

**(19) 대한민국특허청(KR)**  
**(12) 등록특허공보(B1)**

(51) . Int. Cl.<sup>7</sup>  
 A61K 31/75

(45) 공고일자 2005년10월21일  
 (11) 등록번호 10-0522985  
 (24) 등록일자 2005년10월13일

(21) 출원번호	10-2000-7001447	(65) 공개번호	10-2001-0022845
(22) 출원일자	2000년02월12일	(43) 공개일자	2001년03월26일
번역문 제출일자	2000년02월12일		
(86) 국제출원번호	PCT/US1998/015098	(87) 국제공개번호	WO 1999/08690
국제출원일자	1998년07월21일	국제공개일자	1999년02월25일

## (81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 오스트레일리아, 보스니아 헤르체고비나, 바르바도스, 불가리아, 브라질, 캐나다, 중국, 쿠바, 체코, 에스토니아, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 북한, 대한민국, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 리투아니아, 라트비아, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우즈베키스탄, 폴란드, 루마니아, 성가포르, 세르비아 앤 몬테네그로, 인도네시아, 시에라리온, 베트남, 크로아티아, 아르메니아, 오스트리아, 아제르바이잔, 벨라루스, 스위스, 독일, 텐마크, 스페인, 핀란드, 영국, 캐나다, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 레소토, 룩셈부르크, 몰도바, 말라위, 타지키스탄, 투르크맨, 우간다, 포르투칼, 러시아, 수단, 스웨덴, 감비아, 짐바브웨, 가나,

AP ARIPO특허 : 캐나다, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 짐바브웨, 가나, 감비아,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르키즈스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크맨,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 텐마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투칼, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베냉, 중앙아프리카, 콩고, 코트디브와르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 08/911,563 1997년08월14일 미국(US)

(73) 특허권자 아벤티스 파마슈티칼스 인크.  
 미국 08807-0800 뉴저지주 브릿지워터 퍼.오.박스 6800 루트 202-206

(72) 발명자 황, 킨-카이  
 미국66215캔자스주오버랜드파크놀랜드로드10591

기성, 데니스, 에이치.  
 미국64082미주리주리스럼미트에스.더블유.알바트로스441

허스트, 가일, 에이치.  
 미국66085캔자스주스틸웰웨스트원핸드래드식스티써드테라스5800

(74) 대리인 주성민

김영

심사관 : 김희수

## (54) 펙소페나딘 및 그의 유도체의 생체내이용성 향상 방법

### 요약

본 발명은 항히스타민 유효량의 피페리디노알칸을 및 p-당단백질 억제 유효량의 p-당단백질 억제제를 환자에게 공동 투여하는 것을 포함하는, 피페리디노알칸을 항히스타민제의 환자에서의 생체내이용성을 향상시키는 방법에 관한 것이다.

### 색인어

피페리디노알칸을 항히스타민제, p-당단백질 억제제

### 명세서

#### 배경기술

용어 "다약물 내성 (multidrug resistance) (MDR)"은 특정 암 종양 세포가 개별 세포독성제에 노출되었을 때 광범위한 군의 세포독성제에 대한 내성을 갖게 되는 현상을 설명한다. 달리 말하면, 처음에 종양의 성장을 억제하는데 효능을 나타내는 한 세포독성제로 특정 기간 치료 후에, 종양은 종양이 노출된 특정 약제에 대해서 뿐만 아니라, 광범위한 군의 구조적으로 및 기능적으로 관계없는 약제에 대해서도 내성을 갖게 된다. 최근에 MDR 종양 세포가 p-당단백질 ("p"는 투과성을 의미함)로 알려진 특정 막 당단백질을 과도하게 발현시킨다는 것이 발견되었다. 이 p-당단백질은 ATP-결합 카세트 (ABC) 운반체의 상과 (superfamily)의 구성원이다. MDR 종양 세포의 세포독성제에 대한 노출은 종양 세포 막 상에 위치하는 역 운반 시스템을 매개하는 이 p-당단백질의 유도를 야기시켜 세포독성제, 뿐만 아니라 다른 광범위한 군의 세포독성제를 종양 세포 밖으로 펌프질해내고, 따라서 세포에 다약물 내성을 제공하는 것으로 생각되어 진다.

p-당단백질은 단지 종양 세포에서만 발견되는 것은 아니다. 이것은 또한 부신 피질과 같은 조직에, 근위 신세뇨관 상피의 쇄자연에, 담낭 간세포의 관강 표면상에, 췌장 세관에서, 및 소장 및 대장의 점막에 포함되는 다양한 정상적인 비암 상피 및 내피 세포에서도 발현된다. 본 발명을 설명하기 위하여, 소장 및 대장에서의 p-당단백질의 존재에 특히 관심을 둔다.

물질이 소화될 때, 이들은 신체에 의해 분비되는 소화성 물질과 혼합되고, 궁극적으로는 장의 관강 내에서 혼합물로 합해진다. 장의 관강은 장의 점막 또는 장벽을 이루는 특정 특수 상피 세포와 접촉하고 있다. 장 관강 내에 존재하는 영양소 및 다른 물질들은 이를 장의 상피 세포 내로 수동적으로 확산되고 나중에 혈류를 통해 간으로 영양소를 운반하는 문맥 순환 내로 확산된다. 따라서, 영양소 및 다른 물질들은 신체 내로 흡수되어 신체 내의 다른 조직에 의해 사용될 수 있도록 생체내이용가능하게 된다.

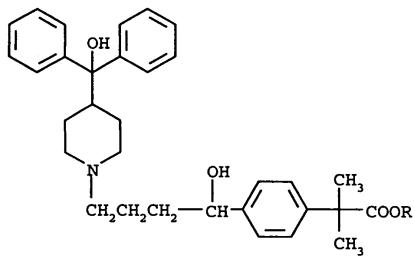
그러나, 장의 상피 세포가 영양소 및 다른 소화된 물질의 수동적 확산을 위한 운반체로서만 작용하는 것은 아니다. 또한, 각종 영양소 및 다른 물질들을 세포내로 능동적으로 운반하는 상피 세포의 외막에 위치하는 다양한 능동 운반 메카니즘이 있다. 장의 상피 세포 내에 존재하는 능동 운반 메카니즘 중의 하나는 세포 내로 확산되거나 또는 운반된 물질들의 다시 장의 관강 내로의 역 운반을 용이하게 하는 p-당단백질 운반 메카니즘이 것으로 이제 생각된다. 장의 상피 세포에 존재하는 p-당단백질은 소화되어 상피 세포 내로 확산되거나 또는 운반되어진 독성 물질들이 순환계 내로 흡수되어서 생체내이용 가능하게 되는 것을 막는 보호성 역 펌프로서 작용할 수 있는 것으로 추측되어왔다. 그러나 장 세포 내의 p-당단백질의 기능 중 다행스럽지 못한 면 중의 하나는 이것이 또한 우연히 p-당단백질 역 운반 시스템에 대한 기질이 되는 특정 약물과 같이 유리한 물질의 생체내이용성을 막는 기능도 한다는 것이다.

이제 놀랍게도, 본 발명의 항히스타민제가 또한 동시에 장의 상피 세포 중의 p-당단백질 역 운반 시스템의 표적이 되어서 완전히 생체내이용가능하지 못하다는 사실을 알게 되었다. 본 발명은 이를 항히스타민제의 생체내이용성을 향상시키는 방법을 성공적으로 제공하는 것이다.

## &lt;발명의 요약&gt;

본 발명은 항히스타민 유효량의 피페리디노알칸ول 및 p-당단백질 억제 유효량의 p-당단백질 억제제를 환자에게 공동 투여하는 것을 포함하는 (comprising), 하기 화학식 I의 피페리디노알칸을 항히스타민제 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 그의 개별 광학 이성체의 환자에서의 생체내이용성 향상 방법에 관한 것이다.

## 화학식 I

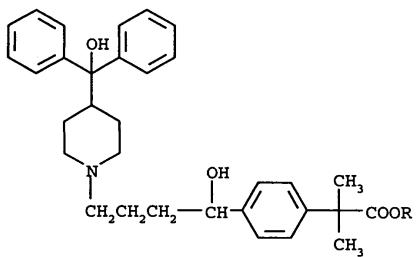


상기 식 중, R은 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬이다. 본 발명은 추가로 항히스타민 유효량의 상기 화학식 I의 피페리디노알칸을 항히스타민제 및 p-당단백질 억제 유효량의 p-당단백질 억제제를 환자에게 공동 투여하는 것을 포함하는, 환자에서의 알레르기 반응의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명은 또한 항히스타민 유효량의 상기 화학식 I의 피페리디노알칸을 항히스타민제 및 p-당단백질 억제 유효량의 p-당단백질 억제제를 포함하는 제약 조성물에 관한 것이다.

## 발명의 상세한 설명

본 발명은 하기 화학식 I의 피페리디노알칸을 항히스타민제 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 그의 개별 광학 이성체의 생체내이용성을 향상시키는 방법을 제공한다.

## &lt;화학식 I&gt;



상기 식 중, R은 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬이다.

본 명세서에서 사용된 용어 " $C_1-C_6$  알킬"이란 1 내지 6개의 탄소 원자의 직쇄 또는 분지쇄 배위의 포화 히드로카르빌기를 말한다. 용어 " $C_1-C_6$  알킬"의 영역내에 구체적으로 포함되는 것은 히드로카르빌기 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, sec-부틸, 이소부틸, tert-부틸, 펜틸, 헥실 등이다. 당 업계의 통상의 숙련인은 상기 화학식 I의 화합물이 키랄 중심을 갖고, 그 자체가 입체이성체 형태로 존재한다는 것을 바로 깨닫고 인식할 수 있을 것이다. 본 발명은 이들 입체이성체의 라세미 혼합물 뿐만 아니라 단리된 개별 입체이성체에도 적용된다. 개별 입체이성체는 크로마토그래피 방법 및 선택적 결정화 기술을 포함하는 당 업계에 공지되고 인정되어 있는 분리 기술에 의해 라세미 혼합물로부터 단리될 수 있다.

화학식 I의 화합물은 그들의 유리 형태 또는 제약학상 허용되는 염으로서 존재할 수 있다. 화학식 I의 화합물의 제약학상 허용되는 염은 임의의 적합한 무기 또는 유기산의 염이다. 적합한 무기산의 예로서는 염산, 브롬화수소산, 황산 및 인산을 들 수 있다. 적합한 유기산의 예로서는 카르복실산, 예를 들면 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 락트산, 피루브산, 말론산,

숙신산, 푸마르산, 말산, 타르타르산, 시트르산, 시클람산, 아스코르브산, 말레산, 히드록시말레산, 디히드록시말레산, 벤조산, 페닐아세트산, 4-아미노벤조산, 4-히드록시벤조산, 안트라닐산, 신남산, 살리실산, 4-아미노살리실산, 2-페녹시벤조산, 2-아세톡시벤조산, 만텔산, 및 술폰산, 예를 들면 메탄술폰산, 에탄술폰산, 및  $\beta$ -히드록시에탄술폰산을 들 수 있다. 무기 또는 유기 염기와 함께 형성된 화학식 I의 화합물의 비독성 염도 또한 본 발명의 영역 내에 포함되며, 예로서는 알칼리 토금속, 예를 들면 칼슘 및 마그네슘, IIIA족의 경금속, 예를 들면 알루미늄, 유기 아민, 예를 들면 1급, 2급 또는 3급 아민, 예를 들면 시클로헥실아민, 에틸아민, 피리딘, 메틸아미노에탄올 및 피페라진의 염을 들 수 있다. 화학식 I의 화합물의 염은 종래의 방법에 의해, 예를 들면 화학식 I의 화합물을 적절한 산 또는 염기로 처리하여 제조할 수 있다. 화학식 I의 화합물에 바람직한 제약학상 허용되는 염은 염산염이다.

화학식 I의 화합물은 본 명세서에서 전체를 참고문헌으로 인용하고 있는 미국 특허 제4,254,129호에 기재되어 있는 바와 같이 제조될 수 있다.

바람직한 화학식 I의 화합물은 페소페나딘으로도 알려져 있는 화합물 ( $\pm$ )-4-[1-히드록시-4-[4-(히드록시디페닐메틸)-1-피페리디닐]-부틸]-a,a-디메틸 벤젠아세트산 및 그의 개별 입체이성체들이다. 염산염으로서의 페소페나딘은 최근에 미국 식품 의약품국 (FDA)에 의해 알레그라 (Allegra) (등록상표)로 알려진 항히스타민제의 활성 성분으로서의 용도를 인정받았다. 알레그라는 60 mg B.I.D.의 권장 투여량으로 계절성 알레르기성 비염을 치료하는 것으로 지시되어 있다.

본 발명은 화학식 I의 화합물의 생체내이용성의 향상 방법을 제공한다. 항히스타민 유효량의 화학식 I의 화합물을 p-당단백질 억제 유효량의 p-당단백질 억제제와 함께 공동 투여하는 것은 화학식 I의 화합물에 향상된 생체내이용성을 제공한다. 약물의 생체내이용성은 약물이 투여 후에 표적 조직에 이용가능하게 되는 정도로서 정의되고, 편리하게는 전신적으로 이용가능한 약물의 총량으로서 측정된다. 대표적으로는, 생체내이용성은 약물의 투여 후 여러 시간에서 혈액 중의 약물 농도를 측정한 다음 얻은 값을 시간에 대하여 적분하여 혈액 중에서 순환되는 약물의 총량을 계산함으로써 평가된다. 그래프 아래의 면적 (the Area Under the Curve; AUC)으로 불리우는 이 측정법은 약물의 생체내이용성의 직접적인 측정법이다. 별법으로는, 생체내이용성은 페소페나딘이 경구 투여 후 의미있을 정도로 대사되지 않는 것으로 알려져 있기 때문에, 페소페나딘의 총 농 배출량을 측정함으로써 평가될 수 있다.

본 발명은 p-당단백질 억제제의 공동 투여에 의해 화학식 I의 약물의 생체내이용성의 향상을 제공한다. 화학식 I의 화합물 및 p-당단백질 억제제의 공동 투여에 의해, 화학식 I의 화합물의 총량이 p-당단백질 억제제 부재시에 혈액 중에서 순환되는 것에 비하여 증가된다. 따라서, 본 발명에 따른 공동 투여는 화학식 I의 화합물 단독의 투여로서 나타나는 것에 비하여 화학식 I의 화합물의 AUC의 증가를 야기시키게 된다.

본 명세서에서 사용된 용어 "환자"란 알레르기 반응의 치료를 필요로 하는 포유동물, 예를 들면 사람, 생쥐, 쥐, 개, 고양이 등을 말한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "알레르기 반응"이란 히스타민 매개 알레르기 질환, 예를 들면 계절성 알레르기 비염, 특발성 담마진 등을 말한다. 상기 질환은 일반적으로 조직 중의 저장 세포로부터의 알레르겐 제동 히스타민의 방출로 구별된다. 방출된 히스타민은 특정  $H_1$ -히스타민 수용체와 결합하여, 재채기, 피부 가려움증, 눈 가려움증, 비루 등과 같은 잘 알려져 있는 알레르기 증상들의 발현을 초래한다. 화학식 I의 화합물과 같은 항히스타민제는 신체내의 각종 조직에서, 예를 들면 피부, 폐 또는 비침막에서  $H_1$ -히스타민 수용체를 차단함으로써 히스타민의 방출에 의해 야기되는 알레르기 증상들의 발현을 차단하게 된다. 따라서 화학식 I의 화합물과 같은 항히스타민제는 환자에서의 알레르기 반응의 공지된 효과적인 치료법이다.

화학식 I의 화합물의 생체내이용성의 향상은 주어진 투여량에서, 이러한 생체내이용성의 향상이 없을 경우보다 많은 화합물들이 항히스타민제가  $H_1$ -히스타민 수용체를 차단하는 조직 부위에서 이용가능하게 되기 때문에, 환자의 보다 효율적이고 효과적인 치료법을 제공하게 된다.

화학식 I의 화합물의 투여는 경구 투여를 말한다. 화학식 I의 화합물은 예를 들면 캡슐, 정제, 액체, 혼탁액 등을 포함하는 임의의 편리한 투여 형태로 경구 투여될 수 있다.

화학식 I의 화합물의 항히스타민 유효량은 환자에서 항히스타민 효과를 제공하는데 효과적인 양이다. 항히스타민 유효량은 치료하고자 하는 질환의 유형, 질환의 심각성 정도, 치료하고자 하는 환자의 종, 투여 섭생법, 및 의료 분야의 통상의 숙련인이 평가할 수 있는 능력 내에서 공지되어 있는 다른 인자들에 따라, 1일 투여량으로서 화학식 I의 화합물 약 1 mg 내지 약 600 mg 사이에서 변할 수 있다. 그러나 바람직한 양은 대표적으로는 약 10 mg 내지 약 240 mg이고, 보다 바람직한 양은 대표적으로는 약 20 mg 내지 약 180 mg이고, 더욱 더 바람직한 양은 대표적으로는 약 40 mg 내지 약 120 mg이다. 가장 바람직한 화학식 I의 화합물의 양은 60 mg 내지 120 mg이 된다. 상기한 화학식 I의 화합물의 양은 1일 당 1회 내지

여러번 투여할 수 있다. 대표적으로는, 투여량은 1일 당 1, 2 또는 3회 투여를 필요로 하는 섭생법으로 투여하게 되고, 1 및 2회가 바람직하다. 보다 바람직한 투여량 및 섭생법은 1일 당 40 mg 2회, 1일 당 60 mg 2회, 1일 당 80 mg 2회, 매일 80 mg 1회, 매일 120 mg 1회, 및 매일 180 mg 1회이고, 1일 당 60 mg 2회 및 매일 120 mg 1회가 가장 바람직하다.

본 명세서에서 사용된 용어 "p-당단백질 억제제"란 소화관에 존재하는 p-당단백질 매개 능동 운반 시스템의 활성을 억제하는 유기 화합물을 말한다. 이 운반 시스템은 장 관강으로부터 소화관 상피 내로 흡수된 약물을 능동적으로 다시 관강 내로 운반시킨다. 이러한 p-당단백질 매개 능동 운반 시스템의 억제는 보다 적은 양의 약물이 다시 관강 내로 운반되도록 하고, 따라서 소화관 상피를 통한 순 약물 운반을 증가시키게 되고, 궁극적으로 혈액 중에서 이용가능한 약물의 양을 증가시키게 된다.

다양한 p-당단백질 억제제가 당 업계에서 공지되고 인정되어 있다. 이들로는, 수용성 비타민 E; 폴리에틸렌 글리콜; 플루로닉 (Pluronic) F-68을 포함하는 폴록사미; 폴리에틸렌 옥시드; 크레모포르 (Cremophor) EL 및 크레모포르 RH40을 포함하는 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체; 크리신, (+)-탁시톨린; 나링게닌; 디오스민; 케르세틴 등을 들 수 있다.

폴리에틸렌 글리콜 (PEG)은 약 200 내지 약 20000 범위의 다양한 평균 분자량을 갖는, 화학식  $H(OCH_2CH_2)_nOH$  (여기서, n은 4 이상임)의 액상 및 고상 중합체이다. PEG는 또한  $\alpha$ -히드로- $\omega$ -히드록시폴리-(옥시-1,2-에탄디일)폴리에틸렌 글리콜로도 알려져 있다. 예를 들면, PEG 200은 n의 평균 값이 4이고 평균 분자량이 약 190 내지 약 210인 폴리에틸렌 글리콜이다. PEG 400은 n의 평균 값이 8.2 내지 9.1이고 평균 분자량이 약 380 내지 약 420인 폴리에틸렌 글리콜이다. 마찬가지로, PEG 600, PEG 1500 및 PEG 4000은 각각 12.5-13.9, 29-36 및 68-84의 n 평균 값 및 각각 570-630, 1300-1600 및 3000-3700의 평균 분자량을 갖고, PEG 1000, PEG 6000 및 PEG 8000은 각각 950-1050, 5400-6600 및 7000-9000의 평균 분자량을 갖는다. 200 내지 20000의 다양한 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜은 제약 과학 분야에 공지되고 인정되어 있고, 용이하게 입수 가능하다.

본 발명에 사용하기 바람직한 폴리에틸렌 글리콜은 약 200 내지 약 20,000의 평균 분자량을 갖는 폴리에틸렌 글리콜이다. 보다 바람직한 폴리에틸렌 글리콜은 약 200 내지 약 8000의 평균 분자량을 갖는다. 보다 구체적으로는, 본 발명에 사용하기 보다 바람직한 폴리에틸렌 글리콜은 PEG 200, PEG 400, PEG 600, PEG 1000, PEG 1450, PEG 1500, PEG 4000, PEG 4600, 및 PEG 8000이다. 본 발명에 사용하기 가장 바람직한 폴리에틸렌 글리콜은 PEG 400, PEG 1000, PEG 1450, PEG 4600, 및 PEG 8000이다.

폴리소르베이트 80은 소르비톨 및 소르비톨 무수물 각 몰 당 약 20 몰의 에틸렌 옥시드로 공중합된 소르비톨 및 그의 무수물의 올레에이트 에스테르이다. 폴리소르베이트 80은 소르비탄 모노-9-옥타데카노에이트 폴리(옥시-1,2-에탄디일) 유도체로 이루어진다. 트윈 (Tween) 80으로도 알려져 있는 폴리소르베이트 80은 제약 업계에 공지되고 인정되어 있으며, 용이하게 입수 가능하다.

또한 d- $\alpha$ -토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트 [TPGS]로도 알려져 있는 수용성 비타민 E는 천연 비타민 E의 수용성 유도체이다. TPGS는 폴리에틸렌 글리콜 1000에 의한 결정질 d- $\alpha$ -토코페릴 산 숙시네이트의 산 기의 에스테르화에 의해 제조될 수 있다. 이 생성물은 제약 업계에 공지되고 인정되어 있으며, 용이하게 입수 가능하다. 예를 들면, 수용성 비타민 E 제품은 이스트맨 코포레이션 (Eastman Corporation)으로부터 비타민 E TPGS로서 상업적으로 입수할 수 있다.

나링게닌은 비오플라보노이드 화합물 2,3-디히드로-5,7-디히드록시-2-(4-히드록시페닐)-4H-1-벤조피란-4-온이고 또한 4',5,7-트리히드록시플라바논으로도 알려져 있다. 나링게닌은 자동의 과일 및 껌질에서 발견되는 천연 생성물인 나링겐의 아글루콘이다. 나링게닌은 상업적 공급원으로부터 용이하게 대중에 입수 가능하다.

케르세틴은 비오플라보노이드 화합물 2-(3,4-디히드록시페닐)-3,5,7-트리히드록시-4H-1-벤조피란-4-온이고 또한 3,3',4',5,7-펜타히드록시플라본으로도 알려져 있다. 케르세틴은 케르시트린의, 루틴의 및 다른 글리코사이드의 아글루콘이다. 케르세틴은 상업적 공급원으로부터 용이하게 대중에 입수 가능하다.

디오스민은 천연 발생 플라보닉 글리코사이드 화합물 7-[[6-O-6-데옥시- $\alpha$ -L-만노파라노실]- $\beta$ -D-글루코파라노실]옥시]-5-히드록시-2-(3-히드록시-4-메톡시페닐)-4H-1-벤조피란-4-온이다. 디오스민은 감귤류 과일을 포함하는 각종 식물원으로부터 단리될 수 있다. 디오스민은 상업적 공급원으로부터 용이하게 대중에 입수 가능하다.

크리신은 각종 식물원으로부터 단리될 수 있는 천연 발생 화합물 5,7-디히드록시-2-페닐-4H-1-벤조피란-4-온이다. 크리신은 상업적 공급원으로부터 용이하게 대중에 입수 가능하다.

폴록사머는  $\alpha$ -히드로- $\omega$ -히드록시폴리(옥시에틸렌)폴리(옥시프로필렌)폴리(옥시에틸렌) 블록 공중합체이다. 폴록사머는 화학식  $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$ 에 따르는 에틸렌 옥시드 및 프로필렌 옥시드의 밀접하게 관련된 일련의 블록 공중합체이다. 예를 들면, 폴록사머 124는 "a"가 12이고, "b"가 20이고, 약 2090 내지 약 2360의 평균 분자량을 갖는 액체이고; 폴록사머 188은 "a"가 80이고, "b"가 27이고, 약 7680 내지 약 9510의 평균 분자량을 갖는 고체이고; 폴록사머 237은 "a"가 64이고, "b"가 37이고, 약 6840 내지 약 8830의 평균 분자량을 갖는 고체이고; 폴록사머 338은 "a"가 141이고, "b"가 44이고, 약 12700 내지 약 17400의 평균 분자량을 갖는 고체이고; 및 폴록사머 407은 "a"가 101이고, "b"가 56이고, 약 9840 내지 약 14600의 평균 분자량을 갖는 고체이다. 폴록사머는 제약 업계에 공지되고 인정되어 있으며, 상업적으로 용이하게 입수가능하다. 예를 들면, 플루로닉 F-68은 바스프 코포레이션 (BASF Corp.)으로부터 상업적으로 입수할 수 있는 폴록사머이다. 본 발명에 사용하기 바람직한 폴록사머는 폴록사머 188, 플루로닉 F-68 등이다.

폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체는 다양한 양의 에틸렌 옥시드를 피마자유 또는 경화 피마자유와 반응시켜 얻은 일련의 물질이다. 이들 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체는 제약 업계에 공지되고 인정되어 있고, 바스프 코포레이션으로부터 입수할 수 있는 크레모포르를 포함하는 몇가지 상이한 타입의 물질들이 상업적으로 입수할 수 있다. 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체는 다양한 소수성 및 친수성 성분들의 복잡한 혼합물이다. 예를 들면, 폴리옥실 35 피마자유(또한 크레모포르 EL로도 알려져 있음)에서는, 소수성 구성성분이 전체 혼합물의 약 83%를 구성하고, 주 성분은 글리세롤 폴리에틸렌 글리콜 리시놀레이트이다. 다른 소수성 구성성분은 어느 정도의 무변화 피마자유와 함께 폴리에틸렌 글리콜의 지방산 에스테르를 포함한다. 폴리옥실 35 피마자유의 친수성 부분 (17%)은 폴리에틸렌 글리콜 및 글리세릴 에톡실레이트로 이루어진다.

폴리옥실 40 경화 피마자유 (크레모포르 RH 40)에서는, 혼합물의 성분의 약 75%가 소수성이다. 이들은 주로 글리세롤 폴리에틸렌 글리콜의 지방산 에스테르 및 폴리에틸렌 글리콜의 지방산 에스테르를 포함한다. 친수성 부분은 폴리에틸렌 글리콜 및 글리세롤 에톡실레이트로 이루어진다. 본 발명에 사용하기 바람직한 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체는 폴리옥실 35 피마자유, 예를 들면 크레모포르 EL, 및 폴리옥실 40 경화 피마자유, 예를 들면 크레모포르 RH 40이다. 크레모포르 EL 및 크레모포르 RH 40은 바스프 코포레이션으로부터 상업적으로 입수할 수 있다.

폴리에틸렌 옥시드는 화학식  $(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n$  (여기서, n은 옥시에틸렌 기의 평균 수를 나타냄)에 따르는 에틸렌 옥시드의 비이온계 단일중합체이다. 폴리에틸렌 옥시드는 제약 업계의 통상의 숙련인에 의해 공지되고 인정되어 있는 각종 등급으로 입수할 수 있고, 몇몇 상이한 타입의 물질들이 상업적으로 입수가능하다. 폴리에틸렌 옥시드의 바람직한 등급은 상업적으로 입수가능한 NF 등이다.

(+)-탁시폴린은 (2R-트랜스)-2-(3,4-디히드록시페닐)-2,3-디히드로-3,5,7-트리히드록시-4H-1-벤조피란-4-온이다. (+)-탁시폴린에 대한 다른 일반명은 (+)-디히드로퀘르세틴; 3,3',4',5,7-펜타히드록시-플라바논; 디퀘르틴; 탁시폴리올; 및 디스틸린이다. (+)-탁시폴린은 제약 업계에 공지되고 인정되어 있으며, 상업적으로 용이하게 입수할 수 있다.

본 발명에 사용하기 바람직한 p-당단백질 억제제는 수용성 비타민 E, 예를 들면 비타민 E TPGS, 및 폴리에틸렌 글리콜이다. 폴리에틸렌 글리콜 중에서, 가장 바람직한 p-당단백질 억제제는 PEG 400, PEG 1000, PEG 1450, PEG 4600 및 PEG 8000이다.

p-당단백질 억제제의 투여는 경구 및 비경구 경로를 포함하여, p-당단백질 억제제가 유효량으로 생체내이용가능하게 되는 임의의 경로에 의해서일 수 있다. 비록 경구 투여가 바람직하지만, p-당단백질 억제제는 또한 정맥내, 국소, 피하, 비강내, 직장, 근육내, 또는 다른 비경구 경로에 의해 투여될 수도 있다. 경구로 투여될 때, p-당단백질 억제제는 예를 들면 캡슐, 정제, 액체, 혼탁액 등을 포함하는 임의의 편리한 투여 형태로 투여될 수 있다.

p-당단백질 억제제의 p-당단백질 억제 유효량은 소화관에 존재하는 p-당단백질 매개 능동 운반 시스템의 활성의 억제를 제공하는데 효과적인 양이다. p-당단백질 억제 유효량은 선택된 특정 p-당단백질 억제제, 치료하고자 하는 환자의 종, 투여 섭생법, 및 의료 분야의 통상의 숙련인이 평가할 수 있는 능력 내에서 공지된 다른 인자들에 따라, 1일 투여량으로서 p-당단백질 억제제 약 5 mg 내지 약 1000 mg 사이에서 변하게 된다. 그러나 바람직한 양은 대표적으로는 약 50 mg 내지 약 500 mg이고, 보다 바람직한 양은 대표적으로는 약 100 mg 내지 약 500 mg이다. 상기한 p-당단백질 억제제의 양은 1일 당 1회 내지 여러번 투여될 수 있다. 대표적으로 경구 투여의 경우, 투여량은 1일 당 1, 2 또는 3회 투여를 필요로 하는 섭생법으로 투여되게 되고, 1 및 2회가 바람직하다.

수용성 비타민 E 또는 폴리에틸렌 글리콜을 p-당단백질 억제제로서 선택한 경우, 바람직한 양은 대표적으로는 약 5 mg 내지 약 1000 mg이고, 보다 바람직한 양은 대표적으로는 약 50 mg 내지 약 500 mg이고, 더욱 더 바람직한 양은 대표적으로는 약 100 mg 내지 약 500 mg이다. 수용성 비타민 E 또는 폴리에틸렌 글리콜의 가장 바람직한 양은 약 200 mg 내지 약 500 mg이게 된다. 상기한 수용성 비타민 E 또는 폴리에틸렌 글리콜의 양은 1일 당 1회 내지 여러번 투여될 수 있다. 대표적으로는, 투여량은 1일 당 1, 2 또는 3회 투여를 필요로 하는 섭생법으로 투여되며 되고, 1 및 2회가 바람직하다.

본 명세서에서 사용된 용어 "공동 투여"란 소화관내 p-당단백질 매개 운반을 억제하는데 있어서의 p-당단백질 억제제의 약물학적 효과가 화학식 I의 화합물이 소화관으로부터 흡수될 때 발현되도록 화학식 I의 화합물 및 p-당단백질 억제제 모두를 환자에게 투여하는 것을 말한다. 물론, 화학식 I의 화합물 및 p-당단백질 억제제는 상이한 시간에 또는 동시에 투여될 수 있다. 예를 들면, p-당단백질 억제제는 화학식 I의 화합물의 투여를 위한 준비로 환자를 전처리하기 위하여 화학식 I의 화합물의 투여 전에 환자에게 투여될 수 있다. 또한, 화학식 I의 화합물의 제1 투여량의 투여 전에 p-당단백질 억제제의 정상 상태 수준을 달성하기 위하여 p-당단백질 억제제로 전처리하는 것이 환자에게 편리할 수 있다. 또한 화학식 I의 화합물 및 p-당단백질 억제제가 별도의 투여 형태로서 또는 동일한 경구 투여 형태로서 본질적으로 동시에 투여될 수도 있다.

본 발명은 추가로 화학식 I의 화합물 및 p-당단백질 억제제가 별도의 투여 형태로 또는 동일한 혼합 경구 투여 형태로 투여될 수 있는 것을 포함한다. 화학식 I의 화합물 및 p-당단백질 억제제의 공동 투여는 화학식 I의 화합물 및 p-당단백질 억제제를 모두 함유하는 혼합 투여형의 경구 투여에 의해 편리하게 수행될 수 있다.

따라서, 본 발명의 추가의 실시태양은 항히스타민 유효량의 화학식 I의 화합물 (항히스타민제) 및 p-당단백질 억제 유효량의 p-당단백질 억제제 (억제제)를 포함하는 경구 투여용 혼합 제약 조성물이다. 이 혼합 경구 투여형은 화학식 I의 화합물 및 p-당단백질 억제제 모두의 즉각적인 방출을 제공할 수 있거나 또는 화학식 I의 화합물 및 p-당단백질 억제제 모두 또는 둘 중 어느 하나의 지속된 방출을 제공할 수 있다. 당 업계의 통상의 숙련인은 화학식 I의 화합물 및 p-당단백질 억제제의 바람직한 공동 투여 효과를 달성하기 위하여 혼합 투여형의 적절한 특성들을 용이하게 결정할 수 있다.

항히스타민제 및 억제제는 단독으로 또는 1종 이상의 제약학상 허용되는 담체 또는 부형제와의 혼합물로서 또는 다른 방식으로 결합된 제약 조성물의 형태로 투여될 수 있으며, 이 때 1종 이상의 제약학상 허용되는 담체 또는 부형제의 비율 및 성질은 선택된 항히스타민제 및 억제제의 용해도 및 화학적 성질, 바람직한 투여 섭생법 및 표준 제약학상 관례에 의해 결정된다. 항히스타민제는 그 자체가 효과적이지만, 안정성, 결정화 편의성, 증가된 용해도 등을 위하여 제약학상 허용되는 산 부가염, 예를 들면 염산염의 형태로 제형화되어 투여될 수 있다. 본 발명에 따른 제약 조성물의 한 형태는 항히스타민제 및 억제제가 모두 동일한 투여형 내에 존재하는 혼합 제약 조성물이다.

제약 조성물은 제약 업계에 공지되고 인정되어 있는 방식으로 제조될 수 있다. 담체 또는 부형제는 약물학상 불활성이고, 항히스타민제 및 억제제에 대한 부형제 또는 매질로서 작용할 수 있는 고상, 반고상 또는 액상 물질일 수 있다. 적합한 담체 및 부형제는 당 업계에 공지되어 있다. 제약 조성물은 정제, 캡슐, 액체, 시럽, 웨이퍼, 츄잉 젤, 혼탁액 등의 형태로 경구 투여에 적용될 수 있다. 이들 제제는 4% 이상의 활성 성분, 즉 항히스타민제 및 억제제의 중량%를 함유할 수 있지만, 특정 투여 형태에 따라 활성 성분이 단위 투여형의 중량의 약 4% 내지 약 70%를 구성하도록 편리하게 변할 수 있다.

정제, 환제, 캡슐 등은 1종 이상의 하기하는 담체 또는 부형제들을 함유할 수 있다: 결합제, 예를 들면 미결정질 셀룰로오스, 트라가칸트 젤 또는 젤라틴; 부형제, 예를 들면 전분 또는 락토오스; 계면활성제, 예를 들면 폴리소르베이트 80 등; 붕해제, 예를 들면 알긴산, 프리모겔 (Primogel) (등록상표), 옥수수 전분, 중탄산나트륨, 중탄산칼슘 등; 윤활제, 예를 들면 스테아르산마그네슘 또는 스테로텍스 (Sterotex) (등록상표); 활제, 예를 들면 콜로이드성 이산화규소; 감미제, 예를 들면 슈크로오스 또는 사카린; 풍미제, 예를 들면 페퍼민트, 메틸 살리실레이트, 또는 오렌지향. 캡슐은 상기 정제에 대하여 열거한 성분들 외에, 액상 담체, 예를 들면 폴리에틸렌 글리콜 또는 지방유를 함유할 수 있다. 정제 및 캡슐은 투여 단위의 물리적 형태를 변형시키는 다른 각종 담체 및 부형제를 예를 들면 코팅으로서 함유할 수 있다. 따라서, 정제는 셀탕, 쉘락 또는 다른 장용피로 코팅될 수 있다. 시럽은 활성 성분 외에, 멸균수, 감미제로서의 슈크로오스, 방부제, 염료 및 착색제 및 향을 함유할 수 있다. 이들 다양한 조성물을 제조하는데 사용된 물질들은 제약학상 순수하고 사용된 양에서 무독성이어야 한다.

비경구 투여를 위하여, 억제제는 용액 또는 혼탁액 내로 혼입될 수 있다. 이들 제제는 0.1% 이상의 활성 성분을 함유해야 하지만, 그의 중량의 약 0.1% 내지 약 50%에서 변할 수 있다. 억제제의 양은 투여시에 적합한 투여량이 얻어지게 되도록 상기 조성물 중에서 조절되어야 한다.

용액 또는 혼탁액은 또한 1종 이상의 하기하는 보조제를 포함할 수 있다: 멸균 희석제, 예를 들면 물, 염수, 비휘발성 기름, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 다른 합성 용매; 항균제, 예를 들면 벤질 알콜 또는 메틸 파라벤; 항산화제, 예를 들면 아스코르브산 또는 중아황산나트륨; 퀼레이트제, 예를 들면 에틸렌 디아민테트라아세트산; 완충제, 예를 들면 아세테이트, 시트레이트 또는 포스페이트; 등장성 조절을 위한 약제, 예를 들면 염화나트륨 또는 텍스트로스. 비경구 제제는 앰풀, 일회용 주사기, 또는 유리 또는 플라스틱으로 만들어진 다중 투여 바이알 중에 포함될 수 있다.

보다 구체적으로는, 혼합 제약 조성물은 정제, 캡슐, 액체, 혼탁액, 시럽 등의 형태일 수 있다. 정제 형태를 포함하는 혼합 제약 조성물은 항히스타민제, 억제제 및 임의의 필수적이고 적절한 담체 및 부형제의 단순한 혼합물일 수 있다. 별법으로는, 조성물은 다양한 이종 펠릿, 비이드 또는 적절한 제제를 제공하는 다른 이종 입자들의 혼합물의 형태일 수 있다. 또한, 제약 조성물은 다중 압착 정제, 예를 들면 다층 정제 또는 압착-코팅된 정제의 형태일 수 있다.

이종 펠릿, 비이드 또는 입자(이하, "이종 펠릿"으로 언급함)로 이루어지거나 또는 다중 압착 정제로 이루어진 혼합 제약 조성물은 항히스타민제 및 억제제에 상이한 방출 특성을 제공하는 제약 조성물의 투여에 유용하다. 예를 들면, 이들 조성물은 억제제의 즉각적인 방출 및 항히스타민제의 지속된 방출을 제공하거나 또는 그 반대의 경우일 수 있다. 이들 조성물은 본 명세서에서 전체를 참고문헌으로 인용하고 있는 미국 특허 제4,996,061호에 기재되어 있는 바와 같이 당업계에 공지되고 인정되어 있는 표준 기술에 따라 제조된다.

하기하는 실시예는 본 발명의 특히 바람직한 실시태양을 예시한다. 이들 실시예들은 단지 예시를 위한 것이지, 어떤 의미에서든 본 발명의 영역을 제한하기 위한 것이 아니다.

### 실시예

#### <실시예 1>

##### 개에서 페소페나딘의 생체내이용성에 미치는 PEG 400의 효과

2마리의 금식시킨 수컷 비이글 (beagle) 개에서 페소페나딘의 생체내이용성에 미치는 폴리에틸렌 글리콜 400 (PEG 400)의 효과를 측정하였다. 치료 A는 1개의 120 mg 페소페나딘 염산염 서방형 (SR) 정제의 경구 투여로 이루어지고, 치료 B는 1개의 SR 정제와 함께 SR 정제의 투여 전 및 후 -1, 0, 2, 4, 6 및 8 시간에 주어진 0.5 mL PEG 400을 갖는 캡슐의 경구 투여로 이루어졌다. 치료 A를 치료 B의 10 또는 17일 이전에 행하였다. 페소페나딘의 혈장 농도를 분석하여 PEG 400으로의 동반 치료가 있을 때 및 없을 때 페소페나딘의 상대적 생체내이용성을 알아보았다.

PEG 400을 페소페나딘과 함께 공동 투여하였을 때 평균 2배의 혈장 농도의 증가가 일어났다 (표 I).

표 I.

120 mg 페소페나딘 SR 정제 투여를 단독으로 또는 0.5 mL PEG-400 캡슐 투여와 함께 행한 개에서의 페소페나딘의 혈장 농도

투여 조건	시간 (시)	페소페나딘 농도 (ng/mL)	
		개 번호	평균
		7645	3181

펙소페나딘 단독	0	0	0	0
	0.5	192.93	221.88	207.41
	1	523.96	1196.64	860.30
	1.5	748.57	1537.07	1142.82
	2	1617.8	2088.09	1852.95
	3	2316.21	1865.81	2091.01
	5	2364.18	793.03	1578.61
	7	1170.93	276.88	723.91
	9	880.07	184.32	532.20
	12	350.02	91.25	220.64
	14	274.33	69.49	171.91
	22	110.33	28.95	69.64
	24	97.87	34.68	66.28
	0	0	0	0
펙소페나딘 + PEG-400	0.5	783.93	154.38	469.16
	1	5866.28	687.3	3276.79
	1.5	7574.3	820.16	4197.23
	2	10116.53	1277.5	5697.02
	3	9794.6	3736.69	6765.65
	5	4794.46	1342.66	3068.56
	7	1400.87	565.14	983.01
	9	890.27	240.76	565.52
	12	585.41	139.86	362.64
	14	293.91	82.72	188.32
	22	108.74	59.66	84.20
	24	93.73	51.54	72.64

## &lt;실시예 2&gt;

## 개에서 펙소페나딘의 생체내이용성에 미치는 수용성 비타민 E의 효과

2마리의 금식시킨 수컷 비이글 개에서 펙소페나딘의 생체내이용성에 미치는 수용성 비타민 E (*d*-*a*-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 숙시네이트)의 효과를 2가지 방식의 교차 실험 디자인으로 측정하였다. 치료 A는  $^{14}\text{C}$ -표지시킨 펙소페나딘의 1 mg/kg 투여단위 수용액 단독의 경구 투여로 이루어지고, 치료 B는 동일한 투여량의  $^{14}\text{C}$ -표지시킨 펙소페나딘 및 수용성 비타민 E의 10 IU/kg 투여단위의 수용액의 경구 투여로 이루어졌다. 치료를 2마리의 개에서 교차 디자인의 반대 순서로 행하였고, 치료들 사이에는 1주일의 세정제거 기간을 두었다. 혈장 및 뇨에서의 방사능을 분석하였는데, 이것은 개에서의 무변화 펙소페나딘을 나타내는 것으로 알려져 있다.

결과는 수용성 비타민 E를  $^{14}\text{C}$  펙소페나딘과 함께 공동 투여하였을 때 혈장  $^{14}\text{C}$  AUC의 50% 증가가 일어났음을 보여주었다 (표 II). 즉, 펙소페나딘의 생체내이용성은 수용성 비타민 E에 의해 50% 증가되었다.

## 표 II.

1 mg/kg [ $^{14}\text{C}$ ] 펙소페나딘 경구 용액 투여를 단독으로 또는 10 IU/kg 수용성 비타민 E와 함께 행한 개에서의 [ $^{14}\text{C}$ ] 펙소페나딘의 혈장 농도

투여 조건	시간 (시)	[ $^{14}\text{C}$ ] 펙소페나딘 농도 (ng 당 $\frac{1}{2}$ / mL)	
		개 번호	평균
		7645	3181

펙소페나딘 단독	0	0	0	0
	0.5	509	829	669
	1	546	673	609.5
	1.5	815	743	779
	2	924	559	741.5
	3	882	386	634
	5	330	128	229
	7	155	81	118
	9	82	54	68
	12	40	26	33
	14	33	18	25.5
	22	15	5	10
	24	9	8	8.5
	0	0	0	0
펙소페나딘 + 수용성 비타민 E	0.5	853	1472	1162.5
	1	1721	1098	1409.5
	1.5	1974	805	1389.5
	2	1515	572	1043.5
	3	1104	558	831
	5	230	257	243.5
	7	163	120	141.5
	9	90	73	81.5
	12	51	40	45.5
	14	48	31	39.5
	22	14	11	12.5
	24	10	13	11.5
	0	0	0	0

수용성 비타민 E의 동반 투여의 경우에 발생한 펙소페나딘의 흡수 및 생체내이용성의 증가는 또한 평균 3배 증가한, 뇌에서의  $^{14}\text{C}$  펙소페나딘의 뇌 배출로부터도 분명하게 알 수 있다 (표 III).

표 III.

1 mg/kg 경구  $[^{14}\text{C}]$  펙소페나딘 염산염 투여를 수용성 비타민 E 부형제 존재하에 또는 부재하에 행한 개의 뇌 중에 배출된  $[^{14}\text{C}]$  펙소페나딘의 %

개 번호	부형제 부재 (투여량%)	부형제 존재 (투여량%)	비율
7645	2.38	9.88	4.2
3181	2.80	4.79	1.7
평균	2.59	7.34	3.0

<설시 예 3>

개에서 펙소페나딘의 생체내이용성에 미치는 PEG 1000의 효과

2마리의 금식시킨 수컷 비이글 개에서 펙소페나딘의 생체내이용성에 미치는 폴리에틸렌 글리콜 1000 (PEG 1000)의 효과를 측정하였다. 치료 A는 1개의 120 mg 펙소페나딘 염산염 서방형 (SR) 제제의 경구 투여로 이루어지고, 치료 B는 1개의 SR 정제와 함께 SR 정제의 투여 전 및 후 -1, -0.1, 및 4 시간에 주어진 2.5 mL 물 중에 용해시킨 PEG 1000 0.5 g을 함유하는 캡슐의 경구 투여로 이루어졌다. 치료 A를 치료 B의 2 개월 이전에 행하였다. 펙소페나딘의 혈장 농도를 분석하여 PEG 1000으로의 동반 치료가 있을 때 및 없을 때 펙소페나딘의 상대적 생체내이용성을 알아보았다.

PEG 1000을 펙소페나딘과 함께 공동 투여하였을 때 평균 2배의 혈장 농도의 증가 [표 IV에 나타낸 농도로부터 계산된 AUC (0-24h) 欲]가 일어났다. 피크 농도는 평균 3배 증가하였다.

豆 IV.

120 mg 페소페나딘 SR 정제 투여를 단독으로 또는 0.5 g PEG-1000 캡슐 용액 투여와 함께 행한 개에서의 페소페나딘의 혈장 농도

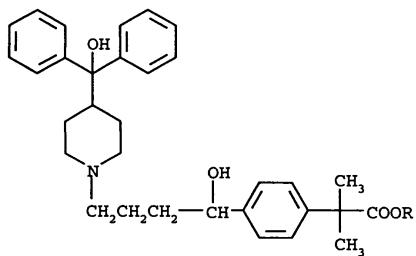
특여 조건	시간 (시)	펙소페나딘 농도 (ng/mL)		평균	
		개 번호			
		7645	3181		
펙소페나딘 단독	0	0	0	0	
	0.5	192.93	221.88	207.41	
	1	523.96	1196.64	860.30	
	1.5	748.57	1537.07	1142.82	
	2	1617.8	2088.09	1852.95	
	3	2316.21	1865.81	2091.01	
	5	2364.18	793.03	1578.61	
	7	1170.93	276.88	723.91	
	9	880.07	184.32	532.20	
	12	350.02	91.25	220.64	
	14	274.33	69.49	171.91	
	22	110.33	28.95	69.64	
	24	97.87	34.68	66.28	
펙소페나딘 + PEG-1000	0	0	0	0	
	0.5	15.28	147.24	81.31	
	1	669.27	473.48	571.38	
	1.5	1133.02	1687.98	1410.50	
	2	4541.31	3963.22	4252.27	
	3	7695.42	5595.32	6645.37	
	5	3398.34	2035.32	2716.83	
	7	1320.73	857.89	1089.31	
	9	784.42	377.1	580.76	
	12	315.74	202.89	259.32	
	24	109.69	112.75	111.22	

### (57) 청구의 범위

## 청구항 1.

항히스타민 유효량의 하기 화학식 I의 피페리디노알칸을 항히스타민제와, 수용성 비타민 E, 폴리에틸렌 글리콜, 플루로닉 (Pluronic) F-68을 포함하는 폴록사머, 폴리에틸렌 옥시드, 크레모포르 (Cremophor) EL 및 크레모포르 RH40을 포함하는 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 크리신, (+)-탁시폴린, 나렁게닌, 디오스민 및 케르세틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 p-당단백질 억제 유효량의 p-당단백질 억제제를 인간을 제외한 환자에게 공동 투여하는 것을 포함하는, 하기 화학식 I의 피페리디노알칸을 항히스타민제 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 그의 개별 광학 이성체의 인간을 제외한 환자에서의 생체내이용성 향상 방법.

### 〈화학식 I〉



상기 식 중, R은 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬이다.

## 청구항 2.

제1항에 있어서, 상기 항히스타민제가 팩소페나딘 또는 그의 제약학상 허용되는 염인 방법.

### 청구항 3.

제2항에 있어서, 상기 p-당단백질 억제제가 수용성 비타민 E 및 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

### 청구항 4.

제3항에 있어서, 상기 p-당단백질 억제제가 수용성 비타민 E이거나 또는 PEG 400, PEG 1000, PEG 1450, PEG 4600 및 PEG 8000으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

### 청구항 5.

제4항에 있어서, 상기 p-당단백질 억제제가 수용성 비타민 E인 방법.

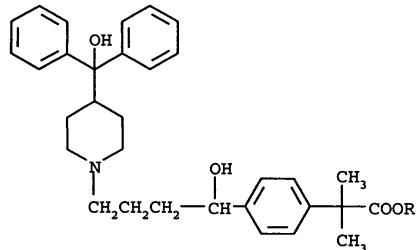
### 청구항 6.

제4항에 있어서, 상기 p-당단백질 억제제가 PEG 1000인 방법.

## 청구항 7.

항히스타민 유효량의 하기 화학식 I의 피페리디노알칸을 항히스타민제 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 그의 개별 광학 이성체와, 수용성 비타민 E, 폴리에틸렌 글리콜, 폴루로닉 F-68을 포함하는 폴록사머, 폴리에틸렌 옥시드, 크레모포르 EL 및 크레모포르 RH40을 포함하는 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 크리신, (+)-탁시풀린, 나링게닌, 디오스민 및 퀘르세틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 p-당단백질 억제 유효량의 p-당단백질 억제제를 인간을 제외한 환자에게 공동 투여하는 것을 포함하는, 인간을 제외한 환자에서의 알레르기 반응의 치료 방법.

## 〈화학식 I〉



상기 식 중, R은 수소 또는  $C_1-C_6$  알킬이다.

**청구항 8.**

제7항에 있어서, 상기 항히스타민제가 폐소페나딘 또는 그의 제약학상 허용되는 염인 방법.

**청구항 9.**

제8항에 있어서, 상기 p-당단백질 억제제가 수용성 비타민 E 및 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

**청구항 10.**

제9항에 있어서, 상기 p-당단백질 억제제가 수용성 비타민 E이거나 또는 PEG 400, PEG 1000, PEG 1450, PEG 4600 및 PEG 8000으로 이루어진 군으로부터 선택되는 방법.

**청구항 11.**

제10항에 있어서, 상기 p-당단백질 억제제가 수용성 비타민 E인 방법.

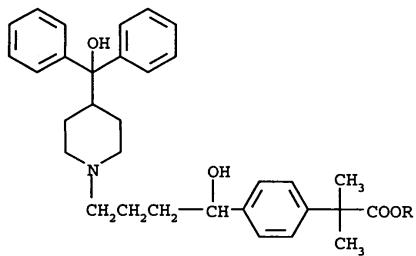
**청구항 12.**

제10항에 있어서, 상기 p-당단백질 억제제가 PEG 1000인 방법.

**청구항 13.**

항히스타민 유효량의 하기 화학식 I의 피페리디노알칸올 항히스타민제 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 그의 개별 광학 이성체와, 수용성 비타민 E, 폴리에틸렌 글리콜, 플루로닉 F-68을 포함하는 폴록사미, 폴리에틸렌 옥시드, 크레모포르 EL 및 크레모포르 RH40을 포함하는 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 크리신, (+)-탁시폴린, 나링게닌, 디오스민 및 퀘르세틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 p-당단백질 억제 유효량의 p-당단백질 억제제를 포함하는 제약 조성물.

<화학식 I>



상기 식 중, R은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

**청구항 14.**

제13항에 있어서, 상기 항히스타민제가 펙소페나딘 또는 그의 제약학상 허용되는 염인 조성물.

### 청구항 15.

제14항에 있어서, 상기 p-당단백질 억제제가 수용성 비타민 E 및 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물.

### 청구항 16.

제15항에 있어서, 상기 p-당단백질 억제제가 수용성 비타민 E이거나 또는 PEG 400, PEG 1000, PEG 1450, PEG 4600 및 PEG 8000으로 이루어진 군으로부터 선택되는 조성물.

### 청구항 17.

제16항에 있어서, 상기 p-당단백질 억제제가 수용성 비타민 E인 조성물.

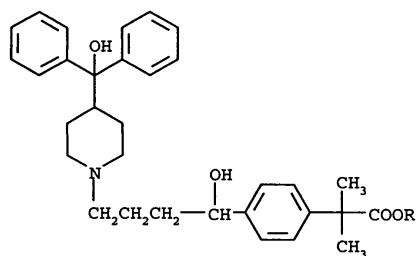
### 청구항 18.

제16항에 있어서, 상기 p-당단백질 억제제가 PEG 1000인 조성물.

### 청구항 19.

항히스타민 유효량의 하기 화학식 I의 피페리디노알칸을 항히스타민제와, 수용성 비타민 E, 폴리에틸렌 글리콜, 플루로 낙 F-68을 포함하는 폴록사며, 폴리에틸렌 옥시드, 크레모포르 EL 및 크레모포르 RH40을 포함하는 폴리옥시에틸렌 피마 자유 유도체, 크리신, (+)-탁시폴린, 나령게닌, 디오스민 및 퀘르세틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 p-당단백질 억제 유효량의 p-당단백질 억제제를 포함하는, 하기 화학식 I의 피페리디노알칸을 항히스타민제 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 그의 개별 광학 이성체의 생체내이용성 항상용 제약 조성물.

<화학식 I>



상기 식 중, R은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

### 청구항 20.

제19항에 있어서, 상기 항히스타민제가 펙소페나딘 또는 그의 제약학상 허용되는 염인 제약 조성물.

**청구항 21.**

제20항에 있어서, 상기 p-당단백질 억제제가 수용성 비타민 E 및 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

**청구항 22.**

제21항에 있어서, 상기 p-당단백질 억제제가 수용성 비타민 E이거나 또는 PEG 400, PEG 1000, PEG 1450, PEG 4600 및 PEG 8000으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

**청구항 23.**

제22항에 있어서, 상기 p-당단백질 억제제가 수용성 비타민 E인 제약 조성물.

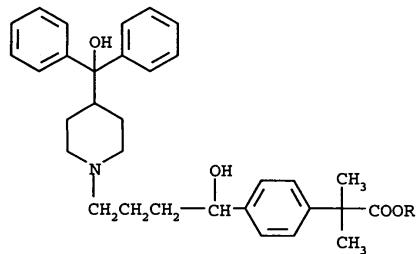
**청구항 24.**

제22항에 있어서, 상기 p-당단백질 억제제가 PEG 1000인 제약 조성물.

**청구항 25.**

항히스타민 유효량의 하기 화학식 I의 피페리디노알칸을 항히스타민제 또는 그의 제약학상 허용되는 염 또는 그의 개별 광학 이성체와, 수용성 비타민 E, 폴리에틸렌 글리콜, 플루로낙 F-68을 포함하는 폴록사머, 폴리에틸렌 옥시드, 크레모포르 EL 및 크레모포르 RH40을 포함하는 폴리옥시에틸렌 피마자유 유도체, 크리신, (+)-탁시풀린, 나링게닌, 디오스민 및 퀘르세틴으로 이루어진 군으로부터 선택되는 p-당단백질 억제 유효량의 p-당단백질 억제제를 포함하는, 환자의 알레르기 반응 치료용 제약 조성물.

<화학식 I>



상기 식 중, R은 수소 또는 C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> 알킬이다.

**청구항 26.**

제25항에 있어서, 상기 항히스타민제가 펙소페나딘 또는 그의 제약학상 허용되는 염인 제약 조성물.

**청구항 27.**

제26항에 있어서, 상기 p-당단백질 억제제가 수용성 비타민 E 및 폴리에틸렌 글리콜로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

**청구항 28.**

제27항에 있어서, 상기 p-당단백질 억제제가 수용성 비타민 E이거나 또는 PEG 400, PEG 1000, PEG 1450, PEG 4600 및 PEG 8000으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 제약 조성물.

**청구항 29.**

제28항에 있어서, 상기 p-당단백질 억제제가 수용성 비타민 E인 제약 조성물.

**청구항 30.**

제28항에 있어서, 상기 p-당단백질 억제제가 PEG 1000인 제약 조성물.