

(19)대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁷
A61K 31/167
A61K 31/44

(11) 공개번호 10-2005-0094810
(43) 공개일자 2005년09월28일

(21) 출원번호 10-2005-7009176
(22) 출원일자 2005년05월20일
 번역문 제출일자 2005년05월20일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/013266 (87) 국제공개번호 WO 2004/047828
 국제출원일자 2003년11월26일 국제공개일자 2004년06월10일

(30) 우선권주장 02026504.7 2002년11월27일 유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인 알타나 파마 아게
 독일 데-78467 콘스탄츠 빅-골덴-슈트라쎬 2

(72) 발명자 보이메 롤프
 독일 78465 콘스탄츠 볼슈트라쎬 13
 분트슈 다니엘라
 스위스 체하-8272 에르마팅엔 임 랑크 5
 마르크스 데겐하르트
 독일 78345 모스 오베르 로이테 15
 바이마르 크리스티안
 독일 78464 콘스탄츠 아이히호른슈트라쎬. 51
 볼린 슈테판-루츠
 독일 88709 메르스부르크 레렌벡 15/4

(74) 대리인 김진희
 강승욱

심사청구 : 없음

(54) 로플루미라스트와 R,R-포르모테를을 포함하는 상승작용성조합물

요약

본 발명은 기도 질환의 치료를 위한 로플루미라스트 및 R,R-포르모테를의 병행 투여에 관한 것이다.

명세서

기술분야

본 발명은 치료 목적을 위한 기존의 특정 활성 화합물의 조합물에 관한 것이다. 본 발명에 따라 상기 조합물에 사용된 물질은 PDE 억제제 클래스로부터의 기지 활성 화합물 및 β_2 아드레날린 수용체 작용제 클래스로부터의 기지 활성 화합물이다. 본 발명에 따라 치료 목적으로 상기 화합물을 병행 사용하는 것은 종래 기술에서 아직 설명되지 않았다.

배경기술

국제 특허 출원 WO 01/13953(US 특허 6,624,181)은 기도 질환의 치료를 위해 PDE 억제제 클래스로부터의 화합물과 β_2 아드레날린 수용체 작용제 클래스로부터의 화합물의 조합을 기술한다. 미국 특허 6,288,118은 일반적으로 베타-아드레날린 기관지 확장제와 포스포디에스테라제-4 억제제를 투여하여, 폐 질환(예, 만성 폐색성 폐 질환 또는 천식)을 치료하는 것을 기재한다. 문헌 [Current Opinion in Investigational Drugs 2002 3(8): 1165~1170]에는, PDE4-억제제 로플루미라스트가 상세히 기재되어 있다. 국제 특허 출원 WO 98/35683에는, 폐 계면활성물질 및 로플루미라스트를 함유하는 조성물이 기재되어 있다. 문헌 [the review Expert Opin. Ther. Patents (2002) 12(1): 53~63]에서는, 1998년 1월부터 2001년 8월까지의 기간 동안 기관지 확장제에 관한 특허 문헌을 분석하고, 상이한 물질 클래스에 대한 예시적인 화합물, 특히 PDE4-억제제 로플루미라스트를 명명한다. 문헌 [Eur Respir J 1999; 13: 1103~1108]에는, 외관상 회복성이 불량한 COPD에서의 R,R-포르모테롤 효과가 기재되어 있다. -미국 특허 5,795,564에 포르모테롤의 순수한 (R,R) 이성체를 이용한 방법 및 조성물을 개시하였다.- 국제 특허 출원 WO 02/066422 및 WO 02/076933은 신규한 특정 β_2 아드레날린 수용체 작용제 및 기도 질환에서의 이의 용도를 개시한다. 국제 특허 출원 WO 00/67741은 R,R-포르모테롤의 순수 (S,R) 이성체 및 이의 용도를 개시한다. 국제 특허 출원 WO 02/088167은 특정 안드로스테인 유도체 및, 예를 들어 β_2 아드레날린 수용체 작용제와의 조합을 기재한다.

발명의 상세한 설명

발명의 개요

본 발명은 폐 질환 증상의 개시를 예방 또는 감소시키거나, 또는 폐 질환의 심각성을 치료 또는 감소시키기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 특히, 폐 기능에 영향을 주는 다른 약학 활성제와 함께 PDE4 억제제를 투여하여 포스포디에스테라제 4(PDE4)에 의해 매개되는 폐 질환을 치료하기 위한 조성물 및 방법에 관한 것이다. 이와 관련하여, 하기 조건을 충족시키는 특정 기도 치료제를 이용하는 것이 본 발명의 목적이다:

- 뚜렷한 항염증 작용
- 독특한 기관지이완 및 기관지확장
- 최소한 PDE4 억제제에 대해, 우수한 경구 이용성
- 최소한의 부작용
- 장기간 치료에 대한 우수한 적합성
- 기관지 과민증에 대한 유리한 영향력.

PDE4 억제제 로플루미라스트 및 β_2 아드레날린 수용체 작용제 R,R-포르모테롤의 병행 사용은, 특히 상기 두 화합물의 조합이 상승 작용한다는 측면, 즉 부가 효과보다 큰 효과를 나타낸다는 측면에서, 상기 언급한 조건을 뛰어나게 충족시킴을 발견하였다.

따라서, 제1 측면에 있어서 본 발명은 로플루미라스트 및 R,R-포르모테롤의 유효량을 단일 조합형으로 개별적으로, 또는 개별적으로 및 순차적으로(상기 순차 투여는 짧은 시간 간격 또는 긴 시간 간격을 둠) 폐 질환 증상 개시의 예방 또는 감소, 또는 폐 질환의 심각성의 치료 또는 감소를 요하는 환자에게 투여함으로써, 폐 질환 증상의 개시를 예방 또는 감소시키거나, 또는 폐 질환의 심각성을 치료 또는 감소시키는 방법에 관한 것이다.

본 발명은 또한 폐 질환 증상의 개시를 예방 또는 감소시키거나, 또는 폐 질환의 심각성을 치료 또는 감소시키기 위한 조성물에 관한 것으로, 상기 조성물은 로플루미라스트의 유효량, R,R-포르모테롤의 유효량 및 약학적 허용 부형제를 포함한다.

본 발명은 폐 질환 증상의 개시를 예방 또는 감소시키거나, 또는 폐 질환의 심각성을 치료 또는 감소시키기 위한 효과적인 조성물을 제조하는 방법에 관한 것으로, 상기 방법은 로플루미라스트 및 R,R-포르모테롤의 유효량과 약학적 허용 부형제를 혼합하는 것을 포함한다.

발명의 상세한 설명

본 발명의 주제인 조합 치료는 폐 질환 사건의 개시를 예방하거나 기존의 병태를 치료하기 위해 R,R-포르모테롤과 로플루미라스트를 투여하는 것을 포함한다. 상기 두 화합물은 단일 제형으로 함께 투여할 수 있다. 또는 상이한 제형으로 투여할 수도 있다. 이들은 동시에 투여할 수 있다. 또는 예를 들어, 한 약물은 아침에, 두 번째 약물은 저녁에 투여하는 것과 같이, 짧은 시간 간격 또는 긴 시간 간격을 두고 투여할 수도 있다. 상기 조합물은 예방용으로, 또는 증상이 개시된 후 사용할 수 있다. 몇몇 예에서 상기 조합물은 폐 질환의 진행을 예방하기 위해, 또는 기능(예, 폐 기능) 저하를 저지하기 위해 사용할 수 있다.

따라서 본 발명은 기도 질환의 증상을 예방하거나 기도 질환을 치료하는 데 있어서의 로플루미라스트 및 R,R-포르모테롤의 병행 사용에 관한 것이다.

본 발명의 관점에서, "로플루미라스트"라는 용어는 로플루미라스트의 약리학적 허용 염 및 N-산화물을 포함하는 것으로 이해되며, 이들 염 및 산화물도 본 발명에 따라 유사하게 사용될 수 있다.

유사하게, "R,R-포르모테롤"이라는 용어는 본 발명과 관련하여 R,R-포르모테롤의 약리학적 허용 염을 포함하는 것으로 이해된다.

언급된 활성 화합물은, 예를 들어 용매화물 형태로, 특히 수화물의 형태로 존재할 수도 있다고 이해된다.

로플루미라스트 또는 R,R-포르모테롤의 적절한 약리학적 허용 염은 특히 산(예를 들어, 염산, 브롬화수소산, 인산, 질산, 황산, 아세트산, 시트르산, D-글루콘산, 벤조산, 2-(4-히드록시벤조일)-벤조산, 부티르산, 설포살리실리산, 말레산, 라우르산, 말산, 푸마르산, 숙신산, 옥살산, 타르타르산, 엠본산, 스테아르산, 툴루엔술폰산, 메탄술폰산 또는 1-히드록시-2-나프토산)과의 수용성 및 수불용성 산 부가 염이며, 상기 산은, 일염기산인지 또는 다염기산인지에 따라, 그리고 어떤 염이 바람직한지에 따라 등물 정량 비 또는 상이한 물 정량 비로 염 제조에 사용된다. 특히 바람직한 R,R-포르모테롤 염을 푸마레이트다.

언급할 수 있는 기도 질환은 특히 알레르겐 유도성 기관지 질병 및 염증 유도성 기관지 질병(기관지염, 폐색성 기관지염, 경련성 기관지염, 알레르기성 기관지염, 알레르기성 천식, 기관지 천식, COPD)으로, 본 발명에 따라 장기간 치료 시 상기 조합물로 치료될 수 있다(바람직하다면, 해당 시점의 요구(예를 들어 계절적으로 관련된 변화에 따른 요구)에 따라 개별 성분의 투여량을 적절히 조절).

본 발명에서 "병행 사용" 또는 "조합"의 의미는 그 자체로 및 관습적으로 기존의 방식으로 개별 성분을 동시에(조합 약제의 형태로), 얼마간 동시에(별도 팩 단위로) 또는 순차적으로(연속하여 즉시 또는 대안으로 비교적 긴 시간 간격을 두고) 투여할 수 있음을 의미하는 것으로 이해된다. 한 예로서, 한 약물은 아침에, 다른 약물은 그 날 중으로 나중에 투여할 수 있다. 또는 다른 방법으로, 한 약물은 1일 2회 투약하고, 이 약물의 1일 2회 투약 중 1회 투약과 동시에, 또는 별도로 다른 하나의 약물을 1일 1회 투약할 수 있다.

본 발명의 "병행 사용" 또는 "조합"의 의미는, 특히 두 성분이 상승 방식으로 함께 작용한다는 것을 의미하는 것으로 이해된다.

R,R-포르모테롤은 대개 경구용 또는 비강용 스프레이 또는 에어로졸로, 또는 흡입용 분말로서 투여한다. 대개 R,R-포르모테롤을 전신 투여하거나 또는 주사로 투여하지 않는다. 로플루미라스트는 경구 투여 또는 흡입(경구 또는 비강내) 투여할 수 있다. 본 발명은 전달형(예, 흡입기)으로 두 약물을 동시 투여하는 것을 포함하며, 동일한 흡입기에 상기 두 약물을 넣는다. 대안으로, 로플루미라스트는 알약에 넣고, R,R-포르모테롤을 함유하는 흡입기와 약제 팩으로 포장할 수 있다.

따라서 본 발명의 의미 중, "사용"은 우선 로플루미라스트와 관련하여서는 주로 경구 투여를 의미하는 것으로 이해할 수 있다. 본 발명에 따른 병행 사용의 상승 효과 관점에서, 경구용으로 저용량의 R,R-포르모테롤을 사용하여, R,R-포르모테롤 고용량을 경구 투여하여 나타날 수 있는 알려진 부작용을 피할 수 있다. 본 발명에 따라, R,R-포르모테롤과 관련하여서

"사용"은 주로 경구 투여를 의미하는 것으로 이해되지만, 흡입형으로 국소 적용하는 것을 의미한다고도 이해된다. 흡입을 위해, R,R-포르모테롤은 바람직하게 에어로졸 형태로 투여되고, 고체, 액체 또는 혼합된 조성물의 상기 에어로졸 입자의 직경이 0.5~10 μm , 유리하게는 2~6 μm 이다.

에어로졸 발생은, 예를 들어 압력 구동 제트 분무기 또는 초음파 분무기로 수행할 수 있지만, 유리하게는 추진체 구동 정량식 에어로졸 또는 흡입 캡슐로부터 미세화된 활성 화합물의 무-추진체 투여로 수행할 수 있다.

활성 화합물은 개별 용량에 대한 통상적인 범위로 투여되며, 상호 긍정적으로 영향을 주고 강화하는 개별 작용으로 인하여, 기준치와 비교했을 때 활성 화합물의 병행 투여에서 각 용량을 감소시키는 것이 더 가능할 것 같다. 흡입을 위해, R,R-포르모테롤은 1일 1회, 2회 또는 3회 투여로, 바람직하게 하루에 10~50 μg 의 용량을 투여하도록 되어 있다.

사용된 흡입기 시스템에 따라, 활성 화합물 외에 투여제형은 필요한 부형제, 예를 들어 추진체(예, 정량식 에어로졸의 경우 프리젠(Frigen)), 표면 활성 물질, 유화제, 안정화제, 보존제, 향료, 충전제(예, 분말 흡입기의 경우 락토오스), 또는 적절하다면 추가 활성 화합물을 추가 함유한다.

흡입 목적을 위해, 환자에게 가능한 한 적합한 흡입 기법을 사용하여, 최적 입자 크기의 에어로졸을 생성하고 투여할 수 있는 다수의 기구를 이용할 수 있다. 어댑터(스페이서, 확장기) 및 배모양 용기(예, Nebulator®, Volumatic®), 및 퍼퍼(puffer) 스프레이(Autohaler®)를 방출하는 자동 장치 외에, 정량식 에어로졸에 대해, 특히 분말 흡입기의 경우, 활성 화합물의 최적 투여를 얻을 수 있는 것을 사용하는 다수의 기술적 해결책을 이용할 수 있다(예, Diskhaler®, Rotadisk®, Turbohaler® 또는 유럽 특허 출원 EP 0 505 321에 기재된 흡입기).

본 발명에 따른 병행 사용에 바람직한 투여 형태인 R,R-포르모테롤의 경구 투여의 경우, 1일 용량은 1일 1회, 2회 또는 3회 경구 투여로 20~120 μg 의 범위이다.

바람직한 투여 형태인 로플루미라스트의 경구 투여의 경우, 1일 용량은 바람직하게 1일 1회 경구 투여로 100~500 μg 의 범위이다.

경구 투여를 위한 약제의 경우, 활성 성분인 로플루미라스트 및/또는 R,R-포르모테롤을 제형화하여 그 자체로 공지되어 있고, 당업자에게 친숙한 방법에 따라 약제를 얻는다. 활성 성분은 바람직하게 적절한 약학 부형제 또는 비이클와 함께, 정제, 코팅된 정제, 캡슐, 에멀션, 현탁액 또는 용액 형태의 약제로 사용되고, 상기 활성 화합물 함량은 유리하게는 0.1~95%이며, 부형제와 비이클를 적절히 선택하여, 활성 화합물(들) 및/또는 소정의 작용 개시에 정확하게 맞춘 약학 투여제형(예, 지속 방출형 또는 장 형태)을 얻을 수 있다. 경구 단일 단위 제형으로 로플루미라스트와 R,R-포르모테롤 모두를 1일 1회 경구 투여하는 경우, R,R-포르모테롤은 연장 기간 동안 방출되는 방식으로 바람직하게 제형화한다.

당업자는 어떤 부형제 또는 비이클가 소정의 약학 제형에 적절한지를 전문 지식을 기초로 잘 알고 있다. 용매, 겔 형성제, 정제 부형제 및 다른 활성 화합물 담체 외에, 예를 들어 항산화제, 분산제, 유화제, 소포제, 맛 교정제, 보존제, 용해제, 착색제 또는 침투 촉진제 및 착화제(예, 시클로텍스트린)를 사용할 수 있다.

(57) 청구의 범위

청구항 1.

인간 기도 질환의 증상을 예방하거나 인간 기도 질환을 치료하는 데 있어서의 로플루미라스트 및 R,R-포르모테롤의 병용 용도.

청구항 2.

1일 투약량 100~500 μg 의 로플루미라스트 및 1일 투약량 10~120 μg 의 R,R-포르모테롤을 투여하는 것을 포함하는, 인간 기도 질환의 증상을 예방하거나 인간 기도 질환을 치료하는 데 있어서의 로플루미라스트 및 R,R-포르모테롤의 병용 용도.

청구항 3.

고정 조합 또는 자유 조합으로 로플루미라스트 및 R,R-포르모테롤을 포함하는, 제1항 또는 제2항의 병용 용도에 적합한 약제.

청구항 4.

제3항에 있어서, 경구용의 고정 조합물인 약제.

청구항 5.

제3항에 있어서, 1일 투약량 100~500 μg 의 로플루미라스트 및 1일 투약량 10~120 μg 의 R,R-포르모테롤을 함유하는 경구용의 고정 조합물인 약제.

청구항 6.

제3항에 있어서, 경구 제형의 로플루미라스트 및 흡입 투여용으로 적합한 제형의 R,R-포르모테롤을 포함하는 자유 조합물인 약제.

청구항 7.

제3항에 있어서, 1일 투약량 100~500 μg 의 경구 제형의 로플루미라스트 및 1일 투약량 10~50 μg 의 흡입 투여용으로 적합한 제형의 R,R-포르모테롤을 포함하는 자유 조합물인 약제.

청구항 8.

제3항에 있어서, 경구 제형의 로플루미라스트 및 흡입 투여용으로 적합한 제형의 R,R-포르모테롤을 가지는 2개의 팩 단위를 함유하는 약제 팩인 약제.

청구항 9.

로플루미라스트 및 R,R-포르모테롤의 유효량을 단일 조합형으로, 개별적으로, 또는 개별적으로 및 순차적으로(상기 순차 투여는 짧은 시간 간격 또는 긴 시간 간격을 둠) 폐 질환 증상 개시의 예방 또는 감소, 또는 폐 질환의 심각성의 치료 또는 감소를 요하는 환자에게 투여함으로써, 폐 질환 증상의 개시를 예방 또는 감소시키거나, 또는 폐 질환의 심각성을 치료 또는 감소시키는 방법.

청구항 10.

제9항에 있어서, 1일 투약량 100~500 μg 의 로플루미라스트 및 1일 투약량 10~50 μg 의 R,R-포르모테롤을 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 11.

폐 질환 증상의 개시를 감소시키거나, 또는 폐 질환의 심각성을 치료하거나 감소시키기 위해 로플루미라스트가 R,R-포르모테롤과 함께 순차 투여될 수 있음을 설명한 설명서를 포함하는, 로플루미라스트를 활성 성분으로서 함유하는 약제 팩으로서, 상기 순차 투여는 짧은 시간 간격 또는 긴 시간 간격을 두며, 투여 순서는 상관 없는 것인 약제 팩.

청구항 12.

폐 질환 증상의 개시를 감소시키거나, 또는 폐 질환의 심각성을 치료하거나 감소시키기 위해 R,R-포르모테롤이 로플루미라스트와 함께 순차 투여될 수 있음을 설명한 설명서를 포함하는, R,R-포르모테롤을 활성 성분으로서 함유하는 약제 팩으로서, 상기 순차 투여는 짧은 시간 간격 또는 긴 시간 간격을 두며, 투여 순서는 상관 없는 것인 약제 팩.