

(12) 특허협력조약에 의하여 공개된 국제출원

(19) 세계지식재산권기구
국제사무국

(43) 국제공개일
2019년 3월 21일 (21.03.2019) WIPO | PCT



(10) 국제공개번호
WO 2019/054801 A1

(51) 국제특허분류:
A61K 9/00 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)

(21) 국제출원번호: PCT/KR2018/010859

(22) 국제출원일: 2018년 9월 14일 (14.09.2018)

(25) 출원언어: 한국어

(26) 공개언어: 한국어

(30) 우선권정보:
10-2017-0117929 2017년 9월 14일 (14.09.2017) KR

(71) 출원인: 경상대학교 산학협력단 (INDUSTRY-ACADEMIC COOPERATION FOUNDATION GYEONGSANG NATIONAL UNIVERSITY) [KR/KR]; 52828 경상남도 진주시 진주대로 501, Gyeongsangnam-do (KR).

(72) 발명자: 이윤석 (RHEE, Yun Seok); 04983 서울시 광진구 아차산로 549 1011-801, Seoul (KR). 이재훈 (LEE, Jae-Hoon); 52829 경상남도 진주시 내동로348번길 10 106-1401, Gyeongsangnam-do (KR). 박성균 (PARK, Sungguon); 52817 경상남도 진주시 강변길 31 101-2103, Gyeongsangnam-do (KR).

(74) 대리인: 이원희 (LEE, Won Hee); 06132 서울시 강남구 테헤란로 147 성지하이츠 2차 8층, Seoul (KR).

(81) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 국내 권리의 보호를 위하여): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,

MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

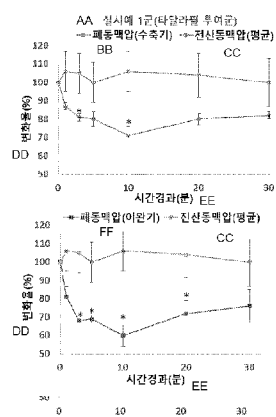
(84) 지정국 (별도의 표시가 없는 한, 가능한 모든 종류의 역내 권리의 보호를 위하여): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 유라시아 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 유럽 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

공개:

— 국제조사보고서와 함께 (조약 제21조(3))

(54) Title: INHALANT FOR PREVENTING OR TREATING PULMONARY HYPERTENSION AND METHOD FOR ADMINISTERING SAME

(54) 발명의 명칭: 폐고혈압 예방 또는 치료용 흡입제, 및 이의 투여방법



AA ... Example 1 group (Tadalafil-administered group)
BB ... Pulmonary arterial pressure (systole)
CC ... Systemic arterial pressure (average)
DD ... Rate of change (%)
EE ... Time elapsed (minutes)
FF ... Pulmonary arterial pressure (diastole)

(57) Abstract: The present invention relates to an inhalant for preventing or treating pulmonary hypertension and a method for administering same. A novel inhalant for preventing or treating pulmonary hypertension and a method for administering same according to the present invention show a local pharmacological activity on lungs and at the same time show non- or barely existent delivery of drugs to the systemic blood, and thus enable notable remedying of side effects caused by an existing pulmonary hypertension therapeutic agent. Therefore, an inhalant and a method for administering same, which are particularly provided in the present invention, can be provided as currently the most useful novel therapeutic agent and therapeutic method for pulmonary hypertension diseases.

(57) 요약서: 본 발명은 폐고혈압 예방 또는 치료용 흡입제, 및 이의 투여방법에 관한 것으로, 본 발명에 따른 신규한 폐고혈압 예방 또는 치료용 흡입제 및 이의 투여방법은, 폐에 국소적인 약리활성을 나타내고, 동시에 전신 혈로 약물 이행이 전무하거나, 거의 없는 바, 종래 폐고혈압 치료제가 가지는 부작용 문제를 현저히 개선시키는 효과가 있다. 이에, 본 발명이 특별하게 제공하는 흡입제 및 이의 투여방법은 현 시점 폐고혈압 질환 치료에 가장 유용한 신규 치료제 및 치료방법으로 제공될 수 있다.



WO 2019/054801 A1

명세서

발명의 명칭: 폐고혈압 예방 또는 치료용 흡입제, 및 이의 투여방법 기술분야

- [1] 본 발명은 폐고혈압 예방 또는 치료용 흡입제, 및 이의 투여방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로는 폐고혈압의 요법적 치료를 위한 흡입제 및 키트를 사용하여, 타달라필, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는 투여방법에 관한 것이다.

[2]

배경기술

- [3] 폐고혈압은 안정시 평균 폐동맥압이 25 mmHg 이상으로 증가되어 있는 상태로 정의되며, 폐동맥고혈압은 작은 폐동맥에 병변이 발생하여 혈관 내부 공간이 줄어들고 점차적으로 폐혈관 저항이 증가하고, 결과적으로 우심실 후부하가 증가되어 우심실 부전을 초래하고 높은 사망률과 조기 사망이 발생하는 치명적인 질환이다.
- [4] 폐동맥고혈압은 비교적 발병빈도가 드물고 특별한 치료방법이 없다는 이유로 인하여 오랫동안 임상적 관심의 대상이 되지 못했지만 지난 십여 년간 폐동맥고혈압 분야에 주목할 만한 의학적 발전을 통해 폐동맥 고혈압의 병태생리에 대해 많은 이해를 하게 되었으며, 새로운 분류체계를 통해 진단과 연구가 보다 용이하게 되었다.
- [5] 즉, 유전적 소인이나 분자생물학적 기전을 포함한 병태생리에 대한 이해의 폭이 넓어졌고, 더 많은 종류의 위험인자 또는 관련조건을 알게 되었으며 이에 따른 진단적 분류와 치료제가 새로이 제시되고 있다.
- [6]
- [7] 폐동맥 고혈압은 원발성, 유전성, 약물과 독소, 그리고 결체조직질환, 선천성 심질환, 문맥고혈압, 사람면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV) 등과 연관된 폐동맥 고혈압으로 분류된다.
- [8] 폐동맥고혈압에 특이적인 ‘표적 치료(targeted therapies)’가 도입되기 전 원발성 폐동맥 고혈압 환자의 추정 평균 생존율은 진단 후 2.8년으로 불량한 예후를 보였으며, 이 가운데 기능상태(Functional Class, FC) I 및 II 단계의 환자는 거의 6년 정도 되지만 FC III 환자는 2.5년, 우심실 부전의 징후가 나타나는 FC IV 환자의 경우에는 생존기간이 6개월 정도로 보고되었다.
- [9] 2005년 기준으로 미국에는 약 6만명, 유럽에는 약 6만 9천명, 그리고 일본에는 약 1만 7천명의 폐동맥고혈압 환자가 있는 것으로 예측되고 있으며 국내 폐동맥고혈압 환자의 수는 현재까지 알려진 바는 없으나 일본의 인구수 대비 환자수를 통해서 예측할 때 약 5천명 내외의 폐동맥고혈압 환자가 있는 것으로 추산된다.

[10]

[11] 폐동맥고혈압의 치료에 있어 가장 중요한 것은 질환의 조기 발견과 적절한 약제의 사용이며, 특히 폐동맥의 재형성(remodeling)이 일어나기 전에 적절한 약제를 사용하는 것이 무엇보다도 중요하다.

[12] 폐동맥고혈압은 예후가 매우 불량한 질병으로 서로간의 약제 우월성을 비교 연구하기가 힘들며, 어떤 약제를 1차 약제로 선택하는지, 혹은 병합요법을 언제 시작하는지에 대한 연구는 없는 실정이다.

[13] 이처럼, 최근의 의학적 발전과 새로운 치료 방법의 개발에도 불구하고, 폐동맥고혈압의 예후를 개선하기 위해서는 여전히 많은 연구가 필요한 실정이다.

[14]

[15] 1995년까지 폐동맥고혈압환자에서 사용될 수 있는 유일한 약제는 칼슘통로 차단약물과 항응고제였으나 폐동맥고혈압의 병태생리의 연구가 활발히 진행되면서 폐동맥고혈압의 발생과 진행에 3개의 중요한 경로를 발견하였고, 각각의 경로를 촉진하거나 억제하는 치료의 표적을 제공하게 되어 ERAs(endothelin receptor antagonists), PDE5(phosphodiesterase type 5) 억제제, 그리고 프로스타사이클린 유도체(prostacyclin derivatives)가 등장하였다.

[16]

[17] 이 중, PDE5 억제제는 NO 경로를 통하여 작용하며 선택적으로 사이클릭 구아노신 일인산염-특히 포스포디에스테라제 5형(cyclic guanosine monophosphate-specific phosphodiesterase type-5(PDE5))을 저해함으로써 작용한다(한국등록특허 10-1473022). PDE5는 폐와 음경 조직에서 주로 발견되는 효소이며 신체에는 또 다른 종류의 PDE들이 존재하는데 그 중 하나는 심장이 수축하도록 하는 데 관여하고 있으므로, 이의 효소저해제가 선택성을 띠는 것은 질환 치료와 부작용 방지에 매우 중요하다. NO는 프로스타사이클린과 유사한 혈관확장, 항증식과 항혈전 효과를 가지고 있고 세포 내 cGMP(cyclic guanosine monophosphate)에 의해 활성화되며, cGMP는 PDE5 동종효소에 의해 분해된다. PDE5 억제제는 cGMP를 증가시키고 폐혈관 확장 효과를 연장시키는 효과를 나타내는 바, 폐동맥고혈압에 유용하다.

[18]

[19] 현재 대부분의 PDE5 억제제를 유효성분으로 하는 약물이 경구나 주사에 의해서 투약되며 비교적 높은 이상반응을 보이고 있는데, 이는 최근 개발된 약물들이 대부분 가지고 있는 공통적인 문제점으로 경구제 혹은 주사제로 투여되기 때문에 폐혈관에 대한 선택성이 부족하고, 따라서 폐혈관 뿐만 아니라 전신혈관에 작용을 하면서 안명홍조, 전신적 저혈압, 두통 등의 부작용이 나타내는 것이다.

[20]

전술한 바와 같이 현재까지 대부분의 폐동맥고혈압 치료제는 경구제 혹은 주사제로 사용되고 있다. 이러한 투여경로는 폐혈관에 선택성을 나타내기 어려우며 전신 혈관에 작용해 부작용을 증가시킬 수 있다. 따라서, 폐동맥고혈압

치료 약물을 폐에 국소적으로 흡입시켜 고효율로 폐에 전달할 수 있는 약물 개발이 요구된다.

[21]

[22] 이에, 본 발명자들은 신규한 폐동맥고혈압 치료제를 개발하기 위해 노력하던 중, 종래 경구제 또는 주사제의 전신 흡수에서 기인한 부작용을 현저히 줄일 수 있는 방안으로, 폐 동맥에 국한된 약물 처치가 가능하고, 이후 전신으로 약물의 이행을 완전히 또는 현저히 없앨 수 있어, 부작용 문제가 개선된 치료 방법으로, PDE 5 저해 약물 중, 특별하게 타달라필, 여타의 PDE 5 저해 약물과는 다르게 폐에만 국소적으로 약리활성을 가져오는 동시에, 전신 혈로의 약물 이행이 전혀 없음을 규명하여, 이로부터 부작용 문제가 개선된 신규한 폐동맥고혈압 치료제로 가장 유용할 수 있음을 확인한 바, 본 발명을 완성하였다.

[23]

발명의 상세한 설명

기술적 과제

[24] 본 발명의 목적은 종래 주사제, 경구제 PDE5 억제제의 부작용 문제 개선과 동시에 폐동맥으로 국한된 약리활성을 나타낼 수 있는, 신규한 폐동맥고혈압 치료제를 제공하는 것이다.

[25]

[26] 본 발명의 다른 목적은 상기 치료제의 투여방법을 제공하는 것이다.

[27]

과제 해결 수단

[28] 상기 목적을 해결하기 위해,

[29] 본 발명은 타달라필, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 폐고혈압 예방 또는 치료용 흡입제를 제공한다.

[30]

[31] 또한, 본 발명은 타달라필, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 치료학적으로 유효한 양을 폐고혈압 치료가 필요한 대상의 기관내로 투여시키는 단계;를 포함하는 상기 폐고혈압 예방 또는 치료용 흡입제의 투여방법을 제공한다.

[32]

발명의 효과

[33] 본 발명에 따른 신규한 폐고혈압 예방 또는 치료용 흡입제 및 이의 투여방법은, 폐에 국소적인 약리활성을 나타내고, 동시에 전신 혈로 약물 이행이 전무하거나, 거의 없는 바, 종래 폐고혈압 치료제가 가지는 부작용 문제를 현저히 개선시키는 효과가 있다.

[34]

이에, 본 발명이 특별하게 제공하는 흡입제 및 이의 투여방법은 현 시점 폐고혈압 질환 치료에 가장 유용한 신규 치료제 및 치료방법으로 제공될 수

있다.

[35]

도면의 간단한 설명

[36] 도 1은 동물모델에 폐동맥고혈압 유도 후(U-46619 투여 후), 나타나는 폐동맥압, 전신동맥압의 혈압 변화를 도시한 그래프이다.

[37] 도 2는 각각 실테나필(0.3 mg/kg) 또는 타달라필(0.3 mg/kg)을 동물모델의 기관내로 투여 후, 시간 경과에 따른 동물모델에서의 수축기 폐동맥압의 변화율(%)을 도시한 그래프이다.

[38] 도 3은 각각 실테나필(0.3 mg/kg) 또는 타달라필(0.3 mg/kg)을 동물모델의 기관내로 투여 후, 시간 경과에 따른 동물모델에서의 이완기 폐동맥압의 변화율(%)을 도시한 그래프이다.

[39] 도 4는 실테나필(0.3 mg/kg) 투여군의 수축기 또는 이완기의 폐동맥압과 전신동맥압(평균)을 비교하여 도시한 그래프이다.

[40] 도 5는 타달라필(0.3 mg/kg) 투여군의 수축기 또는 이완기의 폐동맥압과 전신동맥압(평균)을 비교하여 도시한 그래프이다.

[41] 도 6은 실테나필 흡입 후, 전신혈의 혈장내 약물 농도를 도시한 그래프이다.

[42] 도 7은 비교군으로 타달라필을 경구 투여 후, 전신혈의 혈장내 약물 농도를 도시한 그래프이다.

[43]

발명의 실시를 위한 최선의 형태

[44] 이하, 본 발명을 상세히 설명한다.

[45] 이하 설명은 발명의 이해를 돕기 위해서 제시하는 것이며, 본 발명이 이하 설명의 내용으로 제한되지 않는다.

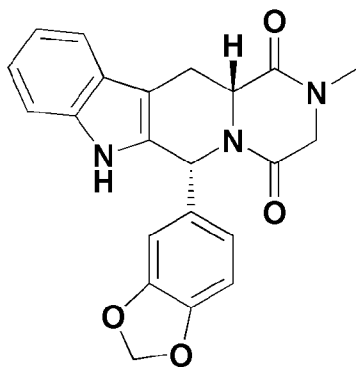
[46]

[47] 본 발명은 타달라필, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 폐고혈압 예방 또는 치료용 흡입제를 제공한다.

[48] 본 발명의 흡입제에 있어서, 유효성분인 상기 타달라필은 하기 화학식 1로 표시되는 화합물로,

[49] [화학식 1]

[50]



- [51] 화학명은
(6R,12aR)-6-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2,3,6,7,12,12a-헥사하이드로-2-메틸-피라지노[1',2':1,6]피리도[3,4-b]인돌-1,4-디온으로서, 실테나필(viagra) 및 바데나필(Levitra)과 유사하게 사이클릭 구아노신 3'5'-모노포스페이트 포스포디에스터라제 제5형(cGMP PDE5)의 억제제로 작용한다.
- [52]
- [53] 본 발명의 일 측면에서, 본 발명의 폐고혈압 예방 또는 치료용 흡입제의 제형은 건조 분말 흡입제(Dry Powder Inhaler; DPI), 네블라이저(Nebulizer), 흡입 에어로솔제(Metered Dose Inhaler; MDI)일 수 있고, 일반적으로 약물을 대상의 기관내로 흡입시켜 처치될 수 있는 모든 제형을 포함한다.
- [54] 본 발명의 다른 측면에서, 이에 제한되는 것은 아니나, 타달라필, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 흡입용 용액 제제를 제조하여, 이를 통상 사용되는 연무기, 또는 분무기로 대상의 기관내로 투여시킬 수 있다.
- [55]
- [56] 여기서, 상기 흡입용 용액 제제는, 본 발명의 다른 일 측면에서, 미분화된 형태의 타달라필, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 사용하고, 일례로, 이를 주사용 생리식염수, 증류수, 에탄올, 등과 같은 용액에 현탁시킨 후, 멸균하여, 대상의 기관내로 연무 또는 분무시킬 수 있다.
- [57] 한편, 상기 흡입용 용액 제제는, pH를 적절하게 조정하기 위하여, 추가적으로 pH 조절 물질을 더 포함할 수 있고, 일례로, 수산화나트륨 등을 사용할 수 있다.
- [58] 본 발명의 또 다른 측면에서, 타달라필, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 흡입용 건조 분말 제제를 제조하여, 통상의 건조 분말 흡입 장치와 함께 사용하여, 대상의 기관내로 투여시킬 수 있다.
- [59] 상기 흡입용 제제는, 제형에 사용되는 첨가제로는 약학적으로 허용가능한 담체를 더 포함할 수 있다.
- [60] 상기 담체로는 통상 흡입제 제형에 사용되는 모든 담체를 말하며, 예를 들어 이에 제한되지는 않으나, 본 발명에 이용되는 담체로서는 분말상 담체이면 특히 제한되지 않지만, 결정성으로 물성이 높은 물질이 바람직할 수 있다.
- [61] 구체적으로는 당류, 당알코올류, 아미노 산류 및 무기 염류로부터 선택되는 1종 또는 2종이상이 바람직할 수 있다.
- [62] 여기서, 상기 당류로서는 포도당, 유당, 자당, 말토오스, 트레할로오스, 텍스트란 등을 들 수 있다. 당알코올류로서는 만니톨, 크실리톨, 에리쓰리톨, 말티톨, 소르비톨, 아라비톨, 돌시톨, 파라티노오스, 락티톨, 이노시톨, 크실로오스 등을 들 수 있고, 일례로, 파마토스(Pharmatose)를 325 메쉬와 함께 배합하여 사용할 수 있다.
- [63] 한편, 상기 아미노 산류로서는 로이신, 이소로이신, 리진, 바린, 트레오닌,

메티오닌, 시스테인, 시스틴, 페닐알라닌, 트립토판, 글리신 등을 들 수 있다. 무기 염류로서는 탄산칼슘, 염화나트륨, 인산칼슘, 인산이수소나트륨 등을 들 수 있다.

[64]

[65] 본 발명의 일 측면에서, 상기 흡입제 중 약물은 10 미크론 미만의 질량 평균 공기 역학적 직경(mass median aerodynamic diameter)을 갖는다. 바람직하게, 상기 약물 입자(들)은 5 미크론 또는 3 미크론 미만의 질량 평균 공기 역학적 직경을 갖는다. 보다 바람직하게, 상기 약물 입자(들)은 2 미크론 또는 1 미크론 미만의 질량 평균 공기 역학적 직경을 갖는다.

[66] 여기서, 상기 질량 평균 공기역학적 직경은, 흡입제 제형으로서 바람직한 범위를 말하며, 본 발명 흡입제 제형으로 투여되는 타달라필의 폐동맥으로의 흡수를 유도하기에 적합한 크기를 예시적으로 나타내는 것일 뿐, 본 발명이 이에 제한되지는 않는다.

[67]

[68] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 흡입제는, 유효성분 이외에, 제형에 따라 약학적으로 허용 가능한 첨가제를 더 포함할 수 있다.

[69] 일 구체예로, 건조 분말 흡입제(Dry Powder Inhaler; DPI) 제형에 사용되는 첨가제로는 약학적으로 허용가능한 담체를 더 포함할 수 있다.

[70] 상기 담체로는 통상 흡입제 제형에 사용되는 모든 담체를 말하며, 예를 들어 이에 제한되지는 않으나, 본 발명에 이용되는 담체로서는 분말상 담체이면 특히 제한되지 않지만, 결정성으로 물성이 높은 물질이 바람직할 수 있다.

[71] 구체적으로는 당류, 당알코올류, 아미노 산류 및 무기 염류로부터 선택되는 1종 또는 2종이상이 바람직할 수 있다.

[72] 상기 당류로서는 포도당, 유당, 자당, 말토오스, 트레할로오스, 텍스트란 등을 들 수 있다. 당알코올류로서는 만니톨, 크실리톨, 에리쓰리톨, 말티톨, 소르비톨, 아라비톨, 들시톨, 파라티노오스, 락티톨, 이노시톨, 크실로오스 등을 들 수 있다.

[73] 상기 아미노 산류로서는 로이신, 이소로이신, 리진, 바린, 트레오닌, 메티오닌, 시스테인, 시스틴, 페닐알라닌, 트립토판, 글리신 등을 들 수 있다. 무기 염류로서는 탄산칼슘, 염화나트륨, 인산칼슘, 인산이수소나트륨 등을 들 수 있다. 이들 가운데, 당류, 특히 유당이 바람직할 수 있다.

[74] 이들 담체의 평균 입자경 및 입도 분포는 약효의 발현 효율에 영향을 준다. 평균입자경은 1~500 μm 의 범위의 것이 바람직하고, 5~150 μm 의 것이 더 바람직하고, 5~50 μm 인 것이 특히 바람직할 수 있다. 또, 입도분포는 입자경 50 μm 미만의 것이 50% 이상, 특히 60% 이상인 것이 바람직할 수 있다.

[75]

[76] 본 발명의 일 측면에서, 상기 분말상 흡입제 조성물에 있어서, 약효를 효율 좋게 발휘시키기 위해서는 타달라필과 담체의 중량비는 1:1000~1:2, 더욱이 1:400~1:5, 특히 1:100~1:10이 바람직할 수 있다.

[77]

[78] 본 발명의 분말상 흡입제 조성물의 투여 부위로서는 약효성분에 따라 다르나, 비강내, 구강내, 기관, 기관지, 허파파리 등의 체강내를 들 수 있으며, 예를 들면, 타달라필에서는 비강내와 기관지로부터 허파파리에 이르는 폐 내 등을 들 수 있고, 기관내로 투여시킬 수 있다.

[79] 본 발명의 다른 측면에서 투여 방법에 사용될 수 있는 기기로서는, 드라이 파우더 흡입기, 드라이 파우더 분무기 등을 이용할 수 있고, 이들 제제에는 단회 투여용과 복수 투여용이 존재한다.

[80]

[81] 본 발명의 또 다른 측면에서, 상기 흡입 에어로솔제(Metered Dose Inhaler; MDI) 제형에는 다음과 같은 첨가제와 구성물을 포함할 수 있다.

[82] 일 구체예로, 에어로솔 입자 크기는 0.5 마이크로미터 내지 5 마이크로미터가 바람직할 수 있다. 에어로솔은 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라플루오로에탄, 1,1,1,2-테트라플루오로에탄 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로프로판 등의 히드로플루오로알칸, 이산화탄소 또는 기타 적절한 가스 등의 적절한 추진제를 사용하여 압축 용기, 펌프, 스프레이 또는 연무기에서 용이하게 발생된다. 압축된 에어로솔의 경우, 투여형 단위는 계량된 양을 전달하는 밸브를 제공함으로써 결정될 수 있다. 여기에 필수적으로 필요한 압력을 견딜 수 있는 용기, 액추에이터와 마우스피스의 제공을 통하여 흡입 에어로솔제(Metered Dose Inhaler; MDI) 제형을 제공할 수 있다.

[83] 다른 구체예로, 네블라이저(Nebulizer) 제형을 위한 활성 성분의 용액은 통상적인 방법, 대개 pH를 조절하기 위하여 시트레이트, 락테이트 또는 포스페이트 완충액과 같은 표준 완충 시스템을 사용하여 바람직하게는 pH 3 내지 8, 더욱 바람직하게는 pH 4 내지 7로 완충된 물에 활성 성분을 용해시키거나 분산시킴으로써 제조된다. 에탄올도 30% 이하의 농도로 첨가하여 제제의 에어로솔화를 향상시킬 수 있다. 제제의 화학적 안정성을 향상시키기 위해서는 부가적인 안정화제, 즉 메타중아황산나트륨, 중아황산나트륨 또는 토코페롤과 같은 항산화제, 또는 에틸렌디아민테트라아세트산과 같은 금속 킬레이트제가 필요할 수 있다. 단일 단위 투여량 연무기는 무균으로, 또는 마지막으로 멸균시켜 멸균된 최종 제품을 제조할 수 있다. 별법으로, 다회 투여량의 계량된 연무기, 흡입기 또는 분무기를 사용할 수 있다.

[84]

[85] 본 발명의 일 측면에서, 상기 분말상 흡입제 조성물에 있어서의 타달라필의 유효량은 환자의 연령, 성별, 질환의 정도에 따라 다르지만, 통상 0.2~40mg/일 정도, 바람직하게는 2.5~40mg/일 정도이고, 투여 회수는 통상 1~수회/일이다.

[86] 본 발명의 분말상 흡입제 조성물의 치료 대상으로 해서는 각종 폐 질환을 들 수 있다. 여기서, 폐 질환으로서는 만성 폐색성 폐질환, 간질성 폐렴 등과 같이,

폐고혈압 이외에 본 발명 타달라필의 효과로부터 호전, 개선, 예방 또는 치료될 수 있는 모든 질환을 포함하나, 바람직하게 폐고혈압이다.

[87] 또한, 본 발명의 화합물은 프로스타시클린(예, 에포프로스테놀), 산소, 칼슘 채널 차단제(예, 니페디핀, 딜타젬, 아로디핀), 내피 길항제 (ETa), 일로프로스트, 아텐소신 및(또는) 산화질소와 함께 투여할 수도 있다.

[88] 상술된 본 발명의 흡입제에서 있어서,

[89] 본 발명에서 달성하고자 하는 바가, 폐고혈압을 예방 또는 치료할 수 있는 흡입제를 제공하되, 종래 경구 또는 비경구 투여로 부작용이 보고되었던 제형과는 다르게, 부작용이 전혀 없거나, 현저히 없는 제제를 제공하고자 하는 것이다.

[90] 상술된 관점에서, 본 발명의 흡입제는 놀랍게도 PDE5(phosphodiesterase type 5) 억제제 중, 타달라필을 사용할 경우에만, 흡입제 제형으로 이를 필요로 하는 대상의 기관내 처치되었을 때, 전신 혈로 약물 이행이 전혀 없거나, 현저히 없음을 확인하였고, 또한 이로부터 전신혈 이행에 의한 부작용이 전혀 없이 폐고혈압의 예방 또는 치료 효과가 나타날 수 있음을 확인한 바, 현존하는 폐고혈압 치료제 중, 가장 유용하고, 안전한 치료제가 될 수 있다.

[91]

[92] 나아가, 본 발명은 타달라필, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 치료학적으로 유효한 양을 폐고혈압 치료가 필요한 대상의 기관내로 투여시키는 단계;를 포함하는 상기 폐고혈압 예방 또는 치료용 흡입제의 투여방법을 제공한다.

[93]

[94] 본 발명의 일 측면에서, 상기 투여방법에 있어서, 상기 기관내로 투여는 타달라필, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 이행을 폐로만 한정하는 약물 이행의 효과와 함께, 환부에 직접적으로 약물 전달을 달성할 수 있는 바, 보다 높은 효율의 질환 예방 또는 치료 효과가 달성된다.

[95] 또한, 특히 본 발명의 투여방법은 놀랍게도 전신 혈 내로의 약물 이행을 전혀 없거나, 또는 현저히 없는 방법으로, 종래 보고된 다양향 타달라필의 부작용을 방지할 수 있는 놀라운 효과를 달성하는데 의의가 있다.

[96] 구체적으로, 본 발명자들은 흡입 경로를 통해 폐동맥혈로 폐 고혈압 치료 약물 전달을 이행하되, 놀랍게도 PDE5 저해제 중, 타달라필을 사용한 경우에만, 전신 혈로 약물 이행이 일어나지 않아, 타달라필이 검출되지 않음을 확인하였다.

[97] 이에, 본 발명의 타달라필, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 흡입제의 투여방법은, 종래 전신 혈로의 약물 흡수로 기인한 부작용 문제가 개선된 신규한 폐고혈압 예방 또는 치료 방법으로 제공될 수 있다.

[98]

[99] 한편 본 발명의 일 측면에서, 상기 치료학적으로 유효한 양은 예를 들어 0.5

mg/kg 이하, 0.4 mg/kg 이하이고, 가장 바람직하게 0.3 mg/kg 이하이다.

[100] 구체적으로, 본 발명의 실험예에서는, 동물 모델을 대상으로 실험한 결과, 바람직하게 타달라필을 1회에 0.3 mg/kg으로 투여하여, 폐동맥에 국한된 약효를 입증하였고, 전신 동맥혈에서 타달라필이 전혀 검출되지 않음을 입증하였다.

[101] 반면, 타달라필이 아닌 실테나필을 사용한 비교군에서는, 동일한 양의 약물을 동일한 방법으로 동물 모델에 처치하였으나, 전신 동맥혈에서 실테나필이 검출되는 것을 확인하였고, 이에 실테나필을 사용한다면, 약물의 전신 이행으로 인한 부작용이 발생할 우려가 있음을 확인하였다.

[102] 따라서, 본 발명의 투여방법은 특별하게 여러 PDE5 억제제 중 타달라필을 채택하여 치료학적 유효한 양으로, 치료 대상의 기관내로 투여하는 것으로부터 폐고혈압의 선택적 치료와 부작용 문제가 개선되는 효과를 동시에 달성할 수 있다.

[103] 본 발명의 다른 측면에서, 바람직한 1회 투여량은 0.3 mg/kg 이하이거나, 이 양을 2회 이상으로 나누어 투여시킬 수 있을 것이다. 그러나 정확한 투여량은 치료받는 대상, 상태의 심각성, 투여 방식, 및 처방하는 의사의 판단에 따라 달라질 수 있고, 따라서, 환자에 따른 가변성으로 인해, 상기에 제시하는 투여량은 제시되는 양일 뿐, 의사는 본 발명의 화합물의 투여량을 조정하여 의사가 판단하기에 환자에게 적절하다고 생각되는 치료를 달성할 수 있다. 원하는 치료 정도를 고려할 때, 의사는 환자의 연령 및 다른 질환 또는 상태(예, 심혈관 질환)의 존재 여부와 같은 다양한 인자를 고려하여야 한다.

[104]

[105] 상술된 본 발명의 흡입제 및 이의 투여방법에 있어서, 타달라필, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 사용하는 것이라면 제한 없이 본 발명에 포함되는 것으로 이해할 수 있다.

[106] 특히, 본 발명이 보이는 바가 타달라필을 흡입제, 및 흡입방법으로 기관내 투여하였을 경우, 전신혈로 약물 이행이 전혀 되지 않음을 규명한 것이고, 또한 비교예인 실테나필을 동일하게 흡입제, 및 흡입방법으로 기관내 투여하였을 경우에, 전신혈로 약물이 이행됨을 실험하여 보이고 있는 바, 특별히 타달라필을 흡입제 및 흡입방법으로 사용하는 경우, 현존하는 경구제, 비경구제가 가지는 부작용을 전혀 없앨 수 있는 놀라운 효과가 달성됨을 보이는 것이다.

[107] 본 발명의 일 측면에서, 하기 실시예 및 실험예와 같이 수행하는 경우를 참조하여 실시될 수 있는 변경, 또는 수정된 흡입제 또는 흡입방법 또한 본 발명의 범주에 포함되는 것임을 이해할 수 있을 것이다.

[108]

[109] 나아가, 본 발명은 타달라필, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 고체 지지체; 및

[110] 상기 고체 지지체를 가열하여 상기 타달라필, 이의 입체 이성질체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 증기를 발생시키고, 이를 농축하여 질량

평균 공기역학적 직경이 10미크론 미만인 농축 에어로졸을 제공하는 에어로졸 공급부;를 포함하는 약물 전달용 키트를 제공한다.

- [111] 본 발명의 일 측면에서, 상기 에어로졸 공급부는,
- [112] 상기 고체 지지체를 동봉하는 동봉부;
- [113] 상기 동봉부를 지나는 유동부;
- [114] 상기 고체 지지체가 초음파가 발생되거나 가열되도록 기능하는 동력부; 및
- [115] 상기 동봉부 내의 상기 증기를 포함하는 공기가 상기 유동부를 지나 폐동맥고혈압 치료가 필요한 대상에게 제공될 수 있도록 하는, 하나 이상의 흡입부;를 포함하는 것을 특징으로 하는 약물 전달용 키트인 것으로 이해할 수 있다.
- [116] 본 발명의 다른 측면에서, 상기 약물 전달용 키트는 폐혈관 내로 약물을 이행하는 것으로 이해할 수 있다. 또한, 약물이 전신혈, 전신헌관내로는 이행되지 않는 키트인 것으로 이해할 수 있다.

- [117]
- [118] 이하, 본 발명을 실시예 및 실험예에 의해 상세히 설명하였다.
- [119] 단, 하기 실시예 및 실험예는 본 발명을 예시하는 것일 뿐, 본 발명의 내용이 하기 실시예 및 실험예에 한정되는 것은 아니다.

- [120]
- [121] <실시예 1> 흡입용 용액 제제의 제조 1
- [122] 하기 조성을 갖는 타달라필의 용액 제제를 제조하였다:
- [123] 미분화된 타달라필 0.3 g; 및
- [124] 주사용 생리식염수 100 ml.
- [125] 상기 조성의 용액을 교반하여 성분들을 현탁시킨 후, 멸균시키고, 호박색 연무기 병에 무균 충전하여 흡입용 용액 제제를 제조하였다.

- [126]
- [127] <실시예 2> 흡입용 용액 제제의 제조 2
- [128] 하기 조성을 갖는 타달라필의 용액을 제조하였다:
- [129] 미분화된 타달라필 10 g;
- [130] 인산이수소나트륨 0.69 g;
- [131] 증류수 90 ml; 및
- [132] 에탄올 10 ml.
- [133] 상기 조성의 용액을 교반하여 성분들을 현탁시키고, 1 M 수산화나트륨 용액을 가하여 pH를 5.2로 조정하였다.
- [134] pH가 조절된 현탁액을 멸균시키고, 호박색 연무기 병에 무균 충전하여 흡입용 용액 제제를 제조하였다.

- [135]
- [136] 상기 실시예 1 및 실시예 2에서 제조한 흡입용 용액 제제는, 연무기 또는 분무기로 치료 대상의 기관내로 흡입시킬 수 있고, 또는 상기 용액 제제를 치료

대상의 기관내로 점적시킬 수 있다.

[137]

[138] <실시예 3> 흡입용 건조 분말 제제의 제조

[139] 미분된 타달라필(1 g) 및

[140] 흡입용으로 적절한 유당 중 하나인, 파마토즈(Pharmatose; 상표명); 및

[141] 325 메쉬 (10 g)와 배합하여 균질 배합물을 수득함으로써, 흡입용 건조 분말 제제를 제조하였다.

[142] 상기 제조된 흡입용 건조 분말 제제는 흡입 장치와 함께 사용하기 위하여, 경질 젤라틴 캡슐 (150 mg)에 충전시켰다.

[143]

[144] <비교예 1> 실테나필 함유 폐동맥고혈압 예방 또는 치료용 흡입제의 제조

[145] 상기 실시예 1의 제제와 동일하게 제조하되, 사용되는 약물로 타달라필을 대신하여 실테나필을 사용하였다.

[146]

[147] <실험예 1> 동물 모델 실험

[148] 본 발명에 따른 흡입제의 폐동맥고혈압에 대한 약효 및 예후를 평가하기 위하여, 하기와 같은 동물 모델 실험을 수행하였다.

[149]

[150] 구체적으로, 본 발명 실시예 1, 비교예 1, 대조군의 총 3개의 군으로 나누어 실험하되, 체중 10-14 kg 5마리의 비글을 준비하여, 4주간 Wash out 기간을 두고, 총 3번의 실험을 수행하였다.

[151] 동물 모델의 폐동맥고혈압 유도는 혈관수축제인 U-46619(Thromboxane A₂ mimetics)를 지속적으로 정맥주사하여 유도하였으며, 추가적인 혈압변화가 없는 시점을 기준으로 각각의 그룹별 약물을 투여하였다.

[152] 여기에서, 상기 투여되는 약물은 각 군별로, 먼저 대조군인 첫번째 그룹은 생리 식염수(normal saline)를 0.1 ml/kg으로 동물 모델(비글)의 기관내로 투여하였고, 두번째 그룹인 비교예 1군은 실테나필 0.3 mg/kg을 기관내로 투여하였고, 마지막 세번째 그룹인 본 발명 실시예 1군은 타달라필 0.3 mg/kg을 기관내로 투여하였다.

[153] 한편, 동물 모델에서 혈압 측정은 폐동맥압의 경우, C-arm 가이드 아래 5Fr balloon-tipped Swan-Ganz catheter를 폐동맥에 위치시켜 측정하였으며, 평균 전신동맥압의 경우는, 동물 모델의 대퇴동맥을 통하여 측정되었다. 각 혈압의 측정은 약물 투여 후, 1, 3, 5, 10, 20, 30분 경과 시점에서 측정하였고 이를 기록하였다.

[154] 본 실험의 혈압 측정값은 도 1 - 도 5에 각각 나타내었다.

[155]

[156] 먼저, 도 1을 살펴보면, U-46619 투여 후 3개의 군 모두에서 동물 모델에 폐동맥고혈압이 유도되었음을 확인할 수 있고, 3개의 군 모두 전신동맥압은

변화가 없음을 확인할 수 있다.

[157]

[158] 도 2를 살펴보면, 약물 투여 전 혈압을 기준으로, 수축기 폐동맥압의 변화율을 확인할 수 있는데, 신테나필을 투여한 비교예 1군은, 1, 3, 5 및 10분 경과 시점에서, 타달라필을 투여한 실시예 1군에서는, 투여 후 모든 시점에서, 생리 식염수를 투여한 대조군보다 유의적인 혈압 감소가 관찰되었다.

[159] 도 3을 살펴보면, 역시 이완기 폐동맥압에서도, 본 발명 실시예 1군, 비교예 1군 모두 유의미한 혈압 감소가 나타남을 확인할 수 있다.

[160]

[161] 이에, 신테나필 또는 타달라필의 흡입 투여후, 목적하는 폐동맥고혈압의 예방 또는 치료 효과가 나타남을 확인할 수 있었다.

[162]

[163] 도 4를 살펴보면, 비교예 1군인 신테나필 투여군의 폐동맥압과 전신동맥압 사이의 비교를 확인할 수 있는데, 수축기 및 이완기 폐동맥압 모두 전신동맥압에 비해 유의미한 혈압 감소가 확인된다.

[164]

[165] 도 5를 살펴보면, 실시예 1군인 타달라필 투여군의 폐동맥압과 전신동맥압 사이의 비교를 확인할 수 있는데, 수축기 및 이완기 폐동맥압 모두 전신동맥압에 비해 유의미한 혈압 감소가 확인된다.

[166]

[167] 따라서, 실시예 1 및 비교예 1 군 모두의 약물을 사용하여, 전신혈압의 감소 없이, 폐동맥압을 선택적으로 감소시키는 효과를 달성할 수 있는 바, 본 발명의 타달라필, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 흡입제, 및 이의 투여방법은 폐동맥고혈압 예방 또는 치료에 유용함을 알 수 있다.

[168]

[169] <실험예 2> 전신동맥혈에서의 약물의 검출 평가

[170] 본 발명 흡입제로 실시된, 흡입 투여방법에 의한 폐동맥고혈압의 예방 또는 치료가, 전신 혈로 약물이 이행되어 부작용을 유발할 우려가 있는지 평가하기 위해, 상기 실시예 1군 또는 비교예 1군 동물 모델의 전신 동맥혈에서 약물 검출 평가를 실시하였고, 그 결과를 하기 표 1 및 도 6에 나타내었다.

[171]

[172] [표1]

	전신 동맥혈 약물 검출 여부	약물 부작용 발생 가능성
실시예 1	전혀 검출되지 않음	없음
비교예 1	검출됨(도 6 참조)	높음

- [173] 상기 표 1에서 확인되듯이, 약물 검출한도인 15 ng/ml 이하로 본 발명 실시예 1군(타달라필 투여군)은 실질적으로 동물 모델의 전신동맥혈에서 약물이 검출되지 않은 반면, 비교예 1군(실테나필 투여군)은 최대 약 800 ng/ml의 약물이 동물 모델의 전신동맥혈에서 검출되었다.
- [174]
- [175] 도 6에서 확인되듯이, 비교예 1군은 분명하게 실테나필 투여 직후에 가장 많은 양으로(약 800 ng/ml 정도) 약물이 검출되었고, 투여후 4분이 경과되어도, 여전히 100 ng/ml 부근의 수준으로 약물이 검출되고 있음을 확인할 수 있다.
- [176]
- [177] 한편, 타달라필을 투여한 본 발명 실시예 1군은 검출한도 미만으로, 실질적으로 약물이 전신 혈로 이행되지 않았음을 분명하게 알 수 있다.
- [178]
- [179] 특히, 이는 타달라필을 경구로 투여하는 경우와 비교하면 본 발명 흡입 투여방법의 우수함을 더욱 분명하게 알 수 있는데, 본 발명 실시예 1에서 투여한 양과 동일한 0.3 mg/kg을 경구로 동일한 동물 모델에 투여한 경우를 추가적으로 실험하였고, 그 결과를 도 7에 나타내었다.
- [180]
- [181] 도 7을 살펴보면, 경구 투여된 타달라필은 동물 모델의 전신 동맥혈에서, 약 300 - 500 ng/ml의 농도로 검출됨을 확인할 수 있다.
- [182]
- [183] 따라서, 도 7의 경구 투여 결과를 토대로 판단하였을 때, 타달라필을 흡입경로로 투여하는 흡입제, 및 흡입투여방법(실시예 1)을 채택하는 것은, 전신혈로 약물 이행을 전혀 없애는 놀라운 것으로, 현저히 놀라운 효과를 달성하는 것이고, 예상할 수 없었던 효과를 달성하는 것일 뿐 아니라, 현존하는 경구, 또는 비경구 폐동맥고혈압 치료제의 심각한 부작용 문제를 해결한다.
- [184] 이에, 본 발명의 흡입제 및 이의 투여방법은 현 시점 폐동맥고혈압 질환 치료에 가장 유용한, 전신혈 부작용이 개선된 신규 치료제 및 치료방법으로 제공될 수 있다.
- [185]

산업상 이용가능성

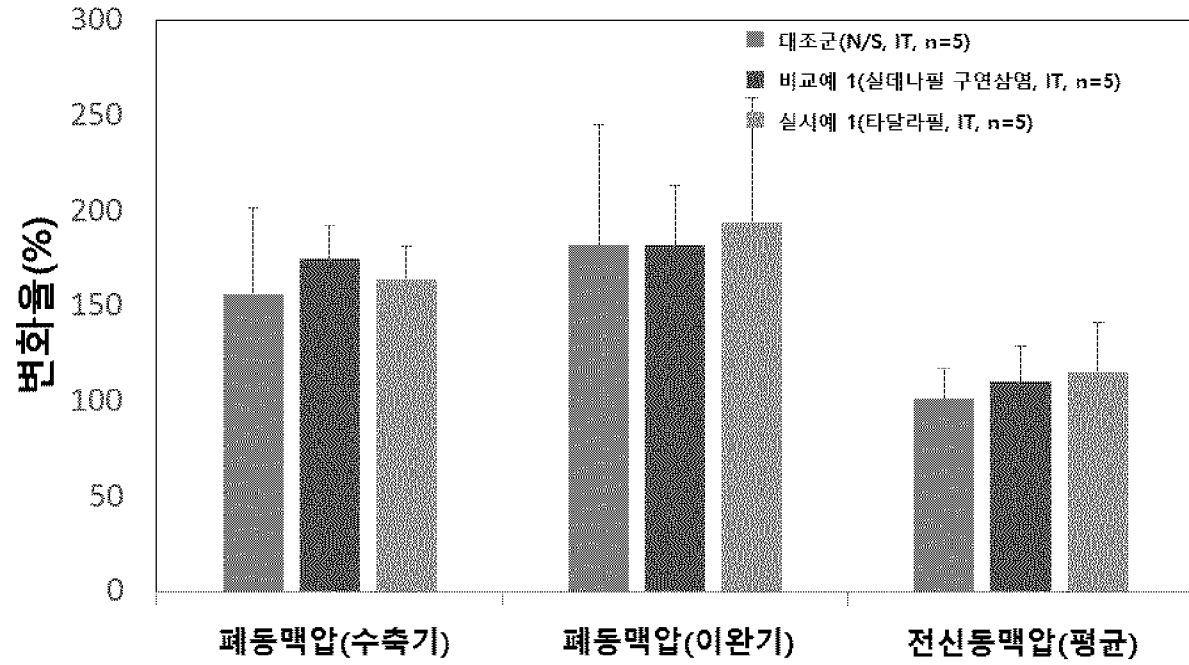
- [186] 본 발명에 따른 신규한 폐고혈압 예방 또는 치료용 흡입제 및 이의 투여방법은, 폐에 국소적인 약리활성을 나타내고, 동시에 전신 혈로 약물 이행이 전무하거나, 거의 없는 바, 종래 폐고혈압 치료제가 가지는 부작용 문제를 현저히 개선시키는 효과가 있다.
- [187] 이에, 본 발명이 특별하게 제공하는 흡입제 및 이의 투여방법은 현 시점 폐고혈압 질환 치료에 가장 유용한 신규 치료제 및 치료방법으로 제공될 수 있다.

[188]

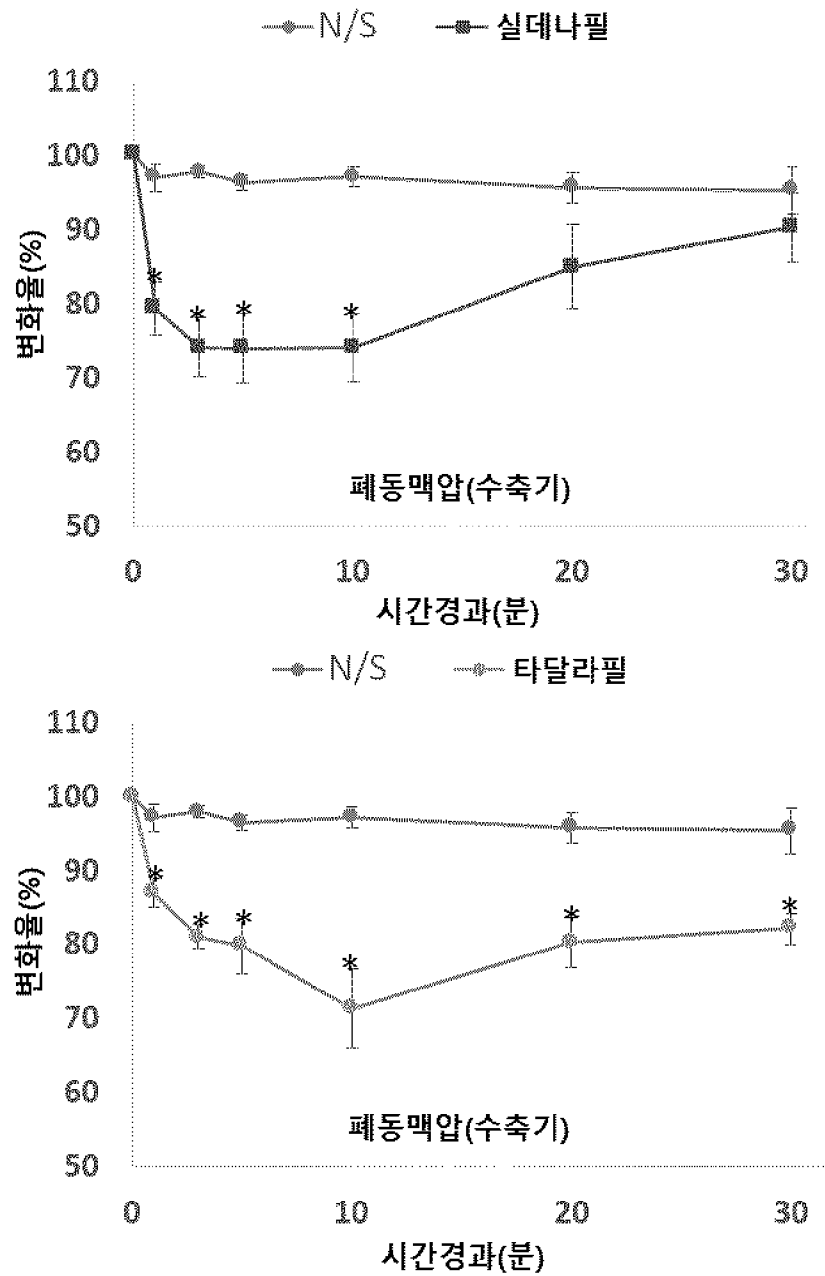
청구범위

- [청구항 1] 타달라필, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 유효성분으로 함유하는 폐고혈압 예방 또는 치료용 흡입제.
- [청구항 2] 제1항에 있어서,
상기 흡입제는 질량 평균 공기역학적 직경(Mass Median Aerodynamic Diameter)이 10 마이크론 미만의, 약물입자 또는 약물입자들의 응집물을 포함하는 것을 특징으로 하는 흡입제.
- [청구항 3] 제1항에 있어서,
상기 흡입제는, 건조 분말 흡입제(Dry Powder Inhaler; DPI), 네블라이저(Nebulizer), 흡입 에어로솔제(Metered Dose Inhaler; MDI)인 것을 특징으로 하는 흡입제.
- [청구항 4] 타달라필, 이의 입체 이성질체 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 치료학적으로 유효한 양으로 폐고혈압 치료가 필요한 대상의 기관내 투여시키는 단계;를 포함하는 제1항의 폐고혈압 예방 또는 치료용 흡입제의 투여방법을 제공한다.
- [청구항 5] 제4항에 있어서,
상기 치료학적으로 유효한 양은 0.3 mg/kg 이하인 것을 특징으로 하는 투여방법.
- [청구항 6] 제4항에 있어서,
상기 대상은 포유류인 것을 특징으로 하는 투여방법.

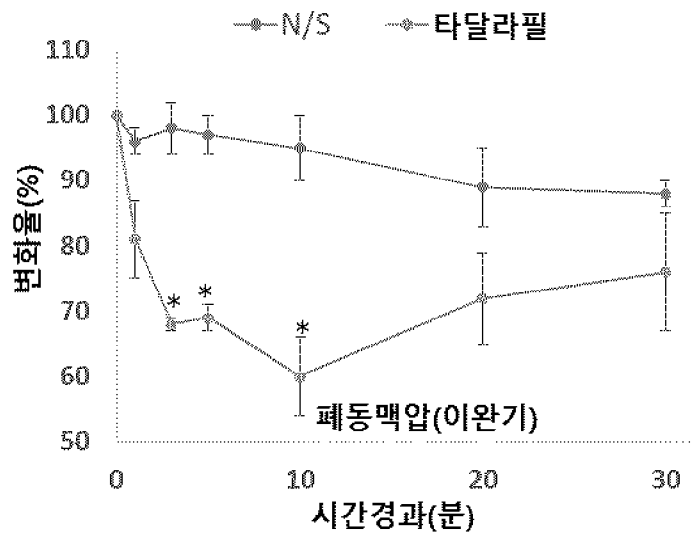
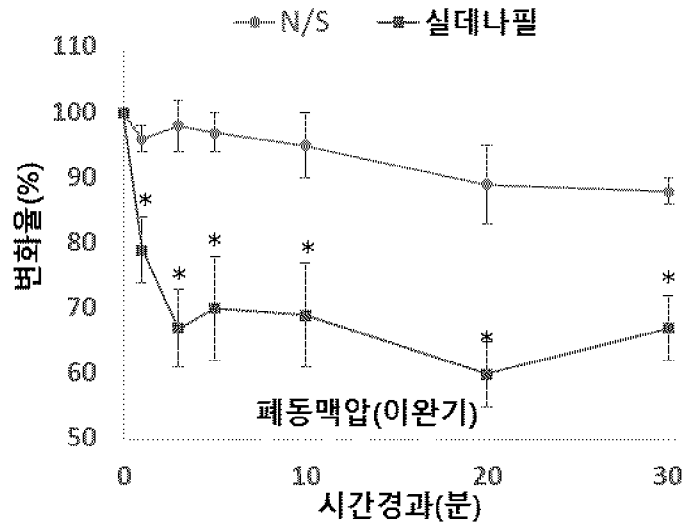
[도1]



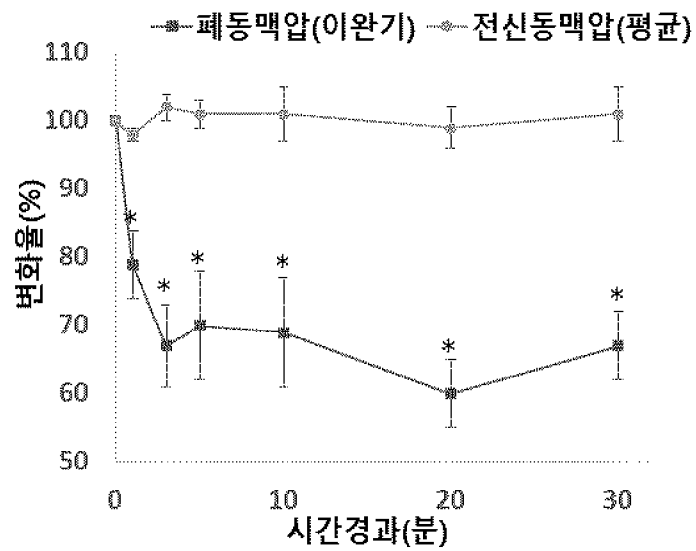
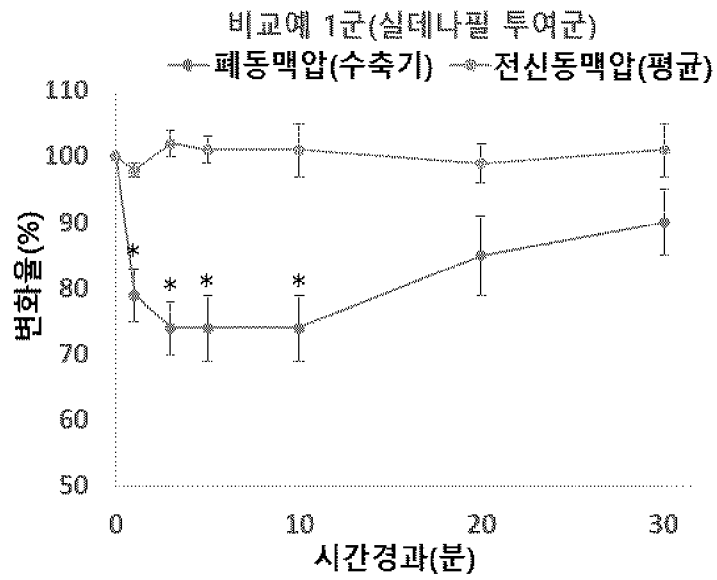
[도2]



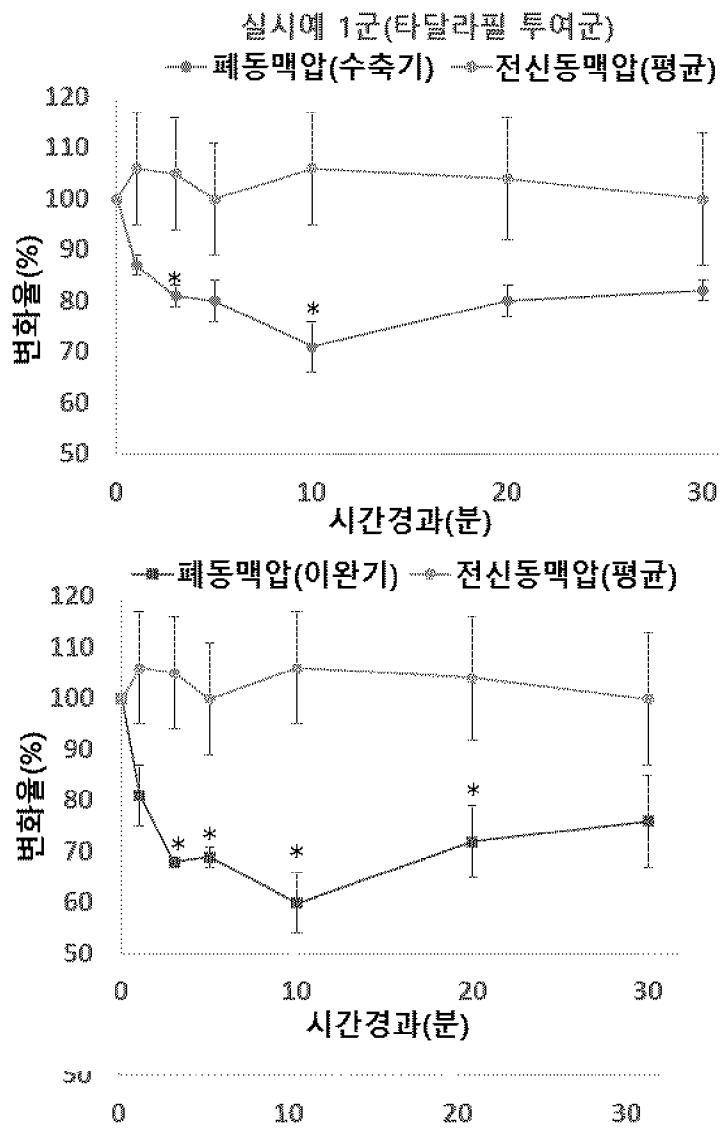
[도3]



[도4]

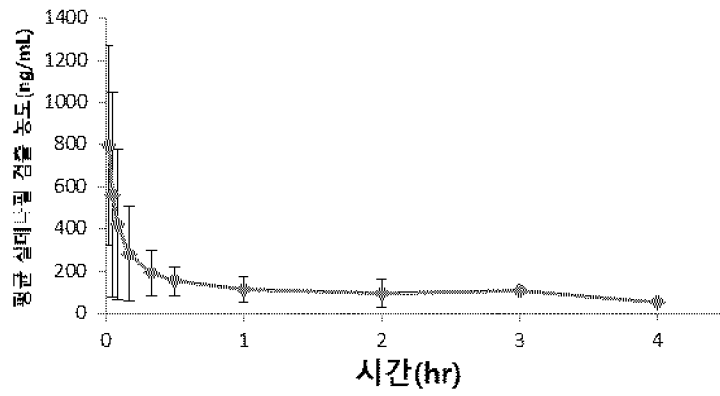


[도5]

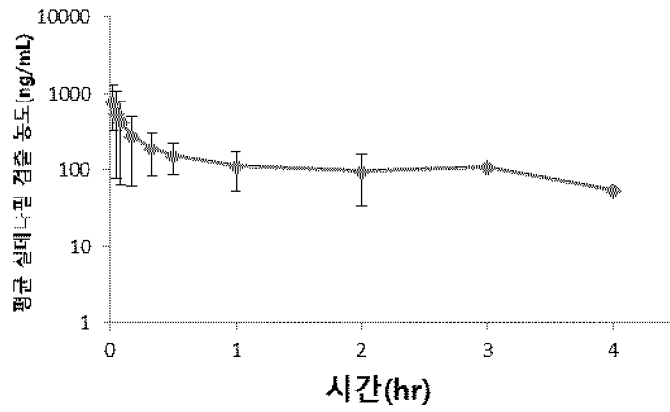


[도6]

실데나필 검출 농도 그래프

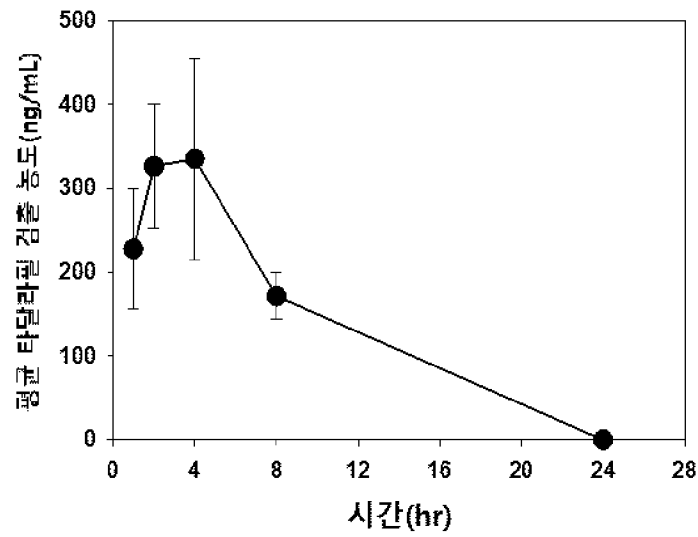


실데나필 검출 농도 그래프(로그스케일)

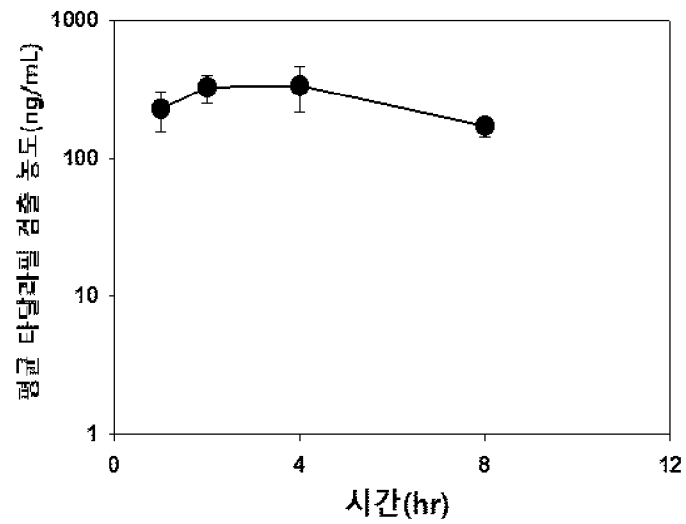


[도7]

타달라필 경구 투여 후, 검출 농도 그래프



타달라필 경구 투여 후, 검출 농도 그래프(로그스케일)



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/010859

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 9/00(2006.01)i, A61K 31/4985(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K 9/00; A61K 31/191; A61K 31/343; A61K 31/575; A61K 9/72; A61P 11/00; C07J 31/00; A61K 31/4985

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Korean Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Japanese Utility models and applications for Utility models: IPC as above

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

eKOMPASS (KIPO internal) & Keywords: tadalafil, pulmonary hypertension, treatment, inhalant, particle diameter

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VARSHOSAZ, Jaleh et al., "Development of Dry Powder Inhaler Containing Tadalafil-loaded PLGA Nanoparticles", Research in Pharmaceutical Sciences, June 2017, vol. 12, no. 3, pages 222-232 See abstract; pages 222-224; and table 1.	1-3
X	LUBAMBA, B. et al., "Inhaled Phosphodiesterase Type 5 Inhibitors Restore Chloride Transport in Cystic Fibrosis Mice", European Respiratory Journal, 2011, vol. 37, pages 72-78 See pages 72, 73, 77.	1-3
A	KR 10-2016-0132501 A (UNITED THERAPEUTICS CORPORATION) 18 November 2016 See abstract; paragraph [0010]; and claim 1.	1-3
A	KR 10-2007-0054644 A (ACTELION PHARMACEUTICALS LTD.) 29 May 2007 See the entire document.	1-3
A	KR 10-2015-0089052 A (INTERCEPT PHARMACEUTICALS, INC.) 04 August 2015 See the entire document.	1-3



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 DECEMBER 2018 (18.12.2018)

Date of mailing of the international search report

18 DECEMBER 2018 (18.12.2018)

Name and mailing address of the ISA/KR

Korean Intellectual Property Office
Government Complex Daejeon Building 4, 189, Cheongsu-ro, Seo-gu,
Daejeon, 35208, Republic of Korea

Facsimile No. +82-42-481-8578

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/KR2018/010859

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 4-6
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 4-6 pertain to a method for treatment of the human body by therapy, and thus pertain to a subject matter on which the International Searching Authority is not required to carry out an international search under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and PCT Rule 39.1(iv).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/010859

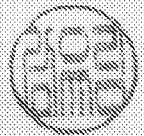
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
KR 10-2016-0132501 A	18/11/2016	CA 2791081 A1	22/09/2011
		CA 2791081 C	25/08/2015
		CA 2892104 A1	22/09/2011
		CA 2892104 C	30/08/2016
		CN 102883722 A	16/01/2013
		CN 102883722 B	05/11/2014
		EP 2547341 A1	23/01/2013
		EP 2547341 B1	14/09/2016
		EP 3108888 A1	28/12/2016
		ES 2611187 T3	05/05/2017
		JP 2013-522303 A	13/06/2013
		JP 2015-129129 A	16/07/2015
		JP 2016-153413 A	25/08/2016
		JP 2018-135383 A	30/08/2018
		JP 5681276 B2	04/03/2015
		KR 10-1508047 B1	06/04/2015
		KR 10-2013-0038835 A	18/04/2013
		KR 10-2015-0027846 A	12/03/2015
		US 2011-0224236 A1	15/09/2011
		US 2013-0253049 A1	26/09/2013
		US 8609728 B2	17/12/2013
		US 8969409 B2	03/03/2015
		WO 2011-115922 A1	22/09/2011
KR 10-2007-0054644 A	29/05/2007	AU 2005-269465 A1	09/02/2006
		BR P10513866 A	20/05/2008
		CA 2574958 A1	09/02/2006
		CN 101090714 A	19/12/2007
		EP 1796653 A2	20/06/2007
		JP 2008-507585 A	13/03/2008
		MX 2007000979 A	11/07/2007
		NO 20071090 A	26/02/2007
		RU 2007-106714 A	10/09/2008
		US 2006-0147520 A1	06/07/2006
		WO 2006-014930 A2	09/02/2006
		WO 2006-014930 A3	01/02/2007
KR 10-2015-0089052 A	04/08/2015	AU 2013-352288 A1	04/06/2015
		AU 2013-352288 B2	23/11/2017
		BR 112015012312 A2	11/07/2017
		CA 2891348 A1	05/06/2014
		CL 2015001442 A1	28/08/2015
		CN 104853758 A	19/08/2015
		EP 2925328 A1	07/10/2015
		HK 1211844 A1	03/06/2016
		JP 2016-500111 A	07/01/2016
		JP 6270171 B2	31/01/2018
		MX 2015006710 A	15/01/2016
		PH 12015501108 A1	17/08/2015

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/KR2018/010859

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member	Publication date
		CH 12015501108 B1	17/08/2015
		RU 2015-122027 A	10/01/2017
		TW 201434469 A	16/09/2014
		US 2014-0148428 A1	29/05/2014
		US 2016-0213689 A1	28/07/2016
		US 2018-0064729 A1	08/03/2018
		WO 2014-085474 A1	05/06/2014

A. 발명이 속하는 기술분류(국제특허분류(IPC)) A61K 9/00(2006.01)i, A61K 31/4985(2006.01)i																				
B. 조사된 분야 조사된 최소문헌(국제특허분류를 기재) A61K 9/00; A61K 31/191; A61K 31/343; A61K 31/575; A61K 9/72; A61P 11/00; C07J 31/00; A61K 31/4985 조사된 기술분야에 속하는 최소문헌 이외의 문헌 한국등록실용신안공보 및 한국공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 일본등록실용신안공보 및 일본공개실용신안공보: 조사된 최소문헌란에 기재된 IPC 국제조사에 이용된 전산 데이터베이스(데이터베이스의 명칭 및 검색어(해당하는 경우)) eKOMPASS(특허청 내부 검색시스템) & 키워드: 타달라필, 폐고혈압, 치료, 흡입제, 입자 직경																				
C. 관련 문헌 <table border="1"> <thead> <tr> <th>카테고리*</th> <th>인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재</th> <th>관련 청구항</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>VARSHOSAZ, JALEH 등, "Development of dry powder inhaler containing tadalafil-loaded PLGA nanoparticles", Research in Pharmaceutical Sciences, 2017.06, 12권, 3호, 페이지 222-232 요약; 페이지 222-224; 및 표 1 참조.</td> <td>1-3</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>LUBAMBA, B. 등, "Inhaled phosphodiesterase type 5 inhibitors restore chloride transport in cystic fibrosis mice", European Respiratory Journal, 2011, 37권, 페이지 72-78 페이지 72, 73, 77 참조.</td> <td>1-3</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2016-0132501 A (유나이티드 세러퓨틱스 코오포레이션) 2016.11.18 요약; 단락 [0010]; 및 청구항 1 참조.</td> <td>1-3</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2007-0054644 A (액테리온 파마슈티칼 리미티드) 2007.05.29 전체 문헌 참조.</td> <td>1-3</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>KR 10-2015-0089052 A (인터셉트 파마슈티컬즈, 인크.) 2015.08.04 전체 문헌 참조.</td> <td>1-3</td> </tr> </tbody> </table>			카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항	X	VARSHOSAZ, JALEH 등, "Development of dry powder inhaler containing tadalafil-loaded PLGA nanoparticles", Research in Pharmaceutical Sciences, 2017.06, 12권, 3호, 페이지 222-232 요약; 페이지 222-224; 및 표 1 참조.	1-3	X	LUBAMBA, B. 등, "Inhaled phosphodiesterase type 5 inhibitors restore chloride transport in cystic fibrosis mice", European Respiratory Journal, 2011, 37권, 페이지 72-78 페이지 72, 73, 77 참조.	1-3	A	KR 10-2016-0132501 A (유나이티드 세러퓨틱스 코오포레이션) 2016.11.18 요약; 단락 [0010]; 및 청구항 1 참조.	1-3	A	KR 10-2007-0054644 A (액테리온 파마슈티칼 리미티드) 2007.05.29 전체 문헌 참조.	1-3	A	KR 10-2015-0089052 A (인터셉트 파마슈티컬즈, 인크.) 2015.08.04 전체 문헌 참조.	1-3
카테고리*	인용문헌명 및 관련 구절(해당하는 경우)의 기재	관련 청구항																		
X	VARSHOSAZ, JALEH 등, "Development of dry powder inhaler containing tadalafil-loaded PLGA nanoparticles", Research in Pharmaceutical Sciences, 2017.06, 12권, 3호, 페이지 222-232 요약; 페이지 222-224; 및 표 1 참조.	1-3																		
X	LUBAMBA, B. 등, "Inhaled phosphodiesterase type 5 inhibitors restore chloride transport in cystic fibrosis mice", European Respiratory Journal, 2011, 37권, 페이지 72-78 페이지 72, 73, 77 참조.	1-3																		
A	KR 10-2016-0132501 A (유나이티드 세러퓨틱스 코오포레이션) 2016.11.18 요약; 단락 [0010]; 및 청구항 1 참조.	1-3																		
A	KR 10-2007-0054644 A (액테리온 파마슈티칼 리미티드) 2007.05.29 전체 문헌 참조.	1-3																		
A	KR 10-2015-0089052 A (인터셉트 파마슈티컬즈, 인크.) 2015.08.04 전체 문헌 참조.	1-3																		
☐ 추가 문헌이 C(계속)에 기재되어 있습니다. ☒ 대응특허에 관한 별지를 참조하십시오.																				
* 인용된 문헌의 특별 카테고리: "A" 특별히 관련이 없는 것으로 보이는 일반적인 기술수준을 정의한 문헌 "E" 국제출원일보다 빠른 출원일 또는 우선일을 가지나 국제출원일 이후에 공개된 선출원 또는 특허 문헌 "L" 우선권 주장에 의문을 제기하는 문헌 또는 다른 인용문헌의 공개일 또는 다른 특별한 이유(이유를 명시)를 밝히기 위하여 인용된 문헌 "O" 구두 개시, 사용, 전시 또는 기타 수단을 언급하고 있는 문헌 "P" 우선일 이후에 공개되었으나 국제출원일 이전에 공개된 문헌 "T" 국제출원일 또는 우선일 후에 공개된 문헌으로, 출원과 상충하지 않으며 발명의 기초가 되는 원리나 이론을 이해하기 위해 인용된 문헌 "X" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌 하나만으로 청구된 발명의 신구성 또는 진보성이 없는 것으로 본다. "Y" 특별한 관련이 있는 문헌. 해당 문헌이 하나 이상의 다른 문헌과 조합하는 경우로 그 조합이 당업자에게 자명한 경우 청구된 발명은 진보성이 없는 것으로 본다. "&" 동일한 대응특허문헌에 속하는 문헌																				
국제조사의 실제 완료일 2018년 12월 18일 (18.12.2018)		국제조사보고서 발송일 2018년 12월 18일 (18.12.2018)																		
ISA/KR의 명칭 및 우편주소  대한민국 특허청 (35208) 대전광역시 서구 청사로 189, 4동 (둔산동, 정부대전청사) 팩스 번호 +82-42-481-8578		심사관 감유림 전화번호 +82-42-481-3516 																		

제2기재란 일부 청구항을 조사할 수 없는 경우의 의견(첫 번째 용지의 2의 계속)

PCT 제17조(2)(a)의 규정에 따라 다음과 같은 이유로 일부 청구항에 대하여 본 국제조사보고서가 작성되지 아니하였습니다.

1. ☒ 청구항: 4-6
이 청구항은 본 기관이 조사할 필요가 없는 대상에 관련됩니다. 즉,
청구항 4-6은 치료에 의한 사람의 처치방법에 관한 것이므로 PCT 조약 제17조(2)(a) 및 PCT 규칙 39.1(iv)의
규정에 의하여 국제조사기관이 국제 조사할 의무가 없는 대상에 해당됩니다.
2. ☐ 청구항:
이 청구항은 유효한 국제조사를 수행할 수 없을 정도로 소정의 요건을 충족하지 아니하는 국제출원의 부분과 관련됩니
다. 구체적으로는,
3. ☐ 청구항:
이 청구항은 종속청구항이나 PCT규칙 6.4(a)의 두 번째 및 세 번째 문장의 규정에 따라 작성되어 있지 않습니다.

제3기재란 발명의 단일성이 결여된 경우의 의견(첫 번째 용지의 3의 계속)

본 국제조사기관은 본 국제출원에 다음과 같이 다수의 발명이 있다고 봅니다.

1. ☐ 출원인이 모든 추가수수료를 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 모든 조사 가능한 청구항을 대상으로 합
니다.
2. ☐ 추가수수료 납부를 요구하지 않고도 모든 조사 가능한 청구항을 조사할 수 있었으므로, 본 기관은 추가수수료 납부를
요구하지 아니하였습니다.
3. ☐ 출원인이 추가수수료의 일부만을 기간 내에 납부하였으므로, 본 국제조사보고서는 수수료가 납부된 청구항만을 대상
으로 합니다. 구체적인 청구항은 아래와 같습니다.
4. ☐ 출원인이 기간 내에 추가수수료를 납부하지 아니하였습니다. 따라서 본 국제조사보고서는 청구범위에 처음 기재된 발
명에 한정되어 있으며, 해당 청구항은 아래와 같습니다.

이의신청에
관한 기재

- ☐ 출원인의 이의신청 및 이의신청료 납부(해당하는 경우)와 함께 추가수수료가 납부되었습니다.
- ☐ 출원인의 이의신청과 함께 추가수수료가 납부되었으나 이의신청료가 보정요구서에 명시된
기간 내에 납부되지 아니하였습니다.
- ☐ 이의신청 없이 추가수수료가 납부되었습니다.

국제조사보고서에서 인용된 특허문헌	공개일	대응특허문헌	공개일
KR 10-2016-0132501 A	2016/11/18	CA 2791081 A1	2011/09/22
		CA 2791081 C	2015/08/25
		CA 2892104 A1	2011/09/22
		CA 2892104 C	2016/08/30
		CN 102883722 A	2013/01/16
		CN 102883722 B	2014/11/05
		EP 2547341 A1	2013/01/23
		EP 2547341 B1	2016/09/14
		EP 3108888 A1	2016/12/28
		ES 2611187 T3	2017/05/05
		JP 2013-522303 A	2013/06/13
		JP 2015-129129 A	2015/07/16
		JP 2016-153413 A	2016/08/25
		JP 2018-135383 A	2018/08/30
		JP 5681276 B2	2015/03/04
		KR 10-1508047 B1	2015/04/06
		KR 10-2013-0038835 A	2013/04/18
		KR 10-2015-0027846 A	2015/03/12
		US 2011-0224236 A1	2011/09/15
		US 2013-0253049 A1	2013/09/26
		US 8609728 B2	2013/12/17
		US 8969409 B2	2015/03/03
		WO 2011-115922 A1	2011/09/22
KR 10-2007-0054644 A	2007/05/29	AU 2005-269465 A1	2006/02/09
		BR PI0513866 A	2008/05/20
		CA 2574958 A1	2006/02/09
		CN 101090714 A	2007/12/19
		EP 1796653 A2	2007/06/20
		JP 2008-507585 A	2008/03/13
		MX 2007000979 A	2007/07/11
		NO 20071090 A	2007/02/26
		RU 2007-106714 A	2008/09/10
		US 2006-0147520 A1	2006/07/06
		WO 2006-014930 A2	2006/02/09
		WO 2006-014930 A3	2007/02/01
KR 10-2015-0089052 A	2015/08/04	AU 2013-352288 A1	2015/06/04
		AU 2013-352288 B2	2017/11/23
		BR 112015012312 A2	2017/07/11
		CA 2891348 A1	2014/06/05
		CL 2015001442 A1	2015/08/28
		CN 104853758 A	2015/08/19
		EP 2925328 A1	2015/10/07
		HK 1211844 A1	2016/06/03
		JP 2016-500111 A	2016/01/07
		JP 6270171 B2	2018/01/31
		MX 2015006710 A	2016/01/15
		PH 12015501108 A1	2015/08/17

국제조사보고서
대응특허에 관한 정보

국제출원번호

PCT/KR2018/010859

국제조사보고서에서
인용된 특허문헌

공개일

대응특허문헌

공개일

PH 12015501108 B1	2015/08/17
RU 2015-122027 A	2017/01/10
TW 201434469 A	2014/09/16
US 2014-0148428 A1	2014/05/29
US 2016-0213689 A1	2016/07/28
US 2018-0064729 A1	2018/03/08
WO 2014-085474 A1	2014/06/05