(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0100902
(43) 공개일자 2015년09월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/216* (2006.01)
(52) CPC특허분류(Coo. Cl.)
A61K 9/0075 (2013.01)
A61K 31/216 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2015-7020335
(22) 출원일자(국제) 2013년12월12일
심사청구일자 2015년07월27일
(85) 번역문제출일자 2015년07월27일
(86) 국제출원번호 PCT/US2013/074759
(87) 국제공개번호 WO 2014/105446
국제공개일자 2014년07월03일
(30) 우선권주장
13/728,706 2012년12월27일 미국(US)

(71) 출원인
마이크로도스 테라퓨틱스, 인코포레이티드
미국 뉴저지 08852 먼마우스 정션 유에스 루트 1 4262
(72) 발명자
쿡 로버트
미국 08844 뉴저지주 힐스버로우 스캇 드라이브 42
바이런 데이비드 에이.
미국 08648 뉴저지주 로렌스빌 애쉬우드 코트 8
플레밍 스캇
미국 08625 뉴저지주 유잉 리버뷰 드라이브 18
(74) 대리인
김진회, 김태홍

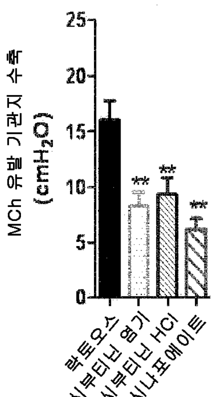
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 **옥시부티닌의 투여를 위한 방법 및 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 치료적 유효량의 옥시부티닌을 하나 이상의 약학적으로 유효한 제제와의 조합으로 환자의 폐에 직접 전달하는 것을 포함하는 폐질환을 치료하기 위한 방법 및 조성물에 관한 것이다. 옥시부티닌은, 시나포에이트 염, 팔미테이트 염, 파모산 염, 레조네이트(resonate) 염, 라우레이트 염 및 기타 염으로 이루어지나 이에 제한되지 않는 군으로부터 선택될 수 있다. 약학적으로 유효한 제제는 기관지 확장제, 소염제, 코르티코스테로이드, 코르티코스테로이드 역전제 또는 폐포 **생장제** 또는 프로테이나제 또는 프로테아제 억제제로부터 선택된 다른 제제를 포함한다.

대 표 도 - 도1



특허청구의 범위

청구항 1

치료적 유효량의 옥시부티닌을 하나 이상의 약학적으로 유효한 제제와의 조합으로 환자의 폐에 직접 전달하는 것을 포함하는 폐질환을 치료하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 옥시부티닌 및/또는 약학적으로 유효한 제제는 건조 분말 형태로 전달되는 것인 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 건조 분말 옥시부티닌은 시나포에이트 염, 팔미테이트 염, 파모산 염, 레조네이트(resonate) 염 및 라우레이트 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 옥시부티닌은 옥시부티닌 시나포에이트를 포함하는 것인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 하나의 항에 있어서, 약학적으로 유효한 제제는 기관지 확장제, 소염제, 코르티코스테로이드, 흡입형 코르티코스테로이드, 코르티코스테로이드 역전제, 폐포 생장제, 프로테이나제 억제제, 또는 프로테아제 억제제를 포함하는 것인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 약학적으로 유효한 제제는 지속성 베타 작용제 및 속효성 베타 작용제 및 이들의 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 기관지 확장제, 또는 흡입형 코르티코스테로이드, 포스포디에스테라제 억제제 또는 류코트리엔 수용체 길항제, 또는 부데소니드, 플루티카손, 베클로메타손, 플루니솔리드, 트리암시놀론, 시클레소니드, 로테프레드놀, 플루오로메톨론, 및 이들의 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 코르티코스테로이드, 또는 비타민 D, 합성 비타민 D, 비타민 D 유사체, 비타민 D 수용체 작용제, 비타민 D 수용체 부분 작용제, 칼시트리올, 항산화제, iNOS 억제제, 포스포이노시티드-3-키나제-델타 억제제, p38 MAP 키나제 억제제, JNK 억제제, MIF 억제제, 저용량 테오필린, p-당단백질 억제제, 매크로라이드, 칼시뉴린 억제제, 스타틴 및 이의 동등물을 포함하는 코르티코스테로이드 역전제, 또는 비타민 A, 올 트랜스 레티노산(All Trans Retinoic Acid, ATRA), 레티노산 수용체(RAR) 작용제 및 RAR 선택적 폐포 생장제, RAR 선택적 작용제, 팔로바로텐(palovarotene) 및 이의 동등물을 포함하는 폐포 생장제로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 옥시부티닌은 옥시부티닌 시노포에이트(xinofoate)를 포함하고, 지속성 베타 작용제는 포르모테롤, 살메테롤, 오달라테롤(odalaterol), 카르모테롤 또는 빌란테롤을 포함하는 것인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 추가로 흡입형 코르티코스테로이드를 포함하고, 흡입형 코르티코스테로이드는 부데소니드, 플루티카손, 또는 모메타손을 포함하며, 임의로 소프트 스테로이드류로부터 선택된 선택적 제제(selective agent) 및/또는 CR 역전제를 추가로 포함하며, 소프트 스테로이드류는 시클레소니드 또는 로테프레드놀을 포함하고, CR 역전제는 비타민 D, 비타민 D 유사체, 합성 비타민 D, 비타민 D 수용체 작용제 및 길항제, 칼시톨(calcitol) 및 이의 동등물로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 옥시부티닌은 옥시부티닌 시노포에이트를 포함하고, 약학적으로 유효한 제제는

포르모테롤을 포함하는 지속성 베타 작용제, 및

ATRA, 시스-레티오노산(cis-retionoic acid) 및 팔로바로텐으로 이루어진 군으로부터 선택된 폐포 생장제를 포함하는 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 하나의 항에 있어서, 폐질환은 천식, 무기폐, 기관지염, 만성 폐쇄성 폐질환, 폐기종, 폐암, 폐렴 또는 폐부종을 포함하는 것인 방법.

청구항 11

제1항에 있어서, 폐질환은 만성 폐쇄성 폐질환을 포함하고,

옥시부티닌은 옥시부티닌 시노포에이트를 포함하며,

약학적으로 유효한 제제는 지속성 무스카린 길항제를 포함하는 것인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 하나의 항에 있어서, 옥시부티닌 및 약학적으로 유효한 제제는 건조 분말 흡입기(dry powder inhaler, DPI) 또는 정량 흡입기(metered dose inhaler, MDI) 또는 액체 네뷸라이저(liquid nebulizer)를 사용하여 전달되는 것인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 건조 분말 흡입기는 압전 진동자(piezo vibrator)를 포함하는 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 하나의 항에 있어서, 옥시부티닌은 0.5 - 20 마이크론, 0.5 - 15 마이크론, 0.5 - 10 마이크론, 또는 0.5 - 5 마이크론으로 이루어진 군으로부터 선택된 공기역학적 질량 중앙 입자 크기를 갖는 건조 분말 형태로 전달되고/되거나, 하나 이상의 약학적으로 유효한 제제와 조합되는 치료적 유효량의 옥시부티닌의 복용량은 1일당 0.001 내지 20 mg, 1일당 0.02 내지 15 mg, 또는 1일당 0.05 내지 10 mg 범위 내로 필요한 만큼 투여되는 것인 방법.

청구항 15

치료적 유효량의 옥시부티닌을 하나 이상의 약학적으로 유효한 제제와의 조합으로 환자의 폐에 직접 전달하는 것을 포함하는 만성 폐쇄성 폐질환을 치료하는 방법으로서, 옥시부티닌은 바람직하게는 시나포에이트 염, 팔미테이트 염, 파모산 염, 레조네이트 염 및 라우레이트 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

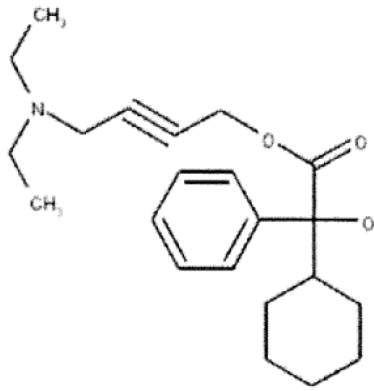
명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은 일반적으로, 옥시부티닌을 투여하는 신규 방법, 옥시부티닌의 신규 형태 및 폐 경로(pulmonary route)를 통한 전달을 위해 디자인된 옥시부티닌을 함유하는 신규 제형에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 하나 이상의 약학적으로 유효한 제제와 조합되는 옥시부티닌의 신규 형태를 포함한다. 본 발명은 특히 호흡기 질환, 예컨대 천식 및 만성 폐쇄성 폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)의 치료를 위한 옥시부티닌의 경폐 전달에 관하여 기술될 것이지만, 실금(incontinence) 및 장 운동과다증, 즉 과민성 대장 증후군의 예방적, 치료적 또는 개선적(ameliorative) 처치와 같은 다른 용도가 또한 고려된다.

배 경 기 술

[0002] 옥시부티닌은 하기 화학식 4-디에틸아미노부트- 2-부티닐 페닐시클로헥실-글리콜레이트의 라세미 화합물이다:



[0003]

[0004] 옥시부티닌은 전통적으로 요실금, 절박성 실금, 빈뇨(frequency) 및 실금의 과활동성(over-active) 방광 증상(이하 단일하고 집합적으로 "절박성 요실금"으로 지칭함)을 치료하는 데 사용되어 온 항콜린성 약제이다. 옥시부티닌은 방광의 근경련을 감소시킴으로써 작용한다. 이것은 무스카린 아세틸콜린 수용체의 M1, M2, 및 M3 아형과 경쟁적으로 길항 작용한다. 이는 또한 칼슘 길항제 및 국부 마취제로서 방광 평활근에 보다 약한 직접 진경 효과(direct spasmolytic effect)를 갖지만, 임상적으로 사용되는 농도보다 훨씬 높은 농도에서만 그러하다. 옥시부티닌은 포괄적인 조제물(formulation)로 및 염화 염으로서, 및 상표명 DITROPAN® 및 DITROPAN XL®으로서, 상표명 OXITROL® 하의 패치와 같은 경피 제품으로서, 또는 상표명 GELNIQUE™ 하의 겔로서 경구적으로 사용 가능하다.

[0005] 옥시부티닌은 현재 절박성 요실금 치료를 위한 정제 또는 다중정제(multiple tablet) 및 시럽과 같은 경구 제제로, 또는 패치 또는 국소 겔과 같이 경피적으로 투여된다. 그러나, 옥시부티닌의 치료적 활성량의 경구 전달은 여러가지 단점으로 인해 어려움이 있다:

[0006] (1) 경구 제제로 투여된 옥시부티닌은 가변적인 물질대사와 함께 바람직하지 않게 느리고 불규칙한 속도로 장관(intestinal track)으로부터 흡수되고, 이는 혈중 농도 중의 바람직하지 않은 변동 및 치료 반응을 달성하기 위한 바람직하지 않게 높은 복용률(dosage rate)을 야기하여 바람직하지 않은 부작용을 일으키며;

[0007] (2) 경구 제제로 투여된 옥시부티닌은 바람직하게 짧은 기간 동안 바람직하게 높은 혈중 농도를 발생시키지 않고;

[0008] (3) 경구 형태로 투여된 옥시부티닌은 물질대사 또는 배설에 의해 소모되기 때문에 상당한 양이 표적 조직에 도달하지 못하게 될 수 있고;

[0009] (4) 경구 형태로 투여된 옥시부티닌은 요폐(urinary retention)의 위험성으로 인해 위장관 폐쇄 장애를 갖는 환자에게 사용이 금지되어 있으며;

[0010] (5) 경구 제제로 투여된 옥시부티닌은 입마름(dry mouth)(구강건조증(xerostomia)), 변비, 산동, 시력 불선명(blurred vision), 기면, 구역, 심계항진, 빈맥 및 어지럼증을 포함하는 현저하고 심각한 부작용을 갖는 만성적인 투여를 필요로 한다.

[0011] (6) 경구 제제로 투여된 옥시부티닌은 초회 통과 대사(first pass metabolism)로 처리되며, 상기 언급된 부작용의 대부분을 일으키는 데 기여하는 대사산물 N-데스에틸옥시부티닌(DEO)의 형성을 야기한다.

[0012] 결과적으로, 많은 환자들이 경구 항콜린성 치료를 중단한다. 이러한 유해 효과는 옥시부티닌의 1차 대사산물인 DEO의 상대적으로 높은 농도와 관련되며, DEO는 모 화합물의 농도의 약 4배(옥시부티닌 ER) 내지 10배(옥시부티닌 IR)의 농도로 순환한다. DEO는 침샘 중의 수용체에서 옥시부티닌보다 더 큰 친화도 및 결합 지속성을 나타낸다. 다시 말해서, 대사산물 DEO는 모 화합물 옥시부티닌에 비해 더 큰 효율 대비 부작용 비율(side effect-to-efficacy ratio)을 갖는 것으로 나타난다. 경구 및 경피 치료 중의 DEO의 농도는 각각 대략적으로 10-40 ng/mL 및 3 ng/mL인 것으로 보고되었다. 이 약물에 관한 부작용을 완전히 제거하기 위하여, 현재의 치료법에서 밝혀진 농도 미만(즉 3 ng/mL 미만)으로 체순환 중의 DEO 농도를 감소시키는 것이 유리할 것이다.

[0013] 추가로, 현재의 옥시부티닌의 경구 투여에 대한 다른 단점들이 존재하며, 이는 하기를 포함한다:

[0014] (7) 경구 형태로 투여된 옥시부티닌은 정제 또는 다중정제로서 투여되며 이는 투여의 바람직한 용이성이 결핍될 수 있는데, 그 이유는 일부 사람들이 정제를 삼키는 것을 싫어할 수 있거나, 정제를 삼키는 것에 어려움이 있을 수 있거나, 정제를 삼킬 수 없거나, 또는 정제를 삼키는 데 도움이 되도록 액체를 필요로 할 수 있기 때문이고;

[0015] (8) 옥시부티닌 함유 정제는 또한 상당한 양의 락토오스, 옥수수 전분, 규산 마그네슘, 스테아르산 마그네슘, 및 탈크를 비롯한 몇 가지 비활성 성분을 함유하며, 이는 일부 사람들이 옥시부티닌 정제를 포함하는 상기 비활성 중 하나 이상을 싫어하거나 이에 알레르기가 있을 수 있기 때문에 바람직하지 않은 것으로 여겨질 수 있다.

[0016] 옥시부티닌의 경피 전달은 상기 언급된 단점들 중 다수를 가진다. 추가로, 일부 환자들은 경피 패치로부터의 피부 자극으로 곤란을 겪거나, 패치와 피부의 접촉을 유지하거나 이를 견디는 것에 어려움이 있거나, 또는 경피 패치의 미적 특질을 싫어한다.

[0017] 만성 폐쇄성 폐질환 및 천식과 같은 폐질환의 전형적인 특징인 기관지 수축은, 근수축으로 인한 폐 내 공기 통로(air passage)(기관지 및 세기관지)의 협착(narrowing)을 수반한다. 근수축은 주로 평활근 세포의 막 상의 무스카린 수용체의 활성의 결과이다. 상기 결과는 폐의 안팎으로의 공기 흐름에 제한을 일으키고 숨참(shortness of breath) 및 호흡에서의 전체적인 곤란을 일으킨다.

[0018] 폐질환은, 급성 기관지염, 급성 호흡 곤란 증후군(acute respiratory distress syndrome, ARDS), 석면폐증, 천식, 무기폐, 아스페르길루스증, 기관지 확장증, 모세기관지염, 기관지폐 이형성증, 면폐증, 만성 기관지염, 콕시디오진균증(coccidiomycosis), 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 낭포성 섬유증, 폐기종, 호산구성 폐렴, 한타바이러스 폐 증후군, 히스토플라스마증, 인간 메타뉴모바이러스(human metapneumovirus), 과민성 폐렴, 인플루엔자, 폐암, 림프관종증(lymphangiomatosis), 중피종, 괴사성 폐렴, 비결핵성 마이코박테리아(nontuberculosis Mycobacterium), 백일해, 흉수, 진폐증, 폐렴, 원발성 섬모 운동이상증, 일차성 폐동맥 고혈압, 폐동맥 고혈압, 폐섬유증, 폐 혈관 질환, 호흡기 세포 융합 바이러스, 유육종증, 중증 급성 호흡기 증후군, 규폐증, 수면 무호흡, 유아 돌연사 증후군, 및 결핵을 포함하나, 이에 제한되지 않는다. 가장 흔한 폐질환은 일반적으로 천식, 기관지염, COPD, 폐기종, 및 폐렴을 포함한다.

[0019] 모든 폐질환 중에서, 가장 유행하는 것은 COPD로 보인다. 2004년도 세계 보건 기구 예상에 따르면, 6400만 명이 COPD를 앓고 있고 300만 명이 COPD로 목숨을 잃었다. WHO는 2030년에는 COPD가 세계 사망 원인 3위가 될 것이라고 예측했다. 머크 매뉴얼(The Merck Manual)(2011)은 미국 내 대략 1200만 명이 COPD를 앓고 있다고 했으며, COPD가 사망 원인 4위로서 1980년 52,193명을 사망하게 한 것에 비해 2003년 122,000명을 사망하게 했다고 기술하였다. 1980년부터 2000년까지, COPD 사망률은 64%(40.7로부터 66.9/100,000)로 증가하였다. 유병률, 발생률, 및 사망률은 연령이 증가함에 따라 증가하나 유병률은 남성이 더 높고, 총 사망률은 두 성별간에 비슷했다. 발생률 및 사망률은 일반적으로 백인, 육체 노동자, 및 정규 교육을 더 적게 받은 사람에게서 더 높으며, 이는 아마도 상기 군들이 흡연 유병률이 더 높기 때문일 것이다. COPD는 세계적으로 증가하고 있으며 이는 개발도상국에서의 흡연 증가, 감염 질환으로 인한 사망율 감소, 및 바이오매스 연료(biomass fuel)의 사용 확산으로 인한 것이다.

[0020] COPD의 현재의 치료제는 흡입형 지속성 베타$_2$-작용제(long-acting beta$_2$-agonist, LABA) 또는 지속성 무스카린 길항제(long acting muscarinic antagonist, LAMA)를 비롯한 흡입을 통해 투여되는 기관지 확장제를 주로 포함한다. 옥시부티닌이 LAMA이긴 하지만, 지금까지는 옥시부티닌을 사용하여 COPD를 치료하기 위한 어떠한 효과적인 약학적 형태, 또는 투여 방법이 개발되지 않았다. 다수의 기도 질환은 치료제의 직접 적용에 의한 치료에 반응하는 것으로 공지되어 왔다. 이러한 제제가 건조 분말 형태로 가장 용이하게 이용 가능하기 때문에, 이의 적용은 코 또는 입을 통한 분말 물질의 흡입에 의해 가장 편리하게 달성된다. 이 분말 형태는, 원하는 부위 및 약물의 작용이 필요할 수 있는 곳에 약물이 정확하게 침착(deposit)된다는 점에서 약제의 보다 우수한 활용을 유도할 수 있고; 따라서, 매우 적은 용량의 약물이 보통 다른 수단에 의해 투여되는 더 많은 용량과 동일하게 효과적이며, 이로써 바람직하지 않은 부작용의 발생 및 약제 가격의 현저한 저하를 유도한다. 추가로, 건조 분말 형태의 약물은 호흡기계 또는 폐기관계의 질환이 아닌 질환의 치료에 사용될 수 있다. 약물이 폐의 매우 넓은 표면적에 침착되는 경우, 이는 혈류 내에 매우 빠르게 흡수될 수 있으며; 따라서, 이 적용 방법은 주사, 정제, 또는 기타 기존 수단에 의한 투여를 대체할 수 있다.

[0021] 일부 형태의 옥시부티닌 염산 조성물이 건조 분말 형태의 투여로 고려되어 왔으나, 이러한 형태는 아직 성공적으로 실시된 바가 없다. 임상적으로 효과적이고 적절한 이화학적 특성을 갖는 옥시부티닌 치료 조성물에 대한

필요가 여전히 존재한다.

[0022] 따라서, 경구 제형 또는 경피 제형에 비해 향상된 생체이용성을 제공하고 혈중 농도의 변동을 최소화하며 보다 빠른 활성의 개시를 달성하는 동시에, 현재의 옥시부티닌을 투여하기 위한 경구 및 경피 전달 방법에 비해 비교적 투여가 쉽고 부작용을 감소시키는, 옥시부티닌의 향상된 전달에 대한 필요가 존재한다.

발명의 내용

[0023] 본 발명의 상기 언급한 목적 및 다른 목적들은 포유동물 숙주, 특히 인간 환자로의 옥시부티닌을 경폐 전달하기 위한 방법 및 조성물을 제공함으로써 달성되며, 이로써 경구 및 경피 투여의 상기 언급한 단점 및 다른 단점들을 방지하면서 옥시부티닌의 빠른 흡수를 제공한다. 보다 구체적으로, 본 발명은, 만성 폐쇄성 폐질환 및 천식을 포함하지만 이에 제한되지 않는 폐질환 및 호흡기 질환을 치료하기 위한 옥시부티닌의 신규한 제형 및 조성물에 관한 것이다. 특정 실시양태에서, 본 발명은 또한 폐질환에 기여하는 기저의 생리적 기능 장애를 개선하는 것에 관한 것이다. 본 발명은 제어된 부위 전달을 활용함으로써 폐의 특정 기도로의 치료제의 효과적인 투여를 제공한다.

[0024] 보다 구체적으로, 본원에서는, 옥시부티닌 함유 조성물이 전신성 대사산물(systemic metabolite)를 현저히 감소시키면서 치료 반응을 이끌어내기 위해 더 적은 복용 수준에서 경폐전달에 의해 포유동물에 유용하게 투여될 수 있음이 발견되었다. 옥시부티닌 치료의 부작용에 대한 주된 기여 원인은 대사산물인 DEO의 전신 농도인 것으로 이해된다. 부작용에 대한 DEO의 증가된 기여는 비표적 조직, 즉 침샘의 수용체에 대한 DEO의 더 큰 친화도로 인한 것이다. 추가로, 본 발명은, 요실금을 치료하는 데 있어서, 기존의 경구 및 경피 투여 방법에 비해, 향상된 생체이용성을 제공하고 보다 빠른 활성의 개시를 달성하며 투여를 용이하게 할 수 있다. 옥시부티닌의 경폐 전달은 만성 폐쇄성 폐질환(COPD) 및 천식과 같은 호흡기 질환의 치료에 대한 완화(relief), 및 또한 요실금 치료와 스트레스성 요실금 둘 다, 그리고 장 운동과다증(intestinal hypermotility), 즉 과민성 대장 증후군의 치료에 대한 완화를 제공한다. 본 발명은 또한, 옥시부티닌의 신규 형태 및 또한 옥시부티닌을 투여하기 위한 신규한 제형 및 치료 프로토콜을 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0025] 본 발명의 추가 특징 및 장점은 첨부된 도면과 함께 하기 상세한 설명으로부터 이해될 수 있다:

도 1에서는 18시간째에서 옥시부티닌 및 옥시부티닌 염의 메타콜린 유도된 기관지 수축의 억제를 플롯팅한다. 보다 구체적으로, 옥시부티닌 치료된 동물에 대한 기관지 수축에서의 변화를 ANOVA 및 후속 던네트(Dunnetts) 시험을 사용하여 시간 정합된(time matched) 락토오스 대조 동물과 비교하였다. ** $P<0.01$.

도 2에서는 18시간째 및 24시간째에서 옥시부티닌, 옥시부티닌 염, 티오트로피움 및 글리코피롤레이트에 의한 메타콜린 유도된 기관지 수축의 억제를 비교한다. 보다 구체적으로, 도 2에서는 락토오스(2 mg, i.t., n=6), 옥시부티닌 염기(2 mg, i.t., n=6), 옥시부티닌 HCl(2.5 mg, i.t., n=6), 옥시부티닌 시나포에이트(3 mg, i.t., n=6), 티오트로피움(1 mg/kg, i.t., n=6) 또는 글리코피롤레이트(1 mg/kg, i.t., n=6) 투여 후 18 h, 및 24 h째의 메타콜린(MCh, 10 μg/kg, i.v.)에 의해 유발된 기관지 수축의 비교를 플롯팅한다. 각 바(bar)는 평균값을 나타내고 수직선은 표준 오차 평균(s.e. mean)을 나타낸다. 옥시부티닌 또는 티오트로피움 처리된 동물(마취된 기니 피그)에 대한 기관지 수축에서의 변화를 ANOVA 및 후속 던네트 시험을 사용하여 시간 정합된 락토오스 대조 동물과 비교하였다. ** $P<0.01$.

도 3에서는, 폐 팽창압, 평균 동맥압 및 심박수에서, 옥시부티닌 시나포에이트 및 티오트로피움에 의한, 시간에 대한 메타콜린에 의해 유발된 대조 반응으로부터 변화를 비교하는 일련의 그래프이다. 보다 구체적으로, 도 3에서는 폐 팽창압(PIP), 평균 동맥압(MAP) 및 심박수(HR)에서, 락토오스(i.t., n=6), 옥시부티닌 시나포에이트(7.5% w/w, i.t., n=6), 또는 티오트로피움(1 mg, i.t., n=6)의 존재 하에 시간(h)에 대한 메타콜린(10 μg kg^{-1}, i.v.)에 의해 유발된 대조 반응으로부터 변화의 비교를 플롯팅한다. 각 점은 평균값을 나타내고 수직선은 표준 오차 평균을 나타낸다. 옥시부티닌 또는 티오트로피움 처리된 동물에서의 백분율 변화를 ANOVA 및 후속 던네트 시험을 사용하여 각각의 락토오스 대조 동물(마취된 기니 피그)과 비교하였다. * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

도 4에서는 시간에 대한 옥시부티닌의 폐 투여의 약동학을 나타낸다. 보다 구체적으로, 도 4에서는 건조 분말 흡입에 이은 옥시부티닌, 옥시부티닌 에난티오머, 및 주요 대사산물(데스에틸옥시부티닌)의 마취된 기니 피그

(n=5) 약동학 프로필을 플롯팅한다.

도 5 및 도 6은 1H NMR 및 FT-IR 구조 분석을 제공한다.

도 7에서는 HPLC 분석을 제공한다.

도 8 및 도 9에서는 XRPD 및 DSC에 의해 측정된 결정도, 화합물 순도, 및 융점을 제공한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0026] 본 발명은 본원에 포함된 특정 실시양태의 하기 상세한 설명을 참조하여 보다 용이하게 이해될 수 있다. 본원의 일부를 이루고, 본 개시내용의 다양한 실시양태를 예시로서 나타내는 첨부된 도면을 참조한다. 본 발명이 이의 특정 실시양태들의 구체적인 내용을 참조하여 기술되었지만, 이러한 내용이 본 발명의 영역 상의 한계로 간주되도록 의도되지 않았다. 본원에서 언급된 참조문헌의 전체 본문은 참조로 그 전체가 인용되며 이는 2010년 10월 14일 출원된 미국 특허 출원 제12/904,964호 및 2008년 5월 30일 출원된 출원 제12/130,903호를 포함한다. 또한 2011년 9월 27일자 출원된 미국 특허 출원 제13/246,686호가 참조로 인용된다.

[0027] 옥시부티닌을 기도로 경폐 전달하는 것은 호흡기 질환, 절박성 요실금 및 스트레스성 요실금 증상을 치료하는데 유리하게 사용될 수 있다. 현저한 부작용을 갖는 만성적 투여를 필요로 하고 치료적 활성 혈중 농도에 도달하기까지 수 시간이 걸리는 기존의 옥시부티닌의 경구 및 경피 전달과는 달리, 옥시부티닌의 건조 분말 경폐 전달은 입마름과 같은 부작용의 감소와 동시에 현저하게 더 적은 용량에서 환자가 완화를 누리도록 한다. 옥시부티닌의 건조 분말 경폐 전달은 또한, 보다 즉각적이거나 필요 기준으로(as-needed basis) 환자에게 스트레스성 요실금의 증상의 완화를 누리도록 한다. 마찬가지로, 옥시부티닌의 건조 분말 경폐 전달은 환자가 호흡 곤란 증상으로부터 또는 필요 기준으로 예방적 완화를 달성하게 한다.

[0028] 옥시부티닌의 경폐 전달으로부터 유래되는 본 발명의 특징 및 장점은 DEO의 통상적인 1차 대사산물 형성이 상기 언급된 바와 같은 이로부터 유래하는 유해한 부작용과 같이 크게 방지된다는 것이다.

[0029] 추가로, 본 발명자들은, 옥시부티닌의 특정 염이, 경폐 전달을 통해 투여되는 경우 경구 반감기가 단지 2.5시간이라는 점에서 기대보다 현저하게 더 지속성인 효능 효과를 유도한다는 것을 밝혀내었다. 이 염은 옥시부티닌의 신규한 염 형태, 즉 옥시부티닌의 시나포에이트 염을 포함하며, 이는 지금까지는 문헌에 보고되지 않았다. 예를 들어, 모든 옥시부티닌의 투여는, 약 8시간에서 약물 잔존의 최소 고원 수준(minimal plateau level)을 갖는 2.5시간의 비교적 짧은 반감기로 인해, 통상적으로 1일당 3회이다. 반면, 옥시부티닌 염의 경폐 전달은, 예상외로 18시간까지 기니 피그 폐에서 활성의 지속을 제공하며, 이는 1일당 1회 내지 2회의 인간 투여로 변형될 수 있다. 이는 첨부된 도 1에 도시되어 있다.

[0030] 옥시부티닌의 시나포에이트 염은 옥시부티닌을 불활성 (질소) 분위기 하에서 메틸 *tert*-부틸 에테르 중의 시나포산과 반응시켜 제조된다. 경폐 전달에 의해 유리하게 투여될 수 있는 옥시부티닌의 다른 염으로는 옥시부티닌의 팔미테이트, 파모산, 레지네이트, 라우레이트 및 스테아레이트 염 및 또한 에스테르가 포함되며, 개선된 반감기 및 또한 감소된 유해 대사산물 생성의 예상 외의 결과를 제공할 수 있다.

[0031] 치료적 투여를 위한 옥시부티닌의 바람직한 구성의 선택에서, 본 발명자들은 본원에서 다양한 옥시부티닌 염의 여러가지 특성들을 고려하였으며, 이 특성은 하기를 포함하나 이에 제한되지 않는다:

[0032] * 용해도 -> PK, 생체이용성, 및 용해 속도의 변화.

[0033] * 표면 에너지 -> 에어로졸화(분산성), (입자의) 물리적 안정성

[0034] * 수화 상태 -> 안정성, 용해도

[0035] * 분해의 운동학 -> 안정성

[0036] * 결정 경도 -> 미분화, 물리적 안정성

[0037] * 흡습성 -> 핸들링, 안정성

[0038] * 용해

[0039] * 융점

[0040] * 개발될 제형

[0041] * 투여 경로

[0042] * 제형에서의 로딩

[0043] * 반대이온의 독성학, 특히 폐 독성학

[0044] 유리 염기로서, 옥시부티닌은 난용성 및 친유성이며, 각각 0.01 mg/mL 및 3.3의 수용해도 및 Log P를 가진다. 약물 용해도를 향상시키기 위해, 경구 옥시부티닌은 염산 염으로 조제되어 위 용해도(gastric solubility)가 20 mg/mL(pH 4에서 측정)으로 향상된다(미국 특허 제6,087,396호 참조). 경폐 전달의 목적을 위해, 본 발명자들은 본원에서, 보다 덜 용해성이며 더욱 친유성인 염 형태를 제조하는 대안적인 전략을 개발하였다. 생체 내(*in vivo*) 친유성 결합의 가능성 및 느린 용해 속도가 폐에서의 약물 체류를 증가시키고 체순환으로의 흡수를 지연시킬 수 있다는 것은 이전에 언급되었다. 코르티코스테로이드 트리암시놀론 아세토니드 및 플루티카손 프로피오네이트는 각각 2.9시간 및 5-7시간의 폐에서의 평균 흡수 시간을 나타내었다(Patton (2007) Nature Reviews in Drug Discovers, V6, p67-74). 폐 체류의 가능성을 증가시키기 위해, 옥시부티닌의 시나포산(시노포에이트) 염을 합성하였다. 다른 친유성 염, 예컨대 스테아레이트 및 팔미테이트가 시도되었으나; 옥시부티닌 및 시나포산(8.24 대 2.7)의 pKa 차에 의해 나타나는 열역학적 구동력(thermodynamic driving force)이 더 염 형성을 일으킬 가능성이 크다는 점이 실험적으로 측정되었다.

[0045] 염 합성 연구를 수행하기 전에, 다양한 유기 용매에서의 옥시부티닌의 용해도를 평가하였다(표 1). 이 용해도 연구는 염 합성 동안 사용될 몇가지 가능한 용매를 나타내지만; 메틸 tert-부틸 에테르(MTBE)만이 결정질 염 및 허용 가능한 수율을 생성하였다. 합성 및 결정화 방법은 옥시부티닌 염산을 합성하는 데 사용되는 방법으로부터 준용되었다(미국 특허 제6,140,529). 이 특허된 방법에서, 에탄올이 MTBE에 첨가되어 염 결정을 침전시켰으나; 시나포에이트 염이 염산보다 훨씬 덜 가용성일 가능성이 있기 때문에, 물을 사용하여 옥시부티닌 시나포에이트의 침전을 유도하였다. 모든 염 합성 실험의 결과 및 명세가 표 2에 요약되어 있다. 실시예 3에서는 옥시부티닌 시나포에이트 염을 합성하는 데에 사용되는 방법의 설명이 제공된다.

표 1

[0046] 다양한 유기 용매에서의 옥시부티닌 용해도

용매	용매 유형	옥시부티닌 중량 (mg)	용매 부피	온도(℃)	결과
THF	II	20.4	5	23	가용성
메틸 THF	II	18.4	5	23	가용성
i-PrOAc	III	20.7	5	23	가용성
EtOAc	III	19.5	5	23	가용성
MTBE	III	21.7	5	30	가용성; 재결정 없음
톨루엔	II	22.0	5	23	가용성
에탄올	III	21.9	5	31	가용성; 재결정 없음
2-프로판올	III	20.8	5	39	가용성; 재결정 없음
아세톤	III	20.8	5	23	가용성
메탄올	II	18.1	5	23	가용성

표 2

[0047] 염 합성 실험

항목 (규모)	산 (당량)	용매(1) (부피)	용매(2) (부피)	온도 (℃)	단리	% 회수	비고
1 (0.5g)	시나포산 (1)	MTBE (3부피)	EtOH (4)	45	증발	94	폼; NMR에 의한 1:1 염; 1.2% 잔류 EtOH
2 (0.5g)	시나포산 (1)	MTBE (3부피)	MTBE (5.4)	50	5℃로 냉각; 이후 증발	92	폼; NMR에 의한 1:1 염; 3% 잔류 MTBE
3 (0.5g)	시나포산 (1)	i-PrOAc (6부피)	없음	50	5℃로 냉각; 이후 증발	101	오일; NMR에 의한 1:1 염; 5.5% 잔류 IPAc

4 (0.5g)	시나포산 (1)	2-PrOH (10부피)	없음	80	증발	86	오일; NMR에 의한 1:1 염
5 (0.5g)	시나포산 (1)	메틸 THF (10부피)	없음	80	증발	106	오일; NMR에 의한 1:1 염
6 (0.5g)	시나포산 (1)	톨루엔 (10부피)	없음	80	증발	112	오일; NMR에 의한 1:1 염
7 (0.5g)	시나포산 (1)	MIBK (10부피)	없음	80	증발	118	오일; NMR에 의한 1:1 염
8 (0.5g)	시나포산 (1)	물 (10부피)	2-PrOH (10)	80	증발	99	오일; NMR에 의한 1:1 염
9 (3g)	시나포산 (1)	MTBE (3부피)	EtOH (4)	50	결정화	77	1:1 염; 0.16% 잔류 MTBE; XRPD에 의한 결정질; DSC: 104-106℃
10 (3g)	시나포산 (1)	MTBE (5부피)	없음	50	결정화	89	1:1 염; 0.23% 잔류 MTBE; XRPD에 의한 결정질; DSC: 104-106℃
11 (20g)	시나포산 (1)	MTBE (5부피)	없음	50	결정화	89	NMR에 의한 1:1 염; 0.27% 잔류 MTBE; 0.057% 잔류 H_2O(KF)

[0048] 본 발명의 바람직한 실시양태는, 치료적 유효량의 옥시부티닌을 하나 이상의 약학적으로 유효한 제제와의 조합으로 환자의 폐에 직접 전달하는 것을 포함하는 폐질환을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 포함한다. 특정 실시양태에서, 옥시부티닌 및 약학적으로 유효한 제제(들)는 건조 분말 형태로 전달된다. 건조 분말 옥시부티닌은 시나포에이트 염, 팔미테이트 염, 파모산 염, 레조네이트(resonate) 염, 라우레이트 염 및 그 외의 염으로 이루어지나 이에 제한되지 않는 군으로부터 선택될 수 있다. 약학적으로 유효한 제제는 기관지 확장제, 소염제, 코르티코스테로이드, 코르티코스테로이드 역전(corticosteroid reversal, CR)제, 폐포 생장제 또는 프로테이나제 또는 프로테아제 억제제로부터 선택된 다른 제제를 포함한다.

[0049] 특정 바람직한 실시양태에서, 기관지 확장제는 지속성 및 속효성 베타 작용제 및 이들의 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 소염제는 흡입형 코르티코스테로이드, 포스포디에스테라제 억제제 또는 류코트리엔 수용체 길항제를 포함할 수 있다. 더 나아가, 코르티코스테로이드는 부데소니드, 플루티카손, 베클로메타손, 플루니솔리드, 모메타손, 트리암시놀론, 시클레소니드, 로테프레드놀, 플루오로메톨론, 및 이들의 유도체 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다.

[0050] 대안적인 실시양태는 임의로 비타민 D, 합성 비타민 D, 비타민 D 유사체, 비타민 D 수용체 작용제, 비타민 D 수용체 부분 작용제, 칼시트리올, 항산화제, iNOS 억제제, 포스포이노시티드-3-키나제-델타 억제제, p38 MAP 키나제 억제제, JNK 억제제, MIF 억제제, 저용량 테오필린, p-당단백질 억제제, 매크로라이드, 칼시뉴린 억제제, 스타틴, 및 이의 동등물을 포함하는 코르티코스테로이드 역전제를 포함할 수 있다. 추가로, 폐포 생장제는 비타민 A, 올 트랜스 레티노산(All Trans Retinoic Acid, ATRA), 레티노산 수용체(retinoic acid receptor, RAR) 작용제 및 RAR 선택적 폐포 생장제, RAR 선택적 작용제, 팔로바로텐(palovarotene) 및 이의 동등물을 포함할 수 있다.

[0051] 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 옥시부티닌을 LABA와의 조합으로 환자의 폐에 직접 전달하는 것을 포함하는 폐질환을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 포함하며, 여기서 옥시부티닌은 옥시부티닌 시노포에이트의 형태로 존재하고 LABA는 포르모테롤, 살메테롤, 오달라테롤(odalaterol), 카르모테롤, 빌란테롤을 포함하나 이에 제한되지 않는 군으로부터 선택된다.

[0052] 대안적으로 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 옥시부티닌을 LABA와의 조합으로 환자의 폐에 직접 전달하는 것을 포함하는 폐질환을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 포함하며, 여기서 옥시부티닌은 옥시부티닌 시노포에이트의 형태로 존재하고 LABA는 포르모테롤, 살메테롤, 오달라테롤, 카르모테롤, 빌란테롤로 이루어지나 이에 제한되지 않는 군으로부터 선택되고, 부데소니드, 플루티카손, 모메타손을 포함하는 흡입형 코르티코스테로이드(inhaled corticosteroid, ICS)를 추가로 포함하고, 또는 추가로, 시클레소니드 또는 로테프레드놀

과 같은 '소프트 스테로이드'류로부터 선택된 선택적 제제(selective agent)를 포함한다.

[0053] 대안적으로 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 옥시부티닌을 LABA와의 조합으로 환자의 폐에 직접 전달하는 것을 포함하며, CR 역전제를 추가로 포함하는 폐질환을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 포함하고, 여기서 옥시부티닌은 옥시부티닌 시노포에이트의 형태로 존재하고, LABA는 포르모테롤, 살메테롤, 오달라테롤, 카르모테롤, 빌란테롤로 이루어지나 이에 제한되지 않는 군으로부터 선택되고, CR 역전제는 비타민 D, 비타민 D 유사체, 합성 비타민 D, 비타민 D 수용체 작용제 및 길항제, 칼시톨 및 이의 동등물을 포함하나 이에 제한되지 않는 군으로부터 선택된다.

[0054] 대안적으로 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 옥시부티닌을 LABA, CR 역전제와의 조합으로 환자의 폐에 직접 전달하는 것을 포함하며, ICS를 추가로 포함하는 폐질환을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 포함하며, 여기서 옥시부티닌은 옥시부티닌 시노포에이트의 형태로 존재하고, LABA는 포르모테롤, 살메테롤, 오달라테롤, 카르모테롤, 빌란테롤을 포함하나 이에 제한되지 않는 군으로부터 선택되고, CR 역전제는 비타민 D, 비타민 D 유사체, 합성 비타민 D, 비타민 D 수용체 작용제 및 길항제, 칼시톨 및 이의 동등물을 포함하나 이에 제한되지 않는 군으로부터 선택되고; ICS는 부데소니드, 플루티카손, 모메타손을 포함하나 이에 제한되지 않는 군으로부터 선택되고, 또는 추가로, '소프트 스테로이드'류로부터 선택된 선택적 제제를 포함한다.

[0055] 대안적으로 바람직한 실시양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 옥시부티닌을 LABA, 폐포 생장제와의 조합으로 환자의 폐에 직접 전달하는 것을 포함하는 폐질환을 치료하기 위한 방법 및 조성물을 포함하며, 여기서 LABA는 포르모테롤을 포함하고 폐포 생장제는 ATRA, 시스-레티오노산(cis-retionoic acid) 및 팔로바로텐을 포함하나 이에 제한되지 않는 군으로부터 선택된다.

[0056] 상기 실시양태는 건조 분말 흡입기(DPI)를 사용하여 전달될 수 있고, DPI는 압전 진동자(piezo vibrator), 정량 흡입기(metered dose inhaler, MDI) 또는 액체 네뷸라이저(liquid nebulizer)를 포함한다. 추가로, 상기 기술된 실시양태의 치료 조성물은 0.5 - 20 마이크론, 0.5 - 15 마이크론, 0.5 - 10 마이크론, 또는 0.5 - 5 마이크론으로 이루어진 군으로부터 선택된 공기역학적 질량 중앙 입자 크기를 갖는 건조 분말 형태로 전달될 수 있다. 하나 이상의 약학적으로 유효한 제제와 조합되는 치료적 유효량의 옥시부티닌의 복용량은 1일당 0.001 내지 20 mg, 1일당 0.02 내지 15 mg, 또는 1일당 0.05 내지 10 mg의 범위 내로 필요한 만큼 투여된다.

[0057] *용어 및 정의*

[0058] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "옥시부티닌"은 무수 분말로서의 옥시부티닌뿐만 아니라, 옥시부티닌과 같은 진경 항콜린 활성을 갖고, 비독성이고 약학적으로 허용 가능한 옥시부티닌의 임의의 염 또는 유도체, 예를 들어, 옥시부티닌 시나포에이트 또는 옥시부티닌 염산을 포괄하도록 의도된다. 그 외의 적합한 염으로는 팔미테이트, 파모산, 레조네이트 및 라우레이트 염이 포함되나 이에 제한되지 않는다.

[0059] "유효량"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 폐질환, 요실금 또는 과민성 대장 증후군을 치료하는 데 효과적인 약학 조성물의 양, 즉, COPD, 천식, 요실금 및 스트레스성 실금의 증상을 감소 또는 제거할 수 있는 폐에서의 흡수에 적합한 정의된 공기역학적 입자 크기의 옥시부티닌의 양이다.

[0060] "약학 조성물"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 포유동물로의 폐 투여에 적합하도록 제조된 정의된 공기역학적 입자 크기의 건조 분말 형태인 옥시부티닌을 포함하는, 포유동물을 치료하는 데 사용하기 위한 약제를 의미한다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 또한, 필수적이지는 않으나, 비독성의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다.

[0061] "정의된 공기역학적 입자 크기"는, 본원에서 사용된 바와 같이, 폐에 전달하기 위해 충분히 작은 크기인 입자를 의미한다. 최적의 폐 전달을 위해, 옥시부티닌의 건조 분말 형태는 바람직하게는 0.05 - 20 마이크론, 0.5 - 15 마이크론, 0.5 - 10 마이크론, 또는 0.5 - 5 마이크론의 공기역학적 질량 중앙 직경 분말 크기로 미분되거나 스프레이 건조되어야 한다. 그러나, 제어된 크기의 입자를 제조하기 위한 다른 방법, 예를 들어 초임계 액체 공정, 제어 침전 등이 또한 유리하게 이용될 수 있다.

[0062] "치료적 유효량"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 각각의 연령, 체중, 및 일반적 육체 조건, 투여의 빈도, COPD, 천식, 실금의 심각도, 및 절박성 또는 스트레스성 실금, 또는 과민성 대장 증후군이 치료되는지에 따라 달라질 수 있다. 일반적으로 호흡기 질환을 치료하기 위해, 치료적 유효량은 1일당 0.001 내지 20 mg, 1일당 0.02 내지 15 mg, 또는 1일당 0.05 내지 10 mg의 양으로 필요에 따라 투여되는 활성 성분을 포함할 수 있다. 일반적으로, 절박성 실금을 치료하기 위해, 치료적 유효량은 1일당 1 내지 20 mg, 바람직하게는 1일당 1 내지 10 mg의 양으로 활성 성분을 포함할 수 있다. 활성 성분은 1일당 1회 제공될 수 있다. 바람직하게는, 그러나, 활성 성분은

보다 일정한 혈장 농도를 유지하도록 1일당 2회 또는 3회 이상의 더 적은 용량으로 투여될 수 있다. 스트레스성 실금, 또는 과민성 대장 증후군을 치료하기 위해 사용되는 경우, 치료적 양은 일반적으로 단일 용량으로 또는 필요한 만큼 투여되는 1일당 0.1 내지 15 mg, 바람직하게는 1일당 0.2 내지 10 mg의 양으로 활성 성분을 포함할 수 있다. 활성 성분은 1일당 1회 제공될 수 있다. 바람직하게는, 그러나, 활성 성분은 보다 일정한 혈장 농도를 유지하도록 1일당 2회 또는 3회 이상의 더 적은 용량으로 투여될 수 있다.

[0063] 옥시부티닌은 예를 들어 치료적으로 유효한 단위 용량 전달량으로 분무에 적합한 액체에 용해되어, 또는 건조 분말 흡입기(DPI), 정량 흡입기(MDI)를 통해 건조 형태로 전달될 수 있다. 호흡 곤란의 급성 증후군의 치료를 위해, 호흡 곤란의 첫 징후시 옥시부티닌의 투여가 취해져야 한다. 만성 호흡 곤란의 치료를 위해, 의사의 권고된 요법에 따라 옥시부티닌이 매일 취해져야 한다. 마찬가지로, 스트레스성 요실금의 증상을 치료하기 위해, 스트레스의 첫 징후시, 또는 절박(urgency)의 첫 징후의 개시에 또는 스트레스의 예상된 개시 직전에, 예를 들어 환자가 청중 앞에서 연설하도록 예정된 직전에 옥시부티닌의 투여가 취해져야 한다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 건조 분말 옥시부티닌은 미국 특허 제6,026,809호에 기술된 것과 같은 압전 건조 분말 흡입기로의 전달을 위해 패키징된다. 용어 "미세 약물 입자" 및 "공기역학적 입자 크기"는, 본원에서 사용된 바와 같이, 폐의 기도, 및 특히 작은 기도로 전달하기 위해 충분히 작은 크기인 입자를 의미한다. 폐로의 최적 전달을 위해, 본원에서 기술된 치료제의 건조 분말 형태는 바람직하게는 0.01 μm 내지 20 μm, 0.25 μm 내지 5 μm, 또는 0.5 μm 내지 4 μm 범위 내의 공기역학적 최대 입자 크기로 미분되거나, 스프레이 건조되거나, 또는 제조되어야 한다.

[0064] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "CR의 역전을 위한 제제"는, 유효 수준으로 투여되는 경우, 코르티코스테로이드에 의해 유도된 소염 반응을 증가시키는 임의의 제제를 포괄하도록 의도된다. 이 용어는 CR의 역전을 위한 제제뿐만 아니라, CR을 역전하는 활성을 갖는 상기 제제의 임의의 염 또는 유도체에 또한 적용되며, 이는 비독성이고 약학적으로 허용 가능하다.

[0065] 본원에서 사용된 바와 같이, CR 역전제는, 비타민 D, 비타민 D 유사체, 합성 비타민 D, 비타민 D 수용체 작용제 및 길항제, 칼시톨, 테오필린 및 이의 동등물을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 또한 당업자에게 공지된 CR 역전제가 포함된다.

[0066] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "비타민 D"는 비타민 D, 비타민 D2, 비타민 D3, 비타민 D 유사체, 합성 비타민 D, 비타민 D 수용체 작용제 및 길항제, 칼시트리올, 칼시톨 및 이의 동등물을 포괄하도록 의도된다.

[0067] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "비타민 A"는, ATRA, ATRA 유도체, RAR 작용제, 13-시스 레티노산 및 RAR 선택적 작용제, 예를 들어, 팔로바로텐을 포함하나 이에 제한되지 않는 레티노산 수용체(RAR)와 상호작용하는 제제를 포괄하도록 의도된다.

[0068] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "폐포 생장제"는 레티노산 수용체를 통해 새로운 폐포의 생장을 촉진하는 임의 제제를 포괄하도록 의도되며, 또한 ATRA 또는 RAR 선택적 제제 치료를 포함한다.

[0069] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "폐포 유지제(alveolar maintenance agent)"는, 유효 수준으로 투여되는 경우, COPD, COPDe 및 폐기종 및 임의의 바람직하지 않은 ATRA 또는 RAR 선택적 제제 치료의 효과에 의해 유도된 소염 반응를 증가시키는 임의 제제를 포괄하는 것으로 의도된다. 이 용어는 폐포 유지를 위한 제제뿐만 아니라, 유사한 활성을 갖는 상기 제제의 임의의 염, 수화물, 프로드러그 또는 유도체에 또한 적용되며, 이는 비독성이고 약학적으로 허용 가능하다.

[0070] 본원에서 사용된 바와 같이, 기관지 확장 물질은 베타2-작용제(속효성 및 지속성, LABA), 지속성 무스카린 길항제(LAMA), 항콜린제(속효성), 및 테오필린(지속성)을 포함하나 이에 제한되지 않는다. "동시 투여"는, 본원에서 사용된 바와 같이, 1 초과의 약학 제제 또는 치료제, 예를 들어, 코르티코스테로이드 및 CR의 역전을 위한 제제 둘 다를 폐 경로를 통해 동일한 숨에 에어로졸로서 전달하는 것을 의미한다.

[0071] "유효량"은, 본원에서 사용된 바와 같이, 기관지 확장, CR 역전, 소염, 폐포 재생장을 포함하나 이에 제한되지 않는 바람직한 치료 효과를 달성하기에 효과적인 약학 조성물의 양이다. 예를 들어, CR의 역전을 위한 제제의 유효량은, 코르티코스테로이드에의 저항을 감소시키거나 제거할 수 있는, 폐에서의 흡수에 적합한 정의된 공기역학적 입자 크기 범위 내의 특정량의 칼시트리올을 포함할 수 있다.

[0072] 본원에서 사용된 바와 같이, "약학" 및 "치료" 제제는 폐질환의 치료를 위해 투여될 수 있는 임의의 및 모든 약제 및 약학 제제 및 조제물을 포함하나 이에 제한되지 않으며, 이는 질환을 예방하는 제제 및 질환 상태의 개선을 유지하기 위한 제제를 포함한다. 본원에서 사용된 바와 같이, 이러한 치료제 및 약학 제제는, 코르티코스테

로이드, 무스카린 길항제, 매크로라이드, 및 비스테로이드성 소염제(non-steroidal anti-inflammatory drug, NSAID), 항산화제, iNOS 억제제, 포스포이노시티드-3-키나제-δ 억제제, p38 MAP 키나제 억제제, JNK 억제제, MIF 억제제, p-당단백질 억제제, 매크로라이드, 칼시뉴린 억제제, 및 비타민 D, 합성 비타민 D, 비타민 D 유사체, 칼시티올, 비타민 A, 올 트랜스 레티노산(ATRA), 레티노산 수용체(RAR) 작용제, RAR 선택적 폐포 생장제, 부데소니드, 플루티카손, 베클로메타손, 플루니솔리드, 트리암시놀론, 모메타손, 시클레소니드, 로테프레드놀, 플루오로메톨론 및 또한 이의 임의 유도체, 동등물 또는 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하나, 이에 제한되지 않는다.

[0073] "약학" 또는 "치료" 조성물은, 본원에서 사용된 바와 같이, 환자의 치료에 사용하기 위한 약제, 예를 들어, 환자의 폐 투여에 적합하도록 제조된 정의된 공기역학적 입자 크기의 건조 분말 형태인 CR의 역전을 위한 제제를 의미한다. 본 발명에 따른 약학 조성물은 임의로, 비독성의 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함할 수 있다. 특정 실시양태에서 "약학" 또는 "치료" 조성물은 단일 독립체(entity)(즉 칼시트리올 단독), 또는 CR 역전제, 소염제, 기관지 확장제, 폐포 생장제 등으로 이루어진 군으로부터 선택된 조성물의 조합을 포함할 수 있다.

[0074] 본 발명의 장치 및 방법의 상기 기술된 실시양태 및, 특히, "바람직한" 실시양태는, 단지 시행의 가능한 예시이며 단지 본 개시내용의 원리의 명확한 이해를 위해 기술된 것임이 강조되어야 한다. 모든 상기의 및 기타의 이러한 변경 및 변형은 본원에서 본 개시내용의 영역 내에 포함되고 하기 청구범위에 의해 보호되도록 의도되었다. 따라서, 본 개시내용의 영역은 첨부된 청구범위에서 나타난 바 이외에 제한되도록 의도되지 않았다.

[0075] 하기의 구체적인 실시예는 본 발명이 흡입기를 사용하는 치료 방법에 적용되는 바로서 본 발명을 예시한다. 절차에서의 사소한 변동을 포함하는 다른 실시예는 당업자에게 명백할 것이며, 본 발명은 이러한 특정 예시된 실시예에 제한되지 않는다는 것이 이해될 것이다.

[0076] **[실시예]**

[0077] *실시예 1*

[0078] *옥시부티닌의 미분화*

[0079] 결정형의 옥시부티닌을 10 마이크론 미만의 공기역학적 중앙 입자 크기로 미분하였다. 분말을 미국 특허 제6,026,809호에 따라 제조된 건조 분말 흡입기(DPI)에 패키징하였다.

[0080] *실시예 2*

[0081] *옥시부티닌 클로라이드의 미분화*

[0082] 실시예 1을 반복하되, 옥시부티닌 대신 5 마이크론 미만의 공기역학적 중앙 입자 크기의 미분된 옥시부티닌 클로라이드를 사용하였다.

[0083] *실시예 3*

[0084] *옥시부티닌 시나포에이트의 제조*

[0085] 실시예 1을 반복하되, 옥시부티닌 대신 약 10 마이크론의 공기역학적 최대 입자 크기의 미분된 옥시부티닌 시나포에이트 염을 사용하였다. 옥시부티닌 시나포에이트 염을 하기와 같이 제조하였다: 250 mL의 둥근 바닥 플라스크에 자석 교반기, 서모커플, 및 질소 유입 아답터를 장착하였다. 질소 하에서, 플라스크를 옥시부티닌(20.04 g, 0.056 mol.), 시나포산(10.69 g. 0.057 mol. 1.02 당량), 및 메틸 tert-부틸 에테르(100 mL, 5 vol)로 충전하였다. 고형물은 약 18℃에서 거의 즉시 용해되었다. 뱃치를 50℃로 가온하였으며, 약 21℃에서, 결정화가 시작되었다. 혼합물을 1시간 동안 50℃에서 유지하고, 대기 중에서 33℃로 냉각한 후, 얼음조에서 3℃로 냉각하였다. 혼합물을 1시간 동안 < 5℃에서 유지하고 여과시킨 후, 필터 케이크를 메틸 *tert*-부틸 에테르(100 mL)를 사용하여 세척하였다. 습윤 케이크를 1시간 동안 45℃의 진공 오븐에서 건조시켰다.

[0086] 염 합성 후에, 1H NMR 및 FT-IR에 의해 구조를 확인하였다(도 5 및 도 6). HPLC 분석은 15.1분에서 AUC의 정량화를 통해 > 99% 역가(potency)를 확인하였다(도 7). 결정도, 화합물 순도, 및 융점을 또한 XRPD 및 DSC에 의해 측정하였다(도 8 및 도 9). 두 시험 모두는 105℃의 융점을 갖는 고결정질 물질(DSC는 어떠한 냉결정화도 감지하지 않음)을 나타내었다. 물 함량은 KF 적정에 의해 0.057%로 측정되었다.

[0087] *실시예 4*

[0088] *기관지 확장제의 상대적 영향*

[0089] 실시예 1을 반복하되, 옥시부티닌 대신 약 10 마이크론의 공기역학적 최대 입자 크기의 미분된 옥시부티닌 염기, 옥시부티닌 염산 염, 및 옥시부티닌 시나포에이트 염을 사용하였다. 옥시부티닌의 기관지 확장제 활성 수준을 마취된 기니 피그 투여 후 18 및 24 시간째에 티오트로피움 및 글리코피롤레이트와 비교하였다. 도 1 및 도 2에서는 마취된 기니 피그 상의 옥시부티닌의 경폐 전달의 상대적 영향을 나타낸다.

[0090] *실시예 5*

[0091] *기관지 확장제의 상대적 영향: 옥시부티닌 시노포에이트 및 그 외*

[0092] 실시예 1을 반복하되, 옥시부티닌 대신 약 10 마이크론의 공기역학적 최대 입자 크기의 미분된 옥시부티닌 시나포에이트 염을 사용하였다. 작용의 개시 및 이로 인한 옥시부티닌 시나포에이트의 전신 농도를 마취된 기니 피그에서 투여 후 최초 6시간에 대해 티오트로피움과 비교하였다. 도 3에서는 투여 후 최초 6시간의 마취된 기니 피그에서의 티오트로피움에 대한 옥시부티닌의 경폐 전달의 표과를 비교한다. 옥시부티닌은 티오트로피움과 유사한 메타콜린 유도된 기도 협착에 대한 보호를 나타내지만, 심혈관 질환에는 유의한 영향을 갖지 않았다. 도 4에서는 옥시부티닌의 폐 투여로 발생한 약동학을 나타낸다. 경폐 전달로 발생하는 DEO의 전신 농도는 검출 방법의 LOQ 미만이며 임상 수준보다 훨씬 낮았다.

[0093] 상기 기술된 발명의 취지 및 영역을 벗어나지 않으면서 변경이 이루어질 수 있다. 예를 들어, 옥시부티닌은 유해한 부작용을 감소시키거나 부작용을 치료하는 다른 화합물 또는 제제와 함께 동시 투여될 수 있다. 예를 들어, PCT US09/034018에서 기술된 것과 같은 콜린성 작용제는 옥시부티닌과 동시 투여되어 입마름의 영향을 감소시킬 수 있다.

[0094] <u>결론</u>

[0095] 필요에 따라, 옥시부티닌의 미분 입자를 직접 폐에 전달하는 것은, 천식 및 COPD와 같은 호합기 질환, 그리고 또한 절박성 요실금 및 스트레스성 요실금의 증상 및 과민성 대장 증후군으로 고통받는 환자에게 완화를 제공한다는 것을 알 수 있다.

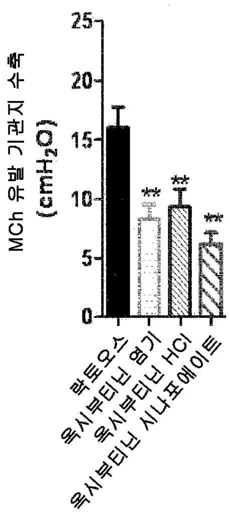
[0096] 기관지 수축의 기니 피그 모델에서, 옥시부티닌은 동맥 혈압 및 심박수에 대한 장기적인 유의한 효과 없이 0.25 시간 내지 24시간의 상당한 기관지 보호 효과를 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0097] 옥시부티닌의 폐 투여는 또한 초회 통과 1차 대사산물 DEO의 현저한 형성을 방지하고 이로써 종래 경구 또는 경피 전달을 통한 옥시부티닌의 투여와 연관된 유해한 부작용을 현저하게 감소시킨다. 추가로, 경폐 전달 경로를 통해 투여되는 옥시부티닌의 복용량은 경구 또는 경피 전달 경로를 통해 전달되는 경우의 옥시부티닌의 복용량보다 현저하게 적다. 더 나아가, 옥시부티닌의 경폐 전달은, 통상적으로 1일당 3회 투여되는 옥시부티닌의 경구 전달에 비해, 폐에서 치료 농도를 장기화하여 1일당 1회 또는 2회 투여를 가능하게 한다.

[0098] 본 발명이 이의 특정한 바람직한 실시양태에 따라 본원에서 상세히 기술되었지만, 많은 이의 변경 및 변형이 당업자에 의해 수행될 수 있다. 따라서, 첨부된 청구범위는 본 발명의 취지 및 영역 내에 포함되는 한 모든 이러한 변경 및 변형을 포괄하도록 의도되었다.

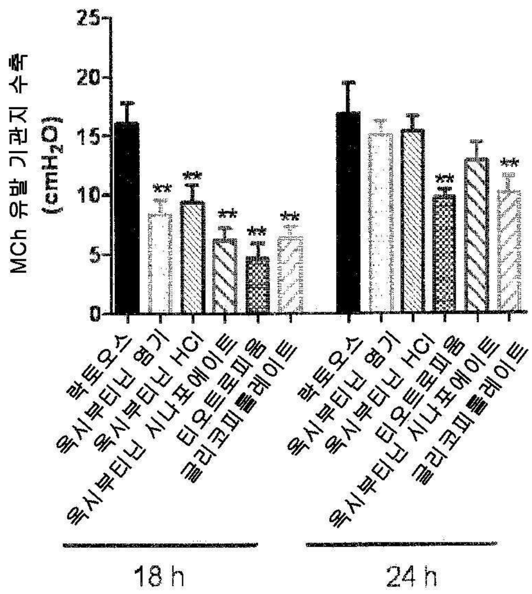
도면

도면1



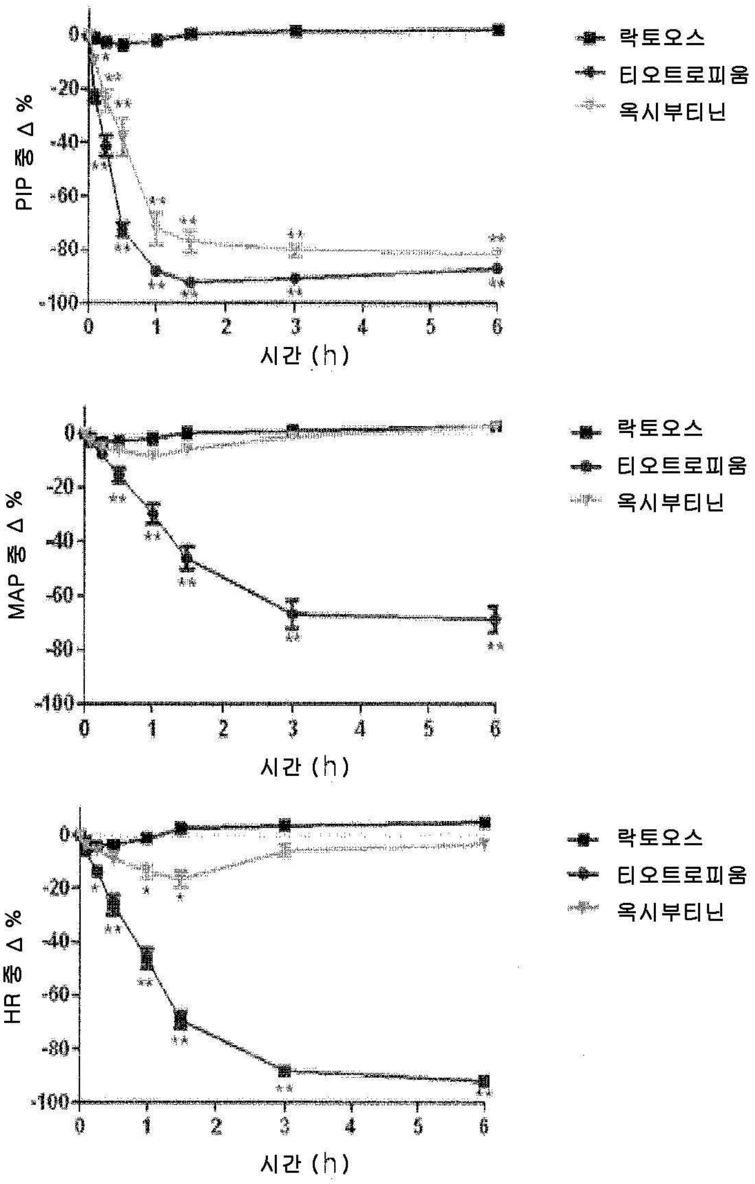
MCh 유발 기관지 수축 (cmH2O)
25
20
15
10
5
0
**
**
**
락토오스
옥시부티닌 염기
옥시부티닌 HCl
옥시부티닌 시나포에이트

도면2

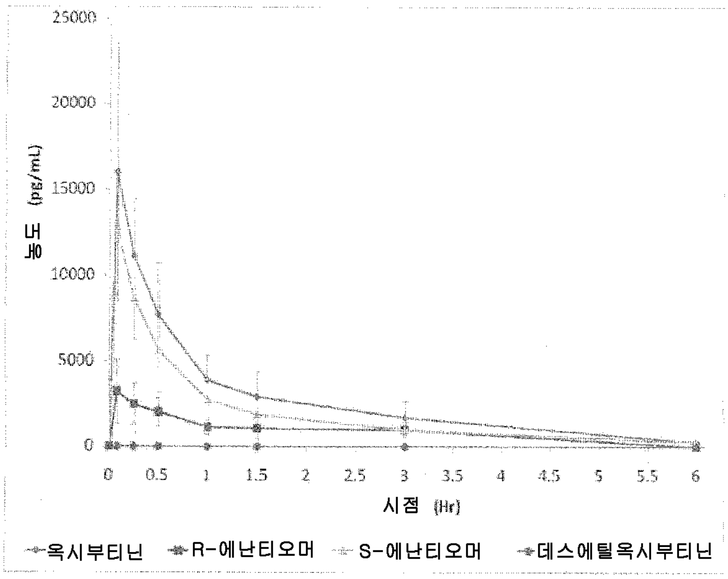


MCh 유발 기관지 수축 (cmH2O)
25
20
15
10
5
0
**
**
**
**
**
**
**
락토오스
옥시부티닌 염기
옥시부티닌 HCl
옥시부티닌 시나포에이트
티오트로피움
글리코피롤레이트
락토오스
옥시부티닌 염기
옥시부티닌 HCl
티오트로피움
옥시부티닌 시나포에이트
글리코피롤레이트
18 h
24 h

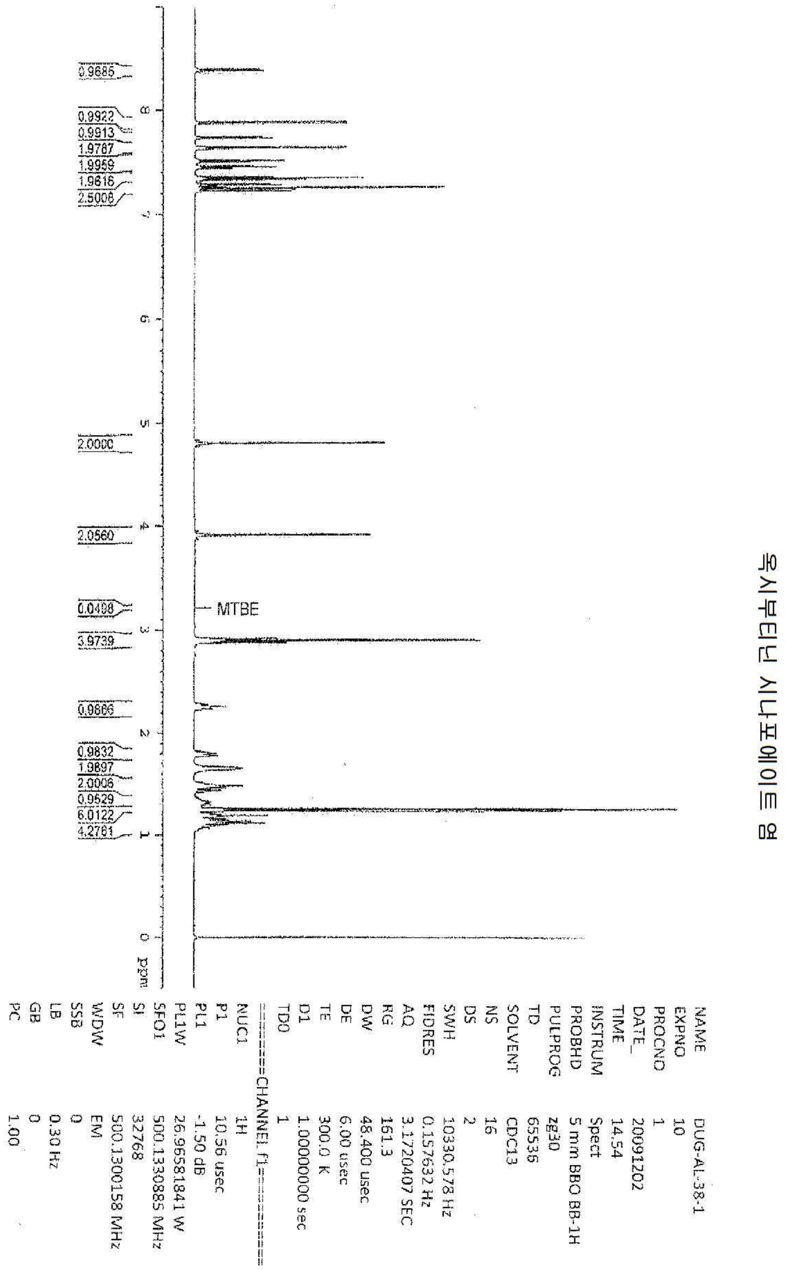
도면3


PIP 중 Δ %
0
-20
-40
-60
-80
-100
0
1
2
3
4
5
6
시간 (h)
락토오스
티오트로피움
옥시부티닌
MAP 중 Δ %
0
-20
-40
-60
-80
-100
0
1
2
3
4
5
6
시간 (h)
락토오스
티오트로피움
옥시부티닌
HR 중 Δ %
0
-20
-40
-60
-80
-100
0
1
2
3
4
5
6
시간 (h)
락토오스
티오트로피움
옥시부티닌

도면4

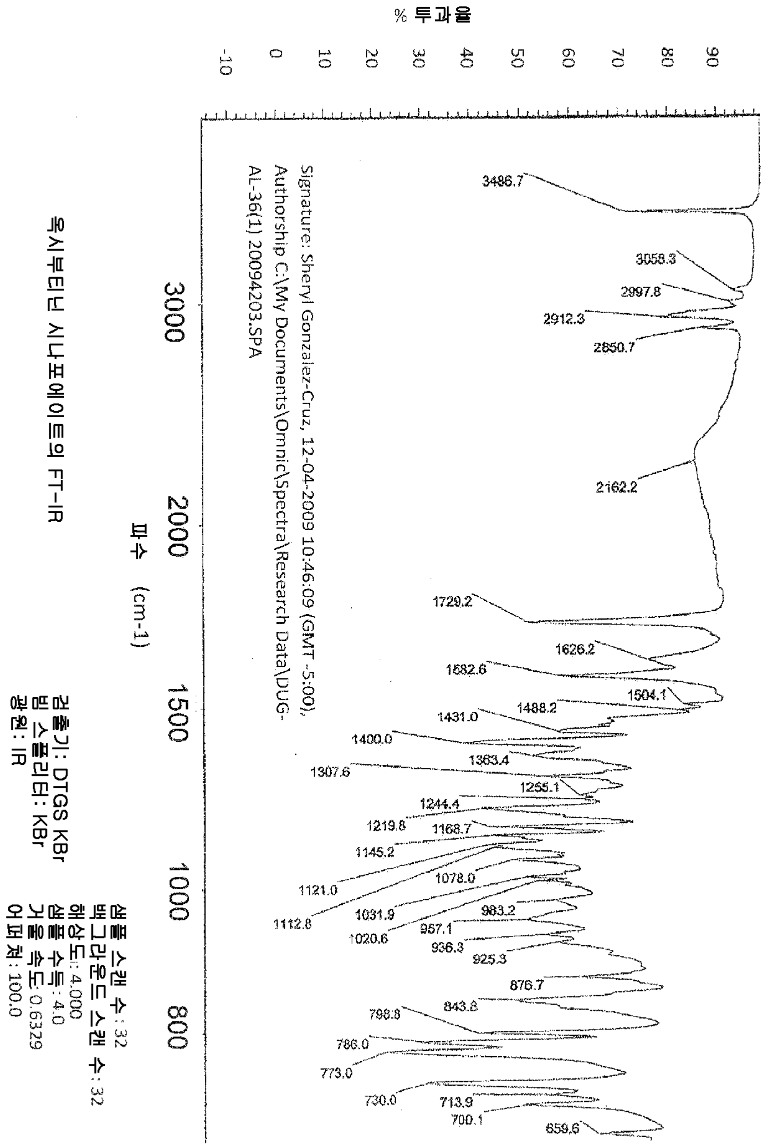

25000
20000
15000
10000
5000
0
농도 (pg/mL)
0
0.5
1
1.5
2
2.5
3
3.5
4
4.5
5
5.5
6
시점 (Hr)
옥시부티닌
R-에난티오머
S-에난티오머
데스에틸옥시부티닌

도면5

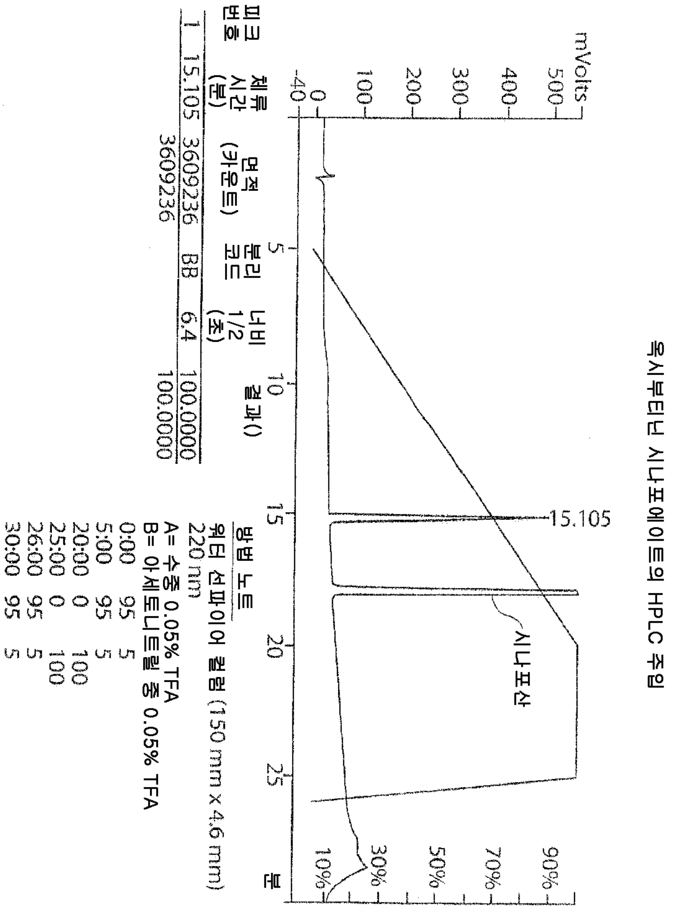


옥시부티닌 시나포에이트의 1H NMR

도면6


% 투과율
-10
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
Signature: Sheryl Gonzalez-Cruz, 12-04-2009 10:46:09 (GMT -5:00),
Authorship C:\My Documents\Omnic\Spectra\Research Data\DUG-AL-36(1) 20094203.SPA
3486.7
3058.3
2997.8
2912.3
2850.7
2162.2
1729.2
1626.2
1582.6
1504.1
1488.2
1431.0
1400.0
1363.4
1307.6
1255.1
1244.4
1219.8
1168.7
1145.2
1078.0
1121.0
1031.9
983.2
1112.8
957.1
1020.6
936.3
925.3
876.7
843.8
798.3
786.0
773.0
730.0
713.9
700.1
659.6
3000
2000
1500
1000
800
파수 (cm-1)
옥시부티닌 시나포에이트의 FT-IR
검출기: DTGS KBr
빔 스플리터: KBr
광원: IR
샘플 스캔 수: 32
백그라운드 스캔 수: 32
해상도: 4.000
샘플 수득: 4.0
거울 속도: 0.6329
어퍼쳐: 100.0

도면7

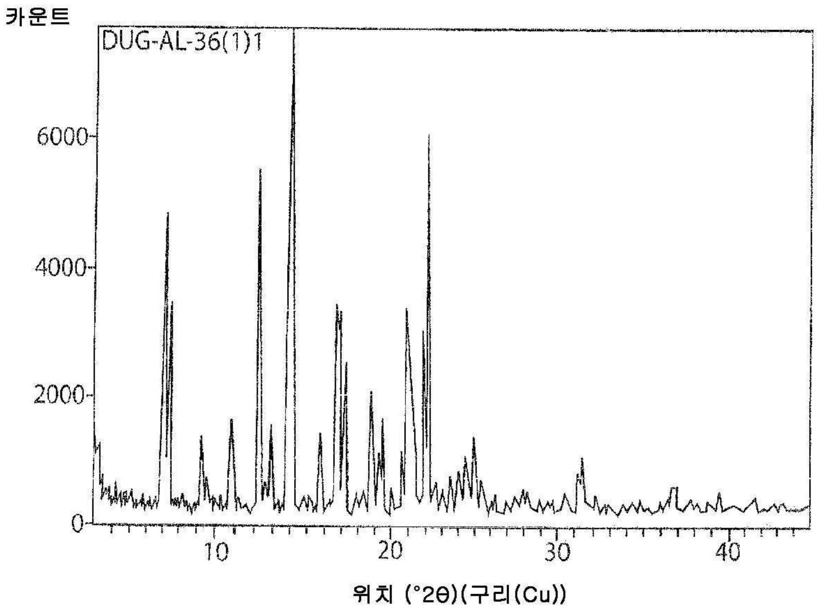

옥시부티닌 시나포에이트의 HPLC 주입
mVolts
500
400
300
200
100
0
-40
15.105
시나포산
90%
70%
50%
30%
10%
5
10
15
20
25
분
피크 번호
체류 시간 (분)
면적 (카운트)
분리 코드
너비 1/2 (초)
결과()
1 15.105 3609236 BB 6.4 100.0000
3609236 100.0000
방법 노트
워터 선파이어 컬럼 (150 mm x 4.6 mm)
220 nm
A= 수중 0.05% TFA
B= 아세토니트릴 중 0.05% TFA
0:00 95 5
5:00 95 5
20:00 0 100
25:00 0 100
26:00 95 5
30:00 95 5

도면8

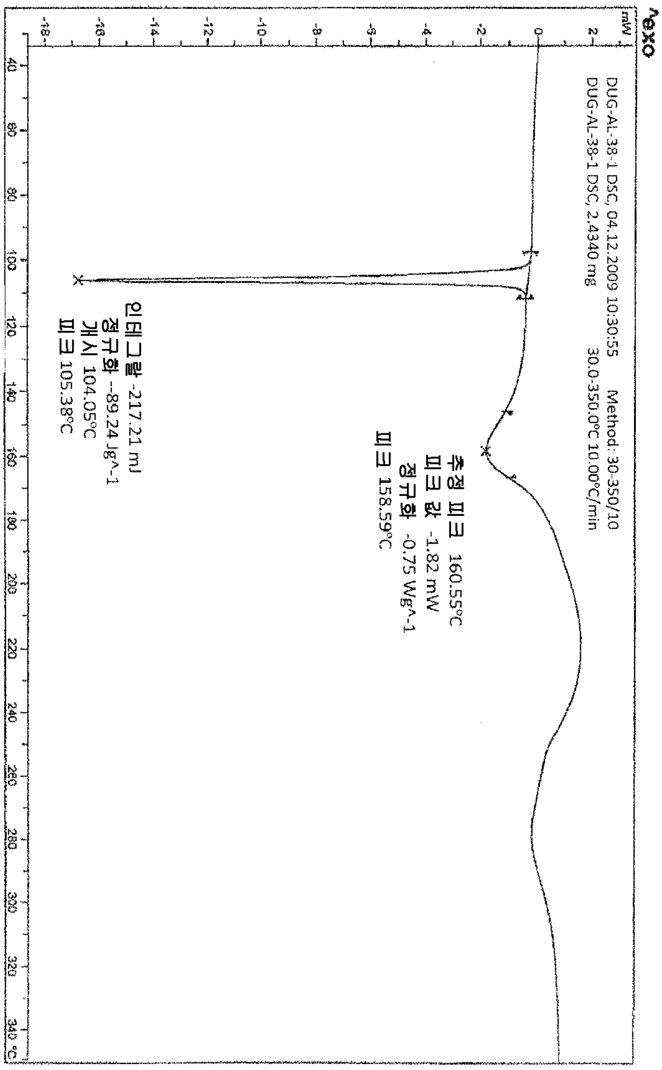
옥시부티닐 시나포에이트의 XRPD

출발 위치 [°2Th.]	3.0100
끝 위치 [°2Th.]	45.0100
단계 크기 [°2Th.]	0.0200
스캔 단계 시간 [s]	10.1358
스캔 유형	연속적
발산 슬릿 유형	고정형
발산 슬릿 크기 [°]	1.0000
애노드 물질	Cu
생성기 셋팅	40 mA, 45 kV
스핀	Yes

분말 패턴 :



도면9



옥시부티닌 시나포에이트의 DSC