



등록특허 10-2499439



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년02월13일
(11) 등록번호 10-2499439
(24) 등록일자 2023년02월09일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/14 (2006.01) *A61K 31/557* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 47/22* (2017.01)
A61K 9/00 (2006.01) *A61P 3/04* (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/145 (2013.01)
A61K 31/557 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2022-7013752(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2014년03월14일
심사청구일자 2022년04월22일
- (85) 번역문제출일자 2022년04월22일
- (65) 공개번호 10-2022-0057646
- (43) 공개일자 2022년05월09일
- (62) 원출원 특허 10-2021-7012093
원출원일자(국제) 2014년03월14일
심사청구일자 2021년04월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2014/029491
- (87) 국제공개번호 WO 2014/144895
국제공개일자 2014년09월18일
- (30) 우선권주장
61/800,520 2013년03월15일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

Andreas Pfutzner, et al., Pulmonary insulin delivery by means of the technosphere drug carrier mechanism, Expert Opin. Drug Deliv., (2005, 2(6), 1097-1106. (2005.11.04.)*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

전체 청구항 수 : 총 16 항

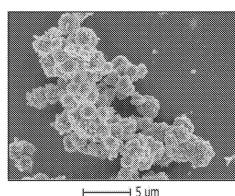
심사관 : 나영국

(54) 발명의 명칭 미세결정성 디케토피페라진 조성물 및 방법

(57) 요약

본원에서 개시된 것은 미세입자로 비가역적 자기 조립을 하지 않는 개선된 방법에 의해 제조된 DKP 미결정이다. 미결정은 아토마이제이션에 의해 분산되고 분무 건조로 리폼되어 구형 셀 형태를 갖는 입자가 될 수 있다. 활성제 및 부형제는 미세결정성 디케토피페라진 입자로 혼입되는 성분을 함유하는 용액을 분무 건조함에 의해 입자로 혼입될 수 있다. 특히, 미세결정성 입자 조성물은 하나 이상의 펩티드, 단백질, 핵산 및/또는 유기 소 분자의 폐약물 전달용으로 적당하다.

대 표 도 - 도1a



(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 47/22 (2013.01)

A61K 9/0075 (2013.01)

A61P 3/04 (2018.01)

A61P 3/10 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

증공 구형 구조를 갖는 복수의 미세결정성 입자를 포함하는 결정성 디케토피페라진 조성물을 포함하는, 폐로의 약물 전달을 위한 약학적 조성물로서,

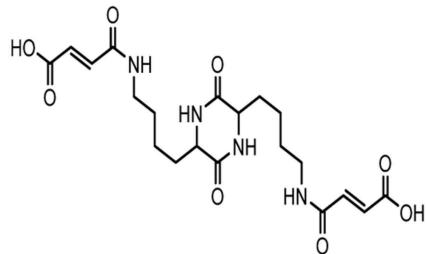
상기 복수의 미세결정성 입자는 용액에서 혼탁될 때 자기 조립(self-assemble)을 않는 디케토피페라진의 미결정을 포함하는 엘을 포함하고,

상기 복수의 미세결정성 입자는 계면활성제의 존재 없이,

현탁액 중에서 직경이 $0.05\text{ }\mu\text{m}$ 내지 $10\text{ }\mu\text{m}$ 인 바이모달(bimodal) 체적 중앙 기하학적 직경 분포를 갖는 디케토피페라진 입자를 형성하는 단계; 및

공기 또는 가스 스트림 하에서 분무 건조기를 사용하여 현탁액을 아토마이징하여 건조 분말을 형성하는 단계를 포함하는 방법에 의해 형성되고,

상기 복수의 미세결정성 입자는 하나 이상의 활성 성분을 더 포함하며, 디케토피페라진은 하기 구조를 갖는 약학적 조성물:



청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, 하나 이상의 활성 성분은 글루카곤 유사 웨티드 1, 인슐린, 또는 프로스타글란дин을 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 프로스타글란дин은 프로스타글란дин I₂(PG-I₂)인 약학적 조성물.

청구항 5

제3항에 있어서, 하나 이상의 활성 성분은 인슐린을 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 6

제3항에 있어서, 하나 이상의 활성 성분은 프로스타글란дин을 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

제1항에 있어서, 결정성 디케토피페라진 조성물은 건조 분말 흡입기를 사용하는 흡입에 의해 대상체에게 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 건조 분말 흡입기가 카트리지를 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 카트리지가 단위 용량 건조 분말 의약 용기인 약학적 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 하나 이상의 활성 성분이 프로스타글란дин을 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 프로스타글란дин은 PG-I2인 약학적 조성물.

청구항 14

삭제

청구항 15

제1항에 있어서, 결정성 디케토피페라진 조성물은 1 mg 내지 50 mg의 분말의 분말 함량 또는 충전 질량을 갖는 카트리지에 제공되는 것인 약학적 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 분말 함량은 0.01% (w/w) 내지 75% (w/w)의 결정성 디케토피페라진 조성물의 약물 함량을 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 17

중공 구형 구조를 갖는 복수의 미세결정성 입자를 포함하는 결정성 디케토피페라진 조성물을 포함하는, 폐로의 약물 전달을 위한 약학적 조성물로서,

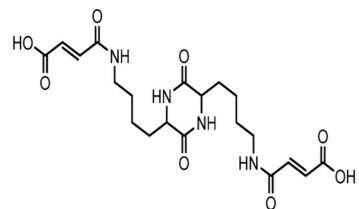
상기 복수의 미세결정성 입자는 용액에서 혼탁될 때 자기 조립(self-assemble)을 않는 디케토피페라진의 미결정을 포함하는 웰을 포함하고,

상기 복수의 미세결정성 입자는 프로스타글란дин을 포함하고, 계면활성제의 존재 없이,

현탁액 중에서 직경이 0.05 μm 내지 10 μm인 바이모달(bimodal) 체적 중앙 기하학적 직경 분포를 갖는 디케토피페라진 입자를 형성하는 단계; 및

공기 또는 가스 스트림 하에서 분무 건조기를 사용하여 현탁액을 아토마이징하여 건조 분말을 형성하는 단계를 포함하는 방법에 의해 형성되고,

디케토피페라진은 하기 구조를 갖는 약학적 조성물:

**청구항 18**

제17항에 있어서, 프로스타글란дин은 PG-I2인 약학적 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, PG-I2는 1% (w/w) 내지 50% (w/w)의 결정성 디케토피페라진 조성물의 양으로 존재하는 것인 약학적 조성물.

청구항 20

제17항에 있어서, 결정성 디케토피페라진 조성물은 디케토피페라진 염을 포함하는 것인 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본원에서 개시된 것은 미세결정성 디케토피페라진(DKP) 입자, 조성물, 입자의 제조 방법 및 입자의 사용 방법이다. 특히, 입자는 예를 들어 당뇨병 및 비만을 포함하는 내분비 기원의 것들인, 질환 또는 장애의 치료에서 약물 또는 활성체를 위한 약물 시스템으로서 사용될 수 있다.

배경 기술

[0002] 약물의 전달은 특히 전달될 화합물이 대상에게 경구적으로 투여될 때 그의 타겟 위치에 도달하기 전에 위장관에서 접하는 조건하에 불안정할 때, 수년 동안 큰 문제가 되어 왔다. 예를 들어, 특히 투여의 용이성, 환자 순응도, 및 감소된 비용의 측면에서, 경구적으로 약물을 투여하는 것이 많은 경우 바람직하다. 그러나, 많은 화합물은 경구적으로 투여될 때 효과가 없거나 또는 낮거나 또는 가변성 효능이다. 아마도 이것은 약물이 소화관 내에서의 조건에 불안정하거나 또는 비효율적으로 흡수되기 때문이다.

[0003] 경구 약물 전달과 연관된 문제로 인하여, 폐로의 약물 전달은 탐구되어 왔다. 예를 들어, 전형적으로 폐로 전달되는 약물은 폐의 조직에 효과를 갖도록 고안되며, 예를 들어, 독감 또는 기타 호흡기 질환을 위한 혈관확장제, 계면활성제, 화학요법제 또는 백신이다. 뉴클레오타이드 약물을 포함하는 기타 약물은, 결합 아데노신 테아미나제를 발현하는 레트로바이러스 박터가 폐에 투여되는 경우, 치료, 예를 들어, 낭포성 섬유증의 유전자 치료를 위해, 특히 적당한 조직을 나타내기 때문에 폐로 전달되어 왔다.

[0004] 전신 효과를 갖는 제제를 위한 폐로의 약물 전달도 또한 포함된다. 전신 제제의 전달에 대한 폐의 이점은 큰 표면적 및 폐의 점막 표면에 의한 흡수의 용이성을 포함한다. 폐 약물 전달 시스템은 많은 어려움, 예를 들어, 추진제의 사용이 존재하며, 단백질 및 웨티드와 같은 생물학적 제제의 에어로졸화는 전달될 제제의 과도한 손실 및 변성으로 이어질 수 있다. 이들 폐 약물 전달 형태의 모두와 연관된 다른 하나의 문제점은 섬모 라이닝 기관과 같은 모든 자연적인 장벽을 통과하는 약물을 얻고, 약물의 균일한 체적 및 중량 투여의 시도에서의 문제점으로 인하여 폐로 약물을 전달하는 것은 어렵다는 것이다.

[0005] 따라서, 폐 내의 약물의 전달에 관하여 개선의 여지가 있다.

발명의 내용

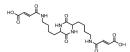
요약

[0007] 본 발명은 개선된 미세결정성 입자, 조성물, 입자의 제조 방법, 및 대상의 질환 및 장애의 치료를 위해 폐에 개선된 약물의 전달을 허용하는 방법이 제공된다. 본원에 개시된 실시양태는 하나 이상의 활성체의 높은 약물 함량을 갖는 약물 흡착 산출 분말을 위한 높은 수용력을 갖는 미세결정성 디케토피페라진 입자를 포함하는 결정성 디케토피페라진 조성물을 제공하여 개선된 전달을 달성한다. 본 발명의 미세결정성 입자로 제조된 분말은 더 적은 양의 분말 용량으로 증가 된 약물 함량을 전달할 수 있으며, 이것은 환자에게 약물 전달을 용이하게 할 수 있게 한다. 분말은 계면활성제-없는 용액 또는 출발 물질에 따라 계면활성제를 포함하는 용액을 이용하는 방법을 포함하는 다양한 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0008] 본원에 개시된 특정 실시양태는 복수의 실질적으로 균일한, 미세결정성 입자를 포함하는 분말을 포함할 수 있으며, 여기에서 입자는 실질적으로 중공 구형 구조이며, 다공성 일수 있는 쉘 및 자기 조립(self-assemble)을 하지 않는 디케토피페라진의 미결정을 포함한다.

- [0009] 본원에 개시된 특정 실시양태는 복수의 실질적으로 균일한, 미세결정성 입자를 포함하는 분말을 포함하며, 여기에서 입자는 실질적으로 중공 구형 구조를 가지며, 다공성 일수 있는 웰 및 자기 조립하지 않는 디케토피페라진의 미결정을 포함하고, 입자는 $5\text{ }\mu\text{m}$ 미만의 체적 중앙 기하학적 직경을 갖는다.
- [0010] 본원의 특정 실시양태에서, 약 92% 이하의 미세결정성 입자가 $\leq 5.8\text{ }\mu\text{m}$ 의 체적 중앙 기하학적 직경을 갖는다. 한 실시양태에서, 입자의 웰은 그들의 표면 상에 흡착된 하나 이상의 약물을 갖는 디케토피페라진 결정의 인터로킹으로 구성된다. 일부 실시양태에서, 입자는 그들의 내부 공극 부피 내의 약물 및/또는 미결정 표면에 흡착된 약물 및 구체의 공극 내부 부피 내에 포획된 약물의 조합을 포획할 수 있다.
- [0011] 특정 실시양태에서, 복수의 실질적으로 균일하게 형성된, 미세결정성 입자를 포함하는 디케토피페라진 조성물이 제공되며, 여기에서 입자는 실질적으로 중공 구형 구조를 가지며, 자기 조립하지 않는 디케토피페라진의 미결정을 포함하는 웰을 포함하고; 입자는 계면활성제의 존재 없이 아세트산 용액 및 용액 내에 약 45% 내지 65% 범위의 트랜스 이성질체 함량을 갖는 디케토피페라진을 결합하고 동시에 2,000psi 이하의 고압의 고 전단 막서 내에서 균질화하여 침전물을 형성하는 단계; 탈이온수로 혼탁액 내에서 침전물을 세척하는 단계; 혼탁액을 농축하고 분무 건조 장치에서 혼탁액을 건조하는 단계를 포함하는 방법에 의해 형성된다.
- [0012] 방법은 활성제 또는 활성 성분이 입자상에 또는 입자 내에 흡착 및/또는 포획 되도록 분무 건조 단계 전에 약물 또는 생물활성제와 같은 활성제 또는 활성 성분을 포함하는 용액을 혼합하여 첨가하는 단계를 더 포함할 수 있다. 이 공정으로 제조된 입자는 분무 건조 전에 서브마이크론 크기 범위일 수 있다.
- [0013] 특정 실시양태에서, 복수의 실질적으로 균일하게 형성된, 미세결정성 입자를 포함하는 디케토피페라진 조성물이 제공되며, 여기에서 입자는 실질적으로 중공 구형 구조를 가지며, 자기 조립하지 않는 디케토피페라진의 미결정을 포함하는 웰을 포함하고, 입자는 $5\text{ }\mu\text{m}$ 이하의 체적 중앙 기하학적 직경을 가지며; 입자는 계면활성제의 존재 없이 아세트산 용액 및 용액 내의 디케토피페라진을 결합하고 동시에 2,000psi 이하의 고압의 고 전단 막서 내에서 균질화하여 침전물을 형성하는 단계; 탈이온수로 혼탁액 내에서 침전물을 세척하는 단계; 혼탁액을 농축하고 분무 건조 장치에서 혼탁액을 건조하는 단계를 포함하는 방법에 의해 형성된다.
- [0014] 방법은 활성제 또는 활성 성분이 입자상에 또는 입자 내에 흡착 및/또는 포획 되도록 분무 건조 단계 전에 약물 또는 생물활성제와 같은 활성제 또는 활성 성분을 포함하는 용액을 혼합하여 첨가하는 단계를 더 포함할 수 있다. 이 공정에 의해 제조된 입자는 분무 건조 전에 서브마이크론 크기 범위일 수 있다.
- [0015] 특정 실시양태에서, 복수의 실질적으로 균일하게 형성된, 미세결정성 입자를 포함하는 디케토피페라진 조성물이 제공되며, 여기에서 입자는 실질적으로 중공 구형 구조를 가지며, 자기 조립하지 않는 디케토피페라진의 미결정을 포함하는 웰을 포함하고, 입자는 $5\text{ }\mu\text{m}$ 이하의 체적 중앙 기하학적 직경을 가지며; 입자는 계면활성제의 존재 없이 및 활성제의 존재 없이 아세트산 용액 및 용액 내의 디케토피페라진을 결합하고 동시에 2,000psi 이하의 고압의 고 전단 막서 내에서 균질화하여 침전물을 형성하는 단계; 탈이온수로 혼탁액 내에서 침전물을 세척하는 단계; 혼탁액을 농축하고 분무 건조 장치에서 혼탁액을 건조하는 단계를 포함하는 방법에 의해 형성된다.
- [0016] 방법은 활성제 또는 활성 성분이 입자상에 또는 입자 내에 흡착 및/또는 포획 되도록 분무 건조 단계 전에 약물 또는 생물활성제와 같은 활성제 또는 활성 성분을 포함하는 용액을 혼합하여 첨가하는 단계를 더 포함할 수 있다. 이 공정에 의해 제조된 입자는 분무 건조 전에 서브마이크론 크기 범위일 수 있다.
- [0017] 한 실시양태에서, 조성물은 하나 이상의 활성 성분을 포함하는 미세결정성 입자를 포함할 수 있으며; 여기에서 활성 성분은 펩티드, 단백질, 핵산 분자, 유기 소 분자, 또는 그의 조합이다. 활성 성분이 펩티드, 올리고펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질인 실시양태에서, 펩티드, 올리고펩티드, 폴리펩티드 또는 단백질은 내분비 호르몬, 신경전달물질, 혈관활성 펩티드, 수용체 펩티드, 수용체 작용제 또는 길항제 등일 수 있다. 일부 실시양태에서, 내분비 호르몬은 인슐린, 부갑상선 호르몬, 칼시토닌, 글루카곤, 글루카곤 유사 펩티드 1, 옥실토모들린, 펩티드 YY, 렙틴, 또는 상기 내분비 호르몬의 유사체이다. 실시양태에서, 부형제는 분무 건조 단계에서 사용된 하나의 원료, 또 다른 원료, 또는 모든 원료에 첨가함에 의해 입자로 혼입될 수 있다.
- [0018] 조성물이 활성 성분으로서 인슐린을 포함하는 한 실시양태에서, 조성물은 예를 들어, 환자에게 전달될 분말의 밀리그램 당 예를 들어, 9단위 또는 10단위까지의 양으로 인슐린을 함유할 수 있다. 이 실시양태에서, 인슐린은 건조 분말 흡입기를 사용한 단일 흡입에서 예를 들어 100단위까지의 양으로 환자에게 전달될 수 있다. 조성물은 당뇨병 및/또는 고혈당증의 치료를 위해 인슐린이 필요한 환자에게 투여될 수 있다.
- [0019] 예시적인 실시양태에서, 결정성 디케토피페라진 조성물은 식 2,5-디케토-3,6-비스(N-X-4-아미노알킬)피페라진의

디케토피페라진을 포함하며, 여기에서 알킬은 프로필, 부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸 등을 포함하는 3 내지 20 탄소 원자를 함유하는 알킬을 나타내며; 식은, 예를 들어, 2,5-디케토-3,6-비스(N-X-4-아미노부틸)피페라진, 또는 그의 염이며, X는 푸마릴, 숙시닐, 말레일, 말로닐, 및 글루타릴로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 디케토피페라진은 하기 식을 갖는 (비스-3,6-(N-푸마릴-4-아미노부틸)-2,5-디케토-디케토피페라진이다:



[0020]

[0021] 다양한 실시양태에서, 폐 투여에 적당한 미세결정성 입자를 포함하는 건조 분말의 제조 방법이 제공되며; 여기에서 그 방법은 계면활성제-없는 용액, 또는 계면활성제를 포함하는 용액을 사용하여 수행될 수 있다. 한 양상에서 디케토피페라진은 약 45% 내지 65% 범위의 트랜스 이성질체 함량을 포함한다.

[0022]

본원에 개시된 특정 실시양태는 유리산 디케토피페라진을 포함하는 출발 물질로부터 결정성 디케토피페라진 미세 입자를 포함하는 건조 분말의 제조 방법을 포함한다.

[0023]

본원에 개시된 특정 실시양태는 디케토피페라진 염을 포함하는 출발 물질로부터 결정성 디케토피페라진 미세 입자를 포함하는 건조 분말의 제조 방법을 포함한다.

[0024]

한 실시양태에서, 그 방법은 하기를 포함한다:

[0025]

암모니아수 내에서 디케토피페라진을 용해하여 제1 용액을 형성하는 단계;

[0026]

고압하에 대략 6.0 미만의 pH에서 고 전단 믹서에 동시에 약 10.5% 아세트산을 포함하는 제2 용액 및 제1 용액을 공급하는 단계;

[0027]

제1 용액 및 제2 용액을 균질화하여 혼탁액 내에서 디케토피페라진의 미결정을 포함하는 혼탁액을 형성하는 단계, 여기에서 혼탁액은 직경 약 $0.05\text{ }\mu\text{m}$ 내지 약 $10\text{ }\mu\text{m}$ 범위의 입자 크기를 갖는 미결정의 바이모달 분포를 갖는다;

[0028]

공기 또는 가스 스트림 하에 혼탁액을 아토마이징하는 단계; 및

[0029]

분무 건조에 의해 실질적으로 중공 구체를 갖는 미세결정성 입자를 포함하는 건조 분말로 입자를 리포밍하는 단계.

[0030]

또 다른 실시양태에서, 그 방법은 하기를 포함한다:

[0031]

수산화나트륨 수용액 및 임의로 계면활성제 내에서 디케토피페라진을 용해하여 제1 용액을 형성하는 단계;

[0032]

고압하에 대략 6.0 미만의 pH에서 고 전단 믹서에 동시에 약 10.5% 아세트산 및 임의로 계면활성제를 포함하는 제2 용액 및 제1 용액을 공급하는 단계;

[0033]

제1 용액 및 제2 용액을 균질화하여 혼탁액 내에서 디케토피페라진의 미결정을 포함하는 혼탁액을 형성하는 단계, 여기에서 혼탁액은 직경 약 $0.05\text{ }\mu\text{m}$ 내지 약 $10\text{ }\mu\text{m}$ 범위의 입자 크기를 가지며 약 45% 내지 65% 범위의 트랜스 이성질체 함량을 포함하는 미결정의 바이모달 분포를 갖는다;

[0034]

공기 또는 가스 스트림 하에 혼탁액을 아토마이징하는 단계; 및

[0035]

분무 건조에 의해 실질적으로 중공 구체를 갖는 미세결정성 입자를 포함하는 건조 분말로 입자를 리포밍하는 단계.

[0036]

한 실시양태에서, 그 방법은 하기를 포함한다:

[0037]

암모니아수 내에서 디케토피페라진을 용해하여 제1 용액을 형성하는 단계;

[0038]

고압하에 대략 6.0 미만의 pH에서 고 전단 믹서에 동시에 약 10.5% 아세트산을 포함하는 제2 용액 및 제1 용액을 공급하여 혼탁액 내에서 디케토피페라진의 미결정을 포함하는 혼탁액을 형성하는 단계, 여기에서 혼탁액은 직경 약 $0.05\text{ }\mu\text{m}$ 내지 약 $10\text{ }\mu\text{m}$ 범위의 입자 크기를 갖는 미결정의 바이모달 분포를 갖는다;

[0039]

공기 또는 가스 스트림 하에 혼탁액을 아토마이징하는 단계; 및

[0040]

분무 건조에 의해 실질적으로 중공 구체를 갖는 미세결정성 입자를 포함하는 건조 분말로 입자를 리포밍하는 단계.

[0041]

그 방법은 혼탁액을 아토마이징하기 전에 디케토피페라진 미결정 혼탁액에 제3 용액을 첨가하는 단계를 더 포함

할 수 있으며; 여기에서 용액은 약물 또는 약제학적 활성 성분을 함유하며, 아토마이징 단계는 공기 또는 질소 가스를 포함하는 가스하에 고효율 사이클론 분리기가 장착된 분무 건조기로 외부 혼합 2-유체 노즐을 사용하여 수행될 수 있다.

- [0042] 특정 실시양태에서, 혼탁액 내의 입자는 레이저 회절에 의해 측정되는 바이모달 곡선의 입자 크기 분포를 가지며; 여기에서 입자의 제1 피크는 약 $0.2 \mu\text{m}$ 내지 약 $0.4 \mu\text{m}$ 의 평균 입자 크기를 가지며, 입자의 제2 피크는 직경 약 $2.1 \mu\text{m}$ 내지 약 $2.4 \mu\text{m}$ 의 평균 크기를 갖는다.
- [0043] 일부 실시양태에서, 혼탁액을 아토마이징하는 단계는 공정 가스로서 시간당 약 700리터 질소의 질소 스트림을 사용하며, 노즐 온도는 약 25°C 로 유지될 수 있다.
- [0044] 상기 방법에 의해 형성된 미세결정성 입자는 물 또는 기타 수성 기재 용매와 같은 용액 내에서 혼탁될 때 자기 조립을 하지 않는다. 특정 실시양태에서, 그 방법은 식 2,5-디케토-3,6-비스(N-X-4-아미노부틸)피페라진의 디케토피페라진을 포함하며, 여기에서 X는 푸마릴, 숙시닐, 말레일, 말로닐, 및 글루타릴로 구성된 군으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, 그 방법은 디케토피페라진의 용액을 고 전단 맵서내에서 균질화하는 것을 포함하며, 여기에서 디케토피페라진은 (비스-3,6-(N-푸마릴-4-아미노부틸)-2,5-디케토-디케토피페라진, 또는 이나트륨, 이칼륨, 마그네슘, 칼슘, 및 아리튬 염을 포함하는 그의 염이다.
- [0045] 실시양태에서, 실질적으로 균일한 크기의 복수의 미세결정성 입자를 포함하는 결정성 디케토피페라진 조성물은 분무 건조 단계의 생성물로서 수득된다.
- [0046] 실시양태에서, 바이모달 크기 분포를 갖는 복수의 미세결정성 입자를 포함하는 결정성 디케토피페라진 조성물은 미결정 형성 단계의 생성물로서 수득된다.
- [0047] 파쇄 단계가 사용될 때, 바이모달 분포의 보다 큰 종은 더 작은 크기로 이동될 수 있다.
- [0048] 큰 약물 함량을 운반하는 건조 분말의 제조를 위한 디케토피페라진산의 미세결정성 입자의 형성 방법을 포함하는 특정 실시양태는 2,5-디케토-3,6-비스(N-푸마릴-4-아미노부틸)피페라진 이나트륨 염을 포함하는, 출발 화합물로서 디케토피페라진의 염을 사용하는 것을 포함하며, 그 방법은 하기를 포함한다:
- [0049] 약 0.2% 내지 약 6%(w/w)의 양으로 계면활성제를 포함하는 물에 디케토피페라진 염을 용해하여 제1 용액을 형성하는 단계;
- [0050] 고압하에 대략 6.0 미만의 pH에서 고 전단 맵서 내에 동시에 약 8% 내지 약 12%(w/w) 아세트산을 포함하는 제2 용액과 제1 용액을 혼합하는 단계;
- [0051] 제1 용액 및 제2 용액을 균질화하여 혼탁액 내에서 디케토피페라진의 미결정을 포함하는 혼탁액을 형성하는 단계, 여기에서 혼탁액은 직경 약 $0.05 \mu\text{m}$ 내지 약 $10 \mu\text{m}$ 범위의 입자 크기를 갖는 미결정의 바이모달 분포를 갖는다;
- [0052] 공기 또는 가스 스트림 하에 혼탁액을 아토마이징하는 단계; 및
- [0053] 분무 건조에 의해 실질적으로 중공 구체를 갖는 디케토피페라진 산의 미세결정성 입자를 포함하는 건조 분말로 입자를 리포밍하는 단계.
- [0054] 특정 실시양태에서, 미세결정성 입자는 예를 들어, 2,5-디케토-3,6-(N-푸마릴-4-아미노부틸)피페라진 이나트륨 염 및 폴리소르베이트 80과 같은 계면활성제인, 물 중에서 디케토피페라진을 포함하는 제1 용액을 제조하는 단계; 농도 약 10.5%(w/w)의 아세트산 및 농도 약 0.5%(w/w)의 계면활성제를 포함하는 제2 용액을 제조하는 단계; 제1 용액 및 제2 용액을 고 전단 맵서 내에서 혼합하여 혼탁액을 형성하는 단계; 임의로 혼탁액을 시험하여 혼탁액이 직경 약 $0.2 \mu\text{m}$ 내지 약 $10 \mu\text{m}$ 크기 범위의 입자를 갖는 바이모달 입자 크기 분포를 포함하도록 입자 크기 분포를 구하는 단계, 여기에서 입자의 제1 피크는 약 $0.4 \mu\text{m}$ 의 평균 직경을 갖고, 입자의 제2 피크는 약 $2.4 \mu\text{m}$ 의 평균 직경을 가지며, 혼탁액을 분무 건조하여 건조 분말을 수득하는 단계를 포함하는 방법으로 제조될 수 있다.
- [0055] 특정 실시양태는 예를 들어 초음파, 교반, 또는 균질화를 이용하여 바이모달 분포 내의 더 큰 크기의 집단의 크기를 감소시키는 파쇄 단계를 포함할 수 있다. 실시양태에서, 파쇄 단계는 혼탁액을 아토마이징 하기 전에 수행될 수 있다.
- [0056] 본원의 실시양태에서, 미세결정성 디케토피페라진 입자의 제조 방법은 탈이온수를 사용한 세척 단계를 더 포함

할 수 있다. 한 실시양태에서, 아토마이징 단계는, 예를 들어, 고효율 사이클론 분리기가 장착된 분무 건조기로 외부 혼합 2-유체 노즐을 사용하여 수행될 수 있다.

[0057] 방법은 하나 이상의 활성제를 포함하는 용액을 분산 및/또는 분무 건조 전에 혼탁액에 첨가하는 단계를 더 포함할 수 있으며, 여기에서 활성제는 펩티드, 올리고펩티드, 폴리펩티드, 단백질, 핵산 분자, 또는 유기 소 분자이다. 펩티드는 인슐린, 부갑상선 호르몬, 칼시토닌, 글루카곤, 글루카곤 유사 펩티드 1, 옥신토모듈린, 펩티드 YY, 렙틴, 또는 상기 내분비 호르몬의 유사체 등을 포함하는 내분비 호르몬일 수 있다. 그 방법은 계면활성제, 및/또는 류신, 이소류신과 같은 아미노산, 및/또는 락토오스, 트레할로오스, 등과 같은 모노사카라이드, 디사카라이드, 또는 올리고사카라이드, 또는 만니톨, 소르비톨, 등을 포함하는 당 알콜을 포함하는 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 용액을 첨가하는 단계를 임의로 포함할 수 있다.

[0058] 또 다른 실시양태에서, 하나 초과의 활성제를 포함하는 조성물이 본 발명의 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 조성물의 제조 방법은 하나 초과의 활성제를 포함하는 미세결정성 디케토피페라진 입자를 제조하는 단계, 여기에서 각각의 활성제/성분은 용액에서 개별적으로 처리되고 디케토피페라진 입자의 혼탁액에 개별적으로 첨가되며, 용액 조건은 미결정의 표면상에서 활성제의 흡착을 증진시키기 위하여 변화시키고, 그 후 활성제를 포함하는 2 이상의 별개의 혼탁액을 분산 전에 블렌드하는 단계 및 입자를 분무 건조하는 단계를 포함한다. 변형 절차에서, 블렌드는 예를 들어 보다 낮은 활성제의 전체 함량을 달성하기 위하여, 활성제가 없는 디케토피페라진 입자를 함유하는 혼탁액을 포함한다. 대안적인 실시양태에서, 단일 활성제를 함유하는 하나 이상의 독립 용액은 입자를 분산 및 분무 건조 하기 전에 디케토피페라진 입자를 포함하는 단일 혼탁액과 결합될 수 있다. 결과의 건조 분말은 2 이상의 활성 성분을 포함하는 조성물을 포함한다. 이들 실시양태에서, 조성물 내의 각 성분의 양은 치료될 환자 집단의 필요에 따라 조절될 수 있다.

[0059] 또 다른 실시양태에서, 건조 분말은 2,5-디케토-3,6-비스(N-X-4-아미노부틸)피페라진을 포함하는 조성물을 포함하며, 여기에서 X는 푸마릴이며, 조성물은 약물을 포함하는 실질적으로 균일한 미세결정성 입자를 포함하고; 입자는 실질적으로 중공 코어를 갖는 실질적으로 구 형상이며, 미결정은 구체의 쉘을 형성한다. 또 다른 실시양태에서, 건조 분말은 식 2,5-디케토-3,6-비스(N-X-4-아미노부틸)피페라진의 디케토피페라진 및 약물을 포함하며, 여기에서 약물은 펩티드이고, 이 펩티드는 다양한 펩티드 길이, 문자 크기 또는 질량일 수 있으며 하기를 포함한다; 인슐린, 글루카곤 유사 펩티드-1, 글루카곤, 엑센딘, 부갑상선 호르몬, 칼시토닌, 옥신토모듈린, 등.

[0060] 또 다른 실시양태는 카트리지가 단위 용량 건조 분말 약제 용기, 예를 들어, 카트리지인, 카트리지가 있거나 없는 흡입기, 및 본원에서 개시된 입자 및 활성제를 포함하는 분말을 포함하는 약물 전달 시스템을 포함한다. 한 실시양태에서, 건조 분말과 함께 사용하기 위한 전달 시스템은 분말을 해응집 및 분배하기 위한 도관을 통해 기류에 높은 저항을 부여하는 공기 도관을 갖는 높은 저항 흡입기를 포함하는 흡입 시스템을 포함한다. 한 실시양태에서, 흡입 시스템은, 예를 들어, 대략적으로 분당 0.065 내지 약 0.200 ($\sqrt{\text{kPa}}$)/리터의 저항값을 갖는다. 특정 실시양태에서, 건조 분말은, 분당 약 7 내지 70 리터의 결과의 피크 유량을 생성할 수 있는, 피크 흡입 압력 차가 약 2 내지 약 20kPa 범위일 수 있는 흡입 시스템으로 흡입에 의해 효과적으로 전달될 수 있다. 특정 실시양태에서, 흡입 시스템은 연속적인 유동으로서 흡입기로부터 분말을 방출함에 의해, 또는 환자에게 전달된 분말의 하나 이상의 펄스로서 단일 용량을 제공하도록 구성된다. 이와 함께 개시된 일부 실시양태에서, 건조 분말 흡입기 시스템은 흡입기 내에 소정의 질량 유동 밸런스를 포함하며, 여기에서 흡입기 도관은 흡입 동안 다양한 유동 분포를 갖도록 고안된다. 예를 들어, 흡입기에서 유출하여 환자로 가는 총 유동의 대략적으로 10% 내지 70%의 유동 밸런스가, 분말 제제를 함유하기 위한 영역이 있도록 고안된 공기 도관을 통해 기류가 통과하는 하나 이상의 분배 포트에 의해 전달되며, 여기에서 대략적으로 30% 내지 90% 기류가 흡입 조작 동안 흡입기의 다른 도관으로부터 생성된다. 더욱이, 카트리지를 통해서와 같이 분말 수납의 영역에서 유입 및 유출하지 않는 유동, 또는 바이패스 유동은 마우스피스에서 유출하기 전에 유동화된 분말을 회석, 가속 및 궁극적으로 해응집하기 위해 흡입기 내의 분말 분배 포트에서 유출하는 유동과 재결합할 수 있다. 한 실시양태에서, 분당 약 7 내지 70리터 범위의 유량은 1 내지 50mg의 충전 질량으로 분배된 용기 또는 카트리지 함량의 75% 초과를 야기한다. 특정 실시양태에서, 상기 기술된 바와 같은 흡입 시스템은 단일 흡입에서 40% 초과, 50% 초과, 60% 초과, 또는 70% 초과의 백분율로 호흡 가능한 분획 방출/분말 용량 충전일 수 있다.

[0061] 특정 실시양태에서, 흡입기를 포함하는 약물 전달 시스템은 예를 들어 결정성 또는 비결정성 형태와 같은 건조 분말을 포함하는 입자의 형태로 사용하기에 특히 적당한 흡입기를 포함할 수 있다.

[0062] 특히 실시양태에서, 건조 분말 흡입기, 45% 내지 65%의 FDKP 트랜스 이성질체 함량을 갖는 푸마릴 디케토피페라진의 미세결정성 입자를 포함하는 건조 분말 제제 및 및 하나 또는 하나 초과의 활성제를 포함하는 흡입 시스템

이 제공된다. 흡입 시스템의 이러한 실시양태의 일부 양태에서, 건조 분말 제제는 단위 용량 카트리지 내에 제공된다. 대안적으로, 건조 분말 제제는 흡입기에 사전로드 될 수 있다. 이 실시양태에서, 흡입 시스템의 구조적 구성은 흡입기의 해응집 메카니즘이 50% 초과의 호흡 가능한 분획을 생성할 수 있도록 한다; 즉, 흡입기(카트리지) 내에 함유된 분말의 1/2 초과가 $5.8 \mu\text{m}$ 미만의 입자로서 방출된다. 흡입기는 투약 동안 용기 내에 함유된 분말 약제의 85% 초과를 방출할 수 있다. 특정 실시양태에서, 흡입기는 단일 흡입 내에 함유된 분말 약제의 85% 초과를 방출할 수 있다. 한 실시양태에서, 흡입기는 30mg 이하 범위의 충전 질량으로 2 내지 5kPa의 압력차에서 3초 미만 내에 카트리지 내용물 또는 용기 내용물의 90% 초과를 방출할 수 있다.

[0063] 본원에 개시된 실시양태는 또한 방법을 포함한다. 한 실시양태에서, 약 45 내지 약 65%의 트랜스 이성질체 함량을 가질 수 있는 FDKP를 포함하는 FDKP 미세결정성 입자 및 상기 질환 또는 장애의 치료에 적당한 약물을 포함하는 건조 분말 제제를 이를 필요로하는 사람에게 투여하는 것을 포함하는 내분비-관련 질환 또는 장애의 치료 방법이 제공되며, 여기에서 미세 입자는 본 발명의 방법에 의해 제조된다. 한 실시양태는 상기에서 기술된 FDKP의 미세결정성 입자를 포함하는 건조 분말을 이를 필요로하는 사람에게 투여하는 것을 포함하는 인슐린 관련 질환의 치료 방법을 포함한다. 그 방법은 약 45% 내지 65% 범위의 트랜스 이성질체 함량을 갖는 푸마릴 디케토피페라진의 미세결정성 입자를 포함하는 건조 분말 제제를 대상에게 투여하는 것을 포함하며, 여기에서 입자는 중공 구체이며, 임의의 계면활성제를 함유하지 않는다. 다양한 실시양태에서 인슐린-관련 장애는 특히 전기-당뇨병, 제1형 진성 당뇨병(허니문 단계, 후기-허니문 단계, 또는 양자), 제2형 진성 당뇨병, 임신 당뇨병, 저혈당증, 고혈당증, 인슐린 내성, 분비 장애, 손상된 인슐린의 초기-단계 방출, 췌장 β -세포 기능의 손실, 췌장 β -세포의 손실, 및 대사 장애의 일부 또는 전부를 포함하거나 배제할 수 있다. 한 실시양태에서, 건조 분말은 인슐린을 포함한다. 다른 실시양태에서, 건조 분말은 옥신토모듈린, 웨티드 YY, 렙틴, 옥시토신, 글루카곤, 엑센딘, 이의 GLP-1 유사체 또는 이의 조합을 포함한다.

[0064] 본원에서 개시된 또 다른 실시양태는 본원에서 개시된 디케토피페라진 미세결정성 입자를 포함하는 건조 분말을 환자에 의한 건조 분말의 흡입에 의해 폐의 심부에 투여하는 것을 포함하는, 웨티드 예컨대 GLP-1, 옥신토모듈린, 웨티드 YY, 옥시토신, 인슐린을 이를 필요로하는 환자에게 전달하는 방법을 포함한다. 이 실시양태의 양상에서, 흡입기 시스템의 특정한 특징이 구체화된다.

도면의 간단한 설명

[0065] 하기 도면은 본 명세서의 부분을 형성하며, 본원에서 개시된 실시예의 특정 양상을 더 나타내기 위하여 포함된다. 본 발명은 본원에 존재하는 특정 실시양태의 상세한 설명과 조합한 하나 이상의 이들 도면을 참고로 하여 더 잘 이해될 것이다.

도 1A 및 1B는 인슐린을 포함하며, 저 배율(1A) 및 고 배율(1B)에서 동결건조된 입자의 고체 조성물을 나타내는 푸마릴 디케토피페라진 입자의 주사 전자 현미경 사진(SEM)이다.

도 2는 확률 밀도 함수 (pdf, 원쪽 y-축) 및 누적 분포 함수(cdf, 오른쪽 y-축) 스케일에 의해 측정된 도 1A 및 1B에서 도시된 입자의 입자 크기 분포의 그래프 표시를 도시한다.

도 3은 미세결정성 입자가 사용된 용액 중에 계면활성제 없이 형성된 혼탁액으로부터 제조된 실시양태로부터 수득된 입자의 입자 크기 분포의 그래프 표시를 도시한다. 그래프는 확률 밀도 함수(pdf, 원쪽 y-축) 스케일 및 누적 분포 함수 (cdf, 오른쪽 y-축) 스케일에 의해 측정된 바에 따라 미세결정성 입자의 전형적인 바이모달 분포를 나타낸다.

도 4는 계면활성제-없는 입자 혼탁액이 동결건조된 본원의 실시양태로부터 회수된 FDKP 입자의 저 배율(2500X)에서 SEM을 도시한다.

도 5는 계면활성제 없이 형성된 도 4에서 도시된 바와 같은 혼탁액 내에서 동결건조된 입자 크기 분포의 그래프 표시를 도시하며, 확률 밀도 함수(pdf, 원쪽 y-축) 스케일 및 누적 분포 함수(cdf, 오른쪽 y-축) 스케일에 의해 측정된 입자 크기의 증가를 나타낸다.

도 6은 분무 건조된 계면활성제-없는 용액으로부터 제조된 미세결정성 입자를 나타내는 청구된 실시양태의 SEM (2500X에서)을 도시한다.

도 7은 물에서 분산된 분무 건조 계면활성제-없는 입자의 입자 크기 분포의 그래프 표시를 도시한다.

도 8은 0.01M HCl(pH 2)에서 분산된 분무 건조의 계면활성제-없는 입자의 입자 크기 분포의 그래프 표시를 도시

한다.

도 9는 계면활성제의 존재하에 아세트산으로 Na_2FDKP 를 결정화함에 의해 형성된 혼탁액의 바이모달 입자 크기 분포의 그래프 표시를 도시한다.

도 10A 및 10B는 2,500X(10A) 및 10,000X(10B) 배율에서 Na_2FDKP 로부터 제조된 결정의 혼탁액을 분무 건조함에 의해 제조된 입자의 두 주사 전자 현미경 사진을 도시한다.

도 11A 및 11B는 2,500X(11A) 및 5,000X (11B) 배율에서 대략적으로 10중량% 인슐린과 분무 건조된 계면활성제-없는 FDKP 입자의 주사 전자 현미경 사진을 도시한다.

도 12A 및 12B는 2,500X(12A) 및 10,000X(12B) 배율에서 Na_2DKP 로부터 제조된 결정의 혼탁액을 분무 건조하여 제조된 입자의 두 주사 전자 현미경 사진이다.

도 13은 Na_2FDKP 및 폴리소르베이트 80의 용액으로부터 결정화된 FDKP의 혼탁액을 분무 건조하여 형성된 입자 크기 분포의 그래프 표시를 도시한다. 입자는 측정을 위해 물에 분산시켰다.

도 14는 분무 건조된 결합 분말 및 개별 활성제가 있는 미결정 혼탁액의 입자 크기 분포의 그래프 표시를 도시한다. 숫자 1은 두 상이한 활성제를 포함하는 결합된 미세결정성 분말 조성물의 입자 크기 분포를 나타낸다; 별개의 디케토피페라진-활성제 입자 혼탁액에서, 한 조성물은 FDKP-GLP-1의 입자를 함유하며, 나머지는 분무 건조 전에 결합된 혼탁액 내에서 FDKP-인슐린(3)을 함유한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0066]

상세한 설명

[0067]

언급한 바와 같이, 폐로의 약물 전달은 많은 이점을 제공한다. 그러나, 수송에서 약물이 균일한 체적 및 중량의 약물로 자연적인 물리적 장벽을 통과하는 문제점으로 인하여, 약물을 폐로 전달하는 것은 어렵다. 본원에서 개시된 것은 결정성 디케토피페라진 조성물, 건조 분말 및 입자의 제조방법이다. 결정성 조성물 및 그로부터의 건조 분말은, 디케토피페라진의 미세결정성 입자를 포함하며, 이것은 디케토피페라진의 미결정을 포함하는 쉘 및 코어를 포함하는 실질적으로 균일하게 한정된 구체이다. 특정 실시양태에서 코어는 중공일 수 있다. 한 실시 양태에서, 디케토피페라진은 약물 전달 제제로서 입자에 유리할 수 있는 한정된 트랜스 이성질체 함량, 입자의 제조 방법 및 입자를 사용한 치료 방법을 갖는다. 본원에서 개시된 입자는 선행 기술의 표준 입자보다 더 적은 용량으로 환자에게 약물 함량을 운반 및 전달하기 위한 더 높은 수용력을 갖는다.

[0068]

본원에서 사용된 바와 같이, "유사체"는 또 다른 화합물과 구조적 유사성을 갖는 화합물을 포함한다. 그러므로, 모 화합물의 생물학적 또는 화학적 활성을 모방하는 또 다른 화합물(모 화합물)과 구조적 유사성을 갖는 화합물이 유사체이다. 유사체가 동일하게, 보완적으로 또는 경쟁적으로, 몇 가지 관련 방식으로 모 화합물의 생물학적 또는 화학적 특성을 모방할 수 있다면, 유사체로서의 화합물 자체에 필요한 원소 또는 작용기 치환의 최소 또는 최대수는 없다. 일부 경우 유사체는 단리 또는 또 다른 분자에 연결된 모 화합물의 단편을 포함하며 뿐만 아니라 다른 변경을 함유할 수 있다. 본원에서 개시된 화합물의 유사체는 그들의 모 화합물과 동일하거나, 더 작거나 또는 더 큰 활성을 가질 수 있다.

[0069]

본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "미세 입자"는 정확한 외부 또는 내부 구조에 상관없이 약 0.5 내지 약 1000 μm 의 직경을 갖는 입자를 의미한다. 약 0.5 내지 약 10미크론의 직경을 갖는 미세 입자는 대부분의 자연적인 장벽을 성공적으로 통과하여 폐에 도달할 수 있다. 약 10 미크론 미만의 직경은 인두로 넘어가는 것을 다루기 위하여 필요하며, 약 0.5 미크론 이상의 직경은 호기되는 것을 방지하기 위해 필요하다. 가장 효율적인 흡수가 발생하는 것으로 믿어지는 심부 폐(또는 폐포 영역)에 도달하기 위해, 예를 들어, 안데르센 캐스케이드 임팩터 (Andersen Cascade Impactor)로, 표준 기술을 사용하여 측정된 바와 같이, 어느 정도 상이한 범위를 일부 참고에서 사용하지만, 약 0.5 내지 약 5.7 미크론의 공기역학적 직경을 갖는 입자로 일반적으로 허용되는, "호흡 가능한 분획" (RF) 내에 함유된 입자의 비율을 최대화하는 것이 바람직하다. 기타 임팩터는 호흡 가능한 분획이 유사한 공기 역학적 크기, 예를 들어 $< 6.4 \mu\text{m}$ 로 한정되기 때문에, NEXT GENERATION IMPACTOR™ (NGI™, MSP Corporation)와 같은 공기 역학적 입자 크기를 측정하기 위하여 사용될 수 있다. 일부 실시양태에서, 레이저 회절 장치, 예를 들어, 이의 관련 기술에 대하여 이의 전체가 본원에서 인용된 2010년 3월 18일자 출원된 미국 특허 출원 일련 번호 제12/727,179호에 개시된 레이저 회절 장치가 입자 크기를 구하기 위하여 사용되며, 여기에서 입자의 체적 중앙 기하학적 직경(VMGD)은 흡입 시스템의 성능을 평가하기 위하여 측정된다. 예를 들어, 다양

한 실시양태에서 $\geq 80\%$, 85% , 또는 90% 의 카트리지 비율 및 $\leq 12.5 \mu\text{m}$, $\leq 7.0 \mu\text{m}$, $\leq 5.8 \mu\text{m}$ 또는 $\leq 4.8 \mu\text{m}$ 의 방출된 입자의 VMGD는 점진적으로 더 우수한 공기 역학적 성능을 나타낼 수 있다. 본원에 개시된 실시양태는 약 45% 내지 약 65%의 트랜스 이성질체 함량을 갖는 FDKP 입자가 개선된 공기 역학적 성능과 같은 폐로의 약물의 전달에 유익한 특징을 나타낸다는 것을 나타낸다.

[0070] 충전시 호흡 가능한 분획(RF/충전)은 용량으로서 사용하기 위해 충전된 분말 함량의 방출시 흡입기로부터 배출되며, 호흡에 적당한 용량 내의 분말의 %, 즉, 입자 공기 역학적 성능 측정인, 폐 전달을 위한 적당한 크기로 배출되는 충전된 용량으로부터의 입자의 퍼센트를 나타낸다. 본원에서 기술된 바와 같이, 40% 또는 40% 초과의 RF/충전 값은 허용할 수 있는 공기 역학적 성능 특성을 반영한다. 본원에 개시된 특정 실시양태에서, 충전시 호흡 가능한 분획은 50% 초과일 수 있다. 예시적인 실시양태에서, 충전시 호흡 가능한 분획은 약 80% 이하일 수 있으며, 여기에서 약 80%의 충전은 표준 기술을 사용하여 측정된 입자 크기 $< 5.8 \mu\text{m}$ 로 배출된다.

[0071] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "건조 분말"은 추진제, 담체, 또는 기타 액체 내에서 혼탁 또는 용해되지 않은 미세 입상 조성물을 의미한다. 이것은 필수적으로 모든 물 분자의 완전한 부재를 암시하는 것을 의미하는 것은 아니다.

[0072] 특정 RF/충전 값은 분말을 전달하기 위해 사용된 흡입기에 의존할 수 있다. 분말은 일반적으로 응집하는 경향이 있으며 특정 결정성 DPK 입자는 특히 응집 분말을 형성한다. 건조 분말 흡입기의 기능 중 하나는 결과의 입자가 흡입에 의해 용량을 전달하기 위한 적당한 호흡 가능한 분획을 포함하도록 분말을 해응집하는 것이다. 그러나 응집 분말의 해응집은 전형적으로 불완전하므로 보여지는 입자 크기 분포는 흡입기에 의해 전달된 것으로서 호흡 가능한 분획을 측정할 때 일차 입자의 크기 분포와 일치하지 않을 것이다, 즉 프로파일은 더 큰 입자 쪽으로 이동할 것이다. 흡입기는 해응집의 효율을 변화하도록 고안되며, 따라서 상이한 고안을 사용하여 관측된 RF/충전의 절대값도 또한 변할 것이다. 그러나, 이성질체 함량의 함수로서 최적 RF/충전은 흡입기와 흡입기 간에 동일할 것이다.

[0073] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약"은 값이 값을 결정하기 위하여 사용된 장치 또는 방법에 대한 측정의 표준 편차를 포함하는 것을 나타내기 위하여 사용된다.

[0074] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "계면활성제-없는"은 미세결정성 입자의 제조 공정에서 사용된 용액 및/또는 혼탁액을 포함하는 임의의 시약 내에 계면활성제가 존재하지 않음을 나타내기 위하여 사용된다.

[0075] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "미결정"은 크기가 변화할 수 있는 디케토피페라진 입자의 통합 결정 단위를 나타내기 위하여 사용된다.

[0076] 본원에서 사용된 바와 같이, "미세결정성 입자"는 디케토피페라진의 미결정을 포함하며 직경 $50 \mu\text{m}$ 미만, $20 \mu\text{m}$ 미만, 또는 $10 \mu\text{m}$ 미만의 입자 크기를 갖는 레이저 회절에 의해 측정된 바로서 $0.05 \mu\text{m}$ 내지 약 $100 \mu\text{m}$ 의 입자 크기 분포를 갖는다. 실시양태에서 미결정은 0.01 내지 $1 \mu\text{m}$ 크기 범위일 수 있다.

디케토피페라진

[0078] 약물 불안정성 및/또는 불량한 흡수와 같은 약제학적 분야에서의 문제점을 극복하기 위하여 사용되어온 약물 전달 체제의 한 부류는 2,5-디케토피페라진이다. 2,5-디케토피페라진은 E₁ 및 E₂가 독립적으로 N 또는 특히 더 NH 인 하기애 나타낸 바와 같은 일반식 1의 화합물에 의해 표시된다. 다른 실시양태에서, E₁ 및/또는 E₂는 독립적으로 산소 또는 질소이며, E₁ 및 E₂에 대한 치환기 중의 어느 하나가 산소이며 나머지는 질소인 경우 식은 치환 유사체 디케토모르폴린을 산출하며, 또는 E₁ 및 E₂ 양자가 산소일 때 식은 치환 유사체 디케토디옥산을 산출한다.

화학식 1



[0080] 식 1

[0081] 이들 2,5-디케토피페라진은, 특히 디케토피페라진 및 디케토피페라진-매개 약물 전달에 관하여 교시하는 모든 것에 대하여 그의 전체가 참고로 본원에서 각기 인용된 예를 들어, 발명의 명칭 "Self Assembling Diketopiperazine Drug Delivery System"의 미국 특허 제5,352,461호; 발명의 명칭 "Method For Making Self-

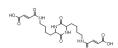
"Assembling Diketopiperazine Drug Delivery System"의 제5,503,852호; 발명의 명칭 "Microparticles For Lung Delivery Comprising Diketopiperazine"의 제6,071,497호; 및 발명의 명칭 "Carbon-Substituted Diketopiperazine Delivery System"의 제6,331,318호에서 기술된 바와 같이 산성 R₁ 및 R₂ 기를 갖는 화합물이 약물 전달에 유용한 것임이 밝혀졌다. 디케토피페라진은 약물이 혼입되는 미세 입자 또는 약물이 흡착될 수 있는 미세 입자로 형성될 수 있다. 약물 및 디케토피페라진의 조합은 개선된 약물 안정성 및/또는 흡수 특성을 부여할 수 있다. 이들 미세 입자는 다양한 투여 경로에 의해 투여될 수 있다. 건조 분말로서 미세 입자는 폐를 포함하는 호흡 기관의 특정 영역에 흡입에 의해 전달될 수 있다.

[0082] 이러한 선행 기술의 미세 입자는 장미빛 형태의 응집된 결정성 플레이트를 포함하는 자기 조립 미세 입자를 초래하는 유리산(또는 염기)의 pH-기반 침전에 의해 전형적으로 수득된다. 입자의 안정성은 입자가 침전되는 DKP 용액 내에서 폴리소르베이트-80과 같은 소량의 계면활성제에 의해 향상될 수 있다(예를 들어, DKP 미세 입자 및 이의 건조 분말의 형성 및 로딩에 관하여 교시하는 모든 것에 대하여 그의 전체가 참고로 본원에서 인용된 발명의 명칭 "Method of drug formulation based on increasing the affinity of crystalline microparticle surfaces for active agents"의 미국 특허 제7,799,344호 참조). 궁극적으로 용매는 건조 분말을 수득하기 위하여 제거될 수 있다. 용매 제거 방법은 동결 건조 및 분무 건조를 포함한다(예를 들어, DKP 미세 입자 및 이의 건조 분말의 형성 및 로딩에 관하여 교시하는 모든 것에 대하여 그의 전체가 참고로 본원에서 각기 인용된 발명의 명칭 "A method for improving the pharmaceutical properties of microparticles comprising diketopiperazine and an active agent"의 미국 특허 제8,039,431호 및 발명의 명칭 "Purification and stabilization of peptide and protein pharmaceutical agents"의 미국 특허 제6,444,226호 참조). 본원에서 개시된 입자는 이들이 물리적으로 및 형태학적으로 뚜렷한 실체이며 개선된 방법에 의해 제조되었다는 점에서 선행 기술의 입자와는 구분되는 것이다. 본 발명은 유리산 또는 용해된 음이온으로서 이해되어지는 FDKP에 관한 것이다.

[0083] 기타 선행 기술 입자는 발명의 명칭 "Diketopiperazine salts for drug delivery and related methods"의 미국 특허 제7,820,676호 및 제8,278,308호에서 개시된 것과 같은 전형적으로 접힌-구 형태의 비결정성 DKP 염의 입자를 수득하도록 DKP 용액을 분무 건조함에 의해 수득 된다.

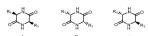
[0084] 디케토피페라진의 합성 방법은, 예를 들어, 문헌『Katchalski, et al., J. Amer. Chem. Soc. 68, 879-880 (1946) 및 Kopple, et al., J. Org. Chem. 33(2), 862-864 (1968)』에 기술되어 있으며, 그의 교시는 참고로 그의 전체를 본원에서 인용하였다. 2,5-디케토-3,6-디(아미노부틸)피페라진(Katchalski et al. 라이신 무수물로서 언급)은 또한 Kopple 방법에서와 유사하게 용융 폐놀 내에서 N-ε-P-L-라이신의 시클로이량체화에 이어, 적당한 시약 및 조건으로 차단(P)-기의 제거를 통해 제조될 수 있다. 예를 들어, CBz-보호기는 아세트산 내에서 4.3M HBr을 사용하여 제거될 수 있다. 이러한 경로는 시판의 출발 물질을 사용하는 것이며, 생성물 내에서 출발 물질의 입체화학을 보존하기 위해 보고된 반응 조건을 포함하고, 모든 단계는 제조를 위해 용이하게 규모를 확대할 수 있다. 디케토피페라진의 합성 방법은 동일한 것에 관한 그의 교시에 대하여 참고로 본원에서 인용된 발명의 명칭 "Catalysis of Diketopiperazine Synthesis,"의 미국 특허 제7,709,639호에 또한 기술되어 있다.

[0085] 푸마릴 디케토피페라진(비스-3,6-(N-푸마릴-4-아미노부틸)-2,5-디케토-디케토피페라진; FDKP)은 폐 적용을 위한 하나의 바람직한 디케토피페라진이다:



[0086] [0087] FDKP는 산에서 낮은 용해도를 갖지만 중성 또는 염기성 pH에서 용이하게 가용성이므로 유익한 미세 입자 매트릭스를 제공한다. 이들 특성은 산성 조건하에서 FDKP가 결정화되고 결정이 미세 입자로 자기 조립되도록 한다. 입자는 pH가 중성인 생리적 조건하에서 용이하게 용해한다. 언급한 바와 같이, 약 0.5 내지 약 10 μm의 직경을 갖는 미세 입자는 대부분의 자연적인 장벽을 성공적으로 통과하여, 폐에 도달할 수 있다. 이 크기 범위의 입자는 용이하게 FDKP로부터 제조될 수 있다.

[0088] FDKP는 디케토피페라진 고리에 두 비대칭 중심을 갖는다. FDKP는 디케토피페라진의 중심 "고리"에 대한 측쇄의 배열에 따라 "시스-FDKP" 및 "트랜스-FDKP"로서 확인되는 기하 이성질체의 혼합물로서 제조된다. R,R 및 S,S 거울상 이성질체는 디케토피페라진 고리의 동일 평면 측으로부터 돌출하는 프로페닐(아미노부틸) "사이드 아암(side arms)"을 가지며 (하기 A 및 B), 따라서 시스 이성질체로 언급되고, 한편 R,S 화합물은 디케토피페라진 고리의 반대 평면 측으로부터 돌출하는 "사이드 아암"을 가지며(하기 C), 트랜스 이성질체로 언급된다.



[0089]

동일한 것에 관한 그의 교시에 대하여 참고로 본원에서 인용된 발명의 명칭 "Unit Dose Cartridge and Dry Powder Inhaler"의 미국 특허 제7,464,706호에 개시된 MEDTONE® 흡입기와 같은 알맞게 효율적인 흡입기로 RF/충전에 의해 측정된 바의 허용할 수 있는 공기 역학적 성능을 갖는 FDKP 미세 입자 분말은, 약 45 내지 약 65% 범위의 트랜스 이성질체 함량을 갖는 FDKP로부터 제조될 수 있다. 이 범위의 이성질체 함량을 갖는 입자는 또한 동일한 것에 관한 그의 교시에 대하여 참고로 본원에서 인용된 2009년 6월 12일자 출원된 발명의 명칭 "A Dry Powder Inhaler and System for Drug Delivery"의 미국 특허 제8,499,757호, 2009년 6월 12일자 출원된 발명의 명칭 "Dry Powder Inhaler and System for Drug Delivery"의 미국 특허 제8,424,518호, 2013년 7월 12일자 출원된 발명의 명칭 "Dry Powder Drug Delivery System and Methods"의 미국 특허 출원 제13/941,365호, 및 2010년 3월 4일자 출원된 발명의 명칭 "Improved Dry Powder Drug Delivery System"의 미국 특허 출원 제12/717,884호에 개시된 것과 같은 고효율 흡입기로 잘 수행된다. 65% 초과의 트랜스-FDKP를 함유하는 미세 입자를 포함하는 분말은 낮거나 높은 가변 RF/fill을 갖는 경향이 있다. FDK의 트랜스 이성질체-풍부의 미세 입자는 변경된 형태를 가지며 또한 처리가 어려운 점성 혼탁액을 초래한다.

[0091]

약 45% 내지 약 65%의 트랜스 이성질체 함량을 갖는 FDKP 미세 입자의 제제가 동일한 것에 관한 그의 교시에 대하여 참고로 본원에서 인용된 미국 특허 제8,227,409호에 개시된 바와 같은 수용 가능한 공기 역학적 특성을 갖는 분말을 제공한다. $67\text{m}^2/\text{g}$ 미만의 한정된 비 표면적을 갖는 FDKP 입자의 제제는 또한 동일한 것에 관한 그의 교시에 대하여 참고로 본원에서 인용된 2010년 6월 11일자 출원된 발명의 명칭 "Diketopiperazine Microparticles with Defined Specific Surface Areas"의 미국 특허 제8,551,528호에서 개시된 바와 같은 수용 가능한 공기 역학적 특성을 갖는 흡입을 위한 건조 분말을 제공한다. 이들 FDKP 분말은, 그러나, 응집되는 경향이 있으며, 흡입기는 이들 특성을 극복하기 위해 고안된다.

[0092]

더 효과적인 약물 전달 및 주위의 더 작은 흡입기 고안을 허용할 수 있는, 덜 응집성인 입자 조성을 갖는 디케토피페라진 분말을 제조하는 것이 바람직하다. FDKP 및 FDKP 이나트륨 염으로 예시된 바와 같이 디케토피페라진의 미세결정성 입자의 본 발명의 제조 방법은 분말이 덜 응집성이며, 밀도가 상이하고, 혼탁액 내에서 자기 조립하지 않는 대안적인 물리적 구조를 가지며, 하나 이상의 활성제의 전달을 포함하는 약물 함량을 위한 증가된 수용력을 제공하는 수용 가능한 공기 역학적 성능을 갖는 미세결정성 건조 분말을 제공한다는 것을 본 발명은 확인하였으며, 이것은 예상되지 않은 것이었다.

[0093]

입자의 개선된 동질성의 일관성은 디케토피페라진 미세 입자의 상이한 제조 방법으로 수득 될 수 있다는 것을 결정하였다. 본 발명의 조성물의 제조 방법, 및 본 발명의 미세결정성 디케토피페라진 입자를 포함하는 조성물은 유리한 물리적 및 형태학적 공기 역학적 특성을 갖는 폐 흡입을 위한 건조 분말을 제공한다.

[0094]

활성제의 선택 및 혼입

[0095]

FDKP를 포함하는 예시적인 실시양태에서, 적어도 본원에서 기술된 미세결정성 입자가 상기 이성질체 함량을 유지하는 한, 이들은 폐로의 전달 및/또는 약물 흡착에 대한 다른 추가적인 유익한 특성을 채택할 수 있다. 발명의 명칭 "Method for Drug Delivery to the Pulmonary System"의 미국 특허 제6,428,771호는 폐로의 DKP 입자 전달을 기술하고 있으며, 동일한 것에 관한 그의 교시에 대하여 참고로 본원에서 인용하였다. 발명의 명칭 "Purification and Stabilization of Peptide and Protein Pharmaceutical Agents"의 미국 특허 제6,444,226호는 미세 입자 표면으로의 약물의 흡착에 대한 유익한 방법을 기술하고 있으며, 동일한 것에 관한 그의 교시에 대하여 참고로 본원에서도 또한 인용하였다. 미세 입자 표면 특성은 발명의 명칭 "Method of Drug Formulation based on Increasing the Affinity of Crystalline Microparticle Surfaces for Active Agents"의 미국 특허 제7,799,344호에서 기술된 바와 같이 원하는 특성을 달성하기 위하여 조작될 수 있으며, 동일한 것에 관한 그의 교시에 대하여 참고로 본원에서 인용하였다. 발명의 명칭 "Method of Drug Formation based on Increasing the Affinity of Active Agents for Crystalline Microparticle Surfaces"의 미국 특허 제7,803,404호는 미세 입자 상으로의 활성제의 흡착 증진을 위한 방법을 기술한다. 미국 특허 제7,803,404도 또한 동일한 것에 관한 그의 교시에 대하여 참고로 본원에서 인용하였다. 이들 교시는 예를 들어, 분무 건조 전에, 혼탁액 내에서 미결정으로의 활성제의 흡착에 적용될 수 있다.

[0096]

본원에서 기술된 미세결정성 입자는 하나 이상의 활성제를 포함할 수 있다. 상호교환적으로 "약물"과 함께 사용된 본원에서 사용된 바의 "활성제"는, 소분자 약제, 생물학적 제제 및 생물활성제를 포함하는 약제학적 물질을 의미한다. 활성제는 단백질, 폴리펩티드, 웨티드, 핵산, 유기 거대분자, 합성 유기 화합물, 폴리사카라이드 및

기타 당, 지방산, 및 지질을 포함하는 자연적으로 발생하는 재조합 또는 합성 기원의 것, 및 이것으로 제한되는 것은 아니지만, 인간화 또는 키메라 항체, F(ab), F(ab)₂, 단독으로 또는 다른 폴리펩티드에 융합된 단쇄 항체 또는 암 항원에 대한 치료 또는 진단 단일클론 항체를 포함하는 항체 및 그의 단편일 수 있다. 활성제는 혈관활성제, 오피오이드 작용제 및 길항제를 포함하는 신경활성제, 호르몬, 항응고제, 면역조절제, 세포독성제, 항생제, 항바이러스제, 항원, 감염원, 염증 매개물질, 호르몬, 세포 표면 수용체 작용제 및 길항제, 및 세포 표면 항원과 같은 다양한 생물학적 활성 및 부류에 속할 수 있다. 특히 더, 활성제는, 비제한적인 방식으로, 사이토킨, 리포킨, 엔케팔린, 알킨, 시클로스포린, 항-IL-8 항체, ABX-IL-8을 포함하는 IL-8 길항제; PG-I2를 포함하는 프로스타글란딘, LY29311을 포함하는 LTB 수용체 차단제, BIIL 284 및 CP105696; 수마트립탄 및 팔미톨리에이트와 같은 트립탄, 인슐린 및 이의 유사체, 성장 호르몬 및 이의 유사체, 부갑상선 호르몬(PTH) 및 이의 유사체, 부갑상선 호르몬 관련 웨პ티드(PTHrP), 그렐린, 오베스타틴, 엔테로스타틴, 과립구 마크로파지 콜로니 자극 인자(GM-CSF), 아밀린, 아밀린 유사체, 글루카곤 유사 웨პ티드 1(GLP-1), 클로피도그렐, PPACK (D-페닐알라닐-L-프롤릴-L-아르기닌 클로로메틸 케톤), 옥신토모돌린(OMX), 웨პ티드 YY(3-36) (PYY), 아디포넥틴, 콜레스토리키닌(CCK), 세크레틴, 가스트린, 글루카곤, 모틸린, 소마토스타틴, 뇌성 나트륨이뇨 웨პ티드(BNP), 심방성 나트륨 이뇨 웨პ티드(ANP), IGF-1, 성장 호르몬 방출 인자(GHRF), 인테그린 베타-4 진구체(ITB4) 수용체 길항제, 진통제, 노시셉틴, 노시스타틴, 오르파닌 FQ2, 칼시토닌, CGRP, 안지오텐신, 물질 P, 뉴로카인 A, 췌장 폴리펩티드, 신경웨პ티드 Y, 엘타-수면-유도 웨პ티드 및 혈관활성 장 웨პ티드; 및 활성제의 유사체를 포함할 수 있다.

[0097] FDKP 또는 FDKP 이나트륨 염으로부터 형성된 미세결정성 입자상에 전달될 약물 함량은 전형적으로 0.01%(w/w) 초과일 수 있다. 한 실시양태에서, 미세결정성 입자로 전달될 약물 함량은 약 0.01%(w/w) 내지 약 75%(w/w); 약 1% 내지 약 50% (w/w), 약 10%(w/w) 내지 약 30%(w/w), 또는 약 10% 내지 약 20%(w/w)일 수 있다. 한 실시양태에서, 예를 들어, 약물이 인슐린이라면, 본 발명의 미세 입자는 전형적으로 대략 10% 내지 45%(w/w), 또는 약 10% 내지 약 20%(w/w) 인슐린을 포함한다. 특정 실시양태에서, 입자의 약물 함량은 전달될 약물의 형태 및 크기에 따라 변할 수 있다. GLP-1이 활성제로 사용된 실시양태에서, GLP-1 함량은 분말 함량의 40%(w/w) 이하일 수 있다.

[0098] 한 실시양태에서, 하나 초과의 활성제를 포함하는 조성물은 흡착에 의해, 예를 들어 활성제를 건조 분말 형성 전에 미결정에 결합시킴에 의한 본 발명의 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0099] 실시양태에서, 하나 초과의 활성제를 포함하는 조성물은 미결정 사이에 및 그 속에서 활성제를 포획함에 의해, 예를 들어 활성제를 미결정에 우선 흡착시킴이 없이 물질을 분무 건조함에 의한 본 발명의 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0100] 이러한 조성물의 제조방법은 하나 초과의 활성제를 포함하는 미세결정성 디케토피페라진 입자를 제조하는 단계; 여기에서 각각의 활성제/성분은 용액에서 개별적으로 처리되며 별개의 디케토피페라진 입자의 혼탁액에 첨가하고, 그 후 활성제를 포함하는 2 이상의 별개의 혼탁액은 분산 전에 블렌드하는 단계 및 입자를 분무 건조하는 단계를 포함할 수 있다.

[0101] 특정 실시양태에서, 미결정은 하나 이상의 활성제를 포함하는 용액과 혼합될 수 있다.

[0102] 특정 실시양태에서, 미결정 표면상에서의 활성제의 흡착을 증진시키기 위하여 용액 조건이 변화되는 하나 이상의 활성제를 포함하는 용액과 미결정이 혼합될 수 있다.

[0103] 각각의 다수의 활성제는 미결정의 별개의 분취액 또는 종에 흡착될 수 있다. 분취액-흡착된 미결정은 그 후 함께 혼합 및 분무 건조될 수 있다. 대안적으로, 분취액은 미결정상에 활성제를 흡착시키기 위하여 사용된 조건을 변경함이 없이 건조 분말 내에서 활성제의 전체 함량을 조절하도록 하기 위하여 활성제를 함유하지 않을 수 있다.

[0104] 대안적인 실시양태에서, 단일 활성제를 함유하는 하나 이상의 독립 용액은 분산 및 분무 건조 전에 디케토피페라진 입자를 포함하는 혼탁액과 결합시켜 입자를 리폼할 수 있다. 결과의 건조 분말 조성물은 2이상의 활성성분을 포함한다. 이 실시양태에서, 각 성분의 양은 치료될 환자 집단의 필요에 따라 조성물 내에서 조절될 수 있다.

[0105] 전술한 설명으로부터 명백해지는 바와 같이, 본원에 개시된 실시양태의 미세 입자는 많은 상이한 형태를 취할 수 있고 많은 상이한 약물 또는 활성제를 혼입할 수 있다.

[0106] 실시예

[0107]

하기 실시예는 개시된 미세결정성 디케토피페라진 입자의 실시양태를 입증하기 위하여 포함된 것이다. 하기의 실시예에서 개시된 기술은 본 발명의 실행에서 잘 작용하도록 본 발명자들에 의해 개발된 기술을 나타내며, 따라서 그의 실행을 위한 바람직한 방식을 구성하는 것으로 간주 될 수 있음을 당업자에 의해 이해되어야 한다. 그러나, 당업자는, 본 발명의 관점에서, 많은 변화가 개시된 특정 실시양태 내에서 이루어질 수 있으며, 여전히 본 발명의 범위를 벗어남이 없이 같거나 또는 유사한 결과를 얻을 수 있음을 인식하여야 한다.

[0108]

실시예 1

[0109]

표준 FDKP 미세 입자의 제조 - 선행 기술의 제조 방법은, 관련 요지의 교시에 대하여 참고로 본원에서 인용된 미국 특허 제7,799,344호; 제7,803,404호 및 제8,227,409호에 개시된 바와 같이 표준 입자로서의 비교 목적을 위해 FDKP 미세 입자의 생산에 사용하였다. 전형적인 FDKP 입자 형성 공정을 요약하면, 각기 0.05%(w/w) 폴리소르베이트 80(PS80)을 함유하는 아세트산 및 FDKP의 공급 용액은 고 전단 믹서에서 결합시킨다. 하기 표 1은 FDKP 및 인슐린 저장 용액을 위한 성분을 나타낸다.

표 1

| 0.2mm 액을 통째 이izer 10.5% 아세트산 용액 | |
|---------------------------------|-------|
| 성분 | 증정량 |
| 인슐린 | 80.00 |
| (%) | (%) |
| FDKP | 2.50 |
| NH ₄ Cl | 1.60 |
| 10% 폴리소르베이트 80 | 0.50 |
| (100.00)(1.00)(4.00)(10.00) | 0.00 |

[0110]

[0111]

표 2

| 0.2mm 액을 통째 이izer 2.5% FDKP 용액 | |
|--------------------------------|-------|
| 성분 | 증정량 |
| 인슐린 | 80.00 |
| (%) | (%) |
| FDKP | 2.50 |
| NH ₄ Cl | 1.60 |
| (100.00)(1.00)(4.00)(10.00) | 0.00 |

[0112]

[0113]

농축된 인슐린 저장 용액은 인슐린 1부 및 약 2중량% 아세트산 9부로 제조될 수 있다. 인슐린 저장 용액은 혼탁액에 중력계로 첨가하여 약 11.4중량%의 로드를 수득한다. 인슐린-함유 혼탁액은 약 15분 이상 혼합하고, 그 후 약 3.5의 초기 pH에서 약 4.5의 pH가 될 때까지 약 14 내지 약 15중량% 암모니아수로 적정하였다. 혼탁액은 그의 전체가 참고로 본원에서 인용된 미국 특허 제8,590,320호에 개시된 바와 같이 예를 들어, 액체 질소에서 플래시 냉동하여 크리오과립화기를 사용한 펠릿을 형성하고, 동결건조하여 벌크 인슐린-로딩된 FDKP 미세 입자를 수득하며, 이것은 도 1A 및 도 1B에서 나타낸 바와 같이 개방 구조를 갖는 FDKP 입자로 자기 조립하는 작은 결정 또는 클러스터를 형성한다.

[0114]

형성된 입자의 샘플은 혼탁액 내의 이를 입자의 크기 분포를 측정하기 위하여 연구하였으며 결과는 도2에 나타낸다. 도 2의 자료는 확률 밀도 함수(pdf, 왼쪽 y-축) 및 누적 분포 함수(cdf, 오른쪽 y-축)로서 로그 스케일로 플롯된 입자 크기 분포 측정의 그래픽 표현을 나타낸다. 그 자료는 혼탁액 내의 입자가 2 μm 정도 중심으로 직경 약 1.0 내지 약 10 μm 범위의 단일 피크의 크기 분포를 갖는 것을 나타낸다.

[0115]

미세결정성 FDKP 입자의 제조 - 2.5%(w/w) FDKP는 염기성 암모니아수 용액(1.6% 암모니아)에 용해시켰다. 10.5%(w/w) 아세트산 저장 용액은 대략 2.0의 pH에서 고압하에 고 전단 믹서(Sonolator)에 첨가하여 입자를 제조하였다. 형성된 입자는 탈이온수로 세척하였다. 디케토피페라진 미세 입자는 용액 중에 계면활성제의 존재 없이 안정하지 않지만, 입자의 제조에서 용액 또는 시약에 계면활성제를 첨가하지 않았음을 알 수 있었다.

[0116]

이들 실험에서, 이중 공급 고 전단 믹서를 사용하여, 약 16°C ± 약 2°C에서 동일 질량의 약 10.5중량% 아세트산 및 약 2.5중량% FDKP 용액을 2000psi에서 0.001-in² 오리피스를 통해 공급하여 균질화에 의한 침전물을 형성하였다. 침전물은 약 동일한 질량 및 온도의 탈이온(DI)수 저장기에서 수집하였다. 침전물은 농축하고 탈이온수로 접선 유동 여과에 의해 세척하였다. 혼탁액은 FDKP의 초기 질량을 기준으로 약 5% 미만 고체, 예를 들어, 약 2 내지 3.5%로 최종적으로 농축될 수 있다. 농축된 혼탁액은 오븐 건조 방법에 의해 고체 함량에 대하여 분석할 수 있다. 활성 성분, 즉, 인슐린 및/또는 GLP-1을 함유하는 샘플에 대하여, 상기로부터의 FDKP의 혼탁액은 인슐린 저장 용액(2% 아세트산에 용해된 인슐린)을 혼합하면서 혼탁액에 첨가하기 위하여 사용되었으며, 그 후 혼탁액 pH는 수산화 암모늄으로 적정하여 pH 4.5±0.3이 되었다. 유사하게, 2% 아세트산 저장 용액에 용해된 GLP-1은 중력계로 FDKP-혼탁액에 교반하면서 첨가하였다. GLP-1 FDKP 혼탁액은 pH 4.5±0.1로 적정하였다. 각각의

인슐린-FDKP 혼탁액 및 GLP-1-FDKP 혼탁액은 고효율 사이클론이 장착된 Niro SD-Micro™ 분무 건조기로 외부 혼합 2-유체 노즐을 사용하여 독립적으로 분산시켰다. 질소는 공정 가스(25kg/h) 및 아토마이제이션 유체(2.8 kg/hr)로서 사용하였다. 샘플은 표 3에 나열된 분무 건조기 내의 두 처리 조건을 사용하여 처리하였다.

표 3

| 실험 ID | 10A TDS mg/mL | 10B TDS mg/mL | 10A TDS mg/mL | 10B TDS mg/mL | 10A TDS mg/mL | 10B TDS mg/mL | 10A TDS mg/mL | 10B TDS mg/mL |
|-------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| 100 | 1.10 | 1.15 | 3.10 | 3.15 | 3.10 | 3.15 | 3.10 | 3.15 |
| 200 | 1.10 | 1.15 | 4.8 | 5.2 | 3.10 | 3.15 | 3.20 | 3.25 |

[0117] 대조 샘플을 위하여, 블랭크 FDKP 미세결정성 입자는 인슐린 또는 GLP-1 로딩 단계를 제외하고 동일하게 제조하였다.

[0119] 도 3은 공급 용액에 계면활성제가 없는 상기 실험으로부터의 자료를 나타낸다. 도 3은 입자의 전형적인 바이모달 크기 분포를 나타내는 FDKP 입자 혼탁액의 입자 크기 분포를 도시하는 그래프이다. 본원에서 입자 크기는 입자의 한 집단이 직경 0.2 μm 에서 중심이 있고 다른 입자 집단은 직경 2.1 μm 에서 중심이 있는 직경 약 0.1 내지 약 10 μm 범위이다.

[0120] 혼탁액의 샘플은 동결건조하고 분무 건조하지 않았다. 도 4는 동결건조된 입자의 2,500x 배율에서의 SEM이다. 도 4에서 알 수 있는 바와 같이, 유사한 혼탁액의 동결 건조 시, 큰 플레이크 유사 입자가 형성되었으며, 도 5에서 알 수 있는 바와 같이 물에 재현탁될 때 훨씬 더 큰 평균 크기가 제공되었다. 도 5는 계면활성제의 사용 없이 제조된 입자로부터 냉동 건조된 샘플의 혼탁액 내에서의 입자 크기 분포를 나타낸다. 이 연구에서, 재현탁된 입자의 입자 크기는 약 1에서 약 90 μm 이상으로 증가되었다.

[0121] 도 6은 본 발명의 방법을 사용하여 형성되고 상기 기술된 바와 같이 분무 건조된 미세결정성 FDKP 입자의 계면활성제-없는 제조로부터의 분말 샘플의 전형적인 2,500x 배율의 주사 전자 현미경 사진을 나타낸다. 도 6에서 알 수 있는 바와 같이, 입자는 미결정의 헬을 포함하는 구조에서 균일하게 구형이다. 계면활성제-없는 혼탁액이 분무 건조될 때, 대략 4 μm 의 물리적 직경을 갖는 입자가 도 6에서 나타낸 바와 같이 형성되었다. 표준 FDKP 입자와는 달리, 이들 입자는 도 7에 나타낸 바와 같이 물에서 분산될 때 직경 0.2 μm 의 입자로 해리되었다. 그러므로, 이것은 계면활성제가 입자 통합성의 역할을 갖는 것임을 나타낸다. 0.01M 염산 내에서 입자의 분산은 도 8에서 나타낸 바와 같이 입자 해리를 저해하였다. 용해된 FDKP가 분무 건조 동안 침전하고 일차 입자 사이의 경계선을 따라 증착될 수 있으며 시멘트로서 작용할 수 있는 것이 가능하다. FDKP "시멘트"는 물 중에서 용해하고 입자는 0.2 μm 의 일차 입자로 해리되며; 산 중에서 FDKP의 낮은 용해도는 용해를 방지하고 입자 통합성을 보존한다.

실시예 2

[0123] 디케토피페라진 염을 사용한 대안적인 공정에 의한 미세결정성 FDKP 입자의 제조-대안적으로, FDKP의 미결정은 계면활성제를 함유하는 공급 용액으로부터 형성될 수 있다. FDKP의 공급 용액은 시약으로서 암모니아를 사용함이 없이 계면활성제로서 폴리소르베이트80(PS80)을 함유하는 물 중에서 FDKP의 이나트륨염(Na₂FDKP)을 용해하여 제조하였다. 아세트산 (10.5% w/w), 및 PS80(0.5% w/w)을 함유하는 공급 용액도 또한 제조하였다. DUAL FEED SONOLATOR에서 두 공급 용액을 혼합하여 FDKP를 결정화하고, 도 9에 도시된 바이모달 입자 크기 분포를 얻었다. 도 9에 나타낸 바와 같이, 형성된 대략 26%의 일차 결정은 직경 약 0.4 μm 이며, 약 74%의 더 큰 입자는 직경 약 2.4 μm 를 갖는다. 이 혼탁액을 처리 및 분무 건조하여 입자를 수득하며 SEM 하에 관측하였다. SEM 현미경사진을 2,500x 및 10,000x 배율에서 찍고 도 10A 및 10B에 나타내었다. 도 10A 및 10B는 입자가 유사하고 형상이 구형인 것을 나타내지만, 입자가 유리산으로서 FDKP를 사용하여 제조된, 실시예 1의 도 6에서 나타낸 것보다 더 작았다. 하기 표4는 동결건조하여 제조된 분말 및 FDKP 이나트륨염을 사용하여 분무-건조(SD)에 의해 제조된 분말에 대하여 측정된 몇몇 물리적 특성을 나타낸다.

표 4

| 광고 | HPLC-분석 | CIE% | 분자 당 mg/mL | 분자 당 g/mL | SSA (m ² /g) |
|-------|---------|------|------------------|-----------------|----------------------------|
| 농약 분리 | 20.0 | 10.0 | 0.019 | 0.000 | 58.9 |
| (SD) | 62.0 | 60.2 | 0.159 | 0.024 | 49.6 |

[0124]

[0125] 자료는 분무 건조된 입자로 제조된 분말(각기 0.019 및 0.03g/mL)보다 더 높은 호흡 가능한 분획(62.8 vs. 28%), 더 높은 카트리지 비율(CE%, 88.2% vs. 83.8 %), 및 더 높은 벌크(0.159g/mL) 및 텨(0.234g/mL) 밀도를 갖는 것을 나타낸다.

[0126] 실시예 3

활성제를 함유하는 미세결정성 FDKP 입자의 제조 약제학적 활성 성분(활성제)은 활성제 용액을 계면활성제-없는 FDKP 미결정의 혼탁액에 첨가하고, 그 후 혼합물을 분무 건조하여 실시예 1에서 기술된 바와 같은 용매를 제거함에 의해 입자에 혼입되었다. 대조 입자(FDKP-인슐린)는 폐 흡입을 위한 분말을 제조하기 위하여 용액 중의 PS-80을 사용한 표준, 자기 조립 방법에 의하여 또한 제조하였다. 이 연구에서, 인슐린은 묽은 아세트산에 용해하고 실시예 1에서 제조된 FDKP의 계면활성제-없는 미결정의 혼탁액(샘플 1 및 2 표 5)에 첨가하였다. 혼탁액은 분무 건조하여 대략 10중량% 인슐린을 함유하는 건조 분말을 수득하였다. 분말 샘플은 고저항 흡입기를 통한 전달 및 주사 전자 현미경을 포함하는 다양한 분석을 위해 취하였으며 결과는 표 5에 나타낸다. 입자는 인슐린이 없는 입자와 대략적으로 동일한 크기이며(실시예 1), 입자의 형태(FIG 11)는 도 6의 것과 동일하다. 더욱이, 샘플 1 및 2 양자는 표준 입자 보다 더 낮은 밀도의 분말이며, 샘플 1 입자는 대조보다 더 큰 비 표면적(SSA)을 갖는다. 인슐린의 분포는 알려지지 않았으며, 인슐린이 입자 내부에 있거나 또는 입자 벽으로 혼입되었다는 것을 암시하는 입자 표면상에 인슐린의 명백한 증착은 없다.

표 5

| 제조 ID | 인슐린비 증분율 RF % | CIE % | SSA m ² /g | 백그 밀도 (g/mm ³) | 밀 밀도 (g/mm ³) |
|-------|---------------------|-------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| 내조 | 11.4 | 96 | — | — | — |
| 1 | 11.4 | 20.3 | 96.4 | 58.69 | 0.023 |
| 2 | 22.8 | 17.5 | 77.9 | 38.47 | 0.025 |

[0128]

[0129] 표 5에 나타낸 자료는, 그러나, 계면활성제-없는 분말이 동일한 인슐린 함량의 표준 입자와 상이하게 거동한다는 것을 나타낸다. 예를 들어, 동일한 인슐린 함량에서 계면활성제-없는 분말은 표준 입자(85%)보다 흡입기로부터 더 효율적으로(96.4 %) 방출되었다. 카트리지 비율 퍼센트(CE %)의 증가는 분말이 증가된 유동성을 갖는다는 것을 나타낸다. 분말을 시험하기 위하여 사용된 흡입기가 대조 분말을 위해 고안되었으므로, 호흡 가능한 분획(충전에 대하여 RF%)은 대조 입자에 대하여 더 높다.

[0130] 실시예 4

디케토피페라진 염을 사용한 대안적인 공정에 의한 미세결정성 FDKP 입자의 제조 - 이 연구에서, FDKP 이나트륨 염은 실시예 2에서 기술된 바와 같은 FDKP 염 입자 혼탁액을 제조하기 위하여 사용되었다. 인슐린 용액은 실시예 2에서와 같이 제조된 FDKP의 계면활성제-없는 미결정의 혼탁액에 첨가하였다. 혼탁액을 분무 건조하여 대략 10중량% 인슐린을 함유하는 건조 분말을 수득하였다. 형성된 입자의 형태는 2,500x 및 10,000x 배율(각기)에서도 12A 및 12B의 SEM에 나타낸다. 도 12A 및 12B에서 알 수 있는 바와 같이, 형태는 도 13에서 나타낸 바와 같이 2.6 μm의 입자의 중앙 직경을 갖는 구 형상 구조를 나타내는 인슐린 없는 입자와 동일하며, 또한 직경 약 1.0 μm 내지 약 10 μm 범위의 입자에 의해 설명된다.

[0132] 실시예 5

하나 초과의 활성제를 함유하는 미세결정성 FDKP 입자의 제조 - 또 다른 실시양태에서, 하나 초과의 활성제를 포함하는 조성물은 본 발명의 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 이러한 조성물의 제조 방법은 각각의 개별 활성제에 대하여 조성물에 혼입될 각각의 활성제의 활성제-FDKP 혼탁액을 형성하는 상기 개시된 바와 같은 단계를 포함한다. 그 후, 혼탁액을 결합하고 블렌드하여 혼합물을 형성한다. 그 후 블렌드된 혼합물은 상기 기술된 바와 같이 분산 및 분무 건조하여 하나 초과의 활성제를 포함하는 미세결정성 디케토피페라진 입자를 제조한다. 한 예시적인 연구에서, 인슐린 및 GLP-1 결합 분말을 제조 하였다.

[0134] 실시예 1에서와 같이 제조된 FDKP 미결정의 혼탁액은 다양한 활성제(예컨대, 그렐린, 저분자량 혜파린, 옥신토모듈린)의 용액과 혼합하고, 분무 건조하여 실시예 3에서의 것과 유사한 특성을 갖는 입자를 수득하였다.

[0135] 실시예 6

[0136] 두 활성제를 함유하는 미세결정성 FDKP 입자의 제조 -

[0137] 두 활성제(GLP-1 및 인슐린)와의 결합 분말은 인슐린과의 FDKP 미결정의 제1 혼탁액을 제조하고 GLP-1과의 미결

정의 제2 혼탁액을 제조하여 생성하였다. 두 혼탁액은 그 후 혼합하고 결합된 혼탁액은 분무 건조하여 두 활성제를 함유하는 건조 분말을 수득하였다. 미결정 혼탁액은 실시예 1에서와같이 제조하였다; 활성제를 첨가한 후, 혼탁액은 pH 4.5로 조정하여 미결정 상에서의 흡착을 증진시켰다. 도 14는 분무 건조된 결합 분말(1) 및 개별 활성제, FDKP-인슐린과의 미결정 혼탁액 (2) 및 FDKP-GLP-1의 입자 크기 분포를 도시하는 자료의 플롯이다.

[0138] 도 14에서 나타낸 바와 같이, 결합 분말의 입자 크기 분포는 두 개별 혼탁액들 사이에 중심이 있으며, 유의하게 더 좁다. 결합 분말은 직경 약 $1\text{ }\mu\text{m}$ 내지 약 $10\text{ }\mu\text{m}$ 을 갖는 입자를 포함한다. 인슐린을 함유하는 미결정은 약 $0.5\text{ }\mu\text{m}$ 내지 약 $50\text{ }\mu\text{m}$ 범위의 직경을 갖는 GLP-1 함유 미결정보다 더 작다(약 $0.25\text{ }\mu\text{m}$ 내지 약 $10\text{ }\mu\text{m}$). 분무 건조에서 아토마이제이션 단계는 아마도 혼탁액 내의 미결정의 원래의 클러스터를 해리하고 혼탁액 내에서의 조건 및 분무 건조 조건에 의존하는 크기 분포를 갖는 입자를 리폼한다.

[0139] 실시예 7

[0140] 환자에게 결정성 디케토피페라진 입자를 포함하는 건조 분말 조성물의 투여.

[0141] FDKP의 이나트륨 염(Na_2FDKP)으로 제조된 미세결정성 디케토피페라진 미세 입자를 포함하는 건조 분말 제제는 실시예 1에서 기술된 바와 같이, 조성물의 밀리그램당 9U의 인슐린을 함유하도록 제조하였다. 카트리지를 함유하는 고저항 흡입기(Dreamboat[™] 흡입기, MannKind Corporation)는 당뇨병으로 진단된 대상에게 투여하도록 용량 당 1mg 내지 10mg을 함유하도록 제조하였다. 인슐린 용량을 함유하는 흡입기는 치료될 환자에게 제공하고 환자는 식사 시작시, 식사 동안 또는 식사 후에 단일 흡입으로 인슐린 용량을 흡입하였다.

[0142] 달리 명시되지 않는 한, 본 명세서 및 청구항에서 사용된 성분, 문자량과 같은 특성, 반응 조건, 등의 양은 용어 "약"에 의해 모든 경우에 변형되는 것으로 이해되어야 한다. 따라서, 달리 명시되지 않는 한, 하기 명세서 및 첨부된 청구항에서 기술된 수치 파라미터는 본 발명에 의해 수득하고자 하는 원하는 특성에 따라 변할 수 있는 근사치이다. 아주 최소한 및 청구 범위에 대한 균등론의 적용을 제한하지 않으려는 시도로서, 각각의 수치 파라미터는 적어도 보고된 유효 숫자의 수 및 통상의 반올림 기법을 적용함에 의해 해석되어야 한다. 발명의 넓은 범위를 설명하는 수치 범위 및 파라미터가 근사치임에도 불구하고, 특정 실시예에 기재된 수치 값은 가능한 한 정확하게 보고된다. 임의의 수치 값은, 그러나 본질적으로 그들 각각의 시험 측정에서 발견되는 표준 편차로부터 필수적으로 기인하는 특정 오차를 함유한다.

[0143] 용어 단수 및 "그" 및 본 발명을 설명하는 문맥에서(특히 하기의 청구항의 문맥에서) 사용된 유사한 지시 대상은 본원에서 달리 명시하지 않는 한 또는 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한, 단수 및 복수 양자를 커버 하는 것으로 해석되어야 한다. 본원에서 값의 범위의 인용은 단지 범위 내에 속하는 각각의 별개의 값을 개별적으로 참조하는 약식 방법으로서의 역할을 하도록 하는 것이다. 본원에서 달리 명시하지 않는 한, 각각의 개별 값은 그것이 본원에서 개별적으로 인용된 것처럼 명세서에 통합된다. 본원에서 기술된 모든 방법은 본원에서 달리 명시하지 않는 한 또는 그렇지않으면 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한 임의의 적당한 순서로 수행될 수 있다. 본원에 제공된 임의의 모든 예 또는 예시적인 용어(예를 들어, "같은")의 사용은 단지 본 발명을 더 잘 조명하도록 하는 의도이며 그렇지않으면 청구될 본 발명의 청구 범위를 제한하고자 하는 것은 아니다. 본 발명의 실행에 필수적인 임의의 청구되지 않은 요소를 나타내는 것으로서 명세서의 어떤 언어도 해석될 수 없다.

[0144] 청구항에서 용어 "또는"의 사용은, 본 발명이 오로지 대안적인 및 "및/또는"을 의미하는 정의를 지원하지만, 오로지 대안적인 것을 의미하거나, 또는 대안적인 것이 서로 배타적인 것임을 명시적으로 나타내지 않는다면, "및/또는"을 의미한다.

[0145] 본원에서 개시된 본 발명의 대안적인 요소 또는 실시양태의 그룹화는 제한으로서 해석되어서는 안 된다. 각각의 그룹 구성원은 개별적으로 또는 본원에서 찾을 수 있는 그룹의 다른 구성원 또는 다른 요소와의 조합으로 언급되고 청구될 수 있다. 이것은 그룹의 하나 이상의 구성원들이 편리성 및/또는 특허성의 이유로 그룹에 포함되거나, 또는 이로부터 삭제될 수 있다는 것이 예상된다. 이러한 포함 또는 삭제가 발생할 때, 본원의 명세서는 변형된 것으로서 그룹을 함유하는 것으로 간주되며 따라서 첨부된 청구항에서 사용된 모든 마크쉬 그룹의 서면 기술을 이행한다.

[0146] 본 발명의 바람직한 실시양태는 발명을 실시하기 위하여 발명자들에게 공지된 최상의 방식을 포함하여, 본원에서 기술된다. 물론, 이들 바람직한 실시양태에 대한 변형은 전술한 기술을 판독한 당업자에게 명백해질 것이다. 본 발명자들은 당업자가 적절하게 이러한 변형을 사용할 것을 예상하며, 본 발명자들은 본원에서 구체적으로 기술한 것 이외에 다르게 실시되도록 본 발명을 의도한다. 따라서, 본 발명은 적용 가능한 법에 의해 허용되는 바

에 따라 본원에서 첨부된 청구항에서 인용된 요지의 모든 변형 및 균등물을 포함한다. 더욱이, 본원에서 달리 명시하거나 또는 문맥상 명백하게 모순되지 않는 한 그의 모든 가능한 변형에서 상술한 요소의 임의의 조합은 본 발명에 포함된다.

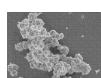
[0147] 본원에서 개시된 구체적인 실시양태는 언어로 구성된 또는 필수적으로 구성된으로 청구항에서 더 제한될 수 있다. 출원 또는 보정에 대하여 부가되는 아니든, 청구항에 사용될 때, 전환 용어 "구성된"은 청구항에서 구체화되지 않은 임의의 요소, 단계, 또는 성분을 배제한다. 전환 용어 "필수적으로 구성된"은 구체화된 물질 또는 단계 및 기본 및 신규 특성(들)에 실질적으로 영향을 주지 않는 것으로 청구항의 범위를 제한한다. 이와 같이 청구된 본 발명의 실시양태는 본질적으로 또는 명시적으로 기술되며 본원에서 사용 가능하다.

[0148] 또한, 다수의 참고문헌은 이 명세서 전체에서 특히 및 출판물로 이루어졌다. 상기 인용된 참고문헌 및 출판물 각각은 본원에서 개별적으로 그들의 전체가 참고로 통합되었다.

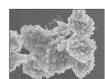
[0149] 또한, 본원에서 개시된 발명의 실시양태는 본 발명의 원리를 설명하는 것으로 이해되어야 한다. 사용될 수 있는 다른 변형이 본 발명의 범위 내에 있다. 따라서, 예로서, 제한하지는 않지만, 본 발명의 대안적인 구성은 본원에서 교시하는 바에 따라 이용 될 수있다. 따라서, 본 발명은 도시 및 기술된 바와 같이 정확히 한정되지 않는 다.

도면

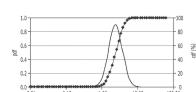
도면1a



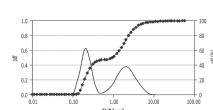
도면1b



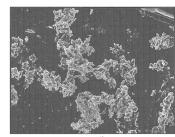
도면2



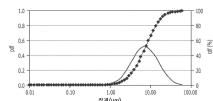
도면3



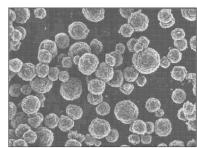
도면4



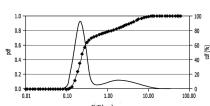
도면5



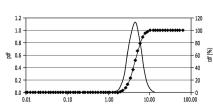
도면6



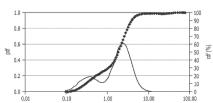
도면7



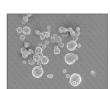
도면8



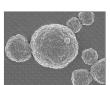
도면9



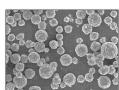
도면10a



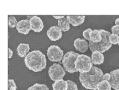
도면10b



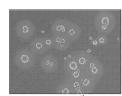
도면11a



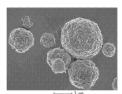
도면11b



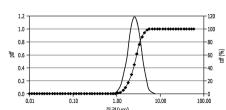
도면 12a



도면 12b



도면 13



도면 14

