



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0037946
(43) 공개일자 2015년04월08일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/41 (2006.01) A61K 9/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/41 (2013.01)
A61K 9/14 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7002571
(22) 출원일자(국제) 2013년06월28일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2015년01월29일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/048723
(87) 국제공개번호 WO 2014/005098
국제공개일자 2014년01월03일
(30) 우선권주장
61/666,258 2012년06월29일 미국(US)

(71) 출원인
마이크로도스 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 뉴저지 08852 먼마우스 정선 유에스 루트 1
4262
(72) 발명자
쿡 로버트 오.
미국 뉴저지 08844 힐스버러 스콧 드라이브 42
레이놀즈 유진 알.
미국 뉴저지 07076 스카치 플레인스 포레스트 로
드 405
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
황광현

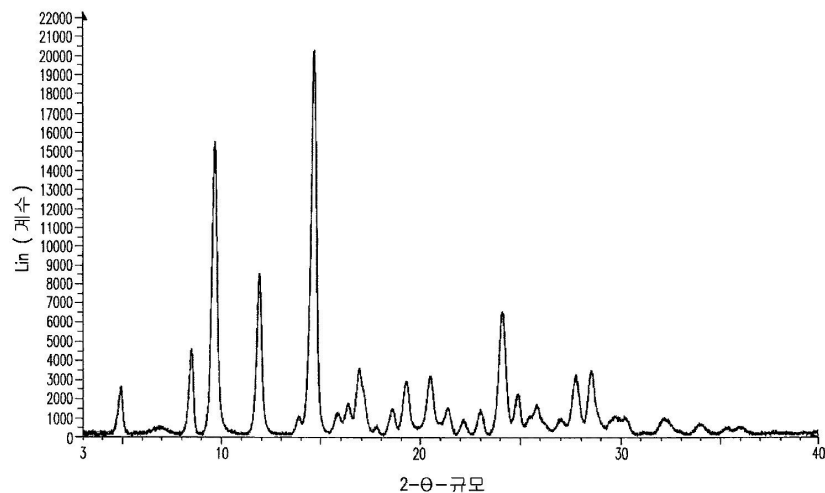
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 뉴모바이러스 감염 및 관련 질환을 치료하거나 예방하기 위한 조성물 및 방법

(57) 요약

본 발명은 MDT-637의 신규한 결정성 다형성 형태, 특히 약물 생산, 무정형의 형성물, 복합체 형태에 구체적으로 적합한 물리화학적 특성을 갖는 결정성 다형성 형태, 및 이의 제조방법을 제공한다. 본원에서 기술된 신규한 다형체는 호흡기 질환, 예를 들면, 호흡기 세포융합 바이러스에 의해 유발된 질환의 치료에 유용하다.

대표도



(52) CPC특허분류

C07D 257/04 (2013.01)

(72) 발명자

세커노브 보리스

미국 뉴저지 08844 힐스버러 레인보우 힐 로드 70

지거 시에드 아이.

미국 일리노이 60462 올랜드 파크 티브룩 드라이브
15124

명세서

청구범위

청구항 1

MDT-637의 다형체를 포함하는 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, MDT-637의 다형체가 P-3 이수화물, P-3 에탄올레이트, P-3 일수화물, P-3 무수, P-2 무수, P-4, P-6, P-7 또는 P-8의 결정 형태를 포함하는 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, P-3 이수화물, P-3 에탄올레이트, P-3 일수화물, P-3 무수, P-2 무수, P-4, P-6, P-7 또는 P-8의 무정형 형태를 포함하는 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체를 임의로 포함하는 조성물.

청구항 5

제2항에 있어서, 패턴 P-2의 수화물 결정 형태의 특징적인 회절 피크가 도 1에 도시되는 조성물.

청구항 6

제2항에 있어서, 패턴 P-3의 일수화물 결정 형태의 특징적인 회절 피크가 도 9에 도시되는 조성물.

청구항 7

제2항에 있어서, 패턴 P-3의 이수화물 결정 형태의 특징적인 회절 피크가 도 8에 도시되는 조성물.

청구항 8

제2항에 있어서, 패턴 P-2의 무수 결정 형태의 특징적인 회절 피크가 도 2에 도시되는 조성물.

청구항 9

제2항에 있어서, 패턴 P-3의 무수 결정 형태의 특징적인 회절 피크가 도 10에 도시되는 조성물.

청구항 10

제2항에 있어서, P-3 에탄올레이트 결정 형태의 특징적인 회절 피크가 도 11에 도시되는 조성물.

청구항 11

제2항에 있어서, P-4 결정 형태의 특징적인 회절 피크가 도 19에 도시되고, P-6 결정 형태의 특징적인 회절 피크가 도 20에 도시되고, P-7 결정 형태의 특징적인 회절 피크가 도 21에 도시되고, 또는 P-8 결정 형태의 특징적인 회절 피크가 도 22에 도시되는 조성물.

청구항 12

MDT-637의 다형체를 포함하는 화합물을 피실험자를 치료하기에 유효한 양으로 투여함을 포함하는, 파라믹소비리내(Paramyxovirinae) 또는 뉴모비리내(Pneumovirinae)에 의한 감염에 기인하는 질환을 치료하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, MDT-637의 다형체가 P-3 이수화물, P-3 에탄올레이트, P-3 일수화물, P-3 무수, P-2 무수, P-4, P-6, P-7 또는 P-8의 결정 형태를 포함하는 방법.

청구항 14

제12항에 있어서, MDT-637의 다형체가 P-3 이수화물, P-3 에탄올레이트, P-3 일수화물, P-3 무수, P-2 무수, P-4, P-6, P-7 또는 P-8의 무정형 형태를 포함하는 방법.

청구항 15

제12항에 있어서, 패턴 P-2의 수화물 결정 형태의 특징적인 회절 피크가 도 1에 도시되고, 패턴 P-3의 일수화물 결정 형태의 특징적인 회절 피크가 도 9에 도시되고, 패턴 P-3의 이수화물 결정 형태의 특징적인 회절 피크가 도 8에 도시되는 방법.

청구항 16

제12항에 있어서, 상기 질환을 치료하는 방법이 호흡기 세포융합 바이러스(respiratory syncytial virus: RS V)와 관련된 증상을 경감시키고 예방함을 포함하는 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 증상이 비염, 중이염, 폐렴, 세기관지염 및 사망을 포함하는 방법.

청구항 18

제12항에 있어서, 상기 화합물이 예를 들어 유아, 노인층, 면역손상된 개체와 같은 제한된 능력을 갖는 피실험자 및 제한된 흡기 기류를 갖는 피실험자에게 전달 용이성을 위해 최적화되는 방법.

청구항 19

MDT-637의 다형체를 포함하는 화합물을 피실험자를 치료하기에 유효한 양으로 투여함을 포함하는, 호흡기 세포융합 바이러스와 관련된 감염을 치료하는 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, MDT-637의 다형체가 P-3 이수화물, P-3 에탄올레이트, P-3 일수화물, P-3 무수, P-2 무수, P-4, P-6, P-7 또는 P-8의 결정 형태를 포함하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001]

관련 출원의 상호 참조

[0002]

본원은 전문이 본원에 참조로 인용된, 2012년 6월 29일자로 출원된 미국 가출원 일련 번호 제61/666,258호로부터 우선권을 주장한다.

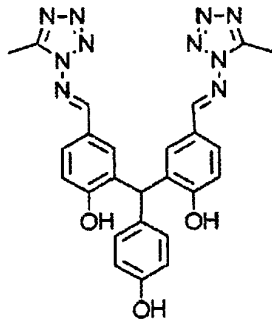
[0003]

본 발명은 바이러스 감염 및 이와 관련된 질환, 특히 파라믹소비리네(Paramyxovirinae) 및 뉴모비리네(Pneumovirinae) 아과를 포함하는 파라믹소비리네(Paramyxoviridae) 목의 바이러스에 의해 유발된 바이러스 감염 및 질환을 예방하고 치료하기 위한 화합물, 조성물 및 방법에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 MDT-637의 신규한 결정성 다형성 형태, 특히 약물 제형, 무정형 형태, 복합체 형태에 유리한 물리화학적 특성을 갖는 결정성 다형성 형태, 및 이의 제조방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0004]

MDT-637은 다음 구조식으로 개시되는 활성 약제학적 성분(API)(화학명: 페놀, 2,2'-[(4-하이드록시페닐)메틸렌]비스[4-[(5-메틸-1H-테트라졸-1-일)이미노]메틸]; 대안적 명칭: 5,5'-비스[1-((5-메틸-1H-테트라졸일)이미노)메틸]-2,2',4"-메틸리딘 트리설피놀; 분자식 $C_{25}H_{22}N_{10}O_3$)이다:



[0005]

[0006]

MDT-637은 본원에 참조로 인용된 미국 특허 번호 제6,495,580호에 기재된 항바이러스 치료 활성을 나타낸다. 또한, 미국 특허 출원 일련 번호 제10/524,162호 및 미국 특허 출원 일련 번호 제10/524,313호는 관련 화합물 및 조성물을 기술하고, 또한 참조로 인용된다. MDT-637은 바이러스 감염 및 이와 관련된 질환, 특히 파라믹소비리내 및 뉴모비리내 아과를 포함하는 파라믹소비리내 목의 바이러스에 의해 유발된 바이러스 감염 및 질환을 예방하고 치료하는 것과 관련된다.

[0007]

다수의 중요한 인간 질환은 유행성 이하선염, 홍역, 및 미국 및 전세계 모두에서 유아 및 어린이에게서 세기관지염 및 폐렴의 주요 원인인 호흡기 세포융합 바이러스(RSV)를 포함하는 파라믹소바이러스에 의해 유발된다. MDT-637의 작용 메커니즘은 일부 상세하게 설명되었고, 비록 다음 이론에 결부시키고자 하지 않지만, MDT-637은 RSV 치료를 위한 표적인 바이러스 융합 단백질을 표적화하고 차단함으로써 작용한다고 간주된다. 매우 강력한 (리바비린보다 40,000배 더 강력한) 것 이외에, MDT-637은 또한 감염전 및 감염후 둘 다 RSV 바이러스 계수를 감소시키는데 유효했다는 것을 나타냈다.

[0008]

파라믹소비리내 과는 다양한 바이러스 그룹으로 구성되고, 2개의 아과, 파라믹소비리내 및 뉴모비리내로 분리된다.

[0009]

파라믹소비리내 과의 주요 인간 바이러스는 홍역 바이러스, 유행성 이하선염 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스(타입 1, 2, 3, 4a 및 4b) 및 호흡기 세포융합 바이러스(RSV)이다. 파라믹소비리내 과의 바이러스 모두는 호흡 경로를 통해 확산되고, 매우 전염성이다. 다수의 중요한 인간 질환은 파라믹소바이러스에 의해 유발된다. 이들은 유행성 이하선염, 2001년에 745,000명 사망을 유발한 홍역, 및 미국 및 전세계 모두에서 유아 및 어린이에게서 세기관지염 및 폐렴의 주요 원인인 호흡기 세포융합 바이러스(RSV)를 포함한다.

[0010]

파라믹소바이러스는 또한 다른 동물 중, 예를 들면, 갯과 디스토퍼 바이러스(개), 바다표범 디스토퍼 바이러스(물개), 고래류 모르빌바이러스(돌고래 및 귀돌고래) 뉴캐슬 질환 바이러스(새) 및 우역 바이러스(소)의 질환 범위의 원인이다. 일부 파라믹소바이러스, 예를 들면, 헤니파바이러스는 동물 숙주에서 자연적으로 발생하는 인간 가축 공통 전염병 병원균이고 또한 인간을 감염시킬 수 있다. 특정의 "할당되지 않은" 바이러스, 예를 들면, 대서양 연어 파라믹소바이러스, 베일롱 바이러스, J 바이러스, 태평양 연어 파라믹소바이러스 및 타일람 바이러스가 또한 포함된다.

[0011]

파라인플루엔자 바이러스는 유아 및 어린이의 호흡기 질환의 제2의 가장 통상적인 원인이다. 그들은 어린이 및 중장년층에서 폐렴, 기관지염 및 크루프를 일으킬 수 있다. 파라인플루엔자 바이러스에 의한 감염은 전형적으로 코감기, 인두염, 저발열 및 기관지염을 특징으로 하는 가벼운 상기도 감염증을 생성한다. 파라인플루엔자 바이러스는 또한 6개월 내지 5세 어린이에서 크루프 또는 후두기관지염의 가장 통상적인 원인이다.

[0012]

뉴모바이러스 그룹의 원형 구성원인 인간 RSV는 유아 및 어린이에게서 폐렴 및 세기관지염을 일으키는 주요 소아 바이러스성 기도 병원체이다. 미국 국립 위생 연구소에 따르면, 유아 및 어린이의 심각한 호흡기 질환의 단일 최고 중요한 원인 및 유아 세기관지염의 주요 원인인 인간 RSV 감염은 선진공업국에서 유아 및 어린이의 입원의 가장 빈번한 원인이다. 미국에서만, RSV 감염을 갖는 85,000 내지 144,000명의 유아가 매년 입원하여 병원에서 20% 내지 25%의 폐렴 케이스 및 70% 이하의 세기관지염 케이스를 유도한다. 세계적인 RSV 질환 부담은 6400만 케이스 및 매년 160,000명의 사망을 추정한다.

[0013]

어릴 때 RSV 감염을 경험한 아이들, 특히 미숙아 및 항-RSV 모노클로날 항체, 예를 들면, 팔리비주맙에 의한 예방적 수동 면역화가 적극 권장되는 기관지폐 이형성증을 갖는 유아는 이후 재발성 천명 및 천식의 고위험에 달

한다. RSV는 또한 중장년층, 심폐 질환을 갖는 사람들 및 면역손상된 개체의 중요한 문제이다. 미국의 요양원에서 RSV 발병률은 2% 내지 8%의 치사률과 함께 연간 약 5% 내지 10%로, 64세 이상의 사람들 중에서 매년 약 10,000명의 사망에 달한다.

[0014] RSV를 위한 백신을 개발하려는 시도가 진행중이지만, 어떤 것도 안전하고 유효한 것으로 입증되지 않았다. 백신 개발은 1960년대 후반에 도입된 초기 포르말린 불활성화된 RSV 백신에 의해 나타나는 유해 반응에 의해 가로막혔다. 면역된 어린이들은 RSV 하기도 질환의 발생률의 증가를 나타내고 사망을 포함하는 비정상적으로 심각한 병을 전개했다. RSV 질환을 치료하기 위해 미국 식품 의약국(FDA)에 의해 승인된 유일한 약제는 항바이러스성 뉴클레오사이드인 리바비린[1-베타-D-리보푸라노실-1H-1,2,4-트리아졸-3-카르복스아미드]에 의한 화학요법은 단지 특정 RSV 환자(예: 심각한 합병증에 대한 고위험에 있거나 이 감염으로 심각하게 병든 사람들)를 위해 고려된다. 그러나, 이의 효능 및 가치는 논란의 여지가 있다. 최근 연구는 리바비린 치료 환자에서 임상적 또는 경제적 이익을 증명하는데 있어서 실패를 보고했다. 또한, 리바비린은 특정 독성 부작용을 갖고, 이들을 최소화하기 위해, 밀폐된 환경에서 엄격한 관리 절차가 따라야 한다.

[0015] 인간 정맥내 면역 글로불린(intravenous immune globulin: IVIG) 제제는 RSV 질환에 대한 고위험에 있는 특정 환자에게 예방적 사용이 허용된다. 이 약물의 투여는 사전 집중 치료에 기인하는 제한된 정맥 접근 및 손상된 심폐 기능을 갖는 어린이에게 2 내지 4시간 동안 대용량의 정맥내 주입을 필요로 한다. 또한, 정맥내 주입은 RSV 시즌 동안 매달 병원 방문을 필요로 하고, 이는 또한 어린이를 병원 감염 위험에 배치한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0016] 상기한 선행 중의 어떤 것도 RSV 감염을 위한 효과적인 백신 또는 치료제의 필요성을 만족시키지 않는다. 취약한 집단(소아, 면역손상, 노인층) 중에서 높은 사망률 발생과 함께 높은 위험 발생률을 감안하면, 뉴모바이러스 감염과 관련된 합병증을 경감시키고 제거할 수 있는 신규하고 유효한 치료 섭생이 명백히 필요하다.

[0017] 상기한 바와 같이, 파라믹소비리내 및 뉴모비리내 병원균과 관련된 감염의 광범위한 배열이 존재하고, 따라서, 감염과 관련된 합병증을 경감시키고 제거할 수 있는 향상된 치료 섭생이 필요하다는 것이 입증된다. 현재, 이러한 치료제는 어떤 것도 이용가능하지 않다. 특히, 존재하는 약제학적 제제의 결점을 극복하는 RSV 감염을 위한 새로운 항바이러스성 제제 및 치료가 필요하다.

[0018] MDT-637은 효과적인 항바이러스성 화합물로서 인지도지만, 효과적이고 안전한 투여를 허용하는 바람직한 치료 특성, 예를 들면, 전달 방식 및 최적화된 분포를 갖는 향상된 조성물이 계속해서 필요하다. 또한, 유익한 물리적 및 화학적 특성, 안정성 및 취급 특성을 갖는 조성물이 필요하다. 또한, 불균일한 조성물의 가능성을 감소시키는 신규하고 일관되게 예측가능한 제조방법이 필요하다.

과제의 해결 수단

[0019] 발명의 요약

[0020] 본 발명은 파라믹소비리내 및 뉴모비리내 감염에 의해 유발되거나 이와 관련된 감염의 치료 및 예방용 신규 조성물을 제공함으로써 종래 기술 백신 및 치료제에 대한 개선을 제공한다. 특히, 본 발명의 신규 조성물 및 방법은 홍역 바이러스, 유행성 이하선염 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스(타입 1, 2, 3, 4a 및 4b) 및 호흡기 세포융합 바이러스(RSV)를 포함하지만, 이에 국한되지 않는 파라믹소비리내 과의 주요 바이러스에 의해 유발된 감염에서 치료적 중재에 매우 적합하다. 본 발명의 향상된 조성물 및 방법은 지금까지 비염, 중이염, 폐렴 및 세기관지염과 같은 증상을 경감시킬 수 있는 치료적 중재에 대해 당해 기술 분야의 충족되지 않은 필요성을 만족시킨다. 또한, 본 발명의 신규한 조성물 및 방법은 개선된 안정성, 개선된 용해도, 낮은 투여 수준, 취급, 복용 및 투여 용이성 뿐만 아니라 부작용 및 독성의 상당한 감소 및 부재에 기인하여 특히 바람직하다. 놀랍게도, 본원에 기술된 조성물은 치료 효능과 관련하여 예기치 않은 결과를 나타낸다.

[0021] 본원에 기술된 방법 및 조성물은 파라믹소비리내 및 뉴모비리내 감염을 치료하는데 특히 적합하지만, 당해 기술 분야의 숙련자에게 입증된 바와 같이, 이들은 또한 추가의 징후에 이용될 수도 있다.

- [0022] 본 발명은 독특한(unique) 구조, 수화 또는 용매화 수준을 갖는 MDT-637의 신규 결정 형태 뿐만 아니라 이들의 신규 제조방법을 제공한다.
- [0023] 본 발명은 MDT-637의 약물 전달에 특히 유리한 것으로 밝혀진 패턴 MDT-637 P-3 이수화물 (또는 간단히 P-3 이수화물)의 형태로서 명명된 신규한 결정 형태를 제공한다.
- [0024] 또 하나의 국면에서, 본 발명은 P-3 이수화물의 정제 및 생산에서 중요한 역할을 하는 P-3 에탄올레이트의 신규한 결정 형태를 제공한다.
- [0025] 또 하나의 국면에서, 본 발명은 P-3 일수화물의 신규한 결정 형태를 제공한다.
- [0026] 또 하나의 국면에서, 본 발명은 P-3 무수의 신규한 결정 형태를 제공한다.
- [0027] 또 하나의 국면에서, 본 발명은 주위 조건에서 가장 열역학적으로 안정한 것으로 제시된 패턴 P-2 수화물 (또는 간단히 P-2 수화물)의 형태로서 명명된 추가의 신규한 MDT-637 P-2 결정 형태를 제공한다.
- [0028] 또 하나의 국면에서, 본 발명은 P-2 무수의 신규한 결정 형태를 제공한다.
- [0029] 또 하나의 국면에서, 본 발명은 API 함량이 바람직하게는 98% w/w 이상인 고순도 생성물을 유도하는 P-2 및 P-3 형태의 정제 재결정화 방법을 제공한다.
- [0030] 또 하나의 국면에서, 본 발명은 P-4, P-6, P-7 및 P-8 (또는 MDT-637 P4, MDT-637 P6, MDT-637 P7 및 MDT-637 P8)로서 표시된 PXRD 패턴을 나타내는 기타 신규한 결정 형태를 제공한다.
- [0031] 또 하나의 국면에서, 본 발명은 신규한 무정형 형태를 제공한다.
- [0032] 또 하나의 국면에서, 본 발명은 적합한 약제학적 부형제에 분산된 API의 신규한 고체 복합체 형태를 제공한다.
- [0033] 또한, 본 발명의 일부 신규한 결정 형태는 저용량 수준, 미분화, 제형 혼합 및 블리스터 충전과 같은 취급 및 처리의 용이성을 생성하고, 개선된 투약 섭생 및 투여를 허용하는 이들의 개선된 용해도 및/또는 고체 상태 안정성, 저용량 뿐만 아니라 부작용 및 독성의 상당한 감소 및 부재에 기인하여 특히 바람직하다. 본원에 기술된 신규한 결정 형태는 이들의 물리화학적 및 치료적 특성과 관련하여 예기치 않은 결과를 나타낸다.
- [0034] 본 발명은 치료학적 유효량의 P-3 이수화물, 또는 P-3 에탄올레이트, 또는 P-3 일수화물, 또는 P-3 무수, 또는 P-2 무수, P-4, P-6, P-7, P-8의 결정 형태, 또는 무정형 형태, 또는 이의 조합, 및 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 포함한다.

발명의 효과

- [0035] 또한, 본원에 기술된 결정 형태 및 합성 방법은 그들이 개선된 치료 가치를 갖는 향상된 약제학적 제형 및 투여 형태의 생산을 가능하게 하는 신규한 다형성 형태를 포함한다는 점에서 종래 기술 조성물 및 방법에 대한 개선이다.
- [0036] 따라서, 본 발명의 목적은 상이한 바이러스 감염의 치료 및 예방, 특히 호흡기 약물 전달을 사용하는 바이러스 감염의 치료 및 예방과 관련된 약제학적 생성물을 유도하는 신규한 MDT-637 결정 형태 및 그들의 제조방법의 설명을 제공하는 것이고, 여기서 이러한 형태 및 조성물은 전달 용이성, 투여, 안정성 및 감소된 독성을 위해 최적화된다.
- [0037] 따라서, 본 발명의 목적은 파라믹소비리내 및 뉴모비리내 감염과 관련된 증상을 경감시키고 예방하기 위한 신규 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.
- [0038] 본 발명의 또 하나의 목적은 홍역 바이러스, 유행성 이하선염 바이러스, 파라인플루엔자 바이러스 및 호흡기 세포융합 바이러스(RSV)와 관련된 증상을 경감시키고 예방하기 위한 신규 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.
- [0039] 본 발명의 또 하나의 목적은 호흡기 세포융합 바이러스(RSV)와 관련된 증상을 경감시키고 예방하기 위한 신규 조성물 및 방법을 제공하는 것이고, 여기서 이러한 증상은 비염, 중이염, 폐렴, 세기관지염 및 사망을 포함한다.
- [0040] 본 발명의 또 하나의 목적은 파라믹소비리내 및 뉴모비리내 감염과 관련된 증상을 경감시키고 예방하기 위한 신규 조성물 및 방법을 제공하는 것이고, 여기서 이러한 조성물은 저용량으로 전달될 수 있다.

- [0041] 본 발명의 추가의 목적은 파라믹소비리네 및 뉴모비리네 감염과 관련된 증상을 경감시키고 예방하기 위한 신규 조성물 및 방법을 제공하는 것이고, 여기서 이러한 조성물은 전달 용이성, 투여, 안정성 및 감소된 독성을 위해 최적화된다.
- [0042] 본 발명의 추가의 목적은 파라믹소비리네 및 뉴모비리네 감염과 관련된 증상을 경감시키고 예방하기 위한 신규 조성물 및 방법을 제공하는 것이고, 여기서 이러한 조성물은 제한된 능력을 갖는 피실험자, 예를 들면, 유아, 노인층, 면역손상된 개체 및 제한된 흡기 기류를 갖는 피실험자에게 전달을 용이하게 하기 위해 최적화된다.
- [0043] 본 발명의 또 하나의 목적은 파라믹소비리네 및 뉴모비리네 감염과 관련된 증상을 경감시키고 예방하기 위한 신규 조성물 및 방법을 제공하는 것이고, 여기서 이러한 방법은 치료 순응(compliance)을 촉진시키고 격려한다.
- [0044] 본 발명의 또 하나의 목적은 RSV와 관련된 증상을 경감시키고 예방하기 위한 신규 조성물 및 방법을 제공하는 것이고, 여기서 이러한 조성물은 제한된 흡기 기류를 갖는 피실험자에게 전달 용이성을 위해 최적화된다.
- [0045] 본 발명의 또 하나의 목적은 호흡기 세포융합 바이러스(RSV)와 관련된 증상을 경감시키고 예방하기 위한 신규 조성물 및 방법을 제공하는 것이고, 여기서 이러한 증상은 비염, 중이염, 폐렴, 세기관지염 및 사망을 포함하고, 이러한 조성물은 전달 용이성, 투여, 안정성 및 감소된 독성을 위해 최적화되고, 이러한 조성물은 독 특함을 포함하는 조성물 및 방법을 포함한다.
- [0046] 본 발명의 추가의 목적은 MDT-637 및 관련 화합물의 독특한 다형성 형태를 포함하는 신규 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.
- [0047] 본 발명의 또 하나의 목적은 MDT-637 및 관련 화합물의 독특한 다형성 형태를 포함하는 신규 조성물 및 방법을 제공하는 것이고, 여기서 이러한 조성물은 P-2, P-3, P-4, P-6, P-7 및 P-8로서 표시된 PXRD 패턴을 나타내는 다형체를 포함한다.
- [0048] 본 발명의 또 하나의 목적은 MDT-637 및 관련 화합물의 독특한 다형성 형태 및 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 신규 조성물 및 방법을 제공하는 것이다.
- [0049] 본 발명의 추가의 목적은 MDT-637의 독특한 다형성 형태를 포함하는 신규 조성물 및 방법을 제공하는 것이고, 여기서 이러한 다형성 형태는 피실험자에게 흡입을 통해 전달하기 위해 최적화된다.
- [0050] 본 발명의 이러한 목적 및 다른 목적, 특징 및 이점은 이하 개시된 구현예의 상세한 설명 및 첨부된 특허청구범위의 검토후 자명해질 것이다.

도면의 간단한 설명

- [0051] 도 1은 P-2 수화물 결정 형태의 특징적인 PXRD 패턴을 제공한다.
- 도 2는 P-2 무수 결정 형태의 특징적인 PXRD 패턴을 제공한다.
- 도 3은 P-2 수화물 결정 형태의 특징적인 FTIR 패턴을 제공한다.
- 도 4는 P-2 수화물 결정 형태의 특징적인 DSC 자취(trace)를 제공한다.
- 도 5는 P-2 수화물 결정 형태의 특징적인 TGA 자취를 제공한다.
- 도 6은 패턴 P-2의 무수 및 수화물 결정 형태 사이의 전환에 대한 특징적인 DVS 흡수/탈착 곡선을 제공한다.
- 도 7은 고순도 P-2 수화물 결정 형태를 생성하는 결정화, 여과, 건조 및 수화 공정의 일례를 나타내는 흐름도를 제공한다.
- 도 8은 P-3 이수화물 결정 형태의 특징적인 PXRD 패턴을 제공한다.
- 도 9는 P-3 일수화물 결정 형태의 특징적인 PXRD 패턴을 제공한다.
- 도 10은 P-3 무수 결정 형태의 특징적인 PXRD 패턴을 제공한다.
- 도 11은 P-3 에탄올레이트 결정 형태의 특징적인 PXRD 패턴을 제공한다.
- 도 12는 P-3 이수화물 결정 형태의 특징적인 FTIR 패턴을 제공한다.
- 도 13은 P-3 이수화물 결정 형태의 특징적인 DSC 자취를 제공한다.

도 14는 P-3 이수화물 결정 형태의 특징적인 TGA 자취를 제공한다.

도 15는 20℃의 온도에서 패턴 P-3의 무수, 일수화물 및 이수화물 결정 형태 사이의 전환에 대한 특징적인 DVS 흡수/탈착 곡선을 제공한다.

도 16은 고순도 P-3 이수화물 결정 형태를 생성하기 위한 제-결정화, 여과, 건조 및 수화 공정의 일례를 나타내는 흐름도를 제공한다.

도 17은 결정 형태의 P-2 및 P-3 과(family)의 열역학적 관계(계층)를 설명한다.

도 18a 및 18b는 모의된 폐 유체(simulated lung fluid: SLF)에서 상이한 결정 형태: P-2, P-3 및 P-3(약 75% w/w)와 P-2(약 25% w/w)의 혼합물의 용해도를 묘사하는 그래프를 제공한다. 0.02% w/v 농도에서 (a) 비수소화된 DPPC(Sigma- Aldrich, USA) 및 (b) 수소화된 DPPC(Lipoid LLC, USA) 계면활성제에 대한 데이터가 제시된다. 각 데이터 점은 온도 37℃에서 수득된 삼중 샘플을 나타낸다.

도 19는 P-4 결정 형태의 특징적인 PXRD 패턴을 제공한다.

도 20은 P-6 결정 형태의 특징적인 PXRD 패턴을 제공한다.

도 21은 P-7 결정 형태의 특징적인 PXRD 패턴을 제공한다.

도 22는 P-8 결정 형태의 특징적인 PXRD 패턴을 제공한다.

도 23은 아세토니트릴-물 50/50 v/v 용액에서의 P-2, P-3 형태 및 이들의 물리적 혼합물에 대한 시간 함수로서 25℃에서 교반된 현탁액에서의 약물 농도의 용해도 연구 결과를 제공한다.

도 24는 본 발명에 따르면, 예를 들면, 실시예 27에 기술된 바와 같이 사용하기에 적합한 흡입기의 개략도를 제공한다.

도 25는 고용량 수준의 MDT-637 P-3 다형체 대 흡입으로부터 폐 기능에 영향을 나타내지 않는 위약에 대한 일련의 폐활량 검사를 나타내는 그래프를 제공한다.

도 26은 MDT-637 P-3 다형체의 3개의 용량 수준 각각에 대한 2일 및 10일 사이의 최소 축적으로 10일 복용에 대한 제한된 혈장 노출을 나타내는 그래프를 제공한다.

도 27은 연구 1을 위한 환자를 선택하는데 사용되는 포함 및 제외 기준을 나타내는 표 17을 제공한다.

도 28은 연구 1을 위한 환자를 선택하는데 사용되는 포함 및 제외 기준을 나타내는 표 18을 제공한다.

도 29는 연구 1을 위한 환자를 선택하는데 사용되는 포함 및 제외 기준을 나타내는 표 19를 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0052]

발명의 상세한 설명

[0053]

본 발명은 본원에 포함된 다음 특정 구현예의 상세한 설명을 참조로 보다 용이하게 이해될 것이다. 이의 일부를 형성하고, 예시로서, 본 명세서의 각종 구현예를 도시하는 도면은 참조한다. 본 발명이 이의 특정 구현예의 구체적인 세부사항을 참조하여 기술되지만, 이러한 세부사항이 본 발명의 범위에 대한 제한으로서 간주되어야 한다는 것을 의도하지 않는다.

[0054]

2012년 6월 29일자로 출원된 미국 가출원 일련 번호 제61/666,258호, 1999년 1월 29일자로 출원된 미국 특허 번호 제6,495,580호, 2003년 8월 11일자로 출원된 미국 특허 출원 일련 번호 제10/524,162호 및 2003년 8월 11일자로 출원된 미국 특허 출원 일련 번호 제10/524,313호를 포함하는 본원에 언급된 참조문헌의 텍스트 전체는 그들의 전문이 본원에 참조로 인용된다.

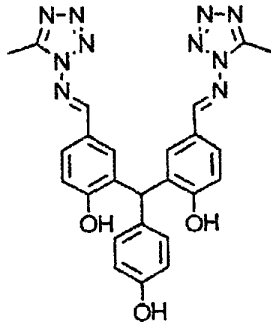
[0055]

본 발명은 미국 특허 번호 제6,495,580호에 기술된 화합물 MDT-637의 신규한 다형체를 제공하고, 이의 구조는 이하 제시된다. 본원에 기술된 다형체는 그들의 독특한 결정성 형태가 임의의 종래 기술 및/또는 이론적인 계산/예측을 따르거나 이로부터 생성되지 않는 방식으로 신규하고 비자명하다. 본원에 기술된 다형체는 임의의 종래 기술 화학적 합성 생산 단계 또는 절차를 따르지 않는 특징의 비자명한 결정화 조건하에 생성되고; 최종 합성 단계로부터 결정화는 본원에서 개시된 적합한 조절 없이 상이한 형태 또는 상이한 형태의 혼합물을 생성할 수 있다. 추가의 신규성 특징은 발견된 결정 형태가 향상된 치료 가치를 갖는 개선된 약제학적 제형 및 투여 형태의 생산을 가능하게 하는 유리한 특성을 제공하는 예기치 않고 독특한 물리화학적 특성, 예를 들면,

용해도, 용해 속도, 안정성, 화학적 반응성, 흡습성, 및 분말 취급성을 갖는다는 것이다.

[0056] 비록 다음 이론에 결부시키고자 하지 않지만, MDT-637, 이의 이성질체 및 다형체는 융합 억제제로서 기능한다고 간주된다. 예를 들면, RSV의 경우에, MDT-637, 이의 이성질체 및 다형체는 RSV가 F 융합 및 G 부착 당단백질을 통해 인간 세포에 부착하는 것을 예방하는 융합 억제제로서 기능한다고 간주된다.

[0057] 본원에 사용된 바와 같이, 구 및 용어 "활성 약제학적 성분(active pharmaceutical ingredient)", "API", "약물 물질" 또는 "약물"은 다음 구조식으로 기재된 화학명: 페놀, 2,2'-[(4-하이드록시페닐)메틸렌]비스[4-[[[(5-메틸-1H-테트라졸-1-일)이미노]메틸]]; 대안적 명칭: 5,5'-비스[1-(((5-메틸-1H-테트라졸일)이미노)메틸)]-2,2',4',4''-메틸리딘 트리설피놀; 분자식 $C_{25}H_{22}N_{10}O_3$ 을 갖는 MDT-637 화합물을 의미한다:



[0058]

[0059] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "패턴 P-2, 또는 P-3, 또는 P-4, 또는 P-6, 또는 P-7, 또는 P-8의 결정 형태" 또는 "형태 P-2, 또는 P-3, 또는 P-4, 또는 P-6, 또는 P-7, 또는 P-8" 또는 MDT-637 P2, MDT-637 P3, MDT-637 P4, MDT-637 P6, MDT-637 P7, MDT-637 P8은 모두 이들의 발견 시간에 따라 순차적으로 번호가 부여된, 이들의 PXRD 패턴에 따르는 API의 상이한 다형체 및 용매화물의 명칭을 의미한다. 다수의 결정 형태, 예를 들면, 동형 용매화물은 유사한 PXRD 패턴을 나타낼 수 있다.

[0060] 본원에 사용된 용어 "특징적인 PXRD 패턴" 또는 "특징적인 FTIR 패턴"은 이러한 패턴이 분석 방법 및 계측기에 의해 규정된 제한 내에서 피크의 동일한 위치 및 순서를 나타낸다는 것을 의미한다. 상이한 샘플, 기구 및 측정치의 자연 변화성 사이의 변동 때문에, 피크 위치는 보고된 위치로부터 벗어날 수 있다. PXRD의 경우에, 이 편차는 2θ 값에서 0.2° 정도일 수 있다. 또한, 기기 및 샘플 변화성, 입자 크기, 결정화도, 및 종래 기술 분야에 공지된 우선적인 결정 방위(orientation)의 현상에 기인하는 PXRD 피크 강도에 큰 차이가 존재할 수 있다.

[0061] 본원에 사용된 용어 "특징적인 DSC 자취" 또는 "특징적인 TGA 자취" 또는 "특징적인 DVS 곡선"은 상용하는 의존성의 형태, 예를 들면, 온도 및 상대습도(RH)의 함수로서 측정된 파라미터의 변동 크기 뿐만 아니라 이러한 의존성에서 주요 변곡점을 의미한다. 이는 종래 기술에서 이러한 의존성은 상이한 샘플과 측정 기술 사이의 변동, 특히 초기 샘플 수화 수준, 사용된 기기의 형태 및 스캐닝 속도에서의 변동에 기인하여 상당한 편차를 나타낼 수 있다고 이해된다.

[0062] 본원에 사용된 용어 "결정화도"는 일반적으로 PXRD 피크의 확장 및 관련될 수 있는 결정 격자의 불완전성(결정 결함의 크기)을 일반적으로 기술한다.

[0063] 본원에서 사용된 용어 "고체 조성물"은 일반적으로 적합한 약제학적 부형제의 고체 매트릭스에 분자 분산액, 무정형 분산액 둘 다의 형태 또는 나노 입자의 형태로 분산된 API를 의미한다.

[0064] 본원에 사용된 용어 "수-혼화성 용매"는 일반적으로 상 분리 없이 약물 용액과 임의의 비로 혼합될 수 있는 용매를 포함한다.

[0065] 본원에 사용된 용어 "수-비혼화성 용매"는 일반적으로 상 분리 없이 약물 용액과 단지 부분적으로 혼합될 수 있는 용매를 포함한다.

[0066] 본원에 사용된 용어 "항용매"는 일반적으로 약물 용액과 혼화성이지만 약물이 실질적으로는 불용성인 약물 화합물의 결정화에 사용될 수 있는 용매를 포함한다.

[0067] 본원에 사용된 용어 "주위 조건"은 일반적으로 통상 15 내지 37°C 사이의 온도 및 상대 습도 40-100% 사이의 범

위를 의미한다.

[0068] 본원에 사용된 용어 "약제학적으로 허용가능한 부형제 또는 약제학적으로 허용가능한 담체 매질"은 목적하는 특정 투여 형태에 적합한 바와 같이, 임의의 고체 또는 액체 물질, 희석제, 분산 또는 현탁 제제, 표면 활성제, 등장성 제제, 증점제 또는 유화제, 방부제, 고체 결합제, 윤활제 등을 포함한다. 문헌[참조: Remington's Pharmaceutical Sciences, Fifteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1975)]은 약제학적 조성물을 제형화하는데 사용되는 각종 담체 및 이의 제조를 위한 공지된 기술을 기술한다. 임의의 통상적인 담체 매질이, 예를 들면, 임의의 바람직하지 않은 생물학적 효과를 생성함으로써 또는 다르게 약제학적 조성물의 임의의 다른 성분(들)과 유해한 방식으로 상호작용함으로써 본 발명의 API에 부적합하는 한 제외하고, 이의 사용은 본 발명의 범위내인 것으로 예상된다.

[0069] 동일한 약물 물질의 결정 (다형성) 형태는 "분자가 분자의 상이한 배열 및/또는 상이한 입체구조를 갖는 동일한 순수 물질의 상이한 결정성 형태"로서 정의될 수 있다(문헌 *Grant, D.J.W., Theory and Origin of Polymorphism, in Polymorphism in Pharmaceutical Solids, H.G. Brittain, Editor 1999, Marcel Dekker: New York* 을 참조하라). 그러나, 여러 나라에서 약물 제품을 조절하거나 모니터하는 규제 기관 및 제약 업계는 광범위하게 고체 다형체를 정의한다. 이 정의는 상이한 화학량론적 및 비-화학량론적 관계를 갖는 용매화물, 뿐만 아니라 염 및 무정형 물질을 포함하는 약물 물질을 함유하는 모든 결정성 형태를 포함한다[문헌 *U.S. Department of Health and Human Services, F.D.A., Center for Drug Evaluation and Research (CDER), ANDAs: Pharmaceutical Solid Polymorphism, Chemistry, Manufacturing, and Controls Information, in Guidance for Industry 2007* 을 참조하라]. 본원에 사용된 "형태" 또는 "다형체" 또는 "결정성 다형성 형태"는 순수한 물질의 형태 및 상이한 화학량론적 및 비-화학량론적 관계를 갖는 용매화물 뿐만 아니라 염 및 무정형 물질을 포함하는 약물 물질을 함유하는 모든 결정성 형태를 포함하는, 분자가 분자의 상이한 배열 및/또는 상이한 입체구조를 갖는 상이한 결정성 형태인 것으로 이해된다.

[0070] 현재 약제 개발 중인 합성 및 반합성 기원 분자의 대부분은 고분자량 및 상당한 입체구조 이동성을 갖는다. 이러한 분자는 다수의 다형성 형태 및 다수의 용매화물을 가질 수 있다. 결정 다형성은 두 약물 물질(활성 약제학적 성분, API) 및 고체 약물 제품의 다수의 특성에 대해 직접적인 영향을 미친다. 예를 들면, 다형성은 API 물리화학적 특성, 예를 들면, 용점, 고유 밀도, 경도, 흡습성; 분말 특성, 예를 들면, 벌크 밀도, 유동성, 응집성에 영향을 미칠 수 있고, 또한 분석적 특성, 분말 X-선 회절(powder X-ray diffraction: PXRD) 패턴 및/또는 예를 들면, 푸리에-변환 적외선(Fourier-Transform Infra-Red: FTIR) 분광학을 사용하여 또는 핵자기 공명(Nuclear Magnetic Resonance: NMR) 분광학으로 측정된 분광학적 패턴, 및 시차 주사 열량 측정(differential scanning calorimetry: DSC) 및/또는 열중량 분석(thermogravimetric analysis: TGA)을 사용하여 측정된 열적 거동 뿐만 아니라, 동적 증기 수착(Dynamic Vapor Sorption: DVS) 방법으로 측정된 물 흡착/탈착 프로파일이 상이할 수 있다. 중요하게는, 다형체는 상이한 용매(채액을 포함)에서 평형 용해도 및 용해 속도에 영향을 미치고, 따라서, 동일한 약물 분자에 대해 상이한 약물동태학 프로파일 및 치료 농도를 생성할 수 있다. 불안정하거나 전이가능한 다형체는 저장 또는 처리하는 동안 보다 열역학적으로 안정한 다형체로 변환시킬 수 있다. 동일한 약물 분자의 다형체는 또한 처리 후 및 저장시 상이한 화학적 불순물 및 분해 생성물을 나타낼 수 있다. 따라서, 상이한 다형체는 약물 제품의 유리한 특성 및 불리한 특성을 가질 수 있다. MDT-637의 신규한 다형체의 구조, 특성 및 제조방법은 본 발명의 주제이다.

[0071] 분말 X-선 회절(PXRD) 분석은 결정 형태의 확인을 위한 주요 기술로서 사용되었고, 브라그-브렌타노 광학계(Bragg-Brentano optics)가 장착된 브루커 D8 어드밴스 회절계(Bruker D8 Advance Diffractometer)를 사용하는 당해 기술 분야에 공지된 방법으로 수행하였다. 파장 1.5418Å의 통상적인 CuK_α 방사는 모든 분석 전반에 걸쳐 40kV 및 40mA의 세팅으로 생성하였다. 샘플을 규소 저-배경 홀더에 탑재하고, 왁스 페이퍼 및 유리 슬라이드로 평평하게 하여 평활하고 얇고 균일한 샘플 표면을 형성하였다. 데이터를 0.01° 2θ의 단계 및 0.3초/단계의 속도로 3 내지 40° 2θ 값으로부터 수집하였다. 회절 패턴을 Eva 13 소프트웨어(Bruker AXS GmbH, Karlsruhe, Germany)로 처리하였다.

[0072] 이하 기술된 바와 같이, API의 몇몇 신규한 다형성 형태 및 용매화물이 발견되었다. 패턴 P-2 및 P-3의 물질은 신규한 약제학적 투여 형태의 개발을 위한 안정성, 용해성 및 적합성과 관련하여 특성의 유용성을 나타낸다. 이러한 특이적 다형체는 최종 API 생산 단계에 매우 관련되고, 생성물 제조능, 예를 들면, 순도, 미분, 분말 배합, 용량 충전 및 분말 효능, 함량 균일성 및 에어로졸화 효율[전달된 투여량 및 당해 기술 분야의 숙련자에게 공지된 캐스케이드 임팩터(Cascade Impactor: CI), 예를 들면, 앤더슨 캐스케이드 임팩터(Andersen Cascade

Impactor: ACI) 및 신세대 임팩터(New Generation Impactor: NGI) 기술로 측정된 공기역학적 입자 크기 분포]를 포함하지만, 이에 국한되지 않는 제형화 성능에 대해 높은 영향을 미친다.

[0073]

패턴 P-2의 수화물 결정 형태의 특징적인 회절 피크는 도 1에 도시되고, 표 1에 열거된다. P-2 수화물에 대한 가장 특징적인 피크는 2θ 값: 4.83° ; 8.42° ; 9.61° ; 11.83° ; 14.60° ; 16.94° ; 19.25° ; 20.46° ; 24.09° ; 24.85° ; 27.76° ; 28.56° 에서 관찰된다.

표 1

[0074]

P-2(수화물 결정 형태)의 특징적인 회절 피크

$2\theta(^{\circ})$	d-값(\AA)	상대 강도(%)
4.83	18.30	12.50
6.83	12.92	2.00
8.42	10.50	22.60
9.61	9.19	78.70
11.83	7.47	43.30
13.84	6.39	5.00
14.60	6.06	100.00
15.86	5.58	5.50
16.35	5.42	8.40
16.94	5.23	16.80
17.76	4.99	2.40
18.53	4.78	6.60
19.25	4.61	14.30
20.46	4.34	15.50
21.31	4.17	7.10
22.13	4.01	4.00
22.98	3.87	6.80
24.09	3.69	33.00
24.85	3.58	10.60
25.50	3.49	5.10
25.80	3.45	7.80
27.00	3.30	4.30
27.76	3.21	15.60
28.56	3.12	17.00
29.71	3.00	5.20
30.24	2.95	4.80
31.25	2.86	0.60
32.24	2.77	4.30
33.99	2.64	2.50
35.36	2.54	1.70
36.01	2.49	1.90

[0075]

패턴 P-2의 무수 결정 형태의 특징적인 회절 피크는 도 2에 도시되고, 표 2에 열거된다. P-2 무수 형태의 가장 특징적인 피크는 2θ 값: 8.58° ; 10.64° ; 12.58° ; 14.51° ; 15.89° ; 17.20° ; 21.06° ; 21.41° ; 22.37° ; 25.43° ; 27.62° 에서 관찰된다.

표 2

[0076]

P-2(무수 결정 형태)의 특징적인 회절 피크

$2\theta(^{\circ})$	d-값(\AA)	상대 강도(%)
5.35	16.52	2.20
6.81	12.97	2.70

8.58	10.30	9.50
10.64	8.31	100.00
12.58	7.03	11.90
13.52	6.54	3.00
14.51	6.10	79.30
15.89	5.57	20.30
17.20	5.15	55.50
18.85	4.70	6.20
20.18	4.40	4.70
21.06	4.22	16.50
21.41	4.15	19.20
22.37	3.97	25.50
23.26	3.82	5.60
24.68	3.60	10.00
25.43	3.50	31.00
26.22	3.40	10.60
27.62	3.23	15.40
28.92	3.08	3.80
29.82	2.99	8.10
31.95	2.80	7.50
33.30	2.69	2.10

- [0077] 조절된 온도 및 습도하에 수득된 P-2 형태의 PXRD 데이터는 격자 팽창 및 물 도입에 기인하는 P-2의 수화된 형태 및 무수 형태의 회절 패턴 사이에 현저한 차이를 나타낸다. 따라서, 격자가 극적인 구조 변화를 경험하지 않지만, PXRD 피크 시프트로부터 P-2 격자의 수화된 형태 및 무수 형태를 구별하는 것이 가능하다.
- [0078] 도 3은 P-2 수화물의 특징적인 FTIR 패턴을 나타낸다. 영역에서 가장 특징적인 흡수 밴드는 $800 - 1200\text{cm}^{-1}$ 사이이고, P-2 결정 형태에 상응하여 다음과 같다: 836.5cm^{-1} ; 980.9cm^{-1} , 1080.0 및 1091.9cm^{-1} 에서 이중 피크, 1208.9cm^{-1} , 1238.6cm^{-1} 및 1287.67cm^{-1} .
- [0079] P-2 수화물에 대한 DSC 자취(도 4)는 TGA 데이터(도 5)에 따르는 이 온도 간격 내에서 중량 손실에 의해 확인된 탈수와 같이, 40°C 내지 60°C 사이의 작은 열적 사상(event)과 함께 약 263°C 에서 급격한 용융 피크를 나타낸다. 임의의 특정 이론에 결부시키고자 하지 않지만, P-2는 약 60°C 의 온도에서 비교적 용이하게 물을 손실하지만, 격자 전이 없이 용융되고, 안정한 탈수물 생성물(추가 상 전이 없이 안정한 결정 격자)을 갖는 채널 수화물을 구성할 수 있다고 간주된다.
- [0080] 흡착 및 탈착 등온선(도 6)의 DVS 측정과 함께 작은 평형 단계($1\%RH$)를 사용하는 중요한 수분(water) 활성의 평가는 P-2 수화물 및 무수 형태 사이의 전이에 대한 이 활성이 전형적으로 $30 - 40\% RH$ 사이라는 것을 보여준다. 물의 특징적인 중량 측정 손실은 $1 - 4.5\% w/w$ 사이이다.
- [0081] 본원에서 특정 형태의 제조는 그들의 열역학적 관계(상 다이어그램)의 이해 및 결정화 공정의 동역학을 통해 조절하였다. 패턴 P-2 수화물의 고순도 물질은 도 7에 개시된 바와 같은 평형 냉각 결정화와 함께 항용매로서 물을 사용하여 아세톤/물 혼합물에 용해된 P-3 에탄올레이트 형태로부터 재결정화시켰다. 생성물을 여과하고, 세척하고, 조절된 조건하에 건조시켰다. 에탄올의 부재는 1H NMR 분석으로 결정하였다. 생성된 물질의 화학적 순도는 HPLC 방법을 사용하여 측정하였고, 99.0% 이상이 바람직하다.
- [0082] P-2 무수 형태는 이 물질을 $30\% RH$ 이하로 탈수시키고/시키거나 이를 60°C 이상으로 가열하여 P-2 수화물로부터 수득할 수 있다.
- [0083] 패턴 P-3의 이수화물 결정 형태의 특징적인 회절 피크는 도 8에 도시되고, 표 3에 열거된다. P-3 이수화물의 가장 특징적인 피크는 2θ 값: 7.03° ; 8.16° ; 9.47° 및 9.75° 에서 이중 피크; 11.60° ; 14.24° ; 17.95° ; 19.64° ; 20.26° ; 24.52° ; 26.24° ; 27.25° 에서 관찰된다. 패턴 P-3의 모든 결정 형태는 동형이고, 따라서 그들의 PXRD 패턴은 유사하고, 상응하는 피크 값은 P-3 에탄올레이트(도 11; 표 6) 결정 형태뿐만 아니라 P-3 이수화물(도 8, 표 3), 일수화물(도 9; 표 4); 무수(도 10; 표 5) 결정 형태에 대해 서로 매우 밀접하다. 이전에 논의된 바와 같이, 피크 위치는 PXRD 기기, 샘플 제조의 정확성 및 피크 적합화 절차에 의해 영향을 받는다.

따라서, 측정된 피크 위치에서 편차가 예상된다. 그러나, 특정의 PXRD 패턴은 피크 강도와 함께 피크 위치를 고려하고 하나의 PXRD 패턴을 기준 패턴에 서로 관련시킴으로써 당해 기술 분야의 숙련가에 의해 용이하게 인지 가능할 수 있다.

표 3

[0084]

P-3(이수화물 결정 형태)의 특징적인 회절 피크

$2\theta(^{\circ})$	d-값(\AA)	상대 강도(%)
4.77	18.52	3.20
7.03	12.57	4.80
8.16	10.83	100.00
9.47	9.33	24.20
9.75	9.07	10.80
11.60	7.63	30.90
13.38	6.61	5.20
13.64	6.49	4.90
14.24	6.22	40.30
15.96	5.55	8.60
16.37	5.41	7.20
16.94	5.23	1.30
17.95	4.94	24.70
18.47	4.80	7.20
19.08	4.65	3.00
19.64	4.52	19.50
20.26	4.38	13.50
20.96	4.24	3.60
21.48	4.13	3.40
22.12	4.01	5.40
22.64	3.92	2.40
23.19	3.83	9.30
23.93	3.71	3.50
24.17	3.68	6.20
24.52	3.63	15.20
25.26	3.52	9.50
26.24	3.39	15.40
27.25	3.27	6.80
27.54	3.24	6.40
28.52	3.13	2.80
29.12	3.06	1.90
29.46	3.03	2.40
29.96	2.98	1.80
31.22	2.86	1.50

표 4

[0085]

P-3(일수화물 결정 형태)의 특징적인 회절 피크

$2\theta(^{\circ})$	d-값(\AA)	상대 강도(%)
4.80	18.38	3.10
7.06	12.51	3.10
8.25	10.71	87.10
9.55	9.26	64.50
9.84	8.98	12.80
11.66	7.58	53.50
13.58	6.51	5.10
14.30	6.19	100.00

16.02	5.53	8.60
16.47	5.38	8.60
17.05	5.20	3.20
18.03	4.92	41.50
18.54	4.78	7.30
19.13	4.64	8.90
19.70	4.50	35.60
20.29	4.37	37.80
21.00	4.23	5.30
21.54	4.12	7.70
22.24	3.99	5.90
22.66	3.92	3.80
23.25	3.82	7.80
24.02	3.70	8.20
24.55	3.62	16.90
25.29	3.52	16.10
26.31	3.39	14.80
27.26	3.27	30.30
27.63	3.23	7.40
28.56	3.12	7.30
29.17	3.06	3.30
29.53	3.02	4.40
31.25	2.86	3.50

표 5

[0086]

P-3(무수 결정 형태)의 특징적인 회절 피크

$2\theta(^{\circ})$	d-값(\AA)	상대 강도(%)
4.77	18.52	3.20
7.08	12.48	2.80
8.27	10.68	88.70
9.54	9.27	71.40
9.86	8.96	13.40
11.68	7.57	58.30
13.73	6.44	8.00
14.29	6.19	100.00
15.96	5.55	7.30
16.38	5.41	5.80
16.62	5.33	7.30
18.07	4.90	34.70
18.51	4.79	6.90
19.09	4.65	8.00
19.79	4.48	32.30
20.30	4.37	34.20
20.97	4.23	5.20
21.58	4.11	7.80
22.23	4.00	6.30
22.63	3.93	5.20
23.25	3.82	8.00
23.98	3.71	8.50
24.54	3.62	15.90
25.27	3.52	15.30
26.36	3.38	15.60
27.25	3.27	28.30
27.67	3.22	7.50
28.51	3.13	5.60
29.13	3.06	3.50

29.57	3.02	3.70
30.10	2.97	3.30
31.20	2.86	3.50

표 6

P-3(에탄올레이트 형태)의 특징적인 회절 피크

$2\theta(^{\circ})$	d-값(\AA)	상대 강도(%)
7.16	12.34	5.80
8.25	10.71	100.00
9.54	9.26	27.40
9.85	8.98	10.80
11.69	7.57	27.80
13.47	6.57	6.20
13.74	6.44	6.20
14.32	6.18	44.80
15.99	5.54	11.30
16.45	5.39	10.50
18.06	4.91	22.20
18.51	4.79	9.40
19.16	4.63	4.30
19.73	4.50	15.60
20.33	4.36	11.10
20.97	4.23	3.10
21.56	4.12	4.60
22.17	4.01	8.00
22.67	3.92	3.50
23.27	3.82	8.20
24.19	3.68	6.20
24.54	3.62	10.70
25.29	3.52	8.60
26.27	3.39	15.50
27.32	3.26	6.70
27.67	3.22	5.60
28.57	3.12	2.00
29.19	3.06	1.90
29.46	3.03	2.10
30.06	2.97	1.20
31.26	2.86	1.50

[0088] 도 12는 P-3 수화물의 특징적인 FTIR 패턴을 나타낸다. 영역에서 가장 특징적인 흡수 밴드는 $800 - 1200\text{cm}^{-1}$ 사이이고, P-3 결정 형태에 상응하여 831.5cm^{-1} ; 994.9cm^{-1} , 1092.0cm^{-1} , 1211.0cm^{-1} , 1237.7cm^{-1} 및 1290.5cm^{-1} 이다.

[0089] P-3 이산화물의 DSC 자취(도 13)는 220°C 내지 280°C 사이에서 광범위한 흡열 사상을 나타내고, 이의 특징적인 델타-형 피크는 다수의 열적 사상, 예를 들어 이 간격에서 상이한 형태 사이에 재결정화/전이를 제시한다. TGA 데이터는 이 물질에 대해 30°C 내지 100°C 사이에서 5-7%의 중량 손실을 나타낸다(도 14). 따라서, P-3 이산화물은 P-2 수화물보다 고온에서 물을 손실하지만 이 사상 후 몇몇 추가의 변화를 경험하고, 용융 피크는 상이한 형태에 상응할 수 있다.

[0090] P-3 형태의 흡착 및 탈착 등온선의 DVS 측정과 함께 작은 평형 단계(1%RH)를 사용하는 중요한 수분 활성의 평가(도 15)는 약 3 및 13% RH에서 두 전이점(일산화물 및 이산화물)을 나타낸다. P-3 이산화물에 대한 물의 특징적인 중량 측정 손실은 5.5 - 8.5% w/w 사이이다. P-2 및 P-3 형태 사이의 DVS 곡선의 깊은 차이는 이러한 형태의 정량적 상 분석을 위한 2차적 기술로서 이용할 수 있다.

- [0091] P-3 에탄올레이트는 특정 임계 농도 이상의 에탄올의 충분량을 함유하는 용액으로부터 결정화에 의해 수득되었다. API 정제 및 P-3 에탄올레이트 형태의 생성 둘 다를 위해 사용된 아세톤/물/에탄올 시스템에서 이 임계 농도는 약 33% v/v인 것으로 밝혀졌다. 재현가능한 결정화 공정은 이 한계 이상의 에탄올 농도에서 달성되었다. 도 16은 평형 냉각 결정화와 함께 항용매로서 에탄올을 사용하여 아세톤/물 혼합물에 용해된 P-3 에탄올레이트의 재결정화에 이어, 조절된 조건하에 여과, 세척, 수화 및 건조 단계로 수득된 고순도 P-3 이수화물의 제조 방법을 설명한다. 에탄올의 부재는 ^1H NMR 분석으로 결정한다. 생성된 물질의 화학적 순도는 HPLC 방법으로 측정하고, 바람직하게는 99.0% 이상이다.
- [0092] P-3 이수화물 및 P-3 무수 형태는 이수화물의 경우 약 13%RH 이하에서, 무수 형태의 경우 약 3%RH 이하에서 P-3 이수화물을 건조시키고/시키거나 P-3 이수화물을 바람직하게는 60°C 이상의 승온에서 연장 가열함으로써 P-3 이수화물로부터 수득할 수 있다.
- [0093] P-2 이수화물이 주위 조건(즉, 바람직하게는 15 내지 37°C 사이의 온도, 바람직하게는 40 내지 100% 사이의 상대 습도)하에 가장 안정한 결정 형태임을 발견하였다. 또한, P-3 에탄올레이트가 바람직하게는 0.3 이상의 에탄올의 충분한 활성(용액에서 에탄올의 충분히 높은 농도)을 갖는 가장 안정한 결정 형태임을 발견하였다. 도 17은 상이한 P-2 및 P-3 형태 사이의 열역학적 관계의 다이어그램을 도시한다.
- [0094] 시간-의존성 용해도 연구는 계면활성제 디팔미토일포스파티딜콜린(dipalmitoylphosphatidylcholine: DPPC)을 함유하는 모의 폐 유체(SLF)에서 수행하였다. DPPC는 인간 폐에 존재하는 주요 계면활성제이다. MDT-637이 비강을 통해 폐로 전달되도록 제형화되기 때문에, 이러한 정보가 폐에서 약물 작용성을 이해하는데 유용하기 때문에 0.02% DPPC로 개질된 SLF에서 평가된 API 용해도를 갖는 것이 매우 중요하다. 도 18은 0.02% w/v 농도에서 두 개의 상이한 DPPC 계면활성제 및 P-2 수화물, P-3 이수화물 및 혼합된 P-3/P-2 물질로 37°C에서 5일 동안 수행한 용해 연구 결과를 도시한다. 데이터는 P-3 이수화물의 용해도가 약 550ng/mL(1077nM)이고, P-2 수화물의 경우 100ng/mL(196nM)임을 나타낸다. 또한 P-2 및 P-3 형태 모두에 대한 이러한 연구 동안 평가된 순수(pure water)에서의 용해도는 상당히 낮았고; 이는 HPLC 검출 한계 이하, 약 6nM과 동등하다. 이러한 결과는 먼저 P-2 형태가 P-3 이수화물의 용해도보다 대략 5 내지 6배 낮다는 것을 나타낸다.
- [0095] 또한, P-3 이수화물 물질은 실시예에 나타난 바와 같이 4주 동안 40°C/75% RH에서 개방-디쉬 안정성 연구에서 고체 상태 변화 및 화학적 분해에 대해 안정했다.
- [0096] P-3 이수화물 물질은 또한 실시예에 나타난 바와 같이 40°C/75% RH에서 39주 동안 밀폐된 유리병에서 저장하는 동안, 락토스를 포함하는 제형에서 고체 상태 변환에 대해 안정했다.
- [0097] 또한, 미분화는 실시예에서 나타난 바와 같이, 결정화도, 상 순도에 영향을 미치지 않거나 P-3 이수화물의 임의의 화학적 분해를 유도하지 않았다.
- [0098] 상기 논의된 실험에 따르면, 따라서, P-3 이수화물이, P-2 수화물보다 열역학적으로 덜 안정함에도 불구하고, 고체 상태 변환, 탈수 및 화학적 분해에 동적으로 안정하고, P-2 수화물 형태보다 상당히 높은 용해도 이점을 포함한다는 것을 발견하였다. P-3 이수화물은 따라서 약제 개발을 위한 충분히 견고하고 적합한 결정 형태이다. P-3 이수화물 대 P-2 수화물의 일부 주요한 물리화학적 특성의 비교가 표 7에 제시된다.

표 7

특성	방법	특징	
		P-2 수화물	P-3 이수화물
외관	해당 없음	백색 고체	백색 고체
결정 습성	현미경 검사법	침상	침상
융점	DSC	263°C	범위: 220-280°C
탈수의 특징적인 상대 습도(20°C)	DVS	30-40%	3-17%
함수량	화학량론적	3.3wt%(일수화물)	6.6wt%
결정(골격) 밀도	질소 비중측정법	g/cm^3	$1.61\text{g}/\text{cm}^3$
특징적인 매질 용적 입자 크기(미분됨)	Sympatec HELOS & RODOS	1.1 μm	1.5 μm

비표면적	BET	$22.6\text{m}^2/\text{g}$	$11.0\text{m}^2/\text{g}$
쏟아진 벌크 분말 밀도	용적	$0.16\text{g}/\text{cm}^3$	$0.22\text{g}/\text{cm}^3$
태핑 벌크 분말 밀도	용적	$0.19\text{g}/\text{cm}^3$	$0.30\text{g}/\text{cm}^3$
하우스너 비 (Hausner ratio)	용적	1.20	1.38
카 지수 (carr index)	용적	16.7%	27.5%

[0100]

당해 기술 분야의 숙련자에게 인지된 바와 같이, 선택된 다형성 형태는 전형적으로 가장 열역학적으로 안정한 형태인데, 이는 일부 전이가능한 형태의 높은 용해도 또는 우수한 분말 특징이 일반적으로 이들의 처리 및/또는 저장 동안 최종 약물 제품에서 이러한 형태의 조절가능하지 않은 전환과 관련된 규제 위험을 정당화하지 않기 때문이다. 그러나, 기대되는 바와 대조적으로, 상기 및 실시예에서 논의된 바와 같은 생성물 개발을 위한 더욱 실행가능한 선택안을 P-3 이수화물이 나타낸다는 것을 고려하여, 본 발명자들은 본원에서 바람직한 구현예를 위해 열역학적으로 덜 안정한 형태, P-3 이수화물을 선택했다. 덜 안정한 고체 형태의 개발이 바람직하지 않지만, RSV의 임상적 군주에 대해 여러 가지의 용해도 감소 및 잠재적으로 약물 농도의 위험이 상당하다.

[0101]

P-2 및 P-3 패턴의 결정 형태 이외에, 다른 신규한 결정 형태가 발견되었고, 이들은 P-4, P-6, P-7 및 P-8을 포함하지만, 이에 국한되지 않는다.

[0102]

패턴 P-4의 결정 형태의 특징적인 회절 피크는 도 19 및 표 8에 제시된다. P-4 형태에 대한 가장 특징적인 피크는 2θ 값: 4.31° , 7.99° , 9.37° , 11.02° , 13.04° , 13.43° , 14.18° , 16.13° , 16.70° , 17.08° , 17.42° , 17.92° 에서 관찰된다. 이 형태는 냉각, 증발 또는 항용매 결정화 절차를 사용하여 포화된 DMF 용액으로부터 수득되었다. 임의의 특별한 이론에 결부시키고자 하지 않지만, P-4 결정 형태는 아마도 DMF 용매화물이라고 간주된다.

표 8

[0103]

P-4(결정 형태)의 특징적인 회절 피크 패턴

$2\theta(^{\circ})$	$d\text{-값}(\text{\AA})$	상대 강도(%)
4.31	20.49	22.00
7.03	12.57	5.40
7.99	11.06	100.00
8.92	9.90	3.00
9.37	9.43	16.60
11.02	8.02	8.90
13.04	6.78	9.40
13.43	6.59	11.60
13.69	6.46	6.70
14.18	6.24	12.60
14.76	6.00	3.80
16.13	5.49	15.10
16.70	5.30	21.00
17.08	5.19	17.50
17.42	5.09	51.60
17.92	4.95	8.90
18.84	4.71	7.00
19.18	4.62	7.00
20.50	4.33	11.30
22.39	3.97	1.50
22.99	3.87	2.50
24.09	3.69	2.70
25.07	3.55	4.70

25.61	3.48	5.20
27.40	3.25	5.00
28.30	3.15	10.40
29.49	3.03	1.40

[0104] 패턴 P-6의 결정 형태의 특징적인 회절 피크는 도 20 및 표 9에 제시한다. P-6 형태의 가장 특징적인 피크는 2θ 값: 3.43° 및 3.89° 에서 이중 피크, 6.89° , 7.87° 및 8.25° 에서 이중 피크, 10.88° , 13.06° 및 13.81° , 16.12° , 17.38° 및 18.51° 에서 관찰된다. 이 형태는 MTBE에 의한 항용매 결정화를 사용하여 포화된 DMF 용액으로부터 수득되었다.

표 9

[0105] P-6(결정 형태)의 특징적인 회절 피크 패턴

$2\theta(^{\circ})$	d-값(\AA)	상대 강도(%)
3.43	25.71	100.00
3.89	22.69	53.20
6.89	12.83	4.70
7.87	11.23	18.10
8.25	10.72	8.20
9.31	9.49	1.90
9.92	8.91	1.60
10.88	8.13	3.20
13.06	6.78	2.80
13.81	6.41	4.00
16.12	5.49	11.10
17.38	5.10	37.50
18.51	4.79	9.20
20.25	4.38	2.30
22.02	4.03	1.50
22.83	3.89	2.20
25.23	3.53	5.90
27.52	3.24	4.80
28.18	3.16	3.60

[0106] 패턴 P-7의 결정 형태의 특징적인 회절 피크는 도 21 및 표 10에 제시된다. P-7 형태의 가장 특징적인 피크는 2θ 값: 5.18° , 6.59° , 7.70° , 10.02° 및 10.62° 에서 이중 피크, 12.18° 및 12.50° 에서 이중 피크, 15.16° , 15.88° 및 16.4° 에서 이중 피크, 17.20° 및 17.42° 에서 이중 피크, 18.07° 및 18.25° 에서 이중 피크에서 관찰된다. 이 형태는 2-상 삼원 시스템 NMP-사이클로헥산-물에서의 항용매 침전에 의해 포화된 NMP 용액으로부터 수득했다.

표 10

[0107] P-7(결정 형태)의 특징적인 회절 피크 패턴

$2\theta(^{\circ})$	d-값(\AA)	상대 강도(%)
5.18	17.03	37.60
6.59	13.40	100.00
7.70	11.47	7.50
10.02	8.82	46.00
10.62	8.33	30.20
12.18	7.26	28.00
12.50	7.07	17.40
13.40	6.60	6.50

15.16	5.84	59.50
15.88	5.58	73.40
16.40	5.40	13.00
17.20	5.16	32.00
17.42	5.09	90.70
18.07	4.91	27.30
18.25	4.86	20.00
19.57	4.53	4.80
20.26	4.38	13.70
21.35	4.16	15.40
21.94	4.05	30.70
22.76	3.90	10.00
23.34	3.81	24.80
24.02	3.70	8.90
24.46	3.64	9.90
25.25	3.52	18.00
26.11	3.41	9.30
26.70	3.34	6.90
28.11	3.17	13.30
28.87	3.09	4.40
29.35	3.04	1.90
29.86	2.99	1.80
30.69	2.91	3.20
31.90	2.80	2.20
33.07	2.71	1.00
35.46	2.53	2.20

[0108]

패턴 P-8의 결정 형태의 특징적인 회절 피크는 도 22 및 표 11에 제시된다. P-8 형태의 가장 특징적인 피크는 2θ 값: 4.15° , 7.85° , 9.33° , 14.29° , 15.84° , 16.68° 및 17.14° 에서 삼중 피크, 18.53° , 20.27° , 23.90° , 24.80° 및 27.39° 에서 관찰된다. 이 형태는 두 개의 상이한 결정화 시스템: 첫째, 물을 첨가하면서 포화된 DMSO 용액으로부터 항용매 침전 및 둘째, 항용매로서 아세톤/물 혼합물을 사용하는 포화된 DMF 용액으로부터의 항용매 침전으로부터 수득했다.

표 11

[0109]

P-8(결정 형태)의 특징적인 회절 피크 패턴

$2\theta(^{\circ})$	d-값(\AA)	상대 강도(%)
4.15	21.30	18.40
6.89	12.81	3.30
7.85	11.25	65.30
9.33	9.47	30.90
11.67	7.58	15.20
12.86	6.88	4.30
14.29	6.20	100.00
15.84	5.59	22.80
16.68	5.31	50.00
17.14	5.17	69.10
18.53	4.78	12.10
20.27	4.38	21.50
21.06	4.21	8.90
22.00	4.04	6.50
22.72	3.91	8.90
23.90	3.72	29.80
24.80	3.59	16.10
27.39	3.25	21.50
28.32	3.15	9.80
30.03	2.97	3.20

31.83	2.81	3.50
35.22	2.55	2.70

- [0110] 무정형 형태의 PXRD 패턴은 특징적인 회절 피크를 나타내지 않았지만, 전형적으로 하나 이상의 최대치를 갖는 "헤일로스(halos)"를 나타낸다. 이러한 최대치의 위치는 무정형 물질을 위해 사용된 제조 기술에 따라 변할 수 있다. 무정형 형태는 (a) 포화된 API 용액의 급냉; (b) API 용액의 급속 증발; (c) 신속한 항용매 침전; (d) 분무-건조 및 (b) 동결-건조를 포함하지만, 이에 국한되지 않는 다수의 기술에 의해 수득될 수 있다. 예는 이하 제공된다.
- [0111] "고체 조성물"은 API의 또 하나의 구현예이다. 무정형 형태와 유사하게, 고체 조성물은 특별한 결정성 API 회절 피크로 식별가능한 특징적인 PXRD 패턴을 생성하지 않을 수 있다. 본 발명의 하나의 중요한 국면은 API의 제조 방법론이다: 특정 구현예에서, 고체 복합체 미립자 형태의 부형제 매트릭스를 사용하고, 여기서 약물은 선택된 부형제와 균일한 고체 상으로 배합된다. 부형제는 약물 용해 속도, 미립자의 바이오스페이스(biospace)로의 전달후 점막부착성을 가능하게 하고, (API 단독으로 달성된 것보다 더욱 현저하고/하거나 보다 길게 연장된 치료적 항바이러스성 효과를 제공하기 위해) 부형제의 항바이러스성을 상승적으로 결합함을 포함하지만 이에 국한되지 않는 각종 파라미터를 최적화하기 위해 선택된다.
- [0112] 고체 조성물의 제조방법은 다수의 기술: (a) 포화된 API 용액과 포화된 부형제 용액의 혼합 동안 신속한 공침전 냉각; (b) 적합한 API-부형제 용액의 급속 증발; (c) 적합한 API-부형제 용액의 분무-건조; (d) 적합한 API-부형제 용액의 동결 건조를 포함하지만, 이에 국한되지 않는다. 예는 이하 제공된다.
- [0113] 복합체 고체 미립자, 또는 필름, 또는 복합체 매트릭스를 형성하는 선택된 부형제와 API의 고체 조성물 또는 제형, 여기서 약물과 부형제는 복합체 상 내에 서로 물리적으로 또는 화학적으로 결합되는 반면, 부형제들은 락토스, 트레할로스, 당, 만니톨, 아미노산의 상이한 형태 및 화학적 변형을 포함하지만, 이에 국한되지 않는 소분자 또는 고분자 물질, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스(hydroxypropylmethyl cellulose: HPMC) 및 미세결정성 셀룰로스와 소듐 카르복시메틸셀룰로스(예: Avicel CL-611, RC-581, RC-591; 공급원: FMC Inc. Philadelphia, PA)의 상이한 화학적 변형을 포함하지만 이에 국한되지 않는 중합체, 에프엠씨 인코포레이티드(FMC Inc.)로부터 GELCARIN™, VISCARIN™ 및 SEASPEN PF™ 카라기난으로 공급된 적색 해조(카라기난)로부터 추출된 천연 발생 폴리사카라이드 및 상이한 분산제 및 습윤제, 예를 들면, 폴리소르베이트 80, 산화방지제(예: 아스코르브산, 아스코르브산 나트륨, 중황산나트륨, 이나트륨 에틸렌디아민 테트라아세트산(ethylenediamine tetraacetate: EDTA) 및 삼투압 변형제(예: 텍스트로스)일 수 있다.
- [0114] 현재 이용가능한 치료제와 비교하여, 본원에서 기재된 MDT-637 화합물은 상당히 향상된 효능을 나타낸다. 화합물과 독특하게 관련되는 주요 효능 특성은 다음을 포함한다: 입원 체류 및 집중치료/인공호흡기로 진행의 감소, 증상 지속 기간 감소 및 호흡 곤란 지수의 감소. 게다가, 본 발명의 화합물 및 조성물은 또한 RSV의 약물 내성 균주, 즉 SYNAGIS®(팔리비주맙)에 내성인 균주에 대해 유효하다.
- [0115] 실시예 및 특정 실시예 27에서 기재된 바와 같이, MDT-637 화합물의 안전성을 평가하는 실험 및 제 1상 임상 프로그램은 성공적으로 완료되었다. MDT-637 다형체, 예를 들면, MDT-637 P3은 10일 동안 132mcg TID까지 3회 복용량에서 안전하고 충분히 허용되는 것(well tolerated)으로 결정되었다. MDT-637이 건강한 지원자에게 단일 점증 용량으로 투여되는 제1 무작위화 이중 맹검 위약 조절 연구(연구 1)에서, 폐 기능, ECG, 검사치 바이탈(laboratory values vitals) 또는 신체 검사에서 어떠한 임상적으로 중요한 변화도 관찰되지 않았다.
- [0116] 또한 안전성 및 허용성을 평가하기 위해 설계된 제2 연구(연구 2)에서, MDT-637을 10일 동안 건강한 지원자에게 투여하였다. 점증 용량을 하루 2회 66mcg으로부터 하루 3회 132mcg까지 10일 동안 약 40명의 지원자에게 시험하였다. 연구 결과는 MDT-637이 10일 동안 하루 3회 132mcg까지 투여량에서 안전하고 충분히 허용되었고, 또한 폐 기능에서 어떤 중요한 변화도, 폐 이상 반응(adverse event)의 보고도 관찰되지 않았음을 입증하였다.
- [0117] 안정성 및 허용성을 평가하기 위해 추가로 설계된 제3 연구(연구 3)에서, MDT-637의 점증 용량을 간헐적 또는 경증 내지 중간도의 천식 피실험자에게 투여하였다. 점증 용량은 하루 한번 66mcg로부터 하루 3회 132mcg까지 약 10명의 지원자에게 시험하였다. 연구 결과는 폐 기능에서 어떠한 임상적으로 중요한 변화도 또는 폐 이상 반응의 보고도 없었음을 입증하였다.
- [0118] 발견된 결정 형태를 갖는 API 제형 또는 조성물은 분말, 펠릿, 정제, 캡슐(caplet), 알약, 당제를 포함하는

투여를 위한 각종 형태로 제조될 수 있거나, 또는 적합한 용기, 예를 들면, 캡슐, 블리스터에 충전시키거나, 현탁액의 경우, 병 또는 바이알 속에 충전시킬 수 있다. 이러한 제형의 투여 방법은 당해 기술 분야의 숙련자에게 충분히 공지되었고, 안면 마스크 분무기, 안면 마스크 흡입기, 흡입기, 분무기 및 이의 변형을 통한 전달을 포함하지만, 이에 국한되지 않는다.

[0119] 경장 또는 비경구 투여에 적합한 약제학적 유기 또는 무기 고체 또는 액체 담체 매질을 조성물을 구성하기 위해 사용할 수 있다. 젤라틴, 락토스, 전분, 마그네슘, 스테아레이트, 탈크, 식물성 및 동물성 지방 및 오일, 고무(gum), 폴리알킬렌 글리콜, 또는 약물을 위한 기타 공지된 담체 또는 부형제가 모두 담체 매질로서 적합할 수 있다.

[0120] 바람직하게는, API 결정 형태는 약제학적으로 허용가능한 부형제, 예를 들면, 락토스를 갖는 상이한 호흡 제형을 사용하여 폐 또는 비강 약물 전달을 위해 이의 무정형 및 결정성 형태로 제조되고/되거나 적합한 부형제 매질 매트릭스에 보다 효율적인 약물 전달을 가능하게 하는 나노입자로서 분산될 수 있다.

[0121] 본 발명의 약제학적 조성물에서, 활성제는 임의의 치료학적 유효량으로 존재할 수 있고, 이는 전형적으로 담체 매질 및/또는 존재하는 경우, 보충 활성제(들)를 포함하는 조성물의 총 중량을 기준으로 하여, 보통 적어도 0.1% 이고, 일반적으로 90중량% 이하이다. 바람직하게는, 활성제의 비율은 조성물의 1 내지 50중량% 사이로 변한다. 투여 방식에 따라서, 약제학적 조성물은 활성 성분 0.05 내지 99중량%, 바람직하게는 0.1 내지 70중량%, 보다 바람직하게는 0.1 내지 50중량% 및 약제학적으로 허용가능한 담체 1 내지 99.95중량%, 바람직하게는 30 내지 99.9중량%, 보다 바람직하게는 50 내지 99.9중량%를 포함하고, 모든 퍼센트는 조성물의 총 중량을 기준으로 한다.

[0122] 적합한 용량 수준은 일반적으로 하루에 환자 체중 1kg당 약 0.001 내지 1000mg이고, 단일 또는 복수 용량으로 투여될 수 있다. 다양한 국면에서, 용량 수준은 하루에 약 0.01 내지 약 500mg/kg, 하루에 약 0.1 내지 250mg/kg, 또는 하루에 약 0.05 내지 100mg/kg이다. 적합한 용량 수준은 하루에 약 0.001 내지 1000mg/kg, 하루에 약 0.01 내지 500mg/kg, 하루에 약 0.01 내지 250mg/kg, 하루에 약 0.05 내지 100mg/kg, 또는 하루에 약 0.1 내지 50mg/kg일 수 있다. 이 범위내에서, 용량은 하루에 0.05 내지 0.5, 0.5 내지 5.0 또는 5.0 내지 50mg/kg일 수 있다. 흡입 투여의 경우, 조성물은 치료될 환자의 복용량의 증상적 조절을 위해 유효성분 0.01 내지 1000mg, 특히 유효성분 0.01, 0.1, 1.0, 5.0, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400, 500, 600, 750, 800, 900 및 1000mg을 함유하는 미분된 또는 흡입 조성물로 제공된다. 다형체는 1일 1 내지 4 회의 섭생으로, 예를 들면, 1일 1회 또는 2회 투여될 수 있다. 이 투여 섭생은 최적의 치료 반응을 제공하도록 조정할 수 있다.

[0123] 단위 용량은 1일 1회 이상, 예를 들면, 하루에 2, 3, 4, 5 또는 6회 투여할 수 있다. 다양한 국면에서, 이러한 단위 용량은 70kg 성인 인간의 총 투여량이 투여당 피실험자의 체중 1kg당 0.001 내지 약 15mg의 범위내이도록 하루에 1회 또는 2회 투여할 수 있다. 추가의 국면에서, 투여량은 투여당 피실험자의 체중 1kg당 0.01 내지 약 1.5mg이고, 이러한 요법은 수 주 또는 수 개월 동안, 일부 경우에는 수 년으로 연장할 수 있다. 그러나, 임의의 특정 피실험자를 위한 구체적인 용량 수준은 당해 영역의 숙련자에 의해 충분히 이해되는 바와 같이, 사용되는 특정 다형체의 활성; 치료될 개체의 연령, 체중, 일반적 건강, 성별 및 식이; 투여 시간 및 경로; 배출 속도; 이미 투여된 기타 약물; 및 치료를 경험하는 특정 질환의 중증도를 포함하는 각종 인자에 좌우되는 것으로 이해된다.

[0124] 당해 기술 분야의 숙련자에게 자명한 바와 같이 일부 경우에 이러한 범위 외의 투여량을 사용하는 것이 필요할 수 있다. 추가로, 임상의 또는 치료하는 의사는 개별적인 환자 반응과 함께 치료를 어떻게 그리고 언제 개시하고 중단하고, 조정하거나 중絶시킬지 안다고 주시된다.

[0125] 본 발명은 추가로 인간을 포함하는 동물에서 하나 이상의 개시된 다형체, 생성물, 또는 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제를 포함하는 조성물을 배합함을 포함하는, 파라믹소바이러스에 의한 감염과 관련된 질환을 치료하기 위한 약물의 제조방법에 관한 것이다. 따라서, 하나의 국면에서, 본 발명은 적어도 하나의 개시된 다형체 또는 적어도 하나의 개시된 생성물을 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 배합함을 포함하는 약물의 제조방법에 관한 것이다.

[0126] 개시된 약제학적 조성물은 상기한 병리학적 상태를 치료하는데 통상적으로 적용되는 기타 치료학적 활성 다형체를 추가로 포함할 수 있다.

[0127] 하나의 국면에서, 본 발명은 개시된 다형체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 즉, 치료학적 유효량

의 적어도 하나의 개시된 다형체 또는 개시된 방법의 적어도 하나의 생성물 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 제공될 수 있다.

[0128] 특정 국면에서, 개시된 약제학적 조성물은 유효성분으로서 개시된 다형체, 약제학적으로 허용가능한 담체 및, 임의로 기타 치료 성분 또는 보조제를 포함한다. 본 조성물은, 임의의 제시된 경우에 가장 적합한 경로가 특별한 숙주, 및 유효성분이 투여되는 질환의 특성 및 중증도에 따라 좌우되지만, 경구, 흡입, 직장, 국소 및 비경구(피하, 근육내 및 정맥내 포함) 투여에 적합한 것들을 포함한다. 약제학적 조성물은 편리하게는 단위 투여 형태로 제공될 수 있고, 약학 분야에 익히 공지된 임의의 방법으로 제조될 수 있다.

[0129] 다양한 국면에서, 본 발명은 또한 약제학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제 및, 유효성분으로서, 치료학적 유효량의 개시된 다형체, 개시된 제조방법의 생성물, 용매화물, 또는 이의 수화물을 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 추가의 국면에서, 개시된 다형체, 개시된 제조방법의 생성물, 용매화물, 이의 수화물은 투여 목적을 위한 각종 약제학적 형태로 제형화할 수 있다.

[0130] 실제로, 본 발명의 다형체는 유효성분으로서 통상적인 약제 배합 기술에 따라 약제학적 담체와 긴밀한 혼합물(intimate admixture)로 배합할 수 있다. 담체는, 예를 들면, 경구, 흡입 또는 비경구(정맥내 포함) 투여를 위한 목적인 제제 형태에 좌우되는 광범위한 종류의 형태를 취할 수 있다. 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 경구 투여용으로 적합한 개별적 단위, 예를 들면, 소정량의 유효성분을 각각 함유하는 캡슐, 교감(cachet) 또는 정제로서 제공될 수 있다. 또한, 조성물은 분말, 과립, 입자, 용액, 수성 액체 중의 부유, 비수성 액체, 수중 유 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전으로서 제공될 수 있다. 조성물은 흡입 방법 및 장치를 통해 투여하기 위해 제형화될 수 있다. 상기 설정된 통상적인 투여 형태 이외에, 본 발명의 다형체는 또한 조절 방출 수단 및/또는 전달 장치로 투여될 수 있다. 상기 조성물은 임의의 약학 방법으로 제조될 수 있다. 일반적으로, 이러한 방법은 유효성분을 하나 이상의 필요 성분을 구성하는 담체와 혼합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 조성물은 유효성분을 액체 담체 또는 미분된 고체 담체 또는 둘 다와 균일하고 긴밀하게 혼합함으로써 제조된다. 이어서, 생성물을 목적하는 체제로 편리하게 성형할 수 있다.

[0131] 상기한 약제학적 조성물을 투여량의 투여 용이성 및 균일성을 위해 단위 투여 형태로 제형화하는 것이 특히 유리하다. 본원에 사용된 단위 투여 형태는 단위 투여량으로서 적합한 물리적으로 별개의 단위를 의미하고, 각 단위는 필요한 약제학적 담체와 관련하여 목적하는 치료 효과를 생성하기 위해 계산된 소정량의 유효성분을 함유한다. 이러한 단위 투여 형태의 예는 정제(새김된 또는 코팅된 정제 포함), 캡슐, 알약, 분말 패킷, 웨이퍼, 좌제, 주사가능 용액, 계량 흡입제 또는 현탁액 등 및 이의 분리된 배량(segregated multiple)이다.

[0132] 따라서, 본 발명의 약제학적 조성물은 약제학적으로 허용가능한 담체 및 본원에서 기술된 다형체를 포함할 수 있다. 본 발명의 다형체는 또한 하나 이상의 기타 치료학적 활성 화합물과 함께 약제학적 조성물에 포함될 수 있다.

[0133] 사용된 약제학적 담체는, 예를 들면, 고체, 액체 또는 기체일 수 있다. 고체 담체의 예는 락토스, 백토, 수크로스, 탈크, 젤라틴, 한천, 펙틴, 아카시아, 마그네슘 스테아레이트 및 스테아르산을 포함한다. 액체 담체의 예는 당 시럽, 땅콩 오일, 올리브 오일 및 물이다. 기체 담체의 예는 이산화탄소 및 질소를 포함한다. 특히, 본 장치 및 방법의 상기한 구현예 및 특히 "바람직한" 구현예는 단지 가능한 실시예이고, 단지 본 명세서의 원리의 명확한 이해를 위해 기술된다고 강조되어야 한다. 모든 이러한 및 기타 상기 변경 및 변형은 본 명세서의 범위내에서 본원에 포함되고, 이하 특허청구범위에 의해 보호되는 것으로 의도된다. 따라서, 명세서의 범위는 첨부된 특허청구범위에 기술된 것 이외에는 국한되는 것으로 의도되지 않는다.

[0134] 다음 특정 실시예는 그것이 흡입기를 사용하는 치료 방법에 적용될 때 본 발명을 예시한다. 절차의 최소 변형을 포함하는 기타 실시예는 당해 기술 분야의 숙련자에게 자명하고, 본 발명은 이러한 특정의 예시된 실시예로 한정되지 않는다고 이해된다.

[0135] 실시예

[0136] P-2 및 P-3 결정 형태의 결정화 공정 개발

[0137] 일반

[0138] 실험은 결정화 공간(특히, 용매 조성물 및 냉각 속도)을 정의하기 위해 실시했고, 가장 중요한 공정 관련 결정

형태 P-2 수화물, P-3 에탄올레이트 및 P-3 이수화물이 조절가능한 방식으로 생성될 수 있음을 증명했다.

실시예 1

[0139]

P-3 재결정화/정제[파일럿 배치(pilot batch)의 예]: 540mg의 MDT-637(순도 약 96.5%를 갖는 P-3 에탄올레이트 출발 물질)을 13.5mL의 뜨거운 아세톤에 $55 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 현탁시켰다. 생성 혼합물을 물(4.4mL)로 $55 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 희석시켜 투명한 용액을 수득했다. 용액을 연속 교반하면서 18mL의 무수 에탄올에 서서히 첨가했다. 투명한 용액을 실온으로 자연적으로 냉각시키면서 교반시키고, 약 3시간 동안 교반시켰다. 핵형성은 느렸지만, 다량의 침전물이 실온 교반 과정 동안 형성되었다. 고체는 여과하여 수집하고, 무수 에탄올($3 \times 1\text{mL}$)로 깔때기 상에 세척했다. 수집된 생성물을 $55 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 진공 건조시켜 400mg(74%)을 수득했다, HPLC: (99.3 A%), DSC: (개시 256.58°C /피크 262.70°C), ^1H NMR: 잔류 에탄올을 갖는 구조와 일치. PXRD: 수득된 P-3 에탄올레이트를 형성한다. 생성물은 물로 세척하고, 칼 피셔(Karl Fischer: KF) 분석에 따라 P-3 이수화물로의 전환(6.8%) 및 ^1H NMR에 의한 에탄올의 부재를 나타냈다.

실시예 2

[0140]

P-2 수화물[재결정화/정제, 데모 배치(demo batch)]: MDT-637 70.5g(순도 약 96.5%를 갖는 P-3 에탄올레이트 출발 물질)을 $55 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 1,763mL의 아세톤에 현탁시켰다. 혼합물은 첨가 동안 온도를 $55 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 유지하면서 물(571mL)로 희석시켰다. 생성 혼합물을 약 15분 동안 $55 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 교반시켰다. 열을 제거하고, 혼합물을 실온까지 자연적으로 냉각시키고, 밤새 교반시켰다. 침전된 고체를 여과하여 수집하고, 아세톤/물($3 \times 150\text{mL}$)의 1:1 혼합물로 깔때기 상에서 세척했다. 수집된 고체는 $55 \pm 5^\circ\text{C}$ 에서 진공 건조시켜 55.7g(79%) 생성물을 수득했다. ^1H NMR: 잔류 에탄올 또는 아세톤의 흔적이 없는 구조 P-2와 일치, HPLC: (99.4 A%), KF: (1.2%).

실시예 3

[0141]

P-3 에탄올레이트 결정 형태(a)에 대한 결정화 공간의 정의: 출발 P-3 패턴 에탄올레이트를 수성-아세톤/에탄올(사용된 에탄올의 원래 용적/수성-아세톤(0.82v EtOH: 1v 수성-아세톤)로부터 재결정화하였다. 실온(R.T)에서 24시간 동안 평형화시켰다. 0 내지 5°C 로 적어도 8시간 동안 냉각시켰다. 패턴 P-3를 갖는 물질이 수득되었다.

실시예 4

[0142]

P-3 에탄올레이트 결정 형태 ce (b)에 대한 결정화 공간의 정의: 출발 P-3 패턴 에탄올레이트를 수성-아세톤/에탄올(실시예 3과 비교하여 20% 과량의 에탄올)로부터 재결정화했다. (1.15v EtOH: 1v 수성-아세톤). 실온에서 24시간 동안 평형화시켰다. 0 내지 5°C 로 적어도 8시간 동안 냉각시켰다. 패턴 P-3을 갖는 물질이 수득되었다.

실시예 5

[0143]

P-3 에탄올레이트 결정 형태(c)에 대한 결정화 공간의 정의: 출발 P-3 패턴 에탄올레이트는 수성-아세톤/에탄올(실시예 3에서보다 20% 미만 에탄올)로부터 재결정화하였다. (0.5v EtOH: 1v 수성-아세톤). 실온에서 24시간 동안 평형화시켰다. 0 내지 5°C 로 적어도 8시간 동안 냉각시켰다. 패턴 P-3을 갖는 물질이 수득되었다.

실시예 6

[0144]

P-3 에탄올레이트 결정 형태(d)에 대한 결정화 공간의 정의: 출발 P-3 패턴 에탄올레이트는 수성 아세톤/에탄올

/물로부터 재결정화하였다: [1v 수성-아세톤: 1.7v (1:1 에탄올/물)]. 실온에서 24시간 동안 평형화시켰다. 0 내지 5℃로 적어도 8시간 동안 냉각시켰다. 패턴 P-2 무수 형태를 갖는 물질이 수득되었다.

실시예 7

- [0145] P-3 에탄올레이트 결정 형태(e)에 대한 결정화 공간의 정의: 출발 P-3 패턴 에탄올레이트는 수성-아세톤/에탄올 [사용된 에탄올의 원래 용적/수성 아세톤(0.82v EtOH: 1v 수성-아세톤)]로부터 재결정화시켰다. 뜨거운 수성 아세톤 용액을 차가운(0 내지 5℃) 에탄올에 첨가하고, 생성 혼합물을 0 내지 5℃로 추가로 냉각시키고, 대략 8 시간 동안 0 내지 5℃에서 평형화시켰다. 패턴 P-3(낮은 결정화도)을 갖는 부분 무정형 물질이 수득되었다.

실시예 8

- [0146] P-3 에탄올레이트 결정 형태(f)에 대한 결정화 공간의 정의: 출발 P-3 패턴 에탄올레이트는 수성-아세톤/에탄올 [사용된 에탄올의 원래 용적/수성-아세톤(0.82v EtOH: 1v 수성 아세톤)]로부터 재결정화시켰다. 뜨거운 수성-아세톤 용액을 뜨거운(55±5℃) 에탄올에 첨가하고, 생성 혼합물을 약 0.2℃/분의 속도로 0 내지 5℃까지 서서히 냉각시키고, 대략 8시간 동안 0 내지 5℃에서 평형화시켰다. 패턴 P-3을 갖는 물질이 수득되었다. 따라서, 실시예 1 내지 8은, P-3 패턴 에탄올레이트의 생성이 충분한 양의 에탄올 함량(33% v/v 에탄올로 감소)로 조절될 수 있음을 나타낸다. 그러나, 과량의 물(실시예 6)은 결정화된 P-2 물질을 유도했다. 또한, 매우 신속한 냉각 결정화는 낮은 결정화도 생성물(실시예 7)을 유도할 수 있다.

실시예 9

- [0147] 수성 에탄올에서의 상이한 API 형태의 평형 용해도: 이 용해도는 슬러리 평형 및 HPLC에 의한 용액 농도 측정을 사용하여 P-2 및 P-3 결정 형태에 대해 측정했다. 하기 용해도가 실온에서 75/25% v/v 에탄올/물에서 관찰되었다: P-3 에탄올레이트: 239.9µg/mL; P-2 수화물: 416.5µg/mL. 이들 데이터는, P-3 에탄올레이트가 적어도 가용성이고, 따라서 에탄올/물 혼합물에서 P-2보다 더 안정한 형태라는 것을 나타낸다. 결과적으로, P-3 에탄올레이트에 대한 재현가능한 결정화 공정은 열역학적으로 조절된 결정화 공정을 사용하여 달성될 수 있다.

실시예 10

- [0148] NMP 용액으로부터 P-2 이수화물의 침전: 594.7mg의 API는 교반 및 60℃로 서서히 가열시켜 20mL의 NMP 용매에 용해시켰다. 생성된 저장 용액(stock solution)을 300mL 순수에 첨가하고, 14시간 동안 정치시켰다. 침전물을 물로 세척하고, 40℃에서 건조시켰다. 418mg의 생성물이 수득되었고, 이는 PXRD 분석으로부터 부분 무정형 P-2 이수화물 형태인 것으로 나타났다.

실시예 11

- [0149] DMF 용액으로부터 P-2 무수물의 침전: DMF 용액에 용해된 8% w/v의 API는 교반 및 60℃로 서서히 가열시킴으로써 제조했다. 5mL의 이 저장 용액을 170mL 메탄올 함량에 첨가했다. 느린 침전이 2시간 동안 관찰되었다. 침전물을 메탄올로 세척하고, 40℃에서 건조시켰다. 260mg의 생성물이 수득되었고, 이는 PXRD 분석으로부터 P-2 무수 형태와 일치하는 구조를 나타냈다.

- [0150] 기타 형태 및 조성물의 침전

실시예 12

- [0151] DMF 용액으로부터 P-4 물질의 침전: 300mg의 API는 교반 및 60℃로 서서히 가열시킴으로써 5mL의 DMF 용매에 용해시켰다. 생성된 저장 용액을 50mL 개방 비이커에 넣어 실온에서 4일 동안 서서히 증발시켰다. 침전물

(166mg)을 수집하고, PXRD를 사용하여 분석했다. 생성물은 P-4 패턴으로 확인되었고, 이의 패턴이 증발, 냉각 또는 DMF를 사용한 항응매 침전 동안 단지 반복되기 때문에 DMF 용매화물 형태인 것으로 구성되었다.

실시예 13

[0152]

DMF 용액으로부터 P-6 물질의 침전: DMF에 용해된 5mL의 8% w/v API 저장 용액을 75mL의 MTBE 항응매에 첨가했다. 신속한 침전이 관찰되었다. 침전물을 MTBE로 세척하고, 40°C에서 건조시켰다. 264mg의 생성물이 수득되었고, 이는 PXRD 분석에 의해 P-6 패턴으로 확인된 구조를 나타냈다.

실시예 14

[0153]

P-7 물질의 침전: NMP에 용해된 10mL의 4% w/v API 저장 용액을 75mL의 사이클로헥산에 첨가했다. 수시간 동안 어떠한 침전도 관찰되지 않았고, 용매 상 분리가 발생했다. 따라서, 100 mL의 물을 첨가하고, 3원 혼합물을 20 분 동안 교반시키고, 14시간 동안 평형화되도록 정치시켰다. 침전물을 물로 세척하고, 40°C에서 건조시켰다. 380mg의 생성물이 수득되었고, 이는 PXRD 분석에 의해 P-7 패턴으로 확인된 구조를 나타냈다.

실시예 15

[0154]

P-8 물질의 침전: DMSO에 용해된 5mL의 8% w/v API 저장 용액을 100mL의 물에 첨가했다. 신속한 침전이 관찰되었다. 침전물을 물로 세척하고, 40°C에서 건조시켰다. 308mg의 생성물이 수득되었고, 이는 PXRD 분석에 의해 P-8 패턴으로 확인된 구조를 나타냈다.

실시예 16

[0155]

무정형 물질의 침전: 100mg의 API를 3mL의 뜨거운 아세톤에 55±5°C에서 현탁시켰다. 생성된 혼합물을 물(0.7mL)로 55±5°C에서 희석시켜 투명한 용액을 수득했다. 용액을 60°C로 가열된 유리 플레이트 상에서 캐스트(cast)했다. 수득된 60mg의 생성물은, PXRD로 분석하는 경우, 명확한 회절 피크를 나타내지 않았고, 무정형 구조로 확인되었다.

실시예 17

[0156]

부형제와 API의 공침전: 100mg의 API를 13.5mL의 뜨거운 아세톤에 55±5°C에서 현탁시켰다. 생성된 혼합물을 물(4.4mL)로 55±5°C에서 희석시켜 투명한 용액을 수득했다. 500mg의 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스 아세테이트 석시네이트(hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate: HPMCAS)를 동일한 용액에 용해시켰다. 용액을 60°C로 가열된 유리 플레이트 상에서 캐스트했다. 수득된 420mg의 생성물은, PXRD로 분석하는 경우, 명확한 API 회절 피크를 나타내지 않았고, HPMCAS 중합체 매트릭스에서의 API의 무정형 분산물로 확인되었다.

[0157]

P2 및 P-3 결정 형태의 평형 용해도 및 열역학적 안정성

실시예 18

[0158]

도 23은 아세토니트릴-물 50/50 v/v 용액에서의 P2, P3 형태 및 이들의 혼합물에 대한 시간의 함수로서 25°C에서 교반 현탁액에서의 약물 농도의 용해도 연구의 결과를 나타낸다. 이는 25°C에서 P-3과 비교하여 P-2가 약 40% 더 낮은 용해도를 나타냈다. 형태: P-3(대략 75% w/w) 및 P-2(대략 25% w/w)의 혼합물은 간헐적 용해도를 나타냈다. 시간의 함수로서, P-3 및 P-3 + P-2 물질 둘 다에 대한 용해도의 명백한 감소가 있었다. 이들 데이터는 P-2의 보다 낮은 용해도, 보다 큰 열역학적 안정성, 및 소정 온도에서 P-3 형태가 보다 낮은 가용성 P-2 형태로 전환되는 것을 나타낸다.

실시예 19

[0159] 25℃에서 50/50 아세토니트릴/물 혼합물에서 P-2 및 P-3 결정 형태 사이의 10일에 걸친 경쟁 슬러리 안정성 연구는, PXRD 정량적 상 분석(다중 피크 비율의 평가에 기초)을 사용하여 측정한 바, P-3이 P-2로 전환하는 것을 나타냈다. P-2 수화물에 대한 슬러리 조성물은 50%(0일)로부터 77%(4일), 85%(10일)로 변화했다. 이 용매 시스템에서 상응하는 용해도는 190μg/mL(P-2) 및 310μg/mL(P-3)인 것으로 밝혀졌다. 따라서, P-2 수화물이 소정 온도에서 보다 더 열역학적으로 안정하다.

실시예 20

[0160] 6개의 공지된 상(P-2, P-3, P-4, P-6, P-7 및 P-8)의 동일한 분말 혼합물 50mg을 각각 25℃에서 12일에 걸쳐 75/25 아세톤-물 용매(50mL)에서 교반시켰다. PXRD 분석은 전환된 모든 형태가 P-2 수화물로 전환하는 것을 나타냈고, 이는 이들 조건에서 가장 열역학적으로 안정한 것으로 나타난다.

실시예 21

[0161] 모의 폐 유체는 문헌[참조: Moss 등의 Health Physics 1979, v36, 447-448]에 기재된 방법에 따라 제조했다. 모의 폐 유체(pH 7.4)의 조성은 표 12에 제시되어 있다.

표 12

화합물질		농도(g/L)
염화마그네슘	MgCl ₂ · 6H ₂ O	0.2033
염화나트륨	NaCl	6.0193
염화칼륨	KCl	0.2982
인산수소나트륨	Na ₂ HPO ₄ · 12H ₂ O	0.3582
황산나트륨	Na ₂ SO ₄	0.0710
염화칼슘	CaCl ₂ · 2H ₂ O	0.3676
아세트산나트륨	CH ₃ COONa · 3H ₂ O	0.9526
중탄산나트륨	NaHCO ₃	2.6043
구연산나트륨	Na ₃ H ₅ C ₆ O ₇ · 2H ₂ O	0.0970

[0163] 수용액에 용해된 0.1% DPPC는 문헌[참조: Marques 등의 Dissolution Technologies, 2011년 8월]에 공개된 절차에 따라 제조했다. 0.02% DPPC로 개질된 SLF 용액은 0.1% DPPC 용액을 SLF로 희석시켜 제조했다. SLF 및 0.02% DPPC로 개질된 SLF의 제조 절차에 대한 세부사항을 위해서는 NB1181P59-60을 참조한다. 2종류의 DPPC가 연구에 사용되었다. 수소화된 DPPC는 리포이드 엘엘씨(Lipoid LLC, USA)에 의해 공급되었고, 비-수소화된 DPPC는 시그마-알드리히(Sigma-Aldrich)(카탈로그 # P0763-1G)에 의해 공급되었다. 0.02% DPPC로 개질된 SLF는 탁한/유백색 현탁액인 것으로 나타났고, 이는 미셀 및/또는 에멀전의 형성을 나타냈다. 탁한 용액으로부터 고체 약물 물질을 분리하기 위해, 투석 튜브(시그마-알드리히 카탈로그 # D9277-100FT)가 사용되었다. 0.02% DPPC로 개질된 SLF에서의 약물 물질의 포화 용액을 제조하고, 투석 튜브(~10mL 용적)로 조심스럽게 전송했다. 이어서, 튜브를 0.02% 수소화된 DPPC 또는 0.02% DPPC로 개질된 약 100mL의 SLF로 충전된 용기에 넣었다. 작업 병은 0.02% 수소화된 DPPC를 갖는 SLF에 대한 연구에서 용기로서 사용되었다. 그러나, 투석 튜브는 보다 적은 회전/뒤틀림과 함께 결정화 접시에서 보다 양호하게 레이-아웃을 갖는 것으로 나중에 결정되었다. 따라서, 결정화 접시는 0.02% DPPC를 갖는 SLF의 연구에서 용기로서 사용되었다. 약물 물질 각각의 묶(1ot)의 경우, 3개 샘플이 설정되고, 37℃로 유지된 글로브 박스[코이 랩스(Coy Labs)에 의해 공급]에 넣었다. 샘플은 상대적으로 저속으로 이후에 작동되는 회전증발기 상에 놓았다. 샘플은 HPLC 분석을 위해 상이한 시점에서 취했다. HPLC 분

석을 위한 샘플 제조 절차는 0.02% 수소화된 DPPC 또는 0.02% DPPC로 개질된 SLF에서의 샘플을 위해 개발되었다. 샘플 용액을 에탄올에 의해 1:3 비율로 희석시켰다. 희석후 약 1시간 후에, HPLC 분석을 위해 여과했다. 유리 용적 피펫을 사용하고, 문제를 해결했다. 결과는 도 18에 제시되어 있다.

화학적 및 제형화 안정성

실시예 22

강제 분해 실험은 7일 동안 120°C에서 밀봉된 유리 병에 P-2 수화물 및 P-3 이수화물 물질의 고체 샘플을 넣는 것으로 구성되었다. 하기 결과가 수득되었다: (a) P-3 샘플: 98.7%에서 93.3%로 감소된 API, 대조군 샘플의 6개 피크 대 스트레스 샘플(stressed sample)의 16개 피크, (b) P-2 샘플: 99.2%에서 99.1%로 감소된 MDT-637; 대조군의 4개 피크 대 스트레스 샘플의 5개 피크. 데이터는 표 13에 제시되어 있다. 배치(batche) P224-135-2는 P-2 수화물에 상응하고, 224-163-1은 P-3 이수화물에 상응한다. 따라서, P-2 형태는 P-3 이수화물보다 가속 고체-상태 화학적 분해에 대해 보다 안정한 형태인 것으로 나타났다.

표 13

불순물/분해 생성물 →	A	B	C	D	E	F	G	H	MDT- 637	I	J	K	L	M	N	O	P	Q	총 Imp/Deg	총 개
RT (분) →	1.18	2.08	2.79	3.16	9.29	10.51	12.23	13.79	16.05	17.44	18.71	19.11	20.07	20.93	21.35	22.84	23.68	26.02	NA	NA
상대 RT →	0.07	0.13	0.17	0.20	0.58	0.66	0.76	0.86	NA	1.09	1.17	1.19	1.25	1.30	1.33	1.42	1.48	1.62	NA	NA
샘플 명칭	면적 %																			
P224-163-1 CTRL	0.09	-	-	-	-	-	-	0.54	98.70	0.24	0.05	0.16	0.08	-	-	-	-	-	1.16	99.9
P224-163-1 120C/7D	0.12	3.60	0.17	0.48	0.25	0.08	0.05	0.43	93.32	0.17	-	0.13	0.06	0.09	0.07	0.37	0.36	0.05	6.49	99.8
P224-135-2 CTRL	0.06	-	-	-	-	-	-	0.36	99.22	0.09	-	0.16	-	-	-	-	-	-	0.67	99.9
P224-135-2 120C/7D	0.07	-	-	-	-	-	-	0.40	99.07	0.07	-	0.16	-	-	-	-	0.06	-	0.76	99.8

실시예 23

미분된 P-3 이수화물 물질을 테플론 라인 캡을 갖는 1.85mL 호박색 병에 저장했다. 25°C/60% RH 및 40°C/75% RH는 상응하게 저장 및 최악 저장 조건을 모의했다. 유리 병에서 API 저장을 위한 12개월 동안의 데이터는 DSC 및 PXRD 분석 둘 다에 따라 형태의 변화가 관찰되지 않았음을 나타냈다.

실시예 24

P-3 이수화물 및 P-2 수화물 물질을 4주 동안 40°C/75% RH에서 거대 개방 유리 병에 넣었다. 결과는 DSC 및 PXRD 분석 둘 다에 의한 형태 변화가 없음을 나타냈다. 허용가능한 화학적 안정성은 표 14에 제시된 바와 같이 두 형태에 대해 관찰되었다.

표 14

특성	P-2	P-3
분석	98.8%	96.7%
Rel Subs	0.68%	0.67%
물	3.5%	5.9%

실시예 25

락토스(6.3% w/w)와 API의 P-3 이수화물 형태의 제형은 39주 동안 밀봉된 유리 병에서 안정성 40°C/75% RH에 놓

아두었다. 샘플 제거 후, 락토스는 정제수에 용해시켜 제거했다. 기준 제형은 또한 수중 형태 전환 가능성을 제거하기 위해 동일한 락토스 추출 절차로 처리했다. 안정성 샘플은 결정 형태의 변화를 나타내지 않았다.

미분화 및 제형화

실시예 26

MDT-637 API의 4개 묶은 2인치 나선형 제트 밀을 사용하여 미분화시켰다. 각 실험으로부터 이용가능한 물질의 대략적 양 및 밀링되지 않은 물질의 초기 입자 크기 분포(particle size distribution: PSD)는 표 15에 열거되어 있다.

표 15

묶	양(g)	$X_{10}(\mu m)^*$	$X_{50}(\mu m)^*$	$X_{90}(\mu m)^*$	XRPD 패턴
P218-75-4	50	0.81	2.77	16.37	P-3/P-2 (주로 P-3)
P224-135-2	50	1.28	10.35	77.40	P-2
P224-131-2	50	1.36	10.61	78.99	P-2
P224-177-1	6	0.92	3.67	19.89	P-3

생성되는 입자 크기 분포(PSD) 백분위수는 미분된 P-2 수화물, P-3 이수화물 및 물리적 혼합물 물질에 대해 표 16에 제시되어 있다.

표 16

묶		$X_{10}(\mu m)$	$X_{50}(\mu m)$	$X_{90}(\mu m)$	샘플 번호	밀링 압력 (psi)
P218-75-4	1차 통과, 50g	0.49	1.16	2.45	I-1	120
	2차 통과, 25g	0.47	1.10	2.20	I-2	120
P224-135-2	25g(초기)	0.59	1.67	4.62	I-3	80
	25g(최종)	0.60	1.73	5.29	I-4	80
P224-131-2	25g(초기), 1차 통과	0.65	1.96	5.58	I-5	80
	25g(초기), 2차 통과	0.62	1.77	5.16	I-7, 재-통과	20
	25g(최종)	0.62	1.80	5.08	I-6	110
P224-177-1	1 통과	0.53	1.19	2.49	I-8	80

보다 높은 밀링 압력에서 P-2 수화물 물질은 P-3 이수화물 물질과 비교하여 보다 큰 입자를 제공했고, 이는 두 물질이 유사한 침상 입자 형상을 나타내기 때문에 P-2 수화물 화합물의 보다 높은 경도에 기인했음이 주목되었다. 두 형태의 미분화는 목적하는 호흡 크기 범위(예: 1 내지 $2\mu m$ 사이의 D_{50} 및 $D_{90}<5\mu m$)에서 PSD를 생성하기 위해 충분히 조절될 수 있다. 또한, 미분화는 결정화도, P-3 이수화물 및 P-2 수화물 형태 둘 다에 대한 상 순도에 영향을 미치지 않았다.

실시예 27

MDT-637 P3의 안전성 및 내성

하기 연구의 목적은 건강한 지원자 및 천식 환자에서 단일 및 다중 용량의 MDT-637 P3의 안전성, 내성, 국소 및 전신 약물동태를 평가하기 위한 것이었다.

제 1상 연구에서, 마이크로도즈 흡입기(MicroDose Inhaler)[능동, 전자 DPI(active, electronic DPI)] 등의 흡입기는 성인 1회 환기 호흡과 동시에 약물 에어로졸화가 이루어지도록 개발되었고, 밸브 에어로졸 마스크에 적

합하도록 적용했다(도 24). 요약하면, 마이크로도즈 흡입기 작동은 전달할 때까지 보호 블리스터에 함유된 약물 분말을 포함한다. 블리스터는 외부 천공되고, 마이크로도즈 흡입기 내에 압전 진동자와 접촉시켜 배치하였다. 환자가 흡입할 때, 기류 센서는, 분말의 입자를 해응집(deaggregate)하기 위해 에너지를 제공하고 이들을 흡입 기류로 에어로졸화하여 동시 전달을 제공하는 피에조(piezo)를 자동적으로 작동시킨다. 마이크로도즈 흡입기는 압력 강하에 의해 작동되고, 0.1 내지 2.0초, 바람직하게는 0.1초 범위의 소정 기간, 초기의 각각의 흡입 사이클 동안 및 16회의 연속 호흡 동안의 일련의 짧은 에어로졸 파열을 생성하기 위해 프로그래밍되었다. 연구는 다음과 같이 수행했다:

- [0180] 연구 1: 건강한 지원자에서 흡입된 MDT-637의 안전성, 내성 및 약물동태를 평가하기 위한 무작위, 이중 맹검, 위약 조절된, 단일 점증 용량(Single Ascending Dose: SAD) 연구(SAD 시험)
- [0181] 연구 목적: 연구 1의 목적은, "1초간 노력성 호기량"(Forced Expiratory Volume in the First Second: FEV₁)에 대한 효과를 포함하여 안전하고 충분히 허용되는 MDT-637 P3의 흡입 용량 범위를 측정하는 것이었다. 추가의 목적은 MDT-637 P3의 전신 흡수 속도 및 정도 및 비내 흡입후 트로프(trough) 비내 세척 MDT-637 P3 약물 농도를 결정하는 것이었다.
- [0182] 연구 설계: 단일-센터, 이중 맹검, 무작위, 위약 조절된 순차 그룹
- [0183] 각각의 피실험자는 하기 열거된 MDT-637 P3(또는 위약)의 비내 흡입 용량(들)을 받았다[하루 동안 1일 1회 또는 1일 3회(Three Times Daily: TID)]. 연구는 3회 방문: 방문 1(스크리닝), 방문 2(투약) 및 방문 3(후속 조치)으로 구성되었고; 피실험자는 방문 2 및 3 사이에 임상으로부터 휴식했다. 방문 1에서 모든 포함 기준을 충족시키고 어떠한 제외 기준(표 17, 도 27)도 충족시키지 않는 피실험자는 스크리닝의 14일 이내에 방문 2를 위해 복귀하는데 적격이다. 피실험자는 투약 전일에 연구 센터에 입원했고, 투약후 적어도 24시간 동안 연구 센터에서 관찰했고, 투약후 7일에 방문 3을 위해 복귀했다.
- [0184] 8명의 피실험자 그룹은 하기 코호트(cohort) 랜덤화 3:1(활성제:위약)의 각각으로 등록했다:

표 17

처리 코호트	처리(안면마스크로부터 배출되는 표적 배출된 용량으로 표시됨)
1	MDT-637, 8 mcg 1일 1회 또는 위약
2	MDT-637, 33 mcg 1일 1회 또는 위약
3	MDT-637, 33 mcg TID 또는 위약
4	MDT-637, 66 mcg 1일 1회 또는 위약
5	MDT-637, 66 mcg TID 또는 위약
6	MDT-637, 132 mcg 1일 3회 또는 위약

- [0186] 연구 약물 및 제형
- [0187] 위약: 흡입 등급 락토스 블렌드[100% RESPITOSE[®] ML003(Princeton, NJ, USA)]
- [0188] 활성제: 흡입 등급 락토스(ML003)와 건조 분말로서 제형화된^{w/w} 미분된 MDT-637 P3
- [0189] 저장도 제형: RESPITOSE[®] ML003에서의 0.63%^{w/w} MDT-637, 고강도 제형: RESPITOSE[®] ML003에서의 6.3%^{w/w} MDT-637.
- [0190] 용량 및 투여 경로
- [0191] MDT-637 P3의 용량은, 이전에 흡입된 용액 제형(VP14637 약물 제품으로서 지칭됨)을 사용한 이전 임상 경험에 기초할 뿐만 아니라, 2개 종(species)의 GLP 독성 연구에서 무부작용 수준(no adverse effect level: NOAEL)에 기초하여 결정되었다. 활성제 및 매칭된 위약은 모두 독자의 전달 시스템(마이크로도즈 흡입기)로부터 안면 마스크 흡입에 의해 투여되었다.
- [0192] 각각의 용량 수준에서, 6명의 피실험자는 MDT-637 P3을 받았고, 2명의 피실험자는 매칭된 위약을 받았다. 각각의 코호트로부터 안전성 및 내성 결과에 기초하여, 주임 연구자, 메디컬 모니터 및 MDT는 함께 프로토콜-특이적 용량 점증 법칙에 기초한 후속 용량 수준을 진행시킬지의 여부를 결정했다. 적어도 7일(후속 용량 그룹에서 방문 2 투약일 사이)은 연속 투약 코호트를 분리했다. 제2 코호트는 이 용량에서 초기 코호트로부터의 발견을 확

인할 필요가 있는 경우에 임의의 용량 수준에서의 연구에 이용가능했다.

[0193] 단일 용량은 아침에 투여했다. TID 용량은 6시간 간격으로 투여할 수 있고, 3회 복용량의 첫번째는 아침에 투여했다.

[0194] 평가

[0195] 1차 종점

[0196] 안전성 및 내성은 다음에 의해 평가했다:

[0197] 방문 1, 2 및 3에서 생명 징후(vital sign)

[0198] 방문 1, 2 및 3에서 신체 검사

[0199] 방문 1(스크리닝), 방문 2 및 방문 3(퇴원)에서 통상의 실험실 검사(혈액학, 임상 화학, 뇨검사)

[0200] 방문 1, 2 및 3에서 ECG

[0201] 방문 1(스크리닝) 및 방문 2에서 평가된 폐활량측정(FEV1), 즉 투약 전후의 비교

[0202] 피실험자가 연구로부터 퇴원할 때까지 연구 약물의 투여로부터 이상 반응 평가

[0203] 2차 종점

[0204] 약물동태 종점(Cmax, Tmax, AUC, T1/2) 및 용량 비례는 방문 2로부터 혈장 샘플의 제한된 수에 기초하여 평가했다.

[0205] 분석

[0206] 인구통계 및 기준선 정보가 제시되고, 치료 순서에 의해 그리고 전체 그룹에 걸쳐 요약되었다. 연구에 등록되고 연구 치료를 제공한 피실험자는, 이들이 연구의 완성 전에 중단하는 경우에 대체되었다(스폰서의 재량으로). 이상 반응/유해 사례(adverse event/adverse experience: AE)가 치료에 무관한 것으로 결정되지 않는 한, 피실험자들이 AE에 2차적인 연구로부터 중단되는 경우, 피실험자는 대체되지 않았다.

[0207] 안전성 및 내성은 연구 약물 투여 후에 신체 검사, 심전도(ECG)(QTc 간격으로), 실험실 시험(뇨검사, 혈액학, 화학), 폐활량측정 및 이상 반응의 평가에 기초하여 평가했다.

[0208] 약물동태 변수(Cmax, Tmax, AUC, T1/2)는 방문 2에서 취한 혈액 샘플에 기초하여 평가했다.

[0209] 연구 2: 10일 동안 건강한 지원자에게 투여된 흡입된 MDT-637(P3)의 안전성, 내성 및 약물동태를 평가하기 위한 무작위, 이중 맹검, 위약 조절된 연구[다중 점증 용량(Multiple Ascending Dose): MAD 시험]

[0210] 연구 목적: 연구 2의 목적은 RSV 감염을 갖는 환자를 위해 개발된 MDT-637 P3의 다양한 반복된 흡입 용량의 내성 및 안전성을 평가하기 위한 것이었다. 연구 2의 제2 목적은 10일의 투약에 걸쳐 MDT-637 P3의 전신 흡수의 속도와 정도 그리고 비내 점막 MDT-637 P3 약물 농도를 측정하기 위한 것이었다.

[0211] 연구 설계: 단일-센터, 이중 맹검, 무작위, 위약 조절된 순차 그룹

[0212] 피실험자는 12명 대상체의 코호트에 등록되었다. 각각의 코호트 내에서, 9명의 피실험자는 비내 흡입 용량(들)의 MDT-637 P3을 받았고, 3명의 피실험자는 매칭 위약을 받았다. 연구는 3회 방문: 방문 1(스크리닝), 방문 2(투약), 방문 3(후속 조치)으로 이루어졌고, 피실험자는 약물동태(PK) 샘플링, 폐활량 검사 및 안전성 평가를 위해 연구 현장에 잔류시켰다. 모든 포함 기준을 충족시키고 어떠한 제외 기준(표 18, 도 28)도 충족시키지 않는 피실험자는 이 연구에 적격이다. 1일은 투약 1일차이고, 10일은 투약 최종일이고, 이후 피실험자는 PK 샘플링 및 폐활량 검사를 위해 최종 투약 후에 24시간 동안 연구 현장에 잔류시켰다. 방문 3은 후속 조치 방문이고, 최종 투약후 7 내지 10일이다. 코호트는 다음과 같이 투여했다:

표 18

처리 코호트	처리(안면마스크로부터 배출되는 표적 방출 용량으로서 표시됨)
1	MDT-637 P3, 66 mcg 1일 2회(BID) 또는 위약

[0213]

2	MDT-637 P3, 66 mcg 1일 3회(TID) 또는 위약
3	MDT-637 P3, 132 mcg TID 또는 위약

[0214]

연구 약물 및 제형

[0215]

위약: 활성 임상 블렌드(100% RESPITOSE[®] ML003)와 동일한 방식으로 처리된 흡입 등급 락토스

[0216]

활성제: 흡입 등급 락토스(RESPITOSE[®] ML003)와 건조 분말로서 6.3%^{w/w}에서 제형화된 미분된 MDT-637 P3

[0217]

용량 및 투여 경로

[0218]

MDT-637의 용량은 연구 1(상기)에서 이전 임상 경험에 기초할 뿐만 아니라 GLP 독성 연구에서 NOAEL에 기초하여 결정되었다. 활성제 및 매칭 위약 둘 다는 마이크로도즈 흡입기 장치를 사용하여 안면마스크를 통해 투여되었다.

[0219]

각각의 용량 수준에서, 9명의 피실험자는 MDT-637 P3을 받았고, 3명의 피실험자는 매칭 위약을 받았다. 각 코호트로부터의 안전성 및 내성 결과에 기초하여, 주임 연구자, 메디컬 모니터 및 스폰서(MDT)는 함께 프로토콜-특이적 용량 점증 범칙에 근거하여 다음의 용량 수준으로 진행시킬지의 여부를 결정했다. 연구 1에서 코호트 5(66mcg TID)로부터 코호트 6까지의 용량 점증은 본 연구에서 코호트 1의 개시를 위해 필요로 했다. 적어도 7일은, 모든 안전성 데이터의 검토 및 용량 점증으로 이루어진 결정 후에, 후속 용량 코호트에서 투약 개시로부터 소정 코호트에 대해 최종 용량(즉, 제 10일차)을 분리했다. 제2 코호트는, 당해 용량에서 초기 코호트로부터의 발견을 확인할 필요가 있는 경우에 임의의 용량 수준에서 연구될 수 있다.

[0220]

1일 2회(BID) 및 1일 3회(TID)에 대한 1차 용량은 각각의 투약일에 대략 07:00 시간에 개시하는 아침에 투여했다. 각각의 투약일에 BID 용량은 12시간 간격으로 투여했고, TID 용량은 6시간 간격으로 투여했다.

[0221]

평가

[0222]

1차 종점

[0223]

안전성 및 내성은 다음에 의해 평가했다:

[0224]

생명 징후(혈압, 심박수, 온도 및 호흡 속도) 및 방문 2 및 3에서 맥박산소측정(pulse oximetry)

[0225]

방문 2 및 3에서 신체 검사

[0226]

방문 2 및 3에서 통상의 실험실 시험(혈액학, 임상 화학, 뇨검사).

[0227]

방문 2 및 3에서 ECG

[0228]

방문 2 및 3에서 폐활량 검사

[0229]

피실험자가 연구로부터 퇴원할 때까지 연구 약물의 투여로부터 이상 반응 평가

[0230]

제2 종점

[0231]

약물동태 종점(C_{max}, T_{max}, AUC, T_{1/2}) 및 용량 비례는 제 1일차에 최초 용량 및 제 10일차에 최종 용량 후에 제한된 수의 혈장 샘플에 기초하여 평가했다.

[0232]

MDT-637 P3 농도에 대한 트로프 혈장 샘플은 제 2일, 제 5일 및 제 10일차에 제 1차 1일 용량전 30분 이내에 수득했다.

[0233]

MDT-637 농도는 제 6일차에 투약전 및 투약후 15분 그리고 최종 투약(제 11일차)후 24시간에서 비내 세척 샘플로부터 측정했다.

[0234]

분석

[0235]

인구통계 및 기준선 정보는 제시되고, 치료 순서에 의해 그리고 전체 그룹에 걸쳐 요약되었다.

[0236]

연구에 등록되고 연구 치료를 제공한 피실험자는, 그들이 연구의 완성 전에 중단하는 경우에 대체되었다(스폰서

의 재량으로). AE가 치료와 무관한 것으로 결정되지 않는 한, 이들이 AE에 2차적인 연구로부터 중단되는 경우, 피실험자는 대체되지 않았다.

[0237] 안전성 및 내성은 연구 약물 투여 후에 신체 검사, ECG, 실험실 시험(노검사, 혈액학, 화학), 폐활량 검사 및 이상 반응 평가에 기반하여 평가했다.

[0238] 약물동태 변수(C_{max}, T_{max}, AUC, T_{1/2})는 최초 투약(제 1일 내지 제 2일차) 및 최종 투약(제 10일 내지 제 11일차) 후에 취한 혈액 샘플에 기초하여 평가했다.

[0239] **연구 3: 간헐적 및 경증 내지 중증도의 지속 천식(천식 시험)을 갖는 피실험자에서 흡입된 MDT-637 P3의 안전성 및 내성을 평가하기 위한 이중 맹검, 무작위, 3 기간 크로스오버(3 Period Crossover), 단일 점증 용량 연구**

[0240] 연구 목적: 연구 3의 주요 목적은, 간헐적, 또는 경증 내지 중증도의 지속성 천식을 갖는 피실험자에 의해 흡입되는 경우, MDT-637 P3의 안전성 및 내성을 평가하기 위한 것이었다. 연구 3의 제2 목적은 건조 분말 흡입 투약 후에 MDT-637의 전신 흡수의 속도 및 정도 및 트로프 비내 세척 MDT-637 약물 농도를 측정하는 것이었다.

[0241] 연구 설계: 단일-센터, 이중 맹검, 3 기간 크로스오버, 점증 용량

[0242] 각각의 피실험자는 연구 동안 3개 분리 일에 투약했다. 각각의 피실험자는 위약의 초기 용량을 받았고(기간 1), 이어서 기간 2에서 단일 용량의 비내 흡입 MDT-637 P3 또는 이중 맹검 위약으로 무작위 할당량을 받았다. 관찰 및 휴식 기간 후, 피실험자는 하기 열거된 바와 같이 하루에 걸쳐 3회 복용량의 연구 약물(MDT-637 P3 또는 위약)을 받기 위해 기간 3으로 복귀했다. 연구는 5회 방문: 방문 1(스크리닝), 방문 2, 3 및 4(투약) 및 방문 5(후속 조치)로 이루어졌고; 피실험자는 방문 3과 4 사이의 6 내지 14일까지 동안 및 방문 4와 5 사이의 7 내지 8일 동안 임상으로부터 휴식시켰다. 방문 1에서 모든 포함 기준을 충족시키고 제외 기준(표 19, 도 29)의 어느 것도 충족시키지 않는 피실험자는 스크리닝의 42일 이내에 방문 2를 위해 복귀하는데 적격이다. 피실험자는 연구 센터에 2회, 방문 2 동안 1회 및 방문 4 동안 다시 입원했다. 방문 5는 안전성 후속 조치(외래 환자) 방문이었다.

[0243] 대략 10명 피실험자의 단일 그룹이 연구에 등록되었다.

표 19

방문	처리(안면마스크로부터 배출되는 표적 방출 용량으로 표시됨)
1	스크리닝
2	위약
3	이중 맹검, 무작위 MDT-637, 66 mcg 또는 위약 1일 1회
4	이중 맹검, 무작위 MDT-637, 132 mcg 또는 위약 TID
5	후속 조치 방문

[0245] 연구 약물 및 제형

[0246] 위약: 흡입 등급 락토스는 활성 임상 블렌드(100% RESPITOSE[®] ML003)와 동일한 방식으로 처리했다.

[0247] 활성제: 흡입 등급 락토스(ML003)와 건조 분말로서 제형화된^{w/w} 미분된 MDT-637 P3

[0248] 용량 및 투여 경로

[0249] MDT-637 P3의 용량은 연구 1(상기)에서 이전 임상 경험에 기초하여 결정되었다. 위약 및 활성제 둘 다는 마이크로도즈 흡입기 장치를 사용하여 안면마스크를 통해 비내 흡입을 위한 건조 분말로서 투여되었다. 방문 2에서, 10명 환자 모두는 1일 1회 위약으로 투약했다. 방문 3에서, 피실험자는 무작위로 할당하여, 8명의 피실험자는 MDT-637 P3를 1일 1회 66mcg로 투약했고, 2명의 피실험자는 이중 맹검 위약을 받았다. 방문 4에서, 피실험자는 다시 랜덤으로 할당하여, 8명의 피실험자는 MDT-637을 TID 132mcg로 투약했고, 2명의 피실험자는 이중 맹검 위약을 받았다.

[0250] 연구 3의 각각의 방문으로부터 안전성 및 내성 그리고 연구 1 및 연구 2로부터 안전성 데이터에 기초하여, 주임 연구자, 메디컬 모니터 및 스폰서[마이크로도즈 테라퓨트(MicroDose Therapeutx: MDTx)]는 함께 프로토콜-특이

적 용량 점증 법칙에 근거하여 다음의 용량 투여로 진행시킬지의 여부를 결정했다. 적어도 7일(방문 3과 방문 4 사이)은 후속 투약 코호트를 분리했다. 제2 코호트는 당해 용량에서의 발견을 확인할 필요가 있는 경우에 임의의 용량 수준에서 연구되었다. 단일 용량은 대략 07:00 시간에서 개시하는 아침에 투여되었다. TID 용량은 6시간 간격으로 투여되었고, 아침에 1일 1회 용량과 대략 동일한 시간에 투여된 제3 용량의 첫번째가 투여되었다.

평가

1차 중점

안전성 및 내성은 다음에 의해 평가했다:

연구로부터 퇴원할 때까지 연구 약물의 투여로부터 이상 반응 평가

방문 2, 3, 4 및 5에서 생명 징후

방문 2, 4 및 5에서 신체 검사

방문 2, 3, 4 및 5에서 통상의 실험실 시험(혈액학, 임상 화학, 뇨검사).

방문 2, 3, 4 및 5에서 ECG

방문 3 및 4에서 폐활량 검사(FEV₁)

제2 중점

약물동태 중점(C_{max}, T_{max}, AUC, T_{1/2})은 방문 4로부터 제한된 수의 혈장 샘플에 기초하여 평가했다.

트로프 MDT-637 P3 농도는 비내 세척으로부터 측정했다.

분석

인구통계 및 기준선 정보는 제시되고, 치료에 의해 그리고 전체 그룹에 걸쳐 요약되었다.

연구에 등록되고 연구 치료를 제공하였지만 연구 완성 전에 철회한 피실험자는 스폰서의 재량으로 대체될 수 있다. AE가 치료와 무관한 것으로 결정되지 않는 한, 이들이 AE에 2차적인 연구로부터 중단되는 경우, 피실험자는 대체되지 않았다.

안전성 및 내성은 연구 약물 투여 후에 이상 반응 평가, 신체 검사, 생명 징후, 폐활량 검사, ECG(QTc 간격으로) 및 실험실 시험(뇨검사, 혈액학, 화학)의 결과에 기초하여 평가했다.

약물동태 변수(C_{max}, T_{max}, AUC, T_{1/2})는 방문 4에서 취득한 혈액 샘플에 기초하여 평가했다. 방문 4에서 비내 트로프 농도는 열거되었다.

결과 및 고찰

연구 1: 단일 점증 용량 연구

· 점증 용량은 35명 지원자에서 2mcg 1일 1회 내지 132mcg 1일 3회로 시험했다.

· MDT-637 P3은 132mcg TID 까지의 용량에서 안전하고 충분히 허용되었다.

· 종합적으로 4명의 피실험자(11.4%)는 연구 동안 4 TEAE를 경험하는 것으로 보고되었다(폐 기능의 현저한 변화 또는 폐 AE의 보고 없음).

· 경증 현기증은 PI에 의해 관련될 가능성이 있는 것으로 간주되는 유일한 치료 발현 이상 반응이다.

· 실험실, 생명 징후, ECG, 신체 검사에서 임상적으로 현저한 변화 없음.

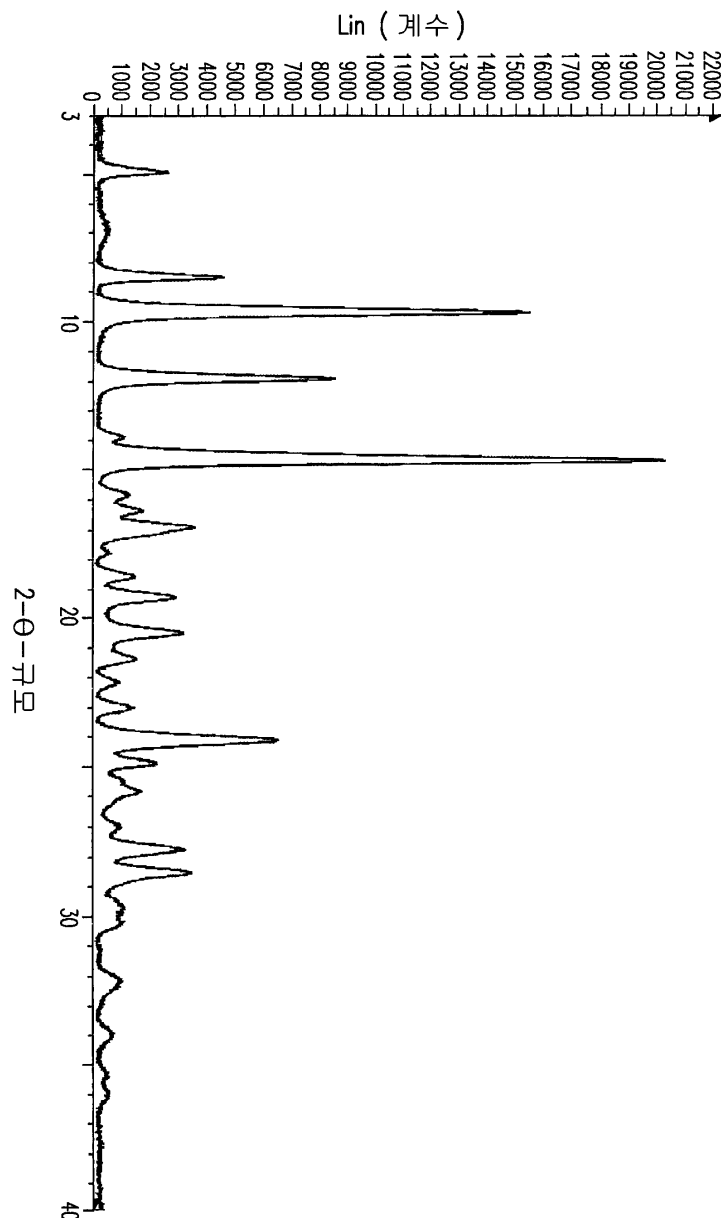
- [0275] · 투약후 24시간에서 비내 세척 수준은 RSV에 대한 MDT-637 P3의 IC₅₀ 보다 높았다(> RSV에 대한 MDT-637 P3의 IC₅₀).
- [0276] · 일정하고 낮은 PK 노출[평균 C_{max} 33.7±4.6 피코그램/mL(132 mcg TID 코호트)].
- [0277] 연구 2: 다중 점증 용량 연구
- [0278] · 점증 용량은 38명 지원자에서 10일 동안 132mcg까지 1일 3회 시험했다.
- [0279] · MDT-637 P3은 10일 동안 132mcg까지 TID에서 안전하고 충분히 허용되었다.
- [0280] · 폐 기능에서의 현저한 변화 또는 폐 AE의 보고 없음(도 25).
- [0281] · 25명의 피실험자는 치료 발현 이상 반응(treatment emergent adverse event: TEAE)이 없는 것으로 보고되었다.
- [0282] · 잔여 13명의 피실험자는 전체 20 TEAE의 합계를 보고했고, 모두 경증인 것으로 간주되었다.
- [0283] · 5 TEAE는 연구 치료와 관련되는 것으로 간주되었다: 눈 경련(가능), 목마름(관련), 두통(가능, 위약), 따가운 목(가능) 및 무기력(가능). 어떠한 조치도 어느 이상 반응에 대해 취해지지 않았고, 모두 "해결"된 것으로 보고되었다.
- [0284] · 실험실, 생명 징후, ECG, 신체 검사에서 임상적으로 현저한 변화 없음.
- [0285] · 투약전/투약후에서 그리고 투약후 24시간에서 비내 세척 수준은 RSV에 대한 MDT-637 P3 IC₅₀ 보다 높았다(> RSV에 대한 MDT-637 P3 IC₅₀).
- [0286] · 최소 축적으로 일정하고 낮은 PK 노출(도 26).
- [0287] · 132mcg TID에 대한 제 10일차 평균 C_{max} ~50 피코그램/mL.
- [0288] · AUC₀₋₂₄는 1.16 ng·h/mL였다.
- [0289] · 15 내지 30% 범위의 CV(우수한 일관성).
- [0290] 연구 3: 천식에서 단일 점증 용량
- [0291] · 점증 용량은 보다 민감한 기도를 갖는 환자에서 반복 용량 자극을 제외하기 위해 n=10 피실험자에서 66mcg 1일 1회 내지 132mcg TID로 시험했다.
- [0292] · MDT-637 P3은 천식 환자에서 안전하고 충분히 허용되었다.
- [0293] · 폐 기능의 임상적으로 현저한 변화 또는 폐 AE의 보고 없음.
- [0294] · 실험실, 생명 징후, ECG, 신체 검사에서 임상적으로 현저한 변화 없음
- [0295] · 8/10 피실험자는 이상 반응이 없는 것으로 보고되었다.
- [0296] · 잔여 2/10 피실험자는 (1) 위약 상(placebo phase) 동안 무관한 생리 편두통 증상 및 (2) 관련 가능성이 있는 것으로 간주된 중간도 두통 및 경증 오심을 보고했다.
- [0297] · 약물동태는 건강한 모집단 및 천식 모집단 사이에서 동등했다.
- [0298] **결론**
- [0299] 상기 연구들은 MDT-637 P3이 10일 동안 132mcg까지 TID의 용량으로 3개의 연구에서 안전하고 충분히 허용됨을 입증한다.
- [0300] MDT-637 P3은 매우 일관되고 낮은 전신 노출을 나타냈고, 이는 주기적 투약 동안 이상적인 것으로 간주된다. 중요하게는, 심각한 이상 반응은 관찰되지 않았다. 투약 후 15분, 6시간 및 24시간에서 정량화한 MDT-637 P3의 비내 수준은 RSV IC₅₀ 보다 높았다(> RSV IC₅₀).

[0301] 최종적으로, 폐 이상 반응 또는 폐 기능의 변화는 관찰되지 않았고, ECG, 실험실 값, 생명 징후 또는 신체 검사에서 임상적으로 현저한 변화도 또한 관찰되지 않았다.

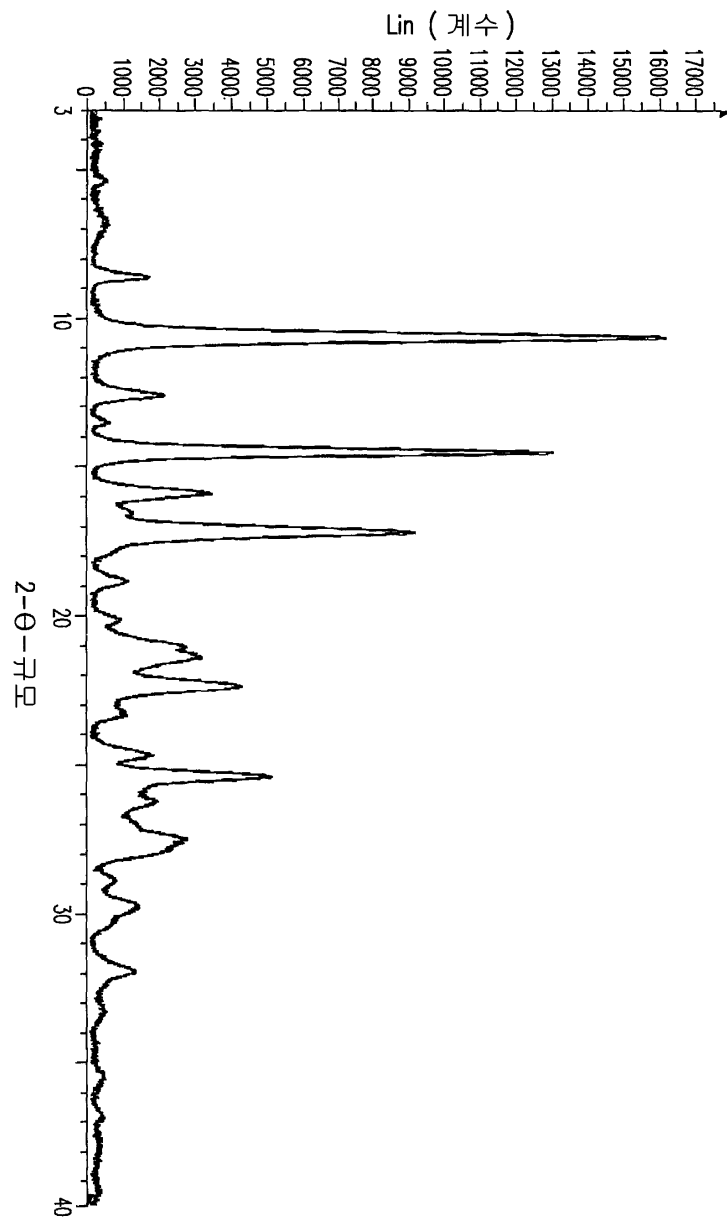
[0302] 본 발명의 정신 및 본질적 특징으로부터 벗어나지 않고도 다른 특성의 형태로 본원 발명이 구현될 수 있다는 것이 당업자에게는 이해될 것이다. 따라서, 본원에서 개시된 구현예는 모든 면에서 예시적인 것이고 제한하지 않는 것으로 간주된다. 본 발명의 범위는 상기 상세한 설명이 아닌 첨부된 특허청구범위에 의해 나타나고, 본 발명의 의미 및 범위에 있는 모든 변화 및 이의 등가물은 본원에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

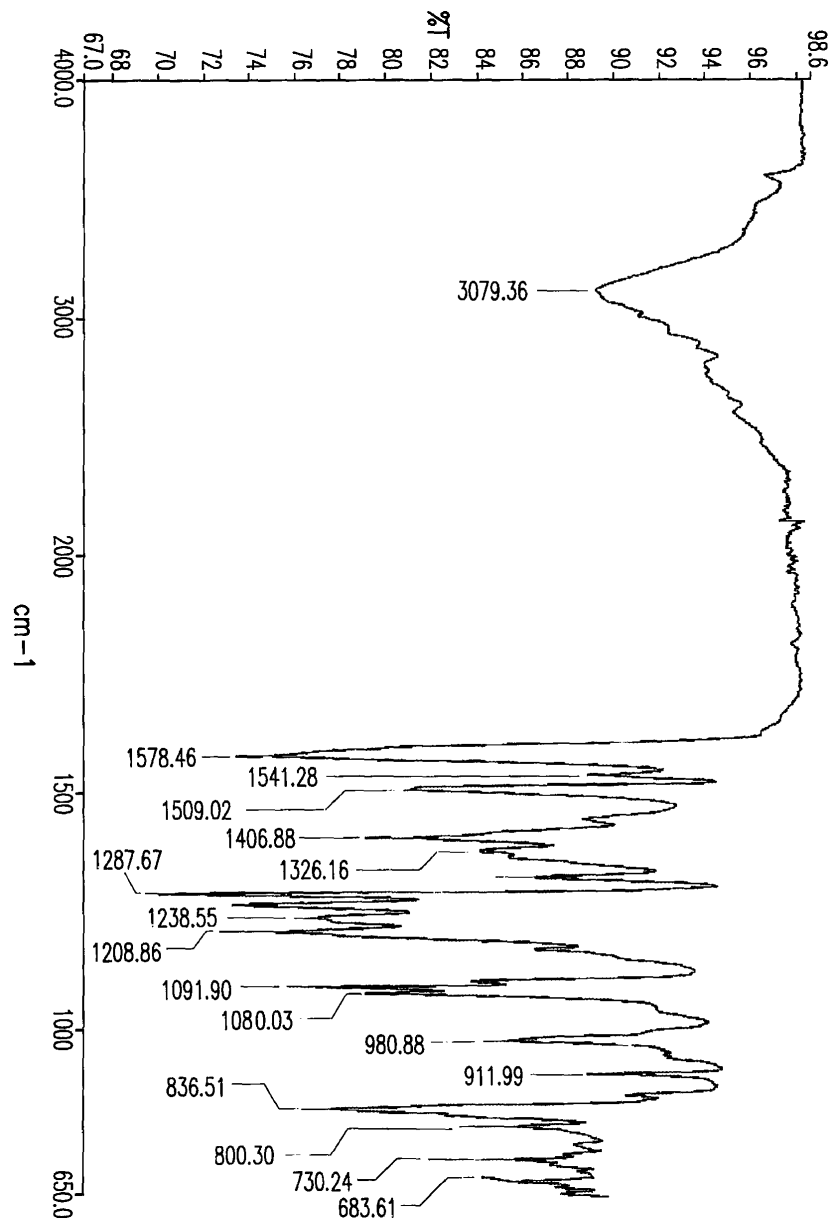
도면1



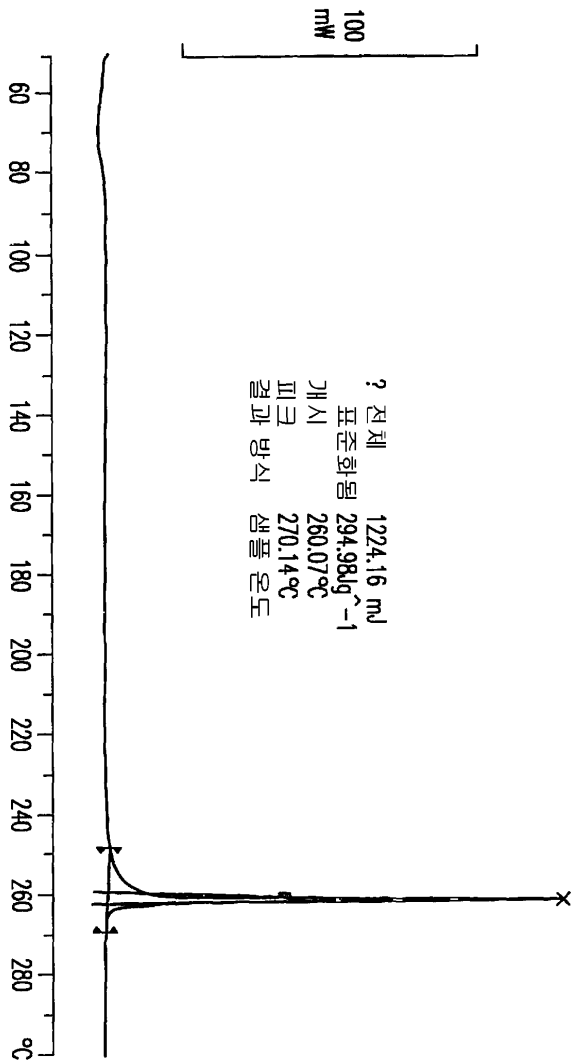
도면2



도면3



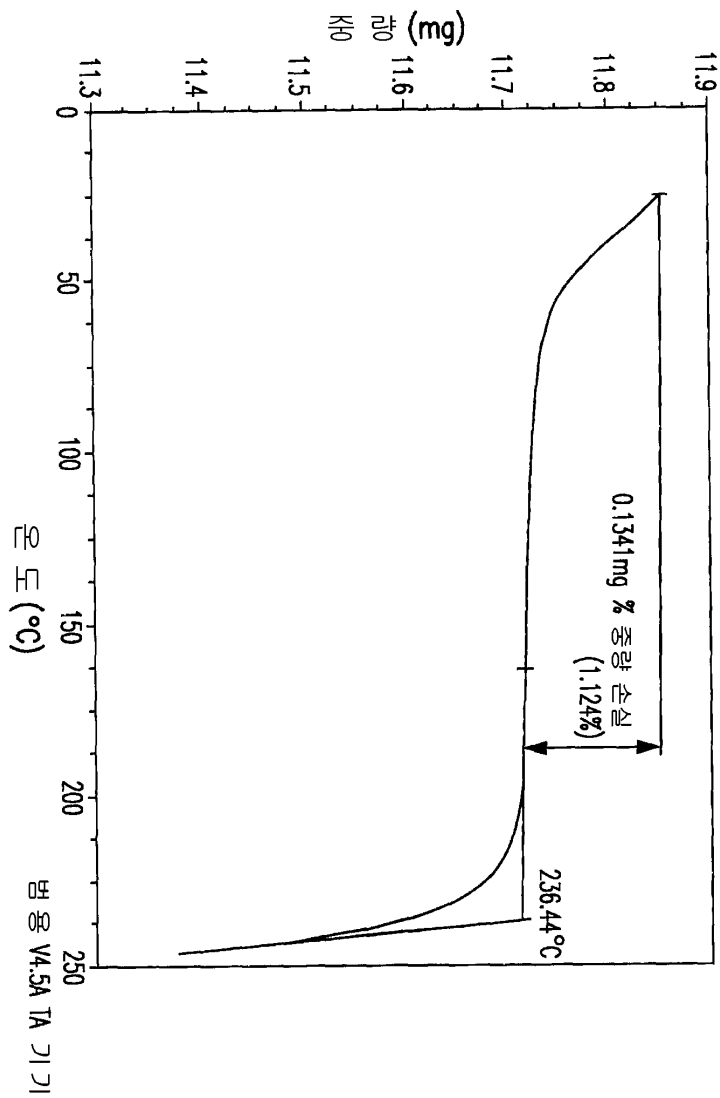
도면4



샘플: 037833-01-04-0002
크기: 11.9250 mg
방법: 일반
설명: TGA-04

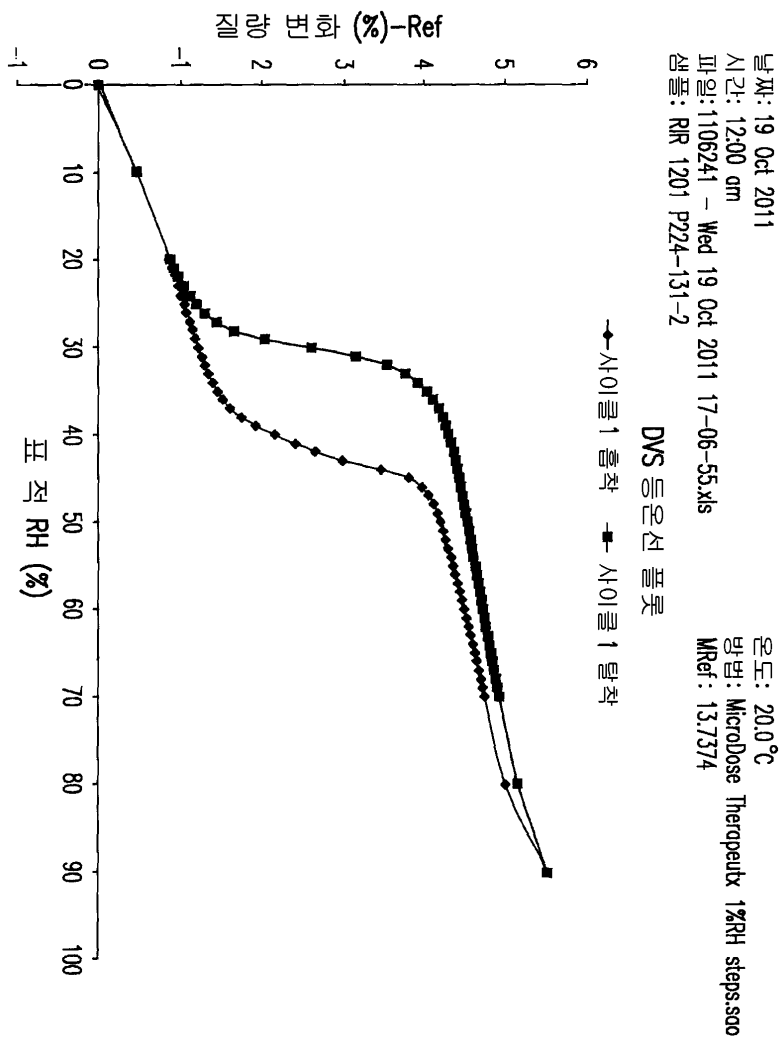
TGA

파일: TADATA 13179 23368
작동자: bergic
실행 날짜: 06-Oct-2011 13:02
기기: TGA Q50 V20.10 빌드 36

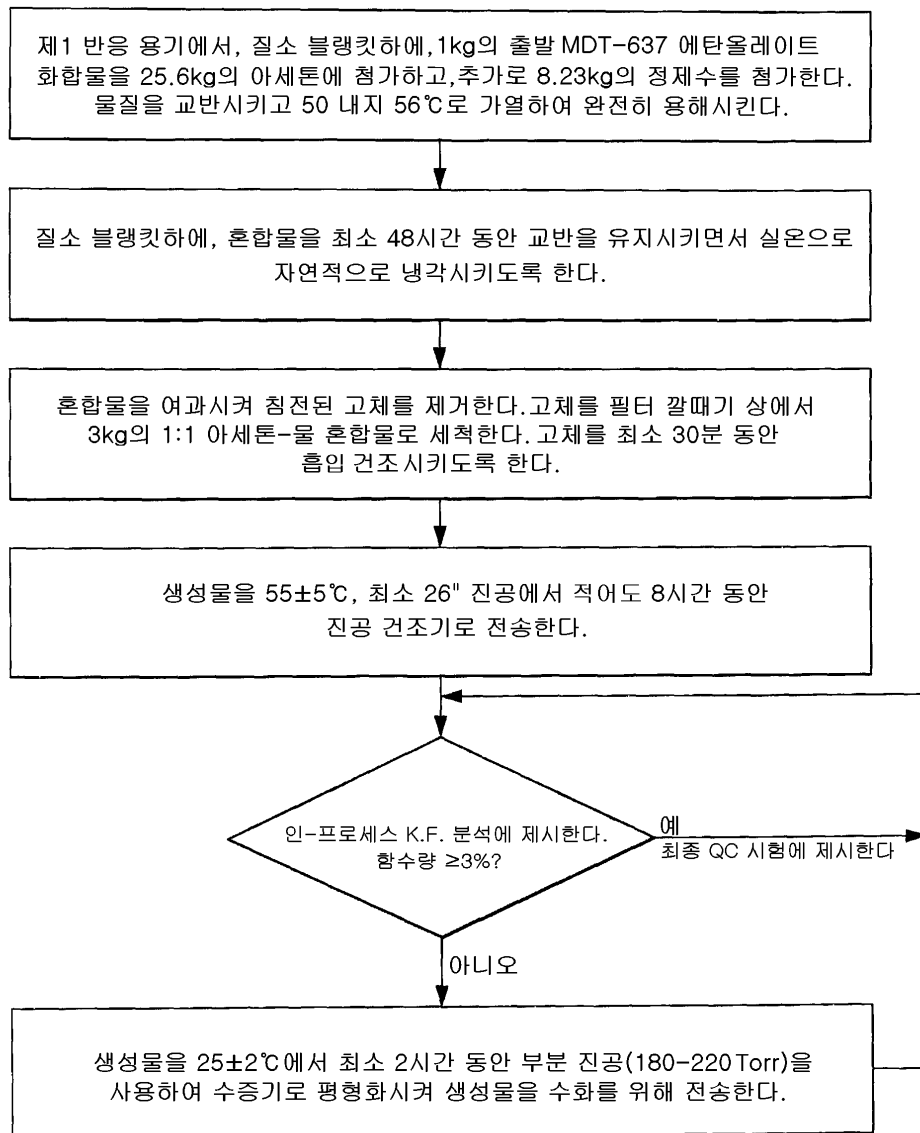


도면5

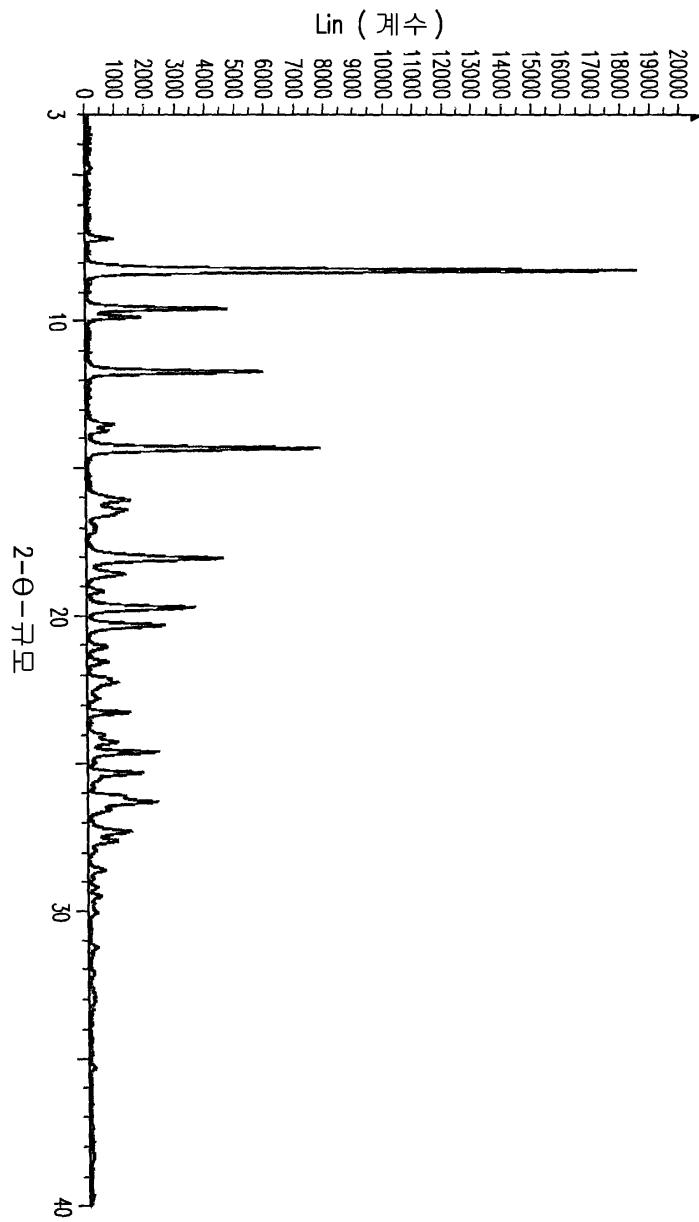
도면6



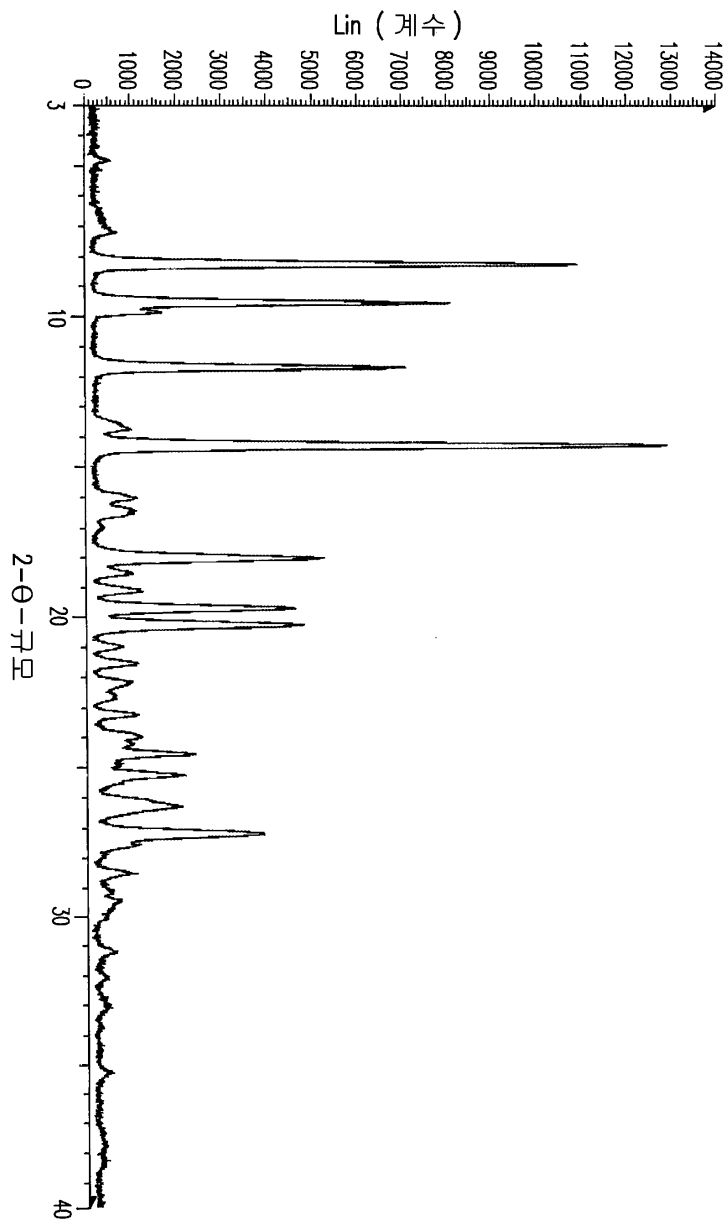
도면7



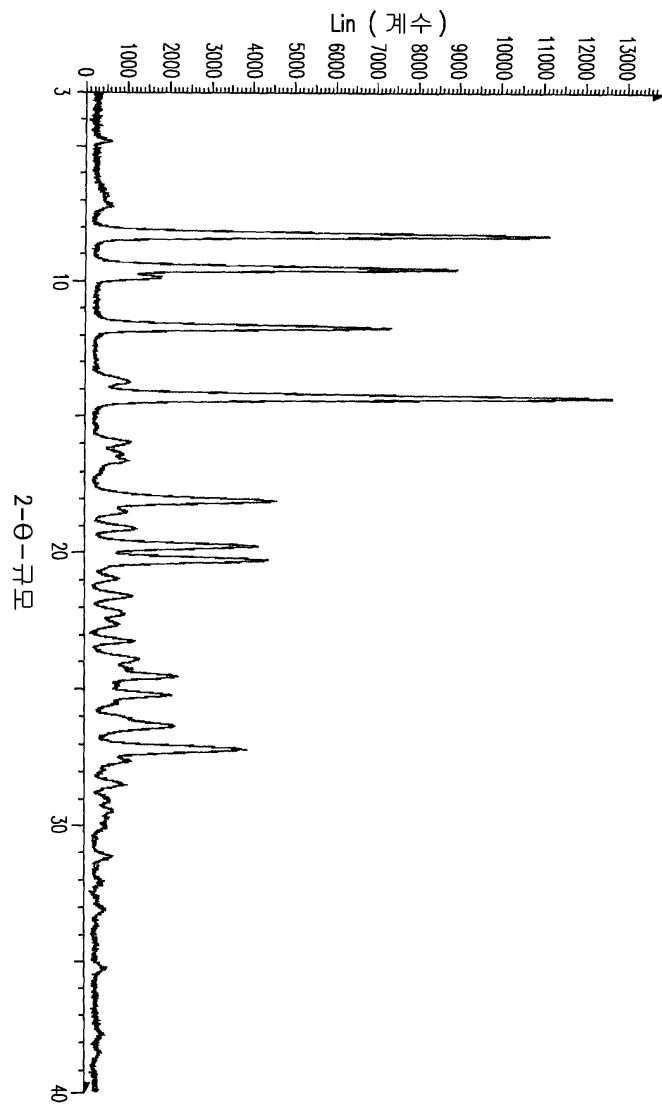
도면8



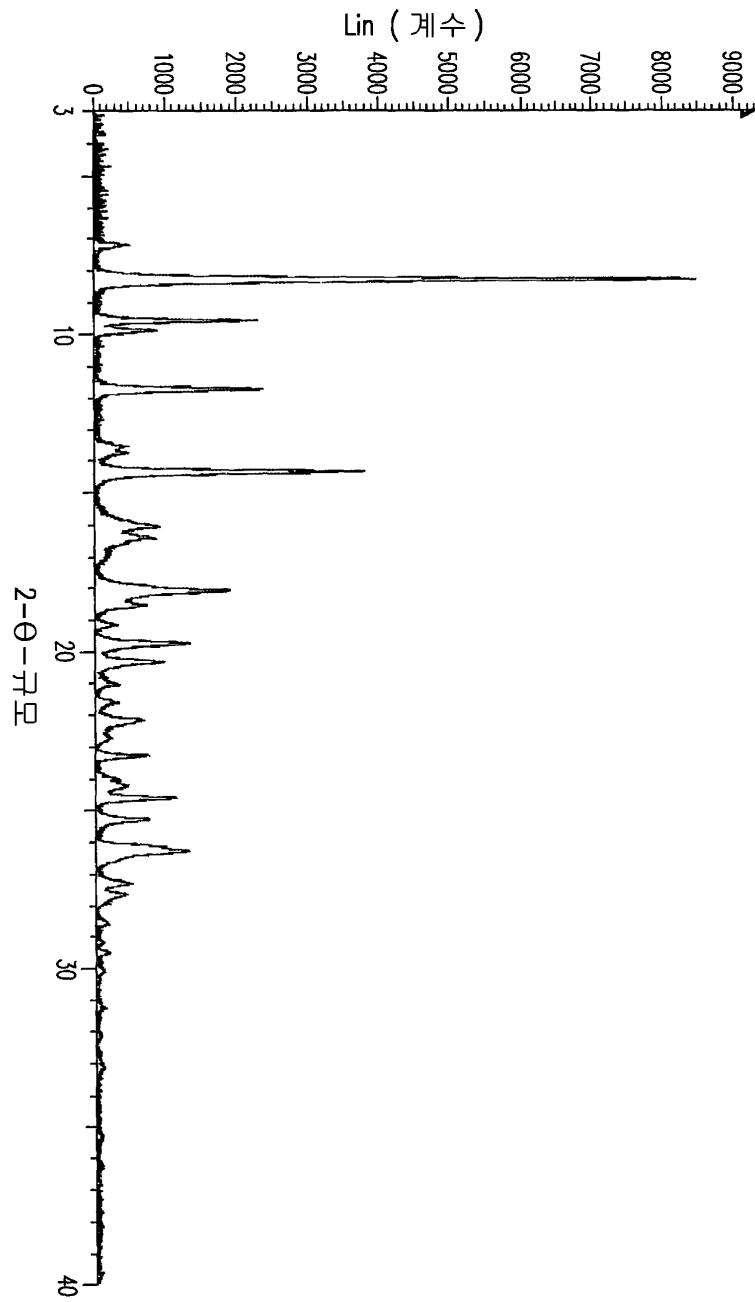
도면9



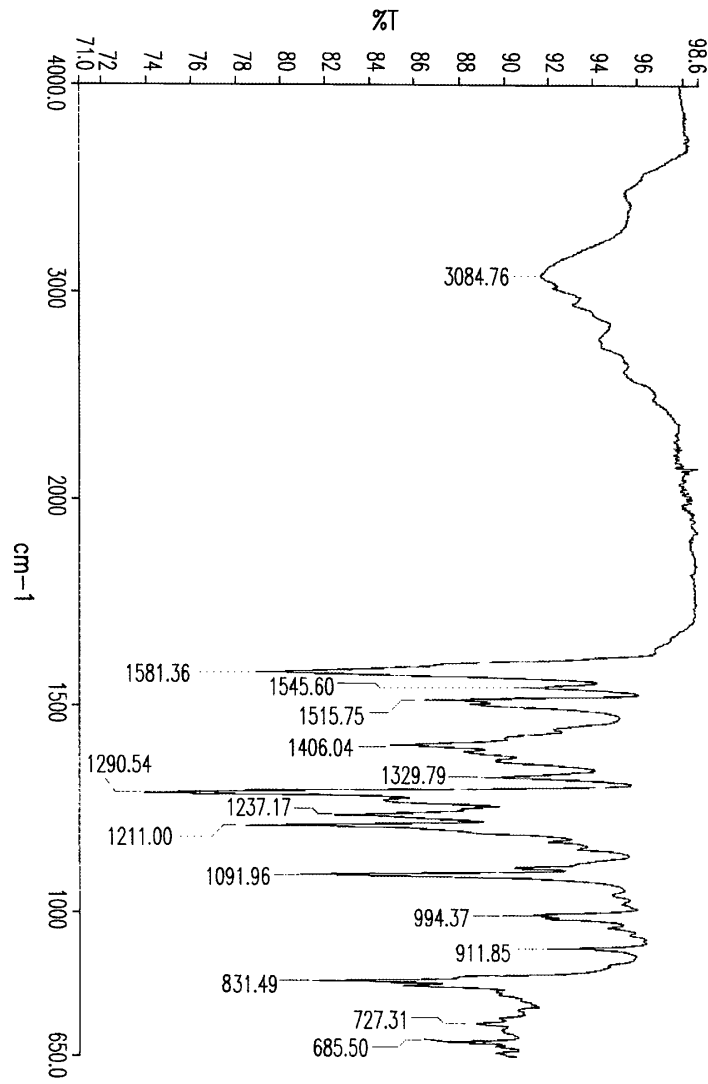
도면10



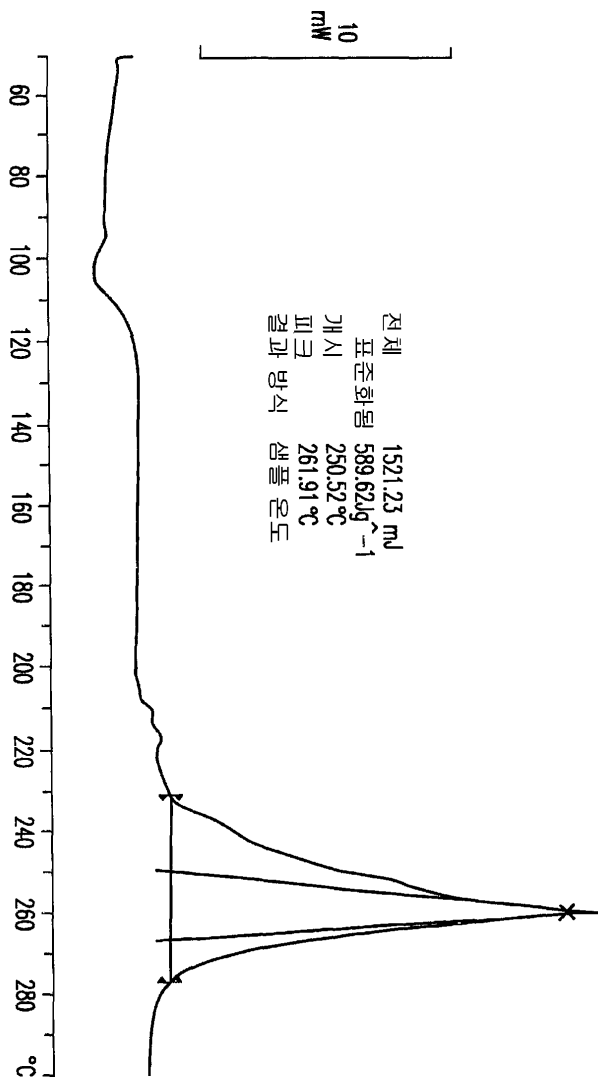
도면11



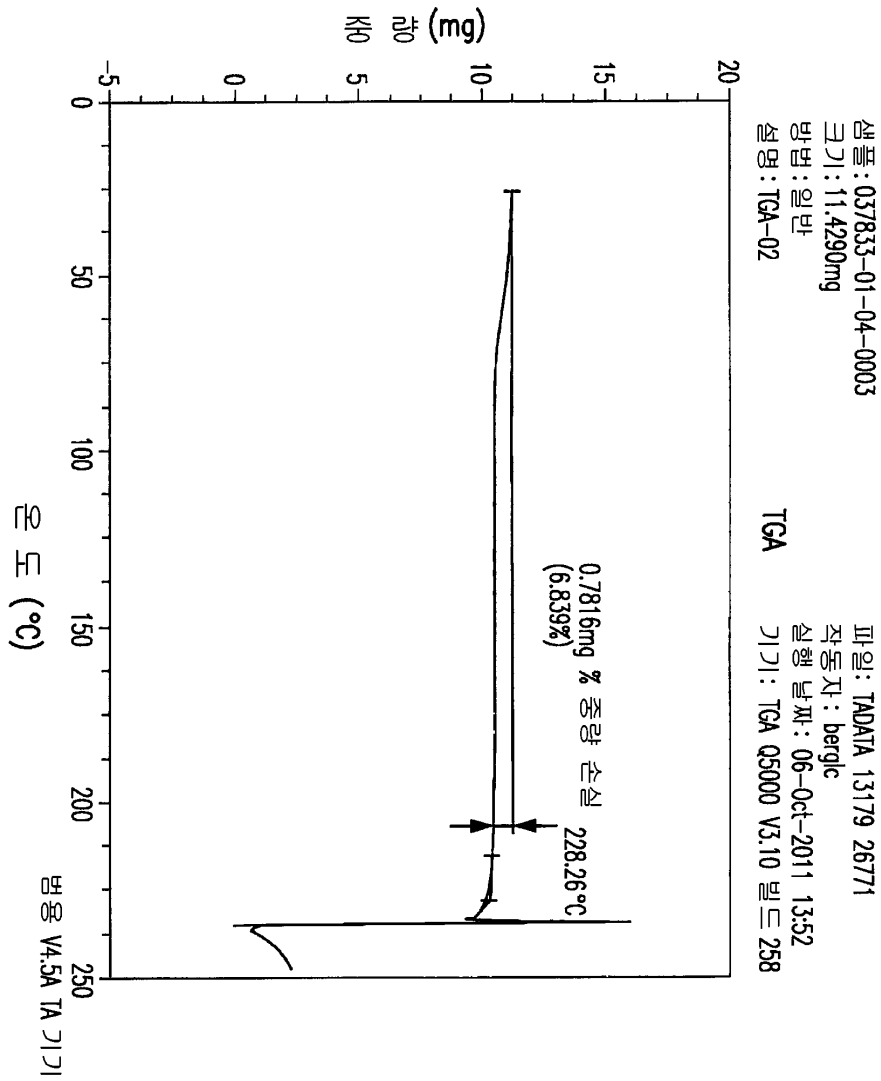
도면12



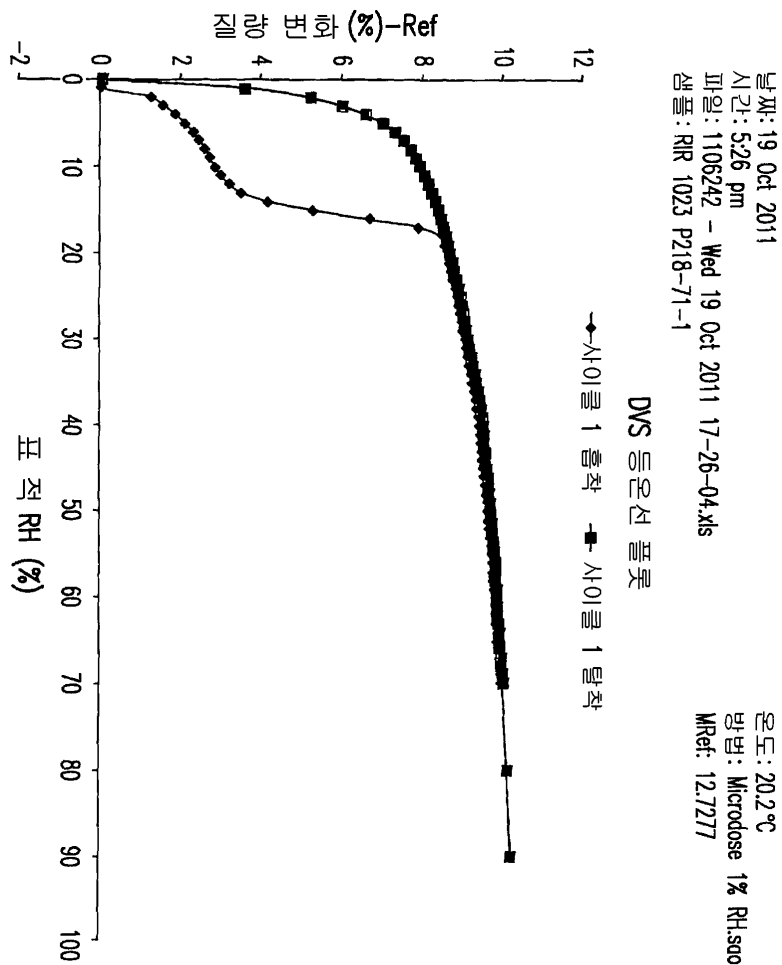
도면13



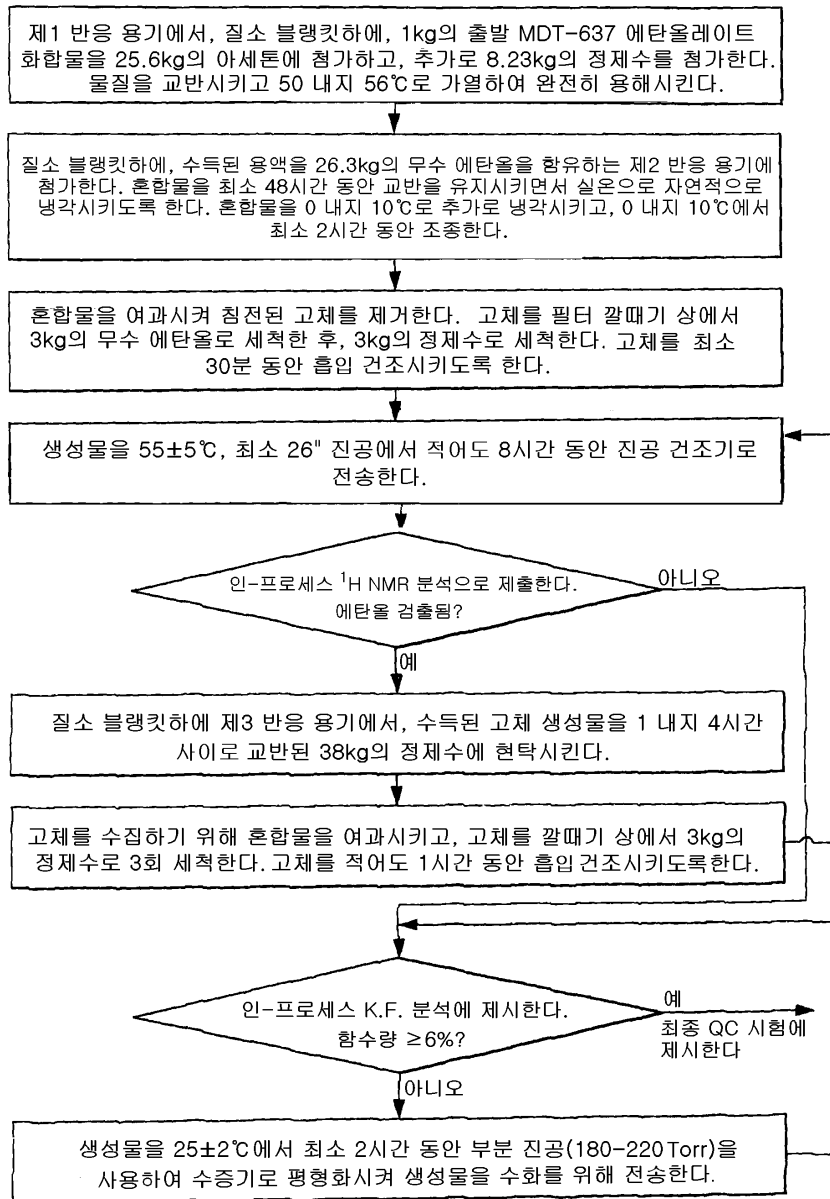
도면14



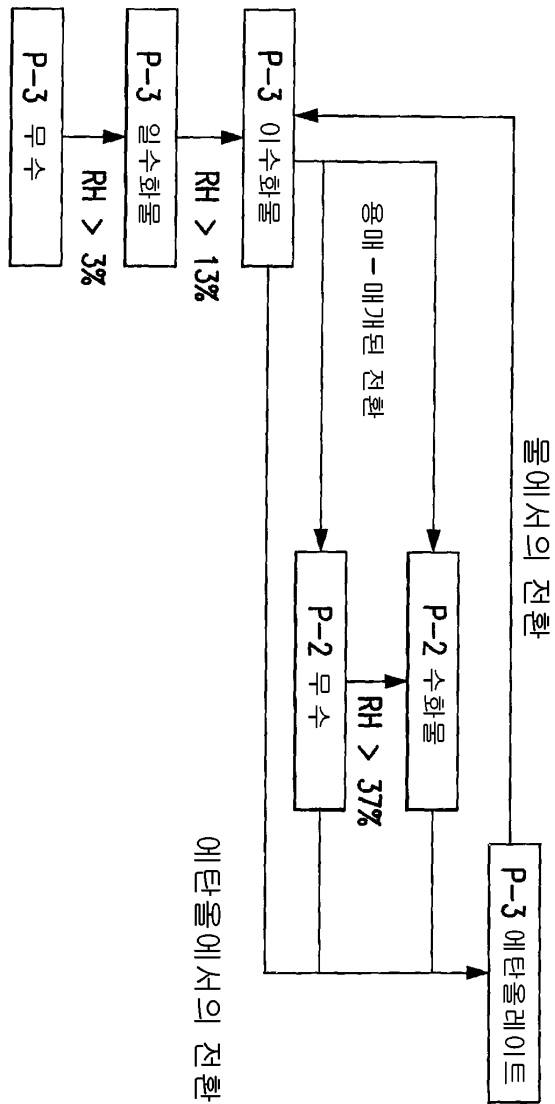
도면15



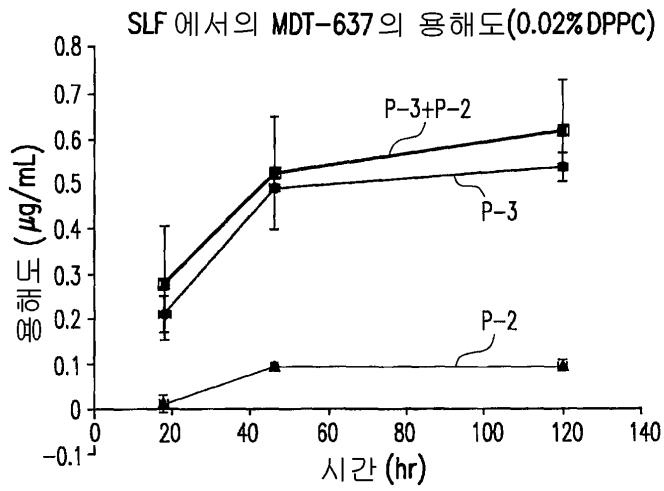
도면16



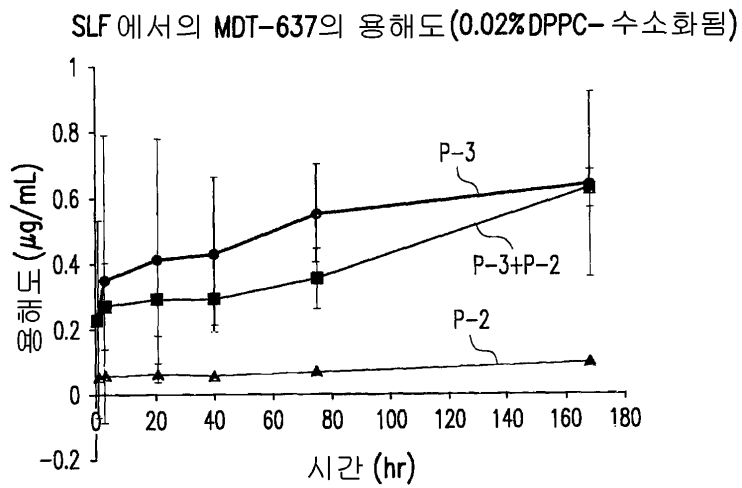
도면17



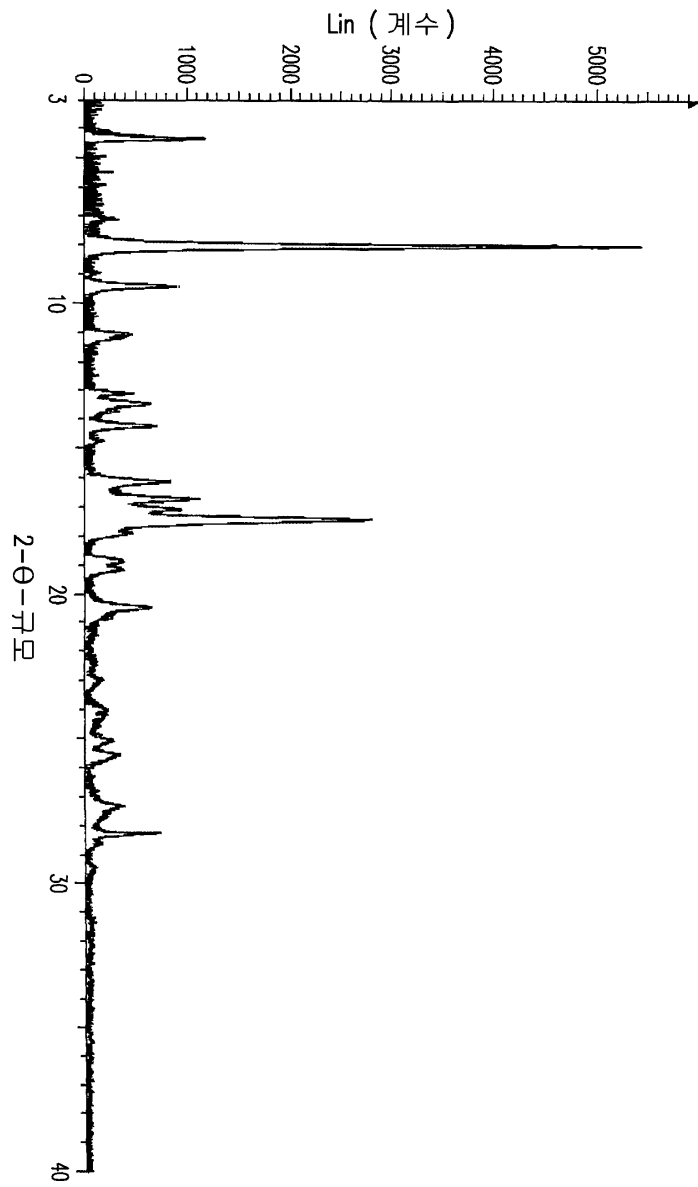
도면18a



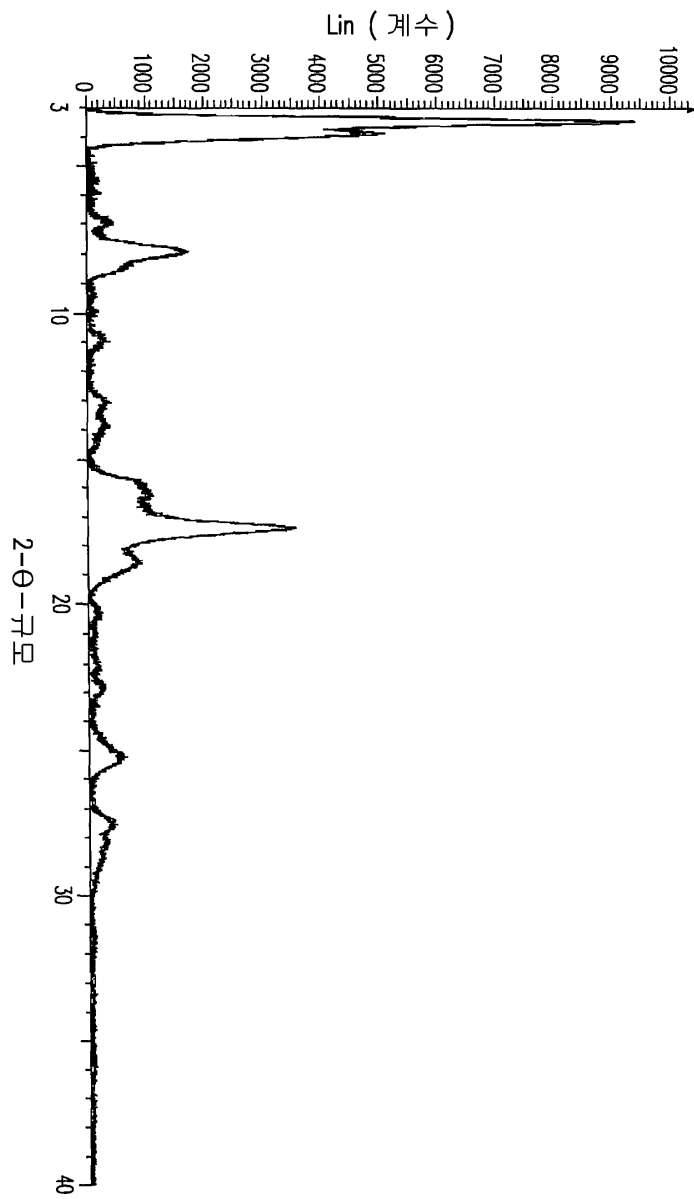
도면18b



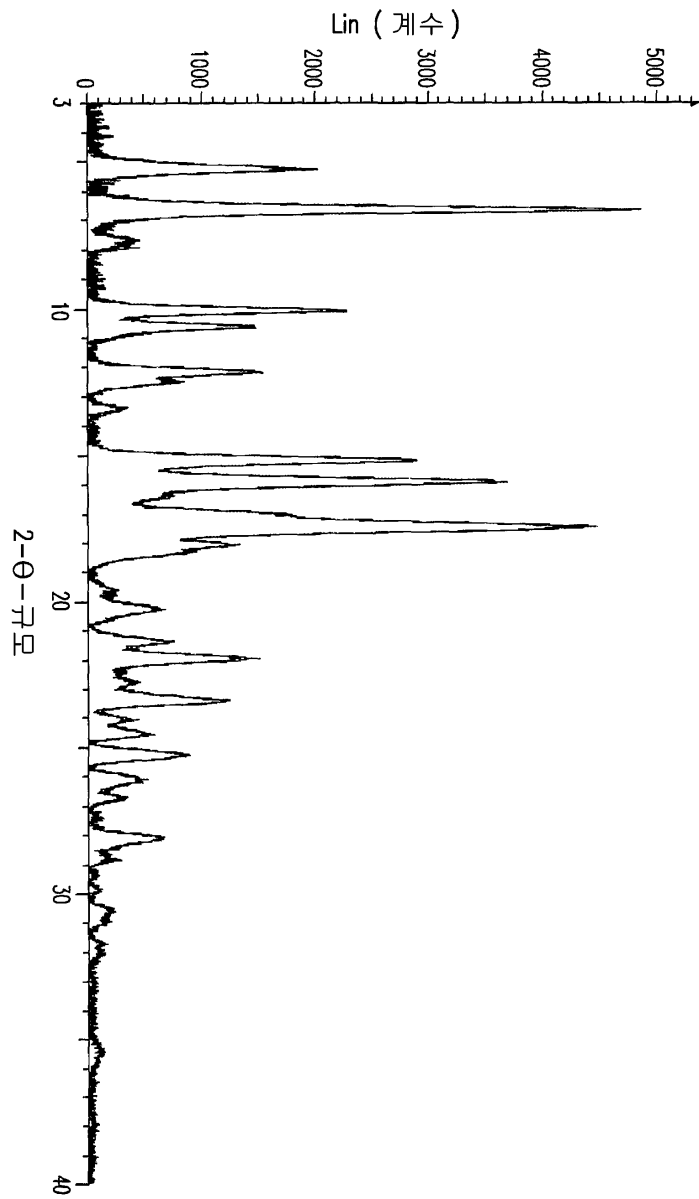
도면19



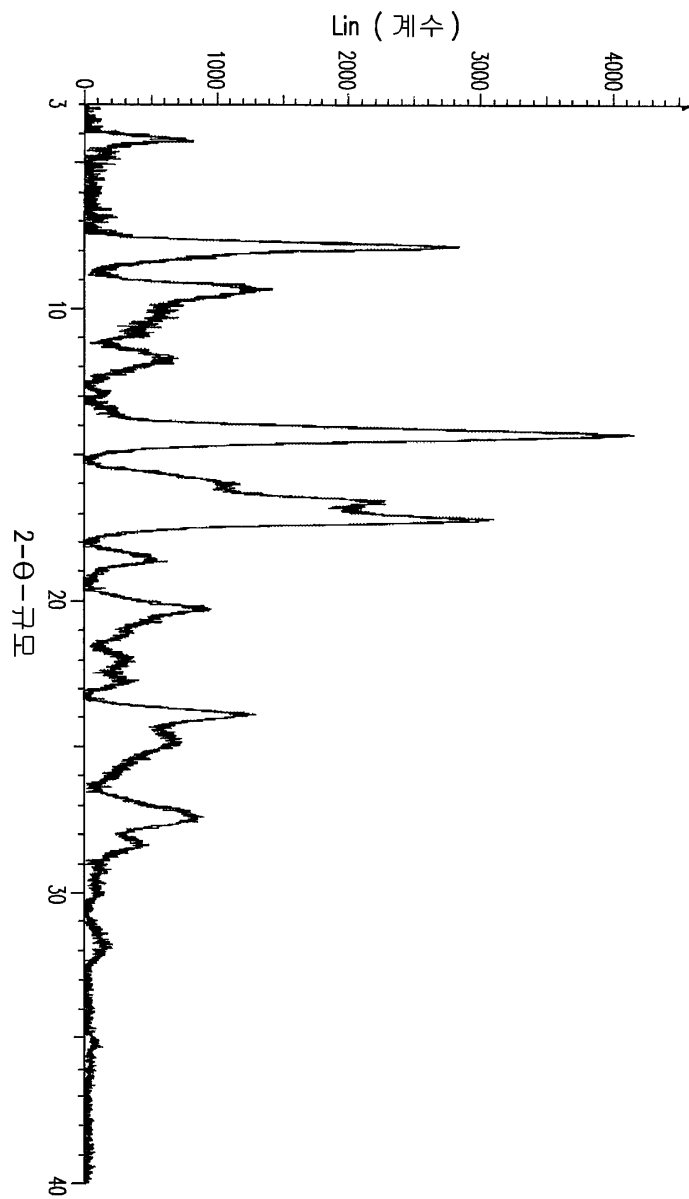
도면20



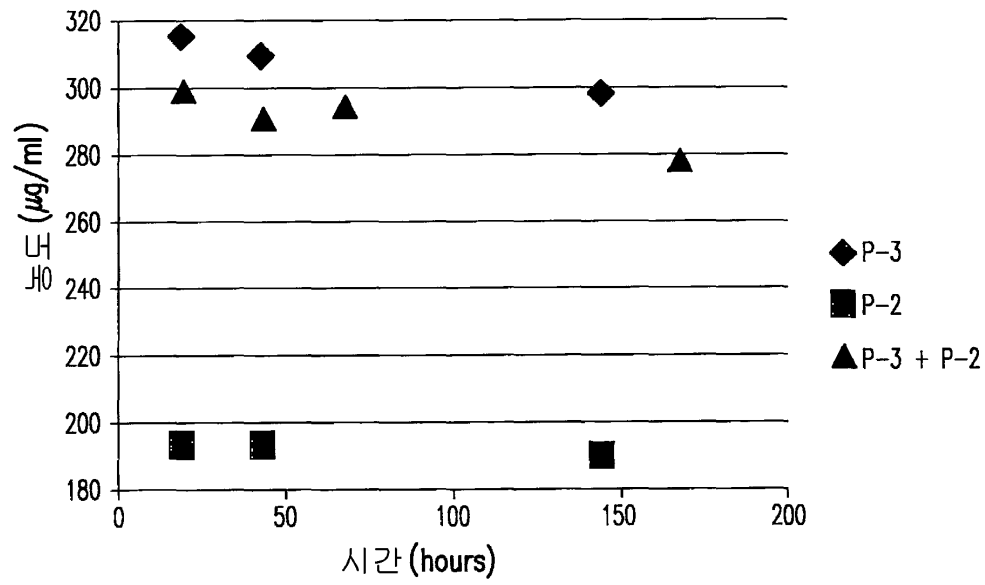
도면21



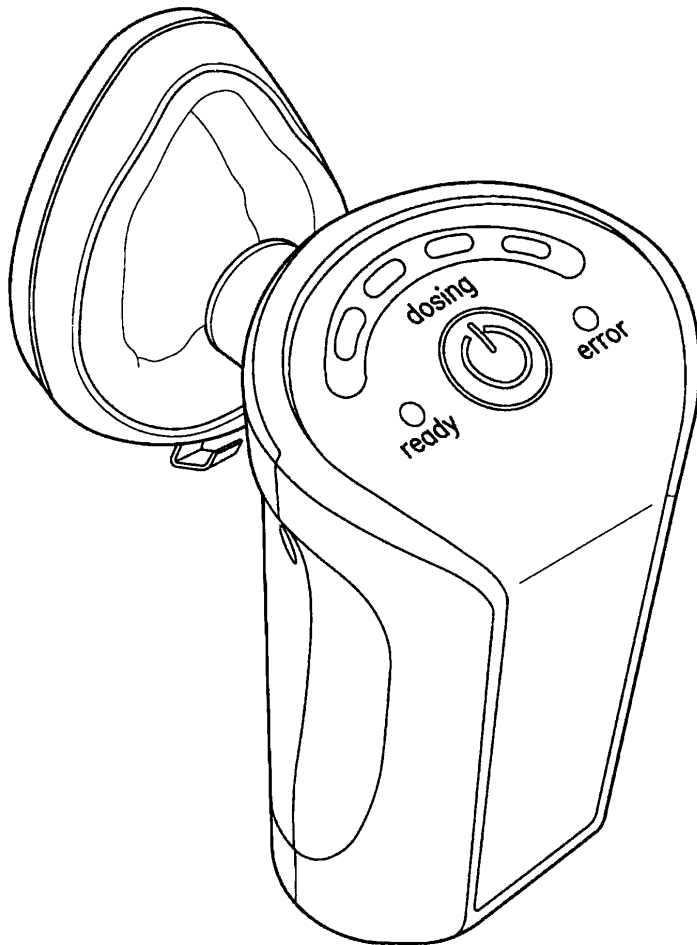
도면22



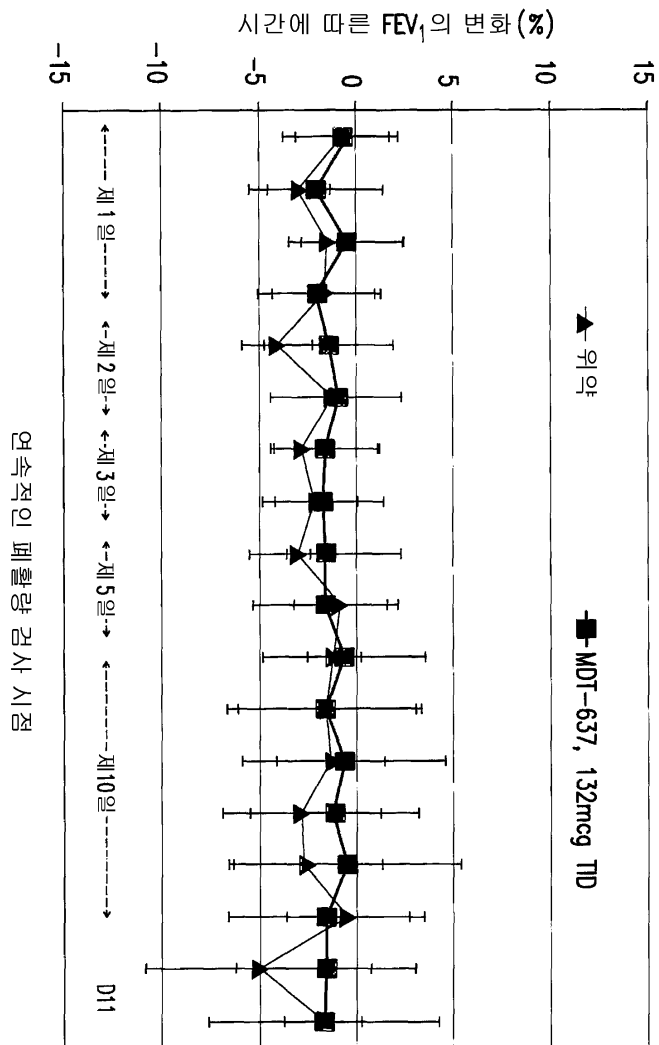
도면23



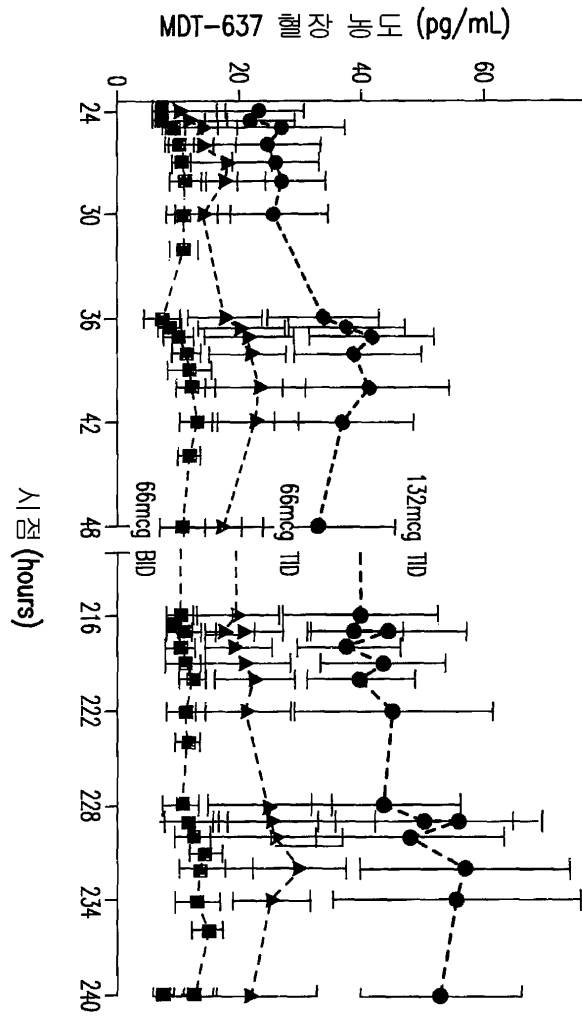
도면24



도면25



도면26



도면27

표 17

주요 포함 기준
<ol style="list-style-type: none"> 1. 남성 및/또는 수술적 멸균 또는 폐경후 여성(FSH 시험으로 확인됨); 남성은 그들이 연구로부터 퇴원할 때까지 차단적 피임을 실행하는데 동의해야 한다 2. 기꺼이 동의서를 제공한다 3. 나이 18 내지 50세 4. BMI 19-30kg/m² 5. 비흡연자(스크리닝 전 적어도 90일 동안) 및 연구 동안 흡연을 기꺼이 삼가함 6. 병력, 신체 검사, ECG 및 임상적 실험실 시험에 의해 결정되는 양호한 일반적 건강 7. 투여 전 24시간 및 투여 후 24시간 동안 알콜, 카페인 및 크산틴 함유 음료를 기꺼이 삼가함
주요 제외 기준
<ol style="list-style-type: none"> 1. 주임 연구가 및 MDT의 의견에서 피실험자를 연구 참여를 통해 위험에 배치하거나 MDT-637의 안전성 평가를 혼란시키는 조절되지 않은 임상적으로 중요한 질환 2. 천식, 폐기종, 만성 기관지염 또는 낭포성 섬유증을 포함하는 호흡기 질환의 경향 또는 전력의 증거 3. 약물의 비강 흡입으로부터 상당한 코 염증의 전력 4. 악성 종양의 전력 5. 임상적으로 중요한 알콜 또는 약물 남용의 전력 6. 약물 남용에 대한 양성 약물 스크린 7. HIV, B형 간염 또는 C형 간염에 대한 양성 시험 8. 락토스에 대한 알레르기 또는 락토스 불내성 9. 방문 2의 14일 이내에 처방 약물 또는 방문 2의 5일 이내에 식이 및 약초 보충물을 포함하는 처방전 없이 살 수 있는 제제의 사용 10. 방문 1에 양성 뇨 임신 시험 11. 3개의 허용가능하고 반복가능한 폐활량 검사 기동 연습을 수행할 수 없음 12. 비정상 FEV1, FVC 또는 FEV1/FVC(FEV1 또는 FVC < 예상치의 90% 및/또는 FEV1/FVC 비율 < 0.75) 13. FEV1 변화성 > V1 및 V2 사이 5% 14. 방문 1에서 비정상 QTc 간격(남성 > 450msec 또는 여성 > 470msec) 15. 지난 8주내에 상당한 현혈(또는 시험) 16. 지난 3개월내에 임의의 조사 제품의 사용 또는 지난 12개월 내에 임의의 생명공학 제품(예: 백신, 항체 등)의 사용

도면28

표 18

주요 포함 기준
<ol style="list-style-type: none"> 1. 남성 및/또는 수술적 절근 또는 폐경후 여성(FSH 시험으로 확인됨); 남성은 그들이 연구로부터 퇴원할 때까지 차단적 피임을 실행하는데 동의해야 한다 2. 기꺼이 동의서를 제공한다 3. 나이 18 내지 50세 4. BMI 19-30kg/m² 5. 비흡연자(스크리닝 전 적어도 90일 동안) 및 연구 동안 흡연을 기꺼이 삼가함 6. 병력, 신체 검사, 폐활량 검사, ECG 및 임상적 실험실 시험에 의해 결정되는 양호한 일반적 건강 7. 투여 전 24시간 및 투여 후 24시간 동안 알콜, 카페인 및 크산틴 함유 음료를 기꺼이 삼가함
주요 제외 기준
<ol style="list-style-type: none"> 1. 주임 연구가 및 스폰서(MDTx)의 의견에서 피실험자를 연구 참여를 통해 위험에 배치하거나 MDT-637의 안전성 평가를 혼란시키는 조절되지 않은 임상적으로 중요한 질환 2. 호흡기 질환, 예를 들면, 천식, 폐기종, 만성 기관지염 또는 낭포성 섬유증의 경향 또는 전력의 증거 3. 방문 1의 6주 이내에 상기도 감염 4. 방문 1의 2주 이내에 비염(코막힘, 비루, 재채기, 콧물)의 증상 5. 기침, 호흡 곤란, 천명 또는 호흡기 증상에 기인하는 야간 각성의 현재 증상 6. 약물의 비강 흡입으로부터 상당한 코 염증의 전력 7. 악성 종양의 전력 8. 임상적으로 중요한 알콜 또는 약물 남용의 전력 9. 약물 남용에 대한 양성 약물 스크린 10. HIV, B형 간염 또는 C형 간염에 대한 양성 시험 11. 락토스에 대한 알레르기 또는 락토스 불내성 12. 방문 2의 14일 이내에 처방 약물 또는 방문 2의 5일 이내에 식이 및 약초 보충물을 포함하는 처방전 없이 살 수 있는 제제의 사용 13. 방문 1에 양성 노 임신 시험 14. 미국 흉부 학회/유럽 호흡기 학회(ATS/ERS) 가이드라인에 따라 재생가능한 폐활량 검사를 수행할 수 없음 15. 비정상 FEV1, FVC 또는 FEV1/FVC(FEV1 < 90% 및/또는 FVC < 예상치의 90% 및/또는 FEV1/FVC 비율 < 0.75) 16. FEV1 변화성 > 방문 1 및 방문 2 사이 5% 17. 방문 1에서 비정상 QTc 간격(남성 > 450msec 또는 여성 > 470msec) 18. 지난 8주내에 상당한 현혈(또는 시험) 19. 지난 3개월내에 (소분자 제품) 또는 지난 12개월내에 (생명공학 제품) 임의의 조사 제품의 사용

도면29

표 19

주요 포함 기준
<ol style="list-style-type: none"> 1. 지난 5년 이내에 작용제 가역성의 전력 기록으로 OR 피실험자를 스크리닝하기 전에 적어도 6개월 동안 간헐적 또는 경증 또는 중간도의 지속적인 천식의 문서화된 병력 및 의사 진단 2. 피실험자는 흡입 베타 아드레날린성 작용제의 투여후 기준 수준으로부터, 적어도 200ml의 절대적 변화와 함께, 8mg/mL 이하의 PC20으로 메타콜린 유발에 대한 가역성 OR 기관지 과민성을 확인하는, 12% 이상의 FEV1의 개선을 보여주어야 한다 3. 방문 2 FEV1(중간에 처리 변화 없음)은 방문 1 결과의 12% 이내여야 한다 4. 남성 및/또는 여성(수술적으로 멸균이지 않거나 폐경후인 것으로 확인되지 않은 경우)은 그들이 연구로부터 퇴원할 때까지 2 차단적 피임을 실행하는데 동의해야 한다 5. 기꺼이 동의서를 제공한다 6. 나이 18 내지 50세 7. BMI 19-30kg/m² 8. 비흡연자(스크리닝 전 적어도 90일 동안) 및 연구 동안 흡연을 기꺼이 삼가함 9. 병력, 신체 검사, ECG 및 임상적 실험실 시험에 의해 결정되는 양호한 일반적 건강(천식 제외) 10. 투여 전 24시간 및 투여 후 24시간 동안 알콜, 카페인 및 크산틴 함유 음료를 기꺼이 삼가함
주요 제외 기준
<ol style="list-style-type: none"> 1. 주임 연구가, 메디컬 모니터 또는 스폰서(MicroDose Therapeutx; MDTx)의 의견에서 피실험자를 연구 참여를 통해 위험에 배치하거나 MDT-637의 안전성 평가를 혼란시키는 조절되지 않은 임상적으로 중요한 질환 2. 미국 흉부 학회/유럽 호흡기 학회(ATS/ERS) 가이드라인에 따라 재생가능한 폐활량 검사를 수행할 수 없음 3. 비정상 FEV1, FVC 또는 FEV1/FVC(FEV1 및 FVC < 예상치의 75% 및/또는 FEV1/FVC 비율 < 0.6) 4. FEV1 변화성 > 방문 1 및 방문 2 사이 12% 5. 추가의 호흡기 질환(천식 이외), 예를 들면, 폐기종, 만성 기관지염 또는 낭포성 섬유증의 경향 또는 전력의 증거 6. 방문 1의 6주 이내에 상기도 감염 7. 1주일에 5회보다 더 자주 구조(rescue) 알부테롤 또는 기타 단시간 작용하는 기관지 확장제(SAB)의 사용 8. 약물 및 비강 흡입으로부터 상당한 코 염증의 전력 9. 약성 종양의 전력 10. 임상적으로 중요한 알콜 또는 약물 남용의 전력 11. 약물 남용에 대한 양성 약물 스크린 12. HIV, B형 간염 또는 C형 간염에 대한 양성 시험 13. 락토스에 대한 알레르기 또는 락토스 불내성 14. 방문 2의 14일 이내에 처방 약물(경구 피임약 또는 SAB 이외 및/또는 저용량 흡입 코르티코스테로이드, 예를 들면, 플루티카손 프로피오네이트 44mcg BID 또는 부데소니드 100mcg BID 또는 등가물) 또는 방문 2의 5일 이내에 식이 및 약초 보충물을 포함하는 처방전 없이 살 수 있는 제제의 사용 15. 방문 1 또는 방문 2 또는 방문 4에 양성 노 임신 시험 16. 방문 1에서 비정상 QTc 간격(남성 > 450msec 또는 여성 > 470msec) 17. 지난 8주내에 상당한 현혈(또는 시험) 18. 지난 6주내(소분자 제품) 또는 지난 3개월내(생물학적 제품)임의의 조사 제품의 사용