



## 배경기술

국제 특허 출원 WO 01/13953(US 특허 6,624,181)은 기도 질환의 치료를 위해 PDE 억제제 클래스로부터의 화합물과  $\beta_2$  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 포르모테롤 효과가 기재되어 있다. 국제 특허 출원 WO 02/066422 및 WO 02/076933은 신규한 특정  $\beta_2$  아드레날린 수용체 작용제 및 기도 질환에서의 이의 용도를 개시한다. 국제 특허 출원 WO 00/67741은 포르모테롤의 순수 (S,R)이성체 및 이의 용도를 개시한다. 국제 특허 출원 WO 02/088167은 특정 안드로스테인 유도체 및, 예를 들어  $\beta_2$  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  $\beta_2$  아드레날린 수용체 작용제 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 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, 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 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 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 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, "포르모테롤"이라는 용어는 본 발명과 관련하여 포르모테롤의 약리학적 허용 염을 포함하는 것으로 이해된다.

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

로플루미라스트 또는 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, 툴루엔술포산, 메탄술포산 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 포르모테롤 염을 피마레이트다.

언급할 수 있는 기도 질환은 특히 알레르기 유도성 기관지 질환 및 염증 유도성 기관지 질환(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 투약할 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.

포르모테롤은 대개 경구용 또는 비강용 스프레이 또는 에어로졸로, 또는 흡입용 분말로서 투여한다. 대개 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, 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 포르모테롤을 사용하여, 포르모테롤 고용량을 경구 투여하여 나타날 수 있는 알려진 부작용을 피할 수 있다. 본 발명에 따라, 포르모테롤과 관련하여서 "사용"은 주로 경구 투여를 의미하는 것으로 이해되지만, 흡입형으로 국소 적용하는 것을 의미한다고도 이해된다. 흡입을 위해, 포르모테롤은 바람직하게 에어로졸 형태로 투여되고, 고체, 액체 또는 혼합된 조성물의 상기 에어로졸 입자는 직경이 0.5~10  $\mu\text{m}$ , 유리하게는 2~6  $\mu\text{m}$ 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, 포르모테롤은 1일 1회, 2회 또는 3회 투여로, 바람직하게 하루에 10~50  $\mu\text{g}$ 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 포르모테롤의 경구 투여의 경우, 1일 용량은 1일 1회, 2회 또는 3회 경구 투여로 20~120  $\mu\text{g}$ 의 범위이다.

바람직한 투여 형태인 로플루미라스트의 경구 투여의 경우, 1일 용량은 바람직하게 1일 1회 경구 투여로 100~500  $\mu\text{g}$ 의 범위이다.

경구 투여를 위한 약제의 경우, 활성 성분인 로플루미라스트 및/또는 포르모테롤을 제형화하여 그 자체로 공지되어 있고, 당업자에게 친숙한 방법에 따라 약제를 얻는다. 활성 성분은 바람직하게 적절한 약학 부형제 또는 비히클과 함께, 정제, 코팅된 정제, 캡슐, 에멀션, 현탁액 또는 용액 형태의 약제로 사용되고, 상기 활성 화합물 함량은 유리하게는 0.1~95%이며, 부형제와 비히클을 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 포르모테롤 모두를 1일 1회 경구 투여하는 경우, 포르모테롤은 연장 기간 동안 방출되는 방식으로 바람직하게 제형화한다.

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

## 실시예

### 약리학

#### 모델

#### 난백 알부민-감작화된/-항원 공격받은 브라운-노르웨이 래트에서의 후기 염증성 기도 반응

로플루미라스트 및 포르모테롤의 항염증 활성은 난백 알부민(OVA)-감작화된 및 OVA-항원 공격받은 브라운 노르웨이 래트에서 측정하였다. 감작을 시작하지 1일, 14일 및 21일 28일째 보르데텔라 백일해 현탁액을 i.p로, OVA/AHG 현탁액을 s.c.로 동시 주사하여 감작을 수행하였고, 의식이 있는 브라운-노르웨이 래트에게는 에어로졸화 OVA 용액을 1시간 동안 흡입(~20 ml/h)시켜 항원 공격하였다. 항원 공격받지 않고, 감작화시키지만 한 동물을 기준 대조군으로 사용하였다. 상기 약물(락토스와 철저히 혼합) 또는 위약 대조군(락토오스)을 OVA-항원 공격 1시간 전 건조 분말로서 기관 내(i.t.) 투여하였다. 48시간 뒤, OVA-항원 공격받은 또는 항원 공격받지 않은 동물을 마취하고, 동물마다 3x4 ml BAL 완충액을 사용하여 폐포 세척술(BAL)을 수행하였다. BAL 유체 중 총 세포 및 호산구의 수, 및 무세포 BAL 유체 중 단백질 농도를 측정하였다. 약물로 유도된 상대적인 변화는 Jonckheere Terpstra 테스트로 계산하고 통계적으로 분석하였다.

#### 결과

화합물	용량 (μmol/kg)	투여 경로	수	평균 억제율 (%)	
				호산구	단백질
로플루미라스트	1.0	p.o.	8	0	15
포르모테롤	3.0	p.o.	16	35	46
로플루미라스트/포르모테롤	1.0 + 3.0	p.o.	8	60	68

**요약**

0.3 μmol/kg i.t.의 용량으로 투여한 PDE 억제제 로플루미라스트(PDE4 억제제)는 세포 침윤 및 단백질 축적에 대해 임의의 유의적인 효과를 보이지 않았다. 얻은 음성 값(경향: 염증의 증폭)은 모델의 생물학적 다양성 범위에 포함되어 있어, 상기 데이터에 어떠한 의미도 덧붙이면 안된다.

대조적으로, 3 μmol/kg i.t.의 용량으로 제공된, 장기간 작용하는 β<sub>2</sub>-아드레날린 수용체 작용제 포르모테롤은 BAL 유체 중 단백질 수준과 폐포 공간으로의 전체 세포 및 호산구 유입에 대한 억제 효과를 보였다. 그러나, 상기 데이터는 유의 수준에 도달하지는 못하였다.

포르모테롤과 PDE 억제제 로플루미라스트의 공동 투여는 모든 화합물 단독 투여와 비교했을 때 상승 효과를 나타내는데, 즉 β<sub>2</sub> 작용제와 병행된 상기 PDE 억제제는 BAL 유체 중 호산구의 유의적인 억제 및 단백질 농도의 감소를 나타낸다.

**(57) 청구의 범위**

**청구항 1.**

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

**청구항 2.**

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

**청구항 3.**

고정 조합 또는 자유 조합으로 로플루미라스트 및 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 μg의 로플루미라스트 및 1일 투약량 10~120 μg의 포르모테롤을 함유하는 경구용의 고정 조합물인 약제.

**청구항 6.**

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

**청구항 7.**

제3항에 있어서, 1일 투약량 100~500  $\mu\text{g}$ 의 경구 제형의 로플루미라스트 및 1일 투약량 10~50  $\mu\text{g}$ 의 흡입 투여용으로 적합한 제형의 포르모테롤을 포함하는 자유 조합물인 약제.

**청구항 8.**

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

**청구항 9.**

로플루미라스트 및 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  $\mu\text{g}$ 의 로플루미라스트 및 1일 투약량 10~50  $\mu\text{g}$ 의 포르모테롤을 투여하는 것을 포함하는 것인 방법.

**청구항 11.**

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