



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2018년12월20일
 (11) 등록번호 10-1931392
 (24) 등록일자 2018년12월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4045 (2006.01) **A61K 31/4196**
 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2013-7014686
 (22) 출원일자(국제) 2011년11월09일
 심사청구일자 2016년11월09일
 (85) 번역문제출일자 2013년06월07일
 (65) 공개번호 10-2014-0008314
 (43) 공개일자 2014년01월21일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2011/060057
 (87) 국제공개번호 WO 2012/064892
 국제공개일자 2012년05월18일
 (30) 우선권주장
 61/411,775 2010년11월09일 미국(US)
 61/412,339 2010년11월10일 미국(US)
 (56) 선행기술조사문헌
 KR1020100090692 A*
 WO2009095684 A1*
 US20090308390 A1
 *는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
팬카인드 코포레이션
 미국, 캘리포니아, 웨스트레이크 빌리지, 러셀 랜
 치 로드 30930 스위트 301 (우편번호 91362)
 (72) 발명자
레온-베이 안드레아
 미국 코네티컷 06877 리즈필드 우드랜드 웨이 20
스토웰 그레이슨 더블유.
 미국 코네티컷 06755 그레이로드스빌 필그림웨이
 14
 (뒷면에 계속)
 (74) 대리인
김진희

전체 청구항 수 : 총 13 항

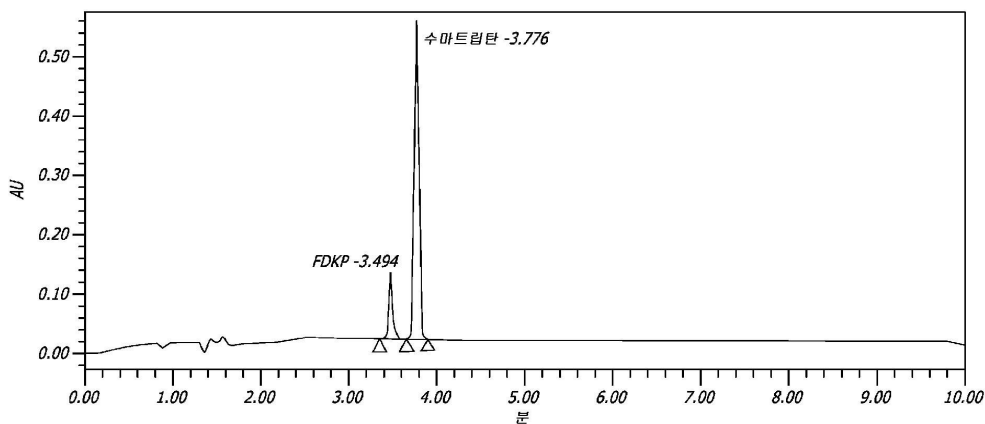
심사관 : 민경난

(54) 발명의 명칭 **세로토닌 수용체 작용제 및 디케토피페라진을 포함하는 편두통 치료용 조성물**

(57) 요약

본 발명은 편두통을 치료하는 방법을 개시하고 있다. 상기 방법은 치료가 필요한 환자에게 투여되는 소분자 및 펩티드를 비롯한 활성제의 불활성화 또는 분해를 방지하는 신속한 약물 전달 시스템을 사용한다. 특히, 상기 약물 전달 시스템은 신속하고 치료학적으로 효과적인 방식으로 폐 순환으로 약물을 전달하기 위한 흡입에 대해 설계되었다.

대표도



(72) 발명자

파르네리 조세프 제이.

미국 코네티컷 06905 스탬포드 게리악 로드 72

칼슨 돈 엠.

미국 코네티컷 06776 뉴 밀포드 체스넛 랜드 로드
180

그랜트 마샬

미국 코네티컷 06070 뉴턴 마일 힐 로드 사우스 5
3에이

스머트니 채드 씨.

미국 코네티컷 06795 와터타운 벙커 힐 로드 1501

명세서

청구범위

청구항 1

편두통과 관련된 증상의 치료를 위해 포유동물에게 투여하기 위한 약학적 조성물로서, 상기 편두통과 관련된 증상은 통증, 오심, 구토, 광에 대한 민감성 및 소음에 대한 민감성 중 하나 이상을 포함하고, 유효량의 트립탄, L-류신, 및 3,6-비스[(N-푸마릴-4-아미노부틸)]-2,5-디케토피페라진을 포함하는 건조 분말 조성물을 포함하며, 여기서 치료학적 유효량의 상기 건조 분말 조성물이 경구 흡입에 의해 상기 포유동물에 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, 트립탄은 혈관수축제(vasoconstrictor)인 약학적 조성물.

청구항 4

삭제

청구항 5

제1항에 있어서, 트립탄은 수마트립탄, 알모트립탄, 엘레트립탄, 프로바트립탄, 나라트립탄, 리자트립탄, 졸미트립탄 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염으로 구성된 군으로부터 선택되는 것인 약학적 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 트립탄은 수마트립탄 숙시네이트인 약학적 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 트립탄은 리자트립탄 벤조에이트인 약학적 조성물.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

제5항에 있어서, 수마트립탄은 조성물 중 1 mg 초과인 약학적 조성물.

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

제1항에 있어서, L-류신은 조성물의 0.5 중량% 내지 30 중량%인 약학적 조성물.

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

제1항에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 추가로 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 경구 흡입용 단위 용량으로서 제조되는 것인 약학적 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 통증의 치료를 위해 포유 동물에게 투여하기 위한 것인 약학적 조성물.

청구항 21

삭제

청구항 22

제1항에 있어서, 호흡 작동식 건조 분말 흡입 시스템을 사용하여 폐 흡입에 의해 상기 포유동물에게 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 호흡 작동식 건조 분말 흡입 시스템은 상기 약학적 조성물을 함유하는 카트리지를 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 24

제23항에 있어서, 트립탄은 편두통과 관련된 중등도(moderate) 내지 중증(severe) 두통을 치료하기 위한 것인 약학적 조성물.

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원 상호 참조**

[0002] 본 출원은, 전체 내용이 본원에 참조 인용되는, 미국 가출원 제61/412,339호(2010년 11월 10일 출원)를 우선권으로 주장한다.

[0003] 본 출원은 또한, 미국 가출원 제60/982,368호(2007년 10월 24일 출원); 제60/985,620호(2007년 11월 5일 출원); 제61/033,740호(2008년 3월 4일 출원); 제61/052,127호(2008년 5월 9일 출원); 제61/022,274호(2008년 1월 18일 출원); 및 제61/094,823호(2008년 9월 5일 출원)를 우선권으로 주장하는, 미국 특허 출원 제 12/258,341호(2008년 10월 28일 출원)의 일부계속출원이다. 이러한 출원들 각각의 전체 내용은 본원에 참조 인용되어 있다.

[0004] 본 출원은 또한, 미국 가특허출원 제61/411,775호(2010년 11월 9일 출원) 및 미국 가특허출원 제61/357,039호(2010년 6월 21일 출원)를 우선권으로 주장하는, PCT/US11/41303(2011년 6월 21일 출원)의 일부계속출원이다. 이러한 출원들 각각의 전체 내용은 본원에 참조 인용되어 있다.

[0005] **기술분야**

[0006] 본 출원은 편두통을 치료하는 방법 및 조성물을 개시하고 있다. 상기 방법은, 폐 흡입(pulmonary inhalation)용 약물 전달 시스템을 사용하여 치료가 필요한 환자에게, 트립탄, 예컨대 수마트립탄을 비롯한 소분자를 포함하는 약학적 제제(pharmaceutical formulation)를 투여하는 것을 포함한다. 특히, 본 출원은 경구 흡입용 호흡 작동식(breath powered) 건조 분말 흡입기를 포함하는 약물 전달 시스템을 기술하고 있다.

배경 기술

[0007] 질병의 치료를 위해 순환계 내로 활성 성분(active ingredient)을 도입하는 질병 치료용 약물 전달 시스템은 그 수가 많으며 경구, 경피(transdermal), 피하(subcutaneous) 및 정맥 내(intravenous) 투여를 포함한다. 이러한 시스템들이 꽤 오랫동안 사용되어 왔고 다수의 질병의 치료를 위해 충분한 치료제(medication)를 전달할 수 있으나, 이러한 약물 전달 메커니즘들과 관련된 다수의 과제가 있다. 특히, 표적 질병을 치료하기 위한 단백질 및 펩티드의 유효량의 전달은 많은 문제가 있어왔다. 많은 인자들이 활성제의 적당량을 도입하는 것, 예를 들어,

적합한 약물 전달 제제(formulation)에 관여하여, 제제가 유효량으로 이의 작용 부위(들)에 도달할 수 있는 활성제의 양을 함유하도록 한다.

[0008] 활성제는 약물 전달 제제에서 안정적이어야 하고 제제는 활성제가 순환계 내로 흡수되고 활성을 유지하여, 투여되는 용량을 최소화하면서도 효과적인 치료 수준에서 표적 작용 부위(들)에 도달할 수 있도록 해야 한다. 따라서, 약학적 기술분야(pharmacological art)에서, 안정한 활성제를 전달할 수 있는 약물 전달 시스템이 유용하다.

발명의 내용

[0009] 본원은 활성제, 예컨대 세로토닌 수용체 작용제 또는 세로토닌 수용체 길항제를 비롯한 세로토닌 수용체 조절제(modulator)를 포유동물의 순환계 내로 도입하는 방법을 개시하고 있다. 상기 방법은 치료가 필요한 환자에게 투여되는 활성제의 분해(degradation) 또는 불활성화(deactivation)를 방지하는 약물 전달 시스템을 포함한다. 특히, 약물 전달 시스템은 치료학적으로 효과적인 방법으로 폐 순환에 활성제를 전달하기 위한, 폐 약물 전달, 예컨대 흡입에 의한 약물 전달을 위해 설계된다. 일 실시양태에서, 약물 전달 시스템은 다른 약물 전달 방법들, 예를 들어, 효소 불활성화에 민감한 약제품의 경구, 피하 및 정맥 투여에 비해 유리하거나, 표적 부위에 도달하기 이전에 국소(local) 말초 및 혈관 조직에서 다른 소분자들의 분해를 막는다.

[0010] 본원에 개시된 일 실시양태에서, 활성제가 필요한 환자에게 그 활성제를 제공하는 방법을 개시하며, 상기 방법은 환자 내 분해를 거치는 활성제를 선택하는 단계(여기서 활성제의 효과는 분해에 의해 감소함); 활성제를 디케토피페라진과 조합하여 폐 흡입에 적합한 약학적 조성물을 제조하는 단계; 및 환자에게 상기 약학적 조성물을 제공하여 상기 활성제가 다른 투여 경로에 의한 표준 용량보다 더 낮은 용량에서 치료학적 유효량으로 실질적으로 불활성화 또는 분해 없이 표적 부위에 도달하도록 하는 단계를 포함한다.

[0011] 본원은 또한 질병(disease) 또는 질환(condition)을 치료하는 방법을 개시하며, 상기 방법은 불안정한 활성제에 의해 치료 가능한 질환을 가진 환자 또는 치료되는 환자를 선택하는 단계; 디케토피페라진과 조합된 불안정한 활성제를 포함하는 조성물을 제공하는 단계; 및 폐 흡입을 통해 환자에게 조성물을 투여하는 단계; 이로써 질병 또는 질환을 치료하는 단계를 포함한다.

[0012] 또 다른 실시양태에서, 약물 전달 시스템은 초회 통과 대사(first pass metabolism)로부터 활성제의 분해를 방지하며, 여기서 활성제는 폐에서 동맥 순환계 내로 투여되고, 정맥 혈액 순환에서, 말초 조직에서, 위장계(gastrointestinal system)에서 또는 간에서 발생하는 분해를 방지함으로써, 치료학적 유효 수준으로 표적 기관에 전달된다. 상기 실시양태에서, 활성제는 다른 투여 경로를 통해 요구되는 것보다 더 낮은 농도에서 전달될 수 있다. 특정 실시양태에서, 활성제는 세로토닌 수용체에 결합되고 세로토닌 수용체 작용제인 분자를 비롯한 소분자이다. 일 실시양태에서, 상기 분자는 뇌 혈관의 혈관 수축(vasoconstriction)을 유도하여 종창(swelling) 및 두통(headaches)을 완화한다. 일 실시양태에서, 상기 조성물은, 대상의 일상 업무 수행을 방해하고, 오심(nausea), 구토(vomiting) 및 광 및 소음에 대한 민감성의 증상을 나타내는, 중등도(moderate) 내지 중증(severe) 두통의 치료에 사용된다.

[0013] 또 다른 실시양태에서, 디케토피페라진은 2,5-디케토-3,6-디(4-X-아미노부틸)피페라진, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이며; 여기서 X는 숙시닐, 글루타릴, 말레일, 및 푸마릴로 구성된 군으로부터 선택된다. 또 다른 실시양태에서, 약학적 조성물은 흡입성(inhalable) 건조 분말 제제이다. 또 하나의 다른 실시양태에서, 흡입성 건조 분말 제제는 약학적으로 허용 가능한 담체(carrier) 또는 부형제(excipient)를 추가로 포함한다.

[0014] 일 실시양태에서, 흡입성 건조 분말 제제는 건조 분말 흡입 시스템을 사용하여 폐 흡입으로 환자에게 제공된다. 또 다른 실시양태에서, 시스템은 건조 분말 제제 및 컨테이너(container)를 갖거나 갖지 않는 건조 분말 흡입기를 포함한다.

[0015] 일 예시적인 실시양태에서, 편두통 치료를 위한 방법이 제공되고, 상기 방법은 경구 흡입에 의해 건조 분말 조성물을 치료가 필요한 환자에게 투여하는 단계를 포함하며; 여기서 건조 분말 조성물은 편두통 치료용 활성제로서 트립탄, 예컨대 수마트립탄, 알모트립탄, 엘레트립탄, 프로바트립탄, 나라트립탄, 리자트립탄, 졸미트립탄 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 비롯한 활성제, 및 치환된 디케토피페라진, 예컨대 푸마릴 디케토피페라진, 또는 디케토피페라진의 염, 예컨대 이나트륨 푸마릴 디케토피페라진을 포함한다. 상기 건조 분말 조성물은 의사에 의해 결정 및 지시된 만큼 또는 환자에게 필요한 만큼 편두통의 시작시에 환자에게 투여될 수 있다. 일 실시양태에서, 트립탄의 용량은, 다른 투여 방식으로 요구되는 트립탄의 양을 감소시켜 제공함으로써, 주사 또는 정제(tablet) 약물 요법과 관련된 원치 않는 부작용을 감소시키거나 방지할 수 있으며, 상기 부작용은 흥

조, 발한, 현기증, 피로, 아린감, 졸음, 어지럼증, 구강 건조증, 가슴앓이(heartburn), 복통(abdominal pain), 경련성 복통(abdominal cramps), 쇠약, 온기 또는 한기의 느낌(feeling of warmth or coldness), 정제 및 비강 스프레이(nasal spray)로부터의 쓴맛, 및 주사 부위로부터의 국소 작열감(burning)을 포함한다.

[0016] 특정 실시양태에서, 편두통과 관련된 증상을 치료하는 방법은 흡입으로 트립탄 및 비스[3,6-(N-푸마릴-4-아미노부틸)]-2,5-디케토피페라진 또는 비스[3,6-(N-푸마릴-4-아미노부틸)]-2,5-디케토피페라진 이나트륨 염을 포함하는 조성물인 치환된 디케토피페라진을 포함하는 건조 분말 약학적 조성물의 치료학적 유효량을 상기 치료가 필요한 대상에게 투여하는 단계를 포함하며, 상기 트립탄은 수마트립탄, 알모트립탄, 엘레트립탄, 프로바트립탄, 나라트립탄, 리자트립탄, 졸미트립탄 및 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 특정 실시양태들에서, 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 다른 불활성제를 포함하는 건조 분말을 포함할 수 있다. 일부 실시양태들에서, 건조 분말 조성물 내 트립탄, 예를 들어, 수마트립탄 숙시네이트의 양은, 대상의 요건에 따라 달라질 수 있으며, 예를 들어, 트립탄은 1 mg 이상의 양일 수 있다. 예시적 실시양태들에서, 폐 흡입용 분말에서의 수마트립탄 숙시네이트를 비롯한 수마트립탄 또는 이의 염의 양은, 약 1 mg 내지 약 50 mg의 범위로 투여될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 상기 트립탄은, 벤조에이트를 비제한적으로 포함하는 리자트립탄의 염이다. 다른 실시양태들에서, 상기 트립탄 염은, 예를 들어, 알모트립탄 말레이트, 프로바트립탄 숙시네이트, 엘레트립탄 하이드로브로마이드, 및 나라트립탄 하이드로클로라이드일 수 있다. 특정 실시양태들에서, 건조 분말 조성물은 임의로, 아미노산, 특히 지방족 아미노산, 예를 들어, 알라닌, 글리신, 류신, 이소류신, 노르류신을 약 0.5 중량% 내지 약 30 중량% 범위인 양으로 포함할 수 있다. 일 구체적인 실시양태에서, 상기 건조 분말 조성물은 아미노산 L-류신을 포함한다. 일부 실시양태들에서, 약학적 조성물은 마이크로입자를 포함할 수 있으며, 여기서 마이크로입자는 1) 디케토피페라진, 및 1 이상의: 세로토닌 수용체 작용제, 예컨대 트립탄, 및 지방족 아미노산을 포함할 수 있다. 트립탄, 및/또는 지방족 아미노산은 디케토피페라진 마이크로입자 내로 혼입되거나, 디케토피페라진 마이크로입자에 부착되거나, 디케토피페라진 마이크로입자와 착화되거나, 디케토피페라진 마이크로입자 상에 코팅될 수 있다. 일부 실시양태들에서, 디케토피페라진 마이크로입자는 세로토닌 수용체 작용제, 예컨대 트립탄, 및 지방족 아미노산 중 하나 이상으로 코팅될 수 있다.

[0017] 대안적인 실시양태들에서, 편두통을 치료하는 방법은, 경구 흡입으로 트립탄 포함 건조 분말 조성물을 투여하고, 임의로, 다른 투여 경로, 예컨대 경구 정제 또는 주사제로 제공될 수 있는, 제2 치료제 또는 약물, 예를 들어, 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(selective serotonin reuptake inhibitor), 예컨대 플루옥세틴 및 돌록세틴을 투여하는 병용 요법(combination therapy)을 포함할 수 있다. 일 실시양태에서, 병용 요법은 흡입으로 투여될 수 있는 트립탄 및 1 이상의 추가 약물(들)을 포함하는 건조 분말 조성물을 포함할 수 있다.

[0018] 개시된 방법의 또 다른 실시양태에서, 환자에게 조성물을 투여하는 단계는 컨테이너를 갖거나 갖지 않는 호흡 작동식 건조 분말 흡입기를 사용하는 흡입에 의한 건조 분말 조성물의 폐 투여를 포함하며, 여기서 컨테이너는 카트리지, 예컨대 재사용식 흡입기 또는 일회용 흡입기용 단위 용량 카트리지일 수 있다. 이 실시양태 및 다른 실시양태들에서, 건조 분말 흡입기 시스템은 분당 약 0.0065 내지 약 0.200 $\sqrt{(\text{kPa})/\text{L}}$ 인 이의 사용되는 도관을 통한 공기 유동 저항값을 갖는 고저항 건조 분말 흡입기를 포함하며, 여기서 사용되는 건조 분말 흡입기는, 약 2 kPa 내지 약 20 kPa의 피크 흡입 압력 차이, 및 분당 7 L 내지 약 70 L의 피크 유량을 생성하는, 컨테이너를 통한 약 10% 내지 약 30%의 공기 유동 분포를 가진다.

도면의 간단한 설명

[0019] 도 1은 수마트립탄-Na₂FDKP 스프레이 건조된 분말을 함유하는 용액의 HPLC 크로마토그램을 도시한다.

도 2의 A 및 B는 수마트립탄-Na₂FDKP를 포함하는 본 발명의 방법으로 제조된 3 개 분말의 주사 현미경 사진이다. 패널 A 및 B는 L-류신 비함유 분말 입자를 나타낸다. 10% 류신을 지닌 분말 입자(패널 C 및 D) 및 20% 류신과 함께 제조된 분말 입자(패널 E 및 F).

도 3은 투여 후 4 시간 동안의 SC 주사에 의한 수마트립탄 투여 및 점적에 의한 수마트립탄 비강 스프레이와 비교한 통기법(insufflation)에 의한 수마트립탄-Na₂FDKP의 투여 후 혈액 샘플 내 용량-정규화된(dose-normalized) 수마트립탄 농도의 그래프를 도시한다.

도 4는 공기 흡입에 노출된 대조군 개들과 비교한 비강 스프레이, 정맥 투여된 수마트립탄 및 통기법에 의한 수마트립탄-Na₂FDKP로서의 수마트립탄 투여 후 개들의 혈액에서의 평균 수마트립탄 수치를 나타내는 그래프를 도시

한다.

도 5는 혈관 직경에서 비강 점적에 의해 투여된 이미트렉스(Imitrex)[®] 및 통기법에 의한 수마트립탄-Na₂FDKP과 비교한 정맥 투여된 수마트립탄의 효과를 나타내는 약역학적 데이터 그래프를 도시한다.

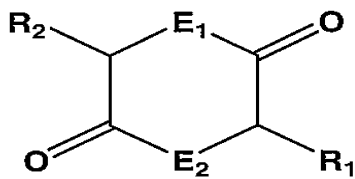
발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0020] 용어의 정의

[0021] 본 발명을 개시하기 전에, 본 발명의 이하 내용에서 사용될 특정 용어의 이해를 제공하는 것이 도움이 될 것이다:

[0022] 활성제: 본원에서 사용된 바와 같은 "활성제(active agent)"는 약물, 약학적 물질 및 바이오활성제를 포함한다. 활성제는, 통상적으로 분자량이 약 1,000 미만인 소분자일 수 있으며, 반복 유닛을 가질 필요는 없다. 활성제는 또한 핵산, 합성 유기 화합물, 폴리펩티드, 펩티드, 단백질, 폴리사카라이드 및 다른 당, 및 지질을 비롯한 유기 고분자일 수 있다. 펩티드, 단백질, 및 폴리펩티드는 펩티드 결합으로 연결된 아미노산의 모든 사슬이다. 펩티드는 일반적으로 40 개 미만의 아미노산 잔기로 여기나, 그 이상을 포함할 수 있다. 단백질은 통상적으로 40 개 초과 아미노산 잔기를 함유하는 중합체이다. 당해 기술분야에 공지되고 본원에서 사용된 바와 같은 용어 폴리펩티드는, 펩티드, 단백질, 또는 복수의 펩티드 결합을 함유하는 임의 길이의 아미노산의 임의 다른 사슬 (그러나 일반적으로 10 개 이상의 아미노산을 함유)을 지칭할 수 있다. 활성제는 여러 가지의 생물학적 활성 클래스, 예컨대 승압제(vasoactive agent), 신경활성제(neuroactive agent), 호르몬, 항응고제, 면역 조절제, 세포 독성제, 항생제, 항바이러스제, 항원, 및 항체에 포함될 수 있다. 더욱 구체적으로, 활성제는, 비제한적인 방식으로, 인슐린 및 그의 유사체, 성장 호르몬, 부갑상선 호르몬(PTH), 그렐린, 과립 대식세포 집락 자극 인자(GM-CSF), 글루카곤-유사 펩티드 1(GLP-1), 및 이러한 펩티드의 유사체, 알킨, 시클로스포린, 클로피도그렐 및 PPACK(D-페닐알라닐-L-프롤릴-L-아르기닌 클로로메틸 케톤), 인간화 또는 키메라 항체를 비제한적으로 포함하는, 이들의 항체 및 단편; F(ab), F(ab)₂, 또는 단독 또는 다른 폴리펩티드와 융합한 단쇄 항체; 암 항원에 대한 치료용 또는 진단용 단일클론 항체, 사이토카인, 감염성 작용제, 염증 매개체, 호르몬, 및 세포 표면 항원을 포함할 수 있다.

[0023] 디케토피페라진: 본원에서 사용된 바와 같은, "디케토피페라진" 또는 "DKP"는, 화학식 1의 범위 내인, 염 및 비-염 형태 둘 다인, 디케토피페라진, 그의 유도체, 유사체 및 변형을 포함하며, 여기서 위치 1 및 4의 고리 원자 E₁ 및 E₂는 0 또는 N이고 위치 3 및 6의 측쇄 R₁ 및 R₂ 중 1 이상은 각각 카르복시산(카르복시산염)기를 함유한다. 화학식 1에 따른 화합물은, 디케토피페라진, 디케토포르폴린 및 디케토포디옥산 및 이들의 치환 유사체를 비제한적으로 포함한다.



식 1

[0024]

[0025] 디케토피페라진은, 공기역학적으로 적합한 마이크로입자를 제조하는 것에 추가로, 생리적 pH에서 급속히 용해시킴으로써 또한 활성제의 전달을 가능하게 하여, 이로써 활성제를 방출하고 순환계 내로의 그의 흡수를 가속시킬 수 있다. 디케토피페라진은 약물을 포함하는 입자 또는 약물이 흡착될 수 있는 입자로 형성될 수 있다. 약물과 디케토피페라진의 조합은 향상된 약물 안정성을 부여할 수 있다. 이들 입자는 다양한 투여 경로로 투여될 수 있다. 건조 분말로서 이들 입자는 입자 크기에 따라 호흡 기관의 특정 영역으로 흡입에 의해 전달될 수 있다. 추가로, 입자는 정맥 현탁액 용량 형태 내로의 혼입에 대해 충분히 작게 제조될 수 있다. 경구 전달은 또한 현탁액, 정제 또는 캡슐 내로 혼입된 입자로 가능하다.

[0026] 일 실시양태에서, 디케토피페라진은 3,6-디(푸마릴-4-아미노부틸)-2,5-디케토피페라진(푸마릴 디케토피페라진, FDKP)이다. FDKP은 에어로졸화 또는 현탁액으로 투여될 수 있는 마이크로입자를 그의 산 형태 또는 염 형태로 포함할 수 있다.

- [0027] 또 다른 실시양태에서, DKP는 아미노산 라이신의 (열)축합에 의해 형성될 수 있는, 3,6-디(4-아미노부틸)-2,5-디케토피페라진의 유도체이다. 예시적인 유도체는 3,6-디(숙시닐-4-아미노부틸)-, 3,6-디(말레일-4-아미노부틸)-, 3,6-디(글루타릴-4-아미노부틸)-, 3,6-디(말로닐-4-아미노부틸)-, 3,6-디(옥살릴-4-아미노부틸)-, 및 3,6-디(푸마릴-4-아미노부틸)-2,5-디케토피페라진을 포함한다. 미국 특허 제5,352,461호, 제5,503,852호, 제6,071,497호, 및 제6,331,318호(이들 각각은, 디케토피페라진 및 디케토피페라진-매개된 약물 전달에 대해 교시하고 있으며, 전체 내용이 본원에 참조 인용된다)에서는, 또한 사용될 수 있는 DKP의 예를 기술하고 있다. DKP 염의 용도는 디케토피페라진 염에 대해 교시하는 전체 내용이 본원에 참조 인용되는 미국 특허 제7,820,676호에 기술되어 있다. DKP 마이크로입자를 사용하는 폐 약물 전달은, 전체 내용이 본원에 참조 인용되는 미국 특허 제6,428,771호에 개시되어 있다. 결정질 DKP 입자 상의 활성제의 흡수에 관한 추가 설명은, 전체 내용이 본원에 참조 인용되는 미국 특허 제7,799,344호 및 제7,803,404호에서 확인될 수 있다.
- [0028] 약물 전달 시스템: 본원에서 사용된 바와 같은, "약물 전달 시스템"은 1 이상의 활성제를 전달하기 위한 시스템을 지칭한다.
- [0029] 건조 분말: 본원에서 사용된 바와 같은, "건조 분말"은 추진제(propellant), 담체, 또는 다른 액체에 현탁되거나 용해되지 않은 미세 미립자 조성을 지칭한다. 이것은 모든 물 분자의 완전 제거를 필수적으로 내포하는 것을 의미하지 않는다.
- [0030] 충전 당 호흡성 분진(respirable fraction) 퍼센트(%RF/Fill): 본원에서 사용된 바와 같은 "%RF/Fill"은 흡입기, 또는 약물 전달 시스템으로부터 방출되는 분말 입자의 양을 지칭하고, 여기서 입자는 호흡 가능한 범위이고 5.8 μm 보다 작을 수 있으며, 흡입기 또는 약물 전달 시스템 내로 분말 충전된 총량으로 정규화된다. 일부 실시양태들에서, 흡입기는 건조 분말을 담기 위한 카트리지를 포함한다.
- [0031] 마이크로입자: 본원에서 사용된 바와 같은, 용어 "마이크로입자"는 직경이 일반적으로 0.5~100 미크론인 입자, 특히 직경이 10 미크론 미만인 입자를 포함한다. 다양한 실시양태들이 더욱 구체적인 크기 범위를 수반할 것이다. 마이크로입자는, DKP 산의 pH 제어 침전으로 제조되는 것들의 전형과 같은 불규칙한 표면 및 내부 공동(internal void)을 갖는 결정질 판의 집합체일 수 있다. 이러한 실시양태들에서 활성제는 침전 공정에 의해 포획되거나(entrapped) 마이크로입자의 결정질 표면 상에 코팅될 수 있다. 마이크로입자는 또한, 전체에 분산된 활성제와 함께 DKP 염을 포함하는 구형 셀 또는 붕괴된(collapsed) 구형 셀일 수 있다. 통상적으로 이러한 입자는 DKP 및 활성제의 공용액을 스프레이 건조시켜 얻을 수 있다. 이러한 입자의 DKP 염은 비결정질일 수 있다. 상기 기술은 예시로서 이해되어야 한다. 마이크로입자의 다른 형태들은 상기 용어로 고려되고 포괄된다.
- [0032] 말초 조직: 본원에서 사용된 바와 같은, "말초 조직"은 기관 또는 혈관과 관련된 임의 결합 조직 또는 세포간 조직을 지칭한다.
- [0033] 강화(Potentiation): 일반적으로, 강화는 일부 제제(agent)가 다른 방법으로 이를 수 있는 수준보다 일부 제제의 유효성 또는 활성을 증가시키는 조건 또는 작용을 지칭한다. 마찬가지로 이것은 증가된 효과 또는 활성을 직접 지칭할 수 있다. 폐 흡입: 본원에서 사용된 바와 같은, "폐 흡입"은 약학적 조제물이 폐 및 특정 실시양태들에서는 폐의 치조(alveolar) 영역에 도달하도록 하는 흡입에 의한 약학적 조제물의 투여를 지칭하는 데 사용된다. 통상적으로 흡입은 입을 통하지만, 대안적인 실시양태들에서 코를 통한 흡입을 수반할 수 있다.
- [0034] **상세한 설명**
- [0035] 본원에서는 폐 순환에 활성제를 효과적으로 전달할 수 있어 활성제가 폐 순환 내로 들어가 작용 부위(들)에 치료량으로 전달될 수 있는 약물 전달 시스템을 사용하는 질병 또는 장애(disorder)를 치료하는 방법을 개시하고 있다. 질병 또는 장애를 치료하는 방법은 환자에게, 폐 순환 내로, 그리고 이로써 동맥 순환에 직접 또는 간접적으로 활성제를 전달할 수 있고, 폐의 국소 말초 조직 및/또는 혈관 구조(vasculature) 조직에서 효소에 의한 활성제의 분해 또는 다른 메커니즘들을 방지할 수 있는 제제를 투여하는 단계를 포함한다. 일 실시양태에서, 상기 방법은 순환계 내로 활성제의 매우 신속한 폐 흡수를 가능하게 하고 이것의 효과적인 생체 이용률(bioavailability)을 증가시키는 약물 전달 시스템을 사용한 활성제의 효과적인 치료학적 전달을 포함한다. 이 실시양태에서, 활성제의 더 적은 용량은 이 투여 방법으로 전달될 수 있다. 유사한 실시양태들에서, 다른 투여 방법으로 실행 가능하지 않은, 효과적인 용량이 달성될 수 있다.
- [0036] 본원의 실시양태들에서, 질병을 치료하는 방법을 개시하고 있다. 본 발명자들은 약물이 동맥 시스템을 통해 돌아오기 전에 표적 기관(들)에 도달하도록 약물을 비침습적인 방식으로 체순환, 특히, 동맥 순환계에 직접적으로 전달할 필요성을 확인하였다. 상기 방법은 역설적으로, 정맥 내, 피하 또는 다른 비경구 경로를 통한 비교 가능

한(comparable) 투여로부터 유도되는 것보다 활성제에 더 높은 피크 표적 기관 노출을 유도할 수 있다. 경구 투여와는 대조적으로, 소화관 내 분해로부터의 보호를 제공하는 제제와 함께일지라도, 흡수시 활성제가 또한 정맥 순환으로 들어가는 것과 같은 유사한 장점을 얻을 수 있다.

[0037] 일 실시양태에서, 약물 전달 시스템은, 다른 투여 경로, 예컨대 경구, 정맥 내, 경피, 및 피하 투여와 조우하는 말초 조직 또는 혈관 정맥 조직에서, 국소 분해 효소로의 직접 접촉 또는 다른 분해 메커니즘, 예를 들어, 산화, 인산화반응 또는 소분자, 단백질 또는 펩티드를 비롯한 분자의 임의 변형으로 급속히 대사되고/되거나 분해되는 임의 유형의 활성제와 함께 사용될 수 있다. 이 실시양태에서, 상기 방법은 활성이 경구, 피하 또는 정맥 내 투여에 의해 대사되거나 분해되는 활성제의 확인 및 선택 단계를 포함할 수 있다. 이는 이러한 투여 방식에 의해 효과적으로 전달될 수 있는 인슐린과 같은 펩티드와는 대조된다. 이 실시양태들에서, 약물 투여 방법은, 예를 들어, 약물이 주사와 같은 침습적 치료법을 사용하지 않고 동맥 순환계를 통해 더욱 빠르게 표적 기관에 도달할 수 있기 때문에, 치료의 신속한 시작에 유리하다.

[0038] 특정 실시양태들에서, 질병 또는 장애를 치료하는 방법은 적합한 흡입용 단체를 선택하고 폐포에 활성 물질을 전달하는 단계를 포함한다. 이 실시양태에서, 담체는 1 이상의 활성제와 조합되어 폐의 말초 조직 및 혈관 정맥 조직에서 활성제의 신속한 분해를 방지하는 조성물로서 투여될 수 있는 약물/담체 착물을 형성할 수 있다. 일 실시양태에서, 담체는 디케토피페라진이다.

[0039] 본원에 기술된 방법은 소분자 및 생물학적 제제를 비롯한 다양한 종류의 활성제를 전달하는 데 사용될 수 있다. 특정 실시양태들에서, 상기 방법은 동맥 순환 내로 신속하게 소분자 또는 펩티드 호르몬을 비롯한 활성제의 치료학적인 양을 효과적으로 전달하는 약물 전달 시스템을 사용한다. 일 실시양태에서, 1 이상의 활성제는, 분해 또는 불활성화에 민감성인, 펩티드, 단백질, 리포카인(lipokine), 약학적 소분자, 핵산 등을 비제한적으로 포함하며; 활성제를 디케토피페라진을 포함하는 건조 분말 조성물로 만들고 카트리지 및 건조 분말 흡입기를 사용하여 폐 흡입에 의해 체순환 내로 활성제(들)을 전달한다. 일 실시양태에서, 상기 방법은, 예를 들어 진피(dermis), 또는 폐의 국소 혈관 조직 또는 말초 조직에서 효소에 민감성인 펩티드를 선택하는 단계를 포함한다. 본 발명의 방법은 활성제가 말초 조직, 정맥 또는 간 대사/분해와의 접촉을 방지하거나 감소시킨다. 전신 전달에 대한 또 다른 실시양태에서, 활성제는 폐에 특정 수용체를 갖지 않아야 한다.

[0040] 대안적인 실시양태들에서, 약물 전달 시스템은 또한 장애 또는 질병을 치료하기 위한 천연 발생, 재조합, 또는 합성 기원의 치료용 펩티드 또는 단백질을 전달하기 위해 사용될 수 있으며, 이는 아디포넥틴, 콜레스티스토키닌(CCK), 세크레틴, 가스트린, 글루카곤, 모틸린, 소마토스타틴, 뇌 나트륨이뇨 펩티드(BNP), 심방 나트륨이뇨 펩티드(ANP), 부갑상선 호르몬, 부갑상선 호르몬 관련 펩티드(PTHrP), IGF-1, 성장 호르몬 방출 인자(GHRF), 과립 대식세포 집락 자극 인자(GM-CSF), 항-IL-8 항체, ABX-IL-8을 비롯한 IL-8 길항제; 인테그린 베타-4 전구체(ITB4) 수용체 길항제, 엔케팔린, 노시셉틴, 노시스타틴, 오르파닌 FQ2, 칼시토닌, CGRP, 안지오텐신, 물질 P(substance P), 뉴로키닌 A, 췌장 폴리펩티드(pancreatic polypeptide), 뉴로펩티드 Y, 델타-수면-유도 펩티드, PG-12를 비롯한 프로스타글란딘, LY29311, BIIL 284, CP105696를 비롯한 LTB 수용체 차단제; 혈관활성 장 펩티드; 트립탄, 예컨대 수마트립탄 및 리포카인, 예컨대 C16:1n7 또는 팔미톨리에이트 또는 이의 유사체를 비제한적으로 포함한다. 또 하나의 다른 실시양태에서, 활성제는 소분자 약물이다.

[0041] 일부 실시양태들에서, 건조 분말 제제는 안정한 조성물이고, 흡입에 적합하고 폐에서 신속하게 용해되며 폐 순환에 세로토닌 수용체 작용제와 같은 약물을 신속하게 전달하는 마이크로입자를 포함할 수 있다. 폐 투여에 적합한 입자 크기는 직경이 10 μm 미만, 바람직하게는 5 μm 미만일 수 있다. 폐포에 도달할 수 있는 예시적인 입자 크기는 직경이 약 0.5 μm 내지 약 5.8 μm 범위이다. 이러한 크기는 구체적으로 공기역학적 직경(aerodynamic diameter)을 지칭하지만, 이뿐만 아니라 또한 종종 실제 물리적 직경에 해당한다. 이러한 입자는 폐포세관에 도달할 수 있고 폐의 말초 조직과의 광범위한 접촉을 방지할 수 있다. 이 실시양태에서, 약물은 신속한 방식으로 동맥 순환계에 전달되고 신체 내 이의 작용 표적 또는 부위에 도달하기 전에 효소 또는 다른 메커니즘에 의한 활성 성분의 분해를 방지할 수 있다. 일 실시양태에서, 세로토닌 수용체 조절제, 예컨대 세로토닌 수용체 작용제 및 FDKP를 포함하는 폐 흡입용 건조 분말 조성물은, 약 35% 내지 약 75%의 마이크로입자가 5.8 μm 미만의 공기역학적 직경을 갖는 마이크로입자를 포함할 수 있다.

[0042] 다양한 실시양태들에 나타난 전달 방법은 활성제의 작용 부위에 더욱 직접적인 경로를 제공할 수 있다. 따라서 분해 방지에 추가하여, 어떠한 경우에는 여전히 부분적으로 그것이 원인인지는 하지만, 활성제의 생체 내 분포는, 신체의 작용 부위에 도달하기 전에 정맥 순환계 내로의 흡수 및 이를 따른 이동을 수반하는 전달 방식으로 달성되는 것과는 다를 수 있다. 따라서, 활성제 농도를 측정하기 위한 정맥혈의 샘플링은, 다른 투여 방식을 사

용하는 경우 더 높게 추정하는 것과는 대조적으로, 본원에 개시된 실시양태를 사용했을 경우 작용 부위에서의 활성제 농도를 더 적게 추정할 수 있다. 활성제가 불안정할수록 이러한 효과가 더 커진다. 다수의 효과 및 작용 부위를 가진 활성제의 경우, 상이한 작용 부위에서의 상대적인 농도가 다른 투여 방식을 사용하여 얻는 것과는 상이할 것과 같이, 효과의 상이한 무리(constellation)가 관찰될 것이다. 이는 추가로 더욱 효과적인 생체 이용률, 원치 않는 효과의 방지 등에 기여할 수 있다.

[0043] 일 실시양태에서, 흡입성 제제는 2,5-디케토-3,6-디(4-X-아미노부틸)피페라진, 또는 디케토피페라진의 염을 비롯한 디케토피페라진과 함께 세로토닌 수용체 작용제를 포함하는 건조 분말 제제를 포함하며; 여기서 X는 숙시닐, 글루타릴, 말레일, 및 푸마릴로 구성된 군으로부터 선택된다. 이 실시양태에서, 흡입성 제제는 상기 기술된 바와 같은 공기역학적 특성을 지닌 활성 성분을 포함하는 흡입용 마이크로입자를 포함할 수 있다. 일 실시양태에서, 활성 성분의 양은 당업자에 의해 측정될 수 있으나, 본 발명의 마이크로입자는 환자에 의해 필요한 만큼의 다양한 양의 활성 성분으로 로딩될 수 있다. 예를 들어, 세로토닌 수용체 작용제에 대하여, 마이크로입자는 제제에 약 1% (w/w) 내지 약 75% (w/w)의 활성 성분을 포함할 수 있다. 특정 실시양태들에서, 흡입성 제제는 약 10% (w/w) 내지 약 30% (w/w)의 약학적 조성물을 포함할 수 있고 또한 약학적으로 허용 가능한 담체, 또는 부형제, 예컨대 계면활성제, 예컨대 폴리소르베이트 80을 포함할 수 있다. 이 실시양태에서, 세로토닌 수용체 작용제는 1일당 1회 내지 약 4회로 환자에게 또는 제제 내 약 0.05 mg 내지 약 5 mg 범위의 용량으로 환자에게 필요한 만큼 투여될 수 있다.

[0044] 일 실시양태에서, 활성 성분을 포함하는 제제는 건조 분말 흡입기, 예컨대 미국 특허 제7,305,986호 및 미국 특허 출원 일련번호 제10/655,153호(US 2004/0182387)에 개시된 흡입기를 사용하여 흡입에 의해 건조 분말 제제로 환자에게 투여될 수 있으며, 상기 개시물들은 본원에 참조 인용되어 있다. 활성 성분을 포함하는 건조 분말 제제의 반복 흡입은 또한 필요한 만큼 투여될 수 있다. 일부 실시양태들에서, 제제는 1일당 1회, 2회, 3회 또는 4회 투여될 수 있다.

[0045] 여전히 또 다른 추가 실시양태에서, 편두통의 방법은 화학식 2,5-디케토-3,6-디(4-X-아미노부틸)피페라진을 갖는 디케토피페라진을 포함하는 흡입성 건조 분말 조성물의 투여를 포함하며, 여기서 X는 숙시닐, 글루타릴, 말레일, 및 푸마릴로 구성된 군으로부터 선택된다. 이 실시양태에서, 건조 분말 조성물은 디케토피페라진 염을 포함할 수 있다. 여전히 또 다른 실시양태에서, 건조 분말 조성물을 제공하며, 여기서 디케토피페라진은 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 지니거나 지니지 않은 2,5-디케토-3,6-디-(4-푸마릴-아미노부틸)피페라진이다.

[0046] 또 다른 예시적인 실시양태에서, 폐 전달용 분말을 포함하는 치료학적으로 효과적인 약학 조성물을 사용하는 편두통 치료 방법을 개시하고 있으며, 여기서 분말은 디케토피페라진의 마이크로입자 및 활성제, 예컨대 편두통 치료용 세로토닌 수용체 작용제를 포함한다. 이 실시양태에서, 약학적 조성물은, 예를 들어, FDKP 또는 FDKP 염, 예를 들어, 이나트륨 FDKP를 비롯한 FDKP의 2가 염을 비롯한 디케토피페라진, 및 활성제로서의 혈관수축제(vasoconstrictor)를 비롯한 소분자를 포함한다. 혈관수축제의 예는 세로토닌 수용체 작용제로서, 트립탄, 예컨대 수마트립탄, 알모트립탄, 엘레트립탄, 프로바트립탄, 나라트립탄, 리자트립탄, 졸미트립탄 및 수마트립탄 숙시네이트, 리자트립탄 벤조에이트, 알모트립탄 말레이트를 비롯한 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일 실시양태에서, 상기 혈관수축제, 예를 들어, 트립탄은 치료가 필요한 환자에게 약 0.1 mg 이상, 약 1 mg 이상, 약 5 mg 이상, 약 50 mg 이하, 약 40 mg 이하, 약 1 mg 내지 약 50 mg, 약 5 mg 내지 약 30 mg, 약 10 mg 내지 약 20 mg, 약 1 mg, 약 10 mg, 약 20 mg 범위의 양으로 또는 이러한 값들 중 임의의 값으로 매이거나, 그 사이의 임의 양으로 제공될 수 있다. 트립탄을 포함하는 약학적 조성물은 매일, 매일 2회, 매일 3회 등을 비롯하여 정기적으로 제공될 수 있고/있거나, 편두통 증상의 시작시 필요한 만큼 제공될 수 있다. 일 실시양태에서, 트립탄은 흡입에 의해 환자에게 투여될 수 있다. 특정 실시양태에서, 트립탄은 폐에서 동맥 순환계로의 전달을 위한 경구 흡입에 의해 환자에게 제공된다.

[0047] 일 예시적인 실시양태에서, 약물 전달 제제는 지방족 아미노산, 예를 들어, 알라닌, 글리신, 류신, 이소류신, 노르류신, 및 세린을 포함할 수 있다. 특정 실시양태들에서, 지방족 아미노산은 조성물의 약 0.5 중량% 내지 약 30 중량%이다. 특정 실시양태에서, 약학적 조성물은 L-류신을 포함한다. 일 실시양태에서, 약학적 조성물은 FDKP 이나트륨 염, 수마트립탄 및 L-류신을 포함하는 경구 흡입용 건조 분말을 포함한다.

[0048] [실시예]

[0049] 하기 실시예들은 특정 실시양태를 보이기 위해 포함되었다. 본 실시예에 개시된 기법이 본 발명의 실시에서 우수하게 작용하는 대표 기법을 설명한다는 것이 당업자에 의해 인식되어야 할 것이다. 그러나, 당업자는, 본 개

시물을 고려하여, 개시된 특정 실시양태들에서 다수의 변화가 만들어질 수 있으며 그럼에도 불구하고 본 발명의 의미 및 범위로부터의 벗어남 없이 유사 또는 비슷한 결과를 얻음을 인식해야 할 것이다.

[0050] 실시예 1

[0051] 수마트립탄-이나트륨 푸마릴 디케토피페라진(수마트립탄-Na₂FDKP) 건조 분말의 제조 및 특성화

[0052] 수마트립탄-Na₂FDKP 분말을 수마트립탄 숙시네이트의 시판 정제로부터 제조하였다. 수마트립탄 숙시네이트(이미트렉스®, 글락소스미스클라인)를 HPLC 등급 물에 현탁된 분쇄된 정제로부터 추출하여 용액을 형성시켰다. 이후 상기 용액을 0.45 μm 나일론 시린지 필터로 여과시켜 용해되지 않은 부형제를 제거하고, 여과액을 4차 아민 이온 교환 추출 컬럼으로 처리하여 숙시네이트 기를 제거하였다. 이후 10 mg/mL 초과 농도인 용액 내 수마트립탄을 용액 내 약 10 mg/mL 초과인 농도인 Na₂FDKP의 용액과 배합하였다. Na₂FDKP는 더 먼저 제조하거나 이당량의 수산화나트륨으로 용해시킴으로써 FDKP 유리 산으로부터 제조하였다. 일부 실시양태들에서, FDKP에 대한 수마트립탄 출발 용액의 농도의 비율은 1 초과였다. 상기 용액을 약 145°C 내지 약 200°C의 주입구 온도 및 약 75°C 내지 약 85°C의 배출구 온도에서 스프레이 건조(Buechi Mini 스프레이 건조기 모델 B-290)시켰다. 건조 가스는 약 670 L/hr의 유량으로 설정한 질소였다. 이로써 건조된 분말을 얻었다.

[0053] 분말 중 수마트립탄의 양을 알아내기 위해서, 분말 샘플을 HPLC 용액에 용해시키고 고압 액체 크로마토그래피(HPLC) 시스템을 사용하여 함량을 분석(assay)하였다. HPLC 방법은 FDKP 존재 하의 수마트립탄을 정량하였다. 도 1은 두 화합물이 쉽게 분리 및 확인될 수 있음을 나타내는, 용해된 분말의 용액의 HPLC 크로마토그램을 도시한다. 분말을 또한 열분석(TGA 및 DSC) 및 연속 충돌(cascade impaction)로 시험하였다. 표 1은 본 발명의 방법으로 제조된 수마트립탄-Na₂FDKP 분말 특성의 대표 데이터를 나타내며, 여기서 용액 중 FDKP에 대한 수마트립탄 숙시네이트 농도의 비율은 약 1.5이었다.

표 1

분석 (중량%)				연속 충돌	
수마트립탄 (중량%)	FDKP	% LOD	계	% RF/Fill	% CE
38.8*	37.0	3.4	79.2	17.9	68.0

[0055] *표적 수마트립탄 수치 = 40%

[0056]

[0057] 본 발명의 방법으로 제조된 수마트립탄-Na₂FDKP 분말은 약 40 중량% 이하의 수마트립탄을 함유하였다. 건조 감량(LOD)으로 측정된 수분 함량은 약 3.4%이었다. 미국 특허 출원 일련 번호 제12/473,125호(US 2009/0308390)에 기술된 바와 같은 호흡 작동식 흡입기를 사용하는 충전 당 호흡성 분진 퍼센트는 약 18%였고, 흡입기에 의해 전달되거나 흡입기로부터 방출된 분말의 양(카트리지 비움(emptying), CE)은 약 68%였으며, 상기 개시물은 그 전체 내용이 참조 인용되어 있다.

[0058] 표 2는 벌크 건조 분말의 특성화를 나타낸다.

[0059] [표 2]

분석 (중량%)				연속 충돌	
수마트립탄 (중량%)	FDKP	% LOD	계	% RF/Fill	% CE
38.8*	37.0	3.4	79.2	17.9	68.0

[0061] *표적 수마트립탄 수치 = 40%

[0062] 실시예 2

[0063] 수마트립탄-Na₂FDKP 건조 분말 - 쥐에서의 약동학(PK) 및 약역학(PD) 연구

[0064] 분말 제조 및 특성화: 수마트립탄-Na₂FDKP 분말을 상기 실시예 1에서 기술한 바와 같이 제조하였으나, 수마트립탄 숙시네이트를 LGM Pharma사(미국 플로리다주 Boca Raton 소재)로부터 구입하였고 결과로 형성된 스프레이 건

조된 분말의 공기역학적 성능이 향상되었는지 연구하기 위해 L-류신을 첨가하였다. 3 개의 공급 용액을 5 g 규 모인 4.5% 총 고형분 농도로 제조하였다. 상기 공급 용액을 탈이온수에 FDKP 이나트륨 염, 수마트립탄 숙시네이 트, 및 L-류신(0-20 중량%)을 교반하면서 첨가하여 제조하였다. 상기 용액을 희석 암모니아수를 사용하여 pH 6.00로 적정하였다. 결과로 얻어진 투명한 공급 용액을 0.2 μm PES 여과 막을 통해 진공 여과시키고 실시예 9에 기술된 바와 같이 스프레이 건조시켰으나, 건조 가스 흐름은 25 kg/hr로 설정하고, 무화(atomization) 흐름은 약 4 kg/hr이고 무화 압력은 4 bar로 설정하였다. 각 용액 중 수마트립탄 숙시네이트 농도(건조 기준)은 40% 수 마트립탄 표적 로드를 얻기 위해 56%였다. 분말을 HPLC, 연속 충돌, 칼 피서 적정, 주사 전자 현미경(SEM) 및 탭 밀도 및 벌크 밀도로 분석하였다. 이들 연구의 결과는 표 2 및 도 2에 나타내었다.

표 2

[0065]

% L-류신	수마트립탄 분석(중량%)	%RF/Fill	%CE	%물	벌크 밀도 g/mL	탭 밀도 g/mL
0	39.8	9.8	58.8	1.9	0.25	0.38
10	37.6	61.3	93.3	5.2	0.18	0.38
20	38.8	63.3	88.2	4.4	0.18	0.31

[0066]

표 2의 데이터는 표적 및 벌크 수마트립탄-Na₂FDKP 분말에 대해 측정된 수마트립탄 함량이 비교 가능함을 나타 낸다. 공기역학적 성능은 류신의 첨가로 향상되었다. 류신 비함유 분말은 9.8%의 %RF/Fill과 58.8% CE를 가지나, 10% 류신의 첨가는 61.3%의 %RF/Fill과 93.3% CE로 증가시키고, 20% 류신의 첨가는 63.3%의 %RF/Fill 과 88.2% CE로 증가시켰다. 류신 함유 수마트립탄-Na₂FDKP 분말은 류신 비함유 분말보다 더 높은 잔류 수분 함 량을 가진다. 류신의 첨가는 또한 벌크 분말 밀도를 거의 30% 감소시켰다.

[0067]

도 2는 표 2에 특성화 된 3 개 분말의 주사 현미경 사진이다. 패널 A-F에 나타난 바와 같이, 각 분말은 뚜렷이 다른 형태를 가졌다. 류신 비함유 입자는 균일한 형상이 없는 융합된 단편이다(패널 A 및 B). 10% 류신 함유 입 자(패널 C 및 D)는 실질적으로 평활한 표면을 가진 구형이고 20% 류신과 함께 제조된 입자(패널 E 및 F)는, 인 슬린- FDKP 염 분말의 전형인, 건포도형(raisin-like) 또는 쪼글쪼글한(shriveled) 형태를 가진다.

[0068]

수마트립탄-Na₂FDKP 분말의 안정성: 분말을 또한 이들의 안정도를 측정하기 위해 시험하였다. 분말 샘플을 25℃ /60% 상대 습도(RH)에서 및 40℃/70% RH에서 노출된 오픈 디쉬(open dish)에서 3 개월 동안 인큐베이트시켰다. 분말 샘플을 실험 시작 1 달, 2 달 및 3 달 후에 HPLC 방법으로 분석하였다. 결과를 하기 표 3 및 표 4에 나타 내었다.

표 3

[0069]

	저장 조건: 25℃/60%RH			
	수마트립탄 분석			
	초기	1 달	2 달	3 달
0% L-류신 분말	39.8 (100%)	38.9% (98%)	39.9% (100%)	39.6% (98%)
10% L-류신 분말	37.6 (100%)	39.1% (104%)	40.0% (106%)	39.0% (104%)
20% L-류신 분말	38.8 (100%)	38.9% (100%)	40.2% (104%)	39.4% (102%)

표 4

[0070]

	저장 조건: 40℃/75%RH		
	수마트립탄 분석		
	초기	7 일	14 일
0% L-류신 분말	39.8 (100%)	38.0 (95%)	37.8 (95%)
10% L-류신 분말	37.6 (100%)	38.8 (103%)	38.6 (103%)

20% L-류신 분말	38.8 (100%)	39.3 (101%)	39.3 (101%)
-------------	----------------	----------------	----------------

[0071] 상기 데이터는 L-류신을 함유하거나 함유하지 않거나, 25°C/60% RH에의 노출의 3달 후에도 조성물 중 수마트립탄의 분해가 일어나지 않았음을 나타낸다. 그러나, 더 높은 온도, 40°C/70% RH에서, L-류신 함유 샘플과 비교하여 수마트립탄 함량에서의 유의미하지 않은, 그러나 경미한 감소가 인큐베이션 1 및 2 주 후에 관찰되었다.

[0072] 수마트립탄-Na₂FDKP 분말을 사용하는 쥐에서의 흡입 연구: 상기 기술된 바와 같이 제조된 분말을 이 실험들에 사용하였다. 폐 통기법에 의한 수마트립탄-Na₂FDKP 분말(수마트립탄 37.4 중량%)로서 투여된 수마트립탄의 PK 프로필을 평가하고 암컷 스프래그 다우리(Sprague Dawley) 쥐(n = 6/군)에 폐 점적에 의해 투여된 수마트립탄 비강 스프레이 또는 정맥 주사 또는 피하 주사에 의해 투여된 수마트립탄과 비교하였다(표 5).

표 5

군	시험 조항	달성된 수마트립탄 용량(mg)
1	공기 대조군	0
2	정맥 주사에 의한 수마트립탄	0.358
3	피하 주사에 의한 수마트립탄	0.358
4	폐 점적에 의한 수마트립탄 비강 스프레이	0.483
5	폐 통기법에 의한 수마트립탄-Na ₂ FDKP 분말	0.169*

[0074] * 평균 달성된 용량

[0075] 수마트립탄 분석용 혈액 샘플을 투여 전 및 투여 후 2, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120 및 240 분에 수집하였다. 혈액 수집을 위해 동물들을 2 개의 부분집합으로 나누었다(n = 3/시점(timepoint)). 혈청 중 수마트립탄을 확립된(established) LCMS 분석을 사용하여 분석하였다. 수마트립탄-Na₂FDKP 분말로서 통기된 수마트립탄의 최대 농도 및 생체 이용률은 액체 점적에 의해 투여된 수마트립탄(비강 스프레이 제제)보다 높았고 피하 주사에 의해 투여된 수마트립탄과 비교 가능하였다(도 3). 도 3은 최대 농도에 대한 시점이 폐 액체 점적 군에서의 15 분임에 비해 통기법 군에서 5 분임을 나타낸다. 전체 용량-정규화된 노출은 수마트립탄 폐 통기법 및 폐 액체 점적과 비슷하지만, PK 프로필은 상당히 다르다. 수마트립탄은 모든 치료 군에 걸쳐 우수한 내성을 보였다. 약동학 매개변수는 실제 투여된 용량에 대한 보정 후 평균 농도 곡선에 기초하여(n = 3/시점/제제) 비구획 방법 및 비선형 회귀 프로그램 WinNonlin v5.2를 사용하여 계산하였다(표 5). 표 6은 암컷 스프래그 다우리 쥐에서의 대표 약동학 데이터를 요약하고 있다.

표 6

군	경로	AUC (분, ng/mL)/mg	C _{max} ng/mL/mg	t _{max} 분	t _{1/2} 분	생체 이용률 %
2	IV	273,729	26,719	2	30.4	100
3	SC	99,583	2309	5	36.6	36.4
4	LIS	70,063	776	15	45.8	25.6
5	INS	69,411	2145	5	24	25.4

[0077] *IV = 정맥 내 주사; SC = 피하 주사; LIS = 폐 액체 점적; INS = 폐 통기법

[0078] 폐 통기법에 의해 Na₂FDKP 수마트립탄 분말로서 투여된 수마트립탄의 생체 이용률은 액체 점적에 의해 투여된 수마트립탄 비강 스프레이와 비교 가능하지만, 이의 PK 프로필 (t_{max}, C_{max})은 SC 주사와 유사함이 명백하다.

[0079] 실시예 3

[0080] 수마트립탄-Na₂FDKP 건조 분말 - 비글견(Beagle Dog)에서의 PK 및 PD 연구

[0081] 약역학 연구: 수마트립탄의 약역학 및 약동학 프로필을 마취된 개의 허용된 편두통 모델에서 평가하였다. 편두통의 발병은 주로 두개골 혈관의 뚜렷하고 장기적인 혈관 확장에 기인한다. 편두통 모델은 경동맥 혈관을 확장시키는 캡사이신의 단일 동맥 내 주사에 의해 야기되었다. 동물들에 공기 대조군(n = 2), 마이크로스프레이를 사용하는 비강 내 점적에 의한 수마트립탄(0.28 mg/kg; n = 3), 폐 통기법에 의한 수마트립탄-Na₂FDKP 건조 분말(0.28 mg/kg 수마트립탄; n = 3) 또는 말초 혈관 내로의 정맥 볼루스(bolus) 주사에 의한 수마트립탄(0.03 mg/kg; n = 2)을 적용하였다. 심박수, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 평균 동맥 혈압, 및 경동맥 혈류 및 직경(평균, 최대, 최소 흐름)을 모니터링하고 연속적으로 기록하였다. 데이터를 연속적으로 수집하고 수마트립탄 투여 후 특정 시점에서의 1분 평균(1-minute average)으로 기록하였다. 연구 개요를 표 7에 나타내고 그 결과를 도 5에 나타내었다.

표 7

[0082]

실험 설계						
군 번호	동물의 숫자	모델 유도	시험 물질	용량 수치 (mg/kg)	투여 요법 ^{a,b}	모니터링 기간
1	2	1-분 주입을 통해 동맥 내 투여된 캡사이신 (56 µg/분; 1 mL/분)	대조군	0	기관 내 (통기 기)	30 분의 안정한 기준치에 이은, 캡사이신 투여 후 및 수마트립탄 투여 전의 5분의 모니터링 모니터링은 시험 조항으로의 투여 후 3 시간 이상 동안 지속함
2	3		수마트립탄 ^c	0.28	비강 스프레이 (마이크로스프레이)	
3	3		수마트립탄 Na ₂ FDKP 분말	0.29 ^d	기관 내 (통기 기)	
4	2		수마트립탄 ^c	0.030	정맥 내	

[0083] ^a 동물들은 모든 투여 절차 중 마취시켰다.

[0084] ^b 적절한 시험 조항으로의 투여는 모델 유도 5분 후에 시작하였다.

[0085] ^c 시판 제품(이미트렉스[®]).

[0086] ^d 활성 성분 수마트립탄-Na₂FDKP 분말의 38% 함량에 기초한 0.75 mg/kg 분말 용량에 상응함.

[0087] 수마트립탄 분석용 개의 혈액 샘플을 투여 전 및 투여 후 2, 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120 및 240 분에 수집하였다. 혈청 중 수마트립탄을 확립된 LCMS 분석을 사용하여 분석하였다.

[0088] PK 데이터에 기초하여, 수마트립탄-Na₂FDKP 분말 군-치료된 한 동물이, 짐작컨대 기술적 어려움 때문에, 시험 조항을 적용받지 않았음을 보였다. 상기 동물은 미심쩍은, 일반적이지 않게 뚜렷한 혈관 수축을 나타내었다. 상기 군의 또 다른 동물은 좋지 않은 혈관 수축 및 수마트립탄 노출의 높은 수치를 나타내었다. 이들 두 동물로부터의 혈액 샘플을 위한 튜브들이 수집 중에 부주의하게 바뀌었음이 추정되었다. 따라서, 본원에 나타낸 데이터는 잘못 투여된 동물과 함께(n = 3) 그리고 제외하여(n = 2) 평가하였다. 두 데이터 세트는 비슷한 결과들을 암시하였다.

[0089] 혈압 및 심박수는 투여 경로와 관계 없이, 수마트립탄의 투여 또는 대조 조항에 의해 변하지 않았다. 수마트립탄의 전신 노출은 혈관 확장의 감소와 관련되었다. 대조군을 비롯한 모든 군은 캡사이신 투여 종료로부터 투여 후 3시간 동안 경동맥 직경이 축소되었다. 수마트립탄-Na₂FDKP 분말의 통기법은 비강 내 및 정맥 내 투여 경로 보다 더욱 확연한 경동맥 수축을 야기하였다. 혈관 수축의 정도는 투여 군들 간에 현저하게 달라서, 데이터는 기준치 직경과 비교한 혈관 직경에 대해서, 또는 캡사이신 투여 종료로부터, 또는 기준치로부터의 혈관 직경의 변화로서 분석하였다.

[0090] 수마트립탄-Na₂FDKP 건조 분말, 비강 스프레이, 또는 정맥 내 주사로서 투여된 수마트립탄의 약동학 프로필(도

4)은, 이전의 쥐에서의 PK 연구와 일치하였다. 도 4는 데이터가 \pm SD로 플롯된, 암컷 개에서의 폐 통기법에 의해 투여된 수마트립탄 FDKP 염 분말(38% 수마트립탄), 비강 점적에 의해 투여된 수마트립탄, 및 정맥 내 주사의 약동학 프로필을 도시한다. 상기 데이터는 최대 평균 피크 순환 수마트립탄 농도에 대한 시각(T_{max})이 수마트립탄-FDKP 염 분말에 대해서는 5 분이고 비강 점적에 대해서는 60 분이라는 것을 나타낸다. C_{max} 및 생체 이용률이 수마트립탄- Na_2 FDKP 건조 분말에 대해 훨씬 더 낮았으나, 수마트립탄- Na_2 FDKP로 통기된 동물들은 비강 스프레이가 적용된 동물들보다 비슷하나 더 빠른 약역학적 반응을 나타냈다.

[0091] 도 5는 이러한 실험들의 결과를 나타낸다. 데이터는 캡사이신의 종료로부터 실험의 종료까지의 혈관 직경의 축소가 수마트립탄- Na_2 FDKP 분말로 치료된 군에서 가장 크다는 것을 나타낸다. 군들 사이의 초기 혈관 확장의 가변성이 분석을 복잡하게 하나, 군 2(비강 스프레이) 및 군 3(수마트립탄- Na_2 FDKP 건조 분말)이 캡사이신에 비교 가능하게 반응하였다. 수마트립탄- Na_2 FDKP 건조 분말로 치료된 군은 혈관에서 더 큰 전체 수축을 겪었고, 더 나아가, 상기 효과는 작용의 시작이 더 빨랐다.

[0092] 본 발명은 특정 실시양태들에 관하여 구체적으로 나타내고 기술하였으나, 상기 개시된 변동 및 다른 특징 및 기능, 또는 이들의 대안이 다수의 다른 상이한 시스템 또는 응용분야로 바람직하게 조합될 수 있다는 것이 인식될 것이다. 또한 그 안의 다양한 현재 예측하지 못하거나 예상하지 않은 대안, 변형, 변동 또는 향상이 이후에 당업자에 의해 만들어질 수 있다는 것은 또한 하기 청구항들에 의해 포괄되도록 의도하였다.

[0093] 다르게 기재되지 않은 한, 성분, 특성, 예컨대 분자량, 반응 조건, 및 하기 명세서 및 청구항에 사용된 양을 표현하는 모든 숫자는 모든 경우 용어 "약"을 사용하여 변동 가능한 것으로 이해해야 한다. 따라서, 반하는 지시가 없는한, 명세서에 개시되고 청구항에 첨부된 수치 매개변수들은 본 발명에 의해 얻고자 하는 소정의 특성에 따라 변화 가능한 근사치이다. 적어도, 그리고 본 특허 청구 범위의 균등 범위의 출원을 제한하는 시도로서가 아니라, 각각의 수치 매개변수는 적어도 보고된 여러 유의성 있는 숫자의 견지에서 및 통상의 라운딩 기법을 적용하여 해석되어야 한다. 본 발명의 넓은 범위가 기재된 수치 범위와 매개변수가 근사치임에도 불구하고, 구체적인 실시예에 기재된 수치는 가능한 정확하게 기재된다. 그러나, 어떤 수치도 본질적으로 각각의 시험 측정시 나타나는 표준 편차로부터 필수적으로 발생하는 특정 에러를 포함한다.

[0094] 본 명세서에서 다른 언급이 없는 한, 또는 문맥에 의해 명확히 모순되지 않는 한, 본 발명을 기술하는 문맥에서 (특히 하기 청구항의 문맥에서) 사용되는 용어 "하나의" 및 "상기" 및 유사한 표현은 단수 및 복수 모두를 나타내는 것으로 해석되어야 한다. 본 명세서에서 수치 범위의 상술은 단지 그 범위 내에 있는 각각의 분리된 수치를 개별적으로 언급하는 방법의 속기를 위해 사용한 것이다. 본 명세서에서 다른 언급이 없는 한, 각 개별적인 수치는 마치 본원에서 개별적으로 언급된 것처럼 본 명세서에 통합되어 있다. 본원에서 다른 언급이 없는 한, 또는 문맥에 의해 명확히 모순되지 않는 한, 본원에서 기술한 모든 방법은 임의의 적절한 순서로 수행될 수 있다. 본원에서 제공되는 임의의 그리고 모든 실시예 또는 예시적 용어(예를 들어 "와 같은")의 사용은, 단지 본 발명을 더 명백하게 하기 위한 것이며, 본 발명의 청구범위를 제한하고자 하는 것은 아니다. 본 명세서 내의 어떠한 용어도 본 발명의 실행에 필수적인 임의의 비주장된 구성요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0095] 본원에서 개시된 대체 구성요소 또는 실시양태의 군이 제한되는 것으로 해석되어서는 안 된다. 각 군의 요소는 개별적으로 또는 상기 군의 다른 요소 또는 본원에서 개시된 다른 구성요소와의 조합으로 언급되거나 주장될 수 있다. 편의성 및/또는 특허성을 이유로, 군의 하나 이상의 요소가 군에 삽입되거나 군에서 삭제될 수 있다고 예상된다. 이러한 삽입 또는 삭제가 발생할 때, 본 명세서는 변경되어 첨부된 청구항에서 사용된 모든 마쿠쉬 군의 기재 사항을 실행하는 군을 포함하는 것으로 간주한다.

[0096] 본 발명의 바람직한 실시양태는 본 발명을 수행함에 있어 본 발명자가 알고 있는 최상의 모드를 포함하여 본원에 기술된다. 물론, 이러한 바람직한 실시양태의 변경은 상기의 기재를 읽음으로써 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명자는 당업자들이 적절한 변경을 활용하는 것을 기대하며, 본 발명자는 본 발명이 본원에서 구체적으로 기술한 것 이상으로 실행될 것을 기대한다. 따라서, 본 발명은 적용되는 법에 의해 허가되는 한 첨부된 청구항에 언급된 내용의 모든 변경 및 균등물을 포함한다. 또한, 본원에서 다른 언급이 없거나 또는 문맥에 의해 명확히 모순되지 않는 한, 이들의 가능한 모든 변경 내에서 상기 구성요소의 임의의 조합도 본 발명에 포함된다.

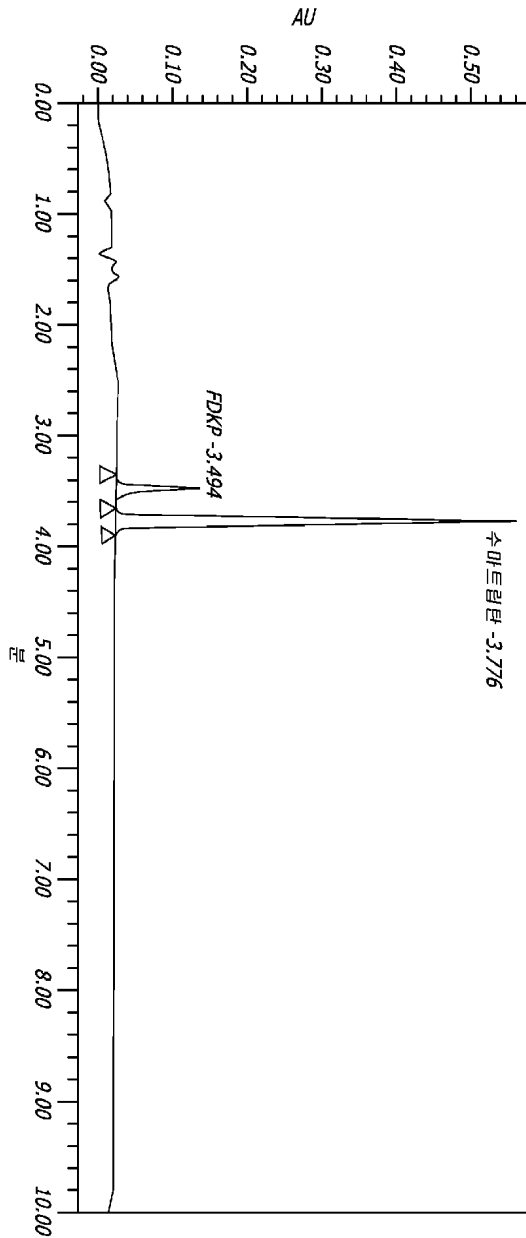
[0097] 더 나아가, 본 명세서 전체에 걸친 다수의 참조문헌들은 특허되었거나 공개되었다. 상기 인용된 각 참고문헌 및 공개물은 전체 내용이 본원에 참조 인용되어 있다.

[0098]

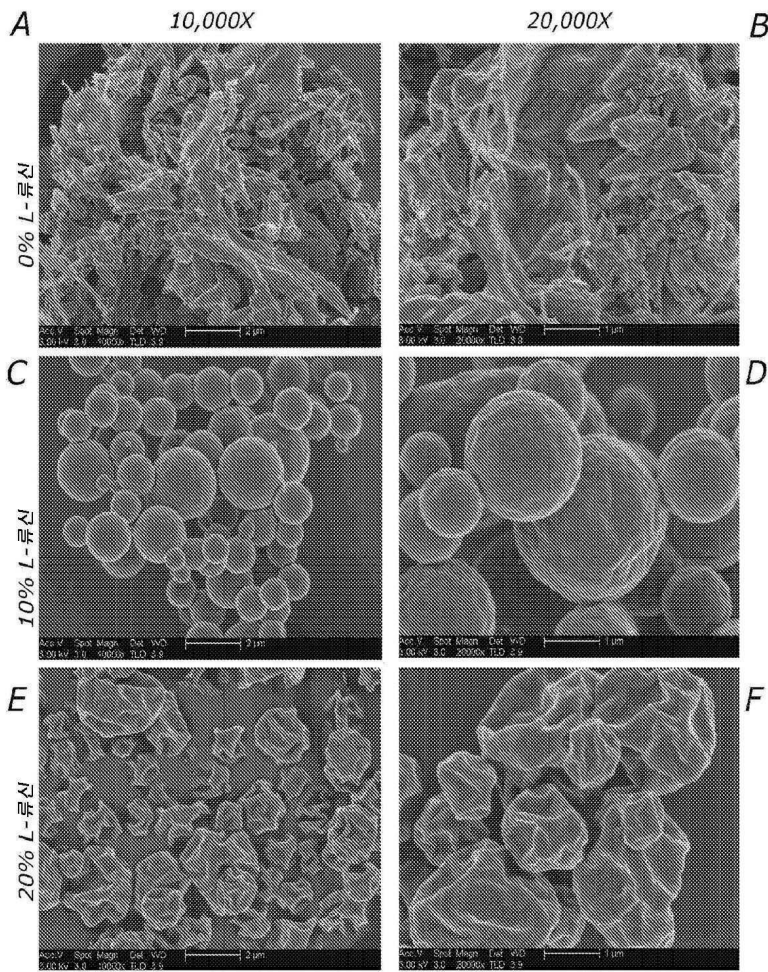
마지막으로, 본원에 개시된 본 발명의 실시양태들은 본 발명의 원리를 설명하기 위한 것으로 이해되어야 한다. 적용 가능한 기타 변경은 본 발명의 범위 내이다. 따라서, 실시예를 통해, 본 발명의 대체 구성이 본 명세서의 교시에 따라 비제한적으로 사용될 수 있다. 따라서, 본 발명은 상세하게 기재 및 도시된 내용으로 제한되는 것은 아니다.

도면

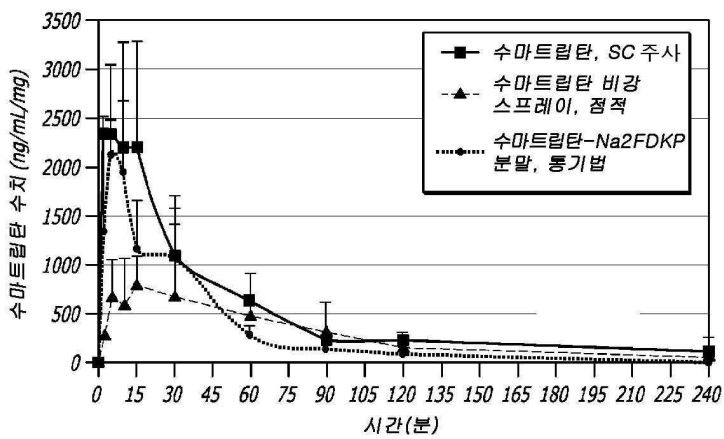
도면1



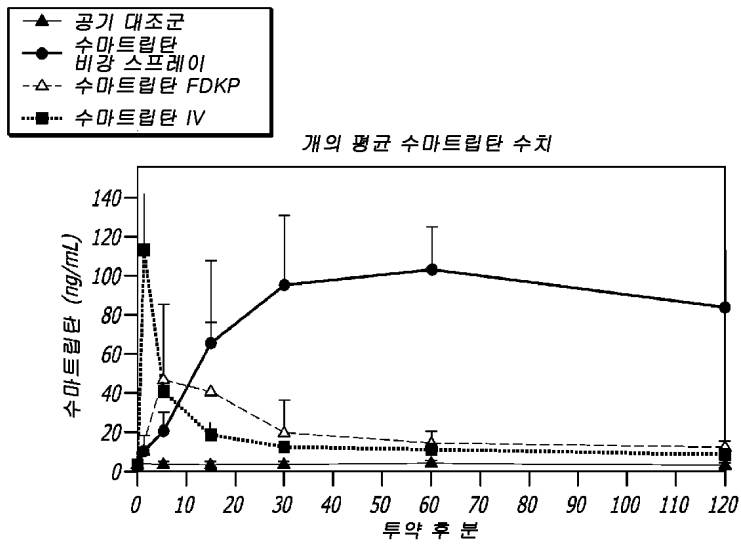
도면2



도면3



도면4



도면5

