

IV New Inhalers for COPD

문지용, 김태형

한양대학교 구리병원 호흡기내과

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by persistent airflow limitation and chronic inflammation that is not limited in the lung. The mainstay of current treatment for COPD is long-acting bronchodilators. Despite of the unmet needs for anti-inflammatory drugs, the major advances in the bronchodilators are a number of once per day inhaled beta2-agonists, muscarinic antagonists and their combinations. A number of novel inhalers have been investigated for clinical utility on the treatment of COPD. This review will summarize current developments in the field.

Key Words: Pulmonary disease, Chronic obstructive, Metered dose inhalers, Dry powder inhalers

Corresponding author: Ji-Yong Moon, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, 222, Wangsimni-ro, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea

Tel: +82-31-560-2224, E-mail: moonji@hanyang.ac.kr

1. Introduction

만성폐쇄성폐질환(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)은 유해한 만성염증에 의한 기도와 폐실질의 손상과 비가역적인 기류제한이 특징인 질환이다¹. 폐에 한정된 염증이 아니라 전신적인 염증으로 인한 여러 동반질환이 연관되어 있으며, 이런 동반질환이 COPD의 중등도와 예후에 영향을 준다고 알려져 있다². COPD 치료의 목표는 호흡곤란, 기침, 가래 등의 증상 호전과 폐기능, 운동 능력, 삶의 질을 향상시키고, 급성악화를 예방하며 궁극적으로는 질병의 진행을 늦추고 사망률을 감소시키는 데 있다³. 하지만 아직까지 질병의 진행을 늦추거나 사망률을 낮추는 치료제는 없으며 근본적인 염증을 조절하려는 시도도 아직 큰 성과를 내지 못하고 있다. 따라서 현재까지 가시적인 치료제의 발전은 대부분이 흡입제에 국한되어 있다. 본 논고에서는 최근에 허가를 받았거나 효과가 보고된 흡입제에 대해 다루었다.

현재 COPD 치료의 가장 근간이 되는 약제는 흡입지속성기관지확장제(inhaled long-acting bronchodilator)이다. 흡입지속성기관지확장제는 다시 흡입지속성 베타-2작용제(inhaled long-acting beta-2 agonist, LABA)와 흡입지속성 항콜린제(inhaled long-acting muscarinic antagonist, LAMA), 항콜린베타-2작용제(muscarinic antagonist and beta-2 agonist, MABA) 등으로 나뉜다. 새로운 기관지확장제들은 다른 기전에 의한 치료 효과를 갖기보다는 빠른 작용시간(onset of action)과 긴 지속시간(duration of action) 및 향상된 기관지 확장 기능으로 기존 치료 약제의 효과를 높인 것이다.

2. Beta-2 Agonist (LABA or ultra-LABA)

대부분 기존의 LABA보다 작용시간이 빠르고 지속시간이 긴 흡입24시간지속성베타-2작용제(ultra-long acting be-

ta-2 agonist, ultra-LABA)이다.

1) Abediterol (LAS10097)

Abediterol은 작용시작이 5분으로 빠르면서 역시 24시간 동안 지속되는 ultra-LABA이다. Formoterol과 비슷한 효능과 빠른 작용시간을 갖고 있으면서 indacaterol과 비슷한 긴 지속시간을 나타냈다. 반면에 심박수에 대한 영향은 indacaterol보다 적었다⁴.

2) AZD3199

역시 formoterol과 비슷한 빠른 작용 시간과 하루 한 번 흡입하는 긴 지속시간을 보인다. COPD 환자를 대상으로 4주간 Turbuhaler로 투여하여 formoterol 하루 2번(9 μ g) 및 위약과 효과를 비교하였을 때, 세 용량(200, 400, 800 μ g) 모두 위약과 비교하여 투약 후 0~4시간, 24~26시간의 FEV₁이 의미있게 증가하였고, 증상완화제(symptom reliever)의 투약도 의미 있게 적었다. 세 용량 모두 위약과 비교하여 clinical COPD questionnaire (CCQ) 점수가 호전되었고, 특히 800 μ g 용량에서는 formoterol보다 의미 있는 호전을 보고하였다⁵.

3) Indacaterol (QAB149)

COPD의 치료에 가장 먼저 허가를 받은 ultra-acting LABA이다. 75 μ g/d도 COPD 환자의 삶의 질과 호흡곤란을 호전시킨다는 연구가 있으나⁶ 75 μ g/d는 미국에만 출사가 되었고⁷ 다른 국가에서는 150 μ g/d와 300 μ g/d만 처방이 가능하다. 높은 용량일수록 폐용적 감소와 증상 호전이 뛰어나며, 150 μ g/d와 300 μ g/d는 모두 salmeterol과 tiotropium보다 의미 있는 폐기능 호전을 보였고⁸⁻¹¹, 특히 300 μ g/d는 formoterol보다 우월하였다¹². 또한 위약에 비해 삶의 질과 운동 능력을 향상시키고 악화의 빈도를 줄였다¹³⁻¹⁵. 6개월 이상의 연구에서 tiotropium이나 위약 대비 안전성에 차이는 없었다^{8,9,16}.

4) Olodaterol (BI1744CL)

Formoterol과 비슷한 작용시간을 보이면서 24시간 이상의 지속시간을 보인다^{17,18}. COPD 환자에서 2, 5, 10, 20, 40 μ g의 효과를 평가한 연구에서는 위약에 비해 모두 의미 있는 폐기능의 호전을 보이면서 뚜렷한 용량 대비 효과를 보였다¹⁹.

5) Vilanterol (GSK642444)

역시 빠른 작용시간과 긴 지속시간을 보이면서 실험적으로는 salbutamol, formoterol, indacaterol보다 베타2 교감 신경 수용체에 대한 선택성이 더 높다²⁰. 3, 6.25, 12.5, 25, 50 μ g의 용량을 위약과 비교한 연구에서 25와 50 μ g의 용량이 위약 대비 24시간 동안 폐기능의 호전이 지속되었으며, 모든 용량이 위약과 비슷한 안전성을 보였다²¹.

3. Anti-muscarinic Agents (LAMA)

무스카린성 수용체(muscarinic receptor)에서 아세틸콜린의 작용을 방해하여 기도와 기관지를 확장시킨다. 무스카린성 수용체 중 M1과 M3의 차단이 기관지 확장 작용을 일으킨다. 그 외 M2 수용체는 심장에 존재하며 심근 수축과 맥박 조절, 방실 전도에 관여한다. 따라서 모든 흡입항콜린제는 빈맥이나 부정맥과 같은 부작용의 위험이 있다. 최근까지는 tiotropium이 유일한 흡입지속성항콜린제였으나 최근 새로운 약제들이 개발되었고 이중 일부는 이미 몇 나라의 시장에 출시되었다.

1) Aclidinium Bromide (LAS-34273)

무스카린성 수용체중 M2에 대한 반감기는 4.7시간, M3에 대한 반감기는 29.2시간으로 M3에 대한 친화성이 크다.

또한 플라즈마(plasma)에서는 비활성 대사물로 가수분해(hydrolysis)되어 전신작용이 크지 않다²². 초기에 하루 1번 흡입하는 용법으로 개발되었으나 phase IIb 연구를 통해 하루 2번 흡입하는 것이 더 효과적인 것으로 알려졌다²³. FEV1 < 80%의 COPD 환자를 대상으로 12주와 24주간의 진행된 이중맹검 연구에서 위약에 비해 폐기능, 삶의 질, 호흡곤란이 의미 있게 호전되었다^{24,25}. 2012년 유럽과 미국에서 COPD의 유지 치료제로 허가를 받았다²⁶.

2) Glycopyrronium (NVA237)

Tiotropium에 비해 M2 수용체 대비 M3 수용체에 대한 선택성이 높아서 전신적인 심혈관에 대한 작용이 적다²⁷. 또한 tiotropium의 작용 시간이 약 3시간인데 비해 glycopyrronium은 작용시간이 5분으로 더 빠르다^{28,29}. 위약과 비교한 GLOW1 연구에서 폐기능 호전이 우월함을 보였고³⁰, 역시 위약한 비교한 GLOW2 연구에서는 폐기능뿐 아니라 호흡곤란, 삶의 질, 급성악화의 호전에서도 우월함을 보였다. 또한, open label로 비교한 tiotropium과는 비슷한 임상적 효과를 나타냈다³¹. Cycle ergometry로 위약과 운동 능력(exercise tolerance)을 비교한 GLOW3 연구에서는 투약 1일째에는 10%, 투약 21일째일 때 21%의 향상을 보였다³². 또한 위약이나 tiotropium 대비 부작용의 빈도는 차이가 없었다^{30,31}.

3) Umeclidinium (GSK573719)

24시간 이상의 긴 작용시간을 갖고 있으며³³ 15.6, 31.25, 62.5, 125 μ g의 용량과 위약을 비교한 연구에서는 적절한 용량 대비 효과를 보이면서 125 μ g이 폐기능 호전이 가장 뛰어났다³⁴. 단독 제제보다는 복합제로서 연구가 주로 이루어지고 있다.

4. Dual Bronchodilator

현재의 COPD 치료 지침은 하나의 흡입지속성기관지확장제로 증상 조절이 되지 않는 COPD 환자에게 두 종류의 흡입지속성기관지확장제를 조합해서 사용할 것을 권고하고 있다. 장기 효과에 대한 근거가 아직 부족한 치료 방법이지만 LABA/LAMA 병합요법은 두 가지 기전이 다른 기관지 확장제를 조합함으로써 더 큰 기관지 확장을 기대할 수 있고, 실제로 폐기능과 증상, 운동능력을 더 호전시키는 것으로 알려져 있다. 8개의 임상연구를 분석한 메타분석에서는 tiotropium과 formoterol 병합요법과 tiotropium 단독요법을 비교하였을 때 병합요법이 FEV1과 FVC, 증상 점수를 더 호전시켰음을 보고하였다³⁵. 또한 tiotropium 단독과 tiotropium과 indacaterol의 병합요법을 12주간 투여한 연구에서도 tiotropium에 indacaterol를 추가했을 때 기관지 확장과 폐용적 감소가 더 뛰어남을 보여주었다³⁶. 따라서 최근에는 각각의 약제를 함께 쓰는 것(free combination)이 아닌 하나의 약제에 두 가지 성분이 포함된(fixed-dose) 복합제의 개발이 주로 이루어지고 있다. 대부분 하루 한 번 투여하는 ultra-LABA와 LAMA의 조합이지만 많은 COPD 환자가 야간 증상을 호소하는 점을 고려하면³⁷ aclidinium/formoterol이나 glycopyrronium bromide/formoterol 등의 하루 2번 흡입하는 약제도 여전히 임상적으로 유용할 수 있다.

1) Formoterol + Acridinium (LAS40464)

Acridinium/formoterol 400/12 μ g 또는 200/12 μ g의 복합제에 대한 연구들이 진행 중이다³⁸.

2) Indacaterol + Glycopyrrolate (QVA149)

QVA149는 하루 한 번 사용하는 지속성기관지확장제인 indacaterol (QAB149)과 glycopyrrolate (NVA237)의 복합제이다. Indacaterol (300, 600 μ g) 및 위약과의 비교에서 QVA149 (indacaterol/glycopyrrolate 300/50 μ g)는 단독투여군 및 위약군에 비해 우월한 기관지확장작용을 보이면서 부작용은 위약군과 비슷했다³⁹. 최근에 발표된 메타분석에서는 중등증-중증 COPD 환자를 대상으로 QVA149의 사용이 indacaterol 또는 glycopyrrolate을 각각 사용하였을 때 보다 증상 호전, FEV1 증가와 증상완화제 사용 횟수 감소 및 St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ)

점수 증가에서 임상적으로 의미 있게 우월함을 보고하였다⁴⁰.

QVA149 (indacaterol/glycopyrronium 110/50 μ g)는 10개의 임상연구로 구성된 IGNITE 프로그램에 따라 연구가 진행 중으로 각각의 단독 약제 및 tiotropium, fluticasone/salmeterol과의 비교 연구 결과가 발표되고 있다⁴¹. 위약과 단독 약제 및 tiotropium과 비교한 SHINE 연구에서 QVA149는 위약과 모든 약제보다 삶의 질, 호흡곤란, 폐기능 호전에서 우월하였다⁴². 최근 1년간 악화력이 없는 moderate-to-severe COPD환자를 대상으로 ICS/LABA 복합제인 fluticasone/salmeterol과 비교한 ILLUMINATE 연구에서는 QVA149가 호흡곤란, 폐기능, 구조 약물 사용 빈도에서 우월하였다⁴³. 이 연구에서는 LABA 단독제제가 없어 ICS/LABA를 처방함으로써 불필요하게 ICS가 투여되는 현실에서 LABA/LAMA 복합제의 우월성 증명하고자 하였다. BRIGHT 연구에서는 QVA149가 폐용적 과팽창을 호전시킴으로써 운동 능력을 향상시켰다⁴⁴. LAMA 제제인 glycopyrronium 50 μ g와 tiotropium 18 μ g와 비교한 SPARK 연구에서는 moderate-to-severe 급성악화의 빈도와 폐기능 및 삶의 질의 향상에서 단일제제에 비해 우월하였다. 또한 안전성을 보고자 52주간 위약과 비교한 ENLIGHTEN 연구에서는 부작용의 빈도가 위약과 비슷하였다⁴⁵. 각각의 제제를 따로 투여하는 free combination과 비교한 BEACON 연구에서는 단일 복합제인 QVA149가 비슷한 임상적인 효과를 보이며 사용에 편리한 이점이 있음을 보고하였다⁴⁶. 또한 BLAZE 연구에서는 위약과 tiotropium보다 호흡곤란과 폐기능 호전에서 QVA149가 더 효과적이며 rescue 약물 사용빈도도 더 낮음을 보였다⁴⁷. 유럽과 일본에서는 이미 허가를 받고 시장에 출시되었다.

3) Olodaterol + Tiotropium

두 개의 용량 비교 연구가 있으며 각각을 단독으로 투여했을 때보다 뛰어난 효과와 비슷한 안전성을 보였다^{48,49}. 5 μ g의 olodaterol과 2.5 및 5 μ g의 tiotropium을 조합한 약제의 phase III 연구들이 완료되었거나 진행 중이다.

4) Vilanterol + Umeclidinium

정상인을 대상으로 한 Phase I 연구에서 Vilanterol (VI) 50 μ g과 umeclidinium (UMEC) 500 μ g을 함께 혹은 각각 투여하여 심전도와 심박수 등으로 안전성을 확인하였다⁵⁰. 또한 moderate-to-very-severe COPD를 대상으로 UMEC/VI 500/25 μ g을 28일간 투약한 연구에서도 위약 대비 폐기능의 호전을 보이면서 안전성의 차이는 없었다⁵¹. UMEC/VI 62.5/25 μ g과 UMEC 62.5 μ g, VI 25 μ g, 위약과 비교한 연구에서는 치료군 모두 폐기능의 호전을 보였고, UMEC/VI이 각각의 단독약제 보다 우월한 효과를 보였다⁵². UMEC/VI 125/25 μ g과 각각의 단독약제 및 위약과 비교한 연구에서도 유사한 결과를 얻었다⁵³.

5. Muscarinic Antagonist and Beta-2 Agonist (MABA)

MABA는 하나의 분자가 항콜린제와 베타2작용제의 두가지 작용을 모두 갖고 있는 것을 말한다⁵⁴. 한 분자이므로 복합제와 달리 두 가지 작용이 고정된 비율로 전폐에 고루 분포할 수 있고, 같은 약동학적 특성과, 같은 세포 내 활성을 가지며, 약제 개발 프로그램을 단순화할 수 있다. 단점이라면 비율이 고정되어 있으므로 환자에 따라서 항콜린 작용과 베타2작용을 조절할 수 없다는 것이다⁵⁵.

1) AZD2115

Phase I 연구가 끝나고 phase II 연구들(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01498081, NCT02109406)이 종료 혹은 진행 중이나 아직 결과가 발표된 것은 없다.

2) GSK961081

GSK961081은 moderate-to-severe COPD 환자를 대상으로 한 연구에서 salmeterol보다 크고 salmeterol + tiotropium과 비슷한 기관지 확장 효과를 가지면서 더 빠른 작용시간을 나타내었다^{56,57}.

6. Inhaled Corticosteroid + Beta-2 Agonist (ICS + LABA)

기존의 ICS 또는 새로운 ICS 제제와 ultra-LABA를 조합한 복합제들에 대한 연구들이 진행되고 있고 있다.

1) Beclomethasone + Formoterol (Fostair, Foster)

COPD 환자를 대상으로 한 연구가 완결되었으나 아직 결과는 발표되지 않았다(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00929851).

2) Ciclesonide + Formoterol

천식 환자를 대상으로 한 연구에서 fluticasone/salmeterol에 비해 열등하지 않은 효과를 보여주었다⁵⁸.

3) Fluticasone furonate + Vilanterol (Relovair, Breo Ellipta)

기존의 fluticasone propionate가 아닌 fluticasone furonate를 ultra-LABA인 vilanterol과 조합한 약으로 moderate-to-very-severe COPD 환자에서 fluticasone furonate/vilanterol (FF/VI) 100/25 μ g 하루 1번 흡입 용량이 fluticasone propionate/salmeterol (FP/SAL) 500/50 μ g 하루 2번 흡입한 것 비해 폐기능과 삶의 질의 호전이 차이가 없었고 안전성 또한 차이가 없었다⁵⁹. 2013년 COPD 치료제로 FDA 승인을 받았으며, 심혈관 질환을 가진 COPD 환자를 대상으로 대규모 다국적 연구가 진행 중이다⁶⁰.

4) Fluticasone + Formoterol (Flutiform)

천식에 대한 적응증으로 허가되어 시판 중이나 COPD 환자를 대상으로 한 연구는 아직 없다.

5) Mometasone + Formoterol (Dulera)

주로 천식 환자를 대상으로 한 연구들이 진행 중이다.

6) Mometasone + Indacaterol (QMF149)

COPD 환자를 대상으로 한 phase II 연구가 완결되었으나 아직 결과를 발표하지 않았다(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01636076).

7) BI54903 + Olodaterol

비스테로이드성 선택적 당질코르티코이드 수용체 작용제(non-steroidal selective glucocorticoid receptor agonist)인 BI54903과 ultra-LABA인 olodaterol의 조합이다. 천식 환자를 대상으로 한 phase II 연구가 완료되었으나 아직 결과를 발표하지 않았다(ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01428622).

7. Triple Inhaler

중증 COPD 환자에서 ICS/LABA/LAMA를 복합하여 사용하는 예는 적지 않지만 이 세 성분의 고정 용량(fixed-dose) 복합제가 실제 얼마나 유용할지는 예측하기 어렵다. 고정된 성분으로 인해 개별 환자에게 적용이 제한적일 수도 있다.

1) Triohale (Budesonide + Tiotropium + Formoterol)

일부 국가에서 출시되었다고⁶¹ 하나 관련된 연구 결과는 찾기가 어렵다.

8. New Classes of Bronchodilators

그 외에 새로운 계열의 기관지 확장제로는 혈관작용 소장펩타이드(vasoactive intestinal peptide, VIP) 유사체 (analogues)인 Ro 25-1553, 포타슘 통로 개시자(K⁺ channel openers)인 levcromakalim, Rho 활성화소 억제제(Rho kinase inhibitors)인 Y-27632, 평활근육 마이오신 억제제(muscle myosin inhibitors), 쓴맛 수용체 작용제(Bitter taste receptor agonists)인 quinine 등이 있으나 이들은 혈관 확장 등의 부작용이 있는데 비해 기관지 확장 효과는 크지 않아서 치료제로 사용하기에는 아직 적합하지 않다⁶². 하지만 흡입제로 개발될 경우 전신적인 부작용을 줄이면서 효과를 높일 수도 있다.

9. Conclusion & Future Directions

LABA와 LAMA는 COPD 치료에 임상적으로 효과적이다. 한 종류의 기관지 확장제를 투여하는 것보다 LABA-LAMA 병합요법을 하는 것이 더 효과가 뛰어나 가까운 미래에는 LABA/LAMA 복합제가 일반적인 기관지확장제가 될 것이다. 하지만 두 종류의 기관지확장제 모두 COPD의 병인인 염증에 대한 효과는 크지 않아 새로운 치료제에 대한 연구는 중요하다. COPD의 병리기전에 대해 축적된 연구 결과들로 항염증 치료에 대한 기대가 높아지고 있으나 아직까지는 전신적인 부작용과 제한적인 효과만을 보여왔다. 이런 부작용을 극복하기 위해 전신적인 효과가 적으면서 호흡기에 대한 작용은 갖는 흡입제로 투여하는 방법이 유용할 것이며, 향후에는 기관지확장제이면서 항염증 효과를 갖거나 기관지확장제와 항염증제와의 복합제가 새로운 유형의 흡입제로 자리잡을 것이다.

참 고 문 헌

1. Vestbo J, Hurd SS, Agustí AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:347-65.
2. Barnes PJ, Celli BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009;33:1165-85.
3. Calverley P. Current drug treatment, chronic and acute. *Clin Chest Med* 2014;35:177-89.
4. Aparici M, Gómez-Angelats M, Vilella D, Otal R, Carasona C, Viñals M, et al. Pharmacological characterization of abediterol, a novel inhaled $\beta(2)$ -adrenoceptor agonist with long duration of action and a favorable safety profile in preclinical models. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;342:497-509.
5. Kuna P, Ivanov Y, Trofimov VI, Saito T, Beckman O, Bengtsson T, et al. Efficacy and safety of AZD3199 vs formoterol in COPD: a randomized, double-blind study. *Respir Res* 2013;14:64.
6. Gotfried MH, Kerwin EM, Lawrence D, Lassen C, Kramer B. Efficacy of indacaterol 75 μ g once-daily on dyspnea and health status: results of two double-blind, placebo-controlled 12-week studies. *COPD* 2012;9:629-36.
7. Chowdhury BA, Seymour SM, Michele TM, Durmowicz AG, Liu D, Rosebraugh CJ. The risks and benefits of indacaterol—the FDA's review. *N Engl J Med* 2011;365:2247-9.
8. Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, Mahler DA, Worth H, Yorgancioglu A, et al; INHANCE Study Investigators. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:155-62.
9. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, et al; INLIGHT-2 (Indacaterol Efficacy Evaluation Using 150- μ g Doses with COPD Patients) study investigators. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011;37:273-9.
10. Vogelmeier C, Ramos-Barbon D, Jack D, Piggott S, Owen R, Higgins M, et al; INTIME study investigators (INdacaterol & TIotropium: Measuring Efficacy). Indacaterol provides 24-hour bronchodilation in COPD: a placebo-controlled blinded comparison with tiotropium. *Respir Res* 2010;11:135.

11. Korn S, Kerwin E, Atis S, Amos C, Owen R, Lassen C; INSIST study group. Indacaterol once-daily provides superior efficacy to salmeterol twice-daily in COPD: a 12-week study. *Respir Med* 2011;105:719-26.
12. Dahl R, Chung KF, Buhl R, Magnussen H, Nonikov V, Jack D, et al; INVOLVE (INdacaterol: Value in COPD: Longer Term Validation of Efficacy and Safety) Study Investigators. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010;65:473-9.
13. Beeh KM, Wagner F, Khindri S, Drollmann AF. Effect of indacaterol on dynamic lung hyperinflation and breathlessness in hyperinflated patients with COPD. *COPD* 2011;8:340-5.
14. O'Donnell DE, Casaburi R, Vincken W, Puente-Maestu L, Swales J, Lawrence D, et al; INABLE 1 study group. Effect of indacaterol on exercise endurance and lung hyperinflation in COPD. *Respir Med* 2011;105:1030-6.
15. Wang J, Nie B, Xiong W, Xu Y. Effect of long-acting beta-agonists on the frequency of COPD exacerbations: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2012;37:204-11.
16. Chapman KR, Rennard SI, Dogra A, Owen R, Lassen C, Kramer B; INDORSE Study Investigators. Long-term safety and efficacy of indacaterol, a long-acting β_2 -agonist, in subjects with COPD: a randomized, placebo-controlled study. *Chest* 2011;140:68-75.
17. Casarosa P, Kollak I, Kiechle T, Ostermann A, Schnapp A, Kiesling R, et al. Functional and biochemical rationales for the 24-hour-long duration of action of olodaterol. *J Pharmacol Exp Ther* 2011;337:600-9.
18. Bouyssou T, Hoenke C, Rudolf K, Lustenberger P, Pestel S, Sieger P, et al. Discovery of olodaterol, a novel inhaled beta2-adrenoceptor agonist with a 24 h bronchodilatory efficacy. *Bioorg Med Chem Lett* 2010;20:1410-4.
19. van Noord JA, Smeets JJ, Drenth BM, Rascher J, Pivovarova A, Hamilton AL, et al. 24-hour bronchodilation following a single dose of the novel β_2 -agonist olodaterol in COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2011;24:666-72.
20. Procopiou PA, Barrett VJ, Bevan NJ, Biggadike K, Box PC, Butchers PR, et al. Synthesis and structure-activity relationships of long-acting beta2 adrenergic receptor agonists incorporating metabolic inactivation: an antedrug approach. *J Med Chem* 2010;53:4522-30.
21. Hanania NA, Feldman G, Zachgo W, Shim JJ, Crim C, Sanford L, et al. The efficacy and safety of the novel long-acting β_2 agonist vilanterol in patients with COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Chest* 2012;142:119-27.
22. Cazzola M, Page CP, Matera MG. Acclidinium bromide for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:1205-14.
23. Singh D, Magnussen H, Kirsten A, Mindt S, Caracta C, Seoane B, et al. A randomised, placebo- and active-controlled dose-finding study of acclidinium bromide administered twice a day in COPD patients. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;25:248-53.
24. Kerwin EM, D'Urzo AD, Gelb AF, Lakkis H, Garcia Gil E, Caracta CF; ACCORD I study investigators. Efficacy and safety of a 12-week treatment with twice-daily acclidinium bromide in COPD patients (ACCORD COPD I). *COPD* 2012;9:90-101.
25. Jones PW, Singh D, Bateman ED, Agusti A, Lamarca R, de Miquel G, et al. Efficacy and safety of twice-daily acclidinium bromide in COPD patients: the ATTAIN study. *Eur Respir J* 2012;40:830-6.
26. Buhl R, Banerji D. Profile of glycopyrronium for once-daily treatment of moderate-to-severe COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:729-41.
27. Vogelmeier C, Banerji D. NVA237, a long-acting muscarinic antagonist, as an emerging therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Ther Adv Respir Dis* 2011;5:163-73.
28. Chapman KR, Beeh KM, Beier J, Bateman ED, D'Urzo A, Nutbrown R, et al. A blinded evaluation of the efficacy and safety of glycopyrronium, a once-daily long-acting muscarinic antagonist, versus tiotropium, in patients with COPD: the GLOW5 study. *BMC Pulm Med* 2014;14:4.
29. Sykes DA, Dowling MR, Leighton-Davies J, Kent TC, Fawcett L, Renard E, et al. The Influence of receptor kinetics on the onset and duration of action and the therapeutic index of NVA237 and tiotropium. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;343:520-8.
30. D'Urzo A, Ferguson GT, van Noord JA, Hirata K, Martin C, Horton R, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respir Res* 2011;12:156.
31. Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VK, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Respir J* 2012;40:1106-14.

32. Beeh KM, Singh D, Di Scala L, Drollmann A. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:503-13.
33. Salmon M, Luttmann MA, Foley JJ, Buckley PT, Schmidt DB, Burman M, et al. Pharmacological characterization of GSK573719 (umeclidinium): a novel, long-acting, inhaled antagonist of the muscarinic cholinergic receptors for treatment of pulmonary diseases. *J Pharmacol Exp Ther* 2013;345:260-70.
34. Church A, Beerah M, Brooks J, Mehta R, Shah P. Dose response of umeclidinium administered once or twice daily in patients with COPD: a randomised cross-over study. *BMC Pulm Med* 2014;14:2.
35. Wang J, Jin D, Zuo P, Wang T, Xu Y, Xiong W. Comparison of tiotropium plus formoterol to tiotropium alone in stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Respirology* 2011;16:350-8.
36. Mahler DA, D'Urzo A, Bateman ED, Ozkan SA, White T, Peckitt C, et al; INTRUST-1 and INTRUST-2 study investigators. Concurrent use of indacaterol plus tiotropium in patients with COPD provides superior bronchodilation compared with tiotropium alone: a randomised, double-blind comparison. *Thorax* 2012;67:781-8.
37. Agusti A, Hedner J, Marin JM, Barbé F, Cazzola M, Rennard S. Night-time symptoms: a forgotten dimension of COPD. *Eur Respir Rev* 2011;20:183-94.
38. Cazzola M, Rogliani P, Matera MG. Acclidinium bromide/formoterol fumarate fixed-dose combination for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Expert Opin Pharmacother* 2013;14:775-81.
39. van Noord JA, Buhl R, Laforce C, Martin C, Jones F, Dolker M, et al. QVA149 demonstrates superior bronchodilation compared with indacaterol or placebo in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010;65:1086-91.
40. Rodrigo GJ, Plaza V. Efficacy and safety of a fixed-dose combination of indacaterol and glycopyrronium (QVA149) for the treatment of COPD: a systematic review. *Chest* 2014. [Epub ahead of print]
41. Compton C, McBryan D, Bucchioni E, Patalano F. The Novartis view on emerging drugs and novel targets for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26:562-73.
42. Bateman ED, Ferguson GT, Barnes N, Gallagher N, Green Y, Henley M, et al. Dual bronchodilation with QVA149 versus single bronchodilator therapy: the SHINE study. *Eur Respir J* 2013;42:1484-94.
43. Vogelmeier CF, Bateman ED, Pallante J, Alagappan VK, D'Andrea P, Chen H, et al. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with twice-daily salmeterol-fluticasone in patients with chronic obstructive pulmonary disease (ILLUMINATE): a randomised, double-blind, parallel group study. *Lancet Respir Med* 2013;1:51-60.
44. Beeh KM, Korn S, Beier J, Jadayel D, Henley M, D'Andrea P, et al. Effect of QVA149 on lung volumes and exercise tolerance in COPD patients: the BRIGHT study. *Respir Med* 2014;108:584-92.
45. Dahl R, Chapman KR, Rudolf M, Mehta R, Kho P, Alagappan VK, et al. Safety and efficacy of dual bronchodilation with QVA149 in COPD patients: the ENLIGHTEN study. *Respir Med* 2013;107:1558-67.
46. Dahl R, Jadayel D, Alagappan V, Chen H, Banerji D. Efficacy and safety of once-daily QVA149 compared with the free combination of its monocomponents: the BEACON study. *Chest* 2014;145:407A.
47. Mahler DA, Decramer M, D'Urzo A, Worth H, White T, Alagappan VK, et al. Dual bronchodilation with QVA149 reduces patient-reported dyspnoea in COPD: the BLAZE study. *Eur Respir J* 2014;43:1599-609.
48. Maltais F, Beck E, Webster D, Maleki-Yazdi MR, Seibt JV, Arnoux A, et al. Four weeks once daily treatment with tiotropium+ olodaterol (BI 1744) fixed dose combination compared with tiotropium in COPD patients. *Eur Respir J* 2010;36:P5557.
49. Aalbers R, Maleki-Yazdi MR, Hamilton A, Waitere-Wijker S, Pivovarova A, Schmidt O, et al. Dose-finding study for tiotropium and olodaterol when administered in combination via the RespiMat® inhaler in patients with COPD. *Eur Respir J* 2012;40:P2882S.
50. Kelleher DL, Mehta RS, Jean-Francois BM, Preece AF, Blowers J, Crater GD, et al. Safety, tolerability, pharmacodynamics and pharmacokinetics of umeclidinium and vilanterol alone and in combination: a randomized crossover trial. *PLoS One* 2012;7:e50716.
51. Feldman G, Walker RR, Brooks J, Mehta R, Crater G. 28-Day safety and tolerability of umeclidinium in combination with vilanterol in COPD: a randomized placebo-controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2012;25:465-71.
52. Donohue JF, Maleki-Yazdi MR, Kilbride S, Mehta R, Kalberg C, Church A. Efficacy and safety of once-daily umeclidinium/vilanterol 62.5/25 mcg in COPD. *Respir Med* 2013;107:1538-46.

53. Celli B, Crater G, Kilbride S, Mehta R, Tabberer M, Kalberg CJ, et al. Once-daily umeclidinium/vilanterol 125/25 mcg in COPD: a randomized, controlled study. *Chest* 2014. [Epub ahead of print]
54. Ray NC, Alcaraz L. Muscarinic antagonist-beta-adrenergic agonist dual pharmacology molecules as bronchodilators: a patent review. *Expert Opin Ther Pat* 2009;19:1-12.
55. Cazzola M, Matera MG. Bronchodilators: current and future. *Clin Chest Med* 2014;35:191-201.
56. Bateman ED, Kornmann O, Ambery C, Norris V. Pharmacodynamics of GSK961081, a bi-functional molecule, in patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther* 2013;26:581-7.
57. Wielders PL, Ludwig-Sengpiel A, Locantore N, Baggen S, Chan R, Riley JH. A new class of bronchodilator improves lung function in COPD: a trial with GSK961081. *Eur Respir J* 2013;42:972-81.
58. Korn S, Buhl R. Efficacy of a fixed combination of ciclesonide and formoterol: the EXCITED-study. *Respir Med* 2012;106:57-67.
59. Agustí A, de Teresa L, De Backer W, Zvarich MT, Locantore N, Barnes N, et al. A comparison of the efficacy and safety of once-daily fluticasone furoate/vilanterol with twice-daily fluticasone propionate/salmeterol in moderate to very severe COPD. *Eur Respir J* 2014;43:763-72.
60. Vestbo J, Anderson J, Brook RD, Calverley PM, Celli BR, Crim C, et al. The Study to Understand Mortality and Morbidity in COPD (SUMMIT) study protocol. *Eur Respir J* 2013;41:1017-22.
61. Barnes PJ. Development of new drugs for COPD. *Curr Med Chem* 2013;20:1531-40.
62. Cazzola M, Page CP, Calzetta L, Matera MG. Pharmacology and therapeutics of bronchodilators. *Pharmacol Rev* 2012;64:450-504.