

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2020-0054329

(43) 공개일자 2020년05월19일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/439* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 9/14* (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/0075 (2013.01)
A61K 31/439 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2020-7013179(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2009년03월13일
 심사청구일자 2020년05월07일
- (62) 원출원 특허 10-2018-7033056
 원출원일자(국제) 2009년03월13일
 심사청구일자 2018년11월14일
- (85) 번역문제출일자 2020년05월07일
- (86) 국제출원번호 PCT/EP2009/001832
- (87) 국제공개번호 WO 2009/112274
 국제공개일자 2009년09월17일
- (30) 우선권주장
 08382010.0 2008년03월13일
 유럽특허청(EPO)(EP)
- (71) 출원인
 알미탈, 에스.에이.
 스페인 바르셀로나 08022, 론다 텔 제네랄 미트르 151
- (72) 발명자
 라마르카 카사도 로사
 스페인 08018 바르셀로나 씨/테 라 라쿠나 110-112 넘버1 3에이
 데 미켈 세라 곤잘로
 스페인 08029 바르셀로나 아드바. 디아고날 511 넘버3 3에이
- (74) 대리인
 특허법인코리아나

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환의 치료를 위한 액리디니움을 함유하는 흡입 조성물

(57) 요약

약 400 μg 의 액리디니움 브로마이드와 동등한 액리디니움의 계량된 명목 투약량을 제공하는, 약학적으로 허용가능한 건조 분말 담체와 혼합된 약학적으로 허용가능한 염의 건조 분말의 형태인 액리디니움을 포함하는 흡입용 약학 조성물.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/145 (2013.01)

A61P 11/06 (2018.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

본원발명의 상세한 설명에 기재된 모든 발명.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 액리디니움 (aclidinium) 의 신규한 투약량, 및 액리디니움을 이용한 호흡기 질환, 특히 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD) 의 치료를 위한 신규한 방법 및 제형에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 액리디니움 브로마이드 (aclidinium bromide) 는, 예를 들어 WO 0104118 에 기재된 3(R)-(2-히드록시-2,2-디티엔-2-일아세톡시)-1-(3-페녹시프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드이다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0003] 상기 화합물이 호흡기 질환의 치료에 유용한 지속작용 항콜린성 물질이라는 것이 알려졌음에도 불구하고, 최적 투약량은 밝혀지지 않았다.

과제의 해결 수단

[0004] [1] 약 400 μg 의 액리디니움 브로마이드와 동등한 액리디니움의 계량된 명목 투약량을 제공하는, 약학적으로 허용가능한 건조 분말 담체와 혼합된 약학적으로 허용가능한 염의 건조 분말의 형태인 액리디니움을 포함하는 흡입용 약학 조성물.

[0005] [2] [1]에 있어서, 약 400 μg 의 액리디니움 브로마이드와 동등한 액리디니움의 1회 계량된 명목 투약량을 포함하는 1회-투약량 건조 분말 제형의 형태인 약학 조성물.

[0006] [3] [1]에 있어서, 약 400 μg 의 액리디니움 브로마이드와 동등한 액리디니움의 계량된 명목 투약량이 제공되도록 조정되는 다수 투약량 건조 분말 흡입기 장치로 투여하기 위한 다수-투약량 건조 분말 제형의 형태인 약학 조성물.

[0007] [4] [1] 내지 [3] 중 어느 하나에 있어서, 액리디니움의 약학적으로 허용가능한 염이 액리디니움 브로마이드인 약학 조성물.

[0008] [5] [1] 내지 [4] 중 어느 하나에 있어서, 약학적으로 허용가능한 담체가 락토스 입자인 약학 조성물.

[0009] [6] [1] 내지 [5] 중 어느 하나에 있어서, 액리디니움 대 담체의 중량 비율이 1:25 내지 1:75 인 약학 조성물.

[0010] [7] [6] 에 있어서, 액리디니움 대 담체의 중량 비율이 1:50 내지 1:75 인 약학 조성물.

[0011] [8] [1] 내지 [7] 중 어느 하나에 있어서, 액리디니움의 평균 입자 직경이 2-5 μm 이내인 약학 조성물.

[0012] [9] [1] 내지 [8] 중 어느 하나에 있어서, 담체 입자가 90-160 μm 의 d10, 170-270 μm 의 d50, 및 290-400 μm 의 d90 을 갖는 약학 조성물.

[0013] [10] [1] 내지 [9] 중 어느 하나에 있어서, β 2-아고니스트, PDE IV 저해제, 및 코르티코스테로이드로부터 선택되는 하나 이상의 추가적인 활성제의 유효량을 추가로 포함하는 약학 조성물.

[0014] [11] [10] 에 있어서, 추가적인 활성제가 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태로 포모테롤, 살메테롤, 부테소니드, 및 모메타손으로부터 선택되는 약학 조성물.

[0015] [12] [11] 에 있어서, 추가적인 활성제가 투약량 당 약 5-25 μg 의 양의 포모테롤 푸마레이트인 약학 조성물.

- [0016] [13] [11] 에 있어서, 추가적인 활성제가 계량된 명목 투약량 당 약 100-900 μg 양의 모메타손 푸로에이트인 약학 조성물.
- [0017] [14] 약 400 μg 의 액리디니움 브로마이드와 동등한 액리디니움의 계량된 명목 투약량을 1 일 1 회 투여하는 것을 포함하는, 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환으로부터 선택되는 호흡기 상태의 치료가 필요한 환자에서의 상기 상태의 치료 방법.
- [0018] [15] 약 400 μg 의 액리디니움 브로마이드와 동등한 액리디니움의 계량된 명목 투약량을 1 일 2 회 투여하는 것을 포함하는, 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환으로부터 선택되는 호흡기 상태의 치료가 필요한 환자에서의 상기 상태의 치료 방법.
- [0019] [16] [14] 또는 [15]에 있어서, [1] 내지 [13] 중 어느 하나에 따른 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0020] [17] [14] 내지 [16] 중 어느 하나에 있어서, $\beta 2$ -아고니스트, PDE IV 저해제 및 코르티코스테로이드로부터 선택되는 하나 이상의 추가적인 활성제의 유효량을 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0021] [18] [17] 에 있어서, 추가적인 활성제가 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태로 포모테롤, 살메테롤, 부테소니드, 및 모메타손으로부터 선택되는 방법.
- [0022] [19] [18] 에 있어서, 추가적인 활성제가 계량된 명목 투약량 당 약 5-25 μg 의 양인 포모테롤 푸마레이트인 방법.
- [0023] [20] [18] 에 있어서, 추가적인 활성제가 계량된 명목 투약량 당 약 100-900 μg 의 양인 모메타손 푸로에이트인 방법.
- [0024] [21] [14] 내지 [20] 중 어느 하나의 방법에 따른 투여용 약제의 제조에서의, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태인 액리디니움의 용도.
- [0025] [22] [1] 내지 [13] 중 어느 하나에 따른 약학 조성물의 제조에서의, 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태인 액리디니움의 용도.
- [0026] [23] [14] 내지 [20] 어느 하나에 따른 방법에 사용하기 위한 유리 또는 약학적으로 허용 가능한 염 형태인 액리디니움.
- [0027] [24] [1] 내지 [13] 중 어느 하나에 있어서, [14] 내지 [20] 중 어느 하나에 따른 방법에 사용하기 위한 제형.
- [0028] [25] [1] 내지 [13] 중 어느 하나에 있어서, 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환으로부터 선택되는 호흡기 상태의 치료에 사용하기 위한 제형.
- [0029] [26] 작동시 약 400 μg 의 액리디니움 브로마이드와 동등한 액리디니움의 계량된 명목 투약량이 전달되도록 조정되는 다수 투약량 건조 분말 흡입기 장치.

발명의 효과

- [0030] 놀랍게도, 성인 인간에서의 호흡기 장애, 특히 천식 및 COPD 의 치료를 위해, 액리디니움은 계량된 명목 투약량 (metered nominal dose) 당 약 400 μg 의 투약량, 일반적으로 1 일 계량된 명목 투약량 (day metered nominal dose) 당 약 400 μg 의 1회 투약량 (예를 들어, 약 360 μg 의 방출 투약량 및 약 120 μg 의 미세 입자 투약량) (액리디니움 브로마이드에 상응하는 중량) 으로, 흡입 투여시 가장 효과적이라는 것이 현재 밝혀졌다.
- [0031] 따라서 본 발명은 첫 번째 구현예에서, 약학적으로 허용 가능한 건조 분말 담체 (예를 들어, 락토스 입자) 와 혼합된 약학적으로 허용 가능한 염 (예를 들어, 액리디니움 브로마이드) 의 건조 분말 형태인 액리디니움을 포함하는 (i) 약 400 μg 액리디니움 브로마이드와 동등한 액리디니움의 1회 계량된 명목 투약량을 포함하거나, (ii) 약 400 μg 의 액리디니움 브로마이드와 동등한 액리디니움의 계량된 명목 투약량이 제공되도록 조정된 다수 투약량 건조 분말 흡입장치 내의, 흡입용 약학 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 1 일 1 회 이상 투여될 수 있다. 1 일 1 회 또는 2 회가 바람직하다.
- [0032] 두 번째 구현예에서, 본 발명은 투약량, 일반적으로 약 400 μg 계량된 명목 투약량의 액리디니움 브로마이드와 동등한 액리디니움 (예를 들어, 액리디니움 브로마이드) 의 1 일 1 회 투약량 또는 1 일 2 회 투약량 (예를 들어, 상기 단락에 따른 약학 조성물의 투여를 포함) 의 투여를 포함하는, 예를 들어 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환

환으로부터 선택되는 호흡기 상태 치료가 필요한 환자에서의 상기 상태의 치료 방법을 제공한다. 본 발명은 추가로, 상기 방법에 사용하기 위한, 예를 들어 상기 단락에서 기재된 바와 같은 약제의 제조에 있어서 액리디니움의 용도를 제공한다.

- [0033] 액리디니움은 단일치료요법 (monotherapy), 또는 하나 이상의 추가적인 항-염증제 및/또는 기관지확장제, 예를 들어, 코르티코스테로이드, PDE IV 저해제 및 $\beta 2$ -아고니스트 (예를 들어, 포모테롤, 살메테롤, 부테소니드 및 모메타손) 와의 조합으로 투여될 수 있고, 따라서 본 발명은 추가로 상기 부가제(들)를 추가로 포함하는 상기 기재된 약학 조성물 뿐 아니라 상기 제제의 유효량 투여를 추가로 포함하는, 상기 기재된 바와 같은 방법을 추가로 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0034] 발명의 상세한 설명

- [0035] 일반적으로, 액리디니움은 음이온 X 와의 염 형태로 투여되는데, 상기 X 는 1 가 또는 다가 산의 약학적으로 허용가능한 음이온이다. 더욱 일반적으로, X 는 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산과 같은 무기산, 또는 메탄술폰산, 아세트산, 푸마르산, 숙신산, 락트산, 구연산 또는 말레산과 같은 유기산 유래의 음이온이다. 바람직하게는, 액리디니움은 액리디니움 브로마이드의 형태이다.

- [0036] 바람직하게는, 액리디니움은 적합한 담체, 예를 들어 락토스 분말과의 혼합물로, 흡입에 적합한 건조 분말의 형태로 투여된다.

- [0037] 예를 들어 한 구현예에서는, 액리디니움은 락토스 분말과의 혼합물인 액리디니움 브로마이드이다.

- [0038] 본 발명의 제형 및 방법으로 치료할 호흡기 질환 또는 상태는, 일반적으로 천식, 급성 또는 만성 기관지염, 폐공기증, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 기관지 과다반응 또는 비염이고, 그 중에서도 특히 천식 또는 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 특히 COPD 이다.

- [0039] 활성제의 투약량과 관련해서, 본원에서 사용된 "약" 은 $\pm 35\%$ 의 유럽 및 미국 약전에 의해 정의된 허용가능한 편차, 또는 바람직하게는 $\pm 25\%$ 의, 현재 가장 엄중한 요구사항인, 흡입기에 대한 미국 FDA 초안 지침서 (US FDA draft guidance) 에 의해 정의된 허용가능한 편차의 정상 한계 내, 또는 특히 조제 시스템을 위한 계량된 투약량 정확도 내 (예를 들어 $\pm 10\%$) 를 의미한다. 따라서 "약 $400 \mu\text{g}$ " 의 계량된 명목 투약량은 조제 시스템에 대한 정상 한계 허용치 내의 편차, 예를 들어, $\pm 35\%$ (유럽 및 미국 약전에 의해 정의된 허용가능한 편차) 에 해당되는 $400 \mu\text{g}$, 또는 바람직하게는 $300\text{--}500 \mu\text{g}$ (또는 현재 가장 엄중한 요구사항인 흡입기에 대한 미국 FDA 초안 지침서에 의해 정의된 허용가능한 편차), 또는 특히 $340\text{--}460 \mu\text{g}$ (또는 흡입기의 계량된 투약 정확도 내) 의 목표 투약량을 의미한다.

- [0040] 방출 투약량 및 미세 입자 투약량 (미세 입자 투약량 = $5 \mu\text{m}$ 의 절삭 공력 역치값 미만의 방출 투약량에서 액리디니움 브로마이드 μg) 은, 동일한 편차에 해당되며 계량된 투약량에 비례하고, 따라서 방출 투약량 (예를 들어 약 $360 \mu\text{g}$ 의 방출 투약량 ($\pm 35\%$) 에 상응하는 약 $400 \mu\text{g}$ ($\pm 35\%$) 의 계량된 명목 투약량, 및 약 $120 \mu\text{g}$ 의 미세 입자 투약량 ($\pm 35\%$)) 에 대한 것이다.

- [0041] 제형의 포장은 단위 투약량 또는 다수 투약량 전달에 적합할 수 있다. 다수 투약량 전달의 경우에서, 제형은 사용시 사전-계량 또는 계량될 수 있다. 따라서, 건조 분말 흡입기는 3 가지 군으로 분류된다: (a) 1회 투약량 장치, (b) 다수 단위 투약량 장치, (c) 다수 투약량 장치.

- [0042] 일반적으로, 제형은 본 발명의 화합물, 및 락토스 또는 녹말과 같은 적합한 분말 기재 (담체 물질) 의 흡입을 위한 분말 혼합물을 포함한다. 락토스의 사용이 바람직하다. 일반적으로, 각각의 캡슐 또는 카트리지는 각각 치료적 활성 요소의 $2 \mu\text{g}$ 내지 $400 \mu\text{g}$ 을 포함할 수도 있다. 대안적으로는, 활성 요소(들)는 부형제 없이 존재할 수도 있다.

- [0043] 첫 번째 유형의 1 회 투약량 흡입기에 대해서는, 1회 투약량은 제조자에 의해, 주로 경질 젤라틴 캡슐인 작은 용기 내로 칭량 되었다. 캡슐은 개별 상자 또는 용기로부터 꺼내져야 하고 흡입기의 저장소 부분으로 삽입되어야 한다. 다음으로, 분말 유입을 위하여 흡기 기류의 일부가 캡슐을 통해 지나갈 수 있게 하거나, 흡입하는 동안에 원심력에 의해서 구멍을 통해 캡슐로부터 분말을 방출하기 위해, 캡슐은 개방되거나 핀 또는 칼날로 구멍이 뚫려야 한다. 흡입 후, 소거된 캡슐은 흡입기로부터 다시 제거되어야 한다. 일반적으로, 어떤 환자에게는 어렵고 힘들 수 있는 작업인 흡입기의 분해는 캡슐의 삽입 및 제거를 위해 필요하다. 분말

의 흡입을 위한 경질 젤라틴 캡슐의 사용과 관련된 다른 문제점은, (a) 주변 공기로부터의 수분 흡수에 대한 취약한 보호, (b) 파쇄 또는 인덴처(indenture)를 야기하는 극심한 상대습도에 캡슐이 사전 노출된 뒤에 개방되거나 구멍이 뚫리는 문제, 및 (c) 캡슐 조각의 흡입 가능성이다. 게다가, 많은 캡슐 흡입기에 대해서 불완전한 방출이 보고되었다.

[0044] 일부 캡슐 흡입기는, WO 92/03175에 기재된 것처럼, 개별 캡슐이 구멍 뚫림과 소거가 일어나는 수신 챔버로 이동될 수 있는 매거진(magazine)을 갖고 있다. 또 다른 캡슐 흡입기는, 투약량 방출을 위한 공기 통로와 일직선이 될 수 있는 캡슐 챔버와 함께 회전 매거진(revolving magazine)을 갖고 있다(예를 들어, WO91/02558 및 GB 2242134). 이는 디스크 또는 스트립 상의 공급시, 제한된 수의 단위 투약량을 갖는 발포제 흡입기(blister inhaler)와 함께 다수 단위 투약량 흡입기(multiple unit dose inhaler)의 유형을 포함한다.

[0045] 발포제 흡입기는 캡슐 흡입기보다 더 양호한 약제의 수분 보호를 제공한다. 분말에 대한 접근은, 발포제 호일 뿐만 아니라 커버에 구멍을 뚫음으로써 또는 커버 호일 박리에 의해서 이루어진다. 발포제 스트립(blister strip)이 디스크 대신에 사용될 때, 투약량의 수가 증가할 수 있지만, 환자에게는 빈 스트립을 교체하는 것이 불편하다. 따라서 상기 장치는, 종종 스트립의 이동 및 발포제 주머니를 여는데 사용되는 기술을 포함하는 결합된 투약량 시스템을 갖는, 일회용품이다.

[0046] 다수-투약량 흡입기는 사전-계량된 양의 분말 제형을 포함하지 않는다. 이는 비교적 큰 용기 및 환자에 의해 작동되어야 하는 투약량 측량 본체(dose measuring principle)로 구성된다. 용기는 용적 교체에 의해 대용량 분말로부터 개별적으로 단리된 다수 투약량을 갖는다. 회전가능 막(예를 들어 EP0069715) 또는 디스크(예를 들어 GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 및 EP 0674533), 회전가능 실린더(예를 들어 EP 0166294; GB 2165159 및 WO 92/09322), 및 회전가능 절두체(예를 들어 WO 92/00771)를 포함하는 다양한 투약량 측량 본체가 존재하는데, 이들 모두는 용기로부터 분말로 채워져야 하는 공간을 갖는다. 다른 다수 투약량 장치는 특정 부피의 분말을 용기로부터 운반 챔버 또는 공기 통로로 옮기기 위한 국부 또는 원주의 우묵 들 어간 부분과 함께 측정 슬라이드(예를 들어 US 5201308 및 WO 97/00703) 또는 측정 플런저(plunger)를 갖는다(예를 들어 EP 0505321, WO 92/04068 및 WO 92/04928).

[0047] 재현가능한 투약량 측정은, 다수 투약량 흡입기 장치에 있어서 중요한 관심사 중 하나이다. 분말 제형은 양 호하고 안정된 흐름성을 보여야 하는데, 이는 투약량 측량 컵 및 공간의 충진이 주로 중력의 힘의 영향 하에 있기 때문이다. 재적재(reload)된 1회 투약량 및 다수 단위 투약량 흡입기에 대해서, 투약량 측량 정확성 및 재현성은 제조자에 의해 보증될 수 있다. 한편, 다수 투약량 흡입기는, 투약량을 준비시키기 위한 취급의 수가 일반적으로 적는데 반해서 더 높은 수의 투약량을 포함할 수 있다.

[0048] 다수-투약량 장치 내의 흡기 공기 흐름이 종종 투약량 측량 공간을 곧장 가로지르고, 다수 투약량 흡입기의 크고 단단한 투약량 측량 시스템이 상기 흡기 공기 흐름에 의해 섞일 수 없기 때문에, 분말 덩어리는 공간으로부터 간단히 반출될 수 있고 방출하는 동안 탈-집괴화(de-agglomeration)가 약간 일어난다.

[0049] 그 결과로서, 별도의 분해 수단이 필요하다. 하지만 실제로는, 이것이 항상 흡입기 디자인의 일부인 것은 아니다. 다수-투약량 장치의 높은 수의 투약량 때문에, 장치 안의 잔여 투약량에 미치는 영향 없이, 공기 통로의 내부 벽쪽으로의 분말 접촉 및 탈-집괴화 수단이 최소화되어야만 하고/하거나 상기 부분의 정기적인 세척이 가능해야만 한다. 일부 다수 투약량 흡입기는 일회용의 약물 용기를 갖는데, 이는 규정된 수의 투약량이 획득된 다음에 대체될 수 있다(예를 들어, WO 97/000703). 일회용 약물 용기를 갖는 상기 반영구적인 다수 투약량 흡입기에 대해서, 약물 축적을 방지하기 위한 필요조건은 더욱 엄격하다.

[0050] 바람직한 구현예에서, 액리디니움은 400 μg 의 계량된 명목 투약량의 액리디니움의 1일 투여를 허용하기 위해 보정된 호흡유도식, 다수투약량, 건조 분말 흡입기를 통해 투여된다. 이러한 목적을 위해 특히 바람직한 흡입기 장치는, Genuair®, (이전에 Novolizer SD2FL로 알려짐), 또는 WO 97/000703, WO 03/000325, 또는 WO 03/061742 (이의 전문이 참고문헌으로 본원에 포함됨)에 기재된 바와 같은 장치이다.

[0051] 건조 분말 흡입기를 통한 적용 외에도, 본 발명의 조성물은 추진 기체를 통해 작동되는 에어로졸로, 또는 흡입 가능한 입자의 미스트가 생기도록 약학적 활성 물질의 용액 또는 현탁액이 고압 하에서 분무되는 것을 통한 소위 분무장치(atomiser) 또는 의료용 분무기(nebulizer)에 의해 투여될 수 있다.

[0052] 흡입 투여용 약제는, 바람직하게는 통제된 입자 크기를 갖는다. 기관지 계통으로의 흡입을 위한 최적 입자 크기는 일반적으로 1-10 μm , 바람직하게는 2-5 μm 이다. 20 μm 초과의 크기를 갖는 입자는 일반적으로 흡입

되었을 때 소기도에 도달하기에는 너무 크다. 상기 입자 크기를 얻기 위해서, 생산된 활성 성분의 입자는 통상적인 방법, 예를 들어 미분화 또는 초임계 유체 기술에 의해 크기가 감소될 수도 있다. 원하는 분획은 기체 분류 (air classification) 또는 체질 (sieving) 에 의해 분리될 수도 있다. 바람직하게는, 입자는 결정질이다.

- [0053] 미분화된 분말로 높은 투약량 재현성을 얻는 것은, 이의 불량한 유동성 및 극심한 응집 경향 때문에 어렵다. 건조 분말 조성물의 효율성을 증진시키기 위해서, 입자는 흡입기 안에서는 커야 하지만, 기도 안으로 방출될 때에는 작아야 한다. 따라서 부형제, 예를 들어 단당류, 이당류, 또는 다당류 또는 당알콜 (예를 들어, 락토스, 만니톨 또는 글루코스) 과 같은 것이 일반적으로 사용된다. 부형제의 입자 크기는 통상적으로 본 발명에서의 흡입 약제보다 많이 클 것이다. 부형제가 락토스일 때, 이는 일반적으로 락토스 입자로, 바람직하게는 예를 들어 20-1000 μm 범위, 바람직하게는 90-150 μm 범위의 평균 입자 크기를 갖는 결정질 알파 락토스 일수화물로 존재할 것이다. 입자 크기 중앙값은 대체로 평균값에 상응하고, 입자의 50 질량% 가 큰 등가 직경을 갖고 나머지 50 질량% 가 작은 등가 직경을 갖는 직경이다. 그러므로, 평균 입자 크기는 일반적으로 당해 기술분야에서 등가 d50 으로서 지칭된다. 주변의 입자 크기 분포는 흐름성, 용적 밀도 (bulk density) 등에 영향을 미칠 수 있다. 따라서, 입자 크기 직경을 분석하기 위해서, d50 외에 d10 및 d90 과 같은 다른 등가 직경이 사용될 수 있다. d10 은 입자의 10 질량%가 작은 직경을 갖는 등가 직경이다 (따라서 남은 90% 가 굵음). d90 은 입자의 90 질량%가 작은 직경을 갖는 등가 직경이다. 한 구현예에서는, 본 발명의 제형에 사용하기 위한 락토스 입자가, 90-160 μm 의 d10, 170-270 μm 의 d50, 290-400 μm 의 d90 을 갖는다.

- [0054] 본 발명에 사용하기에 적합한 락토스 물질은, 예를 들어 DMW Internacional (Respitose GR-001, Respitose SV-001, Respitose SV-003); Meggle (Capsulac 60, Inhalac 70, Capsulac 60 INH); 및 Borculo Domo (Lactohale 100-200, Lactohale 200-300, 및 Lactohale 100-300) 로부터 시판된다.

- [0055] 락토스 입자 및 액리디니움 사이의 중량 비율은 사용된 흡입기 장치에 따라 좌우되나, 일반적으로, 예를 들어 5:1 내지 100:1, 예를 들어 25:1 내지 75:1, 예를 들어 30-35:1 이다.

- [0056] 바람직한 구현예에서는, 액리디니움 입자가 직경 2 내지 5 μm , 예를 들어 직경 3 μm 미만의 평균 입자크기를 갖고 락토스 입자가 90-160 μm 의 d10, 170-270 μm 의 d50, 및 290-400 μm 의 d90 을 갖는, 건조 분말 흡입기를 통한 투여에 적합한, 액리디니움 대 락토스의 중량 비율 1:50 내지 1:75 으로 락토스와 혼합된 액리디니움 브로마이드의 건조 분말 제형의 형태로 액리디니움이 투여된다.

- [0057] β 2-아고니스트, PDE IV 저해제, 코르티코스테로이드, 류코트리엔 D4 길항제, egfr-키나아제의 저해제, p38 키나아제 저해제 또는 NK1 수용체 아고니스트 와 같은 추가적인 활성제가 본 발명의 방법 및 제형에 이용될 수 있다. 예를 들어 본 발명은, 예를 들어 유효량의 β 2-아고니스트 및/또는 PDE IV 저해제 및/또는 코르티코스테로이드를 추가로 포함하는 하나 이상의 상기 추가적인 활성제의 유효량을 추가로 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 액리디니움 제형을 제공한다. 본 발명은 또한, 본원에 기재된 바와 같은 액리디니움 제형을 투여하는 것을 포함하고, 하나 이상의, 예를 들어 β 2-아고니스트 및/또는 PDE IV 저해제 및/또는 코르티코스테로이드의 유효량을 추가로 포함하는 상기 추가적인 활성제의 유효량을 동시에 투여하는 것을 또한 포함하는, 본원에서 앞서 기재한 바와 같은 호흡기 상태 (예를 들어 천식 또는 COPD) 를 치료하기 위한 방법을 제공한다.

- [0058] 본 발명에서의 액리디니움과 함께 사용되기에 적합한 β 2-아고니스트는, 예를 들어 아포모테롤, 밤부테롤, 비톨테롤, 브록사테롤, 카부테롤, 클렌부테롤, 도펙사민, 페노테롤, 포모테롤, 헥소프레날린, 이부테롤, 이소에타린, 이소프레날린, 레보살부타몰, 마부테롤, 멜루아드린, 메타프로테네롤, 노로미롤, 오르시프레날린, 피르부테롤, 프로카테롤, 레프로테롤, 리토드린, 리모테롤, 살부타몰, 살메파몰, 살메테롤, 시베나멧, 소테네룻, 숄폰테롤, 테르부탈린, 티아라마이드, 톨로부테롤, GSK-597901, 밀베테롤, GSK-678007, GSK-642444, GSK-159802, HOKU-81, LAS100977 (5-(2-([6-(2,2-디플루오로-2-페닐에톡시)헥실]아미노)-1(R)-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온), KUL-1248, 카모테롤, 인다카테롤 및 5-[2-(5,6-디에틸인단-2-일아미노)-1-히드록시에틸]-8-히드록시-1H-퀴놀린-2-온, 4-히드록시-7-[2-([2-([3-(2-페닐에톡시)프로필]술폰닐)에틸]아미노)에틸]-2(3H)-벤조티아졸론, 1-(2-플루오로-4-히드록시페닐)-2-[4-(1-벤즈이미다졸릴)-2-메틸-2-부틸아미노]에탄올, 1-[3-(4-메톡시벤질아미노)-4-히드록시페닐]-2-[4-(1-벤즈이미다졸릴)-2-메틸-2-부틸아미노]에탄올, 1-[2H-5-히드록시-3-옥소-4H-1,4-벤즈옥사진-8-일]-2-[3-(4-N,N-디메틸아미노페닐)-2-메틸-2-프로필아미노]에탄올, 1-[2H-5-히드록시-3-옥소-4H-1,4-벤즈옥사진-8-일]-2-[3-(4-메톡시페닐)-2-메틸-2-프로필아미노]에탄올, 1-[2H-5-히드록시-3-옥소-4H-1,4-벤즈옥사진-8-일]-2-[3-(4-n-부틸옥시페닐)-2-메틸-2-프로필아미노]에탄올, 1-[2H-5-히드록시-3-옥소-4H-

1,4-벤즈옥사진-8-일]-2-{4-[3-(4-메톡시페닐)-1,2,4-트리아졸-3-일]-2-메틸-2-부틸아미노}에탄올, 5-히드록시-8-(1-히드록시-2-이소프로필아미노부틸)-2H-1,4-벤즈옥사진-3-(4H)-온, 1-(4-아미노-3-클로로-5-트리플루오로메틸페닐)-2-tert-부틸아미노에탄올, 및 1-(4-에톡시카르보닐아미노-3-시아노-5-플루오로페닐)-2-(tert-부틸아미노)에탄올, 임의로는 이의 라세미체의 형태, 이의 거울상이성질체, 이의 부분입체이성질체, 및 이의 혼합물, 및 임의로는 이의 약리적으로 적합한 산부가염을 포함한다.

[0059] 본 발명의 조합물에서 사용되기에 바람직한 β 2-아고니스트는 하기와 같다: 아포테를, bam부테를, 비톨테를, 브록사테를, 카부테를, 클렌부테를, 도펙사민, 페노테를, 포모테를, 헥소프레날린, 이부테를, 이소프레날린, 레보살부타를, 마부테를, 멜루아드린, 노로미를, 오르시프레날린, 피르부테를, 프로카테를, (R,R)-포모테를, 레프로테를, 리토드린, 리모테를, 살부타를, 살메테를, 시베나트, 숄폰테를, 테르부탈린, 톨로부테를, GSK-597901, 밀베테를, LAS100977 (5-(2-([6-(2,2-디플루오로-2-페닐에톡시)헥실]아미노)-1(R)-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온), KUL-1248, 카모테를, 및 인다카테를, 임의로는 이의 라세미체의 형태, 이의 거울상이성질체, 이의 부분입체이성질체, 및 이의 혼합물, 및 임의로는 이의 약리적으로 적합한 산부가염.

[0060] 본 발명의 M3 길항제는 활성의 긴 지속시간을 가지므로, 이는 지속-작용 β 2-아고니스트 (LABA 로 또한 알려짐)와 조합되는 것이 바람직하다. 따라서, 조합된 약물은 1 일에 1 회 또는 2 회 투여될 수 있다.

[0061] 특히 바람직한 LABA 는 포모테를, 살메테를 및 GSK-597901, 밀베테를, LAS100977 (5-(2-([6-(2,2-디플루오로-2-페닐에톡시)헥실]아미노)-1(R)-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온), KUL-1248, 카모테를 및 인다카테를, 임의로는 이의 라세미체의 형태, 이의 거울상이성질체, 이의 부분입체이성질체, 및 이의 혼합물, 및 임의로는 이의 약리적으로 적합한 산부가염이다. 보다 바람직한 것은 살메테를, 포모테를, LAS100977 (5-(2-([6-(2,2-디플루오로-2-페닐에톡시)헥실]아미노)-1(R)-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온), 및 인다카테를이다. 보다 더 바람직하게는 살메테를, 포모테를 및 LAS100977 (5-(2-([6-(2,2-디플루오로-2-페닐에톡시)헥실]아미노)-1(R)-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온), 특히 살메테를 지나포에이트, 포모테를 푸마레이트 및 LAS100977 (5-(2-([6-(2,2-디플루오로-2-페닐에톡시)헥실]아미노)-1(R)-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온) 이다.

[0062] 예를 들어 본 발명은, 포모테를 푸마레이트와 함께, 약학적으로 허용가능한 담체 (예를 들어, 락토스 입자)와 혼합된 약학적으로 허용가능한 염 (예를 들어, 브롬화물)의 건조 분말의 형태인 액리디니움을 포함하는 (i) 약 5-25 μ g 의 1회 계량된 명목 투약량 (예를 들어 6, 8.5, 12, 18, 또는 24 μ g, 예를 들어 12 μ g)의 포모테를 푸마레이트와 함께, 약 400 μ g 의 액리디니움 브로마이드와 동등한 액리디니움의 1회 계량된 명목 투약량을 포함하거나, (ii) 약 5-25 μ g 의 계량된 명목 투약량 (예를 들어, 6, 8.5, 12, 18, 또는 24 μ g, 예를 들어 12 μ g)의 포모테를 푸마레이트와 함께, 약 400 μ g 의 액리디니움 브로마이드와 동등한 액리디니움의 계량된 명목 투약량이 제공되도록 보정된 다수 투약량 건조 분말 흡입기 장치 내의, 흡입용 약학 조성물을 제공한다.

[0063] 액리디니움 및 β 2-아고니스트, 예를 들어 포모테를 또는 LAS100977 (5-(2-([6-(2,2-디플루오로-2-페닐에톡시)헥실]아미노)-1(R)-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온)을 포함하는, 흡입용 약학 조성물은 1 일에 1 회 또는 1 회 이상 투여될 수 있다. 1 일에 1 회 또는 2 회가 바람직하다.

[0064] 본 발명에서의 액리디니움과 조합될 수 있는 적합한 PDE4 저해제의 예로는, 베나펜트린 디말레이트, 에타졸레이트, 텐부필린, 롤리프람, 시팜필린, 자다베린, 아로필린, 필라미나스트, 티펠루카스트, 토피밀라스트, 피클라밀라스트, 톨라펜트린, 메소프람, 드로타베린 하이드로클로라이드, 릴리밀라스트, 로플루밀라스트, 실로밀라스트, 오글레밀라스트, 아프레밀라스트, 6-[2-(3,4-디에톡시페닐)티아졸-4-일]피리딘-2-카르복실산 (테토밀라스트), (R)-(+)-4-[2-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-페닐에틸]피리딘 (CDP-840), N-(3,5-디클로로-4-피리디닐)-2-[1-(4-플루오로벤질)-5-히드록시-1H-인돌-3-일]-2-옥소아세트아미드 (GSK-842470), 9-(2-플루오로벤질)-N6-메틸-2-(트리플루오로메틸)아데닌 (NCS-613), N-(3,5-디클로로-4-피리디닐)-8-메톡시퀴놀린-5-카르복사미드 (D-4418), N-[9-메틸-4-옥소-1-페닐-3,4,6,7-테트라히드로피롤로[3,2,1-jk][1,4]벤조디아제핀-3(R)-일]피리딘-4-카르복사미드, 3-[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시벤질]-6-(에틸아미노)-8-이소프로필-3H-퓨린 하이드로클로라이드 (V-11294A), 6-[3-(N,N-디메틸카르바모일)페닐술포닐]-4-(3-메톡시페닐아미노)-8-메틸퀴놀린-3-카르복사미드 하이드로클로라이드 (GSK-256066), 4-[6,7-디에톡시-2,3-비스(히드록시메틸)나프탈렌-1-일]-1-(2-메톡시에틸)피리딘-2(1H)-온 (T-440), (-)-트랜스-2-[3'-(3-N-시클로프로필카르바모일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1-일]-3-플루오로비페닐-4-일]시클로프로판카르복실 산(MK-0873), CDC-801, UK-500001, BLX-914, 2-카르보메톡시-4-시아노-4-(3-시클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시페닐)시클로헥산-1-온, 시스[4-시아노-4-(3-시클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시페닐)시클로헥산-1-올, 5(S)-[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]-3(S)-[3-메틸

벤질)피페리딘-2-온 (IPL-455903), ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22 (Suppl.45): Abst 2557) 및 PCT 특허 출원 번호 W003/097613, W02004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693 및 WO 2005/123692 에서 청구된 화합물이 있다.

[0065] 본 발명에서, 액리디니움과 조합될 수 있는 적합한 코르티코스테로이드 및 글루코코르티코이드의 예로는, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 텍사메타손 시페실레이트, 나플로코르트, 데플라자코르트, 할로프레돈 아세테이트, 부데소니드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 히드로코르티손, 트리암시놀론 아세토니드, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 클로코르톨론 피발레이트, 메틸프레드니솔론 아세포네이트, 텍사메타손 팔미토에이트, 티프레단, 히드로코르티손 아세포네이트, 프레드니카르베이트, 알클로메타손 디프로피오네이트, 부티소코르트 프로피오네이트, RPR-106541, 할로메타손, 메틸프레드니솔론 술에프타네이트, 모메타손 푸로에이트, 리멕솔론, 프레드니솔론 파르네실레이트, 시클레소니드, 데프로돈 프로피오네이트, 플루티카손 프로피오네이트, 플루티카손 푸로에이트, 할로메타손 프로피오네이트, 로테프레드놀 에타보네이트, 베타메타손 부티레이트 프로피오네이트, 플루니솔리드, 프레드니손, 텍사메타손 나트륨 포스페이트, 트리암시놀론, 베타메타손 17-발러레이트, 베타메타손, 베타메타손 디프로피오네이트, 21-클로로-11베타-히드록시-17알파-[2-(메틸술팜)]아세톡시]-4-프레그넨-3,20-디온, 디시소부티릴시클레소니드, 히드로코르티손 아세테이트, 히드로코르티손 나트륨 속시네이트, NS-126, 프레드니솔론 나트륨 포스페이트, 히드로코르티손 프로부테이트 프레드니솔론 나트륨 메타솔 포벤조에이트 및 클로메타손 프로피오네이트가 있고, 특히 부데소니드 또는 모메타손이다.

[0066] 예를 들어 본 발명은, 모메타손 푸로에이트와 함께, 약학적으로 허용가능한 담체 (예를 들어, 락토스 입자) 와 혼합된 약학적으로 허용가능한 염 (예를 들어, 브롬화물) 의 건조 분말의 형태인 액리디니움을 포함하는 (i) 약 100-900 μg (예를 들어, 100, 110, 200, 220, 300, 330, 400, 440, 800 또는 880 μg , 예를 들어 200-450 μg , 예를 들어 220 또는 440 μg) 의 모메타손 푸로에이트의 1회 계량된 명목 투약량과 함께, 약 400 μg 의 액리디니움 브로마이드와 동등한 액리디니움의 1회 계량된 명목 투약량을 포함하거나, (ii) 약 100-900 μg (예를 들어 100, 110, 200, 220, 300, 330, 400, 440, 800 또는 880 μg , 예를 들어 200-450 μg , 예를 들어 220 또는 440 μg) 의 모메타손 푸로에이트의 계량된 명목 투약량과 함께, 약 400 μg 액리디니움 브로마이드와 동등한 액리디니움의 계량된 명목 투약량이 제공되도록 보정된 다수투약량 건조 분말 흡입기 장치 내의, 흡입용 약학 조성물을 제공한다.

[0067] 액리디니움 및 코르티코스테로이드 (예를 들어, 모메타손 푸로에이트) 를 포함하는 흡입용 약학 조성물은 1 일 1 회 이상 투여될 수 있다. 1 일 1 회 또는 2 회가 바람직하다.

[0068] 또한 본 발명은 액리디니움, 상기 정의된 β 2-아고니스트 및 상기 정의된 코르티코스테로이드를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 가장 바람직한 β 2-아고니스트는, LAS100977 ((5-(2-([6-(2,2-디플루오로-2-페닐에톡시)헥실]아미노)-1(R)-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온) 및 포모테롤로부터 선택된다. 가장 바람직한 코르티코스테로이드는 모메타손 푸로에이트이다. 상기 세 개의 조합물은 1 일 1 회 또는 2 회 투여에 적합하다.

[0069] 실시예 1

[0070] 방법: 중등도에서 중증도의 안정형 COPD 환자를, 액리디니움 (25, 50, 100, 200, 또는 400 μg), 위약, 또는 오픈-라벨 티오토로피움 18 μg 으로 4주 동안 1 일 1 회 치료인 이중맹검을 받도록 무작위 추출하였다. 1 차 투약량 이후 22-24 시간에, 이후 한 주 간격으로, 및 제 1 일의 투여-이후 0.5-6 시간에, 및 제 4 주 (제 29 일) 에, 폐활량 측정을 시행하였다.

[0071] 결과: ITT 모집단은 460 명의 환자를 포함하였다. 액리디니움은 제 29 일에 투약량-의존적으로 최저 FEV₁ 이 증가하였다 (표).

[0072] 제 29 일의 최저 FEV₁ 의 기준선으로부터 평균 변화치

	n	액리디니움 (이중맹검)					티오토로피움 (오픈라벨)
		25 μg	50 μg	100 μg	200 μg	400 μg	18 μg
평균 Δ , ml		65	65	69	66	67	64
		39	36	83	148*	128*	161*

[0073]

[0074] *p<0.05 대(vs) 위약

- [0075] 티오토로피움과 달리, 제 29 일의 투약-이후 최초 6 시간 동안의 액리디니움의 기관지확장 효과는 제 1 일 (모든 투약량) 과 비교할 만 하였다. FEV₁ 최고점까지의 시간은 액리디니움 100-400 μ g 의 투약-이후 3 시간에서 달성된다. 액리디니움은 ECG, 실험 매개변수 또는 유해 사례에 대해 투약량 의존적 효과 없이 양호한 내약성을 갖는다.
- [0076] 결론: 액리디니움은 24 시간 넘게 기관지확장을 지속시켰으며, 양호한 내약성을 가졌다. 액리디니움 200 및 400 μ g 은 오픈-라벨 티오토로피움 18 μ g 과 비교할 만한 기관지확장 효과를 가졌다. 효능 및 내약성 데이터를 근거로 하여, 향후 COPD 의 장기 임상시험을 위한 조사용 투약량으로써 액리디니움 400 μ g 이 선택되었다.