(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0144178
(43) 공개일자 2024년10월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
*C07D 215/48* (2006.01) *A61K 31/47* (2006.01)
*A61K 47/26* (2017.01) *A61K 9/00* (2006.01)
*A61P 11/00* (2006.01) *A61P 11/08* (2006.01)
*A61P 9/12* (2006.01)
(52) CPC특허분류
*C07D 215/48* (2013.01)
*A61K 31/47* (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7025655
(22) 출원일자(국제) 2022년12월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년07월29일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2022/087954
(87) 국제공개번호 WO 2023/126437
국제공개일자 2023년07월06일
(30) 우선권주장
21218165.5 2021년12월29일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
**바이엘 악티엔게젤샤프트**
독일 51373 레버쿠젠, 카이저-빌헬름-알리 1
**바이엘 파마 악티엔게젤샤프트**
독일 베를린 뮬레르스트라쎄 178 (우편번호 : 데-13353)
(72) 발명자
**베커-펠슈터 에바 마리아**
독일 42327 부퍼탈 뒤셀러 호헤 22
**티넬 한나**
독일 42113 부퍼탈 인 데르 비크 16
*(뒷면에 계속)*
(74) 대리인
**김진희, 김태홍**

전체 청구항 수 : 총 15 항

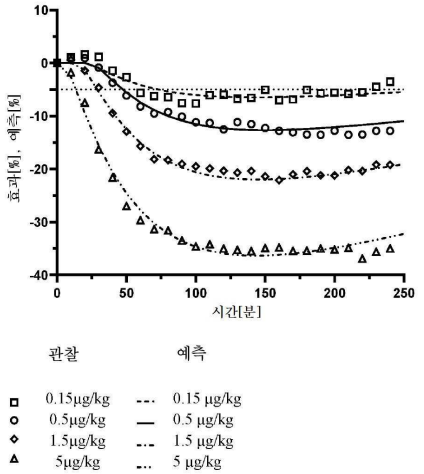
(54) 발명의 명칭 **심폐 장애의 치료**

## (57) 요 약

본 발명은 심폐 및 폐 장애, 예컨대, 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)의 흡입 치료에서의 화학식 (I), 바람직하게는 이의 염 또는 용매화물 또는 수화물

(뒷면에 계속)

## 대 표 도




도 1: 미니 돼지에게 0.15 ㎍/kg, 0.5 ㎍/kg, 1.5 ㎍/kg 및 5 ㎍/kg(폐 침착 용량으로 표시되는 용량)의 비교예 11의 투여(액체 에어로졸로서 7분 흡입) 후 관찰되고(기호) 피팅된(실선) 폐동맥압(=PAP) 변화. 5%의 관련 PAP의 감소는 점선으로 표시됨.

중 하나의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 또는 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 용도에 관한 것으로, 240㎍ 내지 4000㎍, 바람직하게는 480㎍ 내지 2000㎍의 화학식 (I), 바람직하게는 이의 염 또는 용매화물 또는 수화물 중 하나의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태 또는 화학식 (I-M-II)의 일수화물 (II)의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 흡입 투여 형태는 특히 전체 과정에 대한 치료 개시 후부터 적어도 연속 2일의 기간 동안, 바람직하게는 적어도 연속 2일 내지 7일, 바람직하게는 적어도 연속 14일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 이를 필요로 하는 환자에게 투여되되, 흡입 투여 형태는 바람직하게는 활성 성분과 약제학적으로 적합한 부형제 또는 담체의 조합을 포함하고, 바람직하게는 활성 성분 및 약제학적으로 적합한 부형제는 경질 캡슐에 충전되는 것을 특징으로 한다.

(52) CPC특허분류
*A61K 47/26* (2013.01)
*A61K 9/0075* (2013.01)
*A61P 11/00* (2018.01)
*A61P 11/08* (2018.01)
*A61P 9/12* (2018.01)
*C07B 2200/13* (2013.01)

(72) 발명자
**한 미카엘**
독일 40764 랑엔펠트 리터바흐 42디
**랑 디터**
독일 42553 벨베르트 비머스베르거 슈트라쎄 60
**바이만 게릿**
독일 51429 베르기슈 글라드바흐 사틀러베크 12
**나겔슈미츠 요하네스**
독일 42327 부퍼탈 줌 그로센 부쉬 58
**디에츠 리사**
독일 42111 부퍼탈 안 데르 그렌체 17
**살레 사운도스**
독일 42113 부퍼탈 암 쟈그하우스 93
**정 데이비드**
독일 58453 비텐 코닉스홀츠 62
**테레베시 일디코**
독일 14195 베를린 라이헨슈타이너 베크 5
**문드리 토비아스**
독일 10781 베를린 로젠하이머 슈트라쎄 29
**리히터 아네트**
독일 13086 베를린 고야슈트라쎄 8에이
**올레니크 브리타**
독일 46242 보트로프 루드거슈트라쎄 22
**케일 비르기트**
독일 40231 뒤셀도르프 주데텐슈트라쎄 36
**뢰슬러, 베른트**
독일 42115 부퍼탈 아닐린슈트라쎄 8
**페이 페터**
독일 42111 부퍼탈 암 에이크호프 23
**쉬르머 헤이코**
독일 42655 졸링겐 딩스하우저 슈트라쎄 51에이
**베커 귀도**
독일 47800 크레펠트 보델슈빙슈트라쎄 20
**보데 클레멘스**
독일 51375 레버쿠젠 리하르트-바그너-슈트라쎄 24
**파버 헬렌**
독일 41539 도르마겐 콜비츠슈트라쎄 77
**에거 줄리안**
독일 42855 렘샤이트 안톤-쿠퍼스-베크 15
**패리 마크**
영국 씨비11 3비엘 에식스 새프런 월든 릴스톤 웨이 59
**워드 데이비드**
영국 씨비23 7디에프 캠브리지셔 콤버턴 더 밸리 5
**비트레 세실**
영국 에스지8 7알비 캠브리지셔 트리플로 쉐랄드 크로프트 레인 31

# 명 세 서

## 청구범위

### 청구항 1

심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산으로서, 240㎍ 내지 4000㎍의 화학식 (I-M-I)의 결정질 변형 일수화물 I 형태의 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 흡입 투여 형태가 적어도 연속 2일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 이를 필요로 하는 환자에게 투여되되, 상기 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 6.9, 7.2, 7.3, 12.8 및 29.2에서의 피크를 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 담체로서 락토스 일수화물을 포함하되, 상기 담체는 거친 락토스와 미세 락토스의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산이 특히 질환의 전체 과정에 대한 치료 개시 후부터 적어도 연속 14일의 기간 동안 투여되는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

### 청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 480㎍ 내지 2000㎍의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 형태 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

### 청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 캡슐 내 건조 분말로서 화학식 (I-M-I)의 일수화물 형태 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

### 청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I-M-I)의 일수화물 형태 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산이 건조 분말 흡입기를 통해 투여되는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡

시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

**청구항 7**

심폐 장애를 치료하는 방법으로서, 240㎍ 내지 4000㎍의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 흡입 투여 형태를 이를 필요로 하는 환자에게 적어도 연속 5일 내지 7일 동안 1일 1회 또는 2회 투여하는 단계를 포함하되, 상기 화학식 (I-M-I)의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 12.8 및 29.2, 바람직하게는 6.9, 7.2, 7.3, 12.8 및 29.2에서의 피크를 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애를 치료하는 방법.

**청구항 8**

제7항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 캡슐 내에 건조 분말로서 활성 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애를 치료하는 방법.

**청구항 9**

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 심폐 장애는 폐동맥 고혈압(pulmonary arterial hypertension: PAH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(pulmonary hypertension: PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(pulmonary hypertension with idiopathic interstitial pneumonia: PH-IIP)으로 이루어지는 목록으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 방법 또는 용도.

**청구항 10**

심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제로서, 240㎍ 내지 4000㎍의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 흡입 투여 형태를 포함하되, 상기 화학식 (I-M-I)의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 12.8 및 29.2, 바람직하게는 6.9, 7.2, 7.3, 12.8 및 29.2에서의 피크를 포함하고, 상기 약제는 이를 필요로 하는 환자에게 적어도 연속 2일 동안 1일 1회 또는 2회 투여되는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제.

**청구항 11**

심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물로서, 건조 분말 흡입기 및 240㎍ 내지 4000㎍의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 건조 분말 제형을 함유하되, 상기 화학식 (I-M-I)의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 12.8 및 29.2, 바람직하게는 6.9, 7.2, 7.3, 12.8 및 29.2에서의 피크를 포함하고, 상기 패키지는 적어도 연속 2일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회의 빈도로 상기 건조 분말 제형을 투여하기 위한 지침을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

**청구항 12**

제11항에 있어서, 상기 심폐 장애는 폐동맥 고혈압(PAH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)으로 이루어지는 목록으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

**청구항 13**

제11항 또는 제12항에 있어서, 상기 패키지는 흡입에 의해 심폐 장애를 치료하기 위해 상기 건조 분말 제형을

사용하기 위한 지침을 추가로 포함하되, 상기 흡입 절차는 상기 캡슐을 건조 분말 흡입기에 넣은 다음, 한 번 깊게 흡입한 후 환자가 약 2초 동안 숨을 참아야 하며, 이에 의해 건조 분말 약물이 기류에서 심부 폐 영역의 표면으로 응축되어 의도된 약리학적 작용 부위에 가깝게 침착되는 것으로 기술되어 있는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

**청구항 14**

제9항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 분말 제형은 캡슐 내에 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 일수화물 형태 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

**청구항 15**

제9항 내지 제14항에 있어서, 상기 건조 분말 제형은 480㎍ 내지 2000㎍의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

## *발명의 설명*

### *기 술 분 야*

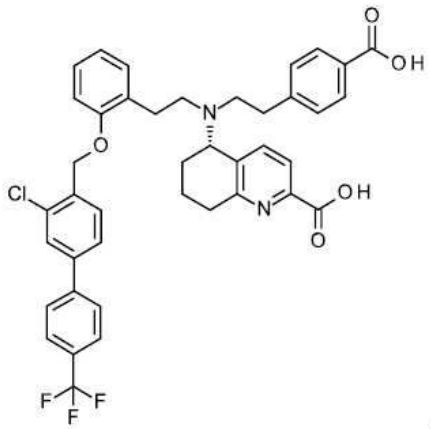
[0001] 본 발명은 심폐 및 폐 장애, 예컨대, 폐동맥 고혈압(pulmonary arterial hypertension: PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(chronic tromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(pulmonary hypertension: PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(만성 obstructive pulmonary disease: PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(pulmonary hypertension with idiopathic interstitial pneumonia: PH-IIP)의 흡입 치료에서의 화학식 (I), 바람직하게는 이의 염 또는 용매화물 또는 수화물 중 하나의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 또는 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 용도에 관한 것으로, 240㎍ 내지 4000㎍, 바람직하게는 480㎍ 내지 2000㎍의 화학식 I, 바람직하게는 이의 염 또는 용매화물 또는 수화물 중 하나의 형태, 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 또는 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 흡입 투여 형태는 특히 질환의 전체 과정에 대한 치료 개시 후부터 적어도 연속 2일, 바람직하게는 적어도 연속 2일 내지 7일의 기간 동안, 바람직하게는 적어도 연속 14일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 이를 필요로 하는 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하되, 흡입 투여 형태는 바람직하게는 활성 성분과 약제학적으로 적합한 부형제 또는 담체의 조합을 포함하고, 바람직하게는 활성 성분 및 약제학적으로 적합한 부형제는 경질 캡슐에 충전된다.

[0002] 또한, 본 발명은 특히 전체 과정에 대한 치료 개시 후부터 2일 이상, 바람직하게는 적어도 연속 2일 내지 7일의 기간 동안, 바람직하게는 적어도 연속 14일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 이를 필요로 하는 환자에게 흡입을 통해 투여되는, 바람직하게는 건조 분말 제형의 형태의, 선택적으로 공동(cavity), 예를 들어, 경질 캡슐에 충전되는 활성 성분의 240㎍ 내지 4000㎍, 바람직하게는 480㎍ 내지 2000㎍을 포함하는 화학식 (I), 바람직하게는 이의 염 또는 용매화물 또는 수화물 중 하나의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 또는 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 및 선택적으로 약제학적으

로 적합한 부형제 또는 담체를 포함하는, 심폐 장애, 예컨대, 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제에 관한 것이다.

[0003] 또한, 본 발명은 활성 성분 및 약제학적으로 적합한 부형제 또는 담체, 바람직하게는 선택적으로 경질 캡슐에 충전된 활성 성분 및 약제학적으로 적합한 부형제를 포함하는 흡입 투여 형태, 바람직하게는 건조 분말 제형으로서 심폐 장애, 예컨대, 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)의 치료에 사용하기 위한 흡입성 약제를 제조하기 위한 화학식 (I), 바람직하게는 이의 염 또는 용매화물 또는 수화물 중 하나의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 또는 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 용도에 관한 것이되, 약제는 특히 전체 과정에 대한 치료 개시 후부터 2일 이상, 바람직하게는 적어도 연속 2일 내지 7일의 기간 동안, 바람직하게는 적어도 연속 14일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 이를 필요로 하는 환자에게 투여되고, 약제는 240㎍ 내지 4000㎍, 바람직하게는 480㎍ 내지 4000㎍, 바람직하게는 480㎍ 내지 2000㎍의, 바람직하게는 염 또는 용매화물 또는 수화물 중 하나의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-2-카복실산, 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 또는 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함한다.

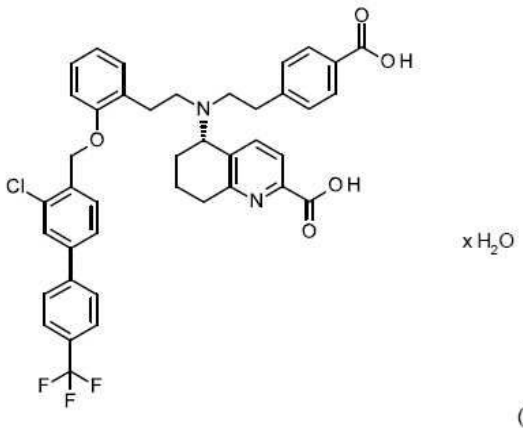
[0004] (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산은 하기 화학식 (I)에 해당한다:



(I)

[0005] .

[0006] 즉, 유사다형성 형태인 일수화물 I(I-M-I) 또는 유사다형성 형태 일수화물 II(I-M-II)인 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 신규한 결정질 형태는 화학식 (I-M-I), (I-M-II)에 해당한다.



(I-M-I), (I-M-II)

[0007]

[0008] 화학식 (I), (I-M-I) 및 (I-M-II)의 화합물은 용해성 구아닐레이트 사이클레이스의 활성화제로서 작용하고, 예를 들어, 폐동맥 고혈압(PAH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)의 치료와 같은 폐, 심폐 및 심혈관 질환의 예방 및/또는 치료에 사용하기 위한 약제로서 사용될 수 있으며, 보다 구체적으로 이는 심폐 장애, 예컨대, 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, PH-COPD 및 PH-IIP를 치료하는 방법에 관한 것이다.

## *배 경 기 술*

[0009] 폐고혈압(PH)은 치료하지 않으면 진단 후 몇 년 이내에 사망에 이르는 진행성 폐 장애이다. 폐고혈압은 평균 폐동맥압(mean pulmonary arterial pressure: mPAP)의 상승으로 정의된다(휴식 시 정상 수치 < 20㎜Hg). 폐고혈압의 병태생리는 폐 혈관의 혈관 수축 및 재형성을 특징으로 한다. 만성 PH에서는 주로 비근육화된 폐 혈관의 신생근육화가 일어나고, 이미 근육화된 혈관의 혈관 근육은 둘레가 증가한다. 이러한 폐 순환의 폐색 증가는 우심에 점진적인 스트레스를 초래하여 우심으로부터의 박출량(output)을 감소시키고 결국 우심 부전으로 이어진다(M. Humbert et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004, *43*, 13S-24S). 특발성(또는 원발성) 폐동맥 고혈압(IPAH)은 매우 드문 장애인 반면 이차성 폐동맥 고혈압(비-PAH PH)은 매우 흔하며, 후자는 현재 관상동맥 심장 질환 및 전신성 고혈압에 이어 세 번째로 흔한 심혈관 장애 그룹으로 생각된다. 2008년부터, 폐고혈압은 다나 포인트 분류(Dana Point Classification)에 따라 각각의 병인에 따라 다양한 하위 그룹으로 분류된다(M. Humbert and V.V. McLaughlin, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009, *54 (1)*, S1-S2; D. Montana and G. Simonneau, in: A.J. Pea-cock et al. (Eds.), *Pulmonary Circu-lation. Diseases and their treat-ment*, 3rd edition, Hodder Arnold Publ., 2011, pp. 197-206; updated Nizza classification : Gérald Simonneau, David Montani, David S. Celermajer, Christopher P. Denton, Michael A. Gatzoulis, Michael Krowka, Paul G. Williams, Rogerio Souza: *Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension*, in: *European Respiratory Journal*, 2018; DOI: 10.1183/13993003.01913-2018).

[0010] PH 요법의 모든 발전에도 불구하고 아직까지 이 심각한 장애를 치료할 가능성은 없다. 시중에서 구할 수 있는 표준 요법(예를 들어, 프로스타사이클린 유사체, 엔도텔린 수용체 길항제, 포스포다이에스터레이스 저해제)은 환자의 삶의 질, 운동 내구성 및 예후를 개선시킬 수 있다. 이는 주로 전신적으로 투여되고(흡입형 트레프로스티닐(Treprostinil) 및 흡입형 일로프로스트(Iloprost) 또는 NO 외에), 혈관 긴장도(vessel tone)를 조절함으로써 주로 혈류역학적으로 작용하는 치료 원리이다. 이들 약제의 적용 가능성은 부작용(이 중 일부는 심각함) 및/또는 복잡한 투여 형태로 인해 제한된다. 환자의 임상적 상황이 특정 단독 요법에 의해 개선되거나 안정화될 수 있는 기간은 제한되어 있다(예를 들어, 내성의 발생으로 인해). 결국 요법이 확대되어 복수의 약제를 동시에 투여하여야 하는 병용 요법이 적용된다. 현재, 이러한 표준 치료제는 폐동맥 고혈압(PAH) 및 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH)의 치료용으로만 승인되었다. PH-COPD 또는 PH-IIP와 같은 폐 질환과 관련된 2차 형태의 PH(PH 그룹 3)의 경우, 이러한 치료 원리(예를 들어, 실데나필, 보센탄)는 비선택적 혈관 확장의 결과로 인해 환자의 동맥 산소 함량의 감소(불포화)를 초래하여 임상 연구에서 실패하였다. 이에 대한 가능한 이유는 비선택적 혈관 확장제의 전신 투여로 인해 이질적 폐 장애에서 폐의 환기 관류 적응에 불리한 효과가 있을 수 있기 때문이다(I. Blanco et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010, *181*, 270-278; D. Stolz et al., *Eur. Respir. J.*

2008, *32*, 619-628).

[0011] 신규한 병용 요법은 폐고혈압의 치료를 위한 가장 유망한 미래 치료 옵션 중 하나이다. 이와 관련하여, PH의 치료를 위한 신규한 약리학적 메커니즘의 발견은 특히 흥미롭다(Ghofrani et al., *Herz* 2005, *30*, 296-302; E.B. Rosenzweig, *Expert Opin. Emerging Drugs* 2006, *11*, 609-619; T. Ito et al., *Curr. Med. Chem.* 2007, *14*, 719-733). 특히, 이미 시장에 나와 있는 요법의 개념과 조합될 수 있는 신규한 치료적 접근 방식은 보다 효율적인 치료의 기초를 형성하여 환자에게 큰 이점을 줄 수 있다. 또한, 이러한 신규한 작용 원리의 선택적 폐 적용 가능성은 PAH에 대해 사용할 수 있는 옵션을 제공할 수 있을 뿐만 아니라 특히 흡입 적용을 통해 폐의 환기 영역에 표적 적용되어 비선택적 전신 혈관 확장을 피하기 때문에 PH의 2차 형태(PH 그룹 3)를 앓고 있는 환자에게 첫 번째 요법 옵션을 제공할 수 있다.

[0012] 많은 심폐 질환과 관련된 산화 스트레스는 산화 질소/용해성 구아닐레이트 사이클레이스 신호전달 경로의 부상을 초래하고, 천연 용해성 구아닐레이트 사이클레이스를 헴이 없는(heme-free) apo 용해성 구아닐레이트 사이클레이스로 전환시킨다. 특히 이러한 NO 비감수성 형태의 sGC를 표적화하는 것은 다양한 심폐 질환을 치료하기 위한 전례가 없는 치료 기회를 개략화할 수 있는 가능성을 제공한다. 산화 스트레스 조건하에서 중추적인 cGMP 신호전달을 복원시키는 것에 의한 고유한 작용 방식을 통한 sGC 활성화제는 신규한 국부 및 폐 선택적 적용과 조합되어 폐고혈압 환자에 대해 효능은 향상되고 부작용은 적은 강력하고 새로운 치료 옵션이 될 수 있다.

[0013] 폐고혈압의 동물 모델에서, 미세입자 형태의 sGC 활성화제 BAY 58-2667(시나시구아트)의 흡입 투여가 용량 의존적으로 폐동맥압을 선택적으로 감소시키는 것으로 입증되었다. 이 모델에서, sGC의 보결 헴 분자단을 산화시키는 1*H*-1,2,4-옥사다이아졸로-[4,3-a]-퀴녹살린-1-온(ODQ)의 정맥내 투여는 흡입형 NO(iNO)의 혈관 확장 효과를 감소시킨 반면, BAY 58-2267에 의해서는 증가되었다. 이러한 결과는 sGC 활성화제의 흡입 투여가 특히 iNO 및/또는 PDE5 저해제에 대한 이들 환자의 반응이 NO의 부족 또는 sGC의 산화의 결과로 인해 감소하는 경우, 폐고혈압을 앓고 있는 환자에 대한 신규한 효과적인 치료 방법이 될 수 있다는 가설을 이끌어 내었다(O.V. Evgenov et al., *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007, *176*, 1138-1145). 그러나, 이 모델에서, 시나시구아트로서는 작용 지속 시간이 충분하지 않았으며, 게다가 복용량이 높을수록 원치 않는 전신 부작용이 발생하였다.

[0014] Merck Sharp Dohme은 PAH용 건조 분말(MK5475; NCT04609943)로서 sGC 자극제 흡입 적용 제품을 개발하고 있다. 그러나, PH 및 기타 폐 질환에서와 마찬가지로, 흡입형 산화 질소(iNO) 및 sGC 자극제에 대한 반응성은 sGC의 산화로 인해 부상될 수 있다. 폐를 표적화하는 흡입형 sGC 활성화제는 이러한 한계를 극복할 수 있다.

[0015] 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)과 같은 심폐 장애의 분야에서, 기저 폐 질환으로 인한 PH 환자(PH 그룹 3)는 관련 폐 질환(예를 들어, COPD)을 위해 개발된 약물을 투여하여 1차 치료된다. 특정 PH 약물(예를 들어, IP 효능제, PDE5 저해제, 엔도텔린 길항제 및 sGC 자극제)은 PAH 및 CTEPH 용으로만 승인되었으며, 이러한 전신 적용된 혈관 확장제의 관찰된 불포화 효과로 인해 PH 그룹 3의 형태에서 실험적으로만 사용된다.

[0016] 경구 적용은 종종 활성 약물의 바람직한 투여 경로이다. 심폐 적응증과 관련하여, 표적 기관 폐에 대한 약물의 국부 적용은 국부 약물 농도를 증가시켜 효능을 개선시키고 전신 이용 가능성으로 인한 약물의 전신 부작용을 피하는 것이 바람직하다. 일반적으로, 예를 들어, 요법에 대한 환자의 순응도(adherence 또는 compliance)를 개선시키기 위해 덜 빈번한 투여 양생법이 바람직하지만, 투여 간격 동안 혈류역학적 활성 약물의 지속적인 효능을 위해 24시간 보장(coverage)이 확인되어야 한다. 많은 폐 표적화 흡입형 약물은, 예를 들어, 짧은 반감기 및/또는 폐 머무름 시간으로 인해 빈번한 적용 계획(예를 들어, 일로프로스트/벤타비스)이 필요하며, 이는 24시간의 적용 범위를 위해 매일 수회의 적용을 필요로 한다. 특히, 환자에게 유리한 편의성과 순응도의 이유로 인해 1일 1회 적용이 바람직하다. 그러나, 이러한 목표는 때때로 원료 의약품(drug substance)의 특정 거동 및 특성, 특히 폐 선택성 및 폐 머무름 시간에 따라 달성하기 어렵다.

[0017] 전신 투여의 추가적인 방식인 주사는 훨씬 더 많은 단점(예를 들어, 필요한 임상 방문의 불편함, 불쾌함, 바늘 기반 전달 방법에 대한 환자의 혐오감, 투여 측에서의 약물 반응)과 관련되어 있어 더욱 대안적인 투여 경로가 필요하다.

[0018] 흡입에 의한 폐 전달은 경구 및 주사 투여에 비해 몇 가지 장점을 제공할 수 있는 대안적인 투여 경로 중 하나이다. 이러한 장점은 특히 국부 농도 증가에 따른 높은 효능 및 전신 약물 부작용의 감소 가능성이지만, 환자 자가 투여의 편리성, 흡입에 의한 전달의 용이성, 바늘의 제거 등도 포함한다.

[0019] 보조제가 필요하지 않은 흡입용 약제학적 제제의 경우, 특히 현탁 흡입용 고형 제제의 경우, 제제는 활성 성분만으로 이루어질 수 있다. 그러나, 실용적인 이유로, 예를 들어, 매우 낮은 용량의 활성 성분의 약물 전달을 용이하게 하기 위해, 제제는 종종 활성 성분 외에 하나 이상의 약리학적으로 불활성이고 생리학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 약제이다. 다양한 적합한 제제 및 상응하는 흡입 약물 전달 기술에 대한 리뷰는, 예를 들어, 책(Paolo Colombo, Daniela Traini and Francesca Buttini "Inhalation Drug Delivery - Techniques and Products"(Wiley-Blackwell 2013에 공개됨))에서 찾을 수 있다. 2019년에, Moon 등은 경구 흡입형 제품의 전달 기술에 대한 업데이트된 리뷰를 발표하였다(Moon et al., AAPS PharmSciTech 20: 117 pp 1-17).

[0020] 선행 기술

[0021] 다양한 5-아미노-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라, 예를 들어, PAH와 같은 심혈관 및 심폐 질환에서의 이의 약제학적 용도는 특허 출원 WO 14/012934-A1에 개시되어 있다.

[0022] 그러나, 이러한 화합물 중 일부, 예를 들어, 실시예 2, 실시예 37 및 실시예 39(실험 부문의 비교예 3, 비교예 4 및 비교예 5 참조)는 PAH 동물 모델에서 제한되거나 중간 정도의 작용 지속 시간만을 나타낸다. 또한, 이러한 화합물 중 일부, 예를 들어, 실시예 37(실험 부문의 비교예 3 참조)은 폐 선택적이 아니다.

[0023] 또한, WO 14/012934-A1에 개시된 여러 실시예는 제한된 열 안정성(90℃, 7일)만을 나타낸다: 예를 들어, 실시예 2(비교예 5, 실험 부문), 실시예 24(비교예 6, 실험 부문), 실시예 25(비교예 7, 실험 부문), 실시예 28(비교예 8, 실험 부문), 실시예 29(비교예 9, 실험 부문) 및, 예를 들어, 실시예 31(비교예 10, 실험 부문).

[0024] 추가적으로, 문서 WO 14/012934-A1은 1일 1회 또는 2회 흡입 치료 양생법에 사용하기 위한 기술된 화합물의 적합성이나 임의의 특정 투여량에 대해서도 개시하고 있지 않다.

[0025] 따라서, 예를 들어, 충분한 작용 지속 시간, 폐선택적 작용(전신 작용과 대조), 예를 들어, 높은 폐 선택성, VQ 불일치가 낮거나 없음, 폐 머무름 시간과 같은 유리한 특성을 갖는 활성 성분을 기반으로 심폐 질환의 치료에 사용하기 위한 신규하고 적합한 1일 1회 또는 2회 흡입 투여 양생법을 제공할 필요가 있었다. 또한 원료 의약품은 개선된 환기, 예를 들어, 기관지 확장 효과 및/또는 기도 과민반응 및 염증에 대한 저해 효과를 보여야 하므로, 특히 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)의 치료에 사용하기에 적합하다.

[0026] 또한, 위에 언급된 흡입 투여 양생법에 사용하기에 적합한 안정적인 활성 성분을 제공할 필요가 있었다.

[0027] 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-2-카복실산(비교예 11)은 열 안정성 테스트에서 안정적인 것으로 나타났다.

[0028] 추가적으로 화학식 I의 산(=비교예 11)(WO2014/012934-A1에 따른 실시예 23)은 놀랍게도, 예측 PAH 동물 모델에서 탁월하고 오래 지속되는 효능뿐만 아니라 폐내 선택성과 같은 추가로 유리한 특성을 나타내었다(C-2.1). 비교예 11은 일측성 기관지 폐색 모델에서 폐동맥압(PAP)을 효과적으로 감소시켰다. 전신 투여와 달리, 흡입 후 불포화 영역에 대한 부정적인 영향이 검출되지 않아 이 투여 경로에 대해 더 나은 위험 이익 비가 제공된다. 그 결과, 비교예 11은 흡입 적용 후 강한 폐 및 폐내 선택성을 나타내었다. 더욱이, 본 발명의 데이터는 비교예 11이 순환을 개선시켰을 뿐만 아니라 만성 폐 질환이 있는 PH 환자의 치료에 유익할 수 있는 기관지 확장 특성을 나타내거나(C-3.1; C-3.2) 심지어 천식의 치료에 잠재력을 가질 수 있음(C-3.3)을 나타낸다. 따라서, 비교예 11은 폐의 환기 영역을 표적화하고 환기 영역에서만 혈관 확장을 유발하여 지나친 V/Q 불일치를 겪고 있는 현재의 PAH 치료 옵션의 이러한 한계를 극복하는 적합한 흡입형 약물일 수 있다.

[0029] 인간 기도 평활근 세포(human airway smooth muscle cell: HASMC)에서, 이완은 NO-용해성 구아닐릴 사이클레이스(sGC)-cGMP 신호전달 경로에 의해 유도될 수 있다. 특히, 중증 천식 공여자 HASMC 및 폐 샘플의 대다수는 주로 기능 장애가 있는 산화된 sGC를 발현하였다. 따라서, 특히 sGC 활성화제는 이들 환자에게 새로운 표적 옵션이 될 수 있다(Arnab Ghosh, Cynthia J. Koziol-White, William F. Jester Jr., Serpil C. Erzurum, Kewal Asosingh, Reynold A. Panettieri Jr.see, Dennis J. Stuehr: An inherent dysfunction in soluble guanylyl cyclase is present in the airway of severe asthmatics and is associated with aberrant redox enzyme expression and compromised NO-cGMP signaling in Redox Biology 39 (2021) 101832; Maggie Lam, Jane E.

Bourke, Ph.D., A New Pathway to Airway Relaxation: Targeting the "Other" Cyclase in Asthma American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology Volume 62 Number 1 | January 2020). sGC 조절제는 인간의 소기도에서 기관지 확장을 유도하는 것으로 보고되었다(Cynthia J. Koziol-White, Arnab Ghosh, Peter Sandner, Serpil E. Erzurum, Dennis J. Stuehr, and Reynold A. Panettieri, Jr.: Soluble Guanylate Cyclase Agonists Induce Bronchodilation in Human Small Airways, Am J Respir Cell Mol Biol Vol 62, Iss 1, pp 43-48, Jan 2020). 따라서, 본 발명자들은 국부 적용 후 기관지 확장 특성의 작용 지속 시간(지속 기간에 대한 지수로서의 회복 계수(recovery factor)(C-3.1))을 테스트할 목적으로 비교예 11의 기관지 확장 특성을 출시된 sGC 자극제인 리오시구아트(Riociguat)(비교예 2)와 sGC 활성화제인 시나시구아트(Cinaciguat)(비교예 1)와 비교하였다. 비히클과 비교하여, 모든 sGC 조절제인 시나시구아트(비교예 1), 리오시구아트(비교예 2) 및 비교예 11은 이완을 유도하였다. 시나시구아트(비교예 1) 및 리오시구아트(비교예 2)를 통한 이완은 1시간 이내에 항정 상태(steady state)에 도달하였다. 놀랍게도, 비교예 11을 통한 이완이 더욱 증가하였다. 리오시구아트(비교예 2)에 의해 유도된 이완은 1시간 이내에 완전히 사라졌고(회복 계수 0.34), 시나시구아트(비교예 1)에 의해 유도된 이완은 비히클(회복 계수 0.99)과 유사한 약간의 감소 경향(회복 계수 0.91)으로 안정적이었다. 대조적으로, 놀랍게도, 비교예 11에 의해 유도된 이완은 1.41의 회복 계수로 더욱 향상되었으며 이는 또한 비교예 11의 기관지 확장 특성과 관련하여 더 긴 작용 지속 시간을 시사한다.

[0030] 이전의 연구에서는 경구로 투여된 PAH 약물(예를 들어, 보센탄, 실데나필, 리오시구아트)이 저산소성 PAP를 용량 의존적으로 감소시키지만(즉, 긍정적인 치료 효과) 불포화 영역을 증가시키는 것(즉, 원치 않는 불포화 효과)으로 나타났다(Becker EM, Stasch JP, Bechem M, Keldenich J, Klipp A, Schaefer K, Ulbrich HF, Truebel H. Effects of different pulmonary vasodilators on arterial saturation in a model of pulmonary hypertension. PLoS One 2013;8:1-8). 흡입 적용 후 환기 영역에 초점을 맞춘 sGC 활성화(폐내 선택성)는 V/Q 불일치에 영향을 미치지 않고 폐의 혈관 수축을 선택적이고 강력하게 감소시킬 수 있다. 흡입 비교예 11은 일측성 기관지 폐색 모델에서 PAP를 효과적으로 감소시켰다. 전신 투여와 달리, 흡입 후 불포화 영역에 대한 부정적인 영향이 검출되지 않아 이 투여 경로에 대해 더 나은 위험 이익 비를 제공한다. 특히, 비교예 11은 흡입 적용 후 강한 폐 및 폐내 선택성을 나타내었다(C-2.3). 따라서, 비교예 11은 폐의 환기 영역을 표적화하고 환기 영역에서만 혈관 확장을 유발하여 지나친 V/Q 불일치로 인해 부담을 받는 현재 PAH 치료 옵션의 이러한 한계를 극복하는 적합한 흡입형 약물일 수 있다. 더욱이, 본 발명의 데이터는 비교예 11이 순환을 개선시켰을 뿐만 아니라 만성 폐 질환이 있는 PH 환자의 치료에 유익할 수 있는 긴 작용 지속 시간으로 기관지 확장 특성을 나타내거나(C-3.1; C-3.2; C-4.1) 심지어 천식의 치료에 잠재력을 가질 수 있음(C-3.3)을 나타낸다.

[0031] 심폐 질환의 치료에 사용하기 위한 신규하고 적합한 흡입 투여 양생법을 제공하기 위해, 활성 성분으로서 비교예 11(WO2014/012934-A1의 실시예 23에 개시됨)을 포함하는 흡입 투여 형태가 필요하다. 바람직한 옵션으로서, 건조 분말 흡입 투여 형태는 적합성, 편의성 및 환자 순응도 때문에 선택되었다. 건조 분말 흡입 투여 형태는 활성 성분인 화학식 (I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산이 단일의 정의된 결정질 형태로 제공되어야 할 필요가 있다.

[0032] 그러나, WO 14/012934-A1의 실시예 23에 개시된 바와 같이, 화학식 (I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산은 비정질 형태로만 얻을 수 있으며, 이는 건조 분말 흡입기에 의해 적용되는 흡입 투여 형태에 사용하기에 부적합하다.

[0033] 또한, 문서 WO 14/012934-A1에는 심폐 질환의 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 건조 분말 제형과 락토스 담체를 포함하는 특정 담체 기반 흡입성 약제에 대한 개시가 없다.

[0034] 따라서, 만성 치료/사용에 적합한(예컨대, 예를 들어, 개선된 혈류역학적 효과, 감소된 폐 혈관 저항(PVR), 폐내 선택성, 기관지 확장 효과, cGMP 및 기관지확장 효과, 비기도 저항) 인간에서 충분한 작용 지속 시간을 갖는 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 안정적인 결정질 형태를 기반으로 하는 심폐 질환의 치료에 사용하기 위한 신규하고 적합한 흡입 투여 양생법을 제공할 필요가 있다.

[0035] 흡입 요법의 경우, 일반적으로 세 가지 의약품 제형 옵션을 이용 가능하며, 필요한 용량, 환자 집단 및 관련 특성, 활성 성분 안정성을 기준으로 선택될 수 있다. 활성 성분의 용해도 및 안정성이 허용되는 경우, 제형의 한

형태는 분무되는 용액이다. 분무형 약물의 단점은 종종 낮은 전달 효율(5㎛ 미만의 적은 양의 흡입 액적 생성), 치료당 적용 시간 연장, 주문형 요법을 위한 휴대용 장치 옵션(및 전원 공급장치 필요)의 부족이다.

[0036] 두 번째 옵션은 향상된 휴대성을 제공하고, 전원 공급장치가 필요 없고, 저용량을 전달할 수 있는 기회(고용량은 종종 불가능함)를 제공하는 가압식 계량 용량 흡입기(pressurized metered dose inhaler: pMDI)이다. 단점은 유기 용매(추진제)의 사용, 특수 제조 기술 요구사항 및 매주 중요하게는 장치의 작동과 호흡법(breathing manouver) 조정의 필요성을 포함한다. 이는 종종 불충분한 약물 전달(및 요법) 및 낮은 환자 순응도를 초래한다.

[0037] 건조 분말 흡입기(Dry powder inhaler: DPI)는 작은 휴대용 디자인, 다양한 용량에 걸친 약물의 전달 가능성, 약물 용해도로부터의 독립 및 장치 작동(수동 장치)과 호흡법 조정의 부재와 같은 중요한 장점을 갖고 있다. 따라서, 많은 응용 분야 및 요법 옵션에 대해 DPI는 선택해야 할 바람직한 기술을 구성한다.

[0038] 건조 분말 흡입기(DPI)는 천식 및 폐 감염과 같은 폐 질환을 치료하는 데 일반적으로 사용되며, 하부 호흡기로 흡입할 수 있는 장치에 분말 제형으로 구성된다. 흡입을 매력적인 약물 전달 방식으로 만드는 주요 특징은 다음과 같다: 약물을 작용 부위에 직접 표적화함으로써 최적화된 약물 전달, 전신 부작용의 감소, 빠른 작용 개시, 개선된 환자 수용, 이러한 약물 투여 경로의 비침습성으로 인한 순응도. 흡입용 건조 분말 제품의 전달 효율은 약물 제형, 흡입기 장치 및 흡입 기법에 따라 달라진다.

[0039] 폐 전달을 위한 약제학적 제형을 사용할 때의 일반적인 목표는 용량 단위의 공칭 함량에 대해 전달되는 약물의 양이 가능한 높은 것이다. 이와 대조적으로 폐에 불활성 성분의 침착은 가능한 최소량으로 최소화되어야 하며 실행 가능성이 입증되어야 한다. 흡입 가능한 제형에 대한 다양한 일반적인 제형 전략이 있으며, 이들 모두는 불활성 성분에 대한 노출을 최소화하면서 5㎛ 미만의 약물 입자의 활성 성분 미세 입자 침착을 최적화하고 증가시키는 전략을 따른다.

[0040] 이 목표를 해결하기 위한 가장 간단한 접근 방식은 활성 성분을 임의의 담체 없이 미분화된 형태로만 전달하는 것이지만, 이 전략은 약물의 성질과 더욱 중요하게는 전형적으로 매우 낮은 양의 표적 인간 용량으로 인해 제한된다. 그러나, DPI 제형의 경우, 이 접근 방식은 실제적으로 중요성이 낮다.

[0041] 또 다른 전략은 미분화된 약물 입자 또는 용해된 약물을 조작된 입자로 제형화하는 것이며, 여기서 약물은 불활성 성분으로 제형화되어 심부 폐 및 기도로 전달되는 약물 양을 증가시키기 위해 코팅된 약물 미세입자 또는 다공성 입자 또는 5㎛ 이하의 다소 균질하거나 또는 좁은 입자 크기 분포를 갖는 매트릭스 입자일 수 있는 형태의 입자를 생성한다. 이러한 제형의 한 가지 단점은 담체와 약물이 함께 묶여 작용 부위에 함께 전달된다는 것이다. 비담체 기반 건조 분말 흡입 제형에 대한 포괄적인 개요는 Healy 등(Advance Drug Delivery reviews 75 (2014) pp 32-52)에 의해 발표되었다.

[0042] 접착성 약물 담체 혼합물의 변수의 영향을 조사하는 다수의 발표된 연구가 있지만 근본적인 이해는 여전히 제한적이다. 동시에 발생하며 경쟁적이거나 상승적이거나 길항적인 잠재력을 가질 수 있는 많은 잠재적인 효과가 있기 때문에, 특히 활성 성분 화합물 입자 자체의 특정 표면 및 물리적 특성으로 인해 주어진 혼합물에 대한 에어로졸 성능을 예측하는 것은 여전히 전반적으로 어렵다.

[0043] 흡입용 담체 기반 혼합물의 제형화 및 분산과 관련된 메커니즘을 조사하기 위해 수년간의 연구 및 개발이 이루어졌다(de Boer et al. in: A critical view on lactose-based drug formulation and device studies for dry powder inhalation: Which are relevant and what interactions to expect? Advanced Drug Delivery Reviews 64 (2012) 257-274).

[0044] 그러나, 다양한 요인과 성분이 서로 영향을 미치며 추가적으로 원료 의약품 특성에 크게 의존하기 때문에 신규한 원료 의약품의 흡입용 신규한 담체 기반 혼합물을 설계하는 방법에 대한 명확한 지침이나 가이드라인은 현재 존재하지 않으며 이를 도출해낼 수 없다. 결과적으로 의약품 개발 분야의 당업자는 신규한 흡입용 담체 기반 혼합물을 개발하여야 하는 과제에 직면했을 때 각각의 새로운 활성 성분에 대해 새로운(de novo) 설계 및 개발 접근 방식을 따라야 한다.

[0045] 전반적으로 가장 일반적인 전략은 불활성 담체 화합물과 함께 활성 성분을 건조 분말 블렌드로 제형화하는 것이며, 여기서 미분화된 약물 입자는 대부분의 경우 락토스 또는 기타 당 관련 화합물, 예를 들어, 만니톨과 같은 당 알코올인 불활성 담체에 부착된다. 약물 전달의 기본 메커니즘은 여기서 미분화된 약물 입자를 불활성의 더 큰 담체 물질 입자에 일시적으로 부착시키고, 이어서 건조 분말 흡입기 내에서 생성된 기류 에너지에 의해 영향을 받는 담체로부터 활성 미분화된 약물 입자의 탈응집 또는 방출을 제형의 적용을 위해 사용하는 것이다. 대다

수의 담체 물질은 흡입형으로 의도되지 않았으며, 이의 크기로 인해 주로 상기도, 주로 입과 목에 침전될 것이다. 흡입하는 동안, 담체로부터 약물 입자를 방출시키기 위해 접착력을 극복하여야 하며, 따라서 심폐로의 약물 전달에 이용 가능한 높은 용량 부분의 최적의 방출을 가능하게 하는 방식으로 담체 상의 약물의 접착력을 제어하는 것이 중추적이다.

[0046] 대다수의 DPI 제품은 일반적으로 락토스 일수화물인 거친 담체 입자와 혼합된 미세하게 분쇄된 약물 입자로 이루어지는 담체 기반 제형이다. 그러나, 락토스가 DPI에 대한 부형제로 사용될 때 몇 가지 단점이 있기 때문에, 글루코스, 트레할로스, 소르비톨 및 (동결 건조된) 만니톨과 같은 대안적인 담체도 사용된다. 예를 들어, 락토스는 1차 아민기를 갖는 약물과 양립할 수 없으므로, 민감한 약물을 포함하는 차세대 흡입성 제품에는 적합하지 않다.

[0047] 락토스는 두 가지 기본 이성질체 형태, 즉, α- 및 β-락토스 또는 비정질 형태로 얻을 수 있다. α-락토스는 일수화물 및 무수물 형태로 존재하며, 전자는 열역학적으로 가장 안정적인 형태이다. α-락토스 일수화물은 93.5℃ 미만의 과포화된 용액으로부터 결정화에 의해 제조된다. 이의 결정질 모양은 프리즘, 피라미드 또는 도끼 모양일 수 있으며, 침전 및 결정화 방법에 따라 달라진다. 무수물 락토스(전형적으로 70% 내지 80%의 무수물 β-락토스 및 20% 내지 30%의 무수물 α-락토스를 포함함)는 가장 흔하게 93.5℃ 이상의 락토스 용액을 롤러 건조시켜 생산된다. 다음으로, 생성된 두 제품 모두 분쇄하여 입자 크기를 줄이고 체질하여 적절한 입자 크기 분포를 선택한다. 분무 건조된 락토스는 물 중 α-락토스 일수화물 결정을 락토스 용액에 용해시킨 현탁액을 분무 건조시켜 얻는다. 93.5℃ 이상의 온도에서는 β-락토스 무수물이 형성되는 반면, 이 온도 미만에서는 α-락토스 일수화물이 얻어진다(*[11] G. Pilcer, N. Wauthoz, K. Amighi, Lactose characteristics and the generation of the aerosol, Adv Drug Del Reviews 64(2012) 233-256*).

[0048] DPI 제형에 사용될 수 있는 다양한 물리화학적 특성을 갖는 다양한 락토스가 존재한다. 락토스는 분쇄, 체질, 분무 건조 또는 과립화에 의해 가공되어 다양한 특성을 얻을 수 있다. 락토스 부형제는 상업적으로 입수 가능하며, 따라서 거칠기, 모양, 입자 크기, 입자 크기 분포, 수분 함량, 압축성 또는 표면적과 관련된 다양한 물리화학적 특성을 갖는 다양한 등급이 있다. 분말의 에어로졸 성능은 입자 크기 분포 및 모양 및 표면 특성과 같은 락토스 특성에 따라 크게 달라진다(*[11] G. Pilcer, N. Wauthoz, K. Amighi, Lactose characteristics and the generation of the aerosol, Adv Drug Del Reviews 64(2012) 233-256*).

[0049] 시딩, 결정화, 코팅, 성형, 응측 및 침전과 같은 락토스 입자 조작을 위한 추가적인 공정이 보고되어 있으며, 또한, 예를 들어, 입자 크기, 크기 분포, 미세 함량, 모양, 표면 거칠기, 흐름 특성, 정전기 전하, 고체 상태 변경과 관련된 다양한 물리화학적 특성을 갖는 물질이 생성된다(*[12] X. Kou, L. Wah Chan, H. Steckel, P.W.S. Heng, Physico-chemical aspects of lactose for inhalation, Adv. Drug Del. Reviews 64 (2012) 220-232*).

[0050] 흡입용 담체 기반 혼합물에서, 보관 및 취급 중 블렌드의 안정성과 흡입 중 분산성 사이에 적절한 균형이 조정되어야 한다. 이러한 과정과 관련된 변수는 서로 상이한 방식으로 영향을 미칠 수 있으며, 하나의 변수를 변경하면 일부 다른 변수의 효과가 역전될 수 있다는 것이 밝혀졌다. 이는 단일 변수의 효과에 관해 문헌에서 반대 결론이 도출된 이유를 설명할 수 있다(De Boer, 2012).

[0051] 출발 물질의 선택 또는 생산, 혼합 공정, 흡입기 장치에서의 분산 및 탈응집 및 마지막으로 에어로졸 특성 규명을 포함하는 일련의 후속 공정이 시험관내 침착 결과에 유익한 결과를 가져오는 적합한 제형을 식별하는 데 필요하다는 것에 동의한다.

[0052] 필요한 담체 특성은 처리할 약물의 유형, 혼합물 내 약물 농도(w/w%)뿐만 아니라 결정된 약물 용량 및 용량 시스템에 의해(또는 이에) 계량될 분말의 양 및 사용하려는 혼합 공정의 유형에 따라 달라진다(De Boer, 2012).

[0053] 약물과 담체 사이의 계면력은 약물-담체 상호작용에 직접 영향을 미칠 수 이는 다양한 입자 표면 특성을 생성하는 분쇄, 응측, 분무 건조, 침전 및 결정화와 같은 입자 제조 기법과 함께 논의되었다(De Boer, 2012).

[0054] 주요 과제는 건조 분말 흡입기(DPI) 시스템으로부터 입자 침착을 제어하는 세 가지 유형의 힘: 혼합물 내 미립자간 힘, 흡입 중 흡입기 장치에 의해 생성되는 분산력 및 호흡 기도의 에어로졸 입자의 침착력 간의 최적의 균형을 찾는 것이다(De Boer, 2012).

[0055] DPI 설계는 장치의 분말 탈응집을 제어한다. 시판되는 모든 패시브 DPI는 세 가지의 일반적인 설계 특징: 마우스피스, 공기 흡입구 및 분말 보관/분배 시스템을 갖는다. 분말 탈응집을 촉진하기 위해 그리드 및 회전 캡슐과

같은 다른 특징도 존재할 수 있다(De Boer, 2012).

[0056] 추가적인 요인에는 회전 캡슐의 역할 및 장치의 공기 흐름 속도의 영향이 있을 수 있다. De Boer 등은 흡입용 담체 기반 제형의 제조 및 분산 과정에 영향을 미치며 추가적으로 다음과 같은 서로 상호작용하는 변수를 설명하고 있다: 약물 특성, 담체 표면 특성, 담체 벌크 특성, 담체 표면 페이로드, 혼합 과정, 혼합물 특성, 흡입 과정, 보관 및 컨디셔닝 등(de Boer et al. in: Dry powder inhalation: past, present and future. EXPERT OPINION ON DRUG DELIVERY, 2017 VOL. 14, NO. 4, 499-512).

[0057] 따라서, 실제로 a) 흡입용 혼합물의 약제학적 제형 및 (b) 적합한 담체의 선택뿐만 아니라 (c) 흡입 장치의 선택 또는 설계는 여전히 충분한 안정성 및 에어로졸 성능을 갖는 각 원료 의약품에 대한 맞춤형 제형을 얻기 위해 개발, 적합화 및 소정의 매개변수의 엔지니어링이 필요한 경험적 과정이다.

[0058] 후자의 중요한 특성은 선행 기술 참고문헌으로부터 예측할 수 없다.

[0059] DPI 담체 기반 분말의 제조는 일반적으로 적합한 크기 범위의 약물 및 담체 입자의 생산(체질, 분쇄, 분무 건조 등에 의함), 최적화된 매개변수를 사용한 적절한 블렌딩 조건에서의 다양한 성분의 혼합 및 필요한 경우, 에어로졸 성능을 향상시키기 위한 입자 표면 특성의 변형과 같은 다양한 단계를 포함한다.

[0060] 특히 미분화된 약물 입자를 포함하는 저용량 약물 제형의 경우 약물 균일성을 얻기 위해서는 최적의 혼합이 필요하다. 흡입용 건조 분말 제형에서 볼 수 있는 것과 같은 응집성 분말의 경우, 거친 락토스 입자와 결합된 작은 약물 입자의 존재는 약물 입자가 담체의 역할을 하는 더 큰 입자에 부착되는 안정적이고 규칙적인 혼합의 형성을 촉진한다. 그러나, 소정의 비율의 미세 부형제가 첨가되는 삼원 혼합물의 경우, 응집(이러한 작은 입자의 응집성 특성으로 인한 미세 및/또는 약물 클러스터의 형성) 및 분리(또는 입자 크기, 모양 및 밀도의 차이에 의하거나 입자의 응집에 의해 유도된 미세 입자로부터 거친 입자의 분리를 특징으로 하는 분리)와 같은 일부 혼합 문제에 직면한다. 실제로, 담체의 활성 부위보다 에너지가 낮은 부위에 약물 입자의 부착을 촉진하여 에어로졸 성능을 개선시키는 미세 부형제는 부착을 감소시키므로 약물 균일성에 영향을 미친다. 최적의 건조 분말 제형을 위해, 약물 균일성을 보장하기에 충분한 접착력과 취급에는 안정적이지만 흡입 중 담체로부터 약물 입자를 신속하게 방출하기에 충분할 만큼 약한 블렌드 사이에 균형이 필요하다. 결과적으로, 혼합 중에 발생하는 분리율은 에어로졸 분산 성능을 예측하는 데 흥미로운 요인이 될 수 있다.

[0061] 최적의 혼합은 분말 베드(powder bed)의 충분한 확장을 보장하기 위한 용기 충전의 최적화, 혼합기 및 분말 특성 및 혼합 조건에 따라 달라진다. 혼합기는 다음 메커니즘 중 하나 이상을 기반으로 한다: 1) 블렌드 내의 한 위치에서 다른 위치로 인접한 입자 그룹의 이동인 대류(convection), 2) 분말 베드 내의 미끄러운 면 형성 또는 전단 변형을 통한 성분의 구성 변화인 전단(shear) 및 3) 개별 입자가 서로에 대해 무작위로 이동하여 재분배되는 확산(diffusion). 혼합기는 분리형 혼합기 및 비분리형 혼합기로 분류될 수 있다. 혼합기의 선택은 분말 블렌드의 분리 및 응집체 형성의 경향에 따라 달라진다. 입자 분리를 촉진하는 분말 블렌드를 포함하는 혼합물의 경우, 비분리형 혼합기를 사용하여야 하며, 분리가 발생하지 않는 혼합물의 경우 임의의 유형의 혼합기가 사용될 수 있다. 더 작은 성분의 응집성으로 인한 응집의 경우, 혼합 중에 응집체를 파괴하기 위해서는 추가적인 응력(전단)이 필요하다. 따라서, 고전단 혼합기는 응집성 원료 의약품의 프리믹스를 제조하는 데 자주 사용된다. 균질한 블렌드를 얻기 위해서는 최적의 혼합 시간이 필요하다. 혼합 시간을 증가시키면 비분리형 혼합물의 균질성은 개선될 수 있지만, 분리 혼합물의 균질성이 개선되는 것은 아니다. 사전 블렌딩 단계, 즉, 약물을 소량의 부형제와 블렌딩하는 하는 단계를 사용하면 전체 혼합 시간을 줄일 수 있다. 대조적으로, 다성분 혼합물의 달성은 균질성에 도달하기 위한 혼합 시간을 증가시킬 수 있다(*[x] G. Pilcer, N. Wauthoz, K. Amighi, Lactose characteristics and the generation of the aerosol, Adv Drug Del Reviews 64(2012) 233-256*).

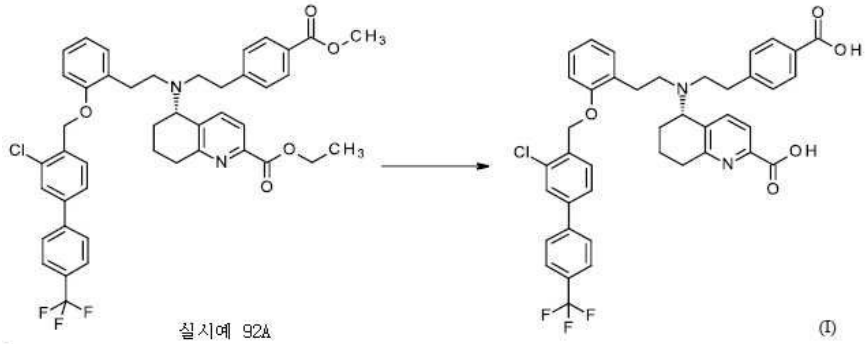
## *발명의 내용*

[0062] **화학식 (I)의 산의 고체 형태**

[0063] 전구체 에틸-5-([2-(2-{[3-클로르-4'-(트라이플루오르메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]{2-[4-(메톡시카보닐)-페닐]에틸-}아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로-키놀린-2-카복실레이트(WO 2014/012934의 실시예 92A)에서 출발하는 화학식 (I)의 화합물의 제조는 WO 2014/012934에 개시되어 있으며(실시예 23 참조), 아래 반응식 1에 개괄되어 있다.

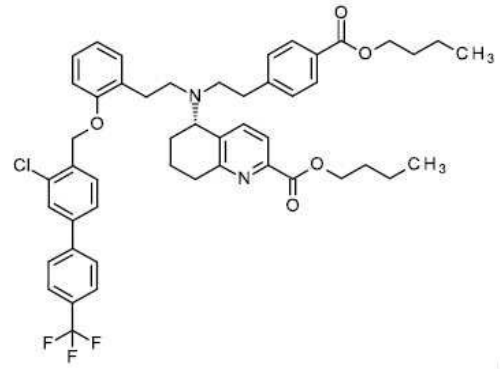
[0064] **반응식 1:** WO 2014/012934에 개시된 바와 같은 하기 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복

실산의 합성

[0065] 


[0066] 그러나, 이 방법에 의해 화학식 I의 화합물은 비정질 형태로만 수득된다(비교예 11 참조).

[0067] 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 전구체, 즉, 에틸-5-([2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]{2-[4-(메톡시카보닐)페닐]에틸}아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로키놀린 카복실레이트(화합물 XII)의 개선된 합성은 WO2021/233783에 개시되어 있다.

[0068] 
(XII)

[0069] 그러나, 화학식 (I)의 화합물 자체에 대한 합성 접근 방식은 본 참고문헌에는 개시되어 있지 않다.

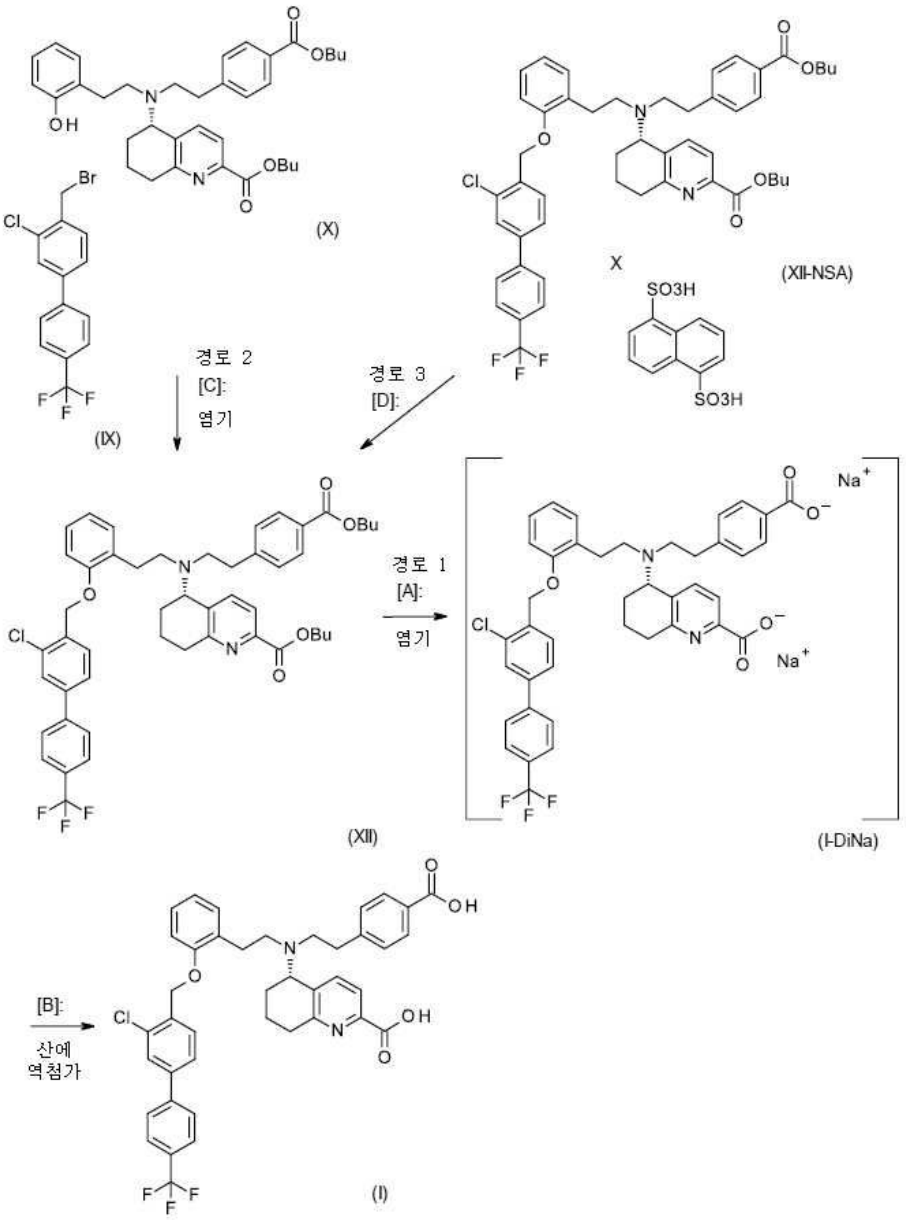
[0070] 반응식 2에 도시된 바와 같은 신규한 미공개 방법은 중간체의 정제 단계가 염 형성/추출/정화 여과를 통해 수행되므로 크로마토그래피 정제 단계가 생략되는 것으로 특징지어진다. 추가적으로 본 발명에 따른 방법은 화학식 (I)의 목표 화합물이 세 가지 경로에 의해 제조될 수 있으므로 높은 유연성을 제공한다:

[0071] A) 경로 1은 화학식 (XII)의 에스터로 시작한다(방법 단계 [A] 및 [B] = 경로 1),

[0072] B) 경로 2는 감입(telescope) 과정의 화학식 (X)의 중간체(WO2021/233783)로 시작한다(방법 단계 [C], [A] 및 [B] = 경로 2),

[0073] C) 경로 3은 화학식 (XII-NSA)의 고체 NSA 염으로 시작한다(방법 단계 [D], [A] 및 [B] = 경로 3).

[0074] **반응식 2:** 방법 경로 1, 2 및 3을 포함하는 화학식 (I)의 화합물의 신규한 미공개 방법




[0075]

[0076] 단계 [A] 및 [B]를 포함하는 핵심 방법(경로 1)이 세 가지 대안적인 경로 모두에서 이용된다. 본 발명에 따른 이 방법은 WO 2014/012934에 개시된 선행 기술 방법에 비해 여러 장점을 갖는다. 선행 기술 절차에 따라 제조된 경우, 화학식 I의 생성물에 포함되었던 여러 부산물을 피할 수 있거나 적어도 더 쉽게 분리할 수 있다. 본 발명자들은 단계 [B]에서 화학식 (I-diNa)의 다이소듐염으로부터 화학식 (I)의 목표 산이 형성되는 것을 주요 문제로 확인하였다. 반응 혼합물의 pH를 제어하는 역 방식으로 이 단계를 실행하는 것이 중요하다(3.8 내지 4.2의 pH 값 사이의 창 내에 유지되도록 주의 깊게 모니터링함). 따라서, 방법 단계 [B]는 등몰량의 산 등가물에 화학식 (I-DiNa)의 다이소듐염 중간체를 역으로 첨가하여야 한다. 이러한 역 첨가에 의해 화학식 (I)의 화합물의 난용성 모노소듐염의 형성은 선행 기술 방법과 비교하여 상당히 감소된다(비교예 11 참조). 그러나, 주로 형성된 소량의 모노소듐염뿐만 아니라 다른 난용성 불순물은 다이소듐염 용액의 정화 여과에 의해 분리될 수 있다. 추가적으로, 역 첨가에 의해 하이드로클로라이드와 같은 추가 부산물이 방지된다.

[0077] 대안적으로, 화학식 (I)의 화합물은 커플링, 이어서 다이에스터의 절단 및 산 방출에 의해 화합물(X) 및 (XI)로부터 출발하는 중간체를 단리하지 않고 제조될 수 있다(방법 단계 [C], [A] 및 [B]의 실시예를 통해 표시됨, 반응식 2(경로 2 참조).

[0078] 대안적인 경로 3)에서, 화학식 (I)의 화합물은 NSA 염을 통해 제조될 수 있으며, 이는 제1 단계 [D]에서 다이뷰틸에스터가 화학식 (XII-NSA)의 NSA 염으로부터 방출되어야 하고, 2 단계를 통해 유리산으로 추가로 변형되는

것으로 특징지어진다(다이뷰틸에스터의 염기성 비누화(단계 [A]) 및 그 후 산에 역 첨가하여 화학식 (I)의 유리 산을 방출함(단계 [B]).

[0079] 의약 형태, 특히 고체 형태의 화학식 (I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 건조 분말 흡입 형태를 개발하기 위해서는, 한 정의된 결정질 형태의 화학식 (I)의 화합물의 재현 가능한 제조 및 단리에 대한 요구가 높다.

[0080] 최종적으로 화학식 I의 화합물을 정의된 고체 형태로 결정화시키기 위해서는 많은 노력이 필요하였다.

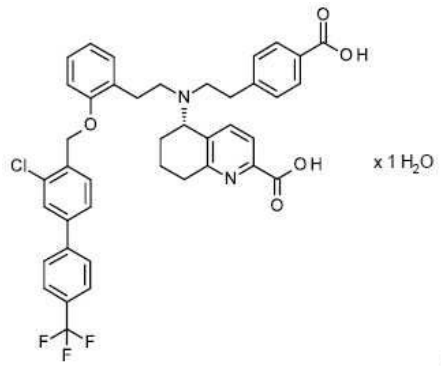
[0081] 놀랍게도, 화학식 I의 화합물은 여러 유사다형성 형태로 얻어졌으며, 무수물 결정질 형태는 발견되지 않았다.

[0082] 그러나, 확인된 여러 유사다형성 형태 중에서 가장 적합하고 안정적인 형태가 여러 단계를 거쳐 확인되어야 하였다.

[0083] 건조 과정 중에 이수화물이 비정질화되는 것으로 나타났다(도 10a 참조). 반수화물의 결정질 격자는 무질서를 나타내며(도 5 참조), 예를 들어, 제형화 과정과 같은 기계 가공에서의 상 전이 및/또는 비정질화를 지원할 수 있다. 세스퀴수화물의 결정화는 매우 긴 교반 절차로 인해 규모 확대가 불가능하였다.

[0084] 두 가지 일수화물은 모두 상이한 유사다형성 형태의 이러한 원치 않는 특성을 극복하는 것으로 밝혀졌다.

[0085] 소정의 연구에 따르면, 화학식 (I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산은 특정 다형성 형태, 특히 일수화물 형태 I(I-M-I) 및 일수화물 형태 II(I-M-II)로 존재하는 것으로 밝혀졌다:

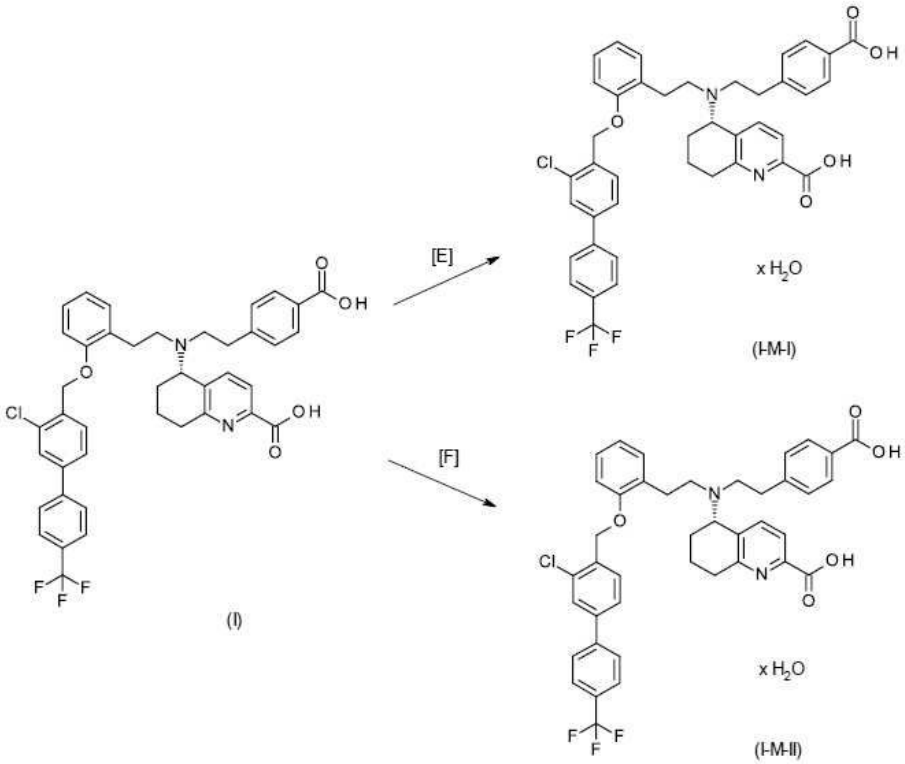



[0086] (I-M-I), (I-M-II) .

[0087] 그러나, 마침내 이러한 일수화물 형태 중 하나만이 미분화 동안 안정적인 것으로 밝혀졌으며, 따라서, 예를 들어, 흡입성 약제, 특히 건조 분말 기반 흡입성 약제의 제조에 사용하기에 가장 적합한 형태이다. 놀랍게도, 미분화 동안, 일수화물 II는 미분화 조건에 따라 부분적인 비정질화(실시예 8b, 도 42 참조) 또는 이에 더하여 일수화물 I로의 변환(실시예 8a, 도 43 참조)을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 또한, 일수화물 II는 보관 중에도 일수화물 I로 변환되는 것으로 관찰되었다(실시예 7b, 도 40 및 도 41 참조). 따라서, 유사다형성 형태인 일수화물 I은 제약 분야에서 사용하기 위한 화학식 I의 화합물의 다른 고체 형태에 비해 적합하고 바람직하며, 특히 약제학적 조성물, 특히 건조 분말 흡입 투여 형태에 적합하다.

[0088] 유사다형성 형태, 특히 수화물, 바람직하게는 형태 I 및 II의 일수화물은 화학식 (I)의 산의 결정화에 의해 제조될 수 있다(반응식 3 참조).

[0089] **반응식 3:** 일수화물 형태를 생성하기 위한 화학식 (I)의 산의 선택적 결정화




[0090]

[0091] 사용된 용매에 따라, 일수화물(I-M-I)이 형성되거나 일수화물(I-M-II)이 형성된다. 놀랍게도, 메탄올, 아세톤 및 물 또는 메탄올과 물의 혼합물로부터의 결정화는 선택적으로 화합물 (I-M-I)을 생성하는 반면, 아세톤과 물로부터의 결정화는 선택적으로 형태 II(I-M-II)의 일수화물을 생성한다.

[0092] 또한, 놀랍게도, 일수화물(I-M-I)은 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 형태로의 바람직하지 않은 전환 및 위에 기재된 바와 같은 특성의 관련 변화를 방지한다는 것이 발견되었다. 따라서, 일수화물 I 형태는 화학식 (I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 가장 바람직한 결정질 형태이다.

[0093] (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 일수화물 I은 25℃에서 Cu-K 알파 1 방사선(1.5406Å)으로 기록된 각 회절 다이어그램을 기반으로 한 X선 분말 회절 분석으로 특징지어질 수 있다. 본 발명에 따른 일수화물 I은 적어도 3개, 종종 적어도 5개, 특히 적어도 7개, 더욱 특히 적어도 10개, 특히 아래에 표시되는 모든 반사를 수치로 표시한다:

[0094] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I은 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 12.8 및 29.2, 또는 적어도 6.9, 7.2 및 7.3, 또는 적어도 6.9, 7.2, 7.3, 12.8 및 29.2, 또는 적어도 6.9, 7.2, 7.3, 12.8, 29.2, 23.0 및 15.2, 또는 적어도 다음과 같은 반사: 6.9, 7.2, 7.3, 12.8, 29.2, 23.0, 15.2, 25.8 및 25.1, 또는 적어도 다음과 같은 반사: 6.9, 7.2, 7.3 12.8, 29.2, 23.0, 15.2, 25.8, 25.1, 17.7 및 23.7 또는 적어도 다음과 같은 반사: 6.9, 7.2, 7.3, 12.8, 29.2, 23.0, 15.2, 25.8, 25.1, 17.7, 23.7, 9.9, 5.7 및 11.5를 나타내는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0095] 또 다른 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I은 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 12.8, 16.0 및 25.8, 또는 적어도 6.9, 7.2 및 7.3, 또는 적어도 6.9, 7.2, 7.3, 12.8, 16.0 및 25.8, 또는 적어도 6.9, 7.2, 7.3, 12.8, 16.0, 25.8, 15.2 및 25.1, 또는 적어도 6.9, 7.2, 7.3, 12.8, 16.0, 25.8, 15.2, 25.1 및 23.7 또는 적어도 6.9, 7.2, 7.3, 12.8, 16.0, 25.8, 15.2, 25.1, 23.7, 9.9, 5.7 및 11.5를 나타내는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0096] 또 다른 실시형태에서, 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I은 각각 2Θ 값

± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 12.8, 20.5 및 25.8, 또는 적어도 6.9, 7.2 및 7.3, 또는 적어도 6.9, 7.2, 7.3, 12.8, 20.5, 25.8, 15.2 및 25.1, 또는 적어도 6.9, 7.2, 7.3, 12.8, 20.5, 25.8, 15.2, 25.1 및 23.7 또는 적어도 6.9, 7.2, 7.3, 12.8, 20.5, 25.8, 15.2, 25.1, 23.7, 9.9, 5.7 및 11.5를 나타내는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0097] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I은 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 다음 반사: 5.7, 6.9, 7.2, 7.3, 9.9, 10.4, 10.6, 11.1, 11.5, 12.0, 12.3, 12.4, 12.8, 13.7, 14.1, 14.3, 15.2, 15.6, 16.0, 16.9, 17.2, 17.5, 17.7, 18.0, 18.4, 18.8, 19.2, 19.9, 20.2, 20.5, 20.7, 21.3, 21.9, 22.2, 22.5, 23.0, 23.4, 23.7, 24.1, 25.1, 25.8, 26.0, 26.4, 28.9, 29.2, 29.4, 30.6, 31.1, 32.2, 35.3를 나타내는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)를 추가 특징으로 할 수 있다.

[0098] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I은 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 추가적으로 적어도 다음과 같은 반사: 3.1 및 9.3을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0099] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 6.1 및 8.5를 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0100] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 8.5 및/또는 30을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0101] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 7.9 및/또는 31.6을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0102] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 7.6을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0103] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 14.8을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0104] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 12.8 및 29.2, 또는 적어도 6.9, 7.2 및 7.3, 또는 적어도 6.9, 7.2, 7.3, 12.8 및 29.2, 또는 적어도 6.9, 7.2, 7.3 12.8, 29.2, 23.0 및 15.2, 또는 적어도 다음과 같은 반사: 6.9, 7.2, 7.3, 12.8, 29.2, 23.0, 15.2, 25.8 및 25.1, 또는 적어도 다음과 같은 반사: 6.9, 7.2, 7.3 12.8, 29.2, 23.0, 15.2, 25.8, 25.1, 17.7 및 23.7 또는 적어도 다음과 같은 반사: 6.9, 7.2, 7.3, 12.8, 29.2, 23.0, 15.2, 25.8, 25.1, 17.7, 23.7, 9.9, 5.7 및 11.5를 나타내고, 동시에 적어도 다음과 같은 반사: 6.1 및 8.5를 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0105] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 12.8, 16.0 및 25.8, 또는 적어도 6.9, 7.2 및 7.3, 또는 적어도 6.9, 7.2, 7.3, 12.8, 16.0 및 25.8, 또는 적어도 6.9, 7.2, 7.3, 12.8, 16.0, 25.8, 15.2 및 25.1, 또는 적어도 6.9, 7.2, 7.3, 12.8, 16.0, 25.8, 15.2, 25.1 및 23.7 또는 적어도 6.9, 7.2, 7.3, 12.8, 16.0, 25.8, 15.2, 25.1, 23.7, 9.9, 5.7 및 11.5를 나타내고, 동시에 적어도 다음과 같은 반사: 6.1 및 8.5를 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0106] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 12.8, 20.5 및 25.8, 또는 적어도 6.9, 7.2 및 7.3, 또는 적어도 6.9, 7.2, 7.3, 12.8, 20.5, 25.8, 15.2 및 25.1, 또는 적어도 6.9, 7.2, 7.3, 12.8, 20.5, 25.8, 15.2, 25.1 및 23.7 또는 적어도 6.9, 7.2, 7.3, 12.8, 20.5, 25.8, 15.2, 25.1, 23.7, 9.9, 5.7 및 11.5를 나타내고, 동시에 적어도 다음과 같은 반사: 6.1 및 8.5를 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

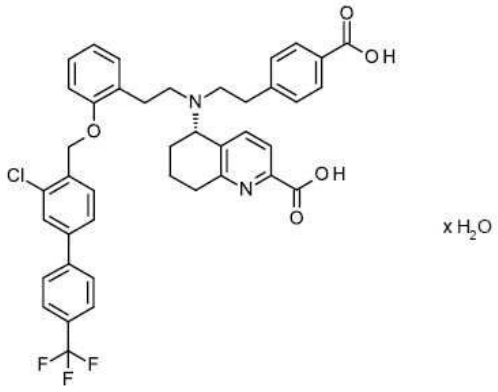
[0107] 다형성 형태 일수화물 I의 화학식 (I)의 화합물은 또한 도 6에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 명확하게 특징지어질 수 있다.

[0108] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I은 라만 분광법에 의해 적어도 다음과 같은 3073, 2950, 2937, 1685, 1616, 1527, 1293, 1278, 1259 cm-1에서 최대 밴드를 나타내는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0109] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 일수화물 I은 IR 분광법에 의해 적어도 다음과 같은 2933, 1595, 1375, 1327, 1272, 1242, 1167, 1110 cm-1에서 최대 밴드를 나타내는 것을 특징으로 할 수 있다.

[0110] 실시형태 7(화학식 (I-M-I)의 일수화물 I)

[0111] 본 발명은 하기 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 결정질 형태의 화학식 (I)의 화합물을 제공하며,



[0112] (I-M-I),

[0113] 상기 화합물의 X선 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 12.8 및 29.2를 나타내는 것으로 특징지어진다.

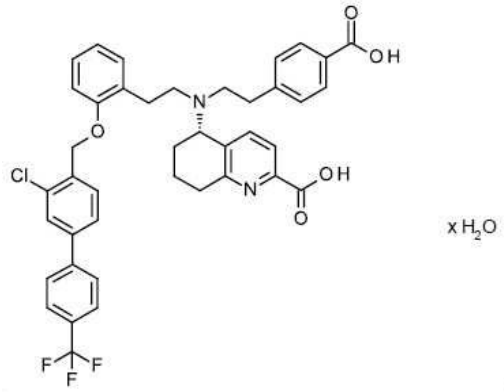
[0114] 본 발명은 실시형태 7에 따른 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 결정질 형태의 화학식 (I)의 화합물을 추가로 제공하며, 상기 화합물의 X선 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 6.9, 7.2 및 7.3를 나타내는 것으로 특징지어진다.

[0115] 본 발명은 실시형태 7에 따른 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 결정질 형태의 화학식 (I)의 화합물을 추가로 제공하며, 상기 화합물의 X선 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 6.9, 7.2, 7.3, 12.8, 29.2, 23.0 및 15.2를 나타내는 것으로 특징지어진다.

[0116] 본 발명은 실시형태 7 및 위의 하나 이상의 추가 실시형태에 따른 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 결정질 형태의 화학식 (I)의 화합물을 추가로 제공하며, 상기 화합물의 X선 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 6.9, 7.2, 7.3, 12.8, 29.2, 23.0, 15.2, 25.8, 25.1, 17.7 및 23.7를 나타내는 것으로 특징지어진다.

[0117] 본 발명은 실시형태 7 및 위의 하나 이상의 추가 실시형태에 따른 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 결정질 형태의 화학식 (I)의 화합물을 추가로 제공하며, 상기 화합물의 X선 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 6.9, 7.2 및 7.3, 12.8, 29.2, 23.0, 15.2, 25.8, 25.1, 17.7, 23.7, 9.9, 5.7 및 11.5를 나타내는 것으로 특징지어진다.

[0118] 대안적으로, 본 발명은 하기 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 결정질 형태의 화학식 (I)의 화합물을 제공하며,

[0119] 

(I-M-I),

[0120] 상기 화합물의 X선 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 12.8, 16.0 및 25.8을 나타내는 것으로 특징지어진다.

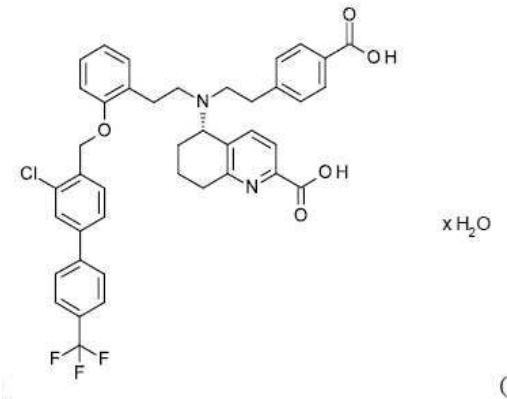
[0121] 본 발명은 실시형태 7에 따른 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 결정질 형태의 화학식 (I)의 화합물을 추가로 제공하며, 상기 화합물의 X선 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 12.8, 16.0, 25.8, 6.9, 7.2 및 7.3을 나타내는 것으로 특징지어진다.

[0122] 본 발명은 실시형태 7에 따른 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 결정질 형태의 화학식 (I)의 화합물을 추가로 제공하며, 상기 화합물의 X선 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 6.9, 7.2 및 7.3, 12.8, 29.2, 23.0 및 15.2를 나타내는 것으로 특징지어진다.

[0123] 본 발명은 실시형태 7 및 위의 하나 이상의 추가 실시형태에 따른 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 결정질 형태의 화학식 (I)의 화합물을 추가로 제공하며, 상기 화합물의 X선 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 6.9, 7.2, 7.3, 12.8, 29.2, 23.0, 15.2, 25.8 및 25.1을 나타내는 것으로 특징지어진다.

[0124] 본 발명은 실시형태 7 및 위의 하나 이상의 추가 실시형태에 따른 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 결정질 형태의 화학식 (I)의 화합물을 추가로 제공하며, 상기 화합물의 X선 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 6.9, 7.2 및 7.3, 12.8, 29.2, 23.0, 15.2, 25.8, 25.1, 17.7, 23.7, 9.9, 5.7 및 11.5를 나타내는 것으로 특징지어진다.

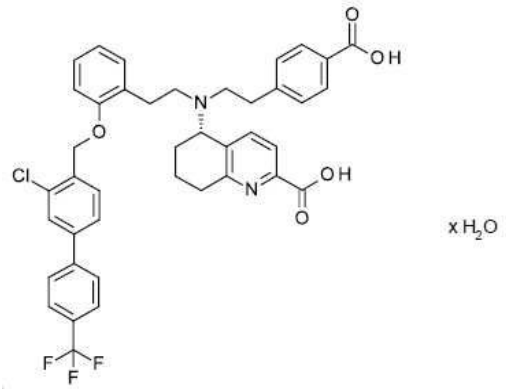
[0125] 본 발명은 하기 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 결정질 형태의 화학식 (I)의 화합물을 추가로 제공하며,

[0126] 

(I-M-I),

[0127] 상기 화합물의 IR 스펙트럼은 2933, 1595, 1375, 1327, 1272, 1242, 1167, 1110 cm-1cm-1에서 최대 밴드를 나타내는 것으로 특징지어진다.

[0128] 본 발명은 하기 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 결정질 형태의 화학식 (I)의 화합물을 추가로 제공하며,

[0129] 

(I-M-I),

[0130] 상기 화합물의 라만 스펙트럼은 3073, 2950, 2937, 1685, 1616, 1527, 1293, 1278, 1259 cm-1에서 최대 밴드를 나타내는 것으로 특징지어진다.

[0131] 화학식 (I)의 화합물의 다른 상이한 형태는 X선 분말 회절, 시차 주사 열량계(DSC), IR- 및 라만-분광학에 의해 구별될 수 있다.

[0132] 일수화물 I 이외에, 추가의 유사다형성 형태 일수화물 II, 반수화물, 1.25-수화물, 세스퀴수화물뿐만 아니라 이수화물(실시예 6, 도 2 내지 도 29 참조)이 확인되었으며, 이는 다음과 같이 추가로 특성 규명된다.

[0133] (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 유사다형성 형태 일수화물 II, 반수화물, 1.25-수화물, 세스퀴수화물 뿐만 아니라 이수화물도 25℃에서 Cu-K알파 1 방사선(1.5406Å)으로 기록된 각 회절 다이어그램을 기반으로 하는 X선 분말 회절 분석으로 특징지어질 수 있다. 유사다형성 형태 일수화물 II, 반수화물, 1.25-수화물, 세스퀴수화물 뿐만 아니라 이수화물은 적어도 3개, 종종 적어도 5개, 특히 적어도 7개, 더욱 특히 적어도 10개 및 특히 아래에 인용된 모든 반사를 수치로 나타낸다:

[0134] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태 일수화물 II는 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 6.1 및 8.5, 또한 적어도 6.1, 8.5, 12.7, 23.9 및 13.9, 바람직하게는 적어도 다음과 같은 반사: 6.1, 8.5, 12.7, 23.9, 13.9, 23.0 및 12.2, 보다 바람직하게는 적어도 다음과 같은 반사: 6.1, 8.5, 12.7, 23.9, 13.9, 23.0, 12.2, 10.8 및 15.3, 가장 바람직하게는 적어도 다음과 같은 반사: 6.1, 8.5, 12.7, 23.9, 13.9, 23.0, 12.2, 10.8, 15.3, 17.3, 21.7 및 22, 또한 가장 바람직하게는 적어도 다음과 같은 반사: 6.1, 8.5, 12.7, 23.9, 13.9, 23.0, 12.2, 10.8, 15.3, 17.3, 21.7 및 22를 나타내는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 명확하게 특징지어질 수 있다.

[0135] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II는 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 다음 반사: 5.7, 6.1, 7.1, 8.5, 9.9, 10.2, 10.8, 11.4, 11.6, 11.8, 12.0, 12.2, 12.7, 13.0, 13.9, 14.2, 15.2, 15.3, 15.7, 16.4, 17.3, 17.7, 17.9, 18.3, 18.5, 18.8, 19.2, 19.8, 20.2, 20.8, 21.1, 21.7, 22.0, 22.4, 22.8, 23.1, 23.4, 23.9, 24.2, 24.4, 25.1, 25.5, 25.7, 26.2, 26.4, 26.8, 27.2, 27.5, 28.9, 30.0, 30.1, 30.6, 32.2, 32.4를 나타내는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0136] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II는 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 3.1 및 9.3을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0137] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II는 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 6.9, 7.2 및 7.3을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0138] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II는 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 29.2를 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0139] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II는 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2°

로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 7.9 및/또는 31.6을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0140] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II는 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 7.6을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0141] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II는 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 14.8을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0142] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II는 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 6.1 및 8.5, 또한 적어도 6.1, 8.5, 12.8, 23.0 및 15.2, 바람직하게는 적어도 다음과 같은 반사: 6.1, 8.5, 12.8, 23.0, 15.2, 25.8 및 25.1, 보다 바람직하게는 적어도 다음과 같은 반사: 6.1, 8.5, 12.8, 23.0, 15.2, 25.8, 25.1, 17.7 및 23.7, 가장 바람직하게는 적어도 다음과 같은 반사: 6.1, 8.5, 12.8, 23.0, 15.2, 25.8, 25.1, 17.7, 23.7, 9.9, 5.7 및 11.5, 또한 가장 바람직하게는 적어도 다음과 같은 반사: 12.8, 23.0, 15.2, 25.8, 25.1, 17.7, 23.7, 9.9, 5.7, 6.1, 8.5 및 11.5를 나타내고, 동시에 적어도 다음과 같은 반사: 6.9, 7.2 및 7.3을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

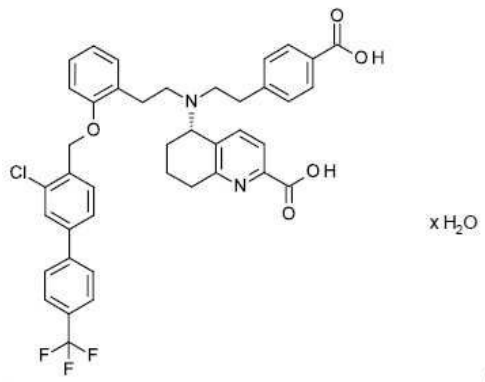
[0143] 유사다형성 형태 일수화물 II의 화학식 (I)의 화합물은 또한 도 7에 도시된 바와 같이 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 명확하게 특징지어질 수 있다.

[0144] 화학식 (I-M-II)의 화합물의 유사다형성 형태 일수화물 II는 적어도 다음과 같은 3073, 2950, 2936, 1685, 1615, 1526, 1294, 1279, 1259 cm-1에서 최대 밴드를 나타내는 라만 분광법으로 특징지어질 수 있다.

[0145] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 일수화물 I은 적어도 다음과 같은 2934, 1595, 1375, 1327, 1272, 1242, 1167, 1110 cm-1에서 최대 밴드를 나타내는 IR 분광법으로 특징지어질 수 있다.

[0146] 실시형태 8(화학식 (I-M-II)의 일수화물 II)

[0147] 본 발명은 화학식 (I-M-II)의 결정질 형태 일수화물 II의 화학식 (I)의 화합물을 추가로 제공하며,




[0148] (I-M-II),

[0149] 상기 화합물의 X선 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 6.1 및 8.1, 바람직하게는 6.1, 8.1, 12.7, 23.9 및 13.9, 바람직하게는 적어도 다음과 같은 반사: 6.1, 8.1, 12.7, 23.9, 13.9, 23.1 및 12.2, 보다 바람직하게는 적어도 다음과 같은 반사: 6.1, 8.1, 12.7, 23.9, 13.9, 23.1, 12.2, 10.8 및 15.3, 가장 바람직하게는 적어도 다음과 같은 반사: 6.1, 8.1, 12.7, 23.9, 13.9, 23.1, 12.2, 10.8, 15.3, 17.3, 21.7 및 22.0을 나타내는 것으로 특징지어진다.

[0150] 유사다형성 형태 일수화물 II의 화학식 (I)의 화합물은 또한 도 7에 도시된 바와 같이 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 명확하게 특징지어질 수 있다.

[0151] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II는 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 3.1 및 9.3을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0152] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II는 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 6.9, 7.2 및 7.3을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0153] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II는 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 29.2를 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0154] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II는 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 7.9 및/또는 31.6을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0155] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II는 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 7.6을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0156] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II는 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 14.8을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0157] 실시형태 9(화학식 (I)의 화합물의 반수화물)

[0158] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 반수화물은 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 다음 반사: 3.1, 5.3, 6.7, 7.1, 9.3, 10.6, 12.4, 14.3, 16.1, 19.7, 20.8, 24.0, 31.1를 나타내는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 명확하게 특징지어질 수 있다.

[0159] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 반수화물은 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 3.1, 5.3, 6.7, 7.1, 9.3 및 31.1을 나타내는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 명확하게 특징지어질 수 있다.

[0160] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 반수화물은 또한 도 5에 도시된 바와 같이 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 명확하게 특징지어질 수 있다.

[0161] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 반수화물은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 6.9, 7.2 및 7.3을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0162] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 반수화물은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 29.2를 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0163] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 반수화물은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 8.5 및/또는 30.0을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0164] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 반수화물은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 7.9 및/또는 31.6을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0165] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 반수화물은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 7.6을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0166] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 반수화물은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 14.8을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0167] 실시형태 10(화학식 (I)의 화합물의 1.25 수화물)

[0168] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 1.25 수화물은 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 다음 반사: 5.9,

6.1, 7.9, 10.5, 11.9, 12.2, 12.5, 13.2, 13.6, 13.7, 14.4, 15.2, 15.3, 15.4, 15.7, 15.9, 16.5, 16.9, 17.2, 17.4, 17.6, 17.8, 18.3, 18.6, 18.7, 19.0, 19.5, 19.6, 19.8, 20.5, 20.7, 21.0, 21.4, 22.0, 23.2, 23.8, 24.0, 24.4, 24.6, 25.0, 25.2, 25.6, 26.1, 26.8, 27.4, 27.6, 28.4, 28.8, 30.2, 30.7, 31.1, 31.6, 32.3을 나타내는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 명확하게 특징지어질 수 있다.

[0169] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 1.25 수화물은 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 7.9, 10.5, 12.2, 12.5, 13.6, 15.2, 16.9, 19.0, 24.0, 24.4, 24.6, 31.6을 나타내는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 명확하게 특징지어질 수 있다.

[0170] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 1.25 수화물은 또한 도 8에 도시된 바와 같이 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 명확하게 특징지어질 수 있다.

[0171] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 1.25 수화물은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 3.1 및 9.3을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0172] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 1.25 수화물은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 6.9, 7.2 및 7.3을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0173] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 1.25 수화물은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 29.2를 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0174] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 1.25 수화물은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 8.5 및/또는 30.0을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0175] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 1.25 수화물은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 7.9 및/또는 31.6을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0176] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 1.25 수화물은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 7.6을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0177] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 1.25 수화물은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 14.8을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0178] 실시형태 11(화학식 (I)의 화합물의 세스퀴수화물)

[0179] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 세스퀴수화물은 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 12.2, 25.1 및 14.5, 바람직하게는 적어도 12.2, 25.1, 14.5, 18.7 및 26.4, 바람직하게는 적어도 다음과 같은 반사: 12.2, 25.1, 14.5, 18.7, 26.4, 18.3 및 23.4, 보다 바람직하게는 적어도 다음과 같은 반사: 가장 바람직하게는 적어도 다음과 같은 반사: 12.2, 25.1, 14.5, 18.7, 26.4, 18.3, 23.4, 21.5, 8.6 및 5.1 및 7.6을 나타내는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 명확하게 특징지어질 수 있다.

[0180] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 세스퀴수화물은 또한 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 5.1, 7.6, 8.6, 12.2, 14.5, 18.3, 18.7, 21.5, 23.4, 24.7, 25.1, 26.4를 나타내는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 명확하게 특징지어질 수 있다.

[0181] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 세스퀴수화물은 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 다음 반사: 5.1, 6.3, 7.6, 8.6, 11.4, 12.2, 12.5, 12.9, 13.3, 14.3, 14.5, 15.2, 15.5, 15.8, 16.2, 16.4, 16. 7, 17.3, 17.5, 17.7, 18.3, 18.7, 19.4, 20.5, 20.7, 20.8, 21.4, 21.5, 21.8, 22.4, 22.9, 23.4, 24.0, 24.7, 25.1, 26.1, 26.4, 27.0, 27.4, 28.5, 32.2, 36.5를 나타내는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급

원으로 사용)로 명확하게 특징지어질 수 있다.

[0182] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 세스퀴수화물은 또한 도 9에 도시된 바와 같이 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 명확하게 특징지어질 수 있다.

[0183] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 세스퀴수화물은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 3.1 및 9.3을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0184] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 세스퀴수화물은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 6.9, 7.2 및 7.3을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0185] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 세스퀴수화물은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 29.2를 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0186] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 세스퀴수화물은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 8.5 및/또는 30.0을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0187] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 세스퀴수화물은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 7.9 및/또는 31.6을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0188] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 세스퀴수화물은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 14.8을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0189] 실시형태 12(화학식 (I)의 화합물의 이수화물)

[0190] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 이수화물은 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 10.1, 10.5, 11.2, 12.5, 13.6, 14.8, 15.5, 20.2, 20.5, 21.1, 22.2, 23.2, 25.1, 29.6을 나타내는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 명확하게 특징지어질 수 있다.

[0191] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 이수화물은 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 다음 반사: 6.1, 6.8, 10.1, 10.5, 11.2, 11.3, 12.3, 12.5, 13.1, 13.6, 14.6, 14.8, 15.5, 16.2, 16.4, 16.8, 17.1, 17.3, 17.9, 18.5, 18.8, 19.5, 20.2, 20.5, 21.1, 21.4, 22.2, 23.2, 24.3, 25.1, 25.4, 25.6, 26.3, 26.9, 27.4, 28.5, 28.7, 29.6을 나타내는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 명확하게 특징지어질 수 있다.

[0192] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 이수화물은 또한 도 10에 도시된 바와 같이 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 명확하게 특징지어질 수 있다.

[0193] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 이수화물은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 3.1 및 9.3을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0194] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 이수화물은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 6.9, 7.2 및 7.3을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0195] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 이수화물은 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 29.2를 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0196] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 이수화물은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 8.5 및/또는 30.0을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0197] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 이수화물은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 7.9 및/또는 31.6을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0198] 화학식 (I)의 화합물의 유사다형성 형태인 이수화물은 추가적으로 각각 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 7.6을 나타내지 않는 X선 분말 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)로 특징지어질 수 있다.

[0199] **치료 방법**

[0200] 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물의 결정질 형태, 바람직하게는 일수화물 I(I-M-I) 또는 일수화물 II(I-M-II), 보다 바람직하게는 일수화물 I(I-M-I)은 유용한 약리학적 특성을 갖고, 인간 및 동물의 장애를 예방 및 치료하는 데 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 화학식 (I)의 화합물의 형태는 추가의 치료 대안을 가능하게 할 수 있으므로 약학을 강화시킬 수 있다.

[0201] 본 발명의 맥락에서, 용어 "치료" 또는 "치료하다"는 질환, 병태, 장애, 부상 또는 건강 장애, 이러한 상태의 발생, 경과 또는 진행 및/또는 이러한 상태의 증상의 저해, 지연, 정지, 개선, 약화, 제한, 감소, 억제, 역전 또는 치료를 포함한다. 여기서, 용어 "요법"은 용어 "치료"라는 용어와 동의어인 것으로 이해된다.

[0202] 본 발명의 맥락에서, 용어 "예방(prevention 또는 prophylaxis)" 또는 "예방책"은 동의어로 사용되며, 질환, 병태, 장애, 부상 또는 건강 장애, 이러한 상태의 발생 또는 진행 및/또는 이러한 상태의 증상에 걸리거나(get 또는 contract), 이를 앓고 있거나 이를 가질 위험을 피하거나 줄이는 것을 지칭한다.

[0203] 질환, 병태, 장애, 부상 또는 건강 장애의 치료 또는 예방은 부분적으로 또는 완전히 이루어질 수 있다.

[0204] 본 발명의 맥락 내에서, 용어 "치료 효능"은 치료학적 유효량의 화학식 (I)의 화합물, 특히 비교예 11 또는 이의 염, 용매화물 또는 다형성 형태, 또는 화학식 (I)의 화합물의 염의 용매화물 또는 결정 변형 또는 화학식 (I)의 화합물의 대사산물, 특히, 예를 들어, (I-M-I) 및 (I-M-II)와 같은 이의 유사다형성 형태를 포함하는 약제학적 건조 분말 제형을 투여함으로써 환자의 전신 혈압이 임상적으로 관련되지 않게 변화됨과 동시에 평균 폐동맥압을 감소시키는 것으로 정의된다.

[0205] 본 발명의 맥락 내에서, 용어 "폐 혈관 저항(PVR)"은 1) 폐동맥의 혈압을 측정하는 침습적 방법으로 분석하여 폐고혈압의 중증도를 주요 폐혈관의 벽 장력으로 특성 규명하고, 2) 폐동맥의 혈압과 직접적으로 관련된 매개변수를 실질적으로 낮춤으로써 새로운 약물의 효과를 평가하는 매개변수로서 정의된다(문헌[D. Singh, R. Tal-Singer, I. Faiferman, S. Lasenby, A. Henderson, D. Wessels, A. Goosen, N. Dallow, R. Vessey & M. Goldman, Plethysmography and impulse oscillometry assessment of tiotropium and ipratropium bromide; a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study .in healthy subjects, Br. Journal Clin Pharmacol, 2006, 61, 398-404] 참조).

[0206] 본 발명의 맥락 내에서 개선된 6분 보행 검사 결과는 환자가 6분의 시간 범위(window) 내에서 걸을 수 있는 거리의 개선으로 정의되며, 이는 치료 중인 중증 질환 환자의 신체 능력 증가에 해당한다.

[0207] 본 발명의 맥락 내에서 "NYHA 클래스"의 변화는 더 나은 심장 기능과 함께 개선된 심장 기능에 상응하는 더 높은 클래스의 NYHA 분류에서 더 낮은 클래스 번호로의 개선으로 정의된다.

[0208] 폐의 생리학적 기능은, 예를 들어, COPD 또는 천식과 같은 기관지 수축을 동반한 폐 질환에서 폐 기능의 개선을 위해 다양한 약물에 의해 치료적으로 사용되는 효과인 기관지 확장과 같은 약물 효과를 직접 평가할 수 있는 1초 강제 호기 폐활량(forced expiratory volume in 1 second: FEV1)과 같은 매개변수에 대한 표준화되고 검증된 측정값을 얻기 위해 표준화된 조건하에서 폐활량 측정(spirometry) 또는 신체 적혈구 조영술(bodyplethysmography)과 같은 폐 기능 테스트로 평가된다.

[0209] 본 발명의 맥락 내에서, 용어 "개선된 혈류역학적 효과"는 폐동맥압을 감소시키고, 폐의 환기 영역의 혈액 순환을 개선시킬 뿐만 아니라 전신 부작용 없이 폐 기능을 개선시킴으로써 개별 환자에 대한 신체적 능력 및 일반적인 상황의 임상적 관련 개선을 초래하는 약물의 혈관 확장 효과로 정의된다.

[0210] 본 발명의 맥락에서 용어 "폐내 선택성"은 흡입된 활성 성분이 폐의 환기 영역에서만 혈관 확장의 약력학적 특성을 전개하고 비환기 영역에서는 전개하지 않는 특성을 의미한다. 이는 활성 성분이 비환기 영역에도 도달한 경우에 발생할 수 있는 환기와 관류 사이의 불일치(비환기 영역에서의 관류의 증가로 인해)가 악화되는 것을 방

지하기 위한 것이다. 폐내 선택성은 환자 능동적 흡입에 의해 수행되는 흡입 경로에 의해 보장된다.

[0211] 본 발명의 맥락 내에서, 용어 "기관지 확장 효과"는, 예를 들어, 카바콜 사전 수축된 기니피그 기관의 이완(C-3.1), 폐 저항성(lung resistance: RL) 및 동적 순응도(Cdyn)(C-3.2 및 C-3.3), 인간의 비기도 저항(C-4.2), 인간에서의 FEV1 또는 환기의 개선을 나타내는 기타 매개변수와 같은 매개변수의 개선으로 정의된다.

[0212] 본 발명의 맥락 내에서, 용어 "만성 치료/사용"은 적어도 연속 2일의 기간 동안, 바람직하게는 적어도 연속 2일 내지 7일, 바람직하게는 적어도 연속 14일의 기간 동안, 특히 치료 개시 후부터 전체 질환 과정 동안, 선택적으로 또한 표준 치료(SoC, 예를 들어, 엔도텔린 길항제, 예컨대, 보센탄, PDE5 저해제, 예를 들어, 실데나필, IP 효능제, 예를 들어, 일로메딘 또는 트레프로스티닐, 칼슘 채널 차단제, 소타테르셉트 및 sGC 자극제, 예를 들어, 리오시구아트)와 병용한 환자에 대한 1일 1회 또는 2회 흡입 치료로 정의된다.

[0213] 용어 "1일 1회"는 당업자에게 잘 알려져 있으며, 1일 1회 약물 투여를 의미하고, 하나의 투여 형태를 투여하는 것뿐만 아니라 두 가지 이상의 투여 형태를 짧은 시간 내에 동시에 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함한다.

[0214] 용어 "1일 1회 또는 2회"는 당업자에게 잘 알려져 있으며, 1일 1회 또는 1일 2회 약물 투여를 의미하는 반면, 하루 중 각 해당 시점에서의 약물 투여는 하나의 투여 형태를 투여하는 것뿐만 아니라 두 가지 이상의 투여 형태를 짧은 시간 내에 동시에 또는 연속적으로 투여하는 것을 포함한다.

[0215] 용어 "연속일(consecutive day)"은 중간일 없이 연속적으로 발생하는 일수의 기간을 의미하며, 연속일(sequential day) 또는 순환일(cyclical day)을 의미하지 않는다.

[0216] 용어 "흡입 투여 형태"는 원료 의약품, 즉, 활성 성분의 조합, 바람직하게는 흡입을 위한 약제학적으로 적합한 담체와 조합된 하나의 결정질 형태, 예를 들어, 일수화물 I 또는 일수화물 II 또는 세스퀴수화물의 형태, 바람직하게는 일수화물 I 또는 일수화물 II의 형태, 보다 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태를 의미한다. 원료 의약품과 흡입을 위한 약제학적으로 적합한 담체와의 조합은 건조 분말의 형태이다. 바람직하게는 건조 분말은 공동에 충전되고, 보다 바람직하게는 캡슐에 충전된다. 바람직하게는 약제학적으로 적합한 담체는 흡입용 락토스이다.

[0217] 용어 "반사(들)" 또는 "피크(들)"은 동의어이며, X선 값 및 회절도와 관련하여 동일한 의미를 갖는다. 결정질 형태는 가장 일반적으로 X선 분말 회절(XRPD)로 특징지어진다. 반사의 XRPD 패턴(피크, 전형적으로 2-세타 도(degree)로 표시됨)은 일반적으로 특정 결정질 형태의 지문으로 간주된다.

[0218] 용어 "호흡 기관"(또는 호흡계)는 본 발명의 목적 상 기도(코, 구강 및 인두, 후두, 기관, 기관지 및 폐를 포함)를 기능성 기관 시스템으로 지칭한다.

[0219] 심폐 장애와 관련된 용어 "국부 투여" 또는 "국부 제어"는 본 발명의 목적 상(위장관을 통한 흡수를 목적으로 하는 투여 형태의 경구 투여와 달리 그리고 정맥내 투여와 달리, 둘 다 혈류를 통한 전신 약물 분포로 이어짐) 표적 기관으로서 폐를 주로 덮기 위해 흡입 가능한 투여 형태로 활성 성분을 흡입 투여하는 것을 의미하고, 이는 더 낮은 용량을 필요로 하며 일반적인 약물 노출이 낮아진다. 본 발명에 따라 사용되는 분말 형태의 제제 또는 분말 함유 현탁액은 흡입되는 제제이다.

[0220] 용어 "흡입" 또는 "흡입에 의한 투여"는 이와 관련하여 작용 부위인 기관지와 폐에 활성 성분이 침착되도록 하기 위해 호흡 기관으로, 특히 기도로 그리고/또는 기도를 통해, 바람직하게는 비강 또는 구강으로 그리고/또는 비강 또는 구강을 통해, 특히 바람직하게는 구강을 통해 도입되는 것을 지칭한다.

[0221] 용어 "기관내" 또는 "기관내 투여"는 본 발명의 목적 상, 특히 투여 모델로서 래트 또는 새끼 돼지 및 개와 같은 실험 동물에서의 폐 질환 제어를 위해 흡입이 아닌 기관에 화합물을 도입하는 것을 지칭한다(예를 들어, PennCentury 장치를 통한 기관내 적용, 건조 분말뿐만 아니라 약물 용액 및 현탁액에도 적용 가능함).

[0222] 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-2-카복실산과 같은 본 발명에 따른 화합물뿐만 아니라, 예를 들어, (I-M-I) 및 (I-M-II)와 같은 이의 유사다형성 형태는 용해성 구아닐레이트 사이클레이스의 강력한 활성화제이다. 이는 혈관 이완, 혈소판 응집의 저해 및 혈압 강하뿐만 아니라 관상동맥 혈류 및 미세순환의 증가로 이어진다. 또한, 이는 기관지 확장 효과도 있다. 이러한 활성은 용해성 구아닐레이트 사이클레이스의 직접적인 헴 독립적 활성화 및 세포내 cGMP 수준의 증가를 통해 매개된다.

[0223] 또한, 본 발명에 따른 화합물, 특히 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루

오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라, 예를 들어, (I-M-I) 및 (I-M-II)와 같은 이의 유사다형성 형태는 특히 폐선택적 작용(전신 작용과 대조적), 폐 머무름 시간 및/또는 폐내 투여 후 작용 지속 시간(C-2.1, C-2.2) 및 VQ 불일치가 낮거나 없음(폐내 선택성)(C-2.3)과 관련하여 추가로 유리한 약리학적 특성을 갖는다. 또한, 원료 의약품의 흡입 적용 후 환기가 개선되었고, 예를 들어, 기관지 확장 효과(C-3.1 및 C-3.2) 및 기도 과민반응 및 염증에 대한 저해 효과(C-3.3)가 전임상적으로 나타날 수 있다.

[0224] 또한, 본 발명에 따른 화합물, 특히 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라, 예를 들어, (I-M-I) 및 (I-M-II)와 같은 이의 유사다형성 형태의 우수한 치료 효능 및 표적 결합은 임상적으로 나타날 수 있다: 흡입 적용 후, 감소된 전체 비기도 저항(C-4.1), 폐 내 약물 농도에 대한 대용으로서 혈장 cGMP 농도의 증가(표적 결합을 나타냄)(C-4.1, C-4.2) 및 폐동맥압과 폐 혈관 저항의 선택적 감소(C-4.4)가 관찰되었다.

[0225] 또한, 흡입 적용을 위한 원료 의약품의 적합한 약동학적 특성을 보여줄 수 있다. 원료 의약품의 경구, 정맥내 및 흡입 투여 후 혈장 농도의 분석은 흡입 적용 후 활성 성분의 반감기가 가장 김을 보여주었다(C-4.3).

[0226] 마지막으로, 인간에게 1000㎍을 흡입시킨 후 방출 용량은 720㎍으로 결정되었다. 이러한 조사의 결과는 침착 폐 용량 및 해당 반감기가 폐에서 원료 의약품(실시예 4에 표시된 바와 같음)의 충분한 24시간 약물 보장(drug coverage)을 위해 1일 1회 치료를 가능하게 하는 흡입형 건조 분말 투여에 적합함을 확인시켜 주었다.

[0227] 결론적으로 모든 결과는 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라, 예를 들어, (I-M-I) 및 (I-M-II)와 같은 이의 유사다형성 형태, 특히 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I이 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)의 치료에 특히 적합하며, 폐에서 원료 의약품(실시예 4에 나타낸 바와 같음)의 24시간 약물 보장을 위해 1일 1회 치료를 가능하게 하는 흡입형 건조 분말 투여에 적합함을 보여준다.

[0228] 본 발명에 따른 화합물인 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라, 예를 들어, (I-M-I) 및 (I-M-II)와 같은 이의 유사다형성 형태가 심혈관, 심폐 및 폐동맥 장애, 바람직하게는 심폐 장애의 치료 및/또는 예방에 특히 적합하다.

[0229] 따라서, 본 발명에 따른 화합물, 특히 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라, 예를 들어, (I-M-I) 및 (I-M-II)와 같은 이의 유사다형성 형태는 심혈관 및 심폐 장애, 예컨대, 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)뿐만 아니라 폐 장애, 예컨대, 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 또는 폐 섬유증의 치료 및/또는 예방을 위한 약제에 사용될 수 있다.

[0230] 본 발명의 맥락에서, 용어 "sGC 조절제"는 sGC를 조절할 수 있는 두 가지 별개의 화합물 클래스인 sGC 자극제 및 sGC 활성화제를 포함한다(Sandner P, Becker-Pelster EM, Stasch JP. Discovery and development of sGC stimulators for the treatment of pulmonary hypertension and rare diseases. Nitric Oxide 2018;77:88-95.; Hoenicka M, Becker EM, Apeler H, Sirichoke T, Schröder H, Gerzer R, Stasch JP. Purified soluble guanylyl cyclase expressed in a baculovirus/Sf9 system: stimulation by YC-1, nitric oxide, and carbon monoxide. J Mol Med (Berl) 1999;77:14-23; Evgenov OV, Kohane DS, Bloch KD, Stasch JP, Volpato GP, Bellas E, Evgenov NV, Buys ES, Gnoth MJ, Graveline AR, Liu R, Hess DR, Langer R, Zapol WM. Inhaled agonists of soluble guanylate cyclase induce selective pulmonary vasodilation. Am J Respir Crit Care Med 2007;176:1138-1145). 두 클래스의 화합물 모두 알로스테릭 조절제로서 sGC에 직접 결합한다. sGC 자극제는 NO와 독립적으로 천연 sGC를 직접 자극하고 NO-sGC 결합을 안정화시켜 sGC를 낮은 수준의 NO에 민감하게 만드는 이중 작용 방식을 갖고 있다. 대조적으로, sGC 활성화제는 비어 있는 헴 결합 도메인에 결합하여 NO 결합 헴을 모방하고 병리학적으로 변경된 NO 무반응 apo-sGC를 활성화시킨다. 최근 증거에 따르면 많은 심폐 질환과 관련된 산화 스트레스가 천연 sGC의 세포내 수준을 apo-sGC 형태로 이동시켜(Evgenov OV, Pacher P, Schmidt PM,

Hasko G, Schmidt HH, Stasch JP. NO-independent stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: discovery and therapeutic potential. Nat Rev Drug Discov 2006;5:755-768; Münzel T, Genth-Zotz S, Hink U. Targeting heme-oxidized soluble guanylate cyclase: solution for all cardiorenal problems in heart failure? Hypertension 2007; 49:974-976), PH와 같은 다양한 심혈관 병태생리학적 병태에서 sGC 활성화제에 대한 근거를 제공하는 것으로 나타났다(Wood KC, Durgin BG, Schmidt HM, Hahn SA, Baust JJ, Bachman T, Vitturi DA, Ghosh S, Ofori-Acquah SF, Mora AL, Gladwin MT, Straub AC. Smooth muscle cytochrome b5 reductase 3 deficiency accelerates pulmonary hypertension development in sickle cell mice. Blood Adv 2019;3:4104-4116.; Rahaman MM, Nguyen AT, Miller MP, Hahn SA, Sparacino-Watkins C, Jobbagy S, Carew NT, Cantu-Medellin N, Wood KC, Baty CJ, Schopfer FJ, Kelley EE, Gladwin MT, Martin E, Straub AC. Cytochrome b5 Reductase 3 Modulates Soluble Guanylate Cyclase Redox State and cGMP Signaling. Circ Res 2017;121:137-148.; Durgin BG, Hahn SA, Schmidt HM, Miller MP, Hafeez N, Mathar I, Freitag D, Sandner P, Straub AC. Loss of smooth muscle CYB5R3 amplifies angiotensin II-induced hypertension by increasing sGC heme oxidation. JCI Insight 2019;4:e129183.; Sandner P, Zimmer DP, Milne GT, Follmann M, Hobbs A, Stasch JP. Soluble guanylate cyclase stimulators and activators. Handb Exp Pharmacol 2019;doi:10.1007/164_2018_197).

[0231] 본 발명의 맥락에서, 용어 "폐고혈압"은 각각의 병인에 따른 다나 포인트/니자 분류(Dana Point/Nizza classification)에 의해 아래에 정의된 바와 같이 일차성 및 이차성 하위 형태를 모두 포함한다(문헌[D. Montana and G. Simonneau, in: A.J. Pea-cock et al. (Eds.), *Pulmo-nary Circu-lation. Diseases and their treatment*, 3rd edition, Hodder Arnold Publ., 2011, pp. 197-206; M.M. Hoeper et al., *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009, *54 (1)*, S85-S96] updated Nizza classification Gérald Simonneau, David Montani, David S. Celermajer, Christopher P. Denton, Michael A. Gatzoulis, Michael Krowka, Paul G. Williams, Rogerio Souza: *Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension*, in: *European Respiratory Journal*, 2018; DOI: 10.1183/13993003.01913-2018] 참조). 여기에는 특히 특발성 및 가족성 형태(각각, IPAH 및 FPAH)를 포괄하는 제1군 폐동맥 고혈압(PAH)이 포함된다. 또한, PAH는 폐정맥폐색성 장애 및 폐모세혈관 혈관종증과 같은 중요한 정맥/모세혈관 구성요소가 있는 장애, 또는 갑상선 장애, 글리코겐 축적 질환, 고셔병, 유전성 모세혈관 확장증, 혈색소병증, 골수증식성 장애 및 비장절제술과 같은 기타 장애를 동반한, 신생아의 지속적인 폐고혈압 및 콜라겐증, 선천성 전신성 폐 단락 병변, 문맥 고혈압, HIV 감염, 소정의 약물 및 약제(예를 들어, 식욕 억제제)의 섭취와 관련된 폐동맥 고혈압(APAH)도 포괄한다. 제2군은 심실, 심방 또는 판막 장애와 같은 원인이 되는 좌심 장애가 있는 PH 환자를 포함한다. 제3군은, 예를 들어, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 간질성 폐 질환(ILD), 폐 섬유증(IPF) 및/또는 저산소혈증(예를 들어, 수면 무호흡 증후군, 폐포 저환기, 만성 고산병, 유전성 기형)을 동반한 폐 장애와 관련된 폐고혈압의 형태를 포함한다. 제4군은, 예를 들어, 근위 및/또는 원위 폐동맥의 혈전색전성 폐색(CTEPH) 또는 비혈전성 색전증(예를 들어, 종양 장애, 기생충, 이물질의 결과로 인함)의 경우와 같이 만성 혈전성 및/또는 색전성 장애가 있는 PH 환자를 포함한다. 유육종증, 조직구증 X 또는 림프혈관종증을 앓고 있는 환자에서와 같은 덜 일반적인 형태의 폐동맥 고혈압은 제5군에 요약되어 있다.

[0232] 본 발명에 따른 화합물, 특히 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라, 예를 들어, (I-M-I) 및 (I-M-II)와 같은 이의 유사다형성 형태는 천식, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 및 폐 섬유증과 같은 폐 장애의 치료 및/또는 예방에도 적합하다.

[0233] 본 발명의 맥락에서, 용어 "천식"은 폐 기도의 이질성 만성 염증성 질환을 포함한다. 이는 기관지의 과민성으로 인한 가역적 기류 폐쇄부터 기관지 경련까지 다양하고 반복되는 증상을 특징으로 한다. 증상은 천명, 기침, 가슴 답답함 및 호흡 곤란의 에피소드를 포함한다. 이는 하루에 몇 번 또는 일주일에 몇 번 발생할 수 있다. 사람에 따라, 천식 증상은 야간이나 운동 시 악화될 수 있다. 천식은 유전적 및 환경적 요인이 복합적으로 작용하여 발생하는 것으로 생각된다. 환경적 요인은 대기 오염 및 알레르기 유발 물질에 대하나 노출을 포함한다. 다른 잠재적 유발 요인은 아스피린 및 베타 차단제와 같은 약을 포함한다. 진단은 일반적으로 증상의 패턴, 시간 경과에 따른 요법에 대한 반응 및 폐활량 측정 폐 기능 검사에 기초한다. 천식은 증상의 빈도, 1초 강제 호기 폐활량(FEV1) 및 최고 호기 유속에 따라 분류된다. 이는 아토피 또는 비아토피로 분류될 수 있으며, 여기서 아토피는 제1형 과민 반응이 발생하는 경향을 지칭한다. 천식에 대한 알려진 치료법은 없지만 체계적으로 치료할 수

있다. 증상은 알레르기 유발 물질 및 호흡기 자극물과 같은 유발 요인을 피함으로써 예방되며 흡입형 코르티코스테로이드의 사용으로 억제될 수 있다. 천식 증상이 조절되지 않는 경우 흡입형 코르티코스테로이드에 더하여 장기 작용성 베타 효능제(long-acting beta agonist: LABA) 및 다른 물질, 예를 들어, 항류코트리엔제가 사용될 수 있다. 급성 악화 증상의 치료는 일반적으로 살부타몰 및 코르티코스테로이드와 같은 흡입형 단기 작용성 베타-2 효능제를 사용하여 수행된다. 심한 경우에는, 전신성 코르티코스테로이드, 마그네슘 설페이트 및 입원이 필요할 수 있다. 천식 환자의 일부는 병인이 불분명한 고유한 유발 요인(driver)과 함께 기도 염증과 관련된 중증 형태의 질환으로 발전한다. 이를 해결하기 위해, 본 발명자들은 이완이 기도 기관지 확장을 유도하고 기능장애가 중증 천식의 기도 폐쇄 및 과민증에 기여하는 인간 기도 평활근 세포(HASMC)에 대해 연구하였다. HASMC 이완이 NO-용해성 구아닐릴 사이클레이스(sGC)-cGMP 신호전달 경로에 의해 유도될 수 있기 때문에, 중증 천식 공여자로부터의 HASMC는 sGC 또는 sGC 기능을 지원하는 산화환원 효소에 고유한 결함을 가질 수 있다. 중증 천식 공여자의 HASMC(12/17) 및 폐 샘플의 대다수는 주로 NO 무반응이고, 이종이량체 함량이 낮으며 Hsp90 연관성이 높은 기능장애 sGC를 나타내었다. 이러한 sGC 표현형은 산화환원 효소인 사이토크롬 b5 리덕테이스, 카탈레이스 및 티오레독신-1의 낮은 발현 수준과 헴 옥시게네이스 1 및 2의 높은 발현을 지원하는 것과 상관관계가 있고, 이는 중증 천식이 고유한 sGC 기능장애로 인해 기도 평활근에서 결함이 있는 NO-sGC-cGMP 신호전달의 경향이 있으며 이는 결국 sGC 성숙 및 기능에 영향을 미치는 세포 산화환원 효소의 고유한 변화와 관련이 있다는 가설을 암시한다. 따라서 sGC 활성화제는 이러한 병태생리학적 병태에서 최적화된 기관지 확장과 관련하여 이러한 환자를 위한 새로운 표적 옵션이 될 수 있다(예를 들어, 다음 문헌[Arnab Ghosh, Cynthia J. Koziol-White, William F. Jester Jr., Serpil C. Erzurum, Kewal Asosingh, Reynold A. Panettieri Jr.see, Dennis J. Stuehr: An inherent dysfunction in soluble guanylyl cyclase is present in the airway of severe asthmatics and is associated with aberrant redox enzyme expression and compromised NO-cGMP signaling in Redox Biology 39 (2021) 101832; Maggie Lam,Jane E. Bourke, Ph.D., A New Pathway to Airway Relaxation: Targeting the "Other" Cyclase in Asthma American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology Volume 62 Number 1 | January 2020; Cynthia J. Koziol-White, Arnab Ghosh, Peter Sandner, Serpil E. Erzurum, Dennis J. Stuehr, and Reynold A. Panettieri, Jr.: Soluble Guanylate Cyclase Agonists Induce Bronchodilation in Human Small Airways, Am J Respir Cell Mol Biol Vol 62, Iss 1, pp 43-48, Jan 2020.] 참조).

[0234] 활성 프로파일로 인해, 본 발명에 따른 화합물, 특히 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라, 예를 들어, (I-M-I) 및 (I-M-II)와 같은 이의 유사다형성 형태는 일차성 및 이차성 형태의 폐고혈압과 같은 심혈관 및 심폐 장애의 치료 및/또는 예방에 특히 적합하다.

[0235] 본 발명은 또한 특히 심폐 장애, 예컨대, 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명에 따른 화합물, 특히 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라, 예를 들어, (I-M-I) 및 (I-M-II)와 같은 이의 유사다형성 형태의 용도를 제공한다.

[0236] 본 발명은 또한 장애, 특히 심폐 장애, 예컨대, 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)의 치료 및/또는 예방을 위한 약제를 제조하기 위한, 본 발명에 따른 화합물, 특히 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라, 예를 들어, (I-M-I) 및 (I-M-II)와 같은 이의 유사다형성 형태의 용도를 제공한다.

[0237] 본 발명은 또한 장애, 특히 심폐 장애, 예컨대, 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)의 치료 및/또는 예방에 사용하기 위한 본 발명에 따른 화합물, 특히 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라, 예를 들어, (I-M-I) 및 (I-M-II)와 같은 이의 유사다형성 형태 중 적어도 하나를 포함하는 약제를 제공한다.

[0238] 본 발명은 또한 장애, 특히 심폐 장애, 예컨대, 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성

폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)의 치료 및/또는 예방을 위한 방법에서의 본 발명에 따른 화합물, 특히 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라, 예를 들어, (I-M-I) 및 (I-M-II)와 같은 이의 유사다형성 형태의 용도를 제공한다.

[0239] 본 발명은 또한 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-2-카복실산, 특히 비교예 11뿐만 아니라, 예를 들어, (I-M-I) 및 (I-M-II)와 같은 이의 유사다형성 형태를 특히 전체 과정에 대한 치료 개시 후부터 이를 필요로 하는 환자에게 흡입 투여 형태, 예를 들어, 건조 분말 제형 형태의 건조 분말 흡입기로 2일 이상, 바람직하게는 적어도 연속 2일 내지 7일의 기간 동안, 바람직하게는 적어도 연속 14일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 투여하는 단계를 포함하는, 장애, 특히 심폐 장애, 예컨대, 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)의 치료 및/또는 예방 방법을 제공하되, 상기 sGC 활성화제는 이를 필요로 하는 환자에게 흡입 투여될 때 24시간의 기간에 걸쳐 지속적인 효능을 나타낸다.

[0240] 본 발명은 추가로 특히 전체 과정에 대한 치료 개시 후부터 2일 이상, 바람직하게는 적어도 연속 2일 내지 7일의 기간 동안, 바람직하게는 적어도 연속 14일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 투여되는 심폐 장애, 예컨대, 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)의 치료를 위한 약제의 제조를 위한, 화학식 I의 sGC 활성화제의 흡입 투여 형태, 특히 비교예 11인 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라, 예를 들어, (I-M-I) 및 (I-M-II)와 같은 이의 유사다형성 형태의 용도에 관한 것이되, 상기 sGC 활성화제는 이를 필요로 하는 환자에게 흡입 투여될 때 24시간의 기간에 걸쳐 지속적인 효능을 나타낸다.

[0241] 본 발명은 추가로 건조 분말 흡입기(=DPI)와 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라, 예를 들어, (I-M-I) 및 (I-M-II)와 같은 이의 유사다형성 형태를 포함하는 약제학적 제형을 포함하는 용기를 포함하는 패키징된 약제학적 조성물에 관한 것이며, 상기 용기는 또한, 예를 들어, 건조 분말 약물이 기류로부터 심폐 장애, 바람직하게는 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)을 치료하기 위해 의도된 약리학적 작용 부위 가까이에 침착되는 심부 폐 영역의 표면으로 응축되도록 대상체는 한 번 깊게 흡입한 후 약 2초 동안 숨을 참아야 한다는 상기 건조 분말을 사용하기 위한 지침을 포함한다.

[0242] 바람직한 실시형태에서, 본 발명은 추가로 건조 분말 흡입기(=DPI)와 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라, 예를 들어, (I-M-I) 및 (I-M-II)와 같은 이의 유사다형성 형태를 포함하는 약제학적 제형을 포함하는 용기를 포함하는 패키징된 약제학적 조성물에 관한 것이며, 상기 패키징된 약제학적 조성물은 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 건조 분말을 포함하는 용기를 포함하고, 상기 용기는 또한 심폐 장애, 바람직하게는 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP) 또한 폐 장애를 치료하기 위해 1일 1회 또는 2회의 빈도로 상기 건조 분말을 투여하는 것에 대한 지침을 포함한다.

[0243] 본 발명은 추가로 일반적으로 하나 이상의 불활성, 무독성, 약제학적으로 적합한 부형제와 함께 본 발명에 따른 적어도 하나의 화합물을 포함하는 약제 및 위에 언급된 목적을 위한 이의 용도에 관한 것이다.

[0244] 본 발명에 따른 화합물, 특히 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라, 예를 들어, (I-M-I) 및 (I-M-II)와 같은 이의 유사다형성 형태는 단독으로 또는 필요한 경우 다른 활성 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 본 발명은 추가로 특히 위에 언급된 질환의 치료 및/또는 예방을 위한 본 발명에 따른 화

합물, 특히 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라, 예를 들어, (I-M-I) 및 (I-M-II)와 같은 이의 유사다형성 형태 중 적어도 하나 및 하나 이상의 추가 활성 화합물을 포함하는 약제를 포함하는 약제에 관한 것이다. 적합한 병용 활성 화합물로서, 본 발명자들은, 예를 들어 그리고 바람직하게는, 다음을 언급할 수 있다:

[0245] • 유기 질산염 및 NO 공여체, 예를 들어, 소듐 나이트로프루시드, 나이트로글리세린, 질산아이소소르바이드, 이질산아이소소르바이드, 몰시도민 또는 SIN-1 및 흡입성 NO

[0246] • 혈관반응성이 보존된 PAH 환자에게 사용되는 Ca 채널 차단제

[0247] • 환식 구아노신 모노포스페이트(cGMP) 및/또는 환식 아데노신 모노포스페이트(cAMP)의 분해를 저해하는 화합물, 예를 들어, 포스포다이에스터레이스(PDE) 1, 2, 3, 4 및/또는 5 저해제, 특히 엔시펜트린과 같은 PDE 3 저해제, 로플루밀라스트, 타니밀라스트 또는 레바밀라스트와 같은 PDE 4 저해제 및 실데나필, 바르데나필, 타다라필, 우데나필, 다산타필, 아바나필, 미로데나필 또는 로데나필과 같은 PDE 5 저해제;

[0248] • 구아닐레이트 사이클레이스의 NO 독립적이지만 헴 의존적인 자극제, 특히 리오시구아트 및 WO 00/06568, WO 00/06569, WO 02/42301, WO 03/095451, WO 2011/147809, WO 2012/004258, WO 2012/028647, WO 2012/059549 및 WO2014/068099에 기술되어 있는 화합물;

[0249] • 프로스타사이클린 유사체 및 IP 수용체 효능제, 예를 들어 그리고 바람직하게는, 일로프로스트, 베라프로스트, 트레프로스티닐, 에포프로스테놀 또는 NS-304;

[0250] • 엔도텔린 수용체 길항제, 예를 들어 그리고 바람직하게는, 보센탄, 다루센탄, 암브리센탄 또는 시타센탄;

[0251] • 인간 호중구 엘라스테이스(human neutrophile elastase: HNE) 저해제, 예를 들어 그리고 바람직하게는, 시벨레스타트 또는 DX-890(Reltran);

[0252] • 특히 타이로신 카이네이스 저해제 그룹으로부터의 신호 전달 캐스케이드를 저해하는 화합물, 예를 들어 그리고 바람직하게는, 다사티닙, 닐로티닙, 보수티닙, 레고라페닙, 소라페닙, 수니티닙, 세디라닙, 악시티닙, 텔라티닙, 이마티닙, 브리바닙, 파조파닙, 바탈라닙, 게피티닙, 에를로티닙, 라파티닙, 카네르티닙, 레스타우르티닙, 펠리티닙, 세막사닙, 마시티닙 또는 탄두티닙;

[0253] • 액티빈, GDF 및 TGF-베타 슈퍼패밀리 신호전달 경로를 차단하는 능력이 있는 것으로 여겨지는 기타 물질을 포함하여 TGF-베타 슈퍼패밀리 내의 여러 단백질에 대해 높은 선택성을 갖는 리간드 트랩의 역할을 하여 뼈 형태발생 단백질 수용체 유형 II(BMPR-II) 신호전달의 재균형을 촉진하고 잠재적으로 소타테르셉트와 같이 혈관 항상성을 복원할 수 있는 화합물;

[0254] • 로(Rho) 카이네이스 저해제, 예를 들어 그리고 바람직하게는, 파수딜(fasudil), Y-27632, SLx-2119, BF-66851, BF-66852, BF-66853, KI-23095 또는 BA-1049;

[0255] • 예를 들어, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD) 또는 기관지 천식의 요법에 사용되는 항폐쇄제, 예를 들어 그리고 바람직하게는, 흡입 또는 전신 투여되는 베타 수용체 모방체(예를 들어, 살부타몰, 살메테롤) 또는 흡입 투여되는 항무스카린성 물질(예를 들어, 이프라트로피움, 티오트로피움);

[0256] • 예를 들어, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD), 기관지 천식 또는 폐 섬유증의 요법에 사용되는 항염증제 및/또는 면역억제제, 예를 들어 그리고 바람직하게는, 전신 또는 흡입 투여되는 코르티코스테로이드, 플루티폼, 피르페니돈, 아세틸시스테인, 아자티오프린 또는 BIBF-1120, 닌테다닙 또는 트레프로스티닐;

[0257] • 폐 장애, 예를 들어, 낭포성 섬유증(알파-1-안티트립신, 아즈트레오남, 이바카프터, 루마카프터, 아탈루렌, 아미카신, 레보플록사신), 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)(티오트로피움, LABA/LAMA, LAS40464, PT003, SUN-101), 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS) 및 급성 폐 손상(ALI)(인터페론-베타-1a, 트라우마킨, PEG-아드레노메둘린, 흡입형 sGC 조절제, 예를 들어, BAY1211163), 폐쇄성 수면 무호흡증(VI-0521, TASK 채널 차단제 및 ADRA2C 길항제), 기관지확장증(만니톨, 시프로플록사신), 폐쇄성 세기관지염(사이클로스포린, 아즈트레오남)의 전신 및/또

는 흡입 치료에 사용되는 활성 화합물;

[0258] • 예를 들어 그리고 바람직하게는, 혈소판 응집 저해제, 항응고제 또는 프로피브린 용해성 물질의 그룹으로부터의 항혈전제.

[0259] 항혈전제는 바람직하게는 혈소판 응집 저해제, 항응고제 또는 프로피브린 용해성 물질의 그룹으로부터의 화합물로 이해되어야 한다.

[0260] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명에 따른 화합물은 혈소판 응집 저해제, 예를 들어 그리고 바람직하게는, 아스피린, 클로피도그렐, 티클로피딘 또는 다이피리다몰과 조합하여 투여된다.

[0261] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명에 따른 화합물은 트롬빈 저해제, 예를 들어 그리고 바람직하게는, 지멜라가트란, 멜라가트란, 다비가트란, 비발리루딘 또는 클렉세인과 조합하여 투여된다.

[0262] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명에 따른 화합물은 GPIIb/IIIa 길항제, 예를 들어 그리고 바람직하게는, 티로피반 또는 아브식시맙과 조합하여 투여된다.

[0263] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명에 따른 화합물은 Xa 인자 저해제, 예를 들어 그리고 바람직하게는, 리바록사반, 아픽사반, 피덱사반, 라작사반, 폰다파리눅스, 이드라파리눅스, DU-176b, PMD-3112, YM-150, KFA-1982, EMD-503982, MCM-17, MLN-1021, DX 9065a, DPC 906, JTV 803, SSR-126512 또는 SSR-128428과 조합하여 투여된다.

[0264] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명에 따른 화합물은 헤파린 또는 저분자량(LMW) 헤파린 유도체와 조합하여 투여된다.

[0265] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명에 따른 화합물은 바이타민 K 길항제, 예를 들어 그리고 바람직하게는, 쿠마린과 조합하여 투여된다.

[0266] 폐혈압 강하제는 바람직하게는 칼슘 길항제, PDE5 저해제, sGC 자극제 및 활성화제, 프로스타사이클린 유사체와 IP 수용체 효능제 및 엔도텔린 수용체 길항제의 그룹으로부터의 화합물로 이해되어야 한다.

[0267] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명에 따른 화합물은 칼슘 길항제, 예를 들어 그리고 바람직하게는, 니페디핀, 암로디핀, 베라파밀 또는 딜티아젬과 조합하여 투여된다.

[0268] 본 발명의 바람직한 실시형태에서, 본 발명에 따른 화합물은 엔도텔린 수용체 길항제, 예를 들어 그리고 바람직하게는, 보센탄, 다루센탄, 암브리센탄 또는 시타센탄과 조합하여 투여된다.

[0269] 기술적 목적

[0270] 배경 및 기술적 수준을 고려하면, 본 발명의 기술적 목적은 심폐 장애의 치료에 사용하기에 적합한 흡입 투여 형태/약제뿐만 아니라 동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)과 같은 심폐 장애의 치료에 적합한 흡입 투여 양생법을 제공하는 것이다.

[0271] 심폐 장애의 치료에 사용하기에 적합한 흡입성 약제뿐만 아니라 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)과 같은 심폐 장애의 치료에 적합한 흡입 투여 양생법을 개발하기 위해, 원료 의약품뿐만 아니라 의약품에 관한 소정의 기술적 및 의학적 필요성과 요건이 충족되어야 한다.

[0272] 우선, 활성 성분(원료 의약품)은 적합한 물리화학적, 약동학적 및 약력학적 특성을 가져야 한다. 예를 들어, 원료 의약품은 흡입 치료에 적합하여야 하며, 심폐 장애의 치료에 충분한 효능을 가지고 있어야 한다. 또한, 활성 성분은 표준 치료(SoC, 예를 들어, 엔도텔린 길항제, 예컨대, 보센탄, PDE5 저해제, 예를 들어, 실데나필, IP 효능제, 예를 들어, 일로메딘, 칼슘 채널 차단제, 예를 들어, sGC 자극제, 예를 들어, 리오시구아트) 외에도 예상되는 PH 형태에서도 명확한 효능을 가져야 한다. 추가적으로, 활성 성분은 이의 폐선택적 작용(전신 작용과 대조적)과 관련하여 추가로 유리한 특성, 예를 들어, 높은 폐 선택성, VQ 불일치가 낮거나 없음, 폐 머무름 시간 및/또는 폐내 투여 후 작용 지속 시간을 가져야 한다. 원료 의약품은 만성 치료 양생법/용도에 적합하여야 한다. 또한, 원료 의약품은 환기의 개선, 예를 들어, 기도 과민반응 및 염증에 대한 기관지 확장 효과 및/또는 저해 효과를 나타내어야 하며, 따라서 특히 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐

질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)의 치료에 적합하다.

[0273] 원료 의약품인 화학식 (I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라 화학식 (I-M-I) 및 (I-M-II)의 유사다형성 형태는 12시간 초과, 최대 24시간의 기간에 걸쳐 지속적인 혈관 확장 및 기관지 확장 효능을 가져야 하며, 예를 들어, 폐 혈류역학의 개선으로 인해 폐 혈관 저항(PVR)이 낮아지거나, 6분 보행 검사에서 보행 거리가 개선되거나, NYHA(뉴욕 보건 협회) 환자 분류가 변경되거나, 폐 기능이 개선되는, 예를 들어, 흡입 투여 시 건강한 폐에서의 기관지 확장 활성을 나타내는 매개변수인 FEV1(강제 호흡의 첫 1초 동안 사람이 내쉴 수 있는 강제 호기량)이 더 높고 비기도 저항(sRaw)이 더 낮은 것을 특징으로 한다.

[0274] 또한, 활성 성분(원료 의약품)은 건조 분말 약제학적 제형에 적합하고 심폐 장애의 치료에 특이적이고 최적화된 흡입 투여 양생법으로 투여되기 위해 정의된 안정적인 결정질 형태로 제공되어야 한다.

[0275] 추가적으로, 최종 의약품(제형)은, 예를 들어, 원료 의약품이 환자에게 부작용이 거의 없거나 전혀 없는 충분한 양으로 표적 기관, 예를 들어, 폐에 전달되기에 충분한 화학적 안정성과 충분한 에어로졸 성능을 갖도록 하기에 충분한 적합한 특성을 가져야 한다. 활성 성분의 화학적 구성을 유지하고 허용할 수 없는 분해 또는 입체화학적 전환을 방지하기 위해서는 충분한 물리화학적 안정성이 필요하다. 심지어 더욱 중요하게는, 활성 성분의 약동학적 거동에 영향을 미치는 생물약제학적 특성을 변경시키지 않도록 물리적, 형태적 형태를 유지하여야 한다는 것이다. 안정적이고 적절한 에어로졸 성능은 평균 전달 용량 및 전달 용량의 균일성의 측면에서 재현 가능한 약물 전달뿐만 아니라 최종 투여 형태의 이용 가능한 공칭 약물 용량의 바람직하게는 상당한 부분의 작용 부위로의 재현 가능한 약물 전달을 의미한다. 실제적인 측면에서 캐스케이드 충격법(cascade impaction)에 의한 공기 역학적 입자 크기 분포와 같은 적절한 분석 방법으로 테스트하면, 미분화된 미세 활성 성분 입자의 상당 부분은 전달 용량 및/또는 공칭 용량에 대해 미세 입자 용량(대안적으로 미세 입자 질량) 및 미세 입자 분획(% 단위)으로 회수되어야 한다.

[0276] 본 발명자들은 놀랍게도, 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산이 개선된 화학적 방법에 의해 신뢰성 있는 방식으로 더 큰 규모로 제조될 수 있음을 발견하였다.

[0277] 추가적으로 본 발명자들은 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산이, 예를 들어, (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I 또는 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II, 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I과 같은 안정적인 결정질 형태로 존재함을 발견하였다.

[0278] 또한, 본 발명자들은 놀랍게도, 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 결정질 형태가 신규한 선택적 결정화 과정에 의해 이용 가능하게 될 수 있으며, 바람직하게는 일수화물 형태 I(I-M-I)이 메탄올과 물 또는 메탄올, 아세톤 및 물로부터의 결정화에 의해 선택적으로 얻어질 수 있음을 발견하였다.

[0279] 따라서, 원료 의약품인 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산이 처음으로 흡입 투여 형태, 약제 및 흡입 투여 양생법, 바람직하게는 DPI에 적합한 형식으로 이용 가능해졌다.

[0280] 놀랍게도, 전임상 실험은 sGC 활성화제인 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라, 예를 들어, (I-M-I) 및 (I-M-II)와 같은 이의 유사다형성 형태(C-2.1 참조)가 단리된 혈관에서 시나시구아트에 비해 복재 동맥의 침투가 더 느리며, 단리된 세기관지에서의 회복 계수가 길어졌고, Langendorff 심장 실험(실험 부문 C-1.1(단리된 혈관) C-3.1(세기관지) 및 C-1.2(Langendorff) 참조)에서 워시 아웃 점수(wash-out score)가 증가하였을 뿐만 아니라 PAH 동물 모델(돼지 및 개)에서 폐 선택성이 개선되고 작용 지속 시간(흡입 적용 후 전신 혈압(=BP) 감소 효과 없이 연장된 선택적 폐동맥압(= PAP) 감소)이 연장되었음(실험 부문 C-2.1(돼지) 및 C-2.2(개) 참조)을 보여주는 것으로 나타났다.

[0281] 또한, 작용 지속 시간의 예측 및 인간 용량의 예측이 조사되었다. 미니 돼지 모델에서 100 μg/kg을 유효 용량으로 고려하면, 다양한 종간 단백질 결합을 고려하여 300μg 내지 1370μg의 폐 침착 용량이 유효 용량으로 가정된

다(C-2.1 참조).

[0282] 마지막으로, 활성 성분의 다양한 유사다형성 형태의 약리학적 효과가 조사되었다. 비교예 11의 결정질 형태, 예를 들어, 실시예 6e의 세스퀴수화물을 포함하는 모든 건조 분말 제형은 적어도 4시간의 긴 작용 지속 시간을 갖는 이 급성 PAH 모델에서 흡입 적용 후 선택적으로 그리고 용량 의존적으로 PAP를 감소시켰다. 적용된 용량의 증가에 대해 명확한 용량 반응 곡선이 관찰되었다(C-2.1 참조).

[0283] 이러한 발견은 심폐 질환, 예컨대, 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)의 치료에 사용하기 위한 240㎍ 내지 4000㎍, 바람직하게는 480㎍ 내지 2000㎍의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 뿐만 아니라, 예를 들어, (I-M-I) 및 (I-M-II)와 같은 이의 유사다형성 형태를 포함하는 1일 1회 또는 2회 흡입 치료 양생법에 대한 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라 이의 유사다형성 형태인 일수화물 I(실시예 4) 또는 일수화물 II(실시예 2)의 적합성을 뒷받침한다.

[0284] 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산(비교예 11)뿐만 아니라 이의 다형성 형태인 본 발명에 따른 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I 및 비교예 3, 비교예 4 및 비교예 5는 미니 돼지 모델에서 폐 선택성뿐만 아니라 작용 지속 시간을 평가하기 위해 테스트되었다(C-2.1). 3개의 화합물 모두가 적합한 폐 선택성을 나타내는 반면, 비교예 11과 비교예 4만이 충분한 작용 지속 시간을 나타내었다. 비교예 11은 240분의 전체 관찰 간격에 대해 최대 효과를 갖는 선택적 PAP 효과를 나타내는 반면, 비교예 3은 흡입 적용 후 30분에 PAP에 대한 최대 효과를 나타내며 120분 후에 다시 완전히 해소된다. 비교예 11 및 비교예 4는 의식이 있는 저산소증 유발 개 모델에서 작용 지속 시간과 관련하여 평가되었다(C-2.2). 이 모델에서, 비교예 4와 대조적으로, 비교예 11은 최대 17시간 동안의 일관되게 긴 효과 지속 시간(PAP 감소)을 나타내었다. 따라서, 비교예 3, 비교예 및 비교예 5(WO 14/012934-A1의 실시예 2, 실시예 37 및 실시예 39에 개시되어 있음)와 대조적으로, 본 발명에 상응하는 비교예 11은 1일 1회 내지 2회 치료 양생법에 가장 적합하다.

[0285] 폐내 선택성을 평가하기 위해, 비교예 11은 일측성 기관지 폐색 모델에서 전신 적용된 혈관 확장제에 대해 평가되었다. 이 모델에서, 흡입 적용 후 전신 적용된 비교예 11 또는 표준 치료와 대조적으로 불포화 영역에 대한 부정적인 효과는 검출할 수 없었다. 따라서, 흡입 적용 후, 비교예 11은 전신 적용된 혈관 확장제에 비해 더 나은 위험 이익 비를 나타내었으며, 전신 적용된 혈관 확장제의 치료 시 환기 관류 불일치의 위험이 있는 PH 환자에 대한 효과적이고 안전한 치료법일 수 있다(C-2.3). 또한, 원료 의약품의 흡입 적용 후, 개선된 환기, 예를 들어, 기관지 확장 효과(C-3.1 및 C-3.2) 및 기도 과민반응 및 염증에 대한 저해 효과(C-3.3)가 전임상적으로 나타날 수 있다.

[0286] 또한, 본 발명자들은 sGC 활성화제인 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산이 이의 화학식 (I-M-I)의 결정질 형태 일수화물 I(실시예 4)의 형태(실험 부문 C-4.1 참조)로 첫 번째 임상 연구에서 폐 내 약물 농도(표적 결합을 나타냄)에 대한 대용으로서 sGC 활성화의 두 번째 메신저 분자로서 cGMP 수준뿐만 아니라 건조 분말 적용 후 12시간 초과, 최대 24시간의 기간에 걸쳐 건강한 자원자에서 유익한 기관지 확장 특성(예를 들어, 폐에서의 기관지 확장 활성을 나타내는 매개변수인 전체 비기도 저항(sRaw)의 감소)을 증가시키는 것을 발견하였으며, 이는 임상적으로 긴 폐 머무름 시간뿐만 아니라 실시예 4가 심폐 질환의 치료에 성공적으로 사용될 수 있다는 적합성을 뒷받침한다. 건강한 자원자에서 최대 4000㎍의 용량은 전신 혈압에 대해 임상적으로 의미 있는 효과가 관찰되지 않았다.

[0287] 더욱이, 본 발명자들은 최대 4000㎍(포함)의 용량에서 전신 혈압에 임상적으로 관련된 영향 없이 폐고혈압 환자의 폐동맥압 및 폐 혈관 저항의 선택적 감소를 발견하였다. 효과는 3시간의 측정 기간이 끝날 때까지(측정 기간이 3시간을 초과하는 것은 기술적으로 불가능함) 반응이 감소하지 않고 지속되었다. (아마도 건조 분말 적용 후 12시간 초과, 최대 24시간의 기간에 걸쳐) 3시간을 초과하는 실시예 4의 폐 머무름 시간은 C 4-3에 기술되어 있는 조사에서 측정된 긴 혈장 반감기로부터 결론지어질 수 있다(실험 부문 C-4.3 참조).

[0288] 추가적으로, 원료 의약품의 경구, 정맥내 및 흡입 투여 후 혈장 농도의 분석(실시예 4)은 흡입 적용 후 활성 성분의 반감기가 가장 긴 것으로 나타났다(C-4.3). 인간에게 1000㎍을 흡입시킨 후 방출된(폐) 용량은 720㎍으로

결정되었다. 이 조사의 결과는 폐 용량 및 해당 반감기가 폐에서 실시예 4의 충분한 24시간 약물 보장을 위해 1일 1회 치료를 가능하게 흡입형 건조 분말 투여에 적합함을 확인시켜 준다.

[0289] 결론적으로, 모든 결과는 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라, 예를 들어, (I-M-I) 및 (I-M-II)와 같은 이의 유사다형성 형태, 특히 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I이 특히 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)의 치료에 적합하며, 폐에서 실시예 4의 충분한 24시간 약물 보장을 위해 1일 1회 치료를 가능하게 하는 흡입형 건조 분말 투여에 적합함을 보여준다.

[0290] 또한, 이러한 발견은 특히 전체 과정에 대한 치료 개시 후부터 2일 이상, 바람직하게는 적어도 연속 2일 내지 7일의 기간 동안, 바람직하게는 적어도 연속 14일의 기간 동안 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)과 같은 심폐 질환의 치료에 사용하기 위한 240㎍ 내지 4000㎍, 바람직하게는 480㎍ 내지 2000㎍의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라 이의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 결정질 형태를 포함하는 1일 1회 또는 2회 흡입 치료 양생법에 대한 실시예 4의 적합성을 뒷받침한다.

[0291] 놀랍게도, 제7일에 투약(첫 번째 투여 후 48시간의 무투여 기간이 따르고, 그 후 매 24시간마다 6회 투여) 후 건강한 자원자에게서 화학식 I의 sGC 활성화제, 특히 실시예 4, 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 1일 1회 흡입 투여가 12시간 초과, 최대 24시간의 기간에 걸쳐 장기간 지속되는 효과를 나타내며, 이는 환자에게, 예를 들어, 낮은 폐 혈관 저항(PVR)과 같은 개선된 혈류역학적 효과, 개선된 6분 보행 검사, NYHA 환자 분류의 변경 또는 개선된 폐 기능, 예를 들어, 1일 1회 또는 2회 흡입 투여 시 기관지 확장을 통한 더 높은 FEV1을 초래할 수 있음을 발견하였다.

[0292] 추가적으로, 본 발명자들은 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산(비교예 11)이 유익한 물리화학적 특성, 예를 들어, 비교예 11을 폐에 대한 건조 분말 흡입에 의한 심폐 질환의 국부 치료에 적합한 화합물로 만드는 단백질 결합 및 CACO 플럭스(실험 부문 C-5.1(Caco 투과성) 및 C-5.2(단백질 결합) 참조)를 가짐을 발견하였다. 더욱이, 본 발명의 데이터는 비교예 11, 특히 일수화물 형태 I이 폐에서 선택적 혈관 확장을 통해 PAP를 효과적으로 감소시킬 뿐만 아니라 시나시구아트에 비해 더 오래 지속되는 기관지 확장 특성을 나타내어 만성 폐 질환이 있는 PH 환자(PH 그룹 3)의 1일 1회 또는 2회 흡입 치료에 유익할 수 있거나 심지어 폐 기능이 제한된, 예를 들어, 천식이 있는 환자의 치료에 잠재력이 있음을 나타낸다.

[0293] 따라서, 원료 의약품, 예를 들어, 본 발명에 따른 화학식 (I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산뿐만아니라 이의 유사다형성 형태 (I-M-I) 및 (I-M-II)는 우수한 일차 약리학적 특성을 갖는다:

[0294] •

(5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산은 강력하고 선택적인 sGC 활성화제이며, 흡입 후 PH의 치료에 새로운 접근 방식을 제공한다.

[0295] •

(5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산은 다양한 질환 관련 동물 모델(트롬복세인 및 저산소증 유발 래트, 돼지 및 개)에게 흡입 적용 후 장기간 작용하여 PAP 상승을 선택적으로 감소시켰으며, 이는 1일 1회 내지 2회 적용을 제안한다.

[0296] • VQ 불일치의 대용으로서 일측성 환기 미니 돼지 모델에서, (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-

4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산은 흡입 적용 후 전신 적용된 혈관 확장제와 대조적으로 산소화(oxygenation)에 대해 부정적인 효과 없이 PAP를 낮추었다.

[0297] • PAH의 표준 치료(SoC)(예를 들어, 보센탄, 실데나필, 일로메딘 및 리오시구아트) 외에, (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산은 PAH 미니 돼지 모델에서 흡입 적용 후 PAP를 선택적으로 감소시켰다.

[0298] •

(5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 효능은 산화 스트레스의 실험 조건(용해성 구아닐릴 사이클레이스의 고도로 선택적이고 비가역적인 헴 부위 저해제인 1H-[1,2,4] 옥사다이아졸로[4,3-a]퀴녹살린-1-온[ODQ], L-Nω-나이트로아르기닌 메틸 에스터[L-NAME] 처리)하에서 향상되었다.

[0299] • 환기와 관련하여, (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산은 기관지 확장 효과(아세틸콜린[ACh] 래트 모델) 및 기도 과민반응 및 염증에 대한 저해 효과(만성 오브알부민 천식 마우스 모델)를 나타내었다.

[0300] •

(5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 특히 이의 일수화물 I의 형태(실시예 4)의 혈장 농도는 세 가지 상이한 유형의 투여(경구, 정맥내, 흡입) 후에 측정되었으며, 흡입 적용 후 가장 긴 제거 반감기를 나타내었다.

[0301] • 인간에게 1000㎍을 흡입시킨 후 방출된(폐) 용량은 720㎍으로 결정되었다.

[0302] • sGC 활성화제인 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 화학식 (I-M-I)의 결정질 형태 일수화물 I의 형태(실시예 4)로 사용한 인간을 대상으로 한 최초의 연구는 4000㎍(포함)의 최고 테스트된 용량까지 양호한 국부 및 전신 내약성으로 기관지 확장 특성 및 폐동맥압과 폐 혈관 저항의 선택적 감소와 함께 sGC 활성화 및 긴 폐 머무름 시간을 보여주었다.

[0303] 따라서, 원료 의약품, 예를 들어, 화학식 (I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라 본 발명에 따른 이의 유사다형성 형태 (I-M-I) 및 (I-M-II)는 폐동맥압(mPAP) 및 폐 혈관 저항(PVR)의 감소, 예를 들어, FEV1로 측정된 기관지 확장, (특히 혈압 또는 심박수의 임상적으로 관련된 변화와 같은 전신 혈류역학에 대한) 전신 부작용이 낮거나 전혀 없는 폐 선택성 및 관련 불포화의 회피를 위해 VQ 불일치의 증가가 낮거나 전혀 없음, 또한 폐내 투여 후 충분한 폐 머무름 시간 및/또는 충분한 작용 지속 시간을 포함하여 환자에게 우수한 일차 약리학적 및 약력학적 특성을 나타낸다.

[0304] 놀랍게도,
(5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 특히 일수화물 I의 형태의 국부 투여, 특히 흡입 투여가 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)과 같은 심폐 장애의 조절에 성공할 가능성이 있음이 밝혀졌다. 폐 내 활성 성분의 농도는 최적의 치료를 위해 의학적 관점에서 바람직한 수준으로 장기간 유지할 수 있다. 질환 부위에서 더 높고 오래 지속되는 활성 성분 수준 외에도, 활성 성분의 비교적 낮은 전신 농도를 동시에 달성하는 것이 가능하여 투약의 부작용을 피할 수 있으며, 예를 들어, 임상적으로 관련 전신 혈압 감소는 없다.

[0305] 놀랍게도, 원료 의약품은 화학적으로 안정적인 단일 결정질 형태인 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I로 제공될 수 있다. 이 형태는 미분화 조건하에서도 안정적이다.

[0306] 놀랍게도, 본 발명에 따른 약제학적 건조 분말 제형은 우수한 에어로졸 성능(예를 들어, 높은 미세 입자 용량, 미세 입자 분획 및 공칭 용량 대비 전달 용량) 및 충분한 화학적 안정성을 특징으로 한다. 또한, 본 발명에 따

른 약제학적 건조 분말 제형은 신규한 과정에 의해 기술적으로 신뢰할 수 있는 방식(예를 들어, 블렌드 균일성)으로 제조될 수 있다.

[0307] 놀랍게도, 거친 락토스와 미세 락토스의 혼합물로서 락토스 일수화물을 포함하는 락토스 담체와 조합하여 화학식 I의 염 또는 용매화물 또는 수화물 중 하나의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I을 포함하는 약제학적 건조 분말 제형은 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)과 같은 심폐 장애의 흡입 치료에 적합하다.

[0308] 선행 기술에 비추어 볼 때, 이러한 발견은 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 우수한 일차 약리학적 및 약력학적 특성, 특히 예를 들어, 비교예 3, 비교예 4 및 비교예 5와 같은 유사한 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산과 비교하여 더 긴 작용 지속 시간이 공개적으로 알려지지 않았기 때문에 예측할 수 없었다.

[0309] 더욱이 이러한 발견은 유사다형성 형태, 특히 결정질의 안정적인 수화물이 공개적으로 알려지지 않았기 때문에 예측할 수 없었다.

[0310] 놀랍게도, 일수화물 형태 I(I-M-I)(실시예 4)는 미분화 및 안정성 연구 후 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 안정적인 유사다형성 형태로 확인되었다.

[0311] 또한, 메탄올, 아세톤, 물로부터의 선택적 결정화에 의해 변형 I(I-M-I)을 이용 가능하다는 것은 놀라운 일이었다.

[0312] 또한, 화학식 (I)의 산을 포함하는 흡입성 고체 담체 제형이나, 예를 들어, 일수화물 형태 I(I-M-I) 또는 일수화물 형태 II(I-M-II)와 같은 임의의 이의 결정질 형태는 알려져 있지 않다

[0313] 따라서, 본 발명의 기술적 목적은 화학식 I, 바람직하게는 이의 염 또는 용매화물 또는 수화물 중 하나의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I을 건조 분말 적용의 형태로 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 심폐 장애의 치료를 위한 신규하고 적합한 흡입 투여 양생법을 제공하는 것이되, 활성 성분은 폐동맥압(mPAP) 및 폐 혈관 저항(PVR)의 감소, 예를 들어, FEV1로 측정된 기관지 확장, (특히 혈압 또는 심박수의 임상적으로 관련된 변화와 같은 전신 혈류역학에 대한) 전신 부작용이 낮거나 전혀 없는 폐 선택성 및 관련 불포화의 회피를 위해 VQ 불일치의 증가가 낮거나 전혀 없음, 또한 폐내 투여 후 충분한 폐 머무름 시간 및/또는 충분한 작용 지속 시간을 포함하여 환자에게 우수한 일차 약리학적 및 약력학적 특성을 나타낸다.

[0314] 본 발명자들은 놀랍게도 화학식 (I), 바람직하게는 이의 염 또는 용매화물 또는 수화물 중 하나의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I 또는 화학식 (I-M-II)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 II를 바람직하게는 건조 분말 적용으로서, 바람직하게는 건조 분말 흡입기와 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 조합으로서, 활성 성분 및 약제학적으로 적합한 부형제 또는 담체를 포함하면서 바람직하게는 활성 성분 및 약제학적으로 적합한 부형제가 경질 캡슐에 충전되어 있는 건조 분말 제형으로서, 240㎍ 내지 4000㎍, 바람직하게는 480㎍ 내지 2000㎍의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 흡입 투여 형태로 이를 필요로 하는 환자에게 특히 전체 과정에 대한 치료 개시 후부터 2일 이상, 바람직하게는

적어도 연속 2일 내지 7일의 기간 동안, 바람직하게는 적어도 연속 14일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 투여하는 단계를 포함하는 심폐 장애의 치료를 위한 신규하고 적합한 흡입 투여 양생법을 발견하였다.

[0315] 본 발명에 따른 심폐 장애의 치료에 적합한 흡입 투여 양생법을 제공하기 위해서는, 정의된 흡입 가능한 형식으로 특정 원료 의약품의 특정 투여량을 제공하는 것이 중요하며, 여기서 투여량은 예상되는 심폐 질환을 치료하기에 충분하다.

[0316] 충분한 인간 용량을 결정하기 위해서는, PAH에 대해 가장 예측성이 높은 동물 모델을 선택하고, 최소 유효 용량을 결정하는 것뿐만 아니라 첫 번째 임상 연구(최소 유효 용량, 유효 용량 및 최대 허용 용량)에서 평가될 투여량 범위를 정의할 필요가 있었다.

[0317] 따라서, 활성 성분은 240㎍ 내지 4000㎍, 바람직하게는 480㎍ 내지 2000㎍을 포함하는 흡입 투여 형태로 특히 전체 과정에 대한 치료 개시 후부터 2일 이상, 바람직하게는 적어도 연속 2일 내지 7일의 기간 동안, 바람직하게는 적어도 연속 14일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 이를 필요로 하는 환자에게 투여되어야 한다.

[0318] 결과적으로, 본 발명에 따른 심폐 장애의 치료를 위한 신규한 흡입 투여 양생법은 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)과 같은 심폐 장애의 치료에 사용하기에 적합하다.

[0319] 인간 용량 추정

[0320] 본 발명에 따른 제형은 필터 수집 튜브 방법에 의해 결정된 전달 용량(delivered dose: DD) 및 캐스케이드 충격법(cascade impaction)에 의해 결정된 미세 입자 용량(fine particle dose: FPD)에 관해 특성 규명될 수 있다. 전달 용량과 미세 입자 용량을 결정하는 분석 방법은 일반적으로 흡입 가능한 투여 형태, 예를 들어, 건조 분말 흡입 제형에 맞추어 조화를 이루고 있으므로 약전에 기술되어 있으며, 예를 들어, 임상용 DPI 제품의 출시에 대한 품질 관리 협약을 구성한다.

[0321] 상이한 공칭 용량을 갖는 상이한 제형은 상이한 전달 용량을 초래하며, 더욱 중요하게는 이것이 작용 부위의 심폐로 전달될 때의 유효 용량을 특징으로 하는 소정의 미세 입자 용량으로 이어지는 것으로 밝혀졌다. 이론적으로, 전달 용량 및 미세 입자 용량 및 분획은 충전된 분말 용량과 선형 관계를 갖지만, 여러 상호작용 요인으로 인해 이는 확실히 예측할 수 없고, 실제로 다를 수 있어 관련 연구가 필요하다. 전달 용량은 가능한 공칭 용량에 가까운 것이 바람직하다. 실제로, 흡입 캡슐의 표면과 사용된 건조 분말 흡입기의 에어로졸 경로에 잔류물이 항상 어느 정도 남아있기 때문에 전달 용량은 공칭과 절대 100% 일치하지 않을 것이다. 물론, 이 특성은 활성 성분의 물리화학적 특성 및 분말 블렌드의 방출 거동에 따라 크게 달라진다. 유사하게는, 미세 입자 용량 및 미세 입자 분획은 가능한 한 양호한 이용 가능한 약물의 양을 이용하거나, 활성 성분의 손실을 줄이거나 또는 심폐 이외의 다른 구획으로 전달되는(예를 들어, 더 큰 약물 입자의 경우 경구 충격법(oral impact)을 통해 삼킴으로써) 부분을 줄이기 위해 충전된 공칭 활성 성분 함량과 관련하여 가능한 한 높은 것이 바람직하다.

[0322] 흡입 가능한 제형의 특성으로 인해, 예를 들어, 경구 고체 제형과 달리 공칭 함량의 전부가 폐로 전달되지는 않는다. 시험관내 특정 분석 방법에 의해 특성 규명되고, 흡입 중 환자에게 전달되는 용량 분획(전달 용량 또는 방출 용량)과 심부 기도 및 폐포에 도달할 것으로 예상되는, 예를 들어, 5㎛ 또는 4.5㎛ 미만의 미세 입자의 분획(미세 입자 용량)을 뒷받침하는 여러 분획이 정의될 수 있다. 개요는 아래 표 1을 참조한다.

표 1

투여량에 관한 용어 정리

| 용어 | 약어 | 정의 | 동의어 또는 동등한 용어 |
|---|---|---|---|
| 공칭 용량 | ND | 캡슐(임상 연구) 또는 분무기(약리학적 동물 실험)에 충전된 API의 총 용량. | 캡슐 용량, 캡슐 강도, 캡슐에 표시된 원료 의약품의 양. |
| 방출 용량 | ED | 정의된 실험실 테스트 조건 하에 실제로 마우스피스에서 장치에서 빠져 나가는 용량. | 전달 용량에 해당함. |
| 전달 용량 | DD | 동물이 흡입할 것으로 추정되거나 계산된 용량(코/입의 끝에서부터 폐포까지) 또는 용량 기준으로 기기 외부에서 인간에게 이용 가능한 원료 의약품의 양. | 방출 용량에 해당함. |
| 폐 침착 용량 | LDD/LD | 각 동물 또는 인간의 폐에 도달하는 것으로 간주되는 용량(기관지 및 폐 침착). | FPD(시험관내에서 측정됨)는 인간에서의 폐 침착 용량에 해당하는 것으로 간주됨. |
| 미세 입자용량 | FPD | 시험관내 캐스케이드 충격법 분석에 의해 결정된 공기역학적 입자 크기 분포(ASPD)(예를 들어, 유럽 약전에 따름) 함수로부터 계산된 압력. 공기역학적 직경 4.5 μm 내지 5 μm 보다 미세한 입자에 포함된 흡입기의 작동 또는 용량 전달당 원료 의약품(API)의 질량. | DPI의 경우, FPD는 기본적으로 인간 폐 침착 용량과 동일하다고 가정함. |
| 미세 입자분획 | FPF | ED/DD 또는 공칭 용량과 관련된 FPD에 따른 미세 입자 질량의 분획(% 단위). | |

[0323]

[0324] **약동학적/약력학적(PK/PD) 관계의 평가**

[0325] 마취된 트롬복세인 A2가 투여된 PAH 미니 돼지 모델(실험 부문 C-2.1 참조)은 인간 최소 유효 용량 및 유효 용량(MED, ED)의 예측을 위한 가장 적절하고 민감한 모델로 간주된다. 효과적인 LD를 결정하기 위해, 침착 폐 용량을 결정하기 위해 흡수 필터가 튜브의 끝에 부착되어 있다는 차이점을 제외하고는 미니 돼지에서의 실험을 반복하였다. 비교예 11의 분무는 명목상 적용된 용량의 5%의 평균 분무 효율을 가져왔으며, 그 결과 약 0.15 μg/kg(3 μg/kg ND), 0.5 μg/kg(10 μg/kg ND), 1.5 μg/kg(30 μg/kg ND) 및 5 μg/kg(100 μg/kg ND)의 LD를 얻었다. 최소 유효 ND를 3 μg/kg(PAP의 5% 감소)로 가정하면, 최소 유효 침착 LD는 0.15 μg/kg으로 간주된다(도 1 참조).

[0326] 미니 돼지에서 얻은 폐 침착 용량 0.15 μg/kg, 0.5 μg/kg, 1.5 μg/kg 및 5 μg/kg에 60kg을 곱하여 인간에서의 폐 용량을 달성하였다. 따라서, 60kg 인간에 대한 PAP 감소를 반영하는 FPD는 9μg, 30μg, 90μg 및 300μg으로 계산된다.

[0327] 따라서, 미니 돼지의 직접 업스케일링을 통해, 60kg 체중을 기준으로 한 인간에 대한 예측 MED(5% PAP 감소)는 호흡기 내 단백질 결합을 고려하지 않고 9μg LDD로 계산된다. 폐에서 활성 농도일 가능성이 있는 비결합 농도에 대한 대용으로서, 본 발명자들은 미니 돼지와 인간의 혈장에서 비결합 분율의 각각의 차이를 고려하였다. 이러한 고려 사항으로 인해 PAP에 대한 5% 감소 가정에 대해 60kg 참여자에 대한 최소 유효 폐 용량(LD)은 41μg LDD가 된다. 결과적으로, 예측 가능한 최소 인간 유효 용량은 60kg 체중을 기준으로 9μg LDD 내지 41μg LDD 범위에 있다(도 2 참조).

표 2

단백질 결합의 종간 차이를 고려하거나 고려하지 않은 유효 폐 용량

| 미니 돼지에서의 상대 폐 침착 용량 [μg/kg] | 60kg 인간에서의 총 폐 침착 용량 [μg] | |
|---|---|---|
| | 단백질 결합의 종간 차이가 고려되지 않음[a] | 단백질 결합의 종간 차이가 고려됨[b] |
| 0.15 μg/kg (3 μg/kg 공칭 용량) | 9 | 41 |
| 0.50 μg/kg (10 μg/kg 공칭 용량) | 30 | 137 |
| 1.5 μg/kg (30 μg/kg 공칭 용량) | 90 | 410 |
| 5.0 μg/kg (100 μg/kg 공칭 용량) | 300 | 1370 |

[a] 계산(미니 돼지의 상대 폐 침착 용량 x 60 kg)
[b] 계산(미니 돼지의 상대 폐 침착 용량 x 60 kg x 4.55(미니 돼지(혈장 fu 0.348%)/인간(혈장 fu 0.0764%)에 결합되지 않은 분획의 비)

[0328]

[0329] 이러한 변환은 또한 표 2에 나열된 미니 돼지에서의 상대 폐 침착 용량을 기준으로 유효 용량(4시간의 전체 관찰 기간까지 더 오랜 기간 동안 효과적인 PAP 감소 > 5에서 최대 35 퍼센트)에 대해 수행되었다.

[0330] 따라서, 미니 돼지 데이터에 기초한 인간의 유효 폐 침착 용량은 9㎍ 내지 1370㎍ 범위로 예상되었다.

[0331] 전신 부작용(BP 감소)이 없는 미니 돼지 모델에서 100 ㎍/kg을 최고 유효 용량으로 고려하면, 상응하는 최대 유효 인간 LDD는 1370㎍이고, 9㎍ 내지 1370㎍의 폐 침착 용량은 다양한 종간 단백질 결합에 따라 유효 용량으로 가정된다(표 2 참조). DPI 제품의 경우, 미세 입자 용량(FPD)은 기본적으로 인간 폐 침착 용량과 동일한 것으로 가정된다.

[0332] 광범위한 폐 침착 용량에 대한 필요성을 해결하고 이를 제조될 건조 분말 흡입 캡슐의 미세 입자 용량(FPD 목표)에 대한 기술적 사양으로 변환하기 위해, 몇 가지 계산과 근사를 완료하였다. 일반적으로, 분말 블렌드 담체 제형을 기반으로 한 흡입성 제품은 공칭 용량의 20%보다 큰 미세 입자 분획이 달성되면 우수한 성능을 갖는 것으로 간주된다. 또한, 전달 용량과 관련된 높은 FPF(%)는 고성능 흡입 제품에 바람직하며 30% 이상을 목표로 하였다. 기술적이고 실용적인 고려 사항(분말 블렌드의 활성 농도 및 블렌드의 캡슐 충전 질량)을 고려하여, 이후 완성된 건조 분말 흡입 캡슐에 대해 정의된 공칭 용량을 확인하기 위해 FPD 목표를 사용하였다. FPD와 DD 목표뿐만 아니라 상응하는 공칭 용량은 다음 두 표 3 및 표 4에 요약되어 있다.

표 3

공칭 용량 목표 및 미세 입자 용량과 분획%(ds)에 대한 목표

| 캡슐 공칭 용량 [μg] | 평균 FPF (공칭의 FPD%) | 평균 FPF (DD 의 FPD%) | 평균 FPD < 4.5μm (목표 a) [μg] | 최소 FPD < 4.5μm (목표의 65B%) [μg] |
|---|---|---|---|---|
| 60 | ≥ 20% | ≥ 30% | 12 | 8 |
| 75 | ≥ 20% | ≥ 30% | 15 | 10 |
| 120 | ≥ 20% | ≥ 30% | 24 | 16 |
| 480 | ≥ 20% | ≥ 30% | 96 | 62 |
| 500 | ≥ 20% | ≥ 30% | 100 | 65 |
| 1000 | ≥ 20% | ≥ 30% | 200 | 130 |
| 2000 | ≥ 20% | ≥ 30% | 400 | 260 |
| 3000 | ≥ 20% | ≥ 30% | 600 | 390 |
| 6000 | ≥ 20% | ≥ 30% | 1200 | 780 |
| 9000 | ≥ 20% | ≥ 30% | 1800 | 1170 |

a) 공칭 목표의 FPF%로부터 계산된 목표 값

b) 제조 및 분석적 결정의 예상되는 가변성으로 인해 최소 목표가 확립됨.

[0333]

[0334] 전달 용량과 공칭 용량 사이의 관계에 대해, 이는 상이한 특성을 갖는 다양한 활성 성분의 매우 다양한 특성 및 이의 제조된 약제학적 제형으로 인해 정의될 수 없기 때문에 일반적인 구속력이 있는(예를 들어, 규정된(compendial)) 요구 사항은 없다. 오히려, 전달 용량의 균일성은 용량별 일관성을 보장하기 위해 약전에 정의되어 있다. 목표 전달 용량은 표준화된 조건하에서 정의된 건조 분말 흡입 장치를 사용하여 정의된 투여 형태를 여러 번 결정한 결과 얻은 경험적 매개변수이다. 예상되는 평균 전달 용량은 목표 DD의 85% 내지 115% 내에 속해야 한다. 최소 전달 용량 요건은 평균 전달 용량 범위 하한의 85%를 차지한다. 선형이 아닌 모든 공칭 용량에 대해 목표 전달 용량 백분율(공칭 용량의 ≥ 50% 내지 ≥ 65%)이 정의되었으며, 예를 들어, 특히 공칭 충전 용량이 더 낮은 캡슐 및 장치 표면에 대한 활성 성분의 부착 함량이 상대적으로 더 높다는 점을 고려하여야 한다.

표 4

공칭 용량, DD 목표 및 관련 최소 전달 용량

| 캡슐 공칭 용량 [μg] | 평균 DD (공칭의 %) | 평균 DD (목표 A) [μg] | 최소 DD (목표의 85%) [μg] |
|---|---|---|---|
| 60 | ≥ 50% | 30 | 26 |
| 75 | ≥ 50% | 38 | 32 |
| 120 | ≥ 60% | 72 | 61 |
| 480 | ≥ 60% | 288 | 245 |
| 500 | ≥ 60% | 300 | 255 |
| 1000 | ≥ 65% | 650 | 553 |
| 2000 | ≥ 65% | 1300 | 1105 |
| 3000 | ≥ 65% | 1950 | 1658 |
| 6000 | ≥ 65% | 3900 | 3315 |
| 9000 | ≥ 65% | 5850 | 4973 |

[0335]

[0336] 따라서, 본 발명에 따른 약제학적 건조 분말 제형은 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)과 같은 심폐 장애의 치료에 적합한 약제이다.

[0337] 배경 및 기술적 수준을 고려하면, 본 발명의 기술적 목적은 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)과 같은 심폐 장애의 치료에 사용하기에 적합한 흡입성 약제를 얻기 위해 락토스 담체와 조합된 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I을 포함하는 적합한 담체 기반 건조 분말 제형을 제공하는 것이었다.

[0338] 폐동맥 고혈압(PAH) 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)과 같은 심폐 장애의 치료에 사용하기에 적합한 흡입성 약제를 개발하기 위해, 원료 의약품뿐만 아니라 의약품에 관한 소정의 기술적 및 의료적 필요와 요건을 충족하여야 한다.

[0339] 우선, 활성 성분(원료 의약품)은 적합한 물리화학적, 약동학적 및 약력학적 특성을 가져야 한다. 예를 들어, 원료 의약품은 흡입 치료에 적합하여야 하며 심폐 장애를 치료하는 데 충분한 효능을 가지고 있어야 한다. 또한, 활성 성분은 표준 치료(SoC, 예를 들어, 엔도텔린 길항제, 예컨대, 보센탄, PDE5 저해제, 예를 들어, 실데나필, IP 효능제, 예를 들어, 일로메딘, 칼슘 채널 차단제 및, 예를 들어, sGC 자극제, 예를 들어, 리오시구아트) 외에도 예상되는 PH 형태에 명확한 효능을 가져야 한다. 활성 성분은 또한 특히 폐선택적 작용(전신 작용과 대조적)을 통한 높은 폐 선택성, VQ 불일치가 낮거나 없음, 폐 머무름 시간 및/또는 폐내 투여 후 작용 지속 시간과 관련하여 추가의 유리한 특성을 가져야 한다. 따라서, 원료 의약품은 만성 치료 양생법/용도에 적합하여야 한다. 또한, 원료 의약품은 개선된 환기, 예를 들어, 기관지 확장 효과 및 기도 과민반응 및 염증에 대한 저해 효과를 이끌어내야 하므로, 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)의 치료에 특히 적합하다.

[0340] 원료 의약품인 화학식 (I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라 화학식 (I-M-I) 및 (I-M-II)의 다형성 형태는 12시간 초과, 최대 24시간의 기간에 걸쳐 지속적인 혈관 확장 및 기관지 확장 효능을 가져야 하며, 예를 들어, 개선된 혈류역학적 효과로 인한 낮은 폐 혈관 저항(PVR), 6분 보행 검사에서의 개선된 보행 거리, NYHA(뉴욕 보건 협회) 환자 분류의 변경 또는 개선된 폐 기능, 예를 들어, 더 높은 FEV1(강제 호흡의 첫 1초 동안 사람이 내쉴 수 있는 강제 호기량) 또는 흡입 투여 시 건강한 폐에서 기관지 확장 활성을 나타내는 매개변수인 더 낮은 비기도 저항(sRaw)을 특징으로 한다.

[0341] 또한, 활성 성분(원료 의약품)은 심폐 장애의 치료를 위한 건조 분말 약제학적 제형 및 상응하는 흡입 투여 양생법에 적합한 정의된 안정적인 결정질 형태로 제공되어야 한다.

[0342] 추가적으로, 최종 의약품(제형)은 원료 의약품을 표적 기관, 예를 들어, 폐에 환자에게 부작용이 낮거나 전혀 없는 충분한 양으로 전달하기 위해 적합한 특성, 예를 들어, 충분한 화학적 안정성 및 충분한 에어로졸 성능을 가져야 한다. 활성 성분의 화학적 구성을 유지하고 허용할 수 없는 분해 또는 입체화학적 전환을 방지하기 위해 충분한 물리화학적 안정성이 필요하다. 훨씬 더 중요하게는, 활성 성분의 약동학적 거동에 영향을 미치는 생물약제학적 특성을 변경하지 않도록 물리적, 형태적 형태를 유지하여야 한다는 것이다. 안정적이고 적절한 에어로졸 성능은 평균 전달 용량과 전달 용량의 균일성 측면에서 재현 가능한 약물 전달뿐만 아니라 최종 투여 형태에서 이용 가능한 공칭 약물 용량 중 바람직하게는 많은 부분의 작용 부위로의 재현 가능한 약물 전달을 의미한다. 실제적인 측면에서 캐스케이드 충격법에 의한 공기역학적 입자 크기 분포와 같은 적절한 분석 방법으로 테스트하면, 미분화된 미세 활성 성분 입자의 많은 부분이 공칭 용량 대비 전달 용량 및/또는 미세 입자 용량(대안적으로 미세 입자 질량) 및 미세 입자 분획(% 단위)로 회수되어야 한다.

[0343] 본 발명자들은 놀랍게도 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산이 개선된 화학적 방법에 의해 신뢰할 수 있는 방식으로 더 큰 규모로 제조될 수 있음을 발견하였다.

[0344] 추가적으로 본 발명자들은 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산이, 예를 들어, (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}

-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I 또는 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II의 형태, 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I과 같은 안정적인 결정질 형태로 존재함을 발견하였다.

[0345] 또한, 본 발명자들은 놀랍게도 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 결정질 형태가 신규한 선택적 결정화 과정에 의해 이용 가능하게 될 수 있으며, 바람직하게는 일수화물 형태 I(I-M-I)은 메탄올, 아세톤, 물의 결정화에 의해 선택적으로 얻어질 수 있음을 발견하였다.

[0346] 따라서, 원료 의약품인 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산은 처음으로 흡입 투여 형태, 약제 및 흡입 투여 양생법, 바람직하게는 DPI에 적합한 형식으로 이용 가능해졌다.

[0347] 놀랍게도, 전임상 실험은 sGC 활성화제인 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산(=비교예 11)이 단리된 혈관에서 시나시구아트에 비해 복재 동맥의 침투가 더 느리며, 단리된 세기관지에서의 회복 계수가 길어졌고, Langendorff 심장 실험(실험 부문 C-1.1(단리된 혈관) C-3.1(세기관지) 및 C-1.2(Langendorff) 참조)에서 워시 아웃 점수가 증가하였을 뿐만 아니라 PAH 동물 모델(돼지 및 개)에서 폐 선택성이 개선되고 작용 지속 시간(흡입 적용 후 전신 혈압(=BP) 감소 효과 없이 연장된 선택적 폐동맥압(= PAP) 감소)이 연장되었음(실험 부문 C-2.1(돼지) 및 C-2.2(개) 참조)을 보여주는 것을 나타났다. 이러한 발견은 폐동맥 고혈압(PAH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)과 같은 심폐 질환의 치료에 사용하기 위한 240㎍ 내지 4000㎍, 바람직하게는 480㎍ 내지 2000㎍의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 1일 1회 또는 2회 흡입 치료 양생법에 대한 비교예 11의 적합성을 뒷받침한다.

[0348] 본 발명에 따른 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산(=비교예 11) 및 비교예 3, 비교예 4 및 비교예 5가 미니 돼지 모델에서 폐 선택성뿐만 아니라 작용 지속 시간을 평가하기 위해 테스트되었다(C-2.1). 세 가지 화합물 모두 적합한 폐 선택성을 나타낸 반면, 비교예 11 및 비교예 4만이 충분한 작용 지속 시간을 나타낸다. 비교예 11은 240분의 전체 관찰 간격에 대해 최대 효과를 갖는 선택적 PAP 효과를 나타내는 반면, 비교예 3은 흡입 적용 후 30분에 PAP에 대한 최대 효과를 나타내고 120분 후에 다시 완전히 해소되었다. 비교예 11 및 비교예 4는 의식이 있는 저산소증 유발 개 모델에서 작용 지속 시간과 관련하여 평가되었다(C-2.2). 이 모델에서, 비교예 4와 대조적으로, 비교예 11은 최대 17시간 동안 일관되게 긴 효과(PAP 감소) 지속 시간을 나타내었다. 따라서, 비교예 3, 비교예 4 및 비교예 5(WO 14/012934-A1의 실시예 2, 실시예 37 및 실시예 39에 개시된 바와 같음)와 대조적으로, 본 발명에 상응하는 비교예 11은 1일 1회 내지 2회 치료 양생법에 가장 적합하다.

[0349] 또한, 본 발명자들은 첫 번째 임상 연구에서 sGC 활성화제인 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산(=비교예 11)의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I(실시예 4)의 형태(실험 부문 C-4 참조)가 sGC 활성화의 두 번째 메신저 분자로서 cGMP 수준뿐만 아니라 건조 분말 적용 후 12시간 초과, 최대 24시간이 기간에 걸쳐 건강한 자원자에서 유익한 기관지 확장 특성, 예를 들어, 폐 내 기관지 확장 활성을 나타내는 매개변수인 전체 비기도 저항(sRaw)의 감소를 증가시킴을 발견하였으며, 이는 임상적으로 긴 폐 머무름 시간뿐만 아니라 화학식 I의
(5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산(=비교예 11)의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태가 심폐 질환의 치료에 성공적으로 사용될 수 있다는 적합성을 뒷받침한다. 건강한 자원자에서 최대 4000㎍까지는 전신 혈압에 임상적으로 의미 있는 효과가 관찰되지 않았다.

[0350] 더욱이, 본 발명자들은 최대 4000㎍(포함)의 용량에서 전신 혈압에 임상적으로 관련된 영향 없이 폐고혈압 환자에서 폐동맥압 및 폐 혈관 저항의 선택적 감소를 발견하였다(실험 부문 C-4.4 참조). 효과는 3시간의 측정 기간이 끝날 때까지(측정 기간이 3시간을 초과하는 것은 기술적으로 불가능함) 반응이 감소하지 않고 지속되었다. 측정 3시간을 초과하는 실시예 4의 폐 머무름 시간(아마도 건조 분말 적용 후 12시간 초과, 최대 24시간의 기간에 걸쳐)은 흡입 적용 후 측정된 긴 혈장 반감기로부터 결론지어질 수 있다(실험 부문 C-4.3 참조).

[0351] 추가적으로, 원료 의약품의 경구, 정맥내 및 흡입 투여 후 혈장 농도의 분석에서는 흡입 적용 후 활성 성분의 반감기가 가장 긴 것으로 나타났다(C-4.3). 인간에게 1000μg을 흡입시킨 후 방출된(폐) 용량은 720μg으로 결정되었다. 이 조사로부터의 결과는 폐 용량 및 해당 반감기가 폐에서 실시예 4의 충분한 24시간 약물 보장을 위해 1일 1회 치료를 가능하게 하는 흡입형 건조 분말 투여에 적합함을 확인시켜 준다.

[0352] 결론적으로, 모든 결과는 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라, 예를 들어, (I-M-I) 및 (I-M-II)와 같은 이의 유사다형성 형태, 특히 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I이 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)의 치료에 특히 적합하며, 폐에서 실시예 4의 충분한 24시간 약물 보장을 위해 1일 1회 치료를 가능하게 하는 흡입형 건조 분말 투여에 적합함을 보여준다.

[0353] 또한, 이러한 발견은 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)과 같은 심폐 질환의 치료에 사용하기 위한 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산(=비교예 11)의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 특히 전체 과정에 대한 치료 개시 후부터 2일 이상, 바람직하게는 적어도 연속 2일 내지 7일의 기간 동안, 바람직하게는 적어도 연속 14일의 기간 동안 240μg 내지 4000μg, 바람직하게는 480μg 내지 2000μg을 포함하는 1일 1회 또는 2회 흡입 치료 양생법을 위한 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산(=비교예 11)의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 적합성을 뒷받침한다.

[0354] 추가적으로, 본 발명자들은 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산(=비교예 11)이 비교예 11을 폐에 대한 건조 분말 흡입에 의한 심폐 질환의 국부 치료에 적합한 화합물로 만드는 유익한 물리화학적 특성, 예를 들어, 단백질 결합 및 CACO 플럭스(실험 부문 C-5.1(Caco 투과성) 및 C-5.2(단백질 결합) 참조)를 가짐을 발견하였다. 더욱이, 본 발명의 데이터는 비교예 11, 특히 화학식 (I-M-I)의 일수화물 형태 I이 폐에서의 선택적 혈관 확장을 통해 PAP의 효과적인 감소를 보여줄 뿐만 아니라 시나시구아트에 비해 더 오래 지속되는 기관지 확장 특성을 나타내어 만성 폐 질환이 있는 PH 환자(PH 그룹 3)의 1일 1회 또는 2회 흡입 치료에 유익할 수 있거나 심지어 폐 기능이 제한된, 예를 들어, 천식 환자의 치료에도 잠재력이 있을 수 있음을 나타낸다.

[0355] 따라서, 원료 의약품, 예를 들어, 화학식 (I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라 본 발명에 따른 이의 유사다형성 형태 (I-M-I) 및 (I-M-II)은 우수한 일차 약리학적 특성을 갖는다:

[0356] •

(5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산은 강력하고 선택적인 sGC 활성화제이며, 흡입 후 PH의 치료에 새로운 접근 방식을 제공한다.

[0357] •

(5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 다양한 질환 관련 동물 모델(트롬복세인 및 저산소증 유발 래트, 돼지 및 개)에게 흡입 적용 후 장기간 작용하여 PAP 상승을 선택적으로 감소시켰으며, 이는 1일 1회 내지 2회 적용을 제안한다.

[0358] • VQ 불일치의 대용으로서 일측성 환기 미니 돼지 모델에서, (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산은 흡입 적용 후 전신 적용된 혈관 확장제와 대조적으로 산소화에 대해 부정적인 효과 없이 PAP를 낮추었다.

[0359] • PAH의 표준 치료(SoC)(예를 들어, 보센탄, 실데나필, 일로메딘 및 리오시구아트) 외에, (5S)-{[2-(4-카복시

페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산은 PAH 미니 돼지 모델에서 흡입 적용 후 PAP를 선택적으로 감소시켰다.

[0360] • (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 효능은 산화 스트레스의 실험 조건(용해성 구아닐릴 사이클레이스의 고도로 선택적이고 비가역적인 헴 부위 저해제인 1H-[1,2,4] 옥사다이아졸로[4,3-a]퀴녹살린-1-온[ODQ], L-Nω-나이트로아르기닌 메틸 에스터[L-NAME] 처리)하에서 향상되었다.

[0361] • 환기와 관련하여, (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산은 기관지 확장 효과(아세틸콜린[ACh] 래트 모델) 및 기도 과민반응 및 염증에 대한 저해 효과(만성 오브알부민 천식 마우스 모델)를 나타내었다.

[0362] • 원료 의약품의 경구, 정맥내 및 흡입 투여 후 혈장 농도의 분석에 따르면 흡입 적용 후 활성 성분의 반감기가 가장 긴 것으로 나타났다.

[0363] • 인간에게 1000㎍을 흡입시킨 후 방출된(폐) 용량은 720㎍으로 결정되었다.

[0364] • sGC 활성화제인 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 화학식 (I-M-I)의 결정질 형태 일수화물 I의 형태(실시예 4)로 사용한 인간을 대상으로 한 최초의 연구는 4000㎍(포함)의 최고 테스트된 용량까지 양호한 국부 및 전신 내약성으로 기관지 확장 특성 및 폐동맥압과 폐 혈관 저항의 선택적 감소와 함께 sGC 활성화 및 긴 폐 머무름 시간을 보여주었다.

[0365] 따라서, 원료 의약품인 화학식 (I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산뿐만 아니라 본 발명에 따른 이의 유사다형성 형태 (I-M-I) 및 (I-M-II)는 폐동맥압(mPAP) 및 폐 혈관 저항(PVR)의 감소, 예를 들어, FEV1로 측정된 기관지 확장, (특히 혈압 또는 심박수의 임상적으로 관련된 변화와 같은 전신 혈류역학에 대한) 전신 부작용이 낮거나 전혀 없는 폐 선택성 및 관련 불포화의 회피를 위해 VQ 불일치의 증가가 낮거나 전혀 없음, 또한 폐내 투여 후 충분한 폐 머무름 시간 및/또는 충분한 작용 지속 시간을 포함하여 환자에게 우수한 일차 약리학적 및 약력학적 특성을 나타낸다.

[0366] 놀랍게도, 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 특히 이의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 국부 투여, 특히 흡입 투여는 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)과 같은 심폐 장애의 조절에 성공할 가능성이 있음이 밝혀졌다. 폐 내 활성 성분의 농도는 최적의 치료를 위해 의학적 관점에서 바람직한 수준으로 장기간 유지할 수 있다. 질환 부위에서 더 높고 오래 지속되는 활성 성분 수준 외에도, 활성 성분의 비교적 낮은 전신 농도를 동시에 달성하는 것이 가능하여 투약의 부작용을 피할 수 있으며, 예를 들어, 임상적으로 관련 전신 혈압 감소는 없다.

[0367] 놀랍게도, 원료 의약품은 화학적으로 안정적인 단일 결정질 형태인 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I로 제공될 수 있다. 이 형태는 미분화 조건하에서도 안정적이다.

[0368] 놀랍게도, 본 발명에 따른 약제학적 건조 분말 제형은 우수한 에어로졸 성능(예를 들어, 공칭 용량 대비 높은 미세 입자 용량, 미세 입자 분획 및 전달 용량) 및 충분한 화학적 안정성을 특징으로 한다. 또한, 본 발명에 따른 약제학적 건조 분말 제형은 신규한 과정에 의해 기술적으로 신뢰할 수 있는 방식(예를 들어, 블렌드 균일성)으로 제조될 수 있다.

[0369] 놀랍게도, 거친 락토스와 미세 락토스의 혼합물로서 락토스 일수화물을 포함하는 락토스 담체와 조합하여 화학식 I의 염 또는 용매화물 또는 수화물 중 하나의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I을 포함하는 약제학적 건조 분말 제형은 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압

(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)과 같은 심폐 장애의 흡입 치료에 적합하다.

[0370] 선행 기술에 비추어 볼 때, 이러한 발견은 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 우수한 일차 약리학적 및 약력학적 특성, 특히 예를 들어, 비교예 3, 비교예 4 및 비교예 5와 같은 유사한 5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산과 비교하여 더 긴 작용 지속 시간이 공개적으로 알려지지 않았기 때문에 예측할 수 없었다.

[0371] 더욱이 이러한 발견은 유사다형성 형태, 특히 결정질의 안정적인 수화물이 공개적으로 알려지지 않았기 때문에 예측할 수 없었다.

[0372] 놀랍게도, 일수화물 형태 I(I-M-I)(실시예 4)는 미분화 및 안정성 연구 후 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 안정적인 유사다형성 형태로 확인되었다.

[0373] 또한, 메탄올, 아세톤, 물로부터의 선택적 결정화에 의해 변형 I(I-M-I)을 이용 가능하다는 것은 놀라운 일이었다.

[0374] 또한, 화학식 (I)의 산을 포함하는 흡입성 고체 담체 제형이나, 예를 들어, 일수화물 형태 I(I-M-I) 또는 일수화물 형태 II(i-M-II)와 같은 임의의 이의 결정질 형태는 알려져 있지 않다.

[0375] 따라서, 본 발명의 기술적 목적은 화학식 I의 염 또는 용매화물 또는 수화물 중 하나의 형태의 미분화된 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I을 거친 부분과 미세 입자 부분으로 이루어지는 락토스 담체와 블렌딩함으로써 달성되는 이러한 특성을 갖춘 우수한 에어로졸 성능(예를 들어, 공칭 용량 대비 높은 미세 입자 용량, 미세 입자 분획 및 전달 용량)과 충분한 화학적 안정성을 갖는, 화학식 I의 염 또는 용매화물 또는 수화물 중 하나의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I을 포함하는 신규하고 안정적인 약제학적 건조 분말 제형을 제공하는 것이었다.

[0376] 본 발명자들은 놀랍게도 화학식 I의 염 또는 용매화물 또는 수화물 중 하나의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I을 포함하는 신규하고 안정적인 약제학적 건조 분말 제형이 활성 성분을 담체와 배합시킴으로써 제조될 수 있음을 발견하였으며, 여기서 담체는 거친 락토스와 미세 락토스의 혼합물로서 락토스 일수화물을 포함하는 락토스 담체이다.

[0377] 본 발명에 따른 약제학적 건조 분말 제형을 얻기 위해, a) 원료 의약품과 락토스 담체 사이의 특정 비를 조정하는 것, 및 b) 거친 락토스와 미세 락토스의 혼합물로서 락토스 일수화물을 포함하는 조작되고 맞춤화된 락토스 담체를 사용하는 것 및 c) 특정 입자 크기, 특히 다음 사양을 갖는 원료 의약품과 거친 락토스 및 미세 락토스를 사용하는 것이 중요하되,

[0378] A) X90이 ≤ 6㎛ 및/또는 X50이 1.0㎛ 내지 3.0㎛인 입자 크기를 갖는, 활성 성분인 화학식 (I-M-I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I

[0379] B) X90이 적어도 ≥ 115㎛ 또는 ≥ 115㎛, 또는 적어도 ≥ 120㎛ 또는 ≥ 120㎛, 또는 적어도 ≥ 200㎛ 또는 ≥ 200㎛인 입자 크기를 갖는 거친 락토스; 및/또는 X50이 적어도 ≥ 50㎛ 또는 ≥ 50㎛, 또는 적어도 ≥ 75㎛ 또는 ≥ 75㎛, 또는 적어도 ≥ 125㎛ 또는 ≥ 125㎛, X50 ≥ 50㎛인 입자 크기를 갖는 거친 락토스

[0380] C) X90이 < 30㎛ 또는 ≤ 10㎛인 입자 크기를 갖는 미세 락토스; 및/또는 X50이 ≤ 5㎛ 또는 < 10㎛인 입자 크

기를 갖는 미세 락토스

[0381] 제형/건조 분말 블렌드의 거친 락토스 함량은 94.25% 내지 75%, 또한 98.25% 내지 75%이다.

[0382] 원료 의약품과 특정 비의 락토스 담체 성분, 즉, 거친 락토스와 미세 락토스의 특정 조합, 특정 입자 크기를 갖는 모든 성분 및 더 나아가 제형/건조 분말 블렌드의 정의된 거친 락토스 함량은 기본이 되는 약제학적 건조 분말 제형이 우수한 에어로졸 성능(예를 들어, 공칭 용량 대비 높은 미세 입자 용량, 미세 입자 분획 및 전달 용량)을 나타내고 소정의 기간에 걸쳐 충분히 화학적으로 안정적인 기술적 효과를 나타내도록 한다.

[0383] 우수한 에어로졸 성능은 약물 입자가 담체 입자에 일시적으로 결합되어 있지만, 이후 흡입된 에어로졸 스트림에서 흡입 중에 방출되어 심폐 영역에 도달할 수 있어야 한다는 효과로부터 생긴다. 락토스 담체 입자에 대한 미분화된 약물 입자의 강한 결합은 특히 여러 유형의 표면(예를 들어, 분석용 유리 제품 및 의약품 생산 장비의 표면, 경질 캡슐 및 건조 분말 흡입 장치의 표면)에 강한 접착 특성을 갖는 것으로 관찰된 I-M-I와 같은 화합물에서 발생할 수 있다. 미세 락토스 입자는 락토스 담체 입자의 활성 부위를 점유할 수 있어 접착성 혼합물 내 강력하게 결합된 약물 입자의 비를 감소시키고 흡입 조건하에서 방출 부분을 증가시킨다(미세 입자 용량/미세 입자 분획). 본 발명에 따른 담체 기반 건조 분말 제형의 우수한 에어로졸 성능은 담체로부터 약물 입자를 분리하고 응집 해제시키기 위해 건조 분말 흡입 장치 내 기류의 에너지에 의해 극복될 수 있는 심폐 전달을 위해 설계된 미분화된 활성 성분 입자의 최적의 일시적인 결합의 결과로 인한 것이다.

[0384] 이 결과, 미분화된 활성 성분 입자의 최적의 일시적인 결합은 다음 기술적 매개변수를 최적화하고 맞춤화함으로써 달성되었다:

[0385] 락토스 담체 성분, 즉, 거친 락토스와 미세 락토스의 특정 비,

[0386] 모든 성분에 대한 특정 입자 크기의 선택,

[0387] 및 더 나아가 제형/건조 분말 블렌드의 정의된 거친 락토스 함량.

[0388] 이들 매개변수는 우수한 에어로졸 성능을 갖는 본 발명에 따른 담체 기반 건조 분말 제형을 얻기 위해 중요하다.

[0389] 따라서, 화학식 I의 염 또는 용매화물 또는 수화물 중 하나의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I을 포함하는 본 발명에 따른 약제학적 건조 분말 제형은 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)과 같은 심폐 장애의 치료에 적합한 약제이다.

## *도면의 간단한 설명*

[0390] 도 1: 0.15 μg/kg, 0.5 μg/kg, 1.5 μg/kg 및 5 μg/kg의 비교예 11의 투여 후 관찰되고(기호) 피팅된(실선) 폐동맥압(=PAP) 변화

도 2: 상응하는 폐 침착 용량에서의 60kg 인간에 대한 최대 예상 PAP 감소

도 3a + 3b: 캡슐 기반 단일 단위 용량 흡입기

도 4: L-아르기닌을 사용한 염 스크리닝 실험을 기반으로 한 비정질 잔류물(residue)의 X선 분말 회절도

도 5: 실시예 6a의 반수화물의 X선 분말 회절도

도 6: 실시예 6b의 일수화물 I의 X선 분말 회절도

도 7: 실시예 6c의 일수화물 II의 X선 분말 회절도

도 8: 실시예 6d의 1.25-수화물의 X선 분말 회절도

도 9: 실시예 6e의 세스퀴수화물의 X선 분말 회절도

도 10: 실시예 6f의 이수화물의 X선 분말 회절도

도 10a: 실시예 6f의 건조 후 이수화물의 X선 분말 회절도

도 11: 실시예 6g의 비정질 형태의 X선 분말 회절도

도 12: 실시예 6a의 반수화물의 라만 스펙트럼

도 13: 실시예 6b의 일수화물 I의 라만 스펙트럼

도 14: 실시예 6c의 일수화물 II의 라만 스펙트럼

도 15: 실시예 6d의 1.25-수화물의 라만 스펙트럼

도 16: 실시예 6e의 세스퀴수화물의 라만 스펙트럼

도 17: 실시예 6f의 이수화물의 라만 스펙트럼

도 18: 실시예 6g의 비정질 형태의 라만 스펙트럼

도 19: 실시예 6a의 반수화물의 IR 스펙트럼

도 20: 실시예 6b의 일수화물 I의 IR 스펙트럼

도 21: 실시예 6c의 일수화물 II의 IR 스펙트럼

도 22: 실시예 6d의 1.25-수화물의 IR 스펙트럼

도 23: 실시예 6e의 세스퀴수화물의 IR 스펙트럼

도 24: 실시예 6f의 이수화물의 IR 스펙트럼

도 25: 실시예 6g의 비정질 형태의 IR 스펙트럼

도 26: 실시예 6a의 반수화물의 DSC- 및 TGA-써모그램

도 27: 실시예 6b의 일수화물 I의 DSC- 및 TGA-써모그램

도 28: 실시예 6c의 일수화물 II의 DSC- 및 TGA-써모그램

도 29: 실시예 6d의 1.25-수화물의 DSC- 및 TGA-써모그램

도 30: 실시예 6e의 세스퀴수화물의 DSC- 및 TGA-써모그램

도 31: 실시예 6f의 이수화물의 DSC- 및 TGA-써모그램

도 32: 실시예 6g의 비정질 형태의 DSC- 및 TGA-써모그램

도 33: 비교예 11의 비정질 형태의 X선 분말 회절도

도 34: 실시예 1의 일수화물 II의 X선 분말 회절도

도 35: 미분화 전 실시예 2의 일수화물 II의 X선 분말 회절도

도 36: 미분화 후 실시예 2의 일수화물 II의 X선 분말 회절도

도 37: 실시예 3의 일수화물 I의 X선 분말 회절도

도 38: 실시예 4의 일수화물 I의 X선 분말 회절도

도 39: 실시예 5의 일수화물 I의 X선 분말 회절도

도 40: 실시예 7의 X선 분말 회절도(보관 안정성): 보관 안정성을 위한 출발 물질, 일수화물 II

도 41: 실시예 7의 X선 분말 회절도(보관 안정성): 폴리에틸렌 중 25℃ 및 60% 상대 습도에서 1개월 보관 안정성 테스트 후 물질, 일수화물 I

도 42: 실시예 8b의 X선 분말 회절도의 중첩(미분화): 출발 물질(일수화물 II) 및 미분화 후 물질(비정질 양의 일수화물 II, PTFE 코팅된 제트 밀, 25℃)

도 43: 실시예 8a의 X선 분말 회절도(미분화): 미분화 후 물질(비정질 양의 일수화물 I, VA 제트 밀, 25℃)

도 44: X선 분말 회절도(실시예 8e)(미분화): 미분화 후 물질(일수화물 I)

도 45a + 45b: 토끼 복재 동맥의 PE 유도성 수축에 대한 비교예 1(시나시구아트)과 비교한 비교예 11이 효과(0.5시간 대 2.5시간 인큐베이션). 데이터는 평균 +/- SEM으로 표시된다.

도 46: 단리된 Langendorff 관류 래트 심장의 관상동맥 흐름 및 이의 워시 아웃에 대한 비교예 11(300 nmol/ℓ), 비교예 2(100 nmol/ℓ; 리오시구아트), 비교예 1(100 nmol/ℓ; 시나시구아트) 및 비교예 3(100 nmol/ℓ)의 효과. 데이터는 평균으로만 표시된다.

도 47: 미니 돼지에서 트롬복세인 유사체 U46619 유발 PAH하에 흡입 적용 후 BP 대 기준선의 변화%(분무 시작 전 5분 간격)에 대한 비히클 용액, 비교예 11(30 μg/kg), 비교예 1(시나시구아트; 3 μg/kg 및 10 μg/kg), 비교예 2(리오시구아트; 100 μg/kg) 및 비교예 3(30 μg/kg)의 효과. 데이터는 평균 ± SEM이다.

도 48: 미니 돼지에서 트롬복세인 유사체 U46619 유발 PAH하에 흡입 적용 후 PAP 대 기준선의 변화%(분무 시작 전 5분 간격)에 대한 비히클 용액, 비교예 11(30 μg/kg), 비교예 1(시나시구아트; 3 μg/kg 및 10 μg/kg), 비교예 2(리오시구아트; 100 μg/kg) 및 비교예 3(30 μg/kg)의 효과. 데이터는 평균 ± SEM이다.

도 49: 미니 돼지에서 트롬복세인 유사체 U46619 유발 PAH하에 흡입 적용 후 PAP 및 BP 대 기준선의 변화%(분무 시작 전 5분 간격)에 대한 비히클 용액, 비교예 11, 비교예 4 및 비교예 5(100 μg/kg의 공칭 용량의 모든 화합물)의 효과. 데이터는 평균 ± SEM이다. 분무 간격은 모든 화합물에 대해 5분 내지 7분이 걸렸다(노란색 막대).

도 50: PAH 미니 돼지 모델에서 흡입 적용 후 비히클 용액, 비교예 11(10 μg/kg, 30 μg/kg및 100 μg/kg의 공칭 용량) 및 벤타비스(10 μg/kg의 공칭 용량)의 효과. 데이터는 PAP 및 BP 대 기준선의 변화%(분무 시작 전 10분 간격)로 표시된다. 데이터는 평균 ± SEM이다. 분무 간격은 모든 화합물에 대해 5분 내지 7분이 걸렸다(회색 막대).

도 51: ODQ에 의한 전처리 여부에 관계없이 미니 돼지에서 트롬복세인 유사체 U46619 유발 PAH하에 흡입 적용 후 비교예 11의 효과. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)이다.

BP: 동맥 혈압; bpm: 분당 비트수; HR: 심박수; iv: 정맥내; mBP: 평균 혈압; mPAP: 평균 폐동맥압; ODQ: 용해성 구아닐릴 사이클레이스의 고도로 선택적이고 비가역적인 헴 부위 저해제인 1H-[1,2,4]옥사다이아졸로[4,3-a]퀴녹살린-1-온; PAH: 폐동맥 고혈압; PAP: 폐동맥압; SEM:

도 52: L-NAME에 의한 전처리 여부에 관계없이 미니 돼지에서 트롬복세인 유사체 U46619 유발 PAH하에 흡입 적용 후 비교예 11의 효과. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)이다. iv.: 정맥내; L-NAME: L-Nω-나이트로아르기닌 메틸 에스터; mBP: 평균 혈압; mPAP: 평균 폐동맥압; PAH: 폐동맥 고혈압; PAP: 폐동맥압; SEM: 평균의 표준오차; w/wo: 있거나/없는; wo: 없는

도 53a: 전신 적용된 보센탄(1 mg/kg), 실데나필(300 μg/kg/h) 및 리오시구아트(3 μg/kg/h)와 비교하여 미니 돼지에서 트롬복세인 유사체 U46619 유발 PAH하에 흡입 적용 후 비교예 11(30 μg/kg 및 100 μg/kg의 공칭 용량)의 PAP 및 BP의 감소%에 대한 효과. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)이다.

도 53b: 미니 돼지에서 트롬복세인 유사체 U46619 유발 PAH하에 단독으로 또는 전신 적용된 보센탄(1 mg/kg), 실데나필(300 μg/kg/h) 및 리오시구아트(3 μg/kg/h)와 함께 흡입 적용 후 비교예 11(30 μg/kg의 공칭 용량)의 PAP 및 BP의 감소%에 대한 효과. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)이다.

도 54: 기관내 적용 후 락토스뿐만 아니라 락토스 제형 I(7.5 μg/kg)의 효과. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)이다; 기관내 적용은 PennCentury 건조 분말 주입기 및 공기 펌프를 사용하여 수행되었다; BP: 동맥 혈압; PAP: 폐동맥압; SEM: 평균의 표준오차.

도 55: 기관내 적용 후 락토스뿐만 아니라 락토스 제형 II(22.5 μg/kg)의 효과. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)이다; 기관내 적용은 PennCentury 건조 분말 주입기 및 공기 펌프를 사용하여 수행되었다; BP: 동맥 혈압; PAP: 폐동맥압; SEM: 평균의 표준오차.

도 56: 기관내 적용 후 락토스 및 미분화된 세스퀴수화물, 예를 들어, 실시예 6e(375 μg/kg)의 효과. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)이다. 기관내 적용은 PennCentury 건조 분말 주입기 및 공기 펌프를 사용하여 수행되었다; BP: 동맥 혈압; PAP: 폐동맥압; SEM: 평균의 표준오차.

도 57: 다양한 락토스 비히클, 락토스 제형 I(7.5 μg/kg), 락토스 제형 II(22.5 μg/kg) 및 미분화된 실시예 6e

의 세스퀴수화물(375 ㎍/kg)의 기관내 적용의 효과. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)으로 사전값에 대한 변화%로 표시된다.

도 58: BP 및 PAP에 대한 다양한 수화물, 즉, 미분화된 일수화물 II(실시예 2), 미분화된 반수화물(실시예 6a) 및 미분화된 세스퀴수화물(실시예 6e)의 기관내 적용 후 비교예 11의 효과. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)으로 절대값 [㎜Hg]으로 표시된다.

도 59: 다양한 수화물, 즉, 미분화된 일수화물 II(실시예 2), 미분화된 반수화물(실시예 6a) 및 미분화된 세스퀴수화물(실시예 6e)의 기관내 적용 후 BP 및 PAP에 대한 비교예 11의 효과. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)으로 절대값 [㎜Hg]으로 표시된다.

도 60 및 도 60b: 도 60a(왼쪽): 흡입 후 5시간 내지 6시간: 각 동물에 대한 PAP 감소는 다음과 같이 계산된다: PAP 감소 = (비교예 11 처리된 동물의 10분 내지 40분에서의 mPAP의 합계) - (각각의 위약 처리된 동물의 10분 내지 40분에서의 mPAP의 합)/시점의 수; 도 60b(오른쪽): 의식이 있는 개에서 저산소증 유도성 PAP 증가에 대한 저산소증 전 1시간, 5시간, 12시간, 16시간 및 24시간에 흡입 적용 후 비교예 11(100 ㎍/kg의 공칭 용량)의 효과. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)으로 표시된다.

도 61a 내지 도 61e: 의식이 있는 개에서 저산소증 유도성 PAP 증가에 대한 저산소증 전 1시간, 5시간, 12시간, 16시간 및 24시간에 흡입 적용 후 비교예 11 및 비교예 4(100 ㎍/kg의 공칭 용량)의 효과. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)으로 표시된다.

도 62: 의식이 있는 개에서 저산소증 동안 PAP 감소에 대한 저산소증 전 1시간, 5시간, 12시간, 16시간 및 24시간에 흡입 적용 후 비교예 11 및 비교예 4(100 ㎍/kg의 공칭 용량)의 효과. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)으로 표시된다.

도 63: 미니 돼지에서 8회의 기관지 폐쇄 주기 동안 PAP 및 $SaO_2$에 대한 흡입과 i.v. 적용 후 및 비히클 투여 후 비교예 11의 효과. 데이터는 평균(n=3-4)이다; i.v./iv.: 정맥내; inhal: 흡입; PAP: 폐동맥압; $SaO_2$: 헤모글로빈의 동맥 산소 포화도.

도 64: 미니 돼지에서 8회의 기관지 폐쇄 주기 동안 BP 및 HR에 대한 흡입 및 i.v. 적용 후 및 비히클 투여 후 비교예 11의 효과. 데이터는 평균(n=3-4)이다. BP: 동맥 혈압; HR: 심박수; i.v.: 정맥내; inhal: 흡입; iv.: 정맥내.

도 65: 대표적인 주기의 효과에 기초하여 최대 저산소성 PAP(긍정적 치료 효과) 및 AUCSaO2(원치 않는 불포화 효과)를 감소시키는 비교예 11의 능력(n = 4마리의 동물); 데이터는 평균 ± SEM(n=4)이다. 흡입된 비교예 11(100 ㎍/kg의 공칭 용량); i.v. 30 ㎍/kg 및 100 ㎍/kg; $AUCSaO_2$: $SaO_2$ 곡선 아래 영역; iv/i.v.: 정맥내; PAP: 폐동맥압; $SaO_2$: 헤모글로빈의 동맥 산소 포화도; SEM: 평균의 표준오차; VQ: 환기 관류; 일부 오류 막대는 너무 작아서 보이지 않는다.

도 66: 카바콜(0.1 μmol/ℓ)로 사전 수축된 기니피그 기관에 대한 비교예 1(시나시구아트), 비교예 11 및 비교예 2(리오시구아트)의 효과(n = 9마리 내지 13마리의 동물); 데이터는 평균값이다.

도 67a 및 도 67b: 기준선 조건(기준선 RL)하에 그리고 아세틸콜린 투여(최대 RL) 후 폐 저항성(RL)에 대한 티오트로피움 및 비교예 11(1㎍, 10㎍ 및 100㎍)의 효과. 데이터는 단일 동물의 절대값으로 표시된다.

도 68: 후기 알레르기 상태(최종 Ova 투여 후 24시간)에서의 기도 과민반응: 저항성을 150% 증가시키는 효과적인 흡입 MCh 용량(㎍)($ED_{150}$. 개별 데이터 및 평균).

양성 대조군 그룹과 비교하여 $^{*}p < 0.05$. $^{**}p < 0.01$. 단일 t-검정에서 #p < 0.05.

$ED_{150}$: 최대 유효 용량의 150%; MCh: 메타콜린; $R_L$: 폐 저항성

도 69a 내지 도 69c: 전체 세포수. 오브알부민 투여 25시간 후 BAL 유체 내 호산구의 수 및 림프구의 수(x105/동물; 개별 데이터 및 평균). $^{**}p < 0.01$ 대 양성 대조군 그룹; #p < 0.05 ##p < 0.01 단일 t-검정

BAL: 기관지 폐포 세척; vs.: 대비

도 70: cGMP에 대한 평균 ± SD(nmol/ℓ) - 480㎍(실시예 2) 용량 그룹에 대한 전처리(-1일), 첫 번째(1일) 및

마지막(8일) 치료일의 비교(SAF, N = 9)

도 71: cGMP에 대한 평균 ± SD(nmol/ℓ) - 1000㎍(실시예 2) 용량 그룹에 대한 전처리(-1일), 첫 번째(1일) 및 마지막(8일) 치료일의 비교(SAF, N = 9)

도 72: cGMP에 대한 평균 ± SD(nmol/ℓ) - 2000㎍(실시예 2) 용량 그룹에 대한 전처리(-1일), 첫 번째(1일) 및 마지막(8일) 치료일의 비교(SAF, N = 9)

도 73: cGMP에 대한 평균 ± SD(nmol/ℓ) - 위약 그룹에 대한 치료일의 비교(SAF, N = 9)

도 74: 기준일(-1d02h - 0d00h), 첫 흡입일(0d00h - 2d00h), 최저 측정(2d00h - 7d00h) 및 흡입 7일 후(7d00h - 10d00h)에서 시간 경과에 따른 체액 내 cGMP(nmol/ℓ)에 대한 평균(N = 9) ± SD.

도 75: 시간 경과에 따른 전체 비기도 저항(kPa/sec)에 대한 평균(480㎍, 1000㎍ 및 2000㎍에 대해 각각 N = 36, 12, 실시예 2) 및 SD: 스크리닝 1/2, 기준일(-1d00h - 0d00h) 첫 흡입일(0d00h - 0d06h), 흡입 후 측정(2d02h - 6d04h) 및 흡입 7일 후(7d00h - 7d06h).

도 76: 전처리일(-1d00h - -0d09h), 첫 흡입일(-0d02h - 1d00h;), 흡입 전후 측정(2d00h - 2d12h, 6d00h - 6d12h, 10d00h - 10d12h)(프로파일 일수), 3일 - 5일, 7일 - 9일, 11일 - 12일에 흡입 전 최저 및 마지막 흡입 14일 동안(12d22h - 20d00h)에서 시간 경과에 따른 위약(N = 4) 및 1000㎍(N = 17)(실시예 4)에 대한 기준선과 cGMP 차이에 대한 평균(nmol/ℓ).

도 77: 폐 침착을 조사하기 위해 수행된 치료 계획

도 78: 혈장 내 실시예 4의 농도(㎍/ℓ)에 대한 반대수 척도(semilogarithmic scale)의 기하 평균 및 표준편차.

도 79: 용량의 일부는 마우스피스에 도달하였고(방출 용량), 용량의 일부는 캡슐에 남아 있었고, 장치에는 폐 용량이 침착되고, 용량의 일부는 GIT관에 도달하였다.

도 80: PAH 또는 CTEPH 환자를 대상으로 한 임상 연구의 연구 설계

도 81: PAH 또는 CTEPH 환자를 대상으로 수행된 임상 연구 파트 A의 요약

도 82: PAH 또는 CTEPH 환자에서 실시예 4의 흡입 후(0D00H30M부터 0D03H00M까지) 시간 경과에 따른 폐 혈관 저항(PVR)의 기준선(0D00H00M)으로부터의 상대 변화(%)에 대한 평균 및 SD(프로토콜 세트당 240㎍, 480㎍, 1000㎍, 2000㎍ 및 4000㎍ 그룹 각각에 대해 N=4).

도 83: PAH 또는 CTEPH 환자에서 실시예 4의 흡입 후(0D00H30M부터 0D03H00M까지) 시간 경과에 따른 평균 폐동맥압(mPAP)의 기준선(0D00H00M)으로부터의 상대 변화(%)에 대한 평균 및 SD(프로토콜 세트당 240㎍, 480㎍, 1000㎍, 2000㎍ 및 4000㎍ 그룹 각각에 대해 N=4).

## *발명을 실시하기 위한 구체적인 내용*

[0391] **흡입용 제형**

[0392] **활성 성분**

[0393] 건조 분말 흡입을 위한 본 발명에 따른 고체 제제는 활성 화합물에 적합한 흡입 등급 담체의 매트릭스에 약 20% 이하의 활성 성분(즉, 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산) 또는 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 특히 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산)의 양을 포함한다. 일반적으로 활성 성분의 양은 0.5% 내지 20%, 바람직하게는 0.75% 내지 10%이다. 그 안의 활성 성분의 양은 일반적으로 즉시 사용 가능한(ready for use) 제제를 기준으로 적어도 0.75중량%, 또는 적어도 3중량%, 또는 적어도 5중량% 또는 적어도 10중량%이다.

활성 성분의 함량이 3%, 10% 또는 20%인 분말 블렌드가 매우 바람직하다.

[0394] 건조 분말 흡입을 위한 본 발명에 따른 고체 제제는 흡입 적용에 적합한 소정의 입자 크기의 활성 성분(즉, 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 또는 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산), 특히 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산)을 포함한다.

[0395] 본 발명에 따른 활성 성분((5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 또는 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산), 특히 바람직하게는(5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태)에 대한 입자 크기 분포는 아래 표에서와 같이 정의된다.

*표 5*

**활성 성분, 예를 들어, 화학식(I-M-I) 또는(I-M-II)의 화합물의 입자 크기 분포**

[0396]

| | |
|---|---|
| X90 이상의 입자 크기 | 최대 6 μm |
| 입자 크기 평균 X50 | 1 – 3 μm |
| X10 이하의 입자 크기 | 최대 1 μm |

[0397] 흡입성 의약품의 경우, 심폐 구획까지 안전하게 전달되도록 정의된 입자 크기가 5㎛ 미만인 균질한 원료 의약품을 보장하는 것이 중요하다. 이러한 기술적 요건은 원료 의약품 입자의 미분화를 통해 달성될 수 있다(실험 부문 B, 실시예 8 참조).

[0398] 이러한 요건을 달성하기 위한 활성 성분의 입자 크기 분포에 대한 적절한 적절한 사양은 표 5에 명시된 바와 같이 설정되었다.

[0399] 따라서, 표적 부위, 특히 심부 기도 및 폐포로의 활성 물질의 적합한 전달을 보장하기 위해, 본 발명자들은 활성 성분(화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태 또는 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II의 형태, 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산)을 X90 = 최대 6㎛ 및/또는 X50 1㎛ 내지 3㎛ 및/또는 X10 최대 1㎛의 입자 크기로 제공하는 것이 필수적임을 발견하였다.

[0400] 락토스 담체

[0401] 건조 분말 흡입을 위한 본 발명에 따른 고체 제제는 일반적으로 약 99.25% 이하의 활성 화합물에 적합한 담체의 양을 포함한다. 일반적으로, 흡입 등급 담체의 양은 99.25% 내지 80%, 바람직하게는 99.25% 내지 90%이다. 그 안의 담체의 양은 일반적으로 건조 분말 블렌드를 기준으로 적어도 99.25중량%, 또는 적어도 97중량%, 또는 적어도 95중량% 또는 적어도 90중량%이다.

[0402] 흡입 등급 담체의 다양한 물질을 기본적으로 이용할 수 있다.

[0403] 본 발명자들은 본 발명에 따른 흡입용 제형의 우수한 에어로졸 성능이 담체 물질로서 락토스를 선택함으로써 달

성된다는 것을 발견하였다.

[0404] 흡입용 락토스는 다양한 입자 크기 범위 및 다양한 특성으로 이용 가능하다.

[0405] 활성 성분에 비해 더 큰 입자 크기를 중심으로 하는 입자 크기 분포를 갖는 거친 락토스 담체만으로는 미세 약물 입자가 거친 담체 입자의 활성 부위에 상대적으로 강하게 결합하기 때문에 에어로졸 성능이 저하될 수 있음을 예상할 수 있다(Paolo Colombo, Daniela Traini and Francesca Buttini "Inhalation Drug Delivery - Techniques and Products" (published by Wiley-Blackwell 2013). 증진된 에어로졸 성능은 미세 입자 용량 및 분획뿐만 아니라 공칭 용량과 관련된 전달 용량이 증가하는 것이 특징이다. 이는 분말이 에어로졸화되면서 생기는 약물의 담체에 대한 부착과 후속적인 분리 사이의 평형에 의해 예상되며, 종종 또한 분말 또는 약물 분산으로도 설명된다. 또한, 미세 담체 입자를 추가하거나 미세 락토스의 고유한 부분을 포함하는 락토스 물질을 사용하면 에어로졸 성능 거동이 개선될 것으로 예상할 수도 있지만, 그 정도는 예측할 수 없다(de Boer et al 2012, Grasmejier et al 2015). 담체로부터의 약물 분산 및 방출 개선의 표현으로서, 캐스케이드 임팩터(cascade impactor)에 의한 측정은 미세 입자 용량(대안적으로 미세 입자 질량)뿐만 아니라 미세 입자 분획(단일 투여량 단위의 전달 용량 또는 공칭 용량과 관련하여 정의된 입자 크기 상한(예를 들어, 5㎛ 또는 4.5㎛)이 있는 약물 질량의 백분율)을 선택하는 확립된 방법이다. 이러한 방법은 현재 약전(예를 들어, 유럽 약전(Pharm Eur.) 또는 미국 약전(USP))에서 흡입 제품에 대한 필수 품질 관리 방법으로 확립되어 있다.

[0406] 그러나, 미세 락토스 첨가의 잠재적 효과와 그 크기는 미세 락토스 효과를 중첩시키는 건조 분말 접착성 혼합물 내에 다른 주요한 효과가 있을 수 있으므로 예측할 수 없다. 매우 중요한 것은, 미분화된 약물 자체의 특성이 특정 약물 분자 입자의 이원 또는 삼원 혼합물의 접착 및 응집 특성(예를 들어, 응집성: 접착 균형(CAB) 또는 표면 에너지)에 영향을 미칠 수 있어 예측을 더욱 어렵게 만들 수 있다는 것이다.

[0407] 본 발명자들은 본 발명에 따른 흡입용 제형의 우수한 에어로졸 성능이 특정 입자 크기를 갖는 담체 물질로서 미세 락토스와 거친 락토스를 선택함으로써 달성된다는 것을 발견하였다.

[0408] 본 발명에 따른 거친 락토스 물질은 낮은 미세 입자 함량이 낮은 체질되거나 또는 분쇄된 결정질의 a-락토스 일수화물(예를 들어, Lactohale® 100 또는 Lactohale® 206으로 상업적으로 이용 가능함)이다.

[0409] 유사한 입자 크기 분포를 갖는 본 발명에 따른 거친 락토스는 또한 다른 브랜드, 예를 들어, Meggle Inhalac® 120 또는 DFE Respitose® SV010으로부터 선택될 수 있다.

[0410] 1차 거친 담체를 선택하기 위해, 활성 성분의 X90에 비해 적어도 10배 이상 더 큰 입자 크기 X90을 갖고 담체의 주요 부분이 일관된 품질을 갖게 하는 낮은 고유 미세 함량을 갖는 락토스 품질을 선택하였다.

[0411] 에어로졸 성능을 개선시키기 위해 미세 락토스가 선택되었다. 본 발명자들은 다른 미세 락토스 입자 크기 사양도 잠재적으로 적합할 수 있지만 활성 성분과 유사한 입자 크기가 활성 성분 입자와 거친 담체 입자의 일시적인 결합을 제어하는 데 적합할 수 있다고 가정하였다. 따라서, 입자 크기가 X90 < 10㎛ 또는 X90 < 30㎛, 또는 X50 ≤ 5㎛ 또는 1.0㎛ 내지 3.0㎛인 미세 락토스 제품을 선택하는 것이 락토스 담체를 구성하는 데 적합한 것으로 간주되었다.

[0412] 본 발명에 따른 미세 락토스 물질은 X90 ≤ 10㎛(예를 들어, Lactohale® 300으로 상업업적으로 이용 가능함), 또는 X90 < 30㎛, 또는 X50 ≤ 5㎛ 또는 1.0㎛ 내지 3.0㎛(예를 들어, Lactohale® 230으로 상업적으로 이용 가능함)의 작은 입자 크기("미세 락토스")를 갖는 분쇄되거나 미분화된 결정질의 a-락토스 일수화물이다. 유사한 특성과 입자 크기를 갖는 미세 분쇄되거나 미분화된 락토스, 예를 들어, Meggle Inhalac® 500도 선택될 수 있다. 물질 및 분말 혼합물의 입자 크기 분포는 일반적으로 레이저 회절 분광학, 현미경 기법 또는 종래의 체분석 및 분류에 의해 측정된다(B.Y. Shekunov, P. Chattopadhyay, H.H.Y. Tong and A.H.L. Chow, Particle size analysis in pharmaceutics, *Pharm. Res.* 2007, *24 (2)*, S203-S227)(또한 D.4 참조).

[0413] 본 발명에 따른 흡입 품질을 위한 상업적으로 이용 가능한 락토스(예를 들어, Lactohale® 100, Lactohale® 300)에 대한 입자 크기 분포는 아래 표 6에 요약되어 있다.

표 6

본 발명에 따른 흡입용 락토스에 대한 입자 크기 분포(사양)

| | 거친 락토스 | 미세 락토스 |
|---|---|---|
| 상품명 | Lactohale® 100 | Lactohale® 300 |
| X90 이상의 입자 크기 | 200 - 250 μm | ≤ 10 μm |
| 입자 크기 평균 X50 | 125 - 145 μm | ≤ 5 μm |
| X10 이하의 입자 크기 | 45 - 65 μm | 정의되지 않음 |
| 상품명 | Lactohale® 200 | |
| X90 이상의 입자 크기 | 120 - 160 μm | |
| 입자 크기 평균 X50 | 50 - 100 μm | |
| X10 이하의 입자 크기 | 5 - 15 μm | |
| 상품명 | Lactohale® 206 | Lactohale® 230 |
| X90 이상의 입자 크기 | 115 - 170 μm | < 30 μm |
| 입자 크기 평균 X50 | 75 - 95 μm | < 10 μm |
| X10 이하의 입자 크기 | 20 - 50 μm | 1.0 – 3.0 μm |

[0414]

[0415] 건조 분말 흡입을 위한 본 발명에 따른 고체 제제는 거친 락토스(예를 들어, Lactohale® 100)와 미세 락토스(예를 들어, Lactohale® 300)의 혼합물을 포함한다.

[0416] 본 발명자들은 본 발명에 따른 담체 기반 제형의 에어로졸 성능 또는 블렌드 균일성을 위태롭게 하지 않으면서 거친 락토스 입자 크기가 소정의 범위에 걸쳐 다양할 수 있음을 발견하였다.

[0417] 본 발명에 따르면, 거친 락토스는 X90 = 200㎛ 내지 250㎛, 또는 120㎛ 내지 160㎛, 또는 115㎛ 내지 170㎛ 또는 115㎛ 내지 250㎛의 입자 크기를 갖는다. 또한, 본 발명에 따르면, 거친 락토스는 X90 ≤ 250㎛ 또는 ≤ 170㎛ 또는 ≤ 160㎛의 입자 크기를 갖는다. 또한, 본 발명에 따르면, 거친 락토스는 적어도 ≥ 115㎛ 또는 ≥ 115㎛이거나, 적어도 ≥ 120㎛ 또는 ≥ 120㎛이거나 적어도 또는 ≥ 200㎛인 X90의 입자 크기를 갖는다.

[0418] 본 발명에 따르면, 거친 락토스는 X50 = 125㎛ 내지 145㎛, 또는 50㎛ 내지 100㎛, 또는 75㎛ 내지 95㎛ 또는 50㎛ 내지 145㎛인 입자 크기를 갖는다. 또한, 본 발명에 따르면, 거친 락토스는 X50이 ≤ 145㎛ 또는 ≤ 100㎛ 또는 ≤ 95㎛인 입자 크기를 갖는다. 또한 본 발명에 따르면, 거친 락토스는 X50이 적어도 ≥ 50㎛ 또는 ≥ 50㎛, 또는 적어도 ≥ 75㎛ 또는 ≥ 75㎛, 또는 적어도 ≥ 125㎛ 또는 ≥ 125㎛ 및/또는 X10 = 45㎛ 내지 65㎛, 또는 5㎛ 내지 15㎛ 또는 20㎛ 내지 50㎛인 입자 크기를 갖는다.

[0419] 본 발명에 따르면, 미세 락토스는 X90 = ≤ 10㎛ 또는 < 30㎛, X50 ≤ 5㎛ 또는 1.0㎛ 내지 3.0㎛인 입자 크기를 갖는다. 고유한 미세 입자 함량을 갖는 Lactohale200®을 사용하면, 락토스 담체에 임의의 추가의 미세 락토스 입자를 추가할 필요가 없다. 따라서, 본 발명의 담체 기반 제형은 Lactohale 200® 또는 고유한 미세 락토스 함량을 갖는 유사한 락토스 제품으로 제형화될 수 있다.

[0420] 본 발명에 따르면, Lactohale 100® 및 Lactohale 300®이 바람직하다.

[0421] 또한, 본 발명자들은 본 발명에 따른 흡입용 제형의 우수한 에어로졸 성능이 건조 분말 블렌드 내의 미세 락토스의 특정 함량과 거친 락토스의 특정 함량을 조정함으로써 달성된다는 것을 발견하였다.

[0422] 본 발명자들은 락토스 담체의 미세 락토스 함량을 중요한 결정적 매개변수로 확인하였다. 우수한 에어로졸 성능을 특징으로 하는 본 발명에 따른 흡입용 제형을 얻기 위해, 미세 락토스의 함량은 소정의 범위 내에서 선택되어야 한다. 예를 들어, 분말 블렌드/락토스 담체 내 미세 락토스의 높은 함량, 예를 들어, 20% 이상의 함량은 블렌드 균일성에 부정적인 영향을 미치는 것으로 밝혀졌다(예를 들어, 비교예 20 참조). 본 발명에 따른 분말 블렌드 및 제형은 1% 내지 10%, 또한 5% 내지 10%의 범위 내에서 다양한 미세 락토스 함량을 가질 수 있는 반면, 미세 락토스 함량은 또한 흡입용 락토스의 고유한 부분일 수 있으며, 즉, 에어로졸 성능을 저해하지 않으

면서 Lactohale 2000®의 경우에서와 같이(실시형태 34 참조) 5㎛ 내지 15㎛의 X10으로 계산되는 것으로 나타났다.

[0423] 본 발명에 따르면, 분말 블렌드 내 미세 락토스의 함량은 1% 내지 10%, 바람직하게는 5% 내지 10%, 바람직하게는 2.5% 내지 7.5%, 바람직하게는 5% 내지 7.5%, 보다 바람직하게는 5%이다.

[0424] 본 발명자들은 분말 블렌드의 거친 락토스 함량도 또한 중요한 매개변수로 확인하였다. 우수한 에어로졸 성능을 특징으로 하는 본 발명에 따른 흡입용 제형을 얻기 위해, 거친 락토스의 함량은 소정의 범위 내에서 선택되어야 한다.

[0425] 본 발명에 따르면, 분말 블렌드 내 거친 락토스의 함량은 98.25% 내지 75%, 바람직하게는 94.25% 내지 75%, 바람직하게는 92.00% 내지 75%, 보다 바람직하게는 90.00% 내지 75%, 특히 바람직하게는 90% 내지 85%이다.

[0426] 본 발명에 따른 건조 분말 블렌드는 삼원 혼합물이기 때문에, 세 가지 성분 모두 정의된 최대 입자 크기와 소정의 특정 비의 형태로 제공되어야 한다.

[0427] 본 발명자들은 본 발명에 따른 흡입용 제형의 우수한 에어로졸 성능이 미세 락토스 및 거친 락토스와 활성 성분의 특정 비를 선택함으로써 달성된다는 것을 발견하였다.

[0428] 본 발명에 따르면, 분말 블렌드 내 거친 락토스 대 미세 락토스의 비는 445:5 내지 65:5, 바람직하게는 94.25:5 내지 65:5, 바람직하게는 94.25:5 내지 75:5, 91.75:7.5 내지 89.25:10, 바람직하게는 92:5 내지 75:5, 특히 바람직한 것은 92:5, 85:5 뿐만 아니라 75:5이다.

[0429] 본 발명에 따르면, 분말 블렌드 내 화학식 (I) 또는 (I-M-I)의 활성 성분 대 거친 락토스의 비는 1:126 및 1:3.8, 바람직하게는 1:31 및 1:3.8이다.

[0430] 본 발명에 따르면, 분말 블렌드 내 화학식 (I) 또는 (I-M-I)의 활성 성분 대 미세 락토스의 비는 1:13 내지 1:0.1, 바람직하게는 1:13 내지 1:0.25, 바람직하게는 1:1.67 내지 1:0.25이다.

[0431] 추가 부형제

[0432] 본 발명에 따른 제제는 일반적으로 특히 담체(예를 들어, 흡입 등급 락토스, 락토스 일수화물, 만니톨), 분산제, 습윤제, 윤활제(예를 들어, 마그네슘 스테아레이트), 표면 활성 화합물(예를 들어, 소듐 라우릴 설페이트, 다이스테아로일포스파티딜콜린), 이온 화합물(예를 들어, 염화칼슘, 염화나트륨, 염화칼륨), 합성 및 천연 중합체(예를 들어, 카라기난, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 젤라틴) 또는 pH 조절제(예를 들어, 수산화나트륨, 염화나트륨, 구연산염 구연산삼나트륨), 착색제(예를 들어, 무기 안료, 예컨대, 예를 들어, 철 또는 산화티타늄)를 포함하여 추가의 약리학적으로 허용 가능한 부형제를 포함할 수 있다.

[0433] 공동(cavity)

[0434] 본 발명에 따르면, 일수화물 형태 I-M-I 또는 I-M-II 형태의 활성 성분과 락토스를 포함하는 건조 분말 블렌드는 각 용량이 사용 전에 장치에 로딩되는 단일 단위 용량 흡입기, 여러 단일 용량이 개별적으로 밀봉되어(사전 계량되어) 각 작동 또는 보관소 이전에 투여 챔버에서 배출될 수 있는 다중 단위 용량 흡입기, 대량의 약물 공급이 장치에 미리 로딩되어 각 작동 전에 투여 챔버에서 배출되는(장치에 의해 계량되는) 다중 단위 용량 흡입기와 같은 건조 분말 흡입기를 통해 투여될 수 있다. 바람직하게는, 본 발명에 따른 건조 분말 블렌드는 건조 분말 블렌드를 포함하는 캡슐 또는 블리스터와 같은 공동이 장착/로딩된 단일 단위 용량 흡입기를 통해 투여된다. 바람직하게는, 공동은 개별 캡슐, 바람직하게는 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸셀룰로스의 경질 캡슐, 가장 바람직하게는 하이드록시프로필메틸셀룰로스 캡슐이다.

[0435] 활성 성분, 예를 들어, 실시예 2 또는 실시예 4에 따라 미분화된 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I 또는 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II의 형태를 포함하는 건조 분말 블렌드는 경질 캡슐(하이드록시프로필메틸셀룰로스 = 하이프로멜로스 = HPMC, 예를 들어, 크기 3) 또는 경질 젤라틴 또는 다른 적합한 물질의 대안적인 캡슐에 충전된다. 약제학적 경질 캡슐 크기는 표준화되어 있으며, 정의된 측정값을 특징으로 하되, 예를 들어, 크기 3 캡슐은 길이가 157㎜이고 직경이 57㎜인 반면, 크기 2 캡슐은 길이가 176㎜이고 직경이 62㎜이고, 크기 1 캡슐은 길이가 194㎜이고 직경이 68㎜이다.

[0436] 충전 중량 및 활성 성분 농도에 따라, 다양한 공칭 용량이 달성될 수 있다. 다양한 공칭 용량의 활성 성분, 예를 들어, 실시예 2 또는 실시예 4에 따른 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I 또는 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II의 형태를 포함한 캡슐에 대한 예시적인 조성물이 예시적인 실시형태 1 내지 실시형태 3에 주어지며, 아래 표 7에

표시된다.

표 7

정의된 공칭 용량을 갖는 본 발명에 따른 제형의 예(경질 캡슐에 충전된 분말).

| | 예시적인 실시형태 1 | 예시적인 실시형태 2 | 예시적인 실시형태 3 |
|---|---|---|---|
| 공칭 용량 | 120μg | 480μg | 1000μg |
| 분말 블렌드 내 활성 성분(실시예 4)의 농도 | 0.75% | 3% | 10% |
| 충전 중량 | 16 mg | 16mg | 10 mg |

[0437]

[0438] 폐내 투여 시, 활성 성분인 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 바람직하게는 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I(실시예 4 참조)의 양(공칭 용량)은 흡입당 약 10μg 내지 50000μg, 바람직하게는 흡입당 약 100μg 내지 10000μg, 추가로 바람직하게는 흡입당 약 100μg 내지 6000μg, 추가로 바람직하게는 흡입당 흡입당 약 120μg 내지 4000μg, 추가로 바람직하게는 흡입당 약 200μg 내지 4000μg, 매우 특히 바람직하게는 약 240μg 내지 4000μg, 매우 특히 바람직하게는 약 240μg 내지 2000μg, 매우 특히 바람직하게는 약 240μg 내지 1000μg, 매우 특히 바람직하게는 약 240μg 내지 480μg, 매우 특히 바람직하게는 약 480μg 내지 4000μg, 매우 특히 바람직하게는 약 480μg 내지 2000μg, 매우 특히 바람직하게는 약 480μg 내지 1000μg, 매우 특히 바람직하게는 약 1000μg 내지 4000μg, 매우 특히 바람직하게는 약 1000mg 내지 2000μg, 매우 특히 바람직하게는 약 1000μg, 매우 특히 바람직하게는 약 2000μg, 매우 특히 바람직하게는 약 4000μg이다.

[0439] 본 발명에 따른 공동, 바람직하게는 크기 3의 HMPC 기반 경질 캡슐은 흡입용 제형용 제형의 8mg 내지 40mg의 충전 질량, 바람직하게는 흡입용 제형의 10mg 내지 30mg의 충전 질량, 보다 바람직하게는 흡입용 제형의 10mg 내지 20mg의 충전 질량, 보다 바람직하게는 흡입용 제형의 16mg 내지 20mg의 충전 질량을 포함한다.

[0440] 본 발명에 따르면, 다음 조성물이 가장 바람직하다:

표 8

건조 분말 블렌드를 포함하는 최종 캡슐 제형(백분율 기준)

| 공칭 용량 | 캡슐, 예를 들어, HMPC | 분말 충전 질량 | 분말 블렌드 내 API 함량 (%) | 거친 락토스 함량 (%) | 미세 락토스 함량 (%) | API : 거친 락토스 비 | API : 미세 락토스 비 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 480μg | 크기 3 | 16 mg | 3 % | 92 % | 5 % | 1 : 31 | 1 : 1.67 |
| 1000μg | 크기 3 | 10 mg | 10% | 89 % | 1 % | 1 : 8.9 | 1 : 0.1 |
| 1000μg | 크기 3 | 10 mg | 10% | 87.5% | 2.5% | 1 . 8.75 | 1 : 0.25 |
| 1000μg | 크기 3 | 10 mg | 10 % | 85 % | 5 % | 1 : 8.5 | 1 : 0.5 |
| 2000μg | 크기 3 | 20 mg | 10 % | 85 % | 5 % | 1 : 8.5 | 1 : 0.5 |
| 3000μg | 크기 3 | 30 mg | 10 % | 85 % | 5 % | 1 : 8.5 | 1 : 0.5 |
| 4000μg | 크기 3 | 40 mg | 10 % | 85 % | 5 % | 1 : 8.5 | 1 : 0.5 |
| 2000μg | 크기 3 | 10 mg | 20 % | 75 % | 5 % | 1 : 3.8 | 1 : 0.25 |
| 3000μg | 크기 3 | 15 mg | 20 % | 75 % | 5 % | 1 : 3.8 | 1 : 0.25 |
| 4000μg | 크기 3 | 20 mg | 20 % | 75 % | 5 % | 1 : 3.8 | 1 : 0.25 |

[0441]

[0442] 본 발명에 따르면, 분말 블렌드 내 화학식 (I) 또는 (I-M-I)의 활성 성분 함량이 3%인 분말 블렌드는 480μg의 화학식 (I) 또는 (I-M-I)의 활성 성분, 92%의 거친 락토스 및 5%의 미세 락토스를 포함하며, 경질 캡슐, 바람직하게는 크기 3의 HMPC 캡슐에 16mg 분말 블렌드의 상응하는 질량으로 충전될 수 있고, 이어서 "단일 단위 용량" 흡입기, 예를 들어, 바람직하게는 Plastiape(Berry) RS01 저저항 장치를 통해 투여될 수 있다.

[0443] 본 발명에 따르면, 분말 블렌드 내 화학식 (I) 또는 (I-M-I)의 활성 성분의 함량이 10%인 분말 블렌드는 1000μg, 2000μg, 3000μg 또는 4000μg의 화학식 (I) 또는 (I-M-I)의 활성 성분, 85%의 거친 락토스 및 5%의 미세 락토스를 포함하며, 경질 캡슐, 바람직하게는 크기 3의 HMPC 캡슐에 충전될 수 있고(10mg, 20mg, 30mg 또는 40mg 분말 블렌드의 상응하는 질량으로), 이어서 "단일 단위 용량" 흡입기, 예를 들어, 바람직하게는 Plastiape(Berry) RS01 저저항 장치를 통해 투여될 수 있다.

[0444] 본 발명에 따르면, 분말 블렌드 내 화학식 (I) 또는 (I-M-I)의 활성 성분의 함량이 20%인 분말 블렌드는 2000μg, 3000μg 또는 4000μg의 화학식 (I) 또는 (I-M-I)의 활성 성분, 75%의 거친 락토스 및 5%의 미세 락토스를 포함하며, 경질 캡슐, 바람직하게는 크기 3의 HMPC 캡슐에 충전될 수 있고(10mg, 15mg 또는 20mg 분말 블렌드의 상응하는 질량으로), 이어서 "단일 단위 용량" 흡입기, 예를 들어, 바람직하게는 Plastiape(Berry) RS01 저저항 장치를 통해 투여될 수 있다.

표 9

건조 분말 블렌드를 포함하는 최종 캡슐 제형, 질량 기반 특성 규명:

| 공칭 용량 | 캡슐 | 분말 충전 질량 | 분말 블렌드 내 API 함량 (mg/g) | 거친 락토스 함량 (mg) | 미세 락토스 함량 (mg) | API : 거친 락토스 비 | API : 미세 락토스 비 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 480μg | 크기 3 | 16 mg | 30 mg/g | 14.72 mg | 0.8 mg | 1 : 31 | 1 : 1.67 |
| 1000μg | 크기 3 | 10 mg | 100 mg/g | 8.9 mg | 0.1 mg | 1 : 8.9 | 1 : 0.1 |
| 1000μg | 크기 3 | 10 mg | 100 mg/g | 8.75 mg | 0.25 mg | 1 . 8.75 | 1 : 0.25 |
| 1000μg | 크기 3 | 10 mg | 100 mg/g | 8.5 mg | 0.5 mg | 1 : 8.5 | 1 : 0.5 |
| 2000μg | 크기 3 | 20 mg | 100 mg/g | 17.0 mg | 1.0 mg | 1 : 8.5 | 1 : 0.5 |
| 3000μg | 크기 3 | 30 mg | 100 mg/g | 25.5 mg | 1.5 mg | 1 : 8.5 | 1 : 0.5 |
| 4000μg | 크기 3 | 40 mg | 100 mg/g | 34.0 mg | 2.0 mg | 1 : 8.5 | 1 : 0.5 |
| 2000μg | 크기 3 | 10 mg | 200 mg/g | 7.5 mg | 0.5 mg | 1 : 3.8 | 1 : 0.25 |
| 3000μg | 크기 3 | 15 mg | 200 mg/g | 11.25 mg | 0.75 mg | 1 : 3.8 | 1 : 0.25 |
| 4000μg | 크기 3 | 20 mg | 200 mg/g | 15.0 mg | 1.0 mg | 1 : 3.8 | 1 : 0.25 |

[0445]

[0446] 본 발명에 따르면, 분말 블렌드 내 화학식 (I) 또는 (I-M-I)이 활성 성분의 함량이 30 mg/g인 분말 블렌드는 480μg의 화학식 (I) 또는 (I-M-I)의 활성 성분, 14.72mg의 거친 락토스 및 0.8mg의 미세 락토스를 포함하며, 경질 캡슐, 바람직하게는 크기 3의 HMPC 캡슐에 16mg 분말 블렌드의 질량으로 충전될 수 있고, 이어서 "단일 단위 용량" 흡입기, 예를 들어, 바람직하게는 Plastiape(Berry) RS01 저저항 장치를 통해 투여될 수 있다.

[0447] 본 발명에 따르면, 분말 블렌드 내 화학식 (I) 또는 (I-M-I)의 활성 성분의 함량이 100 mg/g인 분말 블렌드는 1000μg, 2000μg, 3000μg 또는 4000μg의 화학식 (I) 또는 (I-M-I)의 활성 성분, 8.9mg, 8.75mg, 8.5mg, 17.0mg, 25.5mg 또는 34.0mg의 거친 락토스 및 0.1mg, 0.25mg, 0.5mg, 1.0mg, 1.5mg 또는 2.0mg의 미세 락토스를 포함하며, 경질 캡슐, 바람직하게는 크기 3의 HMPC 캡슐 충전될 수 있고(10mg, 20mg, 30mg 또는 40mg 분말 블렌드의 상응하는 질량으로), 이어서 "단일 단위 용량" 흡입기, 예를 들어, 바람직하게는 Plastiape(Berry) RS01 저저항 장치를 통해 투여될 수 있다.

[0448] 본 발명에 따르면, 분말 블렌드 내 화학식 (I) 또는 (I-M-I)의 활성 성분 함량이 200 mg/g인 분말 블렌드는 2000μg, 3000μg 또는 4000μg의 화학식 (I) 또는 (I-M-I)의 활성 성분, 7.5mg, 11.25mg 또는 15.0mg의 거친 락토스 및 0.5mg, 0.75mg 또는 1.0mg의 미세 락토스를 포함하며, 경질 캡슐, 바람직하게는 크기 3의 HMPC 캡슐에 충전될 수 있고(10mg, 15mg 또는 20mg 분말 블렌드의 상응하는 질량으로), 이어서 "단일 단위 용량" 흡입기, 예를 들어, 바람직하게는 Plastiape(Berry) RS01 저저항 장치를 통해 투여될 수 있다.

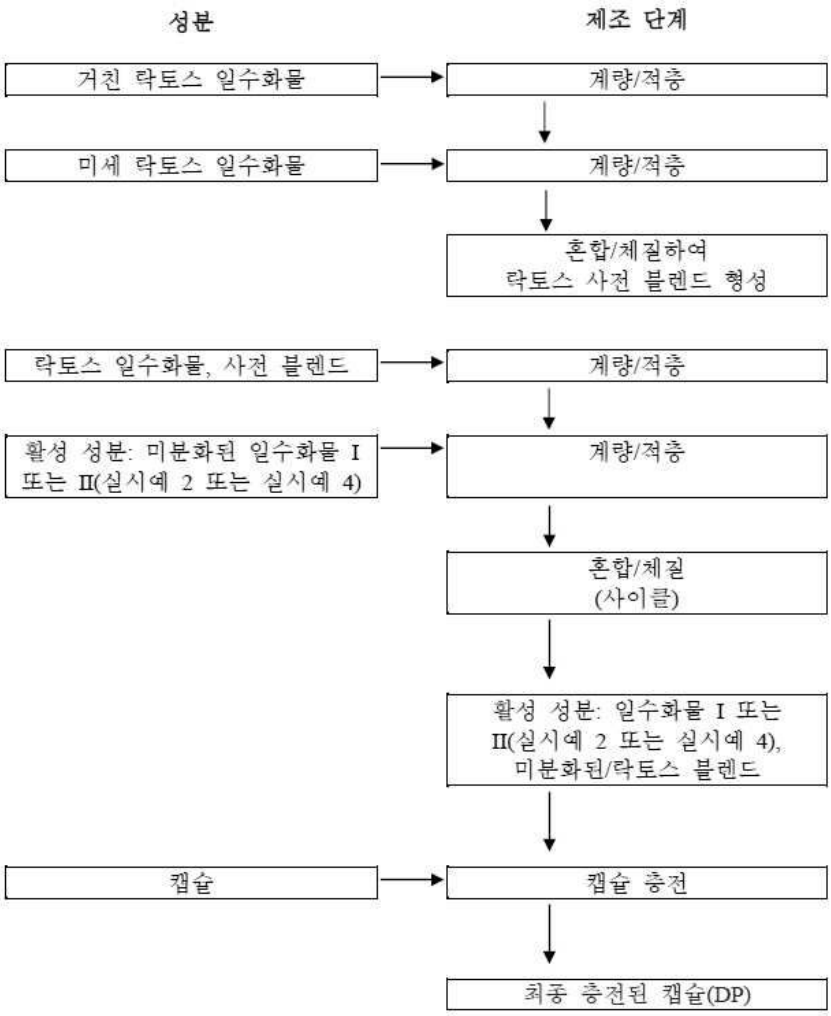
[0449] 제조 방법

[0450] 본 발명에 따른 제제는 일반적으로 분말 형태의 흡입성 자유 유동 약제의 제조에서 통상적인 것과 같이, 활성 성분을 미분화시키고, 선택적으로 블렌딩 미분화된 활성 성분과 불활성 담체 화합물을 블렌딩함으로써 생산될 수 있다.

[0451] 본 발명에 따른 화합물은 언급된 투여 형태로 전환될 수 있다. 이는 불활성, 무독성, 약제학적으로 적합한 부형제와의 혼합에 의해 그 자체로 알려진 방식으로 일어날 수 있다.

[0452] 건조 분말 제형 및 완제품(건조 분말 블렌드 충전 경질 캡슐)은 아래 흐름도 및 설명에 따라 제조된다.

표 10




[0453]

[0454] 1 단계:

[0455] 미세 락토스 부분의 무게가 측정되었고, 혼합 시작 전에 거친 락토스의 두 층 사이에 적층되었다.

[0456] 2 단계:

[0457] 락토스 사전 블렌드의 혼합은 텀블 혼합기에서 72rpm, 67rpm 또는 34rpm 또는 32rpm 또는 30rpm, 바람직하게는 32rpm에서 20분 동안 2회(2 사이클)로 수행되었다. 사이클 사이에 락토스 사전 블렌드는 500㎍ 체를 통해 체질되었다.

[0458] 3 단계:

[0459] 활성 성분: 미분화된 실시예 2 또는 실시예 4의 일수화물 I 또는 II는 500㎛ 체를 통해 체질되고, 사전 블렌딩된 락토스에 첨가되었다. 혼합 사이클의 시작 전, 락토스 사전 블렌드와 활성 성분은 6층의 락토스 사전 블렌드와 5층의 활성 성분(일수화물 I 또는 II, 실시예 2 또는 실시예 4) 사이에 교대로 적층되었다.

[0460] 4 단계:

[0461] 성분은, 예를 들어, 유리 또는 스테인리스강, 바람직하게는 스테인리스강 텀블 혼합기에서 사이클, 예를 들어, 3사이클 내지 5사이클, 바람직하게는 3사이클로 수행되었다. 각 사이클은 72rpm, 67rpm, 34rpm 또는 32rpm, 바람직하게는 32rpm에서 20분 내지 30분, 바람직하게는 30분(전체 혼합 시간 90분), 바람직하게는 혼합 사이클 사이에 10분의 휴지 시간(rest time)을 두고 32rpm에서 30분 동안 수행되었다. 필요한 경우(예를 들어, 시각적 응집체), 블렌드는 각각 블렌딩 사이클 사이에 체질될 수 있다.

[0462] 5 단계:

[0463] 블렌드는 실온(15℃ 내지 25℃) 및 35% 내지 65% 상대 습도에서, 스테인리스강 용기에서 소정의 기간, 바람직하게는 24시간 내지 72시간, 보다 바람직하게는 48시간 정치되었다.

[0464] 6 단계:

[0465] 캡슐 충전 기계(예를 들어, MG2 Flexalab)를 사용하여, 블렌드는 목적하는 충전 중량으로 캡슐에 충전되었다.

[0466] 흡입기 장치

[0467] 본 발명의 맥락에서, sGC 활성화제, 예를 들어, 실시예 2 또는 실시예 4는 건조 분말 흡입기 장치를 사용하여 건조 분말 또는 건조 분말 제형으로 적용된다.

[0468] 본 발명의 맥락 내에서 바람직한 건조 분말 흡입기 장치는 사전 계량된 흡입 장치인 캡슐 기반 단일 단위 용량 흡입기로 정의된다(도 3a 및 도 3b 참조). 본 발명의 맥락에서, 용량은 Plastiape(Berry) RS01 저저항 장치를 사용하여 적용되었다. 이 장치(고저항 유형)는 다른 환자 집단, 예를 들어, 낭포성 섬유증(CF) 또는 비-CF 기관지확장증 환자 집단의 치료와 관련된 간행물(ELKINS et al. Inspiratory Flows and Volumes in Subjects with Cystic Fibrosis Using a New Dry Powder Inhaler Device, The Open Respiratory Medicine Journal, 2014, 8, 1-7 and ELKINS et al. Inspiratory Flows and Volumes in Subjects with Non-CF Bronchiectasis Using a New Dry Powder Inhaler Device, The Open Respiratory Medicine Journal, 2014, 8, 8-13)에 개시되고 기술되어 있다.

[0469] 흡입기는 건조 분말 제형이 충전된 단일 캡슐을 장치에 삽입함으로써 작동된다. 2개의 버튼(푸시 버튼)을 눌러 캡슐에 구멍을 뚫고, 사용자는 마우스피스 주위에 입을 대고 깊고 힘차게 흡입한다. 흡입으로 인한 에너지는 약물 제제를 캡슐 밖으로 끌어내고, 분말을 에어로졸로 분산시켜 활성 성분 입자가 락토스 담체 입자로부터 방출되어 호흡기로 운반된다. 사용된 캡슐은 제거하여 폐기된다. 이 장치는 환자의 요법 요건 및 임상 장치의 해당 라벨링에 따라 재사용될 수 있다. 투여되는 캡슐의 수에 따라 투약 용량이 결정된다.

[0470] 블리스터 스트립 기반 다중 단위 용량 장치와 같은 다른 사전 계량된 건조 분말 흡입 장치도 선호되는 적용 방법에 사용될 수 있으며, 에어로졸 경로가 유사한 설계 또는 특성(예를 들어, 정의된 유량에서 장치 저항성 및 압력 강하)을 갖는 경우 필적하는 결과를 가져올 수 있다.

[0471] 본 발명의 맥락에서, 실시예 4를 포함하는 제제를 포함하거나 이들 제제를 캡슐 또는 블리스터에 혼입시키기 위한 용기를 가질 수 있고 고체 형태의 흡입에 의한 투여에 적합한 장치, 즉, 활성 성분: 예를 들어, 실시예 2 또는 실시예 4의 일수화물 I 또는 II를 포함하는 제제를 고체 형태로 흡입에 의해 투여할 수 있는 에어로졸 장치(분말 흡입기)도 개시되어 있다.

[0472] 다중 용량 적용의 경우, 목표 혈장 농도(대략 항정 상태)에는 3회 내지 5회 반감기 후에 도달될 수 있다(Donald J. Birkett, in "Pharmacokinetics Made Easy", McGraw-Hill Education: 2000; p 20). 항정 상태에서는, 각 투여간 간격 동안 상승 및 감소하는 약물의 농도가 각 투여간 간격에서 동일하게 반복된다(Goodman and Gillmans "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 7th Edition, Macmillan Publishing Company, New York, 1985, p 28).

[0473] 폐내 투여 시, 활성 화합물인 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로-퀴놀린-2-카복실산은 1일 1회 또는 2회, 바람직하게는 1일 2회, 특히 바람직하게는 1일 1회 투여된다.

[0474] 그럼에도 불구하고, 특히 체중, 투여 경로, 활성 화합물에 대한 개별 반응, 제제의 유현 및 투여가 이루어지는 시간 또는 간격에 따라 언급된 양을 적절하게 벗어날 필요가 있을 수 있다. 따라서, 일부 경우에는 위에 언급된 최소량보다 적게 사용하는 것으로 충분할 수 있는 반면, 다른 경우에는 언급된 상한을 초과하여야 한다. 상대적으로 많은 양이 투여되는 경우, 하루에 여러 번 단일 용량으로 분배하는 것이 좋을 수 있다.

[0475] 블리스터 스트립 기반 다중 단위 용량 장치와 같은 다른 사전 계량된 건조 분말 흡입 장치도 선호되는 적용 방법에 사용될 수 있으며, 에어로졸 경로가 유사한 설계 또는 특성(예를 들어, 정의된 유량에서 장치 저항성 및 압력 강하)을 갖는 경우 필적하는 결과를 가져올 수 있다.

[0476] 본 발명의 특정 실시형태(투여 양생법)

[0477] 1. 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산으로서, 240㎍ 내지 4000㎍의 화학식 I의 염 또는 용매화물 또는 수화물 중 하나의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 흡입 투여 형태가 적어도 연속 2일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 이를 필요로 하는 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0478] 2. 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산으로서, 240㎍ 내지 4000㎍의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I 또는 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II 또는 세스퀴수화물로 이루어진 목록으로부터 선택되는 결정질 변형 중 하나의 형태의 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 흡입 투여 형태가 적어도 연속 2일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 환자에게 투여되되, 상기 화학식 (I-M-I)의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 12.8 및 29.2, 바람직하게는 6.9, 7.2, 7.3, 12.8 및 29.2에서의 피크를 포함하거나, 상기 화학식 (I-M-II)의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 적어도 12.7, 5.7, 6.1 및 7.1 또는 12.7, 5.7 및 8.5에서의 피크를 포함하거나, 상기 세스퀴수화물 형태의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 12.2 및 7.6, 대안적으로 12.2, 8.6 및 14.5에서의 피크를 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0479] 3. 제1항 또는 제2항에 있어서, 240㎍ 내지 4000㎍의 화학식 (I-M-I)의 결정질 변형 일수화물 I 형태의 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 흡입 투여 형태가 적어도 연속 2일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 이를 필요로 하는 환자에게 투여되되, 상기 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 12.8 및 29.2, 바람직하게는 6.9, 7.2, 7.3, 12.8 및 29.2에서의 피크를 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0480] 4. 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 240㎍ 내지 4000㎍의 화학식 (I-M-I)의 결정질 변형 일수화물 I 형태의 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 흡입 투여 형태가 적어도 연속 2일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 이를 필요로 하는 환자에게 투여되되, 상기 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 12.8, 16.0 및 25.8, 바람직하게는 6.9, 7.2, 7.3, 12.8, 16.0 및 25.8에서의 피크를 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0481] 5. 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 240㎍ 내지 4000㎍의 화학식 (I-M-I)의 결정질 변형 일수화물 I 형태의 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 흡입 투여 형태가 적어도 연속 2일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 이를 필요로 하는 환자에게 투여되되, 상기 화합물은 X선 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)에서 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 12.8, 20.5 및 25.8, 바람직하게는 6.9, 7.2, 7.3, 12.8, 20.5 및 25.8를 나타내는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0482] 6. 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 240㎍ 내지 4000㎍의 화학식 (I-M-I)의 결정질 변형 일수화물 I 형태의 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하고, X선 회절도(25℃에서 Cu-K 알파

1을 방사선 공급원으로 사용)에서 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 12.8, 5.7, 6.9, 7.2, 7.3 및 9.9를 나타내는 흡입 투여 형태가 적어도 연속 2일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 이를 필요로 하는 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0483] 7. 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 240㎍ 내지 4000㎍의 화학식 (I-M-I)의 결정질 변형 일수화물 I 형태의 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하고, X선 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)에서 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 12.8, 5.7 및 16.0, 바람직하게는 12.8, 5.7, 6.9, 7.2, 7.3 및 16.0를 나타내는 흡입 투여 형태가 적어도 연속 2일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 이를 필요로 하는 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0484] 8. 제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 240㎍ 내지 4000㎍의 화학식 (I-M-I)의 결정질 변형 일수화물 I 형태의 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하고, X선 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)에서 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 12.8, 5.7 및 20.5, 바람직하게는 12.8, 5.7, 6.9, 7.2, 7.3 및 20.5를 나타내는 흡입 투여 형태가 적어도 연속 2일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 이를 필요로 하는 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0485] 9. 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 240㎍ 내지 4000㎍의 화학식 (I-M-I)의 결정질 변형 일수화물 I 형태의 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하고, X선 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)에서 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사: 12.8, 5.7 및 29.2, 바람직하게는 12.8, 5.7, 6.9, 7.2, 7.3 및 29.2를 나타내는 흡입 투여 형태가 적어도 연속 2일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 이를 필요로 하는 환자에게 투여되는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0486] 10. 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 X선 분말 회절도는 23.0, 15.2, 25.8 및 25.1에서의 피크를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0487] 11. 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 일수화물 I 형태의 화합물은 도 6에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)을 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0488] 12. 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 일수화물 II 형태의 화합물은 도 7에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)을 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0489] 13. 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세스퀴수화물 형태의 화합물은 도 9에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)을 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0490] 14. 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I-M-I)의 결정질 변형 일수화물 I의 화합물은 미분화 동안 안정적인 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한

(5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0491] 15. 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 회절각 2Θ 값 ± 0.2° 에서 적어도 12.8에서의 피크를 포함하고 27.2 및 27.5에서의 피크가 없는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0492] 16. 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 회절각 2Θ 값 ± 0.2° 에서 적어도 12.8 및 5.7에서의 피크를 포함하고 8.5 및 6.1에서의 피크가 없는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0493] 17. 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분은 적어도 연속 2일 내지 7일의 기간 동안 투여되는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0494] 18. 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분은 특히 전체 과정에 대한 치료 개시 후부터 적어도 연속 14일의 기간 동안 투여되는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0495] 19. 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 건조 분말의 형태로 상기 활성 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0496] 20. 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 캡슐 내 건조 분말의 형태로 상기 활성 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0497] 21. 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 건조 분말 흡입기를 통해 투여되는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0498] 22. 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 약제학적으로 적합한 담체와 조합된 상기 활성 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0499] 23. 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 담체로서 락토스 일수화물을 포함하되, 바람직하게는 상기 담체는 거친 락토스와 미세 락토스의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0500] 24. 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 거친 락토스는 X50이 ≥ 50㎛ 또는 ≥ 75㎛ 또는 ≥ 125㎛인 입자 크기를 갖고, 상기 미세 락토스는 X50이 < 10㎛ 또는 ≤ 5㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0501] 25. 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 거친 락토스는 X50이 ≤ 145㎛, 또는 ≤ 100㎛ 또는 ≤ 95㎛인 입자 크기를 갖고, 상기 미세 락토스는 X50이 < 10㎛ 또는 ≤ 5㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오

로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0502] 26. 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 거친 락토스는 X90이 ≥ 115㎛, 또는 적어도 ≥ 120㎛, 또는 ≥ 120㎛, 또는 적어도 ≥ 200㎛ 또는 ≥ 200㎛인 입자 크기를 갖고, 상기 미세 락토스는 X90이 < 30㎛ 또는 ≤ 10㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0503] 27. 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 거친 락토스는 X90이 ≤ 250㎛ 또는 ≤ 170㎛ 또는 ≤ 160㎛인 입자 크기를 갖고, 상기 미세 락토스는 X90이 < 30㎛ 또는 ≤ 10㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0504] 28. 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I은 X90이 ≤ 6㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0505] 29. 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I은 X50이 1㎛ 내지 3㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0506] 30. 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 480㎍ 내지 4000㎍의 결정질 형태 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0507] 31. 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 480㎍ 내지 2000㎍의 결정질 형태 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0508] 32. 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 480㎍ 내지 1000㎍의 결정질 형태 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0509] 33. 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 240㎍, 480㎍, 1000㎍, 2000㎍ 또는 4000㎍의 결정질 형태 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0510] 34. 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 심폐 장애는 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산.

[0511] 35. 심폐 장애를 치료하는 방법으로서, 240㎍ 내지 4000㎍의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I 또는 화학식 (I-M-

II)의 일수화물 II 또는 세스퀴수화물로 이루어진 목록으로부터 선택되는 결정질 변형 중 하나의 형태의 화학식 I의
(5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 흡입 투여 형태를 적어도 연속 2일 동안 1일 1회 또는 2회 투여하는 단계를 포함하되, 상기 화학식 (I-M-I)의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 12.8 및 29.2, 바람직하게는 6.9, 7.2, 7.3, 12.8 및 29.2에서의 피크를 포함하거나, 상기 화학식 (I-M-II)의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 적어도 12.7, 5.7, 6.1 및 7.1 또는 12.7, 5.7 및 8.5에서의 피크를 포함하거나, 상기 세스퀴수화물 형태의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 12.2 및 7.6, 대안적으로 12.2, 8.6 및 14.5에서의 피크를 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애를 치료하는 방법.

[0512] 36. 제35항에 있어서, 상기 일수화물 I 형태의 화합물은 도 6에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)을 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애를 치료하는 방법.

[0513] 37. 제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 회절각 2Θ 값 ± 0.2° 에서 적어도 12.8에서의 피크를 포함하고 27.2 및 27.5에서의 피크가 없는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애를 치료하는 방법.

[0514] 38. 제35항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 회절각 2Θ 값 ± 0.2° 에서 적어도 12.8 및 5.7에서의 피크를 포함하고 8.5 및 6.1에서의 피크가 없는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애를 치료하는 방법.

[0515] 39. 제35항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 일수화물 II 형태의 화합물은 도 7에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)을 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애를 치료하는 방법.

[0516] 40. 제35항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세스퀴수화물 형태의 화합물은 도 9에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)을 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애를 치료하는 방법.

[0517] 41. 제35항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분은 적어도 연속 2일 내지 7일의 기간 동안 투여되는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애를 치료하는 방법.

[0518] 42. 제35항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분은 특히 전체 과정에 대한 치료 개시 후부터 적어도 연속 14일의 기간 동안 투여되는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애를 치료하는 방법.

[0519] 43. 제35항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 건조 분말의 형태로 상기 활성 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애를 치료하는 방법.

[0520] 44. 제35항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 캡슐 내 건조 분말의 형태로 상기 활성 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애를 치료하는 방법.

[0521] 45. 제35항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 약제학적으로 적합한 담체와 조합된 상기 활성 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애를 치료하는 방법.

[0522] 46. 제35항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 담체로서 락토스 일수화물을 포함하되, 바람직하게는 상기 담체는 거친 락토스와 미세 락토스의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애를 치료하는 방법.

[0523] 47. 제46항에 있어서, 상기 거친 락토스는 X50이 ≥ 50㎛ 또는 ≥ 75㎛ 또는 ≥ 125㎛인 입자 크기를 갖고, 상기 미세 락토스는 X50이 < 10㎛ 또는 ≤ 5㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애를 치료하는 방법.

[0524] 48. 제46항 또는 제47항에 있어서, 상기 거친 락토스는 X50이 ≤ 145㎛ 또는 ≤ 100㎛ 또는 ≤ 95㎛인 입자 크기를 갖고, 상기 미세 락토스는 X50이 < 10㎛ 또는 ≤ 5㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애를 치료하는 방법.

[0525] 49. 제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 거친 락토스는 X90이 ≥ 115㎛, 또는 적어도 ≥ 120㎛

또는 ≥ 120㎛, 또는 적어도 ≥ 200㎛ 또는 ≥ 200㎛인 입자 크기를 갖고, 상기 미세 락토스는 X90이 < 30㎛ 또는 ≤ 10㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애를 치료하는 방법.

[0526] 50. 제46항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 거친 락토스는 X90이 ≤ 250㎛ 또는 ≤ 170㎛ 또는 ≤ 160㎛인 입자 크기를 갖고, 상기 미세 락토스는 X90이 < 30㎛ 또는 ≤ 10㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애를 치료하는 방법.

[0527] 51. 제35항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I은 X90이 ≤ 6㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애를 치료하는 방법.

[0528] 52. 제35항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I은 X50이 1㎛ 내지 3㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애를 치료하는 방법.

[0529] 53. 제35항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 480㎍ 내지 4000㎍의 결정질 형태 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애를 치료하는 방법.

[0530] 54. 제35항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 480㎍ 내지 2000㎍의 결정질 형태 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애를 치료하는 방법.

[0531] 55. 제35항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 480㎍ 내지 1000㎍의 결정질 형태 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애를 치료하는 방법.

[0532] 56. 제35항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 240㎍, 480㎍, 1000㎍, 2000㎍ 또는 4000㎍의 결정질 형태 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애를 치료하는 방법.

[0533] 57. 제35항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 심폐 장애는 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애를 치료하는 방법.

[0534] 58. 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제로서, 240㎍ 내지 4000㎍의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I 또는 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II 또는 세스퀴수화물로 이루어진 목록으로부터 선택되는 결정질 변형 중 하나의 형태의 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 흡입 투여 형태를 포함하되, 상기 화학식 (I-M-I)의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 12.8 및 29.2, 바람직하게는 6.9, 7.2, 7.3, 12.8 및 29.2에서의 피크를 포함하거나, 상기 화학식 (I-M-II)의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 적어도 12.7, 5.7, 6.1 및 7.1 또는 12.7, 5.7 및 8.5에서의 피크를 포함하거나, 상기 세스퀴수화물 형태의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)은 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 12.2 및 7.6, 대안적으로 12.2, 8.6 및 14.5에서의 피크를 포함하고, 상기 약제는 이를 필요로 하는 환자에게 적어도 연속 2일 동안 1일 1회 또는 2회 투여되는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제.

[0535] 59. 제58항에 있어서, 상기 일수화물 I 형태의 화합물은 도 6에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)을 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제.

[0536] 60. 제58항 또는 제59항에 있어서, 상기 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 회절각 2Θ 값 ± 0.2° 에서 적어도 12.8에서의 피크를 포함하고 27.2 및 27.5에서의 피

크는 없는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제.

[0537] 61. 제58항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 회절각 2Θ 값 ± 0.2° 에서 적어도 12.8 및 5.7에서의 피크를 포함하고 8.5 및 6.1에서의 피크는 없는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제.

[0538] 62. 제58항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 일수화물 II 형태의 화합물은 도 7에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)을 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제.

[0539] 63. 제58항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세스퀴수화물 형태의 화합물은 도 9에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)을 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제.

[0540] 64. 제58항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분은 적어도 연속 2일 내지 7일의 기간 동안 투여되는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제.

[0541] 65. 제58항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분은 특히 전체 과정에 대한 치료 개시 후부터 적어도 연속 14일의 기간 동안 투여되는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제.

[0542] 66. 제58항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 건조 분말의 형태로 상기 활성 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제.

[0543] 67. 제58항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 캡슐 내 건조 분말의 형태로 상기 활성 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제.

[0544] 68. 제58항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 약제학적으로 적합한 담체와 조합된 상기 활성 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제.

[0545] 69. 제58항 내지 제68항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 담체로서 락토스 일수화물을 포함하되, 바람직하게는 상기 담체는 거친 락토스와 미세 락토스의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제.

[0546] 70. 제58항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 거친 락토스는 X50이 ≥ 50㎛ 또는 ≥ 75㎛ 또는 ≥ 125㎛인 입자 크기를 갖고, 상기 미세 락토스는 X50이 < 10㎛ 또는 ≤ 5㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제.

[0547] 71. 제58항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 거친 락토스는 X50이 ≤ 145㎛ 또는 ≤ 100㎛ 또는 ≤ 95㎛인 입자 크기를 갖고, 상기 미세 락토스는 X50이 < 10㎛ 또는 ≤ 5㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제.

[0548] 72. 제58항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 거친 락토스는 X90이 ≥ 115㎛, 또는 적어도 ≥ 120㎛ 또는 ≥ 120㎛, 또는 적어도 ≥ 200㎛ 또는 ≥ 200㎛인 입자 크기를 갖고, 상기 미세 락토스는 X90이 < 30㎛ 또는 ≤ 10㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제.

[0549] 73. 제58항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 거친 락토스는 X90이 ≤ 250㎛ 또는 ≤ 170㎛ 또는 ≤ 160㎛인 입자 크기를 갖고, 상기 미세 락토스는 X90이 < 30㎛ 또는 ≤ 10㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제.

[0550] 74. 제58항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I은 X90이 ≤ 6㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제.

[0551] 75. 제58항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I은 X50이 1㎛ 내지 3㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제.

[0552] 76. 제58항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 480㎍ 내지 4000㎍의 결정질 형태 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제.

[0553] 77. 제58항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 480㎍ 내지 2000㎍의 결정질 형태 일

수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제.

[0554] 78. 제58항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 480㎍ 내지 1000㎍의 결정질 형태 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제.

[0555] 79. 제58항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 240㎍, 480㎍, 1000㎍, 2000㎍ 또는 4000㎍의 결정질 형태 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제.

[0556] 80. 제58항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 심폐 장애는 폐동맥 고혈압(PAH), 만성 혈전색전성 폐고혈압(CTEPH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제.

[0557] 81. 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물로서, 건조 분말 흡입기와 240㎍ 내지 4000㎍의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I 또는 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II 또는 세스퀴수화물로 이루어진 목록으로부터 선택되는 결정질 변형 중 하나의 형태의 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 건조 분말 제형을 포함하되, 상기 화학식 (I-M-I)의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 12.8 및 29.2, 바람직하게는 6.9, 7.2, 7.3, 12.8 및 29.2에서의 피크를 포함하거나, 상기 화학식 (I-M-II)의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 적어도 12.7, 5.7, 6.1 및 7.1 또는 12.7, 5.7 및 8.5에서의 피크를 포함하거나, 또는 상기 세스퀴수화물 형태의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)은 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 12.2 및 7.6, 대안적으로 12.2, 8.6 및 14.5에서의 피크를 포함하고, 상기 패키지는 상기 건조 분말 제형을 적어도 연속 2일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회의 빈도로 투여하기 위한 지침을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

[0558] 82. 제81항에 있어서, 상기 심폐 장애는 폐동맥 고혈압(PAH) 및 만성 폐 질환과 관련된 폐고혈압(PH)(PH 그룹 3), 예컨대, 만성 폐쇄성 폐 질환에서의 폐고혈압(PH-COPD) 및 특발성 간질성 폐렴을 동반한 폐고혈압(PH-IIP)으로 이루어진 목록으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

[0559] 83. 제81항 또는 제82항에 있어서, 상기 패키지는 흡입에 의해 심폐 장애를 치료하기 위해 상기 건조 분말 제형을 사용하기 위한 지침을 추가로 포함하되, 상기 흡입 절차는 상기 캡슐을 건조 분말 흡입기에 넣은 다음, 한 번 깊게 흡입한 후 환자가 약 2초 동안 숨을 참아야 하며, 이에 의해 건조 분말 약물이 기류에서 심부 폐 영역의 표면으로 응축되어 의도된 약리학적 작용 부위에 가깝게 침착되는 것으로 기술되어 있는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

[0560] 84. 제81항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 분말 흡입기는 캡슐 기반 단일 단위 용량 흡입기(도 3a 참조)인 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

[0561] 85. 제81항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 240㎍ 내지 4000㎍의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I 또는 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II 또는 세스퀴수화물로 이루어진 목록으로부터 선택되는 결정질 변형 중 하나의 형태의 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 건조 분말 제형을 포함하지만 건조 분말 흡입기는 포함하지 않되, 상기 화학식 (I-M-I)의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 12.8 및 29.2, 바람직하게는 6.9, 7.2, 7.3, 12.8 및 29.2에서의 피크를 포함하거나, 상기 화학식 (I-M-II)의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 적어도 12.7, 5.7, 6.1 및 7.1 또는 12.7, 5.7 및 8.5에서

의 피크를 포함하거나, 상기 세스퀴수화물 형태의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 12.2 및 7.6, 대안적으로 12.2, 8.6 및 14.5에서의 피크를 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

[0562] 86. 제81항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 분말 제형은 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 바람직하게는 담체로서 락토스 일수화물과 조합된 화학식 (I-M-I)의 일수화물 형태 I의 형태 또는 화학식 (I-M-II)의 일수화물 형태 II의 형태를 포함하되, 상기 담체는 거친 락토스와 미세 락토스의 혼합물을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

[0563] 87. 제81항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 일수화물 I 형태의 화합물은 도 6에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)을 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

[0564] 88. 제81항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 회절각 2Θ 값 ± 0.2° 에서 적어도 12.8에서의 피크를 포함하고, 27.2 및 27.5에서의 피크는 없는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

[0565] 89. 제81항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 회절각 2Θ 값 ± 0.2° 에서 적어도 12.8 및 5.7에서의 피크를 포함하고, 8.5 및 6.1에서의 피크는 없는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

[0566] 90. 제81항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 일수화물 II 형태의 화합물은 도 7에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)을 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

[0567] 91. 제81항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 세스퀴수화물 형태의 화합물은 도 9에 도시된 바와 같은 X선 분말 회절 패턴(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)을 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

[0568] 92. 제81항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분은 적어도 연속 2일 내지 7일의 기간 동안 투여되는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

[0569] 93. 제81항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분은 특히 전체 과정에 대한 치료 개시 후부터 적어도 연속 14일의 기간 동안 투여되는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

[0570] 94. 제81항 내지 제93항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 건조 분말의 형태로 상기 활성 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

[0571] 95. 제81항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 캡슐 내 건조 분말의 형태로 상기 활성 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

[0572] 96. 제81항 내지 제95항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 거친 락토스는 X50이 ≥ 50㎛ 또는 ≥ 75㎛ 또는 ≥ 125㎛인 입자 크기를 갖고, 상기 미세 락토스는 X50이 < 10㎛ 또는 ≤ 5㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

[0573] 97. 제81항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 거친 락토스는 X50이 ≤ 145㎛ 또는 ≤ 100㎛ 또는 ≤ 95㎛인 입자 크기를 갖고, 상기 미세 락토스는 X50이 < 10㎛ 또는 ≤ 5㎛인 입자 크기를 갖는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

[0574] 98. 제81항 내지 제97항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 거친 락토스는 X90이 ≥ 115㎛, 또는 적어도 ≥ 120㎛ 또는 ≥ 120㎛, 또는 적어도 ≥ 200㎛ 또는 ≥ 200㎛인 입자 크기를 갖고, 상기 미세 락토스는 X90이 < 30㎛ 또는 ≤ 10㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

[0575] 99. 제81항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 거친 락토스는 X90이 ≤ 250㎛ 또는 ≤ 170㎛ 또는 ≤ 160㎛인 입자 크기를 갖고, 상기 미세 락토스는 X90이 < 30㎛ 또는 ≤ 10㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

[0576] 100. 제81항 내지 제99항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I은 X90이 ≤ 6㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

[0577] 101. 제81항 내지 제100항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I은 X50이 1㎛ 내지 3㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

[0578] 102. 제81항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 480㎍ 내지 4000㎍의 결정질 형태 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

[0579] 103. 제81항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 480㎍ 내지 2000㎍의 결정질 형태 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

[0580] 104. 제81항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 480㎍ 내지 1000㎍의 결정질 형태 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

[0581] 105. 제81항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입 투여 형태는 240㎍, 480㎍, 1000㎍, 2000㎍ 또는 4000㎍의 결정질 형태 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

[0582] **본 발명의 추가의 특정 실시형태(제형)**

[0583] 1. 흡입용 제형으로서, 상기 제형은,

[0584] a) 염 또는 용매화물 또는 수화물 중 하나의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산

[0585] b) 99.25%(w/w) 내지 80%(w/w) 중량 농도의 락토스 담체

[0586] 로 이루어지는 건조 분말 블렌드를 포함하는 것을 특징으로 하며,

[0587] c) 상기 활성 성분인 염 또는 용매화물 또는 수화물 중 하나의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산은 X90이 ≤ 6㎛ 및/또는 X50이 1㎛ 내지 3㎛인 입자 크기를 갖고,

[0588] d) 상기 락토스 담체는 흡입용 락토스 일수화물

[0589] 인 것을 추가 특징으로 하며,

[0590] e) 상기 락토스는 X90 ≥ 120㎛; 및/또는 X50 ≥ 50㎛ 및/또는 X10이 5㎛ 내지 15㎛인 입자 크기를 갖는 것

[0591] 을 추가 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0592] 2. 제1항에 있어서, 상기 제형은 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I 또는 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II 또는 세스퀴수화물로 이루어진 목록으로부터 선택되는 결정질 변형 중 하나의 형태의 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하되, 상기 화학식 (I-M-I)의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 12.8 및 29.2, 바람직하게는 6.9, 7.2, 7.3, 12.8 및 29.2에서의 피크를 포함하거나, 상기 화학식 (I-M-II)의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 적어도 12.7, 5.7, 6.1

및 7.1 또는 12.7, 5.7 및 8.5에서의 피크를 포함하거나, 상기 세스퀴수화물 형태의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 12.2 및 7.6, 대안적으로 12.2, 8.6 및 14.5에서의 피크를 포함하는 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0593] 3. 제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 제형은,

[0594] a) 0.75%(w/w) 내지 20%(w/w)의 중량 농도의 활성 성분으로서 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I 또는 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II의 형태, 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산으로서, 상기 화학식 (I-M-I)의 일수화물 형태 I의 X선 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사, 12.8 및 29.2, 바람직하게는 6.9, 7.2, 7.3, 12.8 및 29.2를 나타내는, 상기 활성 성분, 및 이와 조합되는

[0595] b) 99.25%(w/w) 내지 80%(w/w) 중량 농도의 락토스 담체

[0596] 로 이루어지는 건조 분말 블렌드를 포함하는 것을 특징으로 하고,

[0597] c) 상기 활성 성분인 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I 또는 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산은 X90이 ≤ 6㎛ 및/또는 X50이 1㎛ 내지 3㎛인 입자 크기를 갖고,

[0598] d) 상기 락토스 담체는 거친 락토스와 미세 락토스로 이루어지는 흡입용 락토스 일수화물

[0599] 인 것을 추가 특징으로 하고,

[0600] e) 상기 거친 락토스는 X50이 ≥ 50㎛ 또는 ≥ 75㎛ 또는 ≥ 125㎛인 입자 크기를 갖고,

[0601] f) 상기 미세 락토스는 X50이 < 10㎛ 또는 ≤ 5㎛인 입자 크기를 갖되,

[0602] g) 상기 건조 분말 블렌드의 거친 락토스 함량은 98.25% 내지 75%, 바람직하게는 94.25% 내지 75%

[0603] 인 것을 추가 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0604] 4. 제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

[0605] e) 상기 거친 락토스는 X50이 ≤ 145㎛ 또는 ≤ 100㎛ 또는 ≤ 95㎛인 입자 크기를 갖고,

[0606] f) 상기 미세 락토스는 X50이 < 10㎛ 또는 ≤ 5㎛인 입자 크기를 갖는 것

[0607] 을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0608] 5. 제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

[0609] e) 상기 거친 락토스는 X90이 ≥ 115㎛, 또는 적어도 ≥ 120㎛ 또는 ≥ 120㎛, 또는 적어도 ≥ 200㎛ 또는 ≥ 200㎛인 입자 크기를 갖고,

[0610] f) 상기 미세 락토스는 X90이 < 30㎛ 또는 ≤ 10㎛인 입자 크기를 갖는 것

[0611] 을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0612] 6. 제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서,

[0613] e) 상기 거친 락토스는 ≤ 250㎛ 또는 ≤ 170㎛ 또는 ≤ 160㎛인 입자 크기를 갖고,

[0614] f) 상기 미세 락토스는 X90이 < 30㎛ 또는 ≤ 10㎛인 입자 크기를 갖는 것

[0615] 을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0616] 7. 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

[0617] 상기 제형의 제조 방법은,

[0618] j) 혼합 사이클 사이에 체질을 포함하거나 체질을 하지 않고, 바람직하게는 체질을 하지 않고, 혼합 사이클 사이에 적어도 10분의 휴지 시간을 두는 것

[0619] 을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0620] 8. 제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제형의 제조 방법 동안,

[0621] k) 유리 용기가 아닌 스테인리스강 용기가 사용되는

[0622] 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0623] 9. 제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 분말 블렌드 내 상기 미세 락토스의 함량은 1% 내지 최대 15%, 1% 내지 10% 또는 5% 내지 10%인 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0624] 10. 제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분 대 거친 락토스의 비는 1:126 내지 1:3.8인 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0625] 11. 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분 대 거친 락토스의 비는 1:31 내지 1:3.8인 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0626] 12. 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분 대 거친 락토스의 비는 1:31인 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0627] 13. 제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분 대 거친 락토스의 비는 1:8.5인 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0628] 14. 제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분 대 거친 락토스의 비는 1:3.8인 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0629] 15. 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분 대 미세 락토스의 비는 1:13 내지 1:0.1인 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0630] 16. 제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분 대 미세 락토스의 비는 1:1.67 내지 1:0.25인 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0631] 17. 제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분 대 미세 락토스의 비는 1:1.67인 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0632] 18. 제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분 대 미세 락토스의 비는 1:0.5인 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0633] 19. 제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분 대 미세 락토스의 비는 1:0.25 또는 1:0.1인 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0634] 20. 제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 거친 락토스 대 미세 락토스의 비는 445:5 내지 65:5 또는 94.25:5 내지 65:5인 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0635] 21. 제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 거친 락토스 대 미세 락토스의 비는 92:5인 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0636] 22. 제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 거친 락토스 대 미세 락토스의 비는 85:5인 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0637] 23. 제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 거친 락토스 대 미세 락토스의 비는 75:5인 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0638] 24. 제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분은 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산인 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0639] 25. 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분인 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산은 X50 = 1㎛ 내지 3㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0640] 26. 제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분은 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아

미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산인 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0641] 27. 제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분인 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산은 X50 = 1㎛ 내지 3㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0642] 28. 제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분인 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산은 X10 = 최대 1㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0643] 29. 제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 미세 락토스는 X50 ≤ 10㎛ 또는 X50 = ≤ 5㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0644] 30. 제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 미세 락토스는 Lactohale® 300 또는 Lactohale®230인 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0645] 31. 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 거친 락토스는 체질되거나 분쇄된 결정질 락토스의 형태인 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0646] 32. 제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 거친 락토스는 X90 = 200㎛ 내지 250㎛, 또는 120㎛ 내지 160㎛ 또는 115㎛ 내지 170㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0647] 33. 제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 거친 락토스는 X50 = 125㎛ 내지 145㎛, 또는 50㎛ 내지 100㎛ 또는 75㎛ 내지 95㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0648] 34. 제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 거친 락토스는 X10 = 45㎛ 내지 65㎛, 또는 5㎛ 내지 15㎛ 또는 20㎛ 내지 50㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0649] 35. 제1항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 미세 락토스는 X90 ≤ 10㎛ 또는 < 30㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0650] 36. 제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 미세 락토스는 X50 ≤ 5㎛ 또는 < 10㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0651] 37. 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 거친 락토스는 X10 = 1㎛ 내지 3㎛인 입자 크기를 갖는 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0652] 38. 제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 거친 락토스는 Lactohale® 100, Lactohale®200 또는 Lactohale® 206인 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0653] 39. 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 60㎍ 내지 6000㎍의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 공칭 용량을 포함하는 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0654] 40. 제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 240㎍ 내지 4000㎍의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 공칭 용량을 포함하는 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0655] 41. 제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 480㎍ 내지 4000㎍의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 공칭 용량을 포함하는 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0656] 42. 제1항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 480㎍ 내지 2000㎍의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 공칭 용량을 포함하는 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0657] 43. 제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 480㎍ 내지 1000㎍의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아

미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 공칭 용량을 포함하는 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0658] 44. 제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 240㎍, 480㎍, 1000㎍, 2000㎍ 또는 4000㎍의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 공칭 용량을 포함하는 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0659] 45. 제1항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 분말 블렌드 내 거친 락토스 함량은 98.25% 내지 75%, 또는 바람직하게는 94.25% 내지 75%, 또는 보다 바람직하게는 90.00% 내지 75%, 또는 보다 바람직하게는 90% 내지 85%이고, 상기 건조 분말 블렌드 내 미세 락토스 함량은 1.0%에서 최대 15%, 또는 바람직하게는 1%에서 최대 10%, 바람직하게는 5% 내지 10%, 또는 보다 바람직하게는 2.5% 내지 7.5%, 바람직하게는 5% 내지 7.5%, 또는 보다 바람직하게는 3% 내지 7% 또는 보다 바람직하게는 4% 내지 6%인 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0660] 46. 제1항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 90% 내지 110%, 바람직하게는 95% 내지 105%(m/m)의 블렌드 검정 및 10%, 바람직하게는 7.5%, 보다 바람직하게는 5% NMT(=이하)의 RSD(=상대 표준 편차)(n=10)의 블렌드 균일성을 갖는 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0661] 47. 제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 캐스케이드 충격법 및 용량 단위 샘플링 기구(Dose Unit 샘플링 장치: DUSA)에 의해 측정된 활성 성분의 FPF(활성 성분의 공칭 용량% < 4.5㎛)가 ≥ 20%이고, FPF(활성 성분의 DD% < 4.5㎛)가 ≥ 30%인 것을 특징으로 하는, 흡입용 제형.

[0662] 48. 제1항 내지 제47항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분 농도 및 캡슐 충전 질량에 따라 8㎍ 내지 780㎍의 최소 미세 입자 용량을 갖는 것을 특징으로 하는, 경질 캡슐에 충전된 흡입용 제형.

[0663] 49. 제1항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 활성 성분 농도 및 캡슐 충전 질량에 따라 26㎍ 내지 3315㎍의 최소 전달 용량을 갖는 것을 특징으로 하는, 경질 캡슐에 충전된 흡입용 제형.

[0664] 50. 제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 흡입용 제형을 포함하는 공동으로서, 이를 필요로 하는 환자에게 건조 분말 흡입기를 통해 투여될 수 있는 것을 특징으로 하는, 공동.

[0665] 51. 제50항에 있어서, 캡슐 또는 블리스터 스트립인, 공동.

[0666] 52. 제50항에 있어서, 캡슐인, 공동.

[0667] 53. 제50항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 분말 블렌드의 8mg 내지 40mg의 충전 질량을 포함하는 것을 특징으로 하는, 공동.

[0668] 54. 제50항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입용 제형의 10mg 내지 30mg의 충전 질량을 포함하는 것을 특징으로 하는, 공동.

[0669] 55. 제50항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입용 제형의 10mg 내지 20mg의 충전 질량을 포함하는 것을 특징으로 하는, 공동.

[0670] 56. 제50항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 흡입용 제형의 16mg 내지 20mg의 충전 질량을 포함하는 것을 특징으로 하는, 공동.

[0671] 57. 제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 흡입용 제형을 제조하기 위한 제조 방법으로서,

[0672] a) 첫 번째 1) 단계에서, 미세 락토스의 무게를 측정하고, 두 락토스 성분의 혼합 시작 전에 거친 락토스의 두 층 사이에 적층되는 것,

[0673] b) 두 번째 2) 단계에서, 두 성분의 블렌딩을 텀블 혼합기에서 72rpm, 67rpm 또는 34rpm, 또는 32rpm 또는 30rpm에서 20분 동안 2회(2사이클) 수행하고, 사이클 사이에 사전 블렌드를 500㎛ 체를 통해 체질하는 것,

[0674] c) 세 번째 3) 단계에서, 화학식 (I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 바람직하게는 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 500㎛ 체를 통해 미리 체질하고, 단계 A 및 단계 B에서 생성된 락토스 사전 블렌드에 첨가하고, 10층의 락토스 사전 블렌드와 9층의 활성 성분, 6층의 락토스 사전 블렌드와 5층의 활성 성분(실시예 4) 사이에 교대로, 또는 4층의 락토스 사전 블렌드와 3층의 활성 성분(실시예 4) 사이에 교대로, 또

는 2층의 락토스 사전 블렌드와 1층의 활성 성분(실시예 4) 사이에 교대로, 바람직하게는 혼합 시작 전의 6층/5층에 적층되는 것,

[0675] d) 네 번째 4) 단계에서, 3) 단계에서 얻은 미리 층을 이룬 블렌드를 용기(유리 또는 스테인리스강)에서 72rpm, 67rpm, 34rpm 또는 32rpm, 바람직하게는 혼합 사이클 사이에 10분의 휴지 시간을 두고 32rpm에서 20분 내지 30분, 바람직하게는 30분(전체 혼합 시간 90분) 동안 3사이클 내지 5사이클, 바람직하게는 3사이클로 혼합하는 것을 특징으로 하고,

[0676] 4) 단계에서 얻은 생성물을 스테인리스강 용기에서 혼합하고,

[0677] 상기 블렌드를 각 혼합 사이클 사이에 체질하거나 바람직하게는 혼합 사이클 사이에 블렌드를 체질하지 않는 것을 특징으로 하며,

[0678] e) 다섯 번째 E 단계에서, 4) 단계에서 얻은 생성물을 스테인리스강 용기에서 실온(15℃ 내지 25℃) 및 35% 내지 65% 상대 습도에서 소정의 기간, 바람직하게는 24시간 내지 72시간, 보다 바람직하게는 블렌드 균일성 샘플링 및 최종 캡슐 충전이 수행되기 전 48시간 동안 방치하는 것,

[0679] f) 여섯 번째 6) 단계에서, E 단계에서 얻은 건조 분말 블렌드를 최종적으로 캡슐에 충전하는 것

[0680] 을 특징으로 하는, 제조 방법.

[0681] 58. 심폐 장애의 치료에 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 흡입용 제형의 용도로서, 240㎍ 내지 4000㎍의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I의 형태의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 흡입 투여 형태를 포함하는 약제가 적어도 연속 2일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 이를 필요로 하는 환자에게 투여되되, 상기 화학식 (I-M-I)의 일수화물 형태 I의 X선 회절도(25℃에서 Cu-K 알파 1을 방사선 공급원으로 사용)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 다음과 같은 반사 6.9, 7.2, 7.3, 12.8 및 29.2를 나타내는 것을 특징으로 하는, 용도.

[0682] 59. 심폐 장애의 치료에서의 제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 흡입용 제형의 용도로서, 240㎍ 내지 4000㎍의 화학식 (I-M-I)의 결정질 변형 일수화물 I 형태의 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 흡입 투여 형태가 적어도 연속 2일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 이를 필요로 하는 환자에게 투여되되, 상기 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 12.8 및 29.2, 바람직하게는 6.9, 7.2, 7.3, 12.8 및 29.2에서의 피크를 포함하는 것을 특징으로 하는, 용도.

[0683] 60. 심폐 장애의 치료 방법에서의 제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 따른 흡입용 제형의 용도로서, 240㎍ 내지 4000㎍의 화학식 (I-M-I)의 결정질 변형 일수화물 I 형태의 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 흡입 투여 형태가 적어도 연속 2일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회 이를 필요로 하는 환자에게 투여되되, 상기 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 12.8 및 29.2, 바람직하게는 6.9, 7.2, 7.3, 12.8 및 29.2에서의 피크를 포함하는 것을 특징으로 하는, 용도.

[0684] 61. 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제로서, 흡입 투여 형태로 240㎍ 내지 4000㎍의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I 또는 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II 또는 세스퀴수화물로 이루어진 목록으로부터 선택되는 결정질 변형 중 하나의 형태의 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 흡입 투여 형태를 포함하되, 상기 화학식 (I-M-I)의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 12.8 및 29.2, 바람직하게는 6.9, 7.2, 7.3, 12.8 및 29.2에서의 피크를 포함하거나, 상기 화학식 (I-M-II)의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 적어도 12.7, 5.7, 6.1 및 7.1 또는 12.7, 5.7 및 8.5에서의 피크를 포함하거나, 상기 세스퀴수화물 형태의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 12.2 및 7.6, 대안적으로 12.2, 8.6 및 14.5에서의 피크를 포함하고, 상기 흡입 투여 형태는 건조 분말의 형태로 활성 성분을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장

애의 흡입 치료에 사용하기 위한 약제.

[0685] 62. 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물로서, 건조 분말 흡입기와 240㎍ 내지 4000㎍의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I 또는 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II 또는 세스퀴수화물로 이루어진 목록으로부터 선택되는 결정질 변형 중 하나의 형태의 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 포함하는 건조 분말 제형을 포함하되, 상기 화학식 (I-M-I)의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 12.8 및 29.2, 바람직하게는 6.9, 7.2, 7.3, 12.8 및 29.2에서의 피크를 포함하거나, 상기 화학식 (I-M-II)의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 적어도 12.7, 5.7, 6.1 및 7.1 또는 12.7, 5.7 및 8.5에서의 피크를 포함하거나, 상기 세스퀴수화물 형태의 화합물의 X선 분말 회절도(25℃에서 방사선 공급원으로서 Cu-K 알파 1을 사용하여 측정됨)는 2Θ 값 ± 0.2° 로 표시되는 적어도 12.2 및 7.6, 대안적으로 12.2, 8.6 및 14.5에서의 피크를 포함하고, 상기 패키지는 적어도 연속 2일의 기간 동안 1일 1회 또는 2회의 빈도로 투여하기 위한 지침을 포함하는 것을 특징으로 하는, 심폐 장애의 흡입 치료에 사용하기 위한 패키징된 약제학적 조성물.

[0686] 다음 예시적인 실시형태는 본 발명을 예시한다. 본 발명은 실시예에 제한되지 않는다.

[0687] 다음 테스트 및 실시예의 백분율 데이터는 달리 명시하지 않는 한 중량 백분율이고; 부(part)는 중량부이다. 액체/액체 용액의 용매 비, 희석 비 및 농도 데이터는 각각의 경우 부피를 기준으로 한다.

[0688] **실험 부문**

[0689] 약어 및 두문자어:

| | |
|---|---|
| abs. | 절대 |
| acac | 아세틸아세토나토 |
| BINAP | (2,2'-비스(다이페닐포스피노)-1,1'-바이나프틸) |
| cat. | 촉매 |
| CI | 화학적 이온화(MS 에서) |
| coe | 사이클로옥텐 |
| d | 일 |
| TLC | 박층 크로마토그래피 |
| DCM | 다이클로로메테인 |
| DMA | 다이메틸아세트아마이드 |
| DMF | 다이메틸폼아마이드 |
| DMSO | 다이메틸 설폭사이드 |
| | |
| ee | 거울상이성질체 과잉 |
| EI | 전자 충격 이온화(MS 에서) |
| ent | 거울상이성질체/거울상이성질체적으로 순수한 |
| eq | 당량 |
| ESI | 전기분무 이온화(MS 에서) |
| EtOAc | 에틸 아세테이트 |
| GC-MS | 가스 크로마토그래피 결합 질량 분석법 |
| % by weight | 중량% |
| h | 시 |
| HPLC | 고압, 고성능 액체 크로마토그래피 |
| ID | 내부 직경 |
| iPrOAc | 아이소프로필 아세테이트 |
| iPrOH | 아이소프로판올 |
| conc. | 진한 |
| LC-MS | 액체 크로마토그래피 결합 질량 분석법 |
| LDA | 리튬 다이아이소프로필아마이드 |
| LiHMDS | 리튬 비스(트라이메틸실릴)아마이드 |
| min | 분 |
| MS | 질량 분석법 |

[0690]

| | |
|---|---|
| MTBE | 2-메톡시-2-메틸프로페인 |
| NMR | 핵자기공명 분광법 |
| NMP | N-메틸-2-피롤리돈 |
| Ph | 페닐 |
| pTsOH | p-톨루엔설폰산 |
| $R_f$ | 머무름 지수(TLC 에서) |
| RP-HPLC | 역상 고성능 액체 크로마토그래피 |
| RRT | 상대 머무름 시간 |
| $R_t$ | 머무름 시간 |
| RT | 실온 |
| TESCl | 클로로트라이에틸실레인 |
| THF | 테트라하이드로퓨란 |
| v/v | 부피 대 부피 비(용액의) |
| $T_{internal}$ | 내부 온도 |
| $T_{sheath}$ | 외장 온도 |
| CI | 화학적 이온화(MS 에서) |
| D | 일 |
| DC | 박층 크로마토그래피 |
| DMSO | 다이메틸설폭사이드 |
| o. th. | ~의 이론치(수율) |
| ee | 거울상이성질체 과잉 |
| EI | 전자 충격 이온화(MS 에서) |
| Ent | 거울상이성질체/거울상이성질체적으로 순수한 |
| wt.-% | 중량% |
| h | 시 |
| HPLC | 고압 액체 크로마토그래피 |
| iPrOAc | 아이소프로필 아세테이트 |
| iPrOH | 아이소프로판올 |
| conc. | 진한 |
| l | 리터 |
| LC-MS | 액체 크로마토그래피 결합 질량 분석법 |
| min | 분 |

[0691]

| | |
|---|---|
| MS | 질량 분석법 |
| pTsOH | p-톨루엔설폰산 |
| Rf | 머무름 지수(DC 에서) |
| RP-HPLC | 역상 고성능 액체 크로마토그래피 |
| RRT | 상대 머무름 시간 |
| Rt | 머무름 시간 |
| RT | 실온 |
| THF | 테트라하이드로퓨란 |
| v/v | 부피 대 부피 비(용액에서) |
| Tinternal | 내부 온도 |
| Tsheath | 외장 온도 |

[0692]

[0693] **분석 방법**

[0694] DSC/TG

[0695] Perkin-Elmer의 시차 주사 열량계(모델 DSC7, Pyris-1 또는 Diamond)를 사용하여 DSC 써모그램을 기록하였다. 비기밀(non-gastight) 알루미늄 팬을 사용하여 20Kmin$^{-1}$의 가열 속도로 측정을 수행하였다. 유동 가스는 질소였다. 샘플 준비는 없었다.

[0696] Perkin-Elmer의 열천칭(모델 TGA7 및 Pyris 1)을 사용하여 TGA 써모그램을 기록하였다. 개방형 백금 팬을 사용하여 10Kmin$^{-1}$의 가열 속도로 측정을 수행하였다. 유동 가스는 질소였다. 샘플 준비는 없었다.

[0697] **XRPD**

[0698] XRD 회절계 X`Pert PRO(PANalytical) 및 STOE STA다이-P(방사선 Cu K 알파 1, 파장 1.5406Å)를 사용하여 실온에서 X선 회절 패턴을 기록하였다. 샘플 준비는 없었다. 모든 X선 반사는 ±0.2° 의 분해능을 갖는 ° 2Θ(세타) 값(최대 피크)으로 표시된다.

[0699] **라만**

[0700] Bruker의 FT 라만 분광 광도계(모델 RFS 100 및 MultiRam)를 사용하여 실온에서 라만 스펙트럼을 기록하였다. 분해능은 2㎝$^{-1}$이었다. 유리 바이알 또는 알루미늄 디스크에서 측정을 수행하였다. 샘플 준비는 없었다.

[0701] **IR**

[0702] Bruker의 범용 다이아몬드 ATR 장치가 있는 FT-IR 분광 광도계 Tensor 37을 사용하여 실온에서 IR-ATR 스펙트럼을 기록하였다. 분해능은 4㎝$^{-1}$이었다. 샘플 준비는 없었다.

[0703] **LC-MS 방법**

[0704] **방법 A**

[0705] 기기: Waters ACQUITY SQD UPLC 시스템; 칼럼: Waters Acquity UPLC HSS T3 1.8㎛ 50×1㎜; 용리액 A: 1ℓ Wasser + 0.25mℓ 99%ige 폼산, 용리액 B: 1ℓ 아세토나이트릴 + 0.25mℓ 99%ige 폼산; 구배: 0.0분 90% A → 1.2분, 5% A → 2.0분, 5% A 오븐: 50℃; 유속: 0.40 mℓ/분; UV 검출: 210㎚.

[0706] **HPLC 방법**

[0707] **방법 B**

[0708] 항온 칼럼 오븐, UV 검출기 및 데이터 평가 시스템을 갖춘 고성능 액체 크로마토그래피, 측정 파장 206㎚, 대역폭: 6㎚, 오븐 온도: 30℃, 칼럼: Chiralpak AD-H, 길이: 250㎜, 내부 직경: 4.6㎜, 입자 크기: 5㎛, 이동상: A: N-헵테인, B: 에탄올 + 0.1% 다이에틸아민, 구배 프로그램: 시작 1 mℓ/분 70% 용리액 a, 30% 용리액 B; 12분 1 mℓ/분 40% 용리액 A, 60% 용리액 B. 샘플 용매: 에탄올 + 0.1% 다이에틸아민, 테스트 용액: 샘플 용매에 용해된 대략 1.0 ㎎/mℓ의 물질, 주입 부피: 5㎕, RT: 거울상이성질체 1: 5.8분(RRT 1.00), 거울상이성질체 2: 7.2분 RRT1.25.

[0709] **방법 C**

[0710] 항온 칼럼 오븐, UV 검출기 및 데이터 평가 시스템을 갖춘 고성능 액체 크로마토그래피, 측정 파장: 204㎚, 대역폭: 6㎚, 오븐 온도 45℃, 칼럼: Chiralpak AD-H, 길이: 250㎜, 내부 직경: 4.6㎜, 입자 크기: 5㎛, 이동상: A: N-헵테인, B: 에탄올 + 0.2% 트라이플루오로아세트산 + 0.1% 다이에틸아민, 구배 프로그램: 1.5 mℓ/분 60% 용리액 a, 40% 용리액 b; 샘플 용매: 에탄올, 테스트 용액: 샘플 용매에 용해된 대략 1.0 ㎎/mℓ의 물질, 주입 부피: 10㎕ RT: 거울상이성질체 1 2.9분 RRT 1,00 거울상이성질체 2 3.7분 RRT 1.28.

[0711] **방법 L**

[0712] 장치 유형 MS: Waters Synapt G2S; 장치 유형 UPLC: Waters Acquity I-CLASS; 칼럼: Waters, HSST3, 2.1×50㎜, C18 1.8㎛; 용리액 A: 1ℓ 물 + 0.01% 폼산; 용리액 B: 1ℓ 아세토나이트릴 + 0.01% 폼산; 구배: 0.0분 2% B → 2.0분 2% B → 13.0분 90% B → 15.0분 90% B; 오븐: 50℃; 유속: 1.20 mℓ/분; UV 검출: 210㎚.

[0713] **방법 M**

[0714] 항온 칼럼 오븐, UV 검출기 및 데이터 평가 시스템을 갖춘 고성능 액체 크로마토그래피, 측정 파장: 226㎚, 대역폭: 40㎚. 칼럼: Zorbax Bonus-RP, 길이: 150㎜, 내부 직경: 3.0㎜, 입자 크기: 3.5㎛, 이동상: A: 물 +

0.1% TFA, B: ACN + 0.1% TFA/메탄올 = 2 + 1, 구배 프로그램: 0.0분 50% B → 12.0분 70% B → 17.0분 90% B → 25.0분 90% B; 유속: 0.60 ㎖/분; 샘플 용매: 아이소프로판올 + 0.1% 다이에틸아민, 테스트 용액: 대략 35㎎의 물질을 25㎖ ACN에 용해시키고 물 + 0.1% TFA로 최대 50㎖를 채움(0.7㎎/㎖); 주입 부피: 3㎕.

[0715] **새로운 방법 M**

[0716] 항온 칼럼 오븐, UV 검출기 및 데이터 평가 시스템을 갖춘 고성능 액체 크로마토그래피, 측정 파장: 226㎚, 대역폭: 40㎚. 칼럼: XBridge Phenyl, 길이: 50㎜, 내부 직경: 4.6㎜, 입자 크기: 2.5㎛; 칼럼 오븐 온도: 22℃.

[0717] 이동상: A: 완충액 pH 7(0.66 g/ℓ $(NH_4)_2HPO_4$ 및 0,58 g/ℓ $NH_4H_2PO_4$); B: ACN

[0718] 구배 프로그램: 0.00분 = 95% A, 5% B; t 8,3-11 = 20% A, 80% B

[0719] 유속: 1.2 ㎖/분; UV 램프: 210㎚

[0720] **방법 N**

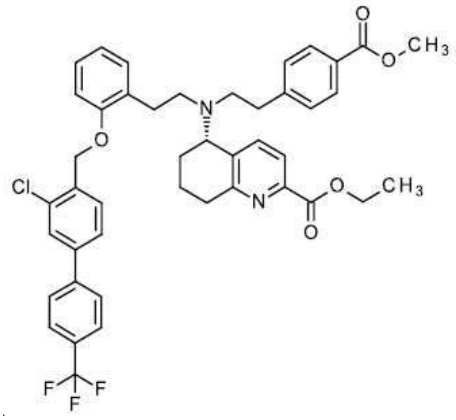
[0721] 항온 칼럼 오븐, UV 검출기 및 데이터 평가 시스템을 갖춘 고성능 액체 크로마토그래피, 측정 파장: 210㎚. 칼럼: XBridge BEH Phenyl, 길이: 50㎜, 내부 직경: 4,6㎜, 입자 크기: 2,5㎛, 이동상: A: 1ℓ 밀리포아 물 중 0.66g $(NH_4)_2HPO_4$ 및 0.58g$(NH_4)H_2PO_4$; B: ACN, 구배 프로그램: 0.00분 95% B → 8.3분 80% B → 11.0분 80%; 유속: 1.2 ㎖/분; 샘플 용매: ACN + 물, 주입 부피: 3㎕.

[0722] **A - 화학적 실시예**

[0723] **출발 물질 및 중간체**

[0724] **실시예 1A**

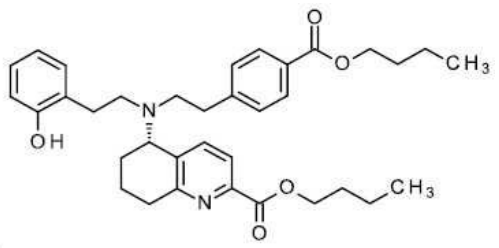
[0725] (5*S*)-5-([2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)[바이페닐]-4-일]메톡시}페닐)에틸]{2-[4-(메톡시카보닐)페닐]에틸}아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실레이트(거울상이성질체 2)

[0726] 

[0727] WO 2014/012934의 실시예 92A에 개시되어 있는 바와 같은 절차에 따라 화합물을 합성하였다.

[0728] **실시예 2A**

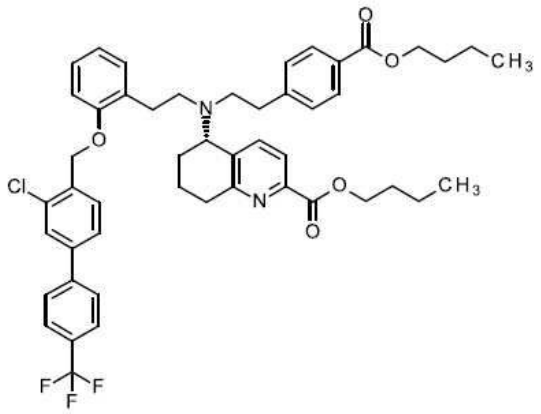
[0729] 뷰틸-(5S)-5-({2-[4-(뷰톡시카보닐)페닐]에틸}[2-(2-하이드록시페닐)에틸]아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로키놀린-2-카복실레이트

[0730] 

[0731] WO2021/233783의 실시예 10에 개시되어 있는 바와 같은 절차에 따라 화합물을 합성하였다.

[0732] **실시예 3A**

[0733] 뷰틸-(5S)-5-({2-[4-(뷰톡시카보닐)페닐]에틸}[2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)[바이페닐]-4-일]메톡시}페닐)에틸]아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로키놀린-2-카복실레이트



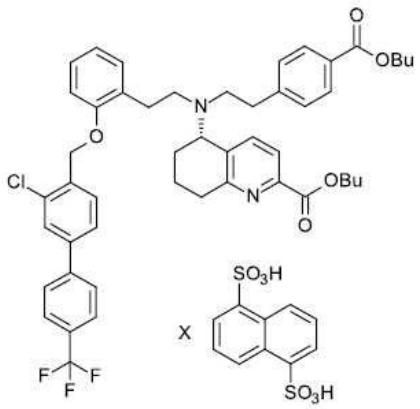
[0734]

[0735] WO2021/233783의 실시예 11에 개시되어 있는 바와 같은 절차에 따라 화합물을 합성하였다.

[0736] 추가 출발 물질 4-(브로모메틸)-3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)[바이페닐](화학식 XI의 화합물)은 상업적으로 입수 가능하다.

[0737] **실시예 4A**

[0738] 나프탈렌-1,5-다이설폰산-뷰틸-(5S)-5-({2-[4-(뷰톡시카보닐)페닐]에틸}[2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)[바이페닐]-4-일]메톡시}페닐)에틸]아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실레이트(1:1) 부가 생성물



[0739]

[0740] 3ℓ 플라스크에, 889.1g(1.06㏖)의 뷰틸-(5S)-5-({2-[4-(뷰톡시카보닐)페닐]에틸}[2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)[바이페닐]-4-일]메톡시}페닐)에틸]아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실레이트(오일)를 1850㎖의 테트라하이드로퓨란에 용해시켰다. 304.6g(1.06㏖)의 나프탈렌-1,5-다이설폰산을 실온에서 첨가하고, 혼합물을 완전히 용해될 때까지 교반하였다. 이어서, 용액을 회전 증발기에서 40℃에서 농축시켰다. 잔류물(고체)을 진공 건조 캐비닛에서 40℃, 질소 스트림하에 1126.3g으로 건조시켰다.

[0741] 수율(미정제 생성물): 1126.3g; 이론적 수율의 94.4%

[0742] 거울상이성질체 순도(HPLC 방법 B): 95.3% ee

[0743] 순도(면적): 81.8%(방법 N), $R_t$ 16.11(BP-다이에스터)

[0744] **실시예 4B 내지 실시예 4E**

[0745] 다양한 산을 사용한 뷰틸-(5S)-5-({2-[4-(뷰톡시카보닐)페닐]에틸}[2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)[바이페닐]-4-일]메톡시}페닐)에틸]아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로키놀린-2-카복실레이트의 안정적인 염을 형

성하기 위한 시도

[0746] **4B: (+)-다이-p-톨루오일-D-타타르산의 첨가**

[0747] 4g(0.005㏖)의 뷰틸-(5S)-5-({2-[4-(뷰톡시카보닐)페닐]에틸}[2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)[바이페닐]-4-일]메톡시}페닐)에틸]아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실레이트(오일)을 50℃의 온도에서 총량 75㎖의 메탄올에 서서히 용해시켰다. 2.5㎖ 메탄올 중 1.8g(0.005㏖) (+)-다이-p-톨루오일-D-타타르산의 가온 용액을 첨가하였다. 마지막으로, 혼합물을 주말 동안 교반하였다.

[0748] 반응 혼합물의 더 작은 부분에 다양한 용매를 첨가하여 결정화를 시작하였다. MTBE, MIBK, 메틸렌클로라이드, 톨루엔과 같은 용매를 사용하여 보았으나 아무런 효과가 없었다. 사이클로헥세인, n-헥세인 및 메틸사이클로헥세인의 혼합물을 첨가한 후, 두 개의 층이 형성되었다.

[0749] 몇 방울의 반응 혼합물을 시계접시(watchglass) 위에서 건조시키고, 생성된 건조된 덩어리를 긁어내어 마지막으로 사이클로헥세인, n-헥세인 및 메틸사이클로헥세인의 혼합물에서 교반하였다. 생성된 고체가 용해되었다.

[0750] 메틸사이클로헥세인을 사용하여 고체를 분리하였다. 고체의 HPLC 분석 결과 타타르산이 밝혀졌다.

[0751] 반응 혼합물의 또 다른 부분에 물을 첨가한 후, 고체를 분리하였다. 고체를 분리하기 어려웠다.

[0752] 반응 혼합물에서 용매를 제거하였다. 3.1g의 황색 거품 결정을 얻었다.

[0753] 거품 결정에 31㎖의 메틸사이클로헥세인을 첨가하고, 4시간 동안 교반하였다. 2.8g의 담황색 고체를 얻었다.

[0754] 정의된 염은 검출되지 않았다.

[0755] **4C: 트라이플루오로 아세트산(=TFA)의 첨가**

[0756] 0.21g(0.2㎜㏖)의 뷰틸-(5S)-5-({2-[4-(뷰톡시카보닐)페닐]에틸}[2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)[바이페닐]-4-일]메톡시}페닐)에틸]아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실레이트(오일)를 2㎖의 아세토나이트릴에 용해시켰다. 0.1㎖의 TFA를 첨가하였다. 주황색 용액이 형성되었다. 용매를 진공하에 증발시켜 주황색 오일을 얻었다.

[0757] 염 형성은 관찰되지 않았다.

[0758] **4D: 메테인 설폰산의 첨가**

[0759] 0.26g(0.3㎜㏖)의 뷰틸-(5S)-5-({2-[4-(뷰톡시카보닐)페닐]에틸}[2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)[바이페닐]-4-일]메톡시}페닐)에틸]아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실레이트(오일)를 1.5㎖의 다이클로로메테인에 용해시켰다. 20.1㎕의 메테인 설폰산을 첨가하였다. 주황색 용액이 형성되었다. 실온에서 1시간 동안 교반 후, 결정화는 없었다.

[0760] 용매를 진공하에 40℃에서 증발시켜 황색 거품 결정을 얻었다.

[0761] 결정화 또는 정제를 시작하기 위해 여러 용매를 스크리닝하였다.

[0762] 다이클로로메테인, MIBK, MTBE, 에틸아세테이트, 아세톤, 아세토나이트릴, 다이옥세인, n-뷰탄올, 메탄올, 에탄올, 테트라하이드로퓨란, 톨루엔으로 인해 실온에서 용액이 생성되었다.

[0763] 다이아이소프로필에터, 물, 다이에틸에터, 사이클로헥세인으로 인해 끈적거리는 덩어리가 생성되었다.

[0764] 실온에서 n 헥세인에서의 추가 교반으로 인해 다시 끈적거리는 덩어리가 생성되었다.

[0765] 염은 단리할 수 없었다.

[0766] **4E: 캄포 설폰산의 첨가**

[0767] 0.29g(0.34㎜㏖)의 뷰틸-(5S)-5-({2-[4-(뷰톡시카보닐)페닐]에틸}[2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)[바이페닐]-4-일]메톡시}페닐)에틸]아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실레이트(오일)를 1.5㎖의 다이클로로메테인에 용해시켰다. 80.05㎍의 캄포 설폰산을 첨가하였다. 주황색 용액이 형성되었다.

[0768] 용매를 진공하에 40℃에서 증발시켜 황색 거품 결정을 얻었다.

[0769] 결정화 또는 정제를 시작하기 위해 여러 용매를 스크리닝하였다.

[0770] 다이클로로메테인, MIBK, 에틸아세테이트, 아세톤, 아세토나이트릴, 다이옥세인, n-뷰탄올, 메탄올, 에탄올, 테트라하이드로퓨란, 톨루엔으로 인해 실온에서 용액이 생성되었다.

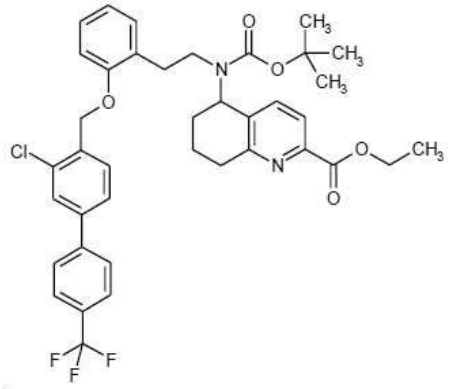
[0771] MTBE 첨가로 인해 유성 방울이 형성되었다.

[0772] 물, 다이아이소프로필에터, 다이에틸에터, 사이클로헥세인 및 n 헵테인으로 인해 모두 끈적거리는 덩어리만이 얻어졌다.

[0773] 염은 단리할 수 없었다.

[0774] **실시예 5A 및 실시예 6A**

[0775] 에틸 5-{(*tert*-뷰톡시카보닐)[2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실레이트(*거울상이성질체 1 및 2*)

[0776] 

[0777] 15g(21.42mmol)의 라세미 에틸 5-{(*tert*-뷰톡시카보닐)[2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)-바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실레이트(실시예 22A)를 카이랄 상에서 초임계 유체 크로마토그래피(SFC)에 의해 거울상이성질체로 분리하였다[칼럼: Chiralpak OD-H, 20㎛, 400㎜×50㎜; 이동상: 이산화탄소/아이소프로판올 70:30(v/v); 유속: 400 ㎖/분; 압력: 80바; UV 검출: 220㎚; 온도: 37℃]:

[0778] **실시예 5A(*거울상이성질체 1*):**

[0779] 수율: 5830mg

[0780] $R_t$ = 2.83분; 화학적 순도 >99.9%; >99% ee

[0781] [칼럼: Chiralpak OD-H, 5㎛, 250㎜×4.6㎜; 이동상: 이산화탄소/아이소프로판올 70:30(v/v); 유속: 3 ㎖/분; UV 검출: 210㎚].

[0782] **실시예 6A(*거울상이성질체 2*):**

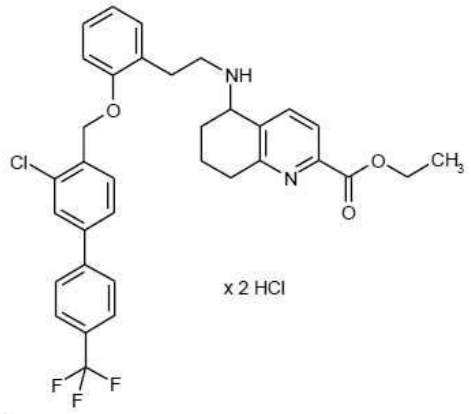
[0783] 수율: 6330mg

[0784] Rt = 5.30분; 화학적 순도 >99%; >98% ee

[0785] [칼럼: Chiralpak OD-H, 5㎛, 250㎜×4.6㎜; 이동상: 이산화탄소/아이소프로판올 70:30(v/v); 유속: 3 ㎖/분; UV 검출: 210㎚].

[0786] **실시예 7A**

[0787] 에틸 5-{[2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실레이트 다이하이드로클로라이드(*거울상이성질체 1*)



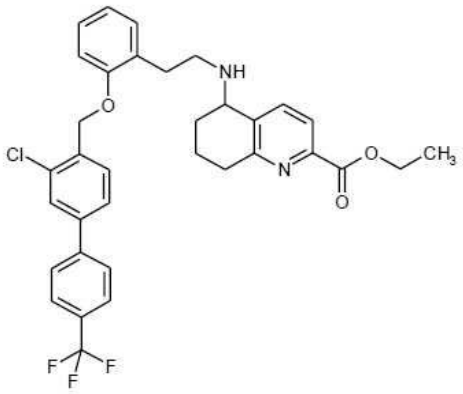

[0788]

[0789] 추가의 2240㎖의 다이옥세인으로 희석한 다이옥세인 중 3208㎖의 하이드로겐 클로라이드 4N 용액을 455g(641.56㎜ol)의 에틸 5-{(*tert*-뷰톡시카보닐)[2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)-바이페닐-4-일]-메톡시}페닐)에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실레이트(거울상이성질체 1, 실시예 1A)에 첨가하고, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 반응 용액을 농축 건조시키고, 잔류물을 밤새 고진공하에 건조시켰다. 이로써 448.7g(641.59㎜ol, 이론치의 약 100%)의 표적 생성물을 얻었다.

[0790] LC-MS(방법 A): $R_t$ = 1.06분; m/z = 609/611$(M+H)^+$.

[0791] **실시예 8A**

[0792] 에틸 5-{[2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실레이트(*거울상이성질체 1*)




[0793]

[0794] 448.7g(641.59㎜ol)의 에틸 5-{[2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실레이트 다이하이드로클로라이드(거울상이성질체 1, 실시예 3A)를 6869㎖의 THF에 용해시키고, 268㎖의 트라이에틸아민을 첨가하고, 혼합물을 실온에서 1시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 침전된 트라이에틸암모늄 클로라이드 결정을 여과하고, THF로 세척하였다. 얻어진 여과액을 증발 건조시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 10% 농도의 소듐 클로라이드 수용액으로 2회 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과하고, 1회 더 증발 건조시켰다. 이로써 391g(620.59㎜ol, 이론치의 97%)의 목표 화합물을 얻었다.

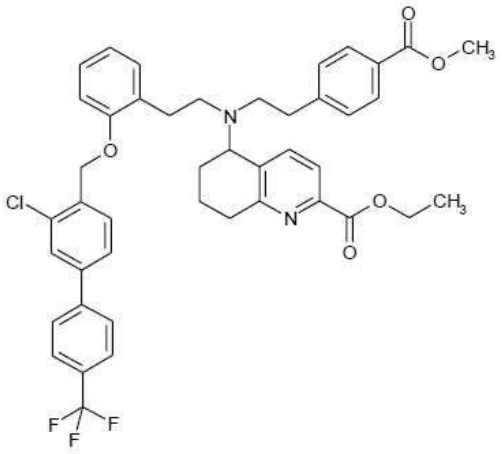
[0795] LC-MS(방법 A): $R_t$ = 1.08분; m/z = 609/611$(M+H)^+$.

[0796] $^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$, δ/ppm): 1.27 (t, 3H), 1.57-1.72 (m, 2H), 1.76-1.87 (m, 1H), 1.87-1.95 (m, 1H), 1.95-2.07 (m, 1H), 2.65-2.88 (m, 6H), 3.75 (br. s, 1H), 4.28 (q, 2H), 5.19 (s, 2H), 6.92 (t, 1H), 7.08 (d, 1H), 7.16-7.26 (m, 2H), 7.65-7.77 (m, 3H), 7.84 (d, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.95 (d, 2H).

[0797] **실시예 9A**

[0798] 에틸

5-([2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]{2-[4-(메톡시-카보닐)페닐]에틸}아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실레이트(*거울상이성질체 1*)



[0799]

[0800] 8191mℓ의 무수 아세토나이트릴 중 378g(620.59mmol)의 에틸 5-{[2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]-메톡시}페닐)에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실레이트(거울상이성질체 1, 실시예 4A), 360g(1241.19mmol)의 메틸 4-(2-아이오도에틸)벤조에이트 및 98.66g(930.89mmol)의 무수 소듐 카보네이트의 현탁액을 110℃ 온도의 수조에서 밤새 교반하였다. 그런 다음, 추가로 360g(1241.19mmol)의 메틸 4-(2-아이오도에틸)벤조에이트 및 128.65g(930.89mmol)의 분말형 포타슘 카보네이트를 첨가하고, 혼합물을 환류하에 72시간 더 가열하였다. 반응 혼합물을 냉각시킨 후, 무기염을 여과하고, 얻은 여과액을 증발 건조시켰다. 생성된 잔류물을 에틸 아세테이트에 용해시키고, 10% 농도의 소듐 클로라이드 수용액으로 2회 세척하고, 마그네슘 설페이트 상에서 건조시키고, 여과한 다음, 1회 더 증발 건조시켰다. 얻은 잔류물을 실리카 겔(9kg)에서 크로마토그래피로 두 부분으로 정제하였다(이동상: 석유 에터/에틸 아세테이트 8:2 → 7:3). 이로써 397g(551.32mmol, 이론치의 89%)의 목표 화합물을 얻었다.

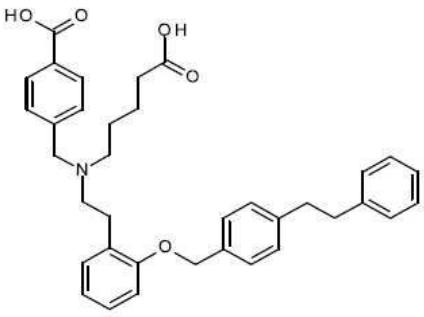
[0801] LC-MS(방법 A): $R_t$ = 1.67분; m/z = 771/773$(M+H)^+$.

[0802] $^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$, δ/ppm): 1.27 (t, 3H), 1.37-1.52 (m, 1H), 1.52-1.67 (m, 1H), 1.85-1.96 (m, 1H), 1.96-2.05 (m, 1H), 2.56-2.80 (m, 10H), 3.81 (s, 3H), 3.97-4.09 (m, 1H), 4.26 (q, 2H), 5.07 (m, 2H), 6.87 (t, 1H), 7.01-7.16 (m, 4H), 7.23 (t, 1H), 7.35-7.48 (m, 2H), 7.53 (d, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.74 (d, 2H), 7.77-7.89 (m, 5H).

[0803] **비교예**

[0804] **비교예 1(시나시구아트)**

[0805] 4-[((4카복시뷰틸)-{2-[(4-페네틸벤질)옥시]-페네틸}-아미노)-메틸]벤조산

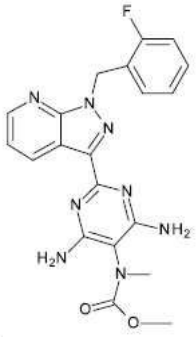


[0806]

[0807] WO 01/019780-A1의 실시예 8A와 유사하게 화합물을 합성하였다.

[0808] **비교예 2 리오시구아트**

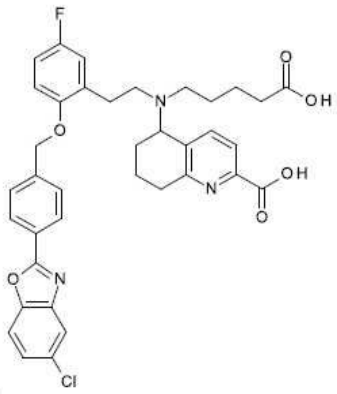
[0809] 메틸-4,6-다이아미노-2-[1-(2-플루오로벤질)-1H-피라졸로[3,4-b]피리딘-3-일]-5-피리미딘일(메틸)카바메이트

[0810] 

[0811] WO 03/095451-A1의 실시예 8과 유사하게 화합물을 합성하였다.

[0812] **비교예 3**

[0813] (5)-{(4-카복시뷰틸)[2-(2-{[4-(5-클로로-1,3-벤족사졸-2-일)벤질]옥시}-5-플루오로페닐)에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산(거울상이성질체 2)

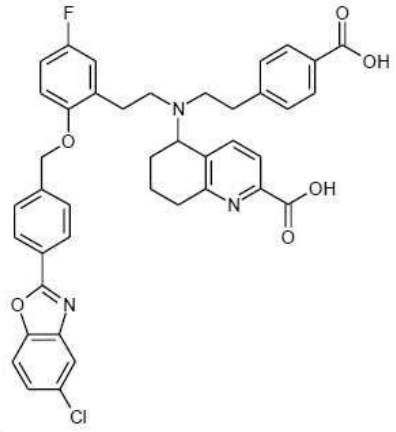
[0814] 

[0815] WO 2014/012934-A1의 실시예 37과 유사하게 화합물을 합성하였다.

[0816] LC-MS(방법 A): $R_t$ = 1.10분; m/z = 672/674$(M+H)^+$.

[0817] **비교예 4**

[0818] 5-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[4-(5-클로로-1,3-벤족사졸-2-일)벤질]옥시}-5-플루오로페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산(*거울상이성질체 2*)

[0819] 

[0820] WO 2014/012934-A1의 실시예 39와 유사하게 화합물을 합성하였다.

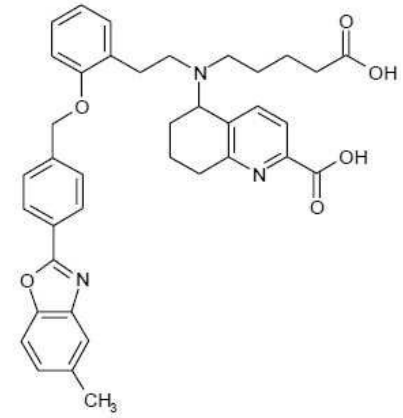
[0821] LC-MS(방법 A): $R_t$ = 1.28분; m/z = 720/722$(M+H)^+$.

[0822] $^{1}$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): d [ppm] = 1.40-1.72 (m, 2H), 1.88-2.11 (m, 2H), 2.59-2.84 (m, 10H), 4.02-4.13 (m, 1H), 5.00-5.14 (m, 2H), 6.96 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 7.13 (d, 2H), 7.41-7.57 (m, 5H), 7.75 (d, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.11 (d, 2H), 12.05-13.41 (br. s, 약 2H).

[0823] $[\alpha]_D^{20}$ = +58.77° , c = 0.405, DMSO.

[0824] **비교예 5**

[0825] (+)-5-{(4-카복시뷰틸)[2-(2-{[4-(5-메틸-1,3-벤족사졸-2-일)벤질]옥시}페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산(*거울상이성질체 2*)

[0826] 

[0827] WO 2014/012934-A1의 실시예 2와 유사하게 화합물을 합성하였다.

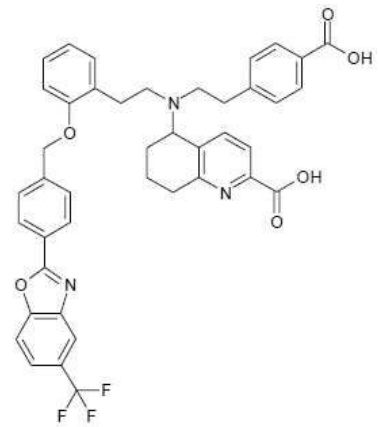
[0828] LC-MS(방법 A): $R_t$ = 1.03분; m/z = 634$(M+H)^+$.

[0829] $^{1}$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): d [ppm] = 1.32-1.70 (m, 7H), 1.89-2.03 (m, 2H), 2.07-2.16 (m, 2H), 2.39-2.64 (m, 3H, DMSO 신호에 의해 부분적으로 가려짐), 2.46 (s, 3H), 2.65-2.87 (m, 4H), 3.95-4.03 (m, 1H), 5.08 (q, 2H), 6.87 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.13 (d, 1H), 7.18 (t, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.52 (d, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 8.16 (d, 2H), 11.30-12.97 (br. s, 2H).

[0830] $[a]_D^{20}$ = +62.89° , c = 0.380, 메탄올.

[0831] **비교예 6**

[0832] 5-([2-(4-카복시페닐)에틸]{2-[2-({4-[5-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤족사졸-2-일]벤질}옥시)페닐]-에틸}아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산(*거울상이성질체 2*)

[0833] 

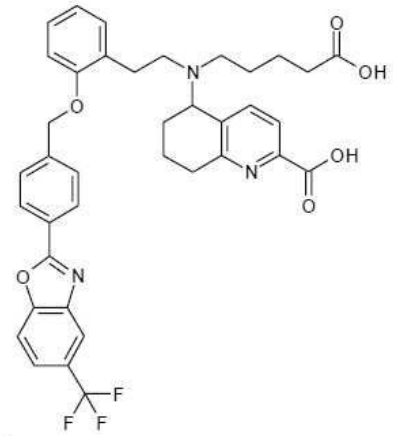
[0834] WO 2014/012934-A1의 실시예 24와 유사하게 화합물을 합성하였다.

[0835] LC-MS(방법 A): $R_t$ = 1.32분; m/z = 736$(M+H)^+$.

[0836] $^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): d [ppm] = 1.41-1.55 (m, 1H), 1.55- 1.71 (m, 1H), 1.88-2.10 (m, 2H), 2.58-2.89 (m, 10H), 4.01-4.14 (m, 1H), 5.03-5.16 (m, 2H), 6.86 (t, 1H), 6.99-7.10 (m, 2H), 7.14 (d, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.49-7.60 (m, 3H), 7.72-7.86 (m, 3H), 8.03 (d, 1H), 8.14 (d, 2H), 8.24 (s, 1H), 12.01-13.42 (br. s, 약 2H).

[0837] **비교예 7**

[0838] 5-[(4-카복시뷰틸){2-[2-({4-[5-(트라이플루오로메틸)-1,3-벤족사졸-2-일]벤질}옥시)페닐]-에틸}-아미노]-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산(*거울상이성질체 2*)

[0839] 

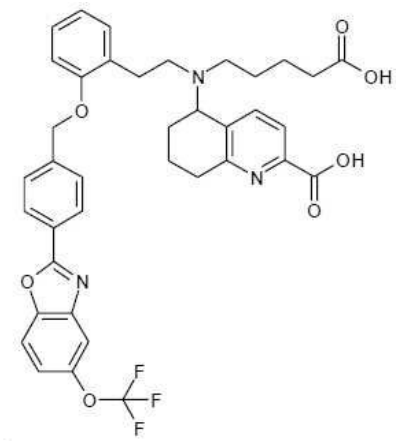
[0840] WO 2014/012934-A1의 실시예 25와 유사하게 화합물을 합성하였다.

[0841] LC-MS(방법 A): $R_t$ = 1.07분; m/z = 688$(M+H)^+$.

[0842] $^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): d [ppm] = 1.30-1.71 (m, 6H), 1.90-2.04 (m, 2H), 2.07-2.18 (m, 2H), 2.39-2.65 (m, 4H, DMSO 신호에 의해 부분적으로 가려짐), 2.65-2.91 (m, 4H), 3.87-4.07 (m, 1H), 5.10 (q, 2H), 6.87 (t, 1H), 7.00 (d, 1H), 7.10-7.23 (m, 2H), 7.56 (d, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.85 (d, 2H), 8.04 (d, 1H), 8.16-8.30 (m, 3H), 11.10-13.31 (br. s, 약 2H).

[0843] **비교예 8**

[0844] 5-[(4-카복시뷰틸){2-[2-({4-[5-(트라이플루오로메톡시)-1,3-벤족사졸-2-일]벤질}옥시)페닐]-에틸}-아미노]-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산(*거울상이성질체 2*)

[0845] 

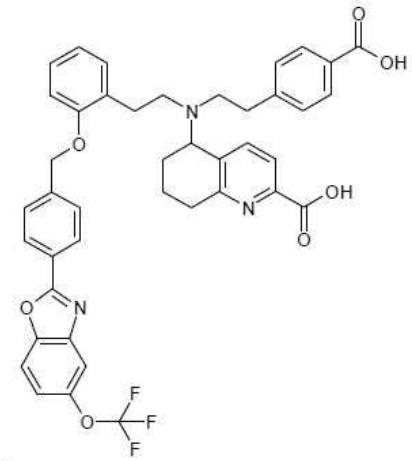
[0846] WO 2014/012934-A1의 실시예 28과 유사하게 화합물을 합성하였다.

[0847] LC-MS(방법 A): $R_t$ = 1.09분; m/z = 704$(M+H)^+$.

[0848] $^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): d [ppm] = 1.32-1.71 (m, 6H), 1.88-2.05 (m, 2H), 2.07-2.17 (m, 2H), 2.39-2.64 (m, 4H, DMSO 신호에 의해 부분적으로 가려짐), 2.64-2.88 (m, 4H), 3.93-4.05 (m, 1H), 5.10 (q, 2H), 6.87 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.09-7.23 (m, 2H), 7.46 (dd, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.89-7.98 (m, 2H), 8.18 (d, 2H), 11.10-13.04 (br. s, 약 2H).

[0849] **비교예 9**

[0850] 5-([2-(4-카복시페닐)에틸]{2-[2-({4-[5-(트라이플루오로메톡시)-1,3-벤족사졸-2-일]벤질}-옥시)-페닐]에틸}아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산(*거울상이성질체 2*)

[0851] 

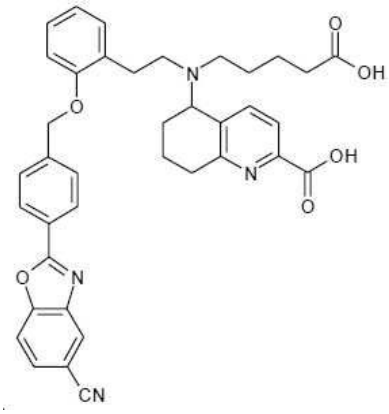
[0852] WO 2014/012934-A1의 실시예 29와 유사하게 화합물을 합성하였다.

[0853] LC-MS(방법 A): $R_t$ = 1.34분; m/z = 752$(M+H)^+$.

[0854] $^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): d [ppm] = 1.42-1.55 (m, 1H), 1.55-1.71 (m, 1H), 1.88-2.11 (m, 2H), 2.59-2.87 (m, 10H), 3.99-4.13 (m, 1H), 5.09 (q, 2H), 6.88 (t, 1H), 6.98-7.09 (m, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.20 (t, 1H), 7.41-7.58 (m, 5H), 7.77 (d, 2H), 7.87-7.96 (m, 2H), 8.12 (d, 2H), 11.89-13.63 (br. s, 약 2H).

[0855] **비교예 10**

[0856] 5-{(4-카복시뷰틸)[2-(2-{[4-(5-사이아노-1,3-벤족사졸-2-일)벤질]옥시}페닐)에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산(*거울상이성질체 2*)

[0857] 

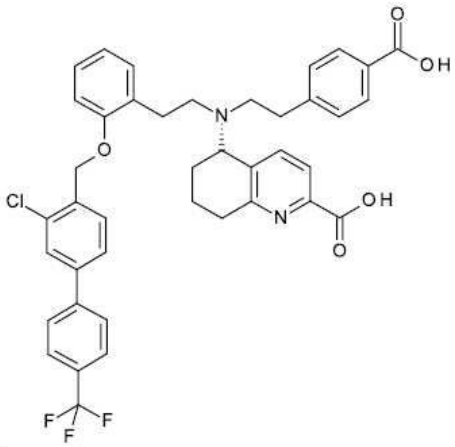
[0858] WO 2014/012934-A1의 실시예 31과 유사하게 화합물을 합성하였다.

[0859] LC-MS(방법 A): $R_t$ = 0.93분; m/z = 645$(M+H)^+$.

[0860] $^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): d [ppm] = 1.31-1.77 (m, 6H), 1.90-2.05 (m, 2H), 2.05-2.18 (m, 2H), 2.39-2.64 (m, 4H, DMSO 신호에 의해 부분적으로 가려짐), 2.65-2.88 (m, 4H), 3.92-4.05 (m, 1H), 5.10 (q, 2H), 6.87 (t, 1H), 6.99 (d, 1H), 7.10-7.22 (m, 2H), 7.55 (d, 2H), 7.67 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.93 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 8.19 (d, 2H), 8.44 (s, 1H), 11.38-12.79 (br. s, 약 2H).

[0861] **비교예 11**

[0862] (5*S*)-5-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)[바이페닐]-4-일]메톡시}페닐)에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산

[0863] 

[0864] 2450mg(3.18mmol)의 에틸(5*S*)-5-([2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)[바이페닐]-4-일]메톡시}페닐)에틸]{2-[4-(메톡시카보닐)페닐]에틸}아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실레이트(실시예 1A, 거울상이성질체 2)를 25mℓ의 다이옥세인에 용해시키고, 9.5mℓ의 1N 소듐 하이드록사이드 수용액을 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 회전 증발기에서 다이옥세인을 제거하고, 남은 혼합물을 약 50mℓ의 물로 희석하였다. 그런 다음, 혼합물을 아세트산을 사용하여 pH 4 내지 5로 산성화시켰다. 침전된 고체를 흡인 여과하고, 물(총 약 50mℓ의 물)로 반복 세척하였다. 그런 다음, 고체를 50mℓ의 물에 용해시키고, 실온에서 밤새 교반하였다. 또 다른 흡인 여과 후, 고체를 다시 물로 세척한 다음, 고진공하에 40℃에서 밤새 건조시켰다. 이러한 방식으로, 2300mg(2.9mmol, 93% 순도, 알 수 없는 양의 모노소듐염 함유, 동일한 머무름 시간을 가짐)의 표제 화합물을 얻었다.

[0865] LC-MS(방법 A): $R_t$ = 1.37분; m/z = 729/731$(M+H)^+$.

[0866] $^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): d [ppm] = 1.38-1.71 (m, 2H), 1.84-2.08 (m, 2H), 2.59-2.84 (m, 10H), 3.97-4.11 (m, 1H), 4.99-5.16 (m, 2H), 6.87 (t, 1H), 7.05 (br. d, 2H), 7.12 (br. d, 2H), 7.23 (br. t, 1H), 7.38-7.48 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.71-7.91 (m, 7H), 11.90-13.60 (br. s, 약 2H).

[0867] XRPD: 비정질 상, 도 33 참조.

[0868] VCD 분광학을 통한 비교예 11의 절대 배열 결정:

[0869] 진동 원편광 이색성(Vibrational circular dichroism: VCD)은 카이랄 분자의 절대 배열을 결정하기 위해 확립된 방법론이다(문헌[United States Pharmacopeial Convention (USP) and The National Formulary (USP-NF), second suppl. USP-NF 34, chapters 782 and 1782, June 1, 2016 and Abs. config. by VCD, white paper BioTools, 2017] 참조).

[0870] 결정과 관련된 단계는 다음과 같다:

[0871] 1. DMSO를 사용하여 실험적 VCD 스펙트럼을 측정하였다. 실시예 1의 샘플은 5.5mg/0.15mℓ의 농도로 측정되었다.

[0872] 2. 거울상이성질체 중 하나인 VCD는 Gaussian09TM(상업적으로 이용 가능한 소프트웨어 패키지)을 사용한 순이론적 계산(ab initio calculation)을 사용하여 계산된다. 그런 다음, 다른 거울상이성질체의 VCD 스펙트럼은 모든 밴드의 부호를 반전시키거나 거울상 구조의 VCD를 계산함으로써 얻어진다.

[0873] 3. 마지막 단계는 실험 스펙트럼을 계산된 두 스펙트럼과 비교하여 부호와 신호 강도 사이에 가장 좋은 상관관계를 제공하는 거울상이성질체를 결정하는 것이다. 이러한 두 스펙트럼 사이의 중첩 신뢰 수준은 CompareVOA™ 소프트웨어를 사용하여 계산될 수 있다.

[0874] VCD 분광계: 이중PEM이 있는 ChiralIR-2X

[0875] 농도: DMSO 중 실시예 1의 5.5㎎/0.15㎖

[0876] 분해능: 4cm-1

[0877] PEM 설정: 1400cm-1

[0878] 스캔 횟수/측정 시간: 20시간

[0879] 샘플 셀: $BaF_2$

[0880] 경로 길이: 100㎛

[0881] 계산 세부정보:

[0882] Gaussian 버전: Gaussian 09

[0883] Boltzman 합계에 사용된 총 저에너지 형태이성질체(conformer): 92

[0884] DFT 계산을 위한 방법론 및 기초 세트: B3LYP/6-31G(d)

[0885] 계산된 절대 배열: S

[0886] 비교예 11의 절대 배열은 VCD 스펙트럼의 일치에 기초하여 (S)-거울상이성질체로 지정되었다. 지정의 신뢰 수준은 94%였다.

[0887] **비교예 11의 열 안정성 결정:**

[0888] 0.3㎎의 테스트 화합물, 예를 들어, 비교예 11을 0.1㎖ 다이메틸설폭사이드와 0.4㎖ 아세토나이트릴에 용해시켰다. 그런 다음, 1.0㎖의 물을 첨가하였다. 완전한 용해를 위해, HPLC 바이알을 흔들고 초음파 처리하였다. 이 용액을 즉시 HPLC로 분석하였다(t0 참조). 0.3㎎의 테스트 화합물을 계량하여 또 다른 HPLC 바이알에 넣었다. 바이알의 뚜껑을 닫고, 90℃의 가열 블록에서 7일 동안 보관하였다.

[0889] 이 시간 이후에, 바이알의 뚜껑을 열고, 0.1㎖ 다이메틸설폭사이드 및 0.4㎖ 아세토나이트릴을 응력을 가한(stressed) 화합물에 첨가하였다. 그런 다음, 1.0㎖의 물을 첨가하였다. 완전한 용해를 위해, HPLC 바이알을 흔들고 초음파 처리하였다. 샘플을 HPLC로 분석하였다(1주 후 샘플). 백분율로 표시된 피크 영역은 정량화를 위해 사용된다.

*표 11*

[0890]

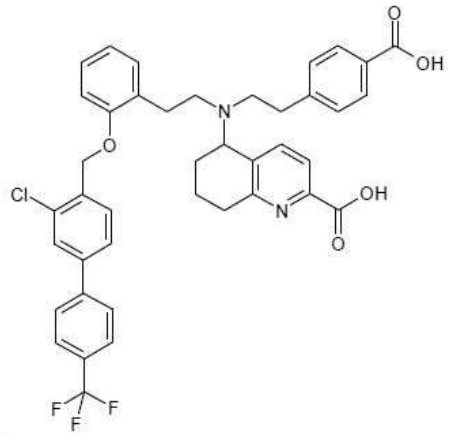
| HPLC-방법 | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 용리액: | A= 5ml HClO4/L 물<br>B= ACN | | | | 구배: | 시간<br>(분) | B% | 흐름<br>(mL/분) |
| 칼럼: | Nucleodur 100 C18ec 3µm<br>50*2mm | | | | | 0,00 | 2,0 | 0,750 |
| 온도: | 30 | °C | | | | 1,00 | 2,0 | 0,750 |
| UV WL.: | 210 | nm | | | | 9,00 | 98,0 | 0,750 |
| HPLC 흐름: | 0,750 | mL/분 | | | | 13,00 | 98,0 | 0,750 |
| | | | | | | 13,50 | 2,0 | 0,750 |
| | | | | | | 15,00 | 2,0 | 0,750 |

[0891] 비교예 11은 테스트 기간 동안 안정적인 것으로 밝혀졌다.

[0892] 또한, WO 14/012934-A1에 개시된 여러 실시예는 제한된 열 안정성만 나타낸다(90℃에서, 7일): 예를 들어, 실시예 2(비교예 5, 실험 부문), 24(비교예 6, 실험 부문), 실시예 25(비교예 7, 실험 부문), 실시예 28(비교예 8, 실험 부문), 실시예 29(비교예 9, 실험 부문) 및, 예를 들어, 실시예 31(비교예 10, 실험 부문).

[0893] **비교예 12**

[0894] (5*R*)-5-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)[바이페닐]-4-일]메톡시}페닐)에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산(*거울상이성질체 1*)

[0895] 

[0896] 291g(377.29mmol)의 에틸 5-([2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-{2-[4-(메톡시카보닐)페닐]에틸}아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실레이트(거울상이성질체 1, 실시예 5A)를 3000mℓ의 다이옥세인에 용해시키고, 1132mℓ의 1N 소듐 하이드록사이드 수용액을 첨가한 다음, 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 반응이 완료된 후, 회전 증발기에서 다이옥세인을 제거하고, 남은 혼합물을 약 6000mℓ의 물로 희석하였다. 그런 다음, 혼합물을 아세트산을 사용하여 pH 4 내지 5로 산성화시켰다. 침전된 고체를 흡인 여과하고, 물(총 약 3000mℓ의 물)로 반복 세척하였다. 그런 다음, 고체를 건조제인 오산화인을 사용하여 고진공하에 실온에서 3일 동안 건조시켰다. 그런 다음, 건조제를 제거하고, 고체를 40℃에서 추가로 48시간 동안 건조시켰다. 이러한 방식으로, 249g(342.15mmol, 이론치의 91%)의 표제 화합물을 얻었다.

[0897] LC-MS(방법 A): $R_t$ = 1.33분; m/z = 729/731(M+H)$^+$.

[0898] $^1$H-NMR (400 MHz, DMSO-$d_6$): d [ppm] = 1.37-1.66 (m, 2H), 1.84-2.05 (m, 2H), 2.56-2.81 (m, 10H), 3.98-4.08 (m, 1H), 5.01-5.14 (m, 2H), 6.87 (t, 1H), 7.05 (d, 2H), 7.12 (d, 2H), 7.23 (t, 1H), 7.39-7.47 (m, 2H), 7.54 (d, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.71-7.90 (m, 7H), 11.60-13.85 (br. s, 약 2H).

[0899] 비교예 11의 경우, 절대 배열은 (*5S*)로 결정되었으며, 비교예 12의 상응하는 절대 배열은 반대, 즉, (*5R*)이어야 한다.

[0900] **비교예 13**

[0901] 모노소듐 (5*R*)-5-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)[바이페닐]-4-일]메톡시}페닐)에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실레이트(*거울상이성질체 1*)

[0902] 용기에 60g의 비정질 (5*R*)-5-([2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)[바이페닐]-4-일]메톡시}페닐)에틸]{2-[4-(메톡시카보닐)페닐]에틸}아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실레이트(비교예 12) 및 800g 아세톤을 채웠다. 용기를 환류 온도로 가열하였다. 환류 온도하에 형성된 고체를 실온으로 냉각시킨 후 여과하였다.

[0903] 수율: 8g의 건조 생성물, 이론치의 13%.

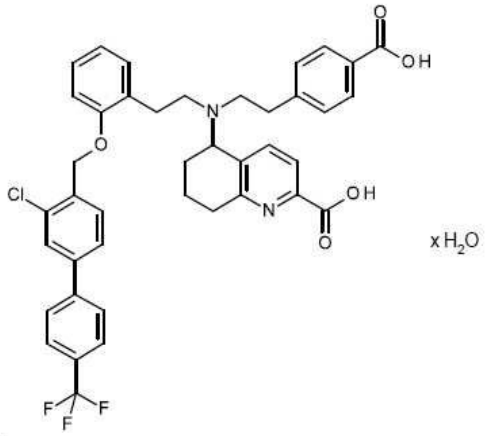
[0904] 거울상이성질체 순도(HPLC 방법 C): 100% ee

[0905] (ICP): 소듐 함량: 3.1% 소듐

[0906] **비교예 14**

[0907] (5*R*)-5-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)[바이페닐]-4-일]메톡시}페닐)에틸]

아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 II(*거울상이성질체 1*)



[0908]

[0909] 174.2g의 비교예 12를 2003.3g 아세톤과 함께 환류하에 교반하였다. 혼합물을 20℃로 냉각시키고, 불용성 고체(건조 후 19.5g)를 여과 제거하였다. 273g 아세톤을 여과액에 첨가하고, 이를 57℃로 가열하고, 1101.4g 물 및 R 거울상이성질체인 일수화물 II의 0.4g의 시드 결정(본 절차와 유사하게 소규모 예비 실험으로부터 제조됨)을 첨가하였다. 추가로 1101.4g의 물을 첨가하고, 실온에서 밤새 교반하였다. 생성물을 여과하고, 진공(30mbar)하에 55℃에서 건조시켜 143.8g을 얻었다.

[0910] 동일한 절차에 따라 제조된 21.0g의 비교예 12로부터 추가로 20.3g을 얻었다.

[0911] 고체를 합하여 164.1g이 되었고, 이들 고체 161.0g을 1993.0g 아세톤과 함께 환류하에 교반하였다. 이 온도에서, 930.0g 물 및 R 거울상이성질체인 일수화물 II의 0.8g 시드 결정(본 절차와 유사하게 소규모 예비 실험으로부터 제조됨)를 첨가하고, 50℃로 냉각시켰다. 교반성을 개선하기 위해 추가로 200.0g의 물과 400.0g의 아세톤을 첨가하였다. 이를 50℃에서 1시간 동안 교반하고, 1263.0g의 물을 첨가하고, 30분 동안 교반하고, 2시간 이내에 20℃로 냉각시켜 실온에서 밤새 교반하였다. 생성물을 여과하고, 진공(30mbar)하에 55℃에서 건조시켜 154.4g을 얻었다.

[0912] 고체의 일부(95.0g)를 40℃에서 916.7g의 아세톤에 용해시키고, 실온으로 냉각시키고, 용액을 여과하여 정화시켰다. 170.1g의 물을 첨가하고, 30분 후에 R 거울상이성질체인 일수화물 II의 시드 결정(본 절차와 유사하게 소규모 예비 실험으로부터 제조됨)을 첨가하고, 밤새 교반하였다. 묽은 현탁액을 50℃로 가열하고, 생성된 용액을 실온으로 냉각시키고, R 거울상이성질체인 일수화물 II의 시드 결정(본 절차와 유사하게 소규모 예비 실험으로부터 제조됨)을 접종하고, 밤새 교반하였다. 고체를 여과하고, 76.0g의 아세톤과 19.0g의 물의 혼합물(8:2)로 세척하고, 흡인 건조시켜 68.4g을 얻었다.

[0913] 여과액 40℃/250에서 15mbar로 농축시키고, 침전된 고체를 여과하였다. 28.2g의 고체를 55℃에서 157.2g의 아세톤 물 혼합물(9:1 w/w)에 용해시키고, 15℃로 냉각시켰다. 10g의 물을 첨가한 후, R 거울상이성질체인 일수화물 II의 시드 결정(본 절차와 유사하게 소규모 예비 실험으로부터 제조됨)을 접종하고, 15℃에서 밤새 교반하였다. 현탁액을 50℃로 가열하고, 30분 동안 교반하고, 4시간 이내에 20℃로 냉각시켰다. 이를 다시 1시간 이내에 50℃로 가열하고, 4.5시간 이내에 15℃로 냉각시키고, 15℃에서 밤새 교반하였다. 고체를 여과하고, 28g의 아세톤 물(8:2 w/w) 혼합물로 세척하고, 흡인 건조시켜 20.6g을 얻었다.

[0914] 고체를 합하여 87.0g의 목표 화합물을 얻었다.

[0915] 거울상이성질체 순도(HPLC 방법 C): 99.8% ee

[0916] 순도(방법 M, 면적): 99.7%, $R_f$ 9.33분

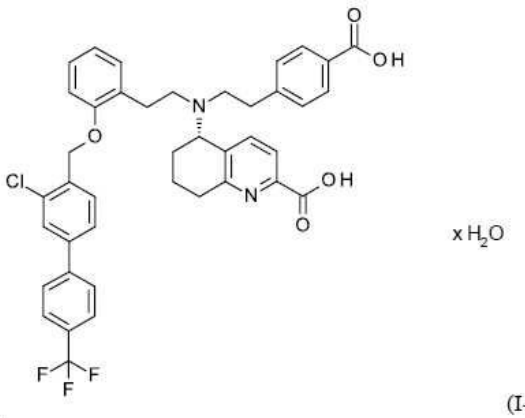
[0917] XRPD: 일수화물 II

[0918] **실시예**

[0919] **실시예 1**

[0920] (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아

미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 II(시드 결정)



(I-M-II)

[0921]

[0922] 2.0g의 화학식 (I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산(비교예 11과 유사하게 제조됨)을 16.2g의 아세톤과 1.8g의 물(8:1 혼합물)에 용해시키고, 1.8g의 물을 더 첨가하였다. 투명한 용액을 밤새 교반하였고, 1.5시간 후에 결정화가 시작되었다. 고체를 흡인 여과하고, 2g의 아세톤/물(8: 2)로 세척하고, 질소 공기를 사용하여 진공하에 60℃에서 밤새 건조시켰다:

[0923] 수율: 1.5g의 백색 고체, 이론치의 75%

[0924] XRPD: 일수화물 II의 X선 분말 회절도는 도 34에 도시되어 있다.

[0925]

| 반사(피크 최대치) [°2 세타] |
|---|
| 5.7 |
| 6.1 |
| 7.1 |
| 8.5 |
| 9.4 |
| 9.9 |
| 10.2 |
| 10.8 |
| 11.4 |
| 11.6 |
| 11.7 |
| 12.2 |
| 12.7 |
| 13.0 |
| 13.9 |
| 14.2 |
| 14.5 |

[0926]

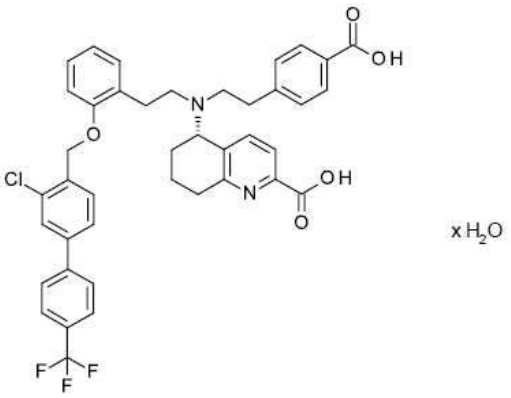
| |
|---|
| 15.1 |
| 15.3 |
| 15.7 |
| 15.9 |
| 16.1 |
| 16.4 |
| 17.1 |
| 17.3 |
| 17.7 |
| 17.9 |
| 18.3 |
| 18.5 |
| 18.7 |
| 19.1 |
| 19.7 |
| 19.8 |
| 20.2 |
| 20.4 |
| 20.8 |
| 21.1 |
| 21.2 |
| 21.6 |
| 22.0 |
| 22.3 |
| 22.8 |
| 23.0 |
| 23.4 |
| 23.8 |
| 24.2 |
| 24.4 |
| 24.4 |
| 25.1 |
| 25.5 |
| 26.2 |
| 26.4 |

| |
|---|
| 27.1 |
| 27.4 |
| 27.7 |
| 28.0 |
| 28.5 |
| 28.9 |
| 29.2 |
| 29.5 |
| 29.7 |
| 30.0 |
| 30.4 |
| 30.6 |
| 31.2 |
| 31.6 |
| 32.2 |
| 32.4 |
| 32.8 |

[0927]

[0928] **실시예 2**

[0929] 일수화물 II로서 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸) 바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산(경로 3, 아세톤, 메탄올 및 물로부터의 결정화)



[0930]

[0931] 1067g의 테트라하이드로퓨란을 6ℓ 유리 교반 장치에 넣고, 333g(0.396㏖)의 나프탈렌-1,5-다이설폰산-뷰틸(5S)-5-({2-[4-(뷰톡시카보닐)페닐]에틸}[2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)[바이페닐]-4-일]메톡시}페닐)에틸]아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실레이트(1:1) 부가 생성물(실시예 4A)을 교반하면서 조금씩 첨가하였다. 1335㎖의 물에 이어 수성 암모니아(27%)를 20℃ 내지 25℃에서 pH 7.8 내지 8.2에 도달할 때까지 첨가하였다(대략 46g). 1440g의 다이아이소프로필 에터를 첨가하고, 수성상을 분리하고, 유기상을 1335㎖의 물/1㎖의 27% 암모니아수로 다시 세척한 다음 1335㎖의 물로 세척하였다. 유기상을 200g의 소듐 설페이트(무수물)로 덮인 Seitz 필터 플레이트를 통해 여과하고, 200g의 다이아이소프로필 에터로 헹구고, 여과액을 진공하에 40℃에서 농축시켜 267g의 증발 잔류물을 얻었다.

[0932] 증발 후 잔류물을 848g의 다이옥세인에 용해시키고, 1583g의 1N 소듐 하이드록사이드 용액을 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 5.5시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 1480g의 에틸 아세테이트를 20℃에서 첨가하고, 수성 생성물상(다이소듐염 용액)을 분리하고, 1480g의 에틸 아세테이트로 세척하고, 잔류 에틸 아세테이트를 진공하에 최대 40℃에서 증류 제거하였다. 잔류물을 2500g의 물로 희석하고, 다이소듐염 용액의 일부(1178g)를 pH 4.0에 도달할 때까지 1095g의 테트라하이드로퓨란과 137g의 10% 염산 혼합물에 적가하였다.

[0933] 다이소듐염 용액의 소비량은 제공된 염산의 양과 관련하여 설정하고, 추가 부분량을 전환하기 위한 염산의 양을 계산하였다. 다이소듐염 용액의 두 번째 분취량(1789g)을 pH 4.0에 도달할 때까지 계산된 양의 테트라하이드로

퓨란(1789g)과 10% 농도의 염산(208g)에 적가하였다.

[0934] 다이소듐염 용액(1510g)의 세 번째 분취량을 pH 4.0에 도달할 때까지 계산된 양의 테트라하이드로퓨란(1505g)과 10% 농도의 염산(175g)에 적가하였다

[0935] 용매가 없는 물이 환류 응축기에서 응축될 때까지 합한 유기상을 진공하에 최대 40℃에서 농축시켰다. 침전된 고체를 흡인 여과하고, 750g의 물로 세척하였다.

[0936] 동일한 절차를 사용하여, 두 번째 및 세 번째 부분인 각각 333g의 나프탈렌-1,5-다이설폰산 뷰틸-(5S)-5-({2-[4-(뷰톡시카보닐)페닐]에틸}[2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)[바이페닐]-4-일]메톡시}페닐)에틸]아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실레이트(1:1) 부가 생성물(실시예 4A)을 위에 기술된 절차에 따라 전환시켰다.

[0937] 합한 축축한 생성물을 진공하에 질소 스트림에서 60℃에서 건조시켜 587g(이론치의 약 91%)의 화학식 I의 목표 화합물을 얻었다.

[0938] 결정화:

[0939] 고체(587g)를 3674g의 아세톤과 470g의 물의 혼합물을 사용하여 50℃로 가열하였다. 얻은 용액을 Seitz 필터 플레이트를 통해 여과하고, 40℃로 가열하였다. 여과액을 1.5g의 (5S)-5-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)[바이페닐]-4-일]메톡시}페닐)에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 II(실시예 1)의 시드 결정과 혼합하고, 2시간 이내에 20℃로 냉각시키고, 0.5시간 동안 교반하고, 2시간 이내에 다시 50℃로 가열하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반하고, 3시간 이내에 20℃로 냉각시키고, 0.5시간 동안 교반하고, 2시간에 걸쳐 50℃로 다시 가열하였다. 이를 3시간 이내에 20℃로 냉각시키고, 0.5시간 동안 교반하고, 고체를 흡인 여과하였다. 축축한 생성물을 800g의 아세톤과 90g의 물의 혼합물로 세척하고, 진공하에 질소 스트림에서 25℃에서 361g의 항량(constant weight)으로 건조시켰다.

[0940] 얻은 생성물의 품질 및 변형에 대한 공정 중 품질관리(in-process control)는 요건을 충족하지 못하였다. 따라서, 이는 다시 재결정화하였다.

[0941] 고체(361g)를 1949g의 아세톤과 217g의 물의 혼합물을 사용하여 50℃로 가열하였다. 얻은 용액을 Seitz 필터 플레이트를 통해 여과하고, 50℃로 가열하였다. 이를 1.5g의 (5S)-5-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)[바이페닐]-4-일]메톡시}페닐)에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 II(실시예 1)의 시드 결정과 혼합하고, 3시간 이내에 20℃로 냉각시키고, 0.5시간 동안 교반하고, 3시간 이내에 50℃로 다시 가열하였다. 혼합물을 0.5시간 동안 교반하고, 3시간 이내에 20℃로 냉각시키고, 0.5시간 동안 교반하고, 3시간에 걸쳐 50℃로 다시 가열하고, 0.5시간 동안 교반하였다. 이를 3시간 이내에 20℃로 냉각시키고, 0.5시간 동안 교반하고, 고체를 흡인 여과하였다. 축축한 생성물을 진공하에 질소 스트림에서 25℃에서 건조시켜 항량 271g을 얻었다

[0942] 공정 중 품질관리를 통해 충분한 품질이 확인되었으나, 생성물의 목적하는 변형은 얻어지지 않았다. 따라서, 이는 다시 재결정화하였다.

[0943] 고체(271g)를 1668g의 아세톤과 75g의 물의 혼합물을 사용하여 50℃로 가열하였다. 얻은 용액을 Seitz 필터 플레이트를 통해 여과하고, 50℃로 가열하였다. 이를 45℃로 냉각시키고, 1.5g의 (5S)-5-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)[바이페닐 ]-4-일]메톡시}페닐)에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 II(실시예 1)의 시드 결정을 3시간 이내에 20℃로 냉각시키고, 0.5시간 동안 교반하고, 1시간 이내에 40℃로 가열하였다. 현탁액을 0.5시간 동안 교반하고, 3시간 이내에 20℃로 냉각시켜 교반하고, 고체를 흡인 여과하였다. 축축한 생성물을 진공하에 질소 스트림에서 25℃에서 항량으로 건조시켰다.

[0944] 공정 중 품질관리를 통해 요건에 따른 생성물의 품질 및 변형을 확인하였다.

[0945] 수율: 117g 일수화물 II; 이론적 수율의 18%.

[0946] 거울상이성질체 순도(HPLC 방법 C): 99.6% ee

[0947] 순도(면적): 99.8%(방법 M, $R_t$ 9.33분)

[0948] XRPD: 일수화물 II의 X선 분말 회절도는 도 35에 도시되어 있음.

[0949] 미분화 후:

[0950] 거울상이성질체 순도(HPLC 방법 C): 100.0% ee

[0951] 순도(면적): 99.7%(방법 M, $R_t$ 9.35분)

[0952] XRPD: 부분적으로 비정질화된 일수화물 II의 X선 분말 회절도는 도 36에 도시되어 있음.

[0953] 미분화 전 일수화물 II: 도 35 참조

[0954]

| 반사(피크 최대치) [° 2 세타] |
|---|
| 5.7 |
| 6.1 |
| 6.3 |
| 7.1 |
| 8.5 |
| 9.9 |
| 10.1 |
| 10.2 |
| 10.8 |
| 11.4 |
| 11.6 |
| 11.8 |
| 12.2 |
| 12.7 |
| 13.0 |
| 13.9 |
| 14.3 |
| 14.5 |
| 15.1 |
| 15.3 |
| 15.7 |
| 15.9 |
| 16.2 |
| 16.4 |
| 17.1 |
| 17.3 |
| 17.7 |
| 17.9 |
| 18.3 |
| 18.5 |
| 18.8 |
| 19.2 |

| |
|---|
| 19.8 |
| 20.3 |
| 20.5 |
| 20.8 |
| 21.1 |
| 21.3 |
| 21.6 |
| 22.0 |
| 22.4 |
| 22.8 |
| 23.1 |
| 23.3 |
| 23.5 |
| 23.8 |
| 24.2 |
| 24.5 |
| 25.1 |
| 25.4 |
| 25.6 |
| 26.2 |
| 26.4 |
| 26.7 |
| 27.1 |
| 27.4 |
| 27.7 |
| 28.1 |
| 28.3 |
| 28.5 |
| 28.9 |
| 29.2 |
| 29.5 |
| 29.8 |
| 30.0 |
| 30.6 |
| 30.7 |

[0955]

| |
|---|
| 31.2 |
| 31.7 |
| 32.2 |
| 32.4 |
| 32.8 |
| 34.8 |
| 35.3 |
| 36.3 |

[0956]

[0957] 미분화(부분적인 비정질화) 후 일수화물 II, 도 36

[0958]

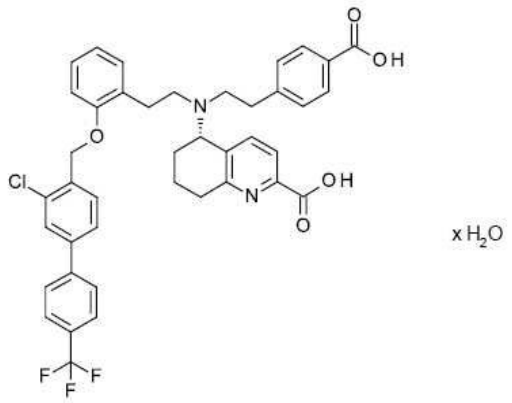
| 반사(피크 최대치) [°2 세타] |
|---|
| 5.7 |
| 6.1 |
| 7.1 |
| 8.5 |
| 9.9 |
| 10.1 |
| 10.8 |
| 11.5 |
| 11.6 |
| 12.2 |
| 12.7 |
| 13.0 |
| 13.9 |
| 14.2 |
| 15.2 |
| 15.3 |
| 15.7 |

| |
|---|
| 16.4 |
| 17.2 |
| 17.3 |
| 17.7 |
| 18.0 |
| 18.3 |
| 18.5 |
| 18.8 |
| 19.1 |
| 19.8 |
| 20.2 |
| 20.8 |
| 21.1 |
| 21.3 |
| 21.6 |
| 22.1 |
| 22.4 |
| 23.1 |
| 23.4 |
| 23.5 |
| 23.9 |
| 24.3 |
| 24.5 |
| 25.2 |
| 25.4 |
| 25.6 |
| 26.3 |
| 27.1 |
| 27.5 |
| 28.9 |
| 29.5 |
| 30.6 |
| 32.4 |

[0959]

[0960] **실시예 3**

[0961] (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I(시드 결정)




[0962]

[0963] 2.0g의 화학식 (I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산(비교예 11과 유사하게 제조됨)을 8.1g의

메탄올과 1.8g의 물에 용해시키고, 8.1g의 아세톤 및 추가로 1.8g의 물을 첨가하였다. 이를 밤새 교반하였다. 고체를 흡인 여과하고, 2g의 아세톤/물(8: 2)로 세척하고, 질소 공기를 사용하여 진공하에 60℃에서 밤새 건조시켰다.

[0964] 수율: 1.8g의 백색 고체, 이론치의 90%.

[0965] 거울상이성질체 순도(HPLC 방법 C): 92.0% ee

[0966] 순도(면적): 97.3%(방법 M, $R_t$ 8.94분)

[0967] XRPD: 일수화물 I, 도 37 참조

[0968]

| 반사(피크 최대치) [°2 세타] |
|---|
| 5.7 |
| 7.1 |
| 9.9 |
| 10.2 |
| 10.7 |
| 11.4 |
| 12.2 |
| 12.8 |
| 14.0 |
| 15.1 |
| 15.6 |
| 15.9 |
| 17.2 |
| 17.7 |
| 19.2 |
| 19.5 |
| 19.8 |
| 20.2 |
| 20.3 |
| 20.7 |
| 21.0 |
| 22.2 |
| 22.9 |
| 23.4 |
| 23.8 |
| 24.2 |
| 24.5 |
| 25.0 |
| 25.7 |
| 26.0 |
| 26.4 |
| 28.8 |

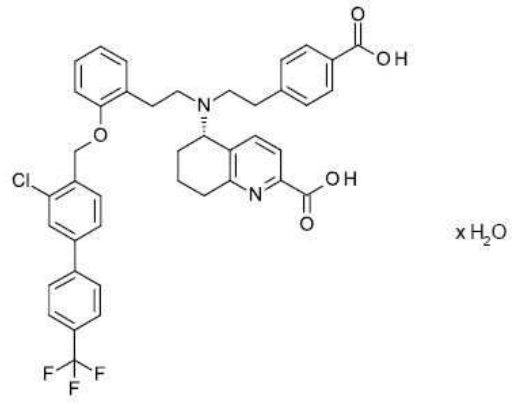
[0969]

| |
|---|
| 29.1 |
| 30.5 |
| 32.1 |

[0970] **실시예 4**

[0971] 일수화물 I로서 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)

바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산



[0972]

[0973] NSA 염으로부터 다이뷰틸에스터의 방출:

[0974] 800g의 테트라하이드로퓨란을 6ℓ 유리 교반 장치에 넣고, 250g(0.30㏖)의 나프탈렌-1,5-다이설폰산-뷰틸-(5S)-5-({2-[4-(뷰톡시카보닐)페닐]에틸}[2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)[바이페닐]-4-일]메톡시}페닐)에틸]아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실레이트(1:1)(실시예 4A)를 교반하면서 조금씩 첨가하였다. 1ℓ의 물에 이어 27% 암모니아수를 pH 7.8 내지 8.2에 도달할 때까지 20℃ 내지 25℃에서 첨가하였다(대략 27g). 1080g의 다이아이소프로필 에터를 첨가하고, 수성상을 분리하고, 유기상을 1ℓ의 물/0.8㎖의 27% 암모니아수로 다시 추출한 다음, 1ℓ의 물로 세척하였다. 유기상을 150g의 소듐 설페이트(무수물)로 덮인 Seitz 필터 플레이트를 통해 여과하고, 150g의 다이아이소프로필 에터로 헹구고, 여과액을 진공하에 40℃에서 농축시켜 192g의 증발 잔류물을 얻었다.

[0975] 다이뷰틸에스터의 비누화:

[0976] 증발 잔류물을 610g의 테트라하이드로퓨란에 용해시키고, 1139g의 1N 소듐 하이드록사이드 용액을 첨가하고, 혼합물을 60℃에서 24시간 동안 교반하였다. 그런 다음, 875g의 에틸 아세테이트를 20℃에서 첨가하고, 수성 생성물 상(다이소듐염 용액)을 분리하고, 잔류 에틸 아세테이트를 진공하에 최대 40℃에서 증류시켰다.

[0977] 화학식 I의 유리산의 형성:

[0978] 잔류물을 1875g의 물로 희석하고, Seitz 필터 플레이트를 통해 여과하고, 다이소듐염 용액의 일부(835g)를 pH 값이 4.0에 도달할 때까지 821g의 테트라하이드로퓨란과 103g의 10% 염산 혼합물에 적가하였다. 174g의 소듐 클로라이드 및 420g의 테트라하이드로퓨란을 첨가하고, 유기 생성물 상을 분리하였다.

[0979] 다이소듐염 용액의 소비는 제공된 염산의 양과 관련하여 설정하고, 추가 부분량을 전환하기 위한 염산의 양을 계산하였다. 다이소듐염 용액의 두 번째 분취량(2000g)을 pH 4.0에 도달할 때까지 계산된 양의 테트라하이드로퓨란(2116g) 및 10% 농도의 염산(246g)에 적가하였다. 174g의 소듐 클로라이드 및 420g의 테트라하이드로퓨란을 첨가하고, 유기 생성물 상을 분리하였다. 합한 수성상에 261g의 소듐 클로라이드 및 1043g의 테트라하이드로퓨란을 첨가하고, 유기 생성물 상을 분리하였다. 합한 유기상을 진공하에 최대 40℃에서 잔류 부피가 800㎖가 되도록 농축시켰다.

[0980] 결정화:

[0981] 184g의 테트라하이드로퓨란을 첨가하고, 646g의 메탄올과 291g의 물의 혼합물을 20℃에서 교반하면서 적가하였다. 이를 0.8g의 (5S)-5-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)[바이페닐]-4-일]메톡시}페닐)에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I(실시예 3)과 혼합하고, 12시간 동안 교반하였다. 고체를 분리하고, 112g의 메탄올과 112g의 물의 혼합물로 세척하였다. 그런 다음, 고체를 진공하에 20℃에서 127g으로 건조시켰다. 128g의 두 번째 부분을 동일한 절차를 사용하여 제조하였다.

[0982] 합한 고체를 1020g 아세톤과 1020g 메탄올의 혼합물을 사용하여 50℃로 가열하고, 20℃로 냉각시켰다. 얻은 용액을 Seitz 필터 플레이트를 통해 여과하고, 50℃로 가열하고, 460g의 물을 30분에 걸쳐 첨가하였다. 여기에 1.5g의 일수화물 I(실시예 3)의 시드 결정을 접종하고, 30분 동안 교반하고, 적어도 30분 이내에 20℃로 냉각시키고, 고체를 흡인 여과하였다. 축축한 생성물을 2550g의 물과 함께 12시간 동안 교반한 다음, 흡인 여과하고, 510g의 물로 2회 세척하였다. 축축한 생성물을 진공하에 질소 스트림에서 20℃에서 항량으로 건조시켰다.

[0983] 수율: 230g 일수화물 I, (I-M-I); 이론치의 71%.

[0984] 순도(면적): 96.0%(방법 M, $R_t$ 8.94분)

[0985] 거울상이성질체 순도(HPLC 방법 C): 99.3% ee

[0986] XRPD: 일수화물 형태 I; 도 38 참조

[0987]

| 반사(피크 최대치) [°2 세타] |
|---|
| 5.7 |
| 6.9 |
| 7.2 |
| 7.4 |
| 9.9 |
| 10.7 |
| 11.1 |
| 11.5 |
| 12.0 |
| 12.2 |
| 12.4 |
| 12.8 |
| 13.7 |
| 14.1 |
| 14.3 |
| 15.2 |
| 15.6 |
| 16.0 |
| 16.9 |
| 17.2 |
| 17.5 |
| 17.7 |
| 18.0 |
| 18.4 |
| 18.8 |
| 19.1 |
| 19.9 |
| 20.3 |

| |
|---|
| 20.5 |
| 20.7 |
| 20.9 |
| 21.3 |
| 21.9 |
| 22.2 |
| 22.5 |
| 23.0 |
| 23.2 |
| 23.4 |
| 23.7 |
| 24.1 |
| 24.4 |
| 25.1 |
| 25.8 |
| 26.1 |
| 26.5 |
| 26.8 |
| 28.8 |
| 29.4 |
| 30.0 |
| 30.6 |
| 31.0 |
| 32.2 |
| 35.4 |

[0988]

[0989] **실시예 5**

[0990] 일수화물 I로서 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산

[0991] 불활성화된 2ℓ 반응기에서, 뷰틸 (5S)-5-({2-[4-(뷰톡시카보닐)페닐]에틸}[2-(2-하이드록시페닐)에틸]아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실레이트(실시예 2A, WO2021/233783)를 $T_{sheatht}$ = 22℃(50.8g, 1.0당량)에서 아세토나이트릴(380㎖)에 용해시켰다. 용액을 $T_{sheatht}$ = 50℃ 및 120mbar에서 증류시켰다. 그런 다음, 아세토나이트릴(380㎖)을 다시 첨가하고, 혼합물을 동일한 조건하에 다시 증류시켰다. 아세토나이트릴(660㎖)을 용액에 첨가하고, 5분 동안 교반하였다. 그런 다음, 4-(브로모메틸)-3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)[바이페닐](바이아릴벤질브로마이드)(53.5g, 1.2당량)를 첨가하고, 혼합물을 용해될 때까지 다시 5분 동안 교반하였다. 그런 다음, 세슘 카보네이트(83.1g, 2.0당량)를 첨가하고, 혼합물을 4시간 동안 교반하였다. 세슘 카보네이트(20.8g, 0.5당량)를 현탁액에 다시 첨가하고, 혼합물을 1시간 동안 교반하였다. 생성물 현탁액을 여과에 의해 정화시키고, 필터 케이크를 아세토나이트릴(110㎖)이 담긴 주전자에서 1회 세척하였다. 필터 케이크는 폐기하였다.

[0992] 유기 반응 용액을 불활성화된 2ℓ 반응기에서 증류물이 건조될 때까지 90mbar 및 $T_{sheath}$ = 45℃에서 농축시켰다. $T_{sheath}$ = 23℃일 때, THF(425㎖)를 첨가하였다. 용액을 증류물이 건조될 때까지 150mbar 및 $T_{sheath}$ = 45℃에서 농축시켰다. THF(425㎖) 및 4% NaOH(680㎖)를 용액에 첨가하였다. 에멀션을 $T_{internal}$ = 60℃로 가열하고, 추가로 20시간 동안 교반하였다.

[0993] 용액을 $T_{internal}$ = 23℃로 냉각시키고, 탈이온수(800㎖) 및 에틸 아세테이트(435㎖)를 첨가하고, 혼합물을 15분 동안 교반하였다. 상을 분리하였다. 유기상을 버리고, 수성상을 에틸 아세테이트(435㎖)로 추출하였다. 유기상을 버리고, 수성상을 140mbar 내지 160mbar 및 $T_{sheath}$ = 45℃ 내지 40℃에서 $T_{internal}$ = 36℃로 증류시켰다. 생성물 용액을 여과에 의해 정화시키고, 필터 케이크를 탈이온수(80㎖)로 1회 세척하였다. 잔류물을 폐기하였다.

[0994] 생성물 용액을 적정하였다. 이를 위해, 25% HCl, 탈이온수 및 THF를 불활성화된 4리터 반응기에 넣었다. 유기 생성물 용액을 $T_{internal}$ = 20℃ ± 5℃에서 pH 3.8 내지 4.2까지 첨가하였다. 그런 다음, THF(360㎖) 및 소듐 클로라이드(471g)를 첨가하고, 혼합물을 30분 동안 교반하였다. 상을 분리하고, 수성상을 THF(450㎖)로 추출하였다. 수성상을 폐기하고, 유기상을 결정화시켰다. 이를 위해, 200mbar 및 ΔT = 30℃에서 섬프(sump) 질량으로 농축시켰다. 그런 다음, THF를 첨가하고, 혼합물을 동일한 조건하에 이론적 수율의 4배로 다시 증류시켰다. $T_{internal}$ = 22℃에서, 탈이온수(49㎖)와 메탄올(144㎖)의 혼합물 계량하여 접종하고, 15분 동안 교반하였다. 탈이온수(113㎖)와 메탄올(335㎖)의 혼합물을 추가로 계량하고, 혼합물을 밤새 교반하였다. 현탁액을 여과하고, 생성물을 탈이온수와 메탄올의 혼합물(1:1)이 담긴 주전자에서 1회 세척하였다. 그런 다음, 이를 40℃ 내지 50℃ 및 40mbar 내지 30mbar에서 건조시켰다.

[0995] 수율: 23.4g, 이론치의 67%

[0996] 순도(면적): 99.3%(새로운 방법 M, $R_t$ 6.28)

[0997] XRPD: 일수화물 I, 도 39 참조

[0998] **실시예 6**

[0999] 화학식 I의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 결정질/다형성 형태를 조사하기 위한 연구

[1000] **실시예 6a**

[1001] (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 반수화물

[1002] 2.9g의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I(실시예 3/4와 유사하게 제조된 물질)을 20㎖의 아세톤에 현탁시켰다. 현탁액을 주위 조건에서 3일 동안 교반하였다. 잔류물을 여과하고, 생성된 고체를 주위 조건에서 건조시켰다.

[1003] 수분 함량: 1.5% 수분

[1004] 라만: 표 13 참조, 도 12 참조

[1005] IR: 표 14 참조, 도 19 참조

[1006] XRPD: 표 12 참조, 도 5 참조

[1007] **실시예 6b**

[1008] (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I

[1009] 목표 화합물을 실시예 3(일수화물 I)과 유사하게 제조하였다.

[1010] 수분 함량: 건조 전 3.9% 및 건조 후 2.4% 수분

[1011] 라만: 표 13 참조, 도 13 참조

[1012] IR: 표 14 참조, 도 20 참조

[1013] XRPD: 표 12 참조, 도 6 참조

[1014] **실시예 6c**

[1015] (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 II

[1016] 목표 화합물을 실시예 1(일수화물 II)과 유사하게 제조하였다.

[1017] 수분 함량: 건조 전 3.9% 및 건조 후 2.4% 수분

[1018] 라만: 표 13 참조, 도 14 참조

[1019] IR: 표 14 참조, 도 21 참조

[1020] XRPD: 표 12 참조, 도 7 참조

[1021] **실시예 6d**

[1022] (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 1.25 수화물

[1023] 3g의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I(실시예 3/4와 유사하게 제조된 물질)을 20㎖의 아이소프로판올/물 혼합물(1:1)에 현탁시켰다. 현탁액을 60℃ 8일 동안 교반하였다. 잔류물을 여과하고, 생성된 고체를 주위 조건에서 건조시켰다.

[1024] 수분 함량: 2.9% 수분

[1025] 라만: 표 13 참조, 도 15 참조

[1026] IR: 표 14 참조, 도 22 참조

[1027] XRPD: 표 12 참조, 도 8 참조

[1028] **실시예 6e**

[1029] (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 세스퀴수화물

[1030] 3g의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I(실시예 3/4와 유사하게 제조된 물질)을 15㎖의 아이소프로판올/물 혼합물(1:1)에 현탁시켰다. 현탁액을 80℃에서 4주 동안 교반하였다. 현탁액의 교반 특성을 개선시키기 위해 추가적인 10㎖의 용매 혼합물을 첨가하였다. 잔류물을 여과하고, 생성된 고체를 주위 조건에서 건조시켰다.

[1031] 수분 함량: 3.7% 수분

[1032] 라만: 표 13 참조, 도 16 참조

[1033] IR: 표 14 참조, 도 23 참조

[1034] XRPD: 표 12 참조, 도 9 참조

[1035] **실시예 6f**

[1036] (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 이수화물

[1037] 3g의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I(실시예 3/4와 유사하게 제조된 물질)을 20㎖의 메탄올에 현탁시켰다. 현탁액을 주위 조건에서 8일 동안 교반하였다. 잔류물을 여과하고, 생성된 고체를 주위 조건에서 건조시켰다.

[1038] 수분 함량: 4.8% 수분

[1039] 라만: 표 13 참조, 도 17 참조

[1040] IR: 표 14 참조, 도 24 참조

[1041] XRPD: 표 12 참조, 도 10 참조

[1042] 건조 후, 이수화물 형태는 비정질이 되었다.

[1043] XRPD: 비정질 형태, 도 10a 참조

[1044] **실시예 6g**

[1045] (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산

[1046] 비정질 형태는 비교예 11과 유사하게 제조하였다.

[1047] 라만: 표 13 참조, 도 18 참조

[1048] IR: 표 14 참조, 도 25 참조

[1049] XRPD: 표 12 참조, 도 11 참조

[1050] **화학식 (I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸) 바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 다형성 형태의 물리적 특성 규명**

*표 12*

**화학식(I)의 화합물의 유사다형 형태의 XRPD(X 선 분말 회절) 데이터**
**XRPD 는 표제 방법 아래에 기술된 일반적인 절차에 따라 기록되었다.**

| 반사(피크 최대치) [2 세타] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| **반수화물** | **일수화물 I** | **일수화물 II** | **1.25-수화물** | **세스퀴수화물** | **이수화물** |
| 3.1 | 5.7 | 5.7 | 5.9 | 5.1 | 6.1 |
| 5.3 | 6.9 | 6.1 | 6.1 | 6.3 | 6.8 |
| 6.7 | 7.2 | 7.1 | 7.9 | 7.6 | 10.1 |
| 7.1 | 7.3 | 8.5 | 10.5 | 8.6 | 10.5 |
| 9.3 | 9.9 | 9.9 | 11.9 | 11.4 | 11.2 |
| 10.6 | 10.4 | 10.2 | 12.2 | 12.2 | 11.3 |
| 12.4 | 10.6 | 10.8 | 12.5 | 12.5 | 12.3 |
| 14.3 | 11.1 | 11.4 | 13.2 | 12.9 | 12.5 |
| 16.1 | 11.5 | 11.6 | 13.6 | 13.3 | 13.1 |
| 19.7 | 12.0 | 11.8 | 13.7 | 14.3 | 13.6 |
| 20.8 | 12.3 | 12.0 | 14.4 | 14.5 | 14.6 |
| 24.0 | 12.4 | 12.2 | 15.2 | 15.2 | 14.8 |
| 31.1 | 12.8 | 12.7 | 15.3 | 15.5 | 15.5 |
| | 13.7 | 13.0 | 15.4 | 15.8 | 16.2 |
| | 14.1 | 13.9 | 15.7 | 16.2 | 16.4 |
| | 14.3 | 14.2 | 15.9 | 16.4 | 16.8 |
| | 15.2 | 15.2 | 16.5 | 16.7 | 17.1 |
| | 15.6 | 15.3 | 16.9 | 17.3 | 17.3 |
| | 16.0 | 15.7 | 17.2 | 17.5 | 17.9 |
| | 16.9 | 16.4 | 17.4 | 17.7 | 18.5 |
| | 17.2 | 17.3 | 17.6 | 18.3 | 18.8 |
| | 17.5 | 17.7 | 17.8 | 18.7 | 19.5 |
| | 17.7 | 17.9 | 18.3 | 19.4 | 20.2 |
| | 18.0 | 18.3 | 18.6 | 20.5 | 20.5 |
| | 18.4 | 18.5 | 18.7 | 20.7 | 21.1 |
| | 18.8 | 18.8 | 19.0 | 20.8 | 21.4 |
| | 19.2 | 19.2 | 19.5 | 21.4 | 22.2 |
| | 19.9 | 19.8 | 19.6 | 21.5[1] | 23.2 |

[1051]

[1052]

| 반사(피크 최대치) [2 세타] | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| 반수화물 | 일수화물 I | 일수화물 II | 1.25-수화물 | 세스퀴수화물 | 이수화물 |
| | 20.2 | 20.2 | 19.8 | 21.8 | 24.3 |
| | 20.5 | 20.8 | 20.5 | 22.4 | 25.1 |
| | 20.7 | 21.1 | 20.7 | 22.9 | 25.4 |
| | 21.3 | 21.7 | 21.0 | 23.4 | 25.6 |
| | 21.9 | 22.0 | 21.4 | 24.0 | 26.3 |
| | 22.2 | 22.4 | 22.0 | 24.7 | 26.9 |
| | 22.5 | 22.8 | 23.2 | 25.1 | 27.4 |
| | 23.0 | 23.1 | 23.8 | 26.1 | 28.5 |
| | 23.4 | 23.4 | 24.0 | 26.4 | 28.7 |
| | 23.7 | 23.9 | 24.4 | 27.0 | 29.6 |
| | 24.1 | 24.2 | 24.6 | 27.4 | |
| | 25.1 | 24.4 | 25.0 | 28.5 | |
| | 25.8 | 25.1 | 25.2 | 32.2 | |
| | 26.0 | 25.5 | 25.6 | 36.5 | |
| | 26.4 | 25.7 | 26.1 | | |
| | 28.9 | 26.2 | 26.8 | | |
| | 29.2 | 26.4 | 27.4 | | |
| | 29.4 | 26.8 | 27.6 | | |
| | 30.6 | 27.2 | 28.4 | | |
| | 31.1 | 27.5 | 28.8 | | |
| | 32.2 | 28.9 | 30.2 | | |
| | 35.3 | 30.0 | 30.7 | | |
| | | 30.1 | 31.1 | | |
| | | 30.6 | 31.6 | | |
| | | 32.2 | 32.3 | | |
| | | 32.4 | | | |

표 13

화학식(I)의 화합물의 유사다형성 형태의 라만 데이터

라만 스펙트럼은 표제 방법 아래에 기술된 일반적인 절차에 따라 기록되었다.

| 밴드 [피크 최대치($cm^{-1}$ 단위)] | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 반수화물 | 일수화물 I | 일수화물 II | 1.25-수화물 | 세스퀴수화물 | 이수화물 | 비정질 |
| 3069 | 3073 | 3073 | 3064 | 3081 | 3073 | 3069 |
| 2941 | 2950 | 3042 | 2954 | 3064 | 2971 | 3008 |
| 2917 | 2937 | 3003 | 2933 | 3019 | 2940 | 2938 |
| 2862 | 2906 | 2950 | 2907 | 2993 | 2897 | 2869 |
| 2825 | 2892 | 2936 | 2858 | 2979 | 2877 | 2732 |
| 1700 | 2852 | 2892 | 2828 | 2965 | 2864 | 1769 |
| 1689 | 1685 | 2854 | 1765 | 2924 | 1689 | 1708 |
| 1617 | 1616 | 1685 | 1694 | 2897 | 1617 | 1617 |
| 1528 | 1527 | 1615 | 1610 | 2873 | 1611 | 1610 |
| 1496 | 1451 | 1526 | 1528 | 2858 | 1573 | 1587 |
| 1487 | 1440 | 1458 | 1492 | 2805 | 1527 | 1527 |
| 1452 | 1420 | 1451 | 1459 | 2736 | 1497 | 1489 |
| 1423 | 1384 | 1441 | 1449 | 1690 | 1460 | 1450 |
| 1372 | 1374 | 1420 | 1439 | 1616 | 1454 | 1372 |
| 1349 | 1328 | 1384 | 1430 | 1530 | 1443 | 1326 |
| 1329 | 1293 | 1372 | 1381 | 1463 | 1433 | 1279 |
| 1294 | 1278 | 1328 | 1369 | 1453 | 1422 | 1263 |
| 1283 | 1259 | 1294 | 1327 | 1440 | 1384 | 1231 |
| 1269 | 1228 | 1279 | 1283 | 1421 | 1372 | 1205 |
| 1260 | 1191 | 1259 | 1258 | 1370 | 1332 | 1194 |
| 1229 | 1162 | 1228 | 1233 | 1330 | 1296 | 1162 |
| 1207 | 1153 | 1196 | 1197 | 1291 | 1282 | 1126 |
| 1196 | 1128 | 1162 | 1166 | 1274 | 1259 | 1072 |
| 1163 | 1116 | 1153 | 1128 | 1263 | 1228 | 1054 |
| 1131 | 1056 | 1128 | 1116 | 1231 | 1196 | 1037 |
| 1074 | 1042 | 1057 | 1053 | 1199 | 1169 | 1015 |
| 1054 | 1033 | 1043 | 1041 | 1183 | 1149 | 960 |
| 1042 | 1015 | 1016 | 1015 | 1169 | 1128 | 926 |
| 1014 | 997 | 998 | 999 | 1148 | 1115 | 883 |

[1053]

[1054]

| 밴드 [피크 최대치($cm^{-1}$ 단위)] | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 반수화물 | 일수화물 I | 일수화물 II | 1.25-수화물 | 세스퀴수화물 | 이수화물 | 비정질 |
| 1002 | 937 | 894 | 938 | 1131 | 1059 | 859 |
| 936 | 922 | 861 | 922 | 1115 | 1042 | 843 |
| 885 | 893 | 843 | 887 | 1096 | 1015 | 804 |
| 860 | 861 | 837 | 858 | 1071 | 1003 | 777 |
| 844 | 844 | 808 | 840 | 1060 | 937 | 766 |
| 819 | 808 | 777 | 817 | 1040 | 924 | 755 |
| 804 | 793 | 757 | 806 | 964 | 891 | 738 |
| 776 | 776 | 750 | 775 | 944 | 873 | 692 |
| 745 | 756 | 701 | 755 | 928 | 861 | 638 |
| 702 | 750 | 693 | 746 | 911 | 835 | 457 |
| 693 | 703 | 655 | 739 | 863 | 806 | 440 |
| 657 | 692 | 638 | 701 | 850 | 777 | 408 |
| 638 | 655 | 569 | 658 | 835 | 757 | 183 |
| 572 | 638 | 473 | 637 | 826 | 750 | 107 |
| 476 | 568 | 463 | 605 | 814 | 741 | |
| 464 | 473 | 439 | 587 | 805 | 703 | |
| 439 | 464 | 419 | 571 | 767 | 692 | |
| 423 | 439 | 410 | 477 | 757 | 658 | |
| 407 | 419 | 394 | 462 | 743 | 652 | |
| 395 | 410 | 357 | 441 | 701 | 637 | |
| 349 | 393 | 323 | 421 | 693 | 601 | |
| 300 | 359 | 302 | 403 | 678 | 571 | |
| 242 | 323 | 281 | 333 | 656 | 465 | |
| 176 | 301 | 233 | 316 | 634 | 438 | |
| 145 | 281 | 208 | 297 | 491 | 422 | |
| 110 | 230 | 195 | 282 | 464 | 410 | |
| | 197 | 148 | 226 | 440 | 399 | |
| | 149 | 117 | 177 | 422 | 360 | |
| | 117 | | 142 | 409 | 314 | |
| | | | 102 | 394 | 287 | |
| | | | | 372 | 226 | |
| | | | | 349 | 190 | |

[1055]

| 밴드 [피크 최대치($cm^{-1}$ 단위)] | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 반수화물 | 일수화물 I | 일수화물 II | 1.25-수화물 | 세스퀴수화물 | 이수화물 | 비정질 |
| | | | | 341 | 152 | |
| | | | | 326 | 103 | |
| | | | | 301 | | |
| | | | | 271 | | |
| | | | | 251 | | |
| | | | | 243 | | |
| | | | | 224 | | |
| | | | | 187 | | |
| | | | | 156 | | |
| | | | | 113 | | |

표 14

화학식(I)의 화합물의 유사다형성 형태의 IR 데이터
IR 스펙트럼은 표제 방법 아래에 기술된 일반적인 절차에 따라 기록되었다.

| 밴드 [피크 최대치($cm^{-1}$ 단위)] | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 반수화물 | 일수화물 I | 일수화물 II | 1.25-수화물 | 세스퀴수화물 | 이수화물 | 비정질 |
| 3032 | 3660 | 3659 | 3426 | 3516 | 3395 | 3405 |
| 2937 | 3416 | 3416 | 3044 | 3404 | 3197 | 3036 |
| 2864 | 3038 | 3039 | 2921 | 3073 | 3037 | 2941 |
| 2648 | 2933 | 2934 | 2854 | 2939 | 2938 | 2864 |
| 1761 | 2863 | 2892 | 2832 | 2922 | 2865 | 2644 |
| 1695 | 2809 | 2862 | 2650 | 2895 | 2646 | 1701 |
| 1640 | 2644 | 2809 | 1767 | 2876 | 1684 | 1685 |
| 1590 | 1761 | 2733 | 1692 | 2854 | 1597 | 1599 |
| 1558 | 1678 | 2647 | 1602 | 2815 | 1558 | 1559 |
| 1528 | 1595 | 1762 | 1511 | 2733 | 1539 | 1494 |
| 1495 | 1539 | 1679 | 1497 | 2650 | 1497 | 1453 |
| 1452 | 1498 | 1595 | 1448 | 1683 | 1453 | 1419 |
| 1418 | 1454 | 1539 | 1429 | 1668 | 1431 | 1371 |
| 1373 | 1419 | 1498 | 1376 | 1607 | 1419 | 1325 |
| 1325 | 1375 | 1454 | 1325 | 1594 | 1376 | 1272 |
| 1293 | 1327 | 1431 | 1275 | 1559 | 1327 | 1238 |
| 1241 | 1292 | 1419 | 1237 | 1533 | 1270 | 1166 |
| 1166 | 1272 | 1375 | 1178 | 1503 | 1241 | 1112 |
| 1112 | 1242 | 1327 | 1158 | 1450 | 1167 | 1072 |
| 1072 | 1167 | 1292 | 1128 | 1377 | 1106 | 1057 |
| 1059 | 1110 | 1272 | 1109 | 1330 | 1072 | 1036 |
| 1038 | 1072 | 1242 | 1066 | 1302 | 1037 | 1014 |
| 1014 | 1062 | 1167 | 1040 | 1242 | 1013 | 925 |
| 924 | 1039 | 1110 | 1014 | 1171 | 954 | 882 |
| 883 | 1014 | 1072 | 939 | 1152 | 924 | 845 |
| 844 | 956 | 1062 | 924 | 1136 | 886 | 821 |
| 818 | 938 | 1039 | 887 | 1105 | 844 | 805 |
| 750 | 923 | 1014 | 858 | 1073 | 819 | 751 |
| 703 | 887 | 938 | 840 | 1060 | 804 | 704 |
| 692 | 858 | 923 | 815 | 1036 | 750 | 692 |

[1056]

| 밴드 [피크 최대치($cm^{-1}$ 단위)] | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 반수화물 | 일수화물 I | 일수화물 II | 1.25-수화물 | 세스퀴수화물 | 이수화물 | 비정질 |
| 656 | 845 | 888 | 805 | 1013 | 703 | 669 |
| 635 | 818 | 858 | 783 | 992 | 691 | 654 |
| 591 | 806 | 845 | 748 | 954 | 656 | 637 |
| 582 | 742 | 818 | 701 | 928 | 634 | 609 |
| 569 | 703 | 806 | 692 | 910 | 608 | 589 |
| | 692 | 756 | 657 | 881 | 575 | 577 |
| | 654 | 742 | 646 | 862 | 564 | 558 |
| | 637 | 703 | 641 | 849 | 558 | |
| | 608 | 692 | 635 | 819 | | |
| | 575 | 654 | 604 | 802 | | |
| | 559 | 637 | 577 | 778 | | |
| | | 609 | 560 | 755 | | |
| | | 576 | | 740 | | |
| | | 558 | | 700 | | |
| | | | | 692 | | |
| | | | | 655 | | |
| | | | | 640 | | |
| | | | | 632 | | |
| | | | | 606 | | |
| | | | | 566 | | |
| | | | | 559 | | |

[1057]

[1058] **B - 유사다형성 형태의 특성**

[1059] **실시예 7**

[1060] 화학식 (I)의 [(5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의 유사다형성 형태, 예를 들어, 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II의 형태의 특성

[1061] **보관 안정성**

[1062] 화합물 안정성 및 균일성은 의약품의 핵심 요건이며 보건 당국의 승인을 위한 전제 조건이다. 화학식 (I)의 화합물을 포함하는 제제 및 제형의 안정성 및 품질을 증가시킴으로써 환자의 위험을 감소시킨다.

[1063] 일수화물 II의 형태의 화학식 (I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산을 1개월, 3개월 및 6개월 동안 다양한 조건에서의 보관 안정성 연구에 사용하였다:

표 15

저장 안정성 연구 결과, 일수화물 II를 출발 물질로 사용

[1064]

| 실시예 | 용기 | 온도 | 상대 습도 | 결과 |
|---|---|---|---|---|
| 7a | 스냅식 밀폐 갈색 유리 | 25°C | 60 % | 일수화물 II |
| 7b | 폴리에틸렌 | 25°C | 60 % | 일수화물 I |
| 7c | 폴리에틸렌 | 40°C | 75 % | 일수화물 I |
| 7d | 종이 필터 디스크로 밀폐된 갈색 유리 | 40°C | 75 % | 일수화물 I |

[1065] 이러한 보관 조건의 대부분에서, 일수화물 II(출발 물질, 도 40 참조)는 일수화물 I로 전환되었다(예를 들어, 도 41: 실시예 7b, XRPD 참조).

[1066] 이에 비해, 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I은 이러한 조건하에서 안정적이었다.

[1067] 특히, 화학식 (I)의 화합물의 일수화물 I은 화학식 (I)의 화합물의 또 다른 형태로의 바람직하지 않은 전환 및 위에 기재된 바와 같은 특성의 관련 변화가 방지되도록 보장한다.

[1068] **실시예 8**

[1069] 화학식 (I)의 [(5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}페닐)에틸]아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산의유사다형성 형태, 예를 들어, 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II의 형태의 특성

[1070] 미분화

[1071] 흡입성 의약품의 경우, 심폐 구획까지 안전하게 전달되도록 정의된 입자 크기가 < 5㎛인 균질한 원료 의약품을 보장하는 것이 중요하다. 이러한 기술적 요건은 원료 의약품 입자의 미분화를 통해 충족될 수 있다.

[1072] 이러한 요건을 달성하기 위한 활성 성분의 입자 크기 분포에 대한 적절한 사양은 표 16a에 명시된 바와 같이 설정하였다.

표 16

[표 16a]

활성 성분, 예를 들어, 화학식(I-M-I) 또는(I-M-II)의 화합물의 입자 크기 분포

[1073]

| | |
|---|---|
| X90 이상의 입자 크기 | 최대 6 µm |
| 입자 크기 평균 X50 | 1 – 3 µm |
| X10 이하의 입자 크기 | 최대 1 µm |

[1074] 의약품 제조를 위한 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II의 형태의 실행 가능성을 조사하기 위해, 여러 미분화 조건을 테스트하였다. 일반적으로, 필요한 미분화 단계 동안 부분적인 비정질화나 형태 전환도 일어나서는 안 된다. 미분화 중 부분적인 비정질화라도 보관 중 최종 의약품에서의 활성 성분의 재결정화 및/또는 이후 활성 성분의

재결정화 위험을 초래할 수 있다.

[1075] 해당 배취(실시예 8a 내지 실시예 8d)를 다음 매개변수로 50㎜ 나선형 제트 밀과 가압 질소를 사용하여 미분화시켰다(표 16b 참조).

**[표 16b]**

**다양한 미분화 조건, 일수화물 II를 출발 물질로 사용**

| 실시예 | 밀 유형 | 온도 | 주입기 압력 | 분쇄 압력 | 처리량 | PSD | 관찰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8a | VA 제트 밀 | 25°C | 4.5 bar | 4.0 bar | 4.5 g/분 | X10: 0.4 μm, X50: 1.7 μm, X90: 4.2 μm(건조 측정 4 bar) | 일수화물 I로의 전환 |
| 8b | PTFE 코팅된 제트 밀 | 25°C | 4.5 bar | 4.0 bar | 4.5 g/분 | X10: 0.7 μm, X50: 1.9 μm, X90: 5.0 μm(건조 측정 4 bar) | 일수화물 II의 부분적 비정질화 |
| 8c | VA 제트 밀 | -65°C | 4.5 bar | 4.0 bar | 5.5 g/분 | X10: 0.4 μm, X50: 1.8 μm, X90: 4.8 μm(건조 측정 4 bar) | 일수화물 II의 부분적 비정질화 |
| 8d | VA 제트 밀(저응력 조건) | -65°C | 4.5 bar | 3.0 bar | 10.6 g/분 | X10: 0.5 μm, X50: 2.3 μm, X90: 9.6 μm(건조 측정 4 bar) | 일수화물 II의 부분적 비정질화 |

[1076]

[1077] 먼저, 표준 조건(25℃의 온도에서 VA 제트 밀(50㎜))하의 배향 실험 동안 형태 II가 주로 미분화되어 목적하는 입자 크기 분포를 얻을 수 있다는 것이 밝혀졌다(표 16a 및 표 16b, 실시예 8a 참조).

[1078] 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II의 형태의 미분화 동안, 여러 조건, "낮은 응력"하에서도 부분적인 비정질화가 발생하였다(위의 표 16b 및 도 42, XRPD 참조).

[1079] XRPD: 부분적으로 비정질화된 일수화물 II, 실시예 8b

[1080] 추가적으로, 부분적인 비정질화 외에도 VA 제트 밀(직경 50㎜), 25℃를 사용한 미분화하에서 일수화물 II에서 일수화물 I로의 변환이 일어나는 것으로 밝혀졌다(표 16b, 실시예 8a 및 도 43, XRPD 참조).

[1081] 모든 연구된 모든 조건에서 형태 I로의 형태 변환 또는 형태 II의 부분적인 비정질화가 나타났으므로, 신뢰할 수 있는 약물 제조를 위한 일수화물 I의 실행 가능성을 확인하기 위해 일수화물 I을 추가로 조사하였다.

[1082] 해당 배취를 다음 매개변수로 100㎜ 나선형 제트 밀과 가압 질소를 사용하여 미분화시켰다(표 16c 참조).

**[표 16c]**

**대규모 배취 미분화 조건, 일수화물 I을 출발 물질로 사용**

| 실시예 | 밀 유형 | 온도 | 주입기 압력 | 분쇄 압력 [bar] | 처리량 | PSD | 관찰 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 8e | PTFE 코팅된 제트 밀 | 25°C | 5 bar | 4.5 bar | 22.8 g/분 | X10: 0.7 µm, X50: 2.1 µm, X90: 6.1 µm(건조 측정 4 bar) | 일수화물 I |
| 8f | PTFE 코팅된 제트 밀 | -65°C | 5 bar | 4.0 bar | 23 내지 28 g/분 | X10: 0.6 µm, X50: 2.4 µm, X90: 6.3 µm(건조 측정 3 bar, N=3) | 일수화물 I |
| 8g | VA(스테인리스강) 제트 밀 | 25°C | 6 bar | 4,5 bar | 8,5 g/분 | X10: 0,5 µm, X50: 1.8 µm, X90: 3.9 µm(건조 측정 3 bar) | 일수화물 I |

[1083]

[1084] 위의 표에 인용된 모든 측정값은 압축 공기를 사용하여 건식 분산을 이용한 레이저 회절에 의해 얻었다. 계면활성제가 포함된 수성 현탁액에서 측정하면 입자 크기가 더 작아질 수 있다(x90 최대 1㎛ 더 작아짐).

[1085] 이에 비해, 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I은 미분화 조건하에서 안정적이었다(표 16c, 실시예 8e 참조).

[1086] XRPD: 일수화물 형태 I; 도 44 참조

[1087] **C - 생물학적 실시예**

[1088] 다음 약어가 사용된다.

| 약어 | 설명 |
|---|---|
| °C | 섭씨 온도 |
| /D | 용량으로 나눔 |
| µg | 마이크로그램 |
| ACh | 아세틸콜린 |
| AE | 부작용 |
| AHR | 기도 과민반응 |
| API | 활성 약제학적 성분 |
| AUC | 단일(첫 번째) 투여 후 0 에서 무한대까지의 농도 대 시간 곡선 아래 면적 |
| $AUC_{\tau}$ | 실제 투여 간격에 대한 AUC. 해당하는 경우, $AUC_{\tau}$ 날짜는 $AUC_{\tau}$(n 일)로 지정됨 |
| $AUC_{(0-t)}$ | 0 시간부터 t 시간까지의 농도 시간 곡선 아래 면적 |
| $AUC_{(0-t),md}$ | 다중 투여 후 0 시간부터 t 시간까지의 농도 시간 곡선 아래 면적 |
| $AUC_{(0-t),u}$ | 비결합 $AUC_{(0-t)}$ |
| $AUC(0-t)_{\tau,md}$ | 다중 투여 후 $AUC_{(0-t)\tau}$ |
| $AUC_{\tau,md}$ | 다중 투여 후 $AUC_{\tau}$ |
| $AUC_{(0-tlast)}$ | LLOQ 초과의 0 시간부터 마지막 데이터 지점까지의 AUC |
| $AUC_{(0-tlast)norm}$ | 0 시간부터 정량화 하한을 초과하는 마지막 데이터 지점까지의 AUC 를 체중 kg 당 용량으로 나눈 값 |
| $AUC_{norm}$ | AUC 를 체중 kg 당 용량(mg)으로 나눈 값 |
| BAL | 기관지 폐포 세척 |
| BALB/c | 마우스 섬유아세포 |
| BDC | 캐뉼러를 꽂은 담도 |
| BP | 혈압 |
| bpm | 분당 비트수 |
| BPsys | 수축기 혈압 |
| BSEP | 담즙염 유출 펌프 |
| Caco-2 cell | 인간 결장 선암종 세포 |
| CB | 숯 블록 |
| cGMP | 환식 구아노신 모노포스페이트 |
| CHO | 차이니즈 햄스터 난소 |
| CKD | 만성 신장 질환 |
| CL | 제거율 |
| CL/F | 혈관 외 투여 후 계산된 약물의 전신 제거율(예: 걸보기 경구 제거율) |
| $C_{max}$ | 단일 용량 투여 후 측정된 매트릭스 내 최대 약물 농도 |
| $C_{max,md}$ | 다중 투여 후 $C_{max}$ |
| $C_{max,norm}$ | $C_{max}$ 를 체중 kg 당 용량(mg)으로 나눈 값 |
| $C_{max,u}$ | 비결합 $C_{max}$ |
| CNS | 중추 신경계 |
| CI | 신뢰 구간 |
| Conc. | 농도 |
| CTEPH | 만성 혈전색전성 폐고혈압 |
| $C_{trough}$ | 투여 간격 종료 시의 농도 |
| CV | 변동 계수 |
| CYP | 사이토크롬 P450 |
| D | 용량 |
| d | 일 |

[1089]

| 약어 | 설명 |
|---|---|
| DD | 전달 용량 |
| DDI | 약물-약물 상호작용 |
| DEA/NO | 다이에틸아민/산화질소 |
| DMSO | 다이메틸 설폭사이드 |
| DPI | 흡입용 건조 분말 |
| DSUR | 최신 안전성 정보 보고 |
| $EC_{50}$ | 최대 유효 농도의 절반 |
| ECG | 심전도 |
| ESTP | 유럽 독성 병리학회 |
| EtOH | 에탄올 |
| F | 생체이용률 |
| f | 암컷 |
| FiM | 최초 인간 대상 |
| FPD | 미세 입자용량 |
| $f_u$ | 유리(비결합) 약물의 분율 |
| GCP | 우수한 임상 관행 |
| GGT | 감마-글루타밀 트랜스퍼레이스 |
| GLP | 우수 실험실 관리기준 |
| h | 시 |
| Hb | 헤모글로빈 |
| HEK-293 | 인간 배아 신장-293 세포 |
| hERG | 인간 ether-á-go-go 관련 유전자 |
| HF | 헴이 없는 |
| HPMC | 하이드록시프로필메틸셀룰로스 |
| HR | 심박동수 |
| i.e. | 바꿔 말하면 = 즉 |
| i.t. | 기관내 |
| i.v./iv./iv/IV | 정맥내 |
| IB | 임상시험 자료집 |
| $IC_{50}$ | 최대 저해 농도의 절반 |
| ICH | 국제 의약품 규제 조화 위원회 |
| ID | 식별자 |
| IF | 흡입 가능한 분획 |
| IH | 흡입된 |
| IIP | 특발성 간질성 폐렴 |
| incl. | 포함하는 |
| inf. | 주입 |
| inhal | 흡입 |
| IP | 프로스타사이클린 수용체 |
| kg | 킬로그램 |
| $K^+$ | 포타슘 이온 |
| $K_i$ | 저해 상수 |
| LC-MS/MS | 고압 액체 크로마토그래피 및 탠덤 질량 분석법 |
| LD | 폐 용량 |
| LDD | 폐 침착 용량 |
| LDH | 락테이트 데하이드로게네이스 |
| LF | 폐 분획 |

[1090]

| 약어 | 설명 |
|---|---|
| LLOQ | 정량 하한 |
| L-MDR1 | 다제내성 유전자 |
| L-NAME | L-Nω-나이트로아르기닌 메틸 에스터 |
| LOEL | 가장 낮은 관찰 효과 수준 |
| LS | 최소 제곱 |
| LSC | 액체 섬광 계수 |
| m | 수컷 |
| $m^3$ | 입방 미터 |
| MAD | 최대 투여 용량 |
| MAP | 평균 동맥압 |
| mBP | 평균 혈압 |
| MBq | 메가베크렐 |
| MCh | 평균 미립자 헤모글로빈 |
| MCV | 평균 미립자 부피 |
| MDCKII | 원위 세뇨관 개 신장 유형 II |
| MEC | 몰 흡광 계수 |
| MED | 최소 유효 용량 |
| MedDRA | 국제공통 의약용어 |
| mg | 밀리그램 |
| min | 분 |
| MMAD | 질량 중앙값 공기역학적 직경 |
| MNT | 소핵테스트 |
| MoE | 다중 노출 |
| mPAP | 평균 폐 동맥압 |
| MPPD | 다중 경로 입자 선량 측정 모델 |
| MRT | 평균 머무름 시간 |
| $MRT_{IV}$ | 정맥내 투여 후 평균 머무름 시간 |
| MS/MS | 탠덤 질량 분석법 |
| MTD | 최대 허용 용량 |
| myocard | 심근 |
| N/n | 숫자 |
| n.a. | 해당 없음 |
| n.c. | 계산되지 않음 |
| n.d. | 결정되지 않음 |
| NaCl | 소듐 클로라이드 |
| NADPH | 니코틴아마이드 아데닌 다이뉴클레오타이드 포스페이트 |
| ND | 공칭 용량 |
| NET | 노르에피네프린 수송체 |
| NO | 산화질소 |
| NOAEL | 관찰된 부작용 수준 없음 |
| NOEL | 관찰된 효과 수준 없음 |
| NRU | 뉴트럴 레드 흡수 |
| OATP | 유기 음이온 수송 폴리펩타이드 |
| od/o.d. | 1 일 1 회 |
| ODQ | 1H-[1,2,4]악사다이아졸로[4,3-a]퀴녹살린-1-온 |
| OECD | 경제협력개발기구 |
| OP | 아편제 |

[1091]

| 약어 | 설명 |
|---|---|
| Ova | 오브알부민 |
| P | 폐 영역 |
| PAH | 폐동맥 고혈압 |
| PAP | 폐 동맥압 |
| $P_{app}$ | 겉보기 투과성 |
| PD | 약력학 |
| PDE-5 | 포스포다이에스터레이스 5 |
| PE | 페닐에피네프린 |
| PEG | 폴리에틸렌 글리콜 |
| PEG 400 | 폴리에틸렌 글리콜 400 |
| PenH | 향상된 기도저항 |
| P-gp | P-당단백질 |
| PH | 폐고혈압 |
| pH | 수소이온농도. 수용액의 산도를 측정하는 숫자 척도 |
| PH-COPD | 만성 폐쇄성 폐질환에서의 pH |
| PH-IIP | IIP 관련 PH |
| physiol./Physiol. | 생리학적 |
| PK | 약동학 |
| PMN | 다형핵 세포 |
| PO/po | 입으로(경구) |
| PP | 관류압 |
| PQ | ECG 의 PQ 간격 |
| PRA | 혈장 레닌 활성 |
| PT | 대표 용어 |
| PVOD | 폐정맥 폐쇄성 질환 |
| PVR | 폐혈관 저항 |
| QRS | ECG 의 QRS 간격 |
| QT | ECG 의 QT 간격 |
| QTc | HR 에 대해 교정된 QT 간격 |
| QWBA | 정량적 전신 방사선 촬영 |
| $R_AAUC$ | 누적 비($AUC(0\text{-}t_{last})_{ss}/AUC(0\text{-}t_{last})_{1일}$) |
| $R_AAUC(0\text{-}t_{last})$ | 반복 투여 후 축적 비와 0 시간부터 LLOQ 를 초과하는 마지막 데이터 지점까지 AUC 에서 계산된 축적 비의 차이 |
| $R_AC_{max}$ | 다중 투여 후 $C_{max}$ 및 단일 투여 후 $C_{max}$ 로부터 계산된 축적 비 |
| Ref. | 참고문헌 |
| $R_L$ | 폐 저항 |
| $R_{LIN}$ | 다중 투여 후 $AUC_\tau$ 및 단일 투여 후 AUC 로부터 계산된 동일한 용량의 반복 투여 후 약동학의 선형 인자. |
| RLU | 상대 광 단위 |
| RMV | 분당 호흡량 |
| RT | 실온 |
| RV | 우심실 |
| RVPsys | 전신 우심실 혈압 |
| SAE | 심각한 부작용 |
| SAF | 안전 분석 세트 |
| $SaO_2$ | 헤모글로빈의 동맥 산소 포화도 |
| SD/sd | 표준 편차 |

[1092]

| 약어 | 설명 |
|---|---|
| SEM | 평균의 표준 오차 |
| sGC | 용해성 구아닐레이트 사이클레이스 |
| SHR | 자연발생 고혈압 래트 |
| SNAP | S-나이트로소-N-아세틸-DL-페니실라민 |
| SOC | 기관계 분류 |
| SoC | 표준 치료 |
| SOP | 표준 운영 절차 |
| sPAP | 수축기 폐동맥압 |
| SUSAR | 예상치 못한 중대한 이상 반응이 의심되는 경우 |
| $t_{(int)}/t_{int}$ | 샘플링 간격 중 마지막 시점 |
| $t_{1/2}/T_{1/2}$ | 반감기 |
| $t_{1/2,md}$ | 첫 번째 투여 후에 이어 다회 투여 후 관찰된 최대 혈장 약물 농도에 도달하는 시간 |
| TB | 기관지 부위 |
| TEAE | 치료 긴급 부작용 |
| TK | 독성역학 |
| $t_{last}$ | LLOQ를 초과하는 마지막 데이터 지점까지의 시간 |
| $t_{max}$ | 최대 농도에 도달하는 시간 |
| $t_{max,md}$ | 다중 투여 후 최대 농도에 도달하는 시간 |
| UGT | 우리딘-5'다이포스포 글루쿠로노실트랜스퍼레이스 |
| URT | 상기도 |
| v | 부피당 |
| v/v | 부피/부피 |
| Vol. | 부피 |
| VQ | 환기 관류 |
| VQ-M | 환기 관류 불일치 |
| vs. | 대 |
| $V_{SS}$ | 혈관내 투여 후 항정 상태에서의 분포 용적 |
| $V_z$ | 혈관내 투여 후 말기 동안의 분포 용적 |
| $V_z/F$ | 혈관 외 투여 후 말기 동안의 겉보기 분포 용적 |
| w | 중량당 |
| w/w | 중량/중량 |
| w/wo | 있거나/없는 |
| w/v | 중량/부피 |
| WHO | 세계 보건 기구 |
| wo | 없는 |
| WU | 위스타 유니레버(HsdCpb:WU) |

[1093]

[1094] **생물학적 조사**

[1095] 실험 본 명세서에 기술된 예시적인 테스트는 본 발명을 예시하는 역할을 하며, 본 발명 주어진 실시예에 제한되지 않는다.

[1096] 본 발명에 따른 화합물의 상업적 유용성을 예시하기 위해 다음 검정이 사용될 수 있다.

[1097] 실시예는 선택된 생물학적 검정에서 1회 이상 테스트하였다. 1회 초과하여 테스트할 경우, 데이터는 평균값 또는 중앙값으로 보고되되,

[1098] • 산술 평균값으로도 지칭되는 평균값은 얻은 값의 합계를 테스트된 횟수로 나눈 값을 나타낸다.

[1099] • 중앙값은 오름 차순 또는 내림 차순으로 순위가 매겨졌을 때 값의 그룹의 중간값을 나타낸다. 데이터 세트 값의 수가 홀수인 경우, 중앙값은 중간값이다. 데이터 세트 값의 수가 짝수인 경우, 중앙값은 중간에 있는 두 값의 산술 평균이다.

[1100] 실시예는 1회 이상 합성하였다. 1회 초과하여 합성된 경우, 생물학적 검정으로부터의 데이터는 하나 이상의 합성 배취의 테스트에서 얻은 데이터 세트를 이용하여 계산된 평균값을 나타낸다.

[1101] 본 발명에 따른 화합물의 약리학적 효과는 다음 검정으로 나타낼 수 있다:

[1102] **C - 1 시험관내 및 생체내 혈류역학적 혈관이완제 효과**

[1103] **C-1.1 시험관내 혈관이완제 효과**

[1104] 토끼를 마취시키고 티오펜탈 소듐(약 50 ㎎/㎏)을 정맥내 주사하여 희생시키고 방혈하였다. 복재 동맥을 제거하고, 3㎜ 폭의 고리로 나누었다. 고리는 끝이 개방되어 있고 0.3㎜ 두께의 특수 와이어로 만들어진 한 쌍의 삼각

형 후크에 각각 하나씩 장착하였다(Remanium®). 각 고리를 37℃이며, 카보겐으로 가스를 공급하고 NaCl 119mM; KCl 4.8mM; $CaCl_2$×2 $H_2O$ 1mM; $MgSO_4$×7 $H_2O$ 1.4mM; $KH_2PO_4$ 1.2mM; $NaHCO_3$ 25mM; 글루코스 10mM; 소 혈청 알부민 0.001%의 조성을 갖는 Krebs-Henseleit 용액이 들어 있는 5㎖ 기관조(organ bath)에 초기 장력을 가한 상태로 배치하였다. 수축력을 Statham UC2 셀로 검출하고, A/D 변환기(DAS-1802 HC, Keithley Instruments, 뮌헨 소재)를 통해 증폭 및 디지털화하고, 동시에 차트 기록기에 기록하였다. 수축은 페닐에프린을 첨가하여 유도하였다.

[1105] 여러 번(일반적으로 4번)의 제어 주기 후, 조사할 물질을 각 추가 실행마다 투여량을 늘려 추가하였으며, 테스트 물질의 영향으로 달성된 수축 수준을 마지막 이전 실행에서 도달한 수축 수준과 비교하였다. 이전 대조군에서 도달한 수축을 50% 감소시키는 데 필요한 농도를 계산하였다($IC_{50}$). 표준 적용 부피는 5㎕였다. 수조 용액 중 DMSO의 비율은 0.1%에 해당하였다.

**[표 C1.1.1]**

**토끼 복재 동맥의 PE 유도성 수축에 대한 농도 중량에서 비교예 1(시나시구아트)과 비교하여 비교예 11의 수축%에 대한 효과(인큐베이션 시간 0.5시간 대 2.5시간). 데이터는 평균 +/- SEM(숫자)로 표시된다.**

| | $10^{-12}$ M/L | $10^{-11}$ M/L | $10^{-10}$ M/L | $10^{-9}$ M/L | $10^{-8}$ M/L | $10^{-7}$ M/L | $10^{-6}$ M/L | $10^{-5}$ M/L |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 비교예 1 (시나시구아트) 0.5h | n.d. | 97±1.2 (3) | 101±1.7 (15) | 85±4.2 (20) | 54±5.2 (20) | 28±4.2 (20) | 19±6.1 (8) | n.d. |
| 비교예 1 (시나시구아트) 2.5h | n.d. | n.d. | 93±2.6 (7) | 75±4.6 (7) | 48±6.0 (4) | 33±5.8 (8) | n.d. | n.d. |
| 비교예 11 0.5h | n.d. | 100±1.5 (4) | 99±3.4 (4) | 103±3.5 (4) | 92±3.0 (22) | 80±4.6 (22) | 59±4.9 (22) | 19±3.0 (18) |
| 비교예 11 2.5h | 98±0 (1) | 91±2.0 (2) | 67±5.7 (12) | 47±6.2 (13) | 29±9.3 (10) | n.d. | n.d. | n.d. |

[1106]

[1107] 비교예 1(시나시구아트)과 비교하여, 비교예 11은 인큐베이션 30분 후 911nM의 $IC_{50}$ 값(시나시구아트 $IC_{50}$ 값 17nM)으로 토끼 복재 동맥 고리의 페닐에프린 유도성 수축을 농도 의존적으로 저해하였다(도 45a 및 도 45b 참조). 2.5시간의 더 긴 사전 인큐베이션 기간 후, 비교예 11은 시나시구아트(3nM의 $IC_{50}$ 값)와 비교하여 훨씬 더 강력하였다(0.8nM의 $IC_{50}$ 값). 이러한 결과는 시나시구아트와 비교하여 비교예 11에 의한 복재 동맥의 더 느린 침투를 나타낸다. 이는, 예를 들어, 가능한 한 강력해야 하는 폐에서의 의도된 국부 혈관확장 효과에 비해 전신 혈압 감소와 같은 원치 않는 전신 부작용을 최소화시키는 것을 나타낼 수 있다.

[1108] **C-1.2. Langendorff에 따라 단리되고 관류된 심장**

[1109] 체중이 200g 내지 250g인 수컷 Wistar 래트(계통 HsdCpb:WU)를 Narcoren®(100 mg/kg)으로 마취시켰다. 흉부를 열고 심장을 노출시켜 절제한 후, 대동맥에 캐뉼라를 삽입하여 Langendorff 장치에 연결하였다. Krebs-Henseleit 완충액(95% $O_2$ 및 5% $CO_2$ 가스 공급, pH 7.4, 35℃; 조성(mmol/ℓ 단위): NaCl 118; KCl 3; $NaHCO_3$ 22; $KH_2PO_4$ 1.2; $MgSO_4$ 1.2; $CaCl_2$ 1.8; 글루코스 10; Na 피루베이트 2)을 사용하여 9 ㎖/분의 일정한 유속으로 심장을 역행성으로 관류시켰다. 압력 변환기에 관류 시스템의 관류압을 등록하였다. 좌심실압(LVP)은 좌심방을 통해 좌심실로 삽입된 물이 채워진 풍선에 연결된 두 번째 압력 변환기를 사용하여 측정하였다. 확장 기말 압력은 풍선의 부피를 조정하여 8㎜Hg로 설정하였다. 심장이 자발적으로 뛰었다. 압력 변환기로부터의 신호는 증폭되어 개인용 컴퓨터(Powerlab Chart software, ADInstruments)에 등록되었다.

[1110] 40분의 평형 시간 후, 테스트 화합물을 관류 용액에 20분 동안 첨가하였고, 그 결과 관상동맥 확장의 징후로서 PP가 저하되었다. 그런 다음, 테스트 물질 없이 추가로 120분 동안 심장을 관류시켰다(워시 아웃 단계). 효과의 가역성(워시 아웃 점수)를 테스트 화합물에 의해 유도된 PP의 최대 저하와 관련된 60분의 워시 아웃 후 PP 회복의 백분율로 계산하였다. 이러한 방식으로 얻은 워시 아웃 점수는 작용 부위에서의 테스트 물질의 체류 시간에

대한 척도로 사용하였다.

[1111] Langendorff 관류된 래트 심장에서, 비교예 11(300 nmol/ℓ; n=6), 비교예 1(시나시구아트; 100 nmol/ℓ; n=6), 비교예 2(리오시구아트; 100 nmol/ℓ; n=6) 및 비교예 3(100 nmol/ℓ; n=6)은 관류압(PP)의 현저한 감소를 유도하였다(도 46). 비교예 2(리오시구아트)로 처리된 심장에서, 워시 아웃 단계 동안 PP는 빠르게 증가하여 화합물을 적용하기 전에 관찰된 수준에 도달하였다. 리오시구아트(비교예 2)의 워시 아웃 점수는 98%였다. 대조적으로, 비교예 1(시나시구아트)의 워시 아웃 단계는 지연되어 워시 아웃 점수가 30%가 되었다. 비교예 11 및 비교예 3의 효과는 심지어 훨씬 덜 가역적이었다. 비교예 11 및 비교예 3의 워시 아웃 점수는 각각 2.9% 및 25.4%였다.

[1112] 이러한 결과는 비교예 11 및 비교예 3이 리오시구아트에 비해 혈관확장 활성이 연장되어 Langendorff 심장에서의 조직 유지가 지속됨을 나타낸다. 비교예 3은 약간 더 낮은 워시 아웃 점수로 시나시구아트와 비교 가능하지만, 비교예 11은 워시 아웃 조건하에 훨씬 더 연장된 조직 유지를 나타내었다.

**[표 C1.2.1.]**

**단리된 Langendorff 관류 래트 심장의 관상동맥 흐름 및 이의 워시 아웃에 대한 다양한 화합물(300 nmol/l 비교예 11, 100 nmol/l 리오시구아트(비교예 2), 100 nmol/l 시나시구아트(비교예 1) 및 100 nmol/l 비교예 3)의 효과. 데이터는 평균 +/- SEM(평균의 표준 오차)으로 표시된다.**

| 화합물 | 관류압(%) (20 분 시점) | | | 관류압(%) (90 분 시점) | | | 60 분 후 워시 아웃 점수(%) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 평균 | SEM | n | 평균 | SEM | n | |
| 비교예 11 | 69.0 | 3.62 | 6 | 71.9 | 2.09 | 6 | 2.9 |
| 시나시구아트 (비교예 1) | 62.1 | 3.90 | 7 | 69.3 | 5.20 | 7 | 29.5 |
| 리오시구아트 (비교예 2) | 55.4 | 2.47 | 6 | 99.9 | 1.76 | 6 | 98.0 |
| 비교예 3 | 63.3 | 3.18 | 6 | 72.5 | 3.62 | 6 | 25.4 |

[1113]

[1114] **C-2 PAH 동물 모델에서의 sGC 활성화제의 흡입 투여**

[1115] 마취된 괴팅겐 미니 돼지, 마취된 래트 및 의식이 있는, 원격 계측기를 갖춘 개에서 실험을 수행하였다. 급성 폐고혈압은, 예를 들어, 트롬복세인 $A_2$ 유사체의 주입, 저산소증 처리 또는 수 주에 걸친 저산소증 처리 및/또는 모노크로탈린의 투여로 유발하였다. 테스트 물질은 Nebutec® 또는 Aeroneb® Pro 분무기 시스템을 사용하고/하거나 실험적 기관내 투여를 위한 분말 및/또는 용액 어플리케이터(Liquid MicroSprayer®, Dry Powder Insufflator™, MicroSprayer®, Penn-Century Inc., 미국 펜실베니아주 윈드모어 소재)에 의한 분무를 통해 적용하거나 인공호흡기의 흡기 암(arm)에 삽입된 고체 분무 후에 적용하였다. 화합물은 분자 구조 및 실험에 따른 기술적 가능성에 따라 고체 또는 용액으로 사용하였다. 압력 변환기/증폭기(Combitransducer B. Braun(독일 멜숭겐 소재) 또는 CardioMEMS Inc.(미국 조지아주 애틀랜타 소재)) 및 Ponemah® 또는 CardioMems®를 데이터 수집 소프트웨어로 사용하여 혈류역학적 신호를 기록하고 평가하였다. 장기간 실험(예를 들어, 모노크로탈린 래트) 후, 조직학적 평가를 수행할 수도 있다.

[1116] **C-2.1 마취된 트롬복세인이 투여된 미니 돼지에서의 혈류역학**

[1117] **폐 선택성 및 작용 지속 시간**

[1118] 암수 모두 2kg 내지 6kg 무게의 Ellegaard의 건강한 괴팅겐 Minipigs®(Ellegaard, 덴마크 소재)를 사용하였다. 약 25 mg/kg의 케타민과 약 10 mg/kg의 아자페론을 근육내 투여하여 동물을 진정시켰다. 약 2 mg/kg의 케타민과 약 0.3 mg/kg의 미다졸람을 정맥내 투여하여 마취를 시작하였다. 약 7.5 mg/kg/h 내지 30 mg/kg/h의 케타민과 및 약 1 ml/kg/h 내지 4 mg/kg/h의 미다졸람(1 ml/kg/h 내지 4 ml/kg/h의 주입 속도)과 약 150 μg/kg/h의 팬쿠로늄 브로마이드(예를 들어, Pancuronium-Actavis)를 정맥내 투여하여 마취를 유지시켰다. 삽관 후, 호흡 종말

$CO_2$ 농도가 약 5%에 도달하도록 일정한 호흡량(10 mℓ/kg 내지 12 mℓ/kg, 35회 호흡/분; Avea®, Viasys Healthcare(미국 소재) 또는 Engström Carestation, GE Healthcare(독일 프라이부르크 소재))으로 인공호흡기로 동물을 환기시켰다. 환기는 약 40%의 산소가 풍부한(산소 정상 상태) 실내 공기로 수행하였다. 폐동맥압(PAP), 혈압(BP) 및 심박수(HR)와 같은 혈류역학적 매개변수의 측정을 위해, 경동맥에 카테터를 삽입하여 혈압을 측정하고, Swan-Ganz® 카테터는 경정맥에서 폐동맥을 통해 부동식(flow-directed manner)으로 도입하였다. 압력 변환기(Combitransducer, B. Braun(독일 멜숭겐 소재)/증폭기 및 Ponemah®를 데이터 수집 소프트웨어로 사용하여 혈류역학적 신호를 기록하고 평가하였다.

[1119] 기구를 동물에게 배치한 후, 폐동맥압을 증가시키기 위해 트롬복세인 $A_2$ 유사체의 지속적인 주입을 시작하였다. 평균 폐동맥압을 25㎜Hg 이상의 수치로 증가시키기 위해 생리 식염수에 용해된 약 0.3 ㎍/kg/분 내지 0.75 ㎍/kg/분의 9,11-다이데옥시-9α,11α-에폭시메타노프로스타글란딘 $F_{2\alpha}$(U-44069; Sigma, 카탈로그 번호 D0400 또는 Cayman Chemical Company, 카탈로그 번호 16440)를 주입하였다. 주입 시작 30분 후, 정체기(plateau)에 도달하여 실험을 시작하였다.

[1120] 테스트 물질을 i.v. 주입 또는 흡입으로 투여하였다. 흡입용 용액의 제조를 위해, 다음 절차를 채택하였다: 체중 4kg의 동물에 대해 스톡 용액(300 ㎍/kg)을 제조하기 위해, 1.2mg의 테스트 화합물을 계량하여 총 3mℓ(1% DMSO, 99%, 0.2% 농도의 시트르산 용액, 1N 소듐 하이드록사이드 수용액으로 pH를 8로 조정함)에 용해시켰다. 그런 다음, 소듐 하이드록사이드 수용액을 사용하여 미리 pH 8로 조정한 0.2% 농도의 시트르산을 사용하여 용액을 사용된 농도로 희석하였다. 각 테스트에서, 4kg 동물당 3mℓ의 테스트 화합물 용액을 Aeroneb® Pro 분무기 시스템을 사용하여 호흡 회로의 흡기 암(inhalation arm)에 분무하였다. 평균 분무 시간은 분무 시작으로부터 약 7분이었다.

**[표 C2.1.1.]**

**미니 돼지에서 트롬복세인 유사체 U46619 유발 PAH 하에 흡입 적용 후 BP 대 기준선의 변화%(분무 시작 전 5 분 간격)에 대한 비히클 용액, 비교예 11(30 μg/kg), 비교예 1(시나시구아트; 3 μg/kg 및 10 μg/kg), 비교예 2(리오시구아트; 100 μg/kg) 및 비교예 3(30 μg/kg)의 효과.**

| 시간 [분] 대 흡입 시작 | 비히클 | | | | 시나시구아트(비교예 1) 3 μg/kg | | 시나시구아트 10 μg/kg | | 비교예 11 30 μg/kg | | 리오시구아트(비교예 2) 100 μg/kg | | 비교예 3 30 μg/kg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| -5 | 99 | 100 | 99 | 99 | 100 | 100 | 100 | 99 | 96 | 101 | 100 | 100 | 99 | 96 |
| 0 | 102 | 101 | 100 | 100 | 100 | 99 | 100 | 101 | 99 | 99 | 100 | 102 | 100 | 99 |
| 10 | 105 | 98 | 99 | 100 | 91 | 89 | 89 | 86 | 100 | 99 | 91 | 86 | 98 | 93 |
| 20 | 107 | 92 | 100 | 103 | 76 | 82 | 83 | 82 | 98 | 96 | 91 | 85 | 94 | 87 |
| 30 | 109 | 94 | 100 | 103 | 74 | 86 | 82 | 82 | 95 | 94 | 94 | 94 | 95 | 84 |
| 40 | 110 | 100 | 100 | 104 | 73 | 89 | 84 | 84 | 91 | 91 | | | 97 | 81 |
| 50 | 110 | 105 | 99 | 107 | 82 | 94 | 87 | 85 | 90 | 89 | | | 98 | 86 |
| 60 | 112 | 108 | 100 | 108 | 88 | 94 | 91 | 87 | 88 | 86 | | | 101 | 88 |
| 70 | 112 | 109 | 99 | 109 | 100 | 99 | 94 | 88 | 85 | 86 | | | 103 | 88 |
| 80 | 113 | 109 | 99 | 109 | 103 | 100 | 95 | 90 | 86 | 85 | | | 104 | 92 |
| 90 | 113 | 110 | 100 | 109 | 105 | 102 | 99 | 92 | 85 | 85 | | | 106 | 95 |
| 100 | 113 | 111 | 99 | 109 | | | | | 84 | 85 | | | 107 | 96 |
| 110 | 112 | 112 | 99 | 110 | | | | | 84 | 84 | | | 109 | 100 |

[1121]

[1122]

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 120 | 112 | 110 | 99 | 111 | | | | | 84 | 85 | | | 111 | 107 |
| 130 | 111 | 111 | 99 | 113 | | | | | 85 | 85 | | | 111 | 104 |
| 140 | 111 | 112 | 100 | 112 | | | | | 85 | 85 | | | 112 | 103 |
| 150 | 111 | 112 | 101 | 112 | | | | | 84 | 84 | | | 112 | 107 |
| 160 | 110 | 113 | 102 | 114 | | | | | 84 | 85 | | | 112 | 110 |
| 170 | 110 | 114 | 101 | 114 | | | | | 85 | 86 | | | 113 | 108 |
| 180 | 109 | 114 | 101 | 115 | | | | | 86 | 86 | | | 113 | 108 |
| 190 | 110 | 112 | 102 | 115 | | | | | 84 | 86 | | | 113 | 113 |
| 200 | 109 | 112 | 102 | 116 | | | | | 83 | 87 | | | 112 | 110 |
| 210 | 108 | 113 | 103 | 117 | | | | | 84 | 88 | | | 112 | 109 |
| 220 | 110 | 112 | 104 | 116 | | | | | 87 | 87 | | | 113 | 113 |
| 230 | 110 | 110 | 104 | 115 | | | | | 86 | 89 | | | 111 | 112 |
| 240 | 108 | 110 | 104 | 114 | | | | | 85 | 88 | | | 110 | 112 |

[표 C2.1.2.]

미니 돼지에서 트롬복세인 유사체 U46619 유발 PAH 하에 흡입 적용 후 PAP 대 기준선의 변화%(분무 시작 전 5 분 간격)에 대한 비히클 용액, 비교예 11(30 μg/kg), 비교예 1(시나시구아트; 3 μg/kg 및 10 μg/kg), 비교예 2(리오시구아트; 100 μg/kg) 및 비교예 3(30 μg/kg)의 효과.

| 시간 [분] 대 흡입 시작 | 비히클 | | | | 시나시구아트(비교예 1) 3 μg/kg | | 시나시구아트(비교예 1) 10 μg/kg | | 비교예 11 30 μg/kg | | 리오시구아트(비교예 2) 100 μg/kg | | 비교예 3 30 μg/kg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| -5 | 100 | 100 | 100 | 99 | 100 | 100 | 100 | 100 | 99 | 99 | 99 | 101 | 99 | 99 |
| 0 | 98 | 99 | 102 | 100 | 99 | 99 | 100 | 101 | 99 | 100 | 99 | 99 | 100 | 99 |
| 10 | 101 | 100 | 100 | 100 | 101 | 100 | 100 | 100 | 99 | 102 | 95 | 92 | 103 | 99 |
| 20 | 102 | 101 | 102 | 102 | 99 | 98 | 96 | 100 | 97 | 101 | 94 | 90 | 103 | 97 |
| 30 | 106 | 98 | 104 | 100 | 98 | 98 | 94 | 100 | 97 | 101 | 94 | 90 | 104 | 98 |
| 40 | 104 | 97 | 102 | 99 | 97 | 98 | 95 | 98 | 97 | 100 | | | 105 | 95 |
| 50 | 104 | 95 | 103 | 99 | 97 | 98 | 94 | 96 | 96 | 102 | | | 106 | 95 |
| 60 | 106 | 93 | 102 | 99 | 97 | 99 | 95 | 94 | 96 | 101 | | | 108 | 94 |
| 70 | 108 | 93 | 102 | 99 | 97 | 100 | 93 | 94 | 95 | 103 | | | 108 | 93 |
| 80 | 106 | 92 | 102 | 100 | 95 | 98 | 94 | 92 | 94 | 101 | | | 110 | 96 |
| 90 | 109 | 94 | 100 | 99 | 95 | 99 | 93 | 89 | 94 | 102 | | | 110 | 94 |
| 100 | 109 | 92 | 99 | 99 | | | | | 92 | 103 | | | 111 | 93 |

[1123]

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 110 | 110 | 92 | 96 | 98 | | | | | 94 | 102 | | | 111 | 93 |
| 120 | 110 | 92 | 97 | 98 | | | | | 92 | 101 | | | 112 | 95 |
| 130 | 110 | 91 | 96 | 99 | | | | | 95 | 102 | | | 112 | 92 |
| 140 | 111 | 92 | 97 | 100 | | | | | 95 | 101 | | | 113 | 93 |
| 150 | 111 | 90 | 96 | 99 | | | | | 92 | 100 | | | 113 | 93 |
| 160 | 113 | 89 | 93 | 100 | | | | | 91 | 100 | | | 112 | 92 |
| 170 | 114 | 91 | 96 | 98 | | | | | 91 | 101 | | | 110 | 92 |
| 180 | 113 | 86 | 95 | 98 | | | | | 91 | 101 | | | 112 | 93 |
| 190 | 115 | 88 | 94 | 96 | | | | | 91 | 101 | | | 111 | 93 |
| 200 | 114 | 89 | 93 | 94 | | | | | 90 | 101 | | | 110 | 93 |
| 210 | 113 | 86 | 93 | 93 | | | | | 91 | 101 | | | 109 | 93 |
| 220 | 114 | 87 | 93 | 89 | | | | | 92 | 99 | | | 109 | 96 |
| 230 | 113 | 88 | 92 | 85 | | | | | 91 | 102 | | | 109 | 94 |
| 240 | 113 | 85 | 92 | 79 | | | | | 92 | 99 | | | 109 | 94 |

[1124]

[1125] PAH 미니 돼지 모델에서, PAP 및 BP에 대한 흡입 적용 후(분무) 다양한 화합물의 효과를 평가하였다. 시나시구아트(비교예 1) 및 리오시구아트(비교예 2)는 조기 개시되어 최대 효과 10분 내지 30분 및 최대 120분의 짧은 작용 지속 시간으로 PAP의 급격한 감소를 유도하였다. 대조적으로, 비교예 11은 더 느린 개시로 240분 또는 훨씬 더 긴 전체 관찰 간격 동안 훨씬 더 긴 작용 지속 시간으로 약 60분에 PAP에 대한 최대 효과를 나타내었다(도 47 및 도 48 참조). 또한, 전신 BP와 관련하여, 비교예 11은 시나시구아트 및 리오시구아트에 비해 PAP에 대한 강하고 긴 효능 외에 전신 BP에 대한 어떠한 감소도 나타내지 않았다. 비교예 3은 혈류역학적 효과와 관련하여 양호한 폐 선택성을 나타내었지만 PAP 감소와 관련하여 120분에 불과한 훨씬 더 짧은 작용 지속 시간을 나타내었다.

[1126] 추가 실험에서, 비교예 11을 비교예 4 및 비교예 5와 비교하였다(도 49 참조). 다시, 비교예 5는 중간 정도의 작용 지속 시간만을 나타낸 반면, 비교예 11뿐만 아니라 비교예 4(모두 100 μg/kg의 공칭 용량)는 3가지 화합물 모두에 대해 양호한 폐 선택성과 함께 적어도 4시간의 긴 작용 지속 시간을 나타내었다. 따라서, 비교예 5는 짧은 작용 지속 시간이 너무 짧기 때문에 선택에서 제외하였다. 세 가지 화합물 간의 실험 종료 시 BP의 약간의 차이는 장기간의 마취에 의해 영향을 받을 수 있다.

[표 C2.1.3.]

미니 돼지에서 트롬복세인 유사체 U46619 유발 PAH 하에 흡입 적용 후 PAP 및 BP 대 기준선의 변화%(분무 시작 전 5 분 간격)에 대한 비히클 용액, 비교예 11, 비교예 4 및 비교예 5(100 μg/kg 의 공칭 용량의 모든 화합물)의 효과. 데이터는 각 개별 동물에 대한 변화%이다.

| | 비히클 | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 시간 [분] | BP 변화% 대 기준선 | | | | PAP 변화% 대 기준선 | | | |
| 80 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| 90 | 101.3 | 97.8 | 103.4 | 101.0 | 103.5 | 107.8 | 101.7 | 103.0 |
| 100 | 104.0 | 98.5 | 101.7 | 101.0 | 106.9 | 104.4 | 100.8 | 102.8 |
| 110 | 105.3 | 100.0 | 103.4 | 102.1 | 108.8 | 97.8 | 101.4 | 106.0 |
| 120 | 109.3 | 98.5 | 106.0 | 101.0 | 111.1 | 99.0 | 101.8 | 105.4 |
| 130 | 106.7 | 95.5 | 104.3 | 100.0 | 111.7 | 106.8 | 101.1 | 106.2 |
| 140 | 106.7 | 92.5 | 105.1 | 100.0 | 112.2 | 111.7 | 100.8 | 109.4 |
| 150 | 109.3 | 92.5 | 104.3 | 100.0 | 114.1 | 113.1 | 101.1 | 110.8 |
| 160 | 110.7 | 92.5 | 103.4 | 100.0 | 114.3 | 115.3 | 100.4 | 111.7 |
| 170 | 109.3 | 93.3 | 103.4 | 101.0 | 114.5 | 115.5 | 100.3 | 111.6 |
| 180 | 112.0 | 92.5 | 101.7 | 100.0 | 115.4 | 117.2 | 101.1 | 111.5 |
| 190 | 112.0 | 91.0 | 100.9 | 100.0 | 114.7 | 118.0 | 100.9 | 111.9 |
| 200 | 113.3 | 92.5 | 98.3 | 99.0 | 113.8 | 118.7 | 100.2 | 112.8 |
| 210 | 113.3 | 89.6 | 99.1 | 99.0 | 113.8 | 119.2 | 101.0 | 113.9 |
| 220 | 113.3 | 89.6 | 98.3 | 100.0 | 113.2 | 118.7 | 101.0 | 116.1 |
| 230 | 114.7 | 89.6 | 99.1 | 101.0 | 113.0 | 118.9 | 101.2 | 115.0 |
| 240 | 114.7 | 89.6 | 97.4 | 100.0 | 112.7 | 119.2 | 102.1 | 115.1 |
| 250 | 116.0 | 91.0 | 94.9 | 101.0 | 112.4 | 119.9 | 104.1 | 116.8 |
| 260 | 117.3 | 89.6 | 97.4 | 99.0 | 112.3 | 121.4 | 102.7 | 117.4 |
| 270 | 116.0 | 89.6 | 96.6 | 99.0 | 110.5 | 120.6 | 102.7 | 118.1 |
| 280 | 118.7 | 86.6 | 95.7 | 96.9 | 111.5 | 121.4 | 103.2 | 118.4 |
| 290 | 117.3 | 85.1 | 94.9 | 94.8 | 110.9 | 119.4 | 103.9 | 119.1 |
| 300 | 116.0 | 88.1 | 94.9 | 93.8 | 109.9 | 119.9 | 104.9 | 120.4 |
| 310 | 117.3 | 85.1 | 94.9 | 89.7 | 111.8 | 121.1 | 105.2 | 119.0 |
| 320 | 116.0 | 85.8 | 94.0 | 85.6 | 111.8 | 118.4 | 105.2 | 118.3 |
| 330 | 116.0 | 85.8 | 94.0 | 79.4 | 110.3 | 118.0 | 105.8 | 117.0 |

[1127]

[1128]

| | 비교예 5 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 시간 [분] | BP 변화% 대 기준선 | | | PAP 변화% 대 기준선 | | |
| 80 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| 90 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 101.5 | 99.2 | 102.0 |
| 100 | 99.1 | 97.7 | 101.8 | 98.0 | 90.0 | 93.8 |
| 110 | 99.1 | 97.7 | 100.0 | 91.7 | 86.4 | 79.0 |
| 120 | 99.1 | 96.6 | 97.3 | 90.0 | 86.1 | 73.7 |
| 130 | 98.1 | 97.7 | 97.3 | 87.6 | 88.6 | 72.9 |
| 140 | 98.1 | 98.9 | 97.3 | 87.1 | 93.0 | 73.7 |
| 150 | 95.3 | 100.0 | 97.3 | 87.6 | 95.0 | 75.1 |
| 160 | 96.2 | 101.1 | 98.2 | 88.7 | 96.4 | 77.8 |
| 170 | 95.3 | 101.1 | 96.4 | 89.8 | 97.8 | 79.2 |
| 180 | 95.3 | 101.1 | 97.3 | 90.0 | 100.6 | 81.5 |
| 190 | 94.3 | 102.3 | 96.4 | 90.9 | 101.9 | 81.9 |
| 200 | 92.5 | 103.4 | 95.5 | 91.4 | 102.8 | 85.2 |
| 210 | 91.5 | 102.3 | 96.4 | 92.7 | 104.2 | 88.1 |
| 220 | 91.5 | 103.4 | 96.4 | 94.5 | 105.8 | 91.3 |
| 230 | 91.5 | 103.4 | 94.6 | 95.1 | 106.1 | 93.1 |
| 240 | 90.6 | 102.3 | 94.6 | 95.5 | 105.8 | 92.9 |
| 250 | 90.6 | 102.3 | 94.6 | 96.5 | 105.8 | 94.3 |
| 260 | 89.6 | 101.1 | 93.8 | 98.1 | 106.4 | 95.5 |
| 270 | 90.6 | 103.4 | 93.8 | 98.6 | 107.5 | 95.9 |
| 280 | 89.6 | 100.0 | 93.8 | 98.6 | 106.4 | 97.2 |
| 290 | 88.7 | 102.3 | 92.9 | 99.6 | 105.8 | 98.4 |
| 300 | 89.6 | 100.0 | 92.0 | 100.1 | 107.0 | 98.6 |
| 310 | 89.6 | 100.0 | 91.1 | 101.7 | 107.5 | 99.6 |
| 320 | 89.6 | 105.7 | 91.1 | 102.8 | 109.5 | 100.1 |
| 330 | 89.6 | 98.9 | 89.3 | 102.9 | 106.1 | 99.3 |

| | 비교예 11 | | | | | | 비교예 4 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 시간 [분] | BP 변화% 대 기준선 | | | PAP 변화% 대 기준선 | | | BP 변화% 대 기준선 | | | PAP 변화% 대 기준선 | | |
| 80 | 103.2 | 100.0 | 100.1 | 103.3 | 100.0 | 98.5 | 101.1 | 101.2 | 101.0 | 102.0 | 96.2 | 97.5 |
| 90 | 98.8 | 98.2 | 100.1 | 98.8 | 102.2 | 99.6 | 98.7 | 100.3 | 101.0 | 100.2 | 102.2 | 100.2 |
| 100 | 101.0 | 100.0 | 100.1 | 99.4 | 97.3 | 97.5 | 101.1 | 100.3 | 98.3 | 100.0 | 93.1 | 96.4 |
| 110 | 98.8 | 99.1 | 98.2 | 94.0 | 90.4 | 94.4 | 99.9 | 102.2 | 98.3 | 97.2 | 88.9 | 89.8 |
| 120 | 98.8 | 98.2 | 98.2 | 87.4 | 80.2 | 88.8 | 101.1 | 101.2 | 101.9 | 86.5 | 86.2 | 86.0 |
| 130 | 98.8 | 98.2 | 99.2 | 84.3 | 75.6 | 86.1 | 99.9 | 99.4 | 100.1 | 77.5 | 78.6 | 84.6 |
| 140 | 98.8 | 96.5 | 102.0 | 82.2 | 69.4 | 82.1 | 99.9 | 99.4 | 100.1 | 76.3 | 77.7 | 81.3 |
| 150 | 97.7 | 95.6 | 103.0 | 80.0 | 67.4 | 77.3 | 99.9 | 98.5 | 100.1 | 77.3 | 75.0 | 78.7 |
| 160 | 98.8 | 93.9 | 101.1 | 78.2 | 66.2 | 74.6 | 99.9 | 96.7 | 99.2 | 75.5 | 71.4 | 77.3 |
| 170 | 98.8 | 95.6 | 99.2 | 78.1 | 65.9 | 72.4 | 101.1 | 97.6 | 99.2 | 72.1 | 71.9 | 75.1 |
| 180 | 97.7 | 92.1 | 99.2 | 78.5 | 62.7 | 72.2 | 102.3 | 95.8 | 99.2 | 74.0 | 68.0 | 75.9 |
| 190 | 98.8 | 91.2 | 96.3 | 77.0 | 61.7 | 68.1 | 102.3 | 95.8 | 99.2 | 74.5 | 65.0 | 77.1 |
| 200 | 99.9 | 90.4 | 98.2 | 77.0 | 62.5 | 68.2 | 102.3 | 94.0 | 99.2 | 70.1 | 70.6 | 77.2 |
| 210 | 98.8 | 90.4 | 97.3 | 76.5 | 62.0 | 67.9 | 103.5 | 94.0 | 99.2 | 70.8 | 65.6 | 76.8 |
| 220 | 101.0 | 90.4 | 97.3 | 77.2 | 61.2 | 68.1 | 105.9 | 95.8 | 98.3 | 77.8 | 66.7 | 75.3 |
| 230 | 99.9 | 90.4 | 96.3 | 76.3 | 61.2 | 67.7 | 107.1 | 94.9 | 97.4 | 82.5 | 71.3 | 73.9 |
| 240 | 98.8 | 89.5 | 95.4 | 76.5 | 62.5 | 67.8 | 107.1 | 94.0 | 97.4 | 81.0 | 67.4 | 75.0 |
| 250 | 98.8 | 89.5 | 95.4 | 77.6 | 63.0 | 69.1 | 109.4 | 94.9 | 98.3 | 79.0 | 72.2 | 75.0 |
| 260 | 97.7 | 87.7 | 95.4 | 77.4 | 62.0 | 67.4 | 107.1 | 94.9 | 98.3 | 75.0 | 72.7 | 76.7 |
| 270 | 96.6 | 86.8 | 99.2 | 77.5 | 61.5 | 67.9 | 107.1 | 94.9 | 97.4 | 70.3 | 71.1 | 78.4 |
| 280 | 96.6 | 86.8 | 96.3 | 77.5 | 63.0 | 68.1 | 107.1 | 94.9 | 99.2 | 65.8 | 75.6 | 79.7 |
| 290 | 97.7 | 86.8 | 94.4 | 77.3 | 62.5 | 67.8 | 107.1 | 94.0 | 98.3 | 68.3 | 73.4 | 79.9 |
| 300 | 96.6 | 85.1 | 93.4 | 78.1 | 63.0 | 67.3 | 107.1 | 94.9 | 99.2 | 69.1 | 76.2 | 79.6 |
| 310 | 95.5 | 83.3 | 93.4 | 76.7 | 60.5 | 68.1 | 107.1 | 94.9 | 98.3 | 62.8 | 79.9 | 79.5 |
| 320 | 95.5 | 81.6 | 92.5 | 75.6 | 63.2 | 67.7 | 104.7 | 94.9 | 99.2 | 61.8 | 76.5 | 81.3 |
| 330 | 95.5 | 79.8 | 92.5 | 76.5 | 63.0 | 67.6 | 107.1 | 94.0 | 101.0 | 63.1 | 77.9 | 83.3 |

[1129]

[1130] **인간에서의 효과 지속 시간의 예측**

[1131] 인간 연구에 대한 작용 지속 시간의 예측과 관련하여, 비교예 11을 본 발명자들이 임상적 참조로 사용했던 Ventavis®(= 일로프로스트, 10 ㎍/㎏의 공칭 용량)에 대한 흡입 적용 후 PAH 미니 돼지 모델에서 비교하였다. Ventavis®는 약 40분의 최대 작용 지속 시간을 나타내었다. 비교예 11의 모든 용량은 전체 240분의 관찰 간격 동안 용량 의존적 효능을 나타내었다(도 50 참조). 따라서, 이 전임상 동물 모델에서 작용 지속 시간은 Ventavis에 비해 6배 더 길었다. 임상 연구에서, Ventavis는 혈류역학(PVR)에 대해 약 60분의 작용 지속 시간을 나타내었으며(참조문헌: Favorable Effects of Inhaled Treprostinil in Severe Pulmonary Hypertension Results From Randomized Controlled Pilot Studies Robert Voswinckel, MD,* Beate Enke, MD,* Frank Reichenberger, MD,* Markus Kohstall, MD,* Andree Kreckel, MD,* Stefanie Krick, MD,* Henning Gall, MD,* Tobias Gessler, MD, PHD,* Thomas Schmehl, PHD,* Hossein A. Ghofrani, MD,* Ralph Theo Schermuly, PHD,* Friedrich Grimminger, MD, PHD,* Lewis J. Rubin, MD,† Werner Seeger, MD,* Horst Olschewski, MD*‡ Journal of the American College of Cardiology Vol. 48, No. 8, 2006), 이는 본 발명자들이 관찰한 약 40분의 작용 지속 시간과 양호한 상관관계가 있다.

[1132] 비교예 11의 작용 지속 시간이 PAH 미니 돼지 모델과 인간 간에 비교 가능하다는 가정하에, Ventavis에 대해 유사하게 나타내고 기술된 바와 같이, 인간에서 비교예 11의 작용 지속 시간은 적어도 6시간 또는 심지어 그보다 긴 것으로 추정된다.

**[표 C.2.1.4]**

**PAH 미니 돼지 모델에서 흡입 적용 후 비히클 용액, 비교예 11(10 μg/kg, 30 μg/kg 및 100 μg/kg의 공칭 용량) 및 벤타비스(10 μg/kg의 공칭 용량)의 효과. PAP 대 기준선의 변화%(분무 시작 전 10분 간격). 데이터는 평균 ± SD이다.**

| PAP 변화% 대 초기값 | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 시간 | 비히클 n=4 | | Ventavis® n=3 | | 비교예 11 10 μg/kg n=3 | | 비교예 11 30 μg/kg n=3 | | 비교예 11 100 μg/kg n=3 | |
| | 평균 | SD | 평균 | SD | 평균 | SD | 평균 | SD | 평균 | SD |
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 10 | -0.2 | 2.7 | -30.3 | 9.0 | 0.6 | 0.5 | 0.3 | 0.6 | -2.1 | 2.7 |
| 20 | -0.4 | 6.3 | -20.7 | 21.6 | 0.2 | 0.3 | -2.0 | 1.0 | -7.2 | 3.8 |
| 30 | 0.5 | 6.5 | -6.9 | 13.5 | -0.7 | 0.4 | -4.6 | 0.8 | -14.6 | 6.0 |
| 40 | 2.4 | 4.1 | 1.7 | 2.9 | -1.5 | 2.2 | -7.8 | 0.9 | -18.1 | 6.9 |
| 50 | 4.3 | 4.0 | 4.9 | 0.9 | -2.3 | 2.7 | -9.8 | 0.6 | -22.2 | 8.6 |
| 60 | 5.6 | 4.6 | | | -3.5 | 3.3 | -11.8 | 1.0 | -25.1 | 7.9 |
| 70 | 6.2 | 5.2 | | | -4.2 | 3.2 | -14.1 | 0.7 | -27.0 | 7.4 |
| 80 | 6.2 | 5.2 | | | -3.7 | 4.2 | -14.2 | 0.7 | -27.9 | 7.3 |
| 90 | 7.0 | 5.3 | | | -4.3 | 4.6 | -14.4 | 0.2 | -28.9 | 9.1 |
| 100 | 7.0 | 5.3 | | | -5.3 | 4.9 | -14.8 | 0.3 | -31.1 | 8.8 |
| 110 | 7.0 | 5.7 | | | -6.2 | 4.9 | -15.3 | 0.3 | -30.8 | 8.4 |
| 120 | 7.6 | 5.5 | | | -6.7 | 5.4 | -15.3 | 1.0 | -31.3 | 8.4 |
| 130 | 7.9 | 5.9 | | | -6.2 | 4.9 | -15.5 | 1.9 | -31.2 | 9.1 |

[1133]

| | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 140 | 7.7 | 5.5 | | | -7 | 5.0 | -15.3 | 2.2 | -31.6 | 8.7 |
| 150 | 7.9 | 5.1 | | | -7.6 | 5.3 | -16.3 | 1.7 | -31.1 | 8.2 |
| 160 | 8.9 | 4.8 | | | -7.6 | 6.1 | -16.3 | 2.3 | -30.1 | 8.5 |
| 170 | 9 | 5.8 | | | -8.2 | 5.9 | -14.9 | 2.1 | -31.1 | 8.9 |
| 180 | 8.6 | 6.0 | | | -8.0 | 4.4 | -14.7 | 2.1 | -31.1 | 9.2 |
| 190 | 9.2 | 6.0 | | | -7.8 | 4.7 | -15.1 | 2.1 | -30.5 | 8.5 |
| 200 | 8.9 | 5.7 | | | -7.3 | 3.6 | -15.3 | 2.6 | -30.9 | 8.6 |
| 210 | 9.4 | 6.0 | | | -7.5 | 4.5 | -13.8 | 2.3 | -30.6 | 8.9 |
| 220 | 9.9 | 5.3 | | | -7.2 | 3.7 | -13.6 | 2.2 | -31.6 | 9.2 |
| 230 | 9.1 | 4.7 | | | -7.2 | 3.4 | -12.8 | 2.4 | -31.2 | 7.4 |
| 240 | 8.4 | 4.1 | | | -7.6 | 2.7 | -13.4 | 1.9 | -31.0 | 8.0 |

[1134]

[1135] **인간 용량의 예측**

[1136] 인간 용량 추정치를 생성하기 위해, 침착 폐 용량을 결정하기 위해 튜브 끝에 흡수 필터를 부착한 점을 제외하고 비교예 11에 대한 PAH 미니 돼지 모델에서의 실험을 반복하였다. 비교예 11의 분무는 공칭 적용된 용량의 3% 내지 6%의 분무 효율을 초래하였다. 필터에 침착된 에어로졸 분획의 산술 평균은 필터 실험의 모든 결과를 기준으로 5%이며, 그 결과 상대 폐 침착 용량은 약 0.15 μg/kg(3 μg/kg의 공칭 용량), 0.5 μg/kg(10 μg/kg의 공칭 용량), 1.5 μg/kg(30 μg/kg의 공칭 용량) 및 5 μg/kg(100 μg/kg의 공칭 용량)이다. PAP의 5% 감소를 위한 최소 유효 공칭 용량을 3 μg/kg로 가정하고 평균 분무 효율을 5%로 가정하면, 최소 유효 침착 폐 용량은 PAH 미니 돼지 모델을 기준으로 0.15 μg/kg으로 간주된다. 따라서, 체중이 60kg인 인간 환자의 경우, 다양한 단백질 결합의 효과(표 2.1.5 참조)가 상정되는지 여부에 따라 최소 유효 폐 침착 용량은 9μg 내지 41μg이다. 미니 돼지 모델에서 100 μg/kg을 유효 용량으로 고려하면, 300μg 내지 1370μg의 폐 침착 용량이 유효 용량으로 상정되며, 다시 상이한 종간 단백질 결합에 대한 고려 사항에 따라 달라진다.

[표 C2.1.5.]

단백질 결합의 종간 차이를 고려하거나 고려하지 않은 유효 폐 용량

| 미니 돼지의 상대 폐 침착 용량 [μg/kg] | 60 kg 인간의 총 폐 침착 용량 [μg] | |
|---|---|---|
| | 단백질 결합의 종간 차이가 고려되지 않음[a] | 단백질 결합의 종간 차이가 고려됨[b] |
| 0.15 μg/kg (3 μg/kg 공칭 용량) | *9* | *41* |
| 0.50 μg/kg (10 μg/kg 공칭 용량) | *30* | *137* |
| 1.5 μg/kg (30 μg/kg 공칭 용량) | *90* | *410* |
| 5.0 μg/kg (100 μg/kg 공칭 용량) | *300* | *1370* |

[a] 계산(미니 돼지의 상대 폐 침착 용량 × 60 kg)
[b] 계산(미니 돼지의 상대 폐 침착 용량 × 60 kg × 4.55(미니 돼지(혈장 fu 0.348%)/인간(혈장 fu 0.0764%)에 결합되지 않은 분획의 비)

[1137]

[1138] **산화 스트레스 조건하에서의 효과**

[1139] 다양한 심혈관 장애에 존재하는 것으로 추정되는 산화 스트레스 또는 낮은 NO 농도 조건을 시뮬레이션하기 위해, 비교예 11을 ODQ(sGC 저해제) 또는 L-NAME(NOS 저해제)에 의한 전처리 유무에 따라 평가하였다. PAH 조건하에서, 비교예 11(30 μg/kg ND)은 BP에 어떠한 효과도 주지 않고 PAP에 대한 선택적 감소를 나타내었다(도 51 및 도 52 참조). ODQ 또는 L-NAME의 전처리는 비교예 11에 의한 전신 BP에 대한 영향 없이 PAP의 향상된 감소를 가져왔다. 대조적으로, 산화 스트레스 또는 낮은 NO 농도 조건하에서 Ventavis®의 효과는 향상되지 않았다. 또한, 이러한 병태생리학적 조건하에서 비교예 11의 작용 지속 시간은 Ventavis®에 비해 훨씬 더 길었다.

[표 C2.1.6]

PAH 미니 돼지 모델에서 Ventavis®(10 μ g/kg 공칭 용량), 비히클 용액 및 비교예 11(30 μ g/kg 공칭 용량) 및 흡입 적용 후의 효과. 데이터는 각 동물의 절대 숫자로 표시된다.

| | 전처리하지 않은 동물 | | | | | | L-NAME 전처리한 동물 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 시간 | PAP | | | BP | | | PAP | | | BP | | |
| 50 | 37.2 | 36.0 | 37.3 | 105.0 | 106.0 | 110.0 | 36.5 | 37.8 | 40.3 | 103.0 | 130.0 | 115.0 |
| 60 | 37.5 | 36.8 | 38.6 | 103.0 | 106.0 | 110.0 | 40.7 | 38.7 | 40.2 | 104.0 | 127.0 | 115.0 |
| 70 | 26.1 | 28.2 | 29.6 | 107.0 | 109.0 | 116.0 | 31.7 | 27.4 | 28.7 | 105.0 | 133.0 | 125.0 |
| 80 | 34.7 | 36.7 | 37.4 | 102.0 | 110.0 | 113.0 | 41.2 | 33.5 | 29.7 | 106.0 | 131.0 | 123.0 |
| 90 | 38.9 | 38.9 | 41.2 | 99.0 | 109.0 | 111.0 | 42.2 | 37.9 | 32.1 | 102.0 | 124.0 | 121.0 |
| 100 | 37.9 | 39.2 | 41.9 | 98.0 | 106.0 | 108.0 | 41.5 | 39.6 | 38.9 | 101.0 | 124.0 | 117.0 |
| 110 | 38.4 | 39.5 | 42.2 | 95.0 | 105.0 | 106.0 | 41.5 | 41.0 | 41.0 | 101.0 | 125.0 | 114.0 |
| 120 | 39.4 | 39.9 | 42.1 | 95.0 | 106.0 | 107.0 | 41.5 | 40.7 | 43.4 | 101.0 | 126.0 | 114.0 |
| 130 | 39.3 | 39.3 | 42.1 | 94.0 | 105.0 | 107.0 | 41.0 | 40.3 | 40.7 | 100.0 | 128.0 | 116.0 |
| 140 | 39.0 | 39.9 | 42.4 | 92.0 | 106.0 | 106.0 | 41.2 | 41.3 | 41.7 | 102.0 | 129.0 | 116.0 |
| 150 | 40.2 | 39.3 | 43.3 | 92.0 | 107.0 | 107.0 | 42.1 | 41.2 | 41.1 | 102.0 | 128.0 | 114.0 |
| 160 | 40.6 | 39.2 | 43.3 | 92.0 | 109.0 | 108.0 | 41.0 | 41.0 | 39.8 | 102.0 | 130.0 | 119.0 |
| 170 | 39.7 | 38.0 | 42.6 | 90.0 | 108.0 | 108.0 | 39.5 | 36.2 | 34.6 | 103.0 | 135.0 | 123.0 |
| 180 | 38.5 | 37.1 | 41.5 | 90.0 | 108.0 | 108.0 | 38.9 | 29.1 | 30.8 | 104.0 | 139.0 | 127.0 |
| 190 | 37.0 | 35.9 | 40.3 | 90.0 | 107.0 | 108.0 | 38.0 | 25.9 | 28.4 | 104.0 | 137.0 | 127.0 |
| 200 | 36.5 | 35.2 | 39.0 | 89.0 | 109.0 | 109.0 | 36.8 | 24.6 | 28.1 | 104.0 | 135.0 | 129.0 |
| 210 | 35.6 | 34.2 | 38.5 | 89.0 | 108.0 | 109.0 | 36.5 | 23.9 | 26.6 | 105.0 | 133.0 | 127.0 |
| 220 | 34.7 | 33.9 | 36.8 | 88.0 | 110.0 | 108.0 | 36.6 | 23.8 | 25.5 | 107.0 | 131.0 | 127.0 |
| 230 | 34.8 | 33.4 | 37.1 | 87.0 | 108.0 | 108.0 | 35.5 | 23.6 | 25.6 | 108.0 | 127.0 | 129.0 |
| 240 | 34.5 | 33.6 | 37.0 | 87.0 | 109.0 | 108.0 | 35.0 | 24.0 | 25.0 | 106.0 | 128.0 | 128.0 |
| 250 | 34.3 | 33.5 | 36.7 | 86.0 | 110.0 | 109.0 | 34.5 | 23.5 | 24.8 | 106.0 | 126.0 | 130.0 |
| 260 | 34.1 | 33.3 | 36.5 | 87.0 | 109.0 | 110.0 | 34.6 | 24.2 | 24.7 | 107.0 | 126.0 | 130.0 |
| 270 | 34.0 | 33.6 | 36.2 | 86.0 | 108.0 | 110.0 | 34.1 | 24.0 | 24.3 | 104.0 | 126.0 | 129.0 |
| 280 | 34.5 | 33.5 | 35.6 | 88.0 | 109.0 | 109.0 | 33.4 | 23.7 | 24.4 | 103.0 | 125.0 | 129.0 |
| 290 | 34.7 | 33.6 | 35.5 | 88.0 | 108.0 | 110.0 | 34.4 | 23.4 | 24.2 | 104.0 | 126.0 | 128.0 |
| 300 | 34.1 | 33.2 | 35.4 | 86.0 | 107.0 | 111.0 | 34.2 | 24.1 | 24.0 | 105.0 | 125.0 | 127.0 |
| 310 | 34.0 | 33.6 | 35.1 | 85.0 | 107.0 | 109.0 | 33.3 | 23.6 | 24.3 | 103.0 | 125.0 | 128.0 |
| 320 | 34.5 | 34.0 | 35.8 | 85.0 | 108.0 | 109.0 | 33.8 | 23.1 | 24.0 | 104.0 | 125.0 | 126.0 |
| 330 | 34.8 | 34.0 | 35.9 | 85.0 | 108.0 | 109.0 | 34.1 | 22.8 | 23.9 | 105.0 | 126.0 | 125.0 |
| 340 | 34.3 | 34.1 | 35.8 | 85.0 | 108.0 | 109.0 | 33.7 | 23.4 | 24.1 | 104.0 | 126.0 | 125.0 |
| 350 | 33.8 | 34.4 | 35.7 | 84.0 | 108.0 | 109.0 | 33.7 | 23.7 | 23.8 | 103.0 | 126.0 | 123.0 |
| 360 | 34.3 | 34.9 | 36.6 | 85.0 | 108.0 | 112.0 | 34.0 | 25.3 | 23.9 | 103.0 | 124.0 | 122.0 |
| 370 | 35.2 | 34.5 | 36.3 | 86.0 | 106.0 | 113.0 | 34.0 | 22.3 | 24.0 | 105.0 | 122.0 | 122.0 |
| 380 | 35.1 | 35.2 | 36.6 | 85.0 | 109.0 | 113.0 | 34.8 | 24.0 | 24.0 | 101.0 | 124.0 | 122.0 |
| 390 | 34.7 | 34.8 | 36.7 | 86.0 | 106.0 | 112.0 | 35.0 | 25.9 | 25.2 | 106.0 | 125.0 | 124.0 |

[1140]

| | ODQ 전처리한 동물 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 시간 | PAP | | | BP | | |
| 50 | 37.5 | 38.2 | 39.8 | 98.0 | 107.0 | 85.0 |
| 60 | 37.6 | 39.8 | 37.7 | 95.0 | 107.0 | 89.0 |
| 70 | 33.6 | 26.4 | 25.9 | 97.0 | 103.0 | 92.0 |
| 80 | 37.4 | 32.8 | 32.1 | 98.0 | 105.0 | 92.0 |
| 90 | 38.5 | 37.5 | 38.2 | 100.0 | 104.0 | 92.0 |
| 100 | 38.8 | 40.6 | 39.2 | 101.0 | 104.0 | 93.0 |
| 110 | 39.3 | 39.5 | 40.0 | 103.0 | 103.0 | 94.0 |
| 120 | 38.2 | 40.6 | 39.6 | 104.0 | 102.0 | 95.0 |
| 130 | 38.1 | 38.3 | 38.9 | 103.0 | 101.0 | 95.0 |
| 140 | 38.5 | 40.4 | 40.2 | 104.0 | 100.0 | 94.0 |
| 150 | 38.8 | 39.6 | 40.2 | 107.0 | 100.0 | 94.0 |
| 160 | 39.6 | 40.1 | 40.9 | 109.0 | 100.0 | 94.0 |
| 170 | 37.2 | 35.4 | 38.0 | 108.0 | 99.0 | 95.0 |
| 180 | 35.2 | 34.5 | 36.6 | 108.0 | 99.0 | 96.0 |
| 190 | 33.8 | 31.5 | 32.3 | 107.0 | 100.0 | 96.0 |
| 200 | 32.1 | 30.6 | 30.2 | 107.0 | 101.0 | 95.0 |
| 210 | 31.0 | 28.4 | 31.6 | 106.0 | 99.0 | 97.0 |
| 220 | 31.4 | 27.5 | 31.1 | 106.0 | 98.0 | 97.0 |
| 230 | 29.9 | 26.3 | 31.7 | 106.0 | 97.0 | 98.0 |
| 240 | 30.6 | 25.0 | 30.7 | 106.0 | 96.0 | 98.0 |
| 250 | 29.4 | 25.6 | 31.4 | 107.0 | 96.0 | 100.0 |
| 260 | 30.1 | 24.0 | 29.3 | 109.0 | 95.0 | 97.0 |
| 270 | 29.4 | 23.7 | 31.4 | 107.0 | 95.0 | 98.0 |
| 280 | 29.6 | 22.8 | 30.8 | 109.0 | 92.0 | 99.0 |
| 290 | 29.5 | 23.2 | 33.0 | 109.0 | 91.0 | 96.0 |
| 300 | 29.3 | 22.3 | 30.6 | 105.0 | 89.0 | 101.0 |
| 310 | 29.6 | 22.9 | 32.4 | 105.0 | 89.0 | 102.0 |
| 320 | 29.5 | 21.4 | 31.7 | 104.0 | 86.0 | 101.0 |
| 330 | 29.3 | 23.4 | 32.0 | 105.0 | 85.0 | 101.0 |
| 340 | 30.7 | 21.8 | 32.4 | 108.0 | 83.0 | 100.0 |
| 350 | 30.8 | 22.8 | 32.3 | 108.0 | 83.0 | 100.0 |
| 360 | 31.4 | 21.0 | 32.7 | 108.0 | 80.0 | 100.0 |
| 370 | 31.7 | 22.6 | 30.6 | 109.0 | 82.0 | 98.0 |
| 380 | 31.6 | 21.3 | 31.9 | 109.0 | 80.0 | 97.0 |
| 390 | 32.1 | 22.2 | 31.4 | 109.0 | 79.0 | 97.0 |

[1141]

[1142] **PAH에서의 표준 치료(SoC)와 비교한 효과**

[1143] PAH 미니 돼지 모델에서 흡입된 비교예 11의 효능을 전신 적용된 보센탄, 실데나필 및 리오시구아트와 비교하였다(도 53a 참조). 보센탄은 PAP에 약간의 영향만을 미치고 BP를 감소시키는 반면, 실데나필 및 리오시구아트의 주입은 PAP 및 BP를 모두 감소시켰다. 흡입된 비교예 11은 BP에 대한 영향은 없거나 미미하면서 PAP에 대해서는 유사하거나(30 ㎍/kg) 심지어 더 큰(100 ㎍/kg) 효과를 나타내었다.

[1144] 따라서, 비교예 11의 흡입 적용은 표준 치료에 비해 전신 효과가 방지되므로 분명한 이점을 제공한다. 비교예 11(30 ㎍/kg)은 보센탄, 실데나필 또는 리오시구아트와 병용하였을 때 BP에 대한 추가적인 효과 없이 비교예 11 처리 단독과 비교하여 PAP에 관한 효능을 유지하였다(도 53b 참조).

[표 C2.1.7.A]

전신 적용된 보센탄(1 mg/kg), 실데나필(300 μg/kg/h) 및 리오시구아트(3 μg/kg/h)와 비교하여 미니 돼지에서 트롬복세인 유사체 U46619 유발 PAH하에 흡입 적용 후 비교예 11(30 μg/kg 및 100 μg/kg의 공칭 용량)의 PAP 및 BP의 감소%에 대한 효과. 데이터는 각 동물에 대한 변화%이다.

| | PAP 감소% | | | | BP 감소% | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 보센탄 1 mg/kg | -3.7 | 3.9 | -7.7 | -16.0 | -6.7 | -15.0 | -10.3 | -12.7 |
| 실데나필 300 μg/kg/h | -15.3 | -34.3 | -16.1 | | -10.6 | -6.1 | -14.5 | |
| 리오시구아트 3 μg/kg/h | -9.1 | -9.1 | -16.8 | | -0.3 | -8.8 | -10.9 | |
| 비교예 11 30 μg/kg | -19.9 | -22.8 | -21.7 | | -6.8 | 1.6 | 3.5 | |
| 비교예 11 100 μg/kg | -33.1 | -45.1 | -38.2 | | -4.5 | -9.9 | -3.1 | |

[1145]

[표 C2.1.7.B]

미니 돼지에서 트롬복세인 유사체 U46619 유발 PAH하에 단독으로 또는 전신 적용된 보센탄(1 mg/kg), 실데나필(300 μg/kg/h) 및 리오시구아트(3 μg/kg/h)와 함께 흡입 적용 후 비교예 11(30 μg/kg의 공칭 용량)의 PAP 및 BP의 감소%에 대한 효과. 데이터는 각 동물에 대한 변화%이다.

| | PAP 감소% | | | BP 감소% | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 보센탄 1 mg/kg 과 함께 비교예 11 30 μg/kg | -29.7 | -27.1 | | -12.8 | 3.6 | |
| 실데나필 300 μg/kg/h 와 함께 비교예 11 30 μg/kg | -33.6 | -36.9 | -42.8 | -6.9 | -6.4 | 1.2 |
| 리오시구아트 3 μg/kg/h 와 함께 비교예 11 30 μg/kg | -29.7 | -24.2 | -26.3 | 3.1 | -1.1 | 11.5 |
| 비교예 11 30 μg/kg | -19.9 | -22.8 | -21.7 | -6.8 | 1.6 | 3.5 |

[1146]

[1147] **건조 분말 제형의 효과**

[1148] 화합물 용액의 분무 후 비교예 11의 효과를 특성 규명한 후, 추가 단계에서 다양한 건조 분말 락토스 제형(표 C2.1.8)의 흡입 적용 후 PAP 및 BP에 대한 비교예 11의 결정질 형태, 예를 들어, 세스퀴수화물, 예를 들어, 실시예 6e의 효과를 마취된 PAH 미니 돼지에서 연구하였다.

**[표 C2.1.8]**

**미니 돼지 실험에 적용된 비교예 11 의 결정질 형태, 예를 들어, 세스퀴수화물, 예를 들어, 실시예 6e 의 건조 분말 제형**

| 제형 | 약물 로드% (w/w) | 동물당 적용된 건조 분말/약물 용량 | 적용된 비교예 11 의 결정질 형태의 용량 |
|---|---|---|---|
| 락토스 내 비교예 11 의 결정질 형태의 락토스 제형 I | 2 | 1.5 mg/ 30 µg | 7.5 µg/kg |
| 락토스 내 비교예 11 의 결정질 형태의 락토스 제형 II | 6 | 1.5 mg/ 90 µg | 22.5 µg/kg |
| 미분화된 세스퀴수화물 실시예 6e | 100 | 1.5 mg/ 1500 µg | 375 µg/kg |

w/w: 중량/중량

[1149]

[1150] 1.5mg/4kg 동물 중량의 락토스 비히클(LH300/LH200 20/78 또는 LH300/LH200 20/80), 락토스 제형 I(2중량%의 비교예 11의 결정질 형태를 포함하는 LH300/LH200 20/78), 락토스 제형 II(6중량%의 비교예 11의 결정질 형태 또는 비교예 11의 미분화된 결정질 형태, 예를 들어, 세스퀴수화물, 예를 들어, 실시예 6e를 포함하는 LH300/LH200 20/80)를 공기 펌프가 부착된 PennCentury® 건조 분말 주입기를 통해 기관내로(i.t.) 적용하였다. 모든 동물에서, 락토스 적용은 BP에 어떠한 영향도 주지 않고 PAP를 증가시켰다(도 54 내지 도 57 참조). 락토스 제형 I(2w/w%), 락토스 제형 II(6w/w%) 또는 비교예 11의 미분화된 결정질 형태, 예를 들어, 실시예 6e의 세스퀴수화물의 i.t. 적용 후, BP에 어떠한 영향도 주지 않고 PAP의 감소가 관찰되었다(도 54 내지 도 56 참조). 도 57에 도시된 바와 같이, 효과의 개시는 i.t. 적용 후에 락토스 제형 I(2w/w%)의 경우 대략 190분 후, 락토스 제형 II(6w/w%)의 경우 대략 170분 후, 미분화된 실시예 6e의 세스퀴수화물의 경우 대략 80분 후에 최대 효과에 느리게 도달하였다. PAP에 대한 선택적 효과는 전체 4시간의 관찰 간격 동안 모든 용량에 대해 지속되었다. 이러한 실험 조건하에 이 동물 모델에서 달성할 수 있는 최대 효과는 락토스 제형 II뿐만 아니라 미분화된 실시예 6e의 세스퀴수화물을 사용하여 이 모델에서 달성되었다. 락토스 제형 I이 이미 효과적이었기 때문에, 비교예 11뿐만 아니라 이의 유사다형성 형태, 예를 들어, 세스퀴수화물 및 일수화물 I 또는 일수화물 II(화학식 I의 화합물의 다양한 유사다형성 형태의 유사한 효능은 아래 테스트에 나타나 있음)의 MED는 7.5 ㎍/kg 미만이며, 이는 액체 용액(MED 3 ㎍/kg)을 사용한 인간 용량 예측 도출을 위한 실험과 잘 일치한다. 기술적 한계로 인해 더 낮은 용량은 적용할 수 없었다.

[표 C2.1.9]

다양한 락토스 비히클, 락토스 제형 I(7.5 μg/kg), 락토스 제형 II(22.5 μg/kg) 및 미분화된 세스퀴수화물, 예를 들어, 실시예 6e(375 μg/kg)의 기관내 적용 후 효과. 데이터는 PAP 및 BP [mmHg]의 절대값으로 표시된다(n=3)

| | 락토스 1.5mg/4kg(0 분에) + 락토스 제형 I 2% 1.5mg/4kg(90 분에) | | | | | | 락토스 1.5mg/4kg(0 분에) + 락토스 제형 II 6% 1.5mg/4kg(90 분에) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 시간 | PAP | | | BP | | | PAP | | | BP | | |
| 0 | 38.8 | 37.1 | 37.2 | 101 | 106 | 119 | 38.6 | 36.8 | 40.0 | 110 | 115 | 93 |
| 10 | 37.3 | 37.7 | 37.6 | 95 | 110 | 118 | 39.4 | 37.1 | 39.2 | 111 | 112 | 92 |
| 20 | 35.3 | 36.8 | 38.4 | 96 | 106 | 119 | 39.9 | 37.9 | 39.1 | 113 | 117 | 88 |
| 30 | 40.4 | 37.2 | 38.7 | 101 | 105 | 119 | 40.3 | 37.4 | 39.8 | 114 | 115 | 89 |
| 40 | 41.8 | 37.8 | 39.4 | 103 | 105 | 119 | 40.9 | 38.5 | 40.9 | 113 | 116 | 92 |
| 50 | 41.9 | 39.4 | 39.2 | 105 | 102 | 118 | 41.7 | 38.1 | 41.0 | 113 | 115 | 93 |
| 60 | 41.9 | 40.9 | 39.7 | 107 | 100 | 118 | 42.4 | 38.0 | 39.8 | 112 | 114 | 91 |
| 70 | 40.9 | 41.2 | 39.6 | 108 | 101 | 116 | 42.8 | 39.2 | 41.6 | 112 | 113 | 95 |
| 80 | 37.6 | 42.4 | 37.4 | 108 | 94 | 111 | 43.3 | 39.5 | 40.6 | 111 | 113 | 93 |
| 90 | 35.5 | 42.3 | 38.4 | 111 | 97 | 111 | 43.0 | 39.2 | 40.2 | 111 | 110 | 93 |
| 100 | 38.1 | 43.8 | 37.5 | 113 | 100 | 110 | 43.2 | 40.0 | 42.5 | 110 | 112 | 94 |
| 110 | 38.8 | 43.8 | 36.5 | 114 | 93 | 107 | 44.2 | 38.5 | 40.4 | 110 | 111 | 94 |
| 120 | 40.9 | 43.8 | 35.3 | 115 | 96 | 107 | 42.7 | 36.5 | 40.1 | 110 | 111 | 96 |
| 130 | 40.9 | 43.6 | 34.2 | 115 | 89 | 106 | 40.8 | 36.4 | 38.6 | 110 | 109 | 96 |
| 140 | 41.3 | 42.3 | 33.5 | 116 | 86 | 105 | 40.6 | 35.6 | 35.6 | 109 | 110 | 96 |
| 150 | 41.3 | 39.5 | 33.2 | 117 | 89 | 104 | 39.9 | 35.0 | 35.9 | 110 | 108 | 98 |
| 160 | 40.4 | 39.0 | 32.9 | 116 | 87 | 103 | 38.8 | 34.1 | 34.1 | 110 | 107 | 98 |
| 170 | 40.9 | 38.1 | 32.9 | 116 | 86 | 102 | 37.1 | 34.8 | 32.5 | 110 | 106 | 97 |
| 180 | 40.9 | 38.1 | 32.6 | 114 | 88 | 101 | 35.5 | 31.6 | 32.6 | 109 | 105 | 98 |
| 190 | 41.5 | 39.7 | 33.6 | 116 | 90 | 102 | 34.4 | 31.7 | 30.8 | 108 | 106 | 96 |
| 200 | 39.3 | 39.7 | 32.5 | 112 | 89 | 103 | 34.5 | 31.7 | 30.5 | 108 | 106 | 95 |
| 210 | 40.2 | 39.7 | 32.3 | 112 | 90 | 102 | 34.5 | 31.5 | 30.3 | 107 | 106 | 96 |
| 220 | 38.6 | 38.7 | 31.5 | 110 | 89 | 104 | 34.2 | 29.9 | 28.6 | 106 | 104 | 95 |
| 230 | 39.3 | 38.7 | 31.5 | 111 | 88 | 105 | 32.7 | 29.5 | 28.6 | 106 | 104 | 96 |
| 240 | 38.2 | 38.5 | 30.5 | 109 | 89 | 104 | 32.2 | 28.6 | 28.0 | 106 | 104 | 96 |
| 250 | 40.3 | 38.1 | 31.2 | 110 | 90 | 103 | 31.6 | 29.1 | 27.4 | 105 | 102 | 96 |
| 260 | 39.6 | 36.4 | 30.0 | 107 | 90 | 100 | 29.6 | 28.7 | 27.7 | 105 | 102 | 97 |
| 270 | 38.7 | 36.9 | 29.3 | 108 | 94 | 98 | 28.8 | 27.9 | 26.6 | 104 | 103 | 94 |
| 280 | 39.6 | 36.2 | 28.9 | 106 | 91 | 98 | 32.5 | 27.2 | 26.2 | 105 | 102 | 93 |
| 290 | 40.1 | 37.0 | 28.3 | 107 | 91 | 95 | 31.5 | 26.6 | 26.6 | 105 | 100 | 91 |
| 300 | 38.2 | 37.9 | 28.0 | 104 | 90 | 92 | 30.6 | 26.6 | 25.7 | 104 | 101 | 94 |
| 310 | 40.0 | 37.1 | 27.4 | 105 | 91 | 92 | 30.6 | 26.3 | 26.0 | 105 | 97 | 93 |
| | | | | | | | 30.3 | 26.2 | 26.1 | 104 | 95 | 93 |
| | | | | | | | 30.2 | 26.0 | 25.7 | 103 | 95 | 93 |
| | | | | | | | 29.7 | 25.3 | 26.5 | 102 | 90 | 94 |

[1151]

[1152]

| | 락토스 1.5mg/4kg(30 분에) + 미분화된 세스퀴수화물 실시예 6e 의 결정질 형태 1.5mg/4kg(90 분에) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 시간 | PAP | | | BP | | |
| 0 | | | | | | |
| 10 | | | | | | |
| 20 | 42.0 | 36.4 | 37.5 | 99 | 107 | 119 |
| 30 | 41.9 | 37.1 | 37.5 | 99 | 104 | 117 |
| 40 | 42.0 | 37.3 | 38.6 | 99 | 108 | 119 |
| 50 | 41.4 | 37.4 | 39.8 | 99 | 109 | 118 |
| 60 | 41.4 | 36.8 | 41.2 | 100 | 107 | 118 |
| 70 | 41.0 | 37.4 | 41.3 | 100 | 109 | 118 |
| 80 | 40.9 | 38.1 | 40.8 | 101 | 114 | 119 |
| 90 | 40.4 | 39.5 | 40.7 | 102 | 116 | 118 |
| 100 | 40.7 | 38.7 | 39.6 | 99 | 111 | 117 |
| 110 | 36.5 | 37.6 | 35.4 | 101 | 112 | 116 |
| 120 | 34.3 | 36.4 | 30.8 | 101 | 114 | 115 |
| 130 | 32.3 | 35.7 | 28.6 | 101 | 114 | 115 |
| 140 | 30.8 | 35.0 | 27.5 | 99 | 120 | 114 |
| 150 | 30.3 | 29.0 | 26.6 | 99 | 121 | 114 |
| 160 | 29.0 | 30.3 | 26.9 | 100 | 122 | 114 |
| 170 | 28.0 | 28.3 | 25.1 | 101 | 121 | 115 |
| 180 | 25.8 | 30.8 | 25.3 | 99 | 119 | 115 |
| 190 | 25.1 | 30.8 | 23.9 | 99 | 123 | 114 |
| 200 | 25.5 | 30.6 | 24.6 | 98 | 116 | 113 |
| 210 | 25.0 | 30.8 | 24.2 | 99 | 117 | 116 |
| 220 | 24.3 | 32.9 | 23.6 | 97 | 123 | 114 |
| 230 | 24.0 | 31.5 | 23.6 | 97 | 119 | 114 |
| 240 | 24.3 | 31.0 | 23.5 | 97 | 119 | 112 |
| 250 | 24.2 | 31.3 | 22.9 | 97 | 118 | 111 |
| 260 | 24.0 | 31.5 | 23.5 | 96 | 116 | 112 |
| 270 | 24.5 | 29.8 | 22.6 | 99 | 115 | 109 |
| 280 | 23.9 | 29.8 | 22.8 | 97 | 111 | 110 |
| 290 | 23.5 | 30.3 | 22.0 | 97 | 110 | 107 |
| 300 | 24.6 | 30.0 | 22.2 | 98 | 109 | 108 |
| 310 | 23.9 | 29.6 | 21.9 | 97 | 109 | 105 |
| | 25.3 | 29.1 | 22.5 | 94 | 108 | 105 |
| | 25.1 | 28.5 | 21.6 | 97 | 108 | 105 |
| | | | | | | |

[표 C2.1.10]

다양한 락토스 비히클, 락토스 제형 I(7.5 μg/kg), 락토스 제형 II(22.5 μg/kg) 및 미분화된 세스퀴수화물 실시예 6e(375 μg/kg)의 기관내 적용 후 효과. 데이터는 각 동물에 대한 절대값으로 PAP에 대한 기준선 대비 변화%로 표시된다.

| 시간 | 락토스 제형 I 2% | | | 락토스 LH300/LH200 20:78 m/m | | | 락토스 제형 II 6% | | | 락토스 LH300/LH200 20:80 m/m | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 80 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| 90 | 97.6 | 100.8 | 99.8 | 96.0 | 101.5 | 101.0 | 100.7 | 101.9 | 105.7 | 102.0 | 100.7 | 97.9 |
| 100 | 89.7 | 103.8 | 94.3 | 90.9 | 99.3 | 103.2 | 102.8 | 98.0 | 100.6 | 103.3 | 102.9 | 97.6 |
| 110 | 84.7 | 103.6 | 96.8 | 103.9 | 100.2 | 104.0 | 99.3 | 93.0 | 99.7 | 104.3 | 101.5 | 99.4 |
| 120 | 90.9 | 107.1 | 94.6 | 107.7 | 101.9 | 105.7 | 95.1 | 92.7 | 96.0 | 105.8 | 104.6 | 102.0 |
| 130 | 92.6 | 107.1 | 92.0 | 107.9 | 106.3 | 105.4 | 94.6 | 90.6 | 88.5 | 108.0 | 103.6 | 102.3 |
| 140 | 97.5 | 107.1 | 88.8 | 108.0 | 110.1 | 106.7 | 92.8 | 89.1 | 89.4 | 109.8 | 103.3 | 99.5 |
| 150 | 97.5 | 106.7 | 86.0 | | | | 90.2 | 86.9 | 84.7 | 110.8 | 106.4 | 103.8 |
| 160 | 98.6 | 103.5 | 84.3 | | | | 86.3 | 88.6 | 80.7 | 112.1 | 107.4 | 101.3 |
| 170 | 98.4 | 96.6 | 83.7 | | | | 82.6 | 80.5 | 81.1 | 111.2 | 106.6 | 100.4 |
| 180 | 96.4 | 95.5 | 82.9 | | | | 80.1 | 80.8 | 76.7 | 111.9 | 108.6 | 106.1 |
| 190 | 97.6 | 93.3 | 82.9 | | | | 80.4 | 80.9 | 76.0 | | | |
| 200 | 97.6 | 93.3 | 82.1 | | | | 80.2 | 80.1 | 75.4 | | | |
| 210 | 98.8 | 97.1 | 84.6 | | | | 79.6 | 76.1 | 71.0 | | | |
| 220 | 93.7 | 97.3 | 81.9 | | | | 76.1 | 75.2 | 71.2 | | | |
| 230 | 95.8 | 97.3 | 81.3 | | | | 74.9 | 72.9 | 69.6 | | | |
| 240 | 92.1 | 94.6 | 79.4 | | | | 73.5 | 74.1 | 68.2 | | | |
| 250 | 93.7 | 94.6 | 79.3 | | | | 68.9 | 73.1 | 68.9 | | | |
| 260 | 91.0 | 94.1 | 76.8 | | | | 66.9 | 71.1 | 66.1 | | | |
| 270 | 96.1 | 93.1 | 78.5 | | | | 75.6 | 69.4 | 65.1 | | | |
| 280 | 94.5 | 89.2 | 75.5 | | | | 73.4 | 67.8 | 66.1 | | | |
| 290 | 92.3 | 90.2 | 73.7 | | | | 71.2 | 67.9 | 64.0 | | | |
| 300 | 94.3 | 88.6 | 72.8 | | | | 71.2 | 67.1 | 64.7 | | | |
| 310 | 95.7 | 90.5 | 71.3 | | | | 70.6 | 66.7 | 65.0 | | | |
| 320 | 91.0 | 92.8 | 71.3 | | | | 70.2 | 66.3 | 63.9 | | | |
| 330 | 95.4 | 90.8 | 69.1 | | | | 69.2 | 64.5 | 66.0 | | | |

| 시간 | 미분화된 세스퀴수화물 실시예 6e | | | 락토스 LH300/LH200 20:80 m/m | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 80 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 | 100.0 |
| 90 | 98.9 | 103.6 | 99.8 | 99.7 | 101.8 | 100.1 |
| 100 | 99.5 | 101.4 | 97.3 | 100.0 | 102.3 | 103.2 |
| 110 | 89.3 | 98.7 | 86.8 | 98.6 | 102.5 | 106.3 |
| 120 | 84.0 | 95.6 | 75.7 | 98.6 | 101.0 | 110.1 |
| 130 | 78.9 | 93.7 | 70.2 | 97.7 | 102.6 | 110.1 |
| 140 | 75.2 | 91.8 | 67.5 | 97.4 | 104.6 | 108.8 |
| 150 | 74.0 | 76.0 | 65.4 | | | |

[1153]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 160 | 71.0 | 79.5 | 65.9 | | | |
| 170 | 68.5 | 74.3 | 61.5 | | | |
| 180 | 63.2 | 80.8 | 62.0 | | | |
| 190 | 61.5 | 80.8 | 58.6 | | | |
| 200 | 62.3 | 80.3 | 60.2 | | | |
| 210 | 61.0 | 80.7 | 59.4 | | | |
| 220 | 59.5 | 86.3 | 57.8 | | | |
| 230 | 58.6 | 82.6 | 57.8 | | | |
| 240 | 59.3 | 81.5 | 57.6 | | | |
| 250 | 59.3 | 82.2 | 56.1 | | | |
| 260 | 58.8 | 82.7 | 57.6 | | | |
| 270 | 59.9 | 78.3 | 55.4 | | | |
| 280 | 58.4 | 78.3 | 55.9 | | | |
| 290 | 57.4 | 79.6 | 53.9 | | | |
| 300 | 60.1 | 78.7 | 54.5 | | | |
| 310 | 58.4 | 77.6 | 53.7 | | | |
| 320 | 61.8 | 76.3 | 55.1 | | | |
| 330 | 61.3 | 74.8 | 53.0 | | | |

[1154]

[1155] 요약하면, 비교예 11의 결정질 형태, 예를 들어, 실시예 6e의 세스퀴수화물을 포함하는 모든 건조 분말 제형은 적어도 4시간의 긴 작용 지속 시간을 갖는 이 급성 PAH 모델에서 흡입 적용 후 선택적으로 및 용량 의존적으로 PAP를 감소시켰다(도 57 참조). 적용된 용량의 증가에 대해 명확한 용량 반응 곡선이 관찰되었다. 분무형 액체 제형(흡입 시작 후 약 90분에 최대 효과)과 비교하여, 최대 효과는 건조 분말 제형의 경우 후속 시점으로 지연되었다(락토스 제형 I(2w/w%) 약 190분, 락토스 제형 II(6w/w%) 약 170분).

[1156] **건조 분말의 다양한 수화물 효능의 평가**

[1157] 또한, 비교예 11의 다양한 수화물의 효능을 평가하기 위해, 1.5㎎/4㎏(=375 ㎍/㎏) 용량의 비교예 11을 미분화된 일수화물 II(실시예 2), 미분화된 반수화물(실시예 6a와 유사)뿐만 아니라 미분화된 세스퀴수화물(실시예 6e와 유사)로서 PAH 미니 돼지에게 PennCentury® 건조 분말 주입기를 통해 기관내 적용하였다. 참조로서, 순수한 락토스 비히클을 각 실험 시작 시 적용하였다. 3가지 수화물 모두 PAP 감소뿐만 아니라 전신 BP 감소와 관련하여 비교 가능한 효능을 나타내었다(도 58 및 도 59 참조). 관찰 간격의 마지막 시점 내에 3가지 수화물 모두 전신 혈압에 약간의 영향을 미쳤다. 이러한 약간의 전신 BP 감소는 공칭 375 ㎍/㎏ i.t.의 상대적으로 높은 용량으로 적용되는 약물의 전신 과잉(overspill)으로 인해 발생할 수 있다. 이는 또한 마취 기간 동안 마취된 동물의 BP가 약간 감소하였음을 반영할 수도 있다.

**[표 C2.1.11]**

**다양한 수화물: 미분화된 일수화물 II(실시예 2), 미분화된 반수화물(실시예 6a) 및 미분화된 세스퀴수화물(실시예 6e)의 기관내 적용 후 BP 및 PAP 에 대한 비교예 11 의 효과. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)으로 절대값[mmHg]으로 표시된다.**

| | 일수화물 II(실시예 2) | | | | | | 반수화물(실시예 6a) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 시간 | BP(평균) | | | PAP(평균) | | | BP(평균) | | | PAP(평균) | | |
| -10 | 116 | 126 | 139 | 37.9 | 37.8 | 39.4 | 99 | 85 | 86 | 38.7 | 40.6 | 38.7 |
| 0 | 109 | 127 | 136 | 35.8 | 38.7 | 39.7 | 101 | 85 | 85 | 39.6 | 40.8 | 38.5 |
| 10 | 110 | 126 | 135 | 35.8 | 38.7 | 37.1 | 103 | 83 | 79 | 40.2 | 41.1 | 41.1 |
| 20 | 117 | 128 | 139 | 38.9 | 38.2 | 40.2 | 101 | 83 | 84 | 40.4 | 41.3 | 41.3 |
| 30 | 121 | 128 | 139 | 39.8 | 38.6 | 40.0 | 100 | 81 | 88 | 40.2 | 41.3 | 41.3 |
| 40 | 123 | 127 | 137 | 40.4 | 39.0 | 40.7 | 98 | 81 | 90 | 40.4 | 41.8 | 41.0 |
| 50 | 120 | 127 | 135 | 39.7 | 39.2 | 40.2 | 99 | 78 | 89 | 40.7 | 41.7 | 40.9 |
| 60 | 121 | 127 | 136 | 39.9 | 39.2 | 40.8 | 100 | 79 | 86 | 41.2 | 42.0 | 40.9 |
| 70 | 124 | 126 | 137 | 39.1 | 36.0 | 37.2 | 102 | 78 | 87 | 38.8 | 40.6 | 40.1 |
| 80 | 123 | 124 | 135 | 39.1 | 36.1 | 35.9 | 102 | 79 | 90 | 34.1 | 39.9 | 37.7 |
| 90 | 122 | 125 | 134 | 37.9 | 35.2 | 34.5 | 101 | 81 | 92 | 30.1 | 37.7 | 36.6 |
| 100 | 122 | 124 | 132 | 36.8 | 33.2 | 32.7 | 100 | 80 | 95 | 28.3 | 35.9 | 35.0 |
| 110 | 122 | 125 | 133 | 35.5 | 31.9 | 31.2 | 99 | 79 | 99 | 27.2 | 34.8 | 34.0 |
| 120 | 121 | 125 | 132 | 34.8 | 30.2 | 29.8 | 99 | 79 | 96 | 26.4 | 34.1 | 32.9 |
| 130 | 120 | 124 | 131 | 34.2 | 29.7 | 29.3 | 98 | 81 | 97 | 25.7 | 33.7 | 31.7 |
| 140 | 119 | 125 | 131 | 34.3 | 29.3 | 28.6 | 99 | 82 | 98 | 25.3 | 33.2 | 31.3 |
| 150 | 117 | 124 | 130 | 33.7 | 28.4 | 28.4 | 97 | 82 | 97 | 25.0 | 32.9 | 30.7 |
| 160 | 117 | 121 | 130 | 33.7 | 27.8 | 27.8 | 96 | 81 | 97 | 24.5 | 32.5 | 30.2 |
| 170 | 116 | 120 | 129 | 33.5 | 27.5 | 28.0 | 95 | 79 | 95 | 24.0 | 32.4 | 29.9 |
| 180 | 114 | 117 | 132 | 33.5 | 27.1 | 28.1 | 94 | 79 | 94 | 23.7 | 31.9 | 29.7 |
| 190 | 112 | 116 | 133 | 33.6 | 26.7 | 28.3 | 94 | 85 | 93 | 24.4 | 32.4 | 29.2 |
| 200 | 109 | 115 | 131 | 33.5 | 26.8 | 28.0 | 92 | 85 | 92 | 24.8 | 32.4 | 29.4 |
| 210 | 110 | 117 | 130 | 33.4 | 26.3 | 27.6 | 90 | 81 | 91 | 24.8 | 31.9 | 29.2 |
| 220 | 110 | 116 | 128 | 33.7 | 26.3 | 27.1 | 89 | 79 | 89 | 24.7 | 31.7 | 29.1 |
| 230 | 111 | 115 | 129 | 33.8 | 26.0 | 27.6 | 87 | 78 | 89 | 24.0 | 31.3 | 28.6 |
| 240 | 111 | 113 | 121 | 33.3 | 26.6 | 26.8 | 87 | 77 | 87 | 24.1 | 31.3 | 28.1 |
| 250 | 109 | 110 | 123 | 33.2 | 26.0 | 26.3 | 85 | 76 | 85 | 24.2 | 30.7 | 28.1 |
| 260 | 109 | 108 | 119 | 33.4 | 26.3 | 26.7 | 85 | 76 | 84 | 24.1 | 30.6 | 28.1 |
| 270 | 108 | 106 | 119 | 33.6 | 25.9 | 26.3 | 85 | 76 | 87 | 24.4 | 30.6 | 27.8 |

[1158]

| | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 280 | 108 | 104 | 116 | 33.4 | 26.3 | 26.2 | 85 | 75 | 84 | 24.3 | 30.7 | 28.0 |
| 290 | 106 | 102 | 114 | 33.2 | 25.9 | 25.8 | 84 | 75 | 83 | 24.1 | 30.7 | 27.6 |
| 300 | 105 | 101 | 114 | 33.1 | 25.9 | 25.7 | 83 | 77 | 82 | 23.7 | 30.5 | 27.7 |

| | 세스퀴수화물(실시예 6e) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 시간 | BP(평균) | | | PAP(평균) | | |
| -10 | 99 | 107 | 119 | 42.0 | 36.4 | 37.5 |
| 0 | 99 | 104 | 117 | 41.9 | 37.1 | 37.5 |
| 10 | 99 | 108 | 119 | 42.0 | 37.3 | 38.6 |
| 20 | 99 | 109 | 118 | 41.4 | 37.4 | 39.8 |
| 30 | 100 | 107 | 118 | 41.4 | 36.8 | 41.2 |
| 40 | 100 | 109 | 118 | 41.0 | 37.4 | 41.3 |
| 50 | 101 | 114 | 119 | 40.9 | 38.1 | 40.8 |
| 60 | 102 | 116 | 118 | 40.4 | 39.5 | 40.7 |
| 70 | 99 | 111 | 117 | 40.7 | 38.7 | 39.6 |
| 80 | 101 | 112 | 116 | 36.5 | 37.6 | 35.4 |
| 90 | 101 | 114 | 115 | 34.3 | 36.4 | 30.8 |
| 100 | 101 | 114 | 115 | 32.3 | 35.7 | 28.6 |
| 110 | 99 | 120 | 114 | 30.8 | 35.0 | 27.5 |
| 120 | 99 | 121 | 114 | 30.3 | 29.0 | 26.6 |
| 130 | 100 | 122 | 114 | 29.0 | 30.3 | 26.9 |
| 140 | 101 | 121 | 115 | 28.0 | 28.3 | 25.1 |
| 150 | 99 | 119 | 115 | 25.8 | 30.8 | 25.3 |
| 160 | 99 | 123 | 114 | 25.1 | 30.8 | 23.9 |
| 170 | 98 | 116 | 113 | 25.5 | 30.6 | 24.6 |
| 180 | 99 | 117 | 116 | 25.0 | 30.8 | 24.2 |
| 190 | 97 | 123 | 114 | 24.3 | 32.9 | 23.6 |
| 200 | 97 | 119 | 114 | 24.0 | 31.5 | 23.6 |
| 210 | 97 | 119 | 112 | 24.3 | 31.0 | 23.5 |
| 220 | 97 | 118 | 111 | 24.2 | 31.3 | 22.9 |
| 230 | 96 | 116 | 112 | 24.0 | 31.5 | 23.5 |
| 240 | 99 | 115 | 109 | 24.5 | 29.8 | 22.6 |
| 250 | 97 | 111 | 110 | 23.9 | 29.8 | 22.8 |
| 260 | 97 | 110 | 107 | 23.5 | 30.3 | 22.0 |

[1159]

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 270 | 98 | 109 | 108 | 24.6 | 30.0 | 22.2 |
| 280 | 97 | 109 | 105 | 23.9 | 29.6 | 21.9 |
| 290 | 94 | 108 | 105 | 25.3 | 29.1 | 22.5 |
| 300 | 97 | 108 | 105 | 25.1 | 28.5 | 21.6 |

[1160]

[표 C2.1.12]

다양한 수화물: 미분화된 일수화물 II(실시예 2), 미분화된 반수화물(실시예 6a) 및 미분화된 세스퀴수화물(실시예 6e)의 기관내 적용 후 BP 및 PAP 에 대한 비교예 11 의 효과. 데이터는 동물에 대한 절대값으로 사전값 대비 변화%로 표시된다.

| | 일수화물 II(실시예 2) | | | | | | 반수화물(실시예 6a) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 시간 | PAP | | | BP | | | PAP | | | BP | | |
| 50 | 99.1 | 99.2 | 98.5 | 99.1 | 100.1 | 100.0 | 99.3 | 98.7 | 98.9 | 99.6 | 98.4 | 100.6 |
| 60 | 99.7 | 99.3 | 99.8 | 99.9 | 100.1 | 100.7 | 100.7 | 99.4 | 99.2 | 100.6 | 99.7 | 97.2 |
| 70 | 97.7 | 91.1 | 91.0 | 102.4 | 99.3 | 101.4 | 94.7 | 96.1 | 97.0 | 102.6 | 98.4 | 98.4 |
| 80 | 97.7 | 91.3 | 88.0 | 101.6 | 97.7 | 100.0 | 83.4 | 94.5 | 91.2 | 102.6 | 99.7 | 101.8 |
| 90 | 94.7 | 89.1 | 84.5 | 100.7 | 98.5 | 99.2 | 73.4 | 89.2 | 88.7 | 101.6 | 102.2 | 104.0 |
| 100 | 91.8 | 84.0 | 80.0 | 100.7 | 97.7 | 97.7 | 69.0 | 85.0 | 84.7 | 100.6 | 101.0 | 107.4 |
| 110 | 88.8 | 80.9 | 76.3 | 100.7 | 98.5 | 98.5 | 66.5 | 82.4 | 82.1 | 99.6 | 99.7 | 111.9 |
| 120 | 87.0 | 76.6 | 73.0 | 99.9 | 98.5 | 97.7 | 64.4 | 80.8 | 79.7 | 99.6 | 99.7 | 108.6 |
| 130 | 85.5 | 75.2 | 71.7 | 99.1 | 97.7 | 97.0 | 62.8 | 79.9 | 76.7 | 98.6 | 102.2 | 109.7 |
| 140 | 85.6 | 74.3 | 70.0 | 98.3 | 98.5 | 97.0 | 61.8 | 78.7 | 75.7 | 99.6 | 103.5 | 110.8 |
| 150 | 84.1 | 71.9 | 69.4 | 96.6 | 97.7 | 96.3 | 60.9 | 78.0 | 74.3 | 97.6 | 103.5 | 109.7 |
| 160 | 84.1 | 70.4 | 68.1 | 96.6 | 95.3 | 96.3 | 59.9 | 77.1 | 73.1 | 96.6 | 102.2 | 109.7 |
| 170 | 83.8 | 69.8 | 68.5 | 95.8 | 94.5 | 95.5 | 58.6 | 76.7 | 72.3 | 95.6 | 99.7 | 107.4 |
| 180 | 83.8 | 68.7 | 68.9 | 94.1 | 92.2 | 97.7 | 58.0 | 75.4 | 71.8 | 94.6 | 99.7 | 106.3 |
| 190 | 83.9 | 67.7 | 69.3 | 92.5 | 91.4 | 98.5 | 59.5 | 78.4 | 70.7 | 94.6 | 108.5 | 105.2 |
| 200 | 83.7 | 67.9 | 68.5 | 90.0 | 90.6 | 97.0 | 60.5 | 76.8 | 71.1 | 92.6 | 107.3 | 104.0 |
| 210 | 83.4 | 66.5 | 67.7 | 90.8 | 92.2 | 96.3 | 60.6 | 75.5 | 70.8 | 90.6 | 102.2 | 102.9 |
| 220 | 84.0 | 66.7 | 66.2 | 90.8 | 91.4 | 94.8 | 60.3 | 75.1 | 70.3 | 89.6 | 99.7 | 100.6 |
| 230 | 84.5 | 65.8 | 67.6 | 91.6 | 90.6 | 95.5 | 58.7 | 74.1 | 69.1 | 87.6 | 98.4 | 100.6 |
| 240 | 83.2 | 67.3 | 65.6 | 91.6 | 89.0 | 89.6 | 58.9 | 74.2 | 68.0 | 87.6 | 97.2 | 98.4 |
| 250 | 83.0 | 65.7 | 64.3 | 90.0 | 86.7 | 91.1 | 59.0 | 72.7 | 67.9 | 85.5 | 95.9 | 96.1 |
| 260 | 83.3 | 66.7 | 65.4 | 90.0 | 85.1 | 88.1 | 58.8 | 72.5 | 68.0 | 85.5 | 95.9 | 95.0 |
| 270 | 83.8 | 65.6 | 64.3 | 89.2 | 83.5 | 88.1 | 59.6 | 72.4 | 67.3 | 85.5 | 95.9 | 98.4 |
| 280 | 83.3 | 66.5 | 64.1 | 89.2 | 81.9 | 85.9 | 59.3 | 72.6 | 67.8 | 85.5 | 94.6 | 95.0 |
| 290 | 82.8 | 65.5 | 63.1 | 87.5 | 80.4 | 84.4 | 58.8 | 72.6 | 66.7 | 84.5 | 94.6 | 93.9 |
| 300 | 82.7 | 65.7 | 62.9 | 86.7 | 79.6 | 84.4 | 57.9 | 72.2 | 67.1 | 83.5 | 97.2 | 92.7 |

[1161]

| | 세스퀴수화물(실시예 6e) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 시간 | PAP | | | BP | | |
| 50 | 98.3 | 96.2 | 101.2 | 101.4 | 98.5 | 100.3 |
| 60 | 97.2 | 99.6 | 101.1 | 102.5 | 100.3 | 99.4 |
| 70 | 97.8 | 97.5 | 98.5 | 99.4 | 96.0 | 98.6 |
| 80 | 87.8 | 94.9 | 87.9 | 101.4 | 96.8 | 97.7 |
| 90 | 82.5 | 92.0 | 76.6 | 101.4 | 98.5 | 96.9 |
| 100 | 77.6 | 90.1 | 71.1 | 101.4 | 98.5 | 96.9 |
| 110 | 74.0 | 88.3 | 68.4 | 99.4 | 103.7 | 96.1 |
| 120 | 72.8 | 73.1 | 66.2 | 99.4 | 104.6 | 96.1 |
| 130 | 69.8 | 76.4 | 66.8 | 100.4 | 105.5 | 96.1 |
| 140 | 67.3 | 71.4 | 62.2 | 101.4 | 104.6 | 96.9 |
| 150 | 62.1 | 77.7 | 62.8 | 99.4 | 102.9 | 96.9 |
| 160 | 60.4 | 77.7 | 59.3 | 99.4 | 106.3 | 96.1 |
| 170 | 61.3 | 77.3 | 61.0 | 98.4 | 100.3 | 95.2 |
| 180 | 60.0 | 77.6 | 60.1 | 99.4 | 101.1 | 97.7 |
| 190 | 58.5 | 83.0 | 58.5 | 97.4 | 106.3 | 96.1 |
| 200 | 57.6 | 79.4 | 58.5 | 97.4 | 102.9 | 96.1 |
| 210 | 58.3 | 78.3 | 58.3 | 97.4 | 102.9 | 94.4 |
| 220 | 58.3 | 79.0 | 56.8 | 97.4 | 102.0 | 93.5 |
| 230 | 57.8 | 79.6 | 58.3 | 96.4 | 100.3 | 94.4 |
| 240 | 58.9 | 75.3 | 56.1 | 99.4 | 99.4 | 91.8 |
| 250 | 57.4 | 75.3 | 56.6 | 97.4 | 96.0 | 92.7 |
| 260 | 56.4 | 76.5 | 54.6 | 97.4 | 95.1 | 90.2 |
| 270 | 59.1 | 75.7 | 55.2 | 98.4 | 94.2 | 91.0 |
| 280 | 57.4 | 74.6 | 54.4 | 97.4 | 94.2 | 88.5 |
| 290 | 60.8 | 73.3 | 55.8 | 94.4 | 93.4 | 85.9 |
| 300 | 60.3 | 72.0 | 53.7 | 101.4 | 90.8 | 84.3 |

[1162]

[1163] **C-2.2 의식이 있는 저산소증 유발 개에서의 혈류역학**

[1164] 본 발명자들은 의식이 있는 상태에서, 또 다른 종에서 그리고 PAP 증가에 대한 더 많은 생리학적 자극하에 비교예 11의 폐 선택성 및 효과 지속 시간을 평가하였다. 저산소증 매개성 PAP 증가를 유도하기 위해 개를 30분 동안 저산소증에 노출시키고, 비교예 11(100 ㎍/kg의 공칭 용량)을 저산소증 1시간, 5시간, 12시간, 16시간 및 24시간 전에 흡입 적용하였다. 비히클 처리된 동물과 비교하여, 저산소증 유도성 PAP 증가의 약화는 비교예 11의 경우 1시간 내지 17시간 동안 관찰되었으며, 24시간 후에 사라졌다(도 60a, 도 60b, 도 61a 내지 도 61e 및 도 62 참조). HR에 대한 영향은 관찰되지 않았다(데이터 미제시).

**[표 C2.2.1]**

**의식이 있는 개에서 저산소증 유도성 PAP 증가에 대한 저산소증 전 1 시간, 5 시간, 12 시간, 16 시간 및 24 시간에 흡입 적용 후 비교예 11(100 μg/kg 의 공칭 용량)의 효과. 데이터는 비히클 처리된 동물(n=3) 대비 절대값으로 표시된다.**

| 흡입 후 시간 | 비교예 11 의 저산소증 동안 mPAP 감소 [mmHg] | | |
|---|---|---|---|
| 1-2h | -12.44 | -11.44 | -10.13 |
| 5-6h | -16.13 | -5.44 | -8.75 |
| 12-13h | -3.44 | -4.81 | -1.69 |
| 16-17h | -2.25 | -4.25 | -3.00 |
| 24-25h | -0.13 | -1.94 | -0.50 |

[1165]

[1166] 이 모델에서 비교예 11의 작용 지속 시간은 16시간 내지 17시간이다. 100 μg/kg의 공칭 용량은 미니 돼지 실험에서와 유사하게 효과적이었지만, 유감스럽게도 침착 폐 용량을 결정하는 것은 기술적으로 불가능하였다.

[1167] 의식이 있는 상태에서의 작용 지속 시간을 고려한 다양한 약물 후보를 비교하는 데에도 저산소성 개 모델을 사용하였다. PAH 미니 돼지 모델에서 유사한 폐 선택성뿐만 아니라 긴 작용 지속 시간을 모두 나타낸 비교예 11뿐만 아니라 비교예 4도 100 μg/kg의 공칭 용량의 흡입 적용 후 저산소성 개 모델에서 직접(head to head) 비교하였다. 두 화합물 모두 흡입 후 최대 6시간까지 비교 가능한 효능을 나타내었다. 흡입 후 12시간 및 16시간에 수행된 실험은 비교예 4와 비교하여 비교예 11의 경우 더 효과적인 PAP 감소와 함께 작용 지속 시간에 관한 비교예 11의 이점을 나타내었다. 흡입 24시간 후 실시예 4에서 측정된 감소는 비교예 11과 비교하여 실험의 시간 경과에 맞지 않기 때문에 일관성 없는 결과로 간주하였다(도 61a 내지 도 61e 및 도 62 참조).

**[표 C2.2.2]**

**의식이 있는 개에서 저산소증 유도성 PAP 증가에 대한 저산소증 전 1 시간, 5 시간, 12 시간, 16 시간 및 24 시간에 흡입 적용 후 비교예 11 및 비교예 4(100 μg/kg 의 공칭 용량)의 효과. 데이터는 각 동물에 대한 절대값으로 표시된다.**

| 1h | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 시간 [분] | 비히클 | | | 비교예 11 | | | 비교예 4 | | |
| **0** | 10 | 16 | 12 | 9 | 13 | 9 | 11 | 15 | 12 |
| **2** | 10 | 14 | 11 | 11 | 13 | 7 | 9 | 13 | 11 |
| **4** | 11 | 13 | 11 | 10 | 13 | 8 | 9 | 15 | 10 |
| **6** | 11 | 13 | 10 | 12 | 13 | 8 | 9 | 14 | 11 |
| **8** | 12 | 14 | 18 | 10 | 12 | 9 | 10 | 14 | 11 |
| **10** | 12 | 14 | 14 | 10 | 12 | 10 | 9 | 14 | 11 |
| **12** | 19 | 20 | 18 | 10 | 14 | 9 | 12 | 15 | 9 |
| **14** | 24 | 24 | 17 | 10 | 15 | 10 | 12 | 17 | 8 |
| **16** | 24 | 27 | 22 | 10 | 15 | 11 | 12 | 17 | 7 |
| **18** | 25 | 26 | 21 | 10 | 15 | 12 | 11 | 16 | 8 |
| **20** | 28 | 33 | 22 | 10 | 17 | 11 | 12 | 16 | 9 |
| **22** | 26 | 34 | 20 | 11 | 15 | 11 | 13 | 16 | 9 |
| **24** | 25 | 31 | 20 | 12 | 17 | 10 | 12 | 19 | 9 |
| **26** | 27 | 33 | 21 | 12 | 18 | 10 | 12 | 18 | 9 |
| **28** | 27 | 33 | 20 | 13 | 19 | 8 | 13 | 18 | 8 |
| **30** | 27 | 31 | 22 | 12 | 18 | 10 | 13 | 18 | 10 |
| **32** | 28 | 29 | 22 | 14 | 19 | 10 | 13 | 21 | 9 |
| **34** | 25 | 30 | 22 | 13 | 19 | 10 | 13 | 20 | 8 |
| **36** | 24 | 30 | 23 | 12 | 19 | 11 | 14 | 22 | 9 |
| **38** | 24 | 29 | 22 | 15 | 19 | 12 | 13 | 21 | 11 |
| **40** | 21 | 30 | 22 | 13 | 20 | 11 | 15 | 23 | 12 |
| **42** | 15 | 22 | 15 | 11 | 14 | 10 | 13 | 17 | 13 |
| **44** | 12 | 17 | 10 | 11 | 15 | 10 | 11 | 18 | 12 |
| **46** | 13 | 16 | 13 | 10 | 15 | 10 | 12 | 19 | 11 |
| **48** | 12 | 19 | 9 | 10 | 16 | 10 | 11 | 18 | 11 |
| **50** | 12 | 16 | 9 | 11 | 17 | 10 | 12 | 15 | 12 |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| 5h | | | | | | | | | |
| 시간 [분] | 비히클 | | | 비교예 11 | | | 비교예 4 | | |
| **0** | 18 | 13 | 18 | 10 | 14 | 15 | 12 | 16 | 15 |
| **2** | 18 | 12 | 16 | 9 | 15 | 15 | 11 | 15 | 12 |
| **4** | 17 | 11 | 15 | 7 | 15 | 14 | 10 | 14 | 13 |
| **6** | 17 | 12 | 16 | 8 | 15 | 13 | 10 | 14 | 13 |
| **8** | 16 | 10 | 14 | 8 | 13 | 13 | 10 | 13 | 16 |
| **10** | 19 | 11 | 14 | 7 | 13 | 10 | 10 | 14 | 12 |
| **12** | 23 | 23 | 19 | 12 | 17 | 15 | 13 | 14 | 10 |
| **14** | 20 | 18 | 22 | 11 | 17 | 15 | 10 | 14 | 15 |

[1168]

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **16** | 23 | 20 | 23 | 11 | 17 | 16 | 12 | 14 | 14 |
| **18** | 26 | 24 | 23 | 12 | 16 | 13 | 13 | 16 | 15 |
| **20** | 26 | 24 | 23 | 12 | 17 | 15 | 9 | 15 | 14 |
| **22** | 28 | 26 | 23 | 12 | 17 | 14 | 12 | 14 | 15 |
| **24** | 29 | 25 | 24 | 11 | 18 | 14 | 13 | 17 | 14 |
| **26** | 31 | 26 | 24 | 11 | 18 | 14 | 12 | 16 | 16 |
| **28** | 29 | 28 | 25 | 12 | 18 | 12 | 12 | 16 | 15 |
| **30** | 30 | 25 | 22 | 11 | 18 | 15 | 13 | 16 | 16 |
| **32** | 28 | 26 | 23 | 11 | 19 | 11 | 11 | 19 | 16 |
| **34** | 28 | 24 | 23 | 9 | 16 | 14 | 14 | 16 | 14 |
| **36** | 30 | 21 | 24 | 9 | 19 | 16 | 11 | 17 | 15 |
| **38** | 29 | 21 | 23 | 9 | 19 | 14 | 12 | 20 | 16 |
| **40** | 28 | 21 | 26 | 9 | 17 | 13 | 13 | 18 | 16 |
| **42** | 21 | 16 | 16 | 9 | 14 | 11 | 9 | 16 | 12 |
| **44** | 18 | 12 | 14 | 9 | 13 | 11 | 8 | 16 | 11 |
| **46** | 18 | 12 | 11 | 9 | 13 | 12 | 8 | 14 | 11 |
| **48** | 17 | 11 | 12 | 9 | 12 | 10 | 9 | 15 | 12 |
| **50** | 17 | 13 | 12 | 8 | 13 | 11 | 8 | 18 | 10 |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| 12h | | | | | | | | | |
| 시간 [분] | 비히클 | | | 비교예 11 | | | 비교예 4 | | |
| **0** | 8 | 17 | 6 | 6 | 15 | 9 | 6 | 15 | 9 |
| **2** | 9 | 14 | 7 | 5 | 16 | 10 | 4 | 14 | 7 |
| **4** | 7 | 13 | 7 | 7 | 15 | 7 | 4 | 15 | |
| **6** | 8 | 11 | 6 | 6 | 15 | | 5 | 13 | 7 |
| **8** | 8 | 13 | 6 | 5 | 15 | 7 | 5 | 16 | 8 |
| **10** | 11 | 13 | 7 | 4 | 15 | 7 | 5 | 14 | 6 |
| **12** | 17 | 16 | 11 | 20 | 17 | 10 | 18 | 16 | 11 |
| **14** | 18 | 19 | 11 | 19 | 17 | 10 | 22 | 16 | 11 |
| **16** | 19 | 19 | 12 | 19 | 17 | 10 | 23 | 20 | 14 |
| **18** | 20 | 24 | 16 | 22 | 21 | 14 | 22 | 18 | 14 |
| **20** | 24 | 25 | 15 | 21 | 20 | 15 | 25 | 19 | 15 |
| **22** | 23 | 26 | 15 | 24 | 23 | 19 | 26 | 19 | 16 |
| **24** | 23 | 25 | 18 | 20 | 22 | 13 | 26 | 20 | 16 |
| **26** | 24 | 28 | 17 | 19 | 22 | 13 | 23 | 22 | 16 |
| **28** | 26 | 32 | 17 | 18 | 21 | 15 | 25 | 22 | 17 |
| **30** | 23 | 28 | 20 | 21 | 23 | 16 | 25 | 23 | 17 |
| **32** | 27 | 30 | 17 | 21 | 22 | 15 | 24 | 23 | 17 |
| **34** | 24 | 29 | 19 | 19 | 20 | 18 | 20 | 23 | 16 |
| **36** | 30 | 27 | 19 | 18 | 21 | 17 | 24 | 25 | 18 |
| **38** | 24 | 32 | 18 | 18 | 23 | 14 | 20 | 24 | 19 |
| **40** | 22 | 29 | 17 | 17 | 21 | 16 | 19 | 24 | 17 |
| **42** | 8 | 21 | 8 | 9 | 15 | 10 | 12 | 16 | 10 |
| **44** | 8 | 18 | 7 | 7 | 15 | 9 | 8 | 15 | 7 |
| **46** | 8 | 16 | 6 | 6 | 15 | 11 | 6 | 15 | 7 |

[1169]

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **48** | 5 | 17 | 7 | 7 | 15 | 11 | 6 | 15 | 7 |
| **50** | 9 | 17 | 8 | 6 | 15 | 10 | 6 | 13 | 7 |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| 16h | | | | | | | | | |
| 시간 [분] | 비히클 | | | 비교예 11 | | | 비교예 4 | | |
| **0** | 8 | 17 | 8 | 8 | 13 | 9 | 5 | 16 | 10 |
| **2** | 7 | 16 | 7 | 7 | 13 | 7 | 5 | 16 | 7 |
| **4** | 6 | 14 | 8 | 7 | 14 | 6 | 6 | 16 | 8 |
| **6** | 7 | 15 | 7 | 7 | 13 | 7 | 6 | 15 | 6 |
| **8** | 6 | 15 | 8 | 8 | 13 | 5 | 7 | 15 | 7 |
| **10** | 10 | 16 | 7 | 8 | 13 | 5 | 7 | 15 | 7 |
| **12** | 18 | 20 | 14 | 20 | 16 | 8 | 19 | 24 | 11 |
| **14** | 20 | 20 | 11 | 19 | 21 | 13 | 19 | 22 | 14 |
| **16** | 20 | 24 | 15 | 18 | 21 | 13 | 25 | 23 | 16 |
| **18** | 21 | 30 | 17 | 15 | 20 | 12 | 23 | 25 | 16 |
| **20** | 23 | 26 | 19 | 23 | 18 | 15 | 24 | 22 | 16 |
| **22** | 22 | 22 | 13 | 23 | 23 | 12 | 23 | 26 | 13 |
| **24** | 23 | 30 | 18 | 21 | 27 | 14 | 23 | 26 | 14 |
| **26** | 27 | 28 | 15 | 23 | 24 | 12 | 21 | 32 | 15 |
| **28** | 22 | 31 | 21 | 21 | 25 | 15 | 22 | 29 | 17 |
| **30** | 24 | 32 | 20 | 21 | 23 | 14 | 26 | 31 | 18 |
| **32** | 24 | 31 | 19 | 18 | 26 | 16 | 24 | 29 | 16 |
| **34** | 21 | 34 | 20 | 18 | 28 | 15 | 23 | 32 | 21 |
| **36** | 22 | 32 | 22 | 17 | 25 | 18 | 20 | 29 | 19 |
| **38** | 20 | 28 | 20 | 18 | 27 | 17 | 25 | 29 | 12 |
| **40** | 19 | 29 | 13 | 17 | 28 | 17 | 25 | 30 | 22 |
| **42** | 13 | 21 | 9 | 9 | 19 | 13 | 12 | 21 | 8 |
| **44** | 7 | 19 | 9 | 7 | 18 | 9 | 9 | 17 | 7 |
| **46** | 7 | 20 | 8 | 7 | 18 | 6 | 9 | 16 | 8 |
| **48** | 7 | 19 | 8 | 6 | 16 | 9 | 6 | 16 | 8 |
| **50** | 7 | 18 | 9 | 7 | 15 | 8 | 6 | 15 | 6 |
| | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | | |
| 24h | | | | | | | | | |
| 시간 [분] | 비히클 | | | 비교예 11 | | | 비교예 4 | | |
| **0** | 10 | 16 | 12 | 10 | 15 | 15 | 10 | 16 | 15 |
| **2** | 10 | 14 | 11 | 9 | 14 | 12 | 12 | 16 | 17 |
| **4** | 11 | 13 | 11 | 8 | 14 | 10 | 10 | 15 | 16 |
| **6** | 11 | 13 | 10 | 8 | 16 | 11 | 10 | 13 | 14 |
| **8** | 12 | 14 | 18 | 8 | 14 | 9 | 9 | 14 | 12 |
| **10** | 12 | 14 | 14 | 9 | 11 | 10 | 10 | 15 | 14 |
| **12** | 19 | 20 | 18 | 20 | 20 | 15 | 18 | 22 | 14 |
| **14** | 24 | 24 | 17 | 23 | 22 | 19 | 18 | 19 | 15 |
| **16** | 24 | 27 | 22 | 27 | 24 | 22 | 20 | 23 | 17 |
| **18** | 25 | 26 | 21 | 27 | 26 | 20 | 23 | 25 | 17 |

[1170]

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **20** | 28 | 33 | 22 | 29 | 29 | 23 | 23 | 24 | 21 |
| **22** | 26 | 34 | 20 | 27 | 30 | 22 | 22 | 26 | 17 |
| **24** | 25 | 31 | 20 | 26 | 28 | 22 | 24 | 25 | 18 |
| **26** | 27 | 33 | 21 | 24 | 29 | 17 | 23 | 25 | 19 |
| **28** | 27 | 33 | 20 | 26 | 29 | 20 | 22 | 27 | 18 |
| **30** | 27 | 31 | 22 | 24 | 30 | 21 | 23 | 33 | 19 |
| **32** | 28 | 29 | 22 | 25 | 28 | 20 | 26 | 28 | 20 |
| **34** | 25 | 30 | 22 | 25 | 34 | 22 | 23 | 27 | 19 |
| **36** | 24 | 30 | 23 | 25 | 28 | 22 | 24 | 31 | 22 |
| **38** | 24 | 29 | 22 | 24 | 28 | 24 | 22 | 26 | 21 |
| **40** | 21 | 30 | 22 | 23 | 27 | 21 | 24 | 28 | 21 |
| **42** | 15 | 22 | 15 | 15 | 21 | 12 | 19 | 24 | 15 |
| **44** | 12 | 17 | 10 | 11 | 22 | 14 | 13 | 22 | 12 |
| **46** | 13 | 16 | 13 | 11 | 21 | 12 | 13 | 21 | 10 |
| **48** | 12 | 19 | 9 | 9 | 20 | 9 | 13 | 17 | 10 |
| **50** | 12 | 16 | 9 | 9 | 17 | 9 | 10 | 18 | 14 |

[1171]

**[표 C2.2.3]**

**의식이 있는 개에서 저산소증 유도성 PAP 증가에 대한 저산소증 전 1 시간, 5 시간, 12 시간, 16 시간 및 24 시간에 흡입 적용 후 비교예 11 및 비교예 4(100 μg/kg 의 공칭 용량)의 효과. 데이터는 각 동물에 대한 절대값의 저산소증 동안 평균 PAP 감소뿐만 아니라 평균 ± SEM 으로 표시된다.**

| 흡입 후 시간 | 비교예 11 의 저산소증 동안 mPAP 감소 [mmHg] n=3 | | | 비교예 11 평균 +/- SEM | 비교예 4 의 저산소증 동안 mPAP 감소 [mmHg] n=3 | | | 비교예 4 평균 +/- SEM |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1-2h | -12.44 | -11.44 | -10.13 | -11.33±0.67 | -11.69 | -10.19 | -11.38 | -11.08±0.46 |
| 5-6h | -16.13 | -5.44 | -8.75 | -10.10±3.16 | -14.81 | -6.69 | -8.00 | -9.83±2.52 |
| 12-13h | -3.44 | -4.81 | -1.69 | -3.31±0.90 | -0.50 | -4.63 | -0.56 | -1.90±1.36 |
| 16-17h | -2.25 | -4.25 | -3.00 | -3.17±0.58 | 0.81 | -0.56 | -1.06 | -0.27±0.56 |
| 24-25h | -0.13 | -1.94 | -0.50 | -0.85±0.55 | -2.56 | -3.13 | -2.25 | -2.65±0.26 |

[1172]

[1173] **C-2.3 VQ 불일치의 대용으로서 동맥 산소화에 대한 효과 - 폐내 선택성**

[1174] 비히클 처리된 마취된 미니 돼지(대조군 동물)에서, 10분 주기의 일측성 폐 환기를 반복하면 PAP가 재현 가능하게 증가하고, 헤모글로빈의 동맥 산소 포화도($SaO_2$)의 감소가 동반된다(도 63 참조). HR 및 전신 BP는 실험의 전체 과정 동안 안정적이었고(도 64 참조); 비교예 11(30 μg/kg 및 100 μg/kg)의 i.v. 적용만이 예상되는 BP의 강하를 유도하였다. 실험 과정 동안, 비히클 처리된 대조군 동물은 이후 일측성 환기 주기 전반에 걸쳐 PAP 수준이 조금씩 증가하는 경향을 보여주었다. 비교예 11(100 μg/kg의 공칭 용량)을 흡입 적용하여 처리된 동물에서, 비히클 처리된 대조군 동물과 비교하여 불포화 영역이 더 작아지는 경향이 관찰되었을 뿐만 아니라(개입 주기[흡입] 도 63) 정상 산소 조건하 및 기관지 폐쇄 주기하에서도 PAP 감소가 관찰되었다. 이러한 효과는 비교예 11(두 번째 개입 주기(흡입))의 흡입 90분 후에 더욱 뚜렷해졌다. 흡입 90분 후에, 비교예 11은 최대 효과를 나타내었다. i.v. 적용 후, 비교예 11은 비히클 처리된 동물(개입 주기 [i.v.])과 비교하여 불포화 영역의 증가뿐만 아니라 PAP의 추가 감소를 초래하였다.

[1175] 비교예 11의 흡입 대 i.v. 적용의 위험 이익 비를 결정하기 위해, 한편으로는 최대 저산소성 PAP의 변화(목적하는 효과에 따른 감소)와 다른 한편으로는 원치 않는 불포화의 악화를 비교하였다. 따라서, 최대 저산소성 PAP의 평균 변화% 및 산소 포화 곡선 아래 영역[$AUCSaO_2$]의 관련 변화%를 각 그룹 내에서 비교하였다(도 65 참조). 각 그룹의 참조 주기로서, 본 발명자들은 흡입 적용의 경우 3주기를 사용하였을 뿐만 아니라 i.v. 적용의 경우 4주기를 사용하였다. 일측성 환기 주기 동안, 저산소증으로 인한 평균 폐동맥압(mPAP)의 증가는 흡입(6주기) 후 뿐만 아니라 i.v. 적용(7주기 및 8 주기) 후 비교예 11에 의해 효과적으로 감소되었다. 동시 적용으로 인해 5주기에서는 감소가 관찰되지 않았다. 불포화 효과에 관하여, 비교예 11은 흡입 적용 후 불포화 영역을 증가시키지 않았으나, 오히려 불포화 영역이 감소하는 경향을 보였다. 대조적으로, 전신 적용 후, 비교예 11은 다른 전신 적용된 혈관 확장제(예를 들어, 보센탄, 실데나필, 리오시구아트)에 대해 기술된 바와 같이 불포화 영역의 용량 의존적 증가를 유도하였다(Becker EM, Stasch J-P, Bechem M, Keldenich J, Klipp A, et al. (2013) Effects of Different Pulmonary Vasodilators on Arterial Saturation in a Model of Pulmonary Hypertension. PLoS ONE 8(8): e73502. doi:10.1371/journal.pone.0073502).

[표 C2.3.1]

대표적인 주기의 효과에 기초하여 최대 저산소성 PAP(긍정적 치료 효과) 및 AUCSaO2(원치 않는 불포화 효과)를 감소시키는 비교예 11 의 능력(n = 4 마리의 동물); 데이터는 평균 ± SEM(n=4)이다.

| 비히클 흡입 | | 흡입 I 주기 5 | | 흡입 II 주기 6 | | 비히클 볼루스 | | iv 볼루스 30μg | | iv 볼루스 100μg | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 델타 PAP 감소 % | AUC $_{SaO2}$ 증가 % | 델타 PAP 감소 % | AUC $_{SaO2}$ 증가 % | 델타 PAP 감소% | AUC $_{SaO2}$ 증가% | 델타 PAP 감소% | AUC $_{SaO2}$ 증가% | 델타 PAP 감소% | AUC $_{SaO2}$ 증가% | 델타 PAP 감소% | AUC $_{SaO2}$ 증가% |
| 0 | 0 | 1.8±3.2 | -18.6±6.7 | -19.6±5.3 | -39.4±10.3 | 0 | 0 | -23.8±5.0 | 48.1±43.7 | -14.3±12.5 | 282.8±176.4 |

[1176]

[1177] 요약하면, 비교예 11은 일측성 기관지 폐색 모델에서 PAP 증가를 효과적으로 감소시켰다. 이 모델에서, 흡입 적용 후, 전신 적용된 비교예 11과 달리 불포화 영역에 대한 부정적인 효과는 검출할 수 없었다. 따라서, 흡입 적용 후, 비교예 11은 전신 적용된 혈관 확장제에 비해 더 나은 위험 이익 비를 나타내었으며, 전신 적용된 혈관 확장제의 처리하에 환기 관류 불일치의 위험이 있는 PH 환자에 대해 효과적이면서도 안전한 치료법일 수 있다.

[1178] **C-3. 시험관내 및 생체내 기관지 확장 효과**

[1179] **C-3.1 시험관내 기관지 이완**

[1180] 이산화탄소를 사용하여 수컷 Dunkin Hartley 기니피그를 마취시켰다. 일차 기관지를 제거하고, 다음 조성(mmol/ℓ 단위)의 얼음 냉각된 Krebs-Henseleit 완충액에 두었다: NaCl 112, KCl 5.9, $CaCl_2$ 2.0 $MgCl_2$ 1.2, $NaH_2PO_4$ 1.2, $NaHCO_3$ 25, 글루코스 11.5. 기관지를 2개의 기관지 고리로 이루어지는 고리로 자르고, 37℃에서 95% $O_2$, 5% $CO_2$로 평형화된 Krebs-Henseleit 용액이 담긴 20mℓ 기관조로 옮겼다. 등척성 장력(isometric tension)을 기록하기 위해, 기관지 고리를 2개의 후크 사이에 받쳐 놓았다. 하나의 후크는 힘 변환기에 연결되어 있고, 다른 하나는 움직일 수 있으며 1.5g에서 안정 장력(resting tension)을 정확하게 조정할 수 있었다. 60분의 평형 기간 동안, 조직을 완충액으로 20분마다 세척하였다. 제제를 아세틸콜린(10 μmol/ℓ)에 노출시켜 각 실험을 시작하였다. 그런 다음, 0.1 μmol/ℓ 카바콜을 사용하여 기관 고리를 사전 수축시켰다. 30분 후, 테스트 화합물의 누적 용량 반응 곡선을 작성하였다. 반응이 안정될 때까지 모든 농도를 인큐베이션하였다. 카바콜에 의해 유도된 안정화된 수축을 100% 장력으로 정의하였다. 이완은 장력 백분율로 나타내었다. 워시 아웃 실험을 위해, 테스트 화합물을 한 농도로 1시간 동안 수조에 적용한 후, 0.1 μmol/ℓ 카바콜을 포함하는 Krebs-Henseleit 완충액을 사용하여 세척하였다.

[1181] 회복 계수는 화합물 적용 1시간 후의 기관지 확장과 테스트 화합물의 제거(워시 아웃) 후 1시간의 기관지 확장의 비로 계산하였다. 비히클 대조군인 시나시구아트(비교예 1), 리오시구아트(비교예 2)와 비교하여, 비교예 11은 사전 수축된 기니피그 기관 고리의 이완을 유도하였다(도 66 참조). 시나시구아트(비교예 1) 및 리오시구아트(비교예 2)를 통한 이완은 1시간 인큐베이션 시간 내에 항정 상태에 도달하였다. 비교예 11을 통한 이완은 더욱 증가하였다. 리오시구아트(비교예 2)에 의해 유도된 이완은 완전히 가역적이었다(회복 계수 0.34). 시나시구아트(비교예 1)에 의해 유도된 이완은 비히클(회복 계수 0.99)과 유사하게 약간의 감소 추세(회복 계수 0.91)로 안정적으로 유지되었다. 대조적으로, 비교예 11에 의해 유도된 이완은 워시 아웃 기간 동안 더욱 진행되었다(회복 계수 1.41).

[1182] 이러한 발견은 리오시구아트 및 시나시구아트에 비해 비교예 11의 경우 기관지 확장 특성과 관련하여 더 긴 작용 지속 시간을 시사한다.

[표 C3.1.1]

기관지 확장에 대한 다양한 화합물: 비교예 1(시나시구아트) 1 nmol/l, 비교예 11 1 μmol/l, 비교예 2(리오시구아트) 1 μmol/l 의 효과. 데이터는 평균 +/- SEM 으로 표시된다.

| 화합물 | 이완(%) (70 분 시점) | | | 이완(%) (130 분 시점) | | | 60 분 후 회복 계수 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 평균 | SEM | n | 평균 | SEM | N | |
| 비히클 | 88.3 | 4.72 | 13 | 88.4 | 4.04 | 13 | 0.99 |
| 비교예 11 | 72.2 | 4.60 | 11 | 51.3 | 6.29 | 11 | 1.41 |
| | | | | | | | |
| 비교예 2, 리오시구아트 | 29.1 | 11.26 | 9 | 85,1 | 5,52 | 9 | 0.34 |
| 비교예 1, 시나시구아트 | 60.4 | 4.68 | 12 | 66.2 | 4.10 | 12 | 0.91 |
| | | | | | | | |

[1183]

[1184] C-3.2 생체내 기관지 이완

[1185] 기관지 수축 모델(문헌[Hoymann HG. Lung function measurements in rodents in safety pharmacology studies. Front Pharmacol 2012;3:156] 참조)은 3개의 치료 그룹(비교예 11, 1 μg/kg, 10 μg/kg 및 100 μg/kg; n=12-13), 1개의 양성 대조군 그룹(티오트로피움 1 μg/kg; n=12) 및 1개의 비히클 대조군 그룹(n=17)으로 무작위 배정된 수컷 Brown Norway 래트(Charles River, 독일 슐츠펠트 소재; 10주령 내지 12주령)를 사용하였다. 유발(provocation) 60분 전에 동물을 흡입형 테스트 화합물로 처리하였다. 비교예 11, 비히클 또는 티오트로피움을 마이크로 공급 시스템 및 가압 공기로 작동되는 분산 노즐을 사용하여 에어로졸화시켰다. 에어로졸 농도는 중량 측정 분석을 이용한 필터 샘플링으로 결정하였고, 광도계로 지속적으로 모니터링하였다. 폐 침착 용량을 흡입 용량으로부터 평가하였다(Raabe OG, Al-Bayati MA, Teague SV, Rasolt A. Regional Deposition of Inhaled Monodisperse Coarse and Fine Aerosol Particles in Small Laboratory Animals. The Annals of Occupational Hygiene 1988;32:53-63). 유발 테스트를 위한 아세틸콜린 에어로졸의 생성은 이전에 기술된 바와 같이 수행하였다(기관지 유형 III 및 Fraunhofer ITEM 분산 노즐)(Hoymann H, Heinrich U. Measurement of lung function in rodents in vivo. In: Uhlig S, Taylor A, editors. Methods in Pulmonary Research: Birkhäuser Basel; 1998. p. 1-28; Glaab T, Mitzner W, Braun A, Ernst H, Korolewitz R, Hohlfeld JM, Krug N, Hoymann HG. Repetitive measurements of pulmonary mechanics to inhaled cholinergic challenge in spontaneously breathing mice. J Appl Physiol 2004;97:1104-1111; Hoymann HG. New developments in lung function measurements in rodents. Exp Toxicol Pathol 2006;57 Suppl 2:5-11). 처리 및 처리 종료부터 아세틸콜린 유발 시작까지 60분의 시간을 충족시키기 위한 추가적인 일시 정지 후, 구강 기관 삽관을 위해 동물을 마취시키고(복강내 80 mg/kg 케타민 및 4 mg/kg 자일라진), 체용적 변동 기록기(body plethysmograph)에 배치하였다. 산소는 대략 40%로 조정하였다. 호흡이 항정 상태에 도달한 후, 자발적으로 호흡하는 동물의 폐 기능을 2분 이상 동안 기준선 수치로 기록하였고; 다른 매개변수 중에서 폐 저항성(= RL) 및 동적 순응도(= Cdyn)를 사용하여 기관지 수축을 평가하였다. 데이터 기록 및 처리는 HEM 소프트웨어, 버전 4.2(Notocord Systems, 프랑스 크후와씨 소재)를 사용하여 수행하였다. 흡입 처리 후 60±15분에 기준선 수치를 기록한 후, 동물에게 아세틸콜린(5% 수용액 에어로졸)을 사용하여 반응을 유발시켰다. 노출 도중 및 노출 후 3분 이상 동안 폐 기능의 평가를 계속하였다.

[1186] 테스트 화합물의 기관지 확장 효능을 비히클 대조군 그룹 및 양성 대조군 티오트로피움 그룹과 비교하고; 매개변수 테스트인 ANOVA 및 매개변수 Dunnett 테스트를 사용하여 그룹 간의 임의의 유의미한 차이를 평가하였다. 효능을 평가하기 위해, 아세틸콜린 유도성 기관지 수축 반응의 저해를 계산하였다.

[1187] 마취된 래트의 폐 기능을 기준선 및 기관지 수축(아세틸콜린 유발) 후에 측정하였다. 아세틸콜린에 대한 기관지 수축 반응을 정량화하기 위해, RL의 증가 및 Cdyn의 감소를 평가하였다. 장기간 작용하는 콜린성 M3 수용체 차단제인 티오트로피움을 양성 대조군으로 사용하였으며, 이는 RL 감소와 함께 아세틸콜린 유도성 기관지 경련을 저해하였다(도 67a 및 도 67b 참조). 유사하게는, 비교예 11은 기준선하에서 용량 의존적으로 유의미한(1 μg/kg, 10 μg/kg 및 100 μg/kg) 기관지 확장 효과뿐만 아니라 아세틸콜린 유도성 기관지 경련도 유발하였다.

[1188] **C-3.3 만성 천식 모델**

[1189] 비교예 11을 사용한 흡입 처리가 감작된 마우스에서 실험적 알레르기 유발 물질 유도성 후기 기도 과민반응 및 염증에 대한 보호 효과를 갖는지 여부를 조사하기 위해 본 연구를 수행하였다. NaCl을 투여받은 음성 대조군 그룹을 제외하고 오브알부민(Ova) 및 알루미늄 하이드록사이드 보조제(0일, 14일 및 21일)로 암컷 BALB/c 마우스를 감작시키고 추가 자극하였다. 제28일 및 제29일에, 동물에게 Ova 에어로졸을 투여하였다. 제30일에, 모든 그룹의 모든 동물에서 과민반응 테스트에 이어 기관지 폐포 세척(BAL)을 수행하였다. 치료 그룹 D(10μg) 및 E(100 μg)를 각 Ova 투여 2시간 전에 비교예 11을 흡입 처리하였다. 양성 및 음성 대조군 그룹인 그룹 A 및 그룹 B는 상응하게 비히클로 처리하였다. Ova 감작된 양성 대조군 그룹 A는 완전한 알레르기 반응을 나타내어야 하며, 대조적으로 허위 감작된(sham-sensitized) 음성 대조군 그룹 B는 알레르기 반응을 나타내지 않아야 한다. 참조 그룹으로서, 그룹 C의 동물은 코르티코스테로이드 덱사메타손으로 흡입 처리를 받았지만, 작용 메커니즘이 다르기 때문에 각 Ova 투여 18시간 및 1시간 전(제27일, 제28일 및 제29일)에 처리를 받았다. 후기 알레르기 단계에서 Ova 투여 24시간 후인 제30일에, 구강 기관 삽관된 마우스에서 폐 기능, 특히 $R_L$을 측정하고, 기도 과민반응에 대한 테스트를 수행하였다(두 배 용량 단계에서 흡입 메타콜린 유발). 동물 모델의 타당성을 입증하는 음성 대조군 그룹과 비교하여 양성 대조군에서 후기 알레르기 단계의 현저한 기도 과민반응 및 호산구 증가증이 발견되었다. 덱사메타손으로 처리된 동물은 기도 과민반응을 89% 및 70% 저해하고(최대 유효 용량[$ED_{100}$], 최대 유효 용량의 150%[$ED_{150}$]; 저항성의 100% 또는 150% 증가를 유발하는 유효 흡입 MCh 용량(μg)), 호산구 유입을 100% 저해하는 것으로 나타났다. 이러한 저해 효과는 성공적인 치료적 개입을 나타낸다. 이에 비해, 비교예 11은 저용량에서는 효과가 없거나 미미한 효과만을 나타내었지만, 100 μg/kg의 고용량에서는 기도 과민반응을 38% 및 32% 저해하는 소정의 저해 효과를 나타내었다(도 68 참조). 추가적으로, 저용량 및 고용량 그룹에서 비교예 11을 사용한 전처리는 양성 대조군 그룹보다 더 높은 림프구 수를 나타내었지만 호산구 유입은 19% 및 31% 저해하였다(도 69a 내지 도 69c 참조). 전반적으로, 알레르기 천식 마우스 모델을 사용한 예방적 요법 개념에서, 비교예 11은 100 μg/kg의 폐 침착 용량에서 기도 과민반응 및 염증에 대한 저해 효과를 나타내었다.

[1190] **C-4.1 건강한 남성 대상체에게 7일 동안 sGC 활성화제의 흡입 투여 - cGMP 및 기관지확장**

[1191] 임상 약리학적 제I상 연구에서 18세 내지 45세의 체질량 지수(body mass index: BMI)가 18.5 kg/㎡ 이상 29.9 kg/㎡ 이하인 건강한 백인 남성 피험자에게 480μg 또는 1000μg 또는 2000μg(1000μg의 캡슐 2개) 용량(공칭 용량)의 실시예 2의 건조 분말 제형 또는 위약을 1일 1회 흡입하여 7일 동안 치료하였다. 피험자는 1회의 깊은 흡입으로 휴대용 흡입 장치에 삽입된 캡슐(D-1 아래, 예를 들어, 표 22 및 표 23 참조)로부터 약물 분말을 흡입하였다. 약물의 건조 분말 제형은 기류로 분산되고, 미세 입자는 폐의 깊은 부분으로 운반되어 PH 환자에서 혈관 확장을 유발하여 PAH 또는 다른 하위 유형의 PH 환자의 중심 폐혈관의 혈압 상승을 실질적으로 감소시킨다. 이러한 효과는 건강한 폐를 가진 피험자에게는 나타나지 않는다. 또한, 흡입형 약물은 기관지 기도의 확장을 유발하여 병리학적 기관지 수축이 있는 PH 환자의 폐 질환의 질환 상태를 개선한다. 이러한 효과는 건강한 피험자에서 비기도 저항의 감소로서 신체 적혈구 조영술을 통해 측정되었다. 깊게 흡입한 후, 피험자는 2초 동안 숨을 참아 건조 분말 약물이 기류에서 심부 폐 영역의 표면으로 응축되어 의도된 약리학적 작용 부위에 가깝게 침착되도록 한다. 약물은 하루에 걸쳐 용해되고, 내벽액을 통해 폐를 평형화시킨다. 폐 내 약물 농도의 대용으로서 시간 경과에 따른 혈장 농도를 분석하였고, 흡입 후 2.0시간 내지 2.5시간에 최대 최대 혈중 농도를 나타내었으며 이는 혈류를 통해 폐의 약물 평형을 지원한다. 첫 번째 흡입 후, 투여된 모든 용량에서 볼 수 있는 바와 같이 측정 가능한 혈장 농도가 48시간 동안 지속되어 1일 1회 흡입 14일 후 24시간에 걸쳐 항정 상태 약물 농도를 생성하고, 이에 따라 od 흡입 후 약물의 항시 활성(24/7 activity)을 지원한다.

[1192] 건강한 남성에서의 약물 활성은 모든 용량에 대한 치료 전 측정값과 비교하여 7일 치료의 첫 번째 및 마지막 약물 흡입 전후의 sGC 약리학적 활성화의 즉각적인 산물인 cGMP에 대해 혈액 샘플을 분석함으로써 건강한 피험자에서 제어되었다.

[1193] 이 매개변수의 기준선으로부터의 변화를 분석한 결과 첫 번째 흡입 후 대략 2시간에 시작하여 실시예 2의 투여

후 6시간(480㎍ 및 1000㎍의 용량) 및 8시간(2000㎍의 용량)에 피크에 달하는 cGMP의 용량 의존적 증가가 나타났다(도 70 내지 도 74 참조). 전신 약물 농도와 비교하여 이러한 장기간의 활성은 흡입형 건조 분말로 투여하는 방식으로 인해 발생하며, 이는 폐의 더 깊은 부분에 약물을 침착시켜 1일 1회 흡입한 후 24시간에 걸쳐 활성 약물 농도를 유지한다. 첫 번째 프로파일 날에 관찰된 피크 평균 ± SD cGMP 값은 480㎍, 1000㎍ 및 2000㎍의 실시예 2의 투여 후 8.84±1.35 nmol/ℓ, 11.69±1.86 nmol/ℓ 및 16.52±4.24 nmol/ℓ였다.

[1194] 7일 동안 반복 투여한 후, cGMP에 대한 평균 피크 값이 각 용량의 투여 후 11.96±2.80, 16.70±2.96 및 32.67±9.48 nmol/ℓ로 추가로 증가한 것으로 관찰되었다. 첫 번째 치료 후 제10일에, 평균 cGMP 농도는 투여 전 관찰된 농도에 가깝게 회복되었다. cGMP 데이터는 실시예 2의 약물을 1일 1회 흡입하면 sGC 표적에서 의도된 용량 의존적 효과가 발생함을 보여준다(도 74 참조).

**[표 C4.1.1]**

**기준선으로부터의 환식 구아노신 모노포스페이트 변화(nmol/L)(SAF)**

| | 위약 | 480 µg, 실시예 2 | 1000 µg, 실시예 2 | 2000 µg, 실시예 2 |
|---|---|---|---|---|
| -0D 22H 00M | 0.47 ± 0.90 | 1.17 ± 1.00 | 0.08 ± 1.41 | 0.66 ± 0.79 |
| -0D 20H 00M | -0.11 ± 1.13 | 0.52 ± 0.95 | -0.24 ± 1.75 | 0.48 ± 0.71 |
| -0D 18H 00M | 0.71 ± 1.41 | 0.21 ± 1.74 | -0.87 ± 1.44 | 0.17 ± 0.78 |
| -0D 16H 00M | -0.26 ± 1.89 | 0.41 ± 0.96 | -0.43 ± 1.49 | 0.29 ± 1.17 |
| -0D 12H 00M | -0.11 ± 1.34 | 0.22 ± 1.17 | -0.77 ± 1.72 | 0.28 ± 0.97 |
| -0D 09H 00M | -0.67 ± 1.25 | 0.20 ± 1.59 | -0.84 ± 2.04 | -0.18 ± 0.90 |
| 0D 00H 00M | -0.77 ± 1.27 | 0.11 ± 1.10 | -0.11 ± 1.62 | 0.68 ± 1.14 |
| 0D 02H 00M | 0.42 ± 0.52 | 1.73 ± 0.82 | 3.26 ± 2.04 | 4.78 ± 1.35 |
| 0D 04H 00M | -0.68 ± 2.23 | 3.04 ± 1.39 | 5.64 ± 2.54 | 9.18 ± 2.50 |
| 0D 06H 00M | -0.40 ± 2.23 | 3.33 ± 1.39 | 6.78 ± 2.79 | 11.04 ± 3.21 |
| 0D 08H 00M | 0.33 ± 2.56 | 2.94 ± 1.38 | 5.94 ± 2.65 | 11.69 ± 2.78 |
| 0D 12H 00M | -0.24 ± 2.07 | 2.10 ± 1.18 | 4.86 ± 2.91 | 8.56 ± 2.19 |
| 0D 15H 00M | -0.58 ± 2.14 | 1.53 ± 1.50 | 3.70 ± 2.59 | 7.54 ± 2.32 |
| 1D 00H 00M | -0.18 ± 2.06 | 0.84 ± 0.89 | 1.26 ± 1.98 | 3.48 ± 0.90 |
| 2D 00H 00M | -0.30 ± 2.26 | 0.74 ± 1.59 | 0.33 ± 1.99 | 1.57 ± 0.86 |
| 3D 00H 00M | -0.14 ± 2.10 | 1.00 ± 1.92 | 2.31 ± 2.68 | 5.17 ± 1.51 |
| 4D 00H 00M | 0.31 ± 1.99 | 1.46 ± 1.24 | 2.86 ± 2.63 | 9.33 ± 2.55 |
| 5D 00H 00M | 0.27 ± 2.34 | 1.50 ± 0.98 | 3.59 ± 2.51 | 11.10 ± 3.49 |
| 6D 00H 00M | 0.71 ± 2.21 | 1.92 ± 1.21 | 4.32 ± 2.82 | 11.71 ± 2.66 |
| 7D 00H 00M | 0.21 ± 0.83 | 1.68 ± 0.85 | 4.74 ± 2.98 | 11.36 ± 3.37 |
| 7D 02H 00M | 0.07 ± 0.81 | 4.22 ± 2.29 | 6.93 ± 2.99 | 17.33 ± 4.18 |
| 7D 04H 00M | 0.20 ± 0.71 | 5.39 ± 2.34 | 10.84 ± 2.91 | 22.23 ± 4.75 |
| 7D 06H 00M | 0.72 ± 1.06 | 6.44 ± 2.26 | 11.79 ± 3.70 | 27.39 ± 6.93 |
| 7D 08H 00M | 1.26 ± 1.68 | 5.19 ± 1.64 | 11.00 ± 4.58 | 27.83 ± 7.77 |
| 7D 12H 00M | 0.59 ± 1.00 | 3.71 ± 1.79 | 9.19 ± 5.26 | 23.33 ± 5.53 |
| 7D 15H 00M | 0.02 ± 0.73 | 3.04 ± 2.09 | 8.00 ± 4.41 | 19.08 ± 4.95 |
| 8D 00H 00M | 0.81 ± 0.54 | 1.69 ± 2.65 | 4.47 ± 3.81 | 11.17 ± 3.69 |
| 8D 12H 00M | 0.66 ± 1.11 | 0.69 ± 1.53 | 2.30 ± 3.05 | 8.02 ± 2.45 |
| 9D 00H 00M | 0.08 ± 0.73 | 0.13 ± 1.97 | 1.38 ± 2.59 | 5.64 ± 1.36 |
| 9D 12H 00M | 0.70 ± 1.64 | 1.10 ± 1.01 | 1.02 ± 2.24 | 4.57 ± 2.15 |
| 10D 00H 00M | 0.89 ± 1.47 | -0.00 ± 0.64 | 1.42 ± 2.87 | 3.26 ± 1.07 |

[1195]

[표 C4.1.2]

약물 흡입 전(기준선)(-1d02h – 0d00h), 첫 흡입일 후(0d00h - 2d00h), 흡입 후 최저 측정(3d00h-7d00h) 및 마지막 흡입 7 일 후(7d00h- 10d00h)에 시간 경과에 따른 cGMP 에 대한 평균(각각 위약, 480μg, 1000μg 및 2000μg 의 실시예 2 에 대해 N = 9).

| | 위약 | 480 μg, 실시예 2 | 1000 μg, 실시예 2 | 2000 μg, 실시예 2 |
|---|---|---|---|---|
| -1D 02H 00M | 5.83 ± 2.01 | 5.40 ± 1.41 | 5.02 ± 1.59 | 4.16 ± 1.70 |
| -0D 22H 00M | 6.30 ± 2.42 | 6.57 ± 1.22 | 5.10 ± 1.46 | 4.81 ± 2.22 |
| -0D 20H 00M | 5.72 ± 2.00 | 5.92 ± 0.83 | 4.78 ± 1.37 | 4.63 ± 1.86 |
| -0D 18H 00M | 6.54 ± 2.68 | 5.61 ± 0.71 | 4.16 ± 0.92 | 4.32 ± 1.33 |
| -0D 16H 00M | 5.58 ± 2.13 | 5.81 ± 1.09 | 4.59 ± 1.06 | 4.44 ± 2.15 |
| -0D 12H 00M | 5.72 ± 2.17 | 5.62 ± 1.26 | 4.26 ± 0.99 | 4.43 ± 2.24 |
| -0D 09H 00M | 5.17 ± 1.90 | 5.60 ± 1.08 | 4.18 ± 0.82 | 3.98 ± 1.91 |
| 0D 00H 00M | 5.07 ± 1.90 | 5.51 ± 1.00 | 4.91 ± 1.27 | 4.83 ± 2.52 |
| 0D 02H 00M | 5.49 ± 2.03 | 7.24 ± 1.25 | 8.17 ± 1.07 | 9.61 ± 3.65 |
| 0D 04H 00M | 4.39 ± 1.20 | 8.56 ± 1.45 | 10.56 ± 1.47 | 14.01 ± 4.51 |
| 0D 06H 00M | 4.67 ± 1.25 | 8.84 ± 1.35 | 11.69 ± 1.86 | 15.88 ± 5.09 |
| 0D 08H 00M | 5.40 ± 1.70 | 8.46 ± 1.59 | 10.86 ± 1.66 | 16.52 ± 4.24 |
| 0D 12H 00M | 4.82 ± 1.35 | 7.61 ± 1.01 | 9.77 ± 2.11 | 13.39 ± 4.01 |
| 0D 15H 00M | 4.49 ± 0.90 | 7.04 ± 1.50 | 8.61 ± 1.63 | 12.38 ± 4.17 |
| 1D 00H 00M | 4.89 ± 1.16 | 6.36 ± 1.10 | 6.17 ± 1.05 | 8.31 ± 2.88 |
| 2D 00H 00M | 4.77 ± 0.74 | 6.26 ± 2.17 | 5.24 ± 1.28 | 6.40 ± 2.09 |
| 3D 00H 00M | 4.92 ± 0.87 | 6.51 ± 2.62 | 7.22 ± 2.04 | 10.00 ± 3.51 |
| 4D 00H 00M | 5.38 ± 1.06 | 6.97 ± 1.96 | 7.77 ± 1.87 | 14.17 ± 4.36 |
| 5D 00H 00M | 5.33 ± 1.07 | 7.01 ± 1.72 | 8.50 ± 2.13 | 15.93 ± 5.52 |
| 6D 00H 00M | 5.78 ± 1.42 | 7.43 ± 1.69 | 9.23 ± 2.12 | 16.54 ± 4.60 |
| 7D 00H 00M | 5.28 ± 1.86 | 7.19 ± 1.47 | 9.66 ± 2.30 | 16.19 ± 5.02 |
| 7D 02H 00M | 5.13 ± 1.97 | 9.73 ± 3.00 | 11.84 ± 2.18 | 22.17 ± 6.07 |
| 7D 04H 00M | 5.27 ± 2.05 | 10.90 ± 3.12 | 15.76 ± 2.29 | 27.07 ± 7.01 |
| 7D 06H 00M | 5.79 ± 2.16 | 11.96 ± 2.80 | 16.70 ± 2.96 | 32.22 ± 8.83 |
| 7D 08H 00M | 6.32 ± 3.30 | 10.70 ± 2.27 | 15.91 ± 3.86 | 32.67 ± 9.48 |
| 7D 12H 00M | 5.66 ± 2.17 | 9.22 ± 2.37 | 14.10 ± 4.55 | 28.17 ± 7.50 |
| 7D 15H 00M | 5.09 ± 1.97 | 8.56 ± 2.80 | 12.91 ± 3.72 | 23.91 ± 6.59 |
| 8D 00H 00M | 5.88 ± 2.07 | 7.20 ± 3.23 | 9.38 ± 3.11 | 16.00 ± 5.77 |

[1196]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| 8D 12H 00M | 5.72 ± 2.10 | 6.20 ± 2.00 | 7.21 ± 2.24 | 12.86 ± 3.96 |
| 9D 00H 00M | 5.14 ± 1.60 | 5.64 ± 2.53 | 6.29 ± 1.86 | 10.48 ± 3.49 |
| 9D 12H 00M | 5.77 ± 3.38 | 6.61 ± 1.80 | 5.93 ± 1.39 | 9.40 ± 3.10 |
| 10D 00H 00M | 5.96 ± 2.26 | 5.51 ± 1.39 | 6.33 ± 2.30 | 8.09 ± 2.81 |

[1197]

[1198] 신체 적혈구 조영술을 통한 폐 기능 매개변수의 측정 결과 기준선과 비교하여 실시예 2의 첫 번째 투여 후 6시간에 측정된 -0.142 kPa/초에서 -0.296 kPa/초의 건강한 폐에서의 기관지 확장 활성에 대한 매개변수인 전체 비기도 저항 sRaw의 감소가 나타났으며, 이는 모든 용량 그룹에서 관찰되었다(도 75 참조).

**[표 C4.1.3]**

**스크리닝 1/2, 전처리일(-1d00h – 0d00h), 첫 흡입일(0d00h - 0d06h), 흡입 후 측정(2d02h- 6d04h) 및 마지막 흡입 7 일 후(7d00h- 7d06h)에 시간 경과에 따른 전체 비기도 저항(kPa/초)에 대한 평균(각각 위약, 480 μg, 1000 μg 및 2000 μg 의 실시예 2 에 대해 N = 9).**

| | 위약 | 480 μg, 실시예 2 | 1000 μg, 실시예 2 | 2000 μg, 실시예 2 |
|---|---|---|---|---|
| 스크리닝 | 0.829 ± 0.494 | 0.844 ± 0.327 | 0.867 ± 0.376 | 0.899 ± 0.150 |
| 스크리닝 2 | 0.934 ± 0.522 | 0.832 ± 0.280 | 1.009 ± 0.340 | 0.957 ± 0.140 |
| -1D 00H 00M | 0.896 ± 0.301 | 0.939 ± 0.344 | 0.996 ± 0.194 | 0.962 ± 0.266 |
| -0D 22H 00M | 0.916 ± 0.332 | 0.928 ± 0.392 | 0.903 ± 0.255 | 0.933 ± 0.165 |
| -0D 18H 00M | 0.942 ± 0.302 | 0.921 ± 0.305 | 0.901 ± 0.187 | 0.943 ± 0.245 |
| 0D 00H 00M | 0.991 ± 0.341 | 1.078 ± 0.375 | 0.967 ± 0.233 | 0.947 ± 0.143 |
| 0D 02H 00M | 0.948 ± 0.307 | 0.839 ± 0.182 | 0.859 ± 0.143 | 0.677 ± 0.139 |
| 0D 06H 00M | 0.876 ± 0.268 | 0.800 ± 0.187 | 0.824 ± 0.180 | 0.651 ± 0.149 |
| 2D 02H 00M | 0.913 ± 0.211 | 0.883 ± 0.310 | 0.797 ± 0.141 | 0.748 ± 0.155 |
| 4D 02H 00M | 0.902 ± 0.197 | 0.807 ± 0.200 | 0.853 ± 0.172 | 0.709 ± 0.178 |
| 6D 04H 00M | 0.872 ± 0.192 | 0.798 ± 0.193 | 0.787 ± 0.168 | 0.722 ± 0.168 |
| 7D 00H 00M | 0.978 ± 0.261 | 0.823 ± 0.274 | 0.917 ± 0.227 | 0.844 ± 0.097 |
| 7D 02H 00M | 0.872 ± 0.223 | 0.777 ± 0.282 | 0.764 ± 0.140 | 0.716 ± 0.089 |
| 7D 06H 00M | 0.918 ± 0.212 | 0.803 ± 0.280 | 0.787 ± 0.188 | 0.730 ± 0.151 |

[1199]

[1200] C-4.2 항정 상태 약동학을 평가하기 위해 14일 동안 건강한 남성 피험자에게 sGC 활성화제의 흡입 투여

[1201] 18세 내지 45세의 체질량 지수(BMI)가 18.5 kg/㎡ 이상 및 29.9 kg/㎡ 미만인 건강한 백인 남성 피험자를 임상 약리학적 제I상 연구에서 14일 동안 1일 1회 1000㎍(공칭 용량)의 흡입 용량 또는 실시예 4의 건조 분말 위약으로 치료하였다. 피험자는 1회의 심호흡을 통해 휴대용 흡입 장치에 삽입된 캡슐(D-1 아래, 예를 들어, 표 17 및 표 20 참조)로부터 폐의 심부로 약물 분말을 흡입하였다. 폐 기능의 병태생리학적 손상이 없는 피험자에서는 중심 폐혈관의 증가된 혈압을 의도적으로 실질적으로 감소시키는 것을 평가할 수 없다. 폐에서의 약물 농도의 대용으로서, 시간 경과에 따른 혈장 농도를 분석하였다. 1일 1회 흡입으로 24시간에 걸쳐 항정 상태 약물 농도를 생성하기 위해 14일 동안 투여한 후의 이 분석은 흡입 7일 내지 11일 후에 최대 약물 농도에 도달한 것으로 나타났다. 건강한 남성에서의 약물 활성/표적 결합은 cGMP에 대해 혈액 샘플을 분석함으로써 건강한 피험자에서 제어되었다. 결과는 표 C4.2.1에 평균으로 표시되고, 도 76 및 표 C4.2.2에서는 기준선에 대해 변경된 것으로 표시된다. 치료 7일 후에 최대값에 도달하였고, 진행 중인 치료 동안 더 이상의 증가는 관찰되지 않았으며, 이는 지속적인 표적 결합에 대한 바이오마커로서 cGMP 농도의 항정 상태가 늦어도 치료 11일 후에 도달하였음을 나타낸다.

[표 C4.2.1]

전처리일(-1d00h – -0d09h), 첫 흡입일(-0d02h - 1d00h), 흡입 전후일(2d00h- 2d12h, 6d00h- 6d12h, 10d00h- 10d12h(프로파일)), 3 일 - 5 일, 7 일 - 9 일, 11 일 - 12 일에 흡입 전 최저 및 마지막 흡입 14 일 전후(12d22h- 20d00h)에서의 시간 경과에 따른 cGMP 농도(nmol/L)에 대한 위약(N = 4) 및 1000μg(N = 17)(실시예 4)에 대한 평균 +/- 표준 편차.

| 평균 | 위약(n=4) | 1000μg(n=17)<br>실시예 4 |
|---|---|---|
| -1D 02H 00M | 4775.0 +/- 1530.5 | 5264.7 +/- 2006.8 |
| -0D 22H 00M | 4800.0 +/- 469.0 | 5164.7 +/- 1680.0 |
| -0D 20H 00M | 4175.0 +/- 1345.1 | 4311.8 +/- 1956.4 |
| -0D 18H 00M | 4925.0 +/- 797.4 | 5011.8 +/- 1875.5 |
| -0D 16H 00M | 5250.0 +/- 914.7 | 5941.2 +/- 2641.7 |
| -0D 12H 00M | 7900.0 +/- 3763.9 | 5570.6 +/- 2087.4 |
| -0D 09H 00M | 6400.0 +/- 1180.4 | 5488.2 +/- 1654.9 |
| -0D 02H 00M | 3900.0 +/- 668.3 | 4329.4 +/- 1509.5 |
| 0D 02H 00M | 6200.0 +/- 1930.5 | 9170.6 +/- 2348.3 |
| 0D 04H 00M | 4625.0 +/- 1173.0 | 11623.5 +/- 2636.9 |
| 0D 06H 00M | 4000.0 +/- 559.8 | 14276.5 +/- 3557.1 |
| 0D 08H 00M | 4500.0 +/- 469.0 | 14888.2 +/- 3618.2 |
| 0D 12H 00M | 4500.0 +/- 1409.5 | 11812.5 +/- 2708.5 |
| 0D 15H 00M | 4750.0 +/- 1443.4 | 11064.7 +/- 2963.1 |
| 1D 00H 00M | 4425.0 +/- 590.9 | 7305.9 +/- 1593.5 |
| 2D 00H 00M | 4200.0 +/- 697.6 | 8876.5 +/- 2507.6 |
| 2D 03H 00M | 5366.7 +/- 1150.4 | 17282.4 +/- 4749.9 |
| 2D 08H 00M | 4700.0 +/- 1493.3 | 20770.6 +/- 6604.0 |
| 2D 12H 00M | 4233.3 +/- 1436.4 | 16941.2 +/- 5408.8 |
| 3D 00H 00M | 4033.3 +/- 1050.4 | 9488.2 +/- 2238.5 |
| 4D 00H 00M | 3466.7 +/- 1429.5 | 10694.1 +/- 2193.0 |
| 5D 00H 00M | 3166.7 +/- 1059.9 | 10252.9 +/- 2390.4 |
| 6D 00H 00M | 4566.7 +/- 2285.5 | 9423.5 +/- 2613.1 |
| 6D 03H 00M | 3800.0 +/- 608.3 | 17735.3 +/- 4290.1 |
| 6D 08H 00M | 4266.7 +/- 1222.0 | 24452.9 +/- 7374.6 |
| 6D 12H 00M | 4266.7 +/- 750.6 | 18194.1 +/- 4785.2 |
| 7D 00H 00M | 3700.0 +/- 1058.3 | 10511.8 +/- 2026.4 |
| 8D 00H 00M | 3733.3 +/- 1331.7 | 10529.4 +/- 1910.7 |

[1202]

| | | |
|---|---|---|
| 9D 00H 00M | 3800.0 +/- 173.2 | 10911.8 +/- 2620.6 |
| 10D 00H 00M | 3766.7 +/- 1011.6 | 10776.5 +/- 2286.0 |
| 10D 03H 00M | 4200.0 +/- 1212.4 | 17058.8 +/- 4319.2 |
| 10D 08H 00M | 4666.7 +/- 1703.9 | 21858.8 +/- 6188.5 |
| 10D 12H 00M | 3800.0 +/- 655.7 | 17329.4 +/- 4529.3 |
| 11D 00H 00M | 3966.7 +/- 1357.7 | 11270.6 +/- 2814.9 |
| 12D 00H 00M | 4400.0 +/- 1389.2 | 12388.2 +/- 3016.4 |
| 12D 22H 00M | 4466.7 +/- 1021.4 | 11276.5 +/- 3261.8 |
| 13D 02H 00M | 3800.0 +/- 700.0 | 13447.1 +/- 2802.9 |
| 13D 04H 00M | 3200.0 +/- 624.5 | 17276.5 +/- 4328.9 |
| 13D 06H 00M | 3633.3 +/- 461.9 | 21370.6 +/- 5581.2 |
| 13D 08H 00M | 3933.3 +/- 901.8 | 22047.1+/- 5535.0 |
| 13D 12H 00M | 3700.0 +/- 964.4 | 17217.6 +/- 4806.0 |
| 13D 15H 00M | 3433.3 +/- 896.3 | 16382.4 +/- 4045.9 |
| 14D 00H 00M | 3300.0 +/- 1053.6 | 9735.3+/- 2740.0 |
| 15D 00H 00M | 3433.3 +/- 960.9 | 6852.9 +/- 1222.3 |
| 15D 12H 00M | 4533.3 +/- 1680.3 | 7370.6 +/- 1654.8 |
| 16D 00H 00M | 3666.7 +/- 665.8 | 6329.4 +/- 1357.3 |
| 16D 12H 00M | 4800.0 +/- 1500.0 | 6735.3 +/- 1394.6 |
| 17D 00H 00M | 2866.7 +/- 577.4 | 4729.4 +/- 995.5 |
| 20D 00H 00M | 4033.3 +/- 1893.0 | 5518.8 +/- 1505.2 |
| 추적 조사 | 4566.7 +/- 1078.6 | 5847.1 +/- 2013.4 |

[1203]

[표 C4.2.2]

전처리일(-1d00h – -0d09h), 첫 흡입일(-0d02h - 1d00h;), 2d00h- 2d12h, 6d00h- 6d12h, 10d00h-10d12h(프로파일 일)의 흡입일 후, 3 일 - 5 일, 7 일 - 9 일, 11 일 - 12 일에 흡입 전 최저 및 마지막 흡입 14 일 후(12d22h- 20d00h)에서의 기준선(nmol/L)으로부터의 cGMP 변화

| 델타 기준선 | 위약(n=4) | 1000μg(n=17) 실시예 4 |
|---|---|---|
| -1D 02H 00M | 기준선 | 기준선 |
| -0D 22H 00M | 25.0 +/- 1408.0 | -100.0 +/-1403.1 |
| -0D 20H 00M | -600.0 +/- 2219.6 | -952.9 +/-1984.7 |
| -0D 18H 00M | 150.0 +/-2120.5 | -252.9 +/-1345.9 |
| -0D 16H 00M | 475.0 +/-2091.8 | 676.5 +/-1844.1 |
| -0D 12H 00M | 3125.0 +/-2742.7 | 305.9 +/-1880.3 |
| -0D 09H 00M | 1625.0 +/-2118.8 | 223.5 +/-1396.2 |
| -0D 02H 00M | 기준선 | 기준선 |
| 0D 02H 00M | 2300.0 +/-1529.7 | 4841.2 +/-2006.9 |
| 0D 04H 00M | 725.0 +/-981.1 | 7294.1 +/-2972.3 |
| 0D 06H 00M | 100.0 +/-516.4 | 9947.1 +/-3796.2 |
| 0D 08H 00M | 600.0 +/-778.9 | 10558.8 +/-3607.1 |
| 0D 12H 00M | 600.0 +/-1067.7 | 7531.3 +/-3057.2 |
| 0D 15H 00M | 850.0 +/-1097.0 | 6735.3 +/-2917.4 |
| 1D 00H 00M | 525.0 +/-1158.7 | 2976.5 +/-1785.2 |
| 2D 00H 00M | 300.0 +/-1067.7 | 4547.1 +/-2374.4 |
| 2D 03H 00M | 1600.0 +/-1058.3 | 12952.9 +/-4814.8 |
| 2D 08H 00M | 933.3 +/-1059.9 | 16441.2 +/-6525.1 |
| 2D 12H 00M | 466.7 +/-1527.5 | 12611.8 +/-5555.1 |
| 3D 00H 00M | 266.7 +/-1594.8 | 5158.8 +/-2554.4 |
| 4D 00H 00M | -300.0 +/-1833.0 | 6364.7 +/-2482.9 |
| 5D 00H 00M | -600.0 +/-1646.2 | 5923.5 +/-2801.2 |
| 6D 00H 00M | 800.0 +/-2330.2 | 5094.1 +/-2382.9 |
| 6D 03H 00M | 33.3 +/-945.2 | 13405.9 +/-4568.6 |
| 6D 08H 00M | 500.0 +/-1819.3 | 20123.5 +/-7302.6 |
| 6D 12H 00M | 500.0 +/-1081.7 | 13864.7 +/-4528.5 |
| 7D 00H 00M | -66.7 +/-1429.5 | 6182.4 +/-2095.9 |
| 8D 00H 00M | -33.3 +/-1934.8 | 6200.0 +/-2018.7 |
| 9D 00H 00M | 33.3 +/-776.7 | 6582.4 +/-2425.7 |
| 10D 00H 00M | 0.0 +/-1311.5 | 6447.1 +/-2255.0 |

[1204]

| | | |
|---|---|---|
| 10D 03H 00M | 433.3 +/-1450.3 | 12729.4 +/-4182.7 |
| 10D 08H 00M | 900.0 +/-1907.9 | 17529.4 +/-6277.2 |
| 10D 12H 00M | 33.3 +/-1184.6 | 13000.0 +/-4616.5 |
| 11D 00H 00M | 200.0 +/-1915.7 | 6941.2 +/-2865.1 |
| 12D 00H 00M | 633.3 +/-2064.8 | 8058.8 +/-2949.8 |
| 12D 22H 00M | 700.0 +/-1200.0 | 6947.1 +/-3016.4 |
| 13D 02H 00M | 33.3 +/-503.3 | 9117.6 +/-2994.0 |
| 13D 04H 00M | -566.7 +/-251.7 | 12947.1 +/-4570.3 |
| 13D 06H 00M | -133.3 +/-896.3 | 17041.2 +/-5998.9 |
| 13D 08H 00M | 166.7 +/-1422.4 | 17717.6 +/-5772.9 |
| 13D 12H 00M | -66.7 +/-1331.7 | 12888.2 +/-4847.5 |
| 13D 15H 00M | -333.3 +/-1159.0 | 12052.9 +/-3938.8 |
| 14D 00H 00M | -466.7 +/-1550.3 | 5405.9 +/-3158.2 |
| 15D 00H 00M | -333.3 +/-1436.4 | 2523.5 +/-1666.0 |
| 15D 12H 00M | 766.7 +/-1628.9 | 3041.2 +/-1792.7 |
| 16D 00H 00M | -100.0 +/-1058.3 | 2000.0 +/-1581.1 |
| 16D 12H 00M | 1033.3 +/-2003.3 | 2405.9 +/-1555.4 |
| 17D 00H 00M | -900.0 +/-964.4 | 400.0 +/-1434.8 |
| 20D 00H 00M | 266.7 +/-2542.3 | 1218.8 +/-1715.1 |
| FOLLOW-UP | 800.0 +/-1743.6 | 1517.6 +/-2343.9 |

[1205]

[1206] C-4.3 건강한 남성 피험자에게 sGC 활성화제의 단일 용량의 흡입, 경구 및 정맥내 투여 - 폐 침착

[1207] 18세 내지 45세의 체질량 지수(BMI)가 18.5 kg/㎡ 이상 및 29.9 kg/㎡ 미만인 건강한 백인 남성 대상체를 임상 제I상 연구에서 1000㎍(공칭 용량)의 단일 흡입 용량, 1000㎍(공칭 용량)의 단일 흡입 용량 + 숯 블록, 1000㎍의 단일 경구 용량 및 100㎍의 실시예 4의 2시간에 걸친 단일 주입으로 치료하였다. 정맥내 적용의 생체 이용률은 일반적으로 정의에 따라 100%이므로 경구 또는 정맥내 투여의 경우보다 더 높기 때문에, 정맥내 용량은 높은 IV 용량 및 잠재적 부작용, 예를 들어, 혈압 감소 또는 실신으로 인한 높은 혈장 농도를 피하기 위해 경구 및 흡입 용량보다 낮게 신중하게 선택하였다. 따라서, 이 조사에서는 IV 용량으로 100㎍을 선택하였다. 치료 사이에 7일의 휴약 기간을 적용하였다. 피험자는 경구 투여용 용액(1000㎍을 포함하는 20㎖, D-2 아래, 표 50 참조)을 삼켰다. 피험자는 2시간에 걸쳐 단일 주입으로 용액을 받았다(D-2 아래 표 50 참조). 피험자는 1회 심호흡하여 휴대용 흡입 장치에 삽입된 캡슐(D-1 아래, 예를 들어, 표 17 및 표 20 참조)로부터 약물 분말을 흡입하였다. 이 약물의 건조 분말 제형을 흡입한 후, 공칭 용량의 일부는 캡슐 및 장치에 남아 있으며, 마우스피스에서 신체에 도달하는 용량은 방출 용량이라고 한다. 방출 용량은 다음과 같이 계산/결정될 수 있다: 공칭 용량 -(캡슐의 잔류물 + 장치의 잔류물). 건조 분말을 흡입한 후, 방출 용량의 한 부분은 위장관(GIT)으로 들어가며 이는 방출 용량의 경구 부분이라 하고, 호흡 기도를 통해 폐에 도달하는 방출 용량의 다른 부분은 폐 용량이라고 하며 이는 폐 침착 용량으로 나타낸다. 폐는 효과의 표적 기관이므로, 폐 침착 용량은 정량화되어야 한다. 폐 침착은 GIT에 도달하는 공칭 용량의 부분과 캡슐 및 장치에 남아있는 부분을 결정함으로써 간접적으로 추정될 수 있다. 폐 침착을 조사하고 결정하기 위해, 다음 조사를 수행하였다(도 77도 참조):

[1208] 1 - 1000㎍ 건조 분말의 단일 용량의 흡입 적용.

[1209] 2 - 숯 블록의 경구 투여 함께 1000㎍ 건조 분말의 단일 용량의 흡입 적용. 숯 블록은 실시예 4가 숯 블록에 완전히 흡착된 것처럼 용량 중 GIT 부분의 경구 흡수를 제한하였다. 이는 측정된 실시예 4의 농도가 폐를 통해 체순환에 도달함을 의미한다.

[1210] 3 - 경구 흡수를 결정하기 위해 1000㎍의 실시예 4의 단일 경구 용량의 투여.

[1211] 4 - 제거를 조사하기 위해 실시예 4의 2시간 주입 투여.

[1212] 실시예 4의 혈장 농도를 다양한 유형의 투여 후에 측정하였으며, 흡입 적용 후 장치 및 캡슐에 남아있는 잔류물도 측정하였다. 혈장 농도의 분석에서는 정맥내 투여 후 실시예 4가 0.26시간의 제거 반감기로 빠르게 제거되는 것으로 나타났다. 경구 투여 후 제거 반감기는 4.43시간이었다. 숯의 유무에 관계없이 흡입 적용 후 제거 반감기는 각각 16.1시간 및 15.1시간이었으며, 도 78을 참조한다. 흡입 후 더 긴 소실 반감기(terminal half-

life)는 물질이 순환계로 지속적으로 전달되는 폐에서 실시예 4의 폐 데포(depot)가 형성되는 것으로 설명될 수 있다.

[1213] 숯과 함께 투여된 건조 분말 제형의 절대 생체 이용률은 16.3%였으며, 숯 없이 투여된 실시예 4는 18.8%였다. 이는 폐 용량으로 간주되는 실시예 4의 건조 분말 공칭 용량의 16.3%가 폐에 도달하였으며, 신체에 도달하는 건조 분말의 전체 부분은 공칭 용량의 18.8%임을 의미한다. 숯 블록과 함께 흡입 적용한 것 대 숯 블록 없이 흡입 투여한 것의 실시예 4의 상대 생체 이용률은 86.9%였다. 이는 용량의 경구 부분이 공칭 용량의 대략 13%임을 나타낸다. 표 C4.3.1 및 표 C4.3.2를 참조한다. 캡슐의 잔류물이 160㎍이고 장치의 잔류물이 120㎍이기 때문에 방출 용량은 720㎍으로 계산되었으며, 도 79를 참조한다.

[1214] 이 조사로부터의 결과는 폐 용량 및 해당 반감기가 흡입 건조 분말 투여에 적합하여 폐에서 실시예 4의 충분한 24시간 약물 보장을 위해 1일 1회 치료를 가능하게 한다는 것을 확인시켜 준다.

**[표 C4.3.1]**

**1000 μg 흡입, 1000 μg 흡입 + 숯 및 100 μg 경구 투여 후 실시예 4 의 시간 경과에 따른 혈장 농도(μg/L 단위)의 기하 평균(기하 표준 편차 SD(% 단위))**

| | 1000 μg 실시예 4, 흡입 + 숯 블록 | | 1000 μg 실시예 4, 흡입 | | 1000 μg 실시예 4, 경구 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | N=16 | | N=16 | | N=16 | |
| 투여 후 시간(h) | 기하 평균 | 기하 SD | 기하 평균 | 기하 SD | 기하 평균 | 기하 SD |
| 0 | >0.0500 | n.a. | >0.0500 | n.a. | >0.0500 | n.a. |
| 0.25 | 0.0583 | (1.78) | 0.0628 | (1.79) | 0.777 | (1.44) |
| 0.5 | 0.261 | (1.56) | 0.316 | (1.32) | 3.64 | (1.30) |
| 0.75 | 0.491 | (1.46) | 0.622 | (1.32) | 5.28 | (1.32) |
| 1 | 0.662 | (1.43) | 0.869 | (1.29) | 5.68 | (1.35) |
| 1.5 | 0.900 | (1.39) | 1.16 | (1.30) | 4.69 | (1.31) |
| 2 | 0.969 | (1.38) | 1.20 | (1.31) | 3.32 | (1.33) |
| 2.5 | 1.02 | (1.31) | 1.18 | (1.32) | 2.26 | (1.31) |
| 3 | 0.933 | (1.33) | 1.07 | (1.32) | 1.60 | (1.36) |
| 4 | 0.812 | (1.29) | 0.927 | (1.31) | 1.01 | (1.46) |
| 6 | 0.508 | (1.31) | 0.583 | (1.30) | 0.424 | (1.33) |
| 8 | 0.373 | (1.37) | 0.415 | (1.36) | 0.233 | (1.31) |
| 12 | 0.220 | (1.43) | 0.250 | (1.37) | 0.126 | (1.38) |
| 15 | 0.157 | (1.46) | 0.181 | (1.43) | 0.0714 | (1.60) |
| 24 | 0.0931 | (1.81) | 0.106 | (1.69) | n.a. | n.a. |
| 28 | 0.0761 | (1.69) | 0.0793 | (1.77) | n.a. | n.a. |
| 32 | 0.0696 | (1.63) | 0.0698 | (1.79) | n.a. | n.a. |
| 36 | 0.054 | (1.79) | 0.058 | (1.86) | n.a. | n.a. |

[1215]

[표 C4.3.2]

100 μg 정맥내 투여 후 실시예 4 의 시간 경과에 따른 혈장 농도(μg/L 단위)의 기하 평균(기하 표준 편차 SD(% 단위))

| | 100 μg 실시예 4, IV mg | |
|---|---|---|
| | N=15 | |
| 투여 후 시간(h) | 기하 평균 | 기하 SD |
| 0 | >0.0500 | n.a. |
| 0.25 | 1.76 | (1.20) |
| 0.5 | 2.52 | (1.11) |
| 0.75 | 2.68 | (1.14) |
| 1 | 2.99 | (1.12) |
| 1.5 | 3.15 | (1.17) |
| 2 | 3.07 | (1.19) |
| 2.083 | 2.57 | (1.16) |
| 2.25 | 1.42 | (1.20) |
| 2.5 | 0.559 | (1.19) |
| 2.75 | 0.264 | (1.23) |
| 3 | 0.132 | (1.24) |

[1216]

[1217] **C-4.4 폐 혈관 저항(PVR)의 감소를 조사하기 위해 PAH 또는 CTEPH 환자에게 단일 용량의 흡입 투여**

[1218] PAH 또는 CTEPH 환자를 임상 1b상 연구에서 휴대용 흡입 장치에 삽입된 실시예 4의 건조 분말(D-1 아래, 예를 들어, 표 17 및 표 20 참조)의 경구 흡입 단일* 용량을 240μg(120μg의 캡슐 2개), 480μg, 1000μg, 2000(1000μg의 캡슐 2개) 또는 4000μg(1000μg의 캡슐 4개)으로 증량시켜 심호흡을 통해 폐의 심부로 흡입하여 치료하였다(* 단일 용량은 1개의 투여 형태/캡슐을 투여하는 것뿐만 아니라 2개 이상의 투여 형태/캡슐을 단기간 내에 동시에 또는 연속적으로 투여하는 것을 의미한다). 포함된 환자는 PAH 또는 CTEPH에 대한 표준 치료(SoC) 약물(예컨대, 엔도텔린 길항제, 프로스타노이드, 포스포다이에스터레이스 유형 5 저해제 또는 용해성 구아닐레이트 사이클레이스 자극제)을 사용한 배경 치료를 받지 않았다. 이 연구에서 환자는 의학적으로 지시된 일상적인 진단에 따라 침습적 우심 카테터 삽입술을 받았다. 연구의 주요 목적은 PVR의 기준선으로부터 피크 퍼센트의 감소를 조사하는 것이었다. 환자는 기준 폐동맥압(mPAP)이 25mmHg 이상, PVR이 400 dyn · sec · $cm^{-5}$(5 우드 단위(Wood Unit)) 이상이어야 하며, 프로토콜별 분석에 포함될 초기 iNO 흡입 테스트에 대한 혈관 반응성을 나타내지 않았다. 투여 후 여러 시점에서 투여된 약물의 혈장 농도(약동학)를 측정하고, 안전성 및 내약성을 평가하였다.

[1219] 연구는 파트 A 및 파트 B의 두 부분으로 나누어진다. 파트 A에서는, PAH 또는 CTEPH에 대한 표준 치료(SoC) 약물(예컨대, 엔도텔린 길항제, 프로스타노이드, 포스포다이에스터레이스 유형 5 저해제 또는 용해성 구아닐레이트 사이클레이스 자극제)을 사용한 배경 치료를 받지 않은 환자에게 위에 언급된 단일 용량을 증량하여 투여하였다. 파트 B에서는, 파트 A가 확정된 후 파트 A에서 선택된 용량이 배경 SoC 치료를 받지 않은 추가 환자(그룹 1) 및 추가적으로 SoC를 사용한 단독 요법에 대한 환자(그룹 2) 및 SoC를 사용한 이중 병용 요법에 대한 환자(그룹 3)에서 테스트될 것이다.

[1220] PVR은 우심 카테터 삽입술 절차 중에 직접 측정된 매개변수로부터 파생되는 매개변수이다. 계산에 포함된 직접 매개변수는 다음과 같다: 평균 폐동맥압[mmHg](mPAP), 폐 모세혈관 쐐기압[mmHg](PCWP) 및 심박출량[ℓ/분](CO). PVR은 공식 PVR[dyn*sec*$cm^{-5}$] = 80*(mPAP - PCWP)/CO에 따라 계산된다.

[1221] 연구 설계는 도 80에 도시되어 있으며, 확정된 파트 A의 요약은 도 81에 도시되어 있다.

[1222] 전체 38명의 환자에게 실시예 4의 건조 분말을 투여하였다. 각 용량 그룹에서 총 4명의 환자를 계획대로 프로토콜별 세트에 포함시켰다(총 20명의 환자). 기준선으로부터의 PVR의 용량 의존적 평균 변화는 2000μg 및 4000μg

그룹에서 대략 -30%의 오래 지속되는 평균 변화에서 정점에 도달하는 것이 명확하게 관찰되었다(PVR에 대한 자세한 내용은 도 82 및 표 C4.4.1 참조). PVR의 감소는 주로 폐동맥압의 감소에 의해 유도되었다(평균 PAP에 대한 자세한 내용은 도 83 및 표 C4.4.2 참조). 사전 정의된 관련 임계값 수준인 -20%의 평균 피크 변화 수준은 2000㎍ 및 4000㎍ 그룹에서 정점을 분명히 초과하였다(평균 피크 변화는 다음과 같았다: 각각 240㎍, 480㎍, 1000㎍, 2000㎍ 및 4000㎍에 대해 -21.0%, -16.1%, -25.9%, -38.1%, -36.3%). 기준선으로부터 -30%의 PVR의 평균 변화 크기는 과거의 비교에서 단일 투여 후 흡입형 경쟁 물질인 트레프로스티닐(Tyvaso®)과 동일한 수준이었다(Voswinckel et al, *Journal of American College of Cardiology* Vol. 48, No. 8, 2006 October 17, 2006:1672-81). 그러나, 실시예 4 적용 후의 효과는 3시간의 측정 기간(연구에서 우심 카테터를 사용하는 환자의 경우 3시간을 초과하는 측정 기간은 기술적으로 실현 가능하지 않았음)이 끝날 때까지 반응의 감소 없이 유리하게 지속되었다. 3시간 측정 시간을 초과하는 폐 머무름 시간(아마도 건조 분말 적용 후 12시간 초과, 최대 24시간의 초과 기간)은 또 다른 연구에서 측정된 실시예 4의 긴 혈장 반감기로부터 결론지어질 수 있다(C-4-3 참조). 전신 cGMP(환식 구아노신 모노포스페이트)의 증가는 sGC 활성화의 강한 표적 결합을 확인시켜 주었다. 최고 용량인 4000㎍을 포함하여 전반적으로 양호한 내약성이 나타났다. 관찰된 전신 혈압, 심박수 및 산소 포화도의 변화는 어떠한 용량에서도 안전성 문제를 나타내지 않았다. 전반적으로, 전신 혈류역학의 관련 변화 없이 관찰된 폐 혈류역학적 매개변수(PVR 및 mPAP)의 변화는 선택적 폐 혈관 확장의 목적하는 효과와 잘 일치한다.

**[표 C4.4.1]**

**PAH 또는 CTEPH 환자에서 기준선(0D00H00M) 및 실시예 4 의 흡입 후(0D00H30M 부터 0D03H00M 까지) 후 시간 경과에 따른 폐 혈관 저항(PVR)에 대한 평균 및 SD(프로토콜 세트당 240 μg, 480 μg, 1000 μg, 2000 μg 및 4000 μg 그룹 각각에 대해 N=4). 기준선으로부터의 상대 변화는 도 82 에 도시되어 있다.**

| | 240 μg, N=4 | 480 μg, N=4 | 1000 μg, N=4 | 2000 μg, N=4 | 4000 μg, N=4 |
|---|---|---|---|---|---|
| 0D00H00M | 788.338±416.914 | 1055.863±317.077 | 608.898±135.153 | 468.608±20.537 | 713.998±117.204 |
| 0D00H30M | 749.012±398.928 | 1003.264±300.639 | 645.387±211.946 | 464.586±58.200 | 616.894±97.774 |
| 0D01H00M | 734.427±396.799 | 1007.504±290.883 | 558.324±169.860 | 421.730±81.602 | 542.417±97.103 |
| 0D01H30M | 726.362±364.099 | 1031.647±252.210 | 542.130±187.227 | 340.782±82.566 | 573.812±123.865 |
| 0D02H00M | 710.844±410.668 | 908.704±252.569 | 487.951±144.546 | 339.924±105.884 | 501.071±97.979 |
| 0D02H30M | 716.209±419.311 | 1038.344±263.837 | 537.812±204.640 | 338.404 ± 87.381 | 526.648±144.679 |
| 0D03H00M | 657.829±291.191 | 909.265±259.510 | 535.636±235.786 | 327.284 ± 25.882 | 493.103±130.480 |

[1223]

**[표 C4.4.2]**

**PAH 또는 CTEPH 환자에서 기준선(0D00H00M) 및 실시예 4 의 흡입 후(0D00H30M 부터 0D03H00M 까지) 시간 경과에 따른 평균 폐동맥압(mPAP)에 대한 평균 및 SD(프로토콜 세트당 240 μg, 480 μg, 1000 μg, 2000 μg 및 4000 μg 그룹 각각에 대해 N=4). 기준선으로부터의 상대 변화는 도 83 에 도시되어 있다.**

| | 240 μg, N=4 | 480 μg, N=4 | 1000 μg, N=4 | 2000 μg, N=4 | 4000 μg, N=4 |
|---|---|---|---|---|---|
| 0D 00H 00M | 42.8±11.1 | 55.0±8.6 | 34.3±4.9 | 33.5±3.4 | 46.0±8.1 |
| 0D 00H 30M | 42.5±11.0 | 52.3±8.4 | 33.8±7.5 | 33.3±6.3 | 43.0±4.6 |
| 0D 01H 00M | 44.3±10.4 | 53.8±9.1 | 31.8±7.4 | 30.8±5.6 | 41.3±4.6 |
| 0D 01H 30M | 43.0±8.0 | 55.0±8.0 | 32.0±8.9 | 28.5±7.3 | 40.3±5.1 |
| 0D 02H 00M | 39.5±7.9 | 52.5±7.9 | 32.3±9.0 | 27.0±6.1 | 40.0±5.3 |
| 0D 02H 30M | 42.0±6.5 | 54.0±9.7 | 33.5±10.7 | 27.3±6.0 | 39.8±3.0 |
| 0D 03H 00M | 39.0± 4.2 | 56.0±11.1 | 34.0±11.6 | 27.5±5.2 | 39.8±4.1 |

[1224]

[1225] **C-5. 추가 특성 규명**

[1226] **C-5.1 Caco-2 투과성 테스트**

[1227] Caco-2 세포 단일층을 가로지르는 테스트 화합물의 시험관내 투과는 위장관으로부터의 투과성을 예측하기 위한 잘 확립된 검정 시스템이다(1). 이러한 Caco-2 세포에서 본 발명의 화합물의 투과성은 아래 기술된 바와 같이 결정하였다:

[1228] 인간 caco-2 세포를 24-웰 삽입 플레이트에 시딩하고, 14일 내지 16일 동안 성장시켰다. 투과성 연구를 위해, 테스트 화합물을 DMSO에 용해시키고, 수송 완충액[행크스 완충 염 용액, Gibco/Invitrogen, 글루코스 및 HEPES가 추가로 보충됨]을 사용하여 2μM의 최종 테스트 농도로 희석하였다. 정점 측에서 기저 측으로의 투과성(PappA-B)을 결정하기 위해, 테스트 화합물 용액을 세포 단일층의 정점 측에 첨가하고 수송 완충액을 단일층의 기저 측에 첨가하였고; 기저 측에서 정점 측으로의 투과성(PappB-A)을 결정하기 위해, 테스트 화합물 용액을 세포 단일층의 기저 측에 첨가하고 수송 완충액을 단일층의 정점 측에 첨가하였다. 질량 균형을 확인하기 위해 실험 시작 시 공여 구획에서 샘플을 채취하였다. 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션 후, 두 구획 모두에서 샘플을 채취하였다. 샘플을 LC-MS/MS로 분석하고, 겉보기 투과 계수를 계산하였다. 세포 단일층 온전성을 보장하기 위해 각 세포 단일층에 대해 Lucifer Yellow 투과성을 검정하였으며, 품질 관리를 위해 각 배취에 대해 Atenolol(낮은 투과성 마커) 및 Sulfasalazine(능동 배설 마커)의 투과성을 결정하였다.

**[표 C5.1.1]**

**투과성 테스트**

| Caco-2(2 μM) | Papp A-B(nm/s) (평균 +/- SD) | Papp B-A(nm/s) (평균 +/- SD) | 유출 비 |
|---|---|---|---|
| 비교예 11 (2.0 μM) | 15.1 ±1.7 | 9.7 ± 0.6 | 0.64 ± 0.1 |
| 비교예 2 (리오시구아트) (2.4 μM) | 35 ± 8.4 | 367 ± 75 | 11 ± 3.3 |
| 비교예 1 (시나시구아트)(2.0 μM) | 31 ± 3.9 | 631 ± 71 | 20 ± 3.5 |

[1229]

[1230] 세 가지 실시예 모두 Caco-2 세포에서 중간 정도의 투과성을 나타내었다.

[1231] 비교예 2(리오시구아트) 및 비교예 1(시나시구아트)과 비교하여, 비교예 11은 15.1 +/- 1.7 nm/s로 가장 낮은 투과성을 나타내었다. 추가적으로, 비교예 11은 유출 비를 나타내지 않았다. 유출 비는, 예를 들어, 내장 및/또는 간에서의 수송체 관여를 나타낸다. 예를 들어, 투과성 당단백질(=PgP) 또는 유방암 저항성 단백질(=BCRP)과 같은 수송체 단백질은 약물의 전신 노출에 영향을 미칠 수 있다.

[1232] 비교예 11은 가장 낮은 투과성을 나타내며 수송체 관여가 존재하는 것으로 보이지 않아 잠재적으로 매우 낮은 전신 노출로 국부 흡입 치료에 적합성을 보여주기 때문에 분명한 이점을 보여준다.

[1233] **C-5.2 단백질 결합**

[1234] **비교예 11 및 비교예 1의 단백질 결합을 아래 기술된 Transil 검정을 통해 분석하였다.**

[1235] Transil®(실리카 비드에 고정된 포스파티딜콜린 지질 이중층)과 혈장 사이의 테스트 물질의 분포는 임의의 약제학적 화합물의 특징적인 특징이며, 혈장 단백질에 대한 결합의 정도에 따라 달라진다. 임의의 관심 종의 Transil®과 완충액 사이의 분포를 Transil®과 혈장 사이의 분포와 비교함으로써, 각 동물 종의 혈장 내 비결합 분율을 시험관내에서 계산할 수 있다. 각각의 혈장 및 완충액 농도를 방사능 분석을 통해 결정하였다. 방법 및 이의 검증에 대한 자세한 설명은 Schuhmacher 등(2)에 의해 공개되어 있다.

[1236] **비교예 2의 단백질 결합을 아래 기술된 한외 검정을 통해 분석하였다.**

[1237] 이 검정을 위해, 30kDa 기공 크기의 필터막을 사용하여 혈장과 단백질이 없는 한외 여과액을 분리하였다. 여과의 원동력은 원심분리에 의해 적용되었다. 단백질 결합 연구에 앞서, 네 가지 농도의 완충액에 용해된 테스트 화합물을 여과하여 한외여과 장치에 대한 테스트 화합물의 흡착(회수) 및 테스트 화합물이 필터막을 통과하는 능력을 확인하였다. 한외 방법을 사용하기 위해서는 테스트 화합물의 충분한 안정성 및 거의 완전한 회수(실험에 사용된 실제 화합물의 양의 90% 이상)가 전제 조건이었다. 혈장에 첨가된 유기 용매의 양은 전체 인큐베이션 부피의 2%를 초과할 수 없다. 혈액 샘플을 풀링하거나(인간 및 원숭이를 제외한 모든 종) 개별적으로(인간 및 원숭이) 헤파린 처리된 튜브에 수집하고, 혈액 내 인큐베이션 실험을 위해 24시간 이내에 사용하였다. 헤파린 처리된 혈액 샘플을 원심분리하여 혈장을 준비하였다. 혈장은 사용할 때까지 -15℃에서 보관하였다. 혈장 안정성, 화합물 회수, 막과 테스트 장치에 대한 비특이적 결합뿐만 아니라 혈액 세포와 혈장 사이의 분배를 제어하였다. 물질 관련 방사능은 액체 섬광 계수에 의해 결정하였다. 이 분석 방법으로는, 변화되지 않은 물질과 방사성 대사산물을 구별하는 것이 불가능하다. 방사성 방법 및 샘플 작업에 대한 자세한 내용은 Goeller 등(3)을 참조한다. 일반적으로, 한외 방법에 대한 설명은 2012년 Zhang 등(4)에 의해 공개되었다.

**[표 C5.2.1]**

**화합물의 단백질 결합**

| 비결합 분율(%) | Wistar 래트 | 비글 개 | 인간(남성) | 사이노몰구스 원숭이 | 미니 돼지 (암컷) |
|---|---|---|---|---|---|
| 비교예 11 | 0.224 | 0.108 | 0.0764 | 0.0485 | 0.348 |
| 비교예 2 (리오시구아트) | 15.7 | 17.1 | 4.97 | n.d. | n.d. |
| 비교예 1 (시나시구아트) | 0.351 | 1.12 | 0.392 | 0.0799 | n.d. |

n.d. 결정되지 않음

[1238]

[1239] 비교예 11 및 비교예 1(시나시구아트)은 조사된 모든 종에서 1% 미만의 자유 분획(free fraction)으로 매우 높은 단백질 결합을 나타내었다. 그러나, 실시예 1은 비교 결과가 제공되는 모든 테스트된 종에서 가장 낮은 자유 분획을 나타내었다. 비교예 1보다 래트 혈장에서의 비교예 11의 비결합 분율은 1.6배 더 낮고, 인간 및 원숭이 혈장에서의 자유 분획은 2배 더 낮고, 개 혈장에서의 비결합 분율은 10배 더 낮다. 비교예 2(리오시구아트)는 15.7% 내지 4.97% 사이에서 훨씬 더 높은 자유 분획을 나타낸다.

[1240] Begg 등(5)에 의해 기술된 바와 같이 높은 단백질 결합은 높은 폐 선택성의 지표로 간주된다. 따라서, 비교예 11은 비교예 1 및 비교예 2에 비해 유리한 특성을 나타낸다.

[1241] **참고문헌:**

1. Artursson P and Karlsson J. Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells, High-throughput determination of the free fraction of drugs strongly bound to plasma proteins. Biochem. Biophys, 1991. 175 (3), 880-885.

2. Schuhmacher J, Kohlsdorfer C, Buhner K, Brandenburger T, Kruk R. High-throughput determination of the free fraction of drugs strongly bound to plasma proteins. J Pharm Sci. 2004;93(4):816-30.

3. Goeller G, Daehler HP, Winkelmann H: Determination of Radioactivity in Liquid and Solid Biological Samples from Pharmacokinetic Experiments. 1996, Bayer Pharma Report No. 25507.

4. Zhang F, Xue J, Shao J, Jia. Compilation of 222 drugs' plasma protein binding data and guidance for study designs. Drug Discovery Today 2012;9-10(17):475-485.

5. Begg M, Edwards CD, Hamblin N, Pefani E, Wilson R, Gilbert J, Vitulli G, Mallett D, Morrell J, Hingle MI, Uddin S, Ehtesham F, Marotti M, Harrell A, Newman CF, Fernando D, Clark J, Cahn A, Hessel EM. Translation of Inhaled Drug Optimization Strategies intoClinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Using GSK2292767A, a Novel Inhaled Phosphoinositide 3-Kinase d Inhibitor. J. Pharmacol. Exp. Ther. 2019;369: 443-453.

[1242]

[1243] **D - 약제학적 조성물**

[1244] **D-1 흡입용 건조 분말 제제**

[1245] 본 발명에 따른 화합물, 예를 들어, 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I(실시예 4) 또는 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II(실시예 2)를 다음과 같은 방식으로 제형화하여 약제학적 건조 분말 제제로 제조하였다:

[1246] **제조 방법**

[1247] 아래 설명에 따라 건조 분말 제형 및 완제품(건조 분말 블렌드 충전된 경질 캡슐)을 제조하였다.

[1248] 1 단계: 미세 락토스 부분의 무게를 측정하고, 혼합 시작 전에 두 층 또는 거친 락토스 사이에 적층하였다.

[1249] 2 단계: 32rpm으로 2×20분 동안 락토스 사전 블렌드의 혼합을 수행하였다. 사이클 사이에 락토스 사전 블렌드를 500㎍ 체를 통해 체질하였다.

[1250] 3 단계: 활성 성분, 예를 들어, 실시예 4의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I 또는 실시예 2의 미분화된 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II를 500㎛ 체를 통해 체질하고, 사전 블렌딩된 락토스에 첨가하였다. 혼합 사이클을 시작하기 전, 락토스 사전 블렌드와 활성 성분을 10층의 락토스 사전 블렌드와 9층의 활성 성분, 6층의 락토스 사전 블렌드와 5층의 활성 성분, 예를 들어, 실시예 4의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I 또는 실시예 2의 화학식 (I-M-II)의 일수화물 II를 2층의 락토스 사전 블렌드와 1층의 활성 성분(실시예 4) 사이에, 바람직하게는 혼합 시작 전 6/5층 사이에 교대로 적층하였다.

[1251] 4 단계: 성분을 텀블 혼합기에서 주기적으로 혼합하였다. 각 사이클은 혼합 사이클 사이에 10분의 휴지 시간을 두고 32rpm에서 30분 동안 수행하였다. 필요한 경우(예를 들어, 시각적 응집체), 블렌드는 각각 블렌딩 사이클 사이에 체질될 수 있다.

[1252] 5 단계: 블렌드를 실온(15℃ 내지 25℃) 및 35% 내지 65% 상대 습도에서, 스테인리스강 용기에서 적어도 48시간 동안 정치하였다.

[1253] 6 단계: 캡슐 충전 기계(예를 들어, MG2 Flexalab)를 사용하여, 블렌드를 목적하는 충전 중량으로 캡슐에 충전하였다.

[1254] **흡입용 건조 분말 블렌드:**

표 17

예시적인 실시형태 1 내지 실시형태 3(실시예 4 포함)의 조성(락토스 함량/비)

| | 예시적인 실시형태 1 | | 예시적인 실시형태 2 | | 예시적인 실시형태 3 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| API 농도 및 배취 크기 | (0.75% 활성 성분, 300g) | | (3% 활성 성분, 300g) | | (10% 활성 성분, 300g) | |
| | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) |
| 활성 성분: 일수화물 I, 실시예 4* | 2.25 | 0.75% | 9.00 | 3% | 30.00 | 10% |
| 거친 락토스 (Lactohale 100) | 282.75 | 94.25% | 276.00 | 92% | 255.00 | 85% |
| 미세 락토스 (Lactohale 300) | 15.00 | 5% | 15.00 | 5% | 15.00 | 5% |
| 합계 | 300.00 | | 300.00 | | 300.00 | |
| 블렌드 균일성 검정(RSD%) | | 99% (2.1%) | | 102% (2.2%) | | 102% (4.4%) |
| 락토스 혼합물 내 LH 300 미세분 함량** | | 5.0% | | 5.2% | | 5.6% |
| 활성 성분 : LH 100 의 비 | | 1 : 126 | | 1 : 31 | | 1 : 8.5 |
| 활성 성분 : LH 300 의 비* | | 1 : 6.7 | | 1 : 1.67 | | 1 : 0.5 |

**미세 락토스(LH 300) 대 거친 락토스(LH 100)의 비는 실제적인 이유로 약간씩 다르며, 분말 블렌드 내 미세 락토스의 실제 양은 일정하게 유지되고, API(화합물 1)의 다양한 양은 LH 100 거친 락토스 함량이 감소됨으로써 조정된다. 미세 락토스(LH 300)의 함량 퍼센트는 모든 제형에서 일정하며, 활성 성분 대 미세 락토스 부분과 거친 락토스 부분의 비는 표시된 범위에서 다양하다.

[1255]

[1256] 흡입성 의약품의 경우, 심폐 구획까지 안전하게 전달되도록 정의된 입자 크기가 5㎛ 미만인 균질한 원료 의약품을 보장하는 것이 중요하다. 이러한 기술적 요건은 원료 의약품 입자의 미분화를 통해 달성될 수 있다.

[1257] 이러한 요건을 달성하기 위한 활성 성분의 입자 크기 분포에 대한 적절한 적절한 사양을 표 16에 명시된 바와 같이 설정하였다.

[1258] 본 발명에 따른 활성 성분인 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산(실시예 4의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I)에 대한 입자 크기 분포는 아래 표 18에서와 같이 정의된다.

표 18

실시예 4의 입자 크기 분포

| | |
|---|---|
| X90 이상의 입자 크기 | 최대 6 μm |
| 입자 크기 평균 X50 | 1 – 3 μm |
| X10 이하의 입자 크기 | 최대 1 μm |

[1259]

[1260] 흡입용 락토스를 본 발명에 따라 다양한 입자 크기 범위 및 다양한 특성으로 사용하였다.

[1261] 본 발명에 따른 거친 락토스 물질은 미세 입자 함량이 낮은 체질된 결정질 α-락토스 일수화물(예를 들어, Lactohale® 100으로 상업적으로 이용 가능함)이다.

[1262] 다른 중간 거친 락토스는 이미 상당한 양의 미세 락토스를 포함하고 있으며 기본적으로 목적하는 입자 크기와 미세분 함량에 맞게 맞춤화될 수 있는 분쇄된 Lactohale® 200이다.

[1263] 또 다른 거친 락토스는 임의의 미세 입자 없이 엄격하게 제어된 제어 입자 크기를 갖는 분쇄된 α-락토스인 Lactohale® 206이다.

[1264] 본 발명에 따른 미세 락토스 물질은 X90 ≤ 10㎛(예를 들어, Lactohale® 300으로 상업적으로 이용 가능함)의 작은 입자 크기("미세 락토스")를 갖는 미분화된 결정질 α-락토스 일수화물이다. 유사한 특성과 입자 크기를 갖는 본 발명에 따른 미세 미분화된 락토스, 예를 들어, Meggle Inhalac® 500도 선택될 수 있다.

[1265] 다른 미세 락토스 물질은 X90 < 30㎛의 작은 입자 크기를 갖고 불규칙한 모양의 입자로 분쇄된 α-락토스 일수화물인 Lactohale 230®이다.

[1266] 본 발명에 따른 흡입용 락토스(예를 들어, Lactohale® 100, Lactohale® 300 등)에 대한 입자 크기 분포는 아래 표 19에서와 같이 정의된다.

*표 19*

**락토스 담체 성분의 입자 크기 분포**

| | 거친 락토스 | 미세 락토스 |
|---|---|---|
| | Lactohale® 100 | Lactohale® 300 |
| X90 이상의 입자 크기 | 200 - 250 µm | ≤ 10 µm |
| 입자 크기 평균 X50 | 125 - 145 µm | ≤ 5 µm |
| X10 이하의 입자 크기 | 45 - 65 µm | 정의되지 않음 |
| | Lactohale® 200* | |
| X90 이상의 입자 크기 | 120 - 160 µm | |
| 입자 크기 평균 X50 | 50 - 100 µm | |
| X10 이하의 입자 크기 | 5 - 15 µm | |
| | Lactohale® 206** | Lactohale® 230*** |
| X90 이상의 입자 크기 | 115 - 170 µm | < 30 µm |
| 입자 크기 평균 X50 | 75 - 95 µm | < 10 µm |
| X10 이하의 입자 크기 | 20 - 50 µm | 1.0 – 3.0 µm |

* 비교예 20 및 예시적인 실시형태 34 내지 실시형태 35 에 사용된 바와 같음

** 예시적인 실시형태 39 내지 실시형태 44 에 사용된 바와 같음

*** 예시적인 실시형태 36 내지 실시형태 38 및 실시형태 42 내지 실시형태 44 에 사용된 바와 같음

[1267]

[1268] D.3에 기술된 바와 같이 블렌드 검정과 균일성을 측정하여 블렌드의 품질을 평가하였다.

[1269] 품질 요건으로서, 본 발명에 따른 블렌드는 다음 기준을 충족하여야 한다:

[1270] 90% 내지 110%, 바람직하게는 95% 내지 105%(활성 성분의 함량%)의 블렌드 검정

[1271] 및 10%, 바람직하게는 7.5%, 보다 바람직하게는 5% NMT(=이하)의 RSD(=n=10 샘플에 대한 상대 표준 편차)의 블렌드 균일성.

[1272] 캡슐 내 건조 분말 블렌드(완성된 흡입용 제형):

[1273] 활성 성분인 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페

닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산, 바람직하게는 미분화된 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I(실시예 4)뿐만 아니라 락토스 담체 성분: 미세 락토스 및 거친 락토스를 포함하는 건조 분말 블렌드를 경질 캡슐(하이드록시프로필메틸셀룰로스 = 하이프로멜로스 = HPMC, 예를 들어, 크기 3) 또는 경질 젤라틴 또는 다른 적합한 물질로 만들어진 대안적인 캡슐에 충전하였다.

[1274] 충전 중량과 활성 성분 농도에 따라, 상이한 공칭 용량이 달성될 수 있다. 다양한 공칭 용량의 실시예 4(일수화물 I)를 포함한 캡슐에 대한 예시적인 조성이 아래 표에 표시되어 있다. 최종 제품(경질 겔 캡슐 내 건조 분말 조성물)을 해당 에어로졸 성능에 대해 평가하였다(표 20 참조).

*표 20*

**예시적인 실시형태 1 내지 실시형태 3의 에어로졸 성능**

[1275]

| | 예시적인 실시형태 1 | 예시적인 실시형태 2 | 예시적인 실시형태 3 |
|---|---|---|---|
| **공칭 용량** | **120µg** | **480µg** | **1000µg** |
| 분말 블렌드 내 활성 성분인 실시예 4의 농도 | 0.75% | 3% | 10% |
| 충전 중량 | 16 mg | 16mg | 10 mg |
| 전달 용량(DD) | 71µg | 316µg | 705µg |
| DD(공칭의 %) | 59% | 66% | 71% |
| 미세 입자용량 <4.5µm(FPD) | 32µg | 128µg | 258µg |
| FPF(공칭의 %) | 27% | 27% | 26% |
| FPF(DD의 %) | 45% | 41% | 37% |

[1276] 에어로졸 성능은 전달 용량(DD), 미세 입자 용량(=FPD) 및 미세 입자 분획(=FPF)과 같은 매개변수를 포함한다. DD는 방법 D.1에 따라 측정하였고, 미세 입자 용량(=FPD)과 미세 입자 분획(=FPF)은 방법 D.2(공기역학적 입자 크기 분포)에 따라 측정하였다.

[1277] 품질 요건으로서, 본 발명에 따른 캡슐 내 건조 분말 블렌드는 다음 기준을 충족시켜야 한다:

[1278] 20% 이상의 FPF(활성 성분의 공칭 용량%, 4,5㎛ 미만) 및

[1279] 활성 성분의 30% 이상의 FPF(활성 성분의 DD%, 4,5㎛ 미만)

[1280] 위의 표에 나타난 바와 같이, 예시적인 실시형태 1 내지 실시형태 3은 블렌드의 우수한 에어로졸 성능 및 적절한 균일성과 양호한 화학적 안정성을 나타내었다(안정성 데이터 참조).

[1281] **본 발명의 비교예 및 추가의 예시적인 실시형태**

[1282] 물리적 형태의 일수화물 II(실시예 2)의 화학식 (I-M-II)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 II와 부분적으로 상이한 제조 방법을 사용하여 건조 분말 블렌드도 제조하였다(아래 참조).

[1283] 활성 성분인 본 발명에 따른 화학식 (I-M-II)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 II(실시예 2)에 대한 입자 크기 분포는 아래 표 21에서와 같이 정의된다.

표 21

실시예 2의 입자 크기 분포

| | |
|---|---|
| X90 이상의 입자 크기 | 최대 6 μm |
| 입자 크기 평균 X50 | 1 – 3 μm |
| X10 이하의 입자 크기 | 최대 1 μm |

[1284]

[1285] 예시적인 실시형태 4 내지 실시형태 6은 아래 표 22에 요약되어 있다.

표 22

실시예 2를 포함하는 예시적인 실시형태 4 내지 실시형태 6의 조성(락토스 함량)

| | 예시적인 실시형태 4 | | 예시적인 실시형태 5 | | 예시적인 실시형태 6 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| API 농도 및 배취 크기 | (0.75% 활성 성분, 300g) | | (3% 활성 성분, 300g) | | (10% 활성 성분, 300g) | |
| | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) |
| 활성 성분:(실시예 2)* | 3.75 | 0.75% | 9.00 | 3% | 20.00 | 10% |
| 거친 락토스 (Lactohale 100) | 471.25 | 94.25% | 276.00 | 92% | 170.00 | 85% |
| 미세 락토스 (Lactohale 300) | 25.00 | 5% | 15.00 | 5% | 10.00 | 5% |
| 합계 | 500.00 | | 300.00 | | 200.00 | |
| 블렌드 균일성 검정(RSD%) | | 96% (1.5%) | | 98% (0.8%) | | 103% (4.4%) |
| LH 300 미세분 함량 락토스 혼합물 ** | | 5.0% | | 5.2% | | 5.6% |
| 활성 성분 : LH 100 의 비** | | 1 : 126 | | 1 : 31 | | 1 : 8.5 |
| 활성 성분 : LH 300 의 비** | | 1 : 6.7 | | 1 : 1.67 | | 1 : 0.5 |

*일수화물 II로 사용됨.

**미세 락토스(LH 300) 대 거친 락토스(LH 100)의 비는 본 발명에 따른 예시적인 실시형태 1 내지 실시형태 3에 대한 부문에서 설명되어 있다.

[1286]

[1287] 예시적인 실시형태 4 내지 실시형태 6의 제조 방법은 2 단계, 3 단계 및 4 단계에서 상이하였다.

[1288] 2 단계: 67rpm(예시적인 실시형태 4의 저강도 블렌드의 경우 72rpm)으로 2×20분 동안 락토스 사전 블렌드의 혼합을 수행하였다. 락토스 사이클 사이에 사전 블렌드를 500㎛ 체를 통해 체질하였다.

[1289] 3 단계: 활성 성분: 실시예 2의 미분화된 일수화물 II를 체질 없이 사전 블렌딩된 락토스에 첨가하였다. 혼합 사이클을 시작하기 전, 락토스 사전 블렌드와 활성 성분을 4층의 락토스 사전 블렌드와 3층의 활성 성분(실시예 2, 화합물 1의 일수화물 II) 사이에 교대로 적층하였다.

[1290] 4 단계: 첫 번째 혼합 사이클 시작 전에 적층된 믹스를 500㎛ 체를 통해 체질하였다. 성분을 텀블 혼합기에서 3 사이클로 혼합하였다. 각 사이클을 67rpm(예시적인 실시형태 4의 저강도 블렌드의 경우 72rpm)에서 30분 동안 수행하고, 혼합 사이클 사이에 500㎛ 체를 통해 체질하였다.

[1291] 예시적인 실시형태 4 내지 실시형태 6의 충전된 캡슐로부터의 다음과 같은 결과가 얻어졌다.

표 23

예시적인 실시형태 4 내지 실시형태 6의 에어로졸 성능

| | 예시적인 실시형태 4.1 + 4.2 (낮은/높은 분말 충전) | | 예시적인 실시형태 5 | 예시적인 실시형태 6 |
|---|---|---|---|---|
| **공칭 용량** | **60μg** | **120μg** | **480μg** | **1000μg** |
| 분말 블렌드 내 활성 성분인 실시예 2의 농도 | 0.75% | 0.75% | 3% | 10% |
| 충전 중량 | 8 mg | 16 mg | 16mg | 10 mg |
| 전달 용량(DD) | 30μg | 82μg | 316μg | 671 μg |
| DD(공칭의 %) | 50% | 68% | 66% | 67 % |
| 미세 입자용량 <4.5μm(FPD) | 12μg | 31μg | 126μg | 242 μg |
| FPF(공칭의 %) | 20% | 26% | 26% | 24 % |
| FPF(DD의 %) | 40% | 38% | 40% | 36% |

[1292]

[1293] 예시적인 실시형태 4 내지 실시형태 6으로부터의 결과는 유사한 유리한 에어로졸 성능이 본 발명에 따른 건조 분말 블렌드를 제형화하기 위해 화학식 (I-M-II)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 II 형태(실시예 2)를 사용하여 달성될 수 있음을 보여준다.

[1294] 활성 성분으로서 화학식 (I-M-I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I(실시예 4)을 사용하고 부분적으로 상이한 제조 방법을 사용하여 추가의 건조 분말 블렌드를 제조하였다.

[1295] 생성된 비교예 7 내지 비교예 9는 아래 표 24에 요약되어 있다.

표 24

실시예 4를 포함하는 비교예 7 내지 비교예 9의 조성(락토스 함량)

| | 비교예 7 | | 비교예 8 | | 비교예 9 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| API 농도 및 배취 크기 | (0.75% 활성 성분, 20g) | | (3% 활성 성분, 20g) | | (10% 활성 성분, 300g) | |
| | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) |
| 활성 성분: 실시예 4* | 0.15 | 0.75% | 0.6 | 3% | 30.00 | 10% |
| 거친 락토스 (Lactohale 100) | 18.85 | 94.25% | 18.4 | 92% | 255.00 | 85% |
| 미세 락토스 (Lactohale 300) | 1.0 | 5% | 1.0 | 5% | 15.00 | 5% |
| 합계 | 20.0 | | 20.0 | | 300.00 | |
| 블렌드 균일성 검정(RSD%) | | 97% (2.4%) | | 102% (5.7%) | | 96% (1.5%) |
| LH 300 미세분 함량 락토스 혼합물** | | 5.0% | | 5.2% | | 5.6% |
| 활성 성분 : LH 100 의 비** | | 1 : 126 | | 1 : 30 | | 1 : 8.5 |
| 활성 성분 : LH 300 의 비** | | 1 : 6.7 | | 1 : 1.67 | | 1 : 0.5 |

* 일수화물 I로 사용됨

** 미세 락토스(LH 300) 대 거친 락토스(LH 100)의 비는 본 발명에 따른 예시적인 실시형태에 대한 부분에 설명되어 있다.

[1296]

[1297] 비교예 7 내지 비교예 9의 제조 방법은 4 단계에서 상이하였다.

[1298] 4 단계: 성분을 텀블 혼합기에서 3사이클로 혼합하였다. 각 사이클을 32rpm에서 30분 동안 수행하였다. 사이클 사이에 블렌드를 500㎛ 체를 통해 체질하였다. 혼합 사이클 사이에 휴지 시간은 시행하지 않았다.

[1299] 비교예 7 내지 비교예 9의 충전된 캡슐에 대한 에어로졸 성능에 대한 결과는 표 25에 요약되어 있다.

표 25

예시적인 실시형태 7 내지 실시형태 9의 에어로졸 성능

| | 비교예 7 | 비교예 8 | 비교예 9 |
|---|---|---|---|
| **공칭 용량** | **120μg** | **480μg** | **1000μg** |
| 분말 블렌드 내 활성 성분인 실시예 4의 농도 | 0.75% | 3% | 10% |
| 충전 중량 | 16 mg | 16 mg | 10 mg |
| 전달 용량(DD) | 64 μg* | 264 μg* | 585 μg |
| DD(공칭의 %) | 53% | 55% | 58 % |
| 미세 입자용량 <4.5μm(FPD) | 16 μg | 62 μg | 163 μg |
| FPF(공칭의 %) | 13% | 13% | 16 % |
| FPF(DD의 %) | 25% | 23% | 28% |

*NGI의 회복의 합계에 의해 결정됨

[1300]

[1301] 화학식 (I-M-I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I(실시예 4)를 사용한 에어로졸 성능에 대한 결과는 품질 요건을 충족하지 못하였다.

[1302] 이러한 탐색적 배취의 작은 배취 크기(20g)와 블렌드 내 낮은 원료 의약품 농도(0.75% 및 3%)로 인해 제조 장비의 표면에 활성 성분 미세 입자가 잠재적으로 발생할 수 있다. 또한, 분말 블렌드의 활성 농도가 감소함에 따라, 분말 충전 캡슐의 표면 부착은 활성 성분의 상대적 손실이 더 높기 때문에 미세 입자 용량 및 분획에 불리한 영향을 미친다. 더 큰 배취 크기(300g)뿐만 아니라 더 높은 약물 농도(10%)로 제조된 비교예 9에서 관찰된 바와 같이, 에어로졸 성능은 개선되었지만 여전히 목표보다 낮았다. 이는 동일한 API 배취로 제조된 비교예 23(1-4)에서도 유사하게 관찰되었다. 가능한 설명은 사용된 배취의 특정 특성, 예를 들어, 응집 또는 흡착 손실을 초래하는 접착성 또는 응집성 특성일 수 있다. 이는 배취에 다른 API 배취에서는 관찰되지 않았던 비교적 높은 잔류 아세톤 함량(대략 10배)이 있었기 때문에 발생할 수 있다.

[1303] 더욱이, 비교 실시형태 7 내지 실시형태 9의 제조에 사용된 방법은 다른 모든 실시형태(비교 실시형태 23.1 - 4 제외)에서 사용된 절차로부터의 편차를 포함하였다: 혼합 사이클 사이에 체질하고 혼합 사이클 사이에 휴지 시간은 없었다.

[1304] 이 API 배취로 제조된 제품의 에어로졸 성능은 혼합 사이클 사이의 체질 단계를 배제하기 위한 방법 변경에 의해 후속적으로 개선될 수 있다(예시적인 실시형태 11).

[1305] 화학식 (I-M-I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I(실시예 4)을 사용하고 부분적으로 상이한 제조 방법을 사용하여 추가 건조 분말 블렌드를 제조하였다.

[1306] 예시적인 실시형태 10 및 실시형태 11의 조성은 아래 표 26에 요약되어 있다.

표 26

실시예 4를 포함하는 예시적인 실시형태 10 내지 실시형태 11의 조성(락토스 함량)

| | 예시적인 실시형태 10 | | 예시적인 실시형태 11 | |
|---|---|---|---|---|
| API 농도 및 배취 크기 | (10% 활성 성분, 20g) | | (10% 활성 성분, 20g) | |
| | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) |
| 활성 성분 실시예 4* | 2.0 | 10% | 2.0 | 10% |
| 거친 락토스 (Lactohale 100) | 17.0 | 85% | 17.0 | 85% |
| 미세 락토스 (Lactohale 300) | 1.0 | 5% | 1.0 | 5% |
| 합계 | 20.0 | | 20.0 | |
| 블렌드 균일성 검정(RSD%) | | 102% (2.8%) | | 100% (4.0%) |
| 락토스 혼합물 내 LH 300 미세분 함량 ** | | 5.5% | | 5.5% |
| 활성 성분 : LH 100 의 비** | | 1 : 8.5 | | 1 : 8.5 |
| 활성 성분 : LH 300 의 비** | | 1 : 0.5 | | 1 : 0.5 |

* 일수화물 I로 사용됨

** 미세 락토스(LH 300) 대 거친 락토스(LH 100)의 비는 본 발명에 따른 예시적인 실시형태에 대한 부문에 설명되어 있다.

[1307]

[1308] 예시적인 실시형태 10 및 실시형태 11의 제조 방법은 예시적인 실시형태 1 내지 실시형태 3과 3 단계 및 4 단계에서 상이하였다.

[1309] 3 단계: 실시예 4의 미분화된 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I을 500㎛ 체를 통해 체질하고, 사전 블렌딩된 락토스에 첨가하였다. 혼합 사이클을 시작하기 전, 락토스 사전 블렌드와 활성 성분을 6층의 락토스 사전 블렌드와 5층의 활성 성분(실시예 4) 사이에 교대로 적층하였다. 5% 과량의 미분화된 실시예 4의 화학식 (I-M-I)의 일수화물 I을 사용하였다(예시적인 실시형태 10).

[1310] 4 단계: 성분을 텀블 혼합기에서 사이클로 혼합하였다. 각 사이클을 32rpm에서 30분 동안 수행하였다. 사이클 사이에 블렌드를 500㎛ 체를 통해 체질하였다(예시적인 실시형태 10). 예시적인 실시형태 11에서는 혼합 사이클 사이에 체질을 수행하지 않았다. 혼합 사이클 사이에 휴지 시간은 제공하지 않았다(예시적인 실시형태 10 및 실시형태 11).

[1311] 예시적인 실시형태 10 및 실시형태 11의 충전된 캡슐에 대한 에어로졸 성능에 대한 결과는 표 27에 요약되어 있다.

표 27

예시적인 실시형태 10 내지 실시형태 11 의 충전 캡슐에 대한 에어로졸 성능

| | 예시적인 실시형태 10 | 예시적인 실시형태 11 |
|---|---|---|
| **공칭 용량** | **1000μg** | **1000μg** |
| 분말 블렌드 농도 | 10% | 10% |
| 충전 중량 | 10 mg | 10 mg |
| 전달 용량(DD) | 636 μg* | 567* μg |
| DD(공칭의 %) | 64% | 57% |
| 미세 입자용량 <4.5μm(FPD) | 190 μg | 290 μg |
| FPF(공칭의 %) | 19% | 29 % |
| FPF(DD 의 %) | 30% | 51% |

*NGI 의 회복의 합계에 의해 결정됨

[1312]

[1313] 체질 단계를 생략한 에어로졸 성능에 대한 결과는 혼합 사이클 사이에 체질 단계가 있는 이전의 표준 방법(비교예 7 내지 비교예 8에 나타낸 바와 같음)과 비교하여 훨씬 더 나았다. 공칭% 및 DD%로 표시되는 FPD는 혼합 사이클 사이에 블렌드 체질을 수반하는 방법에 비해 크게 증가한다. 또한, 체질 단계를 생략해도 블렌드 균질성은 손상되지 않았다. 체질을 하면 블렌드 균질성이 더 나아질 것으로 예상되므로 이는 놀라운 일이다. 30분간 혼합한 후 체질된 블렌드(예시적인 실시형태 10)의 BU(각각 체질 전 RSD = 8.7% 및 체질 후 8.5%)가 더 높은 수준일 뿐만 아니라 최종 블렌딩 단계(90분 + 48시간 휴지)에서 체질된 블렌드와 체질되지 않은 블렌드 사이의 BU(RSD%)도 동일한 수준이었다.

[1314] 활성 성분인 미분화된 (5R)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 II(비교예 14)를 사용하고 부분적으로 상이한 제조 방법을 사용하여 추가 건조 분말 블렌드를 제조하였다.

[1315] 이 연구는 블렌드 균질성 및 에어로졸 성능에 대한 미세 락토스 함량의 영향을 조사하기 위해 수행하였다.

[1316] 비교예 12(미세 락토스 함량 없음) 및 예시적인 실시형태 13 내지 실시형태 15에 상응하는 조성은 아래 표 28에 요약되어 있다.

표 28

비교예 14를 포함하는 비교예 12 및 예시적인 실시형태 13 내지 실시형태 15의 조성

| | | 비교예 12 | | 예시적인 실시형태 13 | | 예시적인 실시형태 14 | | 예시적인 실시형태 15 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| API 농도 및 배취 크기 | | (0.75% 활성 성분, 50g) | | (0.75% 활성 성분, 50g) | | (0.75% 활성 성분, 50g) | | (0.75% 활성 성분, 50g) | |
| | | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) |
| 활성 성분 비교예 14* | | 0.375 | 0.75% | 0.375 | 0.75% | 0.375 | 0.75% | 0.375 | 0.75% |
| 거친 락토스 (Lactohale 100) | | 49.625 | 99.25% | 47.125 | 94.25% | 45.875 | 91.75% | 44.625 | 89.25% |
| 미세 락토스 (Lactohale 300) | | | 0% | 2.5 | 5% | 3.75 | 7.5% | 5.0 | 10.0% |
| 합계 | | 50.0 | | 50.0 | | 50.0 | | 50.0 | |
| 블렌드 균일성 검정(RSD%) | 30분 | | 96% (1.0%) | | 93% (5.8%) | | 89% (1.6%) | | 92% (8.2%) |
| | 60분 | | 92% (0.6%) | | 91% (4.6%) | | 93% (5.0%) | | 92% (4.1%) |
| | 90분 | | 92% (1.4%) | | 89% (5.6%) | | 96% (9.2%) | | 92% (1.7%) |
| | 120분 | | 95% (11.6%) | | 92% (1.6%) | | 93% (10.3%) | | 96% (10.0%) |
| 락토스 | | | 0.0% | | 5.0% | | 7.6% | | 10.1% |

[1317]

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 혼합물 내 LH 300 미세분 함량 | | | | | | | | |
| 활성 성분 : LH 100 의 비 | | 1 : 132 | | 1 : 126 | | 1 : 122 | | 1 : 119 |
| 활성 성분 : LH 300 의 비 | | | | 1 : 6.6 | | 1 : 10 | | 1 : 13 |

* 일수화물 II로 사용됨

[1318]

[1319] 비교예 12 및 예시적인 실시형태 13 내지 실시형태 15의 제조 방법은 예시적인 실시형태 1 내지 실시형태 3과 1 단계 내지 6 단계 모두에서 상이하였다.

[1320] 1 단계: 미세 락토스 부분과 거친 락토스 부분을 계량하여 용기에 넣고, 체질하여 혼합기의 혼합 용기로 옮겼다.

[1321] 2 단계: 락토스 사전 블렌드의 혼합은 수행하지 않았다.

[1322] 3 단계: 미분화된 일수화물 II의 R 거울상이성질체(비교예 14)를 미리 계량하고 체질된 락토스에 첨가하였다. 혼합을 시작하기 전에, 락토스 사전 블렌드와 활성 성분을 4층의 락토스 사전 블렌드와 3층의 활성 성분(일수화물 II의 R 거울상이성질체; 비교예 14) 사이에 교대로 적층하였다.

[1323] 4 단계: 성분을 텀블 혼합기에서 사이클로 혼합하였다. 각 사이클(전체 4사이클)을 72rpm에서 30분 동안 수행하였다. 사이클 사이에 블렌드를 500㎛ 체를 통해 체질하였다. 혼합 사이클 사이에 휴지 시간은 제공하지 않았다.

[1324] 5 단계: 정의된 최종 블렌드의 휴지 기간은 없다.

[1325] 6 단계: 블렌드를 목적하는 충전 중량으로 캡슐에 수동으로 충전하였다.

[1326] 비교예 12 및 예시적인 실시형태 13 내지 실시형태 15에 대한 충전된 캡슐의 에어로졸 성능은 아래 표 29에 나타나 있다.

표 29

비교예 12 및 예시적인 실시형태 13 내지 실시형태 15에 대한 충전 캡슐의 에어로졸 성능

| | 비교예 12 | 예시적인 실시형태 13 | 예시적인 실시형태 14 | 예시적인 실시형태 15 |
|---|---|---|---|---|
| 공칭 용량 | 75μg | 75μg | 75μg | 75μg |
| 분말 블렌드 농도 | 0.75% | 0.75% | 0.75% | 0.75% |
| 충전 중량 | 10 mg | 10 mg | 10 mg | 10 mg |
| 전달 용량(DD) | 41 μg* | 38 μg* | 38 μg* | 39 μg* |
| DD(공칭의 %) | 55% | 51 % | 51 % | 52% |
| 미세 입자용량 <4.5μm(FPD) | 8 μg | 19 μg | 19 μg | 20 μg |
| FPF(공칭의 %) | 11% | 25% | 25% | 27% |
| FPF(DD 의 %) | 20% | 50% | 50% | 51% |

*NGI 의 회복의 합계에 의해 결정됨

[1327]

[1328] 상기 결과는 조성물이 미세 락토스를 포함하지 않는 경우(비교예 12 참조), 공칭 및 전달 용량에 대한 미세 입자 분획이 감소하며 예시적인 실시형태 13 내지 실시형태 15보다 열등함을 보여준다. FPD 및 FPF는 미세 락토스 함량(5%, 7.5% 또는 10%)과 관계없이 제조된 모든 변이형에서 상당히 높았다. 다양한 양의 미세 락토스에 대한 결과가 거의 동일하다는 것은 놀라운 일이었다. 따라서, 본 발명에 따른 분말 블렌드 및 제형은 에어로졸 성능을 손상시키지 않으면서 다양한 함량의 미세 락토스를 가질 수 있는 것으로 나타났다. 블렌드 균질성 결과는 대부분 혼합 시간이 증가함에 따라 BU가 뚜렷하게 증가하지 않음을 보여준다. 오히려, 90분 이상에서는 5% 미세 락토스를 포함하는 제형을 제외하고 균질성의 또 다른 감소가 관찰되었다.

[1329] 활성 성분으로서 (5R)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 II(비교예 14)을 사용하고 부분적으로 상이한 제조 방법을 사용하여 추가 건조 분말 블렌드를 제조하였다.

[1330] 이 연구는 더 큰 규모의 블렌드에서 최종 캡슐의 균질성 및 에어로졸 성능에 대한 혼합 시간의 영향을 조사하기

위해 연구를 수행하였다.

[1331] 비교예 16 및 예시적인 실시형태 17 내지 실시형태 19의 조성은 아래 표 30에 요약되어 있다.

표 30

**비교예 16 및 예시적인 실시형태 17 내지 실시형태 19 의 조성 및 비교예 14 를 포함하는 다양한 혼합 시간에 대한 각 블렌드의 균일성**

| | | 비교예 16 | | 예시적인 실시형태 17 | | 예시적인 실시형태 18 | | 예시적인 실시형태 19 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| API 농도 및 배취 크기 | | (0.75% 활성 성분, 200g) | | (10% 활성 성분, 50g) | | (0.75% 활성 성분, 200g) | | (10% 활성 성분, 200g) | |
| | | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) |
| 활성 성분 (비교예 14)* | | 1.5 | 0.75% | 5.0 | 10% | 1.5 | 0.75% | 20.0 | 10% |
| 거친 락토스 (Lactohale 100) | | 188.5 | 94.25% | 42.5 | 85% | 188.5 | 94.25% | 170.0 | 85% |
| 미세 락토스 (Lactohale 300) | | 10.0 | 5% | 2.5 | 5% | 10.0 | 5% | 10.0 | 5% |
| 합계 | | 200.0 | | 50.0 | | 200.0 | | 200.0 | |
| 블렌드 균일성 검정(RSD%) | 30분 | | 84% (2.8%) | | 103% (6.7%) | | 93% (3.2%) | | 105% (7.2%) |
| | 60분 | | 81% (3.2%) | | 100% (9.8%) | | 95% (3.2%) | | 102% (9.4%) |
| | 90분 | | 91% (3.7%) | | 96% (5.4%) | | 93% (1.8%) | | 98% (0.6%) |
| | 120분 | | --- (---) | | 94% (4.4%) | | 96% (9.3%) | | 97% (1.5%) |

[1332]

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 락토스 혼합물 내 LH 300 미세분 함량 | | 5.3% | | 5.9% | | 5.3% | | 5.9% |
| 활성 성분 :LH 100 의 비 | | 1 : 126 | | 1 : 8.5 | | 1 : 126 | | 1 : 8.5 |
| 활성 성분 :LH 300 의 비 | | 1 : 6.7 | | 1 : 0.5 | | 1 : 6.7 | | 1 : 0.5 |

* 일수화물 II로 사용됨

[1333]

[1334] 비교예 16 및 예시적인 실시형태 17 내지 실시형태 19의 제조 방법은 예시적인 실시형태 1 내지 실시형태 3의 1 단계 내지 6 단계 모두에서 상이하였다.

[1335] 1 단계: 미세 락토스 및 거친 락토스 부분을 계량하여 용기에 넣고, 체질하여 혼합기의 혼합 용기로 옮겼다.

[1336] 2 단계: 락토스 사전 블렌드의 혼합은 수행하지 않았다.

[1337] 3 단계: 미분화된 비교예 14를 미리 계량하고 체질된 락토스에 첨가하였다. 혼합을 시작하기 전에, 락토스 사전 블렌드와 활성 성분을 4층의 락토스 사전 블렌드와 3층의 활성 성분(비교예 14) 사이에 교대로 적층하였다.

[1338] 4 단계: 성분을 텀블 혼합기에서 사이클로 혼합하였다. 각 사이클(전체 4사이클)을 72rpm에서 30분 동안 수행하였다. 비교예 16 및 예시적인 실시형태 17이 경우 유리 용기를 사용하였다. 예시적인 실시형태 18 및 실시형태 19의 경우 스테인리스강 용기를 사용하였다. 사이클 사이에 블렌드를 500㎛ 체를 통해 체질하였다. 혼합 사이클 사이에 휴지 시간은 제공하지 않았다.

[1339] 5 단계: 정의된 최종 블렌드의 휴지 기간은 없다.

[1340] 6 단계: 블렌드를 목적하는 충전 중량으로 캡슐에 수동으로 충전하였다.

[1341] 비교예 16 및 예시적인 실시형태 17 내지 실시형태 19에 대한 충전된 캡슐의 에어로졸 성능은 아래 표 31에 나타나 있다.

표 31

비교예 16 및 예시적인 실시형태 17 내지 실시형태 19에 대한 충전 캡슐의 에어로졸 성능

| | 비교예 16 | 예시적인 실시형태 17 | 예시적인 실시형태 18 | 예시적인 실시형태 19 |
|---|---|---|---|---|
| **공칭 용량(캡슐)** | **75μg** | **1000μg** | **75μg** | **1000μg** |
| 분말 블렌드 농도 | 0.75% | 10% | 0.75% | 10% |
| 충전 중량 | 10 mg | 10 mg | 10 mg | 10 mg |
| **30분 블렌드 시간 후 결과** | | | | |
| 전달 용량(DD) | 23μg* | 546μg* | 34μg* | 674μg* |
| DD(공칭의 %) | 31% | 55% | 45% | 67% |
| 미세 입자용량 <4.5μm(FPD) | 9μg | 301μg | 17μg | 411μg |
| FPF(공칭의 %) | 12% | 30% | 23% | 41% |
| FPF(DD의 %) | 39% | 55% | 50% | 61% |
| **60분 블렌드 시간 후 결과** | | | | |
| 전달 용량(DD) | 25μg* | 526μg* | 33μg* | 581μg* |
| DD(공칭의 %) | 33% | 53% | 44% | 58% |
| 미세 입자용량 <4.5μm(FPD) | 9μg | 189μg | 17μg | 311μg |
| FPF(공칭의 %) | 12% | 19% | 22% | 31% |
| FPF(DD의 %) | 38% | 36% | 51% | 53% |
| **90분 블렌드 시간 후 결과** | | | | |
| 전달 용량(DD) | 29μg* | 467μg* | 32μg* | --- |
| DD(공칭의 %) | 39% | 47% | 42% | --- |
| 미세 입자용량 <4.5μm(FPD) | 12μg | 210μg | 16μg | --- |
| FPF(공칭의 %) | 16% | 21% | 21% | --- |
| FPF(DD의 %) | 42% | 45% | 50% | --- |
| **120분 블렌드 시간 후 결과** | | | | |
| 전달 용량(DD) | --- | 551μg* | 34μg* | 534μg* |

[1342]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| DD(공칭의 %) | --- | 55% | 45% | 53% |
| 미세 입자용량 <4.5μm(FPD) | --- | 261μg | 16μg | 284μg |
| FPF(공칭의 %) | --- | 26% | 22% | 28% |
| FPF(DD의 %) | --- | 47% | 48% | 53% |

*NGI의 회복의 합계에 의해 결정됨

--- 이 시점에서 테스트되지 않음.

[1343]

[1344] 위의 표의 결과에서 블렌드의 혼합 시간이 블렌드 품질, 즉, 블렌드 균질성에 영향을 미친다는 것이 명확하게 나타났다. 일반적으로, 블렌드 균일성은 혼합 시간에 따라 개선되며 최적은 대부분 90분 후에 관찰된다. 비교예 16은 혼합 전반에 걸쳐 좋지 않은 검정 값을 나타내었고, 또한 FPD/FPF% 목표를 대부분 충족시키지 못하였다. 이 경우, 대부분 혼합 용기(=유리)의 특성으로 인해 균질성이 떨어지고 에어로졸 성능이 저하되는 것으로 나타

났다(결국 혼합 용기에 미세한 API 함량이 남음).

[1345] 그러나, 혼합 시간이 연장되면 BU의 감소(RSD%의 증가)가 때때로 관찰되며, 이는 예상치 못한 결과이다. 또한, 에어로졸 성능(FPD, FPF)은 혼합 시간에 거의 영향을 받지 않는 것으로 나타났다. 유리 용기 내에서 블렌딩된 건조 분말과 스테인리스강 용기에서 블렌딩된 건조 분말 간의 결과는 크게 다르다. 스테인리스강 용기에서 블렌딩된 분말(예시적인 실시형태 18 내지 실시형태 19)에 대한 결과는 유리 용기에서 블렌딩된 분말(비교예 16 및 예시적인 실시형태 17)로부터 얻은 결과보다 우수하며, 이는 두 물질이 모두 물리적 및 화학적으로 불활성인 것으로 간주되기 때문에 예상할 수 없었다.

[1346] 또한, 활성 성분으로서 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I 및 II(실시예 2 및 실시예 4)를 사용하여 부분적으로 상이한 제조 방법을 사용하여 추가 건조 분말 블렌드를 제조하였다. 연구 범위는 다양한 미세 락토스 함량을 갖는 더 큰 규모의 분말 블렌드를 제조하는 것이었다. 생성된 비교예 20과 예시적인 실시형태 21 및 실시형태 22는 아래 표 32에 요약되어 있다.

표 32

**비교예 20 및 예시적인 실시형태 21 및 22의 조성**

| | 비교예 20 | | 예시적인 실시형태 21 | | 예시적인 실시형태 22 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| API 농도 및 배취 크기 | (5% 활성 성분, 850g) | | (5% 활성 성분, 1050g) | | (5% 활성 성분, 8200g) | |
| | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) |
| 활성 성분 (비교예 20의 경우 실시예 2/실시형태 21 + 22 의 경우 실시예 4)* | 44.5 | 5% | 52.5 | 5% | 410.0 | 5% |
| 거친 락토스 (Lactohale 100) | --- | --- | 945.0 | 90% | 7380.0 | 90% |
| 밀링된 거친 락토스 (Lactohale 200) | 635.5 | 75% | --- | --- | --- | --- |
| 미세 락토스 (Lactohale 300) | 170.0 | 20% | 52.5 | 5% | 410.0 | 5% |
| 합계 | 850.0 | | 1050.0 | | 8200.0 | |
| 블렌드 균일성 검정(RSD%) | | 69.3% (21.8%) | | 95.9% (3.2%) | | 106.6% (6.0%) |
| 블렌드 균일성 재가공** | | 48.9% (10.1%) | | --- | | --- |
| 락토스 혼합물 내 LH 300 미세분 함량 | | 21.1% | | 5.3% | | 5.3%% |
| 활성 성분:LH 100/LH200 의 비 | | 1 : 14 | | 1 : 18 | | 1 : 18 |
| 활성 성분:LH 300 의 비 | | 1 : 3.8 | | 1 : 1 | | 1 : 1 |

* 비교예 20 의 경우 일수화물 II 로, 예시적인 실시형태 21 및 실시형태 22 의 경우 일수화물 I 로 사용되었음; ** 제조 단계 7A 내지 7D 후, 아래 참조.

[1347]

[1348] 비교예 20의 제조 방법은 예시적인 실시형태 1 내지 실시형태 3의 제조의 1 단계 내지 5 단계에서 상이하였다.

[1349] 1 단계: 미세 락토스 및 거친 락토스(LH200) 부분을 계량하여 혼합 용기에 넣었다.

[1350] 2 단계: 락토스 프리믹스의 블렌딩은 수행하지 않았다. 사이클 사이에 락토스 사전 블렌드를 630㎛ 체를 통해 체질하였다.

[1351] 3 단계: 미분화된 활성 성분(비교예 20의 경우 실시예 2/실시형태 21 + 실시형태 22의 경우 실시예 4)을 630㎛ 체를 통해 체질하고 층을 이루지 않은 미리 혼합된 락토스에 첨가하였다.

[1352] 4 단계: 성분을 텀블 혼합기에서 3사이클로 혼합하였다. 각 사이클을 32rpm에서 20분 동안 수행하였다. 사이클 사이에 블렌드를 630㎛ 체를 통해 체질하였다. 혼합 사이클 사이에 휴지 시간은 시행하지 않았다.

[1353] 5 단계: 샘플링하고 충전하기 전에 블렌드를 정의된 시간 동안 방치하지 않았다.

[1354] 6 단계: 캡슐 충전 기계를 사용하여 블렌드를 목적하는 충전 중량으로 캡슐에 충전하였다.

[1355] (추가적인) 7 단계: 균일성 결과가 좋지 않았기 때문에, 비교예 20의 블렌드를 추가로 처리하였다.

[1356] • 7A: 블렌드를 630㎛ 체를 통해 체질하였다

[1357] • 7B: 블렌드를 두 부분으로 나누고 각각 67rpm에서 60분 동안 혼합하였다.

[1358] • 7C: 블렌딩된 두 부분을 모두 630㎛ 체를 통해 체질하였다

[1359] • 7D: 두 부분을 모두 재결합시키고, 67rpm에서 30분 동안 추가 혼합하였다.

[1360] 예시적인 실시형태 21은 예시적인 실시형태 4 내지 실시형태 6에 적용된 바와 같은 방법을 사용하여 제조하였다.

[1361] 예시적인 실시형태 22는 예시적인 실시형태 1 내지 실시형태 3에 적용된 바와 같은 방법을 사용하여 제조하였다.

[1362] 비교예 20 및 예시적인 실시형태 21 내지 실시형태 22의 충전된 캡슐에 대한 에어로졸 성능에 대한 결과는 표 33에 요약되어 있다.

*표 33*

**비교예 20 및 예시적인 실시형태 21 내지 실시형태 22의 충전 캡슐에 대한 에어로졸 성능**

| | 비교예 20 | 예시적인 실시형태 21 | 예시적인 실시형태 22 |
|---|---|---|---|
| **공칭 용량** | **500μg** | **500μg** | **500μg** |
| 분말 블렌드 농도 | 5% | 5% | 5% |
| 충전 중량 | 10 mg | 10 mg | 10 mg |
| 전달 용량(DD)* | 385 μg | 298 μg | 308 μg |
| DD(공칭의 %) | 77% | 60% | 62% |
| 미세 입자용량 <4.5μm(FPD) | 171 μg | 101 μg | 122 μg |
| FPF(공칭의 %) | 34% | 20% | 24% |
| FPF(DD 의 %) | 44% | 34% | 40% |

* DUSA 에서 테스트된, 이 값으로 계산된 FPF(DD 의 %)

[1363]

[1364] 예시적인 실시형태 21 및 실시형태 22로부터의 결과는 또한 5배 및 50배 더 큰 규모의 건조 분말 블렌드가 확립

된 방법으로 제조될 수 있음을 보여준다. 블렌드 균일성뿐만 아니라 에어로졸 성능은 목적하는 목표/범위 내에 있다. 비교예 20은 높은 미세 락토스 함량으로 인해 균질한 블렌드를 생성하는 데 실패하였으며, 매우 응집력이 있는 혼합물을 생성하였다. 낮은 검정은 활성 성분이 제조 장비에 달라붙음을 나타낸다. 락토스 블렌드 내 활성 성분의 허용 가능한 분포를 달성하기 위해 광범위한 추가적인 블렌딩 작업을 수행한 후에도, 균일성은 캡슐 충전된 블렌드의 에어로졸 성능이 허용 가능한 결과를 보여주더라도 균일성은 여전히 좋지 않았다.

[1365] 따라서, 본 발명에 따른 분말 블렌드 및 제형은 에어로졸 성능을 손상시키지 않고 5% 내지 10% 범위 내에서 다양한 미세 락토스 함량을 가질 수 있는 것으로 나타났다(예시적인 실시형태 13, 실시형태 14 및 실시형태 15 참조). 그러나, 미세 락토스의 상한인 20%가 중요하다.

[1366] 활성 성분으로서 화학식 (I-M-I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I(실시예 4)을 사용하고 부분적으로 상이한 제조 방법을 사용하여 추가 건조 분말 블렌드를 제조하였다.

[1367] 연구 범위는 더 높은 공칭 용량을 실현할 뿐만 아니라 더 큰 규모에서 더 높은 용량을 검증하기 위해 캡슐에 더 높은 활성 농도와 더 높은 블렌드 충전을 갖는 본 발명의 실시형태를 제조하는 것이었다.

[1368] 생성된 비교예 23(1-4) 및 예시적인 실시형태 24 내지 실시형태 26은 아래 표 34에 요약되어 있다.

표 34

활성 성분으로서 실시예 2 를 포함하는 비교예 23 및 예시적인 실시형태 24 내지 실시형태 26 의 조성

| | | 비교예 23 | | 예시적인 실시형태 24 | | 예시적인 실시형태 25 | | 예시적인 실시형태 26 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| API 농도 및 배취 크기 | | (10% 활성 성분, 20g) | | (20% 활성 성분, 20g) | | (30% 활성 성분, 20g) | | (20% 활성 성분, 290g) | |
| | | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) |
| 활성 성분 (일수화물 I, 실시예 4)* | | 2.0 | 10% | 4.0 | 20% | 6.0 | 30% | 58.0 | 20% |
| 거친 락토스 (Lactohale 100) | | 17.0 | 85% | 15.0 | 75% | 13.0 | 65% | 217.5 | 75% |
| 미세 락토스 (Lactohale 300) | | 1.0 | 5% | 1.0 | 5% | 1.0 | 5% | 14.5 | 5% |
| 총 | | 20.0 | | 20.0 | | 20.0 | | 290.0 | |
| 블렌드 균일성 검정(RSD%) | 30분 | | 99% (6.8%) | | 92% (8.5%) | | 86% (24.5%) | | ---<br>--- |
| | 60분 | | 94% (4.3%) | | 92% (3.2%) | | 101% (10.8%) | | ---<br>--- |
| | 90분 | | 97% (3.6%) | | 95% (2.7%) | | 101% (12.9%) | | 94% (3.0%) |
| | 120분 | | 97% (4.9%) | | 93% (3.8%) | | 93% (6.8%) | | ---<br>--- |
| 락토스 혼합물 내 LH 300 미세분 함량 | | | 5.6% | | 6.3% | | 7.1% | | 6.3% |
| 활성 성분 : LH 100 의 비 | | | 1 : 8.5 | | 1 : 3.8 | | 1 : 2.2 | | 1 : 3.8 |
| 활성 성분 : LH 300 의 비 | | | 1 : 0.5 | | 1 : 0.25 | | 1 : 0.17 | | 1 : 0.25 |

* 일수화물 I 로 사용됨

[1369]

[1370]

[1371] 비교예 23 및 예시적인 실시형태 24 내지 실시형태 26은 비교예 7 내지 비교예 9에 사용된 것과 유사한 방법 및 동일한 API 배취로 제조하였지만, 4사이클 동안 32rpm 대신 34rpm의 약간 더 낮은 사이클 속도를 사용하였다. 각 사이클 후에 블렌드 균일성을 테스트하였다. 블렌드를 4차 블렌딩 사이클 후 72시간 동안 방치한 후, 추가 블렌드 사이클, 500㎛를 통한 체질 단계 및 최종 BU 테스트를 수행하였다. 에어로졸 성능 테스트를 위해 캡슐을 손으로 충전하였다.

[1372] 예시적인 실시형태 26은 비교예 7 내지 비교예 9에 사용된 것과 동일한 방법으로 제조하였지만, 32rpm 대신 34rpm으로 사이클링하고 캡슐을 수동으로 충전하였다.

[1373] 상이한 공칭 용량을 달성하기 위해 상이한 충전 중량을 갖는 비교예 23 및 예시적인 실시형태 24 내지 실시형태 26의 충전된 캡슐에 대한 에어로졸 성능에 대한 결과는 표 35에 요약되어 있다.

표 35

비교예 23 및 예시적인 실시형태 24 내지 실시형태 26의 충전 캡슐에 대한 에어로졸 성능

| | 비교예 23-1 | 비교예 23-2 | 비교예 23-3 | 비교예 23-4 |
|---|---|---|---|---|
| **공칭 용량(캡슐)** | **1000μg** | **2000μg** | **3000μg** | **4000μg** |
| 분말 블렌드 농도 | 10% | 10% | 10% | 10% |
| 충전 중량 | 10 mg | 20 mg | 30 mg | 40 mg |
| 전달 용량(DD) | 671μg | 1398μg | 2238μg | 2984μg |
| DD(공칭의 %) | 67% | 70% | 75% | 75% |
| 미세 입자용량 <4.5μm(FPD) | 168μg | 293μg | 475μg | 604μg |
| FPF(공칭의 %) | 17% | 15% | 16% | 15% |
| FPF(DD 의 %) | 25% | 21% | 21% | 20% |
| | **예시적인 실시형태 24-1** | **예시적인 실시형태 24-2** | **예시적인 실시형태 25-1** | **예시적인 실시형태 25-2** |
| **공칭 용량(캡슐)** | **2000μg** | **6000μg** | **3000μg** | **9000μg** |
| 분말 블렌드 농도 | 20% | 20% | 30% | 30% |
| 충전 중량 | 10 mg | 30 mg | 10 mg | 30 mg |
| 전달 용량(DD) | 1336μg | 4756μg | 2229μg | 7172μg |
| DD(공칭의 %) | 67% | 79% | 74% | 80% |
| 미세 입자용량 <4.5μm(FPD) | 411μg | 1302μg | 929μg | 2805μg |
| FPF(공칭의 %) | 21% | 22% | 31% | 31% |
| FPF(DD 의 %) | 31% | 27% | 42% | 39% |
| | **예시적인 실시형태 26** | | | |
| | **6000μg** | | | |
| 분말 블렌드 농도 | 20% | | | |
| 충전 중량 | 30 mg | | | |
| 전달 용량(DD) | 4924μg | | | |

[1374]

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| DD(공칭의 %) | 82% | | | |
| 미세 입자용량 <4.5μm(FPD) | 1779μg | | | |
| FPF(공칭의 %) | 30% | | | |
| FPF(DD 의 %) | 36% | | | |

[1375]

[1376] 예시적인 실시형태 24 내지 실시형태 26에 의해 입증된 바와 같이, 본 발명에 따른 제형은 10% 이상의 더 높은 약물 함량으로 제조될 수 있다. 30%의 활성 성분을 포함하는 블렌드의 경우, 높은 미세 입자 함량으로 인해(높은 미분화된 API 부분으로 인해), 적절한 블렌딩 시간으로 균질한 혼합물을 블렌딩하는 것이 불가능하다. BU RSD%는 시간이 지남에 따라 최대 120분까지 개선되었지만, 값은 여전히 상대적으로 높은 수준으로 유지된다. 놀랍게도, 에어로졸 성능은 저하되지 않았으며, 대신 낮은 농도의 블렌드와 마찬가지로 더 높은 FPD/FPF를 생성하였다. 10% 및 20%의 블렌드의 경우, 혼합 시간을 최대 90분으로 늘려도 양호한 블렌드 균일성을 나타내었다. 10% 농도의 다양한 충전량에서의 에어로졸 성능은 예기치 않게 크게 변하는 것으로 관찰되지 않았으며, 이는 오히려 전달 용량 및 FPF%의 증가가 캡슐 벽에 대한 활성 성분의 상대적인 표면 부착의 저하로 인한 것으로 예상되었기 때문에다. 따라서, API의 농도가 10%이고 캡슐의 충전 중량이 더 높더라도 에어로졸 성능에 큰 변화가 발생하지 않을 가능성이 높다. 비교예 23의 모든 충전은 동일한 API 배취 및 방법으로 제조된 비교예 7 내지 비교예 9에 대해 유사하게 관찰된 FPF% 목표를 충족시키지 못하였다. 한 가지 요인은 단지 20g이라는 작은 탐색적 배취 크기일 수 있으며, 여기서 제조 중 손실과 장비 표면이 손실이 배취의 미세 API 입자 함량에 더 큰 영향을 미친다. 배취 크기의 영향은 또한 더 높은 API 농도 20%)를 가지며 여전히 성능 목표를 크게 초과하지 않는 예시적인 실시형태 24-1 및 실시형태 24-2를 비교하여 관찰할 수 있다. 또한, 예시적인 실시형태 24-2의 소규모 배취와 동일한 조성 및 캡슐 충전 중량을 갖는 예시적인 실시형태 26-1의 대규모 배취는 제조 배취 크기의 영향을 보여주는 더 나은 에어로졸 성능을 나타낸다. 예시적인 실시형태 7 내지 실시형태 9에 대한 결과의 맥락에서, 좋지 않은 에어로졸 성능은 또한 API 배취의 특성(예시적인 실시형태 7 내지 실시형태 9에 사용된 것과 동일함)에 기인하여 블렌드에 불리한 접착성 또는 응집 효과를 초래하며 APSD 분석 중 미세 입자의 손실을 초래한다. 이는 배취에 다른 API 배취에서는 관찰되지 않은 비교적 높은 잔류 아세톤 함량(대략 10배)이 있었기 때문에 발생할 수 있다.

[1377] 예시적인 실시형태 26의 대규모 제조는 충전된 캡슐의 충분한 블렌드 균질성 및 에어로졸 성능이 20%의 활성 블렌드로 달성될 수 있음을 추가로 보여주었다.

[1378] 예를 들어, 2.5% 이하뿐만 아니라 15% 이상의 다양한 함량의 미세 락토스를 갖는 본 발명의 추가 실시형태도 제조하였다.

[1379] 활성 성분으로서 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I을 사용하고 부분적으로 상이한 제조 방법을 사용하여 추가 건조 분말 블렌드를 제조하였다.

[1380] 이 연구는 블렌딩 과정의 시작 전에 초기 층의 수의 영향과 더 큰 규모의 블렌딩 사이클 사이의 체질 단계의 영향을 조사하기 위해 수행하였다.

[1381] 예시적인 실시형태 27 내지 실시형태 30의 조성은 아래 표 36에 요약되어 있다.

표 36

예시적인 실시형태 27 내지 실시형태 30의 조성 및 다양한 혼합 시간에 대한 각각의 블렌드 균일성

| | 예시적인 실시형태 27 | | 예시적인 실시형태 28 | | 예시적인 실시형태 29 | | 예시적인 실시형태 30 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| API 농도 및 배취 크기 | (10% 활성 성분, 200g) | | (10% 활성 성분, 200g) | | (10% 활성 성분, 200g) | | (10% 활성 성분, 200g) | |
| | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) |
| 활성 성분(실시예 4)* | 20.0 | 10% | 20.0 | 10% | 20.0 | 10% | 20.0 | 10% |
| 거친 락토스 (Lactohale 100) | 170.0 | 85% | 170.0 | 85% | 170.0 | 85% | 170.0 | 85% |
| 미세 락토스 (Lactohale 300) | 10.0 | 5% | 10.0 | 5% | 10.0 | 5% | 10.0 | 5% |
| 합계 | 200.0 | | 200.0 | | 200.0 | | 200.0 | |
| 블렌드 균일성 검정 (RSD%) 90 분 | | 98% (1.5%) | | 100% (2.0%) | | 102% (2.4%) | | 97% (0.9%) |
| 락토스 혼합물 내 | | 5.9% | | 5.9% | | 5.9% | | 5.9% |

[1382]

| | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| LH 300 미세분 함량 | | | | | | | | |
| 활성 성분 : LH 100 의 비 | | 1 : 8.5 | | 1 : 8.5 | | 1 : 8.5 | | 1 : 8.5 |
| 활성 성분 : LH 300 의 비 | | 1 : 0.5 | | 1 : 0.5 | | 1 : 0.5 | | 1 : 0.5 |

* 실시예 4의 일수화물 I로 사용됨

[1383]

[1384] 예시적인 실시형태 27 내지 실시형태 30의 제조 방법은 예시적인 실시형태의 3 단계, 4 단계 및 6 단계와 상이하였다.

[1385] 3 단계: 혼합을 시작하기 전에, 2개의 락토스 사전 블렌드층과 그 사이에 있는 1개의 활성 성분층(예시적인 실시형태 27) 및 10개의 락토스 사전 블렌드층과 그 사이에 있는 9개의 활성 성분층(예시적인 실시형태 28)을 계

량하여 블렌딩 용기에 넣었다.

[1386] 4 단계: 사이클 사이에 블렌드를 500㎛ 체를 통해 체질하였다(예시적인 실시형태 30).

[1387] 6 단계: 블렌드를 목적하는 충전 중량으로 캡슐에 수동으로 충전하였다.

[1388] 예시적인 실시형태 27 내지 실시형태 30에 대한 충전된 캡슐의 에어로졸 성능은 아래 표 37에 나타나 있다.

표 37

예시적인 실시형태 27 내지 실시형태 30에 대한 충전 캡슐의 에어로졸 성능

| | 예시적인 실시형태 27 | 예시적인 실시형태 28 | 예시적인 실시형태 29 | 예시적인 실시형태 30 |
|---|---|---|---|---|
| 공칭 용량(캡슐) | 75μg | 1000μg | 75μg | 1000μg |
| 분말 블렌드 농도 | 10% | 10% | 10% | 10% |
| 충전 중량 | 10 mg | 10 mg | 10 mg | 10 mg |
| 전달 용량(DD) | 556μg* | 638μg* | 598μg* | 630μg* |
| DD(공칭의 %) | 56% | 64% | 60% | 63% |
| 미세 입자용량 <4.5μm(FPD) | 317μg | 348μg | 333μg | 341μg |
| FPF(공칭의 %) | 32% | 35% | 33% | 34% |
| FPF(DD 의 %) | 57% | 55% | 56% | 54% |

*NGI 의 회복의 합계에 의해 결정됨

--- 이 시점에서 테스트되지 않음.

[1389]

[1390] 임상 규모로 수행된 이 연구로부터의 결과는 초기 사전 블렌드 및 API층의 수와 관계없이 그리고 혼합 사이클 사이의 체질 단계와 관계없이 우수한 블렌드 균일성 및 에어로졸 성능이 달성되었음을 보여준다.

[1391] 활성 성분으로서 화학식 (I-M-I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I(실시예 4)을 사용하고 약간 상이한 제조 방법을 사용하여 추가 건조 분말 블렌드를 제조하였다.

[1392] 이 연구는 확립된 블렌딩 과정과 생성된 에어로졸 성능에 대한 높은 그리고 낮은 미세 락토스 함량의 영향을 조사하기 위해 수행하였다.

[1393] 생성된 예시적인 실시형태 31 내지 실시형태 32 및 비교예 33은 아래 표 38에 요약되어 있다.

표 38

예시적인 실시형태 31 내지 실시형태 32 및 비교예 33 의 조성(락토스 함량)

| | 예시적인 실시형태 31 | | 예시적인 실시형태 32 | | 비교예 33 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| API 농도 및 배취 크기 | (10% 활성 성분, 50g) | | (10% 활성 성분, 50g) | | (10% 활성 성분, 50g) | |
| | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) |
| 활성 성분: 실시예 4* | 5.0 | 10% | 5.0 | 10% | 5.0 | 10% |
| 거친 락토스 (Lactohale 100) | 44.5 | 89% | 43.75 | 87.5% | 37.5 | 75% |
| 미세 락토스 (Lactohale 300) | 0.5 | 1% | 1.25 | 2.5% | 7.5 | 15% |
| 합계 | 50.0 | | 50.0 | | 50.00 | |
| 블렌드 균일성 검정(RSD%) | | 107% (11.0%) | | 115% (9.7%) | | 88% (15.5%) |
| 락토스 혼합물 내 LH 300 미세분 함량** | | 1.1% | | 2.9% | | 20.0% |
| 활성 성분 : LH 100 의 비** | | 1 : 8.9 | | 1 : 8.75 | | 1 : 7.5 |
| 활성 성분 : LH 300 의 비** | | 1 : 0.1 | | 1 : 0.25 | | 1 : 1.5 |

* 일수화물 I 로 사용됨

** 미세 락토스(LH 300) 대 거친 락토스(LH 100)의 비는 본 발명에 따른 예시적인 실시형태에 대한 부문에 설명되어 있다.

[1394]

[1395] 예시적인 실시형태 31 내지 실시형태 32 및 비교예 33의 제조 방법은 6 단계에서 상이하였다.

[1396] 6 단계: 블렌드를 목적하는 충전 중량으로 캡슐에 수동으로 충전하였다.

[1397] 예시적인 실시형태 31 내지 실시형태 32 및 비교예 33의 충전된 캡슐에 대한 에어로졸 성능의 결과는 표 39에 요약되어 있다.

표 39

예시적인 실시형태 31 내지 실시형태 32 및 비교예 33의 에어로졸 성능

| | 예시적인 실시형태 31 | 예시적인 실시형태 32 | 비교예 33 |
|---|---|---|---|
| **공칭 용량** | **1000µg** | **1000µg** | **1000µg** |
| 분말 블렌드 내 활성 성분인 실시예 4의 농도 | 10% | 10% | 10% |
| 충전 중량 | 10 mg | 10 mg | 10 mg |
| 전달 용량(DD)* | 503 µg | 484 µg | 514 µg |
| DD(공칭의 %) | 50% | 48% | 51 % |
| 미세 입자용량 <4.5µm(FPD) | 310 µg | 279 µg | 314 µg |
| FPD(RSD %) | 9.4% | 8.4% | 16.0% |
| FPF(공칭의 %) | 31% | 28% | 31 % |
| FPF(DD의 %) | 62% | 60% | 65% |

*NGI의 회복의 합계에 의해 결정됨

[1398]

[1399] 예시적인 실시형태 31 내지 실시형태 32 및 비교예 33의 충전된 캡슐의 에어로졸 성능에 대한 결과는 모두 목표를 충족시켰다. 그러나, 높은 미세 락토스 함량(15%)으로 제조된 비교예의 블렌드 균일성은 좋지 않았으며 15.5%로 목표 이상이었다. 또한, 이 실시예에서는 미세 입자 용량의 변동(RSD%)이 높았다. 따라서, 미세 락토스 함량이 15%를 초과하는 조성물은 적절하지 않은 것으로 결론지어졌지만, 낮은 미세 락토스 함량이 1% 이하로 낮은 경우 적합한 제조 및 에어로졸 성능 특성을 갖춘 제품을 제공할 것으로 예상된다.

[1400] 활성 성분으로서 화학식 (I-M-I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I(실시예 4)을 사용하고 약간 상이한 제조 방법을 사용하여 추가 건조 분말 블렌드를 제조하였다.

[1401] 이 연구는 추가적인 미세 락토스(LH300) 함량 여부에 관계없이 고유한 미세 입자(Lactohale 200)가 있는 거칠고 분쇄된 락토스 유형이 확립된 블렌딩 과정 및 생성된 에어로졸 성능에 미치는 영향을 조사하기 위해 수행하였다. 이 연구는 또한 비교예 20과 비교하기 위한 데이터를 생성하기 위해 수행하였다(표 32 참조).

[1402] 생성된 예시적인 실시형태 34 내지 실시형태 35는 아래 표 40에 요약되어 있다.

표 40

예시적인 실시형태 34 내지 실시형태 35의 조성(락토스 함량)

| | 예시적인 실시형태 34 | | 예시적인 실시형태 35 | |
|---|---|---|---|---|
| API 농도 및 배취 크기 | (10% 활성 성분, 50g) | | (10% 활성 성분, 50g) | |
| | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) |
| 활성 성분: 실시예 4* | 5.0 | 10% | 5.0 | 10% |
| 거친 락토스 (Lactohale 200) | 45.0 | 90% | 42.5 | 85% |
| 미세 락토스 (Lactohale 300) | 0.0 | 0% | 2.5 | 5% |
| 합계 | 50.0 | | 50.0 | |
| 블렌드 균일성 검정(RSD%) | | 115% (6.7%) | | 112% (10.5%) |
| LH 300 미세분 함량 락토스 혼합물 | | 0% | | 5.0% |
| 활성 성분 : LH 200 의 비** | | 1 : 9 | | 1 : 8.5 |
| 활성 성분 : LH 300 의 비** | | 1 : 0 | | 1 : 0.5 |

* 일수화물 I로 사용됨

[1403]

[1404] 예시적인 실시형태 34 내지 실시형태 35의 제조 방법은 6 단계에서 상이하였다.

[1405] 6 단계: 블렌드를 목적하는 충전 중량으로 캡슐에 수동으로 충전하였다.

[1406] 예시적인 실시형태 34 내지 실시형태 35의 충전된 캡슐에 대한 에어로졸 성능에 대한 결과는 표 41에 요약되어 있다.

표 41

예시적인 실시형태 34 내지 실시형태 35의 에어로졸 성능

| | 예시적인 실시형태 34 | 예시적인 실시형태 35 |
|---|---|---|
| **공칭 용량** | **1000μg** | **1000μg** |
| 분말 블렌드 내 활성 성분인 실시예 4의 농도 | 10% | 10% |
| 충전 중량 | 10 mg | 10 mg |
| 전달 용량(DD)* | 599 μg | 645 μg |
| DD(공칭의 %) | 60% | 65% |
| 미세 입자용량 <4.5μm(FPD) | 197 μg | 207 μg |
| FPD(RSD %) | 8.0% | 7.4% |
| FPF(공칭의 %) | 20% | 21% |
| FPF(DD의 %) | 32% | 34% |

*NGI의 회복의 합계에 의해 결정됨

[1407]

[1408] 예시적인 실시형태 34 내지 실시형태 35로부터의 충전된 캡슐의 에어로졸 성능에 대한 결과는 모든 목표를 충족시켰다. 블렌드 균일성은 두 블렌드 모두에 허용 가능하였다. 에어로졸 성능은 단지 FPF 공칭 용량% 및 전달 용량%에 대한 목표 한도보다 약간 높았다. 또한, 예시적인 실시형태 31 내지 실시형태 32 및 비교예 33과 동일한 순서로 제조된 이들 실시예로부터의 결과는 LH100/LH300 조성물을 사용한 실시형태와 비교하여 상당히 낮았으며, LH200 대 LH100 거친 락토스의 비교 성능이 열등한 것으로 나타났다. 5% LH300 미세분을 첨가해도 더 나은 FPD/FPF 결과가 나오지 않았다. 비교예 20에 나타난 바와 같이, 미세 락토스를 20%로 증가시킴으로써 성능이 향상될 수 있지만, 결과적으로 블렌딩 과정 및 블렌드 균일성이 불충분해진다. LH300이 있거나 없는 LH200 거친 락토스를 최대 5%까지 사용하여 확립된 방법에서 화학식 (I-M-I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I(실시예 4)을 사용한 락토스 블렌드는 여전히 허용 가능한 제품을 생성하는 것으로 나타났다.

[1409] 활성 성분으로서 화학식 (I-M-I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I(실시예 4)을 사용하고 부분적으로 상이한 제조 방법을 사용하여 추가 건조 분말 블렌드를 제조하였다.

[1410] 연구의 범위는 2.5% 내지 7.5% 범위에 걸쳐 다양한 미세 락토스 함량을 가지지만 거친 락토스 품질은 일정하게 유지하는 약간 더 높은 입자 크기를 갖는 상이한 미세 락토스 품질(Lactohale® 230)(표 6 참조)을 이용하여 본 발명의 추가 실시형태를 제조하고 그 과정 및 에어로졸 성능을 관찰하는 것이었다.

[1411] 생성된 예시적인 실시형태 36 내지 실시형태 38은 아래 표 42에 요약되어 있다.

표 42

예시적인 실시형태 36 내지 실시형태 38의 조성

| | | 예시적인 실시형태 36 | | 예시적인 실시형태 37 | | 예시적인 실시형태 38 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| API 농도 및 배취 크기 | | (10% 활성 성분, 200g) | | (10% 활성 성분, 200g) | | (10% 활성 성분, 200g) | |
| | | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) |
| 활성 성분 (실시예 4)* | | 20.0 | 10% | 20.0 | 10% | 20.0 | 10% |
| 거친 락토스 (Lactohale 100) | | 175.0 | 87.5% | 170.0 | 85% | 165.0 | 82.5% |
| 미세 락토스 (Lactohale 230) | | 5.0 | 2.5% | 10.0 | 5% | 15.0 | 7.5% |
| 합계 | | 200.0 | | 200.0 | | 200.0 | |
| 블렌드 균일성 검정(RSD%) | 30 분 | | 110% (9.6%) | | 100% (8.3%) | | 104% (5.6%) |
| | 60 분 | | 111% (5.3%) | | 100% (3.7%) | | 109% (5.6%) |
| | 90 분 | | 106% (6.7%) | | 103% (4.5%) | | 112% (9.3%) |
| | 120 분 | | 103% (10.2%) | | --** -- | | 116% (11.7%) |
| 락토스 혼합물 내 LH 230 미세분 함량 | | | 2.8% | | 5.6% | | 8.3% |
| 활성 성분 : LH 100 의 비 | | | 1 : 8.75 | | 1 : 8.5 | | 1 : 8.25 |
| 활성 성분 : LH 230 의 비 | | | 1 : 0.25 | | 1 : 0.5 | | 1 : 0.75 |

* 일수화물 I로 사용됨

** 데이터를 사용할 수 없음.

[1412]

[1413] 예시적인 실시형태 34 내지 실시형태 35의 제조 방법은 6 단계에서 상이하였다.

[1414] 6 단계: 블렌드를 목적하는 충전 중량으로 캡슐에 수동으로 충전하였다.

[1415] 예시적인 실시형태 34 내지 실시형태 35의 충전된 캡슐에 대한 에어로졸 성능에 대한 결과는 표 43에 요약되어 있다. 에어로졸 성능은 본 발명에 따라 확립된 방법의 블렌딩 시간을 나타내는 블렌딩 90분 후에 측정하였다.

표 43

예시적인 실시형태 36 내지 실시형태 38의 에어로졸 성능

| | 예시적인 실시형태 36 | 예시적인 실시형태 37 | 예시적인 실시형태 38 |
|---|---|---|---|
| **공칭 용량** | **1000μg** | **1000μg** | **1000μg** |
| 분말 블렌드 내 활성 성분인 실시예 4의 농도 | 10% | 10% | 10% |
| 충전 중량 | 10 mg | 10 mg | 10 mg |
| 전달 용량(DD)* | 490 μg | 496 μg | 642 μg |
| DD(공칭의 %) | 49% | 50% | 64% |
| 미세 입자용량 <4.5μm(FPD) | 269 μg | 259 μg | 287 μg |
| FPF(공칭의 %) | 27% | 26% | 29% |
| FPF(DD의 %) | 55% | 52% | 45% |

*NGI의 회복의 합계에 의해 결정됨

[1416]

[1417] 예시적인 실시형태 36 내지 실시형태 38로부터의 충전된 캡슐의 에어로졸 성능에 대한 결과는 모든 목표를 충족시켰다. 블렌드 균일성은 모든 블렌드에 대해 허용 가능하였지만, 높은 미세분에 대한 목표에 부족한 경향이 있었다(7.5%, 예시적인 실시형태 38 및 더 긴 혼합 시간). 미세 락토스(LH230)의 함량을 높이면 FPD가 약간만 증가하여 FPF(DD의 %)가 감소하면서 전반적으로 전달 용량이 증가하는 것으로 나타났다. LH230 미세 락토스(LH300 미분화된 미세 락토스와 비교하여 상이한 입자 크기 분포를 가짐)를 사용하여 확립된 방법에서 화학식 (I-M-I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I(실시예 4)을 사용한 락토스 블렌드는 허용 가능한 제품 및 제조 가능성으로 이어지는 것으로 나타났다.

[1418] 활성 성분으로서 화학식 (I-M-I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I(실시예 4)을 사용하고 부분적으로 상이한 제조 방법을 사용하여 추가 건조 분말 블렌드를 제조하였다.

[1419] 연구의 범위는 본 발명(LH300®)에 따른 2.5% 내지 7.5% 미세 함량 범위에 걸쳐 대안적인 거친 락토스 제품(Lactohale®100보다 약간 더 작은 입자 크기를 갖는 Lactohale® 206, 표 6 참조)을 사용하여 본 발명의 추가 실시형태를 제조하고 그 과정 및 에어로졸 성능을 관찰하는 것이었다.

[1420] 생성된 예시적인 실시형태 39 내지 실시형태 41은 아래 표 44에 요약되어 있다.

표 44

예시적인 실시형태 39 내지 실시형태 41 의 조성

| | | 예시적인 실시형태 39 | | 예시적인 실시형태 40 | | 예시적인 실시형태 41 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| API 농도 및 배취 크기 | | (10% 활성 성분, 200g) | | (10% 활성 성분, 200g) | | (10% 활성 성분, 200g) | |
| | | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) |
| 활성 성분 (실시예 4)* | | 20.0 | 10% | 20.0 | 10% | 20.0 | 10% |
| 거친 락토스 (Lactohale 206) | | 175.0 | 87.5% | 170.0 | 85% | 165.0 | 82.5% |
| 미세 락토스 (Lactohale 300) | | 5.0 | 2.5% | 10.0 | 5% | 15.0 | 7.5% |
| 총 | | 200.0 | | 200.0 | | 200.0 | |
| 블렌드 균일성 검정(RSD%) | 30 분 | | 109% (9.2%) | | 117% (18.2%) | | 107% (14.7%) |
| | 60 분 | | 107% (11.9%) | | 104% (17.2%) | | 98% (7.8%) |
| | 90 분 | | 108% (15.5%) | | 104% (6.7%) | | 115% (19.4%) |
| | 120 분 | | 101% (5.5%) | | 112% (11.7%) | | 118% (7.7%) |
| 락토스 혼합물 내 LH 300 미세분 함량 | | | 2.8% | | 5.6% | | 8.3% |
| 활성 성분 : LH 206 의 비 | | | 1 : 8.75 | | 1 : 8.5 | | 1 : 8.25 |
| 활성 성분 : LH 300 의 비 | | | 1 : 0.25 | | 1 : 0.5 | | 1 : 0.75 |

* 일수화물 I 로 사용됨

** 데이터를 사용할 수 없음.

[1421]

[1422] 예시적인 실시형태 39 내지 실시형태 41의 제조 방법은 6 단계에서 상이하였다.

[1423] 6 단계: 블렌드를 목적하는 충전 중량으로 캡슐에 수동으로 충전하였다.

[1424] 예시적인 실시형태 39 내지 실시형태 41의 충전된 캡슐에 대한 에어로졸 성능에 대한 결과는 표 45에 요약도어 있다. 에어로졸 성능은 본 발명에 따라 확립된 방법의 블렌딩 시간을 나타내는 블렌딩 90분 후에 측정하였다.

표 45

예시적인 실시형태 39 내지 실시형태 41 의 에어로졸 성능

| | 예시적인 실시형태 39 | 예시적인 실시형태 40 | 예시적인 실시형태 41 |
|---|---|---|---|
| **공칭 용량** | **1000μg** | **1000μg** | **1000μg** |
| 분말 블렌드 내 활성 성분인 실시예 4 의 농도 | 10% | 10% | 10% |
| 충전 중량 | 10 mg | 10 mg | 10 mg |
| 전달 용량(DD)* | 606 μg | 678 μg | 596 μg |
| DD(공칭의 %) | 61% | 68% | 60% |
| 미세 입자용량 <4.5μm(FPD) | 285 μg | 304 μg | 239 μg |
| FPF(공칭의 %) | 29% | 30% | 24% |
| FPF(DD 의 %) | 45% | 45% | 40% |

*NGI 의 회복의 합계에 의해 결정됨

[1425]

[1426] 예시적인 실시형태 39 내지 실시형태 41로부터의 충전된 캡슐의 에어로졸 성능의 결과는 모든 목표를 충족시켰다. 블렌드 균일성 블렌드에 대해 허용 가능하였지만, 모든 시점의 모든 블렌드에 대해서 그렇지 않았다. 본 발명에 따라 확립된 방법에 상응하는 혼합 90분 후에 5% 미세분에서 최적의 결과가 나타났다. 미세 락토스(LH300)의 함량 증가는 임의의 에어로졸 성능 매개변수의 결과적 경향도 나타내지 않았으며, 오히려 본 발명에 따른 5% 미세분에서 최적의 성능이 관찰되었다. LH300 거친 미세 락토스와 LH206 거친 락토스(LH100 락토스와 비교하여 상이한 입자 크기 분포를 가짐)를 사용하여 확립된 방법에서 화학식 (I-M-I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I(실시예 4)을 사용한 락토스 블렌드는 허용 가능한 제품 및 제조 가능성으로 이어지는 것으로 나타났다.

[1427] 활성 성분으로서 화학식 (I-M-I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I(실시예 4)을 사용하고 부분적으로 상이한 제조 방법을 사용하여 추가 건조 분말 블렌드를 제조하였다.

[1428] 연구의 범위는 2.5% 내지 7.5% 미세분 함량 범위에 걸쳐 대안적인 거친 락토스 제품(LH206®) 및 대안적인 미세 락토스 제품(LH230®)을 사용하여 본 발명의 추가 실시형태를 제조하고 그 그 과정 및 에어로졸 성능을 관찰하는 것이었다.

[1429] 생성된 예시적인 실시형태 42 내지 실시형태 44는 아래 표 46에 요약되어 있다.

표 46

예시적인 실시형태 42 내지 실시형태 44의 조성

| | | 예시적인 실시형태 42 | | 예시적인 실시형태 43 | | 예시적인 실시형태 44 | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| API 농도 및 배취 크기 | | (10% 활성 성분, 200g) | | (10% 활성 성분, 200g) | | (10% 활성 성분, 200g) | |
| | | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) | 양(g) | 양(%) |
| 활성 성분 (실시예 4)* | | 20.0 | 10% | 20.0 | 10% | 20.0 | 10% |
| 거친 락토스 (Lactohale 206) | | 175.0 | 87.5% | 170.0 | 85% | 165.0 | 82.5% |
| 미세 락토스 (Lactohale 230) | | 5.0 | 2.5% | 10.0 | 5% | 15.0 | 7.5% |
| 총 | | 200.0 | | 200.0 | | 200.0 | |
| 블렌드 균일성 검정(RSD%) | 30 분 | | 104% (8.4%) | | 97% (5.6%) | | 110% (11.3%) |
| | 60 분 | | 115% (12.9%) | | 111% (10.5%) | | 107% (9.4%) |
| | 90 분 | | 109% (5.9%) | | 101% (9.1%) | | 112% (11.1%) |
| | 120 분 | | 119% (10.5%) | | 113% (12.5%) | | 106% (6.5%) |
| 락토스 혼합물 내 LH 230 미세분 함량 | | | 2.8% | | 5.6% | | 8.3% |
| 활성 성분 : LH 206 의 비 | | | 1 : 8.75 | | 1 : 8.5 | | 1 : 8.25 |
| 활성 성분 : LH 230 의 비 | | | 1 : 0.25 | | 1 : 0.5 | | 1 : 0.75 |

* 일수화물 I 로 사용됨

** 데이터를 사용할 수 없음.

[1430]

[1431] 예시적인 실시형태 42 내지 실시형태 44의 제조 방법은 6 단계에서 상이하였다.

[1432] 6 단계: 블렌드를 목적하는 충전 중량으로 캡슐에 수동으로 충전하였다.

[1433] 예시적인 실시형태 42 내지 실시형태 44의 충전된 캡슐에 대한 에어로졸 성능에 대한 결과는 표 47에 요약되어 있다. 에어로졸 성능은 본 발명에 따라 확립된 방법의 블렌딩 시간을 나타내는 블렌딩 90분 후에 측정하였다(단지 120분의 블렌딩 후에 측정을 수행한 예시적인 실시형태 44는 제외함).

표 47

예시적인 실시형태 42 내지 실시형태 44의 에어로졸 성능

| | 예시적인 실시형태 42 | 예시적인 실시형태 43 | 예시적인 실시형태 44 |
|---|---|---|---|
| **공칭 용량** | **1000μg** | **1000μg** | **1000μg** |
| 분말 블렌드 내 활성 성분인 실시예 4의 농도 | 10% | 10% | 10% |
| 충전 중량 | 10 mg | 10 mg | 10 mg |
| 전달 용량(DD)* | 569 μg | 588 μg | 599 μg |
| DD(공칭의 %) | 57% | 59% | 60% |
| 미세 입자용량 <4.5μm(FPD) | 206 μg | 206 μg | 214 μg |
| FPF(공칭의 %) | 21% | 21% | 21% |
| FPF(DD의 %) | 36% | 35% | 36% |

*NGI의 회복의 합계에 의해 결정됨

[1434]

[1435] 예시적인 실시형태 42 내지 실시형태 44로부터의 충전된 캡슐의 에어로졸 성능에 대한 결과는 모든 목표를 충족시켰지만, 그러나 모두 목표 한도에 가까웠다. 블렌드 균일성은 블렌드에 대해 허용 가능하였지만, 모든 시점의 모든 블렌드에 대해서 그렇지 않았다. 때로는 혼합 90분 후에, 때로는 120분 후에 최적의 결과가 관찰되는 것으로 나타났다. 본 발명에 따른 5% 미세 락토스를 포함한 예시적인 실시형태 43은 RSD% 및 블렌드 검정과 관련하여 90분 후에 허용 가능한 반면, 때때로 블렌드 검정 결과는 목표인 110%를 초과하였다. 미세 락토스(LH300)의 함량 증가는 모든 실시형태 42 내지 실시형태 44에 대해 매우 유사한 임의의 에어로졸 성능 매개변수에 어떠한 영향도 나타내지 않았다. LH230 미세 락토스(LH300과 비교하여 상이한 입자 크기 분포를 가짐)와 LH206 거친 락토스(LH100 락토스와 비교하여 상이한 입자 크기 분포를 가짐)를 사용하여 확립된 방법에서 화학식 (I-M-I)의 (5S)-{[2-(4-카복시페닐)에틸][2-(2-{[3-클로로-4'-(트라이플루오로메틸)바이페닐-4-일]메톡시}-페닐)-에틸]-아미노}-5,6,7,8-테트라하이드로퀴놀린-2-카복실산 일수화물 I(실시예 4)을 사용한 락토스 블렌드는 허용 가능한 제품 및 제조 가능성으로 이어지는 것으로 나타났다.

[1436] 마지막으로, 위에 기술된 실시예를 통해 결론을 내릴 수 있다:

[1437] 예를 들어, lactohale 200®과 같은, 예를 들어, 고유한 미세 락토스 함량을 가진 거친 락토스가 이용되는 경우, 락토스 담체의 미세 락토스 함량은 약 1% 또는 그 이하로 조정될 수 있다. 미세 락토스의 상한은 블렌드 균일성을 손상시키지 않도록 최대 10% 또는 약 최대 15%까지 조정되어야 한다. 일반적으로, 우수한 에어로졸 성능을 나타내는 담체 기반 제형을 얻기 위해서는 미세 락토스의 소정의 최소 함량이 필수적이다.

[1438] **안정성 테스트**

[1439] 안정성 연구는 낮은 농도(본 발명에 따른 120μg, 예시적인 실시형태 1)와 높은 농도(본 발명에 따른 1000μg, 예시적인 실시형태 3)의 각각 하나의 임상 배취로 수행하였다. 안정성 테스트는 외관, 전달 용량, 공기역학적 입자 크기 분포, 검정 및 분해 산물뿐만 아니라 물리적 형태(고농도의 배취만)에 대해 수행하였다. 연구는 표 34에 개괄된 프로토콜에 따라 수행하였다.

표 48

안정성 프로토콜 – 실시예 2를 포함하는 흡입용 장기 캡슐

| 보관 조건 | 보관[개월] | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 1 | 3 | 6 | 9 | 12 | 18 | 24 | 36 |
| 25 °C/60 % RH | x | x | x | x | (x) | x | x | x | (x) |

RH 상대 습도

x 테스트 스테이션

(x) 선택적 테스트 스테이션

[1440]

[1441] 테스트된 기간 전체에 걸쳐, 임의의 테스트된 매개변수에서 중요한 변화의 징후는 관찰되지 않았다. 따라서, 본 발명에 따른 분말 블렌드 제형은 의도된 용도 및 보관 기간에 대해 충분히 안정적이다. 안정성 데이터는 다음 표 49에 제시되어 있다.

표 49

안정성 데이터 – 실시예 2를 포함하는 흡입용 장기 캡슐

| 테스트<br>허용 기준 | 보관 시간<br>[개월] | 실시형태 1<br>(120μg) | 실시형태 2(BN016/18)<br>(1000μg) |
|---|---|---|---|
| **제형** | 초기 | 준수함 | 준수함 |
| (경질 캡슐, 투명, 무색, 마킹 없음) | 1 | 준수함 | 준수함 |
| | 3 | 준수함 | 준수함 |
| | 6 | 준수함 | 준수함 |
| | 12 | 준수함 | 준수함 |
| | 18 | 준수함 | 준수함 |
| | 24 | 준수함 | 준수함 |
| **캡슐 내용물의 외관** | 초기 | 백색 분말 | 회백색 분말 |
| (백색 내지 회백색 분말) | 1 | 백색 분말 | 백색 분말 |
| | 3 | 백색 분말 | 백색 분말 |
| | 6 | 백색 분말 | 백색 분말 |
| | 12 | 백색 분말 | 백색 분말 |
| | 18 | 백색 분말 | 백색 분말 |
| | 24 | 백색 분말 | 백색 분말 |
| **전달 용량 균일성** | 초기 | 71 | 625 |
| 평균 전달 용량 | 1 | 67 | 659 |
| 120μg: 64 – 92 μg | 3 | 75 | 691 |
| 1000μg: 550 – 750 μg | 6 | 70 | 625 |
| | 12 | 66 | 644 |
| | 18 | 63 | 646 |
| | 24 | 68 | 660 |
| 단계 1(n=10) | 초기 | 준수함 | 준수함 |
| (10 개 중 9 개는 75% 내지 | 1 | 준수함 | 준수함 |
| 125%에 있어야 하며, | 3 | 준수함 | 준수함 |
| 10 개 중 10 개는 평균의 | 6 | 준수함 | 준수함 |
| 65% 내지 135%에 있어야 한다) | 12 | 준수함 | 준수함 |
| | 18 | 준수함 | 준수함 |
| | 24 | 준수함 | 준수함 |
| 단계 2(n=30) | 초기 | n.a. | n.a. |
| (개의 값 중 3 개 이하의 값이 | 1 | n.a. | n.a. |
| 75% 내지 125% 범위를 벗어나며, | 3 | n.a. | n.a. |
| 평균 65% 내지 135% 범위를 벗어나는 | 6 | n.a. | n.a. |
| 값은 없다) | 12 | n.a. | n.a. |
| | 18 | n.a. | n.a. |
| | 24 | n.a. | n.a. |
| **공기역학적 입자 크기** | 초기 | 3.2 | 3.1 |
| **분포** | 1 | 3.3 | 3.1 |
| MMAD | 3 | 3.4 | 3.2 |
| (1.8 – 5.0μm) | 6 | 3.3 | 3.1 |
| | 12 | 3.5 | 3.1 |
| | 18 | 3.5 | 3.3 |
| | 24 | 3.5 | 3.1 |
| FPD | 초기 | 34 | 230 |

[1442]

| 테스트<br>허용 기준 | 보관 시간<br>[개월] | 실시형태 1<br>(120μg) | 실시형태 2(BN016/18)<br>(1000μg) |
|---|---|---|---|
| 120μg: 15 – 37 μg<br>1000μg 123 – 312μg | 1 | 24 | 235 |
| | 3 | 20 | 255 |
| | 6 | 24 | 276 |
| | 12 | 23 | 260 |
| | 18 | 26 | 252 |
| | 24 | 22 | 265 |
| **실시예 2의 분해 산물** | 초기 | < 0.05 | < 0.05 |
| BP 아미노산 | 1 | n.d. | n.d. |
| (최대 1.5 %) | 3 | n.d. | n.d. |
| | 6 | < 0.05 | < 0.05 |
| | 12 | < 0.05 | < 0.05 |
| | 18 | < 0.05 | < 0.05 |
| | 24 | < 0.05 | < 0.05 |
| BP-THQ-카복실산 | 초기 | 0.1 | < 0.05 |
| (최대 1.5 %) | 1 | 0.1 | n.d. |
| | 3 | 0.1 | n.d. |
| | 6 | 0.1 | 0.05 |
| | 12 | 0.1 | 0.05 |
| | 18 | 0.1 | 0.05 |
| | 24 | 0.1 | 0.06 |
| 임의의 특정되지 않은 분해 산물 | 초기 | 0.3 | 0.3 |
| (최대 1.5 %) | 1 | 0.3 | 0.3 |
| | 3 | 0.3 | 0.3 |
| | 6 | 0.3 | 0.3 |
| | 12 | 0.3 | 0.3 |
| | 18 | 0.3 | 0.3 |
| | 24 | 0.3 | 0.3 |
| 모든 분해 산물의 합 | 초기 | 1.0 | 0.9 |
| (최대 5.0 %) | 1 | 0.8 | 0.8 |
| | 3 | 0.8 | 0.7 |
| | 6 | 0.8 | 0.8 |
| | 12 | 1.0 | 0.9 |
| | 18 | 1.2 | 1.0 |
| | 24 | 1.1 | 1.1 |
| **실시예 2의 검정** | 초기 | 115 | 962 |
| 120μg: 108 – 132 μg/캡슐 | 1 | 116 | 995 |
| 1000μg: 900 – 1100 μg/캡슐 | 3 | 113 | 961 |
| | 6 | 113 | 965 |
| | 12 | 113 | 955 |
| | 18 | 114 | 967 |
| | 24 | 112 | 977 |

[1443]

| 테스트<br>허용 기준 | 보관 시간<br>[개월] | 실시형태 1<br>(120μg) | 실시형태 2(BN016/18)<br>(1000μg) |
|---|---|---|---|
| **물리적 형태** | 초기 | -- | 일수화물 |
| (일수화물) | 1 | -- | -- |
| | 3 | -- | -- |
| | 6 | -- | -- |
| | 12 | -- | 일수화물 |
| | 18 | -- | -- |
| | 24 | -- | 일수화물 |

n.d. = 검출되지 않음, -- 테스트되지 않음

[1444]

[1445] **D-2 임상 조사, 예를 들어, 경구 및 정맥내 투여를 위한 서비스 용액**

[1446] 실시예 4를 포함하는 서비스 용액

[1447] 임상 조사를 위한 서비스 용액(실시예 C-4.3 참조)은 0.005% 농도의 활성 성분인 실시예 4(화학식 (I-M-I)의 일수화물 I)를 총 부피 20㎖로 제조하고, 최종적으로 갈색 유리 바이알에 충전하였다.

표 50

실시예 4를 포함하는 서비스 용액의 정량적 조성

| 조성 | 양 [mg] | 충전량[a] [mg] |
|---|---|---|
| **원료 의약품** | | |
| 활성 성분인 실시예 4 (화학식(I-M-I)의 일수화물 I) | 1.0000 | 1.0450 |
| **부형제** | | |
| 하이드록시프로필베타덱스 | 200.00 | 209.00 |
| 트로메타몰 | 24.200 | 25.289 |
| 소듐 클로라이드 | 152.00 | 158.84 |
| 소듐 하이드록사이드 1N | q.s. | q.s. |
| 염산 10 % | q.s. | q.s. |
| 주사용수 | 19773 | 20664 |

a 양은 20.0ml의 추출 가능한 부피를 보장하는 0.9ml의 과충전을 포함한다.

b 유럽 약전의 최신판에 따라 NaOH 및 정제수로 이루어진다

q.s. 적당량

[1448]

[1449] 제조

[1450] 1 단계: 주입에 필요한 물의 양의 대략 85%를 용기에 채웠다.

[1451] 2 단계: 계량된 양의 하이드록시프로필베타덱스를 용기로 옮기고, 용해가 완료될 때까지 용액을 교반하였다.

[1452] 3 단계: 계량된 양의 트로메타몰을 용기로 옮기고, 용해가 완료될 때까지 용액을 교반하였다.

[1453] 4 단계: 적절한 양의 소듐 하이드록사이드 1N을 사용하여 pH를 12.0(11.8 내지 12.2)으로 조정하였다.

[1454] 5 단계: 계량된 양의 활성 성분인 실시예 4(화학식 (I-M-I)의 일수화물 I)를 용기로 옮기고, 용해가 완료될 때까지 용액을 교반하였다.

[1455] 6 단계: 계량된 양의 소듐 클로라이드를 용기로 옮기고, 용해가 완료될 때까지 용액을 교반하였다.

[1456] 7 단계: 적절한 양의 염산 10%를 사용하여 pH를 7.8(7.7 내지 7.9)로 조정하였다.

[1457] 8 단계: 최종 중량에 필요한 물의 양을 계산하고, 교반하면서 필요한 양의 주사용수를 첨가하였다.

[1458] 9 단계: 용액을 사전 여과하고(필터 1, 바이오버든 감소 필터), 멸균 여과(필터 2)한 후, 막 필터(기공 크기 0.2㎛)를 통해 유리 바이알에 무균 충전하였다.

[1459] 10 단계: 용액을 멸균되고 발열성 물질이 제거된 20㎖의 갈색 유리 주사 바이알에 충전하였다.

[1460] 11 단계: 바이알의 뚜껑을 닫고 압착하여 완전히 밀봉하였다.

[1461] **E - 분석 방법(전달 용량, 미세 입자 용량, 블렌드 검정 및 균일성)**

[1462] 전달 용량 및 미세 입자 용량을 결정하기 위한 분석 방법이 아래에 자세히 설명되어 있다.

| | |
|---|---|
| **E-1: 전달 용량(DD)** | 본 방법은 유럽 약전[Monograph *Preparations for Inhalation - Powders for inhalation*]에 따라 건조 분말 흡입기(설명, 89 페이지, 도 3a 및 도 3b 참조) 및 흡입 캡슐(캡슐의 제조에 대해서는 C. 참조)을 사용하고, 명시된 샘플 수집 튜브(용량 단위 샘플링 어댑터 = DUSA), 디지털 유량계 및 진공 펌프를 사용하여 수행하였다. 샘플링은 3.6L 흡입 부피에 상응하는 2.4 초 동안 90L/분의 유속으로 수행하하였다. DD 샘플 제조는 20°C 및 40% 내지 55% RH 에서 수행하였다.<br>샘플은 UV 검출 기능이 있는 고성능 액체 크로마토그래피를 사용하여 측정하였다(아래 요약되어 있음) |
| **E-2 공기역학적 입자 크기 분포(APSD)(FPD 결정의 경우)** | 본 방법은 유럽 약전[*2.9.18 aerodynamic assessment of fine particles*]에 따라 건조 분말 흡입기(설명, 89페이지, 도 3a 및 도 3b 참조) 및 흡입 캡슐(캡슐의 제조에 대해서는 C. 참조)을 사용하고, 장치 E(차세대 임팩터, Next Generation Impactor: NGI) 디지털 유량계 및 진공 펌프를 사용하여 수행하였다. NGI 샘플링 컵은 각각 헥세인 중 1% 실리콘 오일 용액 2 ㎖ 로 코팅하였다. 샘플링은 3.6L 흡입 부피에 상응하는 2.4초 동안 90L/분의 유속으로 수행하였다. DD 샘플 제조는 20°C 및 40% 내지 55% RH에서 수행하였다. 120μg 캡슐의 경우, 5개의 개별 캡슐이 위에 기술된 바와 같이 NGI에 연속적으로 발사되고, 더 높은 용량 농도의(실시예 480μg, 1000μg)의 경우, 각 NGI 분석에 대해 하나의 캡슐이면 충분하다.<br>샘플은 UV 검출 기능이 있는 역상 고성능 액체 크로마토그래피 를 사용하여 측정된다(아래에 요약되어 있음) |

[1463]

| | |
|---|---|
| **RP-HPLC-UV 방법 (APSD 및 DD 테스트 및 캡슐 검정으로부터의 샘플의 경우)** | 검정 방법은 전달 용량 균일성(DUSA 샘플링 튜브에 의함) 및 공기역학적 입자 크기 결정(차세대 임팩터에 의함) 동안 제조된 샘플에서 실시예 2 또는 실시예 4 또는 비교예 14 의 함량을 검정하는 데 사용하였다. |
| 장비 | 항온식 칼럼 오븐, UV 검출기 또는 다이오드 어레이 검출기 및 크로마토그래피 데이터 시스템을 갖춘 고성능 액체 크로마토그래피 |
| 칼럼 | HPLC 칼럼 Poroshell 120 EC-C8, 2.7 µm, 150 × 4.6 mm. |
| 샘플 희석제[Sol] | 아세토나이트릴/물/인산 50/50/0.35 (APSD 및 DD 의 경우) |
| 산성화된 물 | 인산/물(7:1000(v:v)) |
| 샘플 준비 | 필요한 만큼의 캡슐을 산성화된 물이 담긴 볼륨 플라스크에 비웠다. 캡슐을 에탄올로 헹구고, 캡슐 셸을 포함하는 용액을 볼륨 플라스크로 옮겼다. 생성된 용액의 농도는 6 µg/mL 이었다.<br>APSD 용 샘플은 NGI 컵을 아세토나이트릴로 추출하여 준비하였다.<br>DD 용 샘플은 샘플 희석제로 샘플 튜브를 세척하여 준비하였다. |
| HPLC 조건 | |
| 용리액 | A) 52:48 $H_2O$: 0.3 % 인산을 포함한 MeCN.<br>B) 5:95 $H_2O$: 0.3 % 인산을 포함한 MeCN. |

[1464]

용리 구배

| 시간(분) | A% | B% |
|---|---|---|
| 0.0 | 100 | 0 |
| 6.0 | 100 | 0 |
| 6.5 | 0 | 100 |
| 8.0 | 0 | 100 |
| 8.5 | 100 | 0 |
| 11.0 | 100 | 0 |

| | |
|---|---|
| 크로마토그램 실행 시간 | 11 분 |
| 유속 | 1.5 mL/분 |
| 칼럼 오븐의 온도 | 35 °C(± 2 °C) |
| 검출 | 260nm 에서 분광 광도계로 |
| 주입 부피 | 100 µL |

[1465]

| | |
|---|---|
| **E-3 블렌드 검정/ 균일성(HPLC)** | UV 검출 기능이 있는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) |
| 장비 | 1. 항온식 칼럼 오븐, UV 검출기 또는 다이오드 어레이 검출기 및 크로마토그래피 데이터 시스템을 갖춘 고성능 액체 크로마토그래피.<br>2. HPLC 칼럼 Poroshell 120 EC-C8, 2.7 μm, 150 × 4.6 mm.<br>3. 초음파 수조. |
| 시약 | 1. 인산(예를 들어, Merck).<br>2. 아세토나이트릴(MeCN)(HPLC 등급).<br>3. 탈염수(예를 들어, Millipore). |
| 샘플 희석제 [Sol] | 아세토나이트릴/물/인산 50/50/0.35 |
| 산성화된 물 | 인산/물(7:1000(v:v)) |
| 테스트 용액 [TS] | 테스트 용액을 10 배로 준비하였다. 모든 테스트 용액은 주변/광 조건에서 7 일 동안 안정적이었다. |
| 7.5 μg/mg 블렌드 농도<br>(1.2 μg/mL 샘플 용액)<br>목표 캡슐 농도: 60 μg | 50mL 볼륨 플라스크에 약 8.0mg 의 벌크 7.5 μg/mg 블렌드를 정확하게 계량하였다. 용해시키고 희석제로 부피를 늘려 1.2 μg/mL 의 실시예 2 또는 실시예 4 또는 비교 실시예 14 용액을 생성하였다. |
| 7.5 μg/mg 블렌드 농도<br>(1.2 μg/mL 샘플 용액)<br>목표 캡슐 농도: 120 μg | 100 mL 볼륨 플라스크에 약 16.0 mg 의 벌크 7.5 μg/mg 블렌드를 정확하게 계량하였다. 용해시키고 희석제로 부피를 늘려 1.2 μg/mL 의 실시예 2 또는 실시예 4 또는 비교 실시예 14 용액을 생성하였다. |
| 30 μg/mg 블렌드 농도<br>(4.8 μg/mg 스톡 용액,<br>(1.44 μg/mL 샘플 용액)<br>목표 캡슐 농도: 480 μg | 100mL 볼륨 플라스크에 약 16.0mg 의 벌크 30 μg /mg 블렌드를 정확하게 계량하였다. 용해시키고 희석제로 부피를 늘리고, 희석제로 3.0mL 에서 10mL 까지 희석하여 1.4 μg/mL 의 실시예 2 또는 실시예 4 또는 비교 실시예 14 용액을 생성하였다. |
| 100 μg/mg 블렌드 농도<br>(5 μg/mg 스톡 용액,<br>1.5 μg/mL 샘플 용액)<br>목표 캡슐 농도: 1000 μg | 200 mL 볼륨 플라스크에 약 10.0 mg 의 벌크 블렌드를 정화하게 계량하였다. 용해시키고 희석제로 부피를 늘리고, 희석제로 6.0 mL 에서 20 mL 까지 희석하여 1.5 μg/mL 의 실시예 2 또는 실시예 4 또는 비교예 14 용액을 생성하였다. |

[1466]

| | |
|---|---|
| 표준 스톡 용액 [SSS] (15 μg/mL) | 대략 15 μg/mL 용액을 만드는 데 필요한 실시예 2, 실시예 4 또는 비교예 14 참조 표준의 양을 1 회 반복하여 계량하고 100mL 볼륨 플라스크로 옮겼다. 초음파 처리하고, 희석제로 부피를 희석하였다. 스톡 용액에 SSS 1 및 SSS 2 라벨을 붙였다.<br><br>동일한 최종 농도로 이어지는 경우 표준 물질의 무게가 다르고 희석 단계가 다를 수 있다. |
| 표준 용액 [SS] (1.5 μg/mL) | 희석제를 사용하여 각 스톡 표준 5.0mL 를 50mL 로 희석하고, 잘 혼합하여 작업 표준 용액을 만들었다. |
| HPLC 조건 | 전달 용량 및 미세 입자 용량에 대해 기술된 바와 같다. |

| | |
|---|---|
| **E-4 입자 크기 분포 (레이저 회절)** | 예를 들어, API 또는 락토스에 적용된다. |
| 원리 | 적절한 액체나 기체에 적절한 농도로 분산된 대표 샘플은 일반적으로 레이저인 단색광 빔을 통과한다. 다양한 각도에서 입자에 의해 산란된 빛을 다중 요소 검출기로 측정한다. 그런 다음, 적절한 광학 모델과 수학적 절차를 사용하여 산란 패턴 값을 변환하여 총 부피의 비율을 부피 입자 크기 분포를 형성하는 개별 크기 등급 수로 산출한다. |
| 장비 | RODOS 건식 분산 장치를 갖춘 Sympatec HELOS |
| 압력 | 압력: 4 bar<br>공급율: 18%<br>초점 거리(RODOS): 100mm |
| 정밀도 | 변동 계수 최대 5% |

[1467]

[1468] 레이저 회절 측정을 위한 대안적인 구성

| | |
|---|---|
| 장비 | 건식 분산 장치를 갖춘 Malvern Mastersizer 3000 |
| 압력 | 압력: 3.5 bar<br>공급율: 20 %<br>초점 거리: 300mm<br>샘플링 시간: 3 초 |
| 정밀도 | 변동 계수: 최대 5% |

[1469]

[1470] 입자 크기 분석 데이터는 일반적으로 부피별 누적 소형 분포(cumulative undersized distribution)로 보고하였다. 기호 x는 부피 등가 스피어의 직경으로 정의되는 입자 크기를 나타내는 데 사용된다. 가장 일반적인 특성 값은 보간을 통해 입자 크기 분포로부터 계산하였다. x10, x50 및 x90으로 표시되는 부피 분포의 10%, 50% 및 90%의 소형 값의 입자 크기가 자주 사용된다. x50은 중앙 입자 크기로도 알려져 있다. 기호 d는 입자 크기를 나타내는 데 널리 사용되므로, 기호 x는 기호 d로 대체될 수 있다.

**E-5 추가적인 안정성 테스트 방법**

| | |
|---|---|
| **외관** | 시각적 테스트 |
| **RP-HPLC-UV 방법 (분해 산물의 경우)** | 260nm 에서 UV 검출 및 외부 교정 기능을 갖춘 역상 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC). |
| 장비 | 항온식 칼럼 오븐, UV 검출기 또는 다이오드 어레이 검출기 및 크로마토그래피 데이터 시스템을 갖춘 고성능 액체 크로마토그래피 |
| 칼럼 | HPLC 칼럼 Poroshell 120 EC-C8, 2.7 µm, 150 × 4.6 mm. |
| 샘플 희석제 [Sol] | 아세토나이트릴/물/인산 50/50/0.35 |
| 산성화된 물 | 인산/물(7:1000(v:v)) |
| 샘플 준비 | 필요한 만큼의 캡슐을 산성화된 물이 담긴 볼륨 플라스크에 비웠다. 캡슐을 아세토나이트릴로 헹구고, 캡슐 셸을 포함하지 않는 용액을 볼륨 플라스크로 옮겼다. 볼륨 플라스크를 아세토나이트릴로 채워 60 µg/mL 의 실시예 2 또는 실시예 4 또는 비교예 14 용액을 생성하였다. |
| HPLC 조건 | |
| 용리액 | A) 55:45 $H_2O$: 0.3 % 인산을 포함하는 MeCN.<br>B) 5:95 $H_2O$: 0.3 % 인산을 포함하는 MeCN. |

[1471]

| | |
|---|---|
| 용리 | 구배 |

| 시간(분) | A% | B% |
|---|---|---|
| 0.0 | 100 | 0 |
| 12.0 | 100 | 0 |
| 32.0 | 0 | 100 |
| 35.0 | 0 | 100 |
| 35.1 | 100 | 0 |
| 42.0 | 100 | 0 |

| | |
|---|---|
| 크로마토그램 실행 시간 | 42 분 |
| 유속 | 1.5 mL/분 |
| 칼럼 오븐의 온도 | 35 ℃(± 2 ℃) |
| 검출 | 260nm 에서 분광 광도계로 |
| 주입 부피 | 100 μL |

**다형성 – X선 분말 회절**

| | |
|---|---|
| 방법의 원리 | 고체 형태의 식별은 'X선 분말 회절에 의한 결정질 및 부분 결정질 고체의 특성 규명'의 테스트 절차에 따라 수행된다. (Ph. Eur. 2.9.33). |
| 샘플 준비: | 정제 또는 분쇄된 정제를 두 개의 포일(예를 들어, 폴리아세테이트 포일) 사이에 얇은 층으로 넣었다. |
| 장비: | X 선 분말 회절계 |
| 발전기: | 40 kV / 40 mA |
| 검출기: | Mythen(PSD) |
| 방사선: | 게르마늄-단색화 $CuK_{\alpha 1}$-방사선 |
| 기법: | 투과 |
| 스캐닝 범위: | 5° ≤ 2Θ ≤ 30° |
| 보폭: | 0.1° |
| 측정 시간: | Mythen 60 초/단계(PSD 240 초/단계) |

[1472]

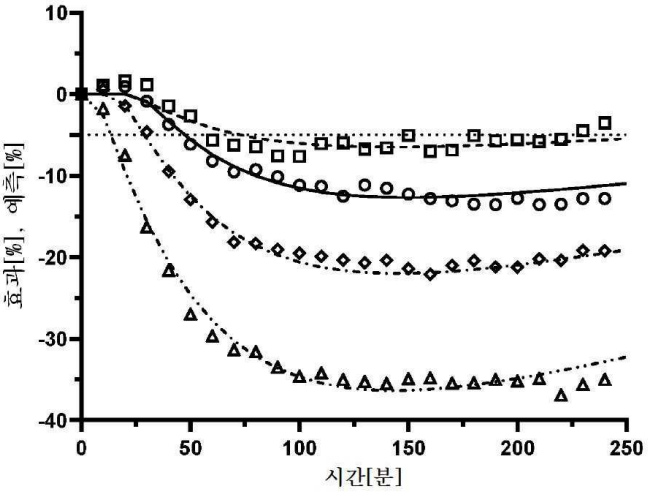
**E-6 완성된 건조 분말 블렌드에서 API 및 락토스 입자의 입자 분포 및 크기를 특성 규명하기 위한 추가적인 방법**

| | |
|---|---|
| 방법의 원리 | 분말 블렌드 구성 요소의 화학적 특성을 식별하는 동시에 복합 분말 샘플의 형태/입자 크기 및 수를 분석하는 자동화된 광학 및 라만 현미경 통합 시스템이다. |
| 장비: | Malvern Morphologi 4-ID |
| 건식 분산(예시적인 설정): | 부피: 5 $mm^3$<br>압력: 3 bar<br>분산 시간: 3 ms<br>침전 시간: 60 초 |
| 형태(예시적인 설정): | 광원: Diascopic<br>대물렌즈(배율) x50<br>스캔 영역 784 $mm^2$ |
| 라만(예시적인 설정): | 획득 시간: 15 초<br>스펙트럼 마스킹: 0.520 $cm^{-1}$ 및 790 – 1740 $cm^{-1}$ 영역 |

[1473]

## 도면

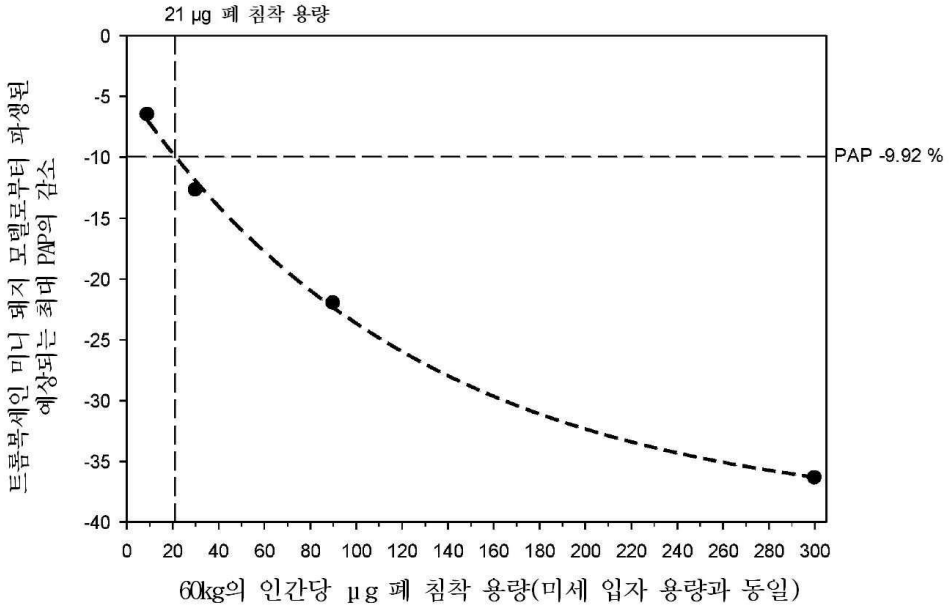
### 도면1




| 관찰 | | 예측 |
|---|---|---|
| □ | 0.15μg/kg | 0.15 μg/kg |
| ○ | 0.5μg/kg | 0.5 μg/kg |
| ◇ | 1.5μg/kg | 1.5 μg/kg |
| △ | 5μg/kg | 5 μg/kg |

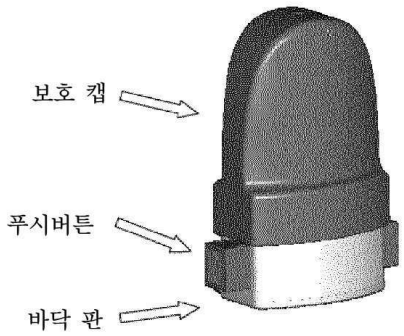
도 1: 미니 돼지에게 0.15 μg/kg, 0.5 μg/kg, 1.5 μg/kg 및 5 μg/kg(폐 침착 용량으로 표시되는 용량)의 비교예 11의 투여(액체 에어로졸로서 7분 흡입) 후 관찰되고(기호) 피팅된(실선) 폐동맥압(=PAP) 변화. 5%의 관련 PAP의 감소는 점선으로 표시됨.

도면2



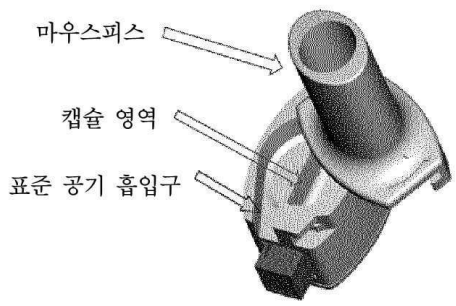

도 2: 단백질 결합의 종간 차이를 고려하지 않고 마취된 트롬복세인 미니 돼지 모델의 결과에 기초하여 상응하는 폐 침착 용량(FPD)에서 60kg 인간에 대해 예상되는 최대 PAP의 감소

도면3a



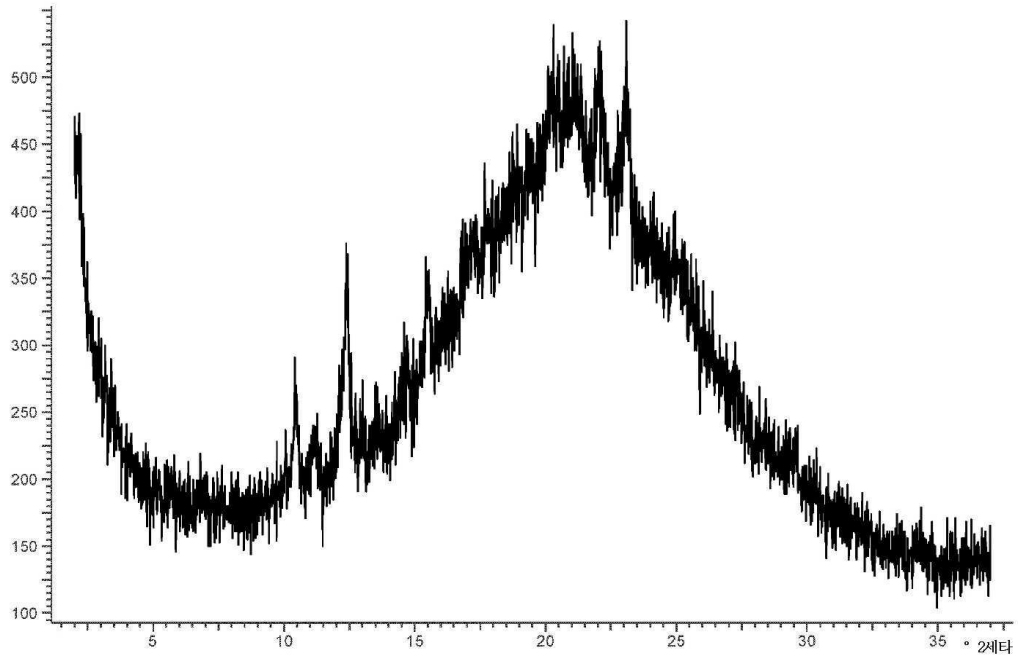

도 3a: 캡슐 기반 단일 단위 용량 흡입기

도면3b



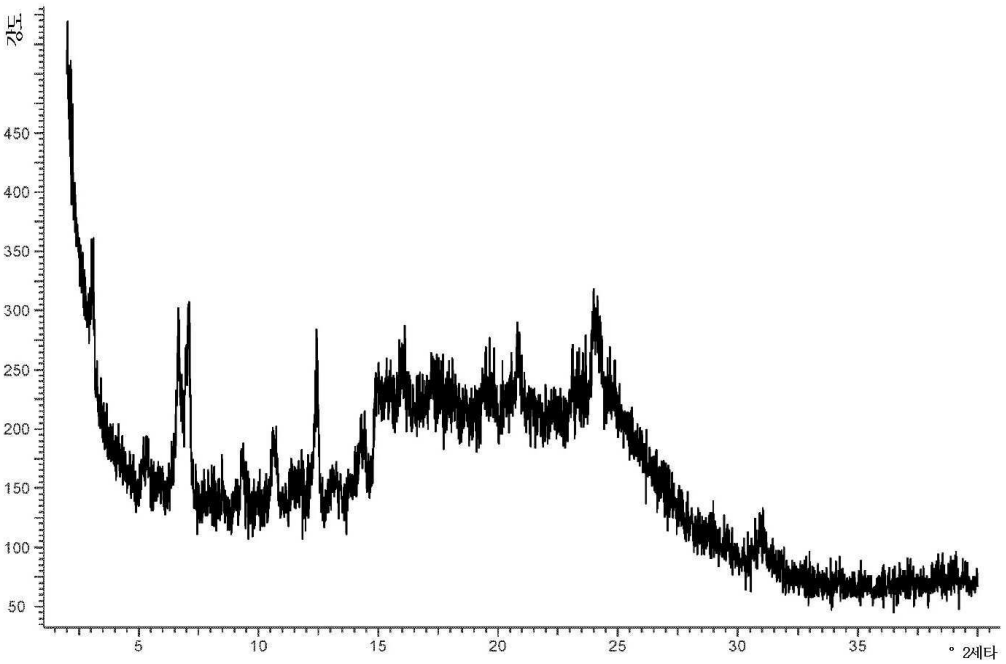

도 3b: 캡슐 기반 단일 단위 용량 흡입기

도면4



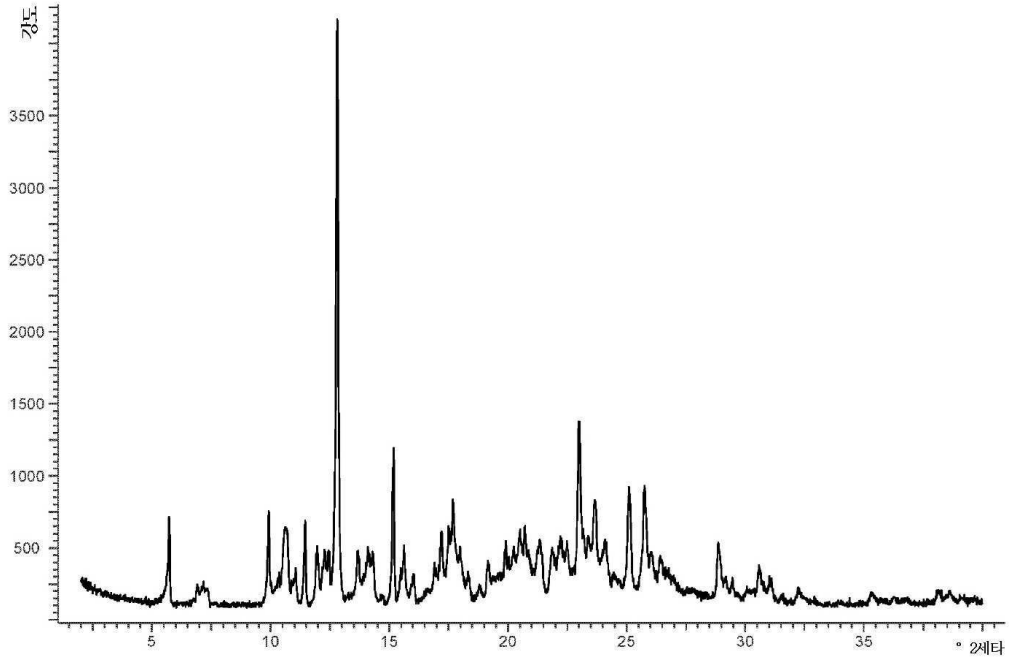

도 4: L-아르기닌을 사용한 염 스크리닝 실험을 기반으로 한 비정질 잔류물의 X선 분말 회절도

도면5



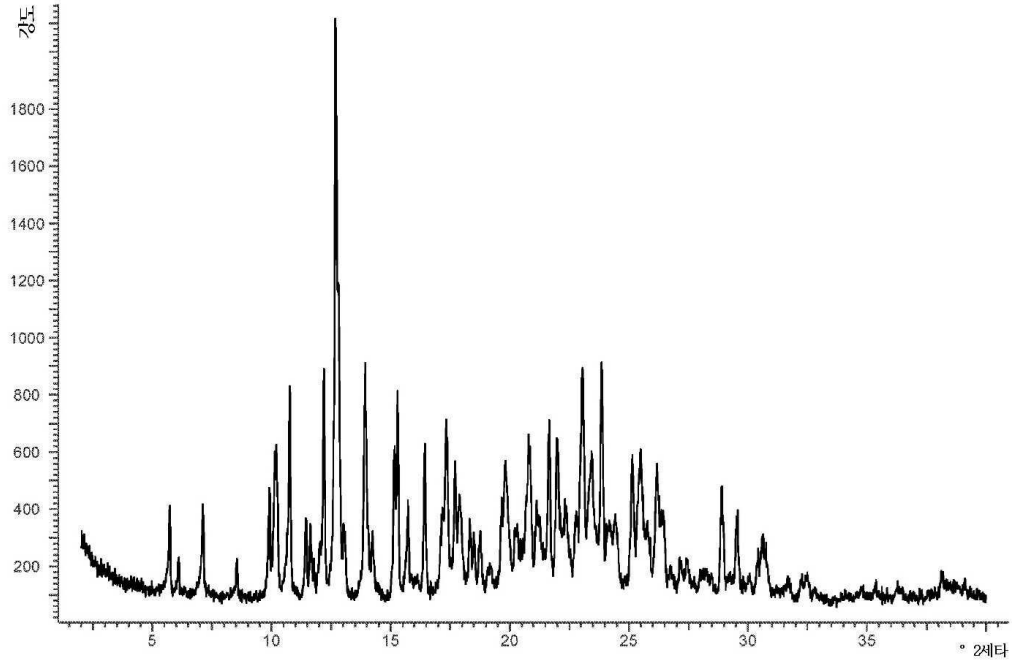

도 5: 실시예 6a의 반수화물의 X선 분말 회절도

도면6



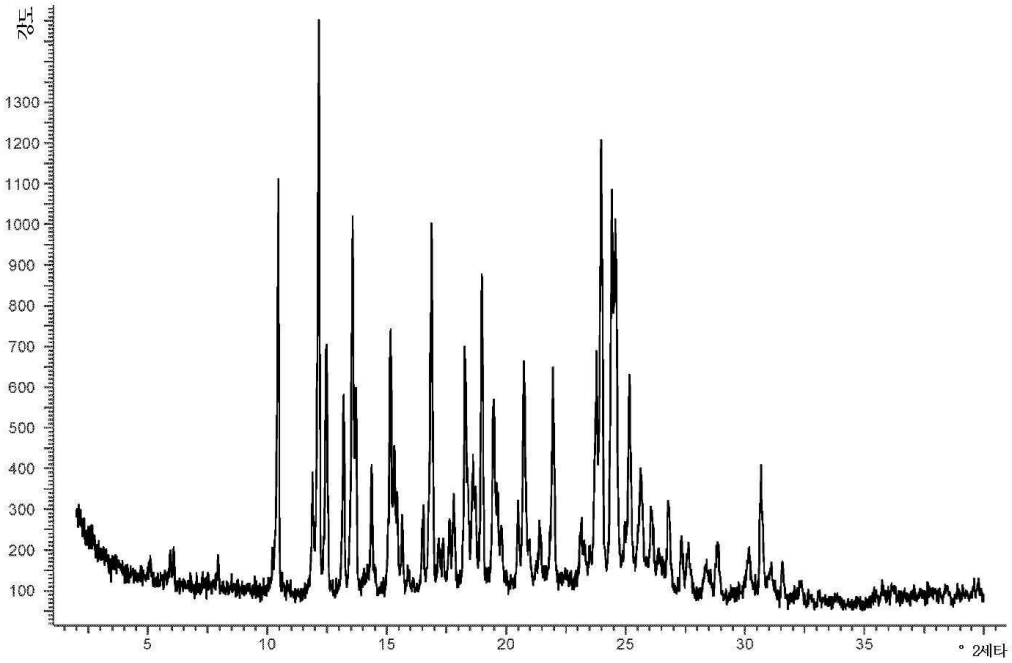

도 6: 실시예 6b의 일수화물 I의 X선 분말 회절도

도면7



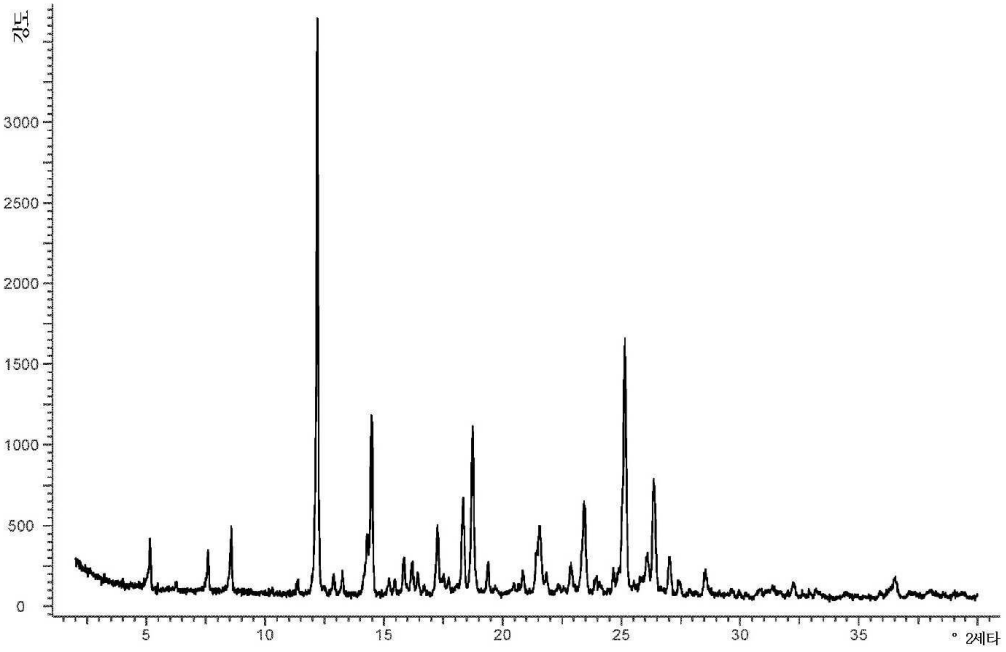

도 7: 실시예 6c의 일수화물 II의 X선 분말 회절도

도면8



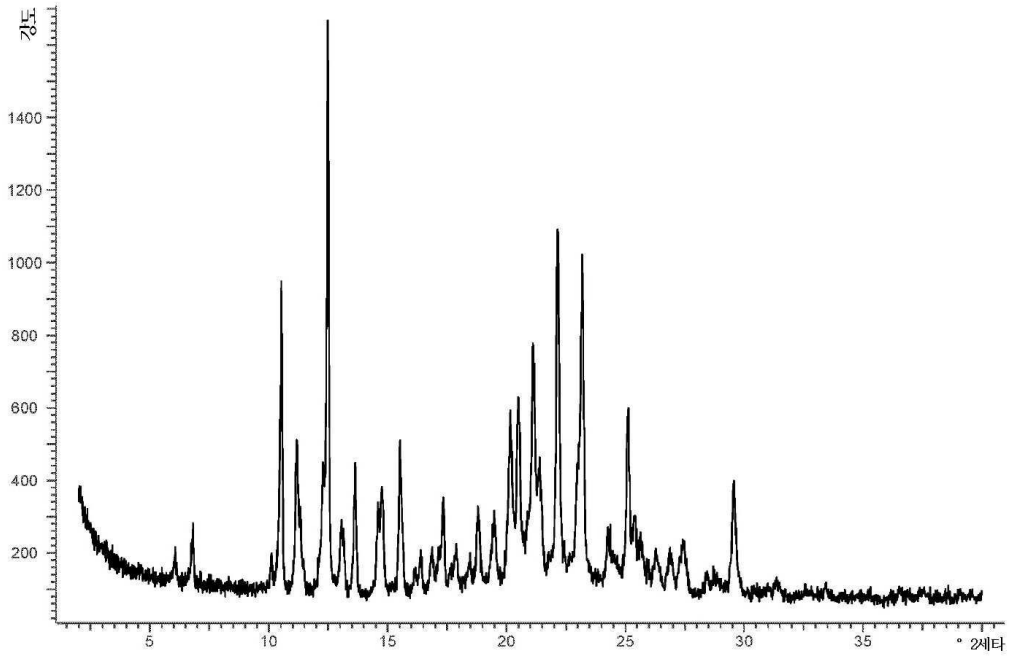

도 8: 실시예 6d의 1.25-수화물의 X선 분말 회절도

도면9



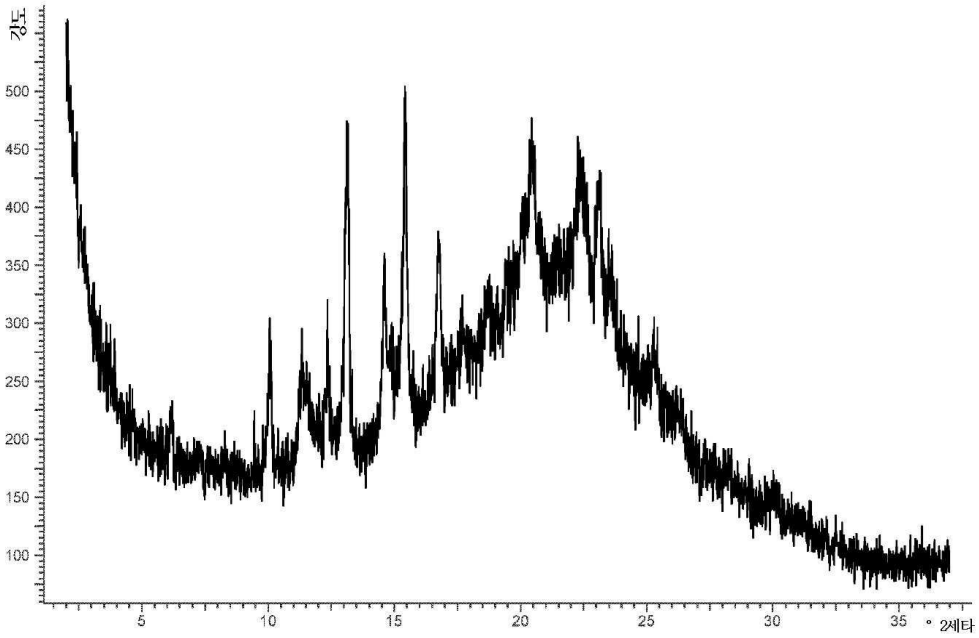

도 9: 실시예 6e의 세스퀴수화물의 X선 분말 회절도

도면10



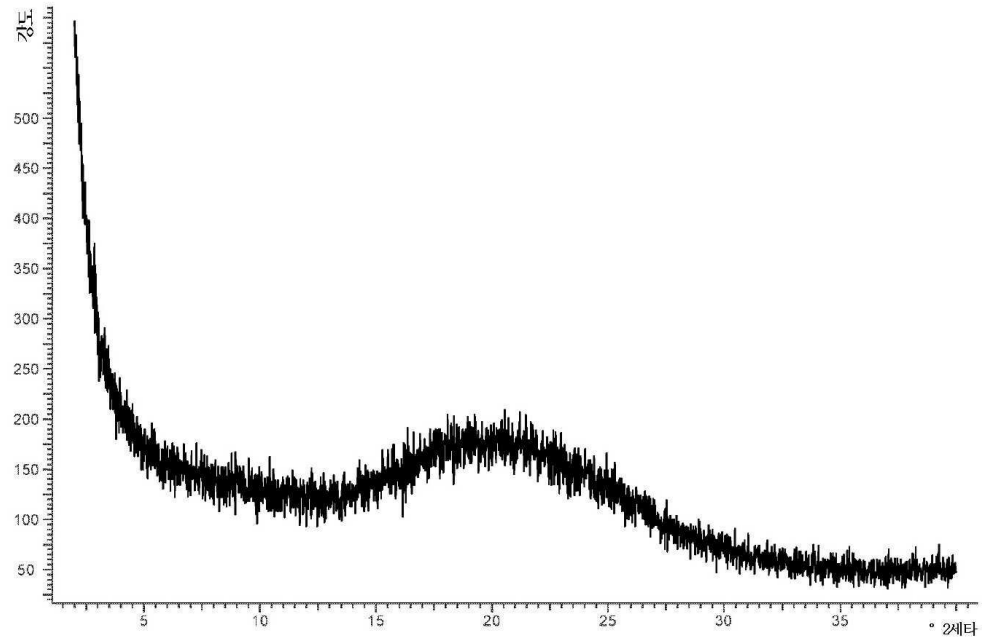

도 10: 실시예 6f의 이수화물의 X선 분말 회절도

도면10a



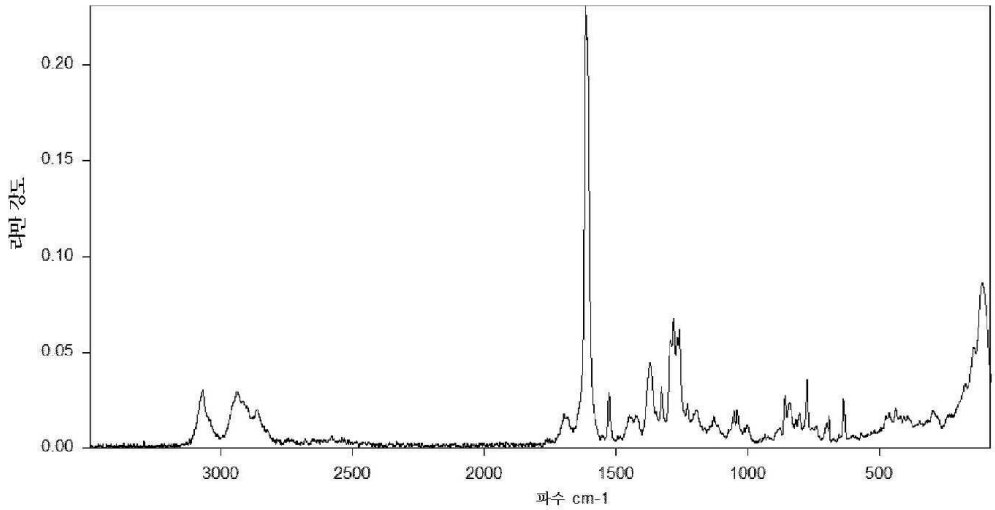

도 10a. 건조 후 실시예 6f의 X선 분말 회절도

도면11



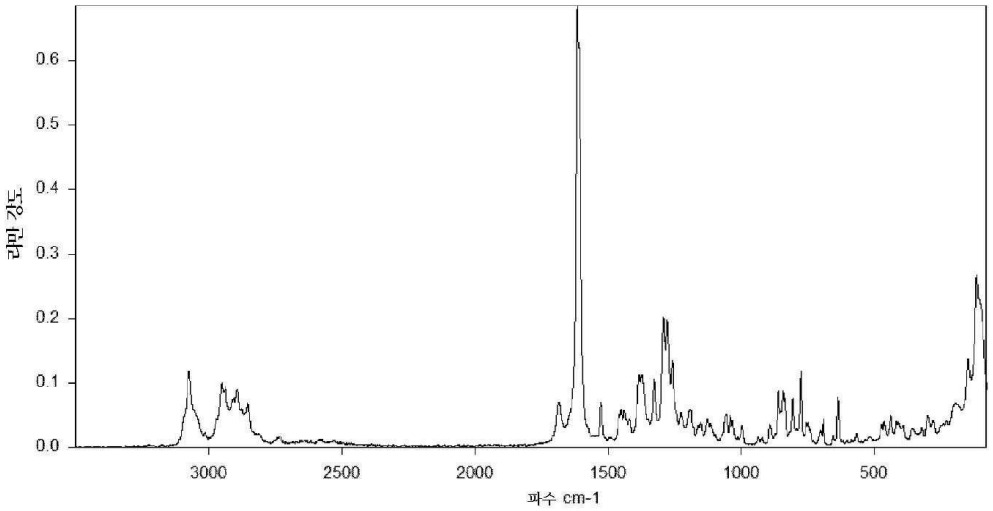

도 11: 실시예 6g의 비정질 형태의 X선 분말 회절도

도면12



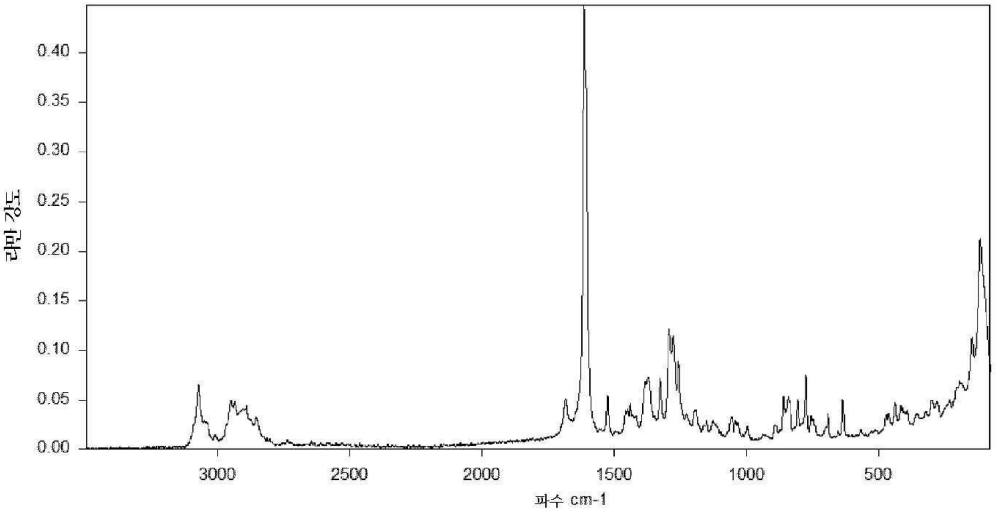

도 12: 실시예 6a의 반수화물의 라만 스펙트럼

도면13



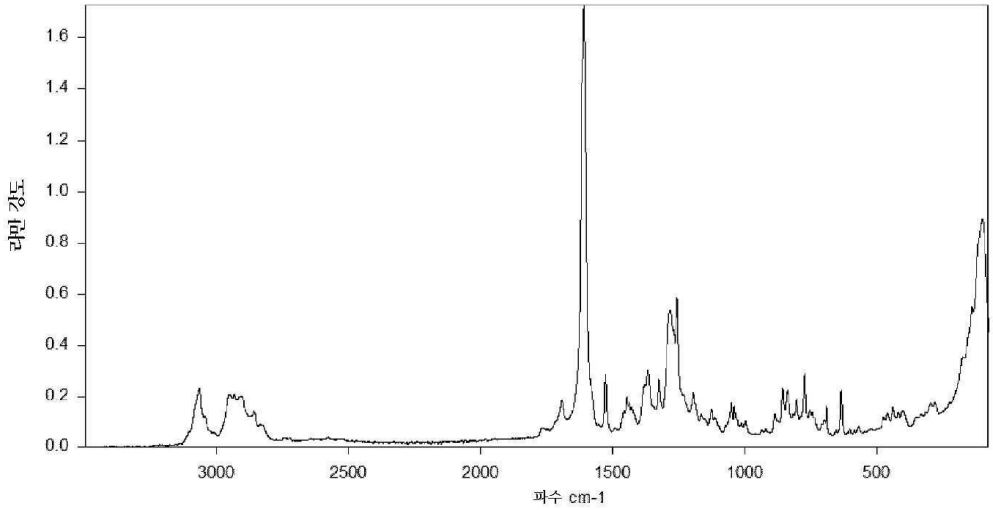

도 13: 실시예 6b의 일수화물 I의 라만 스펙트럼

도면14



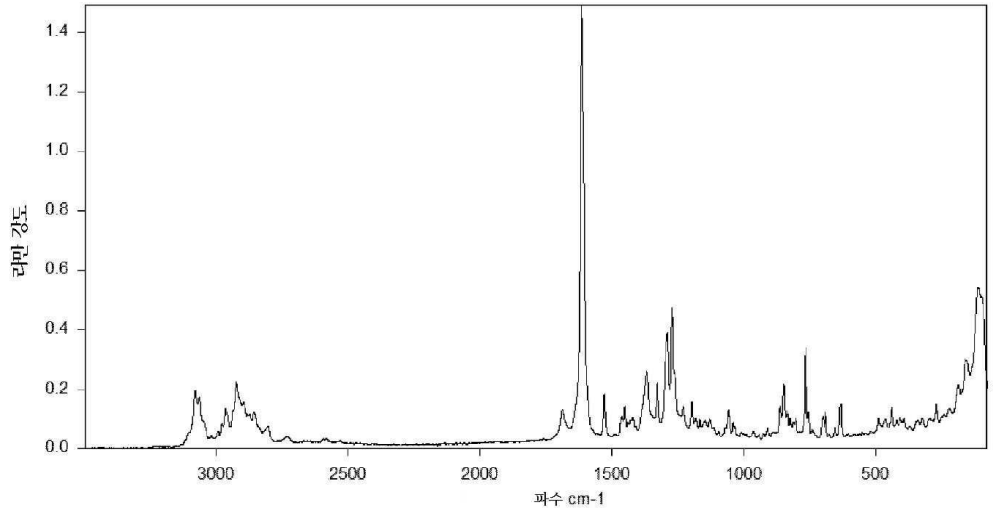

도 14: 실시예 6c의 일수화물 II의 라만 스펙트럼

도면15



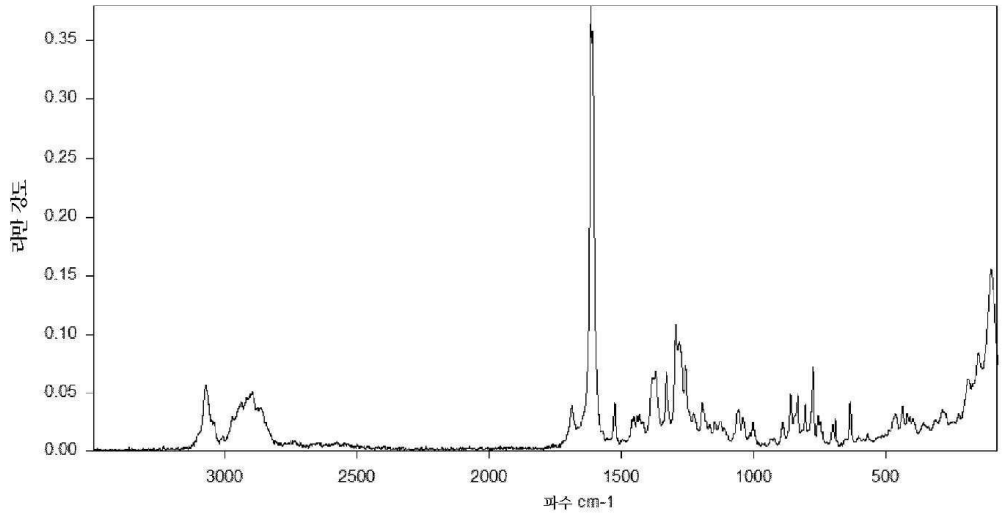

도 15: 실시예 6d의 1.25-수화물의 라만 스펙트럼

도면16



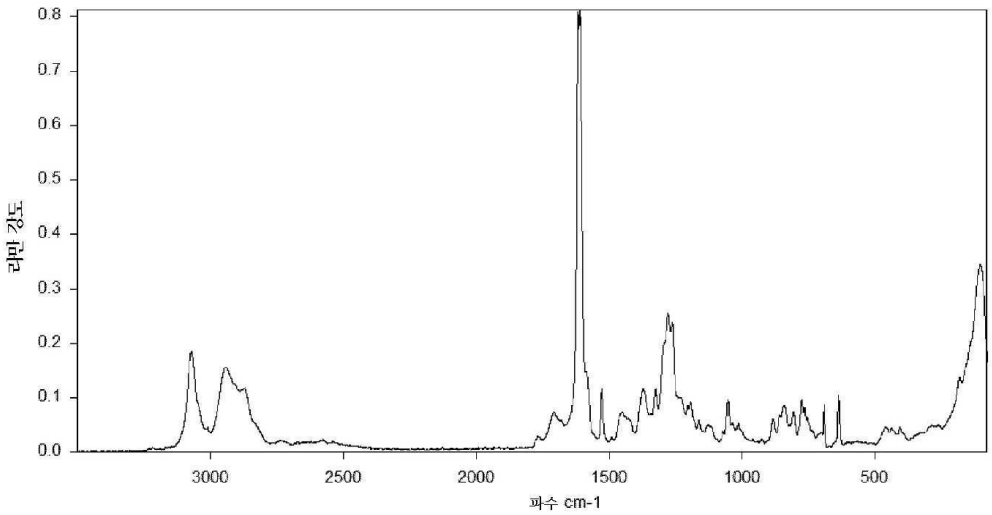

도 16: 실시예 6e의 세스퀴수화물의 라만 스펙트럼

도면17



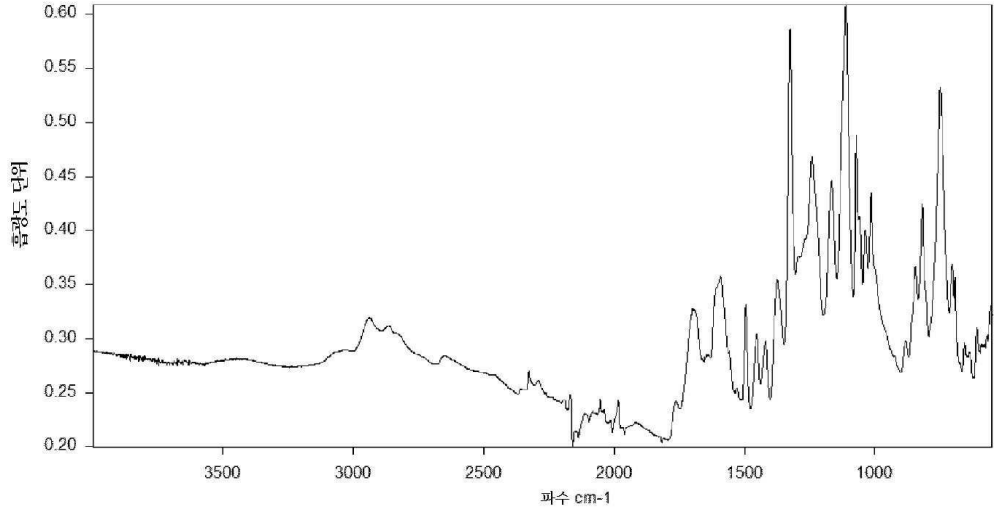

도 17: 실시예 6f의 이수화물의 라만 스펙트럼

도면18



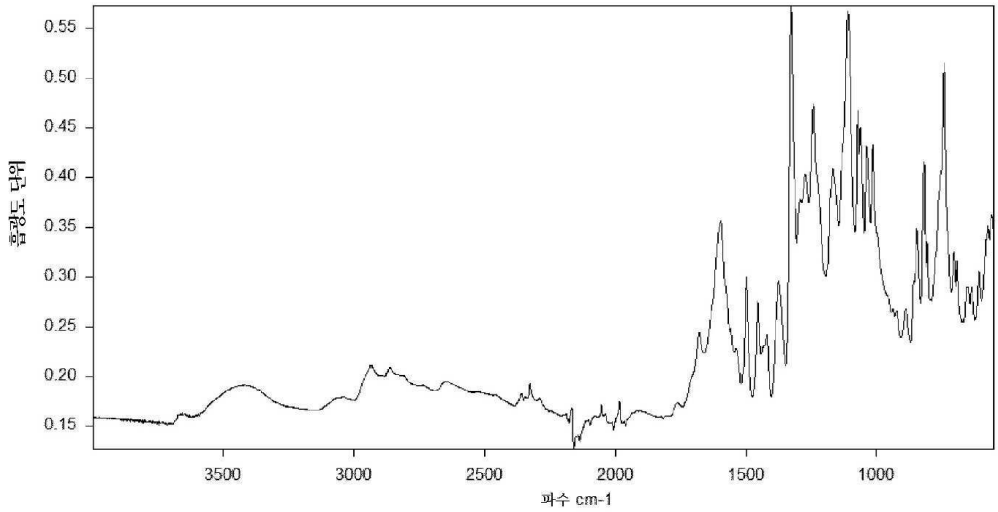

도 18: 실시예 6g의 비정질 형태의 라만 스펙트럼

도면19



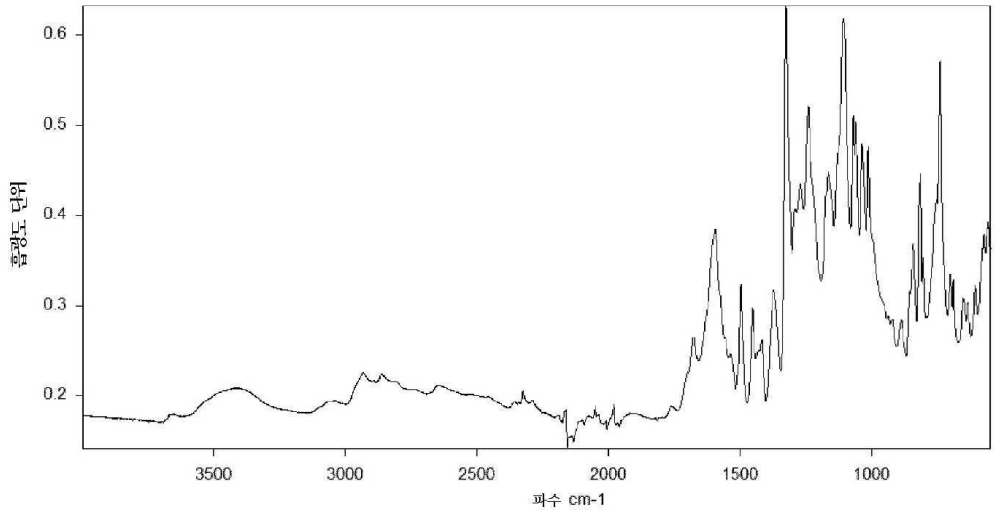

도 19: 실시예 6a의 반수화물의 IR 스펙트럼

도면20



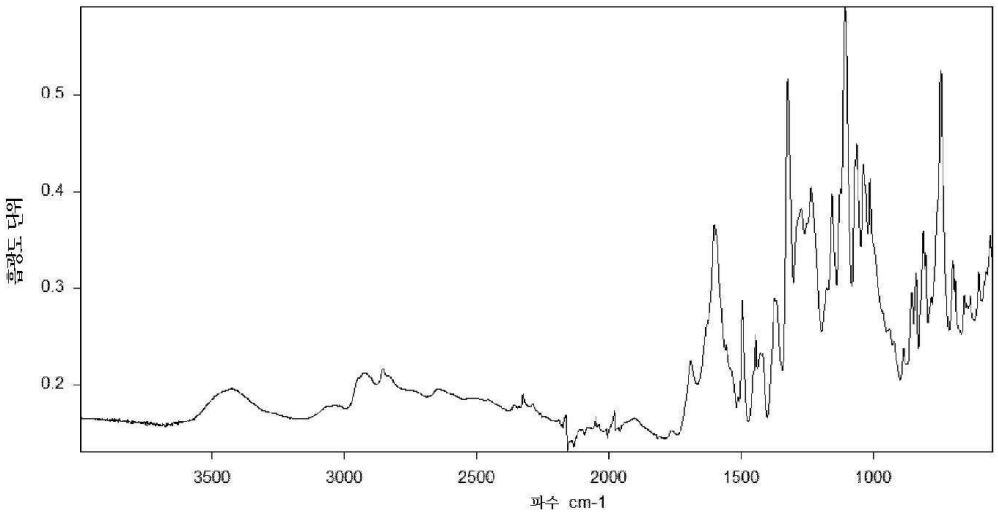

도 20: 실시예 6b의 일수화물 I의 IR 스펙트럼

도면21



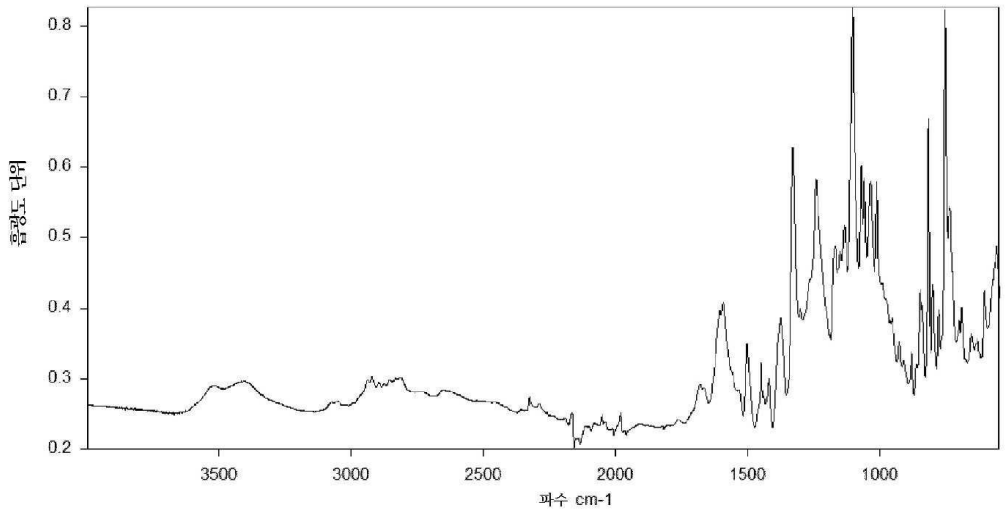

도 21: 실시예 6c의 일수화물 II의 IR 스펙트럼

도면22



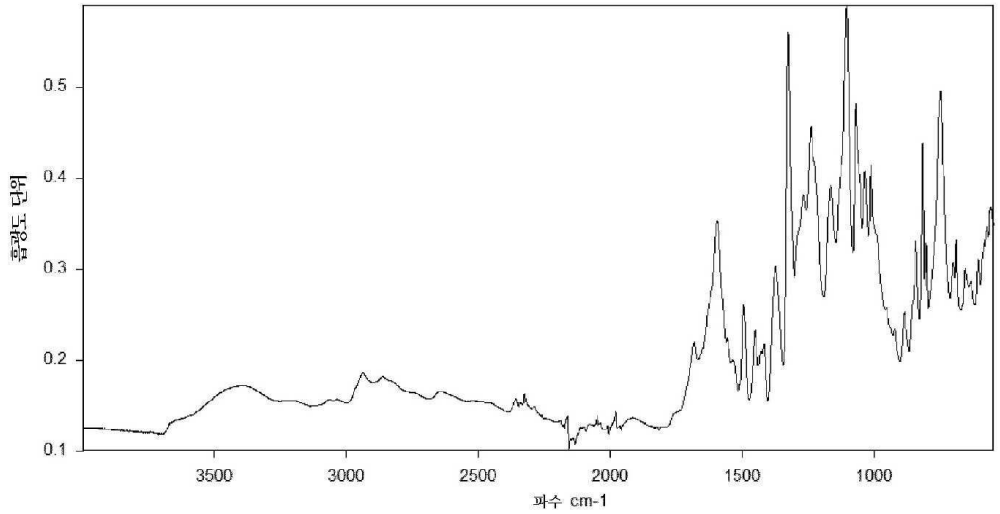

도 22: 실시예 6d의 1.25-수화물의 IR 스펙트럼

도면23



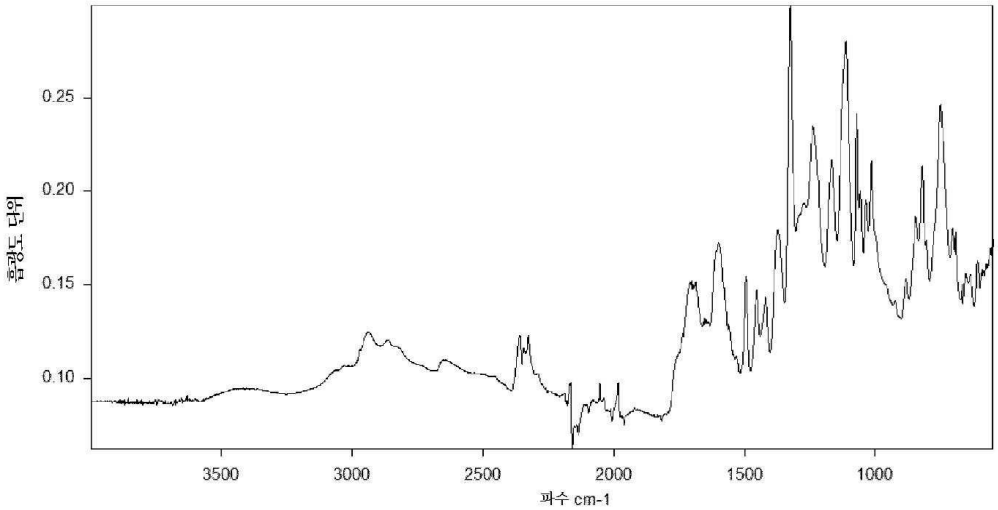

도 23: 실시예 6e의 세스퀴수화물의 IR 스펙트럼

도면24



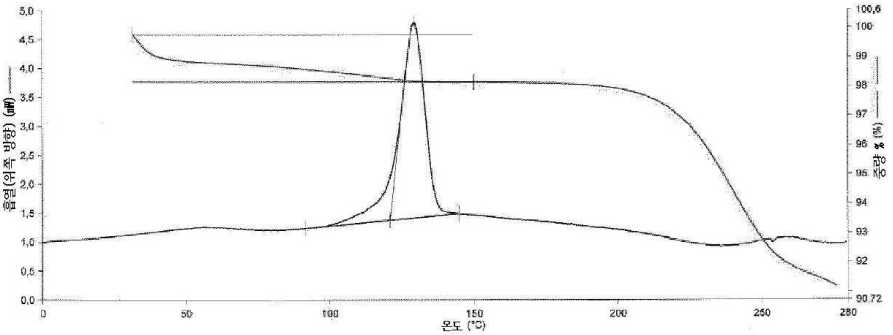

도 24: 실시예 6f의 이수화물의 IR 스펙트럼

도면25



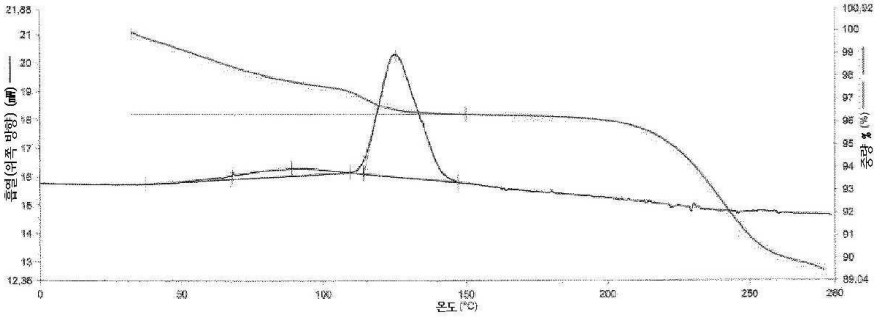

도 25: 실시예 6g의 비정질 형태의 IR 스펙트럼

도면26



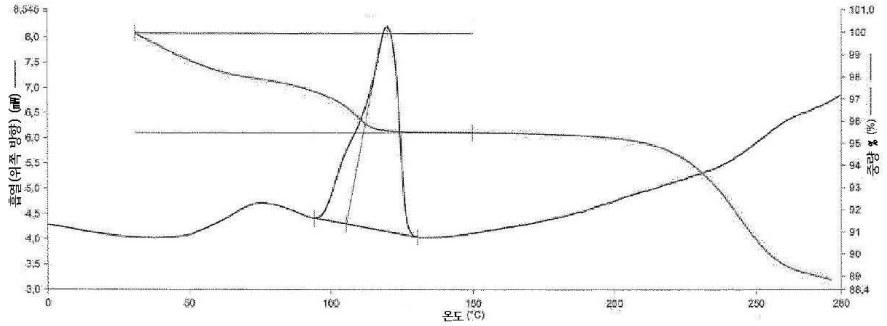

도 26: 실시예 6a의 반수화물의 DSC- 및 TGA-써모그램

도면27



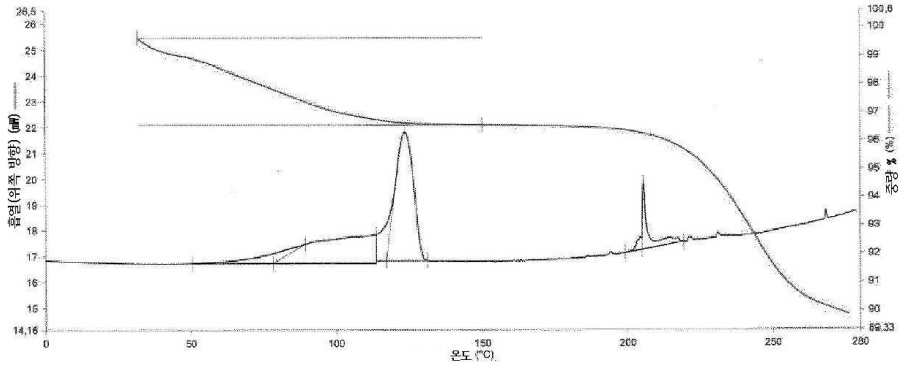

도 27: 실시예 6b의 일수화물 I의 DSC- 및 TGA-써모그램

도면28



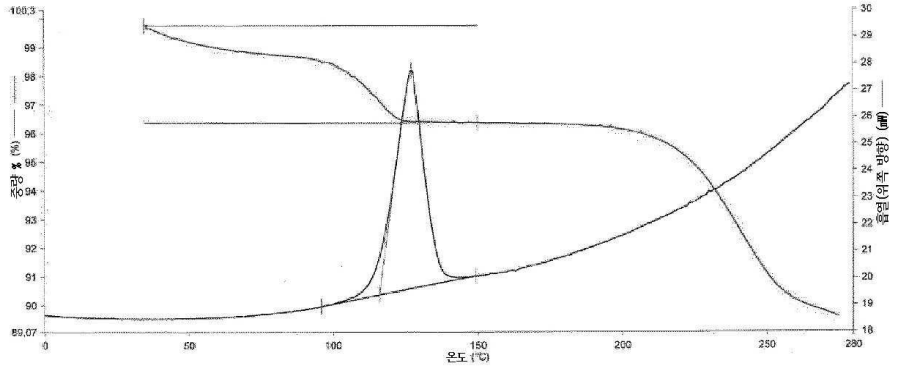

도 28: 실시예 6c의 일수화물 II의 DSC- 및 TGA-써모그램

도면29



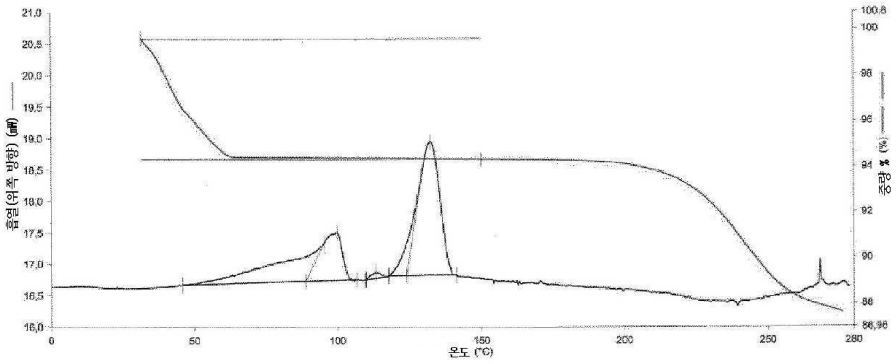

도 29: 실시예 6d의 1.25-수화물의 DSC- 및 TGA-써모그램

도면30



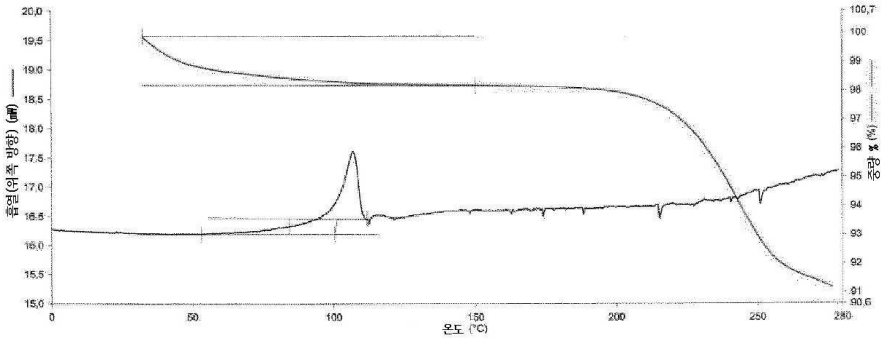

도 30: 실시예 6e의 세스퀴수화물의 DSC- 및 TGA-써모그램

도면31



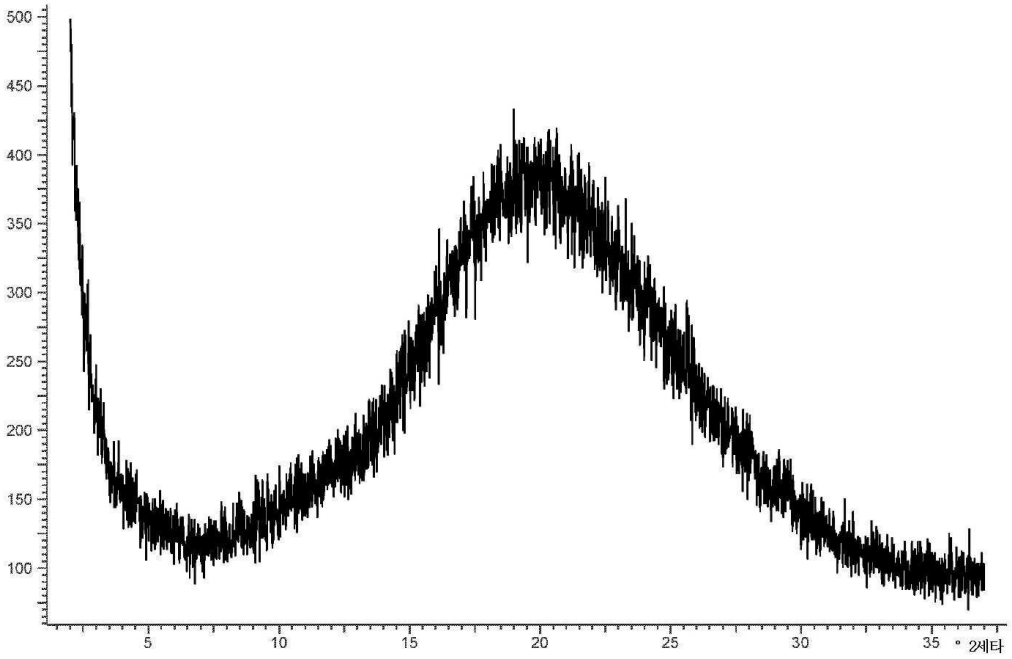

도 31: 실시예 6f의 이수화물의 DSC- 및 TGA-써모그램

도면32



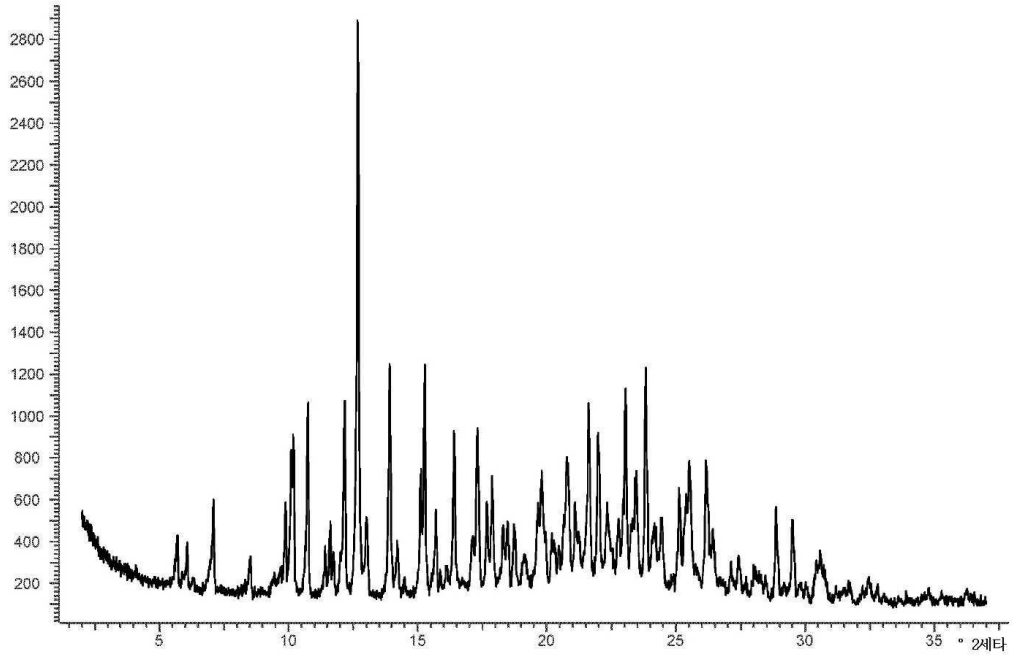

도 32: 실시예 6g의 비정질 형태의 DSC- 및 TGA-써모그램

도면33



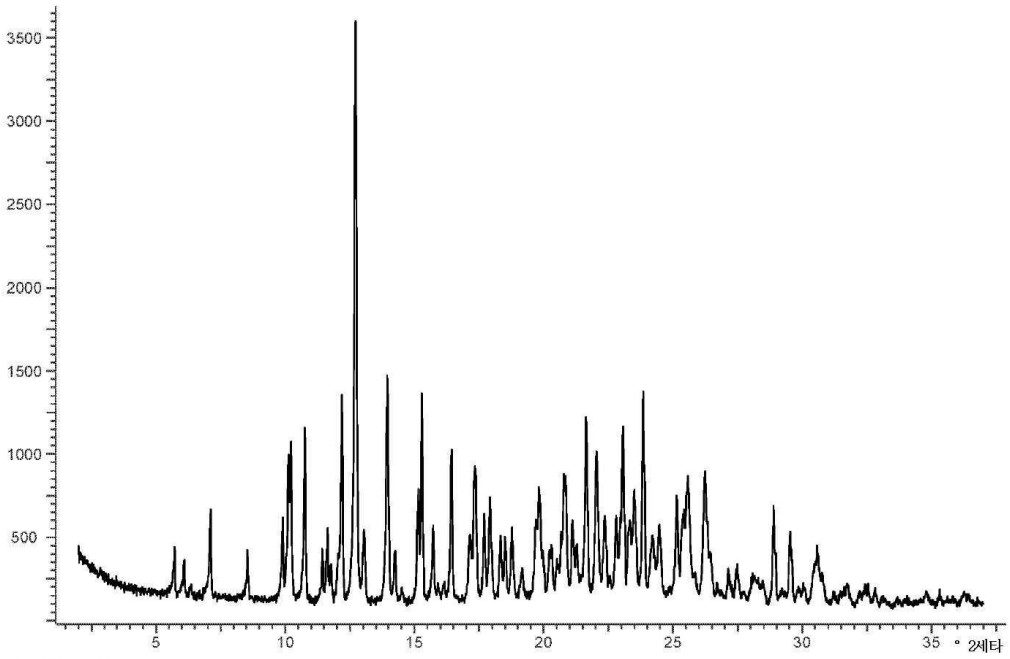

도 33: 비교예 11의 비정질 형태의 X선 분말 회절도

도면34



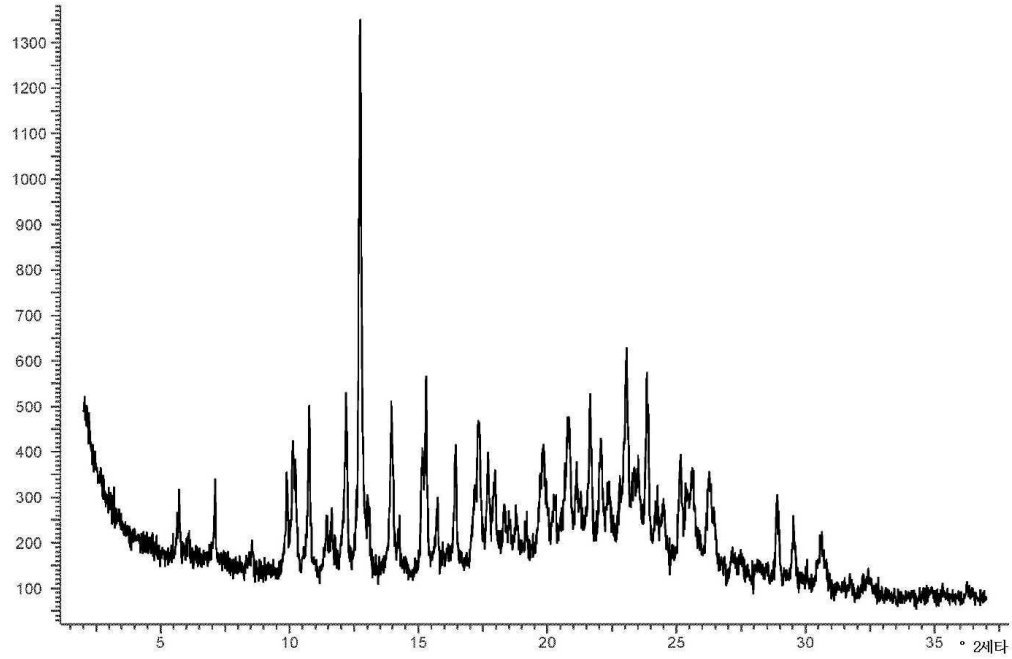

도 34: 실시예 1의 일수화물 II의 X선 분말 회절도

도면35



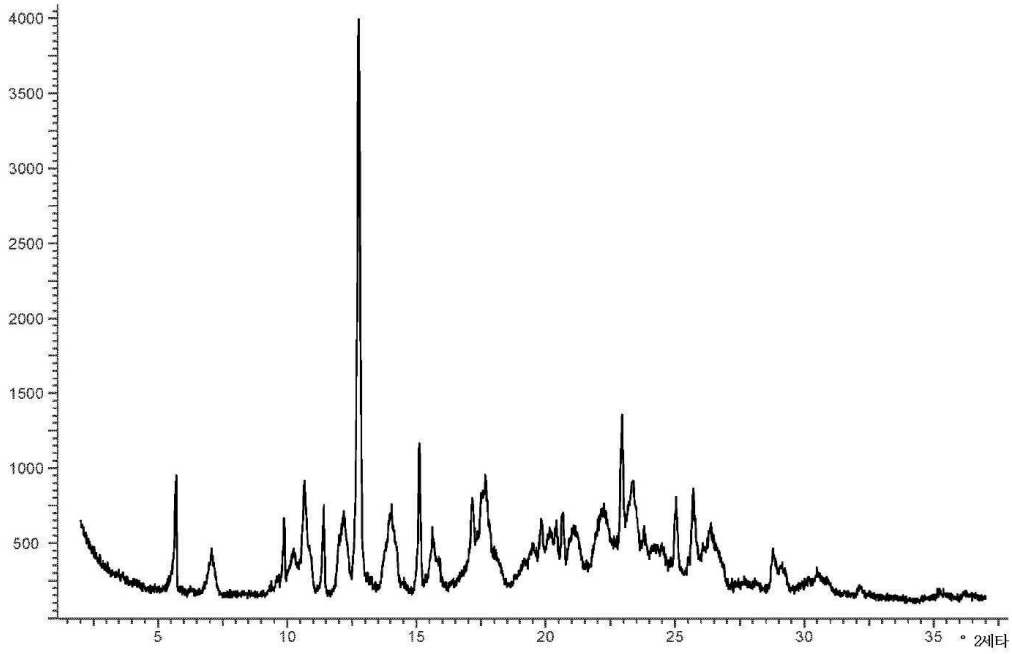

도 35: 미분화 전 실시예 2의 일수화물 II의 X선 분말 회절도

도면36



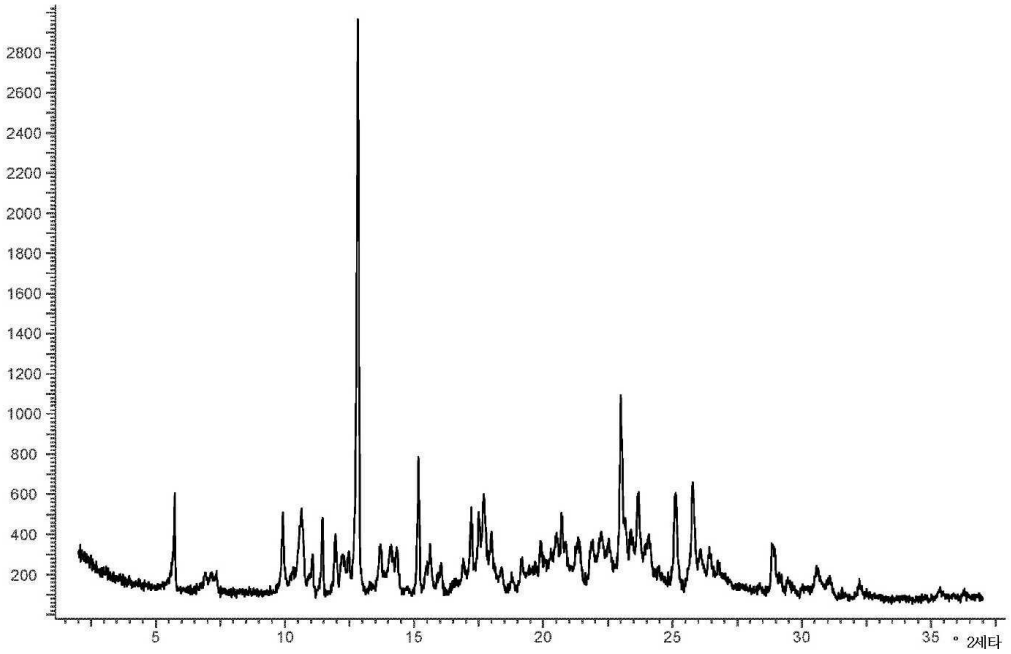

도 36: 미분화 후 실시예 2의 일수화물 II(부분적 비정질화)의 X선 분말 회절도

도면37



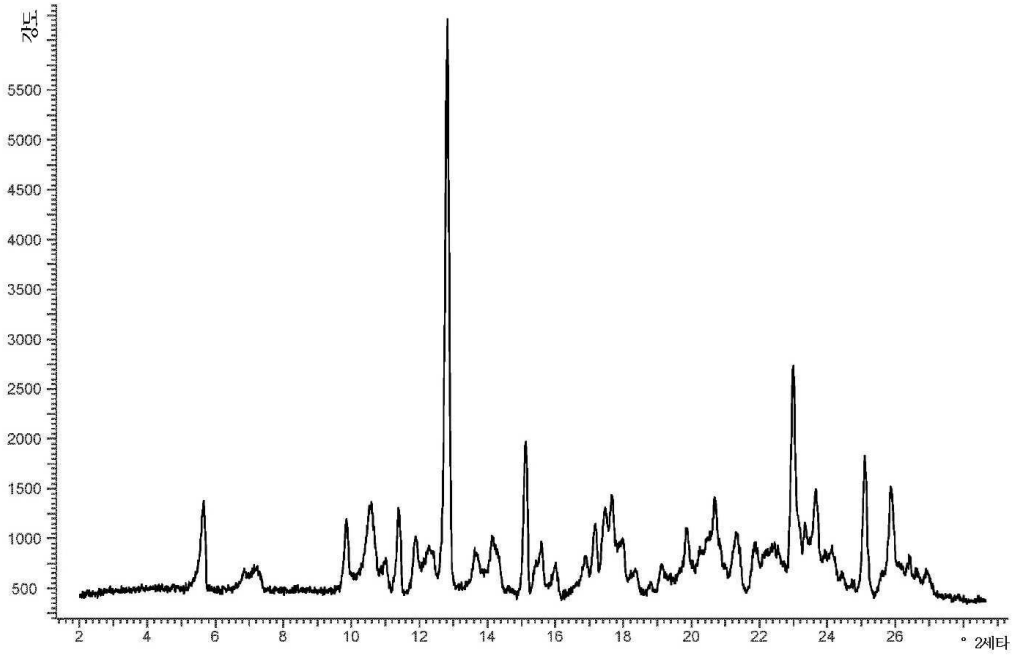

도 37: 실시예 3의 일수화물 I의 X선 분말 회절도

도면38



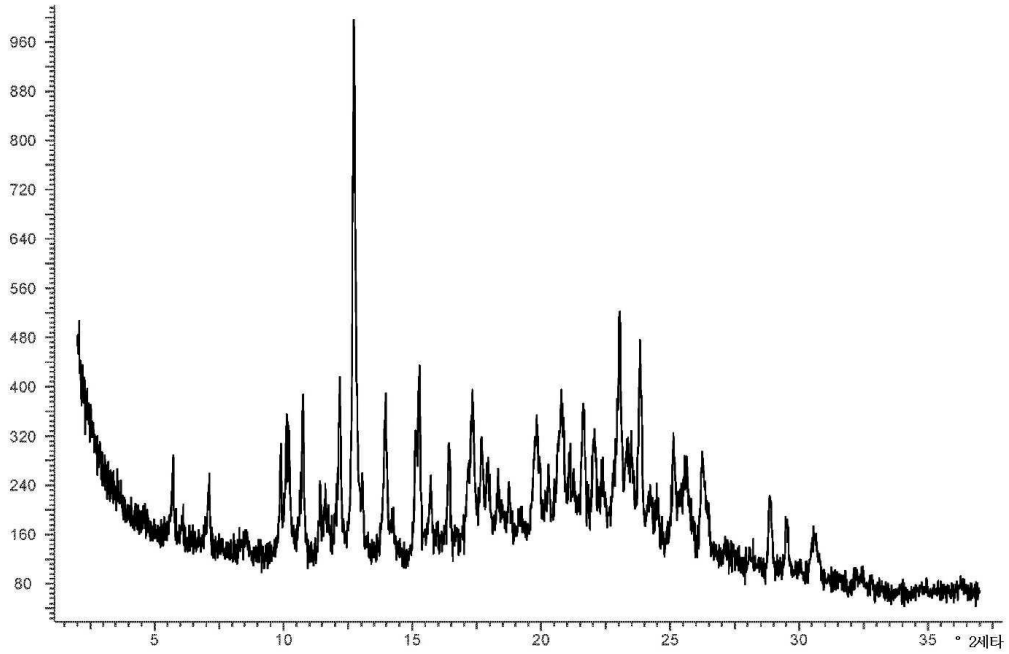

도 38: 실시예 4의 일수화물 I의 X선 분말 회절도

도면39



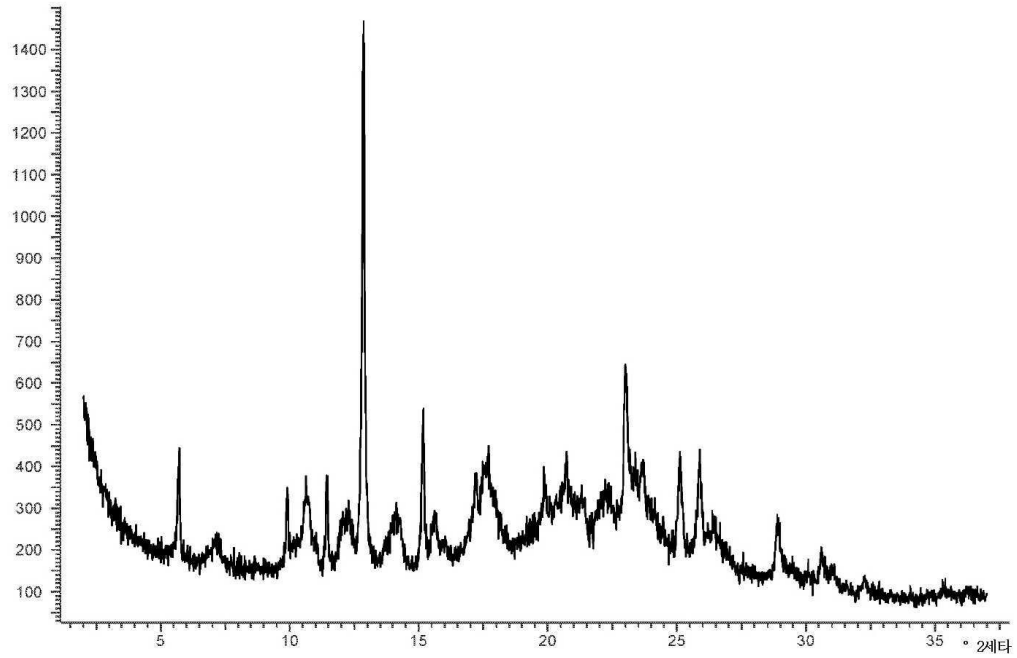

도 39: 실시예 5의 일수화물 I의 X선 분말 회절도

도면40



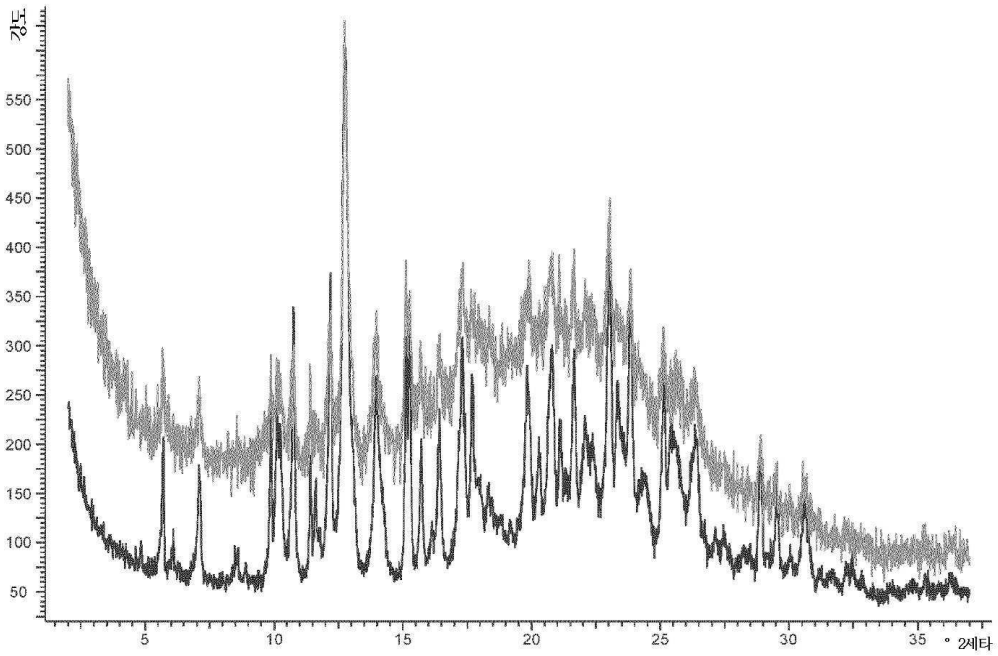

도 40: 실시예 7의 X선 분말 회절도(보관 안정성): 보관 안정성을 위한 출발 물질, 일수화물 II

도면41



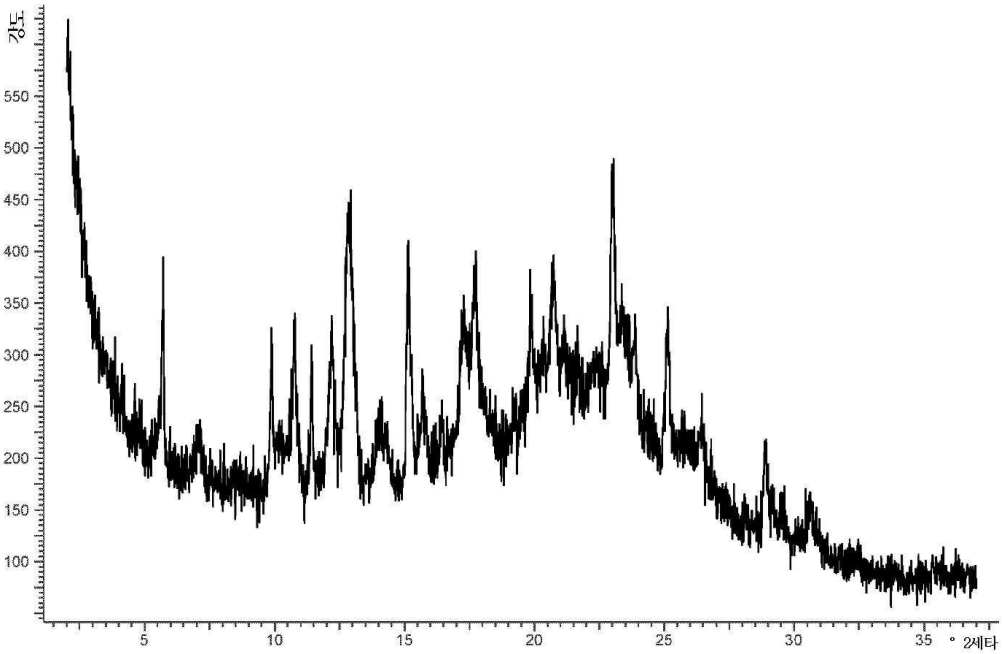

도 41: 실시예 7b의 X선 분말 회절도(보관 안정성): 폴리에틸렌 중 25℃ 및 60% 상대 습도에서 1개월 보관 안정성 테스트 후 물질, 일수화물 I

도면42



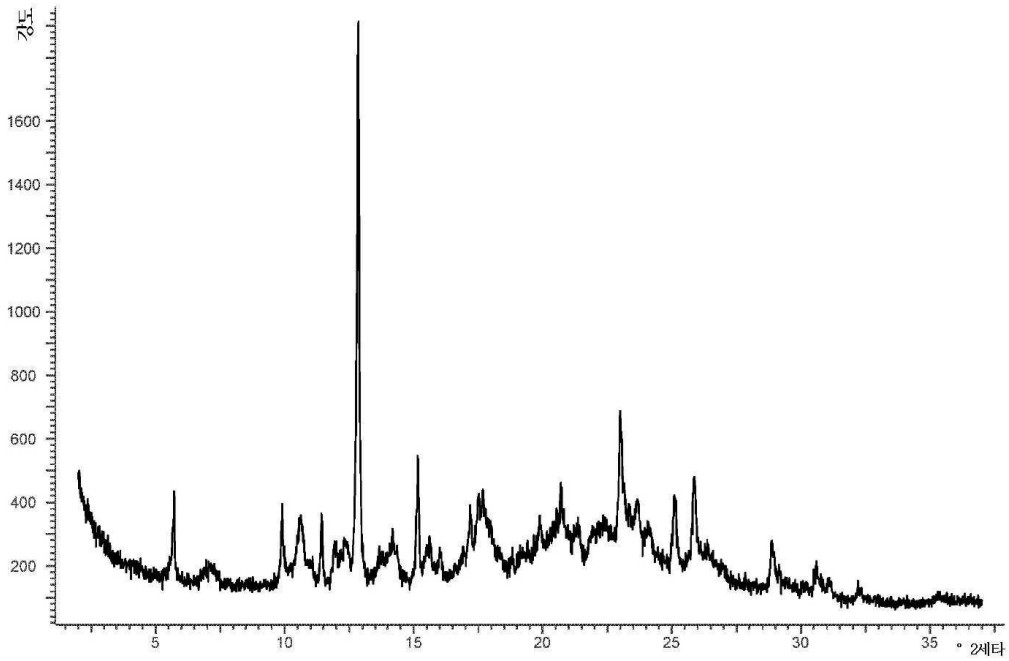

도 42: 실시예 8b의 X선 분말 회절도의 중첩(미분화): 출발 물질(일수화물 II)(기준선) 및 미분화 후 물질(비정질 양의 일수화물 II, PTFE 코팅된 제트 밀, 25℃)(상단의 선)

도면43



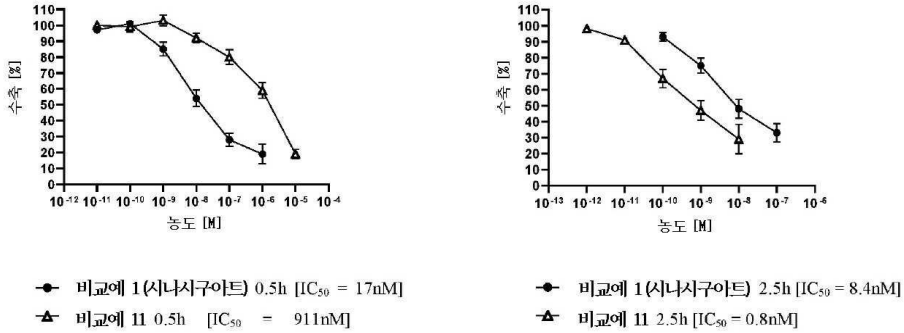

도 43: 실시예 8a의 X선 분말 회절도: 미분화 후 물질(비정질 양의 일수화물 I, VA 제트 밀, 25℃)

도면44



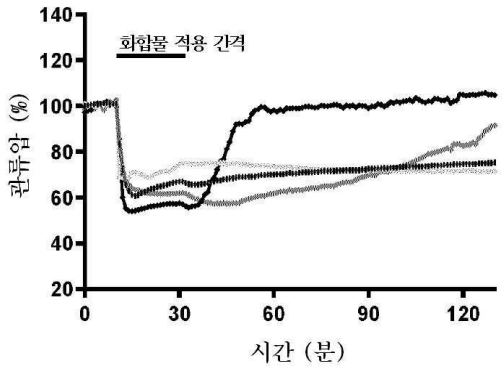

도 44: X선 분말 회절도(실시예 8e): 미분화 후(일수화물 I)

도면45




도 45a + 45b: 토끼 복재 동맥의 PE 유도성 수축에 대한 비교예 1(시나시구아트)과 비교한 비교예 11이 효과(0.5시간(왼쪽) 대 2.5시간(오른쪽) 인큐베이션). 데이터는 평균 +/- SEM으로 표시된다.

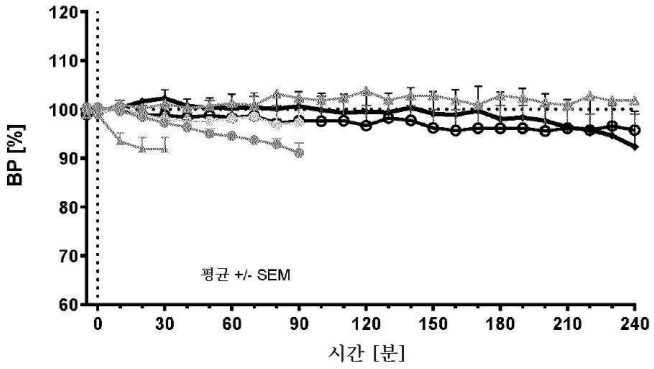
도면46




비교예 11
비교예 2(리오시구아트)
비교예 1(시나시구아트)
비교예 3

도 46: 단리된 Langendorff 관류 래트 심장의 관상동맥 흐름 및 이의 워시 아웃에 대한 비교예 11(300 nmol/l), 비교예 2(100 nmol/l; 리오시구아트), 비교예 1(100 nmol/l; 시나시구아트) 및 비교예 3(100 nmol/l)의 효과. 데이터는 평균으로만 표시된다.

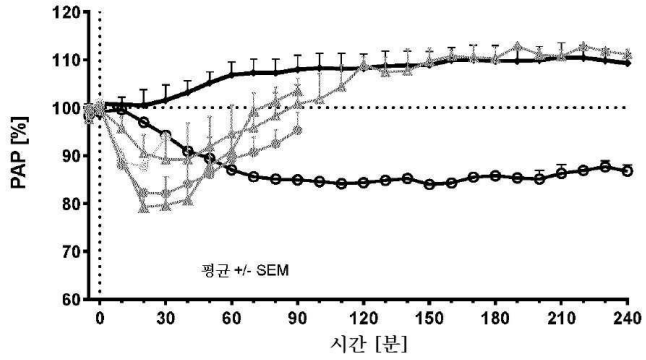
도면47




비히클 (n=4)
비교예 11 (30 μg/kg (n=2))
비교예 2(리오시구아트 100 μg/kg (n=2))
비교예 1(시나시구아트 3 μg/kg (n=2))
비교예 1(시나시구아트 10 μg/kg (n=2))
비교예 3 (30 μg/kg (n=2))

도 47: 미니 돼지에서 트롬복세인 유사체 U46619 유발 PAH하에 흡입 적용 후 BP 대 기준선의 변화%(분무 시작 전 5분 간격)에 대한 비히클 용액, 비교예 11(30 μg/kg), 비교예 1(시나시구아트; 3 μg/kg 및 10 μg/kg), 비교예 2(리오시구아트; 100 μg/kg) 및 비교예 3(30 μg/kg)의 효과. 데이터는 평균 ± SEM이다.

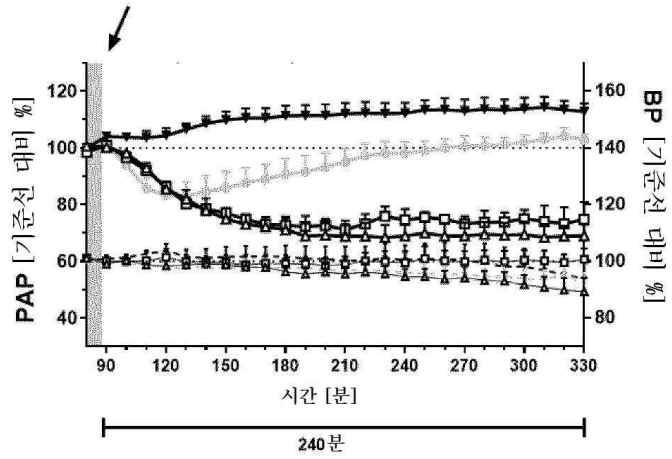
도면48




비히클 (n=4)
비교예 11 (30 μg/kg (n=2))
비교예 2(리오시구아트 100 μg/kg (n=2))
비교예 1(시나시구아트 3 μg/kg (n=2))
비교예 1(시나시구아트 10 μg/kg (n=2))
비교예 3 (30 μg/kg (n=2))

도 48: 미니 돼지에서 트롬복세인 유사체 U46619 유발 PAH하에 흡입 적용 후 PAP 대 기준선의 변화%(분무 시작 전 5분 간격)에 대한 비히클 용액, 비교예 11(30 μg/kg), 비교예 1(시나시구아트; 3 μg/kg 및 10 μg/kg), 비교예 2(리오시구아트; 100 μg/kg) 및 비교예 3(30 μg/kg)의 효과. 데이터는 평균 ± SEM이다.

도면49




비히클(n=4) 또는 비교예 11(n=3) 또는 비교예 5(n=3) 또는 비교예 4(n=3)의 5분 내지 7분 흡입

PAP 비히클

PAP 비교예 5 100 μg/kg

PAP 비교예 4 100 μg/kg

PAP 비교예 11 100 μg/kg

BP 비히클

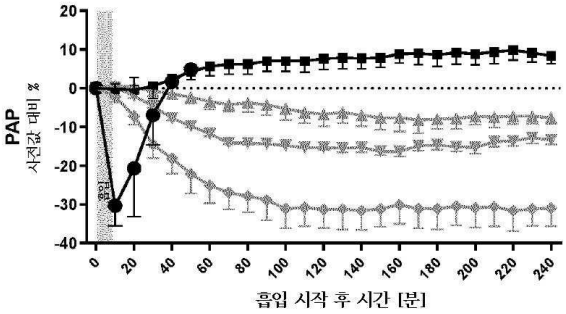
BP 비교예 5 100 μg/kg

BP 비교예 4 100 μg/kg

BP 비교예 11 100 μg/kg

도 49: 미니 돼지에서 트롬복세인 유사체 U46619 유발 PAH하에 흡입 적용 후 PAP 및 BP 대 기준선의 변화%(분무 시작 전 5분 간격)에 대한 비히클 용액, 비교예 11, 비교예 4 및 비교예 5(100 μg/kg의 공칭 용량의 모든 화합물)의 효과. 데이터는 평균 ± SEM이다. 분무 간격은 모든 화합물에 대해 5분 내지 7분이 걸렸다(노란색 막대).

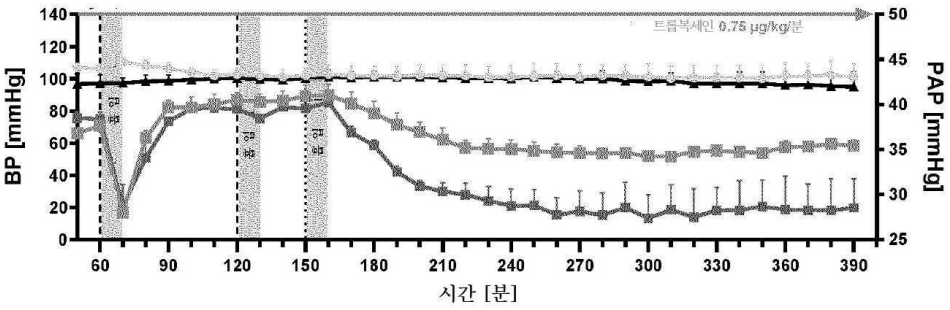
도면50




비히클
벤타비스
비교예 11 10μg/kg
비교예 11 30μg/kg
비교예 11 100μg/kg

도 50: PAH 미니 돼지 모델에서 흡입 적용 후 비히클 용액, 비교예 11(10 μg/kg, 30 μg/kg 및 100 μg/kg의 공칭 용량) 및 벤타비스(10 μg/kg의 공칭 용량)의 효과. 데이터는 PAP 및 BP 대 기준선의 변화%(분무 시작 전 10분 간격)로 표시된다. 데이터는 평균 ± SEM이다. 분무 간격은 모든 화합물에 대해 5분 내지 7분이 걸렸다(회색 막대).

도면51



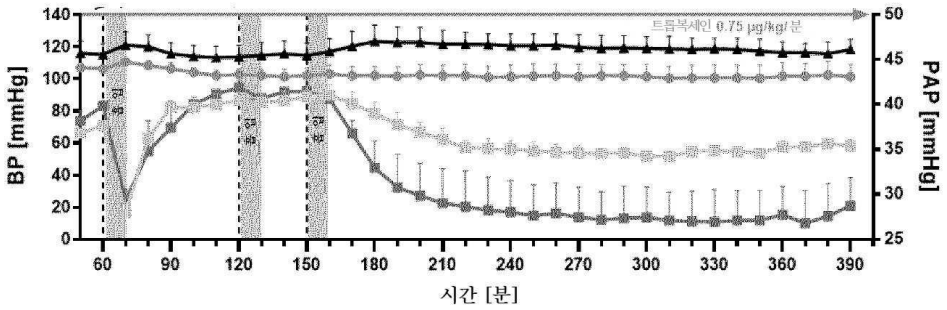

흡입: 60분에 벤타비스 10 μg/kg; 120분에 비히클; 150분에 비교예 11 30 μg/kg

ODQ를 사용하지 않은 BP
ODQ를 사용한 BP
ODQ를 사용하지 않은 PAP
ODQ를 사용한 PAP

도 51: ODQ(1 mg/kg iv)에 의한 전처리 여부에 관계없이 미니 돼지에서 트롬복세인 유사체 U46619 유발 PAH하에 흡입 적용 후 비교예 11의 효과. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)이다.

BP: 동맥 혈압; bpm: 분당 비트수; HR: 심박수; iv: 정맥내; mBP: 평균 혈압; mPAP: 평균 폐동맥압; ODQ: 용해성 구아닐릴 사이클레이스의 고도로 선택적이고 비가역적인 헴 부위 저해제인 1H-[1,2,4]옥사다이아졸로[4,3-a]퀴녹살린-1-온; PAH: 폐동맥 고혈압; PAP: 폐동맥압; SEM: 평균의 표준 오차; w/wo: 있거나/없는; wo: 없는

도면52

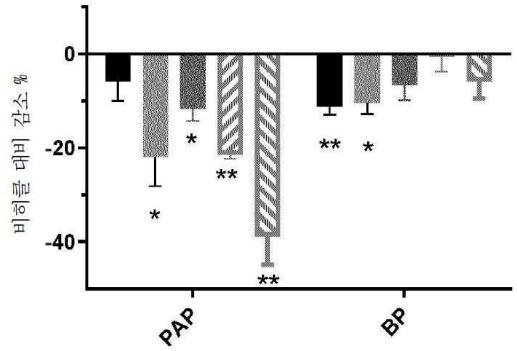



흡입: 60분에 벤타비스 10 μg/kg; 120분에 비히클; 150분에 비교예 11 30 μg/kg

L-NAME를 사용하지 않은 BP
L-NAME를 사용하지 않은 PAP
L-NAME를 사용한 PAP
L-NAME를 사용한 BP

도 52: L-NAME에 의한 전처리 여부에 관계없이 미니 돼지에서 트롬복세인 유사체 U46619 유발 PAH하에 흡입 적용 후 비교예 11의 효과(10mg iv. 볼루스에 이어 5 mg/kg/h 흡입). 데이터는 평균 ± SEM(n=3)이다. iv.: 정맥내; L-NAME: L-Nω-나이트로아르기닌 메틸 에스터; mBP: 평균 혈압; mPAP: 평균 폐동맥압; PAH: 폐동맥 고혈압; PAP: 폐동맥압; SEM: 평균의 표준오차; w/wo: 있거나/없는; wo: 없는

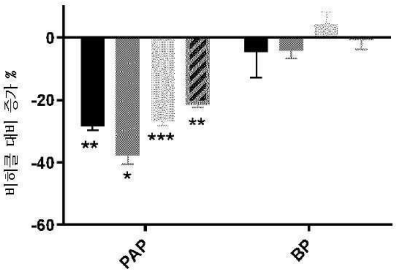
도면53a




보센탄 1mg/kg
실데나필 300μg/kg/h
리오시구아트 3μg/kg/h
비교예 11 30 μg/kg
비교예 11 100 μg/kg

도 53a: 전신 적용된 보센탄(1 mg/kg), 실데나필(300 μg/kg/h) 및 리오시구아트(3 μg/kg/h)와 비교하여 미니 돼지에서 트롬복세인 유사체 U46619 유발 PAH하에 흡입 적용 후 비교예 11(30 μg/kg 및 100 μg/kg의 공칭 용량)의 PAP 및 BP의 감소%에 대한 효과. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)이다.

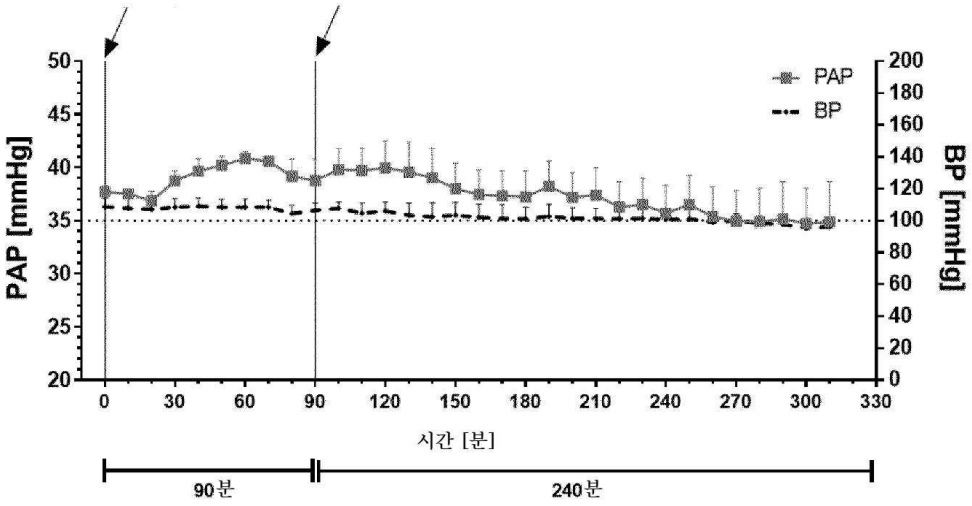
도면53b




보센탄 1 ㎎/㎏과 함께 비교예 11 30 ㎍/㎏
실데나필 300 ㎍/㎏/h와 함께 비교예 11 30 ㎍/㎏
비교예 2(리오시구아트) 3 ㎍/㎏/h와 함께 비교예 11 30 ㎍/㎏
비교예 11 30 ㎍/㎏

도 53b: 미니 돼지에서 트롬복세인 유사체 U46619 유발 PAH하에 단독으로 또는 전신 적용된 보센탄(1 ㎎/㎏), 실데나필(300 ㎍/㎏/h) 및 리오시구아트(3 ㎍/㎏/h)와 함께 흡입 적용 후 비교예 11(30 ㎍/㎏의 공칭 용량)의 PAP 및 BP의 감소%에 대한 효과. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)이다.

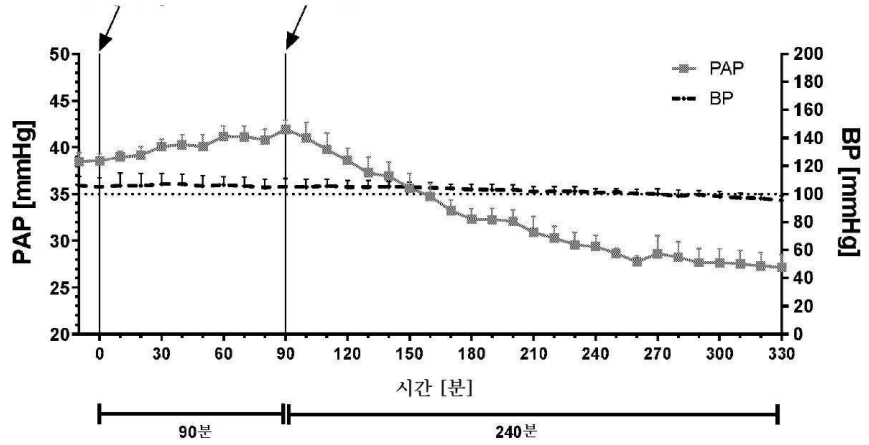
도면54




0분에 락토스 1.5㎎/4㎏; 90분에 락토스 제형 I(2%) 1.5㎎/4㎏

도 54: 기관내 적용 후 락토스뿐만 아니라 락토스 제형 I(7.5 ㎍/㎏)의 효과. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)이다; 기관내 적용은 PennCentury 건조 분말 주입기 및 공기 펌프를 사용하여 수행되었다; BP: 동맥 혈압; PAP: 폐동맥압; SEM: 평균의 표준오차.

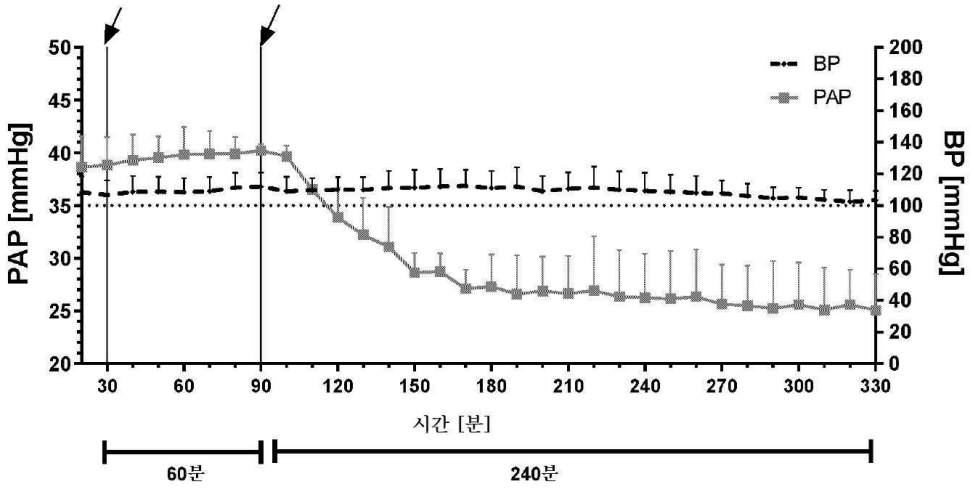
도면55




0분에 락토스 1.5mg/4kg; 90분에 락토스 제형 II(6%) 1.5mg/4kg

도 55: 기관내 적용 후 락토스뿐만 아니라 락토스 제형 II(22.5 μg/kg)의 효과. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)이다; 기관내 적용은 PennCentury 건조 분말 주입기 및 공기 펌프를 사용하여 수행되었다; BP: 동맥 혈압; PAP: 폐동맥압; SEM:

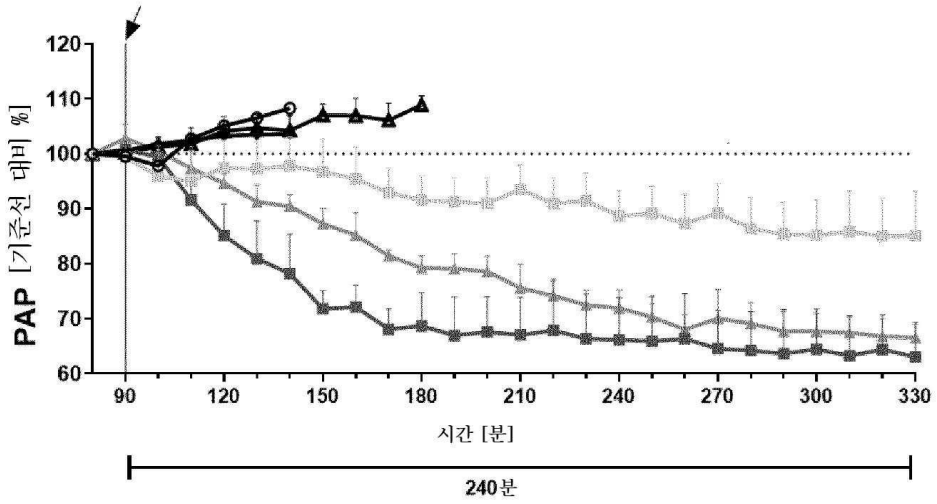
도면56




30분에 락토스 1.5mg/4kg; 90분에 미분화된 실시예 6e 1.5mg/4kg

도 56: 기관내 적용 후 락토스 및 미분화된 세스퀴수화물, 예를 들어, 실시예 6e(375 μg/kg)의 효과. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)이다. 기관내 적용은 PennCentury 건조 분말 주입기 및 공기 펌프를 사용하여 수행되었다; BP: 동맥 혈압; PAP: 폐동맥압; SEM: 평균의 표준오차.

도면57

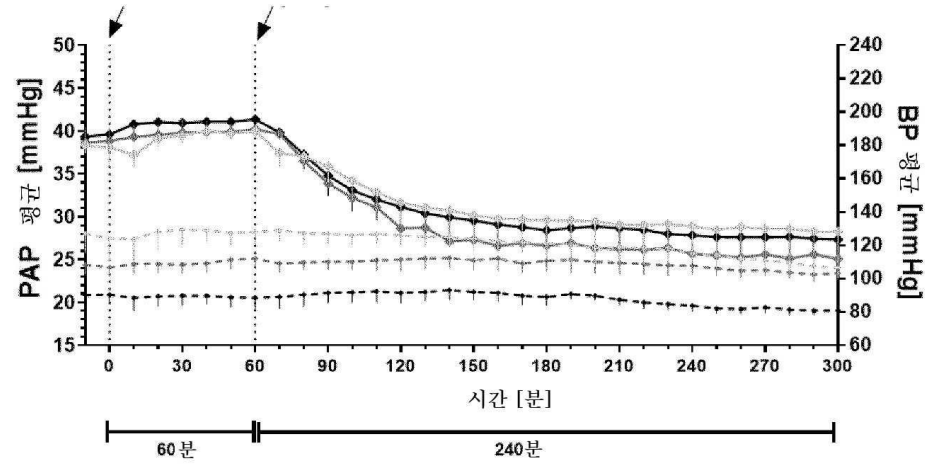



90분에 실시예 6e(마이크로) 또는 락토스 제형 I 또는 II(2% 또는 6%) 또는 락토스 1.5mg/4kg

PAP 락토스 LH300/LH200 20:78m/m
PAP 락토스 LH300/LH200 20:80m/m
PAP 락토스 LH300/LH200 20:80m/m
PAP 락토스 제형 I (2%)
PAP 락토스 제형 II (6%)
PAP 미분화된 실시예 6e

도 57: 다양한 락토스 비히클, 락토스 제형 I(7.5 μg/kg), 락토스 제형 II(22.5 μg/kg) 및 미분화된 실시예 6e의 세스퀴수화물(375 μg/kg)의 기관내 적용의 효과. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)으로 사전값 대비 변화%로 표시된다.

도면58




0분에 락토스 제형 LH300/LH200 1.5mg/4kg, 60분에 미분화된 비교예 11의 수화물 1.5mg/4kg

PAP 평균, 실시예 2의 일수화물(n=3)

BP 평균, 실시예 2의 일수화물(n=3)

PAP 평균, 실시예 6a와 유사한 반수화물(n=3)

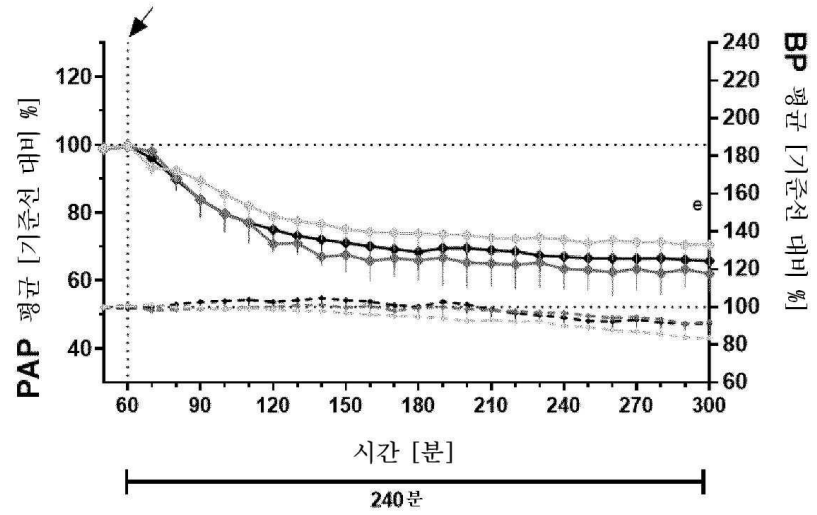
BP 평균, 실시예 6a와 유사한 반수화물(n=3)

PAP 평균, 실시예 6e와 유사한 세스퀴수화물(n=3)

BP 평균, 실시예 6e와 유사한 세스퀴수화물(n=3)

도 58: BP 및 PAP에 대한 다양한 수화물, 즉, 미분화된 일수화물 II(실시예 2), 미분화된 반수화물(실시예 6a) 및 미분화된 세스퀴수화물(실시예 6e)의 기관내 적용 후 비교예 11의 효과. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)으로 절대값 [mmHg]으로 표시된다.

도면59




60분에 미분화된 비교예 11의 수화물 1.5mg/4kg

PAP 평균, 실시예 2의 일수화물(n=3)

BP 평균, 실시예 2의 일수화물(n=3)

PAP 평균, 실시예 6a와 유사한 반수화물(n=3)

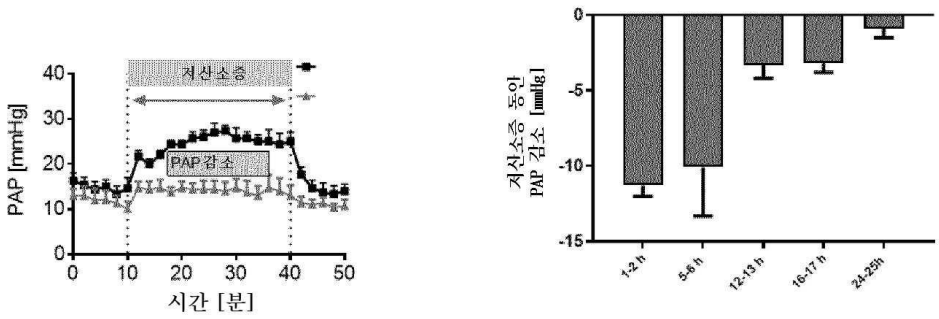
BP 평균, 실시예 6a와 유사한 반수화물(n=3)

PAP 평균, 실시예 6e와 유사한 세스퀴수화물(n=3)

BP 평균, 실시예 6e와 유사한 세스퀴수화물(n=3)

도 59: 다양한 수화물, 즉, 미분화된 일수화물 II(실시예 2), 미분화된 반수화물(실시예 6a) 및 미분화된 세스퀴수화물(실시예 6e)의 기관내 적용 후 BP 및 PAP에 대한 비교예 11의 효과. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)으로 절대값 [mmHg]으로 표시된다.

도면60

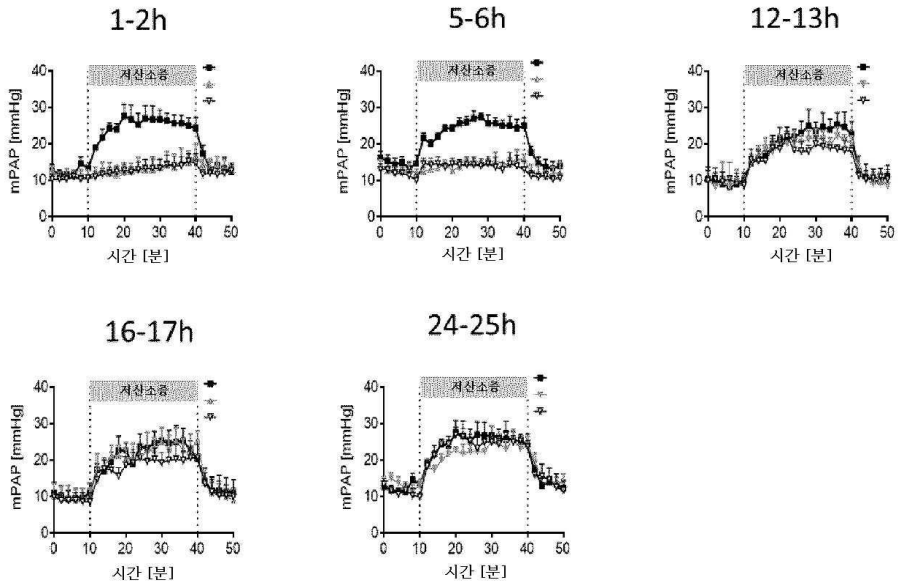



위약

비교예 11 100 μg/kg

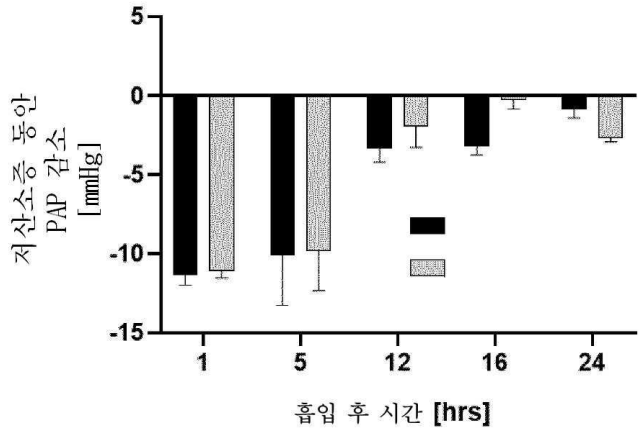
도 60a 및 도 60b: 도 60a(왼쪽): 흡입 후 5시간 내지 6시간: 각 동물에 대한 PAP 감소는 다음과 같이 계산된다: PAP 감소 = (비교예 11 처리된 동물의 10분 내지 40분에서의 mPAP의 합계) - (각각의 위약 처리된 동물의 10분 내지 40분에서의 mPAP의 합)/시점의 수; 도 60b(오른쪽): 의식이 있는 개에서 저산소증 유도성 PAP 증가에 대한 저산소증 전 1시간, 5시간, 12시간, 16시간 및 24시간에 흡입 적용 후 비교예 11(100 μg/kg의 공칭 용량)의 효과. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)으로 표시된다.

도면61



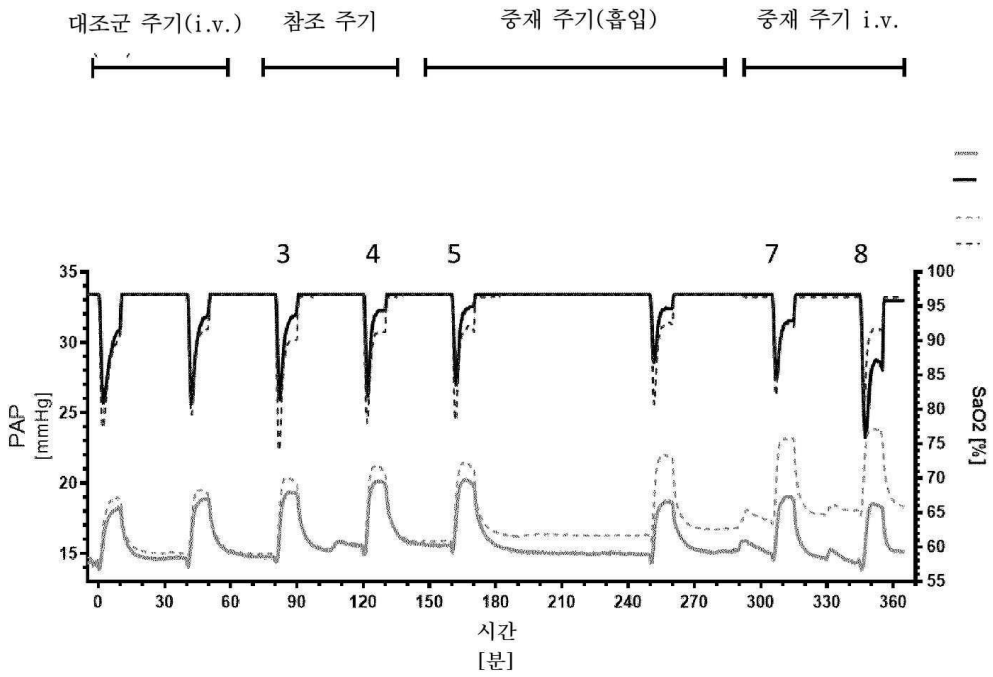

도 61a 내지 도 61e: 의식이 있는 개에서 저산소증 유도성 PAP 증가에 대한 저산소증 전 1시간, 5시간, 12시간, 16시간 및 24시간에 흡입 적용 후 비교예 11 및 비교예 4(100 μg/kg의 공칭 용량)의 효과. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)으로 표시된다.

도면62




도 62: 의식이 있는 개에서 저산소증 동안 PAP 감소에 대한 저산소증 전 1시간, 5시간, 12시간, 16시간 및 24시간에 흡입 적용 후 비교예 11 및 비교예 4(100 μg/kg의 공칭 용량)의 효과. 데이터는 평균 ± SEM(n=3)으로 표시된다.

도면63




3: 비히클 흡입 4: 비히클 i.v. 볼루스 5: 비교예 11 100 μg/kg 또는 위약 흡입

7: 비교예 11 30 μg/kg 또는 위약 i.v. 볼루스 18: 비교예 11 100 μg/kg 또는 위약 i.v. 볼루스

PAP , 비교예 11

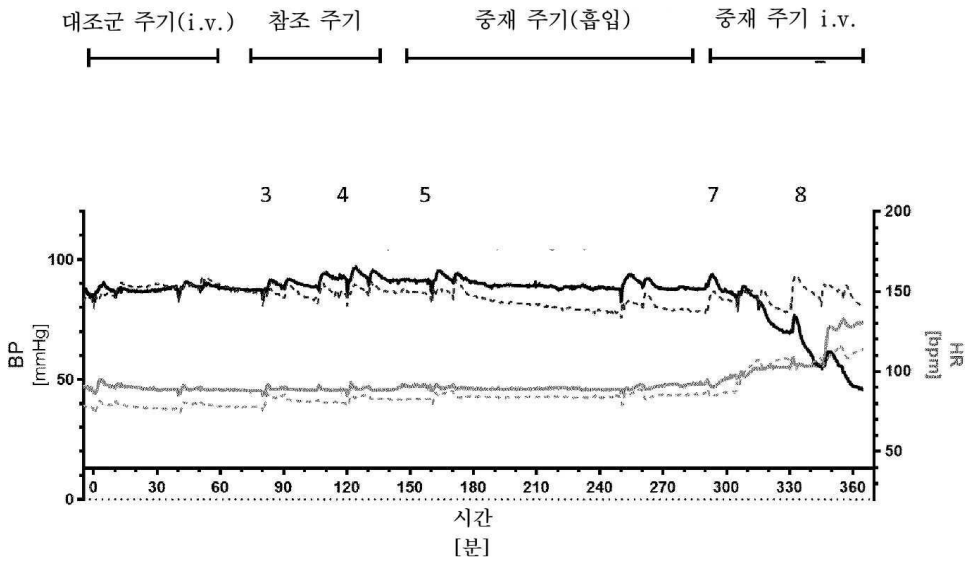
BP , 비교예 11

PAP , 비히클

BP , 비히클

도 63: 미니 돼지에서 8회의 기관지 폐쇄 주기 동안 PAP 및 $SaO_2$에 대한 흡입과 i.v. 적용 후 및 비히클 투여 후 비교예 11의 효과. 데이터는 평균(n=3-4)이다; i.v./iv.: 정맥내; inhal: 흡입; PAP: 폐동맥압; $SaO_2$: 헤모글로빈의 동맥 산소 포화도.

도면64




BP , 위약 그룹

BP , 비교예 11 그룹

HR , 위약 그룹

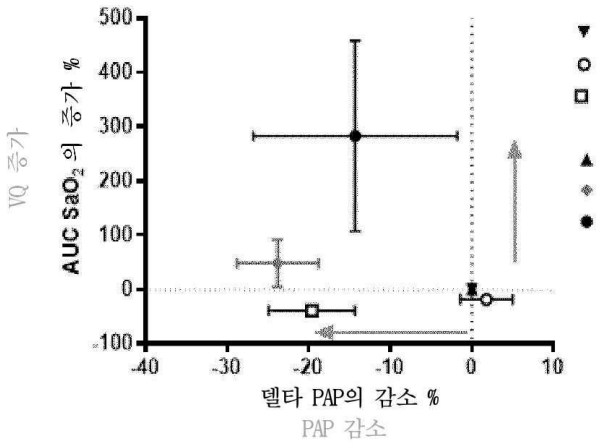
HR , 비교예 11 그룹

3: 비히클 흡입 4: 비히클 i.v. 볼루스 5: 비교예 11 100 μg/kg 또는 위약 흡입

7: 비교예 11 30 μg/kg 또는 위약 i.v. 볼루스 18: 비교예 11 100 μg/kg 또는 위약 i.v. 볼루스

도 64: 미니 돼지에서 8회의 기관지 폐쇄 주기 동안 BP 및 HR에 대한 흡입 및 i.v. 적용 후 및 비히클 투여 후 비교예 11의 효과. 데이터는 평균(n=3-4)이다. BP: 동맥 혈압; HR: 심박수; i.v.: 정맥내; inhal: 흡입; iv.: 정맥내.

도면65




▼ 비히클 흡입, 3주기

○ 흡입, 5주기

□ 흡입 후 90분, 6주기

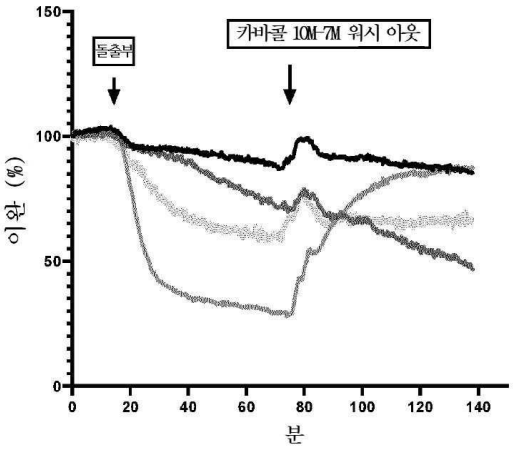
▲ 비히클 볼루스, 4주기

◆ i.v. 볼루스 30μg, 7주기

● i.v. 볼루스 100μg, 8주기

도 65: 대표적인 주기의 효과에 기초하여 최대 저산소성 PAP(긍정적 치료 효과) 및 AUCSaO2(원치 않는 불포화 효과)를 감소시키는 비교예 11의 능력(n = 4마리의 동물); 데이터는 평균 ± SEM(n=4)이다. 흡입된 비교예 11(100 μg/kg의 공칭 용량); i.v. 30 μg/kg 및 100 μg/kg; $AUCSaO_2$: $SaO_2$ 곡선 아래 영역; iv/i.v.: 정맥내; PAP: 폐동맥압; $SaO_2$: 헤모글로빈의 동맥 산소 포화도; SEM: 평균의 표준오차; VQ: 환기 관류; 일부 오류 막대는 너무 작아서 보이지 않는다.

도면66

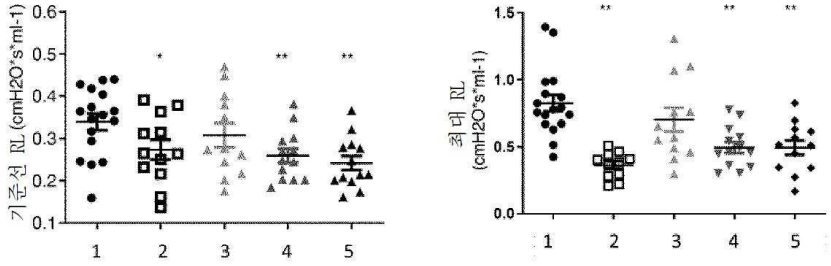



비히클(DMSO), n=13
비교예 11 1 μM, n=11
비교예 1(시나시구아트) 1 nM, n=12
비교예 2(리오시구아트) 1 μM, n=9

돌출부 출발 화합물 적용 카바콜 10M-7M 워시 아웃 카바콜 10M-7M 세척 시작

도 66: 카바콜(0.1 μmol/L)로 사전 수축된 기니피그 기관에 대한 비교예 1(시나시구아트), 비교예 11 및 비교예 2(리오시구아트)의 효과(n = 9마리 내지 13마리의 동물); 인큐베이션 물질 1시간 후 1시간 워시 아웃; 데이터는 평균값이다.

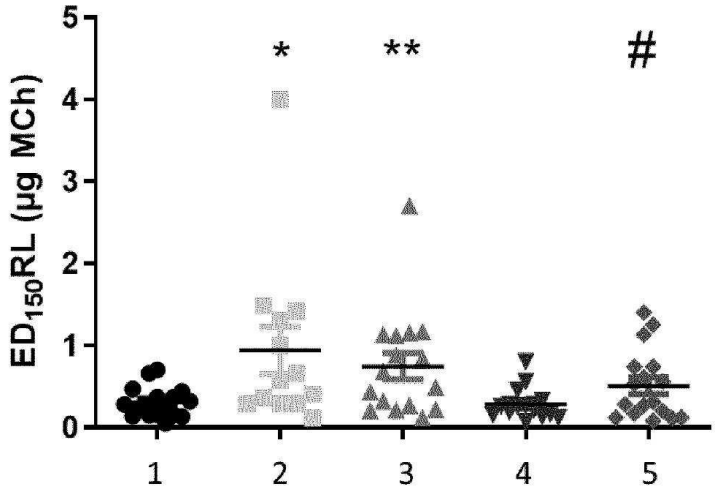
도면67




1: 대조군; 2: 티오트로피움; 3: 비교예 11 (~1μg) ; 4: 비교예 11 (~10μg);
5: 비교예 11 (~100μg)

도 67a 및 도 67b: 기준선 조건(기준선 RL)하에 그리고 아세틸콜린 투여(최대 RL) 후 폐 저항성(RL)에 대한 티오트로피움 및 비교예 11(1 μg, 10 μg 및 100 μg)의 효과. 데이터는 단일 동물의 절대값으로 표시된다.

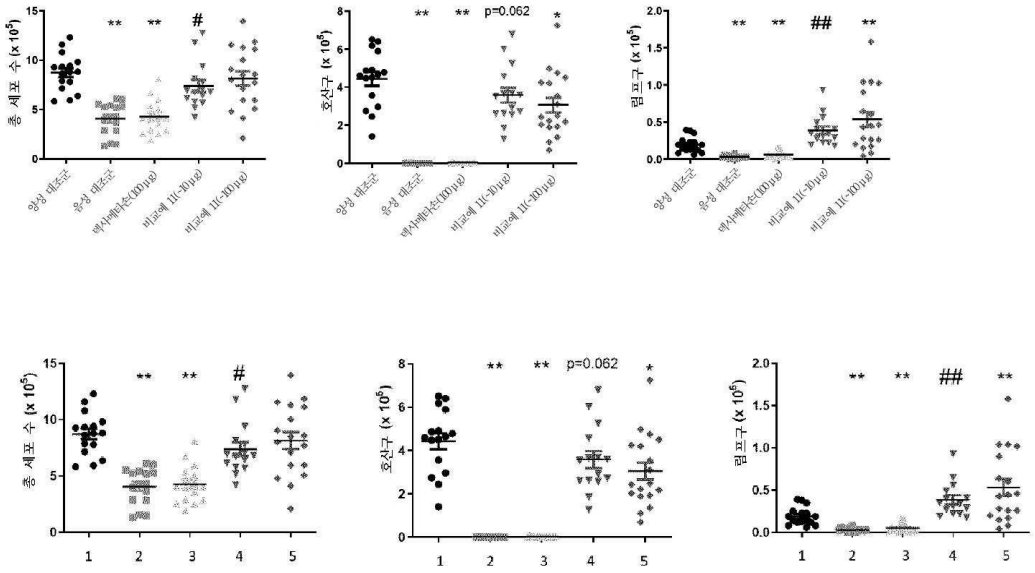
도면68




1: 양성 대조군; 2: 음성 대조군; 3: 덱사메타손 (100 μg) 4: 비교예 11 (~10μg);
5: 비교예 11 (~100μg)

도 68: 후기 알레르기 상태(최종 Ova 투여 후 24시간)에서의 기도 과민반응: 저항성을 150% 증가시키는 효과적인 흡입 MCh 용량(μg)($ED_{150}$ . 개별 데이터 및 평균). 양성 대조군 그룹과 비교하여 *p < 0.05. **p < 0.01. 단일 t-검정에서 #p < 0.05.
$ED_{150}$: 최대 유효 용량의 150%; MCh: 메타콜린; $R_L$: 폐 저항성

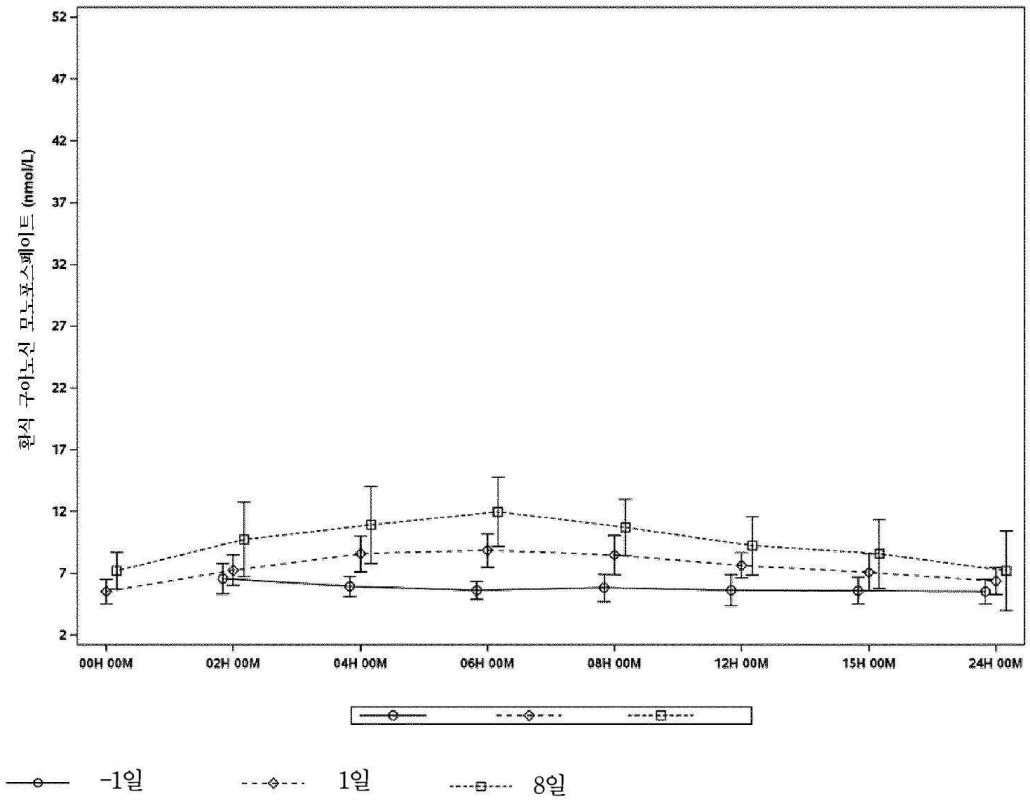
도면69




1: 양성 대조군; 2: 음성 대조군; 3: 덱사메타손 (100 μg) 4: 비교예 11 (~10μg);
5: 비교예 11 (~100μg)

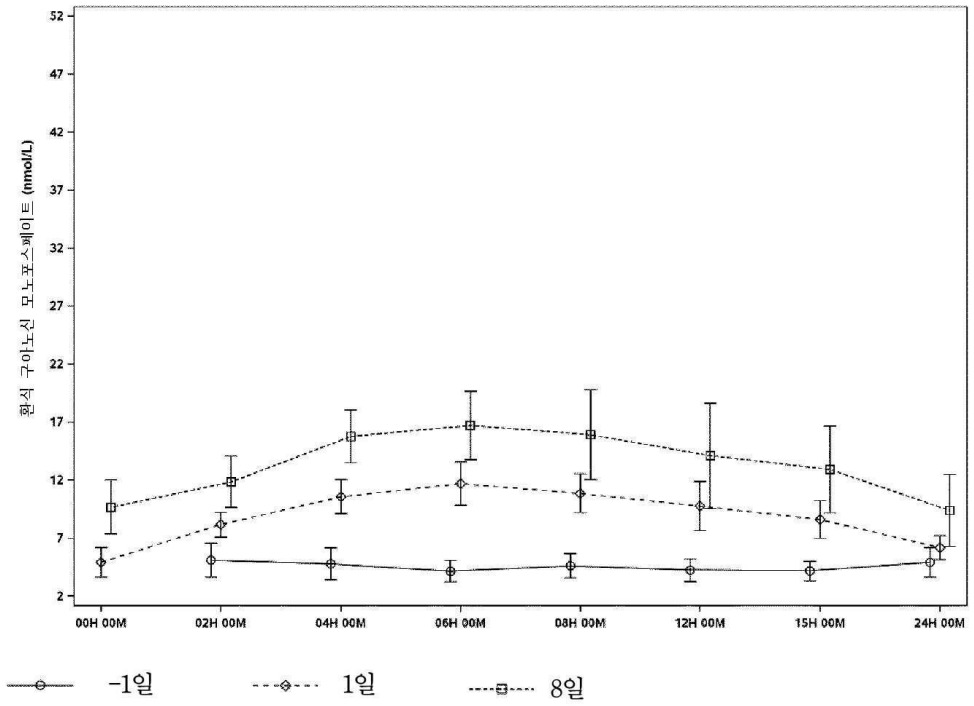
도 69a 내지 도 69c: 전체 세포수. 오브알부민 투여 25시간 후 BAL 유체 내 호산구의 수 및 림프구의 수(x$10^5$/동물; 개별 데이터 및 평균). **p < 0.01 대 양성 대조군 그룹; #p < 0.05 ##p < 0.01 단일 t-검정
BAL: 기관지 폐포 세척; vs.: 대비

도면70



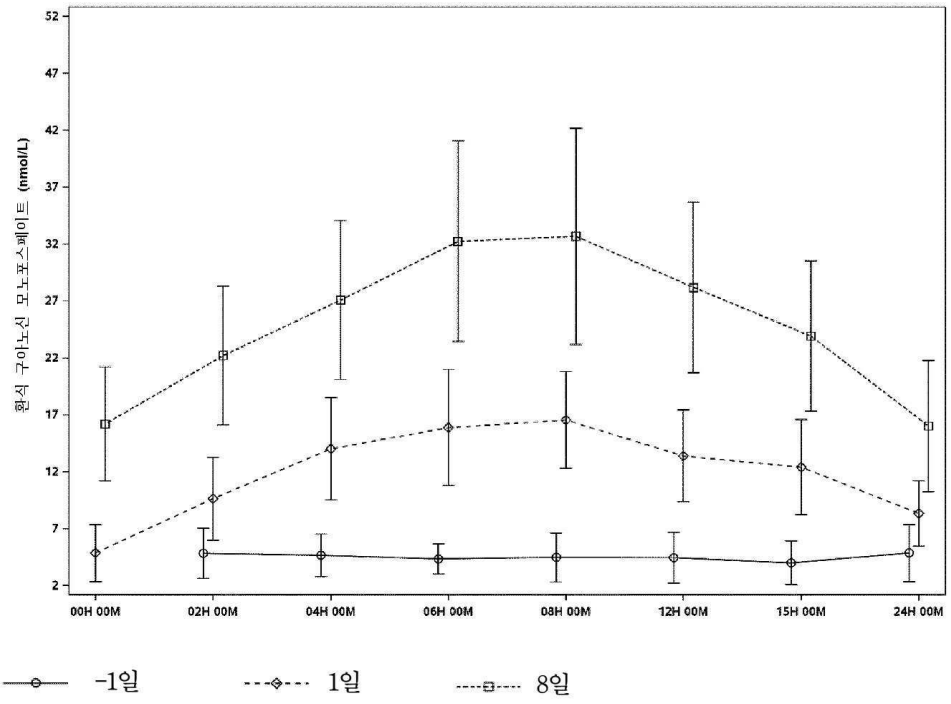

도 70: cGMP에 대한 평균 ± SD(nmol/L) - 480 μg(실시예 2) 용량 그룹에 대한 전처리(-1일), 첫 번째(1일) 및 마지막(8일) 치료일의 비교(SAF, N = 9)

도면71



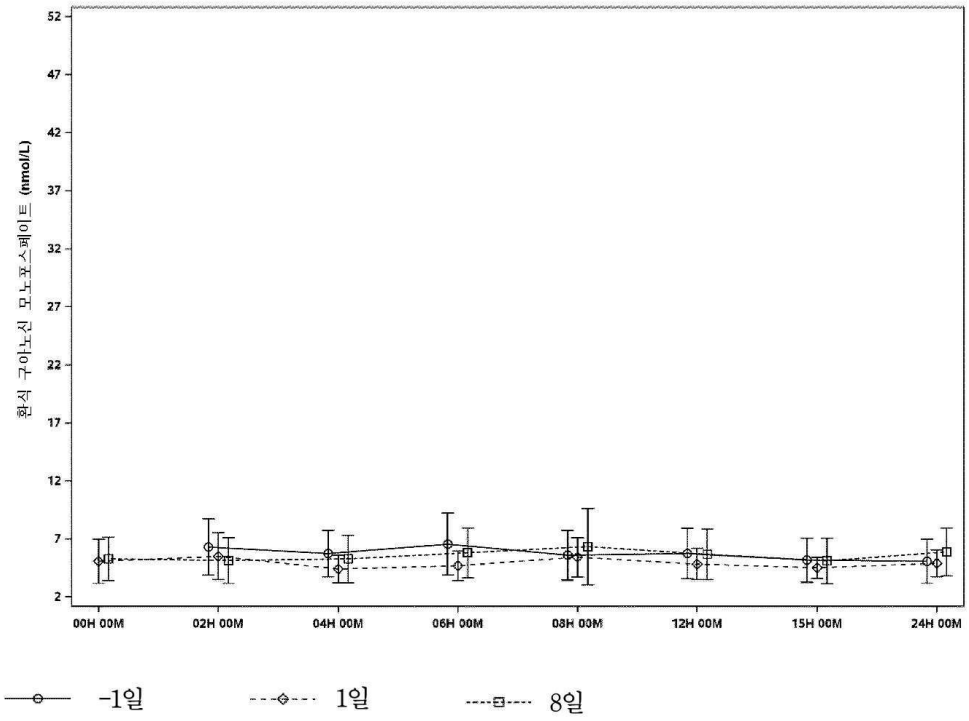

도 71: cGMP에 대한 평균 ± SD(nmol/L) - 1000 μg(실시예 2) 용량 그룹에 대한 전처리(-1일), 첫 번째(1일) 및 마지막(8일) 치료일의 비교(SAF, N = 9)

도면72



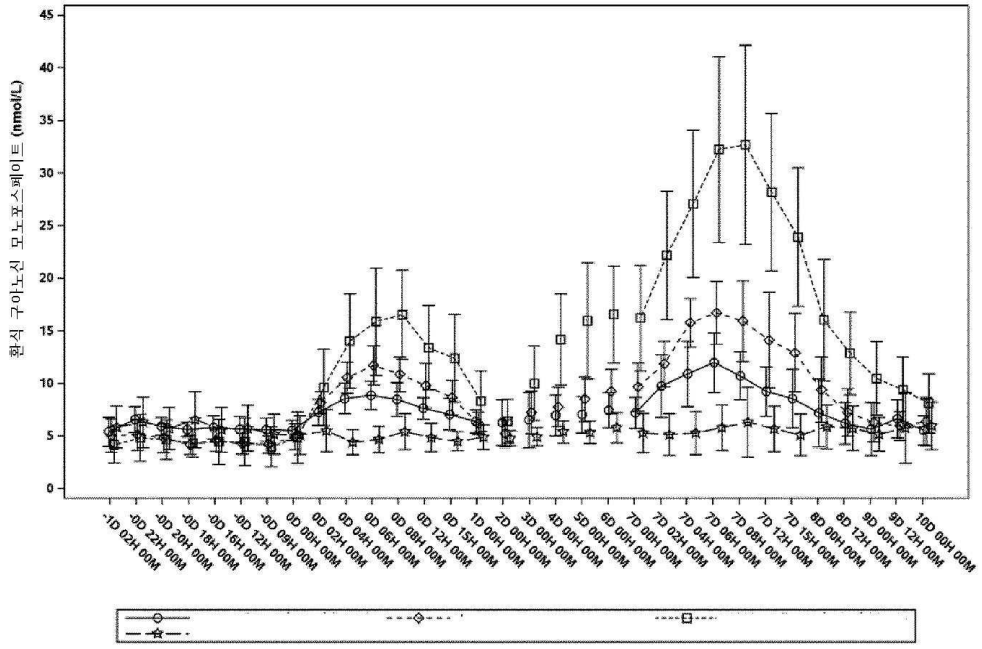

도 72: cGMP에 대한 평균 ± SD(nmol/L) - 2000 μg(실시예 2) 용량 그룹에 대한 전처리(-1일), 첫 번째(1일) 및 마지막(8일) 치료일의 비교(SAF, N = 9)

도면73




도 73: cGMP에 대한 평균 ± SD(nmol/L) - 위약 그룹에 대한 치료일의 비교(SAF, N = 9)

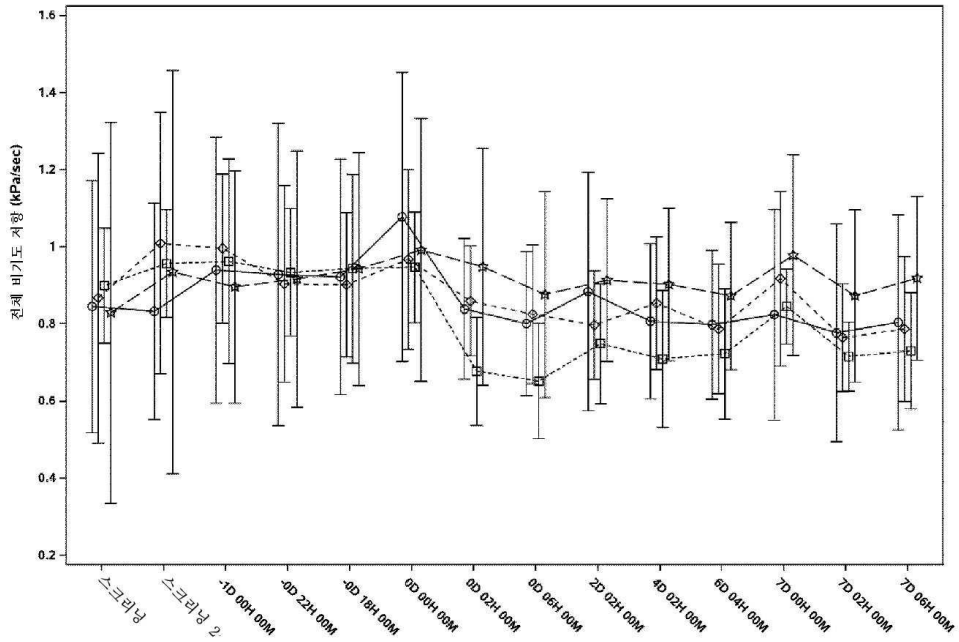
도면74




480μg 실시예 2 od (N=9) 1000μg 실시예 2 od (N=9)
2000μg 실시예 2 od (N=9) 위약 (N=9)

도 74: 기준일(-1d02h - 0d00h), 첫 흡입일(0d00h - 2d00h), 최저 측정(2d00h - 7d00h) 및 흡입 7일 후(7d00h - 10d00h)에서 시간 경과에 따른 체액 내 cGMP(nmol/L)에 대한 평균(N = 9) ± SD.

도면75

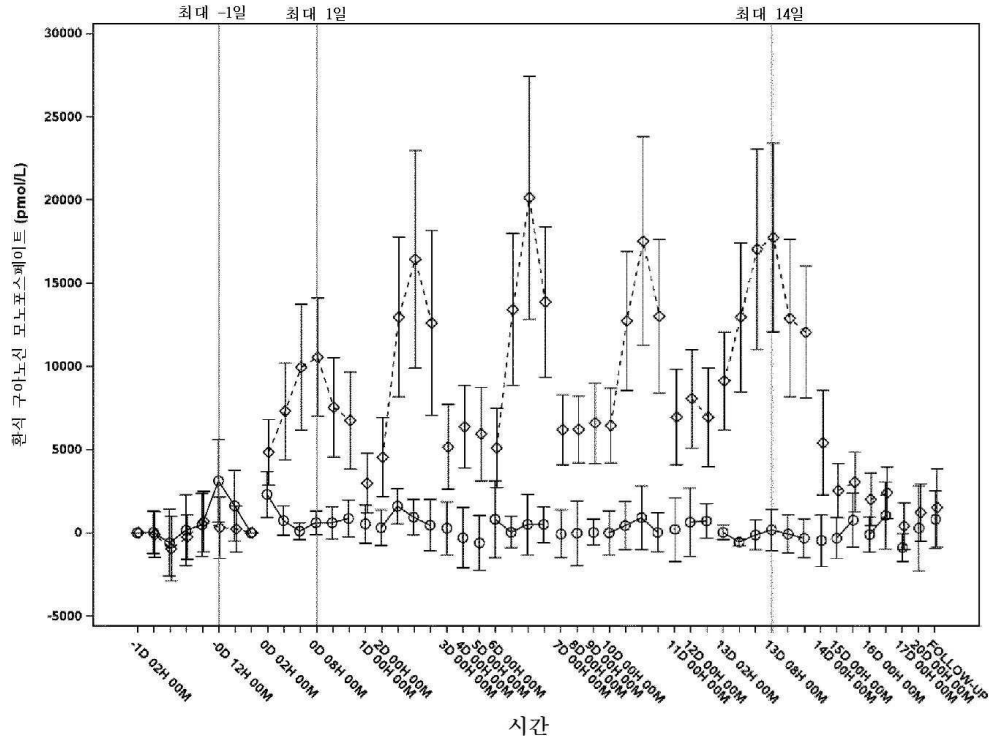



480 µg 실시예 2 od (N=9) 1000 µg 실시예 2 od (N=9)

2000 µg 실시예 2 od (N=9) 위약 (N=9)

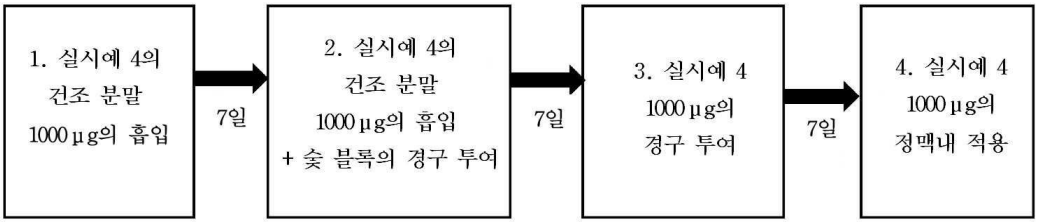
도 75: 시간 경과에 따른 전체 비기도 저항(kPa/sec)에 대한 평균(480 µg, 1000 µg 및 2000 µg에 대해 각각 N = 36, 12, 실시예 2) 및 SD: 스크리닝 1/2, 기준일(-1d00h - 0d00h) 첫 흡입일(0d00h - 0d06h), 흡입 후 측정(2d02h - 6d04h) 및 흡입 7일 후(7d00h - 7d06h).

도면76



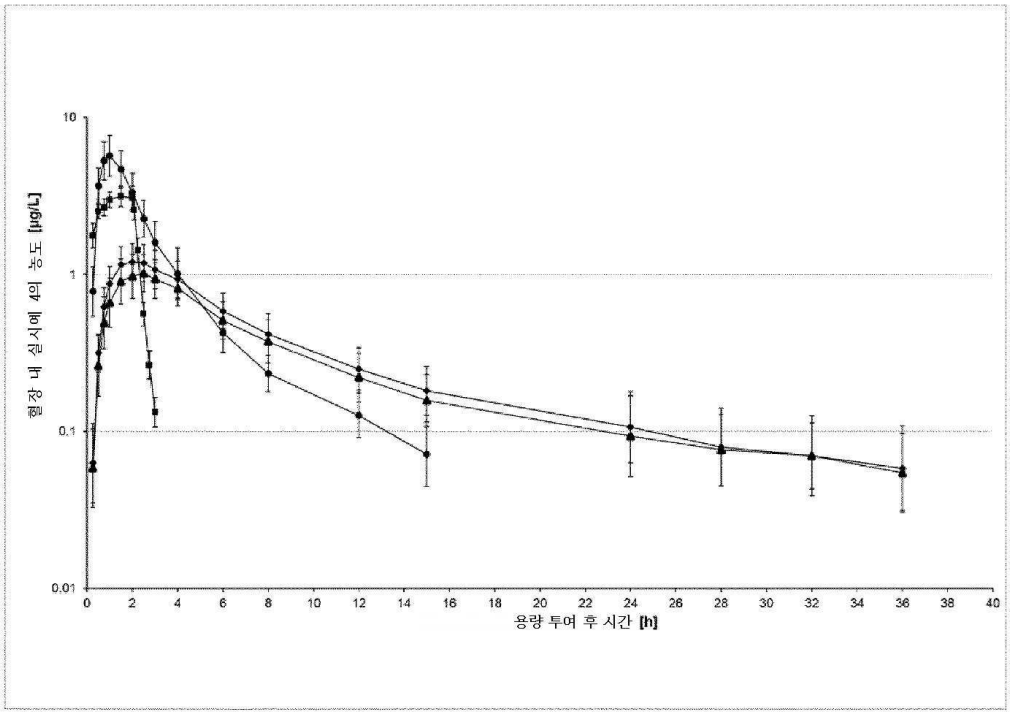

도 76: 전처리일(-1d00h - -0d09h), 첫 흡입일(-0d02h - 1d00h;), 흡입 전후 측정(2d00h - 2d12h, 6d00h - 6d12h, 10d00h - 10d12h)(프로파일 일수), 3일 - 5일, 7일 - 9일, 11일 - 12일에 흡입 전 최저 및 마지막 흡입 14일 동안(12d22h - 20d00h)에서 시간 경과에 따른 위약(N = 4) 및 1000㎍(N = 17)(실시예 4)에 대한 기준선과 cGMP 차이에 대한 평균(nmol/L).

도면77




도 77: 폐 침착을 조사하기 위해 수행된 치료 계획

도면78

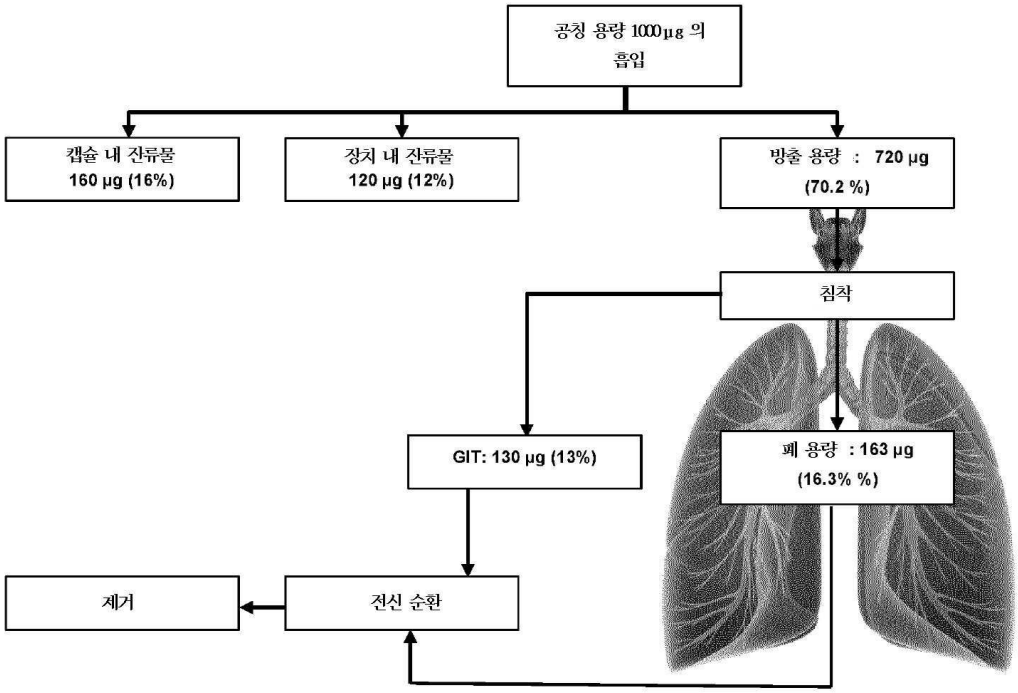



100 µg 실시예 4 정맥내 , n= 15, 1000 µg 실시예 4 흡입 , n= 16

1000 µg 실시예 4 흡입 + 숯 , n=16, 1000 µg 실시예 4 경구 투여, n= 16

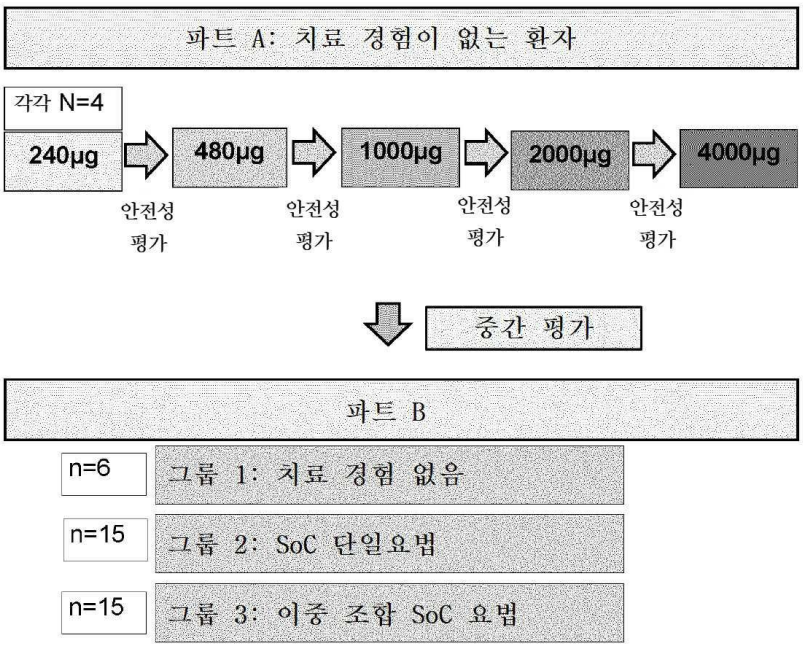
도 78: 혈장 내 실시예 4의 농도( µg/L)에 대한 반대수 척도의 기하 평균 및 표준 편차.

도면79



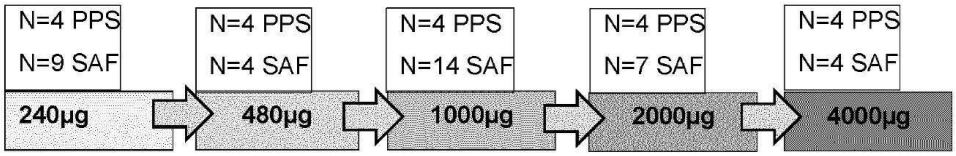

도 79: 용량의 일부는 마우스피스에 도달하였고(방출 용량), 용량의 일부는 캡슐에 남아 있었고, 장치에는 폐 용량이 침착되고, 용량의 일부는 GIT관에 도달하였다.

도면80




도 80: PAH 또는 CTEPH 환자를 대상으로 한 임상 연구의 연구 설계

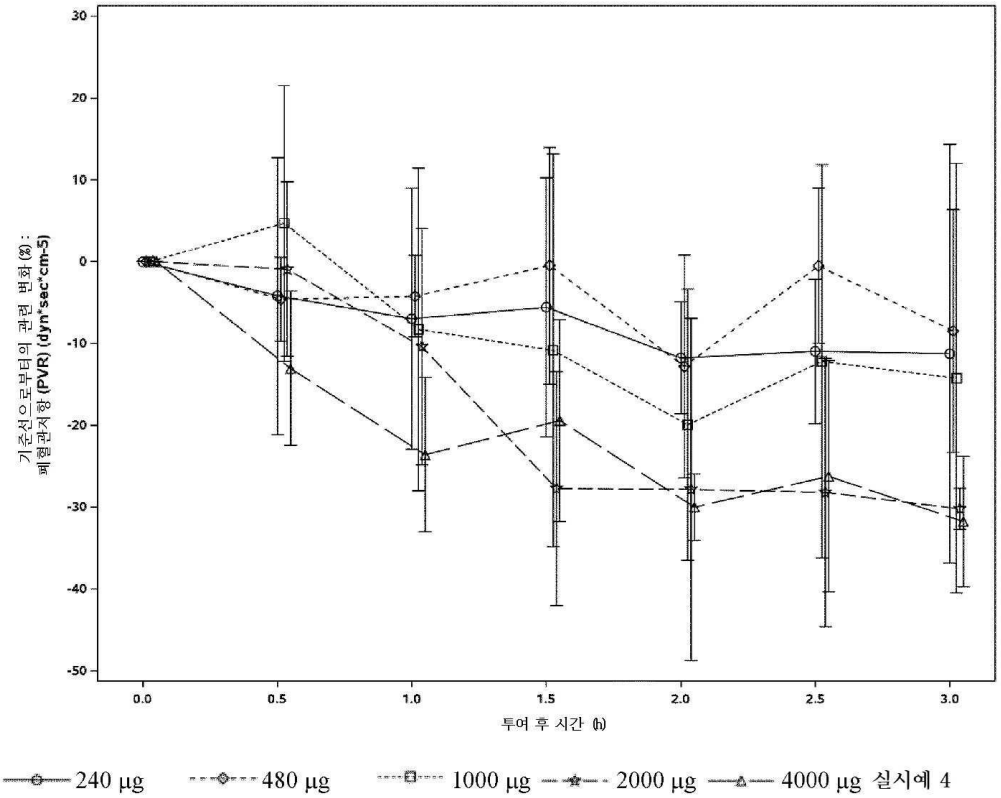
도면81




*SAF: 안전성 분석 세트: 포함 및 제외 기준에 일치하는 모든 환자(IC/EC)
*PPS: 프로토콜 세트에 따름: IC/EC 충족 + PVR > 400 dyn +
흡입된 산화질소(NO) 챌린지 중 PAP 감소 < 10 mmHG(혈관반응 제외)

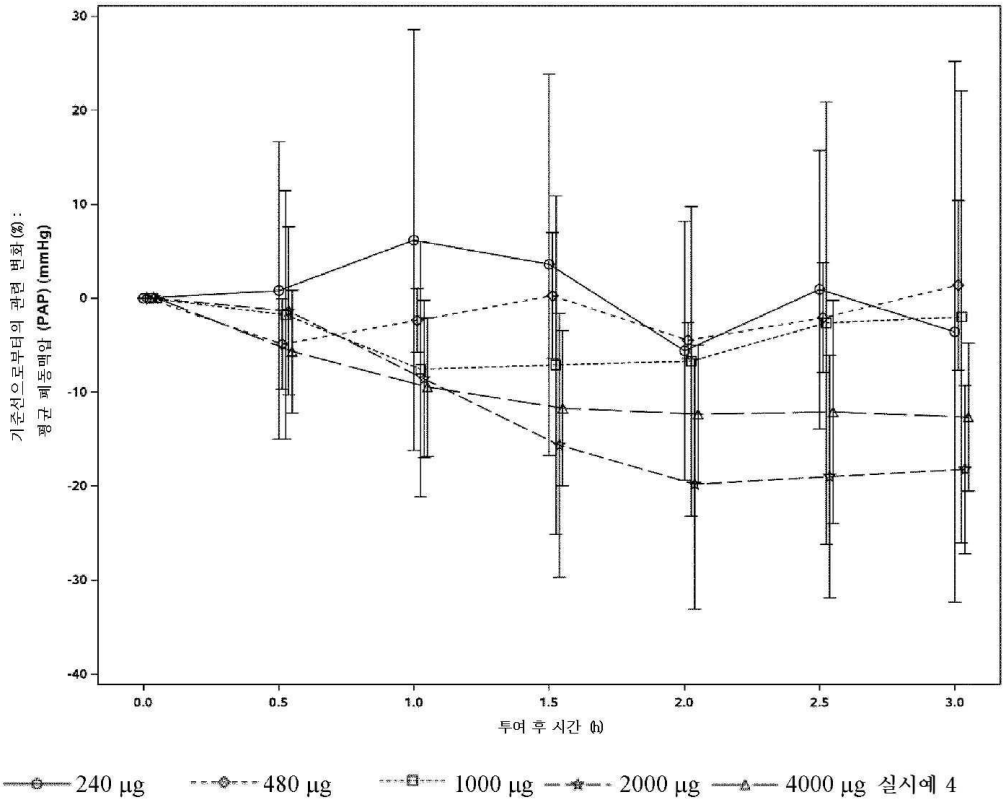
도 81: PAH 또는 CTEPH 환자를 대상으로 수행된 임상 연구 파트 A의 요약

도면82




도 82: PAH 또는 CTEPH 환자에서 실시예 4의 흡입 후(0D00H30M부터 0D03H00M까지) 시간 경과에 따른 폐 혈관 저항(PVR)의 기준선(0D00H00M)으로부터의 상대 변화(%)에 대한 평균 및 SD(프로토콜 세트당 240 µg, 480 µg, 1000 µg, 2000 µg 및 4000 µg 그룹 각각에 대해 N=4).

도면83




도 83: PAH 또는 CTEPH 환자에서 실시예 4의 흡입 후(0D00H30M부터 0D03H00M까지) 시간 경과에 따른 평균 폐동맥압(mPAP)의 기준선(0D00H00M)으로부터의 상대 변화(%)에 대한 평균 및 SD(프로토콜 세트당 240 µg, 480 µg, 1000 µg, 2000 µg 및 4000 µg 그룹 각각에 대해 N=4).