/4bar 분산성 비는 약 1.5 이하 또는 약 1.4 이하; 5.0 미만의 총 용량의 미립자 분획(FPF)은 약 35% 이상,

또는 바람직하게는, 약 50% 이상이고; 4.4 마이크론 미만은 약 30% 이상, 또는 바람직하게는 약 45% 이상; 3.0 마이크론 미만은 약 20% 이상, 또는 바람직하게는 약 30% 이상; 및/또는 2.0 마이크론 미만은 15% 이상, 또는 바람직하게는, 20% 이상이며; 캡슐 방출 분말 질량(CEPM)은 다음의 조건 하에서 분당 약  $0.036\text{sqrt(kPa)}/\text{리터}$ 의 저항을 갖는 수동 건조 분말 흡입기로부터 방출될 때에 적어도 80%이고(총 질량 약 10mg 또는 약 5mg을 함유하는 크기 3 캡슐을 이용하여 30 LPM의 유속에서 흡입 에너지는 2.3 줄이며, 상기 총 질량은 호흡 가능한 건조 입자로 이루어지되, 레이저 회절에 의해 측정하여 흡입기로부터 방출된 호흡 가능한 건조 입자의 용적 중앙값 기하학적 직경은 약 5 마이크론 이하임); 또는 CEPM은 다음의 조건 하에서 분당 약  $0.048\text{sqrt(kPa)}/\text{리터}$ 의 저항을 갖는 수동 건조 분말 흡입기로부터 방출될 때 적어도 약 80%이고(총 질량 약 10mg 또는 약 5mg을 함유하는 크기 3 캡슐을 이용하여 20 LPM의 유속에서 흡입 에너지는 1.8 줄이며, 상기 총 질량은 호흡 가능한 건조 입자로 이루어지되, 레이저 회절에 의해 측정하여 흡입기로부터 방출된 호흡 가능한 건조 입자의 용적 중앙값 기하학적 직경은 약 5 마이크론 이하임)인 호흡 가능한 건조 입자를 포함한다.

[0018] 이들 바람직한 양상에서, 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말은 호흡기 질환을 치료하기 위해 사용되거나, 또는 호흡기 질환의 급성 악화의 발생률 또는 중증도를 치료하거나 또는 감소시키기 위해 사용되되, 호흡기 질환은 천식, 낭포성 섬유증, 또는 비낭포성 섬유증 기관지 확장증, 또는 바람직하게는, COPD이다.

[0019] 이들 바람직한 양상에서, 건조 분말 흡입기는 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말, 예를 들어, 캡슐 기반 DPI, 블리스터 기반 DPI, 또는 저장소 기반 DPI를 함유하고; 리셉터클은 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말을 함유하며, 예를 들어, 리셉터클은 캡슐 또는 블리스터이고; 리셉터클은 약 10mg의 호흡 가능한 건조 분말, 또는 약 5mg의 호흡 가능한 건조 분말을 함유하며; 리셉터클은 약 6 내지 약 15 마이크로그램, 약 3 내지 약 12 마이크로그램, 약 1 내지 약 6 마이크로그램, 또는 약 0.5 내지 약 3 마이크로그램의 공칭 용량을 함유한다.

[0020] 본 발명의 다른 양상은 1종 이상의 치료제, 예컨대 티오토로피움 및 1종 이상의 부형제, 예컨대 아미노산, 및 산, 예컨대 강산을 함유하는 액체 용액, 혼탁액, 에멀전 또는 슬러리를 포함하는 액체 제형이다. 액체 제형은 티오토로피움과 같은 제형 중에 존재하는 치료제가 필요한 환자에 대한 투여에 적합한 약제학적 액체 제형일 수 있다. 액체 제형은 또한 분무 건조에 의한 것과 같이 건조 입자, 예컨대 호흡 가능한 건조 입자를 형성하기 위해 액체를 제거하는 공정에 공급되기에 적합한 공급 원료 액체 제형일 수 있다.

[0021] 일 양상에서, 액체 제형은 티오토로피움염, 1종 이상의 아미노산, 및 산 함량을 함유하고, 산 함량 대 아미노산의 몰 비는 약 0.0005 내지 약 5, 또는 약 0.002 내지 약 1이다. 다른 양상에서, 액체 제형은 티오토로피움염, 1종 이상의 아미노산, 및 산 함량을 함유하며, 여기서 산 함량 대 티오토로피움의 몰 비는 약 0.5 내지 약 2000, 또는 약 2 내지 약 1000이다. 1종 이상의 아미노산은 바람직하게는 류신 및/또는 글리신이다. 티오토로피움염은 바람직하게는 브롬화티오토로피움, 염화티오토로피움 및 이들의 조합물이다. 산은 바람직하게는 염산, 브롬화수소산, 질산, 황산, 및 이들의 조합물; 더 바람직하게는, 염산 및/또는 브롬화수소산; 및 가장 바람직하게는, 염산으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 대안적으로, 산은 그의 음이온이 제형 중에 이미 존재하도록 선택되고, 그것은 수성 공급 원료 용액 중에서 고도로 해리되도록 강산이다. 액체 제형은 선택적으로 금속 양이온 염, 예컨대 나트륨염, 예를 들어, 염화나트륨을 함유할 수 있다. 그들은 또한 1종 이상의 추가적인 치료제를 함유할 수 있다. 액체 제형 중의 성분은 기재된 몰비가 유지되는 조건 하의 임의의 백분율일 수 있다. 그러나, 다음은 액체 제형 중에서, 용질 또는 건조 기준으로 성분의 중량 백분율의 예이며: 티오토로피움염은 약 0.01% 내지 약 0.5%일 수 있고, 아미노산은 약 5% 내지 약 40%일 수 있으며, 선택적인 나트륨염, 예컨대 염화나트륨은 약 50% 내지 약 90%일 수 있고, 선택적인 1종 이상의 추가적인 치료제는 약 30% 이하이며, 모든 백분율은 건조 물질 기준으로 그리고 호흡 가능한 건조 입자량의 모든 성분에 대해 100%까지의 중량이다. 건조 입자를 포함하는 건조 분말이 리셉터를 내에 밀봉되고, 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서 약 12개월 동안 저장될 때, 티오토로피움의 안정성은 다음의 매개변수 중 임의의 하나에 의해 평가될 수 있다: 티오토로피움의 순도는 약 96.0% 이상이고, 티오토로피움 불순물 B의 양은 약 1.0% 이하이고/이거나 티오토로피움 불순물 A의 양은 약 1.0% 이하 또는 임의의 조합이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0022] 분무 건조된 티오토로피움염 및 아미노산(예를 들어, 류신)의 일부 선행 기술 제형은 유리한 에어로졸 특성, 티오토로피움의 소량의 또는 전혀 없는 불순물 및 제조 직후에 고순도의 티오토로피움염을 가졌다. 그러나, 해당 제형에서 티오토로피움의 불순물의 양은 저장 동안 시간에 따라 증가되어, 생성물의 저장 수명을 목적으로 하는

것보다 더 짧게 만든다는 문제가 본 발명자들에 의해 발견되었다.

[0023] 모니터링된 티오트로피움염의 일부 특정 불순물은 불순물 A(다이티엔일클리콜산) 및 불순물 B(N-데메틸 티오트로피움)였다. 불순물 명명은 브롬화티오트로피움의 7가지 불순물, 즉, 불순물 A, B, C, E, F, G 및 H를 열거한 유럽 약전(Ph. Eur.) 모노그래프(Monograph) 2420 브롬화티오트로피움 일수화물을 기준으로 한다. 불순물 B는 티오트로피움염의 데메틸화에 기인하였다. 이론에 의해 구속되는 일 없이, 류신의 존재는 저장 동안 건조 입자 내 불순물 B의 증가에 기여한다는 것은 이하의 실시예에 기반하여 추측되었다. 제형으로부터 아미노산(예를 들어, 류신)의 제거는 이 문제를 해결하는 한 방법이었지만, 아미노산(예를 들어, 류신)은 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말에 대해 이점을 제공하는 것으로 여겨졌다. 따라서, 불순물 B를 포함하는 저장 동안 호흡 가능한 건조 분말 중의 티오트로피움염의 불순물 증가를 감소시키기 위해 다른 용액이 필요하였다.

[0024] 저장 동안 티오트로피움염의 불순물 증가에 영향을 미치는 것으로 본 발명자에 의해 발견된 인자는, 예를 들어, 다음의 인자 중 하나 이상; i) 부형제의 선택 및 건조 입자 내 부형제 부하, ii) 저장 기간, 및 iii) 환경 조건, 예컨대 벌크 분말 조절 동안의 온도 및 상대 습도, 캡슐과 같은 제형 내로의 캡슐화, 및/또는 블리스터와 같은 저장 컨테이너(container) 내로 제형의 패키징이다. 분무 건조된 건조 분말 제형 중의 티오트로피움염의 불순물 상승을 제한하기 위한 노력은 1종 이상의 불순물을 감소시키는 데 도움을 주는 용액이 다른 불순물을 감소시키지 않아서 1종 이상의 다른 불순물이 상승되게 하고/하거나 상업적으로 비실행적이 아니기 때문에 도전적인 것으로 증명되었다. 예를 들어, 조절, 캡슐화 및 패키징 동안 상대 습도를 감소시키는 것은 1종의 불순물의 형성을 감소시키게 하지만, 다른 것의 증가에 기여하는 것으로 여겨졌다. 냉장 하에서 건조 분말 제형을 저장하는 것은 모든 불순물의 증가를 지연시켰다. 그러나, 냉장을 필요로 하는 티오트로피움 제품을 개발하는 것은 편리하지도 상업적으로 실현 가능하지도 않았다. 약 15°C 내지 30°C의 실온 저장에서 안정한 제품이 요망되었다.

[0025] 따라서, 시간 기간 동안 건조 분말로서 저장된 후에 티오트로피움염의 불순물로 반응하고 야기하는 티오트로피움염 및 아미노산(예를 들어, 류신)을 함유하는 건조 분말 제형의 문제는 티오트로피움의 불순물(예를 들어, 불순물 B)의 형성을 방지하거나 또는 지연시키기 위한 유효량으로 건조 분말 제형 중의 산 함량을 제공하도록 분무 건조를 위해 공급 원료 용액 내로 산을 도입함으로써, 또한 티오트로피움 순도를 높게 유지하는데 기여함으로써 해결될 수 있다. 명확함을 위해, 공급 원료는 용액, 혼탁액, 에멀전 또는 슬러리일 수 있다.

[0026] 임의의 이론에 의해 구속되는 일 없이, 산에 의한 류신 및/또는 티오트로피움염의 양성자화는 시간에 따라 티오트로피움 불순물 증가의 감소를 야기하는 것으로 추측된다. 약제학적 제품의 부분으로서 환자에게 전달하기에 안전한 것으로 알려진 임의의 산이 본 발명에서 사용되도록 실현 가능하지만, 바람직한 산은 수 중에서 고도로 해리되는 것이다. 강산이 가장 바람직한데, 이는 완전히 이온화하는, 즉, 해리하는 산이다. 강산 중에서 염산(HCl), 브롬화수소산(HBr), 질산 및 황산이 바람직하다. HCl이 가장 바람직한데, 호흡 생성물을 포함하는 약제학적 제품의 부분으로서 환자에게 전달되기에 안전한 것으로 알려져 있고, 산의 구성성분이 제형의 다른 성분에서 발견되며, 따라서 제형 중에 아직 새로운 구성성분이 첨가되지 않았기 때문이다. 건조 분말 중의 산 함량의 범위는 건조 분말 중의 산 함량 대 아미노산(예를 들어, 류신) 및/또는 산 함량 대 티오트로피움의 몰 비를 특징으로 한다. 호흡 가능한 건조 분말 중의 산 대 류신의 몰 비는 약 0.0005 내지 약 5.0, 약 0.001 내지 약 2.0, 약 0.002 내지 약 1, 약 0.005 내지 약 0.5, 약 0.01 내지 약 0.1, 또는 약 0.1 내지 약 0.5의 범위이다. 바람직한 비는 약 0.002 내지 약 1이다. 호흡 가능한 건조 분말 중의 산 대 티오트로피움의 몰 비는 약 0.5 내지 약 2000, 약 1.0 내지 약 1000, 약 2 내지 약 1000, 약 5 내지 약 500, 약 10 내지 약 250, 약 25 내지 약 100, 또는 약 100 내지 약 250의 범위이다. 바람직한 비는 약 2 내지 약 1000이다.

## 정의

[0027] [0028] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "산 함량"은 건조 분말 중에 존재하는 산, 예를 들어, 염산을 지칭한다.

[0029] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "건조 분말"은 흡입 장치에서 분산될 수 있고, 후속적으로 대상체에 의해 흡입될 수 있는 미세하게 분산된 호흡 가능한 건조 입자를 함유하는 조성물을 지칭한다. 이러한 건조 분말은 물 또는 다른 용매를 약 15%까지, 약 10%까지, 또는 약 5%까지 함유할 수 있거나, 또는 물 또는 다른 용매가 실질적으로 없거나, 또는 무수일 수 있다.

[0030] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "건조 입자"는 물 또는 다른 용매를 약 15%까지, 약 10%까지, 또는 약 5%까지 함유할 수 있거나, 또는 물 또는 다른 용매가 실질적으로 없거나, 또는 무수일 수 있는 호흡 가능한 입자

를 지칭한다.

[0031] 본 명세서에서 사용된 바와 같은 용어 "호흡 가능한"은 흡입에 의해 대상체에서 호흡관에 대한 전달(예를 들어, 폐 전달)에 적합한 건조 입자 또는 건조 분말을 지칭한다. 호흡 가능한 건조 분말 또는 건조 입자는 공기 역학 중량 평균 직경(MMAD)이 약 10마이크론 미만, 바람직하게는 약 5 마이크론 이하이다.

[0032] 본 명세서에 사용되는 바와 같은 용어 "액체 제형"은 용액, 혼탁액, 에멀전 또는 슬러리로서 1종 이상의 치료제, 예컨대 티오트로피움, 1종 이상의 부형제, 예컨대 아미노산, 및 1종 이상의 산, 예컨대 염산을 함유하는 액체를 기재한다. 액체 제형은 티오트로피움과 같은 제형 중에 존재하는 치료제가 필요한 환자에 대한 투여에 적합한 약제학적 액체 제형일 수 있다. 액체 제형은 또한 분무 건조에 의한 것과 같이 건조 입자, 예컨대 호흡 가능한 건조 입자를 형성하기 위해 액체를 제거하는 공정에 공급되기에 적합한 "공급 원료 액체 제형"일 수 있다.

[0033] 호흡 가능한 건조 입자를 기재하기 위해 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "작은"은 용적 중앙값 기하학적 직경(VMDG)이 약 10 마이크론 이하, 바람직하게는 약 5 마이크론 이하인 입자를 지칭한다. VMDG는 또한 용적 중앙값 직경(VMD), x50, 또는 Dv50으로 불릴 수 있다.

[0034] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 호흡 가능한 건조 입자의 "투여" 또는 "투여하는"은 대상체의 호흡관에 호흡 가능한 건조 입자를 도입하는 것을 지칭한다.

[0035] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "호흡관"은 상기도(예를 들어, 비강 통과, 비강, 목구멍 및 인두), 호흡 기도(예를 들어, 후두, 기관, 기관지, 및 세기관지) 및 폐(예를 들어, 호흡 세기관지, 폐포관, 폐포낭, 및 폐포)를 포함한다.

[0036] 용어 "분산성"은 호흡 가능한 에어로졸로 방출될 건조 분말 또는 건조 입자의 특징을 기재하는 기술 용어이다. 건조 분말 또는 건조 입자의 분산성은 본 명세서에서 분산(즉, 레글레이터) 압력 1bar에서 측정한 용적 중앙값 기하학적 직경(VMDG)을 분산(즉, 레글레이터) 압력 4bar에서 측정한 VMGD로 나눈 몫, 헬로스/로도스(HELOS/RODOS)에 의해 측정하여 0.5bar에서의 VMGD를 4bar에서의 VMGD로 나눈 몫, 헬로스/로도스에 의해 측정하여 0.2bar에서의 VMGD를 2bar에서의 VMGD로 나눈 몫 또는 헬로스/로도스에 의해 측정하여 0.2bar에서의 VMGD를 4bar에서의 VMGD로 나눈 몫으로서 표현된다. 이들 몫은 본 명세서에서 각각 "1bar/4bar", "0.5bar/4bar", "0.2bar/2bar" 및 "0.2bar/4bar"로서 지칭되고, 분산성은 낮은 몫과 상관관계가 있다. 예를 들어, 1bar/4bar는 헬로스 또는 다른 레이저 회절 시스템에 의해 측정하여 약 1bar에서 로도스 건조 분말 살포기(또는 동등한 기법)의 오리피스로부터 방출된 호흡 가능한 건조 입자 또는 분말의 VMGD를 헬로스/로도스에 의해 4bar에서 측정한 동일한 호흡 가능한 건조 입자 또는 분말의 VMGD에 의해 나눈 것을 지칭한다. 따라서, 고도로 분산성인 건조 분말 또 건조 입자는 1.0에 가까운 1bar/4bar 또는 0.5bar/4bar 비를 가질 것이다. 고도로 분산성인 분말은 함께 응집하거나, 뭉쳐지거나 또는 덩어리가 되기에 낮은 경향을 가지고/가지거나, 함께 응집하거나, 뭉쳐지거나 또는 덩어리가 된다면, 용이하게 분산되거나 탈응집되는데, 그들이 흡입기로부터 방출되고, 대상체에 의해 호흡되기 때문이다. 분산성은 또한 유속의 함수로서 흡입기로부터 방출된 크기를 측정함으로써 평가될 수 있다. VMGD는 또한 용적 중앙값 직경(VMD), x50, 또는 Dv50으로 불릴 수 있다.

[0037] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "FPF(<X)," "FPF(<X 마이크론)," 및 "<X 마이크론 미만의 미립자 분획"(X는, 예를 들어, 5.6 마이크론, 5.0 마이크론, 4.4 마이크론, 3.4 마이크론, 3.0 마이크론, 2.0 마이크론일 수 있음)은 Y 마이크론, 예를 들어, 2.0 마이크론, 3.0 마이크론, 4.4 마이크론, 5.0 마이크론 미만의 공기 역학 직경을 갖는 호흡 가능한 건조 입자의 질량 분획을 지칭한다. 표준 충돌(impaaction) 기법, 예를 들어 앤더슨 관성 임팩터(앤더스 캐스케이드 임팩터: ACI), 차세대 임팩터(Next Generation Impactor: NGI) 등이 이를 값을 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[0038] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은, 용어 "방출된 용량" 또는 "ED"는 발사 또는 분산 사건 후에 적합한 흡입기 장치로부터의 약물 제형의 전달의 표시를 지칭한다. 더 구체적으로는, 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말에 대해, ED는 단위 용량 폐키지 밖으로 나온 그리고 흡입기 장치의 마우스피스를 나온 분말의 백분율 측정이다. ED는 흡입기 장치에 의해 전달된 용량 대 공칭 용량의 비로서 정의된다(즉, 발사 전에 적합한 흡입기 장치 내로 위치된 단위 용량 당 분말의 질량). ED는 실험적으로 측정된 매개변수이며, 문헌[USP Section 601 Aerosols, Metered-Dose Inhalers and Dry Powder Inhalers, Delivered-Dose Uniformity, Sampling the Delivered Dose from Dry Powder Inhalers, United States Pharmacopeia convention, Rockville, MD, 13<sup>th</sup> Revision, 222-225, 2007]의 방법을 이용하여 결정될 수 있다. 이 방법은 환자 투약을 모방하기 위해 설정한 시

험관 내 장치를 이용한다.

[0039] 본 명세서에서 사용하는 바와 같은 용어 "캡슐 방출 분말 질량" 또는 "CEPM"은 흡입 조작 동안 캡슐 또는 투약 단위 컨테이너로부터 방출된 건조 분말 제형의 양을 지칭한다. CEPM은 제거된 분말 제형의 질량을 결정하기 위해 전형적으로 흡입 조작 전에 및 후에 캡슐을 칭량함으로써 중량 측정에 의해 측정된다. CEPM은 제거된 분말의 질량(밀리그램)으로서 또는 흡입 조작 전에 캡슐 내 초기 충전 분말 질량으로서 표현될 수 있다.

[0040] 용어 "유효량"은 목적으로 하는 치료 효과 또는 예방 효과를 달성하는 데 필요한 활성제의 양, 예컨대 병원균(예를 들어, 박테리아, 바이러스) 부담을 감소시키거나, 증상(예를 들어, 발열, 기침, 재채기, 콧물, 설사 등)을 감소시키거나, 감염의 발생을 감소시키거나, 바이러스 복제를 감소시키거나, 또는 호흡 기능의 악화를 개선시키거나 또는 방지하거나(예를 들어, 노력 호기량(1초 FEV<sub>1</sub>) 및/또는 노력성 호기 곡선 FEV<sub>1</sub>/FVC의 비로서 노력 호기량(1초 FEV<sub>1</sub>)의 개선, 기관지 수축 감소), 약제학적 활성제의 효과적인 혈청 농도를 생성하거나, 점막 섬모클리어런스를 증가시키거나, 총 염증 세포수를 감소시키거나 또는 염증 세포수의 프로파일을 조절하기에 충분한 양을 지칭한다. 특정 용량에 대한 실제 유효량은 특정 건조 분말 또는 건조 입자, 투여 방식, 및 대상체의 연령, 일반적 건강 상태, 및 치료될 증상 또는 병태의 중증도에 따라 다를 수 있다. 투여될 건조 분말 및 건조 입자의 적합한 양, 및 특정 환자에 대한 투약량 스케줄은 이들 및 기타 고려사항에 기반하여 보통의 숙련된 임상의에 의해 결정될 수 있다.

[0041] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "약제학적으로 허용 가능한 부형제"는 부형제가 폐에 대해 상당한 유해 독성학적 효과를 지니지 않고 폐 내로 취해질 수 있음을 의미한다. 이러한 부형제는 미식품 의약국에 의해 일반적으로 안전한 것으로 간주된다(GRAS).

[0042] 본 명세서의 치료제에 대한 모든 언급은 염 형태, 용매화물 및 입체이성질체를 포함한다.

[0043] 본 명세서의 염(예를 들어, 나트륨 함유 염)에 대한 언급은 무수 형태 및 염의 모든 수화 형태를 포함한다.

[0044] 모든 중량 백분율은 건조 중량으로 주어진다.

#### 건조 분말 및 건조 입자

#### 티오토로피움염

[0047] 본 발명은 활성 성분으로서 티오토로피움을 함유하는 호흡 가능한 건조 분말 및 호흡 가능한 건조 입자에 관한 것이다. 티오토로피움의 화학 구조는 미국 특허 제5,610,163호 및 RE39,820에서 처음 기재되었다. 티오토로피움 염은 다음의 음이온: 브롬화물, 플루오린화물, 염화물, 요오드화물, C1-C4-알킬설페이트, 황산염, 황산수소, 인산염, 인산수소, 인산2수소, 질산염, 말레산염, 아세트산염, 트라이플루오로아세트산염, 시트르산염, 퓨마르산염, 타르타르산염, 옥살산염, 숙신산염 및 벤조산염, C1-C4-알킬설휠산염(선택적으로 알킬기에서 플루오린에 의해 1, 2 또는 3치환될 수 있음) 또는 폐널설휠산염(선택적으로 폐널 고리에서 C1-C4-알킬에 의해 일- 또는 다치환될 수 있음) 중 하나를 지니는 양이온성 티오토로피움을 함유하는 염이다. 브롬화티오토로피움은, 예를 들어 COPD 및 천식의 치료에서 치료적 이점을 제공하는 항콜린 작용제이고, 스피리바(SPIRIVA)(티오토로피움 브로마이드) 핸드인헤일러(HANDIHALER)(건조 분말 흡입기)(독일에 소재한 베링거 인겔하임) 중의 활성 성분이다. 브롬화티오토로피움은 다양한 형태, 예컨대 결정질 무수물(예를 들어 미국 특허 제6,608,055호; 제7,968,717호; 및 제8,163,913호(형태 11)에 기재), 결정질 일수화물(예를 들어, 미국 특허 제6,777,423호 및 제6,908,928호에 기재) 및 결정질 용매화물(예를 들어, 미국 특허 제7,879,871호에 기재)로 결정화하는 것으로 알려져 있다. 티오토로피움의 다양한 결정질 형태는 X-선 분말 회절(XRPD), 시차주사 열량측정법(DSC), 결정 구조 및 적외선(IR) 스펙트럼 분석을 포함하는 다수의 상이한 분석에 의해 구별될 수 있다. 티오토로피움은 당업계에 잘 공지되어 있는 다양한 방법(예를 들어 미국 특허 제6,486,321호; 제7,491,824호; 제7,662,963호; 및 제8,344,143호에 기재된 방법을 포함)을 이용하여 합성될 수 있다.

[0048] 바람직한 티오토로피움염은 다음의 음이온: 브롬화물, 염화물 및 이들의 조합과 함께 양이온성 티오토로피움을 함유하는 염을 포함한다.

#### 추가적인 치료제

[0050] 티오토로피움을 지니는 추가적인 바람직한 치료적 조합물은 코르티코스테로이드, 예컨대 흡입 스테로이드(ICS), 지속성 베타 작용제(LABA), 단기 작용 베타 작용제(SABA), 항염증제, 2작용성 무스카린 길항제-베타2 작용제(MABA), 및 이들의 임의의 조합물을 포함한다. 가장 바람직한 실시형태에서, 티오토로피움은 1종 이상의 ICS와

조합된다. 티오트로피움과의 특히 바람직한 치료적 조합물은 a) 티오트로피움 및 코르티코스테로이드, 예컨대 흡입 스테로이드(ICS); b) 티오트로피움 및 지속성 베타 작용제(LABA); c) 티오트로피움 및 단기 작용 베타 작용제(SABA); d) 티오트로피움 및 항염증제; e) 티오트로피움 및 MABA, f) 티오트로피움 및 기관지확장제, 또는 g) 이들의 조합물, 예컨대 티오트로피움 및 ICS 및 LABA를 포함한다.

[0051] 적합한 코르티코스테로이드, 예컨대 흡입 스테로이드(ICS)는 부데소나이드, 플루티카손, 플루니솔라이드, 트라이암시놀론, 베클로메타손, 모메타손, 시클레소나이드, 텍사메타손 등을 포함한다. 티오트로피움은 환자에게 1일 1회(QD)로 전달될 수 있고, 따라서 약학적 데이터 및 투약 요법이 1일 1회 투여를 뒷받침하는 흡입 스테로이드가 바람직하다. 바람직한 흡입 스테로이드는 플루티카손, 예를 들어, 플루티카손 푸로에이트, 모메타손, 예를 들어, 모메타손 푸로에이트, 시클레소나이드 등이다.

[0052] 적합한 LABA는 살메테롤, 포르모테롤 및 이성질체(예를 들어, 아르포르모테롤), 클렌부테롤, 툴로부테롤, 빌란테롤(레볼래어(Revolair)(상표명)), 인다카테롤, 카르모테롤, 아이소프로테레놀, 프로카테롤, 밤부테롤, 밀베테롤, 올로다테롤 등을 포함한다.

[0053] 적합한 SABA는 알부테롤, 에피네프린, 피르부테롤, 레발부테롤, 메타프로테로놀, 맥세어 등을 포함한다.

[0054] 적합한 MABA는 AZD 2115(아스트라제네카(AstraZeneca)), GSK961081(글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)), LAS190792(알미랄(Almirall)), PF4348235(화이자) 및 PF3429281(화이자)를 포함한다.

[0055] 코르티코스테로이드와 LABA의 조합물은 살메테롤과 플루티카손, 포르모테롤과 부데소나이드, 포르모테롤과 플루티카손, 포르모테롤과 모메타손, 인다카테롤과 모메타손 등을 포함한다.

[0056] 적합한 항염증제는 류코트라이엔 저해제, 포스포다이에스터라제 4(PDE4) 저해제, 키나제 저해제, 기타 항염증제 등을 포함한다. 기타 적합한 항염증제는 미국 특허 제2013-0266653호에서 찾을 수 있으며, 본 명세서에 참고로 포함된다.

## 부형제

[0058] 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말은 아미노산을 함유한다. 다른 허용 가능한 부형제는 염, 탄수화물, 당 알코올 등을 포함한다. 바람직한 아미노산의 예는 비극성 아미노산 및 극성 아미노산이고, 가장 바람직한 비극성 아미노산은 류신이다. 염의 예는 1가 또는 2가 염, 예컨대 나트륨염, 칼륨염, 마그네슘염, 칼슘염 및 이들의 조합물을 포함한다. 바람직한 염은 나트륨염이고, 가장 바람직한 나트륨염은 염화나트륨이다. 다른 바람직한 염은 마그네슘염, 칼슘염 또는 이들의 조합물이다. 탄수화물의 예는 말토덱스트린 및 락토스이다. 당 알코올의 예는 만니톨이다. 다른 적합한 아미노산, 탄수화물, 당 알코올 및 1가 염은 미국 특허 제2013-0266653호에서 찾을 수 있고, 다른 적합한 1가 염은 미국 특허 제2013-0266653호에서 찾을 수 있으며, 둘 다 본 명세서에서 참고로 포함된다.

[0059] 다른 적합한 염은 2가 염을 포함하고, 미국 특허 제2012-0064126호 및 미국 특허 제2013-0213398호에서 찾을 수 있으며, 이들 둘 다 본 명세서에 참고로 포함된다.

## 산 함량

[0061] 용어 "산 함량"은 건조 분말 중에 존재하는 산을 지칭한다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 산은 약제학적으로 허용 가능한 산이다. 바람직한 산은 그들이 수성 공급 원료 용액 중에서 고도로 해리되도록 강산이다. 이러한 산의 일부 예는 염산, 브롬화수소산, 질산 및 황산이다. 또한 음이온이 제형 중에 이미 존재하는 것, 예를 들어, 염화나트륨 및/또는 염화티오토로피움이 사용될 때의 염산, 또는 브롬화티오토로피움이 제형 중에서 사용될 때의 브롬화수소산이 바람직하다. 예를 들어, 건조 분말이 염화나트륨 및/또는 염화티오토로피움을 포함할 때, 바람직한 산은 염산인데, 그것이 강산이고, 염소 이온이 건조 분말 중에 존재하기 때문이다.

## 불순물

[0063] 불순물은 본 명세서에서 약물 물질이 아닌 약물 제품의 임의의 성분 또는 약물 제품 중의 부형제로서 신약개발을 위한 국제 조화회의(IH HARMONISED TRIPARTITE GUIDELINE IMPURITIES IN NEW DRUG PRODUCTS Q3B(R2))에 따라 정의된다. 브롬화티오토로피움의 특정 불순물은 유립 약전 모노그래프 2420 브롬화티오토로피움 일수화물에 약술되고, 표 1에 열거된 바와 같이 A, B, C, E, F, G 및 H이다. 비특정 불순물은 비공지 불순물로서 지칭된다.

## 표 1

특정 브롬화티오토로피움 불순물의 동정

특정 불순물	불순물 명칭
A	2-하이드록시-2,2-다이티오펜-2-일아세트산
B	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>s</i> )-9-메틸-3-옥사-9-아자트라이사이클로[3.3.1.0 <sup>2,4</sup> ]노난-7-일 2-하이드록시-2,2-다이티오펜-2-일아세테이트
C	(1 <i>R</i> ,3 <i>s</i> ,5 <i>S</i> )-3-[2-(2-하이드록시)-2,2-다이티오펜-2-일아세틸)옥시]8-,8-다이메틸-8-아조니아바이사이클로[3.2.1]옥트-6-엔 브로마이드
E	메틸 2-하이드록시-2,2-다이티오펜-2-일아세테이트
F	다이티오펜-2-일메탄온
G	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> ,7 <i>s</i> )-7-하이드록시-9,9-다이메틸-3-옥사-9-아조니아트라이사이클로[3.3.1.0 <sup>2,4</sup> ]노난 브로마이드
H	(1 <i>s</i> ,3 <i>RS</i> ,4 <i>RS</i> ,5 <i>RS</i> ,7 <i>SR</i> )-4-하이드록시-6,6-다이메틸-2-옥사-6-아조니아트라이사이클로[3.3.1.0 <sup>3,7</sup> ]노난 브로마이드

[0064]

[0065] 티오토로피움염 및 아미노산을 함유하는 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말의 저장 동안 형성되는 것으로 발견된 불순물 중 둘은 불순물 A(다이티엔일글리콜산) 및 불순물 B(N-데메틸 티오토로피움)이다. 불순물 명명은 브롬화티오토로피움의 7가지 불순물, 즉, 불순물 A, B, C, E, F, G 및 H를 열거한 유럽 약전 모노그래프 2420 브롬화티오토로피움 일수화물을 기준으로 한다. 불순물 A 및 G는 티오토로피움염의 가수분해 반응 생성물인 것으로 여겨지고, 불순물 B는 티오토로피움염의 데메틸화에 기인하는 것으로 여겨진다. 이들 불순물 중 다수, 예를 들어, 불순물 A, 불순물 B는 또한 다른 티오토로피움염, 예를 들어, 염화티오토로피움의 분해에 의해 형성될 수 있다.

## 범위

[0066]

호흡 가능한 건조 분말은 적어도 티오토로피움염, 아미노산 및 산 함량을 포함하는 호흡 가능한 건조 입자를 포함한다. 바람직한 티오토로피움염은 브롬화티오토로피움, 염화티오토로피움, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 아미노산은 바람직하게는 류신이다. 산 함량은 바람직하게는 강산, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 질산 또는 황산, 가장 바람직하게는 염산이다. 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말은 또한 다른 성분도 포함할 수 있다. 예를 들어, 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말은 부형제로서 염을 함유한다. 바람직한 염은 나트륨염, 마그네슘염, 칼슘염, 칼륨염 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 가장 바람직한 염은 나트륨염이다. 가장 바람직한 염은 염화나트륨이다. 제형은 또한 1종 이상의 추가적인 치료제를 함유할 수 있다.

[0067]

호흡 가능한 건조 분말 제형의 성분은 바람직하게는 다음의 양을 가진다. 티오토로피움염은 약 0.01% 내지 약 0.5%, 약 0.02% 내지 약 0.25%, 또는 약 0.05% 내지 약 0.15%이다. 아미노산은 약 5% 내지 약 40%, 약 10% 내지 약 40%, 약 12% 내지 약 33%, 약 15% 내지 약 25%, 또는 약 19.5% 내지 약 20.5%이다. 건조 분말 중의 산 함량의 범위는 건조 분말 중의 산 함량 대 아미노산(예를 들어, 류신) 및/또는 산 함량 대 티오토로피움염의 몰비를 특징으로 한다. 호흡 가능한 건조 분말 중의 산 대 류신의 몰비는 약 0.0005 내지 약 5.0, 약 0.001 내지 약 2.0, 약 0.002 내지 약 1, 약 0.005 내지 약 0.5, 약 0.01 내지 약 0.1, 또는 약 0.1 내지 약 0.5의 범위였다. 바람직한 비는 약 0.002 내지 약 1이다. 호흡 가능한 건조 분말 중의 산 대 티오토로피움의 몰비는 약 0.5 내지 약 2000, 약 1.0 내지 약 1000, 약 2 내지 약 1000, 약 5 내지 약 500, 약 10 내지 약 250, 약 25 내지 약 100, 또는 약 100 내지 약 250의 범위였다. 바람직한 비는 약 2 내지 약 1000이다. 염은 바람직하게는 염화나트륨이고, 약 50% 내지 약 90%, 약 60% 내지 약 90%, 약 67% 내지 약 84%, 약 75% 내지 약 82%, 또는 약 79.5% 내지 약 80.5%이다. 1종 이상의 선택적인 추가적인 치료제는, 존재한다면, 약 30%까지, 약 0.001% 내지

약 20%, 또는 약 0.01% 내지 약 10%로 존재한다.

[0069] 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말은 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서 패키징되고, 저장된다. 그들은 바람직하게는, 리셉터를 내의 상대 습도가 약 40% 이하, 약 35% 이하, 약 30% 이하, 또는 약 20% 이하가 되도록 패키징되고, 예를 들어 리셉터를 내에서 밀봉된다. 대안적으로 또는 추가로, 리셉터를 밀봉하는 동안 환경의 상대 습도가 약 40% 이하, 약 35% 이하, 약 30% 이하, 또는 약 20% 이하가 되도록, 리셉터를 내에 밀봉된다. 대안적으로, 패키징 동안의 상대 습도는 제어되지 않지만, 건조제는 저장 동안 상대 습도를 낮추기 위해 패키징에 포함된다. 티오토로피움 순도 및/또는 불순물은 저장 동안, 예를 들어, 패키징 후 1개월, 패키징 후 2개월, 패키징 후 3개월, 패키징 후 6개월, 패키징 후 9개월, 패키징 후 12개월, 패키징 후 18개월 또는 패키징 후 24개월 동안 측정될 수 있다. 저장 동안, 각각의 치료제의 순도는 96.0% 이상이고, 불순물 A, B, C, E, F, G 및 H의 총량은 2.0% 이하이고/이거나 불순물 A 및 불순물 B는 각각 1.0% 이하이다.

[0070] 티오토로피움의 순도를 위한 저장 동안 추가적인 범위는 97.0% 이상, 98.0% 이상 또는 99.0% 이상이다. 불순물 A, B, C, E, F, G 및 H의 총량에 대한 추가적인 범위는 1.5% 이하, 1.0% 이하 또는 0.5% 이하이고/이거나 불순물 A 및 불순물 B는 각각 0.75% 이하, 각각 0.5% 이하, 또는 각각 0.25% 이하이다.

[0071] 모든 백분율은 건조물질 기준으로 그리고 호흡 가능한 건조 입자량의 모든 성분에 대해 100%까지의 중량 백분율이다.

#### 에어로졸 특성

[0073] 호흡 가능한 건조 분말 및/또는 호흡 가능한 건조 입자는 바람직하게는 작고, 덩어리가 밀집해 있으며, 분산성이다. 용적측정 중앙값 기하학적 직경(VMGD)을 측정하기 위해, 레이저 회절 시스템, 예를 들어, 스프레이텍(Spraytec) 시스템(입자 크기 분석 기기, 말번 인스트루먼츠(Malvern Instruments)) 또는 헬로스/로도스 시스템(건조 조제 유닛을 지니는 레이저 회절 센서, 심파텍 게엠바하(Sympatec GmbH))이 사용될 수 있다. 호흡 가능한 건조 입자는 약 10 마이크론 이하(예를 들어, 약 0.5 $\mu\text{m}$  내지 약 10 $\mu\text{m}$ ), 약 5 마이크론 이하(예를 들어, 약 0.5 $\mu\text{m}$  내지 약 5 $\mu\text{m}$ ), 약 4 $\mu\text{m}$  이하(예를 들어, 약 0.5 $\mu\text{m}$  내지 약 4 $\mu\text{m}$ ), 약 3 $\mu\text{m}$  이하(예를 들어, 약 0.5 $\mu\text{m}$  내지 약 3 $\mu\text{m}$ ), 약 1 $\mu\text{m}$  내지 약 5 $\mu\text{m}$ , 약 1 $\mu\text{m}$  내지 약 4 $\mu\text{m}$ 의 헬로스/로도스 시스템을 이용하여 1.0 bar의 분산 압력 상황에서 레이저 회절에 의해 측정하여 VMGD를 가진다. 바람직하게는 VMGD는 약 5 마이크론 이하(예를 들어, 약 1 $\mu\text{m}$  내지 약 5 $\mu\text{m}$ ), 또는 약 4 $\mu\text{m}$  이하(예를 들어, 약 1 $\mu\text{m}$  내지 약 4 $\mu\text{m}$ )이다.

[0074] 호흡 가능한 건조 분말 및/또는 호흡 가능한 건조 입자는 1bar/4bar 및/또는 0.5bar/4bar 비가 약 2.0 미만(예를 들어, 약 0.9 내지 약 2 미만), 약 1.7 이하(예를 들어, 약 0.9 내지 약 1.7), 약 1.5 이하(예를 들어, 약 0.9 내지 약 1.5), 약 1.4 이하(예를 들어, 약 0.9 내지 약 1.4), 또는 약 1.3 이하(예를 들어, 약 0.9 내지 약 1.3)이고, 그리고 바람직하게는 1bar/4bar 및/또는 0.5bar/4bar는 약 1.5 이하(예를 들어, 약 1.0 내지 약 1.5), 및/또는 약 1.4 이하(예를 들어, 약 1.0 내지 약 1.4)이다.

[0075] 호흡 가능한 건조 분말 및/또는 호흡 가능한 건조 입자는 텁밀도가 0.4g/cm<sup>3</sup> 초과(예를 들어, 0.4g/cm<sup>3</sup> 초과 내지 약 1.2g/cm<sup>3</sup>), 적어도 약 0.45g/cm<sup>3</sup> (예를 들어, 약 0.45g/cm<sup>3</sup> 내지 약 1.2g/cm<sup>3</sup>), 적어도 약 0.5g/cm<sup>3</sup> (예를 들어, 약 0.5g/cm<sup>3</sup> 내지 약 1.2g/cm<sup>3</sup>), 적어도 약 0.55g/cm<sup>3</sup> (예를 들어, 약 0.55g/cm<sup>3</sup> 내지 약 1.2g/cm<sup>3</sup>), 적어도 약 0.6g/cm<sup>3</sup> (예를 들어, 약 0.6g/cm<sup>3</sup> 내지 약 1.2g/cm<sup>3</sup>), 또는 적어도 약 0.6g/cm<sup>3</sup> 내지 약 1.0g/cm<sup>3</sup>이다.

[0076] 호흡 가능한 건조 분말 및/또는 호흡 가능한 건조 입자는 MMAD가 10 마이크론 미만(예를 들어, 약 0.5 마이크론 내지 10 마이크론 미만), 바람직하게는 MMAD가 약 5 마이크론 이하(예를 들어, 약 1 마이크론 내지 약 5 마이크론), 약 2 마이크론 내지 약 5 마이크론, 또는 약 2.5 마이크론 내지 약 4.5 마이크론이다. 바람직한 실시형태에서, MMAD는 분당 0.048sqrt(kPa)/리터의 비저항을 갖는 캡슐 기반 수동 건조 분말 흡입기, 예컨대 RS01 UHR2(RS01 모델 7, 초고 저항 2(Ultrahigh resistance 2: UHR2) 플라스티아페 에스.피.에이(Plasti ape S.p.A.))를 이용하여 측정되고, 39 LPM에서 측정하여 MMAD 범위는 약 1.0마이크론 내지 약 5.0 마이크론이거나, 또는 바람직한 MMAD 범위는 약 3.0 마이크론 내지 약 5.0 마이크론, 또는 약 3.8 마이크론 내지 약 4.3 마이크론이다. 다른 바람직한 실시형태에서, MMAD는 분당 0.036sqrt(kPa)/리터의 비저항을 갖는 캡슐 기반 수동 건조 분말 흡입기, 예컨대 RS01 모델 7, 고저항(HR), 플라스티아페 에스.피.에이를 이용하여 측정되고, 그리고 60 LPM에서 측정하여, MMAD 범위는 약 1.0 마이크론 내지 약 5.0 마이크론이거나, 또는 바람직한 MMAD 범위는 약 2.9 마이크론 내지 약 4.0 마이크론, 또는 약 2.9 마이크론 내지 약 3.5 마이크론이다.

[0077] 호흡 가능한 건조 분말 및/또는 호흡 가능한 건조 입자는 적어도 약 35%, 바람직하게는 적어도 약 45%, 적어도 약 60%, 약 45% 내지 약 80%, 또는 약 60% 내지 약 80%의 총 용량의 약 5.6 마이크론(FPF<5.6 $\mu\text{m}$ ) 미만의 FPF를

가진다. 추가로, 호흡 가능한 건조 분말 및/또는 호흡 가능한 건조 입자는 적어도 약 20%, 바람직하게는 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 약 25% 내지 약 60%, 또는 약 40% 내지 약 60%의 총 용량의 약 3.4 마이크론( $FPF<3.4\mu m$ ) 미만의 FPF를 가진다.

[0078] 호흡 가능한 건조 분말 및/또는 호흡 가능한 건조 입자는 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 또는 적어도 60%의 총 용량의 백분율로서 약 5.0 마이크론 미만( $FPD<5.0\mu m$ ) 및/또는 약 4.4 마이크론 미만( $FPD<5.0\mu m$ )의 FPD를 가진다. 대안적으로, 티오트로피움에 대한  $FPD<5.0\mu m$  또는  $FPD<4.40\mu m$ 은 약 1 마이크로그램 내지 약 5 마이크로그램, 또는 약 2 마이크로그램 내지 약 5 마이크로그램이다. 2.0 마이크론 미만의 FPD 대 5.0 마이크론 미만의 FPD 또는 2.0 마이크론 미만의 FPD 대 4.4 마이크론 미만의 FPD의 비는 0.25 미만이다.

[0079] 일부 양상에서, 본 발명은 건조 분말로서 티오트로피움 용량을 효율적으로 전달하는 방법을 제공한다. 티오트로피움 용량 전달의 효율은 폐에 유효량의 티오트로피움을 전달하는 것에 기반하여 특성규명될 수 있으며, 공칭 용량이 18 마이크로그램의 티오트로피움인 표준 건조 분말 제형, 예컨대 스피리바(SPIRIVA)(브롬화티오트로피움) 핸드인헤일러(HANDIHALER)(건조 분말 흡입기)로부터 캡슐 내로 더 낮은 공칭 용량이 채워진다. 티오트로피움 용량 전달의 효율은 더 낮은 공칭 용량이 캡슐 내로 채워진 스피리바의 캡슐(브롬화티오트로피움) 핸드인헤일러(건조 분말 흡입기)와 유사한 미립자 용량을 전달하는 것을 추가로 특징으로 한다. 티오트로피움 용량 전달의 효율은 더 낮은 공칭 용량이 캡슐 내로 채워진 스피리바의 캡량(브롬화티오트로피움) 핸드인헤일러(건조 분말 흡입기)와 유사한 약 4.4 마이크론 미만( $FPD<4.4\mu m$ )의 미립자 용량을 전달하는 것을 추가로 특징으로 한다.

[0080] 티오트로피움 용량 전달 효율은 스피리바(브롬화티오트로피움) 핸드인헤일러(건조 분말 흡입기)보다 더 낮은 공칭 용량을 지니는 것을 제외하고, 폐 기능의 유사한 개선, 바람직하게는, 1초 노력 호기량( $FEV_1$ )의 유사한 변화, 또는 더 바람직하게는, 스피리바(브롬화티오트로피움) 핸드인헤일러(건조 분말 흡입기)로서 정상 상태에서 트로프  $FEV_1$  반응의 유사한 변화를 달성하기 위해 폐에 유효량의 티오트로피움을 전달하는 것에 기반하여 본 발명의 양상에서 추가로 특성규명될 수 있다. 일 양상에서, 호흡 가능한 건조 분말 및/또는 호흡 가능한 건조 입자 내 티오트로피움의 공칭 용량이 18 마이크로그램의 티오트로피움인 스피리바(브롬화티오트로피움) 핸드인헤일러(건조 분말 흡입기)의 공칭 용량의 70% 이하, 50% 이하, 또는 바람직하게는 35% 이하, 25% 이하 또는 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하, 또는 5% 이하일 때;  $FEV_1$ 의 변화는 스피리바(브롬화티오트로피움) 핸드인헤일러(건조 분말 흡입기)를 취한 환자에서 관찰된  $FEV_1$ 의 변화의 약 80% 이상, 바람직하게는, 스피리바(브롬화티오트로피움) 핸드인헤일러(건조 분말 흡입기)를 취한 환자에서 관찰된  $FEV_1$ 의 변화의 약 85% 이상, 더 바람직하게는, 스피리바(브롬화티오트로피움) 핸드인헤일러(건조 분말 흡입기)를 취한 환자에서 관찰된  $FEV_1$ 의 변화의 약 90% 이상, 또는 가장 바람직하게는, 스피리바(브롬화티오트로피움) 핸드인헤일러(건조 분말 흡입기)를 취한 환자에서 관찰된  $FEV_1$ 의 변화의 약 95% 이상이다.

[0081] 다른 양상에서, 호흡 가능한 건조 분말 및/또는 호흡 가능한 건조 입자 중의 티오트로피움의 공칭 용량이 18 마이크로그램의 티오트로피움인 스피리바(브롬화티오트로피움) 핸드인헤일러(건조 분말 흡입기)의 공칭 용량의 70% 이하, 50% 이하 또는 바람직하게는 35% 이하, 25% 이하; 또는 20% 이하, 15% 이하, 10% 이하 또는 5% 이하일 때; 정상 상태에서 트로프  $FEV_1$  반응의 변화는 약 80ml 이상, 약 90ml 이상, 바람직하게는 약 100ml 이상, 약 110ml 이상, 약 120ml 이상이다.

[0082] 호흡 가능한 건조 분말 및/또는 호흡 가능한 건조 입자는 호흡 가능한 건조 분말 및/또는 호흡 가능한 건조 입자의 질량 약 15mg, 10mg, 7.5mg, 5mg, 2.5mg 또는 1mg을 함유하는 리셉터클에 함유될 수 있다. 이러한 리셉터클은 약 3 내지 약 12 마이크로그램, 약 3 내지 약 9 마이크로그램, 약 3 내지 약 6 마이크로그램, 약 1.5 내지 약 12 마이크로그램, 약 0.5 내지 약 6 마이크로그램, 약 0.5 내지 약 3 마이크로그램 내지 약 1 내지 약 3 마이크로그램 범위의 티오트로피움의 공칭 용량을 함유할 수 있다. 특정 실시형태에서, 리셉터클은 약 0.5 마이크로그램, 약 1 마이크로그램, 약 1.5 마이크로그램, 약 2 마이크로그램, 약 2.5 마이크로그램, 3 마이크로그램, 약 6 마이크로그램, 약 9 마이크로그램, 또는 약 12 마이크로그램의 티오트로피움의 공칭 용량을 함유할 수 있다. 리셉터클은 건조 분말 흡입기 내에 함유될 수 있거나 또는 별도로 패키징되고/되거나 판매될 수 있다.

[0083] 호흡 가능한 건조 분말 및/또는 호흡 가능한 건조 입자는 물 또는 용매 함량이 호흡 가능한 건조 분말 또는 입자의 약 15중량%까지일 수 있다. 예를 들어, 물 또는 용매 함량은 약 10%까지, 약 5%까지, 또는 바람직하게는

약 0.1% 내지 약 3%, 약 0.01% 내지 1%이거나, 또는 물 또는 다른 용매가 실질적으로 없거나, 또는 무수이다.

[0084] 호흡 가능한 건조 분말 및/또는 호흡 가능한 건조 입자는 낮은 흡입 에너지로 투여될 수 있다. 상이한 흡입 유동 속도, 용적에서 그리고 상이한 저항의 흡입기로부터의 분말의 분산과 관련짓기 위해, 흡입 조작을 수행하는데 필요한 에너지가 계산될 수 있다. 흡입 에너지는 식  $E=R^2 Q^2 V$ 로부터 계산될 수 있으며, 여기서 E는 흡입 에너지(줄)이고, R은 흡입기 저항( $\text{kPa}^{1/2}/\text{LPM}$ )이며, Q는 정상 유속(L/분)이고, V는 흡입 공기 용적(L)이다.

[0085] 호흡 가능한 건조 분말 및/또는 호흡 가능한 건조 입자는 약 5줄, 약 3.5줄, 약 2.3줄, 약 1.8줄, 약 1줄, 약 0.8줄, 약 0.5줄, 또는 약 0.3줄의 총 흡입 에너지가 건조 분말 흡입기에 적용될 때, 건조 분말 흡입기로부터의 고방출 용량(예를 들어, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%의 CEP M)을 특징으로 한다.

[0086] 일 양상에서, 호흡 가능한 건조 분말 및/또는 호흡 가능한 건조 입자는 다음의 조건(호흡 가능한 건조 분말 및/또는 호흡 가능한 건조 입자로 이루어진 총 질량인 약 10mg, 또는 약 5mg의 총 질량을 함유하는 크기 3 캡슐을 이용하여 유속 30 LPM에서 약 2.3 줄의 흡입 에너지) 하에서 분당 약  $0.036\sqrt{\text{kPa}}$ /리터의 저항을 갖는 수동 건조 분말 흡입기로부터 방출될 때 적어도 약 80%의 캡슐 방출 분말 질량을 특징으로 하되, 흡입기로부터 방출된 호흡 가능한 건조 입자의 용적 중앙값 기하학적 직경은 5 마이크론 이하이다.

[0087] 일 양상에서, 호흡 가능한 건조 분말 및/또는 호흡 가능한 건조 입자는 다음의 조건(호흡 가능한 건조 분말 및/또는 호흡 가능한 건조 입자로 이루어진 총 질량인 약 10mg, 또는 약 5mg의 총 질량을 함유하는 크기 3 캡슐을 이용하여 유속 20 LPM에서 약 1.8 줄의 흡입 에너지) 하에서 분당 약  $0.048\sqrt{\text{kPa}}$ /리터의 저항을 갖는 수동 건조 분말 흡입기로부터 방출될 때 적어도 약 80%의 캡슐 방출 분말 질량을 특징으로 하되, 흡입기로부터 방출된 호흡 가능한 건조 입자의 용적 중앙값 기하학적 직경은 5 마이크론 이하이다.

[0088] 건강한 성인 집단은 두 흡입기 저항 0.02 및  $0.055 \text{ kPa}^{1/2}/\text{LPM}$ 으로부터의 유속 Q에 대해 클라케 등(Journal of Aerosol Med, 6(2), p.99-110, 1993)에 의해 측정된 최고유속(peak inspiratory flow rate: PIFR)의 값을 이용함으로써 편안한 흡입을 위해 2.9줄로부터 최대 흡입에 대해 22줄까지의 범위인 흡입 에너지를 달성할 수 있는 것으로 예측되며, 흡입 용적은 건조 분말 흡입기의 FDA 지침서와 다양한 DPI를 통해 성인의 흡입 용적의 평균이 2.2L임을 발견한 티덴스(Tiddens) 등(Journal of Aerosol Med, 19(4), p.456-465, 2006)의 작업 둘 다에 기반하여 2L였다.

[0089] 경증, 중등증 및 중증의 성인 COPD 환자는 최대 흡입 에너지를 각각 5.1 내지 21줄, 5.2 내지 19줄 및 2.3 내지 18줄로 달성하는 것으로 예측된다. 이는 또한 흡입 에너지에 대한 식에서 유속 Q에 대해 측정한 PIFR 값을 이용하는 것에 기반한다. 각각의 그룹에 대해 달성 가능한 PIFR은 흡입을 통한 흡입기 저항의 함수이다. 브라더스(Broeders) 등의 작업(Eur Respir J, 18, p.780-783, 2001)을 사용하여 저항 0.021 및  $0.032 \text{ kPa}^{1/2}/\text{LPM}$ 의 두 건조 분말 흡입기를 통해 각각에 대해 최대 및 최소 달성 가능한 PIFR을 예측하였다.

[0090] 유사하게, 성인 천식 환자는 COPD 집단 및 브라더스 등으로부터의 PIFR 데이터와 동일한 추정에 기반하여 최대 흡입 에너지 7.4 내지 21줄을 달성할 수 있는 것으로 예측된다.

[0091] 예를 들어, 건강한 성인 및 어린이, COPD 환자, 5세 이상의 천식 환자 및 CF 환자는 본 발명의 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말을 비우고 분산시키기 위한 충분한 흡입 에너지를 제공할 수 있다.

[0092] 본 발명의 이점은 매우 넓은 범위의 유속에 걸쳐 잘 분산되고 상대적으로 유속이 독립적인 분말의 생성이다. 본 발명의 호흡 가능한 건조 분말 및/또는 호흡 가능한 건조 입자는 넓은 환자 집단에 대해 단순한, 수동 DPI의 사용을 가능하게 한다.

### 건조 분말 및 건조 입자의 제조 방법

[0094] 호흡 가능한 건조 입자 및 건조 분말은 임의의 적합한 방법을 이용하여 제조될 수 있다. 호흡 가능한 건조 분말 및/또는 호흡 가능한 건조 입자를 제조하기 위한 다수의 적합한 방법은 당업계에서 통상적이며, 단일 및 이중 에멀전 용매 증발, 분무 건조, 분무-냉동 건조, 밀링(예를 들어, 제트 밀링), 배합, 용매 추출, 용매 증발, 상분리, 단순 및 복잡한 코아세르베이션(coacervation), 계면 중합, 초임계 이산화탄소( $\text{CO}_2$ )의 사용을 수반하는 적합한 방법, 음향결정화, 나노입자 응집물 형성 및 이들의 조합을 포함하는 다른 적합한 방법을 포함한다. 호흡 가능한 건조 입자는 당업계에 공지된 마이크로스피어 또는 마이크로캡슐의 제조 방법을 이용하여 생성될 수

있다. 이들 방법은 목적으로 하는 공기 역학 특성(예를 들어, 공기 역학 직경 및 기하학적 직경)을 지니는 호흡 가능한 건조 입자의 형성을 초래하는 조건 하에 사용될 수 있다. 원한다면, 크기 및 밀도와 같은 목적으로 하는 특성을 지니는 호흡 가능한 건조 입자는 체질(sieving)과 같은 적합한 방법을 이용하여 선택될 수 있다.

[0095] 크기 및 밀도와 같은 목적으로 하는 특성을 지니는 호흡 가능한 건조 입자를 선택하기 위한 적합한 방법은 습식 또는 건식 체질, 건식 체질 및 공기 역학 분급기(예컨대 사이클론)를 포함한다.

[0096] 호흡 가능한 건조 입자는 바람직하게는 분무건조된다. 적합한 분무 건조 기법은, 예를 들어, 문헌[K. Masters in "Spray Drying Handbook", John Wiley & Sons, New York (1984)]에 기재되어 있다. 일반적으로, 분무 건조 동안, 가열된 공기 또는 질소와 같은 뜨거운 기체로부터의 열은 연속 액체 공급물을 미분화함으로써 형성된 점적으로부터 용매를 증발시키기 위해 사용된다. 뜨거운 공기가 사용될 때, 공기 중의 수분은 그의 사용 전에 적어도 부분적으로 제거된다. 질소가 사용될 때, 질소 기체는 "건조"로 실행될 수 있는데, 이는 추가적인 수증기가 기체와 조합되지 않음을 의미한다. 원한다면, 질소 또는 공기의 수분 수준은 "건조" 질소 초과의 고정된 값에서 분무 건조의 시작 전에 설정될 수 있다. 원한다면, 건조 입자를 제조하기 위해 사용되는 분무 건조 또는 다른 기구, 예를 들어, 제트 밀링 기기는 그들이 생성됨에 따라 호흡 가능한 건조 입자의 기하학적 직경을 결정하는 일련의 기하학적 입도분석기 및/또는 그들이 생성됨에 따라 호흡 가능한 건조 입자의 공기 역학 직경을 결정하는 일련의 공기 역학 입자 입도분석기를 포함할 수 있다.

[0097] 분무 건조를 위해, 적합한 용매(예를 들어, 수성 용매, 유기 용매, 수성-유기 혼합물 또는 에멀전) 중에서 생성될 건조 입자 성분을 함유하는 용액, 에멀전 또는 혼탁액이 미분화 장치를 통해 건조 용기에 분포된다. 예를 들어, 건조 용기에 용액 또는 혼탁액을 분포시키기 위해 노즐 또는 회전 분무기가 사용될 수 있다. 노즐은 2-유체 노즐일 수 있는데, 이는 내부 혼합 장치 또는 외부 혼합 장치에 있다. 대안적으로, 4- 또는 24-날개 부착 바퀴를 갖는 회전분무기가 사용될 수 있다. 회전 분무기 또는 노즐 중 하나를 구비할 수 있는 적합한 분무 건조기의 예는 이동식 소형 분무 건조기(Mobile Minor Spray Dryer) 또는 모델 PSD-1을 포함하는데, 이는 둘 다 GEA 니로 인코포레이티드(GEA Niro, Inc.)(덴마크에 소재)에 의해 제조된다. 실제 분무 건조 조건은 부분적으로 분무 건조 용액 또는 혼탁액의 조성 및 물질 유속에 따라 다를 것이다. 당업자는 분무 건조될 용액, 에멀전 또는 혼탁액의 조성, 목적으로 하는 입자 특성 및 기타 인자에 기반하여 적절한 조건을 결정할 것이다. 일반적으로, 분무 건조기에 대한 주입구 온도는 약 90°C 내지 약 300°C이고, 바람직하게는 약 180°C 내지 약 285°C이다. 다른 바람직한 범위는 130°C 내지 약 200°C이다. 분무 건조기 배출구 온도는 공급 온도 및 건조 중인 물질의 특성과 같은 이러한 인자에 따라 다를 것이다. 일반적으로, 배출구 온도는 약 50°C 내지 약 150°C, 바람직하게는 약 90°C 내지 약 120°C, 또는 약 98°C 내지 약 108°C이다. 다른 바람직한 범위는 40°C 내지 약 110°C, 바람직하게는 약 50°C 내지 약 90°C이다. 원한다면, 생성되는 호흡 가능한 건조 입자가, 예를 들어, 체질을 이용하여 용적측정 크기에 의해 분획화될 수 있거나, 또는, 예를 들어, 사이클론을 이용하여 공기 역학 크기로 분획화되고/되거나 당업자에게 공지된 기법을 이용하여 밀도에 따라 추가로 분리될 수 있다.

[0098] 분무 건조기의 추가적인 예는 프로셉티 포매트릭스 알엔디(ProCepT Formatrix R&D) 분무 건조기(벨기에 젤자테에 소재한 프로셉티 엔브이(ProCepT nv))를 포함한다. 뷔키(BÜCHI) B-290 미니 분무 건조기(스위스 플라워에 소재한 뷔키 래보테크니크 아케(BÜCHI Labortechnik AG)). 분무 건조기에 대한 추가적인 바람직한 범위는 약 180°C 내지 약 285°C이다. 분무 건조기로부터의 배출구 온도에 대한 추가적인 바람직한 범위는 약 40°C 내지 약 110°C, 더 바람직하게는 약 50°C 내지 약 90°C이다.

[0099] 본 발명의 호흡 가능한 건조 입자를 제조하기 위해, 일반적으로, 건조 분말(즉, 공급 저장액)의 목적으로 하는 성분을 함유하는 용액, 에멀전 또는 혼탁액이 제조되고, 적합한 조건 하에 분무 건조된다. 바람직하게는, 공급 저장액 중의 용해 또는 혼탁된 고체는 적어도 약 1g/L, 적어도 약 2g/L, 적어도 약 5g/L, 적어도 약 10g/L, 적어도 약 15g/L, 적어도 약 20g/L, 적어도 약 30g/L, 적어도 약 40g/L, 적어도 약 50g/L, 적어도 약 60g/L, 적어도 약 70g/L, 적어도 약 80g/L, 적어도 약 90g/L 또는 적어도 약 100g/L이다. 공급 저장액은 적합한 용매 중에서 적합한 성분(예를 들어, 염, 부형제, 기타 활성 성분)을 용해하거나 또는 혼탁시킴으로써 단일 용액 또는 혼탁액을 제조하는 것에 의해 제공될 수 있다. 용매, 에멀전 또는 혼탁액은 조합물을 형성하기 위해 임의의 적합한 방법, 예컨대 건조 및/또는 액체 성분의 벌크 혼합 또는 액체 성분의 정적 혼합을 이용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 친수성 성분(예를 들어, 수용액) 및 소수성 성분(예를 들어, 유기 용액)은 조합물을 형성하기 위해 스탠다드 믹서를 이용하여 조합될 수 있다. 이어서, 조합물을 점적을 생성하도록 미분화될 수 있는데, 이는 호흡 가능한 건조 입자를 형성하도록 건조된다. 바람직하게는, 미분화 단계는 성분이 스탠다드 믹서에서 조합된 직후에 수행된다. 대안적으로, 미분화 단계는 벌크 혼합 용액 상에서 수행된다.

- [0100] 공급 저장액, 또는 공급 저장액의 성분은 임의의 적합한 용매, 예컨대 유기 용매, 수성 용매 또는 이들의 혼합물을 이용하여 제조될 수 있다. 사용될 수 있는 적합한 유기 용매는, 예를 들어, 에탄올, 메탄올, 프로판올, 아이소프로판올, 부탄올 및 기타와 같은 알코올을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 다른 유기 용매는 퍼플루오로카본, 다이클로로메탄, 클로로폼, 에터, 에틸 아세테이트, 메틸 tert-부틸 에터 및 기타를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 사용될 수 있는 공용매는 수성 용매 및 유기 용매, 예컨대 이하로 제한되는 것은 아니지만 상기 기재한 바와 같은 유기 용매를 포함한다. 수성 용매는 물 및 완충 용액을 포함한다.
- [0101] 호흡 가능한 건조 입자 및 건조 분말이 제작될 수 있고, 이어서, 예를 들어, 사이클론에 의한 여과 또는 원심분리에 의해 분리되어, 사전 선택된 크기 분포를 지니는 입자 샘플을 제공한다. 예를 들어, 샘플 중에서 약 30% 초과, 약 40% 초과, 약 50% 초과, 약 60% 초과, 약 70% 초과, 약 80% 또는 약 90% 초과의 호흡 가능한 건조 입자는 선택된 범위 내에서 직경을 가질 수 있다. 호흡 가능한 건조 입자의 특정 백분율이 떨어지는 선택된 범위는, 예를 들어, 본 명세서에 기재된 임의의 크기 범위, 예컨대 약 0.1 내지 약 3 마이크론 VMGD일 수 있다.
- [0102] 공급 저장액 또는 공급 저장액의 성분은 임의의 목적으로 하는 pH, 점성도 또는 기타 특성을 가질 수 있다. 원한다면, pH 완충제는 용매 또는 공용매에 또는 형성된 혼합물에 첨가될 수 있다. 일반적으로, 혼합물의 pH는 약 2 내지 약 5의 범위이다.
- [0103] 호흡 가능한 건조 입자, 예를 들어, 그들의 VMGD의 직경은 전기 구역 센싱 기기, 예컨대 멀티사이저 IIe(Multisizer IIe)(영국 베즈 루톤에 소재한 쿨터 일렉트로닉스(Coulter Electronic)), 또는 레이저 회절 기기, 예컨대 헬로스(HELOS) 시스템(뉴저지주 프린스턴에 소재한 심파텍(Sympatec)) 또는 마스터사이저 시스템(Mastersizer system)(영국 워크셔에 소재한 말번)을 이용하여 측정될 수 있다. 입자 기하학적 직경을 측정하기 위한 다른 기기는 당업계에 잘 공지되어 있다. 샘플 내 호흡 가능한 건조 입자의 직경은 입자 조성 및 합성 방법과 같은 인자에 따른 범위일 것이다. 샘플 내 호흡 가능한 건조 입자의 크기 분포는 호흡계 내에서 표적화된 부위 내에서 최적의 침착을 허용하도록 선택될 수 있다.
- [0104] 실험적으로, 공기 역학 직경은 시간 비행(TOF) 측정을 이용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 기기, 예컨대 에어로졸 입도 분석기(Aerosol Particle Sizer: APS) 분광기(미네소타주 쇼어뷰에 소재한 티에스아이 인코포레이트(TSI Inc.))가 공기 역학 직경을 측정하기 위해 사용될 수 있다. APS는 개개 호흡 가능한 건조 입자가 두 고정된 레이저 범 사이를 통과하는데 걸린 시간을 측정한다.
- [0105] 공기역학적 직경은 또한 통상적인 중력 침강 방법을 이용하여 직접 실험적으로 결정될 수 있으며, 이때, 호흡 가능한 건조 입자의 샘플이 특정 거리를 침강하는데 필요한 시간이 측정된다. 공기 역학 중량 평균 직경을 측정하기 위한 간접적 방법은 앤더슨 관성 임팩터(ACI), 차세대 임팩터(NGI) 및 다단 액체 임핀저(MSLI) 방법을 포함한다. 입자 공기 역학 직경을 측정하기 위한 방법 및 장치는 당업계에 잘 공지되어 있다.
- [0106] 텁 밀도는 입자를 특성규명하는 외피 질량 밀도의 측정이다. 텁 밀도는 입자의 외피 질량 밀도의 근삿값으로서 당해 분야에서 허용된다. 통계학적으로 등방성인 형상 입자의 외피 질량 밀도는 입자의 질량을 그것이 둘러쌓 수 있는 안 쪽의 최소 구체 외피 용적으로 나눈 것으로 정의된다. 낮은 텁 밀도에 기여할 수 있는 특징은 불규칙적 표면 질감, 고입자 응집성 및 다공성 구조를 포함한다. 텁 밀도는 당업자에게 공지된 기기, 예컨대 이중 플랫폼 마이크로프로세서 제어 텁밀도 테스터(노스캐롤라이나주에 소재한 반케(Vanke1)), 제오피(GeoPyc)(상표명) 인스트루먼트(조지아주 노크로스에 소재한 마이크로메트릭스 인스트루먼트 코포레이션(Micrometrics Instrument Corp.)), 또는 소택스(SOTAX) 텁 밀도 테스터 모델 TD2(웬실베니아주 호샴에 소재한 소택스 코포레이션(SOTAX Corp.))를 이용함으로써 측정될 수 있다. 텁 밀도는 문헌[USP Bulk Density and Tapped Density, United States Pharmacopeia convention, Rockville, MD, 10<sup>th</sup> 부록, 4950-4951, 1999]의 방법을 이용하여 결정될 수 있다.
- [0107] 미립자 분획은 분산된 분말의 에어로졸 성능을 특성규명하기 위한 일 방법으로서 사용될 수 있다. 미립자 분획은 공기로 운반되는 호흡 가능한 건조 입자의 크기 분포를 기재한다. 관성 임팩터를 이용하는 중량 측정 분석은 공기로 운반되는 호흡 가능한 건조 입자의 크기 분포, 또는 미세한 입자 분획을 측정하는 한 가지 방법이다. 앤더슨 관성 임팩터(ACI)는 공기 역학 크기에 기반하여 9개의 별개의 분획으로 에어로졸을 분리시킬 수 있는 8단계 임팩터이다. 각각의 단계의 크기 컷오프는 ACI가 작동하는 유속에 의존한다. ACI는 일련의 노즐(즉, 제트 플레이트) 및 충돌면(즉, 충돌 디스크)으로 이루어진 다단으로 구성된다. 각각의 단계에서, 에어로졸 스트림은 노즐을 통과하고, 표면 상에 영향을 미친다. 충분히 큰 관성을 지니는 에어로졸 스트림 중의 호흡 가능한 건조 입자는 플레이트에 영향을 미칠 것이다. 플레이트 상에 영향을 미치기에 충분한 관성을 갖지 않는 더 작은 호흡

가능한 건조 입자는 에어로졸 스트림에 남아있을 것이고, 다음 단계로 운반될 것이다. ACI의 각각의 연속 단계는 노즐 내에서 더 높은 에어로졸 속도를 가지며, 따라서, 더 작은 호흡 가능한 건조 입자가 각각의 연속 단계에서 수집될 수 있다. 구체적으로, 8단계 ACI가 캘리브레이션되며, 따라서 단계 2 및 최종 수집 필터를 포함하는 모든 더 낮은 단계 상에서 수집된 분말의 분획은 공기 역학 직경이 4.4 마이크론 미만인 호흡 가능한 건조 입자로 구성된다. 이러한 캘리브레이션의 기류는 대략 60L/분이다.

[0108] 원한다면, 2단계 봉괴 ACI가 또한 미립자 분획을 측정하기 위해 사용될 수 있다. 2단계의 봉괴된 ACI는 8단계 ACI 중 단지 단계 0 및 2뿐만 아니라 최종 수집 필터로 이루어지며, 2개의 별도의 분말 분획의 수집물을 허용한다. 구체적으로, 2단계 봉괴 ACI가 캘리브레이션되며, 따라서, 단계 2에서 수집된 분말 분획은 5.6 마이크론 미만 및 3.4 마이크론 초과의 공기 역학 직경을 갖는 호흡 가능한 건조 입자로 구성된다. 단계 2를 통과하고 최종 수집 필터 상에 침착된 분말의 분획은 이렇게 해서 공기 역학 직경이 3.4 마이크론 미만인 호흡 가능한 건조 입자로 구성된다. 이러한 캘리브레이션의 기류는 대략 60L/분이다.

[0109] FPF(<5.6)는 분말의 분획이 환자의 폐 내로 들어갈 수 있게 하는 것과 상관 관계가 있는 것으로 입증된 반면, FPF(<3.4)는 분말의 분획이 환자의 깊은 폐에 도달되는 것과 상관 관계가 있는 것으로 입증되었다. 이들 상관관계는 입자 최적화를 위해 사용될 수 있는 정량적 지표를 제공한다.

[0110] 방출된 용량은 문헌[USP Section 601 Aerosols, Metered-Dose Inhalers and Dry Powder Inhalers, Delivered-Dose Uniformity, Sampling the Delivered Dose from Dry Powder Inhalers, United States Pharmacopeia convention, Rockville, MD, 13<sup>th</sup> Revision, 222-225, 2007]의 방법을 이용하여 결정될 수 있다. 이 방법은 환자 투약을 모방하기 위해 설정한 시험관 내 장치를 이용한다.

[0111] ACI는 본 명세서에서 중량 측정 회수 용량 및 분석 회수 용량으로 불리는 방출 용량에 근접하게 되도록 사용될 수 있다. "중량 회수 용량"은 공칭 용량에 대한 ACI의 모든 단계 필터 상에서 청량된 분말의 비로서 정의된다. "분석 회수 용량"은 모든 단계, 모든 단계 필터 및 ACI의 인덕션 포트를 린스하는 것으로부터 회수된 분말 대 공칭 용량의 비로서 정의된다.

[0112] 방출 용량에 근사하게 하는 다른 방법은 건조 분말 흡입기(DPI)의 작동 시 얼마나 많은 분말이 그의 컨테이너, 예를 들어 캡슐 또는 블리스터를 이탈했는지를 결정하는 것이다. 이는 캡슐을 이탈하는 것의 백분율을 고려하지만, DPI 상에 침착하는 임의의 분말을 고려하지 않는다. 방출된 분말 질량은 흡입기 작동 전에 용량을 지니는 캡슐의 중량과 흡입기 작동 후에 캡슐의 중량의 차이이다. 이 측정은 캡슐 방출 분말 질량(CEPM)으로 불릴 수 있거나 또는 때때로 "샷-중량(shot-weight)"으로 불릴 수 있다.

[0113] 다만 액체 임핀저(MSLI)는 미세한 입자 분획을 측정하기 위해 사용될 수 있는 다른 장치이다. 다만 액체 임핀저는, 8 단계 대신 MSLI는 5이지만, ACI와 동일한 원리로 작동한다. 추가적으로, 각각의 MSLI 단계는 고체 플레이트 대신 에탄올 습윤 유리 프럿으로 이루어진다. 습윤 단계는 ACI를 이용할 때 생길 수 있는 입자 바운스 및 재-비말동반을 방지하기 위해 사용된다.

[0114] 차세대 약제학적 임팩터(NGI)는 미립자 분획을 측정하기 위해 사용될 수 있는 다른 장치이다. NGI는 공기 역학 크기에 기반하여 9개의 별도의 분획으로 에어로졸을 분리할 수 있는 8단계 임팩터이다. 각각의 단계의 크기 컷 오프는 NGI가 작동하는 유속에 의존한다. NGI는 일련의 노즐(즉, 제트 플레이트) 및 충돌면(즉, 충돌 디스크)으로 이루어진 다단으로 구성된다. 각각의 단계에서, 에어로졸 스트림은 노즐을 통과하고, 표면 상에 영향을 미친다. 충분히 큰 관성을 지니는 에어로졸 스트림 중의 호흡 가능한 건조 입자는 플레이트에 영향을 미칠 것이다. 플레이트 상에 영향을 미치기에 충분한 관성을 갖지 않는 더 작은 호흡 가능한 건조 입자는 에어로졸 스트림에 남아있을 것이고, 다음 단계로 운반될 것이다. NGI의 각각의 연속 단계는 노즐 내에서 더 높은 에어로졸 속도를 가지며, 따라서, 더 작은 호흡 가능한 건조 입자가 각각의 연속 단계에서 수집될 수 있다. 구체적으로, 8단계 NGI가 캘리브레이션되며, 따라서 단계 2 및 최종 수집 필터를 포함하는 모든 더 낮은 단계 상에서 수집된 분말의 분획은 공기 역학 직경이 4.4 마이크론 미만인 호흡 가능한 건조 입자로 구성된다. 이러한 캘리브레이션의 기류는 대략 60L/분이다.

[0115] 기하학적 입자 크기 분포는 말번 스프레이텍과 같은 레이저 회절 기기의 사용에 의해 건조 분말 흡입기(DPI)로부터 방출된 후에 호흡 가능한 건조 분말에 대해 측정될 수 있다. 오픈-벤치(open-bench) 구성으로 장착된 흡입기를 이용하여, DPI의 공기 주입구 측면에 기밀 밀봉이 이루어져서, 외부 유동으로서 레이저 빔을 통해 배출구 에어로졸이 수직으로 통과하게 한다. 이 방법에서, 알려진 유속은 DPI를 비우는 양압에 의해 DPI를 통해 불어나올 수 있다. 에어로졸의 얻어진 기하학적 입자 크기 분포는 흡입의 지속시간 동안 전형적으로 1000Hz에서 그리

고 흡입의 지속 시간에 걸쳐 측정되고 평균낸 Dv50, GSD, FPF<5.0 $\mu\text{m}$ 에서 취해진 샘플을 이용하여 광검출기에 의해 측정된다.

[0116] 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말의 수분 함량은 카를 피셔(Karl Fisher) 적정 기기에 의해, 또는 열중량 분석(Thermogravimetric Analysis) 또는 열 중량 분석(Thermal Gravimetric Analysis: TG A)에 의해 측정될 수 있다. 카를 피셔 적정은 샘플 내 미량의 수분을 결정하기 위해 전량분석 또는 용적측정 적정을 사용한다. TGA는 물질 중량의 변화가 온도의 함수로서(일정한 가열 속도를 이용) 또는 시간의 함수로서(일정한 온도 및/또는 일정한 질량 손실을 이용) 측정되는 열분석 방법이다. TGA는 시험 중인 물질의 수분 함량 또는 잔여 용매 함량을 결정하기 위해 사용될 수 있다.

[0117] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 임의의 방법을 이용하여 생성된 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말에 관한 것이다.

[0118] 본 발명의 호흡 가능한 건조 입자는 또한 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 치료제 및 부형제의 화학적, 물리적, 에어로졸 및 고체 상태 안정성을 특징으로 할 수 있다. 구성성분 염의 화학적 안정성은 염의 투여, 생물학적 적합성 및 유효성을 위한 보관 수명, 적절한 저장 조건 및 허용 가능한 환경을 포함하는 호흡 가능한 입자의 중요한 특징에 영향을 미칠 수 있다. 화학적 안정성은 당업계에 잘 공지된 기법을 이용하여 평가될 수 있다. 화학적 안정성을 평가하기 위해 사용될 수 있는 기법의 일 예는 역상 고성능 액체 크로마토그래피(RP-HPLC)이다.

#### 건조 분말 및 건조 입자를 함유하는 산 함량의 제조 방법

[0120] 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말은 적합한 방법을 이용하여, 예를 들어, 적합한 산, 예컨대 강산, 예를 들어, 염산을 수성 공급 원료에 첨가함으로써 그리고 공급 원료를 분무 건조시킴으로써 산 함량을 포함하도록 제형화될 수 있다. 건조 분말의 성분을 함유하는 공급 원료는 임의의 적합한 방법을 이용하여 생성될 수 있다. 일 예에서, 티오토로피움염(예컨대 브롬화티오토로피움, 염화티오토로피움 또는 이들의 조합물), 아미노산(예컨대 류신), 및 임의의 다른 목적으로 하는 부형제, 예컨대 염(예컨대 염화나트륨)이 적합한 용매(예를 들어, 물)에 첨가되고, 이어서, 산이 혼합물에 첨가된다. 용액은 맑게 되어서 공급 원료를 생성할 때까지 교반된다. 첨가된 산의 양은 시간에 따라 분무 건조된 호흡 가능한 건조 분말 중의 티오토로피움 불순물의 증가를 감소시키기에 충분하다. 일반적으로, 산은 1) 공급 원료 중의 산 대 아미노산(예를 들어, 류신), 또는 2) 공급 원료 중의 그리고 대응적으로 호흡 가능한 건조 분말 중의 산 대 티오토로피움염의 목적으로 하는 물 비를 달성하도록 첨가된다. 1) 공급 저장액 중의 산 대 아미노산(예를 들어, 류신), 및/또는 2) 공급 원료 중의, 그리고 대응적으로 호흡 가능한 건조 분말 중의 산 대 티오토로피움염의 적합한 물 비는 본 명세서에 기재된다. 일부 바람직한 실시형태에서, 공급 저장액은 약 0.002 내지 약 1의 범위에서 산 대 아미노산의 물 비, 및/또는 약 2 내지 약 1000의 범위에서 산 대 티오토로피움의 물 비를 함유한다. 이어서, 공급 원료 용액은 분무 노즐(예컨대 2 유체 노즐)에 의해 분무 건조기 내로 펌핑된다. 노즐은 액체 공급 원료를 분무 건조기 내에서 건조되는 점적으로 미분화하여 호흡 가능한 건조 입자를 만든다. 이들 입자는 분무 건조기를 나가서 수집기(예컨대, 백하우스 필터 또는 사이클론)로 진행한다. 수집된 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말은 건조 분말 흡입기(DPI), 예컨대 캡슐 기반 DPI, 블리스터 기반 DPI, 또는 저장소 기반 DPI에서 사용하기 위해 리셉터를 내로 채워질 때까지 저장된다.

#### 티오토로피움 및 그의 불순물의 화학적 무결성 측정

[0122] 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말에서 발견된 티오토로피움 함량은 자외선(UV) 검출기를 지니는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 시스템을 이용하여 측정될 수 있다. HPLC 방법은 0.03 $\mu\text{g}/\text{ml}$  내지 1.27 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 의 범위에서 티오토로피움을 동정하고 정량화하기 위해 워터스 엑스테라(Waters Xterra MS) C18 칼럼(매사추세츠주 밀포드에 소재한 5 $\mu\text{m}$ , 3×100mm; 워터스(Waters))과 함께 UV 검출(HPLC-UV; 매사추세츠주 밀포드에 소재 워터스)를 이용하는 HPLC 시스템을 이용하여 수행된다. HPLC-UV 시스템을 100 $\mu\text{l}$  주입 용적, 40°C 칼럼 온도, 240nm 검출 파장 및 0.1% 트라이플루오로아세트산(펜실베이니아주 피츠버그에 소재한 피셔 사이언티픽(Fisher Scientific)) 및 아세토나이트릴(펜실베이니아주 피츠버그에 소재한 피셔 사이언티픽(Fisher Scientific))(85:15)의 이동상을 이용하는 등용매 용리로 설정하여 10분 실행으로 티오토로피움 함량을 결정하였다. 결과를 티오토로피움과 브롬화티오토로피움 함량 둘 다로서 보고한다.

[0123] 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말을 함유하는 티오토로피움의 불순물 검사를, 예를 들어, 두 상이한 분석 방법에 의해 측정할 수 있다. 유럽 약전 모노그래프 2420 브롬화티오토로피움 일수화물에 약술된 바와 같이 관련 물질 A, B, C, E 및 F(표 1에 기재)의 검출을 위해 240nm에서 UV 검출을 이용하는 조박

스(Zorbax), SB-C3(150mmx3.0mm)3.5μm 칼럼을 이용하는 역상 구배 HPLC 방법이 사용된다. LC-MS/MS 구배 방법은 양의 전기분무 이온화 및 170의 94 m/z로의 전이를 이용하여 관련 물질 G 및 H를 검출하기 위해 사극자 질량 분광기와 결합된 워터스 HILIC(100mmx4.6mm)3.0μm 칼럼을 이용한다.

#### [0124] 치료 용도 및 방법

본 발명의 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말은 호흡관에 대한 투여에 적합하다. 본 발명의 건조 분말 및 건조 입자는 치료가 필요한 대상체에게 호흡기(예를 들어, 폐) 질환, 예컨대 만성 기관지염, 기종, 만성 폐쇄성 폐질환, 천식, 기도과민증, 계절성 알레르기, 기관지 확장증, 낭포성 섬유증, 폐실질 염증성 병태 등의 치료를 위해, 그리고 발생률 또는 중증도의 치료, 감소, 및/또는 이를 만성 질환의 급성 악화, 예컨대 바이러스 감염, 박테리아 감염, 진균 감염 또는 기생충 감염 또는 환경 알레르겐 및 자극제에 의해 야기되는 악화의 예방을 위해 투여될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 폐 질환은 만성 기관지염, 기종, 만성 폐쇄성 폐질환 또는 천식이다. 원한다면, 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말은 경구로 투여될 수 있다.

제1 양상에서, 본 발명은 폐 질환을 치료하는 방법이며, 제2 양상에서, 본 발명은 발생률 또는 중증도의 치료, 감소, 또는 급성 악화의 예방을 위한 방법이고; 제3 양상에서, 본 발명은 염증을 감소시키는 방법이며; 제4 양상에서, 본 발명은 증상을 경감시키는 방법이고; 그리고, 제5 양상에서, 본 발명은 폐 기능을 개선시키는 방법이며; 모든 이를 양상은 호흡기 질환 및/또는 만성 폐 질환을 지니는 환자에 대해 표적화된다. 치료가 필요한 대상체의 호흡관에 본 명세서에 기재된 바와 같은 유효량의 호흡 가능한 건조 입자 또는 건조 분말을 투여하는 것을 포함하여, 상기 질환은 만성 기관지염, 기종, 만성 폐쇄성 폐질환, 천식, 기도과민증, 계절성 알레르기, 기관지 확장증, 낭포성 섬유증 등을 포함한다. 바람직한 실시형태에서, 폐 질환은 만성 기관지염, 기종, 만성 폐쇄성 폐질환 또는 천식이다.

호흡 가능한 건조 입자 및 건조 분말은 임의의 적합한 방법, 예컨대 적하 기법, 및/또는 흡입 장치, 예컨대 건조 분말 흡입기(DPI) 또는 정량 흡입기(MDI)를 이용하여 치료가 필요한 대상체의 호흡관에 투여될 수 있다. DPI 구성은 하기를 포함한다: 1) 단일 용량 캡슐 DPI, 2) 다회 용량 블리스터 DPI, 및 3) 다회 용량 저장소 DPI. 일부 대표적인 캡슐-기반 DPI 유닛은 RS-01(이탈리아에 소재한 플라스티아페(Plastiape)), 투르보스핀(Turbospin)(등록상표)(이탈리아에 소재한 PH&T), 브리즈헬러(Breezhaler)(등록상표)(스위스에 소재한 노바티스(Novartis)), 에어로라이저(Aerolizer)(스위스에 소재한 노바티스), 포드할러(Podhaler)(등록상표)(스위스에 소재한 노바티스), 핸디할러(HandiHaler)(등록상표)(독일에 소재한 베링거 인겔하임), AIR(등록상표)(매사추세츠주에 소재한 키비타스(Civitas)), 도즈 원(Dose One)(등록상표)(메인주에 소재한 도즈 원), 및 이클립스(Eclipse)(등록상표)(롱-프랑로라(Rhone Poulen Rorer)). 스플레일러(등록상표)(영국 러프버러에 소재한 피손즈(Fisons)), 로타헬러즈(Rotahalers)(등록상표), 디스크헬러(Diskhaler)(등록상표) 및 디스크스(Diskus)(등록상표)(글락소스미스클라인, 노스 캐롤라이나주에 소재한 리서치 트라이앵글 테크놀로지 파크(Research Triangle Technology Park)), 플루캡스(FlowCaps)(등록상표)(포루투갈 로르스에 소재한 호비온(Hovione)), 인할레이터즈(Inhalators)(등록상표)(독일에 소재한 베링거인겔하임(Boehringer-Ingelheim)), 에어로라이저(Aerolizer)(등록상표)(스위스에 소재한 노바티스). 일부 대표적인 단위 용량 DPI는 코닉스(Conix)(등록상표)(미네소타주에 소재한 3M), 크리켓(Cricket)(등록상표)(캘리포니아주에 소재한 맨카인드(Mannkind)), 드림보트(Dreamboat)(등록상표)(캘리포니아주에 소재한 맨카인드), 옥코리스(Occoris)(등록상표)(영국 캠브릿지에 소재한 팀 컨설팅(Team Consulting)), 솔리스(Solis)(등록상표)(산도스(Sandoz)), 트리베어(Trivair)(등록상표)(캐나다에 소재한 트리멜 바이오파마(Trimel Biopharma, Canada)), 트윈캡스(Twincaps)(등록상표)(포루투갈 로르스에 소재한 호비온(Hovione))이다. 일부 대표적인 블리스터 기반 DPI 유닛은 디스크스(Diskus)(등록상표)(글락소스미스클라인(GSK), UK), 디스크헬러(Diskhaler)(등록상표)(GSK), 테이퍼 드라이(Taper Dry)(등록상표)(미네소타에 소재한 3M), 제미니(Gemini)(등록상표)(GSK), 트윈서(Twincer)(등록상표)(네덜란드에 소재한 유니버시티 오브 그로宁겐), 아스피레이(Aspirair)(등록상표)(영국에 소재한 벡투라(Vectura)), 아쿠-브리드(Acu-Breathe)(등록상표)(미국 미네소타주에 소재한 레스파릭스(Respirics)), 액수브라(Exubra)(등록상표)(스위스에 소재한 노바티스), 지로헬러(Gyrohaler)(등록상표)(영국에 소재한 벡투라), 옴니헬러(Omnihaler)(등록상표)(영국에 소재한 벡투라), 마이크로도즈(Microdose)(등록상표)(미국에 소재한 마이크로도즈 세라퓨틱스(Microdose Therapeutic)), 멀티헬러(Multihaler)(등록상표)(인도에 소재한 시플라(Cipla)) 프로헬러(Prohaler)(등록상표)(앱타르(Aptar)), 테크노헬러(Technohaler)(등록상표)(영국에 소재한 벡투라), 및 엑셀로베어(Xcelovair)(등록상표)(펜실베이니아주에 소재한 마일란(Mylan))이다. 일부 대표적인 저장소 기반 DPI 유닛은 클릭헬러(Clickhaler)(등록상표)(Vectura), 넥스트 DPI(Next DPI)(등록상표)(치에시(Chiesi)), 이지헬러(Easyhaler)(등록상표)(오리

온(Orion), 노볼라이저(Novolizer)(등록상표)(Meda), 풀모젯(Pulmojet)(등록상표)(사노피-어벤티스(sanofi-aventis)), 풀비날(Pulvinal)(등록상표)(키에시(Chiesi)), 스카이헬러(Skyehaler)(등록상표)(스카이파마(Skyepharma)), 듀오헬러(Duohaler)(등록상표)(벡투라(Vectura)), 타이푼(Taifun)(등록상표)(아켈라(Akela)), 플렉스헬러(Flexhaler)(등록상표)(스웨덴에 소재한 아스트라제네카), 투르부헬러(Turbuhaler)(등록상표)(스웨덴에 소재한 아스트라제네카), 및 트위스스헬러(Twisthaler)(등록상표)(머렉(Merck)) 및 당업자에게 공지된 기타이다.

[0128] 일반적으로, 블리스터, 캡슐의 용량(예를 들어, 1.37ml, 950μl, 770μl, 680μl, 480μl, 360μl, 270μl 및 200μl의 각각의 용적측정 용량을 지니는 크기 000, 00, 0E, 0, 1, 2, 3 및 4) 또는 흡입기 내에서 건조 입자 또는 건조 분말을 함유하는 기타 수단과 관련된 흡입 장치(예를 들어, DPI)는 단일 흡입으로 건조 분말 또는 건조 입자의 최대량을 전달할 수 있다. 바람직하게는, 블리스터는 용적이 약 360 마이크로리터 이하, 약 270 마이크로리터 이하, 또는 더 바람직하게는, 약 200 마이크로리터 이하, 약 150 마이크로리터 이하, 또는 약 100 마이크로리터 이하이다. 바람직하게는, 캡슐은 크기 2 캡슐, 또는 크기 4 캡슐이다. 더 바람직하게는, 캡슐은 크기 3 캡슐이다. 따라서, 목적으로 하는 용량 또는 유효량의 전달은 2 이상의 흡입을 필요로 할 수 있다. 바람직하게는, 치료가 필요한 대상체에게 투여된 각각의 용량은 유효량의 호흡 가능한 건조 입자 또는 건조 분말을 함유하고, 약 4회 이하의 흡입을 이용하여 투여된다. 예를 들어, 호흡 가능한 건조 입자 또는 건조 분말의 각각의 용량은 단일 흡입 또는 2, 3 또는 4회 흡입으로 투여될 수 있다. 호흡 가능한 건조 입자 및 건조 분말은 바람직하게는 수동 DPI를 이용하는 단일, 호흡-활성화 단계에서 투여된다. 이 유형의 장치가 사용될 때, 대상체 흡입의 에너지는 호흡 가능한 건조 입자를 분산시키고 그들을 호흡관 내로 끌어당긴다.

[0129] 호흡 가능한 건조 입자 또는 건조 분말은 원한다면 바람직하게는 호흡관 내의 목적으로 하는 영역에 흡입에 의해 전달될 수 있다. 약 1 마이크론 내지 약 3 마이크론의 공기 역학 직경(MMAD)을 지니는 입자가 깊은 폐에 전달될 수 있다는 것은 잘 공지되어 있다. 예를 들어, 약 3 마이크론 내지 약 5 마이크론의 더 큰 MMAD는 중앙 및 상기도에 전달될 수 있다. 따라서, 이론에 의해 구속되는 일 없이, 본 발명은 MMAD가 약 1 마이크론 내지 약 5 마이크론, 및 우선적으로는 약 2.5 마이크론 내지 약 4.5 마이크론인데, 이는 상기도에서 또는 깊은 폐에서보다 중앙 기도에서 더 많은 치료 용량을 우선적으로 침착시킨다.

[0130] 건조 분말 흡입기에 대해, 구강 침착물은 관성 충돌에 의해 지배되며, 따라서 에어로졸의 스토크스 수를 특징으로 한다(DeHaan et al. Journal of Aerosol Science, 35 (3), 309-331, 2003). 동등한 흡입기 기하구조, 호흡 패턴 및 구강 기하구조에 대해, 스토크스 수 및 그에 따른 구강 침착은 주로 흡입 분말의 공기 역학 크기에 의해 영향 받는다. 따라서, 분말의 구강 침착에 기여하는 인자는 개개 입자의 크기 분포 및 분말의 분산성을 포함한다. 개개 입자의 MMAD가 너무 크다면(예를 들어, 5μm 초과), 증가된 백분율의 분말이 구강내에 침착할 것이다. 마찬가지로, 분말이 불량한 분산성을 가진다면, 이는 입자가 건조 분말 흡입기를 이탈하고 응집물로서 구강에 들어간다는 표시이다. 응집된 분말은 응집물만큼 큰 개개 입자와 유사하게 공기 역학적으로 수행할 것이고, 따라서, 개개 입자가 작을지라도(예를 들어, 5 마이크론 이하의 MMAD), 흡입 분말의 크기 분포는 5μm 초과의 MMAD를 가져서 향상된 구강 침착을 야기할 수 있다.

[0131] 따라서, 분말이 호흡관의 목적으로 하는 영역에서 지속적으로 침착되도록, 입자가 작고, 밀집하며, 분산성이 분말을 갖는 것이 바람직하다. 예를 들어, 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말은 MMAD가 약 5 마이크론 이하, 약 1 마이크론 내지 약 5 마이크론, 바람직하게는 약 2.5 마이크론 내지 약 4.5 마이크론이고; 밀집한 입자이며, 예를 들어 높은 텁 밀도를 가지고/가지거나 외피 밀도가 요망되고(예컨대 0.4g/cm<sup>3</sup> 초과, 0.4g/cm<sup>3</sup> 초과 내지 약 1.2g/cm<sup>3</sup>, 약 0.45g/cm<sup>3</sup> 이상, 약 0.45g/cm<sup>3</sup> 내지 약 1.2g/cm<sup>3</sup>, 약 0.5g/cm<sup>3</sup> 이상, 약 0.55g/cm<sup>3</sup> 이상, 약 0.55g/cm<sup>3</sup> 내지 약 1.0g/cm<sup>3</sup>, 또는 약 0.6g/cm<sup>3</sup> 내지 약 1.0g/cm<sup>3</sup>); 고도로 분산성이다(예를 들어, 약 2.0 미만, 및 바람직하게는 약 1.5 이하, 또는 약 1.4 이하의 1/4bar 또는 대안적으로, 0.5/4bar). 텁 밀도 및/또는 외피 밀도 및 MMAD는 다음의 식에 의해 VMGD와 이론적으로 관련된다:

$$\text{MMAD} = \text{VMGD} * \sqrt{\text{외피 밀도 또는 텁 밀도}}.$$

[0133] 고정 용적 투약 컨테이너를 이용하여 고질량의 치료제를 전달하는 것이 요망된다면, 더 높은 텁 밀도 및/또는 외피 밀도의 입자가 요망된다.

[0134] 본 발명의 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말은 호흡계를 통해 약물 전달에 적합한 조성물로 사용될 수 있다. 예를 들어, 이러한 조성물은 본 발명의 호흡 가능한 건조 입자와 1종 이상의 다른 건조 입자 또는 분말, 예컨대 다른 활성제를 함유하거나, 또는 1종 이상의 약제학적으로 허용 가능한 부형제로 이루어지거나 또는 본질적으로 이루어진 건조 입자 또는 분말의 배합물을 포함할 수 있다. 호흡 가능한 건조 입자는

건조 입자와 락토스, 예컨대 10 마이크론 초과, 20 마이크론 내지 500 마이크론, 그리고 바람직하게는 25 마이크론 내지 250 마이크론인 거대 락토스 담체 입자의 배합물을 포함할 수 있다.

[0135] 본 발명의 방법에서 사용하는데 적합한 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말은 상기도(즉, 인두 및 후두), 기관지 및 세기관지로의 분기점을 포함하는 하기도를 통해, 그리고 말단 세기관지를 통해 이동해서, 결국 호흡 세기관지로 나뉘어지고, 이어서, 궁극의 호흡 구역인 폐포 또는 깊은 폐로 이어질 수 있다. 본 발명의 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말의 대부분의 덩어리는 깊은 폐에 침착된다. 본 발명의 다른 실시형태에서, 전달은 주로 중앙 기도에 대한 것이다. 다른 실시형태에서, 전달은 상기도에 대한 것이다. 바람직한 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말의 대부분의 덩어리는 전도 기도에서 침착된다.

[0136] 목적으로 하는 치료 효과를 제공하는 용량 사이의 적합한 간격은 병태의 중증도, 대상체의 전반적인 웰빙 및 호흡 가능한 건조 입자 및 건조 분말에 대한 대상체의 내약성 및 기타 고려사항에 기반하여 결정될 수 있다. 이들 및 기타 고려사항에 기반하여, 임상의는 용량 사이의 적절한 간격을 결정할 수 있다. 일반적으로, 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말은 필요하다면, 1일 1회, 2회 또는 3회 투여된다.

[0137] 원한다면 또는 표시된다면, 본 명세서에 기재된 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말은 1종 이상의 다른 치료제와 함께 투여될 수 있다. 다른 치료제는 임의의 적합한 경로, 예컨대 경구, 비경구(예를 들어, 정맥내, 동맥내, 근육내 또는 피하 주사)에 의해, 국소로, 흡입으로(예를 들어, 기관지내, 비강내 또는 경구 흡입, 비강내 점액), 직장으로, 질 등으로 투여될 수 있다. 호흡 가능한 건조 입자 및 건조 분말은 다른 치료제의 투여 전에, 실질적으로 동시에, 또는 후속적으로 투여될 수 있다. 바람직하게는, 호흡 가능한 건조 입자 및 건조 분말 및 기타 치료제는 그들의 약학적 활성의 실질적인 중복을 제공하기 위해 투여된다.

[0138] 본 발명의 다른 양상에서, 본 발명의 건조 입자를 포함하는 건조 분말은 생리적으로 허용 가능한 용매를 재구성한 후에 경구 또는 코를 통해 환자에 대한 투여에 적합하다. 경구를 통한 투여를 위해, 액체 제형은 에어로졸화되고, 환자의 호흡관의 더 깊은 부분에 전달되도록 경구를 통해 흡입될 수 있다. 대안적으로, 건조 입자를 포함하는 건조 분말은 분말, 분무 또는 에어로졸로서 경구로 직접적으로 투여될 수 있다. 코를 통한 투여를 위해, 건조 입자를 포함하는 건조 분말은 환자의 호흡관의 다른 부분에 대한 국소 전달 또는 전달을 위해 분말, 분무 또는 에어로졸로 코에 직접적으로 투여될 수 있다. 정맥내로 투여를 위해, 분말은 생리적으로 허용 가능한 용매 중에서 재구성될 수 있다. 이어서, 당업계에 공지된 임의의 방법, 예를 들어 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있다.

### 액체 제형

[0140] 액체 제형은 1종 이상의 치료제, 예컨대 티오트로피움 및 1종 이상의 부형제를 용액, 혼탁액, 에멀전 또는 슬러리로서 함유하는 액체를 포함한다. 액체 제형은 티오트로피움과 같은 제형 중에 존재하는 치료제가 필요한 환자에 대한 투여에 적합한 약제학적 액체 제형일 수 있다. 액체 제형은 또한 분무 건조에 의한 것과 같이 건조 입자, 예컨대 호흡 가능한 건조 입자를 형성하기 위해 액체를 제거하는 공정에 공급되기에 적합한 "공급 원료 액체 제형"일 수 있다.

[0141] 액체 제형은 활성 성분으로서 티오트로피움을 함유한다. 임의의 형태의 티오트로피움이 사용될 수 있지만, 액체 제형을 제조하기 위해 액체에 첨가되는 바람직한 티오트로피움염은 브롬화티오트로피움, 염화티오트로피움, 및 이들의 조합물을 포함한다. 액체 제형은 또한 코르티코스테로이드, 예컨대 흡입 스테로이드(ICS), 지속성 베타 작용제(LABA), 단기 작용 베타 작용제(SABA), 항염증제, 2작용성 무스카린 길항제-베타2 작용제(MABA), 및 이들의 임의의 조합물을 포함하는 티오트로피움을 지니는 추가적인 치료제를 함유할 수 있다. 액체 제형은 아미노산을 함유한다. 아미노산은, 예를 들어, 류신 또는 글리신일 수 있다. 액체 제형은 선택적으로 다른 부형제, 예컨대 염, 탄수화물, 당 알코올 등을 함유할 수 있다. 염은 나트륨염, 마그네슘 염, 칼슘 염 등일 수 있다. 예를 들어, 염은 염화나트륨일 수 있다. 탄수화물은, 예를 들어, 말토덱스트린 또는 락토스일 수 있다. 당 알코올은, 예를 들어, 만니톨일 수 있다. 액체 제형은 또한 산, 예컨대 강산을 함유한다. 일부 예는 염산, 브롬화수소산, 질산 및 황산을 포함한다. 액체 제형 중의 성분은 기재된 물비가 유지되는 조건 하의 임의의 백분율일 수 있다. 그러나, 다음은 액체 제형 중에서, 용질 또는 건조 기준으로 성분의 중량 백분율의 예이며: 티오트로피움염은 약 0.01% 내지 약 0.5%일 수 있고, 아미노산은 약 5% 내지 약 40%일 수 있으며, 선택적인 나트륨염, 예컨대 염화나트륨은 약 50% 내지 약 90%일 수 있고, 선택적인 1종 이상의 추가적인 치료제는 약 30% 이하일 수 있으며, 모든 백분율은 건조물질 기준으로 그리고 호흡 가능한 액체 제형량의 모든 성분에 대한 100%까지의 중량이다.

[0142] 액체 제형 중의 성분 범위는 용질 기준으로 제시할 때, 다음과 같다. 산 대 아미노산의 몰 비는 약 0.0005 내지 약 5.0, 약 0.001 내지 약 2.0, 약 0.002 내지 약 1, 약 0.005 내지 약 0.5, 약 0.01 내지 약 0.1, 또는 약 0.1 내지 약 0.5이다. 바람직한 실시형태에서, 비는 약 0.002 내지 약 1. 액체 제형 중의 산 대 티오트로피움의 몰 비는 약 0.5 내지 약 2000, 약 1.0 내지 약 1000, 약 2 내지 약 1000, 약 5 내지 약 500, 약 10 내지 약 250, 약 25 내지 약 100, 또는 약 100 내지 약 250이다. 바람직한 실시형태에서, 비는 약 2 내지 약 1000이다. 대안적으로 또는 추가로, 산은 생성물에 대해 충분한 양으로 첨가되고, 예를 들어, 공급 원료의 pH는 2.0 내지 5.0, 2.5 내지 4.0, 또는 3 내지 3.5이다.

[0143] 액체 제형이 약제학적 액체 제형일 때, 그들은 환자에게 경구(예를 들어, 협측 투여, 마우스워시, 마우스 린스 등) 또는 코(예를 들어, 비강 투여, 비강 워시, 비강 린스, 부비강 등)로, 또는 경구 또는 코를 통해 호흡관, 예컨대 상기도(예를 들어, 인두, 후두)에 또는 깊은 기도(예를 들어, 기관, 기관지, 세기관지, 및 폐포)에 투여될 수 있다. 대안적으로, 약제학적 액체 제형은 정맥내로 투여될 수 있다. 에어로졸화는, 예를 들어, 가압 정량 흡입기, 미스트 또는 소프트 미스트 흡입기 또는 네뷸라이저를 이용하여 달성될 수 있다. 경구 또는 코를 통한 투여를 위해, 액체 제형은 국소 전달 또는 환자의 호흡관의 다른 부분에 대한 전달을 위해 분무되거나 또는 에어로졸화될 수 있다. 경구에 대한 에어로졸화는, 예를 들어, 가압 정량 흡입기, 미스트 또는 소프트 미스트 흡입기 또는 네뷸라이저를 이용하여 달성될 수 있다. 코에 대한 에어로졸화는 비강 스프레이, 미스트 또는 소프트 미스트 흡입기, 네뷸라이저 또는 가압 정량 흡입기를 통해 달성될 수 있다. 정맥내로 투여를 위해, 당업계에 공지된 임의의 방법은, 예를 들어 주사 또는 주입에 의해 이용될 수 있다. 투여 방식이 상이하면 액체 제형 중의 티오트로피움의 농도는 상이할 수 있다. 그러나, 일반적으로 티오트로피움은 액체 제형 중의 농도가 약 0.0002% 내지 약 0.2%, 또는 약 0.002% 내지 약 0.02%일 수 있다.

[0144] 액체 제형은 본 명세서에 참고로 포함되는 미국 특허 제8,387,895호 및 미국 특허 제20120067343호에서 발견된 것과 같은 표준 측정 기법 및 매개변수에 기반하여 특성규명될 수 있다.

[0145] 약제학적 액체 제형은 약 15°C 내지 약 30°C의 온도에서 패키징되고/되거나 저장될 수 있다. 액체 제형은 당업계에서 보통 사용되는 바와 같이 패키징될 수 있다. 티오트로피움 순도 및/또는 불순물은 저장 동안, 예를 들어, 패키징 후 1주, 패키징 후 2주, 패키징 후 3주, 패키징 후 1개월, 패키징 후 2개월, 패키징 후 3개월, 패키징 후 6개월, 패키징 후 9개월, 패키징 후 12개월, 패키징 후 18개월 또는 패키징 후 24개월에 측정될 수 있다. 저장 동안, 각각의 치료제의 순도는 96.0% 이상이고, 불순물 A, B, C, E, F, G 및 H의 총량은 2.0% 이하이고/하거나 불순물 A 및 불순물 B는 각각 1.0% 이하이다.

[0146] 공급 원료 액체 제형은 임의의 적합한 방법을 이용하여 생성될 수 있다. 일 예에서, 티오트로피움(예컨대 티오트로피움염, 예를 들어, 브롬화티오트로피움, 염화티오트로피움, 또는 이들의 조합물), 아미노산(예컨대 류신), 및 선택적으로, 임의의 다른 목적으로 하는 부형제, 예컨대 염(예컨대 나이트륨염, 예를 들어, 염화나트륨)은 적합한 용매(예를 들어, 물) 또는 용매(예를 들어, 물 및 유기 용매)에 첨가된다. 산은 혼합물에 후속적으로 그리고 다른 용질과 함께 첨가된다. 용액은 맑게 되어서 공급 원료를 생성할 때까지 교반된다. 첨가된 산의 양은 시간에 따라 분무 건조된 호흡 가능한 건조 분말 중의 티오트로피움 불순물의 증가를 감소시키기에 충분하다. 일반적으로, 산은 1) 공급 원료 중의 산 대 아미노산(예를 들어, 류신), 또는 2) 공급 원료 중의 그리고 대응적으로 호흡 가능한 건조 분말 중의 산 대 티오트로피움염의 목적으로 하는 몰 비를 달성하도록 첨가된다.  
1) 공급 저장액 중의 산 대 아미노산(예를 들어, 류신), 및/또는 2) 공급 원료 중의, 그리고 대응적으로 호흡 가능한 건조 분말 중의 산 대 티오트로피움염의 적합한 몰 비는 본 명세서에 기재된다. 예를 들어, 공급 저장액은 약 0.002 내지 약 1의 범위에서 산 대 아미노산의 몰 비, 및/또는 약 2 내지 약 1000의 범위에서 산 대 티오트로피움의 몰 비를 함유한다. 이어서, 공급 원료 용액은 분무 노즐(예컨대 2 유체 노즐)에 의해 분무 건조기 내로 펌핑된다. 노즐은 액체 공급 원료를 분무 건조기 내에서 건조되는 점적으로 미분화하여 호흡 가능한 건조 입자를 만든다.

[0147] 액체 제형이 공급 원료 액체 제형일 때, 산은 티오트로피움의 화학적 안정성을 증가시키기 위해 공급 원료 제형에 첨가될 수 있다. 예를 들어, 산이 첨가될 때, 공급 원료 제형은 건조 분말 및 건조 입자를 생성하기 위한 제조 전의 시간 기간 동안 유지될 수 있다. 공급 원료는 제조 전 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일까지 구성될 수 있고, 제조 전 15 내지 25°C에서 저장될 때 여전히 안정하게 남아있거나; 또는 제조 전 1주, 2주, 3주, 4주, 2개월 또는 3개월까지 냉장 조건 하에서 저장될 때 여전히 안정하게 남아있다.

#### 실시예

[0149] 다음의 실시예에서 사용하는 물질 및 그들의 공급원을 이하에 열거한다. 염화나트륨, 및 L-류신을 시그마 알드

리치 코포레이션(Sigma-Aldrich Co.)(미조리주 세인트 루이스에 소재), 스펙트럼 케미컬스(Spectrum Chemicals)(캘리포니아주 가데나에 소재) 또는 머렉(Merck)(독일 담스부르크(Darmstadt))로부터 얻었다. 브롬화티오토로피움을 RIA 인터내셔널(RIA International)(뉴저지주 이스트 하노버에 소재) 또는 테바 API(Teva API)(이스라엘 텔 아비브에 소재)로부터 얻었다. 울트라퓨어(Ultrapure)(II형 ASTM) 워터를 정수 시스템(매사추세츠주 빌리리카에 소재한 밀리포어 코포레이션(Millipore Corp.)) 또는 동등물로부터 얻었다.

#### [0150] 방법:

**HPLC를 이용하는 티오토로피움 함량/순도.** 티오토로피움 함량을 자외선(UV) 검출기를 지니는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 시스템을 이용하여 측정하였다. HPLC 방법은  $0.03\mu\text{g}/\text{mL}$  내지  $1.27\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 범위에서 티오토로피움을 동정하고 정량화하기 위해 워터스 엑스테라(Waters Xterra MS) C18 칼럼(매사추세츠주 밀포드에 소재한  $5\mu\text{m}$ ,  $3\text{mm} \times 100\text{mm}$ ; 워터스(Waters))과 함께 UV 검출(HPLC-UV; 매사추세츠주 밀포드에 소재 워터스)을 이용하는 HPLC 시스템을 이용하여 수행된다. HPLC-UV 시스템을  $100\mu\text{l}$  주입 용적,  $40^\circ\text{C}$  칼럼 온도,  $240\text{nm}$  검출 파장 및 0.1% 트라이플루오로아세트산(펜실베이니아주 피츠버그에 소재한 피셔 사이언티픽(Fisher Scientific)) 및 아세토나이트릴(펜실베이니아주 피츠버그에 소재한 피셔 사이언티픽(Fisher Scientific))(85 : 15)의 이동상을 이용하는 등용매 용리로 설정하여 10분 실행으로 티오토로피움 함량을 결정하였다. 결과를 티오토로피움과 브롬화티오토로피움 함량 둘 다로서 보고한다.

**불순물 검사** 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말을 함유하는 티오토로피움의 검사를 두 상이한 방법의 분석에 의해 측정할 수 있다. 유럽 약전 모노그래프 2420 브롬화티오토로피움 일수화물에 약술된 바와 같이 관련 물질 A, B, C, E 및 F(표 1에 기재)의 검출을 위해  $240\text{nm}$ 에서 UV 검출을 이용하는 조박스(Zorbax), SB-C3( $150\text{mm} \times 3.0\text{mm}$ ) $3.5\mu\text{m}$  칼럼을 이용하는 역상 구배 HPLC 방법이 사용된다. LC-MS/MS 구배 방법은 양의 전기분무 이온화 및  $170^\circ\text{C}$ 의  $94\text{ m/z}$ 로의 전이를 이용하여 관련 물질 G 및 H를 검출하기 위해 사극자 질량 분광기와 결합된 워터스 HILIC( $100\text{mm} \times 4.6\text{mm}$ ) $3.0\mu\text{m}$  칼럼을 이용한다.

**기하학적 또는 용적 직경.** 용적 중앙값 기하학적 직경(VMGD)으로서도 지칭될 수 있는 용적 중앙값 직경( $x_{50}$  또는  $D_{v50}$ )은 레이저 회절 기법을 이용하여 결정하였다. 장비는 헬로스 회절계 및 로도스 건조 분말 살포기(뉴저지주 프린스턴에 소재한 심파텍 인코포레이티드)로 이루어졌다. 로도스 살포기는 입자의 샘플에 전단력을 적용하고, 유입되는 가압 건조 공기의 레귤레이터 압력(전형적으로 최대 오리피스 고리 압력에 의해 1.0 bar로 설정)에 의해 제어된다. 압력 설정은 분말을 분산시키기 위해 사용되는 에너지의 양에 따라 다를 수 있다. 예를 들어, 분산 에너지는 레귤레이터 압력을 0.2bar 내지 4.0 bar로 변화시킴으로써 조절될 수 있다. 분말 샘플을 마이크로스페셜라로부터 로도스 깔때기 내로 제공한다. 분산된 입자는 레이저 빔을 통해 이동하는데, 여기서 얻어진 회절광 패턴을 일련의 검출기에 의해 전형적으로 R1 렌즈를 이용하여 수집한다. 이어서, 양상을 회절 패턴을 더 큰 각도에서 더 작은 입자 회절광을 기준으로 프라운호퍼(Fraunhofer) 회절 모델을 이용하여 용적-기반 입자 크기 분포로 전환한다. 이 방법을 이용하여, 용적 직경에 대한 기하학적 표준 편차(GSD)를 또한 결정하였다.

용적 중앙값 직경을 또한 분말이 건조 분말 흡입기 장치로부터 방출되는 방법을 이용하여 측정할 수 있다. 장비는 스프레이텍 레이저 회절 입자 크기 시스템(영국 우스터셔에 소재한 말번), "스프레이텍"으로 이루어졌다. 분말 제형을 분석 저울(메틀러 토레도(Mettler Toledo) XS205)을 이용하여 중량 측정에 의해 측정한 충진량을 이용하여 손으로 크기 3 HPMC 캡슐(캡슐 브이-캡스(Capsule V-Caps))에 채웠다. 비저항이  $0.036 \frac{\text{kPa}}{\text{LPM}^2}$ 인 캡슐 기반 수동 건조 분말 흡입기(RS01 모델 7, 고저항 플라스티아페 에스.피.에이)를 사용하였다. 유속 및 흡입 용적을 유동 제어 밸브(TPK2000, 코플레이 사이언티픽(Copley Scientific))와 함께 타이머 제어 솔레노이드 밸브를 이용하여 설정하였다. 캡슐을 건조 분말 흡입기에 두고, 천공 하고 나서, 흡입기를 실린더 내부에서 밀봉하였다. 실린더를 질량 유량 측정기를 이용하여 측정한 시스템을 통해 정적 공기 유동을 지니는 양압 공기 공급 원에 연결하였고, 그의 지속 시간을 타이머 제어 솔레노이드 밸브로 제어하였다. 건조 분말 흡입기의 배출구를 대기압에 노출시키고 나서, 얻어진 에어로졸 분사를 진공 추출기에 의해 포획되며 전에 오픈 벤치 구성으로 회절 입도 분석기(스프레이텍)의 레이저를 통과시켰다. 시스템을 통한 정적 공기 유속을 솔레노이드 밸브를 이용하여 개시하였고, 입자 크기 분포를 최소 2초로 단일 흡입 작전의 지속 시간 동안  $1\text{kHz}$ 에서 스프레이텍을 통해 측정하였다. 계산한 입자 크기 분포 매개변수는 용적 중앙값 직경( $D_{v50}$ ) 및 기하학적 표준 편차(GSD) 및 직경이 5마이크로미터 미만인 입자의 미립자 분획(FPF)을 포함하였다. 흡입 지속기간의 완료 시, 건조 분말 흡입기를 개방하고 나서, 캡슐을 제거하고, 재칭량하여 흡입 지속기간 동안 캡슐로부터 방출된 분말의 질량(캡슐 방출 분말 질량 또는 CEPM)을 계산하였다.

[0155]

**미립자 분획.** 흡입기 장치로부터 분산된 분말의 공기 역학 특성을 Mk-II 1 ACFM 앤더슨 캐스케이드 임팩터(영국 노팅엄에 소재한 코플리 사이언티픽 리미티드(Copley Scientific Limited))(ACI) 또는 차세대 임팩터(영국 노팅엄에 소재한 코플리 사이언티픽 리미티드)(NGI)를 이용하여 평가하였다. ACI 기기를 18 내지 25°C의 제어된 환경 조건 및 25 내지 35%의 상대습도(RH)에서 실행하였다. 기기는 관성 충돌에 기반하여 에어로졸 입자를 분리시키는 8단계로 이루어진다. 각각의 단계에서, 에어로졸 스트림은 노즐의 세트를 통과하고, 대응하는 충돌 플레이트 상에 영향을 미친다. 충분히 작은 관성을 갖는 입자는 에어로졸 스트림에 의해 다음 단계로 지속되는 반면, 남아있는 입자는 플레이트에 영향을 미칠 것이다. 각각의 연속 단계에서, 에어로졸은 더 높은 속도로 노즐을 통과하고, 공기 역학적으로 더 작은 입자가 플레이트 상에서 수집된다. 에어로졸이 최종 단계를 통과한 후에, "최종 수집 필터"로 불리는 필터는 남아있는 가장 작은 입자를 수집한다. 이어서, 중량측정 및/또는 화학적 분석을 수행하여 입자 크기 분포를 결정할 수 있다. 붕괴된 캐스케이드 임팩터로서도 지정되는 쇼트 스택 캐스케이드 임팩터는 또한 두 공기 역학 입자 크기 차단점을 평가하기 위해 노동시간을 감소시키도록 이용한다. 이 붕괴된 캐스케이드 임팩터를 이용하여, 미세한 입자 분획과 굵은 입자 분획을 확립하는데 필요한 것을 제외하고 단계들을 제거한다.

[0156]

이용한 임팩터 기법은 2 또는 8종의 별개의 분말 분획의 수집을 가능하게 한다. 캡슐(HPMC, 크기 3; 뉴저지주 피팩에 소재한 캡슐 브이캡스(Capsugel Vcaps))를 분말을 이용하여 비중량까지 손으로 채우고 나서, 소형, 호흡-활성화 건조 분말 흡입기(DPI) 장치, 즉, 고 저항 RS01 DPI 또는 초 고저항 UHR2 DPI(둘 다 이탈리아 오스나고에 소재한 플라스티아페)에 넣었다. 캡슐을 천공하고 나서, 분말을 2.0초 동안 60.0L/분의 유속에서 작동시킨 캐스케이드 임팩터를 통해 회수하였다. 이 유속에서, 8단계 동안 캘리브레이션한 컷 오프 직경은 8.6, 6.5, 4.4, 3.3, 2.0, 1.1, 0.5 및 0.3 마이크론이고, 앤더슨 캐스케이드 임팩터에 기반하여 쇼트 스택 캐스케이드 임팩터와 함께 사용한 2 단계 동안, 컷 오프 직경은 5.6 마이크론 및 3.4 마이크론이다. 분획을 장치 내에 필터를 넣고, 중량 측정 또는 HPLC 상의 화학적 측정에 의해 그들에 영향을 미친 분말의 양을 결정함으로써 수집하였다. 유효한 컷 오프 공기 역학 직경 이하의 총 분말 용량의 미립자 분획( $FPF_{TD}$ )을 임팩터의 목적으로 하는 단계로부터 회수한 분말 질량을 캡슐 내 총 입자 질량으로 나눔으로써 계산하였다. 결과를 4.4 마이크론 미만의 미립자 분획( $FPF_{TD} < 4.4$  마이크론) 및 2.0 마이크론 미만의 미립자 분획( $FPF_{TD} < 2.0$  마이크론)으로서 8단계 정상 스택 캐스케이드 임팩터에 대해, 그리고 5.6 마이크론 미만의 미립자 분획( $FPF_{TD} < 5.6$  마이크론) 및 3.4 마이크론 미만의 미립자 분획( $FPF_{TD} < 3.4$  마이크론)으로서 2 단계 쇼트 스택 캐스케이드 임팩터에 대해 보고한다. 미립자 분획을 대안적으로 임팩터의 목적으로 하는 단계로부터 회수한 분말 질량을 임팩터에서 회수한 총 분말 질량으로 나눔으로써 회수 또는 방출된 분말 용량에 대해 계산할 수 있다.

[0157]

유사하게, NGI를 이용하는 FPF 측정에 대해, NGI 기기를 18 내지 25°C의 제어된 환경 조건 및 25 내지 35%의 상대습도(RH)에서 실행하였다. 기기는 관성 충돌에 기반하여 에어로졸 입자를 분리시키는 7단계로 이루어지며, 다양한 공기 유동 속도로 작동할 수 있다. 각각의 단계에서, 에어로졸 스트림은 노즐의 세트를 통과하고, 대응하는 충돌면 상에 영향을 미친다. 충분히 작은 관성을 갖는 입자는 에어로졸 스트림에 의해 다음 단계로 지속되는 반면, 남아있는 입자는 표면에 영향을 미칠 것이다. 각각의 연속 단계에서, 에어로졸은 더 높은 속도로 노즐을 통과하고, 공기 역학적으로 더 작은 입자가 플레이트 상에서 수집된다. 에어로졸이 최종 단계를 통과한 후에, 마이크로-오리피스 수집기는 남아있는 가장 작은 입자를 수집한다. 이어서, 화학적 분석을 수행하여 입자 크기 분포를 결정할 수 있다. 캡슐(HPMC, 크기 3; 뉴저지주 피팩에 소재한 캡슐 브이캡스(Capsugel Vcaps))을 분말을 이용하여 비중량까지 손으로 채우고 나서, 소형, 호흡-활성화 건조 분말 흡입기(DPI) 장치, 즉, 고 저항 RS01 DPI 또는 초 고저항 RS01 DPI(둘 다 이탈리아 오스나고에 소재한 플라스티아페)에 넣었다. 캡슐을 천공하고 나서, 분말을 2.0리터의 흡입 공기에 대해 특정 유속에서 작동시킨 캐스케이드 임팩터를 통해 회수하였다. 특정 유속에서, 단계들에 대한 컷 오프 직경을 계산하였다. 분획을 장치 내에 습윤화한 필터를 넣고, HPLC 상의 화학적 측정에 의해 그들에 영향을 미친 분말의 양을 결정함으로써 수집하였다. 유효한 컷 오프 공기 역학 직경 이하의 총 분말 용량의 미립자 분획( $FPF_{TD}$ )을 임팩터의 목적으로 하는 단계로부터 회수한 분말 질량을 캡슐 내 총 입자 질량으로 나눔으로써 계산하였다. 결과를 5.0 마이크론 미만( $FPF_{TD} < 5.0$  마이크론)의 미립자 분획으로서 NGI에 대해 보고한다.

[0158]

**공기역학적 직경.** 공기 역학 중량 평균 직경(MMAD)을 앤더슨 캐스케이드 임팩터(ACI)에 의해 얻은 정보를 이용하여 결정하였다. 단계 컷오프 직경 하의 누적 질량을 각각의 단계에 대해 계산하고, 분말의 회수 용량에 의해 정규화한다. 이어서, 분말의 MMAD를 50분위를 제외한 단계 컷오프 직경의 선형 보간에 의해 계산한다. MMAD를 측정하는 대안의 방법은 차세대 약제학적 임팩터(NGI)를 이용하는 것이다. ACI와 같이, MMAD를 단계 컷오프 직

경이 각각의 단계에 대해 계산되고 분말의 회수 용량에 의해 정규화되는 조건 하에서 누적 질량을 이용하여 계산한다. 이어서, 분말의 MMAD를 50분위를 제외한 단계 컷오프 직경의 선형 보간에 의해 계산한다.

**[0159] 미립자 용량.** 미립자 용량(FPD)을 ACI로부터 얻은 정보를 이용하여 결정한다. 대안적으로, FPD를 NGI로부터 얻은 정보를 이용하여 결정한다. 미립자 용량은 구체적 크기 범위에서 1종 이상의 치료제의 질량을 나타내고, 호흡관 내 특정 영역에 도달할 질량을 예측하기 위해 사용할 수 있다. 미립자 용량은 중량측정에 의해 또는 화학적으로 측정될 수 있다. 중량측정에 의해 측정한다면, 건조 입자가 균질한 것으로 추정되기 때문에, 각각의 단계 및 수집 필터 상에서 분말의 질량은 치료제의 질량을 결정하기 위해 제형 내 치료제 분획에 의해 증가될 수 있다. 화학적으로 측정된다면, 각각의 단계 또는 필터로부터의 분말을 수집하고, 분리하며, 예를 들어 HPLC 상에서 분석하여 치료제 함량을 결정한다. 단일 용량의 분말에 대해 최종 수집 필터, 및 단계 6, 5, 4, 3, 및 2 상에 침착되고, 하나 이상의 캡슐에 함유되고 ACI를 작동시키는 누적 질량은 4.4 마이크론 미만의 미립자 용량(FPD < 4.4 마이크론)과 동일하다. 단일 용량의 분말에 대해 최종 수집 필터, 및 단계 6, 5 및 4 상에 침착되고, 하나 이상의 캡슐에 함유되고 ACI를 작동시키는 누적 질량은 2.0 마이크론 미만의 미립자 용량(FPD < 2.0 마이크론)과 동일하다. 이들 두 값의 둘은  $FPD < 2.0\mu\text{m}$  /  $FPD < 4.4\mu\text{m}$ 으로 표현한다. 측정한 다른 비는 다음과 같다:  $FPD < 2.0\mu\text{m}$  /  $FPD < 5.0\mu\text{m}$  및  $FPD < 3.0\mu\text{m}$  /  $FPD < 5.0\mu\text{m}$ . 비가 높을 수록, 폐에 유입되는 더 높은 백분율의 치료제가 폐의 폐포 영역에 침투하는 것으로 예상된다. 비가 낮을 수록, 폐에 유입되는 더 낮은 백분율의 치료제가 폐의 폐포 영역에 침투하는 것으로 예상된다. 중앙 또는 전도 기도를 표적화하는 일부 치료제에 대해, 더 낮은 비, 예컨대 40% 미만, 30% 미만 또는 20% 미만이 요망된다. 깊은 폐를 표적화하는 다른 치료제에 대해, 더 높은 비, 예컨대 40% 이상, 50% 이상, 또는 60% 이상이 요망된다. 유사하게, NGI를 이용하는 FPD 측정을 위해, NGI 기기를 실시예 부문의 미립자 분획 설명에 기재한 바와 같이 실행하였다. 특정 유속에서 각각의 단계에 침착된 누적 질량을 계산하고, 5.0 마이크로미터 직경 입자에 대응하는 누적 질량을 보간한다. 단일 용량의 분말에 대해 하나 이상의 캡슐에 함유되고 NGI를 작동시키는 이 누적 질량은 5.0 마이크론 미만의 미립자 용량( $FPD < 5.0$  마이크론)과 동일하다.

**[0160] 방출된 기하학적 또는 용적 직경.** 건조 분말 용적 중앙값 기하학적 직경(VMGD)으로서도 지칭될 수 있는, 방출된 후 분말의 흡입기로부터 용적 중앙값 직경(Dv50)을 스프레이텍 회절계(말번 인코포레이티드)를 통한 레이저 회절 기법을 이용하여 결정하였다. 분말을 크기 3 캡슐(브이 캡스, 캡슐렌) 내로 채우고 나서, 캡슐 기반 건조 분말 흡입기(RS01 모델 7 고 저항, 이탈리아에 소재한 플라스티아페), 또는 DPI, 및 실린더 내부의 밀봉된 DPI에 넣었다. 실린더를 질량 유량 측정기를 이용하여 측정한 시스템을 통해 정적 공기 유동을 지니는 양압 공기 공급원에 연결하였고, 그의 지속 시간을 타이머 제어 솔레노이드 밸브로 제어하였다. 건조 분말 흡입기의 배출구를 대기압에 노출시키고 나서, 얻어진 에어로졸 분사를 전공 추출기에 의해 포획되기 전에 오픈 벤치 구성으로 회절 입도 분석기(스프레이텍)의 레이저를 통과시켰다. 시스템을 통한 정적 공기 유속을 솔레노이드 밸브를 이용하여 개시하였다. 전형적으로 60L/분에서 설정 지속기간, 전형적으로 2초 동안 DPI를 통해 정적 공기 유동을 회수하였다. 대안적으로, DPI를 통해 회수한 공기 유속을 때때로 15L/분, 20L/분 또는 30L/분에서 실행하였다. 에어로졸의 얻어진 기하학적 입자 크기 분포를 흡입의 지속기간 동안 전형적으로 1000Hz에서 취한 샘플을 이용하여 광검출기 상에서 측정한 산란 패턴에 기반하여 소프트웨어로부터 계산하였다. 이어서, 측정한 Dv50, GSD,  $FPF < 5.0\mu\text{m}$ 를 흡입의 지속기간에 걸쳐 평균을 내었다.

**[0161] 방출 용량(ED)**은 발사 또는 분산 사건 후에 적합한 흡입기를 나가는 치료제의 질량을 지칭한다. ED는 문헌[USP Section 601 Aerosols, Metered-Dose Inhalers and Dry Powder Inhalers, Delivered-Dose Uniformity, Sampling the Delivered Dose from Dry Powder Inhalers, United States Pharmacopeia convention, Rockville, MD, 13th Revision, 222-225, 2007]에 기반한 방법을 이용하여 결정된다. 캡슐의 함량을 4kPa 및 전형적 유속 60 LPM에서 RS01 HR 흡입기 또는 압력 강하 4kPa 및 전형적 유속 39 LPM에서 UHR2 RS01를 이용하여 분산시킨다. 방출된 분말을 필터 홀더 샘플링 장치 상에서 수집한다. 샘플 장치를 물과 같은 적합한 용매로 린스하고 나서, HPLC 방법을 이용하여 분석한다. 중량측정 분석을 위해, 더 짧은 길이 필터 홀더 샘플링 장치를 사용하여 이 장치 내 침착을 감소시키고, DPI로부터 필터까지 전달된 분말 질량을 결정하기 전에 그리고 후에 필터를 칭량한다. 이어서, 치료제의 방출 용량을 전달 분말 내 치료제 함량에 기반하여 계산한다. 방출 용량을 DPI로부터 전달된 치료제 질량으로서 또는 충전 용량의 백분율로서 보고할 수 있다.

**[0162] 캡슐 방출 분말 질량.** 분말의 방출 특성의 측정을 앤더스 캐스케이드 임팩터 검사 또는 스프레이텍에 의한 방출된 기하학적 직경으로부터 얻은 정보를 이용함으로써 결정하였다. 충전된 캡슐 중량을 실행의 시작 시 보고하고 나서, 최종 캡슐 중량을 실행의 완료 후에 기록하였다. 중량의 차이는 캡슐로부터 방출된 분말의 양(CEPM 또는 캡슐 방출 분말 질량)을 나타내었다. CEPM은 분말의 질량으로서 또는 캡슐로부터 방출된 분말의 양을 캡슐

내 전체 초기 입자 질량으로 나눈 백분율로서 보고하였다. 표준 CEPM을 60L/분에서 측정하였지만, 또한 15L/분, 20L/분 또는 30L/분에서 측정하였다.

**[0163] 텁 밀도.** 양 단부를 캡핑하고 분말을 유지하기 위해 폴리에틸렌 캡(뉴저지주 바인랜드에 소재한 키플 체이스(Kimble Chase))을 이용하는 1.5 cc 마이크로원심분리관(에펜도르프 아게(Eppendorf AG), 독일 함부르크에 소재) 또는 0.3 cc 부문의 일회용 혈청학적 폴리스타이렌 마이크로피펫(노스캐롤라이나주 먼로에 소재한 그레니어 바이오-원(Grenier Bio-One))의 대체에 의해 USP <616>에 따라 더 작은 분말이 필요한 변형된 방법을 이용하여 텁 밀도를 측정하였다. 당업자에게 공지된 텁밀도를 측정하기 위한 기기는 이중 플랫폼 마이크로프로세서 제어 텁 밀도 테스터(노스캐롤라이나주 캐리에 소재한 반켈(Vanke1)) 또는 소택스(SOTAX) 텁 밀도 테스터 모델 TD2(펜실베니아주 호샵에 소재)를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 텁 밀도는 외피 질량 밀도의 표준, 근사 측정이다. 등방성 입자의 외피 질량 밀도는 입자의 질량을 그것이 둘러쌀 수 있는 안쪽의 최소 구체 외피 용적으로 나눈 것으로 정의한다.

**[0164] 벌크 밀도.** 벌크 밀도는 용적측정 장치를 이용하여 추정한 바와 같이 분말의 중량을 분말의 비암밀 용적으로 나눔으로써 텁 밀도 측정 절차 전에 추정하였다.

**[0165] 열중량측정 분석.** 열중량측정 분석기 Q500(엘라웨어주 뉴캐슬에 소재한 TA 인스트루먼츠(TA Instruments))을 이용하여 열중량측정 분석(TGA)을 수행하였다. 샘플을 기기에 의해 이미 보고된 공허중량을 지니는 개방 알루미늄 DSC 팬 내에 넣었다. 다음의 방법을 사용하였다: 주위(대략 35°C) 내지 200°C의 램프 10.00°C/분. 중량 손실을 150°C까지 온도의 함수로서 보고하였다. TGA는 건조 분말의 수분 함량의 계산을 가능하게 한다.

**[0166] 분무 건조를 위한 액체 공급 원료 제조.** 분무 건조 균질 입자는 관심 대상의 성분이 용액 중에서 가용화되거나 균일하고 안정한 혼탁액 중에서 혼탁될 것을 필요로 한다. 염화나트륨, 류신 및 브롬화티오토로파이트은 적합한 분무 건조 용액을 준비하기에 충분히 수용성이다. 대안적으로, 에탄올 또는 다른 유기 용매를 사용할 수 있다.

**[0167] 니로(Niro) 분무 건조기를 이용하는 분무 건조.** 건조 분말을 사이클론, 생성물 필터 또는 둘 다로부터의 분말 수집에 의해 니로 모바일 마이너 분무 건조기(매릴랜드주 컬럼비아에 소재한 GEA 프로세스 엔지니어링 인코포레이티드(GEA Process Engineering Inc.)를 이용하여 분무 건조에 의해 생성하였다. 다른 2유체 노즐 설치가 또한 가능할 수 있지만, 기체 캡 67147 및 유체 캡 2850SS를 지니는 니로(매릴랜드주 컬럼비아에 소재한 GEA 프로세스 엔지니어링 인코포레이티드) 또는 스프레이 시스템즈(Spraying Systems)(일리노이주에 소재한 캐롤 스트림(Carol Stream)) 1/4J 2-유체 노즐 중 하나의 동방향 2-유체 노즐을 이용하여 액체 공급물의 미분화를 수행하였다. 일부 실시형태에서, 2-유체 노즐은 내부 혼합 설치 또는 외부 혼합 설치일 수 있다. 추가적인 미분화 기법은 회전 미분화 또는 압력 노즐을 포함한다. 2-유체 노즐 내로 직접적으로 또는 2-유체 노즐 내로 도입 직전에 스태틱 믹서(뉴욕주 하퍼지에 소재한 찰스 로스 앤드 손 컴퍼니(Charles Ross & Son Company)) 내로 기어 펌프(일리노이주 베논 힐스에 소재한 콜-파머 인스트루먼트 컴퍼니(Cole-Parmer Instrument Company))를 이용하여 액체 공급물을 공급하였다. 추가적인 액체 공급 기법은 가압 용기로부터의 공급을 포함한다. 질소 또는 공기는 건조 기체로서 사용될 수 있고, 단, 공기 중의 수분은 그의 사용 전에 적어도 부분적으로 제거된다. 가압 질소 또는 공기는 2-유체 노즐에 대한 미분화 기체 공급물로서 사용될 수 있다. 건조 기체 주입구 온도는 70°C 내지 300°C의 범위일 수 있고, 배출구 온도는 30°C 내지 120°C이며, 액체 공급 원료 속도는 10ml/분 내지 100ml/분이다. 2-유체 분무기를 공급하는 기체는 노즐 선택에 따라 다를 수 있고, 니로 동방향 2-유체 노즐에 대해 5kg/시간 내지 50kg/시간의 범위일 수 있거나 또는 분무 시스템 1/4J 2 유체 노즐에 대해 30g/분 내지 150g/분의 범위일 수 있다. 미분화 기체 속도는 특정 기체 대 액체 질량 비를 달성하도록 설정될 수 있는데, 이는 생성된 점적 크기에 직접 영향을 미친다. 건조 드럼 내부의 압력은 +3 °WC 내지 -6 °WC의 범위일 수 있다. 분무 건조된 분말은 사이클론의 배출구에서, 카트리지 또는 백하우스 필터 상에, 또는 사이클론과 카트리지 또는 백하우스 필터들 다로부터 컨테이너 내에 수집될 수 있다.

**[0168] 뷔키 분무 건조기를 이용하는 분무 건조.** 표준 또는 고성능 사이클론 중 하나로부터 분말 수집을 이용하는 뷔키 B-290 미니 분무 건조기(스위스 플라ويل에 소재한 뷔키 래버테크니크 아게) 상에서 분무 건조에 의해 건조 분말을 제조하였다. 개방-루프(단일 통과) 방식으로 건조 및 미분화 기체로서 공기 또는 질소를 이용하여 시스템을 실행하였다. 공기를 이용하여 실행할 때, 시스템은 분무 건조를 위해 사용한 공기의 안정한 온도 및 습도를 보장하기 위해 뷔키 B-296 제습기를 사용하였다. 더 나아가, 실온의 상대 습도는 30% RH를 초과하였고, 외부 LG 제습기(모델 49007903, 뉴저지주 이글우드 클립스에 소재한 엘지 일렉트로닉스(LG Electronics))를 지속적으로 실행하였다. 질소를 이용하여 실행할 때, 질소의 가압 공급원을 사용하였다. 더 나아가, 시스템의 흡인기를 조절하여 -2.0" 물 칼럼에서 시스템 압력을 유지하였다. 액체 공급물의 미분화는 1.5mm 직경을 지니는 뷔키 2-유

체 노즐 또는 0.5mm 액체 삽입물을 지니는 슬리크 970-0 분무기(독일 코부르크에 소재한 뉴센-슬리크 게엠베하(Düsen-Schlick GmbH))를 이용하였다. 공정 기체의 주입구 온도는 100°C 내지 220°C의 범위일 수 있고, 배출구 온도는 30°C 내지 120°C이며, 액체 공급 원료 유속은 3ml/분 또는 10ml/분일 수 있다. 2-유체 분무 기체는 뷰키 2-유체 노즐에 대해 그리고 25mm 내지 45mm(300 LPH 내지 530 LPH)의 범위이고, 슬리크 분무기에 대해 미분화 공기 압력이 0.3 bar보다 커다. 흡인기 비율은 50% 내지 100%의 범위이다.

[0169] **프로셉티 포매트릭스(ProCepT Formatrix)를 이용하는 분무 건조.** 건조 분말을 프로셉티 포매트릭스 알앤디 분무 건조기(벨기에 젤자테 프로셉티 엔브이) 상의 분무 건조에 의해 제조하였다. 시스템을 60%RH 미만으로 제어하기에 적합한 제조에서 실내공기를 이용하는 개방 루프 구성으로 실행하였다. 건조 기체 유동 속도는 0.2 내지 0.5 m<sup>3</sup>/분의 범위일 수 있다. 2-유체 노즐은 미분화를 위해 0.15 내지 1.2mm의 액체 톱을 구비하였다. 미분화 기체 압력은 약 0.5bar 내지 6 bar로 다를 수 있었다. 시스템은 작은 사이클론 또는 중간 사이클론을 구비하였다. 분무 건조기의 주입구 온도는 약 100°C 내지 190°C의 범위일 수 있고, 배출구 온도는 약 40°C 내지 약 95°C일 수 있다. 액체 공급 원료 유속은 약 0.1 내지 15ml/분의 범위일 수 있다. 공정 매개변수는 프로셉티 인가 기계 인터페이스(human-machine interface: HMI)를 통해 제어하였고, 모든 매개변수는 전자적으로 기록하였다.

[0170] **실시예 1.** 류신이 불순물 B(N-데메틸 티오트로피움)의 형성 원인일 가능성을 뒷받침하는 2성분 제형.

[0171] 티오트로피움과의 부형제 적합성을 2성분 분무 건조 제형(즉, 염화나트륨 또는 류신 중 하나와 함께 티오트로피움)을 평가함으로써 평가하였고, 여기서 티오트로피움은 무정형이고, 염화나트륨은 결정질이며, 류신은 부분적 으로 결정질 및 부분적으로 무정형일 뿐만 아니라 결정질 염화나트륨 또는 결정질 류신 중 하나와의 결정질 티오트로피움의 물리적 혼합물(즉, 분말 배합물)이었다. 이들 제형의 화학적 안정성을 저장 동안 다양한 시점에 측정하였다.

#### A: 분말 제조

[0173] 건조 입자를 제조하기 위해 공급 원료 용액을 분무 건조시켰다. 제형 I에 대해, 액체 공급 원료를 배취 혼합하고 나서, 총 고체 농도는 30g/L였고, 용액 중의 브롬화티오트로피움의 양은 0.3g/L였으며, 용액 중의 L-류신의 양은 29.7g/L였고, 최종 수성 공급 원료는 맑았다. L-류신은 이 실시예에서 사용한 류신의 형태였다. 제형 II에 대해, 액체 공급 원료를 배취 혼합하고 나서, 총 고체 농도는 30g/L였고, 용액 중의 브롬화티오트로피움의 양은 0.3g/L였으며, 용액 중의 염화나트륨의 양은 29.7g/L였고, 최종 공급 원료를 그것이 맑아질 때까지 혼합하였다.

[0174] 제형 I 및 II의 건조 분말을 고성능 사이클론 분말 수집을 이용하는 뷰키 B-290 미니 분무 건조기(스위스 플라월에 소재한 뷰키 래보테크니크 아게) 상에서 분무 건조에 의해 이들 공급 원료로부터 제조하였다. 건조 및 미분화 기체로서 질소를 이용하여 개방-루프(단일 통과) 방식으로 시스템을 실행하였다. 액체 공급물의 미분화는 1.5mm 노즐 캡을 이용하였다. 시스템의 흡인기를 조절하여 시스템 압력을 -2.0" 물 칼럼에서 유지하였다.

[0175] 다음의 분무 건조 조건은 건조 분말을 제조하는 것에 따랐다. 제형 I 및 II에 대해, 액체 공급 원료 고체 농도는 30g/L였고, 공정 기체 주입구 온도는 180°C이며, 공정 기체 배출구 온도는 80°C이고, 건조 기체 유속은 18.0 kg/시간이며, 미분화 기체 유속은 20.0g/분이고, 액체 공급 원료 유속은 6.0ml/분이었다. 얻어진 건조 분말 제형을 표 2에서 보고한다.

[0176] 물리적 혼합물을 다음과 같이 만들었다. 제형 III에 대해, 물질을 0.990 그램의 L-류신을 0.010그램의 브롬화티오트로피움에 첨가한 다음 10분의 기계적 배합에 의해 기하학적으로 혼합하였다. 제형 IV에 대해, 물질을 3.600 그램의 염화나트륨을 0.400 그램의 브롬화티오트로피움에 첨가한 다음 10분의 기계적 배합에 의해 기하학적으로 혼합하였다. 얻어진 물리적 혼합물을 표 2에서 보고한다.

표 2

제형 I 내지 IV의 조성

제형	제조 조건	고체 조성(w/w)		
		브롬화티오토로피움(%)	L-류신(%)	염화나트륨(%)
I	분무 건조	1.0%	99.0%	0.0%
II	분무 건조	1.0%	0.0%	99.0%
III	물리적 혼합물	1.0%	99.0%	0.0%
IV	물리적 혼합물	1.0%	0.0%	99.0%

[0177]

## B. 분말 특성규명

[0179] 제형 I, II, III 및 IV의 화학적 안정성을 HPLC를 이용하여 티오토로피움 순도 및 불순물 B 양을 측정함으로써 평가하였다. 1) 24시간 동안 80°C에서 10% 미만의 RH, 2) 0.5개월 동안 40°C에서 60% RH에서 개방 접시 중에서 저장하고, 0.5개월 동안 40°C에서 75% RH로 저장 패키징, 및 3) 1.5개월 동안 40°C에서 60% RH로 개방 접시에서 저장 그리고 0.5개월 동안 40°C에서 75% RH로 저장 패키징을 위해 제형을 저장한 후에 측정하였다.

[0180] 제형 I에 대해, 티오토로피움을 L-류신과 함께 분무건조시켰다. 티오토로피움은 완전히 무정형이었고, L-류신은 결정질 형태와 무정형 둘 다로 존재하였다. 제형 I은 불순물 B의 상승을 나타내었고, 이에 의해 80°C에서 스트레스 조건에서의 티오토로피움 순도 하락을 나타내었다. 제형 I은 0.5개월, 40°C에서 불순물 B의 약간 상승을 나타내었고, 75% RH에서 저장 패키징하였다. 불순물 B의 이런 상승은 1.5개월 시점에 더 현저하게 되었다. 제형 II, III 및 IV는 불순물 B의 임의의 상당한 증가 징후도 또는 임의의 조건에서의 티오토로피움 순도 감소도 나타내지 않았다. 결과는 티오토로피움이 무정형 형태일 때 그리고 임의의 다른 시험 조합물에서보다 류신과 함께 분무 건조될 때 분해되는 경향이 더 있을 수 있다는 것을 나타내었다. 불순물 B의 측정을 위한 결과를 표 3에서 찾는다. 티오토로피움 순도의 측정을 위한 결과를 표 4에서 찾는다.

표 3

## 안정성 동안 불순물 B 수준

	제형 1	제형 2	제형 3	제형 4
T = 0 시간	0.00	0.00	0.00	0.00
T=24 시간; 80°C, 0% RH에서 저장 패키징	13.17	0.00	0.00	0.00
T=0.5 개월; 40°C, 60% RH로 저장 개방	0.00	0.00	0.00	0.00
T=0.5 개월; 40°C, 75% RH에서 저장 패키징	0.41	0.00	0.00	0.00
T=1.5 개월; 40°C, 60% RH로 저장 개방	0.07	0.00	0.01	0.00
T=1.5 개월; 40°C, 75% RH에서 저장 패키징	1.08	0.00	0.00	0.00

[0181]

표 4

## 안정성 동안 티오토로피움 순도

	제형 1	제형 2	제형 3	제형 4
T = 0 시간	99.73	99.87	99.88	99.86
T=24 시간; 80°C, 10% 미만의 RH에서 저장 패키징	86.18	99.87	99.85	99.88
T=0.5 개월; 40°C, 60% RH로 저장 개방	99.69	99.73	99.88	99.87
T=0.5 개월; 40°C, 75% RH에서 저장 패키징	99.28	99.87	99.87	99.89
T=1.5 개월; 40°C, 60% RH로 저장 개방	99.58	99.86	99.81	99.86
T=1.5 개월; 40°C, 75% RH에서 저장 패키징	99.50	99.71	99.83	99.89

[0182]

## 실시예 2. 산 함량을 달리한 산 함유 제형

## A. 분말 제조

브롬화티오토로피움, 염화나트륨, L-류신, 및 상이한 양의 염산(HCl)을 함유하는 순수, 건조 입자를 포함하는

건조 분말을 제조하기 위해 공급 원료 용액을 준비하고 사용하였다. L-류신은 이 실시예에서 사용한 류신의 형태였다. 표 5는 건조 입자로 구성된 건조 분말의 제조에서 사용된 공급 원료 제형의 성분을 열거한다.

표 5

## 공급 원료 조성

제형	공급 원료 pH	공급 원료 조성(w/w)			
		물(%)	브롬화티오토로피움(%)	염화나트륨(%)	L-류신(%)
V	2.0	97.06	0.002	2.337	0.586
VI	3.0	97.02	0.002	2.336	0.586
VII	4.0	97.02	0.002	2.336	0.586
VIII	5.0	97.07	0.002	2.337	0.586

[0186]

[0187] 건조 입자를 분무하기 위해 사용한 공급 원료 용액을 다음과 같이 제조하였다. 제형 V에 대해, 액체 공급 원료를 배취 혼합하고 나서, 총 고체 농도는 31.76g/L였고, 용액 중의 브롬화티오토로피움의 양은 0.02g/L이며, 용액 중의 염화나트륨의 양은 24.07g/L이고, 용액 중의 L-류신의 양은 6.04g/L이며, 용액 중의 염산의 양은 1.63g/L이고, 최종 수성 공급 원료는 맑았다. 제형 VI에 대해, 액체 공급 원료를 배취 혼합하고 나서, 총 고체 농도는 30.51g/L였고, 용액 중의 브롬화티오토로피움의 양은 0.02g/L이며, 용액 중의 염화나트륨의 양은 24.07g/L이고, 용액 중의 L-류신의 양은 6.04g/L이며, 용액 중의 염산의 양은 0.38g/L이고, 최종 수성 공급 원료는 맑았다. 제형 VII에 대해, 액체 공급 원료를 배취 혼합하고 나서, 총 고체 농도는 30.18g/L였고, 용액 중의 브롬화티오토로피움의 양은 0.02g/L이며, 용액 중의 염화나트륨의 양은 24.07g/L이고, 용액 중의 L-류신의 양은 6.04g/L이며, 용액 중의 염산의 양은 0.04g/L이고, 최종 수성 공급 원료는 맑았다. 제형 VIII에 대해, 액체 공급 원료를 배취 혼합하고 나서, 총 고체 농도는 30.13g/L였고, 용액 중의 브롬화티오토로피움의 양은 0.02g/L이며, 용액 중의 염화나트륨의 양은 24.07g/L이고, 용액 중의 L-류신의 양은 6.02g/L이며, 용액 중의 염산의 양은 0.004g/L이고, 최종 수성 공급 원료는 맑았다. 공급 원료 용적은 0.375 L이었는데, 이는 1시간의 제조 활동을 지원하였다.

[0188]

제형 V 및 VIII의 건조 분말을 사이클론 분말 수집을 이용하는 뷰키 B-290 미니 분무 건조기(스위스 플라월에 소재한 뷰키 래보테크니크 아게) 상에서 분무 건조에 의해 이들 공급 원료로부터 제조하였다. 건조 및 미분화 기체로서 질소를 이용하여 개방-루프(단일 통과) 방식으로 시스템을 실행하였다. 액체 공급물의 미분화는 0.5mm 액체 삽입물을 지니는 슬리크 970-0 분무기를 이용하였다. 시스템의 흡인기를 조절하여 -2.0" 물 칼럼에서 시스템 압력을 유지하였다.

[0189]

다음의 분무 건조 조건은 건조 분말을 제조하는 것에 따랐다. 제형 V 및 VIII에 대해, 액체 공급 원료 고체 농도는 대략 30g/L이고, 공정 기체 주입구 온도는 185°C이며, 공정 기체 배출구 온도는 77°C이고, 건조 기체 유속은 18.0kg/시간이며, 미분화 기체 유속은 1.824kg/시간이고, 분무기 주입구에서 미분화 기체 배압은 36 psig이며, 액체 공급 원료 유속은 6.0ml/분이었다. 얻어진 건조 분말 제형을 표 6에서 보고한다.

표 6

건조 분말 조성, 건조물질 기준

제형	조성(w/w)			
	브롬화티오티로파움(%)	염화나트륨(%)	L-류신(%)	염산(%)
V	0.067	75.794	19.007	5.133
VI	0.060	78.908	19.788	1.236
VII	0.07	79.777	20.006	0.148
VIII	0.07	79.887	20.032	0.013

  

제형	산:류신 비(mol/mol)	산:	산:	산:
		류신 비 (중량/중량)	티오 비 (mol/mol)	티오 비 (중량/중량)
V	0.971	0.270	991.5	76.6
VI	0.225	0.062	231.8	17.9
VII	0.027	0.007	27.4	2.1
VIII	0.002	0.001	2.4	0.2

[0190]

## B. 분말 특성규명

[0192]

제형 V 내지 VIII의 건조 분말 물리적 및 에어로졸 특성을 평가하였다. 평가한 특성은 텁밀도, 공기 역학 중량 평균 직경(MMAD) 및 앤더슨 캐스케이드 임팩터(ACI)의 모두 8단계를 이용하여 발견한 바와 같은 미립자 용량(FPD), 및 용적측정 중앙값 기하학적 직경(마이크론) 및 로도스 헬로스 레이저 회절 유닛을 이용하여 발견한 바와 같은 1bar 내지 4bar(1/4bar) 비였다. 결과를 표 7에 나타낸다. 결과는 텁 밀도가 모두 0.5g/cc 초과이고, MMAD가 모두 2.8 내지 3.4 마이크론이며, FPD(<4.4 마이크론)은 모두 3.7 내지 4.6마이크로그램이고, FPD(<2.0 마이크론)는 0.238 마이크로그램 내지 1.792 마이크로그램의 범위에서 달라서, FPD(<2.0 마이크론)/FPD(<4.4 마이크론) 비가 0.06 대 0.39으로 변하게 된다는 것을 나타낸다. VMGD는 모두 2.1 내지 2.5이고, 1/4bar 비는 모두 1.2 미만이었다.

표 7

건조 분말 물리적 및 에어로졸 특성

제형	V	VI	VII	VIII	방법
텅밀도(g/cc)	0.61	0.54	0.66	0.76	소택스 TD1
MMAD(마이크론)	3.36	3.20	2.81	3.35	ACI8
FPD < 4.4 마이크론	3.65	4.00	4.62	3.95	ACI8
FPD < 2.0 마이크론	0.959	0.238	1.792	1.008	ACI8
FPD < 2.0 마이크론 / FPD < 4.4 마이크론	0.26	0.06	0.39	0.26	ACI8
VMGD (마이크론)	2.06	2.50	2.23	2.32	로도스
1/4 bar 비	1.03	1.17	1.14	1.10	로도스

[0193]

[0194]

제형 V 내지 VIII의 화학적 안정성을 80°C에서 평가하였다. 분말을 10% RH로 설정한 환경적으로 제어한 챔버 내의 갈색 유리 바이알에서 밀봉하였다. 공지된 세정제 불순물 A 및 불순물 B의 형성을 24시간(24h) 및 72시간(72h)에 걸쳐 모니터링하였다. 결과를 표 8 내지 10에 나타낸다. 0.013중량% 산만을 함유한 제형 VIII에 비해,

0.013중량%보다 더 많은 산 부가를 각각 갖는 제형 V 내지 VII은 시간에 따라 불순물 A 및 B의 형성 감소를 나타내었다. 이는 분무 건조된 분말 중의 더 많은 산이 시간에 따라 불순물 A 및 B 형성의 감소에 대해 긍정적으로 기여한다는 것을 나타내었다.

표 8

상이한 산 함량 제형에 대한 안정성 동안의 티오토트로피음 순도:

80°C 안정성 데이터

	제형 V	제형 VI	제형 VII	제형 VIII
T = 0 시간	100.00	100.00	100.00	100.00
T=24 시간; 80°C, 10% RH	97.26	97.63	97.07	84.95
T=72 시간; 80°C, 10% RH	94.02	85.47	88.33	44.21

[0195]

표 9

상이한 산 함량 제형에 대해 안정성 동안 백분율로서 보고한

불순물 A 수준: 80°C 안정성 데이터

	제형 V	제형 VI	제형 VII	제형 VIII
T = 0 시간	0.00	0.00	0.00	0.00
T=24 시간; 80°C, 10% RH	0.38	0.33	0.80	1.11
T=72 시간; 80°C, 10% RH	0.69	0.50	0.44	3.64

[0196]

표 10

상이한 산 함량 제형에 대해 안정성 동안 불순물 B 수준: 80°C

안정성 데이터

	제형 V	제형 VI	제형 VII	제형 VIII
T = 0 시간	0.00	0.00	0.00	0.00
T=24 시간; 80°C, 10% RH	0.00	1.68	1.71	10.35
T=72 시간; 80°C, 10% RH	0.67	12.98	10.57	45.91

[0197]

제형 V 내지 VIII의 화학적 안정성을 패키징한 75% 상대 습도(RH) 조건하에 40°C에서 평가하였다. 패키징한 샘플을 10% RH로 설정한 환경적으로 제어된 챔버 내의 갈색 유리 바이알에서 밀봉하였다. 공지된 세정제 불순물 A 및 불순물 B의 형성을 모니터링하였다. 결과를 표 11 및 표 12에 나타낸다.

**표 11**

상이한 산 함량 제형: 불순물 A

	제형 V	제형 VI	제형 VII	제형 VIII
T = 0 시간	0.00	0.00	0.00	0.00
T=2 주, 패키징(40°C, 75%RH)	0.00	0.00	0.25	0.00
T=6 주; 패키징(40°C, 75%RH)	0.17	0.00	0.28	0.21
T=2 주; 개방(40°C, 60% RH)	1.05	0.00	0.41	0.00
T=6 주; 개방(40°C, 60% RH)	1.99	0.25	0.16	0.62

[0199]

**표 12**

상이한 산 함량 제형: 불순물 B

	제형 V	제형 VI	제형 VII	제형 VIII
T = 0 시간	0.00	0.00	0.00	0.00
T=2 주, 패키징(40°C, 75%RH)	0.00	0.00	0.00	0.28
T=6 주; 패키징(40°C, 75%RH)	0.00	0.23	0.23	0.00
T=2 주; 개방(40°C, 60% RH)	0.00	0.00	0.00	0.00
T=6 주; 개방(40°C, 60% RH)	0.00	0.00	0.00	0.85

[0200]

[0201] 결과는 불순물 B의 수준이 산 함량 수준을 0.013종량% 초과로 감소되었다는 것을 나타낸다. 불순물 A 수준은 변하였지만, 가장 많은 산 함량에 대해 가장 높았다. 제형 V. 불순물 A와 B 둘 다의 분해 프로파일의 비교는 산 함량의 최소 수준이 이점을 실현하는데 필요하지만, 과량의 수준으로 줄어드는 복귀가 있을 수 있으며, 따라서 최대 이점에 대해 최대 수준의 존재를 시사한다는 것을 나타낸다.

[0202] 실시예 3. 산 및 L-류신 함량을 달리한 산 함유 제형

[0203] A. 분말 제조

[0204] 브롬화티오티로피움, 염화나트륨, 및 상이한 양의 L-류신 및 염산을 함유하는 순수, 건조 입자를 포함하는 건조 분말을 제조하기 위해 공급 원료 용액을 준비하고 사용하였다. 분말을 2회 중복해서 준비하였다. 표 13은 건조 입자로 구성된 건조 분말의 제조에서 사용된 공급 원료 제형의 성분을 열거한다.

## 표 13

## 공급 원료 조성

제형	공급 원료 조성(w/w)				
	물(%)	브롬화티오토로파움(%)	염화나트륨(%)	L-류신(%)	염산(%)
IX	97.08	0.002	2.32	0.58	0.0160
X	97.08	0.002	2.33	0.58	0.0018
XI	97.08	0.002	1.72	1.17	0.0320
XII	97.08	0.002	1.75	1.17	0.0035

[0205]

[0206] 건조 입자를 분무하기 위해 사용한 공급 원료 용액을 다음과 같이 제조하였다. 제형 IX에 대해, 액체 공급 원료를 배취 혼합하고 나서, 총 고체 농도는 30g/L였고, 용액 중의 브롬화티오토로파움의 양은 0.021g/L이며, 용액 중의 염화나트륨의 양은 23.82g/L이고, 용액 중의 류신의 양은 6.0g/L이며, 용액 중의 염산의 양은 0.16g/L이고, 최종 수성 공급 원료는 맑았다. 제형 X에 대해, 액체 공급 원료를 배취 혼합하고 나서, 총 고체 농도는 30g/L였고, 용액 중의 브롬화티오토로파움의 양은 0.021g/L이며, 용액 중의 염화나트륨의 양은 23.96g/L이고, 용액 중의 류신의 양은 6.0g/L이며, 용액 중의 염산의 양은 0.018g/L이고, 최종 수성 공급 원료는 맑았다. 제형 XI에 대해, 액체 공급 원료를 배취 혼합하고 나서, 총 고체 농도는 30g/L였고, 용액 중의 브롬화티오토로파움의 양은 0.021g/L이며, 용액 중의 염화나트륨의 양은 17.65g/L이고, 용액 중의 류신의 양은 6.0g/L이며, 용액 중의 염산의 양은 0.33g/L이고, 최종 수성 공급 원료는 맑았다. 제형 XII에 대해, 액체 공급 원료를 배취 혼합하고 나서, 총 고체 농도는 30g/L였고, 용액 중의 브롬화티오토로파움의 양은 0.021g/L이며, 용액 중의 염화나트륨의 양은 17.95g/L이고, 용액 중의 류신의 양은 6.0g/L이며, 용액 중의 염산의 양은 0.036g/L이고, 최종 수성 공급 원료는 맑았다. 공급 원료 용적은 0.55 L였는데, 이는 1.5시간의 제조 활동을 지원하였다.

[0207]

제형 IX 및 XII의 건조 분말을 사이클론 분말 수집을 이용하는 뷰키 B-290 미니 분무 건조기(스위스 플라월에 소재한 뷰키 래보테크니크 아게) 상에서 분무 건조에 의해 이들 공급 원료로부터 제조하였다. 건조 및 미분화 기체로서 질소를 이용하여 개방-루프(단일 통과) 방식으로 시스템을 실행하였다. 액체 공급물의 미분화는 0.5mm 액체 삽입물을 지니는 슬리크 970-0 분무기를 이용하였다. 시스템의 흡인기를 조절하여 -2.0" 물 칼럼에서 시스템 압력을 유지하였다.

[0208]

다음의 분무 건조 조건은 건조 분말을 제조하는 것에 따랐다. 제형 IX 내지 XII에 대해, 액체 공급 원료 고체 농도는 30g/L이고, 공정 기체 주입구 온도는 174°C이며, 공정 기체 배출구 온도는 77°C이고, 건조 기체 유속은 18.0kg/시간이며, 미분화 기체 유속은 1.824kg/시간이고, 분무기 주입구에서 미분화 기체 배압은 36 psig이며, 액체 공급 원료 유속은 6.0ml/분이었다. 얻어진 건조 분말 제형을 표 14에서 보고한다.

### 표 14

건조 분말 조성, 건조물질 기준

제형	조성(w/w)			
	브롬화티오트로피움(%)	염화나트륨(%)	L-류신(%)	염산(%)
IX	0.07	79.404	10.986	0.54
X	0.07	79.874	10.986	0.07
XI	0.07	58.868	30.972	1.09
XII	0.07	59.828	30.972	0.13
제형	산: 류신 비(mol/mol)	산: 류신 비 (증량/증량)	산: 티오 비 (mol/mol)	산: 티오 비 (증량/증량)
IX	0.10	0.027	99.8	7.7
X	0.01	0.004	12.9	1.0
XI	0.10	0.027	201.5	15.6
XII	0.01	0.003	24.0	1.9

[0209]

#### B. 분말 특성규명

[0211]

제형 IX 내지 XII의 건조 분말 물리적 및 에어로졸 특성을 평가하였다. 평가한 특성은 텁밀도, 공기 역학 중량 평균 직경(MMAD) 및 앤더슨 캐스케이드 임팩터(ACI)의 모두 8단계를 이용하여 발견한 바와 같은 미립자 용량(FPD), 및 용적측정 중앙값 기하학적 직경(마이크론) 및 로도스 헬로스 레이저 회절 유닛을 이용하여 발견한 바와 같은 1bar 내지 4bar(1/4bar) 비였다. 결과를 표 15에 나타낸다. 결과는 제형 IX 내지 XI의 텁 밀도가 0.4g/cc 초과이고, MMAD가 모두 2.5 내지 3.5 마이크론이며, FPD(<4.4 마이크론)는 모두 3.6 내지 4.5 마이크로그램이고, FPD(<2.0 마이크론)은 모두 1.0 마이크로그램 내지 2.0 마이크로그램이어서, FPD(<2.0 마이크론)/FPD(<4.4 마이크론) 비 0.27 내지 0.45를 초래한다는 것을 나타낸다. VMGD는 모두 1.9 내지 2.6이고, 1/4bar 비는 모두 1.4 미만이었다.

### 표 15

건조 분말 물리적 및 에어로졸 특성

제형	IX	X	XI	XII	방법
텅밀도(g/cc)	0.46	0.52	0.43	0.31	소택스 TD1
MMAD ( $\mu\text{m}$ )	2.98	3.01	2.48	3.46	ACI8
FPD < 4.4 마이크론	4.46	4.45	4.42	3.57	ACI8
FPD < 2.0 마이크론	1.38	1.36	2.00	0.98	ACI8
FPD < 2.0 $\mu\text{m}$ / FPD < 4.4 $\mu\text{m}$	0.31	0.31	0.45	0.27	ACI8
VMGD ( $\mu\text{m}$ )	1.96	1.94	2.44	2.50	로도스/헬로스
1:4 bar 비	1.33	1.26	1.18	1.33	로도스/헬로스

[0212]

[0213]

제형 IX 내지 XII의 화학적 안정성을 80°C에서 평가하였다. 분말을 10% RH로 설정한 환경적으로 제어한 챔버 내의 갈색 유리 바이알에서 밀봉하였다. 공지된 세정제 불순물 A 및 불순물 B의 형성을 24시간 및 72시간에 걸쳐 모니터링하였다. 결과를 표 16 및 표 17에 나타내고, 2회 중복 제형으로부터 제조한 샘플의 평균으로서 보고한다.

**표 16**

상이한 산 함량 제형 - 불순물 A: 80°C 안정성 데이터

	제형 IX	제형 X	제형 XI	제형 XII
T = 0 시간	0.00	0.00	0.00	0.00
T=24 시간; 패키징(80°C, 10%RH)	0.00	0.00	0.00	0.00
T=72 시간; 패키징(80°C, 10%RH)	0.14	0.16	0.00	0.18

[0214]

**표 17**

상이한 산 함량 제형 - 불순물 B: 80°C 안정성 데이터

	제형 IX	제형 X	제형 XI	제형 XII
T = 0 시간	0.00	0.00	0.00	0.00
T=24 시간; 패키징(80°C, 10%RH)	0.62	2.72	1.20	2.17
T=72 시간; 패키징(80°C, 10%RH)	1.72	7.03	1.63	5.17

[0215]

[0216] 불순물 A의 최소 수준을 80°C에서 72시간 저장 후에 모든 제형에서 관찰하였다. 증가된 수준의 산 함량을 지니는 제형은 72시간에 걸쳐 80°C에서 류신 수준과 상관없이 불순물 B의 감소된 수준을 나타내었다.

[0217] 제형 IX 내지 XII의 화학적 안정성을 개방-접시 60% RH 조건 하에 40°C에서 평가하였다. 갈색 유리 신틸레이션 바이알에 분말을 옮기고 바이알 입구 위로 한겹 작업 닦개를 고정시켜 외래 물질의 유입을 피하는 한편, 환경에 대한 접근을 여전히 허용함으로써 개방 접시 샘플을 제조하였다. 공지된 세정제 불순물 A 및 불순물 B의 형성을 모니터링하였다. 결과를 표 18 및 표 19에 나타내고, 2회 중복 제형으로부터 제조한 샘플의 평균으로서 보고한다. 40°C/60% RH 개방 접시 안정성 연구로부터의 결과는 불순물 B의 상당한 증가가 산 함량 또는 류신 함량의 임의의 수준에 대해 일어나지 않는다는 것을 나타낸다. 불순물 A와 산 함량 또는 류신 함량 사이의 강한 상관관계는 관찰되지 않았다.

**표 18**상이한 산 함량 제형- 불순물 A: 40°C/60% RH 개방 접시 안정성  
데이터

	제형 IX	제형 X	제형 XI	제형 XII
T = 0 시간	0.00	0.00	0.00	0.00
T=2 주; 개방(40°C, 60%RH)	0.24	0.38	0.30	0.25
T=1 개월; 개방(40°C, 60%RH)	0.47	0.38	0.82	0.72
T=3 개월; 개방(40°C, 60%RH)	0.52	0.32	2.28	1.29

[0218]

### 표 19

상이한 산 함량 제형 - 불순물 B: 40°C/60% RH 개방 접시 안정성  
데이터

	제형 IX	제형 X	제형 XI	제형 XII
T = 0 시간	0.00	0.00	0.00	0.00
T=2 주; 개방(40°C, 60%RH)	0.00	0.00	0.00	0.00
T=1 개월; 개방(40°C, 60%RH)	0.00	0.00	0.00	0.00
T=3 개월; 개방(40°C, 60%RH)	0.03	0.00	0.00	0.00

[0219]

[0220] 제형 IX 내지 XII의 화학적 안정성을 75% RH에서 평가하였다. 패키징한 40°C에서 평가하였다. 패키징한 샘플을 10% RH로 설정한 환경적으로 제어된 챔버 내의 갈색 유리 바이알에서 밀봉하였다. 공지된 세정제 불순물 A 및 불순물 B의 형성을 모니터링하였다. 결과를 표 20 및 표 21에 나타내고, 2회 중복 제형으로부터 제조한 샘플의 평균으로서 보고한다.

### 표 20

상이한 산 함량 제형 - 불순물 A: 40°C/75% RH 패키징 안정성  
데이터

	제형 IX	제형 X	제형 XI	제형 XII
T = 0 시간	0.00	0.00	0.00	0.00
T=2 주; 패키징(40°C, 75%RH)	0.00	0.13	0.00	0.00
T=1 개월; 패키징(40°C, 75%RH)	0.00	0.16	0.00	0.17
T=3 개월; 패키징(40°C, 75%RH)	0.18	0.46	0.25	0.50

[0221]

### 표 21

상이한 산 함량 제형 - 불순물 B: 40°C/75% RH 패키징 안정성  
데이터

	제형 IX	제형 X	제형 XI	제형 XII
T = 0 시간	0.00	0.00	0.00	0.00
T=2 주; 패키징(40°C, 75%RH)	0.00	0.29	0.00	0.35
T=1 개월; 패키징(40°C, 75%RH)	0.25	0.56	0.27	0.55
T=3 개월; 패키징(40°C, 75%RH)	0.34	0.76	0.68	1.54

[0222]

[0223] 40°C/75% RH 패키징된 저장으로부터의 결과는 상대적으로 증가된 수준의 산이 20 내지 40중량%의 류신 수준 범위를 지니는 제형 중의 불순물 A 및 불순물 B의 수준을 감소시킬 수 있다는 것을 나타낸다.

[0224]

실시예 4. 공급 원료로부터 흡수 가능한 건조 분말에 대한 산 함량의 보존

[0225] 공급 원료 용액을 수 중에서 제조하였고, 브롬화티오토로피움, L-류신, 및 상이한 양의 염산(HCl)을 함유하는 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말을 제조하기 위해 분무 건조하였다. 이하의 표 22는 건조 입자로 구성된 건조 분말의 제조에서 사용된 공급 원료 제형의 성분을 열거한다. 중량 백분율은 건조 중량으로 주어진다. 염산 첨가 방법에 의한 pH의 조절은 브롬화티오토로피움 및 L-류신의 첨가 및 가용화 후에 이루어졌다.

#### A: 분말 제조

[0227] 건조 입자를 분무하기 위해 사용한 공급 원료 용액을 다음과 같이 제조하였다. 제형 XIII 내지 XVI에 대해, 액체 공급 원료는 배치 혼합하고, 총 고체 농도는 20g/L이며, 용액 중의 브롬화티오토로피움의 양은 0.2g/L이고, 용액 류신의 양은 19.8g/L이며, 최종 수성 공급 원료는 맑았다. 공급 원료를 4개의 동일한 부분으로 분할하였다. 각각의 4개 용적을 이하의 표 22에 열거하는 표적 pH에 대한 HCl의 첨가에 의해 조절하였다.

[0228] 제형 XIII 및 XVII의 건조 분말을 고성능 사이클론 분말 수집을 이용하는 뷰키 B-290 미니 분무 건조기(스위스 플라ويل에 소재한 뷰키 래보테크니크 아게) 상에서 분무 건조에 의해 이를 공급 원료로부터 제조하였다. 건조 및 미분화 기체로서 질소를 이용하여 개방-루프(단일 통과) 방식으로 시스템을 실행하였다. 액체 공급물의 미분화는 1.5mm 노즐 캡을 이용하였다. 시스템의 흡인기를 조절하여 시스템 압력을 -2.0" 물 칼럼에서 유지하였다.

[0229] 다음의 분무 건조 조건은 건조 분말을 제조하는 것에 따랐다. 제형 XIII 및 XVI에 대해, 액체 공급 원료 고체 농도는 30g/L였고, 공정 기체 주입구 온도는 170°C이며, 공정 기체 배출구 온도는 80°C이고, 건조 기체 유속은 18.0kg/시간이며, 미분화 기체 유속은 20.0g/분이고, 액체 공급 원료 유속은 6.0mL/분이었다. 얻어진 건조 분말 제형을 표 22에서 보고한다.

표 22

## 공급 원료 조성

제형	공급 원료 pH(염산에 의해 조절)	고체 조성(w/w)	
		브롬화티오토로피움(%)	L-류신(%)
XIII	2.0	1.0%	99.0%
XIV	3.0	1.0%	99.0%
XV	4.0	1.0%	99.0%
XVI	5.0	1.0%	99.0%

[0230]

[0231] 분무 건조된 분말 중의 산 함량은 완전하게 남아있는 것으로 나타났고, 분무 건조 제조 공정에 기인하여 산의 상당한 손실은 관찰되지 않았다. 관찰은 용액 공급 원료와 동일한 농도에서 분말의 재구성에 의해 이루어졌고, 분무 건조 초기와 분무 건조 후의 pH 값을 비교하였다. 표 23은 20g/L의 등가 고체 장입 시 재구성된 분말의 초기 공급 원료 용액 대 수용액의 pH를 나타낸다. 재구성된 용액의 pH는 초기 공급 원료와 거의 동등한데, 이는 분무 건조 공정 동안 HCl이 손실되지 않았음을 나타낸다.

표 23

## 공급 원료의 pH 측정

제형	공급 원료 고체 농도(g/L)	초기 공급 원료의 pH	재구성된 공급 원료 고체 농도(g/L)	재구성 용액의 pH
XIII	20	2.03	20	2.01
XIV	20	3.00	20	2.95
XV	20	4.02	20	4.06
XVI	20	5.01	20	5.10

[0232]

[0233] 실시예 5. 산 및 L-류신 함량을 달리한 산 함유 제형

#### A. 분말 제조

[0235] 브롬화티오토로피움, 염화나트륨, L-류신, 및 상이한 양의 염산을 함유하는 순수, 건조 입자를 포함하는 건조 분말을 제조하기 위해 공급 원료 용액을 준비하고 사용하였다. 표 24는 건조 입자로 구성된 건조 분말의 제조에서 사용된 공급 원료 제형의 성분을 열거한다.

표 24

## 공급 원료 조성

제형	공급 원료 조성(w/w)				
	물(%)	브롬화티오토로피움(%)	염화나트륨(%)	L-류신(%)	염산(%)
IX	97.08	0.002	2.32	0.58	0.0160
X	97.08	0.002	2.33	0.58	0.0018

[0236]

[0237] 건조 입자를 분무하기 위해 사용한 공급 원료 용액을 다음과 같이 제조하였다. 제형 IX에 대해, 액체 공급 원료를 배취 혼합하고 나서, 총 고체 농도는 30g/L였고, 용액 중의 브롬화티오토로피움의 양은 0.021g/L이며, 용액 중의 염화나트륨의 양은 23.82g/L이고, 용액 중의 류신의 양은 6.0g/L이며, 용액 중의 염산의 양은 0.16g/L이고, 최종 수성 공급 원료는 맑았다. 제형 X에 대해, 액체 공급 원료를 배취 혼합하고 나서, 총 고체 농도는 30g/L였고, 용액 중의 브롬화티오토로피움의 양은 0.021g/L이며, 용액 중의 염화나트륨의 양은 23.96g/L이고, 용액 중의 류신의 양은 6.0g/L이며, 용액 중의 염산의 양은 0.018g/L이고, 최종 수성 공급 원료는 맑았다. 공급 원료 용적은 2.4 L이었는데, 이는 1.0시간의 제조 활동을 지원하였다.

[0238]

제형 IX 및 X의 건조 분말을 사이클론 분말 수집을 이용하는 GEA 니로 모바일 소형 분무 건조기(MFR) 상의 분무 건조에 의해 이들 공급 원료로부터 제조하였다. 건조 및 미분화 기체로서 질소를 이용하여 개방-루프(단일 통과) 방식으로 시스템을 실행하였다. 액체 공급물의 미분화는 1.0mm 캡 및 2.5mm 세퍼레이터를 지니는 니로 2-유체 분무기를 이용하였다. 시스템의 흡인기를 조절하여 -2.0" 물 칼럼에서 시스템 압력을 유지하였다.

[0239]

다음의 분무 건조 조건은 건조 분말을 제조하는 것에 따랐다. 제형 IX 내지 X에 대해, 액체 공급 원료 고체 농도는 30g/L이고, 공정 기체 주입구 온도는 180°C이며, 공정 기체 배출구 온도는 77°C이고, 건조 기체 유속은 80.0kg/시간이며, 미분화 기체 유속은 1.260kg/시간이고, 분무기 주입구에서 미분화 기체 배압은 23.0 psig이며, 액체 공급 원료 유속은 40ml/분이었다. 얻어진 건조 분말 제형을 표 25에서 보고한다.

표 25

## 건조 분말 조성, 건조물질 기준

제형	조성(w/w)			
	브롬화티오토로피움(%)	염화나트륨(%)	L-류신(%)	염산(%)
IX	0.07	79.404	19.986	0.54
X	0.07	79.874	19.986	0.07
제형	산: 류신비(mol/mol)	산: 류신비 (중량/중량)	산: 티오 비(mol/mol)	산: 티오 비 (중량/중량)
IX	0.10	0.027	99.8	7.7
X	0.01	0.004	12.0	1.0

[0240]

[0241]

## B. 분말 특성규명 및 물리화학적 안정성

[0242] 제형 IX 및 X의 건조 분말 물리, 화학적 및 에어로졸 특성을 2 내지 8°C, 25°C/60%RH, 및 40°C /75%RH 패키징 저장 조건에서 평가하였다. 평가한 특성은 공기 역학 중량 평균 직경(MMAD) 및 차세대 임팩터(NGI)의 모든 단계를 이용하여 발견한 바와 같은 미립자 용량(FPD), 용적측정 중앙값 기하학적 직경(마이크론) 및 로도스 헬로스 레이저 회절 유닛을 이용하여 발견한 바와 같은 1bar 내지 4bar(1/4bar) 비였다. 공기 역학 및 용적측정 입자 크기에 대한 결과를 각각 표 26 및 27에 나타낸다. 결과는 MMAD가 모두 2.98 내지 3.62 마이크론이고, FPD(<5.0 마이크론)가 모두 1.32 내지 1.84 마이크로그램이며, FPD(<2.0 마이크론)는 모두 0.30 마이크로그램 내지 0.65 마이크로그램이어서, FPD(<2.0 마이크론)/FPD(<5.0 마이크론) 비 0.23 내지 0.36을 초래한다는 것을 나타낸다. VMGD는 모두 1.86 내지 2.32이며, 1/4bar 비는 모두 1.39였다.

**표 26**

## 건조 분말 에어로졸 성능 안정성

저장 조건	시간(개월)	MMAD ( $\mu\text{m}$ )		FPD < 5 $\mu\text{m}$		FPD < 2 $\mu\text{m}$		FPD(<2.0 마이크론)/FPD(<5.0 마이크론) 비	
		IX	X	IX	X	IX	X	IX	X
0 시점	0	3.62	3.13	1.62	1.78	0.45	0.63	0.28	0.35
2 내지 8°C, 패키징	1	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
	4	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
	6	3.52	2.99	1.61	1.84	0.30	0.65	0.24	0.35
25°C/60% RH, 패키징	1	3.44	2.98	1.63	1.82	0.46	0.64	0.28	0.35
	4	3.47	2.98	1.52	1.79	0.43	0.65	0.28	0.36
	6	3.48	3.00	1.55	1.79	0.41	0.60	0.27	0.34
40°C/75% RH, 패키징	1	3.53	-	1.55	-	0.42	-	0.27	-
	4	3.59	3.05	1.37	1.63	0.35	0.54	0.26	0.33
	6	3.62	3.19	1.32	1.55	0.30	0.45	0.23	0.20

N.T.는 시점/조건을 시험하지 않았음을 의미한다.

[0243]

**표 27**

## 건조 분말 물리적 성능 안정성

저장 조건	시간(개월)	VMGD ( $\mu\text{m}$ )		$\frac{1}{4}$ bar 비	
		IX	X	IX	X
N/A	0	2.10	1.01	1.30	1.26
2 내지 8°C, 패키징	1	2.18	1.86	1.39	1.23
	4	2.20	1.93	1.38	1.27
	6	2.32	2.07	1.23	1.16

[0244]

[0245] 제형 IX 및 X의 화학적 안정성을 평가하였다. 별크 분말을 10% RH로 설정한 환경적으로 제어한 챔버 내의 HDPE 보틀에서 밀봉하였다. 별크 캡슐을 30% RH에서 HDPE 보틀 내에 밀봉하였다. 캡슐과 별크 분말 샘플을 둘 다 호일 파우치 내에 밀봉하였다. 공지된 세정제 불순물 A 및 불순물 B의 형성을 1개월, 4개월 및 6개월에 걸쳐 모니터링하였다. 결과를 표 28 및 표 29에 나타내고, 2회 중복 제형으로부터 제조한 샘플의 평균으로서 보고한다.

## 표 28

상이한 산 함량 제형 - 불순물 A: 6 개월 안정성 데이터

저장 조건	시간(개월)	제형 IX		제형 X	
		분말	캡슐	분말	캡슐
N/A	0	0.09	0.00	0.10	0.00
2 내지 8°C, 패키징	1	0.00	-	0.00	-
	4	0.00	-	0.11	-
	6	0.09	0.00	0.11	0.00
25°C/60% RH, 패키징	1	-	0.00	-	0.00
	4	-	0.17	-	0.15
	6	-	0.16	-	0.17
40°C/75% RH, 패키징	1	-	0.12	-	-
	4	-	0.49	-	0.04
	6	-	0.46	-	0.52

[0246]

## 표 29

상이한 산 함량 제형 - 불순물 B: 6 개월 안정성 데이터

저장 조건	시간(개월)	제형 IX		제형 X	
		분말	캡슐	분말	캡슐
N/A	0	0.00	0.00	0.00	0.00
2 내지 8°C, 패키징	1	0.00	-	0.00	-
	4	0.00	-	0.00	-
	6	0.00	0.00	0.00	0.00
25°C/60% RH, 패키징	1	-	0.00	-	0.00
	4	-	0.21	-	0.35
	6	-	0.26	-	0.46
40°C/75% RH, 패키징	1	-	0.47	-	-
	4	-	1.37	-	2.76
	6	-	1.91	-	3.80

[0247]

2 내지 8°C, 25°C/60% RH, 및 40°C/75% RH에서 6개월 저장 후에 모든 제형에서 불순물 A의 최소 수준이 관찰되었다. 증가된 수준의 산 함량을 지니는 제형은 6개월 저장 후 25°C/60% RH 및 40°C/75% RH에서 감소된 수준의 불순물 B를 나타내었다. 6개월 저장 후 2 내지 8°C에서 불순물 B의 증가는 관찰되지 않았다.