	<b>(19) 대한민국특허청(KR)</b> <b>(12) 공개특허공보(A)</b>	<b>(11) 공개번호</b> 10-2018-0104197 <b>(43) 공개일자</b> 2018년09월19일
<b>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)</b> <b>A61K 9/14</b> (2006.01) <b>A61K 31/4704</b> (2006.01) <b>A61K 9/00</b> (2006.01)		<b>(71) 출원인</b> <b>알미탈, 에스.에이.</b> 스페인 바르셀로나 08022, 론다 델 제네랄 미트르 151
<b>(52) CPC특허분류</b> <b>A61K 9/14</b> (2013.01) <b>A61K 31/4704</b> (2013.01)		<b>(72) 발명자</b> <b>알라인 루이스 산드리네</b> 스페인 이-08980 바르셀로나 산트 펠리우 데 로브 레가트 408-410 씨/오 라우레아 미로 <b>세오아네 누네스 베아트리스</b> 스페인 이-08980 바르셀로나 산트 펠리우 데 로브 레가트 408-410 씨/오 라우레아 미로 <b>데 미켈 세라 곤살로</b> 스페인 이-08980 바르셀로나 산트 펠리우 데 로브 레가트 408-410 씨/오 라우레아 미로
<b>(21) 출원번호</b> 10-2018-7026487( <b>분할</b> )		<b>(74) 대리인</b> <b>특허법인코리아나</b>
<b>(22) 출원일자(국제)</b> 2013년05월30일 심사청구일자 2018년09월12일		
<b>(62) 원출원</b> 특허 10-2014-7033563 원출원일자(국제) 2013년05월30일 심사청구일자 2018년03월08일		
<b>(85) 번역문제출일자</b> 2018년09월12일		
<b>(86) 국제출원번호</b> PCT/EP2013/061181		
<b>(87) 국제공개번호</b> WO 2013/178742 국제공개일자 2013년12월05일		
<b>(30) 우선권주장</b> 12382221.5 2012년05월31일 유럽특허청(EPO)(EP) 61/660,003 2012년06월15일 미국(US)		

전체 청구항 수 : 총 1 항

(54) 발명의 명칭 **아베디테롤의 신규한 투약 형태 및 제형**

### (57) 요약

본 발명은 아베디테롤 또는 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 Genuair® 흡입기로 투여된 계량된 공칭 용량 약 1.25 또는 약 2.5  $\mu\text{g}$  의 유리 염기 아베디테롤과 동등한 용량을 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환 COPD 와 같은 호흡기 질환 치료에서 사용하기 위한 상기 약학 조성물을 제공한다.

(52) CPC특허분류

**A61K 9/0075** (2013.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

본원 명세서에 기재된 모든 발명.

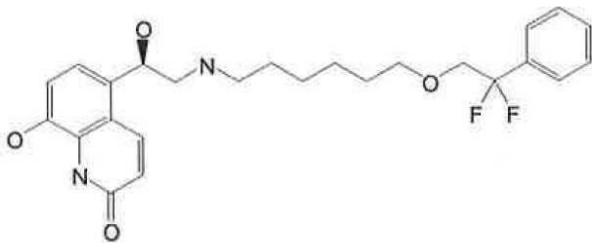
### 발명의 설명

#### 기술 분야

[0001] 본 발명은 아베디테롤 (abediterol) 에 대한 신규한 투약량, 및 아베디테롤을 사용하는 포유동물에서의 호흡기 질환, 특히 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD) 의 치료를 위한 신규한 방법 및 제형에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002] 아베디테롤 [5-(2-{[6-(2,2-디플루오로-2-페닐에톡시)헥실]아미노}-1(R)-히드록시에틸)-8-히드록시퀴놀린-2(1H)-온] 은 WO 2006/122788, WO 2008 /095720 및 WO 2010/072354 에 기재되어 있다. 이는 하기에 나타낸 구조를 갖는다.



(I)

[0003]

[0004] 아베디테롤은 현재 임상 시험 중인, 호흡기 질환, 특히 천식 및 COPD 의 치료를 위해 흡입 투여용으로 의도된 강력한, 지속성이며 선택적인  $\beta_2$  아드레날린 작용성 수용체 아고니스트이다.

[0005] 건조 분말 흡입기는 호흡기에 약학적 활성제를 투여하기 위한 널리 공지되어 있는 장치이다. 이들은 특히 천식, COPD, 기종 등과 같은 호흡기 질환의 치료에 있어서 활성제 투여에 적합하다.

[0006] Genuair® 흡입기는 다양한 유형의 흡입 약물의 효과적 전달을 위해 설계된 신규한, 호흡 작동식 다용량, 건조 분말 흡입기이다 (Greguletz et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2009, 179,:A4578). Novolizer® 흡입기 (WO 97/000703) 로부터 개발된 상기 흡입기는, 개선된 유체 및 입자 동력학을 포함하는 수많은 기술적 진보를 포함하여, 흡입 동안 분말 비말동반 및 낮은 흡입 유속 및 부피에서도 흡입 분말의 적합한 에어로졸로의 정동적 미립화를 보장한다 (WO 03/000325 및 WO2006/008027). 또한 Genuair® 흡입기는 단일치료요법 및 병용 치료요법 둘 모두로서 다양한 유형의 약물을 안정적으로 전달하기 위해 임상 시험에서 사용되어왔다 (H. Chrystyn et al., Int. J. Clinical Practice, 66, 3, 309-317, 2012, H. Magnussen et al. *Respiratory Medicine* (2009) 103, 1832-1837.).

### 발명의 내용

[0007] 발명의 개요

[0008] 인간에서의 호흡기 장애, 특히 천식 및 COPD 의 치료를 위해, 아베디테롤이 Genuair® 흡입기로 투여된 약 1.25 또는 약 2.5  $\mu\text{g}$  의 계량된 공칭 용량의 유리 염기와 동등한 투약량으로 흡입시 가장 효과적이라는 것이 이제 발견되었다.

[0009] Genuair® 흡입기로 투여하는 경우, 계량된 공칭 용량 약 1.25  $\mu\text{g}$  의 유리 염기 아베디테롤은 약 1.1  $\mu\text{g}$  전달 용량 및 약 0.45  $\mu\text{g}$  미세 입자 용량과 동일하다.

[0010] 유사한 방식으로, Genuair® 흡입기로 투여된 계량된 공칭 용량 약 2.5  $\mu\text{g}$  의 유리 염기 아베디테롤은 약 2.3

$\mu\text{g}$  전달 용량 및 약 1.0  $\mu\text{g}$  미세 입자 용량과 동일하다.

- [0011] 따라서 본 발명은 제 1 구현예에서, 아베디테롤 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 Genuair® 흡입기로 투여된 계량된 공칭 용량 약 1.25 또는 약 2.5  $\mu\text{g}$ 의 유리 염기 아베디테롤과 동등한 용량을 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.
- [0012] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 또한 아베디테롤 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 계량된 공칭 용량 약 1.25 또는 약 2.5  $\mu\text{g}$ 의 유리 염기 아베디테롤을 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.
- [0013] 상기 약학 조성물은 단일 용량 제형으로서 또는 다용량 제형으로서 제공될 수 있다. 두 경우 모두, 흡입기 장치를 Genuair® 흡입기로 투여된 계량된 공칭 용량 약 1.25 또는 약 2.5  $\mu\text{g}$ 의 유리 염기 아베디테롤과 동등한 용량이 제공되도록 교정한다. 상기 조성물은 1일 당 1회 이상, 바람직하게는 1일 1회 또는 2회, 가장 바람직하게는 1일 1회 투여될 수 있다.
- [0014] 본 발명은 또한, 이전 단락에 따르며 Genuair® 흡입기로 투여된 계량된 공칭 용량 약 1.25 또는 약 2.5  $\mu\text{g}$ 의 유리 염기 아베디테롤과 동등한 아베디테롤의 용량을 제공하는 약학 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 예를 들어 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환에서 선택되는 호흡기 병상의 치료를 필요로 하는 환자에서 상기 병상을 치료하는 방법을 제공한다. 본 발명은 또한 이러한 방법에서 사용하기 위한, 이전 단락에서 기재된 바와 같은 약학 조성물의 제조에 있어서 아베디테롤의 용도를 제공한다.
- [0015] 아베디테롤은 단일치료요법, 또는 하나 이상의 추가적인 항-염증제 및/또는 기관지확장제, 예를 들어 코르티코스테로이드, 예컨대 부테소니드, 모메타손 또는 플루티카손, PDE IV 저해제, 예컨대 로플루밀라스트 또는 실로밀라스트 및 M3 항무스카린제, 예컨대 글리코피로늄, 티오토로프 또는 아클리디늄과의 조합으로 투여될 수 있다. 따라서 본 발명은 또한 상기 부가제를 추가로 포함하는 상기 기재된 바와 같은 약학 조성물 뿐 아니라 이들 조성물을 투여하는 것을 포함하는 호흡기 장애 치료 방법을 제공한다.
- [0016] [1] 아베디테롤 또는 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 Genuair® 흡입기로 투여된 계량된 공칭 용량 약 1.25 또는 약 2.5  $\mu\text{g}$ 의 유리 염기 아베디테롤과 동등한 용량을 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물.
- [0017] [2] 아베디테롤 또는 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.81 내지 1.69  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 0.93 내지 1.57  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 1.06 내지 1.44  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테롤을 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물.
- [0018] [3] 아베디테롤 또는 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 1.62 내지 3.38  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 1.87 내지 3.13  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 2.12 내지 2.88  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테롤을 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물.
- [0019] [4] 아베디테롤 또는 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.71 내지 1.49  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 0.82 내지 1.38  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 0.93 내지 1.27  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테롤을 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물.
- [0020] [5] 아베디테롤 또는 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 1.49 내지 3.11  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 1.72 내지 2.88  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 1.95 내지 2.65  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테롤을 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물.
- [0021] [6] 아베디테롤 또는 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.29 내지 0.61  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 0.33 내지 0.57  $\mu\text{g}$ , 가장 바람직하게는 0.38 내지 0.52  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테롤을 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물.
- [0022] [7] 아베디테롤 또는 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.65 내지 1.35  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 0.75 내지 1.25  $\mu\text{g}$ , 가장 바람직하게는 0.85 내지 1.15  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테롤을 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물.
- [0023] [8] 제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, 제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에서 정의한 바와 같은 단일 용량의 유리 염기 아베디테롤을 포함하는 단일 용량 건조 분말 제형 형태인 약학 조성물.
- [0024] [9] 제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, 제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에서 정의한 바와 같은

용량의 유리 염기 아베디테롤이 제공되도록 교정된 다용량 건조 분말 흡입기 장치로 투여하기 위한 다용량 건조 분말 제형 형태인 약학 조성물.

- [0025] [10] 제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 염이 헤미나파디실레이트인 약학 조성물.
- [0026] [11] 제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 담체가 락토오스 입자인 약학 조성물.
- [0027] [12] 제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 아베디테롤 대 담체의 중량비가 1:1000 내지 1:40000 인 약학 조성물.
- [0028] [13] 제 12 항에 있어서, 아베디테롤 대 담체의 중량비가 1:2000 내지 1:20000 인 약학 조성물.
- [0029] [14] 제 1 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서, 아베디테롤 헤미나파디실레이트의 평균 입자 직경이 1.5-5  $\mu\text{m}$  내인 약학 조성물.
- [0030] [15] 제 1 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서, 담체 입자가 90 - 160  $\mu\text{m}$  의 d10, 170 - 270  $\mu\text{m}$  의 d50, 및 290 - 400  $\mu\text{m}$  의 d90 을 갖는 약학 조성물.
- [0031] [16] 제 15 항에 있어서, 담체 입자가 2 - 4  $\mu\text{m}$  의 d10, 7 - 10  $\mu\text{m}$  의 d50, 및 15 - 24  $\mu\text{m}$  의 d90 을 갖는 추가적인 락토오스 입자와 혼합되는 약학 조성물.
- [0032] [17] 제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에 있어서, M3 안타고니스트, PDE IV 저해제 및 코르티코스테로이드에서 선택되는 유효량의 하나 이상의 추가적인 활성제를 추가로 포함하는 약학 조성물.
- [0033] [18] 제 17 항에 있어서, 추가적인 활성제가 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태인, 티오토로프, 아클리디늄, 모메타손, 플루티카손 및 로플루밀라스트에서 선택되는 약학 조성물.
- [0034] [19] 제 1 항에 있어서, 추가적인 활성제가 Genuair® 흡입기로 투여된 계량된 공칭 용량 약 50-900  $\mu\text{g}$  과 동등한 용량의 모메타손 푸로에이트인 약학 조성물.
- [0035] [20] 제 19 항에 있어서, 모메타손 푸로에이트가 계량된 공칭 용량 당 약 70  $\mu\text{g}$  의 양으로 존재하는 약학 조성물.
- [0036] [21] 제 19 항에 있어서, 모메타손 푸로에이트가 계량된 공칭 용량 당 약 85  $\mu\text{g}$  의 양으로 존재하는 약학 조성물.
- [0037] [22] 제 19 항에 있어서, 모메타손 푸로에이트가 계량된 공칭 용량 당 약 170  $\mu\text{g}$  의 양으로 존재하는 약학 조성물.
- [0038] [23] 제 19 항에 있어서, 모메타손 푸로에이트가 계량된 공칭 용량 당 약 340  $\mu\text{g}$  의 양으로 존재하는 약학 조성물.
- [0039] [24] 제 1 항 내지 제 16 항 중 어느 한 항에서 정의한 바와 같은 용량의 유리 염기 아베디테롤을 투여하는 것을 포함하는, 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환에서 선택되는 호흡기 병상의 치료를 필요로 하는 환자에서의 상기 병상을 치료하는 방법.
- [0040] [25] 제 24 항에 있어서, 제 17 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에서 정의한 바와 같은 유효량의 하나 이상의 추가적인 활성제를 추가로 포함하는 방법.
- [0041] [26] 제 24 항 또는 제 25 항의 방법에 따라 투여하기 위한 약제의 제조에서의 아베디테롤의 용도.
- [0042] [27] 제 1 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물의 제조에서의 아베디테롤의 용도.
- [0043] [28] 제 24 항 또는 제 25 항의 방법에서 사용하기 위한 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태인 아베디테롤.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

#### [0044] 발명의 상세한 설명

[0045] 통상, 본 발명은 아베디테롤 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로

포함하여, 흡입시 Genuair® 흡입기로 투여된 계량된 공칭 용량 약 1.25  $\mu\text{g}$  의 유리 염기 아베디테롤과 동등한 용량을 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

- [0046] 통상, 본 발명은 또한 아베디테롤 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 Genuair® 흡입기로 투여된 계량된 공칭 용량 약 2.5  $\mu\text{g}$  의 유리 염기 아베디테롤과 동등한 용량을 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.
- [0047] 용어 "치료적 유효량" 은 치료를 필요로 하는 환자에게 투여하는 경우 치료에 영향을 주기에 충분한 양을 지칭한다.
- [0048] 용어 "계량된 공칭 용량" 은 전달 장치의 계량 챔버 내에 함유된 약물 물질의 양을 지칭하며, 보통 흡입 당 분량으로서 표현된다.
- [0049] 작동시, 약물 물질은 장치의 역학으로 인해 장치를 이탈하고, 보통 계량된 공칭 용량보다 적은, 소위 "전달 용량" (또한 "방출 용량" 으로서 공지됨) 으로서 환자에게 이용가능해진다. 따라서, 전달 용량은 흡입을 위해 입에서 이용가능한 약물의 양이다. 전달 용량은 담당자에게 공지된 표준 기술을 사용하여 측정될 수 있다.
- [0050] 용어 "미세 입자 용량" 은 5  $\mu\text{m}$  의 절삭 공기역학적 역치 미만인 전달 용량, 즉 폐에서의 침적을 위해 이용가능한 공기역학적 입자 직경이 5  $\mu\text{g}$  미만인 전달 용량으로의 약물 물질의 양을 지칭한다. 미세 입자 용량은 담당자에게 공지된 표준 기술을 사용하여 측정될 수 있다.
- [0051] 활성제의 투약량의 맥락에 있어서, 본원에서 사용되는 바와 같은 "약" 은 유럽 약전 및 미국 약전에 의해 정의된 바와 같은  $\pm 35\%$  의 허용가능한 편차, 또는 바람직하게는 현재 가장 엄중한 필요조건, 흡입기에 대한 US FDA 초안 안내에 의해 정의된 바와 같은  $\pm 25\%$  의 허용가능한 편차, 또는 흡입 및 비강 제품의 약학적 품질에 대한 CHMP 가이드라인에 의해 정의된  $\pm 15\%$  의 허용가능한 편차의 정상 한계 내를 의미한다.
- [0052] 따라서 "약 1.1  $\mu\text{g}$ " 의 전달 용량은 0.71 내지 1.49  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 0.82 내지 1.38  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 0.93 내지 1.27  $\mu\text{g}$  범위의 표적 전달 용량을 의미한다. 유사하게, "약 2.3  $\mu\text{g}$ " 의 전달 용량은 1.49 내지 3.11  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 1.72 내지 2.88  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 1.95 내지 2.65  $\mu\text{g}$  범위의 표적 전달 용량을 의미한다.
- [0053] 유사하게, 미세 입자 용량은 또한 동일한 편차에 적용되며 전달 용량에 비례한다. 따라서 "약 1.1  $\mu\text{g}$ " 의 전달 용량은 "약 0.45  $\mu\text{g}$ ", 즉 0.29 내지 0.61  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 0.33 내지 0.57  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 0.38 내지 0.52  $\mu\text{g}$  범위의 미세 입자 용량에 상응한다. "약 2.3  $\mu\text{g}$ " 의 전달 용량은 약 1.0  $\mu\text{g}$ , 즉 0.65 내지 1.35  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 0.75 내지 1.25  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 0.85 내지 1.15  $\mu\text{g}$  범위의 미세 입자 용량에 상응한다.
- [0054] 동일한 방식으로, "약 2.5  $\mu\text{g}$ " 의 계량된 공칭 용량은 1.62 내지 3.38  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 1.87 내지 3.13  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 2.12 내지 2.88  $\mu\text{g}$  범위의 표적 공칭 용량을 의미한다. 유사하게, "약 1.25  $\mu\text{g}$ " 의 계량된 공칭 용량은 0.81 내지 1.69  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 0.93 내지 1.57  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 1.06-1.44  $\mu\text{g}$  범위의 표적 공칭 용량을 의미한다.
- [0055] 따라서 본 발명은 추가 구현예에서 아베디테롤 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.71 내지 1.49  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 0.82 내지 1.38  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 0.93 내지 1.27  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테롤을 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.
- [0056] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 아베디테롤 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 1.49 내지 3.11  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 1.72 내지 2.88  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 1.95 내지 2.65  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테롤을 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.
- [0057] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 아베디테롤 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.29 내지 0.61  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 0.33 내지 0.57  $\mu\text{g}$ , 가장 바람직하게는 0.38 내지 0.52  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테롤을 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.
- [0058] 본 발명은 또한 추가 구현예에서, 아베디테롤 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담



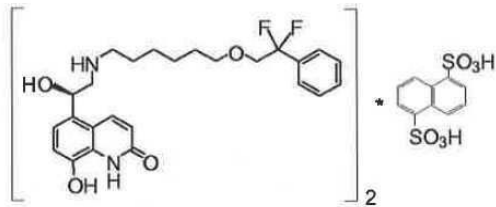
체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.65 내지 1.35  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 0.75 내지 1.25  $\mu\text{g}$ , 가장 바람직하게는 0.85 내지 1.15  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

- [0059] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.81 내지 1.69  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 0.93 내지 1.57  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 1.06 내지 1.44  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.
- [0060] 본 발명은 또한 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 1.62 내지 3.38  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 1.87 내지 3.13  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 2.12 내지 2.88  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.
- [0061] 추가 구현예에서, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 Genuair® 흡입기로 투여된 계량된 공칭 용량 약 0.625  $\mu\text{g}$ 의 유리 염기 아베디테와 동등한 용량을 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다. 0.625 g 용량의 아베디테물은 놀랍게도, 살부타몰 및 인다카테롤과 같은 다른  $\beta_2$  아드레날린 작용성 수용체 아고니스트에 대해 유사한 치료적 효과를 갖는 최소 용량인 것으로 발견되었다.
- [0062] 추가 구현예에서, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 계량된 공칭 용량 약 0.625  $\mu\text{g}$ 의 유리 염기 아베디테를 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.
- [0063] Genuair® 흡입기로 투여하는 경우, 계량된 공칭 용량 약 0.625  $\mu\text{g}$ 의 유리 염기 아베디테물은 약 0.562  $\mu\text{g}$  전달 용량 및 약 0.22  $\mu\text{g}$  미세 입자 용량과 동등하다.
- [0064] 이전에 언급한 바와 같이, 전달 용량은 상기 정의한 바와 같은 허용가능한 편차의 정상 한계 내에 적용된다. 따라서 "약 0.562  $\mu\text{g}$ "의 전달 용량은 0.365 내지 0.759  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 0.421 내지 0.703  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 0.477 내지 0.647  $\mu\text{g}$  범위의 표적 전달 용량을 의미한다.
- [0065] 유사하게, "약 0.22  $\mu\text{g}$ "의 미세 입자 용량은 0.14 내지 0.30  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 0.16 내지 0.28  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 0.18 내지 0.26  $\mu\text{g}$  범위의 표적 용량을 의미한다.
- [0066] 유사하게, "약 0.625  $\mu\text{g}$ "의 계량된 공칭 용량은 또한 상기 정의한 바와 같은 동일한 편차 한계에 적용되며, 따라서 "약 0.625  $\mu\text{g}$ "의 계량된 공칭 용량은 0.406 내지 0.844  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 0.468 내지 0.782  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 0.531 내지 0.719  $\mu\text{g}$  범위의 표적 공칭 용량을 의미한다.
- [0067] 따라서 본 발명은 추가 구현예에서, 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.365 내지 0.759  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 0.421 내지 0.703  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 0.477 내지 0.647  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.
- [0068] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.14 내지 0.30  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 0.16 내지 0.28  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 0.18 내지 0.26  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.
- [0069] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.406 내지 0.844  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 0.468 내지 0.782  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 0.531 내지 0.719  $\mu\text{g}$  범위 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.
- [0070] 이들 약학 조성물은 단일 용량 제형으로서 또는 다용량 제형으로서 제공될 수 있다. 두 경우 모두, 흡입기 장치를 Genuair® 흡입기로 투여된 상기 정의한 바와 같은 용량의 유리 염기 아베디테물이 제공되도록 교정한다.
- [0071] 본원에서 사용하는 바와 같은 용어 "치료"는 하기를 포함하는, 환자에서의 질환 또는 의학적 병상의 치료를 지칭한다:

- [0072] (a) 질환 또는 의학적 병상이 발생하는 것을 방지함, 즉 환자의 예방적 치료;
- [0073] (b) 질환 또는 의학적 병상을 개선시킴, 즉 환자에서의 질환 또는 의학적 병상의 퇴행 유도;
- [0074] (c) 질환 또는 의학적 병상을 억제함, 즉 환자에서의 질환 또는 의학적 병상의 진전 둔화; 또는
- [0075] (d) 환자에서의 질환 또는 의학적 병상의 징후 완화.

[0076] 통상, 아베디테롤은 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포술폰산, 시트르산, 에탄술폰산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 히드로브롬산, 염산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산, 점액산, 나프탈렌-1,5-디술폰산 (나파디실레이트), 질산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔술폰산, 지나포익 (1-히드록시-2-나프토산) 을 포함하는 약학적으로 허용가능한 산에서 유래한 염의 형태로 투여된다. 특히 바람직한 것은 푸마르산, 히드로브롬산, 염산, 아세트산, 황산, 메탄술폰산, 나프탈렌-1,5-디술폰산, 지나폰산 및 타르타르산에서 유래한 염이다. 가장 바람직한 것은 메탄술폰산 및 나프탈렌-1,5-디술폰산에서 유래한 염이다.

[0077] 나프탈렌-1,5-디술폰산에서 유래한 염은 통상 모노나파디실레이트 또는 헤미나파디실레이트 염 및 이의 약학적으로 허용가능한 용매화물이다. 아베디테롤은 바람직하게는, 하기 화학 구조를 갖는 헤미나파디실레이트 염의 형태로 투여된다:



[0078]

[0079] 본 발명에서 기재된 아베디테롤의 모든 용량 값이 유리 염기로서의 아베디테롤의 용량과 관련되며, 따라서 상응하는 염의 양을 고려해야한다는 것이 이해된다. 그러므로, 사용한 염이 헤미나파디실레이트인 경우, 본원에서 상기 정의한 바와 같은 계량된 공칭 용량 1.25  $\mu\text{g}$  의 아베디테롤 유리 염기는 계량된 공칭 용량 약 1.64  $\mu\text{g}$  의 아베디테롤 헤미나파디실레이트에 상응한다. 동일한 방식으로, 본원에서 상기 정의한 바와 같은 계량된 공칭 용량 2.5  $\mu\text{g}$  은 본원에서 상기 정의한 바와 같은 계량된 공칭 용량 약 3.28  $\mu\text{g}$  의 아베디테롤 헤미나파디실레이트에 상응하며, 본원에서 상기 정의한 바와 같은 계량된 공칭 용량 0.625  $\mu\text{g}$  은 계량된 공칭 용량 약 0.82  $\mu\text{g}$  의 아베디테롤 헤미나파디실레이트에 상응한다.

[0080] 사용한 염이 메실레이트인 경우, 본원에서 상기 정의한 바와 같은 계량된 공칭 용량 1.25  $\mu\text{g}$  은 계량된 공칭 용량 약 1.51  $\mu\text{g}$  의 아베디테롤 메실레이트에 상응한다. 동일한 방식으로, 본원에서 상기 정의한 바와 같은 계량된 공칭 용량 2.5  $\mu\text{g}$  은 계량된 공칭 용량 약 3.02  $\mu\text{g}$  의 아베디테롤 메실레이트에 상응하며, 본원에서 상기 정의한 바와 같은 계량된 공칭 용량 0.625  $\mu\text{g}$  은 계량된 공칭 용량 약 0.755  $\mu\text{g}$  의 아베디테롤 메실레이트에 상응한다.

[0081] 아베디테롤은 바람직하게는 흡입에 적합한, 락토오스 분말과 같은 담체와의 혼합물로, 약학적으로 허용가능한 염의 건조 분말 형태로 투여된다. 예를 들어, 아베디테롤은 락토오스 분말과 혼합된 아베디테롤 헤미나파디실레이트이다.

[0082] 본 발명의 제형 및 방법으로 치료할 호흡기 질환 또는 병상은 통상 천식, 급성 또는 만성 기관지염, 기종, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 기관지 과민성 또는 비염, 특히 천식 또는 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD) 이다.

[0083] 통상, 본 발명의 약학 조성물은 흡입에 의한 투여에 적합하며 본원에 정의한 바와 같은 치료적 유효량의 하나 이상의 다른 치료제를 추가로 포함할 수 있다. 그러나, 임의 다른 형태의 국소, 비경구 또는 경구 적용이 가능하다. 흡입 투약 형태의 적용은 특히 폐 질환 또는 장애의 치료요법에서 바람직한 적용 형태를 포함한다.

[0084] 본 발명의 약학 조성물은 약학 업계에서 널리 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 모든 방법은 활성 성분(들) 을 담체와 함께 넣는 단계를 포함한다. 일반적으로 약학 조성물은 활성 성분(들) 을 액체 담체 또는 미분 고체 담체 또는 둘 모두와 함께 균일하고 긴밀하게 넣은 후, 필요시 생성물을 원하는 형태로 성형함으로써 제조된다.

[0085] 건조 분말 형태인 약학 조성물에 대한 담체는 통상 전분 또는 약학적으로 허용가능한 당, 예컨대 락토오스 또는



글루코오스에서 선택된다. 락토오스가 바람직하다.

- [0086] 추가적인 적합한 담체는 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2000] 에서 발견할 수 있다.
- [0087] 흡입용 약학 조성물은 흡입기, 예컨대 건조 분말 흡입기, 에어로졸 또는 의료용 분무기 (nebulizer) 를 사용하여 전달된다. 흡입기는 통상 작용시, 본원에서 정의한 바와 같은 치료적 유효량의 하나 이상의 다른 치료제를 전달하도록 구성된다.
- [0088] 흡입기 내 본 발명의 화합물 패키징 (Packaging) 은 단위 용량 또는 다용량 전달에 적합할 수 있다. 다용량 전달의 경우, 본 발명의 화합물은 사전계량되거나 사용시 계량될 수 있다. 건조 분말 흡입기는 다음의 3 개 군으로 분류된다: (a) 단일 용량, (b) 다중 단위 용량 및 (c) 다용량 장치.
- [0089] 첫 번째 유형 (a) 의 흡입기에 대해, 단일 용량은 제조자에 의해, 주로 경질 젤라틴 캡슐인 작은 용기 내로 충전되었다. 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, 일부 환자에게는 어렵고 힘들 수 있는 작업인 흡입기의 분해는 캡슐의 삽입 및 제거를 위해 필요하다. 흡입 분말용 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.
- [0090] 일부 캡슐 흡입기는, WO 92/03175 에 기재된 것처럼, 개별 캡슐이 구멍 뚫림과 소거가 일어나는 수신 챔버로 이동될 수 있는 매거진 (magazine) 을 갖고 있다. 다른 캡슐 흡입기는, 투약량 방출을 위한 공기 통로와 일치선이 될 수 있는 캡슐 챔버와 함께 회전 매거진 (revolving magazine) 을 갖고 있다 (예를 들어, WO 91/02558 및 GB 2242134). 이는 디스크 또는 스트립 상의 공급시, 제한된 수의 단위 용량을 갖는 블리스터 흡입기 (blister inhaler) 와 함께 다수 단위 용량 흡입기 (b) 의 유형을 포함한다.
- [0091] 블리스터 흡입기는 캡슐 흡입기보다 더 양호한 약제의 수분 보호를 제공한다. 분말에 대한 접근은, 블리스터 호일 뿐만 아니라 커버에 구멍을 뚫음으로써 또는 커버 호일 박리에 의해서 이루어진다. 블리스터 스트립 (blister strip) 이 디스크 대신에 사용될 때, 용량의 수가 증가할 수 있지만, 환자에게는 빈 스트립을 교체하는 것이 불편하다. 따라서 상기 장치는, 종종 스트립의 이동 및 블리스터 포켓을 여는데 사용되는 기술을 포함하는 결합된 용량 시스템을 갖는 일회용품이다.
- [0092] 다용량 장치 (c) 는 사전-측정된 양의 분말 함유 약제를 포함하지 않는다. 이는 비교적 큰 용기 및 환자에 의해 작동되어야 하는 용량 측정 본체 (dose measuring principle) 로 구성된다. 용기는 용적 교체에 의해 대용량 분말로부터 개별적으로 단리된 다수 용량을 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 용량 측정 본체가 존재하는데, 이들 모두는 용기로부터 분말로 채워져야 하는 공간을 갖는다. 다른 다용량 장치는 특정 부피의 분말을 용기로부터 운반 챔버 또는 공기 통로로 옮기기 위한 국부 또는 원주의 우묵 들어간 부분을 갖는 측정 플런저 (plunger) (예를 들어 EP 0505321, WO 92/04068 및 WO 92/04928), 또는 상기 기재되는 Genuair® 로도 공지된 Novolizer SD2FL (예, Sofotec) 과 같은 측정 슬라이드를 갖는다.
- [0093] 재현가능한 용량 측정은, 다용량 장치에 있어서 중요한 관심사 중 하나이다. 분말 제형은 양호하고 안정된 흐름성을 보여야 하는데, 이는 용량 측정 컵 및 공간의 충전이 주로 중력의 힘의 영향 하에 있기 때문이다. 재적재 (reload) 된 단일 용량 및 다수 단위 용량 흡입기에 대해서, 용량 측정 정확성 및 재현성은 제조자에 의해 보증될 수 있다. 한편 다수 용량 흡입기는, 용량을 준비시키기 위한 취급 횟수가 일반적으로 적은데 반해서 더 높은 수의 용량을 포함할 수 있다.
- [0094] 다용량 장치 내의 흡기 공기 흐름이 종종 용량 측정 공간을 곧장 가로지르고, 다용량 흡입기의 크고 단단한 용량 측정 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.
- [0095] 결과적으로, 별도의 분해 수단이 필요하다. 하지만 실제로는, 이것이 항상 흡입기 디자인의 일부인 것은 아

니다. 다용량 장치 내의 높은 수의 용량 때문에, 장치 안의 잔여 용량에 영향을 미치지 않고, 공기 통로의 내부 벽쪽으로의 분말 집착 및 탈-집괴화 수단이 최소화되어야만 하고/하거나 상기 부분의 정기적인 세정이 가능해야만 한다. 일부 다용량 흡입기는 일회용의 약물 용기를 갖는데, 이는 규정된 수의 용량이 획득된 다음에 대체될 수 있다 (예를 들어 WO 97/000703). 일회용 약물 용기를 갖는 상기 반영구적인 다용량 흡입기에 대해서, 약물 축적을 방지하기 위한 필요조건은 더욱 엄격하다.

[0096] 또 다른 구현예에서, 아베디테롤은 또한 WO 2005/113042 또는 EP1270034 에서 기재된 장치와 같은 단일 용량 건조 분말 흡입기를 통해 투여될 수 있다. 이들 장치는 낮은 저항성의 단위 투약 형태 흡입기이다. 건조 분말 제형의 단위 투약 형태는 통상 젤라틴 또는 합성 중합체, 바람직하게는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 (HPMC) (또한 히프로멜로오스로도 공지됨) 로 만들어진 캡슐이다. 히프로멜로오스 캡슐은 바람직하게는 블리스터 내에 패키징된다. 블리스터는 바람직하게는, 손상 없이 보관 캡슐을 환자가 제거할 수 있게 하며 제품 안정성을 최적화하는 박리 (peel) 호일 블리스터이다.

[0097] 건조 분말 흡입기를 통한 적용 외에도, 본 발명의 조성물은 추진 기체를 통해 작동되는 에어로졸로, 또는 흡입 가능한 입자의 미스트가 생기도록 그를 통해 약학적 활성 물질의 용액 또는 현탁액이 고압 하에서 분무될 수 있는 소위 분무장치 (atomiser) 또는 의료용 분무기에 의해 투여될 수 있다.

[0098] 흡입 투여용 약제는, 바람직하게는 제어된 입자 크기를 갖는다. 기관지 계통으로의 흡입을 위한 최적 입자 크기는 통상 1-10  $\mu\text{m}$ , 바람직하게는 2-5  $\mu\text{m}$  이다. 20  $\mu\text{m}$  초과 크기를 갖는 입자는 일반적으로 흡입되었을 때 소기도에 도달하기에는 너무 크다. 상기 입자 크기를 얻기 위해서, 생성된 활성 성분의 입자는 통상적인 방법, 예를 들어 미분화 또는 초임계 유체 기술에 의해 크기가 감소될 수도 있다. 원하는 분획물은 기체 분류 (air classification) 또는 체질 (sieving) 에 의해 분리될 수도 있다. 바람직하게는, 입자는 결정질이다.

[0099] 미분화된 분말로 높은 용량 재현성을 얻는 것은, 이의 불량한 유동성 및 극심한 응집 경향 때문에 어렵다. 건조 분말 조성물의 효율성을 향상시키기 위해서, 입자는 흡입기 안에서는 커야 하지만, 기도 안으로 방출될 때에는 작아야 한다. 따라서 부형제, 예를 들어 단당류, 이당류, 또는 다당류 또는 당 알콜 (예컨대 락토오스, 만니톨 또는 글루코오스) 이 일반적으로 사용된다. 부형제의 입자 크기는 통상적으로 본 발명에서의 흡입 약제보다 많이 클 것이다. 부형제가 락토오스일 때, 이는 일반적으로 락토오스 입자로서, 바람직하게는 예를 들어 20-1000  $\mu\text{m}$  범위, 바람직하게는 90-150  $\mu\text{m}$  범위의 평균 입자 크기를 갖는 결정질 알파 락토오스 일수화물로 존재할 것이다. 평균 입자 크기는 당업자에게 공지된 표준 기술을 사용하여 측정될 수 있다.

[0100] 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 락토오스 입자가, 90-160  $\mu\text{m}$ 의 d10, 170-270  $\mu\text{m}$ 의 d50, 290-400  $\mu\text{m}$ 의 d90 을 갖는다. d10, d50 및 d90 값은 당업자에게 공지된 표준 기술을 사용하여 측정될 수 있다.

[0101] 본 발명에 사용하기에 적합한 락토오스 물질은, 예를 들어 DMW Internacional (Respitose GR-001, Respitose SV-001, Respitose SV-003 또는 이의 혼합물); Meggle (Capsulac 60, Inhalac 70, Inhalac 120, Inhalac 230, Capsulac 60 INH, Sorbolac 400, 또는 이의 혼합물); 및 Borculo Domo (Lactohale 100-200, Lactohale 200-300 및 Lactohale 100-300, 또는 이의 혼합물) 로부터 시판된다.

[0102] 또 다른 구현예에서, 사용한 담체는 상이한 입자 크기를 갖는 상이한 유형의 담체의 혼합물의 형태일 수 있다. 예를 들어, 미세 담체 및 조질 담체의 혼합물이 제형 중에 존재할 수 있는데, 이때 미세 담체의 평균 입자 크기는 조질 담체의 평균 입자 크기보다 작다. 바람직하게는 미세 담체는 1 - 50  $\mu\text{m}$ , 바람직하게는 2 - 20  $\mu\text{m}$ , 보다 바람직하게는, 5 - 15  $\mu\text{m}$  범위의 평균 입자 크기를 가질 수 있다. 조질 담체는 20 - 1000  $\mu\text{m}$ , 50-500  $\mu\text{m}$ , 보다 바람직하게는 90-400  $\mu\text{m}$ , 가장 바람직하게는 150-300  $\mu\text{m}$  범위의 평균 입자 크기를 가질 수 있다. 조질 담체에 대한 미세 담체의 함량은 총 조질 담체의 1 내지 10 중량%, 바람직하게는 3 내지 6 중량%, 예를 들어 5 중량% 로 가변적일 수 있다.

[0103] 한 구현예에서 본 발명의 제형에서 사용하기 위한 락토오스 입자는 d10 이 90 - 160  $\mu\text{m}$  이고, d50 이 170 - 270

$\mu\text{m}$  이고, d90 이 290 - 400  $\mu\text{m}$  인 조질 락토오스 및 d10 이 2 - 4  $\mu\text{m}$  이고, d50 이 7 - 10  $\mu\text{m}$  이고, d90 이 15 - 24  $\mu\text{m}$  인 미세 락토오스의 혼합물이다.

[0104] 락토오스 입자 및 아베디테를 사이의 중량비는 사용한 흡입기 장치에 따라 좌우되지만, 통상 예를 들어 1000:1 내지 40000:1, 예를 들어 2000:1 내지 20000:1, 예를 들어 4000-10000:1 이다.

[0105] 바람직한 구현예에서, 아베디테를은 활성 성분 대 락토오스의 중량비 1:20000 내지 1:2000 으로, 락토오스와 혼합된 약학적으로 허용가능한 염의 건조 분말 형태로 투여되어, 건조 분말 흡입기를 통한 투여에 적합하며, 이때 상기 활성 성분 입자는 직경 1.5 내지 5  $\mu\text{m}$ , 예를 들어 직경 3  $\mu\text{m}$  미만의 평균 입자 크기를 갖고, 락토오스 입자는 d10 이 90 - 160  $\mu\text{m}$  이고, d50 이 170 - 270  $\mu\text{m}$  이고, d90 이 290 - 400  $\mu\text{m}$  이다. 상기 락토오스 입자는 임의로는 입자 크기 d10 이 2 - 4  $\mu\text{m}$  이고, d50 이 7 - 10  $\mu\text{m}$  이고, d90 이 15 - 24  $\mu\text{m}$  인 미세 락토오스와 혼합된다.

[0106] 추가적인 활성제 예컨대 M3 안타고니스트 (항콜린제), PDE IV 저해제, 코르티코스테로이드, 류코트리엔 D4 안타고니스트, egfr-키나아제 저해제, p38 키나아제 저해제 또는 NK1 수용체 아고니스트를 본 발명의 방법 및 제형에 이용할 수 있다. 예를 들어, 본 발명은 유효량의 상기 추가적 활성제를 추가로 포함하는, 예를 들어 유효량의 M3 안타고니스트, PDE IV 저해제 또는 코르티코스테로이드를 추가로 포함하는 본원에 기재된 바와 같은 아베디테를 제형을 제공한다. 본 발명은 또한, 본원에 기재된 바와 같은 아베디테를 제형을 투여하는 것을 포함하며 동시에, 예를 들어 유효량의 M3 안타고니스트, PDE IV 저해제 또는 코르티코스테로이드를 추가로 포함하는 유효량의 상기 추가적 활성제를 투여하는 것을 추가로 포함하는, 본원에서 상기 기재된 바와 같은 호흡기 병상, 예를 들어 천식 또는 COPD 의 치료 방법을 제공한다.

[0107] 아베디테를과 조합될 수 있는 적합한 M3 안타고니스트 (항콜린제) 의 예는 티오토로프 염, 옥시트로프 염, 플루트로프 염, 이프라트로프 염, 글리코피로늄 염, 트로스프 염, 자미페나신, 레바트로페이트, 에스파트로페이트, 다로트로프 브로마이드, CI-923, NPC-14695, BEA-2108, 3-[2-히드록시-2,2-비스(2-티에닐)아세톡시]-1-(3-페녹시프로필)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 염 (특히 아클리디늄 염, 보다 바람직하게는 아클리디늄 브로마이드), 1-(2-페닐에틸)-3-(9H-잔텐-9-일카르보닐옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 염, 2-옥소-1,2,3,4-테트라히드로퀴나졸린-3-카르복실산엔도-8-메틸-8-아자비시클로[3.2.1]옥트-3-일 에스테르 염 (DAU-5884), 3-(4-벤질피페라진-1-일)-1-시클로부틸-1-히드록시-1-페닐프로판-2-온 (NPC-14695), N-[1-(6-아미노피리딘-2-일메틸)피페리딘-4-일]-2(R)-[3,3-디플루오로-1(R)-시클로펜틸]-2-히드록시-2-페닐아세트아미드 (J-104135), 2(R)-시클로펜틸-2-히드록시-N-[1-[4(S)-메틸헥실]피페리딘-4-일]-2-페닐아세트아미드 (J-106366), 2(R)-시클로펜틸-2-히드록시-N-[1-(4-메틸-3-펜테닐)-4-피페리딘]-2-페닐아세트아미드 (J-104129), 1-[4-(2-아미노에틸)피페리딘-1-일]-2(R)-[3,3-디플루오로시클로펜트-1(R)-일]-2-히드록시-2-페닐에탄-1-온 (Banyu-280634), N-[N-[2-[N-[1-(시클로헥실메틸)피페리딘-3(R)-일메틸]카르바모일]에틸]카르바모일메틸]-3,3,3-트리페닐프로피온아미드 (Banyu CTP), 2(R)-시클로펜틸-2-히드록시-2-페닐아세트산 4-(3-아자비시클로[3.1.0]헥스-3-일)-2-부틸일 에스테르 (Ranbaxy 364057), 3(R)-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-2-옥소이미다졸리딘-1-일]-1-메틸-1-[2-옥소-2-(3-티에닐)에틸]피롤리디늄 요오디드, N-[1-(3-히드록시벤질)-1-메틸피페리딘-3(S)-일]-N-[N-[4-(이소프로폭시카르보닐)페닐]카르바모일]-L-티로신아미드 트리플루오로아세테이트, UCB-101333, Merck's OrM3, 7-엔도-(2-히드록시-2,2-디페닐아세톡시)-9,9-디메틸-3-옥사-9-아조니아트리시클로[3.3.1.0(2,4)]노난 염, 3(R)-[4,4-비스(4-플루오로페닐)-2-옥소이미다졸리딘-1-일]-1-메틸-1-(2-페닐에틸)피롤리디늄 요오디드, 트랜스-4-[2-[히드록시-2,2-(디티엔-2-일)아세톡시]-1-메틸-1-(2-페녹시에틸)피페리딘] 브로마이드 (Novartis 사제 (412682)), 7-(2,2-디페닐프로피오닐옥시)-7,9,9-트리메틸-3-옥사-9-아조니아트리시클로[3.3.1.0\*2,4\*]노난 염, 7-히드록시-7,9,9-트리메틸-3-옥사-9-아조니아트리시클로[3.3.1.0\*2,4\*]노난 9-메틸-9H-플루오렌-9-카르복실산에스테르 염, 임의로는 이들 모두에 대한 그의 라세미체, 그의 거울상이성질체, 그의 부분입체이성질체 및 그의 혼합물 형태, 및 임의로는 그의 약학적으로 화합성인 산 부가염 형태이다. 산 중에서, 클로라이드, 브로마이드, 요오디드 및 메탄술포네이트가 바람직하다.

[0108] 아베디테를과 조합될 수 있는 적합한 코르티코스테로이드 및 글루코코르티코이드의 예는 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 텍사메타손 아세테이트, 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, 할로메타손, 메틸프레드니솔론 술포타네이트, 모메타손, 모메타손 푸로에이트, 리백솔론, 프레드니솔론 파르네실레이트, 시클레소니드, 부티소코르트 프로피오네이트, RS-85095, CGP-13774, GW-250495, 델타코르티손,

NO-프레드니솔론, NO-부테소니드, 에티프레드놀 디클로아세테이트, QAE-397, 7베타-OH-EPIA, RPR-106541, 데프로돈 프로피오네이트, 플루티카손, 플루티카손 프로피오네이트, 플루티카손 푸로에이트, 할로베타솔 프로피오네이트, 로테프레드놀 에타보네이트, 베타메타손 부티레이트 프로피오네이트, 플루니솔리드, 프레드니손, 텍사메타손 인산나트륨, 트리암시놀론, 베타메타손 17-발러레이트, 베타메타손, 베타메타손 디프로피오네이트, 21-클로로-11베타-히드록시-17알파-[2-(메틸술팜닐)아세톡시]-4-프레그넨-3,20-디온, 데스이소부틸시클레소니드, 히드로코르티손 아세테이트, 히드로코르티손 나트륨 숙시네이트, 프레드니솔론 인산나트륨 및 히드로코르티손 프로부테이트, 프레드니솔론 나트륨 메타술포벤조에이트 및 클로베타솔 프로피오네이트이다.

[0109] 아베디테롤과 조합될 수 있는 적합한 PDE4 저해제의 예는 베나펜트린 디말레이트, 에타졸레이트, 텐부필린, 롤리프람, 시팜필린, 자르다베린, 아로필린, 필라미나스트, 티켈루카스트, 토피밀라스트, 피클라밀라스트, 톨라펜트린, 메소프람, 드로타베린 히드로클로라이드, 리리밀라스트, 로플루밀라스트, 실로밀라스트, 오글레밀라스트, 아프레밀라스트, 테토밀라스트, 레바밀라스트, 로노밀라스트, (R)-(+)-4-[2-(3-시클로헥실옥시-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), 3-[3-(시클로헥실옥시)-4-메톡시벤질]-6-(에틸아미노)-8-이소프로필-3H-푸린 히드로클로라이드 (V-11294A), 6-[3-(N,N-디메틸카르바모일)페닐술포닐]-4-(3-메톡시페닐아미노)-8-메틸퀴놀린-3-카르복사미드 히드로클로라이드 (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-플루오로바이페닐-4-일]시클로프로판카르복실산, MK-0873, CDC-801, GSK-356278, TA-7906, CP-80633, RPL-554, NIK-616, GPD-1116, D4396, UK-500001, BLX-914, 2-카르보메톡시-4-시아노-4-(3-시클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시페닐) 시클로헥산-1-온, 시스 [4-시아노-4-(3-시클로프로필메톡시-4-디플루오로 메톡시페닐) 시클로헥산-1-올, 5(S)-[3-(시클로헥실옥시)-4-메톡시페닐]-3(S)-(3-메틸벤질) 피페리딘-2-온 (IPL-455903), ONO-6126 (Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abstr 2557) 및 PCT 특허 출원 번호 WO 03/097613, WO 2004/058729, WO 2005/049581, WO 2005/123693, WO 2005/123692 및 WO 2010/069504 에서 청구된 화합물이다.

[0110] 특히 바람직한 추가적 치료제는 티오토로프, 글리코피로늄, 아클리디늄, 1-(2-페닐에틸)-3-(9H-잔텐-9-일카르보닐옥시)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄, 모메타손, 플루티카손, 부테소니드, 롤리프람, 로플루밀라스트 및 실로밀라스트, 보다 바람직하게는 티오토로프, 아클리디늄, 모메타손, 플루티카손 및 로플루밀라스트 (유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태) 로 이루어지는 군에서 선택된다.

[0111] 예를 들어, 본 발명은 아베디테롤 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 Genuair® 흡입기로 투여된 유리 또는 약학적으로 허용가능한 염 형태로 계량된 공칭 용량 약 1.25 또는 약 2.5  $\mu\text{g}$  의 유리 염기 아베디테롤을 계량된 공칭 용량 약 50-900  $\mu\text{g}$  (예를 들어 50, 70, 80, 85, 100, 110, 150, 170, 200, 220, 300, 330, 340, 350, 400, 440, 800, 880 또는 900  $\mu\text{g}$ ) 의 모메타손과 동등한 용량과 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다. 바람직하게는 모메타손은 모메타손 푸로에이트이다.

[0112] 따라서 바람직한 구현예에서, 본 발명은 아베디테롤 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 Genuair® 흡입기로 투여된 계량된 공칭 용량 약 1.25  $\mu\text{g}$  의 유리 염기 아베디테롤과 동등한 용량을 계량된 공칭 용량 약 85  $\mu\text{g}$  의 모메타손 푸로에이트와 동등한 용량과 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0113] 본 발명은 또한 바람직한 구현예에서, 아베디테롤 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 Genuair® 흡입기로 투여된 계량된 공칭 용량 약 1.25  $\mu\text{g}$  의 유리 염기 아베디테롤과 동등한 용량을 계량된 공칭 용량 약 170  $\mu\text{g}$  의 모메타손 푸로에이트와 동등한 용량과 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0114] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명은 아베디테롤 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 Genuair® 흡입기로 투여된 계량된 공칭 용량 약 1.25  $\mu\text{g}$  의 유리 염기 아베디테롤과 동등한 용량을 계량된 공칭 용량 약 340  $\mu\text{g}$  의 모메타손 푸로에이트와 동등한 용량과 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0115] 유사하게, 본 발명은 아베디테롤 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 Genuair® 흡입기로 투여된 계량된 공칭 용량 약 2.5  $\mu\text{g}$  의 유리



염기 아베디테롤과 동등한 용량을 계량된 공칭 용량 약 85  $\mu\text{g}$  의 모메타손 푸로에이트와 동등한 용량과 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

- [0116] 본 발명은 또한 바람직한 구현예에서, 아베디테롤 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 Genuair® 흡입기로 투여된 계량된 공칭 용량 약 2.5  $\mu\text{g}$  의 유리 염기 아베디테롤과 동등한 용량을 계량된 공칭 용량 약 170  $\mu\text{g}$  의 모메타손 푸로에이트와 동등한 용량과 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.
- [0117] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명은 아베디테롤 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 Genuair® 흡입기로 투여된 계량된 공칭 용량 약 2.5  $\mu\text{g}$  의 유리 염기 아베디테롤과 동등한 용량을 계량된 공칭 용량 약 340  $\mu\text{g}$  의 모메타손 푸로에이트와 동등한 용량과 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.
- [0118] Genuair® 흡입기로 투여하는 경우, 계량된 공칭 용량 약 85  $\mu\text{g}$  의 모메타손 푸로에이트는 약 76  $\mu\text{g}$  전달 용량 및 약 30  $\mu\text{g}$  미세 입자 용량과 동등하다. 유사한 방식으로, Genuair® 흡입기로 투여된 계량된 공칭 용량 약 170  $\mu\text{g}$  의 모메타손 푸로에이트는 약 150  $\mu\text{g}$  전달 용량 및 약 65  $\mu\text{g}$  미세 입자 용량과 동등하다. 마지막으로, Genuair® 흡입기로 투여된 계량된 공칭 용량 약 340  $\mu\text{g}$  의 모메타손 푸로에이트는 약 300  $\mu\text{g}$  전달 용량 및 약 130  $\mu\text{g}$  미세 입자 용량과 동등하다.
- [0119] 이전에 언급한 바와 같이, 모메타손 푸로에이트의 전달 용량은 또한 유럽 약전 및 미국 약전에 의해 정의된 바와 같은 동일한 허용가능 편차 한계에 적용된다. 따라서 "약 76  $\mu\text{g}$ " 의 전달 용량은 49.40 내지 102.60  $\mu\text{g}$  ( $\pm 35\%$ ), 바람직하게는 57 내지 95  $\mu\text{g}$  ( $\pm 25\%$ ), 보다 바람직하게는 64.6 내지 87.4  $\mu\text{g}$  ( $\pm 15\%$ ) 범위의 표적 전달 용량을 의미한다. 동일한 방식으로, "약 150  $\mu\text{g}$ " 의 전달 용량은 97.50 내지 202.50  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 112.50 내지 187.50  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 127.50 내지 172.50  $\mu\text{g}$  범위의 표적 전달 용량을 의미한다. 유사하게, "약 300  $\mu\text{g}$ " 의 전달 용량은 195 내지 405  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 225 내지 375  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 255 내지 345  $\mu\text{g}$  범위의 표적 전달 용량을 의미한다.
- [0120] 이전에 언급한 바와 같이 미세 입자 용량은 5  $\mu\text{m}$  의 절삭 공기역학적 역치 미만인 전달 용량으로의 약물 물질의 양이며, 따라서 또한 유럽 약전 및 미국 약전에 의해 정의된 바와 같은 전달 용량에 비례하며 동일한 허용가능 편차 한계에 적용된다.
- [0121] 따라서 "30  $\mu\text{g}$ " 의 미세 입자 용량은 19.50 내지 40.5  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 22.5 내지 37.5  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 25.5 내지 34.5  $\mu\text{g}$  범위의 표적 미세 입자 용량을 의미한다. 동일한 방식으로, "약 65  $\mu\text{g}$ " 의 미세 입자 용량은 42.25 내지 87.75  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 48.75 내지 81.25  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 55.25 내지 74.75  $\mu\text{g}$  범위의 표적 전달 용량을 의미한다. 유사하게, "약 130  $\mu\text{g}$ " 의 미세 입자 용량은 84.5 내지 175.5  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 97.5 내지 162.5  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 110.5 내지 149.50  $\mu\text{g}$  범위의 표적 전달 용량을 의미한다.
- [0122] 동일한 방식으로, "약 85  $\mu\text{g}$ " 의 계량된 공칭 용량은 55.25 내지 114.75  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 63.75 내지 106.25  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 72.25 내지 97.75  $\mu\text{g}$  범위의 표적 계량된 공칭 용량을 의미한다. 유사하게, "약 170  $\mu\text{g}$ " 의 계량된 공칭 용량은 110.50 내지 229.50  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 127.50 내지 212.50  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 144.50 내지 195.50  $\mu\text{g}$  범위의 표적 계량된 공칭 용량을 의미한다. 유사하게, "약 340  $\mu\text{g}$ " 의 계량된 공칭 용량은 221 내지 459  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 255 내지 425  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 289 내지 391  $\mu\text{g}$  범위의 표적 계량된 공칭 용량을 의미한다.
- [0123] 따라서 바람직한 구현예에서, 본 발명은 아베디테롤 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.365 내지 0.759  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테롤을 49.40 내지 102.60  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.421 내지 0.703  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테롤을 57 내지 95  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 0.477 내지 0.647  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테롤을 64.6 내지 87.4  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.
- [0124] 통상, 본 발명은 아베디테롤 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.365 내지 0.759  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테롤을 97.50 내지 202.50  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.421 내지 0.703  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테롤을 112.50 내지 187.50  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 0.477 내지 0.647  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테롤을 127.50 내지 172.50  $\mu\text{g}$  범위

전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

- [0125] 통상, 본 발명은 또한 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.365 내지 0.759  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 195 내지 405  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.421 내지 0.703  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 225 내지 375  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 0.477 내지 0.647  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 255 내지 345  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.
- [0126] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.71 내지 1.49  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 49.40 내지 102.60  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.82 내지 1.38  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 57 내지 95  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 0.93 내지 1.27  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 64.6 내지 87.4  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.
- [0127] 통상, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.71 내지 1.49  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 97.50 내지 202.50  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.82 내지 1.38  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 112.50 내지 187.50  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 0.93 내지 1.27  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 127.50 내지 172.50  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.
- [0128] 통상, 본 발명은 또한 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.71 내지 1.49  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 195 내지 405  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.82 내지 1.38  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 225 내지 375  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 0.93 내지 1.27  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 255 내지 345  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.
- [0129] 통상, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 1.49 내지 3.11  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 49.40 내지 102.60  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 1.72 내지 2.88  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 57 내지 95  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 1.95 내지 2.65  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 64.6 내지 87.4  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.
- [0130] 통상, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 1.49 내지 3.11  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 97.50 내지 202.50  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 1.72 내지 2.88  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 112.50 내지 187.50  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 1.95 내지 2.65  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 127.50 내지 172.50  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.
- [0131] 통상, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 1.49 내지 3.11  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 195 내지 405  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 1.72 내지 2.88  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 225 내지 375  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 1.95 내지 2.65  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 255 내지 345  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.
- [0132] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.14 내지 0.30  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 19.50 내지 40.5  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.16 내지 0.28  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 22.5 내지 37.5  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의



모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 0.18 내지 0.26  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 25.5 내지 34.5  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0133] 통상, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.14 내지 0.30  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 42.25 내지 87.75  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.16 내지 0.28  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 48.75 내지 81.25  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 0.18 내지 0.26  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 55.25 내지 74.75  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0134] 통상, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.14 내지 0.30  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 84.5 내지 175.5  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.16 내지 0.28  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 97.5 내지 162.5  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 0.18 내지 0.26  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 110.5 내지 149.50  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0135] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.29 내지 0.61  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 19.50 내지 40.5  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.33 내지 0.57  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 22.5 내지 37.5  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 0.38 내지 0.52  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 25.5 내지 34.5  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0136] 통상, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.29 내지 0.61  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 42.25 내지 87.75  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.33 내지 0.57  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 48.75 내지 81.25  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 0.38 내지 0.52  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 55.25 내지 74.75  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0137] 통상, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.29 내지 0.61  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 84.5 내지 175.5  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.33 내지 0.57  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 97.5 내지 162.5  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 0.38 내지 0.52  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 110.5 내지 149.50  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0138] 통상, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.65 내지 1.35  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 19.50 내지 40.5  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.75 내지 1.25  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 22.5 내지 37.5  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 0.85 내지 1.15  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 25.5 내지 34.5  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0139] 통상, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.65 내지 1.35  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 42.25 내지 87.75  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.75 내지 1.25  $\mu\text{g}$  범

위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 48.75 내지 81.25  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 0.85 내지 1.15  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 55.25 내지 74.75  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0140] 통상, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.65 내지 1.35  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 84.5 내지 175.5  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.75 내지 1.25  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 97.5 내지 162.5  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 0.85 내지 1.15  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 110.5 내지 149.50  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0141] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.406 내지 0.844  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 55.25 내지 114.75  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.468 내지 0.782  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 63.75 내지 106.25  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 0.531 내지 0.719  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 72.25 내지 97.75  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0142] 통상, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.406 내지 0.844  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 110.50 내지 229.50  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.468 내지 0.782  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 127.50 내지 212.50  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 0.531 내지 0.719  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 144.50 내지 195.50  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0143] 통상, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.406 내지 0.844  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 221 내지 459  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.468 내지 0.782  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 255 내지 425  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 0.531 내지 0.719  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 289 내지 391  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0144] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.71 내지 1.49  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 55.25 내지 114.75  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.93 내지 1.57  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 63.75 내지 106.25  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 1.06 내지 1.44  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 72.25 내지 97.75  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0145] 통상, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.81 내지 1.69  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 110.50 내지 229.50  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.93 내지 1.57  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 127.50 내지 212.50  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 1.06 내지 1.44  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 144.50 내지 195.50  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0146] 통상, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.81 내지 1.69  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를

221 내지 459  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.93 내지 1.57  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 255 내지 425  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 1.06 내지 1.44  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 289 내지 391  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0147] 통상, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 1.62 내지 3.38  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 55.25 내지 114.75  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 1.87 내지 3.13  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 63.75 내지 106.25  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 2.12 내지 2.88  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 72.25 내지 97.75  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0148] 통상, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 1.62 내지 3.38  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 110.50 내지 229.50  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 1.87 내지 3.13  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 127.50 내지 212.50  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 2.12 내지 2.87  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 144.50 내지 195.50  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0149] 통상, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 1.62 내지 3.38  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 110.50 내지 229.50  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 1.87 내지 3.13  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 127.50 내지 212.50  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 2.12 내지 2.87  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 144.50 내지 195.50  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0150] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 또한 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 Genuair® 흡입기로 투여된 계량된 공칭 용량 약 1.25  $\mu\text{g}$  의 유리 염기 아베디테와 동등한 용량을 계량된 공칭 용량 약 70  $\mu\text{g}$  의 모메타손 푸로에이트와 동등한 용량과 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 Genuair® 흡입기로 투여된 계량된 공칭 용량 약 2.5  $\mu\text{g}$  의 유리 염기 아베디테와 동등한 용량을 계량된 공칭 용량 약 70  $\mu\text{g}$  의 모메타손 푸로에이트와 동등한 용량과 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다. 본 발명은 또한 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 Genuair® 흡입기로 투여된 계량된 공칭 용량 약 0.625  $\mu\text{g}$  의 유리 염기 아베디테와 동등한 용량을 계량된 공칭 용량 약 70  $\mu\text{g}$  의 모메타손 푸로에이트와 동등한 용량과 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0151] Genuair® 흡입기로 투여된 경우, 계량된 공칭 용량 약 70  $\mu\text{g}$  의 모메타손 푸로에이트는 약 62  $\mu\text{g}$  전달 용량 및 약 22  $\mu\text{g}$  미세 입자 용량과 동등하다.

[0152] 상기 언급한 바와 같이, 모메타손 푸로에이트의 용량은 또한 유럽 약전 및 미국 약전에 의해 정의된 동일한 허용가능 편차 한계에 적용된다. 따라서 "약 62  $\mu\text{g}$ "의 전달 용량은 40.3 내지 83.7  $\mu\text{g}$  ( $\pm 35\%$ ), 바람직하게는 46.5 내지 77.5  $\mu\text{g}$  ( $\pm 25\%$ ), 보다 바람직하게는 52.7 내지 71.3  $\mu\text{g}$  ( $\pm 15\%$ ) 범위의 표적 전달 용량을 의미한다. 따라서, "27  $\mu\text{g}$ "의 미세 입자 용량은 14.3 내지 29.7  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 16.5 내지 27.5  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 18.7 내지 25.3  $\mu\text{g}$  범위의 표적 미세 입자 용량을 의미한다. 동일한 방식으로, "약 70  $\mu\text{g}$ "의 계량된 공칭 용량은 45.5 내지 94.5  $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 52.5 내지 87.5  $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 59.5 내지 80.5  $\mu\text{g}$  범위의 표적 계량된 공칭 용량을 의미한다.

[0153] 따라서 바람직한 구현예에서, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.365 내지 0.759  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리



염기 아베디테를 40.3 내지 83.7  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.421 내지 0.703  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 46.5 내지 77.5  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 0.477 내지 0.647  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 52.7 내지 71.3  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0154] 더 바람직한 구현예에서, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.71 내지 1.49  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 40.3 내지 83.7  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.82 내지 1.38  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 46.5 내지 77.5  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 0.93 내지 1.27  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 52.7 내지 71.3  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0155] 더 바람직한 구현예에서, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 1.49 내지 3.11  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 40.3 내지 83.7  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 1.72 내지 2.88  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 46.5 내지 77.5  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 1.95 내지 2.65  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 유리 염기 아베디테를 52.7 내지 71.3  $\mu\text{g}$  범위 전달 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0156] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.14 내지 0.30  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 14.3 내지 29.7  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.16 내지 0.28  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 16.5 내지 27.5  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 0.18 내지 0.26  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 18.7 내지 25.3  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0157] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.29 내지 0.61  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 14.3 내지 29.7  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.33 내지 0.57  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 16.5 내지 27.5  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 0.38 내지 0.52  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 18.7 내지 25.3  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0158] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.65 내지 1.35  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 14.3 내지 29.7  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.75 내지 1.25  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 16.5 내지 27.5  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 0.85 내지 1.15  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 유리 염기 아베디테를 18.7 내지 25.3  $\mu\text{g}$  범위 미세 입자 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0159] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.406 내지 0.844  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 45.5 내지 94.5  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.468 내지 0.782  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 52.5 내지 87.5  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 0.531 내지 0.719  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 59.6 내지 80.5  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0160] 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 0.71 내지 1.49  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 45.5 내지 94.5  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 0.93 내지 1.57  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 52.5 내지 87.5  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭

용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 1.06 내지 1.44  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 59.6 내지 80.5  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0161] 통상, 본 발명은 아베디테를 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 모메타손 푸로에이트를 약학적으로 허용가능한 담체와의 혼합물로 포함하여, 흡입시 1.62 내지 3.38  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 45.5 내지 94.5  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 바람직하게는 1.87 내지 3.13  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 52.5 내지 87.5  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께, 보다 바람직하게는 2.12 내지 2.88  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 유리 염기 아베디테를 59.6 내지 80.5  $\mu\text{g}$  범위 계량된 공칭 용량의 모메타손 푸로에이트와 함께 제공하는, 흡입용 건조 분말 형태인 약학 조성물을 제공한다.

[0162] 통상, 이들 구현예에서, 약학 조성물은 1 일 1 회 투여된다. 1 일 1 회 용량은 아침 또는 저녁에, 바람직하게는 아침에 투여될 수 있다.

[0163] 본 발명은 또한 아베디테를, 상기 정의한 바와 같은 코르티코스테로이드 및 상기 정의한 바와 같은 항콜린제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 가장 바람직한 코르티코스테로이드는 상기 정의한 바와 같은 모메타손 푸로에이트이다. 가장 바람직한 항콜린제는 상기 정의한 바와 같은 아클리디늄 브로마이드이다. 이들 3 개 조합은 1 일 1 회 또는 2 회, 바람직하게는 1 일 1 회 투여에 적합하다.

## [0164] 실시예

### [0165] 실시예 1

#### [0166] 아베디테를 헤미나파디실레이트 및 담체를 포함하는 흡입용 약학 조성물.

[0167] 하기 장비를 사용하여 본 발명에 따른 흡입성 분말 제형을 제조하였다:

[0168] **혼합 용기:** Bohle Mixer LM 40 & Bohle bin 10L (2 31 rpm)

[0169] Turbula Mixer & Glas bottle 3000 mL (33 rpm)

[0170] **체질 장비:** Bohle Turbo-sieve BTS 100 (800 rpm).

[0171] 담체로서 아베디테를 헤미나파디실레이트 및 알파-락토오스 일수화물 (예를 들어  $d_{10}$ : 90-160  $\mu\text{m}$ ,  $d_{50}$ : 170-270  $\mu\text{m}$ ,  $d_{90}$ : 290-400  $\mu\text{m}$ ) 을 포함하는 배치 크기 3 kg 의 약학 조성물을 제조하는 방법은 하기와 같다:

[0172] 1. 담체로서 사용한 20 중량% 의 락토오스를 아베디테를 헤미나파디실레이트와 배합하였다. 생성된 혼합물을 체질하고 다시 혼합하였다.

[0173] 2. 남아있는 80 중량% 의 락토오스를 체질하고 단계 1 의 혼합물체 첨가하였다. 전체 혼합물을 배합하고, 체질하고 다시 배합하여 최종 흡입 분말 배합물을 생성시켰다.

[0174] 2 개 상이한 유형의 락토오스, 예를 들어 상기 정의한 바와 같은 조질 락토오스 및 미세 락토오스 (예를 들어  $d_{10}$  이 2 - 4  $\mu\text{m}$ ,  $d_{50}$  이 7 - 10  $\mu\text{m}$ ,  $d_{90}$  이 15 - 24  $\mu\text{m}$  임) 를 사용하는 경우, 이들 락토오스 유형은 사전에 함께 혼합되며 상기 기재한 바와 같은 아베디테를 헤미나파디실레이트를 첨가하기 전에 배합된다.

[0175] 용량 당 1.25  $\mu\text{g}$  의 아베디테를 유리 염기 (즉, 1.641  $\mu\text{g}$  아베디테를 헤미나파디실레이트) 를 제조하기 위해, 하기와 같은 양의 성분을 사용한다:

물질	주사 1 대 당 용량 [ $\mu\text{g}$ ]	배치당 용량 [g]
아베디테를 (헤미나파디실레이트로서)	1.641	410
CapsuLac 60 INH	11998.358	2849
총합	12000.000	3000

[0176]

[0177] 유사하게, 용량 당 2.5  $\mu\text{g}$  의 아베디테를 유리 염기 (즉, 3.283  $\mu\text{g}$  아베디테를 헤미나파디실레이트) 를 제조하기 위해, 하기와 같은 양의 성분을 사용한다:

물질	주사 1 대 당 용량 [μg]	Dosis [g ]pro Ansatz (배치 당 용량 [g])
아베디테롤 (헤미나파디실레이트로서)	3.283	0.821
CapsuLac 60 INH	11996.717	2999
총합	12000.000	3000

[0178]

[0179]

Genuair® (H. Chrystyn et al., 2009) 카트리지를 상기 조성물로 충전하였다. Genuair® 카트리지를, 30 또는 60 의 계량된 용량이 제공되도록 고정한다. Genuair® 의 각 작동은 계량된 용량 12 mg 의 조성물을 제공한다.

[0180]

**실시예 1.2. 전달 용량의 측정.**

[0181]

전달 용량의 측정을 Ph. Eur. 챕터 2.9.18 및 USP <601> ("포집 튜브 (collection tube)" 장치 (CT) 사용) 을 기반으로 하여 실행한다. 이를 위해, Genuair® 흡입기를 어댑터를 통해 포집 튜브에 맞추고, Genuair® 흡입기의 투약 키를 누르고 방출시킨 후 2L 또는 4L 의 공기를 흡입기 및 포집 튜브를 통해 빨아들였다 (흡입기를 통한 흡기 속도는 4KPa 의 압력 강하에서 대략 65L/분이었음). 이후, 포집 튜브에 전달된 흡입 분말을 용매로 추출하고 고성능 액체 크로마토그래피 장비 (HPLC) 를 사용하여 분석한다.

[0182]

본 발명에 따라서, 공칭 용량 2.5 μg 의 아베디테롤 유리 염기에 대해서 용량 당 약 2.3 μg 의 아베디테롤 유리 염기가 전달된다. 흡입 및 비강 제품에 대한 약학적 품질에 대한 CHMP 가이드라인에 의해 정의된 허용 편차는 1.95-2.65 μg 아베디테롤 유리 염기였다.

[0183]

유사하게, 공칭 용량 1.25 μg 의 아베디테롤 유리 염기에 대해서 용량 당 약 1.1 μg 의 아베디테롤 유리 염기가 전달된다. 흡입 및 비강 제품에 대한 약학적 품질에 대한 CHMP 가이드라인에 의해 정의된 허용 편차는 0.93-1.26 μg 아베디테롤 유리 염기였다.

[0184]

**실시예 1.3. 미세 입자 용량 (FPD) 의 측정.**

[0185]

흡입 분말 조성물의 미세 입자 (FPD < 5 μm) 의 공기역학적 평가에 대한 시험을 Genuair® 흡입기와 조합으로 사용하여 실행한다. 아베디테롤 유리 염기의 미세 입자 분석을, 변형된 앤더슨 캐스캐이드 임팩터 (Anderson Cascade Impactor (ACI)) (사전분리기를 포함하는 60 L/분-구성, 단계 -1, -0, 및 단계 1-7 (필터 단계)) 를 사용하여 공기역학적 임팩터 분석에 의해 현행 유럽 약전 (Ph. Eur. 챕터 2.9.18) 및 USP <601> 에 따른 미세 입자의 공기역학적 평가 원칙을 기초로 하여 계산하였다. 각 단계의 임팩터 상의 활성 성분의 함량을 HPLC 에 의해 측정한다.

[0186]

미세 입자 용량 (FPD < 5 μm) 을, 투약량 당 포인트 투 포인트 보간법 (point to point interpolation) 에 의해 Ph. Eur. 챕터 2.9.18 및 USP <601> 을 기반으로 하여 계산한다. 5 μm 마크를 둘러싸는 상응하는 유효 질량 직경으로 단계 사이에 선형 포인트 투 포인트 보간법을 수행한다.

[0187]

미세 입자 용량을 획득하기 위해, 데이터 플롯의 선이 5 μm 마크를 가로지르는 누적 퍼센트 값 (y-값) 을 측정한다. 미세 입자 용량, < 5 μm 을 μg 으로 획득하기 위해서, 획득한 누적 퍼센트에 단계 -1 - 단계 7 (필터) 상 투약량 당 활성 성분의 질량 합을 곱해야 한다.

[0188]

$$FPD [\mu g] = y_{FPD} \cdot F/100\%$$

[0189]

$$FPD = \text{투약량 당 활성 성분의 미세 입자 용량} < 5 \mu m [\mu g].$$

[0190]

$$y_{FPD} = \text{선형 포인트 투 포인트 보간법에 의해 평가한 } 5 \mu m \text{ 의 입자 크기에서의 질량의 누적 퍼센트의 } y\text{-값 } [\%].$$

[0191]

$$F = \text{투약량 당 단계-1 - 단계 7 (필터) 상 질량의 합 } [\mu g].$$

[0192]

본 발명에 따라서, 공칭 용량 2.5 μg 의 아베디테롤 유리 염기는 용량 당 약 1.0 μg FPD 를 제공한다. 흡입 및 비강 제품에 대한 약학적 품질에 대한 CHMP 가이드라인에 의해 정의된 허용 편차는 0.85-1.15 μg 아베디테롤 유리 염기였다.

[0193]

유사하게, 공칭 용량 1.25 μg 의 아베디테롤 유리 염기에 대해서 용량 당 약 0.45 μg 이 전달된다. 흡입 및 비강 제품에 대한 약학적 품질에 대한 CHMP 가이드라인에 의해 정의된 허용 편차는 0.38-0.52 μg 아베디테롤 유



리 염기였다.

[0194] 실시예 2

[0195] 임상 IIa 단계 연구: 무작위화, 단일 용량, 이중맹검, 이중더미 (double-dummy), 6 방향 완전 교차 (complete cross-over), 위약 및 활성 대조군 (active comparator) 제어, 지속성 천식 환자에서의 위약 및 활성 대조군과 비교하여 흡입에 의해 1 일 1 회 투여된 단일 용량의 아베디테롤의 효능, 안전성 및 내인성을 평가한다.

[0196] 방법: 스크리닝 하기 전 6 개월 이상 동안 2011 GINA 가이드라인에 의해 정의된 바와 같이 지속성 천식으로 임상적 진단을 받고, 예측된 정상치의 FEV<sub>1</sub> 61-85% (Quanjer et al. 1993 에 따름) 인 62 명 환자 (18-70 세 성인 남성 및 여성) 를, 아베디테롤의 단일 용량 투여 (Genuair® 장치 중 계량된 공칭 용량 0.313, 0.625, 1.25 및 2.5 µg 으로), 살부타몰의 1 회 투여 (Ventolin Evohaler® 장치 중 계량된 공칭 용량 400 µg (100 µg x 4 퍼프) 으로) 및 위약 (Genuair® 및 Ventolin Evohaler® 둘 모두로 투여) 을 포함하는 치료 순서로 무작위화하였다 (이들 모두 건조 분말 흡입기에 의해 투여함). 각 투여 사이의 세척제거 기간은 7 일 이상이었다.

[0197] 결과: 제 1 일에서의 피크 FEV<sub>1</sub> 까지의 시간을 모든 아베디테롤 용량에 대해 복용 후 4 시간 내에 수득하였다. 아베디테롤은 제 1 일에 용량-의존적으로 피크 FEV<sub>1</sub> 를 증가시켰다 (표 1).

[0198] 표 1: 제 1 일에 피크 FEV<sub>1</sub> 에서의 기초선으로부터의 변화

	아베디테롤				살부타몰	위약
	0.313µg	0.625 µg	1.25 µg	2.5 µg	400 µg	
	(n=60)	(n=60)	(n=60)	(n=61)	(n=58)	(n=59)
ml	477*	524*	573**	608***	555**	202

\* 위약에 대해  $p < 0.001$ , \*\* 0.313 µg & 위약에 대해  $p < 0.05$

\*\*\* 0.625 & 0.313 µg & 위약에 대해  $p < 0.05$

[0199]

[0200] 모든 용량에서, 아베디테롤은 위약에 비해 평균 피크 FEV<sub>1</sub> 을 명백히 증가시킨다. 1.25 및 2.5 µg 의 용량에서, 아베디테롤은 살부타몰에 비해 기관지확장 효과를 증가시켰다. 또한, 아베디테롤은 ECG, 실험 매개변수 또는 이상사례에 대한 용량-의존적 효과 없이 잘 용인되었다.

[0201] 실시예 3

[0202] 임상 IIa 단계 연구: 무작위화, 단일 용량, 이중맹검, 이중더미, 6 방향 완전 교차, 위약 및 활성 대조군 제어, 안정성 중등도 내지 중증 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD) 환자에서의 위약 및 활성 대조군과 비교하여 흡입에 의해 1 일 1 회 투여된 단일 용량의 아베디테롤의 효능, 안전성 및 내인성을 평가한다.

[0203] 방법: 스크리닝 방문 전 6 주 내 악화의 징후 없이, 2011 GINA 가이드라인에 의해 정의된 바와 같이 안정성 중등도 내지 중증 COPD 로 임상적 진단을 받고, 예측된 정상치의 FEV<sub>1</sub> 30-80% (Quanjer et al. 1993 에 따름) 인 63 명 환자 (40 세 이상의 남성 및 여성) 를, 아베디테롤의 단일 용량 투여 (Genuair® 장치 중 계량된 공칭 용량 0.625, 2.5, 5 및 10 µg 으로), 인다카테롤의 1 회 투여 (Onbrez Breezhaler® 장치 중 1 일 1 회의 계량된 공칭 용량 150 µg 으로) 및 위약 (Genuair® 및 Onbrez Breezhaler® 둘 모두로 투여) 을 포함하는 치료 순서로 무작위화하였다. 각 투여 사이의 세척제거 기간은 7 일 이상이었다. 폐 기능 측정 (폐활량 측정에 의한) 은 트로프 FEV<sub>1</sub> 을 포함하였다. 트로프 FEV<sub>1</sub> 은 연구 의약품 (IMP) 투여 후 23 시간에서 24 시간 사이의 주요 FEV<sub>1</sub> 값으로서 정의된다.

[0204] 결과: 아베디테롤은 제 1 일에 용량-의존적으로 트로프 FEV<sub>1</sub> 을 증가시켰다 (표 2).

[0205] 표 2: 제 2 일에 아침 사전-복용 (트로프) FEV<sub>1</sub> 에서의 기초선으로부터의 변화.

	아베디테롤				인다카테롤	위약
	0.625 $\mu$ g	2.5 $\mu$ g	5 $\mu$ g	10 $\mu$ g	150 $\mu$ g	
	(n=67)	(n=66)	(n=)	(n=)	(n=68)	(n=68)
ml	66*	168**	198**	223***	76*	-35

\* 위약에 대해  $p < 0.001$ . \*\* 0.625  $\mu$ g & 인다카테롤 & 위약에 대해  $p < 0.001$

\*\*\* 2.5  $\mu$ g & 0.625  $\mu$ g & 인다카테롤 & 위약에 대해  $p < 0.05$

[0206]

[0207] 아베디테롤은 위약에 비해 평균 트로프 FEV<sub>1</sub> 을 유의하게 증가시킨다. FEV<sub>1</sub> 에서의 증가는 모든 용량에 대해 24 시간에 통계적으로 유의하다. 2.5, 5 및 10  $\mu$ g 의 용량에서, 아베디테롤은 인다카테롤 150  $\mu$ g 용량보다 더 큰 트로프 FEV<sub>1</sub> 을 생성시킨다. 두드러지게, 트로프 FEV<sub>1</sub> 에서의 증가는 인다카테롤에 비해 통계적으로 유의하다. 이들 모든 용량에서, 아베디테롤은 ECG, 실험 매개변수 또는 이상사례에 대한 용량-의존적 효과 없이 잘 용인되었다. 2.5  $\mu$ g 용량이, 인다카테롤 150  $\mu$ g 의 경우와 비교시 더 높은 기관지확장 효과를 생성시키는 최소 치료 유효 용량인 것으로 선택되었다.

[0208]

**결론:** 아베디테롤은 시험한 모든 용량 수준에 대해 24 시간 초과로 지속되는 효과와 함께 시간 경과에 따라 지속된 기관지확장을 제공한다. 0.625  $\mu$ g 의 용량에서, 아베디테롤은 살부타몰 및 인다카테롤과 유사한 수준의 기관지확장 효과를 얻는다. 1.25 및 2.5  $\mu$ g 의 용량에서, 아베디테롤은 살부타몰과 비교시 증가된 기관지확장 효과를 나타낸다. 또한 2.5  $\mu$ g 의 용량에서, 아베디테롤은 인다카테롤 150  $\mu$ g 과 비교시 더 높은 기관지확장 효과를 갖는다. 아베디테롤은 안전성 결과에 대해 전체 임상 관련 변화 없이 (HR, QTcF, 글루코오스 및 칼륨), 시험한 모든 용량에서 양호한 안전성 및 내인성 프로파일을 제공한다. 효능 및 내인성 데이터를 기반으로, 아베디테롤 1.25 및 2.5  $\mu$ g 을 천식 및 COPD 환자에 대한 향후 장기간 임상 시험을 위해 조사 용량으로서 선택하였다. 살부타몰 및 인다카테롤에 대한 유사한 치료 효과를 갖는 최소 용량이므로, 0.625  $\mu$ g 용량의 아베디테롤이 또한 관심 대상의 것이다.