



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2017년03월21일
(11) 등록번호 10-1718372
(24) 등록일자 2017년03월15일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/12 (2006.01) A61K 31/191 (2006.01)
A61K 31/5578 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2013-7025804
(22) 출원일자(국제) 2012년04월26일
심사청구일자 2015년03월06일
(85) 번역문제출일자 2013년09월30일
(65) 공개번호 10-2014-0012114
(43) 공개일자 2014년01월29일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2012/057615
(87) 국제공개번호 WO 2012/146642
국제공개일자 2012년11월01일
(30) 우선권주장
11163659.3 2011년04월26일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
EUR RESPI R J 17:14-19(2001).
emc medicine guides : "SPC Ventavis "
(2010-07-13).
PHARMACEUTICAL RESEARCH 24(2);
277-287(2006.12.27.).
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
백투라 게엠베하
독일 82131 가우팅 로베르트-코-엘리 29
(72) 발명자
게슬레어, 토비아스
독일 뵘베르크 35435 에쎄베크 15
슈멜, 토마스
독일 기센 35390 리비그스터. 23
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
유미특허법인

전체 청구항 수 : 총 20 항

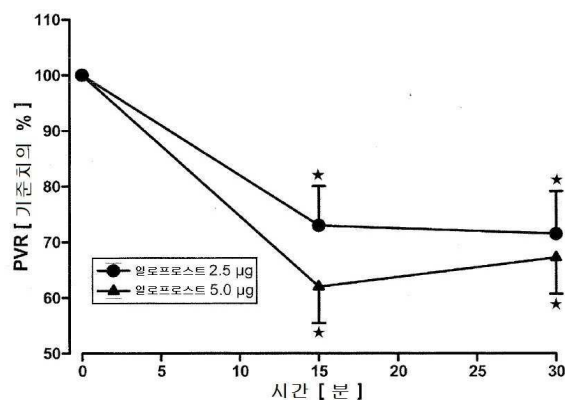
심사관 : 광희찬

(54) 발명의 명칭 에어로졸 볼러스로서의 일로프로스트의 투여

(57) 요약

본 발명은 폐동맥 고혈압과 같은 폐 질환의 치료에 유용한 신규한 방법, 조성물 및 키트에 관한 것이다. 특히 일로프로스트의 에어로졸성 조성물을 흡입 치료 용도로서 제공한다. 이들의 투여는 환자-친화적이고, 효과적이며 잘 견딜 수 있는 볼러스 흡입(bolus inhalation)에 의한다. 볼러스 흡입은 예를 들어 진동 메쉬 기술에 기초한 효과적인 분무기를 사용하여 성취될 수 있다.

대표도 - 도2



(72) 발명자

세에게어, 베르네어

독일 비베르탈 35444 샤프스웨이 19

보스빈켈, 로베르트

독일 웨텐베르크 35435 룩셈부르게어 웨크 1

명세서

청구범위

청구항 1

일로프로스트 및 이의 염으로부터 선택된 활성 성분을 포함하는 약리학적 조성물로서,

이를 필요로 하는 환자에 대한 폐 투여용 에어로졸로서 사용되고,

1.5 μ g 내지 5 μ g의 유효 단일 투여량의 활성 성분을 포함하는 일정량의 조성물이, 2분 미만의 시간 내의 볼러스 흡입(bolus inhalation)을 위해 에어로졸 형태로 상기 투여량을 제공하기 위해 적용 또는 구성된 흡입기를 사용하여 제공되며,

전신성 부작용 없이 폐동맥 고혈압을 치료하는 데 사용되는 것을 특징으로 하는 약리학적 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 일정량의 흡입에 12회의 호흡 동작(breathing manoeuvre)을 필요로 하는 약리학적 조성물.

청구항 3

제 2 항에 있어서,

상기 일정량의 흡입에 8회의 호흡 동작을 필요로 하는 약리학적 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서,

0.5mL/분 내지 1.5mL/분의 분출 속도로, 에어로졸 형태의 조성물을 분출하도록 적용된 흡입기를 사용하여 투여되는 약리학적 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서,

1 분당 일로프로스트 5 μ g 내지 30 μ g의 속도로, 에어로졸 형태의 조성물을 분출하도록 적용된 흡입기를 사용하여 투여되는 약리학적 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서,

1회 흡기 당, 미리 결정된 부피의 에어로졸 및 바로 뒤이어 미리 결정된 부피의 에어로졸 무첨가 공기를 분출하도록 적용된 흡입기를 사용하여 투여되는 약리학적 조성물.

청구항 7

제 6 항에 있어서,

상기 미리 결정된 부피의 에어로졸 무첨가 공기가, 각 흡기의 마지막에 0.2 내지 2초의 시간 동안 흡입기에 의해 분출되는 약리학적 조성물.

청구항 8

제 6 항 또는 제 7 항에 있어서,

상기 미리 결정된 부피의 에어로졸이, 1회 흡기 당 3 내지 6초의 시간 동안 흡입기에 의해 분출되는 약리학적 조성물.

청구항 9

제 1 항에 있어서,

상기 흡입기는 정량 흡입기, 소프트 미스트 흡입기, 및 진동 메쉬 분무기 중에서 선택되는 약리학적 조성물.

청구항 10

제 1 항에 있어서,

유효 단일 투여량을 포함하는 일정량의 조성물의 흡입은, 1회 내지 4회의 호흡수를 필요로 하는 약리학적 조성물.

청구항 11

제 1 항에 있어서,

10 μ g/mL 내지 20 μ g/mL 의 조성물 강도를 갖는 약리학적 조성물.

청구항 12

제 11 항에 있어서,

조성물 강도가 10 μ g/mL이고 유효 단일 투여량이 2.5 μ g 이거나, 또는 조성물 강도가 20 μ g/mL이고 유효 단일 투여량이 5 μ g인 조성물인 약리학적 조성물.

청구항 13

제 1 항에 있어서,

(a) 보조용매(cosolvent); 및/또는

(b) 등장화제; 및/또는

(c) pH 조정제; 및/또는

(d) 안정화제를 추가로 선택적으로 포함하도록 수용액으로 제제화되고,

소프트 미스트 흡입기 또는 진동 메쉬 분무기에 의해 에어로졸화되는 약리학적 조성물.

청구항 14

제 13 항에 있어서, 상기 보조용매는 에탄올인 약리학적 조성물.

청구항 15

제 13 항 또는 제 14 항에 있어서, 상기 등장화제는 염화 나트륨인 약리학적 조성물.

청구항 16

제 13 항 또는 제 14 항에 있어서, 상기 pH 조정제는 염산, 황산, 인산, 수산화나트륨, 또는 트로메타민인 약리학적 조성물.

청구항 17

제 13 항 또는 제 14 항에 있어서, 상기 안정화제는 항산화제인 약리학적 조성물.

청구항 18

제 1 항에 있어서,

상기 환자는 폐동맥 고혈압 환자인 약리학적 조성물.

청구항 19

하기의 것들을 포함하는, 전신성 부작용 없이 폐동맥 고혈압을 치료하는 데 사용되는 것을 특징으로 하는 약리학 적 키트:

- (a) 일로프로스트 및 이의 염에서 선택된 활성 성분을 포함하는 조성물; 및
- (b) 2분 미만의 시간 내의 볼러스 흡입을 위해, 에어로졸 형태로 활성 성분의 유효 단일 투여량 1.5 μ g 내지 5 μ g 을 포함하는 일정량의 조성물을 제공하도록 적용된 흡입기.

청구항 20

하기의 것들을 포함하는, 전신성 부작용 없이 폐동맥 고혈압을 치료하는 데 사용되는 것을 특징으로 하는 약리학 적 키트:

- (a) 일로프로스트 및 이의 염으로부터 선택된 활성 성분을 포함하는 조성물; 및
- (b) 흡입기의 작동을 조절하여, 1.5 μ g 내지 5 μ g의 유효 단일 투여량의 활성 성분을 포함하는 일정량의 조성물을, 2분 미만의 시간 내의 볼러스 흡입을 위해 에어로졸 형태로 제공할 수 있는 전자적 데이터 저장 수단.

청구항 21

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 에어로졸 치료에 의한 환자의 치료 방법, 조성물 및 키트에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 일로프로스트(iloprost)는 합성 프로스타사이클린(prostacyclin) 유사체이다. 이는 적어도 동맥 저항을 감소시키고, 섬유아세포 성장을 저해하며, 혈소판 응집의 감소시킨다고 알려졌으며, 항염증 및 항 유사분열 촉진 과정(antimitogenic process)에 관여한다고 여겨지는 프로스타사이클린(또한 PGI₂ 또는 에포프로스테놀(epoprostenol)이라고도 함)의 생물학적 활성 중 일부를 모방한다. IUPAC에 의한 일로프로스트의 화학적 명칭은, 5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-히드록시-6-[(E)-(3S,4RS)-3-히드록시-4-메틸-1-옥텐-6-이닐]-비시클로[3.3.0]옥탄-3-일리덴]펜탄산이지만, 또한 (E)-(3aS,4R,5R,6aS)-헥사하이드로-5-히드록시-4-[(E)-(3S,4RS)-3-히드록시-4-메틸-1-옥텐-6-이닐]- Δ^2 (1H), Δ -펜탈렌발레르산으로도 알려져 있다. 좀더 명확히, 일로프로스트는 4R 및 4S의 부분이성질체들이 대략 53:47 비율로 섞인 혼합물을 말한다. 이는 유성 물질이며, pH 7에서 메탄올, 에탄올, 에틸 아세테이트, 아세톤 및 수성 버퍼에 용해가능하고, pH 9에서 수성 버퍼에 조금 용해되며, pH 3 및 pH 5에서 증류수 및 수성 버퍼에 매우 소량 용해가능하다. 분자식은 C₂₂H₃₂O₄으로, 분자량 360.49에 해당한다.

[0003] 일로프로스트는 폐동맥 고혈압(pulmonary arterial hypertension), 피부경화증(scleroderma), 레이노 현상(Raynaud's phenomenon) 및 특정 종류의 허혈증(ischaemia)의 치료에 사용된다. 이는 폐동맥 고혈압의 에어로졸 치료를 위한 수성 흡입 용액(미국에서는 Actelion Pharmaceuticals 사에 의해, 유럽 및 다른 몇몇 국가에서는 Bayer Pharma 사에 의해 판매되는 벤타비스(Ventavis)[®])으로 시판된다. 일로프로스트의 주사 제제(일로메딘(Ilomedin)[®])도, 또한 Bayer Pharma 사 및 Actelion사에서 판매하는데, PAH 치료에 사용된다. 일로메딘[®]은 일로프로스트 농도 20 μ g/mL의 1mL 앰플 형태로 시판된다. 특정 국가에서는, 다른 바이알 크기 및 농도로도 또한 시판된다.

[0004] 미국 처방 정보(2011월 12월 발행판)에 의하면, 벤타비스[®]의 비활성 성분은 트로메타민, 에탄올, 염화나트륨, pH 조절용 염산, 및 주사용 물이다. 제제는 또한 일로프로스트를, 일로프로스트 트로메타민의 형태, 예컨대 일로프로스트의 트로메타민 염으로 포함하도록 처방될 수도 있다.

[0005] 폐고혈압(PH)은 중증이고 잠재적으로 생명을 위협할 수도 있는 질병으로서, 폐순환시 혈압이 상승한다는 특징이 있으며, 이는 통상적으로 현기증(dizziness), 실신(fainting), 숨이 참(shortness of breath), 및 운동 기피

(exercise intolerance)와 관련된다. 최근, 폐고혈압(PH)은 WHO에 의한 5개의 분류군 중에서 제 I 군에 속한다. 폐동맥 고혈압은 특발성 폐동맥 고혈압(Idiopathic, IPAH), 유전성 폐동맥 고혈압 (Heritable, HPAH) 및 다른 형태로도 또한 구분될 수 있는데, 후자는 약물 및 독소의 흡수(intake)에 의해 유발되거나, 또는 결합조직 질환, HIV 감염, 문맥 고혈압(portal hypertension), 선천성 심장병(congenital heart disease), 주혈흡충증(shistosomiasis) 또는 만성 용혈성 빈혈(chronic haemolytic anaemia)과 같은 다른 질병과 관련된다.

[0006] 프로스타사이클린 및 프로스타사이클린 유사체는, 종종 특히 중증 폐동맥 고혈압에 대한 가장 효과적 치료 선택 사항(option)으로서 고려된다. 프로스타사이클린 자체 또는 에포프로스테놀(플로란(Flolan)[®])은, 중심 정맥 카테터(central venous catheter)를 통해 주입할 필요가 있는 주사 제제(injectable formulation)로서 시판된다. 이는 매우 불안정하여, 심지어 투여되는 동안에도 냉각해 주어야 한다. 매우 안정된 합성 프로스타사이클린 유사체는, 정맥투여 또는 피하 투여가능한 트레프로스티닐(treprostnil)(레모듈린(Remodulin)[®])이다; 그러나, 피하 투여는 보통 좀더 고통스럽다. 일로프로스트는 제거 반감기(elimination half-life)가 좀 더 길며, 정맥 투여(일로메딘[®]) 또는 흡입 투여(벤타비스[®])도 가능하다. 좀더 최근에는, 트레프로스티닐의 흡입 형태(티바소(Tyvaso)[®])도 시판 중이다.

[0007] 흡입가능한 일로프로스트 (벤타비스[®])는, 두 가지 강도(strength)(각각, 10 μ g/mL 및 20 μ g/mL)로 시판되며, 할로라이트(HaloLite)[®] AAD[®], 프로도우즈(Prodose)[®] AAD[®] 흡입기 시스템, 벤타 넵(Venta Neb)[®] 또는 아이-넵(I-neb)[®] AAD[®] 흡입기 시스템을 사용하여, 하루에 6 내지 9회 투여된다. 프로도우즈[®] 및 할로라이트[®] 흡입기는, 더 이상 시판되지 않는 제트 분무기이다. 벤타 넵[®]이 초음파 분무기인데반해, 아이-넵[®] 시스템은 최근 추천받는 흡입 시스템으로서, 좀더 발달된 진동 메쉬 분무기(vibrating mesh nebuliser) 기술에 기초한다. 10 μ g/mL의 일로프로스트를 포함하는 제제를 사용한, 일로프로스트의 2.5 μ g 단일 투여량 및 제트 분무기 중 하나에 의한 투여에는 약 4 내지 5분이 걸리며, 5 μ g 단일 투여량의 투여에는 대략 8 내지 10분이 걸린다. 투여의 지속 시간(duration)은 아이-넵[®] 시스템을 사용할 때 조금 짧아서, 낮은 투여량(2.5 μ g)에서는 약 3.2분이, 높은 투여량(5.0 μ g)에서는 약 6.5분이 각각 필요하다(벤타비스[®] 10 μ g/ml Losung fur einen Vernebler, Fachinformation, Bayer Pharma, 2011년 7월 참고). 또한 5 μ g의 단일 투여량도, (이 제제를 시판하는 나라에서는) 20 μ g/mL의 일로프로스트를 포함하는 제제를 사용하여 투여될 수 있으며, 아이-넵[®] AAD[®] 흡입기 시스템을 사용할 때 흡입에 대략 4 분이 걸린다. 그러나, 실제로 환자들은 종종 조절된 임상 시험에서 보고된 것보다 더 긴 흡입 시간(10 내지 15분)을 경험한다.

[0008] 벤타비스[®]를 사용한 흡입 치료의 맥락에서, 2.5 μ g 또는 5.0 μ g의 단일 투여량은, 일반적으로 흡입 장치의 마우스피스(mousepiece)에서 전달되는 일로프로스트의 투여량으로 이해된다(벤타비스[®] 10 μ g/ml Losung fur einen Vernebler, Fachinformation, Bayer Pharma, July 2011 참고).

[0009] 각 투여 사이클의 지속 시간 및 필요한 투여 빈도를 고려할 때, 흡입가능한 일로프로스트의 사용이 매우 편리하거나 환자 친화적으로 보이지는 않는다.

[0010] 그러나, 에어로졸 전달 속도 증가를 통해 짧아진 투여 시간은, 과거에는 가능하지 않은 것으로 고려되었다. 사실상, 흡입가능한 일로프로스트의 투여를 위해 분출 속도(output rate)가 더 높은 초음파 분무기의 적절함을 시험할 때 (이로 인해 투여 시간이 잠재적으로 매우 감소할 수 있는데), 연구자들은 심각한 이상 반응(adverse event)의 우려 때문에, 흡입 용액 중의 일로프로스트의 농도를 감소시켜서, 치료가 충분히 견딜수 있도록(tolerable) 해야 한다는 점에 동의하였다.

[0011] 일로프로스트의 경우, 흡입 시간 단축에 대한 강한 편견은, 예를 들어 Gessler et al, Ultrasonic versus jet nebulization of iloprost in severe pumonary hypertention, Eur. Respir. J. 17:14-19 (2001)에 나타나있다. 저자들은 종래의 제트 분무기 및 더욱 효율적인 초음파 분무기의 물리적 에어로졸 특성을 비교한 것에 기초하여, 초음파 분무기의 경우 마우스피스에서 2.8 μ g의 단일 투여량 전달을 위한 흡입 시간이 12분에서 2분으로 단축될 가능성이 있다고 설명한다. 그러나, 이는 치료적으로 가능하지 않다고 고려되며, 예비 우심 카테터 연구에서, 심각한 전신 효과(혈압 감소, 전신혈관 저항의 감소, 홍조, 턱 통증 등)가 상기 일로프로스트의 빠른 흡입과 관련있다고 나타났으므로, 빠른 흡입은 방지되어야 한다. 따라서, 연구자들은 초음파 분무기를 사용하여, 이 장치에서 흡입 시간이 4분이 되도록, 일로프로스트 흡입 용액의 농도를 10 μ g/mL에서 5 μ g/mL로 감소

하도록 결정하였다.

- [0012] 이런 이유로, 흡입가능한 일로프로스트로 치료하는 것은, 아직도 환자들에게는 불편하며 시간소모적이다. 따라서 폐 경로를 통한 일로프로스트 투여에 대한 환자-친화성을 개선할 필요성이 남아 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

- [0013] 본 발명의 목적은 종래의 치료에서보다 더욱 편리해진, 개선된 치료법을 제공하는 것이다. 추가적 측면에서, 본 발명은 종래의 일로프로스트 에어로졸 치료법에서 알려진 단점 중 하나 이상을 극복하는, 흡입가능한 일로프로스트의 투여 방법, 조성물 및 키트를 제공하는 것이다.

과제의 해결 수단

- [0014] 본 발명은 폐투여용 에어로졸 용도의, 일로프로스트 또는 일로프로스트 염의 약리학적 조성물을 제공한다. 이는 활성 성분의 유효 단일 투여량이, 2 분 이내에, 볼러스 흡입되기 위한 에어로졸 형태로 제공되는 것이 특징이다.
- [0015] 볼러스 흡입, 또는 에어로졸 볼러스의 흡입은, 완전한 단일 투여량이 단시간 내, 예를 들어 수 초 또는 수 분 이내에 투여되어 단지 몇 회의 호흡만 필요한 점에서, 종래의 분무 요법과 다르다. 에어로졸은 볼러스 흡입을 위해 정량 흡입기(metered-dose inhaler), 소프트 미스트 흡입기(soft mist inhaler), 분말 흡입기(powder inhaler), 또는 고효율 분무기, 예컨대 진동 메쉬 분무기와 같은 에어로졸을 전달할 수 있는 흡입 장치에 의해, 충분히 높은 분출 속도로 제공된다.
- [0016] 제 2 측면에서, 본 발명은 흡입 치료에 사용되는 약리학적 키트를 제공한다. 상기 키트는 일로프로스트 또는 이의 염, 및 2분 이내에 볼러스 흡입을 위해 에어로졸 형태의 활성 성분의 유효 단일 투여량을 포함하는 일정량의 조성물을 제공하도록 적용된 흡입기를 포함한다. 또한 본 발명은 흡입가능한 일로프로스트 조성물, 및 흡입기를 설정(configurate)하고 흡입기의 작동을 조절하여, 2분 이내에 볼러스 흡입을 위해 에어로졸 형태의 활성 성분의 유효 단일 투여량을 포함하는 일정량의 조성물을 제공할 수 있는 전자적 데이터 저장 수단을 포함하는 키트를 제공한다.
- [0017] 추가적 측면에서, 본 발명은 폐동맥 고혈압 환자의 치료 방법을 제공한다. 상기 방법은 (a) 일로프로스트 또는 이의 염을 포함하는 약리학적 조성물을 제공하는 단계; (b) 2 분 이내에 볼러스 흡입을 위해, 에어로졸 형태의 활성 성분의 유효 단일 투여량을 포함하는 일정량의 조성물을 전달하도록 적용된 흡입기를 제공하는 단계; 및 (c) 상기 흡입기를 사용하여, 상기 조성물을 에어로졸 볼러스로서 환자에 투여하는 단계를 포함한다.
- [0018] 추가적 측면 및 구현예들은, 하기의 상세한 설명, 실시예 및 특허 청구항에 기초하여 명확해질 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0019] 도 1은 폐동맥 고혈압 환자의, 일로프로스트의 볼러스 흡입 후 평균 폐동맥압(PAP)을 나타낸다(0 분: 흡입 전의 기준치); $n = 4$; 평균 $\pm$ SEM; $*p < 0.05$, 만-휘트니 순위-합계 검정(Mann-Whitney rank-sum test).
- 도 2는 폐동맥 고혈압 환자의, 일로프로스트의 볼러스 흡입 후 폐혈관 저항(PVR)을 나타낸다(0 분: 흡입 전의 기준치); $n = 4$; 평균 $\pm$ SEM; $*p < 0.05$, 만-휘트니 순위-합계 검정.
- 도 3는 폐동맥 고혈압 환자의, 일로프로스트의 볼러스 흡입 후 평균 전신 동맥압(SAP)을 나타낸다(0 분: 흡입 전의 기준치); $n = 4$; 평균 $\pm$ SEM; ns: 의미없음, 만-휘트니 순위-합계 검정.
- 도 4는 폐정맥 고혈압 환자의, 일로프로스트의 볼러스 흡입 후 전신 혈관 저항(SVR)을 나타낸다(0 분: 흡입 전의 기준치); $n = 4$; 평균 $\pm$ SEM; ns: 의미없음, 만-휘트니 순위-합계 검정.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0020] 첫번째 측면에서, 본 발명은 폐 투여용 에어로졸 용도의, 일로프로스트 또는 일로프로스트의 염의 약리학적 조성물을 제공한다. 이는 활성 성분의 유효 단일 투여량이 2분 이내에 볼러스 흡입을 위한 에어로졸 형태로 제공된다는 특징이 있다.

- [0021] 일로프로스트는 또한 이의 화학적 명칭, 5-[(E)-(1S,5S,6R,7R)-7-히드록시-6[(E)-(3S,4RS)-3-히드록시-4-메틸-1-옥텐-6-이닐]-비-시클로[3.3.0]옥탄-3-일리덴}펜탄산, 또는 (E)-(3aS,4R,5R,6aS)-헥사히드로-5-히드록시-4-[(E)-(3S,4RS)-3-히드록시-4-메틸-1-옥텐-6-이닐]- Δ^2 (1H), Δ -펜탈렌발레르산으로도 알려져 있다. 이는 현재의 사용 형태에서, 4R 및 4S 부분이성질체들의 대략 53:47 비율의 혼합물로 이루어져 있다. 그러나, 본 발명은 또한 다른 부분이성질체 비율, 대체적인 이성질체, 및 트로메타민 염과 같은 일로프로스트의 약리학적으로 허용가능한 염에 의해서도 실시될 수 있다.
- [0022] 조성물은 폐투여를 위한 에어로졸로서 사용된다. 본 명세서에서 사용될 때, 에어로졸은 기체상 중의 고체상 또는 액체상의 분산질이다. 분산상(dispersed phase)은, 또한 불연속상이라고도 하는데, 다중(multiple)의 고체 또는 액체 입자로 이루어져 있다. 일반적으로, 분산상의 입자 크기는 통상적으로 약 100 μ m보다 (매우) 작다. 에어로졸의 기본적인 물리적 형태, 예를 들어 기체상 중의 고체 및 액체 분산질을 모두 약리학적 에어로졸로서 사용할 수 있다. 기체상 중의 고체 입자를 나타내는 에어로졸의 예로서는, 건조 분말 흡입기(DPI)에 의해 분출되는 것들이 있다. 반대로, 가압 정량 흡입기(pressurised metered-dose inhaler), 소프트 미스트 흡입기 및 분무기는, 분산상이 액체인 에어로졸을 전달한다. 에어로졸의 폐투여는, 적절한 흡입 장치를 사용하여 에어로졸을 생성한 후, 환자가 비강으로, 또는 -더욱 통상적이고 또한 더욱 바람직하게는 본 발명에 의하여- 적절한 마우스피스를 통한 구강 흡입으로 흡입하여 이루어진다.
- [0023] 본 발명의 핵심 특징은, 에어로졸 볼러스로서 조성물이 흡입된다는 점이다. 상기 볼러스 흡입은, 완전한 단일 투여량이 단시간 내, 예컨대 수초 내지 수분 내에 투여된다는 점에서, 종래의 분무 요법, 예컨대 일로프로스트로의 현재 흡입 치료에 사용되는 것들과 다르다. 상기 볼러스 흡입은 충분히 높은 강도의 각 조성물을 선택하고, 유효 단일 투여량의 활성 성분을 나타내는 양을 단지 수초 또는 수분 이내에 전달할 수 있는 분출 속도로, 상기 조성물을 에어로졸 형태로 분출가능하고, 실제로 이를 위해 적용 또는 구성된 흡입기를 선택함으로써 이루어진다. 특히, 조성물의 강도 및 흡입기 시스템은, 2분 이내에 흡입될 수 있는 에어로졸 형태로, 단일 투여량을 제공하도록 적용된다. 추가적 구현예에서, 투여 지속 시간은 각각 2분, 1.5분 이하, 1분 이하 및 0.5분 이하이다.
- [0024] 본 발명의 맥락에서, 각 변수의 통상의 가변성을 고려하여 그 범위를 이해해야 한다. 예를 들어, 흡입에 의한 일로프로스트의 단일 투여량의 투여 지속이라는 관점에서, 2분의 시간은 통상 "약 2 분" 또는 "대략 2분"으로 표현되는 시간과 같다. 다른 변수의 범위도 유사한 방식으로 해석되어야 할 것이다. 의문을 피하기 위하여, "필수적으로", "약", "대략" 등의 용어는, 특성(attribute) 또는 수치와 관련하여, 정확하거나 명확한 특성 또는 수치를 배제한다고 해석되어서는 안된다.
- [0025] 추가로, 본 발명에 의한 에어로졸은, 2분 이내에 단일 투여량의 볼러스 흡입이 가능하도록 제공된다. 이는 흡입 치료에서 호흡 동작(breathing manoeuvre)의 통상의 지속 시간에 기초하여, 보통 약 10초 이하의 범위이며, 하기에서 상술한다. 특수한 경우, 또한 호흡 동작은 다소 더 길어질 수 있으며, 예컨대 많게는 12초, 또는 15초까지도 걸릴 수 있다. 심지어 일로프로스트 투여량의 투여를 중단하도록 결정해야 하는 경우, 예컨대 환자가 기침 등으로 투여 시간이 연장되는 경우에도, 2분 이하의 시간 내에 볼러스 흡입을 위해, 에어로졸 형태로 단일 투여량이 제공되는 것을 배제하지는 않을 것이다.
- [0026] 볼러스 흡입은, 또한 유효 단일 치료 투여량을 포함하는 에어로졸의 양을 흡입하는데, 단지 몇 회의 호흡 또는 호흡 동작만 필요하다는 특징이 있다. 호흡 또는 호흡 동작은, 흡기(inhalation phase)(또는 흔히 들숨(inspiratory phase)이라고도 함) 및 호기(exhalation phase)(날숨(expiratory))를 포함한다. 바람직하게는, 필요한 호흡 수가 약 12회 이하이다. 다른 바람직한 구현예에서, 필요한 호흡수는 약 10회 이하이다. 다른 특정 구현예에서, 필요한 호흡수는 약 8회 이하이다. 추가적 구현예에서, 단일 투여량은 6회 이하의 호흡으로 흡입된다. 다른 특히 바람직한 구현예에서, 유효 단일 투여량을 나타내는 일정량의 조성물은, 4회 호흡 이하, 예컨대 1, 2, 3 또는 4회의 호흡으로 흡입된다.
- [0027] 최소 흡입 시간은 1회의 호흡 동작에 필요한 시간으로, 예컨대 1회의 호흡 동작으로 완전한 단일 투여량이 흡입되는 경우의 시간이다.
- [0028] 놀랍게도, 본 발명자들은 본 발명에 의한 에어로졸 볼러스로서의 일로프로스트의 폐투여가, 기술적으로 임상적으로 가능하며 실제로 환자에 잘 용인된다는 것을 발견하였고, 이는 상기 종류의 투여가 심각한 부작용과 관련된다는 종래 기술에서의 부정적 편견 및 우려와는 대조적인 것이었다. 본 발명자들은 (평균 폐동맥압 및 폐혈관 저항의 관점에서) 각각 2.5 μ g 및 5 μ g의 일로프로스트를 에어로졸 볼러스 형태로 투여할 때의 바람직한 혈역

학적 효과(haemodynamic effect)가, 3.2 분 내지 5 분의 시간(2.5 μ g 투여의 경우), 또는 6.5분 내지 10분(5 μ g 투여의 경우) 동안, 10 μ g/mL의 농도를 갖는 일로프로스트 제제를 사용하여 동일 투여량을 흡입한 후에 관찰되는 것들과 필적할 만하다는 것을 발견하였다; 동시에, 역효과는 예를 들어 전신 동맥압 및 전신 혈관 저항 및 양호한 임상 내성의 변화의 관점에서, 또한 일로프로스트의 느린 흡입에 관련된 것들과 유사하다.

[0029] 따라서, 본 발명은 폐동맥 고혈압 환자들이 예를 들어 2.5 μ g 또는 5 μ g의 일로프로스트 단일 투여량을 필요로 하는지 여부와는 무관하게, 현재 사용 중인 치료 요법과 비교하여, 훨씬 간편하고 일반 생활의 일정 및 활동에 더 부합할 수 있도록 짧은 흡입 시간의 이점을 누리게 하는, 흡입가능한 일로프로스트의 신규한 용도를 제공한다.

[0030] 본 발명에 의한 볼러스 흡입에 적절한 흡입 장치는, 다른 에어로졸화 기술에 기초한 현대의 다양한 흡입기들을 포함한다. 예를 들어, 정량 흡입기(MDI 또는 pMDI), 건조 분말 흡입기(DPI), 소프트 미스트 흡입기(SMI), 또는 현대의 효과적인 분무기가 사용될 수 있다. 정량 흡입기는 통상 가압되어, 예컨대 활성 성분 및 임의의 비활성 성분이 액상의 가압 추진체에 분산되거나 또는 용해된다. MDI는 보통 알루미늄 또는 스테인레스 스틸 제의 캐니스터(canister), 정량화된 양의 제제를 각각의 동작(actuation)에 의해 분배하도록 하는 정량 밸브, 및 마우스피스와 종종 결합되어 환자가 장치를 조작할 때 구강을 통하여 에어로졸을 환자의 폐에 전달하도록 허용하는 작동기(actuator)를 통상 포함한다.

[0031] 분말 흡입기는, 종종 건조 분말 흡입기(DPI)라고도 하는데, 정량의 에어로졸 형태로 분출되는 고체 분말 제제를 포함하며, 이를 분배한다. 통상적으로, DPI는 환자의 흡입력에 의존하여, 장치로부터 분말을 날라온 후 분말을 폐에 도달하기에 충분할 정도의 작은 입자로 분쇄한다.

[0032] 바람직한 구현예에서, 본 발명을 실시하기 위해 효율적인 분무기가 선택된다. 분무기는 제트 분무기, 초음파 분무기, 진동 메쉬 분무기 및 소프트 미스트 흡입기로 세부 분류된다. 제트 분무기는 가압 공기 또는 가스를 사용하여, 액체 의약 제제를 내뿜거나(atomise) 또는 에어로졸화 한다. 그들은 오늘날 흡입 치료에서 여전히 사용되는, 가장 전통적 형태의 분무기이다. 제트 분무기는 에어로졸 발생에 필요한 가압 공기 또는 가스의 높은 처리량(throughput) 때문에, 더욱 희석된 에어로졸을 분출한다. 본 발명자들은 대부분의 제트 분무기가 본 발명에 의한 에어로졸 볼러스의 전달에 가장 적절한 장치는 아니라고 믿고 있으며, 이는 그들이 심각한 기술적 단점, 예컨대 가압 공기의 필요, 분말 공급에 대한 의존성, 높은 잔여 부피 등을 갖고 있기 때문이다.

[0033] 초음파 분무기는 액상 제제를 호흡가능한 에어로졸로 변환시키는 기계적 진동을 유발하여, 고진동수 초음파를 생성하는 전자 진동기(oscillator)를 포함한다. 이들 분무기는, 1960년대에 도입되었는데, 흡입 치료의 편의성을 개선시킨 최초의 완전히 수동(hand-held)이며, 거의 소음이 없는 소형 분무기이다. 그들은 또한 잠재적으로 더 높은 분출 속도를 낼 수 있는, 더욱 치밀하거나 또는 더욱 농축된 에어로졸을 통상 생성할 수 있다. 구체적인 장치 및 이의 구성에 따라서, 초음파 분무기를 사용하여 본 발명을 실행하는 것도 가능할 것이다.

[0034] 진동 메쉬 분무기는, 단지 몇 년 전에 도입되었는데, 통상 매우 작고 레이저로 구멍을 뚫은 수백 개, 심지어 수 천 개의 개구부(opening)를 포함하는 진동 메쉬 또는 막에 의해, 액체 제제로부터 에어로졸을 생성한다. 액체가 개구부를 통하여 스퀴즈(squeeze) 될 때, 마이크론-크기의 에어로졸 비말(droplet)이 생성된다. 진동 메쉬 분무기도 역시 소형의 수동 장치이다. 통상적으로, 그들은 필적할만한 강도의 제제를 사용한 경우, 매우 치밀한 에어로졸을 분출하므로, 예를 들어 종래의 제트 분무기보다 훨씬 짧은 흡입 시간이 필요하다. 진동 메쉬 분무기는 본 발명이 실행되게 될 바람직한 종류의 흡입기 중 하나이다. 적절한 시판용 진동 메쉬 분무기의 예로서는, Pari 사의 eFlow[®], Respironics 사의 i-Neb[®] AAD[®], Omron 사의 MicroAir[®], Beurer 사의 Nebulizer IH50[®], Aerogen 사의 Aeronex[®], 및 Aactivaero 사의 AKITA² APIXNEB[™]을 포함한다.

[0035] 상기 진동 메쉬 분무기에 사용되는 메쉬에 대해서는, 약 900개 내지 약 9,000개의 개구부(또는 구멍, 또는 보어(bore))를 갖는 것을 선택하는 것이 바람직하다. 더욱 바람직하게는, 메쉬는 각각 약 2000개 이상의 개구부 또는 약 3000개 이상의 개구부, 약 4000개 이상의 개구부를 갖는다. 개구부의 직경은 예를 들어 약 1.7 μ m 내지 약 2.8 μ m의 범위 일 수 있다.

[0036] 소프트 미스트 흡입기는, 때때로 분무기의 하위(subclass)로서 고려되는데, 이는 그들이 다른 분무기들처럼, 비가압의 액체 의약 제제를 호흡가능한 에어로졸로 변환시키기 때문이다. 반대로, 이들은 또한 환자에 의해 작동된 후 그들의 에어로졸을 정량화된 양으로 생성한다는 점에서, 정량 흡입기와도 유사하다. 상기 장치의 예로서는, Boehringer 사의 Respimat[®]가 있으며, 이는 각각의 사용 전 장치의 바닥을 180° 회전하는 환자의 기계적 에너지를 사용한다. 회전은 액체 의약 제제를 담고 있는 유연성 용기 주위의 스프링에 장력을 부여한다. 환자

가 장치를 작동할 때, 스프링으로부터 에너지가 나와서, 유연성 용기 내에 압력을 가함으로써, 액체의 일부분이 2개의 노즐을 통하여 스퀴즈되어, 에어로졸 형태로 분출된다. 원칙적으로, 또한 소프트 미스트 흡입기도 본 발명을 실행하는데 적절하다.

- [0037] 전술한 바와 같이, 흡입 장치는 본 발명에 의한 볼러스 흡입이 가능하도록, 에어로졸을 충분히 높은 분출 속도(output rate)로 전달할 수 있는 흡입기들 중에서 선택된다. 바람직한 구현예에서, 흡입기는 정량 흡입기, 소프트 미스트 흡입기, 건조 분말 흡입기, 및 효율적인 수동 분무기의 군에서 선택된다. 다른 바람직한 구현예에서, 분무기는 정량 흡입기, 소프트 미스트 흡입기, 진동 메쉬 분무기, 및 초음파 분무기 중에서 선택된다. 진동 메쉬 분무기 및 소프트 미스트 흡입기가 특히 바람직하다.
- [0038] 선택된 분무기는 일로스트의 볼러스 흡입이 가능하도록, 충분히 치밀한 에어로졸을 분출할 수 있어야 할 뿐만 아니라, 적절히 적용 및/또는 구성되어야 한다. 진동 메쉬 분무기의 경우, 에어로졸 양 및 질의 관점에서, 원하는 에어로졸 분출을 이룰 수 있도록 예를 들어 막(예컨대 이들 개구부의 수 및 크기)을 선택하여야 한다.
- [0039] 고도의 호흡적합성(respirability)을 보장하기 위해, 흡입기 종류 및 구성은 바람직하게는 레이저 회절로 측정했을 때, 에어로졸이 약 $1.5\mu\text{m}$ 내지 약 $6\mu\text{m}$, 특히 약 $2.5\mu\text{m}$ 내지 $5.5\mu\text{m}$ 의 범위, 또는 심지어 약 $3\mu\text{m}$ 내지 약 $5\mu\text{m}$ 범위에서, 체적 중간 직경(volume median diameter)을 갖도록 선택된다. 그러나, 유용한 에어로졸 비말 크기는, 또한 흡입 유속(inspirational flow rate)에 따라 달라진다는 것을 명심해야 한다. 예를 들어, 체적 중간 직경이 4 내지 $6\mu\text{m}$ 인, 비교적 큰 에어로졸 비말들은, 비교적 천천히, 예컨대 20L/분 이하의 흡입 유속을 사용하여 흡입되는 경우, 여전히 폐 전달에 매우 적절할 수 있다.
- [0040] 기하표준편차(geometric standard deviation)는, 에어로졸 비말 크기의 분산도를 가리킨다. 이는 바람직하게는 약 1.2 내지 3, 특히 약 1.3 내지 약 2의 범위 내에 있다. 추가적 구현예에서, 기하표준편차는 약 2 이하, 또는 약 1.8 이하, 또는 약 1.6 이하이다.
- [0041] 흡입 장치는 바람직하게는 에어로졸이, 중간 정도의(moderate) 유속으로, 마우스피스를 통하여 환자에 분출 또는 전달되도록 적용된다. 이러한 흡입 유속은, 상기도(upper airway)에 침착되는 에어로졸 비말의 분획을 감소시켜, 폐 심부까지 실제로 전달되는 에어로졸의 분획을 증가시키므로 유리하다. 본 발명에 의하면, 유속은 약 2L/분 내지 약 25L/분, 또는 약 10L/분 내지 약 25L/분, 또는 심지어 약 10L/분 내지 약 20L/분, 예컨대 약 15L/분의 범위가 바람직하다. 이는 환자들이 종종 30L/분 이상의 흡입 유속으로 분무 에어로졸을 흡입하는 종래의 호흡 패턴과는 대조적이다.
- [0042] 바람직하게는, 장치는 흡기 동안 에어로졸만을 분출한다. 상기에서 언급한 바와 같이, 각 호흡 또는 호흡 동작은 흔히 흡기 (또는 들숨) 및 호기(날숨)를 포함하는 것으로 이해된다. 많은 종래의 흡입 장치들은 환자가 흡입 또는 내쉬는 것과는 무관하게, 동작(actuation) 또는 활성화 시 그들의 에어로졸을 분출하는 반면, 일부 좀 더 발달한 장치들은 호흡-조절 또는 호흡-동작되고/되거나, 환자가 흡입하는 동안에만 에어로졸을 분출한다는 것을 알아야 한다.
- [0043] 추가적인 바람직한 구현예에서, 흡입기는 에어로졸이 투여되는 환자의 매 흡기에 대해, 미리 정해진 부피의 에어로졸, 및 미리 정해진 부피의 에어로졸 무침가 공기를 뒤이어 분출하도록 선택 및/또는 적용된다. 공기는 매 흡기의 마지막에, 흡입 유속에 따라서 약 0.2초 내지 약 2초의 시간 동안 공급되며, 이는 통상적으로 100mL 내지 수백 mL 미만의 부피에 해당한다. 예를 들어, 약 250 mL 부피의 에어로졸 무침가 공기가, 15 L/분의 유속으로, 1초의 시간 동안 분출될 수 있다.
- [0044] 달리 말하면, 흡입기로부터 에어로졸을 전달하기 위해 호흡 동작 동안 완전히 흡기만 사용하는 대신에, 상기 흡기는 에어로졸이 분출되는 제 1 시기, 및 에어로졸이 분출되지 않으나 실질적으로 에어로졸-무침가의 공기만 분출되는 제 2 시기로 나누어질 수 있다. 흡입 장치가 분무기인 경우 (또는 이를 포함하는 경우), 에어로졸이 분출되는 제 1 시기는, 흔히 분무기(nebulisation phase)라고도 한다.
- [0045] 흡기의 마지막에 공기를 전달하는 이러한 기술의 효과는, 에어로졸이 호흡계의 더욱 심부에 도달하도록 하는 반면, 에어로졸-무침가 공기는 상기도(upper respiratory tract)(구강, 식도 및 인후) 및 1차 기관지의 일부를 압도적으로 채워서, 이들 부위에 에어로졸의 침착을 감소시키는 것을 목표로 하는 것이다.
- [0046] 에어로졸이 흡입 장치로부터 분출되는, 호흡 동작의 흡기 제 1 시기의 지속 시간은, 환자의 상태, 가능한 흡입 부피, 흡입 용량, 강제 호기 부피, 흡입 유속 및 다른 인자를 고려하여 선택될 수 있다. 통상, 이 시기는 각각 약 2 내지 8 초, 더욱 바람직하게는 약 3 내지 6초, 예컨대 3, 4, 5, 또는 6초의 범위이다. 따라서, 흡입 시기의 총 지속시간은 약 2 내지 약 10초, 특히 약 3 내지 8초의 범위 일 수 있다. 예를 들어, 4 또는 5초의 분무

시간 및 에어로졸-무침가 공기를 1초 동안 뒤이어 분출하여, 총 흡입기가 5 내지 6초가 되도록 하는 것이 유용하다.

[0047] 15L/분의 흡입 유속에서, 5초의 흡기는 1,250mL의 흡입 부피에 해당하며, 대부분의 폐동맥 고혈압 환자에서 그러하다. 분무기가 4초인 경우, 이는 약 1,000mL의 에어로졸 및 250mL의 에어로졸-무침가 공기가 흡입되는 것을 의미한다. 물론, 이 양의 에어로졸에 포함되는 약물의 양은, 대체로 흡입 장치의 특성 및 의약 제제의 강도, 또는 농도에 따라 달라질 것이다. 30L/분의 유속에서, 2.5초의 흡입 시간은 1,250mL의 흡입 부피에 해당한다. 이보다 유속이 높은 경우, 예를 들어 VMD(체적 중간 직경)이 2.7 μ m인 더욱 작은 비말 크기가 바람직할 것이다. 이러한 작은 비말 크기는 다소 생성하기가 어렵다.

[0048] 호흡의 호기의 지속 시간은, 환자가 편하다고 고려하는 것에 따라 달라질 수 있다. 종종, 이는 오히려 3 내지 6초의 범위 내에 있는 경우 흡기와 유사하다(예컨대, 플러스/마이너스 25%). 예를 들어, 통상의 완전 호흡 동작은 약 5 내지 12초, 특히 8 내지 10 초간 지속될 수 있다. 그러나, 호기의 다른 지속 시간 (및 이로 인한 호흡 동작)도 또한 가능하다.

[0049] 전술한 바와 같이, 본 발명에 의한 일로프로스트의 볼러스 흡입은, 적절한 흡입 장치 및 일로프로스트의 적절한 제제의 선택 및/또는 구성도 필요하다. 특히, 제제는 에어로졸 볼러스로서 일로프로스트(또는 이의 염)의 유효 단일 투여량의 투여가 가능하기 위해, 충분히 높은 강도를 가져야만 한다.

[0050] 개별 환자에 따라서, 1회의 흡입 세션 동안 투여되는 유효 단일 투여량은, 약 1 μ g 내지 약 10 μ g의 일로프로스트, 또는 약 1.5 μ g 내지 약 5 μ g의 일로프로스트의 범위일 수 있다. 또한 최근 폐동맥 고혈압 치료에서 사용되는 바와 같이, 약 2.5 μ g 및 약 5 μ g의 단일 투여량도 바람직하다. 이러한 값은 흡입기의 마우스피스에 전달되는 약물 물질의 양을 설명하는데 사용됨을 알아야 한다. 종래의 분무기보다 폐 침착이 개선된 진보된 분무기 시스템이 사용되는 경우, 최근 사용된 2.5 μ g 및 5 μ g보다 더 낮은 투여량, 예컨대 종래의 2.5 μ g 투여량 대신에 1.5 내지 2 μ g가, 종래의 5 μ g 대신에는 3 내지 4 μ g가 사용된다. 단일 투여량은 바람직하게는 약 1mL 이하의 부피에서 조정되어야 한다. 선택적으로, 약 0.5mL 이하의 부피, 예컨대 약 0.25mL 이하, 또는 약 0.1mL 이하의 부피 이내에서 조정될 수 있다. 최근 시판 중인 흡입용 일로프로스트 제품(벤타비스[®])은, 각각 예를 들어 10 μ g/mL 및 20 μ g/mL의 2가지 강도로 사용될 수 있다. 이러한 강도는 적당한 분무기와 함께 볼러스 투여에 적절할 수 있다. 본 발명의 일부 구체예에서, 10 μ g/mL의 강도를 갖는 일로프로스트 제제가 2.5 μ g의 단일 투여량을 전달하는데 사용되며, 20 μ g/mL의 강도를 갖는 제제가 각각 2.5 μ g 또는 5 μ g의 단일 투여량을 전달하는데 사용된다.

[0051] 동시에, 약 20 μ g/mL 초과 내지 약 100 μ g/mL 범위의 높은 강도도, 또한 볼러스 흡입에 매우 유용할 수 있다. 100 μ g/mL의 수성 일로프로스트 제제가, 예를 들어 일부 국가에서, 주입용(infusion) 일로메딘[®](또는 Ilomedine[®]) 농축물로 시판된다.

[0052] 전술한 바와 같이, 본 발명에 의한 볼러스 투여는, 특정 시간 내에, 주어진 강도의 일로프로스트 조성물을 전달하기 위하여, 흡입 장치가 충분한 분출 속도(예컨대 의약 제제가 에어로졸화되어, 장치의 마우스피스에서 전달되는 속도)로 에어로졸을 분출하도록 선택 및/또는 구성될 것을 요구한다. 대부분의 에어로졸화 기술에서, 분출 속도는 입자 크기에 직접적으로 의존한다. 본 발명의 특정 구현예의 추가적 장점은, 낮은 흡입 유속을 사용함으로써 더 큰 비말의 흡입이 가능하다는 점이다.

[0053] 구체적인 구현예에서, 일로프로스트 조성물은 0.5 내지 1.5mL/분, 또는 심지어 1.5mL/분 초과인 분출 속도로, 조성물을 에어로졸 형태로 분출하도록 적용된 흡입기를 사용하여, 액상으로 제공 및 투여된다. 이러한 분출 속도는 예를 들어 진동-메쉬 기술을 사용하는 최신의 몇몇 분무기들을 사용하여 이를 수 있다. 상기의 분출 속도는, 특히 각각 10 및 20 μ g/mL의 강도를 갖는 흡입용 시판 일로프로스트 제제로서 본 발명을 실시할 때 유용하다. 10 μ g/mL의 강도와 1 mL/분의 분출 속도의 조합은, 예를 들어 10 μ g/분의 일로프로스트 전달 속도에 해당한다; 그 결과, 2.5 μ g 일로프로스트의 단일 투여량은, 약 15초의 총 분무 시간, 예컨대 4초보다 약간 작은 분무 시간을 각각 갖는 4회의 호흡 동작을 요구할 것이다.

[0054] 일로프로스트 전달 속도의 측면에서, 바람직한 구현예 중 하나는 흡입기가 분당 약 5 μ g 이상의 일로프로스트의 속도로, 조성물을 에어로졸 형태로 분출하도록 적용된다. 선택적으로, 흡입기는 약 10 또는 20 μ g/mL의 강도를 갖는 일로프로스트 제제를 사용하여, 분당 약 5 내지 30 μ g의 일로프로스트를 전달하도록 적용된다. 의문의 여지를 없애기 위하여, "적용되는(adapted to)"이라는 표현은, 장치가 특정 방식으로 에어로졸을 분출 가능하며, 이것이 가능하도록 구성되어 있다는 것 모두를 의미한다.

- [0055] 다른 측면에서, 본 발명은 또한 분무된 에어로졸 자체에 관한 것이다. 에어로졸은 에어로졸 부피 1 리터당 약 0.5 μ g의 일로프로스트, 또는 동량의 이의 염을 포함한다.
- [0056] 바람직하게는, 분무된 에어로졸은 약 10L/분 내지 약 20L/분의 속도로, 분무기로부터 분출된다. 다른 특이적인 구현예에서, 에어로졸은 에어로졸 1 리터 부피당 약 1 μ g 내지 약 2 μ g, 예컨대 약 1.3 μ g 내지 1.7 μ g의 일로프로스트를 포함하며, 약 10L/분 내지 약 17L/분의 흡입 유속으로 분출된다. 에어로졸은 특정 구현예에서, 활발한 분무 동안, 예를 들어, 에어로졸이 분출되지 않는 흡기의 어떠한 부분도 아닌 경우에, 약 0.5 내지 1.5mL/분, 또는 심지어 1.5mL/분 초과인 분출 속도로 분출된다. 더욱 바람직한 구현예에서, 이는 흡입 장치의 마우스피스에 전달된 약 2 μ g 내지 약 6 μ g (특히 2.5 μ g 또는 5 μ g)의 유효 투여량이, 4회 이하의 호흡(또는 흡입) 동작, 또는 심지어 2회 이하의 호흡 동작 동안 흡입되는 속도로 분출되는 것이다.
- [0057] 나아가, 에어로졸이 분출된 이후에는, 상기에서 설명한 바와 같이 미리 결정된 부피의 에어로졸 무침가 공기가 뒤따르는 것이 바람직하다. 에어로졸의 부피는 예를 들어 호흡 도중 총 흡입 부피의 50 내지 80%에 해당하도록 선택될 수 있거나 또는 1회의 호흡 동안 총 흡입 부피의 85% 이하일 수 있으며, 나머지 부피는 에어로졸-무침가 공기가 차지할 수도 있다. 따라서, 에어로졸 부피 대 에어로졸 무침가 공기의 부피의 비율은, 각각 50:50 내지 80:20가 되거나, 또는 85:15 이하가 될 것이다. 다른 바람직한 구현예에서, 이 비율은 약 75:25 이하이다.
- [0058] 조성물은 멸균 형태로 제공되어야 하며, 허용가능한 정도의 안정성, 성능 및 생리적 지속성을 보장하도록 어떠한 필수 불활성 성분도 포함되어야 한다. 구체적 구현예 중 하나에서, 조성물은 일로프로스트의 수용액의 형태로서, 이는 분무기 또는 소프트 미스트 흡입기가 흡입 장치로서 사용되는 경우 바람직한 제제화 디자인이다. 일로프로스트는 수용해성이 비교적 낮기 때문에, 유기 보조 용매(organic cosolvent), pH 조절제, 또는 계면 활성제와 같은 가용화 부형제(solubilising excipient)를 혼합하는 것이 바람직할 수도 있다. 적어도 비교적 낮은 농도에서, 흡입에 적절한 생리적으로 허용가능한 보조 용매의 예로서는, 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜 및 폴리에틸렌 글리콜이 있다. 이 중에서, 에탄올이 바람직하다. 조성물은 여전히 용매로서 물을 압도적으로 포함해야 하며, 예컨대 액체 구성 성분의 적어도 80 중량%에 달한다.
- [0059] 잠재적으로 적절한 계면활성제의 예들은, 특히 인지질(phospholipid)을 포함한다. 인지질은 인(phosphorus)을 포함하는 양친매성 지질로서 정의될 수 있다. 또한, 이들은 포스파티드(phosphatides)라고도 알려졌으며, 원래 생물학적 막의 이중층을 형성하는 구성성분으로서 특히 중요한 역할을 한다. 포스파티드산(phosphatidic acid)으로부터 화학적으로 유도된 인지질이 폭넓게 생성되며, 또한 일반적으로 약리학적으로 사용된다. 적절한 인지질은 또한 이들의 생리학적 특성 때문에 흡입 투여에 적절한 것들이다. 이들은 특히, 대두 또는 계란 노른자와 같은 천연 재료로부터의 레시틴 형태, 바람직하게는 이의 수소화 형태로 추출된 인지질 혼합물, 및/또는 정제, 강화 또는 부분 합성 제조된 인지질, 바람직하게는 이의 포화지방산 에스테르를 포함하는 형태를 포함한다.
- [0060] 선택적으로, 조성물은 약리학적으로 허용가능한 부형제, 예컨대 등장화제, 특히 무기염; pH를 조절하거나 완충화하는 부형제, 예컨대 유기염 또는 무기염, 산, 및 염기; 당 및 당 알콜, 예컨대 수크로즈, 락토오스, 만니톨, 소르비톨, 자일리톨, 및 다른 당 알콜; 안정화제 및 항산화제, 예컨대 비타민 E 또는 비타민 E 유도체, 또는 아스코르브산; 추가로 맛 차폐제(taste-masking agent), 감미제, 및 풍미제(flavour)를 추가로 포함할 수 있다. 하나의 바람직한 구현예에서, 하나 이상의 등장화제, 예컨대 염화나트륨은 약 200 mOsmol/kg 내지 약 400 mOsmol/kg의 범위 값으로, 삼투압 조절을 위해 조성물에 포함된다.
- [0061] pH 조정 및 선택적으로 이의 완충 작용을 위하여, 생리학적으로 허용가능한 산, 염기, 염 및 이들의 조합을 사용할 수도 있다. pH 값을 낮추거나 또는 버퍼 시스템의 산성 성분으로서 적절한 부형제는, 미네랄산 특히, 황산 또는 염산이다. 나아가, 중간 강도의 무기 및 유기산, 뿐만 아니라 산성염, 예를 들어 인산 또는 시트르산도 또한 사용될 수 있다. pH 값을 올리거나 또는 버퍼 시스템의 염기성 성분으로서 적절한 것은, 특히 미네랄 염기, 예컨대 수산화염기 또는 다른 알칼리금속 및 알칼리토금속의 수산화물 및 산화물, 또는 트로메타민이다.
- [0062] 선택적으로, 조성물은 안정화제, 예컨대 항산화제를 추가로 포함한다. 항산화제는 활성 성분의 산화를 방지 또는 중단시키는 천연 또는 합성의 물질(substance)이다. 이들은 원래 자신을 산화시키거나, 또는 환원제로서 작용하는 어쥬번트(adjuvant)이며, 예컨대 토코페롤 아세테이트, 라이코펜, 환원된 글루타티온, 카탈라제(catalase), 퍼옥시드 디스무타제(peroxide dismutase)가 있다. 상승 물질(synergistic substance)은, 예를 들어 산화 과정에서 리액턴스(reactance)로서 직접 작용하지는 않지만, 산화작용에서 촉매로 작용하는 금속의 착체화(complexation)와 같은 간접 기전에 의하여 산화 과정에 반작용을 하는 것들로서, 예를 들면 EDTA 유도체(EDTA: 에틸렌디아민 테트라아세트산)의 경우가 이에 해당한다. 잠재적으로 적절한 추가적 항산화제는, 아스

코르브산, 소듐 아스코르베이트 및 아스코르브산의 다른 염 및 에스테르(예를 들어, 아스코르빌 팔미테이트)를 포함한다.

[0063] 본 명세서에서 기재된 조성물은, 흡입 치료, 예컨대 이를 필요로 하는 환자에 대한 폐 투여에 사용된다. 조성물로부터 이점을 얻을 수 있는 환자들은, 폐동맥 고혈압(PAH)과 같은 다양한 형태의 폐고혈압(PH)을 앓고 있는 이들을 포함한다. 예를 들어 이는 폐고혈압 환자들인, WHO 그룹 I으로 정의되는 환자들에 사용될 수 있다(Dana Point; California, US, 2008). 이 그룹은 특발성 폐동맥 고혈압(IPAH), 유전성 폐동맥 고혈압(HPAH)을 포함한 다양한 인자에 의해 유발되는 폐동맥 고혈압(PAH)의 환자들, 및 결합조직 질환, HIV 감염, 문맥 고혈압(portal hypertension), 선천성 심장병, 주혈흡충증(schistosomiasis), 만성 용혈성 빈혈(chronic haemolytic anaemia), 약물 및 독소, 신생아의 지속성 폐고혈압, 또는 다른 질병 또는 질환 등과 같이 다른 질병(APAH)에 관계되는 폐동맥 고혈압의 환자를 포함한다. 나아가, 문맥성 폐동맥 고혈압(portopulmonary arterial hypertension), 혈전색전성 폐동맥 고혈압(thromboembolic arterial hypertension), 만성 혈전색전성 폐동맥 고혈압(CTEPH), 및 다른 형태의 폐고혈압 환자에도 사용될 수 있다.

[0064] 추가적 선택 사항에 따르면, 조성물은 1차 폐고혈압, 또는 결합조직 질병 또는 약물 유도에 기인한, 중간 정도 또는 중증의 2차 폐고혈압 환자; 뿐만 아니라 만성 폐 색전증에 기인한, 수술이 불가능한 중간 정도 또는 중증의 2차성 폐고혈압 환자를 치료하는데 사용될 수 있다.

[0065] 특히, 제품은 뉴욕 심장 협회(NYHA)의 기능성 분류법에 의한 II, III 또는 IV 류(일부 국가에서는 상이함)의 심혈관계 증상을 갖는 환자에 사용 된다. 이러한 개요에 의하면, III 류의 증상은 휴식 시에만 편안하며, 증상 때문에 심지어 간단한 일상의 활동, 예컨대 짧은 거리(20-100 m)를 걷는 동안에도 뚜렷한 제한을 받는 것으로 설명된다. IV류는 심지어 휴식할 때에도 증상을 경험하며, 심한 제한을 받아 대부분 침대에서 지내는 환자들에 관한 것이다.

[0066] 본 발명은 또한 다른 형태의 폐고혈압(PH), 예컨대 (유전성 출혈성 모세혈관 확장증(hereditary hemorrhagic telangiectasia)이 수반되거나, 또는 수반되지 않는) BMPR2, ALK1, 엔도글린(endoglin)에 의한 폐고혈압, 알 수 없는 원인, 폐정맥 폐쇄성 질환(pulmonary veno-occlusive disease, PVOD) 및/또는 폐 모세혈관 혈관증(pulmonary capillary hemangiomatosis, PCH)에 기인한 폐고혈압 또는 폐동맥 고혈압; 좌심실계 질환, 예컨대 수축기 기능장애(systolic dysfunction), 이완기 기능장애(diastolic dysfunction), 및/또는 판막증(valvular disease)에 기인한 폐고혈압; 폐질환 및/또는 저산소증(hypoxia), 예컨대 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease), 간질성 폐질환(interstitial lung disease), 제한성 및 폐쇄성 폐단이 혼합된 다른 폐 질환(other pulmonary diseases with mixed restrictive and obstructive pattern), 수면 무호흡증(sleep-disordered breathing), 폐포 환기장애(alveolar hypoventilation disorder), 만성 고산증(chronic exposure to high altitude), 및/또는 폐발달 장애(developmental abnormality)에 기인한 폐고혈압; 불명확한 여러가지 기전, 예컨대 골수증식성 질환(myeloproliferative disease), 비장절제술(splenectomy)과 같은 조혈기 질환(hematologic disorder)에 의한 폐고혈압; 또는 유육종증(sarcoidosis), 폐 랑게르한스 세포조직구증(pulmonary Langerhans cell histiocytosis), 림프관평활근종증(lymphangiomyomatosis), 신경섬유종증(neurofibromatosis), 혈관염(vasculitis)과 같은 전신 질환에 의한 폐고혈압; 또는 글리코젠 저장병(glycogen storage disease), 고셔병(Gaucher disease), 갑상선 질환(thyroid disorder)과 같은 대사 질환에 의한 폐고혈압; 또는 종양에 의한 압박(tumoral obstruction), 섬유상 종격동염(fibrosing mediastinitis), 또는 투석 중인 만성 신부전증(chronic renal failure on dialysis)과 같은 다른 질병에 의한 폐고혈압의 치료에 사용되나, 이에 제한되지 않는 것으로 생각된다.

[0067] 조성물은 증상을 조절하는데 필요한 빈도로 사용되나, 내구성 제한을 고려하여 사용할 수 있다. 통상적으로, 각각 하루에 수 회, 예컨대 2 내지 12회 투여 (또는 복용(dosing)), 더욱 바람직하게는 3 내지 9회 투여, 또는 6 내지 9회 투여된다.

[0068] 추가적 측면에서, 본 발명은 상기에서 설명한 조성물, 및 2분 이내의 시간 내에 볼러스 흡입을 위해 에어로졸 형태로 활성 성분의 유효 단일 투여량을 포함하는 일정량의 조성물을 제공하도록 적용된 흡입기를 포함한 키트를 제공한다. 조성물은 적어도 일로프로스트의 단일 투여량을 투여하는데 필요한 양을 유지하는 멸균 용기 내에 제공되는 것이 바람직하다. 통상 제품이 매일 수 차례 사용될 것이므로, 상기 키트는 조성물을 포함하는 단일 투여량의 용기를 여러 개 포함할 수 있다. 흡입기는, 상기에서 조성물을 투여하는데 유용하다고 설명한 어떠한 종류의 흡입기도 가능하며, 상기에서 설명한 바와 같이 볼러스로서의 에어로졸 형태로 조성물을 분출하도록 적용된다. 바람직하게는, 키트 상의 흡입기는 진동 메쉬 분무기와 같은, 고효율성 분무기이다.

- [0069] 키트는 또한 분무기 대신에 또는 이에 더하여, 본 발명에 의한 볼러스 흡입을 위해 에어로졸 형태로 활성 성분의 유효 단일 투여량을 포함하는 일정량의 조성물을 제공하는 방식으로, 흡입기의 작동을 조절할 수 있는 전자적 데이터 저장 수단을 포함할 수 있다. 달리 말하면, 잠재적으로 적절한 일부 분무기들도, 다양한 에어로졸 타입(예를 들어, 볼러스 및 비-볼러스 에어로졸)을 전달할 수 있도록 적용, 구성, 및/또는 조절될 수 있으며, 볼러스 투여가 가능한 방식으로 이들을 적용, 구성, 및/또는 조절하는 것이 필수적일 것이다. 이는 수동으로, 또는 전자적으로 이루어질 것이다. 하나의 바람직한 구현예에서, 프로그램화된 클립 카드와 같은 전자적 데이터 저장 수단을 본 목적을 위하여 사용하며, 따라서 이는 키트에 포함될 수 있다.
- [0070] 나아가, 본 발명은 폐동맥 고혈압 환자의 치료 방법을 제공한다. 그 방법은 (a) 일로프로스트 및 이의 염으로부터 선택된 활성 성분을 포함하는 약리학적 조성물을 제공하는 단계; (b) 2 분 이하의 시간 내에 볼러스 흡입을 위해, 에어로졸 형태로 활성 성분의 유효 단일 투여량을 포함하는 일정량의 조성물을 전달하도록 적용된 흡입기를 제공하는 단계; 및 (c) 상기 흡입기를 사용함으로써 환자에게 에어로졸 볼러스로서 상기 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 조성물 및 흡입기에 대해서는, 상기에서 설명된 특징들을 참고하며, 이는 또한 방법 청구항의 맥락에서도 응용된다.
- [0071] 본 발명은 하기의 실시예들에 의해 더욱 설명되며, 이들은 청구항에 주장된 것들의 범주를 제한할 의도라고 잘못 이해해서는 안된다.
- [0072] **실시예**
- [0073] **실시예 1**
- [0074] 시험관내(*in vitro*) 분무 연구에서, 분무기의 마우스피스로 에어로졸화된 2.5 μ g 및 5 μ g의 일로프로스트의 단일 투여량을 전달하는 것이 가능하다고 평가되었다. 전자 진동 메쉬 분무기(Touchspray Technology[®]를 인수한 PARI GmbH 사; PARI 사의 eFlow[®] 분무기와 일부 유사함) 및 호흡 패턴 조절 장치(AKITA[®])를 포함하는 분무기 시스템은, 전자 칩 카드에 의해, 15 L/분의 유속으로 수용액으로부터 에어로졸을 전달하도록 구성된다. 흡입 시스템은 또한 AKITA² APIXNEB[™](Activaero GmbH 사제)로도 알려졌다. AKITA² 유닛을 사용하여 환자의 호흡 패턴을 조절할 수 있게 할 목적에서, APIXNEB[™] 시스템 내의 분무기 핸드셋 장치는, 예를 들어 미리 결정된 흡입 유속을 제공하기 위해 전기 코드 및 부가적 튜브를 통하여 AKITA² 유닛과 연결되도록 변경된 점에서, eFlow[®] 시스템과 다르다. 장치에 대한 추가적 상세 사항은, 예를 들어 Fact Sheet AKITA² APIXNEB[™](Art.-Nr. 05DK0105 | V1.0 / Auf1.1)로부터 얻을 수 있다. 호흡당 흡입 시간은 4.1초로 세팅되었으며, 이는 1,025 mL의 흡입 부피에 해당한다. 분무 시간은 3.1초로 조정하였고, 이는 775 mL의 에어로졸 부피에 해당한다. 장치는 또한 매 흡입 사이클 동안, 에어로졸을 분출한 후 250 mL의 에어로졸 무침가 공기를 전달하도록 프로그램화된다.
- [0075] 다른 2개의 메쉬가 분무기에 사용된다. 양쪽 모두 대략 2 μ m의 직경을 갖는 약 3000개의 개구부를 갖는다. 본 명세서에서 사용된 흡입 시스템 내에서, 메쉬 A는 등장성 염화나트륨 용액과 함께 작동한 경우, 1.47의 기하표준편차(GSD)로서 체적중간직경(VMD)이 4.0 μ m인 에어로졸 비말을 생성하는 반면, 메쉬 B는 4.1 μ m의 VMD 및 1.48의 GSD의 에어로졸 비말을 생성한다.
- [0076] 매 시험 작동 마다, 50 μ g/mL의 일로프로스트 및 0.9 중량%의 식염수 용액 중 방사성동위원소 ^{99m}Tc를 포함하는 수성 조성물의 0.5mL의 분획을, 분무기의 유체 저장기(fluid reservoir)에 채웠다. 분무기 시스템을 가동시켜, 연속 4회의 모의 호흡 동안 용액을 에어로졸화 시켰다. 분출된 에어로졸을 흡입 필터에 의해 채집하여, 에어로졸의 양을 섬광계수기(scintillation counter)에 의해 결정하였다.
- [0077] 2회의 연속 시험 결과, 처음의 2회 호흡에서 전달된 에어로졸의 평균량은, 각각 2.50 μ g 및 2.53 μ g의 일로프로스트에 해당하고, 4회의 호흡 전체에서 전달된 에어로졸의 평균량은, 각각 5.25 μ g 및 5.19 μ g의 일로프로스트에 해당한다. 따라서, 단 2회 호흡으로 2.5 μ g의, 그리고 단 4회 호흡으로 5 μ g의 일로프로스트의 분무된 단일 투여량을 전달 및 흡입할 가능성이 명확히 확립되었다.
- [0078] **실시예 2**

- [0079] 시험관내 분무 연구에서, 세 개의 다른 흡입 장치 및 2개의 다른 수성 일로프로스트 제제를 사용하여, 본 발명에 의한 볼러스 흡입에 의해 에어로졸화된 $2.5\mu\text{g}$ 및 $5\mu\text{g}$ 의 일로프로스트의 단일 투여량을 전달하는 것이 가능하다고 평가되었다. 2개의 시험 제제는 각각, 시판되는 벤타비스[®] 흡입 용액 $10\mu\text{g}/\text{mL}$ 및 $20\mu\text{g}/\text{mL}$ 이다. 동시에, 입자(비말) 크기의 관점에서, 생성되는 에어로졸의 특성이 결정된다.
- [0080] 제 1 흡입 장치(A)는, 실시예 1에서 설명한 AKITA² APIXNEB[™] 시스템이다. 시스템은 15L/분의 흡입 유속을 제공하도록 구성된다. 각 흡기의 지속시간은 5초로서, 4초의 분무 시간 및 바로 뒤이어 에어로졸 무침가 공기가 분출되는 1초의 시간으로 나누어진다. 각각의 호기의 지속시간은 5초로 세팅되어, 각 호흡의 총 지속시간은 10초였다.
- [0081] 제 2 흡입 장치(B)는 eFlow[®] rapid (PARI GmbH사 구입)이며, 이는 AKITA² APIXNEB[™] 시스템과는 달리 계속적 분무 모드로 작동하는 진동-메쉬 분무기 시스템이다. 달리 말하면, 분무기는 심지어 호기 도중에도 에어로졸을 계속 생성한다. 기대 흡입 시간을 계산하기 위하여, 환자의 호흡이 동일한 길이의 흡기 및 호기로 이루어진다고 가정한다. 이 장치는 마우스피스에서의 조절된 흡입 기류를 제공하지 않으므로, 시험용 셋업은 유체 체적 시뮬레이터 (또는 호흡 시뮬레이터)를 사용하여, 500 mL의 흡입 부피를 갖는 호흡 동작을 생성하고, 흡기 및 호기 모두가 2초의 지속시간을 갖는 DIN 13544에 의한다. 이 장치가 호흡 리듬을 조절하지는 않으므로, 표준 투여량을 흡입하는데 필요한 호흡수의 계산 뿐만 아니라 총 흡입 시간의 계산도, 환자가 4초의 흡기 및 4초의 호기 각각에 의해 각각 8초 이내에 호흡 동작을 한다는 가정하에서 실시되었다.
- [0082] 제 3 흡입 장치(C)는, 함께 계류중인(co-depending) 유럽 특허출원 제 12 15 8852.9.호에서 설명한 바와 같이, 진동-메쉬 분무기를 포함하는 수동 전자 흡입기의 원형(prototype)이다. 간단히, 그 장치는 원하는 범위 내의 흡입 유속을 보장할 수 있는 전자 조절 유닛 및 공기 펌프를 포함하는 기저부(base part)를 포함한다. 대략 수평 방향의 혼합 채널은, 구형의 업스트림 유입 개방부(inlet opening)를 통하여 상기 공기 펌프로부터의 조절된 공기 흐름을 받는다. 혼합 채널에 이르기 전에, 소수성 하측 저항 필터(low flow resistance filter)를 통하여 공기가 여과된다.
- [0083] 진동 메쉬 에어로졸 발생기는, 측위(側位)(대략 상부)로부터 혼합 구역의 혼합 채널로 대략 수직으로 돌출되어 있는데, 혼합 구역에서 에어로졸 생성기로부터 분출된 에어로졸 및 공기가 혼합된다. 에어로졸 발생기가 혼합 채널로 돌출되는 지점에서 채널이 갑자기 좁아지는데, 이는 다운스트림 말단 쪽으로 다시 약 8 cm에 걸쳐 연속적으로 넓어져서, 마우스피스 쪽으로 넘어가는 대략 5 내지 6°의 개방 각도를 갖는 테이퍼진(tapered) 타원형 실린더를 형성하기 위함이다. 분무용 용액을 담고 있는 저장기는, 에어로졸 발생기의 상부 말단에 위치한다.
- [0084] 에어로졸 발생기는 바깥쪽 영역이 고리 형태의 확장부(widening)를 나타내는 관형 부분을 갖는 두름부(turned part)인 주(主) 부재를 포함한다. 주 부재는 압전 물질(piezo-electric material)로 된 고리형 피스를 통하여 연장된다. 천공막은 주 부재의 전단부에 연결된다.
- [0085] 장치 A와 유사하게, 장치 C는 각 흡기가 5초의 지속시간을 갖도록 구성되었으며, 이 시간은 4초의 분무기 및 바로 뒤이어 에어로졸 무침가 공기가 분출되는 1초의 시간으로 나누어진다. 각 호기의 지속시간이 5초로 세팅되어, 각 호흡 동작의 총 지속시간은 10초가 된다.
- [0086] 모든 흡입 장치에 대하여, 마우스피스에서의 에어로졸 분출 속도는 양쪽 일로프로스트 제제와 함께 측정함으로써 결정된다. 일로프로스트 농도가 실험 내내 일정하게 유지된다고 가정하면(이는 제제가 비교적 저농도 용질의 수용액이라는 관점에서 정당화된), 마우스피스의 일로프로스트의 전달 속도도 또한 계산된다. 결과는 표 1에 나타나 있다.

표 1

장치	A	A	B	B	C	C
일로프로스트 농도 [$\mu\text{g}/\text{mL}$]	10	20	10	20	10	20
분출 속도 [$\text{mL}/\text{분}$]	0.84	0.78	0.64	0.62	0.92	1.16
전달 속도 [$\mu\text{g}/\text{초}$]	0.14	0.26	0.11	0.21	0.15	0.39

- [0088] 이들 결과로부터, 일로프로스트 $2.5\mu\text{g}$ 및 $5\mu\text{g}$ 의 단일 투여량을 전달하는데 필요한 총 분무 시간을 각각 계산하였다. 호흡 동작이 4초의 분무시간을 갖는다고 가정하면, 이들 투여량을 전달하는데 필요한 호흡수가

추정된다. 각 경우에, 총 흡입 시간은 또한 각 호흡 동작의 지속 시간이 10초(장치 A 및 C) 또는 8초(장치 B)라는 가정에 기초하여 계산되었다. 각각의 값들을 표 2(일로프로스트 투여량: 2.5 μ g) 및 표 3(일로프로스트 투여량: 5.0 μ g)에 나타내었다.

[0089] 총 흡입 시간은, 약간 다른 결과가 나올 수 있는 상이한 방식으로, 최종 호흡 동작에 대해 계산될 수 있다는 것을 명심해야 한다. 표 2 및 3에서, 이는 호흡 동작의 지속 시간 및 계산된 호흡수를 곱하여(multiply) 얻어진다. 대안적으로, 총 흡입 시간은 마지막 호흡의 총 길이를 고려하여 계산될 수도 있으며, 이는 마지막 호흡은 선행된 호흡 동작과 동일한 시간이 소요되도록 실시될 수 있고, 투여량의 잔여 분획만 전달할 필요가 있다는 점을 고려하여 분무기를 생략할 수 있기 때문이다. 달리 말하면, 총 흡입 시간은 전체 호흡수에 기초하여 계산될 것이며, 정수로 반올림한다. 선택적으로, 총 흡입 시간은, 약물 투여량의 마지막 분획을 분무 및 흡입하는데 요구되는 최후 호흡 동작의 마지막 분획만을 고려하여 계산될 수도 있다. 이 경우, 계산된 총 흡입 시간은 표 2 및 3에서 주어진 것보다 약간 짧은 것이다.

표 2

장치	A	A	B	B	C	C
일로프로스트 농도 [μ g/mL]	10	20	10	20	10	20
분무 시간[초]	17.8	9.7	23.6	12.0	16.4	6.5
필요한 호흡수	4.5	2.4	5.9	3.0	4.1	1.6
총 흡입 시간[초]	44.5	24.2	47.2	24.0	41.0	16.1

표 3

장치	A	A	B	B	C	C
일로프로스트 농도 [μ g/mL]	10	20	10	20	10	20
분무 시간[초]	35.6	19.3	47.2	24.0	32.8	12.9
필요한 호흡수	8.9	4.8	11.8	6.0	8.2	3.2
총 흡입 시간[초]	89.1	48.3	94.4	48.0	81.9	32.3

[0092] 의미 있게도, 모든 흡입 장치는 2분 이하의 시간 이내에 일로프로스트의 볼러스 흡입이 가능하다. 예를 들어 10 μ g/mL 및 20 μ g/mL의 강도를 갖는 일로프로스트 용액 모두가, 이러한 목적에 적합하다. 2.5 μ g 투여량의 일로프로스트를 투여할 때는 10 μ g/mL의 강도를, 2.5 μ g 또는 5 μ g 투여량을 투여하는 경우 20 μ g/mL 강도를 사용할 때, 특히 짧고 편리한 치료 시간을 얻을 수 있다.

[0093] 각 장치에 대하여, 또한 분출된 에어로졸의 입자 크기 분포도, 10 μ g/mL의 강도를 갖는 일로프로스트 조성물을 사용하여, 레이저 회절법에 의해 결정되었고, 여기에서 기대 폐침착 패턴(expected pulmonary deposition pattern)은 ICRP 침착 모델(Human Respiratory Tract Model for Radiological Protection, ICRP Publication 66, Ann. ICRP 24, 1994); Guide for the Practical Application of the ICRP Human Respiratory Tract Model, ICRP Supporting Guidance 3, Ann. ICRP 32, 2002)에 기초하여, Koebrich 등(1994)에 의해 설명된 소프트웨어를 사용하여 계산되었다. 모델링의 목적으로, 25세 연령 및 3,300 mL의 기능적 잔기 용량(functional residual capacity, FRV)을 가정하였다.

[0094] 침착 모델링의 결과는 표 4에 나타나 있다. 모델에 의하면, 총 침착도는 폐 침착도 및 흉부의 침착도의 합계로, 이는 호흡계의 어떤 부위에도 침착되지 않고 분출, 흡입 및 내쉬는 에어로졸 입자(비말)의 부분만을 배제한 것이다. 폐 침착도는 기관기관지, 기관지 및 폐포 침착도로 구분될 수 있다. 본 발명의 맥락에서, 폐포 침착이 많은 경우 원하는 치료 효과의 관점에서 특히 가치있는 것으로 믿어진다. 표 4에서 나타난 바와 같이, 모든 장치는 상당한 정도의 폐 침착도를 얻었고, 장치 A 및 C는 특히 매우 높은 정도로 폐포 침착이 나타나는 점에서 특히 유용한 것으로 보인다.

표 4

장치	A	B	C
총 침착도 [%]	89.4	60.3	92.1
흉부의 침착도 [%]	10.1	14.6	10.3
기관기관지 침착도 [%]	10.0	8.5	10.8

기관지 침착도[%]	18.5	13.0	19.7
폐포 침착도[%]	50.9	24.2	51.2

[0096] **실시예 3**

[0097] 본 발명에 의한 볼러스 흡입에 의해 투여된 분무 일로프로스트의 안전성(safety) 및 지속성(tolerability)을 평가하기 위하여, 4명의 환자를 대상으로 임상 시험 연구(clinical pilot study)를 실시하였다. 25mmHg 초과와 평균 폐동맥 혈압(PAP), 240dyn*s*cm⁻⁵ 초과와 폐혈관 저항(PVR), 3mmHg 초과와 중심정맥압(CVP), 및 12mmHg 미만의 폐 모세혈관 췌기압(pulmonary capillary wedge pressure, PCWP)을 갖는, 18세 내지 70 세의 연령대의 남성 및 여성 폐동맥 고혈압 환자를 대상으로 하였다.

[0098] 심장 카테터 삽입(cardiac catheterisation)이 금지된 환자들(예컨대, 응고장애(coagulopathy), 출혈장애(bleeding disorder), 급성 감염(acute infection), 중증 심부정맥(severe cardiac dysrhythmia)), 임신, 110mmHg 미만의 전신 수축기혈압(systemic systolic blood pressure), 심장 계수(cardiac index) 1.8L/분*m² 미만의 고도 심실기능장애(highly impaired ventricular function) 및 폐 혈관 반응(pulmonary vascular reactivity) 결핍의 환자들은 배제하였다.

[0099] 환자들을 ECG, 맥박 산소 계측(pulse oxymetry), 및 비침습 혈압 측정(non-invasive blood pressure measurement)에 의해 모니터링 하였다. 심장내 카테터 (intracardiac catheter)를 원위 폐동맥(distal pulmonary artery)으로 도입하여, PAP, CVP, PCWP, 및 심박출량(cardiac output)을 측정하였다. 심박수(heart rate), 전신 동맥압 (SAP), 전신 혈관 저항 (SVR), 중심 동맥혈 및 정맥혈 가스(central arterial and venous blood gas)도 또한 측정하였다. 모든 변수를 처음에 결정한 후, 폐 맥관 구조(pulmonary vasculature)의 산소 (2 내지 4 L/분) 및 산화질소(20ppm)에 대한 반응성을 시험하였다.

[0100] 결과로, 환자들은 실시예 1에서 설명한 바와 같이, 동일한 흡입 시스템 및 일로프로스트 조성물을 사용하여, 2 회의 연속 호흡으로 2.5μg의 분무된 일로프로스트의 단일 투여량을 흡입한다. 환자들의 혈액학적 변수 및 임상 상태는, 흡입 전 및 흡입 후 많게는 30분 이후에 측정되었다. 부작용이 없이, 5μg의 일로프로스트 투여량에 해당하는 연속 4회의 호흡에 의한 제 2 흡입 동작이 실시된 후, 30 분 이상의 관찰 시간을 가졌다.

[0101] 결과적으로, 모든 환자들이 치료에 잘 견디는 것으로 나타났다. 폐혈관계에 대한 치료 효과(PAP 및 PVR 변화에서 나타난 바와 같음, 도 1 및 도 2 참고)는, 종래의 일로프로스트 치료 이후 관찰되는 것들, 예컨대 일로프로스트의 흡입이 느려지는 것에 필적할 만하다. 동일한 내용은 전신성 부작용(SAP 및 SVR 변화에서 나타난 바와 같음, 도 3 및 도 4 참고)에 대해서도 사실이다.

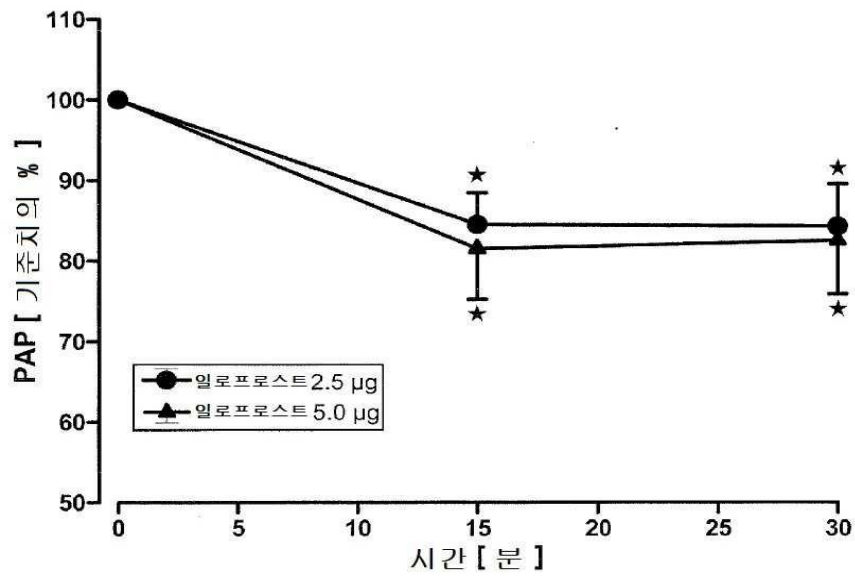
[0102] 비교를 위하여, Olschewski 등은 그 중에서도 종래의 분무 방법 및 3개의 다른 분무기를 사용하여 10 내지 12 분 동안 5μg의 일로프로스트의 흡입에 반응한 PAP, PVR, SAP, 및 SVR 변화를 연구하였다(Chest 2003; 124:1294-1304). 그들은 사용된 분무기에 따라서 -38.0% 내지 -36.4%에 이르는 평균 최대 PVR 변화를 보고하였다. 평균 최대 PAP 변화는 -21.8% 내지 -18.5%였다. SAP 변화에 대한 각각의 값들은 -7.8% 내지 -2.3%이고, 평균 최대 SVR 변화는 특정 분무기에 따라서 -24.6% 내지 -17.0%였다. 비슷한 결과가 Gessler 등에 의해서도 보고되었다(Eur. Respir. J. 2001; 17:14-19).

[0103] **실시예 4**

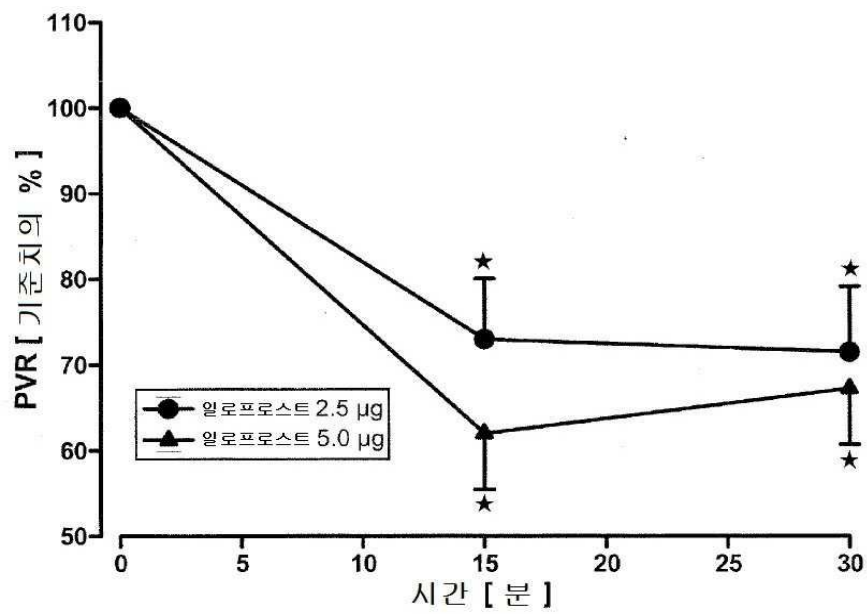
[0104] 추가로 6 명의 폐고혈압(PH) 환자를, 실시예 3과 같은 일로프로스트의 볼러스 흡입에 의해 치료하였다. 이들 추가의 환자들은 폐동맥 고혈압 (PAH), 특발성 폐동맥 고혈압(iPAH), 문맥성 폐동맥 고혈압, 및 만성 혈전색전성 폐동맥 고혈압(CTEPH)을 포함하는 다양한 병인(etiology)을 나타내었다. 그 결과, 일로프로스트의 볼러스 흡입으로 실시예 3에서 발견한 것들에 매우 필적할 만한, 원하는 폐혈관 효과를 얻을 수 있다는 것을 확인하였다. 나아가, 종래의 일로프로스트 치료 이후에 관찰되는 것들에 필적할 만한 가벼운 SAP 및 SVR 변화, 예를 들어 일로프로스트의 느린 흡입 이외에는, 부작용이 나타나지 않았다.

도면

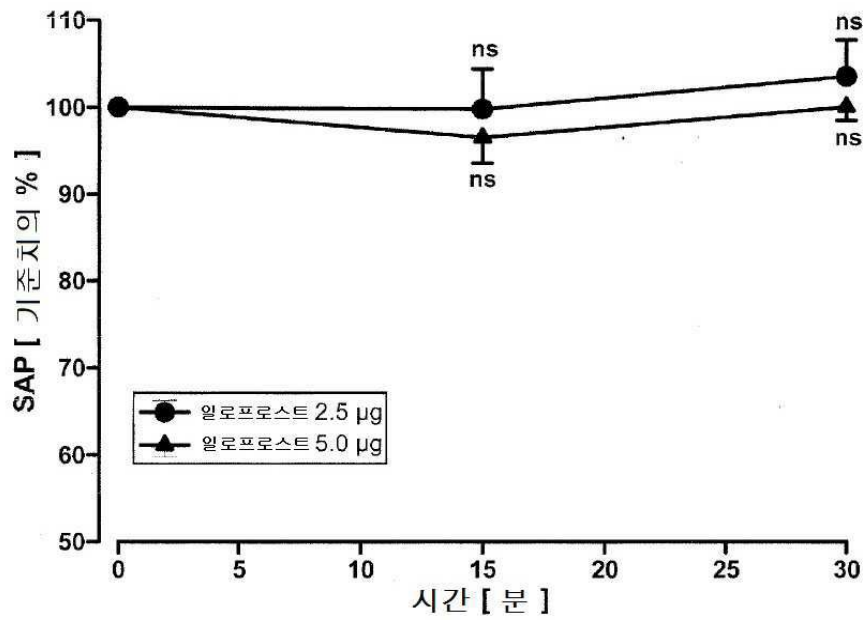
도면1



도면2



도면3



도면4

