



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0136408
(43) 공개일자 2024년09월13일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
 <i>A61K 31/5575</i> (2006.01) <i>A61K 9/00</i> (2006.01)
 <i>A61M 11/00</i> (2006.01) <i>A61M 15/00</i> (2006.01)
 <i>A61P 11/00</i> (2006.01) <i>A61P 9/12</i> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
 <i>A61K 31/5575</i> (2013.01)
 <i>A61K 9/0078</i> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2024-7027542
 (22) 출원일자(국제) 2023년01월18일
 심사청구일자 없음
 (85) 번역문제출일자 2024년08월16일
 (86) 국제출원번호 PCT/EP2023/051102
 (87) 국제공개번호 WO 2023/139108
 국제공개일자 2023년07월27일
 (30) 우선권주장
 22152809.4 2022년01월21일
 유럽특허청(EPO)(EP)</p> | <p>(71) 출원인
 인보엑스 벨지엄 엔브이
 벨기에 디펜베크 3590 아고라란 빌딩 아비스</p> <p>(72) 발명자
 도레이 마산 세콰이라 로페쉬 베이랑 베루, 예자 벨
 포르투갈 오에이라스 2780-307 후아 아폰수 데 알 부콰이케 9
 라버트, 유르젠
 독일 쾰른 50933 임 라스펠트 30췌</p> <p>(74) 대리인
 파도특허법인유한회사</p> |
|--|---|

전체 청구항 수 : 총 35 항

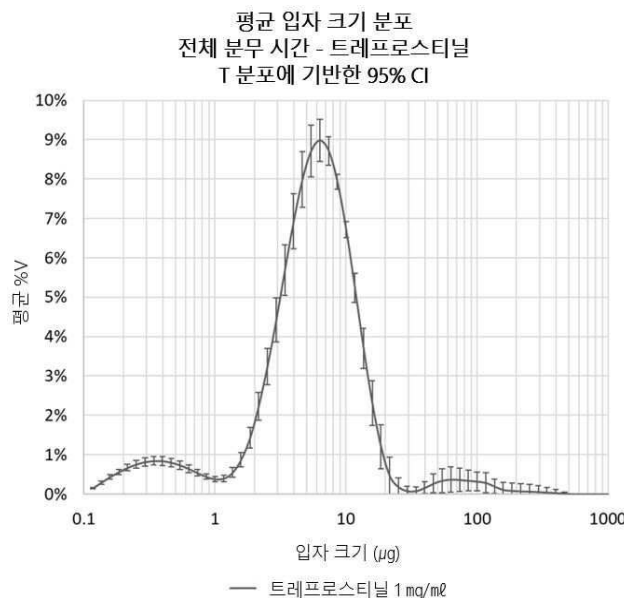
(54) 발명의 명칭 폐 고혈압을 치료하기 위한 트레프로스티닐

(57) 요약

본 발명은 폐 고혈압으로 진단되거나 또는 폐 고혈압 발병 위험이 있는 개체에서 폐 고혈압의 치료 방법에 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제공하며, 치료는 i) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제1 농도로 포함하는 제1 액체 조성물을 에어로졸

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1



형태로 제1 치료 시기 동안에 개체에 투여하는 단계, 및 ii) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제2 농도로 포함하는 제2 액체 조성물을 제1 치료 시기 후 제2 치료 시기 동안에 개체에 에어로졸 형태로 투여하는 단계를 포함하고, 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제2 농도는 상기 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제1 농도보다 높고, 제1 액체 조성물 및 제2 액체 조성물은 연무형 흡입기를 이용해 에어로졸화되어 개체에 투여된다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/008 (2013.01)

A61M 11/007 (2015.01)

A61M 15/0003 (2015.01)

A61M 15/0066 (2015.01)

A61M 15/009 (2013.01)

A61P 11/00 (2018.01)

A61P 9/12 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

폐 고혈압으로 진단된 개체에서 폐 고혈압의 치료에 이용하기 위한 또는 폐 고혈압 발병 위험이 있는 개체에서 폐 고혈압을 예방하는데 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 약학적 제품으로서, 상기 치료 또는 예방이

i) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제1 농도로 포함하는 제1 액체 조성물을 에어로졸 형태로 제1 치료 시기 동안에 개체에 투여하는 단계, 및

ii) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제2 농도로 포함하는 제2 액체 조성물을 제1 치료 시기 후 제2 치료 시기 동안에 개체에 에어로졸 형태로 투여하는 단계를 포함하고,

상기 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제2 농도가 상기 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제1 농도보다 높고,

상기 제1 액체 조성물 및 제2 액체 조성물이 연무형 흡입기를 사용해 에어로졸화되어 개체에 투여되는,

약학적 제품.

청구항 2

폐 고혈압으로 진단된 개체에서 폐 고혈압의 치료 방법에 이용하기 위한 또는 폐 고혈압 발병 위험이 있는 개체에서 폐 고혈압을 예방하는 방법에 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체로서, 상기 방법이

i) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제1 농도로 포함하는 제1 액체 조성물을 에어로졸 형태로 제1 치료 시기 동안에 개체에 투여하는 단계, 및

ii) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제2 농도로 포함하는 제2 액체 조성물을 제1 치료 시기 후 제2 치료 시기 동안에 개체에 에어로졸 형태로 투여하는 단계를 포함하고,

상기 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제2 농도가 상기 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제1 농도보다 높고,

상기 제1 액체 조성물 및 제2 액체 조성물이 연무형 흡입기를 사용해 에어로졸화되어 개체에 투여되는, 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 치료가

iii) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제3 농도로 포함하는 제3 액체 조성물을 제2 치료 시기 후 제3 치료 시기 중에 에어로졸 형태로 투여하는 단계를 추가로 포함하고,

상기 제3 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제3 농도가 상기 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제2 농도보다 높고,

상기 제3 액체 조성물이 연무형 흡입기를 사용해 에어로졸화되어 개체에 투여되는, 약학적 제품 또는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로

허용가능한 염 또는 유도체의 농도가 약 1 mg/ml 내지 약 3 mg/ml의 범위 내에서 선택되는, 약학적 제품 또는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 농도가 약 2 mg/ml 내지 약 4 mg/ml의 범위 내에서 선택되는, 약학적 제품 또는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제3 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 농도가 약 3 mg/ml 내지 약 6 mg/ml의 범위 내에서 선택되는, 약학적 제품 또는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물이 각각 수성 용매 또는 용매 혼합물을 포함하는 수성 용액인, 약학적 제품 또는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물이 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함하는, 약학적 제품 또는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 치료 시기의 지속 기간이 약 1일 내지 약 15일의 범위 내에서 선택되는, 약학적 제품 또는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 치료 시기의 지속 기간이 약 1일 내지 약 15일의 범위 내에서 선택되는, 약학적 제품 또는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 치료 시기 중에 단일 이벤트에서 투여되는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 양이 약 10 μ g 내지 약 25 μ g, 바람직하게는 약 15 μ g 내지 약 20 μ g의 범위에서 선택되는, 약학적 제품 또는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제2 치료 시기 중에 단일 이벤트에서 투여되는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 양이 약 25 μ g 내지 약 50 μ g, 바람직하게는 약 30 μ g 내지 약 40 μ g의 범위에서 선택되는, 약학적 제품 또는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제3 치료 시기 중에 단일 이벤트에서 투여되는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 양이 약 40 μ g 내지 약 70 μ g, 바람직하게는 약 45 μ g 내지 약 60 μ g의 범위에서 선택되는, 약학적 제품 또는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 치료 시기, 제2 치료 시기 및 선택적인 제3 치료 시기 중에 단일 이벤트로 투여될 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 양이, 연무형 흡입기 1회 활성화시 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 계량된 단일 용량이 분배되어, 각 1번의 호흡으로 투여되는, 약학적 제품 또는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체가 제1 치료 시기 중에 약 40 μg 내지 약 100 μg 의 범위 내에서 선택되는 일일 용량으로 개체에 투여되는, 약학적 제품 또는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체가 제2 치료 시기 중에 약 100 μg 내지 약 200 μg 의 범위 내에서 선택되는 일일 용량으로 개체에 투여되는, 약학적 제품 또는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체가 제3 치료 시기 중에 약 160 μg 내지 약 280 μg 의 범위 내에서 선택되는 일일 용량으로 개체에 투여되는, 약학적 제품 또는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체가 트레프로스티닐 소듐인, 약학적 제품 또는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연무형 흡입기가 평균 속도 1.0 내지 2.5 m/s, 바람직하게는 1.3 내지 2.1 m/s를 가진 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물의 에어로졸 또는 에어로졸 기동을 발생시키도록 구성된, 약학적 제품 또는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연무형 흡입기가 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물을 대기압에서 수용하도록 구성된, 약학적 제품 또는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연무형 흡입기가 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물을 완전 기계식 기전을 통해, 바람직하게는 전기적 수단을 포함하지 않는 기전을 통해 에어로졸화하도록 구성된, 약학적 제품 또는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연무형 흡입기가 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물을 에어로졸화하기 위한 노즐을 포함하는, 약학적 제품 또는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연무형 흡입기가 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물의 작동 압력을 약 50 내지 약 350 bar 범위 내에서 발생시키도록 구성된 펌핑 유닛을 포함하는, 약학적 제품 또는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연무형 흡입기가 교차해 에어로졸을 발생시키는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물의 제트 적어도 2개를 생성하도록 구성된 적어도 2개의 분출 채널을 구비한 노즐 하나 이상을 가진 충돌식 연무형 흡입기인, 약학적 제품 또는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 연무형 흡입기가 분사된 의학적으로 활성인 에어로졸을 전달하는 흡입 요법을 위한 휴대용 흡입 기구이고,

(a) 사용자-대면측을 구비한 하우징;

(b) 적어도 2개의 액체 제트의 충돌에 의해 분사된 에어로졸을 발생시키기 위한 충돌식 노즐로서, 상기 하우징에 대해 움직이지 않도록 하우징의 사용자-대면측에 단단히 부착된, 충돌식 노즐;

(c) 상기 하우징 안에 배열된 유체 저장소; 및

(d) 하우징 안에 배열된 펌핑 유닛을 포함하고, 상기 펌핑 유닛은

- 유체 저장소와 유체 소통가능하게 연결된 상류 단부; 및

- 노즐과 유체 소통가능하게 연결된 하류 단부를 가지고 있되,

상기 펌핑 유닛은 유체를 유체 저장소에서 노즐로 펌핑하도록 구성되고;

상기 펌핑 유닛은 추가적으로

(i) 상류 단부를 가진 라이저 관으로서,

- 펌핑 유닛에서 피스톤으로 기능하도록 구성되고,

- 하우징에 대해 움직이지 않도록 하우징의 사용자-대면측에 단단히 고정된, 라이저 관;

(ii) 라이저 관의 상류에 위치한 중공 실린더로서, 실린더가 라이저 관 상에서 종 방향으로 이동가능하도록 라이저 관의 상류 말단이 실린더 안에 삽입된, 중공 실린더; 및

(iii) 잠금 상태에서 위치 에너지를 저장하고 잠금 해제 상태에서 저장된 에너지를 방출하기 위한 잠금 가능한 수단으로서, 수단의 잠금 해지시 실린더가 펌핑 유닛의 하류 단부 쪽으로 추진되는 종방향 이동이 달성되도록 실린더의 외측에 기계적으로 결합되어 배치된 잠금 가능한 수단

을 포함하는, 약학적 제품 또는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체.

청구항 26

트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 투여가 필요한 개체에 흡입 투여하는 방법으로서, 상기 방법이

i) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제1 농도로 포함하는 제1 액체 조성물을 에어로졸 형태로 제1 치료 시기 동안에 개체에 투여하는 단계, 및

ii) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제2 농도로 포함하는 제2 액체 조성물을 제1 치료 시기 후 제2 치료 시기 동안에 개체에 에어로졸 형태로 투여하는 단계를 포함하고,

상기 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제2 농도가 상기 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제1 농도보다 높고,

상기 제1 액체 조성물 및 제2 액체 조성물이 연무형 흡입기를 사용해 에어로졸화되어 개체에 투여되는, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 개체는 폐 고혈압으로 진단되거나 또는 폐 고혈압 발병 위험이 있는, 방법.

청구항 28

제26항 또는 제27항에 따른 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 흡입 투여 방법을 포함하는, 폐 고혈압을 앓고 있는 개체에서 폐 고혈압을 치료하거나 또는 폐 고혈압 발병 위험이 있는 개체에서 폐 고혈압을 예방하는 방법.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폐 고혈압이 폐 동맥 고혈압인, 방법 또는 약학적 제품.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 폐 동맥 고혈압이 WHO 그룹 I 폐 동맥 고혈압 또는 WHO 그룹 III 폐 동맥 고혈압인, 방법 또는 약학적 제품.

청구항 31

키트로서,

- a) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제1 농도로 포함하는 제1 액체 조성물; 및
- b) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제2 농도로 포함하는 제2 액체 조성물; 및 선택적으로,
- c) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제3 농도로 포함하는 제3 액체 조성물을 포함하고,

상기 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제2 농도가 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제1 농도보다 높고, 상기 선택적인 제3 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제3 농도가 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제2 농도보다 높은, 키트.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물이 제1 용기, 제2 용기 및 선택적인 제3 용기에 각각 별도로 제공되는, 키트.

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, 제1 연무형 흡입기, 제2 연무형 흡입기 및 선택적으로 제3 연무형 흡입기를 추가로 포함하고, 각각의 연무형 흡입기가 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적으로 제3 액체 조성물 중 하나를 포함하는, 키트.

청구항 34

제32항에 있어서, 제1 용기, 제2 용기 및 선택적인 제3 용기를 연속적으로 수용하도록 구성된 단일한 연무형 흡입기를 추가로 포함하는, 키트.

청구항 35

제31항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 용기, 제2 용기 및 선택적인 제3 용기에 대한 사용 설명서를 추가로 포함하는, 키트.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 트레프로스티닐 (treprostinil) 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 흡입 투여하기 위한 방법, 조성물 및 키트에 관한 것이다. 아울러, 본 발명은 폐 고혈압의 치료에 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 약학적 제품뿐 아니라 트레프로스티닐을 여러가지 농도로 함유한 용액들을 포함하는 키트에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 폐 고혈압은 폐 혈관의 혈압이 상승한 의학적인 상태이다. 그 증상으로는 호흡 곤란, 실신, 피로, 흉통, 다리 종창 및 심박동 빈도 증가를 포함한다.

[0003] WHO 분류에 따르면 폐 고혈압에는 5가지 그룹이 있으며, 이들 그룹은 다시 하위 그룹으로 나눌 수 있다. 예를 들어, WHO 그룹 I은 폐 동맥 고혈압 (PAH)을 지칭하고, WHO 그룹 III는 폐 질환 (예, 만성 폐색성 폐 질환, COPD) 또는 만성 저산소증으로 인한 폐 고혈압을 지칭한다. 추가적인 예로, WHO 그룹 IV는 만성 동맥 폐쇄를 지칭한다.

[0004] 환자에서 진단된 폐 고혈압의 특정 군 또는 유형에 따라, 몇가지 외과적 및 약학적 치료 방식을 이용할 수 있으며, 약학적 치료 방식으로는 혈관작용성 물질, 예를 들어 엔도텔린 수용체 길항제, 포스포다이에스테라제 타입 5 저해제, 용해성 구아닐레이트 사이클라제의 활성제 및 프로스타글란딘 또는 프로스타노이드 유사체 등이 있다. 폐 고혈압 치료에 이용되고 있는 안정적인 프로스타노이드 유사체에 대한 일 예로 정맥내 또는 피하 주입에 의해 투여할 수 있는 트레프로스티닐이 있다. 트레프로스티닐의 정맥내 주입에 의한 투여는 감염 및 패혈증 위험 증가와 관련있을 수 있는데 반해, 트레프로스티닐의 피하 주입에 의한 투여는 상당한 통증과 관련있는 것으로 보고된 바 있다. 이에, 대안으로 트레프로스티닐의 흡입 투여용 제형이 개발되었다.

[0005] US 2020/0171044는 폐 고혈압을 앓고 있는 인간에게 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하는 제형을 치료학적으로 유효한 1회 용량으로 특수 흡입 기구를 사용해 1-3회 호흡으로 용량 15-90 μg 을 흡입시킴으로써 투여하는 것을 포함하는, 폐 고혈압의 치료 방법을 개시하였다. 투여 제형은 트레프로스티닐의 농도가 각각 1 mg/ml 또는 2 mg/ml 이다.

[0006] R. Voswinkel 등은 Pulmonary Pharmacology & Therapeutics 22 (2009), p. 50-56에서, 1 mg/ml 및 2 mg/ml 농도의 액체 제형 형태를 특수 흡입 기구를 사용해 2 또는 3회 호흡으로 트레프로스티닐 용량 30, 45 및 60 μg 을 투여하는 것을 개시하였다.

[0007] K. S. Parikh 등은 J. Cardiovasc. Pharmacol., Vol. 67, Number 4, p. 322-325에서, 먼저 최대 3회 호흡한 다음 6회 호흡하고, 마지막으로 매일 4번 트레프로스티닐 72 μg 을 포함하여 최대 12회 호흡하는 것으로 구성되고, 각각의 호흡에서 트레프로스티닐을 고정량 6 μg 으로 투여하는, 복합 적정 알고리즘을 발표하였다.

[0008] 트레프로스티닐을 고체 건조 분말 형태로 포함하는 흡입용 약학적 제품 (TYVASO DPITM, United Therapeutics Corp.)이 USA에서 승인되었다. 그러나, 건조 분말의 투여는 서로 다른 용기에 제공될 여러가지 건조 분말 제형으로 인해 취급하기 복잡하고, 건조 분말 제형의 특수 보관 조건과 짧은 저장 시간뿐 아니라 폐기물도 상당량인 것을 비롯하여 몇가지 단점을 가지고 있다.

[0009] 마찬가지로 트레프로스티닐을 액체 형태로 포함하는 상업적으로만 이용가능한 흡입용 약학적 제품 (TYVASO[®], United Therapeutics Corp.)의 경우, 의약품을 하루에 균등한 치료 세션으로 4번에 나누어 투여하는 복잡한 투여 계획이 개발되었다. 요법의 초기 단계에서, 의약품은 하루에 4번씩 의약품을 3회 흡입함으로써 투여한다. 이 복용량은 2주 간격으로 3회 흡입을 추가함으로써, 매일 4번 적용되는 치료 세션 당 9회 흡입하는 표적 용량까지 증가하게 된다.

[0010] 이러한 복잡한 복용량 용법은 계속 증가하는 정확한 흡입 횟수를 계산해 기록하여야 하거나 또는 올바른 용기를

식별하여야 하므로, 본질적으로 사람의 실수로 과다 투여 또는 과소 투여하게 될 위험을 가지고 있으며, 그래서 특히 심각하게 아프고 상당한 기능적인 제한이 있을 경우에는 환자뿐 아니라 필요한 경우 의료진에게도 상당한 부담을 주게 된다. 아울러, 최대 12회 흡입 호흡을 포함하는 매일 여러 차례 흡입으로 인한 빈번한 적용은, 이러한 프로토콜 및 투여 방식이 상당한 흡입 시간을 야기하여, 환자 순응 불능 및 환자 치료 포기로 이어질 수 있다. 아울러, 여러번의 연속 흡입 방식은 기침, 인후통 등의 이차적인 부작용을 일으킬 수도 있다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0011] 이에, 본 발명의 과제는 가능한 경우 모든 치료 단계 중에 단순화된 투여 방식의 구현을 가능하게 함으로써 짧은 시간 전체 일일 흡입 횟수로 과다 투여 또는 과소 투여 위험을 낮추고, 필요한 흡입 계획을 구현함에 있어 이러한 치료를 필요로 하는 환자의 부담을 감소시키는, 트레프로스티닐의 흡입 투여 방법을 제공하고자 하는 것이다. 본 발명의 추가적인 과제는 하기 본 발명의 설명, 실시예 및 청구항을 기반으로 명확해질 것이다.

과제의 해결 수단

[0012] 제1 측면에서, 본 발명은 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 이러한 투여가 필요한 개체에 흡입 투여하는 방법에 관한 것으로, 본 방법은

[0013] i) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제1 농도로 포함하는 제1 액체 조성물을 에어로졸 형태로 제1 치료 시기 동안에 개체에 투여하는 단계; 및

[0014] ii) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제2 농도로 포함하는 제2 액체 조성물을 제1 치료 시기 후 제2 치료 시기 동안에 개체에 에어로졸 형태 (aerosolized form)로 투여하는 단계를 포함하고,

[0015] 상기 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제2 농도는 상기 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제1 농도보다 높고;

[0016] 제1 액체 조성물 및 제2 액체 조성물은 연무형 흡입기 (soft mist inhaler)를 사용해 에어로졸화되고, 개체에 투여된다.

[0017] 다른 측면에서, 본 발명은 폐 고혈압으로 진단된 개체에서 폐 고혈압의 치료에 이용하기 위한 또는 폐 고혈압 발병 위험이 있는 개체에서 폐 고혈압을 예방하는데 이용하기 위한, 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 약학적 제품을 제공하며, 치료 또는 예방은

[0018] i) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제1 농도로 포함하는 제1 액체 조성물을 에어로졸 형태로 제1 치료 시기 동안에 개체에 투여하는 단계; 및

[0019] ii) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제2 농도로 포함하는 제2 액체 조성물을 제1 치료 시기 후 제2 치료 시기 동안에 개체에 에어로졸 형태로 투여하는 단계를 포함하고,

[0020] 상기 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제2 농도는 상기 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제1 농도보다 높고,

[0021] 제1 액체 조성물 및 제2 액체 조성물은 연무형 흡입기를 사용해 에어로졸화되어 개체에 투여된다.

[0022] 제3 측면에서, 본 발명은 하기 구성 성분을 포함하는 키트를 제공하며:

[0023] a) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제1 농도로 포함하는 제1 액체 조성물; 및

[0024] b) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제2 농도로 포함하는 제2 액체 조성물; 및 선택적으로,

[0025] c) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제3 농도로 포함하는 제3 액체 조성물; 및

[0026] d) 연무형 흡입기;

[0027] 상기 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제2 농도는 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제1 농도보다 높고, 제3 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제3 농도는 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제2 농도보다 높다.

도면의 간단한 설명

[0028] 도 1은 트레프로스티닐의 1 mg/ml 수용액을 충돌식 (impingement-type) 연무형 흡입기를 사용해 에어로졸화하였을 때 수득한 액적 크기 분포 (DSD) 곡선을 도시한 것이다.

도 2는 1 mg/ml 트레프로스티닐 수용액을 충돌식 연무형 흡입기를 사용해 에어로졸화하였을 때 수득한 DSD 곡선을 도시한 것이다. 제시 결과는 기구를 120회 작동하였을 때의 평균 DSD이다.

도 3은 5 mg/ml 트레프로스티닐 수용액을 충돌식 연무형 흡입기를 사용해 에어로졸화하였을 때 수득한 DSD 곡선을 도시한 것이다.

도 4는 트레프로스티닐의 물/에탄올 (50%/50% (v/v)) 용액을 충돌식 연무형 흡입기를 사용해 에어로졸화하였을 때 수득한 DSD 곡선을 도시한 것이다.

도 5는 용기가 삽입된 충돌식 연무형 흡입기의 횡단면도를 도시한 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0029] 본 발명자들은 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 연무형 흡입기를 사용해 흡입 투여할 수 있는 상당히 개선되고 간단한 방법을 개발하였다. 새로운 투여 방법은 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 서로 다른 농도로 포함하는 액체 조성물 여러 개를 이용하는 것을 토대로 하는데, 이들 액체 조성물은 연무형 흡입기를 사용한 흡입에 의해 투여한다. 새로운 개선된 투여 방법은 폐 고혈압을 치료하는데 특히 적합하고, 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 복용량을 경시적으로 그리고 여러 적정 치료 단계에 걸쳐 증가시키면서도, 더 쉬운 투약 및 투여 프로토콜을 가능하게 한다. 본 발명의 방법의 이점으로는 예를 들어, a) 투여 당 호흡 횟수 감소, b) (전체 치료 단계에 걸쳐 동일한 약용량을 유지함으로써) 더 편리하고 더 쉬운 적용 용법의 구현, 및 c) 다음 복용량 수준 (결과적으로 다음 전환 단계)으로의 간편한 전환 등이 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다. 본 발명의 방법의 추가적인 이점으로는 개선된 안정성 프로파일 (특히 건조 분말 제형과 비교할 경우), 유리한 보관 요건 및 현저하게 개선된 활용성 (예, 개체의 실제 자세 또는 위치와 무관함)을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0030] 용어 "치료"는 본원에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않은 한, 개체가 경험한, 존재하는 질환, 장애 또는 병태, 특히 폐 고혈압의 징후 또는 증상을 적어도 개선하거나, 감소시키거나 또는 억제하기 위해 개체에게 화합물 또는 조성물을 투여하는 것을 의미한다.

[0031] 용어 "예방"은 본원에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않은 한, 질환, 장애 또는 병태, 특히 폐 고혈압의 징후 또는 증상을 보이진 않지만, 예방하지 않을 경우 이러한 징후 또는 증상이 나타날 가능성이 있는 것으로 예상되거나 또는 예측되는 개체에게 화합물 또는 조성물을 예방학적으로 투여하는 것을 의미한다.

[0032] 용어 "에어로졸화"는 본원에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않은 한, 액체 또는 액체 조성물이, 공기 중에 운반되어 에어로졸을 형성하기에 충분히 작고 가벼운 액체 또는 액체 조성물의 액적으로 변환되는 것을 의미한다. 즉, 용어 "에어로졸화" 또는 "에어로졸화된"은 본원에 사용된 바와 같이 액체 또는 액체 조성물이 에어로졸로 변환되는 과정뿐 아니라 이러한 과정의 결과를 지칭하는 것이다.

[0033] 용어 "유효량"은 본원에 사용된 바와 같이, 치료 중인 병태의 증상 발현을 방지하거나 또는 증상의 악화 중단을 달성하거나 또는 증상의 심각성을 완화하거나 또는 적어도 감소시키기에 충분한 관련 화합물 또는 조성물의 투여량을 지칭한다. 유효량은 환자 나이, 성별, 체중 등에 따라 당해 기술 분야의 당업자가 이해할 수 있는 방식으로 달라질 수 있다.

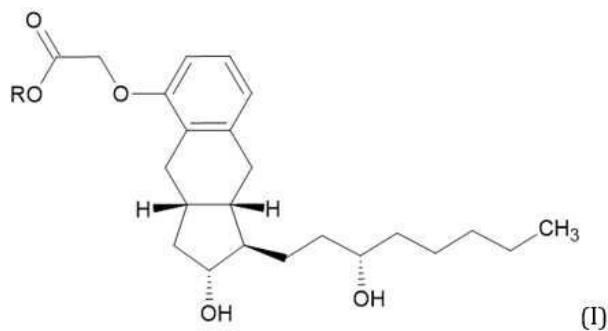
[0034] 용어 "이벤트"는 본원에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않은 한, 그 동안에 관련 화합물의 용량 하나를 개체에 투여하거나/흡입이 이루어지는 치료 세션을 지칭하는 것으로, 치료 세션은 연무형 흡입기의 1회 작동 또는 수회 작동을 포함할 수 있다.

[0035] 용어 "용량 (dose)"은 본원에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않은 한, 하나의 이벤트에서 개체에게 투여되는 해당 화합물의 양일 수 있다.

[0036] 용어 "치료 시기"는 본원에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않은 한, 개체가 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 특정 농도로 포함하는 액체 조성물을 에어로졸화된 형태로 제공받는 치료 단계가 지속되는 기간을 의미한다.

[0037] 용어 "개체" 또는 "개인" 또는 "환자"는 본원에 사용된 바와 같이, 달리 언급되지 않은 한, 요법이 요망되는 임의의 개체, 특히 척추동물 개체, 보다 더 구체적으로는 포유류 개체를 지칭할 수 있다. 적합한 척추동물로는 영장류, 조류, 가축 동물 (예, 양, 소, 말, 당나귀, 돼지), 실험 검사 동물 (예, 토끼, 마우스, 랫, 기니아피그, 햄스터), 반려동물 (예, 고양이, 개) 및 포획된 야생 동물 (예, 여우, 사슴, 덩고) 등이 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다. 바람직한 개체, 개인 또는 환자는 인간, 예를 들어 인간 여성 또는 남성, 특히 적어도 16세 또는 적어도 18세, 예를 들어 18세 내지 약 90세 또는 약 30세 내지 약 80세 또는 약 40세 내지 약 75세의 인간 성인 여성 또는 남성이다.

[0038] 트레프로스티닐 (2-[[[(1R,2R,3aS,9aS)-2-하이드록시-1-[(3S)-3-하이드록시옥틸]-2,3,3a,4,9,9a-헥사하이드로-1H-사이클로펜타[g]나프탈렌-5-일]옥시]아세트산; CAS Nr. 81846-19-7)은 분자량이 390.52 g/mol이고, 화학적 구조는 아래 식 (I, R = H)에 도시된 바와 같다:



[0039]

[0040] 가장 중요한 약제학적으로 허용가능한 염으로는 비-제한적으로 트레프로스티닐 소듐 (R = Na) 및 트레프로스티닐 다이올라민 (트레프로스티닐 다이에탄올아민, R = H₂N(C₂H₄OH)₂) 등이 있다. 아울러, 본원에 지칭된 바와 같이 트레프로스티닐의 약제학적으로 허용가능한 유도체로는, 트레프로스티닐의 카르복실릭 에스테르 (이는 때때로 식 (I)의 트레프로스티닐의 "에스테르 프로드럭"라고도 함, R = 1 내지 약 25개의 탄소 원자 또는 약 6 내지 약 20개의 탄소 원자 또는 약 12 내지 약 20개의 탄소 원자를 가진 지방족 탄화수소 잔기, 바람직하게는 포화된, 비-분지형 탄화수소 잔기), 예를 들어 R = (CH₂)₁₅CH₃인 식 (I)의 트레프로스티닐 팔미틸 등이 있으나, 이들로 제한되는 것은 아니다.

[0041] 제1 측면에서, 본 발명은 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 이러한 투여를 필요로 하는 개체에 흡입 투여하는 방법에 관한 것으로서, 본 방법은 하기 단계를 포함하고:

[0042] i) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제1 농도로 포함하는 제1 액체 조성물을 에어로졸 형태로 제1 치료 시기 동안에 개체에 투여하는 단계; 및

[0043] ii) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제2 농도로 포함하는 제2 액체 조성물을 제1 치료 시기 후 제2 치료 시기 동안에 개체에 에어로졸 형태로 투여하는 단계;

[0044] 상기 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제2 농도는 상기 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제1 농도보다 높고;

[0045] 제1 액체 조성물 및 제2 액체 조성물은 연무형 흡입기를 이용해 에어로졸화되어 개체에 투여된다.

[0046] 본 발명의 방법은 특히 폐 고혈압을 치료하는데 적합하다. 이에, 일 구현예에서, 본 발명은 치료할 개체가 폐 고혈압으로 진단된 상기 정의된 바와 같은 방법에 관한 것이다. 특정 구현예에서, 상기 정의된 바와 같은 방법은 폐 고혈압 치료 방법이다. 일부 구현예에서, 폐 고혈압은 특발성 고혈압 또는 원발성 고혈압일 수 있거나, 또는 다시 말해 원인 불명 폐 고혈압 또는 선천성 폐 고혈압일 수 있다. 다른 구현예에서, 폐 고혈압은 알려진

위험 인자 또는 기저 질환, 예를 들어 심장 및 폐 질환, 예컨대 만성 저산소증, 만성 폐색성 폐 질환 (COPD), 간질성 폐 질환, 결합 조직 질환, 문맥 고혈압, 선천성 심장 질환, HIV 감염, 폐포저환기 등으로 인한 이차성 폐 고혈압일 수 있다. 이에, 특정 구현예에서, 폐 고혈압을 앓고 있거나 또는 폐 고혈압 발병 위험이 있는 본 발명에 따라 치료할 개체는 전술한 바와 같이 (기존 또는 공존하는) 폐 및 심장 질환 또는 기타 위험 인자를 가진 것으로 진단된 개체이다.

- [0047] 일부 구현예에서, 폐 고혈압은 폐 동맥 고혈압, 특히 WHO 그룹 I 폐 고혈압에서 정의되는 폐 동맥 고혈압이다. 다른 구현예에서, 폐 고혈압은 WHO 그룹 III에서 정의된 바와 같은 간질성 폐 질환 (PH-ILD)과 관련있는 폐 고혈압이다.
- [0048] 상기 정의된 바와 같이 본 발명의 제1 측면에 따른 방법과 더불어, 제2 측면에서, 본 발명은 폐 고혈압으로 진단된 개체에서 폐 고혈압의 치료에 이용하기 위한 또는 폐 고혈압 발병 위험이 있는 개체에서 폐 고혈압을 예방하는데 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 약학적 제품에 관한 것으로, 치료 또는 예방은 하기 단계를 포함하고:
- [0049] i) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제1 농도로 포함하는 제1 액체 조성물을 에어로졸 형태로 제1 치료 시기 동안에 개체에 투여하는 단계; 및
- [0050] ii) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제2 농도로 포함하는 제2 액체 조성물을 제1 치료 시기 후 제2 치료 시기 동안에 개체에 에어로졸 형태로 투여하는 단계,
- [0051] 상기 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제2 농도는 상기 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제1 농도보다 높고;
- [0052] 제1 액체 조성물 및 제2 액체 조성물은 연무형 흡입기를 이용해 에어로졸화되어 개체에 투여된다.
- [0053] 제3 측면에서, 본 발명은 추가적으로 폐 고혈압으로 진단된 개체에서 폐 고혈압의 치료 방법에 이용하기 위한 또는 폐 고혈압 발병 위험이 있는 개체에서 폐 고혈압을 예방하는 방법에 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체에 관한 것으로, 본 방법은 하기 단계를 포함하고:
- [0054] i) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제1 농도로 포함하는 제1 액체 조성물을 에어로졸 형태로 제1 치료 시기 동안에 개체에 투여하는 단계, 및
- [0055] ii) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제2 농도로 포함하는 제2 액체 조성물을 제1 치료 시기 후 제2 치료 시기 동안에 개체에 에어로졸 형태로 투여하는 단계;
- [0056] 상기 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제2 농도는 상기 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제1 농도보다 높고;
- [0057] 제1 액체 조성물 및 제2 액체 조성물은 연무형 흡입기를 이용해 에어로졸화되어 개체에 투여된다.
- [0058] 제4 측면에서, 본 발명은 폐 고혈압으로 진단된 개체에서 폐 고혈압을 치료하는 방법 또는 폐 고혈압 발병 위험이 있는 개체에서 폐 고혈압을 예방하는 방법을 제공하며, 본 방법은 하기 단계를 포함하고:
- [0059] i) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제1 농도로 포함하는 제1 액체 조성물을 에어로졸 형태로 제1 치료 시기 동안에 개체에 투여하는 단계, 및
- [0060] ii) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제2 농도로 포함하는 제2 액체 조성물을 제1 치료 시기 후 제2 치료 시기 동안에 개체에 에어로졸 형태로 투여하는 단계,
- [0061] 상기 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제2 농도는 상기 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제1 농도보다 높고;
- [0062] 제1 액체 조성물 및 제2 액체 조성물은 연무형 흡입기를 이용해 에어로졸화되어 개체에 투여된다.
- [0063] 아래에 논의된 본 발명의 구현예들은 각각 본 발명의 방법, 상기 정의된 폐 고혈압의 치료 방법에 이용하기 위한 약학적 제품 또는 트레프로스티닐뿐 아니라 추가로 아래에서 정의되는 키트에 적용된다.

- [0064] 특정 구현예에서, 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 농도는, 제1 치료 시기 중에 필수 복용량이 (제1 치료 시기에 투여될) 전체 용량을 흡입하는데 필요한 적은 횟수의 들숨으로, 예를 들어 들숨 약 1 내지 약 3회 또는 약 2 또는 약 3회에 의해 투여될 수 있을 만큼 충분하다.
- [0065] 추가적인 특정 구현예에서, 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 농도는, 제2 치료 시기 중에 필수 복용량이 전체 용량을 흡입하는데 필요한 적은 횟수의 들숨으로, 예를 들어 들숨 약 1 내지 약 3회 또는 약 2 또는 약 3회 또는 단 1회에 의해 투여될 수 있을 만큼 충분하다. 보다 추가적인 특정 구현예에서, 선택적인 제3 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 농도는, 선택적인 제3 치료 시기 중에 필수 복용량이 전체 용량을 흡입하는데 필요한 적은 횟수의 들숨으로, 예를 들어 들숨 약 1 내지 약 3회 또는 약 2 또는 약 3회 또는 단 1회로 투여될 수 있을 만큼 충분하다.
- [0066] 바람직하게는, 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 농도는 제1 액체 조성물에서의 농도보다 약 1.5 내지 약 2.5 또는 약 1.75 내지 약 2.25배 높거나, 또는 다시 말해 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 농도는 제1 액체 조성물에서의 농도보다 약 50% 내지 약 150% 또는 약 75% 내지 약 125% 높다. 특정 구현예에서, 제2 액체 조성물의 농도는 제1 액체 조성물의 농도에 대해 약 2배이다.
- [0067] 폐 고혈압에 대한 일반적인 요법은 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체가, 통상적으로 제3 복용량이지만 또한 제2 복용량일 수도 있는, 마지막 유지 용량으로 투여될 때까지 복용량을 천천히 높이는 것 (소위 "적정 (titration)" 효과)을 수반한다.
- [0068] 이에, 바람직한 구현예에서, 본 발명은
- [0069] iii) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제3 농도로 포함하는 제3 액체 조성물을 제2 치료 시기 후 제3 치료 시기 동안에 에어로졸 형태로 투여하는 단계를 추가로 포함하고,
- [0070] 제3 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제3 농도는 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제2 농도보다 높고,
- [0071] 제3 액체 조성물이 연무형 흡입기를 이용해 에어로졸화되어 개체에 투여되는, 방법 또는 상기 정의된 바와 같은 방법에 이용하기 위한 약학적 제형 또는 상기 정의된 바와 같은 폐 고혈압의 치료 방법에 이용하기 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체에 관한 것이다.
- [0072] 특정 구현예에서, 제3 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 농도는 제1 액체 조성물에서의 농도보다 약 2배 내지 약 4배 또는 약 2.5배 내지 약 3.5배 높거나, 또는 다시 말해 선택적인 제3 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 농도는 제1 액체 조성물에서의 농도보다 약 100% 내지 약 300% 또는 약 150% 내지 약 250% 높다.
- [0073] 다른 추가적인 구현예에서, 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 농도는 제1 액체 조성물에 존재하는 양에 대해 약 150% 내지 약 250% 또는 약 175% 내지 약 225% 또는 약 190% 내지 약 210%에 달한다.
- [0074] 다른 추가적인 구현예에서, 선택적인 제3 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 농도는 제1 액체 조성물에 존재하는 양에 대해 약 200% 내지 약 400% 또는 약 250% 내지 약 350% 또는 약 290% 내지 약 310%에 달한다.
- [0075] 일부 구현예에서, 제3 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제3 농도는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제1 농도에 대해 약 3배이다.
- [0076] 본 발명의 이점은 치료의 유지 복용량에 도달하면, 최대 9회 또는 심지어 최대 12회 호흡을 요구하는 현 치료 방법과 비교해, 필요한 흡입 호흡 횟수가 현저하게 적다는 것이다. 나아가, 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 방법은 하나의 치료 세션에서 동일한 약용량을 유지할 수 있게 하거나, 또는 다시 말해 전체 치료 중에 이벤트 당 연무형 흡입기를 1회 활성화시켜 투여되는 전체 용량들의 동일한 약용량 투여를 유지할 수 있게 한다. 제1 농도, 제2 농도 및 선택적인 제3 농도로 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 함유한 액체 조성물들을 이용함으로써, 흡입시 호흡 횟수를 현저하게 줄이는 것이 가능하다. 바람직하게는, 본 발명의 방법 및 기타 측면은 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물에 대해 동일한 호흡 횟수로 액체 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 본 발명의 특정 구현예에서, 본 방법은 제1 액체 조성물, 제

2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물을 연무형 흡입기를 사용해 에어로졸화하여 투여하며, 용량 당 (각각) 1번의 호흡으로 투여하는 것을 포함한다.

[0077] 그러나, 추가적인 구현예에서, 개체에 투여되는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 용량은 치료 시기 중에 증가시키는 것 또한 가능하다. 이 경우에, 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 (증가된) 용량은 연무형 흡입기의 이벤트 당 작동 횟수를 높임으로써 투여할 수 있다.

[0078] 추가적인 특정 구현예에서, 본 발명의 방법 및 기타 측면은, 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물을 동일한 연무형 흡입기를 사용해 에어로졸화하여 투여하는 것을 포함하며, 이 맥락에 사용된 바와 같이 용어 "동일한"은 매우 동일한 연무형 흡입기를 지칭하거나 또는 동일한 연무형 흡입기의 다른 샘플을 지칭한다. 이는, 이들 액체 조성물들 간의 서로 다른 물리-화학적 특성에 비추어 예상되지 못했던, 용해된 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 현저히 서로 다른 (증가하는) 양으로 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물의 에어로졸을 생성한다는 점에서, 특히 유의하고 놀라운 것으로 입증되었다.

[0079] 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제1 농도, 제2 농도 및 선택적인 제3 농도에서 (절대) 농도는, 연무형 흡입기를 사용한 투여시 용량 하나를 투여하기 위해, 약 1회 내지 약 5회 또는 약 4회 또는 약 3회, 바람직하게는 1회 호흡으로 투여함으로써, 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 충분한 양으로 제공할만큼 충분하여야 한다.

[0080] 이와 같이, 특정 구현예에서, 본 발명은 방법 또는 상기 정의된 바와 같은 방법에 이용하기 위한 약학적 제품 또는 상기 정의된 바와 같은 폐 고혈압의 치료 또는 예방 방법에 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체에 관한 것으로, 여기서 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 농도는 약 1 mg/ml 내지 약 5 mg/ml 또는 약 3 mg/ml의 범위 내에서 선택된다. 일부 구현예에서, 제1 농도는 약 0.8 mg/ml 내지 약 2 mg/ml 또는 약 1 mg/ml 내지 약 2 mg/ml의 범위 내에서 선택된다. 특정 구현예에서, 제1 농도는 약 1.2 mg/ml 내지 약 1.9 mg/ml 또는 약 1.4 mg/ml 내지 약 1.8 mg/ml, 바람직하게는 약 1.5 mg/ml 내지 약 1.7 mg/ml, 예를 들어 약 1.6 mg/ml의 범위 내에서 선택된다.

[0081] 추가적인 특정 구현예에서, 본 발명은 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 농도가 약 1.6 mg/L 내지 약 6 mg/ml 또는 약 2 mg/ml 내지 약 6 mg/ml의 범위 내에서 선택되는, 방법 또는 상기 정의된 바와 같은 방법에 이용하기 위한 약학적 제품 또는 상기 정의된 바와 같은 폐 고혈압의 치료 또는 예방 방법에 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체에 관한 것이다. 바람직하게는, 전술한 바와 같이, 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐의 농도는 제1 액체 조성물에서의 농도에 대해 약 2배이다. 일부 구현예에서, 제2 액체 조성물의 농도는 약 1.6 mg/ml 또는 약 1.8 mg/ml 또는 약 2 mg/ml 내지 약 3.8 mg/ml 또는 약 4 mg/ml의 범위 내에서 선택된다. 특정 구현예에서, 그 농도는 약 2.8 mg/ml 내지 약 3.6 mg/ml, 바람직하게는 약 3 mg/ml 내지 약 3.4 mg/ml, 예를 들어 약 3.2 mg/ml의 범위 내이다.

[0082] 추가적인 특정 구현예에서, 본 발명은 선택적인 제3 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 농도가 약 2.4 mg/ml 내지 약 9 mg/ml 또는 약 3 mg/ml 내지 약 9 mg/ml의 범위 내에서 선택되는, 방법 또는 상기 정의된 바와 같은 방법에 이용하기 위한 약학적 제품 또는 상기 정의된 바와 같은 폐 고혈압의 치료 또는 예방 방법에 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체에 관한 것이다. 바람직하게는, 전술한 바와 같이, 선택적인 제3 액체 조성물 내 트레프로스티닐의 농도는 제1 액체 조성물에 대해 약 3배이다. 일부 구현예에서, 제3 액체 조성물의 농도는 약 2.4 mg/ml 내지 약 6 mg/ml 또는 약 2.6 mg/ml 또는 약 2.8 mg/ml 또는 약 3 mg/ml 내지 약 6 mg/ml의 범위 내에서 선택된다. 특정 구현예에서, 선택적인 제3 액체 조성물 내 트레프로스티닐의 농도는 약 3.2 mg/ml 내지 약 5.0 mg/ml, 바람직하게는 약 4.2 mg/ml 내지 약 5.0 mg/ml, 예를 들어 4.9 mg/ml의 범위 내에서 선택된다.

[0083] 특정 구현예에서, 본 발명은 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 농도가 약 1 mg/ml 내지 약 3 mg/ml 범위 내에서 선택되고; 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐의 농도가 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 농도에 대해 약 2배인, 방법 또는 상기 정의된 바와 같은 방법에 이용하기 위한 약학적 제품 또는 상기 정의된 바와 같은 폐 고혈압의 치료 또는 예방 방법에 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 방법 또는 약학적 제품은 상기에서 정의된 바와 같이 선택적인 제3 액체 조성물을 포함하고, 여기서 제3 액체 조성물 내 트레

프로스티닐의 농도는 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 농도에 대해 약 3배이다.

- [0084] 특정 구현예에서, 본 발명은 방법 또는 상기 정의된 바와 같은 방법에 이용하기 위한 약학적 제품 또는 상기 정의된 바와 같은 폐 고혈압의 치료 또는 예방 방법에 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체에 관한 것으로, 이러한 방법은
- [0085] i) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제1 농도로 포함하는 제1 액체 조성물을 개체에 제1 치료 시기 중에 에어로졸 형태로 투여하는 단계;
- [0086] ii) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제2 농도로 포함하는 제2 액체 조성물을 제1 치료 시기 후 제2 치료 시기 동안에 개체에 에어로졸 형태로 투여하는 단계; 및 선택적으로
- [0087] iii) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제3 농도로 포함하는 제3 액체 조성물을 제2 치료 시기 후 제3 치료 시기 중에 에어로졸 형태로 투여하는 단계를 포함하고,
- [0088] 상기 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 농도는 약 1.2 mg/ml 내지 약 1.9 mg/ml 또는 약 1.5 mg/ml 내지 약 1.7 mg/ml의 범위 내에서 선택되고; 상기 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 농도는 약 2.4 mg/ml 내지 약 3.8 mg/ml 또는 약 3 mg/ml 내지 약 3.4 mg/ml의 범위 내에서 선택되거나, 또는 제1 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 농도에 대해 약 2배이고; 선택적인 제3 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 농도는 약 3.6 mg/ml 내지 약 5.7 mg/ml 또는 약 4.2 mg/ml 내지 약 4.9 mg/ml의 범위 내에서 선택되거나, 또는 제1 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 농도에 대해 약 3배이다.
- [0089] 일부 구현예에서, 본 발명은 방법 또는 상기 정의된 바와 같은 방법에 이용하기 위한 약학적 제품 또는 상기 정의된 바와 같은 폐 고혈압의 치료 또는 예방 방법에 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체에 관한 것으로, 여기서 제1 치료 시기 중에 단일 이벤트로 (즉 연무형 흡입기의 1회 활성화시) 투여되는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 양은 약 10 μg 내지 약 25 μg , 바람직하게는 약 15 μg 내지 약 20 μg 의 범위에서 선택된다. 이러한 구현예들에서, 제1 액체 조성물은 바람직하게는 약 1.5 내지 약 1.7 mg/ml의 농도로 제공할 경우 약 8.8 μl 내지 약 13.3 μl 의 양으로 에어로졸화된다. 특정 구현예에서, 제1 치료 시기 중에 단일 이벤트에서 투여되는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 양은 약 18 μg 이다.
- [0090] 일부 구현예에서, 본 발명은 방법 또는 상기 정의된 바와 같은 방법에 이용하기 위한 약학적 제품 또는 상기 정의된 바와 같은 폐 고혈압의 치료 또는 예방 방법에 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체에 관한 것으로, 여기서 제2 치료 시기 중에 1회 이벤트로 투여되는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 양은 약 25 μg 내지 약 50 μg , 바람직하게는 약 30 μg 내지 약 40 μg 범위에서 선택된다. 이러한 구현예들에서, 제2 액체 조성물은 바람직하게는 약 3.0 내지 약 3.4 mg/ml 농도로 제공시 약 8.8 μl 내지 약 13.3 μl 의 양으로 에어로졸화되고 투여된다. 특정 구현예에서, 제2 치료 시기 중에 단일 이벤트로 투여되는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 양은 약 36 μg 이다.
- [0091] 일부 구현예에서, 본 발명은 방법 또는 상기 정의된 바와 같은 방법에 이용하기 위한 약학적 제품 또는 상기 정의된 바와 같은 폐 고혈압의 치료 또는 예방 방법에 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체에 관한 것으로, 여기서 선택적인 제3 치료 시기 중에 단일 이벤트에서 투여되는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 양은 약 40 μg 내지 약 70 μg , 바람직하게는 약 45 μg 내지 약 60 μg 의 범위에서 선택된다. 이러한 구현예들에서, 선택적인 제3 액체 조성물은 바람직하게는 약 4.5 내지 약 4.9 mg/ml 농도로 제공될 경우 약 8.8 μl 내지 약 13.3 μl 의 양으로 에어로졸화되어 투여된다. 특정 구현예에서, 선택적인 제3 치료 시기 중에 단일 이벤트에서 투여되는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 양은 약 54 μg 이다.
- [0092] 일부 구현예에서, 본 발명은 방법 또는 상기 정의된 바와 같은 방법에 이용하기 위한 약학적 제품 또는 상기 정의된 바와 같은 폐 고혈압의 치료 또는 예방 방법에 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체에 관한 것으로, 여기서 상기 정의된 바와 같이 제1 치료 시기, 제2 치료 시기 및 선택적인 제3 치료 시기 중에 단일 이벤트에서 투여될 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 양은 연무형 흡입기 1회 활성화시 각각 1회 호흡으로 투여되고, 이때 트레프로스티닐 또는 약제학적으로

로 허용가능한 염 또는 유도체가 계량된 1회 용량으로 분배된다.

- [0093] 일반적으로, 폐 고혈압의 치료 또는 예방시, 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체는 흔히 일일 4번 (즉, 4번의 이벤트)으로 투여되고, 통상적으로 각 투여 간격은 약 4시간이다. 이와 같이, 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 총 일일 복용량은 단일 이벤트에서 투여된 단일 용량의 복용량에 약 4배이다.
- [0094] 이에, 일부 구현예에서, 본 발명은 방법 또는 상기 정의된 바와 같은 방법에 이용하기 위한 약학적 제품 또는 상기 정의된 바와 같은 폐 고혈압의 치료 또는 예방 방법에 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체에 관한 것으로, 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체는 제1 치료 시기 중에 약 40 μg 내지 약 100 μg , 예컨대 약 60 μg 내지 약 80 μg 으로부터 선택되는 일일 용량으로 개체에 투여된다. 특정 구현예에서, 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체는 제1 치료 시기 중에 약 72 μg 의 일일 용량으로 개체에 투여된다.
- [0095] 추가적인 구현예에서, 본 발명은 방법 또는 상기 정의된 바와 같은 방법에 이용하기 위한 약학적 제품 또는 상기 정의된 바와 같은 폐 고혈압의 치료 또는 예방 방법에 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체에 관한 것으로, 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체는 제2 치료 시기 동안에 약 100 μg 내지 약 200 μg 또는 약 130 μg 내지 약 170 μg 의 범위 내에서 선택되는 일일 용량으로 개체에 투여된다. 특정 구현예에서, 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체는 제2 치료 시기 중에 약 144 μg 의 일일 용량으로 개체에 투여된다.
- [0096] 다른 추가적인 구현예에서, 본 발명은 방법 또는 상기 정의된 바와 같은 방법에 이용하기 위한 약학적 제품 또는 상기 정의된 바와 같은 폐 고혈압의 치료 또는 예방 방법에 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체에 관한 것으로, 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체는 선택적인 제3 치료 시기 중에 약 160 μg 내지 약 280 μg 또는 약 200 mg 내지 약 240 μg 의 범위 내에서 선택되는 일일 용량으로 개체에 투여된다. 특정 구현예에서, 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체는 선택적인 제3 치료 시기 동안에 약 216 μg 의 일일 용량으로 개체에 투여된다.
- [0097] 상기 정의된 바와 같이 제1 치료 시기 및 제2 치료 시기는 통상적으로 최종 제3 치료 시기에 도달하기 전 약 2주간 지속된다. 제3 치료 시기는 유지 기간으로 간주되며, 통상적으로 무기한 지속된다.
- [0098] 이와 같이, 일부 구현예에서, 본 발명은 제1 치료 시기의 지속 기간이 약 1일 내지 약 15일의 범위 내에서 선택되는, 방법 또는 상기 정의된 바와 같은 방법에 이용하기 위한 약학적 제품 또는 상기 정의된 바와 같은 폐 고혈압의 치료 또는 예방 방법에 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 제1 치료 시기의 지속 기간은 적어도 약 10일, 바람직하게는 10일 또는 12일 내지 15일, 특히 14일이다.
- [0099] 제2 치료 시기의 지속 기간은, 일부 구현예에서, 대략적으로 제1 치료 시기만큼 길다. 이에, 일부 구현예에서, 본 발명은 제2 치료 시기의 지속 기간이 약 1일 내지 약 15일의 범위 내에서 선택되는, 상기에 정의된 바와 같은 방법 및 약학적 제품에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 제2 치료 시기의 지속 기간은 적어도 약 10일, 바람직하게는 10일 또는 12일 내지 15일, 특히 14일이다.
- [0100] 일부 구현예에서, 치료받을 구체적인 개체의 특수 요구성에 따라, 제2 치료 시기는 연장될 수 있으며, 유지 기간으로 전환될 수 있다. 이 경우, 제3 치료 시기는 없다. 그러나, 바람직하게는, 방법 또는 상기에 정의된 바와 같은 방법에 이용하기 위한 약학적 제품은 유지 기간으로서 제3 치료 시기를 포함한다. 이러한 유지 기간은 무기한 지속되거나 또는 개체에 이러한 치료가 필요한 한 지속될 수 있다.
- [0101] 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 액체 조성물은, 연무형 흡입기를 이용하여 흡입하기에 적합하고 약제학적으로 허용가능한, 임의의 적합한 액체 조성물일 수 있다. 조성물은 100% 수성 용액이거나 또는 알코올 기반, 특히 에탄올 기반의 것일 수 있다. 본 발명에 이용되는 조성물은 임의의 적합한 부형제, 보강제, 안정화제 및 보존제를 포함할 수 있거나, 또는 이들 성분이 없을 수도 있다.
- [0102] 이에, 일 구현예에서, 본 발명은 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물이 각각 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체가 용해된 액체 비히클을 포함하는, 방법 또는 상기 정의된 바와 같은 방법에 이용하기 위한 약학적 제품 또는 상기 정의된 바와 같은 폐 고혈압의 치료 또는 예방 방법에 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체에 관한 것이다.

- [0103] 특정 구현예에서, 액체 비히클은 하나 이상의 무기 또는 유기 용매를 포함할 수 있으며, 바람직하게는 생리학적으로 허용가능하고 흡입에 의한 폐 적용에 허용가능한 것으로 간주되는 용매를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 또는 제3 액체 조성물의 액체 비히클은 각각 수성 용매 또는 용매 혼합물을 포함하는 수성 용액일 수 있다. 적합한 용매로는 물, 에탄올, 프로필렌 글리콜뿐 아니라 이들 2종 또는 3종의 혼합물을 포함한다. 일부 구현예에서, 액체 조성물은 액체 비히클로서 에탄올 또는 프로필렌 글리콜과 같은 알코올, 바람직하게는 에탄올과 물의 혼합물을, 예를 들어 물 약 99% (v/v) 내지 약 1% (v/v) 또는 약 95% (v/v) 내지 약 10% (v/v) 또는 약 90% (v/v) 내지 약 50% (v/v)과 이에 상응하는 함량으로 (100% (v/v)가 되게 첨가되는) 알코올, 바람직하게는 에탄올을 포함하는 혼합물을 포함할 수 있다. 특정 구현예에서, 액체 조성물은 액체 비히클로서 물을 포함한다 (추가적으로 무기 또는 유기 용매는 포함하지 않음).
- [0104] 추가적인 특정 구현예에서, 제1 액체 조성물 및 제2 액체 조성물뿐 아니라 선택적인 제3 액체 조성물은 모두 동일한 액체 비히클을 함유할 수 있다. 그러나, 추가적인 구현예에서, 이들 액체 조성물 3종 중 2종, 예를 들어 제1 액체 조성물과 제2 액체 조성물은 동일한 액체 비히클을 함유하거나 또는 실질적으로 동일한 액체 비히클을 함유할 수 있으며, 액체 조성물 3종 중 하나, 예를 들어 제3 액체 조성물은 다른 액체 비히클을 함유할 수 있으며, 예를 들어 서로 다른 용매를 포함하거나 또는 동일한 용매를 서로 다른 비율로 포함하는, 서로 다른 액체 비히클을 함유할 수 있다. 보다 추가적인 특정 구현예에서, 액체 조성물 3종 중 2종 또는 이들 모두는 경우에 따라 서로 다른 액체 비히클을 함유할 수 있으며, 예를 들어 서로 다른 용매를 포함하거나 또는 동일한 용매를 여러 비율로 포함하는 서로 다른 액체 비히클을 함유할 수 있다.
- [0105] 일부 구현예에서, 방법 및 상기 정의된 방법에 이용하기 위한 약학적 제품의 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물은 추가적으로 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다. 수성 용매 시스템에서 트레프로스티닐 또는 이의 염의 용해성이 pH에 좌우됨을 감안해, 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물은 구연산나트륨 또는 당해 기술 분야의 당업자들에게 알려져 있는 기타 물질 등의 약제학적으로 허용가능한 완충 물질을 포함할 수 있다. 약학적 제품의 장기 안정성을 위해, EDTA 또는 기타와 같은 약제학적으로 허용가능한 킬레이트제 역시 포함할 수 있다. 아울러, 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물은 (제품이 다중 용량 멸균 처리할 의도되어) 약제학적으로 허용가능한 보존제, 예를 들어 벤즈알코늄 클로라이드와 같은 양이온성 계면활성제를 포함할 수 있다.
- [0106] 트레프로스티닐은 유리 산으로서 이용할 수 있거나 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 형태로 이용할 수 있다. 트레프로스티닐의 적합한 염 또는 유도체들은 당업자들에게 공지되어 있으며, 전술한 바와 같이 트레프로스티닐 소듐 및 트레프로스티닐 다이에탄올아민을 포함하지만 이들로 제한되는 것은 아니다. 적합한 트레프로스티닐 유도체로는 전술한 바와 같이 트레프로스티닐 팔미틸 등의 트레프로스티닐의 카르복실릭 에스테르를 포함하지만, 이것으로 제한되는 것은 아니다. 모든 치료 시기 중에 트레프로스티닐을 동일한 형태로 이용하는 것이 바람직하다.
- [0107] 이에, 특정 구현예에서, 본 발명은, 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체가 트레프로스티닐 소듐 또는 트레프로스티닐 다이에탄올아민 (다이올라민), 특히 트레프로스티닐 소듐인, 방법 또는 상기 정의된 바와 같은 방법에 이용하기 위한 약학적 제품 또는 상기 정의된 바와 같은 폐 고혈압의 치료 또는 예방 방법에 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체, 또는 아래에서 정의되는 키트에 관한 것이다.
- [0108] 본 발명은 연무형 흡입기를 활용하거나, 다시 말해 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 투여하기 위한 연무형 흡입 기구를 활용한다. 적합한 연무형 흡입기는 당업자에게 공지되어 있으며, 예를 들어 US 2014/076308 A1 또는 WO 2018/197730에 기술되어 있다. 여러가지 분무 (nebulization) 방법에 기반한 수종의 여러 타입의 연무형 흡입기들이 이용가능하다. 일부 연무형 흡입기는 진동 막 (vibrating membrane), 예를 들어 Philips InnoSpire 및 기타 등을 기반으로 하고, 기타 연무형 흡입기는 조성물을 에어로졸화하기 위해 가압 액체 및/또는 추진체를 이용한다.
- [0109] 본 발명의 맥락에서, 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물의 액체 조성물들은 특정 구현예에서 연무형 흡입기를 사용해 에어로졸화할 경우 약 1 μm 내지 약 10 μm 또는 약 2 μm 내지 약 8 μm 또는 약 4 μm 내지 약 6 μm 의 질량 평균 공기역학적 직경 (mass medium aerodynamic diameter, MMAD)을 갖는다.
- [0110] 특히, 본 발명은 연무형 흡입기가 1.0 내지 2.5 m/s, 바람직하게는 1.3 내지 2.1 m/s의 평균 속도를 가진, 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물의 에어로졸 또는 에어로졸 기둥을 발생시키기에 적

합한, 방법 또는 상기 정의된 바와 같은 방법에 이용하기 위한 약학적 제품 또는 상기 정의된 바와 같은 폐 고혈압의 치료 또는 예방 방법에 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체에 관한 것이다.

- [0111] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 연무형 흡입기가 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물을 (비-가압된 형태로) 대기압에서 수용하기에 적합한, 방법 또는 상기 정의된 바와 같은 방법에 이용하기 위한 약학적 제품 또는 상기 정의된 바와 같은 폐 고혈압의 치료 또는 예방 방법에 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체에 관한 것이다. 바람직하게는, 연무형 흡입기는 또한 각각의 액체 조성물을 에어로졸화하거나 또는 분무화하기 위해 추진 가스 (예, 수소불화알칸 (HFA), 예를 들어 HFA-134a 또는 HFA-227)를 이용하지 않는다.
- [0112] 본 발명의 맥락에서 이용하기 바람직한 흡입기는 조성물을 분무하는데 전기적인 수단을 채택하지 않는, 완전 기계식 및 수동식 연무형 흡입기이다.
- [0113] 이에, 일부 바람직한 구현예에서, 본 발명은 연무형 흡입기가 완전 기계식 기전에 의해, 바람직하게는 전기적 수단을 포함하는 않는 기전에 의해 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물을 에어로졸화도록 구성된, 방법 또는 상기 정의된 바와 같은 방법에 이용하기 위한 약학적 제품 또는 상기 정의된 바와 같은 폐 고혈압의 치료 또는 예방 방법에 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체에 관한 것이다.
- [0114] 조성물을 분무하는데 가압 에어로졸 또는 전기적 수단에 의지하지 않는 기계식 연무형 흡입기는 흔히 액체 조성물을 분무하기 위해 특수 노즐을 사용한다. 이러한 노즐로는 Raleigh 원리에 기반한 노즐 또는 와류 노즐 (swirl nozzle) 또는 충돌식 노즐 (impingement type nozzle)을 포함하지만, 이들로 제한되는 것은 아니다.
- [0115] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 연무형 흡입기가 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물을 에어로졸화 하기 위한 노즐을 포함하는, 방법 또는 상기 정의된 바와 같은 방법에 이용하기 위한 약학적 제품 또는 상기 정의된 바와 같은 폐 고혈압의 치료 또는 예방 방법에 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체에 관한 것이다.
- [0116] 특히 바람직한 구현예에서, 연무형 흡입기는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물의 작동 압력을 약 50 내지 약 350 bar 범위, 또는 약 50 bar 내지 약 250 bar 또는 약 100 내지 약 250 bar 범위에서 발생시키도록 구성된 펌핑 유닛을 포함한다. 바람직하게는, 펌핑 유닛은 기계식이며, 사용자가 수동으로 조작한다.
- [0117] 본 발명의 특정 구현예에서, 연무형 흡입기는 교차해 에어로졸을 생성하기 위해 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물의 제트 (jet) 적어도 2개를 발생시키도록 구성된 적어도 2개의 분출 채널 (ejection channel)을 갖춘 노즐 하나 이상을 가진 충돌식 연무형 흡입기이다. 추가적인 특정 구현예에서, 적어도 2개의 분출 채널은, 이로부터 방출된 적어도 2개의 액체 제트가 충돌해 각각의 액체 조성물의 에어로졸을 발생시키도록 구성되거나 또는 배향된다. 추가적인 특정 구현예에서, 충돌식 (impinge-type) 연무형 흡입기는 분출 채널을 2개 가진다. 다른 추가적인 구현예에서, 분출 채널은 직경 범위가 약 4 μm 내지 약 15 μm 또는 약 6 μm 내지 약 12 μm 또는 약 8 μm 내지 약 10 μm 이다.
- [0118] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 연무형 흡입기는, 흡입 요법을 위해 분사된 의학적으로 활성인 에어로졸을 전달하기 위한, 휴대용 흡입 기구, 즉 사용자가 한손 또는 양손으로 휴대 및 조작할 수 있는 기구로서, 이것은
- [0119] (a) 사용자-대면측 (user-facing side)을 갖는 하우징;
- [0120] (b) 적어도 2개의 액체 제트의 충돌에 의해 분사된 에어로졸을 발생시키기 위한 충돌식 노즐로서, 하우징에 대해 움직이지 않도록 하우징의 사용자-대면측에 단단히 부착된, 노즐;
- [0121] (c) 하우징 안에 배열된 유체 저장소; 및
- [0122] (d) 하기를 구비한, 하우징 안에 배열된 펌핑 유닛;
- [0123] - 유체 저장소와 유체 소통가능하게 연결된 상류 단부 (upstream end);

- [0124] - 노즐과 유체 소통가능하게 연결된 하류 단부
- [0125] 를 포함하고,
- [0126] 펌핑 유닛은 유체를 유체 저장소로부터 노즐로 펌핑하도록 구성되고;
- [0127] 펌핑 유닛은 추가로
- [0128] (i) 상류 단부를 구비한 라이저 관 (riser pipe)을 포함하되,
- [0129] - 펌핑 유닛 안에서 피스톤으로 기능하도록 구성되고,
- [0130] - 하우징에 대해 움직이지 않도록 하우징의 사용자-대면측에 단단히 고정된, 라이저 관;
- [0131] (ii) 라이저 관의 상류에 위치한 중공 실린더로서, 실린더가 라이저 관 상에서 종 방향으로 이동가능하도록 라이저 관의 상류 말단이 실린더 안에 삽입된, 중공 실린더;
- [0132] (iii) 잠금 상태에서 위치 에너지를 저장하고 잠금 해제 상태에서 저장된 에너지를 방출하기 위한 잠금 가능한 수단 (lockable mean)으로서, 이 수단의 잠금 해지시 실린더가 펌핑 유닛의 하류 단부 쪽으로 추진되는 종방향 이동이 달성되도록 실린더의 외측에, 기계적으로 결합되어 배치된, 수단을 포함한다.
- [0133] 이러한 흡입 기구는 예를 들어 WO 2018/197730 A1에 기술되어 있으며, 문헌의 내용은 그 전체가 원용에 의해 본 명세서에 통합된다. 기계적인 압력원에 의해서만 작동되는 이러한 연무형 흡입 기구의 이점은, 예를 들어, 이러한 연무형 흡입 기구가 여러가지 액체 비히클과 여러가지 농도의 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 유도체 등의 용해된 활성 성분을 함유한 매우 다양한 액체 조성물들의 에어로졸화를 가능하게 하여, 특히 충돌식 노즐을 이용해 에어로졸화하였을 경우, 밀도, 점도, 증기압 및/또는 표면 장력과 같이 에어로졸화와 관련한 물성에 광범위한 가변성이 달성된다는 것이다.
- [0134] 제5 측면에서, 본 발명은 추가적으로 연무형 흡입기와 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 유도체를 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물을 포함하는 키트에 관한 것이다. 이 키트는 바람직하게는 상기한 방법을 수행하기 위한 설명서를, 구체적으로는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 유도체를 포함하는 액체 조성물의 투여 설명서를 추가로 포함한다. 본 발명의 제1 측면 내지 제4 측면에 따른 본 방법 또는 상기 정의된 바와 같은 방법에 이용하기 위한 약학적 제품 또는 상기에 정의된 바와 같은 폐 고혈압의 치료 또는 예방 방법에 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 유도체와 관련하여 언급한 모든 구현예들 또는 특징들 역시 본 발명의 제5 측면에 따른 키트에도 동일하게 적용된다.
- [0135] 이에, 본 발명은 추가적으로 하기 조성물을 포함하는 키트에 관한 것으로:
- [0136] a) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 유도체를 제1 농도로 포함하는 제1 액체 조성물; 및
- [0137] b) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 유도체를 제2 농도로 포함하는 제2 액체 조성물; 및 선택적으로,
- [0138] c) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 유도체를 제3 농도로 포함하는 제3 액체 조성물;
- [0139] 상기 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 유도체의 제2 농도는 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 유도체의 제1 농도보다 높고, 제3 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 유도체의 제3 농도는 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 유도체의 제2 농도보다 높다.
- [0140] 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 유도체를 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 제3 액체 조성물은 본 발명의 제1 측면 내지 제4 측면에 따른 방법 또는 약학적 제품에 대해 상기에 정의된 바와 같다.
- [0141] 이로써, 본 발명의 키트의 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용 가능한 염 또는 유도체의 제1 농도는, 일부 구현예에서, 약 1 mg/ml 내지 약 5 mg/ml 또는 약 3 mg/ml의 범위 내에서 선택된다. 일부 구현예에서, 제1 농도는 약 0.8 mg/ml 내지 약 2 mg/ml 또는 약 1 mg/ml 내지 약 2 mg/ml의 범위 내에서

선택된다. 특정 구현예에서, 제1 농도는 약 1.2 mg/ml 내지 약 1.9 mg/ml 또는 약 1.4 mg/ml 내지 약 1.8 mg/ml, 바람직하게는 약 1.5 mg/ml 내지 약 1.7 mg/ml, 예를 들어 약 1.6 mg/ml의 범위 내에서 선택된다. 일부 구현예에서, 제1 농도는 약 1 mg/ml 내지 약 2 mg/ml의 범위 내이다. 특정 구현예에서, 제1 농도는 약 1.4 mg/ml 내지 1.8 mg/ml, 바람직하게는 1.5 mg/ml 내지 1.7 mg/ml의 범위 내이다.

[0142] 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제2 농도는, 일부 구현예에서, 약 1.6 mg/L 내지 약 6 mg/ml 또는 약 2 mg/ml 내지 약 6 mg/ml의 범위 내에서 선택된다. 바람직하게는, 전술한 바와 같이, 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐의 농도는 제1 액체 조성물의 농도에 대해 약 2배이다. 일부 구현예에서, 제2 액체 조성물의 농도는 약 1.6 mg/ml 또는 약 1.8 mg/ml 또는 약 2 mg/ml 내지 약 3.8 mg/ml 또는 약 4 mg/ml의 범위 내에서 선택된다. 특정 구현예에서, 농도는 약 2.8 mg/ml 내지 약 3.6 mg/ml, 바람직하게는 약 3 mg/ml 내지 약 3.4 mg/ml, 예를 들어 약 3.2 mg/ml의 범위 내이다.

[0143] 선택적인 제3 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제3 농도는 약 2.4 mg/ml 내지 약 9 mg/ml 또는 약 3 mg/ml 내지 약 9 mg/ml의 범위 내에서 선택된다. 바람직하게는, 전술한 바와 같이, 선택적인 제3 액체 조성물 내 트레프로스티닐의 농도는 제1 액체 조성물의 농도에 대해 약 3배이다. 일부 구현예에서, 제3 액체 조성물의 농도는 약 2.4 mg/ml 내지 약 6 mg/ml 또는 약 2.6 mg/ml 또는 약 2.8 mg/ml 또는 약 3 mg/ml 내지 약 6 mg/ml의 범위 내에서 선택된다. 특정 구현예에서, 선택적인 제3 액체 조성물 내 트레프로스티닐의 농도는 약 3.2 mg/ml 내지 약 5.0 mg/ml, 바람직하게는 약 4.2 mg/ml 내지 약 5.0 mg/ml, 예를 들어 4.9 mg/ml의 범위 내에서 선택된다.

[0144] 특정 구현예에서, 본 발명은 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 농도가 상기 정의된 바와 같이 약 1 mg/ml 내지 약 3 mg/ml 범위 내에서 선택되고, 특히 약 1.5 mg/ml 내지 1.7 mg/ml 범위 내에서 선택되고; 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐의 농도가 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 농도에 대해 약 2배인, 상기 정의된 바와 같은 키트에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 키트는 제3 액체 조성물 내 트레프로스티닐의 농도가 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 농도에 대해 약 3배인, 상기에서 정의된 바와 같은 선택적인 제3 액체 조성물을 포함한다.

[0145] 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 액체 조성물은, 치료 효능 및 사용 용이성을 개선하기 위해, 바람직하게는 각각 개별적인 용기 안에 제공되거나, 또는 대안적으로 각각 개별적인 연무형 흡입기 안에 제공된다.

[0146] 이에, 일부 구현예에서, 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물은 제1 용기, 제2 용기 및 선택적인 제3 용기에 각각 제공된다.

[0147] 추가적인 구현예에서, 키트는 제1 연무형 흡입기, 제2 연무형 흡입기 및 선택적으로 제3 연무형 흡입기를 포함하고, 각각의 연무형 흡입기는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물 중 하나를 포함한다. 조성물들은 바람직하게는 연무형 흡입기용 카트리지 형태로 제공되며, 별도로 제공되거나 또는 미리-삽입될 수 있다.

[0148] 이에, 일부 구현예에서, 본 발명에 따른 키트는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물을 연속적으로 수용하고 이들 조성물을 에어로졸화하도록 구성된 단일한 연무형 흡입기를 포함한다. 이 경우, 트레프로스티닐 또는 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물은 각각 개별 용기 안에 제공되고, 용기는 바람직하게는 연무형 흡입기용 카트리지이다.

[0149] 특정 구현예에서, 키트는

[0150] a) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제1 농도로 포함하는 제1 액체 조성물; 및

[0151] b) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제2 농도로 포함하는 제2 액체 조성물; 및 선택적으로,

[0152] c) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제3 농도로 포함하는 제3 액체 조성물; 및

- [0153] d) 연무형 흡입기를 포함하고,
- [0154] 상기 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제2 농도는 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제1 농도보다 높고, 제3 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제3 농도는 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제2 농도보다 높고; 각각의 액체 조성물은 개별 용기 안에 제공된다.
- [0155] 특정 구현예에서, 본원에서 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물을 각각 수용하는 것으로 언급되는 용기는 용기로부터 각 액체의 용량을 수회 분배하기에 충분한 양으로 각각의 액체 조성물을 포함하는 규모를 가진다. 특정 구현예에서, 용기는 각각의 액체 조성물을 약 2 mL 내지 약 8 mL 또는 약 3 mL 내지 약 6 mL 또는 약 4 mL 내지 약 5 mL 수용하기 위한 내용적 (inner volume)을 가진다. 이에, 추가로 바람직한 구현예에서, 본원에 언급된 바와 같이 용기는 해당 액체 조성물의 일일 용량을 적어도 약 1 내지 약 25개, 또는 약 3 내지 약 15개 또는 약 5 내지 약 10개 수용하도록 구성된다.
- [0156] 추가적인 구현예에서, 본 발명의 이러한 측면에 따른 키트는, 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물을 전적으로 기계적인 기전을 통해, 바람직하게는 진술한 바와 같은 전기적 수단을 포함하지 않는 기전을 통해 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물을 에어로졸화하도록 구성된 연무형 흡입기를 포함한다.
- [0157] 바람직한 구현예에서, 본 발명의 키트에 포함되는 연무형 흡입기는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물의 작동 압력을 약 50 내지 약 350 bar 범위 내에서 발생시키도록 구성된 펌핑 유닛을 포함한다. 바람직하게는, 펌핑 유닛은 기계식이며, 사용자가 수동으로 작동시킨다.
- [0158] 본 발명의 키트에 대해 추가로 바람직한 구현예에서, 연무형 흡입기는 교차해 에어로졸을 발생시키기 위해 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물의 제트 적어도 2개를 생성하기에 적합한 적어도 2개의 분출 채널을 구비한 노즐 하나 이상을 가진 충돌식 연무형 흡입기이다. 추가적인 특정 구현예에서, 적어도 2개의 분출 채널은, 이로부터 방출된 적어도 2개의 액체 제트가 충돌해 각각의 액체 조성물의 에어로졸을 형성하도록 구성되거나 또는 배향된다.
- [0159] 키트에 대해 또한 추가로 바람직한 구현예에서, 연무형 흡입기는, 하기를 포함하는, 흡입 요법을 위해 분사된 의학적으로 활성인 에어로졸을 전달하기 위한, 휴대용 흡입 기구이며:
- [0160] (a) 사용자-대면측을 구비한 하우징;
- [0161] (b) 적어도 2개의 액체 제트의 충돌에 의해 분사된 에어로졸을 생성하기 위한 충돌식 노즐로서, 하우징에 대해 움직이지 않도록 하우징의 사용자-대면측에 단단히 부착된, 노즐;
- [0162] (c) 하우징 안에 배열된 유체 저장소; 및
- [0163] (d) 하기를 구비한, 하우징 안에 배열된 펌핑 유닛:
- [0164] - 유체 저장소와 유체 소통가능하게 연결된 상류 단부;
- [0165] - 노즐과 유체 소통가능하게 연결된 하류 단부;
- [0166] 여기서, 펌핑 유닛은 유체를 유체 저장소로부터 노즐로 펌핑하기에 적합하고;
- [0167] 펌핑 유닛은 추가로
- [0168] (i) 상류 단부를 구비한 라이저 관을 포함하되,
- [0169] - 펌핑 유닛 안에서 피스톤으로 기능하도록 구성되고,
- [0170] - 하우징에 대해 움직이지 않도록 하우징의 사용자-대면측에 단단히 고정된, 라이저 관;
- [0171] (ii) 라이저 관의 상류에 위치한 중공 실린더로서, 실린더가 라이저 관 상에서 종 방향으로 이동가능하도록 라이저 관의 상류 말단이 실린더 안에 삽입된, 중공 실린더;

- [0172] (iii) 잠금 상태에서 위치 에너지를 저장하고 잠금 해제 상태에서 저장된 에너지를 방출하기 위한 잠금 가능한 수단으로서, 수단의 잠금 해지시 펌핑 유닛의 하류 단부 쪽으로 실린더의 추진력 있는 종방향 이동이 달성되도록 실린더의 외측에, 기계적으로 결합되어 배치된, 잠금 가능한 수단을 추가로 포함한다.
- [0173] 본 발명은 추가적으로 아래 번호를 매겨 열거한 항목들에 관한 것이다.
- [0174] 1. 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 이러한 투여를 필요로 하는 개체에 흡입 투여하는 방법으로서, 상기 방법은:
- [0175] i) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제1 농도로 포함하는 제1 액체 조성물을 에어로졸 형태로 제1 치료 시기 동안에 개체에 투여하는 단계, 및
- [0176] ii) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제2 농도로 포함하는 제2 액체 조성물을 제1 치료 시기 후 제2 치료 시기 동안에 개체에 에어로졸 형태로 투여하는 단계를 포함하고,
- [0177] 상기 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제2 농도는 상기 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제1 농도보다 높고,
- [0178] 상기 제1 액체 조성물 및 제2 액체 조성물이 연무형 흡입기를 이용해 에어로졸화되어 투여되는, 방법.
- [0179] 2. 개체가 폐 고혈압으로 진단되거나 또는 폐 고혈압 발병 위험이 있는, 항목 1에 따른 방법.
- [0180] 3. 폐 고혈압으로 진단된 개체에서 폐 고혈압의 치료에 이용하기 위한 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 약학적 제품으로서, 상기 치료가
- [0181] i) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제1 농도로 포함하는 제1 액체 조성물을 에어로졸 형태로 제1 치료 시기 동안에 개체에 투여하는 단계, 및
- [0182] ii) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제2 농도로 포함하는 제2 액체 조성물을 제1 치료 시기 후 제2 치료 시기 동안에 개체에 에어로졸 형태로 투여하는 단계를 포함하고,
- [0183] 상기 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제2 농도가 상기 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제1 농도보다 높고,
- [0184] 상기 제1 액체 조성물 및 제2 액체 조성물이 연무형 흡입기를 이용해 에어로졸화되어 투여되는 것인, 방법.
- [0185] 4. iii) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제3 농도로 포함하는 제3 액체 조성물을 제2 치료 시기 후 제3 치료 시기 중에 에어로졸 형태로 투여하는 단계를 추가로 포함하고,
- [0186] 상기 제3 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제3 농도가 상기 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제2 농도보다 높고,
- [0187] 상기 제3 액체 조성물이 연무형 흡입기를 이용해 에어로졸화되어 투여되는, 항목 1에 따른 방법 또는 약학적 제품.
- [0188] 5. 상기 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 농도가 약 1 mg/ml 내지 약 3 mg/ml의 범위 내에서 선택되는, 전술한 항목들 중 어느 하나에 따른 방법 또는 약학적 제품.
- [0189] 6. 상기 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 농도가 약 2 mg/ml 내지 약 4 mg/ml의 범위 내에서 선택되는, 전술한 항목들 중 어느 하나에 따른 방법 또는 약학적 제품.
- [0190] 7. 상기 제3 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 농도가 약 3 mg/ml 내지 약 6 mg/ml의 범위 내에서 선택되는, 전술한 항목들 중 어느 하나에 따른 방법 또는 약학적 제품.
- [0191] 8. 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물이 각각 수성 용매 또는 용매 혼합물을 포함하는 수성 용액인, 전술한 항목들 중 어느 하나에 따른 방법 또는 약학적 제품.
- [0192] 9. 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물이 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 부형제를 추가로 포함하는, 전술한 항목들 중 어느 하나에 따른 방법 또는 약학적 제품.

- [0193] 10. 제1 치료 시기의 지속 기간이 약 1일 내지 약 15일의 범위 내에서 선택되는, 전술한 항목들 중 어느 하나에 따른 방법 또는 약학적 제품.
- [0194] 11. 제2 치료 시기의 지속 기간이 약 1일 내지 약 15일의 범위 내에서 선택되는, 전술한 항목들 중 어느 하나에 따른 방법 또는 약학적 제품.
- [0195] 12. 제1 치료 시기 중에 단일 이벤트에서 투여되는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 양이 약 10 μg 내지 약 25 μg , 바람직하게는 약 15 μg 내지 약 20 μg 의 범위 내에서 선택되는, 전술한 항목들 중 어느 하나에 따른 방법 또는 약학적 제품.
- [0196] 13. 제2 치료 시기 중에 단일 이벤트에서 투여되는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 양이 약 25 μg 내지 약 50 μg , 바람직하게는 약 30 μg 내지 약 40 μg 의 범위 내에서 선택되는, 전술한 항목들 중 어느 하나에 따른 방법 또는 약학적 제품.
- [0197] 14. 제3 치료 시기 중에 단일 이벤트에서 투여되는 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 양이 약 40 μg 내지 약 70 μg , 바람직하게는 약 45 μg 내지 약 60 μg 의 범위 내에서 선택되는, 전술한 항목들 중 어느 하나에 따른 방법 또는 약학적 제품.
- [0198] 15. 제1 치료 시기, 제2 치료 시기 및 선택적인 제3 치료 시기 중에 단일 이벤트에서 투여될 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 양이, 연무형 흡입기 1회 활성화시 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 계량된 단일 용량이 분배되어, 각 1번의 호흡으로 투여되는, 전술한 항목들 중 어느 하나에 따른 방법 또는 약학적 제품.
- [0199] 16. 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체가 제1 치료 시기 중에 약 40 μg 내지 약 100 μg 범위 내에서 선택되는 일일 용량으로 개체에 투여되는, 전술한 항목들 중 어느 하나에 따른 방법 또는 약학적 제품.
- [0200] 17. 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체가 제2 치료 시기 중에 약 100 μg 내지 약 200 μg 범위 내에서 선택되는 일일 용량으로 개체에 투여되는, 전술한 항목들 중 어느 하나에 따른 방법 또는 약학적 제품.
- [0201] 18. 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체가 제3 치료 시기 중에 약 160 μg 내지 약 280 μg 범위 내에서 선택되는 일일 용량으로 개체에 투여되는, 전술한 항목들 중 어느 하나에 따른 방법 또는 약학적 제품.
- [0202] 19. 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체가 트레프로스티닐 소듐인, 전술한 항목들 중 어느 하나에 따른 방법 또는 약학적 제품.
- [0203] 20. 연무형 흡입기가 평균 속도 1.0 내지 2.5 m/s, 바람직하게는 1.3 내지 2.1 m/s로 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물의 에어로졸 또는 에어로졸 기둥을 발생시키도록 구성된, 전술한 항목들 중 어느 하나에 따른 방법 또는 약학적 제품.
- [0204] 21. 연무형 흡입기가 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물을 (비-가압된 형태로) 대기압에서 수용하도록 구성된, 전술한 항목들 중 어느 하나에 따른 방법 또는 약학적 제품.
- [0205] 22. 연무형 흡입기가 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물을 완전 기계적 기전을 통해, 바람직하게는 전기적 수단을 포함하지 않는 기전을 통해 에어로졸화하도록 구성된, 전술한 항목들 중 어느 하나에 따른 방법 또는 약학적 제품.
- [0206] 23. 연무형 흡입기가 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물을 에어로졸화하기 위한 노즐을 포함하는, 전술한 항목들 중 어느 하나에 따른 방법 또는 약학적 제품.
- [0207] 24. 연무형 흡입기가 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물의 작동 압력을 약 50 내지 약 350 bar 범위 내에서 발생

시키도록 구성된 펌핑 유닛을 포함하는, 항목 23에 따른 방법 또는 약학적 제품.

- [0208] 25. 연무형 흡입기가 교차해 에어로졸을 발생시키기 위해 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물의 제트 적어도 2개를 생성하도록 구성된 적어도 2개의 분출 채널이 구비된 노즐 하나 이상을 가진 충돌식 연무형 흡입기인, 전술한 항목들 중 어느 하나에 따른 방법 또는 약학적 제품.
- [0209] 26. 연무형 흡입기가 분사된 의학적으로 활성인 에어로졸을 전달하는 흡입 요법을 위한 휴대용 흡입 기구이고,
- [0210] (a) 사용자-대면측을 구비한 하우징;
- [0211] (b) 적어도 2개의 액체 제트의 충돌에 의해 분사된 에어로졸을 생성하기 위한 충돌식 노즐로서, 하우징에 대해 움직이지 않도록 하우징의 사용자-대면측에 단단히 부착된, 노즐;
- [0212] (c) 하우징 안에 배열된 유체 저장소; 및
- [0213] (d) 하기를 구비한, 하우징 안에 배열된 펌핑 유닛을 포함하고:
- [0214] - 유체 저장소와 유체 소통가능하게 연결된 상류 단부;
- [0215] - 노즐과 유체 소통가능하게 연결된 하류 단부,
- [0216] 상기 펌핑 유닛은 유체를 유체 저장소로부터 노즐로 펌핑하도록 구성되고;
- [0217] 상기 펌핑 유닛은 추가로
- [0218] (i) 상류 단부를 구비한 라이저 관을 포함하되,
- [0219] - 펌핑 유닛 안에서 피스톤으로 기능하도록 구성되하고,
- [0220] - 하우징에 대해 움직이지 않도록 하우징의 사용자-대면측에 단단히 고정된, 라이저 관;
- [0221] (ii) 라이저 관의 상류에 위치한 중공 실린더로서, 실린더가 라이저 관 상에서 종 방향으로 이동가능하도록 라이저 관의 상류 말단이 실린더 안에 삽입된, 중공 실린더;
- [0222] (iii) 잠금 상태에서 위치 에너지를 저장하고 잠금 해제 상태에서 저장된 에너지를 방출하기 위한 잠금 가능한 수단으로서, 이 수단의 잠금 해지시 펌핑 유닛의 하류 단부 쪽으로 실린더의 추진력 있는 종방향 이동이 달성되도록 실린더의 외측에, 기계적으로 결합되어 배치된, 잠금 가능한 수단을 추가로 포함하는, 전술한 항목들 중 어느 하나에 따른 방법 또는 약학적 제품.
- [0223] 27. 항목 1에 따른 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 흡입 투여 방법을 포함하는 폐 고혈압을 앓고 있는 개체에서 폐 고혈압을 치료하는 방법.
- [0224] 28. 폐 고혈압이 폐 동맥 고혈인, 전술한 항목들 중 어느 하나에 따른 방법 또는 약학적 제품.
- [0225] 29. 폐 동맥 고혈압이 WHO 그룹 I 또는 WHO 그룹 III의 폐 동맥 고혈압인, 항목 28에 따른 방법 또는 약학적 제품.
- [0226] 30. 키트로서,
- [0227] a) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제1 농도로 포함하는 제1 액체 조성물; 및
- [0228] b) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제2 농도로 포함하는 제2 액체 조성물; 및 선택적으로,
- [0229] c) 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 제3 농도로 포함하는 제3 액체 조성물을 포함하고,
- [0230] 상기 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제2 농도가 제1 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제1 농도보다 높고, 제3 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제3 농도가 제2 액체 조성물 내 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체의 제2 농도보다 높은, 키트.
- [0231] 31. 트레프로스티닐 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염 또는 유도체를 포함하는 제1 액체 조성물, 제2 액체

조성물 및 선택적인 제3 액체 조성물이 제1 용기, 제2 용기 및 선택적으로 제3 용기에 각각 제공된, 항목 30에 따른 키트.

32. 제1 연무형 흡입기, 제2 연무형 흡입기 및 선택적으로 제3 연무형 흡입기를 추가로 포함하고, 각각의 연무형 흡입기가 제1, 제2 및 선택적으로 제3 카트리지를 포함하는, 항목 31에 따른 키트.

33. 제1 카트리지를, 제2 카트리지를 및 선택적으로 제3 카트리지를 연속적으로 수용하도록 구성된 단일한 연무형 흡입기를 추가로 포함하는, 항목 31에 따른 키트.

34. 제1 용기, 제2 용기 및 선택적으로 제3 용기의 사용 설명서를 추가로 포함하는, 항목 30-33 중 어느 하나에 따른 키트.

아래 실시예들은 본 발명을 예시하기 위해 제공되는 것일 뿐, 이들 실시예들이 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 이해되어서는 안된다.

실시예

실시예 1:

농도 1.0 mg/ml의 투명한 트레프로스티닐 소듐 수용액 액체를 준비하고, 아래 실시예 5에 추가적으로 기술된 바와 같이 직경 8 μm , 용량 체적 15 μl 및 작동 압력 250 bar의, 분출 채널 2개를 가진 충돌식 연무형 흡입기에 충전하였다. 분사 실험에서 표 1에 요약 개시한 바와 같은 특징을 가진 에어로졸 기둥이 발생하였으며, 표 1에서 "이벤트 지속 시간" [s]은 연무형 흡입기 1회 활성화시 에어로졸 기둥이 발생시키는데 필요한 시간 범위를 의미하고, "Dv 10/50/90" [μm]은 액적 크기 분포에 대한 부피 매개변수를 의미하고, "V<10/<5 μm " [%]은 직경이 10 μm /5 μm 미만인 모든 액적의 부피를 의미하고, "GSD" [μm]는 기하 표준편차를 의미하고, "St_{dev}"는 표준편차를 의미하고, "N"은 실험 횟수를 의미하고, "St_{error}"는 표준오차를 의미하고, "CI"는 신뢰구간을 의미하고, "RSD"는 상대적인 표준편차를 의미한다.

표 1: 트레프로스티닐 1.0 mg/ml 수용액을 충돌식 연무형 흡입기를 사용해 분무하였을 경우에 수득한 액적 크기 분포 결과

표 1

	평균	St _{dev}	N	St _{error}	CI 95%	RSD
이벤트 지속 시간 / s	1.76	0.03	6	0.01	0.03	1.69%
Dv10 / μm	1.33	0.34	6	0.14	0.35	25.20%
Dv50 / μm	5.32	0.37	6	0.15	0.39	6.92%
Dv90 / μm	12.48	2.16	6	0.88	2.27	17.33%
V < 10 μm / %	83.63	4.88	6	1.99	5.12	5.84%
GSD / μm	3.31	0.29	6	0.12	0.31	8.89%
V < 5 μm / %	46.75	3.75	6	1.53	3.94	8.03%

발생된 에어로졸의 해당 액적 크기 분포를 레이저 회절 시스템 (Malvern 사의 Spraytec device)으로 측정하였으며, 도 1에 도시하였다. 그래프에서 알 수 있는 바와 같이, 액적 크기 분포의 최대값은 5 μm 미만이었다. 보다 구체적으로는, 전체 액적들 중 83.6%가 직경이 10 μm 미만이고, 전체 액적들 중 46.8%는 직경이 5 μm 미만이었다.

실시예 2:

본 실시예에서는, 트레프로스티닐 소듐을 포함하는 에어로졸을 발생시키는데 있어 실시예 1 및 5에 기술된 바와 같이 선택한 연무형 흡입기의 장기 성능 적합성을 조사하였다. 이 기구는 연속 6회 작동으로 120회 구동시켰으며, 이벤트 지속 시간 (1회 작동으로 에어로졸 기둥이 발생하는데 필요한 시간)뿐 아니라 입자 (액적) 크기 분포를 각각의 연속 6회 작동시마다 확인하였다. 그 결과는 표 2 및 도 2에 요약 개시하고, 아래에 나타낸다.

표 2: 트레프로스티닐 1.0 mg/ml 수용액을 충돌식 연무형 흡입기와 조합하였을 경우에 수득한 평균 액적 크기 분포 결과

표 2

매개변수	수명 기간내 성능	
	평균 (n=120)	표준편차
이벤트 지속 시간 [s]	1.68	0.08
Dv10 [μm]	2.05	0.08
Dv50 [μm]	5.71	0.19
Dv90 [μm]	14.23	2.14

이러한 장기 실험의 결과로, 이벤트 지속 시간뿐 아니라 입자 크기 분포 역시 120회 작동 후에도 안정적으로 유지되는 것으로, 확인되었다.

실시예 3:

농도 5.0 mg/ml의 맑은 유리형 (free) 트레프로스티닐 수용액 액체를 준비하고, 실시예 1에 언급된 것과 동일한 충돌식 연무형 흡입기에 충전하였다. 분사 실험에서 표 3에 요약 개시한 특징을 가진 에어로졸 기둥이 생성되었다.

표 3: 트레프로스티닐 5.0 mg/ml 수용액을 충돌식 연무형 흡입기와 조합하였을 경우에 수득한 액적 크기 분포 결과

표 3

	평균	St _{dev}	N	St _{error}	CI 95%	RSD
이벤트 지속 시간 / s	1.40	0.01	6	0.00	0.01	0.47%
Dv10 / μm	2.73	0.01	6	0.01	0.02	0.52%
Dv50 / μm	4.75	0.02	6	0.01	0.02	0.38%
Dv90 / μm	7.99	0.03	6	0.01	0.03	0.35%
V < 10 μm / %	97.35	0.07	6	0.03	0.07	0.07%
GSD / μm	3.87	0.28	6	0.12	0.30	7.34%
V < 5 μm / %	54.84	0.34	6	0.14	0.36	0.63%

해당 액적 크기 분포를 레이저 회절 시스템 (Malvern 사의 Spraytec device)으로 측정하였으며, 도 3에 도시하였다. 그래프에서 알 수 있는 바와 같이, 액적 크기 분포의 최대값은 5 μm 미만이었다. 보다 구체적으로는, 전체 액적들 중 97%가 직경이 10 μm 미만이고, 전체 액적들 중 거의 55%는 직경이 5 μm 미만이었다.

실시예 4:

물 50% 및 에탄올 50% (v/v)로 구성된 용액에 용해한 농도 5.0 mg/ml의 맑은 유리형 트레프로스티닐 액체를 준비하고, 실시예 1에 언급된 것과 동일한 충돌식 연무형 흡입기에 충전하였다. 분사 실험에서 아래 표 4에 요약 개시한 특징을 가진 에어로졸 기둥이 생성되었다.

표 4: 트레프로스티닐의 5.0 mg/ml 물/에탄올 (50%/50% v/v) 용액을 충돌식 연무형 흡입기와 조합하였을 경우에 수득한 액적 크기 분포 결과

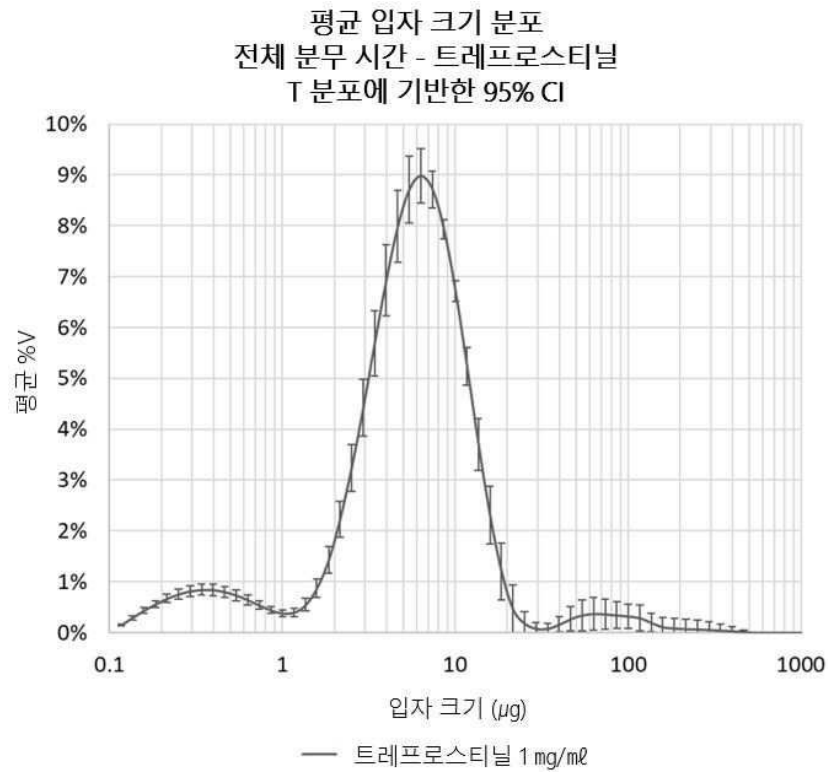
표 4

	평균	St _{dev}	N	St _{error}	CI 95%	RSD
이벤트 지속 시간 / s	2.95	0.06	6	0.03	0.07	2.16%
Dv10 / μm	2.40	0.06	6	0.02	0.06	2.34%
Dv50 / μm	5.88	0.41	6	0.17	0.43	6.95%
Dv90 / μm	22.38	3.45	6	1.41	3.62	15.43%
V < 10 μm / %	74.13	4.00	6	1.63	4.20	5.40%
GSD / μm	3.31	0.16	6	0.07	0.17	4.91%
V < 5 μm / %	41.75	2.90	6	1.18	3.04	6.94%

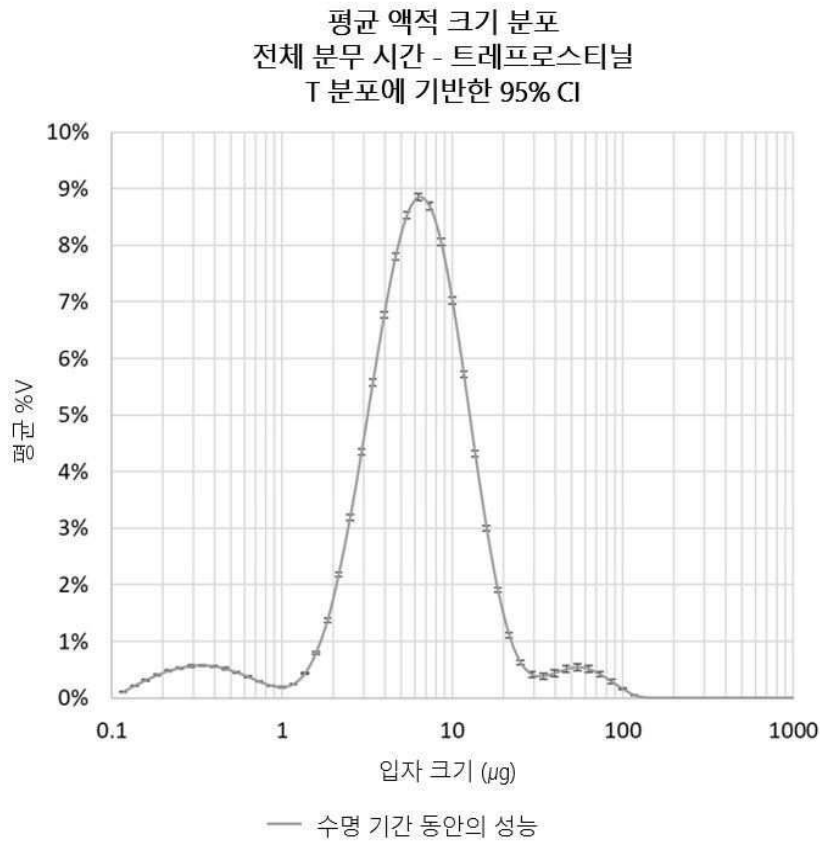
- [0256] 해당 액적 크기 분포를 레이저 회절 시스템 (Malvern 사의 Spraytec device)으로 측정하였으며, 도 4에 도시하였다. 그래프에서 알 수 있는 바와 같이, 전체 액적들 중 74.1%가 직경이 10 μm 미만이었으며, 전체 액적들 중 41.8%는 직경이 5 μm 미만이었다.
- [0257] **실시예 5:**
- [0258] 도 5는 흡입 기구 (20)와 흡입 기구 안에 삽입된 카트리지 또는 용기 (30) 형태의 교체가능한 저장소를 포함하는, 본 발명에 따른 방법, 사용 조성물 및 키트를 구현하는데 적합한 연무형 흡입기 (10)의 횡단면도를 도시한다. 흡입 기구 (20)는, 흡입 기구 (20)로부터 탈착하여 분리됨으로써 하우징 (21)을 열 수 있고 교체가능한 용기 (30)가 삽입될 수 있는 수용 유닛 (23)에 접근 가능하게 하는, 하단부 (22)를 구비한, 하우징 (21)을 가지고 있다. 수용 유닛 (23)은 교체가능한 용기 (30)의 연결 포트 (32)와 해체 가능하고 유체 소통가능하게 연결되도록 구성된 연결 유닛 (24)을 추가로 포함한다.
- [0259] 흡입 기구 (20)는 교체가능한 용기 (30)에 제공된 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 또는 제3 액체 조성물 각각의 에어로졸화를 위해 흡입 기구의 하류 단부에 위치한 노즐 (25)을 추가로 포함한다. 흡입 기구는 하우징 (21) 안에 배열된 펌핑 유닛 (40)을 추가로 포함한다. 펌핑 유닛은 (수용 유닛 (23)의 연결 유닛 (24)을 통해) 용기 (30) 및 노즐 (25)과 유체 소통가능하게 연결되고, 제1 액체 조성물, 제2 액체 조성물 또는 제3 액체 조성물이 각각 용기 (30)에서 노즐 (25)로 하류 방향으로 펌핑되도록 구성된다.
- [0260] 펌핑 유닛 (40)은 교체가능한 용기 (30)와 유체 소통가능하게 연결된 상류 단부 (41); 노즐 (25)과 유체 소통가능하게 연결된 하류 단부 (42)를 가지고 있으며; 펌핑 유닛 (40)은 추가적으로 (i) 상류 단부 (44)를 가진 라이저 관 (43)으로서, 펌핑 유닛 (40) 안에서 피스톤으로서 기능하도록 구성되고, 하우징 (21)에 대해 움직이지 않도록 하우징 (21)의 사용자-대면 (하류) 측에 단단하게 고정된, 라이저 관 (43); 및 (ii) 라이저 관 (43)의 상류에 위치한 중공 실린더 (45)로서, 실린더 (45)가 라이저 관 (44) 상에서 종 방향으로 이동가능하도록 라이저 관 (44)의 상류 단부가 실린더 (45) 안에 삽입된, 중공 실린더 (45)를 포함한다.
- [0261] 또한, 도 5에 도시된 바와 같이, 펌핑 유닛 (40)은 (46) 잠금 상태에서는 위치 에너지를 저장하고 잠금 해지 상태에서는 저장된 에너지를 방출하기 위한 잠금 가능한 수단을 포함하고, 이 수단 (46)은 잠금 해지시 실린더 (45)가 펌핑 유닛 (42)의 하류 단부 쪽으로 추진되는 종방향 이동이 달성되도록 실린더 (45)의 외측에 기계적으로 결합 배치된다.

도면

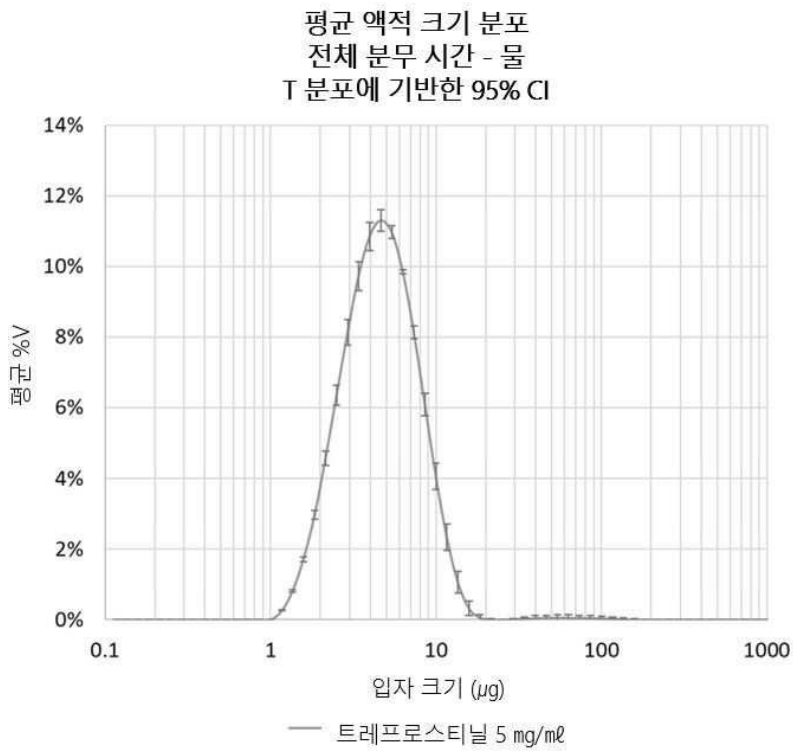
도면1



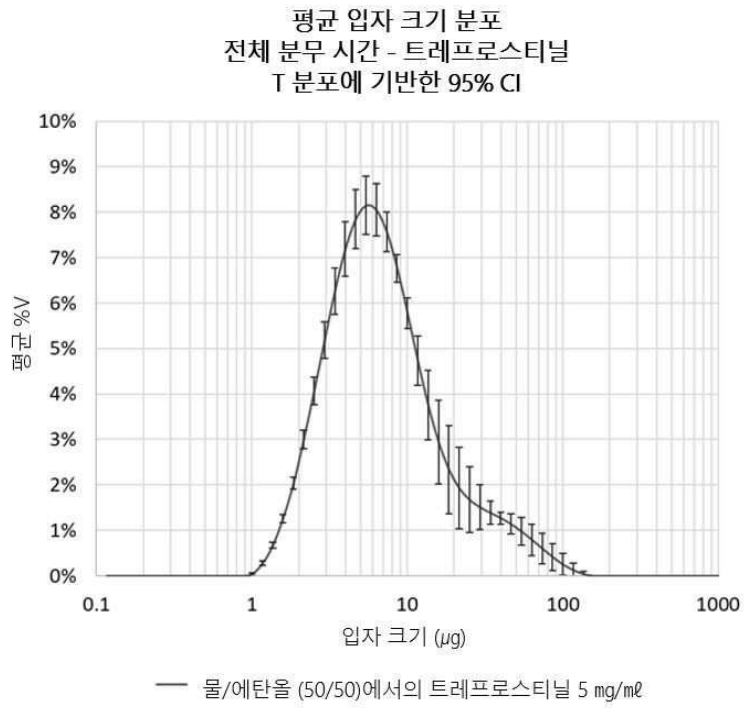
도면2



도면3



도면4



도면5

