



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0152083
(43) 공개일자 2023년11월02일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/48 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) A61K 9/16 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0075 (2013.01)
A61K 31/48 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7032645
(22) 출원일자(국제) 2022년03월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년09월22일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/018306
(87) 국제공개번호 WO 2022/187222
국제공개일자 2022년09월09일
(30) 우선권주장
63/156,111 2021년03월03일 미국(US)

(71) 출원인
플매트릭스 오퍼레이팅 컴퍼니, 인크
미합중국, 메사추세츠 02421, 랙싱턴, 스위트
390, 헤이든 애비뉴 99
(72) 발명자
페리, 제이슨, 엠.
미국 02421 메사추세츠 랙싱턴 헤이든 애비뉴 99
스위트 390
쿠란, 아이단, 케이.
미국 02421 메사추세츠 랙싱턴 헤이든 애비뉴 99
스위트 390
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 42 항

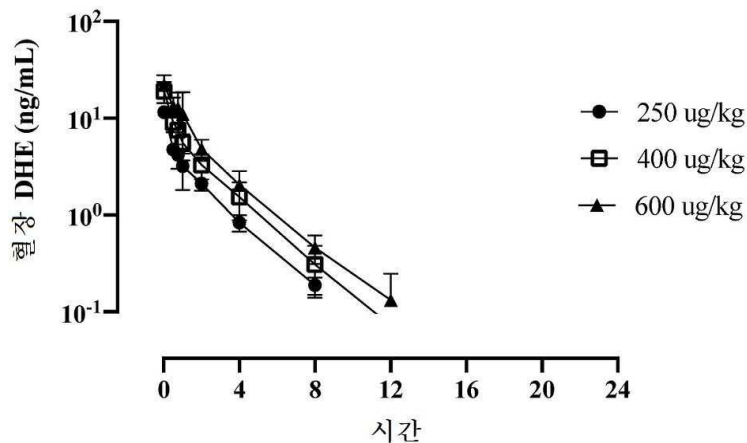
(54) 발명의 명칭 다이하이드로에르고타민 건조 분말 제형 및 사용 방법

(57) 요약

본 개시내용은 1) 다이하이드로에르고타민(DHE), 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체, 2) 1가 금속 양이온 염, 및 3) 하나 이상의 부형제를 포함하는 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 건조 분말 제형에 관한 것이고; 또한 편두통, 두통, 또는 이의 증상의 치료에 건조 분말을 사용하는 방법, 건조 분말을 제조하는 방법, 및 건조 분말을 함유하는 리셉터클 및 장치에 관한 것이다.

대표도 - 도1

제형 I



(52) CPC특허분류

A61K 9/143 (2013.01)

A61K 9/145 (2013.01)

A61K 9/1611 (2013.01)

A61K 9/1617 (2013.01)

A61K 9/1623 (2013.01)

A61P 25/06 (2018.01)

(72) 발명자

곤잘레스 벨슨, 아론, 씨.

미국 02421 메사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 99
스위트 390

헨슨, 데이나, 에프.

미국 02421 메사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 99
스위트 390

베르손, 힐러리, 티.

미국 02421 메사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 99
스위트 390

스톨츠, 에릭, 씨.

미국 02421 메사추세츠 렉싱턴 헤이든 애비뉴 99
스위트 390

명세서

청구범위

청구항 1

건조 분말로서, 다이하이드로에르고타민(DHE), 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체; 1가 금속 양이온 염; 및 하나 이상의 부형제를 포함하는 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는, 건조 분말.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체는 상기 건조 입자의 약 1 중량% 내지 약 30 중량%(예를 들어, 약 1 중량% 내지 약 20 중량%, 예를 들어 약 1 중량% 내지 약 15 중량%)의 양으로 존재하는, 건조 분말.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 건조 분말은 제1 부형제 및 제2 부형제를 포함하고, 상기 DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체는 약 1 중량% 내지 약 30 중량%(예를 들어, 약 1 중량% 내지 약 15 중량%, 예를 들어 약 3 중량% 또는 10 중량%)의 양으로 존재하고; 상기 1가 금속 양이온 염은 약 2 중량% 내지 약 25 중량%(예를 들어, 약 6 중량% 내지 약 12 중량%, 예를 들어 약 9.0 중량% 또는 9.7 중량%)의 양으로 존재하고; 상기 제1 부형제는 약 35 중량% 내지 약 75 중량%(예를 들어, 약 55 중량% 내지 약 75 중량%, 예를 들어 약 63.0 중량% 또는 67.9 중량%)의 양으로 존재하고; 상기 제2 부형제는 약 12 중량% 내지 약 25 중량%(예를 들어, 약 16 중량% 내지 약 22 중량%, 예를 들어 약 18.0 중량% 또는 19.4 중량%)의 양으로 존재하되, 모든 백분율은 건조 기준의 중량 백분율이고 상기 호흡 가능한 건조 입자의 모든 성분은 합계가 100%에 이르는, 건조 분말.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체는 DHE 메실레이트를 포함하는, 건조 분말.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 1가 금속 양이온 염은 나트륨염, 칼륨염, 또는 리튬염(예를 들어, 염화나트륨 또는 황산나트륨)을 포함하는, 건조 분말.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 하나 이상의 부형제는 당, 당 알코올, 올리고당, 아미노산, 또는 이들의 조합(예를 들어, 만니톨, 류신, 또는 이들의 조합)을 포함하는, 건조 분말.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호흡 가능한 건조 입자는 DHE 메실레이트, 염화나트륨, 류신(예를 들어, L-류신) 및 만니톨을 포함하되, 상기 DHE 메실레이트는 약 1 중량% 내지 약 30 중량%(예를 들어, 약 1 중량% 내지 약 20 중량%)의 양으로 존재하고; 상기 염화나트륨은 약 2 중량% 내지 약 25 중량%(예를 들어, 약 5 중량% 내지 약 15 중량%)의 양으로 존재하고; 상기 만니톨은 약 35 중량% 내지 약 75 중량%(예를 들어, 약 45 중량% 내지 약 75 중량%)의 양으로 존재하고; 상기 류신은 약 5 중량% 내지 약 35 중량%(예를 들어, 약 10 중량% 내지 약 30 중량%)의 양으로 존재하되; 모든 백분율은 건조 기준의 중량 백분율이고 상기 호흡 가능한 건조 입자의 모든 성분은 합계가 100%에 이르는, 건조 분말.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호흡 가능한 건조 입자는 DHE 메실레이트, 염화나트륨, 류신(예를 들어, L-류신) 및 만니톨을 포함하되, 상기 DHE 메실레이트는 약 1 중량% 내지 약 15 중량%(예를 들어, 3 중량% 또는 약 10 중량%)의 양으로 존재하고; 상기 염화나트륨은 약 4 중량% 내지 약 14 중량%(예를 들어, 약

9.0 중량% 또는 9.7 중량%)의 양으로 존재하고; 상기 만니톨은 약 55 중량% 내지 약 75 중량%(예를 들어, 약 63.0 중량% 또는 67.9 중량%)의 양으로 존재하고; 상기 류신은 약 12 중량% 내지 약 25 중량%(예를 들어, 약 18 중량% 또는 19.4 중량%)의 양으로 존재하되; 모든 백분율은 건조 기준의 중량 백분율이고 상기 호흡 가능한 건조 입자의 모든 성분은 합계가 100%에 이르는, 건조 분말.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체는 비정질인, 건조 분말.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체는 결정질인, 건조 분말.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량의 상기 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 1000 pg/ml 내지 13,000 pg/ml, 예를 들어 약 2000 pg/ml 내지 약 12,000 pg/ml, 약 2000 pg/ml 내지 약 8,000 pg/ml, 약 2000 pg/ml 내지 약 6000 pg/ml, 약 3,000 pg/ml 내지 약 4,000 pg/ml, 약 6,000 pg/ml 내지 약 7,000 pg/ml, 또는 약 10,000 pg/ml 내지 약 11,000 pg/ml의 DHE의 최고 혈장 농도(C_{max})를 초래하는, 건조 분말.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량의 상기 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 3000 pg/ml 내지 약 5000 pg/ml의 DHE의 C_{max} 를 초래하는, 건조 분말.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량의 상기 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 20분 미만(예를 들어, 약 15분, 약 12분, 약 10분, 약 8분, 약 6분, 약 5분, 약 4분, 약 3분, 약 2분, 약 1분 이하)의 DHE의 최고 혈장 농도까지의 시간(T_{max})을 초래하는, 건조 분말.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량의 상기 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 6시간 내지 약 14시간(예를 들어, 약 8시간 내지 약 12시간)의 DHE의 제거 반감기($t_{1/2}$)를 초래하는, 건조 분말.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량의 상기 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 2000 pg*h/ml 내지 약 20,000 pg*h/ml, 예를 들어 약 4000 pg*h/ml 내지 약 16,000 pg*h/ml, 약 5000 pg*h/ml 내지 약 10,000 pg*h/ml, 약 7000 pg*h/ml 내지 약 9000 pg*h/ml, 약 3000 pg*h/ml 내지 약 4000 pg*h/ml, 약 6000 pg*h/ml 내지 약 7000 pg*h/ml, 또는 약 9000 pg*h/ml 내지 약 10,000 pg*h/ml의 AUC_{0-inf} 를 초래하는, 건조 분말.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 유효량의 상기 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 4500 pg*h/ml 내지 약 9500 pg*h/ml의 AUC_{0-48h} 를 초래하는, 건조 분말.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 분말은 DHE 메실레이트, 염화나트륨, 류신(예를 들어, L-류신) 및 만니톨을 포함하는 호흡 가능한 건조 입자로 이루어지는, 건조 분말.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호흡 가능한 건조 입자는 DHE 메실레이트, 염화나트륨, 류신(예를 들어, L-류신) 및 만니톨로 이루어지는, 건조 분말.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호흡 가능한 건조 입자는 약 10 마이크로미터 이하(예를 들어, 약 5 마이크로미터 이하)의 부피 중앙 기하 직경(VMGD)을 갖는, 건조 분말.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호흡 가능한 건조 입자는 레이저 회절(RODOS/HELOS 시스템)로 측정시, 약 1.5 미만의 분산성 비율(dispersibility ratio)(1 bar/4 bar)을 갖는, 건조 분말.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호흡 가능한 건조 분말은 (i) 5.6 마이크로미터 미만의 미세 입자 분획(FPF)이 적어도 45%이거나; (ii) 3.4 마이크로미터 미만의 FPF가 적어도 30%이거나 5.0 마이크로미터 미만의 FPF가 적어도 45%인, 건조 분말.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 분말은 약 1 마이크로미터 내지 약 5 마이크로미터의 공기역학 질량 중앙 직경(MMAD)을 갖는, 건조 분말.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호흡 가능한 건조 입자는 약 0.1 g/cc 내지 1.0 g/cc의 탭 밀도를 갖는, 건조 분말.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 호흡 가능한 건조 입자는 약 0.2 g/cc 내지 1.0 g/cc의 탭 밀도를 갖는, 건조 분말.

청구항 25

편두통 또는 이의 증상을 치료하는 방법으로서, 치료를 필요로 하는 대상체에게 유효량의 제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 건조 분말을 흡입을 통해 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 건조 분말은 경구 흡입을 통해 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 27

제25항 또는 제26항에 있어서, 상기 DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체에 의해 유발되는 부작용(예를 들어, 구토)의 발생률 또는 중증도는 유효량의 DHE를 정맥내 투여한 후 부작용의 발생률 또는 중증도에 비해 감소되는, 방법.

청구항 28

제25항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 분말은 편두통 동안 임의의 시점에(예를 들어, 편두통의 전구증상, 조짐, 두통, 또는 후구증상 단계 동안) 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 29

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 편두통의 치료는 하나 이상의 편두통 증상(예를 들어, 통증, 구역질, 소리공포증, 또는 광선공포증)의 완화를 포함하는, 방법.

청구항 30

제25항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 편두통 또는 이의 증상의 완화는 건조 분말을 투여한 후 30분 이하 이내에 달성되는, 방법.

청구항 31

제25항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 분말을 투여한 후 대상체에서의 DHE의 C_{max} 는 약 1000 pg/ml 내지 13,000 pg/ml, 예를 들어 약 2000 pg/ml 내지 약 12,000 pg/ml, 약 2000 pg/ml 내지 약 8,000 pg/ml, 약 2000 pg/ml 내지 약 6000 pg/ml, 약 3,000 pg/ml 내지 약 4,000 pg/ml, 약 6,000 pg/ml 내지 약 7,000 pg/ml, 또는 약 10,000 pg/ml 내지 약 11,000 pg/ml인, 방법.

청구항 32

제25항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 분말을 투여한 후 상기 대상체에서의 DHE의 C_{max} 는 약 3000 pg/ml 내지 약 5000 pg/ml인, 방법.

청구항 33

제25항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 분말을 투여한 후 상기 대상체에서의 DHE의 T_{max} 는 약 20분 미만(예를 들어, 약 15분, 약 12분, 약 10분, 약 8분, 약 6분, 약 5분, 약 4분, 약 3분, 약 2분, 약 1분 이하)인, 방법.

청구항 34

제25항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 분말을 투여한 후 상기 대상체에서의 DHE의 제거 반감기($t_{1/2}$)는 약 6시간 내지 약 14시간(예를 들어, 약 8시간 내지 약 12시간)인, 방법.

청구항 35

제25항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 분말을 상기 대상체에게 투여하면 약 2000 pg*h/ml 내지 약 20,000 pg*h/ml, 예를 들어 약 4000 pg*h/ml 내지 약 16,000 pg*h/ml, 약 5000 pg*h/ml 내지 약 10,000 pg*h/ml, 약 7000 pg*h/ml 내지 약 9000 pg*h/ml, 약 3000 pg*h/ml 내지 약 4000 pg*h/ml, 약 6000 pg*h/ml 내지 약 7000 pg*h/ml, 또는 약 9000 pg*h/ml 내지 약 10,000 pg*h/ml의 AUC_{0-inf} 를 초래하는, 방법.

청구항 36

제25항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 건조 분말을 상기 대상체에게 투여하면 약 4500 pg*h/ml 내지 약 9500 pg*h/ml의 AUC_{0-48h} 를 초래하는, 방법.

청구항 37

제25항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.5mg 내지 약 2.0mg(예를 들어, 약 0.7mg 내지 약 1.5mg, 예를 들어 약 1.0mg)의 DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체(예를 들어, DHE 메실레이트)의 총 용량이 상기 대상체에게 투여되는, 방법.

청구항 38

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 건조 분말을 포함하는 리셉터클.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 리셉터클은 약 20mg 이하의 상기 건조 분말(예를 들어, 약 1mg 내지 약 20mg, 약 1mg 내지 약 10mg, 약 2mg 내지 약 8mg, 또는 약 4mg 내지 약 6mg의 상기 건조 분말)을 함유하는, 리셉터클.

청구항 40

제38항 또는 제39항에 있어서, 상기 리셉터클은 약 100 μ g 내지 약 2000 μ g(예를 들어, 약 100 μ g 내지 약 1500 μ g,

약 100 μ g 내지 약 1000 μ g, 약 500 μ g 내지 약 2000 μ g, 또는 약 500 μ g 내지 약 1500 μ g, 예를 들어 약 150 μ g, 약 500 μ g, 약 1000 μ g, 또는 약 1500 μ g)의 DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체(예를 들어, DHE 메실레이트)의 공칭 용량을 함유하는, 리셉터클.

청구항 41

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 건조 분말을 함유하는 건조 분말 흡입기(DPI).

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 DPI는 수동 DPI(예를 들어, 수동 캡슐-기반 DPI, 수동 블리스터-기반 DPI, 또는 수동 저장소-기반 DPI)인, DPI.

발명의 설명

기술 분야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2021년 3월 3일자로 출원된 미국 가출원 제63/156,111호의 이익을 주장하며, 이는 본 명세서에 전문이 참조에 의해 인용된다.

배경 기술

[0003] 다이하이드로에르고타민(DHE)는 안전하고 효과적인 편두통 치료제인 맥각 알칼로이드이다. (Silberstein, S., *Headache* (2020) 60(1):40-57). 그럼에도 불구하고, DHE는 어느 정도 경구, 설하 및 비강내 생체 이용률이 좋지 않기 때문에 널리 사용되지 않는다. (Saper, J. *Headache* (2006) 46 Suppl 4:S212-20). 결과적으로 DHE는 임상 환경에서 주사로 투여되는 경우가 가장 많기 때문에, 환자가 약물을 자가-투여하는 것이 불가능하다. DHE의 비강-스프레이 제형이 이용 가능하지만(예를 들어, MIGRANAL[®] 및 TRUDHESA[™]), 이들은 개시 시간이 느리고, 생체 이용률이 낮으며, 다양한 환자에서 다양하거나 예측할 수 없는 영향을 미치거나, 불쾌한 맛, 통증, 기침, 비염, 또는 인두염을 유발하는 것과 같은 많은 단점을 가지며, 이들 각각으로 인해 일부 환자는 제형 사용을 중단할 수 있다. (Silberstein, 상기함; TRUDHESA[™] [패키지 삽입물]. 미국 워싱턴주 시애틀 소재: Impel NeuroPharma Inc.).

[0004] 경구 흡입용 추진제에 현탁된 결정질 DHE의 제형이 이전에 개발되었지만(MAP0004), FDA는 제조, 함량 균일성 및 장치 작동 문제에 대한 표준을 인용하여 해당 제품을 승인하지 않았다(Silberstein, S., 상기함). 추진제-기반 DHE 제형의 또 다른 단점은 현탁액을 혼합하기 위해 흔든 다음, 힘을 사용하여 작동되어야 하는 가압식 흡입기를 통해 투여하는 것이 필요하다는 것이며, 각각은 편두통을 앓고 있는 동안 환자가 수행하기 어려울 수 있는 움직임을 필요로 한다. 또한, 가압식 흡입기는 전형적으로 사용자가 완전한 용량을 투여받기 위해 흡입기의 작동과 함께 호흡 동작을 조정하는 것을 필요로 하며(예를 들어, 환자는 장치를 작동하고 동시에 흡입하여야 함), 이는 편두통을 앓고 있는 환자, 및 흡입 장치의 사용을 경험하지 않은 흡입기-미경험 환자의 경우 특히 어려울 수 있다. 추가적으로, 가압식 흡입기는 종종 일관성이 없는 투약 및 비효율적인 약물 전달을 야기한다.

[0005] 주사 가능한 DHE 제형(예를 들어, D.H.E. 45[®])은 신속하고 효과적인 편두통 치료를 제공하지만, 이는 전형적으로 임상 환경에서만 이용 가능하다. 치료를 받기 위해 편두통이 발생한 동안 병원을 방문해야 하는 필요성은 약물 접근에 있어 중요한 장벽이다. 더욱이, 환자는 전형적으로 DHE의 정맥내 투여 후 부작용, 예컨대, 구토, 구역질, 및 흉부 압박감의 높은 발생률을 경험한다. 다른 부작용은 심혈관계 영향(예를 들어, 혈압 불안정, 동맥 수축, 고혈압, 또는 심장 판막질환), 감각이상, 불안, 호흡곤란, 두통, 위마비증, 설사, 피부 발진, 졸음, 현기증, 홍조, 발한 증가, 후복막 섬유증, 및 흉막 섬유증을 포함할 수 있다(Silberstein, S., 상기함; Saper, J., 상기함; D.H.E. 45[®][패키지 삽입물]. 미국 캘리포니아주 알리소 비에호 소재: Valeant Pharmaceuticals). 결과적으로, 편두통을 앓고 있는 환자는 일반적으로 DHE를 투여받는 것을 꺼리거나 투여받을 수 없다.

[0006] 이에, 부작용을 최소화하면서 신속하고 효과적인 편두통 완화를 제공하기 위하여, 비침습적 방식으로 자가-투여될 수 있는 DHE의 개선된 제형에 대한 충족되지 않은 요구가 존재한다.

발명의 내용

- [0007] 본 발명은 다이하이드로에르고타민(DHE), 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체; 1가 금속 양이온 염; 및 하나 이상의 부형제를 포함하는, 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 건조 분말 제형에 관한 것이다. 일 양태에서, DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체는 건조 입자의 약 1 중량% 내지 약 30 중량%의 양으로 존재한다. 더 특정한 양태에서, DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체는 건조 입자의 약 1 중량% 내지 약 20 중량%의 양으로 존재한다. 훨씬 더 특정한 양태에서, DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체는 건조 입자의 약 1 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 존재한다. 또 다른 특정한 양태에서, DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체는 건조 입자의 약 1 중량% 내지 약 10 중량%의 양으로 존재한다. 일부 양태에서, DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체는 DHE 메실레이트이다.
- [0008] 일부 양태에서, 건조 분말은 제1 부형제 및 제2 부형제를 포함하고, DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체는 약 1 중량% 내지 약 30 중량%의 양으로 존재하고; 1가 금속 양이온 염은 약 2 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재하고; 제1 부형제는 약 35 중량% 내지 약 75 중량%의 양으로 존재하고; 제2 부형제는 약 12 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재하며, 여기서 모든 백분율은 건조 기준의 중량 백분율이고 호흡 가능한 건조 입자의 모든 성분은 합계가 100%에 이른다. 또 다른 양태에서, 건조 분말은 제1 부형제 및 제2 부형제를 포함하고, DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체는 약 1 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재하고; 1가 금속 양이온 염은 약 4 중량% 내지 약 14 중량%의 양으로 존재하고; 제1 부형제는 약 55 중량% 내지 약 75 중량%의 양으로 존재하고; 제2 부형제는 약 12 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재하며, 여기서 모든 백분율은 건조 기준의 중량 백분율이고 호흡 가능한 건조 입자의 모든 성분은 합계가 100%에 이른다. 더 특정한 양태에서, 건조 분말은 제1 부형제 및 제2 부형제를 포함하고, DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체는 약 10 중량%의 양으로 존재하고; 1가 금속 양이온 염은 약 9 중량%의 양으로 존재하고; 제1 부형제는 약 63 중량%의 양으로 존재하고; 제2 부형제는 약 18 중량%의 양으로 존재하며, 여기서 모든 백분율은 건조 기준의 중량 백분율이고 호흡 가능한 건조 입자의 모든 성분은 합계가 100%에 이른다. 또 다른 특정한 양태에서, 건조 분말은 제1 부형제 및 제2 부형제를 포함하고, DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체는 약 3 중량%의 양으로 존재하고; 1가 금속 양이온 염은 약 9.7 중량%의 양으로 존재하고; 제1 부형제는 약 67.9 중량%의 양으로 존재하고; 제2 부형제는 약 19.4 중량%의 양으로 존재하며, 여기서 모든 백분율은 건조 기준의 중량 백분율이고 호흡 가능한 건조 입자의 모든 성분은 합계가 100%에 이른다.
- [0009] 일부 실시형태에서, 1가 금속 양이온 염은 나트륨염, 칼륨염, 또는 리튬염을 포함한다. 일부 실시형태에서, 1가 금속 양이온 염은 나트륨염을 포함한다. 일부 실시형태에서, 1가 금속 양이온 염은 염화나트륨을 포함한다. 일부 실시형태에서, 1가 금속 양이온 염은 황산나트륨을 포함한다.
- [0010] 하나 이상의 부형제는 당, 당 알코올, 올리고당, 아미노산, 또는 이들의 조합일 수 있다. 일부 실시형태에서, 부형제는 당 알코올 또는 아미노산이다. 일부 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 2가지 부형제의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 만니톨 및 류신의 조합을 포함한다.
- [0011] 또 다른 양태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 DHE 메실레이트, 염화나트륨, 류신(예를 들어, L-류신) 및 만니톨을 포함하며, 여기서 DHE 메실레이트는 약 1 중량% 내지 약 30 중량%의 양으로 존재하고; 염화나트륨은 약 2 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재하고; 만니톨은 약 35 중량% 내지 약 75 중량%의 양으로 존재하고; 류신은 약 5 중량% 내지 약 35 중량%의 양으로 존재하며; 모든 백분율은 건조 기준의 중량 백분율이고 호흡 가능한 건조 입자의 모든 성분은 합계가 100%에 이른다. 특정한 양태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 DHE 메실레이트, 염화나트륨, 류신(예를 들어, L-류신) 및 만니톨을 포함하며, 여기서 DHE 메실레이트는 약 1 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 존재하고; 염화나트륨은 약 4 중량% 내지 약 14 중량%의 양으로 존재하고; 만니톨은 약 55 중량% 내지 약 75 중량%의 양으로 존재하고; 류신은 약 12 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재하며; 모든 백분율은 건조 기준의 중량 백분율이고 호흡 가능한 건조 입자의 모든 성분은 합계가 100%에 이른다. 더 특정한 양태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 DHE 메실레이트, 염화나트륨, 류신(예를 들어, L-류신) 및 만니톨을 포함하며, 여기서 DHE 메실레이트는 약 10 중량%의 양으로 존재하고; 염화나트륨은 약 9 중량%의 양으로 존재하고; 만니톨은 약 63 중량%의 양으로 존재하고; 류신은 약 18 중량%의 양으로 존재하며; 모든 백분율은 건조 기준의 중량 백분율이고 호흡 가능한 건조 입자의 모든 성분은 합계가 100%에 이른다. 또 다른 특정한 양태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 DHE 메실레이트, 염화나트륨, 류신(예를 들어, L-류신) 및 만니톨을 포함하며, 여기서 DHE 메실레이트는 약 3 중량%의 양으로 존재하고; 염화나트륨은 약 9.7 중량%의 양으로 존재하고; 만니톨은 약 67.9 중량%의 양으로 존재하고; 류신은 약 19.4 중량%의 양으로 존재하며; 모든 백분율은 건조 기준의 중량 백분율이고 호흡 가능한 건조 입자의 모든 성분은 합계가 100%에 이른다. 일부 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 분말은 표 1의 건조 분말 제형을 포함한다.

- [0012] DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체(예를 들어, DHE 메실레이트)는 임의의 원하는 형태, 예컨대, 비정질, 결정질, 또는 비정질 및 결정질의 혼합물일 수 있다. 일부 실시형태에서, DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체(예를 들어, DHE 메실레이트)는 비정질이다. 일부 실시형태에서, DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체(예를 들어, DHE 메실레이트)는 결정질이다.
- [0013] 유효량의 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 1000 pg/ml 내지 약 14,000 pg/ml, 예를 들어 약 2000 pg/ml 내지 약 4,000 pg/ml, 약 4000 pg/ml 내지 약 6,000 pg/ml, 약 6000 pg/ml 내지 약 8,000 pg/ml, 약 8000 pg/ml 내지 약 10,000 pg/ml, 약 10,000 pg/ml 내지 약 12,000 pg/ml, 또는 약 12,000 pg/ml 내지 약 14,000 pg/ml의 DHE의 최고 혈장 농도(C_{max})를 초래할 수 있다.
- [0014] 일부 양태에서, 유효량의 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 2000 pg/ml 내지 약 6000 pg/ml의 DHE의 최고 혈장 농도(C_{max})를 초래한다. 더 특정한 양태에서, 유효량의 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 3000 pg/ml 내지 약 5000 pg/ml의 DHE의 C_{max} 를 초래한다. 일부 실시형태에서, 유효량의 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 20분 미만(예를 들어, 약 15분, 약 12분, 약 10분, 약 8분, 약 6분, 약 5분, 약 4분, 약 3분, 약 2분, 약 1분 이하)의 DHE의 최고 혈장 농도까지의 시간(T_{max})을 초래한다. 일부 실시형태에서, 유효량의 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 6시간 내지 약 14시간(예를 들어, 약 8시간 내지 약 12시간)의 DHE의 제거 반감기($t_{1/2}$)를 초래한다. 일부 양태에서, 유효량의 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 5000 pg*h/ml 내지 약 10,000 pg*h/ml의 AUC_{0-inf} 를 초래한다. 더 특정한 양태에서, 유효량의 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 7000 pg*h/ml 내지 약 9000 pg*h/ml의 AUC_{0-inf} 를 초래한다. 일부 실시형태에서, 유효량의 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 4500 pg*h/ml 내지 약 9500 pg*h/ml의 AUC_{0-48h} 를 초래한다.
- [0015] 본 명세서에 개시된 건조 분말은 일정 기간에 걸쳐 대상체에게 반복적으로(예를 들어, 매일) 투여될 수 있으며 1.5 미만, 예를 들어 1.4 미만, 1.3 미만, 1.2 미만, 1.1 미만, 1.0 미만, 0.9 미만, 또는 0.8 미만의 DHE 축적률을 달성한다. 이 때문에 구속되길 원치 않지만, 1.5 이하의 축적률은 DHE 축적이 없음을 나타낸다. 축적률은 투약 기간 동안 특정 시점에 기록된 AUC 대 투약 기간의 초기에 기록된 AUC의 비율을 기준으로 계산될 수 있다. 예를 들어, 14일의 일일 투약 기간에 걸친 DHE에 대한 축적률은 다음과 같이 계산될 수 있다: (제14일 AUC_{0-inf} /제1일 AUC_{0-inf}) = 축적률.
- [0016] 건조 분말은 DHE 메실레이트, 염화나트륨, 류신(예를 들어, L-류신) 및 만니톨을 포함하는 호흡 가능한 건조 입자로 이루어질 수 있다. 일부 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 DHE 메실레이트, 염화나트륨, 류신(예를 들어, L-류신) 및 만니톨로 이루어진다.
- [0017] 일부 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 10 마이크론 이하(예를 들어, 약 5 마이크론 이하)의 부피 중앙 기하 직경(VMGD)을 갖는다. 더 특정한 양태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 5 마이크론 이하의 VMGD를 갖는다. 일부 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 레이저 회절(RODOS/HELOS 시스템)로 측정시, 약 1.5 미만의 분산성 비율(dispersibility ratio)(1 bar/4 bar)을 갖는다. 일부 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 분말은 (i) 5.6 마이크론 미만의 미세 입자 분획(FPF)이 적어도 45%이거나; (ii) 3.4 마이크론 미만의 FPF가 적어도 30%이거나 5.0 마이크론 미만의 FPF가 적어도 45%이다. 일부 실시형태에서, 건조 분말은 약 1 마이크론 내지 약 5 마이크론의 공기역학 질량 중앙 직경(MMAD)을 갖는다. 일부 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 0.1 g/cc 내지 1.0 g/cc의 탭 밀도를 갖는다. 일부 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 0.2 g/cc 내지 1.0 g/cc의 탭 밀도를 갖는다.
- [0018] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 건조 분말을 흡입에 의해 이를 필요로 하는 대상체에게 투여함으로써 편두통 또는 이의 증상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 더 바람직한 양태에서, 건조 분말은 경구 흡입을 통해 대상체에게 투여된다. 건조 분말은 편두통 동안 임의의 시점에(예를 들어, 편두통의 전구증상, 조짐, 두통, 또는 후구증상 단계 동안) 대상체에게 투여될 수 있다. 본 개시내용은 또한 편두통 또는 이의 증상을 치료하기 위한 본 명세서에 기재된 바와 같은 건조 분말의 용도, 및 편두통 또는 이의 증상을 치료하기 위한 약제의 제조에 사용하기 위한 본 명세서에 기재된 바와 같은 건조 분말에 관한 것이다.
- [0019] 일부 실시형태에서, DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체를 함유하는 유효량의 건조 분말을 투여함으로써 유발되는 부작용(예를 들어, 구토)의 발생률 또는 중증도는 유효량의 DHE를 정맥내 투여한 후 부작용의 발생률 또

는 중증도에 비해 감소된다.

[0020] 일부 양태에서, 편두통의 치료는 하나 이상의 편두통 증상(예를 들어, 통증, 구역질, 소리공포증, 또는 광선공포증)의 완화를 제공한다. 편두통 또는 이의 증상의 완화는 건조 분말을 투여한 후 30분 이하 이내에 달성될 수 있다.

[0021] 건조 분말을 투여한 후 대상체에서의 DHE의 C_{max} 는 약 1000 pg/ml 내지 약 14,000 pg/ml, 예를 들어 약 2000 pg/ml 내지 약 4,000 pg/ml, 약 4000 pg/ml 내지 약 6,000 pg/ml, 약 6000 pg/ml 내지 약 8,000 pg/ml, 약 8000 pg/ml 내지 약 10,000 pg/ml, 약 10,000 pg/ml 내지 약 12,000 pg/ml, 또는 약 12,000 pg/ml 내지 약 14,000 pg/ml일 수 있다.

[0022] 일부 실시형태에서, 건조 분말을 투여한 후 대상체에서의 DHE의 C_{max} 는 약 2000 pg/ml 내지 약 6000 pg/ml이다. 더 특정한 양태에서, 건조 분말을 투여한 후 대상체에서의 DHE의 C_{max} 는 약 3000 pg/ml 내지 약 5000 pg/ml이다. 일부 실시형태에서, 건조 분말을 투여한 후 대상체에서 DHE의 T_{max} 는 약 20분 미만(예를 들어, 약 15분, 약 12분, 약 10분, 약 8분, 약 6분, 약 5분, 약 4분, 약 3분, 약 2분, 약 1분 이하)이다. 일부 실시형태에서, 건조 분말을 투여한 후 대상체에서 DHE의 $t_{1/2}$ 은 약 6시간 내지 약 14시간(예를 들어, 약 8시간 내지 약 12시간)이다. 일부 실시형태에서, 건조 분말을 대상체에게 투여하면 약 5000 pg*h/ml 내지 약 10,000 pg*h/ml의 AUC_{0-inf} 를 초래한다. 더 특정한 양태에서, 건조 분말을 대상체에게 투여하면 약 7000 pg*h/ml 내지 약 9000 pg*h/ml의 AUC_{0-inf} 를 초래한다. 일부 실시형태에서, 건조 분말을 대상체에게 투여하면 약 4500 pg*h/ml 내지 약 9500 pg*h/ml의 AUC_{0-48h} 를 초래한다.

[0023] 일부 실시형태에서, 약 0.5mg 내지 약 2.0mg의 DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체(예를 들어, DHE 메실레이트)의 총 용량이 대상체에게 투여된다. 일 특정 양태에서, 약 0.7mg 내지 약 1.5mg의 DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체(예를 들어, DHE 메실레이트)의 총 용량이 대상체에게 투여된다. 더 특정한 양태에서, 약 1.0 mg의 DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체(예를 들어, DHE 메실레이트)의 총 용량이 대상체에게 투여된다.

[0024] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 건조 분말을 포함하는 리셉터클(receptacle)에 관한 것이다. 리셉터클은 약 20mg 이하의 건조 분말, 예를 들어 약 10mg 이하, 또는 약 5mg 이하, 예를 들어 약 1mg 내지 약 20mg, 약 1mg 내지 약 10mg, 약 1mg 내지 약 5mg, 약 5mg 내지 약 10mg, 약 10mg 내지 약 20mg, 약 10mg 내지 약 15mg, 약 15mg 내지 약 20mg, 예를 들어 약 1mg, 약 2mg, 약 3mg, 약 4mg, 약 5mg, 약 6mg, 약 7mg, 약 8mg, 약 9mg, 약 10mg, 약 11mg, 약 12mg, 약 13mg, 약 14mg, 약 15mg, 약 16mg, 약 17mg, 약 18mg, 약 19mg, 또는 약 20mg의 건조 분말을 함유할 수 있다. 더 특정한 양태에서, 리셉터클은 약 4mg 내지 약 6mg의 건조 분말을 함유한다.

[0025] 리셉터클은 약 100 μ g 내지 약 2000 μ g의 DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체(예를 들어, DHE 메실레이트), 예를 들어 약 100 μ g 내지 약 1500 μ g, 약 100 μ g 내지 약 1000 μ g, 약 500 μ g 내지 약 2000 μ g, 약 500 μ g 내지 약 1500 μ g, e.g., 약 100 μ g, 약 150 μ g, 약 200 μ g, 약 250 μ g, 약 500 μ g, 약 750 μ g, 약 1000 μ g, 약 1250 μ g, 약 1500 μ g, 약 1750 μ g, 또는 약 2000 μ g의 DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체의 공칭 용량을 함유할 수 있다. 더 특정한 양태에서, 리셉터클은 약 150 μ g 또는 약 500 μ g의 DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체(예를 들어, DHE 메실레이트)의 공칭 용량을 함유한다.

[0026] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 건조 분말을 함유하는 건조 분말 흡입기(DPI)에 관한 것이다. 일부 실시형태에서, DPI는 수동 DPI이다. 일부 실시형태에서, DPI는 캡슐-기반 DPI(예를 들어, 수동 캡슐-기반 DPI)이다. 일부 실시형태에서, DPI는 블리스터-기반 DPI(예를 들어, 수동 블리스터-기반 DPI)이다. 일부 실시형태에서, DPI는 저장소-기반 DPI(예를 들어, 수동 저장소-기반 DPI)이다.

도면의 간단한 설명

[0027] 도 1은 개 모델에서 3가지 예시적인 용량 수준으로 제형 I의 흡입을 통한 투여 후 시간(h) 경과에 따른 다이하이드로에르고타민(DHE)의 평균 혈장 농도(ng/ml)를 도시하는 그래프이다.

도 2는 개 모델에서 3가지 예시적인 용량 수준으로 제형 II의 흡입을 통한 투여 후 시간(h) 경과에 따른 다이하이드로에르고타민(DHE)의 평균 혈장 농도(ng/ml)를 도시하는 그래프이다.

도 3은 개 모델에서 3가지 예시적인 용량 수준으로 제형 III의 흡입을 통한 투여 후 시간(h) 경과에 따른 다이

하이드로에르고타민(DHE)의 평균 혈장 농도(ng/ml)를 도시하는 그래프이다.

도 4는 개 모델에서 3가지 예시적인 용량 수준으로 제형 IV의 흡입을 통한 투여 후 시간(h) 경과에 따른 다이하이드로에르고타민(DHE)의 평균 혈장 농도(ng/ml)를 도시하는 그래프이다.

도 5는 공개된 데이터의 모델링에 기반하여, 개 모델에서 3가지 예시적인 용량 수준으로 MAP0004의 흡입을 통한 투여 후 시간(h) 경과에 따른 다이하이드로에르고타민(DHE)의 모델링된 평균 혈장 농도(ng/ml)를 도시하는 그래프이다(Armer et al. 하기 참조).

도 6은 14일 투약 기간의 제1일에 기록된, 3가지 상이한 용량 수준(250µg/kg/일, 400µg/kg/일, 및 600µg/kg/일)으로 개에서 흡입에 의해 예시적인 건조 분말을 투여한 후 시간 경과에 따른 DHE의 혈장 농도를 도시하는 그래프이다.

도 7은 14일 투약 기간의 제14일에 기록된, 3가지 상이한 용량 수준(250µg/kg/일, 400µg/kg/일, 및 600µg/kg/일)으로 개에서 흡입에 의해 예시적인 건조 분말을 투여한 후 시간 경과에 따른 DHE의 혈장 농도를 도시하는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0028] 본 개시내용은 다이하이드로에르고타민(DHE), 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체(예를 들어, DHE 메실레이트); 1가 금속 양이온 염(예를 들어, 염화나트륨), 및 하나 이상의 부형제(예를 들어, 류신 및 만니톨)를 포함하는, 호흡 가능한 건조 입자를 함유하는 호흡 가능한 건조 분말; 이에 추가적으로 건조 분말의 제조 및 사용 방법; 및 건조 분말을 함유하는 리셉터클 및 장치에 관한 것이다.

[0029] 본 명세서에 개시된 건조 분말은 여러 장점을 제공한다. 예를 들어, 본 개시내용의 건조 분말은 최소한의 부작용으로 신속한 편두통 완화를 제공하기 위해 유효량으로 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있고, 건조 분말 흡입기를 사용하는 자가-투여에 적합하다. 본 명세서에 개시된 건조 분말은 고도로 분산성이고 전형적으로 분산성은 용량과 무관하며, 이는 건조 분말이 광범위한 용량에 걸쳐 원하는 용량의 DHE를 분산시키고 전달한다는 것을 의미한다. 따라서, 건조 분말은 환자의 흡입력의 수준이 낮은 수동 장치를 사용하여 효과적으로 투여될 수 있다. 이는 더 복잡한 장치를 작동시키는 데 어려움이 있을 수 있는, 편두통으로 인한 장애를 겪고 있는 환자에게 특별한 장점이다. 또한, 건조 분말은 사용자가 사용하기 위해 호흡과 작동 동작의 조정을 수행하는 것을 필요로 하지 않는 수동 장치(예를 들어, 수동 건조 분말 흡입기)로부터 투여될 수 있다. 이러한 특성은 전형적으로 다른 유형의 장치, 예컨대, 작동과 흡입을 동시에 필요로 하는 가압식 흡입기에서 요구되는 동작 조정을 수행할 수 없는, 편두통 환자, 및 흡입기-미경험 환자에게 유리하다. 본 명세서에 기재된 건조 분말은 또한 전형적으로 균일하고 DHE 및 모든 부형제를 포함하는 단일 유형의 건조 분말로 이루어지며, 이는 원하는 용량의 용량 균일성과 일관된 전달을 제공한다. 따라서, 장애가 있는 환자는 적절한 용량의 DHE가 투여되는 것을 보장하기 위해 약물을 혼합하거나 재현탁할 필요가 없다. 다시 말하면, 이러한 유형의 조작용은 편두통으로 인해 장애가 있는 환자에게 어려울 수 있다. 건조 분말은 또한 환자에게 최소한의 불편함을 주면서, 비침습적 방식으로 DHE의 자가-투여를 위한 편리하고 일관된 투약 형태를 제공한다. 이론에 구속되지 않더라도, 흡입에 의해 건조 분말을 투여하면 단시간 내에 DHE의 최고 혈장 농도(T_{max})에 도달하여 신속한 치료 효과에 기여하는 것으로 여겨진다. 추가적으로, 흡입에 의해 건조 분말을 투여하면 편두통을 치료하는 데 효과적인 최고 혈장 농도(C_{max})를 나타내고 또한 구토와 같은 DHE의 부작용을 최소화할 수 있으며, 효능을 포함하지 않는 원하지 않는 부작용을 억제할 만큼 충분히 짧은 제거 반감기($t_{1/2}$)를 초래한다.

[0030] 본 개시내용의 일 양태에서, 건조 분말은 DHE 메실레이트, 염화나트륨, 류신(예를 들어, L-류신) 및 만니톨을 포함하는 호흡 가능한 건조 입자를 포함한다. 바람직한 양태에서, DHE 메실레이트는 약 1 중량% 내지 약 25 중량%(예를 들어, 약 1 중량% 내지 약 15 중량%, 예를 들어 약 3 중량% 또는 10 중량%)의 양으로 존재하고; 염화나트륨은 약 4 중량% 내지 약 14 중량%(예를 들어, 약 9.0 중량% 또는 9.7 중량%)의 양으로 존재하고; 만니톨은 약 55 중량% 내지 약 75 중량%(예를 들어, 약 63.0 중량% 또는 67.9 중량%)의 양으로 존재하고; 류신은 약 12 중량% 내지 약 25 중량%(예를 들어, 약 18.0 중량% 또는 19.4 중량%)의 양으로 존재하며; 여기서 모든 백분율은 건조 기준의 중량 백분율이고 호흡 가능한 건조 입자의 모든 성분은 합계가 100%에 이른다.

[0031] 또 다른 바람직한 양태에서, DHE 메실레이트는 약 9 중량% 내지 약 11 중량%(예를 들어, 10 중량%)의 양으로 존재하고; 염화나트륨은 약 8 중량% 내지 약 10 중량%(예를 들어, 약 9 중량%)의 양으로 존재하고; 만니톨은 약 62 중량% 내지 약 64 중량%(예를 들어, 약 63 중량%)의 양으로 존재하고; 류신은 약 17 중량% 내지 약 19 중량%

(예를 들어, 약 18 중량%)의 양으로 존재하며; 여기서 모든 백분율은 건조 기준의 중량 백분율이고 호흡 가능한 건조 입자의 모든 성분은 합계가 100%에 이른다.

[0032] 또 다른 바람직한 양태에서, DHE 메실레이트는 약 2 중량% 내지 약 4 중량%(예를 들어, 3 중량%)의 양으로 존재하고; 염화나트륨은 약 8.7 중량% 내지 약 10.7 중량%(예를 들어, 약 9.7 중량%)의 양으로 존재하고; 만니톨은 약 66.9 중량% 내지 약 68.9 중량%(예를 들어, 약 67.9 중량%)의 양으로 존재하고; 류신은 약 18.4 중량% 내지 약 20.4 중량%(예를 들어, 약 19.4 중량%)의 양으로 존재하며; 여기서 모든 백분율은 건조 기준의 중량 백분율이고 호흡 가능한 건조 입자의 모든 성분은 합계가 100%에 이른다.

[0033] 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 이러한 호흡 가능한 건조 분말은 분무 건조 또는 기타 적합한 공정에 의해, 수성이고/이거나 또 다른 용매를 함유하는 용액 또는 현탁액에서 이의 성분으로부터 제조될 수 있다. 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말은 물과 용매 함량이 상대적으로 건조 상태이고, 기하학적 직경이 작으며, 질량 밀도가 조밀하고, 상대적으로 낮은 에너지량으로 서로 탈응괴화(deagglomerate)된다는 점에서 분산성이 있다. 이는 상대적으로 작은 공기역학 직경, 상대적으로 높은 미세 입자 분획 및 폐 침착과 관련된 크기 미만의 미세 입자 용량과 같은 우수한 에어로졸 특성을 갖는다. 이들 특성은 예시적인 건조 분말 제형에 대해 실시예 1 및 2에 예시되어 있다. 추가적으로, 본 명세서에 개시된 호흡 가능한 건조 분말은 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 때 효과적이고 신속한 완화에 기여할 수 있는 유리한 약동학적 특성을 갖는다. 개 모델에서 예시적인 건조 분말 제형의 약동학적 특성은 실시예 3에 제공되어 있다.

[0034] 정의

[0035] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 '약'은 언급된 값의 $\pm 5\%$ 의 상대 범위를 지칭하며, 예를 들어 "20 mg"은 "20mg \pm 1mg"일 것이다.

[0036] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 건조 분말 또는 호흡 가능한 건조 입자를 "투여하는"이라는 용어는 건조 분말 또는 호흡 가능한 건조 입자를 대상체의 기도에 도입하는 것을 지칭한다.

[0037] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "AUC"는 혈장 농도-시간 곡선 아래 면적을 지칭한다. AUC_{inf} 는 시간 0부터 무한대까지의 AUC를 지칭하고; AUC_{last} 는 시간 0부터 마지막 측정 가능한 농도까지의 AUC를 지칭하고; AUC_{0-24h} 는 시간 0부터 24시간까지의 AUC를 지칭하고; AUC_{0-8h} 는 시간 0부터 8시간까지의 AUC를 지칭하고; AUC_{0-4h} 는 시간 0부터 4시간까지의 AUC를 지칭한다.

[0038] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "비정질"은 분말 X-선 회절(XRD)을 통해 분석될 때 상당한 결정성이 결여됨(즉, 약 5% 미만의 결정화도)을 나타낸다.

[0039] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 "캡슐 방출 분말 질량" 또는 "CEPM"은 흡입 동작 동안 캡슐 또는 용량 단위 용기로부터 방출되는 건조 분말 제형의 양을 지칭한다. CEPM은 전형적으로 흡입 동작 전후에 캡슐의 중량을 측정하여 제거된 분말 제형의 질량을 결정함으로써, 중량 측정으로 측정될 수 있다. CEPM은 또한, 캡슐에 남아 있는 활성 물질의 양을 크로마토그래피 방법(예를 들어, HPLC 또는 UPLC)을 통해 분석한 다음 캡슐에 있는 활성 물질의 초기 양에서 차감하여, 분석적으로 결정될 수 있다. CEPM은 제거된 분말의 질량으로(단위: 밀리그램), 또는 흡입 동작 이전 캡슐에 처음 충전된 분말 질량의 백분율로 표현될 수 있다.

[0040] 용어 "분산성"은 호흡 가능한 에어로졸로 방출될 건조 분말 또는 건조 입자의 특성을 설명하는 업계 용어이다. "건조 분말 또는 건조 입자의 분산성은 본 명세서에서 1 bar의 분산(즉, 조절기) 압력에서 측정된 부피 중앙 기하 직경(VMGD)을 4 bar의 분산(즉, 조절기) 압력에서 측정된 VMGD로 나눈 몫으로 표현되며, HELOS/RODOS로 측정 시 0.5 bar에서의 VMGD를 4 bar에서의 VMGD로 나눈 몫, HELOS/RODOS로 측정 시 0.2 bar에서의 VMGD를 2 bar에서의 VMGD로 나눈 몫, 또는 HELOS/RODOS로 측정 시 0.2 bar에서의 VMGD를 4 bar에서의 VMGD로 나눈 몫으로 표현된다. 이들 몫은 본 명세서에서 각각 "1 bar/4 bar", "0.5 bar/4 bar", "0.2 bar/2 bar", 및 "0.2 bar/4 bar"로 지칭되며, 분산성은 몫이 작을 것과 상관 관계가 있다. 예를 들어, 1 bar/4 bar는 HELOS 또는 기타 레이저 회절 시스템으로 측정 시 약 1 bar에서 RODOS 건조 분말 분산기(또는 동등한 기법)의 오리피스에서 방출되는 호흡 가능한 건조 입자 또는 분말의 VMGD를, HELOS/RODOS에 의해 4 bar에서 측정된 동일한 호흡 가능한 건조 입자 또는 분말의 VMGD로 나눈 값을 지칭한다. 따라서, 고분산성 건조 분말 또는 건조 입자는 1.0에 가까운 1 bar/4 bar 또는 0.5 bar/4 bar 비율을 가질 것이다. 고분산성 분말은 함께 응괴하거나, 응집하거나 뭉치는 경향이 낮고/낮으며, 함께 응괴되거나, 응집되거나, 뭉치는 경우 흡입기에서 방출되고 대상체가 흡입할 때 쉽게 분산되거나 탈응괴된다. 분산성은 또한 흡입기에서 방출되는 크기를 유량의 함수로 측정함으로써 평가될 수 있다.

VMGD는 체적 중앙 직경(VMD), x50, 또는 Dv50이라고도 할 수 있다.

- [0041] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "결정질"은 분말 X-선 회절(XRD)을 통해 분석될 때 상당한 결정성(즉, 적어도 약 95%의 결정화도)을 나타낸다.
- [0042] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "건조 분말"은 흡입 장치에 분산된 후 대상체에 의해 흡입될 수 있는 미세하게 분산된 호흡 가능한 건조 입자를 함유하는 조성물을 지칭한다. 이러한 건조 분말은 최대 약 25%, 최대 약 20%, 또는 최대 약 15%의 물 또는 기타 용매를 함유할 수 있거나, 물 또는 기타 용매가 실질적으로 없을 수 있거나, 무수성일 수 있다.
- [0043] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "건조 입자"는 최대 약 25%, 최대 약 20%, 또는 최대 약 15%의 물 또는 기타 용매를 함유할 수 있거나, 물 또는 기타 용매가 실질적으로 없을 수 있거나, 무수성일 수 있는 호흡 가능한 입자를 지칭한다.
- [0044] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 "유효량"은 원하는 치료 효과를 달성하는 데 필요한 활성제(예를 들어, DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체, 예컨대, DHE 메실레이트) 또는 활성제를 함유하는 건조 분말의 양, 예컨대, 편두통 또는 이의 증상의 치료, 예를 들어 통증, 광선공포증 및/또는 소리공포증의 완화, 및/또는 활성제의 효과적인 혈청 농도의 생성에 충분한 양을 지칭한다. 특정 용도를 위한 실제 유효량은 특정 건조 분말 또는 건조 입자, 투여 방식, 대상체의 연령, 체중, 전반적인 건강 상태, 치료할 증상 또는 병태의 중증도에 따라 달라질 수 있다. 투여될 건조 분말 및 건조 입자의 적합한 양, 및 특정 대상체에 대한 투약 일정은 이들 및 기타 고려사항에 기반하여 일반적인 기술을 갖춘 임상가에 의해 결정될 수 있다.
- [0045] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 "방출 용량"(ED)은 발사 또는 분산 사건 후에 적합한 흡입기 장치로부터 약물 제형의 전달 표시를 지칭한다. 보다 구체적으로, 건조 분말 제형의 경우, ED는 단위 용량 패키지에서 빠져나와 흡입기 장치의 마우스피스에서 나오는 분말의 백분율을 측정하는 것이다. ED는 흡입기 장치에 의해 전달되는 용량 대 공칭 용량의 비율(즉, 발사 이전에 적합한 흡입기 장치 내에 배치된 단위 용량당 분말의 질량)로 정의된다. ED는 실험적으로 측정된 매개변수이며, 문헌[USP Section 601 Aerosols, Metered-Dose Inhalers and Dry Powder Inhalers, Delivered-Dose Uniformity, Sampling the Delivered Dose from Dry Powder Inhalers, United States Pharmacopeia convention, Rockville, MD, 13th Revision, 222-225, 2007]의 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 이 방법은 환자 투약을 모방하기 위해 설정한 시험관 내 장치를 이용한다.
- [0046] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "5.6 마이크론 미만의 미세 입자 분획"((FPF(<5.6), 또는 FPF(<5.6 마이크론))은 5.6 마이크론 미만의 공기역학 직경을 갖는 건조 입자 샘플의 분획을 지칭한다. 예를 들어, FPF(<5.6)는 2개 단의 집힌 Andersen 캐스케이드 충격기(Andersen Cascade Impactor: ACI)의 단 1 및 수집 필터 상에 침적된 호흡 가능한 건조 입자의 질량을 기기로의 전달을 위한 캡슐 내로의 무게 측정된 호흡 가능한 건조 입자의 질량으로 나눈으로써 결정될 수 있다. 이 매개변수는 또한 "FPF_TD(<5.6)"로 식별될 수도 있으며, 여기서 TD는 총 용량을 의미한다. 8개 단의 ACI를 사용하여 유사한 측정이 수행될 수 있다. 8개 단의 ACI 컷오프는 표준 60 l/분의 유량에서 상이하지만, FPF_TD(<5.6)는 8개 단 전체 데이터 세트로부터 외삽될 수 있다. 8개 단 ACI 결과는 또한 FPF를 결정하기 위해 캡슐에 있던 것 대신에 ACI에서 수집된 용량을 사용하는 USP 방법에 의해 계산될 수 있다.
- [0047] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "5.0 마이크론 미만의 미세 입자 분획"((FPF(<5.0), FPF<5.0 μ m, 또는 FPF(<5.0 마이크론))은 5.0 마이크론 미만의 공기역학 직경을 갖는 호흡 가능한 건조 입자의 질량 분획을 지칭한다. 예를 들어, FPF(<5.0)는 표준 60 l/분의 유량에서 8개 단의 ACI를 사용하고 8개 단 전체 데이터 세트로부터 외삽함으로써 결정될 수 있다. 이 매개변수는 또한 "FPF_TD(<5.0)"로 식별될 수도 있으며, 여기서 TD는 총 용량을 의미한다. Malvern Spraytec, Malvern Mastersizer 또는 Sympatec HELOS 입자 크기 측정기에 의해 제공되는 것과 같은 기하 크기 분포와 함께 사용되는 경우, "FPF(<5.0)"는 5.0 마이크로미터 미만의 기하 직경을 갖는 호흡 가능한 건조 입자의 질량 분획을 지칭한다.
- [0048] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "4.4 마이크론 미만의 미세 입자 용량"((FPD(<4.4), FPD<4.4 μ m, 또는 FPD(<4.4 마이크론))은 4.4 마이크론 미만의 공기역학 직경을 갖는 호흡 가능한 건조 분말 입자의 질량을 지칭한다. 예를 들어, FPD<4.4 μ m는 표준 60 l/분 유량에서 8개 단의 ACI를 사용하고 필터, 및 ACI로 작동되는 분말의 단일 용량에 대해 단 6, 5, 4, 3 및 2 상에 침적된 질량을 합산함으로써 결정될 수 있다.
- [0049] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "3.4 마이크론 미만의 미세 입자 분획"((FPF(<3.4), 또는 FPF(<3.4 마이크론))은 3.4 마이크론 미만의 공기역학 직경을 갖는 호흡 가능한 건조 입자의 질량 분획을 지칭한다. 예를

들어, FPF(<3.4)는 2개 단의 접힌 ACI의 수집 필터 상에 침적된 호흡 가능한 건조 입자의 질량을 기기로의 전달을 위한 캡슐 내로의 무게 측정된 호흡 가능한 건조 입자의 총 질량으로 나눔으로써 결정될 수 있다. 이 매개변수는 또한 "FPF_TD(<3.4)"로 식별될 수도 있으며, 여기서 TD는 총 용량을 의미한다. 8개 단의 ACI를 사용하여 유사한 측정이 수행될 수 있다. 8개 단 ACI 결과는 또한 FPF를 결정하기 위해 캡슐에 있던 것 대신에 ACI에서 수집된 용량을 사용하는 USP 방법에 의해 계산될 수 있다.

[0050] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "하우스너(Hausner) 비율"은 벌크 밀도로 나눈 탭 밀도를 지칭하는 당 업계의 용어이고, 전형적으로 벌크 분말 유동성과 상관 관계가 있다(즉, 하우스너 비율의 증가는 전형적으로 분말 유동성의 감소에 상응함).

[0051] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "호흡 가능한"은 흡입에 의해 대상체에서 기도로의 전달(예를 들어, 폐 전달)에 적합한 건조 입자 또는 건조 분말을 지칭한다. 호흡 가능한 건조 분말 또는 건조 입자는 약 10 마이크로미터 미만, 바람직하게는 약 5 마이크로미터 이하의 공기역학 질량 중앙 직경(MMAD)을 갖는다.

[0052] 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "기도"는 상기도(예를 들어, 콧구멍, 비강, 인후, 및 인두), 호흡 기도(예를 들어, 후두, 기관, 기관지, 및 세기관지) 및 폐(예를 들어, 호흡 세기관지, 폐포관, 폐포낭 및 폐포)를 포함한다.

[0053] 호흡 가능한 건조 입자를 기재하는 데 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "작은"은 약 10 마이크로미터 이하, 바람직하게는 약 5 마이크로미터 이하의 부피 중앙 기하 직경(VMGD)을 갖는 입자를 지칭한다. VMGD는 체적 중앙 직경(VMD), x50, 또는 Dv50이라고도 할 수 있다.

[0054] 본 명세서에서 염(예를 들어, 나트륨 함유 염)에 대한 모든 언급은 무수 형태 및 염의 모든 수화된 형태를 포함한다.

[0055] 모든 중량 백분율은 건조 기준으로 제공된다.

[0056] **건조 분말 및 건조 입자**

[0057] 본 발명의 양태는 다이하이드로에르고타민, 또는 1가 금속 양이온 염(예를 들어, 나트륨염 및/또는 칼륨염)에 추가적으로 이의 염, 수화물, 또는 다형체, 및 하나 이상의 부형제(예를 들어, 류신 및 만니톨)를 함유하는 호흡 가능한 건조 분말 및 건조 입자에 관한 것이다.

[0058] **다이하이드로에르고타민**

[0059] 다이하이드로에르고타민(DHE)은 강력한 알파-아드레날린 길항제 활성을 갖는 반합성 맥각 알칼로이드이며, 급성 편두통, 지속적 편두통, 및 군발성 두통의 치료에 사용하도록 승인되어 있다. DHE는 또한 트립탄-내성 편두통, 월경 편두통, 이질통이 있는 편두통, 중증 또는 장기간의 편두통, 및 군발성 두통을 치료하는 데 효과적이다. 그러나, 장에서 DHE의 흡수는 매우 다양하고, 대사되기 쉬우므로, DHE는 경구 생체 이용률이 낮고 비경구 투여 경로가 필요하다.

[0060] 본 개시내용의 호흡 가능한 건조 입자는 중량 기준으로 임의의 원하는 양의 DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체를 함유할 수 있으며, 전형적으로 약 1 중량%(wt%) 내지 약 30 중량%의 DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체를 함유할 수 있다. 바람직한 양태에서, 호흡 가능한 건조 분말은 약 1 중량% 내지 약 25 중량%, 예를 들어, 약 1 중량%, 약 2 중량%, 약 3 중량%, 약 4 중량%, 약 5 중량%, 약 6 중량%, 약 7 중량%, 약 8 중량%, 약 9 중량%, 약 10 중량%, 약 11 중량%, 약 12 중량%, 약 13 중량%, 약 14 중량%, 약 15 중량%, 약 20 중량%, 또는 약 25 중량%의 DHE, 또는 이의 염, 수화물, 또는 다형체(예를 들어, DHE 메실레이트)를 함유한다. 더 바람직하게는, 호흡 가능한 건조 입자는 약 1 중량% 내지 약 10 중량%(예를 들어, 약 1.5 중량%, 약 3.0 중량%, 약 5.8 중량%, 또는 약 10.0 중량%)의 DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체를 함유한다. 특정 실시형태에서, DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체의 범위는 약 1 중량% 내지 약 3 중량%, 약 3 중량% 내지 약 5 중량%, 약 5 중량% 내지 약 7 중량%, 약 7 중량% 내지 약 9 중량%, 약 9 중량% 내지 약 11 중량%, 약 11 내지 약 13 중량%, 또는 약 13 중량% 내지 약 15 중량%이다. 호흡 가능한 건조 입자 중 DHE 또는 이의 염, 다형체, 또는 수화물의 양은 또한 "약물 부하"로도 지칭된다.

[0061] 호흡 가능한 건조 입자는 대상체가 다량의 건조 분말을 흡입할 필요 없이, 이를 필요로 하는 대상체에게 치료적 유효 용량을 제공하기에 충분한 DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체의 양을 함유하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 건조 입자는 약 20mg 이하, 약 15mg 이하, 약 10mg 이하, 또는 약 5mg 이하의 건조 분말, 예를 들어 약 1mg, 약 2mg, 약 3mg, 약 4mg, 약 5mg, 약 6mg, 약 7mg, 약 8mg, 약 9mg, 약 10mg, 약 11mg, 약 12mg, 약

13mg, 약 14mg, 약 15mg, 약 16mg, 약 17mg, 약 18mg, 약 19mg, 또는 약 20mg의 건조 분말을 흡입함으로써 대상 체에게 치료적 유효 용량을 제공하기에 충분한 DHE 메실레이트의 양을 포함할 수 있다.

[0062] 건조 입자는 DHE의 임의의 약제학적으로 허용 가능한 염, 예컨대, DHE의 메탄설폰산 염(메실레이트 염), 타트레이트 염, 또는 설페이트 염을 포함할 수 있다. 바람직한 양태에서, 건조 분말은 DHE 메실레이트를 포함한다. 일부 양태에서, 건조 분말은 일수화물 형태, 무수 형태, 또는 둘 모두의 조합물로 DHE 또는 이의 염을 포함한다.

[0063] DHE 또는 이의 염 또는 수화물은, 예를 들어 X-선 분말 회절(XRPD)에 의해 결정시, 실질적으로 비정질 형태, 실질적으로 결정질 형태, 또는 둘 모두 형태의 혼합물로서 건조 입자에 존재할 수 있다.

[0064] 바람직한 양태에서, DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체는 실질적으로 비정질이다. 예를 들어, DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체는 XRPD에 의해 결정시, 약 5% 미만의 결정질, 약 4% 미만의 결정질, 약 3% 미만의 결정질, 약 2% 미만의 결정질, 또는 약 1% 미만의 결정질일 수 있다. 일부 실시형태에서, 비정질 DHE 메실레이트는 결정성을 제거하는 적합한 액체에 DHE 메실레이트를 용해시키고, 분무 건조를 위한 다른 성분과 함께 공급 원료에 DHE 용액을 포함시켜 실질적으로 비정질 DHE를 함유하는 건조 분말을 생성함으로써 제공된다. 건조 분말 중 DHE의 상태는 건조 분말의 XRPD에 의해 추가로 확인될 수 있다.

[0065] 또 다른 양태에서, DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체는 XRPD에 의해 결정시 적어도 약 50% 결정질(예를 들어, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 약 100% 결정질)이다. 또 다른 양태에서, DHE 또는 이의 염 또는 수화물은 XRPD에 의해 결정시, 실질적으로 결정질, 예를 들어 적어도 약 95% 결정질, 적어도 약 96% 결정질, 적어도 약 97% 결정질, 적어도 약 98% 결정질, 적어도 약 99% 결정질, 또는 100% 결정질이다. 일부 실시형태에서, DHE 메실레이트의 결정화도는 분무 건조 이전에 XRPD에 의해 확인된 다음, 원하는 크기의 결정질 DHE 메실레이트 입자의 안정화된 현탁액(예를 들어, 폴리솔베이트 80을 함유함)으로서 분무 건조되어, 생성된 건조 분말이 결정질 DHE 메실레이트를 함유하는지를 보장하며, 이는 건조 분말의 XRPD에 의해 추가로 확인될 수 있다.

[0066] DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체는 결정질 미립자 형태(예를 들어, 미세결정질 또는 나노결정질 형태)로 호흡 가능한 건조 입자에 존재할 수 있다. 예를 들어, 결정질 DHE(예를 들어, DHE 메실레이트)는 약 50nm 내지 약 5000nm(Dv50)의 하위입자의 형태일 수 있다. 일부 실시형태에서, 하위입자 크기는 약 100nm, 약 300nm, 약 1000nm, 약 1500nm, 약 80nm 내지 약 300nm, 약 80nm 내지 약 250nm, 약 80nm 내지 약 200nm, 약 100nm 내지 약 150nm, 약 1200nm 내지 약 1500nm, 약 1500nm 내지 약 1750nm, 약 1200nm 내지 약 1400nm, 또는 약 1200nm 내지 약 1350nm(Dv50)이다. 특정 실시형태에서, 하위입자는 약 50nm 내지 약 2500nm, 약 50nm 내지 1000nm, 약 50nm 내지 800nm, 약 50nm 내지 600nm, 약 50nm 내지 500nm, 약 50nm 내지 400nm, 약 50nm 내지 300nm, 약 50nm 내지 200nm, 또는 약 100nm 내지 300nm(Dv50)이다. 일 실시형태에서, 하위입자는 약 50 내지 약 200nm(Dv50)이다. 일 실시형태에서, 하위입자는 약 100nm(Dv50)이다. 일 실시형태에서, 하위입자는 약 900nm 내지 약 1100nm(Dv50)이다. 일 실시형태에서, 하위입자는 약 1000nm이다. 일 실시형태에서, DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체는 미세결정질 형태로 호흡 가능한 건조 입자에 존재한다. 일 실시형태에서, DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체는 나노결정질 형태로 호흡 가능한 건조 입자에 존재한다.

[0067] DHE 또는 이의 염, 다형체, 또는 수화물은 원하는 경우 안정화제를 포함하는 적합한 방법을 사용하여, 예컨대, 습식 밀링, 제트 밀링, 또는 다른 적합한 방법에 의해 임의의 원하는 하위입자 크기로 제조될 수 있다. 일부 양태에서, 결정질 미립자 형태의 DHE 또는 이의 염(예를 들어, DHE 메실레이트)은 밀링에 의해 제조된다. 일부 실시형태에서, 밀링은 자르 롤러 밀링(jar roller milling), Netzsch MicroCer 배치 모드 밀링, Netzsch MiniCer 재순환 모드 밀링, 제트 밀링(jet milling)(예를 들어, Sturtevant Qualification Micronizer를 사용함), 또는 이들의 조합을 포함한다. 바람직한 양태에서, DHE 또는 이의 염의 결정질 형태는 밀링된다.

[0068] 이론에 구속되지 않되, 비정질 DHE(예를 들어, DHE 메실레이트)는 결정질 DHE보다 더 신속하게 기도 내벽 액체에 용해되어 원하는 약동학적 특성(예를 들어, 신속한 T_{max} , 더 낮은 AUC 및 더 짧은 $t_{1/2}$)을 초래할 수 있어서, 불필요한 약물 노출을 피하고 잠재적인 부작용을 감소시키면서 가능한 가장 짧은 시간에 최대의 효능을 제공할 수 있는 것으로 여겨진다.

[0069] **금속 양이온 염, 부형제 및 안정화제**

[0070] 본 명세서에 기재된 호흡 가능한 건조 입자는 전형적으로 1가 금속 양이온 염, 하나 이상의 부형제를 함유하고, 선택적으로 안정화제 또는 기타 첨가제를 더 함유한다.

- [0071] 호흡 가능한 건조 입자는 1 중량%(wt) 내지 85 중량%의 1가 금속 양이온 염을 함유할 수 있다. 예를 들어, 호흡 가능한 건조 입자는 약 5 중량% 내지 약 15 중량%, 약 15 중량% 내지 약 25 중량%, 약 25 중량% 내지 약 35 중량%, 약 35 중량% 내지 약 45 중량%, 약 45 중량% 내지 약 55 중량%, 약 55 중량% 내지 약 65 중량%, 약 65 중량% 내지 약 75 중량%, 또는 약 75 중량% 내지 약 85 중량%의 양으로 1가 금속 양이온 염을 함유할 수 있다. 바람직한 양태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 5 중량% 내지 약 15 중량%, 예를 들어 약 5 중량%, 6 중량%, 7 중량%, 8 중량%, 9 중량%, 10 중량%, 11 중량%, 12 중량%, 13 중량%, 14 중량%, 또는 15 중량%의 1가 금속 양이온 염을 함유한다. 또 다른 바람직한 양태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 예를 들어 약 41 중량%, 42 중량%, 43 중량%, 44 중량%, 45 중량%, 46 중량%, 47 중량%, 48 중량%, 49 중량%, 또는 50 중량%의 1가 금속 양이온 염을 함유한다. 또 다른 바람직한 양태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 70 중량% 내지 약 80 중량%, 예를 들어 약 71 중량%, 72 중량%, 73 중량%, 74 중량%, 75 중량%, 76 중량%, 77 중량%, 78 중량%, 79 중량%, 또는 80 중량%의 1가 금속 양이온 염을 함유한다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 9.0 중량%의 1가 금속 양이온 염을 함유한다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 9.7 중량%의 1가 금속 양이온 염을 함유한다.
- [0072] 바람직한 1가 금속 양이온 염(예를 들어, 나트륨염, 칼륨염)은 다음 특성 중 하나, 또는 바람직하게는 둘 이상을 갖는다: (i) 호흡 가능한 건조 분말로 가공될 수 있음, (ii) 건조 분말 형태로 충분한 물리화학적 안정성을 보유하여 높은 습도에 노출되는 경우를 포함하여 다양한 조건에 걸쳐 분산 가능하고 물리적으로 안정적인 분말의 생성을 용이하게 함, (iii) 폐에 침적 시 신속한 용해를 거치게 되며, 예를 들어 1가 금속 염의 양이온 질량의 절반이 30분 미만, 15분 미만, 5분 미만, 2분 미만, 1분 미만, 또는 30초 미만 내에 용해될 수 있음, 및 (iv) 상당한 발열 또는 흡열 용해열(ΔH), 예를 들어 약 -10 kcal/mol 미만 또는 약 10 kcal/mol 초과 ΔH 와 같은 불량한 내약성 또는 부작용을 초래할 수 있는 특성을 보유하지 않음. 오히려, 바람직한 ΔH 는 약 -9 kcal/mol 내지 약 9 kcal/mol, 약 -8 kcal/mol 내지 약 8 kcal/mol, 약 -7 kcal/mol 내지 약 7 kcal/mol, 약 -6 kcal/mol 내지 약 6 kcal/mol, 약 -5 kcal/mol 내지 약 5 kcal/mol, 약 -4 kcal/mol 내지 약 4 kcal/mol, 약 -3 kcal/mol 내지 약 3 kcal/mol, 약 -2 kcal/mol 내지 약 2 kcal/mol, 약 -1 kcal/mol 내지 약 1 kcal/mol, 또는 약 0 kcal/mol이다.
- [0073] 바람직한 1가 금속 양이온 염은 원하는 용해도 특성을 가질 수 있는 나트륨, 칼륨 및 리튬을 포함한다. 일반적으로, 가용성이 높거나 중간 정도인 나트륨 및 칼륨염이 바람직하다. 예를 들어, 호흡 가능한 건조 입자 및 건조 분말에 함유된 나트륨 및 칼륨염은 실온(20 내지 30°C) 및 1 bar에서 증류수 중 용해도가 적어도 약 0.4 g/l, 적어도 약 0.85 g/l, 적어도 약 0.90 g/l, 적어도 약 0.95 g/l, 적어도 약 1.0 g/l, 적어도 약 2.0 g/l, 적어도 약 5.0 g/l, 적어도 약 6.0 g/l, 적어도 약 10.0 g/l, 적어도 약 20 g/l, 적어도 약 50 g/l, 적어도 약 90 g/l, 적어도 약 120 g/l, 적어도 약 500 g/l, 적어도 약 700 g/l 또는 적어도 약 1000 g/l 일 수 있다. 바람직하게는, 나트륨 및 칼륨염은 용해도가 약 0.90 g/l 초과, 약 2.0 g/l 초과, 또는 약 90 g/l 초과이다. 대안적으로, 호흡 가능한 건조 입자 및 건조 분말에 함유된 나트륨 및 칼륨염은 실온(20 내지 30°C) 및 1 bar에서 증류수 중 용해도가 적어도 약 0.4 g/l 내지 약 200 g/l, 약 1.0 g/l 내지 약 120 g/l, 5.0 g/l 내지 약 50 g/l 일 수 있다.
- [0074] 본 발명의 호흡 가능한 건조 입자에 존재할 수 있는 적합한 나트륨염은, 예를 들어 염화나트륨, 시트르산나트륨, 황산나트륨, 락트산나트륨, 아세트산나트륨, 중탄산나트륨, 탄산나트륨, 스테아르산나트륨, 아스코브산나트륨, 벤조산나트륨, 중인산나트륨, 이염기성 인산나트륨, 인산나트륨, 중아황산나트륨, 붕산나트륨, 글루콘산나트륨, 메타규산나트륨, 프로피온산나트륨, 메탄설폰산나트륨 등을 포함한다. 바람직한 양태에서, 건조 분말 및 건조 입자는 염화나트륨을 포함한다. 또 다른 바람직한 양태에서, 건조 분말 및 건조 입자는 황산나트륨을 포함한다.
- [0075] 적합한 칼륨염은, 예를 들어 염화칼륨, 시트르산칼륨, 브롬화칼륨, 요오드화칼륨, 중탄산칼륨, 아질산칼륨, 과황산칼륨, 아황산칼륨, 황산칼륨, 중아황산칼륨, 인산칼륨, 아세트산칼륨, 시트르산칼륨, 글루탐산칼륨, 구아닐산이칼륨, 글루콘산칼륨, 말산칼륨, 아스코브산칼륨, 솔빈산칼륨, 석신산칼륨, 타타르산나트륨칼륨 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 예를 들어, 건조 분말 및 건조 입자는 염화칼륨, 시트르산칼륨, 인산칼륨, 황산칼륨, 또는 이들 염의 임의의 조합을 포함한다.
- [0076] 적합한 리튬염은, 예를 들어 염화리튬, 브롬화리튬, 탄산리튬, 질산리튬, 황산리튬, 아세트산리튬, 락트산리튬, 시트르산리튬, 아스파르트산리튬, 글루콘산리튬, 말산리튬, 아스코브산리튬, 오로트산리튬, 석신산리튬 또는 이들 염의 임의의 조합을 포함한다.

- [0077] 본 발명의 건조 분말 및 입자는 조성물 중에 높은 비율의 나트륨염 및/또는 칼륨염을 함유할 수 있고, 나트륨 양이온(Na^+) 및/또는 칼륨 양이온(K^+)이 조밀할 수 있다. 건조 입자는 3 중량% 이상, 5 중량% 이상, 10 중량% 이상, 15 중량% 이상, 20 중량% 이상, 25 중량% 이상, 30 중량% 이상, 35 중량% 이상, 40 중량% 이상, 50 중량% 이상, 60 중량% 이상, 70 중량% 이상, 75 중량% 이상, 80 중량% 이상, 85 중량% 이상, 90 중량% 이상, 또는 95 중량% 이상의 나트륨염 또는 칼륨염을 함유할 수 있다. 바람직한 양태에서, 건조 분말 및 건조 입자는 약 4 중량% 내지 약 14 중량%(예를 들어, 약 6 중량% 내지 약 12 중량%, 또는 약 5 중량%, 약 6 중량%, 약 7 중량%, 약 8 중량%, 약 9 중량%, 약 10 중량%, 약 11 중량%, 약 12 중량%, 약 13 중량%, 약 14 중량%, 또는 약 15 중량%)의 나트륨염, 예컨대, 염화나트륨을 함유한다. 또 다른 바람직한 양태에서, 건조 분말 및 건조 입자는 약 40 중량% 내지 약 50 중량%(예를 들어, 약 43 중량% 내지 약 48 중량%, 또는 약 40 중량%, 약 41 중량%, 약 42 중량%, 약 43 중량%, 약 44 중량%, 약 45 중량%, 약 46 중량%, 약 47 중량%, 약 48 중량%, 약 49 중량%, 또는 약 50 중량%)의 나트륨염, 예컨대, 염화나트륨을 함유한다. 또 다른 바람직한 양태에서, 건조 분말 및 건조 입자는 약 70 중량% 내지 약 80 중량%(예를 들어, 약 74 중량% 내지 약 78 중량%, 또는 약 70 중량%, 약 71 중량%, 약 72 중량%, 약 73 중량%, 약 74 중량%, 약 75 중량%, 약 76 중량%, 약 77 중량%, 약 78 중량%, 약 79 중량%, 또는 약 80 중량%)의 나트륨염을 함유한다.
- [0078] 대안적으로 또는 추가적으로, 본 발명의 호흡 가능한 건조 분말 및 입자는 호흡 가능한 건조 입자의 적어도 약 3 중량%의 양으로 1가 양이온(예를 들어, Na^+ 또는 K^+)을 제공하는 1가 금속 양이온 염(예를 들어, 나트륨염 또는 칼륨염)을 함유할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 호흡 가능한 건조 입자는 호흡 가능한 건조 입자의 적어도 약 5 중량%, 적어도 약 7 중량%, 적어도 약 10 중량%, 적어도 약 11 중량%, 적어도 약 12 중량%, 적어도 약 13 중량%, 적어도 약 14 중량%, 적어도 약 15 중량%, 적어도 약 17 중량%, 적어도 약 20 중량%, 적어도 약 25 중량%, 적어도 약 30 중량%, 적어도 약 35 중량%, 적어도 약 40 중량%, 적어도 약 45 중량%, 적어도 약 50 중량%, 적어도 약 55 중량%, 적어도 약 60 중량%, 적어도 약 65 중량% 또는 적어도 약 70 중량%의 양으로 Na^+ 또는 K^+ 를 제공하는 나트륨염 또는 칼륨염을 포함할 수 있다.
- [0079] 호흡 가능한 건조 입자는 1가 금속 양이온 염(예를 들어, 나트륨염 또는 칼륨염)이 조밀할 수 있거나, 1가 금속 양이온 염의 부하가 낮을 수 있다. 건조 분말 중 높은 염 함량은 건조 분말의 특정 바람직한 특성, 예컨대, 높은 분산성 및 유량 독립성에 중요한 것으로 생각된다. 놀랍게도, 낮은 염 함량을 포함하는 DHE-함유 건조 분말은 훨씬 더 높은 염 부하를 함유하는 제제에서 볼 수 있는 것과 유사한 바람직한 분산성 및 공기역학적 특성을 가짐이 발견되었다. 예를 들어, 실시예 1에 예시된 바와 같이, 각각 76 중량%, 69 중량%, 및 63 중량%의 염화나트륨을 함유하는 제형 I, XII, 및 XV는 각각 9 중량%, 9.9 중량%, 및 9 중량%의 염화나트륨을 함유하는 제형 V, XIII, 및 XVI와 유사한 분산성 비율(1 bar/4 bar) 및 MMAD를 가졌다(표 3 및 4). 일부 환자에서, 높은 염 부하를 함유하는 건조 분말은 일시적인 기침 또는 점막 자극을 유발할 수 있다. 유익하게도, 이는 본 명세서에 개시된 저염 DHE 제형(예를 들어, 제형 V, XIII, 및 XVI)에 의해 감소되거나 제거될 수 있다.
- [0080] 원하는 경우, 본 발명의 호흡 가능한 건조 분말 및 입자는 1가 금속 양이온 염(예를 들어, 나트륨염 및/또는 칼륨염)에 추가적으로 하나 이상의 기타 염, 예컨대, 마그네슘, 칼슘, 알루미늄, 규소, 스칸듐, 티타늄, 바나듐, 크롬, 코발트, 니켈, 구리, 망간, 아연, 주석, 은 등의 원소의 하나 이상의 비독성 염을 함유할 수 있다.
- [0081] 본 명세서에 기재된 호흡 가능한 건조 입자에 존재할 수 있는 적합한 마그네슘 염은, 예를 들어 플루오르화마그네슘, 염화마그네슘, 브롬화마그네슘, 요오드화마그네슘, 인산마그네슘, 황산마그네슘, 아황산마그네슘, 탄산마그네슘, 산화마그네슘, 질산마그네슘, 붕산마그네슘, 아세트산마그네슘, 시트르산마그네슘, 글루콘산마그네슘, 말레산마그네슘, 석신산마그네슘, 말산마그네슘, 타우린산마그네슘, 오로트산마그네슘, 글리신산마그네슘, 나프텐산마그네슘, 마그네슘 아세틸아세토네이트, 폼산마그네슘, 수산화마그네슘, 스테아르산마그네슘, 헥사플루오로규산마그네슘, 살리실산마그네슘 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 건조 입자는 마그네슘 염을 함유하지 않는다.
- [0082] 본 명세서에 기재된 호흡 가능한 건조 입자에 존재할 수 있는 적합한 칼슘 염은, 예를 들어 염화칼슘, 황산칼슘, 락트산칼슘, 시트르산칼슘, 탄산칼슘, 아세트산칼슘, 인산칼슘, 알긴산칼슘, 스테아르산칼슘, 솔빈산칼슘, 글루콘산칼슘 등을 포함한다. 일부 실시형태에서, 건조 입자는 칼슘 염을 함유하지 않는다.
- [0083] 본 명세서에 기재된 호흡 가능한 건조 입자는 부형제(예를 들어, 생리학적으로 또는 약제학적으로 허용 가능한 부형제)를 포함할 수 있다. 호흡 가능한 건조 입자는 약 1 중량%(wt%) 내지 약 99 중량%의 하나 이상의 부형제를 함유할 수 있다. 예를 들어, 건조 입자는 약 10 중량% 내지 약 20 중량%, 약 20 중량% 내지 약 30 중량%, 약

30 중량% 내지 약 40 중량%, 약 40 중량% 내지 약 50 중량%, 약 50 중량% 내지 약 60 중량%, 약 60 중량% 내지 약 70 중량%, 약 70 중량% 내지 약 80 중량%, 또는 약 80 중량% 내지 약 90 중량%의 부형제를 함유할 수 있다. 일 양태에서, 건조 입자는 하나의 부형제를 포함한다. 또 다른 양태에서, 건조 입자는 2가지 부형제를 포함한다.

[0084] 하나 이상의 부형제는, 단독으로 또는 임의의 원하는 조합으로, 탄수화물, 당, 당 알코올, 올리고당(예를 들어, 짧은 올리고당), 또는 아미노산일 수 있다 바람직한 부형제는 일반적으로 물과 접촉시 증점되거나 중합되지 않고 분산된 분말로 흡입될 때 독성학적으로 무해한 상대적으로 자유 유동하는 미립자이다. 이와 관련하여 유용한 탄수화물 부형제는 단당류 및 다당류를 포함한다. 대표적인 단당류는 탄수화물 부형제, 예컨대, 텍스트로스(무수 및 일수화물; 또한 글루코스 및 글루코스 일수화물로도 지칭됨), 갈락토스, D-만노스, 소르보스 등을 포함한다. 대표적인 이당류는 락토스, 말토스, 수크로스, 트레할로스 등을 포함한다. 대표적인 삼당류는 라피노스 등을 포함한다. 기타 탄수화물 부형제는 말토텍스트린 및 사이클로텍스트린을 포함하고, 예컨대, 2-하이드록시프로필-베타-사이클로텍스트린이 원하는 대로 사용될 수 있다. 대표적인 당 알코올은 만니톨, 솔비톨 등을 포함한다.

[0085] 적합한 아미노산 부형제는 표준 약제학적 가공 기법에 따라 분말을 형성하고 비극성(소수성) 아미노산 및 극성(비하전, 양전하 및 음전하) 아미노산을 포함하는 자연적으로 발생하는 아미노산 중 임의의 것을 포함하며, 이러한 아미노산은 의약품 등급이고 미국 식품의약국(U.S. Food and Drug Administration)에 의해 일반적으로 안전하다고 간주되는 것(generally regarded as safe; GRAS)이다. 비극성 아미노산의 대표적인 예는 알라닌, 아이소류신, 류신, 메티오닌, 페닐알라닌, 프롤린, 트립토판 및 발린을 포함한다. 극성의 비하전 아미노산의 대표적인 예는 시스테인, 글리신, 글루타민, 세린, 트레오닌, 및 타이로신을 포함한다. 극성의 양전하 아미노산의 대표적인 예는 아르기닌, 히스티딘 및 라이신을 포함한다. 음전하 아미노산의 대표적인 예는 아스파르트산 및 글루탐산을 포함한다. 이들 아미노산은 D 또는 L 광학 이성질체 형태이거나, 2가지 형태의 혼합물일 수 있다. 이들 아미노산은 일반적으로 Aldrich Chemical Company, Inc.(미국 위스콘신주 밀워키 소재), 또는 Sigma Chemical Company(미국 미주리주 세인트루이스 소재)와 같은 의약품 등급 제품을 제공하는 상업적 공급원으로부터 입수 가능하다.

[0086] D 또는 L 광학 형태, 또는 2가지 형태의 혼합물의 소수성 아미노산 류신과 같은 바람직한 아미노산 부형제는 호흡 가능한 건조 입자의 약 99중량%(wt%) 이하의 양으로 본 발명의 건조 입자에 존재할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 호흡 가능한 건조 입자는 아미노산 류신을 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%, 5 중량% 내지 약 30 중량%, 약 10 중량% 내지 약 20 중량%, 약 5 중량% 내지 약 20 중량%, 약 11 중량% 내지 약 50 중량%, 약 15 중량% 내지 약 50 중량%, 약 20 중량% 내지 약 50 중량%, 약 30 중량% 내지 약 50 중량%, 약 11 중량% 내지 약 40 중량%, 약 11 중량% 내지 약 30 중량%, 약 11 중량% 내지 약 20 중량%, 약 20 중량% 내지 약 40 중량%, 약 51 중량% 내지 약 99 중량%, 약 60 중량% 내지 약 99 중량%, 약 70 중량% 내지 약 99 중량%, 약 80 중량% 내지 약 99 중량%, 약 51 중량% 내지 약 90 중량%, 약 51 중량% 내지 약 80 중량%, 약 51 중량% 내지 약 70 중량%, 약 60 중량% 내지 약 90 중량%, 약 70 중량% 내지 약 90 중량%, 약 45 중량% 이하, 약 40 중량% 이하, 약 35 중량% 이하, 약 30 중량% 이하, 약 25 중량% 이하, 약 20 중량% 이하, 약 18 중량% 이하, 약 16 중량% 이하, 약 15 중량% 이하, 약 14 중량% 이하, 약 13 중량% 이하, 약 12 중량% 이하, 약 11 중량% 이하, 약 10 중량% 이하, 약 9 중량% 이하, 약 8 중량% 이하, 약 7 중량% 이하, 약 6 중량% 이하, 약 5 중량% 이하, 약 4 중량% 이하, 약 3 중량% 이하, 약 2 중량% 이하, 또는 약 1 중량% 이하의 양으로 함유할 수 있다. 일부 바람직한 양태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 15 중량% 내지 약 25 중량%의 류신(예를 들어, 약 15 중량%, 약 16 중량%, 약 17 중량%, 약 18 중량%, 약 19 중량%, 약 20 중량%, 약 21 중량%, 약 22 중량%, 약 23 중량%, 약 24 중량%, 또는 약 25 중량%의 류신)을 함유한다.

[0087] 바람직한 탄수화물 부형제, 예컨대, 만니톨은 호흡 가능한 건조 입자의 약 99 중량% 이하의 양으로 본 발명의 건조 입자에 존재할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 호흡 가능한 건조 입자는 만니톨을 약 0.1 중량% 내지 약 10 중량%, 5 중량% 내지 약 30 중량%, 약 10 중량% 내지 약 20 중량%, 약 5 중량% 내지 약 20 중량%, 약 11 중량% 내지 약 50 중량%, 약 15 중량% 내지 약 50 중량%, 약 20 중량% 내지 약 50 중량%, 약 30 중량% 내지 약 50 중량%, 약 11 중량% 내지 약 40 중량%, 약 11 중량% 내지 약 30 중량%, 약 11 중량% 내지 약 20 중량%, 약 20 중량% 내지 약 40 중량%, 약 51 중량% 내지 약 99 중량%, 약 60 중량% 내지 약 99 중량%, 약 70 중량% 내지 약 99 중량%, 약 80 중량% 내지 약 99 중량%, 약 51 중량% 내지 약 90 중량%, 약 51 중량% 내지 약 80 중량%, 약 51 중량% 내지 약 70 중량%, 약 60 중량% 내지 약 90 중량%, 약 70 중량% 내지 약 90 중량%, 약 90 중량% 이하, 약 80 중량% 이하, 약 70 중량% 이하, 약 60 중량% 이하, 약 50 중량% 이하, 약 45 중량% 이하, 약 40

중량% 이하, 약 35 중량% 이하, 약 30 중량% 이하, 약 25 중량% 이하, 약 20 중량% 이하, 약 18 중량% 이하, 약 16 중량% 이하, 약 15 중량% 이하, 약 14 중량% 이하, 약 13 중량% 이하, 약 12 중량% 이하, 약 11 중량% 이하, 약 10 중량% 이하, 약 9 중량% 이하, 약 8 중량% 이하, 약 7 중량% 이하, 약 6 중량% 이하, 약 5 중량% 이하, 약 4 중량% 이하, 약 3 중량% 이하, 약 2 중량% 이하, 또는 약 1 중량% 이하의 양으로 함유할 수 있다. 일부 바람직한 양태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 55 중량% 내지 약 65 중량%의 만니톨(예를 들어, 약 55 중량%, 약 56 중량%, 약 57 중량%, 약 58 중량%, 약 59 중량%, 약 60 중량%, 약 61 중량%, 약 62 중량%, 약 63 중량%, 약 64 중량%, 또는 약 65 중량%의 만니톨)을 함유한다. 다른 바람직한 양태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 40 중량% 내지 약 50 중량%의 만니톨(예를 들어, 약 40 중량%, 약 41 중량%, 약 42 중량%, 약 43 중량%, 약 44 중량%, 약 45 중량%, 약 46 중량%, 약 47 중량%, 약 48 중량%, 약 49 중량%, 또는 약 50 중량%의 만니톨)을 함유한다.

[0088] 일부 바람직한 양태에서, 건조 입자는 류신(예를 들어, L-류신), 말토덱스트린, 만니톨 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택되는 부형제를 함유한다. 특정 실시형태에서, 건조 입자는 류신 및 만니톨을 함유한다.

[0089] 본 발명의 호흡 가능한 건조 입자는 하나 이상의 안정화제를 함유할 수 있다. 일부 양태에서, 안정화제의 양은 약 10 중량% 미만, 또는 더 바람직하게는 5 중량% 미만(예를 들어, 약 4 중량%, 약 3 중량%, 약 2 중량%, 약 1 중량% 이하)이다. 건조 입자에 사용될 수 있는 안정화제는 폴리솔베이트 80(PS80) 및 올레산, 또는 이의 염을 포함한다. 특정 실시형태에서, 안정화제는 폴리솔베이트 80(PS80)이다. 안정화제는 결정질 DHE를 함유하는 건조 분말의 제조에 특히 유용하다.

[0090] 일 양태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 DHE 메실레이트, 염화나트륨, 류신(예를 들어, L-류신) 및 만니톨을 포함하며, 여기서 DHE 메실레이트는 약 1% 내지 약 25%의 양으로 존재하고; 염화나트륨은 약 4% 내지 약 14%의 양으로 존재하고; 만니톨은 약 55% 내지 약 75%의 양으로 존재하고; 류신은 약 12% 내지 약 25%의 양으로 존재하며; 모든 백분율은 건조 기준의 중량 백분율이고 호흡 가능한 건조 입자의 모든 성분은 합계가 100%에 이른다. DHE 메실레이트는 비정질(즉, 약 5% 미만의 결정화도), 또는 결정질(즉, 적어도 약 95%의 결정화도)일 수 있다. 결정질 DHE 메실레이트는, 예를 들어 결정질 DHE 메실레이트에 적용되는 밀링 기법에 따라, 나노 크기 또는 마이크로 크기일 수 있다.

[0091] 일부 바람직한 양태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 5 중량% 내지 약 25 중량%의 DHE 메실레이트; 약 4 중량% 내지 약 14 중량%의 염화나트륨; 약 13 중량% 내지 약 23 중량%의 류신(예를 들어, L-류신); 및 약 58 중량% 내지 약 68 중량%의 만니톨을 포함한다. 예를 들어, 호흡 가능한 건조 입자는 약 8 중량% 내지 약 12 중량%의 DHE 메실레이트; 약 7 중량% 내지 약 11 중량%의 염화나트륨; 약 16 중량% 내지 약 20 중량%의 류신(예를 들어, L-류신); 및 약 61 중량% 내지 약 65 중량%의 만니톨을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 9 중량% 내지 약 11 중량%의 DHE 메실레이트; 약 8 중량% 내지 약 10 중량%의 염화나트륨; 약 17 중량% 내지 약 19 중량%의 류신(예를 들어, L-류신); 및 약 62 중량% 내지 약 64 중량%의 만니톨을 포함한다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 10 중량%의 DHE 메실레이트; 약 9 중량%의 염화나트륨; 약 18 중량%의 류신(예를 들어, L-류신); 및 약 63 중량%의 만니톨을 포함한다.

[0092] 일부 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 5 중량% 내지 약 25 중량%의 DHE 메실레이트(비정질); 약 4 중량% 내지 약 14 중량%의 염화나트륨; 약 13 중량% 내지 약 23 중량%의 류신(예를 들어, L-류신); 및 약 58 중량% 내지 약 68 중량%의 만니톨을 포함한다. 예를 들어, 호흡 가능한 건조 입자는 약 8 중량% 내지 약 12 중량%의 DHE 메실레이트(비정질); 약 7 중량% 내지 약 11 중량%의 염화나트륨; 약 16 중량% 내지 약 20 중량%의 류신(예를 들어, L-류신); 및 약 61 중량% 내지 약 65 중량%의 만니톨을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 9 중량% 내지 약 11 중량%의 DHE 메실레이트(비정질); 약 8 중량% 내지 약 10 중량%의 염화나트륨; 약 17 중량% 내지 약 19 중량%의 류신(예를 들어, L-류신); 및 약 62 중량% 내지 약 64 중량%의 만니톨을 포함한다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 10 중량%의 DHE 메실레이트(비정질); 약 9 중량%의 염화나트륨; 약 18 중량%의 류신(예를 들어, L-류신); 및 약 63 중량%의 만니톨을 포함한다.

[0093] 일부 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 5 중량% 내지 약 25 중량%의 DHE 메실레이트(결정질); 약 4 중량% 내지 약 14 중량%의 염화나트륨; 약 13 중량% 내지 약 23 중량%의 류신(예를 들어, L-류신); 및 약 58 중량% 내지 약 68 중량%의 만니톨을 포함한다. 예를 들어, 호흡 가능한 건조 입자는 약 8 중량% 내지 약 12 중량%의 DHE 메실레이트(결정질); 약 7 중량% 내지 약 11 중량%의 염화나트륨; 약 16 중량% 내지 약 20 중량%의 류신(예를 들어, L-류신); 및 약 61 중량% 내지 약 65 중량%의 만니톨을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 9 중량% 내지 약 11 중량%의 DHE 메실레이트(결정질); 약 8 중량% 내지 약 10 중량%의 염화

나트륨; 약 17 중량% 내지 약 19 중량%의 류신(예를 들어, L-류신); 및 약 62 중량% 내지 약 64 중량%의 만니톨을 포함한다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 10 중량%의 DHE 메실레이트(결정질); 약 9 중량%의 염화나트륨; 약 18 중량%의 류신(예를 들어, L-류신); 및 약 63 중량%의 만니톨을 포함한다.

[0094] 다른 바람직한 양태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 0.1 중량% 내지 약 8 중량%의 DHE 메실레이트; 약 4 중량% 내지 약 15 중량%의 염화나트륨; 약 13 중량% 내지 약 25 중량%의 류신(예를 들어, L-류신); 및 약 62 중량% 내지 약 73 중량%의 만니톨을 포함한다. 예를 들어, 호흡 가능한 건조 입자는 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 DHE 메실레이트; 약 8 중량% 내지 약 12 중량%의 염화나트륨; 약 17 중량% 내지 약 22 중량%의 류신(예를 들어, L-류신); 및 약 66 중량% 내지 약 70 중량%의 만니톨을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 2 중량% 내지 약 4 중량%의 DHE 메실레이트; 약 8.7 중량% 내지 약 10.7 중량%의 염화나트륨; 약 18.4 중량% 내지 약 20.4 중량%의 류신(예를 들어, L-류신); 및 약 66.9 중량% 내지 약 68.9 중량%의 만니톨을 포함한다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 3 중량%의 DHE 메실레이트; 약 9.7 중량%의 염화나트륨; 약 19.4 중량%의 류신(예를 들어, L-류신); 및 약 67.9 중량%의 만니톨을 포함한다.

[0095] 일부 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 0.1 중량% 내지 약 8 중량%의 DHE 메실레이트(비정질); 약 4 중량% 내지 약 15 중량%의 염화나트륨; 약 13 중량% 내지 약 25 중량%의 류신(예를 들어, L-류신); 및 약 62 중량% 내지 약 73 중량%의 만니톨을 포함한다. 예를 들어, 호흡 가능한 건조 입자는 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 DHE 메실레이트(비정질); 약 8 중량% 내지 약 12 중량%의 염화나트륨; 약 17 중량% 내지 약 22 중량%의 류신(예를 들어, L-류신); 및 약 66 중량% 내지 약 70 중량%의 만니톨을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 2 중량% 내지 약 4 중량%의 DHE 메실레이트(비정질); 약 8.7 중량% 내지 약 10.7 중량%의 염화나트륨; 약 18.4 중량% 내지 약 20.4 중량%의 류신(예를 들어, L-류신); 및 약 66.9 중량% 내지 약 68.9 중량%의 만니톨을 포함한다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 3 중량%의 DHE 메실레이트(비정질); 약 9.7 중량%의 염화나트륨; 약 19.4 중량%의 류신(예를 들어, L-류신); 및 약 67.9 중량%의 만니톨을 포함한다.

[0096] 일부 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 0.1 중량% 내지 약 8 중량%의 DHE 메실레이트(결정질); 약 4 중량% 내지 약 15 중량%의 염화나트륨; 약 13 중량% 내지 약 25 중량%의 류신(예를 들어, L-류신); 및 약 62 중량% 내지 약 73 중량%의 만니톨을 포함한다. 예를 들어, 호흡 가능한 건조 입자는 약 1 중량% 내지 약 5 중량%의 DHE 메실레이트(결정질); 약 8 중량% 내지 약 12 중량%의 염화나트륨; 약 17 중량% 내지 약 22 중량%의 류신(예를 들어, L-류신); 및 약 66 중량% 내지 약 70 중량%의 만니톨을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 2 중량% 내지 약 4 중량%의 DHE 메실레이트(결정질); 약 8.7 중량% 내지 약 10.7 중량%의 염화나트륨; 약 18.4 중량% 내지 약 20.4 중량%의 류신(예를 들어, L-류신); 및 약 66.9 중량% 내지 약 68.9 중량%의 만니톨을 포함한다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 3 중량%의 DHE 메실레이트(결정질); 약 9.7 중량%의 염화나트륨; 약 19.4 중량%의 류신(예를 들어, L-류신); 및 약 67.9 중량%의 만니톨을 포함한다.

[0097] 또 다른 양태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 DHE 메실레이트, 염화나트륨, 및 류신(예를 들어, L-류신)을 포함하며, 여기서 DHE 메실레이트는 약 0.1% 내지 약 15%의 양으로 존재하고; 염화나트륨은 약 65% 내지 약 85%의 양으로 존재하고; 류신은 약 12% 내지 약 25%의 양으로 존재하며; 모든 백분율은 건조 기준의 중량 백분율이고 호흡 가능한 건조 입자의 모든 성분은 합계가 100%에 이른다. 예를 들어, 호흡 가능한 건조 입자는 약 1 중량% 내지 약 10 중량%의 DHE 메실레이트; 약 71 중량% 내지 약 81 중량%의 염화나트륨; 및 약 14 중량% 내지 약 24 중량%의 류신(예를 들어, L-류신)을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 1 중량% 내지 약 10 중량%의 DHE 메실레이트(비정질); 약 71 중량% 내지 약 81 중량%의 염화나트륨; 및 약 14 중량% 내지 약 24 중량%의 류신(예를 들어, L-류신)을 포함한다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 4 중량% 내지 약 6 중량%의 DHE 메실레이트; 약 75 중량% 내지 약 77 중량%의 염화나트륨; 및 약 18 중량% 내지 약 20 중량%의 류신(예를 들어, L-류신)을 포함한다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 4 중량% 내지 약 6 중량%의 DHE 메실레이트(비정질); 약 75 중량% 내지 약 77 중량%의 염화나트륨; 및 약 18 중량% 내지 약 20 중량%의 류신(예를 들어, L-류신)을 포함한다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 5 중량%의 DHE 메실레이트; 약 76 중량%의 염화나트륨; 및 약 19 중량%의 류신(예를 들어, L-류신)을 포함한다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 5 중량%의 DHE 메실레이트(비정질); 약 76 중량%의 염화나트륨; 및 약 19 중량%의 류신(예를 들어, L-류신)을 포함한다.

[0098] 또 다른 양태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 DHE 메실레이트, 염화나트륨, 및 만니톨을 포함하며, 여기서 DHE 메실레이트는 약 0.1% 내지 약 15%의 양으로 존재하고; 염화나트륨은 약 38% 내지 약 58%의 양으로 존재하고;

만니톨은 약 38% 내지 약 58%의 양으로 존재하며; 모든 백분율은 건조 기준의 중량 백분율이고 호흡 가능한 건조 입자의 모든 성분은 합계가 100%에 이른다. 예를 들어, 호흡 가능한 건조 입자는 약 1 중량% 내지 약 10 중량%의 DHE 메실레이트; 약 43 중량% 내지 약 52 중량%의 염화나트륨; 및 약 43 중량% 내지 약 52 중량%의 만니톨을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 1 중량% 내지 약 10 중량%의 DHE 메실레이트(비정질); 약 43 중량% 내지 약 52 중량%의 염화나트륨; 및 약 43 중량% 내지 약 52 중량%의 만니톨을 포함한다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 4 중량% 내지 약 6 중량%의 DHE 메실레이트; 약 46.5 중량% 내지 약 48.5 중량%의 염화나트륨; 및 약 46.5 중량% 내지 약 48.5 중량%의 만니톨을 포함한다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 4 중량% 내지 약 6 중량%의 DHE 메실레이트(비정질); 약 46.5 중량% 내지 약 48.5 중량%의 염화나트륨; 및 약 46.5 중량% 내지 약 48.5 중량%의 만니톨을 포함한다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 5 중량%의 DHE 메실레이트; 약 47.5 중량%의 염화나트륨; 및 약 47.5 중량%의 만니톨을 포함한다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 5 중량%의 DHE 메실레이트(비정질); 약 47.5 중량%의 염화나트륨; 및 약 47.5 중량%의 만니톨을 포함한다.

[0099] 또 다른 양태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 DHE 메실레이트, 황산나트륨, 만니톨, 및 폴리솔베이트 80을 포함하며, 여기서 DHE 메실레이트는 약 1% 내지 약 25%의 양으로 존재하고; 황산나트륨은 약 38% 내지 약 58%의 양으로 존재하고; 만니톨은 약 38% 내지 약 58%의 양으로 존재하고; 폴리솔베이트 80은 약 0.1% 내지 약 5%의 양으로 존재하며; 모든 백분율은 건조 기준의 중량 백분율이고 호흡 가능한 건조 입자의 모든 성분은 합계가 100%에 이른다. 예를 들어, 호흡 가능한 건조 입자는 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 DHE 메실레이트; 약 43 중량% 내지 약 52 중량%의 황산나트륨; 약 43 중량% 내지 약 52 중량%의 만니톨; 및 약 0.2% 내지 약 2.0%의 폴리솔베이트 80을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 DHE 메실레이트(결정질, 나노 크기); 약 43 중량% 내지 약 52 중량%의 황산나트륨; 약 43 중량% 내지 약 52 중량%의 만니톨; 및 약 0.2% 내지 약 2.0%의 폴리솔베이트 80을 포함한다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 5 중량% 내지 약 15 중량%의 DHE 메실레이트(결정질, 마이크로 크기); 약 43 중량% 내지 약 52 중량%의 황산나트륨; 약 43 중량% 내지 약 52 중량%의 만니톨; 및 약 0.2% 내지 약 2.0%의 폴리솔베이트 80을 포함한다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 9 중량% 내지 약 11 중량%의 DHE 메실레이트; 약 46.5 중량% 내지 약 48.5 중량%의 황산나트륨; 약 46.5 중량% 내지 약 48.5 중량%의 만니톨; 및 약 0.5 중량% 내지 1.5 중량%의 폴리솔베이트 80을 포함한다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 9 중량% 내지 약 11 중량%의 DHE 메실레이트(결정질, 나노 크기); 약 46.5 중량% 내지 약 48.5 중량%의 황산나트륨; 약 46.5 중량% 내지 약 48.5 중량%의 만니톨; 및 약 0.5 중량% 내지 1.5 중량%의 폴리솔베이트 80을 포함한다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 9 중량% 내지 약 11 중량%의 DHE 메실레이트(결정질, 마이크로 크기); 약 46.5 중량% 내지 약 48.5 중량%의 황산나트륨; 약 46.5 중량% 내지 약 48.5 중량%의 만니톨; 및 약 0.5 중량% 내지 1.5 중량%의 폴리솔베이트 80을 포함한다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 10 중량%의 DHE 메실레이트; 약 47.5 중량%의 염화나트륨; 약 47 중량%의 만니톨; 약 1 중량%의 폴리솔베이트 80을 포함한다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 10 중량%의 DHE 메실레이트(결정질, 나노 크기); 약 47.5 중량%의 염화나트륨; 약 47 중량%의 만니톨; 약 1 중량%의 폴리솔베이트 80을 포함한다. 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 10 중량%의 DHE 메실레이트(결정질, 마이크로 크기); 약 47.5 중량%의 염화나트륨; 약 47 중량%의 만니톨; 약 1 중량%의 폴리솔베이트 80을 포함한다.

[0100] 또 다른 양태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 DHE 메실레이트, 염화나트륨, 만니톨, 및 류신(예를 들어, L-류신)을 포함하며, 여기서 DHE 메실레이트는 약 10% 내지 약 40%의 양으로 존재하고; 염화나트륨은 약 1% 내지 약 20%의 양으로 존재하고; 만니톨은 약 40% 내지 약 80%의 양으로 존재하고; 류신은 약 10% 내지 약 30%의 양으로 존재하며; 모든 백분율은 건조 기준의 중량 백분율이고 호흡 가능한 건조 입자의 모든 성분은 합계가 100%에 이른다. 예를 들어, 호흡 가능한 건조 입자는 약 12 중량% 내지 약 35 중량%의 DHE 메실레이트; 약 3 중량% 내지 약 15 중량%의 염화나트륨; 약 45 중량% 내지 약 75 중량%의 만니톨; 및 약 12 중량% 내지 약 24 중량%의 류신을 포함할 수 있다. 특정 양태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 12 중량% 내지 약 35 중량%의 DHE 메실레이트(비정질); 약 3 중량% 내지 약 15 중량%의 염화나트륨; 약 45 중량% 내지 약 75 중량%의 만니톨; 및 약 12 중량% 내지 약 24 중량%의 류신을 포함한다. 더 특정한 양태에서, 호흡 가능한 건조 입자는 약 14 중량% 내지 약 31 중량%의 DHE 메실레이트(비정질); 약 4 중량% 내지 약 10 중량%의 염화나트륨; 약 42 중량% 내지 약 72 중량%의 만니톨; 및 약 17 중량% 내지 약 19 중량%의 류신을 포함한다.

[0101] 특정 건조 분말 및 호흡 가능한 건조 입자는 표 1에 나타낸 다음의 제형을 갖는다.

표 1

예시적인 건조 분말 제형

제형	*API (중량%)	1 가 염 (중량%)	부형제(들) (중량%)
I	DHE 메실레이트 5.0%	염화나트륨 76.0%	L-류신, 19.0%
II	DHE 메실레이트 5.0%	염화나트륨 47.5%	만니톨, 47.5%
III	DHE 메실레이트 10.0%	황산나트륨 44.5%	만니톨, 44.5% 폴리솔베이트 80, 1.0%
IV	DHE 메실레이트 10.0%	황산나트륨 44.5%	만니톨, 44.5% 폴리솔베이트 80, 1.0%
V	DHE 메실레이트 10.0%	염화나트륨 9.0%	만니톨, 63.0% L-류신, 18.0%
VI	DHE 메실레이트 1.5%	염화나트륨 78.8%	L-류신, 19.7%
VII	DHE 메실레이트 1.5%	염화나트륨 49.25%	만니톨, 49.25%
VIII	DHE 메실레이트 10.0%	염화나트륨 72.0%	L-류신, 18.0%
IX	DHE 메실레이트 10.0%	염화나트륨 45.0%	만니톨, 45.0%
X	DHE 메실레이트 1.5%	염화나트륨 39.4%	만니톨, 39.4% L-류신, 19.7%
XI	DHE 메실레이트 10.0%	염화나트륨 36.0%	만니톨, 36.0% L-류신, 18.0%
XII	DHE 메실레이트 1.5%	염화나트륨 68.95%	만니톨, 9.85% L-류신, 19.7%
XIII	DHE 메실레이트 1.5%	염화나트륨 9.85%	만니톨, 68.95% L-류신, 19.7%
XIV	DHE 메실레이트 5.75%	염화나트륨 37.7%	만니톨, 37.7% L-류신, 18.85%

[0102]

제형	*API (중량%)	1 가 염 (중량%)	부형제(들) (중량%)
XV	DHE 페실레이트 10.0%	염화나트륨 63.0%	만니톨, 9.0% L-류신, 18.0%
XVI	DHE 페실레이트 10.0%	염화나트륨 9.0%	만니톨, 63.0% L-류신, 18.0%
XVII	DHE 페실레이트 15.0%	염화나트륨 9.0%	만니톨, 58.0% L-류신, 18.0%
XVIII	DHE 페실레이트 18.0%	염화나트륨 9.0%	만니톨, 55.0% L-류신, 18.0%
XIX	DHE 페실레이트 20.0%	염화나트륨 9.0%	만니톨, 53.0% L-류신, 18.0%
XX	DHE 페실레이트 20.0%	염화나트륨 62.0%	L-류신, 18.0%
XXI	DHE 페실레이트 20.0%	염화나트륨 5.0%	만니톨, 57.0% L-류신, 18.0%
XXII	DHE 페실레이트 20.0%	염화나트륨 9.0%	만니톨, 71.0%
XXIII	DHE 페실레이트 22.0%	염화나트륨 9.0%	만니톨, 51.0% L-류신, 18.0%
XXIV	DHE 페실레이트 25.0%	염화나트륨 9.0%	만니톨, 48.0% L-류신, 18.0%
XXV	DHE 페실레이트 30.0%	염화나트륨 9.0%	만니톨, 43.0% L-류신, 18.0%

*제형 I 내지 II 및 V 내지 XXV는 비경질 DHE 페실레이트를 함유하고; 제형 III은 나노결정질 DHE 페실레이트를 함유하고; 제형 IV는 미세결정질 DHE 페실레이트를 함유함.

[0103]

[0104]

건조 분말 및 건조 입자 특성

[0105]

본 발명의 건조 입자는 바람직하게는 작고, 조밀하며, 분산성이다. 일반적으로, 본 발명의 건조 입자는 1.0 bar에서 HELOS/RODOS에 의해 측정 시 약 10 μ m 이하(예를 들어, 약 0.1 μ m 내지 약 10 μ m)의 부피 중앙 기하 직경 (VMGD)을 갖는다. 바람직하게는, 본 발명의 건조 입자는 1.0 bar에서 HELOS/RODOS에 의해 측정 시 약 9 μ m 이하(예를 들어, 약 0.1 μ m 내지 약 9 μ m), 약 8 μ m 이하(예를 들어, 약 0.1 μ m 내지 약 8 μ m), 약 7 μ m 이하(예를 들어, 약 0.1 μ m 내지 약 7 μ m), 약 6 μ m 이하(예를 들어, 약 0.1 μ m 내지 약 6 μ m), 약 5 μ m 이하(예를 들어, 5 μ m 미만, 약 0.1 μ m 내지 약 5 μ m), 약 4 μ m 이하(예를 들어, 0.1 μ m 내지 약 4 μ m), 약 3 μ m 이하(예를 들어, 0.1 μ m 내지 약 3 μ m), 약 2 μ m 이하(예를 들어, 0.1 μ m 내지 약 2 μ m), 약 1 μ m 이하(예를 들어, 0.1 μ m 내지 약 1 μ m), 약 1 μ m 내지 약 6 μ m, 약 1 μ m 내지 약 5 μ m, 약 1 μ m 내지 약 4 μ m, 약 1 μ m 내지 약 3 μ m, 또는 약 1 μ m 내지 약 2 μ m의 VMGD를 갖는다.

[0106]

호흡 가능한 건조 분말은 하우스너 비율이 적어도 1.5일 수 있고, 적어도 1.6, 적어도 1.7, 적어도 1.8, 적어도 1.9, 적어도 2.0, 적어도 2.1, 적어도 2.2, 적어도 2.3, 적어도 2.4, 적어도 2.5, 적어도 2.6 또는 적어도 2.7 일 수 있다.

[0107]

일반적으로, 본 발명의 건조 입자는 분산성이고, 1 bar/4 bar 및/또는 0.5 bar/4 bar, 및/또는 0.2 bar/4 bar, 및/또는 0.2 bar/2 bar가 약 2.2 이하(예를 들어, 약 1.0 내지 약 2.2) 또는 약 2.0 이하(예를 들어, 약 1.0 내지 약 2.0)이다. 바람직하게는, 본 발명의 건조 입자는 1 bar/4 bar, 및/또는 0.5 bar/4 bar가 약 1.9 이하(예를 들어, 약 1.0 내지 약 1.9), 약 1.8 이하(예를 들어, 약 1.0 내지 약 1.8), 약 1.7 이하(예를 들어, 약 1.0 내지 약 1.7), 약 1.6 이하(예를 들어, 약 1.0 내지 약 1.6), 약 1.5 이하(예를 들어, 약 1.0 내지 약 1.5), 약 1.4 이하(예를 들어, 약 1.0 내지 약 1.4), 약 1.3 이하(예를 들어, 1.3 미만, 약 1.0 내지 약 1.3), 약 1.2 이하(예를 들어, 1.0 내지 약 1.2), 약 1.1 이하(예를 들어, 1.0 내지 약 1.1 μ m)이거나 본 발명의 건조

입자는 1 bar/4 bar 및/또는 0.5 bar/4 bar가 약 1.0이다. 바람직하게 1 bar/4 bar 및/또는 0.5 bar/4 bar는 HELOS/RODOS 시스템을 사용하여 레이저 회절에 의해 측정된다.

- [0108] 대안적으로, 또는 추가적으로, 본 발명의 호흡 가능한 건조 입자는 약 10 마이크로미터 이하의 MMAD, 예컨대, 약 0.5 마이크로미터 내지 약 10 마이크로미터의 MMAD를 가질 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 건조 입자는 약 5 마이크로미터 이하(예를 들어, 약 0.5 마이크로미터 내지 약 5 마이크로미터, 바람직하게는 약 1 마이크로미터 내지 약 5 마이크로미터), 약 4 마이크로미터 이하(예를 들어, 약 1 마이크로미터 내지 약 4 마이크로미터), 약 3.8 마이크로미터 이하(예를 들어, 약 1 마이크로미터 내지 약 3.8 마이크로미터), 약 3.5 마이크로미터 이하(예를 들어, 약 1 마이크로미터 내지 약 3.5 마이크로미터), 약 3.2 마이크로미터 이하(예를 들어, 약 1 마이크로미터 내지 약 3.2 마이크로미터), 약 3 마이크로미터 이하(예를 들어, 약 1 마이크로미터 내지 약 3.0 마이크로미터), 약 2.8 마이크로미터 이하(예를 들어, 약 1 마이크로미터 내지 약 2.8 마이크로미터), 약 2.2 마이크로미터 이하(예를 들어, 약 1 마이크로미터 내지 약 2.2 마이크로미터), 약 2.0 마이크로미터 이하(예를 들어, 약 1 마이크로미터 내지 약 2.0 마이크로미터) 또는 약 1.8 마이크로미터 이하(예를 들어, 약 1 마이크로미터 내지 약 1.8 마이크로미터)의 MMAD를 갖는다.
- [0109] 대안적으로, 또는 추가적으로, 본 발명의 호흡 가능한 건조 분말 및 건조 입자는 약 5.6 마이크로미터 미만의 미세 입자 분획(FPF)(FPF_{<5.6μm})이 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 바람직하게는 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 또는 적어도 약 70%일 수 있다.
- [0110] 대안적으로, 또는 추가적으로, 본 발명의 건조 분말 및 건조 입자는 5.0 마이크로미터 미만의 FPF(FPF_{TD<5.0μm})가 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 45%, 바람직하게는 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65% 또는 적어도 약 70%이다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 본 발명의 건조 분말 및 건조 입자는 방출 용량의 5.0 마이크로미터 미만의 FPF(FPF_{ED<5.0μm})가 적어도 약 45%, 바람직하게는 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 또는 적어도 약 85%이다. 대안적으로, 또는 추가적으로, 본 발명의 건조 분말 및 건조 입자는 약 3.4 마이크로미터 미만의 FPF(FPF_{<3.4μm})가 적어도 약 20%, 바람직하게는 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 또는 적어도 약 55%일 수 있다.
- [0111] 대안적으로, 또는 추가적으로, 본 발명의 호흡 가능한 건조 분말 및 건조 입자는 탭 밀도가 약 0.1 g/cm³ 내지 약 1.0 g/cm³이다. 예를 들어, 작고 분산성인 건조 입자는 탭 밀도가 약 0.1 g/cm³ 내지 약 0.9 g/cm³, 약 0.2 g/cm³ 내지 약 0.9 g/cm³, 약 0.2 g/cm³ 내지 약 0.9 g/cm³, 약 0.3 g/cm³ 내지 약 0.9 g/cm³, 약 0.4 g/cm³ 내지 약 0.9 g/cm³, 약 0.5 g/cm³ 내지 약 0.9 g/cm³, 또는 약 0.5 g/cm³ 내지 약 0.8 g/cm³, 약 0.4 g/cc 초과, 약 0.5 g/cc 초과, 약 0.6 g/cc 초과, 약 0.7 g/cc 초과, 약 0.1 g/cm³ 내지 약 0.8 g/cm³, 약 0.1 g/cm³ 내지 약 0.7 g/cm³, 약 0.1 g/cm³ 내지 약 0.6 g/cm³, 약 0.1 g/cm³ 내지 약 0.5 g/cm³, 약 0.1 g/cm³ 내지 약 0.4 g/cm³, 약 0.1 g/cm³ 내지 약 0.3 g/cm³, 또는 0.3 g/cm³ 미만이다. 일 실시형태에서, 탭 밀도는 약 0.4 g/cm³ 초과이다. 또 다른 실시형태에서, 탭 밀도는 약 0.5 g/cm³ 초과이다. 대안적으로, 탭 밀도는 0.4 g/cc 미만일 수 있다.
- [0112] 대안적으로, 또는 추가적으로, 본 발명의 호흡 가능한 건조 분말 및 건조 입자는 물 또는 용매 함량이 호흡 가능한 건조 입자의 약 15 중량% 미만일 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 호흡 가능한 건조 입자는 물 또는 용매 함량이 약 15 중량% 미만, 약 13 중량% 미만, 약 11.5 중량% 미만, 약 10 중량% 미만, 약 9 중량% 미만, 약 8 중량% 미만, 약 7 중량% 미만, 약 6 중량% 미만, 약 5 중량% 미만, 약 4 중량% 미만, 약 3 중량% 미만, 약 2 중량% 미만, 약 1 중량% 미만이거나, 무수물일 수 있다. 본 발명의 호흡 가능한 건조 입자는 물 또는 용매 함량이 약 6% 미만 및 약 1% 초과, 약 5.5% 미만 및 약 1.5% 초과, 약 5% 미만 및 약 2% 초과, 약 2%, 약 2.5%, 약 3%, 약 3.5%, 약 4%, 약 4.5%, 약 5%일 수 있다.
- [0113] 본 명세서에 기재된 특징 및 특성 중 임의의 것에 추가적으로, 임의의 조합으로, 호흡 가능한 건조 입자는 발열성이 높지 않은 용해열을 가질 수 있다. 바람직하게는, 용해열은 등온 열량계에서의 pH 7.4 및 37°C에서 모의 폐액의 이온성 액체를 사용하여 결정된다(예를 들어, 문헌[Moss, O.R. 1979. Simulants of lung interstitial fluid. *Health Phys.* 36, 447-448; 또는 Sun, G. 2001. Oxidative interactions of synthetic lung epithelial lining fluid with metal-containing particulate matter. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 281, L807-L815]에 기재된 바와 같음). 예를 들어, 호흡 가능한 건조 입자는 염화칼슘 이수화물의 용해열보다 덜 발열성인 용해열을 가질 수 있으며, 예를 들어 약 -10 kcal/mol 초과, 약 -9 kcal/mol 초과, 약 -8 kcal/mol 초과, 약 -7 kcal/mol 초과, 약 -6 kcal/mol 초과, 약 -5 kcal/mol 초과, 약 -4 kcal/mol 초과, 약 -3 kcal/mol 초과, 약 -2 kcal/mol 초과, 약 -1 kcal/mol 초과, 또는 약 -10kcal/mol 내지 약 10kcal/mol인 용해열을 가질 수 있다.

- [0114] 약 2 줄 미만 또는 약 1 줄 미만, 또는 약 0.8 줄 미만, 또는 약 0.5 줄 미만, 또는 약 0.3 줄 미만의 총 흡입 에너지가 건조 분말 흡입기에 적용될 때 호흡 가능한 건조 분말 및 건조 입자는 건조 분말 흡입기로부터 높은 방출 용량(예를 들어, 적어도 40%, 적어도 45%, 적어도 50%, 적어도 55%, 적어도 60%, 적어도 65%, 적어도 70%, 적어도 75%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90%, 또는 적어도 95%의 CEPM)을 특징으로 한다. 건조 분말은 단위 용량 용기를 채울 수 있거나, 단위 용량 용기는 전체의 적어도 10%, 전체의 적어도 20%, 전체의 적어도 30%, 전체의 적어도 40%, 전체의 적어도 50%, 전체의 적어도 60%, 전체의 적어도 70%, 전체의 적어도 80%, 또는 전체의 적어도 90%일 수 있다. 단위 용량 용기는 캡슐(예를 들어, 크기 000, 00, 0E, 0, 1, 2, 3 및 4이며, 이때 각각의 용적이 1.37ml, 950 μ l, 770 μ l, 680 μ l, 480 μ l, 360 μ l, 270 μ l 및 200 μ l임)일 수 있다.
- [0115] 분말 및/또는 호흡 가능한 건조 입자는 바람직하게는 낮은 흡입 에너지로 투여될 수 있다. 상이한 흡입 유량, 부피에서, 그리고 상이한 저항의 흡입기로부터 분말의 분산을 관련시키기 위해, 흡입 동작을 수행하는 데 필요한 에너지가 계산될 수 있다. 흡입 에너지는 방정식 $E=R^2Q^2V$ 로부터 계산될 수 있으며, 여기서 E는 흡입 에너지(단위: 줄(Joule))이고, R은 흡입기 저항(단위: kPa^{1/2}/LPM)이고, Q는 정상 유량(단위: l/분)이고, V는 흡입된 공기량(단위: l)이다.
- [0116] 건강한 성인 집단은 2개의 흡입기 저항 0.02 및 0.055 kPa1/2/LPM으로부터의 유량 Q에 대해 Clarke 등(*Journal of Aerosol Med*, 6(2), 99-110, 1993)에 의해 측정된 최대 흡기 유량(PIFR)의 값을 사용함으로써 편안한 흡입에 대한 2.9 줄로부터 최대 흡입에 대한 22 줄까지 범위의 흡입 에너지를 달성할 수 있을 것으로 예상되며, 이때 흡입 부피는 건조 분말 흡입기에 대한 FDA 지침 문헌 및 다양한 건조 분말 흡입기(DPI)를 통해 성인의 흡입 부피 평균이 2.2 l 임을 발견한 Tiddens 등(*Journal of Aerosol Med*, 19(4), 456-465, 2006)의 연구 둘 다에 기반하여 2 l 였다.
- [0117] 본 발명의 양태의 장점은 광범위한 유량에 걸쳐 잘 분산되고 상대적으로 유량 독립적인 분말을 생산한다는 점이다. 특정 양태에서, 본 발명의 건조 입자 및 분말은 광범위한 환자 집단에 대해 단순하고, 수동적인 DPI의 사용을 가능하게 한다.
- [0118] 바람직한 양태에서, 호흡 가능한 건조 분말은 다음을 특징으로 하는 호흡 가능한 건조 입자를 포함한다:
- [0119] 1. HELOS/RODOS 시스템을 사용하여 측정 시 1 bar에서의 VMGD가 0.5 마이크로 내지 10 마이크로, 바람직하게는 1 마이크로 내지 7 마이크로, 1 마이크로 내지 5 마이크로, 또는 1 마이크로 내지 3 마이크로임;
- [0120] 2. 1 bar/4 bar가 1.6 이하, 바람직하게는 1.5 미만, 1.4 미만, 1.3 미만, 1.2 미만, 또는 1.1 미만임; 그리고
- [0121] 3. 탭 밀도가 약 0.2 g/cm³ 내지 약 1.2 g/cm³, 0.3 g/cm³ 내지 약 1.0 g/cm³, 0.4 g/cm³ 내지 약 1.0 g/cm³, 0.5 g/cm³ 내지 약 1.0 g/cm³, 또는 약 0.6 g/cm³ 내지 약 0.9 g/cm³임.
- [0122] 다른 바람직한 양태에서, 호흡 가능한 건조 분말은 다음을 특징으로 하는 호흡 가능한 건조 입자를 포함한다:
- [0123] 1. HELOS/RODOS 시스템을 사용하여 측정 시 1 bar에서의 VMGD가 0.5 마이크로 내지 10 마이크로, 바람직하게는 1 마이크로 내지 7 마이크로, 1 마이크로 내지 5 마이크로, 또는 1 마이크로 내지 3 마이크로임;
- [0124] 2. 1 bar/4 bar가 1.6 이하, 바람직하게는 1.5 미만, 1.4 미만, 1.3 미만, 1.2 미만 또는 1.1 미만임; 그리고
- [0125] 3. MMAD가 0.5 내지 6.0, 1.0 내지 5.0, 또는 1.0 내지 3.0임. 이러한 양태에서, 건조 분말은 바람직하게는 DHE 메실레이트, 염화나트륨, 류신(예를 들어, L-류신) 및 만니톨을 함유하는 호흡 가능한 건조 입자를 포함하며; 여기서 DHE 메실레이트는 약 1 중량% 내지 약 30 중량%의 양으로 존재하고; 염화나트륨은 약 2 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재하고; 만니톨은 약 35 중량% 내지 약 75 중량%의 양으로 존재하고; 류신은 약 5 중량% 내지 약 35 중량%의 양으로 존재하거나; 더 바람직하게는, DHE 메실레이트는 약 1 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 존재하고; 염화나트륨은 약 4 중량% 내지 약 14 중량%의 양으로 존재하고; 만니톨은 약 55 중량% 내지 약 75 중량%의 양으로 존재하고; 류신은 약 12 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재하며; 모든 백분율은 건조 기준의 중량 백분율이고 호흡 가능한 건조 입자의 모든 성분은 합계가 100%에 이른다.
- [0126] 다른 바람직한 양태에서, 호흡 가능한 건조 분말은 다음을 특징으로 하는 호흡 가능한 건조 입자를 포함한다:
- [0127] 1. HELOS/RODOS 시스템을 사용하여 측정 시 1 bar에서의 VMGD가 0.5 마이크로 내지 10 마이크로, 바람직하게는 1 마이크로 내지 7 마이크로, 1 마이크로 내지 5 마이크로, 또는 1 마이크로 내지 3 마이크로임;

- [0128] 2. 1 bar/4 bar가 1.6 이하, 바람직하게는 1.5 미만, 1.4 미만, 1.3 미만, 1.2 미만 또는 1.1 미만임; 그리고
- [0129] 3. FPF_{TD}<5.0_{μm}가 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50% 또는 적어도 60%임. 이러한 양태에서, 건조 분말은 바람직하게는 DHE 메실레이트, 염화나트륨, 류신(예를 들어, L-류신) 및 만니톨을 함유하는 호흡 가능한 건조 입자를 포함하며; 여기서 DHE 메실레이트는 약 1 중량% 내지 약 30 중량%의 양으로 존재하고; 염화나트륨은 약 2 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재하고; 만니톨은 약 35 중량% 내지 약 75 중량%의 양으로 존재하고; 류신은 약 5 중량% 내지 약 35 중량%의 양으로 존재하거나; 더 바람직하게는, DHE 메실레이트는 약 1 중량% 내지 약 15 중량%의 양으로 존재하고; 염화나트륨은 약 4 중량% 내지 약 14 중량%의 양으로 존재하고; 만니톨은 약 55 중량% 내지 약 75 중량%의 양으로 존재하고; 류신은 약 12 중량% 내지 약 25 중량%의 양으로 존재하며; 모든 백분율은 건조 기준의 중량 백분율이고 호흡 가능한 건조 입자의 모든 성분은 합계가 100%에 이른다.
- [0130] 본 명세서에 기재된 호흡 가능한 건조 입자 및 건조 분말은 흡입에 적합하다. 호흡 가능한 건조 입자는 심폐 또는 상기도 또는 중심 기도와 같은 호흡계의 선택된 영역에 국부적으로 전달하기 위한 적절한 재료, 표면 거칠기, 직경 및 밀도로 제작될 수 있다. 예를 들어, 더 높은 밀도 또는 더 큰 호흡 가능한 건조 입자가 상기도 전달을 위해 사용될 수 있거나, 동일하거나 상이한 제형이 제공되는 샘플 중 다양한 크기의 호흡 가능한 건조 입자의 혼합물이 하나의 투여로 폐의 상이한 영역을 표적으로 하기 위해 투여될 수 있다.
- [0131] 본 명세서에 기재된 호흡 가능한 건조 분말 및 호흡 가능한 건조 입자는 염을 함유하기 때문에, 이들은 흡습성일 수 있다. 따라서, 분말의 수화를 방지하는 조건 하에 호흡 가능한 건조 분말 및 호흡 가능한 건조 입자를 저장하거나 유지하는 것이 바람직하다. 예를 들어, 수화를 방지하는 것이 바람직할 경우, 저장 환경의 상대 습도는 습도가 75% 미만, 60% 미만, 50% 미만, 40% 미만, 35% 미만, 30% 미만, 25% 미만, 20% 미만, 15% 미만, 10% 미만, 또는 5% 미만이어야 한다. 다른 실시형태에서, 저장 환경은 습도가 20% 내지 40%, 25% 내지 35%, 약 30%, 10% 내지 20%, 또는 약 15%이어야 한다. 호흡 가능한 건조 분말 및 호흡 가능한 건조 입자는 이들 조건 하에서(예를 들어, 밀봉된 캡슐, 블리스터, 바이알에) 포장될 수 있다.
- [0132] 바람직한 실시형태에서, 본 발명의 호흡 가능한 건조 분말 또는 호흡 가능한 건조 입자는 추진제를 사용하지 않고(예를 들어, 수동 건조 분말 흡입기를 사용하여) 호흡 가능한 건조 입자를 호흡계로 효과적으로 전달할 수 있는 에어로졸 특성을 보유한다. 바람직한 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 분말은, 예를 들어 가압 장치를 이용한 투여를 위해, 추진제와 조합되지 않는다.
- [0133] 본 발명의 일 양태에서, 호흡 가능한 건조 입자 및 건조 분말은, 블리스터, 캡슐, 저장소, 바이알 등과 같은 리셉터클(또는 단위 용량 용기)에 함유된다. 바람직한 양태에서, 호흡 가능한 건조 분말은 블리스터에 함유된다. 또 다른 바람직한 양태에서, 호흡 가능한 건조 분말은 캡슐에 함유된다.
- [0134] 리셉터클은 임의의 원하는 양의 호흡 가능한 건조 분말을 함유할 수 있다. 예를 들어, 리셉터클은 약 20mg 이하의 건조 분말, 예를 들어 약 10mg 이하, 또는 약 5mg 이하, 예를 들어 약 1mg 내지 약 20mg, 약 1mg 내지 약 10mg, 약 1mg 내지 약 5mg, 약 5mg 내지 약 10mg, 약 10mg 내지 약 20mg, 약 10mg 내지 약 15mg, 약 15mg 내지 약 20mg, 예를 들어 약 1mg, 약 2mg, 약 3mg, 약 4mg, 약 5mg, 약 6mg, 약 7mg, 약 8mg, 약 9mg, 약 10mg, 약 11mg, 약 12mg, 약 13mg, 약 14mg, 약 15mg, 약 16mg, 약 17mg, 약 18mg, 약 19mg, 또는 약 20mg의 건조 분말을 함유할 수 있다. 바람직한 양태에서, 리셉터클은 약 1mg 내지 약 20mg의 건조 분말, 예를 들어 약 2mg 내지 약 15mg, 또는 약 2mg 내지 약 10mg의 건조 분말, 예를 들어 약 2mg, 3mg, 4mg, 5mg, 6mg, 7mg, 8mg, 9mg, 또는 10mg의 건조 분말을 함유한다. 일 실시형태에서, 리셉터클은 약 5mg의 건조 분말을 함유한다.
- [0135] 건조 분말은 리셉터클을 채울 수 있거나, 리셉터클은 전체의 적어도 2%, 전체의 적어도 5%, 전체의 적어도 10%, 전체의 적어도 20%, 전체의 적어도 30%, 전체의 적어도 40%, 전체의 적어도 50%, 전체의 적어도 60%, 전체의 적어도 70%, 전체의 적어도 80%, 또는 전체의 적어도 90%일 수 있다. 리셉터클은 캡슐(예를 들어, 크기 000, 00, 0E, 0, 1, 2, 3 및 4이며, 이 때 각각의 용적이 1.37ml, 950_{μl}, 770_{μl}, 680_{μl}, 480_{μl}, 360_{μl}, 270_{μl} 및 200_{μl}임)일 수 있다. 캡슐은 전체의 적어도 약 2%, 전체의 적어도 약 5%, 전체의 적어도 약 10%, 전체의 적어도 약 20%, 전체의 적어도 약 30%, 전체의 적어도 약 40%, 또는 전체의 적어도 약 50%일 수 있다. 리셉터클은 블리스터일 수 있다. 블리스터는 단일 블리스터로서 또는 블리스터 세트, 예를 들어 7개 블리스터, 14개 블리스터, 28개 블리스터 또는 30개 블리스터의 일부로서 포장될 수 있다. 하나 이상의 블리스터는 바람직하게는 전체의 적어도 30%, 전체의 적어도 50% 또는 전체의 적어도 70%일 수 있다.
- [0136] 리셉터클은 임의의 공칭 용량의 DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체(예를 들어, DHE 메실레이트)를 함유할 수 있다. 바람직한 양태에서, 리셉터클은 약 50_{μg} 내지 약 5000_{μg}, 또는 약 75_{μg} 내지 약 2000_{μg} DHE 메실레이

트, 또는 약 100 μ g 내지 약 1000 μ g DHE 메실레이트의 공칭 용량의 DHE 메실레이트를 함유한다. 예를 들어, 리셉터클은 약 50 μ g 내지 약 200 μ g, 약 100 μ g 내지 약 200 μ g, 약 250 μ g 내지 약 750 μ g, 약 300 μ g 내지 약 600 μ g, 또는 약 50 μ g, 약 75 μ g, 약 100 μ g, 약 125 μ g, 약 150 μ g, 약 175 μ g, 약 200 μ g, 약 250 μ g, 약 300 μ g, 약 350 μ g, 약 400 μ g, 약 450 μ g, 약 500 μ g, 약 550 μ g, 약 600 μ g, 약 650 μ g, 약 700 μ g, 약 750 μ g, 약 800 μ g, 약 850 μ g, 약 900 μ g, 약 950 μ g, 약 1000 μ g, 약 1250 μ g, 또는 약 1500 μ g의 DHE 메실레이트를 함유할 수 있다.

[0137] 본 명세서에 기재되고 특성화된 리셉터클, 건조 분말 및/또는 호흡 가능한 건조 입자는 임의의 적합한 장치, 예컨대, 건조-분말 흡입기(DPI)(본 명세서에 기재된 임의의 DPI를 포함함)에 의해 함유될 수 있다. 일부 실시형태에서, DPI는 수동 DPI이다. DPI는 건조 분말을 함유하는 리셉터클을 함유하고/하거나 건조 분말을 투여하기 위한 임의의 적합한 DPI, 예컨대, 캡슐-기반 DPI, 블리스터-기반 DPI, 또는 저장소-기반 DPI일 수 있다. 일부 실시형태에서는, 건조 분말 흡입기(DPI)에 함유될 수 있다. 바람직한 양태에서, DPI는 캡슐-기반 DPI이다. 더 바람직하게는, DPI는 건조 분말 흡입기의 RS01 계열(Plastiape S.p.A., 이탈리아)로부터 선택된다. 더 바람직하게는, 건조 분말 흡입기는 RS01 HR, RS01 UHR 또는 RS01 UHR2로부터 선택된다.

[0138] **건조 분말 및 건조 입자를 제조하는 방법**

[0139] 호흡 가능한 건조 입자 및 건조 분말은 임의의 적합한 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 호흡 가능한 건조 분말 및 입자를 제조하기 위한 다수의 적합한 방법은 당업계에서 통상적이며, 단일 및 이중 에멀션 용매 증발, 분무 건조, 분무 냉동 건조, 밀링(예를 들어, 제트 밀링), 배합, 용매 추출, 용매 증발, 상 분리, 단순 및 복합 코아세르베이션(coacervation), 계면 중합, 초임계 이산화탄소(CO₂)의 사용을 수반하는 적합한 방법, 음향결정화, 나노입자 응집물 형성 및 이들의 조합을 포함하는 다른 적합한 방법을 포함한다. 호흡 가능한 건조 입자는 당업계에 알려진 마이크로스피어 또는 마이크로캡슐을 제조하는 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 이들 방법은 원하는 하는 공기역학적 특성(예를 들어, 공기역학 직경 및 기하 직경)을 갖는 호흡 가능한 건조 입자의 형성을 초래하는 조건 하에 이용될 수 있다. 원하는 경우, 크기 및 밀도와 같은 원하는 특성을 갖는 호흡 가능한 건조 입자는 체질(sieving)과 같은 적합한 방법을 사용하여 선택될 수 있다.

[0140] 크기 및 밀도와 같은 원하는 특성을 갖는 호흡 가능한 건조 입자를 선택하기 위한 적합한 방법은 습식 체질, 건식 체질, 건식 체질, 및 공기역학 분류기(예컨대, 사이클론)를 포함한다.

[0141] 호흡 가능한 건조 입자는 바람직하게는 분무 건조된다. 적합한 분무 건조 기법은, 예를 들어 문헌[K. Masters in "Spray Drying Handbook", John Wiley & Sons, New York (1984)]에 기재되어 있다. 일반적으로, 분무 건조 동안, 가열된 공기 또는 질소와 같은 뜨거운 기체로부터의 열은 연속 액체 공급물을 미분화함으로써 형성된 액적으로부터 용매를 증발시키는 데 사용된다. 원하는 경우, 건조 입자를 제조하는 데 사용되는 분무 건조 또는 다른 기기, 예를 들어, 제트 밀링 기기는 건조 입자가 생산됨에 따라 호흡 가능한 건조 입자의 기하 직경을 결정하는 일련의 기하학적 입자 크기 측정기, 및/또는 건조 입자가 생산됨에 따라 호흡 가능한 건조 입자의 공기역학 직경을 결정하는 일련의 공기역학 입자 크기 측정기를 포함할 수 있다.

[0142] 분무 건조의 경우, 적합한 용매(예를 들어, 수성 용매, 유기 용매, 수성-유기 혼합물 또는 에멀션) 중에서 생산될 건조 입자 성분을 함유하는 용액, 에멀션 또는 현탁액이 미분화 장치를 통해 건조 용기에 분배된다. 예를 들어, 노즐 또는 회전식 아토마이저가 건조 용기에 용액 또는 현탁액을 분배시키는 데 사용될 수 있다. 예를 들어, 4- 또는 24-바람개비 휠을 갖는 회전식 아토마이저가 사용될 수 있다. 회전식 아토마이저 또는 노즐 중 하나가 구비될 수 있는 적합한 분무 건조기의 예는 몇몇의 다른 분무 건조기 옵션 중, Mobile Minor 분무 건조기 또는 Model PSD-1(둘 다 GEA Group(Niro, 덴마크 소재)에 의해 제조됨), Buechi B-290 소형 분무 건조기(BUECHI Labortechnik AG, 스위스 플라빌 소재), ProCepT Formatrix R&D 분무 건조기(ProCepT nv, 벨기에 젤자테 소재)를 포함한다. 실제 분무 건조 조건은 부분적으로 분무 건조 용액 또는 현탁액의 조성 및 물질 유량에 따라 다를 것이다. 당업자는 분무 건조될 용액, 에멀션 또는 현탁액의 조성, 원하는 입자 특성 및 기타 인자에 기반하여 적절한 조건을 결정할 수 있을 것이다. 일반적으로, 분무 건조기에 대한 주입구 온도는 약 90 $^{\circ}$ C 내지 약 300 $^{\circ}$ C이고, 바람직하게는 약 220 $^{\circ}$ C 내지 약 285 $^{\circ}$ C이다. 분무 건조기 배출구 온도는 공급물 온도 및 건조 중인 물질의 특성과 같은 이러한 인자에 따라 다를 것이다. 원하는 경우, 생산되는 호흡 가능한 건조 입자는, 예를 들어, 체를 사용하여 용적 크기에 의해 분별될 수 있거나, 또는, 예를 들어 사이클론을 사용하여 공기역학 크기로 분별화되고/되거나, 당업자에게 알려진 기법을 사용하여 밀도에 따라 추가로 분리될 수 있다.

[0143] 본 발명의 호흡 가능한 건조 입자를 제조하기 위해, 일반적으로, 건조 분말(즉, 공급 원료)의 원하는 성분을 함유하는 용액, 에멀션 또는 현탁액이 제조되고, 적합한 조건 하에 분무 건조된다. 바람직하게는, 공급 원료 중의 용해 또는 현탁된 고체 농도는 적어도 약 1 g/l, 적어도 약 2 g/l, 적어도 약 5 g/l, 적어도 약 10 g/l, 적

어도 약 15 g/l, 적어도 약 20 g/l, 적어도 약 30 g/l, 적어도 약 40 g/l, 적어도 약 50 g/l, 적어도 약 60 g/l, 적어도 약 70 g/l, 적어도 약 80 g/l, 적어도 약 90 g/l, 또는 적어도 약 100 g/l이다. 공급 원료는 적합한 성분(예를 들어, 염, 부형제, 기타 활성 성분)을 적합한 용매에 용해시키거나 또는 현탁시킴으로써 단일 용액 또는 현탁액을 제조하는 것에 의해 제공될 수 있다. 용매, 에멀션 또는 현탁액은 조합물을 형성하기 위해 임의의 적합한 방법, 예컨대, 건조 및/또는 액체 성분의 벌크 혼합 또는 액체 성분의 정적 혼합을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 친수성 성분(예를 들어, 수용액) 및 소수성 성분(예를 들어, 유기 용액)은 조합물을 형성하기 위해 정적 혼합기를 사용하여 조합될 수 있다. 그 다음, 조합물은 액적을 생산하도록 미분화될 수 있는데, 이는 호흡 가능한 건조 입자를 형성하도록 건조된다. 바람직하게는, 미분화 단계는 성분이 정적 혼합기에서 조합된 직후에 수행된다. 대안적으로, 미분화 단계는 벌크 혼합 용액 상에서 수행된다.

[0144] 공급원료, 또는 공급원료의 성분은 임의의 적합한 용매, 예컨대, 유기 용매, 수성 용매 또는 이들의 혼합물을 사용하여 제조될 수 있다. 이용될 수 있는 적합한 유기 용매는, 예를 들어 에탄올, 메탄올, 프로판올, 아이소프로판올, 뷰탄올 등과 같은 알코올을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 다른 유기 용매는 테트라하이드로푸란 (THF), 퍼플루오로카본, 다이클로로메탄, 클로로폼, 에터, 에틸 아세테이트, 메틸 tert-부틸 에터, 다이메틸폼아마이드 등을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 이용될 수 있는 공용매는 수성 용매 및 유기 용매, 예컨대, 상기 기재된 바와 같은 유기 용매(이에 제한되지 않음)를 포함한다. 수성 용매는 물 및 완충 용액을 포함한다.

[0145] 공급원료 또는 공급원료의 성분은 임의의 원하는 pH, 점도 또는 기타 특성을 가질 수 있다. 원하는 경우, pH 완충제는 용매 또는 공용매에 또는 형성된 혼합물에 첨가될 수 있다. 일반적으로, 혼합물의 pH는 약 3 내지 약 8의 범위이다. 메탄설폰산은 용매로 사용하기 위해 물을 산성화시키는 데 사용될 수 있다.

[0146] 호흡 가능한 건조 입자 및 건조 분말이 제작된 다음, 예를 들어 사이클론에 의한 여과 또는 원심분리에 의해 분리되어 사전 선택된 크기 분포를 갖는 입자 샘플을 제공할 수 있다. 예를 들어, 샘플 중 호흡 가능한 건조 입자의 약 30% 초과, 약 40% 초과, 약 50% 초과, 약 60% 초과, 약 70% 초과, 약 80% 초과, 또는 약 90% 초과는 선택된 범위 내의 직경을 가질 수 있다. 호흡 가능한 건조 입자의 특정 백분율이 포함되는 선택된 범위는, 예를 들어 본 명세서에 기재된 크기 범위 중 임의의 것, 예컨대, 약 0.1 내지 약 3 마이크로 VMGD, 또는 0.5 내지 약 5 마이크로 VMGD일 수 있다.

[0147] 본 발명은 또한 공급원료 용액, 에멀션 또는 현탁액을 제조하고, 본 명세서에 기재된 방법에 따라 공급원료를 분무 건조시킴으로써 생산된 호흡 가능한 건조 분말 또는 호흡 가능한 건조 입자에 관한 것이다. 공급원료는, 예를 들어 다이하이드로에르고타민(DHE), 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체, 예컨대, 다이하이드로에르고타민 메실레이트((예를 들어, 공급원료를 제조하는 데 사용되는 총 용질의) 약 1 중량% 내지 99 중량%의 양임), 1가 금속 양이온 염, 예컨대, 염화나트륨 또는 염화칼륨((예를 들어, 공급원료를 제조하는 데 사용되는 총 용질의) 약 1 중량% 내지 99 중량%의 양임), 하나 이상의 부형제, 예컨대, 류신(예를 들어, L-류신), 만니톨, 또는 둘 모두(각각의 부형제는 (예를 들어, 공급원료를 제조하는 데 사용되는 총 용질의) 약 1 중량% 내지 99 중량%의 양임), 및 용질의 용해 및 공급원료의 형성에 적합한 하나 이상의 용매를 사용하여 제조될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 공급원료는 공급원료를 제조하는 데 사용되는 총 용질의 약 1 중량% 내지 약 25 중량%(예를 들어, 약 1 중량% 내지 약 15 중량%, 예를 들어 약 3 중량%, 약 5 중량%, 또는 약 10 중량%) 양의 DHE 메실레이트; 공급원료를 제조하는 데 사용되는 총 용질의 약 3 중량% 내지 약 15 중량%(예를 들어, 약 9 중량% 또는 약 9.7 중량%) 양의 염화나트륨; 공급원료를 제조하는 데 사용되는 총 용질의 약 12 중량% 내지 약 26 중량%(예를 들어, 약 18 중량% 또는 약 19.4 중량%) 양의 류신(예를 들어, L-류신); 및 공급원료를 제조하는 데 사용되는 총 용질의 약 57 중량% 내지 약 74 중량%(예를 들어, 약 63 중량% 또는 약 67.9 중량%) 양의 만니톨; 및 용질의 용해 및 공급원료의 형성에 적합한 하나 이상의 용매(예를 들어, 다이메틸폼아마이드와 물의 혼합물; 예를 들어 DMF/물의 3:7 혼합물)를 사용하여 제조된다.

[0148] 임의의 적합한 방법이(예를 들어, 정적 혼합, 벌크 혼합) 용질 및 용매를 혼합하여 공급원료를 제조하는 데 사용될 수 있다. 원하는 경우, 혼합을 유발하거나 촉진시키는 추가적인 성분이 공급원료에 포함될 수 있다. 예를 들어, 이산화탄소는 발포 또는 거품을 생성하여 이에 의해 용질 및 용매의 물리적 혼합을 촉진하는 역할을 할 수 있다. 탄산염 또는 중탄산염의 다양한 염은 이산화탄소 생성하는 것과 동일한 효과를 촉진할 수 있으므로, 본 발명의 공급원료의 제조에서 사용될 수 있다.

[0149] 일 실시형태에서, 본 발명의 호흡 가능한 건조 분말 또는 호흡 가능한 건조 입자는 이온 교환 반응을 통해 생산될 수 있다. 본 발명의 특정 실시형태에서, 정적 혼합 후 포화 또는 과포화 용액을 얻기 위해 2가지 포화 또는 불포화(sub-saturated) 용액이 정적 혼합기에 공급된다. 바람직하게는, 혼합 후 용액은 과포화된다. 혼합 후 용

액은 모든 성분이 과포화되거나 성분 중 1, 2, 또는 3개가 과포화될 수 있다.

[0150] 2가지 용액은 수성 또는 유기일 수 있다. 활성제(예를 들어, DHE, 또는 이의 염, 수화물 또는 다형체)가 유기 용매에 용해되는 경우, 하나의 공급 용액은 유기일 수 있는 한편, 다른 하나는 수성이거나, 공급 용액 둘 모두 유기일 수 있다. 그 다음 정적 혼합 후 용액은 분무 건조기의 미분화 유닛으로 공급된다. 바람직한 실시형태에서, 정적 혼합 후 용액은 아토마이저 유닛으로 즉시 공급된다. 아토마이저 유닛의 일부 예는 2-유체 노즐, 회전식 아토마이저, 또는 압력 노즐을 포함한다. 바람직하게는, 아토마이저 유닛은 2-유체 노즐이다. 일 실시형태에서, 2-유체 노즐은 내부 혼합 노즐이며, 이는 가스가 가장 바깥쪽의 오리피스로 나가기 전에 액체 공급물에 충돌함을 의미한다. 또 다른 실시형태에서, 2-유체 노즐은 외부 혼합 노즐이며, 이는 가스가 가장 바깥쪽의 오리피스를 나간 후에 액체 공급물에 충돌함을 의미한다.

[0151] **건조 분말 및 건조 입자의 특성화**

[0152] 흡 가능한 건조 입자의 직경, 예를 들어 이의 VMGD는 Multisizer IIe(Coulter Electronic, 영국 베드퍼드셔주 루턴 소재)와 같은 전기 구역 감지 기기, 또는 HELOS 시스템(Sympatec, 미국 뉴저지주 프린스턴 소재) 또는 Mastersizer 시스템(Malvern, 영국 우스터셔 소재)과 같은 레이저 회절 기기를 사용하여 측정될 수 있다. 입자 기하 직경을 측정하기 위한 다른 기기는 당업계에 잘 알려져 있다. 샘플 중 호흡 가능한 건조 입자의 직경은 입자 조성 및 합성 방법과 같은 인자에 따라 변할 것이다. 샘플 중 호흡 가능한 건조 입자의 크기 분포는 호흡계 내 표적 부위 내에서 최적의 침착이 가능하도록 선택될 수 있다.

[0153] 실험적으로, 공기역학 직경은 비행 시간(time of flight; TOF) 측정을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 기기, 예컨대, 에어로졸 입자 크기 측정기(Aerosol Particle Sizer; APS) 분광기(TSI Inc., 미국 미네소타주 쇼어뷰 소재)가 공기역학 직경을 측정하는 데 사용될 수 있다. APS는 개개 호흡 가능한 건조 입자가 두 개의 고정된 레이저 빔 사이를 통과하는데 걸린 시간을 측정한다.

[0154] 공기역학 직경은 또한 통상적인 중력 침강 방법을 사용하여 직접 실험적으로 결정될 수 있으며, 이때 호흡 가능한 건조 입자의 샘플이 특정 거리를 침강하는 데 필요한 시간이 측정된다. 공기역학 질량 중앙 직경을 측정하기 위한 간접적 방법은 Andersen 캐스케이드 충격기(Andersen Cascade Impactor: ACI) 및 다단 액체 임핀저(multi-stage liquid impinger: MSLI) 방법을 포함한다. 입자 공기역학 직경을 측정하기 위한 방법 및 기기는 당업계에 잘 알려져 있다.

[0155] 탭 밀도는 입자를 특성화하는 외피 질량 밀도의 측정값이다. 통계학적으로 등방성인 형상 입자의 외피 질량 밀도는 입자의 질량을 이것이 둘러쌀 수 있는 내부의 최소 구체 외피 부피로 나눈 것으로 정의된다. 낮은 탭 밀도에 기여할 수 있는 특징은 불규칙적 표면 질감, 고입자 응집성 및 다공성 구조를 포함한다. 탭 밀도는 당업자에게 알려진 기기, 예컨대 이중 플랫폼 마이크로프로세서 제어 탭 밀도 테스터(Vankel, 미국 노스캐롤라이나주 소재), GeoPyc™ 기기(Micrometrics Instrument Corp., 미국 조지아주 노크로스 소재), 또는 SOTAX 탭 밀도 테스터 모델 TD2(SOTAX Corp., 미국 펜실베이니아주 호삼 소재)를 이용함으로써 측정될 수 있다. 탭 밀도는 문헌 [USP Bulk Density and Tapped Density, United States Pharmacopeia convention, Rockville, MD, 10th Supplement, 4950-4951, 1999]의 방법을 사용하여 결정될 수 있다.

[0156] 미세 입자 분획은 분산된 분말의 에어로졸 성능을 특성화하기 위한 한 가지 방법으로서 사용될 수 있다. 미세 입자 분획은 공기로 운반되는 호흡 가능한 건조 입자의 크기 분포를 기재한다. 캐스케이드 충격기를 사용하는 중량측정 분석은 공기로 운반되는 호흡 가능한 건조 입자의 크기 분포, 또는 미세 입자 분획을 측정하는 한 가지 방법이다. Andersen 캐스케이드 충격기(ACI)는 공기역학 크기에 기반하여 9개의 별개의 분획으로 에어로졸을 분리시킬 수 있는 8개 단의 충격기이다. 각각의 단의 크기 컷오프는 ACI가 작동하는 유량에 의존한다. ACI는 일련의 노즐(즉, 제트 플레이트) 및 충돌면(즉, 충돌 디스크)으로 이루어진 다단으로 구성된다. 각각의 단에서, 에어로졸 스트림은 노즐을 통과하고, 표면 상에 영향을 미친다. 충분히 큰 관성을 지니는 에어로졸 스트림 중의 호흡 가능한 건조 입자는 플레이트에 영향을 미칠 것이다. 플레이트 상에 영향을 미치지기에 충분한 관성을 갖지 않는 더 작은 호흡 가능한 건조 입자는 에어로졸 스트림에 남아있을 것이고, 다음 단으로 운반될 것이다. ACI의 각각의 연속 단은 노즐 내에서 더 높은 에어로졸 속도를 가지며, 따라서, 더 작은 호흡 가능한 건조 입자가 각각의 연속 단에서 수집될 수 있다. 구체적으로, 8개 단의 ACI는 단 2 및 최종 수집 필터를 포함하는 모든 더 낮은 단 상에서 수집된 분말의 분획이 공기역학 직경이 4.4 마이크로 미만인 호흡 가능한 건조 입자로 구성되도록 교정된다. 이러한 교정의 기류는 대략 60 ℓ/분이다.

[0157] 크기 분포를 측정하는 데 사용될 수 있는 또 다른 방법은 차세대 충격기(Next Generation Impactor: NGI)를 사

용하는 것이다. NGI는 관성 충돌에 기반하여 에어로졸 입자를 분리하고 다양한 공기 유량으로 작동될 수 있는 7개의 단으로 이루어져 있다. 각각의 단에서, 에어로졸 흐름은 일련의 노즐을 통과하고 해당하는 충돌 표면에 충돌한다. 관성이 충분히 작은 입자는 에어로졸 흐름과 함께 다음 단으로 계속 진행되는 한편, 나머지 입자는 표면에 영향을 미칠 것이다. 각각의 연속 단에서, 에어로졸은 더 빠른 속도로 노즐을 통과하고, 공기역학적으로 더 작은 입자는 플레이트에서 수집된다. 에어로졸이 최종 단을 통과한 후, 마이크로-오리피스 수집기는 남아 있는 가장 작은 입자를 수집한다. 그 다음 중량측정 및/또는 화학 분석을 수행하여 입자 크기 분포를 결정할 수 있다.

- [0158] 원하는 경우, 2개 단의 접힌 ACI가 또한 미세 입자 분획을 측정하는 데 사용될 수 있다. 2개 단의 접힌 ACI는 8개 단의 ACI의 상부 2개 단 0 및 2와 최종 수집 필터로만 이루어지며, 2개의 개별 분말 분획의 수집을 가능하게 한다. 구체적으로, 2개 단의 접힌 ACI는 단 2에서 수집된 분말의 분획이 5.6 마이크론 미만 및 3.4 마이크론 초과 공기역학 직경을 갖는 호흡 가능한 건조 입자로 구성되도록 교정된다. 따라서 2개 단을 통과하고 최종 수집 필터에 침착되는 분말의 분획은 3.4 마이크론 미만의 공기역학 직경을 갖는 호흡 가능한 건조 입자로 구성된다. 이러한 교정의 기류는 대략 60 l/분이다.
- [0159] FPF(<5.6)는 환자의 폐 내에 도달할 수 있는 분말의 분획과 상관 관계가 있는 것으로 입증된 반면, FPF(<3.4)는 환자의 심폐에 도달하는 분말의 분획과 상관 관계가 있는 것으로 입증되었다. 이들 상관 관계는 입자 최적화를 위해 사용될 수 있는 정량적 지표를 제공한다.
- [0160] 방출 용량은 문헌[USP Section 601 Aerosols, Metered-Dose Inhalers and Dry Powder Inhalers, Delivered-Dose Uniformity, Sampling the Delivered Dose from Dry Powder Inhalers, United States Pharmacopeia convention, Rockville, MD, 13th Revision, 222-225, 2007]의 방법을 사용하여 결정될 수 있다. 이 방법은 환자 투약을 모방하기 위해 설정한 시험관 내 장치를 이용한다.
- [0161] ACI는 본 명세서에서 중량측정 회수 용량 및 분석 회수 용량이라고 하는 방출 용량에 근사하게 되도록 사용될 수 있다. "중량측정 회수 용량"은 ACI의 모든 단의 필터 상에서 칭량된 분말 대 공칭 용량의 비율로서 정의된다. "분석 회수 용량"은 모든 단, 모든 단의 필터, 및 ACI의 인덕션 포트를 행구고 분석한 것으로부터 회수된 분말 대 공칭 용량의 비율로서 정의된다. FPF_{TD}(<5.0)은 ACI에서 5.0 μ m 미만으로 증착된 보간된 분말의 양 대 공칭 용량의 비율이다. FPF_{RD}(<5.0)은 ACI에서 5.0 μ m 미만으로 증착된 보간된 분말의 양 대 중량측정 회수 용량 또는 분석 회수 용량의 비율이다.
- [0162] 방출 용량을 근사하는 또 다른 방법은 건조 분말 흡입기(DPI)의 작동 시 얼마나 많은 분말이 이의 용기, 예를 들어 캡슐 또는 블리스터를 이탈했는지를 결정하는 것이다. 이는 캡슐을 이탈하는 것의 백분율을 고려하지만, DPI 상에 침착하는 입자의 분말을 고려하지 않는다. 방출된 분말 질량은 흡입기 작동 전에 용량을 포함하는 캡슐의 중량과 흡입기 작동 후에 캡슐의 중량의 차이이다. 이 측정은 캡슐 방출 분말 질량(CEPM)이라고 하거나 또는 때때로 "샷-중량(shot-weight)"으로 명명될 수 있다.
- [0163] 다단 액체 임핀저(MSLI)는 미세 입자 분획을 측정하는 데 사용될 수 있는 또 다른 장치이다. MSLI는 8개의 단 대신 5개의 단을 갖지만, MSLI는 ACI와 동일한 원리로 작동한다. 추가적으로, 각각의 MSLI 단은 고체 플레이트 대신 에탄올-습윤 유리 프리트로 이루어진다. 습윤 단은 ACI를 사용할 때 생길 수 있는 입자 바운스 및 재-비말 동반을 방지하는 데 사용된다.
- [0164] 차세대 약제학적 충격기(Next Generation Pharmaceutical Impactor: NGI)는 정량, 건조 분말, 및 유사한 흡입기 장치를 테스트하기 위한 입자-분류 캐스케이드 충격기이다.
- [0165] 기하 입자 크기 분포는 Malvern Spraytec과 같은 레이저 회절 기기의 사용에 의해 건조 분말 흡입기(DPI)로부터 방출된 후 호흡 가능한 건조 분말에 대해 측정될 수 있다. 클로즈-벤치(close-bench) 구성의 흡입기 어댑터를 이용하여, DPI에 공기 밀봉이 이루어져서, 배출구 에어로졸이 내부 흐름으로서 레이저 빔을 통해 수직으로 통과하게 된다. 이러한 방식으로, 알려진 유량은 진공 압력에 의해 DPI를 통해 흡입하여 DPI를 비울 수 있게 된다. 얻어진 에어로졸의 기하 입자 크기 분포는 전형적으로 흡입 기간 동안 1000 Hz에서 채취한 샘플을 이용하여 광검출기에 의해 측정되며, DV₅₀, GSD, FPF<5.0 μ m는 흡입 기간에 걸쳐 측정되고 평균화된다.
- [0166] 호흡 가능한 건조 분말 또는 호흡 가능한 건조 입자의 수분 함량은 카를 피셔(Karl Fisher) 적정 기계에 의해, 또는 열중량 분석(Thermal Gravimetric Analysis) 또는 열 중량 분석(Thermal Gravimetric Analysis: TGA)에 의해 측정될 수 있다. 카를 피셔 적정은 샘플 중 미량의 수분을 결정하기 위해 전기량측정 또는 용적측정 적정

을 사용한다. TGA는 물질 중량의 변화가 온도의 함수로서(일정한 가열 속도를 이용함), 또는 시간의 함수로서(일정한 온도 및/또는 일정한 질량 손실을 이용함) 측정되는 열분석 방법이다. TGA는 테스트 중인 물질의 수분 함량 또는 잔여 용매 함량을 결정하는 데 사용될 수 있다.

- [0167] 본 발명은 또한 본 명세서에 기재된 임의의 방법을 사용하여 생산된 호흡 가능한 건조 분말 또는 호흡 가능한 건조 입자에 관한 것이다.
- [0168] 본 발명의 호흡 가능한 건조 입자는 또한 호흡 가능한 건조 입자가 포함하는 성분의 물리화학적 안정성을 특징으로 할 수 있다. 성분의 물리화학적 안정성은 보관 수명, 적절한 저장 조건, 투여를 위한 허용 가능한 환경, 생물학적 적합성, 및 유효성을 포함하는 호흡 가능한 입자의 중요한 특성에 영향을 미칠 수 있다. 화학적 안정성은 당업계에 잘 알려진 기법을 사용하여 평가될 수 있다. 화학적 안정성을 평가하는 데 사용될 수 있는 기법의 일 예는 역상 고성능 액체 크로마토그래피(RP-HPLC)이다.
- [0169] 원하는 경우, 본 명세서에 기재된 호흡 가능한 건조 입자 및 건조 분말은 안정성을 증가시키기 위해 추가로 가공될 수 있다. 약제학적 건조 분말의 중요한 특성은 이들 분말이 다양한 온도 및 습도 조건에서 안정적인지 여부이다. 불안정한 분말은 환경으로부터 수분을 흡수하여 응괴되어, 분말의 입자 크기 분포를 변경시킬 것이다.
- [0170] **치료 용도 및 방법**
- [0171] 본 발명의 호흡 가능한 건조 분말 및 호흡 가능한 건조 입자는 기도에 대한 투여를 위한 것이다. 예를 들어, 본 명세서에 기재된 호흡 가능한 건조 분말은 편두통 또는 이의 증상을 치료하기 위해 흡입(예를 들어, 경구 흡입)을 통해 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 호흡 가능한 건조 분말은 두통 또는 이의 증상(예를 들어, 군발성 두통)을 치료하기 위해 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0172] 호흡 가능한 건조 분말은 편두통 또는 이의 증상을 치료하는 데 사용될 수 있다. 편두통은 임의의 형태의 편두통, 예를 들어 조짐 편두통, 무조짐 편두통, 군발성 편두통, 기저 편두통, 삼화성 편두통, 만성 편두통, 난치성 편두통, 편마비 편두통, 트립탄-내성 편두통, 소아 편두통, 상태 편두통, 이질통이 있는 편두통, 월경 편두통, 각성시 편두통, 또는 급발성 편두통을 포함할 수 있다.
- [0173] 일부 실시형태에서, 유효량의 호흡 가능한 건조 분말을 투여하면 편두통의 하나 이상의 증상의 완화(예를 들어, 완전 또는 부분 완화)를 제공할 수 있다. 편두통 증상의 예는 통증, 구역질, 소리공포증, 및 광선공포증을 포함한다. 일부 양태에서, 유효량의 호흡 가능한 건조 분말을 투여하면 대상체에서 통증, 구역질, 소리공포증, 광선공포증의 강도를 감소시킨다.
- [0174] 유효량의 호흡 가능한 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 투여 후 2시간 이하의 기간 내에, 예를 들어 건조 분말의 투여 후 약 1.5시간, 약 1시간, 약 0.5시간 이하 내에 편두통 또는 이의 증상의 완화(예를 들어, 부분 또는 완전 완화)를 제공할 수 있다. 바람직한 양태에서, 유효량의 호흡 가능한 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 1시간의 기간 내에 편두통 또는 이의 증상의 완화(예를 들어, 부분 또는 완전 완화)를 제공한다. 또 다른 바람직한 양태에서, 유효량의 호흡 가능한 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 0.75시간의 기간 내에 편두통 또는 이의 증상의 완화(예를 들어, 부분 또는 완전 완화)를 제공한다. 또 다른 바람직한 양태에서, 유효량의 호흡 가능한 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 0.5시간의 기간 내에 편두통 또는 이의 증상의 완화(예를 들어, 부분 또는 완전 완화)를 제공한다.
- [0175] 유효량의 호흡 가능한 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 편두통 또는 이의 증상의 지속적인 완화(예를 들어, 지속적인 부분 또는 완전 완화)를 제공할 수 있다. 예를 들어, 호흡 가능한 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여한 후, 편두통 또는 이의 증상의 완화는 적어도 약 6시간, 적어도 약 8시간, 적어도 약 10시간, 적어도 약 12시간, 적어도 약 18시간, 적어도 약 24시간, 적어도 약 36시간 이상의 기간 동안 지속될 수 있다.
- [0176] 편두통 또는 이의 증상의 완화는 임의의 적절한 증상 강도 또는 기능 장애 척도, 예컨대, 국제 두통 학회(International Headache Society; IHS)가 권장하는 척도; 100-mm 시각 통증 척도(Visual Analogue Scale); 11점 통증 수치 척도(numerical rating scale); 및/또는 문헌[Diener, H.-C. *Cephalgia* (2019), 39(6):687-710]에 기재된 방법과 같은 임의의 또 다른 적절한 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 예를 들어, 편두통 또는 이의 증상의 완화는 치료 2시간 후 통증 해소에 의해 결정될 수 있다. 대안적으로 또는 추가적으로, 편두통 또는 이의 증상의 완화는 4-점 척도(예를 들어, 0점 = 두통 없음; 1점 = 경증 두통; 2점 = 중등증 두통; 및 3점 = 중증 두통)를 사용하여 두통 강도 점수의 감소, 예를 들어 3점에서 2점, 3점에서 1점, 3점에서 0점, 2점에서 1

점, 2점에서 0점, 또는 1점에서 0점으로의 점수 감소에 의해 결정될 수 있다.

- [0177] 건조 분말은 편두통의 임의의 단계에서 이를 필요로 하는 대상체에게 투여될 수 있으며, 편두통 또는 이의 증상의 효과적인 완화를 제공할 수 있다. 예를 들어, 건조 분말은 편두통의 전구증상, 조짐, 편두통 발작, 또는 편두통의 후기증상 단계 동안 투여될 수 있다. 일 실시형태에서, 건조 분말은 편두통의 조짐 단계 동안 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 일 실시형태에서, 건조 분말은 편두통의 편두통 발작 단계 동안 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다.
- [0178] DHE의 투여는 특정 부작용과 연관될 수 있다. (예를 들어, 정맥 투여 후) DHE의 일반적인 부작용은 구토, 구역질, 및 흉부 압박감을 포함할 수 있다. 다른 부작용은 심혈관계 영향(예를 들어, 혈압 불안정, 동맥 수축, 고혈압, 또는 심장 판막질환), 감각이상, 불안, 호흡곤란, 두통, 설사, 피부 발진, 졸음, 현기증, 홍조, 발한 증가, 후복막 섬유증, 및 흉막 섬유증을 포함할 수 있다(Silberstein, S., 상기함; Saper, J., 상기함; D.H.E. 45 [패지지 삽입물]. 미국 캘리포니아주 알리소 비에호 소재: Valeant Pharmaceuticals). 본 발명의 장점은 흡입을 통해 유효량의 본 명세서에 개시된 건조 분말을 투여하면 다른 경로(예를 들어, 정맥내)에 의해 유효량의 DHE를 투여하는 것과 일반적으로 연관된 부작용을 감소시키거나 제거할 수 있다는 점이다.
- [0179] 바람직한 양태에서, 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 구토를 유발하지 않고/않거나, 또한 대상체에게 항구토제, 예컨대, 전형적으로 정맥내 DHE를 투여받은 대상체에게 투여되는 항구토제(예를 들어, 온단세트론, 그라니세트론, 메토클로프라미드, 프로메타진, 프로클로르페라진, 돔페리돈, 또는 아프레피탄트)를 투여할 필요도 없다.
- [0180] 이론에 구속되길 원치 않지만, 유효량의 본 명세서에 개시된 건조 분말의 흡입은, 신속한 치료 효과, 예를 들어 1시간 이하 내(예를 들어, 약 30분)에 증상의 부분 또는 완전 완화 및 부작용의 비교적 낮은 발생률 또는 중증도, 예를 들어 (i) 약 20분 이하의 최고 혈장 농도까지의 시간(T_{max}); (ii) 약 2000 pg/ml 내지 약 6000 pg/ml의 최고 혈장 농도(C_{max}); (iii) 약 5000 pg*h/ml 내지 약 10,000 pg*h/ml의 AUC_{inf} ; 및/또는 (iv) 약 6시간 내지 14시간(예를 들어, 약 8시간 내지 약 12시간)의 제거 반감기($t_{1/2}$)에 기여하는, 통상적인 DHE 투여 또는 DHE 투여 경로(예를 들어, 정맥내 DHE)와 관련하여 우수한 약동학을 초래하는 것으로 여겨진다. 예를 들어, 유효량의 명세서에 개시된 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 구토 발생 없이 약 30분 내에 편두통 또는 이의 증상을 완화시킬 수 있다.
- [0181] 일부 실시형태에서, 유효량의 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 30분 미만의 DHE의 최고 혈장 농도까지의 시간(T_{max})을 초래한다. 예를 들어, 유효량의 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 25분 미만, 약 20분 미만, 약 15분 미만, 약 10분 미만, 약 5분 미만, 약 4분 미만, 약 3분 미만, 약 2분 미만, 또는 약 1분 미만의 DHE의 최고 혈장 농도까지의 시간(T_{max})을 초래할 수 있다. 일부 바람직한 양태에서, 유효량의 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 15분 미만의 DHE의 최고 혈장 농도까지의 시간(T_{max})을 초래한다. 다른 바람직한 양태에서, 유효량의 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 10분 미만의 DHE의 최고 혈장 농도까지의 시간(T_{max})을 초래한다. 다른 바람직한 양태에서, 유효량의 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 5분 미만의 DHE의 최고 혈장 농도까지의 시간(T_{max})을 초래한다.
- [0182] 일부 양태에서, 유효량의 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 6시간 내지 약 14시간의 DHE의 제거 반감기($t_{1/2}$)를 초래한다. 예를 들어, $t_{1/2}$ 은 약 6시간 내지 약 8시간, 약 7시간 내지 약 9시간, 약 8시간 내지 약 10시간, 약 9시간 내지 약 11시간, 약 10시간 내지 약 12시간, 또는 약 11시간 내지 약 13시간, 또는 약 7시간, 약 8시간, 약 9시간, 약 10시간, 약 11시간, 또는 약 12시간일 수 있다.
- [0183] 유효량의 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 500 pg/ml 내지 약 15,000 pg/ml, 예를 들어 약 500 pg/ml 내지 약 14,000 pg/ml, 약 2000 pg/ml 내지 약 11,000 pg/ml, 약 500 pg/ml 내지 약 8000 pg/ml, 약 1500 pg/ml 내지 약 7000 pg/ml, 또는 더 바람직하게는 약 2000 pg/ml 내지 약 6000 pg/ml, 또는 훨씬 더 바람직하게는 약 3000 pg/ml 내지 약 5,000 pg/ml의 DHE의 최고 혈장 농도(C_{max})를 초래할 수 있다. 일부 실시형태에서, 유효량의 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 1000 pg/ml 내지 약 4000 pg/ml, 예를 들어 약 4000 pg/ml 내지 약 8000 pg/ml, 약 2000 pg/ml 내지 약 4000 pg/ml, 약 3000 pg/ml 내지 약 6000 pg/ml, 약 4000 pg/ml 내지 약 6000 pg/ml, 또는 약 1500 pg/ml, 약 2000 pg/ml, 약 2500 pg/ml, 약 3000 pg/ml, 약 3500 pg/ml, 약 4000 pg/ml, 약 4500 pg/ml, 약 5000 pg/ml, 약 5500 pg/ml, 약 6000 pg/ml, 또는 약 6500

pg/ml의 DHE의 C_{max} 를 초래한다. 바람직한 양태에서, 유효량의 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 2000 pg/ml 내지 약 6000 pg/ml의 DHE의 C_{max} 를 초래한다. 더 바람직한 양태에서, 유효량의 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 3000 pg/ml 내지 약 5000 pg/ml의 DHE의 C_{max} 를 초래한다.

[0184] 일부 양태에서, 유효량의 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 1000 pg*시간/ml 내지 약 15,000 pg*시간/ml, 또는 약 2500 pg*시간/ml 내지 약 12,000 pg*시간/ml, 또는 더 바람직하게는 약 5000 pg*시간/ml 내지 약 10,000 pg*시간/ml, 또는 훨씬 더 바람직하게는 약 7000 pg*시간/ml 내지 약 9000 pg*시간/ml의 시간 0부터 무한대까지의 농도 곡선 아래 면적(AUC_{0-inf})을 초래한다. 일부 실시형태에서, 유효량의 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 1500 pg*시간/ml 내지 약 3000 pg*시간/ml, 약 2000 pg*시간/ml 내지 약 4000 pg*시간/ml, 약 3000 pg*시간/ml 내지 약 5000 pg*시간/ml, 약 5000 pg*시간/ml 내지 약 7000 pg*시간/ml, 약 6000 pg*시간/ml 내지 약 8000 pg*시간/ml, 약 8000 pg*시간/ml 내지 약 10,000 pg*시간/ml, 또는 약 1500 pg*시간/ml, 약 2000 pg*시간/ml, 약 2500 pg*시간/ml, 약 3000 pg*시간/ml, 약 3500 pg*시간/ml, 약 4000 pg*시간/ml, 약 4500 pg*시간/ml, 약 5000 pg*시간/ml, 약 5500 pg*시간/ml, 약 6000 pg*시간/ml, 약 6500 pg*시간/ml, 약 7000 pg*시간/ml, 약 7500 pg*시간/ml, 약 8000 pg*시간/ml, 약 8500 pg*시간/ml, 약 9000 pg*시간/ml, 약 9500 pg*시간/ml, 약 10,000 pg*시간/ml, 약 10,500 pg*시간/ml, 또는 약 11,000 pg*시간/ml의 AUC_{0-inf} 를 초래한다.

[0185] 다른 양태에서, 유효량의 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 950 pg*시간/ml 내지 약 14,500 pg*시간/ml, 또는 약 2250 pg*시간/ml 내지 약 11,500 pg*시간/ml, 또는 약 4500 pg*시간/ml 내지 약 9500 pg*시간/ml의 시간 0부터 48시간까지의 농도 곡선 아래 면적(AUC_{0-48h})을 초래한다. 일부 실시형태에서, 유효량의 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 약 1000 pg*시간/ml 내지 약 2000 pg*시간/ml, 약 2000 pg*시간/ml 내지 약 4000 pg*시간/ml, 약 3000 pg*시간/ml 내지 약 5000 pg*시간/ml, 약 5000 pg*시간/ml 내지 약 7000 pg*시간/ml, 약 6000 pg*시간/ml 내지 약 8000 pg*시간/ml, 약 8000 pg*시간/ml 내지 약 10,000 pg*시간/ml, 또는 약 1500 pg*시간/ml, 약 2000 pg*시간/ml, 약 2500 pg*시간/ml, 약 3000 pg*시간/ml, 약 3500 pg*시간/ml, 약 4000 pg*시간/ml, 약 4500 pg*시간/ml, 약 5000 pg*시간/ml, 약 5500 pg*시간/ml, 약 6000 pg*시간/ml, 약 6500 pg*시간/ml, 약 7000 pg*시간/ml, 약 7500 pg*시간/ml, 약 8000 pg*시간/ml, 약 8500 pg*시간/ml, 약 9000 pg*시간/ml, 약 9500 pg*시간/ml, 약 10,000 pg*시간/ml, 또는 약 10,500 pg*시간/ml의 AUC_{0-48h} 를 초래한다.

[0186] 이론에 구속되길 원치 않지만, 비정질 DHE(예를 들어, 비정질 DHE 메실레이트)를 함유하는 유효량의 건조 분말을 투여하면 결정질 DHE를 함유하는 건조 분말 또는 다른 제형에 비해 더 짧은 $t_{1/2}$, 더 신속한 T_{max} , 및/또는 더 낮은 AUC를 초래하며, 이는 치료 효과의 더 신속한 개시 및 더 적은 약물 노출에 기여하여, 원치 않는 부작용의 발생률 및/또는 중증도를 낮출 것이다. 예를 들어, 놀랍게도 비정질 DHE를 함유하는 유효량의 제형 I 및 II를 개 모델에서 흡입으로 투여하면 698 μ g/kg의 용량에서 각각 1.96 및 2.01시간의 $t_{1/2}$ 를 초래하는 것으로 발견되었다. 반면, 동일한 용량 수준으로 결정질 제형 III 및 IV를 투여하면 각각 7.00 및 5.68시간의 더 긴 $t_{1/2}$ 를 초래하였다. 비정질 및 결정질 DHE를 함유하는 건조 분말 제형 간의 이러한 차이는 또한 개 모델에서 시간 곡선에 따른 혈장 농도를 비교함으로써 분명해진다. 도 1 내지 4에 나타낸 바와 같이, 제형 I 및 II에 대한 시간에 따른 혈장 농도 곡선은 더 가파르고 덜 가파른 제형 III 및 IV에 해당하는 곡선과 비교하여 DHE의 혈장 농도가 모든 용량에 대해 12시간까지 최소였으며 DHE의 혈장 농도가 더 높은 용량에서 12시간을 넘어 지속되었음을 나타내는 꼬리를 포함함을 나타낸다.

[0187] 추가적으로, 유효량의 DHE를 정맥내 투여(예를 들어, 1mg의 정맥내 DHE)한 후 달성된 C_{max} 에 비해 감소된 대상체에서의 DHE의 C_{max} 를 달성하는 것은, 효능을 저하시키지 않으면서 DHE의 정맥내 투약 후 일반적으로 경험되는 부작용의 중증도를 낮추거나, 부작용을 제거하는 데 기여할 수 있는 것으로 여겨진다. 일부 양태에서, 건조 분말을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하면 유효량의 DHE를 정맥내 투여한 후 C_{max} 에 비해 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배 이상만큼 감소되는 DHE의 C_{max} 를 초래할 수 있다.

[0188] 호흡 가능한 건조 입자 및 건조 분말은 임의의 적합한 방법, 예컨대 점적 기법, 및/또는 흡입 장치, 예컨대, 건조 분말 흡입기(DPI) 또는 정량 흡입기(MDI)를 사용하여 이를 필요로 하는 대상체의 기도에 투여될 수 있다. 다수의 DPI, 예컨대 미국 특허 제4,995,385호 및 제4,069,819호에 개시된 흡입기, SPINHALER[®] (Fisons, 영국 러프

버러 소재), ROTAHALERS[®], DISKHALER[®] 및 DISKUS[®] (GlaxoSmithKline, 미국 노스캐롤라이나주 리서치 트라이앵글 테크놀로지 파크 소재), FLOWCAPSS[®] (Hovione, 포르투갈 로레스 소재), INHALATORS[®] (Boehringer-Ingelheim, 독일 소재), AEROLIZER[®] (Novartis, 스위스 소재), 고저항 및 저저항 RS-01(Plastiap, 이탈리아 소재), 및 기타 당업자에게 알려진 것들이 이용 가능하다.

[0189] 다음 과학 저널 논문은 다음 건조 분말 흡입기(DPI) 구성의 철저한 개관을 위해 참조에 의해 인용된다: 1) 단일-용량 캡슐 DPI, 2) 다용량 블리스터 DPI, 및 3) 다용량 저장소 DPI. N. Islam, E. Gladki, "Dry powder inhalers (DPIs)—A review of device reliability and innovation", *International Journal of Pharmaceuticals*, 360(2008):1-11. H. Chystyn, "Diskus Review", *International Journal of Clinical Practice*, June 2007, 61, 6, 1022-1036. H. Steckel, B. Muller, "In vitro evaluation of dry powder inhalers I: drug deposition of commonly used devices", *International Journal of Pharmaceuticals*, 154(1997):19-29. 일부 대표적인 캡슐-기반 DPI 단위는 RS-01(Plastiap, 이탈리아 소재), TURBOSPIN[®](PH&T, 이탈리아 소재), BREZHALER[®](Novartis, 스위스 소재), AEROLIZER[®](Novartis, 스위스 소재), PODHALER[®](Novartis, 스위스 소재), HANDIHALER[®](Boehringer Ingelheim, 독일 소재), AIR[®](Civitas, 미국 매사추세츠주 소재), DOSE ONE[®](Dose One, 미국 메인주 소재), 및 ECLIPSE[®](Rhone Poulenc Rorer)이다. 일부 대표적인 단위 용량 DPI는 CONIX[®](3M, 미국 미네소타주 소재), CRICKET[®](Mannkind, 미국 캘리포니아주 소재), DREAMBOAT[®](Mannkind, 미국 캘리포니아주 소재), OCCORIS[®](Team Consulting, 영국 케임브리지 소재), SOLIS[®](Sandoz), TRIVAIR[®](Trimel Biopharma, 캐나다 소재), 및 TWINCAPS[®](Hovione, 포르투갈 로레스 소재)이다. 일부 대표적인 블리스터-기반 DPI 단위는 DISKUS[®](GlaxoSmithKline(GSK), 영국 소재), DISKHALER[®](GSK), TAPER DRY[®](3M, 미국 미네소타주 소재), GEMINI[®](GSK), TWINCER[®](호로닝언대학교, 네덜란드 소재), ASPIRAIR[®](Vectura, 영국 소재), ACU-BREATHE[®](Respirics, 미국 미네소타주 소재), EXUBRA[®](Novartis, 스위스 소재), GYROHALER[®](Vectura, 영국 소재), OMNIHALER[®](Vectura, 영국 소재), MICRODOSE[®](Microdose Therapeutix, 미국 소재), MULTIHALER[®](Cipla, 인도 소재) PROHALER[®](Aptar), TECHNOHALER[®](Vectura, 영국 소재), 및 XCELOVAIR[®](Mylan, 미국 펜실베이니아주 소재)이다. 일부 대표적인 저장소-기반 DPI 단위는 CLICKHALER[®](Vectura), NEXT DPI[®](Chiesi), EASYHALER[®](Orion), NOVOLIZER[®](Meda), PULMOJET[®](sanofi-aventis), PULVINAL[®](Chiesi), SKYEHALER[®](Skyepharma), DUOHALER[®](Vectura), TAIFUN[®](Akela), FLEXHALER[®](AstraZeneca, 스웨덴 소재), TURBUHALER[®](AstraZeneca, 스웨덴 소재), 및 TWISTHALER[®](Merck), 및 기타 당업자에게 알려진 것들이다.

[0190] 일반적으로, 흡입 장치(예를 들어, DPI)는 단일 흡입으로 최대량의 건조 분말 또는 건조 입자를 전달할 수 있으며, 이는 블리스터, 캡슐(예를 들어, 크기 000, 00, 0E, 0, 1, 2, 3 및 4이며, 이 때 각각의 용적이 1.37ml, 950 μ l, 770 μ l, 680 μ l, 480 μ l, 360 μ l, 270 μ l 및 200 μ l임) 또는 흡입기 내에 건조 입자 또는 건조 분말을 함유하는 다른 수단의 용량과 관련된다. 따라서, 원하는 용량 또는 유효량의 전달은 2회 이상의 흡입을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여되는 각각의 용량은 유효량의 호흡 가능한 건조 입자 또는 건조 분말을 함유하고 4회 이하의 흡입을 사용하여 투여된다. 예를 들어, 호흡 가능한 건조 입자 또는 건조 분말의 각각의 용량은 단일 흡입 또는 2, 3, 또는 4회 흡입으로 투여될 수 있다. 호흡 가능한 건조 입자 및 건조 분말은 바람직하게는 호흡-활성화 DPI를 사용하여 단일 호흡-활성화 단계로 투여된다. 이러한 유형의 장치를 사용하면, 대상체의 흡입 에너지가 호흡 가능한 건조 입자를 분산시키고 이를 기도로 끌어당긴다.

[0191] 호흡 가능한 건조 입자 또는 건조 분말은 원하는 대로 기도 내 원하는 영역으로 흡입에 의해 전달될 수 있다. 약 1 마이크로미터 내지 약 3 마이크로미터의 공기역학 직경(MMAD)을 갖는 입자가 심폐까지 전달될 수 있다는 것은 잘 알려져 있다. 예를 들어, 약 3 마이크로미터 내지 약 5 마이크로미터의 더 큰 MMAD가 중심 및 상기도로 전달될 수 있다. 따라서, 이론에 구속되지 않더라도, 본 개시내용의 건조 입자는 상기도 또는 심폐에서보다 중심 기도에서 더 많은 치료 용량을 우선적으로 침착시키는 약 1 마이크로미터 내지 약 5 마이크로미터의 MMAD를 가질 수 있다.

[0192] 건조 분말 흡입기의 경우, 구강 침착은 관성 충돌에 의해 지배되며, 에어로졸의 스톱스 수를 특징으로 한다 (DeHaan et al. *Journal of Aerosol Science*, 35 (3), 309-331, 2003). 등가 흡입기 기하형성, 호흡 패턴 및

구강 기하형상의 경우, 스톡스 수(Stokes number) 및 구강 침착은 주로 흡입된 분말의 공기역학 크기에 의해 영향을 받는다. 따라서, 분말의 구강 침착에 기여하는 인자는 개별 입자의 크기 분포 및 분말의 분산성을 포함한다. 개별 입자의 MMAD가 너무 큰 경우(예를 들어, 5 μ m 초과), 분말의 비율이 증가하면 구강에 침착될 것이다. 마찬가지로, 분말의 분산성이 좋지 않은 경우, 이는 입자가 건조 분말 흡입기를 떠나 응괴체로 구강으로 들어갈 것임을 나타낸다. 응괴된 분말은 응괴체만큼 큰 개별 입자처럼 공기역학적으로 수행할 것이므로, 개별 입자가 작더라도(예를 들어, 5 마이크로미터 이하의 MMAD), 흡입된 분말의 크기 분포는 5 μ m보다 큰 MMAD를 가질 수 있어서, 구강 침착의 향상이 야기된다.

[0193] 따라서, 입자가 작고 조밀하며 분산성이 있어서 분말이 기도의 원하는 영역에 일관되게 침착하는 분말을 갖는 것이 바람직하다. 예를 들어, 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말은 5 마이크로미터 이하, 약 1 마이크로미터 내지 약 5 마이크로미터의 MMAD를 가지며; 고도로 분산성이다(예를 들어, 1 bar/4 bar 또는 대안적으로 0.5 bar/4 bar이 2.0, 바람직하게는 1.5 미만임). 일부 실시형태에서 입자는 또한 조밀하며, 예를 들어 약 0.4 g/cc 이상, 약 0.45 g/cc 내지 약 1.2 g/cc, 약 0.5 g/cc 이상, 약 0.55 g/cc 이상, 약 0.55 g/cc 내지 약 1.0 g/cc, 또는 약 0.6 g/cc 내지 약 1.0 g/cc와 같은 높은 탭 밀도 및/또는 외피 밀도를 갖는다. 탭 밀도 및/또는 외피 밀도 및 MMAD는 다음 식에 의해 VMGD와 이론적으로 관련된다: $MMAD = VMGD * \sqrt{\text{외피 밀도 또는 탭 밀도}}$. 고정 부피 투약 용기를 사용하여 높은 질량의 치료제를 전달하는 것이 바람직한 경우, 더 높은 탭 밀도 및/또는 외피 밀도의 입자가 바람직하다.

[0194] 호흡 가능한 건조 입자를 포함하는 호흡 가능한 건조 분말은 또한 적어도 약 0.1 g/cm³의 탭 밀도, 예를 들어 0.2 g/cm³ 초과와 탭 밀도, 0.3 g/cm³ 초과와 탭 밀도, 0.4 g/cm³ 초과와 탭 밀도, 또는 0.5 g/cm³ 초과와 탭 밀도를 가질 수 있다.

[0195] 본 발명의 방법에 사용하기에 적합한 호흡 가능한 건조 분말 및 건조 입자는 상기도(즉, 인두 및 후두), 기관 다음에 기관지 및 세기관지로의 분기점을 포함하는 하기도를 통해, 그리고 말단 세기관지를 통해 이동해서, 결국 호흡 세기관지로 나뉘어지고, 이어서, 궁극의 호흡 구역인 폐포 또는 심폐로 이어질 수 있다. 본 발명의 일 실시형태에서, 호흡 가능한 건조 분말 또는 입자의 대부분의 덩어리는 심폐에 침착된다. 본 발명의 또 다른 실시형태에서, 전달은 주로 중앙 기도에 대한 것이다. 또 다른 실시형태에서, 전달은 상기도에 대한 것이다.

[0196] 원하는 치료 효과를 제공하는 적합한 투약은 대상체 편두통의 중증도, 대상체의 전반적인 웰빙, 및 호흡 가능한 건조 입자 및 건조 분말에 대한 대상체의 내약성에 기반하여 임상시에 의해 결정될 수 있다. 이들 및 기타 고려 사항에 기반하여, 임상시는 용량 사이의 적절한 용량 및 간격을 결정할 수 있다.

[0197] **실시예**

[0198] 다음 실시예에서 사용되는 물질 및 이들의 공급원이 하기 열거되어 있다. 에탄올, 염화나트륨, 황산나트륨, 폴리솔베이트 80, 만니톨, 및 L-류신은 Sigma-Aldrich Co.(미국 미주리주 세인트루이스 소재), Spectrum Chemicals(미국 캘리포니아주 가테나 소재), Applichem(미국 미주리주 메릴랜드 하이츠 소재), Alfa Aesar(미국 매사추세츠주 텍스베리 소재), Thermo Fisher(미국 매사추세츠주 월섬 소재), Croda Chemicals(영국 이스트 요크셔 소재) 또는 Merck/Millipore(독일 다름슈타트 소재)에서 입수하였다. 다이하이드로에르고타민 메실레이트는 Olon SpA(이탈리아 소재)에서 입수하였다. 초순수(유형 II ASTM) 물은 정수 시스템(Millipore Corp., 미국 매사추세츠주 빌레리카 소재)으로부터의 것, 또는 동등물이었다.

[0199] **방법**

[0200] **현탁액의 기하학적 또는 부피 직경.** 활성제 현탁액의 부피 중앙 기하 직경(VMGD)으로도 지칭될 수 있는 부피 중앙 직경(x50 또는 Dv50)을 레이저 회절 기법을 사용하여 결정하였다. 장비는 샘플 취급 및 제거를 위한 자동화된 재순환 시스템 또는 고정 부피 샘플 큐벳이 장착된 Horiba LA-950 기기로 이루어졌다. 분산 매질에 대한 샘플은 탈이온수 또는 폴리솔베이트 80 또는 소듐 도데실 설페이트와 같은 0.5% 미만의 계면활성제를 포함하는 탈이온수로 이루어진다. 초음파 에너지가 현탁액의 분산을 돕기 위해 적용될 수 있다. 레이저 투과율이 정확한 범위 내에 있으면, 샘플을 설정 5에서 60초 동안 초음파처리하였다. 그 다음 샘플을 측정하고 입자 크기 분포를 기록하였다.

[0201] **건조 분말의 기하학적 또는 부피 직경.** 건조 분말 제형의 부피 중앙 기하 직경(VMGD)로도 지칭될 수 있는 부피 중앙 직경(x50 또는 Dv50)을 레이저 회절 기법을 사용하여 결정하였다. 장비는 HELOS 회절계 및 RODOS 건조 분말 분산기(Sympatec, Inc., 미국 뉴저지주 프린스턴 소재)로 이루어졌다. RODOS 분산기는 들어오는 압축 공기의 조절기 압력(전형적으로 최대 오리피스 링 압력에 의해 1.0 bar로 설정됨)에 의해 제어되는 입자 샘플에 전단력

을 적용한다. 분말을 분산시키는 데 사용되는 에너지의 양을 변화시키기 위해 압력 설정을 변화시킬 수 있다. 예를 들어, 분산 에너지는 조절기 압력을 0.2 bar에서 4.0 bar로 변화시킴으로써 조절될 수 있다. 분말 샘플을 마이크로 스페큘라에서 RODOS 갈때기로 분배한다. 분산된 입자는 레이저 빔을 통해 이동하며 생성된 회절광 패턴은 전형적으로 R1 렌즈를 사용하여 일련의 검출기에 의해 수집된다. 그 다음 양상별 회절 패턴은 더 큰 각도에서 더 작은 입자가 빛을 회절시키는 것을 기초로, 프라운호퍼(Fraunhofer) 회절 모델을 사용하여 부피-기반

입자 크기 분포로 변환된다. 이러한 방법을 사용하여, 분포 범위가 또한 식 $(Dv[90] - Dv[10])/Dv[50]$ 에 따라 결정되었다. 범위 값은 입자 크기 분포의 다분산성을 상대적으로 나타낸다.

[0202] Andersen 캐스케이드 충격기를 통한 공기역학적 성능. 흡입기 장치로부터 분산된 분말의 공기역학적 특성을 Mk-II 1 ACFM Andersen 캐스케이드 충격기(Copley Scientific Limited, 영국 노팅엄 소재)(ACI)를 이용하여 평가하였다. 상기 기기는 관성 충돌에 기반하여 에어로졸 입자를 분리하는 8개 단으로 이루어진다. 각각의 단에서, 에어로졸 흐름은 일련의 노즐을 통과하고 해당하는 충돌 플레이트에 충돌한다. 관성이 충분히 작은 입자는 에어로졸 흐름과 함께 다음 단으로 계속 진행되는 한편, 나머지 입자는 플레이트에 영향을 미칠 것이다. 각각의 연속 단에서, 에어로졸은 더 빠른 속도로 노즐을 통과하고, 공기역학적으로 더 작은 입자는 플레이트에서 수집된다. 에어로졸이 최종 단을 통과한 후, "최종 수집 필터"라고 하는 필터는 남아 있는 가장 작은 입자를 수집한다. 그 다음 중량측정 및/또는 화학 분석을 수행하여 입자 크기 분포를 결정할 수 있다. 집힌 캐스케이드 충격기로도 지칭되는 짧은 스택 캐스케이드 충격기는 또한 2개의 공기역학 입자 크기 컷 포인트를 평가하기 위한 노동 시간을 감소시키기 위해 이용된다. 집힌 캐스케이드 충격기를 이용하면, 미세한 입자와 거친 입자 분획을 설정하는 데 필요한 것을 제외하고 단이 제거된다. 이용된 충돌 기법으로 2개 또는 8개의 개별 분말 분획을 수집할 수 있었다. 캡슐(HPMC, 사이즈 3; Capsugel Vcaps, 미국 뉴저지주 피팩 소재)을 비중량의 분말로 채우고 휴대용 호흡-활성화 건조 분말 흡입기(DPI) 장치, 고저항 RS01 DPI 또는 초고저항 UHR2 DPI(둘다 Plastiap, 이탈리아 오스나고 소재)에 배치하였다. 캡슐에 구멍을 뚫고 2.0초 동안 60.0 l/분의 유량으로 작동되는 캐스케이드 충격기를 통해 분말을 흡입하였다. 이러한 유량에서, 8개 단에 대해 보정된 컷오프 직경은 8.6, 6.5, 4.4, 3.3, 2.0, 1.1, 0.5 및 0.3 마이크론이고, Andersen 캐스케이드 충격기에 기반한 짧은 스택 캐스케이드 충격기와 함께 사용되는 2개 단에 대해 컷오프 직경은 5.6 마이크론 및 3.4 마이크론이다. 장치에 필터를 배치하고 HPLC에서의 중량 측정 또는 화학적 측정에 의해 필터에 충돌하는 분말의 양을 결정함으로써 분획을 수집하였다.

[0203] 차세대 충격기를 통한 공기역학적 성능. 흡입기 장치에서 분산된 분말의 공기역학적 특성을 차세대 충격기(Copley Scientific Limited, 영국 노팅엄 소재)(NGI)를 이용하여 평가하였다. 상기 기기는 관성 충돌에 기반하여 에어로졸 입자를 분리하고 다양한 공기 유량으로 작동될 수 있는 7개의 단으로 이루어져 있다. 각각의 단에서, 에어로졸 흐름은 일련의 노즐을 통과하고 해당하는 충돌 표면에 충돌한다. 관성이 충분히 작은 입자는 에어로졸 흐름과 함께 다음 단으로 계속 진행되는 한편, 나머지 입자는 표면에 영향을 미칠 것이다. 각각의 연속 단에서, 에어로졸은 더 빠른 속도로 노즐을 통과하고, 공기역학적으로 더 작은 입자는 플레이트에서 수집된다. 에어로졸이 최종 단을 통과한 후, 마이크로-오리피스 수집기는 남아 있는 가장 작은 입자를 수집한다. 그 다음 중량측정 및/또는 화학 분석을 수행하여 입자 크기 분포를 결정할 수 있다. 캡슐(HPMC, 사이즈 3; Capsugel Vcaps, 미국 뉴저지주 피팩 소재)을 특정 중량까지 분말로 채우고 휴대용 호흡-활성화 건조 분말 흡입기(DPI) 장치, 고저항 RS01 DPI 또는 초고저항 RS01 DPI(둘다 Plastiap, 이탈리아 오스나고 소재)에 배치하였다. 캡슐에 구멍을 뚫고 2.0 리터의 흡입된 공기에 대해 명시된 유량으로 작동되는 캐스케이드 충격기를 통해 분말을 흡입하였다. 명시된 유량에서, 단에 대한 컷오프 직경을 계산하였다. 장치에 습윤 필터를 배치하고 HPLC에서의 화학적 측정에 의해 필터에 충돌하는 분말의 양을 결정함으로써 분획을 수집하였다.

[0204] 미세 입자 용량. 미세 입자 용량은 특정 크기 범위의 하나 이상의 치료제의 질량을 나타내며 기도의 특정 영역에 도달할 질량을 예측하는 데 사용될 수 있다. 미세 입자 용량은 ACI 또는 NGI를 통해 중량측정으로 또는 화학적으로 측정될 수 있다. 중량측정으로 측정된다면, 건조 입자가 균질한 것으로 가정되기 때문에, 각각의 단 및 수집 필터 상에서 분말의 질량에 제형 내 치료제 비율을 곱하여 치료제의 질량을 결정할 수 있다. 화학적으로 측정된다면, 각각의 단 또는 필터로부터의 분말을 수집하고, 분리하며, 예를 들어 HPLC에서 분석하여 치료제 함량을 결정한다. 명시된 유량에서 각각의 단에 침착되는 누적 질량을 계산하고 5.0 마이크로미터 직경 입자에 해당하는 누적 질량을 보간한다. 충격기 내로 작동되는, 하나 이상의 캡슐에 함유된, 분말의 단일 용량에 대한 누적 질량은 5.0 마이크론 미만의 미세 입자 용량(FPD<5.0 마이크론)과 동일하다.

[0205] 공기역학 질량 중앙 직경. 공기역학 질량 중앙 직경(MMAD)을 Andersen 캐스케이드 충격기(ACI)에 의해 얻어진

정보를 사용하여 결정하였다. 단 컷오프 직경 하에서 누적 질량을 각각의 단에 대해 계산하고 회수된 분말 용량에 의해 정규화한다. 그 다음 50번째 백분위수를 고려대상에서 제외하는 단 컷오프 직경의 선형 보간에 의해 분말의 MMAD를 계산한다. MMAD를 측정하는 대안적인 방법은 차세대 충격기(NGI)를 이용하는 것이다. ACI와 마찬가지로, MMAD를 단 컷오프 직경 하에서 누적 질량을 각각의 단에 대해 계산하고 회수된 분말 용량에 의해 정규화하는 것으로 계산한다. 그 다음 50번째 백분위수를 고려대상에서 제외하는 단 컷오프 직경의 선형 보간에 의해 분말의 MMAD를 계산한다.

[0206] **방출된 기하 또는 부피 직경.** 건조 분말 흡입기로부터 방출된 후 분말의 부피 중앙 기하 직경(VMGD)으로도 지칭될 수 있는, 부피 중앙 직경(Dv50)을 Spraytec 회절계(Malvern, Inc.)를 통한 레이저 회절 기법을 사용하여 결정하였다. 분말을 크기 3 캡슐(V-Caps, Capsugel)에 충전하고 캡슐 기반 건조 분말 흡입기(RS01 Model 7 HR 또는 UHR2, Plastiaple, 이탈리아 소재), 또는 DPI, 및 실린더 내부에 밀봉된 DPI에 배치하였다. 실린더를 질량 유량계로 측정되는 시스템을 통해 일정한 기류를 갖는 양압 공기 공급원에 연결하였으며 그 지속시간은 타이머 제어 솔레노이드 밸브로 제어하였다. 건조 분말 흡입기의 출구를 실내 압력에 노출시키고 생성된 에어로졸 제트는 개방형 벤치 배치의 회절 입자 크기 측정기(Spraytec)의 레이저를 통과시킨 후 진공 추출기로 포획하였다. 시스템을 통과하는 일정한 공기 유량을 솔레노이드 밸브를 사용하여 개시하였다. 일정한 공기 유량은 DPI를 통해 전형적으로 60 l/분으로, 전형적으로 2초의 설정된 지속 시간 동안 흡입되었다. 대안적으로, DPI를 통해 흡입되는 공기 유량은 때때로 15 l/분, 20 l/분, 또는 30 l/분으로 움직인다. 생성된 에어로졸의 기하 입자 크기 분포는 흡입 지속 시간 동안 전형적으로 1000 Hz에서 취해진 샘플을 이용하여 광검출기 상에서 측정된 산란 패턴에 기반하여 소프트웨어로부터 계산하였다. 이어서, 측정된 Dv50, GSD, FPF<5.0 m를 흡입 지속 기간에 걸쳐 평균화하였다.

[0207] **방출 용량(ED)**은 발사 또는 분산 사건 후에 적합한 흡입기 장치를 빠져나가는 치료제의 질량을 지칭한다. ED는 문헌[USP Section 601 Aerosols, Metered-Dose Inhalers and Dry Powder Inhalers, Delivered-Dose Uniformity, Sampling the Delivered Dose from Dry Powder Inhalers, United States Pharmacopeia convention, Rockville, MD, 13th Revision, 222-225, 2007]에 기반한 방법을 사용하여 결정된다. 캡슐의 내용물을 4 kPa의 압력 강하 및 60 LPM의 전형적인 유량으로 RS01 HR 흡입기 또는 4 kPa의 압력 강하 및 39 LPM의 전형적인 유량으로 UHR2 RS01을 사용하여 분산시킨다. 방출된 분말을 필터 홀더 샘플링 장치 내의 필터 상에 수집한다. 샘플링 장치를 물과 같은 적합한 용매로 헹구고 HPLC 방법을 사용하여 분석한다. 중량측정 분석의 경우 장치 내 침착을 감소시키기 위해 더 짧은 길이의 필터 홀더 샘플링 장치를 사용하고 DPI로부터 필터로 전달되는 분말의 질량을 결정하기 전후에 필터를 중량을 측정한다. 그 다음 치료제 방출 용량을 전달된 분말 중 치료제의 함량에 기반하여 계산한다. 방출 용량은 DPI로부터 전달된 치료제의 질량으로서 또는 충전된 용량의 백분율로서 기록될 수 있다.

[0208] **열중량측정 분석:** Q500 모델 또는 Discovery 모델 열중량측정 분석기(TA Instruments, 미국 델라웨어주 뉴캐슬 소재)를 사용하여 열중량측정 분석(TGA)을 수행하였다. 개방형 알루미늄 DSC 팬 또는 시험 시간 전에 자동으로 친공되는 밀폐된 알루미늄 DSC 팬 내에 샘플을 배치하였다. 용기 중량은 사전에 기기로 기록하였다. 다음의 방법을 이용하였다: 주변(대략 35°C)으로부터 200°C까지 5.00°C/분으로 상승시킴. 중량 손실을 최대 140°C까지 온도의 함수로 기록하였다. TGA는 건조 분말 내 휘발성 화합물 함량의 계산을 가능하게 한다. 물 단독, 또는 휘발성 용매와 함께 물을 이용하는 공정을 이용하는 경우, TGA를 통한 중량 손실은 수분 함량의 양호한 추정이다.

[0209] **X-선 분말 회절:** 제형의 결정질 특성을 분말 X-선 회절(PXRD)을 통해 평가하였다. 5 내지 45° 2θ의 스캔 범위 및 0.02° 2θ의 스텝 크기에 걸쳐 데이터 축적 시간 1.2초/스텝에서 1.5418 Å의 Cu X-선 관을 사용하여 재료의 20 내지 30mg 샘플을 분말 X-선 회절계(LINXEYE 검출기가 있는 D8 Discover; Bruker Corporation, 미국 매사추세츠주 빌레리카 소재 또는 동등물)에서 분석한다.

[0210] **HPLC를 사용한 DHE 메실레이트 함량.** 자외선(UV) 검출기에 결합된 역상 C18 컬럼을 이용하는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 방법이 DHE 메실레이트 제형의 벌크 함량 분석을 위해 개발되었다. 역상 컬럼을 30°C로 평형을 맞추고 자동 샘플채취기를 5°C로 설정한다. 이동상 A(물 pH 2.0 중 3g/l의 1-헵탄설폰산 나트륨염 일수화물) 및 이동상 B(80% 아세토나이트릴/20% 이동상 A)를 20분의 실행 시간 동안 60:40(A:B)에서 48:52(A:B)까지 비율의 구배 용출에서 사용한다. 검출은 220nm에서 UV에 의해 이루어지고 주입 부피는 5μl이다. 분말 중 DHE 메실레이트 함량을 표준 곡선에 대하여 정량화한다.

[0211] **UPLC를 사용한 DHE 메실레이트 함량.** 자외선(UV) 검출기에 결합된 역상 C18 컬럼을 이용하는 초고성능 액체 크로마토그래피(UPLC) 방법이 DHE 메실레이트 제형의 벌크 함량 분석을 위해 개발되었다. 역상 컬럼을 30°C로 평

형을 맞추고 자동 샘플채취기를 5℃로 설정한다. 이동상 A(인산으로 pH 2.0으로 조정된 물) 및 이동상 B(80% 아세트나이트릴/20% 이동상 A)를 12분의 실행 시간 동안 65:35(A:B)에서 47:53(A:B)까지 비율의 구배 용출에서 사용한다. 검출은 220nm에서 UV에 의해 이루어지고 주입 부피는 2 μ l이다. 분말 중 DHE 메실레이트 함량을 표준 곡선에 대하여 정량화한다.

[0212] **입자 크기 감소.** 결정질 활성제의 입자 크기 분포는 고압 균질화, 고-전단 균질화, 제트-밀링, 핀 밀링, 미세유체화, 또는 습식 밀링(또한 볼 밀링, 펄 밀링(pearl milling) 또는 비드 밀링으로도 알려짐)를 포함하지만 이에 제한되지 않는, 당업자에게 익숙한 다수의 기법을 사용하여 조절될 수 있다. 습식 밀링은, 나노미터(1 μ m 미만) 크기 영역의 것을 포함하여 광범위한 입자 크기 분포를 달성할 수 있기 때문에 종종 바람직하다.

[0213] **저에너지 습식 밀링을 사용한 입자 크기 감소.** 활성제의 입자 크기를 감소시키기 위한 한 가지 기법은 저에너지 습식 밀링(또한 롤러 밀링, 또는 자 밀링(jar milling)으로도 알려짐)을 통한 것이었다. 활성제의 현탁액은 물, 또는 활성제가 상당히 용해되지 않는 임의의 용매일 수 있는, 반-용매에서 제조하였다. 그 다음 비-이온성 계면활성제 또는 양친매성 중합체일 수 있지만 이에 제한되지 않는 안정화제를 높은 내마모성을 갖는 구형 및 직경 0.03 내지 0.70 밀리미터 크기 범위일 수 있지만 이에 제한되지 않는 밀링 매체와 함께 현탁액에 첨가한다. 그 다음 입자 크기를 평가하기 위해 주기적으로 샘플을 취하면서(LA-950, HORIBA, 일본 교토 소재) 자 밀링(US Stoneware, 미국 오하이오주 이스트 팔레스타인 소재)을 사용하여 현탁액을 함유하는 용기를 회전시킨다. 입자 크기가 충분히 감소되거나, 입자 크기 최소값에 도달할 때, 현탁액을 체에 통과시켜 걸러 밀링 매체를 제거하고 생성물을 회수한다.

[0214] **고에너지 습식 밀링을 사용한 입자 크기 감소.** 활성제의 입자 크기를 감소시키기 위한 또 다른 기법은 회전자-고정자, 또는 교반된 매체 밀을 사용하는 고-에너지 습식 밀링을 통한 것이었다. 활성제의 현탁액은 물, 또는 활성제가 상당히 용해되지 않는 임의의 용매일 수 있는, 반-용매에서 제조하였다. 그 다음 비-이온성 계면활성제 또는 양친매성 중합체일 수 있지만 이에 제한되지 않는 안정화제를 높은 내마모성을 갖는 구형 및 직경 0.03 내지 0.70 밀리미터 크기 범위일 수 있지만 이에 제한되지 않는 밀링 매체와 함께 현탁액에 첨가한다. 그 다음 현탁액을, 배치 또는 재순환 방식으로 작동될 수 있는 밀에 채운다. 공정은 밀 챔버 내에서 교반되는 현탁액 및 밀링 매체로 이루어지며, 이는 시스템으로의 에너지 투입을 증가시키고 입자 크기 감소 공정을 가속화한다. 밀링 챔버 및 재순환 용기를 덮개로 싸고 생성물의 온도 증가를 피하기 위해 능동 냉각시킨다. 현탁액의 교반 속도 및 재순환 속도를 공정 동안 제한한다. 입자 크기를 평가하기 위해 주기적으로 샘플을 취한다(LA-950, HORIBA, 일본 교토 소재). 입자 크기가 충분히 감소되거나, 입자 크기 최소값에 도달할 때, 현탁액을 밀에서 배출한다.

[0215] **미세유체화를 사용한 입자 크기 감소.** 활성제의 입자 크기 분포를 감소시키기 위한 또 다른 기법은 미세유체화를 통한 것이었다. 미세유체화기-기반 처리는 액체 및 고체의 입자 크기 감소를 위해 이용되는 고-전단 습식-처리 유닛 작동이다. 기구는 전단 속도를 제어하기 위해 고압에서 유체가 통과하는 특정 오리피스 및 채널 디자인을 갖는 원통형 모듈인, 다양한 상호작용 챔버들로 구성될 수 있다. 생성물은 주입구 저장소를 통해 유닛 안으로 들어가고 고압 펌프에 의해 최대 400 m/초까지의 속도로 고정-기하 상호작용 챔버 내로 밀어 넣어진다. 그 다음, 필요한 경우, 효과적으로 냉각시키고 출구 저장소에 수집한다. 입자 크기 목표를 달성하기 위해 필요에 따라 공정을 반복할 수 있다(예를 들어, 다회 "통과"). 활성제의 입자 크기를 레이저 회절(LA-950, HORIBA, 일본 교토 소재)을 통해 주기적으로 모니터링한다. 입자 크기가 충분히 감소되거나, 입자 크기 최소값에 도달할 때, 현탁액을 유닛으로부터 회수한다.

[0216] **제트 밀링을 사용한 입자 크기 감소.** 활성제의 입자 크기 분포를 감소시키기 위한 또 다른 기법은 제트 밀링을 통한 것이었다. 제트 밀은 움직이는 부분이 없는 단일 챔버에서, 분쇄하고 분류하는 유체 에너지(압축 공기 또는 기체)를 이용한다. 고압 공기에 의해 활성화하여, 입자를 얇은 분쇄 챔버에서 고속 회전으로 가속한다. 입자가 서로 충돌할 때 입자의 크기가 감소된다. 원심력은 원하는 미세 입자 크기를 달성할 때까지 더 큰 입자를 분쇄 회전 영역에 보유시킨다. 구심력은 정확한 입자 크기를 달성할 때 빠져나갈 수 있는 정적 분류기 쪽으로 원하는 입자를 당긴다. 최종 입자 크기는 공급물 및 추진제 압력의 속도를 변화시킴으로써 제어된다.

[0217] **분무 건조를 위한 액체 공급원료 제조.** 균질한 입자를 분무 건조하는 것은 관심 성분이 용액에 가용화되거나 균일하고 안정적인 현탁액에 현탁될 것을 요구한다. 공급원료는, 용액의 경우 용매로서, 또는 현탁액의 경우에는 연속상으로서, 물, 또는 물과 알콜 또는 케톤과 같은 다른 혼화성 용매의 조합을 이용할 수 있다. 다양한 제형의 공급원료를 가용성 성분을 원하는 용매(들)에 용해시킨 후 혼합하면서 생성된 용액에 계면활성제-안정화된 활성제-함유 현탁액을 분산시킴으로써 제조하였지만, 공정은 이 특정한 작동 순서에 제한되지 않는다.

- [0218] **Niro 분무 건조기를 사용한 분무 건조.** 건조 분말을 사이클론, 생성물 필터 또는 둘 다로부터의 분말 수집을 하는 Niro Mobile Minor 분무 건조기(GEA Process Engineering Inc., 미국 메릴랜드주 컬럼비아 소재)를 이용하여 분무 건조시킴으로써 생산하였다. 액체 공급물의 미분화를 Niro(GEA Process Engineering Inc., 미국 메릴랜드주 컬럼비아 소재) 또는 기체 캡 67147 및 유체 캡 2850SS가 있는 1/4 J 2-유체 노즐을 갖는 Spraying Systems(Carol Stream, 미국 일리노이주 소재)으로부터의 병류 2-유체 노즐을 사용하여 수행하였지만, 다른 2-유체 노즐 설정도 또한 가능하다. 일부 실시형태에서, 2-유체 노즐은 내부 혼합 설정 또는 외부 혼합 설정일 수 있다. 추가적인 미분화 기법은 회전식 미분화 또는 압력 노즐을 포함한다. 액체 공급물을 2-유체 노즐로 도입되기 직전에 2-유체 노즐 또는 정적 혼합기(Charles Ross & Son Company, 미국 뉴욕주 하우포지 소재)로 기어 펌프(Cole-Parmer Instrument Company, 미국 일리노이주 버논 힐스 소재)를 사용하여 직접 공급하였다. 추가적인 액체 공급물 기법은 가압 용기로부터의 공급을 포함한다. 공기 중 수분이 사용 전에 적어도 부분적으로 제거된다면, 질소 또는 공기를 건조 가스로 사용할 수 있다. 가압 질소 또는 공기를 2-유체 노즐로의 미분화 가스 공급물로서 사용할 수 있다. 10 ml/분 내지 100 ml/분의 액체 공급원료 속도에서 건조 가스 주입구 온도는 70°C 내지 300°C 범위이고 출구 온도는 30°C 내지 120°C일 수 있다. 2-유체 아토마이저에 공급하는 가스는 노즐 선택에 따라 달라질 수 있고 Niro 병류 2-유체 노즐에 대해서는 5 kg/hr 내지 50 kg/hr의 범위일 수 있거나 Spraying Systems 1/4 J 2-유체 노즐에 대해서는 30 g/분 내지 150 g/분의 범위일 수 있다. 미분화 가스 비율을, 생성되는 액적 크기에 직접 영향을 미치는, 특정 기체 대 액체 질량비를 달성하도록 설정할 수 있다. 건조 드럼 내부의 압력은 +3 "WC 내지 -6 "WC의 범위일 수 있다. 분무 건조 분말을 사이클론 출구의 용기, 카트리지 또는 집진장치 필터 상에, 또는 사이클론과 카트리지 또는 집진장치 필터 둘 다로부터 수집할 수 있다.
- [0219] **Buechi 분무 건조기를 사용한 분무 건조.** 표준 또는 고성능 사이클론으로부터 분말 수집을 하는 Buechi B-290 Mini 분무 건조기(BUECHI Labortechnik AG, 스위스 플라빌 소재)에서 분무 건조하여 건조 분말을 제조하였다. 개방형-루프(단일 통과) 모드에서 건조 및 미분화 가스로서 공기 또는 질소를 사용하여 시스템을 실행하였다. 공기를 사용하여 실행하는 경우, 시스템은 분무 건조에 사용되는 공기의 안정적인 온도 및 습도를 보장하기 위해 Buechi B-296 제습기를 사용하였다. 질소를 사용하여 실행하는 경우, 가압된 질소 공급원을 사용하였다. 또한, 시스템 압력을 -2.0" 물 기둥(water column)으로 유지하도록 시스템의 흡인기를 조정하였다. 액체 공급물의 미분화는 1.5 mm 직경의 Buechi 2-유체 노즐 또는 0.5 mm 액체 인서트를 갖는 Schlick 970-0 아토마이저(Duesen-Schlick GmbH, 독일 코부르크 소재)를 이용하였다. 3 ml/분 내지 10 ml/분의 액체 공급원료 유량에서 공정 가스의 주입구 온도는 100°C 내지 220°C 범위이고 출구 온도는 30°C 내지 120°C일 수 있다. 2-유체 미분화 가스는 12 내지 36 g/분의 범위이다. 흡인기 비율은 50% 내지 100% 범위이다.
- [0220] **안정성 평가.** 선택 제형의 물리화학적 안정성 및 에어로졸 성능을 2 내지 8°C, 25°C/60% RH에서, 및 재료 양이 허용되는 경우, 국제 조화 회의(International Conference on Harmonisation: ICH) Q1 지침에 상세히 기술된 바와 같이 40°C/75% RH에서 평가하였다. 안정성 샘플을 보정된 챔버(Darwin Chambers Company 모델 PH024 및 PH074, 미국 미주리주 세인트루이스 소재)에 저장하였다. 벌크 분말 샘플을 앰버 유리 바이알 내로 무게를 측정하여 넣고 30% RH 하에서 밀봉한 다음, 실리카 건조제(2.0g, Multisorb Technologies, 미국 뉴욕주 버펄로 소재)가 있는 알루미늄 파우치(Drishield 3000, 3M, 미국 미네소타주 세인트폴 소재)에서 유도-밀봉하였다. 추가적으로, 캡슐 제형의 안정성을 평가하기 위해, 분말의 목표 질량을 무게 측정하여 30% RH 이하에서 크기 3의 HPMC 캡슐(Capsugel Vcaps) 내로 넣었다. 그 다음 충전된 캡슐을 고-밀도 폴리에틸렌(HDPE) 병 내로 분취하고 실리카 건조제가 있는 알루미늄 파우치에서 유도 밀봉하였다.
- [0221] **탭 밀도.** 1.5 cc 마이크로원심분리 튜브(Eppendorf AG, 독일 함부르크소재) 또는 양쪽 끝을 캡핑하고 피펫 섹션 내에 분말을 보유하는 폴리에틸렌 캡(Kimble Chase, 미국 뉴저지주 바인랜드 소재)이 있는 일회용 혈청학적 폴리스타이렌 마이크로피펫(Grenier Bio-One, 미국 노스캐롤라이나주 먼로 소재)의 0.3 cc 섹션을 대체하여 USP <616>에 따라 더 적은 양의 분말을 요구하는 수정된 USP 방법을 사용하여 탭 밀도를 측정하였다. 당업자에게 알려진 탭 밀도를 측정하기 위한 기기는 이중 플랫폼 마이크로프로세서 제어 탭 밀도 테스터(Vankel, 미국 노스캐롤라이나주 캐리 소재) 또는 SOTAX 탭 밀도 테스터 모델 TD1(미국 펜실베이니아주 호삼 소재)을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 탭 밀도는 외피 질량 밀도의 표준 측정값이다. 등방성 입자의 외피 질량 밀도는 입자의 질량을 이것이 둘러쌀 수 있는 내부의 최소 구체 외피 부피로 나눈 것으로 정의된다.
- [0222] **벌크 밀도.** 부피 측정 장치를 사용하여 추정된 바와 같이, 탭 밀도 측정 전에 분말의 중량을 분말의 부피로 나누어 벌크 밀도를 추정하였다.
- [0223] **캡슐 방출 분말 질량.** aPSD 테스트에서 얻은 정보 또는 Spraytec의 방출된 기하학적 직경을 사용함으로써 분석으로 또는 중량 측정으로 분말의 방출 특성 측정값을 결정하였다. CEPM의 분석적 결정을 위해, 전체 캡슐을 알

려진 양의 용매에 용해시키고 캡슐 보유를 분석적으로 결정한 다음 이 값을 공칭 용량에서 차감하여 방출 후 캡슐에 남아 있는 DHE의 양을 평가하였다. CEPM의 중량측정 결정을 위해, 충전된 캡슐 중량을 실행 시작 시 기록하고 최종 캡슐 중량을 실행 완료 후에 기록하였다. 중량 차이는 캡슐에서 방출되는 분말의 양(CEPM 또는 캡슐에서 방출되는 분말 질량)을 나타내었다. CEPM을 분말의 질량 또는 캡슐에서 방출된 분말의 양을 캡슐 내 총 초기 입자 질량으로 나눈 백분율로 기록하였다.

[0224] 실시예 1. 비정질 DHE의 건조 분말 제형.

[0225] A. 분말 제조.

[0226] 공급원료 용액을 준비하고 이를 사용하여 비정질 DHE 메실레이트, 양이온염 및 다양한 기타 부형제로 구성된 건조 분말을 제조하였다. 건조 기준으로 1.5% 내지 10% DHE 메실레이트(비정질)의 약물 부하가 목표였다. 건조 입자를 분무하는 데 사용된 공급원료 용액을 다음과 같이 만들었다. 필요한 양의 물과 에탄올을 측정하여 적합한 크기의 용기에 담았다. API와 부형제를 용매에 첨가하고 용액을 시각적으로 투명해질 때까지 교반하였다. 그 다음 공급원료를 분무 건조하였다. 분무 건조되는 동안 공급원료를 교반하였다. 표 2는 건조 분말 제조에 사용된 공급원료의 성분을 열거한다.

표 2

제형 I, II 및 V 내지 XVI의 공급원료 조성

제형	물 (g)	에탄올 (g)	DHE 메실레이트 (g)	NaCl (g)	만니톨 (g)	류신 (g)	총 질량 (g)
I	10290	4410.0	15.00	228.0	N/A	57.00	15000
II	8190.0	3510.0	15.00	142.50	142.50	NA	12000
V	2182.5	2182.5	13.50	12.15	85.05	24.30	4500
VI	194.0	194.0	0.18	9.46	N/A	2.36	400.0
VII	194.0	194.0	0.18	5.91	5.91	N/A	400.0
VIII	145.5	145.5	0.90	6.48	N/A	1.62	300.0
IX	145.5	145.5	0.90	4.05	4.05	NA	300.0
X	194.0	194.0	0.18	4.73	4.73	2.36	400.0
XI	145.5	145.5	0.90	3.24	3.24	1.62	300.0
XII	194.0	194.0	0.18	8.27	1.18	2.36	400.0
XIII	194.0	194.0	0.18	1.18	8.27	2.36	400.0
XIV	194.0	194.0	0.69	4.52	4.52	2.26	400.0
XV	145.5	145.5	0.90	5.67	0.81	1.62	300.0
XVI	145.5	145.5	0.90	0.81	5.67	1.62	300.0

[0227]

[0228] 백 필터 분말 수집 장치를 갖춘 Niro Mobile Minor(GEA Niro, 덴마크 코펜하겐 소재)에서 분무 건조함으로써 이들 공급원료로부터 제형 I, II 및 V의 건조 분말을 제조하였다. 건조 및 미분화 가스로서 질소를 사용하여 개방형-루프(단일 통과) 모드에서 시스템을 실행하였다. 액체 공급물의 미분화는 5.0 mm 캡과 1.0 mm 액체 팁을 갖는 Niro 2-유체 노즐을 이용하였다. 시스템 압력을 -2.0" 물 기둥(water column)으로 유지하도록 시스템의 송풍기를 조정하였다.

[0229] Niro Mobile Minor에서 건조 분말을 제조하기 위해 다음의 분무 건조 조건을 따랐다. 제형 I 및 II의 경우, 액체 공급원료 고형분 농도는 3.0 중량%였고, 공정 가스 주입구 온도는 약 165℃ 내지 약 180℃였으며, 공정 가스 배출구 온도는 70℃였고, 건조 가스 유량은 80.0 kg/hr였으며, 미분화 가스 유량은 250 g/분이었고, 액체 공급원료 유량은 50.0 ml/분이었다. 제형 V의 경우, 액체 공급원료 고형분 농도는 3.0 중량%였고, 공정 가스 주입구 온도는 약 155℃ 내지 약 170℃였으며, 공정 가스 배출구 온도는 70℃였고, 건조 가스 유량은 80.0 kg/hr였으며, 미분화 가스 유량은 175 g/분이었고, 액체 공급원료 유량은 50.0 ml/분이었다. 생성된 건조 분말 제형은 표 3에 기록되어 있다.

[0230] 사이클론 분말 수집을 이용하여 Buechi B-290 Mini 분무 건조기(BUECHI Labortechnik AG, 스위스 플라빌 소재)에서 분무 건조하여 이들 공급원료로부터 제형 VI 내지 XVI의 건조 분말을 제조하였다. 건조 및 미분화 가스로서 질소를 사용하여 개방형-루프(단일 통과) 모드에서 시스템을 실행하였다. 액체 공급물의 미분화는 Schlick 970-1 노즐을 이용하였다. 시스템 압력을 -2.0" 물 기둥(water column)으로 유지하도록 시스템의 흡인기를 조정하였다.

[0231] Buechi B-290에서 건조 분말을 제조하기 위해 다음의 분무 건조 조건을 따랐다. 액체 공급원료 고형분 농도는 3.0 중량%였고, 공정 가스 주입구 온도는 약 140°C 내지 약 165°C였으며, 공정 가스 배출구 온도는 70°C였고, 건조 가스 유량은 18.0 kg/hr였으며, 미분화 가스 유량은 30 g/분이었고, 액체 공급원료 유량은 6.0 ml/분이었다. 생성된 건조 분말 제형은 표 2에 기록되어 있다.

표 3

비정질 DHE 건조 분말 조성, 건조 기준

제형	건조 분말 조성물(w/w), 건조 기준
I	5.0% DHE 메실레이트, 76.0% 염화나트륨, 19.0% 류신
II	5.0% DHE 메실레이트, 47.5% 염화나트륨, 47.5% 만니톨
V	10.0% DHE 메실레이트, 9.0% 염화나트륨, 63.0% 만니톨, 18.0% 류신
VI	1.5% DHE 메실레이트, 78.8% 염화나트륨, 19.7% 류신
VII	1.5% DHE 메실레이트, 49.25% 염화나트륨, 49.25% 만니톨
VIII	10.0% DHE 메실레이트, 72.0% 염화나트륨, 18.0% 류신
IX	10.0% DHE 메실레이트, 45.0% 염화나트륨, 45.0% 만니톨
X	1.5% DHE 메실레이트, 39.4% 염화나트륨, 39.4% 만니톨, 19.7% 류신
XI	10.0% DHE 메실레이트, 36.0% 염화나트륨, 36.0% 만니톨, 18.0% 류신
XII	1.5% DHE 메실레이트, 68.95% 염화나트륨, 9.85% 만니톨, 19.7% 류신
XIII	1.5% DHE 메실레이트, 9.85% 염화나트륨, 68.95% 만니톨, 19.7% 류신
XIV	5.75% DHE 메실레이트, 37.7% 염화나트륨, 37.7% 만니톨, 18.85% 류신
XV	10.0% DHE 메실레이트, 63.0% 염화나트륨, 9.0% 만니톨, 18.0% 류신
XVI	10.0% DHE 메실레이트, 9.0% 염화나트륨, 63.0% 만니톨, 18.0% 류신

[0232]

[0233] B. 분말 특성화

[0234] 제형에 대한 벌크 입자 크기 특성은 표 4에서 확인된다. 1.5 미만의 1 bar/4 bar 분산성 비율은 모든 제형이 분산 에너지에 상대적으로 독립적이라는 것을 나타내며, 이는 분산 에너지의 범위 전체에 걸쳐 유사한 입자 분산을 가능하게 하는 바람직한 특성이다.

표 4

별크 입자 크기

제형	0.5 bar Dv[50] ± SD (μm)	1 bar Dv[50] ± SD (μm)	4 bar Dv[50] ± SD (μm)	1 bar : 4 bar Dv[50] 비율
I	1.93 ± 0.02	1.73 ± 0.03	1.40 ± 0.01	1.24
II	2.45 ± 0.02	1.98 ± 0.03	1.71 ± 0.04	1.16
V	1.87 ± 0.01	1.78 ± 0.01	1.71 ± 0.01	1.04
VI	2.01 ± 0.01	1.87 ± 0.01	1.53 ± 0.03	1.22
VII	2.12 ± 0.04	1.93 ± 0.02	1.80 ± 0.01	1.07
VIII	1.98 ± 0.01	1.93±0.01	1.71 ± 0.06	1.13
IX	2.16 ± 0.01	2.03 ± 0.01	1.86 ± 0.0	1.09
X	2.11 ± 0.01	2.06 ± 0.01	1.93 ± 0.0	1.07
XI	2.15 ± 0.01	2.10 ± 0.01	1.94 ± 0.03	1.09
XII	2.20 ± 0.01	2.08 ± 0.01	1.75 ± 0.01	1.19
XIII	2.14 ± 0.03	2.08 ± 0.01	1.97 ± 0.01	1.06
XIV	2.47 ± 0.01	2.36 ± 0.03	2.12 ± 0.02	1.11
XV	2.08 ± 0.01	2.03 ± 0.01	1.88 ± 0.05	1.08
XVI	2.21 ± 0.01	2.11 ± 0.02	1.94 ± 0.01	1.09

[0235]

[0236]

제형 I, II 및 V 내지 XVI에 대한 공기역학 입자 크기 및 미세 입자 용량은 표 5에 기록되어 있다. 모든 제형에 대한 $5\mu\text{m}$ 미만의 MMAD 값 및 높은 미세 입자 용량값(공칭 용량 대비)은 높은 비율의 용량이 중심 기도와 전도성 기도에 침착될 것으로 예상됨을 나타내며, 이는 이러한 제형이 흡입에 적합함을 나타낸다.

표 5

제형 I, II 및 V 내지 XVI에 대한 공기역학 입자 크기.

제형	MMAD ± SD (μm)	FPD < $5\mu\text{m}$ ± SD (% 공칭 용량)	CEPM ± SD (% 공칭 용량)
I	2.29 ± 0.02	80.25% ± 1.86%	95.88% ± 0.41%
II	2.73 ± 0.02	61.19% ± 0.36%	98.76% ± 0.19%
V	2.44 ± 0.03	76.20% ± 2.30%	98.37% ± 0.21%
VI	2.38 ± 0.02	75.65% ± 2.56%	99.27% ± 0.13%
VII	2.90 ± 0.09	52.05% ± 0.32%	98.49% ± 0.28%
VIII	2.39 ± 0.04	75.66% ± 3.12%	97.95% ± 0.19%
IX	2.77 ± 0.05	56.88% ± 1.46%	95.67% ± 0.29%
X	2.19 ± 0.01	79.71% ± 8.28%	99.23% ± 0.67%
XI	2.03 ± 0.07	72.30% ± 11.64%	98.31% ± 1.37%
XII	2.23 ± 0.01	80.48% ± 2.10%	97.63% ± 2.14%
XIII	2.52 ± 0.00	77.86% ± 2.16%	98.89% ± 0.20%
XIV	2.34 ± 0.04	73.83% ± 1.57%	97.91% ± 0.27%
XV	2.18 ± 0.07	79.17% ± 1.50%	97.92% ± 0.47%
XVI	2.40 ± 0.02	72.87% ± 2.99%	97.62% ± 0.14%

[0237]

[0238]

제형 I, II 및 V 내지 XIV의 중량 손실을 TGA를 통해 측정하였고 이는 표 6에 기록되어 있다.

표 6

제형 I, II 및 V 내지 XVI의 TGA를 통한 중량 손실

제형	TGA를 통한 중량 손실(%)
I	0.858
II	0.775
V	0.608
VI	0.426
VII	0.693
VIII	0.710
IX	0.702
X	0.479
XI	0.595
XII	0.402
XIII	0.539
XIV	0.499
XV	0.628
XVI	0.624

[0239]

[0240] 제형 I, II 및 V 내지 XIV의 DHE 메실레이트 함량은 표 7에 제시되어 있다.

표 7

제형 I, II 및 V 내지 XIV의 DHE 함량

제형	벌크 함량 (% DHE w/w)
I	5.14
II	5.03
V	10.05
VI	1.46
VII	1.47
VIII	9.95
IX	10.14
X	1.41
XI	10.08
XII	1.48
XIII	1.46
XIV	5.77
XV	10.13
XVI	10.01

[0241]

[0242] 제형 I, II 및 V에 대한 벌크 밀도 값을 평가하였으며 각각 0.21 g/cc, 0.10 g/cc 및 0.32 g/cc인 것으로 밝혀졌다.

[0243] 제형 I, II 및 V에 대한 탭 밀도 값을 평가하였으며 각각 0.40 g/cc, 0.26 g/cc 및 0.73 g/cc인 것으로 밝혀졌다.

[0244] 실시예 2. 나노결정질 DHE의 건조 분말 제형

[0245] A. 분말 제조.

[0246] 나노결정질 DHE 메실레이트를 440.0g의 물에 50.0g의 DHE 메실레이트(Olon, 로트 번호 18009GR40S)를 5.00g의 황산나트륨(Millipore, 로트 번호 F2099145 019) 및 5.01g의 폴리솔베이트 80(Sigma, 로트 번호 BCCB9820)과 배합하여 제조하였다. 모든 DHE 메실레이트가 현탁되면, 제형을 560.3g의 0.2 mm 이트리아-안정화 지르코니아 분쇄 매체(Netzsch, 로트 번호 2006356)를 사용하여 Netzsch MiniCer에서 처리하였다. 밀 속도는 3000 rpm으로 설정하였고, 현탁액 펌프 속도는 216 rpm으로 설정하였으며, 냉각기 온도는 5℃로 설정하였다. 시동 후, 밀 속도는 2000 rpm으로 감소시켰고 현탁액 펌프 속도는 100 rpm으로 감소시켰다. 총 실행 시간은 35분이었다. 밀링된 현탁액의 최종 중앙 입자 크기(Dv(50))는 271nm였다.

[0247] 27.54g의 DHE 메실레이트(Olon 로트 번호 18009GR40S)를 제트 밀(Sturtevant 2 인치 Qualification Micronizer)에 공급기 설정 4.5(대략 공급 속도 1 g/분에 해당함)로 공급하여 제트-밀링된 DHE 메실레이트를 제조하였다. 밀의 공급 압력은 70 psig로 설정하였고, 분쇄 압력은 45 psig로 설정하였다. 제트-밀링된 DHE 메실레이트의 최종 중앙 입자 크기(Dv(50))는 1.52µm였다.

[0248] 공급원료 용액을 준비하고 이를 사용하여 결정질 DHE 메실레이트, 폴리솔베이트 80, 황산나트륨 및 기타 추가적인 부형제로 구성된 건조 분말을 제조하였다. 건조 기준으로 10 중량% DHE 메실레이트의 약물 부하가 목표였다. 제형 III은 나노결정질 DHE 메실레이트를 이용하였고, 제형 IV는 미세결정질(제트-밀링을 포함) DHE 메실레이트를 이용하였다. 건조 입자를 분무하는 데 사용된 공급원료 용액을 다음과 같이 만들었다. 필요한 양의 물을 측정하여 적합한 크기의 용기에 담았다. 부형제를 물에 첨가하고 용액을 시각적으로 투명해질 때까지 교반하였다. 그 다음 DHE-함유 현탁액, 또는 결정질 DHE를 부형제 용액에 첨가하고 시각적으로 균질해질 때까지 교반하였다. 그 다음 공급원료를 분무 건조하였다. 분무 건조되는 동안 공급원료를 교반하였다. 표 8은 건조 분말 제조에 사용된 공급원료의 성분을 열거한다.

표 8

제형 III 및 IV에 대한 공급원료 조성

제형	물 (g)	DHE 메실레이트 (g)	폴리솔베이트 80 (g)	황산나트륨 (g)	만니톨 (g)	총 질량 (gm)
III	6050.89	18.15	1.82	80.78	80.78	6050.9
IV	5820.0	18.00	1.80	80.10	80.1	6000.0

[0249]

[0250] 백 필터 분말 수집 장치를 갖춘 Niro Mobile Minor(GEA Niro, 덴마크 코펜하겐 소재)에서 분무 건조함으로써 이들 공급원료로부터 제형 III 및 IV의 건조 분말을 제조하였다. 건조 및 미분화 가스로서 질소를 사용하여 개방형-루프(단일 통과) 모드에서 시스템을 실행하였다. 액체 공급물의 미분화는 5.0 mm 캡과 1.0 mm 액체 덩을 갖는 Niro 2-유체 노즐을 이용하였다. 시스템 압력을 -2.0" 물 기둥(water column)으로 유지하도록 시스템의 송풍기를 조정하였다.

[0251] 건조 분말을 제조하기 위해 다음의 분무 건조 조건을 따랐다. 제형 III 및 IV의 경우, 액체 공급원료 고형분 농도는 3.0%였고, 공정 가스 주입구 온도는 약 176℃ 내지 183℃였으며, 공정 가스 배출구 온도는 65℃였고, 건조 가스 유량은 80.0 kg/hr였으며, 미분화 가스 유량은 365 g/분이었으며, 액체 공급원료 유량은 50.0 ml/분이었다. 생성된 건조 분말 제형은 표 9에 기록되어 있다.

표 9

결정질 DHE 건조 분말 조성, 건조 기준

제형	건조 분말 조성물(w/w), 건조 기준					
III	10.0%	DHE 메실레이트(나노결정질),	44.5%	황산나트륨,	44.5%	만니톨, 1.0%
		폴리솔베이트 80				
IV	10.0%	DHE 메실레이트(미세결정질),	44.5%	황산나트륨,	44.5%	만니톨, 1.0%
		폴리솔베이트 80				

[0252]

[0253] B. 분말 특성화

[0254] 제형에 대한 벌크 입자 크기 특성은 표 10에서 확인된다. 1.5 미만의 1 bar/4 bar 분산성 비율은 모든 제형이 분산 에너지에 상대적으로 독립적이라는 것을 나타내며, 이는 분산 에너지의 범위 전체에 걸쳐 유사한 입자 분산을 가능하게 하는 바람직한 특성이다.

표 10

제형 III 및 IV에 대한 벌크 입자 크기

제형	0.5 bar Dv[50] (μm)	1 bar Dv[50] (μm)	4 bar Dv[50] (μm)	1 bar : 4 bar Dv[50] 비율
III	2.08 \pm 0.02	1.79 \pm 0.02	1.63 \pm 0.01	1.10
IV	2.15 \pm 0.04	1.89 \pm 0.03	1.71 \pm 0.02	1.11

[0255]

[0256] 제형 III 및 IV에 대한 공기역학 입자 크기 데이터는 표 11에 제시되어 있다. 모든 제형에 대한 5 μm 미만의 MMAD 값 및 높은 미세 입자 용량값(공칭 용량 대비)은 높은 비율의 용량이 중심 기도와 전도성 기도에 침착될 것으로 예상됨을 나타내며, 이는 이러한 제형이 흡입에 적합함을 나타낸다.

표 11

제형 III 및 IV에 대한 공기역학 입자 크기 데이터

제형	MMAD (μm)	FPD < 5 μm (% 공칭 용량)	CEPM (%)
III	3.04 \pm 0.02	55.10% \pm 0.99%	95.61% \pm 1.23%
IV	3.01 \pm 0.05	54.16% \pm 1.99%	98.62% \pm 0.18%

[0257]

[0258] 제형 III 및 IV의 중량 손실을 TGA를 통해 측정하였으며 각각 1.073% 및 0.995%인 것으로 밝혀졌다.

[0259] 제형 III 및 IV의 DHE 메실레이트 함량을 UPLC를 통해 측정하였으며 각각 10.10% 및 9.80%인 것으로 밝혀졌다.

[0260] 제형 III 및 IV의 벌크 밀도 값을 평가하였으며 각각 0.21 g/cc 및 0.24 g/cc인 것으로 밝혀졌다.

[0261] 제형 III 및 IV의 랩 밀도 값을 평가하였으며 각각 0.52 g/cc 및 0.54 g/cc인 것으로 밝혀졌다.

[0262] 실시예 3. 건조 분말 제형 I 내지 IV를 이용한 DHE의 약동학적 프로파일

[0263] 개 모델에서 제형 I 내지 IV를 투여한 후 DHE의 약동학적 프로파일을 다음 프로토콜로 평가하였다. 표 12에 따라서, 건조 분말 제형의 단일 용량 흡입을 제1일, 제6일 및 제12일에 250, 400 및 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 목표 용량으로 수컷 비글 개에게 30분 동안 투여하였다.

표 12

약동학적 연구를 위한 그룹 지정 및 용량 수준.

그룹 번호	제형 번호	처리일 (그룹 지정)	목표 총 전달 API 용량 수준($\mu\text{g}/\text{kg}$)	목표 API 에어로졸 농도 ($\mu\text{g}/\text{l}$) ^a	수컷 수
1	III ^b	1(저용량)	250	19.3	3
		6(중간 용량)	400	30.9	
		12(고용량)	600	46.3	
2	IV ^b	1(저용량)	250	19.3	3
		6(중간 용량)	400	30.9	
		12(고용량)	600	46.3	
3	II ^c	1(저용량)	250	19.3	3
		6(중간 용량)	400	30.9	
		12(고용량)	600	46.3	
4	I ^c	1(저용량)	250	19.3	3
		6(중간 용량)	400	30.9	
		12(고용량)	600	46.3	

^a목표 에어로졸 농도는 추정 체중 10 kg을 기준으로 계산됨; ^b목표 용량 수준 및 에어로졸 농도는 특정 테스트 항목 제형에서 10%(w/w)인 다이하이드로에르고타민(DHE)의 백분율로 열거됨; ^c목표 용량 수준 및 에어로졸 농도는 특정 테스트 항목 제형에서 5%(w/w)인 다이하이드로에르고타민(DHE)의 백분율로 열거됨.

[0264]

[0265]

예정된 처리 사이에 더 높은 용량 수준에서 투약을 시작하기 전에 모든 동물에 대해 적어도 96시간의 관찰/휴약 기간을 허용하였다. 일련의 10개 혈액 샘플(각각 대략 1ml)을 제1일, 제6일 및 제12일에 투약 전, 노출 시작으로부터 0.5(±2분), 1, 1.25, 1.5, 2.5, 4.5, 8.5, 12.5 및 24.5시간째에 각각의 개로부터 수집하였다. 이 목적을 위해, 각각의 개에서 정맥 천자를 통해 채혈하고 샘플을 항응고제인 K₃EDTA가 들어 있는 튜브에 수집하였다. 처리를 기다리는 동안 튜브를 젖은 얼음 위에 두었다. 수집 후, 혈장용 혈액 샘플은 수집 후 2시간 이내에 처리하였다. 샘플을 원심분리하고(약 4°C에서 10분 동안 1000g) 생성된 혈장을 2개의 분취량으로 나누어 생체분석 전에 냉동 보관(-60°C 이하)하였다.

[0266]

본 약동학적 연구에서 얻은 측정과 연관된 시간에 따른 농도 곡선이 도 1 내지 4에 제공되어 있다. 제형 I 내지 IV의 각각의 용량 수준에 대해 얻은 약동학적 매개변수는 또한 표 13에 나타내어져 있다. 비교를 위해, MAP0004에 대한 유사한 약동학적 데이터 세트를 유사한 개 모델에서 얻은 공개된 약동학적 데이터에 기반하여 모델링하였다(Armer, T. A., et al. *Toxicologic Pathology* (2011) 39(3): 544-552). MAP0004에 대한 시간 경과에 따른 모델링된 혈장 농도 곡선이 도 5에 나타내어져 있고, MAP0004에 대한 모델링된 약동학적 매개변수는 표 13에 포함되어 있다.

[0267]

비정질 DHE 제형 I 및 II의 투여는 특히 가장 높은 목표 용량 수준에서 결정질 DHE 제형 III 및 IV와 비교하여, 각각의 용량 수준에서 상대적으로 더 짧은 t_{1/2}를 야기하였다. 이러한 경향은 도 3 및 4(결정질 DHE 건조 분말)에 대비한 도 1 및 도 2(비정질 DHE 건조 분말)에 나타난 용량 농도 곡선의 차이를 관찰함으로써 명백해진다. 유사하게, 비정질 DHE-함유 건조 분말은 결정질 DHE-함유 건조 분말 제형에 비해 더 낮은 AUC(예를 들어, AUC_{last})를 초래하였다. 이들 데이터는 비정질 DHE-함유 건조 분말 제형을 투여하면 약물 노출을 감소시키면서 동등한 치료 효과에 대해 결정질 DHE-함유 건조 분말 제형과 상대적으로 동일한 C_{max} 및 T_{max}를 달성할 수 있으며, 이는 발생률을 낮추고/낮추거나 부작용의 중증도를 감소시킬 것으로 예상됨을 시사한다.

[0268]

놀랍게도, 건조 분말 제형 I 내지 IV의 흡입을 통한 투여 후 개에서 얻은 약동학적 프로파일이 개에서 흡입된 MAP0004에 대해 얻은 모델링된 약동학적 데이터와 실질적으로 유사하다는 것이 발견되었다. 따라서, 현재 개시된 건조 분말 제형은 흡입을 통해 인간에게 투여될 때 MAP0004와 실질적으로 동일한 약동학적 프로파일을 가질 것으로 예상된다(예를 들어, 흡입을 통한 MAP0004의 인간 약동학적 연구에 대해서는 문헌[Shrewsbury, S. B. et al. *Headache* (2008) 48:355-367]을 참조한다). 약동학적 매개변수를 예측하기 위한 모델링 데이터에 대한 추가 세부사항은 실시예 5에 제공되어 있다.

표 13

제형 I 내지 IV 및 MAP0004에 대한 개에서의 이하이드로에르코타민의 약동학적 매개변수

F	용량($\mu\text{g}/\text{kg}$)	$t_{1/2}$ (h)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{last} (ng.h/mL)	$^{\text{a}}\text{DN}$ C_{max}	$^{\text{b}}\text{DN}$ AUC_{last}	$^{\text{b}}\text{DN}$ $\text{AUC}_{0-24\text{h}}$	$^{\text{b}}\text{DN}$ $\text{AUC}_{0-8\text{h}}$	$^{\text{b}}\text{DN}$ $\text{AUC}_{0-4\text{h}}$
MAP 0004 *	250	NA	11	28	0.044	0.11	0.11	0.104	0.084
	400	NA	21	45	0.053	0.11	0.11	0.103	0.085
	600	NA	31	68	0.052	0.11	0.11	0.103	0.085
I	211	1.75	11.5	16.6	0.055	0.08	0.07	0.078	0.067
	414	1.76	18.9	29.0	0.046	0.07	0.06	0.068	0.057
	555	2.01	22.1	41.4	0.040	0.07	0.07	0.072	0.061
II	231	1.88	7.58	12.0	0.030	0.05	0.04	0.052	0.043
	463	2.15	11.0	17.3	0.020	0.04	0.03	0.036	0.030
	743	1.96	22.0	37.9	0.030	0.05	0.04	0.049	0.041
III	283	2.75	13.8	23.6	0.050	0.08	0.07	0.078	0.064
	453	3.62	22.9	42.5	0.050	0.09	0.08	0.086	0.071
	698	7.00	37.1	67.1	0.050	0.10	0.08	0.085	0.071
IV	258	2.96	8.62	19.9	0.033	0.08	0.07	0.072	0.059
	459	2.38	18.2	33.2	0.040	0.07	0.07	0.068	0.057
	679	5.69	22.7	48.4	0.033	0.07	0.06	0.063	0.052

F = 제형 번호; *모델링에 기반한 MAP0004 데이터; ^a용량-정규화(DN) C_{max} 는 (ng/mL)/($\mu\text{g}/\text{kg}$)으로 표현됨; ^b모든 용량-정규화(DN) AUC 값은 (ng.h/mL)/($\mu\text{g}/\text{kg}$)으로 표현됨.

[0269]

[0270] 실시예 4. 래트 모델에서 건조 분말 제형 V의 독성학 분석

[0271] 제형 V의 독성학적 분석을 다음 프로토콜에 따라 테스트하였다. 252마리의 스프라그-돌리(Sprague-Dawley) 래트 (수컷 126마리, 암컷 126마리)를 5개 그룹으로 나누어 대조군(공기 또는 위약) 또는 제형 V를 14일 연속 흡입 (30분/일) 투여하였다. 그룹 1과 2는 공기(그룹 1) 또는 위약(DHE가 없는 건조 분말; 그룹 2)을 투여받은 대조군 그룹이었다. 그룹 3 내지 5는 각각 299, 438, 또는 645 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 의 달성된 전달 용량 수준으로 제형 V를 투여 받은 저용량, 중간 용량 및 고용량 그룹이었습니다.

[0272] 현미경 병리학을 사용하여 래트의 비강, 비인두, 후두 및 폐를 검사하였다. 모든 변화는 병소 중심이고 국소적이며, 회복 기간 이후에는 없거나 감소하여 부작용이 없는 것으로 간주되었다. 래트의 체중, 음식 섭취, 검안경 검사, 임상 화학, 혈액학, 응고, 또는 소변 검사에서는 변화가 관찰되지 않았다. 연구 전반에 걸쳐 사망 건수는 없었다. 래트의 비-부정적 임상 징후는 타액 분비, 젖거나 얼룩진 털, 피부 및/또는 눈 변색, 및 일반적으로 투약 후 1~2시간 동안만 지속되는 입모를 포함하였다. 래트의 장기 중량에는 변화가 관찰되지 않았다.

[0273] 결론적으로, 본 연구에서 관찰된 독성학적 매개변수에 기반하여, 무독성량(No Observed Adverse Effect Level; NOAEL)은 흡입에 의해 연속 14일 동안 제형 V로 처리된 래트에 대해 달성된 총 DHE 전달 용량 수준인 645 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ (고용량)인 것으로 간주되었습니다.

[0274] 실시예 5. 개 모델에서 14일의 약동학 및 독성학 연구

[0275] 호흡 가능한 DHE 건조 분말의 약동학을 다음 프로토콜을 사용하여 개 모델에서 14일 동안 평가하였다. 테스트 및 위약 대조군 항목을 연속 14일 동안 매일 30분 동안 흡입에 의해 비글 개에게 매일 1회 투여하였다. 이 연구는 2개의 대조군, 즉 그룹 1(공기)과 그룹 2(DHE 메실레이트가 없는 건조 분말 위약); 및 3개의 처리군, 즉 그룹 3(제형 V의 저용량; 265 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 달성된 용량 수준), 그룹 4(제형 V의 중간 용량; 423 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 달성된 용량 수준, 및 그룹 5(제형 V의 고용량; 705 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 의 달성된 용량 수준)를 포함하는 5개의 그룹으로 나눈 50마리의 비글 개(수컷 25마리, 암컷 25마리)를 포함하였다.

[0276] 연구 제1일 및 제14일에 기록된 약동학적 데이터는 하기 표 14에 제공되어 있으며, 해당 혈장 DHE 농도-시간 곡

선은 각각 도 6 및 7에 제공되어 있다. C_{max} 는 제1일 및 제14일에 노출 직후 기록되었다. 제1일과 제14일의 AUC_{0-4h} 가 AUC_{0-24h} 에 비해 80%를 초과하고, 제1일 및 제14일의 AUC_{0-8h} 가 AUC_{0-24h} 에 비해 95%를 초과하는 것에 의해 나타나는 바와 같이 제1일과 제14일에 DHE의 신속한 소거가 관찰되었으며, 이 때 DHE는 일반적으로 제1일과 제14일 둘 다 8시간 후에 정량 한계보다 낮았다. 최고 용량에서 축적률(AR)이 1.5 이하인 것에 의해 입증된 바와 같이, 연구에서 축적은 관찰되지 않았다.

표 14

14일의 개 연구로부터의 약동학적 데이터

ADL	성별	제1일					제14일					AR (AUC)
		C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-4h} (ng·h/mL)	AUC_{0-8h} (ng·h/mL)	AUC_{0-INF} (ng·h/mL)	C_{max} (ng/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC_{0-4h} (ng·h/mL)	AUC_{0-8h} (ng·h/mL)	AUC_{0-INF} (ng·h/mL)	
265	M	15.2	2.41	21.9	25.5	27.5	13.8	1.92	18.4	21.6	22.5	0.8
	F	14.4	1.97	16.8	19.2	19.8	10.8	2.03	13.5	15.7	16.4	0.8
423	M	27.6	1.82	38.9	44.1	45.5	25.5	1.83	34.8	41.2	42.7	0.9
	F	31.2	1.72	36.5	41.7	42.9	25.0	1.68	31.6	36.2	37.2	0.9
705	M	33.1	2.05	46.4	53.9	56.3	43.9	1.67	67.0	80.8	83.1	1.5
	F	39.9	2.11	44.8	51.7	54.2	41.0	2.69	57.8	70.2	76.4	1.4

ADL = 달성된 용량 수준($\mu\text{g}/\text{kg}$); AR = 축적률(AUC)(제14일 / 제1일).

[0277]

[0278]

체중, 음식 섭취, 검안경 검사, 임상 화학, 혈액학, 응고, 또는 소변 검사에서는 변화가 개에서는 관찰되지 않았다. 또한, 개의 호흡 또는 심전도 매개변수에 대한 영향은 관찰되지 않았다. 임상 징후는 타액 분비, 구역질, 구토 및 떨림으로 제한되었으며, 이는 투약 중 및 투약 후 짧은 기간 동안만 관찰되었으며, 이는 저녁에 동물을 검사할 때 완전히 해소되었다. 개에서의 구토는 14일의 투약 기간 동안 약화되는 경향이 있었다. 이러한 효과는 용량 제한으로 간주되었지만 부작용으로 간주되지 않았으며, 개가 연구에 사용된 호흡 장치로 구토하여 잠재적인 흡인을 초래할 수 있는 것을 방지하기 위한 동물 복지상의 이유로 용량을 늘리지 않았다. 개에게 투여된 어떠한 용량에서도 장기 중량의 변화나 임의의 현미경적 병리 소견은 관찰되지 않았다. 무독성량(NOEL)은 $705\mu\text{g}/\text{kg}/\text{일}$ 이었다.

[0279]

그 다음 약동학적 데이터를 개(Armer et al. *Toxicology Pathology* (2011) 39(3):544-552) 및 인간(Shrewsbury et al. *Headache* (2008) 48(3):355-367)에서 MAP0004 흡입 DHE 제형의 공개된 약동학으로부터 얻은 모델링된 데이터 세트와 비교하였다. 또한 문헌[Shrewsbury et al. 2008 (상기함)]에 제공된 DHE(D.H.E. 45[®])의 정맥내 제형의 투여 후 인간에서 DHE의 약동학을 비교하였다. 개에서 제형 V를 이용한 14일 PK 연구로부터 얻은 데이터와, 개에서 MAP0004의 모델링된 데이터를 비교하였으며, 이는 제형 V의 경우 비슷한 AUC 및 약간 더 높은 C_{max} 를 나타내었다.

[0280]

임의의 특정 이론에 구속되길 원치 않지만, 비정질 DHE 메실레이트를 포함하는 본 명세서에 개시된 호흡 가능한 건조 분말(예를 들어, 제형 V)의 투여는 결정질 DHE-기반 조성물(예를 들어, MAP0004)에 비해 더 높은 C_{max} 를 달성할 수 있는데, 이는 비정질 DHE가 결정질 DHE 제형과 비교하여 폐에서 더 신속하게 용해되어 더 신속하게 혈류로 들어갈 수 있기 때문인 것으로 여겨진다. 따라서, 본 명세서에 개시된 비정질 DHE를 포함하는 건조 분말을 사용하면, 다른 DHE 제형과 비교하여 상대적으로 더 높은 C_{max} 가 달성될 수 있으며, 이는 대상체에서 편두통, 두통 또는 증상의 더 신속하고 뚜렷한 완화를 제공할 수 있다. 본 명세서에 개시된 건조 분말의 추가적인 장점은 T_{max} 가 신속하고(C_{max} 는 노출 직후 관찰됨), C_{max} 가 편두통, 두통 또는 이의 증상의 완화를 달성하기 위한 최적 수준 내에 있으며 정맥내 DHE 투여 후에 관찰되는 C_{max} 와 비교하여 여전히 상대적으로 낮다는 점이다. 본 명세서에

개시된 건조 분말을 사용한 C_{max} 의 둔화는 구토와 같은 바람직하지 않은 부작용의 발생률을 훨씬 낮추거나 DHE의 정맥내 투여에 의해 일반적으로 경험되는 이러한 부작용을 완전히 피할 수 있다. MAP0004 및 정맥내 제형(DHE 45)과 비교하여 개에서 제형 V를 사용하여 수집된 데이터의 비교가 하기 표 15에 요약되어 있다.

표 15

개에서 제형 V, MAP0004의 개 및 인간 투약, DHE45 인간 투약의 비교

	총 전달 용량(mg)	전달 용량(mg/kg)	C_{max} (ng/mL)	AUC_{0-12h} (ng·h/mL)	DN C_{max} (ng/mL)/mg	DN AUC_{0-12h} (ng·h/mL)/mg
개에서의 제형 V	5.417	0.7050	36.5	55.3	6.74	10.21
MAP0004 개	4.532	0.4400	22.95	46.35	5.06	10.23
DHE45 인간 ¹	1.000	0.0130	45.29	10.164	45.29	10.16
MAP0004 인간 ²	1.320	0.0171	5.241	11.686	3.97	8.85
MAP0004 인간 ²	0.880	0.0114	3.648	8.116	4.15	9.22

DN = 정규화 용량(노출/달성된 용량으로 계산됨). MAP0004 개 데이터는 문헌[Armer et al. 2011 (상기함)]에서 모델링된 것이다. MAP0004 임상 용량(인간)은 문헌[Shrewsbury et al. 2008 (상기함)]에 따라 미세 입자 용량(FPD)(공칭의 약 44%)로 표현된다.

[0281]

[0282]

데이터 모델링

[0283]

용량 정규화 데이터는 인간과 개의 제형 전반에 걸쳐 일관되므로, 개에서 DHE의 투여로부터 얻은 약동학적 데이터를 사용하여 인간에서의 임상 노출을 정확하게 예측할 수 있다. 예를 들어, MAP0004 개 노출 데이터는 우수한 정확도로 인간 노출을 예측하는 데 사용되었으며, 이는 예측된 인간 노출 데이터와 MAP0004의 공개된 인간 노출 데이터를 비교하여 확인되었다(예를 들어, 문헌[Shrewsbury et al. (2008)] 참조). 예측된 임상 노출은 MAP0004 미세 입자 용량(FPD)(임상 용량)에 용량-정규화 개 노출을 곱하여 계산되었다. 해당 FPD에서 예상되는 임상 노출은 15 내지 20% 정확도 내에서 계산되었다. 이 접근법을 확인하는 데 사용된 모델링 및 스케일링에 대한 요약이 하기 표 16에 제공되어 있다.

표 16

예측된 임상 노출(개에서 공개된 MAP0004의 약동학적 데이터로부터 모델링됨)과 1.32 및 0.88 mg 용량에서 MAP0004의 공개된 임상 노출의 비교.

실제 개 MAP0004 용량 정규화 데이터 ¹	예측된 임상 노출 (1.32 mg 용량)	실제 임상 노출 ² (1.32 mg 용량)	예측된 임상 노출 (0.88 mg 용량)	실제 임상 노출 ² (0.88 mg 용량)
DN C_{max} (ng/mL)/mg	5.06	6.68	4.46	3.65
DN AUC_{0-12h} (ng·h/mL)/mg	10.23	13.5	9.00	8.12

¹문헌[Armer et al. (2011)]으로부터의 데이터; ²문헌[Shrewsbury et al. (2008)]으로부터의 데이터

[0284]

[0285]

개 모델로부터 얻은 데이터로부터 인간 임상 노출을 모델링하는 능력에 기반하여, 제형 V의 투여로부터 임상 노출을 모델링하는 것이 가능하였다. 구체적으로, 상기에 기재된 개에서의 제형 V의 약동학 연구로부터 얻은 데이터를 사용하여 공칭 용량 및 미세 입자 용량을 이용한 용량 정규화 노출에 기반한 제형 V에 대한 임상 노출을

예측하였다. 예측된 임상 노출은 하기 표 17에 제시되어 있다.

표 17

제형 V(공칭 용량 및 FPD)의 인간 PK(C_{max} 및 AUC_{0-inf})를 예측하기 위한 개에서의 PK 데이터의 사용

제형 V의 공칭 용량(mg)	제형 V의 FPD(mg) ¹	공칭 용량에서 예측된 C_{max} (ng/ml)	공칭 용량에서 예측된 AUC_{0-INF} (ng*h/ml)	FPD에서 예측된 C_{max} (ng/ml)	FPD에서 예측된 AUC_{0-INF} (ng*h/ml)
1.5	0.9	10.11	15.31	6.06	9.19
1.0	0.6	6.74	10.21	4.04	6.13
0.5	0.3	3.37	5.10	2.02	3.06

6.74 ng/ml 및 10.21 ng*h/ml의 개에서 제형 V에 대한 DN C_{max} 및 AUC_{0-INF} 를 사용한 계산. ¹FPD는 공칭 용량의 최대 60%를 가정함.

[0286]

[0287]

이론에 구속되길 원치 않지만, 처음 2시간에 걸친 AUC는 노출에 대한 표적 치료 범위(1 ng/ml 내지 13 ng/ml의 C_{max} , 대략 12 ng*h/ml 이하의 표적 AUC_{0-INF})에서 효능을 가장 예측하는 것으로 여겨진다. 본 명세서에 제시된 데이터가 입증하는 바와 같이, 본 명세서에 개시된 건조 분말 제형은 이러한 최적의 매개변수를 효과적으로 달성할 수 있다.

[0288]

요약하면, 제형 V는 개에서 잘 용인되었으며, 어떠한 용량에서도 미세한 병리학적 소견은 없었다. 전신 노출은 매우 신속하고(노출 직후 T_{max}), 신속하게 소거된다(AUC의 80% 초과가 투여 후 처음 4시간 내에 발생하고, 투약 후 처음 8시간 내에 95% 초과가 발생하며, 이는 처음 2시간 동안의 노출에 기반한 보고된 효능 결정과 잘 맞음). 개에서 제형 V의 투여는 주어진 전달 용량에 대해 개에서 MAP0004 투여에 대해 보고된 것과 매우 유사한 노출을 초래하였다. 따라서, 제형 V 및 본 명세서에 개시된 다른 건조 분말 제형에 대한 인간 노출의 예측은 개에서 얻은 약동학적 데이터에 기반하여 결정될 수 있다. 이러한 예측된 임상 노출은 제형 V가 모든 목표 용량에서 인간에게 효과적이며 잘 용인될 것임을 시사한다.

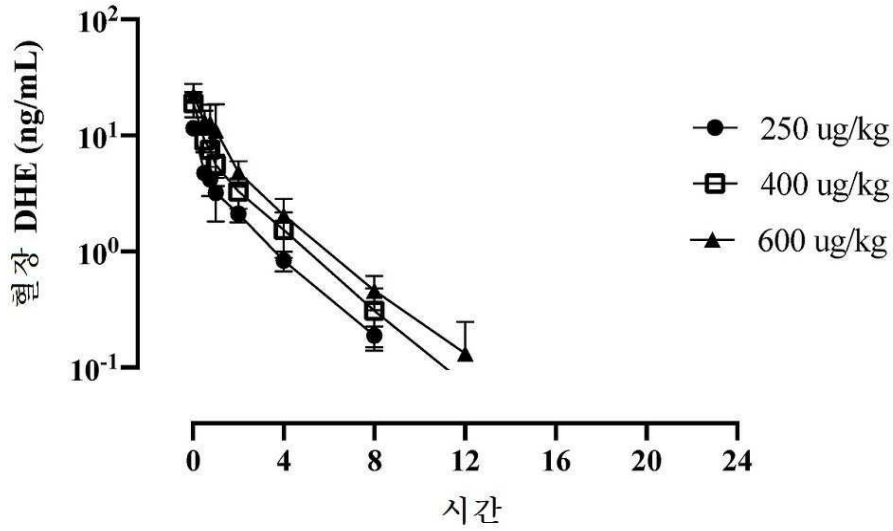
[0289]

본 명세서에 인용된 각각의 특허, 특허 출원, 특허 공보 및 공개된 논문의 내용은 본 명세서에 전문이 참조에 의해 원용된다.

도면

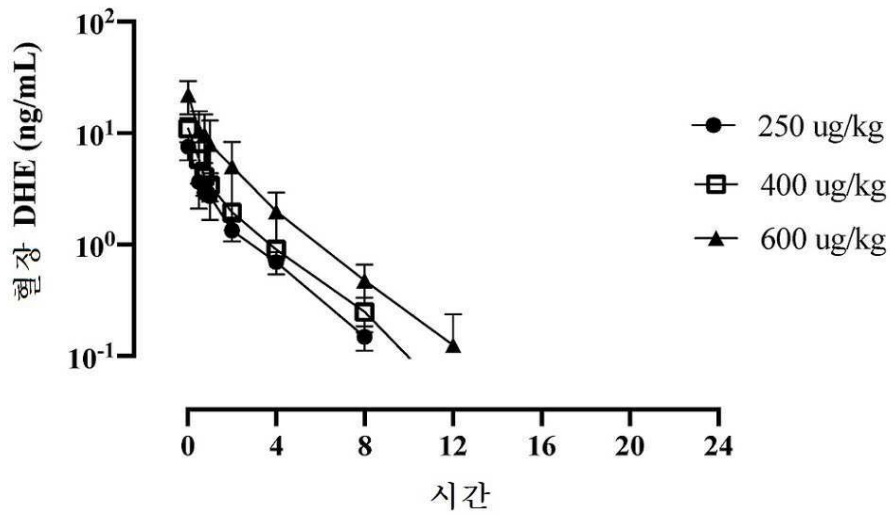
도면1

제형 I

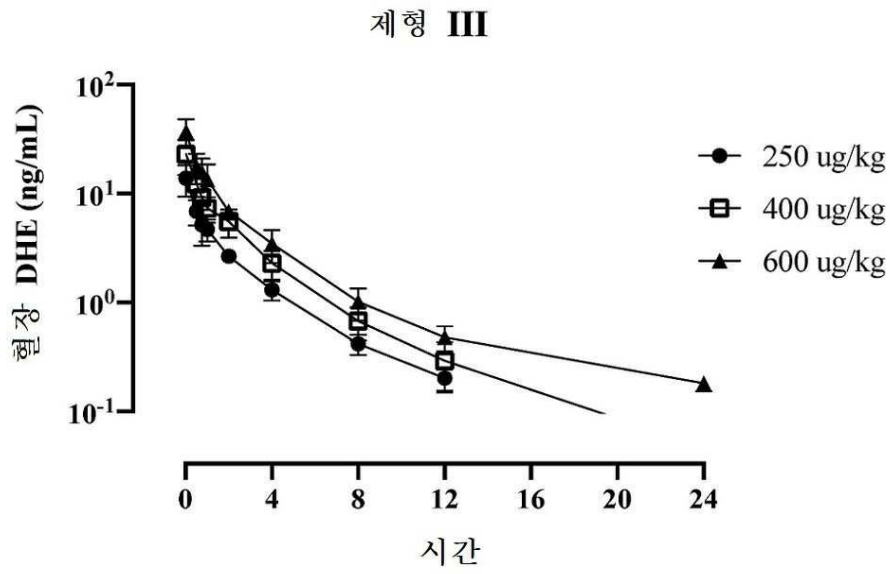


도면2

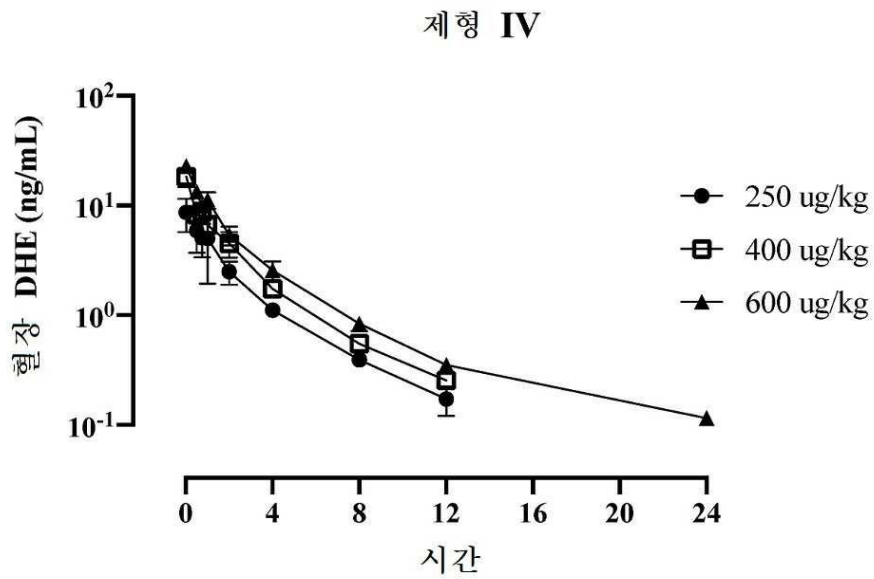
제형 II



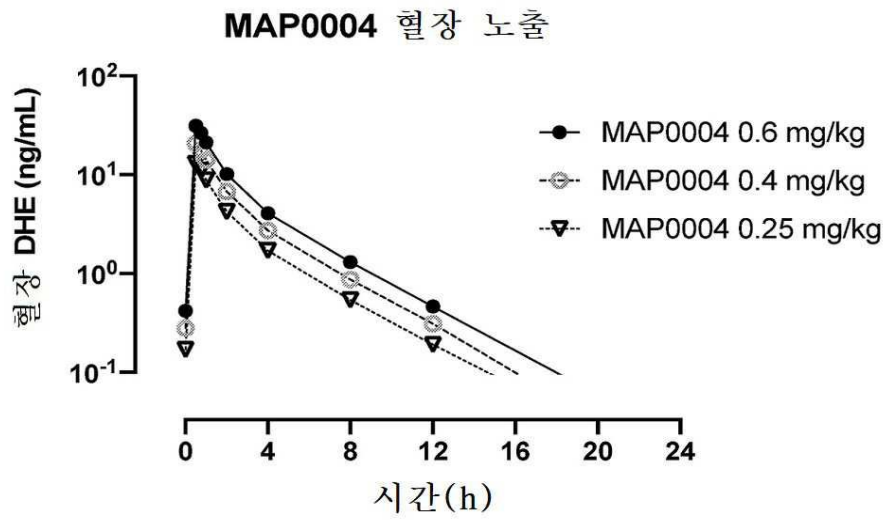
도면3



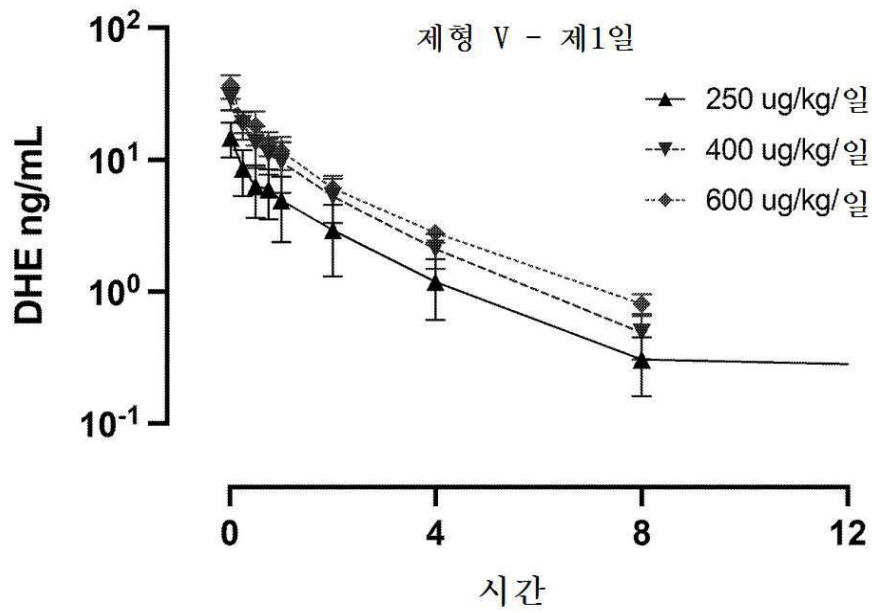
도면4



도면5



도면6



도면7

