	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2014-0020815 (43) 공개일자 2014년02월19일
(51) 국제특허분류(Int. Cl.) <i>A61K 31/58</i> (2006.01) <i>A61K 31/57</i> (2006.01) <i>A61K 45/06</i> (2006.01) <i>A61K 9/12</i> (2006.01) <i>A61P 11/06</i> (2006.01) (21) 출원번호 10-2013-7003819 (22) 출원일자(국제) 2011년07월18일 심사청구일자 없음 (85) 번역문제출일자 2013년02월15일 (86) 국제출원번호 PCT/GB2011/001077 (87) 국제공개번호 WO 2012/007729 국제공개일자 2012년01월19일 (30) 우선권주장 2051/MUM/2010 2010년07월16일 인도(IN) (뒷면에 계속)		(71) 출원인 시플라 리미티드 인도 뭄바이 400 008 뭄바이 센트럴 (72) 발명자 말호트라, 지나 인도 마하라쉬트라 뭄바이 400 010 마즈가온 오퍼짓 마즈가온 포스트 오피스 4 앤더슨 하우스 푸란다레, 쉬리니바스, 마드후카르 인도 마하라쉬트라 뭄바이 400 031 와다라 오퍼짓 차네쉬와르 비드야라야 오퍼짓 알.에이. 키드와이 로드 나페룰 타워즈 비/25 룰라, 아마르 인도 뭄바이 400 005 코라바 쿠페 파라데 13티에 이치 플로어 131 메이커 타워즈 엘 (74) 대리인 오국진

전체 청구항 수 : 총 48 항

(54) 발명의 명칭 R (+) 부데소나이드 및 1종 이상의 기관지확장제를 포함하는 약학 조성물

**(57) 요약**

R (+) 부데소나이드 및 1종 이상의 기관지확장제, 및 선택적으로 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 흡입용 약학 조성물.

(30) 우선권주장

3156/MUM/2010 2010년11월18일 인도(IN)

3157/MUM/2010 2010년11월18일 인도(IN)

---

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

R (+) 부테소나이드 및 1종 이상의 기관지확장제, 및 선택적으로 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하는 약학 조성물.

### 청구항 2

제1항에 있어서, R (+) 부테소나이드가 80 내지 640 mcg 범위의 함량으로 존재하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 기관지확장제가 1종 이상의 베타<sub>2</sub>-효능제를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

### 청구항 4

제3항에 있어서, 상기 베타<sub>2</sub>-효능제가 알부테롤, 레보알부테롤, 터부탈린, 피르부테롤, 프로카테롤, 메타프로테레놀, 페노테롤, 비툴테롤 메실레이트, 리토드린, 살메테롤, 포르모테롤, 아르포르모테롤, 카르모테롤, 밤부테롤, 클렌부테롤, 인다카테롤, 밀베테롤, 빌란테롤, 올로다테롤, 또는 이들의 조합으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

### 청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 상기 베타<sub>2</sub>-효능제가 포르모테롤을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

### 청구항 6

제3항 또는 제4항에 있어서, 상기 베타<sub>2</sub>-효능제가 아르포르모테롤을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

### 청구항 7

제3항 또는 제4항에 있어서, 상기 베타<sub>2</sub>-효능제가 살메테롤을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

### 청구항 8

제3항 또는 제4항에 있어서, 상기 베타<sub>2</sub>-효능제가 카르모테롤을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

### 청구항 9

제3항, 제4항, 또는 제8항에 있어서, 카르모테롤이 1 mcg 내지 4 mcg 범위의 함량으로 존재하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

### 청구항 10

제3항 또는 제4항에 있어서, 상기 베타<sub>2</sub>-효능제가 인다카테롤을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

### 청구항 11

제3항, 제4항, 또는 제10항에 있어서, 인다카테롤이 50 mcg 내지 800 mcg 범위의 함량으로 존재하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

### 청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기관지확장제가 1종 이상의 항콜린제를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

### 청구항 13

제12항에 있어서, 상기 항콜린제가 티오토프로피움, 이프라트로피움, 옥시트로피움 및 이들의 조합으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

### 청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 항콜린제가 티오토프로피움을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

### 청구항 15

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 티오토프로피움이 9 mcg 내지 18 mcg 범위의 함량으로 존재하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

### 청구항 16

제12항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항콜린제가 옥시트로피움을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

### 청구항 17

제12항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 항콜린제가 이프라트로피움을 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

### 청구항 18

제1항에 있어서, 상기 기관지확장제가 1종 이상의 베타<sub>2</sub>-효능제 및/또는 1종 이상의 항콜린제를 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

### 청구항 19

제1항 또는 제18항에 있어서, R (+) 부데소나이드 및 포르모테롤을 포함하는 약학 조성물.

### 청구항 20

제1항 또는 제18항에 있어서, R (+) 부데소나이드 및 아르포르모테롤을 포함하는 약학 조성물.

### 청구항 21

제1항 또는 제18항에 있어서, R (+) 부데소나이드, 티오토프로피움 및 카르모테롤을 포함하는 약학 조성물.

### 청구항 22

제1항 또는 제18항에 있어서, R (+) 부데소나이드, 티오토프로피움 및 인다카테롤을 포함하는 약학 조성물.

### 청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, R (+) 부데소나이드 및 베타<sub>2</sub>-효능제가 첨가제와 함께 단일의 약학 조성물로 제제화되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

### 청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, R (+) 부데소나이드 및 항콜린제가 첨가제와 함께 단일의 약학 조성물로 제제화되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

### 청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 베타<sub>2</sub>-효능제 및 항콜린제가 첨가제와 함께 단일의 약학 조성물로 제제화되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

### 청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, R (+) 부테소나이드, 베타<sub>2</sub>-효능제 및 항콜린제가 첨가제와 함께 단일의 약학 조성물로 제제화되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

#### 청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 흡입 조성물로서 제제화되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

#### 청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 계량 용량 흡입기에서의 사용을 위하여 제제화되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

#### 청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 추진제를 추가로 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 공용매, 항산화제, 계면활성제, 증량제, 및 활택제로부터 선택된 첨가제를 추가로 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 31

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 건조 분말 흡입 제제로서의 사용을 위하여 제제화되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

#### 청구항 32

제31항에 있어서, 건조 분말 흡입 제제에서의 사용에 적합한 미세 분할된 약학적으로 허용가능한 담체를 1종 이상 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

#### 청구항 33

제32항에 있어서, 상기 담체가 당류 및/또는 당 알코올을 포함하는 것을 특징으로 하는 조합 조성물.

#### 청구항 34

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 흡입 용액으로서의 사용을 위하여 제제화되는 것을 특징으로 하는 조합 조성물.

#### 청구항 35

제34항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 비히클 중에 젖음제, 삼투제, pH 조절제, 완충제, 및 착화제로부터 선택된 첨가제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는 조합 조성물.

#### 청구항 36

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 흡입을 위하여, 비강 스프레이로서의 사용을 위하여, 비강 점적제로서의 사용을 위하여, 살포 분말로서의 사용을 위하여, 혹은 스프레이 패치로서의 사용을 위하여 제제화되는 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

#### 청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 1일 1회 투여용인 것을 특징으로 하는 약학 조성물.

#### 청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 항히스타민제, 항알러지제 또는 류코트리엔 길항제 또는 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 토포머, 유도체, 에난티오머, 이성질체, 수화물, 프로드럭 또는 결정다형체로부터 선택된 1종 이상의 활성성분을 추가로 포함하는 약학 조성물.

#### 청구항 39

R (+) 부데소나이드를 1종 이상의 기관지확장제 및 선택적으로 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 결합하는 것을 포함하는, 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물의 제조방법.

#### 청구항 40

호흡기 질환, 염증 질환 또는 폐쇄성 기도 질환의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에 있어서의 R (+) 부데소나이드 및 기관지확장제의 용도.

#### 청구항 41

제40항에 있어서, 상기 기관지확장제가 제3항 내지 제18항 중 어느 한 항에서 정의된 것임을 특징으로 하는 용도.

#### 청구항 42

제40항 또는 제41항에 있어서, 상기 약제가 1일 1회 투여용임을 특징으로 하는 용도.

#### 청구항 43

제40항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 질환이 COPD 또는 천식인 것을 특징으로 하는 용도.

#### 청구항 44

호흡기 질환, 염증 질환 또는 폐쇄성 기도 질환의 예방 또는 치료를 필요로 하는 환자에게 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물의 치료학적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함하는, 호흡기 질환, 염증 질환 또는 폐쇄성 기도 질환의 예방 또는 치료방법.

#### 청구항 45

제44항에 있어서, 상기 약학 조성물이 1일 1회 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 46

제44항 또는 제45항에 있어서, 상기 질환이 COPD 또는 천식인 것을 특징으로 하는 방법.

#### 청구항 47

실시예를 참조로 실질적으로 여기에 기술된 약학 조성물.

#### 청구항 48

실시예를 참조로 실질적으로 여기에 기술된 약학 조성물의 제조방법.

### 명세서

#### 기술분야

[0001] 본 발명은 R (+) 부데소나이드를 포함하는 의약품 및 제제에 관한 것이다. 더욱 상세하게는, 본 발명은 호흡기 질환, 염증 질환 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 및/또는 예방에 유용한 R (+) 부데소나이드를 포함하는 의약품 및 제제에 관한 것이다. 본 발명은 또한 본 발명에 따른 제제의 제조방법, 이들의 치료학적 용도, 및 이를 사용한 치료방법에 관한 것이다.

#### 배경기술

[0002] 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)은 대부분의 사람들에게 영향을 주는 가장 흔한 질병이다. 기체호흡 장애가 이들 기도 질환 각각에 있어서 주요한 특징이며, 그 치료에 사용되는 약제들 또한 때때로 유사하다.

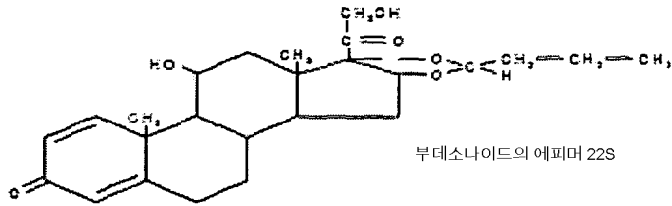
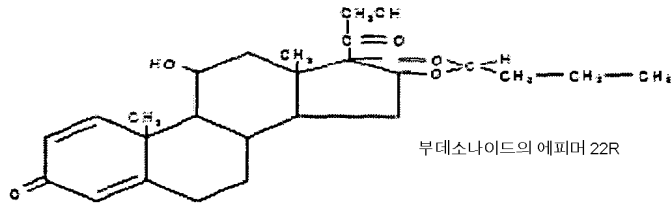
[0003] 천식 및 관련 질병의 병태생리(pathophysiology)는 기관지수축, 기도의 염증, 및 증가된 점액 분비를 포함한 다양한 증상을 포함하며, 이는 혈떡거림(wheezing), 기침, 숨가쁨(shortness of breath)을 야기한다. 지속적이고

또한 빈발하는 기침은 기도의 추가 자극 및 염증을 야기함으로써 문제를 악화시킬 수 있다. 기관지수축은 기관지 평활근 경련 및 점막 부종을 동반한 기도 염증으로 인하여 발생한다.

- [0004] COPD는 전세계적으로 유행이 증가하고 있는 심각한 호흡기 질환이다. 인도에서, 예측된 환자는 약 1236 만명이다. 이는 최근 영국 및 미국에서 4번째 사망 원인이며, 2020년까지 전세계 질병에서 3위를 차지할 것으로 예측되고 있다.
- [0005] COPD는 완전히 가역적인 것은 아닌 기체 흐름 제한을 특징으로 하는 예방가능하고 치료가능한 질병 상태이다. 기체흐름 방해는 통상 진행성이며, 주로 담배 흡연에 의해 야기되는 유독한 입자 또는 가스에 대한 폐의 비정상적인 염증 반응과 연관된다. COPD가 폐에 영향을 줄지라도, COPD는 또한 상당한 전신적 결과를 생성한다. COPD는 점액 과다 분비, 기종(emphysema) 및 기관지염과 연관된다.
- [0006] 최근, COPD 및 천식의 치료 또는 예방을 위한 치료법은 베타<sub>2</sub>-효능제, 항콜린제 및 스테로이드와 같은 기관지확장제의 사용을 포함한다.
- [0007] 흡입된 기관지확장제는 COPD를 위한 약물치료의 근간이며, 이는 증상을 완화하고, 질병의 악화를 감소시키고 또한 삶의 질을 개선하는 이들의 능력에 기인한다. 이러한 약물들은 또한 기체흐름 제한 및 과다팽창(hyperinflation)을 개선함으로써, 운동 내성(exercise tolerance)을 개선한다. 또한, 기관지확장제는 호흡기 근육 피로를 줄일 수 있고(논란이 있음) 또한 점액섬모 클리어런스(mucociliary clearance)를 개선한다.
- [0008] 장시간 작용성 베타<sub>2</sub>-효능제는 천식 및 COPD 환자에서 폐기능을 개선하고, 증상을 줄여주고, 또한 운동-유발성 호흡곤란을 막는다. 장시간 작용성 베타<sub>2</sub>-효능제는 기도 평활근의 지속적인 이완을 야기함으로써 기관지확장을 유도한다. 지속적인 기관지확장에 추가하여, 장시간 작용성 베타<sub>2</sub>-효능제(LABAs)는, 점액섬모 수술의 자극, 호흡기 점막의 세포보호, 및 호중구 모집 및 활성화의 억제와 같은 비 평활근 효과뿐만 아니라, 기도 평활근 세포 증식 및 염증 매개자 유리의 저해와 같은 다른 효과도 발휘한다.
- [0009] 장시간 작용성 베타<sub>2</sub>-효능제는, 통상 수면 패턴에 영향을 주고 또한 환자의 전체적인 삶의 질을 떨어뜨리는, 야간 혹은 새벽에 발생하는 증상을 감소시킨다.
- [0010] 또한, 장시간 작용성 베타<sub>2</sub>-효능제의 사용은 약물 투여의 빈도를 줄여준다.
- [0011] 항콜린제는 또한 COPD 환자의 증상 치료를 위한 첫번째 선택약물이다.
- [0012] 항콜린제는, 절후 콜린성 신경(postganglionic cholinergic nerves)에 의해 자극된 구조에 대한 아세틸콜린의 무스카린성 작용을 저해한다. 이러한 항콜린제는 전형적으로 평활근을 이완시키고 상당한 기관지확장을 야기함으로써 기관지수축을 저해한다.
- [0013] 베타<sub>2</sub>-효능제 및 항콜린제가 기관지수축에 있어서 증상적 경감을 제공하는 것으로 또한 알려져 있더라도, 천식의 다른 구성요소인 염증은 스테로이드 치료와 같은 별도의 치료를 필요로 한다. 대부분의 이러한 흡입되는 코르티코스테로이드는 다중 투여 요법(multiple dosage regimens)으로 투여될 필요가 있다.
- [0014] 코르티코스테로이드/글루코코르티코이드를 사용한 치료법은 지속적인 천식에 대하여 현재 사용가능한 가장 강력하고 효과적인 치료법 중 하나로 간주되고 있다.코르티코스테로이드는 호흡기 질환의 병인과 연관된 염증성 세포 및 염증 매개자에 대하여 저해 효과를 나타낸다.
- [0015] 코르티코스테로이드는 많은 상이한 증상을 치료하기 위하여, 몇 가지 형태로 사용된다. 이들은 가려움, 부종, 홍조(redness) 및 알러지 반응을 감소시키기 때문에, 피부 질환(skin problems), 심각한 알러지, 천식, 및 관절염을 치료하는데 자주 사용된다.
- [0016] 현재 사용가능한 코르티코스테로이드는 베클로메타손, 부테소나이드, 플루티카손, 모메타손, 및 트리암시놀론을 포함한다.
- [0017] 장시간-지속성 베타<sub>2</sub>-효능제, 항콜린제 및 흡입되는 코르티코스테로이드의 조합 치료법은, 천식 및 COPD와 같은 호흡기 질환에 의해 영향을 받는 환자에 있어서, 고용량의 흡입되는 코르티코스테로이드 단독에 비하여, 폐 효율을 증가시키고, 염증성 반응을 감소시키며 또한 증상적 완화를 제공한다. 그러나, 특정 장시간-지속성 베타<sub>2</sub>-효능제, 특정 항콜린제 및 특정 흡입되는 코르티코스테로이드의 선택은 고정된 투여량 조합(fixed dose

combination)의 제제에 있어서 매우 중요한 역할을 한다.

- [0018] 조합 치료법은 또한 호흡기 질환의 치료를 단순화하고, 치료 비용을 감소시키고, 또한 호흡기 질환의 조절을 제공한다. 투여 빈도를 최소한으로 감소시키는 것은, 환자가 치료법을 고수하는 것을 개선하기 위하여, COPD 및 천식 관리를 단순화하는데 있어서 주요한 단계이다.
- [0019] US2009088408은 항콜린제, 코르티코스테로이드 및 베타작용제(betamimetics)의 약학 조성물 및 호흡기 질환의 치료에 있어서의 이들의 용도를 개시하고 있다.
- [0020] US20050042174는 베타<sub>2</sub>-효능제, 항콜린제 및 항-염증성 스테로이드의 조합 투여와 같은 천식 약제들의 조합 투여를 개시하고 있다.
- [0021] W02006105401은 호흡기 질환, 염증 질환 또는 폐쇄성 기도 질환의 예방 또는 치료에 있어서, 동시 및 순차적인 투여를 위한, 항콜린제, 코르티코스테로이드 및 장시간 작용성 베타<sub>2</sub>-효능제의 조합을 개시하고 있다.
- [0022] W02004028545는 섬유화 질환(fibrotic diseases)의 치료에 있어서 장시간-작용성 베타<sub>2</sub>-효능제 및 글루코코르티코스테로이드의 조합을 개시하고 있다.
- [0023] 그러나, 코르티코스테로이드의 사용, 특히 어린이에서의 사용은 잠재적인 부작용으로 인하여 제한되어 왔다. 어린이 및 십대들에서, 이들 약물은 성장을 멈추게 하거나 느려지게 할 수 있고, 부신(천연 코르티코스테로이드를 분비하는, 각각의 신장에 위치하는 작은 선(glands))의 기능에 영향을 줄 수 있다. 어린이에 대한 또다른 가능한 문제점은 코르티코스테로이드가 수두 및 홍역과 같은 감염을 더욱 심각하게 할 수 있다는 점이다.
- [0024] 코르티코스테로이드와 연관된 다른 부작용은 시상하부-뇌하수체-부신 축(Hypothalamic-Pituitary-Adrenal (HPA) axis)의 억제, 어린이에서의 뼈 성장 및 노인에서의 골 밀도에 대한 영향, 안구 합병증(백내장 형성 및 녹내장) 및 피부 위축(skin atrophy)을 포함한다. 노인들에서, 코르티코스테로이드는 고혈압 및 골 질환의 위험성을 증가시킬 수 있다. 코르티코스테로이드로부터 기인한 골 문제는 특히 노인 여성에게서 발생할 수 있다.
- [0025] 어린이 및 십대들에게 코르티코스테로이드를 제공하는데 대한 이익 및 위험성은 의사들과 충분히 논의되어야 한다. 코르티코스테로이드가 제공되는 용량 및 형태를 조절함으로써, 의사는 원하지 않는 부작용의 기회를 낮출 수 있을지도 모른다.
- [0026] 몇몇의 코르티코스테로이드는 에난티오머로서 존재하며 키랄성(chirality)을 나타낸다. 에난티오머들은 구조적으로 동일한 화합물이며, 하나의 이성질체가 다른 이성질체의 거울상이고, 그 거울상이 서로 중첩될 수 없다는 점에서만 상이하다. 이러한 현상은 키랄성으로 알려져 있다. 구조적으로 동일할지라도, 에난티오머들은 생물계에서 매우 상이한 효과를 가질 수 있으며; 하나의 에난티오머가 특정 생물학적 활성을 가질 수 있음에 반해, 다른 에난티오머는 생물학적 활성을 전혀 가지지 않거나 혹은 완전히 상이한 형태의 생물학적 활성을 가질 수 있다.
- [0027] 코르티코스테로이드인 부테소나이드는, 강력한 항-염증 작용, 높은 선택성 및 거의 없는 부작용으로 인하여, 만성 및 천식성 기관지염의 치료에 널리 사용되어 왔다. 현재 부테소나이드가 사용되는 형태는 라세믹 혼합물이다. 즉, 그것은, 상이한 효력(strength) 및 약물동태학적 성질을 특징으로 하는, R (+) 및 S (-)로 불리는 광학 이성질체의 혼합물이다.
- [0028] 부테소나이드는 아세탈 22-탄소 원자에서 상이한 배열을 갖는 두개의 에피머(epimers) 22R (+) 및 22S (-)의 혼합물이다. 주로 에피머 22R로 구성된 R (+) 부테소나이드가 에피머의 1:1 혼합물로 구성된 제제에 대하여 임상적으로 더 우수하다는 것이 발견되었다.



[0029]

[0030]

R (+) 이성질체의 항-염증 성질은 S (-) 이성질체에 비하여 거의 3배 강력하다. R (+) 부테소나이드는 또한 더욱 큰 분포 용적 및 혈장 클리어런스를 나타낸다. R (+) 부테소나이드는 매우 좋은 내약성(well tolerated)이 있으며, 심각한 부작용을 야기하지 않는다. 그러나, R (+) 부테소나이드는 S (-) 이성질체에 비하여 더욱 신속하게 생물전환(biotransformation)되기 때문에, R (+) 부테소나이드의 전신 작용은 S (-) 부테소나이드에 비하여 더 약하다.

[0031]

부테소나이드는 호흡기 질환, 염증 질환 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료에 있어서 매우 중요하다. 그러나, 종래 기술에서 사용가능한 부테소나이드를 함유하는 대부분의 제제는 부테소나이드의 라세믹 혼합물을 함유하고 있다.

[0032]

따라서, 감소된 부작용을 갖는 흡입용의 R (+) 부테소나이드를 포함하는 약학 조성물을 제제화할 필요성이 여전히 존재하며, 또한 감소된 부작용을 갖는 흡입용의, 1종 이상의 기관지확장제와 조합된 R (+) 부테소나이드를 포함하는 약학 조성물을 제제화할 필요성이 여전히 존재한다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0033]

발명의 목적:

[0034]

본 발명의 목적은 호흡기 질환, 염증 질환 또는 폐쇄성 기도 질환의 예방 또는 치료에 있어서의 투여를 위한, R (+) 부테소나이드 및 1 종 이상의 기관지확장제를 포함하는, 신규의 흡입용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

[0035]

본 발명의 다른 목적은 호흡기 질환, 염증 질환 또는 폐쇄성 기도 질환의 예방 또는 치료에 있어서 감소된 부작용을 갖는 흡입을 위한, R (+) 부테소나이드 및 1 종 이상의 기관지확장제를 포함하는, 신규의 흡입용 약학 조성물을 제공하는 것이다.

[0036]

본 발명에 따른 조성물은 물론 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함할 수 있다.

[0037]

본 발명의 또다른 목적은 호흡기 질환, 염증 질환 또는 폐쇄성 기도 질환의 예방 또는 치료에 있어서의 투여를 위한, R (+) 부테소나이드 및 1 종 이상의 기관지확장제를 포함하는 신규의 약학 조성물의 제조방법을 제공하는 것이다.

[0038]

본 발명의 또다른 목적은 호흡기 질환, 염증 질환 또는 폐쇄성 기도 질환의 예방 또는 치료에 있어서의 사용을 위한, R (+) 부테소나이드 및 1 종 이상의 기관지확장제를 포함하는 약학 조성물을 제공하는 것이다.

### 과제의 해결 수단

[0039]

발명의 요약:

[0040]

본 발명의 첫 번째 태양에 따라, R (+) 부테소나이드 및 1종 이상의 기관지확장제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

[0041]

본 발명의 두 번째 태양에 따라, R (+) 부테소나이드 및 1종 이상의 기관지확장제를 포함하는 약학 조성물의 제조방법이 제공된다.

[0042] 본 발명의 세 번째 태양에 따라, R (+) 부테소나이드 및 1종 이상의 기관지확장제의 투여에 반응하거나 혹은 예방, 경감, 또는 제거되는 질환 또는 증상을 치료하는데 있어서의 사용을 위한, R (+) 부테소나이드 및 1종 이상의 기관지확장제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] 발명의 상세한 설명:

[0044] 부테소나이드의 R (+) 에난티오머가, 코르티코스테로이드 사용자에게 의해 공통적으로 경험되는 바람직하지 않은 부작용을 경감시킴과 동시에, 기관지 질환의 완화를 제공한다는 것이 발견되었다. 또한, 활성 에난티오머가 사용되므로, 필요한 투여량이 라세믹 부테소나이드에 비하여 감소되며, 이러한 감소된 투여량은 또한 바람직하지 않은 부작용의 감소에 기여한다.

[0045] 본 발명은 따라서, 코르티코스테로이드 사용자에게 의해 공통적으로 경험되는 바람직하지 않은 부작용을 경감시킴과 동시에, 호흡기 질환, 염증 질환 또는 폐쇄성 기도 질환의 예방 또는 치료에 있어서 투여를 위한 R (+) 부테소나이드 및 1종 이상의 기관지확장제를 포함하는 신규의 흡입용 약학조성물을 제공한다.

[0046] 본 발명에 따라, 부테소나이드의 광학적으로 순수한 R (+) 이성질체는 단독으로 투여되거나, 혹은 호흡기 질환, 염증 질환 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 1종 이상의 기관지확장제 또는 다른 약물들과 조합하여 투여될 수 있다.

[0047] 상기 다른 약물들은 호흡기 질환을 위해 통상적으로 사용되는 다양한 약물 군, 예를 들어 기관지확장제로부터 선택될 수 있다.

[0048] 본 발명은 R (+) 부테소나이드 및 1종 이상의 기관지확장제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0049] 본 발명에 따라 사용되는 기관지확장제는 베타<sub>2</sub>-효능제 및/또는 항콜린제일 수 있다. 논의되는 바와 같이, 특정한 장시간-작용성 베타<sub>2</sub>-효능제, 항콜린제, 및 흡입되는 코르티코스테로이드의 선택은 고정된 용량 조합의 제제에서 매우 중요한 역할을 한다.

[0050] 상기 용어 "베타<sub>2</sub>-효능제(beta<sub>2</sub>-agonist agent 혹은 beta<sub>2</sub>-agonist)" 또는 "항콜린제(anticholinergic agent)" 또는 "코르티코스테로이드(corticosteroids)"는 광범위한 의미로 사용되며, 베타<sub>2</sub>-효능제 또는 항콜린제 자체뿐만 아니라, 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 약학적으로 허용가능한 용매화물, 약학적으로 허용가능한 수화물, 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 약학적으로 허용가능한 유도체, 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 약학적으로 허용가능한 결정다형체, 약학적으로 허용가능한 프로드럭 등을 포함한다.

[0051] 본 발명은 또한 R (+) 부테소나이드 및 1종 이상의 베타<sub>2</sub>-효능제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0052] 본 발명에 따라, 베타<sub>2</sub>-효능제는, 1종 이상의, 단시간-작용성 베타<sub>2</sub>-효능제, 장시간-작용성 베타<sub>2</sub>-효능제, 또는 초장시간-작용성(ultra long acting) 베타<sub>2</sub>-효능제를 포함할 수 있다.

[0053] 본 발명에 따라 사용될 수 있는 베타<sub>2</sub>-효능제는 알부테롤, 레보알부테롤, 터부탈린, 피르부테롤, 프로카테롤, 메타프로테롤, 페노테롤, 비톨테롤 메실레이트, 리토드린, 살메테롤, 포르모테롤, 아르포르모테롤, 카르모테롤, 밤부테롤, 클렌부테롤, 인다카테롤, 밀베테롤, 빌란테롤, 올로다테롤을 포함한다.

[0054] 본 발명의 일 구현예에 따라, 상기 약학 조성물은 R (+) 부테소나이드, 포르모테롤, 및 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하거나, R (+) 부테소나이드, 아르포르모테롤, 및 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하거나, R (+) 부테소나이드, 살메테롤, 및 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함할 수 있다.

[0055] 본 발명의 다른 구현예에 따라, 상기 약학 조성물은 R (+) 부테소나이드, 카르모테롤, 및 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함할 수 있다.

[0056] 본 발명의 또다른 구현예에 따라, 상기 약학 조성물은 R (+) 부테소나이드, 인다카테롤, 및 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함할 수 있다.

[0057] 본 발명은 또한 R (+) 부테소나이드 및 1종 이상의 항콜린제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

- [0058] 적절한 항콜린제는 티오토트로피움, 이프라트로피움 및 옥시트로피움을 포함한다.
- [0059] 본 발명의 일 구현예에 따라, 상기 약학 조성물은 R (+) 부데소나이드, 티오토트로피움, 및 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하거나, 혹은 R (+) 부데소나이드, 이프라트로피움, 및 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하거나, 혹은 R (+) 부데소나이드, 옥시트로피움, 및 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함할 수 있다.
- [0060] 본 발명은 또한 R (+) 부데소나이드, 1종 이상의 베타-효능제, 및 1종 이상의 항콜린제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0061] 본 발명의 일 구현예에 따라, 상기 약학 조성물은 R (+) 부데소나이드, 아르포르모테롤, 티오토트로피움, 및 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하거나, 혹은 R (+) 부데소나이드, 아르포르모테롤, 티오토트로피움, 및 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하거나, 혹은 R (+) 부데소나이드, 티오토트로피움, 카르모테롤, 및 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함하거나, 혹은 R (+) 부데소나이드, 티오토트로피움, 인다카테롤, 및 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함할 수 있다.
- [0062] 본 발명에서 사용되기 위한 바람직한 베타<sub>2</sub>-효능제는 카르모테롤이다.
- [0063] 카르모테롤은 화학적으로 8-히드록시-5-(1-히드록시-2-(N-(2-(4-메톡시페닐)-1-메틸에틸)아미노)에틸)-2(1H)-퀴놀린-2-일)은 염산염으로 알려져 있으며, 신속한 반응 개시, 반응의 장시간 지속성을 가지며, 또한 베타<sub>2</sub> 아드레날린 수용체에 대한 높은 선택성을 갖는 것을 특징으로 하는 장시간-작용성 베타<sub>2</sub>-효능제이다. 더욱이, 카르모테롤은 다른 장시간-작용성 베타<sub>2</sub>-효능제에 비해 더욱 강력하다.
- [0064] 본 발명에서 사용되기 위한 다른 바람직한 베타<sub>2</sub>-효능제는 인다카테롤이다.
- [0065] 인다카테롤은 화학적으로 (R)-5-[2-[(5,6-디에틸-2,3-디히드로-1H-인덴-2-일)아미노]-1-히드록시에틸]-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온으로 알려져 있으며, 초장시간-작용성 베타<sub>2</sub>-효능제이다. 더욱이 인다카테롤은 더 우수한 심혈관계 안전성 영역(safety margin)을 가질 뿐만 아니라 더욱 장시간의 반응 지속성을 나타낸다.
- [0066] 본 발명에서 사용되기 위한 바람직한 항콜린제는 티오토트로피움이다.
- [0067] 티오토트로피움은 화학적으로(1 $\alpha$ , 2 $\beta$ , 4 $\beta$ , 5 $\alpha$ , 7 $\beta$ )-7-[(히드록시 디-2-티에닐 아세틸)옥시]-9,9-디메틸-3-옥사-9-아조니아 트리시클로 [3.3.1.0<sup>2,4</sup>] 노난 브로마이드 일수화물로서 알려져 있다. 티오토트로피움은 32시간까지의 반응 지속성을 갖는다. 또한, 티오토트로피움은 호흡곤란(dyspnea)을 개선시키고, 구조 치료(rescue therapy)의 필요성을 감소시킨다.
- [0068] 호흡 재활(pulmonary rehabilitation, PR)과 조합된 티오토트로피움은 증가된 운동 지속 시간과 연관되고, 또한 COPD 환자에 있어서 PR 단독에 비하여, 호흡 곤란 및 건강 상태에 있어서 임상적으로 의미있는 개선을 제공한다.
- [0069] 더욱이, 티오토트로피움은, 폐 기능의 효과, 호흡곤란, 악화율(exacerbation rates) 및 건강 상태의 측면에서, COPD 환자의 치료에 있어서 이프라트로피움 보다 더 강력하다.
- [0070] 용어 "카르모테롤(carmoterol)", "인다카테롤(indacaterol)" 및 "티오토트로피움(tiotropium)"은 광범위한 의미로 사용되며, "카르모테롤", "인다카테롤" 및 "티오토트로피움" 자체뿐만 아니라, 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 약학적으로 허용가능한 용매화물, 약학적으로 허용가능한 수화물, 약학적으로 허용가능한 에스테르, 약학적으로 허용가능한 에난티오머, 약학적으로 허용가능한 유도체, 약학적으로 허용가능한 결정다형체, 약학적으로 허용가능한 프로드럭 등을 포함한다.
- [0071] 용어 "R (+) 부데소나이드(R (+) budesonide)"는 광범위한 의미로 사용되며, "R (+) 부데소나이드" 자체뿐만 아니라, 이의 약학적으로 허용가능한 염, 약학적으로 허용가능한 용매화물, 약학적으로 허용가능한 수화물, 약학적으로 허용가능한 에스테르, 약학적으로 허용가능한 유도체, 약학적으로 허용가능한 결정다형체, 약학적으로 허용가능한 프로드럭 등을 포함한다.
- [0072] 본 발명에 따라, 바람직한 베타<sub>2</sub>-효능제는 카르모테롤, 인다카테롤, 포르모테롤, 아르포르모테롤, 살메테롤이다.
- [0073] 본 발명에 따라, 바람직한 항콜린제는 티오토트로피움, 옥시트로피움, 이프라트로피움이다.

- [0074] 본 발명에 따른 특히 바람직한 조성물은 베타<sub>2</sub>-효능제가 카르모테롤, 인다카테롤, 포르모테롤, 아포르모테롤, 살메테롤을 포함하거나 카르모테롤, 인다카테롤, 포르모테롤, 아포르모테롤, 살메테롤로 구성되고, 항콜린제가 티오토트로피움을 포함하거나 티오토트로피움으로 구성된 약학 조성물이다.
- [0075] 특히 바람직한 조성물은 다음을 포함한다:
- [0076] R (+) 부데소나이드, 카르모테롤을 포함하는 베타<sub>2</sub>-효능제, 티오토트로피움을 포함하는 항콜린제, 및 선택적으로 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제.
- [0077] R (+) 부데소나이드, 카르모테롤로 구성된 베타<sub>2</sub>-효능제, 티오토트로피움으로 구성된 항콜린제, 및 선택적으로 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제.
- [0078] R (+) 부데소나이드, 인다카테롤을 포함하는 베타<sub>2</sub>-효능제, 티오토트로피움을 포함하는 항콜린제, 및 선택적으로 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제.
- [0079] R (+) 부데소나이드, 인다카테롤로 구성된 베타<sub>2</sub>-효능제, 티오토트로피움으로 구성된 항콜린제, 및 선택적으로 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제.
- [0080] R (+) 부데소나이드, 포르모테롤을 포함하는 베타<sub>2</sub>-효능제, 및 선택적으로 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제.
- [0081] R (+) 부데소나이드, 포르모테롤로 구성된 베타<sub>2</sub>-효능제, 및 선택적으로 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제.
- [0082] R (+) 부데소나이드, 아포르모테롤을 포함하는 베타<sub>2</sub>-효능제, 및 선택적으로 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제.
- [0083] R (+) 부데소나이드, 아포르모테롤로 구성된 베타<sub>2</sub>-효능제, 및 선택적으로 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제.
- [0084] 본 발명에 따라, R (+) 부데소나이드는 조성물 중에 약 80 mcg 내지 약 640 mcg의 양으로 존재할 수 있다.
- [0085] 본 발명에 따라, 카르모테롤은 조성물 중에 약 1 mcg 내지 약 4 mcg의 양으로 존재할 수 있다.
- [0086] 본 발명에 따라, 인다카테롤은 조성물 중에 약 50 mcg 내지 약 800 mcg의 양으로 존재할 수 있다.
- [0087] 본 발명에 따라, 티오토트로피움은 조성물 중에 약 9 mcg 내지 약 18 mcg의 양으로 존재할 수 있다.
- [0088] 본 발명자들은 R (+) 부데소나이드, 티오토트로피움 및 카르모테롤의 조합 치료 및 R (+) 부데소나이드, 티오토트로피움 및 인다카테롤의 조합 치료가 기도의 염증성 및/또는 폐쇄성 질환, 특히 COPD 또는 천식을 치료하기 위한 효과적인 방법을 제공한다는 것을 발견하였다.
- [0089] 더욱이, R (+) 부데소나이드, 티오토트로피움 및 카르모테롤의 조합 및 R (+) 부데소나이드, 티오토트로피움 및 인다카테롤의 조합은, 신속한 작용 개시, 폐쇄성 또는 염증성 기도 질환의 개선된 조절, 혹은 질병의 악화 감소를 제공한다.
- [0090] 상기 조합의 또다른 장점은 이들이 단일의 약제로 폐쇄성 및 염증성 기도 질환의 치료를 촉진한다는 것이다.
- [0091] 본 발명자들은 또한 R (+) 부데소나이드, 티오토트로피움 및 카르모테롤의 조합 및 R (+) 부데소나이드, 티오토트로피움 및 인다카테롤의 조합이 치료학적으로 유효한 양으로 1일 1회 각각 투여될 수 있다는 것을 발견하였다.
- [0092] 더욱이, 이러한 조합 치료는, 현재 복수의(multiple) 흡입기들을 사용하여야만 하는 심각한 COPD 환자를 위하여, 단일 흡입기의 사용에 의한 조합 투여를 제공한다. COPD가 흡입기들을 혼동할 수 있고 또한 심장 질환, 관절염 등과 같은 몇몇의 합병 증상을 가져 다른 약제를 투약받는 노인들의 질환이기 때문에, 이는 특히 중요하다.
- [0093] 본 발명의 약학 조성물은 기도로의 약물 수송을 위해 사용되는 임의의 적절한 방법에 의해 투여될 수 있다. 본 발명의 조성물은 따라서 계량 용량 흡입기(metered dose inhalers, MDI), 건조 분말 흡입기(dry powder

inhalers, DPI), 분무기(nebulisers), 비강 스프레이(nasal sprays), 비강 점적제(nasal drops), 살포 분말(insufflation powders), 스프레이(sprays) 및 스프레이 패치(spray patches)를 사용하여 투여될 수 있다.

- [0094] 본 발명의 바람직한 구현예는 R (+) 부테소나이드 및 1종 이상의 기관지확장제를 포함하는 약학 조성물을 포함하며, 상기 조성물은 분무기, 건조 분말 흡입기(DPI), 비강 스프레이, 비강 점적제, 살포 분말, 스프레이 및 스프레이 패치의 형태로 사용되며; 특히 바람직한 구현예에서, 상기 조성물은 계량 용량 흡입기(MDI)의 형태로 사용된다.
- [0095] 본 발명에 따른 다양한 제제 형태는 이를 제제화하는데 적합한 담체/첨가제를 포함할 수 있다.
- [0096] 본 발명에 따른 계량 용량 흡입 제제는 HFC/HFA 추진제, 공-용매, 증량제(bulking agents), 비휘발성 성분, 완충제/pH 조절제, 계면활성제, 보존제, 착화제, 활택제, 향산화제 또는 이들이 조합과 같은 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 첨가제를 포함할 수 있다.
- [0097] 본 발명의 명세서에서, 추진제는 공-용매(들)와 혼합될 때 치료학적으로 유효한 양의 약제가 용해될 수 있는 균질한(homogeneous) 추진제 시스템을 형성하는 물질들이다. 상기 HFC/HFA 추진제는 독성학적으로 안전하여야 하며, 또한 약제가 가압 MDI를 통하여 투여될 수 있도록 하는데 적합한 증기압을 가져야 한다.
- [0098] 본 발명에 따라, 상기 HFC/HFA 추진제는 1,1,1,2-테트라플루오로에탄(HFA-134(a)), 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판(HFA-227), HFC-32(디플루오로메탄), HFC-143(a)(1,1,1-트리플루오로에탄), HFC-134(1,1,2,2-테트라플루오로에탄), HFC-152a(1,1-디플루오로에탄) 중 1종 이상을 포함할 수 있으며, 또한 당업자에게 알려져 있을 수 있는 다른 추진제를 포함할 수 있다.
- [0099] 본 발명의 명세서에서, 상기 공-용매는 제제에서 원하는 양으로 혼화될 수 있는 임의의 용매로서, 첨가될 때 약제가 용해될 수 있는 제제를 제공하는 임의의 용매이다. 공-용매의 기능은 제제 내에서 약제 및 첨가제의 용해도를 증가시키는 것이다.
- [0100] 본 발명에 따라, 상기 공-용매는 에틸 알코올 및 이소프로필 알코올과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> 지방족 알코올; 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 글리콜 에테르, 및 옥시에틸렌과 옥시프로필렌의 블록 공중합체와 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, 글리콜; 글리세롤, 폴리옥시에틸렌 알코올, 및 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르와 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, 다른 물질들; n-프로판, n-부탄, 이소부탄, n-펜탄, 이소-펜탄, 네오-펜탄, 및 n-헥산과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, 탄화수소; 및 디에틸 에테르와 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, 에테르 중 1종 이상을 포함할 수 있다.
- [0101] 적합한 계면활성제가 본 발명의 에어로졸 용액 제제에서 사용될 수 있으며, 상기 계면활성제는 용액 제제를 안정화하고 또한 계량 용량 흡입기 내에서 밸브 시스템의 성능을 개선하는데 기여할 수 있다.
- [0102] 본 발명에 따라, 상기 계면활성제는 1종 이상의 이온성 및/또는 비-이온성 계면활성제를 포함할 수 있으며, 올레산, 소르비탄 트리올리에이트, 레시틴, 이소프로필미리스테이트, 타일록사폴(tyloxapol), 폴리비닐피롤리돈, 폴리소르베이트 80과 같은 폴리소르베이트류, 비타민 E-TPGS, 및 마크로골-15-히드록시스테아레이트와 같은 마크로골 히드록시스테아레이트를 포함하나 이에 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 명세서에서, 상기 비휘발성 성분은 용매의 증발 후에도 남아있게 되는 모든 현탁된 혹은 용해된 구성성분이다.
- [0103] 본 발명에 따라, 상기 비휘발성 성분은 글루코오즈, 아라비노오즈와 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, 단당류; 락토오즈, 말토오즈와 같은 이당류; 덱스트란과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, 올리고당류 및 다당류; 글리세롤, 소르비톨, 만니톨, 자일리톨과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, 다가 알코올(polyalcohol); 염화칼륨, 염화마그네슘, 황산마그네슘, 염화나트륨, 구연산나트륨, 인산나트륨, 인산수소나트륨, 탄산수소나트륨, 구연산칼륨, 인산칼륨, 인산수소칼륨, 탄산수소칼륨, 탄산칼슘 및 염화칼슘과 같은, 그러나 이에 제한되지 않는, 염류 중 1종 이상을 포함할 수 있다.
- [0104] 적절한 증량제가 본 발명의 계량 용량 흡입 제제에서 사용될 수 있다.
- [0105] 본 발명에 따라, 상기 증량제는 아라비노오즈, 글루코오즈, 프럭토오즈, 리보오즈(ribose), 만노오즈, 수크로오즈, 트레할로오즈, 락토오즈, 말토오즈, 전분, 덱스트란, 또는 만니톨과 같은, 단당류, 이당류, 다당류 및 당 알코올을 포함한, 1종 이상의 당류를 포함할 수 있다.
- [0106] 적절한 완충제 또는 pH 조절제가 본 발명의 계량 용량 흡입 제제에서 사용될 수 있다.
- [0107] 본 발명에 따라, 상기 완충제 또는 pH 조절제는 구연산, 아스코르브산, 염산, 황산, 질산, 또는 인산과 같은,

그러나 이에 제한되지 않는, 1종 이상의 유기산 또는 무기산을 포함할 수 있다.

- [0108] 병원성 세균의 오염으로부터 제제를 보호하기 위하여, 적절한 보존제가 본 발명의 에어로졸 용액 제제에서 사용될 수 있다.
- [0109] 본 발명에 따라, 상기 보존제는 벤잘코늄 클로라이드, 벤조산, 소듐 벤조에이트와 같은 벤조에이트류, 및 당업자에게 알려져 있을 수 있는 다른 보존제 중 1종 이상을 포함할 수 있다.
- [0110] 적절한 착화제가 본 발명의 에어로졸 용액 제제에서 사용될 수 있으며, 상기 착화제는 착 결합(complex bonds)을 형성할 수 있다.
- [0111] 본 발명에 따라, 상기 착화제는 소듐 EDTA 혹은 디소듐 EDTA 중 1종 이상을 포함할 수 있으나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0112] 본 발명의 추가의 바람직한 구현예는 상기 조성물이 살포가능한 분말(insufflatable powder)의 형태일 수 있다는 것이다. 1종 이상의 기관지확장제와 조합된 R (+) 부테소나이드는 불활성 담체 성분들과 혼합되거나 혹은 불활성 담체 성분 상에 올려져 살포가능한 분말을 형성할 수 있다.
- [0113] 본 발명에 따른 건조 분말 살포 조성물은 살포제의 사용에 의해 투여될 수 있으며, 이는 건조 분말의 미세하게 분할된 연기를 생성할 수 있다. 상기 살포제는 바람직하게는 본 발명에 의해 제공되는 제제 또는 제품의 실질적으로 미리-결정된 함량의 투여를 확보하는 수단과 함께 제공된다. 상기 분말은, 분말용 병 또는 용기와 함께 제공되는, 살포제와 함께 직접 사용될 수 있거나, 혹은 상기 분말은 젤라틴 캡슐과 같은 캡슐 또는 약포(cartridge) 또는 투여를 위해 적합화된 다른 단일 투여 장치에 충전될 수 있다. 상기 살포제는 바람직하게는 캡슐 또는 다른 투여 장치를 개방하는 수단을 갖는다.
- [0114] 본 발명의 또다른 바람직한 구현예는 상기 조성물이 건조 분말 흡입기(DPI)의 형태일 수 있다는 것이다. 1종 이상의 기관지확장제와 조합된 R (+) 부테소나이드는 불활성 담체 성분들과 혼합되거나 혹은 불활성 담체 성분 상에 올려져 건조 분말 흡입 제제를 형성할 수 있다.
- [0115] 본 발명의 살포 분말 또는 건조 분말 흡입 제제 형성하는데 적합한 담체 물질은 글루코오스, 사카로오스, 락토오스, 및 프럭토오스와 같은 당/당 알코올, 전분 또는 전분 유도체, 텍스트린, 시클로텍스트린 및 이들의 유도체와 같은 올리고당류, 폴리비닐피롤리돈, 알긴산, 타일로오스(tylose), 실리식산(silicic acid), 셀룰로오스, 셀룰로오스 유도체(예를 들어, 셀룰로오스 에테르), 만니톨 또는 소르비톨과 같은 당 알코올, 탄산칼슘, 인산칼슘, 락토오스, 락티톨, 텍스트레이트, 텍스트로오스, 말토텍스트린, 단당류, 이당류, 다당류를 포함한 당류; 아라비노오스, 리보오스, 만노오스, 수크로오스, 트레할로오스, 말토오스, 및 텍스트란과 같은 당 알코올을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0116] 본 발명의 다른 구현예에서, 상기 조성물은 분무 제제의 형태일 수 있다.
- [0117] 분무 치료는, 사용하기 쉽고 또한 조정(co-ordination)이나 많은 노력을 필요로 하지 않으므로, 다른 흡입 치료에 비하여 장점을 갖는다. 이는 또한 입에 의해 섭취되는 약제에 비하여 훨씬 더 신속하게 작용한다.
- [0118] 분무제를 위하여, 본 발명에 따른 조성물은 적절한 비히클 중에 삼투제(osmotic agent), pH 조절제, 완충제, 젖음제(wetting agent), 및 착화제(complexing agent)와 같은 적절한 첨가제를 포함할 수 있다.
- [0119] 본 발명에 따른 분무 제제에 사용될 수 있는 삼투제는 염화나트륨, 염화칼륨, 염화아연, 염화칼슘 및 이들의 혼합물을 포함한다. 다른 적절한 삼투제는 만니톨, 글리세롤, 텍스트로오스, 및 이들의 혼합물을 포함하나, 이에 제한되는 것은 아니다.
- [0120] 분무 제제의 pH는 생리학적으로 허용가능한 산의 첨가에 의해 조절될 수 있다. 생리학적으로 허용가능한 무기산 또는 유기산이 이러한 목적을 위해 사용될 수 있다. 바람직한 무기산의 예는 염산, 브롬산, 질산, 황산, 인산, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 특히 적합한 유기산의 예는 아스코르브산, 구연산, 말산, 타르타르산, 말레산, 숙신산, 푸마르산, 아세트산, 포름산, 프로피온산, 및 이들의 혼합물로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0121] 본 발명에 따른 분무 제제에 사용될 수 있는 착화제는 에디트산(editic acid, EDTA) 혹은 이의 공지된 염들 중 하나, 예를 들어 소듐 EDTA 또는 디소듐 EDTA 이수화물(소듐 에데테이트)를 포함한다.
- [0122] 본 발명에 따른 분무 제제에 사용될 수 있는 젖음제는 소듐디옥틸술포숙시네이트; 폴리소르베이트 20, 폴리소르

베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 폴리소르베이트 65, 폴리소르베이트 85와 같은 폴리소르베이트; 스펀 20, 스펀 40, 스펀 60, 스펀 80, 스펀 120과 같은 소르비탄 지방산 에스테르; 소듐 라우릴 설페이트; 폴리에톡실화 피마자유(polyethoxylated castor oil); 폴리에톡실화 수소화 피마자유; 및 이들의 혼합물을 포함한다.

- [0123] 항균 보존제가 또한 다중-투여(multi-dose) 포장을 위해 첨가될 수 있다.
- [0124] 본 발명에 따른 제제는, 함유된 제제의 기도로의 적용을 가능하게 하는 수단과 함께 제공된, 적절한 용기에 함유될 수 있다.
- [0125] 본 발명의 건조 분말 흡입 제제는 젤라틴 또는 HPMC 캡슐 혹은 블리스터에 캡슐화될 수 있다. 선택적으로, 상기 건조 분말 흡입 제제는 단일 투여 혹은 다중-투여 건조 분말 흡입 장치의 저장소(reservoir)에 함유될 수 있다.
- [0126] 선택적으로, 건조 분말 흡입 제제는 적절한 액체 비히클 중에 현탁시키고, 적절한 추진제 또는 이들의 혼합물과 함께 에어로졸 용기에 포장될 수 있다.
- [0127] 또한, 건조 분말 흡입 제제는 에어로졸 조성물을 형성하도록 적절한 가스 흐름 중에 분산될 수도 있다.
- [0128] 본 발명의 계량 용량 흡입 제제는 통상의 알루미늄 캔 또는 SS (스테인레스 철) 캔 중에 포장될 수 있다. 일부 에어로졸 약물은 캔 및 밸브의 내부 표면, 즉 벽에 부착하는 경향이 있다. 이는 환자가 계량 용량 흡입기 작동 시, 활성성분의 처방된 양보다 유의성 있게 더 낮은 양을 투여받는 것으로 이어질 수 있다. 적절한 중합체로 용기의 내부 표면을 코팅하면 이러한 부착 문제를 감소시킬 수 있다. 적절한 코팅은 FEP-PES (플루오로화된 에틸렌 프로필렌 및 폴리 에테르 설펜) 및 PFA-PES (퍼플루오로 알콕시 알칸 및 폴리 에테르 설펜)과 같은 플루오로 카본 공중합체, 에폭시 및 에틸렌을 포함한다. 선택적으로, 캔의 내부 표면은 산화피막처리되거나, 플라즈마 처리 또는 플라즈마 코팅될 수도 있다.
- [0129] 본 발명에 따른 약학 조성물이 항히스타민제, 항알러지제 또는 류코트리엔 길항제, 이들의 약학적으로 허용가능한 염, 용매화물, 토타머(tautomers), 유도체, 에난티오머, 이성질체, 수화물, 프로드럭 또는 결정다형체로부터 선택된 1종 이상의 활성성분(들)을 추가로 포함(즉, 상기 기관지확장제, 즉 베타<sub>2</sub>-효능제 및/또는 항콜린제에 추가하여 포함)할 수 있다는 것이 당업자에 의해 이해될 것이다.
- [0130] 본 발명은 또한 본 발명에 따른 조성물의 제조방법을 제공한다.
- [0131] 따라서, 본 발명은 계량 용량 흡입 제제의 제조방법을 제공하며, 상기 제조방법은 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 첨가제를 활성성분들(예를 들어, R (+) 부테소나이드 및 1종 이상의 기관지확장제) 및 추진제와 혼합하는 단계 및 선택적으로 상기 제제를 미리 크림핑된(cremped) 캔에 제공하는 단계를 포함한다.
- [0132] 본 발명은 또한 건조 분말 흡입 제제의 제조방법을 제공하며, 상기 제조방법은 1종 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 및/또는 첨가제를 활성성분들(예를 들어, R (+) 부테소나이드 및 1종 이상의 기관지확장제)과 혼합하는 단계 및 상기 제제를 건조 분말 흡입기로서 제공하는 단계를 포함한다.
- [0133] 본 발명은 또한 흡입 용액의 제조방법을 제공하며, 상기 제조방법은 약물, 선택적으로 킬레이트화제, 삼투제 및 다른 적절한 성분들을 비히클 중에서 용해시키는 단계 및 적절한 pH 조절제를 사용하여 pH를 조절하는 단계를 포함한다.
- [0134] 본 발명은 또한, COPD 및 천식과 같은 호흡기 질환, 염증 질환 또는 폐쇄성 기도 질환의 치료를 위한, 인간과 같은 포유동물에 있어서의 치료방법을 제공하며, 상기 치료방법은 본 발명에 따른 약학 조성물의 치료학적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함한다. 상기 치료방법은 R (+) 부테소나이드 및 1종 이상의 기관지확장제가 치료학적으로 유효한 양으로 1일 1회 투여된다는 것, 예를 들어 R (+) 부테소나이드, 티오토트로피움 및 카르모테롤 혹은 R (+) 부테소나이드, 티오토트로피움 및 인다카테롤이 치료학적으로 유효한 양으로 1일 1회 투여된다는 것을 특징으로 할 수 있다.
- [0135] 또한, 본 발명은 호흡기 질환, 염증 질환 또는 폐쇄성 기도 질환의 예방 또는 치료에 있어서의 사용을 위한 R (+) 부테소나이드 및 1종 이상의 기관지확장제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.
- [0136] 하기 실시예는 본 발명의 설명만을 목적으로 한 것이며, 어떠한 방식으로든 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니다.

**실시예 1**

Sr. No.	성분	함량/캔(Qty/Can)
1.	R (+) 부테소나이드	16 mg
2.	아르포르모테콜 타르트레이트	0.48 mg
3.	HFA134a	9.6 g

제조방법:

- (1) R (+) 부테소나이드 및 아르포르모테콜 타르트레이트를 추진제와 함께 분산시켰다.
- (2) 단계(1)에서 얻어진 현탁액을 미리 크림핑된 캔에 채웠다.

**실시예 2**

Sr. No.	성분	함량/캔(Qty/Can)
1.	R (+) 부테소나이드	16 mg
2.	아르포르모테콜 타르트레이트	0.48 mg
3.	2% 에탄올	0.22 g
4.	0.22% 레시틴	0.0003 mg
5.	HFA227	11.0 g

제조방법:

- (1) 레시틴을 에탄올에 분산시켰다.
- (2) R (+) 부테소나이드 및 아르포르모테콜 타르트레이트를 단계(1)에서 얻어진 혼합물에 분산시켰다.
- (3) 상기 약물 현탁액을 추진제 HFA277과 혼합하였다.
- (4) 단계(3)에서 얻어진 현탁액을 미리 크림핑된 캔에 채웠다.

**실시예 3**

Sr. No.	성분	함량/캔(Qty/Can)
1.	R (+) 부테소나이드	16 mg
2.	아르포르모테콜 타르트레이트	0.48 mg
3.	HFA227	11.2g

제조방법:

- (1) R (+) 부테소나이드 및 아르포르모테콜 타르트레이트를 추진제와 함께 분산시켰다.
- (2) 단계(1)에서 얻어진 현탁액을 미리 크림핑된 캔에 채웠다.

**실시예 4**

Sr. No.	성분	함량/캔(Qty/Can)
1.	R (+) 부테소나이드	16 mg
2.	아르포르모테콜 타르트레이트	0.48 mg
3.	0.3% PEG 1000	33.6 mg
4.	0.001% PVP K25	0.11 mg
5.	HFA227	11.2 g

제조방법:

- (1) PVP를 PEG에 분산시켰다.
- (2) R (+) 부테소나이드 및 아르포르모테콜 타르트레이트를 단계(1)에서 얻어진 혼합물에 분산시켰다.

[0159] (3) 상기 약물 현탁액을 추진제 HFA277과 혼합하였다.

[0160] (4) 단계(3)에서 얻어진 현탁액을 미리 크림핑된 캔에 채웠다.

[0161] **실시예 5**

[0162]

[0163] 제조방법:

[0164] (1) R (+) 부테소나이드 및 포르모테롤 푸마레이트를 추진제와 함께 분산시켰다.

[0165] (2) 단계(1)에서 얻어진 현탁액을 미리 크림핑된 캔에 채웠다.

[0166] **실시예 6**

[0167]

[0168] 제조방법:

[0169] (1) 레시틴을 에탄올에 분산시켰다.

[0170] (2) R (+) 부테소나이드 및 포르모테롤 푸마레이트를 단계(1)에서 얻어진 혼합물에 분산시켰다.

[0171] (3) 상기 약물 현탁액을 추진제 HFA277과 혼합하였다.

[0172] (4) 단계(3)에서 얻어진 현탁액을 미리 크림핑된 캔에 채웠다.

[0173] **실시예 7**

[0174]

[0175] 제조방법:

[0176] (1) R (+) 부테소나이드 및 포르모테롤 푸마레이트를 추진제와 함께 분산시켰다.

[0177] (2) 단계(1)에서 얻어진 현탁액을 미리 크림핑된 캔에 채웠다.

[0178] **실시예 8**

[0179]

Sr. No.	성분	함량/캔(Qty/Can)
1.	R (+) 부테소나이드	16 mg
2.	포르모테롤 푸마레이트	0.96 mg
3.	HFA134a	9.6 g

Sr. No.	성분	함량/캔(Qty/Can)
1.	R (+) 부테소나이드	16 mg
2.	포르모테롤 푸마레이트	0.96 mg
3.	2% 에탄올	0.22 g
4.	0.22% 레시틴	0.0003 mg
5.	HFA227	11.0 g

Sr. No.	성분	함량/캔(Qty/Can)
1.	R (+) 부테소나이드	16 mg
2.	포르모테롤 푸마레이트	0.96 mg
3.	HFA227	11.2 g

Sr. No.	성분	함량/캔(Qty/Can)
1.	R (+) 부테소나이드	16 mg
2.	포르모테롤 푸마레이트	0.96 mg
3.	0.3% PEG 1000	33.6 mg
4.	0.001% PVP K25	0.11 mg
5.	HFA227	11.2 g

[0180] 제조방법:

[0181] (1) PVP를 PEG에 분산시켰다.

[0182] (2) R (+) 부테소나이드 및 포르모테롤 푸마레이트를 단계(1)에서 얻어진 혼합물에 분산시켰다.

[0183] (3) 상기 약물 현탁액을 추진제 HFA277과 혼합하였다.

[0184] (4) 단계(3)에서 얻어진 현탁액을 미리 크림핑된 캔에 채웠다.

[0185] 실시예 9

Sr. No.	성분	함량/스프레이(Qty/Spray)
1.	R (+) 부테소나이드	100 mcg
2.	티오토로피움	9 mcg
3.	카르모테롤	1 mcg
4.	HFA134A 또는 HFA227	적량(q.s.)

[0186]

[0187] 제조방법:

[0188] (1) R (+) 부테소나이드, 티오토로피움 및 카르모테롤을 일부 양의 HFA와 함께 균질화시켰다.

[0189] (2) 단계(1)에서 얻어진 현탁액을 나머지 양의 HFA가 첨가된 혼합 용기에 옮겼다.

[0190] (3) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고(recirculated), 미리-크림핑된 알루미늄 캔에 채웠다.

[0191] 실시예 10

Sr. No.	성분	함량/스프레이(Qty/Spray)
1.	R (+) 부테소나이드	100 mcg
2.	티오토로피움	9 mcg
3.	카르모테롤	1 mcg
4.	락토오즈	상기 약물의 100%
5.	HFA134A 또는 HFA227	적량(q.s.)

[0192]

[0193] 제조방법:

[0194] (1) R (+) 부테소나이드, 티오토로피움 및 카르모테롤을 락토오즈 및 일부 양의 HFA와 함께 균질화시켰다.

[0195] (2) 단계(1)에서 얻어진 현탁액을 나머지 양의 HFA가 첨가된 혼합 용기에 옮겼다.

[0196] (3) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리-크림핑된 알루미늄 캔에 채웠다.

[0197] 실시예 11

Sr. No.	성분	함량/스프레이(Qty/Spray)
1.	R (+) 부테소나이드	100 mcg
2.	티오토로피움	9 mcg
3.	카르모테롤	1 mcg
4.	PEG400/1000	총 제제의 0.3%
5.	PVP K 25	총 제제의 0.001%
6.	HFA134A 또는 HFA227	적량(q.s.)

[0198]

[0199] 제조방법:

[0200] (1) PVP를 PEG 및 일부 양의 HFA에 용해시켰다.

[0201] (2) 단계(1)에서 얻어진 용액을 혼합 용기에 옮겼다.

[0202] (3) R (+) 부테소나이드, 티오토로피움 및 카르모테롤을 일부 양의 HFA와 함께 균질화시켰다.

- [0203] (4) 단계(3)에서 얻어진 현탁액을 나머지 양의 HFA가 첨가된 상기 혼합 용기에 옮겼다.
- [0204] (5) 얻어진 총 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리-크림핑된 알루미늄 캔에 채웠다.

[0205] **실시예 12**

Sr. No.	성분	함량/스프레이(Qty/Spray)
1.	R (+) 부테소나이드	100 mcg
2.	티오토로피움	9 mcg
3.	카르모테롤	1 mcg
4.	에탄올	총 제제의 15-20%
5.	글리세롤	총 제제의 1%
6.	HCL (0.08N)	pH 2.5 - 3.5
7.	HFA134a	적량(q.s.)

[0206]

[0207] 제조방법:

- [0208] (1) 글리세롤을 에탄올에 용해시키고, 필요한 양의 HCl을 가하였다.
- [0209] (2) R (+) 부테소나이드, 티오토로피움 및 카르모테롤을 단계(1)에서 얻어진 용액에 용해시켰다.
- [0210] (3) 얻어진 용액을 HFA가 첨가된 혼합 용기에 옮겼다.
- [0211] (4) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리-크림핑된 알루미늄 캔에 채웠다.

[0212] **실시예 13**

Sr. No.	성분	함량/스프레이(Qty/Spray)
1.	R (+) 부테소나이드	100 mcg
2.	티오토로피움	9 mcg
3.	카르모테롤	1 mcg
4.	에탄올	총 제제의 15-20%
5.	HCL (0.08N)	pH 2.5-3.5
6.	HFA134a	적량(q.s.)

[0213]

[0214] 제조방법:

- [0215] (1) 필요한 양의 HCl을 에탄올에 가하였다.
- [0216] (2) R (+) 부테소나이드, 티오토로피움 및 카르모테롤을 단계(1)에서 얻어진 용액에 용해시켰다.
- [0217] (3) 얻어진 용액을 HFA가 첨가된 혼합 용기에 옮겼다.
- [0218] (4) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리-크림핑된 알루미늄 캔에 채웠다.

[0219] **실시예 14**

Sr. No.	성분	함량/스프레이(Qty/Spray)
1.	R (+) 부테소나이드	100 mcg
2.	티오토로피움	9 mcg
3.	카르모테롤	1 mcg
4.	에탄올	총 제제의 15-20%
5.	글리세롤	총 제제의 1%
6.	무수 구연산	pH 2.5 - 3.5
7.	HFA134a	적량(q.s.)

[0220]

[0221] 제조방법:

- [0222] (1) 필요한 양의 구연산 및 글리세롤을 에탄올에 가하였다.

- [0223] (2) R (+) 부테소나이드, 티오토포피움 및 카르모테를을 단계(1)에서 얻어진 용액에 용해시켰다.
- [0224] (3) 얻어진 용액을 HFA가 첨가된 혼합 용기에 옮겼다.
- [0225] (4) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리-크림핑된 알루미늄 캔에 채웠다.

[0226] **실시예 15**

Sr. No.	성분	함량/스프레이(Qty/Spray)
1.	R (+) 부테소나이드	100 mcg
2.	티오토포피움	9 mcg
3.	카르모테를	1 mcg
4.	에탄올	총 제제의 15-20%
5.	무수 구연산	pH 2.5 - 3.5
6.	HFA134a	적량(q.s.)

[0227]

[0228] 제조방법:

- [0229] (1) 필요한 양의 구연산을 에탄올에 가하였다.
- [0230] (2) R (+) 부테소나이드, 티오토포피움 및 카르모테를을 단계(1)에서 얻어진 용액에 용해시켰다.
- [0231] (3) 얻어진 용액을 HFA가 첨가된 혼합 용기에 옮겼다.
- [0232] (4) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리-크림핑된 알루미늄 캔에 채웠다.

[0233] **실시예 16**

Sr. No.	성분	함량/스프레이(Qty/Spray)
1.	R (+) 부테소나이드	100 mcg
2.	티오토포피움	9 mcg
3.	카르모테를	1 mcg
4.	에탄올	총 제제의 1-2%
5.	레시틴	약물의 0.02%
6.	HFA134a 또는 HFA227	적량(q.s.)

[0234]

[0235] 제조방법:

- [0236] (1) 필요한 양의 레시틴을 에탄올에 가하였다.
- [0237] (2) 티오토포피움 및 카르모테를을 일부 양의 HFA와 함께 균질화시키고, 혼합 용기에 옮겼다.
- [0238] (3) R (+) 부테소나이드를 단계(1)에서 얻어진 용액 및 일부 양의 HFA와 함께 균질화시켰다.
- [0239] (4) 단계(4)에서 얻어진 현탁액을 나머지 양의 HFA가 첨가된 상기 혼합 용기에 옮겼다.
- [0240] (5) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리-크림핑된 알루미늄 캔에 채웠다.

[0241] **실시예 17**

Sr. No.	성분	함량/스프레이(Qty/Spray)
1.	R (+) 부테소나이드	100 mcg
2.	티오토포피움	9 mcg
3.	카르모테를	1 mcg
4.	에탄올	총 제제의 1-2%
5.	올레산	약물의 0.02 - 5%
6.	HFA134a 또는 HFA227	적량(q.s.)

[0242]

[0243] 제조방법:

- [0244] (1) 필요한 양의 올레산을 에탄올에 가하였다.

- [0245] (2) 티오토로피움 및 카르모테를을 일부 양의 HFA와 함께 균질화시키고, 혼합 용기에 옮겼다.
- [0246] (3) R (+) 부테소나이드를 단계(1)에서 얻어진 용액 및 일부 양의 HFA와 함께 균질화시켰다.
- [0247] (4) 단계(4)에서 얻어진 현탁액을 나머지 양의 HFA가 첨가된 상기 혼합 용기에 옮겼다.
- [0248] (5) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리-크림핑된 알루미늄 캔에 채웠다.

[0249] **실시예 18**

No.	성분	함량/유닛(Qty/Unit)
1	R (+) 부테소나이드	0.160 mg
2	카르모테를	0.002 mg
3	티오토로피움 브로마이드 1수화물	0.0225 mg
4	락토오즈 1수화물	24.8155 mg
	합계	25.000 mg

[0250]

[0251] 제조방법:

- [0252] (1) R (+) 부테소나이드, 카르모테를, 티오토로피움 브로마이드 1수화물을 일부 양의 락토오즈와 함께 체질하였다.
- [0253] (2) 단계(1)의 공체질물(cosift)을 나머지 양의 락토오즈와 함께 체질하고, 혼합하였다.
- [0254] (3) 단계(2)의 혼합물을 캡슐에 충전하였다.

[0255] **실시예 19**

No.	성분	함량/유닛(Qty/Unit)
1	R (+) 부테소나이드	0.640 mg
2	카르모테를	0.004 mg
3	티오토로피움 브로마이드 1수화물	0.0225 mg
4	락토오즈 1수화물	24.3335 mg
	합계	25.0000 mg

[0256]

[0257] 제조방법:

- [0258] (1) R (+) 부테소나이드, 카르모테를, 티오토로피움 브로마이드 1수화물을 일부 양의 락토오즈와 함께 체질하였다.
- [0259] (2) 단계(1)의 공체질물을 나머지 양의 락토오즈와 함께 체질하고, 혼합하였다.
- [0260] (3) 단계(2)의 혼합물을 캡슐에 충전하였다.

[0261] **실시예 20**

Sr. No.	성분	함량/스프레이(Qty/Spray)
1.	R (+) 부테소나이드	100 mcg
2.	티오토로피움	9 mcg
3.	인다가테를	50 mcg
4.	HFA134A 또는 HFA227	적량(q.s)

[0262]

[0263] 제조방법:

- [0264] (1) R (+) 부테소나이드, 티오토로피움 및 인다가테를을 일부 양의 HFA와 함께 균질화시켰다.
- [0265] (2) 단계(1)에서 얻어진 현탁액을 나머지 양의 HFA가 첨가된 혼합 용기에 옮겼다.

[0266] (3) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리-크림핑된 알루미늄 캔에 채웠다.

[0267] 실시예 21

[0268]

[0269]

[0270]

[0271]

[0272]

[0273] 실시예 22

[0274]

[0275]

[0276]

[0277]

[0278]

[0279]

[0280] 실시예 23

[0281]

[0282]

[0283]

[0284]

[0285]

Sr. No.	성분	함량/스프레이(Qty/Spray)
1.	R (+) 부테소나이드	100 mcg
2.	티오토로피움	9 mcg
3.	인다가테롤	50 mcg
4.	락토오즈	약물의 100%
5.	HFA134A 또는 HFA227	적량(q.s.)

제조방법:

(1) R (+) 부테소나이드, 티오토로피움 및 인다가테롤을 락토오즈 및 일부 양의 HFA와 함께 균질화시켰다.

(2) 단계(1)에서 얻어진 현탁액을 나머지 양의 HFA가 첨가된 혼합 용기에 옮겼다.

(3) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리-크림핑된 알루미늄 캔에 채웠다.

Sr. No.	성분	함량/스프레이(Qty/Spray)
1.	R (+) 부테소나이드	100 mcg
2.	티오토로피움	9 mcg
3.	인다가테롤	50 mcg
4.	PEG400/1000	총 제제의 0.3%
5.	PVP K 25	총 제제의 0.001%
6.	HFA134A 또는 HFA227	적량(q.s.)

(1) PVP를 PEG 및 일부 양의 HFA에 용해시켰다.

(2) 단계(1)에서 얻어진 용액을 혼합 용기에 옮겼다.

(3) R (+) 부테소나이드, 티오토로피움 및 인다가테롤을 일부 양의 HFA와 함께 균질화시켰다.

(4) 단계(3)에서 얻어진 현탁액을 나머지 양의 HFA가 첨가된 상기 혼합 용기에 옮겼다.

(5) 얻어진 총 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리-크림핑된 알루미늄 캔에 채웠다.

Sr. No.	성분	함량/스프레이(Qty/Spray)
1.	R (+) 부테소나이드	100 mcg
2.	티오토로피움	9 mcg
3.	인다가테롤	50 mcg
4.	에탄올	총 제제의 15-20%
5.	글리세롤	총 제제의 1%
6.	HCL (0.08N)	pH 2.5 - 3.5
7.	HFA134a	적량(q.s.)

(1) 글리세롤을 에탄올에 용해시키고, 필요한 양의 HCl을 가하였다.

(2) R (+) 부테소나이드, 티오토로피움 및 인다가테롤을 단계(1)에서 얻어진 용액에 용해시켰다.

(3) 얻어진 용액을 HFA가 첨가된 혼합 용기에 옮겼다.

(4) 얻어진 용액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리-크림핑된 알루미늄 캔에 채웠다.

**실시예 24**

Sr. No.	성분	함량/스프레이(Qty/Spray)
1.	R (+) 부테소나이드	100 mcg
2.	티오토로피움	9 mcg
3.	인다가테롤	50 mcg
4.	에탄올	총 제제의 15-20%
5.	HCL (0.08N)	pH 2.5-3.5
6.	HFA134a	적량(q.s.)

(1) 필요한 양의 HCl을 에탄올에 가하였다.

(2) R (+) 부테소나이드, 티오토로피움 및 인다가테롤을 단계(1)에서 얻어진 용액에 용해시켰다.

(3) 얻어진 용액을 HFA가 첨가된 혼합 용기에 옮겼다.

(4) 얻어진 용액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리-크림핑된 알루미늄 캔에 채웠다.

**실시예 25**

Sr. No.	성분	함량/스프레이(Qty/Spray)
1.	R (+) 부테소나이드	100 mcg
2.	티오토로피움	9 mcg
3.	인다가테롤	50 mcg
4.	에탄올	총 제제의 15-20%
5.	글리세롤	총 제제의 1%
6.	무수 구연산	pH 2.5 - 3.5
7.	HFA134a	적량(q.s.)

(1) 필요한 양의 구연산 및 글리세롤을 에탄올에 가하였다.

(2) R (+) 부테소나이드, 티오토로피움 및 인다가테롤을 단계(1)에서 얻어진 용액에 용해시켰다.

(3) 얻어진 용액을 HFA가 첨가된 혼합 용기에 옮겼다.

(4) 얻어진 용액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리-크림핑된 알루미늄 캔에 채웠다.

**실시예 26**

Sr. No.	성분	함량/스프레이(Qty/Spray)
1.	R (+) 부테소나이드	100 mcg
2.	티오토로피움	9 mcg
3.	인다가테롤	50 mcg
4.	에탄올	총 제제의 15-20%
5.	무수 구연산	pH 2.5 - 3.5
6.	HFA134a	적량(q.s.)

(1) 필요한 양의 구연산을 에탄올에 가하였다.

(2) R (+) 부테소나이드, 티오토로피움 및 인다가테롤을 단계(1)에서 얻어진 용액에 용해시켰다.

(3) 얻어진 용액을 HFA가 첨가된 혼합 용기에 옮겼다.

(4) 얻어진 용액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리-크림핑된 알루미늄 캔에 채웠다.

**실시예 27**

Sr. No.	성분	함량/스프레이(Qty/Spray)
1.	R (+) 부테소나이드	100 mcg
2.	티오토로피움	9 mcg
3.	인다가테롤	50 mcg
4.	에탄올	총 제제의 1-2%
5.	레시틴	API의 0.02
6.	HFA134a 또는 HFA227	적량(q.s.)

(1) 필요한 양의 레시틴을 에탄올에 가하였다.

(2) 티오토로피움 및 인다가테롤을 일부 양의 HFA와 함께 균질화시키고, 혼합 용기에 옮겼다.

(3) R (+) 부테소나이드를 단계(1)에서 얻어진 용액 및 일부 양의 HFA와 함께 균질화시켰다.

(4) 단계(4)에서 얻어진 현탁액을 나머지 양의 HFA가 첨가된 상기 혼합 용기에 옮겼다.

(5) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리-크림핑된 알루미늄 캔에 채웠다.

**실시예 28**

Sr. No.	성분	함량/스프레이(Qty/Spray)
1.	R (+) 부테소나이드	100 mcg
2.	티오토로피움	9 mcg
3.	인다가테롤	50 mcg
4.	에탄올	총 제제의 1-2%
5.	올레산	총 제제의 0.02 - 5%
6.	HFA134a 또는 HFA227	적량(q.s.)

(1) 필요한 양의 올레산을 에탄올에 가하였다.

(2) 티오토로피움 및 인다가테롤을 일부 양의 HFA와 함께 균질화시키고, 혼합 용기에 옮겼다.

(3) R (+) 부테소나이드를 단계(1)에서 얻어진 용액 및 일부 양의 HFA와 함께 균질화시켰다.

(4) 단계(4)에서 얻어진 현탁액을 나머지 양의 HFA가 첨가된 상기 혼합 용기에 옮겼다.

(5) 얻어진 현탁액을 혼합하고, 재순환시키고, 미리-크림핑된 알루미늄 캔에 채웠다.

**실시예 29**

No.	성분	함량/유닛(Qty/Unit)
1	R (+) 부테소나이드	0.160 mg
2	인다가테롤 말리에이트	0.1944 mg
3	티오토로피움 브로마이드 1수화물	0.0225 mg
4	락토오즈 1수화물 IP/Ph.Eur/NF	24.6231 mg
	합계	25.000 mg

제조방법:

(1) R (+) 부테소나이드, 인다가테롤 말리에이트, 티오토로피움 브로마이드 1수화물을 일부 양의 락토오즈와 함께 체질하였다.

(2) 단계(1)의 공체질물을 나머지 양의 락토오즈와 함께 체질하고, 혼합하였다.

(3) 단계(2)의 혼합물을 캡슐에 충전하였다.

[0324] 실시예 30

No.	성분	함량/유닛(Qty/Unit)
1	R (+) 부테소나이드	0.640 mg
2	인다가테롤 말리에이트	0.3888 mg
3	티오토로피움 브로마이드 1수화물	0.0225 mg
4	락토오즈 1수화물 IP/Ph.Eur/NF	23.9487 mg
	합계	25.0000 mg

[0325]

[0326] 제조방법:

[0327] (1) R (+) 부테소나이드, 인다가테롤 말리에이트, 티오토로피움 브로마이드 1수화물을 일부 양의 락토오즈와 함께 체질하였다.

[0328] (2) 단계(1)의 공체질물을 나머지 양의 락토오즈와 함께 체질하고, 혼합하였다.

[0329] (3) 단계(2)의 혼합물을 캡슐에 충전하였다.

[0330] 본 발명의 정신으로부터 벗어나지 않으면서, 다양한 치환 및 변경이 여기에 개시된 본 발명에 대하여 가해질 수 있다는 것은 당업자에게 매우 명백할 것이다. 따라서, 본 발명이 바람직한 구현예 및 선택적인 특징에 의해 구체적으로 개시되었을지라도, 여기에서 개시된 개념의 변경 및 변형이 당업자에 의해 행해질 수 있다는 것이 이해되어야 하며, 이러한 변경 및 변형은 본 발명의 범위 내에 포함되는 것으로 간주된다.

[0331] 여기에서 사용된 표현(phraseology) 및 용어는 설명을 위한 것이며, 제한적인 것으로 간주되어서는 안된다는 것이 이해되어야 한다. 여기에서 "함유(including)" "포함(comprising)" 또는 "갖는(having)" 및 이들의 변형의 사용은, 추가의 항목들뿐만 아니라 열거되는 항목들 및 균등물을 포함하는 것을 의미한다.

[0332] 본 명세서 및 첨부된 특허청구범위에서 사용된 바와 같이, 단수 형태 관사("a," "an") 및 정관사("the")는 문맥이 명확히 달리 구술하지 않는 한 복수 참조를 포함한다는 것을 주목하여야 한다. 따라서, 예를 들어, "첨가제"라 함은 하나의 첨가제뿐만 아니라 2개 이상의 상이한 첨가제 등을 포함한다.