



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0060348  
(43) 공개일자 2009년06월11일

(51) Int. Cl.

*A61K 38/16* (2006.01) *A61K 31/66* (2006.01)  
*A61P 11/00* (2006.01) *A61K 9/12* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7007998

(22) 출원일자 2009년04월17일

심사청구일자 없음

번역문제출일자 2009년04월17일

(86) 국제출원번호 PCT/US2007/020260

국제출원일자 2007년09월19일

(87) 국제공개번호 WO 2008/036293

국제공개일자 2008년03월27일

(30) 우선권주장

60/845,991 2006년09월19일 미국(US)

(71) 출원인

디스커버리 래보래토리스, 임크.

미국 18976 펜실베니아주 워링턴 켈리 로드 2600

(72) 발명자

존슨, 마크, 이.

미국 94558 캘리포니아주 나파 마운틴 조지 아베뉴 1092

세갈, 로버트

미국 19437-0264 펜실베니아주 그위네드 벨리

피.오.박스 264 헬크레스트 레인 106

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

양영준, 양영환

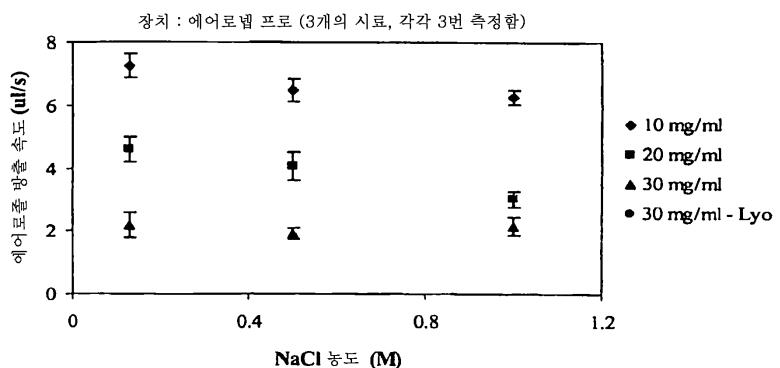
전체 청구항 수 : 총 27 항

## (54) 폐 계면활성제 제제 및 점액 클리어런스 측진 방법

## (57) 요약

점액 클리어런스를 향상시키고 낭포성 섬유증과 같은 폐 장애를 치료하기 위한 방법 및 조성물을 기술한다. 본 방법은 단독으로 또는 고삼투성 제제와 함께, 점액 클리어런스를 향상시키기 위한 유효량으로 환자에게 투여되는 폐 계면활성제를 이용한다. 조성물은 또한 삼투성 활성제와 조합된 폐 계면활성제를 포함한다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

호프만, 토마스

미국 18901 펜실베니아주 도일레스타운 데카투르  
스트리트 215

카페톨라, 로버트, 제이.

미국 18901 펜실베니아주 도일레스타운 히든 벨리  
6097

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

일 이상의 폐 계면활성제를 점액 클리어런스를 촉진시키기 위한 유효량으로 환자에게 투여하는 것을 포함하는, 과도한 점액 분비, 점액 클리어런스 장애 또는 염증성 폐 상태를 특징으로 하는 폐 상태를 가진 환자에서의 점액 클리어런스 촉진 방법.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 폐 상태가 낭포성 섬유증, 급성 또는 만성 기관지염, 기관지 확장증, 세기관지염, 원발성 또는 속발성 섬도 이상운동증, COPD, 천식, 폐렴 또는 부비동염인 방법.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 폐 계면활성제가 SP-B 폴리펩티드 또는 이의 단편, 또는 10 이상의 아미노산 잔기 및 약 60 이하의 아미노산 잔기를 포함하는 폴리펩티드와 혼합된 일 이상의 제약상 허용가능한 인지질을 포함하는 합성 폐 계면활성제이고, 이 때 상기 폴리펩티드는 하기 식으로 표현되는 교대 소수성 및 친수성 아미노산 잔기 영역을 갖는 서열을 포함하는 것인 방법.

$(Z_aU_b)_cZ_d$

상기 식에서, Z는 R 및 K로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 친수성 아미노산 잔기이고;

U는 L 및 C로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 소수성 아미노산 잔기이고;

a는 1 또는 2이고;

b는 약 3 내지 약 8의 평균 값을 가지고;

c는 1 내지 10이고;

d는 0 내지 2이다.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 폐 계면활성제를 액체 점적화물로서 투여하는 방법.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 폐 계면활성제를 액체 에어로졸로서 또는 건조 에어로졸로서 투여하는 방법.

### 청구항 6

제1항에 있어서, 환자에서의 기도 유지가 폐 계면활성제를 투여받지 않은 환자에 비해 개선되는 방법.

### 청구항 7

제1항에 있어서, 환자에서의 폐 염증이 폐 계면활성제를 투여받지 않은 환자에 비해 감소되는 방법.

### 청구항 8

제1항에 있어서, 환자에서의 기도 폐색이 폐 계면활성제를 투여받지 않은 환자에 비해 감소되는 방법.

### 청구항 9

제1항에 있어서, 폐 기능이 폐 계면활성제를 투여받지 않은 환자에 비해 유지되거나 또는 증가되는 방법.

### 청구항 10

제1항에 있어서, 삶의 질이 폐 계면활성제를 투여받지 않은 환자에 비해 개선되는 방법.

### 청구항 11

제1항에 있어서, 환자에게 삼투성 활성제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

#### 청구항 12

제11항에 있어서, 폐 계면활성제를 삼투성 활성제와 동시에 또는 순차적으로 투여하는 방법.

#### 청구항 13

제11항에 있어서, 삼투성 활성제는 제약상 허용가능한 당, 당 알콜 또는 염인 방법.

#### 청구항 14

제13항에 있어서, 삼투성 활성제는 NaCl이고, 염수 용액으로 제제화된 것인 방법.

#### 청구항 15

제14항에 있어서, 염수 용액이 약 0.13 내지 약 1.2 Osm의 염화 나트륨을 포함하는 것인 방법.

#### 청구항 16

제11항에 있어서, 환자에서의 기도 유지가 삼투성 활성제로만 치료받은 환자에 비해 개선되는 방법.

#### 청구항 17

제11항에 있어서, 환자에서의 폐 염증이 삼투성 활성제로만 치료받은 환자에 비해 감소되는 방법.

#### 청구항 18

제11항에 있어서, 환자에서의 기도 폐색이 폐 계면활성제를 투여받지 않은 환자에 비해 감소되는 방법.

#### 청구항 19

제11항에 있어서, 폐 기능이 폐 계면활성제를 투여받지 않은 환자에 비해 유지되거나 또는 증가되는 방법.

#### 청구항 20

제11항에 있어서, 삶의 질이 폐 계면활성제를 투여받지 않은 환자에 비해 개선되는 방법.

#### 청구항 21

폐 계면활성제 및 삼투성 활성제를 포함하는, 점액 클리어런스를 촉진시키기 위한 제약 조성물.

#### 청구항 22

제21항에 있어서, 삼투성 활성제가 당, 당 알콜 또는 염이고, 폐 계면활성제가 SP-B 폴리펩티드 또는 이의 단편, 또는 10 이상의 아미노산 잔기 및 약 60 이하의 아미노산 잔기를 포함하는 폴리펩티드와 혼합된 일 이상의 제약상 허용가능한 인지질을 포함하는 합성 폐 계면활성제이고, 이 때 상기 폴리펩티드는 하기 식으로 표현되는 교대 소수성 및 친수성 아미노산 잔기 영역을 갖는 서열을 포함하는 것인 조성물.

$(Z_aU_b)_cZ_d$

상기 식에서, Z는 R 및 K로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 친수성 아미노산 잔기이고;

U는 L 및 C로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 소수성 아미노산 잔기이고;

a는 1 또는 2이고;

b는 약 3 내지 약 8의 평균 값을 가지고;

c는 1 내지 10이고;

d는 0 내지 2이다.

#### 청구항 23

제21항에 있어서, 삼투성 활성제가 염인 조성물.

#### 청구항 24

제21항에 있어서, 삼투압은 약 220 내지 1200 mOsm/kg이고, 유리 음이온 농도는 약 20 내지 200 mmol/l이고, pH는 약 6.8 내지 8.0인 조성물.

#### 청구항 25

제23항에 있어서, 염은 NaCl이고, 폐 계면활성제는 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DPPC), 1-팔미토일-2-올레오일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤 (POPG), 팔미트산 (PA) 및 서열 KLLLLKLLLLKLLLLKLLLLK (KL4, 서열: 1)을 갖는 웨პ티드를 포함하는 것인 조성물.

#### 청구항 26

제21항에 있어서, 에어로졸 전달용으로 제제화된 조성물.

#### 청구항 27

제25항에 있어서, 1일 당 약 20 내지 200 mg 폐 용량의 총 인지질 등가물을 전달하도록 제제화된 조성물.

### 명세서

#### 기술분야

- <1> 본원은 전체가 본원에 참고문헌으로 인용되는 2006년 9월 19일 출원된 미국 가출원 번호 제60/845,991호의 우선권을 주장한다.
- <2> 본 발명은 약리학에 관한 것이다. 낭포성 섬유증, 원발성 섬모 이상운동증, 기관지 확장증, 천식 및 호흡기 관련된 폐렴과 같은 폐 장애에서 점액 클리어런스를 촉진시키는 치료를 제공한다.

#### 배경기술

- <3> 특히, 공개된 출원, 기술 문헌 및 학문적 문헌을 포함한 다양한 공개문헌이 명세서 전체에 걸쳐 인용된다. 인용된 공개문헌 각각은 이의 전체가 본원에 참고문헌으로 인용된다.
- <4> 낭포성 섬유증 (CF)은 매 3,500 정상 출산 중 약 하나의 발생율을 가진 열성 유전 장애이다. CF는 낭포성 섬유증 막 횡단 조절인자 유전자에 있는 돌연변이 및 이온 수송에서의 결과성 장애(resultant impairment)에 의해 발생한다. 이러한 돌연변이로 인해, 폐와 기도를 폐색시키는 비정상적으로 농후하고, 끈적거리는 점액이 생성된다 (Gibson RL et al. (2003) Am. J. Respir. Crit. Care Med. 168:918-51). 기도에 있는 이온 수송의 이상은 기도 표면 액체의 탈수로 이어진다. 이 때 기도 점액은 기도 표면에 점착성일 수 있게 되고, 결국은 CF 기도를 막아서, 세균 콜로니화와 만성 감염에 대한 기질로서 작용할 수 있다.
- <5> CF에 이외에, 다수의 다른 만성적이거나 일시적 질병은 폐 및 기도에서 점액 분비물의 정체를 특징으로 한다. 이들은 급성 또는 만성 기관지염 및 기타 만성 폐색성 폐질환 (COPD), 기관지 확장증, 세기관지염, 원발성 또는 속발성 섬모 이상운동증, 천식, 부비동염 및 폐렴을 포함한다.
- <6> 폐 계면활성제 (PS)는 폐의 통합에 중요하다 (Griese M et al. (2005) Am. J. Respir. Crit. Care Med. 170:1000-5). 폐 계면활성제는 상피 세포에 의해 합성되고, 약 90% 지질과 10%의 단백질로 구성된다 (Devendra G et al. (2002) Respir. Res. 3:19-22). PS는 폐의 전체 폐포면 및 폐포로 이어진 말단 전달성 기도를 덮고 있으며, 폐포내에 일반적으로 존재하는 유체의 표면 장력을 지속적으로 변경시킴으로써 호흡을 촉진시킨다. 말단 전달성 기도의 표면 장력을 낮춤으로써, 계면활성제는 개방성(patency), 즉, 기도가 열려있도록 유지시킨다 (Griese M (1999) Eur. Respir. J. 13:1455-76). 개방성을 잃게 되면, 기도는 폐색되고, 폐 기능은 악화된다. 인간에서, PS는 주로 인지질 및 SP-A, SP-B, SP-C 및 SP-D로서 지칭되는 4개의 계면활성제 폴리펩티드를 포함한다 ([Tiemey DF et al. (1989) Am. J. Physiol. 257:L1-L12]; 및 [Griese M (1999) Eur. Respir. J. 13:1455-76]). SP-A, -B, 및 -C는 표면 장력을 낮추는데 있어 중요하다. 인간에 있어서, SP-B의 부재는 치명적이다. SP-A는 염증성 매개물 및 생성물에 의한 계면활성제 활성 억제에 대한 저항성에 도움이 된다 (Griese M et al. (2005) Respir. Res. 6:133-42). SP-D는 병원균의 식세포작용을 촉진시키고, 면역조정작용, 항염증작용, 및

항산화성을 가진다 (Clark H et al. (2003) Arch. Dis. Child 88:981-4).

- <7> 여러 물질 중에서, 천연 및 합성 폐 계면활성제를 사용하여 천식, 세기관지염, 만성 기관지염, 낭포성 섬유증, 폐렴 및 신생아 호흡 곤란 증후군을 포함한 다양한 폐 장애를 치료하는 것이 가능한지에 대하여 연구가 수행되었다 (Griese M (1999) Eur. Respir. J. 13:1455-76). 대부분의 경우에서, 환자의 상태는 어느 정도 측정 가능한 개선을 보였으나, 소의 계면활성제 추출물로의 CF 환자의 치료는, 적어도 부분적으로는 환자 폐에의 PS의 불충분한 침착으로 인해, 폐 기능 또는 산소공급을 개선시키지 못하였다 (Griese M et al. (1997) Eur. Respir. J. 10:1989-97). 이와는 대조로, 에어로졸화된 표면활성제 지질 팔미토일포스파티딜콜린 (DPPC)으로의 치료는 만성 기관지염을 가진 환자에서 폐 기능 및 가래 운송성을 개선시킨다고 알려졌다 (Anzueto A et al. (1997), J. Am. Med. Assoc. 278:1426-1431).
- <8> 고삼투성 용액과 에어로졸은 기도로부터 점액 분비물의 클리어런스를 촉진시키기 위해 사용되어 왔으며, 이로써 폐 기능을 개선시켰다. 예를 들면, 고삼투성 건조 분말 만니톨은 비-CF 기관지확장증을 가진 어른 대상체에서 폐 기능을 개선시키고, 표면 점착성을 개선시키며, 토출되는 가래의 기침 클리어런스를 증가시키는 것으로 알려졌다 (Daviskas E, et al. (2005) Respirology 10:46-56).
- <9> 흡입을 통해 CF 환자에게 고장성 염수 (IM)를 투여하는 것이 환자에서 점액 클리어런스를 촉진시키고 폐 기능을 개선시킨다고 알려졌다 (예를 들어, 문헌 [Donaldson SH et al. (2006) N. Engl. J. Med. 354:241-50] 참조). 하지만, 고장성 염수의 작용은 단시간이며, 고장성 염수 단독으로는 환자에서의 많은 폐색된 기도의 개방성을 복구하지 못하였다 (Elkins MR et al. (2006) N. Engl. J. Med. 354:229-40). 게다가, 고장성 염수 흡입은 몇몇 환자에서 기관지 수축을 야기시키고, 염증을 증가시킬 수 있다 ([Didier C et al. (2001) Chest 120:1815-21]; 및 [Suri R et al. (2002) Am. J. Respir. Crit. Care Med 166:352-5]). 이에 따라, 부정적인 부작용은 제한하면서, 환자에서 점액 클리어런스와 폐 기능을 향상시키고, 동시에 기도 개방성을 복구하는 CF 및 기타 같은 폐 장애가 치료될 필요가 있다.
- <10> <발명의 요약>
- <11> 본 발명의 일 측면은 과도한 점액 분비, 점액 클리어런스 장애 또는 염증성 폐 상태를 특징으로 하는 폐 상태를 가진 환자에서의 점액 클리어런스 촉진 방법을 특징으로 한다. 본 방법은 일 이상의 폐 계면활성제를 환자에서 점액 클리어런스를 촉진시키기 위한 유효량으로 환자에 투여하는 것을 포함한다. 본 방법에 의해 치료가능한 폐 상태는 낭포성 섬유증, 급성 또는 만성 기관지염, 기관지 확장증, 세기관지염, 원발성 또는 속발성 섬모 운동이상증, COPD, 천식, 폐렴, 또는 부비동염을 비제한적으로 포함한다.
- <12> 특정 실시태양에서, 폐 계면활성제는 SP-B 폴리펩티드 또는 이의 단편, 또는 10 이상의 아미노산 잔기 및 약 60 이하의 아미노산 잔기를 포함하는 폴리펩티드와 혼합된 일 이상의 제약상 허용가능한 인지질을 포함하는 합성 폐 계면활성제이다. 폴리펩티드는 하기 식으로 표현되는 교대 소수성 및 친수성 아미노산 잔기 영역을 갖는 서열을 포함한다.
- <13>  $(Z_aU_b)_cZ_d$
- <14> 상기 식에서, Z는 R 및 K로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 친수성 아미노산 잔기이고;
- <15> U는 L 및 C로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 소수성 아미노산 잔기이고;
- <16> a는 1 또는 2이고;
- <17> b는 약 3 내지 약 8의 평균 값을 가지고;
- <18> c는 1 내지 10이고;
- <19> d는 0 내지 2이다.
- <20> 다양한 실시태양에서, 폐 계면활성제는 액체 점적화물, 또는 액체 에어로졸 또는 건조 에어로졸로서 투여된다.
- <21> 상술한 방법에 따른 환자의 치료를 통해, 폐 계면활성제를 투여하지 않은 환자에 비해, 기도 유지의 개선, 염증의 감소, 기도 폐색의 감소, 폐 기능의 유지 또는 증가, 및 건강 관련 삶의 질 (Health Related Quality of Life, HRQOL)의 개선을 비제한적으로 포함하는 개선점이 얻어진다.
- <22> 본 발명의 또 다른 측면은 상술한 바와 같이 삼투성 활성제를 환자에게 추가로 투여하는 것을 포함하는 방법을 특징으로 한다. 폐 계면활성제를 삼투성 활성제와 동시에 또는 순차적으로 투여할 수 있다.

- <23> 삼투성 활성제는 제약상 허용가능한 당, 당 알콜 또는 염일 수 있다. 특정 실시태양에서, 삼투성 활성제는 NaCl이고, 염수 용액으로서 제제화된다. 통상적으로, 염수 용액은 약 0.13 내지 약 1.2 Osm의 염화 나트륨을 포함한다.
- <24> 상술한 방법에 따른 환자의 치료를 통해, 폐 계면활성제를 투여하지 않은 환자에 비해, 기도 유지의 개선, 염증의 감소, 기도 폐색의 감소, 폐 기능의 유지 또는 증가, 및 건강 관련 삶의 질 (HRQOL)의 개선을 비제한적으로 포함하는 개선점이 얻어진다.
- <25> 본 발명의 다른 측면은 폐 계면활성제 및 삼투성 활성제를 포함하는, 점액 클리어런스를 촉진시키기 위한 제약 조성물을 특징으로 한다. 다양한 실시태양에서, 삼투성 활성제는 당, 당 알콜 또는 염이고, 폐 계면활성제는 SP-B 폴리펩티드 또는 이의 단편, 또는 10 이상의 아미노산 잔기 및 약 60 이하의 아미노산 잔기를 포함하는 폴리펩티드와 혼합된 일 이상의 제약상 허용가능한 인지질을 포함하는 합성 폐 계면활성제이다. 폴리펩티드는 하기 식으로 표현되는 교대 소수성 및 친수성 아미노산 잔기 영역을 갖는 서열을 포함한다.
- <26>  $(Z_aU_b)_cZ_d$
- <27> 상기 식에서, Z는 R 및 K로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 친수성 아미노산 잔기이고;
- <28> U는 L 및 C로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 소수성 아미노산 잔기이고;
- <29> a는 1 또는 2이고;
- <30> b는 약 3 내지 약 8의 평균 값을 가지고;
- <31> c는 1 내지 10이고;
- <32> d는 0 내지 2이다.
- <33> 특정 실시태양에서, 삼투성 활성제는 염이다. 조성물의 삼투압은 약 220~1200 mOsm/kg이고, 유리 음이온 농도는 약 20~200 mmol/l이고, pH는 약 6.8 내지 8.0이다.
- <34> 특별한 실시태양에서, 조성물은 염으로서 NaCl을 함유하고, 폐 계면활성제는 1,2-디팔미토일-sn-글리세로-3-포스포콜린 (DPPC), 1-팔미토일-2-올레오일-sn-글리세로-3-포스포글리세롤 (POPG), 팔미트산 (PA) 및 서열 KLLLLKLLLLKLLLLKLLLLK (KL4, 서열: 1)을 갖는 웨페틴을 포함한다. 조성물은 바람직하게는 에어로졸 전달용으로 제제화되며, 특히 1일 당 약 20 내지 200 mg 폐 용량의 총 인지질 등가물을 전달하도록 제제화될 수 있다.
- <35> 본 발명의 다른 특징과 이점은 하기 도면, 상세한 설명 및 실시예를 참고로 이해될 것이다.
- ### 발명의 상세한 설명
- <38> 본 발명의 방법과 다른 측면과 관련되는 다양한 용어는 명세서와 청구항 전체에 걸쳐 사용된다. 이러한 용어는 달리 표시되지 않는다면 당업계에서의 이들의 보편적인 의미로 사용된다. 달리 특별히 정의된 용어들은, 본원에서 제공된 정의와 동일한 방식으로 해석된다.
- <39> 정의
- <40> 달리 정의되지 않는다면, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 보편적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 가진다. 본원에 기술된 것들과 유사하거나 또는 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명을 시험하기 위한 실시에 사용될 수 있으나, 바람직한 물질 및 방법은 본원에 기술된 것이다. 본 발명을 기술하고 청구항에 있어, 하기 용어가 사용될 것이다.
- <41> 또한, 본원에 사용된 용어는 단지 특별한 실시태양을 기술하기 위한 목적으로 사용된 것임을 인지하여야 하고, 이에 제한되어서는 안된다. 본 명세서 및 첨부된 청구항에서 사용된 것처럼, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 달리 명백히 나타내지 않는 한 복수물을 포함한다. 따라서, 예를 들어, "폐 계면활성제"는 2 이상의 폐 계면활성제의 조합 등을 포함한다.
- <42> 양, 지속 시간 등과 같은 측정할 수 있는 값을 언급할 때 본원에 사용된 "약"은 특정 값으로부터 ±20% 또는 ±10%, 더욱 바람직하게는 ±5%, 더더욱 바람직하게는 ±1%, 훨씬 바람직하게는 ±0.1%의 변형을 포함하는 것을 의미하며, 이 같은 변형은 사용된 방법을 수행하기 위해 적절하다.
- <43> 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 완화, 경감, 증상 또는 상처 발생의 감소, 환자가 참을 수 있는 병리 또는

상태, 변성 또는 저하 속도의 감소, 변성의 최종 지점의 보다 약한점으로의 변화, 대상체의 물리적 또는 정신적 안정의 개선, 또는 생존 기간의 연장과 같은 임의의 객관적 또는 주관적 파라미터를 포함하는, 상처, 병리 또는 상태의 감쇄 또는 개선에 관한 임의의 성공 또는 성공의 지표를 지칭한다. 증상의 치료 또는 완화는 신체 검사, 신경학적 조사 및/또는 정신의학적 평가의 결과를 포함하는, 객관적 또는 주관적 파라미터에 기초할 수 있다.

- <44> "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 본원에서 상호교환적으로 사용되며, 본원에서 특별한 생물학적 결과를 달성하기에 효과적인 것으로 기술된, 화합물, 제제, 물질 또는 조성물의 양을 지칭한다. 이러한 결과는 당업계에서 적합한 임의의 수단에 의해 결정된 것으로서, 대상체에서 점액 클리어런스, 폐 기능 및/또는 기도 유지의 향상, 및 낭포성 섬유증 또는 다른 폐 질환의 치료를 비제한적으로 포함한다.
- <45> "제약상 허용가능한"은 조성물, 제제에 관한 안정성, 환자 허용성 및 생물학적 이용률의 관점에서, 약리학적/독성학적인 면에 대해서는 환자에게 허용가능하며, 물리적/화학적인 면에 대해서는 제약자에게 허용가능한 이들의 성질 및/또는 물질을 지칭한다. "제약상 허용가능한 담체"는 활성 성분의 생물학적 활동의 유효성을 방해하지 않고, 투여시 호스트에 유독하지 않는 매질을 지칭한다.
- <46> "계면 활성"은 단독으로 또는 다른 분자와 결합하여, 공기/물 계면에서의 표면 장력을 보다 낮출 수 있는, 유기 분자, 단백질 또는 폴리펩티드와 같은 임의의 물질의 능력을 지칭한다. 시험관 내 분석에 의한 진동성 기포 설 팩토미터 (pulsating bubble surfactometer) 또는 빌헬미 밸런스(Wilhelmy Balance)를 통해 측정될 수 있다 (예를 들어, [King. et al. (1972) Am. J. Physiol. 223:715-726], 및 [Enhoming G (1977) J. Appl. Physiol. 43:198-203]). 요약하자면, 엔호밍 설 팩토미터 (Enhoming Surfactometer: 온타리오 토론토에 소재한 Surfactometer International 제품)는 최대 반경 (0.55 mm)과 최소 반경 (0.4 mm) 사이에서 20 주기/분의 속도로 진동하는 기포의 액체-공기 계면에 걸친 압력 구배 (8P)를 측정한다. 37°C의 물-밀폐성 20  $\mu$ l 시료 챔버에서 형성된 기포를 광학 현미경을 통해 모니터링하면서, 0 및 -2 cm H<sub>2</sub>O로 보정된 스트립 차트 기록기에 압력 변화를 기록하였다. 또한, 폐로 들어가는 공기의 주어진 압력에서의 탄성(compliance) 또는 기류 증가의 생체 내 측정을 쉽게 수행할 수 있다 (Robertson B (1980) Lung 158:57-68). 이러한 분석에서, 평가될 시료를 제왕 절개를 통해 조산된 태아 토끼 또는 양에게 삽관 기관을 통하여 투여한다. 폐 탄성, 혈액 기체 장력 및 환기기 압력의 측정이 활성의 지표로 제공된다. 진동 기포의 계면 장력을 낮추는 능력으로서 평가된 계면 활성의 시험관 내 분석, 및 태아 토끼를 이용하는 시험관 내 분석은 문헌 [Revak SD et al. (1986) Am. Rev. Respir. Dis. 134:1258-1265]에 상세히 기술되어 있다.
- <47> "에어로졸"은 기체에 혼탁된 액체 또는 고체 입자를 지칭한다. 본 발명의 방법에서 사용된 바와 같이, 에어로졸은 치료학적 활성화 제제를 함유한다. 에어로졸은 용액, 혼탁액, 유제, 분말, 고체 또는 반고체 제제의 형태일 수 있다.
- <48> "삼투압"은 용액의 리터 당 용질의 오스몰로 표현된 용액 중 삼투성 활성 입자의 농도를 지칭한다. 삼투압은 본원에서 약어로 "Osm" 또는 "mOsm"으로 표시되고, 측정값이 용액의 리터에 기초하였는지 또는 킬로그램에 기초하였는지에 따라 구별된다. "오스몰"은 1 몰의 삼투성 활성 입자를 형성하기 위한 용액 중에 해리된 물질의 양이다.
- <49> 본원에 사용된 "삼투성 활성" 제제는 기도 또는 폐 상피면에서 막-불투과성 (즉, 본질적으로 비흡수성)인 것이다. 본원에 사용된 용어 "기도 표면" 또는 "폐 표면(lung surface/pulmonary surface)"은 폐의 기도 표면 예컨대 기관지 및 세기관지, 폐포면, 및 코면 및 동면(sinus surface)을 포함한다. 삼투성 활성제는 때때로 본원에서 "삼투질"로서 지칭된다.
- <50> 설명:
- <51> 에어로졸화된 고장성 염수 용액은 CF 환자에 투여시 폐 기능 및 점액 클리어런스를 개선시키는 것으로 관찰되었으나, 고장성 염수 용액은 폐색된 기도의 개방성을 복원시키는데 충분하지 않았다. 본 발명에 따르면, 폐 계면 활성제는 세정제 유사 효과를 통해 점액 점착성을 감소시킴으로써 점액섬모 기침 클리어런스를 개선시키고 기도 폐색을 경감시키는 것을 도울 것으로 기대된다. 본 발명은 폐 계면활성제를 단독으로 또는 삼투성 활성제와 함께 사용하여, 비정상적 점액 생산, 또는 점액 클리어런스 장애를 특징으로 하는 폐 장애를 갖는 환자에게 큰 이로움을 제공한다.
- <52> 따라서, 본 발명의 일 측면은 비정상적 점액 생산 또는 점액 클리어런스 장애를 포함하는 폐 장애의 치료 방법을 특징으로 한다. 본 방법은 폐 계면활성제를 환자에게 점액 클리어런스를 촉진시키기 위한 유효량으로 환자

에게 투여하는 것을 포함한다. 본 방법은 폐 계면활성제를 삼투성 활성제와 함께 투여하는 것을 임의로 포함한다. 본 방법은 또한 기타 점액운동성, 점액용해성의 치료제와의 조합 치료를 포함할 수 있다.

<53> 본 발명의 또 다른 측면은 비정상적 점액 생산 또는 점액 클리어런스 장애를 포함하는 폐 장애의 치료를 위한 제약 조성물을 특징으로 한다. 이러한 조성물은 폐 계면활성제를 삼투성 활성제와 함께 포함한다. 다양한 실시태양에서, 조성물의 삼투압은 치료되는 폐 장애의 유형에 따라 조정되고, 본원에서 보다 상세히 설명되는 바와 같이, 거의 등장성 (예, 부비동염 또는 만성 기관지염의 경미한 형태의 치료)에서 매우 고삼투성 (예, 낭포성 섬유증의 치료)까지의 범위에 있을 수 있다.

#### 점액 클리어런스 촉진 방법:

<55> 점액 생산이 과도하거나, 진하거나, 또는 다르게는 폐 및 기도로부터 클리어링 되는 것이 어려운 폐 상태를 앓고 있는 환자에서 점액 클리어런스를 촉진시키고 폐 기능을 개선시키는 방법이 제공된다. 이러한 상태는 낭포성 섬유증, 급성 또는 만성 기관지염, 호흡기 관련 폐렴, 기관지확장증, 세기관지염, 원발성 또는 속발성 섬도 이상운동증, COPD, 천식, 폐렴과 부비동염을 비제한적으로 포함한다.

<56> 본 방법의 하나는 폐 및 기도로부터 점액 클리어런스를 개선하는데 효과적인 투여형 및 요법으로, 환자에게 외인성 폐 계면활성제 (PS)를 투여하는 것을 포함한다. 메카니즘이 제한되진 않지만, PS의 투여는 표면 장력을 낮추고 점막 플러그의 유동성을 증가시켜, 점액 클리어런스를 촉진시키고 거담제로 작용함으로써, 기도로부터의 점액 클리어런스를 개선한다고 여겨진다. 점액은 폐의 다른 접근불가능한 영역으로부터 빠져나와서, 다른 치료제가 접근될 수 있게 된다. 게다가, 루시낙턴트 및 기타 비동물성 유래 계면활성제와 같은 특정한 계면활성제는 항염증성을 가지는 것으로 밝혀져 있으며, 이는 염증 및 감염 (예, 녹농균)이 일정한 역할을 하는 CF 및 상술한 기타 폐 상태의 증상 및 증후군을 감소시키는데 매우 이로울 것이다.

<57> 또 다른 방법은 PS와 삼투성 활성제의 복합 치료법을 포함한다. 고삼투성 염수와 같은 삼투성 활성제는 기도로부터 점액 분비물의 클리어런스를 촉진시켜서, 폐 기능을 개선시키는 것으로 밝혀졌다. 하지만, 이러한 제제는 성공적으로 기도 유지를 복원하지 못할 수 있으며, 이들의 사용은 몇몇 환자에서 기관지 수축을 야기시킬 수 있고, 염증을 일으킬 수 있다. 삼투성 활성제와 함께 PS를 투여하는 것은 이러한 부정적인 몇몇 부작용을 완화시킬 것이며, 상술한 바와 같이 폐 및 기도에서의 표면 장력의 감소 및 점액 유동성의 증가라는 추가적인 이점을 제공할 것이다.

<58> 상기 방법 중 하나는 스테로이드, 질소 산화물, 산화방지제 또는 반응성 산소 스캐빈저, 코르티코스테로이드, 거담제, 점액 용해제, 기관지 확장제, 이뇨제, 항균성 또는 항감염제, 항고혈압제, 또는 항염증제 (몇가지만 예로 들자면, PLA2 억제제, 프로테아제 또는 엘라스타제 억제제, PDE-4 억제제)와 같은, 당업자에게 알려진 다른 치료제로의 치료를 포함하여, 치료되는 상태에 따라 추가적인 치료와 조합될 수 있다. 이러한 제제는 계면활성제 제제 및 삼투성 활성제와 동시에 또는 순차적으로 투여될 수 있다. 추가적 치료제의 순차적 투여는 고삼투성 제제 및 계면활성제 제제의 투여 전 또는 후일 수 있다. 후속적 투여는 다른 시점에 수행될 수 있다. 따라서, 각각의 성분은 별도로, 단, 시간적으로 충분히 가깝게 투여되어, 바람직한 치료 효과를 제공할 수 있다. 당업자는 본 발명의 특별한 약물 투여의 적절한 시점, 순서 및 용량을 결정할 수 있다.

#### 폐 계면활성제:

<60> 현재 사용되거나, 또는 호흡 곤란 시스템 및 다른 폐 상태에 사용하기 위해 이후 개발될 임의의 폐 계면활성제가 본 발명에 사용하기 위해 적합하다. 이들은 천연 발생 및 합성 폐 계면활성제를 포함한다. 본원에 사용된 합성 PS는 무단백질 폐 계면활성제, 및 천연 발생 계면활성제 단백질의 웨პ티드 모방체를 포함하여, 합성 웨პ티드를 포함하는 폐 계면활성제 모두를 지칭한다. 현재 PS 제품은 루시낙턴트 (설파신(Surfaxin)<sup>®</sup> 펜실베니아주 위링تون에 소재한 Discovery Laboratories 제품), 소 지질 계면활성제 (블레스(BLES)<sup>®</sup> 런던 온트에 소재한 BLES Biochemicals, Inc. 제품), 칼팩턴트 (안파설프(Infasurf)<sup>®</sup> 미주리주 세인트 루이스에 소재한 Forest Pharmaceuticals 제품), 천연 발생 소 계면활성제 (알베오팩트(Alveofact)<sup>®</sup> 독일에 소재한 Thomae 제품), 소 계면활성제 (설팩턴스 TA(Surfactant TA)<sup>®</sup> 일본에 소재한 Tokyo Tanabe 제품), 포락턴트 알파 (쿠로설프(Curosurf)<sup>®</sup> 이탈리아 파마에 소재한 Chiesi Farmaceutici SpA), 푸마턴트 (알렉(Alec)<sup>®</sup> 영국에 소재한 Britannia Pharmaceuticals 제품), 베락턴트 (설반타(Survanta)<sup>®</sup> 일리노이주 애보트 파크에 소재한 Abbott Laboratories, Inc. 제품), 및 콜포세릴 팔미테이트 (엑소설프(Exosurf)<sup>®</sup> 영국 미들섹스에 소재한

GlaxoSmithKline plc 제품)을 비제한적으로 포함한다. 바람직한 실시태양에서, PS는 합성 펩티드를 포함한다. 다른 이점 중에서, 이러한 유형의 합성 PS는 천연 발생 PS 또는 동물-유래 단백질을 포함한 PS보다 덜 면역원성이다. 따라서, 만성 상태의 치료에 필요한 반복한 노출에 보다 적합하다.

<61> 특정 측면에서, 본 발명의 폐 계면활성제는 동물원으로부터 유래될 수 있거나 또는 합성적으로 유래될 수 있는 양이온 펩티드를 포함한다. 본원에 사용하기 위한 예시적 펩티드는 천연 발생 및 비천연 발생 폐 계면활성제 폴리펩티드, 예를 들면, 동물 유래 SP-A, SP-B, SP-C, 또는 SP-D 폴리펩티드; 재조합 SP-A, SP-B, SP-C 또는 SP-D 폴리펩티드; 합성적으로 유래된 SP-A, SP-B, SP-C 또는 SP-D 폴리펩티드; SP-A, SP-B, SP-C 및 SP-D 유사체; SP-A, SP-B, SP-C 및 SP-D 폴리펩티드 모방체; 활성을 보유하는 이의 보존적 변형 변이체; 및 활성을 보유하는 단편 중 하나 또는 이의 조합을 포함한다. 폐 계면활성제 폴리펩티드 모방체는 일반적으로 인간 표면활성제 단백질의 필수적 특성을 모방하도록 조작된 폴리펩티드이다. 일정한 바람직한 실시태양에서, 폐 계면활성제 폴리펩티드는 약 10 이상, 바람직하게는 11 이상의 아미노산 잔기, 및 약 80 이하, 더욱 일반적으로는 약 35 미만, 바람직하게는 약 25 미만의 아미노산 잔기로 이루어지는 양이온 펩티드를 포함한다.

<62> 본원에 사용되는 폐 계면활성제 폴리펩티드의 예시적 아미노산 서열, 이의 단리 방법, 및 유전 공합 기법에 의한 이의 제조 방법이 당업계에 공지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 5,874,406; 5,840,527; 4,918,161; 5,827,825; 6,660,833, 5,006,343; 5,455,227; 5,223,481; 5,753,621; 5,891,844; 4,861,756; 5,272,252; 5,024,95; 5,238,920; 5,302,481; 6,022,955; 5,874,406; 5,840,527; 5,827,825; 6,013,619; 6,660,833; 및 국제공개 WO8603408 및 WO8904326 참조. 본원에 사용하기 위한 바람직한 폐 계면활성제 펩티드는 SP-B 또는 SP-C 폴리펩티드, 또는 폴리펩티드 모방체이다.

<63> 바람직한 합성 폐 계면활성제는 일 이상의 인지질 및 폴리펩티드를 포함하며, 인지질과 혼합시, 폴리펩티드는 인지질 단독에서의 계면활성보다 더 큰 계면활성을 갖는 합성 폐 계면활성제를 형성한다. 본원에 사용하기 위한 특히 바람직한 폐 계면활성제 폴리펩티드는 SP-B 폴리펩티드 또는 폴리펩티드 모방체이다. SP-B는 표면 장력 저하 및 산소 교환 촉진을 위해 가장 중요한 계면활성제 단백질로 알려진 천연 폐 계면활성제 중의 단백질이다. SP-B 폴리펩티드 모방체는 일반적으로 크기가 일반적으로 약 80 미만의 아미노산인, 작은 소수성 폴리펩티드이다. 많은 SP-B 폴리펩티드 모방체는 반복하는 소수성 양이온성 모티프를 가지고 있다. 천연 SP-B 폴리펩티드와 마찬가지로, SP-B 모방체는 바람직하게는, 말단 전달성 기도의 표면 장력을 낮추고, 산소 교환을 촉진시킨다. 또한, 이러한 SP-B 모방체(예, 루시낙턴트)를 함유하는 계면활성제 제제는 항균성을 가지는 것으로 여겨지며, 비면역원성이다.

<64> 본 발명에 사용하기 위한 바람직한 SP-B 모방체는 반복되는 리신 및 류신 잔기를 함유하는 양이온 펩티드인 KL4 펩티드이다. KL4는, 예를 들면, 미국 특허 5,260,273, 5,164,369, 5,407,914 및 6,613,734에서 기술된 폐 계면활성제 폴리펩티드 모방체 계열의 대표예이다. KL4 펩티드를 제조하는 방법은 미국 특허 5,164,369에 개시되어 있다.

<65> 특정 실시태양에서, 폐 계면활성제 폴리펩티드 모방체는 0 미만, 바람직하게는 -1 이하, 더욱 바람직하게는 -2 이하의 복합 소수성(composite hydrophobicity)을 갖는 아미노산 잔기를 갖는 폴리펩티드를 지칭한다. 펩티드의 복합 소수성 값은 문헌 [Hopp et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 78: 3824-3829, 1981]에 기술된 바와 같이, 펩티드 각각의 아미노산 잔기에 이의 상응하는 친수성 값을 부여함으로써 결정된다. 주어진 펩티드에 있어서, 소수성 값을 합산하면, 이 합계가 복합 소수성 값을 나타낸다. 이러한 소수성 폴리펩티드는 통상적으로 SP18의 소수성 영역의 기능을 수행한다. 따라서, 특정 실시태양에서, 폐 계면활성제 폴리펩티드의 아미노산 서열은 SP18의 소수성 및 친수성 잔기의 패턴을 모방하고, SP18의 소수성 기능을 수행한다. SP18은 공지된 폐 계면활성제 아포단백질이며, 문헌 [Glasser et al., Proc. Natl. Acad. Sci. 84: 4007-4001, 1987]에 보다 상세하게 기술되어 있다. 하지만, 본 발명의 폴리펩티드 이외의 계면활성제 분자는 천연 SP18과 같은 서열을 갖는 분자에 제한되지 않음이 인식되어야만 한다. 이와는 대조로, 본 발명의 몇몇 바람직한 계면활성제 분자는 이들이 유사한 계면 활성 및 교대의 하전/비하전 (또는 소수성/친수성) 잔기 서열을 갖는다는 것을 제외하고는, 특정 아미노산 잔기 서열에 대하여 SP18과 닮은점이 거의 없다.

<66> 특정 실시태양에서, 본원에서 사용하기 위한 예시적 폴리펩티드는 교대 소수성 및 친수성 아미노산 잔기 영역을 가지고, 하기 식으로 표시되는 10 이상의 아미노산 잔기를 갖는 것을 특징으로 한다.

<67>  $(Z_a U_b)_c Z_d$

<68> 상기 식에서, Z 및 U는 각각의 Z 및 U가 독립적으로 선택되는 아미노산 잔기이다. Z는 바람직하게는 R, D, E

및 K로 이루어지는 군으로부터 선택되는 친수성 아미노산 잔기이다. U는 바람직하게는 V, I, L, C, Y 및 F로 이루어지는 군으로부터 선택되는 소수성 아미노산 잔기이다. 문자, "a," "b," "c" 및 "d"는 친수성 또는 소수성 잔기의 수를 나타내는 숫자이다. 문자 "a"의 평균 값은 약 1 내지 약 5, 바람직하게는 약 1 내지 약 3이다. 문자 "b"의 평균 값은 약 3 내지 약 20, 바람직하게는 약 3 내지 약 12, 가장 바람직하게는 약 3 내지 약 10이다. 문자 "c"는 1 내지 10, 바람직하게는 2 내지 10, 가장 바람직하게는 3 내지 6이다. 문자 "d"의 평균 값은 약 0 내지 3, 바람직하게는 1 내지 2이다.

<69> 특정 실시태양에서, 계면활성제 폴리펩티드는 하기 식으로 표시되는 아미노산 잔기의 교대 그룹을 갖는 서열을 포함한다.

<70>  $(Z_a J_b)_c Z_d$

<71> 상기 식에서, Z는 R, D, E 및 K로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 아미노산 잔기이고, J는  $\alpha$ -아미노지방족 카르복실산이고; a의 평균 값은 약 1 내지 약 5이고; b의 평균 값은 약 3 내지 약 20이고; c는 1 내지 10이고; d는 0 내지 3이다.

<72> 특정 실시태양에서, 본 발명의 폴리펩티드는 하기 식으로 표시되는 아미노산 잔기 영역의 교대 그룹을 갖는다.

<73>  $(B_a U_b)_c B_d$

<74> 상기 식에서, B는 H, 5-히드록시리신, 4-히드록시프롤린 및 3-히드록시프롤린으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 아미노산 잔기이고; U는 V, I, L, C, Y 및 F로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 아미노산 잔기이다. 바람직한 일 변형에서, B는 콜라겐으로부터 유래된 아미노산이고, 바람직하게는 5-히드록시리신, 4-히드록시프롤린 및 3-히드록시프롤린으로 이루어지는 군으로부터 선택되고, a의 평균 값은 약 1 내지 약 5이고; b의 평균 값은 약 3 내지 약 20이고; c는 1 내지 10이고; d는 0 내지 3이다.

<75> 특정 실시태양에서, 본 발명의 계면활성제 폴리펩티드는 하기 식으로 표시되는 아미노산 잔기의 교대 그룹을 갖는 서열을 포함한다.

<76>  $(B_a J_b)_c B_d$

<77> 상기 식에서, B는 H, 5-히드록시리신, 4-히드록시프롤린 및 3-히드록시프롤린으로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 아미노산 잔기이고; J는  $\alpha$ -아미노지방족 카르복실산이고; a의 평균 값은 약 1 내지 약 5이고; b의 평균 값은 약 3 내지 약 20이고; c는 1 내지 10이고; d는 0 내지 3이다.

<78> 관련 식 중 "J"를 포함하는 다양한 실시태양에서, J는 탄소수 4 내지 6의  $\alpha$ -아미노지방족 카르복실산이다. 다른 변형에서, J는 탄소수 6 이상의  $\alpha$ -아미노지방족 카르복실산이다. 또 다른 변형에서, J는  $\alpha$ -아미노부탄산,  $\alpha$ -아미노펜탄산,  $\alpha$ -아미노-2-메틸프로판산 및  $\alpha$ -아미노헥산산으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

<79> 특정 실시태양에서, 본 발명의 계면활성제 폴리펩티드는 하기 식으로 표시되는 아미노산 잔기의 교대 그룹을 갖는 서열을 포함한다.

<80>  $(Z_a U_b)_c Z_d$

<81> 상기 식에서, Z는 R, D, E 및 K로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되는 아미노산 잔기이고; U는 V, I, L, C, Y 및 F로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 V, I, L, C 및 F로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 L 및 C로 이루어지는 군으로부터 독립적으로 선택되고; a의 평균 값은 약 1 내지 약 5이고; b의 평균 값은 약 3 내지 약 20이고; c는 1 내지 10이고; d는 0 내지 3이다.

<82> 상기 식에서, Z 및 U, Z 및 J, B 및 U, 및 B 및 J는 각각 독립적으로 선택되는 아미노산 잔기다. 또한, 상술한 각각의 식에서, 일반적으로 a의 평균 값은 약 1 내지 약 5이고; 일반적으로 b의 평균 값은 약 3 내지 약 20이고; c는 1 내지 10이고; d는 0 내지 3이다.

<83> 특정 실시태양에서, Z 및 B는 하전된 아미노산 잔기이다. 다른 바람직한 실시태양에서, Z 및 B는 친수성이거나 양으로 하전된 아미노산 잔기이다. 일 변형에서, Z는 R, D, E 및 K로 이루어지는 군으로부터 바람직하게는 선택된다. 관련된 실시태양에서, Z는 R 및 K로 이루어지는 군으로부터 바람직하게는 선택된다. 또 다른 바람직한 실시태양에서, B는 H, 5-히드록시리신, 4-히드록시프롤린 및 3-히드록시프롤린으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 일 바람직한 실시태양에서, B는 H이다. 또 다른 바람직한 실시태양에서, B는 콜라겐 구성 아미노산 잔

기이고, 5-히드록시리신, (6-히드록시리신), 4-히드록시프롤린 및 3-히드록시프롤린으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

<84> 특정 실시태양에서, U 및 J는 바람직하게는, 비하전 아미노산 잔기다. 또다른 바람직한 실시태양에서, U 및 J는 소수성 아미노산 잔기이다. 일 실시태양에서, U는 V, I, L, C, Y 및 F로 이루어지는 군으로부터 바람직하게는 선택된다. 또다른 바람직한 실시태양에서, U는 V, I, L, C 및 F로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 또다른 바람직한 실시태양에서, U는 L 및 C로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 다양한 바람직한 실시태양에서, U는 L이다.

<85> 유사하게, 특정 실시태양에서, B는 H, 5-히드록시리신, 4-히드록시프롤린 및 3-히드록시프롤린으로 이루어지는 군으로부터 바람직하게 선택되는 아미노산이다. 별법으로, B는 5-히드록시리신, 4-히드록시프롤린 및 3-히드록시프롤린을 포함하는 콜라겐 유래 아미노산로 이루어지는 군으로부터 선택될 수 있다.

<86> 특정 실시태양에서, 하전 및 비하전된 아미노산은 변형 아미노산의 군으로부터 선택된다. 예를 들면, 일 바람직한 실시태양에서, 하전된 아미노산은, 몇가지만 예로 들자면, 시트룰린, 호모아르기닌 또는 오르니틴으로 이루어지는 군으로부터 선택된다. 유사하게, 다양한 바람직한 실시태양에서, 비하전된 아미노산은  $\alpha$ -아미노부탄산,  $\alpha$ -아미노펜탄산,  $\alpha$ -아미노-2-메틸프로판산 및  $\alpha$ -아미노헥산산으로 이루어지는 군으로부터 선택된다.

<87> 본 발명의 특정 실시태양에서, 문자 "a", "b", "c" 및 "d"는 하전 또는 비하전된 잔기 (또는 친수성 또는 소수성 잔기)의 수를 나타내는 숫자이다. 다양한 실시태양에서, "a"의 평균 값은 약 1 내지 약 5, 바람직하게는 약 1 내지 약 3, 더욱 바람직하게는 약 1 내지 약 2, 더더욱 바람직하게는 1이다.

<88> 다양한 실시태양에서, "b"의 평균 값은 약 3 내지 약 20, 바람직하게는 약 3 내지 약 12, 더욱 바람직하게는 약 3 내지 약 10, 더더욱 바람직하게는 약 4 내지 8의 범위이다. 일 바람직한 실시태양에서, "b"는 약 4이다.

<89> 다양한 실시태양에서, "c"는 1 내지 10, 바람직하게는 2 내지 10, 더욱 바람직하게는 3 내지 8 또는 4 내지 8의 범위, 더더욱 바람직하게는 3 내지 6이다. 일 바람직한 실시태양에서, "c"는 약 4이다.

<90> 다양한 실시태양에서, "d"는 0 내지 3 또는 1 내지 3이다. 일 바람직한 실시태양에서, "d"는 0 내지 2 또는 1 내지 2이고; 또다른 바람직한 실시태양에서, "d"는 1이다.

<91> 아미노산 잔기가 독립적으로 선택된다는 것은, 각각에 경우에, 특정 기로부터의 잔기가 선택됨을 의미한다. 즉, 예를 들어 "a"가 2일 때, Z로 표현되는 친수성 잔기 각각은 독립적으로 선택되고, 따라서 RR, RD, RE, RK, DR, DE, DK 등을 포함할 수 있다. "a" 및 "b"의 평균 값과 관련해서는, 반복 서열 (예,  $Z_aU_b$ ) 내의 잔기의 수가 웹티드 서열에 따라 다소 다양할 수 있을지라도, "a" 및 "b"의 평균 값은 각각 약 1 내지 약 5 및 약 3 내지 약 20임을 의미한다.

<92> 예를 들면, 지정된 웹티드 "KL8"에 관해 식  $(Z_aU_b)_cZ_d$ 를 사용하는 경우, 식은  $K_1L_8K_1L_8K_1L_2$ 로 표현될 수 있으며, 이 때 "b"의 평균 값은 6 [즉,  $(8+8+2)/3=6$ ]이고, c는 3이고, d는 0이다.

<93> 본 발명의 폴리웹티드에는 삽입, 결실 및 치환과 같은 다양한 변화가 보존적 또는 비보존적으로 행해질 수 있으며, 이 때 이러한 변화는 이들의 사용에 대해 특정한 이점을 제공한다.

<94> 추가적 잔기는 예컨대 이러한 폴리웹티드가 라벨 또는 고체 매트릭스, 또는 담체에 편리하게 고정될 수 있는 "링커"를 제공할 목적으로 본 발명의 폴리웹티드의 말단에 첨가될 수 있다. 본 발명의 폴리웹티드와 함께 사용될 수 있는 라벨, 고체 매트릭스 및 담체는 당업계에 공지되어 있다.

<95> 아미노산 잔기 링커는 보통 일 이상의 잔기이며, 40 이상 잔기, 보다 종종 1 내지 10 잔기일 수 있다. 연결용으로 사용되는 통상의 아미노산 잔기는 타이로신, 시스테인, 리신, 글루탐산 및 아스파르트산 등이다. 나아가, 본 발명의 폴리웹티드 서열은 말단-NH<sub>2</sub> 아실화, 예를 들어, 아세틸화 또는 티오글리콜산 아미드화, 말단-카르복실아미드화, 예를 들어, 암모니아, 메틸아민 등에 의해 변형된 서열로 인해 천연 서열과 상이할 수 있다.

<96> 특정 실시태양에서, 본 발명에 사용될 수 있는 예시적 SP-B 폴리웹티드 모방체는 하기 표에 나타낸 것들을 비제한적으로 포함한다.

표 : 폐 표면활성제 모방체 패티드

명칭 <sup>1</sup>	서열	아미노산 잔기 서열
KL4	1	KLLLLKLLLLKLLLLKLLLLK
DL4	2	DLLLLDLLLLDLLLLDLLLLD
RL4	3	RLLLLRLLLLRLLLLRLLLLR
RL8	4	RLLLLLRLRLRLRLRLRLRL
R2L7	5	RRLRLRLRLRLRLRLRLRL
	6	RLLLCLLLRLLLLLCLLLR
	7	LLLLCLLLRLLLLLCLLLRLL
	8	RLLLCLLLRLLLLLCLLLRLLR DLLLLDLLLLDLLLLDLLLLD
RCL1	9	RLLLLCLLLRLLLLLCLLLR
RCL2	10	RLLLLCLLLRLLLLLCLLLRLL
RCL3	11	RLLLLCLLLRLLLLLCLLLRLLR
KL8	12	KLLLLLRLRLRLRLRLRLKL
KL7	13	KKLLLLLRLKLRLRLRLKL

<sup>1</sup> 명칭은 나타낸 아미노산 잔기 서열에 대한 약어이다.

&lt;97&gt;

<98> 폐 계면활성제는 통상적으로 일 이상의 지질을 포함한다. 이러한 실시태양에서, 계면활성제 조성물은, 생성된 조성물이 계면 활성을 가지는 한, 약 0.05 내지 100 중량% 만큼이나 적은 지질을 포함할 수 있다. 중량%란 조성물 중량 중 화합물 중량의 백분율을 의미한다. 따라서, 50 중량%의 지질 함량을 갖는 조성물은, 예를 들면, 100 그램의 총 조성물 당 50 그램의 지질을 포함한다. 본원에서 사용된 용어 "지질"은 일반적으로 양친매성인 천연 발생, 합성 또는 반합성 (즉, 변형된 천연) 화합물을 지칭한다. 지질은 통상적으로 친수성 성분과 소수성 성분을 포함한다. 예시적 지질은 인지질, 지방산, 지방성 알콜, 중성 지방, 포스파티드, 오일, 당지질, 표면활성제 (계면활성제), 지방족 알콜, 왁스, 테르펜 및 스테로이드를 비제한적으로 포함한다. 어구 반합성 (또는 변형된 천연)은 몇몇 양식에서 화학적으로 변형된 천연 화합물을 나타낸다. 바람직하게는, 지질은 지방산, 알콜, 이의 에스테르 및 에테르, 지방 아민 또는 이들의 조합이다.

&lt;99&gt;

인지질의 예는 천연 및/또는 합성 인지질을 포함한다. 사용될 수 있는 인지질은 포스파티딜콜린, 포스파티딜글리세롤, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린, 포스파티드산, 포스파티딜이노시톨, 스핑고리피드, 디아실글리세라이드, 카르디올리핀, 세라마이드, 세레브로사이드 등을 비제한적으로 포함한다. 예시적 인지질은 디팔미토일포스파티딜콜린 (DPPC), 디라우릴 포스파티딜콜린 (DLPC) (C12:0), 디미리스토일포스파티딜콜린 (DMPC) (C14:0), 디스테아로일 포스파티딜콜린 (DSPC), 디피타노일 포스파티딜콜린, 노나데카노일 포스파티딜콜린, 아라키도일 포스파티딜콜린, 디올레오일 포스파티딜콜린 (DOPC) (C18:1), 디팔미톨레오일 포스파티딜콜린 (C16:1), 리놀레오일 포스파티딜콜린 (C18:2), 미리스토일 팔미토일 포스파티딜콜린 (MPPC), 스테로일 미리스토일 포스파티딜콜린 (SMPC), 스테로일 팔미토일 포스파티딜콜린 (SPPC), 팔미토일올레오일 포스파티딜콜린 (POPC), 팔미토일 팔미토올레오일 포스파티딜콜린 (PPoPC), 디팔미토일 포스파티딜에탄올아민 (DPPE), 팔미토일 올레오일 포스파티딜에탄올아민 (POPE), 디올레오일포스파티딜에탄올아민 (DOPE), 디미리스토일 포스파티딜에탄올아민 (DMPE), 디스테아로일 포스파티딜에탄올아민 (DSPE), 디올레오일 포스파티딜글리세롤 (DOPG), 팔미토일 올레오일 포스파티딜글리세롤 (POPG), 디팔미토일 포스파티딜글리세롤 (DPPG), 디미리스토일 포스파티딜글리세롤 (DMPG), 디스테아로일 포스파티딜글리세롤 (DSPG), 디미리스토일포스파티딜세린 (DMPS), 디스테아로일포스파티딜세린 (DSPS), 팔미토일올레오일 포스파티딜세린 (POPS), 대두 레시틴, 난황 레시틴, 스핑고미엘린, 포스파티딜이노시톨, 디포스파티딜글리세롤, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티드산 및 에그 포스파티딜콜린 (EPC)을 비제한적으로 포함한다.

&lt;100&gt;

지방산 및 지방성 알콜의 예는 스테롤, 팔미트산, 세틸 알콜, 라우르산, 미리스티드산, 스테아르산, 피탄산, 디팔미트산 등을 비제한적으로 포함한다. 바람직하게는, 지방산은 팔미트산이고 바람직하게는 지방성 알콜은 세틸 알콜이다.

&lt;101&gt;

지방산 에스테르의 예는 메틸 팔미테이트, 에틸 팔미테이트, 이소프로필 팔미테이트, 콜레스테릴 팔미테이트, 팔미틸 팔미테이트 나트륨 팔미테이트, 칼륨 팔미테이트, 트리팔미틴 등을 비제한적으로 포함한다.

&lt;102&gt;

반합성 또는 변형된 천연 지질의 예는 화학적으로 변형된 상술된 지질 중 임의의 하나이다. 화학적 변형은 많은 변형을 포함할 수 있으나, 바람직한 변형은 원하는 지질의 부분에 일 이상의 폴리에틸렌글리콜 (PEG)을 커뮤게이션시키는 것이다. 폴리에틸렌글리콜 (PEG)은 PEG가 생체적합성, 무독성, 비면역원성 및 수용성 중합체이기 때문에, 주로 생체적합성 물질, 생명공학 및 의학에서 널리 사용된다 (Zhao and Harris, ACS Symposium Series 680: 458-72, 1997). 약물 전달의 영역에서, PEG 유도체는 단백질에 공유적으로 부착 (즉, "폐길레이션 (PEGylation)")되어, 면역원성, 단백질 분해 및 신장 클리어런스를 감소시키고 용해도를 개선시키는데 널리 사

용되어 왔다 (Zalipsky, Adv. Drug Del. Rev. 16: 157-82, 1995).

<103> 본원에서 PEG와 컨쥬게이션되는 지질은 "PEG-지질"로서 지칭된다. 바람직하게는, PEG-지질은 사용시, 이들은 알콜 및/또는 알데히드로 존재한다.

<104> 폐 계면활성제가 다양한 당 예컨대 포도당, 프룩토스, 락토스, 만니톨, 수크로스, 소르비톨, 트레할로스, 계면활성제 예컨대 폴리소르베이트-80, 폴리소르베이트-20, 소르비탄 트리올레이트, 텔록사폴 등, 중합체 예컨대 PEG, 텍스트란 등, 염 예컨대 NaCl, CaCl 등, 알콜 예컨대 세틸 알콜, 및 완충액을 비제한적으로 포함하는 다른 부형제를 포함할 수 있다.

<105> 예시적 계면활성제 조성물은 당업계에 공지된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들면, 특정 실시태양에서, 지질 및 폴리펩티드를 포함하는 예시적 계면활성제 조성물은 계면활성제 폴리펩티드의 용액을 리포솜의 혼탁액과 혼합시키거나, 또는 계면활성제 폴리펩티드를 리포솜의 혼탁액과 혼합시키거나, 또는 직접적으로 유기 용매의 존재 하에 계면활성제 폴리펩티드와 인지질을 혼합시킴으로써 제조될 수 있다.

<106> 바람직하게는, 폐 계면활성제는 인지질 및 유리 지방산 또는 지방 알콜, 예를 들어, DPPC (디팔미토일 포스파티딜콜린), POPG (팔미토일올레일 포스파티딜글리세롤) 및 팔미트산 (PA)을 포함한다 (예를 들면, 미국 특허 5,789,381 참조).

<107> 특정 바람직한 실시태양에서, 폐 계면활성제는 루시낙턴트 또는 합성 계면활성제 단백질 KLLLLKLLLLKLLLLKLLLL(KL4; 서열: 1)을 포함하는 또다른 폐 계면활성제 제제이다. 루시낙턴트는 DPPC, POPG, 팔미트산 (PA) 및 KL4 웨პ티드의 조합이다(약 7.5:2.5:1.35:0.267의 중량비). 특정 실시태양에서, 약물 제품은 예를 들면, 5, 10, 15, 20, 25 또는 30 mg/ml의 인지질 함량의 농도에서 제제화된다. 특정 다른 실시태양에서, 약물 제품은 보다 높은 농도에서, 예를 들면, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120 mg/ml 이상의 인지질 함량에서, KL4 농도를 동시에 증가시킴으로써 제제화된다.

<108> 다른 실시태양에서, 폐 계면활성제는 에어로졸 전달용으로 제제화된다. 에어로졸 전달을 위한 적절한 제제의 예는 WO 2006/071796에서 확인된다. 일정한 경우에 적합한 제약 매질로 재구성될 수 있는 동결건조된 폐 계면활성제를 이용하는 것이 추가적으로 유리하다. 이러한 제제 및 이의 제조 방법의 예는 WO 2006/055532에서 확인된다.

#### <109> 삼투성 활성제:

<110> 본원에 기술된 폐 계면활성제와 상용성인 임의의 제약상 허용가능한 삼투성 활성제는 본 발명에 사용하기 위해 적절한 것으로 간주된다. 이러한 제제는 당업계에 알려져 있는데 (예를 들어, 미국 특허 6,926,911 참조), 이는 염과 같은 이온성 삼투질, 또는 당, 또는 당 알콜과 같은 비이온성 삼투질, 및 유기 삼투질을 포함한다. 삼투 압은 통상적으로 300 mOsm/kg로 조정되지만, 1200 mOsm/kg 이하도 유용할 수 있으며, 잘 허용된다.

<111> 적합한 이온성 삼투질은 제약상 허용가능한 음이온 및 제약상 허용가능한 양이온으로 이루어지는 임의의 염을 포함한다. 이러한 화합물은 FDA 승인되어 상업적으로 시판된 염에 함유된 음이온 및 양이온을 비제한적으로 포함되며 (예를 들어, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Vol. II, pg 1457 (19th Ed. 1995)), 이들의 통상적인 조합을 포함하여 임의의 조합으로 사용될 수 있다. 적절한 염의 예는, 몇가지만 예로 들자면, 염화칼륨, 콜린 클로라이드, 콜린 요오사이드, 리튬 클로라이드, 메글루민 클로라이드, L-리신 클로라이드, D-리신 클로라이드, 암모늄 클로라이드, 칼륨 술페이트, 칼륨 니트레이트, 칼륨 글루코네이트, 칼륨 요오사이드, 염화제2철, 염화제일철 및 칼륨 브로마이드를 비제한적으로 포함한다.

<112> 본 발명에 사용하기에 적합한 당 및 당 알콜은 글리세롤, 디히드록시아세톤, 에리트로즈, 트레오스, 및 에리트룰로스, 리보스, 아라비노스, 크실로스, 프룩토스, 소르보스, 및 타가토스), 글루코스, 만노스, 갈락토스, 라피노스, 스타키오스, 소르비톨, 만니톨, 둘시톨, 아라비톨을 비제한적으로 포함한다. 적절하게는, 각각의 당 또는 당 알콜의 D 및 L 형태 모두가 본 발명에 사용에 고려된다.

<113> 본 발명에 사용하기에 적합한 유기 삼투질은 (1) 폴리올 (다가 알콜) 예컨대 이노시톨, 미오-이노시톨 및 소르비톨; (2) 메틸아민, 예컨대 콜린, 베타인, 카르니틴 (L-, D- 및 DL형), 포스포릴콜린, 리소-포스포릴콜린, 글리세로포스포릴콜린, 크레아틴 및 크레아틴 포스페이트; 및 (3) 아미노산, 예컨대 글리신, 알라닌, 글루타민, 글루타메이트, 아스파르테이트, 프롤린 및 타우린의 D- 및 L형을 비제한적으로 포함한다.

<114> 몇몇 바람직한 실시태양에서, 삼투성 활성제는 나트륨 염이다. 나트륨 염의 음이온은 아세테이트, 시트레이트, 락테이트, 카르보네이트, 비카보네이트, 포스페이트, 요오사이드, 플루오라이드 또는 브로마이드를 비제한적으로

로 포함하는 임의의 적합한 음이온일 수 있으며, 바람직하게는 클로라이드이다. 나트륨 염은 일염기 또는 이염기성일 수 있다. 용액형 중 삼투성 활성제는 약 pH 5 내지 약 pH 9의 범위일 수 있고, 바람직하게는 약 pH 6 내지 약 pH 8이다.

<115> 투여:

폐 계면활성제는 단독으로 또는 삼투성 활성제와 함께, 폐 전달에 의해, 예를 들어, 고체 또는 액체 미립자 형태로의 흡입을 통해 호흡계 내로 환자에게 투여된다. 흡입에 의한 투여는 정량식 흡입기 (metered dose inhaler, MDI)에 의해 행해질 수 있다. 정량식 흡입기는 저장 컨테이너로부터 개별량의 약제를 방출한다. 약제의 방출은 화학적 추진제를 사용하여 약제를 저장 캐니스터 (pMDI) 밖으로 밀어내거나, 또는 흡입력을 사용하여 홀딩 챔버로부터 약제를 배출시킴으로써 달성된다. 정량식 흡입기는 환자가 저장 캐니스터를 누르거나, 또는 직접적으로 약제를 흡입할 때 약제를 방출시킬 수 있다. 흡입에 의한 투여는 건조 분말 흡입기 (DPI)로 불리는 MDI의 형태로 행해질 수 있다. 약제의 방출은 흡입력을 이용하여 홀딩 챔버로부터 약제를 방출시킴으로써 달성된다.

<117> 바람직하게는, 투여는 분무기 (에어로졸 발생기)를 통해 달성된다. 일 실시태양에서, 에어로졸 발생기는 초음파 분무기 또는 진동 막 분무기 또는 진동 스크린 분무기이다. 본 방법은 모든 유형의 분무기 (nebulizer/atomizer)에 적용될 수 있으므로, 제트 분무기 또한 사용될 수 있다. 일 실시태양에서, 에어로졸 발생기는 에어로네® 프로페셔널 네뷸라이저 (Aeroneb<sup>®</sup> Professional Nebulizer, 미국 캘리포니아 마운틴 뷰에 소재한 Aerogen 제품)이다. 별법으로, 파리 이플로우 (Pari eFlow, 베지니아주 리치몬드에 소재한 Pari 제품) 또는 아키타 (Akita) 1 또는 2 (독일에 소재한 Activaero 제품)을 사용할 수 있다. 또다른 실시태양에서, 에어로졸 발생기는 모세관 에어로졸 발생기이며, 예를 들어, 베지니아주 리치몬드에 소재한 크리살리스 테크놀로지스 (Chrysalis Technologies)로부터 입수 가능한 연질-미스트 발생기이다 (Nguyen TT et al. (2003) J. Aerosol Med. 16:189).

<118> 본 발명의 방법은 환자에게 폐 계면활성제 및 삼투성 활성제를 투여하기 위해 고 방출(output) 흡입기의 사용하는 것은 바람직하다. 이들은 약 0.5 ml/분 초과의 방출 속도 및 약 15% 초과의 폐 침착을 수득하는 휴대용 및 탁상용 장치를 포함하며 (예, 상술한 바와 같은 에어로네, 파리 이플로우, 크리살리스 및 액티베로 장치), 이로 인해 계면활성제와 다른 활성제가 기도 내에 충분한 침적되는 것을 보장하여, 점액 클리어런스를 촉진시킨다.

<119> 다른 실시태양에서, 에어로졸화된 폐 계면활성제는 WO 2005/115520과 WO 2006/026237에서 제공된 바와 같이 투여될 수 있다. 투여는 기도 양압의 투여를 포함하는 또다른 비침습성 폐 호흡 요법과 함께 수행될 수 있다. "비침습성 폐 호흡 요법"이란 기관내 삽관을 요구하지 않고, 지속성 기도 양압 (CPAP), 이중레벨 기도 양압 (BiPAP), 동시성 간헐적 강제 환기 (SIMV) 등을 포함할 수 있다. 이러한 요법의 사용은 다양한 호흡 기체의 사용을 포함하며, 이는 당업자가 인지하는 바와 같다. 비침습성 폐 호흡 요법에 사용된 호흡 기체는 본원에서 때때로 "CPAP 기체", "CPAP 공기", "nCPAP", "환기 기체", "환기 공기", 또는 간단하게 "공기"로 지칭된다. 하지만, 이러한 용어는 비침습성 폐 호흡 요법에 일반적으로 사용되는, 컨디셔닝 기체로서 사용하기 위해 상기 열거한 기체 및 기체성 조합을 비제한적으로 포함하는 임의 유형의 기체를 포함하는 것을 의도한다. 특정 실시태양에서, 비침습성 폐 호흡 요법에 사용된 기체는 컨디셔닝 기체와 동일하다. 다른 실시태양에서, 각각의 기체는 서로 상이하다.

<120> 특정 실시태양에서, 본 발명의 폐 전달 방법은 CPAP와 함께 이용된다. CPAP의 사용은 기능적 잔류 용량을 증가시키고, 산소공급을 개선시킨다. 후두는 팽창되고, 성문상부 기도 저항은 정상이다. 또한, 호흡 흥복부성 이동의 동시성이 개선되고, 기도 폐쇄 후 헤링-브로이어 팽창 반사 (Hering-Breuer inflation reflex)가 개선된다. CPAP은 수면 무호흡, 코골이, ARDS, IRDS 등과 같은 다양한 상태를 치료하는데 유용한 것으로 밝혀졌다.

<121> CPAP는 압력원 및 이송 장치 또는 배송 장치를 요구한다. CPAP-생성 기류는 통상적으로 신선한 습윤화된 기체의 제트류로부터의 운동 에너지를 기도 양압으로 전환시킴으로써 경비 기도 부근에서 생성된다. 약 5 내지 약 12 l/분의 호흡 기체의 지속적 흐름률은 약 2 내지 약 10 cm H<sub>2</sub>O의 상응하는 CPAP을 생성한다. 환자의 필요에 기초하여 압력의 정도를 개별화 할 수 있는 센서를 포함하는 다양한 변형이 CPAP 시스템에 적용될 수 있다.

<122> 통상적으로, CPAP를 달성하기에 적합한 유량과 압력은 치료되는 환자의 특성에 기초한다. 적합한 유량과 압력은 참관 임상학자에 의해 쉽게 계산될 수 있다. 본 발명은 저, 중간, 및 고 유량을 포함하는 환기 기체의 다양한 유량의 사용을 포함한다. 특정 실시태양에서, 에어로졸은 흐름 및/또는 압력에서의 빠르거나 또는 높은 주파수의 변경 동안 공급될 수 있다. 고주파는 통상적으로 0.5 헤르츠 이상을 특징으로 한다. 별법으로, 에어로

졸은 동시적 호흡 요법으로서 부여된 양압 없이 즉, CPAP 없이 공급될 수 있다. 특정 실시태양에서, 에어로졸은 흉부에 대한 빠르거나 또는 높은 주파수의 진동성 퍼쿠션(oscillatory percussion)에 공급될 수 있다.

<123> 바람직하게는, 환자에게 전달되는 CPAP-발생 공기 흐름은 폐 및 기도의 건조에 있어 허용되지 않는 수준을 방지하는 습도 수준을 갖는다. 따라서, CPAP-발생 공기를 바람직하게는 약 70% 이상의 상대 습도가 달성되도록 종종 수화기 등을 통해 베블링하여 습윤화시킨다. 더욱 바람직하게는, 습도는 약 85% 이상, 더더욱 바람직하게는 98%이다.

<124> CPAP-유도성 기류의 적합한 공급원은 수면하 투브 CPAP (수면하 호기 저항) 단위이다. 이는 통상적으로 "기포" CPAP로서 지칭된다. 압력의 또 다른 바람직한 공급원은 CPAP 회로의 호기부 상의 가변 저항 밸브를 사용하는 호기성 흐름 밸브이다. 이는 호흡기를 통해 달성된다. 또 다른 바람직한 공급원은 인팬트 플로우 드라이버 (Infant Flow Driver) 또는 "IFD"(영국 서섹스 브리تون에 소재한 Electro Medical Equipment, Ltd. 제품)이다. IFD는 일반적으로 경비 수준에서의 압력을 발생시키고, 통상적인 흐름원 및 압력계를 사용하여 CPAP 효과를 발생시킬 수 있는 고압 공급 제트류를 생성시킨다. 고압 공급 제트류의 방향은 환자의 작용에 의해 비강에서 발생한 압력에 반응하여, 이것이 흡입 주기 동안 공기압의 변형을 감소시킨다는 것이 문헌에 제안되어 있다. 이같이 논의된 시스템에 비슷한 특징을 함유하는 것들을 포함하는 다른 CPAP 시스템 또한 본 발명에서 고려된다.

<125> 에어로졸화된 전달에 따라 생성된 에어로졸 스트림은 바람직하게는, 예를 들어, 마스크, 단일 비측 프롱 (single nasal prong), 양비측 프롱, 비인강 프롱, 비강 캐뉼라 (nasal cannula) 등을 포함할 수 있는 코의 전달 장치를 통해 환자에게 전달된다. 전달 장치는 외상을 최소화하고, 에어로졸의 폐기물을 피하기 위해 밀봉상태를 유지하고, 환자가 숨쉬기 위해 수행할 작업이 최소화되도록 선택된다.

<126> 에어로졸 제제로서 사용되는 경우, 삼투성 활성제와 함께 또는 이것 없이, 계면활성제 제제화는, 임의로 적합한 추진제와 조합되어, 미분된 형태로 공급될 수 있다. 유용한 추진제는 통상적으로 주변 조건에서의 기체이고, 예를 들어, 저급 알칸 및 플루오르화 알칸, 예컨대 프레온을 포함하는 압력하에 응축된다. 계면활성제 조성물이 에어로졸로서 전달되는 특정 실시태양에서, 에어로졸은 압력 하에 적합한 용기에 패키징될 수 있다.

<127> 삼투성 활성제와 계면활성제 제제화는 건조 에어로졸로서 또한 투여될 수 있다. 이러한 제제는 에어로졸화된 분말 제제를 환자가 흡입함으로써 투여된다. 예를 들어, 분말 제제는 캡슐 또는 카트리지와 같은 단위 투여형으로 존재하며, 미국 특히 7,025,059 또는 7,025,058에서와 같이 투여된다.

<128> 본 발명의 방법을 실행하기 위해 제조된 제제의 고체 또는 액체 미립자 형태는 호흡가능한 크기의 입자, 즉, 흡입시 비강(nasal passage), 입, 및 기관을 통하여 궁극적으로 폐의 기관지 및 폐포 내로 들어가기에 충분히 작은 크기의 입자를 포함한다. 일반적으로, 폐 전달을 위해 약 1 내지 10 마이크로미터, 및 약 3 내지 6 마이크로미터 (<2의 GSD)의 범위에 있는 입자가 호흡가능한 범위 내이다. 특정 실시태양에서, 평균 입자 크기는 직경 약 1 이상, 또는 약 2 이상, 또는 약 3 이상, 또는 약 4 이상, 또는 약 5 이상, 또는 약 6 마이크로미터 이상이다. 다른 실시태양에서, 입자 크기는 직경이 약 6 이하, 또는 약 7 이하, 약 8 이하, 또는 약 9 이하, 또는 약 10 마이크로미터 이하이다. 호흡하기에 너무 큰 에어로졸화된 입자는 이후에 침착되어, 삼킬 수 있으므로, 에어로졸 중 비호흡성 입자의 양을 가능한 한 나제 하는 것이 바람직하다. 에어로졸화된 치료제, 특히 에어로졸화된 항생제의 전달은 당업계에 알려져 있다 (예를 들어, 미국 특히 7,025,058, 7,025,059, 5,767,068, 및 5,508,269 참조).

<129> 액체 점액화물 또는 에어로졸로서의 폐 계면활성제의 투여 또한 수행될 수 있으며, 이 때 환자는 침습성 기계적 호흡기에 의해 지지된다. 폐 계면활성제는 기관내관과 같은 경구 통로, 기관절개용관과 같은 인공적 통로, 또는 코 마스크, 프롱, 캐뉼라와 같은 코 통로 등을 통해 투여될 수 있다. 일 실시태양에서, 계면활성제 제제는 비침습성 기계적 호흡기에도 이용되는 기관내관 또는 기관절개용관을 통해 전달된다.

<130> 치료학적 유효량:

<131> 과도한 점액 생산 또는 점액 클리어런스 장애를 포함하는 폐 장애를 앓고 있는 환자를 치료하기 위해서, 치료학적 유효량의 폐 계면활성제를, 단독으로 또는 삼투성 활성제와 함께, 대상체에 투여한다. 치료학적 유효량은 임상적으로 상당한 점액 클리어런스의 향상, 폐 기능과 개선, 및/또는 기도 유지의 개선을 제공할 것이며, 염증 반응 또는 기관지 수축을 촉진시키거나 또는 유지시키지 않을 것이다.

<132> 치료학적 유효량은 제한 없이, 대상체의 성, 체격, 높이, 체중, 연령, 전반적인 건강, 제제의 유형, 투여 모드 또는 방식, 또는 폐 장애의 중증도를 포함하는 많은 변수에 따를 수 있다. 적절한 유효량은 통상적인 최적화된 기술, 의료인의 숙력되고 제공된 판단, 및 당업자에게 명백한 기타 요인을 사용하여 당업자가 통상적으로 결정

할 수 있다. 바람직하게는, 본원에 기술된 삼투성 활성제와 계면활성제 제제의 치료학적 유효 용량은 대상체에 실질적 독성을 초래하는 것 없이 치료적 이익을 제공할 것이다.

<133> 제제 또는 화합물의 독성과 치료 효능은 세포 배양물 또는 실험 동물에서, 예를 들어, LD<sub>50</sub> (집단의 50%가 치사하는 용량)와 ED<sub>50</sub> (집단의 50%에서 치료학적으로 유효한 용량)을 결정하기 위한 표준 제약 절차를 통해 결정될 수 있다. 독성 작용 및 치료 작용 간의 용량비는 치료 지수이며, 이는 비율 LD<sub>50</sub>/ED<sub>50</sub>으로서 나타낼 수 있다. 높은 치료 지수를 나타내는 제제 또는 조성물이 바람직하다.

<134> 이러한 제제 또는 조성물의 투여량은 독성이 거의 없거나 또는 전혀 없는 ED<sub>50</sub>을 포함하는 순환성 농도의 범위 내에 있는 것이 바람직하다. 투여량은 이용되는 투여형 및 이용되는 투여 경로에 따라 상기 범위에서 변화될 수 있다.

<135> 본 발명의 방법에서, 일 이상의 폐 계면활성제가 환자에게 투여된다. 단일 계면활성제 용량은, 예를 들어, 약 20 내지 약 300 mg의 총 인지질(TPL)/환자 kg, 보다 바람직하게는, 약 60 내지 약 175 mg TPL/kg의 범위에 있다. 특정 실시태양에서, 단일 계면활성제 용량은 약 20, 또는 30, 또는 40, 또는 50, 또는 60 TPL/kg 이상이다. 특정 실시태양에서, 단일 계면활성제 용량은 약 70, 또는 80, 또는 90, 또는 100, 또는 110, 또는 120, 또는 130, 또는 140, 또는 150, 또는 160, 또는 170, 또는 180, 또는 190, 또는 200, 또는 210, 또는 220, 또는 230, 또는 240, 또는 250, 또는 260, 또는 270, 또는 280, 또는 290, 또는 300 TPL/kg 이하이다. 물론, 계면활성제의 정확한 용량은 대상체의 성, 체격, 높이, 체중, 연령, 전반적인 건강, 제제의 유형, 투여 모드 또는 방식, 또는 폐 장애의 중증도 뿐 아니라, 참관 임상학자의 지식 또는 기술 내에서의 기타 요인과 같은 요인에 따를 것임이 인식된다. WO 2005/115520과 WO 2006/026237에서 기술된 바와 같이, 계면활성제 조성물이 에어로졸로서 전달된 특정 실시태양에서, 폐 계면활성제의 유효 용량은, 예를 들면, 약 1 mg TPL/kg의 계면활성제 내지 약 1000 mg TPL/kg의 계면활성제일 수 있다. 특정 실시태양에서, 폐 계면활성제의 유효 용량은 약 2 mg TPL/kg 이상의 계면활성제이고다. 특정 실시태양에서, 유효 용량은 약 175 mg TPL/kg 이하의 계면활성제이다. 다른 실시태양에서, 폐 계면활성제의 유효 용량은 약 200 이하, 약 300 이하, 약 400 이하, 약 500 이하, 약 600 이하, 약 700 이하, 약 800에 이하, 약 900 이하 또는 약 1,000 mg 이하의 TPL/kg이다. 계면활성제 조성물이 건조 분말 제제로서 전달된 특정 실시태양에서, 폐 계면활성제의 유효 용량은, 예를 들면, 약 1 mg TPL/kg의 계면활성제 내지 약 1000 mg TPL/kg 이상의 계면활성제, 바람직하게는 약 2 mg TPL/kg의 계면활성제 내지 약 175 mg TPL/kg의 계면활성제로 일 수 있다. 전달의 다른 방법은 세척, 폐 세정 등을 포함한다. 이렇게 사용되는 경우, 용량 범위는 당업계의 기술의 범위 내이다. 특정 실시태양에서, 용량은, 1일 당 약 20-200 mg 폐 용량의 TPL, 더욱 특히 1일 당 약 30-150 mg 폐 용량의 TPL, 더더욱 특히 1일 당 약 60 mg 폐 용량의 TPL의 범위에서, 1일 당 약 20 mg 이상, 또는 30 mg 폐 용량 이상의 TPL, 1일 당 약 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg 또는 200 mg 폐 용량 이하의 TPL이 환자에게 주어지도록 조정된다. 최적으로는, 계면활성제는 동물-유래성이 아니며, 면역원성이 없고, KL4 펩티드를 포함한다.

<136> 다른 실시태양에서, 본원에서 예증된 바와 같은 삼투성 활성제와 일 이상의 계면활성제가 환자에게 투여된다. 완충액의 삼투압은 약 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850 또는 900 mOsm/kg 이상일 수 있다. 이는 약 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900 950, 1,000, 1,050, 1,100, 1,150, 1,200, 1,250, 1,300, 1,350, 1,400, 1,450 또는 1,500 mOsm/kg 이하의 범위일 수 있다. 특정 실시태양에서, 완충액의 삼투압은 약 100 mOsm/kg 내지 약 1500 mOsm/kg의 범위일 수 있다. 더욱 특히, 완충액의 삼투압은 약 150-1000 mOsm/kg, 더욱 특히, 약 200-800 mOsm/kg, 더더욱 특히 약 250-300 mOsm/kg의 범위이다.

<137> 치료는 삼투성 활성제 및/또는 계면활성제 제제의 최적 용량 이하보다 적은 용량으로 시작한 후, 일장 환경 하에 최적의 효과가 얻어질 때까지 치료 코스에 따라 투여량을 증가시킨다. 필요하다면, 총 1일 투요량을 나누어 하루에 걸쳐 부분적으로 투여한다. 복합 치료에서, 폐 상태의 특징 및 중증도에 따라 다양한 요법이 이로울 수 있다. 예를 들면, 하기에서 보다 상세하게 기술하는 것처럼, 폐 계면활성제와 삼투성 활성제는 함께 투여될 수 있고, 실제 동일한 제약 조성물에 포함될 수 있다. 별법으로, 계면활성제와 삼투성 활성제는 연속으로 투수 있다. 다른 실시태양에서, 요법은 폐 계면활성제와 삼투성 활성제의 교대적 치료를 포함할 수 있다.

<138> 폐 장애의 효과적인 치료를 위해, 당업자는 치료받는 대상체에 적절한 투여 스케줄 및 투여량을 추천할 수 있다. 필요하다면, 투약은 1일 1 내지 10회 이상 행하는 것이 바람직할 수 있다. 투여 스케줄은 투여형 (예, 건조 에어로졸, 액체 점액화물 또는 액체 에어로졸), 또는 대상체의 개별적 요구에 따라서 다양할 수 있다. 투

여는 의사 또는 다른 의료인이 치료적 또는 예방적 효과를 달성하기에 적절한 정도라고 생각하는 기간 동안 지속된다.

<139> 예시적 실시태양에 있어서, 루시낙턴트 (KL4 웨პ티드 함유)와 유사한 제제를 갖는 합성 폐 계면활성제를 이용하며, 필요에 따라, 예를 들어, 인지질 함량 및 비율을 조정하고, 출발 물질을 희석시키는 등의 과정을 통해, 에어로졸화에 적합하게 된다. 약 5에서 30 mg/ml의 용량에서 에어로졸화되는 경우, KL4 계면활성제는 바람직하게는 상술한 바와 같은 효율적인 약물-분무기 시스템으로부터 투여된다. 예를 들어, 20 mg/ml 루시낙턴트 5-7 ml를 진동 메쉬 분무기(이플로우, Aeroneb 제품)를 통해 1일 3회 전달할 수 있다. 별법으로, 20 mg/ml 루시낙턴트 3 ml를 아키타 II 흡입 시스템 (독일 데35285 저문텐/보라 보라에르 스트라쎄 37에 소재한 Activaero GmbH 제품)을 이용하여 1일 3회 전달할 수 있다.

<140> 상술한 임의의 복용 요법에서, 숙련된 임상학자는 예를 들어, 7, 14, 21, 28 일 치료 기간 후, 기도 유지, 폐기능, 예를 들어, FEVi와 다른 공통 시험, 점막섬모 클리어런스, 건강 관련 삶의 질 (HRQOL; 예를 들어, 문헌 [Revicki DA, et al., Pharmacoconomics. 1992 Jun;1(6):394-408] 참조)과 같은 임상적 파라미터를 측정하여, 치료 효과를 결정할 것이다.

<141> 제약 조성물:

<142> 본 발명의 또 다른 측면은 과도한 점액 분비 또는 점액 클리어런스 장애를 특징으로 하는 폐 장애를 치료하기 위한 유효량의 일 이상의 폐 계면활성제 및 삼투성 활성제를 포함하는 조성물을 특징으로 한다. 이러한 제약 조성물은 각각의 성분이 화학적, 물리학적 또는 생물학적으로 서로 비상용성이지 않는 한, 상술한 바와 같이 폐 계면활성제 및 삼투성 활성제의 임의의 조합을 포함할 수 있다. 제약 조성물은 또한 상술한 바와 같은 또 다른 질병 치료제 또는 기타 성분을 포함할 수 있다. 또한, 개별 성분에 대해 상술한 바와 같이, 제약 조성물은 액체 점적화물, 액체 에어로졸 또는 건조 에어로졸 전달용으로 제제화될 수 있다.

<143> 바람직한 실시태양에서, 폐 계면활성제는 루시낙턴트이거나 또는 인지질의 혼합물 및 KL4와 같은 SP-B의 합성 폴리웹티드 모방체를 포함하는 유사한 제제이며, 삼투성 활성제는 염화 나트륨과 같은 염이다. 특정 실시태양에서, 조성물의 삼투압은 약 220-800 mOsm/kg, 보다 특히 약 250-300 mOsm/kg로부터 범위에 있을 수 있다. 낭포성 섬유증의 치료 같은 특정 상황에서, 사용된 삼투압은 900-1200 mOsm/kg 이하 또는 그 이상일 수 있다. 따라서, 특정 실시태양에서, 조성물의 삼투압은 약 200 초과, 약 210 초과, 약 220 초과, 약 230 초과, 약 240 초과, 약 250 초과, 약 260 초과, 약 270 초과, 약 280 초과, 약 290 초과, 약 300 초과, 약 310 초과, 약 320 초과, 약 330 초과, 약 340 초과, 약 350 초과, 약 360 초과, 약 370 초과, 약 380 초과, 약 390 초과, 약 400 mOsm/kg 초과이다. 특정 실시태양에서, 조성물의 삼투압은 300, 또는 310, 또는 320, 또는 330, 또는 340, 또는 350, 또는 360, 또는 370, 또는 380, 또는 390, 또는 400, 또는 410, 또는 420, 또는 430, 또는 440, 또는 450, 또는 460, 또는 470, 또는 480, 또는 490, 또는 500, 또는 510, 또는 520, 또는 530, 또는 540, 또는 550, 또는 560, 또는 570, 또는 580, 또는 590, 또는 600, 또는 610, 또는 620, 또는 630, 또는 640, 또는 650, 또는 660, 또는 670 또는 680, 또는 690, 또는 700, 또는 710, 또는 720, 또는 730, 또는 740, 또는 750, 또는 760, 또는 770, 또는 780, 또는 790, 또는 800, 또는 850, 또는 900, 또는 950, 또는 1,000, 또는 1,050, 또는 1,100, 또는 1,150, 또는 1,200 mOsm/kg 이하일 수 있다. 조성물의 유리 음이온 함량은 약 20-200 mmol/l, 더욱 특히, 약 20-50 mmol/l의 범위일 수 있다. 특정 실시태양에서, 조성물의 유리 음이온 함량은 약 20, 또는 30 또는 40, 또는 50 mmol/l 이상이다. 다른 실시태양에서, 조성물의 유리 음이온 함량은 약 40, 또는 50, 또는 60, 또는 70, 또는 80, 또는 90, 또는 100, 또는 110, 또는 120, 또는 130, 또는 140, 또는 150, 또는 160, 또는 170, 또는 180, 또는 190, 또는 200 mmol/l 이하이다. 조성물의 pH는 일반적으로 약 6.8 이상이다. pH는 약 7.4, 또는 7.5, 또는 7.6, 또는 7.7, 또는 7.8, 또는 7.9, 또는 8.0 이하의 범위일 수 있다. 특별한 실시태양에서, pH가 6.8-8.0, 더욱 특히 6.8-7.4의 범위일 수 있다. 조성물의 계면활성제의 농도는 통상적으로 약 5, 또는 10, 또는 15, 또는 20, 또는 25, 또는 30 mg/ml 이상이다. 조성물 중 계면활성제의 농도는 약 10, 또는 20, 또는 30, 또는 40, 또는 50, 또는 60 mg/ml 이하 또는 그 이상일 수 있다. 특정 실시태양에서, 조성물 중 계면활성제의 농도는 예를 들어, 약 5-60 mg/ml, 더욱 특히, 약 10-30 mg/ml, 더더욱 특히, 약 15-20 mg/ml 범위일 수 있으며, 이러한 후자의 희석물은 에어로졸 제제에 특히 적용가능하다. 제약 조성물의 계면활성제 농도 및/또는 삼투압은 치료되는 폐 상태의 특징과 중증도에 따라서 조절될 수 있는 것다는 것을 인지할 것이다. 예를 들면, 경미한 만성 기관지염의 치료는 삼투압이 예를 들어, 300-500 mOsm/kg의 범위인 조성물을 요구하는 반면, 낭포성 섬유증의 치료는 삼투압이 예를 들어, 400-1200 mOsm/kg의 범위인 조성물을 요구한다. 매우 고삼투성 치료와 관련된 부작용을 감소시키기 위해, 폐 계면활성제의 농도는 또한 증가될 필요가 있을 수 있다. 흡입된 베타-길항체 (예를 들어, 알부테롤)과 같은 기관지 확장제 약물로의 예비 처리 또한 에어

로 졸화된 계면활성제의 최적 폐 침착을 보장하는데 유용할 수 있다.

<144> 폐 계면활성제 및 삼투성 활성제를 포함하는 제약 조성물은 표준 제약 방법론에 따라서 제조된다. 예를 들어, 제제는 박막 증발기 기법을 포함한 매우 다양한 방법에 의한 액체 분산액, 또는 동결건조품으로서 만들어질 수 있다.

<145> 삼투성 제제는 제조 동안 계면활성제에서 포함될 수 있다. 별법으로, 이것은 예를 들어, 액체 분산액을 희석시키거나 또는 동결건조품을 투성 제제를 함유하는 용액으로 재구성함으로써, 사용시에 계면활성제와 조합될 수 있다. 또한, 건조 삼투성 제제는 사용시 액체 계면활성제 (액체 분산 또는 재구성된 동결건조품)에 첨가될 수 있다.

<146> 다음 실시예는 더욱 상세히 본 발명을 기술하기 위해 제공된다. 이들은 예시할 뿐, 본 발명을 제한하지 않는다.

### 실시예

#### <147> 실시예 1

##### 계면활성제 제제화 점도에 대한 높은 몰의 염의 작용 결정

<149> 표 1에서 기술된 바와 같이, NaCl의 증가 농도를 폐 계면활성제 함유 용액에 첨가하였다. 이 실시예에서 사용된 완충액은 트리스(트리스히드록시메틸아미노에탄; 트리스아민)이었다. 표에서, "분산액"은 i) 액체 분산액 및 "lyo"이 동결건조품으로 제조된 후, 사용시 재구성된 제제를 지칭한다.

**표 1**

계면활성제 - 염 용액 제제

제제	총 인지질 농도 (mg/ml)	완충액 농도 (M)	N
S-43	10	0.13	3
S-43	10	0.5	3
S-43	10	1.0	3
S-43	20	0.13	3
S-43	20	0.5	3
S-43	20	1.0	3
분산액	30	0.13	3
분산액	30	0.5	3
분산액	30	1.0	3
Lyo	30	0.13	3
Lyo	30	0.5	3
Lyo	30	1.0	3

<150> 그 후 각각의 제제를 25°C에서의 이의 겉보기 점도를 평가하였다. 계면활성제 제제의 겉보기 점도는 40 mm/1° 아크릴 콘이 장착된 TA 아리우우 레오미터 (TA ARI000 Rheometer, 미국 엘라웨어주에 위치한 TA Instruments 제품)를 사용하여, 25°C에서 측정하였다. 계면활성제 제제를 냉동기로부터 제거하고 30 분 동안 실온에서 평형이 되게 하였다. 약 350  $\mu$ l의 비희석된 계면활성제를 레오미터에 두고, 설정된 온도와 열 평형이 되게 하였다. 시간에 따른 전단율이 선형 증가함(0에서  $200 \text{ sec}^{-1}$ )에 따라, 단계 흐름 과정에서 시료를 분석한 후, 총 약 6분의 운행 시간에 걸쳐 전단율을 선형 감소시켰다( $200\text{에서 }0 \text{ sec}^{-1}$ ). 경사 증가(ramp up) 및 경사 감소(ramp down) 동안의  $157 \text{ sec}^{-1}$ 의 전단률에서 측정된 겉보기 점도값을 평균내고 보고하였다. 각각의 계면활성제 제제를 각각의 온도에서 3별 분석하였다.

<152> 점도 측정의 결과를 표 2에 나타내었다. 결과는 NaCl 농도가 시료의 겉보기 점도에 대해 확연한 영향을 미치지 못함을 보여주었다.

**표 2**

염-계면활성제 제제의 25°C에서의 겉보기 밀도

NaCl 농도 (M)	25°C에서 겉보기 밀도 (cp) (n=3)							
	10 mg/ml		20 mg/ml		30 mg/ml		30 mg/ml - Lyo	
	Avg	SD	Avg	SD	Avg	SD	Avg	SD
0.13	9	1	28	1	43	5	12	1
0.5	9	1	29	1	32	7	9	1
1.0	9	0	28	2	31	9	7	1

&lt;153&gt;

**실시예 2**

&lt;154&gt;

**시험관 내에서 계면활성제-염 제제 활성의 결정**

&lt;155&gt;

각각의 계면활성제-염 용액을 평가하여 시험관 내에서 이의 표면 활성을 결정하였다. 시료를 pH 7.6에서 시료가 20 mM 트리스-Ac/130 mM NaCl 완충액이나, 또는 매칭 완충액 (0.13, 0.5 또는 1.0M NaCl을 포함하는 20 mM 트리스-Ac pH 7.6)에서 희석시켰다. 시험관 내 활성 측정의 결과를 표 3 (20 mM 트리스-Ac/130 mM NaCl) 및 4 (매칭 완충액)에 나타내었다. 0.13 NaCl 완충액을 사용하여 희석시, NaCl 농도는 시료의 시험관 내 활성에 대하여 어떠한 영향도 미치지 않음이 관찰되었다.

**표 3**

20mM 트리스 - Ac/130mM NaCl 완충액에 희석된 시료의 활성

NaCl 농도 (M)	3 mg-TPL/ml에서의 최소 표면 장력 (mN/m)(n=3)							
	10 mg/ml		20 mg/ml		30 mg/ml		30 mg/ml - Lyo	
	Avg	SD	Avg	SD	Avg	SD	Avg	SD
0.13	0	0	1	1	0	0	5	4
0.5	0	0	0	0	3	5	4	5
1.0	0	0	2	3	0	0	7	6

&lt;157&gt;

**표 4**

매칭 완충액에 희석된 시료의 활성

NaCl 농도 (M)	3 mg-TPL/ml에서의 최소 표면 장력 (mN/m)(n=3)							
	10 mg/ml		20 mg/ml		30 mg/ml		30 mg/ml - Lyo	
	Avg	SD	Avg	SD	Avg	SD	Avg	SD
0.13	0	0	1	1	0	0	5	4
0.5	0	1	5	5	10	4	0	0
1.0	7	4	12	1	11	3	7	7

&lt;158&gt;

**실시예 3**

&lt;159&gt;

**계면활성제-염 제제의 에어로졸 방출 속도 측정**

&lt;160&gt;

각각의 계면활성제-염 용액을 평가하여 에어로졸 방출 속도를 결정하였다. 에어로냅 프로 진동 메쉬 분무기 및 패리 LC 스타 분무기를 사용하여 에어로졸 방출 속도를 측정하였다. 각각의 분무기를 통해 시료 3벌을 수행하였다. 에어로냅 프로 분무기에 대한 결과를 도 1에 나타내었고, 패리 LC 스타 분무기에 대한 결과를 도 2에 나타내었다.

&lt;161&gt;

에어로졸 방출 속도는 10 mg/ml, 20 mg/ml과 30mg/ml에서 측정되었다. 에어로졸 방출 속도는 10 mg/ml 시료에서 가장 컸고, 20 mg/ml 시료에서 관찰된 방출 속도는 10 mg/ml 시료에 비하여 약간 감소하였으며, 30 mg/ml 시료에서 관찰된 방출 속도는 10 mg/ml 및 20 mg/ml 시료에 비하여 더욱 감소하였다 (도 1). 10 mg/ml 및 20 mg/ml 시료에 있어 증가된 염 농도는 에어로졸 방출 속도의 약한 감소가 관찰되었다 (도 1). 이와는 대조로, 30 mg/ml 시료는 염 농도의 증가에 따라 상대적으로 안정한 에어로졸 방출 속도를 나타내었다 (도 1).

&lt;162&gt;

파리 LC 스타 분무기를 사용하여 관찰된 방출 속도는 특히 10 mg/ml 및 20 mg/ml 시료에 대하여, 에어로냅 분무기를 사용하여 관찰된 속도보다 전체적으로 약간 낮았다. 10 mg/ml 시료에 대한 방출 속도는 20 mg/ml 및 30

mg/ml 시료보다 더 컸고, 20 mg/ml 및 30 mg/ml 시료는 시험된 모든 염 농도에서 거의 동일한 출력 속도를 가지는 것으로 관찰되었다 (도 2).

<164> 임의의 시료에서도 NaCl 농도의 증가가 방출 속도에 대해 상당한 작용을 하지 않음이 관찰되었다 (도 2). 이플로우 장치 (팬)은 에어로냅 프로와 유사한 기법을 사용하므로, 방출 속도는 이플로우 장치를 사용하는 것과 필적할만하거나 또는 약간 높았다.

#### 실시예 4

##### 고삼투성 제제 및 폐 계면활성제의 공동투여의 임상적 효능의 평가

<167> 이 예상적 실시예는 상술된 조사를 통해 확인된 고삼투성 제제 및 계면활성제의 후보 조합을 폐 장애를 가진 환자에서의 이들의 효능을 어떻게 평가하는지를 기술한다.

<168> 폐 장애를 치료하기 위한 본 발명의 조성물 및 방법의 안정성 및 효능의 임상적 평가를 수행하기 위해, 다음의 프로토콜을 사용한다. 시험은 이중 맹검의 다중-위치(multi-location) 무작위 비히클-조절된 평행 군 평가로서 설계되고, 2 내지 12 주에 걸쳐 수행한다. 이 시험에서는 상이한 고삼투성 제제-계면활성제 조합물을 위약과 비교한다.

<169> 연구에의 참가가 결정되면, 시험 대상체를 다음의 스케줄로 평가한다: 연구의 시작과 종료시 FEVi 매주, 점막섬 모 클리어런스 및 삶의 질 측정.

<170> 시험 대상체를 무작위로 다음 그룹 중 하나로 나눈다: (a) 고삼투성 제제 + 계면활성제; (b) 위약 (0.9% 등장 염수 중). 각각의 개인을 아키타 2 에어로졸 발생기로 전달된 20 mg/ml KL4 계면활성제의 3 ml로 4 주 동안 1 일 3회 치료한다. 장치 막을 초음파에 의해 매일 청소하고, 핸드셋은 매주 교체한다.

<171> 연구에서는 다음의 효능 변수를 평가한다: (a) 시간에 따른 폐 기능의 유지, 즉, 1초간 노력성 호기량 (FEV1); (b) 노력성 폐활량 (FVC); (c) 점액 클리어런스률; (d) 잔기량 대 총 폐활량 (RV:TLC)의 비율; (d) 흉부 X-선 스코어; (e) 입증된 삶의 질 측정 (CFQoL); (f) 기도 폐색의 발생 또는 감소.

<172> 본 발명은 상기에 기술되고 예시된 실시태양에 제한되지 않으며, 첨부된 특허청구범위 내에서의 변형 및 변경이 가능하다.

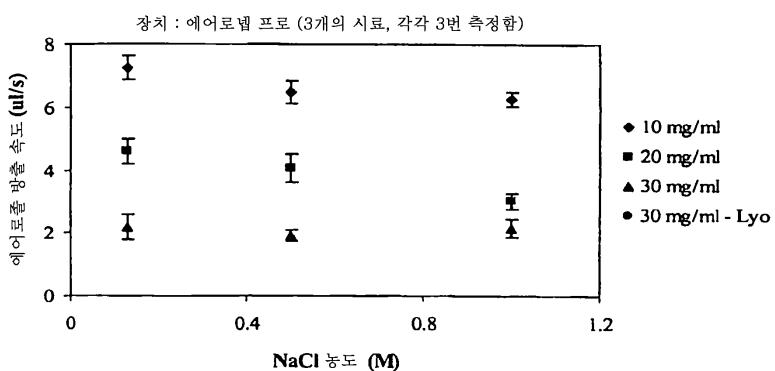
#### 도면의 간단한 설명

<36> 도 1은 NaCl의 농도를 증가시켜 제조한 30 mg/ml 동결건조된 KL4 계면활성제 제제 또는 루시냑턴트 (10, 20, 30 mg/ml)의 에어로졸 방출 속도 ( $\mu\text{l/sec}$ )를 나타낸다. 에어로졸 발생기는 에어로냅 프로(Aeroneb Pro)였고, 데이터 점들은 3개의 시료에서의 3번의 측정값을 나타내며, 오차 막대가 표시되어 있다.

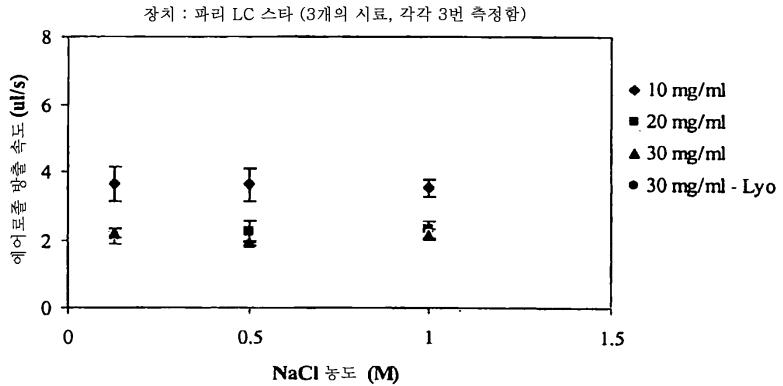
<37> 도 2는 NaCl의 농도를 증가시켜 제조한 30 mg/ml 동결건조된 KL4 계면활성제 제제 또는 루시냑턴트 (10, 20, 30 mg/ml)의 에어로졸 방출 속도 ( $\mu\text{l/sec}$ )를 나타낸다. 에어로졸 발생기는 파리 LC 스타 (Pari LC Star)였고, 데이터 점들은 3개의 시료에서의 3번의 측정값을 나타내며, 오차 막대가 표시되어 있다.

#### 도면

##### 도면1



## 도면2



## 서 열 목록

### SEQUENCE LISTING

<110> Discovery Laboratories, Inc.  
 Johnson, Mark  
 Segal, Robert  
 Hofmann, Thomas  
 Capetola, Robert

<120> PULMONARY SURFACTANT FORMULATIONS AND  
 METHODS FOR PROMOTING MUCUS CLEARANCE

<130> 48388-1008-00-WO

<140> PCT US2007/[NOT YET ASSIGNED]  
 <141> 2007-09-19

<150> US 60/845,991  
 <151> 2006-09-19

<160> 13

<170> PatentIn version 3.3

<210> 1  
 <211> 21  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 1

Lys Leu Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Lys  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Lys  
20

<210> 2

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 2

Asp Leu Leu Leu Leu Asp Leu Leu Leu Asp Leu Leu Leu Leu Asp  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Asp  
20

<210> 3

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 3

Arg Leu Leu Leu Leu Arg Leu Leu Leu Arg Leu Leu Leu Leu Arg  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Leu Arg  
20

<210> 4  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Synthetic Construct

<400> 4

Arg Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg Leu Leu Leu Leu Leu  
1 5 10 15

Leu Leu Arg Leu Leu  
20

<210> 5  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Synthetic Construct

<400> 5

Arg Arg Leu Leu Leu Leu Leu Leu Leu Arg Arg Leu Leu Leu Leu  
1 5 10 15

Leu Leu Arg Arg Leu  
20

<210> 6  
<211> 20  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 6

Arg Leu Leu Leu Leu Cys Leu Leu Arg Leu Leu Leu Leu Cys  
1 5 10 15

Leu Leu Leu Arg  
20

<210> 7

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 7

Leu Leu Leu Leu Leu Cys Leu Leu Leu Arg Leu Leu Leu Leu Cys Leu  
1 5 10 15

Leu Leu Arg Leu Leu  
20

<210> 8

<211> 49

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Construct

<400> 8

Arg Leu Leu Leu Leu Cys Leu Leu Arg Leu Leu Leu Leu Cys Leu  
1 5 10 15

Leu Leu Arg Leu Leu Leu Cys Leu Leu Leu Arg Asp Leu Leu Leu

20 25 30

Asp Leu Leu Leu Asp Leu Leu Leu Asp Leu Leu Leu Asp Leu Leu Leu  
35 40 45

Asp

<210> 9  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Synthetic Construct

<400> 9

Arg Leu Leu Leu Leu Cys Leu Leu Arg Leu Leu Leu Leu Cys Leu  
1 5 10 15

Leu Leu Arg

<210> 10  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Synthetic Construct

<400> 10

Arg Leu Leu Leu Leu Cys Leu Leu Arg Leu Leu Leu Leu Cys Leu  
1 5 10 15

Leu Leu Arg Leu Leu  
20

<210> 11  
<211> 28  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Synthetic Construct

<400> 11

Arg Leu Leu Leu Leu Cys Leu Leu Arg Leu Leu Leu Leu Cys Leu  
1 5 10 15

Leu Leu Arg Leu Leu Leu Cys Leu Leu Leu Arg  
20 25

<210> 12  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Synthetic Construct

<400> 12

Lys Leu Leu Leu Leu Leu Leu Lys Leu Leu Leu Leu Leu  
1 5 10 15

Leu Leu Lys Leu Leu  
20

<210> 13  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Synthetic Construct

<400> 13

Lys Lys Leu Leu Leu Leu Leu Lys Lys Leu Leu Leu Leu  
1 5 10 15

Leu Leu Lys Lys Leu  
20