



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0048151
(43) 공개일자 2025년04월07일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5517 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 31/5517 (2013.01)
A61K 9/007 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2025-7010369(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2017년12월08일
심사청구일자 2025년03월28일
- (62) 원출원 특허 10-2023-7015165
원출원일자(국제) 2017년12월08일
심사청구일자 2023년05월03일
- (85) 번역문제출일자 2025년03월28일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2017/065347
- (87) 국제공개번호 WO 2018/107045
국제공개일자 2018년06월14일
- (30) 우선권주장
62/432,353 2016년12월09일 미국(US)
62/485,281 2017년04월13일 미국(US)

- (71) 출원인
알렉스자 파마스티칼즈, 인크.
미국, 캘리포니아 94555, 프리몬트, 스위트 에이,
덤바튼 서클 6550
- (72) 발명자
카셀라, 제임스
미국 코네티컷 06426, 에섹스, 7 리틀 포인트 스트리트
공, 릴리
미국 캘리포니아 95120, 산호세, 1411 몬테고 드라이브
카메모토, 에드윈 에스
미국 캘리포니아 94065, 레드우드 시티, 585 도리레인
- (74) 대리인
특허법인도담

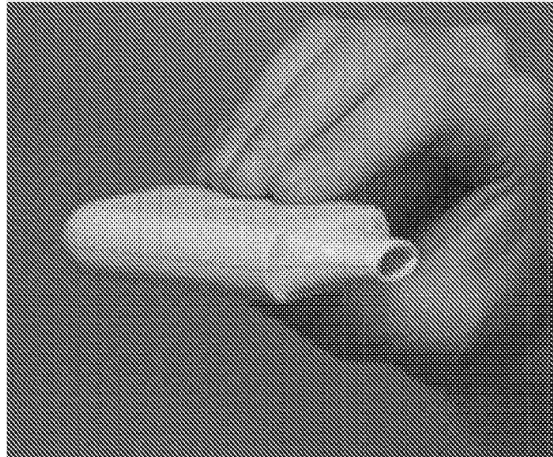
전체 청구항 수 : 총 21 항

(54) 발명의 명칭 **간질 치료 방법**

(57) 요약

흡입성 응축 에어로졸로서 조제된 알프라졸람 및 간질 및/또는 발작을 치료하는 방법.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/0075 (2013.01)

A61P 25/08 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

필요로 하는 대상(subject)의 개시되어 진행 중인(ongoing) 간질 발작의 중지를 위한, 알프라졸람을 포함하는 약학적 조성물로서,

상기 발작은 간질 지속증 단계로 아직 진전되지 않았으며,

대상은 부분(국소) 또는 전신 발작을 갖는 환자로부터 선택되고,

약학적 조성물이 응축 에어로졸 형태로 경구 투여되고, 그리고,

일회 흡기(single inspiration)로 제공되는 알프라졸람의량은 1 mg과 2 mg 사이인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 대상은 전조를 갖는 환자, 이차적으로 전신화하는 국소 발작을 갖는 환자, 또는 소아 근간대성 간질을 갖는 환자로부터 선택되며, 발작이 전형적으로 수 분에 걸쳐 발현되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 약학적 조성물은, 열 전도성의 불투과성 기재 상에 알프라졸람 조성물을 함유하는 필름을 제조하고 상기 기재를 적어도 300 °C로, 적어도 350 °C로, 또는 390 °C ± 50 °C로 가열함으로써 2초 이내에 기재로부터 알프라졸람 조성물의 휘발(기화)을 완료하는 단계, 그리고 생성된 증기를 냉각함으로써 상기 알프라졸람 조성물을 함유하는 에어로졸 입자를 생성하는 단계에 의하여 제조되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 알프라졸람 조성물의 휘발(기화)은 1초 이내에 완료되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 5

제3항에 있어서, 알프라졸람 조성물의 휘발(기화)은 0.5초 이내에 완료되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 6

제1항, 제2항, 제4항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 알프라졸람 필름이 0.1 내지 10 μm의 두께를 갖는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 7

제6항에 있어서, 알프라졸람 필름이 0.5 내지 5 μm의 두께를 갖는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 8

제1항, 제2항, 제4항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 투여 후 2분 미만의 알프라졸람 혈장 T_{max}를 달성하도록 흡입(inhalation)을 통하여 대상의 폐로 전달되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 9

제1항, 제2항, 제4항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 경구 흡입을 위한 단회성의 일회용 흡입기로부터 투여되도록 흡입 분말로 공급되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 10

제1항, 제2항, 제4항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 알프라졸람 에어로졸 입자의 적어도 80 중량%가 5 μm 미만의 크기를 갖는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 알프라졸람 에어로졸 입자의 적어도 90 중량%가 5 μm 미만의 크기를 갖는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 12

제1항, 제2항, 제4항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 알프라졸람 에어로졸 입자의 적어도 50 중량%가 2 μm 미만의 크기를 갖는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 13

제1항, 제2항, 제4항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 알프라졸람 응축 에어로졸이 부형제를 함유하지 않는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 14

제1항, 제2항, 제4항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물이 발작의 하나 이상의 증상의 개시 (onset) 시점에서, 또는 발작의 하나 이상의 증상의 개시 후에 자가 투여되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 15

제1항, 제2항, 제4항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물은 대상이 전조를 경험할 때 투여되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 16

제1항, 제2항, 제4항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이 의식/인식의 손상이 없는, 국소 발작을 갖는 환자인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 17

제1항, 제2항, 제4항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 대상이 지속적(prolonged) 국소 부분 발작, 급성 반복 발작(ARS) 또는 소아 근간대성 간질을 갖는 환자인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 18

제1항, 제2항, 제4항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물이 흡입 2분 이내에 최대 치료 효과를 달성하도록 흡입(inhalation)을 통하여 대상의 폐로 전달되는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 19

제1항, 제2항, 제4항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물이 비침습적으로 깊은 폐까지 투여됨으로써 환자가 임의의 다른 공동작업(coordination)을 필요로 함이 없이 단순히 마우스피스를 통하여 일회 흡기(single inspiration)하는 동안 알프라졸람을 전달하는 호흡-구동식 장치를 사용하여 신뢰성 있는 IV-유사 약동학을 생성하는 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 20

제1항, 제2항, 제4항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 공급되는 알프라졸람은 2 mg인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

청구항 21

제1항, 제2항, 제4항 및 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 개시되어 진행 중인(ongoing) 발작은 지속적(prolonged) 국소 (부분) 발작인 것을 특징으로 하는 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 특허 문서 명세서의 일부는 저작권 보호를 받아야 하는 물질을 포함한다. 저작권 소유자는 특허청 특허 파일 또는 기록에서 나타나는 바와 같은 특허 서류 또는 특허 명세서가 누군가에 의해 복사되는 것에 아무런 이의가 없지만, 그 외에는 어떤 상황에서든 모든 저작권을 갖는다.
- [0002] 본 발명은 알프라졸람(alprazolam)의 치료 용량을 필요로 하는 대상(subject)에게 흡입을 통해 투여하는 것을 포함하여, 대상의 간질 및/또는 발작을 치료하는 방법에 관한 것이다. 더 구체적으로, 본 발명은 응축 알프라졸람 에어로졸을 투여하여 간질 및/또는 발작을 치료하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

- [0003] 미국에는 약 3백만 명의 간질 환자가 있다. 간질 발작은 두 가지 유형이 있다: 부분 및 전신. 진단을 받으면 환자는 항간질약물(AED)을 처방받는다. 2종의 AED가 실패하면, 이 질병은 난치성 또는 비제어성으로 간주된다. 백만 명의 환자는 이들에게 사용가능한 치료 작업이 없기 때문에 제어불가능한 발작을 갖고 살아간다. 약 20만명 또는 비제어성 집단의 20%는 발작 활동의 개시를 경고하는 경고 시스템, 또는 예측 패턴을 갖고 있다. 경고 신호는 수 분 전 또는 수 일 전에 나타날 수 있고, 근육 경련, 기시감, "못된 성질"과 같은 행동 변화, 상상 또는 환상, 악취, 불안 또는 광시증을 포함할 수 있다.
- [0004] 발작은 뇌 세포의 비정상적이고 제어되지 않는 전기적 활성화로 정의될 수 있다. 발작은 4 단계를 통해 진행할 수 있다: 전구증상, 전조, 익터스(ictus) 및 포스트익터스(post-ictus). 전조는 종종 더 큰 사건이 뒤따르는 작은 부분 발작이다. 예측 패턴은 전구증상(predrome)과 전조 단계(aura) 동안 일어날 수 있어, 이러한 예측 패턴이 있는 자들에게 발작 활동을 완화하거나, 심지어 중지시키는 약물을 투여할 수 있게 한다. 지금까지 이 단계들에서 발작을 치료하는 것으로 나타난 제약의 치료법들은 없다. 익터스 또는 익터스 단계는 주요 전신 발작 단계이다. 발작 동안 사람에게 무엇이 일어나는 지는 뇌에서 신경 활동의 파괴가 일어난 위치에 따라 달라진다. 뇌의 특정 영역은 다른 영역보다 발작 활동에 관여할 가능성이 더 크다. 신체 움직임에 책임이 있는 운동 피질, 및 기억에 관여하는 해마를 비롯한 측두엽은 비정상적인 뇌 세포 활성을 자극하는 생화학적 변화(예를 들면, 산소 수준 저하, 대사 불균형, 감염)에 특히 민감하다. 발작 후, 사람은 포스트익터스 상태에 들어간다. 이 단계 동안 졸림과 혼란을 통상 경험한다. 포스트익터스 상태는 경험한 발작으로부터 뇌가 회복되는 기간이다.
- [0005] 반복 발작의 에피소드는 보통의 발작 패턴과 구별된다. 반복 발작은 성인에서는 24 시간(아동에서는 12 시간) 이내에, 3회 이상과 같은 복수의 발작을 포함한다. 에피소드는 수 분 내지 수 시간 동안 지속될 수 있다. 이러한 발작들은 경련성 간질 지속상태에 대한 위험이 상당히 더 높다.
- [0006] 벤조디아제핀은 발작의 치료 최선책으로 간주된다. 이 약물류는 진정성, 정신안정성 및 근육 이완 성질을 갖고 있는 것으로 관찰되었다. 이들은 종종 불안완화제 및 골격근 이완제로 분류된다. 이들은 불안, 불면증, 초조, 발작(예컨대, 간질에 의한 발작), 근육 경련 및 경직, 중추신경계 억제제의 지속적인 남용과 관련된 약물 금단 증상, 및 신경작용제에 대한 노출의 증상들을 예방, 치료 또는 완화시키는데 유용한 것으로 생각된다. 벤조디아제핀은 뉴런의 GABA_A 수용체에 결합하여, 아마도 수용체를 변형시켜 감마-아미노부티르산(GABA)에 더 잘 접근할 수 있게 하여 작용하는 것으로 생각된다.
- [0007] 직장 디아제팜(DZ) 겔(Diastat[®])은 급성 반복 발작(ARS)의 치료용으로 승인되어 있다. 이는 단지 훈련된 간병인 또는 보건 의료 전문가에 의해서만 투여되고, 상기 겔의 투여는 다단계를 거친다. 소아 환자에만 사용될 가능성이 있다. 치료 작용의 개시는 투여 후 30 내지 40분이고, 투여된 투여량의 생체이용률은 70 내지 90%이다. 최고 혈장 농도는 투여 후 1.5 시간째 나타난다. 디아제팜은 46 시간의 긴 반감기를 갖고 있고; 활성 대사산물인 데스메틸-DZ는 71 시간의 반감기를 갖는다. 진정 및 졸림 부작용이 알려져 있다.
- [0008] 비측 투여를 위한 하나 이상의 벤조디아제핀 약물을 포함하는 약학 조성물은 미국 특허 제 8,895,546 호에 개시되어 있다. 미다졸람 또는 디아제팜과 같은 벤조디아제핀의 비내 및 근육내 전달은 아직 ARS의 치료용으로 승인되지 않았다. 벤조디아제핀을 비내 투여하는 데에는 4 단계가 필요할 수 있다. 작용의 개시(onset)에는 15 내지 40분이 걸리고, 투여된 투여량의 생체이용률은 40 내지 80%뿐이다. 부작용은 코 자극, 기억 상실증, 및 블랙박스 호흡 저하(blackbox respiratory depression)를 포함할 수 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0009] 벤조디아제핀 약물의 직장 투여, 비내 투여, 및 근육내 투여는 포스트익티스(발작 후(post-ictal)) 단계에서 투여되고, 1차 발작이 끝난 후 다음 발작의 방지에 착수한다. 발전하는 발작의 중증도를 줄이거나 또는 심지어 중단시키기 위해 발작 활성의 전구증상 또는 전조 단계에 투여될 수 있는 치료를 동정하고 개발하는 것이 바람직하다. 본 발명은 앞서 논의된 하나 이상의 문제들을 극복하거나 완화시키는 것에 관한 것이다.

과제의 해결 수단

[0010] 본 발명은 경구 흡입을 통해 알프라졸람의 치료학적 유효량을 투여하는 것을 포함하여, 포유동물 대상의 간질 및/또는 발작을 치료하는 방법을 제공한다. 알프라졸람은 경구 흡입 경로를 통해, 에어로졸, 예컨대, 응축 에어로졸 형태로 전달된다. 일부 양태에서, 환자는 인간이다.

[0011] 상기 알프라졸람 에어로졸은 입자 크기 분포를 가진 알프라졸람 입자를 포함한다. 일 양태에서, 알프라졸람 입자의 80 중량% 이상은 5 마이크론 미만의 크기를 갖는다. 다른 양태에서, 알프라졸람 입자의 90 중량% 이상은 5 마이크론 미만의 크기를 갖는다. 다른 양태에서, 알프라졸람 입자의 50 중량% 이상은 2 마이크론 미만의 크기를 갖는다. 다른 양태에서, 알프라졸람 에어로졸 입자의 50 중량% 이상은 1 마이크론 미만의 크기를 갖는다. 알프라졸람은 부형제가 실질적으로 없거나, 또는 몇몇 양태들에서는 부형제가 전혀 없을 수 있다.

[0012] 대상(subject)에게 투여된 알프라졸람 용량은 고유의 C_{max} 및 T_{max} 성상을 나타낸다. 예를 들면, 알프라졸람은 투여 후(post administration) 약 2분 내지 약 15분 사이에 혈장 T_{max} 를 나타낸다. 몇몇 양태들에서, T_{max} 는 투여 후 15분 미만, 바람직하게는 투여 후 5분 미만, 더욱 바람직하게는 투여 후 2분 미만이다. C_{max} 는 경구 투여 후 적어도 5ng/ml이다. 예컨대, C_{max} 는 경구 투여 후 적어도 12ng/ml, 또는 경구 투여 후 적어도 30ng/ml이다.

[0013] 경구 용량투여된 알프라졸람은 정맥내(intravenous administration) 투여와 유사한 생체이용률(bioavailability)을 나타낸다. 예를 들어, 용량투여된(dosed) 알프라졸람 에어로졸은 정맥내 투여된 알프라졸람에 의해 달성된 생체이용률의 약 80 내지 125%의 생체이용률을 나타낸다.

[0014] 알프라졸람은 간질 발작의 하나 이상의 증상(symptom)의 개시(onset) 시에 자가투여될 수 있고, 또는 알프라졸람은 간질 발작의 하나 이상의 증상의 개시(onset) 전에 자가투여되거나, 또는 알프라졸람은 간질 발작의 하나 이상의 증상의 개시 후에 자가투여된다. 간질의 하나 이상의 증상은 발작(seizure)을 포함하고; 및/또는 치료는 발작에 대해 보호하고, 발작의 강도를 줄이거나 완화시키고, 발작의 빈도(frequency)를 감소시키거나 개선시키고, 발작 주기를 중단시키고, 및/또는 발작의 발생 또는 재발을 예방한다.

[0015] 다른 양태들은 발작이 간질 발작(epileptic seizure), 돌발성(breakthrough) 발작, 또는 다른 발작을 포함하는 것; 발작이 부분(국소) 또는 전신(generalized) 발작을 포함하는 것; 예컨대 부분 발작은 복합 부분(complex partial) 발작, 단순 부분(simple partial) 발작 또는 한쪽 뇌반구에 제한된 신경망 내에서 기원하는 발작을 포함하는 것; 또는 전신 발작은 양측으로(bilaterally) 분포된 신경망 내의 일부 지점에서 기원하거나 부분 발작으로부터 발전한 것을 포함한다.

[0016] 또한, 이 방법은 대상(subject)이 발작의 전구증상(prodrome) 또는 전조 단계(aura phase)의 환자일 때, 예컨대 환자가 주관적으로 감각적 전조(sensory aura) 또는 경험적 전조를 겪고 있을 때, 알프라졸람 응축 에어로졸을 투여하는 것을 포함하며, 이때 감각적 전조는 체성감각적(somatosensory), 시각적, 청각적, 후각적, 미각적(gustatory), 상복부(epigastric) 또는 두부(cephalic) 전조를 포함하고; 또는 경험적 전조는 정서적(affective), 연상적(mnemonic), 환각적(hallucinatory) 또는 환상적(illusory) 전조를 포함한다. 이 방법의 다른 양태는 대상이 군발성(cluster) 또는 급성 반복(acute repetitive) 발작, 지속적(prolonged) 국소 부분 발작 또는 소아 근간대성 간질을 가진 환자일 것이다.

[0017] 본 발명은 간질 및/또는 발작의 치료를 위한 구조(rescue) 약제일 수 있다. 본 명세서에 설명된 장치(device)의 작동(구동) 시에, 환자는 즉각적인 증상 경감을 제공하는 알프라졸람의 용량(dose)을 수득한다.

[0018] 용량투여된 알프라졸람의 효과는 알프라졸람 흡입(inhalation) 2 내지 15분 이내에 최대일 수 있다. 예를 들어, 최대 효과는 알프라졸람 흡입 5분 이내 또는 알프라졸람 흡입 2분 이내에 일어날 수 있다.

- [0019] 양태들은 간질양(epileptiform) 활동이 알프라졸람 흡입 15분 이내에 부재인 것을 포함하고; 및/또는 간질양 활동이 알프라졸람 흡입 후 적어도 6 시간 동안 부재인 것을 포함한다.
- [0020] 다양한 변형 및 부가는 본 발명의 범위에서 벗어남이 없이 논의된 양태들에 이루어질 수 있다. 예를 들어, 상기 기술된 양태들은 특별한 특징을 언급하지만, 본 발명의 범위는 특징들의 다른 조합을 가진 양태 및 전술한 특징들을 모두 포함하지 않는 양태도 포함한다.
- [0021] 특별한 양태들의 본질 및 장점들의 더 상세한 이해는 명세서의 나머지 부분과 도면을 참고로 하여 확실히 이해할 수 있을 것이며, 도면에서 유사 참조부호는 유사 성분을 나타내는데 사용된다.

도면의 간단한 설명

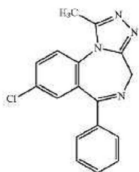
- [0022] 도 1은 알프라졸람의 경구 흡입 투여용 장치의 사진을 보여준다.
- 도 2는 흡입이 에어로졸 형성을 개시하기 전 및 후의 장치의 절개 개략도를 보여준다.
- 도 3은 본 발명의 한 양태에 따른 가열 개시 후 다양한 시점에서 나타나는 에어로졸 발생 사진을 보여준다.
- 도 4는 본 발명의 한 양태에 따른 장치로부터 방출된 알프라졸람 응축 에어로졸의 입자 크기 분포 그래프를 보여준다.
- 도 5a 및 5b는 본 발명의 한 양태에 따라, 각각 단계 1 및 단계 2a 임상 실험에서의 평균 혈장 농도를 도시한 그래프를 보여준다.
- 도 6은 본 발명의 한 양태에 따른 평균 표준화된 감광성 범위(SPR)를 경시적으로 도시한 그래프를 보여준다.
- 도 7A 및 7B는 본 발명의 한 양태에 따른 알프라졸람 응축 에어로졸을 용량투여하기 전 및 후에 대표 환자의 EEG 추적결과를 보여준다.
- 도 8은 본 발명의 한 양태에 따른 알프라졸람 응축 에어로졸을 용량투여한 후 환자의 평균 시각 통증 등급(VAS)을 도시한 그래프를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0023] 특정 양태들의 다양한 관점 및 특징들은 상기에 요약했지만, 다음의 상세한 설명은 몇몇 양태들을 더 상세하게 예시하여 당업자가 이러한 양태들을 실행할 수 있게 하려 한다. 설명된 실시예들은 예시적인 목적으로 제공된 것으로, 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다.
- [0024] 이하 설명에서 다수의 특정 세부사항들은 기술된 양태들의 완전한 이해를 제공하기 위해 설명의 목적으로 제시된다. 하지만, 당업자에게는 본 발명의 다른 양태들이 이러한 몇몇 특정 세부사항 없이도 실행될 수 있다는 것이 명백할 것이다. 여러 양태들은 본원에 설명되고 권리주장되고 있고, 다양한 특징들은 다른 양태들의 결과로 간주되지만, 하나의 양태와 관련하여 기술된 특징들이 다른 양태들에도 포함될 수 있다는 것을 이해하고 있어야 한다. 하지만, 마찬가지로, 임의의 설명되거나 권리주장된 양태의 하나의 특징 또는 특징들은 본 발명의 다른 양태들에서 이러한 특징들이 생략될 수 있듯이, 본 발명의 모든 양태에 필수적인 것으로 간주되어서는 안된다.
- [0025] 달리 명시하지 않으면, 사용된 양, 치수 등을 표현하기 위해 본원에 사용된 모든 숫자는 모든 경우마다 "약"이란 용어가 수식하고 있는 것으로 이해되어야 한다. 수식어 "약"은 통상 인식되는 대략적으로의 의미를 갖도록 하기 위한 것이다. 몇몇 양태들에서, 이 용어는 수식된 값의 특정 퍼센트 이내의 의미로서 더욱 정확하게 해석될 수 있고, 예컨대 "약"은 몇몇 양태들에서 $\pm 20\%$, $\pm 10\%$, $\pm 5\%$, $\pm 2\%$, 또는 $\pm 1\%$ 또는 그 미만을 의미할 수 있다.
- [0026] 본 출원에서, 단수의 사용은 달리 명시되지 않는 한, 복수를 포함하고, 용어 "및" 및 "또는"의 사용은 달리 명시되지 않으면 "및/또는"을 의미한다. 또한, 용어 "포함하는", 뿐만 아니라 다른 형태, 예컨대 "포함한다" 및 "포함된"의 사용은 비배타적인 것으로 간주되어야 한다. 또한, "구성요소" 또는 "성분"과 같은 용어들은 달리 명시되지 않으면, 하나의 단위를 포함하는 구성요소 및 성분과 하나보다 많은 단위를 포함하는 구성요소 및 성분을 둘 다 아우른다.
- [0027] 주어진 입자의 "공기역학적 직경"은 주어진 입자와 동일한 침강 속도를 가진 밀도가 1g/ml(물의 밀도)인 구형 소적(droplet)의 직경을 의미한다.

- [0028] "에어로졸"은 기체 내에 현탁된 고체 또는 액체 입자의 집합을 의미한다.
- [0029] "에어로졸 질량 농도"는 에어로졸 단위 부피당 미립자 물체의 질량을 의미한다.
- [0030] "응축 에어로졸"은 증기가 응축하여 입자를 형성하도록 조성물의 기화 및 후속적인 증기의 냉각에 의해 형성된 에어로졸을 의미한다.
- [0031] "전형적인 환자 일회 호흡량(tidal volume)"은 성인 환자는 1L, 소아 환자는 15ml/kg을 의미한다.
- [0032] 본원에 사용된 "치료적 유효량"(또는 더 간단하게는 "유효량")은 특정 치료를 필요로 하는 환자에게 투여되는 약물의 특정 치료 반응(response)을 제공하기에 충분한 양을 포함한다. 치료 효과는 예방, 증상 완화, 증상 치료부터 질병 종결 또는 치유에 이르는 임의의 치료 효과일 수 있다. 숙련된 임상가의 약물의 치료적 유효량이 환자, 징후(indication) 및 투여된 특정 약물에 따라 달라질 것이라는 것을 알고 있을 것이다.
- [0033] 본원에 사용된 용어 "발작"은 통상적으로 부재 발작(absence seizure), 근간대성 발작(myoclonic seizure), 간대성 발작(clonic seizure), 긴장성 발작(tonic seizure), 긴장-간대성 발작 및 이완성 발작(atonic seizure)을 비롯한 흔히 알려진 발작 유형을 포함한다.
- [0034] 본원에 사용된 용어 "예방"은 질병 개시(onset)의 사전방지, 예컨대 일시적인 사전방지(temporary forestalling)를 의미한다. 발작의 경우에, 예방은 경고 전조의 도움을 받아 또는 도움없이 일어날 수 있다.
- [0035] 용어 "항경련제(anticonvulsant)"는 발작의 치료, 발작에 대한 보호, 발작 강도의 감소 또는 완화, 발작 빈도의 감소 또는 완화, 및/또는 발작의 발생 또는 재발 예방을 포함한다. 이와 관련하여, 발작의 치료는 개시된(ongoing; 개시되어 진행 중인) 발작의 중지, 개시된(ongoing) 발작의 중증도 감소, 또는 개시된(ongoing) 발작의 지속기간 감소를 포함한다. 발작에 대한 보호는 다가오는(oncoming) 발작의 사전방지를 포함한다.
- [0036] 본원에 사용된, 용어 "약동학(pharmacokinetics)"(PK)은 약물의 화학적 대사, 즉 투여되는 순간부터 신체에서 완전히 제거되는 시점까지의 소멸기간을 의미한다. 약동학은 신체가 투여후 특정 약물에 대해 흡수 및 분포 기전, 체내 물질의 대사 변화 및 약물의 대사산물의 배출 효과 및 경로를 통해 어떻게 영향을 미치는 지를 설명한다. 화학물질의 약동학 성질은 투여 경로 및 투여된 약물의 용량(dose)에 의해 영향을 받는다. 이 성질은 흡수 속도에 영향을 미칠 수 있다. "약력학(pharmacodynamics)"(PD)은 약물이 유기체에 영향을 미치는 방식, 예컨대 약물에 대한 반응의 개시(onset) 및 지속(duration)에 대한 연구이다. 둘 모두, PK/PD 모델에서 확인되듯이, 용량투여, 유의 및 부작용에 영향을 미친다.
- [0037] 알프라졸람(API)은 화합물 8-클로로-1-메틸-6-페닐-4H-[1,2,4]트리아졸로[4,3- α][1,4]-벤조디아제핀 또는 8-클로로-1-메틸-6-페닐-4H-s-트리아졸로[4,3- α][1,4]벤조디아제핀(CAS 번호 28981-97-7)(분자식 $C_{17}H_{13}ClN_4$)의 국제적인 일반명이다. 이는 실질적으로 물에 불용성이고 에탄올 및 메탄올에 용해성이고, 클로로포름에 자유롭게 용해성인 백색 무취 결정성 분말이다. 그 구조는 화학식 I로 표시된다.

[0038] 화학식 I



- [0039]
- [0040] 알프라졸람의 상표명은 Xanax[®]이다. 알프라졸람은 미국 특허 제 3,987,052 호에 개시된 공정을 사용하여 제조할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "흡입성 알프라졸람"은 본원에 기재된 바와 같은 장치로부터 응축 에어로졸의 경구 흡입에 의해 전달된 알프라졸람의 용량을 의미한다.
- [0041] 한 관점에서, 본 발명은 치료적 유효 용량의 알프라졸람을 투여하는 것을 포함하여, 포유동물 대상의 간질 및/또는 발작을 치료하는 방법을 제공한다. 알프라졸람은 응축 에어로졸의 형태로 경구 흡입 경로를 통해 전달된다. 알프라졸람의 치료적 유효량은 몇몇 양태들에서 약 0.1mg 내지 약 2mg이다. 몇몇 양태들에서, 포유동물은 인간이다.
- [0042] 간질 및/또는 발작의 치료는 발작에 대한 보호, 발작 강도의 감소 또는 완화, 발작 빈도의 감소 또는 완화, 발작 주기(cycle)의 중단 및/또는 발작의 발생 또는 재발 예방을 포함한다. 특정 양태는 발작의 급성 치료(acute

treatment) 방법이다.

- [0043] 간질 환자는 부분(국소) 또는 전신 발작을 겪을 수 있다. 현재 간질 퇴치를 위한 국제 연맹(ILAE)의 분류는 국소 발작을 의식의 손상이 있거나 없이 특정 자율(autonomic), 운동, 정신, 감각 또는 다른 현상을 가진 발작을 포함하는 것으로 설명한다. 국소 발작은 한쪽 뇌반구(hemisphere)에 제한된 신경망 내에서 기원한다. 국소 발작은 의식(또는 인식) 손상되거나(복합 부분 발작), 또는 손상이 없을 수 있다(단순 부분 발작). 국소 발작은 또한 전신 발작으로 발전할 수 있다(국소에서 양측 긴장-간대성(bilateral tonic-clonic)으로). 전신 발작은 양측으로 분포된 신경망 내의 일부 지점에서 기원하여, 양측으로 분포된 신경망을 빠르게 끌어들인다.
- [0044] 두 발작 유형의 개시는 "전조" 또는 "경고"가 선행될 수 있다. 종종 발작, 특히 중증 긴장성 또는 긴장-간대성 발작은 환자에게 익숙하거나 또는 환자와 친숙한 자에게 익숙할 하나 이상의 전조 사건(aura events)이 전조가 될 것이다. 전조는 일반적으로 또는 전형적으로 환자의 발작 경험에 선행하는 국소 발작의 주관적 경험으로서 정의된다. 이러한 전조들은 각 환자마다 실질적으로 독특하다. 각 환자는 일반적으로 환자에게 독특한 다른 유형의 전조를 겪을 것이다. 전조는 감각적(체성감각(somatosensory), 촉각, 시각, 청각, 후각, 미각, 상복부(epigastric) 또는 두부(cephalic) 감각) 또는 경험적(정서(affective), 연상(mnemonic), 환각 또는 환상)으로 분류될 수 있다. 발작을 겪는 모든 환자가 전조를 경험하지는 않지만; 전조는 발작의 최악의 유형, 특히 긴장-간대성 발작을 겪는 자들 중에서는 흔한 것이다.
- [0045] 전조 및/또는 이차성 전신 발작을 경험한 대상 외에, 추가 발작 사건은 군발(급성 반복적) 발작, 지속적(prolonged) 국소(부분) 발작, 및 소아 근간대성 간질을 포함한다.
- [0046] "발작의 성 치료(acute treatment)"의 표시는 알프라졸람과 같은 초속효성 벤조디아제핀에 의한 구조 치료가 보증되는 가능한(possible) 환자 유형에 관한 것이다. 이는 사용할 수 있고 빠른 항간질 활성으로부터 대부분 유익을 볼 수 있는 환자를 의사가 식별할 기회를 제공한다.
- [0047] 본 발명으로 치료될 수 있는 환자는 발작의 예측할 수 있는 전구증상, 전조, 또는 발전(진행(evolution))의 패턴 변화를 검출할 수 있을 정도의 발전을 포함하는 군발 발작 또는 발작 사건(events)을 갖는 자를 포함한다. 후자의 예는 전조를 가진 환자, 이차적으로 전신화하는 국소 발작을 가진 환자, 또는 발작이 전형적으로 수 분에 걸쳐 발현되는 소아 근간대성 간질을 가진 환자이다.
- [0048] 발작의 조짐(precursor)으로서 전조를 인지할 수 있는 환자는 자가 투여의 후보일 것이다. 의식/인식의 손상 없이 국소 발작을 나타내는 환자는 정신 및 운동 능력을 보유하여 본 발명의 자가 투여의 후보일 것이다. 약간의 인식 손상이 있는 환자는 약물 투여를 위해 간병인의 도움을 받을 수 있다.
- [0049] 전조가 있는 환자 및 이차성 전신 발작을 가진 환자 이외에도, 고려되는 추가 발작 사건(events)은 군발(급성 반복적) 발작, 지속적(prolonged) 국소(부분) 발작, 또는 소아 근간대성 간질이 있는 환자를 포함한다. 이러한 환자 유형은 급성 치료를 필요로 하는 주 특징을 공유하되 자가 투여 능력이 있다. 이에 반해, 간질지속증(status epilepticus)이 있는 환자의 치료는 흡입(inhalation)이 필요하다면 적당하지 않을 것이다.
- [0050] 몇몇 양태들에서, 알프라졸람 응축 에어로졸은 간질 및/또는 발작의 증상이 개시(onset)되기 전 또는 후 어느 때든 흡입에 의하여 투여된다. 본 발명의 몇몇 양태에서, 이 방법은 본 발명의 알프라졸람 제제를 전조 동안 신속 투여하는 것(prompt administration)을 포함한다. 몇몇 양태들에서, 이러한 알프라졸람의 흡입 투여는 임박한(impending) 발작의 효과(강도, 지속기간 또는 둘 다)를 예방하거나 또는 최소한 완화시킬 것이다. 따라서, 본 발명에서 발작의 예방은 경고 전조(warning aura)의 도움으로 또는 도움 없이 발작 개시(oneset)의 일시적인 사전방지를 의미한다.
- [0051] 투여는 대상이 발작의 전구증상 또는 전조 단계에 있을 때 이루어질 수 있다. 예를 들면, 알프라졸람은 대상이 체성감각(somatosensory), 시각, 청각, 후각, 미각, 상복부 또는 두부 전조와 같은 감각 전조(sensory aura), 또는 정서, 연상, 환각 또는 환상 전조와 같은 경험적 전조(experiential aura)를 겪을 때 투여될 수 있다.
- [0052] 본 발명의 방법들은 치료 유익(효과)의 고속(신속한) 개시(onset)를 제공한다. 본 발명의 방법은 몇몇 경우에는 치료 효과가 알프라졸람 흡입 15분 이내, 또는 5분 이내, 또는 2분 이내에 최대이기 때문에 초속효성 구조 약제를 제공할 수 있다. 예를 들어, 간질양 활동(epileptiform activity)은 본 발명에 따른 알프라졸람의 흡입 후 15분 이내, 또는 5분 이내, 또는 2분 이내에 존재하지 않을 수 있다. 또한, 간질양 활성은 알프라졸람의 흡입 후 적어도 6시간 동안 존재하지 않을 수 있다.
- [0053] 또한, 본 발명의 알프라졸람 포몰레이션은 정맥내 약물 투여 또는 직장 약물 투여(rectal drug administratio

n)를 필요로 하지 않는 환자에게 치료적 유익 약물의 편리한 투여를 제공한다.

- [0054] 본원에 기술된 방법은 알프라졸람의 향상된 생체이용률, 경구 흡입 경로를 통한 더 고농도의 알프라졸람의 전달, 혈장에 알프라졸람 치료 수준(level)의 더 빠른 달성, 간문맥(liver portal vein)의 회피 및 동반되는 초회통과(first pass effects) 회피 및/또는 뇌에 알프라졸람의 더 빠른 제시(presentation)를 제공할 수 있다. 본원에 기술되고 구체화된 방법은 정맥 내로 투여된 알프라졸람에 의해 달성된 것의 약 80 내지 125%(예컨대, 약 90 내지 110% 또는 더욱 특히 약 92.5 내지 107.5%)인 생체이용률을 달성한다. 몇몇 양태들에서, 알프라졸람 및 알프라졸람에 의한 치료는 실질적으로 비자극성이며 효과적이다.
- [0055] 한 양태에서, 부하된(loaded) 알프라졸람은 경구 흡입을 위한 단회성의 일회용 흡입기에 공급된 흡입 분말이다. 용량은 0.125mg 내지 4mg의 알프라졸람 범위일 수 있다. 몇몇 양태들에서, 치료 용량은 발작 치료의 필요에 따라 용량(dose) 당 약 0.5 내지 약 4 mg 범위, 바람직하게는 약 1 내지 약 2mg 범위이다. 통상적으로 발작 치료를 위하여, 에어로졸로서 0.5mg 내지 4mg, 바람직하게는 0.5 내지 2mg의 알프라졸람이 흡기(inspiration) 당 제공된다. 투여되는 용량은 알프라졸람이 투여되는 환자의 체중, 연령 및 부작용에 대한 민감성과 같은 요인에 따라 달라질 수 있다. 이러한 요인들은 건강 관리 전문가에 의해 고려되어 개인에 대한 바람직한 투여량을 결정하는데 사용될 수 있다.
- [0056] 몇몇 경우에, 알프라졸람 응축 에어로졸의 투여는 환자가 발작 활동을 겪을 때 1일 8회 이하, 예컨대 일당 1 내지 8회, 또는 2 내지 8회, 또는 1 내지 4회, 또는 약 4 내지 약 6회일 수 있다.
- [0057] 본원에 기술된 바와 같이 흡입제로서 조제된 알프라졸람은 간질 환자에게 초속효성 구조 약제(rapidly effective rescue medication)이다. 약효에 이르는 시간은 간질양 활성을 마음대로 끌어낼 수 있는 감광성 간질을 가진 환자에서 평가한다. 흡입된 알프라졸람은 간질 활성을 2분 이내에 강력하게 억제하는 것으로 관찰되었다. 효과 지속시간은 진정작용과 같이 용량과 관련이 있었다. 흡입된 알프라졸람은 사용 2분 이내에 발작을 중지시키는데 유용성이 있다.
- [0058] 다양한 양태들의 응축 에어로졸은 열전도성 불투과 기재 위에 원하는 두께의 약물 조성물을 함유하는 필름을 제조하고 이 기재를 가열하여 상기 필름을 기화시킨 후, 상기 증기를 냉각시켜 상기 약물 조성물을 함유하는 에어로졸 입자를 생산하여 제조할 수 있다. 기체류(gas flow)와 조합된 빠른 가열은 분해량(amount of decomposition)을 감소시키는데 도움이 된다. 따라서, 전형적으로 기체를 200°C 초과, 바람직하게는 적어도 250°C, 더욱 바람직하게는 적어도 300°C 또는 350°C, 또는 390°C ± 50°C의 온도로 가열하고 이 기재로부터 2초 이내, 바람직하게는 1초 이내, 더욱 바람직하게는 0.5초 이내에 약물 조성물을 거의 전부 휘발(기화)시키는 열원이 사용된다. 전형적으로, 기화 화합물을 통과하는 기체 유속은 약 4 내지 50 L/분 사이이다. 알프라졸람 조성물의 가열은 임의의 적당한 방법을 사용하여 수행한다. 열이 생성될 수 있는 방법의 예로는 다음과 같은 것이 있다: 전기 저항 소자를 통한 전류의 통과; 마이크로파 또는 레이저 광과 같은 전자기선의 흡수; 및 발열성 용매화, 자연발화성 재료의 수화 및 연소성 재료의 산화와 같은 발열성 화학 반응. 또한, 섬광전구 타입 히터와 같은 불꽃 또는 가열 구성요소 등에 의해 작동 시 발열 반응이 일어나는 화학적 반응성 물질을 포함하는 열원 또는 장치도 적합하다. 특히, 열원의 화학적 "부하량"(load)이 50 내지 500 msec, 또는 그 이하의 기간 동안 소비되는 발열 반응에 의해 열을 발생시키는 열원이 일반적으로 적합하며, 이 열원과 기재 간에 열적 커플링이 양호한 것으로 추정된다.
- [0059] 필름 두께는 기재를 가열하여 화합물을 기화시키고 기화된 화합물을 응축시켜 형성된 에어로졸이 10 중량% 이하의 약물 분해 산물(들)을 함유할 정도이다. 박막의 사용은 기화 속도를 더욱 빠르게 하여, 일반적으로 열적 약물 분해를 줄인다. 전형적으로, 필름은 두께가 0.05 내지 20 미크론 사이, 예컨대 0.1 내지 10 미크론 사이이다. 몇몇 변형예에서, 필름은 두께가 0.5 내지 5 미크론 사이이다. 기재 표면의 광활한 공간(substrate surface expanse) 중 선택된 영역은 인간 유효 치료 용량의 약물 에어로졸을 생산할 정도이다.
- [0060] 본 발명의 알프라졸람 에어로졸은 흡입 장치(device)에 의해 포유동물에게 전달된다. 흡입 장치의 1가지 양태의 사진은 도 1에 보여준다. 이 전달 장치는 조성물을 가열하여 증기를 형성하는 구성요소(element) 및 이 증기를 냉각시켜 응축 에어로졸을 형성시키는 구성요소를 포함한다. 도 2를 살펴보면, 기화가 개시되기 전과 후의 장치의 개략적 절개도가 도시되어 있다. 기화 후 수득되는 에어로졸은 일반적으로 국소(local) 또는 전신(systemic) 치료를 위해, 장치로부터 대상의 폐까지 흡입을 통해 전달된다.
- [0061] 한 양태에 있어서, 에어로졸은 응축 에어로졸이다. 응축 에어로졸과 관련하여, 도 1과 도 2에 도시된 바와 같은 전달 장치는 알프라졸람 조성물을 가열하여 증기를 형성시키는 제1 구성요소; 이 증기를 냉각시켜 응축 에어로

줄을 생산하는 제2 구성요소; 및 에어로졸을 흡입시키는 제3 구성요소를 포함한다.

- [0062] 적당한 각종 제1 가열 구성요소는 상술한 바와 같고; 알프라졸람의 필름으로 코팅된 가열성 기재를 수반한다. 전형적으로, 기재 또는 지지체는 알프라졸람 필름의 일부 또는 전부를 기화시키기에 충분한 온도로 가열되어, 조성물이 흡입 동안 공기 흐름에 탑재되는 증기를 형성하도록 한다.
- [0063] 냉각시키는 제2 구성요소는 가장 간단한 형태로, 가열 구성요소를 흡입 구성요소에 연결시키는 불활성 통로 (inert passageway)이다. 흡입을 허용하는 제3 구성요소는 마우스피스와 같이 포유동물의 호흡계와 냉각 구성요소 사이의 연결부로 정의되는(defined) 에어로졸 출구이다.
- [0064] 도 3은 도 1의 장치와 유사한 장치로부터 에어로졸 입자의 생성을 나타내는 고속 사진을 보여준다. 이 장치는 약물 필름으로 코팅된 약 2cm 길이의 열전도성 기재를 보유한다. 약물 코팅된 기체는 챔버 내에 위치해 있고 이 챔버를 통해 공기 스트림이 상류에서 하류 방향(도 3에서는 왼쪽에서 오른쪽)으로 약 15L/min의 속도로 흐르고 있었다. 기체는 전기적으로 가열되었고, 약물 기화의 진행(progression)은 실시간 사진으로 모니터링되었다. 사진들은 가열 개시(시간 = 0) 후, 각각 30 밀리초(msec), 50msec, 및 200msec의 시간 간격에서 약물 기화 및 에어로졸 생성의 순서를 보여준다. 유동하는 공기에 탑재된 약물 증기로부터 형성된 약물-에어로졸 입자의 백색 구름은 사진에서 볼 수 있다. 약물 필름의 완전한 기화는 500msec에서 달성되었고, 오른쪽에서 장치로부터 배출되는 증기를 관찰할 수 있다.
- [0065] 이 장치를 통한 흡입은 산화환원(redox) 반응을 개시하도록 스타터를 활성화시키는 전기 신호를 생성하는 호흡 센서에 의해 검출된다. 이는 기밀성 가열(hermetically sealed) 패키지의 외부 표면을 약 390°C ± 50°C로 빠르게 가열하고, 이와 함께 스테인리스 스틸의 열팽창과 관련된 딸각 소리를 동반한다. 그 다음, 열은 가열 패키지 외부에 박막으로서 코팅된 알프라졸람으로 전달된다. 알프라졸람의 박막은 높은 표면적을 갖고 있기 때문에, 알프라졸람의 기화는 매우 빨라서, 1초 이내 및 실질적인 열분해가 나타날 수 있기 전에 일어난다.
- [0066] 본 발명의 알프라졸람 에어로졸은 질량 중앙 공기역학 직경(mass median aerodynamic diameter; MMAD)이 약 0.5µm 내지 3.0µm이다. 이 에어로졸 입자 크기 직경은 깊은 폐 전달에 최적인 0.5 내지 3 마이크로인 것이 바람직하다. 투여된 알프라졸람 용량의 약동학은 IV 주사와 유사하다. 간단한 사용자 친화성 전달 시스템을 통해 최고 혈장 수준을 수 분 이내에 달성함으로써 본 발명은 발작의 급성 치료에 이상적이게 된다.
- [0067] 도 4에 보여준 바와 같이, 한 양태에서 알프라졸람 에어로졸의 입자 크기 분포는 알프라졸람 입자의 MMAD가 1.2 내지 1.8 마이크로인 것이다. 적어도 80중량%의 알프라졸람 에어로졸 입자는 5 마이크로 미만의 크기를 갖고, 바람직하게는 적어도 90중량%의 알프라졸람 에어로졸 입자는 5 마이크로 미만의 크기를 갖는다. 적어도 50중량%의 알프라졸람 에어로졸 입자는 2 마이크로 미만의 크기를 갖고, 바람직하게는 적어도 50중량%의 알프라졸람 에어로졸 입자는 1 마이크로 미만의 크기를 갖는다. 입자 크기 분포를 측정하는 데에는 차세대 약학 임팩터(Next Generation Pharmaceutical Impactor; NGI)를 사용했다.
- [0068] 몇몇 양태들에서, 알프라졸람은 수동식 일회 용량의 일회용 흡입 장치로부터 투여된다. 이 약물은 전형적인 환자의 일회 호흡량에서 알프라졸람 증기의 용량(dose)을 완전히 전달하기에 충분한 일회 정상 호흡(normal breath)으로 투여된다. 일회 용량 장치는 이 장치에서 당겼을 때 사용 준비되도록 하는 풀탭(pull-tab)을 포함할 수 있고, 이는 장치 하우징에 위치한 유색 빛의 조명에 의해 표시된다. 이 장치는 최소 15분 동안 전달을 용이하게 하도록 활동적인 상태를 유지할 수 있다. 사용을 위하여, 환자는 단순히 숨을 내쉬 다음, 자신의 입술로 제품의 마우스피스 주위를 봉하고 깊게 흡입하여 약물 에어로졸의 생성 및 전달을 유도한다. 가열 패키지가 작동(구동)될 때, 녹색 빛이 꺼지는데, 이는 약물이 방출되었음을 나타낸다. 사용 후, 장치는 폐기한다. 가열 패키지 산화환원(redox) 반응은 일괄적(all-or-none) 방식으로 일어나므로, 이 장치는 사용 후에는 활성 반응체를 함유하지 않고, 제품을 재사용할 수도 없다.
- [0069] 본 발명은 비침습적으로(non-invasively) 깊은 폐까지 약물을 전달하여 신뢰성 있는 IV-유사 약동학을 생성한다. 이러한 호흡 활성화(구동식) 장치는 임의의 다른 공동작업(coordination)을 필요로 함이 없이 환자가 단순히 마우스피스를 통해 일회 흡기 또는 들숨(inspiration)하는 동안 약물을 전달한다. 약물 전달 장치 및 이를 사용하는 방법은 자가 투여 및 전달의 높은 신뢰성을 가능하게 하여, 빠른 약물 전달과 더 빠른 작용 개시(onset)를 생성한다. 본 발명에 따른 알프라졸람의 전달은 현재 이용가능하거나 개발 중인 투여 경로, 즉 직장 및 비측 투여보다 분명한 장점을 제공할 수 있다.
- [0070] 수행된 연구는 개 및 쥐에서 급성(acute) 및 반복 용량(repeat-dose) 독성 연구뿐만 아니라 안전성 약리학도 포함하였다. 이 연구에서는 임상 실험에서 의도된 투여 경로 그대로 에어로졸화된 알프라졸람을 사용하였다. 딱

한가지 예외(이하에 언급됨)는 안전성 약리학 연구에서의 정맥내 단회 투여(IV bolus administration)의 사용이었다. 안전성 연구는 이하에 간단히 요약된다.

- [0071] 개의 약동학(PK) 연구에서, 알프라졸람 PK를 정맥내 또는 흡입 투여 후 프로파일화하였다. 평균 생체이용률은 1분 미만의 흡입 T_{max} 로 85 내지 96%인 것으로 추정되었다.
- [0072] 개의 5일 탐색(exploratory) 흡입 독성 연구에서는 치료 관련된 조직병리학적 발견에서 무관찰 부작용 수준(no-observed-adverse-effect level)이 1.5mg/kg/일이었다.
- [0073] 개에서 14일 회복 기간을 가진 28일 GLP 흡입 독성 연구에서는 조직병리학적 발견에서 무관찰 효과 수준(no-observed-effect level)이 수컷 및 암컷에서 각각 2.8 mg/kg/일 및 4.4 mg/kg/일이었다. 이 연구 과정 동안 사망은 없었다. 알프라졸람의 면역원성 가능성(immunogenic potential)을 평가하였으며, 면역글로블린 또는 과민 반응은 없었다.
- [0074] 알프라졸람이 5초 동안 정맥내 용량 투여된 개의 심혈관 및 호흡 안전성 연구에서는 호흡 속도(respiratory rate)의 일시적 감소 및 심박수(heart rate)의 일시적 증가가 관찰되었다. 하지만, 이러한 변화들은 정상 범위 이내이었고, 생물학적으로 유의적인 것으로 간주되지 않았다. 적당한 심혈관 또는 호흡 효과와 관련된 알프라졸람의 혈장 농도는 900ng/ml를 초과하였고 임상 연구에서 고려된 계획된 용량 범위(0.5 내지 2.0mg)에서는 어떠한 유의적인 변화를 유도할 것으로 생각되지 않는다.
- [0075] 쥐 흡입 MTD 연구에서, 흡입성(inhaled) 알프라졸람의 일회 용량은 10.8mg/kg까지 잘 허용되었고, 임의의 독성 부작용을 초래하지 않았다. 쥐의 14일 흡입 독성 연구에서 무부작용 수준(no-adverse-effect level)은 10.3mg/kg/일인 것으로 고려되었다.
- [0076] 시험관내 약물 수송자 및 사이토크롬 P450 억제 가능성(potential)도 연구하였다. 시험된 최대 알프라졸람 농도에서 억제(inhibition)는 관찰되지 않았다.
- [0077] 감광성(photosensitive) 간질을 가진 환자에서 흡입성 알프라졸람의 가능성(potential)을 연구하는 임상 2a상 개념 증명(proof-of concept) 연구는 최근에 마쳤다(실시예 1 참조).
- [0078] 흡입성(inhaled) 알프라졸람을 이용한 경구 흡입 치료는 고속(rapid) 항발작 활성에 대해 벤조디아제핀에 의한 급성 치료(acute treatment)가 유익할 수 있는 부분 개시(국소) 또는 전신 발작 장애(질환) 진단을 받은 환자 아형(subtype)에 초점을 맞출 것이다. 흡입성 알프라졸람은 알프라졸람 혈장 수준의 빠른 상승(2min 미만) 및 2분 이내에 감광성 간질 환자 내 EEG에 대한 영향을 생성하는 것으로 관찰되었다. 고려 중인 환자 아형은 군발 발작(cluster seizures)을 가진 환자; 예측가능한 전구증상, 전조 또는 발진(진행(evolution)) 패턴의 변화가 검출될 수 있을 정도의 이러한 발작들의 발진(진행(evolution))을 포함하는 발작 사건(event)을 가진 환자; 및 소아 근간대성 간질을 가진 환자를 포함한다.
- [0079] 간질은 18세 이하의 개체에서 흔히 발견되기 때문에, 청소년 환자는 흡입성 알프라졸람으로부터 유익을 볼 수 있는 유의적인 아집단(subpopulation)이다. 18세 내지 60세와 같은 성인 또는 더 고령자로부터의 효능 및 내약성(tolerability) 데이터는 더 어린 집단에서의 용량 선택에 유익한 정보가 될 수 있다. 청소년 대상(13세 내지 17세)에서 임상 3상 전에 PK, 안전성 및 내약성을 평가하는 연구는 이러한 연령 범위에 대한 용량을 알아내는데 사용할 수 있다. 성인 및 청소년에서의 임상 연구 데이터를 모델링 및 시뮬레이션함으로써, 상기 연령 그룹에 대한 용량 선택을 뒷받침할 수 있고, 13세 미만의 아동에 대한 용량 선택에도 정보를 줄 수 있다.
- [0080] 본 발명이 사용될 수 있는 다른 징후들로는 급성 공황 발작(acute panic attack), 중증 치과 불안, 외상후 스트레스 장애(post-traumatic stress disorder; PTSD), 간헐적 공격 행동을 가진 자폐증(autism), 또는 특정 안과 시술을 포함한다.
- [0082] 실시예
- [0083] 이하 실시예는 단지 예시 목적으로 제공된 것으로, 본 발명의 범위를 제한하려는 것은 아니다.
- [0084] 실시예 1은 이중맹 위약 대조된 크로스오버 개념 증명 연구(double blind placebo-controlled crossover proof of concept study)에서 감광성을 빠르게 억제하는 흡입성 알프라졸람의 능력을 평가하였다. 이 연구는 작은 환자 사이즈가 허용되는, 병원내 무작위 위약 대조된(대조군) 이중맹 디자인(in-clinic, randomized, placebo-controlled, double-blind design)의 5 방식 크로스오버(5-way crossover) 연구 디자인이었다. 간질 환자는 발

작 또는 경련(convulsive) 반응을 촉발함이 없이 항간질 효과에 대해 선별할 수 있게 하는 간헐적 빛 자극 모델 (Intermittent Photic Stimulation model)을 사용하여 평가하였다. 5명의 대상에서 위약(2회)과 함께 알프라졸람의 3가지 용량을 조사하였다.

- [0085] 감광성 간질 환자에서, 간헐적 빛(광) 자극은 전신 간질양 EEG 활성을 끌어내는데 사용하였다. 대상을 특정 빈도의 빛 자극(섬광 빈도)에 노출시키고, 감광성 범위를 측정하였다. 이 모델은 다수의 약물에 대한 항간질성 효과를 동정하는데 사용되고 있다. 이 모델은 특이적이다(진정제 약물은 감광성을 나타내지 않았다).
- [0086] 본 연구의 1차 목적은 1) 간질 환자에서 IPS-유도 광발작성(photoparoxysmal) EEG 반응에 대한 흡입성 알프라졸람의 효과, 2) 추가 임상 연구를 위한 최소 진정작용을 가진 최대 유효 용량을 선택하기 위한 이 용량들의 진정 성질, 및 3) 총체적 안전성을 평가하는 것이었다. 1차 평가지표(primary endpoint)는 흡입성 알프라졸람 각각의 용량을 투여받은 대상에서 표준 감광성 범위(Standard Photosensitivity Range; SPR)의 변화였다.
- [0087] 감광성 간질을 3 부위(site)에서 나타내는 최소 18세 환자를 기준일에 시험했고, 그 후 무작위순으로 흡입 위약(2일째) 또는 수동식 흡입 알프라졸람 장치를 사용하여 전달된 0.5, 1 또는 2mg 흡입 알프라졸람을 받았다. 연구 일(study days)은 최소 1주씩 분리시켰다. 감광성의 존재(및 정도)는 용량투여 전(predose), 그 다음 용량투여 후 2분, 10분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간 및 6시간째 측정하였다. 연구 약물의 혈장 농도는 각 시점마다 측정하였다. 진정 작용은 각 시점마다 100mm 선형 시각 통증 등급(visual analogue scale, VAS)을 사용하여 평가하였다.
- [0088] 시험 대상은 감광성 반응이 유도될 때까지 최저 주파수부터 시작하여 주파수를 단계적으로 증가시키는 간헐적 빛(광) 자극(14회 주파수, 2 내지 60Hz)에 노출시켰다. 이 시험은 최고 주파수 및 감소된 주파수로 반복하였다. 해당 결과는 표준 감광 범위(SPR)로 알려진 정량적 방식으로 정리될 수 있다. 최대 SPR은 14이다. 제시된 실시예에서, SPR은 8이다. 1차 평가지표(Primary endpoint)는 항발작 활성의 지표인 평균 SPR의 감소이다. 비교적 안정한 SPR을 가진 환자는 작은 연구 규모를 가능하도록 하는 본 연구에 등록시켰다.
- [0089] 2차 연구 평가지표는 2개의 시각 통증 등급(VAS)을 사용한 진정작용의 평가; SPR 범위에 대한 PD 효과와 흡입성 알프라졸람의 혈장 농도의 상관관계; 진정작용에 대한 PD 효과와 흡입성 알프라졸람의 혈장 농도의 상관관계; 및 신경학적 검사에서 부작용 및 변화의 평가를 포함하였다.
- [0090] 5명의 환자를 등록하여 모든 치료 부문(treatment arms)을 완료하였다. 모든 용량은 용량 투여 후 2분까지 최대 또는 거의 최대 효과를 나타내면서 평균 표준화 감광성 범위(SPR)를 감소시켰다. 고 용량은 4시간까지 SPR에 대한 효과를 생성하였다. 진정작용은 용량 관련성이었지만, 후반에는 SPR 효과와 분리되었다. 치료는 심각한 부작용 없이 잘 허용되었다.
- [0091] 흡입성 알프라졸람의 효과는 간질 환자에서 IPS 유도된 광발작성 EEG 반응에 대하여 평가하였다. 흡입성 알프라졸람의 혈장 농도는 IPS 및 진정작용에 미치는 약력학 효과와 상관성이 있었다(PK/PD 상관관계). 이러한 용량들의 진정 특성은 추가 임상 연구를 위하여 최소 진정작용이 있는 최대 유효 용량을 선택하기 위하여 평가하였다. 흡입성 알프라졸람의 일회 용량의 안전성은 감광 간질이 있는 환자에서 평가하였다.
- [0092] 도 5a 및 5b는 각각 단계 1 및 단계 2a 임상 시험에서 알프라졸람의 평균 혈장 농도를 도시한 그래프이다. 이 그래프는 응축 에어로졸의 경구 투여 후 혈장으로 알프라졸람의 빠른 흡수를 나타낸다. 특히, 본원에 기술된 경구 투여는 T_{max} 가 투여 후 15분 이내, 또는 T_{max} 가 투여 후 5분 이내, 또는 T_{max} 가 투여 후 2분 이내인 알프라졸람의 혈장 흡수를 제공한다. 평균 최고(peak) 혈장 농도는 알프라졸람 농축 에어로졸을 투여한 후 1 내지 2분에 일어났다. 농축 에어로졸의 흡입을 통한 알프라졸람의 전달은 최소 0.5mg의 용량으로 투여했을 때 투여 후 5분 이내에 적어도 5ng/ml, 또는 적어도 12ng/ml 또는 적어도 30ng/ml의 C_{max} 를 초래했다.
- [0093] 흡입성 알프라졸람의 각 용량을 투여받은 대상에서 SPR 범위의 변화를 위약과 비교하였다. 흡입성 알프라졸람의 혈장 농도와 SPR 범위에 대한 약력학 효과의 상관관계가 만들어졌다. 도 6은 본 연구에 사용된 3가지 용량 속도에서 경시적으로 나타나는 평균 표준화 감광성 범위(SPR) 그래프이다. 3가지 흡입성 알프라졸람 용량 모두 평균 SPR(1차 평가 지표)의 감소를 나타내었다. 모든 용량에서 최대 또는 거의 최대 효과는 약 2분 내에 일어났다. 2분에서 3가지 용량 모두에서 위약 대비 간질 반응의 최대 감소는 빠른 항간질 활성을 암시한다.
- [0094] SPR의 변화 규모(magnitude)와 관련하여, 적어도 초반에는 약 5 단계의 최대 감소가 얻어졌다. 1mg 및 2mg 용량에서는 거의 완전한 감광성 제거가 달성되었다. 이 효과들은 의미있는 변화를 나타낸다. 예를 들어, 90% 신뢰도 구간(Confidence Interval)은 각 시점에서 각 용량마다 기준값(baseline) 대비 SPR의 평균 변화에 대하여 측정

되었다. 효과의 규모 및 지속기간은 1mg 및 2mg에서 비슷하였다. 최초 시점(2분)에서의 결과는 신뢰도 구간에 중복이 전혀 없거나 최소인 것이 예시된다.

- [0095] 결과는 2분 시점까지 모든 용량(0.5mg, 1mg 및 2mg)마다 간질양 반응(1차 평가 지표)의 최대 또는 거의 최대 감소를 뒷받침하였으며, 이는 빠른 항간질 활성을 암시한다.
- [0096] 도 7A 및 7B는 알프라졸람 응축 에어로졸에 의한 용량투여 전 및 후 각각에서 대표 환자의 EEG 추적결과를 보여준다. 용량투여 후 추적결과(post-dose traces)는 간질양 활성의 완전 폐지를 보여준다. 도 7A에 제시된 간질양 활성은 발작 동안 불규칙한 뇌 활동을 보여준다. 치료 후 뇌 활동은 도 7B에서 확인되듯이 정상으로 복귀된다.
- [0097] 2개의 시각 통증 등급(visual analogue scales)을 사용한 진정작용의 평가가 이루어졌다. 도 8은 알프라졸람 응축 에어로졸을 용량투여한 후 환자의 평균 시각 통증 등급(VAS)을 그래프로 나타낸 것이다. 진정작용에 대한 약력학 효과와 흡입성 알프라졸람의 혈장 농도의 상관관계가 이루어졌다. VAS는 진정작용을 측정하고 알프라졸람의 경구 흡입 투여 후 뇌에서의 빠른 작용 개시(onset of action)를 암시한다. 최대 진정작용은 알프라졸람을 투여한 후 약 2분 이내에 일어났다. 임상 관찰은 30초에서 진정작용의 조기 개시(early onset)을 뒷받침한다.
- [0098] SPR 및 VAS 반응 간의 상관관계는 2개의 반응이 2분 이내에 개시되어, 빠르고 예측가능한 효과 개시(onset of effect)를 입증함을 보여주었다. 진정작용은 투여 6 시간 이내에 거의 위약 수준으로 회복되었다. SPR의 감소는 일반적으로 투여 후 적어도 6시간 동안 유지되어, 너무 길지 않은 적당한 효과 지속을 입증한다. 1mg 용량은 진정작용의 수준과 균형을 이루는 잠재적 항간질 효과에 최적일 수 있다.
- [0099] 신경학적 검사를 통한 부정적인 현상과 변화가 평가되었다. 안전성 프로파일은 경구투여 알프라졸람과 부합하였다. 표 1에 정리된 바와 같이 유의적인 치료 긴급(emergent) 부작용은 관찰되지 않았다. 최소 부작용은 치료가 잘 허용된다는 것을 암시한다.

표 1

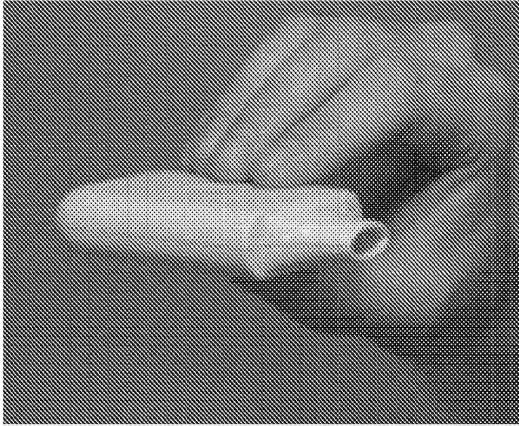
부작용	위약 N=5, n	0.5mg N=5, n	1mg N=5, n	사건을 겪고 있는 대상의 총 수
기침	0	2	1	2
어지럼증	0	1	0	1
미각장애	1	2	2	2
구강 감각이상	0	2	0	2
진정작용/졸림	1	1	2	2

- [0101] 생체이용률은 흡입(inhaled) 투여 약물 및 정맥내(intravenous) 투여 약물의 혈장 농도 곡선(blood plasma concentration curve; AUC) 아래의 면적 비교와 같은 적절한 약력학 방법으로 측정할 수 있다. 또한, 흡입 투여된 알프라졸람의 백분율 생체이용률(percent bioavailability)은 용량 차이를 고려하여 알프라졸람의 일회 용량(예컨대, 흡입성 알프라졸람 1mg)으로 얻어진 혈장 농도 곡선 아래의 면적과 정맥내 투여된 알프라졸람의 다른 용량(예컨대, 정맥내 알프라졸람 0.5mg)을 비교하여 측정할 수 있다. 따라서, 예시 목적으로, 0.5mg의 정맥내 알프라졸람에 의하여 얻어진 AUC의 정확하게 절반인 AUC를 달성하는 1mg 흡입성 알프라졸람 용량은 생체이용률이 100%인 것이다. 정리하면, 3가지 흡입성 알프라졸람 용량은 모두 평균 SPR(1차 평가 지표)의 감소를 나타냈다. 모든 용량에서, 최대 또는 거의 최대 효과는 2분 내에 일어났다. 효과의 등급(magnitude) 및 지속 기간은 1mg 및 2mg에서 비슷했다. 용량 관련된 변화는 용량투여와 관련된 잠재적 부작용에 대한 중요한 마커인 졸림 및 진정작용의 시각 통증 등급(VAS)으로 관찰되었다. PK 분석은 혈장 농도와 용량 비례성을 나타내었다. 모든 경우에 있어서, 흡입성 약물을 이용한 치료는 일반적으로 잘 허용되었고, 2mg까지의 용량에서는 중증 부작용(serious adverse events; SAE)이 보고되지 않았다. 예상된 CNS 부작용(주로 진정작용 및 졸림)은 호흡성(respiratory) AE가 순하거나 적당하고 해소되었음을 나타내었다. SPR에 대한 효과(영향)는 빠른 항간질 활성을 보여준다.
- [0102] 결론적으로, 본 연구의 결과는 3가지 흡입성 알프라졸람 용량에서 평균 SPR의 빠르고 실질적인 감소를 뒷받침하였다. 모든 용량에서, 최대 또는 거의 최대 효과는 2분 시점 안에 일어났다. 효과의 등급 및 지속기간은 1mg 및 2mg 용량에서 비슷했다. 용량 관련된 변화는 SPR에서 관찰된 변화와 다른 시간들 동안 졸림 및 진정작용의 시각 통증 등급(VAS)으로 관찰되었다. 종합해보면, SPR의 감소는 빠른 항간질 활성의 잠재성을 암시한다.
- [0103] 다양한 양태들의 설명은 예시 및 설명을 목적으로 제시되었지만, 개시된 형태에 본 발명을 제한하거나 독점하기

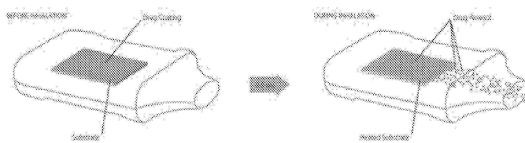
위한 것은 아니다. 본 발명의 범위는 이하 청구범위에 의해서만 제한된다. 당업자에게는 많은 변형과 변경이 명백할 것이다. 도면에 기술되고 도시된 양태들은 본 발명의 원리, 실제 산업상 이용성을 설명하고, 당업계의 다른 숙련자들이 본 발명을 고려된 특정 용도에 적합한 경우 다양한 변형을 가진 다양한 양태들에 대해 이해할 수 있도록 선택하고 설명했다. 본원에 언급된 모든 참고문헌은 그 전문이 참고 인용된 것이다.

도면

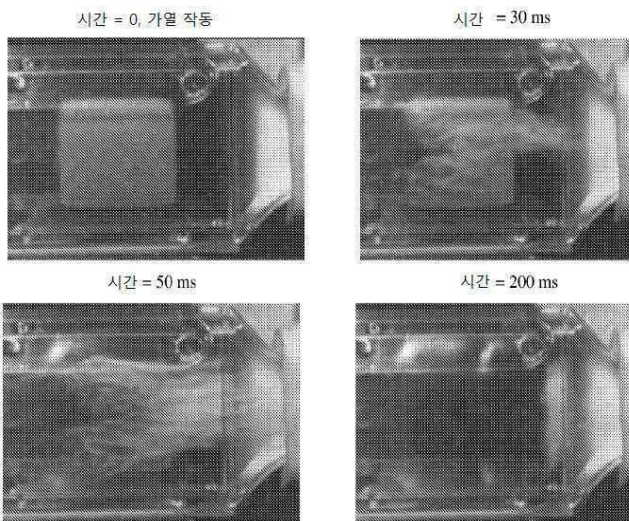
도면1



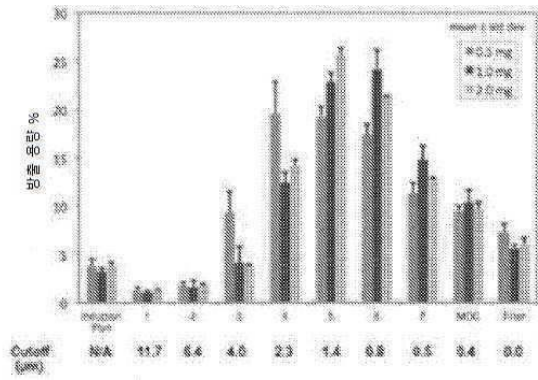
도면2



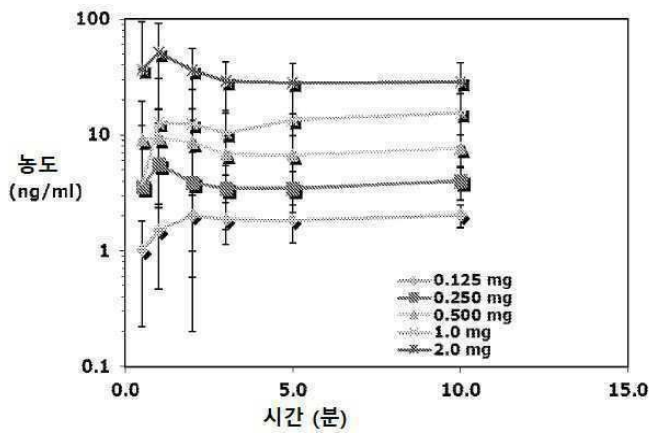
도면3



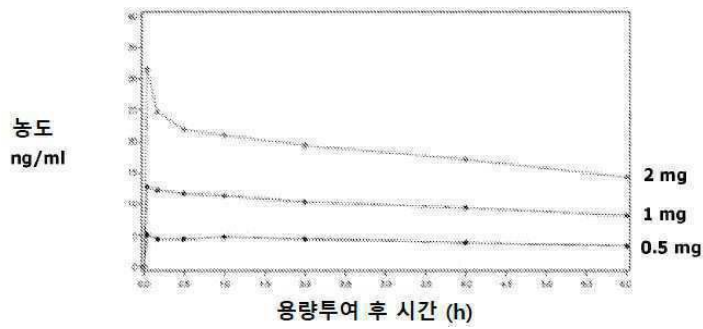
도면4



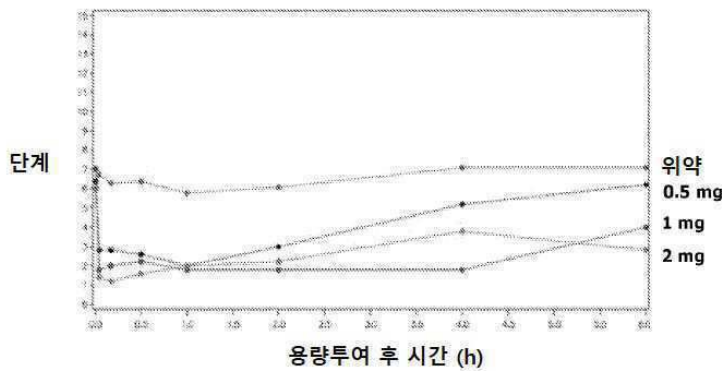
도면5a



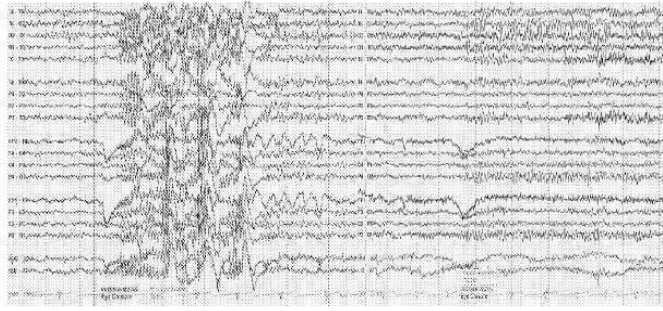
도면5b



도면6



도면7



도 7A

도 7B

도면8

