

(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)

(51) Int. Cl.⁶
A61K 31/44
A61K 31/445

(11) 공개번호 특2000-0070965
(43) 공개일자 2000년 11월 25일

(21) 출원번호	10-1999-7007231	(87) 국제공개번호	WO 1998/34611
(22) 출원일자	1999년 08월 11일	(87) 국제공개일자	1998년 08월 13일
번역문제출일자	1999년 08월 11일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/02564		
(86) 국제출원출원일자	1998년 02월 10일		
(81) 지정국	AP ARIP0특허 : 케냐 레소토 말라위 수단 스와질랜드 우간다 EA 유라시아특허 : 아르메니아 아제르바이잔 벨라루스 키르기즈 카자흐스탄 몰도바 러시아 타지키스탄 투르크메니스탄 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 독일 덴마크 스페인 핀란드 프랑스 영국 그리스 아일랜드 이탈리아 룩셈부르크 모나 코 네덜란드 포르투갈 스웨덴 OA OAPI특허 : 부르키나파소 베냉 중앙아프리카 콩고 코트디브와 르 카메룬 가봉 기네 말리 모리타니 니제르 세네갈 차드 토고 국내특허 : 알바니아 아르메니아 오스트레일리아 아제르바이잔 보 스니아-헤르체고비나 바베이도스 불가리아 브라질 벨라루스 캐나 다 중국 쿠바 체코 에스토니아 헝가리 이스라엘 아이슬란드 일 본 키르기즈 북한 대한민국 카자흐스탄 세인트루시아 스리랑카 라이베리아 리투아니아 라트비아 몰도바 마다가스카르 마케도니아 몽고 멕시코 노르웨이 뉴질랜드 폴란드 포르투갈 러시아 싱가포르 슬로베니아 슬로바키아 타지키스탄 투르크메니스탄 터어키 트 리니다드토바고 우크라이나 우즈베키스탄 베트남		
(30) 우선권주장	8/799,605 1997년 02월 11일 미국(US)		
(71) 출원인	세프라코 아이엔시. 더글라스이.리디치 미국 01752 매사추세츠 말보로 록키 드라이브 111 한델리,딘에이. 미국,매사추세츠01581,웨스트보로,가리필드드라이브17 루빈,폴디. 미국,매사추세츠01776,서드버리,그레스트라인37		
(72) 발명자			
(74) 대리인	강명구		

심사청구 : 없음

(54) 데스카르보에톡시로라타딘을 이용하여 알레르기성 천식을 치료하는 방법 및 그 조성물

요약

다른 비-진정성 항히스타민제와 고나련된 부작용을 피하면서 알레르기성 질환을 치료하는데, 데스카르보에톡시로라타딘('DCL')을 이용하는 방법을 제공한다. 또한, 다른 비-진정성 항히스타민제와 고나련된 부작용을 피하면서 알레르기성 질환을 치료하는데, DCL, 소염제 또는 루코트리엔 저해물질을 이용하는 방법을 제공한다. 본 발명은 비강 또는 구강 스프레이로 DCL을 투여하는 방법을 포함한다.

명세서

기술분야

본 발명은 데스카르보에톡시로라타딘과 같은 로라타딘 대사 유도체의 치료요법적 효과량을 투여하는 치료 방법에 관계한다.

배경기술

로라타딘은 H-1 히스타민 수용체 단백질의 길항물질이다. 히스타민 수용체 H-1 및 H-2는 두 가지 잘 알려진 형태이다. H-1 수용체는 통상적인 항히스타민에 의해 길항되는 반응을 중개한다. 예를 들면, H-1 수용체는 사람 및 다른 포유류의 회장, 피부, 기관지 평활근에 존재한다.

로라타딘은 H-1 수용체의 중앙보다는 주변에 더 잘 결합한다(Quercia et al., Hosp. Formul. 28:

137-53(1993)). 기니아 피그에서 로라타딘은 테르페나딘보다 세로토닌-유도된 기관지경련에 대해 더욱 강력한 저해물질로 알려져 있다. (Id. at 137-8). 동물 모델에서 이의 항-알레르기성 활성은 테르페나딘 및 아스테미졸과 상응하는 것으로 나타났다(Id. at 138). 그러나, 표준 동물 모델 테스트에 의하면, 로라타딘을 밀리그램 이용하였을 경우에, 알레르기성 기관지 경련을 저해하는데 있어서, 테르페나딘보다 4배 이상 강한 것을 볼 수 있다. 또한, 로라타딘의 항히스타민 활성은 사람에서 피부 발진 자극이 형성되는 것을 억제하는 능력을 평가할 때 설명된 것이다. 임상 실험에 따르면, 로라타딘은 효과적인 H-1 길항물질이라는 것이다(Clissold et al., Drugs 37: 42-57(1989)).

H-2 수용체 중개된 반응을 통하여, 히스타민은 포유류에서 위산 분비를 자극시키고, 분리된 포유류 실에서 주기변동 효과(심장박동수를 감퇴시키는 작용)를 자극한다. 로라타딘은 히스타민에 의해 유도되는 위산 분비에 효과가 없으며, 실에서 히스타민에 의한 주기변동 효과를 변화시킬 수도 없다. 따라서, 로라타딘은 H-2 히스타민 수용체에 실제 효과가 없다.

로라타딘은 잘 흡수되지만 상당히 대사가 빨리 된다(Hilbert, et al., J. Clin. Pharmacol. 27: 694-98 (1987)). 확인된 주요 대사물질인 OCL은 약리학적으로 활성이 있는 것으로 보고되고 있다(Clissold, Drugs 37: 42-57(1989)). 미국 특허 4,659,716에서는 항히스타민 활성을 가지고 있는 것으로 보고되었다. 이 특허에서는 경구 약량 범위를 하루에 5 내지 100mg, 적절하게는 10 내지 20 mg/day를 권장하고 있다.

계절성 알레르기 비염을 치료하는데 있어서, 로라타딘의 효과는 테르페나딘의 것과 비슷하다(Quercia et al., Hosp. Formul. 28:137, 141(1993)). 로라타딘은 또한 아스테미졸보다 좀더 신속하게 작용을 개시한다.

Clissold et al., Drugs 37: 42, 50-54(1989)은 계절성 또는 사계절성 비염, 감기(슈도에피네프린과 함께), 만성 두드러기에 로라타딘을 효과적으로 이용할 수 있다는 연구에 대해 설명하였다. 또한 로라타딘은 알레르기성 천식의 치료에도 유용할 것이라고 제시된 바 있다(Temple et al. Prostaglandins 35: 549-554(1988)).

로라타딘은 동요병 및 선회병을 치료하는데도 유용할 수 있다. 일부 항히스타민은 동요병의 예방 및 치료에 효과적이라는 것이 밝혀졌다(Wood, Drugs, 17: 471-79(1979)). 일부 항히스타민은 또한 Meniere 질병 및 다른 형태의 선회병과 같은 전실 혼란을 치료하는데 유용한 것으로 밝혀졌다(Cohen et al., Archives of Neurology, 27: 129-35(1972)).

또한, 로라타딘은 당뇨병성 망막증 및 진성 당뇨병과 연관된 다른 소혈관 질환을 치료하는데 유용할 것이다. 쥐에서 스트렙토조신으로 유도된 당뇨병을 테스트하는데 있어서, 항히스타민으로 치료하면, 당뇨병성 망막증 발생에 얽힌 망막 히스타민 수용체의 활성을 방해하는 것으로 나타났다. 미국 특허 5,019,591에서는 당뇨병성 망막증 및 진성 당뇨병과 연관된 다른 소혈관 질환을 치료하는데 있어서 항히스타민을 이용하는 것에 대해 설명하고 있다.

또한 비-스테로이드성 항-염증제 또는 다른 비-나르코틴성 무통제와 복합하여 로라타딘을 이용하면, 기침, 감기 및 감지와 유사한 또는 유행성 감지 증상 및 불편함, 통증, 두통, 열, 일반적인 불쾌감을 치료하는데 유용할 것이라고 한다.

많은 항히스타민제는 부작용을 일으킨다. 이와 같은 부작용에는 진정, 위장 장애, 입안건조, 변비 또는 설사 등이 포함되나 이에 국한되지는 않는다. 로라타딘은 다른 항히스타민제와 비교하였을 경우에 상대적으로 약한 진정을 일으키는 것으로 밝혀졌다. 또한, 테르페나딘에서 관찰되는 것과 비슷한 피로감, 두통 및 메스꺼움등이 나타났다(Quercia et al., Hosp. Formul. 28: 137, 142(1993)).

또한, 로라타딘, 아스테미졸 및 테르페나딘을 포함하는 비-진정성 항히스타민 종류에 속하는 화합물은 다른 몇 가지 심각한 전기생리학적 부작용을 일으키는 것으로 알려져 있다. 이와 같은 부작용은 장기화된 QT 간격과 관련이 있는데, 여기에는 심실빈박, torsades de pointes과 같은 심실 세동 및 심장 부정맥등이 있으나 이에 국한시키지는 않는다(Knowles, Canadian Journal Hosp. Pharm., 45: 33,37(1992); Craft, British Medical Journal, 292: 660(1986); Simons et al., Lancet, 2: 624(1988); and Unknown, Side Effects of Drugs Annual, 12: 142 and 14:135).

Quercia et al., Hosp. Formul. 28: 137, 142(1993)은 케토코나졸 또는 에리트로마이신과 함께 테르페나딘을 복용한 '건강한' 환자에서 torsades de pointes 및 다른 심실 부정맥을 포함하는 심각한 심장맥관 부작용이 나타났다고 보고하였다. Quercia et al.,은 또한 아스테미졸과 에리트로마이신 또는 에리트로마이신과 케토코나졸을 함께 투여하는 경우에도 부정맥이 나타난다고 보고하고 있다. 따라서, 케토코나졸, 이트라코나졸, 에리트로마이신과 같은 마크로리드와 함께 로라타딘을 동시에 이용하는 경우에 주의를 해야한다.

또는, 케토코나졸 또는 에리트로마이신은 사이토크롬 P450을 간섭하여, 테르페나딘 및 아스테미졸과 같은 비-진정성 항히스타민의 대사를 방해하는 것으로 알려져 있다. 로라타딘 대사와 간섭하기 때문에 케토코나졸, 이트라코나졸 및 에리트로마이신과 같은 사이토크롬 P450을 저해하는 것으로 알려진 약물 및 다른 비-진정성 항히스타민과 로라타딘 사이에 부작용에 더 클 것이다.

Brandes et al., Cancer Res. (52) 3796-3800(1992)에 따르면, in vivo에서 종양의 성장을 촉진시키는 약물의 성질은 콘카나발린 A에 의한 임파세포 유사분열을 저해하는 능력과 관련이 있다는 것을 보여주었다. Brandes et al., J. Nat'l Cancer Inst., 86(10): 771-775(1994)는 in vivo에서 종양 성장 강화를 예측하기 위해 in vitro에서 로라타딘을 평가하였다. 그는 로라타딘 및 아스테미졸이 흑색종 및 섬유육종 종양의 성장과 모두 관련이 있다는 것을 발견하였다. 이 연구에서 이용된 로라타딘의 약량은 10mg/day이다.

따라서, 전술한 단점 없이 공지의 비-진정성 항히스타민의 장점을 이용하는 치료 방법을 발견하는

것이 바람직하다.

발명의 요약

본 발명은 데스카르보에톡시로라타딘이 관련된 조성물 및 방법에 관계하는데, 예를 들면, 8-클로로-6,11-디하이드로-11-(4-피페리딜리덴)-5H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘('DCL')에 관계한다. 이 화합물은 Quercia, et al. Hosp. Formul., 28: 137-53(1993) and U.S. Patent No. 4,659,716에서 상세하게 설명되어 있다.

본 발명의 한 측면에서, 본 발명은 비-진정성 항히스타민 투여와 관계있는 부작용 발생 가능성을 피하면서 사람에게서 알레르기성 천식을 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 사람에게 이 조성물을 투여하는 것으로 구성되며, 이때 투여되는 조성물은 (i) DCL 또는 이의 제약학적 수용 가능한 염의 치료요법적 효과량; (ii) 소염제 치료요법적 효과량; (iii) 제약학적으로 수용 가능한 담체로 구성된다.

본 발명은 또한, 비-진정성 항히스타민 투여와 관계 있는 부작용 발생 가능성을 피하면서 사람에게서 알레르기성 천식을 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 사람에게 이 조성물을 투여하는 것으로 구성되며, 이때 투여되는 조성물은 (i) DCL 또는 이의 제약학적 수용 가능한 염의 치료요법적 효과량; (ii) 5-리폭시게나제 저해물질, 5-리폭시게나제 활성화 단백질 길항물질, 루코트리엔 D₄ 길항물질에서 선택된 루코트리엔 저해물질 및 제약학적으로 수용 가능한 담체로 구성된다.

본 발명은 비-진정성 항히스타민 투여와 관계있는 부작용 발생 가능성을 피하면서 사람에게서 알레르기성 천식을 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 사람에게 DCL 및 제약학적으로 수용 가능한 담체로된 조성물을 투여하는 것으로 구성된다.

본 발명은 비-진정성 항히스타민 투여와 관계있는 부작용 발생 가능성을 피하면서 사람에게서 알레르기성 천식을 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 사람에게 DCL 및 루코트리엔 저해물질의 치료요법적 효과량으로 구성된 조성물을 투여하는 것으로 구성된다.

본 발명은 또한 비-진정성 항히스타민 투여와 관계 있는 부작용 발생 가능성을 피하면서 사람에게서 알레르기성 천식을 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 사람에게 DCL 또는 이의 제약학적 수용 가능한 염을 투여하는 것으로 구성된다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 비-진정성 항히스타민 투여와 관계 있는 부작용 발생 가능성을 피하면서 사람에게서 알레르기성 천식을 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 사람에게 이 조성물을 투여하는 것으로 구성되며, 이때 투여되는 조성물은 (i) DCL 또는 이의 제약학적 수용 가능한 염의 치료요법적 효과량; (ii) 소염제 치료요법적 효과량; (iii) 제약학적으로 수용 가능한 담체로 구성된다. DCL 및 소염제는 알레르기 천식을 치료하는데 있어서, 별도로 투여된다. 예를 들면, DCL 및 소염제는 동시에 또는 연속적으로 투여되는데, 가령, DCL 및 소염제는 복합하여 동시에 투여하거나 또는 DCL을 먼저 투여하고 연속하여 소염제를 투여하거나, 소염제를 투여하고, 이어서 DCL을 투여할 수 있다.

따라서, 본 발명은 비-진정성 항히스타민 투여와 관계 있는 부작용 발생 가능성을 피하면서 사람에게서 알레르기성 천식을 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 사람에게 DCL 및 소염제 치료요법적 효과량을 투여하는 것으로 구성된다.

본 발명은 또한 비-진정성 항히스타민 투여와 관계 있는 부작용 발생 가능성을 피하면서 사람에게서 알레르기성 천식을 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 사람에게 이 조성물을 투여하는 것으로 구성되며, 이때 투여되는 조성물은 (i) DCL 또는 이의 제약학적 수용 가능한 염의 치료요법적 효과량; (ii) 5-리폭시게나제('5-L0') 저해물질, 5-리폭시게나제 활성화 단백질('FLAP') 길항물질, 루코트리엔 D₄ 길항물질('LTD₄')에서 선택된 루코트리엔 저해물질 치료요법적 효과량; 제약학적으로 수용 가능한 담체로 구성된다. 알레르기 천식을 치료하는데 있어서, DCL 및 루코트리엔 저해물질은 별도로 또는 동시에 투여된다. 예를 들면, DCL 및 소염제는 동시에 또는 연속적으로 투여되는데, 가령, DCL 및 소염제는 복합하여 동시에 투여하거나 또는 DCL을 먼저 투여하고 연속하여 소염제를 투여하거나, 소염제를 투여하고, 이어서 DCL을 투여할 수 있다.

따라서, 본 발명은 비-진정성 항히스타민 투여와 관계 있는 부작용 발생 가능성을 피하면서 사람에게서 알레르기성 천식을 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 사람에게 DCL 및 루코트리엔 저해물질 치료요법적 효과량을 투여하는 것으로 구성된다.

또한, 따라서, 본 발명은 비-진정성 항히스타민 투여와 관계 있는 부작용 발생 가능성을 피하면서 사람에게서 알레르기성 천식을 치료하는 방법을 제공하는데, 이 방법은 사람에게 DCL 및 제약학적 수용 가능한 이의 염의 치료요법적 효과량을 투여하는 것으로 구성된다.

본 발명의 방법에 의해 피할 수 있는 부작용은 심장 부정맥 및 중양 촉진등을 포함하나 이에 국한되지는 않는다. DCL 및 사이토크롬을 저해하는 것으로 알려진 케토코나졸, 이트라코나졸, 에리트로마이신과 같은 약물과 함께 투여하였을 경우에, 약물-약물 상호작용이 다른 비-진정성 항히스타민 또는 로라타딘과 이 약물을 동시에 투여하였을 때와 비교하였을 때 감소되었다는 것이다. 따라서, 본 발명의 방법은 상기에서 설명하는 것과 같이 사이토크롬 P450을 저해하는 약물과의 상호작용을 피하면서 동시에 암을 발생시키는 성질이 큰 사람에서 피부염 및 천식을 치료하는데 특히 유용하다.

본 발명에는 상기에서 설명하는 방법에 이용할 수 있는 신규한 조성물을 제공한다.

DCL은 로라타딘과 비교하였을 때 히스타민 수용체에 적어도 약 20배 이상 강하다는 것이 밝혀졌

다. 따라서, 여기에서 설명하는 투여 경로에 의해 그리고, 본 발명에 이용되는 방법에서 약량 범위는 하루에 약 0.1 내지 10mg 미만인 된다. 이와 같은 약량 범위는 다른 비-진정성 항히스타민에서 권장하는 약량보다 상당히 낮은 것인데, 로라타딘의 경우에는 하루에 5 내지 100mg정도가 된다. 그러나, 부작용이 적기 때문에, DCL은 로라타딘에서 제시되는 약량보다 더 많이 제공되어도 되고, 로라타딘보다 더 개선된 치료효과를 제공한다.

로라타딘 및 다른 비-진정성 항히스타민은 항히스타민 활성을 가지고, 비염, 다른 알레르기 질환, 진성당뇨병 및 다른 질환등 다양한 질환에서 치료법 및 증상을 감소시키지만, 이들 약물은 기대 효과를 제공함과 동시에 부작용을 일으킨다. DCL을 이용하면 약량에 따른 효과가 좀더 분명하고, 부작용도 감소시켜, 치료요법 지수가 개선된다. 따라서, 로라타딘 자체 또는 다른 비-진정성 항히스타민을 이용하는 것보다는 DCL을 이용하는 것이 바람직하다.

여기에서 말하는 '부작용'이란, 종양 촉진, 심장 부정맥, 심장 전도 혼란, 식욕 자극, 체중 증가, 진정, 위장 장애, 두통, 구강 건조, 변비, 설사등을 포함하나 이에 국한되지는 않는다. '심장 부정맥'에는 심실 빈박, torsades de pointes, 심장 세동등이 포함되나 이에 국한되지는 않는다.

'치료요법적으로 효과량'이란 두드러기, 알레르기 비염, 전조가 있는 피부묘화증, 알레르기성 천식, 망막증 또는 진성당뇨병과 연관이 있는 다른 소혈관 질환 및 알레르기성 비염과 관련된 징후 예를 들면, 기침, 감지, 감기와 유사한 증상, 콧물, 비출혈, 유루등을 포함하는 독감 증상 및 피부 자극등의 알레르기 질환을 치료하는데 유익한 효과를 제공하는 DCL의 양을 의미한다.

'알레르기성 천식'은 다양한 자극에 대해 기관 및 기관지의 반응성이 증가되어, 쌔근거림, 기침 및 호흡곤란과 같은 증상을 가지게 되는 것을 특징으로 하는 질환을 말한다.

'피부염'은 광선에 의한 피부염, 아토피성 피부염, 화학물질에 의한 피부염, 화장품에 의한 피부염, 여름철 피부염, 지루성 피부염을 포함한 내생성 및 접촉성 피부염을 포함하는 피부에 염증으로 인한 질환을 말한다.

'루코트리엔 저해물질'은 루코트리엔의 활성 또는 작용을 저해하고, 억제하고, 지연시키고 또는 간섭하는 임의 물질 또는 화합물로서, 5-리폭시게나제('5-L0') 저해물질, 5-리폭시게나제 활성화 단백질('FLAP') 길항물질, 루코트리엔 D₄ 길항물질('LTD₄')등을 포함하나 이에 국한시키지는 않는다.

'5-리폭시게나제 저해물질' 또는 '5-L0 저해물질'에는 5-리폭시게나제의 효소 작용을 저해, 지연, 억제 또는 간섭하는 임의 물질 또는 화합물을 말하는 것으로 지로이톤(zileuton), 도세베논(docebenone), 피리포스프(piripost) 및 ICI-02318등을 포함하나 이에 국한시키지는 않는다.

'5-리폭시게나제 활성화 단백질 길항물질' 또는 'FLAP 길항물질'은 5-리폭시게나제 활성화 단백질의 작용을 저해, 억제, 지연 또는 간섭하는 임의 물질 또는 화합물을 말하는 것으로, MK-591 및 MK-886등을 포함하나 이에 국한시키지는 않는다.

'루코트리엔 D₄ 길항물질' 또는 'LTD₄ 길항물질'은 루코트리엔 D₄의 활성 또는 작용을 저해, 억제, 지연 또는 간섭하는 임의 물질 또는 화합물을 말하는 것으로, 카르퀴루카스트(zar fir lukast)(ICI-204219)등을 포함하나 이에 국한시키지는 않는다.

급성 또는 만성 알레르기 질환 또는 상태를 조절하는데 있어서, DCL의 예방학적 또는 치료학적 방식은 치료할 질환의 심각성 및 투여 경로에 따라서 달라진다. 개별 환자의 나이, 체중, 환자의 반응 등에 따라서, 약량, 투여 빈도 등을 달리한다. 당업자가 매일 제공해야할 총 약량을 적절하게 정할 수 있다. 일반적으로 여기에서 설명하는 질환의 경우에 하루에 제공되는 총 DCL의 양은 약 0.1mg 내지 10mg 약량으로 1회에 또는 나누어서, 경구, 국소, 경피, 흡입에 의해 제공된다. 예를 들면, 경구로 매일 제공되는 적절한 범위의 약량은 약 0.1mg 내지 약 5mg이다. 더욱 적절한 것은 경구로 제공되는 약량은 약 0.2mg 내지 약 1mg이다. 슈도에피네프린과 같은 소염제의 경구로 제공되는 적절한 약량은 약 50mg 내지 약 300mg, 좀더 적절한 것은 약 150mg 내지 250mg이 된다. 또한, 루코트리엔 저해물질의 경구로 제공되는 적절한 약량은 당업자가 정할 수 있다.

어린이, 65세 이상의 환자 또는 신장 또는 간 기능이 이상이 있는 자는 초기에 약량을 낮추어, 개인의 반응 또는 혈액 수준에 따라 적정하는 것이 좋다. 당업자는 일부 경우에 이 범위를 벗어난 약량을 제공할 필요가 있다는 것도 인지할 것이다. 또한, 임상의 또는 치료사는 개인 환자의 반응에 연계하여 치료를 조절, 중단 또는 종료할 시기 및 그 방법을 인지할 것이다.

'치료요법적으로 효과량의 DCL 또는 이의 제약학적 수용 가능한 염'에는 상기에서 설명하는 약량 범위에 포함된다. 또한 '(i) 치료요법적으로 효과량의 DCL 또는 이의 제약학적 수용 가능한 염; (ii) 치료요법적으로 효과량의 소염제로 구성된 조성물' 또는 '(i) 치료요법적으로 효과량의 DCL 또는 이의 제약학적 수용 가능한 염; (ii) 치료요법적으로 효과량의 루코트리엔 저해물질로 구성된 조성물' 또한 상기에서 설명하는 약량 및 투약 빈도에 포함된다.

본 발명의 방법에 따라 효과량의 DCL을 환자에게 제공할 때 임의 적절한 투여 경로를 이용한다. 예를 들면, 경구, 구강내, 장관외, 상피, 경피, 피하, 근육내, 비강내, 혀아래, 경막내, 안구내, 호흡기내, 구강 흡입 및 비강 흡입 또는 다른 형태가 이용될 수 있다. 피부염을 치료하는 경우에는 국소 투여가 바람직하다.

본 발명의 방법에 이용되는 제약학적 조성물은 활성성분으로 DCL, 로라타딘의 대사 유도체 및 이의 제약학적으로 수용 가능한 염을 포함하고, 또한 제약학적 수용 가능한 담체, 선택적으로는 다른 치료요법적 성분을 포함할 수 있다.

'제약학적 수용 가능한 염'은 무기산 또는 염기 및 유기산 또는 염기를 포함하는 제약학적으로 수

용 가능한 비독성 산 또는 염기로 만든 염을 말한다. 이와 같은 무기산에는 염소산, 브롬산, 요오드산, 황산, 인산 등이 있다. 적절한 유기산에는 지방산, 방향족산, 카르복실산, 설폰산 예를 들면, 포름산, 아세트산, 프로피온산, 숙신산, 글리콜산, 글루쿠로닌산, 말레산, 푸론산, 글루타민산, 벤조익산, 안트라닐산, 살리칠산, 페닐아세트산, 만델린산, 엠보닌산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 판토텐산, 벤젠설폰산, 스테아린산, 설파닐산, 알게닌산, 갈락투론산등을 포함한다. 무기염기로는 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연과 같은 금속염을 포함한다. 적절한 유기염기로는 N,N-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루아민(N-메틸글루카민), 리신 및 프로카인등에서 선택할 수 있다.

본 발명의 방법에 이용되는 조성물에는 전분, 당, 미소겔정 셀룰로오즈, 희석제, 과립화제, 윤활제, 결합제, 분해제 등과 같은 적절한 부형제 또는 담체를 포함한다.

약형에는 정제, 알약, 분산제, 현탁액, 용액, 캡슐, 패취, 시럽, 연금약액, 겔, 분말, 연고, 정제, 연고, 크림, 고약, 석고, 로션, 디스크, 좌약, 비강 또는 구강 분무, 에어로졸 등을 포함한다.

정제 및 캡슐이 투여에 용이하기 때문에, 경구로 제공되는 경우에 가장 널리 이용되는 단위 약형이 되고, 이때 고체 제약학적 수용 가능한 담체가 이용된다. 원하는 경우에, 표준 수용성 또는 비수용성 기술을 이용하여 정제를 코팅할 수 있다.

상기에서 제시한 통상적인 약형에 추가하여, 본 발명에 이용되는 화합물은 미국 특허 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719에서 설명하는 것과 같이 서방형 장치 또는 운송 수단을 이용하여 투여할 수 있다.

본 발명에 이용되는 제약학적 조성물은 약학에 이용되는 임의 방법으로 제조할 수 있는데, 모든 방법은 한 가지 이상의 필수 성분으로 구성된 담체와 활성 성분을 연합하는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분과 약제 담체 또는 미세하게 분해된 고형 담체와 균질하게 혼합한 후에, 원하는 모양을 만들기 위해 성형화하는 단계에 의해 만들어진다.

예를 들면, 정제는 한 가지 이상의 보조 성분으로 압착 및 몰딩에 의해 준비한다. 압착된 정제는 분말 또는 과립과 같은 자유 유동형의 활성 성분을 결합제, 윤활제, 비활성 희석제, 표면 활성 또는 분산제와 선택적으로 혼합한 후에 적절한 기계에서 압착하여 만들어진다. 주형된 정제는 적절한 기계에서 비활성 액체 희석액으로 가습한 분말형 화합물을 몰딩하여 만든다. 원하는 경우에, 각 정제에는 활성 성분이 0.1mg 내지 10mg 이하를 포함하고, 각 캡슐에는 DCL이 약 0.1mg 내지 약 10mg 미만을 포함한다.

본 발명은 다음의 실시예를 통하여 본 발명의 방법에 이용되는 화합물 및 이를 만드는 방법 및 이의 용도에 대해 설명한다. 당업자는 본 발명의 범위내에서 재료 및 방법상에 다양한 변화가 있을 수 있음을 인지할 것이다.

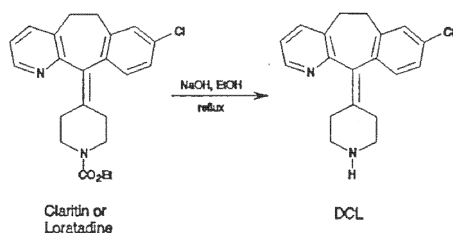
실시예

실시예 1:

로라타딘 및 이의 대사물질을 준비

미국 특허 4,282,233에서 설명하는 방법에 따라 로라타딘을 합성할 수 있다. 또한 미국 특허 4,659,716에서 설명하는 것과 같이 당분야에 통상의 반응 단계를 이용하여 유사하게 로라타딘 대사물질을 합성할 수 있다. DCL을 준비하는 한 가지 통상적인 방법은 하기에서 설명하는 것과 같이 수산화나트륨 및 에탄올 존재하에 로라타딘을 역류시키는 것이다.

반응식 1



시판되는 클라리틴 정제(600 × 10mg)의 추출

로라타딘 정제를 물과 클로로포름으로 희석한다. 혼합물은 교반하고, 셀라이트를 통하여 여과시키고, 여과물에 로라타딘이 포함되지 않을 때까지 클로로포름으로 행군다. 분리된 수용성 층은 클로로포름으로 2회 추출한다. 복합된 유기층은 물, 염으로 세척하고, 황산나트륨에서 건조시킨다. 용매를 기화시키면, 흰색 고체의 순수한 로라타딘을 얻는다.

로라타딘의 사포닌화 반응

로라타딘(4.0g)을 280ml 순수 에탄올에 포함된 수산화나트륨(5.9g) 용액에 첨가하고 혼합물은 4일간 역류상태에서 교반한다. 그 다음 혼합물은 냉각시키고, 농축시켜 에탄올을 제거한다. 잔유물

은 물로 희석하고, 수용층은 염화메틸렌으로 5회 추출한다. 복합된 유기층은 물, 염으로 세척하고, 황산나트륨에서 건조시킨다. 용매를 기화시키면, 얻은 갈색 고체의 순수한 로라타딘 유도체 2.82g(87%)를 얻는다.

실시예 2

항히스타민 활성

분리된 기니아 피그 회장에 히스타민과 접촉시켰을 때와 로라타딘 및 DCL 항히스타민 활성을 비교하였다. 당업자는 주변 히스타민 H-1 수용체와 같은 효과를 예측할 수 있다.

방법;

수컷 기니아 피그(Hartley stain, 419-560 grams; Elm Hill Breeding Laboratories, Chelmsford, MA)의 회장 조각에서 실험을 실행하였다. 조직은 35℃에서 95% 산소 및 5% 이산화탄소를 제공한 40ml Tyrode's 용액을 포함하는 조직 챔버에서 현탁시킨다. Tyrode's 용액에는 137mM NaCl, 2.7mM KCl, 2.2mM CaCl₂, 0.025mM MgCl₂, 0.4mM NaHPO₄, 11.9mM NaHCO₃, 5.5mM 포도당을 포함한다. 잉크로 기록되는 폴리그래프(Model 7, Grass Instrument Company, Quincy, MA)를 이용하여, 등장성 변환기(Model 357, Harvard Apparatus Company, South Natick, MA)로 히스타민에 대한 수축 반응을 기록한다. 모든 조직에서 1g 긴장이 유지된다.

각 실험에서 3-4개의 회장 조각을 단일 동물에서 떼어내고, 개별 조직실에서 현탁시켜, 임의 약물을 투여하기 전에 한 시간동안 용액에서 평형을 맞춘다. 4가지 초기 실험(조직을 히스타민 농도 1×10^{-7} , 1×10^{-6} , 1×10^{-5} mol/l, 1×10^{-6} mol/l, 1×10^{-6} mol/l에 노출)에서, 로그-농도-효과 곡선의 직선 부분에서 강한 수축이 일어나고, 모든 실험에서 이 히스타민 농도를 이용한다.

로라타딘 및 DCL의 항히스타민 효과를 결정하기 위해, 조직은 15분 간격으로 히스타민 1×10^{-6} mol/l에 간단하게(약 15초) 노출시킨다. 동일한 정도의 수축이 일어나도록 히스타민에 2회 연속하여 노출시킨 후에, 3 내지 10배까지 최종 농도를 다양하게 하여 로라타딘 또는 DCL을 조직실에 모두 첨가하고, 단 한 개의 조직 실은 처리된 조직에 대한 기준으로 사용하기 위해 첨가하지 않는다. 히스타민에 약물 처리된 조직을 각 노출시킨 후에, 조직실에 있는 유체는 히스타민이 없고 동일한 농도의 약물을 포함하는 유체로 대체한다. 기존 조직과 비교하여, 약물에 노출된 후 5, 20, 35, 50, 65, 80, 95, 110, 125분에 히스타민의 도전을 받도록 하였다.

각 실험의 결과를 분석하여 보면, (i) 각 조직에서 얻은 데이터는 고유 수축성과의 차이로 나타내는데, 이때 모든 수축은 마지막 약물처리전의 수축에 대한 비율로 나타내고; (ii) 약물에 노출된 동안에 기록된 수축은 처리안된 조직에 대한 상응하는 값으로 나타냄으로써 데이터를 시간에 관련된 변화로 나타낼 수 있고; (iii) 각 수축에서 약물과 관련된 비율 감소를 계산한다.

히스타민 반응에서 약물 농도 및 이에 상응하는 비율 감소에 대한 데이터를 이용하여 각 실험에서 히스타민 반응을 50% 줄일 수 있는 약물의 농도(IC₅₀)를 결정한다. 최소 제곱법을 이용하여 데이터를 직선에 적용시키고, 1차 방정식으로부터 IC₅₀을 계산한다. 각 약물에 대해 실험에서 평균+/- 표준 편차를 계산하고, Kruskal Wallis 1-way 분석을 이용하여 약물간에 차이를 검사한다.

그 결과는 다음의 표에 나타낸다. 각 약물의 다양한 농도에 125분간 노출시켜 생성된 분리된 기니아 피그 회장의 히스타민 유도된 수축 비율을 제시한다;

[표 1]

히스타민에 의해 유도된 기니아 피그 수축(비율)의 감소

약물	실험번호	약물의 농도					
		3×10^{-10}	1×10^{-9}	3×10^{-9}	1×10^{-8}	3×10^{-8}	1×10^{-7}
로라타딘	1	-	19.05	-	13.33	-	88.57
	2	-	-	-	28.32	54.42	98.66
	3	-	-	-	39.64	44.68	93.38
	4	-	-	-	55.86	45.83	86.46
DCL	1	11.93	73.12				
	2	38.91	38.81	56.71			
	3	40.00	62.69	76.21			
	4	35.43	44.13	76.43			

[표 2]

히스타민에 의해 유도된 기니아 피그 수축(IC₅₀)의 감소

약물	실험번호	IC ₅₀ (M)	
로라타딘	1	1.90 × 10 ⁻⁸	
	2	2.21 × 10 ⁻⁸	
	3	2.10 × 10 ⁻⁸	
	4	1.22 × 10 ⁻⁸	
		Mean	1.86 × 10 ⁻⁸
		S.E.	0.22
DCL	1	6.36 × 10 ⁻¹⁰	
	2	19.2 × 10 ⁻¹⁰	
	3	5.26 × 10 ⁻¹⁰	
	4	8.66 × 10 ⁻¹⁰	
		Mean	9.75 × 10 ⁻¹⁰
		S.E.	3.20

주; IC₅₀값에서 통계학적으로 약물-관련된 차이가 크다(P=0.0209).

이 결과를 보면, DCL은 로라타딘보다 히스타민 수용체에서 약 20배 이상 강하다는 것을 알 수 있다.

실시예 3

수용체 결합 연구

히스타민 H-1 수용체에서 로라타딘 및 DCL의 결합 친화력에서 수용체 결합 연구를 실행하였다.

이와 같은 결합 연구에 Dini et al에서 설명하는 방법(Agents and Actions, 33: 181-184, 1991)을 이용하였다. 기니아 피그 소뇌 막을 25℃에서 10분간 0.5nM 3H-피릴아민에 배양하였다. 배양 후에, GF/B 유리 섬유 필터(Whatman)fmf 통하여 진공하에서 신속하게 여과시키고, Brandel Cell Harvester를 이용하여 냉각 완충액으로 여러번 세척한다. 결합된 방사능활성은 액체 신타레이션 카운터(LS 6000, Beckman)에서 액체 신타레이션 콕테일(Formula 989, Dupont NEN)을 이용하여 결정한다.

H-1 히스타민 수용체에서 테스트된 화합물 및 피릴아민에 대해 IC₅₀의 값을 결정한다.

[표 3]

H-1 수용체에서 피릴아민 결합 저해

화합물	H-1 수용체	
	IC ₅₀ (nM)	(nH)
로라타딘	721	(1.55)
DCL	51.1	(1.12)
피릴아민	1.4	(0.98)

상기에서 볼 수 있는 것과 같이, 히스타민 H-1 수용체에 대해 로라타딘보다는 DCL이 약 14배 이상 친화력이 크다는 것을 알 수 있다. 이와 같은 결과는 기니아 피그 회장의 히스타민에 의해 유

도된 수축을 저해하는데 있어서, 로라타딘보다 DCL이 효과가 더 크다는 것과 일치한다.

이와 같은 연구를 통하여 DCL이 로라타딘보다 히스타민 수용체에 대해 더 강한 능력을 가진다는 것을 확인할 수 있다.

실시예 4

종양 촉진 활성

종양 촉진 물질로써 로라타딘 및 DCL의 효과를 스크린하기 위해 임파세포 유사분열의 저해를 이용한다.

유사분열 연구

5주된 BALB/c(Charles River, ST. Constant, PQ)에서 얻은 새로운 비장 세포(5×10^5)를 2% 태아 송아지 혈청(Grand Island Biological Co., Grand Island, NY)을 포함하는 RPMI 1640에 현탁시키고, 콘카나발린(Conc A, 2 μ g/ml; Sigma Chemical Co., St. Louis, MO)가 첨가된 복제 마이크로웰 플레이트(Nunc)에 접종한 다음, 염 또는 다른 당체에 용해된 테스트 물질의 농도를 증가시키면서 배양한다(37°C, 95% air, 5% CO₂). Con A 첨가후 43시간 후에, 0.25 nmol ³H-티미딘(6.7 Ci/nmol; ICN Radiopharmaceuticals, Montreal, PQ)를 각 웰에 첨가한다. 추가 5시간 배양 후에, 웰에서 세포를 씻어내고, 자동화된 세포 분류기를 이용하는 필터 페이퍼에 둔다. 필터는 5ml 신틸레이션 유체(Readysafe; Beckman)를 포함하는 바이알에 두고, 48시간에 DNA에 결합된 방사능활성을 결정한다(n=3). 다양한 농도 범위(0.1 내지 10 μ M)에서 유사분열을 저해하는데 있어서, IC₅₀을 결정한다.

[표 4]

콘카나발린 A에 의해 유도된 자극의 저해(IC₅₀)

로라타딘	1.0 μ M
DCL	5.6 μ M

이 결과는 종양 성장을 촉진하는데 있어서, DCL이 로라타딘보다 5-7배 활성이 적다는 것을 말한다.

실시예 5

심장맥관 효과

심장의 칼슘 전류에 DCL의 영향에 대해 연구하였다.

방법

효소 분산법(Carmeliet, J. Pharmacol. Exper. Ther., 1992, 262, 809-817)을 이용하여 기니아-피그 및 토끼의 단일 심실 근세포를 분리한다. 볼테이지 클램프(Axoclamp 200A)에는 2 내지 5M Ω 범위의 단일 석션 패취 전극을 이용한다. P-clamp 소프트웨어(Axon Instruments)를 이용하여 볼테이지 클램프 과정을 생성시키고, 데이터를 기록 및 분석한다. 표준 용액에는 NaCl 137.6mM, KCl 5.4mM, CaCl₂ 1.8mM, MgCl₂ 0.5mM, HEPES 11.6mM, 포도당 5mM을 포함하고, NaOH를 첨가하여 pH를 7.4로 조정한다. 세포내 용액에는 KCl 120mM, MgCl₂ 6mM, CaCl₂ 0.154mM, Na₂ATP 5mM, EGTA 5mM, HEPES 10mM을 포함하고, KOH를 첨가하여 pH를 7.2로 한다.

토끼 심실 근세포에서 지연된 정류 K⁺ 전류(I_{Kr})에 효과

볼테이지 클램프 프로토콜은 4초간 -50mV 내지 +10mV의 전위를 보유하는 클램프로 구성된다. 꼬리 전류에 변화는 약물 농도에 대한 함수로써 측정할 수 있다. 이 농도는 5단계로 10⁻⁷ 내지 10⁻⁵으로 변화된다. 각 농도에 노출시키는 것은 15분간 지속한다. 끝날 때, 30분 동안 세척한다.

기니아 피그 근세포에 내부 정류에 대한 효과

볼레이지 클램프를 -50mV에서 시작하여 초당 10mV의 속도로 하여 막을 과도하게 극성을 제공하여 -120mV로 함으로써 내부 정류를 측정한다. 시작 농도는 선행 시험에서 결정된 50% 효과 농도가 된다. 초기 농도가 효과가 없는 경우에 더 높은 농도를 제공한다.

기니아 피그 심실 근세포에서 I_{Ks}의 효과

-30mV 내지 +60mV의 전위 범위(보유 전위 -50mV)에서 2초간 클램프에 극성을 제거한 후에 꼬리 전류를 측정하였다.

이들 연구 결과에 따르면, DCL은 심장 지연 정류를 방해하는데 있어서, 테르페나딘보다 활성이 적고 따라서, 심장 부작용이 없다는 것을 알 수 있다. 따라서, 본 발명의 방법은 다른 진정 항히스타민을 이용하는 것보다 독성이 적다는 것을 말한다.

실시예 6

사이코트롬 P450의 저해

본 연구는 로라타딘 및 DCL이 사람 사이토크롬 P4503A4(CYP3A4)을 저해하는 정도를 결정하기 위한 것이다. CYP3A4는 많은 약물-약물 상호작용에 관계하고, 로라타딘 또는 DCL에 의한 CYP3A4의 정량적인 저해는 약물-약물 상호작용의 능력을 나타낸다. h3A4v3로 정한 사람 임파아구종 세포주에서 준비한 마이크로솜에서 모델 기질 테스토스테론 및 cDNA-유도된 CYP3A4를 이용하여 저해를 측정하였다.

연구 방법

저해 연구는 테스트 물질에 대해 50% 저해 농도(IC₅₀)를 결정하는 것으로 구성된다. 한 개의 테스트스테론 농도(120 μM, 실제 Km의 약 2배)와 10가지 테스트 물질 농도(약 1/2log로 분리)를 2회 테스트하였다. 6(β)-하이드록시테스토스테론 대사물질의 생산으로 테스토스테론 대사를 검사하였다. 이 대사물질은 흡수 감지로 HPLC 분리를 통하여 정량화한다.

테스트 물질의 저장/준비 및 배양

테스트 물질은 실온에서 저장할 수 있다. 테스트 물질은 추가 배양을 위해 메탄올에 용해시킨다. 용매 농도는 테스트 물질의 모든 농도에서 일정하다.

IC₅₀ 결정

최종 테스트 물질의 농도는 100, 30, 10, 3, 1, 0.3, 0.1, 0.03, 0.01, 0.003, 0 μM이다. 각 테스트 농도는 하기 방법에 따라 2중 배양하여 테스트한다.

방법

0.7mg/ml 단백질, 1.3mM NADP+, 3.3mM 포도당-6-인산, 0.4U/ml 포도당-6-인산 탈수소화효소, 3.3mM 염화마그네슘, 120 μM 테스토스테론/100mM 인산 칼슘(pH7.4)를 포함하는 0.5ml 반응 혼합물을 30분간 37°C에서 배양한다. 추출하는 동안에 회수를 보정하기 위해 내부 표준으로 공지의 양의 11(β)-하이드록시테스토스테론을 첨가한다. 반응 혼합물은 1ml 염화 메틸렌으로 추출한다. 추출물은 무수 황산마그네슘상에서 건조시키고, 진공하에서 기화시킨다. 샘플은 메탄올에 용해시키고, 4.6×250mm 5u C18 HPLC 컬럼에 주사하고, 1ml/min 유속으로, 이동상을 메탄올/물로 하여, 50°C에서 분리한다. 보유 시간은 6(β)-하이드록시의 경우에는 약 6분이고, 11(-)-하이드록시의 경우에는 약 8분이고, 테스토스테론의 경우에는 약 12분이다. 254nm에서 이들의 흡수도를 측정하여 생성물 및 내부 표준을 감지하고, 11(β)-하이드록시 흡수 피크를 이용하여 추출 효과를 보정하고, 6(β)-하이드록시테스토스테론의 표준 흡수 곡선과 비교하여, 정량화한다.

데이터 보고

각 테스트 물질의 경우에, 각 반복된 배양에서 6(β)-하이드록시테스토스테론 대사물질의 농도를 결정하고, 기준 용매에 대한 저해 비율을 계산한다. 직선 내삽법으로 IC₅₀을 계산할 수 있다.

본 발명의 방법에 이용할 수 있는 화합물을 투여하는데 이용할 수 있는 유용한 제약학적 약형은 다음과 같이 설명할 수 있다.

실시예 7

캡슐

상당량의 단위 캡슐은 0.1 내지 10mg 분말형 활성 성분, 150mg 락토즈, 50mg 셀룰로오즈, 6mg 마그네슘 스테아레이트를 각 포함하는 두 조각의 경질 젤라틴 캡슐에 채워서 만든다.

실시예 8

연질 젤라틴 캡슐

콩 기름, 레시틴, 목화씨 기름 또는 올리브 오일과 같은 식용 오일에 활성 성분을 혼합하여 준비하고, 이를 포지티브 배치 펌프를 이용하여 0.1 내지 10mg 활성 성분을 포함하는 연질 젤라틴 캡슐을 만든다. 캡슐은 세척하고 건조시킨다.

실시예 9

정제

상당수의 정제는 통상적인 고자??에 의해 준비하는데, 단위 약령은 활성성분이 0.1 내지 10mg, 콜로이드성 이산화 실리콘이 0.2mg, 스테아레이트 마그네슘이 5mg, 미소결정 셀룰로오즈 275mg, 전분 11mg, 락토즈 98.8mg으로 구성된다. 말량말량을 증가시키거나 또는 흡수를 지연시키기 위해 적절하게 코팅을 할 수 있다.

여기에서 나타내는 것에 추가하여 본 발명은 다양하게 변화할 수 있음을 당업자는 인지할 것이다. 이와 같은 변화 또한 다음의 청구범위에 속함을 인지할 것이다.

전술한 설명은 본 발명을 실행함에 있어서 당업자에게 필수적인 정보를 포함하고 있다. 언급한 특허 및 기타 문헌은 유용한 정보를 제공하기 위해 첨부한다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

비-진정성 항히스타민 투여와 관계있는 부작용 발생 가능성을 피하면서 사람에게서 알레르기성 천식을 치료하는 방법에 있어서, 이 방법은 사람에게 이 조성물을 투여하는 것으로 구성되며, 이때

투여되는 조성물은 (i) DCL 또는 이의 제약학적 수용 가능한 염의 치료요법적 효과량; (ii) 소염제 치료요법적 효과량; (iii) 제약학적으로 수용가능한 담체로 구성되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 2

비-진정성 항히스타민 투여와 관계있는 부작용 발생 가능성을 피하면서 사람에게서 알레르기성 천식을 치료하는 방법에 있어서, 이 방법은 사람에게 이 조성물을 투여하는 것으로 구성되며, 이때 투여되는 조성물은 (i) DCL 또는 이의 제약학적 수용 가능한 염의 치료요법적 효과량; (ii) 5-리폭시게나제 저해물질, 5-리폭시게나제 활성화 단백질 길항물질, 루코트리엔 D₄ 길항물질에서 선택된 루코트리엔 저해물질 및 제약학적으로 수용가능한 담체로 구성되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 3

비-진정성 항히스타민 투여와 관계있는 부작용 발생 가능성을 피하면서 사람에게서 알레르기성 천식을 치료하는 방법에 있어서, 사람에게 DCL 및 이의 제약학적 수용 가능한 염의 치료요법적 효과량을 투여하는 것으로 구성되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 4

제 1, 2, 또는 3항에 있어서, 부작용은 심장 부정맥 또는 중양을 촉진시키는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 5

제 1, 2, 또는 3항에 있어서, 사람은 암 발생율이 정상보다 높은 성향을 가지는 사람인 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 6

제 1, 2, 또는 3항에 있어서, 사이토크롬 P450을 저해하는 약물과 상호작용을 피하는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 7

제 1, 2, 또는 3항에 있어서, 투여되는 DCL의 양은 하루에 0.1mg 내지 10mg미만이 되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 투여되는 DCL의 양은 하루에 0.1mg 내지 5mg미만이 되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 9

제 1 항에 있어서, 투여되는 DCL의 양은 하루에 0.1mg 내지 10mg미만이 되고, 소염제의 양은 약 50mg 내지 약 300mg이 되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 10

비-진정성 항히스타민 투여와 관계있는 부작용 발생 가능성을 피하면서 사람에게서 알레르기성 천식을 치료하는 방법에 있어서, 사람에게 DCL 및 소염제를 치료요법적 효과량을 투여하는 것으로 구성되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 11

비-진정성 항히스타민 투여와 관계있는 부작용 발생 가능성을 피하면서 사람에게서 알레르기성 천식을 치료하는 방법에 있어서, 사람에게 DCL 및 루코트리엔 저해물질을 치료요법적 효과량을 투여하는 것으로 구성되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 12

0.1mg 내지 10mg미만의 DCL과 약 50mg 내지 약 300mg의 소염제를 필수성분으로 하는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 13

치료요법적 효과량의 DCL과 5-리폭시게나제 저해물질, 5-리폭시게나제 활성화 단백질 길항물질, 루코트리엔 D₄ 길항물질에서 선택된 루코트리엔 저해물질이 치료요법적 효과량으로 구성된 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 14

제 1, 2 또는 3항에 있어서, 조성물은 비강 또는 구강 스프레이로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 15

제 10 항에 있어서, DCL은 비강 또는 구강 스프레이로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.

청구항 16

제 11 항에 있어서, DCL은 비강 또는 구강 스프레이로 투여되는 것을 특징으로 하는 방법.