

(19) (KR)
(12) (A)

(51) 。 Int. Cl.7
A61K 31/00

(11)
(43)

2003-0081501
2003 10 17

(21) 10-2003-7011716

(22) 2003 09 06

2003 09 06

(86) PCT/EP2002/01988

(87)

WO 2002/69945

(86) 2002 02 26

(87)

2002 09 12

(30) 10110772.2 2001 03 07 (DE)

(71) -55216 173

(72) 55411 104

88400 6

88400 - - 45

(74)
:

(54) P D E

PDE-IV

1

, PDE-IV , , ,

PDE-IV

PDE-IV

PDE-IV

PDE-IV

가

/

(1)

,가

(1')

(1)

(1') (

(1)

(

(1)

(1)

PDE-IV

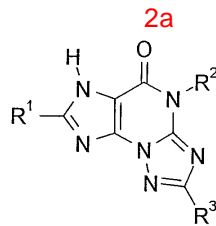
(, (2))

, Bay - 198

004, CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), V-11294A, AWD-12-281,

2a

가



R¹ C₁-C₅- , C₅-C₆- ; 1 2
 5- 6-

R² C₁-C₅- C₂-C₄- ;

R³ , C₁-C₄- , C₅-C₆- 1
 2 5- 6-
 C₁-C₅- ; C₅-C₆- C₁-C₄-

2a

2		n-	
3	t-		4-
4			-CH ₂ CH ₂
5	3-		
6		n-	n-
7	t-		
8		n-	n-
9			
10	-n-	-n-	
11			N-
12		-n-	
13		-n-	-t-
14		n-	n-
15			-CH ₂ -O
16	N-	-n-	
17			
18			
19	n-	n-	

2a
[: Tenor et al., Chem. Ber. Vol. 97 (1964) p. 1373-1382;].

1, 2a (2), AWD-12-281, AWD-12-28
(2)

가 PDE-IV (2)

(2) 가 , , , , , (2)

nhalette) (1) (2) (: i
가 HFA134a(TG134a), HFA227(
TG227) 가
(1) (2)

(1) (2)

(1) (2)

(1) (2)

(1) (2)

(1) (2)

(1) (2)

(COPD) (1) (2)

(COPD) (1) (2)

(1) (2) (1) (2)

(1) (2) (1) (2) (1) (2) 1:300 50:1 1:2
 50 40:1 (1) (2) 가 (1') (2)가 1:150 30:
 1, 1:50 20:1

(1) (2) (1') PDE-IV (2)
 가 :

1:80; 1:79; 1:78; 1:77; 1:76; 1:75; 1:74; 1:73; 1:72; 1:71; 1:70; 1:69; 1:68; 1:67; 1:66; 1:65; 1:64; 1:63; 1:62; 1:61; 1:60; 1:59; 1:58; 1:57; 1:56; 1:55; 1:54; 1:53; 1:52; 1:51; 1:50; 1:49; 1:48; 1:47; 1:46; 1:45; 1:44; 1:43; 1:42; 1:41; 1:40; 1:39; 1:38; 1:37; 1:36; 1:35; 1:34; 1:33; 1:32; 1:31; 1:30; 1:29; 1:28; 1:27; 1:26; 1:25; 1:24; 1:23; 1:22; 1:21; 1:20; 1:19; 1:18; 1:17; 1:16; 1:15; 1:14; 1:13; 1:12; 1:11; 1:10; 1:9; 1:8; 1:7; 1:6; 1:5; 1:4; 1:3; 1:2; 1:1; 2:1; 3:1; 4:1; 5:1; 6:1; 7:1; 8:1; 9:1; 10:1; 11:1; 12:1; 13:1; 14:1; 15:1; 16:1; 17:1; 18:1; 19:1; 20:1.

(1) (2) (1) (2)가
 50 0.01 10000µg, 0.1 2000µg, 1 1500µg,
 1200µg (1) (2)
 (1') PDE-IV (2) :

100µg, 105µg, 110µg, 115µg, 120µg, 125µg, 130µg, 135µg, 140µg, 145µg, 150µg, 155µg, 160µg, 165µg, 170µg, 175µg, 180µg, 185µg, 190µg, 195µg, 200µg, 205µg, 210µg, 215µg, 220µg, 225µg, 230µg, 235µg, 240µg, 245µg, 250µg, 255µg, 260µg, 265µg, 270µg, 275µg, 280µg, 285µg, 290µg, 295µg, 300µg, 305µg, 310µg, 315µg, 320µg, 325µg, 330µg, 335µg, 340µg, 345µg, 350µg, 355µg, 360µg, 365µg, 370µg, 375µg, 380µg, 385µg, 390µg, 395µg, 400µg, 405µg, 410µg, 415µg, 420µg, 425µg, 430µg, 435µg, 440µg, 445µg, 450µg, 455µg, 460µg, 465µg, 470µg, 475µg, 480µg, 485µg, 490µg, 495µg, 500µg, 505µg, 510µg, 515µg, 520µg, 525µg, 530µg, 535µg, 540µg, 545µg, 550µg, 555µg, 560µg, 565µg, 570µg, 575µg, 580µg, 585µg, 590µg, 595µg, 600µg, 605µg, 610µg, 615µg, 620µg, 625µg, 630µg, 635µg, 640µg, 645µg, 650µg, 655µg, 660µg, 665µg, 670µg, 675µg, 680µg, 685µg, 690µg, 695µg, 700µg, 705µg, 710µg, 715µg, 720µg, 725µg, 730µg, 735µg, 740µg, 745µg, 750µg, 755µg, 760µg, 765µg, 770µg, 775µg, 780µg, 785µg, 790µg, 795µg, 800µg, 805µg, 810µg, 815µg, 820µg, 825µg, 830µg, 835µg, 840µg, 845µg, 850µg, 855µg, 860µg, 865µg, 870µg, 875µg, 880µg, 885µg, 890µg, 895µg, 900µg, 905µg, 910µg, 915µg, 920µg, 925µg, 930µg, 935µg, 940µg, 945µg, 950µg, 955µg, 960µg, 965µg, 970µg, 975µg, 980µg, 985µg, 990µg, 995µg, 1000µg, 1005µg, 1010µg, 1015µg, 1020µg, 1025µg, 1030µg, 1035µg, 1040µg, 1045µg, 1050µg, 1055µg, 1060µg, 1065µg, 1070µg, 1075µg, 1080µg, 1085µg, 1090µg, 1095µg, 1100µg,

+/- 2.5µg (1') (2)

(1) (2) (1') PDE-IV (2)
 가 :

5µg(1') 25µg(2), 5µg(1') 50µg(2), 5µg(1') 100µg(2), 5µg(1') 200µg(2), 5µg(1') 300µg, 5µg(1') 400µg(2), 5µg(1') 500µg(2), 5µg(1') 600µg(2), 5µg(1') 700µg(2), 5µg(1') 800µg(2), 5µg(1') 900µg(2), 5

(1) (2)

A) (1) (2) 가 :

가 (1) (2)

(1) (2)가

가

(: , ,) , (:) , (: , ,) , (: , ,)

, 가

, 가

가

m 15 80 μm 가 , 250 μm , 10 150 μm, 가 1 9 μm

가

가

가

가 0.5 10 μm,

1 5 μm

(1) (2)

가

가

(1) (2)

가 (1) (2)

가

가

(1) (2)

[US 4570630A]

[DE 36 2

5 685A]

가

가

(1) (2)

(inhalette)

),

[WO 94/28958]

1

(1);

(3)(

가

(4)

(Handyhaler)

(2)

(6)(

(9)가

(5)

);

(3)

가

);

(12)(

(10)

(1),

(3)

(11)

(8)

가

가

가

1 30mg,

()

3 20mg,

5 10mg

(1') (2)

B) (1) (2)

가 - :

가

(1) (2) 가

(1)

(2)

(1) (2)

가

가

n-

, n-

가

가 TG134a, TG227

pH

가 , 0.002 5 % , 0.01 (1) / (2) 3 % , 0.015 5 % , 0.1 2 .
 % , 0.5 2 % , 0.5 1 %
 5 μ m , (1) / (2)가 1 5 μ m , 10 μ m , 0.1
 (MDI=)
 가 , ,
 가 - 가 -
 가 가

C) (1) (2) - 가 :
 가
 , 가 30 % , 70 % , 60 %
 (1) (2) 2 5 . pH pH pH 2 7,
 , , , , , / , , / , , ,
 , , , pH , , ,
 가 (EDTA) , ()
 , 100mg/100ml , 0 50mg/100ml , 20mg/100m
 l 10mg/100ml 가 , 가 , 가 , - , -
 - / 가 , - 가 가 , , ,
 , , , , , 가 , , , ,
 () 가 , , , ,
 , , , , , / , , , / ,
 가 가 . 가 , , ,

A, E, pH , , ,
 , , , , , 가
 , 5 20mg/100ml , 50mg/100ml ,
 , (1) (2) , ,

가 , , 100 μL , 50 μL , 20 , 30 μL , 1 , 가 20 μm , 10 μm , 가

WO91/14468 WO97/12687 (6a 6b) [()]
 Respimat^R (Respimat^R) , (1) (2) 가 9 15cm 2 4cm 가

가 (hollow) , 가

가 [WO 97/12687] 가 1 4, 5 3 60Mpa(50 600b ar), 10 60Mpa(100 600bar) , 10 20 , 15 10 50 , 가

WO-94/07607] , 1 [가 2 / 2 , 가 2 10 , 4.5 6.5 5 15 , 가 7 9 가 2 가 2 20 160°, 60 150°, 가 80 100° , 가 30 70 , 50 , 가 100 , 가 600bar , 200 300bar , 가 20 , 3 10

(bias)

V-

[WO 97/20590]

가

가

가

360

180

가

가

가

가

가

가

[PCT WO 97/12683 WO 97/20590]

()

가

[WO 97/12687]

6a/b

(Respimat^R)

2a/b

2a

2b

(51)

(52)

(53)가

(54)

(55)가

(56)

(57)

l)(59)

(58)

(sea

(60)가

(61)

(62)

(61)

(63)

(64)

(65)

(66)

(67)

(snap-in lug)(69)

(70)

가

가

(71)가

(72)

(73)

가

가

(74)

(75)

(76)

1)

	μg
	21.7
AWD-12-281	200
	4778.3
	5000

2)

	μg
	21.7
AWD-12-281	125
	4853.3
	5000

3)

	μg
$\times \text{H}_2\text{O}$	22.5
AWD-12-281	250
	4727.5
	5000

4)

	μg
	21.7
AWD-12-281	250
	4728.3
	5000

5)

	μg
$\times \text{H}_2\text{O}$	21.7
AWD-12-281	495
	4482.5
	5000

6)

	μg
	21.7
AWD-12-281	400
	4578.3
	5000

7)

	μg
$\times \text{H}_2\text{O}$	22.5
2a	250
	4727.5
	5000

B) _____ 가 - _____

1)

	%
	0.015
AWD-12-281	0.066
	0.2
TG 134a:TG 227 = 2:3	ad 100

2)

	%
	0.029
AWD-12-281	0.033
	0.5
	0.1
TG 227	ad 100

3)

	%
	0.029
AWD-12-281	0.033
	0.5
	0.1
TG 227	ad 100

4)

	%
	0.029
AWD-12-281	0.033
	0.5
	0.1
TG 227	ad 100

5)

	%
	0.029
2a	0.033
	0.5
	0.1
TG227	ad 100

(57)

1.

(1) PDE-IV (2) , ,

2.

1 (1) (2)가

3.

1 2 (1) ,

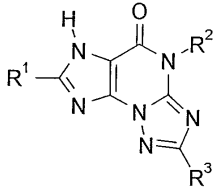
4.

1 3 (1) , , , ,

5.

1 4 (2) , , Bay-198004,
 CP-325,366, BY343, D-4396 (Sch-351591), V-11294A, AWD-12-281, 2a
 가

2a



R¹ C₁-C₅- , C₅-C₆-
 5- 6- ; 1 2
 R² C₁-C₅- C₂-C₄- ;
 R³ , C₁-C₄- , C₅-C₆- 1
 2 5- 6- C₁-C₄-
 C₁-C₅- ; C₅-C₆-

6.

1 5 (2) , , AWD-12-281
 2a

7.

1 6 (1) (2) 가 1:300 50:1, 1:250
 40:1

8.

1 7 가 (1) (2) 0.01 10000µg,
 0.1 2000µg

9.

1 8

10.

9 가 , - 가

11.

10 , (1) (2) 가

12.

11 가 , 가 250 µm, 10 150 µm

25 **27.** 26 , 가 , A, E .

25 **28.** , 26 27 , , 가 , .

23 **29.** 28 , 가 (1) (2) , .

23 **30.** 28 가 , (1) (2) , .

20 **31.** 30 가 , 가 가 .

32. , (Handyhaler) 13 .

33. WO 91/14468 WO 97/12687 6a 6b 20
30 가 .

34. (Venturi) 31 가 가 .

35. , 1 31 .

