(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 9/72

(45) 공고일자 2003년05월12일
(11) 등록번호 10-0372674
(24) 등록일자 2003년02월05일

(21) 출원번호 10-1995-0705905
(22) 출원일자 1995년12월23일
번역문제출일자 1995년12월23일
(86) 국제출원번호 PCT/SE1994/00634
(86) 국제출원일자 1994년06월23일
(81) 지정국 국내특허 : 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 체코 그루지야 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 라트비아 마다가스카르 몽고 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 루마니아 슬로베니아 슬로바키아 트리니다드토바고 우크라이나 우즈베키스탄 AP ARIPO특허 : 케냐 말라위 수단
EA 유라시아특허 : 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄
EP 유럽특허 : 오스트리아 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 핀랜드 영국 룩셈부르크 네덜란드 포르투칼 스웨덴
OA OAPI특허 : 부르키나파소 베넹 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고

(65) 공개번호 특1996-0703337
(43) 공개일자 1996년08월17일
(87) 국제공개번호 WO 1995/00128
(87) 국제공개일자 1995년01월05일

(30) 우선권주장 9302198-8 1993년06월24일 스웨덴(SE)
9400371-2 1994년02월04일 스웨덴(SE)

(73) 특허권자 아스트라제네카 악티에볼라그
스웨덴 에스-151 85 소델탈제 베스트라 멜라렌함넨 9
(72) 발명자 벡스트룀, 크옐, 괴란, 에릭
스웨덴왕국 에스-226 47 룬트 노타리에그렌덴 4
다흘벡, 칼, 마그누스, 올로프
스웨덴왕국 에스-224 75 룬트 스퀼트그렌덴 10
에드만, 페테르
스웨덴왕국 에스-237 34 비예레트 캄레르스베겐 18
요한슨, 안, 카를롯테, 비르기트
스웨덴왕국 에스-226 54 룬트 아르케올로그베겐 65
(74) 대리인 주성민

심사관 : 김희진

(54) 폴리펩티드흡입용조성물

명세서

발명의 상세한 설명

<1> 본 발명은 의약적으로 유용한 펩티드 및 단백질을 전달하기 위한 방법 및 그를 위한 조성물에 관한 것이다.

<2> 발명의 배경

<3> 재조합 DNA 기술의 출현으로 펩티드를 기재로 한 약물의 종류가 급격히 증가하고 있으나, 펩티드를 기재로 한 치료제는 당업계에서 충분한 약효를 발휘하지 못한다는 단점이 있다. 즉, 일반적으로 펩티드 기재 약물은 이들이 혈류에 도달되기 전에 위장관 내에서 효소에 의해 빠르게 분해되기 때문에 유효 투약량으로서 경구투여될 수 없다. 목적하는 폴리펩티드가 상기 효소에 대해 비교적 내성을 갖지 못하는 경우, 약물을 전달하기 위한 실제의 유일한 방법은 정맥내, 근육내 또는 피하 주사와 같은 비경구 투여인 것으로 생각된다. 다른 비경구 경로에 의한 투여(예, 비강, 구강 또는 직장막을 통한 흡수, 또는 폐를 통한 투여)는 제한적인 범위 내에 서만 성공하고 있다.

<4> 발명의 개요

<5> 펩티드 또는 단백질(본 명세서에서는 이들을 폴리펩티드라 통칭함)은 적합한 흡수 증진제와 혼합되어 적합한 입도의 분말 형태로 폐에 유입되는 경우, 상피 세포층을 통해 하부 기도 (lower respiratory tract)로 흡수됨으로써 폐순환에 쉽게 들어가는 것으로 알려져 왔다. 이는 통상적으로, 올바른 양의 분말화된 폴리펩티드/증진제를 입과 목에 침착되지 않고 하부 기도에 최대로 침착되도록 하는 입도로 분산시키는 흡입 장치(device)로부터 분말을 흡입시켜서 달성된다(참고로, 본 명세서에서는 폴리펩티드와 중진

제를 "활성 화합물"이라 통칭함). 상기와 같은 폐로의 우세한 전달을 달성하기 위해서는, 가능한 한 많은 활성 화합물이 약 10 ㎛ 미만(예, 0.01 내지 10 ㎛, 이상적으로는 1 내지 6 ㎛)의 직경을 가져야 한다. 바람직한 실시 태양에서, 흡입 장치로부터 방출되는 활성 화합물의 총량의 50 % 이상(바람직하게는 60 % 이상, 보다 바람직하게는 70 % 이상, 특히 바람직하게는 80 %이상 가장 바람직하게는 90 %이상)이 소정의 직경 범위를 갖는 입자로 구성된다.

<6> 따라서, 본 발명은 활성 화합물들인 (A) 제약 활성 폴리펩티드 및 (B) 이 폴리펩티드가 환자의 하부 기도(바람직하게는 폐)에서 전신 흡수되는 것을 증진시키는 증진제 화합물의 혼합물을 함유하고, 상기 혼합물은 흡입에 적당한 건조 분말형태이며, 상기 활성 화합물 (A) 및 (B)의 총량의 50 % 이상이 약 10 ㎛ 이하의 일차 입자로 이루어지는 제약 조성물에 관한 것이다. 일차 입자는 그 자체로 충진될 수 있거나, 또는 임의로 응집체로 만들어진 후 환자의 기도에 유입되기 전에 탈응집될 수 있다. 물론, 조성물은 필요한 경우 다른 제약학적 활성제, 다른 증진제, 및 희석제 또는 담체와 같은 약물학적으로 허용되는 부형제를 포함하는 다른 성분들을 함유할 수 있다. 따라서, 본 발명의 치료용 제제는 상기 활성 화합물만을 함유하나, 또는 제약학적으로 허용되는 담체와 같은 다른 물질들을 함유할 수도 있다. 상기 담체는 주로 직경이 약 10 ㎛ 미만인 입자들로 이루어짐으로써, 얻어진 분말의 50 %이상이 일반적으로 직경 약 10 ㎛ 미만의 임의 응집된 일차 입자로 구성되도록 할 수 있다. 또한, 담체는 주로 이보다 큰 입자("조대 입자")들로 이루어짐으로써 활성 화합물과 상기 담체 사이에 "질서형(ordered) 혼합물"이 형성되도록 할 수 있다. 상호작용 혼합물 또는 점착성 혼합물로도 알려져 있는 질서형 혼합물에서, 약물 미립자(본 발명에서는 활성 화합물)는 조대한 부형제 입자(본 발명에서는 제약학적으로 허용되는 담체)의 표면에 적절하고 균일하게 분포되어 있다. 바람직하게는, 질서형 혼합물의 형성 전에 활성 화합물은 응집체 형태가 아니어야 한다. 조대 입자는 직경이 20 ㎛을 초과할 수 있다(예, 60 ㎛을 초과할 수 있음). 이 범위의 하한치 이상에서는 조대 입자의 직경이 결정적으로 중요한 것은 아니므로, 특정 배합의 실시 요건에 따라서 원하는 경우 여러 크기의 조대 입자를 사용할수 있다. 질서형 혼합물에서 조대 입자들은 동일한 크기를 가질 필요는 없으나, 질서형 혼합물 내에서 조대 입자들은 동일한 크기를 갖는 것이 유리할 수 있다. 바람직하게는 조대 입자는 직경이 60 내지 800 ㎛이다.

<7> 폴리펩티드로는 전신 전달이 이루어지도록 작은 크기로부터 중간 크기[즉, 분자량(MW) 약 40 kD]를 갖고 약물로서 또는 진단용으로서 유용한 어떠한 펩티드 또는 단백질이라도 가능하다. 본 발명에 따른 개선된 폴리펩티드 흡수 기작은 일반적으로 적용가능하고, 폴리펩티드의 흡수 정도가 폴리펩티드의 MW와 물성 및 사용된 특정 증진제에 따라 달라질 수 있지만 상기의 모든 폴리펩티드에 적용될 것이다. 분자량이 30 kD이하(예, 25 kD이하 또는 20 kD이하, 특히 15 kD이하 또는 10 kD 이하)인 폴리펩티드가 본 발명에 가장 유용할 것으로 기대된다. 모든 목적 폴리펩티드는 본 명세서에 기재된 바와 같은 생체내 또는 시험관내 분석에 의해 입자상 증진제와 함께 본 발명에서의 유용성에 대하여 쉽게 시험될 수 있다.

<8> 본 발명의 조성물에 사용되는 증진제 화합물은 폴리펩티드가 하부 기도의 상피를 통해 체순환으로 흡수되는 것을 증진시키는 임의의 화합물일 수 있다. "흡수를 증진시킨다"라는 것은 증진제의 존재하에 체순환에 흡수된 양이 증진제 없이 흡수된 양보다 더 많은 것을 의미한다. 바람직하게는 증진제의 존재하에서 흡수된 폴리펩티드의 양이 훨씬 더 많다($p < 0.05$). 본 발명에 사용하기 위한 임의의 잠재적 증진제의 적합성은 본 명세서에 기재된 바와 같은 생체내 또는 시험관내 분석에 의해 쉽게 분석할 수 있다.

<9> 본 발명에 따라 흡수된 폴리펩티드의 양은 바람직하게는 증진제 없이 흡수된 양의 150 % 이상이다. 바람직한 실시 태양에서, 증진제의 존재하에서 폴리펩티드 흡수는 증진제의 부재하에서의 흡수의 2배, 바람직하게는 3 배, 더욱 바람직하게는 4 배이다.

<10> 증진제는 바람직하게는 지방산의 염, 담즙산염, 담즙산염 유도체, 알킬 글리코시드, 시클로덱스트린 또는 인지질과 같은 계면 활성제이다. 증진제로는, 예를들면 지방산의 나트륨염, 칼륨염 또는 유기 아민염이 있으며, 지방산은 바람직하게는 카프린산 또는 탄소 원자수 10 내지 14의 다른 지방산이다. 바람직한 증진제는 카프린산나트륨이다. 폴리펩티드 대 증진제의 비율은 바람직하게는 약 9:1 내지 약 1:1이 된다. 증진제의 비율이 1:1보다 크면 그보다 낮은 비율로 사용되는 경우와 동등하게 또는 그보다 더 흡수를 증진시키기는 하지만, 증진제의 사용량은 소정의 증진을 달성하는데 필요한 양을 넘지 않아야 하는데, 그 이유는 과량의 증진제가 국소 자극과 같은 원치 않는 부작용을 일으킬 수 있기 때문이다.

<11> 또한, 본 발명은 본 발명의 제약 조성물을 환자에게 흡입시킴으로써 제약 활성 폴리펩티드를 전신 투여하는 방법을 제공하며, 환자의 기도에 유입될 때 활성 화합물의 총량의 50 % 이상이 직경 약 10 ㎛ 이하의 입자로 이루어진다. 이것은 바람직하게 흡입 장치를 사용하여 이것으로부터 환자에게 분말을 흡입시켜서 달성된다. 분말화된 조성물이 일차 입자의 응집체 형태인 경우, 장치는 환자에 의해 장치로부터 분말이 흡입될 때 바람직하게는 응집체의 실질적인 탈응집화를 일으켜서 환자의 기도에 분말이 유입되기 전에 대부분의 응집제가 약 10 ㎛ 이하의 직경을 갖는 입자로 분해되도록 배치된다. 상기 탈응집화는 장치 내에서 일어나며, 전형적으로는 흡입력에 의해 장치내에 생긴 공기 교란에 의해 유발된다. 일반적으로, 질서형 혼합물 내에서는 응집체가 형성되지 않는 것이 바람직하다. 질서형 혼합물의 경우, 활성 화합물은 바람직하게는 흡입시 흡입 장치내의 기계적 수단에 의해 또는 단순히 흡입 작용에 의해, 또는 다른 수단에 의해 큰 입자로 방출되어야 하며, 이후 활성 화합물은 하부 기도에, 담체 입자는 입에 부착된다.

<12> 흡입 장치는 바람직하게는 1회 투약용 건조 분말 흡입기이지만, 수회 투약용 건조 분말 흡입기일 수도 있다.

<13> 본 발명은 또한 흡입 투여에 적당한 제약 조성물의 제조 방법을 제공한다. 이러한 방법 중 하나는, 먼저 (a) 제약 활성 폴리펩티드 및 (b) 이 폴리펩티드가 환자의 하부 기도에서 전신 흡수되는 것을 증진시키는 증진제 화합물을 용해시킨 용액을 제조한다. 이어서, 용액으로부터 용매를 제거하여 폴리펩티드와 증진제를 함유하는 건조 고체를 얻고, 이 건조 고체를 분쇄시켜서 분말을 제조한다. 두번째 방법은 (a) 제약 활성 폴리펩티드 및 (b) 증진제 화합물을 건조 혼합시키고 미분화하여 혼합물을 얻는다. 세번째 적당한 방법은 폴리펩티드를 함유하는 제1 미분 제제와, 증진제 화합물을 함유하는 제2 미분 제제를 제조하고, 상기 두 미분 제제를 혼합시키는 단계를 포함한다. 담체를 함유시키는 경우(질서형 혼합물을 필요로 하는 경우는 제외)에는, 담체를 용액에 첨가하거나, 미분 단계 이전의 제약 활성 폴리펩티드의 건조 혼합물에 첨가시키거나, 또는 미분된 담체를 다른 미분된 성분들과 건조 혼합시킬 수 있다. 질서형 혼합

물의 제조시에는 미분된 폴리펩티드와 증진제를 적당한 담체와 혼합시킨다.

<14> 도면의 간단한 설명

<15> 제1도는 상이한 농도의 카프린산나트륨 증진제가 단층의 배양된 상피 세포를 통한 마커 화합물(만니톨)의 운반에 미치는 효과를 예시한 그래프.

<16> 제2도는 상이한 농도의 카프린산나트륨 증진제가 폴리펩티드의 존재하에 단층의 배양된 상피 세포를 통한 마커 화합물(만니톨)의 운반에 미치는 효과를 예시한 그래프[카프린산나트륨:폴리펩티드, 1:3(중량 기준)]

<17> ,

<18> 제3도는 폴리펩티드 단독, 폴리펩티드와 카프린산나트륨(90:10의 비율), 및 폴리펩티드와 카프린산나트륨(75:25의 비율)을 흡입시킨 후 시간의 함수로 나타낸 혈장 폴리펩티드의 농도 그래프.

<19> 상세한 설명

<20> 이하, 본 발명을 바람직한 실시 태양을 들어 일반적으로 설명한다.

<21> 폴리펩티드

<22> 폴리펩티드는 바람직하게는 인슐린 이외의 펩티드 호르몬, 예를 들면 바소프레신, 바소프레신 유사체 (analogue), 데스모프레신, 글루카곤, 코르티코트로핀(ACTH), 고나도트로핀(황체 형성 호르몬 또는 LHRH), 칼시토닌, 인슐린의 C-펩티드, 부갑상선 호르몬(PTH), 인간 성장 호르몬(hGH), 성장 호르몬(HG), 성장 호르몬분비 호르몬(GHRH), 옥시토신, 코르티코트로핀 분비 호르몬(CRH), 소마토스타틴 유사체, 고나도트로핀 아고니스트 유사체(GnRHa), 동맥 나트륨뇨 펩티드(hANP), 티록신 분비 호르몬(TRHrh), 소낭 자극 호르몬(FSH) 및 프롤락틴이다.

<23> 다른 사용가능한 폴리펩티드로는 약리학적 효능을 전신적으로 발휘하는 성장인자, 인터루킨, 폴리펩티드 백신, 효소, 엔돌핀, 글리코프로테인, 리포프로테인, 및 혈액 응고 캐스캐이드에 관여하는 폴리펩티드가 있다. 작은 크기 내지 중간 크기를 갖고 비교적 수용성이 크며, 등전점이 약 pH 3 내지 pH 8인 폴리펩티드는 모두가 또는 대부분이 본 발명의 방법에 의해 효과적으로 전달될 수 있다.

<24> 증진제

<25> 폴리펩티드 단독은 폐를 통해 잘 흡수되지 않기 때문에 흡수 증진제의 사용이 결정적으로 중요하다. 사용되는 증진제는 하부 기도를 덮고 있는 상피 세포층을 통한 인접한 폐 맥관으로의 흡수를 증진시키는 작용을 하는 다수의 화합물 중 어떤 것이라도 가능하다. 증진제는 다음의 몇가지 가능한 기작 중 하나에 의해 상기 작용을 달성할 수 있다.

<26> (1) 상피 세포들 사이의 패쇄 접합부 (tight junction)내의 구조 변화를 유발하여 폴리펩티드의 파라세포 (paracellular) 투과성을 증진시킨다.

<27> (2) 막의 단백질 또는 지질 성분과 상호 작용하거나 또는 그들을 추출시켜서 막의 보전성을 교란시킴으로써 폴리펩티드의 세포횡단 (transcellular) 투과성을 증진시킨다.

<28> (3) 증진제와 폴리펩티드 사이의 상호 작용에 의해 수용액 중의 폴리펩티드의 용해도를 증가시킨다. 이것은 인슐린 응집체(이량체, 삼량체, 육량체)의 형성을 방해하거나 또는 폴리펩티드 분자를 증진제 미셀(micell)에 용해시킴으로써 일으킬 수 있다.

<29> (4) 폐포 또는 기관지를 덮고 있는 점막 방벽의 점도를 감소시키거나 또는 그를 용해시킴으로써 폴리펩티드의 직접 흡수를 위한 상피 표면을 노출시킨다.

<30> 증진제는 상기에 기재된 기작 중 한 가지 또는 두 가지 이상의 기작에 의해 작용될 수 있다. 복수개의 기작에 의해 작용되는 증진제는 한 가지 또는 두 가지 이상의 기작을 사용하는 것보다 폴리펩티드의 효율적인 흡수를 더욱 증진시키는 것으로 보인다.

<31> 일례로, 계면 활성제는 상술한 네 가지 기작 모두에 의해 작용하는 것으로 믿어지는 증진제 중 하나이다. 계면 활성제는 친유성과 친수성 잔기를 모두 갖는 친양쪽성 분자이며, 상기 두 가지 특성 사이의 균형은 변화된다. 분자가 매우 친유성인 경우에는 이 물질의 수용해도가 낮아 그의 유용성이 제한될 수 있다. 그러나, 친수성 부분이 지나치게 우세한 경우에는 분자의 계면 활성이 최소화될 수 있다. 따라서, 계면 활성제가 효과적이기 위해서는 충분한 용해도와 충분한 계면 활성 사이에 적합한 균형을 이루어야 한다.

<32> 또 다른 중요한 계면 활성제 특성은 폐의 pH 값(약 7.4)에서의 계면 활성제의 순전하이다. pH 7.4에서 일부 폴리펩티드는 음의 순전하를 갖는다. 이것은 분자들 사이에 정전기적 반발을 일으켜서 응집되는 것을 방해함으로써 용해도를 증가시킬 것이다. 또한, 계면 활성제가 음으로 충전된 경우에는 예를 들면 소수성 상호작용에 의해 폴리펩티드와 상호 작용할 수 있어서 폴리펩티드 분자와의 반발을 추가로 일으킬 것이다. 이 경우, 음이온성 계면 활성제는 (생리적 pH에서 중성이거나 또는 양의 순전하를 갖는 계면 활성제에 비해) 폴리펩티드를 단량체 상태로 안정화시키는 것을 도움으로써 흡수를 증진시키는데 추가의 잇점을 가질 것이다.

<33> 본 발명의 방법에서 증진제로서 매우 유용한 다수의 상이한 화합물들을 하기 실시예 2에 기재된 바와 같이 쥐에서 시험하였다. 흡수 증진 특성을 갖는 것으로 알려져 있거나 또는 본 발명의 방법에 유용한 물질이 되도록 하는 물성을 갖는 다른 물질들을 통상의 기술에 의해 실시예 1에 기재된 생체내 분석 또는 시험관내 분석에서 쉽게 시험할 수 있다.

<34> 2종 이상의 증진제 물질을 조합하여 사용하여도 만족스러운 결과를 얻을 수 있다. 본 발명의 방법에서는 상기와 같은 조합의 사용도 본 발명에 속하는 것으로 간주한다.

<35> 본 발명의 방법에 유용한 증진제는 폴리펩티드 흡수의 효과적인 증진과 더불어, (1) 사용되는 농도에서 독성을 갖지 않고 (2) 양호한 분말 특성, 즉 고체 상태에서 점착성 또는 왁스상 컨시스턴시를 갖지 않을 것이다. 주어진 물질의 독성은, 예를 들면 Int. J. Pharm., 65 (1990), 제249-259면에 기재된 바와 같이 MTT분석과 같은 표준 수단에 의해 시험할 수 있다. 주어진 물질의 분말 특성은 그 물질에 대해 알려져 있는 데이타로부터 또는 실험에 의해 확인할 수 있다.

<36> 매우 효과적인 증진제 중 하나는 지방산의 염이다. 탄소 사슬 길이가 10(카프린산나트륨), 12(라우린산나트륨) 및 14(미리스트산나트륨)인 포화 지방산의 나트륨염은 본 발명의 방법에 효과적인 것으로 밝혀졌다. 카프린산의 칼륨염 및 리신염도 본 발명의 방법에 효과적인 것으로 밝혀졌다. 탄소 사슬 길이가 약 10보다 짧은 경우에는 계면 활성제의 계면 활성이 너무 낮고, 탄소 사슬 길이가 약 14보다 긴 경우에는 지방산염의 수용해도가 감소되어 그 유용성이 제한된다.

<37> 본 발명에서 폴리펩티드의 하부 기도에서의 흡수를 증진시키는 가장 바람직한 물질은 카프린산나트륨이다.

<38> 상이한 상대이온 (counterion)은 포화 지방산염의 수용해도를 변화시킬 수 있으므로, 탄소 길이가 10 내지 14가 아닌 증진제도 본 명세서에 특정하게 기재된 증진제보다 더 유리할 수 있다. 불포화 지방산의 염도 본 발명에 유용할 수 있는데, 이들은 포화 지방산의 염보다 수용성이 커서 포화 지방산의 염보다 더 긴 사슬 길이를 가지면서도 폴리펩티드 흡수의 성공적인 증진에 필요한 용해도를 여전히 유지하기 때문이다.

<39> 시험된 모든 담즙산염 및 담즙산염 유도체(우르소데옥시콜산, 타우로콜산, 글리코콜산 및 타우로디히드로푸시드산의 나트륨염)는 폴리펩티드의 폐로의 흡수를 효과적으로 증진시킨다.

<40> 또한, 증진제로서 인지질도 시험하였다. 단일 사슬 인지질(리소포스파티딜콜린)은 효과적인 증진제인 반면 이중 사슬 인지질(디옥타노일포스파티딜콜린 및 디데카노일포스파티딜콜린)은 그렇지 못한 것으로 밝혀졌다. 이것은 이중 사슬 인지질이 그에 대응하는 단일 사슬 인지질보다 수용성이 작다는 사실로 설명될 수 있으나, 대응하는 단일 사슬 인지질보다 사슬 길이가 더 짧고 수용성이 더 큰 이중 사슬 인지질은 본 발명의 증진제로서 유용할 것이며, 따라서 단일- 및 이중-사슬 인지질 모두가 사용될 수 있다.

<41> 본 발명에 사용되는 증진제로서 글리코시드 중 하나인 옥틸글루코피라노시드를 시험하였고, 이들은 약간의 흡수 증진 특성을 갖는 것으로 밝혀졌다. 티오글루코피라노시드 및 말토피라노시드와 같은 다른 알킬 글리코시드도 본 발명의 방법에서 흡수 증진 특성을 나타낼 것으로 기대된다.

<42> 시클로덱스트린 및 이들의 유도체는 비강 흡수를 효과적으로 증진시키며 폐에서도 이와 마찬가지로 작용할 수 있다. 디메틸기-β-시클로덱스트린을 시험하여 흡수증진 효과를 갖는 것을 밝혀냈다.

<43> 잠재적으로 유용한 다른 계면 활성제로는 살리실산나트륨, 5-메톡시살리실산나트륨, 및 글리시르리진산, 사포닌 글리코시드 및 아실 카르니틴과 같은 천연 계면 활성제가 있다.

<44> 이온성 증진제(예, 상술한 음이온성 계면 활성제)에서는 상대이온의 성질이 중요할 수 있다. 선택된 특정 상대이온은 분말 특성, 용해도, 안정성, 흡습성 및 증진제 또는 증진제 함유 제제의 국소/전신 독성에 영향을 미칠 수 있다. 또한, 이들과 혼합된 폴리펩티드의 안정성 및(또는) 용해도에도 영향을 미칠 수 있다. 일반적으로, 나트륨, 칼륨, 리튬, 루비듐 및 세슘과 같은 1가 금속 양이온은 음이온성 증진제를 위한 상대이온으로서 유용할 것이다. 암모니아 및 유기 아민은 카르복실산 잔기를 갖는 음이온성 증진제와 함께 사용하기에 적합할 것으로 기대되는 또 다른 종류의 양이온을 형성한다. 상기 유기 아민의 예로는 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 2-아미노-2-메틸에틸아민, 베타인, 에틸렌디아민, N,N-디벤질에틸렌테트라아민, 아르기닌, 헥사메틸렌테트라아민, 히스티딘, N-메틸피페리딘, 리신, 피페라진, 스페르미딘, 스페르민 및 트리스(히드록시메틸)아미노메탄이 있다.

<45> 시험된 다수의 증진제에 대해 폴리펩티드의 폐로의 흡수가 효과적으로 증진되는 것이 관찰되었기 때문에, 더욱 많은 증진제들이 상기와 같은 방식으로 작용하는 것으로 밝혀질 것으로 예상된다. 전분 미소립자는 비강막을 통해 전달된 폴리펩티드의 생체이용률을 증진시키며, 본 발명의 방법에서 증진제로서 시험되었다. 이들은 본 명세서에서 사용된 동물 모델에서 폐 경로를 통한 전달에는 거의 유용성이 없는 것으로 밝혀졌지만, 이것은 주로 기술적인 어려움 때문이며 이것이 극복된다면 폐 경로를 통한 전달이 성공적으로 이루어질 수 있을 것이다.

<46> 킬레이트화제는 칼슘 이온에 결합함으로써 작용하는 것으로 믿어지는 증진제 중 한 종류이다. 칼슘 이온은 세포 사이의 공간의 크기를 유지하는 것을 돕고, 폴리펩티드의 용해도를 더욱 감소시키기 때문에, 이들 이온에 결합하는 것은 이론적으로 폴리펩티드의 용해도를 증가시키고 폴리펩티드의 파라세포 투과도를 증가시킬 것이다. 시험된 킬레이트제 중 하나인 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA)의 나트륨염은 쥐 모델에서 시험한 바 인슐린의 흡수 증진에 효과적이지 못한 것으로 밝혀졌지만, 다른 칼슘 이온 결합 킬레이트제들은 그보다 더욱 유용한 것으로 밝혀질 수 있다.

<47> 폴리펩티드 및 증진제의 비율

<48> 폴리펩티드와 증진제의 상대적 비율은 목적하는 바에 따라 달라질 수 있다. 흡입된 폴리펩티드의 효과적인 흡수를 위해서는 충분한 증진제가 존재해야 하지만, 증진제의 양은 증진제에 의해 유발되는 부작용의 위험을 최소화하기 위해 가능한한 적은 양으로 유지되어야 한다. 최적의 비율을 결정하기 위해서 각각의 특정 폴리펩티드/증진제 혼합물들을 시험하여야 하지만, 폴리펩티드의 허용가능한 흡수를 달성하기 위해서는 증진제가 폴리펩티드/증진제 혼합물의 10 %를 넘어야 한다. 대부분의 증진제 종류에 대해서, 증진제의 비율은 15 % 또는 20 %를 넘어야 하고, 바람직하게는 25 % 내지 50 %이다. 각 폴리펩티드/증진제(또는 폴리펩티드/증진제/희석제) 조합의 바람직한 비율은 최적 투여 용량의 효과적이고 일정한 전달, 최소의 부작용 및 허용가능한 흡수 속도와 같은 기준을 근거로 하여 표준 방법을 사용해서 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다.

<49> 제제의 활성을 위해서 추가의 성분은 필요하지 않으나 원하는 경우 함유시킬 수도 있다. 예를 들

면, 주어진 폴리펩티드/계면 활성제 혼합물의 단일 투여 용량을 구성하는 분말의 양은 (예를 들어, 단위 투여 용량당 다량의 분말을 필요로 하는 흡입 장치에 사용하기 위해서) 분말을 제약학적으로 허용되는 희석제로 희석시킴으로써 증가시킬 수 있다. 제제의 제조를 용이하게 하기 위해서 또는 제제의 분말 특성 또는 안정성을 개선시키기 위해 다른 첨가제를 함유시킬 수 있다. 입과 목에 불가피하게 침착된 분말의 비율이 환자에게 흡입 장치로부터 투여 용량이 전달되는 긍정적인 피드백을 제공하도록 하기 위해서 풍미제를 첨가시킬 수 있다. 이러한 임의의 첨가제는 다음의 특성을 가져야 한다. 즉, (a) 안정하고 폴리펩티드와 증진제의 안정성에 악영향을 주지 않으며, (b) 폴리펩티드의 흡수를 불리하게 방해하지 않고, (c) 제약학에서 이해되는 양호한 분말 특성을 가지며, (d) 흡습성이 아니고, (e) 사용된 농도에서 기도에 악영향을 주지 않아야 한다. 이러한 유용한 첨가제의 종류로는 단당류, 이당류, 다당류, 당 알코올 및 다른 폴리올, 예를들면 락토오즈, 글루코오즈, 라피노오즈, 멜레지토오즈, 락티톨, 말티톨, 트레할로오즈, 수크로오즈, 만니톨 및 전분이 있다. 락토오즈 및 글루코오즈와 같은 환원성 당은 단백질과 착화합물을 형성하는 경향이 있기 때문에, 라피노오즈, 말레지토오즈, 락티톨, 말티톨, 트레할로오즈, 수크로오즈, 만니톨 및 전분과 같은 비환원성 당이 본 발명에 사용하기에 바람직한 첨가제일 수 있다. 이러한 첨가제는 총 제제의 0 %(즉, 첨가제가 함유되지 않음) 내지 거의 100 %를 구성할 수 있다.

<50> 바람직한 실시 태양에서, 본 발명은 제약 활성 폴리펩티드 및 이 폴리펩티드의 하부 기도에서의 흡수를 증진시키는 물질로 이루어지고, 흡입에 적합한 건조 분말 형태이며, 50 중량% 이상이 (a) 직경 약 10 ㎛ 미만의 입자 또는 (b) 이 입자들의 응집체로 이루어지는 것인 치료 제제를 제공한다. 다른 바람직한 실시 태양에서, 본 발명은 제약 활성 폴리펩티드, 이 폴리펩티드의 하부 기도에서의 흡수를 증진시키는 물질, 및 제약학적으로 허용되는 담체로 이루어지고, 흡입에 적당한 건조분말 형태이며, 50 중량% 이상이 (a) 직경 약 10 ㎛ 미만의 입자 또는 (b) 이 입자들의 응집체로 이루어지는 것인 치료용 제제를 제공한다. 또 다른 바람직한 실시태양에서, 본 발명은 (A) 제약 활성 폴리펩티드 및 (B) 이 폴리펩티드의 하부 기도에서의 흡수를 증진시키는 물질(여기서, 활성 화합물 (A) 및 (B)의 총량의 50 중량% 이상이 직경 약 10 ㎛ 미만의 입자로 이루어짐), 및 제약학적으로 허용되는 담체로 이루어지고, 흡입에 적당한 건조 분말 제제 형태이며, 상기 활성 화합물과 제약학적으로 허용되는 담체 사이에 질서형 혼합물이 형성될 수 있는 치료용 제제를 제공한다.

<51> 상술한 분말 제제는 통상의 기술을 사용하여 여러 가지 방법으로 제조할 수 있다. 다수의 경우, 순수한 폴리펩티드를 시판 중인 원료로부터 얻을 수 있다. 또는, 목적 폴리펩티드를 표준 생화학 기술을 사용하여 천연 원료로부터 정제할 수 있거나, 또는 유전 공학적 방법으로 폴리펩티드를 코딩하는 뉴클레오티드 서열과 이 서열에 연결된 적합한 발현 억제 서열을 함유시킨 원핵 또는 진핵 세포를 발현시켜서 얻을 수 있다[예, 트랜스제닉 동물에서 그의 모유 중에 목적하는 펩티드 또는 단백질을 생성하도록 처리하는 것]. 상기 방법은 당업계의 표준 방법이다(예, Sambrook 등, Molecular Cloning: A Laboratory Manual; Cold Spring Harbor Laboratory Press, 뉴욕주 콜드 스프링 하버 소재, 1989 참조). 펩티드(즉, 30 이하의 아미노산 잔기를 갖는 폴리펩티드)는 공지되어 있는 화학적 수단에 의해 쉽게 합성할 수 있다.

<52> 상술한 바와 같은 흡수 증진제도 일반적으로 시판 중인 원료로부터 얻을 수 있거나, 또는 공지된 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 이온성 증진제에 대해서, 원하는 경우 이 증진제와 결합된 상대이온을 표준 이온 교환 기술을 사용하여 다른 것으로 대체할 수 있다.

<53> 상술한 분말 제제의 제조에 있어서, 일반적으로는 과정 중간의 일부 시점에서, 하부 기도에서의 최대 침착을 위해 적합한 크기 범위(즉, 10 ㎛ 미만)를 갖는 일차 입자를 생성하기 위해 분말을 적당한 밀(예, 제트 밀) 중에서 미분시킬 필요가 있을 것이다. 예를 들면, 폴리펩티드와 증진제의 분말들을 건조 혼합시킨 후, 상기 물질들을 함께 미분시키거나, 또는 별법으로 상기 물질들을 각각 미분시킨 후 혼합할 수 있다. 혼합하고자 하는 화합물들이 상이한 물성(예, 경도 및 메짐성)을 갖는 경우에는 내미분성이 달라서 이들을 적당한 입도로 분쇄하기 위한 압력이 상이해야 할 수 있다. 따라서, 이들을 함께 미분시켰을 때, 얻어진 성분들 중에서 한 성분의 입도가 만족스럽지 못할 수 있다. 이러한 경우에는 상이한 성분들을 각각 미분시킨 후 이들을 혼합하는 것이 유리할 것이다.

<54> 또한, 먼저 성분들을 적당한 용매(예, 물)에 용해시켜서 분자 수준에서 혼합시킬 수 있다. 이 방법은 폴리펩티드의 흡수를 개선하기 위한 목적 등으로 pH 값을 소정의 수준으로 조절할 수도 있게 한다. 흡입용 약물에 대하여 제약학적으로 허용되는 pH 범위, 즉 pH 3.0 내지 8.5로 조절되어야 하는데, 이 범위를 벗어나는 pH를 갖는 약물은 기도의 자극 및 수축을 유발할 수 있기 때문이다. 분말을 얻기위해서는, 폴리펩티드의 생물학적 활성을 유지시키는 방법에 의해 용매를 제거해야 한다. 적당한 건조 방법으로는 진공 농축법, 개방 건조법, 분사 건조법 및 냉동 건조법이 있다. 일반적으로 40 ℃를 넘는 온도에서 수분 이상 동안 건조시키는 것은 특정 폴리펩티드를 약간 분해시킬 수 있기 때문에 피해야 한다. 건조 단계 후, 필요한 경우 고체 물질을 분쇄하여 조 분말을 얻고, 이어서 필요한 경우 미분시킬 수 있다.

<55> 원하는 경우, 유동 특성을 개선하기 위해서 미분된 분말을 예를 들면 건조 과립화하여 우수한 취급 특성을 갖는 구형 응집체를 형성한 후 의도된 흡입 장치 중에 도입시킬 수 있다. 이 경우, 장치는 응집체가 장치를 빠져나오기 전에 실질적으로 탈응집되어 환자의 기도에 유입되는 입자들이 대부분 소정의 크기 범위를 갖는 것을 보장하도록 배치되어야 한다. 질서형 혼합물을 원하는 경우에는 활성 화합물을 예를 들어 미분시킴으로써 특정한 크기 범위를 갖는 입자를 얻을 수 있다. 또한, 담체도 소정의 크기 및 소정의 표면 특성(예, 입자 표면 대 중량의 비율) 또는 특정 조도를 얻기 위한 목적, 및 질서형 혼합물 중의 최적 점착력을 보장하기 위한 목적 등으로 처리될 수 있다. 상기 질서형 혼합물의 상기 물리적 요건은 이 요건을 충족시키는 질서형 혼합물을 얻기 위한 여러 가지 수단과 마찬가지로 잘 알려져 있으며, 특정 환경에 따라 당업자에 의해 쉽게 결정될 수 있다.

<56> 바람직한 흡입 장치는 수분으로부터의 분말의 보호 및 다량 투여의 위험이 없는 디자인 특성을 가질 것이다. 또한 가능한 한, 빛으로부터의 분말의 보호; 광범위한 유속 차이에서의 높은 흡입량 및 폐에의 높은 침착성; 투여 용량 및 흡입량의 낮은 편차; 마우스피스에서의 분말의 낮은 체류율(이것은 구강 내에 체류된 폴리펩티드가 분해된 후 다음의 투여 용량과 함께 흡입될 수 있는 수회 투약용 흡입기에서 특히 중요하다); 흡입기 표면에의 저흡착도; 투여 용량 크기의 유연성; 및 작은 흡입 저항과 같은 특성도 요구된다. 흡입기로는 1회 투여형 흡입기를 사용하는 것이 바람직하나, 여러번 사용하기 위한 다용량 호

흡 작동형 건조 분말 흡입기와 같은 다용량 흡입기를 사용할 수도 있다. 바람직하기로는, 사용되는 흡입기는 1회용 단위 용량 호흡 작동형 건조 분말 흡입기이다.

<57> 폴리펩티드 및 각종 증진제를 함유하는 다수의 건조 분말 제제를 제조하여 생체내 분석에서 시험하였으며, 이것을 이하에 기재한다. 또한, 폴리펩티드/증진제 혼합물을 시험하는데 유용한 시험관내 분석도 기재한다.

<58> 실시예 1: 본 발명을 위한 특정 폴리펩티드의 유용성에 대한 시험관내 측정 방법.

<59> 여러 가지 증진제 화합물이 상피 세포 단층(이것은 폐에서 폐의 혈액 전달으로부터 폐포를 분리시키는 기능을 하는 상피 세포층의 모델로서 작용함)을 통한 마커의 운반을 증진시키는 능력을 분석하기 위하여, 상피 세포주인 CaCo-2 [미합중국 메릴랜드주 록빌 소재의 American Type Culture Collection(ATCC)로부터 구입]를 사용하는 표준 시험관내 분석이 개발되었다.

<60> 이 분석에서는, 증진제 및 폴리펩티드 또는 다른 마커를 수용액에 여러 가지비율 및(또는) 농도로 용해시키고 세포 단층의 정단 측에 도포한다. 37℃ 및 RH(상대 습도) 95 %에서 60분 동안 배양한 후, 세포의 아래옆(basolateral) 위에 존재하는 마커의 양을, 예를 들면 방사성 표지된 마커를 사용함으로써 측정한다.

<61> 시험된 증진제인 카프린산나트륨에 대하여, 적어도 16 mM까지의 카프린산나트글에서는 염기측에 나타난 마커(만니톨, MW 360)의 양이 사용된 증진제의 농도에 의해 좌우된다(제1도). 이것은 폴리펩티드 인슐린이 증진제/만니톨 혼합물(카프린산나트륨:인슐린, 1:3, 중량 기준)에 첨가될 때에도 마찬가지이다(제2도), 또한, 이 농도(16 mM)의 카프린산나트륨은 2종의 저분자량 펩티드, 즉 인슐린(MW 5734) 및 바소프레신(MW 1208)이 세포 단층을 통해 흡수되는 것을 증진시키는 것으로 밝혀졌다. 단층을 통과한 인슐린의 양은 16 mM의 카프린산나트륨이 존재하는 경우에 증진제를 사용하지 않은 경우의 두 배가 되고, 단층을 통해 흡수된 바소프레신의 양은 임의의 증진제 없이 흡수된 양에 비해 10내지 15 배로 증가되었다.

<62> 반면, 시토크롬 C(MW 12,300), 탄소계 안히드라제(MW 30,000) 및 알부민(MW 69,000)과 같은 보다 큰 단백질은 16 mM 이하의 카프린산나트륨으로 시험했을 때 운반 속도가 증가되지 않은 것으로 밝혀졌다. 카프린산나트륨의 농도가 더 높으면 세포의 투과도가 더욱 증가하게 되어 큰 폴리펩티드의 운반이 가능하게 되지만, 카프린산나트륨의 잠재적인 내생 독성 때문에 상기 특정 증진제를 실질적으로 더 높은 농도로 사용하는 것은 불가능할 수 있다.

<63> 다른 증진제들은 더 큰 폴리펩티드의 운반을 허용할 수 있다. 이들도 상기 상피 세포 투과도의 시험관내 모델에서 시험될 수 있으며, 상기 모델은 본 발명의 방법을 위한 임의의 목적 폴리펩티드/증진제 혼합물의 유용성을 신속하게 시험하기 위한 선별 장치로서 사용될 수 있다.

<64> 실시예 2: 본 발명을 위한 특정 폴리펩티드의 유용성에 대한 시험관내 측정 방법.

<65> 하기 표 I에 기재된 각 화합물들을 쥐 모델에서 폴리펩티드(인슐린)의 흡수를 증진시키는 능력에 대해 시험하였다. 인슐린을 사용하여 얻은 결과를 다른 폴리펩티드의 흡수를 증진시키는 증진제의 효능에 대한 지표로서 사용하였다.

<66> 여러 형태의 인슐린, 즉 재조합 인간 인슐린, 반합성 인간 인슐린 또는 소 인슐린을 각기 다른 시험에 사용하였다. 각 배합물을 상술한 바와 같이 제조하고, 건조시키고 인슐린/증진제 또는 인슐린/증진제/락토오즈 용액을 제조하고 건조시켜서 흡입가능한 분말을 제조하였다. 분말을 쥐에 흡입 투여시킨 후, 인슐린 흡수의 척도로서 쥐의 혈당량을 관찰하였다. 이 농도를 증진제를 함유하지 않는 인슐린 배합물을 흡입시킨 쥐로부터 얻은 값과 비교하였다.

<67> 이와 동일한 생체내 모델계를 사용하여 주어진 임의의 펩티드 또는 단백질의 본 발명의 방법에서의 유용성을 시험할 수 있는데, 즉 증진제와 혼합된 소정의 펩티드 또는 단백질을 함유하는 배합물을 동일한 흡입법에 의해 전달하고, 시험 동물의 체순환 내의 소정의 펩티드 또는 단백질의 농도를 (예를 들면 주어진 펩티드 또는 단백질에 적합한 표준 면역 분석 또는 생화학적 분석에 의해) 분석한다.

<68> 표 I

증진제	증진제:인슐린:락토오즈	효능
옥틸글루코피라노시드	4:4:92	(+)
우르소데옥시콜산나트륨	4:4:92	+
타우로콜산나트륨	4:4:92	+
글리코콜산나트륨	4:4:92	+
리소포스파티딜콜린	4:4:92	+
디옥타노일포스파티딜콜린	2:4:94	(+)
디데카노일포스파티딜콜린	4:4:94	-
타우로디히드로푸시드산나트륨	2:4:94	+
카프릴산나트륨	25:75:0	-
카프린산나트륨	10:90:0	(+)
카프린산나트륨	17.5:82.5:0	(+)
카프린산나트륨	25:75:0	+
카프린산나트륨	4 4:92	+
라우린산나트륨	25:75:0	(+)
올레산칼륨	4 4:92	+
카프린산칼륨	27:73:0	+
카프린산리신	35:65:0	+
미리스트산나트륨	30 70:0	+
디메틸-β-시클로덱스트린	75 25:0	+

<70> * 효능이 있음. 즉, 증진제는 혈당량을 상당히 감소시킴.

<71> - 효능이 전혀 없거나 매우 적음.

<72> (+) 효능이 있으나 "+"로 표시된 것만큼 현저하지는 못함.

<73> 실시예 3: 본 발명에 따른 치료용 제제

<74> 인간 성장 호르몬[hGH, MW 22 kD, 호르몬원은 릴리(Lilly) 제품의 휴마트로프(Humatrope)임] 3부를 카프린산나트륨 1 부와 혼합시켰다. 혼합물을 렛쉬(Retsch) 기계적 밀 중에서 덩어리(mass) 중간 직경 6.7 ㎛의 입도로 분쇄시켰다.

<75> 얻어진 분말을 쥐에 기관내 투여한 후 얻은 hGH흡수를, 상기와 동일한 방법으로 제조한 hGH 및 만니톨(상기와 동일한 비율로 함유시킴)로 이루어지는 분말(덩어리 중간 직경 9.6 ㎛)의 hGH흡수와 비교하였다.

<76> 그 결과, 증진제를 함유하지 않는 배합물에서의 hGH의 흡수에 비해 카프린산나트륨을 함유하는 배합물에서의 hGH의 흡수가 증진된 것으로 나타났다.

<77> 실시예 4: 폴리펩티트 인슐린을 함유하는 제제

<78> 이 실시예에서 인슐린은 본 발명에 따른 다른 폴리펩티드를 예시하기 위해 사용된 것이다.

<79> 생합성된 인간 인슐린 53 g을 에어필코 제트 밀(Airfilco Jet Mill)[상표명, 에어필코 프로세스 플랜트 리미티드(Airfilco Process Plant Limited) 제] 중에서 압축 질소(공급 압력 7 bar, 챔버 압력 5 bar)를 사용하여 덩어리 중간 직경 2.4 ㎛로 미분시켰다.

<80> 카프린산나트륨 170 g을 에어필코 제트 밀(상표명) 중에서 압축 질소(공급 압력 5 bar, 챔버 압력 3 bar)를 사용하여 덩어리 중간 직경 1.6 ㎛로 미분시켰다.

<81> 미분된 생합성 인간 인슐린 45 g 및 카프린산나트륨 14.26 g을 하기 방법에 따라 건조 혼합시켰다. 상기 인슐린 중에서 반을 4.4 ℓ들이 혼합 실린더가 장착된 혼합 장치에 첨가하였다(상기 실린더는 폭 1 ㎜의 체에 의해 2개의 구획으로 나뉘어져 있고, 각 구획은 혼합 및 교반을 보조하기 위한 금속 링을 갖는다), 카프린산나트륨을 첨가하고 마지막으로 나머지 인슐린을 첨가하였다. 혼합 실린더를 밀봉한 후 180도 돌려서 자동 진탕 장치 위에 올려 놓았다. 모터를 작동시키고, 모든 인슐린과 카프린산나트륨이 체를 통과할 때까지 약 2 분간 계속 진탕시켰다. 모터를 끄고 혼합 실린더를 180도 돌려서 다시 진탕 장치 위에 올려 놓고 모든 분말이 체를 통과할 때까지 다시 진탕시켰다. 이 과정을 8회 더 반복하여 총 혼합시간이 약 20분이 되게 하였다.

<82> 이렇게 하여 얻은 제제를 5 마리의 개에 1 U/kg의 투여 용량으로 흡입 투여시키고, 투여 후 여러 시간에서 혈장 인슐린 농도를 측정하였다.

<83> 얻어진 결과를, 상기와 같은 방법으로 덩어리 중간 직경이 2.4 ㎛가 되게 미분시킨 생합성 인슐린을 동일한 방식과 동일한 투여 용량으로 5 마리의 개에 투여했을 때 얻은 혈장 인슐린 농도와, 인슐린과 카프린산나트륨을 90:10의 비율로 함유하는 치료용 제제를 상기와 동일한 방식과 동일한 투여 용량으로 5 마리의 개에 투여했을 때 얻은 혈장 인슐린 농도에 비교하였다. 이 경우 치료용 제제는 다음과 같이 제조하였다. 인간 반합성 인슐린을 겔 여과시켜서 인슐린의 함량에 대한 아연 함량을 0.52 %에서 0.01 %로 감소시켰다. 인슐린 4.5 g 및 카프린산나트륨 0.5 g을 물 232 ml에 용해시켰다. 용액이 투명해질 때까지 교반시키고 pH를 7.0으로 조절하였다. 용액을 37℃에서 약 2 일에 걸쳐 증발 농축시켰다. 얻어진 고체 케익을 분쇄시키고 0.5 ㎜ 체를 통해 체겨서 얻은 분말을 제트 밀을 통해 덩어리 중간 직경 3.1 ㎛의 입

자로 미분시켰다.

<84> 상기의 비교 결과를 제3도에 도시하였다(75:25 및 100:0의 차이에 대한 p는 0.0147임). 이 결과는 인슐린을 단독으로 사용한 경우에 비해 카프린산나트륨을 90:10의 배합비로 함유하는 제제에서 인슐린의 생체이용률이 다소 개선되고, 75:25의 배합비로 함유하는 제제에서는 인슐린의 생체이용률이 상당히 개선된다는 것을 나타낸다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

활성 화합물들인 (A) 인슐린을 제외한 폴리펩티드 호르몬, 성장 인자, 인터루킨, 폴리펩티드 백신, 효소, 엔돌핀, 글리코프로테인, 리포프로테인, 및 혈액 응고 캐스캐이드에 관여하는 폴리펩티드로 이루어진 군으로부터 선택되고, 약리학적 효능을 전신적으로 발휘하고, 분자량이 40 kD 이하이며, 비교적 수용성이 크고, 등전점이 약 pH 3 내지 pH 8인 제약 활성 폴리펩티드 및 (B) 이 폴리펩티드가 환자의 하부 기도에서 전신 흡수되는 것을 증진시키는 계면활성제인 증진제 화합물의 혼합물을 함유하며,

상기 혼합물이 흡입에 적합한 건조 분말 형태이고, 상기 폴리펩티드 대 증진제 화합물의 조성비가 9:1 내지 1:10이며, 상기 활성 화합물들의 총량의 50 % 이상이 직경이 약 10 ㎛ 이하의 일차 입자로 이루어지고, 상기 일차 입자가 응집체를 형성할 수 있는 것인 제약 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 제약학적으로 허용되는 담체를 추가로 함유하고, 상기 담체가

(a) 생성 분말의 50 % 이상이 직경 약 10 ㎛ 미만의, 응집된 것일 수 있는 일차 입자로 이루어지도록 직경 약 10 ㎛ 미만의 입자, 또는

(b) 활성 화합물들과 담체 사이에 질서형 (ordered) 혼합물이 형성되도록 하는 조대 입자로 이루어지는 것인 제약 조성물.

청구항 3

제1 또는 2항에 있어서, 상기 호르몬이 바소프레신, 바소프레진 유사체, 데스모프레신, 글루카곤, 코르티코트로핀(ACTH), 고나도트로핀(황체 형성 호르몬 또는 LHRH), 칼시토닌, 인슐린의 C-펩티드, 부갑상선 호르몬(PTH), 인간 성장 호르몬(hGH), 성장 호르몬(GH), 성장 호르몬 분비 호르몬(GHRH), 옥시토신, 코르티코트로핀 분비 호르몬(CRH), 소마토스타틴 유사체, 고나도트로핀 아고니스트 유사체(GnRHa), 동맥 나트륨뇨 펩티드(hANP), 티록신 분비 호르몬(TRHrh), 소방 자극 호르몬(FSH) 또는 프롤락틴인 조성물.

청구항 4

제1 또는 2항에 있어서, 상기 폴리펩티드가 30 kD 미만의 분자량을 갖는 것인 조성물.

청구항 5

제1 또는 2항에 있어서, 상기 폴리펩티드가 25 kD 미만의 분자량을 갖는 것인 조성물.

청구항 6

제1 또는 2항에 있어서, 상기 폴리펩티드가 20 kD 미만의 분자량을 갖는 것인 조성물.

청구항 7

제1 또는 2항에 있어서, 상기 폴리펩티드가 15 kD 미만의 분자량을 갖는 것인 조성물.

청구항 8

제1 또는 2항에 있어서, 상기 폴리펩티드가 10 kD 미만의 분자량을 갖는 것인 조성물.

청구항 9

제1 또는 2항에 있어서, 상기 계면활성제가 지방산의 염인 조성물.

청구항 10

제1 또는 2항에 있어서, 상기 계면활성제가 담즙산염, 담즙산염 유도체, 알킬 글리코시드, 시클로덱스트린 또는 그의 유도체, 또는 인지질인 조성물.

청구항 11

제1 또는 2항에 있어서, 상기 계면활성제가 담즙염인 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 담즙염이 우르소데옥시콜산 나트륨, 타우로콜산 나트륨, 글리코콜산 나트륨 또는 타우로디히드로푸시드산 나트륨인 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 담즙염이 타우로콜산 나트륨인 조성물.

청구항 14

제1 또는 2항에 있어서, 상기 증진제 화합물이 아실 카르니틴인 조성물.

청구항 15

제2항에 있어서, 상기 제약학적으로 허용되는 담체가 단당류, 이당류, 다당류, 당 알코올 및 다른 폴리올 중에서 선택된 것인 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 담체가 비환원당인 조성물.

청구항 17

제15항에 있어서, 상기 담체가 라피노오즈, 멜레지토오즈, 락티톨, 말티톨, 트레할로오즈, 수크로오즈, 만니톨 및 전분 중에서 선택된 것인 조성물.

청구항 18

제1 또는 2항에 있어서, 상기 증진제가 폴리펩티드 및 증진제의 총량의 10% 내지 50%의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 증진제가 폴리펩티드 및 증진제의 총량의 15% 내지 50%의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 20

제18항에 있어서, 상기 증진제가 폴리펩티드 및 증진제의 총량의 20% 내지 50%의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 21

제18항에 있어서, 상기 증진제가 폴리펩티드 및 증진제의 총량의 25% 내지 50%의 양으로 존재하는 조성물.

청구항 22

제1 또는 2항의 조성물을 포함하는 흡입 장치.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 조성물이 상기 응집체 형태이고, 상기 장치가 그 장치로부터 상기 응집체가 흡입될 때 50% 이상의 응집체가 직경 약 10 ㎛ 이하의 입자로 분해되도록 고안된 흡입 장치.

청구항 24

제22항에 있어서, 1회용 단위 용량 호흡 작동형 건조 분말 흡입기인 흡입 장치.

청구항 25

제22항에 있어서, 다회용 다용량 호흡 작동형 건조 분말 흡입기인 흡입 장치.

청구항 26

(a) 인슐린을 제외한 폴리펩티드 호르몬, 성장 인자, 인터루킨, 폴리펩티드 백신, 효소, 엔돌핀, 글리코프로테인, 리포프로테인, 및 혈액 응고 캐스캐이드에 관여하는 폴리펩티드로 이루어진 군으로부터 선택되고, 약리학적 효능을 전신적으로 발휘하고, 분자량이 40 kD 이하이며, 비교적 수용성이 크고, 등전점이 약 pH 3 내지 pH 8인 제약 활성 폴리펩티드 및 (b) 이 폴리펩티드가 환자의 하부 기도에서 전신 흡수되는 것을 증진시키는 계면활성제인 증진제 화합물이 용해된 용액을 제공하고,

상기 용액으로부터 용매를 제거하여 상기 폴리펩티드와 상기 증진제 화합물이 포함된 건조 고체를 얻고,

상기 건조 고체를 분쇄시켜서 입자 50% 이상의 직경이 약 10㎛ 이하인 분말을 제조하는 것을 포함하는 흡입 투여에 적당한 제약 조성물의 제조 방법.

청구항 27

(a) 인슐린을 제외한 폴리펩티드 호르몬, 성장 인자, 인터루킨, 폴리펩티드 백신, 효소, 엔돌핀, 글리코프로테인, 리포프로테인, 및 혈액 응고 캐스캐이드에 관여하는 폴리펩티드로 이루어진 군으로부터 선택되고, 약리학적 효능을 전신적으로 발휘하고, 분자량이 40 kD 이하이며, 비교적 수용성이 크고, 등전점이 약 pH 3 내지 pH 8인 제약 활성 폴리펩티드 및 (b) 이 폴리펩티드가 환자의 하부 기도에서 흡수되는 것을 증진시키는 계면활성제인 증진제 화합물을 건조 혼합시키고,

얻어진 혼합물을 입자 50% 이상의 직경이 약 10㎛ 이하가 되도록 미분시키는 것을 포함하는 흡입 투여에 적당한 제약 조성물의 제조 방법.

청구항 28

인슐린을 제외한 폴리펩티드 호르몬, 성장 인자, 인터루킨, 폴리펩티드 백신, 효소, 엔돌핀, 글리코프로테인, 리포프로테인, 및 혈액 응고 캐스캐이드에 관여하는 폴리펩티드로 이루어진 군으로부터 선택되고, 약리학적 효능을 전신적으로 발휘하고, 분자량이 40 kD 이하이며, 비교적 수용성이 크고, 등전점이 약 pH 3 내지 pH 8인 제약 활성 폴리펩티드를 함유하는, 입자 50% 이상의 직경이 약 10㎛ 이하인 제1 미분 제제와; 이 폴리펩티드가 환자의 폐에 흡수되는 것을 증진시키는 계면활성제인 증진제 화합물을 함유하는, 입자 50% 이상의 직경이 약 10㎛ 이하인 제2 미분제제를 제조하고,

상기 제1 미분 제제 및 제2 미분 제제를 혼합하는 것을 포함하는 흡입 투여에 적당한 제약 조성물의 제조 방법.

청구항 29

제1항에 있어서, 상기 제약 활성 폴리펩티드의 흡입 전신 투여에 의한 치료 또는 예방에 민감한 질병 및 불쾌 (ailment)의 치료 또는 예방에 사용되는 것을 특징으로 하는 조성물.

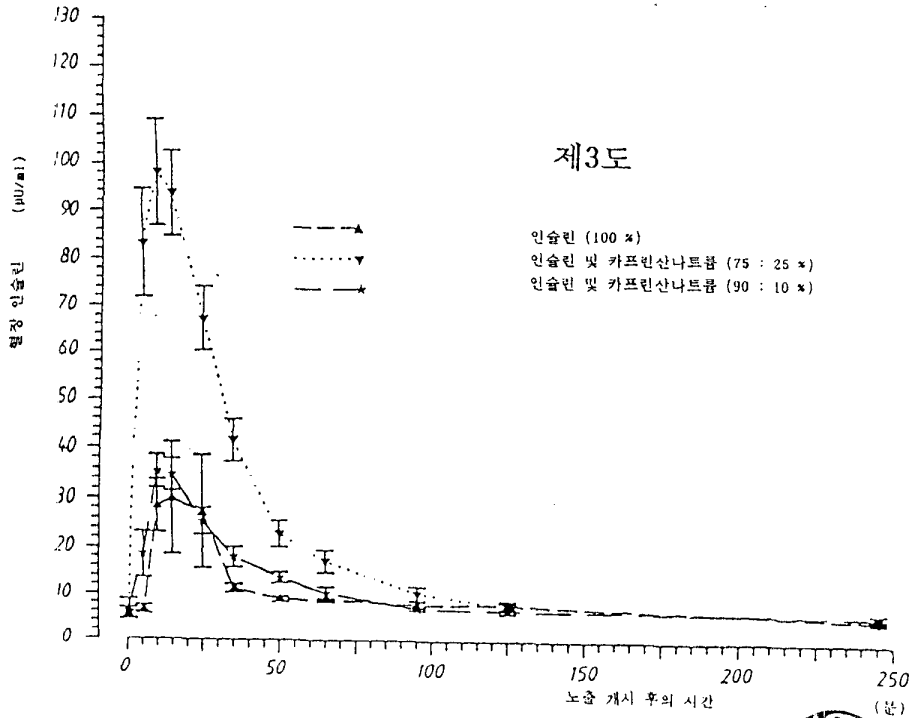
청구항 30

제29항에 있어서, 상기 입자들의 응집체 형태의 분말을 함유하는 흡입기로부터 흡입되며, 상기 응집체는 흡입기를 빠져나가기 전에 실질적으로 탈응집되는 것을 특징으로 하는 제약 조성물.

요약

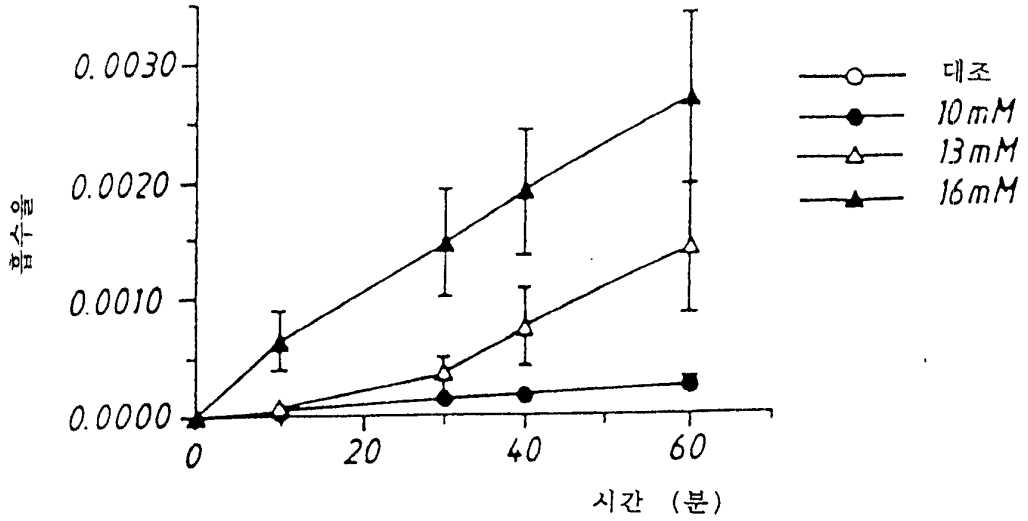
본 발명은 제약 활성 폴리펩티드 및 이 폴리펩티드가 환자의 폐에 전신 흡수되는 것을 증진시키는 증진제 화합물의 혼합물을 함유하고, 상기 혼합물이 건조 분말 형태이며, 폴리펩티드와 증진제의 총량의 50 % 이상이 약 10 미크론 이하의 직경을 갖는 일차 입자로 이루어지고, 이 일차 입자가 임의로 응집체 형태를 갖는 것인 제약 조성물, 및 이 조성물을 흡입 투여하기 위한 방법에 관한 것이다.

대표도

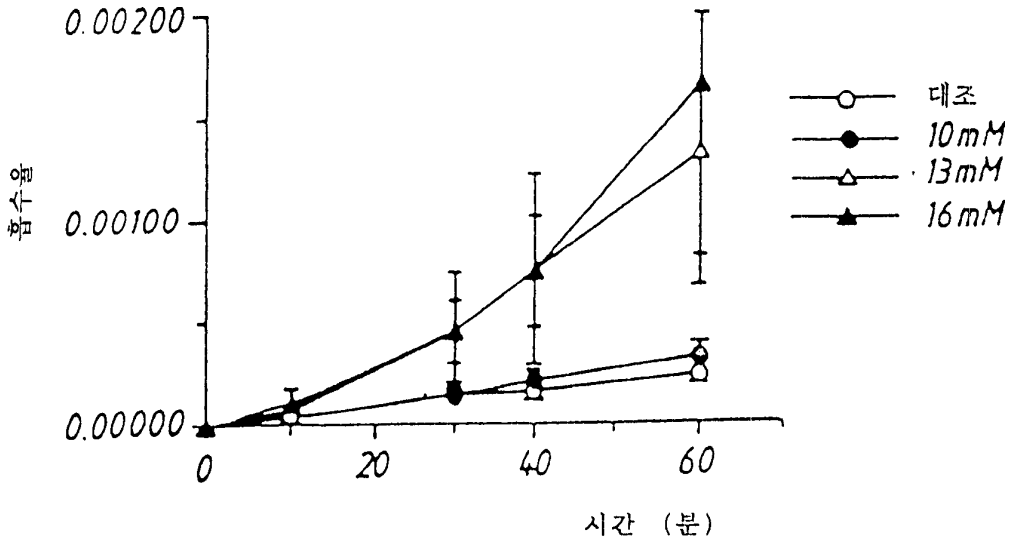


도면

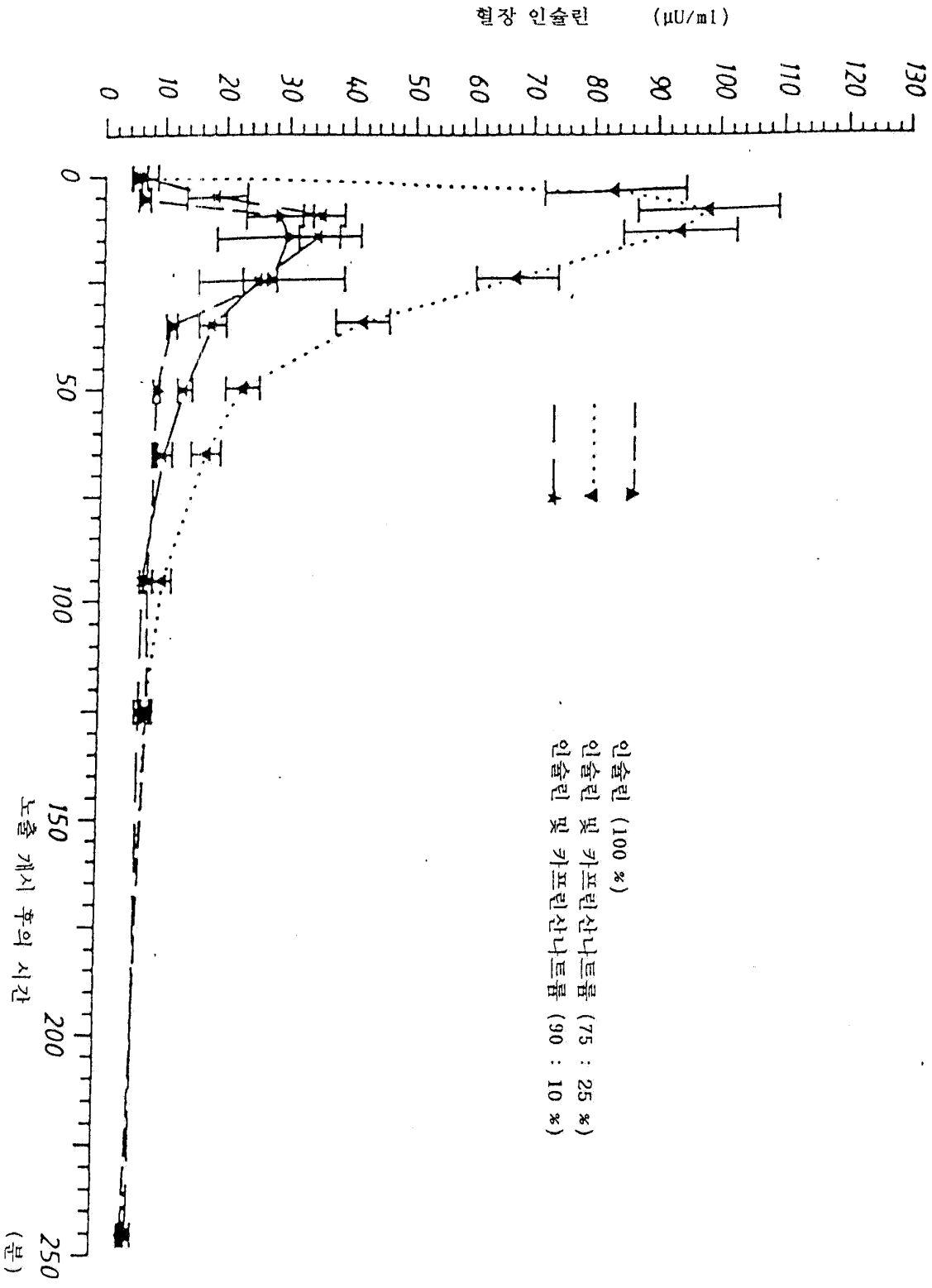
도면1


0.0030
0.0020
0.0010
0.0000
흡수율
0
20
40
60
시간 (분)
대조
10mM
13mM
16mM

도면2


0.00200
0.00100
0.00000
흡수율
0
20
40
60
시간 (분)
대조
10mM
13mM
16mM

도면3


혈장 인슐린 (μU/ml)
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
100
110
120
130
0
50
100
150
200
250
노출 개시 후의 시간
(분)
인슐린 (100 %)
인슐린 및 카프린산나트륨 (75 : 25 %)
인슐린 및 카프린산나트륨 (90 : 10 %)