(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년09월14일
(11) 등록번호 10-2443057
(24) 등록일자 2022년09월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 47/50 (2017.01) *A61K 31/13* (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01)
(52) CPC특허분류
A61K 47/50 (2017.08)
A61K 31/13 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7038444(분할)
(22) 출원일자(국제) 2013년03월15일
심사청구일자 2021년12월23일
(85) 번역문제출일자 2021년11월24일
(65) 공개번호 10-2021-0148394
(43) 공개일자 2021년12월07일
(62) 원출원 특허 10-2021-7008219
원출원일자(국제) 2013년03월15일
심사청구일자 2021년04월16일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2013/072693
(87) 국제공개번호 WO 2013/170655
국제공개일자 2013년11월21일
(30) 우선권주장
201210151555.7 2012년05월16일 중국(CN)
(56) 선행기술조사문헌
US20060241017 A1
WO2008029199 A1
US20020127198 A1

(73) 특허권자
테크필즈 파마 코., 엘티디.
중국 215200 장쑤 우지앙 창안 로드 2358 빌딩 넘버 3 2층
위, 충시
미국 60585 일리노이주 플레인필즈 스탁턴 애비뉴 12952 테크필즈 인크
(72) 발명자
위, 충시
미국 60585 일리노이주 플레인필즈 스탁턴 애비뉴 12952 테크필즈 인크
쉬, 리나
중국 215200 장쑤 우지앙 창안 로드 2358 빌딩 넘버 3 2층 쑤저우 테크필즈 파마 코. 엘티디.
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 1 항 심사관 : 이재정

(54) 발명의 명칭 **폐 병태의 치료를 위한 고침투 전구약물 조성물 및 그의 약제학적 조성물**

(57) 요 약

본 발명은 폐 병태 (예를 들면 천식)를 치료하기 위한, 신규 고침투 조성물 (HPC) 또는 고침투 전구약물 (HPP)의 조성물을 제공한다. 상기 HPC/HPP는, 생물학적 배리어를 가로지른 후에 모 활성 약물 또는 약물대상물로 전환될 수 있고 따라서 모 약물 또는 대사물이 할 수 병태를 위한 치료를 부여할 수 있다. 추가로, 상기 HPP는, 모 약물이 표적체 부분에 접근할 수 없거나 그 부분에서 충분한 농도를 부여할 수 없는 영역에 도달할 수 있고 따라서 신규 치료를 부여한다. 상기 HPC/HPP는 다양한 투여 경로를 통해 대상체에게 투여될 수 있고, 예를 들면, 고농도로 병태의 작용 부위에 국소로 전달될 수 있거나 생물학적 대상체에 전신으로 투여되고 더 빠른 속도로 일반적인 순환에 들어간다.

(52) CPC특허분류
A61K 47/18 (2013.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

a) 기능 단위;

b) 링커

c) 수송 단위

를 포함하는, 폐 병태의 치료를 위한 전구약물이며;

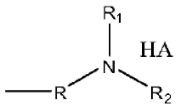
상기 기능 단위는 상기 링커를 통해 상기 수송 단위에 공유 결합되고;

상기 기능 단위는, 비-스테로이드 항-염증제인 모 약물의 모이어티를 포함하고, 단, 비-스테로이드 항-염증제는 아스피린, 이부프로펜, 디플루니살, 또는 디클로페낙이 아니며;

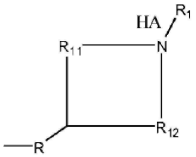
상기 모 약물의 모이어티는 전구약물이 생물학적 배리어를 가로질러 침투된 후에 링커 내의 결합의 절단에 의해 모약물로 대사작용되고;

상기 수송 단위는 양성자첨가성 아민 그룹을 포함하며, 하기 화학식 W-1 또는 W-2를 가지며;

<구조 W-1>



<구조 W-2>



(상기 식에서,

HA는 없거나 또는 약제학적으로 허용가능한 산이고,

R은 없음, $CH_2C(=O)OR_6$, C_1-C_{12} 알킬렌, C_2-C_{12} 알케닐렌, 및 C_2-C_{12} 알키닐렌으로 구성된 군으로부터 선택되고,

R_6은 C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, 및 C_2-C_{12} 알키닐로 구성된 군으로부터 선택되고,

R_1 및 R_2는 H, C_1-C_{12} 알킬, C_2-C_{12} 알케닐, 및 C_2-C_{12} 알키닐로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택되고,

R_{11} 및 R_{12}는 없음, C_1-C_{12} 알킬렌, C_2-C_{12} 알케닐렌, 및 C_2-C_{12} 알키닐렌으로 구성된 군으로부터 독립적으로 선택된다);

상기 링커는, 전구약물이 생물학적 배리어를 가로질러 침투된 후에 절단될 수 있는 화학 결합을 포함하며, 상기 화학 결합은 공유 화학 결합, 에테르 결합, 티오에테르 결합, 에스테르 결합, 티오에스테르 결합, 카보네이트 결합, 카바메이트 결합, 포스페이트 결합, 및 옥심 결합으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

상기 폐 병태는 천식 또는 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)인 것인 전구약물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원들에 대한 교차참조**

[0002] 본원은 중국 특허 출원 번호 20121015155.7 (2012년 5월 16일 출원)을 우선권으로 주장하고, 이는 본원에서 완전히 제시된 것처럼 그 전체가 본원에 참조로 편입되어 있다.

[0003] **발명의 분야**

[0004] 본 발명은 하나 이상의 생물학적 배리어를 침투할 수 있는 약제학적 조성물 및 인간 및 동물에서 폐 병태 (예를 들면 천식, 하부, 및 상부 기도 감염)를 예방하고/하거나 치료하기 위한 약제학적 조성물의 사용 방법의 분야에 관한 것이다. 본 발명은 또한 신규 약물 후보의 스크리닝을 위한 약제학적 조성물의 사용 방법에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0005] 폐 병태는 알러지, 염증, 박테리아 감염, 또는 이들의 조합에 의해 야기될 수 있다. 예를 들면, 천식은 기류 폐색 및 기관지 연축으로 특징지워지는 기도 (숨길)의 만성 염증성 병태이다. 천식은 과발달된 점액선, 상처 및 염증으로 인한 기도 비후, 및 기관지 수축을 수반하는 기도에 대한 가변적 및 부분적으로 가역적 폐색으로서 분류될 수 있다. 기관지수축은 알러지항원에 대한 면역 반응에 의해 유발될 수 있는 부종 및 팽윤에 의해 야기된다. 상부 기도 감염 중 박테리아 감염은 또한 천식 증상을 악화시킬 수 있다.

[0006] 만성 폐 병태 (예를 들면 폐공기증 및 만성 기관지염)를 경험한 천식 환자 또는 대상체의 기도는 상처 및 염증으로 인해 두꺼워질 수 있다. 따라서, 폐 병태 (예를 들면, 천식, 하부, 및 상부 기도 감염)를 예방하거나, 감소시키거나 치료할 뿐만 아니라 불리한 부작용을 최소화하기 위하여 대상체의 폐 병태의 작용 부위에 효율적이고 효과적으로 전달할 수 있는 신규 조성물에 대한 필요성이 당해분야에 존재한다.

[선행기술문헌]

[비특허문헌]

1. National Asthma Education and Prevention Program (2007). "Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma" (PDF). National Heart Lung and Blood Institute.

2. Magnus P, Jaakkola JJK. Secular trend in the occurrence of asthma among children and young adults: critical appraisal of repeated cross sectional surveys. BMJ 1997;314:1795-9.

3. Robinson P.D., Van Asperen P. Asthma in childhood. Pediatr Clin N Am. 2009;56:191-226.

4. Maguire J.F., O'Rourke P., Colan S.D. Cardiotoxicity during treatment of severe childhood asthma. Pediatrics. 1991;88:1180-1186.

5. Higashi, AS; Zhu S; Stafford RS; Alexander GC (2011). "National trends in outpatient asthma treatment, 1997-2009". Journal of General Internal Medicine. 26 (12): 1465-70.

6. Fanta CH (March 2009). "Asthma". New England Journal of Medicine. 360 (10): 1002-14.

7. Barnes, P.J. How corticosteroids control inflammation. Br. J. Pharmacol. 2006, 148, 245-254.

8. Rhen, T.; Cidlowski, J.A. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. New Engl. J. Med. 2005, 353, 1711-1723.

9. Barnes, P.J.; Adcock, I.M. Glucocorticoid resistance in inflammatory diseases. Lancet 2009, 342, 1905-1917.

10. Stanbury RM, Graham EM. Systemic corticosteroid therapy--side effects and their management. Br J Ophthalmol. 1998 Jun;82(6):704-8.

11. Zeitz HJ (December 1988). "Bronchial asthma, nasal polyps, and aspirin sensitivity: Samter's syndrome". Clinics in Chest Medicine. 9 (4): 567-76.

12. Kim JE, Kountakis SE (July 2007). "The prevalence of Samter's triad in patients undergoing functional endoscopic sinus surgery". Ear, Nose, & Throat Journal. 86 (7): 396-9.

13. NSAIDs Exacerbated Respiratory Disease (N-ERD) (최초 공개, 2006.5.)

14. Jenkins C1, Costello J, Hodge L., BMJ. 2004 Feb 21;328(7437):434. Systematic review of prevalence

of aspirin induced asthma and its implications for clinical practice.

발명의 내용

[0007] **I. 고침투 전구약물 (HPP) 또는 고침투 조성물 (HPC)의 구조.**

[0008] 본 발명의 한 측면은 고침투 전구약물 (HPP) 또는 고침투 조성물 (HPC)에 관한 것이다. 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "고침투 전구약물" 또는 "HPP" 또는 "고침투 조성물" 또는 "HPC"는 링커를 통해 수송 단위에 공유 결합된 기능 단위를 포함하는 조성물을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0009] ***기능 단위***

[0010] 모 약물의 모이어티를 포함하는 HPP 또는 HPC의 기능 단위는 하기의 특성을 갖는다: 1) 모 약물 또는 HPP/HPC의 생물학적 대상체로의 전달 및/또는 하나 이상의 생물학적 배리어를 가로지르는 모 약물의 수송이 바람직하고, 2) HPP/HPC는 하나 이상의 생물학적 배리어를 침투할 수 있거나 가로지를 수 있고, 3) HPP/HPC는 모 약물의 모이어티를 모 약물 또는 모 약물의 대사물로 변화시키기 위하여 절단될 수 있다.

[0011] 어떤 구현예에서, 기능 단위는 친수성, 친지질성, 또는 양친매성 (친수성 및 친지질성)일 수 있다. 기능 단위의 친지질성 모이어티는 본래부터 있거나 기능 단위의 하나 이상의 친수성 모이어티를 친지질성 모이어티로 전환시킴으로써 달성될 수 있다. 예를 들면, 기능 단위의 친지질성 모이어티는 유기 합성을 통해 기능 단위의 하나 이상의 친수성 그룹을 친지질성 그룹으로 전환시킴으로써 생산된다. 친수성 그룹의 예로는, 비제한적으로, 카복실, 하이드록실, 티올, 아민, 포스페이트/포스포네이트, 구아니딘 및 카보닐 그룹을 포함한다. 이들 친수성 그룹의 변형을 통해 생산된 친지질성 모이어티는, 비제한적으로, 에테르, 티오에테르, 에스테르, 티오에스테르, 카보네이트, 카바메이트, 아마이드, 포스페이트 및 옥심을 포함한다. 어떤 구현예에서, 기능 단위는 아세틸화 또는 아실화(알카노일화)를 통해 더 친지질성 모이어티로 전환된다. 어떤 구현예에서, 기능 단위는 에스테르화를 통해 더 친지질성 모이어티로 전환된다.

[0012] 어떤 구현예에서, HPP 또는 HPC의 모 약물은 그것만으로 또는 폐 병태 (예를 들면 천식, 하부, 및 상부 기도 감염, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐 질환, 폐공기증, 낭포성 섬유증, 폐렴, 유육종증, 및 폐 섬유증)를 치료하기 위한 다른 약물(들) 또는 그의 관련된 화합물과 조합하여 사용될 수 있다. 모 약물의 관련된 화합물은 모 약물의 구조를 포함하는 화합물, 모 약물의 대사물, 또는 HPP 또는 HPC가 하나 이상의 생물학적 배리어를 침투한 후에 모 약물 또는 모 약물의 대사물로 대사작용될 수 있는 제제이다. 모 약물의 관련된 화합물은 추가로 모 약물의 유사체 또는 모방체 또는 모 약물의 대사물, 또는 HPP 또는 HPC가 하나 이상의 생물학적 배리어를 침투한 후에 모 약물의 유사체 또는 모방체 또는 모 약물의 대사물로 대사작용될 수 있는 제제인 화합물을 포함한다.

[0013] 모 약물 또는 그의 관련된 화합물의 모이어티는 추가로 상기에서 기재된 바와 같은 친지질성 모이어티로 전환될 수 있다. 폐 병태 (예를 들면 천식, 하부, 및 상부 기도 감염, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐 질환, 폐공기증, 낭포성 섬유증, 폐렴, 유육종증, 및 폐 섬유증)를 치료하는데 사용될 수 있는 약물의 주요 클래스는, 예를 들면, 항히스타민제, β2-아드레날린 수용체 작용제, 5-리폭시게나제-활성화 단백질 (FLAP) 억제제, 5-리폭시게나제 억제제, 류코트리엔 수용체 길항제, 항-염증성 약물, 기침 억제제, 충혈제거제, 및 항생제를 포함한다.

[0014] 5-리폭시게나제-활성화 단백질 (FLAP) 억제제의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: MK-886 [3-(1-(4-클로로벤질)-3-t-부틸티오-5-이소프로필인돌-2-일)-2,2-디메틸프로판산], MK-0591 [3-(1-(4-클로로벤질-3-(t-부틸티오)-5-(퀴놀린-2-일메톡시)인돌-2-일))-2,2-디메틸 프로판산], 2-사이클로펜틸-2-[4-(퀴놀린-2-일메톡시)페닐]아세트산, 및 3-[[1-(4-클로로벤질)-4-메틸-6-(5-페닐피리딘-2-일)메톡시]-4,5-디하이드로-1H-티오파이라노[2,3,4-c,d]인돌-2-일]-2,2-디메틸프로판산.

[0015] 5-리폭시게나제 억제제의 예는 비제한적으로, 하기를 포함한다: 질류톤 [(RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-하이드록시우레아], 테오필린 [1,3-디메틸-7H-퓨린-2,6-디온], 2,6-디메틸-4-[2-(4-플루오로페닐)에테닐]페놀, 2,6-디메틸-4-[2-(3-피리딜)에테닐]페놀, 및 2,6-디메틸-4-[2-(2-티에닐)에테닐]페놀.

[0016] 류코트리엔 수용체 길항제의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 몬텔루카스트 {R-(E)-1-[[[-1-[3-[2-(7-클로로2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필] 티오]메틸]사이클로프로판아세트산}, 7-[3-(4-아세틸-3-하이드록시-2-프로필페녹시)-2-하이드록시프로폭시]-4-옥소-8-프로필-4H-1-벤조피란-

2-카복실산,
(E)-3-[[[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐][[3-디메틸아미노]-3-옥소프로필]티오]메틸]티오]프로판산 나트륨 염, 2(S)-하이드록실-3(R)-카복시에틸티오)-3-[2-(8-페닐옥틸) 페닐] 프로판산, 4-[4-[3-(4-아세틸-3-하이드록시-2-프로필페녹시)프로필설포닐]페닐]-4-옥소-부탄산, 및 3-(3-(2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐)페닐)((3-디메틸아미노-3-옥소프로필)티오)메틸)티오프로판산.

[0017] 항히스타민제의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 펙소페나딘 ((*RS*)-2-[4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시-디페닐-메틸)-1-피페리딜]부틸]페닐]- 2-메틸- 프로판산), 클레마스틴 ((2R)-2-{2-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-1-페닐에톡시]에틸}-1-메틸피롤리딘), 디펜히드라민 (2-(디페닐메톡시)-N,N-디메틸에탄아민), 독실아민[(RS)-N,N-디메틸-2-(1-페닐-1-피리딘-2-일-에톡시)-에탄아민], 데슬로라타딘[8-클로로-6,11-디하이드로-11-(4-피페르디닐리덴)-5H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘], 브롬페니라민 (*3-(4-브로모페닐)-N,N-디메틸-3-피리딘-2-일-프로판-1-아민*), 클로로펜아민 [3-(4-클로로페닐)-N,N-디메틸-3-피리딘-2-일-프로판-1-아민, 페니라민, 플루오르페니라민, 덱스클로르페니라민 (폴라라민), 데스클로르페니라민, 디페니라민, 아이오도페니라민, 크로모글릭산 (5,5'-(2-하이드록시프로판-1,3-디일)비스(옥시)비스(4-옥소-4*H*-크로멘-2-카복실산), 로라타딘 [에틸 4-(8-클로로-5,6-디하이드로-11H-벤조[5,6]사이클로헵타[1,2-b]피리딘-11-일리딘)-1-피페리딘카복실레이트, 아크리바스틴 [(E)-3-{6-[(E)-1-(4-메틸페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로프-1-엔일]피리딘-2-일}프로프-2-에노산], 에바스틴 [4-(4-벤즈하이드릴옥시-1-피페리딜)-1-(4-tert-부틸페닐)부탄-1-온], 카레바스틴, 프로메타진 [(RS)-N,N-디메틸-1-(10H-페노티아진-10-일)프로판-2-아민], 및 올로파타딘 [{(11Z)-11-[3-(디메틸아미노)-프로필리덴]-6,11-디하이드로디벤조[b,e]옥세핀-2-일}아세트산].

[0018] β2-아드레날린 수용체 작용제의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 알부테롤 [(*RS*)-4-[2-(*tert-부틸*아미노)-1-하이드록시에틸]-2-(하이드록시메틸)페놀], 레보살부테롤 [4-[(1*R*)-2-(*tert-부틸*아미노)-1-하이드록시에틸]-2-(하이드록시메틸)페놀], 테르부탈린 [(*RS*)-5-[2-(*tert-부틸*아미노)-1-하이드록시에틸]벤젠-1,3-디올], 피르부테롤 [(*RS*)-6-[2-(*tert-부틸*아미노)-1-하이드록시에틸]-2-(하이드록시메틸)피리딘-3-올], 프로카테롤 [(±)-(1*R*,2*S*)-*rel*-8-하이드록시-5-[1-하이드록시-2-(이소프로필아미노)부틸]-퀴놀린-2(1*H*)-온], 메타프로테레놀 [(*RS*)-5-[1-하이드록시-2-(이소프로필아미노)에틸]벤젠-1,3-디올], 페노테롤 [(*RR,SS*)-5-(1-하이드록시-2-{[2-(4-하이드록시페닐)-1-메틸에틸]아미노}에틸)벤젠-1,3-디올], 비톨테롤 메실레이트 [(*RS*)-[4-(1-하이드록시-2-*tert-부틸*아미노-에틸)- 2-(4-메틸벤조일)옥시-페닐] 4-메틸벤조에이트], 리토드린 [4-((1*R*,2*S*)-1-하이드록시-2-{[2-(4-하이드록시페닐)에틸]아미노}프로필)페놀], 살메테롤 [(*RS*)-2-(하이드록시메틸)-4-{1-하이드록시-2-[6-(4-페닐부톡시) 헥실아미노]에틸}페놀], 포르모테롤 [(*RS,SR*)-*N*-[2-하이드록시-5-[1-하이드록시-2-[1-(4-메톡시페닐)프로판-2-일아미노]에틸]페닐]포름아미드], 밤부테롤 [(*RS*)-5-[2-(*tert-부틸*아미노)-1-하이드록시에틸]벤젠-1,3-디일 비스(디메틸카바메이트)], 클렌부테롤 [(*RS*)-1-(4-아미노-3,5-디클로로페닐)-2-(*tert-부틸*아미노)에탄올], 및 인다카테롤 [(*R*)-5-[2-[(5,6-디에틸-2,3-디하이드로-1*H*-인덴-2-일)아미노]-1-하이드록시에틸]-8-하이드록시퀴놀린-2(1*H*)-온].

[0019] 항-염증성 약물의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 비-스테로이드 항-염증제 ("NSAID," 예를 들면 아스피린, 이부프로펜, 디플루니살, 및 디클로페낙).

[0020] 기침 억제제의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 덱스트로메토르판 ((+)-3-메톡시-17-메틸-(9α,13α,14α)-모르피난), 티페피딘 (3-(디-2-티에닐메틸렌)-1-메틸피페리딘), 클로페라스틴 (1-[2-[(4-클로로페닐)-페닐-메톡시]에틸]피페리딘), 벤프로페린 (1-[2-(2-벤질페녹시)-1-메틸에틸]피페리딘), 디옥소프로메타진 (9,9-디옥소프로메타진), 프로몰레이트 (2-모폴리노에틸-2-페녹시-2-메틸프로피오네이트), 포미노벤 (N-2-클로로-6-벤조일-아미노벤질-메틸아미노아세틸-모폴린), 및 펜톡시베린 (2-[2-(디에틸아미노)에톡시]에틸 1-페닐사이클로펜탄카복실레이트).

[0021] 충혈제거제의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 에페드린 [(R, S)-2-(메틸아미노)-1-페닐프로판-1-올], 레보메트암페타민 [*(R)-N-메틸-1-페닐-프로판-2-아민*], 페닐에프린 [(*R*)-3-[-1-하이드록시-2-(메틸아미노)에틸]페놀], 프로필헥센드린 [(*RS*)-*N*,α-디메틸-사이클로헥실에틸아민], 슈도에페드린 [(R^*,R^*)-2-메틸아미노-1-페닐프로판-1-올], 시네프린 [4-[1-하이드록시-2-(메틸아미노)에틸]페놀], 및 테트라하이드로졸린 [(*RS*)-2-(1,2,3,4-테트라하이드로나프탈렌-1-일)-4,5-디하이드로-1*H*-이미다졸].

[0022] 항생제의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 베타-락탐 항생제, 설폰아미드 및 퀴놀론. 베타-락탐 항생제의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 페니실린 유도체, 세팔로스포린, 페넴, 모노박탐, 카르바페넴, 베타-락타마제 억제제 및 이들의 조합. 페니실린 유도체의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 아미노페니실린 (예

를 들면 암목실린, 암피실린, 및 에피실린); 카복시페니실린 (예를 들면 카르베니실린, 티카실린, 및 테모실린); 우레이도페니실린 (예를 들면 아즐로실린, 피페라실린 및 메즐로실린); 메실리남, 설베니실린, 벤자틴 페니실린, 페니실린 G (벤질페니실린), 페니실린 V (페녹시메틸페니실린), 페니실린 O (알릴머캅토메틸페니실린), 프로카인 페니실린, 옥사실린, 메티실린, 나프실린, 클록사실린, 디클록사실린, 플루클록사실린, 피밤피실린, 헤타실린, 베캄피실린, 메탐피실린, 탈람피실린, 코-암목시클라브 (암목실린 플러스 클라불란산), 및 피페라실리온. 세팔로스포린의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 세팔렉신, 세팔로틴, 세파졸린, 세파클로르, 세푸록심, 세파만돌, 세포테탄, 세폭시틴, 세포라나이드, 세프트리악손, 세포탁심, 세프포독심 프록세틸, 세프타지딤, 세페핌, 세포페라존, 세프티족심, 세픽심 및 세프피롬. 페넴의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 파로페넴. 모노박탐의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 아즈트레오남 및 티게모남. 카르바페넴의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 비아페넴, 도리페넴, 에르타페넴, 이미페넴, 메로페넴, 및 파니페넴. 베타-락타마제 억제제의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 타조박탐 ([2S-(2알파,3베타,5알파)]-3-메틸-7-옥소-3-(1H-1,2,3-트리아졸-1-일메틸)-4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실산 4,4-디옥사이드 나트륨 염), 설박탐 (2*S*,5*R*)-3,3-디메틸-7-옥소-4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실산 4,4-디옥사이드 나트륨), 및 클라불란산 ((2*R*,5*R*,*Z*)-3-(2-하이드록시에틸리덴)-7-옥소-4-옥사-1-아자-바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실산). 항생제의 다른예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: [(N-벤질옥시카보닐아미노)메틸]-포스폰산 모노-(4-니트로페닐) 에스테르 나트륨 염, [(N-벤질옥시카보닐아미노)메틸]-포스폰산 모노-(3-피리디닐) 에스테르 나트륨 염, 설파닐아마이드 (4-아미노벤젠설폰아미드), 설파살라진 (6-옥소-3-(2-[4-(*N*-피리딘-2-일설파모일)페닐]하이드라조노)사이클로헥사-1,4-디엔카복실산), 1-사이클로프로필- 6-플루오로- 4-옥소- 7-피페라진- 1-일- 퀴놀린- 3-카복실산, 및 날리딕스산 (1-에틸-7-메틸-4-옥소-[1,8]나프티리딘-3-카복실산).

[0023] 설폰아미드의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 설파이소디미딘, 설파닐아마이드, 설파디아진, 설피속사졸, 설파메톡사졸, 설파디메톡신, 설파메톡시피리다진, 설파세트아마이드, 설파독신, 아세타졸아마이드, 부메타나이드, 클로르탈리돈, 클로파마이드, 푸로세마이드, 하이드로클로로티아자이드, 인다파마이드, 메프루사이드, 메톨라존, 자이파마이드, 디클로르펜아마이드, 도르졸라마이드, 아세타졸아마이드, 에톡스졸라마이드, 설티암, 조니사마이드, 마페나이드, 셀레콕십, 다루나비르, 프로베네시드, 설파살라진, 및 수마트립탄.

[0024] 퀴놀론의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 시녹사신, 플루메퀸, 날리딕스산, 옥솔린산, 피로미드산, 피페미드산, 로속사신, 시프로플록사신, 에녹사신, 플레록사신, 로메플록사신, 나디플록사신, 노르플록사신, 오플록사신, 페플록사신, 루플록사신, 발로플록사신, 가티플록사신, 그레파플록사신, 레보플록사신, 목시플록사신, 파주플록사신, 스파르플록사신, 테마플록사신, 토수플록사신, 클리나플록사신, 제미플록사신, 시타플록사신, 트로바플록사신, 프룰리플록사신, 가레녹사신, 에시노플록사신, 델라플록사신 및 날리딕스산.

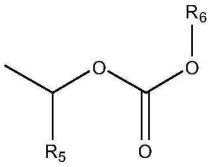
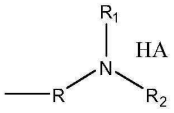
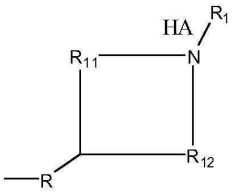
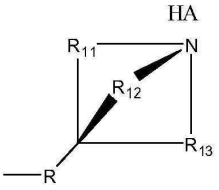
[0025] ***수송 단위***

[0026] HPP의 수송 단위는 수송을 용이하게 하거나 하나 이상의 생물학적 배리어를 통해 HPP를 가로지를 수 있는 양성자첨가성 아민 그룹을 포함한다 (예를 들면, 모 약물보다 > 약 20 배, > 약 50 배, > 약 100 배, > 약 300 배, > 약 500 배, > 약 1,000 배 또는 그 초과 더 빠름). 어떤 구현예에서, 양성자첨가성 아민 그룹은 생리적 pH 에서 실질적으로 양성자첨가된다. 어떤 구현예에서, 아민 그룹은 가역적으로 양성자첨가될 수 있다. 어떤 구현예에서, 수송 단위는 하나 이상의 생물학적 배리어를 통해 HPP의 침투 후에 기능 단위로부터 절단되거나 그렇지 않을 수 있다.

[0027] 어떤 구현예에서, 기능 단위는, 특히 적어도 유리 아미노 그룹을 갖는 모 약물에 대해 하나 이상의 수성 단위를 또한 함유할 수 있다. 어떤 구현예에서, 기능 단위가 하나 이상의 수송 단위를 함유할 때, 기능 단위이 변형되고, 이로써 단지 1 또는 2 개의 아민 그룹은 양성자첨가성을 갖는다. 어떤 구현예에서, 기능 단위는 1 또는 2 개의 아민 그룹을 함유한다. 이들 기능 단위는 변형될 수 있거나 추가 변형없이 HPC로서 사용될 수 있다. 1 또는 2 개의 아민 그룹을 갖는 화합물의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 페니라민, 플루오르페니라민, 클로르페니라민, 덱스클로르페니라민 (폴라라민), 데스클로르페니라민, 디페니라민, 아이오도페니라민, 알부테롤, 레보알부테롤, 피르부테롤, 프로카테롤, 비톨테롤 메실레이트, 리토드린, 살메테롤, 포르모테롤, 밤부테롤, 클렌부테롤, 및 인다카테롤.

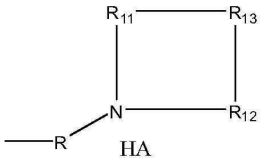
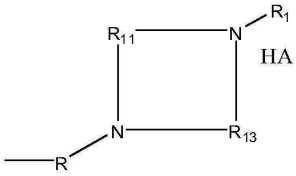
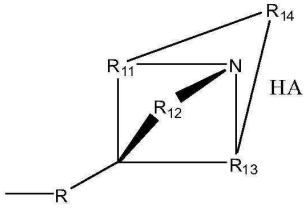
[0028] 어떤 구현예에서, 양성자첨가성 아민 그룹은 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 약제학적으로 허용가능한 치환된 및 비치환된 아민 그룹, 구조 W-1, 구조 W-2, 구조 W-3, 구조 W-4, 구조 W-5, 구조 W-6, 구조 W-7, 구조 W-8, 구조 W-9, 구조 W-10, 구조 W-11, 구조 W-12, 구조 W-13, 구조 W-14, 구조 W-15, 구조 W-16, 구조 W-

17 및 구조 W-18:

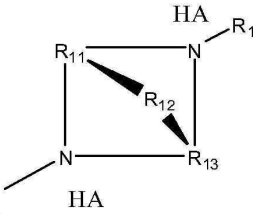
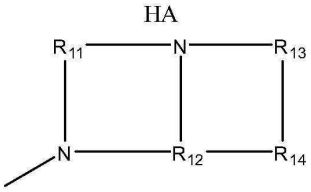
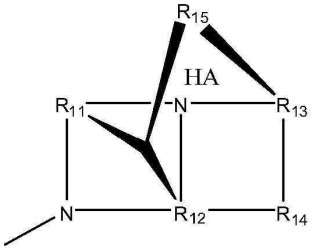
[0029]

[0030] 구조 Wa 구조 W-1 구조 W-2 구조 W-3

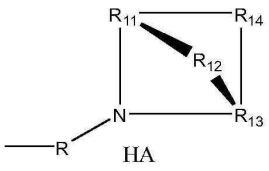
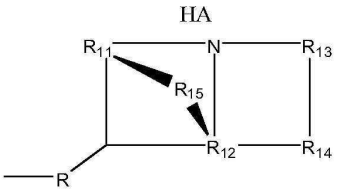
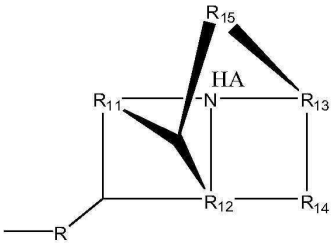
[0031]

[0032] 구조 W-4 구조 W-5 구조 W-6

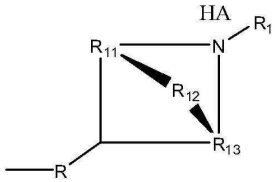
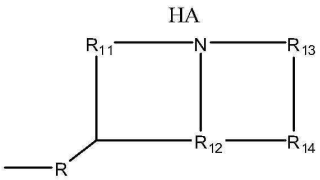
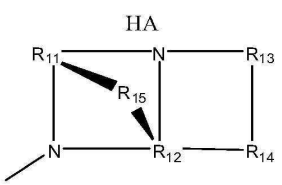
[0033]

[0034] 구조 W-7 구조 W-8 구조 W-9

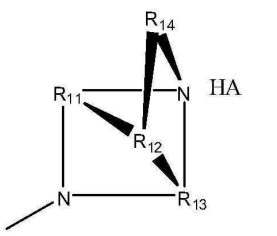
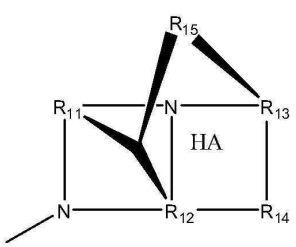
[0035]

[0036] 구조 W-10 구조 W-11 구조 W-12

[0037]

[0038] 구조 W-13 구조 W-14 구조 W-15

[0039]

[0040] 구조 W-16 구조 W-17 구조 W-18;

[0041] 그의 입체이성질체 및 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

[0042] 달리 구체화되지 않으면, HA는 하기로 이루어진 군으로부터 선택된다: 없음, 및 약제학적으로 허용가능한 산, 예를 들면 하이드로클로라이드 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 질산, 설프산, bi설프산, 인산, 아인산, 포스폰산, 이소니코틴산, 아세트산, 락트산, 살리실산, 시트르산, 타르타르산, 판토텐산, 바이타르타르산, 아스코르브산, 석신산, 말레산, 젠스티산, 푸마르산, 글루콘산, 글루카론산, 사카린산, 포름산, 벤조산, 글루탐산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 및 파모산;

[0043] R은 없음, $CH_2C(=O)OR_6$, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 알콕실, 치환된 및 비치환된 퍼플루오로알킬, 치환된 및 비치환된 알킬 할라이드, 치환된 및 비치환된 알케닐, 치환된 및 비치환된 알키닐, 치환된 및 비치환된 아릴, 및 치환된 및 비치환된 헤테로아릴로 이루어진 군으로부터 선택되고, 여기서 R 중 임의의 CH_2는 O, S, P, NR_6, 또는 임의의 다른 약제학적으로 허용가능한 그룹으로 추가로 대체될 수 있고;

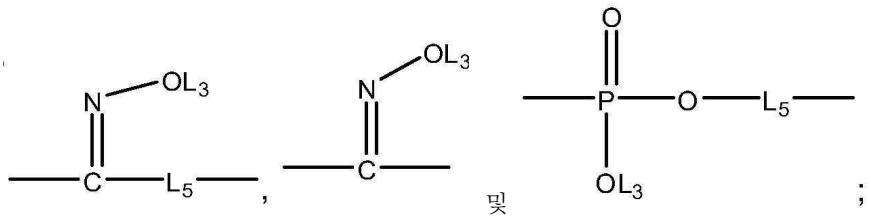
[0044] R_6은 H, F, Cl, Br, I, Na^+, K^+, $C(=O)R_5$, 2-옥소-1-이미다졸리디닐, 페닐, 5-인다닐, 2,3-디하이드로-1H-인덴-5-일, 4-하이드록시-1,5-나프티리딘-3-일, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 알케닐, 치환된 및 비치환된 알키닐, 치환된 및 비치환된 알킬옥실, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬옥실, 치환된 및 비치환된 아릴, 치환된 및 비치환된 헤테로아릴, $-C(=O)-W$, $-L_1-L_4-L_2-W$, 및 W로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0045] R_5은 H, $C(=O)NH_2$, $CH_2CH_2OR_6$, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, Cl, F, Br, I, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 알킬옥실, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬옥실, 치환된 및 비치환된 아릴, 치환된 및 비치환된 헤테로아릴, 치환된 및 비치환된 알킬카보닐, 치환된 및 비치환된 알킬아미노, $-C(=O)-W$, $L_1-L_4-L_2-W$, 및 W로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되는;

[0046] L_1은 없음, O, S, $-O-L_3-$, $-S-L_3-$, $-N(L_3)-$, $-N(L_3)-CH_2-O$, $-N(L_3)-CH_2-N(L_5)-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH(L_3)-O$, 및 $-S-CH(L_3)-O-$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0047] L_2은 없음, O, S, $-O-L_3-$, $-S-L_3-$, $-N(L_3)-$, $-N(L_3)-CH_2-O$, $-N(L_3)-CH_2-N(L_5)-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH(L_3)-O$, $-S-CH(L_3)-O-$, $-O-L_3-$, $-N-L_3-$, $-S-L_3-$, $-N(L_3)-L_5-$ 및 L_3으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0048] L_4은 없음, C=O, C=S, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되고

[0049]  및 ;

[0050] 각각의 L_1, L_2, 및 L_4에 대해, 각각의 L_3 및 L_5는 없음, H, $CH_2C(=O)OL_6$, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 아릴, 치환된 및 비치환된 헤테로아릴, 치환된 및 비치환된 알콕실, 치환된 및 비치환된 알킬티오, 치환된 및 비치환된 알킬아미노, 치환된 및 비치환된 퍼플루오로알킬, 및 치환된 및 비치환된 알킬 할라이드로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 임의의 탄소 또는 수소는 O, S, P, NL_3, 또는 임의의 다른 약제학적으로 허용가능한 그룹으로 추가로 독립적으로 대체될 수 있고;

[0051] 각각의 L_6 및 각각의 L_7은 H, OH, Cl, F, Br, I, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬, 및 치환된 및 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 아릴, 치환된 및 비치환된 헤테로아릴, 치환된 및 비치환된 알콕실, 치환된 및 비치환된 알킬티오, 치환된 및 비치환된 알킬아미노, 치환된 및 비치환된 퍼플루오로알킬, 및 치환된 및 비치환된 알킬 할라이드로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 임의의

의 탄소 또는 수소는 O, S, N, P(O)OL_6, CH=CH, C≡C, CHL_6, CL_6L_7, 아릴, 헤테로아릴, 또는 사이클릭 그룹으로 추가로 독립적으로 대체될 수 있고;

[0052] W는 H, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 알킬옥시, 치환된 및 비치환된 알케닐, 치환된 및 비치환된 알키닐, 치환된 및 비치환된 아릴, 치환된 및 비치환된 헤테로아릴, 양성자첨가성 아민 그룹, 약제학적으로 허용가능한 치환된 및 비치환된 아민 그룹, 구조 Wa, 구조 W-1, 구조 W-2, 구조 W-3, 구조 W-4, 구조 W-5, 구조 W-6, 구조 W-7, 구조 W-8, 구조 W-9, 구조 W-10, 구조 W-11, 구조 W-12, 구조 W-13, 구조 W-14, 구조 W-15, 구조 W-16, 구조 W-17 및 구조 W-18로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0053] R_1 및 R_2 은 H, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 알킬옥실, 치환된 및 비치환된 알케닐, 치환된 및 비치환된 알키닐, 치환된 및 비치환된 아릴 및 치환된 및 비치환된 헤테로아릴 잔기로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0054] R_{11}-R_{15} 은 없음, H, $CH_2C(=O)OR_{11}$, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 알콕실, 치환된 및 비치환된 퍼플루오로알킬, 치환된 및 비치환된 알킬 할라이드, 치환된 및 비치환된 알케닐, 치환된 및 비치환된 알키닐, 치환된 및 비치환된 아릴, 및 치환된 및 비치환된 헤테로아릴로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

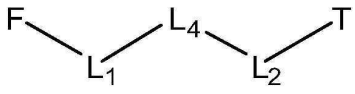
[0055] 임의의 CH_2 그룹은 O, S, 또는 NH로 대체될 수 있다.

[0056] ***링커***

[0057] 어떤 구현예에서, 기능 단위 및 HPP의 수송 단위를 공유 결합하는 링커는, HPP가 하나 이상의 생물학적 배리어에 침투한 후에 절단될 수 있는 결합을 포함한다. 절단가능 결합은, 예를 들면, 공유 결합, 에테르, 티오에테르, 아마이드, 에스테르, 티오에스테르, 카보네이트, 카바메이트, 포스페이트 또는 옥심 결합을 포함한다.

[0058] ***HPP 구조***

[0059] An 모 약물 또는 모 약물의 관련된 화합물의 HPP는 하기의 구조 L-1을 가지며:



[0060] 구조 L-1

[0061] 그의 입체이성질체 및 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하고;

[0062] F는, 예를 들면, 항히스타민제, β2-아드레날린 수용체 작용제, 5-리폭시게나제-활성화 단백질 (FLAP) 억제제, 5-리폭시게나제 억제제, 류코트리엔 수용체 길항제, 항-염증성 약물, 기침 억제제, 충혈제거제 및 항생제로 이루어진 군으로부터 선택되는 기능 단위이고;

[0063] T는, 수송 단위, 예를 들면, 양성자첨가성 아민 그룹, 약제학적으로 허용가능한 치환된 및 비치환된 일차 아민 그룹, 약제학적으로 허용가능한 치환된 및 비치환된 2차 아민 그룹, 및 약제학적으로 허용가능한 치환된 및 비치환된 3차 아민 그룹, 상기에서 규정된 바와 같은 구조 W-1, 구조 W-2, 구조 W-3, 구조 W-4, 구조 W-5, 구조 W-6, 구조 W-7, 구조 W-8, 구조 W-9, 구조 W-10, 구조 W-11, 구조 W-12, 구조 W-13, 구조 W-14, 구조 W-15, 구조 W-16, 구조 W-17 및 구조 W-18로 이루어진 군으로부터 선택되고;

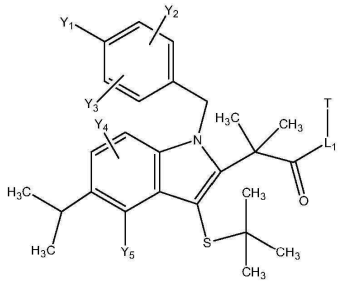
[0064] L_1, L_2, 및 L_4는 상기와 동일하게 규정되고, 어떤 구현예에서, -L_1-L_4-L_2-는 없음, -O-, -X-, -O-X-, -N-X-, -S-X-, -X_5-, -O-X_5-, -N-X_5-, -S-X_5-, -O-X_7-, -O-C(=O)-, -NH-C(=O)-, -C(=O)-, -C(=O)-O-, -C(=O)-N-, 및 C(=O)-X-로 이루어진 군으로부터 선택되고;

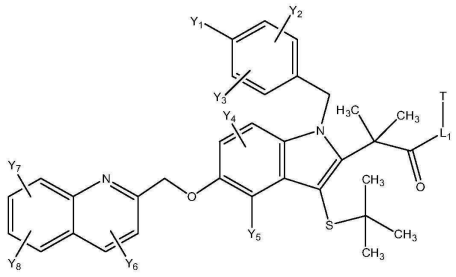
[0065] X은 없음, C(=O), OC(=O), CH_2, CH, S, NH, NR_6, 및 O로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0066] X_5은 없음, C(=O), C(=S), OC(=O), CH_2, CH, S, O 및 NR_5로 이루어진 군으로부터 선택되고;

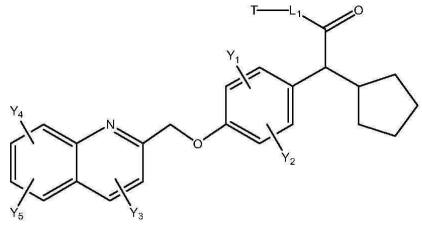
[0067] X_7는 없음, C(=O), C(=S), OC(=O), CH_2, CH, S, O 및 NR_5로 이루어진 군으로부터 선택된다..

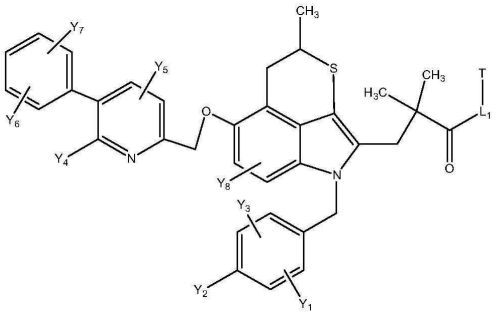
[0068] 폐 병태 (예를 들면 천식, 하부, 및 상부 기도 감염, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐 질환, 폐공기증, 낭포성 섬유증, 폐렴, 유육종증, 및 폐 섬유증)를 치료하기 위해 사용될 수 있는 약물 또는 그의 관련된 화합물의 HPP는, 예를 들면, 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 포함한다: 구조 FLAP-1, 구조 FLAP-2, 구조 FLAP-3, 구조 FLAP-4, 구조 FLAP-5, 구조 FLAP-6, 구조 5-LI-1-, 구조 5-LI-2, 구조 5-LI-3, 구조 5-LI-4, 구조 5-LI-5, 구조 5-LI-6, 구조 5-LI-7, 구조 5-LI-8, 구조 LRA-1, 구조 LRA-2, 구조 LRA-3, 구조 LRA-4, 구조 LRA-5, 구조 LRA-6, 구조 ARA-1, 구조 ARA-2, 구조 ARA-3, 구조 ARA-4, 구조 ARA-5, 구조 ARA-6, 구조 ARA-7, 구조 ARA-8, 구조 ARA-9, 구조 ARA-10, 구조 ARA-11, 구조 ARA-12, 구조 ARA-13, 구조 ARA-14, 구조 AH-1, 구조 AH-2, 구조 AH-3, 구조 AH-4, 구조 AH-5, 구조 AH-6, 구조 AH-7, 구조 AH-8, 구조 AH-9, 구조 AH-10, 구조 AH-11, 구조 AH-12, 구조 AH-13, 구조 AH-14, 구조 AH-15, 구조 AH-16, 구조 AH-17, 구조 AH-18, 구조 AH-19, 구조 AH-20, 구조 CS-1, 구조 CS-2, 구조 CS-3, 구조 CS-4, 구조 CS-5, 구조 CS-6, 구조 CS-7, 구조 CS-8, 구조 데크-1, 구조 데크-2, 구조 데크-3, 구조 데크-4, 구조 데크-5, 구조 데크-6, 구조 NSAID-1, 구조 NSAID-2, 구조 NSAID-3, 구조 NSAID-4, 구조 NSAID-5, 구조 NSAID-6, 구조 NSAID-7, 구조 NSAID-8, 구조 NSAID-9, 구조 NSAID-10, 구조 NSAID-11, 구조 NSAID-12, 구조 NSAID-13, 및 구조 AB-1:

[0069] 

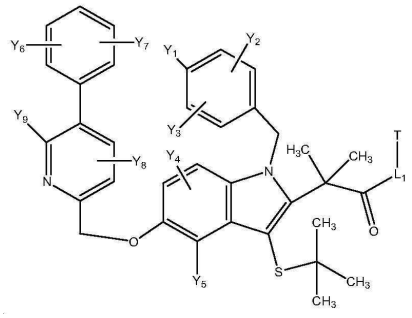


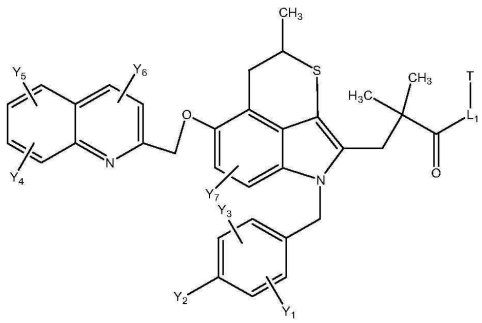
[0070] 구조 FLAP-1 구조 FLAP-2

[0071] 

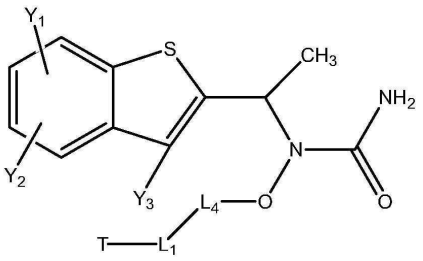


[0072] 구조 FLAP-3 구조 FLAP-4

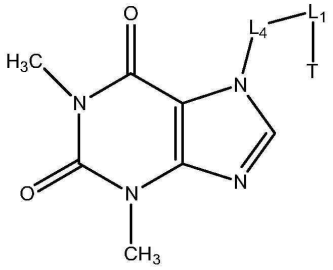
[0073] 



[0074] 구조 FLAP-5

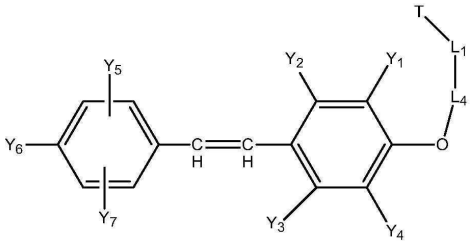


구조 FLAP-6

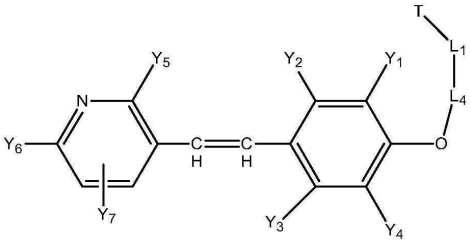


[0075]

[0076] 구조 5-LI-1

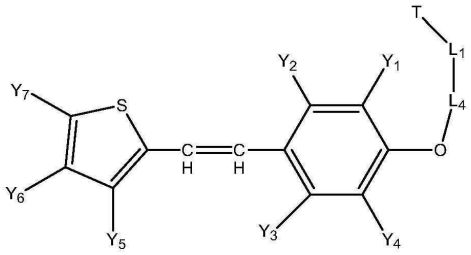


구조 5-LI-2

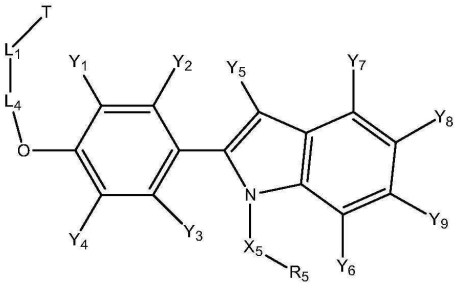


[0077]

[0078] 구조 5-LI-3

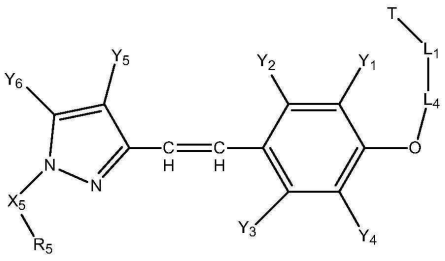


구조 5-LI-4

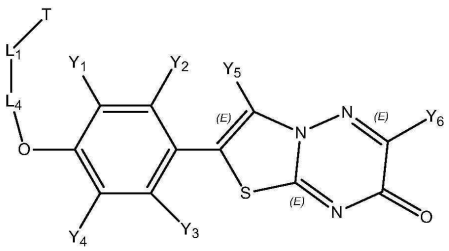


[0079]

[0080] 구조 5-LI-5

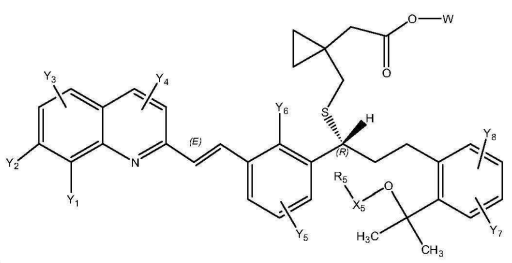


구조 5-LI-6

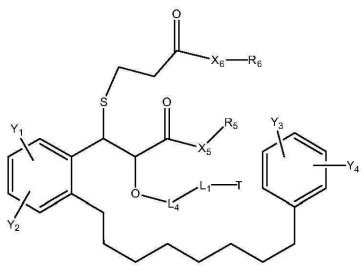


[0081]

[0082] 구조 5-LI-7

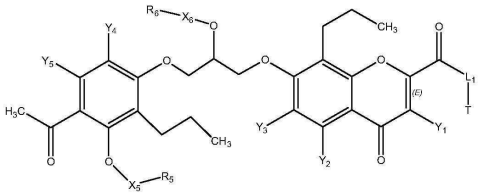


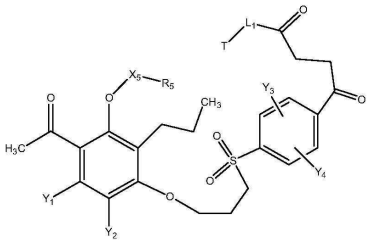
구조 5-LI-8



[0083]

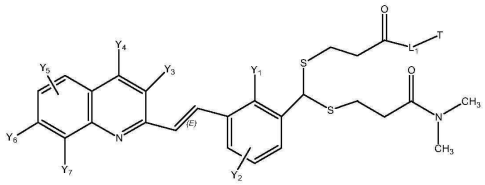
[0084] 구조 LRA-1 구조 LRA-2

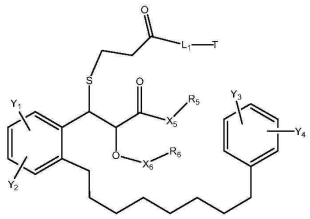




[0085]

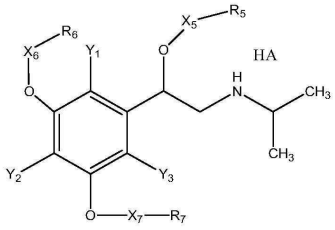
[0086] 구조 LRA-3 구조 LRA-4

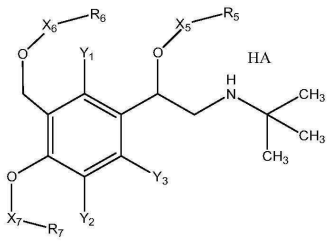




[0087]

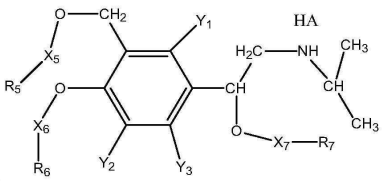
[0088] 구조 LRA-5 구조 LRA-6

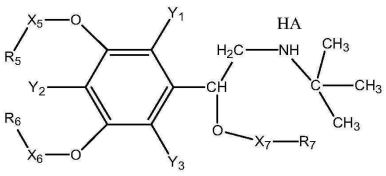




[0089]

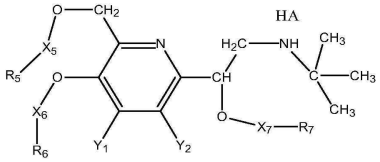
[0090] 구조 ARA-1 구조 ARA-2

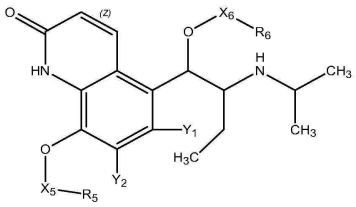




[0091]

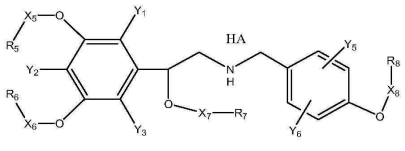
[0092] 구조 ARA-3 구조 ARA-4

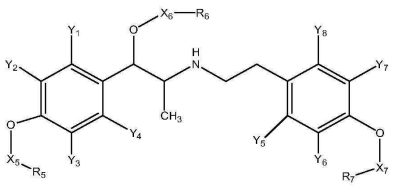




[0093]

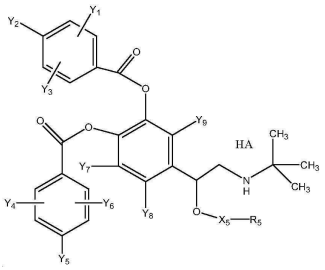
[0094] 구조 ARA-5 구조 ARA-6

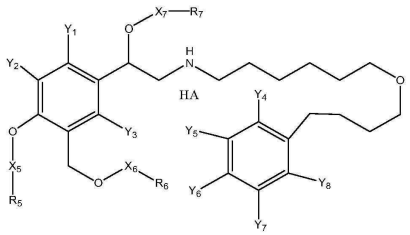




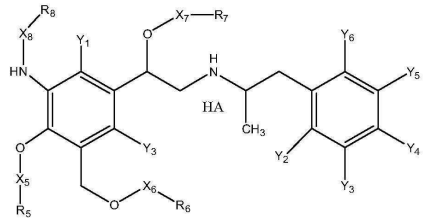
[0095]

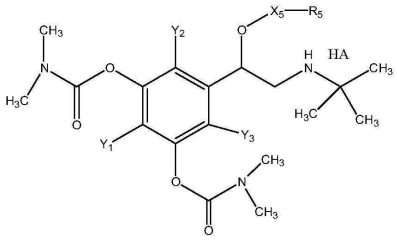
[0096] 구조 ARA-7 구조 ARA-8

[0097] 

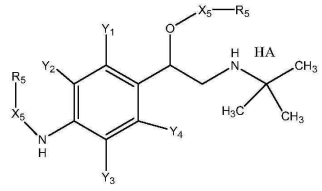


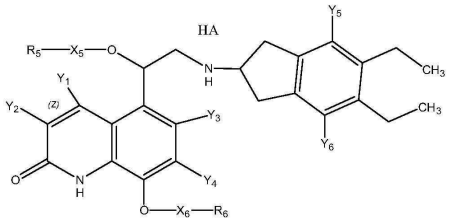
[0098] 구조 ARA-9 구조 ARA-10

[0099] 

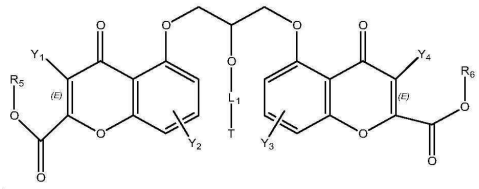


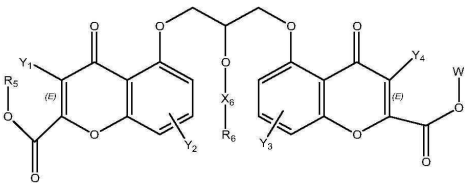
[0100] 구조 ARA-11 구조 ARA-12

[0101] 

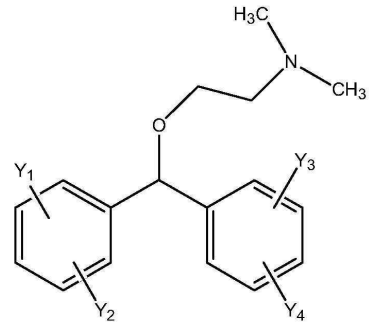


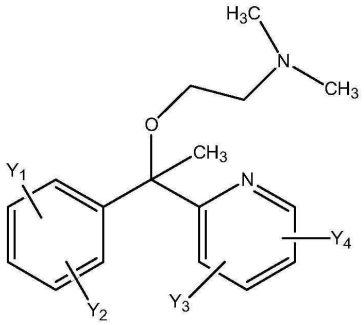
[0102] 구조 ARA-13 구조 ARA-14

[0103] 

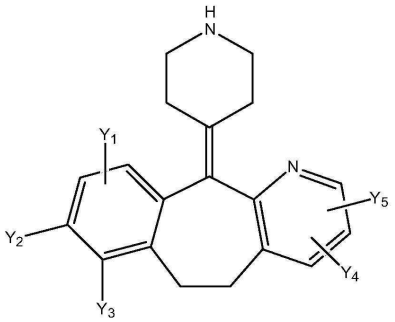


[0104] 구조 AH-1 구조 AH-2

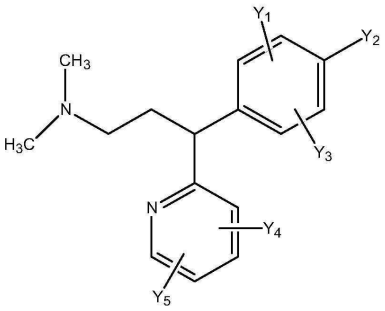
[0105] 



[0106] 구조 AH-3

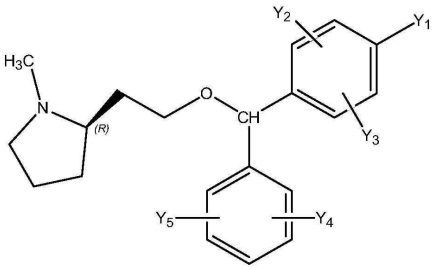


구조 AH-4

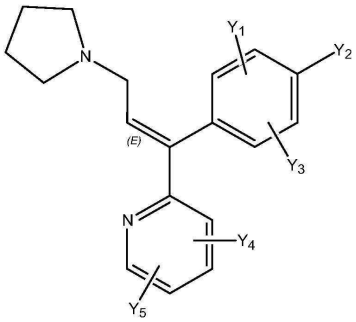


[0107]

[0108] 구조 AH-5

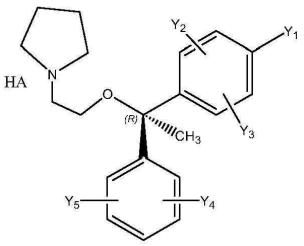


구조 AH-6

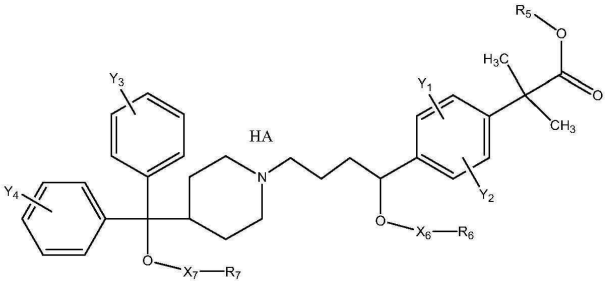


[0109]

[0110] 구조 AH-7

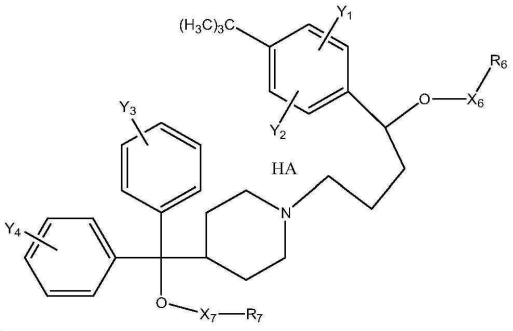


구조 AH-8

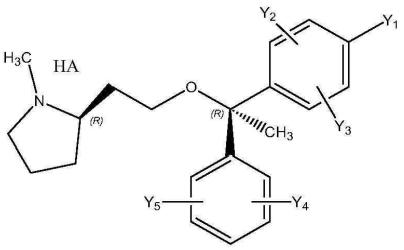


[0111]

[0112] 구조 AH-9

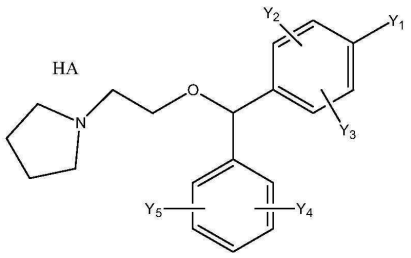


구조 AH-10

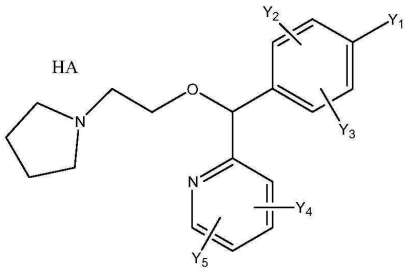


[0113]

[0114] 구조 AH-11

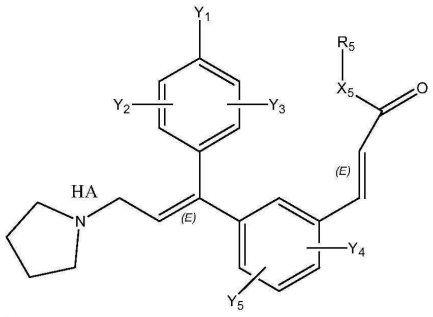


구조 AH-12

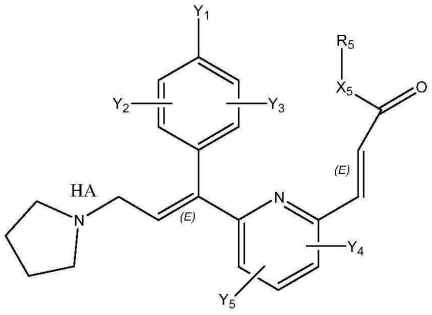


[0115]

[0116] 구조 AH-13

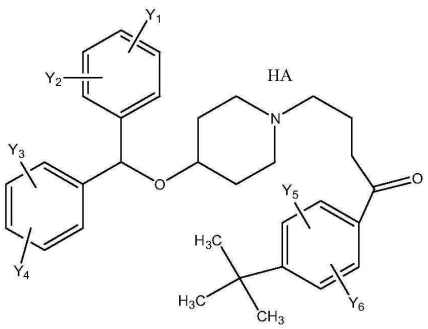


구조 AH-14

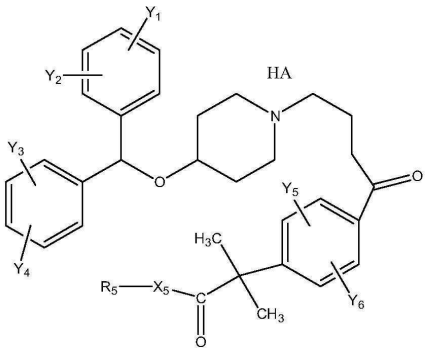


[0117]

[0118] 구조 AH-15

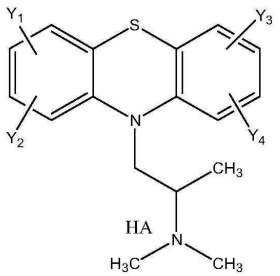


구조 AH-16

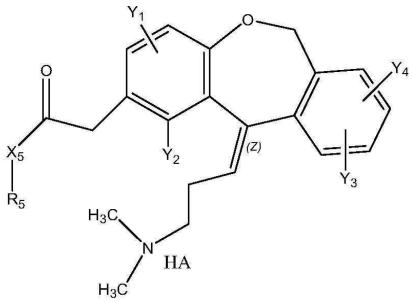


[0119]

[0120] 구조 AH-17

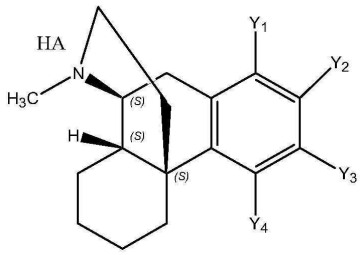


구조 AH-18

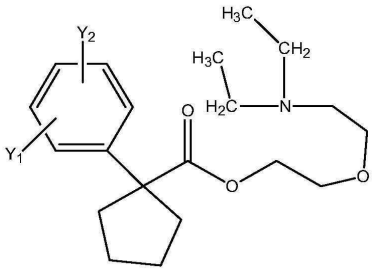


[0121]

[0122] 구조 AH-19

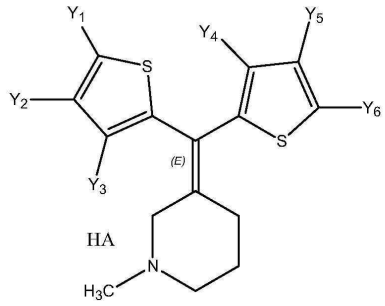


구조 AH-20

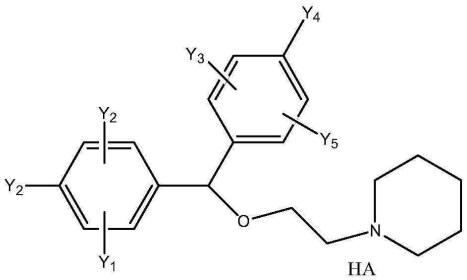


[0123]

[0124] 구조 CS-1

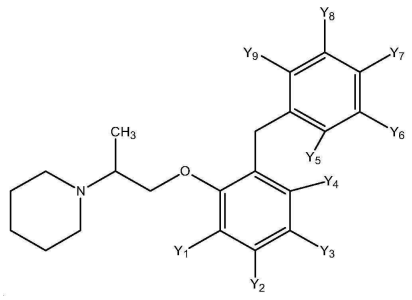


구조 CS-2

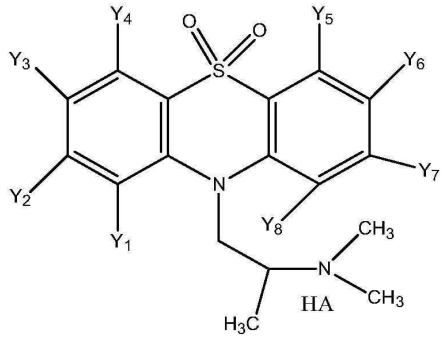


[0125]

[0126] 구조 CS-3

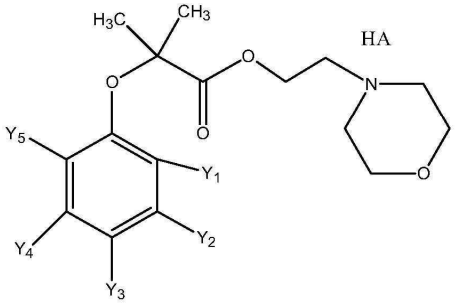


구조 CS-4

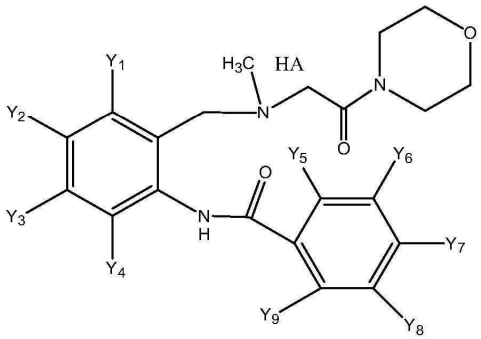


[0127]

[0128] 구조 CS-5

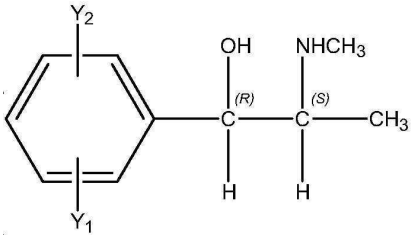


구조 CS-6

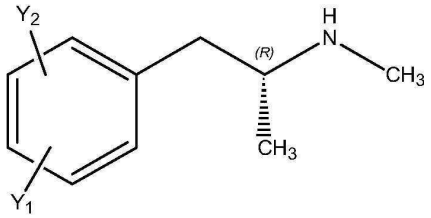


[0129]

[0130] 구조 CS-7

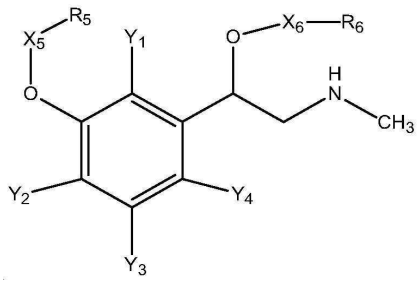


구조 CS-8

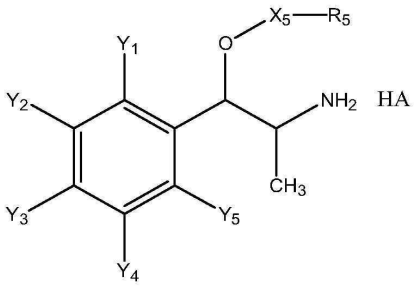


[0131]

[0132] 구조 DEC-1

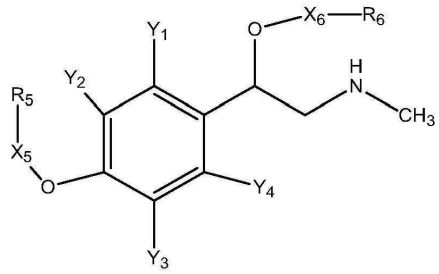


구조 DEC-2

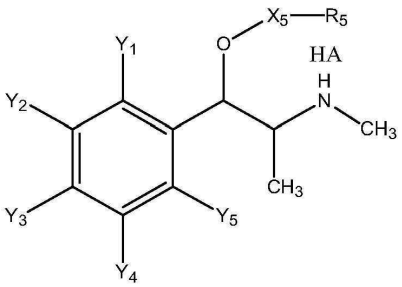


[0133]

[0134] 구조 DEC-3

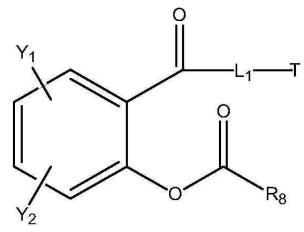


구조 DEC-4

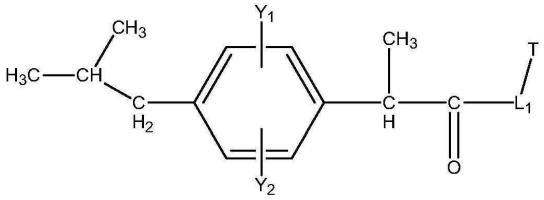


[0135]

[0136] 구조 DEC-5

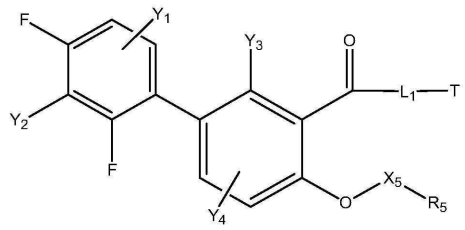


구조 DEC-6

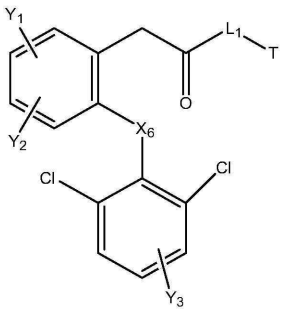


[0137]

[0138] 구조 NSAID-1

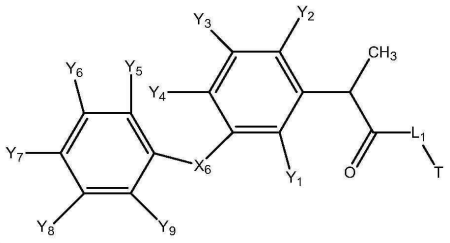


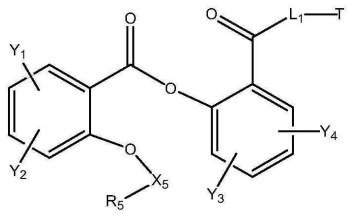
구조 NSAID-2



[0139]

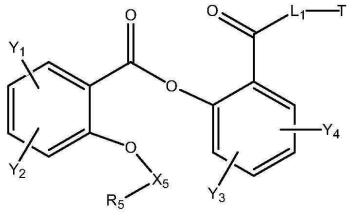
[0140] 구조 NSAID-3 구조 NSAID-4

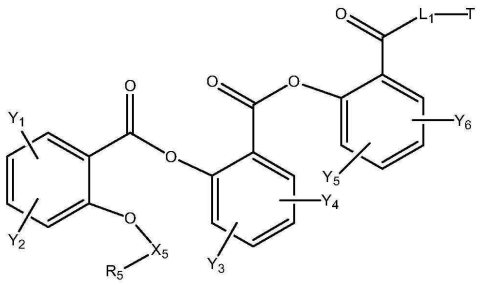




[0141]

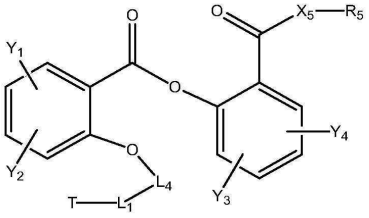
[0142] 구조 NSAID-5 구조 NSAID-6

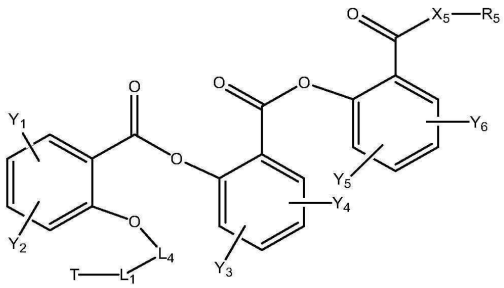




[0143]

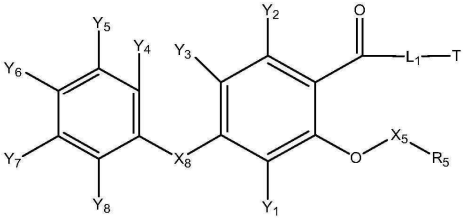
[0144] 구조 NSAID-7 구조 NSAID-8

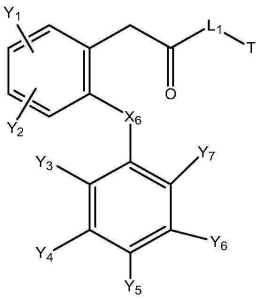




[0145]

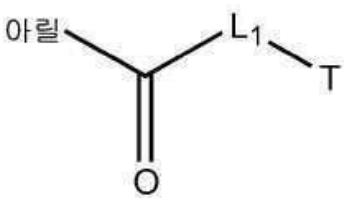
[0146] 구조 NSAID-9 구조 NSAID-10

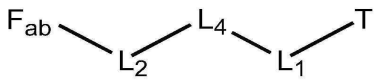




[0147]

[0148] 구조 NSAID-11 구조 NSAID-12





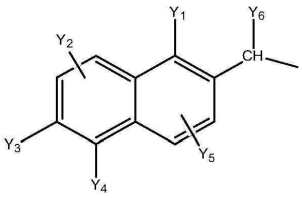
[0149]

[0150] 구조 NSAID-13 구조 AB-1

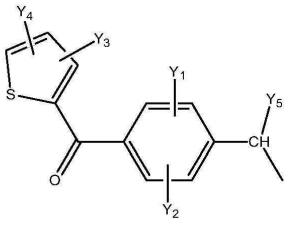
[0151] 그의 입체이성질체 및 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하고;

[0152] 아릴-은 항-염증성 약물 또는 항-염증성 약물-관련된 화합물의 HPP의 기능 단위이고, 아릴-의 예는, 비제한적으

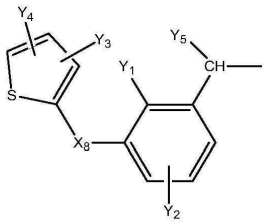
로, 하기를 포함한다: 아릴-1, 아릴-2, 아릴-3, 아릴-4, 아릴-5, 아릴-6, 아릴-7, 아릴-8, 아릴-9, 아릴-10, 아릴-11, 아릴-12, 아릴-13, 아릴-14, 아릴-15, 아릴-16, 아릴-17, 아릴-18, 아릴-19, 아릴-20, 아릴-21, 아릴-22, 아릴-23, 아릴-24, 아릴-25, 아릴-26, 아릴-27, 아릴-28, 아릴-29, 아릴-30, 아릴-31, 아릴-32, 아릴-33, 아릴-34, 아릴-35, 아릴-36, 아릴-37, 아릴-38, 아릴-39, 아릴-40, 아릴-41, 아릴-42, 아릴-43, 아릴-44, 아릴-45, 아릴-46, 아릴-47, 아릴-48, 아릴-49, 아릴-50, 아릴-51, 아릴-52, 아릴-53, 아릴-54, 아릴-55, 아릴-56, 아릴-57, 아릴-58, 아릴-59, 아릴-60, 아릴-61, 아릴-62, 아릴-63, 아릴-64, 아릴-65, 아릴-66, 아릴-67, 아릴-68, 아릴-69, 아릴-70, 및 아릴-71:

[0153] 

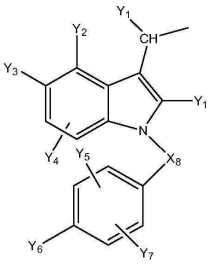
[0154] 아릴-1

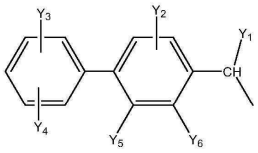


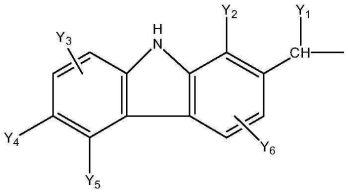
아릴-2



아릴-3

[0155] 

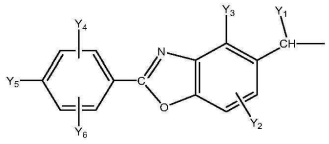


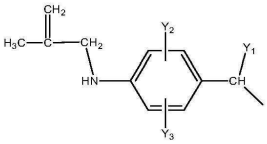


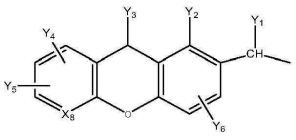
[0156] 아릴-4

아릴-5

아릴-6

[0157] 

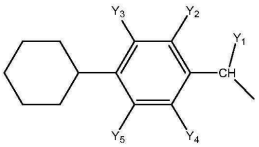


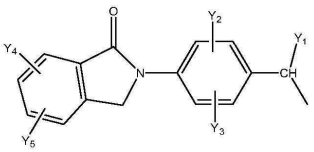


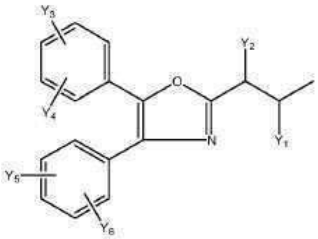
[0158] 아릴-7

아릴-8

아릴-9

[0159] 

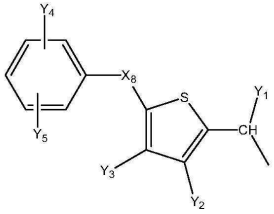


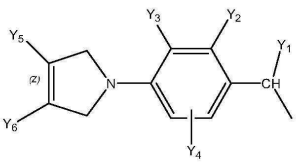


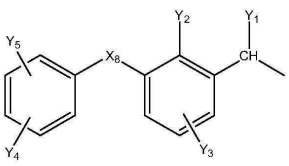
[0160] 아릴-10

아릴-11

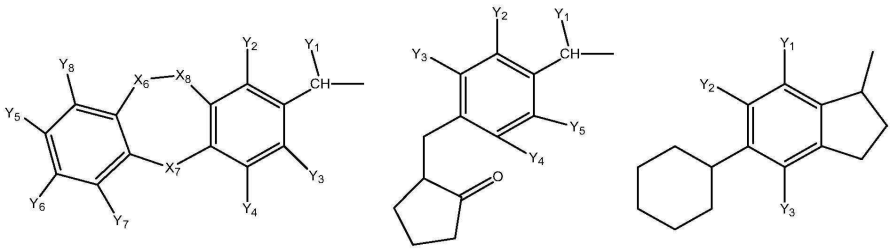
아릴-12

[0161] 



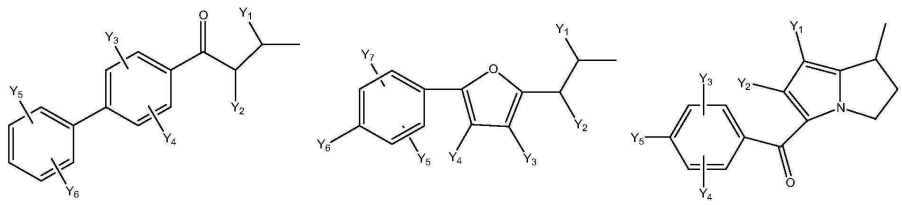


[0162] 아릴-13 아릴-14 아릴-15



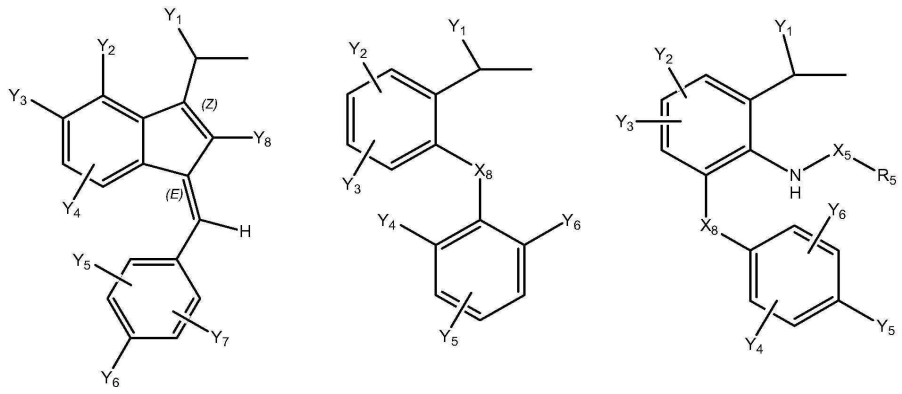
[0163]

[0164] 아릴-16 아릴-17 아릴-18



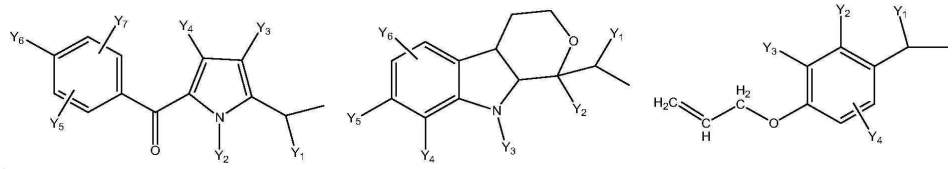
[0165]

[0166] 아릴-19 아릴-20 아릴-21



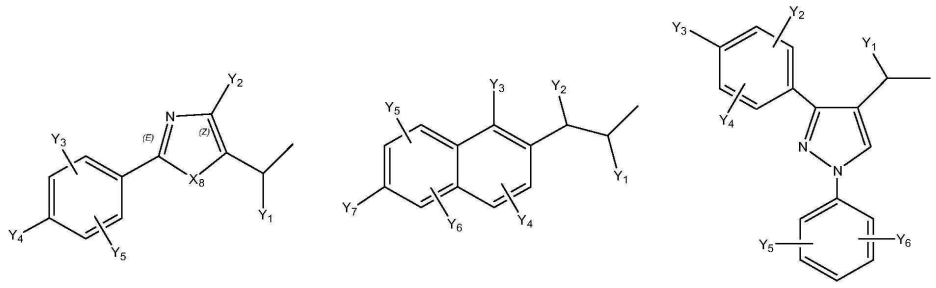
[0167]

[0168] 아릴-22 아릴-23 아릴-24



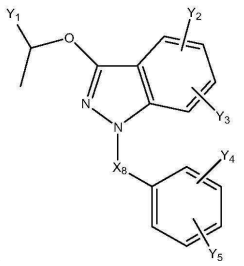
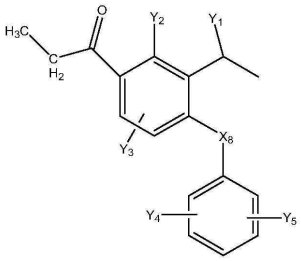
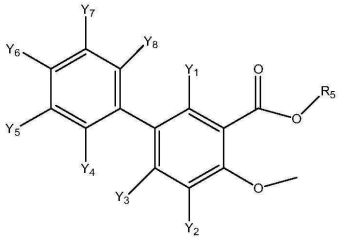
[0169]

[0170] 아릴-25 아릴-26 아릴-27



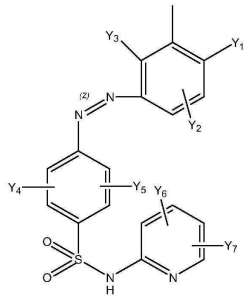
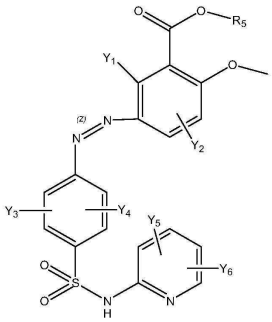
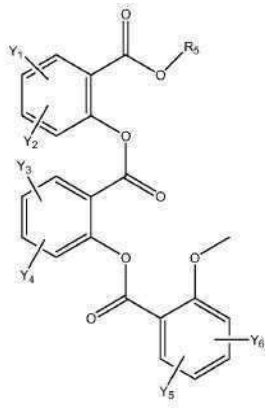
[0171]

[0172] 아릴-28 아릴-29 아릴-30

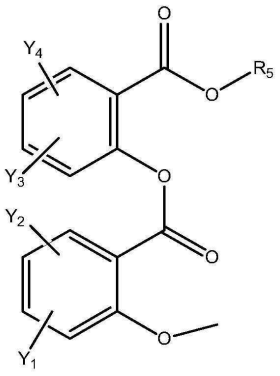
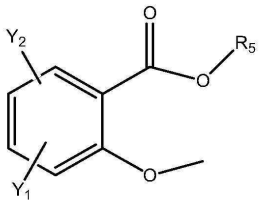
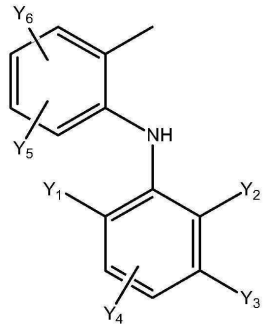
[0173]

[0174] 아릴-31 아릴-32 아릴-33

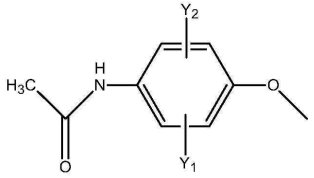
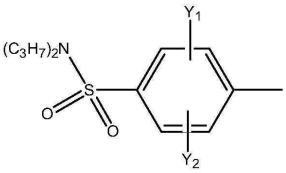
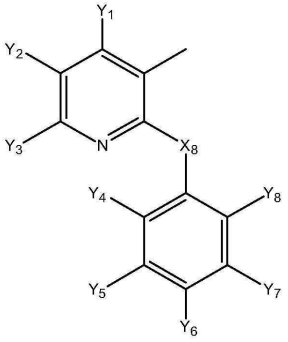
[0175]

[0176] 아릴-34 아릴-35 아릴-36

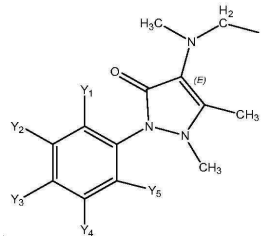
[0177]

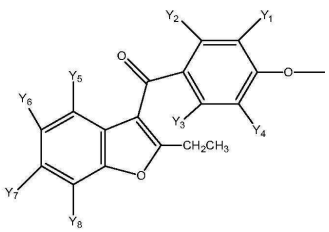
[0178] 아릴-37 아릴-38 아릴-39

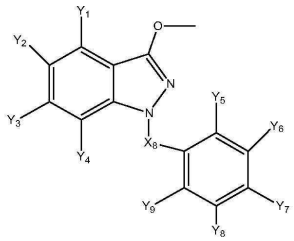




[0179]

[0180] 아릴-40 아릴-41 아릴-42

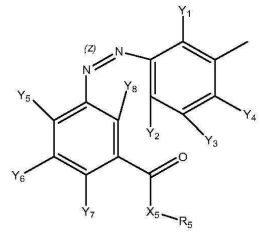


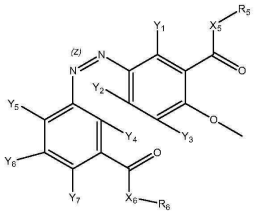


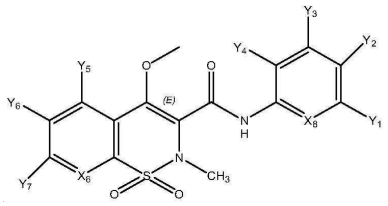


[0181]

[0182] 아릴-43 아릴-44 아릴-45

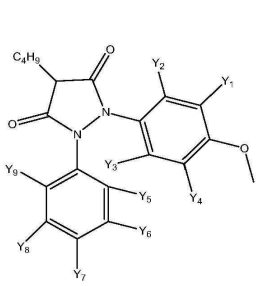


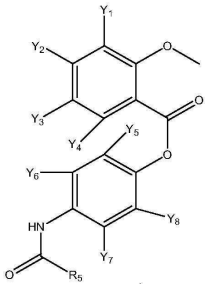


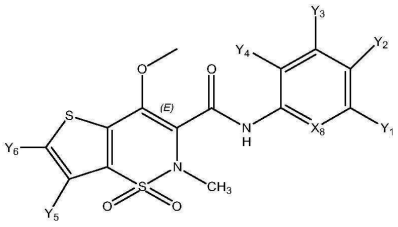


[0183]

[0184] 아릴-46 아릴-47 아릴-48

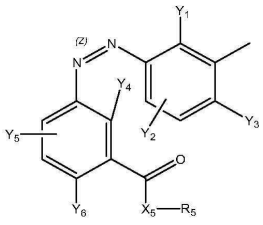


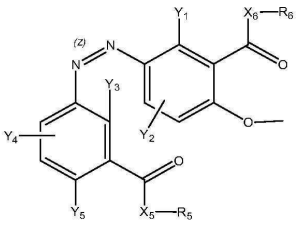


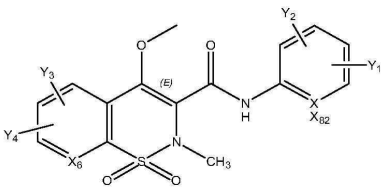


[0185]

[0186] 아릴-49 아릴-50 아릴-51

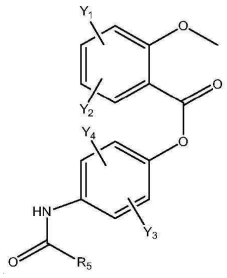


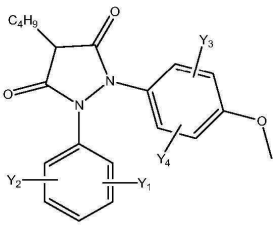


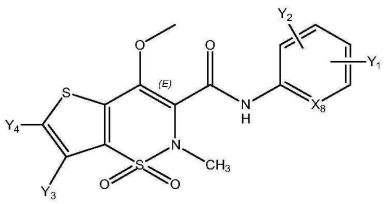


[0187]

[0188] 아릴-52 아릴-53 아릴-54

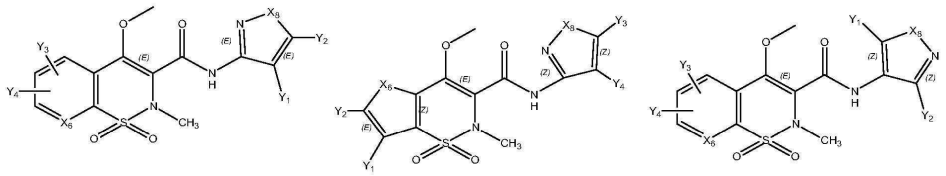






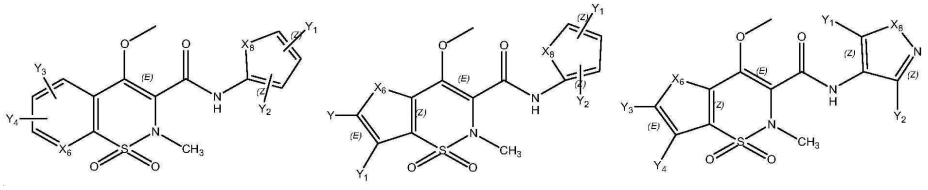
[0189]

[0190] 아릴-55 아릴-56 아릴-57



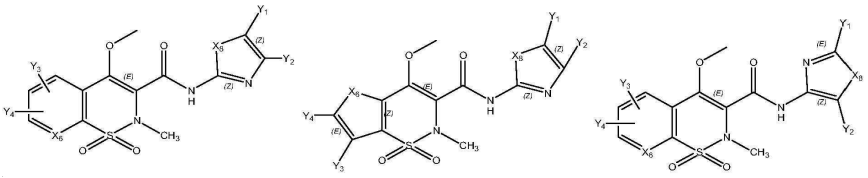
[0191]

[0192] 아릴-58 아릴-59 아릴-60



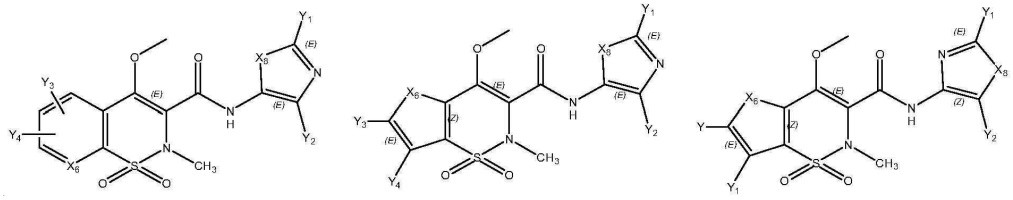
[0193]

[0194] 아릴-61 아릴-62 아릴-63



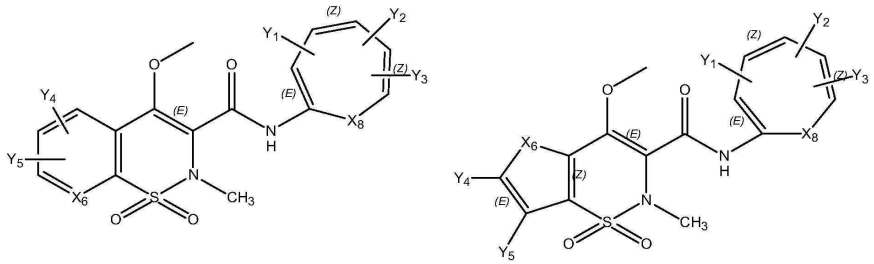
[0195]

[0196] 아릴-64 아릴-65 아릴-66



[0197]

[0198] 아릴-67 아릴-68 아릴-69

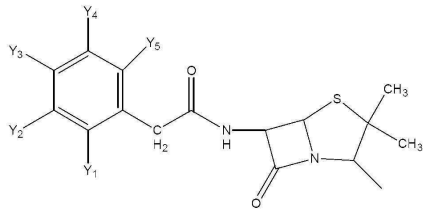


[0199]

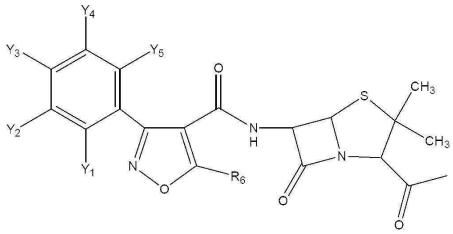
[0200] 아릴-70 아릴-71

[0201] F_{ab}은 항미생물 또는 항미생물-관련된 화합물의 HPP의 기능 단위이고, F_{ab}의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 구조 FP-1, 구조 FP-2, 구조 FP-3, 구조 FP-4, 구조 FP-5, 구조 FP-6, 구조 FP-7, 구조 FP-8, 구조 FP-9, 구조 FP-10, 구조 FP-11, 구조 FP-12, 구조 FP-13, 구조 FP-14, 구조 FP-15, 구조 FP-16, 구조 FP-17, 구조 FP-18, 구조 FP-19, 구조 FP-20, 구조 FP-21, 구조 FP-22, 구조 FP-23, 구조 FP-24, 구조 FP-25, 구조 FP-26, 구조 FP-27, 구조 FP-28, 구조 FP-29, 구조 FP-30, 구조 FP-31, 구조 FP-32, 구조 FP-33, 구조 FP-34, 구조 FP-35, 구조 FP-36, 구조 FP-37, 구조 FP-38, 구조 FP-39, 구조 FP-40, 구조 FP-41, 구조 FP-42, 구조 FP-43, 구조 FP-44, 구조 FP-45, 구조 FP-46, 구조 FP-47, 구조 FP-48, 구조 FP-49, 구조 FP-50, 구조 FP-51, 구조 FP-52, 구조 FP-53, 구조 FP-54, 구조 FP-55, 구조 FP-56, 구조 FP-57, 구조 FP-58, 구조 FP-59, 구조 FP-60, 구조 FP-61, 구조 FP-62, 구조 FP-63, 구조 FP-64, 구조 FP-65, 구조 FP-66, 구조 FP-67, 구조 FP-68, 구조 FP-69, 구조 FP-70, 구조 FP-71, 구조 FP-72, 구조 FP-73, 구조 FP-74, 구조 FP-75, 구조 FP-76, 구조 FP-77, 구조 FP-78, 구조 FP-79, 구조 FP-80, 구조 FP-81, 구조 FP-82, 구조 FP-83, 구조 FP-84, 구조 FP-85, 구조

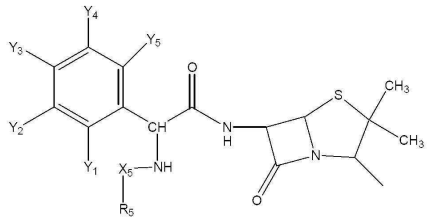
FP-86, 구조 FP-87, 구조 FP-88, 구조 FI-1, 구조 FI-2, 구조 FI-3, 구조 FI-4, 구조 FI-5, 구조 FI-6, 구조 FI-7, 구조 FI-8, 구조 FI-9, 구조 FI-10, 구조 FI-11, 구조 FI-12, 구조 FI-13, 구조 FI-14, 구조 FI-15, 구조 FI-16, 구조 FI-17, 구조 FI-18, 구조 FI-19, 구조 FI-20, 구조 FI-21, 구조 FI-22, 구조 FI-23, 구조 FI-24, 구조 FI-25, 구조 FI-26, 구조 FI-27, 구조 FI-28, 구조 FI-29, 구조 FI-30, 구조 FI-31, 구조 FI-32, 구조 FI-33, 구조 FS-1, 구조 FS-2, 구조 FS-3, 구조 FS-4, 구조 FS-5, 구조 FS-6, 구조 FS-7, 구조 FS-8, 구조 FS-9, 구조 FS-10, 구조 FS-11, 구조 FS-12, 구조 FS-13, 구조 FS-14, 구조 FS-15, 구조 FS-16, 구조 FS-17, 구조 FS-18, 구조 FS-19, 구조 FS-20, 구조 FT-1, 구조 FT-2, 구조 FT-3, 구조 FT-4, 구조 FT-5, 구조 FT-6, 구조 FT-7, 구조 FT-8, 구조 FT-9, 구조 FT-10, 구조 FT-11, 구조 FT-12, 구조 FT-13, 구조 FT-14, 구조 FT-15, 구조 FT-16, 구조 FT-17, 구조 FT-18, 구조 FT-19, 및 구조 FT-20:



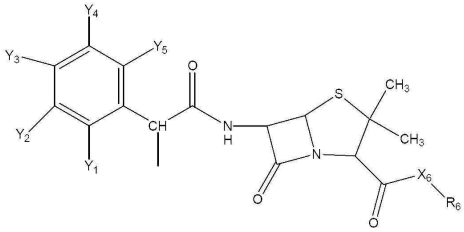
구조 FP-1



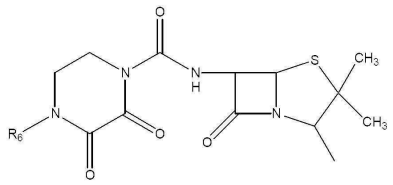
구조 FP-2



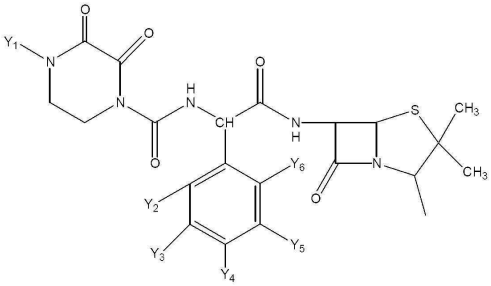
구조 FP-3



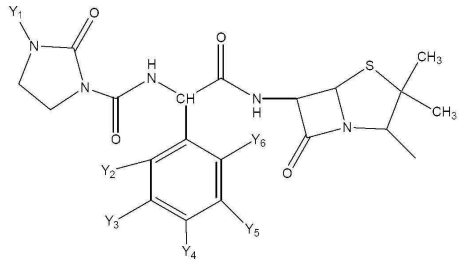
구조 FP-4



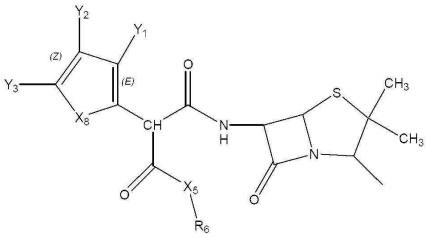
구조 FP-5



구조 FP-6

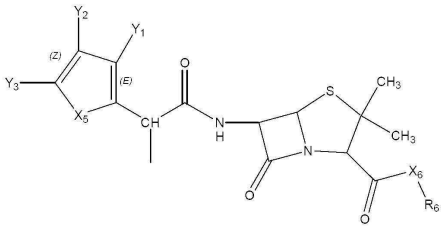


구조 FP-7

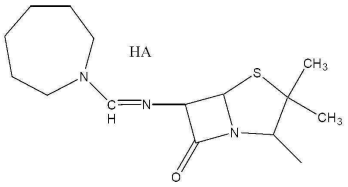


구조 FP-8

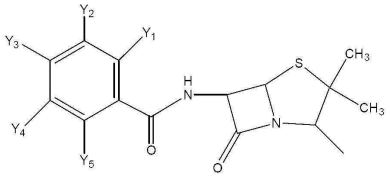
[0202]



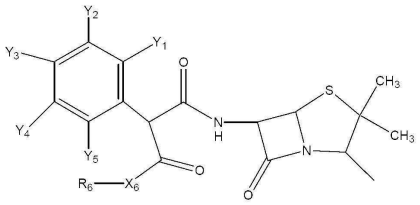
구조 FP-9



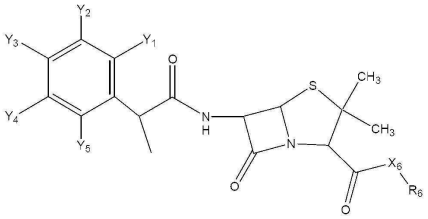
구조 FP-10



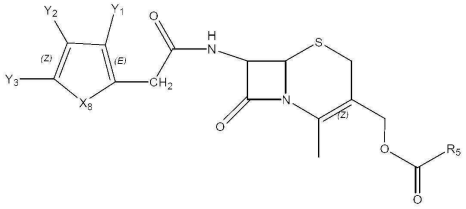
구조 FP-11



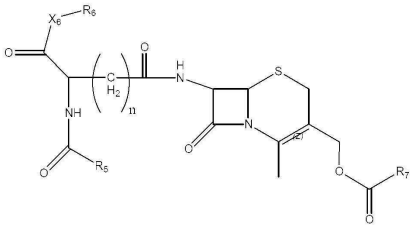
구조 FP-12



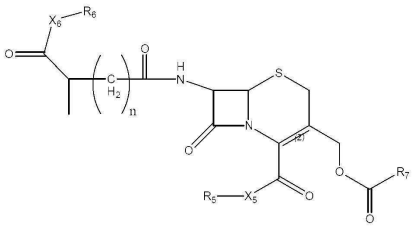
구조 FP-13



구조 FP-14

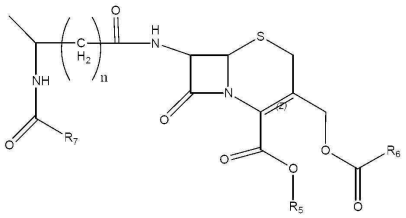


구조 FP-15

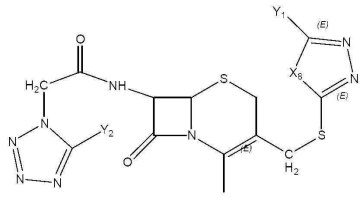


구조 FP-16

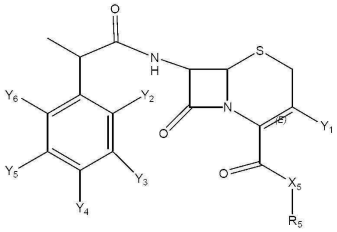
[0203]



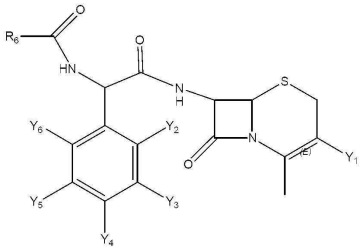
구조 FP-17



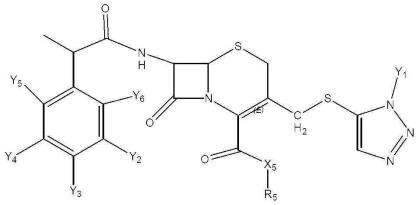
구조 FP-18



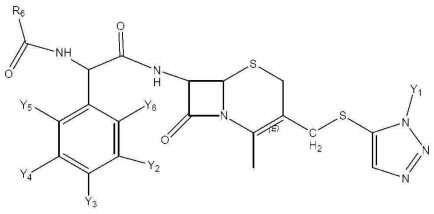
구조 FP-19



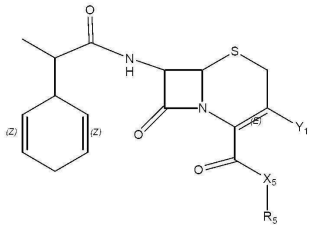
구조 FP-20



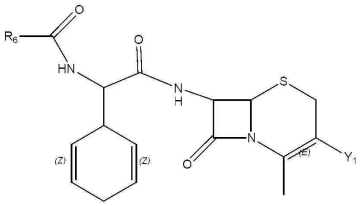
구조 FP-21



구조 FP-22

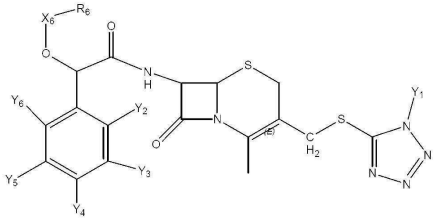


구조 FP-23

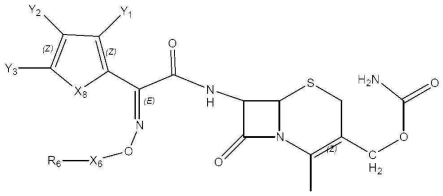


구조 FP-24

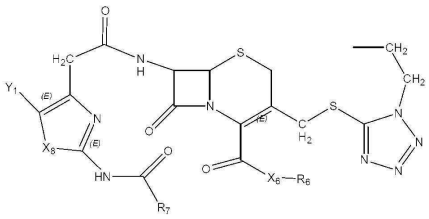
[0204]



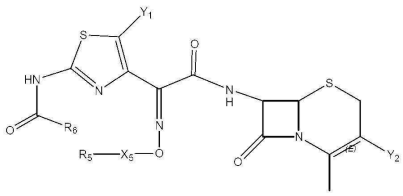
구조 FP-25



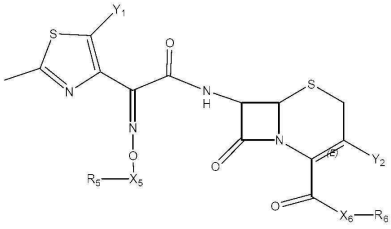
구조 FP-26



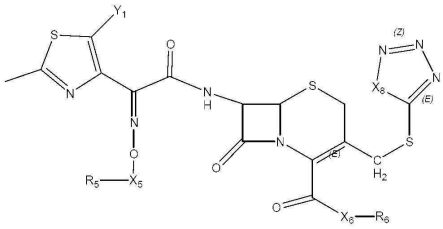
구조 FP-27



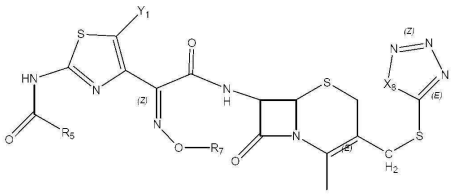
구조 FP-28



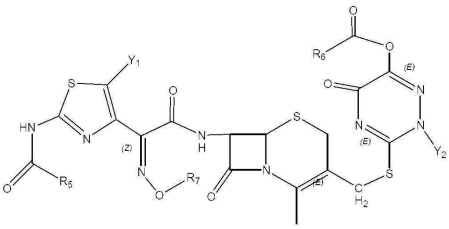
구조 FP-29



구조 FP-30

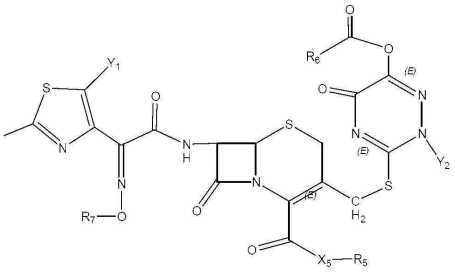


구조 FP-31

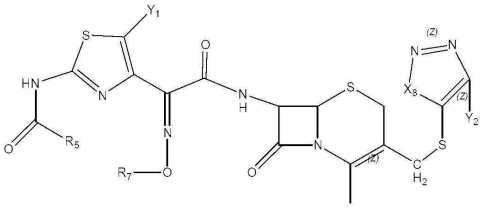


구조 FP-32

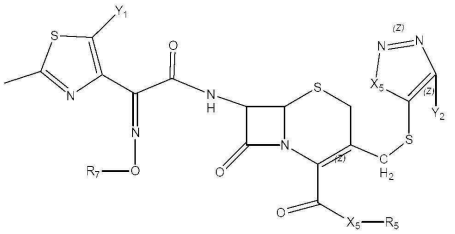
[0205]



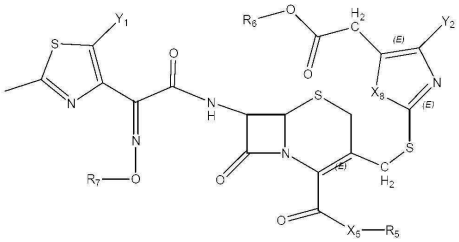
구조 FP-33



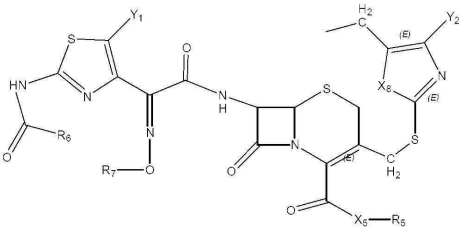
구조 FP-34



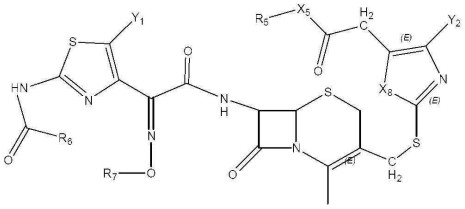
구조 FP-35



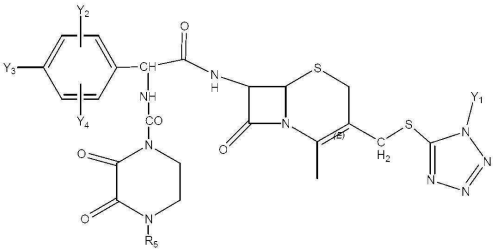
구조 FP-36



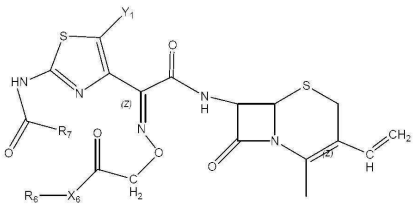
구조 FP-37



구조 FP-38

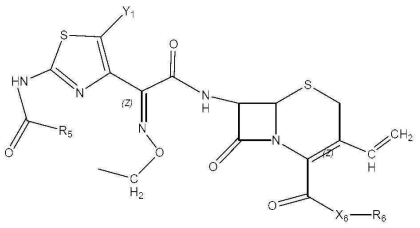


구조 FP-39

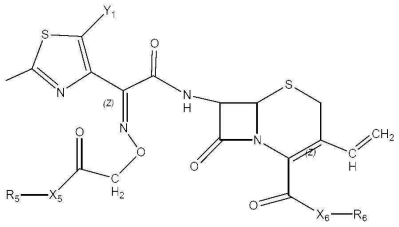


구조 FP-40

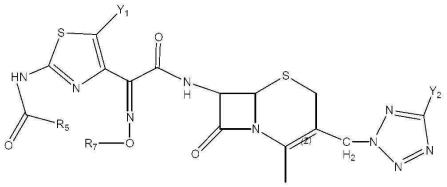
[0206]



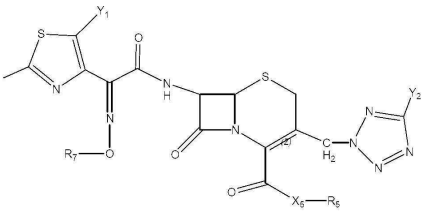
구조 FP-41



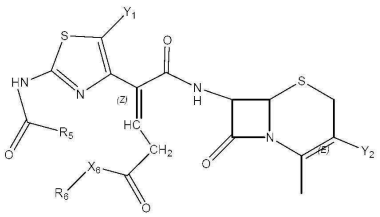
구조 FP-42



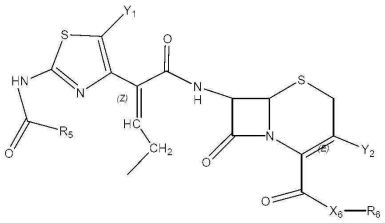
구조 FP-43



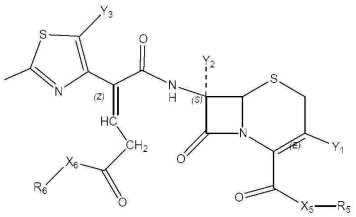
구조 FP-44



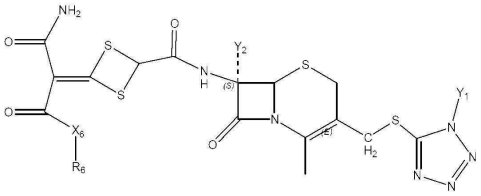
구조 FP-45



구조 FP-46

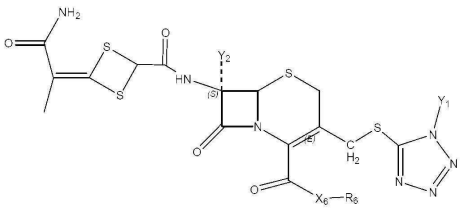


구조 FP-47

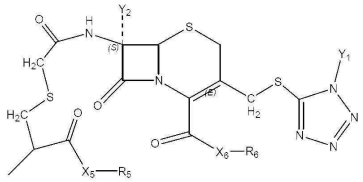


구조 FP-48

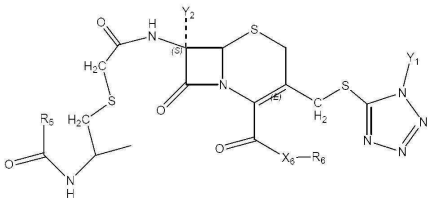
[0207]



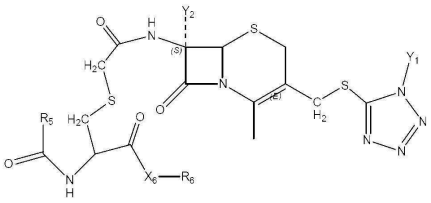
구조 FP-49



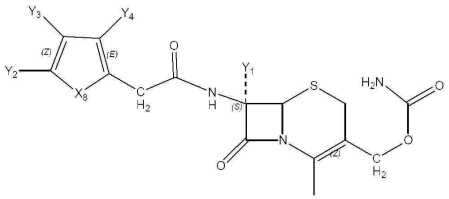
구조 FP-50



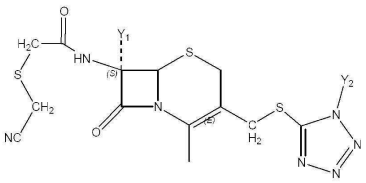
구조 FP-51



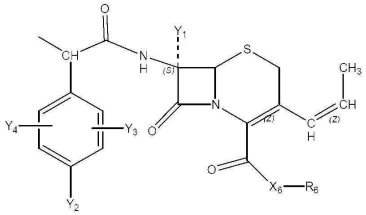
구조 FP-52



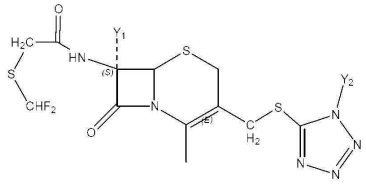
구조 FP-53



구조 FP-54

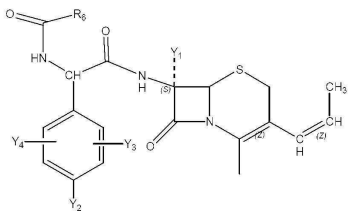


구조 FP-55

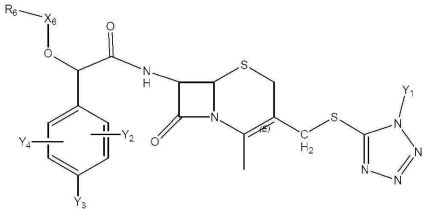


구조 FP-56

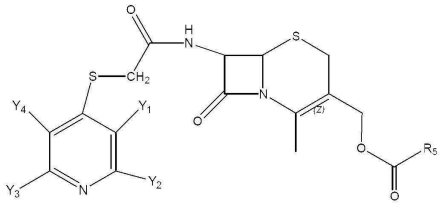
[0208]



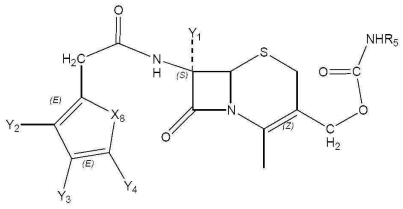
구조 FP-57



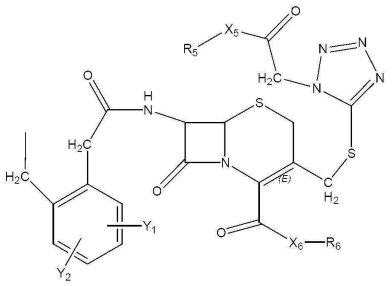
구조 FP-58



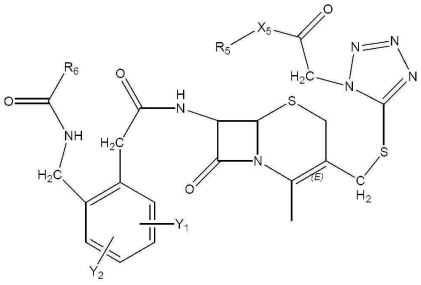
구조 FP-59



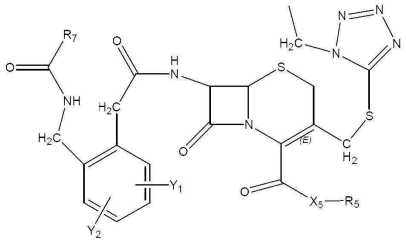
구조 FP-60



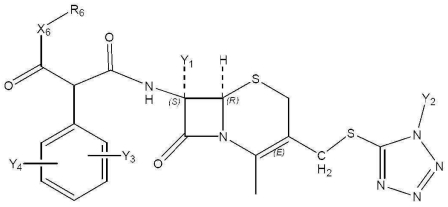
구조 FP-61



구조 FP-62

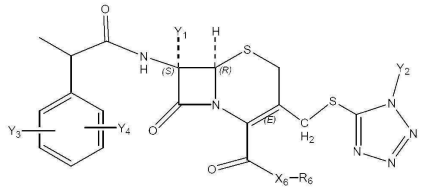


구조 FP-63

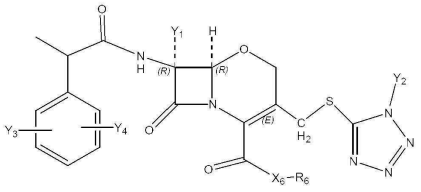


구조 FP-64

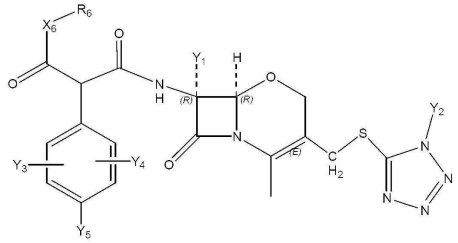
[0211]



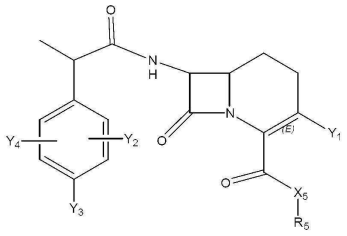
구조 FP-65



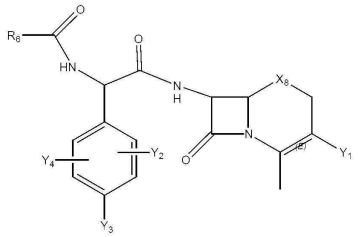
구조 FP-66



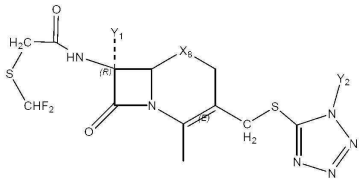
구조 FP-67



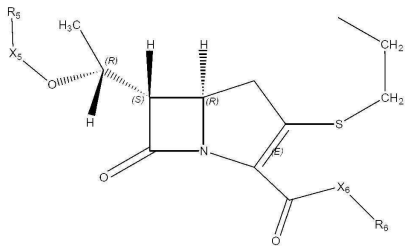
구조 FP-68



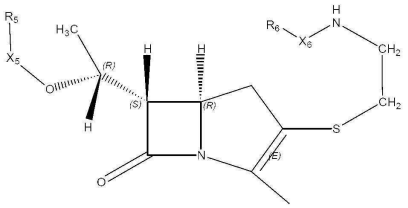
구조 FP-69



구조 FP-70

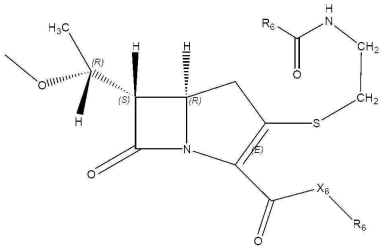


구조 FP-71

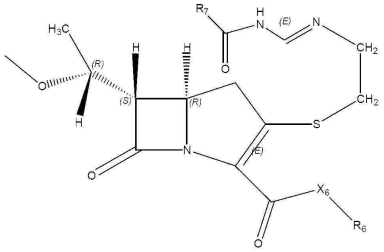


구조 FP-72

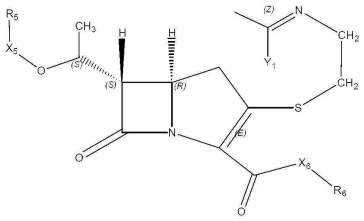
[0212]



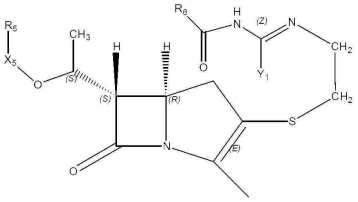
구조 FP-73



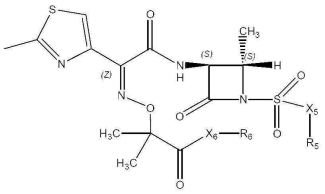
구조 FP-74



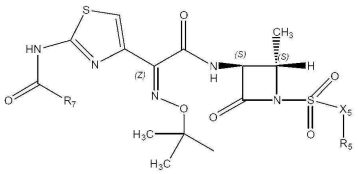
구조 FP-75



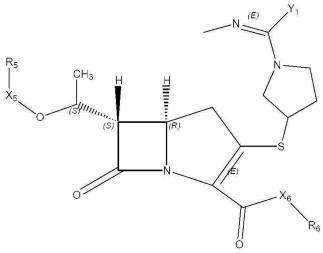
구조 FP-76



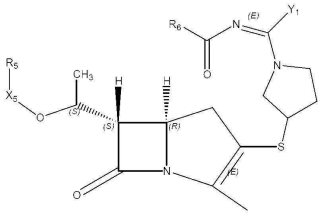
구조 FP-77



구조 FP-78

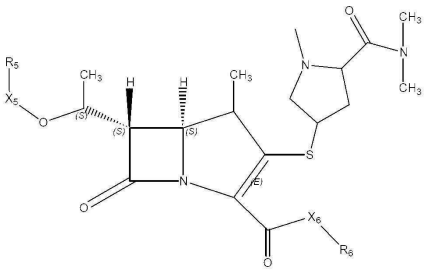


구조 FP-79

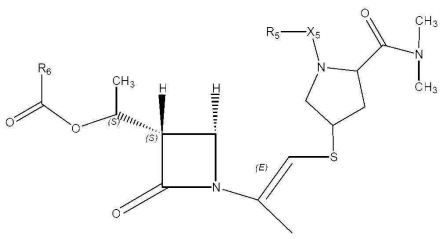


구조 FP-80

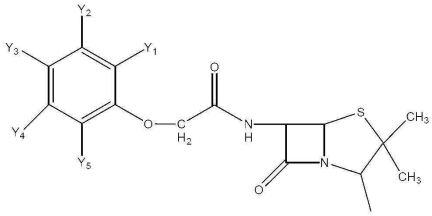
[0214]



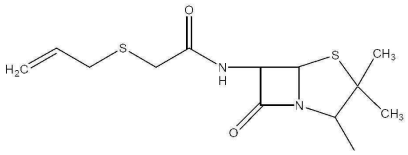
구조 FP-81



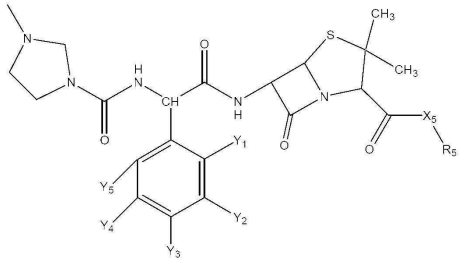
구조 FP-82



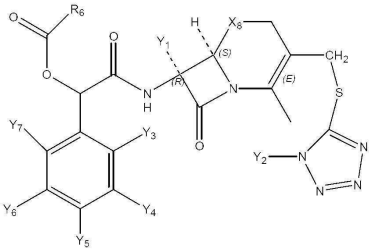
구조 FP-83



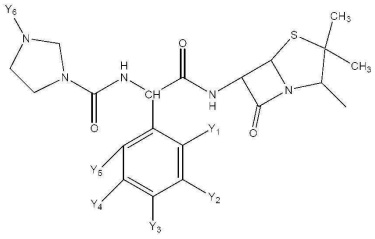
구조 FP-84



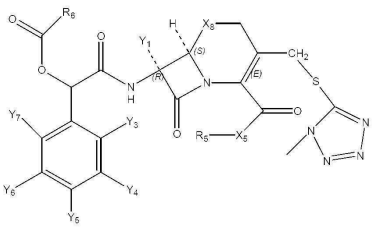
구조 FP-85



구조 FP-86

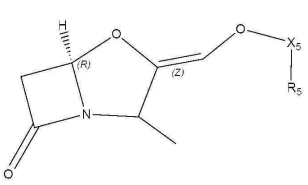


구조 FP-87

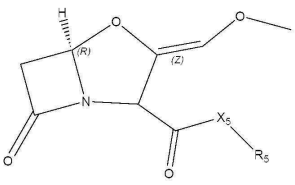


구조 FP-88

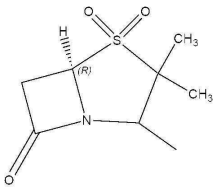
[0217]



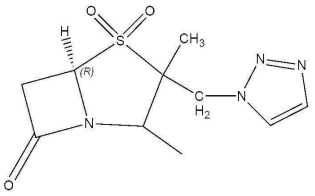
구조 FI-1



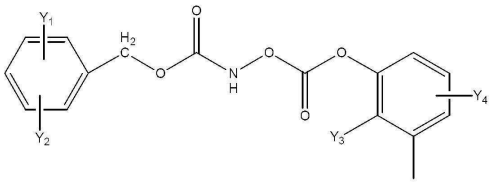
구조 FI-2



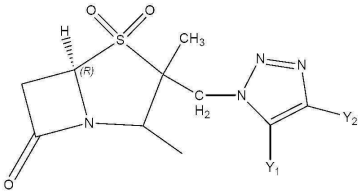
구조 FI-3



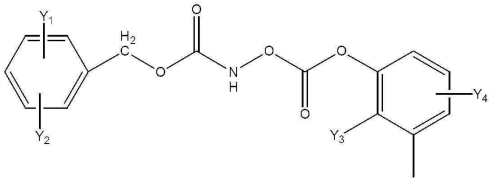
구조 FI-4



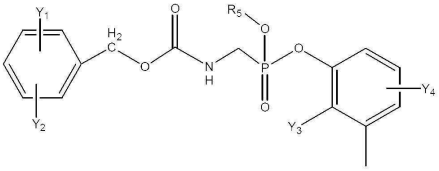
구조 FI-5



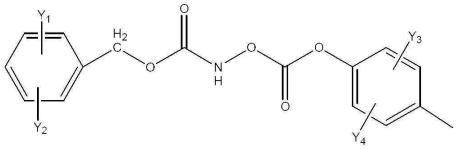
구조 FI-6



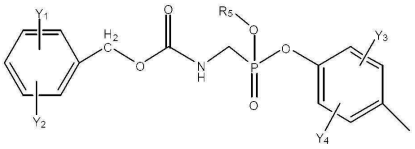
구조 FI-7



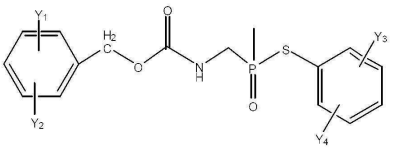
구조 FI-8



구조 FI-9

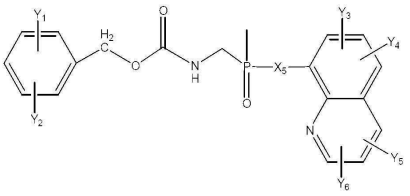


구조 FI-10

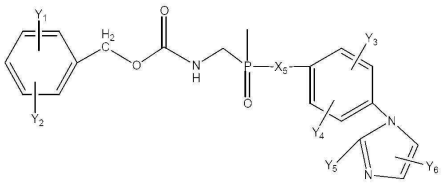


구조 FI-11

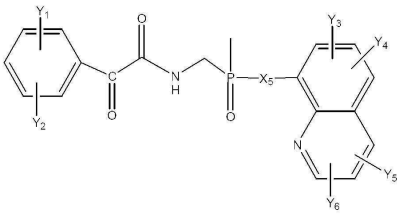
[0218]



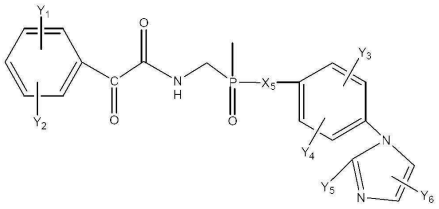
구조 FI-12



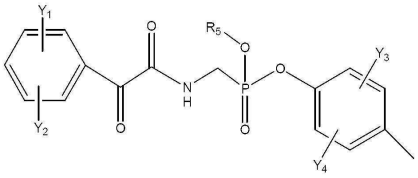
구조 FI-13



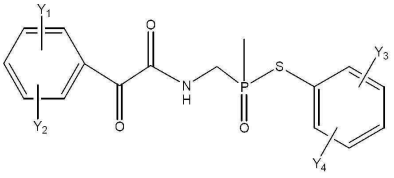
구조 FI-14



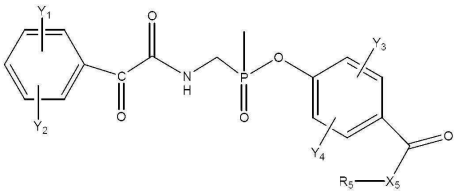
구조 FI-15



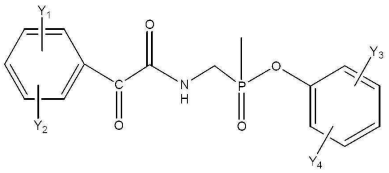
구조 FI-16



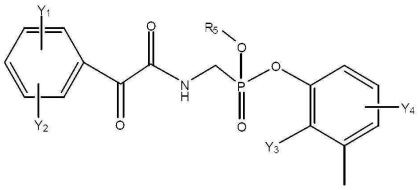
구조 FI-17



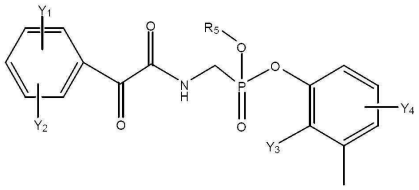
구조 FI-18



구조 FI-19

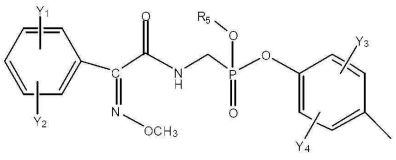


구조 FI-20

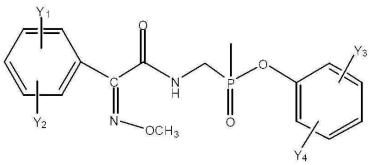


구조 FI-21

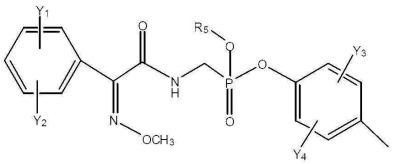
[0222]



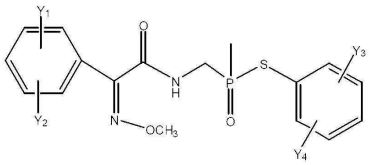
구조 FI-22



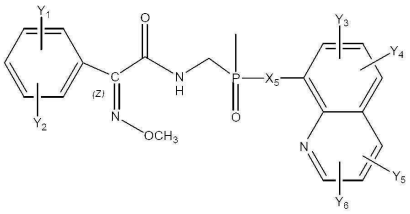
구조 FI-23



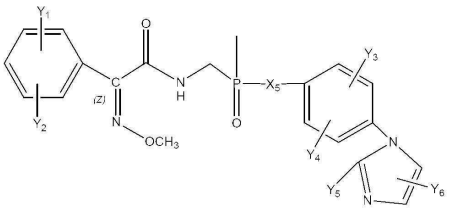
구조 FI-24



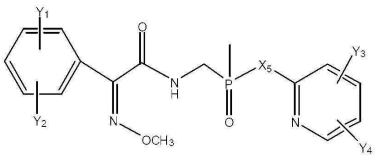
구조 FI-25



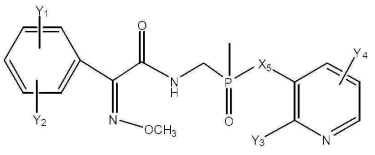
구조 FI-26



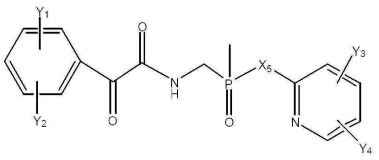
구조 FI-27



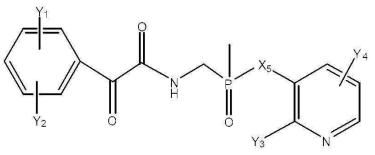
구조 FI-28



구조 FI-29

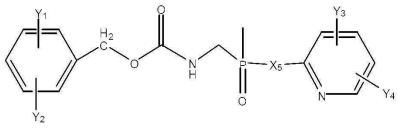


구조 FI-30

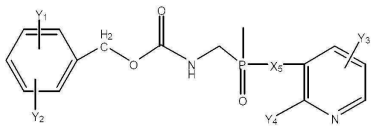


구조 FI-31

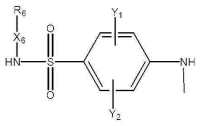
[0223]



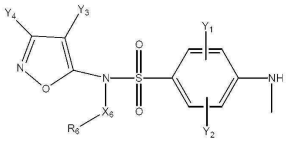
구조 FI-32



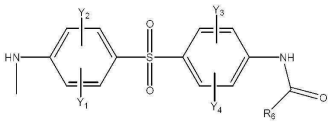
구조 FI-33



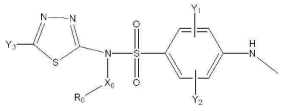
구조 FS-1



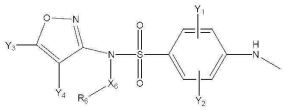
구조 FS-2



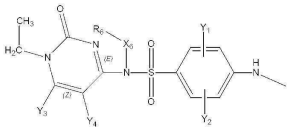
구조 FS-3



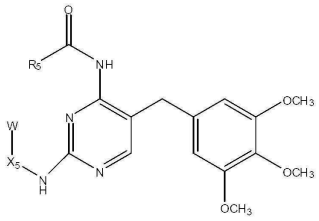
구조 FS-4



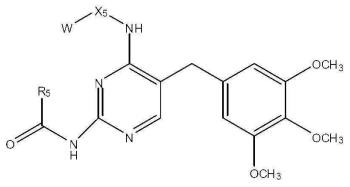
구조 FS-5



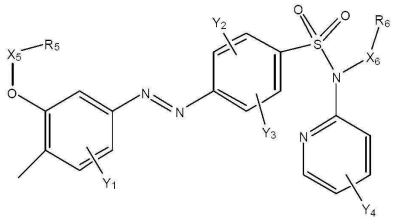
구조 FS-6



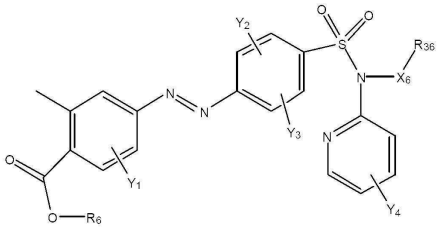
구조 FS-7



구조 FS-8

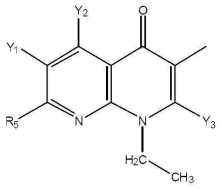


구조 FS-9

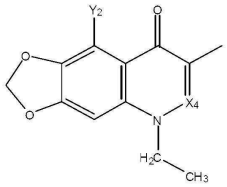


구조 FS-10

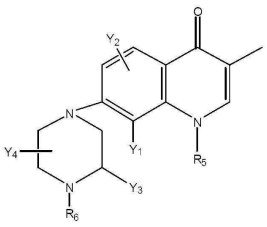
[0224]



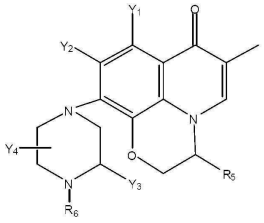
구조 FS-11



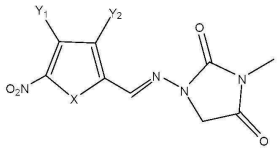
구조 FS-12



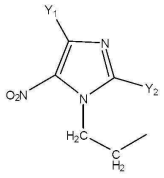
구조 FS-13



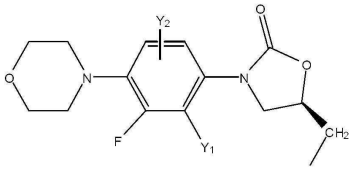
구조 FS-14



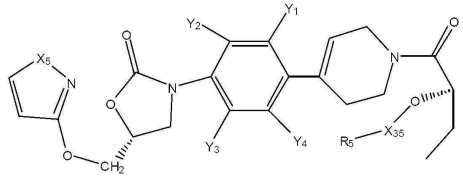
구조 FS-15



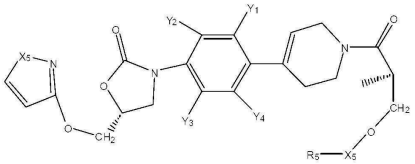
구조 FS-16



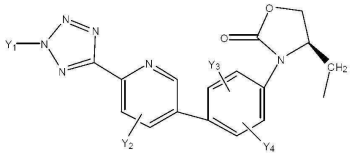
구조 FS-17



구조 FS-18

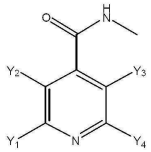


구조 FS-19

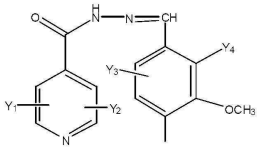


구조 FS-20

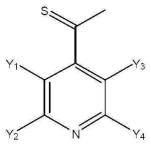
[0225]



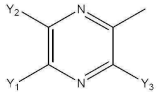
구조 FT-1



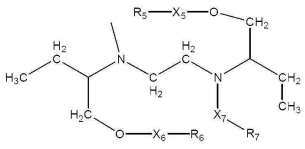
구조 FT-2



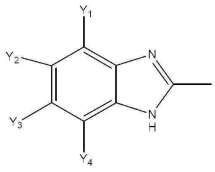
구조 FT-3



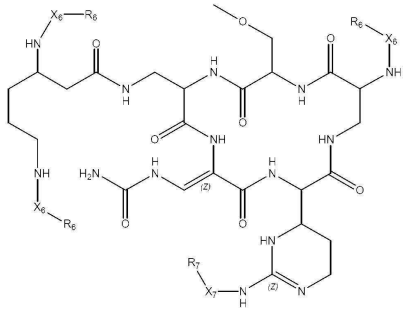
구조 FT-4



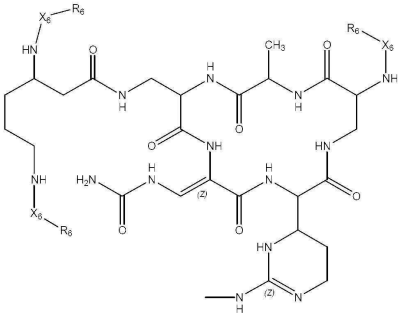
구조 FT-5



구조 FT-6

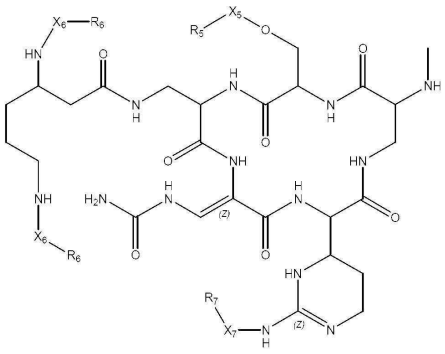


구조 FT-7

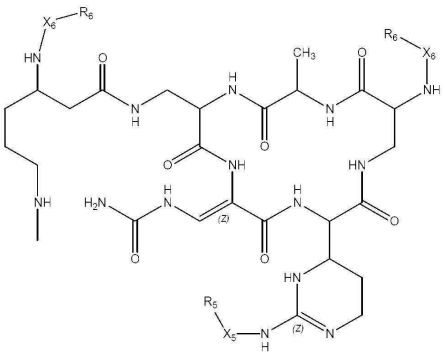


구조 FT-8

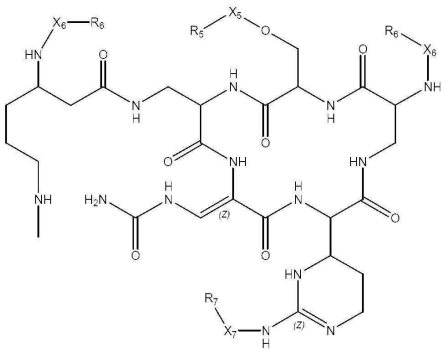
[0226]



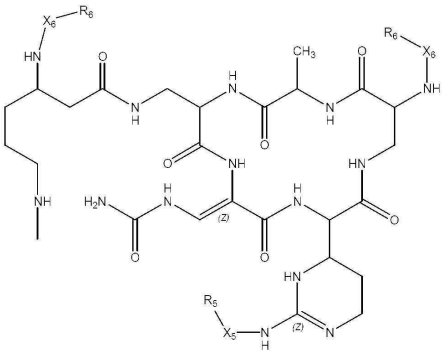
구조 FT-9



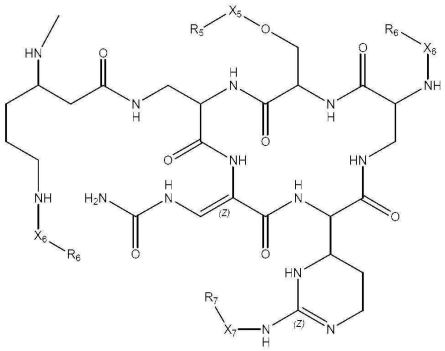
구조 FT-10



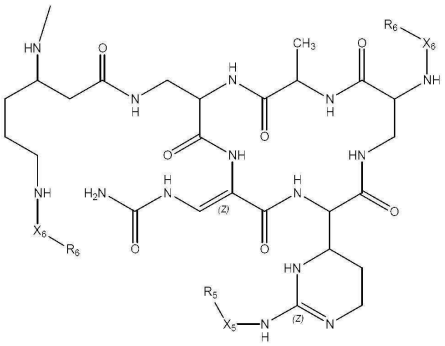
구조 FT-11



구조 FT-12

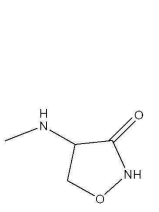


구조 FT-13

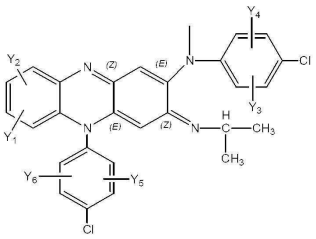


구조 FT-14

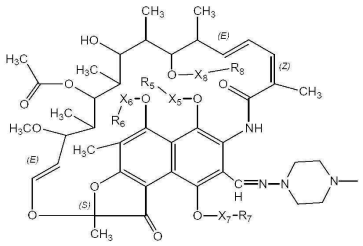
[0227]



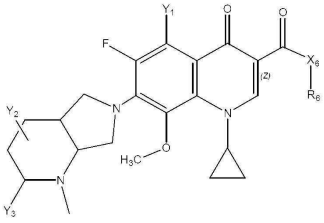
구조 FT-15



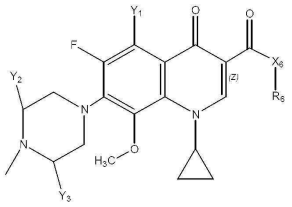
구조 FT-16



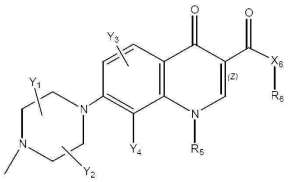
구조 FT-17



구조 FT-18



구조 FT-19



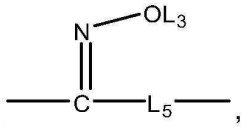
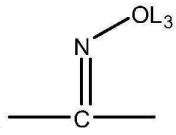
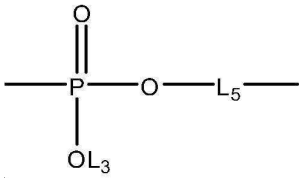
구조 FT-20;

[0228]

[0229] HA, W, T, L_1, L_2, L_4, R_5, R_6, X_5, 및 X_7은 상기와 동일하게 규정되고;

[0230] L_1은 없음, O, S, $-N(L_3)-$, $-N(L_3)-CH_2-O$, $-N(L_3)-CH_2-N(L_5)-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH(L_3)-O$, 및 $-S-CH(L_3)-O-$로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0231] L_2은 없음, O, S, $-N(L_3)-$, $-N(L_3)-CH_2-O$, $-N(L_3)-CH_2-N(L_5)-$, $-O-CH_2-O-$, $-O-CH(L_3)-O$, $-S-CH(L_3)-O-$, $-O-L_3-$, $-N-L_3-$, $-S-L_3-$, $-N(L_3)-L_5-$ 및 L_3로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0232] L_4은 C=O, C=S, ,  및  로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0233] 각각의 L_1, L_2, 및 L_4에 대해, L_3 및 L_5는 없음, H, $CH_2C(=O)OL_6$, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 아릴, 치환된 및 비치환된 헤테로아릴, 치환된 및 비치환된 알콕실, 치환된 및 비치환된 알킬티오, 치환된 및 비치환된 알킬아미노, 치환된 및 비치환된 퍼플루오로알킬, 및 치환된 및 비치환된 알킬 할라이드로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 임의의 탄소 또는 수소는 O, S, P, NL_3, 또는 임의의 다른 약제학적으로 허용가능한 그룹으로 추가로 독립적으로 대체될 수 있고;

[0234] L_6은 H, OH, Cl, F, Br, I, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬, 및 치환된 및 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 아릴, 치환된 및 비치환된 헤테로아릴, 치환된 및 비치환된 알콕실, 치환된 및 비치환된 알킬티오, 치환된 및 비치환된 알킬아미노, 치환된 및 비치환된 퍼플루오로알킬, 및 치환된 및 비치환된 알킬 할라이드로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 임의의 탄소 또는 수소는 O, S, N, $P(O)OL_6$, CH=CH, C≡C, CHL_6, CL_6L_7, 아릴, 헤테로아릴, 또는 사이클릭 그룹으로 추가로 독립적으로 대체될 수 있고;

[0235] L_7은 H, OH, Cl, F, Br, I, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬, 및 치환된 및 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 아릴, 치환된 및 비치환된 헤테로아릴, 치환된 및 비치환된 알콕실, 치환된 및 비치환된 알킬티오, 치환된 및 비치환된 알킬아미노, 치환된 및 비치환된 퍼플루오로알킬, 및 치환된 및 비치환된 알킬 할라이드로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고, 여기서 임의의 탄소 또는 수소는 O, S, N, $P(O)OL_6$, CH=CH, C≡C, CHL_6, CL_6L_7, 아릴, 헤테로아릴, 또는 사이클릭 그룹으로 추가로 독립적

으로 대체될 수 있고; 및 임의의 CH_2 그룹은 O, S, 또는 NH로 대체될 수 있다.

[0236] X_6 및 X_8은 없음, C(=O), C(=S), OC(=O), OC(=S), CH_2, CH, S, O 및 NR_5로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0237] Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, Y_5, Y_6, Y_7, Y_8, 및 Y_9는 H, OH, OW, OC(=O)W, L_1-L_4-L_2-W, OC(=O)CH_3, CH_3, C_2H_5, C_3H_7, C_4H_9, R_6, SO_3R_6, CH_2OR_6, $CH_2OC(=O)R_6$, $CH_2C(=O)OR_8$, OCH_3, OC_2H_5, OR_6, CH_3SO_2, R_6SO_2, CH_3SO_3, R_6SO_3, NO_2, CN, CF_3, OCF_3, $CH_2(CH_2)_nNR_5R_6$, $CH_2(CH_2)_nOR_6$, $CH(C(=O)NH_2)NHR_6$, $CH_2C(=O)NH_2$, F, Br, I, Cl, CH=CHC(=O)$NHCH_2C(=O)OW$, CH=CHC(=O)$NHCH_2L_1$-L_4-L_2-W, $NR_8C(=O)R_5$, $SO_2NR_5R_8$, $C(=O)R_5$, SR_5, $R_6OOCCH(NHR_7)(CH_2)_nC(=O)NH$-, $R_6OOCCH(NHR_7)(CH_2)_nSC(=O)NH$-, $CF_3SCH_2C(=O)NH$-, $CF_3CH_2C(=O)NH$-, $CHF_2SCH_2C(=O)NH$-, $CH_2FSCH_2C(=O)NH$-, $NH_2C(=O)CHFS$-$CH_2C(=O)NH$-, $R_7NHCH(C(=O)OW)CH_2SCH_2C(=O)NH$-, $R_7NHCH(L_1$-L_4-L_2-$W)CH_2SCH_2C(=O)NH$-, $CNCH_2SCH_2C(=O)NH$-, $CH_3(CH_2)_nC(=O)NH$-, $R_7N=CHNR_7CH_2CH_2S$-, $R_7N=C(NHR_7)NHC(=O)$-, $R_7N=C(NHR_7)NHC(=O)CH_2$, $CH_3C(Cl)=CHCH_2SCH_2C(=O)NH$-, $(CH_3)_2C(OR_6)$-, $CNCH_2C(=O)NH$-, $CNCH_2CH_2S$-, $R_7HN=CH(NR_7)CH_2CH_2S$-, $CH_2=CHCH_2SCH_2C(=O)NH$-, $CH_3CH(OH)$-, $CH_3CH(OR_8)$-, $CH_3CH(Y_1)$-, $(CH_3)_2CH$-, CH_3CH_2-, $CH_3(CH_2)_nCH=CH(CH_2)_mC(=O)NH$-, 치환된 및 비치환된 퍼플루오로알킬, 치환된 및 비치환된 알콕실, 치환된 및 비치환된 알킬티오, 치환된 및 비치환된 알킬아미노, 치환된 및 비치환된 퍼플루오로알킬, 치환된 및 비치환된 알킬 할라이드 및 치환된 및 비치환된 알킬카보닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0238] R_7은 H, F, Cl, Br, I, $CH_3NHC(=O)CH_2CH(NHR_8)C(=O)$, $R_5N=C(NHR_6)NHC(=O)$-, $C(=O)CH_3$, $C(=O)R_6$, $PO(OR_5)OR_6$, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 알킬옥실, 치환된 및 비치환된 알케닐, 치환된 및 비치환된 알키닐, 치환된 및 비치환된 아릴, 치환된 및 비치환된 헤테로아릴, 치환된 및 비치환된 알킬카보닐, 치환된 및 비치환된 알킬아미노, L_1-L_4-L_2-W, 및 C-(=O)-W로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택되고;

[0239] R_8은 H, F, Cl, Br, I, CH_3, C_2H_5, CF_3, CH_2CH_2F, CH_2CH_2Cl, CH_2CH_2Br, CH_2CH_2I, CH_2CHF_2, CH_2CF_3, CH_2F, CH_2Cl, CH_2Br, CH_2I, $CH_2NR_6R_7$, $CH(NHR_7)CH_2C(=O)NH_2$, C_3H_7, C_4H_9, C_5H_{11}, R_6, $C(=O)R_6$, $C(=O)NH_2$, $CH_2C(=O)NH_2$, $CH_2OC(=O)NH_2$, $PO(OR_5)OR_6$, $C(CH_3)_2C(=O)OR_6$, $CH(CH_3)C(=O)OR_6$, $CH_2C(=O)OR_6$, $C(=O)$-W, L_1-L_4-L_2-W, W, 치환된 및 비치환된 퍼플루오로알킬, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 알콕실, 치환된 및 비치환된 알킬아미노, 치환된 및 비치환된 퍼플루오로알킬, 치환된 및 비치환된 알킬 할라이드 및 치환된 및 비치환된 알킬카보닐로 이루어진 그룹으로부터 독립적으로 선택된다.

[0240] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은 본 발명의 화합물의 염을 의미하고, 이 염은 대상체에서 적용하기에 안전하다. 약제학적으로 허용가능한 염은 본 발명의 화합물에서 존재하는 산성 또는 염기성 그룹의 염을 의미한다. 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 니트레이트, 설페이트, 바이설페이트, 포스페이트, 산 포스페이트, 이소니코티네이트, 아세테이트, 락테이트, 살리실레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 판토테네이트, 바이타르트레이트, 아스코르베이트, 석시네이트, 말레에이트, 젠티시네이트, 푸마레이트, 글루코네이트, 글루카로네이트, 사카레이트, 포르메이트, 벤조에이트, 글루타메이트, 메탄설포네이트, 에탄설포네이트, 벤젠설포네이트, p-톨루엔설포네이트 및 파모네이트 (즉, 1,11-메틸렌-비스-(2-하이드록시-3-나프토네이트)) 염. 본 발명의 어떤 화합물은 다양한 아미노산과 함께 약제학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 적당한 염기성 염는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 알루미늄, 칼슘, 리튬, 마그네슘, 칼륨, 나트륨, 아연, 및 디에탄올아민 염. 약제학적으로 허용가능한 염에 대한 검토에 대해 본원에 참조로 편입되어 있는 BERGE 등, 66 J. PHARM. SCI. 1 - 19 (1977)을 참고한다.

[0241] 본원에서 사용된 바와 같이, 구체화되지 않으면 달리, 용어 "알킬"은 분지된 또는 비분지된, 포화된 또는 불포화된, 1가 또는 다가 탄화수소 그룹을 의미하고, 이 그룹은 포화된 알킬 그룹, 알케닐 그룹 및 알키닐 그룹을 포함한다. 알킬의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실, 도데실, 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 이소부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐, 노네닐, 데세닐, 운데세닐, 도데세닐, 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 이소부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵티닐, 옥티닐, 노니닐, 데시닐, 운데시닐, 도데시닐, 메틸렌, 에틸렌, 프로필렌, 이소프로필

렌, 부틸렌, 이소부틸렌, t-부틸렌, 펜틸렌, 헥실렌, 헵틸렌, 옥틸렌, 노닐렌, 데실렌, 운데실렌 및 도데실렌. 어떤 구현예에서, 탄화수소 그룹은 1 내지 30 개의 탄소를 함유한다. 어떤 구현예에서, 탄화수소 그룹은 1 내지 20 개의 탄소를 함유한다. 어떤 구현예에서, 탄화수소 그룹은 1 내지 12 개의 탄소를 함유한다.

[0242] 본원에서 사용된 바와 같이, 구체화되지 않으면 달리, 용어 "사이클로알킬"은 알킬을 의미하고, 이 알킬은 적어도 1 개의 고리를 함유하고 방향족 고리를 함유하지 않는다. 사이클로알킬의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 사이클로운데실 및 사이클로도데실. 어떤 구현예에서, 탄화수소 사슬은 1 내지 30 개의 탄소를 함유한다. 어떤 구현예에서, 탄화수소 그룹은 1 내지 20 개의 탄소를 함유한다. 어떤 구현예에서, 탄화수소 그룹은 1 내지 12 개의 탄소를 함유한다.

[0243] 본원에서 사용된 바와 같이, 구체화되지 않으면 달리, 용어 "헤테로사이클로알킬"은 사이클로알킬을 의미하고, 여기서 적어도 1 개의 고리 원자는 비-탄소 원자이다. 비-탄소 고리 원자의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: S, O 및 N.

[0244] 본원에서 사용된 바와 같이, 구체화되지 않으면 달리, 용어 "알콕실"은 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 의미하고, 이 알킬들은 1 개 이상의 산소 원자를 함유한다. 알콕실의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: $-CH_2-OH$, $-OCH_3$, $-O-R_e$, $-R_e-OH$, $-R_{e1}-O-R_{e2}-$, 여기서 R_e, R_{e1} 및 R_{e2}는 동일 또는 상이한 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬일 수 있다.

[0245] 본원에서 사용된 바와 같이, 구체화되지 않으면 달리, 용어 "알킬 할라이드"는 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 의미하고, 이 알킬들은 하나 이상의 할로겐 원자를 함유하고, 여기서 상기 할로겐 원자는 동일 또는 상이할 수 있다. 용어 "할로겐"는 불소, 염소, 브롬 또는 요오드를 의미한다. 알킬 할라이드의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: $-R_e-F$, $-R_e-Cl$, $-R_e-Br$, $-R_e-I$, $-R_e(F)-$, $-R_e(Cl)-$, $-R_e(Br)-$ 및 $-R_e(I)-$, 여기서 R_e는 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬이다.

[0246] 본원에서 사용된 바와 같이, 구체화되지 않으면 달리, 용어 "알킬티오"는 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 의미하고, 이 알킬들은 하나 이상의 황 원자를 함유한다. 알킬티오의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: $-CH_2-SH$, $-SCH_3$, $-S-R_e$, $-R_e-SH$, $-R_{e1}-S-R_{e2}-$, 여기서 R_e, R_{e1} 및 R_{e2}는 동일 또는 상이한 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬일 수 있다.

[0247] 본원에서 사용된 바와 같이, 구체화되지 않으면 달리, 용어 "알킬아미노"는 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 의미하고, 이 알킬들은 하나 이상의 질소 원자를 함유한다. 알킬아미노의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: $-CH_2-NH$, $-NCH_3$, $-N(R_{e1})-R_{e2}$, $-N-R_e$, $-R_e-NH_2$, $-R_{e1}-N-R_{e2}$ 및 $-R_e-N(R_{e1})-R_{e2}$ 여기서 R_e, R_{e1} 및 R_{e2}는 동일 또는 상이한 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬일 수 있다.

[0248] 본원에서 사용된 바와 같이, 구체화되지 않으면 달리, 용어 "알킬카보닐닐"은 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 의미하고, 이 알킬들은 하나 이상의 카보닐 그룹을 함유한다. 알킬카보닐 그룹의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 알데하이드 그룹 ($-R_e-C(O)-H$), 케톤 그룹 ($-R_e-C(O)-R_{e1}$), 카복실산 그룹 ($R_e-C(=O)OH$), 에스테르 그룹 ($-R_e-C(=O)O-R_{e1}$), 카복사마이드, ($-R_e-C(=O)O-N(R_{e1})R_{e2}$), 에논 그룹 ($-R_e-C(O)-C(R_{e1})=C(R_{e2})R_{e3}$), 아실 할라이드 그룹 ($-R_e-C(O)-X_h$) 및 산 무수물 그룹 ($-R_e-C(O)-O-C(O)-R_{e1}$), 여기서 R_e, R_{e1}, R_{e2} 및 R_{e3} 은 동일 또는 상이한 알킬, 사이클로알킬, 또는 헤테로사이클로알킬이고; 및 X_h는 할로겐이다.

[0249] 본원에서 사용된 바와 같이, 구체화되지 않으면 달리, 용어 "퍼플루오로알킬"은 알킬, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬을 의미하고, 이 알킬들은 하나 이상의 플루오로 그룹을 함유하고, 이 그룹은 비제한적으로, 퍼플루오로메틸, 퍼플루오로에틸, 퍼플루오로프로필을 포함한다.

[0250] 본원에서 사용된 바와 같이, 구체화되지 않으면 달리, 용어 "아릴"은 하나 이상의 방향족 고리를 포함하는 화학 구조를 의미한다. 어떤 구현예에서, 고리 원자 모두는 탄소이다. 어떤 구현예에서, 하나 이상의 고리 원자는 비-탄소, 예를 들면 산소, 질소, 또는 황 ("헤테로아릴")이다. 아릴의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 페닐, 벤질, 나프탈레닐, 안트라세닐, 피리딜, 퀴노닐, 이소퀴노닐, 피라지닐, 퀴녹살리닐, 아크리디닐, 피리미디닐, 퀴나졸리닐, 피리다지닐, 신놀리닐, 이미다졸릴, 벤즈이미다졸릴, 퓨리닐, 인돌릴, 푸라닐, 벤조푸라닐, 이소벤조푸라닐, 피롤릴, 인돌릴, 이소인돌릴, 티오페닐, 벤조티오페닐, 피라졸릴, 인다졸릴, 옥사졸릴, 벤족사졸릴, 이속사졸릴, 벤즈이속사졸릴, 티악솔릴, 쿠아니디노 및 벤조티아졸릴.

[0251] **II. HPP를 포함하는 약제학적 조성물**

[0252] 본 발명의 또 하나의 측면은 폐 병태 (예를 들면 천식, 하부, 및 상부 기도 감염, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐 질환, 폐공기증, 낭포성 섬유증, 폐렴, 유육종증, 및 폐 섬유증) 를 치료하기 위해 사용될 수 있는 모 약물의 적어도 하나의 HPP 또는 그의 관련된 화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

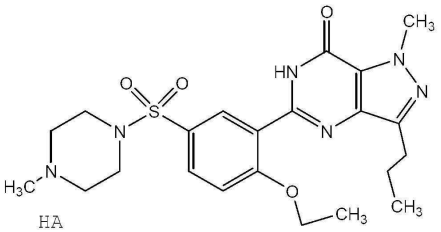
[0253] 약제학적 조성물은 상이한 모 약물의 하나 초과의 HPP를 포함할 수 있다. 상이한 모 약물은 동일 또는 상이한 카테고리의 약물에 속할 수 있고, 이 약물은 폐 병태 (예를 들면 천식, 하부, 및 상부 기도 감염, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐 질환, 폐공기증, 낭포성 섬유증, 폐렴, 유육종증, 및 폐 섬유증)를 치료하기 위해 사용된다. 예를 들면, 약제학적 조성물은 모 약물의 HPP 또는 그의 관련된 화합물를 포함할 수 있고, 상기 모 약물은 항히스타민제, β2-아드레날린 수용체 작용제, 항-염증성 약물, 기침 억제제, 충혈제거제, 항생제, 및 임의의 이들의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0254] 약제학적 조성물은 동일한 부류의 약물의 모 약물의 HPP를 포함할 수 있고, 이 약물은 폐 병태를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예를 들면, 약제학적 조성물은 하나 초과의 항히스타민제, β2-아드레날린 수용체 작용제, 항-염증성 약물, 기침 억제제, 충혈제거제, 및/또는 항생제의 HPP를 포함할 수 있다.

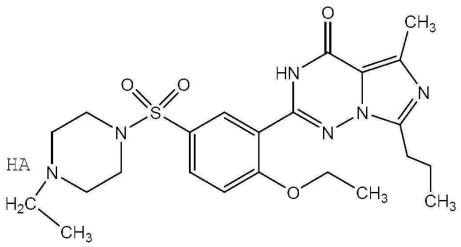
[0255] 약제학적 조성물은 하나 초과의 고침투 전구약물을 포함할 수 있고, 상기 제 1 모 약물은 항히스타민제, β2-아드레날린 수용체 작용제, 항-염증성 약물, 기침 억제제, 충혈제거제, 항생제, 및 이들의 임의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 약제학적 조성물은 하기로 이루어진 군으로부터 선택되는 적어도 제 2 모 약물을 추가로 포함할 수 있다: 항히스타민제, β2-아드레날린 수용체 작용제, 5-리폭시게나제-활성화 단백질 (FLAP) 억제제, 5-리폭시게나제 억제제, 류코트리엔 수용체 길항제, 항-염증성 약물, 기침 억제제, 충혈제거제, 항생제, 및 이들의 임의 조합. 제 2 모 약물은 하기로 이루어진 그룹으로부터 또한 선택될 수 있다: 덱스트로메토르판, 펜톡시베린, 클레마스틴, 디펜히드라민, 독실아민, 데슬로라타딘, 클로로펜아민, 에페드린, 및 레보메탐페타민.

[0256] 약제학적 조성물은 생물학적 배리어를 효율적으로 침투할 수 있는 약물을 추가로 포함할 수 있다 (예를 들면 >0.01mg/cm^2/h의 속도로 피부에 침투함). 그와 같은 약물의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 덱스트로메토르판, 펜톡시베린, 클레마스틴, 디펜히드라민, 독실아민, 데슬로라타딘, 클로로펜아민, 에페드린, 및 레보메트암페타민.

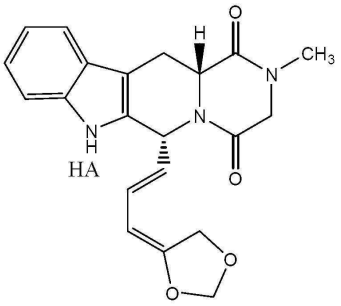
[0257] 약제학적 조성물은 하기를 추가로 포함할 수 있다: 1 이상의 cGMP-특정 포스포디에스테라제 유형 5 (PDE5) 억제제, 실데나필, 바르데나필, 타달라필, 아세틸데나필, 아바나필, 로데나필, 마이크로데나필, 우데나필, 및 유도체 및 그의 염. cGMP-특정 포스포디에스테라제 유형 5 (PDE5) 억제제 및 유도체 및 그의 염의 예는, 비제한적으로, 하기를 포함한다: 이하에서 보여진 구조 PDE5-I-1, 구조 PDE5-I-2, 구조 PDE5-I-3, 구조 PDE5-I-4, 구조 PDE5-I-5, 구조 PDE5-I-6, 구조 PDE5-I-7, 및 구조 PDE5-I-8. 더 구체적으로, 구조 PDE5-I-1은 실데나필의 염이고, 구조 PDE5-I-2은 바르데나필의 염이고, 구조 PDE5-I-3은 타달라필의 염이고, 구조 PDE5-I-4은 아세틸데나필의 염이고, 구조 PDE5-I-5는 아바나필의 유도체이고, 구조 PDE5-I-6은 로데나필이고, 구조 PDE5-I-7은 마이크로데나필의 염이고, 구조 PDE5-I-8은 우데나필의 염이다.



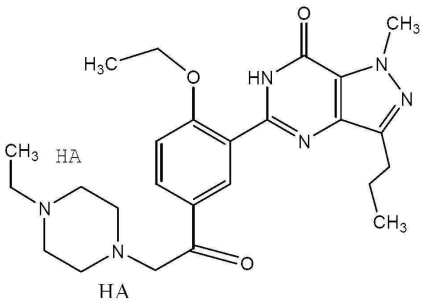
구조 PDE5-I-1



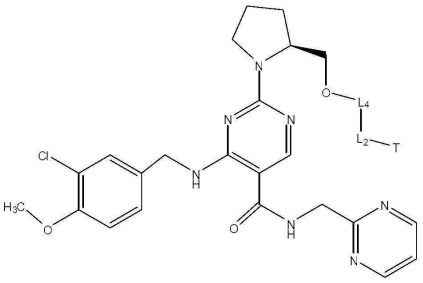
구조 PDE5-I-2



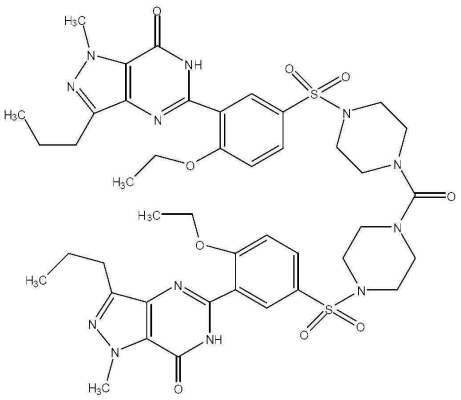
구조 PDE5-I-3



구조 PDE5-I-4

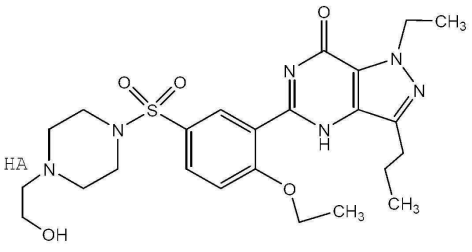


구조 PDE5-I-5

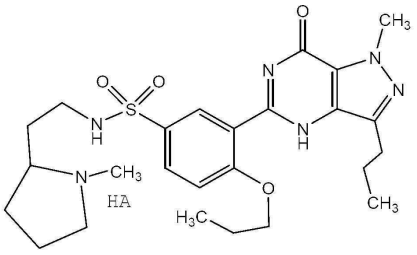


구조 PDE5-I-6

[0258]



구조 PDE5-I-7



구조 PDE5-I-8,

[0259]

[0260] HA, T, L_2, 및 L_4 은 상기와 동일하게 규정되어 있다.

[0261] 약제학적 조성물은 물을 추가로 포함할 수 있다.

[0262] 약제학적 조성물은 알코올 (예를 들면, 에탄올, 글리세롤, 이소프로판올, 옥타놀, 등)을 추가로 포함할 수 있다.

[0263] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 모 약물의 HPP 또는 그의 관련된 화합물을 포함하고, 상기 모 약물은 하기이다: 페니실린 V 및/또는 다른 항생제, 예를 들면, 구조 AB-1의 구조를 포함하는 화합물; 아스피린 및/또는 다른 항-염증성 약물, 예를 들면, 구조 NSAID-1, 구조 NSAID-2, 구조 NSAID-3, 구조 NSAID-4, 구조 NSAID-5, 구

조 NSAID-6, 구조 NSAID-7, NSAID-8, 구조 NSAID-9, 구조 NSAID-10, 구조 NSAID-11, 구조 NSAID-12, 및 구조 NSAID-13로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 포함하는 화합물; 질류톤 및/또는 다른 5-리폭시게나제 억제제, 예를 들면, 구조 5-LI-1, 구조 5-LI-2, 구조 5-LI-3, 구조 5-LI-4, 구조 5-LI-5, 및 구조 5-LI-6; 메타프로테레놀 및/또는 다른 류코트리엔 수용체 길항제, 예를 들면, 구조 LRA-1, 구조 LRA-2, 구조 LRA-3, 구조 LRA-4, 구조 LRA-5, 및 구조 LRA-6로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 포함하는 화합물; 및 펙소페나딘 및/또는 다른 항히스타민제, 예를 들면, 구조 AH-1, 구조 AH-2, 구조 AH-3, 구조 AH-4, 구조 AH-5, 구조 AH-6, 구조 AH-7, 구조 AH-8, 구조 AH-9, 구조 AH-10, 구조 AH-11, 구조 AH-12, 구조 AH-13, 구조 AH-14, 구조 AH-15, 구조 AH-16, 구조 AH-17, 구조 AH-18, 구조 AH-19, 및 구조 AH-20으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 포함하는 화합물; MK-886 [3-(1-(4-클로로벤질)-3-t-부틸티오-5-이소프로필인돌-2-일)-2,2-디메틸프로판산] 및/또는 다른 5-리폭시게나제-활성화 단백질 (FLAP) 억제제, 예를 들면, 구조 FLAP-1, 구조 FLAP-2, 구조 FLAP-3, 구조 FLAP-4, 구조 FLAP-5, 및 구조 FLAP-6 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 포함하는 화합물; 알부테롤 및/또는 다른 β2-아드레날린 수용체 작용제, 예를 들면, 구조 ARA-1, 구조 ARA-2, 구조 ARA-3, 구조 ARA-4, 구조 ARA-5, 구조 ARA-6, 구조 ARA-7, 구조 ARA-8, 구조 ARA-9, 구조 ARA-10, 구조 ARA-11, 구조 ARA-12, 구조 ARA-13, 및 구조 ARA-14로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 포함하는 화합물; 덱스트로메토르판 및/또는 다른 기침 억제제, 예를 들면, 구조 CS-1, 구조 CS-2, 구조 CS-3, 구조 CS-4, 구조 CS-5, 구조 CS-6, 구조 CS-7, 구조 CS-8로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 포함하는 화합물; 및/또는 에페드린 및/또는 다른 충혈제거제, 예를 들면, 구조 데크-1, 구조 데크-2, 구조 데크-3, 구조 데크-4, 구조 데크-5, 및 구조 데크-6으로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 포함하는 화합물; 및/또는 실데나필 및/또는 다른 cGMP-특정 포스포디에스테라제 유형 5 (PDE5) 억제제, 예를 들면, 구조 PDE5-I-1, 구조 PDE5-I-2, 구조 PDE5-I-3, 구조 PDE5-I-4, 구조 PDE5-I-5, 구조 PDE5-I-6, 구조 PDE5-I-7, 및 구조 PDE5-I-8로 이루어진 군으로부터 선택되는 구조를 포함하는 화합물.

[0264] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기를 포함한다: 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드 (페니실린 V의 HPP), 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드 (아스피린의 HPP), (*RS*)-*N*-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-*N*-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드 (질류톤의 HPP), (*RS*)-5-[1-아세틸옥시-2-(이소프로필아미노)에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드 (메타프로테레놀의 HPP), 및 이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α, α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드 (펙소페나딘의 HPP).

[0265] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 모 약물의 HPP 또는 그의 관련된 화합물을 포함하고, 상기 모 약물은 아스피린, 및 질류톤이다.

[0266] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기를 포함한다: 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드, 및 (*RS*)-*N*-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-*N*-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드.

[0267] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 모 약물의 HPP 또는 그의 관련된 화합물을 포함하고, 상기 모 약물은 세폭시틴, 아스피린, 몬텔루카스트 및, 메타프로테레놀, 및 펙소페나딘이다.

[0268] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 클레마스틴 및 모 약물의 HPP 또는 그의 관련된 화합물을 포함하고, 상기 모 약물은 세폭시틴, 아스피린, 몬텔루카스트, 메타프로테레놀, 및 펙소페나딘이다.

[0269] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 모 약물의 HPP 또는 그의 관련된 화합물을 포함하고, 상기 모 약물은 아크리바스틴, 세폭시틴, 아스피린, 몬텔루카스트, 및 알부테롤이다.

[0270] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기를 포함한다: 3-[[(아미노카보닐)옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미노]-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드 (세폭시틴의 HPP), 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드, 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드, (RS)-5-[2-(tert-부틸아미노)-1-하이드록시에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드(테르부탈린의 HPP), 및 이소프로필 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-메틸페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로프-1-엔일]피리딘-2-일}프로프-2-에노에이트 (아크리바스틴의 HPP).

[0271] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 모 약물의 HPP 또는 그의 관련된 화합물을 포함하고, 상기 모 약물은 세폭시틴, 이부프로펜, 몬텔루카스트, 알부테롤, 및 아크리바스틴이다.

[0272] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 모 약물의 HPP 또는 그의 관련된 화합물을 포함하고, 상기 모 약물은 아크

리바스틴, 세폭시틴, 이부프로펜, 몬텔루카스트, 및 알부테롤이다.

[0273] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기를 포함한다: 3-[[(아미노카보닐)옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미노]-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 디에틸아미노에틸 2-(ρ-이소부틸페닐) 프로피오네이트 하이드로클로라이드, 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드, (RS)-5-[2-(tert-부틸아미노)-1-아세틸옥시에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드, 테르부탈린의 HPP], 및 이소프로필 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-메틸페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로프-1-엔일]피리딘-2-일}프로프-2-에노에이트.

[0274] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 모 약물의 HPP 또는 그의 관련된 화합물을 포함하고, 상기 모 약물은 이부프로펜, 몬텔루카스트, 및 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드, (RS)-5-[2-(tert-부틸아미노)-1-아세틸옥시에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드, 테르부탈린의 HPP], 및 이소프로필 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-메틸페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로프-1-엔일]피리딘-2-일}프로프-2-에노에이트이다.

[0275] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 모 약물의 HPP 또는 그의 관련된 화합물을 포함하고, 여기서 상기 모 약물은 아크리바스틴, 세폭시틴, 이부프로펜, 및 몬텔루카스트이다. 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 우데나필 및 아크리바스틴, 세폭시틴, 이부프로펜, 및 몬텔루카스트의 HPP를 포함한다.

[0276] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기를 포함한다: 디에틸아미노에틸 2-(ρ-이소부틸페닐) 프로피오네이트 하이드로클로라이드, 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드, 및 이소프로필 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-메틸페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로프-1-엔일]피리딘-2-일}프로프-2-에노에이트.

[0277] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 모 약물의 HPP 또는 그의 관련된 화합물을 포함하고, 상기 모 약물은 디클로페낙, 몬텔루카스트, 피르부테롤, 및 아크리바스틴이다.

[0278] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 모 약물의 HPP 또는 그의 관련된 화합물을 포함하고, 상기 모 약물은 아크리바스틴, 디클로페낙, 몬텔루카스트, 및 피르부테롤이다.

[0279] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기를 포함한다: 디에틸아미노에틸 2[(2,6-디클로로페닐)아미노]벤젠 아세테이트 하이드로클로라이드, 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트, (RS)-6-[2-(tert-부틸아미노)-1-아세틸옥시에틸]-2-(아세틸옥시메틸)-3-아세틸옥시피리딘 하이드로클로라이드, 및 이소프로필 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-메틸페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로프-1-엔일]피리딘-2-일}프로프-2-에노에이트.

[0280] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 모 약물의 HPP 또는 그의 관련된 화합물을 포함하고, 상기 모 약물은 디플루니살, 질류톤, 테르부탈린, 및 독실아민이다.

[0281] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 독실아민 및 모 약물의 HPP 또는 그의 관련된 화합물을 포함하고, 상기 모 약물은 디플루니살, 질류톤, 및 테르부탈린이다.

[0282] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기를 포함한다: 디에틸아미노에틸 5-(2,4-디플루오로페닐)살리실레이트 하이드로클로라이드, (*RS*)-*N*-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-*N*-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드, (±)-α-[(tert- 부틸아미노)메틸]-3,5-디아세틸옥시벤질 알코올 아세테이트 하이드로클로라이드, 및 독실아민.

[0283] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 모 약물의 HPP 또는 그의 관련된 화합물을 포함하고, 상기 모 약물은 아즐로실린, 디플루니살, 몬텔루카스트, 및 에페드린이다.

[0284] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 에페드린 및 모 약물의 HPP 또는 그의 관련된 화합물을 포함하고, 상기 모 약물은 아즐로실린, 디플루니살, 및 몬텔루카스트이다.

[0285] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기를 포함한다: (2S,5R,6R)-3,3-디메틸-7-옥소-6-{[(2R)-2-{[(2-옥소이미다졸리딘-1-일)카보닐]아미노}-2-페닐아세틸]아미노}-4-티아-1-아자바이사이클로[3.2.0]헵탄-2-카복실산, 디에틸아미노에틸 5-(2,4-디플루오로페닐)살리실레이트 하이드로클로라이드, 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-

[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드, 및 에페드린.

[0286] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 모 약물의 HPP 또는 그의 관련된 화합물을 포함하고, 상기 모 약물은 피페라실린, 아스피린, 질류톤, 메타프로테레놀, 및 레보메트암페타민이다.

[0287] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 레보메트암페타민 및 모 약물의 HPP 또는 그의 관련된 화합물을 포함하고, 상기 모 약물은 피페라실린, 아스피린, 질류톤, 및 메타프로테레놀이다.

[0288] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기를 포함한다: 6-D(-)-α-(4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라지닐카보닐아미노)-α-페닐아세트아미도페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 2-디에틸아미노에틸 2[(2,6-디클로로페닐)아미노]벤젠 아세테이트 하이드로클로라이드, 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드, (*RS*)-*N*-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-*N*-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드, (*RS*)-5-[1-아세틸옥시-2-(이소프로필아미노)에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드, 및 레보메트암페타민.

[0289] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기를 포함한다: 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-디메틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드, (*RS*)-*N*-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-*N*-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드, 실데나필 시트레이트 (구조 PDE5-I-1), 및 이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α, 및 α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드.

[0290] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기를 포함한다: 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-디메틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드, (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드, 실데나필 시트레이트, 및 이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α, 및 α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드.

[0291] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기를 포함한다: 디에틸아미노에틸 2[(2,6-디클로로페닐)아미노]벤젠 아세테이트 하이드로클로라이드, 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트, 바르데나필 HCl, (R,S)α^6-{[(1,1-디메틸에틸) 아미노]메틸}-3-아세틸옥시-2,6-피리딘디메탄올 디아세테이트 하이드로클로라이드, 및 디펜히드라민 [2-(디페닐메톡시)-N,N-디메틸에탄아민.

[0292] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기를 포함한다: 3-[[(아미노카보닐)옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미노]-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드, 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드, 타달라필, 및 클레마스틴 [(2R)-2-{2-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-1-페닐에톡시]에틸}-1-메틸피롤리딘.

[0293] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기를 포함한다: 3-[[(아미노카보닐)옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미노]-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 디에틸아미노에틸 2-(ρ-이소부틸페닐) 프로피오네이트 하이드로클로라이드, 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드, 우데나필, 및 클레마스틴.

[0294] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기를 포함한다: 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-디메틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드, (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드, 실데나필 시트레이트, 및 이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α, 및 α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드. 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기를 포함한다: 3-[[(아미노카보닐)옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미노]-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드, 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드, 아세틸데나필, 및 이소프로필 (E)-3-{6-

[(E)-1-(4-메틸페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로프-1-엔일]피리딘-2-일}프로프-2-에노에이트.

[0295] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기를 포함한다: 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-디메틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드, (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드, 실데나필 시트레이트, 및 이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α, 및 α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드.

[0296] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 레보메트암페타민 및 모 약물의 HPP 또는 그의 관련된 화합물을 포함하고, 상기 모 약물은 피페라실린, 디클로페낙, 질류톤, 및 메타프로테레놀이다.

[0297] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기를 포함한다: 6-D(-)-α-(4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라지닐카보닐아미노)-α-페닐아세트아미도페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 2-디에틸아미노에틸 2[(2,6-디클로로페닐)아미노]벤젠 아세테이트 하이드로클로라이드, [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드, 아세틸데나필, 및 이소프로필 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-메틸페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로프-1-엔일]피리딘-2-일}프로프-2-에노에이트.

[0298] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 하기를 포함한다: 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-디메틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드, (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드, 실데나필 시트레이트, 및 이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α, 및 α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드.

[0299] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 레보메트암페타민 및 모 약물의 HPP 또는 그의 관련된 화합물을 포함하고, 상기 모 약물은 피페라실린, 디클로페낙, 질류톤, 및 메타프로테레놀. (*RS*)-*N*-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-*N*-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드, 및 (*RS*)-5-[1-아세틸옥시-2-(이소프로필아미노)에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드이다.

[0300] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 페니실린 V, 아스피린, 질류톤, 메타프로테레놀, 및 펙소페나딘의 HPP를 포함한다.

[0301] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 클레마스틴 및 세폭시틴, 아스피린, 몬텔루카스트, 및 테르부탈린의 HPP를 포함한다.

[0302] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 클레마스틴, 및 세폭시틴, 이부프로펜, 몬텔루카스트, 및 테르부탈린의 HPP를 포함한다.

[0303] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 디펜히드라민, 및 디클로페낙, 몬텔루카스트, 및 피르부테롤의 HPP를 포함한다

[0304] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 독실아민, 및 디플루니살, 질류톤, 및 테르부탈린의 HPP를 포함한다.

[0305] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 에페드린, 및 페니실린 V, 디플루니살, 및 몬텔루카스트의 HPP를 포함한다.

[0306] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 레보메트암페타민, 및 피페라실린, 디클로페낙, 질류톤, 및 메타프로테레놀의 HPP를 포함한다.

[0307] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 피페라실린, 아스피린, 질류톤, 메타프로테레놀, 및 아크리바스틴의 HPP를 포함한다.

[0308] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 실데나필.시트르산, 및 페니실린 V, 아스피린, 질류톤, 및 펙소페나딘의 HPP를 포함한다.

[0309] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 바르데나필.HCl, 및 페니실린 V, 아스피린, 질류톤, 및 펙소페나딘의 HPP를 포함한다.

[0310] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 타달라필 하이드로클로라이드, 및 세폭시틴, 아스피린, 몬텔루카스트, 및 아크리바스틴의 HPP를 포함한다.

[0311] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 우데나필 하이드로클로라이드, 및 세폭시틴, 이부프로펜, 몬텔루카스트, 및 아크리바스틴의 HPP를 포함한다.

[0312] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 실데나필 시트레이트, 및 페니실린 V, 이부프로펜, 질류톤, 및 펙소페나딘의 HPP를 포함한다.

[0313] 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 바르데나필 하이드로클로라이드, 및 페니실린 V, 이부프로펜, 질류톤, 및 펙소페나딘의 HPP를 포함한다.

[0314] 용어 "약제학적으로 허용가능한 담체"는, 본원에서 사용된 바와 같이, 약제학적으로-허용가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질을 의미하고, 이들은 신체의 하나의 위치, 체액, 조직, 장기 (내부 또는 외부), 또는 일부로부터, 신체의 또 하나의 위치, 체액, 조직, 장기, 또는 일부로 HPP를 전달 또는 수송하는 것과 관련되어 있다.

[0315] 각 담체는 제형의 다른 성분, 예를 들면, HPP와 양립가능하고 과도한 독성, 자극, 알러지성 반응, 면역원성, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 생물학적 대상체와 접촉시 사용하기에 적당하고, 합리적인 유익/유해 비율과 어울린다는 의미에서 "약제학적으로 허용가능"하다.

[0316] 약제학적으로-허용가능한 담체로서 쓰일 수 있는 물질의 일부 예는 하기를 포함한다: (1) 당, 예컨대 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로오스, 및 그의 유도체, 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; (4) 분말화된 트라가칸쓰; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 탈크; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌약 왁스; (9) 오일, 예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일, 잇꽃 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대 마그네슘 하이드록사이드 및 알루미늄 하이드록사이드; (15) 알긴산; (16) 발열성물질 제거 물; (17) 등장의 염수; (18) 링거액; (19) 알코올, 예컨대 에틸 알코올 및 프로판 알코올; (20) 포스페이트 완충제; 및 (21) 약제학적 제형에서 이용된 다른 비독성 양립가능한 물질 예컨대 아세톤.

[0317] 약제학적 조성물은 대략적인 생리적 조건에 대해 요구되는 바와 같은 약제학적으로 허용가능한 보조 물질 예컨대 pH 조정제 및 완충제, 독성 조정제 등, 예를 들면, 나트륨 아세테이트, 나트륨 클로라이드, 칼륨 클로라이드, 염화칼슘, 나트륨 락테이트 등을 함유할 수 있다.

[0318] 일 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 담체는 수성 담체, 예를 들면 완충된 염수 등이다. 어떤 구현예에서, 약제학적으로 허용가능한 담체는 극성 용매, 예를 들면 아세톤 및 알코올이다.

[0319] 이들 제형 중 HPP의 농도는 널리 변할 수 있고, 선택된 특정한 투여 방식 및 생물학적 대상체의 요구에 따라 유체 용적, 점도, 체중 등을 기반으로 주로 선택될 것이다. 예를 들면, 농도는 0.0001% 내지 100%, 0.001% 내지 50%, 0.01% 내지 30%, 0.1% 내지 20%, 1% 내지 10% wt일 수 있다.

[0320] 본 발명의 조성물은 예방적, 치료, 및/또는 위생적인 용도를 위해 투여될 수 있다. 그와 같은 투여는 국소, 점막, 예를 들면, 경구, 코, 질의, 직장, 비경구, 경피, 피하, 근육내, 정맥내, 흡입을 통해, 안과 및 다른 편리한 경로일 수 있다. 약제학적 조성물은 투여 방법에 따라 다양한 단위 복용 형태로 투여될 수 있다. 예를 들면, 경구 투여에 적당한 단위 복용 형태는 분말, 정제, 알약, 캡슐 및 로젠지를 포함하고 경피 투여에 대해서는 용액, 서스펜션 및 겔을 포함한다.

[0321] 따라서, 경피, 경구, 및 정맥내 투여를 위한 전형적인 약제학적 조성물은 대상체 당 약 10^{-8} g 내지 약 100 g, 약 10^{-8} g 내지 약 10^{-5} g, 약 10^{-6} g 내지 약 1 g, 약 10^{-6} g 내지 약 100 g, 약 0.001 g 내지 약 100 g, 약 0.01 g 내지 약 10 g, 또는 약 0.1 g 내지 약 1 g / 1일이다. 대상체 당 약 0.001 mg, 최대 약 100 g / 1일의 복용량이 사용될 수 있다. 비경구로 투여가능한 조성물을 제조하는 실제 방법은 당해분야의 숙련가에게 공지되어 있거나 분명할 것이고 하기와 같은 공보에 더 상세히 기재되어 있다: Remington: The Science and Practice of Pharmacy 21st ed., Lippincott Williams & Wilkins, (2005).

[0322] **III. HPP의 적용**

[0323] ***i) 생물학적 배리어를 침투하는 방법.***

[0324] 본 발명의 또 하나의 측면은 생물학적 대상체에서 하나 이상의 생물학적 배리어를 침투하는데 있어서 본 발명의 조성물의 사용 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 생물학적 대상체에게 HPP 또는 그의 약제학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 어떤 구현예에서, HPP는 그의 모 약물보다 하나 이상의 생물학적 배리어를 통과하여 약 20 배 또는 그 초과, 50 배 또는 그 초과, > 약 100 배 또는 그 초과, > 약 200 배 또는 그 초과, >약 300 배 또는 그 초과, >약 500 배 또는 그 초과, >약 1,000 배 또는 그 초과보다 많은 침투 속도를 나타낸다.

[0325] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "생물학적 배리어"는 환경을 상이한 공간 영역 또는 구획으로 분리하는 생물학적 층을 나타내며, 상기 분리는 하나의 구획/영역에서 또 하나의 구획/영역으로 물질 또는 성분의 관통, 침투 또는 전좌를 조절할 수 있다 (예를 들면 관통, 침투 또는 전좌를 제한, 한정, 증대할 수 있거나, 또는 관통, 침투 또는 전좌에서 조치를 취하지 않을 수 있다). 본원에서 언급된 바와 같이 상이한 공간 영역 또는 구획은 동일한 또는 상이한 화학적 또는 생물학적 환경(들)을 가질 수 있다. 본원에서 언급된 바와 같이 생물학적 층은, 비제한적으로, 생물학적 막, 세포 층, 생물학적 구조, 대상체, 유기체, 기관 또는 체강의 내표면, 대상체, 유기체, 기관 또는 체강의 외표면, 또는 그의 임의 조합 또는 복수를 포함한다.

[0326] 생물학적 막의 예로는 지질 이중층 구조, 진핵 세포막, 원핵 세포막, 및 세포내 막 (예를 들면, 핵 또는 소기관 막, 예컨대 골지체의 막 또는 엔빌로프, 조면 및 활면 내형질 망 (ER), 리보솜, 공포, 소포, 리포좀, 미토콘드리아, 용해소체, 핵, 엽록체, 플라스티드, 페록시솜 또는 미소체를 포함한다.

[0327] 본원에서 언급된 지질 이중층은, 비제한적으로, 인지질 및 콜레스테롤을 포함하는 지질-클래스 분자의 이중 층이다. 특정 구현예에서, 이중층을 위한 지질은 극성 헤드 그룹 및 비-극성 지방산 테일로 이루어진 양친매성 분자이다. 이중층은 배열된 2개 층의 지질로 구성되어 그의 탄화수소 테일이 서로 마주 대하여 소수성 효과에 의해 함께 꼭 붙들고 있는 오일성 코어를 형성하게 하며, 반면 그의 하전된 헤드는 막의 양편에서 수용액과 마주 대한다. 또 하나의 특정 구현예에서, 지질 이중층은 하나 이상의 포매된 단백질 및/또는 당 분자(들)을 함유할 수 있다.

[0328] 세포 층의 예로는 진핵 세포의 라이닝 (예를 들면, 상피, 고유판 및 평활근 또는 점막근 (위장관에서)), 원핵세포의 라이닝 (예를 들면, 동일한 단백질 또는 당단백질로 구성된 2 차원 구조 모노분자 층으로 언급되는 표면 층 또는 S-층, 구체적으로 S-층은 박테리아 및 고세균에서 통상적으로 발견되는 세포 엔빌로프의 일부를 나타낸다), 생물막 (자체-개발된 폴리머 매트릭스 내에서 캡슐화되고 생명체 또는 불활성 표면에 부착성인 미생물의 구조화된 집단) 및 식물 세포 층 (예를 들면, 표피)을 포함한다. 세포는 정상 세포 또는 병리적 세포 (예를 들면 질환 세포, 암 세포)일 수 있다.

[0329] 생물학적 구조의 예는 독소, 박테리아 및 바이러스의 도입에 대한 배리어, 예를 들면 혈유 배리어 및 혈액 뇌 장벽 (BBB)을 제공하는 단단하거나 폐색 접합에 의해 봉쇄된 구조를 포함한다. 특히, BBB는 불투과성 클래스의 내피로 구성되며, 이것은 이웃한 내피 세포에 붙어 있는 단단한 접합을 통한 물리적 배리어, 및 유출 수송체로 구성된 수송 배리어 둘 모두를 나타낸다. 생물학적 구조는 또한 세포, 단백질 및 당류의 혼합물 (예를 들면 응혈)을 포함할 수 있다.

[0330] 대상체, 유기체, 기관 또는 체강의 내표면의 예로는 구강 점막, 식도 점막, 위 점막, 장관 점막, 후각 점막, 구강 점막, 기관지 점막, 자궁 점막 및 자궁내막 (자궁의 점막, 화분립 벽의 내부층 또는 포자의 내벽 층), 또는 그의 조합 또는 복수를 포함한다.

[0331] 대상체, 유기체, 기관 또는 체강의 외표면의 예로는 모세혈관 (예를 들면 심장 조직에서의 모세혈관), 피부와 연관된 점막 (예를 들면, 예컨대 콧구멍, 입술, 귀, 성기 부위, 및 항문에서), 기관의 외표면 (예를 들면 간, 폐, 위, 뇌, 신장, 심장, 귀, 눈, 코, 입, 혀, 결장, 췌장, 담낭, 십이지장, 직장 위, 결장직장, 창자, 정맥, 호흡 계통, 혈관, 항문직장 및 항문 소양증), 피부, 각피 (예를 들면 표피 세포 또는 케라틴생성세포의 죽은 층들 또는 동물의 모간을 덥고 있는 중첩 세포의 표층, 다수 무척추동물의 상피 외부의 다중-층상 구조, 식물 각피 또는 폴리머 큐틴 및/또는 큐탄), 화분립 벽의 외부 층 또는 포자의 외벽 층), 및 그의 조합 또는 복수를 포함한다.

[0332] 또한, 생물학적 배리어는 추가로 당 층, 단백질 층 또는 임의의 다른 생물학적 층, 또는 그의 조합 또는 복수를 포함한다. 예를 들면, 피부는 복수의 생물학적 층들을 갖는 생물학적 배리어이다. 피부는 상피 층 (외표면), 데미스 층 및 피하 층을 포함한다. 상피 층은 기저 세포 층, 가시 세포 층, 과립 세포 층, 및 각질층을 포함하는 몇 개의 층들을 함유한다. 상피에서의 세포를 케라틴생성세포로 통칭한다. 각질층 (stratum corneum) ("각질 층 (horny layer)")은 상피의 제일 바깥 층이며, 여기서 세포는 여기서 형상이 평평하고 비늘-유사("비늘 모양")하

다. 이들 세포는 다수의 케라틴을 함유하며, 피부의 표면에 거칠고 내유성 및 방수 특징을 부여하는 중첩 층들로 배열된다.

[0333] ***ii) 원하는 특징에 대해 물질을 스크리닝하는 방법***

[0334] ***본 발명의 또 하나의 측면은 원하는 특징에 대해 HPP를 스크리닝하는 방법에 관한 것이다.***

[0335] ***어떤 구현예에서, 상기 방법은 하기를 포함한다:***

[0336] 1) 링커를 통해 시험 기능 단위를 수송 단위에 공유 결합하여 시험 조성물을 형성함 (또는 링커를 통해 기능 단위를 시험 수송 단위에 공유 결합하거나, 또는 시험 링커를 통해 기능 단위를 수송 단위에 공유 결합함)

[0337] 2) 시험 조성물을 생물학적 대상체에게 투여함; 및

[0338] 3) 시험 조성물이 원하는 성질 또는 특징을 갖는지를 결정함.

[0339] 일 구현예에서, 원하는 특징은, 예를 들면, 1) 고침투 조성물을 형성하거나 모 약물로 다시 전환시키는 시험 기능 단위의 능력, 2) 시험 조성물의 침투 능력 및/또는 시험 조성물의 침투 속도, 3) 시험 조성물의 효율 및/또는 효능, 4) 시험 수송 단위의 수송 능력, 및 5) 시험 링커의 절단능력을 포함할 수 있다.

[0340] ***iii) 생물학적 대상체에서 폐 병태를 치료하는 방법***

[0341] 본 발명의 또 하나의 측면은 생물학적 대상체에서 병태를 치료하는데 본 발명의 조성물 또는 그의 약제학적 조성물의 사용 방법에 관한 것이다. 상기 방법은 약제학적 조성물을 생물학적 대상체에게 투여하는 것을 포함한다.

[0342] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "치료하는"은 치유하는, 완화하는, 억제하는 또는 예방하는을 의미한다. 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "치료하다"는 치유하다, 완화하다, 억제하다 또는 예방하다를 의미한다. 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "치료"는 치유, 완화, 억제 또는 예방을 의미한다.

[0343] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "생물학적 대상체," 또는 "대상체"는 어떤 일을 수행하기 위해 함께 작용하는 기관, 기관들의 그룹, 유기체 또는 유기체들의 그룹을 의미한다. 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "유기체"는 거의 안정한 완전체로서 기능하고 생명의 특성을 갖는 분자의 어셈블리, 예컨대 동물, 식물, 진균류, 또는 미생물을 의미한다.

[0344] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "동물"은 자발적인 움직임으로 특징지워지는 진핵 유기체를 의미한다. 동물의 예로는, 비제한적으로, 척추동물문 (예를 들면 인간, 포유동물, 새, 파충류, 양서류, 어류, 마르시포브란키아타 및 렙토카르디아), 피낭류 (예를 들면 탈리아류, 아펜디큘라리아, 소르베라세아 및 아스시디오이데아), 체절동물 (예를 들면 곤충강, 다족강, 말라카포다, 거미강, 바다거미강, 건미아강, 갑각류 및 환형동물), 도마뱀문 (무절지동물문), 및 연충류 (예를 들면 윤충강)를 포함한다.

[0345] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "식물"은 식물계에 속하는 유기체를 의미한다. 식물의 예로는, 비제한적으로, 종자식물, 선태류, 양치식물 및 양치류 동류를 포함한다. 종자식물의 예로는, 비제한적으로, 소철나무, 은행나무, 침엽수, 그네토파이테스, 속씨식물을 포함한다. 선태류의 예로는, 비제한적으로, 우산이끼, 붕어마름 및 선류를 포함한다. 양치식물의 예로는, 비제한적으로, 고라시삼목 (예를 들면 아더스-텅, 고사리삼, 및 포도-양치식물), 마라티아강 및 양치식물강을 포함한다. 양치류 동류의 예로는, 비제한적으로, 석송식물강 (예를 들면 석송, 스파이크이끼 및 물부추), 솔잎란과 (예를 들면 석송문 및 솔잎란) 및 에퀴세타세아에 (예를 들면 속세류)를 포함한다.

[0346] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "진균류"는 진균계의 멤버인 진핵 유기체를 의미한다. 진균류의 예로는, 비제한적으로, 항아리균, 블라스토클라디아균류, 네오칼리마스트릭스균류, 접합균류, 취균류, 자낭균 및 담자균류를 포함한다.

[0347] 본원에서 사용된 바와 같이 용어 "미생물"은 (예를 들면 마이크로미터 길이 척도의) 미시적인 유기체를 의미한다. 미생물의 예로는, 비제한적으로, 박테리아, 진균, 고세균, 원생생물 및 미세 식물 (예를 들면 녹조류) 및 미세 동물 (예를 들면 플랑크톤, 플라나리아 및 아메바)을 포함한다.

[0348] 상기 방법으로 치료할 수 있는 병태의 일부 예는 HPP의 모 약물로 치료될 수 있는 병태를 포함한다. 예를 들면, 비제한적으로, 천식, 하부 및 상부 기도 감염, 알러지성 비염, 알러지성 결막염, 가려움, 및 콧물.

[0349] ***v). 폐 병태의 치료에 있어서 HPP 및 그의 약제학적 조성물의 사용 방법.***

[0350] 본 발명의 또 하나의 측면은 하나 이상의 HPP 또는 그의 약제학적 조성물을 생물학적 대상체 또는 대상체에게 투여함으로써 생물학적 대상체 또는 대상체에서 폐 병태를 치료하는데 HPP 또는 그의 약제학적 조성물을 사용하는 방법에 관한 것이다.

[0351] 그와 같은 폐 병태는, 비제한적으로, 천식, 하부, 및 상부 기도 감염, 만성 기관지염, 만성 폐쇄성 폐 질환, 폐 공기증, 낭포성 섬유증, 폐렴, 유육종증, 폐 섬유증, 알러지성 비염, 알러지성 안검결막염, 가려움, 및 콧물을 포함한다.

[0352] 어떤 구현예에서, 대상체에서 폐 병태를 치료하는 방법은 하나 이상의 HPP, 또는 그의 약제학적 조성물의 치료 효과적인 양을 상기 대상체에게 투여함을 포함한다.

[0353] 어떤 구현예에서, 상기에서 기재된 바와 같은 약제학 조성물은 제 1 그룹의 HPP(들) 및 약제학적으로 허용가능한 캐리어를 포함하며, 여기서 제 1 그룹의 HPP(들)의 모 약물(들)은 항히스타민제, β2-아드레날린 수용체 작용제, 5-리폭시게나제-활성화 단백질 (FLAP) 억제제, 5-리폭시게나제 억제제, 류코트리엔 수용체 길항제, 항-염증성 약물, 기침 억제제, 및 충혈제거제로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 1의 모 약물을 포함하는 제 1 그룹의 모 약물(들)이다. 제 1 그룹의 모 약물(들) 중 모 약물(들)은 동일하거나 상이할 수 있고, 동일하거나 상이한 유형의 모 약물들일 수 있다. 상기 약제학적 조성물은 제 2 그룹의 HPP(들)를 추가로 포함할 수 있으며, 여기서 제 2 그룹의 HPP들의 모 약물(들)은 제 2 그룹의 모 약물(들)이고, 제 2 그룹의 모 약물(들) 중 적어도 1의 모 약물은 항생제 및 항-염증성 약물로 이루어진 군으로부터 선택된다. 제 2 그룹의 모 약물(들) 중 모 약물(들)은 동일하거나 상이할 수 있으며, 동일하거나 상이한 유형의 모 약물들일 수 있다. 상기 약제학적 조성물은 실데나필, 바르데나필, 타달라필, 아세틸데나필, 아바나필, 로데나필, 마이크로데나필, 메타프로테레놀, 클레마스틴, 우데나필, 및 그의 염, 뿐만 아니라 그의 임의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된 제 3 그룹의 약물을 추가로 포함할 수 있다.

[0354] 어떤 구현예에서, 제 1 약제학적 조성물은 제 1 그룹, 제 2 그룹, 및/또는 제 3 그룹의 HPP 및 약제학적으로 허용가능한 캐리어를 포함하고, 제 1 약제학적 조성물을 대상체에게 우선 적용하고, 그 다음 대상체의 병태를 향상시킨 후, 제 2 그룹의 HPP (예를 들면 아스피린의 HPP) 및 약제학적으로 허용가능한 캐리어를 포함하는 제 2 약제학적 조성물을 상기 대상체에게 투여하여 폐 병태가 재발하는 것을 방지했다.

[0355] 하나 이상의 HPP 또는 그의 약제학적 조성물은 비제한적으로, 경구, 장, 구강, 코, 국소, 직장, 질, 에어로졸, 점막통과, 표피, 경피, 진피, 안과, 폐, 피하, 및/또는 비경구 투여를 포함하는 당해분야에 공지된 임의 투여 경로로 생물학적 대상체에게 투여될 수 있다. 약제학적 조성물은 투여 방법에 따라 다양한 단위 복용 형태로 투여될 수 있다.

[0356] 비경구 투여는 비제한적으로 정맥내, 근육내, 동맥내, 척추강내, 관절내, 안와내, 심장내, 진피내, 복강내, 기관경유, 피하, 표피하, 관절내, 피막밑, 지주막하, 척수내, 및/또는 흉골내 주사 및/또는 주입을 포함하는 주사와 전형적으로 관련되는 투여 경로를 나타낸다.

[0357] 하나 이상의 HPP 또는 그의 약제학적 조성물은 각각의 투여 경로에 적당한 제형 또는 제제의 형태로 대상체에게 주어질 수 있다. 본 발명의 방법에 유용한 제형은 하나 이상의 HPP, 그것을 위한 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 캐리어, 및 임의로 다른 치료적 성분을 포함한다. 상기 제형은 단위 복용 형태로 편리하게 제공될 수 있고 약제학의 분야에서 잘 알려진 임의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 복용 형태를 생성하는 캐리어 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료될 대상체 및 특정한 투여 방식에 따라 다양할 것이다. 약제학적으로 효과적인 용량을 생성하는 캐리어 물질과 조합될 수 있는 HPP의 양은 일반적으로 치료 효과를 생성하는 HPP의 양일 것이다. 일반적으로, 100 퍼센트 중에서, 이 양은 HPP의 약 0.01 퍼센트 내지 약 99 퍼센트, 바람직하게는 약 0.1 퍼센트 내지 약 20 퍼센트의 범위일 것이다.

[0358] 이들 제형 또는 조성물의 제조 방법은 HPP를 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 캐리어 및, 임의로, 하나 이상의 부속 성분과 회합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 상기 제형은 HPP를 액체 캐리어, 또는 미분된 고형 캐리어, 또는 둘 모두와 균일하게 및 친밀하게 회합시키고, 그 다음, 필요하면, 생성물을 성형하여 제조된다.

[0359] 경구 투여에 적당한 제형은 캡슐, 카셰, 알약, 정제, 로젠지 (풍미 기재, 보통 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸쓰를 사용함), 분말, 과립의 형태로 또는 용액 또는 수성 또는 비-수성 액체 중의 서스펜션으로써, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀젼으로써, 또는 엘릭시르 또는 시럽으로써, 사탕형 알약 (불활성 기재, 예컨대 젤

라틴 및 글리세린, 또는 수크로오스 및 아카시아를 사용함)으로써 및/또는 구강 세정제 등으로써 존재할 수 있고, 각각은 활성 성분으로써 예정량의 HPP를 함유한다. 화합물은 또한 볼러스, 연약, 또는 페이스트로써 투여될 수 있다.

[0360] 경구 투여를 위한 고체 복용 형태 (예를 들면, 캡슐, 정제, 알약, 당의정, 분말, 과립 등)에서, HPP는 하나 이상의 약제학적으로-허용가능한 캐리어, 예컨대 나트륨 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트, 및/또는 하기 중의 어느 것과 혼합된다: (1) 충전제 또는 익스텐더, 예컨대 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 및/또는 규산; (2) 결합제, 예컨대, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로오스 및/또는 아카시아; (3) 휴멕턴트, 예컨대 글리세롤; (4) 붕해제, 예컨대 한천, 칼슘 카보네이트, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 어떤 실리케이트, 및 나트륨 카보네이트, (5) 용액 지연제, 예컨대 파라핀, (6) 흡수 가속제, 예컨대 사급 암모늄 화합물; (7) 습윤제, 예컨대, 예를 들면, 세틸 알코올 및 글리세롤 모노스테아레이트; (8) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활유, 예컨대 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 설페이트, 및 그의 혼합물; 및 (10) 착색제. 캡슐, 정제 및 알약의 경우에, 약제학적 조성물은 또한 완충제를 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고형 조성물은 락토오스 또는 유당과 같은 부형제, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질 충전 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 또한 이용될 수 있다.

[0361] 정제는 임의로 하나 이상의 부속 성분과 압축하거나 성형하여 제조될 수 있다. 압축 정제는 결합제 (예를 들면, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스), 윤활유, 불활성 희석제, 보존제, 붕해제 (예를 들면, 나트륨 전분 글리콜레이트 또는 가교결합된 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스), 표면-활성제 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 주형 정제는 분말화된 HPP의 혼합물 또는 불활성 액체 희석제로 습윤된 HPP 조성물을 적당한 기계에서 성형하여 제조될 수 있다. 정제, 및 다른 고체 복용 형태, 예컨대 당의정, 캡슐, 알약 및 과립은 임의로 스코어링되거나 코팅 및 껍질, 예컨대 장용 코팅 및 약제학적-제형 분야에서 잘 알려진 다른 코팅과 함께 제조될 수 있다. 이들은 또한, 예를 들면, 원하는 방출 프로파일을 제공하기 위한 가변 비율의 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스, 다른 폴리머 매트릭스, 리포좀 및/또는 마이크로구형체를 사용하여 그 안의 HPP의 느린 또는 제어 방출을 제공하도록 제형될 수 있다. 이들은, 예를 들면, 박테리아-보유 필터를 통한 여과에 의해, 또는 사용 직전 멸균수, 또는 일부 다른 멸균한 주사가능 매질에 용해될 수 있는 멸균한 고형 조성물 형태의 살균제를 혼입함으로써 멸균될 수 있다. 이들 조성물은 또한 불투명화제를 임의로 함유할 수 있고, 이들이 위장관의 특정 부분에, 임의로, 지연 방식으로 HPP(들)만을, 또는 HPP(들)를 우선적으로 방출시키는 조성물일 수 있다. 사용될 수 있는 포매 조성물의 예는 폴리머 물질 및 왁스를 포함한다. HPP는 또한, 적절한 경우, 1 이상의 상기-기재된 부형제와 마이크로-캡슐화된 형태로 존재할 수 있다.

[0362] 경구, 경피 또는 국소 투여를 위한 액체 복용 형태는 약제학적으로 허용가능한 에멀젼, 마이크로에멀젼, 용액, 서스펜션, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. HPP 이외에, 액체 복용 형태는 당해분야에 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예컨대, 예를 들면, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 아주까리 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라하이드로푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 그의 혼합물을 함유할 수 있다. 불활성 희석제 이외에, 경구 조성물은 또한 아쥬반트 예컨대 습윤제, 유화제 및 현탁화제, 감미제, 풍미제, 착색제, 방향제 및 보존제를 포함할 수 있다.

[0363] 서스펜션은, HPP 이외에, 예를 들면, 에톡실화된 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천 및 트라가칸쓰, 및 그의 혼합물과 같은 현탁화제를 함유할 수 있다.

[0364] 직장 또는 질 투여를 위한 제형은, 하나 이상의 HPP를, 예를 들면, 코코아 버터, 폴리에틸렌 글리콜, 좌약 왁스 또는 살리실레이트를 포함하는 하나 이상의 적당한 무자극 부형제 또는 캐리어와 혼합함으로써 제조될 수 있으며, 실온에서는 고체이지만 체온에서 액체여서, 따라서 직장 또는 질 강에서 녹아서 활성제를 방출할, 좌약으로써 제공될 수 있다. 질 투여에 적당한 제형은 또한 당해분야에 적절한 것으로 공지되어 있는 바와 같은 캐리어를 함유하는 페서리, 탐폰, 크림, 겔, 페이스트, 포옴 또는 스프레이 제형을 포함한다.

[0365] HPP 조성물의 국소 또는 경피 또는 표피 또는 진피 투여를 위한 제형은 분말, 스프레이, 연고, 페이스트, 크림, 로션, 겔, 용액, 패치 및 흡입제를 포함한다. 활성 요소는 멸균 조건 하에서 약제학적으로 허용가능한 캐리어, 및 필요할 수 있는 임의 보존제, 완충제, 또는 추진제와 혼합될 수 있다. 연고, 페이스트, 크림 및 겔은, HPP

조성물 이외에, 부형제, 예컨대 동물 및 식물성 지방, 오일, 왁스, 파라핀, 전분, 트라가칸쓰, 셀룰로오스 유도체, 폴리에틸렌 글리콜, 실리콘, 벤토나이트, 규산, 탈크 및 아연 옥사이드, 또는 그의 혼합물을 함유할 수 있다. 분말 및 스프레이는, HPP 조성물 이외에, 부형제 예컨대 락토오스, 탈크, 규산, 알루미늄 하이드록사이드, 칼슘 실리케이트 및 폴리아미드 분말, 또는 이들 물질의 혼합물을 함유할 수 있다. 스프레이는 관례적 추진제, 예컨대 클로로플루오로탄화수소 및 휘발성 비치환된 탄화수소, 예컨대 부탄 및 프로판을 추가로 함유할 수 있다. 국소 또는 경피 투여를 위한 최적의 제형은 순수, 용액, 수성 용액, 에탄올 및 수용액, 및 이소프로판올 및 수용액이다.

[0366] HPP 또는 그의 약제학적 조성물은 에어로졸에 의해 대안적으로 투여될 수 있다. 이것은 HPP를 함유하는 수성 에어로졸, 리포좀 제제 또는 고체 입자를 제조함으로써 달성될 수 있다. 비수성 (예를 들면, 플루오로탄소 추진제) 서스펜션이 사용될 수 있었다. 음파 분무기가 또한 사용될 수 있다. 수성 에어로졸은 제제의 수성 용액 또는 서스펜션을 종래의 약제학적으로 허용가능한 캐리어 및 안정제와 함께 제형함으로써 제조된다. 캐리어 및 안정제는 특정한 화합물의 요건에 따라 다양하지만, 전형적으로 비이온성 계면활성제 (Tweens, Pluronics, 또는 폴리에틸렌 글리콜), 혈청 알부민과 같은 무해한 단백질, 소르비탄 에스테르, 올레산, 레시틴, 아미노산 예컨대 글리신, 완충제, 염, 당류 또는 당 알코올을 포함한다. 에어로졸은 일반적으로 등장 용액으로부터 제조된다.

[0367] 경피 패치는 또한 HPP 조성물을 표적 부위로 전달하는데 사용될 수 있다. 그와 같은 제형은 제제를 적절한 매질에 용해시키거나 분산시켜 제조될 수 있다. 흡수 인핸서도 또한 피부를 통과하는 HPP 조성물의 유동을 증가시키는데 사용될 수 있다. 그와 같은 유동의 속도는 속도 조절 막을 제공하거나 HPP 조성물을 폴리머 매트릭스 또는 겔에 분산시킴으로써 조절될 수 있다.

[0368] 안과 제형, 눈 연고, 분말, 용액 등도 또한 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려된다.

[0369] 비경구 투여에 적당한 제형은, 항산화제, 완충제, 정균제, 의도된 수령체의 혈액과 등장인 제형으로 만드는 용질, 또는 현탁화제 또는 증점제를 함유할 수 있는, 하나 이상의 약제학적으로-허용가능한 멸균한 등장의 수성 또는 비-수성 용액, 분산물, 서스펜션 또는 에멀젼, 또는 사용 직전에 멸균한 주사가능 용액 또는 분산액에 재구성될 수 있는 멸균한 분말과 조합된 HPP를 포함한다.

[0370] 비경구 투여에 적당한 제형에 이용될 수 있는 적당한 수성 및 비수성 캐리어의 예로는 물, 에탄올, 폴리올 (예를 들면, 예컨대 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 등), 및 그의 적당한 혼합물, 식물성 오일, 예컨대 올리브 오일, 및 주사가능 유기 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트를 포함한다. 적절한 유체성은, 예를 들면, 코팅 물질, 예컨대 레시틴의 사용에 의해, 분산물의 경우에 필요한 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지될 수 있다.

[0371] 비경구 투여에 적당한 제형은 또한 아쥬반트 예컨대 보존제, 습윤제, 유화제 및 분산제를 함유할 수 있다. 미생물 작용의 방지는 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들면, 파라벤, 클로로부탄올, 페놀 소르브산, 등을 포함함으로써 보증될 수 있다. 조성물 내에 등장제, 예컨대 당, 나트륨 클로라이드, 등을 포함하는 것이 또한 바람직할 수 있다. 또한, 주사가능 약제학적 형태의 장기적인 흡수는 흡수를 지연시키는 제제 예컨대 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴를 포함시킴으로써 초래될 수 있다.

[0372] 주사가능 데포 형태는 생분해성 폴리머 예컨대 폴리락타이드-폴리글리콜라이드에서 HPP의 마이크로캡슐화 매트릭스를 형성함으로써 제조된다. HPP 대 폴리머의 비, 및 이용된 특정 폴리머의 성질에 따라, 약물 방출 속도가 조절될 수 있다. 다른 생분해성 폴리머의 예로는 폴리 (오르토에스테르) 및 폴리 (무수물)을 포함한다. 데포 주사가능 제형은 또한 HPP를 신체 조직과 양립가능한 리포좀 또는 마이크로에멀젼에 포획함으로써 제조된다.

[0373] 어떤 구현예에서, 하나 이상의 HPP 또는 그의 약제학적 조성물은 작용 부위에 치료적으로 효과적인 용량으로 전달된다. 약리학 분야에 공지된 바와 같이, 주어진 환자의 치료 효능 면에서 가장 효과적인 결과를 산출할 약제학적으로 효과적인 용량의 HPP의 정밀량은, 예를 들면, 특정 HPP의 활성, 특정 성질, 약동학, 약력학, 및 생체이용률, 대상체의 생리적 조건 (인종, 연령, 성별, 체중, 식이, 질환 타입 및 스테이지, 일반적인 신체 조건, 주어진 복용량에 대한 반응성 및 약물치료의 타입을 포함), 제형에서 약제학적으로 허용가능한 캐리어의 성질, 사용되는 투여 경로 및 투여 빈도, 치료될 병태의 중증도 또는 경향에 의존적일 것이다. 그러나, 상기 지침은, 대상체를 모니터링하고 복용량을 조정하는 것으로 이루어진 단지 일상적인 실험과정을 필요로 할 것인, 예를 들면, 최적의 투여 용량을 결정하는 치료의 미세-조정을 위한 토대로서 사용될 수 있다. Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro ed. 20.sup.th edition, Williams & Wilkins PA, USA) (2000).

[0374] 어떤 구현예에서, 하나 이상의 HPP 및/또는 다른 약물(들)의 조합은 원하는 용도 (예를 들면 치료, 스크리닝,

등)를 위해 상기 대상체에게 적용된다.

[0375] 복수의 약물 (예를 들면 하나 이상의 HPP 및/또는 다른 약물(들))의 조합을 대상체에게 적용하는 경우, 각 약물은 별개로 적용될 수 있거나, 또는 1 이상의 약물을 별개 약물로서 동시에 적용할 수 있거나 (예를 들면 분무 전에 약물의 혼합 없이 실질적으로 동일한 시간에 2 이상 약물을 분무함), 또는 하나 이상의 약물을 상기 대상체에게 적용하기 전에 함께 혼합할 수 있거나, 또는 상기 적용 방법의 임의 조합으로 적용될 수 있다. 약물은 가능한 임의의 순서로 적용될 수 있다.

[0376] **IV. 이점**

[0377] 어떤 구현예에서, 본 발명의 HPP 또는 HPC가 하나 이상의 생물학적 배리어를 가로지를 수 있기 때문에, HPP 또는 HPC는 전신 투여 (예를 들면, 경구 또는 비경구 투여)의 필요성 없이 병태가 발생하는 위치에 도달하기 위해 국소로 (예를 들면, 국부적으로 또는 경피로) 투여될 수 있다. HPP 또는 HPC의 국소 투여 및 침투는, HPP 또는 HPC가, 모 제제 또는 약물의 전신 투여와 비교하여 훨씬 적은 양 또는 복용량의 HPP 또는 HPC를 갖는 제제 또는 약물의 동일한 수준의 국소 농도; 대안적으로, 전신 투여시 제공될 수 없거나, 또는 가능한 경우, 전신 투여시 제제의 유의미하게 더 높은 복용량을 필요로 하는 고수준의 국소 농도에 도달하도록 한다. HPP/HPC 또는 그의 모 제제의 높은 국소 농도는 절단되는 경우 전신적으로 전달된 모 제제보다 더 효과적으로 또는 훨씬 더 빠르게 병태를 치료할 수 있게 하고, 이전에 있을 수 있거나 관찰되지 않은 신규 병태를 치료할 수 있게 한다. HPP 또는 HPC의 국소 투여는 생물학적 대상체에게 전신 투여로부터 겪게 될 포텐셜, 예를 들면, 제제에 대한 전신 노출과 연관된 역반응, 위장관/신장 효과를 감소시킬 수 있다. 추가로, 국소 투여는 HPP 또는 HPC가 복수의 생물학적 배리어를 가로지르도록 할 수 있으며, 예를 들면, 일반적인 순환을 통해 전신적으로 도달할 수 있으며 따라서 전신 투여 (예를 들면, 주사)에 대한 필요성을 피할 수 있고 비경구 주사와 연관된 통증을 배제할 수 있다.

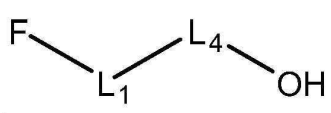
[0378] 어떤 구현예에서, 본 발명에 따르는 HPP/HPC 또는 약제학적 조성물은 전신으로 (예를 들면, 경구로, 경피로, 또는 비경구로) 투여될 수 있다. HPP/HPC 또는 HPP/HPC의 활성제 (예를 들면, 약물 또는 대사물)는 모 제제보다 더 빠른 속도로 일반적인 순환에 도입될 수 있고 병태의 작용 부위에 더 빠르게 접근할 수 있다. 추가로, HPP/HPC는 모 제제가 단독으로 투여된다면 침투되지 않는 생물학적 배리어 (예를 들면, 혈액 뇌 장벽 및 혈유 배리어)를 가로지를 수 있으며, 따라서 이전에 있을 수 있거나 관찰된 병태의 신규 치료를 제공할 수 있다.

[0379] **V. 실시예**

[0380] 하기의 실시예는 청구된 발명을 더 우수하게 설명하기 위해 제공되며 본 발명의 범위를 어떤 식으로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다. 하기 기재된 모든 특정 조성물, 물질, 및 방법은, 전체적으로 또는 부분적으로, 본 발명의 범위 내에 속한다. 이들 특정 조성물, 물질 및 방법은 본 발명을 제한하는 것으로 의도되지 않으며, 본 발명의 범위 내에 속하는 특정 구현예를 단지 설명하는 것으로 의도된다. 당해분야의 숙련가는 본 발명의 용량의 연습 없이 그리고 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 동등한 조성물, 물질, 및 방법을 발전시킬 수 있다. 다수의 변화가 본원에 기재된 절차에서 이루어질 수 있지만 여전히 본 발명의 한계 내에 있음을 이해할 것이다. 그와 같은 변화가 본 발명의 범위 내에 포함됨이 발명자들의 의도이다. 더욱이, 본원에 인용된 모든 참조는, 본원에 완전히 제시된 것처럼 그의 전체가 참조로 편입된다.

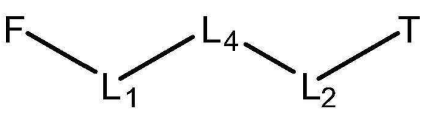
[0381] ***실시예 1. 모 약물로부터 HPP의 제조.***

[0382] 어떤 구현예에서, 하기의 구조 F-C를 갖는 모 화합물:

[0383] 

[0384] 구조 F-C

[0385] 은 구조 L-1을 갖는 HPP로 전환되고:

[0386] 

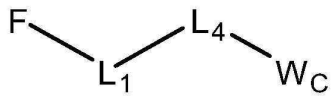
[0387] 구조 L-1

[0388] 이들은 그의 입체이성질체 및 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하고, 여기서:

[0389] F, L1, L2, 및 L4는 상기에서 규정된 바와 같고;

[0390] T는 HPP의 수송 단위이다. 예를 들면, T는 상기에서 규정된 바와 같은 W 및 R6로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0391] 본 발명의 어떤 구현예에서, 구조 L-1를 갖는 HPP는 모 화합물 또는 구조 D를 갖는 모 화합물의 유도체 (예를 들면 산 할로겐화물, 모 화합물의 혼합된 무수물, 등):

[0392] 

[0393] 구조 D

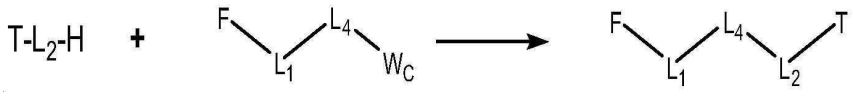
[0394] 을 구조 E (도식 1)의 화합물과 반응시켜 유기 합성에 따라 제조된다:

[0395] $T\text{-}L_2\text{-}H$

[0396] 구조 E

[0397] 여기서 W_C는 OH, 할로겐, 알콕시카보닐 및 치환된 아릴옥시카보닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택되고;

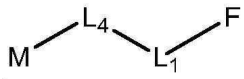
[0398] F, L_1, L_2, L_4 및 T는 상기에서 규정된 바와 같다.

[0399] 

[0400] **도식 1. 모 화합물 (I)로부터 HPP의 제조.**

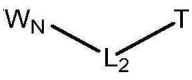
[0401] 어떤 구현예에서, 구조 L-1를 갖는 HPP는 상기에서 기재된 바와 같은 도식 1에 따라 제조되고, 여기서 L_4는 C=O 이다.

[0402] 어떤 구현예에서, 하기의 구조 F-N를 갖는 모 화합물:

[0403] 

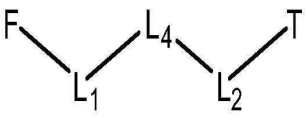
[0404] 구조 F-N

[0405] 은 하기의 구조 G를 갖는 화합물과 반응되어:

[0406] 

[0407] 구조 G

[0408] 구조 L-1의 HPP를 얻는다:

[0409] 

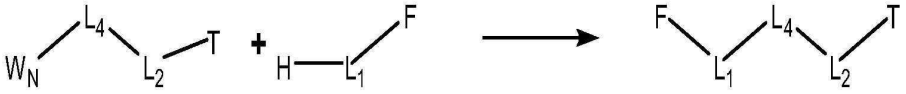
[0410] 구조 L-1

[0411] 이들은 그의 입체이성질체 및 약제학적으로 허용가능한 염을 포함하고, 여기서:

[0412] F, L1, L2, 및 L4는 상기에서 규정된 바와 같고;

[0413] T는 HPP의 수송 단위이다. 예를 들면, T는 상기에서 규정된 바와 같은 W 및 R6으로 이루어진 군으로부터 선택되고;

[0414] M는 Na, K, 또는 다른 금속으로 이루어진 군으로부터 선택된다. W_N는 OH, 할로겐, 알콕시카보닐 및 치환된 아릴옥시카보닐옥시로 이루어진 군으로부터 선택된다. (도식 2)

[0415] 

[0416] **도식 2. 모 화합물 (II) 로부터 HPP의 제조.**

[0417] 어떤 구현예에서, 구조 L-1의 구조를 갖는 HPP는 유기 합성으로 제조되고, 여기서 상기 원치않는 반응성 부위 예컨대 -C(=O)OH, $-NH_2$, -OH, 또는 -SH는 상기에서 기재된 바와 같은 합성 경로 중의 하나에 따라 수송 단위를 기능 단위와 연결하기 전에 보호된다. 어떤 구현예에서, 수득된 보호된 HPP는 부분적으로 또는 완전히 추가로 탈보호되어 부분적으로 보호된 HPP 또는 비보호된 HPP 각각을 제공할 수 있다.

[0418] ***실시예 2. 천식 및/또는 다른 폐 병태의 치료.***

[0419] 0.5 ml의 물 중 30 mg의 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 50 mg의 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드, 30 mg의 (*RS*)-*N*-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-*N*-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드 (질류톤의 HPP의 예), 3 mg의 (*RS*)-5-[1-아세틸옥시-2-(이소프로필아미노)에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드 (또는 메타프로테레놀 트리아세테이트 하이드로클로라이드, 메타프로테레놀의 HPP의 예), 및 30 mg의 이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α, α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드 (펙소페나딘의 HPP의 예)을 병태가 완화될 때까지 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 (2회/1일) 적용했다. 그 다음 0.5 ml의 물 50 mg의 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드를 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 적용 (2회/1일)하여 병태의 재발을 방지했다.

[0420] ***실시예 3. 천식 및/또는 다른 폐 병태의 치료.***

[0421] 0.5 ml의 물 중 30 mg의 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 30 mg의 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드, 3 mg의 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드 (몬텔루카스트의 HPP), 3 mg의 (RS)-5-[1-아세틸옥시-2-(이소프로필아미노)에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드 (또는 메타프로테레놀 트리아세테이트 하이드로클로라이드, 메타프로테레놀의 HPP의 예), 및 30 mg의 이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α, α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드 (펙소페나딘의 HPP의 예)를 병태가 완화될 때까지 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 (2회/1일) 적용했다. 그 다음 0.5 ml의 물 중 30 mg의 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드를 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 적용 (2회/1일)하여 병태의 재발을 방지했다.

[0422] ***실시예 4. 천식 및/또는 다른 폐 병태의 치료.***

[0423] 0.5 ml의 물 중 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 30 mg의 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드, 3 mg의 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드 (몬텔루카스트의 HPP의 예), 3 mg의 (RS)-5-[1-아세틸옥시-2-(이소프로필아미노)에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드 (또는 메타프로테레놀 트리아세테이트 하이드로클로라이드, 메타프로테레놀의 HPP의 예), 및 30 mg의 이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α, α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드 (펙소페나딘의 HPP의 예)를 병태가 완화될 때까지 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 (2회/1일) 적용했다. 그 다음 0.5 ml의 물 중 30 mg의 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드 및 3 mg의 클레마스틴 [(2R)-2-{2-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-1-페닐에톡시]에틸}-1-메틸피롤리딘]를 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 적용 (2회/1일)하여 병태의 재발을 방지했다.

[0424] ***실시예 5. 천식 및/또는 다른 폐 병태의 치료.***

[0425] 0.5 ml의 물 중 30 mg의 3-[[(아미노카보닐)옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미노]-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드(세폭시틴의 HPP), 15 mg의 디에틸아미노에틸 2-(ρ-이소부틸페닐) 프로피오네이트 하이드로클로라이드, 3 mg의 디에틸아미노에틸
[R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드 (몬텔루카스트의 HPP의 예), 2 mg의 (RS)-5-[2-(tert-부틸아미노)-1-아세틸옥시에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드, 테르부탈린의 HPP], 및 5 mg의 이소프로필 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-메틸페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로프-1-엔일]피리딘-2-일}프로프-2-에노에이트를 병태가 완화될 때까지 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 (2회/1일) 적용했다. 그 다음 0.5 ml의 물 중 30 mg의 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드 및 3 mg의 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드를 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 적용 (2회/1일)하여 병태의 재발을 방지했다.

[0426] ***실시예 6. 알러지성 비염, 알러지성 안검결막염, 가려움, 및 콧물의 치료.***

[0427] 0.5 ml의 물 중 10 mg의 디에틸아미노에틸 2[(2,6-디클로로페닐)아미노]벤젠 아세테이트 하이드로클로라이드), 3 mg의 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트, 0.5 mg의 (RS)-6-[2-(tert-부틸아미노)-1-아세틸옥시에틸]-2-(아세틸옥시메틸)-3-아세틸옥시피리딘 하이드로클로라이드 (또는 피르부테롤 트리아세테이트 하이드로클로라이드, 피르부테롤의 HPP), 및 10 mg의 디펜히드라민 [2-(디페닐메톡시)-N,N-디메틸에탄아민]를 병태가 완화될 때까지 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 (2회/1일) 적용했다. 그 다음 0.5 ml의 물 중 30 mg의 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드 및 3 mg의 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드를 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 적용 (2회/1일)하여 병태의 재발을 방지했다.

[0428] ***실시예 7. 알러지성 비염, 알러지성 안검결막염, 가려움, 및 콧물의 치료.***

[0429] 0.5 ml의 물 중 20 mg의 디에틸아미노에틸 5-(2,4-디플루오로페닐)살리실레이트 하이드로클로라이드, 3 mg의 디에틸아미노에틸
[R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드, 및 5 mg의 이소프로필 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-메틸페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로프-1-엔일]피리딘-2-일}프로프-2-에노에이트를 병태가 완화될 때까지 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 (2회/1일) 적용했다. 그 다음 0.5 ml의 물 중 30 mg의 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드를 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 적용 (2회/1일)하여 병태의 재발을 방지했다.

[0430] ***실시예 8. 하부 호흡기 감염의 치료.***

[0431] 0.5 ml의 물 중 30 mg의 D-α-[(이미다졸리딘-2-온-1-일)카보닐아미노]벤질페니실린산 2-피롤리딘메틸 에스테르 하이드로클로라이드 (아즐로실린의 HPP), 30 mg의 디에틸아미노에틸 5-(2,4-디플루오로페닐)살리실레이트 하이드로클로라이드, 3 mg의 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드, 및 5 mg의 이소프로필 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-메틸페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로프-1-엔일]피리딘-2-일}프로프-2-에노에이트를 병태가 완화될 때까지 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 2 주 동안 (2회/1일) 적용했다. 그 다음 0.5 ml의 물 중 30 mg의 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드를 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 적용 (2회/1일)하여 병태의 재발을 방지했다.

[0432] ***실시예 9. 상부 기도 감염의 치료.***

[0433] 0.5 ml의 25%에탄올 중 30 mg의 6-D(-)-α-(4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라지닐카보닐아미노)-α-페닐아세트아미도페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드 (피페라실린의 HPP) , 10 mg의 2-디에틸아미노에틸 2[(2,6-디클로로페닐)아미노]벤젠 아세테이트 하이드로클로라이드, 30 mg의 디에틸아미노에틸 아세틸살리실

레이트 하이드로클로라이드, 30 mg의 (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드, 3 mg의 (RS)-5-[1-아세틸옥시-2-(이소프로필아미노)에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드, 및 5 mg의 이소프로필 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-메틸페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로프-1-엔일]피리딘-2-일}프로프-2-에노에이트를 병태가 완화될 때까지 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 2 주 동안 (2회/1일) 적용했다. 그 다음 0.5 ml의 물 중 30 mg의 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드를 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 적용 (2회/1일)하여 병태의 재발을 방지했다.

[0434] ***실시예 10. 천식 및/또는 다른 폐 병태의 치료.***

[0435] 0.5 ml의 25% 에탄올 30 mg의 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-디메틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 30 mg의 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드, 30 mg의 (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드 (질류톤의 HPP의 예), 15 mg의 실데나필 시트레이트 (을 갖는 화합물의 예 구조 PDE5-I-1, 여기서 HA는 시트르산이다), 및 30 mg의 이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α, α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드 (펙소페나딘의 HPP의 예)를 병태가 완화될 때까지 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 (2회/1일) 적용했다. 그 다음 0.5 ml의 물 중 30 mg의 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드를 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 적용 (2회/1일)하여 병태의 재발을 방지했다.

[0436] ***실시예 11. 천식 및/또는 다른 폐 병태의 치료.***

[0437] 0.5 ml의 25% 에탄올 중 30 mg의 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 30 mg의 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드, 30 mg의 (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드, 5 mg의 바르데나필●HCl (구조 PDE5-I-2을 갖는 화합물의 예, 여기서 HA는 HCl이다), 및 30 mg의 이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α, α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드를 병태가 완화될 때까지 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 (2회/1일) 적용했다. 그 다음 0.5 ml의 물 중 30 mg의 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드를 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 적용 (2회/1일)하여 병태의 재발을 방지했다.

[0438] ***실시예 12. 천식 및/또는 다른 폐 병태의 치료.***

[0439] 0.5 ml의 25%에탄올 중 30 mg의 3-[[(아미노카보닐)옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미노]-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 30 mg의 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드, 3 mg의 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드 (몬텔루카스트의 HPP의 예), 5 mg의 타달라필 HCl(구조 PDE5-I-3을 갖는 화합물의 예, 여기서 HA는 HCl이다), 및 5 mg의 이소프로필 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-메틸페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로프-1-엔일]피리딘-2-일}프로프-2-에노에이트를 병태가 완화될 때까지 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 (2회/1일) 적용했다. 그 다음 0.5 ml의 물 중 30 mg의 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드를 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 적용 (2회/1일)하여 병태의 재발을 방지했다.

[0440] ***실시예 13. 천식 및/또는 다른 폐 병태의 치료.***

[0441] 1 ml의 물 중 30 mg의 3-[[(아미노카보닐)옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미노]-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 15 mg의 디에틸아미노에틸 2-(ρ-이소부틸페닐) 프로피오네이트 하이드로클로라이드, 3 mg의 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드, 10 mg의 우데나필 하이드로클로라이드(구조 PDE5-I-8을 갖는 화합물의 예, 여기서 HA는 HCl이다), 및 3 mg의 클레마스틴을 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 1-2 개월 동안 (2회/1일) 적용하고; 그 다음 0.5 ml의 25%에탄올 중 30 mg의 디에틸아미노에틸 2-(ρ-이소부틸페닐) 프로피오네이트 하이드로클로라이드, 3 mg의 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트, 및 5 mg 이소프로필 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-메틸페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로프-1-엔일]피리딘-2-일}프로프-2-에노에이트를 병태가 완화될 때까지 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 (2회/1일) 적용했다. 그 다음 0.5 ml의 물 중 30 mg의 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드를 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상

의 피부 상에 적용 (2회/1일)하여 병태의 재발을 방지했다.

[0442] ***실시예 14. 천식 및/또는 다른 폐 병태의 치료.***

[0443] 0.5 ml의 25% 에탄올 중 30 mg의 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-디메틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 15 mg의 디에틸아미노에틸 2 - (p - 이소부틸페닐) 프로피오네이트 하이드로클로라이드, 30 mg의 (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드 (질류톤의 HPP의 예), 10 mg의 실데나필 시트레이트(PDE5-I-1을 갖는 화합물의 예 구조, 여기서 HA는 시트르산이다), 및 30 mg의 이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α, α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드 (펙소페나딘의 HPP의 예)을 병태가 완화될 때까지 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 (2회/1일) 적용했다. 그 다음 0.5 ml의 물 중 30 mg의 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드를 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 적용 (2회/1일)하여 병태의 재발을 방지했다.

[0444] ***실시예 15. 천식 및/또는 다른 폐 병태의 치료.***

[0445] 0.5 ml의 25% 에탄올 중 30 mg의 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드, 15 mg의 디에틸아미노에틸 2 - (p - 이소부틸페닐) 프로피오네이트 하이드로클로라이드, 30 mg의 (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드, 10 mg의 바르데나필 HCl(구조 PDE5-I-2의 화합물의 예, 여기서 HA는 HCl이다), 및 30 mg의 이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α, α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드를 병태가 완화될 때까지 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 (2회/1일) 적용했다. 그 다음 0.5 ml의 물 중 30 mg의 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드를 매일 아침 및 저녁에 대상체의 가슴 상의 피부 상에 적용 (2회/1일)하여 병태의 재발을 방지했다.

[0446] ***실시예 16. 본원에서 개시된 약물 조합의 동물 시험***

[0447] 4 내지 6 주령의 BALB/c 마우스 48 마리 암컷에 대해 50 μg의 난백알부민 및 2.0 mg의 알루미늄 하이드록사이드를 함유하는0.4 ml의 포스페이트-완충된 염수를 1 및 8 일째에 주입했다. 면역화된 마우스를 포스페이트-완충된 염수 중2.5% 난백알부민의 에어로졸에 30 분/1일 동안 15 및 22 일째에 노출했다. 12 마리 마우스를 모의-면역화하고 포스페이트-완충된 염수로 도전하고 대조군 그룹으로서 할당했다 (그룹 1).

[0448] 48 마리의 도전된 마우스를 5 그룹으로 무작위로 분할했다: 모의-대조군 그룹 (그룹 1, n=6), 음성 대조군 그룹 (그룹 2, n=6), 저용량 그룹 (그룹 3, n=12), 보통의 용량 그룹 (그룹 4, n=12) 및 고용량 그룹 (그룹 5, n=12). 그룹 1 (모의-대조군 그룹) 및 그룹 2 (음성 대조군 그룹) 중 마우스를 비히클 (25% 에탄올/물로 처리하고, 투여된 용적은 15 내지 22 일째에 1회/1일의 고용량 그룹)의 약물 용적과 동일했다.

[0449] 그룹 3 (저용량 그룹)에서, 각각의 마우스에 대해 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 3-피페리딘메틸 에스테르 하이드로클로라이드 (10 mg/kg, 25% 에탄올/물 중 2% 용액, 페니실린 V의 HPP), 디부틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드 (10 mg/kg, 25% 에탄올/물 중 2% 용액, 아스피린의 HPP), (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드 (질류톤의 HPP, 구조 AS-2) (10 mg/kg, 25% 에탄올/물 중 2% 용액), (RS)-5-[1-아세틸옥시-2-(이소프로필아미노)에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드(또는 메타프로테레놀 트리아세테이트 하이드로클로라이드, 메타프로테레놀의 HPP, 구조 AS-4) (1 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.3% 용액), 이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α, 및 α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드(펙소페나딘의 HPP, 구조 AS-3) (10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 14 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0450] 그룹 4 (보통 용량 그룹)에서, 각각의 마우스에 대해 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 3-피페리딘메틸 에스테르 하이드로클로라이드(20 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), 디부틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드 (20 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드 (20 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), (RS)-5-[1-아세틸옥시-2-(이소프로필아미노)에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드(2 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.6% 용액), 및 이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α, α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드(20 mg/kg, 25% 에탄올/물 중 4% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0451] 그룹 5 (고용량 그룹)에서, 각각의 마우스에 대해 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 3-피페리딘메틸 에스테르 하이드로클로라이드(30 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), 디부틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드 (30 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드 (30 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), (RS)-5-[1-아세틸옥시-2-(이소프로필아미노)에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드(3 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.9% 용액), 및 이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α, α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드(30 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0452] 복수의 약물의 조합 (예를 들면 하나 이상의 HPP 및/또는 다른 약물(들))을 대상체에게 적용할 때, 각각의 약물은 별도로 적용될 수 있거나, 약물의 하나 이상은 별개의 약물로서 동시에 적용될 수 있고 (예를 들면 분무 전에 약물의 혼합 없이 실질적으로 동일한 시간에 2 이상의 약물을 분무함), 또는 하나 이상의 약물은 상기 대상체에게 적용, 또는 상기 적용 방법의 임의의 조합 전에 함께 혼합될 수 있었다. 약물은 가능하면 임의의 순서로 적용될 수 있었다.

[0453] **표 1. 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP/약물의 용량**

HPP/약물	모 약물	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)
그룹 번호		3	4	5
6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 3-피페리딘메틸 에스테르 하이드로클로라이드	페니실린 V	10	20	30
디부틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드	아스피린	10	20	30
(RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드	질류톤	10	20	30
(RS)-5-[1-아세틸옥시-2-(이소프로필아미노)에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드, 또는 메타프로테레놀 트리아세테이트 하이드로클로라이드	메타프로테레놀	1	2	3
이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α, α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드	펙소페나딘	10	20	30

[0454]

[0455] 흡입된 β-메타콜린에 대한 기도 반응성 (경폐 내성 (RL) 및 역학적 수용상태 (Cdyn))을 21일째에 시험 물품 및 비히클에 의한 마지막 처리 (최종 도전 후에 개시된 처리) 3 시간 후에 마우스에서 측정했다. 동물을 케타민-크실라진으로 마취하고, 기관절개하고 체적변동기록계 챔버 내에서 기계적으로 환기했다. 흉부 팽창 및 기관 압력의 변경으로 인한 용적 변화를 염수에 의한 도전에 대한 반응에서 측정하고, 그 다음 β-메타콜린의 농도 (6.25, 12.5, 25, 및 50 mg/mL)를 증가시켰다. 피크 값을 시험될 메타콜린의 농도에 대한 최대 반응으로서 간주하고 염수 대조군에 대한 백분율 변환로서 표현했다. 결과는 표 1.1에서 보여진다.

[0456] **표 1.1. 기도 과반응성**

	순수	비히클	저용량	보통의 용량	고용량
경폐 내성 (25 mg/ml 메타콜린에서의 염수 대조군의 퍼센트)	149±21*	316±58	187±25*	156±23*	148±18*
역학적 수용상태 (25 mg/ml 메타콜린에서의 염수 대조군의 퍼센트)	-33.7±3.4*	-62.5±3.7	-45.2±2.9*	-37.1±3.1*	-34.8±2.7*

[0457] *P <0.001, 비히클-처리된 동물과 비교된 유의미한 차이

[0458] 마우스를 22 일째에 나트륨 펜토바이톤으로 안락사시켰다. 각각의 동물의 흉강을 주의 깊게 개방하고, 그 후 기관을 노출하고 카테터를 삽입했다. 카테터를 고정하고, 0.5 % 시트르산나트륨 를 함유하는 포스페이트-완충된 염수 (PBS)을 1 mL의 총 용적으로 3 개의 분취량 (0.3, 0.3 및 0.4 mL, 각각)으로 주입했다. 기관지폐포 세척 유체 (BALF)을 회수하고 얼음 상에 두었다. 총 세포수를 Neubauer 챔버에서 즉시 수행했다. 백혈구백분율수를 Rosenfeld-염색된 사이토스핀 제제를 사용하여 수득했다. 원심분리 (405 ×g, 4 ℃에서 5 분 동안) 다음에,

BALF 상청액을 수집하고 차후의 사이토카인 측정을 위해 -70 ℃에서 보관했다. 결과는 표1. 2에서 보여진다.

[0459] **표 1.2. 혈액 및 기관지폐포 세척 유체 (BALF)에서의 호산구 수, 중성구 수 및 단핵 세포 수**

	순수	비히클	저용량	보통의 용량	고용량
혈액 중 호산구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.039 ±0.008*	0.513 ±0.105	0.180±0.031	0.092±0.021*	0.051 ±0.018*
혈액 중 중성구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.49 ±0.16*	1.01±0.12	0.65±0.16*	0.58±0.14*	0.46±0.11*
혈액 중 단핵 세포 수 ($X\ 10^6$/mL)	2.49±0.16	5.01±0.12	2.65±0.56	1.47±0.28*	1.36±0.21*
BALF 중 호산구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.29 ±0.06*	1.81±0.15	0.59±0.17*	0.38±0.14*	0.31±0.05*
BALF 중 중성구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.35±0.11	0.57±0.13	0.41±0.15*	0.33±0.18*	0.29±0.11*
BALF 중 단핵 세포 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.28 ±0.05*	1.07±0.23	0.55±0.25*	0.38±0.20*	0.31±0.12*

[0460] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0461] 마우스 폐를 제거하고, 칭량하고 1.0 mL PBS에서 균질화하고, 원심분리했다 (405 ×g, 4 ℃에서 5 분 동안). 상청액을 수집하고 차후의 사이토카인 측정을 위해 -70 ℃에서 보관했다. 사이토카인 수준을 mg의 조직 당 측정했다. 상업적으로 이용가능한 효소-결합 면역흡착 검정 항체를 사용하여 폐 균질물 중 IL-5를 측정했다. 민감도는 >10 pg/mL였다. 결과는 표 1.3에서 보여진다.

[0462] **표 1.3. 동물의 폐 균질물 중 IL-5**

그룹 번호	1	2	3	4	5
투여된 약물	순수	비히클	저용량	보통의 용량	고용량
IL-5(pg/mg의 조직)	0.39±0.12*	1.11±0.09	0.59±0.10*	0.43±0.08*	0.37±0.08*

[0463] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0464] 이러한 연구의 결과는, 시험 약물 조합이 강한 항-염증성 및 항-천식 활성을 가졌다는 것을 보여준다.

[0465] **실시예 17. 본원에서 개시된 약물 조합의 동물 시험**

[0466] 실시예 16에서 기재된 것과 유사한 실험이 수행되었다. 4 내지 6 주령의 BALB/c 마우스 48 마리 암컷이 준비되었고 실시예 16에서 기재된 바와 같이 그룹화되었다. 동일한 모 약물이지만 임의로 상이한 수송 단위의 용량 및 HPP는 표 2에서 요약되어 있는 바와 같이 적용되었다.

[0467] 복수의 약물의 조합 (예를 들면 하나 이상의 HPP 및/또는 다른 약물(들))을 대상체에게 적용할 때, 각각의 약물은 별도로 적용될 수 있거나, 약물의 하나 이상은 별개의 약물로서 동시에 적용될 수 있고 (예를 들면 분무 전에 약물의 혼합 없이 실질적으로 동일한 시간에 2 이상의 약물을 분무함), 또는 하나 이상의 약물은 상기 대상체에게 적용, 또는 상기 적용 방법의 임의의 조합 전에 함께 혼합될 수 있었다. 약물은 가능하면 임의의 순서로 적용될 수 있었다.

[0468] **표 2. 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP/약물의 용량**

HPP/약물	모 약물	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)
그룹 번호		3	4	5
6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-(디에틸아미노)-1-메틸에틸 에스테르 하이드로클로라이드	페니실린 V	10	20	30
1-피페리딘에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드	아스피린	10	20	30
(RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시) 우레아 하이드로클로라이드	질류톤	10	20	30
(RS)-5-[1-아세틸옥시-2-(이소프로필아미노)에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드	메타프로테레놀	1	2	3
이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-2-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α, α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드	펙소페나딘	10	20	30

[0469]

[0470] 더 구체적으로, 그룹 3에서, 각각의 마우스에 대해 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-(디에틸아미노)-1-메틸에틸 에스테르 하이드로클로라이드(10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), 1-피페리딘에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드 (10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드 (10mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), (RS)-5-[1-아세틸옥시-2-(이소프로필아미노)에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드 (1 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.3% 용액), 및 이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α, α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드(펙소페나딘의 HPP, 구조 AS-3) (10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 14 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0471] 그룹 4 (보통 용량 그룹)에서, 각각의 마우스에 대해 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드(20mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), 1-피페리딘에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드 (20 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드 (20mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), (RS)-5-[1-아세틸옥시-2-(이소프로필아미노)에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드(2 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.6% 용액), 및 이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α, α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드(20 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0472] 그룹 5 (고용량 그룹)에서, 각각의 마우스에 대해 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드(30mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), 1-피페리딘에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드 (30 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드 (30mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), (RS)-5-[1-아세틸옥시-2-(이소프로필아미노)에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드(3 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.9% 용액), 및 이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α, α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드(30 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0473] 흡입된 β-메타콜린에 대한 기도 반응성 [경폐 내성 (R_L) 및 역학적 수용상태 (C_{dyn})]을 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 2.1에서 보여진다.

[0474] 표 2.1. 기도 과반응성

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
경폐 내성 (에서의 염수 대조군의 퍼센트 25 mg/ml 메타콜린)	151±23*	311±68	191±21*	151±20*	142±17*
역학적 수용상태 (에서의 염수 대조군의 퍼센트 25 mg/ml 메타콜린)	-32.1 ±3.0*	-63.5±3.1	-47.2 ±2.3*	-39.0±2.8*	-34.1±2.9*

[0475] *P <0.001, 비히클-처리된 동물과 비교된 유의미한 차이

[0476] 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표2.2에서 보여진다.

[0477] 표 2.2. 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
혈액 중 호산구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.037 ±0.010*	0.529 ±0.132	0.182 ±0.028	0.090±0.014*	0.047 ±0.015*
혈액 중 중성구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.51±0.13*	1.12±0.16	0.67±0.18*	0.62±0.11*	0.43±0.15*
혈액 중 단핵 세포 수 ($X\ 10^6$/mL)	2.21±0.16	5.09±0.17	2.69±0.47	1.57±0.22*	1.32±0.25*
BALF 중 호산구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.31±0.05*	1.87±0.16	0.57±0.21*	0.41±0.12*	0.34±0.08*
BALF 중 중성구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.32±0.13*	0.59±0.16	0.40±0.13*	0.35±0.14*	0.28±0.13*
BALF 중 단핵 세포 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.29±0.07*	1.10±0.21	0.59±0.27	0.42±0.18*	0.34±0.10*

[0478] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0479] 동물의 폐 균질물 중 IL-5를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 2.3에서 보여진다.

[0480] 표 2.3. 동물의 폐 균질물 중 IL-5

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
IL-5(pg/mg의 조직)	0.38±0.15*	1.09±0.12	0.62±0.14*	0.45±0.11*	0.39±0.07*

[0481] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0482] 이러한 연구의 결과는, 시험 약물 조합이 강한 항-염증성 및 항-천식 활성을 가졌다는 것을 보여준다.

[0483] ***실시예 18. 본원에서 개시된 약물 조합의 동물 시험***

[0484] 실시예 16에서 기재된 것과 유사한 실험이 수행되었다. 4 내지 6 주령의 BALB/c 마우스 48 마리 암컷이 준비되었고 실시예 16에서 기재된 바와 같이 그룹화되었다. 그룹 1 및 2를 실시예 16에서 기재된 것과 동일하게 처리했다.

[0485] 그룹 3에서, 각각의 마우스에 대해 3-[[(아미노카보닐)옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미노]-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 4-피페리딘메틸 에스테르 하이드로클로라이드 (10mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), 3-피페리딘메틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드 (10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드 (1 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), (RS)-5-[2-(tert-부틸아미노)-1-아세틸옥시에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드(0.6 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.2% 용액), 및 클레마스틴 [(2R)-2-{2-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-1-페닐에톡시]에틸}-1-메틸피롤리딘(1mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.3% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 14 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0486] 그룹 4에서, 각각의 마우스에 대해 3-[[(아미노카보닐)옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미

노]-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 4-피페리딘메틸 에스테르 하이드로클로라이드 (20 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), 3-피페리딘메틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드 (20 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드 (2 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), (RS)-5-[2-(tert-부틸아미노)-1-아세틸옥시에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드(1.2 mg/kg, 0.25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), 및 클레마스틴 [(2R)-2-{2-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-1-페닐에톡시]에틸}-1-메틸피롤리딘(2mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.6% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0487] 그룹 5에서, 각각의 마우스에 대해 3-[[(아미노카보닐)옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미노]-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 4-피페리딘메틸 에스테르 하이드로클로라이드 (30 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), 3-피페리딘메틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드 (30 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드 (3 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), (RS)-5-[2-(tert-부틸아미노)-1-아세틸옥시에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드(1.8 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.6% 용액), 및 클레마스틴 [(2R)-2-{2-[(1R)-1-(4-클로로페닐)-1-페닐에톡시]에틸}-1-메틸피롤리딘(3 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.9% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0488] 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP 및 약물의 용량은 표 3에서 요약되어 있다.

[0489] 복수의 약물의 조합 (예를 들면 하나 이상의 HPP 및/또는 다른 약물(들))을 대상체에게 적용할 때, 각각의 약물은 별도로 적용될 수 있거나, 약물의 하나 이상은 별개의 약물로서 동시에 적용될 수 있고 (예를 들면 분무 전에 약물의 혼합 없이 실질적으로 동일한 시간에 2 이상의 약물을 분무함), 또는 하나 이상의 약물은 상기 대상체에게 적용, 또는 상기 적용 방법의 임의의 조합 전에 함께 혼합될 수 있었다. 약물은 가능하면 임의의 순서로 적용될 수 있었다.

[0490] **표 3. 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP/약물의 용량**

HPP/약물	모 약물	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)
그룹 번호		3	4	5
3-[[(아미노카보닐)옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미노]-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 4-피페리딘메틸 에스테르 하이드로클로라이드	세폭시틴	10	20	30
1-피페리딘에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드	아스피린	10	20	30
2-(디에틸아미노)에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드	몬텔루카스트	1	2	3
(RS)-5-[2-(tert-부틸아미노)-1-아세틸옥시에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드	테르부탈린	0.6	1.2	1.8
클레마스틴	N/A	1	2	3

[0491]

[0492] 흡입된 β-메타콜린에 대한 기도 반응성 [경폐 내성 (R_L) 및 역학적 수용상태 (C_{dyn})]을 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 3.1에서 보여진다.

[0493] 표 3.1. 기도 과반응성

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
경폐 내성 (에서의 염수 대조군의 퍼센트 25 mg/ml 메타콜린)	159±21*	322±60	194±18*	157±18*	141±19*
역학적 수용상태 (에서의 염수 대조군의 퍼센트 25 mg/ml 메타콜린)	-34.5 ±3.1*	-64.1 ±3.9	-46.9 ±2.1*	-39.8 ±2.6*	-35.3 ±2.6*

[0494]

[0495] *P <0.001, 비히클-처리된 동물과 비교된 유의미한 차이

[0496] 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 3.2에서 보여진다.

[0497] 표 3.2. 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
혈액 중 호산구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.031 ±0.011*	0.572 ±0.121	0.192 ±0.023	0.095 ±0.021*	0.047 ±0.015*
혈액 중 중성구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.57±0.16*	1.17±0.15	0.69±0.21*	0.57±0.14*	0.53±0.12*
혈액 중 단핵 세포 수 ($X\ 10^6$/mL)	2.09±0.19	5.17±0.21	2.73±0.36	1.79±0.23*	1.65±0.20*
BALF 중 호산구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.30±0.07*	1.80±0.15	0.59±0.18*	0.45±0.10*	0.37±0.10*
BALF 중 중성구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.36±0.11*	0.61±0.09	0.45±0.21	0.39±0.10*	0.34±0.10*
BALF 중 단핵 세포 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.33±0.09*	1.15±0.23	0.61±0.29	0.47±0.21*	0.32±0.15*

[0498] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0499] 동물의 폐 균질물 중 IL-5를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 3.3에서 보여진다.

[0500] 표 3.3. 동물의 폐 균질물 중 IL-5

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
IL-5(pg/mg의 조직)	0.33 ±0.11*	1.13±0.15	0.58±0.17*	0.41±0.16*	0.36±0.09*

[0501] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0502] 이러한 연구의 결과는, 시험 약물 조합이 강한 항-염증성 및 항-천식 활성을 가졌다는 것을 보여준다.

[0503] ***실시예 19. 본원에서 개시된 약물 조합의 동물 시험***

[0504] 실시예 16에서 기재된 것과 유사한 실험이 수행되었다. 4 내지 6 주령의 BALB/c 마우스 48 마리 암컷이 준비되었고 실시예 16에서 기재된 바와 같이 그룹화되었다. 그룹 1 및 2를 실시예 16에서 기재된 것과 동일하게 처리했다.

[0505] 그룹 3에서, 각각의 마우스에 대해 3-[[(아미노카보닐)옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미노]-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 4-피페리딘메틸 에스테르 하이드로클로라이드 (10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), 3-피페리딘메틸 2-(ρ-이소부틸페닐) 프로피오네이트 하이드로클로라이드 (5 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 1% 용액), 2-피롤리딘메틸 2-[1-[[(1R)-1-[3-[2-(7-클로로퀴놀린-2-일)에테닐]페닐]-3-[2-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐]프로필]설파닐메틸]사이클로프로필]아세테이트 하이드로클로라이드 (1 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.3% 용액), (RS)-5-[2-(tert-부틸아미노)-1-아세틸옥시에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드(0.6 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.2% 용액), 및 클레마스틴 (1mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.3% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 14 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0506] 그룹 4에서, 각각의 마우스에 대해 3-[[(아미노카보닐)옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미노]-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 4-피페리딘메틸 에스테르 하이드로클로라이드 (20mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), 3-피페리딘메틸 2-(ρ-이소부틸페닐) 프로피오네이트 하이드로클로라이드 (10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), 2-피롤리딘메틸 2-[1-[[(1R)-1-[3-[2-(7-클로로퀴놀린-2-일)에테닐]페닐]-3-[2-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐]프로필]설파닐메틸]사이클로프로필]아세테이트 하이드로클로라이드 (2 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.6% 용액), (RS)-5-[2-(tert-부틸아미노)-1-아세틸옥시에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드(1.2 mg/kg, 0.25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), 및 클레마스틴 (2mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.6% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0507] 그룹 5에서, 각각의 마우스에 대해 3-[[(아미노카보닐)옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미

노]-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 4-피페리딘메틸 에스테르 하이드로클로라이드 (30 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), 3-피페리딘메틸 2-(ρ-이소부틸페닐) 프로피오네이트 하이드로클로라이드 (15 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 3% 용액), 2-피롤리딘메틸 2-[1-[[(1R)-1-[3-[2-(7-클로로퀴놀린-2-일)에테닐]페닐]-3-[2-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐]프로필]설파닐메틸]사이클로프로필]아세테이트 하이드로클로라이드 (3 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.9 % 용액), (RS)-5-[2-(tert-부틸아미노)-1-아세틸옥시에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드(1.8 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.6% 용액), 및 클레마스틴 (3 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.9% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0508] 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP 및 약물의 용량은 표 4에서 요약되어 있다.

[0509] 복수의 약물의 조합 (예를 들면 하나 이상의 HPP 및/또는 다른 약물(들))을 대상체에게 적용할 때, 각각의 약물은 별도로 적용될 수 있거나, 약물의 하나 이상은 별개의 약물로서 동시에 적용될 수 있고 (예를 들면 분무 전에 약물의 혼합 없이 실질적으로 동일한 시간에 2 이상의 약물을 분무함), 또는 하나 이상의 약물은 상기 대상체에게 적용, 또는 상기 적용 방법의 임의의 조합 전에 함께 혼합될 수 있었다. 약물은 가능하면 임의의 순서로 적용될 수 있었다.

[0510] **표 4. 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP/약물의 용량**

[0511]

HPP/약물	모 약물	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)
그룹 번호		3	4	5
3-[[(아미노카보닐)옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미노]-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 4-피페리딘메틸 에스테르 하이드로클로라이드	세폭시틴	10	20	30
3-피페리딘메틸 2-(ρ-이소부틸페닐) 프로피오네이트 하이드로클로라이드	이부프로펜	5	10	15
2-피롤리딘메틸 2-[1-[[(1R)-1-[3-[2-(7-클로로퀴놀린-2-일)에테닐]페닐]-3-[2-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐]프로필]설파닐메틸]사이클로프로필]아세테이트 하이드로클로라이드	몬텔루카스트	1	2	3
(RS)-5-[2-(Tert-부틸아미노)-1-아세틸옥시에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드	테르부탈린	0.6	1.2	1.8
클레마스틴	N/A	1	2	3

[0512] 흡입된 β-메타콜린에 대한 기도 반응성 [경폐 내성 (R_L) 및 역학적 수용상태 (C_{dyn})]을 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 4.1에서 보여진다.

[0513] 표 4.1. 기도 과반응성

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
경폐 내성 (에서의 염수 대조군의 퍼센트 25 mg/ml 메타콜린)	166±20*	326±52	196±13*	157±19*	149±12*
역학적 수용상태 (에서의 염수 대조군의 퍼센트 25 mg/ml 메타콜린)	-34.7 ±3.3*	-63.1 ±2.9	-47.3 ±2.3*	-41.2 ±2.3*	-34.3 ±2.7*

[0514] *P <0.001, 비히클-처리된 동물과 비교된 유의미한 차이

[0515] 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 4.2에서 보여진다.

[0516] 표 4.2. 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
혈액 중 호산구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.033 ±0.014*	0.590 ±0.131	0.197 ±0.023	0.097 ±0.022*	0.041±0.013*
혈액 중 중성구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.58±0.14*	1.15±0.17	0.71±0.18*	0.58±0.15*	0.51±0.14*
혈액 중 단핵 세포 수 ($X\ 10^6$/mL)	2.25±0.17	5.17±0.23	2.75±0.38	1.82±0.21*	1.60±0.23*
BALF 중 호산구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.31±0.08*	1.80±0.14	0.56±0.16*	0.47±0.12*	0.39±0.11*
BALF 중 중성구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.38±0.10*	0.62±0.08	0.48±0.28	0.41±0.09*	0.38±0.12*
BALF 중 단핵 세포 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.31±0.06*	1.09±0.22	0.67±0.32	0.45±0.20*	0.33±0.12*

[0517] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0518] 동물의 폐 균질물 중 IL-5를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 4. 3에서 보여진다.

[0519] 표 4.3. 동물의 폐 균질물 중 IL-5

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
IL-5(pg/mg의 조직)	0.31±0.13*	1.15±0.19	0.59±0.18*	0.43±0.15*	0.37±0.08*

[0520] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0521] 이러한 연구의 결과는, 시험 약물 조합이 강한 항-염증성 및 항-천식 활성을 가졌다는 것을 보여준다.

[0522] ***실시예 20. 본원에서 개시된 약물 조합의 동물 시험***

[0523] 실시예 16에서 기재된 것과 유사한 실험이 수행되었다. 4 내지 6 주령의 BALB/c 마우스 48 마리 암컷이 준비되었고 실시예 16에서 기재된 바와 같이 그룹화되었다. 그룹 1 및 2를 실시예 16에서 기재된 것과 동일하게 처리했다.

[0524] 그룹 3에서, 각각의 마우스에 대해 2-피롤리딘메틸 2-[(2,6-디클로로페닐)아미노]벤젠 아세테이트 하이드로클로라이드 (3 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 1% 용액), 디에틸아미노에틸 2-[1-[[(1R)-1-[3-[2-(7-클로로퀴놀린-2-일)에테닐]페닐]-3-[2-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐]프로필]설파닐메틸]사이클로프로필]아세테이트 (몬텔루카스트의 HPP, 1 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.3% 용액), (R,S)α^6-{[(1,1-디메틸에틸) 아미노]메틸}-3-아세틸옥시-2,6-피리딘디메탄올 디아세테이트 하이드로클로라이드 (0.2 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.1% 용액) 및 디펜히드라민 (3 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 1% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 14 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0525] 그룹 4에서, 각각의 마우스에 대해 2-피롤리딘메틸 2-[(2,6-디클로로페닐)아미노]벤젠 아세테이트 하이드로클로라이드 (6 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), 디에틸아미노에틸 2-[1-[[(1R)-1-[3-[2-(7-클로로퀴놀린-2-일)에테닐]페닐]-3-[2-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐]프로필]설파닐메틸]사이클로프로필]아세테이트 (2 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.6% 용액), (R,S)α^6-{[(1,1-디메틸에틸) 아미노]메틸}-3-아세틸옥시-2,6-피리딘디메탄올 디아세테이트 하이드로클로라이드 (0.4 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.2% 용액) 및 디펜히드라민 (6 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0526] 그룹 5에서, 각각의 마우스에 대해 2-피롤리딘메틸 2-[(2,6-디클로로페닐)아미노]벤젠 아세테이트 하이드로클로라이드 (9 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 3% 용액), 디에틸아미노에틸 2-[1-[[(1R)-1-[3-[2-(7-클로로퀴놀린-2-일)에테닐]페닐]-3-[2-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐]프로필]설파닐메틸]사이클로프로필]아세테이트 (3 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.9% 용액), (R,S)α^6-{[(1,1-디메틸에틸) 아미노]메틸}-3-아세틸옥시-2,6-피리딘디메탄올 디아세테이트 하이드로클로라이드 (0.5 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.3% 용액) 및 디펜히드라민 (9 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 3% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0527] 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP 및 약물의 용량은 표 5에서 요약되어 있다.

[0528] 복수의 약물의 조합 (예를 들면 하나 이상의 HPP 및/또는 다른 약물(들))을 대상체에게 적용할 때, 각각의 약물은 별도로 적용될 수 있거나, 약물의 하나 이상은 별개의 약물로서 동시에 적용될 수 있고 (예를 들면 분무 전에 약물의 혼합 없이 실질적으로 동일한 시간에 2 이상의 약물을 분무함), 또는 하나 이상의 약물은 상기 대상체에게 적용, 또는 상기 적용 방법의 임의의 조합 전에 함께 혼합될 수 있었다. 약물은 가능하면 임의의 순서로 적용될 수 있었다.

[0529] **표 5. 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP/약물의 용량**

HPP/약물	모 약물	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)
그룹 번호		3	4	5
2-피롤리딘메틸 2-[(2,6-디클로로페닐)아미노]벤젠 아세테이트 하이드로클로라이드	디클로페낙	3	6	9
디에틸아미노에틸 2-[1-[[(1R)-1-[3-[2-(7-클로로퀴놀린-2-일)에테닐]페닐]-3-[2-(2-하이드록시프로판-2-일)페닐]프로필]설파닐메틸]사이클로프로필]아세테이트	몬텔루카스트	1	2	3
(R,S) α^6-{[(1,1-디메틸에틸)아미노]메틸}-3-아세틸옥시-2,6-피리딘디메탄올 디아세테이트 하이드로클로라이드	피르부테롤	0.2	0.4	0.5
디펜히드라민	N/A	3	6	9

[0530]

[0531] 흡입된 β-메타콜린에 대한 기도 반응성 [경폐 내성 (R_L) 및 역학적 수용상태 (C_{dyn})]을 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 5.1에서 보여진다.

[0532] 표 5.1. 기도 과반응성

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
경폐 내성 (에서의 염수 대조군의 퍼센트 25 mg/ml 메타콜린)	161±18*	331±46	211±19	168±18*	157±15*
역학적 수용상태 (에서의 염수 대조군의 퍼센트 25 mg/ml 메타콜린)	-34.2 ±3.0*	-62.1 ±2.7	-47.6 ±2.1*	-45.2 ±2.0*	-37.3 ±2.1*

[0533] *P <0.001, 비히클-처리된 동물과 비교된 유의미한 차이

[0534] 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 5.2에서 보여졌다.

[0535] 표 5.2. 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
혈액 중 호산구 수 (X 10^6/mL)	0.039 ±0.015*	0.599 ±0.115	0.190±0.025	0.098 ±0.021*	0.045±0.015*
혈액 중 중성구 수 (X 10^6/mL)	0.57±0.15*	1.18±0.22	0.76±0.17*	0.62±0.14*	0.57±0.18*
혈액 중 단핵 세포 수 (X 10^6/mL)	2.01±0.18	5.07±0.26	2.78±0.42	1.86±0.20*	1.69±0.26*
BALF 중 호산구 수 (X 10^6/mL)	0.30±0.11*	1.82±0.17	0.58±0.19*	0.49±0.17*	0.42±0.15*
BALF 중 중성구 수 (X 10^6/mL)	0.36±0.13*	0.69±0.12	0.51±0.29	0.44±0.07*	0.39±0.13*
BALF 중 단핵 세포 수 (X 10^6/mL)	0.30±0.08*	1.07±0.25	0.69±0.31	0.48±0.22*	0.41±0.14*

[0536] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0537] 동물의 폐 균질물 중 IL-5를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 5.3에서 보여진다.

[0538] 표 5.3. 동물의 폐 균질물 중 IL-5

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
IL-5(pg/mg의 조직)	0.31±0.13*	1.15±0.19	0.59±0.18*	0.43±0.15*	0.37±0.08*

[0539] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0540] 이러한 연구의 결과는, 시험 약물 조합이 강한 항-염증성 및 항-천식 활성을 가졌다는 것을 보여준다.

[0541] ***실시예 21. 본원에서 개시된 약물 조합의 동물 시험***

[0542] 실시예 16에서 기재된 것과 유사한 실험이 수행되었다. 4 내지 6 주령의 BALB/c 마우스 48 마리 암컷이 준비되었고 실시예 16에서 기재된 바와 같이 그룹화되었다. 그룹 1 및 2를 실시예 16에서 기재된 것과 동일하게 처리했다.

[0543] 그룹 3에서, 각각의 마우스에 대해 디에틸아미노에틸 5-(2,4-디플루오로페닐)살리실레이트 하이드로클로라이드 (7 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 1.5% 용액), (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드, (10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), (±)-α-[(tert- 부틸아미노)메틸]-3,5-디아세틸옥시벤질 알코올 아세테이트 하이드로클로라이드 (0.07 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.05% 용액), 및 독실아민 [(RS)-N,N-디메틸-2-(1-페닐-1-피리딘-2-일-에톡시)-에탄아민] (3 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.6% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 14 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0544] 그룹 4에서, 각각의 마우스에 대해 디에틸아미노에틸 5-(2,4-디플루오로페닐)살리실레이트 하이드로클로라이드 (14 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 3% 용액), (*RS*)-*N*-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-*N*-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드, (20 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), (±)-α-[(tert- 부틸아미노)메틸]-3,5-디아세틸옥시벤질 알코올 아세테이트 하이드로클로라이드 (0.14 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.1% 용액), 및 독실아민 (6 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 1.2% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0545] 그룹 5에서, 각각의 마우스에 대해 디에틸아미노에틸 5-(2,4-디플루오로페닐)살리실레이트 하이드로클로라이드 (20 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4.5% 용액), (*RS*)-*N*-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-*N*-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드, (30 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), (±)-α-[(tert- 부틸아미노)메틸]-3,5-디아세틸옥시벤질 알코올 아세테이트 하이드로클로라이드 (0.2 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.15% 용액), 및 독실아민 (9 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0546] 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP 및 약물의 용량은 표 6에서 요약되어 있다.

[0547] 복수의 약물의 조합 (예를 들면 하나 이상의 HPP 및/또는 다른 약물(들))을 대상체에게 적용할 때, 각각의 약물은 별도로 적용될 수 있거나, 약물의 하나 이상은 별개의 약물로서 동시에 적용될 수 있고 (예를 들면 분무 전에 약물의 혼합 없이 실질적으로 동일한 시간에 2 이상의 약물을 분무함), 또는 하나 이상의 약물은 상기 대상체에게 적용, 또는 상기 적용 방법의 임의의 조합 전에 함께 혼합될 수 있었다. 약물은 가능하면 임의의 순서로 적용될 수 있었다.

[0548] **표 6. 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP/약물의 용량**

HPP/약물	모 약물	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)
그룹 번호		3	4	5
디에틸아미노에틸 5-(2,4-디플루오로페닐)살리실레이트 하이드로클로라이드	디플루니살	7	14	20
(RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드	질류톤	10	20	30
(±)-α-[(Tert-부틸아미노)메틸]-3,5-디아세틸옥시벤질 알코올 아세테이트 하이드로클로라이드	테르부탈린	0.04	0.14	0.2
독실아민	N/A	3	6	9

[0549]

[0550] 흡입된 β-메타콜린에 대한 기도 반응성 [경폐 내성 (R_L) 및 역학적 수용상태 (C_{dyn})]을 실시예 16에서 기재된

것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 6.1에서 보여진다.

[0551] 표 6.1. 기도 과반응성

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
경폐 내성 (25 mg/ml 메타콜린에서의 염수 대조군의 퍼센트)	149±20*	320±57	198±25	162±17*	155±22*
역학적 수용상태 (25 mg/ml 메타콜린에서의 염수 대조군의 퍼센트)	-34.1 ±2.8*	-64.5 ±3.2	-48.9 ±3.5	-41.8 ±2.0*	-37.9 ±3.6*

[0552] *P <0.001, 비히클-처리된 동물과 비교된 유의미한 차이

[0553] 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 6.2에서 보여졌다.

[0554] 표 6.2. 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
혈액 중 호산구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.041 ±0.010*	0.592 ±0.134	0.232±0.028	0.097 ±0.025*	0.056±0.019*
혈액 중 중성구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.58±0.18*	1.19±0.18	0.75±0.30	0.56±0.15*	0.54±0.17*
혈액 중 단핵 세포 수 ($X\ 10^6$/mL)	2.01±0.17*	5.19±0.25	2.69±0.39	1.84±0.20*	1.61±0.25*
BALF 중 호산구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.33±0.08*	1.83±0.17	0.58±0.20*	0.49±0.12*	0.39±0.15*
BALF 중 중성구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.35±0.14*	0.62±0.12	0.47±0.26	0.42±0.12*	0.38±0.15*
BALF 중 단핵 세포 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.32±0.08*	1.17±0.27	0.72±0.33	0.58±0.15*	0.37±0.18*

[0555] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0556] 동물의 폐 균질물 중 IL-5를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 6.3에서 보여진다.

[0557] 표 6.3. 동물의 폐 균질물 중 IL-5

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
IL-5(pg/mg의 조직)	0.37±0.13*	1.16±0.25	0.68±0.19*	0.48±0.22*	0.41±0.11*

[0558] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0559] 이러한 연구의 결과는, 시험 조합이 강한 항-염증성 및 항-천식 활성을 갖는다는 것을 보여준다.

[0560] ***실시예 22. 본원에서 개시된 약물 조합의 동물 시험***

[0561] 실시예 16에서 기재된 것과 유사한 실험이 수행되었다. 4 내지 6 주령의 BALB/c 마우스 48 마리 암컷이 준비되었고 실시예 16에서 기재된 바와 같이 그룹화되었다. 그룹 1 및 2를 실시예 16에서 기재된 것과 동일하게 처리했다.

[0562] 그룹 3에서, 각각의 마우스에 대해 D-α-[(이미다졸리딘-2-온-1-일)카보닐아미노]벤질페니실린 2-피롤리딘메틸 에스테르 하이드로클로라이드(10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), 디에틸아미노에틸 5-(2,4-디플루오로페닐)살리실레이트 하이드로클로라이드(10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드 (1 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.3% 용액), 및 에페드린 (3 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 1 % 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 14 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0563] 그룹 4에서, 각각의 마우스에 대해 D-α-[(이미다졸리딘-2-온-1-일)카보닐아미노]벤질페니실린 2-피롤리딘메틸 에스테르 하이드로클로라이드(20mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), 디에틸아미노에틸 5-(2,4-디플루오로페닐)살리실레이트 하이드로클로라이드(20 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-

[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드 (2 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.6% 용액), 및 에페드린 (6 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2 % 용액)의 조합을 마우스의 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다

[0564] 그룹 5에서, 각각의 마우스에 대해 D-α-[(이미다졸리딘-2-온-1-일)카보닐아미노]벤질페니실린 2-피롤리딘메틸 에스테르 하이드로클로라이드(30mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), 디에틸아미노에틸 5-(2,4-디플루오로페닐)살리실레이트 하이드로클로라이드(30 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드 (3 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.9% 용액), 및 에페드린 (9 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 3 % 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0565] 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP 및 약물의 용량은 표 7에서 요약되어 있다.

[0566] 복수의 약물의 조합 (예를 들면 하나 이상의 HPP 및/또는 다른 약물(들))을 대상체에게 적용할 때, 각각의 약물은 별도로 적용될 수 있거나, 약물의 하나 이상은 별개의 약물로서 동시에 적용될 수 있고 (예를 들면 분무 전에 약물의 혼합 없이 실질적으로 동일한 시간에 2 이상의 약물을 분무함), 또는 하나 이상의 약물은 상기 대상체에게 적용, 또는 상기 적용 방법의 임의의 조합 전에 함께 혼합될 수 있었다. 약물은 가능하면 임의의 순서로 적용될 수 있었다.

[0567] **표 7. 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP/약물의 용량**

[0568]

HPP/약물	모 약물	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)
그룹 번호		3	4	5
D-α-[(이미다졸리딘-2-온-1-일)카보닐아미노]벤질페니실린 2-피롤리딘메틸 에스테르 하이드로클로라이드	페니실린V	10	20	30
디에틸아미노에틸 5-(2,4-디플루오로페닐)살리실레이트 하이드로클로라이드	디플루니살	10	20	30
디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드	몬텔루카스트	1	2	3
에페드린	N/A	3	6	9

[0569] 흡입된 β-메타콜린에 대한 기도 반응성 [경폐 내성 (R_L) 및 역학적 수용상태 (C_{dyn})]을 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 7.1에서 보여진다.

[0570] 표 7.1. 기도 과반응성

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
경폐 내성 (25 mg/ml 메타콜린에서의 염수 대조군의 퍼센트)	149±21*	307±65	195±17*	162±23*	152±18*
역학적 수용상태 (25 mg/ml 메타콜린에서의 염수 대조군의 퍼센트)	-31.1 ±3.1*	-62.5±3.5	-48.2 ±3.1*	-43.0 ±2.5*	-34.9 ±3.0*

[0571] *P <0.001, 비히클-처리된 동물과 비교된 유의미한 차이

[0572] 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 7.2에서 보여진다.

[0573] 표 7.2. 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
혈액 중 호산구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.041 ±0.011*	0.592 ±0.132	0.189±0.048	0.099±0.017*	0.046 ±0.018*
혈액 중 중성구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.50±0.15*	1.17±0.18	0.72±0.15*	0.65±0.13*	0.49±0.19*
혈액 중 단핵 세포 수 ($X\ 10^6$/mL)	2.80±0.16*	5.21±0.18	2.61±0.48	1.56±0.25*	1.30±0.29*
BALF 중 호산구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.34±0.06*	1.86±0.18	0.69±0.18*	0.48±0.15*	0.39±0.18*
BALF 중 중성구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.30±0.13*	0.58±0.17	0.42±0.11*	0.38±0.16*	0.36±0.15*
BALF 중 단핵 세포 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.27±0.11*	1.11±0.23	0.67±0.33	0.48±0.17*	0.38±0.15*

[0574] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0575] 동물의 폐 균질물 중 IL-5를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 7.3에서 보여진다.

[0576] 표 7.3. 동물의 폐 균질물 중 IL-5

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
IL-5(pg/mg의 조직)	0.35±0.13*	1.12±0.15	0.65±0.12*	0.48±0.13*	0.38±0.12*

[0577] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0578] 이러한 연구의 결과는, 시험 약물 조합이 강한 항-염증성 및 항-천식 활성을 가졌다는 것을 보여준다.

[0579] ***실시예 23. 본원에서 개시된 약물 조합의 동물 시험***

[0580] 실시예 16에서 기재된 것과 유사한 실험이 수행되었다. 4 내지 6 주령의 BALB/c 마우스 48 마리 암컷이 준비되었고 실시예 16에서 기재된 바와 같이 그룹화되었다. 그룹 1 및 2를 실시예 16에서 기재된 것과 동일하게 처리했다.

[0581] 그룹 3에서, 각각의 마우스에 대해 6-D(-)-α-(4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라지닐카보닐아미노)-α-페닐아세트아미도페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드(10mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), 2-디에틸아미노에틸 2[(2,6-디클로로페닐)아미노]벤젠 아세테이트 하이드로클로라이드(3 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.6% 용액), (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드(질류톤의 HPP, 10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), (RS)-5-[1-아세틸옥시-2-(이소프로필아미노)에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드 (1 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.2% 용액), 및 레보메트암페타민(3mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.6 % 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 14 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0582] 그룹 4에서, 각각의 마우스에 대해 6-D(-)-α-(4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라지닐카보닐아미노)-α-페닐아세트아미도페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드(20mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), 2-디에틸아미노에틸 2[(2,6-디클로로페닐)아미노]벤젠 아세테이트 하이드로클로라이드(6 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 1.2% 용액), (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드(10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), (RS)-5-[1-아세틸옥시-2-(이소프로필아미노)에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드 (2 mg/kg, 0.25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), 및 레보메트암페타민 (6 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 1.2 % 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0583] 그룹 5에서, 각각의 마우스에 대해 6-D(-)-α-(4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라지닐카보닐아미노)-α-페닐아세트아미도페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드(30mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), 2-디에틸아미노에틸 2[(2,6-디클로로페닐)아미노]벤젠 아세테이트 하이드로클로라이드(9 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드(30 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), (RS)-5-[1-아세틸옥시-2-(이소프로필아미노)에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드 (3 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.6% 용액), 및 레보메트암페타민 (9 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 1.8 % 용액) (6 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2 % 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22

일 동안 1회/1일 적용했다.

[0584] 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP 및 약물의 용량은 표 8에서 요약되어 있다.

[0585] 복수의 약물의 조합 (예를 들면 하나 이상의 HPP 및/또는 다른 약물(들))을 대상체에게 적용할 때, 각각의 약물은 별도로 적용될 수 있거나, 약물의 하나 이상은 별개의 약물로서 동시에 적용될 수 있고 (예를 들면 분무 전에 약물의 혼합 없이 실질적으로 동일한 시간에 2 이상의 약물을 분무함), 또는 하나 이상의 약물은 상기 대상체에게 적용, 또는 상기 적용 방법의 임의의 조합 전에 함께 혼합될 수 있었다. 약물은 가능하면 임의의 순서로 적용될 수 있었다.

[0586] **표 8. 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP/약물의 용량**

[0587]

HPP/약물	모 약물	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)
그룹 번호		3	4	5
6-D(-)- α -(4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라지닐카보닐아미노)- α -페닐아세트아미도페니실린산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드	피페라실린	10	20	30
2-디에틸아미노에틸 2[(2,6-디클로로페닐)아미노]벤젠 아세테이트 하이드로클로라이드	디클로페낙	3	6	9
(RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드	질류톤	10	20	30
(RS)-5-[1-아세틸옥시-2-(이소프로필아미노)에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드	메타프로테레놀	1	2	3
Levo메트암페타민	N/A	3	6	9

[0588] 흡입된 β-메타콜린에 대한 기도 반응성 [경폐 내성 (R_L) 및 역학적 수용상태 (C_{dyn})]을 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 8.1에서 보여진다.

[0589] 표 8.1. 기도 과반응성

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
경폐 내성 (25 mg/ml 메타콜린에서의 염수 대조군의 퍼센트)	153±21*	313±61	196±17*	163±18*	152±19*
역학적 수용상태 (25 mg/ml 메타콜린에서의 염수 대조군의 퍼센트)	-33.1 ±2.8*	-63.1 ±3.2	-48.2 ±2.5*	-39.5 ±2.9*	-36.1 ±2.8*

[0590] *P <0.001, 비히클-처리된 동물과 비교된 유의미한 차이

[0591] 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 8.2에서 보여진다.

[0592] 표 8.2. 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
혈액 중 호산구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.038 ±0.012*	0.519 ±0.102	0.189±0.033	0.096 ±0.017*	0.049 ±0.019*
혈액 중 중성구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.50±0.14*	1.15±0.19	0.69±0.21*	0.61±0.17*	0.55±0.18*
혈액 중 단핵 세포 수 ($X\ 10^6$/mL)	2.27±0.18*	5.12±0.29	2.79±0.53	1.68±0.21*	1.55±0.27*
BALF 중 호산구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.30±0.07*	1.82±0.18	0.65±0.24*	0.52±0.17*	0.41±0.16*
BALF 중 중성구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.35±0.16*	0.61±0.21	0.42±0.15*	0.39±0.16*	0.36±0.17*
BALF 중 단핵 세포 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.31±0.10*	1.11±0.16	0.63±0.29	0.47±0.15*	0.42±0.11*

[0593] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0594] 동물의 폐 균질물 중 IL-5를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 8.3에서 보여진다.

[0595] 표 8.3. 동물의 폐 균질물 중 IL-5

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
IL-5(pg/mg의 조직)	0.37±0.14*	1.14±0.19	0.65±0.15*	0.53±0.14*	0.41±0.11*

[0596] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0597] 이러한 연구의 결과는, 시험 약물 조합이 강한 항-염증성 및 항-천식 활성을 가졌다는 것을 보여준다.

[0598] ***실시예 23. 본원에서 개시된 약물 조합의 동물 시험***

[0599] 실시예 16에서 기재된 것과 유사한 실험이 수행되었다. 4 내지 6 주령의 BALB/c 마우스 48 마리 암컷이 준비되었고 실시예 16에서 기재된 바와 같이 그룹화되었다. 그룹 1 및 2를 실시예 16에서 기재된 것과 동일하게 처리했다.

[0600] 그룹 3에서, 각각의 마우스에 대해 6-D(-)-α-(4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라지닐카보닐아미노)-α-페닐아세트아미도페니실린산 2-(디에틸아미노)에틸 에스테르 하이드로클로라이드(10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드(10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드(질류톤의 HPP, 10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), (RS)-5-[1-아세틸옥시-2-(이소프로필아미노)에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드 (1 mg/kg, 0.25% 에탄올/물 중 2% 용액) 및 (이소프로필 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-메틸페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로프-1-엔일]피리딘-2-일}프로프-2-에노에이트) (1.5 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.1% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 14 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0601] 그룹 4에서, 각각의 마우스에 대해 6-D(-)-α-(4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라지닐카보닐아미노)-α-페닐아세트아미도페니실린산 2-(디에틸아미노)에틸 에스테르 하이드로클로라이드(20mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드(20mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드(20 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), (RS)-5-[1-아세틸옥시-2-(이소프로필아미노)에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드(2mg/kg, 25% 에탄올/물 중 0.4% 용액) 및 (이소프로필 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-메틸페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로프-1-엔일]피리딘-2-일}프로프-2-에노에이트) (3 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.2% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0602] 그룹 5에서, 각각의 마우스에 대해 6-D(-)-α-(4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라지닐카보닐아미노)-α-페닐아세트아미도페니실린산 2-(디에틸아미노)에틸 에스테르 하이드로클로라이드(30mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), 디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드(30mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드(30 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), (RS)-5-[1-아세틸옥시-2-(이소프로필아미노)에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드(3mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.6% 용액) 및 (이소프로필 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-메틸페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로

프-1-엔일]피리딘-2-일}프로프-2-에노에이트) (4.5 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.3% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0603] 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP 및 약물의 용량은 표 9에서 요약되어 있다.

[0604] 복수의 약물의 조합 (예를 들면 하나 이상의 HPP 및/또는 다른 약물(들))을 대상체에게 적용할 때, 각각의 약물은 별도로 적용될 수 있거나, 약물의 하나 이상은 별개의 약물로서 동시에 적용될 수 있고 (예를 들면 분무 전에 약물의 혼합 없이 실질적으로 동일한 시간에 2 이상의 약물을 분무함), 또는 하나 이상의 약물은 상기 대상체에게 적용, 또는 상기 적용 방법의 임의의 조합 전에 함께 혼합될 수 있었다. 약물은 가능하면 임의의 순서로 적용될 수 있었다.

[0605] **표 9. 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP/약물의 용량**

[0606]

HPP/약물	모 약물	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)
그룹 번호		3	4	5
6-D(-)-α-(4-에틸-2,3-디옥소-1-피페라지닐카보닐아미노)-α-페닐아세트아미도페니실린산 2-(디에틸아미노)에틸 에스테르 하이드로클로라이드	피페라실린	10	20	30
디에틸아미노에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드	아스피린	10	20	30
(RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드	질류톤	10	20	30
(RS)-5-[1-아세틸옥시-2-(이소프로필아미노)에틸]벤젠-1,3-디올 디아세테이트 하이드로클로라이드	메타프로테레놀	1	2	3
(이소프로필 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-메틸페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로프-1-엔일]피리딘-2-일}프로프-2-에노에이트)	아크리바스틴	1.5	3	4.5

[0607] 흡입된 β-메타콜린에 대한 기도 반응성 [경폐 내성 (R_L) 및 역학적 수용상태 (C_{dyn})]을 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 9.1에서 보여진다.

[0608] 표 9.1. 기도 과반응성

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
경폐 내성 (25 mg/ml 메타콜린에서의 염수 대조군의 퍼센트)	151±23*	311±68	191±21*	151±20*	142±17*
역학적 수용상태 (25 mg/ml 메타콜린에서의 염수 대조군의 퍼센트)	-32.1 ±3.0*	-63.5 ±3.1	-47.2 ±2.3*	-39.0 ±2.8*	-34.1 ±2.9*

[0609] *P <0.001, 비히클-처리된 동물과 비교된 유의미한 차이

[0610] 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 9.2에서 보여진다.

[0611] **표 9.2. 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수**

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
혈액 중 호산구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.037 ±0.010*	0.529±0.132	0.182 ±0.028	0.090 ±0.014*	0.047±0.015*
혈액 중 중성구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.51±0.13*	1.12±0.16	0.67±0.18*	0.62±0.11*	0.43±0.15*
혈액 중 단핵 세포 수 ($X\ 10^6$/mL)	2.21±0.16	5.09±0.17	2.69±0.47	1.57±0.22*	1.32±0.25*
BALF 중 호산구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.31±0.05*	1.87±0.16	0.57±0.21*	0.41±0.12*	0.34±0.08*
BALF 중 중성구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.32±0.13*	0.59±0.16	0.40±0.13*	0.35±0.14*	0.28±0.13*
BALF 중 단핵 세포 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.29±0.07*	1.10±0.21	0.59±0.27	0.42±0.18*	0.34±0.10*

[0612] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0613] 동물의 폐 균질물 중 IL-5를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 9.3에서 보여진다.

[0614] 표 9.3. 동물의 폐 균질물 중 IL-5

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
IL-5(pg/mg의 조직)	0.38±0.15*	1.09±0.12	0.62±0.14*	0.45±0.11*	0.39±0.07*

[0615] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0616] 이러한 연구의 결과는, 시험 약물 조합이 강한 항-염증성 및 항-천식 활성을 가졌다는 것을 보여준다.

[0617] ***실시예 25. 본원에서 개시된 약물 조합의 동물 시험***

[0618] 실시예 16에서 기재된 것과 유사한 실험이 수행되었다. 4 내지 6 주령의 BALB/c 마우스 48 마리 암컷이 준비되었고 실시예 16에서 기재된 바와 같이 그룹화되었다. 그룹 1 및 2를 실시예 16에서 기재된 것과 동일하게 처리했다.

[0619] 그룹 3에서, 각각의 마우스에 대해 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-(디에틸아미노)에틸 에스테르 하이드로클로라이드(10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), 2-(디에틸아미노)에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드(10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드(질류톤의 HPP, 10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), 실데나필.시트르산 (5 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중2%), 및 (이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α,α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드(10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 14 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0620] 그룹 4에서, 각각의 마우스에 대해 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-(디에틸아미노)에틸 에스테르 하이드로클로라이드(20mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), 2-(디에틸아미노)에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드(20mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드(20 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), 실데나필.시트르산 (10mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중4%), 및 (이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α,α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드(20mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0621] 그룹 5에서, 각각의 마우스에 대해 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-(디에틸아미노)에틸 에스테르 하이드로클로라이드(30mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), 2-(디에틸아미노)에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드(30mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드(30 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), 실데나필.시트르산 (15mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중6%), 및 (이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α,α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드(30mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0622] 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP 및 약물의 용량은 표 10에서 요약되어 있다.

[0623] 복수의 약물의 조합 (예를 들면 하나 이상의 HPP 및/또는 다른 약물(들))을 대상체에게 적용할 때, 각각의 약물은 별도로 적용될 수 있거나, 약물의 하나 이상은 별개의 약물로서 동시에 적용될 수 있고 (예를 들면 분무 전에 약물의 혼합 없이 실질적으로 동일한 시간에 2 이상의 약물을 분무함), 또는 하나 이상의 약물은 상기 대상체에게 적용, 또는 상기 적용 방법의 임의의 조합 전에 함께 혼합될 수 있었다. 약물은 가능하면 임의의 순서로 적용될 수 있었다.

[0624] **표 10. 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP/약물의 용량**

[0625]

HPP/약물	모 약물	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)
그룹 번호		3	4	5
6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-(디에틸아미노)에틸 에스테르 하이드로클로라이드	페니실린 V	10	20	30
2-(디에틸아미노)에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드	아스피린	10	20	30
(RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드	질류톤	10	20	30
실데나필 시트르산	N/A	5	10	15
(이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α,α-디메틸벤젠아세테이트 하이드로클로라이드	펙소페나딘	10	20	30

[0626] 흡입된 β-메타콜린에 대한 기도 반응성 [경폐 내성 (R_L) 및 역학적 수용상태 (C_{dyn})]을 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 10.1에서 보여진다.

[0627] 표 10.1. 기도 과반응성

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
경폐 내성 (에서의 염수 대조군의 퍼센트 25 mg/ml 메타콜린)	149±24*	317±61	193±20*	157±21*	143±18*
역학적 수용상태 (에서의 염수 대조군의 퍼센트 25 mg/ml 메타콜린)	-33.1±3.1*	-63.9±3.2	-47.9 ±2.1*	-39.9 ±3.1*	-35.1 ±2.6*

[0628] *P <0.001, 비히클-처리된 동물과 비교된 유의미한 차이

[0629] 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 10.2에서 보여진다.

[0630] 표 10.2. 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
혈액 중 호산구 수 (X 10^6/mL)	0.035 ±0.011*	0.539 ±0.135	0.199±0.025	0.098±0.015*	0.052±0.018*
혈액 중 중성구 수 (X 10^6/mL)	0.52±0.15*	1.15±0.18	0.69±0.21*	0.61±0.15*	0.48±0.18*
혈액 중 단핵 세포 수 (X 10^6/mL)	2.27±0.17	5.12±0.19	2.77±0.48	1.54±0.23*	1.36±0.27*
BALF 중 호산구 수 (X 10^6/mL)	0.35±0.05*	1.89±0.17	0.63±0.22*	0.48±0.15*	0.36±0.11*
BALF 중 중성구 수 (X 10^6/mL)	0.31±0.15*	0.61±0.18	0.42±0.15*	0.38±0.16*	0.33±0.15*
BALF 중 단핵 세포 수 (X 10^6/mL)	0.31±0.08*	1.12±0.23	0.61±0.29	0.43±0.19*	0.35±0.12*

[0631] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0632] 동물의 폐 균질물 중 IL-5를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 10.3에서

보여진다.

[0633] 표 10.3. 동물의 폐 균질물 중 IL-5

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
IL-5(pg/mg의 조직)	0.39±0.15*	1.10±0.13	0.65±0.15*	0.47±0.12*	0.42±0.09*

[0634] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0635] 이러한 연구의 결과는, 시험 약물 조합이 강한 항-염증성 및 항-천식 활성을 가졌다는 것을 보여준다.

[0636] ***실시예 26. 본원에서 개시된 약물 조합의 동물 시험***

[0637] 실시예 16에서 기재된 것과 유사한 실험이 수행되었다. 4 내지 6 주령의 BALB/c 마우스 48 마리 암컷이 준비되었고 실시예 16에서 기재된 바와 같이 그룹화되었다. 그룹 1 및 2를 실시예 16에서 기재된 것과 동일하게 처리했다.

[0638] 그룹 3에서, 각각의 마우스에 대해 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-(디에틸아미노)에틸 에스테르 하이드로클로라이드(10mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), 2-(디에틸아미노)에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드(10mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드(10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), 바르데나필.HCl (1.5 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.5%), 및 (이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α,α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드(10mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 14 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0639] 그룹 4에서, 각각의 마우스에 대해 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-(디에틸아미노)에틸 에스테르 하이드로클로라이드(20mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), 2-(디에틸아미노)에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드(20mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드(20 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), 바르데나필.HCl (3mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 1%), 및 (이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α,α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드(20mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0640] 그룹 5에서, 각각의 마우스에 대해 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-(디에틸아미노)에틸 에스테르 하이드로클로라이드(30mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), 2-(디에틸아미노)에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드(30mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드(30 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), 바르데나필.HCl (4.5mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 1.5%), 및 (이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α,α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드(30mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0641] 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP 및 약물의 용량은 표 11에서 요약되어 있다.

[0642] 복수의 약물의 조합 (예를 들면 하나 이상의 HPP 및/또는 다른 약물(들))을 대상체에게 적용할 때, 각각의 약물은 별도로 적용될 수 있거나, 약물의 하나 이상은 별개의 약물로서 동시에 적용될 수 있고 (예를 들면 분무 전에 약물의 혼합 없이 실질적으로 동일한 시간에 2 이상의 약물을 분무함), 또는 하나 이상의 약물은 상기 대상체에게 적용, 또는 상기 적용 방법의 임의의 조합 전에 함께 혼합될 수 있었다. 약물은 가능하면 임의의 순서로 적용될 수 있었다.

[0643] **표 11. 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP/약물의 용량**

HPP/약물	모 약물	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)
그룹 번호		3	4	5
6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-(디에틸아미노)에틸 에스테르 하이드로클로라이드	페니실린 V	10	20	30
2-(디에틸아미노)에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드	아스피린	10	20	30
(RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드	질류톤	10	20	30
바르데나필.HCl	N/A	1.5	3	4.5
(이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α,α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드	펙소페나딘	10	20	30

[0644]

[0645] 흡입된 β-메타콜린에 대한 기도 반응성 [경폐 내성 (R_L) 및 역학적 수용상태 (C_{dyn})]을 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 11.1에서 보여진다.

[0646] 표 11.1. 기도 과반응성

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
경폐 내성 (25 mg/ml 메타콜린에서의 염수 대조군의 퍼센트)	148±24*	312±61	189±23*	155±22*	149±21*
역학적 수용상태 (25 mg/ml 메타콜린에서의 염수 대조군의 퍼센트)	-34.1±3.1*	-64.5±2.8	-49.2 ±2.5*	-41.0 ±2.9*	-34.7 ±2.7*

[0647] *P <0.001, 비히클-처리된 동물과 비교된 유의미한 차이

[0648] 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 11.2에서 보여진다.

[0649] 표 11.2. 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
혈액 중 호산구 수 (X 10^6/mL)	0.041 ±0.011*	0.551 ±0.123	0.198±0.035	0.111 ±0.015*	0.057±0.017*
혈액 중 중성구 수 (X 10^6/mL)	0.55±0.14*	1.17±0.17	0.76±0.17*	0.63±0.15*	0.53±0.18*
혈액 중 단핵 세포 수 (X 10^6/mL)	2.25±0.16	5.29±0.19	2.88±0.55	1.87±0.23*	1.48±0.26*
BALF 중 호산구 수 (X 10^6/mL)	0.35±0.06*	1.81±0.18	0.87±0.24*	0.53±0.15*	0.41±0.11*
BALF 중 중성구 수 (X 10^6/mL)	0.31±0.15*	0.58±0.19	0.43±0.12*	0.39±0.13*	0.33±0.13*
BALF 중 단핵 세포 수 (X 10^6/mL)	0.28±0.08*	1.12±0.20	0.67±0.25	0.46±0.16*	0.38±0.11*

[0650] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0651] 동물의 폐 균질물 중 IL-5를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 11.3에서 보여진다.

[0652] 표 11.3. 동물의 폐 균질물 중 IL-5

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
IL-5(pg/mg의 조직)	0.34±0.16*	1.03±0.15	0.67±0.18*	0.51±0.17*	0.43±0.11*

[0653] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0654] 이러한 연구의 결과는, 시험 약물 조합이 강한 항-염증성 및 항-천식 활성을 가졌다는 것을 보여준다.

[0655] ***실시예 27. 본원에서 개시된 약물 조합의 동물 시험***

[0656] 실시예 16에서 기재된 것과 유사한 실험이 수행되었다. 4 내지 6 주령의 BALB/c 마우스 48 마리 암컷이 준비되었고 실시예 16에서 기재된 바와 같이 그룹화되었다. 그룹 1 및 2를 실시예 16에서 기재된 것과 동일하게 처리

했다.

[0657] 그룹 3에서, 각각의 마우스에 대해 3-[[(아미노카보닐)옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미노]-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 2-(디에틸아미노)에틸 에스테르 하이드로클로라이드(10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), 2-(디에틸아미노)에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드(10mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), 타달라필 하이드로클로라이드(1.5 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 0.5% 용액), 2-(디에틸아미노)에틸 2-[R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드 (1.5mg/kg, 25% 에탄올/ 물 0.5% 용액) 및 (이소프로필 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-메틸페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로프-1-엔일]피리딘-2-일}프로프-2-에노에이트) (1.5 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.3% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 14 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0658] 그룹 4에서, 각각의 마우스에 대해 3-[[(아미노카보닐)옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미노]-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 2-(디에틸아미노)에틸 에스테르 하이드로클로라이드(20mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), 2-(디에틸아미노)에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드(20mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), 타달라필 하이드로클로라이드(3mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 1% 용액), 2-(디에틸아미노)에틸 2-[R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드 (3mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 1% 용액) 및 (이소프로필 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-메틸페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로프-1-엔일]피리딘-2-일}프로프-2-에노에이트) (3 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.6% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0659] 그룹 5에서, 각각의 마우스에 대해 3-[[(아미노카보닐)옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미노]-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 2-(디에틸아미노)에틸 에스테르 하이드로클로라이드(30mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), 2-(디에틸아미노)에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드(30mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), 타달라필 하이드로클로라이드(145mg/kg, 25% 에탄올/ 물 1.5% 용액), 2-(디에틸아미노)에틸 2-[R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드 (4.5mg/kg, 25% 에탄올/ 물 1.5% 용액) 및 (이소프로필 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-메틸페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로프-1-엔일]피리딘-2-일}프로프-2-에노에이트) (4.5 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.9% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0660] 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP 및 약물의 용량은 표 12에서 요약되어 있다.

[0661] 복수의 약물의 조합 (예를 들면 하나 이상의 HPP 및/또는 다른 약물(들))을 대상체에게 적용할 때, 각각의 약물은 별도로 적용될 수 있거나, 약물의 하나 이상은 별개의 약물로서 동시에 적용될 수 있고 (예를 들면 분무 전에 약물의 혼합 없이 실질적으로 동일한 시간에 2 이상의 약물을 분무함), 또는 하나 이상의 약물은 상기 대상체에게 적용, 또는 상기 적용 방법의 임의의 조합 전에 함께 혼합될 수 있었다. 약물은 가능하면 임의의 순서로 적용될 수 있었다.

[0662] **표 12. 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP/약물의 용량**

HPP/약물	모 약물	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)
그룹 번호		3	4	5
3-[[(아미노카보닐)옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미노]-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 2-(디에틸아미노)에틸 에스테르 하이드로클로라이드	세폭시틴	10	20	30
2-(디에틸아미노)에틸 아세틸살리실레이트 하이드로클로라이드	아스피린	10	20	30
타달라필 하이드로클로라이드	N/A	1.5	3	4.5
2-(디에틸아미노)에틸 2-[R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드	몬텔루카스트	1.5	3	4.5
(이소프로필 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-메틸페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로프-1-엔일]피리딘-2-일}프로프-2-에노에이트)	아크리바스틴	1.5	3	4.5

[0663]

[0664] 흡입된 β-메타콜린에 대한 기도 반응성 [경폐 내성 (R_L) 및 역학적 수용상태 (C_{dyn})]을 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 12.1에서 보여진다.

[0665] 표 12.1. 기도 과반응성

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
경폐 내성 (25 mg/ml 메타콜린에서의 염수 대조군의 퍼센트)	153±21*	319±62	212±20*	167±23*	159±18*
역학적 수용상태 (25 mg/ml 메타콜린에서의 염수 대조군의 퍼센트)	-32.6 ±3.1*	-62.5 ±2.9	-49.2 ±2.1*	-41.0±2.4*	-33.9 ±2.8*

[0666] *P <0.001, 비히클-처리된 동물과 비교된 유의미한 차이

[0667] 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 12.2에서 보여진다.

[0668] 표 12.2. 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
혈액 중 호산구 수 (X 10^6/mL)	0.043 ±0.015*	0.556±0.127	0.199±0.025	0.120 ±0.017*	0.053±0.016*
혈액 중 중성구 수 (X 10^6/mL)	0.52±0.15*	1.09±0.18	0.72±0.19*	0.65±0.13*	0.53±0.17*
혈액 중 단핵 세포 수 (X 10^6/mL)	2.17±0.19	5.01±0.19	2.99±0.51	1.66±0.24*	1.53±0.28*
BALF 중 호산구 수 (X 10^6/mL)	0.32±0.06*	1.89±0.17	0.71±0.23*	0.62±0.13*	0.44±0.11*
BALF 중 중성구 수 (X 10^6/mL)	0.30±0.15*	0.61±0.17	0.42±0.14*	0.39±0.17*	0.34±0.15*
BALF 중 단핵 세포 수 (X 10^6/mL)	0.28±0.08*	1.11±0.18	0.61±0.21	0.44±0.15*	0.39±0.11*

[0669] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0670] 동물의 폐 균질물 중 IL-5를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 12.3에서 보여진다.

[0671] 표 12.3. 동물의 폐 균질물 중 IL-5

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
IL-5(pg/mg의 조직)	0.37±0.13*	1.07±0.15	0.69±0.17*	0.52±0.13*	0.41±0.09*

[0672] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0673] 이러한 연구의 결과는, 시험 약물 조합이 강한 항-염증성 및 항-천식 활성을 가졌다는 것을 보여준다.

[0674] ***실시예 28. 본원에서 개시된 약물 조합의 동물 시험***

[0675] 실시예 16에서 기재된 것과 유사한 실험이 수행되었다. 4 내지 6 주령의 BALB/c 마우스 48 마리 암컷이 준비되었고 실시예 16에서 기재된 바와 같이 그룹화되었다. 그룹 1 및 2를 실시예 16에서 기재된 것과 동일하게 처리했다.

[0676] 그룹 3에서, 각각의 마우스에 대해 3-[[(아미노카보닐)옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미노]-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 2-(디에틸아미노)에틸 에스테르 하이드로클로라이드(10mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), 2-(디에틸아미노)에틸 2-(ρ-이소부틸페닐) 프로피오네이트 하이드로클로라이드 (5 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 1% 용액), 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드 (1 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.3% 용액), 우데나필 하이드로클로라이드 (3mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 1% 용액), 및 (이소프로필 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-메틸페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로프-1-엔일]피리딘-2-일}프로프-2-에노에이트) (1.5 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.3% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 14 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0677] 그룹 4에서, 각각의 마우스에 대해 3-[[(아미노카보닐)옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미노]-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 2-(디에틸아미노)에틸 에스테르 하이드로클로라이드(20mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), 2-(디에틸아미노)에틸 2-(ρ-이소부틸페닐) 프로피오네이트 하이드로클로라이드 (10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드 (2 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.6% 용액), 우데나필 하이드로클로라이드 (6mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), 및 (이소프로필 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-메틸페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로프-1-엔일]피리딘-2-일}프로프-2-에노에이트) (3 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.6% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0678] 그룹 5에서, 각각의 마우스에 대해 3-[[(아미노카보닐)옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미노]-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 2-(디에틸아미노)에틸 에스테르 하이드로클로라이드(30 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), 2-(디에틸아미노)에틸 2-(ρ-이소부틸페닐) 프로피오네이트 하이드로클로라이드 (15 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 3% 용액), 디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드 (3 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.9% 용액), 우데나필 하이드로클로라이드 (9mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 3% 용액), 및 (이소프로필 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-메틸페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로프-1-엔일]피리딘-2-일}프로프-2-에노에이트) (4.5 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.9% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0679] 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP 및 약물의 용량은 표 13에서 요약되어 있다.

[0680] 복수의 약물의 조합 (예를 들면 하나 이상의 HPP 및/또는 다른 약물(들))을 대상체에게 적용할 때, 각각의 약물은 별도로 적용될 수 있거나, 약물의 하나 이상은 별개의 약물로서 동시에 적용될 수 있고 (예를 들면 분무 전에 약물의 혼합 없이 실질적으로 동일한 시간에 2 이상의 약물을 분무함), 또는 하나 이상의 약물은 상기 대상체에게 적용, 또는 상기 적용 방법의 임의의 조합 전에 함께 혼합될 수 있었다. 약물은 가능하면 임의의 순서로 적용될 수 있었다.

[0681] **표 13. 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP/약물의 용량**

HPP/약물	모 약물	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)
그룹 번호		3	4	5
3-[[(아미노카보닐)옥시]메틸]-7-메톡시-8-옥소-7-[(2-티에닐아세틸)아미노]-5-티아-1-아자바이사이클로[4.2.0]옥트-2-엔-2-카복실산 2-(디에틸아미노)에틸 에스테르 하이드로클로라이드	세폭시틴	10	20	30
2-(디에틸아미노)에틸 2-(ρ-이소부틸페닐) 프로피오네이트 하이드로클로라이드	이부프로펜	5	10	15
디에틸아미노에틸 [R-(E)]-1-[[[1-[3-[2-(7-클로로-2-퀴놀리닐)에테닐]페닐]-3-[2-(1-하이드록시-1-메틸에틸)페닐]프로필]티오]메틸]사이클로프로판아세테이트 하이드로클로라이드	몬텔루카스트	1	2	3
우데나필 하이드로클로라이드	N/A	3	6	9
(이소프로필 (E)-3-{6-[(E)-1-(4-메틸페닐)-3-피롤리딘-1-일-프로프-1-엔일]피리딘-2-일}프로프-2-에노에이트)	아크리바스틴	1.5	3	4.5

[0682]

[0683] 흡입된 β-메타콜린에 대한 기도 반응성 [경폐 내성 (R_L) 및 역학적 수용상태 (C_{dyn})]을 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 13.1에서 보여진다.

[0684] 표 13.1. 기도 과반응성

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
경폐 내성 (25 mg/ml 메타콜린에서의 염수 대조군의 퍼센트)	149±21*	307±63	211±23*	187±21*	152±19*
역학적 수용상태 (25 mg/ml 메타콜린에서의 염수 대조군의 퍼센트)	-32.7 ±3.0*	-65.1 ±3.4	-49.2 ±2.1*	-41.6 ±2.7*	-35.1 ±2.6*

[0685] *P <0.001, 비히클-처리된 동물과 비교된 유의미한 차이

[0686] 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 13.2에서 보여진다.

[0687] 표 13.2. 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
혈액 중 호산구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.039 ±0.011*	0.527 ±0.127	0.191±0.031	0.123 ±0.016*	0.056±0.016*
혈액 중 중성구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.52±0.14*	1.11±0.18	0.71±0.17*	0.64±0.13*	0.45±0.16*
혈액 중 단핵 세포 수 ($X\ 10^6$/mL)	1.92±0.17	5.11±0.18	2.73±0.49	1.97±0.21*	1.62±0.24*
BALF 중 호산구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.30±0.06*	1.81±0.14	0.62±0.23*	0.51±0.16*	0.39±0.09*
BALF 중 중성구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.34±0.14*	0.63±0.18	0.49±0.16*	0.41±0.17*	0.35±0.16*
BALF 중 단핵 세포 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.31±0.09*	1.11±0.24	0.64±0.21	0.51±0.15*	0.39±0.13*

[0688] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0689] 동물의 폐 균질물 중 IL-5를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 13.3에서 보여진다.

[0690] 표 13.3. 동물의 폐 균질물 중 IL-5

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
IL-5(pg/mg의 조직)	0.39±0.16*	1.11±0.14	0.65±0.16*	0.49±0.12*	0.42±0.10*

[0691] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0692] 이러한 연구의 결과는, 시험 약물 조합이 강한 항-염증성 및 항-천식 활성을 가졌다는 것을 보여준다.

[0693] ***실시예 29. 본원에서 개시된 약물 조합의 동물 시험***

[0694] 실시예 16에서 기재된 것과 유사한 실험이 수행되었다. 4 내지 6 주령의 BALB/c 마우스 48 마리 암컷이 준비되었고 실시예 16에서 기재된 바와 같이 그룹화되었다. 그룹 1 및 2를 실시예 16에서 기재된 것과 동일하게 처리했다.

[0695] 그룹 3에서, 각각의 마우스에 대해 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드(10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), 2-(디에틸아미노)에틸 2-(ρ-이소부틸페닐) 프로피오네이트 하이드로클로라이드 (5 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 1% 용액), (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드(10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), 실데나필 시트레이트(3mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.6% 용액) 및 이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α,α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드 (10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 14 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0696] 그룹 4에서, 각각의 마우스에 대해 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드(20 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), 2-(디에틸아미노)에틸 2-(ρ-이소부틸페닐) 프로피오네이트 하이드로클로라이드 (10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드(20 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), 실데나필 시트레이트(6 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 1.2% 용액) 및 이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α,α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드 (20 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0697] 그룹 5에서, 각각의 마우스에 대해 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드(30mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), 2-(디에틸아미노)에틸 2-(ρ-이소부틸페닐) 프로피오네이트 하이드로클로라이드 (15 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 3% 용액), (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드(30 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), 실데나필 시트레이트(9mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 1.8% 용액) 및 이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α,α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드 (30 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0698] 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP 및 약물의 용량은 표 14에서 요약되어 있다.

[0699] 복수의 약물의 조합 (예를 들면 하나 이상의 HPP 및/또는 다른 약물(들))을 대상체에게 적용할 때, 각각의 약물은 별도로 적용될 수 있거나, 약물의 하나 이상은 별개의 약물로서 동시에 적용될 수 있고 (예를 들면 분무 전에 약물의 혼합 없이 실질적으로 동일한 시간에 2 이상의 약물을 분무함), 또는 하나 이상의 약물은 상기 대상체에게 적용, 또는 상기 적용 방법의 임의의 조합 전에 함께 혼합될 수 있었다. 약물은 가능하면 임의의 순서로 적용될 수 있었다.

[0700] **표 14. 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP/약물의 용량**

HPP/약물	모 약물	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)
그룹 번호		3	4	5
6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드	페니실린 V	10	20	30
2-(디에틸아미노)에틸 2-(ρ-이소부틸페닐) 프로피오네이트 하이드로클로라이드	이부프로펜	5	10	15
(RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드	질류톤	10	20	30
실데나필 시트레이트	N/A	3	6	9
이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-퍼페리디닐]-부틸]-α,α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드	펙소페나딘	10	20	30

[0701]

[0702] 흡입된 β-메타콜린에 대한 기도 반응성 [경폐 내성 (R_L) 및 역학적 수용상태 (C_{dyn})]을 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 14.1에서 보여진다.

[0703] 표 14.1. 기도 과반응성

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
경폐 내성 (25 mg/ml 메타콜린에서의 염수 대조군의 퍼센트)	147±24*	301±60	197±23*	171±18*	152±19*
역학적 수용상태 (25 mg/ml 메타콜린에서의 염수 대조군의 퍼센트)	-32.4 ±3.0*	-64.1±3.0	-49.1 ±2.1*	-41.0 ±2.7*	-37.1 ±2.1*

[0704] *P <0.001, 비히클-처리된 동물과 비교된 유의미한 차이

[0705] 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 14.2에서 보여진다.

[0706] 표 14.2. 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
혈액 중 호산구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.042 ±0.011*	0.511 ±0.117	0.193±0.031	0.115 ±0.016*	0.057 ±0.016*
혈액 중 중성구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.53±0.14*	1.11±0.19	0.73±0.19*	0.61±0.13*	0.49±0.11*
혈액 중 단핵 세포 수 ($X\ 10^6$/mL)	2.01±0.17	5.11±0.14	2.89±0.45	1.77±0.25*	1.52±0.29*
BALF 중 호산구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.33±0.07*	1.81±0.17	0.79±0.27*	0.49±0.17*	0.39±0.14*
BALF 중 중성구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.31±0.18*	0.61±0.17	0.49±0.18*	0.46±0.17*	0.38±0.17*
BALF 중 단핵 세포 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.32±0.09*	1.11±0.20	0.64±0.22	0.49±0.11*	0.41±0.14*

[0707] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0708] 동물의 폐 균질물 중 IL-5를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 14.3에서 보여진다.

[0709] 표 14.3. 동물의 폐 균질물 중 IL-5

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
IL-5(pg/mg의 조직)	0.41 ±0.16*	1.01±0.11	0.65±0.17*	0.55±0.16*	0.45±0.15*

[0710] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0711] 이러한 연구의 결과는, 시험 약물 조합이 강한 항-염증성 및 항-천식 활성을 가졌다는 것을 보여준다.

[0712] ***실시예 30. 본원에서 개시된 약물 조합의 동물 시험***

[0713] 실시예 16에서 기재된 것과 유사한 실험이 수행되었다. 4 내지 6 주령의 BALB/c 마우스 48 마리 암컷이 준비되었고 실시예 16에서 기재된 바와 같이 그룹화되었다. 그룹 1 및 2를 실시예 16에서 기재된 것과 동일하게 처리했다.

[0714] 그룹 3에서, 각각의 마우스에 대해 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드(10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), 2-(디에틸아미노)에틸 2-(ρ-이소부틸페닐) 프로피오네이트 하이드로클로라이드 (5 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 1% 용액), (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드(10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), 바르데나필 하이드로클로라이드 (3mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 0.6% 용액) 및 이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α,α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드 (10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 14 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0715] 그룹 4에서, 각각의 마우스에 대해 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드(20 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), 2-(디에틸아미노)에틸 2-(ρ-이소부틸페닐) 프로피오네이트 하이드로클로라이드 (10 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액), (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드(20 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액), 바르데나필 하이드로클로라이드 (6 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 1.2% 용액) 및 이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α,α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드 (20 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 4% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0716] 그룹 5에서, 각각의 마우스에 대해 6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드(30mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), 2-(디에틸아미노)에틸 2-(ρ-이소부틸페닐) 프로피오네이트 하이드로클로라이드 (15 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 3% 용액), (RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드(30 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액), 바르데나필 하이드로클로라이드 (9mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 2% 용액) 및 이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α,α-디메틸 벤젠아세테이트 하이드로클로라이드 (30 mg/kg, 25% 에탄올/ 물 중 6% 용액)의 조합을 목 상의 면도된 피부에 15 일 내지 22일 동안 1회/1일 적용했다.

[0717] 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP 및 약물의 용량은 표 15에서 요약되어 있다.

[0718] 복수의 약물의 조합 (예를 들면 하나 이상의 HPP 및/또는 다른 약물(들))을 대상체에게 적용할 때, 각각의 약물은 별도로 적용될 수 있거나, 약물의 하나 이상은 별개의 약물로서 동시에 적용될 수 있고 (예를 들면 분무 전에 약물의 혼합 없이 실질적으로 동일한 시간에 2 이상의 약물을 분무함), 또는 하나 이상의 약물은 상기 대상체에게 적용, 또는 상기 적용 방법의 임의의 조합 전에 함께 혼합될 수 있었다. 약물은 가능하면 임의의 순서로 적용될 수 있었다.

[0719] **표 15. 그룹 3, 4, 및 5에 적용된 HPP/약물의 용량**

HPP/약물	모 약물	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)	용량 (mg/kg)
그룹 번호		3	4	5
6-페녹시아세트아세트아미도페니실란산 2-디에틸아미노에틸 에스테르 하이드로클로라이드	페니실린 V	10	20	30
2-(디에틸아미노)에틸 2-(ρ-이소부틸페닐) 프로피오네이트 하이드로클로라이드	이부프로펜	5	10	15
(RS)-N-[1-(1-벤조티엔-2-일)에틸]-N-(2-디에틸아미노아세틸옥시)우레아 하이드로클로라이드	질류톤	10	20	30
바르데나필 하이드로클로라이드	N/A	3	6	9
이소프로필 (±)-4-[1-하이드록시-4-[4-(하이드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-α,α-디메틸벤젠아세테이트 하이드로클로라이드	펙소페나딘	10	20	30

[0720]

[0721] 흡입된 β-메타콜린에 대한 기도 반응성 [경폐 내성 (R_L) 및 역학적 수용상태 (C_{dyn})]을 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 15.1에서 보여진다.

[0722] **표 15.1. 기도 과반응성**

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
경폐 내성 (25 mg/ml 메타콜린에서의 염수 대조군의 퍼센트)	149±26*	301±62	215±19*	181±21*	148±19*
역학적 수용상태 (25 mg/ml 메타콜린에서의 염수 대조군의 퍼센트)	-33.5 ±3.1*	-64.5 ±3.0	-48.9±2.1*	-39.9 ±2.2*	-35.9±2.5*

[0723] *P <0.001, 비히클-처리된 동물과 비교된 유의미한 차이

[0724] 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 15.2에서 보여진다.

[0725] 표 15.2. 호산구 수, 중성구 수 및 BALF 중 단핵 세포 수

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
혈액 중 호산구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.050 ±0.011*	0.517±0.141	0.196 ±0.026	0.115 ±0.017*	0.053 ±0.017*
혈액 중 중성구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.49±0.14*	1.11±0.17	0.75±0.19*	0.63±0.13*	0.47±0.17*
혈액 중 단핵 세포 수 ($X\ 10^6$/mL)	2.26±0.17	5.01±0.18	2.71±0.42	1.55±0.21*	1.34±0.21*
BALF 중 호산구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.30±0.07*	1.89±0.18	0.71±0.25*	0.49±0.18*	0.38±0.13*
BALF 중 중성구 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.30±0.15*	0.56±0.17	0.41±0.15*	0.38±0.17*	0.32±0.15*
BALF 중 단핵 세포 수 ($X\ 10^6$/mL)	0.28±0.07*	1.17±0.20	0.71±0.25	0.51±0.17*	0.37±0.13*

[0726] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0727] 동물의 폐 균질물 중 IL-5를 실시예 16에서 기재된 것과 동일한 프로토콜에 따라 측정했다. 결과는 표 15.3에서 보여진다.

[0728] 표 15.3. 동물의 폐 균질물 중 IL-5

	순수	비히클	저용량	중간 용량	고용량
IL-5(pg/mg의 조직)	0.34 ±0.13*	1.01±0.15	0.66±0.16*	0.47±0.15*	0.37±0.13*

[0729] *P < 0.001, 비히클 동물과 비교된 유의미한 차이.

[0730] 이러한 연구의 결과는, 시험 약물 조합이 강한 항-염증성 및 항-천식 활성을 가졌다는 것을 보여준다.