



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2017-0061719
 (43) 공개일자 2017년06월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/439 (2006.01) *A61K 31/138* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
B65D 75/36 (2006.01)

(52) CPC특허분류
A61K 31/439 (2013.01)
A61K 31/138 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2017-7014116(분할)

(22) 출원일자(국제) 2010년11월29일
 심사청구일자 없음

(62) 원출원 특허 10-2012-7016881
 원출원일자(국제) 2010년11월29일
 심사청구일자 2015년11월30일

(85) 번역문제출일자 2017년05월24일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2010/068429

(87) 국제공개번호 WO 2011/067212
 국제공개일자 2011년06월09일

(30) 우선권주장
 0921075.8 2009년12월01일 영국(GB)

(71) 출원인
글락소 그룹 리미티드
 영국 티더블유8 9지애스 미들섹스 브렌트포드 그
 레이트 웨스트 로드 980

(72) 발명자
베이커, 대럴
 영국 유비11 1비에스 엑스브릿지 미들섹스 아이언
 브릿지 로드 글락소스미스클라인
브루스, 마크
 영국 에스지1 2엔와이 스티브니지 허트포드셔 건
 넬스 우드 로드 글락소스미스클라인
 (뒷면에 계속)

(74) 대리인
특허법인 남앤드남

전체 청구항 수 : 총 68 항

(54) 발명의 명칭 **무스카린성 수용체 길항제 및 베타-2 아드레날린 수용체 효능제의 조합물**

(57) 요약

본 발명은 코 또는 입을 통한 흡입 투여용의 무스카린성 아세틸콜린 수용체 길항제 및 베타 2 효능제의 신규한 조합물, 및 이를 이용하는 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/0075 (2013.01)

B65D 75/36 (2013.01)

(72) 발명자

크라터, 글렌

미국 27709-3398 노스 캐롤라이나 리서치 트라이앵글
파크 파이프 무어 드라이브 피 오 박스 13398
글락소스미스클라인

노가, 브라이언

미국 27709-3398 노스 캐롤라이나 리서치 트라이앵글
파크 파이프 무어 드라이브 피 오 박스 13398
글락소스미스클라인 (내)

토마스, 마리언

영국 에스지12 0디제이 웨어 허트포드셔 파크 로드
글락소스미스클라인

와이어, 패트릭

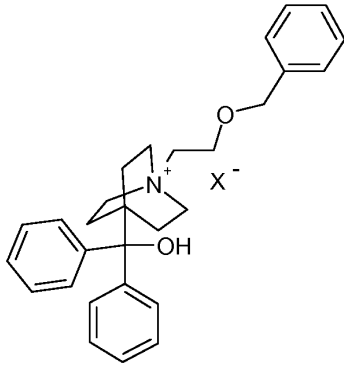
미국 27709-3398 노스 캐롤라이나 리서치 트라이앵글
파크 파이프 무어 드라이브 피 오 박스 13398
글락소스미스클라인

명세서

청구범위

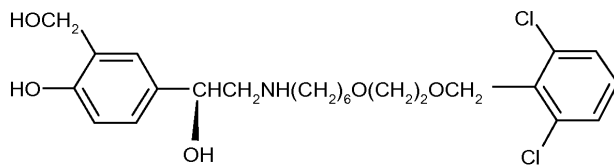
청구항 1

a) X⁻가 약학적으로 허용되는 음이온인 하기 화학식의 화합물:



화합물 (I) ; 및

b) 하기 화학식의 화합물 또는 이의 약학적으로 허용되는 염(화합물 (II)):



을 포함하는, 약학적 조합 생성물.

청구항 2

제 1항에 있어서, 화합물 (I)에 대해, 약학적으로 허용되는 음이온이 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 히드록시드, 설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 푸마레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 만델레이트, 메탄설포네이트 또는 p-톨루엔설포네이트로 구성되는 군으로부터 선택되는 생성물.

청구항 3

제 1항 또는 제 2항에 있어서, 화합물 (I)이 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-(2-[(페닐메틸)옥시]에틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드인 생성물.

청구항 4

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (II)가 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-히드록시에틸}-2-(히드록시메틸)페놀 α-페닐신나메이트인 생성물.

청구항 5

제 1항 내지 제 3항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (II)가 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-히드록시에틸}-2-(히드록시메틸)페놀 트리페닐아세테이트인 생성물.

청구항 6

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (I) 및 화합물 (II)가 독립된 투여에 적합한 형태로 제공되는 생성물.

청구항 7

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (I) 및 화합물 (II)가 순차적 투여에 적합된 형태로 제공되는 생성물.

청구항 8

제 1항 내지 제 5항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (I) 및 화합물 (II)가 동시 투여에 적합된 형태로 제공되는 생성물.

청구항 9

제 8항에 있어서, 화합물 (I) 및 화합물 (II)가 서로 혼합된 채로 존재하는 생성물.

청구항 10

제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (I) 및 화합물 (II) 중 적어도 하나가 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 제형화되는 생성물.

청구항 11

제 1항 내지 제 9항 중 어느 한 항에 있어서, 경구 또는 비내 흡입에 의한 투여에 적합한 형태의 생성물.

청구항 12

제 11항에 있어서, 상기 형태가 저장소 건조 분말 흡입기, 단위-용량 건조 분말 흡입기, 미리-계량된 다용량 건조 분말 흡입기, 비내 흡입기 또는 가압 계량 용량 흡입기로부터 선택된 약물 분배기를 통한 흡입에 의한 투여에 적합한 생성물.

청구항 13

제 12항에 있어서, 화합물 (I) 및 화합물 (II) 각각이 건조 분말 조성물의 형태로 제공되는 생성물.

청구항 14

제 13항에 있어서, 화합물 (I) 및 화합물 (II)가 독립된 조성물로 제공되는 생성물.

청구항 15

제 13항에 있어서, 화합물 (I) 및 화합물 (II)가 혼합된 조성물로 제공되는 생성물.

청구항 16

제 14항 또는 제 15항에 있어서, 화합물 (I) 또는 화합물 (II)의 상기 조성물 중 적어도 하나가 담체를 함유하는 생성물.

청구항 17

제 14항 또는 제 15항에 있어서, 화합물 (I) 및 화합물 (II)의 둘 모두의 조성물이 담체를 함유하는 생성물.

청구항 18

제 16항 또는 제 17항에 있어서, 상기 담체가 락토오스인 생성물.

청구항 19

제 13항 내지 제 18항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물 중 적어도 하나가 세번째 작용제를 함유하는 생성물.

청구항 20

제 13항 내지 제 18항 중 어느 한 항에 있어서, 둘 모두의 조성물이 세번째 작용제를 함유하는 생성물.

청구항 21

제 19항에 있어서, 세번째 작용제가 마그네슘 스테아레이트인 생성물.

청구항 22

제 20항에 있어서, 둘 모두의 조성물의 세번째 작용제가 마그네슘 스테아레이트인 생성물.

청구항 23

제 22항에 있어서, 마그네슘 스테아레이트가 화합물 (I)의 조성물 중 약 0.6%w/w의 양, 및/또는 화합물 (II)의 조성물 중 약 1.0%w/w의 양으로 제공되는 생성물.

청구항 24

제 13항 내지 제 23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 독립된 또는 혼합된 조성물이 단위 용량 형태로 존재하는 생성물.

청구항 25

제 24항에 있어서, 단위 용량 형태가 캡슐, 카트리지 또는 수포 팩으로 존재하는 생성물.

청구항 26

제 13항 내지 제 25항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 건조 분말 흡입기를 통해 투여되는 생성물.

청구항 27

제 26항에 있어서, 상기 흡입기가 활성 성분의 독립적 봉쇄(containment)를 가능케 하는 생성물.

청구항 28

제 1항 내지 제 27항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (I)이 약 1 내지 1000 mcg/용량의 양으로 제공되는 생성물.

청구항 29

제 1항 내지 제 27항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (I)은 125 mcg/용량의 양으로 제공되는 생성물.

청구항 30

제 1항 내지 제 27항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (I)이 62.5 mcg/용량의 양으로 제공되는 생성물.

청구항 31

제 1항 내지 제 30항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (II)가 1 내지 100 mcg/용량의 양으로 제공되는 생성물.

청구항 32

제 1항 내지 제 30항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (II)가 25 mcg/용량의 양으로 제공되는 생성물.

청구항 33

제 1항 내지 제 32항 중 어느 한 항에 정의된 생성물을 함유하는 건조 분말 흡입기.

청구항 34

제 11항에 있어서, 화합물 (I) 및 화합물 (II) 각각이 흡입용 스프레이 조성물의 형태로 제공되는 생성물.

청구항 35

제 34항에 있어서, 화합물 (I) 및 화합물 (II)가 독립된 또는 혼합된 조성물로 제공되는 생성물.

청구항 36

제 34항 또는 제 35항에 있어서, 스프레이 조성물이 수용액 또는 현탁액인 생성물.

청구항 37

제 34항 또는 제 35항에 있어서, 스프레이 조성물이 에어로졸 조성물인 생성물.

청구항 38

제 37항에 있어서, 분사제로서 플루오로카본 또는 수소-함유 클로로플루오로카본을 포함하는 생성물.

청구항 39

제 38항에 있어서, 분사제가 하이드로플루오로알칸인 생성물.

청구항 40

제 39항에 있어서, 분사제가 1,1,1,2-테트라플루오로에탄, 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로-n-프로판 또는 이의 혼합물인 생성물.

청구항 41

제 34항 내지 제 40항 중 어느 한 항에 있어서, 공-용매(co-solvent)를 추가로 포함하는 생성물.

청구항 42

제 34항 내지 제 41항 중 어느 한 항에 있어서, 표면 활성제를 추가로 포함하는 생성물.

청구항 43

제 1항 내지 제 42항 중 어느 한 항에 있어서, 플루티카손 프로피오네이트, 모메타손 푸로에이트, 부테소니드 및 6 α ,9 α -디플루오로-17 α -[(2-푸라닐카르보닐)옥시]-11 β -히드록시-16 α -메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르(플루티카손 푸로에이트)로 구성되는 군으로부터 선택되는 흡입용 코르티코스테로이드를 추가로 포함하는 생성물.

청구항 44

제 43항에 있어서, 흡입용 코르티코스테로이드가 6 α ,9 α -디플루오로-17 α -[(2-푸라닐카르보닐)옥시]-11 β -히드록시-16 α -메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르(플루티카손 푸로에이트)인 생성물.

청구항 45

제 44항에 있어서, 6 α ,9 α -디플루오로-17 α -[(2-푸라닐카르보닐)옥시]-11 β -히드록시-16 α -메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르(플루티카손 푸로에이트)가 100 mcg/용량의 양으로 제공되는 생성물.

청구항 46

제 1항 내지 제 11항 및 제 34항 내지 제 45항 중 어느 한 항에 정의된 생성물을 함유하는 가압 계량 용량 흡입기.

청구항 47

화합물 (I) 및 화합물 (II) 중 하나 이상의 투여가 필요한 질환의 예방 또는 치료를 위한 약제의 제조에서의 제 1항 내지 제 32항 및 제 34항 내지 제 45항 중 어느 한 항에 정의된 생성물의 용도.

청구항 48

제 47항에 있어서, 화합물 (I) 및 화합물 (II)의 동시 투여 또는 임의의 순서의 순차적 투여에 의한 염증 또는

기도 질병의 치료를 위한 용도.

청구항 49

제 47항 또는 제 48항에 있어서, 화합물 (I) 및 화합물 (II)의 동시 또는 순차적 투여에 의한 만성폐쇄폐병 (COPD) 및/또는 천식의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 용도.

청구항 50

제 1항 내지 제 32항 및 제 34항 내지 제 45항 중 어느 한 항에 정의된 생성물을 염증 또는 기도 질병을 예방하거나 치료할 필요가 있는 환자에 투여하는 것을 포함하는, 염증 또는 기도 질병을 예방하거나 치료하는 방법.

청구항 51

제 50항에 있어서, 상기 생성물의 활성 성분이 순차적 또는 동시 투여되는 방법.

청구항 52

제 50항 또는 제 51항에 있어서, 상기 질병이 만성폐쇄폐병, 만성 기관지염, 천식, 만성 기도 폐쇄, 폐섬유증, 폐기종, 알레르기 비염, 소기도 질병, 기관지확장증 및 낭성섬유증으로 구성되는 군으로부터 선택되는 방법.

청구항 53

제 52항에 있어서, 상기 질병이 만성폐쇄폐병(COPD)인 방법.

청구항 54

제 53항에 있어서, 제 1항 내지 제 32항 및 제 34항 내지 제 45항 중 어느 한 항에 정의된 생성물의 활성 성분의 동시 또는 순차적 투여에 의한 만성폐쇄폐병(COPD)의 치료를 위한 방법.

청구항 55

제 50항 내지 제 54항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 입 또는 코에 의한 흡입을 통해 이루어지는 방법.

청구항 56

제 55항에 있어서, 투여가 저장소 건조 분말 흡입기, 미리 계량된 다용량 건조 분말 흡입기, 비내 흡입기 또는 가압 계량 용량 흡입기로부터 선택된 약제 분배기를 통해 이루어지는 방법.

청구항 57

제 50항 내지 제 56항 중 어느 한 항에 있어서, 생성물이 하루에 1회 투여되는 방법.

청구항 58

제 1항 내지 제 32항 및 제 34항 내지 제 45항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 (I) 및 화합물 (II)의 동시 투여 또는 임의의 순서의 순차적 투여에 의해 염증 또는 기도 질병의 치료에 사용하기 위한 생성물.

청구항 59

제 58항에 있어서, 화합물 (I) 및 화합물 (II)의 동시 또는 연속 투여에 의한 만성폐쇄폐병(COPD) 및/또는 천식의 치료에 사용하기 위한 생성물.

청구항 60

첫번째 조성물이,

i. 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-(2-[(페닐메틸)옥시]에틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드,

ii. 락토오스, 및

iii. 첫번째 조성물의 전체 중량을 기준으로 약 0.6%w/w의 양의 마그네슘 스테아레이트를 포함하고,

두번째 조성물이,

iv. 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-히드록시에틸)-2-(히드록시메틸)페놀 트리페닐아세테이트,

v. 락토오스, 및

vi. 두번째 조성물의 전체 중량을 기준으로 약 1.0%w/w의 양의 마그네슘 스테아레이트를 포함하는, 독립적으로 제공되는 2개의 조성물을 포함하는 건조 분말 흡입기.

청구항 61

제 60항에 있어서, 각각의 조성물이 단위 용량 형태로 존재하는 건조 분말 흡입기.

청구항 62

제 61항에 있어서, 단위 용량 형태가 캡슐, 카트리지 또는 수포인 건조 분말 흡입기.

청구항 63

제 61항 또는 제 62항에 있어서, 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로 [2.2.2]옥탄 브로마이드가 약 125 mcg/용량의 양으로 제공되는 건조 분말 흡입기.

청구항 64

제 61항 또는 제 62항에 있어서, 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로 [2.2.2]옥탄 브로마이드가 약 62.5 mcg/용량의 양으로 제공되는 건조 분말 흡입기.

청구항 65

제 61항 내지 제 64항 중 어느 한 항에 있어서, 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-히드록시에틸)-2-(히드록시메틸)페놀 트리페닐아세테이트가 약 25 mcg/용량의 양으로 제공되는 건조 분말 흡입기.

청구항 66

제 60항에 있어서, 두번째 조성물이 6 α ,9 α -디플루오로-17 α -[(2-푸라닐카르보닐)옥시]-11 β -히드록시-16 α -메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르(플루티카손 푸로에이트)를 추가로 포함하는 건조 분말 흡입기.

청구항 67

제 61항 내지 제 65항 중 어느 한 항에 있어서, 두번째 조성물이 6 α ,9 α -디플루오로-17 α -[(2-푸라닐카르보닐)옥시]-11 β -히드록시-16 α -메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르(플루티카손 푸로에이트)를 추가로 포함하는 건조 분말 흡입기.

청구항 68

제 67항에 있어서, 6 α ,9 α -디플루오로-17 α -[(2-푸라닐카르보닐)옥시]-11 β -히드록시-16 α -메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르(플루티카손 푸로에이트)가 약 100 mcg/용량의 양으로 제공되는 건조 분말 흡입기.

발명의 설명

기술 분야

발명의 분야

[0001]

[0002]

본 발명은 만성폐쇄폐병(COPD), 천식 및 관련 질병의 치료에 사용하기 위한 약학적 생성물 및 조성물에 관한 것이다.

[0003] 더욱 특히, 본 발명은 무스카린성 수용체 길항제 및 베타-2 아드레날린 수용체 효능제의 조합물, 및 M₃ 무스카린성 아세틸콜린 수용체 및/또는 베타-2 아드레날린 수용체를 통해 매개되는 질병을 치료하는데 있어서의 상기 조합물의 용도에 관한 것이다.

[0004] 더욱 특히, 본 발명은 4-((1R)-2-((6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노)-1-히드록시에틸)-2-(히드록시메틸)페놀 트리페닐아세테이트 및 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드를 포함하는 신규한 약학적 조합 생성물, 및 의약, 특히 M₃ 무스카린성 아세틸콜린 수용체 및/또는 베타-2 아드레날린 수용체를 통해 매개되는 질병의 치료, 예를 들어, 염증 또는 기도 질병의 예방 및 치료에서의 상기 조합 생성물의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

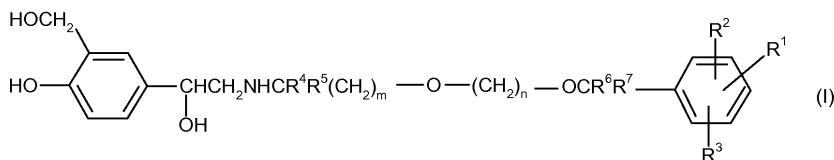
[0005] **발명의 배경**

[0006] 선택적 β₂-아드레날린 수용체 효능제는 기관지확장제가 필요한 임상 질환의 예방 및 치료에 사용되어 왔다. 상기 질환은 기도 폐쇄, 예를 들어, 만성폐쇄폐병(COPD)(예를 들어, 만성 및 천명성(wheezy) 기관지염, 폐기종), 천식, 기도 감염 및 상기도 질병(예를 들어, 비염, 예를 들어, 계절성 및 알레르기 비염)과 관련된 질병을 포함한다.

[0007] 특히, 천식 및 기타 관련 장애는 전형적으로 베타-2 아드레날린 수용체 효능제(베타-2 효능제)로 치료되는데, 이는 이들이 환자에 기관지확장제 효과를 제공하여 호흡곤란 증상의 경감을 발생시키기 때문이다. 베타-2 효능제 부류에서, 살부타몰(salbutamol), 빌톨테롤(bitolterol), 피르부테롤(pirbuterol) 및 터부탈린(terbutaline)과 같은 즉시 경감용의 단기 작용 화합물이 현재 이용가능하다. 또한, 살메테롤(salmeterol) 및 포르모테롤(formoterol)과 같은 보다 장기 작용의 화합물이 시판된다. 살메테롤은 천식의 치료에서 매일 2회 사용하는 처방에 의해 이용가능하다.

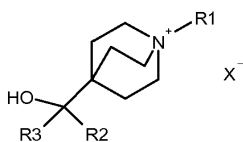
[0008] 지난 20년에 걸쳐, 흡입용 항콜린제가 COPD의 치료에 대해 잘-용인되고 효과적인 기관지확장제로 잘 확립되었다. 항콜린제를 이용한 치료는 FEV₁(1초간 노력성 호기량), 휴지 및 동적 폐 과다팽창, 증상 및 운동 능력을 유의하게 개선시키고, COPD 악화를 감소시킨다. 현재, 단기-작용 이프라트로핀 브로마이드(이프라트로핀; 하루에 4회 투여) 및 옥시트로핀 브로마이드, 및 장기-작용 티오토로핀 브로마이드(티오토로핀; 하루에 1회 투여)의 단지 소수의 흡입용 항콜린성 기관지확장제가 이용가능하다.

[0009] WO 03/024439호에는 하기 일반식의 화합물 및 이의 염, 용매화물 및 생리학적 기능성 유도체가 기재되어 있다:



[0010] 화합물 4-((1R)-2-((6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노)-1-히드록시에틸)-2-(히드록시메틸)페놀은 특히 이의 약학적으로 허용되는 염, 특히 아세테이트, 트리페닐아세테이트, α-페닐신나메이트, 1-나프토에이트 및 (R)-만델레이트 염으로 WO 03/024439호에 기재되어 있다.

[0012] WO 2005/104745호에는 하기 화학식의 화합물이 기재되어 있다:



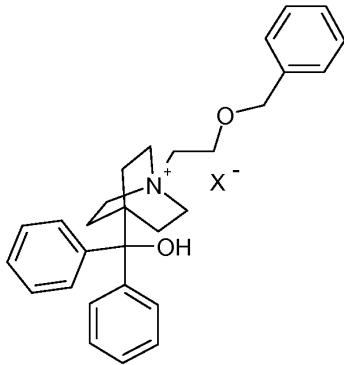
[0013] WO 2005/104745호에는 화합물 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드가 특별히 기재되어 있다.

발명의 내용

[0015] **발명의 개요**

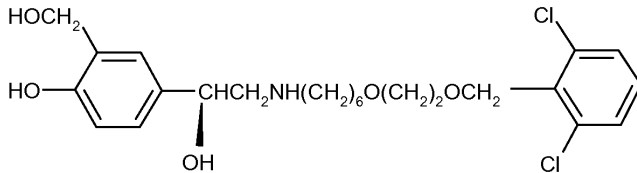
[0016] 첫번째 양태에서, 본 발명은,

[0017] a) X^- 가 약학적으로 허용되는 음이온인 하기 화학식의 화합물(화합물 (I)):



화합물 (I) ; 및

[0018] ; 및
 [0019] b) 하기 화학식의 화합물(화합물 (II)) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



[0020] 화합물 (II) 의 치료제를 포함하는 신규한 약학적 조합 생성물을 제공한다.

[0021] 이후, 화합물 (II)는 문맥에 의해 기재되는 바에 따라 상기 도시된 유리 염기, 및/또는 이의 하나 이상의 염을 의미할 수 있다.

[0022] 한 구체예에서, 약학적 조합 생성물은 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-히드록시에틸)-2-(히드록시메틸)페놀 트리페닐아세테이트 및 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드를 포함한다.

[0023] 한 구체예에서, 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-히드록시에틸)-2-(히드록시메틸)페놀 트리페닐아세테이트 및 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드는 상기 약학적 조합 생성물 중의 유일한 활성 성분이다.

[0024] 또 다른 구체예에서, 화합물 (I) 및 화합물 (II)의 약학적 조합 생성물은 추가로 흡입용 코르티코스테로이드를 포함한다.

[0025] 본 발명은 또한 치료 화합물 중 하나 이상의 투여가 필요한 질환의 치료를 위한 약제의 제조에서의 약학적 조합 생성물의 용도를 제공한다.

[0026] 한 구체예에서, 상기 용도는 화합물 (I) 및 화합물 (II)의 동시 또는 순차적 투여에 의한 염증 또는 기도 질병의 치료를 위한 약제의 제조에 대한 용도이다.

[0027] 또 다른 구체예에서, 상기 용도는 화합물 (I) 및 화합물 (II)의 동시 또는 순차적 투여에 의한 만성폐쇄폐병 (COPD) 및/또는 천식의 치료를 위한 약제의 제조에 대한 용도이다.

[0028] 본 발명은 또한 염증 또는 기도 질병, 예를 들어, 만성폐쇄폐병(COPD) 및/또는 천식의 치료에 사용하기 위한 상기 약학적 조합 생성물을 제공한다.

[0029] 본 발명의 또 다른 구체예는 화합물 (I) 및 화합물 (II)를 포함하는 약학적 조합 생성물을 염증 또는 기도 질병의 치료를 필요로 하는 환자에 순차적 또는 동시 투여하는 것을 포함하는, 염증 또는 기도 질병을 치료하기 위한 방법이다.

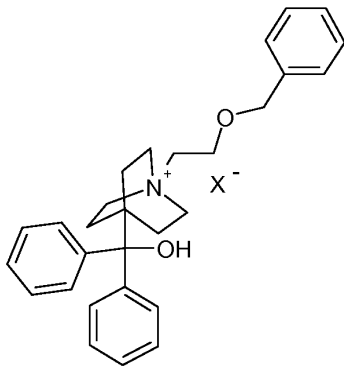
[0030] 본 발명의 한 구체예에서, 염증 또는 기도 질병은 만성폐쇄폐병, 만성 기관지염, 천식, 만성 기도 폐쇄, 폐섬유증, 폐기종, 알레르기 비염, 소기도 질병, 기관지확장증 및 낭성섬유증으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0031] 본 발명의 또 다른 구체예에서, 약학적 조합 생성물은 화합물 (I) 및 화합물 (II)의 동시 또는 순차적 투여에 의해 염증 또는 기도 질병의 치료, 더욱 특히 만성폐쇄폐병(COPD) 및/또는 천식의 치료에 사용될 수 있다.

[0032] **발명의 상세한 설명**

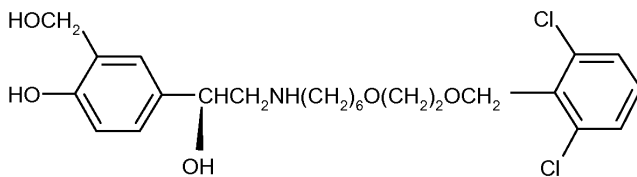
[0033] 본 발명은,

[0034] a) X^- 가 약학적으로 허용되는 음이온인 하기 화학식의 화합물(화합물 (I)):



화합물 (I) ; 및

[0035] b) 하기 화학식의 화합물(화합물 (II)) 또는 이의 약학적으로 허용되는 염:



화합물 (II) 을 포함하는 약학적 조합 생성물에 관한 것이다.

[0038] X^- 에 의해 도시된 약학적으로 허용되는 음이온은 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 히드록시드, 설페이트, 니트레이트, 포스페이트, 아세테이트, 트리플루오로아세테이트, 푸마레이트, 시트레이트, 타르트레이트, 옥살레이트, 숙시네이트, 만델레이트, 메탄설포네이트 또는 p-톨루엔설포네이트로부터 선택될 수 있다. 한 구체예에서, 약학적으로 허용되는 음이온 X^- 는 브로마이드이다.

[0039] 본원의 목적상, 화합물 (I)의 네번째 모이어티(양이온)에 대한 구조식은 또한 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-(2-[(페닐메틸)옥시]에틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄으로 언급된다.

[0040] 본 발명의 한 구체예에서, 화합물 (I)은 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-(2-[(페닐메틸)옥시]에틸)-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드(본원에서 화합물 (I) 브로마이드로도 언급됨)이다.

[0041] 화합물 (II)의 약학적으로 허용되는 산 부가염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 시트르산, 타르타르산, 인산, 락트산, 피루브산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 트리페닐아세트산, 페닐아세트산, 치환된 페닐 아세트산, 예를 들어, 메톡시페닐 아세트산, 설프산, 설프닐산, 숙신산, 옥살산, 푸마르산, 말레산, 말산, 글루탐산, 아스파르트산, 옥살로아세트산, 메탄설포산, 에탄설포산, 아릴설포산(예를 들어, p-톨루엔설포산, 벤젠설포산, 나프탈렌설포산 또는 나프탈렌디설포산), 살리실산, 글루타르산, 글루콘산, 트리카르발릴산, 만델산, 신남산, 치환된 신남산(예를 들어, 메틸, 메톡시, 할로 또는 페닐 치환된 신남산, 예를 들어, 4-메틸 및 4-메톡시신남산 및 α-페닐 신남산), 아스코르브산, 올레산, 나프토산, 히드록시나프토산(예를 들어, 1- 또는 3-히드록시-2-나프토산), 나프탈렌아크릴산(예를 들어, 나프탈렌-2-아크릴산), 벤조산, 4-메톡시벤조산, 2- 또는 4-히드록시벤조산, 4-클로로벤조산, 4-페닐벤조산, 벤젠아크릴산(예를 들어, 1,4-벤젠디아크릴산) 및 이세티온산으로부터 형성된 것을 포함한다.

- [0042] 한 구체예에서, 화합물 (II)의 약학적으로 허용되는 염은 아세테이트, 1-나프토에이트 및 (R)-만델레이트 염으로부터 선택된다.
- [0043] 또 다른 구체예에서, 화합물 (II)의 약학적으로 허용되는 염은 α-페닐신나메이트 염이다.
- [0044] 또 다른 구체예에서, 화합물 (II)의 약학적으로 허용되는 염은 트리페닐아세테이트 염이다.
- [0045] 화합물 (II)에 대해 상기 제시된 구조식은 4-((1R)-2-((6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노)-1-히드록시에틸)-2-(히드록시메틸)페놀로 명명될 수 있다.
- [0046] 본 발명의 한 구체예에서, 화합물 (II)는 4-((1R)-2-((6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노)-1-히드록시에틸)-2-(히드록시메틸)페놀 트리페닐아세테이트(화합물 (II) 트리페닐아세테이트로도 언급됨)이다.
- [0047] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조합 생성물은 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드 및 4-((1R)-2-((6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노)-1-히드록시에틸)-2-(히드록시메틸)페놀 트리페닐아세테이트를 포함한다.
- [0048] 또 다른 구체예에서, 화합물 (I) 및 화합물 (II)의 약학적 조합 생성물은 추가로 흡입용 코르티코스테로이드, 예를 들어, 플루티카손 프로피오네이트, 모메타손 푸로에이트, 부테소니드 또는 6α,9α-디플루오로-17α-[(2-푸라닐카르보닐)옥시]-11β-히드록시-16α-메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17β-카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르(플루티카손 푸로에이트)를 포함한다.
- [0049] 한 구체예에서, 상기 약학적 조합 생성물은 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드, 4-((1R)-2-((6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노)-1-히드록시에틸)-2-(히드록시메틸)페놀 트리페닐아세테이트 및 6α,9α-디플루오로-17α-[(2-푸라닐카르보닐)옥시]-11β-히드록시-16α-메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17β-카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르(플루티카손 푸로에이트)를 포함한다.
- [0050] 한 구체예에서, 본 발명의 약학적 조합 생성물은 유일한 활성 성분으로 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드 및 4-((1R)-2-((6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노)-1-히드록시에틸)-2-(히드록시메틸)페놀 트리페닐아세테이트를 포함한다.
- [0051] 화합물 (I), 특히 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드가 동물 모델, 및 인간에서 연구 주제였고, 이는 하루에 1회 투여에 대해 잠재성을 갖는 장기 작용의 고친화성 범활성(pan-active) 무스카린성 수용체 길항제인 것으로 밝혀졌다.
- [0052] 화합물 (II), 특히 4-((1R)-2-((6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노)-1-히드록시에틸)-2-(히드록시메틸)페놀 및 이의 염이 동물 및 인간 연구에서 광범위하게 시험되었고, 이는 유리한 안전성 프로파일과 함께 24시간의 기간에 걸쳐 지속된 기관지확장을 나타내고, 이에 따라 하루에 1회 투여에 대해 잠재성을 갖는 것으로 밝혀졌다.
- [0053] 화합물 (I) 및 화합물 (II), 및 이의 조합물은 만성폐쇄폐병, 만성 기관지염, 천식, 만성 기도 폐쇄, 폐섬유증, 폐기종, 알레르기 비염, 소기도 질병, 기관지확장증 및 낭성섬유증과 같은 염증 또는 기도 질병의 치료에서 잠재성을 갖는 것으로 생각된다.
- [0054] COPD는 숨참(호흡곤란), 및 일상의 활동 또는 운동을 수행하는 능력의 제한과 같은 지속적인 매일의 증상으로 나타나는 기도 폐쇄 및 폐로부터의 감소된 최대호기량을 특징으로 하는 만성 질병이다. 더욱이, 나날의 증상 및 활동 제한의 악화를 발생시키고, 또한 악화된 증상/제한의 중증도로 인해 환자의 입원을 발생시킬 수 있는 질환의 주기적 악화가 존재한다. 또한, 수년에 걸쳐 폐 기능의 점진적 저하(질병 진행)가 존재한다.
- [0055] COPD에서의 기관지확장제 처리는 증상, 특히 호흡곤란을 감소시키는 것을 포함(반드시 이에 제한되지는 않음)하여, 환자가 보다 일상적인 활동 및 운동에 필요한 다른 활동을 수행하고, 악화를 방지하는 것을 가능케 한다.
- [0056] 천식은 만연되어 있고, 가변적이고, 가역적인 기류 폐쇄를 특징으로 하는 만성 질환이다. 증상은 기침, 천명, 호흡곤란 및/또는 흉부에서의 답답한 느낌을 포함한다. 천식 발병은 일반적으로 기도의 수축(기관지수축)을 야기시키는 화분, 먼지 또는 다른 알레르겐과 같은 촉발물질에 대한 노출에 의해 야기된다. 천식과 같은 질환으로 고통받는 피검체는 때때로 다양하게 질환의 명백한 증상을 나타내지 않을 수 있거나, 증상이 나타나는 동안 주기적 발병으로 고통받을 수 있거나, 질환의 악화 또는 격화를 겪을 수 있음이 인지될 것이다. 이러한 상황에서, 용어 '치료'는 존재하는 질환의 상기 주기적 발병 또는 악화의 예방을 포함한다. 이러한 치료는 '유지 치

료' 또는 '유지 요법'으로 언급될 수 있다.

- [0057] 치료 효과를 달성하는데 필요한 화합물 (I) 및 화합물 (II), 및, 본 발명의 한 구체예에서, 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드 및 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-히드록시에틸}-2-(히드록시메틸)페놀 트리페닐아세테이트의 양은 물론 투여 경로, 치료 중인 피검체, 치료되는 특정 장애 또는 질병, 및 질병의 중증도에 따라 다양할 것이다. 한 구체예에서, 투여 경로는 입 또는 코를 통한 흡입에 의한 것이다. 한 추가 구체예에서, 투여 경로는 입을 통한 흡입에 의한 것이다.
- [0058] 한 구체예에서, 화합물 (I), 및 특히 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드는 약 1 mcg 내지 약 1000 mcg/일, 예를 들어, 하루 당 100, 250 또는 500 mcg의 용량의 흡입에 의해 투여될 수 있다. 한 추가 구체예에서, 화합물 (I) 및 특히 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드는 하루 당 62.5 mcg 또는 125 mcg의 용량의 흡입에 의해 투여될 수 있다. 일반적으로, 화합물 (I)은 하루에 1회 용량으로 투여될 것이다.
- [0059] 한 추가 구체예에서, 화합물 (I), 및 특히 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드는 하루 당 62.5 mcg의 용량으로 하루에 1회 흡입에 의해 투여될 수 있다.
- [0060] 한 추가 구체예에서, 화합물 (I), 및 특히 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드는 하루 당 125 mcg의 용량으로 하루에 1회 흡입에 의해 투여될 수 있다.
- [0061] 화합물 (II)는, 예를 들어, 약 1 mcg 내지 약 400 mcg/일의 용량(유리 염기로 계산됨)의 흡입에 의해 투여될 수 있다. 한 구체예에서, 화합물 (II), 및 특히 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-히드록시에틸}-2-(히드록시메틸)페놀 트리페닐아세테이트는 약 1 mcg 내지 100 mcg/일, 예를 들어, 3, 6.25, 12.5, 25, 50 또는 100 mcg/일의 용량(유리 염기로 계산됨)의 흡입에 의해 투여될 수 있다. 일반적으로, 화합물 (II)는 하루에 1회 용량으로 투여될 것이다. 한 구체예에서, 화합물 (II)는 12.5 mcg/일의 용량의 흡입에 의해 투여될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 화합물 (II)는 25 mcg/일의 용량의 흡입에 의해 투여될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 화합물 (II)는 50 mcg/일의 용량의 흡입에 의해 투여될 수 있다.
- [0062] 한 추가 구체예에서, 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-히드록시에틸}-2-(히드록시메틸)페놀 트리페닐아세테이트는 하루 당 25 mcg의 용량의 하루에 1회 흡입에 의해 투여될 수 있다.
- [0063] 한 추가 구체예에서, 본 발명은 하루 당 25 mcg 용량의 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-히드록시에틸}-2-(히드록시메틸)페놀 트리페닐아세테이트, 및 하루 당 125 mcg 용량의 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드를 포함하는, 흡입에 의한 하루에 1회 투여를 위한 약학적 조합 생성물을 제공한다.
- [0064] 한 추가 구체예에서, 본 발명은 하루 당 25 mcg 용량의 4-{(1R)-2-[(6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-히드록시에틸}-2-(히드록시메틸)페놀 트리페닐아세테이트, 및 하루 당 62.5 mcg 용량의 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드를 포함하는, 흡입에 의한 하루에 1회 투여를 위한 약학적 조합 생성물을 제공한다.
- [0065] 조합물이 추가로 흡입용 코르티코스테로이드를 포함하는 경우, 이는 단일요법에 대해 공지된 용량과 상용되는 용량으로 사용될 수 있다. 흡입용 코르티코스테로이드가 플루티카손 푸로에이트인 경우, 이는 하루에, 필요시 나누어진 용량으로 약 25 mcg 내지 약 800 mcg의 용량의 흡입에 의해 투여될 수 있다. 따라서, 플루티카손 푸로에이트의 일일 용량은, 예를 들어, 일반적으로 하루에 1회 용량으로 25, 50, 100, 200, 300, 400, 600 또는 800 mcg일 수 있다. 한 구체예에서, 플루티카손 푸로에이트의 일일 용량은 100 mcg이다. 한 추가 구체예에서, 플루티카손 푸로에이트의 일일 용량은 50 mcg이다.
- [0066] 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조합 생성물의 개별적 화합물은 독립된 또는 조합된 약학적 제형/조합물로 순차적으로 또는 동시에 투여될 수 있다. 따라서, 화합물 (I) 및 화합물 (II)는, 예를 들어, 독립적으로 제형화되어, 독립된 팩 또는 장치에 제공될 수 있거나, 상기 개별적으로 제형화된 성분이 단일 팩 또는 장치에 제공될 수 있다. 적절한 경우, 개별적 화합물은 동일 제형 내에서 혼합될 수 있고, 고정된 약학적 조합물로 제공될 수 있다. 일반적으로, 상기 제형은 이후에 기재되는 바와 같은 약학적 담체 또는 부형제를 포함할 것이나, 임의의 부형제가 없는 화합물의 조합물이 또한 본 발명의 범위 내이다. 한 구체예에서, 약학적 조합 생성물의 개별적

화합물은 조합된 약학적 제형 또는 조성물로 동시에 투여될 수 있다.

- [0067] 약학적 조합 생성물이 추가로 흡입용 코르티코스테로이드, 예를 들어, 6 α ,9 α -디플루오로-17 α -[(2-푸라닐카르보닐)옥시]-11 β -히드록시-16 α -메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르 (플루티카손 푸로에이트)를 포함하는 경우, 이는 마찬가지로 하나 이상의 약학적 담체 또는 부형제와 함께 또는 상기 담체 또는 부형제 없이 독립적으로 제형화 될 수 있고, 순차적 또는 동시 투여용으로 제공될 수 있거나, 흡입용 코르티코스테로이드는 화합물 (I) 및/또는 화합물 (II)와 혼합될 수 있다. 6 α ,9 α -디플루오로-17 α -[(2-푸라닐카르보닐)옥시]-11 β -히드록시-16 α -메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르는, 예를 들어, W002/12265호에 기재되거나, 본원의 이후에 기재되는 바와 같이 제형화될 수 있다.
- [0068] 따라서, 추가 양태에서, 본 발명은 하기의 약학적 조합 생성물을 제공한다:
- [0069] 순차적 또는 동시 투여용으로 독립적으로 제공되는 화합물 (I) 및 화합물 (II)를 포함하는 약학적 조합 생성물;
- [0070] 순차적 또는 동시 투여용으로 독립적으로 제공되나, 동일 팩 또는 장치에 유지되는 화합물 (I) 및 화합물 (II)를 포함하는 약학적 조합 생성물; 및
- [0071] 동시 투여용의 서로 혼합된 화합물 (I) 및 화합물 (II)를 포함하는 약학적 조합 생성물.
- [0072] 각각의 경우, 화합물 (I) 및/또는 화합물 (II) 각각은 약학적 담체 또는 부형제와 함께 또는 상기 담체 또는 부형제 없이 제형화될 수 있다.
- [0073] 본 발명은 화합물 (I) 및 화합물 (II)를 포함하는 약학적 조합 생성물을 추가로 제공하며, 여기서 화합물 (I) 및 화합물 (II) 중 적어도 하나는 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 제형화된다.
- [0074] 본 발명은 화합물 (I) 및 화합물 (II)를 포함하는 약학적 조합 생성물을 추가로 제공하며, 여기서 화합물 (I) 및 화합물 (II) 각각은 약학적으로 허용되는 담체 또는 부형제와 함께 제형화된다.
- [0075] 본 발명의 한 구체예에서, 화합물 (I) 및 (II)의 조성물은 미세 입자 분말, 또는 다양한 유형의 흡입기, 예를 들어, 저장소 건조 분말 흡입기, 단위-용량 건조 분말 흡입기, 미리 계량된 다용량 건조 분말 흡입기, 비내 흡입기 또는 가압 계량 용량 흡입기, 분무기 또는 취입기에 의해 생성되고 투여될 수 있는 연무를 포함하는 흡입에 적합한 조성물을 포함한다.
- [0076] 조성물은 약학 분야에 널리 공지된 방법 중 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 일반적으로, 상기 방법은 활성 성분(들)을 하나 이상의 부속 성분을 구성하는 담체와 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 활성 성분과 액체 담체 또는 미세하게 나누어진 고체 담체 또는 둘 모두와 균일하고 충분히 결합시킨 후, 필요시 생성물을 요망되는 조성물로 성형시킴으로써 제조된다.
- [0077] 분말 조성물은 일반적으로 활성 성분 및 적합한 분말 베이스(담체/희석제/부형제 물질), 예를 들어, 단당류, 이당류 또는 다당류(예를 들어, 락토오스 또는 전분)의 흡입용 분말 혼합물을 함유한다. 락토오스의 사용이 바람직하다. 락토오스는, 예를 들어, 무수 락토오스 또는 α -락토오스 모노히드레이트일 수 있다. 한 구체예에서, 담체는 α -락토오스 모노히드레이트이다. 건조 분말 조성물은 또한 활성 성분 및 담체 외에 추가 부형제(예를 들어, 세번째 작용제), 예를 들어, 당 에스테르, 칼슘 스테아레이트 또는 마그네슘 스테아레이트를 포함할 수 있다.
- [0078] 대안적으로, 활성 성분은 부형제 없이 제공될 수 있다. 불확실함을 피하기 위해, 본원에서의 용어 '조성물' 또는 '제형'의 사용은 부형제 또는 담체를 갖거나 갖지 않는 활성 성분을 의미한다.
- [0079] 본 발명은 화합물 (I) 및 화합물 (II)를 포함하는 약학적 조합 생성물을 추가로 제공하며, 여기서 화합물 (I) 및 화합물 (II) 중 적어도 하나는 약학적으로 허용되는 담체 및 세번째 작용제와 함께 제형화된다.
- [0080] 본 발명은 화합물 (I) 및 화합물 (II)를 포함하는 약학적 조합 생성물을 추가로 제공하며, 여기서 화합물 (II)는 약학적으로 허용되는 담체 및 세번째 작용제와 함께 제형화된다.
- [0081] 또 다른 구체예에서, 본 발명은 화합물 (I) 및 화합물 (II)의 조합물을 포함하는 약학적 제형을 추가로 제공하며, 여기서 둘 모두의 화합물은 약학적으로 허용되는 담체 및 세번째 작용제와 함께 제형화된다.
- [0082] 본 발명은 약학적으로 허용되는 담체 및 세번째 작용제와 각각 독립적으로 제형화되나, 동일 팩 또는 장치에 유

지되는 순차적 또는 동시 투여용의 4-((1*R*)-2-((6-(2-((2,6-디클로로벤질)옥시)에톡시)헥실)아미노)-1-히드록시에틸)-2-(히드록시메틸)페놀 트리페닐아세테이트 및 (4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드를 포함하는 흡입 투여용의 약학적 조합 생성물을 추가로 제공한다.

- [0083] 한 구체예에서, 상기 세번째 작용제는 마그네슘 스테아레이트이다.
- [0084] 본 발명은 약학적으로 허용되는 담체로서 락토오스 및 세번째 작용제로서 마그네슘 스테아레이트와 각각 독립적으로 제형화되나, 동일 팩 또는 장치에 유지되는 순차적 또는 동시 투여용의 4-((1*R*)-2-((6-(2-((2,6-디클로로벤질)옥시)에톡시)헥실)아미노)-1-히드록시에틸)-2-(히드록시메틸)페놀 트리페닐아세테이트 및 (4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드를 포함하는 흡입 투여용의 약학적 조합 생성물을 추가로 제공한다.
- [0085] 조성물은 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 흡입에 의한 폐로의 국소 전달용의 건조 분말 조성물은, 예를 들어, 흡입기 또는 취입기에서 사용하기 위한, 예를 들어, 젤라틴의 캡슐 및 카트리지, 또는, 예를 들어, 박층화된 알루미늄 호일의 수포 내에 제공될 수 있다.
- [0086] 각각의 캡슐, 카트리지 또는 수포는 일반적으로 1 mcg 내지 1000 mcg, 예를 들어, 100 내지 500 mcg의 화합물 (I) 및/또는 1 mcg 내지 400 mcg, 예를 들어, 1 내지 100 mcg의 화합물 (II)를 함유할 것이다. 제형의 패키징은 단위 용량 또는 다용량 전달에 적합할 수 있다. 상기 기재된 바와 같이, 화합물 (I) 및 화합물 (II)는 독립적으로 또는 혼합하여 제형화될 수 있다. 따라서, 상기 화합물은 독립된 단위 용량으로 통합될 수 있거나, 필요하다고 간주되는 바에 따라 추가 부형제를 갖거나 추가 부형제 없이 단일 단위 용량으로 조합될 수 있다.
- [0087] 한 추가 구체예에서, 각각의 캡슐, 카트리지 또는 수포는 125 mcg 또는 62.5 mcg의 화합물 (I) 및/또는 25 mcg의 화합물 (II)를 함유할 수 있다.
- [0088] 한 추가 구체예에서, 각각의 캡슐, 카트리지 또는 수포는 125 mcg 또는 62.5 mcg의 (4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드 및/또는 25 mcg의 4-((1*R*)-2-((6-(2-((2,6-디클로로벤질)옥시)에톡시)헥실)아미노)-1-히드록시에틸)-2-(히드록시메틸)페놀 트리페닐아세테이트를 함유할 수 있다.
- [0089] 한 구체예에서, 흡입 투여에 적합한 조성물은 적합한 흡입 장치 내에 마운팅된 약제 팩(들)에 제공된 다수의 밀봉된 용량 용기로 통합될 수 있다. 용기는 파열되거나, 벗겨지거나, 날개로(one-at-a-time) 달리 개방될 수 있고, 건조 분말 조성물의 용량은 당 분야에 공지된 바와 같이 흡입 장치의 마우스피스에서의 흡입에 의해 투여된다. 약제 팩은 다수의 상이한 형태, 예를 들어, 디스크-형 또는 긴 스트립 형태를 취할 수 있다. 대표적 흡입 장치는 GlaxoSmithKline에 의해 시판되는 DISKHALER™ 및 DISKUS™ 장치이다. DISKUS™ 흡입 장치는, 예를 들어, GB 2242134A호에 기재되어 있다.
- [0090] 건조 분말 흡입용 조성물은 또한 흡입 장치 내 벌크 저장소로 제공될 수 있고, 장치에는 이후 저장소로부터 장치의 마우스피스에서 환자의 흡입에 의해 계량된 용량이 흡입될 수 있는 흡입 채널로의 조성물의 용량을 계량하기 위한 계량 메커니즘이 제공된다. 이러한 유형의 시판되는 예시적 장치는 AstraZeneca의 TURBUHALER™, Schering의 TWISTHALER™ 및 Innovata의 CLICKHALER™이다.
- [0091] 건조 분말 흡입용 조성물에 대한 추가 전달 방법은 전형적으로 요구시 환자에 의해 흡입 장치로 이후에 로딩되는 캡슐에 제공되는 조성물의 계량된 용량(캡슐 당 하나의 용량)에 대한 것이다. 장치는 캡슐을 파열시키거나, 관통시키거나, 달리 개방시켜, 환자가 장치 마우스피스에서 흡입하는 경우 환자의 폐로 용량이 비말 동반될 수 있도록 하는 수단을 갖는다. 상기 장치의 시판되는 예로서, GlaxoSmithKline의 ROTAHALER™ 및 Boehringer Ingelheim의 HANDIHALER™이 언급될 수 있다.
- [0092] 건조 분말 조성물은 또한 하나 이상의 부형제와 임의로 혼합되는 화합물 (I) 및 화합물 (II)의 독립된 봉쇄(containment)를 가능케 하는 전달 장치에 제공될 수 있다. 따라서, 예를 들어, 조합물의 개별적 화합물은, 예를 들어, WO 2003/061743 A1호, WO 2007/012871 A1호 및/또는 WO 2007/068896호에 기재된 바와 같이 동시에 투여가능하나, 예를 들어, 독립된 약학적 조성물로 독립적으로 저장된다. 한 구체예에서, 활성물질의 독립된 봉쇄를 가능케 하는 전달 장치는 벗겨내는 것이 가능한 수포 스트립 형태의 2개의 약제 팩을 갖는 흡입기 장치이며, 각각의 팩은 이의 길이를 따라 배열된 수포 포켓 내에 미리 계량된 용량을 함유한다. 상기 장치는 장치가 작동되는 각 시점에서 각각의 스트립의 포켓을 벗겨내고, 개방시키고, 각각의 새로이 노출되는 용량의 각각의 팩이 장치의 마우스피스와 소통하는 다기관(manifold)에 인접하도록 팩을 위치시키는 내부 인덱싱(indexing) 메커니즘을 갖는다. 환자가 마우스피스에서 흡입하는 경우, 각각의 용량은 이의 관련 포켓에서 다기관으로 동시

에 배출되고, 마우스피스를 통해 환자의 기도로 비말 동반된다. 따라서, 장치가 사용되는 각 시점에서, 각각의 약제 팩으로부터의 용량으로 구성되는 조합 요법제가 환자에 투여된다. 다양한 화합물의 독립된 봉쇄를 가능케 하는 추가 장치는 Innovata의 DUOHALER™이다.

- [0093] 한 추가 구체예에서, 본 발명은 독립적으로 제공되는 2개의 조성물을 포함하는 건조 분말 흡입기(흡입기 1)를 제공하며, 여기서 첫번째 조성물은,
- [0094] i. 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드,
- [0095] ii. 락토오스, 및
- [0096] iii. 첫번째 조성물의 전체 중량을 기준으로 약 0.6%w/w의 양의 마그네슘 스테아레이트를 포함하고;
- [0097] 두번째 조성물은,
- [0098] i. 4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-히드록시에틸}-2-(히드록시메틸)페놀 트리페닐아세테이트,
- [0099] ii. 락토오스, 및
- [0100] iii. 두번째 조성물의 전체 중량을 기준으로 약 1.0%w/w의 양의 마그네슘 스테아레이트를 포함한다.
- [0101] 한 추가 구체예에서, 본 발명은 각각의 조성물이 단위 용량 형태로 존재하는 흡입기 1을 제공한다.
- [0102] 한 추가 구체예에서, 본 발명은 단위 용량 형태가 캡슐, 카트리지 또는 수포인 흡입기 1을 제공한다.
- [0103] 한 추가 구체예에서, 본 발명은 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드가 약 125 mcg/용량의 양으로 제공되는 흡입기 1을 제공한다.
- [0104] 한 추가 구체예에서, 본 발명은 4-{(1*R*)-2-[(6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-히드록시에틸}-2-(히드록시메틸)페놀 트리페닐아세테이트가 약 25 mcg/용량의 양으로 제공되는 흡입기 1을 제공한다.
- [0105] 한 추가 구체예에서, 본 발명은 두번째 조성물이 6*α*,9*α*-디플루오로-17*α*-[(2-푸라닐카르보닐)옥시]-11*β*-히드록시-16*α*-메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17*β*-카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르(플루티카손 푸로에이트)를 추가로 포함하는 흡입기 1을 제공한다.
- [0106] 한 추가 구체예에서, 본 발명은 6*α*,9*α*-디플루오로-17*α*-[(2-푸라닐카르보닐)옥시]-11*β*-히드록시-16*α*-메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17*β*-카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르(플루티카손 푸로에이트)가 약 100 mcg/용량의 양으로 제공되는 흡입기 1을 제공한다.
- [0107] 흡입용의 스프레이 조성물은, 예를 들어, 적합한 액화된 분사제의 사용과 함께 가압 팩, 예를 들어, 계량된 용량 흡입기로부터 전달되는 수용액 또는 현탁액 또는 에어로졸로 제형화될 수 있다. 흡입에 적합한 에어로졸 조성물은 현탁액 또는 용액일 수 있고, 이는 일반적으로 약학적 생성물 및 적합한 분사제, 예를 들어, 플루오로카본 또는 수소-함유 클로로플루오로카본 또는 이의 혼합물, 특히 하이드로플루오로알칸, 특히 1,1,1,2-테트라플루오로에탄, 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로-*n*-프로판 또는 이의 혼합물을 함유한다. 에어로졸 조성물은 임의로 당 분야에 널리 공지된 추가 제형화 부형제, 예를 들어, WO 94/21229호 및 WO 98/34596호에 기재된 바와 같은 표면활성제, 예를 들어, 올레산, 레시틴 또는 올리고락트산 유도체 및/또는 공용매, 예를 들어, 에탄올을 함유할 수 있다. 가압 제형은 일반적으로 밸브(예를 들어, 계량 밸브)로 밀폐되고, 마우스피스와 함께 제공되는 작동장치에 적합한 캐니스터(예를 들어, 알루미늄 캐니스터)에 유지될 수 있다.
- [0108] 따라서, 본 발명의 한 추가 양태로서, 임의로 표면활성제 및/또는 공용매와 조합된, 분사제로서 플루오로카본 또는 수소-함유 클로로플루오로카본과 개별적으로 또는 이와 혼합하여 제형화된 화합물 (I) 및 화합물 (II)를 포함하는 약학적 조합 생성물이 제공된다. 본 발명의 또 다른 양태에 따르면, 분사제는 1,1,1,2-테트라플루오로에탄, 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로-*n*-프로판 및 이의 혼합물로부터 선택된다.
- [0109] 본 발명의 또 다른 양태는 임의로 표면활성제 및/또는 공용매와 조합된, 분사제로서 플루오로카본 또는 수소-함유 클로로플루오로카본과 개별적으로 또는 이와 혼합하여 제형화된 화합물 (I) 및 화합물 (II)로 구성되는 약학적 조합 생성물이다. 본 발명의 또 다른 구체예에서, 분사제는 1,1,1,2-테트라플루오로에탄, 또는 1,1,1,2,3,3,3-헵타플루오로-*n*-프로판 및 이의 혼합물로부터 선택된다.
- [0110] 적절한 경우, 본 발명에 따른 조성물은 적합한 완충제의 첨가에 의해 완충될 수 있다.

- [0111] 흡입에 의한 투여를 위한 활성 성분은 바람직하게는 조절된 입자 크기를 갖는다. 기관지 시스템으로의 흡입을 위한 최적 입자 크기는 보통 1-10 μm , 바람직하게는 2-5 μm 이다. 20 μm 를 초과하는 크기를 갖는 입자는 일반적으로 흡입되어 소기도에 도달하기에는 너무 크다. 상기 입자 크기를 달성하기 위해, 생성되는 활성 성분의 입자는 통상적인 수단, 예를 들어, 미분화에 의해 크기 감소될 수 있다. 요망되는 분획은 공기 선별 또는 체질(sieving)에 의해 분리될 수 있다. 바람직하게는, 입자는 결정체일 것이다.
- [0112] 본 발명에 따른 건조 분말 조성물은 담체를 포함할 수 있다. 락토오스, 예를 들어, α -락토오스 모노히드레이트인 경우 담체는 제형의 약 91 내지 약 99 중량%, 예를 들어, 97.7 내지 99.0 중량% 또는 91.0 내지 99.2 중량%를 구성할 수 있다. 일반적으로, 담체, 예를 들어, 락토오스의 입자 크기는 본 발명의 흡입되는 약제보다 훨씬 클 것이다. 담체가 락토오스인 경우, 이는 전형적으로 60-90 μm 의 MMD(질량 중위 직경)를 갖는 제분된 락토오스로 제공될 것이다.
- [0113] 락토오스 성분은 미세한 락토오스 분획을 포함할 수 있다. '미세한' 락토오스 분획은 7 μm 미만, 예를 들어, 6 μm 미만, 예를 들어, 5 μm 미만의 입자 크기를 갖는 락토오스의 분획으로 정의된다. '미세한' 락토오스 분획의 입자 크기는 4.5 μm 미만일 수 있다. 미세한 락토오스 분획은 존재시 전체 락토오스 성분의 2 내지 10 중량%, 예를 들어, 3 내지 6 중량%의 미세한 락토오스, 예를 들어, 4.5 중량%의 미세한 락토오스를 포함할 수 있다.
- [0114] 조성물 내의 마그네슘 스테아레이트는 존재시 일반적으로 조성물의 전체 중량을 기준으로 약 0.2 내지 2%, 예를 들어, 0.6 내지 2% 또는 0.5 내지 1.75%, 예를 들어, 0.6%, 0.75%, 1%, 1.25% 또는 1.5 %w/w의 양으로 사용된다. 마그네슘 스테아레이트는 전형적으로 1 내지 50 μm , 더욱 특히 1 내지 20 μm , 예를 들어, 1 내지 10 μm 범위의 입자 크기를 가질 것이다. 마그네슘 스테아레이트의 시판원은 Peter Greven, Covidien/Mallinckodt 및 FACI를 포함한다.
- [0115] 한 추가 구체예에서, 화합물 (I) 및 화합물 (II)를 포함하는 약학적 조합 생성물이 제공되며, 여기서 화합물 (I)은 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드이고, 이는 조성물의 전체 중량을 기준으로 0.6%w/w의 양의 마그네슘 스테아레이트 함유 건조 분말 조성물로 제공된다.
- [0116] 한 추가 구체예에서, 화합물 (I) 및 화합물 (II)를 포함하는 약학적 조합 생성물이 제공되며, 여기서 화합물 (II)는 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-히드록시에틸)-2-(히드록시메틸)페놀 트리페닐아세테이트이고, 이는 조성물의 전체 중량을 기준으로 1.0%w/w의 양의 마그네슘 스테아레이트 함유 건조 분말 조성물로 제공된다.
- [0117] 비내 스프레이는 증점제(thickening agent), pH를 조정하기 위한 완충제 염 또는 산 또는 알칼리, 등장성 조절제 또는 항산화제와 같은 작용제의 추가와 함께 수성 또는 비수성 비히클로 제형화될 수 있다.
- [0118] 분무에 의한 흡입용 용액은 산 또는 알칼리, 완충제 염, 등장성 조절제 또는 항균제와 같은 작용제가 첨가된 수성 비히클로 제형화될 수 있다. 이는 여과 또는 오토클레이브에서의 가열에 의해 멸균될 수 있거나, 비-멸균 생성물로 제공될 수 있다.
- [0119] 본 발명은 또한 본원에 정의된 바와 같은 약학적 조합 생성물을 제조하는 방법을 제공하며, 이러한 방법은, (a) 조합물의 개별적 화합물의 순차적 또는 동시 투여를 위한 독립된 약학적 조성물을 제조하는 단계, 또는 (b) 동시 사용을 위한 조합물로 함께 개별적 화합물을 투여하기 위한 조합된 약학적 조성물을 제조하는 단계로서, 상기 약학적 조성물이 하나 이상의 약학적으로 허용되는 담체 및/또는 부형제와의 조합물을 포함하는, 단계를 포함한다.
- [0120] 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-히드록시에틸)-2-(히드록시메틸)페놀, 및 4-((1R)-2-[(6-{2-[(2,6-디클로로벤질)옥시]에톡시}헥실)아미노]-1-히드록시에틸)-2-(히드록시메틸)페놀 트리페닐아세테이트를 포함하는 이의 염은 참조로서 본원에 포함되는 WO 03/024439호(실시에 78(i))에 기재된 바와 같이 제조될 수 있다.
- [0121] 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드는 참조로서 본원에 포함되는 WO 2005/104745호의 실시에 84에 기재되어 있다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0122] **임상 연구**

- [0123] **4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드**
- [0124] 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드는 시험관내에서 인간 M3 수용체에서 느린 가역성, 및 전임상 모델에서 폐로 직접 투여되는 경우 생체내에서 장기간의 작용을 나타내는 효과적인 장기 작용의 효능있는 범활성 항-무스카린성 기관지확장제인 것으로 밝혀졌다. 동물에서의 흡입을 통해 투여되는 경우의 시험관내 모델, 및 이후에 건강한 지원자 및 COPD 피검체에서의 초기 연구를 이용하여 확인된 상기 화합물의 장기 작용은 COPD에 대한 하루에 1회의 기관지확장제로서의 상기 화합물의 사용에 대한 잠재성을 뒷받침한다.
- [0125] 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드의 안전성, 내약성, 약동학 및 약역학을 연구하기 위해 건강한 지원자 및 COPD 환자 둘 모두에서 상기 화합물을 이용하여 여러 임상 약리학 연구가 수행되었다. 체적변동기록법(plethysmography)(sG_{aw} , R_{aw}) 및 폐활량측정법(FEV₁)에 의해 측정시 상기 화합물의 단일 흡입 용량의 기관지확장 효과 및 작용 기간이 상기 기재된 연구 중 일부에서 평가되었다. 이러한 연구는 상기 화합물에 대해 임상적으로 적절한 기관지확장 및 24시간의 작용 기간을 나타내었다.
- [0126] COPD를 갖는 피검체에서 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드의 안전성, 효능 및 약동학을 평가하도록 설계된 상기 한 연구에서, 14일의 치료 기간에 걸쳐 투여되는 5개의 하루에 1회 용량(62.5 mcg, 125 mcg, 250 mcg, 500 mcg 및 1000 mcg)은 위약에 비해 폐 기능에서 통계적으로 유의한 개선을 발생시켰다. 모든 하루에 1회 용량은 개방 표지 티오토로프 활성 대조군(하루에 1회 18 mcg)보다 골(trough) FEV₁에서 수치적으로 더 큰 개선을 나타내었다. 또한, 이러한 연구는 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드가 하루에 1회 프로파일을 갖는 것을 입증하였다.
- [0127] 추가 연구는 COPD를 갖는 피검체에서 28일의 기간에 걸쳐 건조 분말 흡입기를 통해 하루에 1회 투여된 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드의 3 용량(125 mcg, 250 mcg 및 500 mcg)의 효능 및 안전성을 평가하였다. 이러한 연구는 4-[히드록시(디페닐)메틸]-1-{2-[(페닐메틸)옥시]에틸}-1-아조니아비시클로[2.2.2]옥탄 브로마이드가 안전하고 유효하며, 24시간에 걸쳐 유의한 기관지확장을 유지하는 것을 나타낸 것을 입증하였다.
- [0128] **화합물 (II)(α -페닐신나메이트 염 또는 트리페닐아세테이트 염으로서의 화합물 (II))**
- [0129] α -페닐신나메이트 염 및 트리페닐아세테이트 염으로서의 화합물 (II)가 단일-용량 연구 및 반복-용량 연구를 포함하는 다수의 임상 약리학적 연구에서 연구되었다. 또한, 이러한 연구는 락토오스 및 셀로비오스 옥타아세테이트 또는 마그네슘 스테아레이트와 함께 제형화된 화합물 (II)를 평가하였다. 천식 환자에서, 골(24-시간) FEV₁에서의 통계적 및 임상적으로 유의한 개선이 위약에 비해 시험된 화합물 (II)의 모든 용량에 대해 관찰되었다. 화합물 (II) 트리페닐아세테이트(락토오스 및 마그네슘 스테아레이트를 함유함)의 25 μ g 내지 100 μ g의 단일 용량은 200 mL 또는 그 초과에 의해 평가시 24시간의 작용 기간이 위약에 비해 평균 23 내지 24시간의 용량-후 FEV₁을 증가시킨 것을 나타내었다.
- [0130] COPD 환자에서, 100 mcg 및 400 mcg 화합물 (II) 알과 페닐신나메이트(락토오스 단독을 가짐)를 이용한 치료는 100 mL 초과와 칭량된 평균 골 FEV₁(22 내지 24시간)에서 위약으로부터 임상적으로 적절한 조정된 평균 차이를 달성하였다. 화합물 (II) 트리페닐아세테이트(락토오스 및 마그네슘 스테아레이트를 함유함)의 25 μ g 내지 100 μ g의 단일 용량은 190 mL 또는 그 초과에 의해 평가시 24시간의 작용 기간이 위약에 비해 평균 23 내지 24시간의 용량-후 FEV₁을 증가시킨 것을 나타내었다.
- [0131] **조합 요법**
- [0132] 화합물 (I) 브로마이드 및 화합물 (II) 트리페닐아세테이트의 조합물이 단일요법제로서 및 조합되어 화합물 (I) 브로마이드 및 화합물 (II) 트리페닐아세테이트의 단일 흡입 용량의 안전성, 내약성, 약동학 및 약역학을 평가하기 위한 임상 시험의 일부로서 20 내지 65세 연령의 16명의 건강한 일본인 지원자에 투여되었다. 이러한 연구는 무작위화된, 이중 맹검의, 위약-대조, 4-웨이(way) 교차 연구였으며, 여기서, 피검체에 4 치료 기간 각각으로 단일 용량의 상기 화합물이 투여되었다:
- [0133] · 화합물 (I) 브로마이드(500 mcg 용량),

- [0134] · 화합물 (Ⅱ) 트리페닐아세테이트(50 mcg 용량),
- [0135] · 화합물 (Ⅰ) 브로마이드(500 mcg 용량) 및 화합물 (Ⅱ) 트리페닐아세테이트(50 mcg 용량) 동시, 또는
- [0136] · 위약.
- [0137] 연구 등록 후, 피검체를 윌리엄스 설계(Williams design)를 기초로 하여 4 치료 순서 중 하나로 지정하였다.
- [0138] 건강한 일본인 지원자에서의 상기 임상 연구는 폐 기능 파라미터에 대해 단일 흡입 용량으로 및 동시(화합물 (Ⅰ) 브로마이드(500 mcg 용량) 및 화합물 (Ⅱ) 트리페닐아세테이트(50 mcg 용량)) 투여되는 화합물 (Ⅰ) 브로마이드(500 mcg 용량) 및 화합물 (Ⅱ) 트리페닐아세테이트(50 mcg 용량)의 효과를 평가하였다. 건조 분말 흡입기를 이용하여 투여되는 단일 흡입 용량 및 조합물은 잘 용인된 것으로 밝혀졌다. 이러한 연구에서, FEV₁ 값이 기록되었다. FEV₁ 값은 위약에 비해 모든 치료군에 대해 더 높았다. 화합물 (Ⅰ) 브로마이드(500 mcg 용량) 및 화합물 (Ⅱ) 트리페닐아세테이트(50 mcg 용량)로 동시 투여된 군은 위약에 비해 가장 큰 차이를 나타내었다.

[0139] **약학적 제형**

[0140] **블렌드의 제조**

[0141] **화합물 (Ⅰ) 브로마이드**

[0142] Ph.Eur/USNF의 필요조건을 따르는 DMV Fronterra Excipients에서 구입가능한 약학적 등급의 α-락토오스 모노히드레이트가 사용될 수 있다. 사용 전, α-락토오스 모노히드레이트는 조망 스크린(예를 들어, 메시 크기 500 또는 800 마이크론을 가짐)을 통해 체질될 수 있다. Sympatec에 의해 측정될 수 있는 α-락토오스 모노히드레이트 내의 미세 입자의 수준은 4.5 마이크론 미만이 4.5%w/w일 수 있다.

[0143] 화합물 (Ⅰ) 브로마이드는 APTM 미세 분쇄기에서 사용하기 전에 미분화되어 1 내지 5 마이크론, 예를 들어, 2 내지 5 마이크론의 질량 중위 직경이 생성된다.

[0144] Ph.Eur/USNF의 필요조건을 따르는 Peter Greven에서 시판되는 약학적 등급의 마그네슘 스테아레이트는 8 내지 12 마이크론의 질량 중위 입자 크기로 공급되는 바와 같이 사용될 수 있다.

[0145] **블렌드 A**

[0146] 락토오스 모노히드레이트는 체를 통해 통과될 수 있고, 이후 마그네슘 스테아레이트와 조합되고, 고 전단 혼합기(QMM, PMA 또는 TRV 시리즈 혼합기, 예를 들어, TRV25 또는 TRV65) 또는 저 전단 텀블링(tumbling) 블렌더(Turbula 혼합기)를 이용하여 블렌딩되어, 블렌드 A로 이후에 언급되는 마그네슘 스테아레이트/락토오스 예비혼합물(premix)이 생성될 수 있다.

[0147] **블렌드 B**

[0148] 최종 블렌드 B는 하기와 같이 수득될 수 있다. 일정량의 블렌드 A 및 화합물 (Ⅰ) 브로마이드가, 예를 들어, COMIL™을 이용하여 스크리닝된 후, 고 전단 혼합기(QMM, PMA 또는 TRV 시리즈 혼합기, 예를 들어, TRV25 또는 TRV65) 또는 저 전단 텀블링 블렌더(Turbula 혼합기)를 이용하여 나머지 블렌드 A와 블렌딩될 수 있다.

[0149] **화합물 (Ⅰ) 브로마이드 분말 블렌드(수포 당 62.5 마이크로그램)에 대한 대표적 배치(Batch) 식**

성분	양
미분화된 화합물 (Ⅰ) 브로마이드	74.1 g
마그네슘 스테아레이트	75 g
락토오스 모노히드레이트	12.5 kg까지 채움

[0150] 주: 화합물 (Ⅰ) 브로마이드 74.1 g은 유리 양이온 62.5 g과 동등하다. 첨가된 화합물 (Ⅰ) 브로마이드의 양은 투입 약물 물질의 지정된 순도를 반영하기 위해 조정될 수 있다.

[0152] **화합물 (Ⅰ) 브로마이드 분말 블렌드(수포 당 125 마이크로그램)에 대한 대표적 배치 식**

성분	양
미분화된 화합물 (Ⅰ) 브로마이드	148.3 g
마그네슘 스테아레이트	75 g
락토오스 모노히드레이트	12.5 kg까지 채움

[0153]

[0154] 주: 화합물 (I) 브로마이드 148.3 g은 유리 양이온 125 g과 동등하다. 첨가된 화합물 (I) 브로마이드의 양은 투입 약물 물질의 지정된 순도를 반영하기 위해 조정될 수 있다.

[0155] **블렌딩 파라미터(TRV25, 12.5kg 스케일을 이용함)**

블렌드	시간(분)	근사치 스피드(rpm)
A	6	460
B	10	590

[0156] **수포 스트립 제조**

[0158] 블렌딩된 조성물은 이후 흡입용 건조 분말의 공급에 일반적으로 사용되는 유형의 수포 스트립(수포 당 블렌드의 전형적 공칭(nominal) 평균량은 12.5-13.5 mg임)으로 옮겨질 수 있고, 수포 스트립은 통상적인 방식으로 밀봉되었다.

[0159] **화합물 (II) 트리페닐아세테이트**

[0160] Ph.Eur/USNF의 필요조건을 따르는 DMV Fronterra Excipients에서 구입가능한 약학적 등급의 α-락토오스 모노히드레이트가 사용될 수 있다. 사용 전, α-락토오스 모노히드레이트는 조망 스크린(전형적 메시 크기 500 마이크론)을 통해 체질될 수 있다. Sympatec에 의해 측정될 수 있는 α-락토오스 모노히드레이트 내의 미세 입자의 수준은 4.5 마이크론 미만이 4.5%w/w일 수 있다.

[0161] 화합물 (II) 트리페닐아세테이트는 APTM 미세 분쇄기에서 사용하기 전에 미분화되어 1 내지 5 마이크론, 예를 들어, 2 내지 5 마이크론, 예를 들어, 1.8 마이크론의 MMD(질량 중위 직경)가 생성된다.

[0162] Ph.Eur/USNF의 필요조건을 따르는 Peter Greven에서 구입가능한 약학적 등급의 마그네슘 스테아레이트는 8 내지 12 마이크론의 질량 중위 입자 크기로 공급되는 바와 같이 사용될 수 있다.

[0163] **블렌드 A**

[0164] 락토오스 모노히드레이트는 체를 통해 통과될 수 있고, 이후 마그네슘 스테아레이트(전형적으로 130 g)와 조합되고, 고 전단 혼합기(QMM, PMA 또는 TRV 시리즈 혼합기, 예를 들어, TRV25 또는 TRV65) 또는 저 전단 텀블링 블렌더(Turbula 혼합기)를 이용하여 블렌딩되어, 블렌드 A로 이후에 언급되는 마그네슘 스테아레이트/락토오스 예비혼합물이 생성될 수 있다.

[0165] **블렌드 B**

[0166] 최종 블렌드 B는 하기와 같이 수득될 수 있다. 적절한 양의 블렌드 A 및 화합물 (II) 트리페닐아세테이트(전형적으로 5-165 g)가, 예를 들어, COMIL™을 이용하여 스크리닝된 후, 고 전단 혼합기(QMM, PMA 또는 TRV 시리즈 혼합기) 또는 저 전단 텀블링 블렌더(Turbula 혼합기)를 이용하여 나머지 블렌드 A와 블렌딩될 수 있다. 블렌드에서의 화합물 (II) 트리페닐아세테이트의 최종 농도는 전형적으로 0.02 % w/w - 0.8% w/w 유리 염기 동등량 범위이다.

[0167] **수포 스트립 제조**

[0168] 블렌딩된 조성물은 이후 흡입용 건조 분말의 공급에 일반적으로 사용되는 유형의 수포 스트립(수포 당 블렌드 B의 전형적 공칭(nominal) 평균량은 12.5-13.5 mg임)으로 옮겨질 수 있고, 수포 스트립은 통상적인 방식으로 밀봉된다.

[0169] **예시적 제조**

[0170] 상기 기재된 절차를 이용하여, 하기 예시적 제형이 제조될 수 있다:

블렌드 번호	마그네슘 스테아레이트의 질량	화합물 (II) 트리페닐아세테이트(미분화됨)의 질량	락토오스의 질량	수포당 양
1	130 g	5.0 g	13 kg까지 채움	13 mg
2	130 g	10.3 g	13 kg까지 채움	13 mg
3	130 g	20.7 g	13 kg까지 채움	13 mg
4	130 g	41.3 g	13 kg까지 채움	13 mg
5	130 g	82.7 g	13 kg까지 채움	13 mg
6	130 g	165.4 g	13 kg까지 채움	13 mg

[0171]

[0172] 주: 사용되는 화합물 (II) 트리페닐아세테이트의 양은 1.59의 엄 변환 인수(conversion factor)에 대해 엄기를 기초로 한다. 예를 들어, 화합물 (II) 트리페닐아세테이트 41 g은 유리 엄기 25 g과 동등하다.

[0173] 예시적 블렌딩 파라미터(TRV25, 13kg 스케일, 화합물 (II) 트리페닐아세테이트 분말 블렌드(25 마이크로그램 수포)를 이용함)

블렌드	시간(분)	근사치 속도(rpm)
A	9	550
B	8.5	550

[0174]

[0175] 예시적 건조 분말 흡입기 장치

[0176] 흡입 분말로서의 화합물 (I) 브로마이드 및 화합물 (II) 트리페닐아세테이트는 2개의 수포 스트립을 함유하는 DPI 장치로 투여될 수 있다. 하나의 스트립은 미분화된 화합물 (I) 브로마이드(수포 당 약 500 마이크로그램), 마그네슘 스테아레이트 및 락토오스 모노히드레이트의 블렌드를 함유한다. 두번째 스트립은 미분화된 화합물 (II) 트리페닐아세테이트(수포 당 약 25 마이크로그램), 마그네슘 스테아레이트 및 락토오스 모노히드레이트의 블렌드를 함유한다. DPI 장치는 작동시 2개의 수포 스트립 각각으로부터 동시에 단일 수포의 내용물을 전달할 것이다. 각각의 수포 스트립은 스트립 당 30개의 수포를 함유하는 이중 호일 라미네이트이다.

[0177] 한 추가 구체예에서, 흡입 분말로서의 화합물 (I) 브로마이드 및 화합물 (II) 트리페닐아세테이트는 2개의 수포 스트립을 함유하는 건조 분말 흡입기 장치로 전달될 수 있으며, 여기서 하나의 스트립은 미분화된 화합물 (I) 브로마이드(수포 당 약 125 또는 62.5 마이크로그램), 마그네슘 스테아레이트(수포 당 전체 분말 중량의 0.6%w/w의 양) 및 락토오스 모노히드레이트의 블렌드를 함유한다. 두번째 스트립은 미분화된 화합물 (II) 트리페닐아세테이트(수포 당 약 25 마이크로그램), 마그네슘 스테아레이트 및 락토오스 모노히드레이트의 블렌드를 함유한다. 두번째 스트립은 임의로 수포 당 약 100 마이크로그램의 양의 6 α ,9 α -디플루오로-17 α -[(2-푸라닐카르보닐)옥시]-11 β -히드록시-16 α -메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르(플루티카손 푸로에이트)를 추가로 포함한다. DPI 장치는 작동시 2개의 수포 스트립 각각으로부터 동시에 단일 수포의 내용물을 전달할 것이다. 각각의 수포 스트립은 스트립 당 7, 14 또는 30개의 충전된 수포를 함유하는 이중 호일 라미네이트이다.

[0178] 한 추가 구체예에서, 흡입 분말로서의 화합물 (I) 브로마이드 및 화합물 (II) 트리페닐아세테이트는 2개의 수포 스트립을 함유하는 건조 분말 흡입기 장치로 전달될 수 있으며, 여기서 하나의 스트립은 미분화된 화합물 (I) 브로마이드(수포 당 약 125 또는 62.5 마이크로그램), 화합물 (II) 트리페닐아세테이트(수포 당 약 25 마이크로그램), 마그네슘 스테아레이트 및 락토오스 모노히드레이트의 블렌드를 함유한다. 두번째 스트립은 수포 당 약 100 마이크로그램 양의 6 α ,9 α -디플루오로-17 α -[(2-푸라닐카르보닐)옥시]-11 β -히드록시-16 α -메틸-3-옥소-안드로스타-1,4-디엔-17 β -카르보티오산 S-플루오로메틸 에스테르(플루티카손 푸로에이트), 및 락토오스 모노히드레이트의 블렌드를 함유한다. DPI 장치는 작동시 2개의 수포 스트립 각각으로부터 동시에 단일 수포의 내용물을 전달할 것이다. 각각의 수포 스트립은 스트립 당 7, 14 또는 30개의 충전된 수포를 함유하는 이중 호일 라미네이트이다.

[0179] 본 명세서에 인용된 특허 및 특허 출원을 포함하나 이에 제한되지 않는 모든 간행물은, 각각의 개별적 간행물이 마치 완전히 기재된 것으로 본원에 참조로서 포함되는 것으로 명확히 및 개별적으로 표시된 것과 같이 본원에 참조로서 포함된다.

[0180] 상기 기재는 본 발명의 바람직한 구체예를 포함하여 본 발명을 충분히 개시한다. 본원에 명확히 개시된 구체예의 변형 및 개선은 하기 청구항의 범위 내이다. 추가적인 고심 없이도, 당업자는 상기 기재를 이용하여 본 발명을 이의 최대한의 범위로 이용할 수 있는 것으로 생각된다. 따라서, 본원의 실시예는 단지 예시적인 것으로, 본 발명의 범위를 어떠한 방식으로든 제한하는 것이 아닌 것으로 해석되어야 한다. 독점적인 소유 또는 특권이 청구되는 본 발명의 구체예는 하기와 같고 같이 정의된다.