

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) . Int. Cl. <i>A61K 9/51</i> (2006.01) <i>A61K 9/72</i> (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2006년06월15일 10-0589926 2006년06월08일	
(21) 출원번호 (22) 출원일자 번역문 제출일자 (86) 국제출원번호 국제출원일자	10-2000-7003367 2000년03월29일 2000년03월29일 PCT/US1998/020602 1998년09월29일	(65) 공개번호 (43) 공개일자 (87) 국제공개번호 국제공개일자	10-2001-0030787 2001년04월16일 WO 1999/16419 1999년04월08일
(81) 지정국	국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 캐나다, 키르키즈스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크맨, 터아키, 트리니아드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,		
	AP ARIPO특허 : 캐나다, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 가나, 감비아, 짐바브웨,		
	EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨,		
	EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,		
	OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,		
(30) 우선권주장	60/060,337 09/106,932 09/133,848	1997년09월29일 1998년06월29일 1998년08월14일	미국(US) 미국(US) 미국(US)
(73) 특허권자	넥타르 테라퓨틱스 미국 캘리포니아주 94070 산 카를로스 인더스트리얼 로드 150		
(72) 발명자	타라라토마스이 미국캘리포니아주92104샌디에고펠튼스트리트3120		
	위어스제프리지 미국캘리포니아주92129샌디에고샐릭스웨이12191		
	카발노브알렉세이 미국오리건주97330코르발리스엔.더블유.위탈힐드라이브#3,4410		

슈트어니스트지
미국캘리포니아주92129샌디에고래그워드스트리트12139

렐라마리루이스에이
미국캘리포니아주92069샌마르코스래드베리코트838

(74) 대리인

나영환
신정건

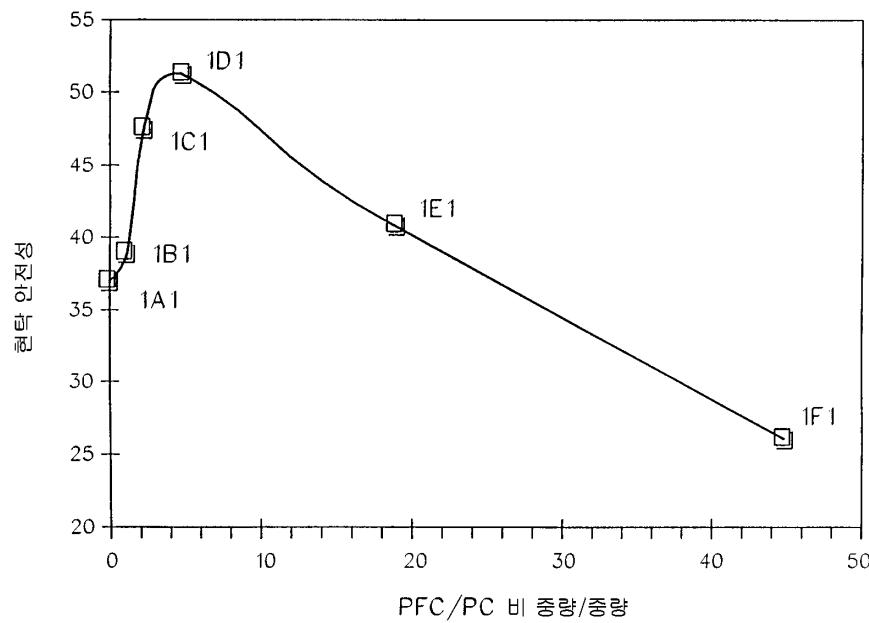
심사관 : 신영신

(54) 천공된 미립자 및 사용 방법

요약

환자의 기도에 생체활성 제제를 전달하기 위해 설계된 입자가 제공된다. 상기 입자는 건조 분말 형태 또는 비수성 연속 상을 포함하는 안정화된 분산액 형태로 사용될 수 있다. 특히 바람직한 구체예에서, 입자들은 건조 분말 흡입기, 정량식 흡입기 또는 분무기와 같은 흡입 기구와 함께 사용할 수 있다.

대표도



명세서

기술분야

본 발명은 활성 제제를 포함하는 천공(穿孔)된 미립자 조성물과 제조 방법에 관한 것이다. 특히 바람직한 구체예에서, 활성 제제는 생체활성 제제를 포함한다. 천공된 미립자는 폐 또는 비강 경로를 통해 국소적으로 및 전신으로 전달하기 위한 정량식 흡입기, 건조 분말 흡입기 또는 분무기와 같은 흡입 기구와 함께 사용하는 것이 바람직하다.

배경기술

표적화된 약물 전달 수단은 그 약학적 화합물의 독성 또는 생체이용율이 문제가 되는 경우에 특히 바람직하다. 작용 부위에 화합물을 효과적으로 침착시키는 특이한 약물 전달 방법 및 조성물은 잠재적으로 독성 부작용을 최소화시키고, 필요한 투여량을 낮추며 치료 비용을 감소시킨다. 이런 관점에서, 폐 약물 전달을 위한 그런 시스템의 개발은 오랫동안 약업계의 목표가 되어 왔다.

폐의 공기 통과부에 국소적으로 약물을 전달하는데 현재 사용되는 세가지 가장 일반적인 시스템은 건조 분말 흡입기(DPI), 정량식 흡입기(MDI) 및 분무기이다. 가장 자주 사용되는 흡입 투여 방법인 MDI는 가용화된 형태 또는 분산액으로서 약제를 전달하는데 사용될 수 있다. 통상적으로 MDI는 기구의 활성에 있어 에어로졸화된 약제를 기도로 밀어내는 프레온 또는 다른 상대적으로 높은 증기압 추진제를 포함한다. MDI와 달리, 일반적으로 DPI는 전적으로 환자의 흡입 노력에 의존하여 건조 분말 형태로 폐에 약제를 도입시킨다. 최종적으로, 분무기는 액체 용액에 에너지를 부여함으로써 흡입될 수 있는 약제 에어로졸을 형성한다. 더욱 최근에는, 플루오로케미칼 중간체를 사용하여 액체 환기 또는 폐 세척 동안 약물을 직접 전달하는 방법 또한 탐구되었다. 이 방법들과 관련 시스템 각각은 선택된 상황에서 효과적인 것으로 입증될 수 있으나, 조성제 한성을 포함하여 고유한 단점이 그 사용을 제한할 수 있다.

MDI는 그 제조에 이용되는 추진제 시스템의 추진력에 좌우된다. 전통적으로, 추진제 시스템은 원하는 수증기와 혼탁액에 안정성을 제공하도록 선택된 클로로플루오로카본(CFC)의 혼합물로 이루어져 있다. 현재, 프레온 11, 프레온 12 및 프레온 14와 같은 CFC들이 흡입 투여용 에어로졸 제형으로 가장 광범위하게 사용되는 추진제들이다. 그런 시스템은 가용화된 약물을 전달하는데 사용될 수 있는 한편, 선택된 생체활성 제제는 통상 미립자 형태로 혼입되어 분산액을 제공한다. 그런 시스템에서의 응집 문제를 최소화 또는 방지하기 위해, 생체활성 제제의 표면을 괴복하고 에어로졸 추진제로 그 입자들을 습윤시키는 데 계면활성제가 종종 사용된다. 이런 방식으로 계면활성제의 사용하여 실질적으로 균일한 분산액을 유지시키는 것을 혼탁액을 "안정화"시킨다고 말한다.

불행하게도, 전통적인 클로로플루오로탄소 추진제는 이제 성충권의 오존을 고갈시킨다고 생각되어 결과적으로 사용되지 않고 있다. 한편, 이것은 소위 환경 친화적인 추진제를 사용하여 폐 약물 전달용 에어로졸 제형의 개발을 이끌었다. CFC에 비해 오존 고갈 가능성성이 최소라고 생각되는 추진제류에는 퍼플루오르화 화합물(PFC) 및 히드로플루오로알칸(HFA)가 있다. 이런 종류 중에서 선택된 화합물은 생화합성 추진제로서 효과적으로 작용하지만, CFC 중의 약물 혼탁액을 안정화시키는데 효과적인 많은 계면활성제들이 이 신규한 추진제 시스템에서는 더 이상 효과적이지 않다. HFA 중의 계면활성제의 용해도가 감소함에 따라, 약물 입자와 HFA 상이의 계면으로의 계면활성제의 확산이 지나치게 느려져서, 약제 입자의 습윤성을 약화시키고 혼탁액 안정성에 손실을 가져온다. HFA 추진제 중의 계면활성제에 대한 이런 감소된 용해도는 임의의 혼입된 생체활성 제제에 대한 효율성을 감소시키는 것 같다.

보다 일반적으로, HFA를 포함하여 액체 플루오로케미칼 중의 약물 혼탁액은 일반적으로 사용하기 전에 재확산을 필요로 하는 이종(異種) 시스템을 포함한다. 아직, 환자 같은 요인 때문에, 약학적 화합물의 상대적으로 균일한 분포를 얻기 위한 컴플라이언스가 언제나 쉽거나 성공적인 것은 아니다. 또한, 종래의 미립자를 포함하는 조성물은 약물의 부적절한 전달을 일으킬 수 있는 응집을 일으키는 경향이 있을 수 있다. 오스왈드 숙성을 통한 혼탁액의 결정 성장은 또한 입자 크기를 불균일하게 할 수 있으며 제형의 저장 수명을 상당히 감소시킬 수 있다. 미소화된 분산제를 포함하는 통상의 분산액에 있어서의 또 다른 문제는 입자가 거칠어진다는 것이다. 거칠어지는 현상은 응결, 용해, 문자 확산과 같은 몇몇 메카니즘을 통해 일어날 수 있다. 비교적 단기간에 걸쳐 이런 과정들은 조성물을 더 이상 사용할 수 없을 정도로 거칠게 만들 수 있다. 이처럼, MDI 또는 액체 환기용 플루오로케미칼 혼탁액을 포함하는 통사의 시스템은 비플루오로케미칼 전달 운반체에 대한 종래 기술에 있어서의 실질적인 개선이 있었던 것은 명백하며, 이 약물 혼탁액은 제형의 안정성을 개선시킬 수 있고 원하는 위치에 보다 효율적이고 정확한 투여를 제공할 수 있다.

유사하게 DPI에 사용하기 위한 통상의 분말 제제는 종종 장기간에 걸쳐서는 정확하고 재생가능한 투여를 할 수 없다. 이런 측면에서, 당업자는 통상의 분말(즉, 미립자)이 입자사이의 친수성 또는 탄성 상호작용 때문에 응집하는 경향이 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이것은 입자의 크기에 따라 변하며 시간에 따라 응집력이 증가하여 장치의 작동에 바람직하지 않은 폐 분포 프로필을 나타내는 분말을 제공하는 경향이 있다. 보다 구체적으로, 미립자 응집은 분말의 공기력을 저하시켜, 많은 양의 에어로졸화된 약제가 가장 효과적인 곳인 폐의 더 깊은 기도에 도달하는 것을 방해한다.

원하지 않는 응집력의 증가를 극복하기 위해, 종래 조성물은 통상 락토오스를 포함하는 큰 담체 입자를 사용하여 미세한 약물 입자가 응집하는 것을 방지했다. 그런 담체 시스템은 약물 입자의 적어도 일부가 느슨하게 락토오스 표면에 결합하여 흡입시 떨어지도록 한다. 그러나, 상당한 양의 약물이 큰 락토오스 입자로부터 떨어지지 않아 인후에 침착된다. 이와 같이, 이러한 담체 시스템은 DPI의 정확성을 통해 제공되는 미립자 비율에 비해 상대적으로 비효율적이다. 입자 응집에 대한 또 다른 용액은 WO 98/31346호에서 제안되었는데, 여기서 비교적 큰 기하학적 직경(즉, $10\mu\text{m}$ 이상이 바람직함)을 갖는 입자

가입자 상호작용의 양을 감소시켜 분말의 유동성을 보존시키는데 사용된다. 종래 기술의 담체 시스템에 있어서, 큰 입자의 사용은 분말 제조의 전체 표면적을 반복적으로 명백히 감소시켜 유동성과 미립자 분획을 향상시킨다. 불행하게도, 비교적 큰 입자의 사용은 표준 DPI에 사용되었을 때 투여량을 제한시키며 잠재적으로 연장된 용해 시간 때문에 최적의 투여량 보다 적게 공급할 수 있다. 이와 같이, 아직은 응집을 방지하고 생성된 분말의 유동성과 분산성을 보존하는 표준 크기 입자의 필요성이 존재한다.

따라서, 본 발명의 목적은 비교적 미립자 비율이 높은 분말을 비강 또는 폐로 유익하게 투여할 수 있는 제제 및 방법을 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 그 필요에 따라 환자의 폐의 공기 통과부로의 적절한 투여 및 에어로졸화에 적합한 안정화된 제제를 제공하는 것이다.

본 발명의 또 다른 목적은 건조 분말 흡입에 사용하기에 적합한 비교적 낮은 응집력을 나타내는 분말을 제공하는 것이다.

발명의 상세한 설명

이러한 목적 및 다른 목적들은 본 명세서에서 개시되고 청구된 발명에 의해 제공된다. 이런 목적을 위해, 본 발명의 방법 및 관련 조성물은 광범위하게는 원하는 부위에 제제 전달을 개선시킨다. 보다 구체적으로, 본 발명은 천공된 미세구조체 분말을 사용하여 선택된 생리적 표적 부위로 생체활성 제제를 전달하기 위해 제공될 수 있다. 바람직한 구체예에서, 생체 활성 제제는 그 필요에 따라 환자의 적어도 일부의 폐의 공기 통과부로 투여하기 위한 형태이다. 그런 목적을 위해, 본 발명은 그런 분말 뿐만 아니라 그 개별 성분을 포함하는 전달 시스템과 천공된 미세구조체의 사용 및 그 제조를 위해 제공된다. 개시된 분말은 선택된 혼탁 매질에 추가로 분산되어 안정화된 분산액을 제공할 수 있다. 종래의 약물 전달을 위한 분말 또는 분산액과 달리, 본 발명은 바람직하게도 입자들 사이의 인력을 감소시키는 신규한 기술을 사용하고 있다. 이와 같이, 개시된 분산액이 응결, 침강 또는 크림화에 의한 저하의 감소를 나타내는 것과 달리 개선된 유동성 및 분산성을 나타낸다. 더욱이, 본 발명의 안정화된 제제는 추가로 생체활성 제제에 대한 분해 속도를 감소시키는 작용을 하는 혼탁 매질(예를 들어, 플루오로케미칼)을 포함하는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명의 분산액 또는 분말은 정량식 흡입기, 건조 분말 흡입 분무기, 분무기 또는 액체 투여량 적하(LDI) 기술과 결합시켜 사용하여 약물을 효과적으로 전달할 수 있다.

특히 바람직한 구체예에 관한 것으로서, 중공 및/또는 다공성 천공 미세구조체는 종래의 분말화된 제제 및 분산액을 지배하고 있는 반 데르 발스력과 같은 분자 인력을 실질적으로 감소시킨다. 이런 관점에서, 통상적으로 분말화된 조성물은 흡입 치료법을 위한 바람직한 특성을 제공하는 한편 그 제제의 유동성에 기여하는 비교적 낮은 벌크 밀도를 갖는다. 보다 구체적으로 비교적 낮은 밀도의 천공된 (또는 다공성) 미세구조체 또는 미립자의 사용은 입자간의 인력을 상당히 감소시킴으로써 전단력을 저하시키고 생성된 분말의 유동성을 증가시킨다. 또한 천공된 미세구조체의 비교적 낮은 밀도는 흡입 치료에 사용될 경우 우수한 공기력 특성을 제공한다. 분산액에 사용되는 경우, 분말의 물리적 특성은 안정한 제제의 조성물을 제공한다. 더욱이, 본 명세서의 기술에 따라 분산액 성분을 선택함으로써, 입자 상호간의 인력을 더욱 감소시켜 안정성이 증진된 조성물을 제공할 수 있다.

따라서, 본 발명의 선택된 구체예는 상기 천공된 미세구조체 분말이 활성 제제를 포함하는 경우, 벌크 밀도가 약 0.5g/cm^3 이하인 다수의 천공된 미세구조체를 포함하는 분산성이 증진된 분말을 제공한다.

천공된 미세구조체에 관하여, 당업자는 이것들이 바람직한 물리적 특성 또는 형태성을 제공하는 임의의 생화합성 물질로 형성될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이런 관점에서, 천공된 미세구조체는 표면 상호작용을 최소화하고 전단력을 감소시킴으로서 인력을 감소시키는 작용을 하는 소공, 공극, 흡결 또는 기타 격자간 공간을 포함하는 것이 바람직하다. 아직, 이런 제한성 때문에, 임의의 물질 또는 배열이 그 미소구조 매트릭스를 형성하는데 사용될 수 있다고 이해될 수 있을 것이다. 선택된 물질에 관해서는, 미세구조체가 적어도 하나의 계면활성제를 포함하는 것이 바람직하다. 이 계면활성제는 폐에 사용하는 것이 승인된 인지질 또는 기타 계면활성제를 포함하는 것이 바람직하다. 유사하게, 미세구조체는 생체활성 약제일 수 있는 적어도 하나의 활성 제제를 포함하는 것이 바람직하다. 배치에 있어서는, 본 발명의 구체예는 다른 공간 제한된 또는 천공된 구조체 또한 고려될 수 있지만, 넓은 내부 공간을 한정하는 비교적 얇은 다공성 벽을 갖는, 분무 건조된 중공 미소구체(救體)를 혼입시키는 것이 특히 바람직하다. 바람직한 구체예에서, 천공된 미세구조체는 생체활성 물질을 추가로 포함할 수 있다.

따라서, 본 발명은 폐 전달용 약제의 제조에 있어서의 생체활성 제제의 사용을 제공하는데, 이때 약제는 상기 생체활성 제제를 포함하는 에어로졸화된 약제를 제공하는 흡입 기구를 사용하여 에어로졸화된 다수의 천공된 미세구조체를 포함하며, 상기 에어로졸화된 약제는 그 필요에 따라 환자의 비강 또는 폐의 공기 통과부의 적어도 일부에 투여된다.

선택된 구체예에서, 본 발명이 개선된 분산성을 나타내는 천공된 미세구조체를 제조하는 방법을 포함한다는 것 또한 이해할 수 있을 것이다. 이런 관점에서, 개시된 천공된 미세구조체는 종래 분말화된 제제를 지배하던 반 데르 발스력과 같은 분자간 인력을 감소시킨다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 비교적 밀도가 높은 고체 입자 또는 비다공성 입자(예를 들어, 미소화된)를 포함하는 종래의 제제와 달리, 본 발명의 분말화된 조성물은 낮은 전단력 때문에 증가된 유동성과 분산성을 나타낸다. 어떤 면에서는, 응집력에 있어서의 이러한 감소는 바람직한 분말을 제공하는데 사용된 신규한 방법의 결과이다.

이와 같이, 본 발명의 바람직한 구체예는 하기 단계를 포함하는 천공된 미세구조체를 제조하는 방법을 제공한다:

활성 제제를 포함하는 액체 공급 원료를 제공하는 단계;

상기 액체 공급 원료를 분무시켜 분산된 액체 분사체를 생성하는 단계;

예정된 조건하에서 상기 액체 분사체를 건조시켜 상기 활성 제제를 포함하는 천공된 미세구조체를 제조하는 단계; 및

상기 천공된 미세구조체를 수집하는 단계.

천공된 미세구조체의 제조에 있어서, 바람직한 구체예에서는 그 입자가 시판되는 설비를 이용하여 분사 건조될 수 있다고 이해될 수 있을 것이다. 이런 관점에서, 공급 원료는 플루오르화된 화합물과 비플루오르화된 오일 중에서 선택될 수 있는 발포제를 포함하는 것이 바람직하다. 플루오르화된 화합물은 60°C 이상의 비등점을 갖는 것이 바람직하다. 바로 본 발명의 내용 중에, 플루오르화된 발포제는 천공된 미세구조체 중에서 보존되어 생성된 분말의 분산성을 더욱 증가시키거나 또는 같은 것을 포함하는 분산액의 안정성을 개선시킬 수 있을 것이다. 또한, 비플루오르화된 오일은 공급 원료 중에서의 선택된 생체활성 제제(예를 들어, 스테로이드)의 안정성을 증가시키는데 사용하여, 천공된 미세구조체 중의 생체활성 제제의 농도를 증가시킬 수 있다.

상기에서 논의한 바와 같이, 천공된 미세구조체 분말의 분산성은 천공된 미세구조체 성분간의 반 데르 발스력을 감소시키거나 또는 최소화시킴으로써 증가시킬 수 있다. 이런 관점에서, 본 발명은

활성 제제를 포함하는 액체 공급 원료를 제공하는 단계;

상기 액체 공급 원료를 분사 건조시켜 벌크 밀도가 0.5 g/cm^3 이하인 천공된 미세구조체 분말을 생성하는 단계를 포함하는 분말의 분산성을 증가시키는 방법으로서, 상기 분말이 동일한 조성의 상대적으로 비다공성인 분말과 비교했을 때 감소된 반 데르 발스력을 나타내는 방법을 제공한다.

발포제는 초음파처리, 기계적 혼합 또는 고압 균질화와 같은 균질한 분산액을 제조하는 당업계에 공지된 기법을 사용하여 담체 중에 분산시킬 수 있다.

상기 공급 용액 중에 발포제를 분산시키기 위해 고안된 다른 방법으로는 이중 분무기법으로 기재되어 있는 것과 같은 분무에 앞서 두 유체를 혼합시키는 방법을 들 수 있다. 물론, 상기 분무기는 입자 크기와 같은 원하는 입자 특성을 최적화시키기 위해 주문제조할 수 있다. 특별한 경우에는 이중 액체 노즐을 사용할 수 있다. 또 다른 구체예에서, 발포제는 질소 또는 이산화탄소 기체의 경우에서와 같이 상승 압력하에 그 제제를 용액 중에 도입시킴으로써 분산시킬 수 있다.

천공된 미세구조체 분말 또는 안정화된 분산액이 전달에 있어서, 본 발명의 또 다른 측면은 환자에게 하나 이상의 생체활성 제제를 투여하기 위한 흡입 시스템에 관한 것이다. 이와 같이, 본 발명은

저장기를 포함하는 흡입 기구: 및

상기 저장기에 분말을 포함하는 환자에게 생체활성 제제를 폐 투여하기 위한 시스템을 제공하는데, 이때 상기 분말은 벌크 밀도가 0.5 g/cm^3 이하인 천공된 미세구조체 분말을 포함하며, 상기 천공된 미세구조체 분말은 생체활성 제제를 포함하

고, 상기 흡입 기구는 그 필요에 따라 환자의 폐 공기 통과부의 적어도 일부에 상기 분말을 에어로졸화하여 투여한다. 전술된 바와 같이, 흡입 기구는 분무기, 분사기, 견조 분말 흡입기, 정량식 흡입기 또는 분무기를 포함할 수 있다고 이해될 수 있을 것이다. 또한 저장기는 단위 투여량 용기 또는 벌크 저장기일 수 있다.

또 다른 구체예에서, 천공된 미세구조체 분말은 선택된 제제의 전달을 위한 안정화된 분산액을 제공하기 위해 적절한 혼탁매질 중에 분산될 수 있다. 그러한 분산액은 정량식 흡입기와 분무기에 특히 유용하다. 이런 관점에서, 특히 바람직한 혼탁매질은 실온에서 액체 상태인 플루오로케미칼(예를 들어, 과플루오로탄소 또는 플루오로탄소)을 포함한다. 전술한 바와 같이, 많은 플루오로케미칼이 폐에서 안정성과 생화합성이 입증된 내력을 가진다는 것이 충분히 확립되어 있다. 또한, 수용액과 달리, 플로오로케미칼은 가스 교환에 불리한 충격을 가하지 않는다. 더욱이, 그들의 독특한 습윤성 때문에, 플루오로케미칼은 폐 내로 입자를 더욱 깊이 분산시켜 전신 전달을 향상시킬 수 있다. 최종적으로, 많은 플루오로케미칼은 정균제이기도 하므로 이 화합가능한 제제 중에서의 미생물 성장 가능성을 감소시킨다.

견조 분말 또는 안정화된 분산액 형태로 투여하는 경우, 본 발명은 생체활성 제제의 효과적인 전달을 제공한다. 본 명세서에 사용된 "생체활성 제제"라는 용어는 원래 환자의 질병 유무를 진단하는 방법 및/또는 환자의 질병의 치료 방법과 같은 치료 또는 진단에 적용하는 것과 관련되어 사용되는 물질을 말한다. 화합가능한 생체활성 제제에 관해서, 당업자는 임의의 치료제 또는 진단제가 본 발명의 안정화된 분산액에 혼입될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다. 예를 들어, 생체활성 제제는 항알레르기제, 기관지 확장제, 기관지 수축제, 폐 계면활성제, 진통제, 항생제, 류코트리엔 억제제 또는 길항제, 항콜린 작용제, 유방 세포 억제제, 항히스타민제, 소염제, 항종양제, 마취제, 항결핵제, 조영제, 심혈관제, 효소, 스테로이드, 유전 물질, 바이러스 백터, 안티센스제, 단백질, 웨პ티드 및 그 배합물로 이루어진 군 중에서 선택될 수 있다. 바람직한 구체예에서, 생체활성 제제는 웨პ티드, 단백질 또는 폴리뉴클레오티드와 같이 전신적(환자의 전신 순환)으로 투여되는 화합물을 포함한다. 하기에서 더욱 상세히 개시되겠지만, 생체활성 제제는 혼입, 혼합, 피복 또는 기타의 방법으로 천공된 미세구조체와 결합될 수 있을 것이다.

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

이때 상기 분말은 벌크 밀도가 0.5 g/cm^3 이하인 다수의 천공된 미세구조체를 포함하는 분말을 제공하는 단계로서, 상기 천공된 미세구조체 분말이 생체활성 제제를 포함하는 단계;

상기 천공된 미세구조체 분말을 에어로졸화하여 에어로졸화된 약제를 제공하는 단계;

그 필요에 따라 환자의 폐 공기 통과부의 적어도 일부에 상기 에어로졸화된 분말의 치료적 유효량을 투여하는 단계.

본 명세서에 사용된 "에어로졸화된"이란 용어는 다른 문맥상 제한이 없으면 미세한 고체 또는 액체 입자의 기상(氣相) 혼탁액을 의미한다고 간주할 수 있다. 이것은 예를 들어, 견조 분말 흡입기, 정량식 흡입기, 분무기 또는 분사기에 의해 에어로졸 또는 에어로졸화된 약제를 생성시킬 수 있다는 것이다.

개시된 분말에 관해서, 선택된 제제 또는 생체활성 제제 또는 제제는 천공된 미세구조체의 단일 구성 성분으로 사용될 수 있다. 반대로, 천공된 미세구조체는 혼입된 제제와 함께 하나 이상의 구성 성분(예를 들어, 구성 물질, 계면활성제, 부형제 등)을 포함할 수 있다. 특히 바람직한 구체예에서, 혼탁된 천공된 미세구조체는 혼입된 생체활성 제제에 따라 비교적 고농도(약 10 중량/중량 % 이상)의 계면활성제를 포함할 수 있다. 결국, 미립자 또는 천공된 미세구조체는 통합되지 않은 방식으로 제제 또는 생체활성 제제와 피복, 결합 또는 기타 결합될 수 있다고 이해되어야 한다. 어떤 배열이 선택되든, 임의의 생체활성 제제는 중성 형태 또는 당업계에 공지된 하나 이상의 염 형태로 사용될 수 있다고 이해할 수 있을 것이다.

본 발명의 분말 또는 안정화된 분산액은 특히 생체활성 제제의 폐 투여에 적합하며, 또한 신체의 임의의 위치에 화합물을 국소적으로 또는 전신적으로 투여하는데 사용할 수도 있다. 따라서, 바람직한 구체예에서, 그 조성물이 많은 다른 경로를 사용하여 투여될 수 있다는 것이 강조되어야만 하는데, 이때 경로에는 위장관을 통해, 기도를 통해, 국소적으로, 근육내적으로, 복강내적으로, 비강으로, 질로, 직장으로, 귀로, 경구적으로 또는 눈을 통해 투여하는 것이 포함되나 이에 제한되지 않는 않는다.

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

바람직한 구체예의 상세한 설명

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

상기에서 논의한 바와 같이, 본 발명은 바람직한 구체예에서, 생체활성 제제를 전달하는데 사용하기에 바람직한 천공된 미세구조체를 포함하는 조성물, 시스템 및 방법을 제공한다. 특히 바람직한 구체예에서, 개시된 천공된 미세구조체 분말은 환자의 비강 또는 폐 공기 통과부에 생체활성 제제를 전달하기 위해 건조 상태(예를 들어, DPI 중에) 또는 안정화된 분산액 형태(예를 들어, MDI, LDI 또는 분무 제제 중에)로 사용할 수 있다. 본 명세서에 개시된 천공된 미세구조체가 공극, 소공, 흡결, 중공, 공간, 격자간 공간, 틈새, 구멍 또는 홀을 포함하거나 한정하거나 나타내는 구조 매트릭스를 포함한다고 이해할 수 있을 것이다. 천공된 미세구조체의 절대적인 형태는 일반적으로 중요하지 않으며 원하는 특성을 제공하는 임의의 전체 배열이 본 발명의 범위에 속하는 것으로서 이해된다. 따라서, 바람직한 구체예는 대체적으로 미소구(救) 형태를 포함할 수 있다. 하지만, 봉괴되고 변형되거나 과열된 입자도 사용할 수 있다. 더 나아가, 이런 카베이트로서, 본 발명의 특히 바람직한 구체예는 분무 건조된 중공성, 다공성 미소구를 포함한다고 이해할 수 있을 것이다. 임의의 경우에, 천공된 미세구조체의 개시된 분말은 몇 가지 장점을 제공하는데, 이에는 혼탁 안정성의 증가, 개선된 분산성, 우수한 샘플링 특성, 담체 입자의 제거성 및 증진된 공기력이 포함되나 이에 제한되지는 않는다.

당업자는 이런 측면의 많은 것들이 건조 분말 흡입기에 적용하기 위한 특정 용도라는 것을 이해할 수 있을 것이다. 종래의 조성물과 달리, 본 발명은 건조 입자간의 응집력을 감소시켜 전달 효율성을 개선시킬 수 있도록 입자 응집을 최소화시키는 독특한 방법 및 조성물을 제공한다. 이와 같이, 개시된 제제는 높은 유동성을 제공하며, 효율적으로 에어로졸화될 수 있는 건조 분말은 폐 또는 비강 통로에 균일하게 전달하고 깊이 침투한다. 더 나아가, 본 발명의 천공된 미세구조체는 놀랍게도 투여시에 인후 침착을 감소시킨다.

바람직한 구체예에서, 비교적 벌크 밀도가 낮은 천공된 미세구조체 분말은 이 분말들이 당업계에 공지된 조성물에 대한 우수한 샘플링 특성을 제공할 수 있게 한다. 최근에는 전술된 바와 같이, 많은 시판되는 건조 분말 조성물은 그 표면상에서의 약제 응집이 미소화된 큰 락토오스 입자를 포함한다. 이러한 종래의 조성물에서, 락토오스 입자는 활성 제제를 위한 담체 또는 벌크제로서 작용하며, 기구로부터 전달되는 미립자 투여량을 부분적으로 조절하는 수단을 제공한다. 또한, 락토오스 입자는 투여 형태에 질량과 부피를 가함으로써 단위 투여 용기내로 건조 분말의 상업적 충진 용량을 제공하는 수단을 제공한다.

반대로, 본 발명은 예외적으로 벌크 밀도가 낮아서, 건조 분말 흡입 기구에 사용하기에 상업적으로 용이한 최소 충진 중량을 감소시킬 수 있는 분말 제형을 생성하는 조성물 및 방법을 사용한다. 이것은 DPI용으로 고안된 대부분의 단위 투여 용기가 고정된 부피 또는 중량 측정 기법을 이용하여 충진된다. 종래의 제형과 달리, 본 발명은 활성 또는 생체활성 제제 및 부형제 또는 벌크제가 흡입되는 입자 전체를 구성하는 분말을 제공한다. 본 발명에 따른 조성물은 통상적으로 벌크 밀도가 0.5 g/cm^3 또는 0.3 g/cm^3 이하, 바람직하게는 0.1 g/cm^3 이하, 가장 바람직하게는 0.05 g/cm^3 이하인 분말을 생성한다. 벌크 밀도가 매우 낮은 입자를 제공함으로써, 단위 투여량 용기내로 충진될 수 있는 최소 분말 질량은 감소하고, 이는 담체 입자의 필요성을 제거한다. 이것은 본 발명의 분말의 비교적 낮은 밀도가 약학적 화합물의 비교적 낮은 투여량의 반복 투여를 제공한다는 것이다. 더욱이, 담체 입자의 제거는 인후 침착 및 임의의 "막힘(gag)"효과를 잠재적으로 최소화시키는데, 이는 큰 락토오스 입자가 그 크기로 인해 인후와 상부 기도에 충격을 주기 때문이다.

본 명세서의 기법에 따른 천공된 미세구조체는 "건조" 상태로 제공되는 것이 바람직하다. 이것은 미세구조체가 분말이 상온에서 보존되는 동안 화학적 물리적으로 안정하게 그리고 쉽게 분산될 수 있는 상태로 존재하도록 하는 수분 함량을 보유하기 때문이다. 이와 같이, 미세구조체의 수분 함량은 통상 6 중량% 이하이고, 3 중량% 이하가 바람직하다. 동일한 경우에 수분 함량은 1 중량% 만큼 낮을 수 있다. 물론 수분 함량은 적어도 일부는 제형에 의해 결정되며 예를 들어, 주입 온도, 공급 원료 농도, 펌프 속도 및 발포제의 유형과 농도 및 후(後) 건조와 같은 사용되는 반응 조건에 의해 제어된다고 이해될 수 있을 것이다.

천공된 미세구조체를 규정하는 구조 매트릭스의 조성에 관해서, 그것들은 임의의 혼입되는 활성 제제와 화합가능한 물리적 및 화학적 특성을 보유하는 임의의 물질로 구성될 수 있다. 광범위하고 다양한 물질들이 입자를 형성하는데 사용될 수 있으며, 특히 바람직한 약학적 구체예에서는 구조 매트릭스가 인지질 또는 폴루오르화 계면활성제와 같은 계면활성제를 포함하거나 결합된다. 필요한 것은 아니지만, 화합가능한 계면활성제의 혼입은 분말 유도성을 향상시키고, 에어로졸 효율을 증가시키며, 분산 안정성을 개선하고 혼탁액의 제조를 용이하게 할 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "구조 매트릭스" 또는 "미세구조체 매트릭스"라는 용어는 원하는 특성을 제공할 수 있는 다수의 공극, 열극, 중공, 흡결부, 소공, 홀, 균열 등을 포함하는 천공된 미세구조체를 형성하는 임의의 고체 물질과 등가이거나 이를 의미하는 것으로 간주될 수 있을

것이다. 바람직한 구체예에서, 구조 매트릭스로 규정된 천공된 미세구조체는 적어도 1종의 계면활성제가 혼입된 분무 건조된 중공 다공성 미소구를 포함한다. 또한, 매트릭스 성분을 교체함으로써, 구조 매트릭스의 밀도가 조절될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 결국, 하기에서 더욱 상세히 논의할 바와 같이, 천공된 미세구조체는 1종 이상의 활성 또는 생체활성 제제를 포함하는 것이 바람직하다.

지시된 바와 같이, 본 발명의 천공된 미세구조체는 선택적으로 1종 이상의 계면활성제와 결합되거나 이를 포함할 수 있다. 더욱이, 혼합가능한 계면활성제는 미립자가 현탁 매질 액상에서 형성되는 경우에 임의적으로 결합될 수 있다. 본 발명의 실시에 필요한 것은 아니지만, 계면활성제의 사용이 분산 안정성, 분말 유동성을 더욱 증가시키고, 제조 공정을 단순화하며 전달 효율을 증가시킬 수 있다는 것을 당업자는 이해할 수 있을 것이다. 물론, 액상에서 1종 이상 사용하거나 천공된 미세구조체와 1종 이상 결합되는 것을 포함하여 계면활성제의 조합은 본 발명의 범위에 포함되는 것으로 이해된다. "결합되거나 포함된다"는 것의 의미는 구조 매트릭스 또는 천공된 미세구조체가 계면활성제에 의해 혼입되고, 흡수되고, 흡착되고, 피복되거나 형성될 수 있다는 것이다.

넓은 의미에서, 본 발명에 사용되는 계면활성제는 천공된 미립자를 형성하는 것을 보조하거나 또는 현탁 안정성을 증진시키거나 분말 분산성을 개선시키거나 입자 응집을 감소시키는 임의의 화합물 또는 조성물을 포함한다. 계면활성제는 단일화합물일 수 있으며 공계면활성제(co-surfactant)와 같이 화합물의 임의의 배합물일 수도 있다. 특히 바람직한 계면활성제는 플루오르화되지 않고 포화 및 불포화 지질, 비이온성 세제, 비이온성 블록 공중합체, 이온성 계면활성제 및 이들의 배합물로 이루어진 군 중에서 선택된 것이다. 이 구체예에서, 플루오르화되지 않은 계면활성제와 같이 안정화된 분산액을 포함하는 것은 현탁 매질 중에 상대적을 불용성인 것이 바람직하다. 상기 계면활성제 뿐만 아니라, 안정한 플루오르화 계면활성제는 본 명세서의 기술과 화합가능하며 사용되어 원하는 제제를 제공할 수 있다는 것이 강조되어야 한다.

인지질을 포함하여, 천연 원료 및 합성 원료로부터의 지질은 특히 본 발명과 화합가능하며 여러 농도로 사용되어 구조 매트릭스를 형성할 수 있다. 일반적으로 화합가능한 지질은 40°C 이상에서 액정 상전이되는 겔을 갖는 것들을 포함한다. 혼입되는 지질은 상대적으로 긴 사슬(즉, C₁₆–C₂₂)의 포화 지질이 바람직하며 인지질을 포함하는 것이 더욱 바람직하다. 개시된 안정화된 제제에 유용한 예시적인 인지질은 디팔미토일포스파티딜콜린, 디스테로일포스파티딜콜린, 디아라키도일포스파티딜콜린, 디베헤노일포스파티딜-콜린, 단쇄 포스파티딜콜린, 장쇄 포화 포스파티딜에탄올아민, 장쇄 포화 포스파티딜딜세린, 장쇄 포화 포스파티디딜, 장쇄 포화 포스파티딜글리세롤, 장쇄 포화 포스파티딜리노시톨, 글리코리피드, 간글리오시드 GM1, 스핑로미엘린, 포스파티드산, 카디올리핀; 폴리에틸렌 글리콜, 키틴, 히아루론산 또는 폴리비닐피롤리돈과 같은 중합체 사슬을 함유하는 지질; 설폰화된 모노-, 디-, 및 폴리사카라이드를 함유하는 지질; 팔미트산, 스테아르산 및 올레산과 같은 지방산; 콜레스테롤, 콜레스테롤 에스테르 및 콜레스테롤 헤미숙시네이트를 포함한다. 그들의 우수한 생물학적 화합가능성 때문에, 인지질 및 인지질과 폴옥사미의 배합물은 본 명세서에 개시된 약학적 구체예에 사용하기에 특히 적합하다.

화합가능한 비이온성 세제에는 소르비탄 트리올레이트(스판 85), 소르비탄 세스퀴올레이트, 소르비탄 모노올레이트, 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노라우레이트 및 폴리옥시에틸렌 (20) 소르비탄 모노올레이트, 올레일 폴리옥시에틸렌 (2) 에테르, 스테아릴 폴리옥시에틸렌 (2) 에테르, 라우릴 폴리옥시에틸렌 (4) 에테르, 글리세롤 에스테르, 및 수크로스 에스테르를 포함하는 소르비탄 에스테르가 포함된다. 다른 적합한 비이온성 세제들은 본 명세서의 전반에 걸쳐 혼입될 수 있는 맥쿠세온(McCutcheon) 유화제 및 세제(McPublishing Co., 뉴저지주 글렌 록 소재)를 사용하여 쉽게 확인될 수 있다. 바람직한 블록 공중합체에는 폴옥사미 188(Pluronic® F-68), 폴옥사미 407(Pluronic® F-127) 및 폴옥사미 338을 포함하여, 폴리옥시에틸렌과 폴리옥시프로필렌의 공중합체의 디블록 및 트리블록 공중합체가 포함된다. 설포신산 나트륨 및 지방산 비누와 같은 이온성 계면활성제도 사용할 수 있다. 바람직한 구체예에서, 미세구조체는 올레산과 그 알칼리 염을 포함할 수 있다.

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

상기 열거된 계면활성제들 이외에, 광범위한 계면활성제가 본 발명과 관련되어 임의적으로 사용될 수 있다는 것 또한 이해할 수 있을 것이다. 더욱이, 주어진 적용을 위한 최적의 계면활성제 또는 그 배합은 불필요한 실험을 필요로 하지 않는 실험적 연구에 의해 쉽게 결정될 수 있다. 결국, 하기에서 더욱 상세히 논의될 바와 같이, 구조 매트릭스를 포함하는 계면활성제도 또한 제조 과정 동안 사용되어 천공된 미세구조체를 형성하는 전구체 수중유 에멀젼(즉, 분사 건조 공급 원료)의 형성에 유용할 것이다.

종래의 조성과 달리 놀랍게도, 상대적으로 고농도의 계면활성제(예를 들어, 인지질)의 혼입이 분말 분산성을 향상시키고, 혼탁 안정성을 증가시키며 개시된 적용에서 분말의 응집을 감소시키는데 사용될 수 있다는 것이 밝혀졌다. 이것은 중량:중량에 기초하여, 천공된 미세구조체의 구조 매트릭스가 상대적으로 고농도의 계면활성제를 포함할 수 있다는 것이다. 이런 관점에서, 천공된 미세구조체는 계면활성제를 약 1%, 5%, 10%, 15%, 18% 중량/중량 이상 또는 심지어 20% 중량/중량 이상 포함하는 것이 바람직하다. 천공된 미세구조체가 계면활성제를 약 25%, 30%, 35%, 40%, 45% 중량/중량 또는 50% 중량/중량 이상 포함하는 것이 더욱 바람직하다. 또 다른 구체에는 계면활성제 또는 계면활성제들이 약 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90% 중량/중량 이상 또는 95% 중량/중량 이상으로 존재하는 천공된 미세구조체를 포함할 수 있다. 선택된 구체예에서, 천공된 미세구조체는 인지질과 같은 계면활성제를 필수적으로 100% 중량/중량 포함할 수 있다. 그런 경우에, 구조 매트릭스의 균형(적용가능한 경우)은 생체활성 제제 또는 비 표면 활성 부형제 또는 첨가제를 포함할 수 있다고 이해할 수 있을 것이다.

그런 계면활성제의 농도가 천공된 미세구조체에서 바람직하게 사용되는 경우, 그들은 상대적으로 비다공성 또는 실질적으로 고형 입자를 포함하는 안정화된 시스템을 제공하는데 사용될 수 있을 것이다. 바람직한 구체예가 고농도의 계면활성제와 관련되어 있는 천공된 미세구조체를 포함하는 경우, 이것은 허용가능한 미소구가 동일한 계면활성제 농도(즉, 약 20% 중량/중량 이상)를 갖는 상대적으로 낮은 다공성 입자를 사용하여 형성될 수 있다는 것이다. 이런 관점에서, 그러한 고농도 계면활성제 구체예는 본 발명의 범위에 속하는 것으로 특별히 간주된다.

다른 바람직한 구체예에서, 천공된 미세구조체를 규정하는 본 발명의 구조 매트릭스는 선택적으로 합성 또는 천연 중합체 또는 그 배합물을 포함한다. 이런 관점에서, 유용한 중합체에는 폴리락티드, 폴리락티드-글리콜리드, 시클로덱스트린, 폴리아크릴레이트, 메틸셀룰로스, 카르복시메틸셀룰로스, 폴리비닐 알콜, 폴리안하이드라이드, 폴리락탐, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리사카라이드(덱스트란, 스타치, 키틴, 키토산 등), 히아루론산, 단백질(알부민, 콜라겐, 젤라틴 등)이 포함된다. 천공된 잉크 미립자의 제조에 유용한 중합체 수지의 예에는 스티렌-부타디엔, 스티렌-이소프렌, 스티렌-아크릴로니트릴, 에틸렌-비닐 아세테이트, 에틸렌-아크릴레이트, 에틸렌-아크릴산, 에틸렌-메틸아크릴레이트, 에틸렌-에틸 아크릴레이트, 비닐-메틸 메타크릴산, 아크릴산-메틸 메타크릴레이트 및 비닐 클로라이드-비닐 아세테이트가 포함된다. 적절한 중합체를 선택함으로써 천공된 미세구조체의 전달 효율 및/또는 분산액의 안정성이 활성 또는 생체활성 제제의 유효성을 최적화시키도록 조절할 수 있다는 것을 당업자는 이해할 수 있을 것이다.

전술된 중합체 물질과 계면활성제 이외에, 미소구 조성물에 다른 부형제를 첨가하여 입자 경도, 생성 수율, 전달 효율 및 침착, 수명 및 환자 적응력을 향상시키는 것이 바람직하다. 그러한 임의의 부형제에는 착색제, 맛 은폐제, 완충제, 흡습제, 항산화제 및 화학적 안정화제가 포함되나 이제 제한되지는 않는다. 또한 여러 가지 부형제가 특정 매트릭스에 혼입되거나 첨가되어 구조를 제공하고 천공된 미세구조체(즉, 라텍스 입자와 같은 미소구)를 형성한다. 이런 관점에서, 고형화 성분은 선택적인 용매 추출과 같은 후(後)-생성 기법을 사용하여 제거될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다.

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

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

전술된 성분에 부가하여 또는 그 대신에, 천공된 미세구조체는 적어도 1종 이상의 활성 또는 생체활성 제제를 포함하는 것이 바람직하다. 본 명세서에 사용되는 "활성 제제"라는 용어는 천공된 미세구조체가 원하는 기능을 수행할 수 있도록 하는 물질을 말한다. 또한, "활성 제제"라는 용어는 문맥상 제한에 의해 다른 지시가 없으면 "생체활성 제제"라는 용어를 포함하는 것으로 생각할 수 있다. "생체활성 제제"라는 용어에 관해서는, 환자의 질병, 질환 또는 생리적 이상의 진단 또는 치료와 관련되어 사용되는 임의의 물질을 포함하는 것으로 생각할 수 있다. 본 발명에 따라 사용되는 특히 바람직한 생체활성 제

제에는 흡입 치료에 의한 천식과 같은 호흡기 질환의 치료에 사용되는 항알레르기제, 펫티드 및 단백질, 폐 계면활성제, 기관지 확장제 및 항염증 스테로이드가 포함된다. 본 발명에 따라 사용되는 바람직한 활성 제제에는 안료, 염료, 잉크, 폐인트, 세제, 식품 감미료, 향신료, 흡착제, 흡수제, 촉매, 뉴클레아제, 농후제, 중합체, 수지, 절연제, 충진재, 비료, 식물호르몬, 곤충 폐로몬, 곤충 기피제, 동물 기피제, 악취방지제, 살충제, 살균제, 소독제, 향료, 탈취제 및 그 조합제가 포함된다.

본 발명의 천공된 미세구조체가 1종 이상의 활성 또는 생체활성 제제(즉, 100% 중량/중량)를 배타적으로 포함할 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 하지만, 선택된 구체예에서, 천공된 미세구조체는 그 활성에 따라 훨씬 적은 생체활성 제제를 포함할 수 있다. 따라서, 활성이 높은 물질에 대해, 천공된 미세구조체는 약 0.1% 중량/중량 이상의 농도가 바람직하지만, 0.001 중량% 정도로 소량 포함할 수 있다. 본 발명의 다른 구체예는 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% 이상 또는 40% 중량/중량 이상 활성 또는 생체활성 제제를 포함할 수 있다. 천공된 미세구조체는 약 50% 60%, 65%, 70%, 75%, 80% 이상 또는 90% 중량/중량 이상 활성 또는 생체활성 제제를 포함하는 것이 더욱 바람직하다. 천공된 미세구조체에 혼입된 활성 또는 생체활성 제제의 정확한 양은 선택된 제제, 필요한 투여량 및 혼입에 사용되는 제제의 실제 형태에 좌우된다. 당업자는 본 발명의 기술과 함께 공지된 약학 기술을 사용하여 그런 것들이 결정될 수 있음을 이해할 수 있을 것이다.

약학적 제제에 관하여, 개시된 천공된 미세구조체의 조성을 이루는 임의의 생체활성 제제는 본 발명의 범위에 속하는 것으로 생각할 수 있음이 명백하다. 특히 바람직한 구체예에서, 선택된 생체활성 제제는 에어로졸화된 약제 형태로 투여될 수 있다. 따라서, 특히 화합가능한 생체활성 제제는 유동성 건조 분말로서 제형화되거나 선택된 분산 매체 중에 비교적 불용성인 임의의 약물을 포함한다. 또한, 제형화된 제제는 생리학적 유효량으로 폐 또는 비강 흡입되는 것이 바람직하다. 화합가능한 생체활성 제제는 친수성 및 친유성 호흡기 제제, 폐 계면활성제, 기관지 확장제, 항생제, 항바이러스제, 소염제, 스테로이드, 항히스타민제, 류코트리엔 억제제 또는 길항제, 항콜린작용제, 항종양제, 마취제, 효소, 심혈관제, RNA 및 DNA를 포함하는 유전 물질, 바이러스 벡터, 면역활성제, 조영제, 백신, 면역억제제, 펫티드, 단백질 및 그 조합을 포함한다. 흡입 치료에 특히 바람직한 생체활성 제제는 유방 세포 억제제(항알레르기제), 기관지 확장제 및 항염증 스테로이드 예를 들어, 크로모글리케이트(예를 들어, 나트륨염) 및 알부테롤(예를 들어, 황산염)과 같은 것들을 포함한다.

보다 구체적으로, 예시적인 약제 또는 생체활성 제제는 예를 들어, 코데인, 디히드로모르핀, 에르코타민, 펜타닐 또는 모르핀과 같은 진통제, 예를 들어 디티아젬과 같은 협심증 제제, 예를 들어 크로몰린 나트륨과 같은 유방 세포 억제제, 예를 들어 세팔로스포린, 마크롤리드, 퀴놀린, 페니실린, 스트렙토마이신, 살폰아미드, 테트라시클린 및 펜타미딘과 같은 항감염제, 예를 들어 메타페릴렌과 같은 항히스타민제, 예를 들어 플루티카손 프로피오네이트, 베클로메타손 디프로피오네이트, 플루니솔라이드, 부테소나이드, 트리페단, 코르티손, 프레드니손, 프레드니실론, 엑사메타손, 베타메타손 또는 트리암시놀론 아세토나이드와 같은 소염제, 예를 들어 노스카핀과 같은 항해소제, 예를 들어 에페드린, 아드레날린, 폐노테롤, 포르모테롤, 이소프레날린, 메타크로테레놀, 살부타몰, 알부테롤, 살메테롤, 테르부탈린과 같은 기관지 확장제, 예를 들어 아밀로라이드와 같은 이뇨제, 예를 들어 이파트로퓸, 아트로핀 또는 옥시트로퓸과 같은 항콜린작용제, 예를 들어 살팍신(Surfaxin), 엑소설프(Exosurf), 설반타(Survanta)와 같은 폐 계면활성제, 예를 들어 아미노필린, 테오필린, 카페인과 같은 크산틴, 예를 들어 DNase, 인슐린, 글루카곤, LHRH, 나파렐린, 고세렐린, 류프롤라이드, 인터페론, rhu IL-1 수용체, 림포킨과 같은 마크로파지 활성 인자 및 엔카팔린, 엔도핀과 같은 뉴로펩티드, 오피오이드 펫티드, 뮤라밀 디펩티드, 레닌 억제제, 콜레시스토카닌, DNase, 성장 호르몬, 류코트리엔 억제제 등 중에서 선택할 수 있다. 또한 RNA 또는 DNA, 특히 유전자 치료, 유전자 백신화, 유전자 또는 안티센스 적용에 유용한 것들을 포함하는 생체활성 제제는 본 명세서에 기재된 바와 같이 개시된 분산액 중에 혼합될 수 있다. 대표적인 DNA 플라스미드에는 pCMVβ(Genzyme 코포레이션에서 시판, 메사추세츠주 프래밍턴 소재) 및 pCMV-β-gal(효소 β-갈락토시다제를 암호화하는, 이. 콜라이 Lac-Z 유전자와 결합된 CMV 프로모터)를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

여하튼, 선택된 활성 또는 생체활성 제제는 원하는 효율을 제공할 수 있고 선택된 제조 기법과 상용가능한 임의의 형태로 천공된 미세구조체와 결합되거나 혼입될 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "결합" 또는 "결합화"라는 용어는 구조 매트릭스 또는 천공된 미세구조체가 활성 또는 생체활성 제제를 포함, 혼입, 흡착, 흡수하거나 그 제제로 피복되거나 또는 그 제제로 형성될 수 있다는 것이다. 적절한 경우, 활성 제제는 염(예를 들어, 알칼리 금속염 또는 아민염 또는 산 부가 염) 또는 에스테르 또는 용매(수화물)의 형태로 사용될 수 있다. 이런 관점에서, 활성 또는 생체활성 제제의 형태는 활성 및/또는 활성 안정성을 최적화하도록 하고/하거나 혼탁 매질 중에서 제제의 용해도를 최소화하고/하거나 입자 응집을 최소화하도록 선택될 수 있다.

필요한 경우, 본 발명에 따른 천공된 미세구조체는 2종 이상의 활성 성분의 조합을 포함할 수 있다. 이 제제는 천공된 미세구조체 1종과 조합하여 또는 천공된 미세구조체의 여러 종과 개별적으로 조합하여 제공될 수 있다. 예를 들어 2종 이상의 활성 또는 생체활성 제제를 단일 공급 원료 제제에 혼입시키고 분무 건조시켜 다수의 활성 제제를 포함하는 단일 미세구조체 종을 제공할 수 있다. 반대로, 각각의 활성 제제들을 각 원료에 첨가하고 각각 분무 건조시켜 상이한 조성을 갖는 다수의 미세구조체 종을 제공할 수 있다. 이 각각의 종은 임의의 원하는 비율로 성분을 분산시키고 후술된 바와 같은 에어로졸

전달 시스템에 배치된 건조 분말 또는 혼탁 매질에 첨가할 수 있다. 또한, 전술된 바와 같이, 천공된 미세구조체(결합된 제제를 갖거나 또는 갖지 않는)를 1종 이상의 통상(예를 들어 미소화된 약제)의 활성 또는 생체활성 제제와 결합하여 원하는 분산 안정성 또는 분말 분산성을 제공할 수 있다.

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

상기에서 살펴본 바와 같이, 다양한 성분이 본 발명의 천공된 미세구조체와 결합하거나 또는 혼입될 수 있다. 유사하게, 몇몇 기술은 원하는 형태(예를 들어, 천공 또는 중공/다공성 배열), 분산성 및 밀도를 갖는 입자를 제공하는데 사용할 수 있다. 다른 방법 중에서는, 분무 건조, 진공 건조, 용매 추출, 유화 또는 소수성화 및 그 조합을 포함하는 기술에 의해 본 발명과 상용가능한 천공된 미세구조체를 제조할 수 있다. 더 나아가, 이 많은 기술들의 기본 개념은 종래에 공지된 것으로서, 본 발명의 기술적 견지에서, 불필요한 실험없이 적용시켜 원하는 천공된 미세구조체를 제공할 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다.

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

일반적으로, 분무 건조는 고도로 분산된 액체와 충분한 부피의 고온 공기를 모아서 증발시키는 단계와 액체 소적을 건조시키는 단계로 구성되어 있다. 분무 건조되는 제제 또는 공급물(또는 공급 원료)은 선택된 분무 건조 기구를 사용해서 분무될 수 있는 임의의 용액, 미정제 혼탁액, 슬러리, 콜로이드성 분산액 또는 페이스트일 수 있다. 바람직한 구체예에서 공급 원료는 에멀션, 역에멀션, 마이크로에멀션, 다중에멀션, 입자 분산액 또는 슬러리와 같은 콜로이드성 시스템을 포함할 수 있다. 통상적으로 원료는 용매를 증발시키고 수집기로 건조 생성물을 전달하는 따뜻한 여과 공기의 흐름 중에 분사된다. 그 다음 소모된 공기는 용매를 고갈시킨다. 당업자는 몇가지 다른 유형의 기구를 원하는 생성물을 제공하는데 사용할 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 예를 들어, Buchi 리미티드 또는 Niro 코포레이션에서 제조되어 시판되는 분무 건조기는 원하는 크기의 입자를 생성하는데 효과적이다.

또한 이러한 분무 건조기, 특히 분무기는 특별한 적용 즉, 이중 노즐 기술을 사용하는 2 용액의 동시 분사를 위해 변형되거나 주문될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 보다 구체적으로, 유증수(water-in-oil) 에멀션은 하나의 노즐로부터 분무될 수 있고 만니톨과 같이 고착방지제를 함유하는 용액은 두개의 노즐로부터 동시분사될 수 있다. 다른 경우에 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 펌프를 사용하여 주문 디자인된 노즐을 통해 공급 용액을 밀어내는 것이 바람직할 수도 있다. 올바른 형태 및/또는 조성을 포함하는 미세구조체가 생성되는 경우, 기구의 선택은 중요하지 않으며 본 명세서의 기술의 견지에서 당업자에게는 명백할 것이다.

생성된 분무 건조된 분말 입자는 형태에 있어 대략적으로 구형(球形)이고 크기가 거의 균일하며 종종 중공성이지만, 혼입되는 약제와 분무 건조 조건에 따라 어느 정도 형태가 불규칙적일 수 있다. 팽창제(또는 발포제)를 제조 중에 사용하면 많은 경우 천공된 미세구조체의 분산 안정성과 분산성이 개선되는 것으로 보인다. 특히 바람직한 구체예는 분산 또는 연속상과 같은 팽창제와 함께 에멀션을 포함할 수 있다. 팽창제는 예를 들어 약 5000 내지 15,000 psi에서 시판되는 마이크로플루다이저를 사용하여 계면활성제 용액과 함께 분산되는 것이 바람직하다. 이 공정은 에멀션을 형성하며, 혼입된 계면활성제에 의해 안정화되는 것이 바람직한데, 통상적으로 수성 연속 상에 분산된 물과 혼합불가능한 발포제의 마이크론 이하의 소적을 포함한다. 이러한 그리고 다른 기술을 사용하여 그런 에멀션의 형성하는 것은 일반적이며 당업자에게 잘 알려진 것이다. 발포제는 분무 건조 과정동안 증기화되어 일반적으로 중공 다공성 공기력이 약한 미소구를 남기는 플루오르화된 화합물(예를 들어, 퍼플루오로헥산, 퍼플루오로옥틸 브로마이드, 퍼플루오로데카린, 퍼플루오로부틸 에탄)이 바람직하다. 여기에서 더욱 상세히 눈의될 바와 같이, 다른 적합한 액체 발포제에는 플루오르화되지 않은 오일, 클로로포름, 프레온, 에틸아세테이트, 알콜 및 탄화수소가 포함된다. 또한 질소와 이산화탄소도 적합한 발포제로 생각할 수 있다.

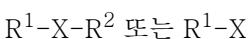
상기 화합물이외에, 후-생성 단계에서 승화에 의한 감압하에서 제거될 수 있는 무기 및 유기 물질도 또한 본 발명에 상용 가능하다. 이 승화 화합물은 분무 건조 공급 용액 중의 미세결정으로서 분산되거나 용해될 수 있으며 탄산 암모늄과 캄퍼

를 포함할 수 있다. 본 발명에 상용가능한 다른 화합물은 공급 용액중에 분산되거나 원위치 제조될 수 있는 경화 고체 구조체을 포함한다. 그 다음 이 구조체는 후 생성 용액 추출 단계를 사용하여 초기 입자 생성 후에 추출된다. 예를 들어, 라텍스 입자는 분산되고 이어서 다른 벽 형성 화합물로 건조된 후 적합한 용매로 추출된다.

천공된 미세구조체는 전술된 바와 같이 발포제를 사용하여 형성되는 것이 바람직하지만, 어떤 경우에는 추가 발포제가 필요하지 않으며 약제 및/또는 부형제 및 계면활성제의 수성 분산액이 직접 분무 건조된다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그런 경우, 그 제형은 중공, 비교적 다공성 미립자를 형성시킬 수 있는 공정 조건(예를 들어, 상승 온도)에 잘 맞을 수 있다. 더욱이, 약제는 그런 기술에 그것을 사용하기에 특히 적합하게 만드는 특정한 물리화학적 성질(예를 들어, 고결정성, 상승된 용해 온도, 표면 활성 등)을 가질 수 있다.

발포제를 사용하는 경우, 천공된 미세구조체의 다공성 및 분산성의 정도는 적어도 부분적으로는, 발포제의 성질, 공급 원료(예를 들어, 에멀션) 중의 그것의 농도 및 분무 건조 조건에 의존하는 것으로 보인다. 다공성 조절에 관해서는, 놀랍게도 혼탁액 중의 그것의 분산성은 발포제와 같은 호의적이지 않은 화합물의 사용으로 특히 바람직한 특성을 갖는 천공된 미세구조체를 제공할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 더욱이, 본 발명의 신규하고 예상하지 못한 측면에 있어, 비교적 높은 비등점(즉, 40°C 이상)을 갖는 플루오르화된 화합물의 사용이 특히 다공성 입자를 생성하는데 사용될 수 있는 것이 밝혀졌다. 그러한 천공된 미세구조체는 흡입 치료에 특히 적합하다. 이러한 관점에서 비등점이 약 40°C, 50°C, 60°C, 70°C, 80°C, 90°C 이상 또는 95°C인 플루오르화되거나 부분적으로 플루오르화된 발포제를 사용할 수 있다. 특히 바람직한 발포제는 물의 비등점(즉, 100°C 이상) 보다 비등점이 높은 것(예를 들어, 퍼플루브론, 퍼플루오로데칼린)이 바람직하다. 또한 평균 중량의 입자 직경이 $0.3\mu\text{m}$ 이하인 안정한 에멀션 분산액을 생성할 수 있기 때문에 비교적 수용성($< 10^{-6} \text{ M}$)이 낮은 발포제가 바람직하다.

전술된 바와 같이, 이들 발포제는 분무 건조에 앞서 에멀션화된 공급 원료 중에 혼입되는 것이 바람직하다. 본 발명의 목적을 위해서 이 공급 원료는 1종 이상의 활성 또는 생체활성 제제, 1종 이상의 계면활성제 또는 1종 이상의 부형제를 포함하는 것이 바람직하다. 물론, 상기 성분들의 조합도 또한 본 발명의 범위에 속한다. 비등점이 높은($>100^\circ\text{C}$) 플루오르화된 발포제가 본 발명의 바람직한 일측면을 포함하기는 하지만, 유사한 비등점($>100^\circ\text{C}$)을 갖는 플루오르화되지 않은 발포제도 천공된 미세구조체를 제공하는데 사용될 수 있다고 이해할 수 있을 것이다. 본 발명에 사용하기에 적합한 예시적인 플루오르화되지 않은 발포제는 하기 화학식을 포함한다:



상기 식에서, R^1 또는 R^2 은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 방향족, 시클릭 또는 그 조합, X는 탄소, 황, 질소, 할로겐, 인, 산소 및 그 조합을 포함하는 임의의 군이다.

수성 원료 성분이 분무 건조 과정 중에 증발하여 입자의 표면에 얇은 외피를 남기는 것으로 가정할 수 있으나 이것은 어떤 식으로도 본 발명을 제한하지는 않는다. 분무 건조의 개시 순간 동안에 생성된 입자의 벽 또는 외피는 수백개의 에멀션 소적(약 200 내지 300 nm)로서 임의의 높은 비등점을 갖는 발포제를 포획하는 것으로 보인다. 건조 과정이 계속됨에 따라, 입자의 내압은 증가하고 혼입된 발포제의 적어도 일부에서 증기화시키고 그것이 상대적으로 얇은 외피를 통과하도록 강제한다. 이런 배출 또는 배기가 미세구조체 중의 소공 또는 다른 틈새를 형성시키는 것이 명백하다. 동시에 잔존하는 입자 성분(소정의 발포제를 포함하는 것도 가능함)은 입자가 고형화됨에 따라 내부에서 표면을 이동한다. 내부 점성의 증가에 의해 발생한 질량 이동에 대한 저항이 증가함으로 인해 건조 과정 동안 이러한 이동은 서서히 진행된다. 일단 이동이 중단되어 공극, 소공, 흡결, 중공, 공간, 격자간 공간, 틈새, 천공 또는 홀이 남고 입자가 고형화된다. 소공 또는 흡결부의 수, 그 크기 및 생성된 벽의 두께는 선택된 발포제(예를 들어, 비등점)의 조성 및/또는 성질, 에멀션에서의 그 농도, 총 고체 농도 및 분무 건조 조건에 크게 좌우된다. 이런 유형의 입자 형태는 부분적으로나마 분말 분산성, 혼탁 안정성 및 공기력을 향상시키는데 기여하는 것으로 이해될 수 있음이 명백하다.

놀랍게도, 비교적 비등점이 높은 발포제의 상당량이 결과적으로 얻어진 분무 건조 생성물로 보존될 수 있다는 것이 밝혀졌다. 이것은 본 명세서에 기재된 분무 건조된 천공된 미세구조체가 발포제를 1%, 3%, 5%, 10%, 20%, 30% 또는 40%까지 포함할 수 있다는 것이다. 그런 경우에, 잔류 발포제에 의한 입자 밀도의 증가로 인해 높은 생성 수율이 얻어졌다. 보존된 플루오르화된 발포제가 천공된 미세구조체의 표면 특성을 변화시켜 공정 중에 입자의 응집을 최소화시키고 더 나아가 분산 안정성을 증가시킬 수 있다는 것을 당업자는 이해할 수 있을 것이다. 또한 입자 중에 잔류하는 플루오르화된 발포제는 차단기를 제공하거나 또는 제조 과정 중에 생성된 인력(예를 들어, 정전기)을 약화시킴으로써 입자간의 응집력을 감소시킬 수 있다. 응집력에 있어서의 이러한 감소는 개시된 미세구조체를 건조 분말 흡입기와 함께 사용하는 경우에 특히 유익하다.

더 나아가, 공정 조건(외각 온도와 같은), 발포제 농도 또는 비등점을 통해 발포제의 잔류량을 감소시킬 수 있다. 외각 온도가 비등점 이상인 경우, 발포제는 입자를 빠져나와 생성 수율이 감소된다. 바람직한 외각 온도는 일반적으로 발포제의 비등점보다 낮은 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 또는 100°C에서 작동될 수 있다. 외각 온도와 비등점 사이의 온도 차이는 50 내지 150°C 범위가 더욱 바람직하다. 당업자는 선택된 활성 제제 및/또는 부형제에 적합한 공정 조건(예를 들어, 외각 온도)의 범위를 우선적으로 조절함으로써 입자 다공성, 생성 수율, 정전기 및 분산성을 최적화할 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 바람직한 발포제는 최대 외각 온도를 사용하여 선택될 수 있으며 이때 온도 차이는 20 이상 150°C 이하이다. 어떤 경우에는, 온도 차이는 이 범위를 넘을 수 있는데, 예를 들어, 임계 조건하의 입자를 생성하거나 또는 동결건조 기술을 사용하는 경우를 들 수 있다. 또한 본 명세서의 실시예에 기재된 것과 유사한 기술을 사용하여 과도한 실험없이 발포제의 바람직한 농도를 실험적으로 결정할 수 있다는 것을 당업자는 이해할 수 있을 것이다.

잔류 발포제는 선택된 구체예에서는 유익할 수 있지만, 분무 건조 생성물로부터 임의의 발포제를 실질적으로 제거하는 것이 바람직하다. 이런 관점에서, 잔류 발포제는 진공 오븐에서의 후-생성 중발 단계를 이용하여 쉽게 제거될 수 있다. 더욱이, 그런 후 생성 기술은 입자를 천공시키는데 사용할 수 있다. 예를 들어, 소공은 진공하에서 형성된 입자로부터 제거될 수 있는 부형제 및 생체활성 제제를 분무 건조시켜 형성할 수 있다.

여하튼, 공급 원료 중의 발포제의 통상 농도는 2% 내지 50% 중량/중량이며 약 10% 내지 45% 중량/중량이 더욱 바람직하다. 다른 구체예에서, 발포제 농도는 약 5%, 10%, 15%, 20% 이상 또는 30% 중량/중량이 바람직하다. 또 다른 공급 원료에 멀션은 비등점이 높은 선택된 화합물을 35%, 40% 또는 50% 중량/중량 이상 포함할 수 있다.

바람직한 구체예에서, 원료 중에 사용된 발포제의 농도를 확인하는 또 다른 방법은 전구체 또는 공급 에멀션 중의 안정화 계면활성제(예를 들어, 포스파티딜콜린 또는 PC)의 농도에 대한 발포제 농도의 비율로서 나타내는 것이다. 설명을 목적으로 플루오로카본 발포제(예를 들어, 퍼플로오로옥틸 브로마이드)에 대한, 이 비율은 PFC/PC 비로 나타낸다. 보다 일반적으로, 상용가능한 발포제 및/또는 계면활성제는 본 발명의 범위를 벗어나지 않는 예시적인 화합물로 대체할 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 여하튼, 통상 PFC/PC 비율은 약 1 내지 약 60의 범위이고 약 10 내지 약 50이 더욱 바람직하다. 바람직한 구체예에서, 이 비율은 일반적으로 약 5, 10, 20, 25, 30, 40 이상이며 50 이상도 가능하다. 이런 관점에서, 도 1은 발포제로서 비교적 비등점이 높은 플루오로카본인 퍼플루오로옥틸 브로마이드(PFC)를 여러 가지 함량으로 사용하여 포스파티딜콜린(PC)의 천공된 미세구조체를 활영한 일련의 사진을 나타내고 있다. PFC/PC 비율은 사진의 각 하위 세트 즉, 1A 내지 1F에 제시되어 있다. 제형 및 조영 조건은 하기의 실시예 1 및 2에서 더욱 상세히 논의될 것이다. 현미경 사진에 관해서는, 좌측 상부 칼럼은 손상되지 않은 미세구조체를 나타내는 반면, 우측 상부 칼럼은 동일한 제제로부터의 균열된 미세구조체의 횡단면도를 나타내고 있다.

도 1에서 쉽게 나타나는 바와 같이, 높은 PFC/PC 비율을 이용하면 보다 중공성 및 다공성인 구조체를 제공한다. 보다 구체적으로, PFC/PC 비율을 4.8 이상으로 사용하는 방법들은 본 명세서에 개시된 건조 분말 제형 및 분산액과 특히 상용성이 좋은 구조체를 제공하는 경향이 있다. 유사하게, 하기 실시예 3에서 보다 상세히 논의될 현미경 사진인 도 3은 비등점이 높은 발포제(이 경우에는 퍼플루오로데카린)를 사용하여 얻을 수 있는 바람직한 다공성 형태를 나타내고 있다.

비교적 비등점이 높은 발포제는 본 발명의 바람직한 일측면을 포함하며, 더욱 통상적이거나 통상적이지 않은 발포 또는 팽창제도 상용가능한 천공된 미세구조체를 제공하는데 사용할 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 발포제는 임의의 휘발성 물질을 포함하는데, 이것은 생성된 건조 미소구 중의 천공된 포움 유사 구조체를 생성할 목적으로 공급 용액 중에 혼입될 수 있다. 발포제는 초기 건조 과정 중에 또는 진공 건조나 용매 추출과 같은 후-생성 단계 중에 제거될 수 있다. 적합한 발포제에는

1. 용해을 포화시키는데 사용되는 메틸렌 클로라이드, 아세톤, 에틸 아세테이트 및 알콜과 같은 수용액과 혼합가능한 비등점이 낮은(100°C 이하) 용해된 제제

2. 상승 압력에서 사용되는 탄화수소, 플루오로알칸, 프레온, CFCs, HFAs, PFCs, HFCs, HFBs와 같은 액체 또는 CO₂ 또는 N₂과 같은 기체.

3. 본 발명에 사용하기 적합한 혼합불가능한 저비등점(100°C 이하) 액체의 에멀션은 일반적으로 하기 식으로 표현된다:

R¹-X-R² 또는 R¹-X

상기 식에서, R^1 또는 R^2 은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 방향족, 시클릭 또는 그 조합, X는 탄소, 황, 질소, 할로겐, 인, 산소 및 그 조합을 포함하는 임의의 군이다. 이러한 액체에는 프레온, CFCs, HFAs, PFCs, HFCs, HFBs, 플루오로알칸 및 탄화수소가 포함된다.

4. 후-생성 단계 중에 승화에 의해 감압하에서 제거될 수 있는 용해되거나 분산된 염 또는 유기 물질들은 암모늄 염, 캄퍼 등과 같은 것이 있다.

5. 분산된 고체들은 후-생성 용매 추출 단계를 사용하여 초기 입자 생성 후에 추출될 수 있으며, 그런 입자에는 라텍스 등이 포함된다.

비등점이 낮은 이들 팽창제는 일반적으로 공급 원료에 약 1% 내지 40% 중량/중량의 양으로 첨가할 수 있다. 팽창제 약 15% 중량/중량이 본 발명의 안정화된 분산액을 형성하는데 사용될 수 있는 분무 건조 분말을 생성하는 것으로 밝혀졌다.

궁극적으로 선택되는 발포제와 무관하게, 상용가능한 천공된 미세구조체는 Buchi 소형 분무 건조기(모델 B-191, 스위스)를 사용하여 특히 효율적으로 제조할 수 있다. 당업자가 이해할 수 있는 바와 같이, 분무 건조기의 주입구 온도와 배출구 온도는 중요하지 않으나 원하는 입자 크기를 제공하고 약제의 원하는 활성을 갖은 생성물을 생성하기 위한 그런 정도일 수 있다. 이런 관점에서, 주입구와 배출구 온도는 공급 원료의 성분과 조성물의 용해 특성에 따라 조절된다. 따라서, 공급 원료의 조성 및 원하는 입자 특성에 따라 주입구 온도는 60°C 내지 170°C이며, 배출구 온도는 약 40°C 내지 120°C일 수 있다. 이들 온도는 주입구에 대해서는 90°C 내지 120°C 그리고 배출구에 대해서는 60°C 내지 90°C가 바람직하다. 분무 건조 장치에 사용되는 유속은 일반적으로 약 3ml/분 내지 약 15ml/분이다. 오토마이저 공기 유속은 25ℓ/분 내지 약 50ℓ/분 사이에서 변화한다. 시판되는 분무 건조기는 당업계에 공지되어 있으며, 임의의 특정 분산액을 위해 적합한 설정은 표준 실험 테스트를 통해 하기 실시예를 참조하여 쉽게 결정할 수 있다. 물론, 이 조건들은 단백질 또는 웨티드와 같은 큰 분자 중의 생물학적 활성을 보존시키도록 조절된다.

천공된 미세구조체는 에멀션 형태 중의 플루오르화된 발포제를 사용하여 형성되는 것이 바람직하지만 플루오르화되지 않은 오일도 미세구조체를 포함하지 않으면서 활성 또는 생체활성 제제의 하중 용량을 증가시키는데 사용할 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이런 경우에, 플루오르화되지 않은 오일의 선택은 활성 또는 생체활성 제제의 용해도, 수용성, 비 등점 및 인화점에 기초한다. 활성 또는 생체활성 제제는 오일에 용해된 다음 원료 용액 중에 에멀션화된다. 오일은 선택된 제제에 대한 실질적은 가용화 용량, 낮은 수용성($< 10^{-3}M$), 물보다 높은 비등점 및 건조 배출구 온도보다 높은 인화점을 갖는 것이 바람직하다. 계면활성제 및 공용매를 플루오르화되지 않은 오일에 첨가하여 가용화 용량을 증가시키는 것도 본 발명의 범위에 속한다.

특히 바람직한 구체예에서, 수성 조성물 중에서 제한된 용해도를 갖는 제제 또는 생체활성 제제를 가용화시키는데 플루오르화되지 않은 오일을 사용할 수 있다. 플루오르화되지 않은 오일의 사용은 베클로메타손 디프로피오네이트 및 트리암시놀론 아세토나이드와 같은 스테로이드의 하중 용량을 증가시키는데 특별히 사용된다. 스테로이드를 형성하는 클래트레이트를 가용화시키기 위한 오일 또는 오일 혼합물은 굴절률이 1.36 내지 1.41(예를 들어, 에틸 부티레이트, 부틸 카르보네이트, 디부틸 에테르)인 것이 바람직하다. 또한, 온도와 압력과 같은 공정 조건은 선택된 제제의 용해도를 증진시키도록 조절할 수 있다. 적절한 오일 또는 오일 혼합물과 제제의 하중 용량을 최대화시키는 공정 조건의 선택은 본 명세서의 기술적 견지에서 당업자의 범위에 속하며 불필요한 실험없이 수행될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다.

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

어떤 성분이 선택되든지, 입자 제조의 제1단계는 통상적으로 공급 원료 제제를 포함한다. 선택된 약물은 물에 용해되어 농축된 용액을 생성하는 것이 바람직하다. 이 약물은 또한 에멀션 중에 직접 분산될 수도 있는데, 특히 불수용성 제제인 경우에 그러하다. 또 다르게, 이 약물은 고체 입자 분산액의 형태로 혼입될 수 있다. 사용되는 활성 또는 생체활성 제제의 농도

는 최종 분말에 필요한 제제의 양과 사용되는 전달 장치(예를 들어, MDI 또는 DPI용 미립자 투여)의 성능에 좌우된다. 필요에 따라, 폴리옥사머 188 또는 스판 80과 같은 공계면활성제가 이 부가 용액 중으로 혼입될 수 있다. 또한, 슈가나 스타치와 같은 부형제도 또한 첨가될 수 있다.

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

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

여하튼, 필요한 입자 크기 및 생성된 건조 미세구조체의 생성 수율을 얻기 위해서 주입구와 배출구 온도, 공급 속도, 분무 압, 건조 공기 유속 및 노즐 배치와 같은 작동 조건은 제조자의 지시에 따라 조절할 수 있다. 예시적인 설정은 하기와 같다: 주입구 온도 60°C 내지 170°C, 공기 배출구 온도 40°C 내지 120°C, 공급 속도 3ml/분 내지 약 15ml/분, 흡인 공기 유속 300L/분 및 오토마이저 공기 유속 25 내지 50L/분. 적절한 기구와 가종 조건의 선택은 본 명세의 기술적 견지에서 당업자의 범위에 속하며 불필요한 실험없이 수행될 수 있다. 여하튼, 이들 및 실질적으로 등가의 방법을 사용하여 중공성이면서 다공성인, 거의 별집모양 또는 포움 형태의 외관을 갖는 폐 미세구조체 내에 에어로졸을 침착시키는데 적절한 입자 직경을 갖는 중공 다공성 공기력으로 가벼운 미소구를 제조할 수 있다. 특히 바람직한 구체예에서, 천공된 미세구조체는 중공, 다공성 분무 건조된 미소구를 포함한다.

분무 건조에 따라, 본 발명에 유용한 천공된 미세구조체는 동결 건조에 의해 제조할 수 있다. 동결 건조는 동결된 후에 조성물로부터 물이 승화되는 동결-건조 공정이라는 것을 당업자는 이해할 수 있을 것이다. 동결 건조법과 관련된 특별한 장점은 수용액 중에서 비교적 불안정한 생물학제제 및 약학제제를 온도를 상승시키지 않으면서(따라서 불리한 열적 효과를 배제시킴) 건조시킬 수 있으며 안정성 문제가 거의 없는 건조 상태로 저장할 수 있다는 것이다. 본 발명에 있어서, 그런 기술은 생리적 활성을 상쇄시키지 않으면서, 입자 또는 천공된 미세구조체 중에 펩티드, 단백질, 유전 물질 및 기타 천연 및 합성 고분자를 혼입시킬 때 특히 상용가능하다. 동결 건조된 입자를 제조하는 방법은 당업자에게 공지되어 있으며 본 명세서의 기술과 관련하여 상용가능한 미세구조체 분산액을 제공하는데 과도한 실험이 필요 없다는 것이 명백하다. 미세 포움 유사 구조를 함유하는 동결 건조된 케익은 당업계에 공지된 기술을 사용하여 3 내지 10 μm 크기의 입자를 제공하도록 미소화될 수 있다. 따라서, 동결 건조법은 원하는 다공성 및 크기를 갖는 미세구조체를 제공하는데 사용될 수 있다는 범위에서는 그것들은 본 명세서의 기술과 일치하며 본 발명의 범위에 속하는 것으로 생각할 수 있음이 명백하다.

전술된 기술이외에, 본 발명의 천공된 미세구조체 또는 미립자는 벽 형성 제제를 함유하는 공급 용액(에멀션 또는 수용액)이 가열된 오일(예를 들어, 퍼플루브론 또는 기타 고비등 FCS)의 저장기에 신속하게 첨가되는 방법을 사용하여 제조할 수도 있다. 공급 원료의 물과 휘발 용매는 신속히 끓어서 증발된다. 이 공정은 퍼프 라이스 또는 팝콘과 유사한 벽 형성제로부터 천공된 구조체를 제공한다. 벽형성제는 가열된 오일에 불용성인 것이 바람직하다. 그 다음 생성된 입자는 여과 기술을 사용하여 가열된 오일로부터 분리되고 이어서 진공하에서 건조될 수 있다.

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

천공된 미세구조체를 제조하기 위해 궁극적으로 선택된 제조 방법이 무엇이든 간에, 생성된 분말은 그것들을 흡입 치료용 기구에 사용하기에 특히 적합하게 만드는 유익한 특성을 많이 가진다. 특히, 천공된 미세구조체의 물리적 특성은 그것들을 정량식 흡입기, 분무기 및 액체 투여 침투와 함께 사용될 수 있는 안정화된 분산액을 형성하고 건조 분말 흡입기에 사용하기에 효과적으로 만든다. 이와 같이, 천공된 미세구조체는 생체활성 제제를 효과적으로 폐 투여한다.

분산성, 분산 안정성을 최대화하고 투여시의 분포를 최적화하기 위해서, 천공된 미세구조체의 평균 기하 입자 크기는 약 0.5 내지 50m가 바람직하며, 1 내지 30nm가 더욱 바람직하다. 큰 입자(즉, 50m 이상)는 혼탁액으로부터 응집 또는 분리되어 잠재적으로 기구를 막을 수 있는 경향이 있기 때문에, 벨브 또는 소형 오리피스를 사용하는 경우에는 바람직하지 않다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 특히 바람직한 구체예에서, 천공된 미세구조체의 평균 기하 입자 크기(또는 직경)는 20m 이하 또는 10m 이하이다. 평균 기하학적 직경은 약 7m 또는 5m 이하가 더욱 바람직하며, 약 2.5m 이하가 더욱더 바람직하다. 다른 바람직한 구체예에는 천공된 미세구조체의 평균 기하학적 직경이 약 1m 내지 5m인 제제를 포함한다. 특히 바람직한 구체예에서 천공된 미세구조체는 건조, 중공, 다공성 약 1 내지 10m 또는 1 내지 5m 직경의 미소구각을 갖는 분말을 포함하며, 각의 두께는 약 0.1m 내지 약 0.5m이다. 본 발명은 특별한 장점은 분산액과 구조 매트릭스 성분의 특정 농도가 선택된 입자 크기의 전달성을 최적화시키도록 조절할 수 있다는 것이다.

본 명세서 전체를 통해 설명한 바와 같이, 미세구조체의 다공성은 분산성(예를 들어, DPIs 중에서) 또는 분산 안정성(예를 들어, MDIs 또는 분무기에 대해)을 확립하는데 중요한 역할을 할 수 있다. 이런 관점에서, 천공된 미세구조체의 평균 다공성은 현대 조영술과 결합되어 전기 현미경을 통해 결정될 수 있다. 보다 구체적으로, 천공된 미세구조체의 대표적인 샘플의 전자 현미경 사진을 얻어서 본 제제의 다공성을 정량화하기 위해 디지털 분석할 수 있다. 그런 방법론은 당업계에 잘 공지되어 있으며 과도한 실험없이 실시될 수 있다.

본 발명의 목적을 위해, 천공된 미세구조체의 평균 다공성(즉, 입자 표면적의 %는 내부 및/또는 중심의 빈 공간에 개방되어 있다) 약 0.5% 내지 약 80% 범위이다. 더욱 바람직한 구체예에서, 평균 다공성은 약 2% 내지 약 40% 범위이다. 선택된 제조 변수에 기초하여, 평균 다공성은 미세구조체 표면적의 약 2%, 5%, 10%, 15%, 20% 또는 30% 이상이다. 다른 구체예에서, 미세구조체의 평균 다공성은 약 40%, 50%, 60%, 70% 또는 심지어 80% 이상일 수 있다. 소공 그 자체에 관해서는, 그들은 통상적으로 평균 소공 크기가 약 5nm 내지 약 400 범위이며, 약 20 내지 200의 범위가 바람직하다. 특히 바람직한 구체예에서, 평균 소공 크기는 약 50 내지 약 100 범위이다. 도 1A1 내지 1F2에 나타난 바와 하기에서 더욱 상세히 논의될 바와 같이, 소공 크기와 다공성은 혼입되는 성분과 제조 변수를 주의깊게 선택함으로써 상당히 조절할 수 있다는 것이 본 발명의 중요한 장점이다.

이런 관점에서, 입자 형태 및/또는 천공된 미세구조체의 중공 디자인도 또한 본 명세서에 개시된 건조 분말 제형의 분산성 또는 응집성에 중요한 역할을 한다. 이것은 건조 입자 사이에 통상적으로 존재하는 미세 분말의 고유한 응집성이 반 데르 발스, 정전기적 인력 및 액체 가교력을 낮춤으로써 극복될 수 있다는 것을 놀랍게도 발견했다는 것이다. 보다 구체적으로, 본 명세서에 개시된 바에 따르면, 입자 형태 및 밀도를 조절함으로써 뿐만 아니라 습도와 전하의 제어함으로써 분말의 분산성을 향상시킬 수 있다는 것이다. 최종적으로, 본 발명의 천공된 미세구조체는 입자간의 표면 접촉 면적을 감소시켜 입자간의 인력을 최소화시키는 소공, 공극, 중공, 흡결 또는 기타 격자간 공간을 포함한다. 또한, 본 명세서에 개시된 바에 따르는 플루오르화된 발포제 및 인지질과 같은 계면활성제의 사용은 전하 및 정전기력의 강도 뿐만 아니라 수분 함량을 완화시킴으로써 분말의 유동성을 향상시키는데 기여한다.

가장 미세한 분말(예를 들어, $< 5\mu\text{m}$)은 전달, 에어로졸화 및/또는 분말 포장을 할 때 문제를 일으킬 수 있는 불량한 분산성을 나타낸다. 이런 관점에서, 입자 상호작용을 제어할 수 있는 주된 힘은 일반적으로 장거리력과 단거리력으로 나눌 수 있다. 장거리력에는 중력 및 정전기력이 포함되며, 이러한 상호작용은 분리 거리 또는 입자 직경의 제곱에 따라 달라진다. 건조 분말의 중요한 단거리력에는 반 데르 발스 상호작용, 수소 결합 및 액체 가교가 포함된다. 후자의 두 단거리력은 이미 입자간의 접촉이 있는 경우에 발생한다는 점에서 서로 다르다. 본 발명의 주요 장점은 이들 인력이 본 명세서에 기재된 바와 같은 천공된 미세구조체의 사용을 통해 실질적으로 약화되거나 감소될 수 있다는 것이다.

이러한 인력을 극복하기 위해서, 통상 종래의 DPI의 건조 분말 조성물은 그들이 순수 약물 입자보다 더욱 쉽게 유체화되기 때문에, 락토오스와 같은 큰 담체 입자에 침착되거나 또는 순수한 약물 입자의 단위체에 응집된 미소화된 약물 입자 또는 순수한 약물과 미세한 락토오스 입자의 응집물을 포함한다. 또한, 작동시에 필요한 약물의 질량은 통상적으로 $10\mu\text{m}$ 이하이므로 계측하기에는 너무 작다. 한편, 종래 조성물 중의 큰 락토오스 입자는 에어로졸화를 위한 담체 입자와 계측을 위한 벌크체 둘다로서 작용한다. 이 조성물 중에 큰 입자를 사용하는 것은 분말 분산성과 에어로졸화 효율이 입자간 인력의 감소로 인한 입자 크기의 증가와 함께 향상되기 때문에 이용된다(본 명세서에서 참고로 인용된 French, D.L., Edwards, D.A. 및 Niven, R.W., J. Aerosol Sci. 27, 769-783, 1996). 이것은 종래의 조성물은 입자간에 존재하는 반 데르 발스력, 액체 가교, 및 정전기적 인력과 같은 분산성을 제어하는 주된 힘을 극복하기 위해 종종 큰 입자 또는 담체를 사용한다는 것이다.

당업자는 반 데르 발스(VDW) 인력을 단거리에서 발생하고 적어도 부분적으로는 상호작용하는 입자간에 접촉하는 표면에 의존한다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 2종의 건조 입자가 서로 접근할 경우 VDW력은 접촉 면적의 증가에 따라 증가한다. 2개의 건조 입자에 대한, VDW 상호작용력의 크기, F_{vdw}^0 는 하기 방정식을 이용하여 산정할 수 있다:

$$F_{\text{vdw}}^0 = \frac{\hbar\omega}{8\pi d_0^2} \left[\frac{r_1 r_2}{r_1 + r_2} \right]$$

상기 식에서 \hbar 는 플랑크 상수이고, ω 는 각 주파수이며, d_0 는 고정력이 최대인 경우의 거리이고, r_1 및 r_2 는 2개의 상호작용하는 입자의 반경이다. 따라서, 건조 분말에 대한 VDW력의 크기와 강도를 최소하시키는 한 방법은 입자간의 접촉 면적을 감소시키는 것이다. 크기 d_0 는 이 접촉 면적을 반영한 것이라는 것을 주목하는 것이 중요하다. 두 마주보는 입자 사이의 최소 접촉 면적은 입자들이 완전한 구형일 경우에 가능하다. 또한, 입자들이 매우 다공성인 경우 접촉 면적은 더욱 축소될 수 있다. 따라서, 본 발명의 천공된 미세구조체는 입자간 접촉과 이에 상응하는 VDW 인력을 감소시키는 작용을 한다. VDW력에 있어서의 이러한 감소는 입자 기하학적 직경에 있어서의 증가보다는 주로 본 발명의 분말의 독특한 입자 형태로 인한 것이다. 이런 관점에서, 본 발명의 특히 바람직한 구체에는 비교적 낮은 VDW 인력을 나타내는 평균 이하의 입자(예를 들어, 기하학적 직경 < 10μm)를 갖는 분말을 제공한다. 반대로, 동일한 크기의 통상의 미소화된 약물과 같은 고체, 비구형 입자들은 그들 사이의 입자간 인력을 더욱 커지게 하고 따라서 불량한 분말 분산성을 나타낸다.

또한, 상기에서 지적된 바와 같이, 분말에 영향을 미치는 정전기력은 입자 중 하나 또는 두개 모두가 전기적으로 하전되어 있을 때 발생한다. 이런 현상은 전하의 유사성 또는 비유사성에 따라 입자간의 인력 또는 척력을 일으킨다. 가장 단순한 경우에 있어서, 전기 전하는 쿨롱(Coulomb)의 법칙을 이용하여 기재될 수 있다. 입자간의 정전기력을 조절하거나 감소시키는 한 방법은 입자 중 하나 또는 두 입자 모두가 비전도체 표면을 갖는 것이다. 따라서, 부형제, 계면활성제 또는 활성 제제를 갖는 천공된 미세구조체 분말이 상대적으로 비전도성인 경우, 입자에서 발생된 임의의 전하는 표면 위에 불균일하게 분포할 것이다. 결과적으로, 상승된 전하의 보존성이 물질의 저항성에 의해 나타나기 때문에, 비전도성 성분을 포함하는 분말의 전하 수명의 절반은 상대적으로 짧다. 저항성 또는 비전도성 성분은 효율적인 전자 공여체로도 수용체로도 작용하지 않는 물질이다.

본 명세서에서 참고로 인용된 Derjaguin 등(Muller, V.M., Yushchenko, V.S., 및 Derjaguin, B.V., J.Colloid interface Sci. 1980, 77, 115-119)의 문헌은 전자 수용 또는 공여 능력에 대하여 분자 그룹의 순위를 제공한다, 이런 관점에서의 예시적인 그룹은 하기와 같이 순위지어 질 수 있다:

공여체: -NH₂ > -OH > -OR > -COOR > -CH₃ > -C₆H₅ >

할로겐 > -COOH > -CO > -CN 수용체

본 발명은 상대적으로 비전도성 물질을 사용하여 개시된 분말에서의 정전기 효과를 감소시킨다. 상기 순위를 이용하여, 바람직한 비전도성 물질은 할로겐화된 및/또는 수소화된 성분을 포함한다. 그들이 입자 전하에 저항성을 제공할 수 있기 때문에 인지질 및 플루오르화된 할포제와 같은 물질(분무 건조 분말 중에 어느 정도 보유될 수 있는)이 바람직하다. 잔류 할포제의 보존성은 비교적 낮은 수준일 때조차도, 분무 건조 및 사이클론 분리 동안 통상적으로 부여되는 바와 같이 천공된 미세구조체의 전하를 최소화시키는 것을 보조할 수 있다. 일반적인 정전기적 원리와 본 명세서의 개시 내용에 기초하여, 당업자는 과도한 실험없이 개시된 분말의 정전기력을 감소시킬 수 있는 부가 물질을 확인할 수 있을 것이다. 또한, 필요하다면, 정전기력도 전기화 및 하전 기술을 사용하여 조절하고 최소화할 수 있다.

전술된 놀라운 장점 뿐만 아니라, 본 발명은 수소와 지질 결합을 약화시키거나 감소시킬 수도 있다. 당업자에게 알려진 바와 같이, 수소 결합과 액체 가교는 모두 분말에 의해 흡수된 수분으로 인한 것이다. 일반적으로, 높은 습도는 친수성 표면에 높은 입자간 인력을 제공한다. 이것이 락토오스와 같은 상대적으로 친수성 화합물을 사용하는 경향이 있는 흡입 치료를 위한 종래의 약학 조성물에서의 실질적인 문제이다. 하지만, 본 명세서에 개시 내용에 따라, 흡착된 물에 기인한 부착력은 접촉 표면의 소수성을 증가시킴으로써 조절되거나 감소될 수 있다. 당업자는 유동층을 사용하는 것과 같이 후 생성 분무 건조 피복법의 사용 및/또는 부형제 선택을 통해 입자 소수성을 증가시킬 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 따라서, 바람직한 부형제에는 인지질, 지방산 비누 및 콜레스테롤과 같은 소수성 계면활성제가 포함된다. 본 발명의 기술적 견지에서, 당업자는 과도한 실험없이 유사한 바람직한 특성을 나타내는 물질을 확인할 수 있다고 보여진다.

본 발명에 따라, 건조 분말의 유동성을 평가하는데 사용할 수 있는 반응 각도 또는 전단 지수와 같은 방법을 사용할 수 있다. 반응 각도는 분말의 콘을 평평한 표면위에 쏟아 부을 때 형성된 각도로서 정의한다. 반응 각도가 45° 내지 20° 범위인 분말이 바람직하며 적합한 분말 유동을 나타낸다. 보다 구체적으로, 반응 각도가 33° 내지 20° 인 분말은 상대적으로 낮은 전단력을 나타내며 흡입 치료(예를 들어, DPI)에 사용하기 위한 약학적 제제에 특히 유용하다. 반응 각도보다 측정에 더 오랜 시간이 걸리지만, 전단 지수가 결정하기에 더욱 용이하고 신뢰할 만한 것으로 간주된다. 당업자는 본 발명의 목적을 위한 전단 지수를 평가하는데 Amidon 및 Houghton에 의해 제시된 실험 과정(본 명세서에서 참고로 인용된, G.E. Amidon, M.E. Houghton, Pharm. Manuf., 2, 20, 1985)을 사용할 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 또한, 본 명세서에서 참고로 인용된 문헌(S. Kocova N. Pilpel, J. Pharm. Pharmacol. 8, 33-55, 1973)에 기재된 바에 따라, 수득 응력, 내부 충돌의 유효 각도, 인장 강도 및 비(比)응집도와 같은 분말의 변수로부터 전단 지수를 평가할 수 있다. 본 발명에서는 전단 지수가 약 0.98 이하인 분말이 바람직하다. 개시된 조성물, 방법 및 시스템 중에 사용된 분말의 전단 지수는 약 1.1 이하가 더욱 바람직하다. 특히 바람직한 구체예에서, 전단 지수는 약 1.3 이하 또는 1.5 이하까지 가능하다. 물론, 전단 지수가 상이한 분말은 관심있는 부위에서 활성 또는 생체활성 제제를 효과적으로 침착시키는데 사용할 수 있다.

또한, 분말의 유동성을 벌크 밀도 측정치와 좋은 상관관계를 나타내고 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이런 관점에서, 종래의 선행 기술에서의 사고(C.F. Harwood, J. Pharm. Sci., 60, 161-163, 1971)는 벌크 밀도에서의 증가가 물질의 전단 지수에 의해 예측되는 바와 같은 향상된 유동성과 상관관계를 갖는다는 것이다. 반대로, 놀랍게도 본 발명의 천공된 미세구조체에 대해, 상대적으로 벌크 밀도가 낮은 분말에 의해 유동성이 더 우수하게 나타났다는 것이 밝혀졌다. 이것은 본 발명의 천공 다공성 분말이 소공이 거의 없는 분말에 대해 더 우수한 유동성을 나타냈다는 것이다. 이런 목적을 위해서 특히 바람직한 유동성을 나타내는 벌크 밀도가 0.5 g/cm^3 이하인 분말을 제공할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 더욱 놀랍게도, 우수한 유동성을 나타내는, 벌크 밀도가 0.3 g/cm^3 이하 또는 약 0.1 g/cm^3 이하인 천공된 미세구조체를 제공할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 유동성이 보다 우수한 벌크 밀도가 낮은 분말을 생성하는 능력은 본 발명의 신규하고 예측할 수 없었던 성질을 더욱 강조한다.

또한, 천공된 미세구조체에 의해 제공된 인력(예를 들어, 반 데르 발스력, 정전기력, 수소 및 액체 결합 등) 및 우수한 유동성은 그들을 흡입 치료용(예를 들어, DPI, MDI, 분무기와 같은 흡입 기구용) 제제에 사용하기에 특히 유용하게 만든다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 보다 우수한 유동성에 따라, 미세구조체의 천공된 또는 다공성 및/또는 중공성 디자인은 또한 방전될 때 생성된 분말의 에어로졸 특성에 중요한 역할을 한다. 이 현상은 혼탁액으로서, MDI 또는 분무기의 경우에 있어서, 또는 DPI 경우로서 전조 형태로 천공된 미세구조체의 전달에 있어서 에어로졸화된 천공된 미세구조체에 대해서는 사실이다. 이런 관점에서, 천공된 미세구조체와 분산된 미립자의 상대적으로 높은 표면적은 흡입하는 동안 그들이 비교가능한 크기의 천공되지 않은 입자 보다 더 먼 거리에 대해 훨씬 용이하게 기체의 흐름에 따라 운반될 수 있게 한다.

보다 구체적으로, 그들의 높은 다공성 때문에, 입자의 밀도는 1.0 g/cm^3 보다 현저히 낮으며, 통상 0.5 g/cm^3 이하이고, 0.1 g/cm^3 인 경우도 많으며, 0.01 g/cm^3 만큼 낮은 경우도 있다. 입자의 기하적 크기와 달리, 천공된 미세구조체 입자의 공기력 크기 d_{aer} 은 입자 밀도 ρ 에 상당히 좌우되며, 기하학적 직경이 d_{geo} 인 경우 $d_{aer} = d_{geo} \rho$ 이다. 입자 밀도가 0.1 g/cm^3 인 경우, d_{aer} 는 d_{geo} 보다 거의 3배 정도 작아서, 폐의 주변부로 입자 침착을 증가시키고 이에 따라, 기도에 침착을 감소시킨다. 이런 관점에서, 천공된 미세구조체의 평균 공기역학적 직경은 약 $5 \mu\text{m}$ 이하인 것이 바람직하고, 약 $3 \mu\text{m}$ 이하인 것이 더욱 바람직하며 특히 바람직한 구체예에서는 약 $2 \mu\text{m}$ 이하이다. 그런 입자 분포는 DPI, MDI 또는 분무기를 사용하여 투여되는 생체활성 제제의 보다 깊은 폐 침착을 증가시키는 작용을 한다. 또한, 공기역학적 직경보다 기하학적 직경이 더 큰 경우에는 입자들을 폐포벽에 더욱 가까이 가져가서 공기역학적 직경이 작은 입자의 침착을 증가시킨다.

이어서 실시예에서 나타낼 바와 같이, 본 발명의 에어로졸 입자의 입자 크기 분포는 예를 들어, 단계적 충격과 같은 통상의 기술 또는 비행 시간 분석법에 의해 측정가능하다. 또한, 흡입 기구로부터 방출된 투여량은 본 명세서에서 참고로 인용된 미국 약전에서 제시된 방법(Pharmacopeial Previews, 22(1996) 3065)에 따라 결정되었다. 이러한 기술 및 관련 기술들은 폐에 효과적으로 침착되는 것으로 보이는 입자에 해당하는 에어로졸의 "미립자 비율"을 계산할 수 있게 한다. 본 명세서에서 사용된 "미립자 비율"이라는 구문은 안데르센 캐스캐이드 임팩터(Andersen Cascade Impactor)의 8단계 중 플레이트 2-7 상의 DPI, MDI 또는 분무기의 입구로부터 작용에 대한 활성 약제의 총량의 퍼센트를 나타낸다. 그런 측정에 기초하여 본 발명의 제형은 천공된 미세구조체의 약 20 중량% 이상의 미립자 비율을 갖는 것이 바람직하며, 약 25 내지 80% 중량/중량 범위의 미립자 비율을 나타내는 것이 더욱 바람직하고, 약 30 내지 70% 중량/중량 범위가 더욱더 바람직하다. 선택된 구체예에서, 본 발명은 중량으로 30%, 40%, 50%, 60%, 70% 또는 80% 이상의 미립자 비율을 포함하는 것이 바람직하다.

또한, 본 발명의 제형은 종래의 제제화 비교할 때, 도입부와 임팩터의 플레이트 0 및 1에서 상대적으로 낮은 침착율을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 이런 성분에 대한 침착은 사람의 기도내의 침착과 관련되어 있다. 보다 구체적으로, 대부분의 시판되는 MDI와 DPI는 총 투여량의 약 40 내지 70%(중량/중량)의 기도 침착을 모의하는 반면, 본 발명의 제형이 통상적으로 약 20% 중량/중량 이하를 침착시킨다. 따라서, 본 발명의 바람직한 구체에는 약 40%, 35%, 30%, 25%, 20%, 15% 또는 10% 중량/중량 이하의 기도 침착을 모의한다. 본 발명에서 제공되는 기도 침착에서의 상당한 감소는 기도 자극 및 칸디다증과 같은 국소적 부작용과 관련되어 상응하는 감소를 일으킨다.

본 발명에 의해 제공되는 유익한 침착 프로필에 관해서는, MDI 추진제가 통상적으로 혼탁 입자를 기도의 뒷쪽을 향해 고속으로 기구 밖으로 밀어낸다는 것이 잘 알려져 있다. 종래의 제형은 통상적으로 큰 입자 및/또는 응집물을 상당 비율 함유하기 때문에, 방출된 투여량의 2/3 이상이 기도에 충격을 가할 수 있을 것이다.

더욱이, DPI 기구에서 일어나는 바와 같이, 종래의 분말 제제의 바람직하지 않은 전달 프로필도 또한 저속 입자 조건하에서는 나타난다. 일반적으로 이런 문제는 고체, 고밀도의 응집된 입자를 에어로졸화시킬 경우에 고유한 것이다. 그러나, 상기에서 논의한 바와 같이, 본 발명의 안정화된 분산액의 신규하고 예측할 수 없는 성질은 DPI, MDI 오토마이저 또는 분무기와 같은 흡입 기구로부터의 투여에 있어 기도 침착을 상당히 낮춘다.

어떠한 특정 이론에 구애되기를 바라지 않지만, 본 발명에 의한 감소된 기도 침착은 입자 응집의 감소 및 혼입된 미세구조체의 중공성 및/또는 다공성 형태로 인한 것이다. 이것은 마치 중공/다공성 위플(whiffle)공이 배구공 보다 빨리 감속되는 것과 같이, 분산된 미세구조체의 중공 및 다공성이 추진제 흐름(또는 DPI의 경우에 있어서의 기체 흐름)에 있어 입자의 속도를 저하시킨다는 것이다. 따라서, 입자가 비교적 서서히 이동하는 것은 기도 후면에 대한 충격 및 점착 보다는 환자의 흡입으로 인한 것이다. 더욱이, 입자의 고다공성은 천공된 미세구조체 중의 추진제가 신속히 발사되어 기도에 충돌하기 전에 입자 밀도를 감소시킨다. 따라서, 생체활성 제제가 효율적으로 흡수될 수 있는 폐 공기 통과부에 활성 제제가 상당히 높은 비율로 침착된다.

흡입 치료에 있어서, 당업자는 본 발명의 천공된 미세구조체 분말이 DPI에 특히 유용하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 단독으로 또는 락토오스 담체 입자와 함께 약제의 예정된 투여량이 흡입용 건조 분말의 에어로졸 또는 미분사체로서 전달되는 경우에 통상의 DPI 또는 건조 분말 흡입기는 분말 제형 및 기구를 포함한다. 약제는 이런 방식으로 제형화되어 입자 크기가 0.5 내지 20 μm 인 분리 입자 내로 쉽게 분산된다. 분말은 흡인 또는 가압 공기와 같은 어떤 외부 전달력에 의해 작동된다. DPI 제형은 통상 단일 투여 단위로 포장되거나 또는 그 기구에 상기 투여량을 수동 전달하는 다수의 투여량을 계측할 수 있는 저장 시스템을 사용한다.

DPI는 일반적으로 사용되는 투여량 전달 시스템에 기초하여 분류된다. 이런 관점에서, DPI의 두가지 주요 유형은 단위 투여량 전달 장치 및 벌크 저장기 전달 시스템을 포함한다. 본 명세서에서 사용되는 "저장기"라는 용어는 일반적 의미로 사용되며 문맥상 제한에 의해 다르게 지시되지 않는다면 양쪽 배열을 모두 포함하는 것으로 생각될 수 있다. 여하튼, 단위 투여량 전달 시스템은 그 기구에 존재하는 분말 제형의 투여량을 단일 단위로서 필요로 한다. 이런 시스템에서, 이 제형은 호일 포장될 수 있는 투여벽 안으로 미리 충전되거나 수분 진입을 방지하는 기포 스트립에 존재할 수 있다. 다른 단위 투여량 포장에는 경질 젤라틴 캡슐이 포함된다. DPI용의 대부분의 단위 투여 용기는 고정된 용적 기술을 사용하여 충진된다. 결과적으로, 분말 유동성 및 벌크 밀도에 의해 지시되는, 단위 투여로 계측할 수 있는 최소 투여량에 대한 물리적인 한계는 존재한다. 최근에, 단위 투여 용기내로 충지될 수 있는 건조 분말의 범위는 투여량 당 25 내지 500 μg 의 범위의 약물 하중에 상응하는 5 내지 15mg 이다. 이와 달리, 벌크 저장기 전달 시스템은 정량의 분말이 약 200번 이하의 투여량을 위한 개별 전달에 대해 계측될 수 있게 한다. 단위 투여 시스템과 같이, 분말이 충진되는 챔버 또는 부피가 고정된 셀을 사용하여 분말을 계측한다. 따라서, 분말의 밀도가 이런 기구로 전달될 수 있는 최소 투여량을 제한하는 주요인이다. 최근에 벌크 저장기 형 DPI는 작동시마다 250 μg 내지 20mg 범위를 측정할 수 있다.

DPI는 캡슐/기포기가 파열되어 열리거나 작동하는 동안 벌크 분말을 실을 수 있고, 이어서 환자의 흡인으로 인한 작동기 또는 파우스피스로부터 분산되도록 조작되게 고안된다. 종래의 제형이 DPI 장치로부터 작동되는 경우, 락토오스/약물 응집물을 에어로졸화되고 환자는 건조 분말 분사체를 흡입한다. 흡입 과정 동안, 담체 입자는 전단력과 마주치게되고, 이때 미소화된 약물 입자의 일부가 락토오스 입자 표면으로부터 분리된다. 이어서 약물 입자는 폐 내부로 운반된다고 이해할 수 있을 것이다. 큰 락토오스 입자는 크기로 인해 인후와 기도 상부에 충격을 가하고 관성력을 제한된다. 약물 입자 전달의 효율성은 담체 입자와의 부착 정도 및 그들의 공기력적인 특성에 의해 지시된다.

틸옹집은 제형, 가공 및 장치 디자인의 개선을 통해 증가될 수 있다. 예를 들어 미립자 락토오스(FPL)은 큰 락토오스 담체와 혼합되는데, 이때 FPL은 담체 입자 상에서 고에너지 결합을 획득한다. 이런 과정은 미소화된 약물 입자의 부착에 대해

더욱 수동적인 위치를 제공한다. 약물과의 이런 3차 혼합은 미립자 비율을 통계적으로 상당히 증가시키는 것으로 보여진다. 다른 전략으로는 약물 입자가 FPL과 혼합되어 응집된 단위체를 생성하는 특정 공정 조건이 포함된다. 입자 침착을 더욱 증가시키기 위해서, 배플(baffle) 위로 투여 형태를 통과시키거나 유동성을 저하시키는 구불구불한 채널을 통과시킴으로써 탈응집되도록 많은 DPI가 고안되고 있다.

FPL의 첨가, FPL과의 응집 및 특정 장치 디자인이 제형의 탈응집을 개선시키지만, 매우 중요한 변수는 환자에 의해 수용되는 미립자 투여량이다. 탈응집을 개선시킬 수 있지만, 호흡가능 투여량에서의 증가는 흡인 노력을 증가시킨다는 점에서 최근 DPI 장치에 주요한 문제는 아직도 존재한다. 결과적으로 투여의 정확성이 상쇄되어, 그 장치가 어린이, 청년 및 성인과 같은 민감한 개체에 고효능성 약물의 투여에 사용될 때 합병증을 일으킬 수 있다. 더욱이, 통상의 제제와 관련된 투여의 정확성은 정규 승인을 복잡하게 할 수 있다.

정반대로, 본 발명의 천공된 미세구조체 분말은 종래의 담체 제제와 관련된 많은 난점을 제거한다. 이것은 입자 크기, 공기력, 형태 및 밀도를 조정하는 것 뿐만 아니라 습도와 전하를 제어함으로써 DPI 성능을 개선시킬 수 있다는 것이다. 이런 관점에서, 본 발명은 약제 및 부형제 또는 벌크제가 천공된 미세구조체와 바람직하게 결합되거나 이를 포함하는 제형을 제공한다. 상기 제시된 바와 같이, 본 발명에 따른 바람직한 조성물은 통상적으로 벌크 밀도가 0.1 g/cm^3 이하이고 종종 0.05 g/cm^3 분말을 생성한다.

통상의 DPI 제형보다 벌크 밀도 수치가 낮은 분말은 제공하면 훨씬 낮은 투여량의 선택된 생체활성 제제가 단위 투여 용기내로 충진되거나 또는 저장기가 있는 DPI를 통해 계측된다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 소량을 효과적으로 계측하는 능력은 낮은 투여량 스테로이드, 장기 작용성 기관지 확장제 및 DPI 전달용으로 제시된 신규 단백질 또는 웹티드제에 대해서 특히 중요하다. 더욱이, 담체 입자와 결합되지 않고 효과적으로 전달할 수 있는 입자의 능력은 생성물의 조성과 충진을 단순화시키고, 바람직하지 않은 부작용을 감소시킨다.

상기 논의한 바와 같이, 본 발명의 중공 다공성 분말은 본 명세서에 기재된 반응 각도 또는 전단 지수 방법에 의해 측정된 바와 같이, 소공이 거의 없는 등가의 분말에 비해 우수한 유동성을 나타낸다. 이것은 벌크 밀도와 입자 형태의 함수로 나타나는 우수한 분말의 유동성이 분말의 벌크 밀도가 0.5 g/cm^3 이하일 때 관찰된다는 것이다. 분말의 벌크 밀도가 약 0.3 g/cm^3 이하, 0.1 g/cm^3 또는 0.05 g/cm^3 이하인 것이 바람직하다. 이런 관점에서, 소공, 공극, 중공, 흡결부 또는 다른 격자간 공간을 포함하는 천공된 미세구조체가 입자간의 표면 접촉 면적을 감소시키고 입자간의 인력을 최소화시킴으로서 분말 유동성에 기여한다고 이론화할 수 있다. 또한, 바람직한 구체예에서 인지질의 사용과 플루오르화된 발포제의 보유도 또한 수분 함량 뿐만 아니라 정전기력의 강도와 전하를 완하시킴으로써 분말의 유동을 개선시키는데 기여할 수 있다.

전술한 장점 뿐만 아니라, 개시된 분말은 그것들을 DPI에 사용하는데 특히 효과적으로 만드는 바람직한 공기력학적 특성을 나타낸다. 보다 구체적으로, 천공된 미세구조체와 미립자의 비교적 높은 표면적은 흡입되는 동안 그것들이 비교가능한 크기의 상대적으로 천공이 덜 된 미세구조체 보다 더 먼 거리에 대해서, 더 용이하게 기체의 흐름을 따라 운반될 수 있도록 한다. 높은 다공성 및 저밀도 때문에, DPI로 천공된 미세구조체를 투여하는 것은 폐의 주변부로의 입자 침착을 증가하시코 이에 상응하게 인후의 침착을 감소시킨다. 그런 입자 분포는 전신 투여에 바람직하게 투여된 제제의 깊숙한 폐의 침착을 증가시키는 작용을 한다. 더욱이, 종래의 DPI 제제의 실질적은 개선에 있어, 본 발명의 고밀도, 고다공성 분말은 바람직하게도 담체 입자의 필요성을 소거시킨다. 큰 락토오스 담체 입자는 그 크기로 인해 기도 상부와 인후에 충격을 가하기 때문에, 그런 입자의 제거는 인후 침착 및 통상의 DPI와 관련된 입의의 관련 "막힘" 효과를 최소화시킨다.

전조 분말 배열에서 그것들을 사용함에 따라, 본 발명의 천공된 미세구조체는 혼탁 매질에 혼입시키고 안정화된 분산액을 제공할 수 있다고 이해할 수 있을 것이다. 다른 용도 중에는, 안정화된 분산액이 MDI, 분무기 또는 액체 투여 적하기(LDI 기법)를 사용하여 환자의 폐 공기 통과부에 생체활성 제제를 효과적으로 전달시킨다는 것이다.

DPI 구체예로서, MDI, 분무기 또는 LDI 기법을 이용한 생체활성 제제의 투여는 완만하고 온건한 또는 심각한, 급성 또는 만성 증상들의 치료 또는 예방적 처치를 위한 것이다. 또한, 국소적 또는 전신 질환 또는 질병을 치료하기 위해 생체활성 제제를 투여할 수 있다. 정확한 투여량은 환자의 상태 및 나이, 사용되는 특정 약제 및 투여 빈도에 좌우되며, 궁극적으로는 주치의의 판단에 따른다. 생체활성 제제를 조합하여 사용하는 경우, 조합의 각 성분의 투여량은 일반적으로 단독으로 사용되는 경우의 각 성분의 투여량을 사용한다.

개시된 분산액 또는 혼탁액의 안정성은 혼탁된 입자간의 반 데르 발스력을 저하시키고, 혼탁 매질과 입자 사이의 밀도에 있어서의 차이를 감소시킴으로써 증가시킬 수 있다는 것을 당업자는 이해할 수 있을 것이다. 본 명세서에 개시된 바에 따

라, 현탁 안정성은 상용가능한 현탁 매질에 분산된 천공된 미세구조체를 조절함으로써 증가시킬 수 있다. 상기 논의된 바와 같이, 천공된 미세구조체는 유체 현탁 매질이 입자 경계를 자유롭게 투과하거나 또는 분산되게 할 수 있게 하는 소공, 공극, 중공, 흠결 또는 기타 격자간 공간을 포함한다. 특히 바람직한 구체예는 중공성이면서 다공성이고, 외관이 거의 별집 모양 또는 포움과 유사한 천공된 미세구조체를 포함한다. 특히 바람직한 구체예에서, 천공된 미세구조체는 중공, 다공성 분무 건조된 미소구를 포함한다.

천공된 미세구조체를 현탁 매질에 배치하는 경우, 현탁 매질은 입자를 침투하여 연속상과 분산상이 구별되지 않는 "균질분산액"을 형성할 수 있다. 규정된 또는 "실제" 입자(예를 들어, 미립자 매트릭스에 의해 한정된 부피를 포함하는)는 그들이 현탁된 매체의 거의 전체를 구성하기 때문에, 입자를 응집시키는 힘은 최소화된다. 또한, 규정된 입자와 연속상 간의 밀도의 차이는 미세구조체를 매체로 충진시키고 이에 따라 입자 크림화 또는 퇴적을 효과적으로 서서히 진행시킴으로써 최소화한다. 이와 같이, 본 발명의 천공된 미세구조체과 안정화된 현탁액은 MDI 및 분무기법과 같은 많은 에어로졸화 기술과 특히 상용가능하다. 또한, 안정화된 분산액은 액체 투여 적하기 적용에 사용할 수 있다.

통상의 종래 현탁액(예를 들어, MDI용)은 대부분 고체 입자와 입자간의 정전기적 척력을 증가시키는 소량(< 1% 중량/중량)의 계면활성제(예를 들어, 렉틴, Span-85, 올레산) 또는 입자 상호작용을 감소시키는 중합체를 포함한다. 정반대로, 본 발명의 현탁액은 입자간의 척력을 증가시키는 것이 아니라 입자간의 인력을 감소시키도록 고안될 수도 있다. 비수용성 매체 중에서의 주된 응집력은 반 데르 발스력이다. 상기 논의한 바와 같이, VDW력은 원래 양자 역학이나 변동하는 쌍극자 사이의 인력(즉, 유도된 쌍극자 - 유도된 쌍극자 상호작용)으로서 표현될 수 있다. 분산력은 극히 짧은 범위이며 원자간 거리의 1/6 만큼의 크기이다. 두개의 미시적인 본체가 서로 접근하는 경우 원자간의 분산 인력은 합쳐진다. 결과적인 힘은 상당히 범위가 길어지고, 상호작용하는 본체의 기하에 좌우된다.

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

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

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

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

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

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

이런 관점에서, 많은 화합물의 굴절률값이 해마커 상수에 상응하는 단위인 것으로 밝혀졌다. 따라서, 용이하게 측정가능한 굴절률값을 이용하여, 비교적 낮은 유효 해마커 상수와 관련 안정성을 갖는 분산액을 제공하는 현탁 매질과 입자 부형제의 결합에 관하여 상당히 우수한 정보를 제공할 수 있다. 화합물의 굴절률은 광범위하게 이용가능하며 쉽게 이끌어낼 수 있기 때문에, 그런 값의 사용은 과도한 실험없이 본 발명에 따른 안정화된 분산액을 형성할 수 있게 한다. 개시된 분산액에 상용가능한 몇가지 화합물의 굴절률을 하기 표1에 제시하고 있으나, 이는 오직 예시적인 목적을 위한 것이다:

[표 1]

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

상기 제시된 상용가능한 분산 성분에 따라, 당업자는 성분의 굴절률차가 약 0.5 이하인 성분을 갖는 분산액의 조성이 바람직하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이것은 혼탁 매질의 굴절률이 천공된 미세구조체 또는 미세구조체와 관련해서 굴절률이 약 0.5 이내인 것이 바람직하다는 것이다. 혼탁 매질과 입자의 굴절률은 직접 측정하거나 각 상(相) 중의 주성분의 굴절률을 사용하여 추정할 수 있다. 천공된 미세구조체에 있어서, 주성분은 일반적으로 부피 비율에 기초하여 얻어낼 수 있다. 본 발명의 선택된 구체예에 있어, 굴절률차 값은 약 0.45, 약 0.4, 약 0.35 이하 또는 약 0.3 이하가 바람직하다. 굴절률차가 낮을수록 분산 안정성이 높아지는데, 특히 바람직한 구체예는 약 0.28, 약 0.25, 약 0.2, 약 0.15 이하의 굴절률차가 포함되며 또는 약 0.1 이하까지 포함된다. 당업자는 본 개시내용에 따라 과도한 실험없이 트기 상용가능한 부형제를 절정할 수 있다고 생각된다. 바람직한 부형제의 최종 선택은 생물학적 화합가능성, 정규 상태, 제조 용이성, 비용을 포함하는 다른 요인에 의해서도 영향을 받을 수도 있다.

상기에서 논의한 바와 같이, 입자와 연속상 사이의 밀도차의 최소화는 주로 미세구조체의 천공 및/또는 중공성에 좌우되어, 혼탁 매질이 대부분의 입자 부피를 구성한다. 본 명세서에서 사용된 "입자 부피"라는 용어는 그들이 고체, 즉 입자 경계에 의해 한정된 부피를 갖는 경우, 천공된 중공/다공성 입자에 의해 대체될 수 있는 혼탁 매질의 부피에 해당된다. 설명을 하기 위해서 및 상기 논의한 바에 따라, 이들 유체 충진된 입자 부피는 "실제 입자"로서 언급된다. 생체활성 제제/부형제 웰 또는 매트릭스의 평균 부피(즉, 천공된 미세구조체에 의해 실제로 대체된 매체의 부피)는 평균 입자 부피의 70% 이하(또는 실제 입자의 70% 이하)를 포함한다. 미립자 매트릭스의 부피는 평균 입자 부피의 약 50%, 40%, 30% 이하 또는 20%가 포함되는 것이 더욱 바람직하다. 웰/매트릭스의 평균 부피에는 평균 입자 부피의 약 10%, 5%, 3% 또는 1% 이하가 포함된다. 통상적으로 그런 매트릭스 또는 웰 부피는 혼탁 매질에 의해 압도적으로 지시된 실제 입자 밀도에 거의 영향을 미치지 않는다는 것을 당업자는 이해할 수 있을 것이다. 물론, 선택된 구체예에서 천공된 미세구조체를 형성하는데 사용되는 부형제는 생성된 매트릭스 또는 웰의 밀도가 주위 혼탁 매질의 밀도에 근접하도록 선택될 수 있다.

그런 미세구조체의 사용은 실제 입자의 외관 밀도가 반 데르 발스 인력을 실질적으로 제거시키는 혼탁 매질의 밀도에 접근하도록 한다. 또한, 전술한 바와 같이, 미립자 매트릭스의 성분은 다른 고려 사항이 가능한 것과 마찬가지로, 혼탁 매질의 밀도에 근접하도록 선택되는 것이 바람직하다. 따라서, 본 발명의 바람직한 구체예에서, 실제 입자와 혼탁 매질의 밀도차는 약 0.6 g/cm³ 이하이다. 이것은 실제 입자(매트릭스 경계에 의해 한정되는 것과 같은)의 평균 밀도가 혼탁 매질의 약 0.6 g/cm³ 이내에 존재한다는 것이다. 실제 입자의 평균 밀도는 0.5, 0.4, 0.3 또는 0.2 g/cm³ 이내에 존재하는 것이 더욱 바람직하다. 더욱더 바람직한 구체예에서, 밀도차는 약 0.1, 0.05, 0.01 또는 0.005 g/cm³ 이하이다.

상기에서 언급한 장점이외에도, 중공, 다공성 입자를 사용하면 혼탁액 중에 보다 높은 부피 비율의 입자를 포함하는 자유 유동성 혼탁액을 형성할 수 있다. 필폐 패킹에 접근하는 부피 비율에서의 종래 분산액의 조성은 일반적으로 분산 점탄성 행동에 있어 극적인 증가를 일으킨다는 것을 이해해야 한다. 이런 유형의 유동학적 행동은 MDI 적용에는 적절하지 않다. 입자의 부피 비율이 시스템의 총 부피에 대한 입자의 외관 부피(즉, 입자 부피)의 비율로서 정의될 수도 있다는 것을 당업자는 이해할 수 있을 것이다. 각 시스템은 최대의 부피 비율 또는 패킹 비율을 가진다. 예를 들어, 단순한 입방체 배열에서

의 입자들은 최대 패킹 비율이 0.52에 이르는 반면, 면 중심 입방체/육면체 밀폐 패킹된 배열에서의 입자들은 최대 패킹 비율이 약 0.74에 이른다. 비구형체 입자 또는 다분산 시스템에서는, 얻어진 값이 다르다. 따라서, 최대 패킹 비율은 종종 주어진 시스템에 대한 실험적인 변수로 간주된다.

본 명세서에서, 본 발명의 다공성 구조는 밀폐 패킹에 접근하는 높은 부피 비율에서도 바람직하지 않은 점탄성 행동을 나타내지는 않는다는 것이 놀랍게도 밝혀졌다. 이와 달리, 그들은 자유 유동성이 보존되며, 저점도 혼탁액은 고체 입자를 포함하는 유사한 혼탁액에 비교할 때 응력을 거의 갖지 않거나 전혀 나타내지 않는다. 개시된 혼탁액의 저점성은 적어도 부분적으로는 유체 충진된 중공, 다공성 입자간의 반 데르 발스 인력이 상대적으로 낮기 때문인 것으로 생각된다. 이와 같이, 선택된 구체예에서, 개시된 분산액의 부피 비율은 약 0.3 이상이다. 다른 구체예는 약 0.3 내지 0.5 또는 밀폐 패킹 조건에 접근하는 보다 높은 값인, 0.5 내지 약 0.8 정도의 패킹 값을 가질 수 있다. 또한, 입자 침강은 부피 비율이 밀폐 패킹에 접근할 때 자연적으로 감소하는 경향이 있으며, 비교적 농축된 분산액의 형성은 제형 안정성을 더욱 증가시킬 수 있다.

본 발명의 방법 및 조성물은 비교적 농축된 혼탁액을 형성하는데 사용할 수 있지만, 안정화 요인은 훨씬 낮은 패킹 부피에서도 거의 동일하게 작용하며 그런 분산액은 본 발명의 범위에 속하는 것으로 생각된다. 이런 관점에서, 낮은 부피 비율을 포함하는 분산액은 종래 기술을 사용하여 안정화시키기에 극히 어렵다는 이해할 수 있을 것이다. 반대로, 본 명세서에 개시된 바와 같이 생체활성 제제를 포함하는 천공된 미세구조체를 포함하는 분산액은 부피 비율이 낮을 때 조차도 상당히 안정하다. 따라서, 본 발명은 분산액, 특히 호흡기 분산액을 안정화시켜 부피 비율 0.3 이하에서 사용되고 형성될 수 있게 한다. 일부 바람직한 구체예에서, 부피 비율은 약 0.0001 내지 0.3이며, 0.001 내지 0.01이 더욱 바람직하다. 또 다른 바람직한 구체예는 부피 비율이 약 0.01 내지 약 0.1인 안정화된 혼탁액을 포함한다.

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

또한 당업자는 후속하여 용기 또는 저장기에 배치될 선택된 혼탁 매질 중에 미세구조체를 분산시켜 본 발명의 안정화된 혼탁액 또는 분산액을 제조할 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이런 관점에서, 본 발명의 안정화된 제제는 단순히 충분한 양으로 성분을 결합시켜 최종적으로 원하는 분산액 농도를 제공함으로써 만들어질 수 있다. 미세구조체는 역학적 에너지 없이 쉽게 분산될 수 있지만, 분산을 보조하는 역학적 에너지의 적용도 생각할 수 있는데, 특히 안정한 에멀션 또는 역에멀션의 제조에 있어 그러하다. 또 다른 방법으로, 단순한 쉐이킹 또는 다른 유형의 진동에 의해 성분들을 혼합할 수 있다. 이 공정은 혼탁 안정성에 있어서의 수분의 어떠한 불리한 효과도 배제시키기 위해 무수 조건하에서 실시되는 것이 바람직하다. 일단 형성이 되면, 이 분산액은 응집 및 침강에 대해 영향을 덜 받는다.

본 명세서를 통해 지적된 바와 같이, 본 발명의 분산액은 안정한 것이 바람직하다. 넓은 의미에서, "안정화된 분산액"이라는 용어는 생체활성 제제를 효과적으로 전달하는데 필요한 정도로 응집, 응결 또는 크림화에 대해 저항성이 있는 임의의 분산액을 의미하는 것으로 생각할 수 있다. 주어진 분산액의 안정성을 평가하는 데 몇 가지 방법을 사용할 수 있다는 것을 당업자는 이해할 수 있겠지만, 본 발명의 목적에 바람직한 방법에는 역학적 광침강법을 사용하여 크림화 또는 침강을 측정하는 것이 포함된다. 실시예 9와 도 2에 나타난 바와 같이, 바람직한 방법에는 혼탁된 입자를 원심력으로 처리하는 것과 시간의 함수로서 혼탁액의 흡광도를 측정하는 것이 포함된다. 흡광도에 있어서 빠른 감소는 혼탁액의 안정성이 불량함을 확인시킨다. 당업자는 과도한 실험없이 특정 혼탁액에 상기 절차를 적용시킬 수 있는 것으로 인정된다.

본 발명의 목적을 위해서, 크림화 시간은 혼탁 매질의 1/2 부피까지 혼탁된 약물 입자가 크림화되는데 걸리는 시간으로서 정의된다. 유사하게, 침강 시간은 액체 매체의 1/2 부피까지 입자가 침강되는 데 걸리는 시간으로 정의할 수 있다. 상기 기재된 광침강법이외에, 제제의 크림화 시간을 결정하는 비교적 단순한 방법은 밀봉된 유리 바이엘 중에 입자 혼탁액을 제공하는 것이다. 이 바이엘을 진동시키거나 흔들어서 비교적 균질한 분산액을 만든 다음 방치하고 적절한 기구 또는 육안 검사를 이용하여 관찰한다. 그 다음에, 혼탁된 입자가 혼탁 매질의 1/2 부피까지 크림화(즉, 혼탁 매질의 절반 위까지 올라감)되는데 필요한 시간 또는 1/2 부피내로 침강(즉, 상기 매체의 바닥에서 1/2까지 가라앉음)되는데 필요한 시간을 기록한다. 크림화 시간이 1분 이상인 혼탁 조성물이 바람직하며 이것은 안정성이 적합함을 가리킨다. 안정화된 분산액에는 크림화 시간 1, 2, 5, 10, 20 또는 30분 이상인 것이 더욱 바람직하다. 특히 바람직한 구체예에서, 안정화된 분산액은 약 1, 1.5, 2, 2.5 또는 3시간 이상의 크림화 시간을 나타낸다. 실질적으로 등가의 침강 시간을 나타내는 것은 상용가능한 분산액임을 나타낸다.

본 명세서에서 논의한 바와 같이, 본 명세서에 개시된 안정화된 분산액은 정량식 흡입기와 같은, 에어로졸화를 통해 환자의 비강 또는 폐 공기 통과부에 투여되는 것이 바람직하다. 이러한 안정화된 제제를 사용하면 전술된 바와 같이 우수한 투여량 재현성과 개선된 폐 침착성을 제공할 수 있다. MDI는 당해 기술분야에 잘 알려져 있으며 과도한 실험없이 청구된 분산액의 투여를 위해 용이하게 사용될 수 있다. 개발되었거나 개발될 다른 유형의 개선점을 포함하는 것들 뿐만 아니라, 호흡 활성화된 MDI도 안정화된 분산액 및 본 발명과 상용가능하며, 이와 같이, 본 발명의 범위에 속하는 것으로 생각된다. 하지만, 바람직한 구체예에서, 분산액은 이에 제한되는 것은 아니지만, 국소적, 비강, 폐 또는 경구를 포함하여 수많은 다른 경로를 사용하여 MDI로 투여될 수 있음을 강조되어야 한다. 그러한 경로는 공지되어 있으며, 투여량 및 투여 절차는 본 발명의 안정화된 분산액을 위해 쉽게 이끌어낼 수 있음을 당업자는 이해할 수 있을 것이다.

MDI 카니스터(carnister)는 일반적으로 플라스틱 또는 플라스틱 피복된 유리병 또는 예를 들어, 선택적으로 산화피막처리되거나, 락커 피복 및/또는 플라스틱 피복될 수 있는 알루미늄 캔과 같은 금속캔과 같은 사용된 추진제의 증기압을 할 수 있는 용기 또는 저장기를 포함하는데, 상기 용기는 계측 밸브로 밀폐된다. 계측 밸브는 작동시마다 일정량의 조성물을 전달하도록 고안된다. 상기 밸브는 밸브를 통해 추진제의 누출을 방지하는 카스켓을 포함한다. 가스켓은 예를 들어, 저밀도 폴리에틸렌, 클로로부틸, 흑백 부타디엔-아크릴로니트릴 고무, 부틸 고무 및 네오프렌과 같은 임의의 적합한 탄성 물질을 포함할 수 있다. 적합한 밸브는 에어로졸 산업 분야에 잘 공지되어 있는 예를 들어, Valois, France(예를 들어, DF10, DF30, DF 31/50 ACT, DF60), Bespak plc, LTK(예를 들어, BK300, BK356) 및 3M-Neotechnic Ltd., LIK(예를 들어, Spraymiser)와 같은 제조업체로부터 시판되고 있다.

각각의 충진된 카니스터는 환자의 비강 또는 폐로 약제를 투여하기 위해 정량식 흡입기를 제조하는데 사용하기 전에, 적합한 채널링 장치 또는 작동기 내에 편리하게 고정된다. 적합한 채널링 장치에는 계측 밸브를 통해 충진된 카니스터로부터 예를 들어 마우스피스 작동기와 같은 환자의 코 또는 입까지 약제가 전달될 수 있는 예를 들어, 밸브 작동기 및 실린더형 또는 콘형 통과 장치가 포함된다. 정량식 흡입기는 예를 들어, 작동시마다 생체활성 제제 10 내지 5000 μg 의 범위와 같이 작동시마다 일정한 단위 투여량을 전달하도록 고안된다. 통상적으로, 단일 충진된 카니스터는 수십 내지 수백번의 발사량 또는 투여량을 제공한다.

MDI에 관해서, 본 발명의 장점은 추진제로서 작용하기에 적절한 증기압을 갖는 임의의 생체적합성 혼탁 매질을 사용할 수 있다는 것이다. 특히 바람직한 혼탁 매질은 정량식 흡입기에 사용하기 적합하다. 이것은 계측 밸브의 작용 및 관련된 압력 누출시에 에어로졸을 형성할 수 있다는 것이다. 일반적으로, 선택된 혼탁 매질은 생물학적으로 화합가능하고(즉, 비교적 비독성) 생체활성 제제를 포함하는 혼탁된 천공된 미세구조체에 대해 반응성이 없어야 한다. 혼탁 매질은 천공된 미소구 중에 혼입된 임의의 성분에 실질적인 용매로서 작용하지 않는 것이 바람직하다. 본 발명의 선택된 구체예에는 플루오로카본(다른 할로겐으로 치환된 것 포함), 플루오로알칸, 퍼플루오로카본, 탄화수소, 알콜, 에테르 또는 이들의 배합물로 이루어진 군 중에서 선택된 혼탁 매질이 포함된다. 혼탁 매질은 특정한 성질을 부여하도록 선택된 여러 화합물의 혼합물을 포함할 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다.

MDI 혼탁 매질에 사용하기에 특히 적합한 추진제는 실온에서 압력하에 액화될 수 있는 추진 가스들로서, 흡입시 또는 국소 사용시에 안정하고, 독성학적으로 무해하며 부작용이 없는 것들이다. 이런 관점에서, 상용가능한 추진제에는 정량식 흡입기의 작동시에 에어로졸을 효과적으로 형성하기에 충분한 증기압을 갖는 임의의 탄화수소, 플루오로카본, 수소 함유 플루오로카본 또는 그 조합이 포함된다. 통상 히드로플루오로알칸 또는 HFA로 명명되는 추진제들이 특히 적합하다. 적합한 추진제에는 예를 들어, 단체 탄화수소, CH_2ClF , $\text{CCl}_2\text{F}_2\text{CHClF}$, CF_3CHClF , $\text{CHF}_2\text{CClF}_2$, CHClFCF_2 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{Cl}$ 및 CClF_2CH_3 와 같은 C_{1-4} 수소 함유 클로로플루오로카본; CHF_2CHF_2 , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$, CHF_2CH_3 및 $\text{CF}_3\text{CHFCF}_3$ 와 같은 C_{1-4} 수소 함유 플루오로카본(예를 들어, HFAs); CF_3CF_3 및 $\text{CF}_3\text{CF}_3\text{CF}_3$ 와 같은 퍼플루오로카본이 포함된다. 단일 퍼플루오로카본 또는 수소 함유 플루오로카본을 추진제로 사용하는 것이 바람직하다. 1,1,1,2-테트라플루오로에탄($\text{CF}_3\text{CH}_2\text{F}$) (HFA-134a) 및 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로-n-프로판($\text{CF}_3\text{CHFCF}_3$) (HFA-227), 퍼플루오로에탄, 모노클로로디플루오로메탄, 1,1-디플루오로에탄 및 그 조합이 추진제로서 특히 바람직하다. 조성물은 성충권 오존을 고갈시키는 성분을 전혀 포함하지 않는 것이 바람직하다. 특히, CCl_3F , CCl_2F_2 및 CF_3CCl_3 과 같은 클로로플루오로카본을 실질적으로 제거한 조성물이 바람직하다.

혼탁 매질에 사용하기에 유용한 특정 플루오로카본 또는 플루오르화된 화합물의 종류에는 플루오로헵탄, 플루오로시클로헵탄, 플루오로메틸시클로헵탄, 플루오로헥산, 플루오로시클로헥산, 플루오로펜탄, 플루오로시클로펜탄, 플루오로메틸시클로펜탄, 플루오로메틸시클로부탄, 플루오로디메틸시클로부탄, 플루오로메틸시클로부탄, 플루오로부탄, 플루오로시클로부탄, 플루오로프로판, 플루오로에탄, 플루오로폴리에테르 및 플루오로트리에틸아민이 포함되

나 이에 제한되지는 않는다. 이들 화합물은 단독으로 또는 더욱 휘발성이 강한 추진제와 조합하여 사용할 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 그런 화합물들은 일반적으로 환경 친화적이며 생물학적으로 반응성이 없다는 것이 특별한 장점이다.

전술된 플루오로카본 및 히드로플루오로알칸 뿐만 아니라, 여러가지 클로로플루오로카본 및 치환된 플루오르화 화합물도 본 명세서에 기재된 내용에 따라 혼탁 매질로 사용할 수 있다. 이런 관점에서, FC-11 (CCl_3F), FC-11B1 (CBrCl_2F), FC-11B2 (CBr_2ClF), FCl2B2 (CF_2Br_2), FC21 (CHCl_2F), FC21B1 (CHBrClF), FC-21B2 (CHBr_2F), FC-31B1 (CH_2BrF), FC113A (CCl_3CF_3), FC-122 ($\text{CClF}_2\text{CHCl}_2$), FC-123 (CF_3CHCl_2), FC-132 (CHClFCHClF), FC-133 (CHClFCHF_2), FC-141 ($\text{CH}_2\text{ClCHClF}$), FC-141B (CCl_2FCH_3), FC-142 ($\text{CHF}_2\text{CH}_2\text{Cl}$), FC-151 ($\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{Cl}$), FC-152 ($\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{F}$), FC-1112 (CClF-CClF), FC-1121 (CHCl-CFCl) 및 FC-1131 (CHCl-CHF)는 부수적으로 환경적 관심을 일으킬 수 있음에도 불구하고, 모두 본 명세서에 개시된 것과 함께 사용할 수 있다.

전술된 구체예에 따라, 본 발명의 안정화된 분산액은 분무기와 결합되어 사용되어 그 필요에 따라 환자의 폐 통과부에 투여될 수 있는 에어로졸화된 약제를 제공할 수 있다. 분무기는 당업계에 잘 알려져 있으며 과도한 실험없이 청구된 분산액의 투여에 용이하게 사용할 수 있을 것이다. 개발되었거나 개발될 다른 유형의 개선점을 포함하는 것들 뿐만 아니라, 호흡 활성화된 분무기도 안정화된 분산액 및 본 발명과 상용가능하며, 이와 같이, 본 발명의 범위에 속하는 것으로 생각된다.

분무기는 에어로졸을 형성함으로써 작동하는데, 벌크 액제를 호흡가능한 기체 중에 혼탁된 소적으로 전환시킨다. 여기서, 투여되는(바람직하게는 폐의 공기 통과부로) 에어로졸화된 약제는 생체활성 제제를 포함하는 천공된 미세구조체와 결합된 혼탁 매질의 소적을 포함한다. 그런 구체예에서, 본 발명의 안정화된 분산액은 통상적으로 분무기와 결합되어 작동되는 유체 저장기에 배치된다. 저장기를 충진시키는 수단 등을 제공하는 제제의 특정 부피는 주로 개별 분무기의 선택에 좌우되는데 이는 당업자의 범위에 속한다. 물론, 본 발명은 단일 투여량 분무기 및 다수의 투여량 분무기와 완전히 상용가능하다.

전통적인 종래의 분무 제제는 통상적으로 선택된 약학적 화합물의 수용액을 포함한다. 그런 종래의 분무 제제에 관해서는, 혼입되는 치료 화합물의 오염이 심각하게 효율을 감소시킬 수 있다는 것이 오랫동안 확립되었다. 예를 들어, 종래의 수성 다수 투여량 분무 제제에 있어, 박테리아 오염은 지속된 문제이다. 또한, 안정화된 약제 침전되거나 또는 시간에 걸쳐 분해되어 전달 프로필에 불리한 영향을 미친다. 이것은 효소 또는 다른 유형의 단백질과 같은 크고, 더욱 불안정한 생(生)중합체에 있어 특히 그러하다. 혼입된 생체활성 제제의 침강은 입자를 성장시켜 폐 침투에 실질적인 감소를 일으키고 이에 따라 생체이용율을 감소시킬 수 있다. 이러한 투여에 있어서의 부조화는 임의의 치료 효과를 크게 감소시킨다.

본 발명은 바람직하게는 플루오르화된 화합물(즉, 플루오로케미칼, 플루오로카본 또는 퍼플루오로카본)을 포함하는 혼탁 매질을 갖는 안정화된 분산액을 제공함으로써 이러한 단점 및 다른 단점들을 극복한다. 본 발명의 특히 바람직한 구체예에는 실온에서 액체인 플루오로케미칼을 포함한다. 상기 지적된 바와 같이, 연속상으로서 사용하든 또는 혼탁 매질로서 사용하는 그런 화합물의 사용은 종래의 액체 흡입 제제 보다 우수한 몇 가지 장점을 제공한다. 이런 관점에서, 많은 플루오로케미칼들이 폐에 안정성과 생물학적 화합가능성이 입증되어 있다는 것이 확립된다. 더 나아가, 수용액과 달리, 플루오로케미칼은 폐 투여에 따르는 가스 교환에 좋지 않은 충격을 주지 않는다. 반대로, 그들은 가스 교환을 실제로 향상시킬 수 있으며 그 독특한 습윤성은 폐의 더 깊은 곳에 에어로졸화된 입자의 흐름을 전달할 수 있어, 원하는 약학적 화합물의 전신 전달을 향상시킨다. 또한, 비교적 반응성이 없는 플루오로케미칼의 성질은 혼입된 생체활성 제제의 임의의 분해를 지연시키는 작용을 한다. 마지막으로, 많은 플루오로케미칼은 정균제이기도 하므로, 상용가능한 분무 장치에서 미생물 성장 가능성을 감소시킨다.

여하튼, 분무기를 매개로 한 에어로졸화는 소적의 표면적을 증가시키기 위해서 및 어떤 경우에는, 분무되거나 에어로졸화된 약제를 운반시키기 위해서 일반적으로 에너지 투입을 필요로 한다. 에어로졸화의 통상적인 방식은 유체의 흐름을 노즐을 통해 방출시키는 것이며, 이때 소적이 생성된다. 분무 투여에 관해서는, 일반적으로 폐 내부로 더 깊이 전달될 수 있을 만큼 충분히 소적을 제공하기 위해서는 추가 에너지가 부여된다. 따라서, 추가 에너지가 필요하고, 이는 고속 기체의 흐름 또는 압전 결정에 의해 제공된다. 2가지 많이 사용되는 분무기인 제트 분무기와 초음파 분무기는 분무 과정 동안 유체에 추가 에너지를 공급하는 전술된 방법에 의존한다.

분무방법을 통한 전신 순환으로의 생체활성 제제의 폐 전달에 있어서, 최근의 연구는 계측 용액에 있어 언급된 바와 같이, 휴대용 소형 초음파 분무기의 사용에 촉진점이 맞춰져 있다. 일반적으로 단일 환파 분무기로 알려져 있는 이 장치는 1회 또는 2회 호흡으로 깊은 폐 전달에 효과적인 입자 크기를 갖는 수용액 중에 단일 환파의 약제를 에어로졸화시킨다. 이 장치는 3가지의 보다 넓은 범주에 속한다. 제1 범주는 Mutterlein, 등의 문헌(J. Aerosol Med. 1988; 1:231)에 기재된 것과 같

은 순수 압전 단일 환파 분무기가 포함된다. 제2 범주에서, 목적하는 에어로졸 분무는 미국 특허 제3,812,854호에 기재된 바와 같은 마이크로채널 방출 단일 환파 분무기에 의해 생성될 수 있다. 마지막으로, 제3 범주에는 순환 가압 단일 환파 분무기 기재되어 있는 Robertson 등의 문헌(WO 92/11050호)에 의해 예시된 장치가 포함된다. 상기 언급한 참고 각 문헌은 본 명세서에서 전반적으로 인용된다. 대부분의 장치는 수동으로 작동되나, 호흡으로 작동되는 것도 몇 가지 존재한다. 호흡으로 작동되는 장치는 장치가 회로를 통해 환자 흡입을 감지할 때, 에어로졸이 방출되어 작동된다. 호흡으로 작동되는 분무기도 또한 환자를 위해 흡인 가스를 포함하는 공기의 흐름으로 에어로졸을 방출하는 환기 회로상에 직렬로 배치할 수 있다.

사용되는 분무기의 형태와 무관하게, 본 발명의 장점은 생체적합성 비수성 화합물이 혼탁 매질로 사용될 수 있다는 것이다. 그들은 에너지 적용시에 에어로졸을 형성할 수 있어 바람직하다. 일반적으로, 선택된 혼탁 매질은 생체활성 제제를 포함하는 혼탁된 천공된 미세구조체에 대해 반응성이 없으며 생물학적으로 화합가능(즉, 비교적 비독성)해야 한다. 바람직한 구체예에는 플루오로케미칼, 플루오로카본(할로겐 치환된 것 포함), 퍼플루오로카본, 플루오로카본/탄화수소 디블록, 탄화수소, 알콜, 에테르, 또는 이들의 배합물로 구성된 군 중에서 선택된 혼탁 매질이 포함된다. 혼탁 매질은 특이한 성질을 부여하기 위해 선택된 여러 화합물의 혼합물을 포함할 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 안정화된 약제 입자를 제공하고, 수용액 중에 오랜기간 저장할 경우 발생할 수 있는 분해로부터 선택된 생체활성 제제를 효과적으로 보호하기 위해 천공된 미세구조체는 혼탁 매질에 불용성인 것이 바람직하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 바람직한 구체예에서, 선택된 혼탁 매질은 정균제이다. 혼탁 조성물은 또한 분무 과정 중의 분해로부터 생체활성 제제를 보호한다.

상기 지적한 바와 같이, 혼탁 매질은 탄화수소, 플루오로카본 또는 탄화수소/플루오로카본 디블록을 포함하는 여러 상이한 화합물 중 하나를 포함할 수 있다. 일반적으로, 고려되는 탄화수소 또는 고도로 플루오르화되거나 과플루오르호된 화합물은 직쇄, 분지쇄 또는 시클릭, 포화 또는 불포화 화합물일 수 있다. 통상적인 이런 플루오로케미칼 또는 탄화수소의 구조 유도체도 또한 본 발명의 범위에 속하는 것으로 생각된다. 전체적으로 또는 부분적으로 플루오르화된 화합물을 포함하는 선택된 구체예에는 하나 이상의 이종(異種) 원자 및/또는 브롬 또는 염소 원자를 함유할 수 있다. 이런 플루오로케미칼은 탄소 원자가 2 내지 16인 것이 바람직하고, 직쇄, 시클릭 또는 폴리시클릭 퍼플루오로알칸, 비스(퍼플루오로알킬)알켄, 퍼플루오로에테르, 퍼플루오로아민, 퍼플루오로알킬 브로마이드 및 디클로로옥탄과 같은 퍼플루오로알킬 클로라이드가 포함되나 이에 제한되지는 않는다. 혼탁 매질에 사용하기에 특히 바람직한 플루오르화된 화합물에는 퍼플루오로옥틸 브로마이드 $C_8F_{17}Br$ (PFOB 또는 퍼플루브론), 디클로로플루오로옥탄 $C_8F_{16}Cl_2$ 및 히드로플루오로알칸 퍼플루오로옥틸 에탄 $C_8F_{17}C_2H_5$ (PFOE)이 포함될 수 있다. 다른 구체예에 관해서는, 혼탁 매질로서 퍼플루오로헥산 또는 퍼플루오로펜탄을 사용하는 것이 특히 바람직하다.

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

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

$C_{10}F_{18}$ (F-데칼린 또는 퍼플루오로데칼린), 퍼플루오로페하드로페난트렌, 퍼플루오로테트라메틸시클로헥산(AP-144) 및 퍼플루오로 n-부틸데칼린과 같은 폴리시클릭 및 시클릭 플루오로케미칼도 본 발명의 범위에 속한다. 또 다른 유용한 플루오로케미칼에는 F-트리프로필아민("FTPA") 및 F-트리부틸아민("FTBA")과 같은 플루오르화된 아민이 포함된다. F-4-메틸옥타하드로퀴놀린("FMOQ"), F-N-메틸데카하드로이소퀴놀린("FMIQ"), F-N-메틸데카하드로퀴놀린("FHQ"), F-N-시클로헥실피롤리딘 ("FCHP") 및 F-2-부틸테트라하드로퓨란("FC-75" 또는 "FC-77")도 포함된다. 또 다른 유용한 플루오르화된 화합물에는 퍼플루오로페난트렌, 퍼플루오로메틸데칼린, 퍼플루오로메틸에틸시클로헥산, 퍼플루오로메틸데칼린, 퍼플루오로디메틸데칼린, 퍼플루오로메틸아다만탄, 퍼플루오로디메틸아다만탄이 포함된다. 퍼플루오로옥틸 하이드라이드와 같이 비플루오르 치환체를 갖지 않는 다른 플루오로케미칼 및 탄소 수가 상이한 유사한 화합물도 또한 유용하다. 당업자는 다른 다양한 변형된 플루오르케미칼이 본 명세서에 사용된 플루오로케미칼의 광범위한 정의에 포함되며 본 발명에 사용하기 적합하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이와 같이, 상기 화합물 각각은 단독으로 또는 다른 화합물과 함께 사용되어 본 발명의 안정화된 분산액을 형성할 수 있다.

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

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

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

MDI 및 분무기와 같이, 본 발명의 안정화된 분산액은 액체 투여 적하 또는 LDI 기법과 함께 사용할 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 액체 투여 적하법은 폐에 안정화된 분산액을 직접 투여하는 것과 관련된 것이다. 이런 관점에서, 생체활성 화합물의 직접적인 폐 투여는 특히 폐의 질병 부위에 혈액 순환이 잘 되지 않아서 정맥 약물 전달의 효과를 감소시키는 경우의 질환의 치료에 효과적이다. LDI에 관해서, 안정화된 분산액은 부분적인 액체 환기 또는 전체적인 액체 환기와 함께 사용하는 것이 바람직하다. 또한 본 발명은 투여 중 또는 투여 전후에 치료적 유효량의 생리학적으로 허용가능한 기체(산화 질소 또는 산소와 같은)를 약학적 미세분산액으로 도입시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다.

LDI용 본 발명의 분산액을 폐 전달관을 사용하여 폐에 투여할 수 있다. 본 명세서에 사용된 "폐 전달관"이라는 용어는 폐에 액체를 투여하거나 적하시키기 위해 제공되는 임의의 장치 또는 기구 또는 그 조합을 포함하는 광범위한 의미로 해석될 수 있다는 것을 당업자는 이해할 수 있을 것이다. 이런 관점에서, 폐 전달관 또는 전달관은 그 필요에 따라 환자의 폐의 공기 통과부의 적어도 일부에 개시된 분산액을 투여하거나 또는 적하하기 위해 제공되는 임의의 내강(bore, lumen), 카테터, 튜브, 도관, 시린지, 작동기, 마우스피스, 기관내강 또는 기관지경을 의미하는 것으로 생각할 수 있다. 상기 전달관은 액체 환기 장치 또는 기체 환기 장치와 결합되어 사용될 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다고 이해할 수 있을 것이다. 특히 바람직한 구체예의 전달관은 기관내강 튜브 또는 기관지경을 포함할 수 있다.

여기서 환기된(예를 들어, 기계적 환기 장치와 결합된 것) 또는 환기되지 않은 환자(예를 들어, 자발적 호흡을 겪고 있는 환자)에 본 발명의 분산액을 투여할 수 있다는 것이 강조되어야만 한다. 따라서, 바람직한 구체예에서 본 발명의 시스템 및 방법은 기계적 환기 장치를 포함하거나 사용할 수 있다. 또한, 본 발명의 안정화된 분산액은 폐 내부의 잔해를 제거하기 위해 또는 진단용 세척 과정을 위해 세척제로 사용될 수도 있다. 어떤 경우, 환자의 폐 내부로 액체, 특히 플루오로케미칼을 도입하는 것은 공지되어 있으며 과도한 실험없이 본 명세서의 범위에서 당업자에 의해 수행될 수 있다.

당업자는 LDI 기법에 상용가능한 혼탁 매질이 분무기와 함께 사용하기 위해 제시된 것들과 유사하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 따라서, 본 발명의 목적을 위해 LDI와 상용가능한 분산액용 혼탁 매질은 분무기에서 사용과 함께 상기에서 열거된 것들과 같은 것들이다. 여하튼, 특히 바람직한 LDI 구체예에서 선택된 혼탁 매질은 상온 조건하에서 액체인 플루오로케미칼을 포함할 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다.

본 발명과 함께, 개시된 분산액은 포유류의 폐의 공기 통과부의 적어도 일부에 직접 투여되는 것이 바람직하다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 본 명세서에 사용된 "직접 적하" 또는 "직접 투여"라는 용어는 포유류의 폐 공간 내로 안정화된 분산액을 도입시킨다는 의미로 생각할 수 있다. 이것은, 전달관을 통해 비교적 자유롭게 흐르는 액체로서 분산액을 환자의 기관을 통해 폐 내부, 폐의 공기 통과부내로 투여하는 것이 바람직하다는 것이다. 이런 관점에서, 분산액의 유동성은 펌프 또는 시린지 플런저(plunger)의 압축을 통하는 것과 같이 유발된 압력에 의해 제공될 수 있을 것이다. 임의의 경우, 유동 계측기와 같은 기계적 장치 또는 육안 관찰에 의해 투여된 분산액의 양을 측정할 수 있다.

안정화된 분산액은 환자 폐의 기능적 잔류 공간까지 투여할 수 있는데, 선택된 구체에는 훨씬 작은 부피(예를 들어, mL 단위 이하)의 폐 투여를 포함할 수 있다고 이해할 수 있을 것이다. 예를 들어, 치료되어 질 질환에 따라, 투여 부피는 1, 3, 5, 10, 20, 50, 100, 200 또는 500 mL 일 수 있다. 바람직한 구체예에서, 액체 부피는 0.25 또는 0.5 % FRC이하이다. 특히 바람직한 구체예에서, 액체 부피는 0.1 % FRC 이하이다. 안정화된 분산액의 비교적 저농도 투여에 있어서, 혼탁 매질(특히 플루오로케미칼)의 습윤성 및 분산서은 폐 내부로 생체활성 제제를 고르게 분포시키기 용이하게 할 수 있다고 이해할 수 있을 것이다. 하지만, 다른 구체예에서는 0.5, 0.75 또는 0.9 % FRC 이상 부피의 혼탁액을 투여하는 것이 바람직하다. 여하튼, 본 명세서에 개시된 LDI 치료는 기계적 환기에 있어 심각한 질병을 가진 환자를 위한 신규한 대체제를 대표하고 있으며 기관지경 투여로 약간 덜 심각한 환자의 치료의 장을 열었다.

또한 다른 성분들도 본 발명의 안정화된 분산액 중에 포함될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 수명을 최대화시키고 투여를 용이하게 하기 위해 안정화된 분산액에 예를 들어, 삼투제, 안정화제, 퀼레이트제, 완충제, 점도 조절제, 염 및 당을 첨가할 수 있다. 그런 조성물을 직접 혼탁 매질에 첨가하거나 또는 천공된 미세구조체와 결합하거나 혼입시켜 첨가할 수 있다. 멸균성, 등장성 및 생물학적 화합가능성과 같은 고려 사항이 개시된 조성물에 대한 통상의 첨가제의 사용을 지배한다. 그런 제제의 사용은 당업자에게 이해될 수 있으며, 제제의 특정량, 비 및 종류는 과도한 실험없이 결정될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다.

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

본 명세서에 개시된 천공된 미세구조체 분말과 안정화된 분산액에 관해서는, 당업자는 그것들이 내과의 또는 다른 전문의에게 멸균, 예비포장된 또는 키트 형태로 유익하게 공급될 수 있다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 보다 구체적으로, 본 조성물은 환자에게 투여하기 쉬운 안정한 분말 또는 미리형성된 분산액으로서 공급될 수 있다. 반대로, 그것들은 성분들을 혼합하기 쉽게 분리된 형태로 제공될 수도 있다. 사용 형태에 대해 준비가 되면, 분말 또는 분산액은 단일 사용 용기 또는 저장기 또는 다중 사용 용기 또는 저장기에 포장될 수 있다. 어느 경우든, 용기 또는 저장기는 선택된 흡입 또는 투여 장치와 결합되고 본 명세서에 개시된 바와 같이 사용된다. 개별 성분으로 제공되는 경우, 안정화된 제제는 가리키는 바와 같이 용기의 성분을 단순히 결합함으로써 사용하기 전의 임의의 시간에 제조될 수 있다. 또한, 그런 키트는 사용자가 필요에 따라 그것들을 투여할 수 있도록 혼합하기 쉬운 갯수 또는 예비포장된 투여 단위를 포함한다.

본 발명의 바람직한 구체예가 약학적 적용에 사용하기 위한 분말 및 안정화된 분산액을 포함하지만, 천공된 미세구조체와 개시된 분산액은 수많은 비약학적 분야에 사용할 수 있다고 이해할 수 있을 것이다. 이것은, 본 발명이 분말이 혼탁 및/또는 에어로졸화되는 경우에, 광범위하게 적용할 수 있는 천공된 미세구조체를 제공한다는 것이다. 특히, 본 발명은 활성 또는 생체활성 성분이 가능한 빨리 분해되고, 혼탁되거나 용해되는 경우에 특히 효과적이다. 다공성 미립자의 표면적을 증가

시킴으로써 또는 본 명세서에 개시된 바와 같은 적합한 부형제를 혼입시킴으로써, 분산성 및/또는 혼탁 안정성을 개선시킬 수 있다. 이런 관점에서, 신속한 분산을 위해 세제, 식기 세제, 식품 감미료, 향신료, 스파이스, 미네랄 부양 세제, 농후제, 잎 비료, 식물 호르몬, 방충제, 동물 기피제, 살충제, 살균제, 소독제, 향료, 탈취제 등이 포함되나 이에 제한되지는 않는다.

비수성 혼탁 매질 중의 미립자를 필요로 하는 분야의 적용도 본 발명의 범위에 속하는 것으로 생각할 수 있다. 본 명세서에서 설명된 바와 같이, "균질분산액"을 제공하는 천공된 미세구조체를 사용하여 입자와 입자의 상호작용을 최소화시킬 수 있다. 이와 같이, 본 발명의 천공된 미세구조체 및 안정화된 혼탁제는 특히 무기 안료, 염료, 잉크, 페인트, 폭발제, 불꽃제, 흡착제, 흡수제, 촉매, 뉴클레아제, 중합체, 수지, 절연제, 충진재 등을 필요로 하는 분야에 적용에 특히 적합하다. 본 발명은 에어로졸화 또는 분무를 필요로 하는 분야에 사용하기 위한 종래 제제 보다 우수한 장점을 제공한다. 그런 비약학적 사용에 있어, 제제는 액체 혼탁액(추진제를 갖는 것과 같이) 또는 건조 분말의 형태일 수 있다. 본 명세서에 개시된 천공된 미세구조체를 포함하는 바람직한 구체예에는 잉크 제트 인쇄 조성물, 분말 피복물, 분사 페이트, 분사 살충제 등이 포함되나 이에 제한되지는 않는다.

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

도면의 간단한 설명

도 1A1 내지 1F2는 분무 건조 원료 중에 존재하는 플루오로카본:인지질의 비율(PFC/PC)에서의 변화의 함수로서 입자 형태에 있어서의 변화를 예시하고 있다. 주사 전자 혼미경과 투과 전자 혼미경 기술을 사용하여 생성된 이 혼미경 사진은 FC의 부재 또는 낮은 PFC/PC 비율을 나타내는데 이는 젠타마이신 설페이트를 포함하는 생성된 분무 건조 미세구조체가 중공성도 다공성도 아니라는 사실을 나타낸다. 반대로, 높은 PFC/PC 비율에서, 입자들은 많은 공극을 포함하며 얇은 벽을 가진 실질적인 중공성이다.

도 2는 PFC/PC 조성비 또는 입자 다공성의 함수로서 퍼플루브론 중의 젠타마이신 입자의 혼탁 안정성을 나타내고 있다. 입자 다공성은 PFC/PC 비의 증가에 따라 증가했다. 3 내지 15 범위의 PFC/PC 비에서 가장 안정한 것으로 관찰되었으며, 이는 퍼플루브론 혼탁 매질을 위한 바람직한 형태를 나타낸다.

도 3은 천공된 중공성/다공성 형태를 나타내는 크로몰린 나트륨을 포함하는 천공된 미세구조체의 주사 전자 혼미경 사진이다.

도 4A 내지 4D는 본 발명의 혼탁액에 의해 제공되는 증진된 안정성이 시판되는 크로몰린 나트륨 제제(인탈, 롱 프랑 로레)에 비해 오래 지속된다는 것을 나타내는 사진이다. 이 사진에서, 좌측의 시판 제제는 빨리 분리되는 반면, 본 명세서의 기법에 따라 생성된 우측 분산액은 장기간 안정하게 존재한다.

도 5는 HFA-134a 중의 MDI를 통해, 또는 예시한 DPI로부터 전달되는 동일한 중공 다공성 알부테롤 설페이트 제제와 비교한 안데르센 캐스케이드 임팩터 시험관내 시험 연구의 결과를 나타낸다. 입자의 효율적인 전달은 양쪽 기구 모두로부터 관찰되었다. 입자의 MDI 전달은 상부 기로 전달에 해당하는 플레이트 4에서 최대였다. 입자의 DPI 전달은 개선된 전신 전달 생체내 시험에 해당하는 임팩터 중의 후반 단계에서 실질적인 침착을 일으켰다.

실시예

실시예 1

분무 건조에 의한 황산 젠타마이신의 중공 다공성 입자의 제조

분무 건조용으로 하기 용액 40 내지 60ml를 제조했다:

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

황산 젠타마이신 (Ameresco, 오하이오주 솔론) 50 % 중량/중량

퍼플루오로옥틸브로마이드, 퍼플루브론 (일본 NMK)

탈이온수.

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

포스파티딜콜린(PC)와 황산 젠타마이신을 1:1 중량/중량 비율로 함유하는 퍼플루오로옥틸 브로마이드의 플루오로카본 수중 에멀션을 PFC/PC 비율만을 변화시켜 제조했다. 수소화된 에그 포스파티딜콜린 1.3g을 8000rpm으로 2 내지 5분($T = 60\sim70^\circ\text{C}$)동안 울트라-투렉스(Ultra-Turrax) 교반기(모델 T-25)를 사용하여 탈이온수 25ml 중에 분산시켰다. 0 내지 40g 범위의 퍼플루브론을 혼합($T = 60\sim70^\circ\text{C}$)시키면서 적가했다. 첨가를 완료시킨 후에, 플루오로카본 수중 에멀션을 4 분 이하의 시간동안 추가로 혼합시켰다. 그 다음 생성된 미정제 에멀션을 아베스틴(Avestin)(캐나다, 오타와) 균질화기로 15,000 psi, 5회 고압하에 균질화시켰다. 황산 젠타마이신을 탈이온수 약 4 내지 5ml 중에 용해시킨 다음 분무 건조 과정 직전에 퍼플루브론 에멀션과 혼합시켰다. 그 다음 전술된 조건을 이용하여 분무 건조시켜 젠타마이신 분말을 얻었다. 조성물을 함유하는 모든 퍼플루브론에 대해 자유 유동성 담황색 분말이 얻어졌다. 다양한 조성물 각각의 수득율은 35% 내지 60% 범위였다.

실시예 2

황산 젠타마이신 분무 건조 분말의 형태

분말 형태, 다공성의 정도 및 생성 수득율의 강력한 의존성이 주사 전자 현미경(SEM)에 의해 PFC/PC 비의 함수로서 관찰되었다. 이런 관찰 결과를 나타내고 있는, 1A1 내지 1F1로 표지된 6개의 SEM 현미경사진 시리즈가 도 1의 좌측 칼럼에 나타나 있다. 이 현미경 사진에 나타난 바와 같이, 다공성과 표면 조도(粗度)는 발포제의 농도에 상당히 좌우되며, 한편 표면 조소, 소공의 수와 크기는 PFC/PC 비가 증가함에 따라 증가되는 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, 퍼플루오로옥틸 브로마이드가 없는 조성물은 고도로 응집되어 작은 유리병 표면에 쉽게 부착되는 것으로 보이는 미세구조체를 생성했다. 유사하게, 발포제를 비교적 적게 사용한 경우(PFC/PC 비 = 1.1 또는 2.2)에는 매끄럽고, 구형인 미립자가 얻어졌다. PFC/PC 비가 증가함에 따라 다공성과 표면 조도는 극적으로 증가했다.

도 1의 우측 칼럼에 나타난 바와 같이, 미세구조체의 중공성은 추가 발포제의 혼입에 의해서도 증가했다. 보다 구체적으로, 1A2 내지 1F2로 표지된 6개의 현미경사진 시리즈는 투과 전자 현미경(TEM)에 의해 밝혀진 바와 같이 파열된 미세구조체의 횡단면도를 나타내고 있다. 이 사진들 각각은 좌측 칼럼에 있는 대응하는 SEM 사진을 만드는데 사용했던 것과 동일한 미세구조체 제제를 사용하여 만들어졌다. 생성된 천공된 미세구조체의 중공성과 벽두께는 모두 선택된 발포제의 농도에 상당히 좌우되는 것으로 보인다. 즉, PFC/PC 비가 증가함에 따라 제제의 중공성은 증가하는 것으로 보이며 입자벽의 두께는 감소하는 것으로 보인다. 도 1A2 내지 1C2에 나타난 바와 같이, 실제 고형 구조체는 플루오로카본 발포제를 거의 또는 전혀 포함하지 않는 조성물로부터 얻어졌다. 반대로, 약 45의 비교적 높은 PFC/PC 비를 이용하여 제조된 천공된 미세구조체는(도 1F2) 약 43.5 내지 261nm 범위의 상대적으로 얇은 벽을 가지며 극히 중공성인 것으로 입증되었다. 두 가지 유형의 입자 모두 본 발명에 사용하기 적합하다.

실시예 3

여러 발포제를 사용한 분무 건조된 황산 젠타마이신 입자의 제조

분무 건조용으로 하기 용액 40 ml를 제조했다:

수소화된 포스파티딜콜린 E100-3 (독일 루드빅샤펜, Lipoid KG) 50 % 중량/중량

황산 젠타마이신 (Ameresco, 오하이오주 솔론) 50 % 중량/중량

탈이온수.

발포제:

퍼플루오로데칼린 FDC (Air product, 펜실바니아주 알렌톤)

퍼플루오로옥틸브로마이드, 퍼플루브론 (Atochem, 프랑스 파리)

퍼플루오로헥산, PFH (3M, 미네소타주 세인트폴)

1,1,2-트리클로로트리플루오로에탄, 프레온 113 (Baxtex, 일리노이주 맥가우 파크)

예를 들어, 황산 젠타마이신과 같은 모델 친수제를 갖는 중공성 다공성 미소구를 분무 건조시켜 제조했다. 이 조성물 중의 발포제는 에멀션화된 플루오로케미칼(FC) 오일로 구성되어 있었다. 하기 FC로 에멀션을 제조했다: PFH, 프레온 113, 퍼플루브론 및 FDC. 수소화된 에그 포스파티딜콜린 1.3g을 8000rpm으로 2 내지 5분($T = 60\sim70^{\circ}\text{C}$)동안 울트라-투렉스 교반기(모델 T-25)를 사용하여 탈이온수 25ml 중에 분산시켰다. 첨가를 완료시킨 후에, FC 수중 에멀션을 총 4분 이하의 시간동안 혼합시켰다. 그 다음 생성된 미정제 에멀션을 아베스틴(캐나다, 오타와) 균질화기로 15,000 psi, 5회 고압하에 균질화시켰다. 황산 젠타마이신을 탈이온수 약 4 내지 5ml 중에 용해시킨 다음 FC 에멀션과 혼합시켰다. 분무 건조시켜 젠타마이신 분말을 얻었다. 각 에멀션은 2.5 mL/분의 속도로 공급되었다. 분무 건조기의 주입구와 배출구 온도는 각각 85°C 및 55°C였다. 분무화 공기 및 흡인 유속은 각각 100%, 2800L/분이었다.

모든 조성물에 대해 자유 유동성 담황색 분말이 얻어졌다. 여러 조성물 각각에 대한 수득율은 35% 내지 60% 범위였다. 여러가지 황산 젠타마이신 분말들의 평균 부피 중량을 갖는 입자의 직경은 1.52 내지 4.91 μm 범위였다.

실시예 4

황산 젠타마이신 분무 건조 분말의 형태에 대한 발포제의 효과

분말의 형태, 다공성 및 생성 수득율(사이클론 내에 포획된 분말의 양)의 강한 의존성이 발포제 비등점의 함수로서 관찰되었다. 이런 관점에서, 실시예 3에서 생성된 분말을 주사 전자 현미경을 이용하여 관찰했다. 주입구 온도 55°C 이하의 비등점을 갖는 분무 건조 플루오로케미칼(FC) 에멀션(예를 들어, 퍼플루오로헥산(PFH) 또는 프레온 113)은 소공이 거의 또는 전혀 없는 무정형 분말을 생성했다. 반면에, 높은 비등점을 갖는 FC(예를 들어, 퍼플루브론, 퍼플루오로데칼린, FDC)로 제조된 에멀션은 구형 다공성 입자를 생성했다. 높은 비등점을 갖는 발포제로 제조된 분말은 또한 상대적으로 낮은 비등점을 갖는 발포제를 이용하여 생성된 분말보다 생성 수율이 약 2배 정도 크다. 선택된 발포제와 그 비등점은 하기 표 2에 나타나 있다.

[표 2]

발포제	(bp °C)
프레온 113	47.6
PFH	56
FDC	141
퍼플루브론	141

실시예 4는 발포제의 물리적 특성(즉, 비등점)이 천공된 미세구조체를 제공하는 능력에 크게 영향을 미친다는 것을 나타내고 있다. 본 발명의 장점은 발포제의 성질과 조건을 변화시켜 미세구조체의 형태와 다공성을 변화시키는 능력에 있다.

실시예 5

여러 가지 발포제를 이용한 분무 건조된 황산 알부테롤의 제조

분무 건조용으로 하기 용액 약 185 ml를 제조했다:

수소화된 포스파티딜콜린 E100-3 (독일 루드빅샤펜, Lipoid KG) 49 % 중량/중량

황산 알부테롤 (Accurate Chemical, 뉴욕주 웨스트버리) 50 % 중량/중량

폴리옥사머 188 NF 급(뉴저지주 마운트 올리브) 1% 중량/중량

탈이온수.

발포제:

퍼플루오로데칼린 FDC (Air product, 펜실바니아주 알렌톤)

퍼플루오로옥틸브로마이드, 퍼플루브론 (Atochem, 프랑스 파리)

퍼플루오로부틸에탄, F4H2 (F-Tech, 일본)

퍼플루오로트리부틸아민 FTBA (3M, 미네소타주 세인트폴)

B-191 미니 스프레이 드라이어(Buchi, 스위스 플라월)를 사용하여 분무 건조 기법에 의해 다음 조건하에서 황산 알부테를 분말을 제조했다:

흡인 100%

주입구 온도 85°C

배출구 온도 61°C

공급 펌프 2.5 mL/분

N₂ 유속 47 L/분.

분무 건조 전에 용액 A 와 B를 혼합시켜 공급 용액을 제조했다.

용액 A : 물 20g을 사용하여 황산 알부테롤 1.0g 과 폴리옥사머 188 0.021g을 용해시켰다.

용액 B는 인지질에 의해 안정화된, 수중 플루오로카본의 에멀션을 나타내는데, 하기 방법으로 제조했다. 8000rpm으로 2 내지 5분($T = 60\sim70^\circ\text{C}$)동안 울트라-투렉스 교반기(모델 T-25)를 사용하여 고온($T=50\sim60^\circ\text{C}$) 탈이온수 150g 중에 수소화된 포스파티딜콜린 균질화시켰다. 25g의 퍼플루브론(Atochem, 프랑스 파리 소재)을 혼합시키면서 적가했다. 첨가를 완료시킨 후에, 플루오로케미칼 수중 에멀션을 적어도 4분 동안 추가로 혼합시켰다. 그 다음 생성된 에멀션을 아베스틴(캐나다, 오타와) 고압 균질화기로 18,000 psi, 5회 처리했다. 용액 A와 B를 합쳐서 상기 조건 하에서 분무 건조기에 공급했다. 자유 유동성, 백색 분말이 이런 분무 건조기를 위해 표준화된 사이클론 분리기에서 수집되었다. 황산 알부테롤 분말은 에어로사이저(Aerosizer)(Amherst Process Instruments, 메사추세츠주 암헤르스트)로 측정되었을 때, 평균 부피 중량의 입자 직경이 1.28 내지 2.77 μm 범위였다.

실시예 5는 천공된 미세구조체에 사용할 수 있는 여러 종류의 발포제를 나타내고 있다. 본 발명의 장점은 조성과 분무 건조 조건을 조절함으로서 미세구조체의 형태와 다공성을 변화시키는 능력에 있다. 또한, 실시예 5는 본 발명에 의해 수행되는 입자 분산도와 여러 종류의 약학적 제제를 효과적으로 혼입시키는 능력을 나타내고 있다.

실시예 6

수중유 에멀션의 분무 건조에 의한 중공 다공성 PVA 입자의 제조

분무 건조용으로 하기 용액 100 ml를 제조했다:

비스-(2-에틸헥실) 설포숙신산 나트륨염 80% 중량/중량 (Aerosol OT, 뉴욕주 로체스터 코닥)

폴리비닐 알콜 20 % 중량/중량, 평균 분자량 = 30,000~70,000 (Sigma Chemicals, 미조리주 세인트 루이스)

사염화탄소 (Aldrich Chemicals, 위스콘신주 밀워키)

탈이온수

B-191 미니 스프레이 드라이어(Buchi, 스위스 플라威尔)를 사용하여 분무 건조 기법에 의해 다음 조건하에서 에어로졸 OT/폴리비닐 알콜 입자를 제조했다:

흡인 85%

주입구 온도 60°C

배출구 온도 43°C

공급 펌프 7.5 mL/분

N₂ 유속 36 L/분.

용액 A : 물 20g을 사용하여 폴리비닐 알콜(PVA) 500mg을 용해시켰다.

용액 B는 에어로졸 OT에 의해 안정화된, 수중 사염화탄소의 에멀션을 나타내는데, 하기 방법으로 제조했다. 8000rpm으로 2 내지 5분(T=15~20°C)동안 울트라-투렉스 교반기(모델 T-25)를 사용하여 사염화탄소 80g 중에 에어로졸 OT 2g을 분산시켰다. 2.5 중량/중량의 PVA 2g을 혼합시키면서 적가했다. 첨가를 완료시킨 후에, 유중수 에멀션을 총 4분 이하 동안 추가로 혼합시켰다(T=15~20°C). 그 다음 생성된 에멀션을 아베스틴(캐나다, 오타와) 고압 균질화기로 12,000 psi, 2 회 처리했다. 그 다음 그 에멀션을 상기 조건 하에서 분무 건조기에 공급했다. 자유 유동성, 백색 분말이 이런 분무 건조기를 위해 표준화된 사이클론 분리기에서 수집되었다. 에어로졸 OT/PVA 분말은 에어로사이저(Aerosizer)(Amherst Process Instruments, 메사추세츠주 암헤르스트)로 측정되었을 때, 평균 부피 중량의 입자 직경이 5.28 ± 3.27 μm 범위였다.

실시예 6는 천공된 미세구조체에 사용할 수 있는 여러 가지 에멀션 시스템(여기서, 유중수의 반대) 조성물 및 조건을 나타내고 있다. 본 발명의 장점은 조성 및/또는 조건을 변화시켜 선택된 다공성이 있는 미세구조체를 갖는 조성물을 생성하는 능력에 있다. 또한, 이 원리는 다음 실시예에서도 나타난다.

실시예 7

유중수 에멀션의 건조 분무에 의한 중공 다공성 폴리카프롤اكت론 입자의 제조

분무 건조용으로 하기 용액 100ml 를 제조했다:

소르비탄 모노스테아레이트, 스펜 60, 80 % 중량/중량 (Aldrich Chemicals, 위스콘신주 밀워키)

폴리카프롤اكت론, 평균 분자량 = 65,000 20 % 중량/중량 (Aldrich Chemicals, 위스콘신주 밀워키)

사염화탄소 (Aldrich Chemicals, 위스콘신주 밀워키)

탈이온수

B-191 미니 스프레이 드라이어(Buchi, 스위스 플라威尔)를 사용하여 분무 건조 기법에 의해 다음 조건하에서 스펜 60/폴리카프롤اكت론 입자를 제조했다:

흡인 85%

주입구 온도 50°C

배출구 온도 38°C

공급 펌프 7.5 mL/분

N₂ 유속 36 L/분.

탄소 중의 물 에멀션을 하기 방법에 따라 제조했다.

8000rpm으로 2 내지 5분(T=15~20°C)동안 울트라-투렉스 교반기(모델 T-25)를 사용하여 사염화탄소 80g 중에 스판 60 2g을 분산시켰다. 탈이온수 20g을 혼합시키면서 적가했다. 첨가를 완료시킨 후에, 유중수 에멀션을 총 4분 이하 동안 추가로 혼합시켰다(T=15~20°C). 그 다음 생성된 에멀션을 아베스틴(캐나다, 오타와) 고압 균질화기로 12,000 psi, 2회 처리했다. 그 에멀션에 폴리카프롤اكت 500mg을 직접 첨가하고, 완전히 용해될 때까지 교반시켰다. 그 다음 그 에멀션을 상기 조건 하에서 분무 건조기에 공급했다. 자유 유동성, 백색 분말이 이런 분무 건조기를 위해 표준화된 사이클론 분리기에서 수집되었다. 생성된 스판 60/폴리카프롤اكت 분말은 평균 부피 중량의 입자 직경이 $3.15 \pm 2.17 \mu\text{m}$ 범위였다. 본 실시에는 다시 한번 원하는 천공된 미세구조체를 제조하는데 사용되는 공급 원료에 관한 본 발명의 다변성을 나타내고 있다.

실시예 8

수중 기체 에멀션의 분무 건조에 의한 중공 다공성 분말의 제조

주입을 위해 물로 하기 용액을 제조했다;

용액 1:

m-HES 히드록시에틸스타치(일본 동경 Ajinomoto) 3.9 % 중량/중량

염화나트륨(미조리주 세인트 루이스, Mallinckrodt) 3.25 % 중량/중량

인산나트륨, 2염기성(미조리주 세인트 루이스, Mallinckrodt) 2.83 % 중량/중량

인산나트륨, 1염기성(미조리주 세인트 루이스, Mallinckrodt) 0.42 % 중량/중량

용액 2:

폴리옥사머 188(뉴저지주 마운트 올리브 BASF) 0.45 % 중량/중량

수소화된 에그 포스파티딜콜린 EPC-3(독일, 루드빅샤펜 Lipoid KG) 1.35 % 중량/중량

용액 1의 성분을 교반 플레이트를 이용하여 따뜻한 물에 용해시켰다. 고전단 교반기를 이용하여 용액 2 중의 계면활성제를 물에 분산시켰다. 이 용액을 결합한 다음 에멀션화시키고 분무 건조 전에 질소로 포화시켰다.

생성된 건조한, 자유 유동성, 중공 구형 생성물은 평균 입자 직경이 $2.6 \pm 1.5 \mu\text{m}$ 였다. 이 입자들은 SEM에 의해 확인된 바와 같이 구형이고 다공성이었다.

이 실시예는 광범위한 발포제가 원하는 형태를 나타내는 미세구조체를 제조하는데 사용될 수 있다는 사실을 예시하고 있다. 사실, 본 발명의 주요 장점 중의 하나는 조성물 조건을 변화시켜 생물학적 활성(즉, 단백질)을 보존시키거나 원하는 다공성을 갖는 미세구조체를 제공할 수 있는 능력에 있다.

실시예 9

황산 젠타마이신 분무 건조 분말의 혼탁 안정성

혼탁 안정성은 역학적 광침강법을 사용한 비수성 매질 중에 크림화에 대한 분말의 저항성으로 정의된다. 각 샘플을 0.8 mg/mL 농도로 퍼플루브론 중에 혼탁시켰다. 하기 조건하에서 호리바(Horiba) CAPA-700 광침강 입자 크기 분석기(캘리포니아주 어빈)를 사용하여 크림화 속도를 측정했다:

D(최대) : 3.00 μm

D(최소) : 0.300 μm

D(Div) : 0.10 μm

회전 속도 : 3000 rpm

X : 10 mm

혼탁된 입자를 원심력으로 처리하고 혼탁액의 흡광도를 시간의 함수로 측정했다. 흡광도에서의 빠른 감소는 혼탁액의 안정성이 불량하다는 것을 나타낸다. 흡광도 데이터를 시간에 대해 도시하고 곡선 아래의 면적을 0.1분 내지 1 분 사이에서 적분했다. 도 2는 PFC/PC 비와 다공성의 함수로서 혼탁 안정성을 그래프로 도시한 것이다. 이런 경우에, 분말 다공성은 PFC/PC 비의 증가에 따라 증가하는 것으로 밝혀졌다. 최대 혼탁 안정성은 PFC/PC 비가 3 내지 15인 조성물에서 관찰되었다. 대부분의 경우에, 이런 조성물들은 육안 관찰법을 이용하여 30분 이상의 기간동안 안정한 것으로 나타났다. 이 비율 이상에서는, 혼탁액이 감소된 안정성을 나타내며 빠르게 집된다. 크림층 비율법을 이용하여 유사한 결과를 관찰했는데, 이 때 PFC/PC 비가 3 내지 15인 혼탁액이 양호한 혼탁 안정성을 가리키는, 감소된 크림 층 두께를 갖는 것이 관찰되었다.

실시예 10

분무 건조에 의한 황산 알부테롤 중공 다공성 입자의 제조

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

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

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

용액 B : 인지질에 의해 안정화된, 수중 플루오로카본의 에멀션을 하기 방법으로 제조했다. 8000rpm으로 2 내지 5분(T = 60~70°C)동안 울트라-투렉스 교반기(모델 T-25)를 사용하여 고온(T=50~60°C) 탈이온수 150g 중에 인지질, EPC-100-3(독일 루드빅샤펜 소재, Lipoid KG) 1g을 균질화시켰다. 25g의 퍼플루브론(Atochem, 프랑스 파리 소재)을 혼합시키면서 적가했다. 첨가를 완료시킨 후에, 그 에멀션을 4분 이하의 기간 동안 혼합시켰다. 그 다음 생성된 미정제 에멀션을 아베스틴(캐나다, 오타와 소재) 고압 균질화기로 18,000 psi, 5회 처리했다. 용액 A 와 B를 합쳐서 상기 조건 하에서 분무 건조기에 공급했다. 자유 유동성, 백색 분말이 사이클론 분리기에서 수집되었다. 중공 다공성 황산 알부테롤 입자는 시간-비행 분석법(Aerosizer)(Amherst Process Instruments, 메사추세츠주 암헤르스트 소재)로 측정되었을 때, 평균 부피 중량의 입자 직경이 1.18 내지 1.42 μm 범위였다. 주사 전자 현미경(SEM) 분석은 분말이 구형이며 매우 다공성임을 나타내었다. 분말의 텁 밀도는 0.1 g/cm³ 이하인 것으로 측정되었다.

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

실시예 11

분무 건조에 의한 중공 다공성 BOP 입자의 제조

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

BDP(Sigma Chemical Co., 미조리주 세인트 루이스 소재) 74mg, EPC-100-3 (Lipoid KG, 독일 루드빅샤펜 소재) 0.5g, 올레산 나트륨 15 mg(Sigma) 및 폴리옥사머 188(BASF, 뉴저지주 마운트 올리브 소재) 7 mg을 고온 메탄올 중에 용해시켰다. 그 다음 메탄올을 증발시켜 인지질/스테로이드 혼합물의 얇은 필름을 얻었다. 이 인지질/스테로이드 혼합물을 8000rpm으로 2 내지 5분(T=60~70°C)동안 울트라-투렉스 교반기(모델 T-25)를 사용하여 고온(T=50~60°C) 탈이온수 64g 중에 분산시켰다. 8g의 퍼플루브론(Atochem, 프랑스 파리 소재)을 혼합시키면서 적가했다. 첨가를 완료시킨 후에, 그 에멀션을 4분 이하의 기간 동안 추가로 혼합시켰다. 그 다음 생성된 미정제 에멀션을 아베스틴(캐나다, 오타와 소재) 고압 균질화기로 18,000 psi, 5회 처리했다. 그 다음 이 에멀션을 전술된 바와 같이 분무 건조된 공급 원료를 형성하는데 사용했다. 자유 유동성, 백색 분말이 사이클론 분리기에서 수집되었다. 중공 다공성 BDP 입자는 텁 밀도가 0.1 g/cm³ 이하였다.

실시예 12

분무 건조에 의한 중공 다공성 크로몰린 나트륨 입자의 제조

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

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

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

용액 A와 B를 합쳐서 상기 조건 하에서 분무 건조기에 공급했다. 자유 유동성, 백색 분말이 사이클론 분리기에서 수집되었다. 중공 다공성 크로몰린 나트륨 입자는 시간-비행 분석법(Aerosizer)(Amherst Process Instruments, 메사추세츠주 암헤르스트 소재)로 측정되었을 때, 평균 부피 중량의 입자 직경이 $1.23 \pm 1.31 \mu\text{m}$ 범위였다. 도 3에 나타난 바와 같이, 주사 전자 현미경(SEM) 분석은 분말이 중공성이며 동시에 다공성임을 나타내고 있다. 분말의 텁 밀도는 0.1 g/cm³ 이하인 것으로 측정되었다.

실시예 13

분무 건조에 의한 중공 다공성 DNase I 입자의 제조

B-191 미니 스프레이 드라이어(Buchi, 스위스 플라威尔 소재)를 사용하여 분무 건조 기법에 의해 다음 분무 조건하에서 중공 다공성 DNase I 입자를 제조했다: 흡인 100%, 주입구 온도 85°C, 배출구 온도 61°C, 공급 펌프 10%, N₂ 유속 2800 L/시간. 분무 건조 직전에 용액 A와 B를 혼합시켜 공급 용액을 제조했다.

용액 A : 물 20g을 사용하여 사람 췌장 DNase I(Calbiochem, 캘리포니아주 샌디에고) 0.5g과 폴리옥사머 188 (뉴저지주 마운트 올리브 소재 BASF) 0.021g을 용해시켰다.

용액 B : 인지질에 의해 안정화된, 수중 플루오로카본의 에멀션을 하기 방법으로 제조했다. 8000rpm으로 2 내지 5분($T = 60\sim70^{\circ}\text{C}$)동안 울트라-투렉스 교반기(모델 T-25)를 사용하여 고온($T = 50\sim60^{\circ}\text{C}$) 탈이온수 87g 중에 인지질, EPC-100-3(독일 루드빅샤펜 소재, Lipoid KG) 1g을 균질화시켰다. 13g의 퍼플루브론(Atochem, 프랑스 파리)을 혼합시키면서 적가했다. 첨가를 완료시킨 후에, 상기 에멀션을 적어도 4분 동안 혼합시켰다. 그 다음 생성된 미정제 에멀션을 아베스턴(캐나다, 오타와 소재) 고압 균질화기로 18,000 psi, 5회 처리했다.

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

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

실시예 14

분무 건조에 의한 천공된 잉크 중합체 입자의 제조

하기 가상적 실험에서, 안료, 염료 등과 같은 색소를 포함할 수 있는 미세하게 분할된 다공성 구형 수지 입자를 본 명세서에 개시된 바에 따라 하기 조성을 이용하여 제조했다:

조성

부타디엔 7.5 g 공단량체

스티렌 2.5 g 공단량체

물 18.0 g 담체

지방산 비누 0.5 g 유화제

n-도데실 메르캅탄 0.050 g 개질제

과황산칼륨 0.030 g 개시제

카본 블랙 0.50 g 안료

50°C에서 8시간동안 반응을 진행시킨다. 그 다음 고압 액체 크로마토그래피 (HPLC) 펌프를 이용하여 에멀션을 분무 건조시켜 반응을 종결시킨다. 200×0.030 인치 i.d. 스테인레스 스틸 투브를 통해 다음과 같이 설정하여, 2 유체 노즐(0.01" i.d.)이 장착된 Niro 아토마이저 휴대용 분무 건조기(Niro Atomize, 덴마크 코펜하겐)로 에멀션을 펌프시킨다:

고온 기체 유속 : 39.5 CFM

주입구 기체 온도 : 180°C

배출구 기체 온도 : 80°C

아토마이저 질소 유속 : 45L/분, 1800psi

액체 공급 속도 : 33mL/분.

발포제로서 작용하는 미반응 단량체가 천공된 미세구조체를 형성한다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 기재된 조성과 조건은 잉크 조성물에 사용할 수 있는 0.1-100 μ m 범위의 자유 유동성 다공성 중합체 입자를 생성한다. 본 명세서에 개시된 바에 따라, 천공된 미세구조체는 중합체 매트리스내로 안료를 직접 혼입시킬 수 있다는 장점이 있다. 본 방법은 성분과 분무 건조 조건을 변형시킴으로써 고중합체 수지 입자의 직경에 의해 주로 나타나는 안료 입자의 직경을 갖는 상이한 크기의 입자를 제조할 수 있게 한다.

실시예 15

MDI 및 DPI 성능을 평가하기 위한 안데르센 임팩터 테스트

통상적으로 허용되는 약학적 과정을 이용하여 MDI와 DPI를 테스트 했다. 이용된 방법은 본 명세서에서 참고로 인용된 미국 약전(USP)의 절차(Pharmacopeial Previews (1996) 22:3065-3098)를 따르는 것이었다. 5회 발사하여 버린 후에, 테스트 MDI로부터 안데르센 임팩터 20회 발사했다. DPI 조성물을 평가하는데 사용된 발사 수는 약물 농도로 지시되는데 10 내지 20 작동회수 범위였다.

추출 과정 : 플레이트, 유도 포트 및 작동기 모두로부터의 추출은 적합한 용매가 10ml 있는 밀폐된 소형 유리병에서 수행되었다. 폴리아클릴 결합제는 분석을 방해하기 때문에 필터는 설치되었으나 분석되지는 않았다. 질량 균형도 및 입자 크기 분포는 필터상의 증착이 무시할 수 있을 정도의 소량이라는 것을 나타내는 것으로 보인다. 베클로메타손 디프로피오네이트를 추출하는데 메탄올을 사용했다. 황산 알부테롤과 크로몰린 나트륨에 대해서는 물을 사용했다. 알부테롤 MDI에 대해서는, 1 N 수산화나트륨 0.5ml를 플레이트 추출물에 첨가하여, 알부테롤을 페놀레이트 형태로 전환시키는데 사용했다.

정량화 과정 : 흡광 분광계(Beckman DU640 스펙트로포토미터)를 이용하여 기준으로 추출 용매를 갖는 외부 표준 곡선에 대해 모든 약물을 정량화했다. 베클로메타손 디프로피오네이트는 238nm에서 플레이트 추출 흡광도를 측정함으로써 정량화하였다. 알부테롤 MDI는 243nm에서 추출 흡광도를 측정함으로써 정량화하였으며, 한편 크로몰린 나트륨은 326nm에서 흡광 피크를 이용하여 정량화했다.

계산 과정 : 각 MDI에 대해서, 스템(성분-3), 작동기(-2), 유도 포트(-1) 및 플레이트(0-7) 중의 약물의 질량을 상기 기재에 따라 정량화했다. 단계 3 및 2는 이 장치가 오직 프로토타입이었기 때문에 DPI에 대해 정량화되지 않았다. 주된 관심은 이 장치를 떠나는 분말의 공기역학적 성질을 평가하는 것이었다. 상기 참고로 인용된 USP 방법에 따라 미립자 투여량과 미립자 비율이 산출되었따. 이후 침착은 유도 포트 중과 플레이트 0 및 1 상에서 발견된 약물의 질량으로 정의되었다. 평균 질량 공기역학적 직경(MMAD)과 기하학적 표준 직경(GSD)를 평가했다. 2개의 변수 조절 루틴을 이용하여 로그 정상 분포를 갖는 실험적 누적 함수를 조정함으로써 평가했다.

실시예 16

중공 다공성 입자를 함유하는 정량식 흡입기의 제조

실시예 1, 10, 11 및 12에서 제조된 중공 다공성 입자의 예정된 양을 10ml 알루미늄 캔에 넣고 40°C에서 3-4 시간동안 질소를 흐르게 하면서 진공 오븐에서 건조시켰다. 치료 효과를 위해 필요한 약물의 양에 의해 캔에 충진된 분말의 양을 측정했다. 이 후에, DF31/50 액트 50 I 벨브(Valois of America, 코네티컷주 그린위치)를 이용하여 크립프 밀봉시키고 스템을 통해 과압을 가함으로써 HFA-134a(DuPont, 텔라웨어주 윌링تون) 추진재로 충진시켰다. 캔 중의 추진제의 양은 충진 전후의 캔 중량을 달아 측정했다.

실시예 17

MDI 성능에 있어서의 분말 다공성의 효과

현탁 안정성과 공기역학적 직경에 있어서의 분말 다공성의 효과를 조사하기 위해서, 실시예 1에 기재된 바와 같은 젠타마이신 조성물을 포함하는 천공된 미세구조체의 여러 제제로 실시예 16에 기재된 바에 따라 MDI를 제조했다. HFA 134a 중에 0.48 중량%의 분무 건조된 분말을 포함하는 MDI를 연구했다. 실시예 1에 제시된 바와 같이, 분무 건조된 분말은 다양한 다공성을 나타내고 있다. 이 조성물들은 육안 검사가 가능한 작은 투명 유리 병에 채워졌다.

현탁 안정성과 평균 부피 중량의 공기역학적 직경의 강한 의존성이 PFC/PC비 및/또는 다공성의 함수로써 관찰되었다. 다공성이 증가함에 따라 부피 중량 평균 공기역학적 직경(VMAD)가 감소했으며 현탁 안정성은 증가했다. 고도로 중공성이며 다공성인 천공된 미세구조체로 형성된 MDI는 크림화에 대한 최대 저항성과 최소의 공기역학적 직경을 가졌다. 실시예 1에서 생성된 건조 분말에 대한 측정된 VMAD 값은 하기 표 3에 나타나 있다.

[표 3]

PFC/PC	분말 VMAD, μm
0	6.1
1.1	5.9
2.2	6.4
4.8	3.9
18.8	2.6
44.7	1.8

실시예 18

크로몰린 나트륨 조성물에 있어서의 크림화 속도의 비교

시판되고 있는 인텔(Intal) 조성물(Rhone-Poulenc Rorer)과 실시예 12(즉, 도 3 참조)에 따른 HFA-134a 중에서 형성된 분무 건조된 중공 다공성 입자의 크림화 속도의 비교가 도 4A 내지 4D에 나타나 있다. 흔들어 준 후 0초, 30초, 60초 및 2시간째에 각 사진을 촬영했으며, 시판되고 있는 조성물이 좌측에 나타나 있고 본 발명에 따라 제조된 천공된 미세구조체 분산액이 우측에 나타나 있다. 시판되고 있는 인텔 조성물은 혼합 30초 이내에 크림화를 나타내지만, 분무 건조된 입자에서는 2시간 후?까지 크림화가 거의 나타나지 않는다. 또한, 천공된 미세구조체는 4시간 후에도 거의 크림화가 일어나지 않았다(도면에 나타내지는 않았음). 이 실시예는 중공 다공성 입자가 현탁 매질(즉, 균질분산액의 조성)로 충진되는 경우에 밀도에 있어 균형이 이루어짐을 명확히 나타내고 있다.

실시예 19

크로몰린 나트륨 MDI 조성물에 대한 안데르센 캐스케이드 임팩터 결과

시판되고 있는 제품과 실시예 12 및 16에 따라 제조된 HFA-134a 중의 유사한 분무 건조된 중공 다공성 분말에 대한 캐스케이드 임팩터 테스트의 결과가 하기 표 4에 나타나 있다. 이 테스트는 실시예 15에 제시된 프로토콜을 이용하여 수행하였다.

[표 4]

크로몰린 나트륨 MDI				
	MMAD (GSD)	인후 침착 μg	미입자 비율 %	미립자 투여량 g
인텔®, CFC(n=4) (Rhone Poulenc) 800 μg 투여량	4.7 \pm 0.5 (1.9 \pm 0.06)	629	24.3 \pm 2.1	202 \pm 27
분무 건조된 중공 다공 성 분말, HFA (Alliance)(n=3) 300 μg 투여량	3.4 \pm 0.2 (2.0 \pm 0.3)	97	67.3 \pm 5.5	200 \pm 11

천공된 미세구조체로 제조된 MDI는 인텔(R)과 비교되는 우수한 에어로졸 성능을 갖는 것으로 밝혀졌다. 미립자 투여량을 비교했을 때, 분무 건조된 크로롤린 조성물은 MMAD 값이 작을 경우에, 상당히 높은 미립자 비율(67%)과 상당히 감소된 인후 침착(6배)을 나타냈다. 본 발명은 투여된 천공된 미세구조체의 양(300 μ g)이 투여되는 인텔 투여량(800 μ g)의 대략 1/3 이었음에도 불구하고 종래의 시판되고 있는 조성물과 거의 동일한 미립자를 효과적으로 전달한다는 점을 주목하는 것이 중요하다.

실시예 20

DPI와 MDI로부터 전달된 황산 알부테를 미소구에 대한 안데르센 캐스케이드 임팩터 결과의 비교

실시예 10에서 제조된 것과 같은 종공 다공성 황산 알부테를 미소구의 시험관내 공기역학적 특성은 안데르센 마크 II 캐스케이드 임팩터(Andersen Sampler, 조지아주 아틀란타)와 암헤르스트 에어로사이저(Amherst Instruments, 매사추세츠 주 암헤르스트)를 이용하여 특징지을 수 있었다.

DPI 테스트 : 분무 건조된 미소구 약 300 μ g을 적절한 흡입 장치내에 장착시켰다. 건조 분말의 작동과 이어진 플럼 생성은 긴 유도 튜브를 통해 가압된 HFA 134a의 50 μ l 작동에 의해 수행되었다. 가압된 HFA 134a는 유도 튜브를 통해 샘플 챔버 쪽으로 공기를 밀어낸 다음, 건조 분말 플럼(plume)을 공기 중으로 에어로졸화시켰다. 그 다음 건조 분말 플럼은 테스트 장치를 통해 인출되어 공기의 흐름에 의해 캐스케이드 임팩터에서 포획되었다. 입자 크기 분석을 위해 1회 작동시켜 에어로사이저 샘플 챔버로 분사했다. 10회 작동시켜 장치로부터 임팩터로 분사했다. 각 작동은 30초 간격으로 실시되었다. 그 결과는 실시예 25에 기재된 바와 같이 정량화되었다.

MDI 테스트 : 실시예 16에서와 같이 황산 알부테를 미소구의 MDI 제제를 제조했다. 입자 크기 분석을 위해 1회 작동시켜 에어로사이저 샘플 챔버로 분사했다. 20회 작동시켜 장치로부터 임팩터로 분사했다. 각 작동은 30초 간격으로 실시되었다. 이 결과 역시 실시예 25에 기재된 바와 같이 정량화되었다.

순수한 황산 알부테를 분말과 DPI 또는 MDI로부터 분사된 황산 알부테를 분말의 입자 크기 분석을 비교한 결과가 하기 표 5에 나타나 있다. DPI로부터 전달된 황산 알부테를은 순수 분말과 거의 구별할 수 없었으며, 작동 중에 거의 또는 전혀 응집이 일어나지 않았다. 한편, 장치로부터 전달된 분말의 큰 공기역학적 직경에 의해 입증된 바와 같이, MDI를 사용한 경우에는 약간의 응집이 관찰되었다.

[표 5]

샘플	평균 크기(μ m)	5.4 μ m 이하 %	95% 이하(μ m)
순수 분말	1.2	100	2.0
MDI	2.4	96.0	5.1
DPI	1.1	100	1.8

안데르센 캐스케이드 임팩터를 사용하여 두 가지의 투여량 형태를 비교한 경우에도 유사한 결과가 관찰되었다. MDI와 비교했을 때, DPI로부터 전달된 분무 건조된 황산 알부테를 분말은 폐 깊은 곳에 침착을 증진시키고 인후 침착을 최소화시켰다. MDI 조성물은 미립자 비율(FPF) 79% 및 미립자 투여량 (FPD) 77 μ g/작동인 반면, DPI 조성물은 FPF 87% 및 FPD 100 μ g/작동이었다.

도 5와 상기 실시예는 DPI로부터 전달된 본 명세서에 개시된 분무 건조 분말의 우수한 유동성과 공기역학적 성질을 예시하고 있다. 사실, 본 발명의 주요 장점 중의 하나는 우수한 흡입 성질을 가지면서 용이하게 에어로졸화될 수 있는, 작고 공기역학적으로 가벼운 입자를 생성하는 능력에 있다. 이 분말들은 MDI 또는 DPI로부터 효과적이고 효율적으로 전달될 수 있게 하는 독특한 성질을 가진다. 이 원리는 다음 실시예에서 또 다시 예시된다.

실시예 26

DPI 및 MDI로부터 전달된 베클로메타손 디프로피오네이트 미소구에 대한 안데르센 캐스케이드 임팩터 결과의 비교

실시예 11에서 제조된 것과 같은 중공 다공성 베클로메타손 디프로피오네이트(BDP) 미소구의 시험관내 공기역학적 특성은 안데르센 마크 II 캐스캐이드 임팩터(Andersen Sampler, 조지아주 아틀란타)와 암헤르스트 에어로사이저(Amherst Instruments, 매사추세츠주 암헤르스트)를 이용하여 특징지을 수 있었다.

DPI 테스트 : 분무 건조된 미소구 약 300 μg 를 적절한 흡입 장치내에 장착시켰다. 건조 분말의 작동과 이어진 건조 분말의 플럼 생성은 긴 유도 튜브를 통해 가압된 HFA 134a의 50 μl 작동에 의해 수행되었다. 가압된 HFA 134a는 유도 튜브를 통해 샘플 챔버쪽으로 공기를 밀어낸 다음, 건조 분말 플럼을 공기 중으로 에어로졸화시켰다. 그 다음 건조 분말 플럼은 테스트 장치를 통해 인출되어 공기의 흐름에 의해 캐스캐이드 임팩터에서 포획되었다. 입자 크기 분석을 위해 1회 작동시켜 에어로사이저 샘플 챔버로 분사했다. 20회 작동시켜 장치로부터 임팩터로 분사했다. 각 작동은 30초 간격으로 실시되었다.

MDI 테스트 : 실시예 16에서와 같이 베클로메타손 디프로피오네이트(BDP) 미소구의 MDI 제제를 제조했다. 입자 크기 분석을 위해 1회 작동시켜 에어로사이저 샘플 챔버로 분사했다. 장치로부터 임팩터로 20회 작동 분사했다. 각 작동은 30초 간격으로 실시되었다.

순수한 BDP 분말과 DPI 또는 MDI로부터 분사된 BDP 분말의 입자 크기 분석을 비교한 결과가 하기 표 6에 나타나 있다.

[표 6]

샘플	평균 크기(μm)	5.4 μm 이하 %	95% 이하(μm)
순수 분말	1.3	100	2.1
MDI	2.2	98.1	4.6
DPI	1.2	99.8	2.2

실시예 20에서와 같이, DPI로부터 전달된 BDP 분말은 순수 분말과 거의 구별할 수 없었으며, 작동 중에 거의 또는 전혀 응집이 일어나지 않았다. 한편, 장치로부터 전달된 분말의 큰 공기역학적 직경에 의해 입증된 바와 같이, MDI를 사용한 경우에는 약간의 응집이 관찰되었다.

MDI와 비교했을 때, DPI로부터 전달된 분무 건조된 BDP 분말은 폐 깊은 곳에 침착을 증진시키고 인후 침착을 최소화시켰다. MDI 조성물은 미립자 비율(FPF) 79% 및 미립자 투여량 (FPD) 77 μg /작동인 반면, DPI 조성물은 FPF 87% 및 FPD 100 μg /작동이었다.

상기 실시예는 최근 약학 분야에 사용되고 있는 여러 유형의 전달 장치(상기 MDI 및 DPI)로부터 효과적으로 전달될 수 있는, 수많은 약학 제제 중 임의의 하나를 효과적으로 혼입시킬 수 있는 약물 전달 플랫폼으로서의 본 발명의 고유한 전달성을 예시하는 역할을 하고 있다. 앞선 실시예에서 보여진 건조 분말의 우수한 유동성과 공기역학적 성질은 다음 실시예에서 또 다시 예시된다.

실시예 22

로토헬러(Rotohaler) 장치로부터의 황산 알부테롤 미소구와 벤툴린 로토캡에 대한 안데르센 캐스캐이드 임팩터 결과의 비교

하기 공정은 벤툴린 로토캡(시판되고 있는 조성물) 대 본 발명에 따라 제조된 황산 알부테롤 중공 다공성 미소구의 흡입 성질을 비교하기 위한 것이었다. 양 제제를 로토헬러 장치로부터 유속 60L/분으로 작동되는 안데르센 마크 II 캐스캐이드 임팩터로 분사하였다. 황산 알부테롤 미소구의 제제는 실시예 15에 기재된 바와 같이 분석된 캐스캐이드 임팩터 중의 황산 알부테롤 침착과 함께 실시예 10에 기재되어 있다. 황산 알부테롤 약 300 μg 을 수동으로 빈 벤툴린 로토캡 젤라틴 캡슐에 장착했다. 로토헬러 장치로 약물 캡슐을 실고 작동시키기 위한 포장 삽입 절차가 뒤따랐다. 장치로부터 임팩터로 10회 작동 분사시켰다. 각 분사 사이의 간격은 30초였다.

로토헬러 장치로부터 분사된 중공 다공성 황산 알부테롤 미소구와 벤툴린 로토캡의 캐스캐이드 임팩트 분석의 비교를 위한 결과는 하기 표 7에 나타나 있다.

[표 7]

샘플	MMAD (GSD)	미립자 비율 %	미립자 투여량 (μ g/투여량)
벤틀린 로토캅 (n=2)	7.869 (1.6064)	20	15
황산 알부테롤 미소구 (n=3)	4.822 (1.9082)	63	60

로토헬러 장치로부터 전달된 중공 다공성 황산 알부테롤 분말은 벤틀린 로토캅과 비교했을 때 상당히 높은 미립자 비율(3배)과 더 작은 MMAD값을 가졌다. 이런 관점에서, 시판되고 있는 벤틀린 로토캅 조성물은 미립자 비율(FPF)이 20%이고 미립자 투여량(FPD)이 15 μ g/작동인 반면, 중공 다공성 황산 알부테롤 미소구는 FPF가 63%이고 FPD가 60 μ g/작동이었다.

상기 실시예는 로토헬러 장치로부터 전달된 분무 건조된 분말의 우수한 유동성과 공기역학적 특성을 예시하고 있다. 또한, 이 실시예는 미세 분말이 담체 입자 없이도 효과적으로 전달될 수 있음을 나타내고 있다.

실시예 23

퍼플루오로옥틸에탄 중에 인지질과 크로몰린 나트륨을 포함하는 다공성 입자 구조체의 마이크로미스트(MicroMist) 분무기를 이용한 분무

50 중량%의 크로몰린 나트륨을 함유하는 지질 기재 미소구 40mg을 흔들어서 퍼플루오로옥틸에탄(PFOE) 10ml 중에 분산시켜 혼탁액을 만들었다. 플모아이드 (PulmoAide) 공기 압축기를 사용하는 마이크로미스트(DeVilbiss) 휴대용 분무기를 이용하여 흐루오로카본 액체가 증발시키거나 전달될 때까지 상기 혼탁액을 분무시켰다. 실시예 25에 기재된 바와 같이, 생성된 입자 크기 분포를 측정하기 위해 안데르센 캐스캐이드 임팩터를 사용했다. 보다 구체적으로, UV 흡광도 326nm에서 크로몰린 나트륨을 측정했다. 미립자 비율은 임팩터의 모든 단계에서 침착된 미립자에 대한 단계 2 내지 7에서 침착된 미립자 비율이다. 미립자 질량은 단계 2 내지 7동안에 침착된 물질의 중량이다. 깊은 폐 비율은 모든 단계에서 침착된 미립자에 대한 임팩터(alveoli와 상관관계) 단계 5 내지 7에서 침착된 입자의 비율이다. 깊은 폐 질량은 단계 5 내지 7동안에 침착된 물질의 중량이다. 표 8은 이 결과의 요약을 제공하고 있다.

[표 8]

미립자 비율	미립자 질량	깊은 폐 비율	깊은 폐 질량
90%	6mg	75%	5mg

실시예 24

퍼플루오로옥틸에탄 중에 인지질과 크로몰린 나트륨을 포함하는 다공성 입자 구조체의 래인드롭(Raindrop) 분무기를 이용한 분무

실시예 12에서 제조된 것과 같은, 50 중량%의 크로몰린 나트륨을 함유하는 지질 기재 미소구 40mg을 흔들어서 퍼플루오로옥틸에탄(PFOE) 10ml 중에 분산시켜 혼탁액을 만들었다. 플모아이드(PulmoAide) 공기 압축기(DeVilbiss)와 연결된 래인드롭 휴대용 분무기(Nellcor Puritan Bennet)를 이용하여 흐루오로카본 액체가 증발시키거나 전달될 때까지 상기 혼탁액을 분무시켰다. 실시예 15 및 23에 기재된 것과 같은 방식으로 생성된 입자 크기 분포를 측정하기 위해 안데르센 캐스캐이드 임팩터를 사용했다. 표 9는 이 결과의 요약을 제공하고 있다.

[표 9]

미립자 비율	미립자 질량	깊은 폐 비율	깊은 폐 질량
90%	4mg	80%	3mg

실시예 25

크로몰린 나트륨 수용액의 분무

50 중량%의 크로몰린 나트륨을 함유하는 지질 기재 미소구 40mg을 흔들어서 퍼플루오로옥틸에탄(PFOE) 10ml 중에 분산시켜 혼탁액을 만들었다. 플모아이드 (PulmoAide) 공기 압축기(DeVilbiss)를 사용하는 마이크로미스트(DeVilbiss) 휴대용 분무기를 이용하여 순수(Dey Laboratories) 2 ml 중에 크로몰린 나트륨 20mg 단위 투여량 흡입 용액을 함유하는 작은 플라스틱 병의 내용물을 분무시켰다. 크로몰린 나트륨 용액을 30분간 분무시켰다. 안데르센 캐스캐이드 임팩터를 상기 실시예 15에 기재된 방법에 따라 분무 입자의 최종 크기 분포를 측정하는데 사용했다.

[표 10]

미립자 비율	미립자 질량	깊은 폐 비율	깊은 폐 질량
90%	7mg	60%	5mg

본 발명의 결과에 관해서, 실시예 23 및 24의 플루오로카본 혼탁 매질로부터 분무된 조성물이 수용액 보다 깊은 폐 침착의 비율이 더 크다는 것을 이해할 수 있을 것이다. 이러한 높은 폐 깊은 곳의 침착율은 제제를 환자의 전신 순환으로 전달하는 경우에 특히 바람직하다.

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

(57) 청구의 범위

청구항 1.

천공(穿孔)된 미세구조체를 다수 포함하는 분말로서, 상기 미세구조체는 항알레르기제, 기관지 확장제, 폐 계면활성제, 진통제, 항생제, 항감염제, 류코트리엔 억제제 또는 길항제, 항히스타민제, 항염증제, 항종양제, 항콜린제, 마취제, 항결핵제, 조영제, 심혈관제, 효소, 스테로이드, 유전 물질, 바이러스 백터, 안티센스제, 단백질, 웹티드 및 이들의 배합물로 구성된 군중에서 선택되는 생체활성 제제를 포함하고, 천공된 미세구조체의 평균 공기역학적(aerodynamic) 직경이 $5\mu\text{m}$ 이하이고, 별크(bulk) 밀도가 0.5 g/cm^3 이하이고, 유체 매체에 혼탁되었을 때 천공된 미세구조체에 의해 대체된 매체의 부피는 미세구조체가 고체였을 때 미세구조체 경계에 의해 한정된 평균 미세구조체 부피의 70% 이하를 포함하는 것인 분말.

청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 미세구조체의 평균 기하 입자 크기가 $1 - 30 \mu\text{m}$ 인 분말.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, 추가로 염화칼슘을 포함하는 분말.

청구항 4.

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 미세구조체가 0.5 – 80%의 평균 다공성(mean porosity)을 갖는 분말.

청구항 5.

제4항에 있어서, 상기 미세구조체가 20 내지 200 nm의 평균 소공(pore) 크기를 갖는 분말.

청구항 6.

제1항 또는 제2항에 있어서, 별크 밀도가 0.1 g/cm^3 이하인 분말.

청구항 7.

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 천공된 미세구조체가 중공(hollow)이고 다공성(porous)인 분말.

청구항 8.

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 미세구조체의 평균 공기역학적 직경이 0.5 내지 $5 \mu\text{m}$ 인 분말.

청구항 9.

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 미세구조체의 평균 기하 직경이 $5 \mu\text{m}$ 이하인 분말.

청구항 10.

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 미세구조체는 인지질, 비이온성 세제, 비이온성 블럭 공중합체, 이온성 계면활성제, 생체적합성(biocompatible) 플루오르화 계면활성제 및 이들의 배합물로 구성된 군 중에서 선택되는 계면활성제를 포함하는 것인 분말.

청구항 11.

제10항에 있어서, 상기 계면활성제는 디라우로일포스파티딜콜린, 디올레일포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜콜린, 디스테로일포스파티딜콜린, 디베헤노일포스파티딜콜린, 디아라키도일포스파티딜콜린 및 이들의 배합물로 구성된 군 중에서 선택되는 인지질인 분말.

청구항 12.

제11항에 있어서, 상기 인지질은 40°C 보다 더 큰 겔-액정 전이 온도를 갖는 것인 분말.

청구항 13.

제1항에 있어서, 생체활성 제제가 펜타닐, 모르핀, 폐 계면활성제, LHRH, 류프롤라이드, 인터페론, 고세렐린, 인슐린 및 성장 호르몬으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것인 분말.

청구항 14.

제1항 또는 제2항에 있어서, 20 중량% 보다 더 큰 미립자 비율을 갖는 것인 분말.

청구항 15.

제14항에 있어서, 미립자 비율이 25 내지 80 중량%인 분말.

청구항 16.

제14항에 있어서, 미립자 비율이 30 내지 70 중량%인 분말.

청구항 17.

제1항 또는 제2항에 있어서, 흡입 기구에 의해 투여될 때 40 중량% 이하의 기도 침착을 나타내는 것인 분말.

청구항 18.

제17항에 있어서, 기도 침착이 20 중량% 이하인 분말.

청구항 19.

제1항 또는 제2항에 있어서, 천공된 미세구조체가 단위 투여 형태로 제공되는 것인 분말.

청구항 20.

스프레이 건조에 의해 천공된 미세구조체를 함유하는 입자 조성물을 형성하는 방법으로서, 인지질 및 염화칼슘을 포함하는 공급 원료를 제공하는 단계;

상기 공급 원료를 분무시켜 분산된 소적(droplets)을 생성시키는 단계;

상기 소적을 건조시켜 인지질 및 염화칼슘을 포함하는 천공된 미세구조체를 형성시키는 단계;

를 포함하며, 상기 입자는 0.5 g/cm^3 이하의 별크 밀도를 갖는 것인 방법.

청구항 21.

제20항에 있어서, 상기 입자를 수집하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 22.

제20항 또는 제21항에 있어서, 공급 원료가 추가로 항알레르기제, 기관지 확장제, 폐 계면활성제, 진통제, 항생제, 항감염제, 류코트리엔 억제제 또는 길항제, 항히스타민제, 항염증제, 항종양제, 항콜린제, 마취제, 항결핵제, 조영제, 심혈관제, 효소, 스테로이드, 유전 물질, 바이러스 백터, 안티센스제, 단백질, 웨티드 및 이들의 배합물로 구성된 군 중에서 선택되는 생체활성 제제를 포함하는 것인 방법.

청구항 23.

제20항 또는 제21항에 있어서, 공급 원료가 에멀션, 역(reverse) 에멀션, 마이크로에멀션, 다중 에멀션, 입자 분산액, 또는 슬리리로 구성되는 군으로부터 선택되는 콜로이드성 시스템을 포함하는 방법.

청구항 24.

제20항 또는 제21항에 있어서, 공급 원료가 플루오르화 화합물, 암모늄염, 100 °C 이하의 비등점을 갖는 탄화수소 및 알코올, 클로로포름, 에틸 아세테이트, 아세톤, 질소, 이산화탄소, 캄포르, 라텍스 및 화학식 R^1-X-R^2 또는 R^1-X (여기서 R^1 또는 R^2 은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 방향족, 시클릭 또는 그 조합이고, X는 탄소, 황, 질소, 할로겐, 인, 산소 및 그 조합을 포함하는 어떤 기이다)을 포함하는 플루오르화되지 않은 발포제로 구성되는 군으로부터 선택되는 발포제를 2 내지 50 % v/v 포함하는 방법.

청구항 25.

제24항에 있어서, 발포제의 비등점 보다 적어도 20 °C 작은 온도에서 작동되는 외부(outlet) 온도를 갖는 스프레이 건조기에서 건조가 수행되는 것인 방법.

청구항 26.

제20항 또는 제21항에 있어서, 상기 인지질은 디라우로일포스파티딜콜린, 디올레일포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜콜린, 디스테로일포스파티딜콜린, 디베헤노일포스파티딜콜린, 디아라키도일포스파티딜콜린 및 이들의 배합물로 구성된 군 중에서 선택되는 것인 방법.

청구항 27.

제20항 또는 제21항에 있어서, 상기 공급 원료가 4.8 w/w 이상이고 50 w/w 이하인 발포제 대 인지질 비를 갖는 것인 방법.

청구항 28.

제27항에 있어서, 상기 발포제 대 인지질 비가 10-50 w/w 이내인 방법.

청구항 29.

제20항 또는 제21항에 있어서, 상기 수집된 입자의 공기역학적 직경이 0.5 – 5.0 μm 인 방법.

청구항 30.

제20항 또는 제21항에 있어서, 상기 입자는 1 – 30 μm 사이의 평균 기하 직경을 갖는 방법.

청구항 31.

제30항에 있어서, 상기 입자는 5 μm 이하의 평균 기하 직경을 갖는 방법.

청구항 32.

제20항 또는 제21항에 있어서, 입자의 벌크 밀도가 0.1 g/cm³ 이하인 방법.

청구항 33.

제20항 또는 제21항에 있어서, 상기 수집된 입자가 중공(hollow)이고 다공성(porous)인 방법.

청구항 34.

제20항 또는 제21항에 있어서, 밤포제는 퍼플루오로옥틸 브로마이드 및 퍼플루오로부틸 에탄으로 구성되는 군으로부터 선택되는 플루오르화 화합물을 포함하는 방법.

청구항 35.

제20항 또는 제21항에 있어서, 밤포제는 캄포르, 또는 암모늄 카보네이트, 암모늄 아세테이트, 암모늄 클로라이드로부터 선택되는 암모늄염을 포함하는 방법.

청구항 36.

스프레이 건조에 의해 천공된 미세구조체를 함유하는 분말을 형성하는 방법으로서, 항알레르기제, 기관지 확장제, 폐 계면활성제, 진통제, 항생제, 항감염제, 류코트리엔 억제제 또는 길항제, 항히스타민제, 항염증제, 항종양제, 항콜린제, 마취제, 항결핵제, 조영제, 심혈관제, 효소, 스테로이드, 유전 물질, 바이러스 백터, 안티센스제, 단백질, 웹티드 및 이들의 배합물로 구성된 군 중에서 선택되는 생체활성 제제, 계면활성제, 및 플루오르화 화합물, 암모늄염, 100 °C 이하의 비등점을 갖는 알코올, 탄화수소, 클로로포름, 에틸 아세테이트, 아세톤, 질소, 이산화탄소, 캄포르, 라텍스 및 화학식 R¹-X-R² 또는 R¹-X (여기서 R¹ 또는 R²은 수소, 알킬, 알케닐, 알키닐, 방향족, 시클릭 또는 그 조합이고, X는 탄소, 황, 질소, 할로겐, 인, 산소 및 그 조합을 포함하는 어떤 기이다)을 포함하는 플루오르화되지 않은 밤포제로 구성되는 군으로부터 선택되는 밤포제 2 내지 50 % v/v 를 포함하는 공급 원료를 제공하는 단계;

상기 공급 원료를 분무시켜 분산된 소적(droplets)을 생성시키는 단계;

상기 소적을 건조시켜 상기 생체활성 제제 및 계면활성제를 포함하는 천공된 미세구조체를 형성시키는 단계;

를 포함하는 방법.

청구항 37.

제36항에 있어서, 상기 천공된 미세구조체를 수집하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 38.

제36항 또는 제37항에 있어서, 상기 계면활성제는 디라우로일포스파티딜콜린, 디올레일포스파티딜콜린, 디팔미토일포스파티딜콜린, 디스테로일포스파티딜콜린, 디베헤노일포스파티딜콜린, 디아라키도일포스파티딜콜린 및 이들의 배합물로 구성된 군 중에서 선택되는 인지질인 방법.

청구항 39.

제36항 또는 제37항에 있어서, 발포제는 퍼플루오로옥틸 브로마이드, 퍼플루오로부틸 에탄, 및 퍼플루오로옥틸 아이오다이드로 구성되는 군으로부터 선택되는 플루오르화 화합물을 포함하는 방법.

청구항 40.

제39항에 있어서, 상기 공급 원료가 4.8 w/w 이상이고 50 w/w 이하인 발포제 대 계면활성제 비를 갖는 것인 방법.

청구항 41.

제40항에 있어서, 상기 발포제 대 계면활성제 비가 10-50 w/w 이내인 방법.

청구항 42.

제36항 또는 제37항에 있어서, 상기 수집된 천공된 미세구조체의 공기역학적 직경이 0.5 – 5.0 μm 인 방법.

청구항 43.

제36항 또는 제37항에 있어서, 상기 천공된 미세구조체는 1 – 30 μm 사이의 평균 기하 직경을 갖는 방법.

청구항 44.

제43항에 있어서, 상기 천공된 미세구조체는 5 μm 이하의 평균 기하 직경을 갖는 방법.

청구항 45.

제36항 또는 제37항에 있어서, 천공된 미세구조체의 벌크 밀도가 0.1 g/cm³ 이하인 방법.

청구항 46.

제36항 또는 제37항에 있어서, 상기 천공된 미세구조체가 중공이고 다공성인방법.

청구항 47.

제36항 또는 제37항에 있어서, 발포제가 암모늄 카보네이트, 암모늄 아세테이트 및 암모늄 클로라이드로부터 선택되는 암모늄염 또는 캄포르를 포함하는 방법.

청구항 48.

삭제

청구항 49.

삭제

청구항 50.

삭제

청구항 51.

삭제

청구항 52.

삭제

청구항 53.

삭제

청구항 54.

삭제

청구항 55.

삭제

청구항 56.

삭제

청구항 57.

삭제

청구항 58.

삭제

청구항 59.

삭제

청구항 60.

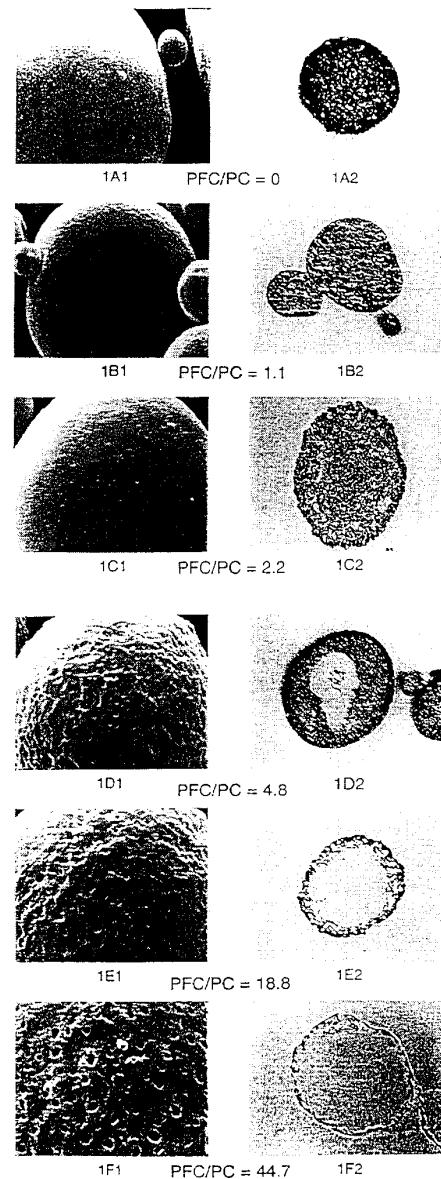
삭제

청구항 61.

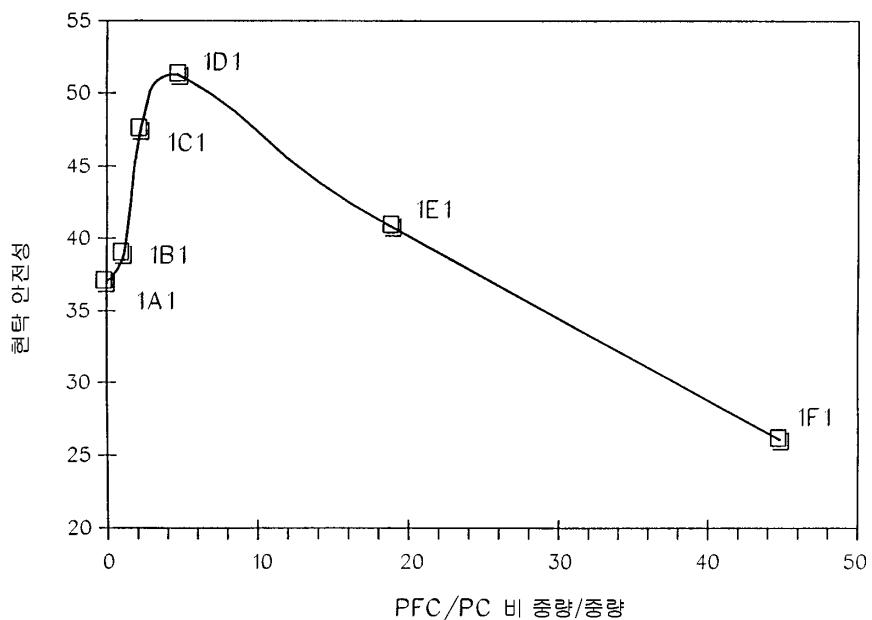
삭제

도면

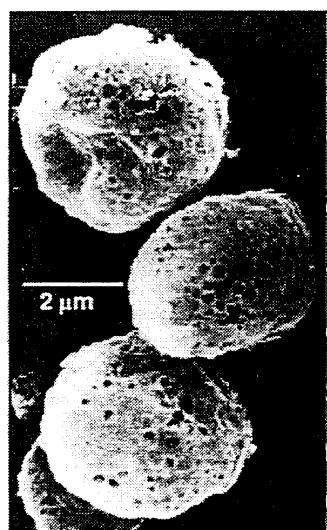
도면1



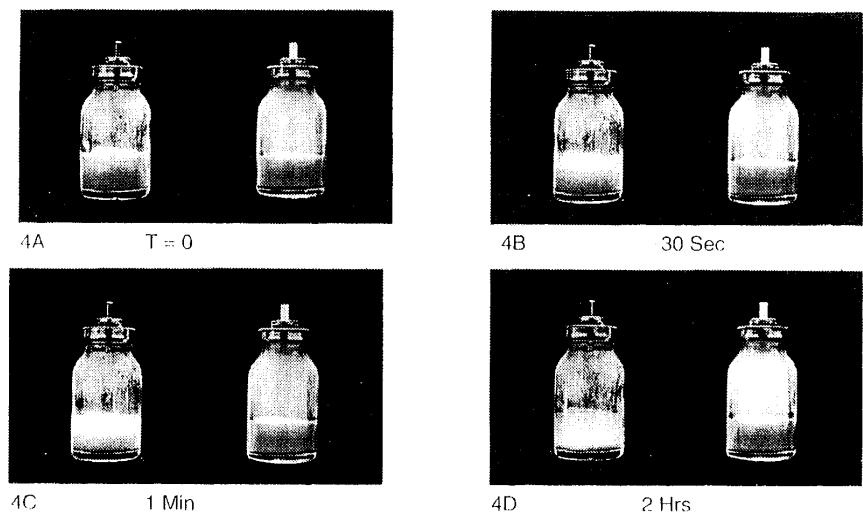
도면2



도면3



도면4



도면5

