



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2007-0095927
(43) 공개일자 2007년10월01일

- | | |
|---|---|
| <p>(51) Int. Cl.
 <i>A61K 9/12</i> (2006.01) <i>A61K 38/26</i> (2006.01)
 <i>A61K 38/28</i> (2006.01) <i>A61P 3/10</i> (2006.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2007-7015300
 (22) 출원일자 2007년07월03일
 심사청구일자 없음
 번역문제출일자 2007년07월03일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/SE2005/001648
 국제출원일자 2005년11월02일
 (87) 국제공개번호 WO 2006/059939
 국제공개일자 2006년06월08일</p> <p>(30) 우선권주장
 0402976-5 2004년12월03일 스웨덴(SE)
 11/049,696 2005년02월04일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
 메테리오 에이지
 스위스 허기스월 앤더블류 씨에이치-6052 피.오.
 박스 138</p> <p>(72) 발명자
 닐슨 토마스
 스웨덴왕국 마리에프레드 에스-647 32 하가바겐 3
 카렌더, 스벤
 스웨덴왕국 스트랑나스 에스-645 32 다랑스가탄 4
 (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
 권동용, 박병석, 서장찬, 최재철</p> |
|---|---|

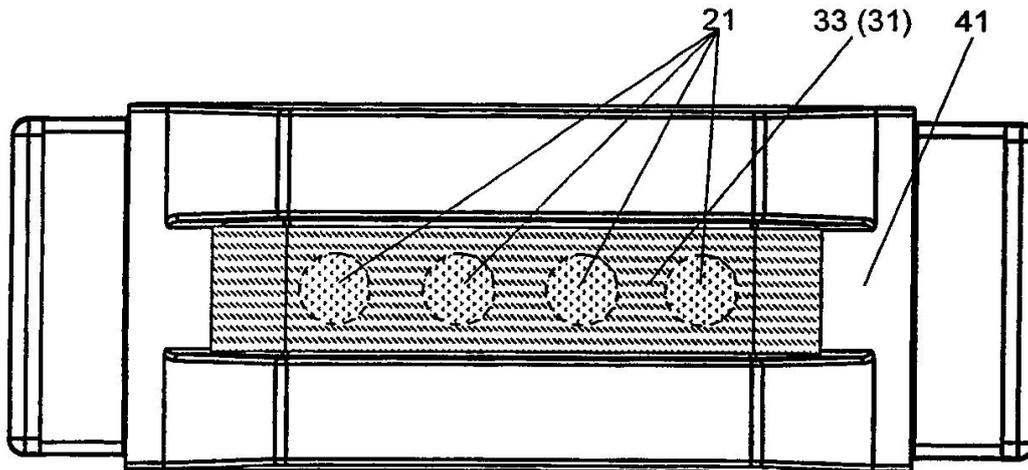
전체 청구항 수 : 총 22 항

(54) 폐 흡입을 위한 글루카곤-형 펩타이드 약제를 포함하는의약품

(57) 요약

의약품이 게시되어 있다. 상기 의약품은 기본적으로 습도-타이트한 높은 배리어 시일 컨테이너 내에 주입된 폐 흡입을 위한 GLP 약제의 정확하게 계측된 도우즈를 포함한다. 상기 의약품은 또한 선택적으로 인슐린의 도우즈를 포함한다. 컨테이너는 건조 분말 흡입기 내로의 애플리케이션에 적응된다. 컨테이너 내에 로딩된 도우즈는 활성 성분이 전신 내로 흡수되는 폐의 깊은 부위로의 흡입에 의한 폐 전달을 위한 것이다. 선택적으로, 의약품은 또한 적어도 하나의 생물학적으로 수용 가능한 첨가제를 포함할 수 있다.

대표도 - 도4b



(72) 발명자

니에미, 알프

스웨덴왕국 스트랑나스 에스-645 50 볼바겐 1

프리베르그, 클라에스

스웨덴왕국 아커스 스틱케브룩 에스-640 60 리아바
겐 16

각스 라르스

스웨덴왕국 니크바른 에스-155 91 기반

미리만 매티아스

스웨덴왕국 티레쇠 에스-145 42 스타테바겐 4

특허청구의 범위

청구항 1

시일링된 도우즈 컨테이너를 포함하는 의약품에 있어서:

활성의 글루카곤-형 펩타이드(GLP) 약품의 계측된 건조 분말 약제 도우즈를 포함하며;

상기 약제 도우즈는 재조합형의 사람의 인슐린 또는 인슐린 유사물의 적어도 하나의 펩타이드를 포함하는 활성 인슐린 약품을 더 포함하고;

상기 약제 도우즈는 선택적으로 적어도 하나의 생물학적으로 수용 가능한 첨가제를 더 포함하고;

상기 의약품은 건조 분말 흡입기로부터의 흡입에 의해 약제 도우즈의 연장된 폐 전달에 적응되며,

상기 의약품의 약제 도우즈는 상기 흡입기에 의해 개방될 때 컨테이너로부터 직접적으로 들숨 공기 내로 에어로졸화 및 비산되도록 배열되고, 상기 약제 도우즈는 연장된 폐 전달을 위해 사용자의 흡입력에 의해서만 에어로졸화됨으로써, 약제 도우즈의 각각의 활성 약품 각각의 50 이상의 중량%가 미세한 입자 도우즈(FPD)로서 흡입기를 떠나도록 더 배열되는 시일링된 도우즈 컨테이너를 포함하는 의약품.

청구항 2

제1항에 있어서,

상기 약제 도우즈의 활성 약품은 컨테이너에서 혼합물로서 제공되며, 상기 혼합물은 선택적으로 적어도 하나의 생물학적으로 수용 가능한 첨가제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 시일링된 도우즈 컨테이너를 포함하는 의약품.

청구항 3

제2항에 있어서,

상기 약제 도우즈의 활성 약품은 상기 컨테이너에서 개별적으로 제공되며, 각각의 활성 약품은 선택적으로 적어도 하나의 생물학적으로 수용 가능한 첨가제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 시일링된 도우즈 컨테이너를 포함하는 의약품.

청구항 4

제1항 내지 3항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 의약품은 상기 약제 도우즈의 100 μ g에서 25mg까지의 범위에서 인슐린 에이전트의 양을 포함하는 것을 특징으로 하는 시일링된 도우즈 컨테이너를 포함하는 의약품.

청구항 5

시일링된 도우즈 컨테이너를 포함하는 의약품에 있어서:

활성의 글루카곤-형 펩타이드(GLP) 약품의 계측된 건조 분말 약제 도우즈를 포함하며;

상기 약제 도우즈는 선택적으로 적어도 하나의 생물학적으로 수용 가능한 첨가제를 더 포함하고;

상기 의약품은 건조 분말 흡입기로부터의 흡입에 의해 약제 도우즈의 연장된 폐 전달에 적응되며,

상기 의약품의 약제 도우즈는 상기 흡입기에 의해 개방될 때 컨테이너로부터 직접적으로 들숨 공기 내로 에어로졸화 및 비산되도록 배열되고, 상기 약제 도우즈는 연장된 폐 전달을 위해 사용자의 흡입력에 의해서만 에어로졸화됨으로써, 약제 도우즈의 활성 약품의 50 이상의 중량%가 미세한 입자 도우즈(FPD)로서 흡입기를 떠나도록 더 배열되는 시일링된 도우즈 컨테이너를 포함하는 의약품.

청구항 6

제5항에 있어서,

상기 GLP 약품 및 상기 약제 도우즈의 선택적인 적어도 하나의 생물학적으로 수용 가능한 첨가제는 컨테이너에

서 혼합물로서 제공되는 것을 특징으로 하는 시일링된 도우즈 컨테이너를 포함하는 의약품.

청구항 7

제6항에 있어서,

상기 GLP 에이전트 및 상기 약제 도우즈의 선택적인 적어도 하나의 생물학적 수용 가능한 첨가제는 컨테이너에서 개별적으로 제공되는 것을 특징으로 하는 시일링된 도우즈 컨테이너를 포함하는 의약품.

청구항 8

제1항 내지 7항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 GLP 약품은 GLP 시퀀스 또는 이의 약물학적으로 수용 가능한 유사물 또는 파생물로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 시일링된 도우즈 컨테이너를 포함하는 의약품.

청구항 9

제1항 내지 8항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 GLP 에이전트는 GLP-1 또는 이의 약물학적으로 수용 가능한 유사물 또는 파생물을 포함하는 것을 특징으로 하는 시일링된 도우즈 컨테이너를 포함하는 의약품.

청구항 10

제1항 내지 9항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 GLP 약품은 GLP-2 또는 이의 약물학적으로 수용 가능한 유사물 또는 파생물은 포함하는 것을 특징으로 하는 시일링된 도우즈 컨테이너를 포함하는 의약품.

청구항 11

제1항 내지 10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 의약품의 도우즈의 연장된 폐 전달은 0.1s보다 적지 않고 5s보다 많지 않은 기간에 발생하는 것을 특징으로 하는 시일링된 도우즈 컨테이너를 포함하는 의약품.

청구항 12

제1항 내지 11항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 의약품의 도우즈를 분산시키거나 에어로졸화하기 위해 필요로 되는 흡입력은 20 l/min보다 적지 않고 60 l/min보다 많지 않은 흡입 공기 흐름을 발생시키는 공기압의 2 kPa보다 적지 않고, 6 kPa보다 많지 않은 것을 특징으로 하는 시일링된 도우즈 컨테이너를 포함하는 의약품.

청구항 13

제1항 내지 12항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약제 도우즈의 활성 약품 또는 각각의 활성 약품 각각의 60 이상의 중량%, 바람직하게는, 70 이상의 중량%, 가장 바람직하게는, 80 이상의 중량%가 FPD로서 흡입기를 떠나는 것을 특징으로 하는 시일링된 도우즈 컨테이너를 포함하는 의약품.

청구항 14

제1항 내지 13항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 의약품의 약제 도우즈 내의 GLP 약품의 총 질량은 1mg에서 50mg까지의 범위의 총 도우즈 질량의 10 µg에서 25mg까지의 범위인 것을 특징으로 하는 시일링된 도우즈 컨테이너를 포함하는 의약품.

청구항 15

제1항 내지 14항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 건조 분말 약제 도우즈는 1에서 3 μ m까지의 범위의 MMAD를 가지는 것을 특징으로 하는 시일링된 도우즈 컨테이너를 포함하는 의약품.

청구항 16

제1항 내지 15항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 의약품의 적어도 하나의 선택적인 건조 첨가제는 첨가제의 총 질량에 기초하여 40 이상의 중량%의 량에서 25 μ m 이상의 직경을 갖는 입자를 포함하며, 상기 적어도 하나의 선택적인 건조 첨가제는 모노사카라이드, 디사카라이드, 폴리락타이드, 올리고- 및 폴리사카라이드, 폴리알코올, 폴리머, 소금, 또는 이의 혼합물로부터 선택된 첨가제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 시일링된 도우즈 컨테이너를 포함하는 의약품.

청구항 17

제1항 내지 16항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 의약품의 컨테이너는 습기 및 다른 유해한 물질의 진입으로부터 상기 약제 도우즈를 보호하는 높은 배리어 시일 컨테이너를 구성함으로써, 약제 도우즈의 무결성이 상기 의약품의 수명 동안 충분히 보호되는 것을 특징으로 하는 시일링된 도우즈 컨테이너를 포함하는 의약품.

청구항 18

제1항 내지 17항 중 어느 한 항에 따른 의약품을 포함하는 건조 분말 흡입기.

청구항 19

의약품을 제조하는 방법에 있어서:

활성, 글루카곤-형 펩타이드, GLP, 약품, 활성 인슐린 약품, 제조합형의 사람의 인슐린 또는 인슐린 유사물, 및 선택적으로 도우즈 컨테이너 내의 적어도 하나의 생물학적으로 수용 가능한 첨가제 중 적어도 하나의 펩타이드를 포함하는 인슐린 약품의 건조 분말 약제 도우즈를 제공하는 단계; 및

상기 도우즈 컨테이너를 시일링하는 단계를 포함하며,

상기 의약품은 건조 파우더 흡입기로부터의 흡입에 의해 상기 약제 도우즈의 연장된 폐 전달에 적응되며,

상기 의약품의 약제 도우즈는 상기 흡입기에 의해 개방될 때 상기 컨테이너로부터 직접적으로 사용자의 흡입력에 의해서만 들숨 공기 내로 에어로졸화 및 비산되도록 적응되는 의약품 제조 방법.

청구항 20

의약품을 제조하는 방법에 있어서:

활성의, 글루카곤-형 펩타이드(GLP), 약품, 및 선택적으로 도우즈 컨테이너 내의 적어도 하나의 생물학적으로 수용 가능한 첨가제의 건조 분말 약제 도우즈를 제공하는 단계; 및

상기 도우즈 컨테이너를 시일링하는 단계를 포함하며,

상기 의약품은 상기 건조 파우더 흡입기로부터의 흡입에 의해 상기 약제 도우즈의 연장된 폐 전달에 적응되며,

상기 의약품의 약제 도우즈는 상기 흡입기에 의해 개방될 때 상기 컨테이너로부터 직접적으로 사용자의 흡입력에 의해서만 들숨 공기 내로 에어로졸화 및 비산되도록 적응되는 의약품 제조 방법.

청구항 21

제1항 내지 18항 중 어느 한 항에 따른 의약품의 건조 분말 약제 도우즈를 배출하는 방법에 있어서:

상기 의약품의 약제 도우즈가 흡입기에 의해 개방될 때 상기 컨테이너로부터 직접적으로 들숨 공기 내로 에어로졸화 및 비산되도록 하는 방식으로 건조 분말 흡입기 내에 상기 의약품을 배열하는 단계; 및

흡입기에 흡인 노력을 인가하는 단계를 포함하며, 상기 약제 도우즈는 연장된 폐 전달을 위해 상기 흡인 노력에 의해 제공되는 흡입력에 의해서만 에어로졸화됨으로써, 상기 약제 도우즈의 각각의 활성 약품 각각의 50 이상의 중량%가 미세한 입자 도우즈(FPD)로서 흡입기를 떠나는 의약품의 건조 분말 약제 도우즈 배출 방법.

청구항 22

제21항에 있어서,

기계 동작되는 수단에 의해 상기 흡인 노력을 제공하는 단계, 및

기계적인 인-비트로 수단에 의해 폐 전달을 모방하는 단계를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 의약품의 건조 분말 약제 도우즈 배출 방법.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 건조 분말 형태의 글루카곤-형 펩타이드(GPL)의 계측된 약제 도우즈를 포함하는 의약품에 관한 것이며, 특히 전신 도우즈 전달 가능한 건조 분말 흡입기에서 사용하도록 적응된 시일링된 컨테이너에서 둘러싸인 계측된 GPL 도우즈에 관한 것이다.

배경기술

<2> 전신에 작용하는 약을 흡입기에 의해 환자의 폐에 직접 투여하는 것은 특히, 주사에 의해 투여에 비하여 효율적이고, 빠르며 사용자에게 친근한 약 전달 방법이다. 약을 폐에 전달하기 위하여 다수의 상이한 흡입기 장치, 예를 들어, 가압된 에어로졸 흡입기(pMDI), 분무기 및 건조 분말 흡입기(DPI)가 개발되었다.

<3> 폐는 얇은 상피에 걸쳐 분자의 흡입을 위한 큰 표면적(약 100m²)을 제공하여 빠른 약 흡수에 대한 포텐션을 가지기 때문에, 약의 전신 전달에 유용한 장소이다. 폐의 약 전달은 종종 흡수 촉진제(penetration enhancer)를 필요로 함이 없이 높고, 빠른 전신 약 농도에 이를 포텐션을 갖는다. 특정 약에 대한 투여의 이 루트의 실행 가능성은 예를 들어, 도우즈 크기 및 특정 약의 폐포를 통한 전신 흡수의 범위 및 용이성에 따른다. 폐 내에서의 흡입된 입자의 디포지션(deposit)을 위한 결정적인 요인은 들숨/날숨 패턴 및 입자 공기역학적 크기 분포이다. 약 입자의 공기역학적 입자 크기(AD)는 폐 내의 약의 수용 가능한 디포지션이 달성되어야 하는 경우 중요하다. 입자가 폐의 깊은 부위 내로 도달하기 위하여, 공기역학적 입자 크기는 전형적으로 1 및 3µm 사이여야 한다. 더 큰 입자 크기는 입과 목에 용이하게 달라붙고, 삼켜질 것이다. 그러므로, 도우즈의 높은 퍼센티지가 실제로 디포지되도록 하기 위하여 타이트한 한도 내에서 도우즈의 공기역학적 입자 크기 분포를 유지하는 것이 중요하고, 가장 효율적일 것이다. 입자의 공기역학적 직경(AD)은 관심 있는 입자와 공기에서 동일한 관성 특성을 갖는 1g/cm³의 밀도를 갖는 구형 입자의 직경으로서 규정된다. 주요 입자가 집합체를 형성하는 경우, 상기 집합체는 공기에서 하나의 큰 입자와 같이 공기역학적으로 동작할 것이다.

<4> 그러나, 흡입에 적합한 미세하게 분할된 분말은 거의 자유롭게 유동하는 것이 아니라, 자신들이 접촉하는 모든 표면에 달라붙는 경향이 있고, 작은 입자는 덩어리로 집합하는 경향이 있다. 이것은 10µm이하의 직경을 갖는 작은 입자 상에 작용하는 중력보다 일반적으로 더 큰 반 데르 발스의 힘에 기인한다. 종래 기술에 공지되어 있는 여러 미소화 기술이 존재한다. 2개의 주요 카테고리: 제트 밀링, 필 볼 밀링 또는 고압 균질화와 같은 밀링 프로세스를 사용한 큰 입자의 파쇄 및 스프레이 건조, 냉동건조, 초임계 유체의 침전 및 조절된 제겔정화를 사용한 작은 입자의 생성이 종래 기술에서 지배적이다. 전자의 카테고리가 주로 결정질, 균질 입자를 생성하고, 후자는 비정질의 '가벼운', 다공성 입자를 생성한다. 예를 들어, Pharmaceutical development and technology, 2004, 9(1):1-13에서의 Rasenack 및 Muller에 의한 "Cicron-Size Drug Particles: Common and Novel Micronization technique"를 참조하라. 싱가포르 국립 대학의 화학 및 생체분자 공학부의 Lee Siang Hua에 의해 작성된 "Unit Operation-Micronization"을 또한 참조하라. 이러한 문서에서, 용어 '미세하게 분할된 분말'은 일반적으로 흡입 가능한 입자를 칭하며, 이와 같은 입자를 생성하는 임의의 방법을 제한하거나 배제하지 않는다.

<5> 글루카곤

<6> 글루카곤은 랑게르한스 섬의 알파-셀에서 리베레이트(liberate)된 29 아미노산 펩타이드 호르몬이다. 글루카곤이 특히 저혈당 상태가 임박한 경우에 혈당의 레벨을 유지하기 위하여 주변 조직, 특히 간에서 인슐린의 작용에 대항한다는 것이 설정되었다. 식사시에, 일반적으로 건강한 사람에게는 글루카곤 분비가 억제된다. 그러나, 당뇨병 환자는 종종 글루카곤 분비의 이상 조절을 나타내어, 간장의 글루코오스 생성을 억제하지 못하고 절식 고혈당증(fasting hyperglycemia)을 초래한다. 따라서, 사람의 육체가 정상적으로 기능을 하는 것을 돕기 위하여 적당한, 새로운 약이 제조될 수 있도록 글루카곤과 관련하여 어떤 메커니즘이 작동하는지를 결정하는 것이 중요

하다.

<7> 글루카곤-형 펩타이드(GLP-1 및 GLP-2)

<8> GLP-1 및 GLP-2는 장 내분비 셀에서 합성되고 단일 프로글루카곤 전구체의 번역후 프로세싱(posttranslational processing) 다음에 리버레이트된다. 이러한 물질의 복합적인 기능은 이 점에서 충분히 이해되지 못하고, 글루카곤-형 펩타이드(GLP) 이전의 많은 연구가 남아 있으며, 이의 유사물 또는 파생물은 예를 들어, 당뇨병 또는 비만의 치료에 사용될 수 있다. 작고 중간-크기의 분자로서, GLP는 적절한 포물레이션이 바람직하게는 미세하게 분할된 건조 분말 형태에서 생성될 수 있다면, 건조 분말 흡입기에 의한 전신으로의 폐 전달에 적합하다.

<9> GLP-1은 GLP-1 아미드 및 GLP-1(7-37)로서 2개의 주요 분자 형태로 존재한다. 이러한 분자는 영양분 섭취에 응답하여 분비되고, 영양분 흡수 다음에 신진대사 항상성에서의 여러 역할을 한다. 생물학적 활동은 글루코오스-의존 인슐린 분비 및 인슐린 생성성의 자극, 글루카곤 분비의 금지 및 위 배출과 음식물 섭취의 금지를 포함한다. 상기 물질은 인슐린을 생성하는 췌장 내의 베타-셀을 자극함으로써 당뇨병의 혈당 레벨을 낮추는데 중요한 역할을 한다. GLP-1의 매우 중요한 효과는 저혈당증 조건이 될 위험이 없이 고혈당증 조건에 응답하여 혈당 레벨을 정상화한다는 것이다. 또한, GLP-1은 포만감 및 음식물 섭취를 조절하는 것을 돕는다. 그러므로, 상기 물질은 특히, 당뇨병의 치료에 관하여, 바람직하게는, 인슐린과 결합하거나, 인슐린의 투약에 대한 대안으로서도 흥미있는 약물학적 약을 구성한다. 유럽 특허 EP 0 762 890 B1을 참조하라.

<10> GLP-1은 흡입 치료에 대한 큰 포텐션을 갖는 비교적 작은 펩타이드 분자이다. 다행히도, GLP-1 분말 포물레이션(formulation)이 흡입 이후의 폐의 깊은 부위에서 침전물에 대한 정확한 크기의 입자로 구성된다면, GLP-1은 폐의 깊은 부위 내의 유체 층에서 용해 가능한 것으로 나타남으로써, 예를 들어, 미국 특허 번호 6,720,407에서의 효소 불활성화 세트 이전에 폐로부터 전신으로의 신속한 흡수를 보장한다.

<11> 안전성 관점에서, 건조 상태 하에 저장된 고체 포물레이션이 통상적으로 최선의 선택이다. 고체 상태에서, GLP 분자는 습기가 존재하지 않거나 온도가 상승하지 않으면 통상적으로 비교적 안전하다. GLP 및 건조 분말 형태의 이의 유사물 또는 파생물은 분말 포물레이션에 따라 습기에 다소 민감하다.

<12> GLP는 임의의 이용 가능한 루트에 의해 사람에게 투여될 수 있지만, 종래 기술에서는 구강 또는 비경구 투여가 가장 통상적인 방법이다. 질병의 관리에 필요한 빈번한 주사는 물론 이상적인 약 전달 방법이 아니며, 환자의 자유도를 침해할 뿐만 아니라, 심리학적 요인 때문에, 종종 환자의 추종도(compliance)가 낮아지게 된다. 구강으로 제공되는 정제 또는 캡슐은 아주 긴 온셋(onset)을 가지며, 인체 내로 통과하기 전에 GLP 물질의 신진대사 저하 때문에 효능이 낮아질 수 있다. 그러므로, 잠재적으로 빠른 온셋, 더 낮은 저하 및 더 높은 효능을 제공하는 폐 흡수가 관심있는 대안이다. 선택권을 제공받은 사용자가 자체-주사보다는 약제의 흡입을 선호한다는 것이 테스트를 통해 나타났다.

<13> 그러므로, 특히 건조 분말 포물레이션에서, 그리고 선택적으로 인슐린과의 결합에서 GLP-기반으로 한 약제의 정확하게 부합되는 치료학적 폐 도세지(dosage), 및 흡입에 의해 전신으로 도세지를 전달하는 고 효능 장치가 필요로 된다.

발명의 상세한 설명

<14> 본 발명은 규정된 사용 시간 동안 습기의 침입에 대해 효율적으로 시일링되는 도우즈 컨테이너에 충전된 폐 흡입을 위한 GLP 약제의 정확하게 계측된 도우즈를 포함하는 의약품을 제시한다. 상기 의약품은 또한 선택적으로 인슐린의 도우즈를 포함한다. 상기 컨테이너는 건조 분말 흡입기에서의 애플리케이션에 적용된다.

<15> 컨테이너 내로 로딩된 도우즈는 활성 성분이 전신으로 흡수되는 폐의 깊은 부위로의 흡입에 의한 연장된 전달을 위한 것이다. 선택적으로, 의약품은 또한 적어도 하나의 생리학적으로 수용 가능한 첨가물을 포함한다.

<16> 바람직한 실시예에서, 본 발명은 GLP 유사물 및 파생물을 포함한 GLP 약품의 생리학적으로 수용 가능한 염의 치료학적으로 효율적인 양을 활성 성분으로서 함유하는 약제를 제공한다.

<17> 활성 GLP 약품은 흡입에 의한 투여에 적합한 건조 분말 형태로 존재하며, 선택적으로 적어도 하나의 생리학적으로 수용 가능한 첨가물을 포함한다.

<18> 본 발명의 부가적인 양상에서, GLP 약품 또는 약제는 활성 인슐린 약품과 결합됨으로써, GLP 도세지 및 인슐린 도세지의 건조 분말 약제 결합이 사용자의 필요 시에 사용자에게 치료학적으로 효율적인 도세지의 투약 시에 건조 분말(들)로서 흡입에 의해 투여된다. 특히, 결합된 도세지는 단일 포물레이션, 단일 조제, 분말의 혼합물로

서 함께 투여되거나, 단일 흡입에서 파트-도우즈로서 개별적으로 투여되거나, 또는 각각의 파트-도우즈의 개별적인 흡입에 의해 개별적으로 투여될 수 있다.

- <19> 본 발명은 다음의 장점을 제공한다:
- <20> - 흡입에 의한 활성 약품의 연장된, 폐 전달을 위해 건조 분말 도우즈로 조제되는 활성 GLP 약품을 포함하는 의 약품을 제공한다;
- <21> - 활성 GLP 약품 및 선택적으로 인슐린 약품의 양호하게-규정된 도세지가 단일 흡입 프로세스에서 사용자-구동 된 흡입 노력에 의해 폐의 깊은 부위로 효율적으로 전달되는 의약품을 제공한다;
- <22> - 필요로 되는 분말의 부가적인 외부 소스 없이, 도우즈를 분산시키고 에어로졸화하기 위한 흡입 분말에 전적으로 의존하는 단일 도우즈 흡입기에서의 애플리케이션을 위한 의약품을 제공한다; 그리고
- <23> - 규정된 사용 시간 기간 동안 활성 GLP 및 선택적인 인슐린 약품이 저하되지 않도록 하는 의약품을 제공한다.
- <24> 본 발명에 의해 제공되는 다른 장점은 본 발명의 실시예의 아래의 설명의 판독 시에 이해될 것이다.

실시예

- <33> 본 발명은 시일링된 컨테이너에 충전된 활성 글루카곤-형 펩타이드(GLP) 약품의 정확하게 계측된 약제 도우즈를 포함하는 개선된 의약품을 게시한다. GLP 도우즈는 시일링된 컨테이너에 의해 규정된 사용 시간 기간 동안 습기의 침입으로부터 보호된다. 활성 GLP 약품은 선택적으로 적어도 하나의 생리학적으로 수용 가능한 첨가물을 포함할 수 있다. 상기 도우즈는 구강 흡입 및 폐 흡입에 의한 전신 전달을 위한 것이다. 개선된 의약품은 바람직하게는 건조 분말 흡입기 장치를 사용하여 연장된 폐 도우즈 전달에 적응된다. 본 발명의 목적은 폐의 깊은 부위를 통하여 사용자의 전신에 활성 GLP 약품의 정확하고, 높은 효능 분말 도세지를 전달하는 것이다.
- <34> 본 명세서에서 일반적으로 GLP로 표시되는 글루카곤-형 펩타이드 또는 이의 유사물 및 혼합물의 약물학적 작용은 인슐린 방출 자극, 글루카곤 방출 억제 및 위 배출 금지를 포함한다. 이러한 작용은 본 발명에 대한 기초를 제공하며, 여기서 GPL 단독의 또는 바람직하게는 흡입 가능한 인슐린과 결합한 치료학적으로 효율적인 량의 폐 투여에 의해 유형 1 뿐만 아니라, 유형 2 당뇨병을 치료하는 것이 가능하다는 것을 놀랍게도 발견하였다. 첨부된 청구항에 의해 규정되는 본 발명의 범위를 벗어남이 없이 본 발명에 대한 다양한 수정 및 변경이 행해질 수 있다는 것을 당업자들은 이해할 것이다.
- <35> 본 발명에서 사용될 GLP 약품으로서 작용하는 특정 펩타이드 작용약이 전체적으로 본 명세서에 참조되어 있는 미국 특허 번호 6,528,486에 설명되어 있다. 이 GLP 약품 실시예는 다음 시퀀스 중 어느 하나를 가지며:
- <36> R₁-Gly-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Leu-Ser-Lys-Gln-Met-Glu-Glu-Glu-Ala-Val-Arg-Leu-Phe-Ile-Glu-Trp-Leu-Lys-Asn-Gly-Gly-Pro-Ser-Ser-Gly-Ala-R₂(SEQ ID NO: 1),
- <37> 여기서 R₁-은 His, (Lys)₆-His- 및 Asn-(Glu)₅-His-로 이루어진 그룹으로부터 선택되고,
- <38> -R₂는 -Pro-Pro-Ser-(Lys)₆, -Ser 및 -Ser(Lys)₆으로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- <39> 본 발명에서 사용될 수 있는 또 다른 특정 GLP 파생물은 전체적으로 본 명세서에 참조되어 있는 미국 특허 번호 6,268,343에 설명되어 있다. 이 GLP 약품 실시예는 다음 시퀀스 중 어느 하나를 가지며:
- <40> His-Ala-Glu-Gly-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-R₃-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Arg-Gly-Arg-Gly(SEQ ID NO: 2)
- <41> 여기서 R₃는 Lys 및 ε-아미노기가 선택적으로 스페이서를 통하여 친유성 치환기로 치환되는 Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 바람직한 친유성 치환기는 CH₃(CH₂)CO-(여기서, n은 6, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20 또는 22임), HOOC(CH₂)CO-(여기서, m은 10, 12, 14, 16, 18, 20 또는 22임) 및 리소코일(lithochoyl)을 포함한다. 바람직한 선택적인 스페이서는 1에서 7까지의 메틸렌 기를 갖는 분기되지 않은 알칸 α, ω-디카르복실산 기 Cys를 제외한 아미노산 잔류물, 및 γ-아미노부탄올을 포함한다.
- <42> 본 발명에서 사용될 수 있는 또 다른 특정 GLP 파생물, 즉, GLP-1 작용약은 전체적으로 본 명세서에 참조되어 있는 미국 특허 출원 2005/0153890에 설명되어 있다. 이 GLP 약품 실시예는 다음 시퀀스 중 어느 하나를

갖는다:

- <43> His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-R₁(SEQ ID NO: 3)(여기서, R₁는 -Arg, -Arg-Gly로 이루어진 그룹으로부터 선택됨);
- <44> His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ala-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ala-Arg-Arg-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Cys-Arg-Gly(SEQ ID NO: 4);
- <45> His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ala-Lys-Tyr-Leu-Asp-Ala-Arg-Arg-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Cly-Cys-Gly(SEQ ID NO: 5);
- <46> His-Ser-Gln-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Tyr-Ala-R₅-Tyr-Leu-Asp-Ala-R₆-R₇-Ala-R₈-Glu-Phe-Ile-R₉-Trp-Leu-Val-R₁₀-Gly-R₁₁(SEQ ID No:6)
- <47> 여기서, R₅는 Lys, Arg, Ala로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <48> R₆는 Arg, Lys, Ala로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <49> R₇는 Arg, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <50> R₈는 Lys, Ala로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <51> R₉는 Ala, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <52> R₁₀는 Lys, Cys, Arg로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <53> -R₁₁는 -Arg, -Arg-Gly, -Arg-Cys, -Arg-Gly-Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택됨.
- <54> 본 발명에서 사용될 수 있는 다른 특정 GLP 과생물 및 유사물은 전체적으로 본 명세서에 참조되어 있는 US2005/0014681에 설명되어 있다. 이 GLP 약품 실시예는 GLP-1, GLP-1 아미드, GLP-1 (7-36) 아미드, GLP-1(7-37), [Val⁸]-GLP-1 (7-36) 아미드, [Val⁸]-GLP-1 (7-37); [Lys²⁶, ε-NH{γ-Glu(N-α-팔미토일)}]-GLP-1 (7-37), GLP-1 (9-36) 아미드, GLP-1(9-37) 및 GLP-2로 이루어진 그룹으로부터 선택된다.
- <55> 본 발명에서 사용될 수 있는 또 다른 특정 GLP-1 시퀀스는 전체적으로 본 명세서에 참조되어 있는 미국 특허 번호 2003/0220243에 설명되어 있다. 이 GLP 약품 실시예는 다음 시퀀스 중 어느 하나를 가진다:
- <56> His--Glu-Gly-R₁₃-R₁₄-Thr-Ser-Asp-R₁₅-Ser-Ser-Tyr-Leu-Glu-R₁₆-R₁₇-R₁₈-Ala-R₁₉-R₂₀-Phe-Ile-R₂₁-Trp-Leu-R₂₂-R₂₃-R₂₄-R₂₅-R₂₆(SEQ ID NO: 7)
- <57> 여기서, R₁₂는 Gly, Ala, Val, Leu, Ile, Ser, Thr로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <58> R₁₃은 Asp, Glu, Arg, Thr, Ala, Lys, His로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <59> R₁₄는 His, Trp, Phe, Tyr로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <60> R₁₅는 Leu, Ser, Thr, Trp, His, Phe, Asp, Val, Tyr, Glu, Ala로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <61> R₁₆은 Gly, Asp, Glu, Gln, Asn, Lys, Arg, Cys, 시스테인 산으로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <62> R₁₇은 His, Asp, Lys, Glu, Gln, Arg로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <63> R₁₈은 Glu, Arg, Ala, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <64> R₁₉는 Trp, Try, Phe, Asp, Lys, Glu, His로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <65> R₂₀은 Ala, Glu, His, Phe, Tyr, Trp, Arg, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <66> R₂₁은 Ala, Glu, Asp, Ser, His로 이루어진 그룹으로부터 선택됨

- <67> R₂₂는 Asp, Arg, Val, Lys, Ala, Gly, Glu로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <68> R₂₃은 Glu, Lys, Asp로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <69> R₂₄는 Thr, Ser, Lys, Arg, Trp, Tyr, Phe, Asp, Gly, Pro, His, Glu로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <70> R₂₅는 Thr, Ser, Asp, Trp, Tyr, Phe, Arg, Glu, His로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <71> -R₂₆은 -Lys, -Arg, -Thr, -Ser, -Glu, -Asp, -Trp, -Tyr, -Phe, -His, -NH₂, -Gly, -Gly-Pro, -Gly-Pro-NH₂로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나 삭제됨.
- <72> 본 발명에서 사용될 GLP 약품으로서 작용하는 특정 펩타이드 작용약은 미국 특허 번호 2003/0199672에 설명되어 있다. 이 GLP 약품 실시예는 다음 시퀀스 중 어느 하나를 갖는다:
- <73> His-R₂₇-R₂₈-Gly-R₂₉-Phe-Thr-R₃₀-Asp-R₃₁-R₃₂-R₃₃-R₃₄-R₃₅-R₃₆-R₃₇-R₃₈-R₃₉-R₄₀-R₄₁-R₄₂-Phe-Ile-R₄₃-R₄₄-R₄₅-R₄₆-R₄₇-R₄₈-R₄₉-R₅₀-R₅₁-R₅₂-R₅₃-R₅₄-R₅₅-R₅₆-R₅₇-R₅₈(SEQ ID NO: 8)
- <74> 여기서, R₂₇은 Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <75> R₂₈은 Glu, Asp, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <76> R₂₉는 Thr, Ala, Gly, Ser, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <77> R₃₀은 Aer, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <78> R₃₁은 Val, Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Tyr, Glu, Asp, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <79> R₃₂는 Ser, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <80> R₃₃은 Aer, Ala, Gly, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <81> R₃₄는 Tyr, Phe, Trp, Glu, Asp, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <82> R₃₅는 Leu, Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <83> R₃₆은 Glu, Asp, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <84> R₃₇은 Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <85> R₃₈은 Gln, Asn, Arg, Glu, Asp, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <86> R₃₉는 Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Arg, Gln, Asp, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <87> R₄₀은 Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <88> R₄₁은 Lys, Arg, Gln, Asp, His로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <89> R₄₂는 Gln, Asp, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <90> R₄₃은 Ala, Gly, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <91> R₄₄는 Trp, Phe, Tyr, Glu, Asp, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <92> R₄₅는 Leu, Gly, Ala, Ser, Thr, Ile, Val, Glu, Asp, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <93> R₄₆은 Val, Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Glu, Asp, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <94> R₄₇은 Lys, Arg, Glu, Asp, His로 이루어진 그룹으로부터 선택됨

- <95> R₄₈은 Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <96> R₄₉는 Arg, Lys, Glu, Asp, His로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <97> R₅₀은 Gly, Ala, Ser, Thr, Leu, Ile, Val, Glu, Asp, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나 삭제됨
- <98> R₅₁은 Arg, Lys, Glu, Asp, His로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나 삭제됨
- <99> R₅₂는 Arg, Lys, Glu, Asp, His로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나 삭제됨
- <100> R₅₃은 Asp, Glu, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나 삭제됨
- <101> R₅₄는 Phe, Trp, Tyr, Glu, Asp, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나 삭제됨
- <102> R₅₅는 Pro, Lys, Glu, Asp로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나 삭제됨
- <103> R₅₆은 Glu, Asp, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나 삭제됨
- <104> R₅₇은 Glu, Asp, Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나 삭제됨
- <105> -R₅₈은 -Val, -Glu, -Asp, -Lys로 이루어진 그룹으로부터 선택되거나 삭제됨
- <106> 본 발명에서 사용될 수 있는 또 다른 특정 GLP-1 시퀀스는 PCT 출원 번호 W02005/066207에 설명되어 있다. 이 GLP 약품 실시예는 다음 시퀀스 중 어느 하나를 갖는다:
- <107> R₅₉-His-R₆₀-Gly-Thr-Phe-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-R₆₁-Glu-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-R₆₂-Phe-Ile-R₆₃-Trp-Leu-R₆₄(SEQ ID NO: 9)
- <108> 여기서, R₅₉는 H, 선형 또는 분기되는 불포화된 C₁-C₆ 아실 기, 선택적으로 치환된 아릴카르보닐, 선택적으로 시클로알킬카르복실, 선택적으로 치환된 아릴알킬카르복실로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <109> R₆₀은 Ala, 1-아미노이소부틸 산(Aib), Val, Gly로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <110> R₆₁은 C₆-C₂₀ 알킬 측 체인을 갖는 Leu 및 Gly로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <111> R₆₂는 Ala, Leu, Val, Ile, Glu로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <112> R₆₃은 Glu, Asp, Asn, Gln, Ala로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <113> -R₆₄는 -Lys-Asn-Aib-OH, -Lys-Asn-Aib-NH₂, -Val-Lys-Asn-OH, -Val-Lys-Asn-NH₂, -Lys-Asn-OH, -Lys-Asn-NH₂, -Val-Lys-Gly-Arg-NH₂, -Val-Lys-Aib-Arg-OH, -Val-Lys-Aib-Arg-NH₂, -Lys-Asn-Gly-OH, -Lys-Asn-Gly-NH₂로 이루어진 그룹으로부터 선택됨
- <114> 본 발명에서 사용될 수 있는 또 다른 특정 GLP-1 시퀀스는 PCT 출원 번호 W02004/029081에 설명되어 있다. 이 GLP 약품 실시예는 다음 시퀀스 중 어느 하나를 갖는다:
- <115> R₆₅-His-Ala-Glu-Gly-Thr-Phr-Thr-Ser-Asp-Val-Ser-Ser-Tyr-Leu-Gly-Gly-Gln-Ala-Ala-Lys-Glu-Phe-Ile-Ala-Trp-Leu-Val-Lys-Gly-Arg-R₆₆(SEQ ID NO: 10)
- <116> 여기서, R₆₅는 직접적이거나 분기된 C₁-C₆ 알킬, C₃-C₆ 시클로알킬, 아릴 및 치환된 아릴로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 적어도 하나의 치환물로 선택적으로 치환되는 C₁₀ 알켄 산;
- <117> C₁-C₁₀ 알켄 산;
- <118> C₃-C₁₀ 알켄산;시클로알켄 산, 또는 O, S 및 N으로부터 선택되는 헤테로원자를 포함하는 헤테로시클로알켄 산;
- <119> 하위 알킬, 하위 알콕시, 하위 알킬디오, 할로, 히드록시, 트리플루오로메틸, 아미노, -NH(하위 알킬), -N(하위

알킬)₂, 디- 및 트리-치환된 페닐, 메틸, 메톡시, 메틸디오, 할로, 히드록시 및 아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환기로 치환된 1-나프틸 및 2-나프틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 치환기로 선택적으로 치환된 C₆-C₁₄ 아릴카르복실 또는 알켈 산;

- <120> O, S 및 N으로부터 선택된 헤테로원자를 포함하고 하위 알킬, 하위 알콕시, 하위 아킬디오, 할로, 히드록시, 트리플루오로메틸, 아미노, -NH(하위 알킬), -N(하위 알킬)₂, 디- 및 트리-치환된 페닐, 메틸, 메톡시, 메틸디오, 할로, 히드록시 및 아미노로 이루어진 그룹으로부터 선택된 치환기로 치환된 1-나프틸 및 2-나프틸로 이루어진 그룹으로부터 선택된 적어도 하나의 치환기로 선택적으로 치환된 C₅-C₁₄ 헤테로아릴카르복실 또는 헤테로알켈 산으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 소수성 모이어티(hydrophobic moiety)임
- <121> -R₆₆은 -OH, -NH₂, -Cly-Oh로 이루어진 그룹으로부터 선택됨.
- <122> 본 발명의 특정 실시예에서 폐 전달 다음에 오래-작용하는, GLP 약품이 선택된다.
- <123> 본 발명의 특정 양상에서, GLP 약제는 이전의 당뇨병 유형 2의 치료에서 피하 인슐린에 대한 대안으로서 사용되며, 여기서 폐 투여 루트를 통해 선택적으로 인슐린과 함께 GLP 약제를 투약하면 사용자는 피하 인슐린을 사용하지 않게 된다.
- <124> 본 발명의 부가적인 양상에서, GLP 약제는 당뇨병 유형 1 및 2의 치료에서 인슐린과 함께 사용되어, 예를 들어, 하루 당 3회 또는 4회의 식사와 함께 흡입된 GLP 및 인슐린의 투약이 사용자의 혈당조절을 개선시키고 피하 인슐린을 완전히 제거하는 목적을 가진 당뇨병 환자의 요구에 양호하게 적응되도록 한다.
- <125> 피하 주사에 의한 인슐린과 같은 펩타이드의 자가-투여는 많은 당뇨병 환자에게 일상 생활의 일부이다. 통상적으로, 사용자는 글루코코스 레벨의 정밀한 모니터링에 기초하여 매일 여러 번 인슐린을 투여할 필요가 있다. 부정확한 투여 시간 또는 부정확한 투여량은 고혈당증 또는 저혈당증을 초래할 수 있다. 또한, 피하 루트를 사용할 때, 약물동력학적 한계가 존재한다. 피하 주사 이후의 인슐린의 합수는 느리다. 혈당 레벨이 상당히 감소할 때까지 종종 1시간이 든다. 피하 인슐린 전달에 의한 이러한 고유한 문제점은 더 빈번한 투여에 의해서 해결될 수 없다. 시간에 걸쳐 생리학적으로 정확한 플라즈마 인슐린 농도를 획득하기 위하여, 흡입과 같은 또 다른 투여 루트를 선택하는 것이 유용하다.
- <126> 본 발명의 또 다른 특정 양상에서, 선택적으로 인슐린과 함께 전신 내로 폐 흡수용의 흡입에 의해 투여되는 GLP는 구강 투여 및 주사의 혼합 또는 주사에 비하여, 약제의 흡입에 기초한 처방된 투여량 투약에 따른 사용자 컴플라이언스 및 사용자의 삶의 질을 개선시킨다. 폐 흡수에 의한 전신 전달은 도우즈가 피하 조직에서 정확히 어디에 위치될 것인지를 조절하는 피하 주사 방법에서의 어려움의 결과로서 시간에 걸쳐 전신 농도가 주사들 간에 상당히 변화하기 때문에 피하 주사에 의한 것보다 더 빠르고 더 정확하다. 더구나, GLP는 다소 적은 치료학적 윈도우를 갖는데, 즉, 너무 작은 도우즈는 전혀 효과를 가지지 않는 반면, 너무 큰 도우즈는 종종 사용자가 아프다는 것을 느끼게 하고 심지어 사용자가 구토하도록 할 것이다. 그러므로, GLP에 대한 폐 루트는 빠른 온-셋, 정확성, 사용자 편의, 감소된 부작용 때문에 바람직할 것이다.
- <127> 유용하게도, GLP는 식사와 함께 매일 여러 번 주사되어, 췌장의 인슐린 생성에 대한 GLP 영향이 너무 작거나 혈액에서 너무 높은 농도를 초래하는 것이 아니라, GLP 농도가 최적의 치료학적 윈도우 내에서 유지되도록 함으로써, 혈당 농도를 더 양호하게 조절하도록 한다. GLP의 플라즈마 농도를 나타내는, 시간(T)에 걸친 2개의 곡선(A 및 B)을 도시한 도1을 참조하는데, 여기서, 곡선(A)은 곡선(B)에서와 같이 하루 동안 직접적으로 식사와 함께 투여된 3개의 보다 작은 도우즈에 비하여 아침에 투여된 단일의, 높은 도우즈의 결과이다. 곡선(A)는 허용된 최대 레벨(L) 위로 치솟는데, 이는 피술자에게서 메스꺼움 또는 구토 유발과 같은 원하지 않는 부작용을 초래한다. 분명하게, 혈당 조절을 달성하는 더 양호한 방식은 식사와 함께 비교적 작은 도우즈로 GLP를 투여하는 것이다.
- <128> 본 발명의 특정 실시예에서, 의약품은 GLP의 선택된 효율적인 도우즈가 인슐린의 도우즈와 결합되도록 배열되는데, 여기서 인슐린 도우즈의 크기는 혈당의 현재 레벨의 추정 또는 실제 측정에 기초하여 당뇨병 환자에 의한 각각의 투여 이전에 선택된다. 그러므로, 건조 분말 흡입기는 GLP의 도우즈를 지닌 시일링된 컨테이너 및 예를 들어, 1에서 100까지의 인슐린 유닛(IU)의 등량을 함유하는 인슐린의 적정 가능한 도우즈를 지니는 동일하거나 유사한 컨테이너로 상기 환자에 의해 로딩될 것이다. 따라서, 치료학적으로 효율적인 인슐린 도우즈 질량은 통상적으로 100 μg에서 25mg까지의 범위이다.

- <129> 그 후, 도우즈 둘 모두가 단일 주사에서 투여된다. 도7a 및 7b는 GLP의 도우즈(21) 및 인슐린의 도우즈(22)를 각각 포함하는 시일링된 컨테이너(33)(시일 31)를 각각 지니는 2개의 캐리어(41 및 42)를 도시한다. 도우즈는 각각의 시일링된 컨테이너에 의해 도면으로부터 숨겨지지만, 그럼에도 불구하고, 독자를 위하여 도면에 도시되어 있다. 예를 들어, 사용자는 다수의 동일한 GLP 도우즈 컨테이너 및 3개의 상이한 도우즈 크기(낮음, 중간 및 높음)를 나타내는 인슐린 도우즈 컨테이너, 더하기 빔 도우즈 컨테이너의 집합을 제공받는다. 예를 들어, 상이한 크기의 도우즈(21)는 동일하거나 유사한 시일링된 컨테이너(33)(시일 31) 내로 로딩되고 도6a, 6b 및 6c에 도시된 바와 같이 캐리어(41)에 맞춰질 수 있다. 하루 중에 사용자의 필요에 기초하여, 사용자는 예를 들어, 혈당 레벨의 측정에 기초해서, 각각의 투여 순간에 어떤 결합이 필요로 되는지를 결정하고, GLP 및 인슐린의 적절한 결합을 구성하는데, 여기서 GLP 도우즈는 고정되지만 인슐린 도우즈는 가변이다. 의약품의 유연성으로 인해, GLP는 인슐린의 자가 생성을 자극할 수 있고 혈당을 조절하는 것을 돕기 위해 외인성 인슐린의 최소량만을 부가할 수 있다. GLP 및 인슐린의 결합된 도우즈가 식사와 함께 투여되는 경우, 하루 동안의 시간에 걸친 GLP 자극된 내인성 인슐린(1), 외인성 인슐린(2) 및 결합된 인슐린 농도(3)의 그래픽 표현에 대해 도2를 참조하라.
- <130> 본 발명의 또 다른 실시예에서, GLP 도우즈는 인슐린의 도우즈와 동일한 도우즈 컨테이너에 로딩되고 나서, 결합된 도우즈가 단일 도우즈 컨테이너로부터 단일 흡입에서 건조 분말 흡입기에 의해 전달된다. GLP 및 인슐린을 제공할 수 있는 이 실시예는 운송 및 저장 동안 서로 해로운 영향을 미치지 않는다. 본원에 참조되어 있는 미국 특허 번호 2004/0258625를 참조하라.
- <131> 당뇨병 1 및 2의 치료에서 흡입에 의한 투여를 위한 의약품에서 GLP 및 인슐린을 결합할 시에 다음과 같은 많은 장점이 존재한다:
- <132> · 인슐린 도우즈의 실질적인 감소가 가능하다
 - <133> · 혈당 조절에서의 큰 개선
 - <134> · 내인성 인슐린 분비가 자극된다
 - <135> · 고혈당의 위험이 상당히 감소된다
 - <136> · 인슐린 주사의 부분적이거나 완전한 금지가 가능하다
 - <137> · 더 적은 부작용
 - <138> · 사용자의 삶의 질에서의 큰 개선
 - <139> · 더 양호한 사용자 컴플라이언스
- <140> 요약하면, GLP 및 인슐린을 포함하는 결합된 치료법은 사용자에게 대한 의학적 상태를 더 양호하게 하고 삶의 질을 더 높게 한다.
- <141> 당뇨병 1 및 2 이외에, GLP가 특히 인슐린과 같은 다른 약제과 결합하여 매우 효율적인 약일 수 있는 다른 중요하고 관심 있는 치료 영역은 심혈관계 이상, 비만 상태, 지질대사이상 및 지방이영양증이다.
- <142> 그러나, 본원 명세서로부터, 폐로의 전달된 GLP 도우즈, 뿐만 아니라, 인슐린 도우즈의 품질은 미세한 입자 프랙션(particle fraction) 면에서 매우 높을 필요가 있다. 이전에 지적된 바와 같이, 입자는 흡입될 때 폐의 깊은 부위 내로 도달할 적절한 가능성을 갖기 위하여 공기역학적 직경(AD)이 5 μ m 이하일 필요가 있다. 큰 입자는 폐의 깊은 부위에 도달하기 전에 입 또는 기도 내의 더 아래에서 충돌하고 들러붙을 수 있다. 폐의 깊은 부위에서, 작은 입자는 폐포(alveoli)에 의해 흡수되고 전신으로 전달될 수 있다. 입자의 AD는 폐를 통해 전신으로의 빠르고 성공적인 전달을 위해 바람직하게는, 0.5 내지 5 μ m의 범위일 수 있고, 더 바람직하게는 1 내지 3 μ m의 범위일 수 있다. 이 크기의 입자는 흡입이 깊고 너무 짧지 않은 경우에 폐에서 침전된다. 최대 폐 디포지션의 경우에, 들숨은 공기 속도를 감소시킴으로써 상기도(upper respiratory tract)에서 임팩션(impaction)에 의해 디포지션을 감소시키는 평온한 방식으로 행해져야 한다. 작은 입자는 높은 미세한 입자 프랙션(FPF)을 제공하기 위하여 본 명세서에 따르면, 전달된 도우즈에 대한 부가적인 이유인 폐포에 의해 더 용이하게 흡수되는 데, 즉, 전달된 도우즈의 질량의 미세한 입자 도우즈(FPD)가 가능한 한 높아야 한다.
- <143> 흡입 사이클 내에서의 연장된, 지속적인 도우즈 전달 간격에서 충분한 약효로 사용자의 흡입 분발을 사용하는 장점은 전체적으로 본원에 참조되어 있는 미국 특허 출원 번호 US 6,622,723(WO 01/34233 A1)에 게시되어 있다. 연장된 도우즈 전달의 목적은 도우즈가 디포지션되고 있는 컨테이너로부터 릴리스되는 프로세스일 때, 매우 높은 레벨의 입자 분산을 달성하는 것이다. 본 발명의 바람직한 실시예에서, 의약품은 연장된 도우즈 전달을 위해 최

적화된다.

- <144> 종래 기술의 건조 분말 흡입기는 도우즈 내의 분말로의 에너지의 조절되지 않은 확산에 의해 도우즈를 에어로졸화하기 시작한다. 종래 기술에서, 공급된 에너지는 여러 개로 명명되는 상이한 종류, 예를 들어, 기계적, 전기적 또는 공기압 에너지로 이루어질 수 있고, 예를 들어, 사용자에게 의해 제공된 흡입 에너지가 도우즈의 입자 분산 및 에어로졸화를 달성하기 위하여 외부 분말 소스에 의해 보장되는 경우에, 상이한 종류의 결합이 통상적이다. 그러나, 이와 같이 제공된 에너지는 단시간 동안 전체 도우즈로 지향된다. 놀랍게도, 이와 같이 제공된 에너지가 도우즈 상에서, 그리고 도우즈 내에서 불균일하게 분포되는데, 즉, 에너지 밀도(Ws/m^3)는 분산이 발생할 도우즈의 부분에서 너무 낮다. 그러므로, 도우즈의 상당한 부분이 집합된 입자로서 에어로졸화되고 집합체로서 사용자에게 전달된다. 그러나, 이러한 집합체는 공기역학적으로 너무 커서 폐의 깊은 부위에 도달할 수 없다. 이것은 측정된 도우즈 질량의 단지 20-30%를 나타내는, 종래 기술의 흡입기의 블리스터 또는 캡슐 또는 에어로졸화 챔버로부터 전달된 미세한 입자 도우즈(FPD)가 너무 낮기 때문이다.
- <145> 본 발명에 따르면, 도우즈의 모든 입자를 개별적으로 릴리스하는 이 문제의 특정 솔루션은 시간에 걸쳐 이용 가능한 흡입 에너지의 사용을 최적화하는 것이다. 흡입력의 최초 구성은 기류를 설정하고, 이는 그 후에 조금씩 도우즈 상으로 지향된다. 그러므로, 도우즈 내의 입자는 릴리스되고 점진적인 방식으로 도우즈에 공급된 고 레벨의 에너지 밀도(Ws/m^3)에 의해 에어로졸화된다. 그러므로, 의약품의 바람직한 실시에는 건조 분말 흡입기에 의해 밀폐된 GLP 도우즈 및 선택적인 인슐린의 도우즈의 점진적인 릴리스를 수용하고 용이하게 하도록 조정된다. 놀랍게도, 사용자의 흡입력이 우선 일정 레벨을 구성하도록 하고 나서, 연장된 기간 동안 단일 또는 결합된 도우즈에 인가되는 경우에, 도우즈(들)의 완전한 릴리스 및 에어로졸화에 다른 외부의 분말 소스가 필요로 되지 않는다는 것이 발견되었다. 최소 레벨의 힘은 2 kPa의 흡입력인 것으로 결정되었고, 흡입력의 통상적인 범위는 2 내지 6kPa이지만, 전형적으로 2kPa보다 적지 않고 4kPa보다 크지 않은 흡입력이 단일 또는 결합된 도우즈의 완전한 입자간의 릴리스에 매우 만족스럽다. 바람직하게는, 흡입력은 20 내지 60 l/min의 범위, 더 바람직하게는, 20 내지 40 l/min의 범위의 들숨 공기 스트림을 생성한다. 본 발명에 따르면, 이 방식으로 연장된 전달 동안 의약품을 준비하면 종래 기술보다 FPD 값이 몇 배 더 높아지게 된다. 도우즈가 점진적으로 에어로졸화되기 때문에, 도우즈는 간격을 가지고 전달됨으로써, 폐 도우즈 전달이 연장되도록 한다. 전형적으로 연장된 폐 도우즈 전달은 의약품에서의 도우즈 질량 및 사용되는 건조 분말 흡입기의 디자인 및 효율에 따라 0.1에서 5s까지 지속된다. 2명의 사람에게 의해 실행되는 2개의 전형적인 흡입 시퀀스가 도3a 및 3b에 도시되어 있다. 도면의 곡선(Y)은 시간(X)에 걸쳐 각각의 사람에게 의해 제공되는 kPa의 흡입력을 나타내고, 곡선(Z)은 DPI로부터 0에서 100%까지의 도우즈 전달을 나타낸다. 알 수 있는 바와 같이, 도우즈의 전달은 흡입력이 약 4 내지 5kPa에서 피크 부근일 때까지 시작되지 않는다. 각각의 도우즈는 흡입력이 4kPa 아래로 떨어지기 전에 충분히 전달된다. 본 발명의 일 실시예에서, 약제 도우즈는 건조 분말 흡입기에서 이용 가능해지고, 사용자가 흡입기에 흡인 노력을 제공함으로써, 도우즈가 결과적인 단일 흡입 동작에서 릴리스된다. 본 발명의 다른 실시예에서, 약제 도우즈는 건조 분말 흡입기에서 이용 가능해지고, 기계 작동되는 수단이 흡입 동작에 흡인 노력을 제공함으로써 도우즈가 릴리스되고, 폐 전달이 기계적인 생체조건 밖의 수단에 의해 모방된다.
- <146> 본 발명의 바람직한 실시예에서, 연장된 전달은 흡입기 장치에 의해 0.1초보다 적지 않고 5초보다 많지 않은 시간 기간 내에서 이루어진다.
- <147> 본 발명의 또 다른 실시예에서, 연장된 전달은 흡입기 장치에 의해 0.2초보다 적지 않고 2초보다 많지 않은 시간 기간 내에서 이루어진다.
- <148> 본 발명의 다른 실시예에서, 연장된 기간은 0.2초보다 적지 않고 5초보다 많지 않은 시간 기간 내에서 이루어지고, 도우즈는 상기 도우즈의 적어도 50 질량%가 흡입기 장치에 의해 0.2-1초의 시간 프레임 내에서 방출되는 방식으로 전달된다.
- <149> 본 발명의 또 다른 실시예에서, 연장된 기간은 0.2초보다 적지 않고 5초보다 많지 않은 시간 기간 내에서 이루어지고, 도우즈는 상기 도우즈의 적어도 75 질량%가 흡입기 장치에 의해 0.2-2초의 시간 프레임 내에서 방출되는 방식으로 전달된다.
- <150> 놀랍게도, 도우즈를 에어로졸화하면 흡입 동안 기침 또는 숨막힘의 위험이 감소되면서, 사용자의 기도 및 점막의 자극이 적어진다는 것이 발견되었다. 이 유용한 효과는 도우즈 패키지 및 흡입기의 종래 기술의 조합에 비하여, 들숨 공기의 리터당 입자 농도의 감소에 기인한다. 본 발명의 부가적인 양상에서, 의약품은 필요로 되는 부가적인 외부의 전원 없이, 도우즈를 분산 및 에어로졸화하기 위해 전적으로 흡입력에 따르는 단일 도우즈 흡입

기에서의 애플리케이션을 위한 것이다. GLP 및 선택 가능한 인슐린 도우즈의 결합을 포함하는 의약품의 예에 대해 도7a 및 7b를 참조하라.

- <151> 본 명세서는 예이며, 당업자들은 물론 에너지 최적화의 대안적인 방법을 찾아냄으로써, 충분한 강도의 분산력을 도우즈 상에 고르고 효율적으로 분포시킬 수 있지만, 상기 방법은 여전히 본 발명의 범위 내에 존재하다. 본원에 참조되어 있는 미국 특허 번호 6,571,793, 6,881,398, 6,840,239 및 6,892,727을 참조하라.
- <152> 본 발명의 또 다른 실시예에서, 사용자로의 바로 그 전달 지점까지 GLP 및 인슐린과 같은 습기에 민감한 도우즈를 보호하는 것이 중요하다. 그러므로, 본 발명의 의약품은 규정된 사용 기간 동안 습기의 진입으로부터 보호되어야 한다. 바람직하게는, 본 발명의 의약품의 컨테이너는 사용자가 흡입을 수행할 때까지 개방되지 않는다. 이와 같은 경우에, 도우즈 분말을 대기에 노출하는 시간은 거의 전달이 행해지는데 걸린 시간이다. 도우즈를 대기에 노출시키는 것에 따른 부장용은 이로써 최소화되고, 실제적으로 무시 가능하다. 본 발명의 특정 실시예가 도 4a, 4b 및 4c에 도시되어 있다. 도4a는 건조 분말 흡입기 내로 삽입되도록 적응된 보호 캐리어(41)에 주입된 시일링된 컨테이너(33)(시일 31)를 도시한다. 도4b는 캐리어/컨테이너의 상면도를 도시하며, 독자를 위하여 시일(31) 아래에서 컨테이너(33) 내측의 계측된 도우즈를 구성하는 건조 분말의 디포지션을 나타낸다. 도4c는 도4b의 캐리어/컨테이너의 측면도를 도시한다. 도5a 및 5b는 개방된 상태에서의 컨테이너(33)를 도시하며, 여기서 시일(31)은 슬릿 개방되고 컨테이너(33) 내측의 도우즈(21)로부터 떨어져 위쪽으로 폴딩된다. 도우즈(21)는 실시예에서 건조 분말의 4개의 개별적인 디포지션(22)을 구성한다. 디포지션(22)은 동일하거나 상이한 분말을 포함하여, 결합된 디포지션이 단일의 계측된 GLP 도우즈 또는 GLP 및 인슐린의 결합된 도우즈 중 하나를 나타내도록 할 수 있다. 당업자는 디포지션의 수가 특히, 총 도우즈 질량 및 결합된 도우즈를 함께 구성하는 여러 분말의 질량들 간의 관계에 따른다는 것을 인식할 것이다.
- <153> 미세하게 분할된 활성 펩타이드 약물 계측된 약제 도우즈 내에 만약 존재한다면, 선택적으로 인슐린의 미세한 입자 프랙션(FPF)은 $3\mu\text{m}$ 이하의 MMAD(mass median aerodynamic diameter) 및 1 및 $3\mu\text{m}$ 사이의 AD를 갖는 적어도 70중량%이고 바람직하게는 80중량% 이상이며 가장 바람직하게는 90중량%를 가진 입자 크기 분포를 갖도록 가능한 한 커야 한다. 계측된 도우즈를 형성한 후, GLP 뿐만 아니라, 인슐린의 FPF에 악영향을 줄 수 있는 부정적인 영향으로부터 도우즈를 보호하는 것이 중요하다. 습기는 이 점에서 특정 위험을 구성하는데, 그 이유는 습기가 분말이 덩어리가 되도록 하는 경향을 증가시키고, 이는 분말의 FPF를 감소시키기 때문이다. 그래서, 본 발명에 따르면, 습기에 대해 도우즈를 보호하기 위해, 의약품은 높은 배리어 시일 컨테이너를 구성하는 제1 도우즈 패키지를 포함하거나, 적절한 제2 패키지에 놓임으로써, GLP 뿐만 아니라, 선택적인 인슐린의 FPF가 제조 지점으로부터 수송, 저장, 분배, 및 소비 단계를 통해 도우즈를 투여하는 지점까지 습기의 진입으로부터 보호된다.
- <154> 본 발명에 따른 펩타이드 분말 포물레이션, 예를 들어, GLP 및 인슐레이션의 도우즈 형성 방법은 예를 들어, 블리스터 팩을 충전하기 위한 제약 산업에 널리 공지되어 있는 종래의 질량, 중량 또는 체적 계측 및 장치와 기계장비를 포함한다. 정전기 형성 방법이 또한 사용되거나, 상술된 방법과 결합될 수 있다. 마이크로그램 및 밀리그램 량의 건조 분말을 디포지션하는 가장 적절한 방법은 전체적으로 본 명세서에 참조되어 있는 미국 특허 번호 6,592,930 B2에 게시된 바와 같은 정전계 기술(ELFID)을 사용한다.
- <155> 본 발명에 따른 인슐린은 인슐린, 인슐린 유사물 및 인슐린 파생물, 바람직하게는, 재조합형의 사람의 인슐린으로서 규정된다. 인슐린 또는 GLP와 같은 흡입을 위한 약제의 분말 포물레이션을 생성하는 종래 기술의 방법은 일반적으로 예를 들어, 제트 밀링 또는 스프레이-건조, 냉동-건조, 진공 건조 또는 개방 건조에 의해 소형화하는 단계를 수반한다. 종래 기술의 방법은 생물학적 이용 가능성, 전신 흡수의 속도 및 약제, 예를 들어, 인슐린의 효능을 개선시키기 위하여 제조 프로세스에서 첨가제, 예를 들어, 계면 활성제, 안정제 및 흡수 촉진제를 부가하는 단계를 포함한다. 상기 방법들은 또한 바람직하게는, 형태가 구형이고 기하학적으로 직경이 $10\mu\text{m}$ 보다 더 크지만, $5\mu\text{m}$ 보다 더 적은 AD를 갖는 다공성 또는 중공 입자를 형성하는 단계를 포함한다. 그 목적은 유동 가능한 분말을 획득하여, 핸들링과 도우즈 형성 및 계측을 더 쉽도록 하고 높은 전달된 FPD를 제공하고 흡입될 때 분산되기 쉬운 분말을 제공하는 것이다.
- <156> 선택적인 혼합 단계 전에 건조 결정성 약제 분말을 조제하는 특정 방법은 가능한 한 이 범위 외의 작은 입자 테일(tail)을 갖는 $1-3\mu\text{m}$ 범위의 미세하게 분할된 분말에 대한 작은 MMAD(mass median aerodynamic diameter)를 획득하기 위하여 제트 밀링하거나, 그렇지 않으면, 약제의 성분을 적어도 한 번, 그리고 바람직하게는 두 번 미소화하는 것이다. 그 후, 분말은 예를 들어, 선택된 도우즈 계측 및 형성 방법에 양호하게 적응된 최종적인 분말 조제약을 획득하도록 활성 성분(들)의 약효를 회색시키기 위하여 하나 이상의 첨가제와 선택적으로

혼합된다.

- <157> 당뇨병의 치료 시에 GLP 및 인슐린을 결합하는 본 발명의 또 다른 양상에서, 혈액 순환 내로의 인슐린 전달을 개선시켜서, 단지 하나의 인슐린 포물레이션을 사용할 때 가능해지는 것보다 더 가깝게 건강한 사람의 인슐린 생성의 자연적인 과정이 모방되도록 하기 위하여 재조합형의, 사람의 인슐린, 또는 사람의 인슐린 유사물, 인슐린 도우즈 내의 분말 중 하나 이상의 포물레이션을 포함하는 것이 유용하다. 재조합형 인슐린 및 인슐린 유사물의 상이한 포물레이션, 예를 들어, 저속으로 작용하지만 지속기간이 긴 Sanofi-Aventis로부터의 Lantus 및 빠른 온셋을 갖는 Eli Lilly로부터의 인슐린 리스프로 Homalog는 시간에 걸쳐 상이한 흡수 지연 및 혈액 농도를 제공한다. 그러므로, GLP와 결합된 도우즈에서 2개 이상의 인슐린 유사물을 사용하는 것은 활성 성분의 결합된 작용에 의해 시간에 걸쳐 당뇨병 환자의 혈액 내의 인슐린의 전신 농도를 조절하는 목적에 매우 적합하다. 이 치료는 건강한 사람의 자연적인 농도 곡선을 발생시키는 것에 매우 가깝다. 인슐린이 GLP의 투여와 결합될 때, 적절한 인슐린 포물레이션 및 도세지 크기의 선택은 최선의 가능한 결합 결과를 위해 당업자에 의해 신중하게 조정되어야 한다. GLP 및 인슐린의 전형적인 결합된 치료 및 도우징 투약은 당뇨병 환자가 아침, 점심 및 저녁과 같은 각각의 식사 직전 또는 식사와 함께 흡입에 의해 결합된 도우즈를 섭취하도록 한다. 인슐린 및 GLP 성분은 흡입 후 몇 분 이내에 전신으로 흡수된다. 인슐린은 음식물의 섭취에 따른 글루코오스의 스파이크(spike)를 감소시키는 것을 돕고, GLP는 인슐린을 생성하는 췌장 내의 베타-셀을 자극하여, 다음 식사 시간이 될 때까지 육체가 정상적인 레벨의 혈당을 유지하는 것을 돕는다. 이 치료에서, 하루 동안 사용자의 정상적인 글루코오스 레벨을 조절하는 목적이 충족된다. 선택적으로, 당뇨병 환자의 상태에 따라서, 낮과 밤 동안 글루코오스의 레벨을 조절하기 위하여 GLP 및/또는 인슐린의 부가적인 도우즈가 필요로 될 수 있다.
- <158> 본 발명에 따르면, 2개 이상의 활성 약품을 선택적으로 하나 이상의 첨가물을 포함하는 단일 분말 혼합물로 혼합하는 것은 결과적인 분말 혼합물이 도우즈 계측 및 형성 방법에서 사용되기 전에 모든 가능한 순열의 임의의 순서로 행해질 수 있다. 예를 들어, 인슐린은 우선 GLP와 혼합되고 나서, 이 혼합물이 필요하다면, 첨가물의 혼합물에 부가될 수 있지만, 혼합 단계의 임의의 순열이 사용될 수 있다. 최종적인 분말 혼합물의 특성은 예를 들어, 펩타이드 안정성이 유지되고, 크기에 의한 입자 분리의 위험이 제거되며, 도우즈 간의 상대적인 표준 편차(RSD)가 규정된 한도, 통상적으로 5% 내에서 유지되도록 혼합 방법의 선택에 결정적이다. 당연히, 성분은 혼합물 내에서 서로 악영향을 주지 않아야 한다. 혼합으로 인한 성분에서의 저하 또는 다른 악영향의 임의의 위험이 존재하는 경우, 그 성분은 기술적으로 가능하다면, 바람직하게는 단일 주입 동작일지라도, 혼합물에 포함되는 것이 아니라, 별도로 투여되어야 한다.
- <159> 본 발명의 또 다른 양상에서, 선택적으로 첨가제를 각각 포함하는 GLP 및 인슐린의 개별적인 건조 분말 도세지는 적응된 흡입기 내로의 삽입을 위해 공통 도우즈 캐리어 상으로 배열되고, 바람직하게는 단일 흡입 과정에서 사용자의 폐에 전달된다. 특정 실시예에서, 분리된 도세지는 종래 기술에 공지된 격벽, 컨테이너, 캡슐 또는 블리스터와 같은 개별적으로 시일링된 인클로저 내의 도우즈 캐리어 상으로 개별적으로 둘러싸인다. 또 다른 실시예에서, 분리된 도세지는 도우즈 캐리어 상에서 공통 인클로저를 공유한다. 공통의, 시일링된 인클로저는 GLP 및 인슐린의 도세지가 제품의 수명 동안 캐리어 상으로의 디포지션 및 시일링 후에 서로 악영향을 주지 않는 경우, 제조 프로세스를 간소화하는데 사용될 수 있다. 본 명세서에 따른 결합된 도세지는 당뇨병 유형 1 및 유형 2의 치료에서 유용하게 사용될 수 있고, 이전에 목록화된 장점 중 적어도 하나를 제공한다.
- <160> 본 발명의 부가적인 목적은 결합된 도우즈에 포함되는 경우 적어도 하나의 GLP 분말 및 선택적으로 인슐린 분말의 미세한 입자 도우즈(FPD)를 전달하는 것이며, 여기서 전달되는 미세 입자 도우즈는 계측된 도우즈의 각 성분의 활성 GLP 성분 및 선택적인 인슐린 성분의 적어도 50중량%, 바람직하게는 적어도 60중량%, 더 바람직하게는 70중량%, 가장 바람직하게는 80중량%에 이른다.
- <161> 본 발명의 또 다른 양상에서, 적어도 하나의 첨가제는 포물레이션 내에 있고, 여기서 입자의 MMAD는 10 μm 이상 이어서, 적어도 하나의 첨가제가 계측된 도우즈의 적어도 하나의 활성 GLP 약품의 미세하게 분할된 입자의 역할을 하도록 한다. 활성 GLP 성분(들)의 약효를 희석하는 것 이외에, 첨가물은 분말 혼합물의 수용 가능한 계측 및 도우즈 형성 특성에 기여한다. 계측된 도우즈가 건조 분말 흡입기 장치(DPI)에 의하여 사용자에게 전달될 때, 첨가제 입자의 거의 모두는 입 및 상부 기도에 디포지션되는데, 그 이유는 첨가제 입자의 AD가 일반적으로 너무 커서 폐 내로 들숨 공기를 따를 수 없기 때문이다. 따라서, 캐리어 및/또는 희석제로 작용하는 첨가제는 특히, 이러한 영역에 디포지션될 때 해롭지 않은 관점에서 선택된다.
- <162> GLP 포물레이션 내에 포함하기 위한 적절한 캐리어 또는 희석 첨가제는 모노사카라이드, 디사카라이드, 올리고- 및 폴리사카라이드, 폴리락타이드, 폴리알코올, 폴리머, 소금, 또는 이들의 그룹으로부터의 혼합물, 예를

들어, 글루코오스, 아라비노스, 락토오스, 락토오스 모노하이드레이트, 무수 락토오스 [즉, 락토오스 분자 내에 결정성 물이 존재하지 않음], 사카로오스 말토오스, 텍스트란, 소르비톨, 마니톨, 자이리톨, 염화 나트륨, 탄화칼슘의 그룹 중에서 발견될 수 있다.

- <163> 경험적으로, 많은 건조 분말 펩타이드는 습기에 민감하다. 따라서, 임의의 제안된 첨가제의 습기 특성은 제안된 첨가제의 의도된 기능에 관계없이, GLP 및/또는 인슐린을 포함하는 포물레이션에 포함되도록 선택되기 전에, 검사되어야 한다. 첨가물은 도우즈 형성 후에 충분한 물을 방출하는 경우, 도우즈의 활성 성분에 악영향을 미쳐서, FPD가 도우즈 형성 후에 급속하게 저하되도록 할 것이다. 그러므로, 첨가제는 자신이 수송 및 저장 동안 주변 조건의 통상적인 변화와 관계없이 제품의 수명 동안 활성 성분의 FPD에 악영향을 주지 않는다는 의미에서 양호한 습기 특성을 갖는 수용 가능한 첨가제 사이에서 선택될 수 있다. 적절한 "건조" 첨가제가 상술된 그룹에서 발견될 수 있다. 선택적으로 인슐린을 또한 포함하는 GLP 도우즈의 특정 실시예에서, 락토오스 및 바람직하게는, 락토오스 모노하이드레이트가 바람직한 건조 첨가제로서 선택된다. 첨가제로서 락토오스를 선택하는 이유는 낮고 일정한 물 흡수 등온선을 갖는 락토오스의 고유 특성 때문이다. 다른 필요로 되는 품질이 충족된다면, 유사하거나 더 낮은 흡수 등온선을 갖는 첨가제가 또한 사용을 위해 고려될 수 있다.
- <164> 도우즈 크기는 적당한 치료를 위해 선택된 GLP 약품 및 무질서의 유형에 따르지만, 자연적으로 치료를 받는 사람의 나이, 체중, 성별 및 의료 조건의 괴로움이 중요한 요소이다. 본 발명에 따르면, 본원에서 흡입에 의해 투여된 활성 성분의 전달된 미세한 입자 도우즈(FPD)는 제한되지 않고, 일반적으로 10 μg 내지 25mg의 범위일 수 있다. 물론, 통상적으로, 의사는 적절한 도우즈 크기를 규정한다. GLP 및 사람의 인슐린 약품과 같은 활성 물질의 효능에 따라, 활성 도우즈 질량은 특정 도우즈 형성 방법을 적합화하고 바람직하게는 100 μg을 초과하는 흡입기에서 사전계측된 도우즈를 달성하기 위하여 포물레이션에 약물학적으로 수용 가능한 첨가제를 부가함으로써 선택적으로 희석된다. 희석제로서 작용하는 것 이외에, 첨가제는 선택적으로 약을 구성하는 분말 혼합물에 희망하는 전기량을 제공하도록 선택될 수 있다. 파우더를 충전 프로세스에 적합하도록 하기 위하여 조제된 파우더의 적절한 정전기 특성을 발생시키도록 파우더 또는 파우더 혼합물을 조제하는 방법은 전체적으로 본원에 참조되어 있는 미국 특허 번호 US 6,690,090에 설명되어 있다.
- <165> 또한, 투여를 위해 흡입기 내로 로딩된 정확한 계측된 도우즈는 흡입된 도우즈의 보류 및 미세 입자 프랙션(FPF)과 같은 예측된 손실에 대해 조정되어야 한다. 체적 도우즈 형성을 위한 실제적인 하한은 0.5 내지 1mg의 범위이다. 1mg 정도보다 더 적은 도우즈는 적어도 5% 정도의 도우즈들 사이에서 비교적 낮은 표준 편차를 유지하면서 생성하기가 어렵다. 전형적으로, 흡입에 의한 도우즈 질량은 1에서 50 mg의 범위이다.
- <166> 도우즈 형성, 계측 및 컨테이너 시일링 동안의 주변 조건이 면밀히 조절되어야 한다. 주변 온도는 바람직하게는 최대 25℃로 제한되고, 일부 약 포물레이션이 단지 몇 퍼센트의 상대 습도의 매우 건조한 조건에서 충전되어야 할지라도, 상대 습도는 바람직하게는 최대 15% Rh로 제한된다. 상술된 바와 같이, 분말의 전기 특성을 제어함으로써, 어느 도우즈 형성 방법이 사용되는지에 관계없이 입자의 전기 충전 및 방전의 사용을 제어하는 것이 매우 중요하다. 미세한 분말은 정전하를 매우 쉽게 픽업하는데, 이것은 충전 및 방전이 적절한 제어하에 있는 경우, 도우즈 형성시에 유용하게 사용될 수 있다.
- <167> "높은 배리어 시일"은 건조 패키징 구성 또는 재료 또는 물질들의 조합을 의미한다. 높은 배리어 시일은 습기에 대한 높은 배리어를 나타내며, 시일 자체는 '건조'한데, 즉, 분말의 로드 에 측정 가능한 양의 물을 방출할 수 없다. 높은 배리어 시일은 예를 들어, 재료들, 즉, 높은 배리어 시일을 함께 구성하는 기술적인 폴리머, 알루미늄 또는 다른 금속, 유리, 이산화 실리콘, 등의 하나 이상의 층으로 이루어질 수 있다. 높은 배리어 시일이 포일이면, 습기에 민감한 약제에 대한 2주일의 사용 안정성이 달성될 경우에, 50 μm PCTFE/PVC 약물학적 포일이 최소의 필요로 되는 높은 배리어 포일이다. 더 긴 사용 안정성의 경우에, Alcan Singen로부터의 알루미늄 포일과 같은 금속 포일이 사용될 수 있다.
- <168> 게시된 의약품은 "높은 배리어 시일 컨테이너"일 수 있는 도우즈 컨테이너를 제1 패키지로서 포함한다. 게시된 도우즈 컨테이너는 하버(harbor)에 만들어진 기계적인 구성이며, 예를 들어, 습기에 민감한 GLP 또는 인슐린의 도우즈 또는 도우즈 조합 또는 이의 혼합물을 둘러싼다. 도우즈 컨테이너의 디자인 및 사용된 재료는 습도에 대한 민감성 및 제1 패키지로서 컨테이너에 대한 규정된 사용 시간을 고려하여 약에 대해 적당해야 한다. 시일링된 도우즈 컨테이너는 하나 이상의 재료, 즉, 기술적인 폴리머, 알루미늄 또는 다른 금속, 유리, 이산화 실리콘 등의 하나 이상의 층으로 이루어질 수 있고, 많은 상이한 형태, 예를 들어, 완전하거나 부분적인 구형, 원통형, 박스형, 등으로 존재할 수 있다. 그러나, 컨테이너의 부피는 바람직하게는 계측된 도우즈 또는 도우즈 결합을 로딩하고 둘러싸는데 필요한 것보다 크지 않아서, 대기에서 둘러싸인 습기의 양을 최소화한다. 또 다른 요건은

둘러싸인 도우즈를 바람직하게는 흡입 동안의 들숨 공기 내의 분말의 직접적인 털리스, 에어로졸 및 비산(entrainment)을 받기 쉬운 방식으로 그 개방을 용이하게 하도록 디자인된다. 이로써, 도우즈가 대기에 노출되는 시간이 최소화된다. 높은 배리어 시일 컨테이너는 인클로징, 즉, 컨테이너의 벽을 구성하는 높은 배리어 실을 사용하여 구성된다.

<169> GLP 도우즈와 함께 직접 로딩되는 본 발명의 시일링된, 건조 컨테이너는 블리스터의 형태일 수 있고, 예를 들어, 플라스틱 또는 알루미늄 또는 알루미늄 및 폴리머 재료의 조합의, 습기의 진입에 대해 시일 포일을 사용하는, 폴리머 재료 내에 몰딩된 캐비티 또는 알루미늄 포일 내에 형성된 캐비티 또는 평활한 도우즈 베드(bed)를 포함한다. 시일링된, 건조 컨테이너는 흡입기 장치의 일부를 형성하거나, 사전-계측된 도우즈의 투여를 위해 흡입기 장치 내로 삽입하기 위한 개별적인 아이템의 일부를 형성한다. 적용된 DPI에서 사용되는 시일링된 높은 배리어 컨테이너는 다음의 데이터를 갖는다:

<170> · 컨테이너 내부 체적: 100 mm^3

<171> · 유효 확산 영역: 46 mm^2

<172> · 확산 상수: 23°C 및 차동 Rh = 50 %Rh에서 24시간 동안 0.444 g/m^2

<173> 본 발명의 부가적인 양상에서, 의약품은 도우즈 컨테이너 내로 로딩되어 시일링되는 적어도 하나의 생물학적으로 수용 가능한 첨가제를 선택적으로 포함하는 결합되는 계측된 도우즈 내에 적어도 하나의 GLP 약품 및 적어도 하나의 인슐린 약품을 포함한다. 함께 결합된 도우즈를 구성하는 GLP 도세지 및 인슐린 도세지는 동일한 도우즈 컨테이너를 공유하거나, 상기 도세지들이 별도의 도우즈 컨테이너 내로 분리될 수 있다. 결합된 도우즈를 생성하는 방법은 종래 기술에 공지되어 있고, 스프레이-건조, 동결건조, 진공 건조, 개방 건조, 제트 밀링 및 혼합을 포함한다. 각각의 성분은 개별적인 포물레이션으로서 생성되거나, 호화적이고 생물학적 안정성 및 중독성과 관련하여 안전한 경우, 성분의 결합된 포물레이션을 생성하는 선택된 프로세스 내로 도입될 수 있다. 본원의 명세서에 따르면, 결과적인 포물레이션(들)을 미세하게 분할된 입자, 또는 큰-크기의 다공성 입자의 분말, 선택적으로 분말 혼합물로서 제조하는 것이 가능하다. 그러므로, 의약품의 시일링된 도우즈 컨테이너는 결합된 도우즈를 습기 및 다른 이물질의 진입으로부터 보호함으로써, 규정된 사용 시간 기간 동안 결합된 펩타이드 약제의 FPD를 유지한다. FPD의 저하는 또한 도우즈 계측 및 형성 동안 대기의 수분을 충분히 낮은 레벨로 유지하고, 선택적으로 가능한 한 낮은 흡수 계수를 갖는 생물학적으로 수용 가능한 첨가제를 선택함으로써 도우즈와 함께 컨테이너 내측의 습도의 사소한 양만을 둘러싸므로써 더 보호된다. 예를 들어, 분말이 계측 및 형성 직전에 처리되는 대기의 수분은 15% Rh 아래, 바람직하게는, 10% Rh 아래, 더 바람직하게는 5% Rh 아래, 가장 바람직하게는 1% 아래에서 유지되어야 한다. 계측된 의약품은 전달된 도우즈의 품질이 연료 수명 기간 및 제품의 사용 시간에 걸쳐 높고 손상되지 않는다는 것을 보장한다.

<174> 도4, 5, 6 및 7의 참조 번호(11-42)에서, 비-제한적인 예로서 본원에 제공되는 의약품의 상이한 실시예에 걸쳐 동일한 번호는 동일한 요소를 나타낸다.

<175> 본원에 사용된 바와 같은, 구 "로 이루어진 그룹으로부터 선택된", "로부터 선택된" 등은 규정된 재료의 혼합물을 포함한다. 본원에 언급된 모든 기준, 특허, 출원, 테스트, 표준, 문서, 간행물, 브로셔, 텍스트, 논문, 설명서, 등은 참조로서 통합된다. 수치적인 한도 또는 범위가 언급된 경우, 중점이 포함된다. 또한, 수치적인 한도 또는 범위 내의 모든 값 및 서브-범위는 특히 명시적으로 기록되지 않은 바와 같이 특정하게 포함된다.

<176> 본 명세서의 본문에서, 페센티지 수로서 제공되는 비율을 포함하는 비율에 대한 모든 참조는 명시적으로 다르게 언급되지 않는 경우, 질량과 관련된다.

도면의 간단한 설명

<25> 본 발명의 부가적인 목적 및 장점과 함께 본 발명은 첨부 도면과 더불어 다음의 설명을 참조함으로써 가장 양호하게 이해될 수 있다.

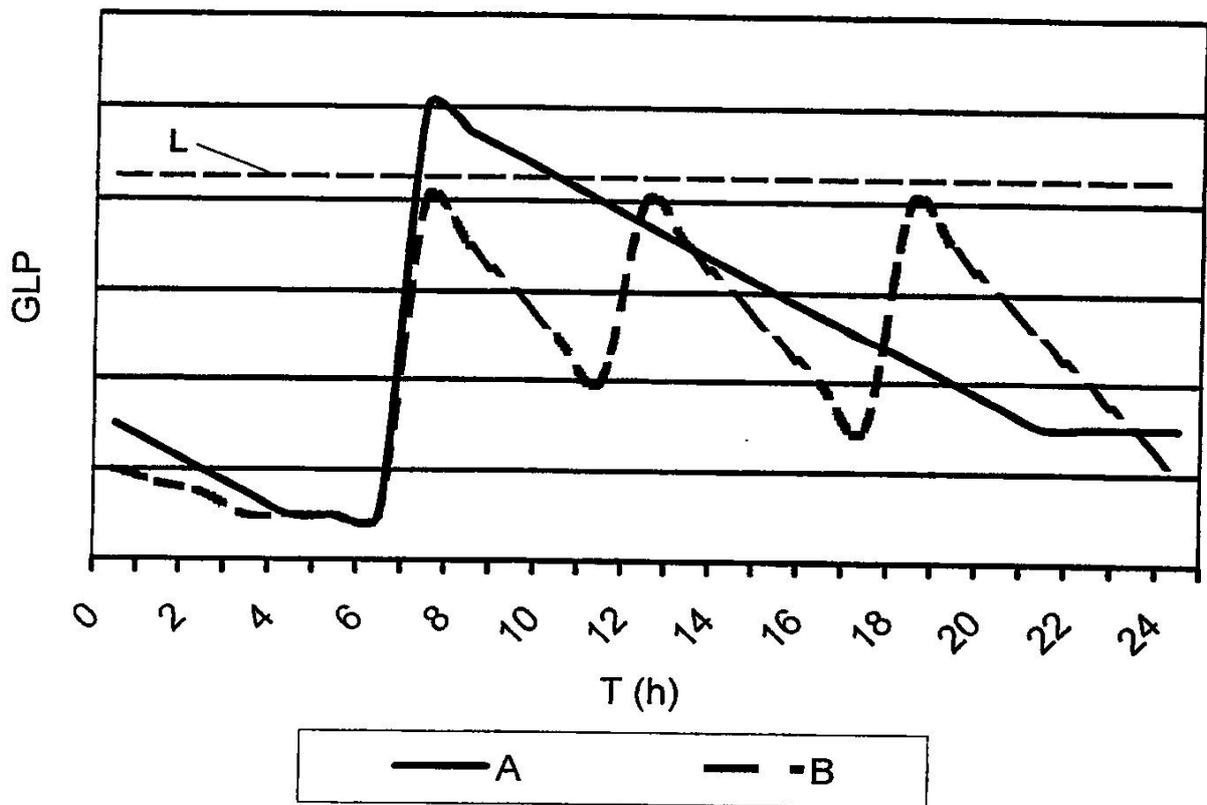
<26> 도1은 하루에 한 번의 큰 도우즈에 비하여, 하루 중 식사와 함께 적은 도우즈의 흡입 후의 당뇨병 환자의 전신에서의 GLP의 농도의 타이밍 도.

<27> 도2는 하루 중의 식사 시간과 함께 GLP 및 인슐린의 결합된 도우즈의 흡입 후의 당뇨병 환자의 전신에서의 인슐린의 농도의 타이밍 도.

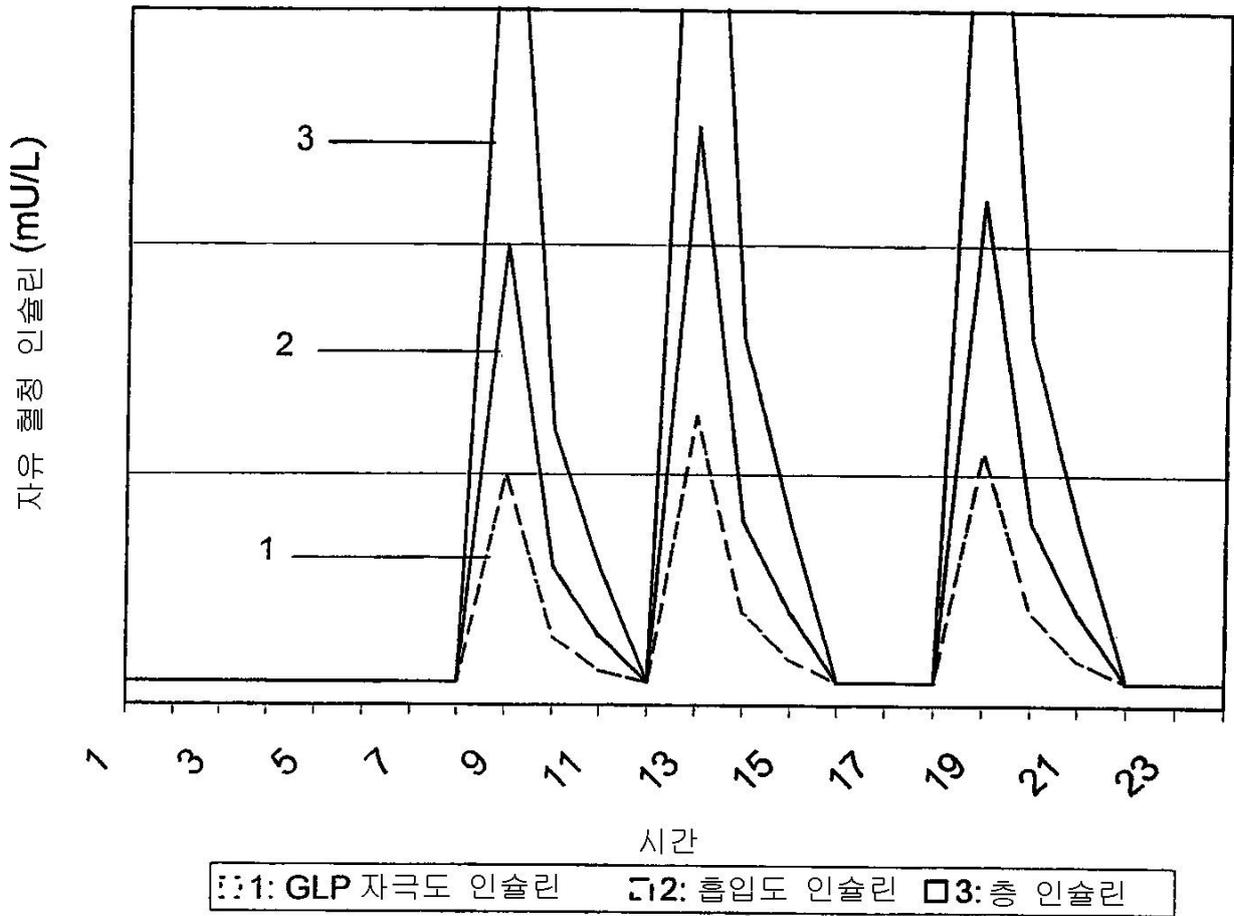
- <28> 도3은 본 발명에 따른 의약품의 전형적인 흡입 및 도우즈 전달의 2개의 타이밍 도.
- <29> 도4는 높은 배리어 시일 컨테이너 내로 로딩되는 도우즈를 포함하는 의약품의 제1 실시예의 사시도, 상면도 및 측면도.
- <30> 도5는 개방된 상태로 도시되어 있는, 높은 배리어 시일 컨테이너 내로 로딩되는 도우즈를 포함하는 의약품의 제 2 실시예의 상면도 및 측면도.
- <31> 도6은 동일한 높은 배리어 시일 컨테이너 내로 로딩되는 상이한 크기의 도우즈를 포함하는 여러 유사한 의약품의 제3 실시예의 상면도.
- <32> 도7은 DPI 내로 함께 삽입되도록 적응된, 2개의 별도의 높은 배리어 시일 컨테이너 내로 로딩되는 결합된 도우즈를 포함하는 의약품의 제2 실시예의 상면도 및 측면도.

도면

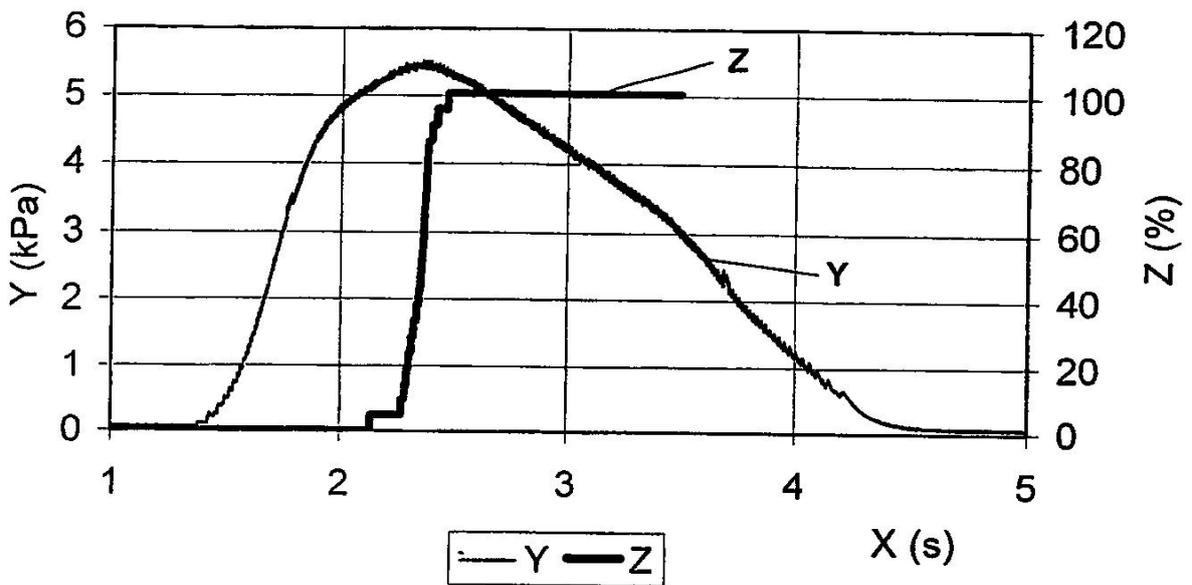
도면1



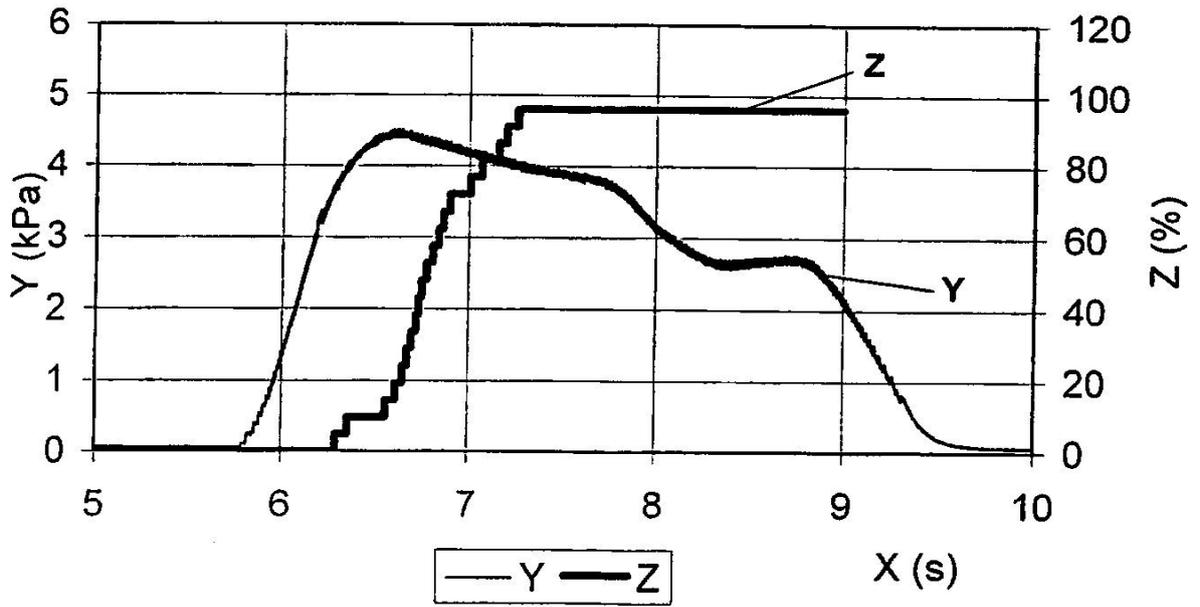
도면2



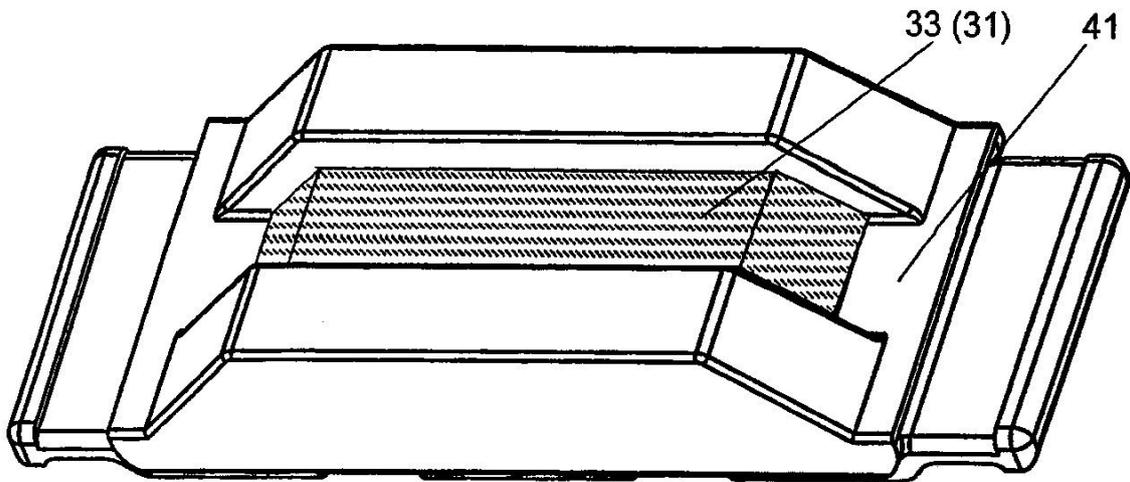
도면3a



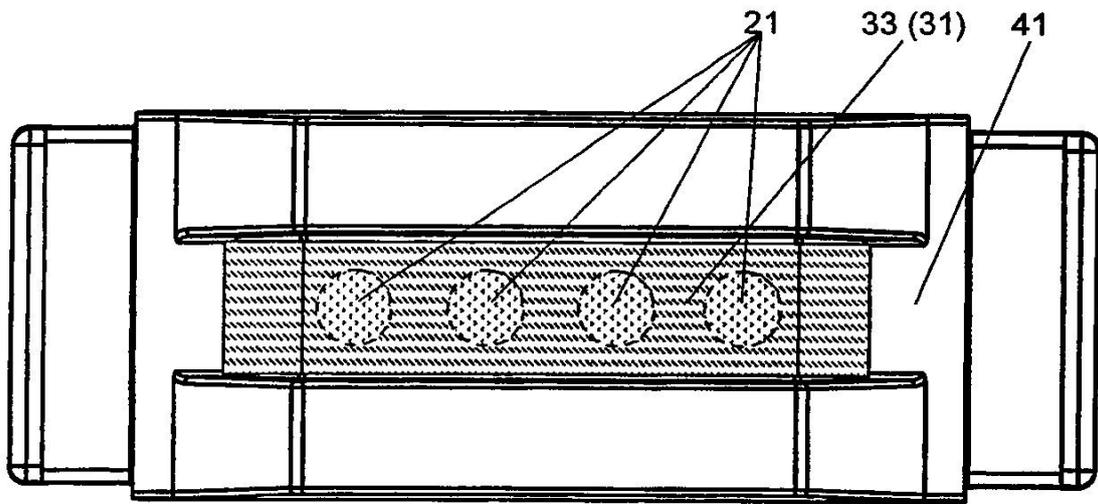
도면3b



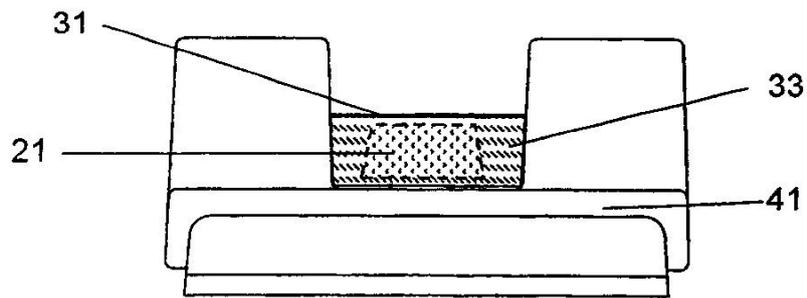
도면4a



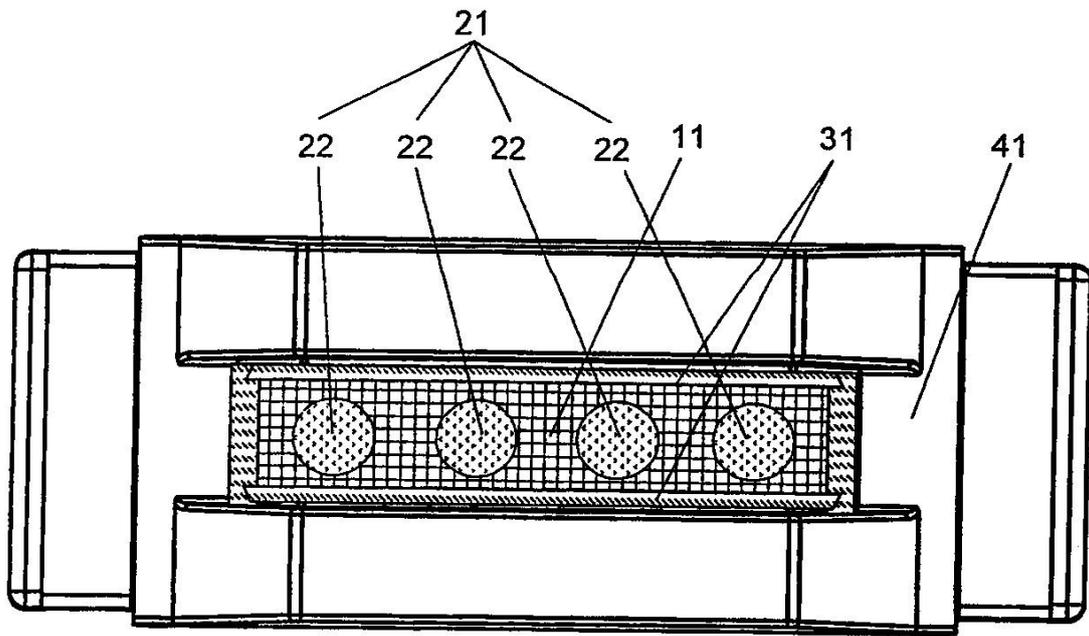
도면4b



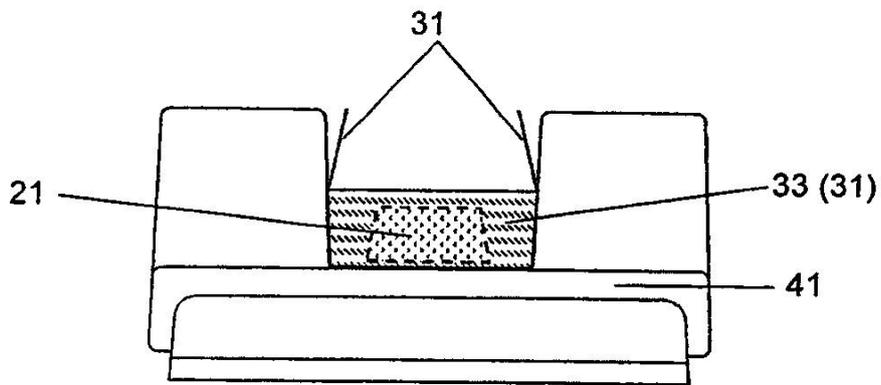
도면4c



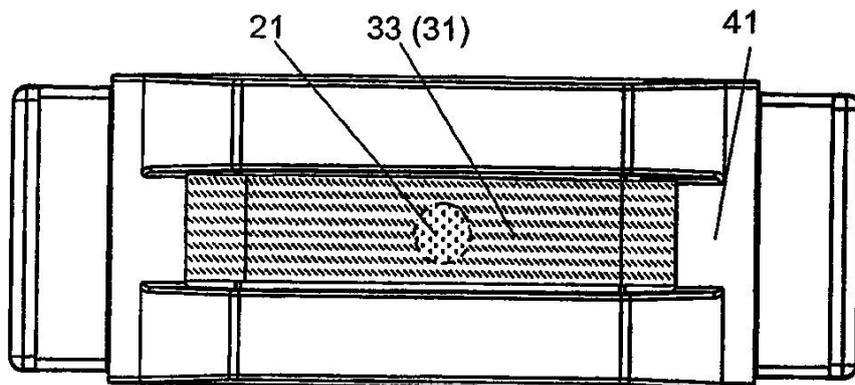
도면5a



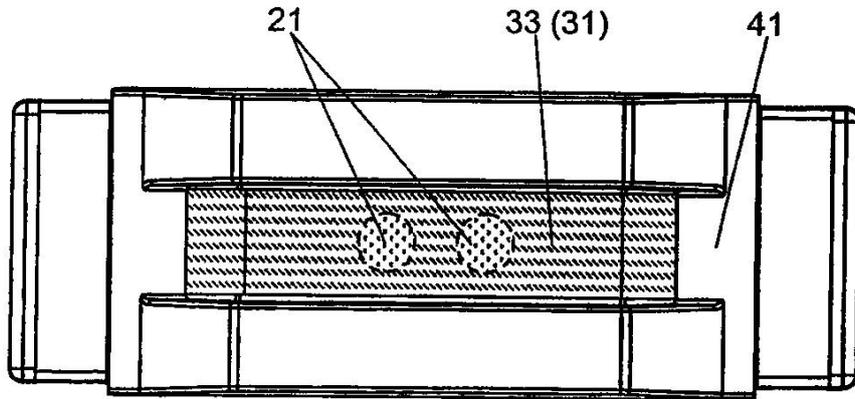
도면5b



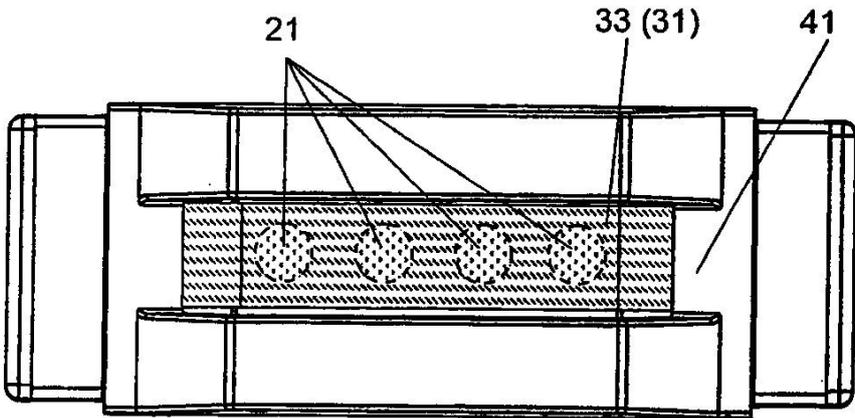
도면6a



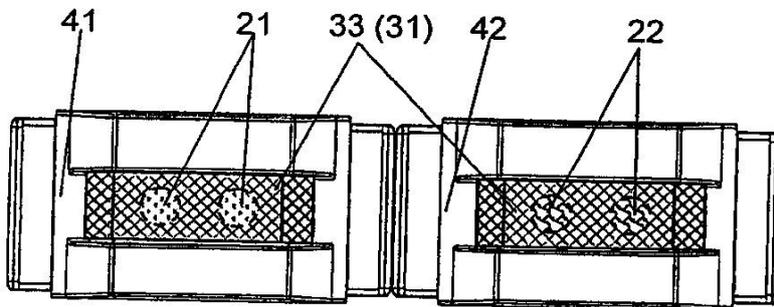
도면6b



도면6c



도면7a



도면7b

