



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0154709  
(43) 공개일자 2022년11월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/16 (2006.01) A61K 31/137 (2006.01)  
A61K 9/00 (2006.01) A61P 37/08 (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
A61K 9/1611 (2013.01)  
A61K 31/137 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7033697  
(22) 출원일자(국제) 2021년03월16일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2022년09월27일  
(86) 국제출원번호 PCT/IL2021/050288  
(87) 국제공개번호 WO 2021/186437  
국제공개일자 2021년09월23일
- (30) 우선권주장  
62/989,913 2020년03월16일 미국(US)  
17/135,528 2020년12월28일 미국(US)

- (71) 출원인  
나수스 파마 리미티드  
이스라엘 6618306 텔아비브 29 하라케벳 스트리트
- (72) 발명자  
템친-크라이즈 갈리아  
이스라엘 7777112 아슈도트 23 예고즈 스트리트  
카즈단 파벨  
이스라엘 야브네 51 이스라엘 하샤케드 스트리트
- (74) 대리인  
특허법인아주

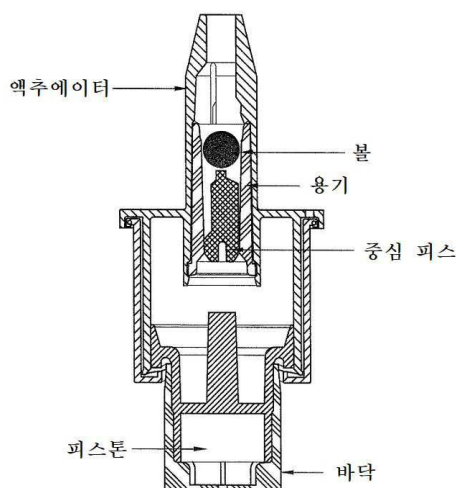
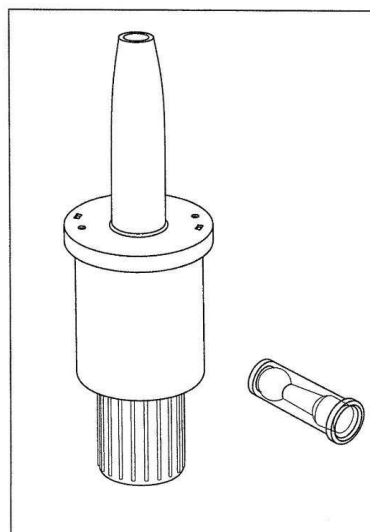
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 분말형 비강내 에피네프린으로의 치료

(57) 요약

비강내 투여용 건조 분말 형태의 항-아나필락시스 아드레날린 수용체 효능제를 포함하는, 비강내 투여용 건조 분말 형태의 약제학적 조성물로서, 적어도 하나의 기능성 첨가제와 함께 활성제의 고체 입자, 및 불활성 담체의 고체 입자를 포함하는 약제학적 조성물이 개시된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

*A61K 9/0043* (2013.01)

*A61K 9/1623* (2013.01)

*A61P 37/08* (2018.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

비강내 투여용 건조 분말 형태의 항-아나필락시스 아드레날린 수용체 효능제(anti-anaphylactic adrenergic receptor agonist)를 활성제로서 포함하는 약제학적 조성물로서,

상기 조성물은 적어도 하나의 기능성 첨가제와 함께 적어도 하나의 활성제를 포함하는 제1 유형의 고체 입자, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 제2 유형의 고체 입자를 포함하며, 상기 제1 유형 입자의 적어도 약 90%는 약 10 내지 30 마이크론의 평균 입자 크기를 갖고, 상기 제1 유형 입자의 약 10% 미만은 약 10 마이크론 이하의 평균 입자 크기를 갖고, 상기 제2 유형 입자는 제1 유형 입자의 평균 입자 크기보다 큰 평균 입자 크기를 갖는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제2 유형 입자가 약 50 내지 200 마이크론의 평균 입자 크기를 갖는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 제1 유형 입자에 포함된 상기 적어도 하나의 기능성 첨가제 및 상기 제2 유형 입자에 포함된 상기 담체 이외의 부형제가 실질적으로 존재하지 않는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성제가 에피네프린, 노르에피네프린, 도파민 또는 항히스타민제 중 임의의 하나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 유도체인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 5

제4항에 있어서, 상기 활성제가 에피네프린 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 상기 활성제가 에피네프린 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 바이타트레이트, 하이드로클로라이드 또는 보레이트 염인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 기능성 첨가제가 완충제, 활택제 또는 윤활제 중 임의의 하나인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 상기 완충제가 인산이수소나트륨인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 유형 입자에서 상기 적어도 하나의 약제학적 활성제와 상기 적어도 하나의 기능성 첨가제 간의 비가 사전 결정된 것인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담체가 락토스 일수화물, 락토스, 락토스 작용성 유사체 중 임의의 하나, 또는 이들의 적어도 두 개의 임의의 혼합물인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 담체가 텍스트로스, 소르비톨, 만니톨, 말티톨 및 자일리톨 중 임의의 하나, 셀룰로스 또는 셀룰로스 유도체, 또는 전분 또는 전분 유도체인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 유형 입자와 상기 제2 유형 입자 간의 중량비가 1:9 내지 9:1인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 13

활성제로서 에피네프린 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 비강내 투여용 건조 분말 형태의 에피네프린 약제학적 조성물로서,

상기 조성물은 생리학적으로 허용되는 완충제와 함께 에피네프린 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제1 유형의 고체 입자, 및 담체로서 락토스 일수화물을 포함하는 제2 유형의 고체 입자를 포함하되, 상기 제1 유형 입자의 적어도 약 90%는 약 10 내지 30 마이크론의 평균 입자 크기를 갖고, 상기 제1 유형 입자의 약 10% 미만은 약 10 마이크론 이하의 평균 입자 크기를 갖고, 상기 제2 유형 입자는 제1 유형 입자의 평균 입자 크기보다 큰 평균 입자 크기를 갖고, 계량된 치료학적으로 유효한 명목 용량의 상기 에피네프린 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 것인, 에피네프린 약제학적 조성물.

#### 청구항 14

제13항에 있어서, 에피네프린 바이타트레이트 대 인산이수소나트륨 간의 물비가 0.9:1인, 에피네프린 약제학적 조성물.

#### 청구항 15

제13항 또는 제14항에 있어서, 상기 치료학적 유효량의 에피네프린이 근육내(i.m.) 투여되는 약 0.3mg 또는 0.5mg의 에피네프린과 동등한, 에피네프린 약제학적 조성물.

#### 청구항 16

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 비강내 투여하기 위한 일회용 용량 단위 형태(disposable dose unit form)로서,

상기 용량 단위에는 사전 결정된 단일 용량의 조성물이 로딩되고, 상기 용량 단위는 대상체에게 계량된 용량의 약제학적 활성 아드레날린 수용체 효능제를 제공하는 것인, 아드레날린 수용체 효능제.

#### 청구항 17

제13항 또는 제14항에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 비강내 투여하기 위한 일회용 용량 단위 형태로서,

상기 용량 단위에는 사전 결정된 단일 용량의 조성물이 로딩되고, 상기 용량 단위는 대상체에 계량 용량의 에피네프린을 제공하는 것인, 일회용 용량 단위 형태.

#### 청구항 18

제15항에 따른 약제학적 조성물을 대상체에게 비강내 투여하기 위한 일회용 용량 단위 형태로서,

상기 용량 단위에는 사전 결정된 단일 용량의 조성물이 로딩되고, 상기 용량 단위는 대상체에게 근육내(i.m.) 투여된 약 0.3mg 또는 0.5mg의 에피네프린과 동등한 계량된 용량의 에피네프린을 제공하는 것인, 일회용 용량 단위 형태.

#### 청구항 19

에피네프린의 비강내 투여를 위한 키트로서,

a. 제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에 정의된 바와 같은 약제학적 조성물을 포함하는 비강내 투여를 위한 적어도 하나의 용량 단위; 및

b. 사용 설명서

를 포함하는 키트.

## 청구항 20

아나필락시스 쇼크(anaphylactic shock)의 치료를 필요로 하는 환자에서 아나필락시스 쇼크를 치료하는 방법으로서,

상기 환자에게 치료학적 유효량의 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에서 정의된 조성물 또는 제16항에서 정의된 적어도 하나의 용량 단위를 투여하는 단계를 포함하는, 아나필락시스 쇼크를 치료하는 방법.

## 청구항 21

아나필락시스 쇼크의 치료를 필요로 하는 환자에서 아나필락시스 쇼크를 치료하는 방법으로서,

상기 환자에게 치료학적 유효량의 제13항 내지 제15항 중 어느 한 항에서 정의된 바와 같은 에피네프린 조성물 또는 제17항 또는 제18항에서 정의된 바와 같은 적어도 하나의 용량 단위를 상기 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 아나필락시스 쇼크를 치료하는 방법.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 아드레날린 수용체 효능제의 비강내 투여를 위한 건조 분말 조성물, 이의 제조 방법 및 의학적 치료에서의 이의 용도가 개시된다.

### 배경 기술

[0002] 선행 기술

[0003] 본 명세서에 언급된 여러 간행물은 괄호 안에 아라비아 숫자로 표시되어 있다. 이러한 간행물은 본 명세서에 개시된 대상에 대한 배경으로서 관련이 있는 것으로 간주될 수 있다. 이러한 간행물의 전체 목록은 청구범위 직전의 설명의 말미에 나타난다.

[0004] 배경

[0005] 비강내 약물 전달

[0006] 비강내 전달은 다른 투여 경로에 비해 다수의 강력한 이점, 즉, 이의 비침습성, 혈류에 대한 치료적 관련 농도의 신속한 달성, 1차 통과 대사 없음, 및 투여 용이성을 갖는다. 실행 가능한 비강 전달 기술은 신규한 투여 경로를 통한 전달에 의해 신규하면서도 승인된 활성 약제학적 성분의 혁신적인 약제학적 제형 및 약제의 개발을 가능하게 할 것으로 예상된다.

[0007] 약물의 비강내 전달은 네불라이저(nebulizer), 가압 디바이스, 건조 분말 분무기, 및 양방향 비강 디바이스와 같은 여러 유형의 디바이스를 이용한다.

[0008] 아나필락시스는 혈압의 치명적인 감소 및 의식의 악화와 관련된 아나필락시스 쇼크를 특징으로 하는 전신적이고 생명을 위협하는 알레르기 반응이다. 종종 아나필락시스 반응의 가장 빈번한 유발인자는 약물, 곤충 독 및 음식이다[(1), (2)]. 에피네프린은 현재 아나필락시스의 치료를 위한 초기 선택 약물로서 보편적으로 권장되고[(3), (4), (5)], 아나필락시스에 잠재적으로 관련된 신체 시스템에 독특한 효과를 제공한다.

[0009] 에피네프린

[0010] 에피네프린은  $\alpha$ - 및  $\beta$ -아드레날린 수용체 둘 모두에 작용한다.  $\alpha$ -아드레날린 수용체에 대한 이의 작용을 통해, 에피네프린은 아나필락시스 동안 발생하는 혈관 확장 및 증가된 혈관 투과성을 감소시키며, 이는 혈관내 유체 부피의 손실 및 저혈압을 유발할 수 있다.  $\beta$ -아드레날린 수용체에 대한 이의 작용을 통해, 에피네프린은 기관지 평활근 이완을 유발하고 아나필락시스 동안 발생할 수 있는 기관지 경련, 천명 및 호흡곤란을 완화시키는데 도움이 된다. 에피네프린은 또한 소양증, 두드러기, 및 혈관부종을 완화시키는 것으로 알려져 있고, 위, 장, 자궁, 및 방광의 평활근에 대한 이완 효과로 인해 아나필락시스와 관련된 위장 및 비뇨생식기 증상을 완화시킬 수 있다.  $\alpha$ - 및  $\beta$ -아드레날린 수용체의 활성화를 통해, 에피네프린은 심장에서 혈관수축, 혈관 투과성 감소, 기관지 확장, 부종 감소, 및 양성 수축에 의해 아나필락시스의 모든 중요한 병리기전을 기능적으로 길항한다.

(6).

- [0011] 에피네프린은 현재 앰플 또는 자동-주사기에서 주사 가능한 투여 형태로만 사용하는 데 이용 가능하다(7). 각 자동-주사기는 단일 용량의 에피네프린을 함유하며, 권장 용량은 일회용의 경우 0.3mg/0.3ml 또는 0.5mg/ml 에피네프린 주사이다. 중증의 지속적인 아나필락시스의 경우 반복 주사가 필요할 수 있다.
- [0012] 에피네프린을 즉시 투여하지 않는 것은 전신 아나필락시스 환자에서 사망에 기여하는 가장 중요한 요인으로 확인되었다. 따라서, 중증 아나필락시스 반응의 병력이 있는 환자 또는 간병인은 응급 치료(first aid treatment)에 용이하게 이용 가능한 에피네프린 주사를 갖는 것이 권장된다(8). 그러나, 에피네프린 주사의 사용은 이의 잠재적인 결점으로 인해 제한된다. 에피네프린 자동-주사기에 대한 대안을 찾기 위한 연구가 수행되었다. 인간에서 비강내(IN) 경로를 통한 에피네프린 투여의 가능성은 임상 연구에서 입증되었다. 응급 상황에서, 비강내 전달은 약물 투여의 편의성으로 인해 에피네프린 주사의 대체 경로로 고려될 수 있다.
- [0013] 피하 또는 근육내 투여될 때, 에피네프린은 작용 개시가 빠르고 작용 지속기간이 짧다.
- [0014] 계절성 알레르기가 있는 성인에서 수성(AQ) 및 하이드로-알코올성(HA)의 두 에피네프린 비강 분무 제형(두 조사 제품 모두는 Insys에 의해 개발됨)을 EpiPen<sup>®</sup>과 비교한 최근 연구(INS015-17-112)의 결과는, 에피네프린이 EpiPen<sup>®</sup> 0.3mg IM에 비해 단일 6mg AQ 및 HA 용량 후 빠르게 흡수되었고, 에피네프린 혈장 농도가 5분 이내에 100 pg/ml 초과이고, 평균 T<sub>max</sub>가 AQ의 경우 5 내지 16분 이내, HA의 경우 3 내지 10분 이내, 및 EpiPen<sup>®</sup>의 경우 5분 이내임을 보고하였다. 알레르겐 접종(allergen challenge)은 주로 에피네프린 흡수에 영향을 미쳤으며, C<sub>max</sub>는 AQ의 경우 1.72배 및 HA의 경우 1.43배 증가하였으며, AQ 또는 HA의 경우 AUC의 약간의 변화가 있었으며, EpiPen<sup>®</sup> 노출은 영향을 받지 않았다(9).
- [0015] 유사하게는, 건강한 지원자에서의 또 다른 연구는 식염수 제형 중 5mg의 비강내 에피네프린이 각각 18.3 및 19.4 ng\*min/ml의 0 내지 120분에서의 평균 곡선 아래 면적(AUC) 값으로 IM 에피네프린 0.3mg과 유사한 유의한 전신 흡수를 가졌음을 보여주었다(9).
- [0016] 문헌으로부터의 에피네프린의 약동학적(PK) 특성은 표 1에 제시되어 있다(9):

표 1

근육내 및 비강내 경로를 통한 에피네프린의 약동학적 특성

| 에피네프린 제형       | T <sub>max</sub> (분) | C <sub>max</sub> (pg/ml)<br>평균(±SD) | C <sub>기초선</sub> (pg/ml)<br>평균(±SD) | AUC <sub>0-120 분</sub><br>(ng.분/ml) |
|----------------|----------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| 에피네프린 0.3mg IM | 67±43                | 309±88                              | 35±23                               | 18.3±9.3                            |
| 에피네프린 5mg IN   | 70±17                | 386±152                             | 8±6                                 | 19.4±12.1                           |

- [0017]
- [0018] 건조 분말은 개선된 안정성, 더 큰 용량의 투여 및 미생물 성장의 부족(보존제 필요 없음)을 포함하는 이러한 투여 형태를 사용하는 많은 이점으로 인해 비강내 약물 전달에서 사용된다. 비강내 분말의 투여는 환자 순응도를 개선시킬 수 있으며, 여기서, 특히 부형제를 포함하는 전달된 용액 조성물의 냄새 및 맛은 불쾌하다. 약물 용액과 비교하여, 분말의 투여는 비강 점막과의 장기간 접촉을 초래할 수 있다. 분말 형태는 소분자 및 생물학적 제제 둘 모두, 특히 펩티드, 호르몬 및 항체의 전달에 적합하다.
- [0019] W02019/038756호에는 비강내 투여를 위한 건조 분말 형태의 약제학적 조성물로서, 조성물은 적어도 하나의 활성제의 고체 입자 및 담체/분해제(disaggregating agent)/탈응집제(deagglomerating agent)/희석제의 고체 입자를 포함하며, 약제학적 조성물에는 고체 희석제 이외의 부형제가 실질적으로 존재하지 않으며, 약제학적 조성물은 적어도 90%의, 10 내지 30 마이크론의 평균 입자 크기를 갖는 활성제 입자, 및 10% 미만의, 5 마이크론 이하의 평균 입자 크기를 갖는 활성제의 입자를 가지고, 50 내지 200 마이크론의 평균 입자 크기를 갖는 상기 분해제/희석제의 입자를 갖는, 약제학적 조성물이 기술된다.

## 발명의 내용

- [0020] 본 명세서에는 비강내 투여용 건조 분말 형태의 항-아나필락시스 아드레날린 수용체 효능제를 활성제로서 포함

하는 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 적어도 하나의 기능성 첨가제와 함께 적어도 하나의 활성제를 포함하는 제1 유형의 고체 입자, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체/희석제/분해제/탈응집제를 포함하는 제2 유형의 고체 입자를 포함하며, 상기 제1 유형 입자의 적어도 약 90%는 약 10 내지 30 마이크론의 평균 입자 크기를 갖고, 상기 제1 유형 입자의 약 10% 미만은 약 10 마이크론 이하의 평균 입자 크기를 갖고, 상기 제2 유형 입자는 제1 유형 입자의 평균 입자 크기보다 큰 평균 입자 크기를 갖는, 약제학적 조성물이 개시된다. 제2 유형 입자는 약 50 내지 200 마이크론의 평균 입자 크기를 갖는다.

[0021] 본 개시내용의 모든 양상 및 실시형태에서, 약제학적 조성물에는 상기 제1 유형 입자에 포함된 상기 적어도 하나의 기능성 첨가제 및 상기 제2 유형 입자에 포함된 상기 담체 이외의 부형제가 실질적으로 존재하지 않을 수 있다.

[0022] 개시된 약제학적 조성물의 실시형태에서, 활성제는 에피네프린, 노르에피네프린, 도파민 또는 항히스타민제 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 유도체 중 임의의 하나일 수 있지만, 이로 제한되지는 않는다. 일부 특정 실시형태에서, 활성제는 에피네프린 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이며, 이는 이의 약제학적으로 허용 가능한 바이타트레이트, 하이드로클로라이드 또는 보레이트 염뿐만 아니라 이의 수화물 및 무수물 중 임의의 하나일 수 있다.

[0023] 상기 제1 유형 입자에 포함된 기능성 첨가제는 완충제, 활택제 또는 윤활제 중 임의의 하나일 수 있다. 상기 제1 유형 입자에 포함된 완충제는 인산이수소나트륨일 수 있지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0024] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 실시형태에서, 제1 유형 입자에서 적어도 하나의 약제학적 활성제와 적어도 하나의 기능성 첨가제 간의 비는 특정 구성요소의 화학적 및 다른 특성에 따라 사전 결정된다.

[0025] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 실시형태에서, 담체/희석제/분해제/탈응집제는 락토스 일수화물, 락토스, 락토스 작용성 유사체 중 임의의 하나, 또는 이들의 적어도 두 개의 임의의 혼합물일 수 있다. 대안적으로, 담체/희석제/분해제/탈응집제는 텍스트로스, 소르비톨, 만니톨, 말티톨 및 자일리톨, 셀룰로스 또는 셀룰로스 유도체, 또는 전분 또는 전분 유도체 중 임의의 하나일 수 있다.

[0026] 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 실시형태에서, 상기 제1 유형 입자와 상기 제2 유형 입자 간의 중량비는 1:9 내지 9:1, 예를 들어, 1:9, 2:8, 3:7, 4:6, 5:5, 6:6, 7:3, 8:2 또는 9:1, 및 이들 사이의 임의의 중간 비율일 수 있다.

[0027] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 활성제로서 에피네프린 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 비강내 투여용 건조 분말 형태의 에피네프린 약제학적 조성물로서, 상기 조성물은 생리학적으로 허용되는 완충제와 함께 에피네프린 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제1 유형의 고체 입자, 및 담체로서 락토스 일수화물을 포함하는 제2 유형의 고체 입자를 포함하며, 상기 제1 유형 입자의 적어도 약 90%는 약 10 내지 30 마이크론의 평균 입자 크기를 갖고, 상기 제1 유형 입자의 약 10% 미만은 약 10 마이크론 이하의 평균 입자 크기를 갖고, 상기 제2 유형 입자는 제1 유형 입자의 평균 입자 크기보다 큰 평균 입자 크기를 갖고, 계량된 치료학적 유효 명목 용량의 상기 에피네프린 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염을 제공하는, 에피네프린 약제학적 조성물을 제공한다. 이러한 에피네프린 약제학적 조성물에서, 에피네프린 바이타트레이트 대 인산이수소나트륨 간의 물비는 0.9:1일 수 있다. 이러한 에피네프린 약제학적 조성물에서 에피네프린의 치료학적 유효량은 i.m.(근육내, IM으로도 지칭됨)으로 투여된 0.3mg 내지 0.5mg의 에피네프린과 본질적으로 동등하다.

[0028] 본 명세서에는 또한, 청구항 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물을 대상체에 비강내 투여하기 위한 일회용 용량 단위 형태로서, 상기 용량 단위에는 사전 결정된 단일 용량의 조성물이 로딩되고, 이는 대상체에 계량된 용량의 약제학적 활성 아드레날린 수용체 효능제를 제공하는, 일회용 용량 단위 형태가 개시된다. 일회용 용량 단위 형태에는 사전 결정된 단일 용량의 조성물이 로딩될 수 있으며, 이는 대상체에 계량 용량의 에피네프린을 제공한다.

[0029] 일부 실시형태에서, 용량 단위에는 사전 결정된 단일 용량의 조성물이 로딩되고, 이러한 용량 단위는 근육내 투여되는 약 0.3mg 또는 0.5mg의 에피네프린과 동등한 계량 용량의 에피네프린을 대상체에 제공한다.

[0030] a. 추가의 양상에서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 약제학적 조성물 및 사용 설명서를 포함하는 비강내 투여를 위한 적어도 하나의 용량 단위를 포함하는 에피네프린의 비강내 투여용 키트가 본 명세서에 개시된다.

[0031] 추가로, 아나필락시스 쇼크를 필요로 하는 환자에서 아나필락시스 쇼크를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 환자에게 치료학적 유효량의 본 명세서에 개시된 바와 같은 조성물 또는 본 명세서에 개시된 바와 같은 적어

도 하나의 용량 단위를 부여하는 것을 포함하는, 방법이 본 명세서에 제공된다.

[0032] 특정 실시형태에서, 본 개시내용은 아나필락시스 쇼크의 치료를 필요로 하는 환자에서 아나필락시스 쇼크를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 환자에게 치료학적 유효량의 본 명세서에 정의된 바와 같은 에피네프린 조성물 또는 본 명세서에 개시된 바와 같은 적어도 하나의 에피네프린 용량 단위를 부여하는 것을 포함하는, 방법이 본 명세서에 제공된다.

### 도면의 간단한 설명

[0033] 본 명세서에 개시된 대상을 더 잘 이해하고 그것이 실제로 어떻게 수행될 수 있는지를 예시하기 위해, 실시형태는 이제 첨부된 도면을 참조하여 단지 비제한적인 예로서 설명될 것이다:

도 1은 비강 투여를 위한 예시적인 단위 용량 분말 디바이스 및 이의 성분이다.

도 2는 실시예 1에 기술된 바와 같은, 본 실시예에서 사용된 변형된 분무-건조기 장치의 개략도이다.

도 3은 실시예 2에서 수득된 건조 분말 비강내 제형의 락토스 일수화물(큰 불규칙한 입자) 및 에피네프린 바이타트레이트/인산이수소나트륨 입자(작은 구형 입자)의 SEM 이미지이다.

도 4는 실시예 2에서 수득된 건조 분말 비강내 제형의 입자 크기 분포를 도시한 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0034] 본 명세서에는 약제학적 활성제(들)의 비강내 투여를 위한 건조 분말 형태의 신규한 제형이 개시된다. 일반적으로, 본 개시내용에 따른 제형은 2개의 유형의 고체 입자, 즉, 기능성 첨가제와 함께 약제학적 활성제를 포함하는 제1 유형의 본질적으로 구형의 입자, 및 본질적으로 불활성인 담체/희석제/분해제/탈응집제를 포함하는 제2 유형의 불규칙한 형상의 입자를 포함한다.

[0035] 제1 양상에서, 본 개시내용은 적어도 하나의 기능성 첨가제와 함께 적어도 하나의 약제학적 활성제를 포함하는 제1 유형의 고체 입자, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체/희석제/분해제/탈응집제를 포함하는 제2 유형의 고체 입자를 포함하는, 비강내 투여용 건조 분말 형태의 약제학적 조성물로서, 상기 제1 유형 입자의 적어도 약 90%는 약 10 내지 30 마이크론의 평균 입자 크기를 갖고, 상기 제1 유형 입자의 약 10% 미만은 약 10 마이크론 이하의 평균 입자 크기를 갖고, 상기 제2 유형 입자는 제1 유형 입자의 평균 입자 크기보다 큰 평균 입자 크기, 예를 들어, 약 50 내지 200 마이크론의 평균 입자 크기를 갖는, 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0036] 건조 분말 형태의 비강내 투여용 활성제는 일반적으로 밀링 기술에 의해 생산된다. 결과적으로, 이들의 입자 크기 분포는 넓고, 입자는 일반적으로 비-구형이고 불균일하다. 그러나, 5 마이크론( $\mu\text{m}$ ) 미만의 활성제 입자의 존재는 피해야 한다. 이러한 매우 작은 입자는 비강 분무에 의해 또는 흡입에 의해 폐 점막에 도달할 수 있으며, 이는 안전성 관점에서 비강내 투여에 완전히 허용되지 않는다. 따라서, 비강 분무에서 이러한 것을 사용하는, 약제학적 활성제를 포함하는 입자의 주요 부분(약 90%)이 10 내지 30 마이크론의 평균 크기를 갖고, 입자의 단지 10% 미만이 5 마이크론 미만의 평균 직경을 갖는, 본 명세서에 개시된 조성물의 크기 분포는 비강내 투여에 유리하게 한다.

[0037] 본 개시내용의 모든 양상의 모든 실시형태에서, 약제학적 활성제는 아드레날린 수용체 효능제, 예를 들어, 비제한적으로 에피네프린, 노르에피네프린, 도파민 또는 항히스타민 중 임의의 하나 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 유도체일 수 있다. 특정 약제학적 활성제는 비제한적으로 에피네프린 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염, 예를 들어, 비제한적으로, 에피네프린의 바이타트레이트, 하이드로클로라이드 또는 보레이트 염 중 임의의 하나이지만, 이로 제한되지는 않는다.

[0038] 본 개시내용의 모든 양상의 모든 실시형태에서, 상기 기능성 첨가제는 완충제, 활택제 또는 윤활제 등 중 임의의 하나일 수 있다. 완충제는 인산이수소나트륨, 인산이수소칼륨, Tris-완충제, 또는 pH를 상승시킬 수 있는 임의의 다른 생리학적으로 및 약제학적으로 허용 가능한 완충제일 수 있지만, 이로 제한되지 않는다. 기능성 첨가제는 활성제와 상용성이다.

[0039] 본 개시내용의 모든 양상의 모든 실시형태에서, 불활성 담체/희석제/분해제/탈응집제는 락토스 일수화물, 락토스, 락토스 작용성 유사체, 또는 이들의 적어도 두 개의 임의의 혼합물 중 임의의 하나일 수 있다. 락토스 작용성 유사체는 텍스트로스, 소르비톨, 만니톨, 말티톨 및 자일리톨, 또는 셀룰로스 또는 셀룰로스 유도체 또는 전분 또는 전분 유도체일 수 있지만, 이로 제한되지 않는다. 예를 들어, 락토스 분말은 비강 약물에서 담체로서

사용되고, 단기 및 장기 추적 관찰에서 약물 흡수 또는 비강 상피에 영향을 미치지 않는다[(10), (11), (12)].

- [0040] 본 개시내용의 모든 양상 및 실시형태에서, 본 약제학적 조성물에는 상기 제1 유형 입자에 포함된 적어도 하나의 기능성 첨가제 및 상기 제2 유형 입자에 포함된 불활성 담체/희석제/분해제/탈응집제 이외의 부형제가 실질적으로 존재하지 않는다.
- [0041] 본 개시내용에 따른 약제학적 조성물은 비강내 투여를 위한 일회용 용량 단위에 함유되어, 사전 결정된 계량 용량의 에피네프린을 제공할 수 있다. 이러한 용량 단위의 예는 Aptar Pharma에 의해 제조된 단위 용량 분말 디바이스(Unitdose Powder Device: UDS)를 도시한, 도 1에 예시되어 있다. 분말 분무를 위한 이러한 유형의 디바이스는 사용자 친화적이고, 의료 전문가가 아니거나 의학적으로 훈련되지 않은 환자 또는 간병인에 의해 작고 정확하게 계량된 용량의 약물 제형의 전신 전달을 가능하게 하도록 설계된 것이다.
- [0042] 따라서, 추가의 양상에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 모든 양상 및 실시형태에 따른 약제학적 조성물을 대상체에 비강내 투여하기 위한 용량 단위 형태, 상세하게는 일회용 용량 단위 형태로서, 용량 단위에는 사전 결정된 용량의 조성물이 로딩되며, 이러한 용량 단위는 대상체에게 조성물에 포함된 약제학적 활성 성분을 계량 용량으로 제공하는, 용량 단위 형태에 관한 것이다. 하기 실시예에 나타난 바와 같이, 에피네프린-완충제 조합물이 로딩된 용량 단위 디바이스는 정상 및 가속화된 저장 조건 하에 우수한 생성물 안정성을 나타낸다.
- [0043] 이중-용량 및 다중-용량 비강내 투여 디바이스가 사용될 수 있다. 이러한 분말 전달 디바이스는 일반적으로 일회용 약물 함유 부재, 및 다수의 약물-함유 부재와 함께 패키징될 수 있는 재사용 가능한 디바이스 본체를 갖는다. 일회용 약물 함유 부재는 표준 크기 흡입 캡슐 내에 분말형 약물을 함유한다. 각 캡슐 내용물은 1회 용량과 동일하다.
- [0044] 또한, 다양한 비강 약제의 전달에 사용되는 시린지-구동 및 펌프-구동 분무 분무기가 본 약제학적 조성물의 전달에 사용될 수 있다.
- [0045] 본 개시내용의 모든 양상의 특정 실시형태에서, 약제학적 활성 성분은 에피네프린이다.
- [0046] 본 명세서에 개시된 비강내 투여를 위한 에피네프린 미소구체 분말의 하나의 특정 제형은 또한 FMXIN002로 지칭된다. 일반적으로, 이러한 제형은 약제학적 활성 성분으로서 에피네프린 바이타트레이트의 고체의 본질적으로 구형 입자 및 pH-조절 기능성 첨가제로서 인산이수소나트륨(제1 유형 입자) 및 담체/희석제/분해제/탈응집제로서 락토스 일수화물의 고체의 불규칙 형상 입자(제2 유형의 입자)를 포함한다. 놀랍게도, 도 3 및 실시예 2에 도시된 바와 같이, 제1 유형의 더 작은 입자는 에피네프린뿐만 아니라 인산이수소나트륨을 함유하였고, 이는 예상치 못한 것이고, 본 명세서에서 논의된 바와 같이, 에피네프린에 의한 국소 자극의 임의의 효과를 감소시키는 주요 이점이다. FMXIN002는 비강내 전달 디바이스, 예를 들어, 상기 기술된 바와 같은 일회용 비강내 디바이스에 의해 비강내 투여될 수 있다.
- [0047] 더욱 상세하게는, FMXIN002 에피네프린 미소구체 분말은 2개의 입자 집단으로 구성된다: 대부분의 에피네프린 바이타트레이트 및 완충제(pH 조절제) 입자(약물 입자), 즉, 적어도 약 80%, 85%, 90% 이상의 입자는 10 내지 30 $\mu$ m의 최적 평균 직경을 갖고, 약 10%, 9%, 8%, 7%, 6% 또는 5% 미만의 약물 입자는 약 5 $\mu$ m 미만의 평균 직경을 갖고, 이는 폐 흡입을 방지한다. 락토스 일수화물 입자는 더 크고, 약 50 내지 약 200 $\mu$ m의 범위이다. 시험관 내 연구에서는 비강에 분말의 침착 직후, 에피네프린이 비강액에 용해되고 구형 및 작은 입자 크기 및 높은 수용해도로 인해 비강 상피를 통해 빠르게 흡수된다는 것이 입증되었다(10). 특정 실시형태에서, 에피네프린 바이타트레이트 대 인산이수소나트륨 간의 물비는 0.9:1(1.67/1의 중량비)이다.
- [0048] 언급된 바와 같이, 제1 유형 입자는 활성 약물 및 기능성 첨가제, 예를 들어, 에피네프린 또는 이의 염 및 완충제, 예를 들어, 인산이수소나트륨 둘 모두를 포함한다. 다른 실시형태에서, 완충 물질은 에피네프린 미소구체에 첨가되어 약제학적으로 허용 가능한 pH를 제공할 수 있다. 에피네프린 바이타트레이트와 같은 일부 에피네프린 염은 3.5 미만의 산성 pH를 갖는다. 언급된 바와 같이, 이러한 염만을 포함하는 미소구체의 투여는 코 점막에 자극 및 불편함을 유발할 수 있다. 이러한 경우에, 비강에서 pH를 조절하는 것은, 예를 들어, 본 명세서에 기술되고 예시된 바와 같은 pH 상승 완충제의 첨가에 의해 권장된다.
- [0049] pH-조절제(완충제), 예를 들어, 소량의 생리학적 인산염 완충제(인산이수소나트륨)는 비강 점액에 용해된 후 에피네프린 용액의 적절한 pH를 유지하기 위해 제공하고, 환자에게 국소 자극 또는 임의의 다른 불편함을 예방한다.
- [0050] 개시된 약제학적 조성물은, 예를 들어, W02019/038756호에 기술된 바와 같이 변형된 분무 건조 방법에 의해 제

조될 수 있다. 건조 분말 형태의 개시된 약제학적 조성물의 제조를 위한 장치는 필수적으로 하기 성분들을 포함한다:

- [0051] a) 상기 제1 유형의 건조 분말 입자를 수득하기 위한 작용성 첨가제 및 활성제의 투명하고 균질한 용액을 분무-건조시킬 수 있는 분무-건조 챔버(여기서, 상기 용액에는 다른 부형제가 존재하지 않음);
- [0052] b) 분무-건조 챔버로부터 건조 분말 입자 및 습윤 공기 스트림을 수용하고, 와류 분리를 통해 습윤 공기로부터 상기 입자를 분리하고, 공기를 배기시키고, 분리된 입자를 백 필터를 통해 수용 챔버로 전달할 수 있는 사이클론 분리기; 및
- [0053] c) 담체/희석제/분해제/탈응집제로 사전 충전되고, 사이클론 분리기로부터 분리된 건조 분말 입자를 수용하고, 상기 입자를 담체/희석제/분해제/탈응집제와 함께 교반 및 균질화하여 건조 분말 형태의 본 발명에 개시된 약제학적 조성물을 수득하도록 구성된, 수용 챔버. 담체/희석제/분해제/탈응집제는 수용 챔버에서 교반하는 동안 입자와 충돌하고 연속적으로 인시튜로 블렌딩하여, 이들의 응집을 방지하고 이들의 원래 크기 및 모양을 보존할 수 있다.
- [0054] 분무-건조 챔버에는 활성제 용액의 액적을 생성하고, 액적 및 분말 입자 크기를 제어하고, 열 전달 및 용매 기화 속도를 최대화하는 데 사용되는, 노즐이 장착된다. 액적 크기는 사용되는 특정 노즐에 따라 20 내지 180 $\mu$ m의 범위일 수 있다. 본 실시형태에서, 활성제의 분무된 용액에는 임의의 담체/희석제/분해제/탈응집제가 존재하지 않는다. 노즐은 활성제의 용액을 고온 기류로 분무하도록 설계되어, 분무-건조 챔버에서 고온 기류 및 분무된 용액의 완전한 혼합 및 균일한 분포를 달성하여 액체의 실질적으로 완전한 증발 및 상기 챔버 전반에 걸쳐 혼합물로부터 활성제의 고체 입자의 건조를 가능하게 한다.
- [0055] 실험실 규모에서, 교반 및 균질화는 수용 챔버의 회전에 추가하여, 자석 교반기 및 적절한 크기의 자기 막대를 사용하여 달성된다. 산업 규모에서, 교반 및 균질화는 적절한 크기 및 형태의 기계적 교반기를 사용하거나 전체 수용 챔버의 이동, 회전 및 진동을 이용함으로써 달성될 수 있다. 통상적인 분무-건조 장치는 활성제의 건조 분말 입자를 수집하는 빈 수용 챔버를 함유한다. 이러한 수송기는 연속적인 공정을 보장하기 위해 때때로 비워진다. 대조적으로, 본 출원은 건조 분말 입자의 응집을 방지하고 이의 원래 크기 및 형상을 보존하기 위해 연속적으로 교반되는 담체/희석제/분해제/탈응집제로 미리 충전된 수용 챔버를 개시한다.
- [0056] 일반적으로, 기재된 장치의 사용에 의한 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물의 제조는 하기 단계를 포함한다:
- [0057] A. 유기 용매(예를 들어, 아세톤) 또는 용매 혼합물, 용매-물 또는 수산화성 용매 혼합물, 또는 수 중 적어도 에피네프린 바이타트레이트 또는 이의 다른 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 다른 활성 에피네프린 유사체 및 pH-조절제(완충제, 예를 들어, 인산이수소나트륨)의 투명하고 균질한 용액을 제조하는 단계;
- [0058] B. 수용 챔버를 담체/희석제/분해제/탈응집제로 채우고, 수용 챔버에서 담체/희석제/분해제/탈응집제를 연속적으로 교반하는 단계;
- [0059] C. 단계 (A)에서 제조된 용액을 고온 공기 또는 가스와 함께 분무-건조 챔버에 스트리밍(streaming)하고, 분무-건조 챔버에서 용액을 분무-건조시켜 습한 공기 또는 가스에서 상기 적어도 하나의 활성제의 건조 분말 입자를 수득하고, 수득된 건조 분말 입자 및 습한 공기 또는 가스 스트림을 사이클론 분리기로 이송하는 단계;
- [0060] D. 사이클론 분리기에서 와류 분리를 통해 습한 공기 또는 가스로부터 입자를 분리하고, 공기 또는 가스를 배기시키고, 분리된 입자를 백 필터를 통해 수용 챔버로 이송하는 단계;
- [0061] E. 단계 (D)에서 수득된 상기 입자를 수용 챔버에서 담체/희석제/분해제/탈응집제와 함께 교반하고 균질화하여 건조 분말 형태의 본 명세서에 개시된 약제학적 조성물을 수득하는 단계로서, 상기 담체/희석제/분해제/탈응집제는 수용 챔버에서 교반하는 동안 입자와 충돌하고 연속적으로 인시튜 블렌딩되어, 이들의 응집을 방지하고 이들의 원래 크기 및 형상을 보존할 수 있는 단계; 및
- [0062] F. 선택적으로, 상기 약제학적 조성물에서 요망되는 활성제-대-담체 비율을 달성하기 위해 (E)에서 수득된 약제학적 조성물을 추가적인 양의 담체/희석제/분해제/탈응집제와 추가로 혼합하는 단계.
- [0063] 추가의 양상에서, 본 개시내용은, 예를 들어, 비제한적으로, 에피네프린 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염에 의해, 본 명세서에 정의된 바와 같은 아드레날린 수용체 효능제에 반응성인 의학적 병태를 치료 및/또는 완화하는 방법을 제공한다. 본 발명에 따른 치료 방법은 치료학적 유효량의 본 명세서에 개시된 바와 같은 아드레날린 수용체 효능제 약제학적 조성물을 필요로 하는 대상체에게 비강내 투여하는 것을 포함하며, 선택적으로,

여기서, 본 명세서에 개시된 바와 같은 용량 형태 단위로 로딩된다. 특정 실시형태에서, 아드레날린 수용체 효능제는 약 1.6mg 내지 약 3.2mg의 치료학적 유효량의 IN 용량의 에피네프린, 보다 구체적으로 에피네프린 바이타트레이트이다. 치료는 단일 용량의 투여로 시작된다. 환자가 몇 분 이내에 안정화되지 않으면, 추가 용량이 5 내지 15분 이내에 반복적으로 투여될 수 있으며, 환자는 추가 관찰을 위해 병원으로 이송된다. 아나필락시스 쇼크에 걸리기 쉬운 환자 또는 간병인은 일상적으로 2개의 디바이스 패키지를 구비해야 한다. 비강내 투여는 지시된 바와 같이 하나 또는 둘 모두의 쿠투멍으로 이루어질 수 있다.

[0064] 본 명세서에는 또한 아나필락시스의 치료를 위한 키트가 제공된다. 키트는 본 명세서에 개시된 바와 같은 에피네프린의 적어도 하나의 용량 단위, 바람직하게는 2개의 용량 단위 및 사용 설명서를 포함한다.

[0065] 하기 설명에서, 본 출원의 다양한 양상이 설명될 것이다. 설명의 목적으로, 본 출원의 완전한 이해를 제공하기 위해 특정 구성 및 세부사항이 제시된다. 그러나, 본 출원은 본 명세서에 제시된 특정 세부사항 없이도 실시될 수 있다는 것이 또한 당업자에게 명백할 것이다. 또한, 널리 공지된 특징은 본 출원을 모호하게 하지 않기 위해 생략되거나 단순화될 수 있다.

[0066] 본 명세서에서 사용되는 용어는 단지 특정 실시형태를 설명하기 위한 것이며, 본 발명을 제한하려는 것이 아니다. 청구범위에서 사용된 용어 "포함하는" 및 "포함한다"는 이전에 열거된 성분 및 단계로 제한되는 것으로 해석되어서는 안 되며; 이들은 다른 구성요소 또는 단계를 배제하지 않는다. 이러한 것들은 언급된 바와 같이 언급된 특징, 정수, 단계 및/또는 성분의 존재를 명시하는 것으로 해석될 필요가 있지만, 하나 이상의 다른 특징, 정수, 단계 또는 성분, 또는 이들의 그룹의 존재 및/또는 추가를 배제하지 않는다. 따라서, 표현 "A 및 B를 포함하는 조성물"의 범위는 성분 A 및 B로만 구성된 조성물로 제한되지 않아야 한다. 또한, 표현 "단계 X 및 Z를 포함하는 방법"의 범위는 오로지 이러한 단계들로만 구성된 방법으로 제한되지 않아야 한다.

[0067] **정의**

[0068] 용어 "약물", "활성 물질", "API"(활성 약제학적 성분) 또는 "유효 성분(active principle)" 또는 "활성 성분", "약제학적 활성제", "약제학적 활성 성분", "활성 물질", "활성 분자", "활성 화합물" 및 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되는 것은 환자에게 치료/생리학적 효과를 제공하는 약제학적 활성 물질을 지칭하고, 또한 이들의 적어도 두 개의 혼합물을 지칭할 수 있다.

[0069] 용어 "제형", "약제학적 제형", "조성물" 및 "약제학적 조성물"은 본 명세서에서 상호교환적으로 사용될 수 있고, 아드레날린 수용체 효능제, 예컨대 비제한적으로 에피네프린 또는 치료법/의약에 사용하기 위한 이의 약제학적 활성 염을 포함하는 제형을 의미하는 것으로 간주된다.

[0070] 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되는 용어 "불활성" 또는 "비활성" 또는 "비활성 성분" 또는 "불활성 성분"은 활성 성분과 즉각적으로 반응하지 않거나 이의 특성에 불리하게 영향을 미치지 않거나, 대상체에 합리적인 양으로 투여될 때 대상체에 투여 시에 임의의 생물학적 효과를 야기시키는, 약제학적 조성물의 성분, 또는 이의 제조에서 사용되는 성분을 지칭한다. 이러한 성분의 일반적인 예는 문헌["The Handbook of Pharmaceutical Excipients", 4<sup>th</sup> Edition, by Rowe, Sheskey and Weller, Pharmaceutical press, 2003]에 기술되어 있다. 추가적인 예시적인 목록은 미국 식품의약국(Food and Drug Administration)의 불활성 성분 안내서이다.

[0071] "담체", "희석제", "분해제" 및 "탈응집제"는 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되고, 약제학적 조성물에 첨가되는 불활성 성분을 지칭한다.

[0072] 본 명세서에 개시된 대상에 따라 약제학적 조성물 및/또는 이러한 것이 로딩된 용량 단위가 투여될 수 있는 "환자" 또는 "대상체". 일반적으로, 약물이 본 명세서에 기술된 바와 같은 아드레날린 수용체 효능제인 경우, "환자" 또는 "대상체"는 이러한 효능제에 반응성인 의학적 병태를 앓고 있는 인간이다. 이러한 병태는 심정지 및 다른 심장 문제, 모든 유형 1 알레르기 환자, 천식 환자 등을 포함하는 아나필락시스 쇼크에 걸리기 쉬운 환자일 수 있다.

[0073] 본 명세서에서 사용되는 "아드레날린 수용체 효능제"는 아드레날린 수용체로부터의 반응을 자극하는 제제를 의미하는 것으로 이해되어야 한다. 이러한 효능제의 예는 에피네프린(아드레날린) 및 이의 약제학적으로 허용 가능한 염이다. 본 명세서에서 사용되는 "에피네프린"은 또한 이의 약제학적으로 활성인 염을 지칭한다.

[0074] 본 명세서에서 상호교환적으로 사용되는 "pH 조절제", "완충 제제(buffering agent)", 및 "완충제(buffer)"는 이의 즉각적인 환경의 pH에 영향을 미치는 임의의 화학적 제제를 의미하는 것으로 이해되어야 한다.

- [0075] 용어 "부형제가 실질적으로 존재하지 않는" 조성물 또는 물질은 5% 초과와 이러한 부형제를 함유하는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0076] 용어 "치료하다", 또는 이의 형태, 및 용어 "경감시키다" 등은 본 명세서에 정의된 바와 같은 환자의 병태를 적어도 부분적으로 개선하거나 치료하거나 완전히 제거하는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0077] 본 명세서에서 사용되는 용어 "비강내 투여"는 대상체의 하나 또는 둘 모두의 콧구멍에 비강 적용을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0078] 본 명세서에서 사용되는 용어 "적합한"은 정의된 결과를 제공할 수 있는 특성을 갖는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- [0079] 본 명세서에서 사용되는 "약"은 일반적으로 대략적인 값을 지칭한다. 약물의 용량, 또는 입자의 크기 등을 언급할 때, "약"은 값  $\pm 15\%$ 의 범위를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 다른 값을 언급할 때, 용어는 값  $\pm 15\%$ , 예를 들어,  $\pm 15\%$ ,  $\pm 12\%$ ,  $\pm 10\%$ ,  $\pm 8\%$ ,  $\pm 5\%$ ,  $\pm 2\%$  또는  $\pm 1\%$ 의 범위를 포함하는 것으로 이해되어야 한다. "실질적으로", "일반적으로", "최대" 등과 같은 다른 유사한 용어는 절대적이지 않도록 용어 또는 값을 수식하는 것으로 해석되어야 한다. 이러한 용어는 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 이러한 용어가 수식되는 상황 및 용어에 의해 정의될 것이다. 이는 적어도, 주어진 실험, 기술 또는 값을 측정하는 데 사용되는 기기에 대한 예상 실험 오차, 기술적 오차 및 기기 오차의 정도를 포함한다.
- [0080] 본 명세서에서 사용되는 용어 "및/또는"은 관련된 열거된 항목 중 하나 이상의 임의의 조합을 포함한다. 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 용어(기술 용어 및 과학 용어를 포함함)는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의된 것과 같은 용어는 명세서 및 관련 기술의 맥락에서 이들의 의미와 일치하는 의미를 갖는 것으로 해석되어야 하고, 본 명세서에서 명시적으로 정의되지 않는 한, 이상화(idealize)되거나 지나치게 형식적인 의미로 해석되어서는 안된다는 것으로 추가로 이해될 것이다. 널리 공지된 기능 또는 구성은 간결함 및/또는 명확성을 위해 상세히 기술되지 않을 수 있다.
- [0081] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 용어(기술 용어 및 과학 용어를 포함함)는 본 발명이 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 일반적으로 사용되는 사전에 정의된 것과 같은 용어는 명세서 및 관련 기술의 맥락에서 이들의 의미와 일치하는 의미를 갖는 것으로 해석되어야 하고, 본 명세서에서 명시적으로 정의되지 않는 한, 이상화되거나 지나치게 형식적인 의미로 해석되어서는 안된다는 것이 추가로 이해될 것이다. 널리 공지된 기능 또는 구성은 간결함 및/또는 명확성을 위해 상세히 기술되지 않을 수 있다.
- [0082] 명세서 및 청구범위에서 사용되는 바와 같이, 단수 형태는 문맥이 명백하게 지시하지 않는 한, 단수뿐만 아니라 복수의 언급 대상을 포함한다.
- [0083] 본 명세서 및 하기 실시예 및 청구범위 전반에 걸쳐, 문맥상 달리 요구하지 않는 한, 단어 "포함하다", 및 "포함한다" 및 "포함하는"과 같은 변형어는 기술된 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹을 포함하지만, 임의의 다른 정수 또는 단계 또는 정수 또는 단계의 그룹을 배제하지 않는 것을 시사하는 것으로 이해될 것이다.
- [0084] 본 명세서에 개시된 대상은 하기 실시예에 의해 추가로 예시되며, 이는 단지 예시적이고, 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 이러한 실시예의 변형 및 등가물은 본 개시내용, 도면 및 본 명세서의 청구범위에 비추어 당업자에게 명백할 것이다.
- [0085] 명확성을 위해, 별도의 실시형태의 맥락에서 기술되는 본 명세서에 개시된 대상의 특정 특징은 또한 단일 실시형태에서 조합하여 제공될 수 있는 것으로 이해된다. 반대로, 간결함을 위해, 단일 실시형태의 맥락에서 기술되는, 본 명세서에 개시된 대상의 다양한 특징은 또한 개별적으로 또는 임의의 적합한 하위-조합으로 제공될 수 있다.
- [0086] 비록 본 명세서에 개시된 대상이 이의 특정 실시형태와 관련하여 기술되었지만, 많은 대안, 개질 및 변형이 당업자에게 명백할 것이 분명하다. 따라서, 첨부된 청구범위의 사상 및 넓은 범위에 속하는 이러한 모든 대안, 개질 및 변형을 포함하는 것으로 의도된다.
- [0087] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 본 명세서에서 각각의 개별 간행물, 특허 및 특허 출원이 참조로서 본 명세서에 포함되는 것으로 구체적이고 개별적으로 지시된 것과 동일한 정도로, 그 전체가 참조로서 명세서에 포함된다. 또한, 본 출원에서 임의의 참고문헌의 인용 또는 확인은 그러한 참고문헌이 본 명세서

에 개시된 대상에 대한 관련 종래 기술로서 이용 가능하다는 인정으로 해석되지 않아야 한다.

**[0088] 비제한적인 실시예의 설명**

**[0089] 재료**

[0090] 에피네프린 바이타트레이트(TransoPharma); 인산나트륨 이염기 이수화물(Merck), 락토스 일수화물(Meggle Pharma); 아세톤(BioLab).

**[0091] 방법**

[0092] Buechi Labortechnik AG의 Mini Spray Dryer B-290을 사용하여 분무-건조 공정을 수행하였다. 자석 교반기(Fried Electric)를 수송기(수용 챔버) 아래에 놓고, 적절한 크기의 자석 막대를 수송기에 삽입하고, 이후에, 담체/희석제/분해제/탈응집제를 첨가하였다. 적어도 하나의 활성 화합물을 선택된 용매 또는 용매들의 혼합물에 용해시킴으로써 적어도 하나의 활성제를 함유한 액체 공급물을 제조하였다. HPLC 및 Dionex HPLC 기기를 사용하여 정량화를 수행하였다. Everhart-Thornley 검출기가 장착된 FEI Quanta-200 주사 전자 현미경(SEM)을 사용하여 분무-건조된 분말의 이미지를 획득하였다. 20 kV의 가속 전압을 인가하여 250 내지 10,000배의 배율을 제공하였다. 또한, X-선 원소 분석 검출기(Link ISIS, Oxford Instruments, 영국 소재)를 사용하여 건조 분말 흡입기(DPI) 전반에 걸친 입자 모폴로지 및 화학적 조성 및 이들의 분포를 결정하였다. 입자 크기를 광 회절 방법을 기반으로 하여 Malvern Mastersizer 3000 시리즈를 사용하여 측정하였다. 조성물에서 에피네프린 검정을 Chromeleon 소프트웨어; 컬럼 및 패키징: Thermo ODS, 3  $\mu$  100 $\times$ 4.6 mm Cat No: 30103-104630 또는 등가물이 장착된 Dionex HPLC-PDA 기기를 사용하여 결정하였다:

[0093] 이동상 A: 완충제:아세트니트릴(95:5, v/v)

[0094] 이동상 B: 완충제:아세트니트릴(55:45, v/v)

[0095] 유량: 1.2 mL/분

**[0096] 샘플에 대한 구매 표:**

| 시간, 분 | A% | B% |
|-------|----|----|
| 0.0   | 95 | 5  |
| 20    | 50 | 50 |
| 21    | 50 | 50 |
| 23    | 95 | 5  |
| 30    | 95 | 5  |

**[0098] 표준물에 대한 구매 표:**

| 시간, 분 | A%   | B%   |
|-------|------|------|
| 0.0   | 95   | 5    |
| 10    | 72.5 | 27.5 |
| 10.5  | 95   | 5    |
| 15    | 95   | 5    |

[0100] 주입 부피: 20  $\mu$ l

[0101] 검출기 PDA: UV, 210nm; 식별을 위해 200 내지 400nm.

[0102] 컬럼 온도: 50 $^{\circ}$ C

[0103] 자동 샘플러 온도: 주변

[0104] 실행 시간 30분

[0105] 희석제: 이동상 A

[0106] 에피네프린 피크의 RT: 5 내지 7분

**[0107] 실시예 1: 상업적인 Buechi Labortechnik AG 분무-건조기의 변형**

[0108] 도 2는 본 실시예에서 사용된 변형된 분무 건조기를 개략적으로 도시한다. Buechi Labortechnik AG의 Mini

Spray-Dryer B-290을 하기와 같이 변형시켰다:

[0109] 1. 유리 수용기에 자석 막대를 첨가하고, 분무-건조기의 연속적으로 회전하는 유리 수용기 아래에 자석 교반기를 놓는 단계.

[0110] 2. 활성제 에피네프린만을 함유하는 용액(담체/희석제/분해제/탈응집제 없음)을 활성제의 10 내지 30 $\mu$ m 건조 분말 입자의 제조에 적합한 미세 액적으로 분무하기 위한 적합한 2-유체 분무 노즐을 선택하는 단계. 유체들 중 하나는 활성제의 투명하고 균질한 용액이며, 제2 유체는 건조 가스이다.

[0111] 변형된 분무 건조기는 본 개시내용에 따른 입자 조작 및 응집 방지에 적합하다.

[0112] **실시예 2: 락토스 일수화물을 갖는 에피네프린 바이타트레이트/인산이수소나트륨 조성물**

[0113] 에피네프린 바이타트레이트(2.5g) 및 인산이수소나트륨(1.5g)를 질소 하에서 및 300 rpm으로 교반하면서 15g의 아세톤 및 20g의 물 혼합물에 20분 동안 용해시켰다. 적절한 크기의 자석 막대를 수용기에 넣고, 락토스 일수화물(3.0g)을 150 rpm으로 설정된 교반 속도로 여기에 첨가하였다. 약물의 투명하고 균질한 용액을 수득하고, 130 $^{\circ}$ C의 유입구 질소 온도 및 80 $^{\circ}$ C의 유출구 온도를 갖는 변형된 Buechi Mini Spray Dryer를 사용하여 분무-건조시켜, 에피네프린 바이타트레이트/인산이수소나트륨의 건조 분말을 수득하였으며, 이를 수용기에서 락토스 일수화물과 인시튜로 추가로 블렌딩하였다. 전체 공정 동안 수용기에서 교반을 유지하였다. 조성물에서 에피네프린 바이타트레이트/인산이수소나트륨의 로딩(loading)은 약 8.7% w/w였다.

[0114] 도 3에 제시된 SEM 이미지는 에피네프린 바이타트레이트/인산이수소나트륨의 작은 구형 입자가 5 내지 30 $\mu$ m의 좁은 크기 분포를 갖고, 40 $\mu$ m 내지 240 $\mu$ m 범위의 큰 불규칙한 락토스 입자 사이에 분산되어 있음을 보여준다.

[0115] 수득된 에피네프린 바이타트레이트/인산이수소나트륨 조성물을 Malvern 레이저 회절 기기를 사용하여 입자 크기 분석하였다. 도 4에 도시된 바와 같이, 하기 입자 크기 분포를 얻었다:  $D = 21.4\mu$ m,  $D(50) = 82.0\mu$ m 및  $D(90) = 133\mu$ m. 10 $\mu$ m 미만의 크기를 갖는 수득된 입자의 양은 약 3.7% v/v였다. 5 $\mu$ m는 약 2.8% v/v였다. 따라서, 에피네프린 미소구체의 입자 크기 분포는 분말 벌크 약물 제품 사양 및 안전성 요건을 충족한다(11, 13).

[0116] **실시예 3: 에피네프린 바이타트레이트 약물-디바이스 조합 생성물 제조**

[0117] 제조사의 지침에 따라 조립된, Aptar 단위-용량 분말 일회용 디바이스를 실시예 2에서 제조된 에피네프린 바이타트레이트/인산이수소나트륨 조성물로 충전하였다. 각각의 디바이스는 1.6mg의 에피네프린 바이타트레이트를 포함하는 35mg의 분말을 함유하였다.

[0118] **실시예 4: 가속화된 에이징 조건 하에 에피네프린 약물-디바이스 조합 생성물의 안정성 데이터**

[0119] 실시예 3에서 제조된 에피네프린 바이타트레이트 조합 생성물을 40 $^{\circ}$ C $\pm$ 2 $^{\circ}$ C 및 75%RH $\pm$ 5% RH에서 가속화된 에이징 조건에 적용시켰다. 3개월 안정성 데이터는 표 2에 제시되어 있다.

표 2

안정성 데이터

| 항목    | 시험간격, 개월 | 외관                              | 검정 (HPLC)                     | 불순물/관련물질                                                                                                                                     | 수분 함량           | pH              |
|-------|----------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|-----------------|
| 사양    |          | 일회용 플라스틱 디바이스; 백색; 눈에 보이는 손상 없음 | 1.6±0.32mg/디바이스 (80.0-120.0%) | A. ≤ 0.3%<br>B. ≤ 0.2%<br>C. ≤ 0.2%<br>D. ≤ 0.10%<br>E. ≤ 0.10%                                                                              | NMT 7%          | 5-7             |
| 시험 결과 | 초기       | 일회용 플라스틱 디바이스; 백색; 눈에 보이는 손상 없음 | 1.69mg/디바이스 (105.6%)          | A. -0.29<br>B. ≤ ND <sup>2</sup><br>C. ≤ ND<br>D. ≤ ND<br>E. ≤ ND<br>불특정 불순물: BRL <sup>1</sup><br>전체 불순물: 0.3%                               | 5.3%            | 6.2             |
| 시험 결과 | 1        | 변화 없음                           | 1.47mg/디바이스 (91.9%)           | A. - 0.19%<br>B. ≤ ND<br>C. ≤ BRL <sup>1</sup><br>D. ≤ ND<br>E. ≤ ND<br>불특정 불순물: ND<br>전체 불순물: 0.2%                                          | 5.2%            | 6.2             |
| 시험 결과 | 3        | 변화 없음                           | 1.36mg/디바이스 (84.7%)           | A. - 0.21%<br>B. ≤ ND<br>C. ≤ ND<br>D. ≤ ND<br>E. ≤ ND<br>불특정 불순물:<br>(RRT 1.4)-0.05%<br>(RRT 1.6)-0.07%<br>(RRT 2.9)-0.09%<br>전체 불순물: 0.42% | NA <sup>2</sup> | NA <sup>2</sup> |

<sup>1</sup> 보고 한도 (0.05%) 미만

<sup>2</sup> 검출되지 않음

[0120]

[0121]

결론: 본 발명의 분말형 에피네프린 제형은 40℃ 및 75% 상대 습도(RH)에서 3개월 후에 우수한 안정성을 나타내었다. 이는 0.8%의 총 불순물 및 유사한 검정의 API를 함유하였다. 모든 결과는 약물 디바이스 조합 생성물 안정성 사양을 충족한다.

[0122]

**실시예 5: FMXIN002의 생체내 연구**

[0123]

근육내 투여(IM)에 의해 달성된 PK를 모방하기 위해, 에피네프린의 비강내 투여는 더 높은 용량을 필요로 한다. 인간에서 IN 에피네프린의 임상 용도는 심각한 부작용 없이 상이한 적응증에 대해 및 상이한 제형에서 1mg 내지 최대 12mg의 범위이다(10). IN(비강내) 에피네프린을 사용한 이전 연구는 0.3mg의 IM 주사와 동등한 5 또는 6mg의 IN 용량을 나타내었다.

[0124]

임상 증거에 기초하여, 1.6mg의 출발 IN 용량은 0.1mg의 IM 용량과 동등한 것으로 추정된다. 따라서, IN 에피네프린 1.6mg의 출발 용량은 안전성 및 PK 데이터에 기반하여 3.2mg으로 증가될 수 있는 낮은 용량을 나타낸다. 3.2mg의 IN 용량은 0.2mg의 IM 용량과 동등한 것으로 추정되며, 이는 여전히 0.3 내지 0.5mg의 아나필락시스에 대한 승인된 IM 용량의 범위 미만이다.

[0125]

PK 연구는 알레르기 전문가를 포함하는 경험 많은 임상 팀에 의해 연구 전반에 걸쳐 지속적이고 신중한 모니터링이 유지되는 동안 심각한 부작용(SAE) 및 낮은 노출이 없는 경우 증가될 수 있는, 더 낮은 용량의 출발로 단계적 방식으로 수행된다.

[0126]

FMXIN002는 단일 투여로 조사된다. FMXIN002의 안전성 및 내약성은 공개된 문헌 및 동물 연구로부터의 증거에

기초할 수 있다.

[0127] 비강 투여용 에피네프린(아드레날린)은 이미 다중 투여에 대해 승인되었고, OTC 제품으로서뿐만 아니라 수술에 사용하기 위해 더 높은 용량으로 이용 가능하다. 계절성 알레르기가 있는 성인에서 IN 에피네프린의 안전성은 또한 에피네프린의 투여 용량이 현재 FMXIN002의 연구에서 제안된 용량보다 높은, 다른 연구에서 입증되었다. 문헌[Chen et al. (9)]에 의해 수행된 연구에서, 에피네프린 비강 분무 그룹에서 가장 흔한(전체의 5% 이상) 치료-유발 부작용(TEAE)은 코 불편함, 떨림, 두통, 코 출혈, 콧물, 접촉 피부염, 및 실신 전(presyncope)이었다. 건강한 성인에서 식염수 제형 중 IN 에피네프린의 또 다른 임상 연구에서, 1명의 대상체에서 일시적인 떨림이 관찰되었고, 2명의 대상체에서 심계항진(palpitation)이 관찰되었다. 대부분의 대상체에서 심박수, 확장기 및 수축기 혈압의 증가가  $T_{max}$ 에서 발생했지만, 이러한 증상과 에피네프린의 혈장 농도 사이에는 상관관계가 발견되지 않았다. IN 에피네프린 투여 후 대상체에서 심각한 부작용은 관찰되지 않았다. 따라서, FMXIN002 사용의 우수한 안전성 프로파일이 예상된다.

[0128] 시험 제품과 기준 제품 사이 및 또한 알레르겐 접종(allergen challenge)이 있거나 없는 시험 제품의 치료 비교 내에서의 비교 생체이용률은 에피네프린에 대한  $AUC_t$ ,  $AUC_{inf}$ , 및  $C_{max}$  파라미터의 통계적 비교에 의해 결정될 것이다.

[0129]

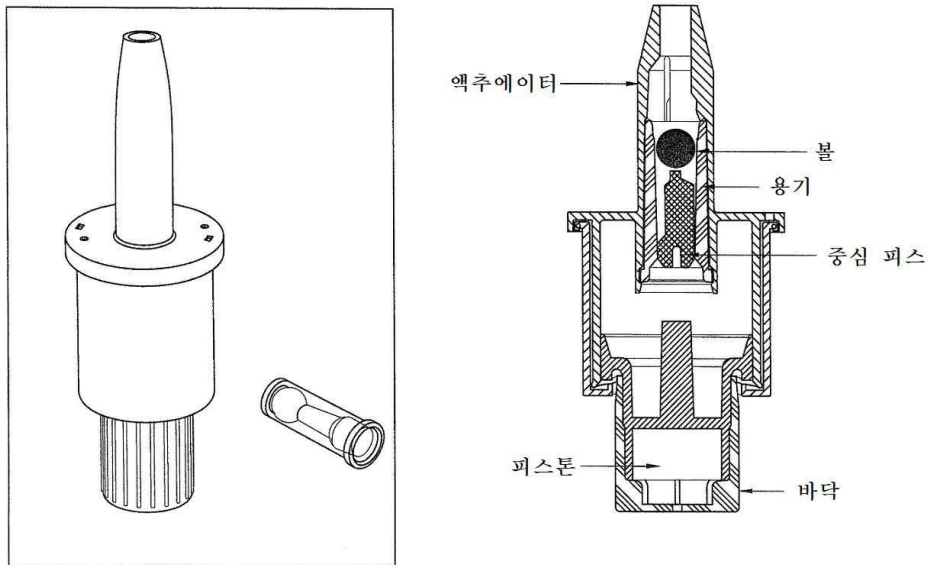
# 참고문헌 목록

1. Reber, L. L., Hernandez, J. D., Galli, S. J. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2017; 140(2): 335-348
2. Turner, P. J., Jerschow, E., Umasunthar, T., Lin, R., Campbell, D. E. and Boyle, R. J. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5(5): 1169-1178.
3. Kemp, S. F., Lockey, R. F., Simons, F. E. and World Allergy Organization ad hoc Committee on Epinephrine in, A. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis - a statement of the world allergy organization. *World Allergy Organ J.* 2008; 1(7 Suppl): S18-26.
4. Sicherer, S. H. and Simons, F. E. R. Epinephrine for First-aid Management of Anaphylaxis. *Pediatrics.* 2017a; 139(3).
5. Sicherer, S. H., Simons, F. E. R., Section On, A. and Immunology. Epinephrine for First-aid Management of Anaphylaxis. *Pediatrics.* 2017b; 139(3).
6. Ring, J., Beyer, K., Biedermann, T., Bircher, A., Duda, D., Fischer, J., et al. Guideline for acute therapy and management of anaphylaxis; *Allergo J Int.* 2014; 23(3): 96-112
7. Mylan Inc., *Highlights of Prescribing Information. EPIPEN®* (epinephrine injection, USP). USA: FDA; Revised: August, 2018.  
<https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>. Accessed [August 6, 2019]
8. Gold MS, Sainsbury R. First aid anaphylaxis management in children who were prescribed an epinephrine autoinjector device (EpiPen). *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:171-6
9. Chen, J., Yu, J., Chilampalli, C., DeCastro1, G., Narayanan, E., Wakaskar, R., et al. An Open-Label, 5-Treatment, Crossover, Single-Dose Pharmacokinetic Study of Epinephrine Nasal Spray in Comparison to EpiPen® Intramuscular Injection in Healthy Adults With Seasonal Allergies (abstract 434). AAAAI Annual Meeting. San Francisco, CA, USA, INSYS Development Company, Inc. 2019
10. Cady RK, McAllister PJ, Spierings EL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of breath powered nasal delivery of sumatriptan powder (AVP-825) in the treatment of acute migraine (The TARGET Study). *Headache.* 2015;55(1):88-100. doi:10.1111/head.12472
11. Orgel HA, Meltzer EO, Bierman CW, Bronsky E, Connell JT, Lieberman PL, Nathan R, Pearlman DS, Pence HL, Slavin RG, et al. *J Allergy Clin Immunol.* 1991 Aug;88(2):257-64
12. Food and Drug Administration. FYs 2013-2017 Regulatory Science Report: Locally-Acting Orally Inhaled and Nasal Drug Products . OGD FY13-FY17 Regulatory Science Research Report – 1; February 2018. <https://www.fda.gov/drugs/generic-drugs/fys-2013-2017-regulatory-science-report-locally-acting-orally-inhaled-and-nasal-drug-products>. Accessed [November 20, 2019]
13. Nasal Spray and Inhalation Solution, Suspension, and Spray Drug Products — Chemistry, Manufacturing, and Controls Documentation; Guidance for Industry; CDER, July 2002

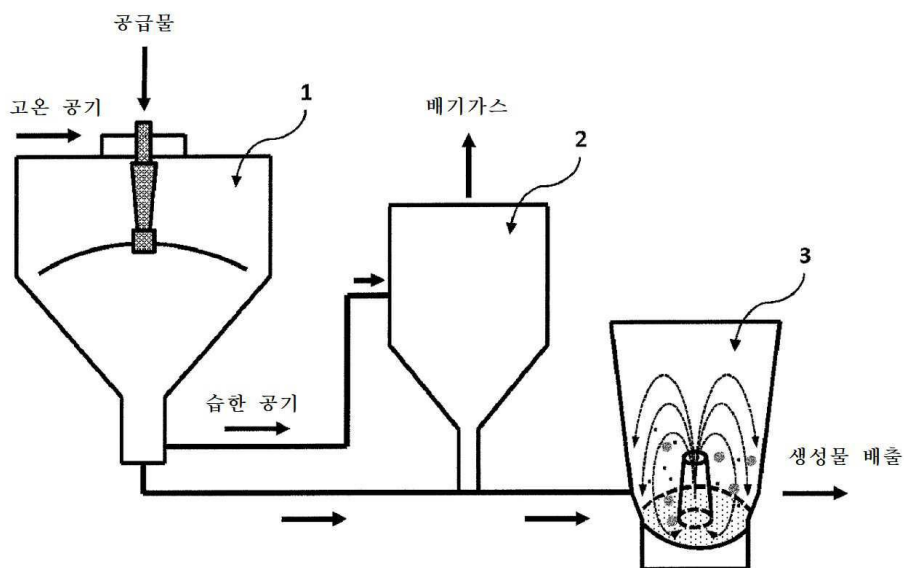
[0131]

도면

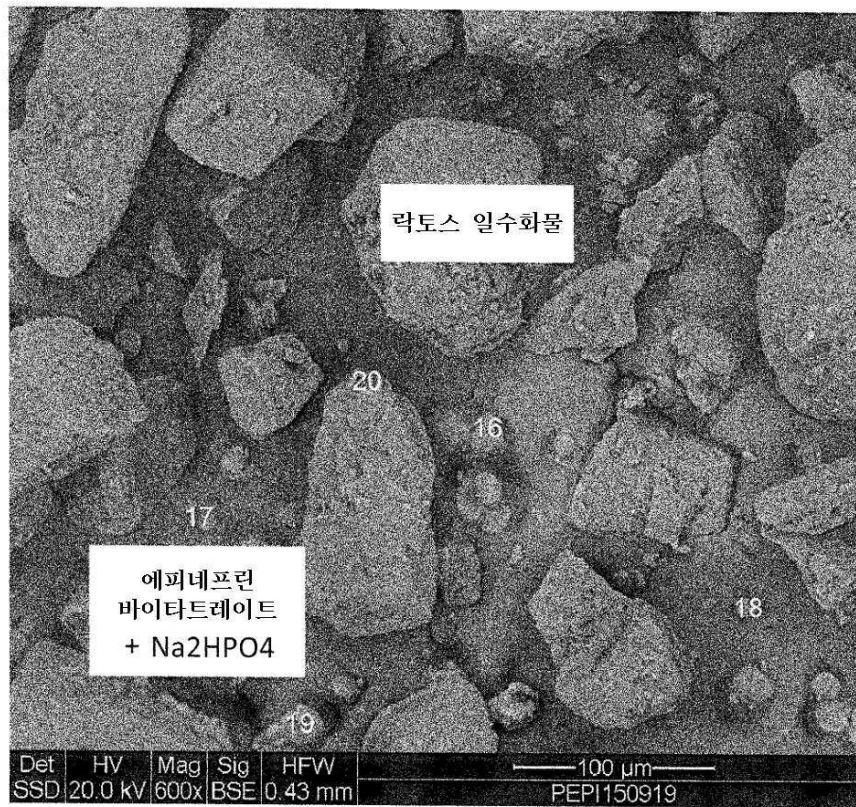
도면1



도면2



도면3



도면4

