(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61K 49/00
A61K 9/72
A61K 31/70
A61K 33/14

(45) 공고일자 2003년10월10일
(11) 등록번호 10-0385675
(24) 등록일자 2003년05월16일

| | | | |
|---|---|---|---|
| (21) 출원번호 | 10-1996-0704666 | (65) 공개번호 | 특1997-0701068 |
| (22) 출원일자 | 1996년08월24일 | (43) 공개일자 | 1997년03월17일 |
| 번역문제출일자 | 1996년08월24일 | | |
| (86) 국제출원번호 | PCT/AU1995/00086 | (87) 국제공개번호 | WO 1995/22993 |
| (86) 국제출원일자 | 1995년02월23일 | (87) 국제공개일자 | 1995년08월31일 |
| (81) 지정국 | 국내특허 : 오스트레일리아 바베이도스 불가리아 브라질 캐나다 중국 체코 에스토니아 그루지야 헝가리 일본 북한 대한민국 스리랑카 라이베리아 리투아니아 라트비아 마다가스카르 몽고 트리니다드토바고 우크라이나 미국 우즈베키스탄 베트남 AP ARIPO특허 : 말라위 우간다 케냐<br>EA 유라시아특허 : 아르메니아 벨라루스 카자흐스탄 몰도바 타지키스탄 키르기즈<br>EP 유럽특허 : 오스트리아 스위스 독일 덴마크 스페인 핀랜드 영국 룩셈부르크<br>OA OAPI특허 : 부르키나파소 베넹 중앙아프리카 콩고 코트디브와르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 | | |

(30) 우선권주장 PM4114 1994년02월25일 오스트레일리아(AU)

(73) 특허권자 센터럴 시드니 에어리어 헬쓰 서비스
오스트레일리아 NSW 2050 캠퍼다운 미센덴로드 퀸엘리자베쓰 11 빌딩 1층
(72) 발명자 앤더슨 산드라 도린
오스트레일리아 NSW 2041 비치그로브 워프로드 31
(74) 대리인 김수진, 윤의섭

*심사관 : 이재정*

**(54) 기도협착유발및/또는객담유도를위한제제**

## 명세서

### 기술분야

<1> 본 발명은 기도협착유발 및/또는 객담유도에 유용한 제제에 관한 것으로, 보다 상세하게는 건조 분말 물질을 사용하여 기도의 삼투압을 변화시키는 것에 의해 협착 및/또는 객담을 유도하는 것에 관한 것이다.

### 배경기술

<2> 천식은 광범위한 화학적, 물리적 및 알레르기 자극에 대한 기관지의 과민반응으로 일어나는 만성 염증성 질환이다. 이 민감성은 기도 협착 및 일초에 내쉬는 숨의 양(FEV1)이 감소하는 것으로 나타나게 된다.

<3> 흡입된 자극에 감응하는 FEV1의 변화를 측정하는 기관지 시험은 천식에 걸린 것으로 의심되는 사람의 기도의 과민반응을 검증하는 방법으로 널리 공지되어 있다.(J Allergy Clin Immunol 1979, 64:1-250, Sterk, Eur Respir J 1933, 6(Supp 16):53-83)

<4> 가장 일반적으로 사용되는 유발제는 기도의 특정 수용체에 직접적으로 작용하여 기관지의 부드러운 근육수축을 일으키는 히스타민과 메타콜린이다. 그러나 이들 제제는 무차별로 선택된 다수의 사람들을 대상으로 실험했을 때 천식에 대한 선택성이 낮은 것으로 나타났다. 또한, 최근에는 인체에 대해 사용하는데 있어 인증에 문제가 있는 것으로 알려져 있다. 미국의 연방 의약 기관에 의해 승인된 유일한 제제는 염화 메타콜린인 프로볼린이다

<5> 호흡가능한 알레르기유발 입자(예. 수지, 검, 밀가루, 삼목분진)를 포함하는 건조물말로 기관지의 유발시험을 행하는 방법이 특정 제제에 대한 노출과 천식과의 관계를 정립하기 위한 특정 알레르기를 규명하는데 사용되어 왔다. 이것은 대부분 직업병으로의 천식을 조사하는데 사용되어 왔다.

<6> 지난 10년간 본 발명자들은 초음파 분무기에 의해 생성된 고삼투압 식염수의 에어로졸을 사용하여 표준화된 기관지 유발시험을 행하여 왔다(Anderson, Provocation Testing in Clinical Practice, pp

249-278, Marcel Dekker Inc. 1994). 이 시험은 이제 널리 공지되어 호주의 연구소에서 이용되고 있으며 Medical Benefits Schedule Book에 실리게 되었다. 이 시험은 또한 European Community for Steel and Coal(Sterk, Eur Respir J 1933, 6(Supp 16):53-83)의 보고서에도 게재되었다. 최근에는 어린이의 천식 및 알레르기의 국제적 연구를 위한 Bronchial Provocation Committee에 의해 추천되기도 하였다.

<7> 고삼투압성 식염수는 천식환자를 규명하는데 유용한 것으로 알려졌으며, 또한 천식의 치료에 사용되는 의약을 평가하는데도 매우 유용하다.

<8> 고삼투압성 식염수의 에어로졸을 사용하는데 있어서, 가장 큰 단점은 고가의 초음파 분무기를 사용해야만 한다는 것이다. 또 다른 단점은 초음파 분무기를 청결한 멸균상태로 유지해야 한다는 것이다. 또, 시간이 지나면서 배출되는 분무량이 달라지므로 각 시험에서 분무량을 측정하기 위한 기계가 필요하게 된다. 다른 단점은 다른 에어로졸과 마찬가지로 분무기에서 생성된 량의 반 이상이 외부로 방출되어 버린다는 점이다. 또한, 시험자가 환자의 타액에 노출되게 된다. 환자들은 또한 코집게를 사용해야 하고 많은 타액이 생기며 소금맛을 느껴야 하는 고통을 감수해야만 한다. 또한 시험시간이 가벼운 시험이라하더라도 70분이 소요된다. 이 시간은 용액과 장치의 준비시간(10분), 실제 시험시간(30분) 및 최종 세척 및 소독시간(30분)을 포함한다.

<9> 염의 에어로졸은 또한 객담을 유도하며 점액성 정화율을 증가시키는데도 이용된다. 이 기술은 낭포성 섬유증 및 기관지염 환자의 기도로부터 분비물의 정화율을 증가시키기 위해 물리치료사들에 의해 1970년대부터 사용되어온 것이다. 최근에 이 기술은 폐렴을 일으키는 원충을 갖고 있는 것으로 의심되어 치료를 받아야할 HIV감염 환자에게 사용되고 있다. 객담분석은 또한 결핵환자로 의심되는 사람의 질병을 조사하기 위한 간단한 기술로 사용되고 있다.

<10> 기도 표면 액체의 삼투압을 증가시킴으로써, 물은 기도의 구경으로 이동한다. 고삼투압에 의해 유도된 물의 이동 및 증가된 점액 정화율은 객담의 생성을 자극한다. 기도협착을 측정하기 위한 고삼투압성 식염수 시험과 관련된 문제점도 이 처치와 관련된 문제점과 유사하다. 시험을 수행하기 위해서는 고가의 분무기가 필요하다.

## *발명의 상세한 설명*

<11> 본 발명은 하기의 (a) 및 (b)단계로 구성되는 기도협착을 유발하는 방법에 관한 것이다:

<12> (a) 호흡가능한 크기의 유효부분의 입자를 포함하는 분산가능한 건조분발형태의, 기도 표면 액체의 삼투압을 조절할 수 있는 유효량의 물질을 기도로 흡입하게 하고,

<13> (b) 기도의 공기흐름 저해도를 나타내는 변수를 측정한다.

<14> 본 발명은 또한 호흡가능한 크기의 유효부분의 입자를 포함하는 분산가능한 건조분말형태의, 기도 표면 액체의 삼투압을 조절할 수 있는 유효량의 물질을 기도로 흡입하게 하여 객담을 유도하는 방법에 관한 것이다.

<15> 본 발명은, 또, 호흡가능한 크기의 유효부분의 입자를 포함하는 분산가능한 건조분말형태의, 기도 표면 액체의 삼투압을 조절할 수 있는 유효량의 물질을 함유하는 파열성 용기에 관한 것이다.

<16> 에어로졸 형태가 아닌 분말형태의 투여는 분무기가 아닌 저렴하고 널리 이용되는 일반적인 건조분말 흡입기를 사용할 수 있다는 잇점이 있다. 또한, 건조분말 시험에서는 세척과 멸균, 유지 및 평량이 필요없으므로 측정시간이 절반으로 줄어들게 된다. 또한 에어로졸 형태보다 분말형태일 때 투여용량이 줄어든다는 것은 명백한 사실이다.

<17> 명세서에서 사용되는 "기도"라는 용어는 코에 연결된 상부기도 및 폐에 연결된 하부기도 양자 모두를 의미한다. 특별히 후자만을 사용할 수 있으며, 또한 건조공기 또는 알레르기 및 그와 유사한 조건에 의해 발생되는 비염을 검출하기 위해서는 전자만을 사용할 수도 있다. 또한, 하부기도라고 특별히 언급한 경우에도 상부기도에도 동일한 효과를 나타낼 수 있다.

<18> 흡입기는 물질은 기도 표면 액체의 삼투압을 조절할 수 있는, 일반적으로 증가시킬 수 있는, 물질이라면 생물학적으로 시험대상자에게 적합한 어떤 물질이라도 관계가 없다. 바람직하게, 이 물질은 무기염, 당, 또는 당 알콜이고, 보다 바람직하게는 나트륨염, 칼륨염, 5탄당 및 6탄당 그리고 이들 당의 상응하는 알콜로 구성된 그룹으로부터 선택된 것이다. 가장 바람직한 것은 염화 나트륨, 염화 칼륨, 만니톨 및 덱스트로즈로 구성된 그룹으로부터 선택된 물질이다. 염화나트륨과 만니톨은 저렴하고 필요한 입자크기로 용이하게 만들 수 있고 생물학적 적합성이 크므로 특히 바람직하다.

<19> 물질들은, 대개 처음 8-12번, 기도로 흡입되어 기도의 표면에 침적되게 된다. 바람직하게 이들 물질은 처음 12번에서 기도 표면과 접촉하게 된다. 이를 위해서는 초기에 충분한 양을 흡입하여야 하고, 충분히 분산 가능하여 들숨 또는 추진 가스에 의해 유입될 수 있어야 하며, 충분한 부분이 호흡가능한 크기여야 한다. "호흡가능한 입자크기"라는 용어는 평균 입자크기가 충분히 작아서 가라앉거나 시험대상자의 목에 충격을 주지않고, 폐와 연결된 기도를 통해 유입될 수 있는 크기를 의미한다. 실제 7미크론 이하이면 호흡가능하다.

<20> 천식 시험을 위해 기도협착을 유도하는 경우에는 분말이 구강인두의 충격을 감소시킬 수 있는 호흡가능한 크기인 것이 바람직하다. 이 경우, 호흡가능한 범위의 입자는 투여물질의 10중량% 이상, 바람직하게는 25중량% 이상, 보다 바람직하게는 40중량% 이상, 가장 바람직하게는 50중량% 이상을 차지해야 한다. 이와는 대조적으로, 객담을 유도하는 경우에는 호흡가능한 입자와 불가능한 입자 모두를 사용할수 있는데, 이는 후자가 기침을 유도하여 객담의 생성을 돕기 때문이다. 바람직한 투여량은 개인적인 환경이나 조사대상자의 건강에 따라 선택된다.

<21> 기도협착을 유발하는 방법은 천식에 대한 민감성을 시험하는데 사용된다. 이 경우에는 각 시험마다 많은 투여량으로 일련의 시험을 행하게 된다. 투여 후에, 1초당 내쉬는 숨의 부피(FEV1)를 측정함으로

써 기도협착 시험을 행한다. 기도협착을 나타내는 변수를 측정하는 다른 공지의 방법을 사용할 수 있으며, 코에 대해서는 기도 저항정이 주로 사용된다. 많은 경우 협착이 일어나지 않아 천식이나 비염의 경향이 없슴을 나타내게 된다. 천식에 대한 민감성이 있는 사람의 경우에는 유효 투여량, 실제로 기도표면에 도달하는 양, 의 감도에 비례하여 기도의 협착이 일어난다. 각 경우에 투여 후, 기류의 저항성을 나타내는 변수를 시험전에 측정된 변수와 비교하여 기도협착을 유무를 알아낸다.

<22> 투여물질은 젤라틴과 같은 파열성 경질 캡슐에 포장된다. 천식 또는 비염 테스트에서 캡슐에는 바람직하게 1 내지 100mg, 바람직하게는 5 내지 40mg의 용량이 포함되게 된다. 객담 유도 및 점액 정화의 경우에는 기도협착에서와 같은 많은 투여량이 필요없다. 천식환자로부터 객담을 유도하거나 점액 정화율을 증가시키는 경우에는 기도협착을 방지하기 위해 베타 아드레날린 수용체 길항제, 인탈, 또는 네도크로밀 소듐으로 환자를 미리 처치할 필요가 있다.

<23> 본 발명의 객담 유도방법은 바이러스 또는 미생물 병원체의 존재여부에 대한분석을 위해 객담을 수집하거나, 천식환자의 폐로부터 염증성 세포를 수집하는데 이용된다. 이것은 이들 염증성 세포의 작용을 알수 있게 해준다.

## *도면의 간단한 설명*

<24> 도 1은 본 발명의 방법에 의한 건조분말 투여 전후의 건강한 사람과 천식환자에 대한 예측 FEV1의 %를 나타내는 그래프;

<25> 도 2는 천식 감응을 일으키는 데 필요한 에어로졸의 투여량과 건조분말의 투여량을 나타내는 그래프;

<26> 도 3은 본 발명의 방법에 의한 건조분말 투여 전후의 기류 저항성을 나타내는 그래프; 이고

<27> 도 4는 본 발명의 방법에 의한 건조분말을 2회 연속으로 투여 전후의 기류 저항성을 나타내는 그래프이다.

## *실시예*

<28> **목적**

<29> 천식환자의 기도협착을 유도하기 위해 염화 나트륨이나 만니톨입자를 투여하는 캡슐시스템의 효율측정

<30> **대상**

<31> 19 내지 55세의 천식환자. 모두 의학적으로 천식으로 진단을 받아 이 질병에 대한 치료를 받았다. 모든 시험대상자는 비흡연자이고, 일초에 내쉬는 숨의 부피(FEV1)는 50% 이상의 기본선을 가지고 있으며, 4.5% 식염수 30㎖ 이하의 투여량으로 FEV1이 20% 감소하였다.

<32> 4.5% 식염수 시험은 American Review of Respiratory Disease, 1992; 146:1149-55에 게재되어 있다. 시험전 6주이내에 흉부 감염이 있었던 사람들은 대상에서 제외되었다. 대상자들은 실험실 방문전 6시간 이내에는 기관지 확장제를 복용할 수 없으며, 시험당일에는 코르티코스테로이드를 복용할 수 없고, 시험전 3일 내지 5일 이내에는 항히스타민제를 복용할 수 없었다.

<33> 이 시험들은 Royal Prince Alfred Hospital Ethics Committe에 의해 승인되었으며, 모든 대상자들은 연구를 시작하기 전에 동의서에 사인을 해야 하였다. 연구는 호주 보건복지부 의약국의 Clinical Trial Notification Scheme(CTN No. 94-492, 94-633)에 따라 수행되었다.

<34> **방법**

<35> **실험디자인**

<36> 실험실에 처음 방문했을 때, 각 대상자들은 초음파 분무기에 의한 4.5% 식염수를 사용하여 표준 고삼투압성 식염수 시험을 받았다. 이 시험에서 20%의 FEV1의 감소가 나타난 사람들은 연구에 포함되었다. 예비시험값으로부터 15%이상의 FEV1의 감소가 나타난 경우 천식감응으로 판단하였다. 2 내지 5회 실험실을 반복하여 방문하였으며, 각 방문 사이의 간격은 최소 48시간 이상이었다. 이들 방문 중 최소 한번 이상은 염화 나트륨이나 만니톨의 캡슐화된 건조분말을 흡입하였다. 17명의 대상자에게는 Halermatic(Fison Pharmaceuticals사 제품)(실험 1)을 사용하여 염화나트륨이 투여되었으며, 13명의 대상자에게는 잉겔하임 흡입기(독일연방공화국 베링거 잉겔하임사 제품)를 사용하여 만니톨을 투여하여 시험을 수행하였으며(실험 2) 10명의 대상자에게는 동일한 흡입기를 사용하여 염화나트륨 분말로 시험을 수행하였다(실험 3) .

<37> **분말투여를 위한 제제 및 장치**

<38> 수용액의 분무건조 및, 필요하다면, 분쇄에 의해 호흡가능한 범위(7미크론 이하)의 염화나트륨 또는 만니톨 분말을 제조하였다. 분말은 Geuetech Inc.(미합중국 캘리포니아주 사우쓰 샌프란시스코 소재)사에 의해 제조된 400 또는 600mg 바이알을 사용하였다. 두 배치는 염화나트륨이었고, 한 배치는 만니톨이었다. 경화젤라틴 캡슐에 일정량(5,10,20 및 40mg)의 건조분말을 포장하였다. 재-수화 가능성을 줄이기 위해 조절된 대기조건(16-20℃, 상대습도 40%)하에서 수행하였다.

<39> **대상자에 대한 분말의 투여**

<40> Halermatic 또는 잉겔하임 흡입기에 5,10,20 및 40mg의 염화나트륨 또는 만니톨을 함유하는 캡슐을 채웠다. 캡슐이 파열되고, 대상자들이 한두번 흡입하는 것에 의해 캡슐이 비게 된다.

<41> **유속의 측정**

<42> Halermatic을 통한 투여시의 유속은 가장 강하게 투여될 때의 구강내의 압력을 측정함으로써 간접적으로 측정하였고(Vigso-Spectromed DTX Disposable Pressure Transducer, 미합중국 캘리포니아주 옥스나드), 그 값은 29-188 ℓ/분이었다(Miniwriter Type WTR771A, Watanabe Instruments Corp.). 느린 유속은 장치의 저항성에 기인한 것이다.

<43> 잉겔하임 흡입기에 대해서는 Manito Autospirometer(AS 800, 일본국 오오사카 소재 Manito Medical Sienc Co. Ltd.사 제품)를 대상자에게 부착하고 비어있는 잉겔하임 흡입기를 통해 최대한의 흡입 연습을 수행하도록 요청하여 측정하였다. Manito AS 800은 회진유량계와 여러 가지 유체를 사용하여 검량하였다.

<44> **감응의 측정**

<45> 캡슐의 투여 후 60초에 FEV1을 두 번 측정하였다(Manito Autospirometer(AS 800, 일본국 오오사카 소재 Manito Medical Science Co. Ltd.사 제품).

<46> 높은 값을 택해 기도의 감응을 계산하였다.

<47> 각 투여량에 대한 FEV1의 감소는 빈 캡슐을 포함하는 흡입기로부터 행해진 흡입 후 60초에 측정된 FEV1값의 %로 표현되었다.

<48> 빈 캡슐을 주는 것으로 시험을 시작하여, 5mg부터 투여하기 시작하여 총 투여량이 635 mg이 될때까지 계속 두배씩 투여량을 증가시켰다. 대상자에서 현격한 FEV1의 감소가 나타나는 경우 동일량을 반복 투여함으로써 투여량을 조절할 수도 있다.

<49> 30분 이상 폐활량을 측정한 후 각 시험을 끝내 자발적인 회복을 하게 한다.

<50> 기도 감응은 20% FEV1의 감소를 일으키는데 필요한 투여량(PD20)으로 표현되었다. 15% FEV1의 감소를 일으키는데 필요한 투여량(PD15)도 동일하게 사용될 수 있다. 이들 값은 투여된 염화나트륨이나 만니톨의 투여량에 대한 FEV1의 감소를 나타내는 그래프로부터 얻어진다.

<51> **입자크기의 측정**

<52> 입자크기는 다단계 액체 충격기(Astra Pharmaceuticals사 제품)로 측정하였다. 이 장치는 13-6.8 ㎛, 6.8-3.1㎛ 및 3.1㎛ 이하 범위의 입자를 측정한다. 이 장치는 호흡가능한 범위(6.8㎛ 이하)에 있는 염화나트륨의 양을 측정하는 데 사용된다. 이를 위해, 삼투압을 아는 25㎖의 염화나트륨 또는 만니톨을 3단계의 충격기의 각각에 장착하였다. 염화나트륨 또는 만니톨의 40mg 캡슐 세개를 Halermatic이나 흡입기에 놓고 진공펌프로 충격기를 통해 60ℓ/분으로 분말을 빨아당겼다. 유체의 삼투압을 3단계로 측정하였다. 이 결과는 Halermatic에 의해 이송된 염화나트륨의 30%가 호흡가능한 범위내였다는 것을 보여주었다. 잉겔하임 흡입기를 통한 만니톨의 시험에서는 22%, 흡입기를 통한 염화나트륨 시험에서는 16%였다.

<53> 통계:

<54> 4.5% 식염수 에어로졸과 염화나트륨 및 만니톨의 건조분말의 PD20에 대해 기하학적 수단과 95%신뢰도의 간격이 계산되었다. 값을 로그 전환 한 후, 한 쌍의 t-테스트를 수행하였다. 예비-시험 폐기능(FEV1) 또한 한쌍의 t-테스트를 사용하여 비교하였다. 4.5% 식염수 에어로졸과 염화나트름 및 만니톨의 건조분말에 대한 PD20 사이의 상관관계를 피어슨 상관관계 계수를 사용하여 측정하였다. $p<0.05$ 의 값을 현저하다고 본다.

<55> 참고값:

<56> 폐활량 측정을 위해서는 Am. Rev. Respir Dis. 1956; 79: 457-467를 참조하였고, 잉겔하임 흡입기로 연구하기 위해 Eur. Resp. J. 1933;6(Supp 16)5-40)를 참조하였다.

<57> 4.5% 식염수에 대한 정상적인 감응값은 Eur. Resp. J.1930;3:144-151의 것을 참고하였다. 건강한 대조군에서 FEV1 저하의 상한치는 12%이다.

<58> 천식환자:

<59> 결과는 하기의 표 및 도1 과 도 2에 나타내었다. 대상자가 현재 하고 있는 투약, 최초 방문에서 예측값의 %로서의 FEV1 4.5% 식염수 에어로졸 시험, 건조분말 만니톨 또는 염화나트륨 시험은 모든 대상자에 대해 표 1-3에 나타내었다. 많은 대상자에 대해 기도 감응의 재생성을 입증하는 건조분말 시험이 재시도되었다. 연구를 위해, 몇 대상자들에게는 메타콜린 시험을 행하였으며, PD20값은 표 2에 게재하였다. 각 연구일에서 예비시험값 또는 어떤 실험에서 두 시험일에 캡슐에 의해 유발된 PD20값 사이의 현저한 차이는 발견할 수 없었다. 도 1은, 각 시험에 대해, 예측된 정상값의 %로 나타낸 FEV1에 대한 예비 및 종말 시험값을 도시한 것이다. 이것은 건조분말 시험에 대한 기도감응이 건강한 대조군과 천식환자사이에 다르게 나타나며, 천식환자의 기도는 건조분말의 흡입에 감응하여 좁아진다는 것을 보여준다(한 경우를 제외한 모든 경우에). 도 2는 4.5% 식염수 에어로졸과 비교하여 염화나트륨 및 만니톨의 건조분말에 대한 PD20을 나타낸다. 이것은 비슷한 투여량일 경우 4.5% 식염수 에어로졸과 비교하여 염화나트륨 및 만니톨의 건조분말을 흡입했을 때 대상자들이 보다 민감해진다는 것을 보여준다. 이것은 특히 에어로졸($p<0.02$)에 비해 FEV1을 20% 감소시키기 위해 필요한 투여량이 건조분말 염화나트륨의 경우 현저히 떨어지는 실험 1에서 명확하다.

<60> [표 1]

표 1

실험 1

Halomatic 를 통해 건조분말 염화나트륨 투여

| 대상자번호 | 투약 | 스테로이드 투여량 (mg/일) | 기간 달 | %예측 FEV1 에비시험 조정일 | 4.5% 식염수 PD20 (mg) | NaCl# 1 PD20 (mg) | NaCl# 2 PD20 (mg) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 페노테롤 | BUD 800 | 3 | 96.8 | 651.2 | 146 | 127 |
| 2 | 살부타몰 | | | 94.2 | 149.4 | 161 | 96 |
| 3 | 살부타몰 | | | 119.7 | 295.2 | 155 | 162 |
| 4 | 살부타몰 | | | 88.1 | 249.8 | 121 | 118 |
| 5 | 살부타몰 | | | 110.3 | 508.5 | 423 | 588 |
| 6 | 살부타몰 | | | 75.7 | 232.7 | 126 | 105 |
| 7 | 살부타몰 | | | 106.2 | 153.0 | 20.45 | 75.69 |
| 8 | 살부타몰 | | | 103.3 | 166.5 | 106 | 52 |
| 9 | 살부타몰 | | | 80.1 | 79.7 | 29 | 40 |
| 10 | 터부탈린 | BUD 1200 | 24 | 146.6 | 913.5 | 493.5 | 502.9 |
| 11 | 살부타몰 | | | 86.4 | 725.4 | 36.1 | 79.5 |
| 12 | 살부타몰 | BEC 500 | 4 | 122.4 | 515.3 | 340.7 | 268.6 |
| 13 | 터부탈린 | BUD 800 | 6 | 81.5 | 205.7 | 257.99 | 128.8 |
| 14 | 살부타몰 | BEC 1000 | 48 | 66.2 | 58.5 | 87.93 | 132.03 |
| 15 | 살부타몰 | BUD 2000 | 23 | 76.3 | 16.7 | 19.4 | 62.9 |
| 16 | 살부타몰 | | | 88.2 | 254.3 | 630 | 283.1 |
| 17 | 살부타몰 | BEC 400 | 48 | 79.6 | 137.7 | 52.6 | 19.16 |
| | | 평균 | | 95.4 | 215.23 | 116.3 | 116.8 |
| | | SD | | 20.6 | 95%CI | [128.3,361.2] | [66.53,203.4] | [74.6,183.1] |
| | | | | | n=17 | n=17 | n=17 |
| | | | | | p=0.02 | NS | |
| | | | | | n=17 | n=17 | |

<62> [표 2]

표 2

실험 2

잉겔하임 흡입기를 통해 건조분말 만니톨 투여

| 대상자번호 | 투약 | 스테로이드 투여량 (mg/일) | 기간 달 | %예측 FEV1 에비시험 조정일 | 4.5% 식염수 PD20 (mg) | 만니톨 #1 PD20 (mg) | 만니톨 #2 PD20 (mg) | 멕콜일 PD20 (umol) |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | 살부타몰 | | | 100 | 296.1 | 92 | 102 | 3.12 |
| 2 | 살부타몰 | BECL 400 | 72 | 102 | 32.85 | 61.7 | 43.1 | 0.27 |
| 3 | 페노테롤 | BECL 1000 | 60 | 65.7 | 7.2 | 20.5 | 53 | 0.22 |
| 4 | 살부타몰 | BUD 1600 | 24 | 65.5 | 163.35 | 131.2 | 183.2 | 1.04 |
| 5 | 살부타몰 | BECL 100 | PRN | 92.6 | 955.8 | 112.2 | 96.9 | 0.79 |
| 6 | 살부타몰 | BUD 2400 | 6 | 67.4 | 99.9 | 225 | | |
| 7 | 살부타몰 | BEC 800 | 8 | 61.2 | 38.7 | 11.6 | 6.2 | |
| 8 | 터부탈린 | BUD 1200 | 36 | 129 | 916.65 | 366 | 463.1 | 2.71 |
| 9 | 살부타몰 | BUD 800 | 6 | 85.1 | 45.9 | 42.3 | 84.2 | 0.21 |
| 10 | 살부타몰 | BUD 800 | 24 | 87.1 | 378 | 295 | 337.1 | 1.77 |
| 11 | Terb,Theo | BUD 6400 | 15 | 53.8 | 378 | >635 | >635 | |
| 12 | 살부타몰 | | | 71.6 | 130.05 | 76 | 24.5 | |
| 13 | 살부타몰 | BEC 500 | PRN | 116 | 229.95 | 77.5 | | |
| 14 | 살부타몰 | | | 67.2 | 363.15 | 113.9 | | |
| | | | 평균 | 83.16 | 기하평균 149.4 | 85.84 | 77.99 | |
| | | | SD | 22.4 | CI [67.7,329.8] | [47.8,156.9] | [31.57,192.67] | |
| | | | | | n=14 | n=13 | n=10 | |
| | | | | | NS n=13 | | NS n=10 | |

<64> [표 3]

| 표 3 | | 실험 3 | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 엉겔하임 흡입기를 통해 건조분말 염화나트륨 투여 | | | | | | | | | | |
| | | | 스테로이드 | | | | | 4.5% 식염수 | NaCl #1 | | NaCl #2 | |
| 대상자번호 | 투약 | 투여량 (mg/일) | 기간 일 | %예측 FEV1 에비시험 조정일 | | | | PD20 (mg) | PD20 (mg) | | PD20 (mg) | |
| 1 | 살부타몰 | BECL 400 | 72 | 100 | | | | 296.1 | 73.7 | | 172.1 | |
| 2 | 살부타몰 | BECL 1000 | 60 | 102 | | | | 32.85 | 22.1 | | 151 | |
| 3 | 페노테롤 | BUD 1600 | 24 | 65.7 | | | | 7.2 | 50.1 | | 18.2 | |
| 4 | 살부타몰 | BECL 100 | PRN | 65.5 | | | | 163.35 | 67.2 | | 151 | |
| 5 | 살부타몰 | BUD 2400 | 6 | 92.6 | | | | 955.8 | 107.2 | | 103.8 | |
| 6 | 살부타몰 | BUD 2400 | 6 | 67.4 | | | | 99.9 | 168.2 | | 138.22 | |
| 7 | 터부탈린 | BUD 1200 | 36 | 129 | | | | 916.65 | 407.2 | | | |
| 8 | 살부타몰 | BUD 800 | 6 | 85.1 | | | | 45.9 | 105.6 | | 55.08 | |
| 9 | 살부타몰 | BUD 800 | 24 | 87.1 | | | | 378 | 151.5 | | 56.39 | |
| 10 | Ter.b,Theo | BUD 6400 | 15 | 53.8 | | | | 378 | >635 | | >635 | |
| | | | 평균 | 84.82 | 기하평균 | | | 152 | 95.3 | | 86.67 | |
| | | | SD | 22.5 | 95% CI | | | [49.7,464.7] | [50.6,179.43] | | [50.6,183.6] | |
| | | | | | | | | n=10 | n=9 | | n=8 | |
| | | | | | | n=9 | | p=0.096 | NS | n=8 | p=0.69 | |
| | 평균 | | | | | | | | | | | |

<66> **자발적 회복**

<67> 실험3 흡입기를 통한 건조염화나트륨:

<68> 예비시험 예비캡슐 값의 %로 나타낸 FEV1에 대한 평균 ±SD 값은 시험후 30분에 88.4±10,6% 였고, 시험후 60분에 94.8±7%였다.

<69> 건조캡슐시험에 사용된 캡슐의 수와 시간:

<70> 실험2에 대하여

<71> 만니톨의 건조캡슐로 시험을 수행할때 걸린 평균시간은 10.0±3분이었고, 13명의 대상자들에 따라 6-14분로 다양했다.

<72> 실험3에 대하여

<73> 염화나트륨 건조캡슐로 시험을 수행하는데 걸린 평균(±SD)시간은 10.6±3분이였고 대상자들에 따라 6-15분으로 다양했으며 10번 대상자만 20분이 걸렸다.

<74> 캡슐의 평균수는 대상자번호 1-9에 대해 8.6±6.7이었다. 10번 대상자는 33분이 소요되었으나 감응이 나타나지 않았다. 그는 매일 640mg의 부데소나이드를 복용하고 있었다.

<75> HALERMATIC을 통한 흡인유속:

<76> 몇 흡입을 제외하고는 50ℓ/분의 유속을 나타냈다.

<77> 캡슐에서 용량이 증가함에 따라 유속은 느려졌다.

<78> 따라서 빈캡슐을 사용했을때 유속은 96ℓ/분이었고 40mg캡슐은 73ℓ/분이었다.

<79> 흡입기를 통한 흡입유속:

<80> 이들은 하루에 한번씩만 측정되었다, 모든 대상자에 있어 유속을 43ℓ/분을 초과했고 그 범위는 43-70ℓ/분이었으며 평균은 57ℓ/분이었다.

<81> 시험동안의 산소포화도:

<82> Ohmeda Biox Pulse Oximeter(3700e Louisville Co. USA)를 사용하여 동맥산소포화도를 측정하였다.

<83> 이것은 만니톨 흡입동안 심한 저산소증이 일어나지 않는것을 보장하는 안전지수 확인하에 수행되었다.

<84> 3명의 대상자만이 3%이상의 포화도감소를 나타냈고 건조분말 실험전체를 통해 포화도에 대한 모든값은 정상범위내에서 유지되었다.

<85> 건강한 대조군의 대상자:

<86> 다섯명의 건강한 대조군 대상자(19-22세)중 네사람은 620mg, 한사람은 540mg을 투여받았다. 아무도 PD20을 기록하지 않았으며 최대한의 FEV1 감소치는 6,5%였고, 0-6.5%범위내에 속했다.

<87> **결과분석**

<88> 이 연구의 결과는 염화나트륨 및 만니톨이, Halematic을 통하든 흡입기장치를 통하든 식염수 에어로졸 제제에 대해 민감한 동일한 천식환자들에 있어 기도협착을 유발시킨다는 것을 명확히 보여준다.

<89> PD20으로 나타냈기 때문에 에어로졸에 비해 천식의 과민반응의 정도를 좋은 범위내에서 얻을 수 있었다.

<90> 의학적처지를 요하는 부작용이 없었으며 만니톨 분말은 특히 좋은 반응을 얻었다. 몇 대상자는 영화나트륨 분말흡입에 어려움이 있었으며 특히 40mg 투여시심했다. 투여량의 30%이하가 하부기도에 침적되면 나머지가 장치와 기도에 충격을 주는것으로 추측된다. 이상적으로는 투여량의 많은 퍼센트가 호흡가능한 입자범위를 갖게 된 것이다.

<91> 건조분말시험의 장점은 시험시간이 짧고 장치세척이 필요없으며 흡입기구의저질로 분해되는 성질등이다.

<92> 이 발명은 인간의 기도에 만니톨 건조분말을 흡입시킨 효과에 대한 최초의 보고서이며, 알려진 천식환자에 있어서 염화나트륨 건조분말의 기도협착효과에 대한 최초의 보고서이다. 호흡가능한 범위의 염화나트륨흡입에 대한 유일한 참고문헌은 기관지천식 어린이환자의 치료이다.

<93> CC NO, Su1581325, Kind A Date 900730 Week 9113(Basic)에는 10-15일마다 공기속도 0.1-0.2m/sec, 16-18도에서의 상대습도 40-60%의 챔버에 주어진 NaCl 에어로졸(912mg/㎥의 밀도를 가진 3미크론 크기의 입자를 70-80% 포함)로 점차적으로 기간을 늘여 6-15분간 흡입하게 했을때 1년내에 61.5%에서 천식치료효과가 증가하였다.

<94> 본 발명 건조분말입자의 농도는 높아서 일반적으로 2.5-10mg/ℓ(250-1620mg/㎥)이고, 본 연구의 용도는 진단을 위한 정확한 기도협착이며 치료가 목적은 아니다.

<95> **비강시험에 대한 방법 및 결과**

<96> 이 연구는 한 사람에 대해 수행되었다.

<97> 대상자는 방법에 익숙하고 재현성있는 결과를 유출할 수 있는 사람이었다. 대상자는 자발적으로 그의 근육으로 흡입시 비강협착을 막았으며 정상적인 부피 및 속도, 흡입유속 0.5ℓ/sec 이하로 호흡하였다. 연구는 21.5 내지 23.5℃ 상대습도 55내지 65%로 조절된 방에서 앉은 상태로 수행되었다.

<98> 비강내 압력과 유속의 변화를 측정하였다. 유속은 변형된 Sullivan mask(Rescare, 호주)로, 압력은 Validyne MP45 압력변환기(Validyne Corp 사제품, Northbrzdge, CA)로 측정하였다. 압력 및 유속신호를 12Hz속도로 기록하였고 동시에 컴퓨터 스크린에 플롯하였다. 5내지 7번 숨의 시료로부터 압력/유속 데이터가 기록되었다. Rogrer의 식(압력강하=K1×유속+K2×유속$^2$)은 데이터에 맞았다. 0.5ℓ /sec의 유속에서 압력강하로부터 비강저항성을 계산하였다. 베이스라인 비강 저항성은 평균 최소한 4번을 측정하였다. 베이스라인이 세워지면 시험후 1, 2, 4, 6, 8, 10, 15 및 20분에 비강저항성을 측정하였다. 비강으로 염을 투여할 때는 전체 용량의 반을 장착한 Spingaler장치(Fisous Pharmaceuticals 사제품)를 사용하였다. 대상자는 장치를 한 콧구멍에 넣고 깊게 흡입한다. 염캡슐이 흡입후에 비지않으면 캡슐이 완전히 빌때까지 다른 것으로 수행한다. 다시 재장착하고 다른 콧구멍을 사용한다.

<99> 도 3 및 도 4는 시험전 4 베이스라인을 측정하고 시험후 측정한 비강저항성을 보여준다. 비강저

항성을 cm $H_2O$/ℓ/sec로 표시된다. 두 도면 다 베이스라인에서 1분에 비강저항성이 증가하고 점차 떨어져 15분후예는 베이스라인으로 떨어지는 것을 보여준다. 이 패턴은 찬 건조공기로 시험했을 때 상승과 그 후속의 베이스라인으로의 강하패턴과 매우 유사하다. 도 4는 40mg 흡입후 20분간 측정하고 다시 반복하여 40mg을 흡입한 결과를 보여준다.

<100> **점액정화율 측정방법**

<101> 점액 정화율은 방사에어로졸 기술 (99mTC-황 콜로이드가 일반적으로 사용된다.)을 사용해 검증한다. 방사에어로졸은 6㎛의 MMAD(mass median aerodynamic diametcer)와 2 이하의 GSD(geometric standard deviation)을 가진 방울을 생성하는 분무기로 만들어야 한다.

<102> 단일분산 에어로졸이 이상적이다 방사에어로졸은 조절된 호흡패턴으로 투여되어 큰 기도 또는 기도관내에 집적될 수 있도록 해야한다. 컴퓨터 또는 오실로스코프 스크린으로 표적을 찾고 호흡량과 흡입과 배출시간을 세팅하는 것이 최상이다.

<103> 실험 데이터는 450mℓ의 흡입량과 60ℓ/분의 유속이 중심침적을 위한 좋은 호흡패턴임을 보여준다.

<104> 폐에 이송된 활성도는 40MBq여야 하고, 이송시간을 따라서 조절되어야 한다. 대개 분무기에서의 초기 활성이 약 GBq일 때 2내지 3분이면 충분하다.

<105> 점액정화율의 측정은 방사에어로졸의 직후에 시작해야 한다. 점액정화율을 측정하는 가장 좋은 방법은 감마 카메라를 사용하는 것이다. 감마카메라의 방사이미지를 수집하면 초기 방사에어로졸 침적의 분포와 강도를 알 수 있다. 약 한시간 동안 일련의 전/후 이미지는 점액정화율 검증에 최상의 데이터이다.

<106> 부분분석의 큰 장점은 크고 작은 기도의 점액정화율을 측정할 수 있다는 것이다. 점액정화율은 대개 $e_x$패턴을 따르게 되고, 데이터에 따라 곡선을 조절한다. 첫번째 이미지 수집 후 만니톨염을 투여하고 방사에어로졸의 초기침적을 측정한다.

## *산업상이용가능성*

<107> 기도표면액체의 삼투압을 증가시킬 수 있는 물질의 건조분말은 적정량의 호흡가능한 입자를 포함하는 적정용량으로 흡입할 때 천식환자의 기도민감성을 규명하기 위한 기관지 유발시험에 사용하기 적합하다.

<108> 이들 물질은 또한 비염환자를 가려내기 위해 코로 흡입시킬 수도 있다. 이들 물질은 가래유도나 점액정화율을 증가시키기 위해 사용될 수 있다.

## *(57) 청구의 범위*

**청구항 1**

10중량% 이상이 7미크론 이하의 최대용적을 갖는, 분산가능한 건조분말형태의 1 내지 100mg의 무기염, 당 및 알콜로 구성된 그룹으로부터 선택된 물질을 포함하는 기도협착 유발 및/또는 객담유도를 위한 제제.

**청구항 2**

제 1 항에 있어서, 상기 물질의 25중량% 이상이 7미크론 이하의 최대용적을 갖는 것을 특징으로 하는 제제.

**청구항 3**

제 2 항에 있어서, 상기 물질의 40중량% 이상이 7미크론 이하의 최대용적을 갖는 것을 특징으로 하는 제제.

**청구항 4**

제 3 항에 있어서, 상기 물질의 50중량% 이상이 7미크론 이하의 최대용적을 갖는 것을 특징으로 하는 제제.

**청구항 5**

제 1 항에 있어서, 상기 물질은 나트륨 또는 칼륨염, 6탄당 및 5탄당 그리고 이들의 상응하는 당알콜올로부터 선택된 것임을 특징으로 하는 제제.

**청구항 6**

제 5 항에 있어서, 상기 물질은 염화나트륨, 염화칼륨, 만니톨 및 덱스트로즈로부터 선택된 것임을 특징으로 하는 제제.

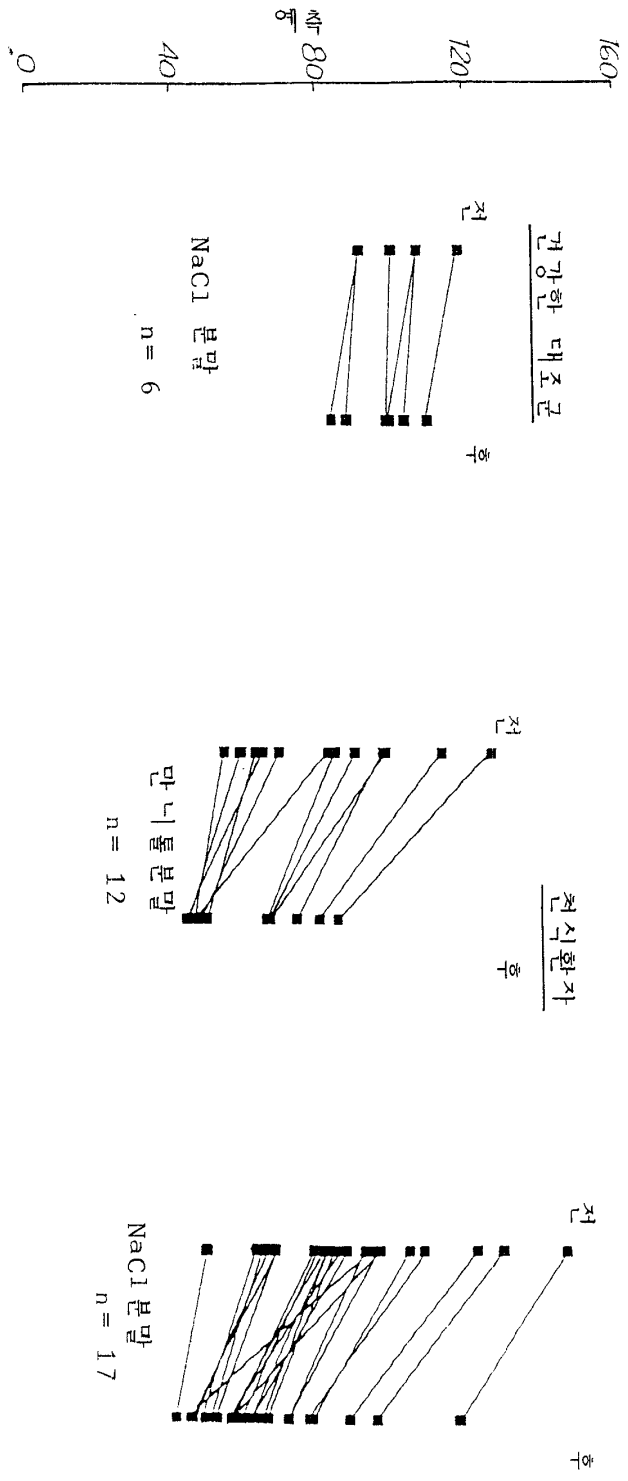
## *요약*

본 발명은 사람의 천식에 대한 민감성을 시험하는 방법에 관한 것으로, 염화나트륨, 만니톨, 또는 기도표면 액체의 삼투압을 조절할 수 있는 다른 물질을 호흡가능한 입자크기의 유효부분을 포함하는 분산가능한 건조 분말 형태로 사람에게 흡입하게 한 후, 천식에 대한 경향을 나타내는 기도협착을 측정한다. 이러한 분말흡입 기술은 사람의 비강협착에 대한 민감성을 시험하고, 객담을 유도하며 점액성 정화율

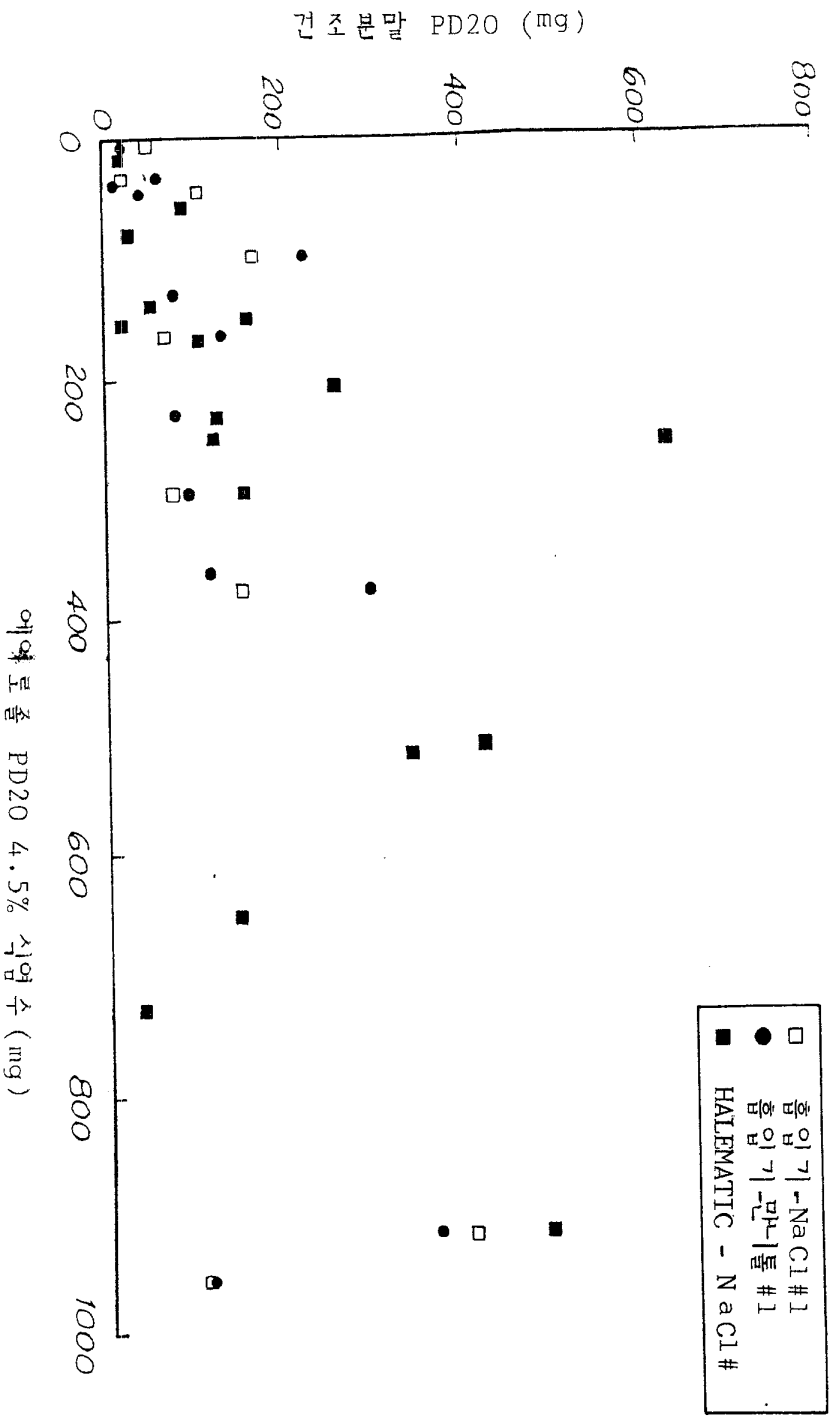
을 증가시키는데도 이용된다.

## 도면

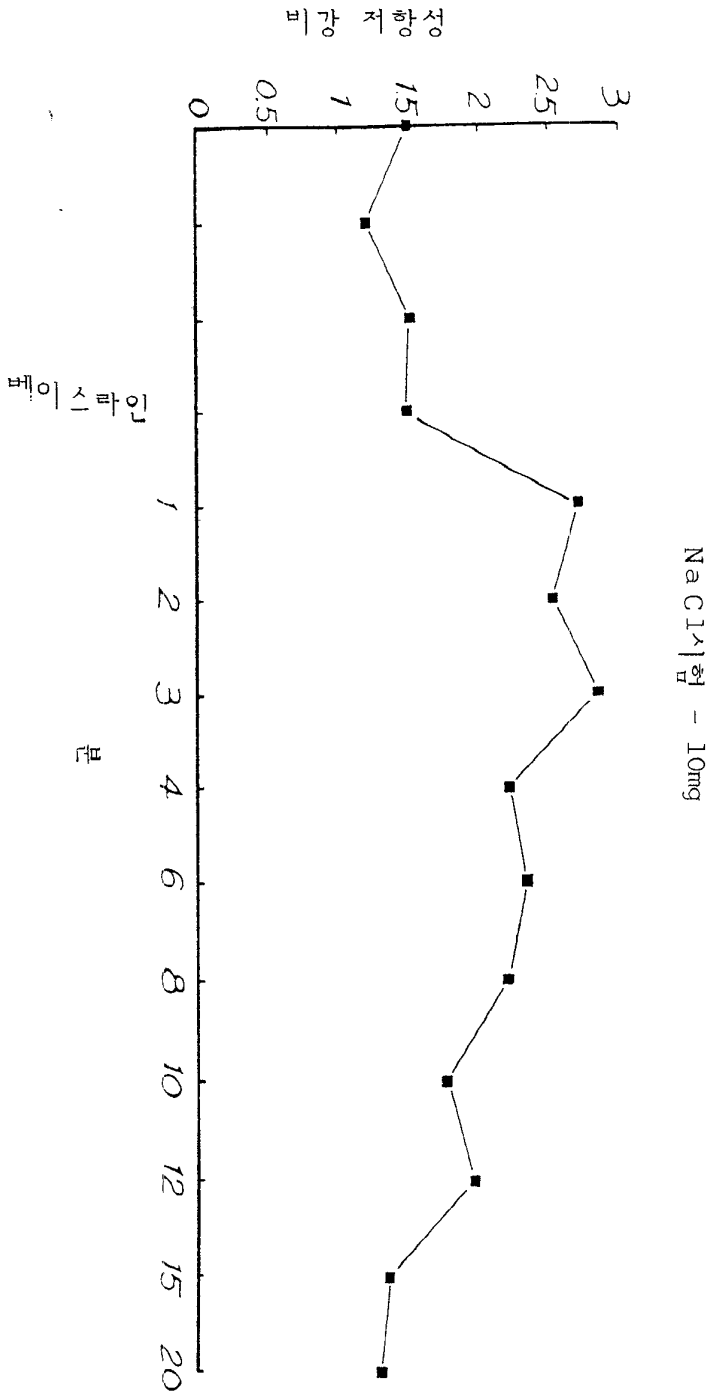
### 도면1



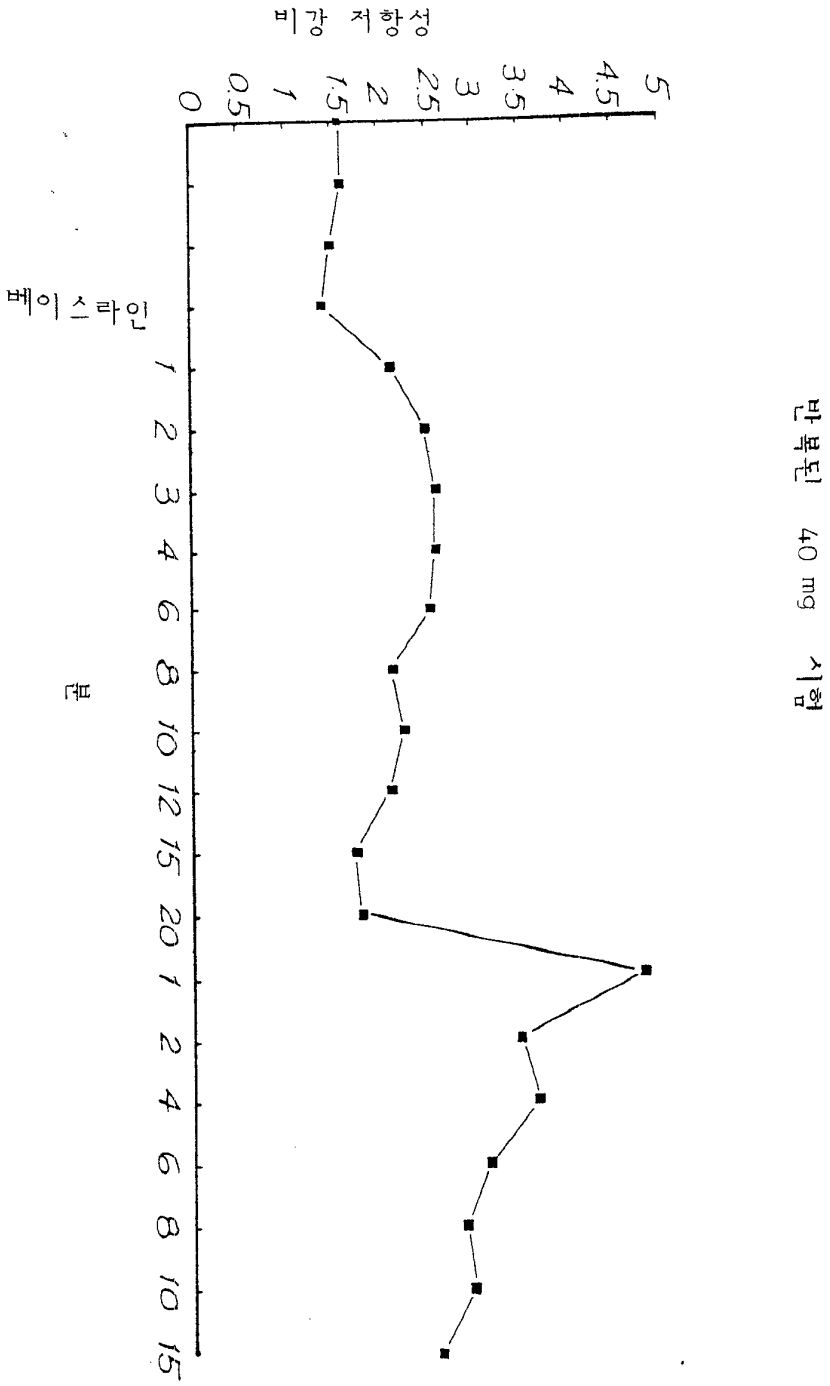
도면2


건조분말 PD20 (mg)
0
200
400
600
800
1000
에어로졸 PD20 4.5% 식염수 (mg)
흡입기-NaCl #1
흡입기-만니톨 #1
HALEMATIC - NaCl #

도면3



도면4


비강 저항성
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
4.5
5
베이스라인
1
2
3
4
6
8
10
12
15
20
1
2
4
6
8
10
15
분
반복된 40 mg 시험