



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2015-0120391  
(43) 공개일자 2015년10월27일

- |  |  |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)<br/> <b>A61K 31/4709</b> (2006.01) <b>A61K 31/56</b> (2006.01)<br/> <b>A61K 31/573</b> (2006.01) <b>A61K 31/58</b> (2006.01)<br/> <b>A61K 9/00</b> (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류<br/> <b>A61K 31/4709</b> (2013.01)<br/> <b>A61K 31/56</b> (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 <b>10-2015-7023402</b></p> <p>(22) 출원일자(국제) <b>2014년02월27일</b><br/> 심사청구일자 <b>없음</b></p> <p>(85) 번역문제출일자 <b>2015년08월27일</b></p> <p>(86) 국제출원번호 <b>PCT/EP2014/053874</b></p> <p>(87) 국제공개번호 <b>WO 2014/131852</b><br/> 국제공개일자 <b>2014년09월04일</b></p> <p>(30) 우선권주장<br/> 13382060.5 2013년02월27일<br/> 유럽특허청(EPO)(EP)<br/> (뒷면에 계속)</p> | <p>(71) 출원인<br/> <b>알미랄, 에스.에이.</b><br/> 스페인 바르셀로나 08022, 론다 델 제네랄 미트르 151</p> <p>(72) 발명자<br/> <b>아파리키 비르힐리 모니카</b><br/> 스페인 이-08980 바르셀로나 산트 펠리우 데 로브 레가트 408-410 씨/라우레아 미로<br/> <b>칼베트 무르트로 마르타</b><br/> 스페인 이-08980 바르셀로나 산트 펠리우 데 로브 레가트 408-410 씨/라우레아 미로<br/> (뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인<br/> <b>특허법인코리아나</b></p> |
|--|--|

전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 **마바 화합물 및 코르티코스테로이드를 포함하는 조합물**

**(57) 요약**

(a) 코르티코스테로이드 및 (b) 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트 화합물, 또는 임의의 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 조합물.

(52) CPC특허분류

**A61K 31/573** (2013.01)

**A61K 31/58** (2013.01)

**A61K 9/0075** (2013.01)

**A61K 9/008** (2013.01)

(72) 발명자

**미칼페익스 구엘 몬트세라트**

스페인 이-08980 바르셀로나 산트 펠리우 데 로브  
레가트 408-410 씨/라우레아 미로

**하발다 모네데로 아마데우**

스페인 이-08980 바르셀로나 산트 펠리우 데 로브  
레가트 408-410 씨/라우레아 미로

**푸이그 두란 카를로스**

스페인 이-08980 바르셀로나 산트 펠리우 데 로브  
레가트 408-410 씨/라우레아 미로

(30) 우선권주장

61/804,558 2013년03월22일 미국(US)

13382290.8 2013년07월16일

유럽특허청(EPO)(EP)

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

(a) 코르티코스테로이드 및 (b) 트랜스-4-[(2-[(2-클로로-4-[(2R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)에틸]아미노)메틸]-5-메톡시페닐]아미노}카르보닐)옥시]에틸)-(메틸)아미노]시클로헥실 히드록시(디-2-티에닐)아세테이트인 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta$ 2 아드레날린성 아고니스트 화합물, 또는 임의의 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 조합물.

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서, 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta$ 2 아드레날린성 아고니스트 화합물이 트랜스-4-[(2-[(2-클로로-4-[(2R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)에틸]아미노)메틸]-5-메톡시페닐]아미노}카르보닐)옥시]에틸)-(메틸)아미노]시클로헥실 히드록시(디-2-티에닐)아세테이트, 디사카라나이트인 조합물.

#### 청구항 3

제 1 항에 있어서, 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta$ 2 아드레날린성 아고니스트 화합물이 트랜스-4-[(2-[(2-클로로-4-[(2R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)에틸]아미노)메틸]-5-메톡시페닐]아미노}카르보닐)옥시]에틸)-(메틸)아미노]시클로헥실 히드록시(디-2-티에닐)아세테이트의 L-타르트레이트 염인 조합물.

#### 청구항 4

제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에 있어서, 코르티코스테로이드가 부데소니드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 트리암시놀론, 모메타손 푸로에이트, 시클레소니드, 플루티카손 프로피오네이트 및 플루티카손 푸로에이트를 포함하는 군에서 선택되는 조합물.

#### 청구항 5

제 4 항에 있어서, 코르티코스테로이드가 부데소니드, 모메타손 푸로에이트, 플루티카손 프로피오네이트 및 플루티카손 푸로에이트를 포함하는 군에서 선택되는 조합물.

#### 청구항 6

제 5 항에 있어서, 코르티코스테로이드가 부데소니드인 조합물.

#### 청구항 7

제 5 항에 있어서, 코르티코스테로이드가 모메타손 푸로에이트인 조합물.

#### 청구항 8

제 5 항에 있어서, 코르티코스테로이드가 플루티카손 프로피오네이트인 조합물.

#### 청구항 9

제 5 항에 있어서, 코르티코스테로이드가 플루티카손 푸로에이트인 조합물.

#### 청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, 활성 성분 (a) 및 (b) 가 단일 약학 조성물의 일부를 형성하는 조합물.

#### 청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, (i) PDE IV 억제제, (ii) 류코트리엔 D4 안타고니스트, (iii)

egfr-키나아제의 억제제, (iv) p38 키나아제 억제제, (v) JAK 억제제 및 (vi) NK1 수용체 아고니스트에서 선택되는 (c) 또 다른 활성 화합물을 추가로 포함하는 조합물.

#### 청구항 12

$\beta 2$  아드레날린성 수용체 아고니스트 및 무스카린성 수용체 안타고니스트 활성 모두에 의해 개선되기 쉬운 호흡기 질환의 치료에 있어서 동시, 병행, 별개 또는 순차적으로 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 제 1 항 및 제 4 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에서 정의한 바와 같은 (a) 코르티코스테로이드 및 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에서 정의한 바와 같은 (b) 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트 화합물의 용도.

#### 청구항 13

제 12 항에 있어서, 호흡기 질환이 바람직하게는 천식 또는 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD) 인 용도.

#### 청구항 14

제 12 항 또는 제 13 항에서 정의한 바와 같은 호흡기 질환을 앓거나 이에 취약한 환자의 치료에 있어서 동시, 병행, 별개 또는 순차적으로 사용하기 위한 조합된 제조물로서의, 제 1 항 및 제 4 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에서 정의한 바와 같은 (a) 코르티코스테로이드 및 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에서 정의한 바와 같은 (b) 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트 화합물을 포함하는 제품.

#### 청구항 15

제 14 항에 있어서, 제 11 항에서 정의한 바와 같은 활성 화합물 (c) 를 추가로 포함하는 제품.

#### 청구항 16

제 12 항 또는 제 13 항에서 정의한 바와 같은 호흡기 질환을 앓거나 이에 취약한 인간 또는 동물 환자의 치료를 위해 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에서 정의한 바와 같은 (b) 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트 화합물을 제 1 항 및 제 4 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에서 정의한 바와 같은 (a) 코르티코스테로이드와의 조합물로 동시, 병행, 별개 또는 순차적으로 사용하기 위한 지시사항과 함께 포함하는 부분의 키트.

#### 청구항 17

제 16 항에 있어서, 제 11 항에서 정의한 바와 같은 활성 화합물 (c) 를 추가로 포함하는 키트.

#### 청구항 18

제 12 항 또는 제 13 항에서 정의한 바와 같은 호흡기 질환의 치료에 있어서 동시, 병행, 별개 또는 순차적으로 사용하기 위한, 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에서 정의한 바와 같은 (b) 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트 화합물, 및 제 1 항 및 제 4 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에서 정의한 바와 같은 (a) 코르티코스테로이드를 포함하는 패키지.

#### 청구항 19

제 18 항에 있어서, 제 11 항에서 정의한 바와 같은 활성 화합물 (c) 를 추가로 포함하는 패키지.

#### 청구항 20

제 12 항 또는 제 13 항에서 정의한 바와 같은 호흡기 질환의 치료를 위해 제 1 항 및 제 4 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에서 정의한 바와 같은 (a) 코르티코스테로이드와의 조합물로 동시, 병행, 별개 또는 순차적으로 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에서 정의한 바와 같은 (b) 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트 화합물의 용도.

#### 청구항 21

제 12 항 또는 제 13 항에서 정의한 바와 같은 호흡기 질환의 치료를 위해 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에서 정의한 바와 같은 (b) 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트 화합물과의 조합물로

동시, 병행, 별개 또는 순차적으로 사용하기 위한 약제의 제조를 위한, 제 1 항 및 제 4 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에서 정의한 바와 같은 (a) 코르티코스테로이드의 용도.

#### 청구항 22

제 12 항 또는 제 13 항에서 정의한 바와 같은 호흡기 질환의 치료를 위해 제 1 항 및 제 4 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에서 정의한 바와 같은 코르티코스테로이드와의 조합물로 동시, 병행, 별개 또는 순차적으로 사용하기 위한, 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에서 정의한 바와 같은 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트 화합물.

#### 청구항 23

제 12 항 또는 제 13 항에서 정의한 바와 같은 호흡기 질환의 치료를 위해 제 1 항 내지 제 3 항 중 어느 한 항에서 정의한 바와 같은 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트 화합물과의 조합물로 동시, 병행, 별개 또는 순차적으로 사용하기 위한, 제 1 항 및 제 4 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에서 정의한 바와 같은 코르티코스테로이드.

#### 청구항 24

제 1 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서, 제 12 항 또는 제 13 항에서 정의한 바와 같은 호흡기 질환의 치료에 있어서 동시, 병행, 별개 또는 순차적으로 사용하기 위한 조합물.

### 발명의 설명

#### 기술 분야

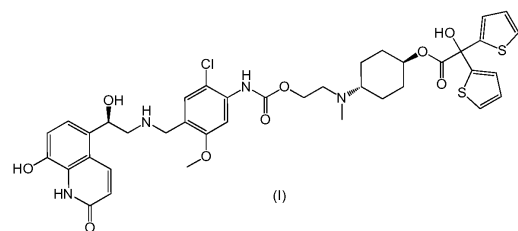
[0001]

본 발명은 호흡기 질환의 치료에 사용되는 둘 이상의 약학적 활성 물질의 조합물에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 코르티코스테로이드와 이중 무스카린성 안타고니스트 및  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트 활성을 갖는 화합물 (MABA) 의 조합물에 관한 것이다.

#### 배경 기술

[0002]

트렌스-4-[[2-[[{2-[[4-[[2-클로로-4-((2R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)에틸]아미노}메틸]-5-메톡시페닐]아미노}카르보닐]옥시]에틸}(메틸)아미노]-시클로헥실 히드록시(디-2-티에닐)아세테이트는 WO 2011/141180 에 기재되어 있다. 이는 하기 나타난 구조를 갖는다.



[0003]

[0004]

식 (I) 의 화합물은, 현재 임상 시험 중인, 호흡기 질환, 특히 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD) 의 치료를 위해 흡입 투여용으로 의도되는 강력한 이중-작용 무스카린성 안타고니스트- $\beta 2$  아고니스트 (MABA) 이다.

#### 발명의 내용

[0005]

놀랍게도, 본 발명의 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트 화합물이 하나 이상의 코르티코스테로이드와 함께 사용되는 경우, 기도의 염증성 또는 폐쇄성 질환 치료에 있어서 예기치 않게 유의한 치료 효과가 관찰될 수 있다.

[0006]

특히, 본 발명의 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트 화합물과 코르티코스테로이드의 조합물은 코르티코스테로이드 단독으로 수득한 바와 비교하여, 기도의 염증성 및 폐쇄성 질환과 관련되는 인터류킨-8 (IL-8) 분비를 상당히 크게 억제한다.

[0007]

따라서, 본 발명은 (a) 코르티코스테로이드 및 (b) 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스

트 화합물 (트랜스-4-[[2-[(2-클로로-4-[(2R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)에틸]아미노)메틸]-5-메톡시페닐]아미노]카르보닐]옥시]에틸)-(메틸)아미노]시클로헥실 히드록시(디-2-티에닐)아세테이트임), 또는 이의 임의의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물을 포함하는 조합물을 제공한다.

[0008] 본 발명은 또한 본 발명의 조합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다.

[0009] 본 발명은 또한 포유동물에게 치료적 유효량의 식 (I) 의 화합물과 코르티코스테로이드를 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서 이중 무스카린성 수용체 및  $\beta 2$  아드레날린성 수용체 활성화와 관련되는 질환 또는 병상 (예를 들어 폐 질환, 예컨대 천식 또는 만성 폐쇄성 폐 질환, 조기 분만, 녹내장, 신경 장애, 심장 질환, 염증, 비뇨기 질환 예컨대 요실금 및 위장관 질환 예컨대 과민성 대장 증후군 또는 연축성 대장염) 을 치료하는 방법을 제공한다.

[0010] 또한, 상기 정의한 바와 같은 질환을 앓거나 이에 취약한 환자의 치료에서 동시에, 병행하여, 별개로 또는 순차적으로 사용하기 위한 조합된 제조물로서 (a) 코르티코스테로이드 및 (b) 식 (I) 의 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트 화합물을 포함하는 패키지 또는 부분의 키트인 제품이 제공된다.

### 도면의 간단한 설명

[0011] 도 1 은 건강한 대상으로부터의 말초 혈액 호중구에서의 LPS 에 의해 유도된 IL-8 분비의 억제에 있어서 Cpd 1 및 모메타손과의 이의 조합물의 효과를 나타낸다.

도 2 는 건강한 대상으로부터의 말초 혈액 호중구에서의 LPS 에 의해 유도된 IL-8 분비의 억제에 있어서 Cpd 1 및 플루티카손과의 이의 조합물의 효과를 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 용어 "치료적 유효량" 은 치료를 필요로 하는 환자에게 투여시 치료에 충분한 양을 의미한다.

[0013] 본원에 사용한 바와 같은 용어 "치료" 는 하기를 포함하는, 인간 환자에서의 질환 또는 질병의 치료를 의미한다:

[0014] (a) 질환 또는 질병의 발생을 방지함, 즉, 환자의 예방적 치료;

[0015] (b) 질환 또는 질병을 개선함, 즉, 환자에서의 질환 또는 질병의 퇴보 초래;

[0016] (c) 질환 또는 질병을 억제함, 즉, 환자에서의 질환 또는 질병의 발전 둔화; 또는

[0017] (d) 환자에서의 질환 또는 질병의 증상을 완화함.

[0018] 어구 "무스카린성 수용체 및  $\beta 2$  아드레날린성 수용체 활성화와 관련되는 질환 또는 병상" 은 무스카린성 수용체 및  $\beta 2$  아드레날린성 수용체 활성화 모두와 관련되는 것으로 이제 알려져 있거나 자연에서 발견되는 모든 질환 상태 및/또는 병상을 포함한다. 이러한 질환 상태는 비제한적으로, 폐 질환, 예컨대 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환 (만성 기관지염 및 기종 포함) 뿐 아니라 신경 장애 및 심장 질환을 포함한다.  $\beta 2$  아드레날린성 수용체 활성화는 또한 조기 분만 (국제 특허 출원 공개 번호 WO 98/09632 참조), 녹내장 및 일부 유형의 염증 (국제 특허 출원 공개 번호 WO 99/30703 및 특허 출원 공개 번호 EP 1 078 629 참조) 과 관련되는 것으로 알려져 있다.

[0019] 한편, M3 수용체 활성화는 위장관 장애 예컨대 과민성 대장 증후군 (IBS) (예를 들어 US5397800 참조), 위장 (GI) 궤양, 연축성 대장염 (예를 들어 US 4556653 참조); 요로 장애 예컨대 요실금 (예를 들어 J.Med.Chem., 2005, 48, 6597-6606 참조), 빈뇨증; 멀미 및 미주 유도 동성 서맥과 관련된다.

[0020] 용어 "용매화물" 은 용질 (즉, 본 발명의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염) 의 1 개 이상의 분자, 및 용매의 1 개 이상의 분자에 의해 형성된 복합체 또는 집합체를 의미한다. 이러한 용매화물은 통상, 실질적으로 고정된 물비의 용질 및 용매를 갖는 결정질 고체이다. 대표적인 용매는 예를 들어 물, 메탄올, 에탄올, 이소프로판올, 아세트산 등을 포함한다. 용매가 물인 경우, 형성된 용매화물은 수화물이다.

[0021] 용어 "또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물" 이 모든 순열의 염 및 용매화물, 예컨대 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염의 용매화물을 포함하는 것으로 의도된다는 것이 이해될 것이다.

[0022] 본 발명의 제형 및 방법으로 치료하는 호흡기 질환 또는 병상은 통상 천식, 급성 또는 만성 기관지염, 기종, 만

성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 기관지 과반응성 또는 비염, 특히 천식 또는 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD) 이다.

[0023] 용어 "약학적으로 허용가능한 염" 은 환자, 예컨대 포유동물에 투여하기에 허용가능한 염기 또는 산으로부터 제조된 염을 의미한다. 이러한 염은 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 염기 및 약학적으로 허용가능한 무기 또는 유기 산으로부터 유래할 수 있다.

[0024] 약학적으로 허용가능한 산에서 유래한 염은 아세트산, 벤젠술폰산, 벤조산, 캄포술폰산, 시트르산, 에탄술폰산, 포름산, 푸마르산, 글루콘산, 글루탐산, 브롬화수소산, 염산, 불화수소산, 락트산, 말레산, 말산, 만델산, 메탄술폰산, 점액산, 질산, 판토텐산, 인산, 숙신산, 황산, 타르타르산, p-톨루엔술폰, 지나폰산 (1-히드록시-2-나프토산), 나파디실산 (1,5-나프탈렌디술폰산), 트리페닐 아세트산 등을 포함한다.

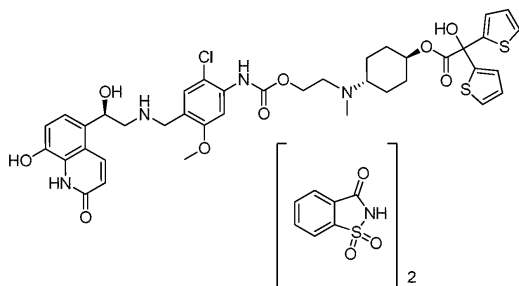
[0025] 약학적으로 허용가능한 무기 염기에서 유래한 염은 알루미늄, 암모늄, 칼슘, 구리, 제 2 철, 제 1 철, 리튬, 마그네슘, 망간 (manganic), 이가 망간 (manganous), 칼륨, 나트륨, 아연 등을 포함한다.

[0026] 약학적으로 허용가능한 유기 염기에서 유래한 염은 술폰이미드 유도체, 예컨대 벤조익 술폰이미드 (또한 사카린으로 알려져 있음), 티에노[2,3-d]이소티아졸-3(2H)-온 1,1-디옥시드 및 이소티아졸-3(2H)-온 1,1-디옥시드, 1차, 2차 및 3차 아민, 예를 들어 치환 아민, 시클릭 아민, 자연발생적 아민 등의 염, 예컨대 아르기닌, 베타인, 카페인, 콜린, N,N'-디벤질에틸렌디아민, 디에틸아민, 2-디에틸아미노에탄올, 2-디메틸아미노에탄올, 에탄올아민, 에틸렌디아민, N-에틸모르폴린, N-에틸피페리딘, 글루카민, 글루코사민, 히스티딘, 히드라바민, 이소프로필아민, 리신, 메틸글루카민, 모르폴린, 피페라진, 피페리딘, 폴리아민 수지, 프로카인, 퓨린, 테오브로민, 트리에틸아민, 트리메틸아민, 트리프로필아민, 트로메타민 등을 포함한다.

[0027] 통상, 본 발명의 조합 생성물 중의 식 (I) 의 화합물은 약학적으로 허용가능한 술폰이미드 유도체, 예컨대, 벤조익 술폰이미드 (또한 사카린으로 알려져 있음), 티에노[2,3-d]이소티아졸-3(2H)-온 1,1-디옥시드 및 이소티아졸-3(2H)-온 1,1-디옥시드 또는 약학적으로 허용가능한 산, 예를 들어 시트르산, 락트산, 점액산, L-타르타르산, 펜토텐산, 글루쿠론산, 락토비온산, 글루콘산, 1-히드록시-2-나프토산, 만델산, 말산, 메탄술폰, 에탄디술폰, 벤젠술폰산, p-톨루엔술폰산, 나프탈렌-1,5-디술폰산, 나프탈렌-2-술폰산, (1S)-캄포르-10-술폰산에서 유래한 염의 형태로 투여된다. 특히 바람직한 것은 에탄술폰산, L-타르타르산 및 벤조익 술폰이미드 (사카린), 가장 바람직한 것은 L-타르타르산 및 벤조익 술폰이미드 (사카린) 에서 유래한 염이다.

[0028] 따라서 한 구현예에서, 본 발명에서 사용되는 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta$ 2 아드레날린성 아고니스트 화합물의 염은 L-타르타르산에서 유래한다. 따라서, 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta$ 2 아드레날린성 아고니스트 화합물은 바람직하게는 트랜스-4-[(2-[(2-클로로-4-[(2R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)에틸]아미노)메틸]-5-메톡시페닐]아미노)카르보닐]옥시]에틸)-(메틸)아미노]시클로헥실 히드록시(디-2-티에닐)아세테이트의 L-타르트레이트 염이다.

[0029] 사카린 (벤조익 술폰이미드) 에서 유래한 염은 통상 사카리네이트 또는 디사카리네이트 및 이의 약학적으로 허용가능한 용매화물이다. MABA 화합물 트랜스-4-[(2-[(2-클로로-4-[(2R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)에틸]아미노)메틸]-5-메톡시페닐]아미노)카르보닐]옥시]에틸)-(메틸)아미노]시클로헥실 히드록시(디-2-티에닐)아세테이트는 바람직하게는, 하기 화학 구조를 갖는 디사카리네이트 염의 형태 (즉, 트랜스-4-[(2-[(2-클로로-4-[(2R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)에틸]아미노)메틸]-5-메톡시페닐]아미노)카르보닐]옥시]에틸)-(메틸)아미노]시클로헥실 히드록시(디-2-티에닐)아세테이트, 디사카리네이트) 로 투여된다:



[0030]

[0031] 통상, 조합물은 단일 약학 조성물의 일부를 형성하는 활성 성분 (a) 및 (b) 를 함유한다.

[0032] 또한, 인간 또는 동물 환자의 치료에 있어서 동시, 별개 또는 순차적으로 사용하기 위한 조합된 제조물로서 (a)

코르티코스테로이드 및 (b) 본 발명의 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트를 포함하는 제품이 제공된다.

- [0033] 통상 상기 제품은 인간 또는 동물 환자에서의 천식, 급성 또는 만성 기관지염, 기종, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 기관지 과반응성 또는 비염인 호흡기 질환의 치료에 있어서 동시, 별개 또는 순차적으로 사용하기 위한 것이다.
- [0034] 본 발명은 추가로, 인간 또는 동물 환자에서의 상기 호흡기 질환의 치료에 있어서 동시, 병행, 별개 또는 순차적으로 사용하기 위한 약제 제조를 위한 (a) 코르티코스테로이드 및 (b) 본 발명의 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트의 용도를 제공한다.
- [0035] 또한, 인간 또는 동물 환자에서의 상기 호흡기 질환의 치료를 위해 (a) 코르티코스테로이드와 조합으로 동시, 병행, 별개 또는 순차적으로 사용하기 위한 약제 제조를 위한 (b) 본 발명의 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트의 용도가 제공된다.
- [0036] 또한, (b) 본 발명의 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트와 조합으로 동시, 병행, 별개 또는 순차적 동시-투여에 의해 인간 또는 동물 환자에서의 상기 호흡기 질환의 치료에 있어서 사용하기 위한 약제 제조를 위한 (a) 코르티코스테로이드의 용도가 제공된다.
- [0037] 본 발명은 추가로, 상기 호흡기 질환의 치료를 위해 코르티코스테로이드와 조합으로 동시, 병행, 별개 또는 순차적으로 사용하기 위한 본 발명의 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트 화합물을 제공한다.
- [0038] 본 발명은 추가로, 상기 호흡기 질환의 치료를 위해 (b) 본 발명의 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트 화합물과 조합으로 동시, 병행, 별개 또는 순차적으로 사용하기 위한 (a) 코르티코스테로이드를 제공한다.
- [0039] 본 발명은 추가로, 상기 호흡기 질환의 치료에 있어서 동시, 병행, 별개 또는 순차적으로 사용하기 위한 본 발명의 조합물을 제공한다.
- [0040] 통상 상기 호흡기 질환은 천식, 급성 또는 만성 기관지염, 기종, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 기관지 과반응성 및 비염, 바람직하게는 천식 및 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD) 에서 선택된다.
- [0041] 바람직하게는 상기 환자는 인간이다.
- [0042] 또한, (a) 코르티코스테로이드 및 (b) 본 발명의 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트를 (c) 약학적으로 허용가능한 담체 또는 희석제와 함께 포함하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0043] 본 발명은 또한, 상기 호흡기 질환을 앓거나 이에 취약한 인간 또는 동물 환자의 치료를 위해 (b) 본 발명의 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트를 (a) 코르티코스테로이드와의 조합물로 동시, 병행, 별개 또는 순차적으로 사용하기 위한 지시사항과 함께 포함하는 부분의 키트를 제공한다.
- [0044] 상기 호흡기 질환의 치료에 있어서 동시, 병행, 별개 또는 순차적으로 사용하기 위한 (b) 본 발명의 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트 및 (a) 코르티코스테로이드를 포함하는 패키지가 추가로 제공된다.
- [0045] 상기 기재한 바와 같은 조합물, 제품, 부분의 키트 또는 패키지가 추가로 제공되는데, 이때 이러한 조합물, 제품, 부분의 키트 또는 패키지는 (i) PDE IV 억제제, (ii) 류코트리엔 D4 안타고니스트, (iii) egfr-키나아제의 억제제, (iv) p38 키나아제 억제제, (iv) JAK 억제제 및 (v) NK1 수용체 아고니스트에서 선택되는, 동시, 별개 또는 순차적으로 사용하기 위한 (c) 또 다른 활성 화합물을 추가로 포함한다.
- [0046] 조합물, 제품, 부분의 키트 또는 패키지가 단독 활성 화합물로서 (b) 본 발명의 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트 및 (a) 코르티코스테로이드를 포함한다는 것이 본 발명의 구현예이다.
- [0047] 상기 정의한 바와 같은 호흡기 질환의 치료에 있어서 동시, 병행, 별개 또는 순차적으로 사용하기 위한 약제 제조를 위한 (b) 본 발명의 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트 및 (a) 코르티코스테로이드 (임의의 기타 활성 화합물 불포함) 의 용도가 또한 본 발명의 구현예이다.
- [0048] 본 발명의 조합물에서 사용하는 적합한 코르티코스테로이드의 예는 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 텍사메타손 아세테이트, 텍사메타손 시페실레이트, 나플로코르트, 데플라자코르트, 할로프레돈 아세테이트,



부데소니드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 히드로코르티손, 트리암시놀론 아세토니드, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 클로코르톨론 피발레이트, 메틸프레드니솔론 아세포네이트, 텍사메타손 팔미토에이트, 티프레단, 히드로코르티손 아세포네이트, 프레드니카르베이트, 알클로메타손 디프로피오네이트, 할로메타손, 메틸프레드니솔론 술폰타네이트, 모메타손, 모메타손 푸로에이트, 리멕솔론, 프레드니솔론 파르네실레이트, 시클레소니드, 부티소코르트 프로피오네이트, (6알파,11베타,16베타,17알파)-6,9-디플루오로-11-히드록시-16-메틸-3-옥소-17-(1-옥소프로폭시)안드로스타-1,4-디엔-17-카르보티오산 S-메틸 에스테르 (RS-85095), 9알파-클로로-6알파-플루오로-11베타-히드록시-16알파-메틸-3-옥소-17알파-프로파노일옥시-안드로스타-1,4-디엔-17베타-카르복실산 메틸 에스테르 (CGP-13774), 16알파,17알파-[(R)-부틸리덴디옥시]-6알파,9알파-디플루오로-11베타-히드록시-3-옥소-4-안드로스텐-17베타-카르보티오산 S-(2-옥소테트라히드로푸란-3-일) 에스테르 (GW-250495), 텔타코르티손, NO-프레드니솔론, NO-부데소니드, 에티프레드놀 디클로아세테이트, QAE-397, (3베타,5알파,7베타)-3,7-디히드록시안드로스탄-17-온 (7베타-OH-EPIA), 16알파,17알파-[(R)-부틸리덴디옥시]-6알파,9알파-디플루오로-11베타-히드록시-17베타-(메틸술폰)안드로스-4-엔-3-온 (RPR-106541), 데프로돈 프로피오네이트, 플루티카손, 플루티카손 프로피오네이트, 플루티카손 푸로에이트, 할로메타손 프로피오네이트, 로테프레드놀 에타보네이트, 베타메타손 부티레이트 프로피오네이트, 플루니솔리드, 프레드니손, 텍사메타손 나트륨 포스페이트, 트리암시놀론, 베타메타손 17-발리레이트, 베타메타손, 베타메타손 디프로피오네이트, 21-클로로-11베타-히드록시-17알파-[2-(메틸술폰)아세톡시]-4-프레그넨-3,20-디온, 데스이소부티릴시클레소니드, 히드로코르티손 아세테이트, 히드로코르티손 나트륨 숙시네이트, 프레드니솔론 나트륨 포스페이트 및 히드로코르티손 프로부테이트, 프레드니솔론 나트륨 메타솔벤조에이트 및 클로메타손 프로피오네이트이다.

[0049] 본 발명의 조합물에서 사용되는 바람직한 코르티코스테로이드는 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 텍사메타손, 나플로코르트, 데플라자코르트, 할로프레돈 아세테이트, 부데소니드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 히드로코르티손, 트리암시놀론 아세토니드, 플루오시놀론 아세토니드, 플루오시노니드, 클로코르톨론 피발레이트, 메틸프레드니솔론 아세포네이트, 텍사메타손 팔미토에이트, 티프레단, 히드로코르티손 아세포네이트, 프레드니카르베이트, 알클로메타손 디프로피오네이트, 할로메타손, 메틸프레드니솔론 술폰타네이트, 모메타손 푸로에이트, 리멕솔론, 프레드니솔론 파르네실레이트, 시클레소니드, 데프로돈 프로피오네이트, 플루티카손, 플루티카손 프로피오네이트, 플루티카손 푸로에이트, 할로메타손 프로피오네이트, 로테프레드놀 에타보네이트, 베타메타손 부티레이트 프로피오네이트, 플루니솔리드, 프레드니손, 텍사메타손 나트륨 포스페이트, 트리암시놀론, 베타메타손 17 - 발리레이트, 베타메타손, 히드로코르티손 아세테이트, 히드로코르티손 나트륨 숙시네이트, 프레드니솔론 나트륨 포스페이트 및 히드로코르티손 프로부테이트이다.

[0050] 본 발명 하에 특히 바람직한 코르티코스테로이드는 하기의 것이다: 부데소니드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 모메타손 푸로에이트, 시클레소니드, 트리암시놀론, 트리암시놀론 아세토니드, 트리암시놀론 헥사아세토니드, 플루티카손, 플루티카손 프로피오네이트 및 플루티카손 푸로에이트, 임의로는 그의 라세미체, 그의 거울상이성질체, 그의 부분입체이성질체 및 이의 혼합물, 및 임의로는 그의 약학적으로 양립가능한 산 부가염의 형태. 보다 바람직한 것은 부데소니드, 모메타손 푸로에이트, 플루티카손, 플루티카손 프로피오네이트 및 플루티카손 푸로에이트이고, 가장 바람직한 코르티코스테로이드는 모메타손, 플루티카손 프로피오네이트 및 플루티카손 푸로에이트이다.

[0051] 본 발명의 범주 내 코르티코스테로이드에 대한 임의의 언급 대상은 코르티코스테로이드로부터 형성될 수 있는 이의 염 또는 유도체에 대한 언급 대상을 포함한다. 가능한 염 또는 유도체의 예는 하기를 포함한다: 나트륨 염, 술폰벤조에이트, 포스페이트, 이소니코티네이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 인산이수소, 팔미테이트, 피발레이트, 파르네실레이트, 아세포네이트, 술폰타네이트, 프레드니카르베이트, 푸로에이트 또는 아세토니드. 일부 경우, 코르티코스테로이드는 또한 그의 수화물 형태로 발생할 수 있다.

[0052] 본 발명의 바람직한 구현에는 트랜스-4-[(2-[(2-클로로-4-[(2R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)에틸]아미노}메틸)-5-메톡시페닐]아미노}카르보닐]옥시]-에틸)-(메틸)아미노]시클로헥실 히드록시(디-2-티에닐)아세테이트의 L-타르트레이트 염과 코르티코스테로이드의 조합물이다. 바람직한 코르티코스테로이드는 부데소니드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 모메타손 푸로에이트, 시클레소니드, 플루티카손, 플루티카손 프로피오네이트 및 플루티카손 푸로에이트, 보다 바람직하게는, 모메타손 푸로에이트, 플루티카손 프로피오네이트 및 플루티카손 푸로에이트에서 선택된다.

[0053] 본 발명의 특히 바람직한 구현에는 트랜스-4-[(2-[(2-클로로-4-[(2R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)에틸]아미노}메틸)-5-메톡시페닐]아미노}카르보닐]옥시]-에틸)-(메틸)아미노]시클로헥실 히드록시(디-2-티에닐)아세테이트 디사카리네이트와 코르티코스테로이드의 조합물이다. 바람직한 코르

티코스테로이드는 부데소니드, 베클로메타손 디프로피오네이트, 모메타손 푸로에이트, 시클레소니드, 플루티카손, 플루티카손 프로피오네이트 및 플루티카손 푸로에이트, 보다 바람직하게는, 모메타손 푸로에이트, 플루티카손 프로피오네이트 및 플루티카손 푸로에이트에서 선택된다.

[0054] 본 발명의 또 다른 구현예에 따라서, 코르티코스테로이드는 부데소니드이다.

[0055] 본 발명의 또 다른 구현예에 따라서, 코르티코스테로이드는 모메타손 푸로에이트이다.

[0056] 본 발명의 또 다른 구현예에 따라서, 코르티코스테로이드는 플루티카손이다.

[0057] 본 발명의 또 다른 구현예에 따라서, 코르티코스테로이드는 플루티카손 프로피오네이트이다.

[0058] 본 발명의 또 다른 구현예에 따라서, 코르티코스테로이드는 플루티카손 푸로에이트이다.

[0059] 대안적 실행에 있어서, 본 발명은 호흡기 질환의 치료, 특히 천식 또는 COPD 의 치료를 위해 본 발명의 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트를 코르티코스테로이드와 동시, 병행, 별개 또는 순차적으로 사용하기 위한 지시사항과 함께 포함하는 부분의 키트로 이루어진다.

[0060] 본 발명은 또한 호흡기 질환의 치료, 특히 천식 또는 COPD 의 치료에 있어서 동시, 병행, 별개 또는 순차적으로 사용하기 위한 본 발명의 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트 및 코르티코스테로이드를 포함하는 패키지의 형태로 실행될 수 있다.

[0061] 또한, 호흡기 질환의 치료, 특히 천식 또는 COPD 의 치료를 위해 코르티코스테로이드와의 조합물로 동시, 병행, 별개 또는 순차적으로 사용하기 위한 본 발명의 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트가 본 발명의 목적이다.

[0062] 또한, 호흡기 질환의 치료, 특히 천식 또는 COPD 의 치료를 위해 코르티코스테로이드와의 조합물로 동시, 병행, 별개 또는 순차적으로 사용하기 위한 약제의 제조를 위한 본 발명의 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트의 용도가 본 발명의 목적이다.

[0063] 본 발명은 또한, 무스카린성 수용체 안타고니스트 및  $\beta 2$  아드레날린성 수용체 아고니스트 활성 모두와 관련되는 병리학적 상태 또는 질환의 치료, 특히 호흡기 질환 (예컨대, 천식, 급성 또는 만성 기관지염, 기종, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 기관지 과반응성 또는 비염), 조기 분만, 녹내장, 신경 장애, 심장 질환, 염증 및 위장관 질환, 보다 바람직하게는 호흡기 질환, 예컨대 천식 또는 COPD 의 치료에 사용하기 위한, 상기 질환 또는 병상을 앓는 환자의 치료 방법에 관한 것이며, 상기 방법은 유효량의 본 발명의 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트 및 코르티코스테로이드를 상기 환자에게 투여하는 것을 포함한다.

[0064] 본 발명의 범주 내 코르티코스테로이드에 대한 언급 대상은 코르티코스테로이드로부터 형성될 수 있는 이의 염 또는 유도체에 대한 언급 대상을 포함한다. 가능한 염 또는 유도체의 예는 하기를 포함한다: 나트륨 염, 술포벤조에이트, 포스페이트, 이소니코티네이트, 아세테이트, 프로피오네이트, 인산이수소, 팔미테이트, 피발레이트, 파르네실레이트, 아세포네이트, 술폰프타네이트, 프레드니카르베이트, 푸로에이트 또는 아세토니드. 일부 경우, 코르티코스테로이드는 또한 그의 수화물 형태로 발생할 수 있다.

[0065] 본 발명의 특히 바람직한 구현예는 트랜스-4-[[2-((2-클로로-4-((2R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)에틸)아미노)메틸)-5-메톡시페닐]아미노]카르보닐]옥시]에틸)-(메틸)아미노]시클로헥실 히드록시(디-2-티에닐)아세테이트, 또는 임의의 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물과 코르티코스테로이드 (부데소니드, 베클로메타손, 시클레소니드 및 플루티카손에서 선택됨) 및 이의 에스테르의 조합물이다.

[0066] 보다 더욱 바람직한 것은 트랜스-4-[[2-((2-클로로-4-((2R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)에틸)아미노)메틸)-5-메톡시페닐]아미노]카르보닐]옥시]에틸)-(메틸)아미노]시클로헥실 히드록시(디-2-티에닐)아세테이트, 또는 임의의 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물과 플루티카손의 조합물 및 트랜스-4-[[2-((2-클로로-4-((2R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)에틸)아미노)메틸)-5-메톡시페닐]아미노]카르보닐]옥시]에틸)-(메틸)아미노]시클로헥실 히드록시(디-2-티에닐)아세테이트, 또는 임의의 이의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물과 부데소니드의 조합물이다.

[0067] 본 발명의 가장 바람직한 실행은 조합물로의, 상기 기재한 부분의 키트, 패키지, 용도 또는 치료 방법이고, 식 (I) 의 화합물은 트랜스-4-[[2-((2-클로로-4-((2R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)에틸)아미노)메틸)-5-메톡시페닐]아미노]카르보닐]옥시]에틸)-(메틸)아미노]시클로헥실 히드록시(디-2-티

에닐)아세테이트 디사카리네이트이다.

- [0068] 보다 바람직하게는 코르티코스테로이드는 부데소니드, 베클로메타손, 모메타손, 시클레소니드 및 플루티카손, 임의로는 그의 라세미체, 그의 거울상이성질체, 그의 부분입체이성질체 및 그의 혼합물, 및 임의로는 그의 약학적으로 양립가능한 산 부가염의 형태를 포함하는 군에서 선택될 수 있으며, 가장 바람직하게는 모메타손 및 플루티카손에서 선택된다.
- [0069] 본 발명의 조합물은 임의로는 호흡기 질환의 치료에 유용한 것으로 알려져 있는 하나 이상의 추가적인 활성 물질, 예컨대 PDE4 억제제, 류코트리엔 D4 억제제, egfr-키나아제의 억제제, p38 키나아제 억제제, JAK 억제제 및 /또는 NK1-수용체 안타고니스트를 포함할 수 있다.
- [0070] 따라서 본 발명은, 치료적 유효량의 식 (I) 의 화합물을 하나 이상의 기타 치료제와 함께 포유동물에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 포유동물에서의 이중 무스카린성 수용체 및  $\beta 2$  아드레날린성 수용체 활성화와 관련되는 질환 또는 병상 (예를 들어 호흡기 질환, 예컨대 천식 또는 만성 폐쇄성 폐 질환, 조기 분만, 녹내장, 신경 장애, 심장 질환, 염증, 비뇨기 장애 예컨대 요실금 및 위장관 질환 예컨대 과민성 대장 증후군 또는 연축성 대장염) 을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0071] 본 발명의 조합물에서 사용되는 적합한 PDE4 억제제의 예는 베나펜트리엔 디말레에이트, 에타줄레이트, 덴부필린, 롤리프람, 시팜필린, 자르다베린, 아로필린, 필라미나스트, 티펠루카스트, 토피밀라스트, 피클라밀라스트, 톨라펜트린, 메소프람, 드로타베린 히드로클로라이드, 리리밀라스트, 로플루밀라스트, 실로밀라스트, 오글레밀라스트, 아프레밀라스트, 테토밀라스트, 필라미나스트, (R)-(+)-4-[2-(3-시클로펜틸옥시-4-메톡시페닐)-2-페닐에틸]피리딘 (CDP-840), N-(3,5-디클로로-4-피리디닐)-2-[1-(4-플루오로벤질)-5-히드록시-1H-인돌-3-일]-2-옥소아세트아미드 (GSK-842470), 9-(2-플루오로벤질)-N6-메틸-2-(트리플루오로메틸)아데닌 (NCS-613), N-(3,5-디클로로-4-피리디닐)-8-메톡시퀴놀린-5-카르복사미드 (D-4418), 3-[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시벤질]-6-(에틸아미노)-8-이소프로필-3H-퓨린 히드로클로라이드 (V-11294A), 6-[3-(N,N-디메틸카르바모일)페닐술포닐]-4-(3-메톡시페닐아미노)-8-메틸퀴놀린-3-카르복사미드 히드로클로라이드 (GSK-256066), 4-[6,7-디에톡시-2,3-비스(히드록시메틸)나프탈렌-1-일]-1-(2-메톡시에틸)피리딘-2(1H)-온 (T-440), (-)-트랜스-2-[3'-(3-(N-시클로프로필카르바모일)-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-1-일)-3-플루오로바이페닐-4-일]시클로프로판카르복실산 (MK-0873), CDC-801, UK-500001, BLX-914, 2-카르보메톡시-4-시아노-4-(3-시클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시페닐)시클로헥산 1-온, 시스 [4-시아노-4-(3-시클로프로필메톡시-4-디플루오로메톡시페닐)시클로헥산-1-올, CDC-801 및 5(S)-[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]-3(S)-(3-메틸벤질)피페리딘-2-온 (IPL-455903) 이다.
- [0072] 본 발명의 조합물에서 사용되는 적합한 LTD4 안타고니스트의 예는 토멜루카스트, 이부틸라스트, 포빌루카스트, 프란루카스트 히드레이트, 자피루루카스트, 리토루카스트, 베르루카스트, 수루카스트, 시나루카스트, 이라루카스트 나트륨, 몬테루카스트 나트륨, 4-[4-[3-(4-아세틸-3-히드록시-2-프로필페녹시)프로필술포닐]페닐]-4-옥소부티르산, [[5-[3-(4-아세틸-3-히드록시-2-프로필페녹시)프로필]티오]-1,3,4-티아디아졸-2-일]티오]아세트산, 9-[(4-아세틸-3-히드록시-2-n-프로필페녹시)메틸]-3-(1H-테트라졸-5-일)-4H-피리도[1,2-a]피리미딘-4-온, 5-[3-[2-(7-클로로퀴놀린-2-일)비닐]페닐]-8-(N,N-디메틸카르바모일)-4,6-디티아옥탄산 나트륨 염; 3-[1-[3-[2-(7-클로로퀴놀린-2-일)비닐]페닐]-1-[3-(디메틸아미노)-3-옥소프로필술포닐]메틸술포닐]프로피온산 나트륨 염, 6-(2-시클로헥실에틸)-[1,3,4]티아디아졸로[3,2-a]-1,2,3-트리아졸로[4,5-d]피리미딘-9(1H)-온, 4-[6-아세틸-3-[3-(4-아세틸-3-히드록시-2-프로필페닐티오)프로폭시]-2-프로필페녹시]부티르산, (R)-3-메톡시-4-[1-메틸-5-[N-(2-메틸-4,4,4-트리플루오로부틸)카르바모일]인돌-3-일메틸]-N-(2-메틸페닐술포닐)벤즈아미드, (R)-3-[2-메톡시-4-[N-(2-메틸페닐술포닐)카르바모일]벤질]-1-메틸-N-(4,4,4-트리플루오로-2-메틸부틸)인돌-5-카르복사미드 및 (+)-4(S)-(4-카르복시페닐티오)-7-[4-(4-페녹시부톡시)페닐]-5(Z)-헵텐산이다.
- [0073] 본 발명의 조합물에서 사용되는 적합한 egfr-키나아제 억제제는 팔리페르민, 세톡시마브, 게피티니브, 레피페르민, 에를로티니브 히드로클로라이드, 카네르티니브 디히드로클로라이드, 라파티니브, 및 N-[4-(3-클로로-4-플루오로페닐아미노)-3-시아노-7-에톡시퀴놀린-6-일]-4-(디메틸아미노)-2(E)-부텐아미드이다.
- [0074] 본 발명의 조합물에서 사용되는 적합한 p38 키나아제 억제제의 예는 클로르메티아졸 에디실레이트, 도라마피도드, 5-(2,6-디클로로페닐)-2-(2,4-디플루오로페닐술포닐)-6H-피리미도[3,4-b]피리다진-6-온, 4-아세트아미도-N-(tert-부틸)벤즈아미드, SC10-469 ([Clin Pharmacol. Ther. 2004, 75(2): Abst PII-7] 에 기재됨) 및 VX-702 ([Circulation 2003, 108(17, Suppl. 4): Abst 882] 에 기재됨) 이다.
- [0075] 본 발명의 조합물에서 사용되는 JAK 억제제의 예는 야누스 (Janus) 키나아제 (JAK) 억제제, 예컨대 3-[4(R)-메

틸-3(R)-[N-메틸-N-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)아미노]피페리딘-1-일]-3-옥소프로판니트릴 시트레이트 (토파시티니브), ASP-015K, JTE-052, 3(R)-시클로펜틸-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]프로판니트릴 포스페이트 (록솔리티니브), 5-클로로-N2-[1(S)-(5-플루오로피리미딘-2-일)에틸]-N4-(5-메틸-1H-피라졸-3-일)피리미딘-2,4-디아민 (AZD-1480), 2-[1-(에틸술폰일)-3-[4-(7H-피롤로[2,3-d]피리미딘-4-일)-1H-피라졸-1-일]아세티딘-3-일]아세토니트릴 (바리시티니브) 및 N-(시아노메틸)-4-[2-[4-(4-모르폴리닐)페닐아미노]-피리미딘-4-일]벤즈아미드 디히드로클로라이드 (모렐로티니브) 이다.

[0076] 본 발명의 조합물에서 사용되는 적합한 NK1-수용체 안타고니스트의 예는 놀피탄툼 베실레이트, 다피탄트, 라네피탄트, 보포피탄트 히드로클로라이드, 아프레피탄트, 에즐로피탄트, N-[3-(2-펜틸페닐)프로피오닐]-트레오닐-N-메틸-2,3-데히드로티로실-류실-D-페닐알라닐-알로-트레오닐-아스파라기닐-세린 C-1.7-0-3.1 락톤, 1-메틸인돌-3-일카보닐-[4(R)-히드록시]-L-프롤릴-[3-(2-나프틸)]-L-알라닌 N-벤질-N-메틸아미드, (+)-(2S,3S)-3-[2-메톡시-5-(트리플루오로메톡시)벤질아미노]-2-페닐피페리딘, (2R,4S)-N-[1-[3,5-비스(트리플루오로메틸)벤조일]-2-(4-클로로벤질)피페리딘-4-일]퀴놀린-4-카복사미드, 3-[2(R)-[1(R)-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]에톡시]-3(S)-(4-플루오로페닐)모르폴린-4-일메틸]-5-옥소-4,5-디히드로-1H-1,2,4-트리아졸-1-포스포산 비스(N-메틸-D-글루카민) 염; [3-[2(R)-[1(R)-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]에톡시]-3(S)-(4-플루오로페닐)-4-모르폴리닐메틸]-2,5-디히드로-5-옥소-1H-1,2,4-트리아졸-1-일]포스포산 1-테옥시-1-(메틸아미노)-D-글루시톨 (1:2) 염, 1'-[2-[2(R)-(3,4-디클로로페닐)-4-(3,4,5-트리메톡시벤조일)모르폴린-2-일]에틸]스피로[벤조[c]티오펜-1(3H)-4'-피페리딘] 2(S)-옥시드 히드로클로라이드 및 화합물 CS-003 ([Eur Respir J 2003, 22(Suppl. 45): Abst P2664] 에서 기재됨) 이다.

[0077] 본 발명의 조합물은 무스카린성 수용체 및  $\beta 2$  아드레날린성 수용체 활성 모두와 관련되는 임의의 장애의 치료에 사용될 수 있다. 따라서, 본 출원은 이러한 장애의 치료 방법 뿐 아니라 이러한 장애의 치료용 약제의 제조에 있어서의 본 발명의 조합물의 용도를 포함한다.

[0078] 이러한 장애의 바람직한 예는 상기 호흡기 질환이며, 이때 기관지 확장제의 사용이 예를 들어 천식, 급성 또는 만성 기관지염, 기종, 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD), 기관지 과반응성 또는 비염, 바람직하게는 천식 또는 만성 폐쇄성 폐 질환 (COPD) 에 이로운 효과를 갖는 것으로 예측된다.

[0079] 본 발명의 조합물에서의 활성 화합물은 치료하는 장애의 성질에 따라 임의의 적합한 경로에 의해, 예를 들어 경구 (시럽, 정제, 캡슐, 로젠지, 제어 방출형 제제, 속용형 (fast-dissolving) 제제, 로젠지 등으로서); 국소 (크림, 연고, 로션, 점비액 또는 에어로졸 등으로서); 주사 (피하, 피내, 근내, 정맥내 등) 또는 흡입 (건조 분말, 용액, 분산액 등으로서) 에 의해 투여될 수 있다.

[0080] 조합물에서의 활성 화합물, 즉 본 발명의 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아고니스트, 코르티코스테로이드 및 임의의 기타 선택적 활성 화합물은 동일하거나 상이한 경로에 의해 별개, 동시, 수반 또는 순차적 투여용으로 의도되는 동일한 약학 조성물 또는 상이한 조성물 중 함께 투여될 수 있다.

[0081] 본 발명의 한 실행은 상기 정의한 바와 같은 호흡기 질환의 치료를 위해 본 발명의 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아고니스트를 코르티코스테로이드와의 조합물로 동시, 병행, 별개 또는 순차적으로 사용하기 위한 지시사항과 함께 포함하는 부분의 키트로 이루어진다.

[0082] 본 발명의 또 다른 실행은 상기 정의한 바와 같은 호흡기 질환의 치료에 있어서 동시, 병행, 별개 또는 순차적으로 사용하기 위해 본 발명의 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아고니스트 및 코르티코스테로이드를 포함하는 패키지로 이루어진다.

[0083] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 조합물에서의 활성 화합물은 통상적 전달 장치를 통해 흡입으로 투여되며, 이때 이들은 동일하거나 상이한 약학 조성물로 제형화될 수 있다.

[0084] 가장 바람직한 구현예에서, 본 발명의 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아고니스트 및 코르티코스테로이드는 모두 동일한 약학 조성물 중 존재하며 통상적 전달 장치를 통해 흡입으로 투여된다.

[0085] 통상, 본 발명의 조합물 및 약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약학 조성물은 흡입 투여에 적합하며, 본원에 정의한 바와 같은, 치료적 유효량의 하나 이상의 기타 치료제를 추가로 포함할 수 있다. 그러나, 국소, 비경구 또는 경구 적용의 임의 기타 형태가 가능하다. 흡입 투약 형태의 적용은 특히 폐의 질환 또는 장애에 있어서 바람직한 적용을 구현한다.

[0086] 약학 제형은 편리하게는 단위 투약 형태로 존재할 수 있으며 약학 업계에서 널리 알려져 있는 임의 방법에 의해



제조될 수 있다. 모든 방법은 활성 성분(들)을 담체와 함께 도입하는 단계를 포함한다. 일반적으로 상기 제형은 활성 성분을 액체 담체 또는 미분화 고체 담체 또는 둘 모두와 함께 균일하고 밀접하게 도입한 후, 필요시 생성물을 원하는 제형으로 성형함으로써 제조된다.

[0087] 경구 투여용으로 적합한 본 발명의 제형은 개별 단위 예컨대 각각 소정량의 활성 성분을 갖는 캡슐, 카세트(cachet) 또는 정제로서; 분말 또는 과립으로서; 수성 액체 또는 비수성 액체 중 현탁액 또는 용액으로서; 또는 수중유 액상 에멀전 또는 유중수 액상 에멀전으로서 존재할 수 있다. 활성 성분은 또한 볼루스, 연약 또는 페이스트로서 존재할 수 있다.

[0088] 시럽 제형은 일반적으로 액체 담체, 예를 들어 향미제 또는 착색제를 갖는 에탄올, 피넛 오일, 올리브 오일, 글리세린 또는 물 중 화합물 또는 염의 용액 또는 현탁액으로 이루어질 것이다.

[0089] 조성물이 정제 형태인 경우, 고체 제형의 제조에 일상적으로 사용되는 임의의 약학적 담체를 사용할 수 있다. 이러한 담체의 예는 마그네슘 스테아레이트, 탈크, 젤라틴, 아카시아, 스테아르산, 전분, 락토오스 및 수크로오스를 포함한다.

[0090] 정제는 압착 또는 성형에 의해, 임의로는 하나 이상의 부속 성분과 함께 제조될 수 있다. 압착 정제는 활성 성분을 자유 유동 형태 예컨대 분말 또는 과립으로, 임의로는 결합제, 윤활유, 불활성 희석제, 윤활제, 표면 활성제 또는 분산제와 혼합하여, 적합한 기계에서 압착하여 제조될 수 있다. 주형정(Moulded tablet)은 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말화 화합물의 혼합물을 적합한 기계에서 성형하여 제조될 수 있다. 정제는 임의로는 코팅되거나 새김 처리될 수 있고, 그 안의 활성 성분이 서방성 또는 지효성으로 배출되도록 제형화될 수 있다.

[0091] 조성물이 캡슐 형태인 경우, 예를 들어 경질 젤라틴 캡슐 중 상술한 담체를 사용하는 임의의 일상적 캡슐화가 적합하다. 조성물이 연질 젤라틴 캡슐 형태인 경우, 분산액 또는 현탁액 제조에 일상적으로 사용되는 임의의 약학적 담체가 고려될 수 있으며 (예를 들어 수성 겔, 셀룰로오스, 실리케이트 또는 오일), 연질 젤라틴 캡슐 중에 혼합된다.

[0092] 흡입에 의해 폐에 국소 전달하기 위한 건조 분말 조성물은 예를 들어 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위해 예컨대 적층 알루미늄 호일의 블리스터 또는 젤라틴의 카트리지 및 캡슐 중에 존재할 수 있다. 제형은 일반적으로 본 발명의 화합물 및 적합한 분말 베이스(담체 물질) 예컨대 락토오스 또는 전분의 혼합용 분말 믹스를 함유한다. 락토오스의 사용이 바람직하다. 대안적으로, 활성 성분(들)은 부형제 없이 존재할 수 있다.

[0093] 건조 분말 형태의 약학 조성물에 대한 담체는 통상 전분 또는 약학적으로 허용가능한 당, 예컨대 락토오스 또는 글루코오스에서 선택된다. 락토오스가 바람직하다.

[0094] 추가적인 적합한 담체가 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Pa., 2000]에서 발견될 수 있다.

[0095] 흡입용 약학 조성물은 흡입기, 예컨대 건조 분말 흡입기, 에어로졸 또는 네블라이저(nebuliser)를 보조로 사용하여 전달된다. 흡입기는 통상, 작동시 본원에 정의한 바와 같은 치료적 유효량의 하나 이상의 기타 치료제를 전달하도록 설정된다.

[0096] 흡입기 중 본 발명의 화합물의 패키징은 단위 용량 또는 다용량 전달에 적합한 것일 수 있다. 다용량 전달의 경우, 본 발명의 화합물은 사전 계량되거나 사용시 계량될 수 있다. 건조 분말 흡입기는 3 가지 군으로 분류된다: (a) 단일 용량, (b) 다중 단위 용량 및 (c) 다용량 장치.

[0097] 첫 번째 유형 (a)의 흡입기에 대해, 단일 용량은 제조자에 의해 작은 용기(대부분 경질 젤라틴 캡슐임)내로 칭량된다. 캡슐은 별개의 상자 또는 용기로부터 취해지고 흡입기의 용기 부위 내에 삽입되어야 한다. 다음으로, 캡슐은 흡기 기류 일부가 분말 비말동반을 위해 캡슐을 통과하거나 흡입 동안 분말이 원심력에 의해 천공을 통해 캡슐로부터 방출되도록, 핀 또는 절단 날로 개방되거나 천공되어야 한다. 흡입 후, 빈 캡슐은 흡입기로부터 다시금 제거되어야 한다. 대부분, 흡입기의 해체는 일부 환자에게 어렵고 부담스러울 수 있는 작업인 캡슐 삽입 및 제거에 필요하다. 흡입 분말용 경질 젤라틴 캡슐의 사용과 관련된 기타 문제점은 (a) 주변 공기로부터의 수분 흡수에 대한 불량한 보호, (b) 파편화 또는 인덴처(indenture)를 야기하는, 캡슐이 극심한 상대 습도에 사전 노출된 후 개방되거나 천공되는 문제점 및 (c) 캡슐 파편의 흡입 가능성이다. 더욱이, 다수의 캡슐 흡입기에 대해서, 불완전한 방출이 보고된 바 있다.

[0098] 일부 캡슐 흡입기는 WO 92/03175에서 기재된 바와 같은, 그로부터 개별적인 캡슐이 수령 챔버에 전달될 수 있

고 천공 및 배출이 발생하는 매거진 (magazine) 을 갖는다. 기타 캡슐 흡입기는 용량 방출을 위해 공기로에 따라 도입될 수 있는 캡슐 챔버를 갖는 회전 매거진을 갖는다 (예를 들어 WO 91/02558 및 GB 2242134). 이들은 블리스터 흡입기와 함께 다중 단위 용량 흡입기 (b) 의 유형을 포함하는데, 이는 디스크 또는 스트립 상에 공급시 제한된 수의 단위 용량을 갖는다.

[0099] 블리스터 흡입기는 캡슐 흡입기보다 더 양호한 약제 수분 보호를 제공한다. 분말에 대한 접근은 커버 뿐 아니라 블리스터 호일을 천공하거나, 커버 호일을 벗겨내어 얻어진다. 블리스터 스트립이 디스크 대신 사용되는 경우, 용량 수는 증가할 수 있으나, 빈 스트립을 교체하는 것은 환자에게 불편한 일이다. 따라서, 이러한 장치는 종종, 스트립을 이동시키고 블리스터 포켓을 개방시키는데 사용되는 기법을 포함하는 혼입 용량 시스템을 갖는 일회용품이다.

[0100] 다용량 장치 (c) 는 사전 측정된 양의 약제 함유 분말을 포함하지 않는다. 이들은 상대적으로 큰 용기 및 용량 측정 요소 (환자에 의해 작동되어야 함) 로 이루어진다. 상기 용기는 제척 변위에 의해 대량의 분말로 부터 개별적으로 단리되는 다용량을 포함한다. 다양한 용량 측정 요소, 예를 들어 회전가능 멤브레인 (예를 들어 EP0069715) 또는 디스크 (예를 들어 GB 2041763; EP 0424790; DE 4239402 및 EP 0674533), 회전가능 실린더 (예를 들어 EP 0166294; GB 2165159 및 WO 92/09322) 및 회전가능 절두체 (예를 들어 WO 92/00771) 가 존재하며, 모두 용기로부터의 분말로 채워져야 하는 캐비티를 갖는다. 기타 다용량 장치는 용기로부터의 특정 부피의 분말을 전달 챔버 또는 공기로 이동시키기 위한 국부적 또는 원주형 리세스 (recess) 를 갖는 측정 플런저 (예를 들어 EP 0505321, WO 92/04068 및 WO 92/04928), 또는 측정 슬라이드 예컨대 Novolizer SD2FL (예를 들어 Sofotec) 를 가지며, 이는 또한 Genuair® 으로서 알려져 있으며 WO 97/00703, WO 03/000325 및 WO2006/008027 및 [Greguletz et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2009, 179,:A4578]; [H. Chrystyn et al., Int. J. Clinical Practice, 66, 3, 309-317, 2012], 및 [H. Magnussen et al. *Respiratory Medicine* (2009) 103, 1832-1837] 에 기재되어 있다

[0101] 재현가능한 용량 측정은 다용량 장치에 대한 주요 관심사 중 하나이다.

[0102] 용량 측정 컵 또는 캐비티의 충전이 대부분 중력의 영향 하에 있기 때문에, 분말 제형은 양호하고 안정한 유동 특성을 나타내야 한다. 재적재된 단일 용량 및 다중 단위 용량 흡입기에 대해, 용량 측정 정확도 및 재현성은 제조사에 의해 보증될 수 있다. 한편 다용량 흡입기는 훨씬 더 많은 수의 용량을 함유할 수 있는 한편, 용량을 사용 준비시키기 위한 취급의 횟수는 일반적으로 더 적다.

[0103] 다용량 장치에서의 흡기 기류가 종종 용량 측정 캐비티를 똑바로 가로지르고, 다용량 흡입기의 거대하고 강제인 용량 측정 시스템이 이러한 흡기 기류에 의해 교반될 수 없기 때문에, 분말 덩어리는 캐비티로부터 간단히 비탈 동반되며 작은 탈응집화가 방출 동안 수득된다.

[0104] 결과적으로, 별개의 봉해 수단이 필요하다. 그러나 실제로, 이는 항상 흡입기 설계의 일부인 것은 아니다. 다용량 장치에서의 높은 수의 용량으로 인해, 공기로 및 탈응집화 수단의 내부 벽에 대한 분말 부착이 최소화되어야 하고/하거나, 장치에서의 잔여 용량에 영향을 주지 않고 이러한 부분의 정기적인 세정이 가능해야 한다. 일부 다용량 흡입기는 처방된 횟수의 용량을 취한 후 교체될 수 있는 일회용 약물 용기를 갖는다 (예를 들어 WO 97/000703). 이러한 일회용 약물 용기를 갖는 반영구 다용량 흡입기에 대해, 약물 축적을 방지하기 위한 요구사항은 훨씬 더 엄격하다.

[0105] 또 다른 구현예에서, 본 발명의 조합물은 또한 WO 2005/113042 또는 EP1270034 에서 기재된 장치와 같은 단일 용량 건조 분말 흡입기를 통해 투여될 수 있다. 이러한 장치는 낮은 저항성 단위 투약 형태 흡입기이다. 건조 분말 제형의 단위 투약 형태는 통상 젤라틴 또는 합성 중합체, 바람직하게는 히드록시프로필 메틸 셀룰로오스 (HPMC) (또한 히프로멜로오스로 알려져 있음) 로 제조된 캡슐이다. 히프로멜로오스 캡슐은 바람직하게는 블리스터 내에 패키징된다. 블리스터는 바람직하게는, 환자가 캡슐에 손상을 주는 일 없이 블리스터 내에 저장된 캡슐을 제거할 수 있고 제품 안정성을 최적화시키는 바리 호일 블리스터이다.

[0106] 흡입 투여용 약제는 바람직하게는 제어된 입자 크기를 갖는다. 기관지계 내로의 흡입을 위한 최적의 입자 크기는 통상 1-10  $\mu\text{m}$ , 바람직하게는 2-5  $\mu\text{m}$  이다. 20  $\mu\text{m}$  초과 크기를 갖는 입자는 일반적으로 흡입시 소기관지에 도달하기에 지나치게 크다. 이러한 입자 크기를 얻기 위해서, 제조된 활성 성분의 입자는 종래의 수단, 예를 들어 미분화 또는 초입계 유체 기법에 의해 크기가 감소될 수 있다. 바람직한 분획물은 공기 선별 또는 체질에 의해 분리될 수 있다. 바람직하게는, 입자는 결정질일 것이다.

[0107] 미분화된 분말로 고용량 재현성을 얻는 것은, 이의 불량한 유동성 및 극심한 응집 경향으로 인해 어려운

일이다. 건조 분말 조성물의 효율을 향상시키기 위해서, 입자는 흡입기 내에서 커야 하지만 기도 내로 방출 시 작아야 한다. 따라서 부형제, 예를 들어 단당류, 이당류 또는 다당류 또는 당 알코올, 예컨대 락토오스, 만니톨 또는 글루코오스가 일반적으로 사용된다. 부형제의 입자 크기는 통상 본 발명에서의 흡입 약제보다 훨씬 더 클 것이다. 부형제가 락토오스인 경우, 이는 통상 락토오스 입자, 바람직하게는, 예를 들어 20-1000  $\mu\text{m}$  범위, 바람직하게는 90-150  $\mu\text{m}$  범위의 평균 입자 크기 범위를 갖는 결정질 알파 락토오스 모노히드레이트로서 존재할 것이다. 평균 입자 크기는 당업자에게 공지되어 있는 표준 기법을 사용하여 측정될 수 있다.

[0108]

입자 크기의 중간값은 평균값에 상응하며 대략 50 질량%의 입자가 더 큰 상당 직경 (equivalent diameter) 을 갖고, 다른 50 질량% 가 더 작은 상당 직경을 갖는 경우의 직경이다. 따라서 평균 입자 크기는 일반적으로 당업계에서 d50 과 동일한 것으로서 지칭된다. 주변의 입자 크기의 분포는 유동 특성, 벌크 밀도 등에 영향을 줄 수 있다. 따라서 입자 크기 직경을 분석하기 위해서, 다른 상당 직경을 d50 에 추가로 사용할 수 있다 (예컨대 d10 및 d90). d10 은 10 질량%의 입자가 더 작은 직경을 갖는 (따라서, 나머지 90% 가 더 조립질임) 경우의 상당 직경이다. d90 은 90 질량%의 입자가 더 작은 직경을 갖는 경우의 상당 직경이다. 한 구현예에서, 본 발명의 제형에서 사용하기 위한 락토오스 입자는 90 - 160  $\mu\text{m}$  의 d10, 170 - 270  $\mu\text{m}$  의 d50, 및 290 - 400  $\mu\text{m}$  의 d90 을 갖는다. d10, d50 및 d90 값은 당업자에게 알려져 있는 표준 기법을 사용하여 측정될 수 있다.

[0109]

본 발명에서 사용하기 위한 적합한 락토오스 물질은 예를 들어 DMV International (Respitose GR-001, Respitose SV-001, Respitose SV-003 또는 이의 혼합물), Meggle (Capsulac 60, Inhalac 70, Inhalac 120, Inhalac 230, Capsulac 60 INH, Sorbolac 400, 또는 이의 혼합물), 및 Borculo Domo (Lactohale 100-200, Lactohale 200-300 및 Lactohale 100-300, 또는 이의 혼합물) 에서 시판된다.

[0110]

또 다른 구현예에서, 사용한 담체는 상이한 입자 크기를 갖는 상이한 유형의 담체의 혼합물의 형태일 수 있다. 예를 들어, 미세 담체 및 조립질 담체의 혼합물이 제형 중에 존재할 수 있으며, 이때 미세 담체의 평균 입자 크기는 조립질 담체의 평균 입자 크기보다 더 작다. 바람직하게는 미세 담체는 1 - 50  $\mu\text{m}$ , 바람직하게는 2 - 20  $\mu\text{m}$ , 보다 바람직하게는, 5 - 15  $\mu\text{m}$  의 평균 입자 크기 범위를 가질 수 있다. 조립질 담체는 20 - 1000  $\mu\text{m}$ , 바람직하게는 50 - 500  $\mu\text{m}$ , 보다 바람직하게는 90 - 400  $\mu\text{m}$ , 가장 바람직하게는 150 - 300  $\mu\text{m}$  의 평균 입자 크기 범위를 가질 수 있다. 조립질 담체에 대하여 미세 담체의 함량은 총 조립질 담체의 1 내지 10 중량%, 바람직하게는 3 내지 6 중량%, 예를 들어 5 중량% 로 가변적일 수 있다.

[0111]

한 구현예에서, 본 발명의 제형에서 사용하기 위한 락토오스 입자는 90 - 160  $\mu\text{m}$  의 d10, 170 - 270  $\mu\text{m}$  의 d50, 및 290 - 400  $\mu\text{m}$  의 d90 을 갖는 조립질 락토오스, 및 2 - 4  $\mu\text{m}$  의 d10, 7 - 10  $\mu\text{m}$  의 d50, 및 15 - 24  $\mu\text{m}$  의 d90 을 갖는 미세 락토오스의 혼합물이다.

[0112]

락토오스 입자와 활성 성분 사이의 중량비는 사용한 흡입기 장치에 따라 좌우되나, 통상 예를 들어, 10:1 내지 50,000:1, 예를 들어 20:1 내지 10,000:1, 예를 들어 40-5,000:1 이다.

[0113]

건조 분말 흡입기를 통한 적용 외에, 본 발명의 조성물은 또한, 추진체 기체를 통하거나 소위 분무기에 의해 작동하며 이를 통해 약학적 활성 물질의 용액이 흡입성 입자의 미스트가 생성되도록 고압 하에 스프레이될 수 있는 네블라이저, 계량 용량 흡입기 및 에어로졸로 투여될 수 있다. 이러한 분무기의 이점은 추진체 기체의 사용이 완전히 생략될 수 있다는 것이다. 이러한 분무기는 예를 들어 PCT 특허 출원 번호 W0 91/14468 및 국제 특허 출원 번호 W0 97/12687 (이의 내용에 대해 참조함) 에서 기재되어 있다.

[0114]

흡입에 의한 폐로의 국소 전달용 스프레이 조성물은 예를 들어, 적합한 액화 추진체를 사용하여 수용액 또는 현탁액으로서 또는 가압 팩 (예컨대 계량 용량 흡입기) 으로부터 전달된 에어로졸로서 제형화될 수 있다. 흡입에 적합한 에어로졸 조성물은 현탁액 또는 용액일 수 있으며 일반적으로 활성 성분(들) 및 적합한 추진체 예컨대 플루오로카본 또는 수소-함유 클로로플루오로카본 또는 이의 혼합물, 특히 히드로플루오로알칸, 예를 들어 디클로로디플루오로메탄, 트리클로로플루오로메탄, 디클로로테트라-플루오로에탄, 특히 1,1,1,2-테트라플루오로에탄, 1,1,1,2, 3,3,3-헥사플루오로-n-프로판 또는 이의 혼합물을 함유한다. 이산화탄소 또는 기타 적합한 기체가 또한 추진체로서 사용될 수 있다. 에어로졸 조성물은 부형제를 포함하지 않을 수 있거나, 임의로는 당업계에 널리 알려져 있는 추가적인 제형 부형제를 함유할 수 있다 (예컨대 계면활성제, 예를 들어 올레산 또는 레시틴 및 조용매, 예를 들어 에탄올). 가압 제형은 일반적으로, 밸브 (예를 들어 계량 밸브) 로 밀봉되고 마우스피스가 장착된 액추에이터 (actuator) 에 들어맞는 캐니스터 (예를 들어 알루미늄 캐니스터) 내에 보유될 수 있다.

- [0115] 가압 에어로졸 조성물은 일반적으로 밸브, 특히 계량 밸브가 갖추어진 캐니스터 내에 채워질 수 있다. 캐니스터는 임의로는 플라스틱 물질, 예를 들어 W096/32150 에 기재된 바와 같은 플루오로카본 중합체로 코팅될 수 있다. 캐니스터는 구강 전달에 적합화된 액추에이터 내에 들어맞을 것이다.
- [0116] 비강 전달을 위한 통상적인 조성물은 흡입용으로 상기 언급된 것들을 포함하며, 임의로는 종래의 부형제 예컨대 완충제, 항균제, 긴장성 (tonicity) 개질제 및 점도 개질제와 조합으로 불활성 비히클 예컨대 물 중 용액 또는 현탁액의 형태인 비-가압 조성물을 추가로 포함하고, 이는 비강 펌프에 의해 투여될 수 있다.
- [0117] 통상적인 진피 및 경피 제형은 종래의 수성 또는 비-수성 비히클, 예를 들어 크림, 연고, 로션 또는 페이스트를 포함하거나, 파스 (medicated plaster), 패치 또는 멤브레인의 형태이다.
- [0118] 바람직하게는 조성물은 단위 투약 형태, 예를 들어 정제, 캡슐 또는 계량 에어로졸 용량이어서, 환자가 단일 용량을 투여할 수 있다.
- [0119] 각각의 투약 단위는 적합하게는 본 발명에 따른 1  $\mu\text{g}$  내지 1000  $\mu\text{g}$  의 이중 무스카린성 안타고니스트 +  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트 화합물 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 본 발명에 따른 10  $\mu\text{g}$  내지 1000  $\mu\text{g}$  의 코르티코스테로이드를 함유한다.
- [0120] 치료 효과를 얻기 위해 필요한 각 활성물의 양은 물론 특정 활성물, 투여 경로, 치료하는 대상, 및 치료하는 특정 장애 또는 질환에 따라 가변적이다.
- [0121] 활성 성분은 원하는 활성을 나타내기에 충분하게, 1 일 1 내지 6 회 투여될 수 있다. 바람직하게는, 활성 성분은 1 일 1 회 또는 2 회 투여된다.
- [0122] (a) 코르티코스테로이드 및 (b) 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트가 본 발명에 따라 사용될 수 있는 비율은 가변적이다. 활성 물질 (a) 및 (b) 는 가능하게는 그의 약학적으로 허용가능한 염 또는 용매화물 또는 수화물의 형태로 존재할 수 있다. 화합물 (a) 및 (b) 의 선택에 따라, 본 발명의 범주 내에서 사용될 수 있는 중량비는 각종 염 형태의 상이한 분자량을 기반으로 가변적이다.
- [0123] 본 발명에 따른 약학 조합물은 (a) 코르티코스테로이드 및 (b) 본 발명의 이중 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트를 일반적으로 1:100 내지 1000:1, 바람직하게는 1:50 내지 500:1 범위의 (b):(a) 중량 비로 함유할 수 있다.
- [0124] 모든 활성제가 동시에, 또는 매우 근접한 시간 내에 투여될 수 있다는 것이 고려된다. 대안적으로, 1 또는 2 개의 활성물은 오전에 취해질 수 있고 나머지(들) 는 더 늦게 취해질 수 있다. 또는 다른 시나리오에서, 1 또는 2 개의 활성물은 1 일 2 회 취해질 수 있고 나머지(들) 는 1 일 2 회 발생한 투여 중 하나로서 동시에, 또는 개별적으로, 1 일 1 회 취해질 수 있다. 바람직하게는 2 개 이상, 보다 바람직하게는 모든 활성물은 동시에 함께 취해질 수 있다. 바람직하게는, 2 개 이상, 보다 바람직하게는 모든 활성물은 혼합물로서 투여될 수 있다.
- [0125] 본 발명에 따른 활성 물질 조성물은 바람직하게는 흡입기, 특히 건조 분말 흡입기를 사용하여 전달되는 흡입용 조성물의 형태로 투여되나, 임의의 다른 형태 또는 비경구 또는 경구 적용이 가능하다. 여기서, 흡입 조성물의 적용은 특히 폐쇄성 폐 질환의 치료요법에서, 또는 천식의 치료를 위해 바람직한 적용 형태를 구현한다.
- [0126] 하기의 제조 형태를 제형예로서 인용한다:



[0127] 실시예 1. 흡입성 분말

성분	양 (mg)
트랜스-4-[[2-[[[2-클로로-4-[[[(2R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)에틸]아미노}메틸]-5-메톡시페닐]아미노}카르보닐]옥시]에틸}-(메틸)아미노]시클로헥실 히드록시(디-2-티에닐)아세테이트 디사카리네이트	50
부데소니드	200
락토오스	4750

[0128]

[0129] 실시예 2. 흡입성 분말

성분	양 (mg)
(트랜스-4-[[2-[[[2-클로로-4-[[[(2R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)에틸]아미노}메틸]-5-메톡시페닐]아미노}카르보닐]옥시]에틸}-(메틸)아미노]시클로헥실 히드록시(디-2-티에닐)아세테이트 디사카리네이트	50
모메타손 푸로에이트	200
락토오스	4750

[0130]

[0131] 실시예 3. 흡입성 분말

성분	양 (mg)
(트랜스-4-[[2-[[[2-클로로-4-[[[(2R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)에틸]아미노}메틸]-5-메톡시페닐]아미노}카르보닐]옥시]에틸}-(메틸)아미노]시클로헥실 히드록시(디-2-티에닐)아세테이트 디사카리네이트	50
플루티카손 프로피오네이트	150
락토오스	4800

[0132]

[0133] 실시예 4. 흡입성 분말

성분	양 (mg)
(트랜스-4-[[2-[[[2-클로로-4-[[[(2R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)에틸]아미노}메틸]-5-메톡시페닐]아미노}카르보닐]옥시]에틸}-(메틸)아미노]시클로헥실 히드록시(디-2-티에닐)아세테이트 디사카리네이트	50
플루티카손 푸로에이트	150
락토오스	4800

[0134]

[0135] 실시예 5. 흡입성 분말

성분	양 (mg)
(트랜스-4-[[2-[[[2-클로로-4-[[[(2R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)에틸]아미노}메틸]-5-메톡시페닐]아미노}카르보닐]옥시]에틸)-(메틸)아미노]시클로헥실 히드록시(디-2-티에닐)아세테이트의 L-타르트레이트 염	50
모메타손 푸로에이트	200
락토오스	4750

[0136]

[0137] 실시예 6. 흡입성 분말

성분	양 (mg)
(트랜스-4-[[2-[[[2-클로로-4-[[[(2R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)에틸]아미노}메틸]-5-메톡시페닐]아미노}카르보닐]옥시]에틸)-(메틸)아미노]시클로헥실 히드록시(디-2-티에닐)아세테이트의 L-타르트레이트 염	50
플루티카손 프로피오네이트	150
락토오스	4800

[0138]

[0139] 실시예 7. 에어로졸

성분	중량%
트랜스-4-[[2-[[[2-클로로-4-[[[(2R)-2-히드록시-2-(8-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)에틸]아미노}메틸]-5-메톡시페닐]아미노}카르보닐]옥시]에틸)-(메틸)아미노]시클로헥실 히드록시(디-2-티에닐)아세테이트 디사카리네이트	0.25
플루티카손 프로피오네이트	0.40
이소프로필 미리스테이트	0.10
TG 227	합하여 100 이 되는 양

[0140]

[0141] 실시예 8. 에어로졸

성분	중량%
트랜스-4-[[2-[[[2-클로로-4-[[[2R]-2-(8-히드록시-2-옥소-1,2-디히드로퀴놀린-5-일)에틸]아미노]메틸]-5-메톡시페닐]아미노]카르보닐]옥시]에틸)-(메틸)아미노]시클로헥실 히드록시(디-2-티에닐)아세테이트 디사카리네이트	0.25
모메타손 푸로에이트	0.40
이소프로필 미리스테이트	0.10
TG 227	합하여 100 이 되는 양

[0142]

[0143] **약리학적 활성**

[0144] 놀랍게도, 본 발명의 이중 M3 무스카린성 안타고니스트 -  $\beta 2$  아드레날린성 아고니스트 화합물이 하나 이상의 코르티코스테로이드와 함께 사용되는 경우, 기도의 염증 또는 폐쇄성 질환의 치료에 있어서 예기치 않게 이로운 치료 효과가 관찰될 수 있다.

[0145] 특히 본 발명의 MABA 화합물 (Cpd1) 과 코르티코스테로이드 예컨대 플루티카손 또는 모메타손의 조합물로, 말초 혈액 호중구에서의 LPS 에 의해 유도된 IL-8 분비 억제에 있어서, 상응하는 코르티코스테로이드 단독에 비해 상당히 더 많은 항염증 효과가 생성된다. 이러한 초-부가 효과는 플루티카손을 코르티코스테로이드로서 사용하는 경우 보다 더 인정된다.

[0146] 결과적으로, 본 발명의 조합물은 치료적으로 유리한 특성을 가져, 모든 종류의 환자에 있어서 호흡기 질환의 치료에 특히 적합하게 된다.

[0147] **재료 및 방법**

[0148] 5 명의 건강한 대상을 백혈구 실험을 위해 포함시켰다. 폐 기능 시험 (강제 폐활량 측정법) 및 동맥혈 기체 측정을, 샘플링 앞선 날 동안 수행하였다.

[0149] 실험실에서 확립된 표준 절차 (*Milara J et al., Respiration 2012; 83, 147-158*) 에 따라 건강한 자원자의 말초 혈액으로부터 호중구를 분리하였다.

[0150] 분리한 호중구를 상이한 약물 (MABA 화합물, 모메타손 또는 플루티카손) 또는 비히클과 함께, 표준 세포 배양 조건 (37°C 및 5% CO<sub>2</sub>) 에서 6 시간 동안 LPS (1 mcg/mL) (리포다당류, 염증 매개체로서 대표적인 자극제) 와 함께 인큐베이션하기 전 30 분 동안 인큐베이션하였다. 상청액을 수집하여 IL-8 (염증 마커) 을 측정하였다.

[0151] 표준 절차에 따라 ELISA 에 의해 IL-8 (인터류킨-8) 을 측정하였다.

[0152] 데이터를 평균±SEM 으로서 나타내었다. 결과의 통계적 분석을, 편차 분석 (ANOVA), 이후 본페로니 시험 (Bonferroni test), 스튜던트 t 검정, 또는 비-매개변수 시험에 의해, 적절하게 실행하였다 (GraphPad Software Inc, San Diego, CA, USA). P<0.05 인 경우 유의성을 허용하였다.

[0153] **결과**

[0154] 수득한 결과를 표 1 및 2, 및 도 1 및 2 에서 나타낸다.

[0155] 표 1 - 건강한 대상 (5 명의 자원자를 삼반복물로 실행) 으로부터의 말초 혈액 호중구에서의 LPS 에 의해 유도된 IL-8 분비의 억제에 있어서 Cpd 1 및 모메타손과의 이의 조합물의 효과

화합물	IL-8 분비의 억제%
비히클	----
Cpd 1 (0.01 nM)	5.60
모메타손 (0.01 nM)	2.85
Cpd1 (0.01 nM) + 모메타손 (0.01 nM) (계산치)	8.45
Cpd1 (0.01 nM) + 모메타손 (0.01 nM) (측정치)	8.73

[0156]

[0157]

표 1 및 도 1 에서 명백히 볼 수 있듯이, 모메타손과 Cpd1 (본 발명의 MABA 화합물) 의 조합물은 상응하는 성분 단독에 비해, 말초 혈액 호중구에서의 LPS 에 의해 유도된 IL-8 분비를 억제하는데 있어서 더 많은 효과를 생성시킨다.

[0158]

화합물 1 이 모메타손과 결합되는 경우, 억제는 모메타손 단독 또는 Cpd1 단독에 의해 수득된 것보다 더 크다 (모메타손과 비교시 8.73% 대 2.85%, 및 Cpd 1 단독과 비교시 8.73% 대 5.60%). 본 발명의 MABA 화합물과 모메타손의 결합에 의해 유도된 초-부가적 억제 효과 경향은, 두 화합물 모두의 산출된 부가적 효과와 비교시 인정된다.

[0159]

표 2 - 건강한 대상 (5 명의 자원자를 삼반복물로 실행) 으로부터의 말초 혈액 호중구에서의 LPS 에 의해 유도된 IL-8 분비의 억제에 있어서 Cpd 1 및 플루티카손과의 이의 조합물의 효과

화합물	항염 효과의 억제%
비히클	----
Cpd 1 (0.01 nM)	5.60
플루티카손 (0.1 nM)	10.18
Cpd1 (0.01 nM) + 플루티카손 (0.1 nM) (계산치)	15.78
Cpd1 (0.01 nM) + 플루티카손 (0.1 nM) (측정치)	22.90* <sup>#</sup>

[0160]

[0161]

\* 플루티카손에 대해  $p < 0.05$ , <sup>#</sup> Cpd1 에 대해  $p < 0.005$

[0162]

표 2 및 도 2 에서 명백히 볼 수 있듯이, 플루티카손과 본 발명의 MABA 화합물의 조합물은 상응하는 성분 단독에 비해, 말초 혈액 호중구에서의 LPS 에 의해 유도된 IL-8 분비를 억제하는데 있어서 상승작용적 효과를 생성시킨다.

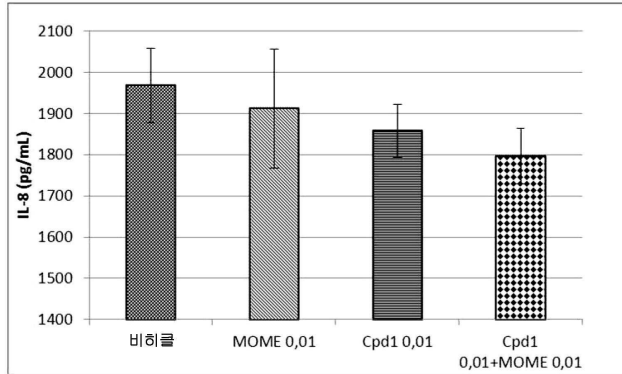
[0163]

화합물 1 이 플루티카손과 결합되는 경우, 억제는 플루티카손 단독 또는 Cpd1 단독에 의해 수득된 것보다 더 크다. 또한, 억제에 있어서의 차이는 통계적으로 유의하다 (플루티카손과 비교시 22.90% 대 10.18%,  $p < 0.05$ , 및 Cpd 1 단독과 비교시 22.90% 대 5.60%,  $p < 0.005$ ). 본 발명의 MABA 화합물과 플루티카손의 결합에 의해 유도된 이러한 억제 효과는 두 화합물 모두의 산출된 부가적 효과와 비교시 상당히 더 높다.

## 도면

### 도면1

건강한 대상으로부터의 말초 혈액 호중구에서 LPS 에 의해 유도된 IL-8 분비를 억제하는데 있어서의 Cpd 1 및 모메타손과의 이의 조합물의 효과.



### 도면2

건강한 대상으로부터의 말초 혈액 호중구에서 LPS 에 의해 유도된 IL-8 분비를 억제하는데 있어서의 Cpd 1 및 플루티카손과의 이의 조합물의 효과.

