



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0045004  
(43) 공개일자 2011년05월03일

(51) Int. Cl.

A61K 31/573 (2006.01) A61K 45/06 (2006.01)  
A61P 27/14 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2011-7003428

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년07월13일  
심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2011년02월14일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/050361

(87) 국제공개번호 WO 2010/009028  
국제공개일자 2010년01월21일

(30) 우선권주장

61/080,990 2008년07월15일 미국(US)

61/116,721 2008년11월21일 미국(US)

(71) 출원인

쉐링 코포레이션

미국 뉴저지주 07033 케늘워어스시 개롭핑 헐 로드 2000

(72) 별명자

댄지그 멜빈 알.

미국 뉴저지주 07751 모건빌 레이크 루이스 로드 8

테페르 아리엘

미국 뉴욕주 10463 브롱크스 아파트먼트 #3이 캡 폭 스트리트 555

(뒷면에 계속)

(74) 대리인

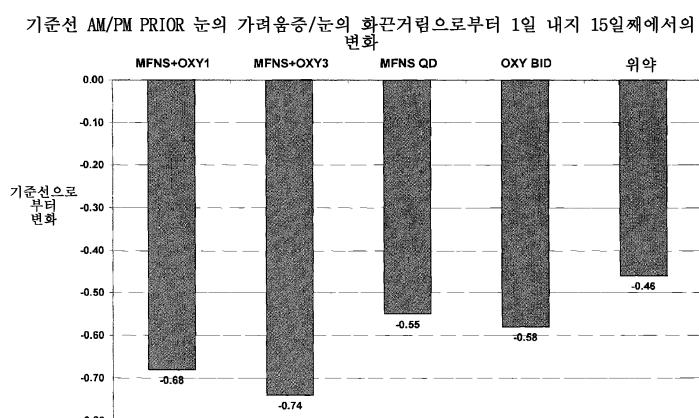
장훈

전체 청구항 수 : 총 67 항

(54) 충혈제거제 및 코르티코스테로이드를 포함하는 비강내 조성물

**(57) 요 약**

본 발명의 여러 양태는 알레르기성 상태 및/또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상을 치료하거나, 완화시키거나 예방적으로 치료하는데 유용한 조성물, 용량형 및 방법을 제공한다.

**대 표 도 - 도12**

(72) 발명자

케이츠 데이비스 에프.

미국 뉴저지주 07901 서미트 휴즈 플레이스 16

슈타우딩거 해리베르트 더블유.

미국 뉴저지주 08812 그린 브룩 디어 패쓰 씨클 25

## 특허청구의 범위

### 청구항 1

치료학적 유효량의 충혈제거제 및 코르티코스테로이드를 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상의 치료 또는 완화가 필요한 환자에게 1일 1회 투여하는 것을 포함하는, 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 치료학적 유효량의 충혈제거제 및 코르티코스테로이드가 단일 용량형인, 방법.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 상기 용량형인 비강 스프레이인, 방법.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 상기 용량형인 가압 정량 흡입기(pressurized metered dosing inhaler)인, 방법.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 상기 투여가 비강내 투여인, 방법.

### 청구항 6

제1항에 있어서, 상기 충혈제거제가 레브메탐페타민(또한 1-데스옥시에페드린으로 공지됨), 에페드린, 에페드린 하이드로클로라이드, 에페드린 설페이트, 나파졸린, 나파졸린 하이드로클로라이드, 옥시메타졸린 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염들, 옥시메타졸린 하이드로클로라이드, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 메나졸린, 페닐에프린 하이드로클로라이드, 프로필헥세드린, 자일로메타졸린 및 자일로메타졸린 하이드로클로라이드 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

### 청구항 7

제1항에 있어서, 상기 충혈제거제가 페닐에프린, 옥시메타졸린 및 자일로메타졸린 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 방법.

### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 충혈제거제가 옥시메타졸린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들인, 방법.

### 청구항 9

제8항에 있어서, 상기 옥시메타졸린의 치료학적 유효량이 약 12.5 내지 약 600mcg/일 범위인, 방법.

### 청구항 10

제1항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드가 모메타손, 덱사메타손, 부톡시코트, 로플래포나이드, 부데소나이드, 데플라자코트, 시클레소나이드, 플루티카손, 베클로메타손, 로테프레드놀 및 트리암시놀론 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들로부터 선택되는, 방법.

### 청구항 11

제1항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드가 부데소나이드, 모메타손 푸로에이트, 모메타손 푸로에이트 일수화물, 트리암시놀론, 시클레소나이드, 플루티카손 프로피오네이트 및 플루티카손 푸로에이트 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들로부터 선택되는, 방법.

### 청구항 12

제1항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드가 모메타손 푸로에이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들인, 방법.

### 청구항 13

제1항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드가 모메타손 푸로에이트 일수화물인, 방법.

### 청구항 14

제12항에 있어서, 상기 모메타손 푸로에이트의 치료학적 유효량이 약 100 내지 약 400mcg/일 범위인, 방법.

### 청구항 15

제1항에 있어서, 상기 상기도 통로의 상태가 알레르기성 비염인, 방법.

### 청구항 16

제1항에 있어서, 상기 상기도 통로의 상태가 비 충혈인, 방법.

### 청구항 17

제1항에 있어서, 상기 상기도 통로의 상태가 알레르기성 비염과 관련된 비 충혈인, 방법.

### 청구항 18

제1항에 있어서, 상기 상기도 통로의 상태가 계절성 알레르기성 비염과 관련된 코 증상(nasal symptom)인, 방법.

### 청구항 19

제1항에 있어서, 상기 상기도 통로의 상태가 통년성 알레르기성 비염과 관련된 코 증상인, 방법.

### 청구항 20

제1항에 있어서, 상기 하나 이상의 증상이 하나 이상의 안 증상을 포함하는, 방법.

### 청구항 21

제1항에 있어서, 상기 하나 이상의 증상이 하나 이상의 코 증상 또는 코-외 증상(non-nasal symptom)을 포함하는, 방법.

### 청구항 22

제1항에 있어서, 상기 하나 이상의 증상이 눈물 흘림, 눈의 충혈, 눈의 가려움증 또는 눈의 화끈거림 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 증상을 포함하는, 방법.

### 청구항 23

치료학적 유효량의 옥시메타졸린 및 모메타손 푸로에이트 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들을 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상의 치료 또는 완화가 필요한 환자에게 1일 1회 용량으로 투여하는 것을 포함하는, 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법.

### 청구항 24

제23항에 있어서, 상기 유효량의 옥시메타졸린 및 모메타손 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들이 단일 용량형인, 방법.

### 청구항 25

제23항에 있어서, 상기 투여가 비강내 투여인, 방법.

### 청구항 26

제23항에 있어서, 상기 용량형이 비강 스프레이인, 방법.

### 청구항 27

제23항에 있어서, 상기 투여가 적어도 5일의 연속 기간 동안 실시되는, 방법.

### 청구항 28

제23항에 있어서, 상기 투여가 적어도 7일의 연속 기간 동안 실시되는, 방법.

### 청구항 29

제23항에 있어서, 상기 투여가 적어도 10일의 연속 기간 동안 실시되는, 방법.

### 청구항 30

제23항에 있어서, 상기 투여가 적어도 15일의 연속 기간 동안 실시되는, 방법.

### 청구항 31

제23항에 있어서, 상기 환자가 옥시메타졸린에 의해 유발된 속성내성을 경험하지 않는, 방법.

### 청구항 32

제23항에 있어서, 상기 옥시메타졸린의 효능이 적어도 5일의 치료 동안 감소하지 않는, 방법.

### 청구항 33

제23항에 있어서, 상기 환자가 옥시메타졸린의 투여 중단 후에도 반동 작용(rebound effect)을 경험하지 않는, 방법.

### 청구항 34

제23항에 있어서, 상기 모메타손 푸로에이트의 유효량이 약 25 내지 약 400mcg/일 범위인, 방법.

### 청구항 35

제23항에 있어서, 상기 옥시메타졸린의 유효량이 약 50 내지 약 300mcg/일 범위인, 방법.

### 청구항 36

알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 치료 또는 완화가 필요한 환자에게 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상을 치료하거나 완화시키는데 유용한 용량형으로서,

상기 용량형이 치료학적 유효량의 충혈제거제 및 코르티코스테로이드를 비강내 투여에 적합한 단일 용량형으로서 포함하는, 용량형.

### 청구항 37

제36항에 있어서, 상기 충혈제거제가 레브메탐페타민(또한 1-데스옥시에페드린으로 공지됨), 에페드린, 에페드린 하이드로클로라이드, 에페드린 살레이트, 나파졸린, 나파졸린 하이드로클로라이드, 옥시메타졸린 및 이들의 약제학적으로 허용되는 염들, 옥시메타졸린 하이드로클로라이드, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 메나졸린, 페닐에프린 하이드로클로라이드, 프로필헥세드린, 자일로메타졸린 및 자일로메타졸린 하이드로클로라이드 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 용량형.

### 청구항 38

제36항에 있어서, 상기 충혈제거제가 페닐에프린, 옥시메타졸린 및 자일로메타졸린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들로부터 선택되는, 용량형.

**청구항 39**

제36항에 있어서, 상기 충혈제거제가 옥시메타졸린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들인, 용량형.

**청구항 40**

제36항에 있어서, 상기 충혈제거제가 자일로메타졸린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들인, 용량형.

**청구항 41**

제36항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드가 모메타손, 텍사메타손, 부톡시코트, 로플레포나이드, 부데소나이드, 데플라자코트, 시클레소나이드, 플루티카손, 베클로메타손, 로테프레드놀 및 트리암시놀론 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들로부터 선택되는, 용량형.

**청구항 42**

제36항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드가 부데소나이드, 모메타손 푸로에이트, 모메타손 푸로에이트 일수화물, 트리암시놀론, 시클레소나이드, 플루티카손 프로피오네이트 및 플루티카손 푸로에이트 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들로부터 선택되는, 용량형.

**청구항 43**

제36항에 있어서, 상기 코르티코스테로이드가 모메타손 푸로에이트 일수화물 또는 모메타손 푸로에이트인, 용량형.

**청구항 44**

제43항에 있어서, 상기 모메타손 푸로에이트의 유효량이 약 25 내지 약 400mcg/일 범위인, 용량형.

**청구항 45**

제43항에 있어서, 상기 모메타손 푸로에이트의 1일 용량이 약 25 내지 약 800마이크로그램 범위인, 용량형.

**청구항 46**

제43항에 있어서, 상기 모메타손 푸로에이트의 1일 용량이 약 50 내지 약 400마이크로그램 범위인, 용량형.

**청구항 47**

제43항에 있어서, 상기 모메타손 푸로에이트의 1일 용량이 약 100 내지 약 400마이크로그램 범위인, 용량형.

**청구항 48**

제39항에 있어서, 상기 옥시메타졸린의 유효량이 약 12.5 내지 약 800mcg/일 범위인, 용량형.

**청구항 49**

제39항에 있어서, 상기 옥시메타졸린의 1일 용량이 약 12.5 내지 약 600마이크로그램 범위인, 용량형.

**청구항 50**

제39항에 있어서, 상기 옥시메타졸린의 1일 용량이 약 25 내지 약 400마이크로그램 범위인, 용량형.

**청구항 51**

제39항에 있어서, 상기 옥시메타졸린의 1일 용량이 약 50 내지 약 300마이크로그램 범위인, 용량형.

**청구항 52**

제39항에 있어서, 상기 옥시메타졸린의 1일 용량이 약 50 내지 약 200마이크로그램 범위인, 용량형.

**청구항 53**

적어도 5일의 투여 기간 동안에 충혈제거제 및 코르티코스테로이드를 1일 1회의 치료학적 유효 용량으로 상기 투여 기간 동안에 충혈제거제와 관련된 속성내성이 경험없이 비강내에 투여하는 것을 포함하는, 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법.

**청구항 54**

제53항에 있어서, 상기 충혈제거제 및 코르티코스테로이드의 투여 중단 후에도 반동이 관찰되지 않는, 방법.

**청구항 55**

제53항에 있어서, 상기 충혈제거제 및 코르티코스테로이드의 투여 중단 후 적어도 약 5일 후에도 반동이 관찰되지 않는, 방법.

**청구항 56**

알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상의 치료 또는 완화가 필요한 환자에게 충혈제거제 및 코르티코스테로이드를 1일 1회의 치료학적 유효 용량으로 적어도 5일의 투여 기간 동안 비강내에 투여하는 것을 포함하는, 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상의 치료 또는 완화가 필요한 환자에게서 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법으로서,

상기 충혈제거제와 코르티코스테로이드의 투여 중단 후에도 반동이 관찰되지 않는, 방법.

**청구항 57**

제56항에 있어서, 상기 투여 기간 동안에는 속성내성이 일어나지 않는, 방법.

**청구항 58**

제56항에 있어서, 상기 충혈제거제 및 코르티코스테로이드의 투여 중단 후 적어도 약 5일 후에도 반동이 관찰되지 않는, 방법.

**청구항 59**

알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상의 치료 또는 완화가 필요한 환자에게 치료학적 유효량의 옥시메타졸린 및 모메타손 푸로에이트 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들을 1일 1회의 용량으로 비강내에 투여하는 것을 포함하는, 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법으로서,

상기 옥시메타졸린은 약 50mcg 내지 약 300mcg 범위이며, 상기 모메타손 푸로에이트는 약 100mcg 내지 약 400mcg 범위인, 방법.

**청구항 60**

제59항에 있어서, 상기 옥시메타졸린 및 모메타손 푸로에이트 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들이 단일 용량형인, 방법.

**청구항 61**

제59항에 있어서, 상기 하나 이상의 증상이 계절성 알레르기성 비염과 관련된 하나 이상의 코 관련 증상 또는 코-외 증상을 포함하는, 방법.

**청구항 62**

알레르기성 상태 또는 염증성 상태에 걸리기 쉬운 환자에게 치료학적 유효량의 옥시메타졸린 및 모메타손 푸로에이트 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들을 1일 1회로 비강내에 투여하는 것을 포함하는, 알레르기성 상태 또는 염증성 상태와 관련된 하나 이상의 증상을 예방 치료하는 방법.

**청구항 63**

제62항에 있어서, 상기 옥시메타졸린 및 모메타손 푸로에이트 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들이 비강내 투여에 적합한 단일 용량형인, 방법.

#### 청구항 64

알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상의 치료 또는 완화가 필요한 환자에게 치료학적 유효량의 자일로메타졸린 및 모메타손 푸로에이트 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들을 1일 1회의 용량으로 투여하는 것을 포함하는, 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법.

#### 청구항 65

제64항에 있어서, 상기 투여가 비강내 투여인, 방법.

#### 청구항 66

제64항에 있어서, 상기 투여가 단일 용량형으로 수행되는, 방법.

#### 청구항 67

알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상의 치료 또는 완화가 필요한 환자에게 치료학적 유효량의 자일로메타졸린 및 모메타손 푸로에이트 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들을 1일 1회의 용량으로 비강내에 투여하는 것을 포함하는, 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법으로서,

상기 자일로메타졸린은 약 100mcg 내지 약 600mcg 범위이며, 상기 모메타손 푸로에이트는 약 100mcg 내지 약 400mcg 범위인, 방법.

### 명세서

#### 기술 분야

[0001]

본 발명은 알레르기성 상태 및/또는 염증성 상태와 관련된 하나 이상의 증상을 치료하거나, 완화하거나 예방치료하는데 유용한 조성물, 용량형 및 방법에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002]

염증성 상태 또는 알레르기성 비염과 같은 상기도 상태는 다수의 사람들에게서 발생한다. 계절성 및 통년성 알레르기성 비염 둘 다의 부담은 상당하다. 알레르기성 비염은 직접적으로는 그 증상에 의하여, 또는 간접적으로는 종종 현재의 약물에 의해 제공되는 불충분한 증상 완화 때문에 또는 증상 완화를 위해 복용하는 약물의 부작용에 의하여 실질적으로 삶의 질을 떨어뜨리고 사회적 및 직업적 기능을 손상시킨다. 알레르기성 비염 환자는 종종 비 충혈에 의해 고통받으며 이러한 환자에게 비 충혈은 고통스러운 주요 증상이 될 수 있다. 비 충혈은 수면 방해, 저하된 작업 생산성 및 불편과 좌절감을 포함하는 정서 장애와 연결되어 있다. 사실, 비 충혈이 의사로 방문하는 가장 큰 이유들 중의 하나이다.

[0003]

현재의 비 충혈 치료제는 항히스타민제, 충혈제거제, 스테로이드, 식염수 및 한방요법을 포함한다. 항히스타민제는 히스타민 매개체 세포가 비점막의 히스타민 수용체에 결합하는 것을 막고, 히스타민 방출과 관련된 비막의 부어오름, 재채기 및 콧물 분비의 증가를 피하게 한다. 항히스타민제는 비 충혈을 치료하거나 완화시키는 데는 권장되고 있지 않다. 충혈제거제는 비점막의 혈관을 수축시키는 작용을 하며 그렇게 함으로써 조직의 부기와 비 충혈을 감소시킨다. 이와 유사하게 스테로이드는 부어오름 비점막의 염증을 감소시킨다. 식염수 및 한방요법과 같은 치료는 실질적인 충혈의 완화없이 수분을 부가시키고 편안함을 증가시킨다.

[0004]

전형적으로, 비 충혈제거제는 작용 개시가 매우 빠르고 효과적일 수 있지만 부작용 및 다른 문제들 때문에 사용이 제한된다. 슈도에페드린과 같은 경구 충혈제거 제품에는 부작용 및 불법 물질로 전환될 수 있는 가능성이 있다. 옥시메타졸린과 같은 비강내 충혈제거제는 하루 2회 용량으로 처방되며, 전형적으로는 비 충혈을 완화시키는 작용의 개시가 매우 빠르다. 그러나 충혈제거제의 사용은 속성내성을 초래할 수 있으며 이때 환자는 동일한 충혈제거 효과를 보기 위해 더욱 빈번하고 더 큰 용량의 충혈제거제를 필요로 할 것이다. 종종 환자들은 더

많은 용량이 더 큰 증상 완화를 가져다줄 것이라는 생각에서 지시된 양보다 더 많은 양("과잉 투약" 또는 "과잉 용량")을 복용하기 시작할 수 있다. 과잉 투약이 일시적으로는 충혈을 개선할 수 있겠지만 과잉 투약 또는 장기 사용의 부작용은 비강내 충혈제거제의 사용을 중단한 후에 상당한 "반동(rebounding)" 충혈을 포함한다. 또한, 충혈제거제의 비강 스프레이의 사용은 부비강의 조직이 손상되고 부어오르고 충혈될 수 있는 비점막의 염증성 비대인 약물성 비염을 초래할 수 있다.

[0005] 비강내 코르티코스테로이드는 (1) 염증 세포 침윤의 감소, (2) 비강내의 호염기성 세포, 호산구, 중성구 및 비만 세포의 수 및 그들의 분비물의 감소, (3) 세포로부터 염증 신호의 방출 감소, (4) 점액 생성의 감소, (5) 혈관 수축 및 (6) 부종의 감소를 포함하는, 점막 염증을 억제하는 여러 가지 효과들을 발생시킨다. 다수의 비강내 코르티코스테로이드가 1일 1회 용량으로 처방되며 충혈제거제보다 작용 개시 시간이 더 길 수 있다.

[0006] 따라서, 작용의 개시가 빠르고 최소의 부작용으로 장기간 사용될 수 있는, 상기도 통로의 상태의 완화 또는 치료용의 효과적인 약물을 제공하는 것이 바람직할 것이다.

## 발명의 내용

[0007] 발명의 개요

본 발명의 여러 양태는 1일 1회 용량으로 알레르기성 비염 및/또는 상태의 증상을 치료하거나 완화시키는데 놀랄 만큼 효능이 있고, 바람직하게는 작용의 개시가 빠르고, 최소의 부작용을 갖고 장기간 사용될 수 있는 효능 있는 약물, 조성물, 용량형 및 이의 방법을 제공한다. 예를 들어, 이러한 방법들은 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상에 대한 치료, 완화 또는 예방 치료를 제공할 수 있다. 하나 이상의 증상은 비루, 예를 들어, 비강분비물/콧물/후비루, 비 충혈/폐색, 재채기와 같은 코 증상(nasal symptom)뿐만 아니라 코 가려움증, 눈물 흘림(eye watering/tearing), 눈의 충혈, 눈의 가려움증, 눈의 화끈거림, 입천장/귀의 가려움증과 같은 코-외 증상(non-nasal symptom)을 포함한다. 여러 양태는 또한 계절성 알레르기성 비염 및/또한 통년성 알레르기성 비염 또는 비 폴립증과 같은 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상의 예방 치료를 제공할 수 있다.

[0009] 본 발명의 몇몇 양태는 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상의 치료 또는 완화가 필요한 환자에게 1일 1회로 치료학적 유효량의 충혈제거제 및 코르티코스테로이드를 투여하는 것을 포함하는, 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법을 제공할 수 있다. 예를 들어, 상기 방법들은 비루, 예를 들어, 비강분비물/콧물/후비루, 비 충혈/폐색, 재채기를 포함하는 모든 코 증상 뿐만 아니라, 코 가려움증, 눈물 흘림, 눈의 충혈, 눈의 가려움증, 눈의 화끈거림, 입천장/귀의 가려움증을 포함하는 모든 코-외 증상들의 치료 또는 완화를 제공할 수 있다.

[0010] 본 발명의 몇몇 양태는 하나 이상의 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 치료 또는 완화가 필요한 환자에게 1일 1회로 치료학적 유효량의 충혈제거제 및 코르티코스테로이드를 투여하는 것을 포함하는, 하나 이상의 알레르기성 상태 또는 염증성 상태를 치료하거나 완화시키는 방법을 제공한다.

[0011] 본 발명의 부가적인 양태는 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상의 치료 또한 완화가 필요한 환자에게 치료학적 유효량의 충혈제거제 및 코르티코스테로이드를 단일 용량형으로 1일 1회 투여하는 것을 포함하는, 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법을 제공한다.

[0012] 추가적인 양태는 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상의 치료 또는 완화가 필요한 환자에게 1일 1회로 치료학적 유효량의 옥시메타졸린 및 모메타손 푸로에이트 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들을 투여하는 것을 포함하는, 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법을 제공한다.

[0013] 다른 양태는 알레르기성 비염, 즉 계절성 알레르기성 비염 및/또는 통년성 알레르기성 비염과 관련된 코 증상의 치료를 위한 약물의 제조에서 모메타손 푸로에이트의 수성 혼탁액 및 옥시메타졸린 용액의 용도를 제공한다.

[0014] 여전히 다른 양태는 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상을의 치료 또는 완화가 필요한 환자에게 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상을 치료하거나 완화시키는데 유용한 용량형을 제공하고, 상기 용량형은 치료학적 유효량의 충혈제거제 및 코르티코스테로이드를 단일 용량형으로 포함한다. 용량형은 바람직하게는 비강내 투여에 적합하다.

- [0015] 다른 양태는 1일 1회의 치료학적 유효량의 옥시메타졸린 및 모메타손 푸로에이트 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들을 비강내 투여에 적합한 단일 용량형으로 포함하는, 비강내 약제학적 조성물을 제공한다. 옥시메타졸린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들은 약 12.5mcg 내지 약 600mcg 범위일 수 있으며, 모메타손 푸로에이트는 약 100mcg 내지 약 800mcg 범위일 수 있다. 대안적으로, 옥시메타졸린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들은 약 50mcg 내지 약 300mcg 범위일 수 있으며, 모메타손 푸로에이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들은 약 100mcg 내지 약 400mcg 범위이다. 옥시메타졸린의 양은 현재 처방되는 양보다 실질적으로 더욱 낮은 용량을 나타낸다.
- [0016] 추가적인 양태는 1일 1회의 치료학적 유효량의 모메타손 푸로에이트 및 옥시메타졸린 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들을 전달할 수 있는 비강 스프레이 용기를 포함하는 약제학적 제품을 제공한다.
- [0017] 다른 양태는 투여 기간 동안에 충혈제거제의 속성내성의 경험없이 적어도 5일의 투여 기간 동안에 유용한, 1일 1회의 치료학적 유효 용량으로 충혈제거제 및 코르티코스테로이드를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 다른 양태는 적어도 5일의 투여 기간 동안에 이러한 투여 기간 동안의 충혈제거제와 관련된 속성내성의 경험없이 1일 1회의 치료학적 유효 용량으로 충혈제거제 및 코르티코스테로이드를 비강내에 투여하는 것을 포함하는, 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법에 관한 것이다. 충혈제거제 및 코르티코스테로이드의 투여 중단 후, 심지어 충혈제거제 및 코르티코스테로이드의 중단 후 약 5일 후에도 반동이 관찰되지 않는다.
- [0018] 추가적인 양태는 1일 1회의 치료학적 유효량의 옥시메타졸린 및 모메타손 푸로에이트 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들을 단일 용량형으로 포함하는, 비강내 약제학적 조성물을 제공하고, 옥시메타졸린은 약 50mcg 내지 약 300mcg 범위이며, 모메타손 푸로에이트 또는 모메타손 푸로에이트 일수화물은 약 100mcg 내지 약 400mcg 범위이다.
- [0019] 여전히 추가적인 양태는 적어도 5일의 투여 기간 동안에 1일 1회의 치료학적 유효 용량으로 충혈제거제 및 코르티코스테로이드를 환자에게 비강 내로 투여하는 것을 포함하는, 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상의 치료 또는 완화가 필요한 환자에게 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법을 제공하고, 충혈제거제 및 코르티코스테로이드의 투여 중단 후에도 반동이 관찰되지 않는다. 또한, 속성내성은 투여기간 동안 일어나지 않으며, 반동은 충혈제거제 및 코르티코스테로이드의 투여 중단 후에 적어도 5일 이후에도 관찰되지 않는다. 알레르기성 상태 또는 염증성 상태는 코 관련 및 코-외 증상, 예를 들어, 안 증상을 포함한다. 충혈제거제는 옥시메타졸린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들일 수 있으며, 코르티코스테로이드는 모메타손 푸로에이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들일 수 있다.
- [0020] 부가적인 양태는 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상, 예를 들어, 계절성 알레르기성 비염과 관련된 하나 이상의 코 증상 또는 코-외 증상을 치료하거나 완화시키는 방법을 제공하고, 치료학적 유효량의 옥시메타졸린 및 모메타손 푸로에이트 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들을 상기 치료가 필요한 환자에게 1일 1회 용량으로 비강 내에 투여하는 단계를 포함한다. 옥시메타졸린은 약 50mcg 내지 약 300mcg 범위일 수 있으며, 모메타손 푸로에이트은 약 100mcg 내지 약 400mcg 범위일 수 있다. 옥시메타졸린 및 모메타손 푸로에이트 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들은 단일 용량형일 수 있다.
- [0021] 본 발명의 부가적인 양태는 치료학적 유효량의 충혈제거제 및 코르티코스테로이드를 단일 용량형으로 알레르기성 상태 또는 염증성 상태와 관련된 하나 이상의 증상의 치료 또는 완화가 필요한 환자에게 1일 1회로 비강 내에 투여하는 것을 포함하는, 알레르기성 상태 또는 염증성 상태와 관련된 하나 이상의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법을 제공한다. 전형적인 증상은 비 충혈과 같은 알레르기성 비염과 관련된 하나 이상의 증상을 포함한다. 여전히 추가적인 양태는 치료학적 유효량의 옥시메타졸린 및 모메타손 푸로에이트 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들을 알레르기성 상태 또는 염증성 상태와 관련된 하나 이상의 증상의 치료가 필요한 환자에게 1일 1회로 비강 내에 투여하는 것을 포함하는, 알레르기성 상태 또는 염증성 상태와 관련된 하나 이상의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법을 제공한다. 전형적인 하나 이상의 증상은 하나 이상의 코 증상 또는 코-외 증상, 예를 들어, 계절성 알레르기성 비염 또는 통년성 알레르기성 비염과 관련된 것들을 포함한다. 코-외 증상은 하나 이상의 안 증상, 예를 들어, 눈물 흘림, 눈의 충혈, 눈의 가려움증 또는 눈의 화끈거림 및 이들의 조합을 포함하는 하나 이상의 증상을 포함한다. 코 증상은 폐색, 비루, 가려움증 및 재채기뿐만 아니라 비 충혈, 예를 들어, 알레르기성 비염과 관련될 때의 비 충혈을 포함하는 하나 이상의 증상을 포함한다.
- [0022] 더욱 추가적인 양태는 비강내 투여에 적합한 단일 용량형일 수 있는, 치료학적 유효량의 옥시메타졸린 및 모메

타손 푸로에이트 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들을 알레르기성 상태 또는 염증성 상태에 걸리기 쉬운 환자에게 1일 회로 비강 내에 투여하는 것을 포함하는, 알레르기성 상태 또는 염증성 상태와 관련된 하나 이상의 증상을 예방 치료하는 방법을 포함한다.

[0023] 본 발명의 다른 양태는, 치료학적 유효량의 자일로메타졸린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들 및 코르티코스테로이드, 예를 들어, 모메타손 또는 플루티카손 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들, 예를 들어, 모메타손 푸로에이트 무수물, 모메타손 푸로에이트 일수화물(MFM), 플루티카손 프로피오네이트 또는 플루티카손 푸로에이트를 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상의 치료 또는 완화가 필요한 환자에게 1일 1회의 용량으로 투여하는 것을 포함하는, 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법을 제공한다. 여전히 다른 양태는 1일 1회의 치료학적 유효량의 자일로메타졸린 및 모메타손 푸로에이트 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들을 비강내 투여에 적합한 단일 용량형으로 포함하는, 비강내 약제학적 조성물을 제공한다. 추가의 양태는 치료학적 유효량의 자일로메타졸린 및 모메타손 푸로에이트 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들을 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상의 치료가 필요한 환자에게 1일 1회의 용량으로 비강 내에 투여하는 것을 포함하는, 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법을 제공하고; 자일로메타졸린은 약 100mcg 내지 약 600mcg 범위이며, 모메타손 푸로에이트는 약 100mcg 내지 약 400mcg의 범위이다. 여전히 추가적인 양태는 치료학적 유효량의 자일로메타졸린 및 모메타손 푸로에이트 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들을 알레르기성 상태 또는 염증성 상태와 관련된 하나 이상의 증상의 치료 또는 완화가 필요한 환자에게 1일 1회로 비강 내에 투여하는 것을 포함하는, 알레르기성 상태 또는 염증성 상태와 관련된 하나 이상의 증상을 치료하거나 완화시키는 방법을 제공한다. 상기 투여는 단일 용량형일 수 있다.

### 도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 기준선 AM/PM NOW TNSS부터 1 내지 15일째에서의 변화를 도시한 것이다.

도 2는 기준선 표준화 AUC(0 내지 4 시간) 충혈로부터 1일째의 변화를 도시한 것이다.

도 3은 기준선 표준화 AUC(0 내지 4시간) 충혈로부터 1일 및 15일째에서의 변화를 도시한 것이다.

도 4는 기준선 TNSS로부터 2 내지 15일째에서의 AM NOW 변화를 도시한 것이다.

도 5는 기준선 충혈로부터 2 내지 15일째에서의 AM NOW 변화를 도시한 것이다.

도 6은 병원 방문에 의한 전체 상태에 대한 피실험자의 평가를 도시한 것이다.

도 7은, 만약 있다면, 1일째로부터 15일째에서 나타나는 속성내성을 보여주는 차트이다.

도 8은 반동 작용(rebound effect)을 평가하는, 기준선 AM/PM NOW 충혈로부터 1일 내지 15일째와 16일 내지 22일째에서의 변화를 도시한 것이다.

도 9는 기준선 AM/PM PRIOR TOSS로부터의 1일 내지 15일째에서의 변화를 도시한 것이다.

도 10은 기준선 AM/PM PRIOR 눈의 충혈로부터 1일 내지 15일째에서의 변화를 도시한 것이다.

도 11은 기준선 AM/PM PRIOR 눈물 흘림으로부터 1일 내지 15일째에서의 변화를 도시한 것이다.

도 12는 기준선 AM/PM PRIOR 눈의 가려움증/눈의 화끈거림으로부터 1일 내지 15일째에서의 변화를 도시한 것이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 발명의 상세한 설명

[0026] 본 발명의 여러 가지 양태는 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상을 치료하는데 놀랍게도 효능이 있고 최소 또는 낮은 부작용으로 오랜 기간 동안 사용할 수 있는 조성물, 용량형 및 방법을 제공한다.

[0027] 비강내 충혈제거제인 옥시메타졸린은 1일 2회의 용량이 지시된다. 본 발명에서는 비강내 충혈제거제가 비강내 코르티코스테로이드와 병용될 때 이러한 병용물은 1일 1회로 투여될 수 있고 여전히 효능이 있다는 것을 놀랍게

도 알게 되었다. 따라서, 본 발명의 몇몇 양태는 1일 1회로 투여되는 충혈제거제 및 코르티코스테로이드를 포함하는, 방법, 조성물 및 용량형을 제공한다.

[0028] 추가적으로, 비강내 코르티코스테로이드와 병용되는 경우, 비강내 충혈제거제는 현재 처방되는 용량 수준보다 더욱 낮은 수준으로 투여될 수 있으며 여전히 효능이 있다는 것을 알게 되었다. 예를 들어, 옥시메타졸린은 약 600마이크로그램(mcg)을 총 최대 권장 용량으로 하면서 1일 2회로 0.05%의 비강 스프레이 용액을 2 내지 3번 분무하는 전형적인 용량 용법을 갖는다. 본 발명에서는 코르티코스테로이드와 병용될 때 실질적으로 더욱 낮은 1일 용량의 충혈제거제가 효능이 있다는 것을 놀랍게도 알게 되었다. 부가적으로, 병용률은 단일 요법으로서 제공될 때의 성분 각각 보다 더욱 효능이 있었다.

[0029] 여전히 추가적으로, 비강내 코르티코스테로이드와 병용될 때의 비강 충혈제거제는, 속성내성, 충혈 반동 및/또는 약물성 비염의 경험없이 비강내 충혈제거제의 단일 요법에서 현재 투여가 권장되는 것보다 더욱 긴 시간 동안 처방될 수 있다는 것을 놀랍게도 알게 되었다.

[0030] 본 발명은 최소의 부작용으로 또는 부작용 없이 더욱 빠른 작용 개시 및 하루에 걸친 지속 효과를 유리하게 갖는, 방법, 조성물 및 용량형을 제공한다.

[0031] 비강내 충혈제거제를 사용하는 환자에서는 적절한 충혈제거를 제공하기 위해 더욱 자주 또는 더욱 높은 용량을 야기하는 속성내성을 경험할 수 있다는 것이 알려져 있다. 옥시메타졸린과 같은 비강내 충혈제거제는 부분적으로는 속성내성뿐만 아니라 기타 공지된 부작용을 최소화하기 위해 3일 기한을 초과하는 치료가 지시되지 않는다. 따라서, 단일 요법으로서 제공될 때의 충혈제거제에서 보다 코르티코스테로이드와 병용될 때의 충혈제거제의 장시간(예를 들어, 적어도 5일)에 걸친 증진되고 지속된 효능은, 비강내 충혈제거제가 장기간 동안 동일한 용량 수준에서 유리할 것이라고 기대하지 않았기 때문에 놀라운 것이다.

[0032] 코르티코스테로이드와 충혈제거제의 병용물이 환자에게 투여되었을 때의 부작용은 놀랍게도 최소가 되었다. 충혈제거제로 인한 반동 충혈의 발생은 15일간의 치료 주기의 중단 후 수일이 지난 후에도 관찰되지 않았다. 또한, 약물성 비염도 15일간의 치료 주기에 걸쳐서 관찰되지 않았다.

[0033] 충혈제거제 및 코르티코스테로이드는 두 개의 개별 용량형으로 동시에 또는 순차적으로 또는 하나의 단일 용량형으로 함께 투여될 수 있다. 이러한 용량형의 투여는 아침에 또는 저녁에 실시될 수 있다.

[0034] 소정 유형의 알레르기성 상태 및 염증성 상태에 대한 투여는 적어도 5일의 연속 투여 기간, 적어도 7일의 연속 투여 기간, 적어도 10일의 연속 투여 기간, 적어도 15일의 연속 투여 기간 동안 1일 1회 또는 2회의 용량을 포함하는 용량 용법을 포함할 수 있다. 대안적으로, 투약 기간은 약 1주일 또는 약 2주일 동안 1일 1회일 수 있다. 이러한 용량 용법은 계절성 알레르기성 비염 또는 간헐적 알레르기성 비염과 같은 상태에 유용하다. 다른 상태를 위한 투여는 6주일 내지 약 3개월 동안과 같은 장기간의 투여 요법 내지는 1년에 걸쳐 지속되는 용량 용법일 수 있다. 이러한 요법은 통년성 알레르기성 비염 또는 지속성 비염과 같은 장기간의 상태에서 적절하다. 바람직하게는, 옥시메타졸린의 효능은 5일간의 치료 후에도 감소하지 않는다.

[0035] 담당 주치의의 판단에 근거하여, 사용되는 활성 약제학적 제제의 유효량은 물론 치료될 환자의 연령, 성별 및 병력과, 국부 독성(예, 코 자극 및/또는 출혈)에 의해 그리고 전신 부작용(예, 코르티솔 수준)에 의해 볼 수 있는 바와 같은 치료 용법에 대한 환자의 허용성에 좌우된다. 코르티솔은 부신피질에 의해 형성된 주요 천연 글루코코르티코스테로이드이다.

[0036] 적합한 환자는 12세 이상의 환자뿐만 아니라 2 내지 12세의 환자를 포함한다.

[0037] 본 발명의 여러 양태에 따라 치료되거나 완화될 수 있는 상기도 통로의 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 하나 이상의 증상의 예는 알레르기성 비염과 관련된 하나 이상의 코 증상, 예를 들어, 계절성 알레르기성 비염, 간헐 알레르기성 비염, 지속성 알레르기성 비염 및/또는 통년성 알레르기성 비염뿐만 아니라, 중간 내지는 심한 계절성 알레르기성 비염 환자에서의 충혈을 포함한다. 치료되거나 예방될 수 있는 상태는 코르티코스테로이드 반응 질환, 비 폴립, 천식, 리노바이러스, 급성 비부비동염 및 만성 비부비동염을 포함하는 비부비동염, 알레르기성 비염, 계절성 알레르기성 비염(SAR: seasonal allergic rhinitis), 통년성 알레르기성 비염(PAR: perennial allergic rhinitis)을 포함한다. 이러한 상태와 관련된 증상은 충혈, 전체적인 코 증상(폐색/충혈, 비루, 코 가려움증, 재채기) 및 코-외 증상(눈의 가려움증/눈의 화끈거림, 눈물 흘림, 눈의 충혈, 귀/입천장 가려움증) 및 동염, 진균 유발 동염, 박테리아 기저 동염과 관련된 코막힘을 포함한다.

[0038] 적합한 충혈제거제의 예에는 레브메탐페타민(또한 1-데스옥시에페드린으로 공지됨), 에페드린, 에페드린 하이드

로클로라이드, 에페드린 살페이트, 나파졸린, 나파졸린 하이드로클로라이드, 옥시메타졸린 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들, 옥시메타졸린 하이드로클로라이드, 페닐에프린, 페닐프로판올아민, 메나졸린, 페닐에프린 하이드로클로라이드, 프로필헥세드린, 자일로메타졸린 및 자일로메타졸린 하이드로클로라이드 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들이 포함된다. 옥시메탄졸린이 바람직한 충혈제거제이다.

[0039] 환자에 대한 옥시메타졸린의 유용한 용량 용법은 약 0.01%(w/v) 내지 약 0.25%; 또는 약 0.025% 내지 약 0.1%; 또는 약 0.025% 내지 약 0.075%; 또는 약 0.025% 내지 약 0.05%; 또는 0.01%; 또는 0.025%; 또는 0.05%; 또는 0.075%; 또는 0.1%의 옥시메타졸린 용액을 1일 1회로 한번 또는 두번 분무하는 것을 포함할 수 있다. 모든 용액 퍼센트는 중량/부피이다.

[0040] 옥시메타졸린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들의 유용한 1일 총 유효량은 약 5 내지 약 5000마이크로그램("mcg")/일, 약 5 내지 약 2000mcg/일, 약 12.5 내지 약 1000mcg/일, 약 25 내지 약 1000mcg/일, 약 12.5 내지 약 800mcg/일, 약 12.5 내지 약 600mcg/일, 약 25 내지 약 500mcg/일, 25 내지 약 400mcg/일, 약 50 내지 약 500mcg/일, 약 50 내지 약 300mcg/일, 약 50 내지 약 200mcg/일, 약 100 내지 약 300mcg/일, 약 100mcg/일 또는 약 200mcg/일 또는 약 300mcg/일의 단일 용량 또는 분할 용량을 포함한다. 총 1일 용량은 비공(nostril) 둘 다에 전달되는 약물의 총량이다. 비공 각각에 한번 또는 두번 분무할 수 있다.

[0041] 환자에 대한 자일로메타졸린 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들의 유용한 용량 용법은 약 0.01%(w/v) 내지 약 0.5%; 또는 약 0.025% 내지 약 0.25%; 또는 약 0.025% 내지 약 0.15%; 또는 약 0.05% 내지 약 0.1%; 또는 0.025%; 또는 0.05%; 또는 0.075%; 또는 0.1%; 또는 0.125%의 자일로메타졸린 용액을 1일 1회로 한번 또는 두번 분무하는 것을 포함할 수 있다. 모든 용액 퍼센트는 중량/부피이다.

[0042] 적합한 코르티코스테로이드는 모메타손, 텍사메타손, 부록시코드, 로플레포나이드, 부데소나이드, 데플라자코트, 시클레소나이드, 플루티카손, 베클로메타손, 로테프레드놀 및 트리암시놀론 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들을 포함한다. 더욱 특별하게는, 유용한 코르티코스테로이드는 모메타손 푸로에이트, 모메타손 푸로에이트 일수화물, 플루티카손 프로피오네이트 및 플루티카손 푸로에이트 또는 이들의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들을 포함한다.

[0043] 모메타손 푸로에이트는 코르티코스테로이드 반응성 피부병의 염증성 및/또는 소양성 증상을 치료하기 위해 국소 피부용으로 승인된 코르티코스테로이드이다. 상기 화합물은 미국 특허 제4,472,393호, 제4,731,447호, 제4,873,335호, 제5,837,699호 및 제6,127,353호에 기술된 절차에 따라 제조될 수 있으며, 상기 특허들 모두는 이의 전문이 참고로 본 명세서에 도입된다. 기도 통로 및 폐 질환 치료를 위한 모메타손의 용도는 미국 특허 제6,677,323호, 제6,677,322호, 제6,365,581호, 제6,187,765호, 제6,068,832호, 제6,057,307호, 제5,889,015호, 제5,837,699호 및 제5,474,759호에 기술되어 있으며, 상기 특허들 모두는 이의 전문이 참고로 본 명세서에 도입된다.

[0044] 혼탁액 중에서 모메타손 푸로에이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들, 예를 들어, 모메타손 푸로에이트 일수화물의 유용한 1일 총 유효량은 약 10 내지 약 5000마이크로그램("mcg")/일, 약 10 내지 약 4000mcg/일, 약 10 내지 약 2000mcg/일, 약 10 내지 약 800mcg/일, 약 25 내지 약 1000mcg/일, 약 25 내지 약 400mcg/일, 약 25 내지 약 200mcg/일, 약 25 내지 약 100mcg/일 또는 약 25 내지 약 50mcg/일, 약 50 내지 약 800mcg/일, 약 50 내지 약 200mcg/일, 약 100 내지 약 200mcg/일, 약 100 또는 약 200 또는 약 300 또는 약 400 또는 약 800mcg/일의 단일 용량 또는 분할 용량을 포함한다.

[0045] 용액 중에서의 모메타손 푸로에이트의 적합한 농도는 약 0.1 마이크로그램(mcg)/mL 내지 약 500mcg/mL; 1mcg/mL 내지 약 500mcg/mL; 약 5mcg/mL 내지 약 500mcg/mL; 5mcg/mL 내지 약 250mcg/mL; 약 5mcg/mL 내지 약 100mcg/mL; 약 10mcg/mL 내지 약 100mcg/mL; 약 50mcg/mL 내지 약 100mcg/mL; 약 25mcg/mL 내지 약 75mcg/mL; 약 50mcg/mL 내지 약 75mcg/mL; 약 5mcg/mL 내지 약 50mcg/mL; 약 60mcg/mL 내지 약 65mcg/mL; 약 5mcg/mL; 약 10mcg/mL; 약 15mcg/mL; 약 20mcg/mL; 약 25mcg/mL; 약 30mcg/mL; 약 35mcg/mL; 약 40mcg/mL; 약 45mcg/mL; 약 50mcg/mL; 약 60mcg/mL; 약 65mcg/mL; 약 70mcg/mL을 포함한다.

[0046] 용액 중에서 모메타손의 유용한 1일 총 용량은 약 0.04 내지 약 100마이크로그램("mcg")/일, 약 1 내지 약 100mcg/일, 약 5 내지 약 100mcg/일, 약 5 내지 약 75mcg/일, 약 5mcg 내지 약 50mcg/일, 약 10mcg 내지 약 50mcg/일, 약 10mcg 내지 약 45mcg/일, 약 10 내지 약 30mcg/일, 약 40 내지 약 50mcg/일, 약 15mcg 내지 약 25mcg/일, 약 20 내지 약 25mcg/일, 약 10mcg/일, 약 15mcg/일, 20mcg/일, 약 22.5mcg/일, 약 25mcg/일, 약

27.5mcg/일, 약 30mcg/일, 약 40mcg/일 또는 약 45mcg/일을 포함하지만, 이것으로 한정되지 않는다.

[0047] 추가적인 예시에서, 코르티코스테로이드가 플루티카손 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들인 경우, 이것은 1일 1회로 비공 각각에 50 $\mu$ g의 플루티카손 프로피오네이트를 각각 2번 분무 용량으로 투여할 수 있다. 대안적으로, 이것은 1일 1회로 비공 각각에 50 $\mu$ g의 플루티카손 프로피오네이트를 각각 1번 분무로서 플리티카손 용량으로 투여할 수 있다. 코르티코스테로이드가 트리암시놀론 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들인 경우, 이것은 1일 1회로 비공 각각에 2번 분무로서 1일당 220 $\mu$ g의 트리암시놀론의 용량으로 투여할 수 있다. 대안적으로, 이것은 1일 1회로 비공 각각에 1번 분무로서 1일당 110 $\mu$ g의 용량으로 투여할 수 있다. 코르티코스테로이드가 부데소나이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들인 경우, 부데소나이드의 용량은 1일 1회로 비공당 32 $\mu$ g의 1번 분무로서 투여되어 1일당 64 $\mu$ g일 수 있다. 코르티코스테로이드가 시클레소나이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염들 또는 다형체들인 경우, 이것은 1일 1회로 비공 각각에 2번 분무로서 1일당 200 $\mu$ g의 용량으로 투여할 수 있다.

[0048] 모메타손의 유용한 양은 수성 조성물 1g당 모메타손 푸로에이트 일수화물 약 0.01 내지 10.0mg, 바람직하게는 0.1 내지 10.0mg을 포함한다. 옥시메타졸린의 유용한 양은 수성 조성물 1g당 0.025 내지 10.0mg을 포함한다.

[0049] 본 명세서에 사용된 용어 "알레르기성 비염"은 비점막의 임의의 알레르기성 반응을 의미하며, 계절성 또는 통년성 재채기, 비루, 비 충혈, 소양증 및 눈 가려움증, 눈의 충혈 및 눈물 흐름을 특징으로 하는, 건초열(계절성 알레르기성 비염) 및 통년성 비염(비계절성 알레르기성 비염)을 포함한다.

[0050] 본 명세서에서 사용되는 용어 "비알레르기성 비염"은 음성 피부 시험 반응을 가진 환자 및 코 분비물에서 다수의 호산구를 갖는 환자에서 발견되는 호산구성 비알레르기성 비염을 의미한다.

[0051] 폐기관계와 관련하여 본 명세서에서 사용되는 용어 "비-악성 증식성 및/또는 염증성 질환"은 (1) 폐포염, 예를 들어, 외인성 알레르기성 폐포염 및 약물 독성, 예를 들어, 세포독성제 및/또는 알킬화제에 의해 유발된 독성; (2) 혈관염, 예를 들어, 베게너(Wegener) 육아종증, 알레르기성 육아종증, 폐혈관종증 및 특발 폐섬유증, 만성 호산구 폐렴, 호산구 육아종 및 유효종증 중 하나 이상을 의미한다.

[0052] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 무기산, 무기 염기, 유기산 및 유기 염기를 비롯한 약제학적으로 허용되는 산 또는 염기로부터 제조된 비독성 염을 의미한다. 적합한 무기산의 예는 염화수소산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산 및 인산이다. 적절한 유기산은 예를 들어, 유기산의 지방족, 방향족, 카복실 및 살폰 부류로부터 선택될 수 있으며, 이들의 예에는 포름산, 아세트산, 프로피온산, 석신산, 글리콜산, 글루쿠론산, 말레산, 푸로산, 글루탐산, 벤조산, 안트라닐산, 살리실산, 폐닐아세트산, 만델산, 엠분산(파모산), 메탄설휠산, 에탄설휠산, 판토텐산, 벤젠설휠산, 스테아르산, 살파닐산, 알젠판 및 갈락투론산이 있다. 적합한 무기 염기의 예에는 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 및 아연으로부터 제조된 금속 염이 포함된다. 적절한 유기 염기는 예를 들어, N,N-디벤질에틸렌디아민, 클로로프로카인, 콜린, 디에탄올아민, 에틸렌디아민, 메글루마인(N-메틸글루카인), 리신 및 프로카인으로부터 선택될 수 있다.

[0053] 문구 "치료학적 유효량"은 투여시 함유된 하나 이상의 약제학적 활성체의 일정량을 제공하여 질환 또는 질환 상태의 치료 또는 관리에 치료학적 이점을 제공하는 약물의 양을 의미한다.

[0054] 용량형은 계량된 양 또는 단위 양으로 제공되는 약제학적 조성물의 투여가능한 형태를 의미하며, 전달 시스템을 포함하는 하나 이상의 부형제(예를 들어, 담체, 희석제 및 착색제)와 관련된 하나 이상의 치료제를 포함한다. 용량형의 예는 젤, 비강 스프레이, 비 드립, 크림, 분말, 흡입을 위해 제시되는 계량된 양의 에어로졸 및 음용을 위해 제시된 계량된 양의 액체를 포함하지만, 이것으로 한정되지 않는다.

[0055] 네블라이저(nebulizer), 정량 펌프식 스프레이 장치(metered pump-spray device), 건조 분말 흡입기(dry powder inhaler) 및 가압 정량 흡입기(pressurized metered dosing inhaler)로부터 선택된 장치를 사용하여 투여를 실시할 수 있다. 코로의 흡입 경로를 위해, 비내 전달을 위해 설계된 작동자와 경구 전달을 위해 설계된 작동자 사이를 간단하게 변환시키는 단일 가압 정량 흡입기가 채택될 수 있다.

[0056] 쉐링-플라우(Schering-Plough)에 의해 시판되는 나소넥스(NASONEX)<sup>®</sup> 또는 세링-플라우에 의해 시판되는 아프린(AFRIN)<sup>®</sup>에서 사용된 펌프식 스프레이와 같은 임의 적합한 펌프식 스프레이가 사용될 수 있다.

[0057] 가압 정량 흡입기("MDI": pressurized metered-dose inhaler)는 장치에 함유된 약물의 정밀한 양의 에어로졸을 제공하기 위해 추진제, 예를 들어, 클로로플루오로카본 추진제, 예를 들어, CFC-11, CFC-12, 하이드로플루오로

카본 추진제, 예를 들어, HFC-134A, HFC-227을 함유하며, 상기 장치는 코로 에어로졸을 흡입함으로써 투여시켜, 비접막 및/또는 부비강을 치료한다.

[0058] 본 발명의 약제 제형은 또한 네블라이저 장치를 사용하여 투여할 수 있다. 전형적인 시판용 네블라이저 장치는 하기 두 방법 중의 하나에 의해 기체 스트리밍 중에 액적의 분산액을 제공한다. 제트 네블라이저는 압축 공기 공급을 이용하여 액체를 관에서 벤트리 작용에 의해 오리피스를 통해 끌어 올리고 이에 부유된 액적으로서 유동하는 기류에 도입시키고, 그 후 유액을 하나 이상의 고정 배플과 충돌시켜 과도하게 큰 액적을 제거시킨다. 초음파 네블라이저는 전동 변환기를 사용하여 유액을 고주파 진동시키고, 움직이는 기류 중에 동반될 수 있는 액적들의 연무를 형성하는 것으로; 이러한 장치들은 혼탁액을 전달시키는데는 덜 바람직하다.

[0059] 짤 수 있는 구형의 공기 공급기를 사용하여 액체를 분무시키는 수동식 네블라이저를 또한 이용할 수 있지만, 더욱 널리 사용되는 장비는 전동 압축기가 결합되어 있거나 압축 공기 실린더에 연결되어 있다. 시판되는 여러 장치는 호흡에 알맞는 액적의 각각의 배출구가 동일하지 않기 때문에 소정 약물에 대한 그들의 전달 효율이 상당히 다르다 할지라도, 처방자가 각각의 특정 장치에 충전되는 약물 제형의 정확한 양을 특정하는 경우에는 본 발명의 약제의 전달을 위해 어느 것이나 사용할 수 있다. 네블라이저 용기를 사용하여 예를 들어, 일일 모메타손 푸로에이트의 수성 혼탁액 200마이크로그램을 전달하는 경우, 약물을 전달하기 위해 비공 각각에 50마이크론 씩을 두번 짜넣는 것을 일반적으로 사용할 것이다.

[0060] 유용한 수성 조성물, 예를 들어, 비강 스프레이에 유용한 수성 조성물은, 모메타손 푸로에이트 또는 모메타손 푸로에이트 일수화물(바람직하게는, 모메타손 푸로에이트 일수화물)을 물 및 충혈제거제 및 다른 약제학적으로 허용되는 부형제와 혼합하여 제조할 수 있다. 모메타손 푸로에이트 일수화물 및 이것을 함유하는 수성 혼탁액의 제조에 대해서는 국제 출원 제PCT/US91/06249호(WO 9204365), 미국 특허 제 6127353호(실시예 1 내지 5 참조)를 참조할 수 있다. 부가적으로, 유용한 조성물은 본 명세서에 이의 전문이 도입된 미국 특허 제6,841,146호에 기술된 조성에 따라 제조할 수 있다.

[0061] 유용한 가압 정량 흡입기의 조성물은 미국 특허 제20040042973호, 미국 특허 제6068832호, 미국 특허 제6503482호 또는 미국 특허 제5474759호에 기술된 절차 및 제형화에 따라 제조할 수 있으며, 상기 특허들 모두는 이의 전문이 본 명세서에 도입되어 있다.

[0062] 수성 조성물은 특히 물, 보조제 및/또는 하나 이상의 부형제, 예를 들어, 혼탁제, 예를 들면, 미세결정질 셀룰로즈, 나트륨 카복시메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필-메틸 셀룰로즈; 보습제, 예를 들면, 글리세린 및 프로필렌 글리콜; pH 조절용 산, 염기 또는 완충 물질, 예를 들면, 시트르산, 시트르산나트륨, 인산, 인산나트륨 뿐만 아니라 시트르산염 및 인산염 완충제의 혼합물; 계면활성제, 예를 들면, 폴리소르베이트 80; 및 항균 보존제, 예를 들면, 벤즈알코늄 클로라이드, 페닐에틸 알콜 및 칼륨 소르베이트를 함유할 수 있다.

[0063] 목적으로 하는 용도에 따라, 약 10중량% 이하, 더욱 전형적으로는 약 0.5 내지 약 5중량%의 부가적인 유동 개질제, 예를 들어, 중합체 또는 다른 물질을 혼입하는 것이 바람직할 수 있다. 유용한 물질은 나트륨 카복시메틸셀룰로즈, 알긴, 카라기난, 카보머, 갈락토만난, 하이드록시프로필 메틸셀룰로즈, 하이드록시프로필 셀룰로즈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 알콜, 폴리비닐피롤리돈, 나트륨 카복시메틸 키틴, 나트륨 카복시메틸 텍스트란, 나트륨 카복시메틸 전분 및 크산탄 검을 포함하지만, 이것으로 한정되지 않는다. 전술된 것들의 임의의 둘 이상의 배합물이 또한 유용하다.

[0064] 미세결정질 셀룰로즈 및 알칼리 금속 카복시알킬셀룰로즈의 혼합물이 시판되고 있으며, 현재 본 발명에 사용하기 바람직한 혼합물은 에프엠씨 코포레이션(FMC Corporation; 미국 펜실베니아 필라델피아)에 의해 아비셀(AVICEL)® RC-591로서 시판되고 있다. 이러한 물질은 약 89중량%의 미세결정질 셀룰로즈와 약 11중량%의 나트륨 카복시메틸셀룰로즈를 함유하며, 여러 약제학적 혼탁액 및 에멀젼을 제조함에 있어 혼탁제로서의 용도로서 알려져 있다. 본 발명의 조성물은 셀룰로즈/카복시알킬셀룰로즈 화합물의 혼합물을 약 2.5중량% 이상 내지 10중량%로 함유할 수 있다.

[0065] 유사하게 관련된 혼합물은 상기 아비셀® RC-591와 동일한 벌크 화학 조성을 갖는 아비셀® RC-581로서 상기와 동일한 공급사로부터 시판되고 있으며, 이러한 물질은 또한 본 발명에 유용하다. 미세결정질 셀룰로즈 및 알칼리 금속 카복시알킬셀룰로즈는 별개로 시판되고 있으며, 본 발명에 사용하기에 바람직한 분율로 혼합할 수 있으며, 미세결정질 셀룰로즈의 양은 별도로 혼합된 혼합물 및 함께 가공된 혼합물 둘 다에서 혼합물 중 약 85 내지 95중량%를 차지할 수 있다.

- [0066] 본 발명의 조성물을 민감한 점막에 도포하고자 하는 경우, 이미 형성된 자연 pH가 적합하지 않은 경우라면 산 또는 염기를 사용하여 비교적 중성 값으로 pH를 조절하는 것이 보통 바람직할 것이다. 일반적으로 약 4 내지 약 8의 pH 값이 조직 적합성을 위해 바람직하며; 선택된 정확한 값은 또한 조성물의 화학적 및 물리적 안정성을 촉진해야 한다. 일부 경우에서, 선택된 pH의 값의 유지를 위해 완충제가 포함될 것이며; 전형적인 완충제는 당해 기술 분야에 잘 공지되어 있으며, 인산염, 시트르산염 및 봉산염 시스템을 포함하지만, 이것으로 한정되지 않는다.
- [0067] 상기 조성물은 보습제, 보존제, 산화방지제, 퀼레이트화제 및 방향족 물질과 같은 다수의 임의 성분 중 어느 것을 함유할 수 있다. 글리세린, 폴리에틸렌 또는 기타 글리콜, 폴리사카라이드 등과 같은 흡습성 물질인 보습제는 조성물로부터 물이 손실되는 것을 억제하며 보습 특성을 부가시킬 수 있다. 유용한 방향족 물질은 캄포르, 멘톨, 유칼립톨 등 및 향수를 포함한다. 보존제는 전형적으로 병원체로부터의 자유(freedom)를 확립하고 유지하기 위해 혼입되며; 대표적인 성분에는 벤질 알콜, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 부틸파라벤, 클로로부탄올, 페네틸 알콜(이는 또한 향수 부가제임), 아세트산 페닐 수은 및 벤즈알코늄 클로라이드가 포함된다.
- [0068] 충혈제거제 및 코르티코스테로이드에 첨가될 수 있는 적합한 약제에는 항바이러스제, 항히스타민제, 예를 들어, 히스타민 H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub>, H<sub>3</sub> 수용체 길항제, 거담제, 비스테로이드성 항염증제, 항콜린제, 약제학적으로 허용되는 아연 염, 항생제, 류코트리엔 D<sub>4</sub> 길항제, 류코트리엔 억제제, P<sub>2</sub>Y 작용제, syk 키나제 유사물, 에치나세이아(echinacea), 비타민 C 및 비타민 E가 포함되지만, 이것으로 한정되지 않는다.
- [0069] 본 발명의 조성물과 병용되기에 유용한 항생물질의 예에는 마크롤리드, 세팔로스포린 및 항균제가 포함된다. 적합한 항생물질의 특정 예에는 테트라사이클린, 클로르테트라사이클린, 바시트라신, 네오마이신, 폴리믹신, 그라미시딘, 옥시테트라사이클린, 클로르암페니콜, 플로르페니콜, 젠타마이신, 에리트로마이신, 클라리트로마이신, 아지트로마이신, 틀라트로마이신, 세푸록심, 세프티부텐, 세프티오푸르, 세파드록실, 아목시실린, 페니실린, 클라불란산 또는 기타 적합한 베타-락타마제 억제제를 갖는 아목시실린, 셀폰아미드, 셀파세타미드, 셀파메티졸, 셀피속사졸; 니트로푸라존 및 나트륨 프로피오네이트가 포함되지만, 이것으로 한정되지 않는다. 투여될 수 있는 조성물의 치료학적 양은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지되어 있다.
- [0070] 본 발명에 사용하기 적합한 비스테로이드성 소염("NSAID": Non-Steroidal Anti-Inflammatory) 제제의 예에는 아세틸살리실산, 아세트아미노펜, 인도메타신, 디클로페낙, 피록시캄, 테녹시캄, 이부프로펜, 나프록센, 케토프로펜, 나부메톤, 케토로락, 아자프로파존, 메페남산, 툴페남산, 설린닥, 디플루니살, 티아프로펜산, 포도필로톡신 유도체, 아세메타신, 아세클로페낙, 드록시캄, 옥사프로진, 플록타페닌, 페닐부타존, 프로글루메타신, 플루르비프로펜, 톨메틴 및 펜부펜이 포함되지만, 이것으로 한정되지 않는다. 이러한 조성물은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 양으로 후술되는 바와 같이 경구로 또는 코로 투여될 수 있다.
- [0071] 본 발명에 사용되는 것으로 고려되는 약제학적으로 허용되는 아연염은 감기에 대해 유익한 효과를 지니는 것으로 보고된 수용성 염을 포함한다. 전형적으로 이러한 제제에는 점막에 자극을 주는 농도 아래의 이온성 아연 농도를 지니는 수성 또는 염수 용액을 포함한다. 일반적으로, 상기 용액 중의 이온성 아연은 실질적으로 퀼레이트화되지 않은 아연으로서 존재하며 유리 이온성 용액 형태이다. 본 발명에 사용하기 위한 아연 이온성 용액은 전형적으로 실질적으로 퀼레이트화되지 않은 아연 이온을 약 0.004 내지 약 0.12%(w/v)의 농도로 함유할 것이다. 바람직하게는, 실질적으로 퀼레이트화되지 않은 이온성 아연 화합물은 황산아연, 염화아연 및 아세트산 아연으로 이루어진 그룹으로부터 선택된 아연의 무기산염을 포함할 수 있다. 이러한 조성물은 당해 기술 분야의 숙련가에게 공지된 양으로 후술되는 바와 같이 경구로 또는 코로 투여될 수 있다.
- [0072] 본 발명은 하기 실시예에 의해 추가적으로 설명될 것이며, 이러한 실시예들은 어떠한 방식으로든 첨부된 특허청구범위에 의해 규정되는 본 발명의 범위를 한정하는 것으로 의도되지 않는다.
- [0073] 퍼센트는 문맥상 분명하게 달리 지시되지 않는 한, 중량 기준으로 표시된다. 본 명세서 또는 특허청구범위에서 임의의 특정 약제의 언급은 기본 약제뿐만 아니라 이러한 약제의 약제학적으로 허용되는 염, 에스테르, 수화물 및 기타 형태를 포괄하는 것으로 의도된다. 약제의 특정 염 또는 기타 형태가 언급되는 경우, 다른 염 또는 형태가 대체될 수 있는 것으로 의도된다.
- [0074] **실시예**
- [0075] 본 연구는 계절성 알레르기성 비염(SAR)과 같은 상기도 통로의 알레르기성 상태 또는 염증성 상태의 대

증 요법에서 충혈제거제 및 코르티코스테로이드를 갖는 비강 스프레이의 기여를 증명하고, 병용물에서 속성내성 및 반동 충혈의 안전성 및 정도를 측정하기 위해 실시되었다.

[0076] 본 연구는 12세 이상의 SAR 피실험자들에 대한 무작위적으로 위약-통제되고 다기관적인 이중 맹검의 단일-더미 파이럿 연구이었다. 피실험자들은 기준선 병원 방문 시에 무작위화하여 모메타손 푸로에이트 비강 스프레이(이후, MFNS) 50 µg/분무(예를 들어, 쉐링-플라우로부터의 나소넥스®)과 옥시메타졸린 비강 스프레이(0.05%)(이후, OXY)(예를 들어, 쉐링-플라우로부터의 아프린®)의 동시 투여 QD(1번 분무 또는 3번 분무의 OXY 병용), MFNS QD, OXY BID 또는 MFNS에 대한 매칭 위약(matching placebo) 비강 스프레이로 15일간 치료하였다.

[0077] 본 연구는 2주간(3 내지 14일)의 선별 기간, 2주간(15일)의 치료 기간 및 1주일(7일)간의 후처리 추적 검사 기간을 가졌다.

[0078] 내포/제외 기준을 충족하는 모든 피실험자는 기준선 방문 시에 MFNS 50 µg/분무와 OXY(0.05%)의 동시 투여 QD(1번 분무 또는 3번 분무의 OXY 병용), MFNS QD, OXY BID 또는 MFNS에 매칭된 위약 비강 스프레이로 15일간의 치료에 무작위적으로 배정하였다. 후처리 추적 검사 방문은 22일째에 예정되었다.

[0079] 피실험자들에 대해 1일 2회(아침 용량 복용 직전 AM에서와, 약 12시간 후의 저녁 용량 복용 직전의 PM에서)로 8개의 증상의 경중도, 즉 비루(비강분비물/콧물/후비루), 코 충혈/폐색, 재채기, 코의 가려움증, 눈물 흘림, 눈의 충혈, 눈의 가려움증, 입천장/귀의 가려움증의 경중도에 대해 등급 0(없음), 1(가벼움), 2(보통), 3(심함)으로 평가하였으며; 이전 12시간(PRIOR)과 평가 시점(NOW) 그 당시에 피실험자가 어떻게 느꼈는가를 반영하는 평가가 실시되었다. TNSS는 비루(비강분비물/콧물/후비루), 코 충혈/폐색, 재채기 및 코의 가려움증의 경중도의 등급을 매기는 전체 코 증상의 점수를 의미한다. TNNS는 눈물 흘림, 눈의 충혈, 눈의 가려움증 및 입천장/귀의 가려움증의 경중도의 등급을 매기는 코-외 증상 점수를 의미한다.

[0080] 기준선 방문 및 15일째의 방문에서 투약 전과 투약 후 1시간 동안에 피실험자들에게 일련의 비 충혈 평가(NOW) 을 다음과 같이 5시간 동안 실시하였다: 투약 전 약 1시간 동안 매 15분마다, 투약 후 1시간 동안 매 15분마다 및 이어서 다음 3시간 동안 매 30분마다. 평가를 실시함에 있어서 피실험자들을 처음 2시간 동안은 연구실에 있게 하였지만, 다음 3시간 동안에 걸친 나머지 평가는 연구실 외에서 실시되었다.

[0081] 안전성 평가에는 치료 전과 치료 후의 활력 징후, ECG, 실험실 파라미터의 측정 및 피실험자-보고의 AE의 모니터링이 포함된다.

[0082] 본 연구의 일차적인 목적은 비 충혈을 포함하는 증상의 완화에 있어서 SAR을 지닌 피실험자에게서 OXY BID, MFNS QD 및 위약과 비교하여 동시에 QD로 제공된 MFNS 및 OXY 병용물의 비강 스프레이의 효능을 평가하는 것이다.

[0083] 5-갈래(arm) 연구 설계가 사용되었다. 하기 약제가 하기 제공된 스케줄에 따라 동시에 투여되었다:

## 표 1

임상 연구의 치료 그룹

치료 그룹	AM	PM
그룹 1(MFNS + OXY [1번 분무, OXY 병용])	MFNS: 2번 분무/비공 OXY: 1번 분무/비공	MFNS에 매칭된 위약: 2번 분무/비공
그룹 2(MFNS + OXY [3번 분무, OXY 병용])	MFNS: 2번 분무/비공 OXY: 3번 분무/비공	MFNS에 매칭된 위약: 2번 분무/비공
그룹 3(MFNS QD)	MFNS: 2번 분무/비공 MFNS에 매칭된 위약: 1번 분무/비공	MFNS에 매칭된 위약: 2번 분무/비공
그룹 4(OXY BID)	MFNS에 매칭된 위약: 2번 분무/비공 OXY: 2번 분무/비공	OXY: 2번 분무/비공
그룹 5(위약)	MFNS에 매칭된 위약: 2번 분무/비공 MFNS에 매칭된 위약: 3번 분무/비공	MFNS에 매칭된 위약: 2번 분무/비공

MFNS = 모메타손 푸로에이트 비강 스프레이  
OXY = 옥시메타졸린 비강 스프레이

[0084]

[0085]

## 결과

[0086]

도 1 내지 8을 참조하면, 코르티코스테로이드와 충혈제거제의 병용물은 1 내지 15일간에 걸쳐 AM/PM NOW TNSS에서 충혈제거제 단독에 비하여 우수하였는 바, 이것은 이러한 병용물의 놀라운 증진된 효과를 증명하는 것이다. 이전에는, 옥시메타졸린과 같은 비강내 충혈제거제를 사용하는 환자들은 속성내성을 경험하는 것으로 생각하였지만, 이러한 효과는 충혈제거제와 코르티코스테로이드와의 병용물에서는 볼 수 없었다. 기준선 표준화 AUC(0 내지 4 시간) 충혈로부터 1일째와 15일째의 변화가, 단독 요법으로서 제공되었을 때의 성분 단독에 비하여 병용물에서 더욱 우수하였다. 이것은, 특히 충혈제거제를 1일 1회 용량 용법으로 보통으로 처방되는 용량보다 훨씬 낮은 용량으로 제공되었을 때 성분들의 병용으로 인해 증진된 효능을 보여주는 놀라운 효과이었다. 여전히 또한, 2 내지 15일간에 걸쳐 평균된 TNSS에서 기준선으로부터의 AM NOW 변화는, 단독 요법으로서 제공될 때 각각의 성분에 비하여 병용물에서 놀라운 증진된 효과를 보여 주었다. 기준선 충혈 점수로부터 2 내지 15일째에서의 AM NOW 변화는 단독 요법으로서 제공될 때 각각의 성분에 비하여 병용물에서 더욱 우수하였다. 도 8에서 볼 수 있는 바와 같이, 요법을 중단한 후 수일 동안에서 관찰된 반동 작용은 없는 것 같다.

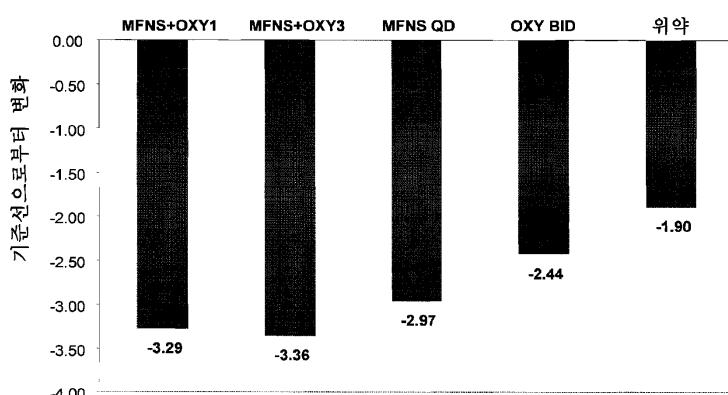
[0087]

도 9 내지 12에서 볼 수 있는 바와 같이, 본 발명의 조성물은 놀랍게도 눈에 대해 상당한 효과를 보여 준다. 특히, 코르티코스테로이드와 충혈제거제의 병용물은 1 내지 15일간에 걸쳐 AM/PM PRIOR TOSS에서 충혈제거제 단독에 비하여 우수하였고, 이는 병용물의 놀라운 효과를 증명하는 것이다. 또한, 도 10 내지 12에서 도시된 바와 같이, 1 내지 15일간에서 AM/PM PRIOR의 눈 충혈, 눈물 흐름 및 눈의 가려움증/화끈거림에서 상당한 변화가 있었다.

## 도면

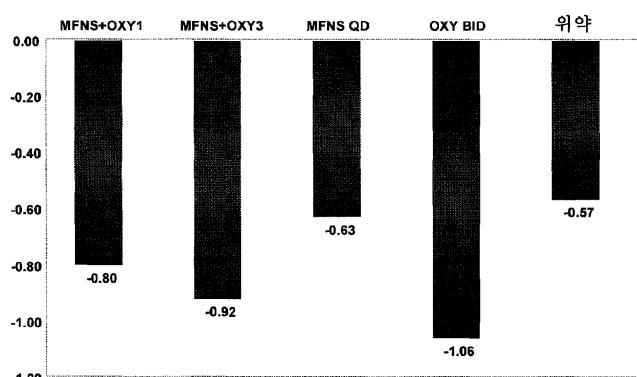
### 도면1

기준선 AM/PM NOW TNSS부터 1 내지 15일째에서의 변화



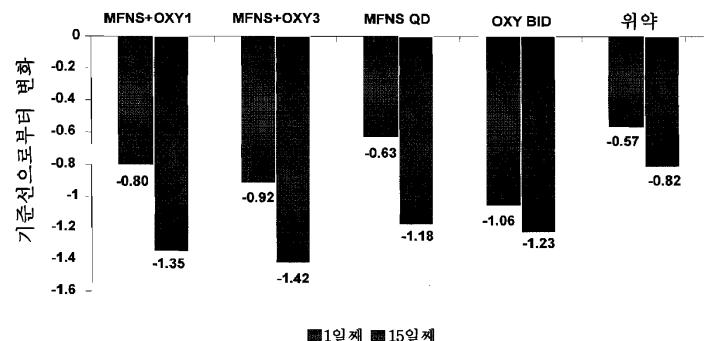
### 도면2

기준선 표준화 AUC(0 내지 4 시간) 충혈로부터 1일째의 변화



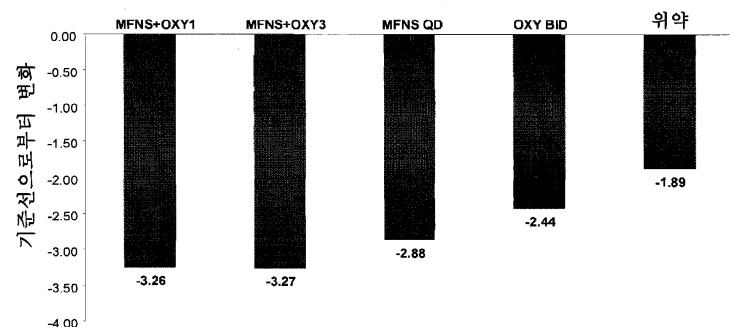
### 도면3

기준선 표준화 AUC(0 내지 4시간) 충혈로부터 1일째 및 15일째에서의 변화



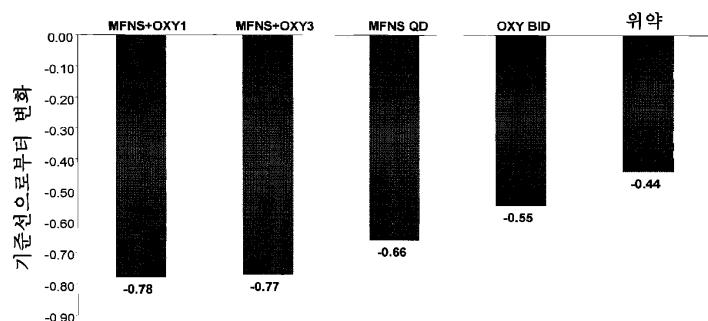
### 도면4

기준선 TNSS로부터 2 내지 15일째에서의 AM NOW 변화



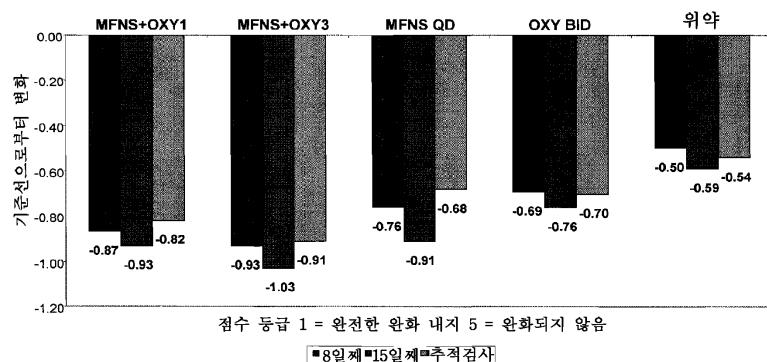
### 도면5

기준선 충혈로부터 2 내지 15일째에서의 AM NOW 변화



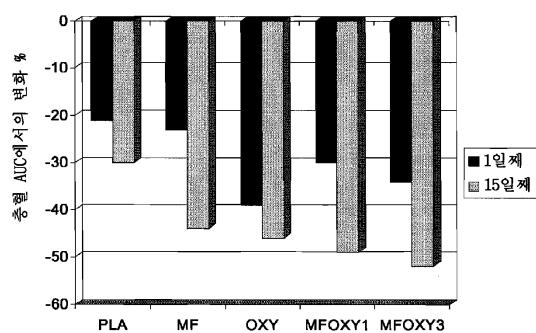
## 도면6

병원 방문에 의한 전체 상태에 대한 피실험자의 평가



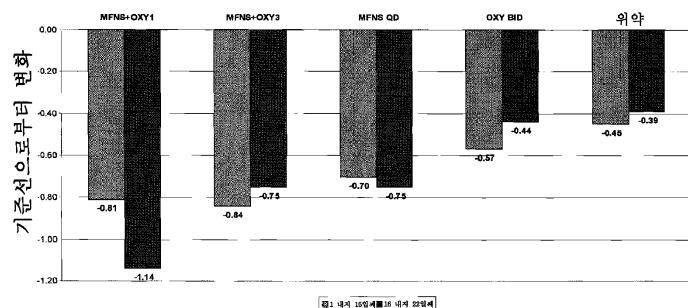
## 도면7

속성내성 증거



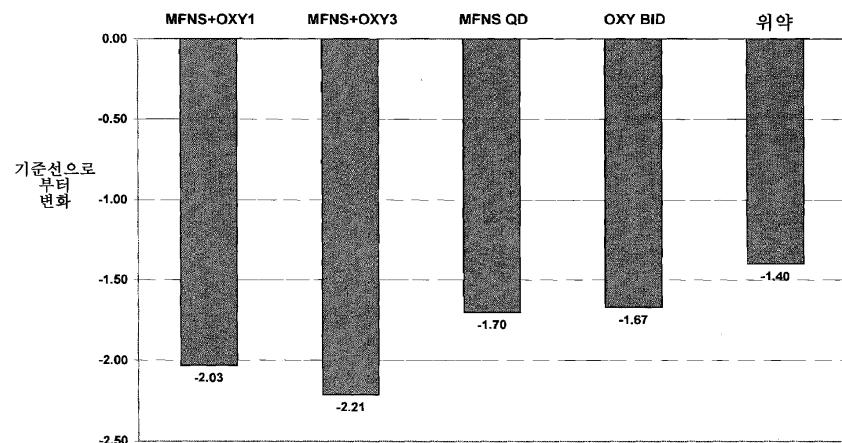
## 도면8

기준선 AM/PM NOW 총혈로부터 1일 내지 15일째에서 와 6일 내지 22일째에서의 변화: 반동 평가



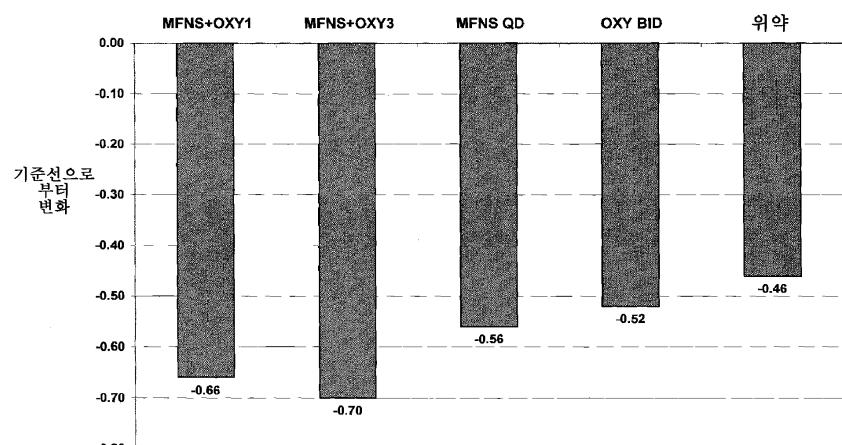
### 도면9

기준선 AM/PM PRIOR TOSS로부터 1일 내지 15일째에서의 변화



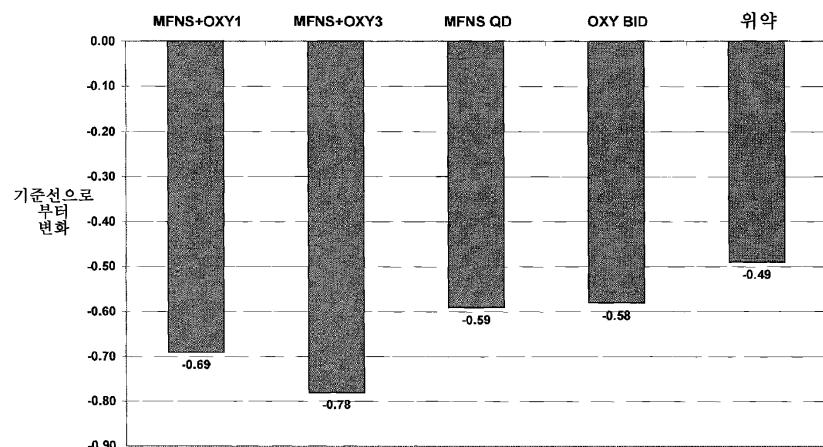
### 도면10

기준선 AM/PM PRIOR 눈의 충혈로부터 1일 내지 15일째에서의 변화



### 도면11

기준선 AM/PM PRIOR 눈물 흘림으로부터 1일 내지 15일째에서의 변화



**도면12**