



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0096567
(43) 공개일자 2020년08월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/352 (2006.01)
A61K 47/26 (2017.01) A61P 11/06 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 9/0075 (2013.01)
A61K 31/352 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2020-7018938
(22) 출원일자(국제) 2017년12월28일
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2020년06월30일
(86) 국제출원번호 PCT/US2017/064526
(87) 국제공개번호 WO 2019/112552
국제공개일자 2019년06월13일

(30) 우선권주장
15/830,980 2017년12월04일 미국(US)

(71) 출원인
더 제너럴 하스피탈 코퍼레이션
미국, 메사추세츠 02114, 보스턴 프룻트 스트리트 55

(72) 발명자
엘마레, 데이비드 알.
미국 02459 메사추세츠 뉴턴 하트만 로드 38

(74) 대리인
특허법인 남앤남

전체 청구항 수 : 총 28 항

(54) 발명의 명칭 **크로몰린 조성물 및 그 방법**

(57) 요약

크로몰린을 이를 필요로 하는 환자에게 전달하는 방법, 아밀로이드-관련 질환 및 염증성 또는 알레르기성 폐 질환을 치료하는 방법, 및 크로몰린을 포함하는 팩 및 키트가 기술되어 있다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/26 (2013.01)

A61P 11/06 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 입자를 포함하는 분말 형태로 약 16.1 mg 내지 약 19.9 mg의 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함하는 경구 흡입용 분말 조성물로서, 상기 입자의 대부분이 약 2 내지 약 5 마이크로미터의 직경을 가지며, 상기 조성물이 (a) 적어도 3.0 mg 및 (b) 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 투여량의 적어도 20 중량%를 60-80 L/분의 유량으로 차세대 제약 충격기 (NGI) 캐스케이드 충격기 장치의 단계 4 이상으로 침착시키는 장치를 사용하여 전달될 수 있는, 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 조성물이 약 17.1 mg의 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함하는 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 장치가 건조 분말 흡입기(DPI) 장치, 계량 용량 흡입기(MDI) 장치, 및 건조 분말 분무기(DPN) 장치로 구성된 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 장치가 AZHALER 건조 분말 흡입기인 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 조성물이 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 추가로 포함하는 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 조성물이 약 50% 내지 약 60%(w/w)의 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 및 약 40% 내지 약 50%의 하나 이상의 부형제를 포함하는 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 부형제가 단당류, 이당류, 올리고당류, 다당류, 다가알콜, 및 락토스로 구성된 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 8

제6항에 있어서, 부형제가 락토스, 만니톨, 및 소르비톨로 구성된 군으로부터 선택되는 조성물.

청구항 9

제1항에 있어서, 조성물이 단일요법용이고 단일 활성 성분을 포함하며, 상기 활성 성분이 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르인 조성물.

청구항 10

제1항에 있어서, 조성물에 비스테로이드 항-염증성 약물이 없는 조성물.

청구항 11

제1항에 있어서, 조성물에 이부프로펜이 없는 조성물.

청구항 12

크로몰린을 이를 필요로 하는 환자에게 전달하는 방법으로서, 상기 방법이 제1항의 분말 조성물을, 약 4 내지 약 5 mg의 크로몰린을 60-80 L/분의 유량으로 이차 기관지에 침착시키는 장치를 사용하여 경구 흡입을 통해 환자에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 분말의 입자가 약 5 마이크로미터의 질량 중간 입자 크기(D50)를 갖는,

방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 약 17.1 mg의 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 투여하는 단계를 포함하고, 상기 조성물이 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, 장치가 건조 분말 흡입기(DPI) 장치, 계량 용량 흡입기(MDI) 장치, 및 건조 분말 분무기(DPN) 장치로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 15

제12항에 있어서, 투여 단계가 분말을 흡입된 기체 스트림에 현탁시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 16

제12항에 있어서, 투여 단계가 분말을 고주파로 진동시키는 것을 포함하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 주파수가 약 10 kHz 내지 약 50 kHz인 방법.

청구항 18

제14항에 있어서, 장치가 건조 분말을 분리하기 위한 압전 진동기 또는 초음파 진동기를 포함하는 챔버 및 분리된 분말이 픽업되어 환자에 의한 경구 흡입을 위해 운반되는 기류 통로를 포함하는 건조 분말 흡입기인 방법.

청구항 19

제14항에 있어서, 건조 분말 흡입기 장치가 용기, 밸브, 및 마우스피스로 구성된 단일-용량 장치인 방법.

청구항 20

제14항에 있어서, 건조 분말 흡입기 장치가 60 내지 80 L/분의 유량을 제공하는 방법.

청구항 21

제12항에 있어서, 분말이 약 0.1 중량% 내지 약 80 중량%의 부형제를 포함하는 방법.

청구항 22

제12항에 있어서, 분말이 약 40 중량% 내지 약 80 중량%의 부형제를 포함하는 방법.

청구항 23

제12항에 있어서, 분말이 약 40 중량% 내지 약 45 중량%의 부형제를 포함하는 방법.

청구항 24

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 부형제가 단당류, 이당류, 올리고당류, 다당류, 및 다가알콜로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 25

제21항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 부형제가 락토스, 만니톨, 및 소르비톨로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 부형제가 소수성 염을 추가로 포함하는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 소수성 염이 스테아레이트를 포함하는 방법.

청구항 28

제12항에 있어서, 상기 분말 조성물이 1일 1회 또는 2회의 빈도로 투여되는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 발명의 분야

[0002] 본 발명은 일반적으로 크로몰린 조성물 및 그 방법에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 다양한 질병을 치료하기 위해 크로몰린 입자를 이를 필요로 하는 환자에게 효과적으로 전달하는 것에 관한 것이다.

배경 기술

[0003] 발명의 배경

[0004] 크로몰린(크로모글리사이크산, 크로모글리케이트(cromoglycate), 또는 크로모글리케이트(cromoglicate)로도 알려져 있음)은 천식에 사용하기 위해 이전에 승인되었다. 승인된 형태는 디소듐 염 형태, 크로몰린 소듐(디소듐 크로모글리케이트 또는 DSCG로도 알려져 있음)으로 이용 가능하다. 크로몰린은 열악한 경구 흡수를 나타낸다. 흡입을 통한 크로몰린의 전달은 적어도 부분적으로 크로몰린 소듐의 흡습성으로 인해 비효율적이고 어려운 것으로 입증되었다. 예를 들어, 크로몰린 소듐 입자를 함유하는 미크론화된 분말은 자발적으로 물을 흡수하여, 크로몰린 분말의 효율적인 전달을 방해하는 덩어리를 형성한다. 문헌[Keller *et al.*, *Expert Opin. Drug Deliv.* 8, 1-17 (2011)] 참조. 또한, 이전에 사용된 흡입기의 성능 및 효율은 환자의 들숨 유량에 크게 의존하여, 환자에게 전달되는 크로몰린 소듐의 양에서의 변동성이 크다. 문헌[Richards *et al.*, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 241, 1028-1032 (1987)] 참조.

[0005] 본 발명은 다양한 들숨 유량에 대해 흡입을 통해 효율적이고 일관되게 크로몰린을 전달하기 위한 개선된 조성물 및 방법을 제공한다.

발명의 내용

[0006] 발명의 개요

[0007] 본 발명은 크로몰린을 이를 필요로 하는 환자에게 전달하는 방법에 관한 것이다. 이러한 환자는, 예를 들어, 뇌 또는 다른 비-폐 조직에 크로몰린의 전신 전달을 필요로 하는 환자를 포함한다. 예시적인 구체예에서, 환자는 아밀로이드-관련 질환을 갖는다. 크로몰린이 필요한 환자는 또한 폐 또는 기도 관련 질환에 대한 크로몰린의 폐 전달을 필요로 하는 환자를 포함한다. 예시적인 구체예에서, 환자는 천식과 같은 염증성 또는 알레르기성 폐 질환을 갖는다.

[0008] 상기 방법은 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 입자를 포함하는 분말 형태로 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 경구 흡입을 통해 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 입자의 대부분은 약 2 내지 약 5 미크론의 직경을 가질 수 있다. 분말은 (a) 적어도 1.5 mg 및 (b) 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 투여량의 적어도 20 중량%, 예를 들어, 20-90L/분의 유량으로 차세대 제약 충격기(NGI) 캐스케이드 충격기 장치의 단계 4 이상으로 침착시키는 장치를 사용하여 투여된다.

[0009] 관련 방법에서, 본 발명은 또한 (a) 적어도 1.5 mg 및 (b) 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 투여량의 적어도 20 중량%가 환자의 하부 기도로 전달되도록 하는 조건 하에서, 분말 형태의 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 경구 흡입을 통해 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 크로몰린을 이를 필요로 하는 환자에게 전달하는 방법을 제공한다. 본원에서 사용되는 용어 "하부 기도"는 차세대 제약 충격기(NGI) 캐스케이드 충격기 장치의 단계 4 이상에 해당하는 기도/폐의 영역을 지칭한다.

[0010] 본 발명은 또한 분말을 분리하기 위한 압전 진동기 또는 초음파 진동기를 포함하는 챔버 및 분리된 분말이 픽업되어 환자에 의한 경구 흡입을 위해 운반되는 기류 통로를 포함하는 건조 분말 흡입기(DPI) 장치를 사용하여 크

크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 입자를 포함하는 분말 형태의 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 경구 흡입을 통해 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 크로몰린을 이를 필요로 하는 환자에게 전달하는 방법을 제공한다. 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 입자의 대부분은 약 2 내지 약 5 미크론의 직경을 가질 수 있다.

[0011] 다양한 구체예에서, 약 3 mg 내지 약 20 mg(예를 들어, 약 16.1 mg 내지 약 19.9 mg)의 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르가 환자에게 투여된다. 선택적으로, 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제와 함께 투여된다. 다양한 구체예에서, 분말은 약 0.1 중량% 내지 약 80중량%, 예를 들어, 약 40 중량% 내지 약 80 중량%의 부형제를 포함한다. 다양한 구체예에서, 부형제는 단당류, 이당류, 올리고당류, 다당류, 또는 다가알콜, 예를 들어, 락토스, 만니톨, 또는 소르비톨이다.

[0012] 또한, 본 발명은 아밀로이드-관련 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 아밀로이드-관련 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 (a) 적어도 1.5 mg 및 (b) 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 투여량의 적어도 20 중량%를, 예를 들어, 20-90L/분의 유량으로(예를 들어, 약 4초 동안) 차세대 제약 충격기(NGI) 캐스케이드 충격기 장치의 단계 4 이상으로 침착시키는 장치를 사용하여, 입자의 대부분이 약 2 내지 약 5 미크론의 직경을 갖는 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 입자를 포함하는 분말의 양을 경구 흡입을 통해 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0013] 본 발명은 추가로 염증성 또는 알레르기성 폐 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 염증성 또는 알레르기성 폐 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 입자의 대부분이 약 2 내지 약 5 미크론의 직경을 갖는 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 입자를 포함하는 분말의 양을 경구 흡입을 통해 환자에게 1일 1회 또는 2회 빈도로 투여하는 단계를 포함하며, 각각의 용량은 약 3 mg 내지 약 20 mg의 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함한다. 이러한 방법에 따른 용량 및/또는 전달 빈도는 통상적인 투여량 및 빈도와 비교하여 감소된다.

[0014] 본 발명의 다양한 양태에서, 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 입자를 포함하는 분말은 활성 건조 분말 흡입기, 예를 들어, 건조 분말을 분리하기 위한 압전 진동기 또는 초음파 진동기를 포함하는 챔버 및 분리된 분말이 픽업되어 환자에 의한 경구 흡입을 위해 운반되는 기류 통로를 포함하는 건조 분말 흡입기를 사용하여 환자에게 투여된다.

[0015] 다양한 양태에서, 본 발명은 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함하는 용액의 액체 입자의 양을 분무기를 사용하여 경구 흡입을 통해 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 아밀로이드-관련 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 아밀로이드-관련 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다. 입자는 약 0.5 내지 약 15 미크론의 질량 중간 공기 역학적 직경(MMAD)을 갖는다. 일부 구체예에서, 입자의 대부분은 약 2 미크론 내지 약 5 미크론의 직경을 갖는다.

[0016] 본 발명은 추가로 염증성 또는 알레르기성 폐 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 염증성 또는 알레르기성 폐 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 약 3 mg 내지 약 20 mg(예를 들어, 약 16.1 mg 내지 약 19.9 mg)의 양의 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 용도를 포함한다. 약제는 1일 1회 또는 2회 빈도로 경구 흡입을 통해 투여되며, 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 선택적으로 약 0.5 내지 약 15 미크론의 직경, 바람직하게는 약 5 미크론 이하의 평균 입자 크기를 갖는 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 입자를 포함하는 분말 형태이다. 본 발명은 추가로 아밀로이드-관련 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 아밀로이드-관련 질환을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 용도를 고려한다. 약제는 폐 전달 또는 경구 흡입을 통해 환자에게 투여된다. 일부 구체예에서, 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 입자를 포함하는 분말 형태이고, 입자의 대부분은 약 2 내지 약 5 미크론의 직경을 갖는다. 약제는 선택적으로 본원에 기재된 건조 분말 흡입기 장치를 사용하여 전달된다. 대안적으로, 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 용액 중에 있으며 분무기를 사용하여 투여된다.

[0017] 또한, 본 발명은 크로몰린을 이를 필요로 하는 환자에게 전달하기 위한 블리스터 팩을 제공한다. 블리스터 팩은 약 3 mg 내지 약 20 mg(예를 들어, 약 16.1 mg 내지 약 19.9 mg)의 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 함유하는 블리스터를 포함한다. 본 발명은 또한 본원에 기술된 블리스터 팩 및 건조 분말 흡입기(DPI) 장치를 포함하는 키트에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 장치는 활성 건조 분말 흡입기, 예를 들어, 건조 분말을 분리하기 위한 압전 진동기를 포함하는 챔버 및 분리된 분말이 픽업되어 환자에 의한 경구 흡입을 위해 운반되는 기류 통로를 포함하는 건조 분말 흡입기 장치이다. 일부 구체예에서, 키트는 이부프로펜 정제를 추가로 포

함한다.

[0018] 본 발명의 추가 양태는 첨부된 청구 범위와 관련하여 취해진 다음의 상세한 설명의 검토로부터 당업자에게 명백해질 수 있다. 본 발명은 다양한 형태의 구체예들을 수용할 수 있지만, 본 개시는 예시적이고, 본 발명을 본원에 기술된 특정 구체예들로 제한하려는 것이 아님을 이해하면서 본 발명의 특정 구체예들이 이하에 설명된다. 전체 문서는 통합된 개시로서 관련되도록 의도되며, 특징의 조합이 이 문서의 동일한 문장, 또는 단락, 또는 섹션에서 함께 발견되지 않더라도, 본원에 설명된 특징의 모든 조합이 고려되는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 크로몰린을 전달하는 방법에 관한 구체예가 기술되는 경우, 동일한 특성 및 특징을 갖는 치료 방법, 키트 등을 포함하는 구체예가 구체적으로 고려되며, 그 반대도 마찬가지이다.

[0019] 전술한 것에 더하여, 본 발명은, 추가적인 양태로서, 본 발명의 모든 구체예가 상기에서 구체적으로 언급된 변형보다 임의의 방식으로 더 좁은 범위를 포함한다. 속(genus)으로 기술된 본 발명의 양태와 관련하여, 모든 개별 종은 개별적으로 본 발명의 별도의 양태로 간주된다. 범위 내에서의 선택으로 설명된 요소들과 관련하여, 범위 내의 모든 개별 서브유닛들은 본 발명의 구체예로서 고려되는 것으로 이해되어야 한다. 범위는 본원에서 "약" 또는 "대략" 하나의 특정 값 및/또는 내지 "약" 또는 "대략" 다른 특정 값으로 표현될 수 있다. 이러한 범위가 표현될 때, 본 발명에 따른 다른 구체예는 하나의 특정 값 및/또는 내지 다른 특정 값을 포함한다. 유사하게, "약", "적어도 약", 또는 "대략 미만"과 같은 수식어의 사용 외에, 특정 값이 근사치로서 표현될 때, 특정 값은 다른 구체예를 형성하는 것으로 이해될 것이다.

[0020] 단수 형태로 기술되거나 청구된 본 발명의 양태와 관련하여, 문맥상 명백하게 보다 제한적인 의미를 요구하지 않는 한, 이들 용어는 "하나 이상"을 의미하는 것으로 이해되어야 한다. "또는"이라는 용어는 문맥상 명백하게 달리 요구하지 않는 한, 항목들을 대안적으로 또는 함께 포함하는 것으로 이해되어야 한다. 본 발명의 양태가 특징을 "포함하는"것으로 설명되면, 구체예는 또한 특징으로 "구성되는" 또는 "본질적으로 포함하는" 것으로 고려된다.

[0021] **발명의 상세한 설명**

[0022] 본 발명은 흡입을 통해 크로몰린을 효율적이고 일관되게 전달하기 위한 개선된 방법 및 조성물을 제공한다. 이러한 방법은 바람직하게는 광범위한 환자 들숨 유량에 대해 일관된 양의 약물을 전달한다. 본 발명의 방법의 일부 양태에 따르면, 크로몰린의 투여량의 많은 부분은 전신 순환으로의 수송을 매개하는 폐 영역(기관지, 세기관지, 및 폐포), 예를 들어, 하부기도로 전달된다. 따라서, 본 발명의 방법은 크로몰린을 전신적으로, 즉, 혈류(및, 더 나아가, 신체의 다른 비-폐 영역, 예를 들어, 뇌)로 전달하기 위한 효과적인 수단을 제공할 수 있다. 본 발명의 방법과 관련된 향상된 전달 효율은 저용량의 크로몰린 투여 및/또는 덜 빈번한 크로몰린 투여로 폐 전달 또는 전신 전달을 요구하는 임의의 질환에서 요망되는 생물학적 반응을 달성할 수 있다. 장점은 통상적인 용량에서 개선된 치료 효능, 또는 더 낮은 용량 및/또는 더 낮은 투여 빈도에서 유지/개선된 치료 효능을 포함하여, 사용의 용이성 개선, 높은 환자 순응도, 및 개선된 치료 이점 뿐만 아니라 감소된 양의 약물 사용과 관련된 비용 절감으로 이어진다. 또한, 블리스터 팩 또는 캡슐과 같은 개별 전달 유닛 그룹을 함유하는 많은 약물 포장 시스템은 개별 전달 유닛 내에 함유된 단일 용량의 약물에 대해 최대 용량을 갖는다. 또한, 보다 효율적인 크로몰린의 전달은 유리하게는 각각의 개별 전달 유닛에서 치료적 유효 용량의 크로몰린의 포장을 용이하게 한다. 장점은 단일 투여 당 보다 높은 용량의 전달, 다중 투여 요법에서 균일한 용량의 전달(즉, 용량 사이의 변동성 적음), 및/또는 투여 당 다수의 개별 전달 유닛보다는 투여 당 단일 개별 전달 유닛의 사용을 포함한다.

[0023] 본 발명은 하기에 더욱 상세하게 설명된다. 섹션 제목은 읽기 편하도록 한 것이며 그 자체로 제한적이 것이 아니다.

[0024] **분말 투여**

[0025] 한 양태에서, 본 발명은 크로몰린을 이를 필요로 하는 환자에게 전달하는 방법을 제공한다. 이러한 환자는 크로몰린의 폐 또는 전신 전달을 필요로 하는 환자를 포함하고, 아미로이드-관련 질환을 갖는 환자 뿐만 아니라 천식과 같은 염증성 또는 알레르기성 폐 질환을 갖는 환자를 포함한다. 본원에 기재된 임의의 구체예에서, 크로몰린(크로모글리사이크산, 크로모글리케이트, 크로모글리케이트, 또는 5,5'-(2-하이드록시프로판-1,3-디일)비스(옥시)비스(4-옥소-4H-크로멘-2-카르복실산)으로도 알려져 있음)은 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 입자를 포함하는 분말로서 투여될 수 있다.

[0026] 약학적으로 허용되는 염은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 알칼리 또는 알칼리 토금속 또는 유기 아민과 같은 금속 또는 아민으로 형성될 수 있는 약학적으로 허용되는 무기 및 유기 염기 부가염을 포함한다. 화합물의 약학적

으로 허용되는 염은 또한 약학적으로 허용되는 양이온으로 제조될 수 있다. 이들 염은 투여 비히클 또는 투여 형태 제조 공정에서 인 시튜(in situ) 제조될 수 있거나, 또는 유리산 형태의 정제된 화합물을 적합한 염기, 예를 들어, 약학적으로 허용되는 금속 양이온의 하이드록사이드, 카르보네이트 또는 바이카르보네이트, 암모니아, 또는 약학적으로 허용되는 유기 일차, 이차 또는 삼차 아민과 별도로 반응시킴으로써 제조될 수 있다. 적합한 약학적으로 허용되는 양이온은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 알칼리, 알칼리 토류, 암모늄 및 사차 암모늄 양이온을 포함한다. 양이온으로 사용되는 금속의 예는 리튬, 소듐, 포타슘, 마그네슘, 암모늄, 칼슘, 알루미늄, 또는 제2 철 등이다. 적합한 아민의 예는 에틸아민, 디에틸아민, 피페라진, 이소프로필아민, 트리메틸아민, 히스티딘, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 에탄올아민, 디에탄올아민, 디사이클로헥실아민, 에틸렌디아민, N-메틸글루카민, 및 프로카인을 포함한다. 크로몰린의 적합한 에스테르는 크로몰린의 카르복실산들 중 하나 또는 둘 모두의 카르복실레이트 에스테르, 예를 들어, 지방족 에스테르(예를 들어, 메틸 에스테르, 에틸 에스테르, 프로필 에스테르, 부틸 에스테르, 예를 들어, t-부틸 에스테르, 및 헥실 에스테르), 아릴 에스테르(예를 들어, 페닐 에스테르 및 벤질 에스테르), 및 이의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일례에서, 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염은 디소듐 크로모글리케이트이다.

[0027] 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 흡입을 통해, 일반적으로 경구 흡입을 통해 투여되지만, 코 흡입 또는 경구 및 코 흡입의 조합이 또한 사용될 수 있다. 전신 전달이 요망되는 경우, 본원에 기술된 바와 같은 흡입을 통한 투여는 환자의 폐에 크로몰린을 전달하고, 혈류(예를 들어, 기관지, 세기관지, 및 폐포), 예를 들어, 하부 기도 내로 흡수될 수 있도록 폐의 표면에 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 침착시킨다.

[0028] 한 구체예에서, 크로몰린 염 또는 에스테르의 입자는 약 5 마이크로 미만, 약 4.8 마이크로 미만, 약 4.5 마이크로 미만, 약 4.2 마이크로 미만, 약 4 마이크로 미만, 약 3.8 마이크로 미만, 약 3.5 마이크로 미만, 약 3.2 마이크로 미만, 약 3 마이크로 미만, 약 2.8 마이크로 미만, 약 2.5 마이크로 미만, 약 2 마이크로 미만, 약 1.8 마이크로 미만, 약 1.5 마이크로 미만, 약 1.2 마이크로 미만, 약 1 마이크로 미만, 약 0.1 마이크로 내지 약 5 마이크로, 약 0.5 마이크로 내지 약 5 마이크로, 약 0.8 마이크로 내지 약 5 마이크로, 약 1 마이크로 내지 약 5 마이크로, 약 1.2 마이크로 내지 약 5 마이크로, 약 1.5 마이크로 내지 약 5 마이크로, 약 1.8 마이크로 내지 약 5 마이크로, 약 2 마이크로 내지 약 5 마이크로, 약 1.2 마이크로 내지 약 5 마이크로, 약 2.5 마이크로 내지 약 5 마이크로, 약 2.8 마이크로 내지 약 5 마이크로, 약 3 마이크로 내지 약 5 마이크로, 약 3.2 마이크로 내지 약 5 마이크로, 3.5 마이크로 내지 약 5 마이크로, 약 3.8 마이크로 내지 약 5 마이크로, 약 4 마이크로 내지 약 5 마이크로, 약 4.2 마이크로 내지 약 5 마이크로, 4.5 마이크로 내지 약 5 마이크로, 및/또는 약 4.8 내지 약 5 마이크로 중간 입자 직경(D₅₀)을 갖는다. 크로몰린 염 또는 에스테르의 입자는 선택적으로 15 마이크로 미만, 14 마이크로 미만, 13 마이크로 미만, 12 마이크로 미만, 11 마이크로 미만, 10 마이크로 미만, 9.5 마이크로 미만, 9 마이크로 미만, 8.5 마이크로 미만, 8 마이크로 미만, 7.5 마이크로 미만, 7 마이크로 미만, 6.5 마이크로 미만, 6 마이크로 미만, 5.5 마이크로 미만, 5 마이크로 미만, 4.5 마이크로 미만, 4 마이크로 미만, 3.9 마이크로 미만, 3.8 마이크로 미만, 3.7 마이크로 미만, 3.6 마이크로 미만, 약 3 마이크로 내지 약 15 마이크로, 약 5 마이크로 내지 약 13 마이크로, 약 7 마이크로 내지 약 11 마이크로, 및/또는 약 9 마이크로 내지 약 10 마이크로 D₉₀을 갖는다.

[0029] 본원에서 사용되는 용어 D₅₀은 샘플 질량의 50%가 더 작은 입자로 구성되는 직경을 지칭한다. 본원에서 사용되는 용어 D₉₀은 샘플 질량의 90%가 더 작은 입자로 구성되는 직경을 지칭한다. D₅₀은 샘플을 질량으로 균등하게 나누기 때문에 "질량 중간 직경"으로도 공지되어 있다.

[0030] 다른 구체예에서, 크로몰린 염 또는 에스테르의 입자는 약 0.5 내지 약 15 마이크로, 약 0.5 내지 약 10 마이크로, 약 1 내지 약 5 마이크로, 약 1 내지 약 4 마이크로, 약 1 내지 약 3.5 마이크로, 약 1 내지 약 3 마이크로, 약 1 내지 약 2.5 마이크로, 및/또는 약 1 내지 약 2 마이크로 질량 중간 공기역학적 직경(MMAD)을 갖는다. 요망되는 크기의 입자는 마이크로화 또는 분쇄를 포함하는 당업자에게 공지된 방법과 같은 임의의 방법에 의해 수득된다. 본원에서 사용되는 용어 "공기역학적 직경"은 임의의 밀도의 비-구형 입자와 공기 스트림에서 동일한 속도에 도달하는 단위 밀도의 구체의 직경을 지칭한다. 본원에서 사용되는 용어 "질량 중간 공기역학적 직경"은 질량을 기준으로 입자의 50%가 더 크고 50%가 더 작은 공기역학적 직경을 지칭한다. 공기역학적 직경을 결정하는 방법은 당 분야에 공지되어 있으며, 예를 들어, 문헌[Chow et al., "Particle Engineering for Pulmonary Drug Delivery," Pharm. Res., 24 (3), 411-437 (2007)]에 기재되어 있다.

[0031] 크로몰린 염 또는 에스테르의 입자는 약 1.3 내지 약 2.5, 약 1.4 내지 약 2.4, 약 1.5 내지 약 2.3, 약 1.6 내지 약 2.2, 약 1.7 내지 약 2.1, 및/또는 약 1.8 내지 약 2의 기하 표준 편차(GSD)를 가질 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "기하 표준 편차"는 공기역학적 입자 크기 분포의 퍼짐 정도를 지칭한다. GSD는 다음과 같이 계

산될 수 있다: $GSD = (d_{84}/d_{16})^{1/2}$, 여기서 d_{84} 및 d_{16} 은 에어로졸 질량의 84% 및 16%가 이들 직경보다 작은 직경으로 각각 함유되는 직경을 나타낸다.

[0032] 분말은 선택적으로 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 적합한 부형제는 폐 조직에 의해 잘 용인되며, 단당류, 이당류, 올리고당류, 다당류, 다가알콜, 및 이들의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예시적인 부형제는 락토스, 만니톨, 소르비톨, 및 이의 조합을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 약학적으로 허용되는 부형제(들)는, 존재하는 경우, 분말에 약 0.1 중량% 내지 약 80 중량%, 약 1 중량% 내지 약 80 중량%, 약 5 중량% 내지 약 80 중량%, 약 10 중량% 내지 약 80 중량%, 약 15 중량% 내지 약 80 중량%, 약 20 중량% 내지 약 80 중량%, 약 25 중량% 내지 약 80 중량%, 약 30 중량% 내지 약 80 중량%, 약 35 중량% 내지 약 80 중량%, 약 40 중량% 내지 약 80 중량%, 약 20 중량% 내지 약 75 중량%, 약 20 중량% 내지 약 70 중량%, 약 20 중량% 내지 약 65 중량%, 약 20 중량% 내지 약 60 중량%, 약 25 중량% 내지 약 55 중량%, 약 30 중량% 내지 약 50 중량%, 약 35 중량% 내지 약 45 중량%, 및/또는 약 40 중량%의 총량으로 포함된다. 약학적으로 허용되는 부형제는 무수 형태 또는 수화물, 예를 들어, 일수화물 또는 고차 수화물로 포함될 수 있다. 부형제(들)는 선택적으로 약 250 미크론 이하, 예를 들어, 약 10 미크론 내지 약 150 미크론의 입자 크기를 갖지만, 다른 부형제 입자 크기가 본 발명의 맥락에서 사용될 수 있다.

[0033] 특정 환자에 대한 특정 투여 요법은 치료되는 질환, 공동-투여 요법, 환자의 크기, 투여 빈도 등과 같은 여러 요인에 의존할 것이다. 다양한 구체예에서, 환자에게 투여되는 분말의 양은 약 3 mg 내지 약 20 mg의 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르, 예를 들어, 약 3 mg 내지 약 19 mg, 약 3 mg 내지 약 18 mg, 약 3 mg 내지 약 17mg, 약 3 mg 내지 약 16 mg, 약 3 mg 내지 약 15 mg, 약 3 mg 내지 약 14 mg, 약 3 mg 내지 약 13 mg, 약 3 mg 내지 약 12 mg, 약 3 mg 내지 약 11 mg, 약 3 mg 내지 약 10 mg, 약 3 mg 내지 약 9 mg, 약 3 mg 내지 약 8 mg, 약 3 mg 내지 약 7 mg, 약 4 mg 내지 약 20 mg, 약 6 mg 약 19 mg, 약 8 mg 내지 약 18 mg, 약 10 mg 내지 약 18 mg, 약 12 mg 내지 약 18 mg, 약 14 mg 내지 약 18 mg, 약 16 mg 내지 약 18 mg, 약 17 mg 내지 약 18 mg, 약 16.1 mg 내지 약 19.9 mg, 또는 16.1 mg 내지 19.9 mg의 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함한다. 분말의 양은 선택적으로 단일 용량 또는 투여로서 투여되며, 이는 단일 투여 동안 단일 호흡 또는 다중 호흡에 걸쳐 흡입될 수 있다. 선택적으로, 단일 용량 또는 투여는 단일 블리스터 또는 단일 캡슐과 같은 단일 개별 전달 유닛으로부터 투여된다. 이 단일 용량(단일 투여)은 치료 기간 동안 임의의 간격으로 환자에게 반복적으로 투여될 수 있다. 예를 들어, 단일 용량의 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르(예를 들어, 약 16.1 mg 내지 약 19.9 mg)는 치료 기간 동안 환자에게 1일 1회, 1일 2회, 또는 1일 3회 투여된다. 치료 기간의 예는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 또는 7일, 또는 적어도 1, 2, 3, 또는 4주, 또는 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 또는 6개월, 또는 1년 이상을 포함한다.

[0034] 일반적으로, 분말을 투여하는 것은 분말을 기체(예를 들어, 공기 또는 산소)에 현탁시켜, 분말 및 기체를 함유하는 에어로졸을 형성하는 것을 포함한다. 현탁액 형성과 동시에 또는 그 후에, 분말 현탁액은 환자에 의해 흡입된다. 일부 구체예에서, 투여가 흡입된 기체 스트림으로 분말을 현탁시키는 단계를 포함하도록 분말은 환자에 의해 흡입되는 기체 스트림에 현탁된다.

[0035] 분말을 기체(예를 들어, 공기 또는 산소)에 현탁시키는 것은 진동을 포함하는 임의의 수단에 의해 수행될 수 있다. 분말을 진동시키는 것은 일반적으로 분말의 적어도 일부(즉, 적어도 약 10%, 적어도 약 30%, 적어도 약 50%, 적어도 약 75%, 및/또는 적어도 약 90%)를 에어로졸화한다. 예를 들어, 분말을 진동시키는 것은 일반적으로 분말의 바로 근처에 있는 기체 중에 분말의 적어도 일부를 현탁시키는 것을 포함한다. 추가로, 크로몰린 입자 및 임의의 약학적으로 허용되는 부형제(들)를 포함하는 분말은 응집체, 예를 들어, 2개 이상의 크로몰린 입자 간 및/또는 크로몰린 입자와 부형제 입자 간 응집체를 포함할 수 있다. 임의의 특정 이론에 구속되지 않으며, 분말을 진동시키는 것은 입자 응집체를 분리시켜, 유리하게는 혈액 스트림(예를 들어, 기관지, 세기관지, 및 폐포), 예를 들어, 하부 기도로의 수송을 허용하는 폐의 영역에 보다 용이하게 전달되는 더 작은 입자를 제공한다. 선택적으로, 진동기는 결과적인 진동이 분말을 에어로졸화 및/또는 분리시키는 합성 제트를 생성하도록 진동한다. 합성 제트를 형성하는 방법은, 예를 들어, U.S. 특허 번호 7,318,434에 기재되어 있으며, 이의 전문은 본원에 참조로서 포함된다. 바람직하게는, 분말을 투여하는 것은 고주파, 예를 들어, 약 10 kHz 내지 약 50 kHz, 약 15 kHz 내지 약 40 kHz, 및/또는 약 20 kHz 내지 약 30 kHz의 주파수로 분말을 진동시키는 것을 포함한다.

[0036] 본 발명의 일부 구체예에서, 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 입자를 포함하는 분말의 양은 (a) 적어도 1.5 mg 및 (b) 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 투여량의 적어도 20 중량%,

예를 들어, 20-90L/분의 유량으로 약 1 내지 약 10초 동안(예를 들어, 약 4초 동안) 차세대 제약 충격기(NGI) 캐스케이드 충격기 장치의 단계 4 이상으로 침착시키는 장치를 사용하여 투여된다. 예시적인 구체예에서, 장치는 (a) 적어도 1 mg, 적어도 1.5 mg, 적어도 1.8 mg, 적어도 2 mg, 적어도 2.2 mg, 적어도 2.5 mg, 적어도 2.8 mg, 적어도 3 mg, 적어도 3.2 mg, 적어도 3.5 mg, 적어도 3.8 mg, 적어도 4 mg, 적어도 4.2 mg, 적어도 4.5 mg, 적어도 4.8 mg, 적어도 5 mg, 적어도 5.2 mg, 적어도 5.5 mg, 적어도 5.8 mg, 적어도 6 mg, 적어도 6.2 mg, 적어도 6.5 mg, 적어도 6.8 mg, 적어도 7 mg, 적어도 7.2 mg, 적어도 7.5 mg, 적어도 7.8 mg, 적어도 8 mg, 적어도 8.2 mg, 적어도 8.5 mg, 적어도 8.8 mg, 적어도 9 mg, 적어도 9.2 mg, 적어도 9.5 mg, 적어도 9.8 mg, 적어도 10 mg, 약 1.3 mg 내지 약 7 mg, 약 1.5 mg 내지 약 3 mg, 약 1.5 mg 내지 약 5 mg, 약 1.5 mg 내지 약 7 mg, 약 1 mg 내지 약 4 mg, 약 1 mg 내지 약 5 mg, 약 1 mg 내지 약 7 mg, 약 1.8 mg 내지 약 5.8 mg, 약 1.5 mg 내지 약 5.5 mg, 및/또는 약 2 mg 내지 약 5 mg 및 (b) 중량 기준으로 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 투여량의 적어도 10%, 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 약 30% 내지 약 75%, 약 30% 내지 약 65%, 약 30% 내지 약 60%, 약 30% 내지 약 55%, 및/또는 약 30% 내지 약 50%를, 예를 들어, 20L 내지 90L/분의 유량으로 약 10초 이하 동안 NGI 캐스케이드 충격기 장치의 단계 4 이상으로 침착시킨다. 본원에서 사용되는 어구 "투여량의 중량%"에서 용어 "투여량"은 장치에 연결된 개별 전달 단위(예를 들어, 블리스터 또는 캡슐 또는 다른 단위 용량 컨테이너)에 존재하는 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 양을 지칭한다. 따라서, 하나의 예시적인 구체예에서, 장치는 적어도 약 4 내지 약 5 mg의 크로몰린 염 또는 에스테르를, 예를 들어, 약 17.1 mg의 크로몰린 염 또는 에스테르를 부형제의 첨가 유무와 함께 포함하는 캡슐 또는 블리스터로부터 본원에 기재된 바와 같은 NGI 캐스케이드 충격기의 단계 4 이상으로 전달한다. NGI 캐스케이드 충격기는 에어로졸의 공기역학적 크기 분포를 연구하고 폐의 다른 영역으로의 전달을 시뮬레이션하는데 유용하다. 기도는 점점 더 미세한 입자가 입, 후두, 및 더 큰 기도를 통과하여 말초 폐(예를 들어, 폐포 공간)에 침착되는 입자 크기-선택적 시스템을 형성한다. 유사하게, 캐스케이드 충격기는 시스템을 통해 점점 더 미세한 입자를 통과시킬 수 있는 몇몇 "단계"를 포함한다. 입자를 운반하는 에어로졸 스트림은 일정한 기류(예를 들어, 20-90 L/분)로 각 단계를 통과한다. 특정 단계에서 유사한 공기역학적 크기의 입자가 침착되고; 더 작은 입자는 보다 큰 입자보다 NGI 캐스케이드 충격기의 추가 단계에서 침착된다. 일례에서, 70-90 L/분의 유량에서(예를 들어, 총 작동의 약 4초 동안), NGI 캐스케이드 충격기의 단계 4 이상은 약 5 마이크로 이하의 질량 중간 공기역학적 직경(MMAD)을 갖는 입자를 포집한다. NGI 캐스케이드 충격기는 일반적으로 20% 이하의 상대 습도와 같은 상대 습도가 낮은 조건에서 작동한다. 폐의 중심(기관지) 영역에서의 침착은 일반적으로 약 4 내지 약 6 마이크로 MMAD를 갖는 입자에 대해 피크에 도달하고, 폐의 말초(폐포) 영역에서의 침착은 일반적으로 약 2 내지 약 4 마이크로 MMAD를 갖는 입자에 대해 피크에 도달한다. 문헌[Mitchell and Nagel, "Particle Size Analysis of Aerosols from Medicinal Inhalers," KONA, 22, 32-65 (2004)] 참조. 따라서, 70-90 L/분의 유량에서(예를 들어, 총 작동의 약 4초 동안) NGI 캐스케이드 충격기의 단계 4 이상은 폐 영역을 시뮬레이션하여 혈류 내로의 약제의 상당한 전신 흡수를 제공한다. NGI 캐스케이드 충격기 장치는 MSP Corporation(Shoreview, Minnesota)에서 입수할 수 있다.

[0037] 유리하게는, 크로몰린을 전달하기 위한 본 발명의 방법은 광범위한 유량에 걸쳐 활성제의 일관된 전달을 허용한다. 예를 들어, 일관된 양의 분말이 20 L/분 내지 100 L/분, 또는 20 내지 80 L/분, 20 내지 60 L/분, 40-80 L/분, 60-80 L/분, 60-90 L/분, 70-90 L/분, 또는 75-85 L/분의 흡입 유량에 대해 환자에게 전달된다. "일관된 양"은 환자에 의해 수용되는 분말의 양에서 10% 이하(예를 들어, 5% 이하, 3% 이하 및/또는 2.5% 이하)의 상대 표준 편차(RSD)를 의미한다.

[0038] **분말 투여용 장치**

[0039] 본원에 기재된 분말을 투여하기 위한 장치는 건조 분말 흡입기(DPI) 장치, 계량 용량 흡입기(MDI) 장치, 및 건조 분말 분무기(DPN) 장치를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 적합한 장치는 전형적으로 계량 용량 또는 미리 결정된 용량을 투여한다. 이러한 용량은 일반적으로 설정된 기간 또는 설정된 공기 부피에 걸쳐 투여된다. 다양한 구체예에서, 장치는 환자의 들숨 유량과 무관하게 기능한다. 따라서, 예를 들어, 장치는 20 L/분 내지 100 L/분, 또는 20 내지 80 L/분, 20 내지 60 L/분, 40-80 L/분, 60-80 L/분, 60-90 L/분, 70-90 L/분, 또는 75-85 L/분의 흡입 유량과 같이, 광범위한 유량에 걸쳐 크로몰린의 일관된 양을 전달한다. 특정 구체예에서, 장치는 80 L/분의 흡입 유량에서 일관된 양의 크로몰린을 전달한다.

[0040] 선택적으로, 장치는 기류 통로와 유체 연통하는 챔버를 포함하는 건조 분말 흡입기이다. 챔버에는 건조 분말을 에어로졸화 및/또는 분리하기에 적합한 진동기, 예를 들어, 압전 진동기 또는 초음파 진동기가 포함된다. 흡입기는 선택적으로 압전 또는 초음파 진동기를 활성화하고 블리스터 천공 수단 또는 블리스터 개방을 위한 개방

수단과 협력하기 위한 레버를 포함한다.

- [0041] 한 구체예에서, 분말은 압전 또는 초음파 진동기에 근접한 작동 위치에 분말을 함유하는 팩(예를 들어, 캡슐 또는 블리스터)을 수용함으로써 흡입기로부터 전달된다. 환자는 흡입기의 마우스피스를 입에 넣고, 마우스피스 주위를 입술로 밀봉하고, 레버를 누르면서 기류 통로를 통해 공기를 들이마신다. 레버 또는 다른 촉발 사건에 의해 활성화시, 팩은 파손되고, 압전 또는 초음파 진동기는 활성화되고, 분리된 분말은 환자의 들숨 기류로 픽업되어 환자에 의한 흡입을 위해 기류 통로를 통해 운반된다.
- [0042] 흡입기는 선택적으로 기류 통로를 통한 공기의 움직임을 검출하는 흡입 유량 검출기를 포함한다. 일부 구체예에서, 흡입기가 흡입 유량 검출기를 포함할 때, 분말의 방출을 촉발하는 사건은 기류 통로를 통한 공기의 임계 속도 이상의 움직임을 포함한다.
- [0043] 일부 구체예에서, 분말은, 예를 들어, 약 1초 내지 약 5초의 총 흡입 시간, 예를 들어, 약 1초 내지 약 2초의 기간으로 전달된다. 흡입 기간은 시각적 표시기, 예를 들어, 발광 다이오드의 색을 플래싱 또는 변화시키는 것, 또는 가청 표시기를 사용하여 모니터링될 수 있다.
- [0044] 선택적으로, 레버, 흡입 유량, 및 압전 또는 초음파 진동기 기능은 모니터링되고 흡입기와 직접 접촉하거나 흡입기로부터 제거되지만 흡입기와 신호 통신하는 플래시 드라이브 또는 다른 컴퓨터 메모리와 같은 메모리에 기록된다. 예를 들어, 장치의 기능 파라미터는 장치로부터 원격 위치로 전송되고, 메모리에 기록되고, 유선 또는 무선 통신 네트워크를 통해 건강관리 제공자에게 이용 가능해질 수 있다. 정보는 또한 선택적으로 치료를 모니터링하기 위한 치료 포인트 장치로 전달될 수 있다. 기록된 성능 정보는 건강관리 전문가가 장치의 사용을 모니터링할 수 있게 하며, 이는 인지 및/또는 신체 건강이 저하되어 환자의 장치 작동 능력이 감소할 때 특히 유리할 수 있다.
- [0045] 장치는 또한 U.S. 특허 번호 6,026,809, 7,318,434, 7,334,577, 7,779,837, 8,322,338, 및 8,371,294, U.S. 특허 출원 공개 번호 2009/0090361, 2010/0294278, 2012/0077786, 국제 출원 공개 번호 WO 2005/076872, 및 유럽 특허 번호 0591136 B1에 기술되어 있고, 이들의 전문은 참조로서 포함된다.
- [0046] **분무기를 사용한 용액 투여**
- [0047] 다양한 구체예에서, 본 발명은 또한, 바람직하게는 이를 필요로 하는 환자에서 아밀로이드-관련 질환을 치료하는 방법에서, 분무기를 사용하여 환자에게 크로몰린을 투여하는 단계를 포함하는 방법을 포함한다. 상기 방법은 환자에 의한 흡입(예를 들어, 경구 흡입)을 통해 분무기를 사용하여 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함하는 용액의 액체 입자를 투여하는 단계를 포함한다. 이러한 용액 입자는 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르 및 임의의 부형제가 용해된 용액의 액적이다. 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 용액에 약 1 mg/mL 내지 약 100 mg/mL, 예를 들어, 약 5 mg/mL 내지 약 50 mg/mL, 및/또는 약 10 mg/mL 내지 20 mg/mL의 농도로 존재할 수 있다. 포함되는 경우, 부형제(들)는 용액에 약 1 mg/mL 내지 약 100 mg/mL, 예를 들어, 약 5 mg/mL 내지 약 50 mg/mL, 및/또는 약 10 mg/mL 내지 20 mg/mL의 농도로 존재할 수 있다. 용액 입자(즉, 액적)는 약 1 미크론 내지 약 10 미크론, 예를 들어, 약 1 미크론 내지 8 미크론, 약 1 미크론 내지 4 미크론, 약 1 미크론 내지 약 3.5 미크론, 약 1 미크론 내지 약 3 미크론, 약 1 미크론 내지 약 2.5 미크론, 약 1 미크론 내지 약 2 미크론, 약 2 미크론 내지 약 4 미크론, 및/또는 약 2.5 미크론 내지 약 3.5 미크론의 질량 중간 공기역학적 직경(MMAD)을 갖는다. 용액 입자(즉, 액적)는 또한 선택적으로 약 2 미크론 미만, 약 1.8 미크론 미만, 약 1.5 미크론 미만, 약 1.2 미크론 미만, 약 1 미크론 미만, 약 0.5 미크론 내지 약 2 미크론, 약 0.8 미크론 내지 약 2 미크론, 약 1 미크론 내지 약 2 미크론, 약 1.2 미크론 내지 약 2 미크론, 약 1.5 미크론 내지 약 2 미크론, 및/또는 약 1.8 미크론 내지 약 2 미크론의 중간 직경을 포함한다. 부형제, 투여량, 폐의 표적 영역, 전달량 및 효율, 및 폐의 표적 영역으로의 전달을 추정하는 방법은 상기에 기재되어 있다.
- [0048] 용액으로서 크로몰린을 투여하기에 적합한 장치는 제트, 초음파 또는 전자 분무기를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 이러한 분무기 장치는 약학적으로 허용되는 용액(예를 들어, 저장성 또는 등장성 용액)으로부터 크로몰린의 에어로졸화된 입자(예를 들어, 크로몰린 소듐과 같은 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르)를 형성한다. 분무기 장치는 진동 메시, 압전 요소, 또는 압축 가스 아토마이저 요소에 의해 마우스피스 또는 안면 마스크로부터 분리된 액체 저장소를 선택적으로 포함한다. 이러한 구성에서, 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함하는 용액은 액체 저장소에 존재하고, 장치는 경구 흡입용 입자의 미스트를 생성한다. 분무기를 사용할 때, 크로몰린 용액은 선택적으로 약 10분 이하(예를 들어, 2분) 동안 흡입(경구, 코, 또는 이

의 조합)을 통해 환자에게 전달된다.

[0049] 분무기는 본원에 기재된 건조 분말 투여 장치의 임의의 특징을 가질 수 있다. 예시적인 구체예에서, 장치는 적어도 1 mg, 적어도 1.5 mg, 적어도 1.8 mg, 적어도 2 mg, 적어도 2.2 mg, 적어도 2.5 mg, 적어도 2.8 mg, 적어도 3 mg, 적어도 3.2 mg, 적어도 3.5 mg, 적어도 3.8 mg, 적어도 4 mg, 적어도 4.2 mg, 적어도 4.5 mg, 적어도 4.8 mg, 적어도 5 mg, 적어도 5.2 mg, 적어도 5.5 mg, 5.8 mg, 적어도 6 mg, 적어도 6.2 mg, 적어도 6.5 mg, 적어도 7.8 mg, 적어도 7 mg, 적어도 7.2 mg, 적어도 7.5 mg, 7.8 mg, 적어도 8 mg, 적어도 8.2 mg, 적어도 8.5 mg, 적어도 8.8 mg, 적어도 9 mg, 적어도 9.2 mg, 적어도 9.5 mg, 적어도 9.8 mg, 적어도 10 mg, 약 1.3 mg 내지 약 7 mg, 약 1.5 mg 내지 약 3 mg, 약 1.5 mg 내지 약 5 mg, 약 1.5 mg 내지 약 7 mg, 약 1 mg 내지 약 4 mg, 약 1 mg 내지 약 5 mg, 약 1 mg 내지 약 7 mg, 약 1.8 mg 내지 약 5.8 mg, 약 1.5 mg 내지 약 5.5 mg, 및/또는 약 2 mg 내지 약 5 mg의 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를, 예를 들어, 20L 내지 90L/분의 유량으로 약 10초 이하 동안 NGI 캐스케이드 충격기 장치의 단계 4 이상으로 침착/전달한다. 예시적인 구체예에서, 상기 장치는 (상기 정의된 바와 같은) 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 투여량의 중량 기준으로 적어도 20%, 적어도 30%, 적어도 35%, 적어도 40%, 적어도 45%, 약 30% 내지 약 75%, 약 30% 내지 약 65%, 약 30% 내지 약 60%, 약 30% 내지 약 55%, 및/또는 약 30% 내지 약 50%를, 예를 들어, 약 20L 내지 약 90 L/분의 유량으로(약 10초 이하 동안) NGI 캐스케이드 충격기 장치의 단계 4 이상으로 침착/전달한다.

[0050] 분무기는 또한 U.S. 특허 번호 8,263,645 및 U.S. 특허 출원 공개 번호 2007/0193577, 2009/0118249, 및 2012/0118991에 기재되어 있으며, 이들의 전문은 참조로서 포함된다.

[0051] **아밀로이드-관련 질환**

[0052] 본원에 기재된 임의의 방법은 아밀로이드-관련 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 아밀로이드-관련 질환을 치료하는 방법을 포함한다. 다양한 예시적인 구체예에서, 상기 방법은 본원에 기술된 바와 같은 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 입자를 포함하는 분말의 양을 흡입을 통해 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 전술한 바와 같이, 대안적인 구체예에서, 상기 방법은 분무기를 사용하여 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 포함하는 용액의 입자의 양을 흡입을 통해 환자에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0053] 특정 이론에 구속되기를 바라지 않으며, 디소듐 크로몰린은 혈뇌 장벽을 관통하여 베타-아밀로이드 펩티드에 결합하고 아밀로이드 펩티드의 회합 및/또는 올리고머 및 고차 응집체로의 중합을 억제한다. 베타-아밀로이드 회합 및/또는 중합의 억제는 뉴런의 아밀로이드-매개 손상을 저지하는 것으로 여겨지고 뇌로부터 올리고머 및/또는 응집체의 제거를 향상시켜, 뇌에서 아밀로이드 축적을 늦추거나 중지시키거나 감소시킬 수 있다.

[0054] "아밀로이드-관련 질환"은 비정상적인 아밀로이드 응집 및/또는 축적과 관련된 질병 또는 병리학적 장애를 의미한다. 문헌[Eisenberg and Jucker, Cell, 148, 1188-1203 (2012)] 참조. 아밀로이드 축적은 신경퇴행성 장애에서 전신 아밀로이드증 및 관절염에 이르는 광범위한 장애와 관련되어 있다. 아밀로이드-관련 질환의 예는 알츠하이머병(베타 아밀로이드), 치매, 당뇨병 타입 2(IAPP), 파킨슨병(알파-시누클레인), 특발성 골수종, 아밀로이드 다발신경병증, 아밀로이드 심근병증, 전신 노인성 아밀로이드증, 전파성 해면상 뇌병증(예를 들어, 크로이츠펠트-야콥병)(PrPSc), 다운증후군, 헌팅턴병(헌팅틴), 갑상선의 골수 암종(칼시토닌), 죽상동맥경화증(아포지단 백질), 류마티스 관절염(혈청 아밀로이드 A), 대동맥 안쪽 아밀로이드(Medin), 프로락틴분비종양(프로락틴), 가족성 아밀로이드 다발신경병증(FAP)(트랜스티레틴), 전두엽 변성-tau(Tau), 가족성 영국 및 덴마크 치매(BriPP), 유전성 비-신경병증 전신 아밀로이드증(리소자임), 투석-관련 아밀로이드증(베타 2 마이크로글로불린), 핀란드 아밀로이드증(Gelsolin), 심방 아밀로이드증(심방 소듐이노 인자), 트랜스티레틴 가족성 아밀로이드증(TTR), 유전성 섬유소 알파-사슬 아밀로이드증(섬유소 알파-사슬), 운동 뉴런 질병, 격자 각막 디스트로피(케라토포테린), 근위축 측삭 경화증(SOD1), 및 뇌 아밀로이드 혈관병증(베타 아밀로이드, 시스타틴)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 예를 들어, 문헌[Koo et al., PNAS, 96(18), 9989-9990 (1999); Eisenberg and Jucker, 상술함] 참조. 아밀로이드-관련 질환의 다른 예는 두부 손상(외상성 뇌 손상)을 포함하고; 아밀로이드-β 플라크는 외상성 뇌 손상 후 몇 시간 내에 환자에서 발견되었다. 문헌[Johnson et al., Nature Reviews Neuroscience, 11, 361-370 (2010)] 참조.

[0055] 본원에서 사용되는 "치료하는" 및 "치료"는 아밀로이드-관련 질환 또는 염증성 또는 알레르기성 폐 질환(아래 설명됨)과 같은 질병과 관련된 징후 또는 증상의 중증도 및/또는 발생의 임의의 감소를 지칭한다. 따라서, "치료하는" 및 "치료"는 임의의 징후 또는 증상을 감소시키는 치료적 및 예방적 조치를 포함한다. 당업자는 아밀로이드-관련 질환 또는 이와 관련된 증상으로부터의 어느 정도의 보호 또는 개선이 인간 환자와 같은 대상체에게

유리하다는 것을 이해할 것이다. 예를 들어, 검출 가능한 아밀로이드 플라크와 같은 징후의 감소가 유리할 수 있다. 다른 예에서, 뇌척수액에서 가용성 아밀로이드 수준이 비정상적으로 낮은 수준에서 정상적인 연령-적합한 수준으로 증가하는 것이 또한 유리할 수 있다. 환자의 삶의 질은 대상체에서 증상의 중증도를 어느 정도 감소시키고/시키거나 증상의 출현을 지연시킴으로써 개선된다. 따라서, 한 양태에서 상기 방법은 대상체가 아밀로이드-관련 질환에 걸릴 위험이 있는 것으로 결정된 후 가능한 빨리 또는 대상체에서 아밀로이드 관련-질환이 나타난 후 가능한 빨리 수행된다. 예를 들어, 외상성 뇌 손상 환자에서 아밀로이드-β 플라크의 빠른 발달로 인해, 두부 손상 발생 후 가능한 빨리 치료를 시작함으로써 예후를 개선할 수 있다.

[0056] 아밀로이드 관련-질환의 위험성, 발병, 또는 존재의 검출은 다수의 기술 중 하나를 사용하여 수행된다. 아밀로이드 침착은, 예를 들어, 형광 염료, 원형 이색성, 및 X-선 회절을 사용하여 생체외에서 검출될 수 있다. 예를 들어, 생검 조직의 아밀로이드는 전형적으로 콩고 레드(Congo red)로 염색되고 편광 현미경으로 관찰될 때 녹색 복굴절을 나타낸다. 아밀로이드 플라크는, 예를 들어, 자기 공명 영상(MRI)(예를 들어, Baltés et al., Methods Mol Biol., 711, 511-33 (2011) 참조) 및 양전자 방출 단층촬영(PET)(Kepe et al., Methods Enzymol., 412, 144-60 (2006))을 사용하여 생체내에서 검출될 수 있다. 본원에 언급된 다수의 신경퇴행성 질환은 또한 정신 상태 및 신경심리학적 검사(예를 들어, 기억 및 문제 해결 평가) 및 혈액 검사(예를 들어, 알츠하이머병 바이오마커 시그니처에 대한 혈액 검사)를 수행함으로써 진단된다. 문헌[Burnham et al., "A blood-based predictor for neocortical Aβ burden in Alzheimer's disease: results from the AIBL study," Molecular Psychiatry (April 2013)] 참조.

[0057] **염증성 또는 알레르기성 폐 질환**

[0058] 본 발명은 본원에 기술된 바와 같은 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 입자를 포함하는 분말의 양을 흡입을 통해 환자에게 투여하는 단계를 포함하는 염증성 또는 알레르기성 폐 질환의 치료를 필요로 하는 환자에서 염증성 또는 알레르기성 폐 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 이러한 방법에 따른 용량 및/또는 투여 빈도는 통상적인 투여량 및 빈도와 비교하여 감소된다.

[0059] 염증성 또는 알레르기성 폐 질환은 천식, 만성폐쇄폐질환(COPD), 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS), 폐 섬유증, 만성 섬유증을 포함한다. 예를 들어, 천식은 폐에서 기도 통로의 염증 및 기도 과민성(AHR)과 관련된 질환이다. 천식은 또한 과도한 점액 생성으로 표시된다. 증상은 경미함(예를 들어, 약간의 숨가쁨)에서 심함(천명, 숨가쁨, 및/또는 흉부 압박)에 이르기까지 다양하며 사람마다 다르다. 천식 발작 동안, 기도 내층이 부풀어, 통로를 수축시키고 폐로의 및 폐로부터의 기류를 감소시킨다. 천식은, 예를 들어, 감염, 알레르겐, 화학 물질 및 연기, 오염 물질, 약물, 신체 활동, 스트레스, 및 식품 첨가물에 의해 유발되거나 촉발된다. 천식은 경증 간헐적(1주일에 최대 2일의 경증 증상), 경증 지속적(1주일에 증상이 2회 넘게 있지만, 매일은 아니며, 1회 또는 2회의 야간 에피소드/월), 중등도 지속적(매일 증상 및 3회 또는 4회의 야간 증상/월), 및 중증 지속적(대부분의 날에 그리고 종종 밤에 증상)의 4개의 일반적인 범주로 분류된다.

[0060] 본원에 기술된 바와 같이, "치료하는" 및 "치료"는 염증성 또는 알레르기성 폐 질환(예를 들어, 천식)과 관련된 증상의 중증도 및/또는 발생의 임의의 감소를 지칭하고, 따라서 치료적 및 예방적 조치를 포함한다. 예를 들어, 치료는 알레르기 또는 기도 과민성을 일으키기 쉬운 환자에서 천식 발작의 횟수 및/또는 중증도를 감소시킬 수 있다. 한 양태에서 상기 방법은 대상체가 염증성 또는 알레르기성 폐 질환에 걸릴 위험이 있는 것으로 결정된 후(예를 들어, 알레르기 또는 기도 과민성이 진단됨) 가능한 빨리 또는 대상체에서 염증성 또는 알레르기성 폐 질환(예를 들어, 천식)이 나타난 후 가능한 빨리 수행된다.

[0061] **조합 요법**

[0062] 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 선택적으로 하나 이상의 추가적인 약제와 함께 투여된다. 예를 들어, 아밀로이드-관련 질환의 경우, 추가적인 항-아밀로이드제 또는 항-염증제가 투여될 수 있다. 염증성 또는 알레르기성 폐 질환의 경우, 추가적인 항-천식제 또는 항-염증제, 또는 기도 과민성을 치료하는데 사용되는 다른 제제가 투여될 수 있다.

[0063] 추가적인 약제는 고체 투여 형태(예를 들어, 정제, 캡슐 및 분말) 및 액체 투여 형태(예를 들어, 용액, 현탁액, 에멀전, 시럽 및 엘릭서)를 포함하는 임의의 투여 형태로 제공될 수 있다. 추가적인 약제는 경구(예를 들어, 섭취 또는 흡입), 주사(예를 들어, 정맥내, 동맥내, 근육내, 피하, 피내, 관절내, 척수강내, 경막외, 뇌내, 또는 복강내), 협측, 직장, 국소, 경피, 비내, 폐 경로를 통해, 흡입을 통해, 또는 안구내를 포함하는 임의의 공지된 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 추가적인 약제는 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르와 동시

에 또는 순차적으로(즉, 전후에) 투여될 수 있다.

[0064] 추가적인 약제는, 예를 들어, 레보도파(Levodopa)(Sinemet), 항콜린제, 엘테프릴(Eldepryl), 스테로이드, 항히스타민제, 장기-작용성 또는 단기-작용성 베타-효능제, 면역조절제(예를 들어, 오말리주맙(Omalizumab)) 및 테오필린(Theophylline)을 포함한다.

[0065] 아밀로이드-관련 질환의 경우, 추가적인 약제는 콜린에스테라제 억제제(예를 들어, 도네페질(Donepezil)(Aricept®), 리바스티그민(rivastigmine)(Exelon®), 갈란타민(galantamine)(Razadyne®), 또는 타크린(Tacrine)(Cognex®)), NMDA 수용체 길항제(예를 들어, 메만틴(memantine)(Namenda®)), 감마 세크레타제 억제제(예를 들어, LY451039(세마가세스타트(Semagacestat), 엘리 릴리(Eli Lilly)), 금속 이오노포어(예를 들어, PBT2(Prana)), 스타틴, 및/또는 엔도카나비노이드(예를 들어, 아라키도노일에탄올아민, 테트라하이드로칸나비놀, 2-아라키도노일 글리세롤, 2-아라키도닐 글리세릴 에테르, N-아라키도노일-도파민, 또는 비로드하민(virodhamine))일 수 있다. 비스테로이드 항-염증성 약물의 예는 이부프로펜(ibuprofen), 아세틸살리실산(acetylsalicylic acid), 디플루니살(diflunisal), 살사레이트(salsalate), 텍시부프로펜(dexibuprofen), 나프록센(naproxen), 페노프로펜(fenoprofen), 케토프로펜(ketoprofen), 텍스케토프로펜(dexketoprofen), 플루르비프로펜(flurbiprofen), 옥사프로진(oxaprozin), 록소프로펜(loxoprofen), 인도메타신(indomethacin), 톨메틴(tolmetin), 설린닥(sulindac), 에토돌락(etodolac), 케토롤락(ketorolac), 디클로페낙(diclofenac), 나부메톤(nabumetone), 피록시카ם(piroxicam), 멜록시카ם(meloxicam), 테녹시카ם(tenoxicam), 드록시카ם(droxicam), 로르녹시카ם(lornoxicam), 이속시카ם(isoxicam), 메페남산(mefenamic acid), 메클로페남산(meclofenamic acid), 플루페남산(flufenamic acid), 톨페남산(tolfenamic acid), 셀레콕시브(celecoxib), 리코펠론(licofelone), 하이퍼포린(hyperforin), 및 피그워트(figwort)를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 바람직하게는, 비스테로이드 항-염증성 약물은 경구로(섭취 또는 흡입을 통해) 투여된다. 비스테로이드 항-염증성 약물(예를 들어, 이부프로펜)은 하루에 약 5 mg 내지 약 80mg, 예를 들어, 하루에 약 5 mg 내지 약 60 mg, 하루에 약 5 mg 내지 약 50 mg, 하루에 약 5 mg 내지 약 40 mg, 하루에 약 5 mg 내지 약 30 mg, 하루에 약 5 mg 내지 약 20 mg, 및/또는 하루에 약 5 mg 내지 약 15 mg의 양으로 투여될 수 있다. 비스테로이드 항-염증성 약물(예를 들어, 이부프로펜)은 하루에 1 내지 4회, 예를 들어, 하루에 1 내지 2회 투여될 수 있다. 예를 들어, 이부프로펜은 약 5 mg 내지 20 mg의 1일 1회 용량, 바람직하게는 약 10 mg의 1일 1회 용량으로 투여될 수 있다.

[0066] **블리스터 팩 및 키트**

[0067] 본 발명은 추가로 개별 전달 유닛의 그룹, 예를 들어, 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 함유하는 블리스터를 포함하는 블리스터 팩을 제공한다. 블리스터 팩은 당 분야에 공지되어 있으며, 일반적으로 미리 결정된 양의 약제를 운반하기 위한 복수의 이격된 버블 또는 웰(총괄적으로 본원에서 "블리스터"로 지칭됨)을 포함하는 고체 지지체를 포함한다. 필름 또는 막은 웰을 밀봉하고, 약제를 전달할 수 있게 하기 위해 구멍이 나거나 고체 지지체로부터 방출되기 쉽다. 블리스터 팩 및 개별 블리스터의 특정 형상, 비율, 및 치수는 특정 전달 장치에 사용되도록 조정될 수 있다. 예를 들어, 블리스터 팩은 건조 분말 흡입기에 삽입하기 위한 코일 또는 원형(예를 들어, 캐러셀) 카트리지로서 선택적으로 제공되며, 블리스터는 역 원뿔 또는 돔 형태로 형성된다. 또한, 블리스터의 수(용량의 수에 해당함)는 변할 수 있다.

[0068] 블리스터 팩은 블리스터의 내용물이 환경에 노출되지 않도록 보호하는 물질로 구성되며 환자에게 크로몰린을 전달하기 위한 흡입 장치와 함께 사용 가능하다. 적합한 물질은 PVC(폴리비닐 클로라이드), PVC/PVDC(폴리비닐리덴 클로라이드) 블렌드, PE(폴리에틸렌), PP(폴리프로필렌), 폴리스티렌, 셀로판, 폴리에스테르(예를 들어, 폴리에스테르 테레프탈레이트), 종이, 폴리아미드, PET(폴리에틸렌 테레프탈레이트), COC(사이클릭 올레핀 공중합체), 금속성(예를 들어, 알루미늄) 포일 및 이의 임의의 블렌드를 포함하나 이에 제한되지 않는다. 요망되는 경우, 상이한 물질이 층을 이루어 개별 블리스터 또는 블리스터 팩을 형성할 수 있다. 블리스터 팩은, 예를 들어, U.S. 특허 번호 5,497,763; 7,080,644; 7,828,150; 7,931,022; 및 8,291,900, 및 국제 특허 공개 번호 WO 1999/23180 및 WO 1989/01348(이들 모두는 그 전문이, 특히 각각의 블리스터 팩에 대한 설명과 관련하여 본원에 참조로서 포함됨)에 추가로 기술되어 있다.

[0069] 일반적으로, 블리스터는 약 15 내지 20 mg의 성분의 최대 용량을 가지며, 이는 활성 성분(즉, 크로몰린 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르) 및 약학적으로 허용되는 부형제 둘 모두를 포함한다.

[0070] 본 발명의 맥락에서, 블리스터 팩의 블리스터는 약 3 mg 내지 약 20 mg의 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르, 예를 들어, 3 mg 내지 약 19 mg, 3 mg 내지 약 18 mg, 3 mg 내지 약 17 mg, 약 3 mg 내지 약 15 mg, 약 3 mg 내지 약 14 mg, 약 3 mg 내지 약 13 mg, 약 3 mg 내지 약 12 mg, 약 3 mg 내지 약 11 mg, 약 3

mg 내지 약 10 mg, 약 3 mg 내지 약 9 mg, 약 3 mg 내지 약 8 mg, 약 3 mg 내지 약 7 mg, 약 4 mg 내지 약 20 mg, 약 6 mg 내지 약 18 mg, 약 8 mg 내지 약 17.5 mg, 또는 약 16.1 mg 내지 약 19.9 mg의 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르를 함유한다. 선택적으로, 추가량의 약학적으로 허용되는 부형제가 크로몰린과 함께 블리스터에 포함된다. 일부 구체예에서, 블리스터 대신 캡슐이 사용된다. 흡입기 장치용 캡슐은 당 분야에 잘 알려져 있다.

[0071] 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르는 고체 투여 형태, 바람직하게는 본원에 기재된 바와 같은 크로몰린의 약학적으로 허용되는 염 또는 에스테르의 입자를 함유하는 분말로 제공된다. 분말은 임의로 상기 기재된 바와 같이 하나 이상의 약학적으로 허용되는 부형제를 포함한다. 약학적으로 허용되는 부형제는, 존재하는 경우, 분말에 약 0.1 중량% 내지 약 80 중량%, 약 1 중량% 내지 약 80 중량%, 약 5 중량% 내지 약 80 중량%, 약 10 중량% 내지 약 80 중량%, 약 15 중량% 내지 약 80 중량%, 약 20 중량% 내지 약 80 중량%, 약 25 중량% 내지 약 80 중량%, 약 30 중량% 내지 약 80 중량%, 약 35 중량% 내지 약 80 중량%, 약 40 중량% 내지 약 80 중량%, 약 20 중량% 내지 약 75 중량%, 약 20 중량% 내지 약 70 중량%, 약 20 중량% 내지 약 65 중량%, 약 20 중량% 내지 약 60 중량%, 약 25 중량% 내지 약 55 중량%, 약 30 중량% 내지 약 50 중량%, 약 35 중량% 내지 약 45 중량%, 및/또는 약 40 중량%의 총량으로 포함된다.

[0072] 대안적으로, 본원의 일부 구체예에서, 크로몰린은 액체 용액 형태로 제공된다.

[0073] 일례에서, 본 발명은 블리스터 팩, 예를 들어, 본원에 기재된 블리스터 팩, 및 건조 분말 흡입기(DPI) 장치를 포함하는 키트를 추가로 제공한다. 일부 구체예에서, 키트는 캡슐 팩 및 건조 분말 흡입기(DPI) 장치를 포함한다. 다양한 구체예에서, 장치는 활성 건조 분말 흡입기 장치, 예를 들어, 건조 분말을 분리하기 위한 압전 진동기를 포함하는 챔버 및 분리된 분말이 픽업되어 환자에 의한 흡입을 위해 운반되는 기류 통로를 포함하는 건조 분말 흡입기 장치이다. 키트는 선택적으로 하나 이상의 추가적인 약제, 예를 들어, 비스테로이드 항-염증성 약물(예를 들어, 이부프로펜, 아세틸살리실산, 디플루니살, 살사레이트, 텍시부프로펜, 나프록센, 페노프로펜, 케토프로펜, 텍스케토프로펜, 플루르비프로펜, 옥사프로진, 록소프로펜, 인도메타신, 툴메틴, 설린당, 에토돌락, 케톨락, 디클로페낙, 나부메톤, 피록시카, 멜록시카, 테녹시카, 드록시카, 로르녹시카, 이속시카, 메페남산, 메클로페남산, 플루페남산, 툴페남산, 셀레콕시브, 리코펜론, 하이퍼포린, 및 피그위트)을 포함한다. 이러한 추가적인 약제는 고체 투여 형태(예를 들어, 정제, 캡슐 및 분말) 및 액체 투여 형태(예를 들어, 용액, 현탁액, 에멀전, 시럽 및 엘릭서)를 포함하는 임의의 공지된 투여 형태로 제공될 수 있다.

[0074] **실시예**

[0075] **실시예 1**

[0076] 차세대 제약 충격기(NGI) 캐스케이드 충격기 장치(MSP Corporation, Shoreview, Minnesota, US)를 사용하여 4개의 다른 흡입기 장치에 의한 크로몰린의 전달을 평가하였다.

[0077] 일회용 수동 건조 분말 흡입기 장치에 의한 크로몰린의 전달을 평가하였다. 수동 흡입기 장치는 전달될 분말을 함유하는 메시 패키지의 호흡-구동 박동을 포함하는 활성 입자 분산 메커니즘(ACTIVEMESH, Aespira)을 포함하였다.

[0078] 디소듐 크로모글리케이이트(DSCG)(Cambrex) 및 Lactohale LH300 락토스(Friesland Foods Domo)를 함유하는 블렌드를 4000 rpm의 속도로 Alpine Picoline 고전단 혼합기(모듈 Picomix)(Hosokawa Alpine, Augsburg, Germany)에서 3분 동안 블렌딩함으로써 제조하였다. 블렌드는 80:20(wt./wt.) DSCG:락토스를 함유하였다. 순수한 DSCG도 시험하였다. 샘플(순수한 크로몰린 또는 크로몰린:락토스 블렌드)을 수동 건조 분말 흡입기 장치에 부하시키고 2.4초 동안 대략 100 L/분의 유량으로 NGI 캐스케이드 충격기 장치를 사용하여 시험하였다.

[0079] 시험 결과는 표 1에 제공된다. 수동 흡입기 장치는 순수한 DSCG의 초기 용량의 단지 3% 그리고 블렌딩된 크로몰린의 초기 용량의 단지 6%만을 NGI 캐스케이드 충격기 장치의 단계 4 이상으로 전달하였다.

표 1				
DSCG:락토스 [wt./wt.]	초기 DSCG 용량 [mg]	미세 입자 용량 < 5 μm [μg] (초기 용량의 %)	단계 4 내지 8 [μg] (초기 용량의 %)	MMAD [μm]
100:0	5	430 (9%)	150 (3%)	>4
80:20	4	400 (10%)	240 (6%)	>4

[0080]

[0081]

PROHALER 사전-계량된 다중용량 수동 건조 분말 흡입기 장치(Aptar)에 의한 크로몰린의 전달을 평가하였다. PROHALER 흡입기는 처음에 크로몰린을 보다 효율적으로 전달할 것으로 예상되었는데, 그 이유는 장치가 환자에 의한 경구 흡입 전에 블리스터로부터 방출된 입자를 분리하기 위해 빠르게 요동치는 기류/전단 및 난류를 생성하기 때문이다. PROHALER 흡입기는 또한 용량 및 블리스터 카트리지 시스템의 호흡-촉발 개방을 포함하였다.

[0082]

디소듐 크로모글리케이이트(DSCG)(Cambrex) 및 락토스 일수화물(DMV-Fonterra Excipients)(등급: 13%의 미세분을 갖는 lactohale 200)을 함유하는 2개의 블렌드를 60분 동안 90 rpm의 속도로 블렌딩함으로써 제조하였다. 블렌드는 DSCG 및 락토스의 상대적인 양에 있어 상이하였고, 50:50(wt./wt.) DSCG:락토스 또는 20:80(wt./wt.) DSCG:락토스를 함유하였다. 블렌드를 블리스터스트립에 채운 후, 이어서 이를 PROHALER 흡입기 장치에 조립하고, 대략 35 L/분의 유량으로 NGI 장치를 사용하여 시험하였다.

[0083]

시험 결과는 표 2에 제공된다. 방출된 용량은 충격기 내로 발사된 DSCG의 총량을 나타낸다. 미세 입자 분획은 다음과 같이 계산된다: 미세 입자 분획 = 100% * 미세 입자 용량 / 방출된 용량. 크기가 3 μm 미만인 미세 입자 용량은 NGI 장치의 단계 4 이상으로 전달되는 크로몰린의 양에 대략 상응한다. 따라서, PROHALER 흡입기 장치는 블렌딩된 크로몰린(50:50 블렌드)의 초기 용량의 단지 약 4.4% 및 블렌딩된 크로몰린(20:80 블렌드)의 초기 용량의 단지 약 9.6%만을 NGI 캐스케이드 충격기 장치의 단계 4 이상으로 전달하였다.

표 2					
DSCG:락토스 [wt./wt.]	초기 DSCG 용량 [mg]	방출된 용량 [mg] (초기 용량의 %)	미세 입자 용량 <3 μm [μg] (초기 용량의 %)	미세 입자 분획 <3 μm [%]	MMAD [μm]
50:50	3.9	2.4 (61%)	170 (4.4%)	8	3.9
20:80	1.6	1.1 (69%)	154 (9.6%)	15	3.1

[0084]

[0085]

또한, TWISTER 흡입기 장치(Aptar)에 의한 크로몰린의 전달을 평가하였다. TWISTER 흡입기 장치는 캡슐-기반 건조 분말 흡입기이다. 블리스터와 비교하여, 캡슐은 통상적으로 약물 부하 용량이 훨씬 더 높다.

[0086]

디소듐 크로모글리케이이트(DSCG) 및 락토스를 함유하는 블렌드를 제조하였다. 블렌드를 TWISTER 흡입기 장치에 조립하고 대략 30 L/분의 유량으로 NGI 캐스케이드 충격기 장치를 사용하여 시험하였다.

[0087]

시험 결과는 표 3에 제공된다. TWISTER 흡입기 장치는 블렌딩된 크로몰린의 초기 용량의 단지 약 24%만을 NGI 캐스케이드 충격기 장치의 단계 4 이상으로 전달하였다.

표 3					
DSCG:락토스 [wt./wt.]	초기 DSCG 용량 [mg]	방출된 용량 [mg] (초기 용량의 %)	미세 입자 용량 <3 μm [μg] (초기 용량의 %)	미세 입자 분획 <3 μm [%]	MMAD [μm]
20:80	4.4	3.6 (82%)	1065 (24%)	29	>4

[0088]

[0089] 활성 건조 분말 흡입기 장치에 의한 크로몰린의 전달도 평가되었다. 흡입기 장치는 사출 성형 플라스틱 성분, 전자제품, 배터리, 및 약물 충전 블리스터를 포함하였다. 흡입기는 레버 아암을 포함하였고, 이의 작동시, 블리스터는 장치 내의 압전 진동기와 접촉하여 배치된 후 바늘에 의해 관통되었다. 흡입기는 또한 최소 들숨 유량을 초과한 후 압전 진동기를 자동으로 켜는 기류 센서를 포함하였다. 압전 진동기의 활성화는 분말 입자를 분리시켜 이들을 블리스터로부터 들숨 기류 내로 에어로졸화시켰다. 흡입기는 투여 시작시 및 성공적인 투여 완료의 확인으로서 시각적 피드백을 포함하여, 개선된 환자 순응을 용이하게 하였다. 유사한 장치는 20 L/분 내지 60 L/분 범위의 시험된 상이한 유량 각각에서 일관된 양의 약물을 전달하는 것으로 나타났다.

[0090] 디소듐 크로모글리케이트(DSCG)(Cambrex) 및 락토스 일수화물(DFE Pharma)(등급: lactohale LH201)을 함유하는 블렌드를 150 rpm의 속도로 15분 동안 블렌딩함으로써 제조하였다. 블렌드는 60:40(wt./wt.) DSCG:락토스를 함유하였다. 순수한 DSCG도 시험하였다. 샘플(순수한 크로몰린 또는 크로몰린:락토스 블렌드)을 블리스터에 채운 후, 이어서 이를 흡입기 장치에 조립하고, 대략 30 L/min의 유량으로 2초 동안 NGI 장치를 사용하여 시험하였다.

[0091] 시험 결과는 표 4에 제공된다. 미세 입자 용량은 직경 5 μm 미만의 회수된 크로몰린의 양이다. <5 μm의 미세 입자 분획은 NGI 캐스케이드 충격기 장치에서 회수된 크로몰린의 양(즉, 전달된 용량)의 백분율로 제공된다. 활성 흡입기 장치는 순수한 DSCG의 초기 용량의 42% 그리고 블렌딩된 크로몰린의 초기 용량의 43%를 NGI 캐스케이드 충격기 장치의 단계 4 이상으로 전달하였다. 따라서, 표 1 내지 3에 제공된 결과와 달리, 활성 건조 분말 흡입기 장치에 대한 결과는 1.5 mg 초과 및 투여량의 30% 초과가 NGI 캐스케이드 충격기 장치의 단계 4 이상으로 전달됨을 입증한다.

표 4					
DSCG:락토스 블렌드	초기 DSCG 용량 [mg]	미세 입자 용량 <5 μm [μg]	미세 입자 분획 <5 μm [전달된 용량의 %]	단계 4 내지 8 [μg] (초기 용량의 %)	MMAD [μg]
100:0	5	2321	59	2098 (42%)	2.6
60:40	5.8	2858	55	2505 (43%)	2.8

[0092]

[0093] **실시예 2**

[0094] **크로몰린의 약리학적 연구**

[0095] **물질 및 방법**

[0096] **투여 경로.** 크로몰린의 FDA-승인 투여 경로는 캡슐-기반 건조 분말 흡입기를 사용한 경구 흡입이며, 캡슐 당 20 mg의 크로몰린이 부하된다. 연구에 따르면 들숨 유량이 높으면, 흡입된 크로몰린은 사람의 폐로 전달되고, 흡입된 약물-전달 용량의 10-15%는 혈류로 흡수된다.

[0097] **크로몰린 제조.** 크로몰린은 Cambrex Proforma (Milan, Italy)에 의해 공급되고 흡입 등급 부형제를 사용하여 17.1 mg 용량의 흡입용 크로몰린을 제형화하는데 사용된다.

[0098] 크로몰린을 Cambrex에서 미크론화하여 평균 입자 크기가 5 미크론 이하가 되도록 하였다. 입자는 10 미크론 미만인 것이 중요하고, 입자의 대부분은 2 내지 5 미크론인데, 그 이유는 흡입 후 기도의 이차 기관지에 성공적으로 침착되는데 필요하기 때문이다.

[0099] 흡입용 크로몰린 캡슐은 Pharmaterials, Ltd(Reading, UK)에 의해 제조되었다. 제조된 크로몰린의 초기 특성화는 Pharmaterials에 의해 수행되었으며, 흡입에 적합한 입자 크기 분포(d50<5 μm 및 d90<10 μm)를 갖는 결정질 및 흡습성 물질인 것으로 밝혀졌다. 따라서, 분말 제형에 소수성 부형제를 사용하여 제품 성능 및 안정성을 개선할 필요가 있었다. 소수성 부형제의 첨가는 이러한 제형에 대한 수분의 부정적인 영향에 대한 건조 분말 흡입 제형의 고유한 내성을 제공한다. 건조 분말 흡입기(DPI) 제품에 상업적으로 사용되기 때문에 마그네슘 스테아레이트를 적합한 소수성 부형제로 선택하였다. 또한, 이의 안전성 프로파일은 잘 연구되어 있고 흡입 제품에서의 사용이 입증되었다. 이 경우 락토스 일수화물을 희석제로서 추가로 사용하였다. ALZT-OP1a의 각각의 제조된 캡슐은 17.1 mg의 크로몰린을 함유한다. 제형(크로몰린 및 플라시보)은 표 5에 제시되어 있다.

[0100] 표 5 ALZT-OP1a(크로몰린) 제형

성분	품질 표준	기능	ALZT-OP1a 조성물			
			플라시보		약물 생성물	
			%w/w	mg / 캡슐	%w/w	mg / 캡슐
크로몰린 소듐 (미크론화됨)	USP	활성	-	-	58.0	17.1 ^a
락토스 일수화물	NF	희석제	98.0	44.1	40.0	12.8
마그네슘 스테아레이트 (미크론화됨)	NF	안정화제	2.0	0.9	2.0	0.6
하이드록시프로필 메틸셀룰로스 캡슐 ^b	내부(In-house)	캡슐화	NA	NA	NA	NA
총			100%	45	100%	32

[0101]

[0102]

USP: 미국 약전; NF: 국립 처방집

[0103]

^a 캡슐 당 크로몰린 소듐, USP의 중량은 무수 기준으로 17.1 mg이다(있는 그대로 기준으로 캡슐 당 18.6 mg).

[0104]

^b 하이드록시프로필 메틸셀룰로스 캡슐은 건조 분말 흡입기를 통해 약물 생성물을 계량하고 전달하는 기능만을 하며 투여 동안 섭취되지 않는다.

[0105]

AZHALER. AZHALER DPI(239700001AB-Rs01)는 ALZT-OP1a(크로몰린)와 함께 사용하기 위해 Plastiapae S.p.a(Italy)에 의해 제조된 단일용량 흡입기 장치이다. 이것은 흡입 분말을 에어로졸 형태로 환자의 폐로 전달 하는데 사용되는 단일-용량 장치이다. 흡입기는 용기, 밸브, 및 마우스피스로 구성된다. 이 연구에서는 저 저항 모델(80L 기류 저항)이 사용되었다. 이들 장치는 c.80 L/분으로 4 kPa의 압력 강하에 도달하며, 즉, 노인, 어린이 및 중증 호흡기 장애가 있는 환자를 포함하는 광범위한 환자 집단에 사용하기에 적합하다.

[0106]

투여량. AZHALER의 경우, 결과는 API의 17.1 mg에 대해 약 4-5 mg의 크로몰린(전신 흡수에 필요한 <3 미크론 크기 입자를 갖는 충격기 분획에서)을 나타낸다(NGI 단계 4-MOC 표 1 참조)

[0107]

· $4-5 \times 10^{-3} \text{ g} / 512 \text{ g/mol} =$ 크로몰린 혈장 수준의 7.8-9.8 마이크로몰

[0108]

혈장으로부터 뇌에서의 0.2-1% 흡수를 가정하면 = 16-98 나노몰을 / 1.5L 뇌로 나누어 = 뇌에서 11-66 nM 크로몰린/L(하루에). 따라서, AZHALER 장치로 흡입한 17.1 mg 크로몰린은 뇌에서 11-66 nM 농도를 초래하는 것으로 추정된다.

[0109]

연구 설계. I 상 오픈-라벨 연구의 주요 목적은 크로몰린의 단일 17.1 mg 흡입 용량의 투여 후 혈장 및 CSF에서 크로몰린의 PK를 결정하는 것이었다. 이 연구는 또한 34.2 mg의 크로몰린의 투여 후 혈장 및 CSF에서 크로몰린의 PK를 평가하였다(2분 이하의 간격으로 17.1 mg의 2회 연속 흡입 용량의 투여가 수행됨). 이 연구의 이차 목적은 투여 후 크로몰린의 단일 또는 이중 용량의 안전성 및 내약성을 평가하는 것이었다. 연구 집단은 폐 기능 검사로 확인된 호흡기 질환이 없는 양호한 일반적인 건강 상태의 연령이 55-75세인 24명의 정상적이고 건강한 지원자로 구성되었다.

[0110]

결과

[0111] 결과는 혈장에서 크로몰린의 PK 프로파일이 단일 용량(17.1 mg) 흡입 후 22.8 ± 16.6 분(범위 6-60분)에 평균 C_{max} 가 46.7 ± 33.0 ng/ml(범위 14.0-133.0 ng/ml)이고 이중 용량(34.2 mg) 흡입 후 22.2 ± 19.4 분(범위 6-60분)에 평균 C_{max} 가 96.8 ± 46.2 ng/ml(범위 36.1-236.0 ng/ml)인 빠른 흡수 단계를 특징으로 하였음을 나타내었다. 혈장에서 크로몰린의 평균 걸보기 $t_{1/2}$ 은 단일 용량(17.1 mg) 흡입 후 1.75 ± 0.9 h(범위 0.6-3.7 h) 및 이중 용량(34.2 mg) 흡입 후 1.91 ± 0.7 h(범위 0.7-3.8 h)이었고, 이는 적당한 제거를 나타낸다. 혈장에서 크로몰린의 평균 AUC_{0-inf} 는 단일(17.1 mg) 및 이중(34.2 mg) 용량 흡입 후 각각 용량이 195.71 ± 97.33 h*ng/ml(범위 93.3-287.0 h*ng/ml)에서 284.55 ± 91.29 h*ng/ml(범위 154.8-443.3 h*ng/ml)로 증가함에 따라 증가하였다.

[0112] 크로몰린 혈장 PK 파라미터는 표 6에 요약되어 있다.

[0113] 표 6 크로몰린에 대한 혈장 약동학적 파라미터

용량	AUC_{0-inf} (h*ng/ml)	$T_{0.5}$ (h)	T_{max} (h)	C_{max} (ug/L)	Cl/F (mL/h)	Vd/F (mL)
17.1 mg						
평균 (SD)	195.71 (97.33)	1.75 (0.847)	0.38 (0.276)	46.69 (32.965)	108532.36 (65822.400)	137487.60 (5916.345)
중간	206.92	1.56	0.25	36.20	82640.18	134426.90
최소, 최대	93.3, 287.0	0.6, 3.7	0.1, 1.0	14.0, 133.0	59593.2, 183363.7	133728.6, 144307.3
34.2 mg						
평균 (SD)	284.55 (91.29)	1.91 (0.695)	0.37 (0.323)	96.75 (46.217)	132178.06 (42254.442)	330386.32 (133203.378)
중간	262.31	1.80	0.23	76.50	130382.20	263533.00

[0114]

[0115] CSF에서 크로몰린의 검출 가능한 수준은 뇌로의 약물 전달을 나타내었다. 최대 4시간의 관찰된 시간 간격 동안 CSF에서 평균 C_{max} 는 단일 용량(17.1 mg) 흡입 후 3.72 ± 0.704 h에 0.24 ± 0.077 ng/ml(범위 0.2-0.4 ng/ml) 및 이중 용량(34.2 mg) 흡입 후 3.45 ± 0.952 h에 0.34 ± 0.171 ng/ml(범위 0.2-0.6 ng/ml)였다. CSF 샘플에 대한 관찰 기간(0-4시간)이 너무 짧아서 $t_{1/2}$ 을 결정할 수 없었다. 혈장에서 크로몰린 AUC는 단일(17.1 mg) 및 이중(34.2 mg) 용량 흡입 2시간 후에 CSF에서보다 각각 675배 및 809배 더 높았고 단일 및 이중 용량 흡입 4시간 후에 각각 232배 및 299배 더 높았다.

[0116] 이러한 결과는 흡입된 크로몰린이 심폐를 통해 혈액으로, 그리고 이어서 뇌와 CSF로 수송됨을 나타낸다. CSF에서 크로몰린의 농도는 요추 천자의 4시간까지 증가하였다.

[0117] **실시예 3**

[0118] 초기 알츠하이머병의 증거를 가진 대상체에서 ALZT-OP1의 III 상 안전성 및 효능 연구

[0119] 연구 설계.

[0120] **연구 대상체.** 이 III 상 연구는 초기 AD의 증거를 가진 대상체에 대한 무작위, 이중-맹검, 플라시보-제어 연구로 설계되었다.

[0121] 대상체를 흡입용 크로몰린으로 구성될 그룹 I 아암, 또는 흡입되는 플라시보로 구성될 그룹 II 플라시보 아암으로 무작위 배정할 것이다.

[0122] 표 7. - 치료 그룹

그룹	대상체의 수	치료
I	150	ALZT-OP1a (활성 크로몰린의 q.d. 흡입)
II	150	플라시보의 q.d.흡입

[0123]

[0124] 최소 200명의 평가 가능한 대상체가 무작위로 배정되어 활성 연구 약물 또는 플라시보를 함유하는 2개의 가능한 치료 과제 중 하나를 받을 것이다.

[0125] 대상체 낙오(추정 비율 30%)의 이유를 들어, 치료 아암 당 최소 100명의 평가 가능한 대상체를 달성하기 위해, 최대 300명(또는 치료 아암 당 150명 대상체)을 모집하고 무작위 배정할 것으로 예상된다.

[0126] **투여량 및 제형.** 연구 약물은 1일, 12주, 24주, 및 48주에 12 또는 24주 공급물로서 분배된다. 크로몰린 분말 블렌드 또는 플라시보를 AZHALER 건조 분말 흡입기 장치와 함께 사용하기 위해 캡슐에 채울 것이다. 각각의 캡슐은 부형제로서 마그네슘 스테아레이트 뿐만 아니라 17.1 mg의 활성 성분(크로몰린) 및 흡입 등급 락토스 일수화물, 또는 플라시보(락토스 단독)를 함유할 것이다. 이 연구에서 시험되는 1일 1회 크로몰린 용량은 친식 치료를 위해 1일 4회 승인된 용량 수준(하루에 총 80 mg 크로몰린[17.1/80])의 용량인 약 21%이다.

[0127] **연구 요법.** 총 대상체 참여 기간은 약 74주 또는 7회 방문으로 예상된다. 모든 대상체는 적격성을 결정하기 위해 초기 스크리닝 방문(-21일 내지 -1일) 및 치료 시작 전에 적격성을 확인하기 위한 기준선 방문(1일)을 가질 것을 필요로 하고, 이후 4, 12, 24, 48 및 72주에 클리닉으로 돌아올 것을 요청하는 72주의 일일 투여를 완료하도록 요청받았다.

[0128] 연구 약물 순응도 및 병용 약물 사용은 연구 내내 예정된 방문에서 평가될 것이다.

[0129] **연구 목표(들).**

[0130] · 플라시보와 비교하여 경구 흡입된 크로몰린의 치료 요법의 CDR-SB 평가에 의한 효능을 평가하기 위함.

[0131] · 이 치료 요법이 초기 AD의 증거를 가진 대상체에서 인지 및 기능 저하를 늦추거나, 정지시키거나 역전시키는 지를 결정하기 위함.

[0132] **연구 종말점.**

[0133] 이 연구의 일차 종말점은 플라시보 그룹과 비교하여 크로몰린 치료 그룹의 대상체에 대한, 기준선에서 72주까지 임상 치매 등급 시험(CDR-SB)에 의해 측정된 인지 및 기능 수행의 현저한 안정화/개선이다.

[0134] **효능의 평가**

[0135] **효능 파라미터를 평가, 기록, 및 분석하는 방법.** 일차 효능 변수는 반복 측정(MMRM) 접근법에 대한 혼합-효과 모델을 사용하여 분석될 것이다. 모델은 고정된 효과 치료, 방문, 방문 상호작용에 의한 치료, 지역(미국, 유럽, 아시아/태평양) 및 공변량 APOe4(하나 이상의 대립유전자, 대립유전자 없음), 항-치매 약물 사용(부재, 존재), 기준선 CDR-SB 및 비정형 상관관계 매트릭스를 가정한 연령을 포함할 것이다.

[0136] **임상 치매 등급(CDR).** CDR은 치매의 임상 병기결정 도구이다. 이것은 기억, 지향, 판단 & 문제 해결, 공동체 문제, 가정 & 취미, 및 개인 관리의 인지 및 기능 수행의 6개 도메인을 특징으로 한다. 각 등급을 만드는데 필요한 정보는 환자 및 신뢰할 수 있는 정보원 또는 방계원(예를 들어, 가족 구성원)의 반정형 인터뷰를 통해 확보된다. CDR 설문지는 임상가가 인터뷰 데이터 및 임상적 판단에 근거하여 적절한 등급을 정하도록 안내하는 설명의 기준을 제공한다. CDR은 스크리닝 및 12, 24, 48, 및 72주에 수행된다.

[0137] **전반적인 임상 치매 등급(CDR): 질병 병기결정.** Washington University 전반적인 CDR 점수(5 단계: 0, 0.5, 1, 2, 3)는 초기 AD와 일치하는 대상체 집단을 스크리닝하고 선택하기 위한 포함 기준으로 사용될 것이다. 대상체는 적어도 0.5의 Memory Box 점수와 함께 0.5의 전반적인 CDR 점수(약간 손상됨)를 가져야 한다. 각각의 전반적인 점수는 Washington University 온라인 알고리즘을 사용하여 계산될 것이다.

[0138] **임상 치매 등급 - Boxes의 합(CDR-SB): 질병 중증도.** CDR-SB 점수(점수 범위 0-18)는 연구의 주요 종말점으로 작용하며 연구 그룹 비교, 질병 진행 모니터링, 및 활성 그룹과 플라시보 그룹 간의 치료 효과 평가에 사용될

것이다. CDR-SB 점수 0은 정상 기능을 나타내고 18점은 중증 손상을 나타낸다. 전반적으로, CDR-SB는 경증 치매 환자에서 전반적인 CDR보다 더욱 자세한 정량적 일반 지표를 제공할 것으로 예상된다. CDR-SB는 스크리닝 및 12, 24, 48, 및 72주에 수행된다.

- [0139] **최소-정신 상태 검사(MMSE).** MMSE는 성인 참가자의 인지 기능 수준을 평가하기 위한 간단한 시험이다. 시험은 다음 영역에서 수행된다: 시간 및 장소에서의 지향, 학습 및 즉각 회상, 정신 제어 및 집중, 단기 회상, 명명 능력, 언어 표현, 언어적 이해, 작문 이해, 작문 능력, 및 시공간 조정. 점수 범위는 0(최대 인지 결핍)에서 30(인지 결핍 없음)까지이다. MMSE는 스크리닝 및 12, 24, 48, 및 72주에 수행된다.
- [0140] **Wechsler 기억 등급-3판(WMS-III): 논리 기억 II(LM II).** Wechsler 기억 등급-3판(WMS-III)은 다양한 기억 기능을 측정하도록 설계된 신경심리학적 검사이다. 완전한 WMS-III는 11개의 하위검사로 구성된다:
- [0141] 1) 간단한 인지 상태 검사(선택적),
 - [0142] 2) 시각 재현 I,
 - [0143] 3) 논리 기억 I,
 - [0144] 4) 공간 추가,
 - [0145] 5) 시각 재현 II,
 - [0146] 6) 논리 기억 II,
 - [0147] 7) 언어적 연상 학습 I,
 - [0148] 8) 설계 I,
 - [0149] 9) 부호 따라하기,
 - [0150] 10) 언어적 연상 학습 II,
 - [0151] 11) 설계 II.
- [0152] 현재 연구에서, 논리 기억 II 하위검사는 지연된 기억 기능을 평가하는데 사용될 것이다. WMS-III 논리 기억 I (즉각 회상) 및 논리 기억 II(지연된 회상) 둘 모두가 스크리닝(단독)에서 주어지지만, 논리 기억 II 점수만을 포함 기준으로 사용할 것이다. 포함 가능한 LM II 점수는 대상체의 교육 년수에 따라 분류될 것이다.
- [0153] 논리 기억 II는 논리 기억 I을 제공한 지 30분 후에 제공될 것이다.
- [0154] **CSF 바이오마커 분석.** CSF A β -42수준 ≥ 200 pg/mL 및 ≤ 600 pg/mL가 연구 참가에 필요하다. CSF 수집 절차에 동의한 후, 다른 모든 연구 참가 요건을 충족하는 대상체는 연구 적격성을 확인하기 위해 스크리닝(-21일에서 -1일)에 CSF 수집을 위한 요추 천자를 받을 것이다. 자발적으로, 대상체는 또한 연구 종료시(72주차 또는 72주 후 1주일 이내에)에 후속 분석 및 기준선 분석으로부터의 변화에 대한 CSF 샘플을 제공할 수 있다. 스크리닝 및 연구 종료시에 이중 CSF 샘플이 수집될 것이다. 연구 적격성을 확인하기 위해 하나의 스크리닝 CSF 샘플을 분석할 것이다; 백업 샘플은 연구가 완료될 때까지 -20°C 또는 -80°C에서 냉동 보관되며, 이 시점에 샘플은 드라이 아이스 상에서 중앙 시험 시설로 배송될 것이다. 연구 종료 샘플은 후속 분석을 위해 -20°C 또는 -80°C에서 냉동 보관될 것이다. 요추 천자는 임상 장소 프로토콜에 따라 수행되어야 하며 현행 CSF 샘플 표준화 절차를 따라야 한다.
- [0155] 초기 AD를 갖는 환자에게 17.1 mg의 용량으로 매일 투여되는 크로몰린 단일요법은 크로몰린과 이부프로펜의 조합 요법만큼 인지 및 기능 수행의 안정화/개선에 효과적일 수 있다.