(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0005055
(43) 공개일자 2025년01월09일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/60 (2006.01) *A61K 31/40* (2006.01)
A61K 31/603 (2006.01) *A61K 31/606* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/60 (2013.01)
A61K 31/40 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2024-7027368
(22) 출원일자(국제) 2023년01월12일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2024년08월14일
(86) 국제출원번호 PCT/CN2023/071973
(87) 국제공개번호 WO 2023/134732
국제공개일자 2023년07월20일
(30) 우선권주장
PCT/CN2022/072270 2022년01월17일 중국(CN)

(71) 출원인
테크펄즈 인크.
미국 뉴저지주 08540 프린스톤 알렉산더 로드 731 스위트 205
(72) 발명자
위 충시
미국 뉴저지주 08540 프린스톤 알렉산더 로드 731 스위트 205
쉬 리나
중국 215129 지앙수 수조우 가오신 디스트릭트 마지안 로드 168 빌딩 9 룸 401
(74) 대리인
제일특허법인(유)

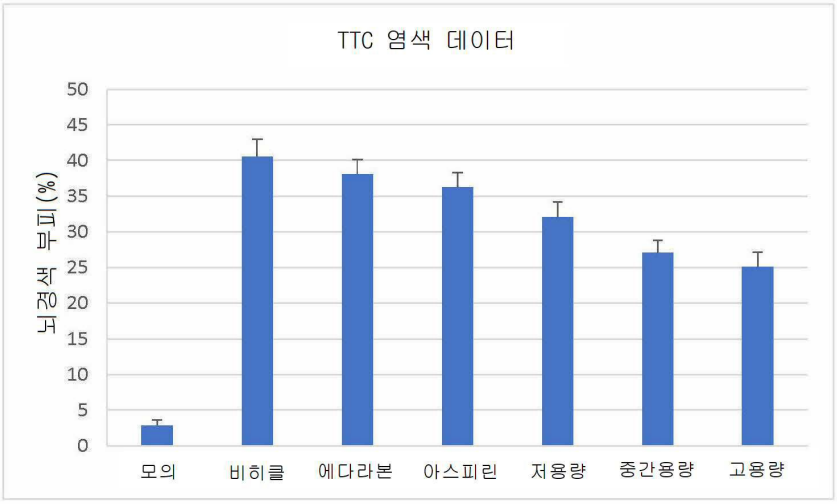
전체 청구항 수 : 총 19 항

(54) 발명의 명칭 **아스피린 및 기타 NSAID의 고 침투성 전구약물을 이용한 심혈관 질환의 예방 또는 치료**

(57) 요 약

본 개시내용은 심혈관 질환 및 상태의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염, 아스피린 및 기타 NSAID의 기타 고침투 전구약물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 그 방법을 제공한다. 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염, 아스피린 및 기타 NSAID의 기타 고침투 전구약물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학 조성물, 치료 키트 및 장치, 뿐만 아니라 국소 투여를 통한 이의 투여 형태, 용량 및 사용 방법이 개시된다.

대 표 도 - 도1



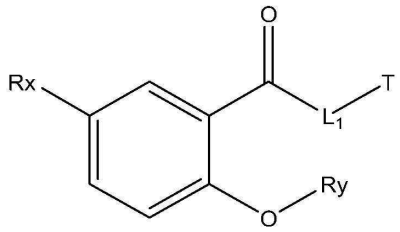
(52) CPC특허분류
A61K 31/603 (2013.01)
A61K 31/606 (2013.01)
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 9/0014 (2013.01)
A61P 9/10 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화학식 I을 특징으로 하는 고침투 전구약물(high penetration prodrug) 또는 이의 입체이성질체 또는 약학적으로 허용되는 염을 포함하는, 심혈관 질환 또는 상태의 예방 또는 치료에 사용하기 위한 국소용(topical use) 약학 조성물:



(I)

상기 식에서,

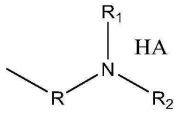
Rx는 H, 2,4-디플루오로페닐, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로사이클릴, 치환된 및 비치환된 알콕시, 치환된 및 비치환된 알케닐, 치환된 및 비치환된 알키닐, 치환된 및 비치환된 아릴, 및 치환된 및 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

Ry는 H, 치환된 및 비치환된 알킬카보닐, 치환된 및 비치환된 알콕시카보닐, 치환된 및 비치환된 벤조일, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로사이클릴, 치환된 및 비치환된 알콕시, 치환된 및 비치환된 알케닐, 치환된 및 비치환된 알케닐, 치환된 및 비치환된 알키닐, 치환된 및 비치환된 아릴, 및 치환된 및 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고; 바람직하게는 Ry는 2-아세톡시벤조일 또는 2-하이드록시벤조일이고;

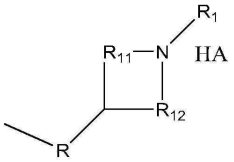
L_1은 O, S, NH, O-CH(L_2), O-(CH_2)$_n$, O-CH(L_2)-OC(=O), O-CH(L_2)-O, S-CH(L_2)-O 및 -OC(=O)-로부터 선택된 링커이고, 이때 n은 1 내지 6에서 선택된 정수이며;

L_2는 각각의 경우에 H, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로사이클릴, 치환된 및 비치환된 아릴, 치환된 및 비치환된 헤테로아릴, 치환된 및 비치환된 알콕시, 치환된 및 비치환된 알킬티오, 및 치환된 및 비치환된 알킬아미노로부터 독립적으로 선택되고;

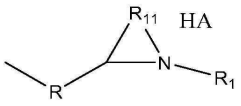
T는 양성자화가능 아민기, 예를 들어 치환된 또는 비치환된 1급 아민기, 치환된 또는 비치환된 2급 아민 기, 치환된 또는 비치환된 3급 아민기, 또는 양성자화가능 질소를 포함하는 헤테로사이클릴기를 포함하는 수송 단위이고; T는 하기의 Structure W-1, Structure W-2, Structure W-3, Structure W-4, Structure W-5 및 Structure W-6 중에서 선택될 수 있고:



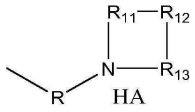
Structure W-1



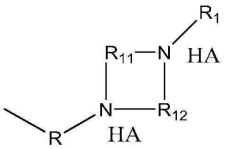
Structure W-2



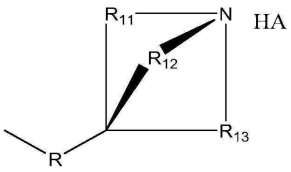
Structure W-3



Structure W-4



Structure W-5



Structure W-6 ;

R은 각 경우에 결합, 치환된 및 비치환된 알킬렌, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬렌, 치환된 및 비치환된 헤테로사이클릴렌, 치환된 및 비치환된 알케닐렌, 치환된 및 비치환된 알키닐렌, 치환된 및 비치환된 아릴렌, 및 치환된 및 비치환된 헤테로아릴렌으로부터 독립적으로 선택되며, 이때 R 중 임의의 CH_2는 임의적으로 O, S, 또는 NR_3으로 추가로 대체될 수 있으며, 여기서 R_3은 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 C_6-C_{10} 아릴이고; 바람직하게는, R은 각 경우에 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2-CH_2-$이고;

R_1 및 R_2는 H, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로사이클릴, 치환된 및 비치환된 알킬옥실, 치환된 및 비치환된 알케닐, 치환된 및 비치환된 알키닐, 치환된 및 비치환된 아릴, 및 치환된 및 비치환된 헤테로아릴 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는 대안적으로 R_1 및 R_2는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 임의적으로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하고, 이는 임의적으로 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 추가 헤테로원자(들)을 추가로 포함하고;

R_{11}, R_{12} 및 R_{13}은 각각 독립적으로 결합, 임의적으로 치환된 C_1-C_4 알킬렌, 또는 임의적으로 치환된 C_2-C_4 알케닐렌이고, 이때 알킬렌 및 알케닐렌은 임의적으로 O, S, 또는 NR_3으로 대체된 1개의 CH_2 기를 갖고; 바람직하게는 R_{11}, R_{12} 및 R_{13}은 각각 독립적으로 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2-CH_2-$이고;

Structure W-2, Structure W-3 또는 Structure W-5 내의 임의의 R_1 및 인접한 R_{11}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께, 임의적으로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 추가 헤테로원자(들)을 추가로 포함할 수 있고;

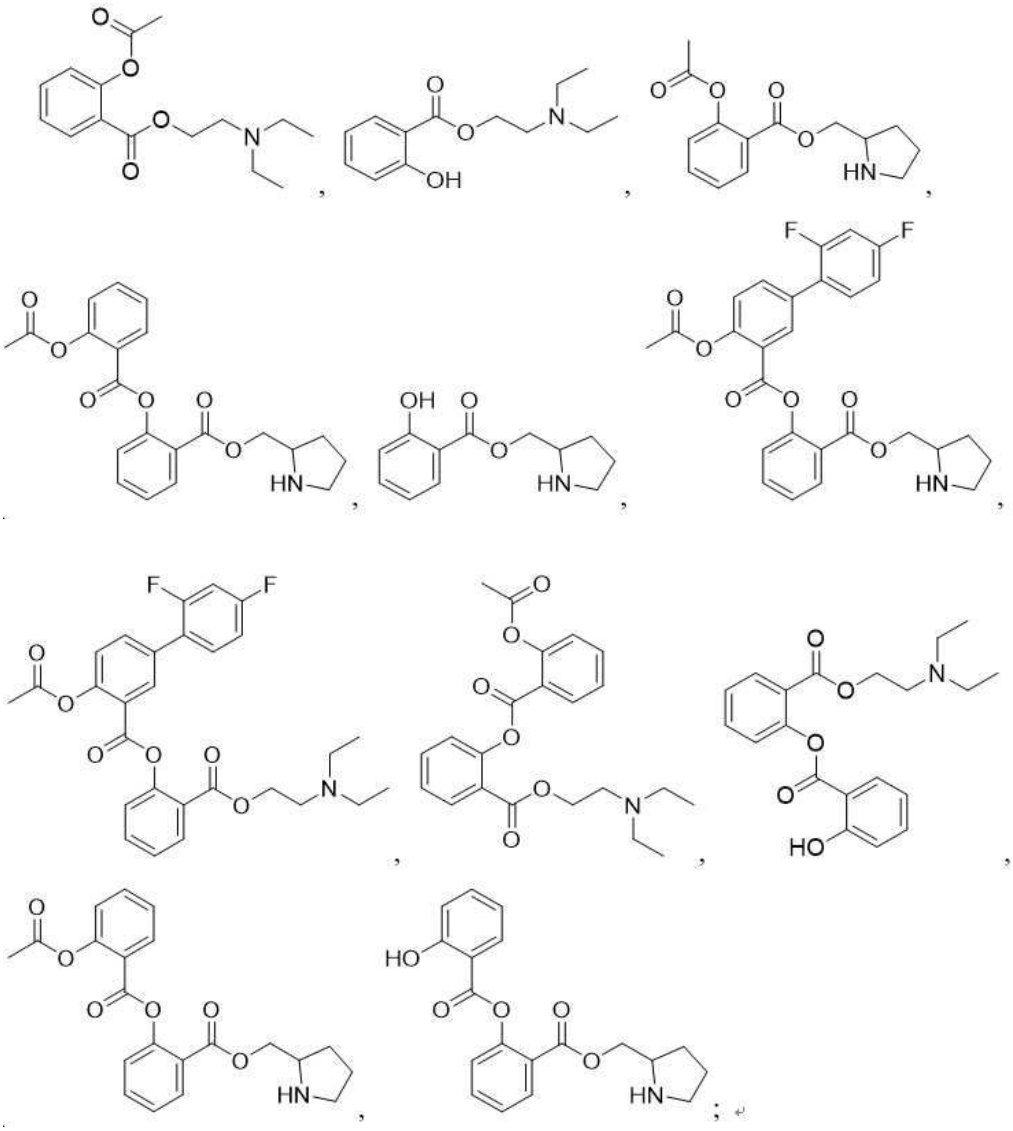
Structure W-2, Structure W-4, Structure W-5, 또는 Structure W-6 내의 R_{11} 및 R_{12} 또는 R_{11} 및 R_{13}은, 임의적으로 치환된 알킬렌 가교에 의해, 임의적으로 연결될 수 있고;

HA는, 부재(nothing) 및 약학적으로 허용되는 산, 예를 들어 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 질산, 황산, 중황산, 인산, 아인산, 포스폰산, 이소니코틴산, 아세트산, 락트산, 살리실산, 시트르산, 타르타르산, 판토텐산, 바이타르타르산, 아스코르브산, 석신산, 말레산, 겐티신산, 푸마르산, 글루콘산, 글루카론산, 사카르산, 포름산, 벤조산, 글루탐산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 및 파모산으로부터 선택된다.

청구항 2

제1항에 있어서,

화합물이 하기로부터 선택되는, 국소용 약학 조성물:



또는 이들의 약학적으로 허용되는 염, 바람직하게는 염산염 또는 브롬화수소산염으로부터 유도되는 염.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서,

경피 패치, 크림, 폼, 젤, 로션, 연고, 페이스트, 파우더, 쉐이크 로션, 고체, 스펀지, 테이프, 팅크(tinkture), 증기(vapor), 액적(drops), 린스(rinse), 스프레이 및 용액; 바람직하게는 경피 액적, 린스 및 스프레이로부터 선택된 투여 형태(dosage form)인 국소용 약학 조성물.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

알코올 용액, 아세톤 용액, 디메틸설폭사이드 용액, 알코올-물 용액, 아세톤-물 용액 및 디메틸 설폭사이드-물 용액으로부터 선택된, 바람직하게는 에탄올-물 용액, 바람직하게는 5% 내지 50%(v/v) 에탄올-물 용액, 특히 15%(v/v) 에탄올-물 용액인 투여 형태인 국소용 약학 조성물.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

약 10mg/mL 내지 약 200mg/mL, 바람직하게는 약 30mg/mL 내지 약 100mg/mL, 약 50mg/mL 내지 약 100mg/mL, 약

50mg/mL 내지 약 90mg/mL, 및 특히 약 80mg/mL의 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 농도를 갖는 용액인 국소용 약학 조성물.

청구항 6

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

약 10mg/g 내지 약 200mg/g, 바람직하게는 약 50mg/g 내지 약 100mg/g의 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 농도를 갖는 용액인 국소용 약학 조성물.

청구항 7

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

단위 용량(unit dose)이 약 0.01 mL 내지 약 1 mL, 특히 약 0.03 mL 내지 약 0.3 mL, 특히 약 0.04 mL 내지 약 0.2 mL, 특히 약 0.04 mL 내지 약 0.2 mL, 특히 약 0.05mL 내지 약 0.1mL, 특히 약 0.1mL인 국소용 약학 조성물.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물을 포함하는, 대상체의 심혈관 질환 또는 상태의 예방 또는 치료용 키트(kit)로서,

상기 약학 조성물이, 1일 약 1mg 내지 약 7200mg, 특히 1일 약 100mg 내지 약 500mg의 양으로 대상체(subject)의 하나 이상의 부위(site)에 국소 투여하기 위한 투여 형태인, 키트.

청구항 9

제8항에 있어서,

상기 약학 조성물이, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 또는 1일 4회, 회당 약 1mg 내지 약 700mg, 바람직하게는 회당 약 5mg 내지 약 350mg, 약 35mg 내지 약 280mg, 또는 약 70mg 내지 약 180mg의 양으로 상기 대상체에게 국소 투여하기 위한 투여 형태인, 키트.

청구항 10

제8항 또는 제9항에 있어서,

상기 약학 조성물이, 부위당 스프레이 당 약 1mg 내지 약 200mg, 바람직하게는 약 1mg 내지 약 80mg, 약 1mg 내지 약 35mg, 약 3mg 내지 약 15mg, 약 1mg 내지 약 10mg, 또는 약 1mg 내지 약 8mg의 양으로 대상체에게 국소 투여하기 위한 투여 형태인, 키트.

청구항 11

제8항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약학 조성물이, 부위당 약 5㎍/㎠ 내지 약 7mg/㎠, 바람직하게는 약 10㎍/㎠ 내지 약 1400㎍/㎠, 약 70㎍/㎠ 내지 약 560㎍/㎠, 또는 약 140㎍/㎠ 내지 약 280㎍/㎠의 피부의 양으로 대상체에게 국소 투여하기 위한 투여 형태인, 키트.

청구항 12

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 따른 약학 조성물을 치료가 필요한 대상체에게 국소 투여하는 것을 포함하는, 심혈관 질환 또는 상태를 예방 또는 치료하는 방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

국소 투여가, 목, 가슴, 등, 복부, 머리, 팔, 손, 다리, 발 및 이들의 조합으로부터 선택된 부위에 대상체의 피부 표면에 약학 조성물을 적용하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 14

제12항에 있어서,

국소 투여가, 부위당 단일 용량으로 대상체에게 약학 조성물을 적용하는 것을 포함하고, 하나 이상의 단위 용량이 1-200 단위 용량, 특히 5-50 단위 용량, 특히 10-30 단위 용량인, 방법.

청구항 15

제12항에 있어서,

국소 투여가, 1일 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회 또는 8회, 바람직하게는 1일 2회 대상체에게 약학 조성물을 적용하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 16

제12항에 있어서,

국소 투여가, 매 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 또는 24시간마다 1회, 바람직하게는 매 12시간마다 1회 대상체에게 약학 조성물을 적용하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 17

제12항에 있어서,

국소 투여가, 1일 내지 평생, 특히 1개월 내지 1년, 특히 1년 내지 3년, 특히 1년 내지 10년, 특히 1년 내지 평생의 기간 동안 대상체에게 약학 조성물을 적용하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서,

심혈관 질환 또는 상태가 뇌졸중, 협심증, 심근 경색, 심부전, 관상 동맥 질환, 류마티스성 심장 질환, 고혈압성 심장 질환, 심방 세동, 선천성 심장 질환, 심내막염, 말초 동맥 질환, 죽상동맥경화증, 및 기타 심혈관 질환 중에서 선택되는, 약학 조성물, 키트 또는 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서,

대상체가 인간, 바람직하게는 인간 성인인, 약학 조성물, 키트 또는 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 본 개시내용은 의학적 적용 분야, 특히 심혈관 질환 또는 상태의 예방 또는 치료를 위한, 특히 국소 또는 경피 투여에 의한, 아스피린 및 기타 비스테로이드성 항염증제(NSAID) 및 이의 약학적으로 허용되는 염의 고침투 전구약물의 용도에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 아스피린은 100년 이상 인간과 동물에게 사용되어 왔다. 아스피린 및 진통제, 소염제, 해열성 항염증제 또는 항혈소판 특성을 갖는 기타 알려진 NSAID는, 예를 들어 심혈관 질환, 염증성 질환 및 통증, 예컨대 류마티스 질환, 두통, 편두통, 치통, 요통, 근육통, 수술 후 통증 등의 다양한 질환과 관련된 증상의 치료에 널리 사용된다.

[0003] 아스피린 및 기타 NSAID는 일반적으로 증상 또는 질환의 작용 부위에 도달하기 위해 경구 투여를 통해 투여된다. 불행하게도, 아스피린 및 기타 NSAID의 사용은 위십이지장 출혈, 위궤양, 위염 및 GI 천공을 비롯한 심각한 위장(GI) 독성의 위험 증가를 동반한다(예를 들어 문헌[Cohn SM, et al. , *J. Clin. Invest.* 1997;

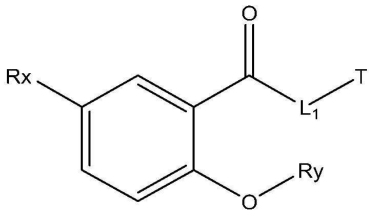
1367-1379]; [Tarnawski AS and Ahluwalia A., *Curr. Med. Chem.* 2012; 19(1):16-27]; [Fries JF, *J. Rheumatol Suppl.* 1991; 28:6-10]; [Garcia Rodriguez LA, et al., *Arch. Intern Med.* 1998; 158(1):33-9]; 및 [Richardson C, Emery P., *Drug Saf.* 1996; 15(4):249-60] 참조). 더욱이, 경구 투여는 특정 질환의 예방 또는 치료에 있어서 제한된 효능을 갖는다.

[0004] 따라서, 위장관(GI) 독성을 피하면서 아스피린 및 기타 NSAID의 효능을 완전히 실현할 수 있는 새로운 대체 전달 경로 등의 방법을 개발할 필요가 여전히 존재한다.

발명의 내용

[0005] 본 개시내용은, 아스피린 및/또는 기타 NSAID의 고침투 전구약물(HPP), 이의 고침투 조성물(HPC), 상기 HPP 또는 HPC의 용도, 키트, 치료 시스템, 투여 형태, 상기 HPP 또는 HPC를 사용하거나 포함하는 장치, 및 다양한 심혈관 질환 및 상태의 치료 방법을 제공함으로써 앞서 언급한 요구를 충족시킨다.

[0006] 하나의 양태에서, 본 개시내용은, 링커(linker)를 통해 수송 단위(transportational unit)에 공유결합으로 연결된 작용성 단위를 포함하는, 아스피린 또는 이의 유사체의 HPP로서의 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 입체이성질체 및 약학적으로 허용되는 염을 제공한다:



(I)

[0007]

[0008] 상기 식에서,

[0009] L_1은 O, S, NH, O-CH(L_2), O-(CH_2)$_n$, O-CH(L_2)-OC(=O), O-CH(L_2)-O, S-CH(L_2)-O 및 -OC(=O)-(이때 n은 1 내지 6에서 선택된 정수임)로부터 선택된 링커이고;

[0010] L_2는 각각의 경우에 H, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로사이클릴, 치환된 및 비치환된 아릴, 치환된 및 비치환된 헤테로아릴, 치환된 및 비치환된 알콕시, 치환된 및 비치환된 알킬티오, 및 치환된 및 비치환된 알킬아미노로부터 독립적으로 선택되고;

[0011] T는 양성자화가능 아민기, 예를 들어 치환된 또는 비치환된 1급 아민기, 치환된 또는 비치환된 2급 아민 기, 치환된 또는 비치환된 3급 아민기, 양성자화가능한 질소를 포함하는 헤테로사이클릴기를 포함하는 수송 단위이고;

[0012] Rx는 수소(H), 2,4-디플루오로페닐, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로사이클릴, 치환된 및 비치환된 알콕시, 치환된 및 비치환된 알케닐, 치환된 및 비치환된 알키닐, 치환된 및 비치환된 아릴, 및 치환된 및 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

[0013] Ry는 수소(H), 치환된 및 비치환된 알킬카보닐, 치환된 및 비치환된 알콕시카보닐, 치환된 및 비치환된 벤조일, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로사이클릴, 치환된 및 비치환된 알콕시, 치환된 및 비치환된 알케닐, 치환된 및 비치환된 알케닐, 치환된 및 비치환된 알키닐, 치환된 및 비치환된 아릴, 및 치환된 및 비치환된 헤테로아릴로부터 선택된다.

[0014] 화학식 I의 화합물은 양성자화가능 수송 단위 T를 통해 산과 약학적으로 허용되는 염을 형성할 수 있으며, 이 염은 하나 이상의 생물학적 장벽에 침투할 수 있다.

[0015] 하나의 양태에서, 본 개시내용은 화학식 I을 특징으로 하는 아스피린 또는 유사체의 HPP 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 이러한 약학 조성물은 고침투 조성물(HPC)을 구성한다.

[0016] 하나의 양태에서, 본 개시내용은, 편리한 국소 투여를 통해 다양한 심혈관 질환 또는 상태의 예방 또는 치료를 위한 상기 HPP 또는 HPC의 용도를 제공하며, 이는 GI 독성을 완전히 극복할 수 있고 무엇보다도 통상적인 경구 투여에 비해 예방 또는 치료 효능을 예기치 않게 향상시킬 수 있다는 장점이 있다.

[0017] 하나의 양태에서, 본 개시내용은, 뇌졸중, 협심증, 심근 경색, 심부전, 관상 동맥 질환, 류마티스성 심장 질환, 고혈압성 심장 질환, 심방 세동, 선천성 심장 질환, 심내막염, 대동맥류, 및 말초 동맥 질환과 같은 다양한 심혈관 질환 또는 상태의 예방 또는 치료용 약제 제조에 있어서의 HPP의 용도를 제공한다.

[0018] 하나의 양태에서, 본 개시내용은, 대상체(subject)에게 치료 유효량의 본원에서 개시되는 HPP 또는 HPC를 투여하는 것을 포함하는, 질환 또는 상태를 예방하거나 치료하는 방법을 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 질환 또는 상태는 뇌졸중, 협심증, 심근 경색, 심부전, 관상 동맥 질환, 류마티스성 심장 질환, 고혈압성 심장 질환, 심방 세동, 선천성 심장 질환, 심내막염, 대동맥류, 말초 동맥 질환 및 기타 심혈관 질환 중에서 선택된다.

[0019] 하나의 양태에서, 본 개시내용은, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염을 포함하는 키트를 제공한다.

[0020] 하나의 양태에서, 본 개시내용은, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트, 및/또는 관련된 고침투성 아스피린 전구약물 또는 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트 염산염을 포함하는 조성물을 포함하는 치료 시스템을 제공한다.

[0021] 하나의 양태에서, 본 개시내용은 심혈관 질환 치료를 위한, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염을 특정 농도로 포함하는 투여 형태(dosage form)를 제공한다.

[0022] 하나의 양태에서, 본 개시내용은, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 특정 단위 용량을 심혈관 질환 또는 상태를 앓고 있는 대상체에게 투여할 수 있는 장치(device)를 제공한다.

[0023] 본원에서 개시되는 HPP 또는 HPC는 하나 이상의 생물학적 장벽을 통과할 수 있고, 국소적으로(예를 들어, 국부적으로 또는 경피적으로) 투여되어, 상태가 발생하지만 기존 약물이 유의적으로 도달할 수 없는 위치에 도달하여, 약물-관련된 위장 장애 또는 상부 위장관 궤양 합병증, 예컨대 출혈 에피소드, 천공 또는 위출구 폐색을 피할 수 있고, 경구 투여에 비해 예방 또는 치료 효능이 예기치 않게 향상시킬 수 있다. 본 발명의 이러한 이점 및 다른 이점은 다음의 상세한 설명, 도면, 실시예 및 청구범위를 갖고려하여 더 잘 이해될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0024] 도 1은 중대뇌동맥 폐색(MCAO) 후 14일차의 뇌경색 부피에 대한 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 효과(평균 ± SEM, TTC 염색으로 평가)를 보여준다.

도 2는 MCAO 후 쥐(rat)의 체중 변화에 대한 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 효과를 보여준다.

도 3은 비히클 군과 비교하여 일일 평가를 통해 MCAO 후 쥐의 신경학적 결함 점수에 대한 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 효과를 보여준다.

도 4는 MCAO 후 14일차의 뇌경색 부피에 대한 2-(디에틸아미노)에틸 하이드록시벤조에이트 염산염의 효과(평균 ± SEM, TTC 염색으로 평가)를 보여준다.

도 5는 MCAO 후 쥐의 체중 변화에 대한 2-(디에틸아미노)에틸 하이드록시벤조에이트 염산염의 효과를 보여준다.

도 6은 비히클 군과 비교하여 일일 평가에 의해 MCAO 후 쥐의 신경학적 결함 점수에 대한 2-(디에틸아미노)에틸 하이드록시벤조에이트 염산염의 효과를 보여준다.

도 7은 MCAO 후 14일차의 뇌 경색 부피에 대한 (피롤리딘-2-일)메틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 효과(평균 ± SEM, TTC 염색으로 평가)를 보여준다.

도 8은 MCAO 후 쥐의 체중 변화에 대한 (피롤리딘-2-일)메틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 효과를 보여준다.

도 9는 비히클 군과 비교하여 일일 평가에 의해 MCAO 후 쥐의 신경학적 결함 점수에 대한 (피롤리딘-2-일)메틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 효과를 보여준다.

도 10은 MCAO 후 14일차의 뇌 경색 부피에 대한 (피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염의 효과(평균 ± SEM, TTC 염색으로 평가)를 보여준다.

도 11은 MCAO 후 쥐의 체중 변화에 대한 (피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카

복실레이트 염산염의 효과를 보여준다.

도 12는 비히클 군과 비교하여 일일 평가에 의해 MCAO 후 쥐의 신경학적 결함 점수에 대한 (피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염의 효과를 보여준다.

도 13은 MCAO 후 14일차의 뇌 경색 부피에 대한 (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염의 효과(평균 ± SEM, TTC 염색으로 평가)를 보여준다.

도 14는 MCAO 후 쥐의 체중 변화에 대한 (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염의 효과를 보여준다.

도 15는 비히클 군과 비교하여 일일 평가에 의해 MCAO 후 쥐의 신경학적 결함 점수에 대한 (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염의 효과를 보여준다.

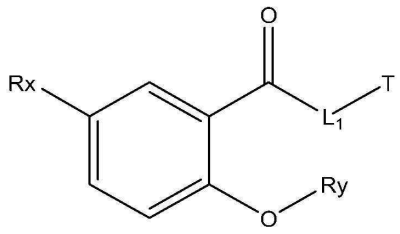
도 16은 비히클 및 아스피린 군과 비교하여 원숭이의 신경학적 결함 점수에 대한 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 효과를 보여준다.

도 17은 비히클 및 아스피린 군과 비교하여 원숭이의 경색 부피에 대한 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 효과를 보여준다.

도 18은 비히클 및 아스피린 군과 비교하여 미니피그의 경색 부피에 대한 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 효과를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0025] 하나의 양태에서, 본 개시내용은, 하기 화학식 I 및 이의 입체이성질체 및 약학적으로 허용되는 염을 특징으로 하는, 링커를 통해 수송 단위에 공유 결합된 작용성 단위를 포함하는 아스피린 또는 이의 유사체의 HPP를 제공한다:



(I)

[0026]

[0027] 상기 식에서,

[0028] Rx는 수소(H), 2,4-디플루오로페닐, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로사이클릴, 치환된 및 비치환된 알콕시, 치환된 및 비치환된 알케닐, 치환된 및 비치환된 알키닐, 치환된 및 비치환된 아릴, 및 치환된 및 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고;

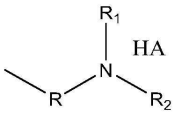
[0029] Ry는 수소(H), 치환된 및 비치환된 알킬카보닐, 치환된 및 비치환된 알콕시카보닐, 치환된 및 비치환된 벤조일, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로사이클릴, 치환된 및 비치환된 알콕시, 치환된 및 비치환된 알케닐, 치환된 및 비치환된 알케닐, 치환된 및 비치환된 알키닐, 치환된 및 비치환된 아릴, 및 치환된 및 비치환된 헤테로아릴로부터 선택되고; 바람직하게는 Ry는 2-아세톡시벤조일 또는 2-하이드록시벤조일이고;

[0030] L_1은 O, S, NH, O-CH(L_2), O-(CH_2)$_n$, O-CH(L_2)-OC(=O), O-CH(L_2)-O, S-CH(L_2)-O 및 -OC(=O)-(이때 n은 1 내지 6에서 선택된 정수임)로부터 선택된 링커이고;

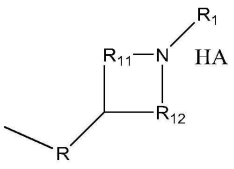
[0031] L_2는 각각의 경우에 H, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로사이클릴, 치환된 및 비치환된 아릴, 치환된 및 비치환된 헤테로아릴, 치환된 및 비치환된 알콕시, 치환된 및 비치환된 알킬티오, 및 치환된 및 비치환된 알킬아미노로부터 독립적으로 선택되고;

[0032] T는 양성자화가능 아민기, 예를 들어 치환된 또는 비치환된 1급 아민기, 치환된 또는 비치환된 2급 아민 기, 치

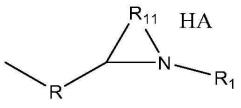
환된 또는 비치환된 3급 아민기, 또는 양성자화가능한 질소를 포함하는 헤테로사이클릴기를 포함하는 수송 단위이고; T는 하기 Structure W-1, Structure W-2, Structure W-3, Structure W-4, Structure W-5 및 Structure W-6 중에서 선택될 수 있고:



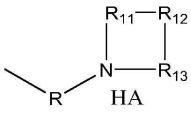
Structure W-1



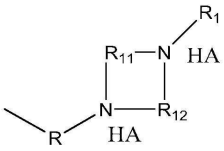
Structure W-2



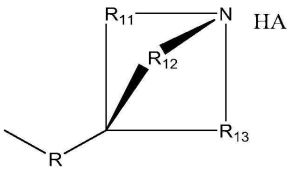
Structure W-3



Structure W-4



Structure W-5



Structure W-6

[0033] ;

[0034] R은 각 경우에 결합, 치환된 및 비치환된 알킬렌, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬렌, 치환된 및 비치환된 헤테로사이클릴렌, 치환된 및 비치환된 알케닐렌, 치환된 및 비치환된 알키닐렌, 치환된 및 비치환된 아릴렌, 및 치환된 및 비치환된 헤테로아릴렌으로부터 독립적으로 선택되며, 이때 R 중 임의의 CH_2는 임의적으로 O, S, 또는 NR_3으로 추가로 대체될 수 있으며, 이때 R_3은 수소, C_1-C_6 알킬, C_3-C_6 사이클로알킬, 또는 C_6-C_{10} 아릴이고; 바람직하게는, R은 각 경우에 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2-CH_2-$이고;

[0035] R_1 및 R_2는 H, 치환된 및 비치환된 알킬, 치환된 및 비치환된 사이클로알킬, 치환된 및 비치환된 헤테로사이클릴, 치환된 및 비치환된 알킬옥실, 치환된 및 비치환된 알케닐, 치환된 및 비치환된 알키닐, 치환된 및 비치환된 아릴, 및 치환된 및 비치환된 헤테로아릴 중에서 독립적으로 선택되거나; 또는 대안적으로 R_1 및 R_2는 이들이 부착된 질소 원자와 함께 임의적으로 치환된 헤테로사이클릴을 형성하고, 이는 임의적으로 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 추가 헤테로원자(들)을 추가로 포함하고;

[0036] R_{11}, R_{12} 및 R_{13}은 각각 독립적으로 결합, 임의적으로 치환된 C_1-C_4 알킬렌, 또는 임의적으로 치환된 C_2-C_4 알케닐렌이고, 이때 알킬렌 및 알케닐렌은 임의적으로 O, S, 또는 NR_3으로 대체된 1개의 CH_2 기를 갖고; 바람직하게는 R_{11}, R_{12} 및 R_{13}은 각각 독립적으로 $-CH_2-$ 또는 $-CH_2-CH_2-$이고;

[0037] Structure W-2, Structure W-3 또는 Structure W-5 내의 임의의 R_1 및 인접한 R_{11}은 이들이 부착된 질소 원자와 함께 임의적으로 치환된 헤테로사이클릭 고리를 형성할 수 있고, 이는 임의적으로 O, S 및 N으로부터 독립적으로 선택된 1개 또는 2개의 추가 헤테로원자(들)을 추가로 포함할 수 있고;

[0038] Structure W-2, Structure W-4, Structure W-5, 또는 Structure W-6 내의 R_{11} 및 R_{12} 또는 R_{11} 및 R_{13}은 임의적으로 치환된 알킬렌 가교에 의해 임의적으로 연결될 수 있고;

[0039] HA는 부재(nothing) 및 약학적으로 허용되는 산, 예를 들어 염산염, 브롬화수소산염, 요오드화수소산염, 질산, 황산, 중황산, 인산, 아인산, 포스폰산, 이소니코틴산, 아세트산, 락트산, 살리실산, 시트르산, 타르타르산, 판토텐산, 바이타르타르산, 아스코르브산, 석신산, 말레산, 겐티신산, 푸마르산, 글루콘산, 글루카론산, 사카르산, 포름산, 벤조산, 글루탐산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 및 파모산으로부터 선택되고;

[0040] 단, 상기 구조는 공유 결합 원리를 위반하지 않고 안정적인 화합물을 형성한다.

[0041] 일부 실시양태에서, HA가 부재하는 경우, 화학식 I의 화합물은 유리 염기이다.

[0042] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물에서 Rx는 수소, 할로겐, 하이드록실, 티올, 니트로, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬티오 또는 NR^aR^b(여기서, R^a 및 R^b는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6

알킬임)이다.

[0043] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물에서, Ry는 수소(H), CH_3CO-, CH_3CH_2CO-, 2-하이드록시벤조일 및 2-아세톡시벤조일로부터 선택되고, 이때 2-하이드록시벤조일 또는 2-아세톡시벤조일의 페닐 잔기는 할로겐, 하이드록실, 티올, 니트로, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬티오, 페닐, 및 NR^aR^b로부터 독립적으로 선택된 1~3개의 치환체로 치환되고, 이때 R^a 및 R^b는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고, 페닐은 임의적으로 할로겐, 하이드록실, 티올, 니트로, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬티오, 및 NR^aR^b로부터 독립적으로 선택된 1~5개, 때로는 바람직하게는 1~3개의 치환체로 치환된다.

[0044] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물에서 L_1은 O, S, NH 또는 $O(CH_2)_n$ (n은 1, 2, 3 또는 4임)이다.

[0045] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물에서, R은 결합 또는 C_1-C_6 알킬렌이다.

[0046] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물에서 T는 Structure W-1이고, 이때 R_1 및 R_2는 각각 수소 또는 C_1-C_6 알킬이다.

[0047] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물에서 T는 Structure W-2, Structure W-3, Structure W-4, Structure W-5 또는 Structure W-6이고, 이때 R은 결합 또는 C_1-C_4 알킬렌이고; R_1은 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고; R_{11}은 C_1-C_4 알킬렌이고; R_{12} 및 R_{13}은 독립적으로 결합, CH_2 또는 CH_2CH_2이다.

[0048] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물에서 T는 피롤리디닐, 피페리디닐, 피페라지닐 및 모폴리닐로부터 선택된 헤테로사이클릴이다.

[0049] 일부 실시양태에서, R_{11}, R_{12} 및 R_{13}은 각각 독립적으로 CH_2, CH_2CH_2, CH=CH, $CH_2CH_2CH_2$, $CH=CHCH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH=CH-CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$, $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2$로부터 선택되며, 이들 각각은 임의적으로 치환된다.

[0050] 본 개시내용은 화학식 I의 구조와 관련하여 본원에서 개시되는 실시양태의 임의의 적합한 조합을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물에서,

[0051] Rx는 수소, 할로겐, 하이드록실, 티올, 니트로, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬티오, 또는 NR^aR^b이고, 여기서 R^a 및 R^b는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고;

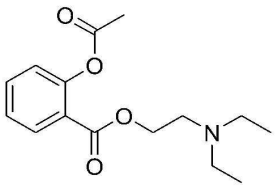
[0052] Ry는 수소(H), CH_3CO-, CH_3CH_2CO-, 2-하이드록시벤조일 및 2-아세톡시벤조일로부터 선택되고, 이때 2-하이드록시벤조일 또는 2-아세톡시벤조일의 페닐 잔기는 할로겐, 하이드록실, 티올, 니트로, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬티오, 페닐, 및 NR^aR^b로부터 독립적으로 선택된 1~3개의 치환체로 치환되고, 이때 R^a 및 R^b는 동일하거나 상이하고, 독립적으로 수소 또는 C_1-C_6 알킬이고, 페닐은 임의적으로 할로겐, 하이드록실, 티올, 니트로, 시아노, C_1-C_6 알킬, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬티오, 및 NR^aR^b로부터 독립적으로 선택된 1~3개의 치환체로 치환되고;

[0053] L_1은 O, S, NH 또는 $O(CH_2)_n$ (n은 1 또는 2임)이고;

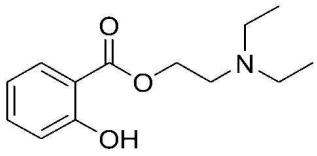
[0054] T는 Structure W-1이고, 이때 R은 결합 또는 C_1-C_4 알킬렌이고; R_1 및 R_2는 각각 수소 또는 C_1-C_6 알킬이거나, 또는

[0055] T는 Structure W-2, Structure W-3, Structure W-4, Structure W-5 또는 Structure W-6이고, 이때 R은 결합 또는 C_1-C_4 알킬렌이고; R_1은 수소 또는 C_1-C_4 알킬이고; R_{11}은 C_1-C_4 알킬렌이고; R_{12} 및 R_{13}은 독립적으로 결합, CH_2 또는 CH_2CH_2이다.

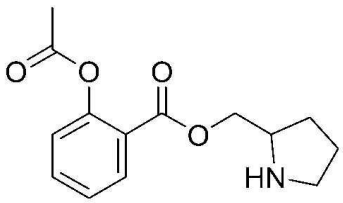
[0056] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 다음으로부터 선택되는 HPP 화합물을 제공한다:

[0057] 

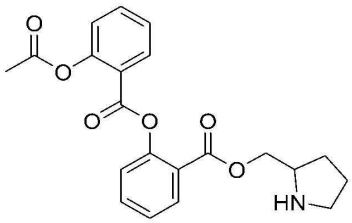
[0058] 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트,

[0059] 

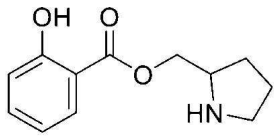
[0060] 2-(디에틸아미노)에틸 하이드록시벤조에이트,

[0061] 

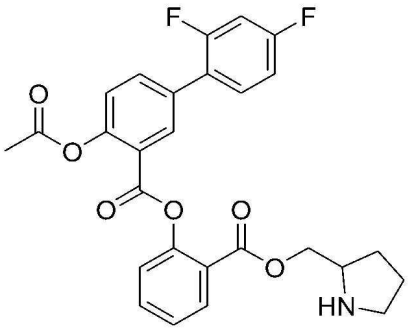
[0062] (피롤리딘-2-일)메틸 아세톡시벤조에이트,

[0063] 

[0064] (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트,

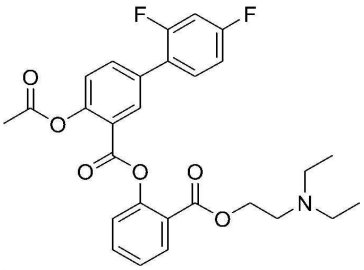
[0065] 

[0066] (피롤리딘-2-일)메틸 하이드록시벤조에이트,



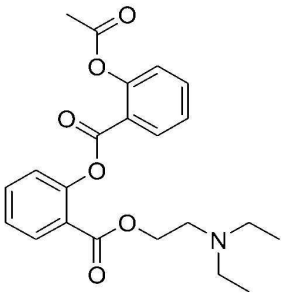
[0067]

[0068] (피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트,



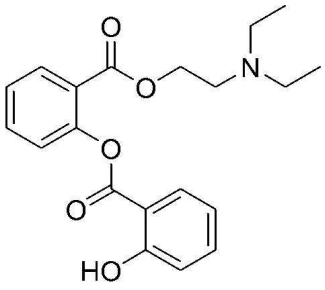
[0069]

[0070] 2-(디에틸아미노)에틸 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 ,



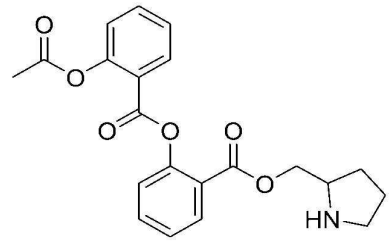
[0071]

[0072] 2-(디에틸아미노)에틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트,

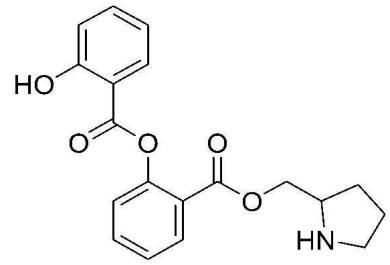


[0073]

[0074] 2-(디에틸아미노)에틸 2-(2-하이드록시벤조일)옥시벤조에이트,

[0075] 

[0076] (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트,

[0077] 

[0078] (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-하이드록시벤조일)옥시벤조에이트, 또는

[0079] 이들의 약학적으로 허용되는 염.

[0080] 일부 실시양태에서, 상기 약학적으로 허용되는 염은 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 질산, 황산, 중황산, 인산, 아인산, 포스폰산, 이소니코틴산, 아세트산, 락트산, 살리실산, 시트르산, 타르타르산, 판토텐산, 바이타르타르산, 아스코르브산, 석신산, 말레산, 젠티신산, 푸마르산, 글루콘산, 글루카론산, 사카린산, 포름산, 벤조산, 글루탐산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 벤젠설폰산, p-톨루엔설폰산 및 파모산으로부터 선택된 산으로 형성된다. 바람직한 실시양태에서, 상기 산 염은 염산염이다.

[0081] 일부 실시양태에서, 화학식 I의 화합물(아스피린의 살리실산 기)의 작용성 단위는 또 기타 NSAID의 잔기, 예를 들어 디플루닐, 아세틸 디플루닐, 살살레이트 및 아세틸살살레이트 등으로 대체될 수 있으며, 이때 NSAID의 카복실기 상의 하이드록실이 대체된다.

[0082] 하나의 양태에서, 본 개시내용은, 전통적인 경구 투여와 비교하여, 수많은 다른 이점 중에서도 특히 GI 독성을 완전히 극복할 수 있는, 편리한 국소 투여를 통한, 다양한 심혈관 질환 또는 상태의 예방 또는 치료를 위한 HPP 또는 HPC의 용도를 제공한다.

[0083] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은, 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염, (피롤리딘-2-일)메틸 아세톡시벤조에이트 염산염, 2-(디에틸아미노)에틸 하이드록시벤조에이트 염산염, 2-(피롤리딘-2-일)메틸 하이드록시벤조에이트 염산염, 2-(디에틸아미노)에틸 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염, (피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로- 4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실산염 염산염, 2-(디에틸아미노)에틸 2',4'-디플루오로-4-하이드록실-[1,1'-비페닐]-3-카복실산염 염산염, (피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4-하이드록실-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염, 2-(디에틸아미노)에틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염, (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염, 2-(디에틸아미노)에틸 2-(2-하이드록시벤조일)옥시벤조에이트 염산염, (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-하이드록시벤조일)옥시벤조에이트 염산염, 또는 아스피린 및 기타 NSAID의 기타 HPP 또는 HPC의, 뇌졸중, 협심증, 심근 경색, 심부전, 관상 동맥 질환, 류마티스성 심장 질환, 고혈압성 심장 질환, 심방 세동, 선천성 심장 질환, 심내막염, 대동맥류, 말초 동맥 질환 및 기타 심혈관 질환의 예방 또는 치료를 위한 용도를 제공한다.

[0084] 하나의 양태에서, 본 개시내용은, 뇌졸중, 협심증, 심근 경색, 심부전, 관상 동맥 질환, 류마티스성 심장 질환, 고혈압성 심장 질환, 심방 세동, 선천성 심장 질환, 심내막염, 대동맥 동맥류 및 말초 동맥 질환과 같은 다양한 심혈관 질환 또는 상태의 예방 또는 치료용 약제 제조에 있어서의 상기 HPP의 용도를 제공한다.

[0085] 하나의 양태에서, 본 개시내용은, 약제 제조에 있어서의, 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트, 및/또는 아스피린 및/또는 기타 NSAID의 관련된 고침투 전구약물, 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것

이다.

[0086] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은, 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염, (피롤리딘-2-일)메틸 아세톡시벤조에이트 염산염, 2-(디에틸아미노)에틸 하이드록시벤조에이트 염산염, 2-(피롤리딘-2-일)메틸 하이드록시벤조에이트 염산염, 2-(디에틸아미노)에틸 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염, (피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4 -아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실산염 염산염, 2-(디에틸아미노)에틸 2',4'-디플루오로-4-하이드록시-[1,1'-비페닐]-3-카복실산염 염산염, (피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4-하이드록시-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염, 2-(디에틸아미노)에틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염, (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염, 2-(디에틸아미노)에틸 2-(2-하이드록시벤조일)옥시벤조에이트 염산염, (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-하이드록시벤조일)옥시벤조에이트 염산염, 및 아스피린 및 기타 NSAID의 기타 HPP 또는 HPC의, 뇌졸중, 협심증, 심근 경색, 심부전, 관상 동맥 질환, 류마티스성 심장 질환, 고혈압성 심장 질환, 심방 세동, 선천성 심장 질환, 심내막염, 대동맥류, 말초 동맥 질환 및 기타 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약제 제조에 있어서의 용도를 제공한다.

[0087] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은, 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트, 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염, 또는 다른 아스피린 HPP의, 뇌졸중, 협심증, 심근 경색, 심부전, 관상 동맥 질환, 류마티스성 심장 질환, 고혈압성 심장 질환, 심방 세동, 선천성 심장 질환, 심내막염, 대동맥류, 말초 동맥 질환 및 기타 심혈관 질환의 예방 또는 치료용 약제 제조에 있어서의 용도를 제공한다.

[0088] 하나의 양태에서, 본 개시내용은, 아스피린 및/또는 기타 NSAID의 HPP 또는 HPC의 국소 투여를 통한 뇌졸중, 협심증, 심근 경색, 심부전, 관상 동맥 질환, 류마티스성 심장 질환, 고혈압성 심장 질환, 심방 세동, 선천성 심장 질환, 심내막염, 대동맥류, 말초 동맥 질환 및 기타 심혈관 질환의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[0089] 하나의 양태에서, 본 개시내용은, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염을 포함하는 키트를 제공한다.

[0090] 하나의 양태에서, 본 개시내용은, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트, 및/또는 아스피린의 관련된 고침투 전구약물 또는 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트 염산염을 포함하는 조성물을 포함하는 치료 시스템을 제공한다.

[0091] 하나의 양태에서, 본 개시내용은, 아스피린 또는 기타 NSAID의 의 HPP, 예를 들어 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염을 특정 농도로 포함하는, 심혈관 질환 치료를 위한 투여 형태를 제공한다.

[0092] 하나의 양태에서, 본 개시내용은, 심혈관 질환 또는 상태를 갖는 대상체에게 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 특정 단위 용량을 투여할 수 있는 장치를 제공한다.

[0093] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예를 들어 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 염산염을 대상체에게, 특히 대상체의 하나 이상의 부위에, 회당 약 1mg 내지 약 1000mg, 특히 3mg 내지 200mg의 양으로 국소 투여하는 것을 포함하는, 대상체의 심혈관 질환 또는 상태를 예방 또는 치료하는 방법을 제공한다.

[0094] 하나의 양태에서, 본 개시내용은, 심혈관 질환 또는 상태의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염을 제공하며, 이때 상기 HPP는 대상체에게, 특히 대상체의 하나 이상의 부위에, 회당 약 1mg 내지 약 1000mg, 특히 회당 3mg 내지 200mg의 양으로 국소 투여된다.

[0095] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은, 심혈관 질환 또는 상태의 예방 또는 치료를 위한 국소 투여용 약제의 제조에 있어서의, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 용도를 제공하며, 이때 상기 HPP는 대상체에게, 특히 대상체의 하나 이상의 부위에, 회당 약 1mg 내지 약 1000mg, 특히 회당 3mg 내지 200mg의 양으로 국소 투여된다.

[0096] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은, 심혈관 질환 또는 상태를 갖는 대상체의 예방 또는 치료를 위한 키트를 제공하며, 상기 키트는, 회당 약 1mg 내지 약 1000mg, 특히 회당 3mg 내지 200mg의 양으로 대상체에게, 특히 대상체의 하나 이상의 부위에, 국소 투여하기 위한 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염을 포함한다.

[0097] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 염산염을 포함하는 조성물을 포함하는, 심혈관 질환 또는 상태를 갖는 대상체의 예방 또는 치료를 위한 치료 시스템을 제공하며, 이때 상기 HPP는 유리 염기 또는 약학적으로 허용되는 염으로서 존재하며, 상기 시스템에서 상기 HPP는 대상체에게, 특히 대상체의 하나 이상의 부위에, 회당 약 1mg 내지 약 1000mg, 특히 회당 3mg 내지 200mg의 양으로 국소 투여된다.

[0098] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염을 대상체에게, 특히 대상체의 하나 이상의 부위에, 회당 약 5㎍/㎠ 내지 약 3mg/㎠ 피부, 특히 5㎍/㎠ 내지 3mg/㎠ 피부의 양으로, 1일 1회, 1일 2회, 하루에 3회, 하루에 4회 국소 투여하는 것을 포함하는, 대상체의 예방 또는 치료 방법을 제공한다.

[0099] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은, 대상체의 예방 또는 치료에 사용하기 위한, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염을 제공하며, 이때 상기 HPP는 대상체에게, 특히 대상체의 하나 이상의 부위에, 회당 약 5㎍/㎠ 내지 약 3mg/㎠ 피부, 특히 5㎍/㎠ 내지 3mg/㎠ 피부의 양으로, 1일 1회, 1일 2회, 하루에 3회, 또는 하루에 4회 국소 투여된다.

[0100] 일부 실시양태에서, 약물이 적용되는 피부 면적은 약 5 ㎠ 내지 15000 ㎠, 특히 25 ㎠ 내지 5000 ㎠, 특히 100 ㎠ 내지 2500 ㎠이다.

[0101] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은, 약제 제조에 있어서의, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 용도를 제공하며, 이때 상기 HPP는 대상체에게, 특히 대상체의 하나 이상의 부위에, 회당 약 5㎍/㎠ 내지 약 3mg/㎠ 피부, 특히 5㎍/㎠ 내지 3mg/㎠ 피부의 양으로 국소 투여된다.

[0102] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은, 대상체에게, 특히 대상체의 하나 이상의 부위에, 회당 약 5㎍/㎠ 내지 약 3mg/㎠ 피부, 특히 5㎍/㎠ 내지 3mg/㎠ 피부의 양으로 국소 투여하기 위한, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염을 포함하는 대상체의 예방 또는 치료용 키트를 제공한다.

[0103] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염이 활성 성분인 조성물을 포함하는, 대상체의 예방 또는 치료를 위한 치료 시스템을 제공하며, 이때 상기 HPP는 유리 염기 또는 약학적으로 허용되는 염으로 존재하고, 상기 시스템에서 상기 HPP는 대상체에게, 특히 대상체의 하나 이상의 부위에, 회당 약 5㎍/㎠ 내지 약 3mg/㎠ 피부, 특히 5㎍/㎠ 내지 3mg/㎠ 피부의 양으로 국소 투여된다.

[0104] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 투여 형태를 제공하며, 이 투여 형태 중 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 농도는 약 3mg/mL 내지 약 200mg/mL, 특히 10mg/mL 내지 100mg/mL, 또는 약 3mg/g 내지 약 200mg/g, 특히 10mg/g 내지 100mg/g이다.

[0105] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의, 약 1mg 내지 약 30mg, 특히 0.1mg 내지 30mg의 단위 용량을 대상체에게 투여할 수 있는 장치를 제공한다.

[0106] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의, 약 1mg 내지 약 30mg, 특히 0.1mg 내지 30mg의 단위 용량을 분무(spraying)할 수 있는 스프레이(spray)를 제공한다.

[0107] 하나의 양태에서, 본 개시내용은, 심혈관 질환이 있는 환자에게 국소 스프레이(topical spray)로서 피부에 투여될 때, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아

미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 효능 및 안전성을 평가하려는 의도이다.

[0108] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은, 인간 및 동물의 심혈관 질환, 특히 뇌졸중, 심근 경색, 심부전, 협심증, 류마티스성 심장 질환, 고혈압성 심장 질환, 심방 세동, 선천성 심장 질환, 심내막염, 대동맥류, 말초 동맥 질환을 예방 또는 치료하기 위한, 생물학적 장벽을 침투할 수 있는 약학 조성물 및 상기 약학 조성물을 사용하는 방법을 제공한다.

[0109] 다르게 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 및 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 숙련자가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다.

[0110] "심혈관 질환"이라는 용어는 다음을 포함하는 심장 및 혈관 장애 그룹을 의미한다:

[0111] 관상 동맥 심장 질환 - 심장 근육에 혈액을 공급하는 혈관의 질환;

[0112] 뇌혈관 질환 - 뇌에 혈액을 공급하는 혈관의 질환;

[0113] 말초 동맥 질환 - 팔과 다리에 혈액을 공급하는 혈관의 질환;

[0114] 류마티스성 심장 질환 - 연쇄구균 박테리아에 의해 발생하는 류마티스열로 인한 심장 근육 및 심장 판막에 대한 손상;

[0115] 선천성 심장병 - 태어날 때부터 심장 구조의 기형으로 인해 심장의 정상적인 발달과 기능에 영향을 미치는 선천적 결함; 및

[0116] 심부정맥 혈전증 및 폐색전증 - 심장과 폐로 이동할 수 있는 다리 정맥의 혈전.

[0117] "알킬"이라는 용어는 하나의 수소 원자를 제거하여 알칸으로부터 유도된 분지형 또는 비분지형 1가 지방족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 특정 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 8개의 탄소를 함유한다. 특정 실시양태에서, 때때로 바람직하게는, 알킬 기는 1 내지 6개의 탄소를 함유하고, 특정 실시양태에서, 때때로 더 바람직하게는 알킬 기는 1 내지 4개의 탄소를 함유한다. 알킬의 예는 비제한적으로 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, t-부틸, 펜틸, 헥실, 헵틸, 옥틸, 노닐, 데실, 운데실 및 도데실 등을 포함한다. 특정 실시양태에서, 알킬 기는 1 내지 12개의 탄소를 함유할 수 있다. 알킬기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0118] "알케닐"이라는 용어는 알켄으로부터 수소 원자 하나를 제거하여 유도된 임의의 1가 지방족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 12개의 탄소를 함유한다. 특정 실시양태에서, 알케닐 기는 2 내지 8개의 탄소를 함유한다. 특정 실시양태에서, 때때로 바람직하게는 알케닐 기는 2 내지 6개의 탄소를 함유하고, 특정 실시양태에서 때때로 더 바람직하게는 알케닐 기는 2 내지 4개의 탄소를 함유한다. 알케닐의 예에는 에테닐, 프로페닐, 부테닐, 이소부테닐, 펜테닐, 헥세닐, 헵테닐, 옥테닐, 노네닐, 데세닐, 운데세닐, 도데세닐 등이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 알케닐 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0119] 용어 "알키닐"은 알킨으로부터 하나의 수소 원자를 제거하여 유도된 1가 지방족 탄화수소 라디칼을 의미한다. 특정 실시양태에서, 알키닐 기는 2 내지 12개의 탄소를 함유한다. 특정 실시양태에서, 알키닐 기는 2 내지 8개의 탄소를 함유한다. 특정 실시양태에서, 때때로 바람직하게는 알키닐 기는 2 내지 6개의 탄소를 함유하고, 특정 실시양태에서 때로는 더 바람직하게는 알키닐 기는 2 내지 4개의 탄소를 함유한다. 알키닐의 예에는 에티닐, 프로피닐, 부티닐, 이소부티닐, 펜티닐, 헥시닐, 헵티닐, 옥티닐, 노니닐, 데시닐, 운데시닐, 도데시닐 등이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다. 알키닐 기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0120] "사이클로알킬"이라는 용어는 사이클로알칸으로부터 수소 원자 하나를 제거하여 형성된 임의의 1가 라디칼을 의미한다. 특정 실시양태에서, 사이클로알킬 기는 3 내지 10개의 탄소를 함유한다. 특정 실시양태에서, 사이클로알킬 기는 3 내지 8개의 탄소를 함유한다. 특정 실시양태에서, 때때로 바람직하게는 사이클로알킬 기는 3 내지 6개의 탄소를 함유한다. 사이클로알킬의 예는 사이클로프로필, 사이클로부틸, 사이클로펜틸, 사이클로헥실, 사이클로헵틸, 사이클로옥틸, 사이클로노닐, 사이클로데실, 사이클운데실 및 사이클로도데실을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 사이클로알킬은 임의적으로 치환되거나 비치환된다.

[0121] "헤테로사이클릴"이란 용어는, 하나 이상의 고리 원자가 비탄소 원자인 사이클로알킬을 의미한다. 비탄소 고리 원자의 예에는 S, O 및 N이 포함되나 이에 제한되지는 않는다. 단환식 헤테로사이클릴의 대표적인 예에는 피롤리딜, 피페리딜, 피페라지닐, 모폴리닐, 설포-모폴리닐, 호모피페라지닐 등이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다.

[0122] "알킬렌"이라는 용어는 모 알칸에서 2개의 수소 원자를 제거하여 유도된 포화 선형 또는 분지형 2가 지방족 탄화수소 기를 의미한다. 직쇄 또는 분지쇄 기는 1 내지 12개의 탄소 원자(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11 및 12개의 탄소 원자)를 함유하고, 바람직하게는 1 내지 8개의 탄소 원자(들), 더 바람직하게는 1 내지 6개의 탄소 원자(들), 때때로 더 바람직하게는 1 내지 4개의 탄소 원자(들)을 갖는다. 알킬렌 기의 비제한적인 예는 메틸렌(-CH_2-), 1,1-에틸렌(-CH(CH_3)-), 1,2-에틸렌(-CH_2CH_2)-, 1,1-프로필렌(-CH(CH_2CH_3)-), 1,2-프로필렌(-CH_2CH(CH_3)-), 1,3-프로필렌(-$CH_2CH_2CH_2$-), 1,4-부틸리덴(-$CH_2CH_2CH_2CH_2$-) 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 알킬렌기는 치환되거나 비치환될 수 있다.

[0123] 용어 "알케닐렌"은 2개 이상의 탄소 원자 및 1개 이상의 탄소-탄소 이중 결합을 갖는 상기 정의된 알킬렌, 바람직하게는 C_{2-12} 알케닐렌, 더욱 바람직하게는 C_{2-8} 알케닐렌, 때때로 더욱 바람직하게는 C_{2-6} 알케닐렌, 때로는 훨씬 더 바람직하게는 C_{2-4} 알케닐렌을 의미한다. 알케닐렌 기의 비제한적인 예는 -CH=CH-, -CH=$CHCH_2$-, -CH=$CHCH_2CH_2$-, -CH_2CH=$CHCH_2$- 등을 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 알케닐렌 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0124] "아릴"이라는 용어는 6 내지 14원으로 구성된 전체-탄소 단환식 고리 또는 다환식 융합된 고리 기를 의미하며("융합된" 고리 시스템은 시스템의 각 고리가 시스템의 다른 고리와 인접한 탄소 원자 쌍을 공유함을 의미함), 완전 공액 파이 전자 시스템을 가지고 있다. 바람직하게는 아릴은 페닐 및 나프틸과 같이 6 내지 10원이고, 가장 바람직하게는 페닐이다. 아릴 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0125] 용어 "헤테로아릴"은 고리 원자로서 O, S 및 N으로부터 선택된 1 내지 4개의 헤테로원자를 갖는 5 내지 14원 아릴 시스템을 의미한다. 바람직하게는 헤테로아릴은 5원 내지 10원(예를 들어, 5, 6, 7, 8, 9 및 10원), 더 바람직하게는 5원 또는 6원이며, 예를 들어 티아디아졸릴, 피라졸릴, 옥사졸릴, 옥사디아졸릴, 이미다졸릴, 트리아졸릴, 티아졸릴, 푸릴, 티에닐, 피리딜, 피롤릴, N-알킬 피롤릴, 피리미디닐, 피라지닐, 이미다졸릴, 테트라졸릴 등이다. 헤테로아릴은 아릴, 헤테로사이클릴 또는 사이클로알킬의 고리와 융합될 수 있으며, 이때 모 구조에 결합된 고리는 헤테로아릴이다. 헤테로아릴 기는 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

[0126] "알콕시"라는 용어는 -O-(알킬), 예를 들어 메톡시, 에톡시, 프로폭시, 부톡시 등을 의미한다.

[0127] "사이클로알콕시"라는 용어는 -O-(사이클로알킬), 예를 들어 사이클로프로필옥시, 사이클로부틸옥시, 사이클로펜틸옥시, 사이클로헥실옥시 등을 의미한다.

[0128] "결합"이라는 용어는 "-" 부호를 사용한 공유결합을 의미한다.

[0129] "하이드록실"이라는 용어는 -OH 기를 의미한다.

[0130] "할로겐"이라는 용어는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도 원자를 의미한다.

[0131] "아미노"라는 용어는 -NH_2 기를 지칭한다.

[0132] "알킬티오"라는 용어는 알킬-S-를 의미한다.

[0133] "알킬아미노"라는 용어는 "알킬-NH-" 또는 때로는 디알킬 아미노(-NR^aR^b)를 의미하며, 이때 두 개의 알킬 기(R^a 및 R^b)는 동일하거나 다를 수 있다. 때때로 바람직하게는, 알킬기는 C_1-C_6 알킬이고, 때로는 더욱 바람직하게는, 알킬은 C_1-C_4 알킬이다. 알킬아미노의 예에는 CH_3-NH-, -N(CH_3)$_2$, -N(CH_2CH_3)$_2$, -NHCH_2CH_3, -N(CH_3)(CH_2CH_3), -NH-Bu^t, -N(CH_3)(Bu^t) 등이 포함되지만 이에 제한되지는 않는다.

[0134] "시아노"라는 용어는 -CN 기를 의미한다.

[0135] "할로알킬"이란 용어는 하나 이상의 할로겐 원자로 치환된 알킬기를 의미하며, 이때 할로겐 원자는 동일하거나 상이할 수 있다.

[0136] "니트로"라는 용어는 -NO_2 기를 의미한다.

[0137] "옥소 기"라는 용어는 =O 기를 의미한다.

[0138] "카복실"이라는 용어는 -C(O)OH 기를 지칭한다.

[0139] "알콕시카보닐"이라는 용어는 -C(O)O(알킬) 기를 지칭한다.

[0140] "알킬카보닐"이라는 용어는 -C(O)-알킬 기를 지칭한다.

[0141] "임의적" 또는 "임의적으로"라는 용어는 그 용어 이후에 설명되는 사건 또는 상황이 발생할 수 있지만 반드시 발생할 필요는 없음을 의미하며, 이 설명에는 해당 사건 또는 상황이 발생할 수도 있고 발생하지 않을 수도 있는 경우들이 포함된다. 예를 들어, "알킬로 임의적으로 치환된 헤테로사이클릴기"는 알킬기가 존재할 수 있으나 반드시 존재할 필요는 없음을 의미하며, 이 설명은 헤테로사이클릴기가 알킬로 치환되는 경우 및 헤테로사이클릴기가 알킬로 치환되지 않는 경우를 포함한다.

[0142] 용어 "치환된"은, 대응하는 수의 치환체로 독립적으로 치환된, 기 내의 하나 이상의 수소 원자, 바람직하게는 최대 5개, 더욱 바람직하게는 1 내지 3개의 수소 원자(들)을 의미한다. 당업자는 실험이나 이론에 의해 과도한 노력을 들이지 않고도 치환이 가능한지 불가능한지를 판단할 수 있다. 예를 들어, 유리 수소를 갖는 아미노 또는 하이드록실 기와 불포화 결합(예를 들어 올레핀)을 갖는 탄소 원자와의 조합은 불안정할 수 있다.

[0143] 본원에 사용된 용어 "공유 결합 원리"는 당업자가 일반적으로 이해하는 유기 화합물에서 공유 결합을 형성하는 기본 규칙 및 원리를 의미한다. 예를 들어, 탄소 원자는 4가이며 4개의 공유 결합(예를 들어, 4개의 단일 결합 또는 이중 결합과 2개의 단일 결합 등)만 형성할 수 있고, 산소는 2가이며 2개의 공유 결합(-O-으로 2개의 단일 결합, 또는 =O으로 하나의 이중 결합)만 형성할 수 있다.

[0144] 용어 "전구약물"은, 생체 내에서 변형되어 혈액 내 가수분해와 같은 생리적 조건 하에서 활성 모 화합물을 생성할 수 있는 화합물을 의미한다. 일반적 예에는 카복실산 잔기를 갖는 활성 형태를 갖는 화합물의 에스테르 및 아미드 형태가 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. 특히, 본 개시내용은 개시내용에 정의된 바와 같은 고유의 부류의 전구약물, 즉, "고침투 전구약물"을 제공한다.

[0145] 임의의 HPP 구조에서 임의의 기가 "치환된" 및/또는 "치환되지 않은" 것으로 표시되는 경우, 이는 상기 기가 할로겐, 시아노, 니트로, 아미노, 알킬, 할로알킬, 알콕시, 할로알콕시, 아릴, 알킬티오, 알킬아미노, 알킬설포닐(알킬설폰), 알킬설폭실(알킬설폭사이드), 아실옥시, 카복실산, 카복실산 에스테르 및 카복사미드 기 등으로부터 독립적으로 선택된 1개 이상, 바람직하게는 1 내지 5개, 때로는 더욱 바람직하게는 1 내지 3개의 치환체에 의해 임의적으로 치환될 수 있음을 의미한다. 알킬기는 1-10개의 탄소 원자, 때로는 바람직하게는 1-6개의 탄소 원자, 때로는 더 바람직하게는 1-4개의 탄소 원자를 갖는 것일 수 있다. 에스테르는 C_1 내지 C_{10} 알코올, 때때로 바람직하게는 C_1 내지 C_6 알코올, 때로는 더 바람직하게는 C_1 내지 C_4 알코올의 에스테르일 수 있다.

[0146] 일부 실시양태에서, 알킬, 알케닐, 알키닐, 사이클로알킬, 헤테로사이클릴, 아릴, 헤테로아릴 기 등 또는 이들의 잔기가 치환되는 경우, 치환체 기(들)은 임의의 이용가능한 연결 지점(들)에서 치환될 수 있으며, 치환체는 C_1-C_6 알킬, 할로겐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알케닐, C_1-C_6 알키닐, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬아미노, 디-(C_1-C_6 알킬)아미노, 티올, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아미노, C_3-C_6 사이클로알킬, 5원 내지 10원 헤테로사이클릴, C_6-C_{10} 아릴, 5원 내지 10원 헤테로아릴, C_3-C_6 사이클로알콕시, C_1-C_6 사이클로알킬티오, 5원 내지 10원 헤테로사이클릴티오 및 옥소로부터 독립적으로 선택된 1개 이상, 때로는 바람직하게는 1 내지 5개, 때로는 더 바람직하게는 1 내지 3개의 기(들)일 수 있다. 일부 실시양태에서, 때때로 바람직하게는, 치환체는 C_1-C_6 알킬, 할로겐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬아미노, 디-(C_1-C_6 알킬)아미노, 티올, 하이드록실, 니트로, 시아노, 아미노 및 옥소 기로부터 독립적으로 선택된다. 일부 실시양태에서, 때때로 더 바람직하게는, 치환체는 C_1-C_6 알킬, 할로겐, C_1-C_6 알콕시, C_1-C_6 알킬티오, C_1-C_6 알킬아미노, 디-(C_1-C_6 알킬)아미노, 티올, 하이드록실, 니트로, 시아노 및 아미노로부터 독립적으로 선택된다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 옥소(=O) 기는 아릴 또는 헤테로아릴 기의 치환체일 수 없거나, 임의의 다른 기의 불포화 탄소에서 치환체일 수 없다.

[0147] 본 명세서 및 청구항(들)에 사용될 때, 용어 "포함하는"(및 "포함한다" 및 "함유한다"와 같은, "포함하는"의 모든 형태), "갖는"(및 "갖는다" 및 "가진다"와 같은, "갖는"의 모든 형태), "비롯한"(및 "포함한다" 및 "함유한다"와 같은 "비롯한"의 모든 형태) 또는 "함유하는"(및 "포함한다" 및 "함유한다"와 같은, "함유하는"의 모든 형태)은 포괄적이거나 개방-종결형이며, 인용되지 않은 추가 요소나 방법 단계를 제외하지 않는다.

[0148] 본 발명을 설명하는 맥락에서(특히 후속되는 청구범위의 맥락에서), 단수형 용어 및 유사한 참조는 본원에서, 달리 명시하지 않는 한 또는 문맥상 명백히 모순되지 않는 한, 단수 및 복수를 모두 포함하는 것으로 해석된다. 청구범위 및/또는 명세서에서 "포함하는"이라는 용어와 함께 사용되는 단수형 표시의 사용은 "하나"를 의미할

수 있지만 "하나 이상의", "적어도 하나", "하나 또는 하나 초과"의 의미와도 일치한다.

[0149] 화합물, 염 등에 대해 복수형이 사용되는 경우, 이는 단일 화합물, 염 등도 의미하는 것으로 간주된다.

[0150] 본 명세서에 사용된 용어 "및/또는"은 관련된 나열된 항목 중 하나 이상의 가능한 조합을 지칭하고 포괄한다. 두 개 이상의 항목 목록에 사용될 때 "및/또는"이라는 용어는 나열된 항목 중 어느 하나가 단독으로 사용될 수 있거나 나열된 항목 중 둘 이상의 조합이 사용될 수 있음을 의미한다. 예를 들어, 조성물, 조합, 구성, 나열 또는 그룹이 성분 *A, B, C* 및/또는 *D*를 포함하는 (또는 함유하는) 것으로 기술되는 경우, 그 조성물은 *A* 단독; *B* 단독; *C* 단독; *D* 단독; *A* 와 *B*의 조합; *A* 와 *C*의 조합; *A* 와 *D*의 조합; *B* 와 *C*의 조합; *B* 와 *D*의 조합; *C* 와 *D*의 조합; *A, B* 및 *C*의 조합; *A, B* 및 *D*의 조합; *A, C* 및 *D*의 조합; *B, C* 및 *D*의 조합; 또는 *A, B, C* 및 *D*의 조합을 함유할 수 있다.

[0151] 본 출원 전반에 걸쳐, "약" 또는 "대략"이라는 용어는, 값이, 그 값을 결정하기 위해 사용되는 장치 또는 방법에 대한 고유한 오차 또는 연구 대상체들 사이에 존재하는 편차를 포함함을 나타내는 데 사용된다. 하나의 양태에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 일반적으로 주어진 값 또는 범위의 10% 이내, 특히 9% 이내, 특히 8% 이내, 특히 7% 이내, 특히 6% 이내, 특히 5% 이내, 특히 4% 이내, 특히 3% 이내, 특히 2% 이내, 특히 1% 이내, 특히 0.5% 이내를 의미한다.

[0152] 본원에 사용된 용어 "치료한다", "치료하는" 또는 "치료"는 대상체의 적어도 하나의 증상을 구제, 경감 또는 완화하거나 증식성 장애의 진행을 지연시키는 치료 또는 치료법을 포함한다. 예를 들어, 치료는 뇌졸중, 심근 경색 및/또는 심혈관 질환과 같은 장애의 하나 이상의 증상을 감소시키거나 장애를 완전히 근절하는 것일 수 있다. 본 개시내용의 의미 내에서, 용어 "치료한다"는 또한 발병을 정지하고, 개시(즉, 장애의 임상적 발현 전 기간)를 지연하고, 및/또는 장애가 발생하거나 악화될 위험을 감소시키는 것을 의미한다.

[0153] 일부 실시양태에서, 본원에 사용된 용어 "용량(dose)"은 개별 대상체가, 매번 복용하는 약물 또는 활성 성분의 양, 특히, 하나의 부위에 대해, 개별 대상체가 매번 복용하는 약물 또는 활성 성분의 총량을 의미한다.

[0154] 일부 실시양태에서, 본원에 사용된 용어 "투여 형태(dosage form)"은 활성제의 투여 단위를 의미한다. 투여 형태의 예에는 정제, 캡슐, 주사제, 현탁액, 액체, 유제(emulsion), 크림, 연고, 좌제, 흡입제, 경피제 형태 등이 포함된다.

[0155] 일부 실시양태에서, 용어 "단위 용량" 또는 "투여 단위"는 조성물 또는 이의 성분의 특정 양 또는 투여량을 전달하도록 구성된 투여 형태를 의미한다. 국소 투여를 위한 투여 형태의 예에는 경피 패치, 크림, 폼, 젤, 로션, 연고, 페이스트, 파우더, 쉐이크 로션, 고체, 스펀지, 테이프, 팅크, 증기, 주사제, 액적, 린스, 스프레이 및 용액이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다. "단위 용량" 또는 "투여 단위"는 전체 단위 용량 또는 그 일부(예를 들어, 용량의 1/2, 1/3, 또는 1/4)를 제공하도록 구성될 수 있다. 각 단위 용량의 사전 결정된 양은 활성 화합물의 독특한 특성 및 달성하려는 특정 치료 효과, 및 이러한 단위 용량을 생성하고 투여하는 기술에 내재된 한계(이에 국한되지 않음)를 포함하는 요인에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 단위 용량은 경피 패치, 스프레이, 즉 스프레이 도포 시의 1회 스프레이, 점적(dropping) 용도의 액적, 특정 길이의 테이프, 쌀알 크기 또는 콩 크기의 연고, 또는 한 스쿱(scoop) 또는 스푼의 연고일 수 있다. 컵, 스쿱, 주사기, 점적기, 스푼 또는 결장세척 장치와 같은 단위 용량 측정 장치가, 예를 들어 크림, 폼, 젤, 로션, 연고, 페이스트, 파우더, 쉐이크 로션 및 고체와 같은 투여 형태를 보유할 수 있고, 조성물의 측정된 양은 전체 단위 용량 또는 이의 일부(예를 들어, 용량의 1/2, 1/3, 또는 1/4)와 동일하다. 투여의 단일 용량에는 단일 단위 용량 또는 다중 단위 용량이 있을 수 있다. 키트에는 단위 용량 또는 그 일부의 크기에 관한 지침이 포함될 수 있다.

[0156] 용어 "약학적으로 허용되는"은 본원에서, 건전한 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 알레르기성 자극 반응 및 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 기타 문제 합병증 없이 대상체의 조직과의 접촉에 적합한 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 의미하는 것으로 정의된다.

[0157] 용어 "약학 조성물"은 본원에서, 대상체에 영향을 미치는 특정 질환 또는 상태를 예방하거나 치료하기 위해 (특히, 치료하기 위해) 대상체에게 투여될 하나 이상의 치료제를 함유하는 물질 또는 혼합물 또는 용액을 지칭하는 것으로 정의된다.

[0158] 본원에 사용된 용어 "기타 NSAID"는, 아스피린 이외의 모든 NSAID, 특히 살리실산, 디플루닐, 아세틸 디플루닐, 살살레이트 및 아세틸살살레이트를 의미한다.

[0159] "약학적으로 허용되는 염"이라는 용어는, 대상체에게 투여하기에 안전한 본 발명의 화합물의 염을 의미한다. 약

학적으로 허용되는 염에 대한 검토를 위해 문헌[Berge, et al. , *J. Pharm. Sci.*, 1977, 66, 1-19]를 참고하며, 이를 본원에 참고로 인용한다.

[0160] 치료제는 단일 단위 용량 또는 다중 단위 용량으로 매일 투여될 수 있고/거나 매일 단일 용량(1일 1회, *q.d.*) 또는 분할 용량(1일 1회 초과, 예를 들어, 1일 2회, *b.i.d.*)으로 투여될 수 있다.

[0161] 본원에서 사용된 "일(day)"이라는 용어는 임의의 시간대에서 달력상의 하루 또는 하나의 24시간 기간을 의미한다.

[0162] 본원에서 사용된 "환자" 또는 "대상체"라는 용어는 온혈 동물을 비롯한 동물을 포함하도록 의도된다. 환자의 예에는 포유동물, 예를 들어 인간, 개, 소, 말, 돼지, 양, 염소, 고양이, 생쥐, 토끼, 쥐 및 형질전환 비-인간 동물이 포함된다. 일부 실시양태에서, 환자는 인간이며, 예를 들어 질환(예를 들어, 뇌졸중, 심근 경색 및/또는 심혈관 질환)을 앓고 있거나, 앓을 위험이 있거나, 잠재적으로 앓을 수 있는 인간이다.

[0163] 일부 실시양태에서, "경피 투여"라는 용어는, 경피 용량, 단위 용량 또는 투여 형태의 투여를 의미하며; "경피 투여하는"이라는 용어는 경피 용량, 단위 용량 또는 투여 형태를 투여하는 것을 의미하고; "경피 투여된"이라는 용어는 경피 용량, 단위 용량 또는 투여 형태가 투여된 것을 의미한다. 환자 및/또는 대상체가 "경피 투여"된다는 것은, 환자 및/또는 대상체가 "경피 투여"로 치료되는 것과 동일하다. 환자 및/또는 대상체에게 "경피 투여"하는 것은 환자 및/또는 대상체에게 "경피 투여" 치료를 하는 것과 동일하다.

[0164] 일부 실시양태에서, 용어 (대상체의) "부위"는, 질환이 발견된 인간 기관 또는 신체의 피부 및/또는 신체 표면 근처, 예를 들어 질환 (특히 혈류 불량, 혈액 응고, 조직 염증 및/또는 세포 사멸 등, 특히 뇌, 심장, 폐, 기타 기관 및/또는 기타 조직 등의 혈액 응고, 혈관 염증 및/또는 조직 염증, 특히 뇌졸중, 심근 경색 및/또는 기타 심혈관 질환)을 가진 심장, 뇌, 폐, 머리, 목, 가슴, 팔, 다리 및/또는 등 자체의 피부 및/또는 신체 표면 근처이다.

[0165] 일부 실시양태에서, 상응하게, (대상체의) "부위에 투여하는"이라는 용어는 (a) "부위"와 일치하거나 "부위"에 가까운 피부 및/또는 신체 표면 근처의 위치에 투여하는 것; 및/또는 (b) "부위"에 접근할 수 있는 경로를 제공하는 피부 및/또는 신체 표면의 근처 상의 위치에 투여하는 것을 의미한다.

[0166] 예를 들어, 상기 부위는 뇌, 심장, 폐, 및/또는 기타 기관 등의 질환, 특히 뇌졸중, 심근 경색 및/또는 다른 심혈관 질환의 증상을 앓고 있거나, 앓을 위험이 있거나, 잠재적으로 앓을 수 있는 피부 근처일 수 있으며, 부위에 투여하는 것은 뇌, 심장, 폐 및/또는 기타 기관 등으로부터, 특히 약 1cm 내지 약 20cm, 특히 약 5cm 내지 약 15cm 이내, 특히 약 1cm, 약 2cm, 약 3cm, 약 4cm, 약 5cm, 약 6cm, 약 7cm, 약 8cm, 약 9cm, 약 10cm, 약 11cm, 약 12cm, 약 13cm, 약 14cm, 약 15cm 중에서 선택되는 거리에, 및/또는 뇌, 심장, 폐 및/또는 기타 기관 등의 모든 방향 주위의 약 1cm 내지 약 100cm, 특히 약 5cm 내지 약 50cm 이내, 특히 약 5cm, 약 10cm, 약 15cm, 약 20cm, 약 25cm, 약 30cm, 약 35cm, 약 40cm, 약 45cm, 약 50cm중에서 선택된 거리의 환경의 피부 및/또는 신체 표면 근처의 위치에 투여하는 것일 수 있다.

[0167] 일부 실시양태에서, 용어 "가까운" 또는 "에 가까운"은 상기 부위, 즉 뇌, 심장, 폐 및/또는 기타 기관 등의 중심으로부터 약 1cm 내지 약 100cm, 특히 약 10cm 내지 약 50cm 이내, 특히 약 10cm, 약 15cm, 약 20cm, 약 30cm, 약 35cm, 약 40cm, 약 45cm, 약 50cm로부터 선택된 거리를 의미한다.

[0168] 일부 실시양태에서, 용어 "증상"은, 질환, 염증, 흉통, 심계항진, 권태감, 발열, 호흡 곤란, 과도한 피로, 협심증, 다리 및/또는 팔 통증, 부종, 피로, 실신, 두통, 팔 및/또는 다리의 약화, 얼굴 근육의 약화, 말하기 문제, 시력 상실, 조정(coordination) 문제, 현기증, 의식 상실 등과 같은 임의의 증상을 나타내며, 특히 증상에는 흉통, 숨가쁨, 두통, 현기증, 팔 및/또는 다리의 약화, 혈액 응고와 관련된 의식 상실, 특히 뇌졸중, 심근 경색 및/또는 기타 심혈관 질환이 포함될 수 있다.

[0169] 앞서 언급한 실시양태 중 일부 실시양태에서, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예를 들어 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염은 회당 약 1mg 내지 약 1000mg, 특히 약 3mg 내지 약 210mg, 특히 약 35mg 내지 약 140mg의 양으로 1일 1회, 2회, 3회 또는 4회, 특히 때로는 바람직하게는 1일 2회 투여된다.

[0170] 예를 들어, 이는, 회당 3.5mg, 7mg, 10.5mg, 14mg, 17.5mg, 21mg, 24.5mg, 28mg, 31.5mg, 35mg, 38.5mg, 42mg, 45.5mg, 49mg, 52.5mg, 56mg, 59.5mg, 63mg, 66.5mg, 70mg, 73.5mg, 77mg, 80.5mg, 84mg, 87.5mg, 91mg, 94.5mg, 98mg, 101.5mg, 105mg, 108.5mg, 112mg, 115.5mg, 119mg, 122.5mg, 126mg, 129.5mg, 133mg,

136.5mg, 140mg, 143.5mg, 147mg, 150.5mg, 154mg, 157.5mg, 161mg, 164.5mg, 168mg, 171.5mg, 175mg, 178.5mg, 182mg, 185.5mg, 189mg, 192.5mg, 196mg, 199.5mg, 203mg, 206.5mg 및 210mg의 양으로 1일 1회 또는 2회 투여할 수 있다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예를 들어 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염은 회당 약 5㎍/㎠ 내지 약 15mg/㎠ 피부, 특히 약 10㎍/㎠ 내지 약 7mg/㎠ 피부, 약 30㎍/㎠ 내지 약 2mg/㎠ 피부, 약 50㎍/㎠ 내지 약 1.5mg/㎠ 피부, 약 70㎍/㎠ 내지 약 1mg/㎠ 피부, 때로는 바람직하게는 약 100㎍/㎠ 내지 약 700㎍/㎠ 피부, 때로는 더 바람직하게는 약 150㎍/㎠ 내지 약 500㎍/㎠ 피부의 양으로 투여된다.

[0171] 예를 들어, 이는, 용량당(per dose) 17.5㎍/㎠, 35㎍/㎠, 70㎍/㎠, 140㎍/㎠, 280㎍/㎠, 560㎍/㎠, 700㎍/㎠, 1mg/㎠, 2mg/㎠, 3.5mg/㎠, 또는 7mg/㎠ 피부의 양으로 투여된다.

[0172] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 대상체는 온혈 동물이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 대상체는 포유동물이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 대상체는 영장류이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 대상체는 인간이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 대상체는 미성년자이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 대상체는 미성년자이고, 미성년자의 연령은 16세 미만이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 대상체는 인간 성인이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 성인의 연령은 16세 이상이다.

[0173] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 대상체는 증상을 앓고 있거나, 증상을 앓을 위험이 있거나 잠재적으로 증상을 앓을 수 있는 대상체이고/이거나 약제는 그를 위한 것이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 대상체는, 증상을 앓고 있거나, 앓을 위험이 있거나, 잠재적으로 증상을 앓을 수 있는 대상체, 특히 뇌졸중, 협심증, 심근 경색, 심부전, 류마티스성 심장 질환, 고혈압성 심장 질환, 심방 세동, 선천성 심장 질환, 심내막염, 대동맥류, 말초 동맥 질환 등과 같은 심혈관 질환 또는 상태를 앓고 있거나, 앓을 위험이 있거나, 잠재적으로 증상을 앓을 수 있는 대상체이고/이거나 약제는 그를 위한 것이다.

[0174] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 대상체는 혈액 응고(응집)를 앓고 있거나, 앓을 위험이 있거나, 잠재적으로 앓을 수 있는 대상체이고/이거나 약제는 그를 위한 것이다.

[0175] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 대상체는 질환, 염증, 흉통, 심계항진, 권태감, 발열, 숨가쁨, 과도한 피로, 협심증, 다리 및/또는 팔 통증, 부종, 피로, 실신, 두통, 팔 및/또는 다리 약화, 얼굴 근육 약화, 말하기 문제, 시력 상실, 협응 문제, 현기증, 의식 상실을 앓고 있거나, 앓을 위험이 있거나, 잠재적으로 앓을 수 있는 대상체이고/이거나 약제는 그를 위한 것이다.

[0176] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 대상체의 부위는 하나 이상의 표면을 포함한다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 대상체의 부위는 그의 목 표면, 가슴 표면, 등 표면, 허리 표면, 머리 표면, 발 표면, 어깨 표면, 팔 표면, 손. 표면, 다리 표면 및/또는 복부 표면을 포함한다.

[0177] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염은 목 표면, 가슴 표면, 등 표면, 허리 표면, 머리 표면, 발 표면, 어깨 표면, 팔 표면, 손 표면, 다리 표면 및/또는 복부 표면 중 하나 이상의 표면에 국소 투여된다.

[0178] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염은 경피 투여에 의해 국소 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 HPP는 경피 패치, 크림, 폼, 젤, 로션, 연고, 페이스트, 파우더, 쉐이크 로션, 고체, 스펀지, 테이프, 팅크, 증기, 주사제, 액적, 린스, 스프레이 및 용액 중 하나 이상으로부터 선택된 투여 형태에 의해 국소 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 HPP는 경피 액적, 린스 및 스프레이 중 하나 이상으로부터 선택된 투여 형태에 의해 국소 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 HPP는 스프레이에 의해 국소 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 HPP는 뇌졸중, 심근 경색 및/또는 심혈관 질환을 앓고 있는 대상체를 위해 스프레이에 의해 국소 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 HPP는 액적에 의해 국소 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 HPP는 뇌졸중, 심근 경색 및/또는 심혈관 질환을 앓고 있는 대상체를 위해 액적에 의해 국소 투여된다.

[0179] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸

2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염은 하나 이상의 단위 용량을 포함하는 투여 형태에 의해 국소 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 투여 형태는 경피 패치, 크림, 폼, 젤, 로션, 연고, 페이스트, 파우더, 쉐이크 로션, 고체, 스펀지, 테이프, 팅크, 증기, 주사제, 액적, 린스, 스프레이 및 용액 중 하나 이상으로부터 선택되며, 상기 투여 형태는 하나 이상의 단위 용량을 포함한다.

[0180] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 투여 형태는 스프레이이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 투여 형태는 뇌졸중, 심근 경색 및/또는 심혈관 질환을 앓고 있는 대상체를 위한 스프레이이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 투여 형태는 다회 스프레이이고, 각각의 하나의 단위 용량은 다회 스프레이 중 1회 스프레이이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 투여 형태는 다수의 패치이고, 각각의 단위 용량은 다수의 패치 중 하나의 패치이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 투여 형태는 액적이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 투여 형태는 뇌졸중, 심근 경색 및/또는 심혈관 질환을 앓고 있는 대상체를 위한 액적이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 투여 형태는 다회 액적이고, 각각의 단위 용량은 복수의 액적 중 1회의 액적이다.

[0181] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염을 포함하는 조성물이 대상체에게 국소 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염을 포함하는 조성물을 포함하는 단위 용량이 대상체에게 국소 투여된다.

[0182] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예를 들어 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염은 용액에 용해되어 국소 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 용액이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 알코올 용액이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 아세톤 용액이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 디메틸 설폭사이드 용액이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 알코올 수용액이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 아세톤 수용액이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 디메틸 설폭사이드 수용액이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 물과 알코올을 포함하는 용액이고, 이때 상기 알코올은 메탄올, 에탄올, 프로판올, 이소프로판올, n-부탄올, 이소 부탄올, tert-부탄올, n-아밀 알코올, 이소아밀 알코올, 활성 아밀 알코올, tert-아밀 알코올, 네오펜틸 알코올, 메틸 n-프로필 카비놀, 메틸 이소프로필 카비놀 및 3-펜탄올로 구성된 군에서 선택된 적어도 하나, 둘 또는 그 이상이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 물, 에탄올 및/또는 이소프로판올을 포함하는 용액이다.

[0183] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 에탄올 수용액이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 0% 내지 75%(v/v) 에탄올 수용액이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70% 또는 75%(v/v) 에탄올 수용액이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 15%(v/v) 에탄올 수용액이다.

[0184] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 조성물에서, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 농도는 약 5mg/mL 내지 약 500mg/mL, 특히 5mg/mL 내지 500mg/mL이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 조성물에서, 상기 HPP의 농도는 약 30mg/mL 내지 약 150mg/mL, 특히 30mg/mL 내지 150mg/mL이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 조성물에서, 상기 HPP의 농도는 약 50mg/mL 내지 약 100mg/mL, 특히 50mg/mL 내지 100mg/mL이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 조성물에서, 상기 HPP의 농도는 약 60mg/mL 내지 약 90mg/mL, 특히 60mg/mL 내지 90mg/mL이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 조성물에서, 상기 HPP의 농도는 약 75mg/mL 내지 약 85mg/mL, 특히 75mg/mL 내지 85mg/mL이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 조성물에서, 상기 HPP의 농도는 약 79mg/mL, 특히 79mg/mL이다.

[0185] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 단위 용량의 조성물의 부피는 약 0.01 mL 내지 약 1 mL, 특히 0.01 mL 내지 1 mL이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 단위 용량의 조성물의 부피는 약 0.03 mL 내지 약 0.3 mL, 특히 0.03 mL 내지 0.3 mL이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 단위 용량의 조성물의 부피는 약 0.05 mL 내지 약 0.2 mL, 특히 0.05 mL 내지 0.2 mL이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일

부 실시양태에서, 단위 용량의 조성물의 부피는 약 0.05 mL 내지 약 0.15 mL, 특히 0.05 mL 내지 0.15 mL이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 단위 용량 내 조성물의 부피는 약 0.1 mL, 특히 0.1 mL이다.

[0186] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예를 들어 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염은 단위 용량당 약 0.1mg 내지 약 20mg, 특히 0.1mg 내지 20mg의 양으로 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 HPP는 단위 용량당 약 1mg 내지 약 18mg, 특히 1mg 내지 18mg의 양으로 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 HPP는 단위 용량당 약 3mg 내지 약 16mg, 특히 3mg 내지 16mg의 양으로 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 HPP는 단위 용량당 약 5mg 내지 약 15mg, 특히 5mg 내지 15mg의 양으로 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 HPP는 단위 용량당 약 6mg 내지 약 12mg, 특히 6mg 내지 12mg의 양으로 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 HPP는 단위 용량당 약 7mg 내지 약 10mg, 특히 7mg 내지 10mg의 양으로 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 HPP는 단위 용량당 약 7.5mg 내지 약 9mg, 특히 7.5mg 내지 9mg의 양으로 투여된다.

[0187] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 단위 용량 중 하나 이상은 단일 용량으로 대상체에게 국소적으로 투여되며, 이때 단위 용량 중 하나 이상은 1 단위 용량, 2 단위 용량, 3 단위 용량, 4 단위 용량, 5 단위 용량, 6 단위 용량, 7 단위 용량, 8 단위 용량, 9 단위 용량, 10 단위 용량, 11 단위 용량, 12 단위 용량, 13 단위 용량, 14 단위 용량, 15 단위 용량, 16 단위 용량, 17 단위 용량, 18 단위 용량, 19 단위 용량, 20 단위 용량, 21 단위 용량, 22 단위 용량, 23 단위 용량, 24 단위 용량, 25 단위 용량, 26 단위 용량, 27 단위 용량, 28 단위 용량, 29 단위 용량, 30 단위 용량, 31 단위 용량, 32 단위 용량, 33 단위 용량, 34 단위 용량, 35 단위 용량, 36 단위 용량, 37 단위 용량, 38 단위 용량, 39 단위 용량, 40 단위 용량, 41 단위 용량, 42 단위 용량, 43 단위 용량, 44 단위 용량, 45 단위 용량, 46 단위 용량, 47 단위 용량, 48 단위 용량, 49 단위 용량, 및 50 단위 용량으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 5 내지 30 단위 용량이 단일 용량으로 대상체에게 국소 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 10 내지 20 단위 용량이 단일 용량으로 대상체에게 국소 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 10 단위 용량이 단일 용량으로 대상체에게 국소 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 15 단위 용량이 단일 용량으로 대상체에게 국소 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 20 단위 용량이 단일 용량으로 대상체에게 국소 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 25 단위 용량이 단일 용량으로 대상체에게 국소 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 30 단위 용량이 단일 용량으로 대상체에게 국소 투여된다.

[0188] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예를 들어 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염은 스프레이당 약 0.1mg 내지 약 20mg, 특히 0.1mg 내지 20mg의 상기 HPP를 분무할 수 있는 스프레이로 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 HPP는 스프레이당 약 0.5mg 내지 약 18mg, 특히 0.5mg 내지 18mg; 스프레이당 약 1mg 내지 약 16mg, 특히 1mg 내지 16mg; 스프레이당 약 2mg 내지 약 14mg, 특히 2mg 내지 14mg; 스프레이당 약 3mg 내지 약 12mg, 특히 3mg 내지 12mg; 스프레이당 약 4mg 내지 약 10mg, 특히 4mg 내지 10mg; 스프레이당 약 5mg 내지 약 9mg, 특히 5mg 내지 9mg; 스프레이당 약 7mg 내지 약 8mg, 특히 7mg 내지 8mg을 분무할 수 있는 스프레이로 투여된다.

[0189] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 투여 형태는 스프레이이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 스프레이당 조성물의 부피는 약 0.01 mL 내지 약 1 mL, 특히 0.01 mL 내지 1 mL이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 스프레이당 조성물의 부피는 약 0.03 mL 내지 약 0.3 mL, 특히 0.03 mL 내지 0.3 mL이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 스프레이당 조성물의 부피는 약 0.05 mL 내지 약 0.2 mL, 특히 0.05 mL 내지 0.2 mL이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 스프레이당 조성물의 부피는 약 0.07 mL 내지 약 0.15 mL, 특히 0.07 mL 내지 0.15 mL이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 스프레이당 조성물의 부피는 약 0.1 mL, 특히 0.1 mL이다.

[0190] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 스프레이당 약물 강도는 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예를 들어 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노) 에틸아세톡시벤조에이트 염산염의 유리 염기 0.1mg 내지 50mg 범위이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 스프레이당 약물 강도는 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예를 들어 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 유리 염기 약 1mg 내지 약 20mg, 특히 1mg 내지 20mg, 때때로 바람직하게는

3mg 내지 10mg, 예를 들어 5mg 내지 8mg, 또는 6mg 내지 7mg이다.

[0191] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예를 들어 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염은 액적당 약 0.05mg 내지 약 20mg, 특히 0.05mg 내지 20mg을 점적할 수 있는 액적으로 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예를 들어 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염은 액적당 약 0.1mg 내지 약 10mg, 특히 0.1mg 내지 10mg; 액적당 약 0.2mg 내지 약 7mg, 특히 0.2mg 내지 7mg; 특히 액적당 약 0.2mg 내지 약 1mg, 특히 0.2mg 내지 1mg을 점적할 수 있는 액적으로 투여된다.

[0192] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 투여 형태는 액적이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 액적당 조성물의 부피는 약 0.01 mL 내지 약 1 mL, 특히 0.01 mL 내지 1 mL이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 액적당 조성물의 부피는 약 0.02 mL 내지 약 0.3 mL, 특히 0.02 mL 내지 0.3 mL이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 액적당 조성물의 부피는 약 0.03 mL 내지 약 0.1 mL, 특히 0.03 mL 내지 0.1 mL이다.

[0193] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염은 환자에게 패치 당 약 1mg 내지 약 10g, 특히 1mg 내지 10g을 투여할 수 있는 패치로 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 HPP는 패치당 약 50mg 내지 약 1 g, 특히 50mg 내지 1 g을 투여할 수 있는 패치로 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 HPP는 패치당 약 100mg 내지 약 500mg, 특히 100mg 내지 500mg을 투여할 수 있는 패치로 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 HPP는 패치당 약 200mg 내지 약 300mg, 특히 200mg 내지 300mg을 투여할 수 있는 패치로 투여된다.

[0194] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 투여 형태는 패치이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 패치당 조성물의 부피는 약 0.01 mL 내지 약 30 mL, 특히 0.01 mL 내지 30 mL이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 패치당 조성물의 부피는 약 0.1 mL 내지 약 10 mL, 특히 0.1 mL 내지 10 mL이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 패치당 조성물의 부피는 약 0.2 mL 내지 약 2 mL, 특히 0.2 mL 내지 2 mL이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 패치당 조성물의 부피는 약 0.5 mL 내지 약 1 mL, 특히 0.5 mL 내지 1 mL이다.

[0195] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 패치당 약물 강도는 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP (예를 들어, 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트)의 유리 염기 1.0mg, 1.1mg, 1.2mg, 1.3mg, 1.4mg, 1.5mg, 1.6mg, 1.7mg, 1.8mg, 1.9mg, 2mg, 2.1mg, 2.2mg, 2.3mg, 2.4mg, 2.5mg, 2.6mg, 2.7mg, 2.8mg, 2.9mg, 3mg, 4mg, 5mg, 6mg, 7mg, 8mg, 9mg, 10mg, 11mg, 12mg, 13mg, 14mg, 15mg, 16mg, 17mg, 18mg, 19mg, 20mg, 25mg, 30mg, 35mg, 40mg, 45mg, 50mg, 55mg, 60mg, 65mg, 70mg, 75mg, 80mg, 85mg, 90mg, 95mg, 100mg, 110mg, 120mg, 130mg, 140mg, 150mg, 160mg, 170mg, 180mg, 190mg, 200mg, 220mg, 240mg, 260mg, 280mg, 300mg, 320mg, 340mg, 360mg, 380mg, 400mg, 420mg, 440mg, 460mg, 480mg, 500mg, 550mg, 600mg, 650mg, 700mg, 750mg, 800mg, 850mg, 900mg, 950mg, 1g, 1.1g, 1.2g, 1.3g, 1.4g, 1.5g, 1.6g, 1.7g, 1.8g, 1.9g, 2g, 2.1g, 2.2g, 2.3g, 2.4g, 2.5g, 2.6g, 2.7g, 2.8g, 2.9g, 3g, 3.1g, 3.2g, 3.3g, 3.4g, 3.5g, 3.6g, 3.7g, 3.8g, 3.9g, 4g, 4.1g, 4.2g, 4.3g, 4.4g, 4.5g, 4.6g, 4.7g, 4.8 g, 4.9g, 5g, 5.1g, 5.2g, 5.3g, 5.4g, 5.5g, 5.6g, 5.7g, 5.8g, 5.9g, 6g, 6.1g, 6.2g, 6.3g, 6.4g, 6.5g, 6.6g, 6.7g, 6.8g, 6.9g, 7g, 7.1g, 7.2g, 7.3g, 7.4g, 7.5g, 7.6g, 7.7g, 7.8g, 7.9g, 8g, 8.1g, 8.2g, 8.3g, 8.4g, 8.5g, 8.6g, 8.7g, 8.8g, 8.9g, 9g, 9.1g, 9.2g, 9.3g, 9.4g, 9.5g, 9.6g, 9.7g, 9.8 g, 9.9g 및 10g으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0196] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예를 들어 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염은 1일에 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 또는 6회, 또는 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일에 1회 투여된다.

[0197] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예를 들어 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염은 1일 1회, 2회, 3회, 4회, 5회, 6회, 7회 또는 8회 투여된다. 일부 실시양태에서, 때때로 바람직하게는, 상기 HPP는 1일 1회, 1일 2회, 또는 1일 3회 투여된다.

[0198] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예를 들어 2-(디에틸아미노)

에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염은 매시간 마다 1회, 또는 4 내지 16시간마다 1회 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 HPP는 매 시간마다 1회 또는 8 내지 12시간마다 1회 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 HPP는 매 시간마다 1회 또는 매 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22 또는 23 시간 마다 1회 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 HPP는 매 시간마다 1회 또는 12시간마다 1회 투여된다.

[0199] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예를 들어 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염은 대상체의 상태에 따라 매 시간 1회 내지 매일 1회 내지 최대 7일에 1회, 또는 그 사이의 임의의 빈도수로, 때로는 바람직하게는 매 시간에 1회 내지 24시간에 1회, 또는 그 사이의 임의의 빈도수로, 예를 들어 2시간 마다, 3시간 마다, 4시간 마다, 5시간마다, 6시간마다, 7시간마다, 8시간마다, 9시간마다, 10시간마다, 11시간마다, 12시간마다, 13시간마다, 14시간마다, 15시간마다, 16시간마다, 17시간마다, 18시간마다, 19시간마다, 20시간마다, 21시간마다, 22시간마다 또는 23시간마다 1회 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 때로는 바람직하게는, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예를 들어 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염은 매 2시간에 1회, 매 4시간에 1회, 매 6시간에 1회, 매 8시간에 1회, 매 12시간에 1회, 매 18시간에 1회 또는 매 24시간에 1회 투여된다.

[0200] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 HPP는 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일 또는 7일마다 1회 투여될 수 있다.

[0201] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 국소 투여는 1일 내지 평생 동안 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 국소 투여는 연속 또는 비연속 112 내지 3650일 동안 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 국소 투여는 연속 또는 비연속 112 내지 1825일 동안 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 국소 투여는 연속 또는 비연속 112 내지 1095일 동안 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 국소 투여는 연속 또는 비연속 112일 내지 730일 동안 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 국소 투여는 연속 또는 비연속 112 내지 365일 동안 투여된다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 국소 투여는 연속 또는 비연속 112일 내지 224일 동안 투여된다.

[0202] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 국소 투여는 연속 또는 비연속 1일 이상 동안, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 133, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141, 142, 143, 144, 145, 146, 147, 148, 149, 150, 155, 160, 165, 170, 175, 180, 185, 190, 195, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 260, 270, 280, 290, 300, 320, 340, 360, 380, 400, 420, 440, 460, 480, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900, 950, 및 1000일 중에서 선택된 연속 또는 비연속 일수 동안 투여된다.

[0203] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 국소 투여는 적어도 1년 이상의 연속 또는 비연속 년수 이상 동안, 예를 들어 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50년, 또는 대상체의 평생 기간으로부터 선택되는 연속 또는 비연속 년수 이상의 기간 동안 투여된다.

[0204] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 장치는 경피 패치, 크림, 폼, 젤, 로션, 연고, 페이스트, 파우더, 쉐이크 로션, 고체, 스펀지, 테이프, 팅크, 증기, 주사제, 액적, 린스, 스프레이 및 용액 중 하나 이상으로부터 선택된 투여 형태를 포함한다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 장치는, 경피 액적, 린스 및 스프레이 중 하나 이상을 포함하는 경피 용액으로부터 선택된 투여 형태를 포함한다.

[0205] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 장치는 각 용량에서 약 0.1mg 내지 약 10 g, 특히 0.1mg 내지 10 g의 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예를 들어, 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염을 투여할 수 있는 장치이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 장치는 각 용량에서 약 0.1mg 내지 약 1 g, 특히 0.1mg 내지 1 g의 상기

HPP를 투여할 수 있는 장치이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 장치는 각 용량에서 약 0.5mg 내지 약 500mg, 특히 0.5mg 내지 500mg의 상기 HPP를 투여할 수 있는 장치이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 장치는 각 용량에서 약 1mg 내지 약 300mg, 약 10mg 내지 약 300mg, 약 50mg 내지 약 300mg, 약 50mg 내지 약 200mg, 또는 약 200mg 내지 약 300mg의 상기 HPP를 투여할 수 있는 장치이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 본 개시내용의 장치는 각 용량에서 약 0.5mg 내지 약 30mg, 약 1mg 내지 약 20mg, 약 3mg 내지 약 10mg, 약 5mg 내지 약 9mg, 또는 약 6mg 내지 약 8mg의 상기 HPP를 투여할 수 있는 장치이다.

[0206] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 장치는 각 스프레이에서 약 0.1mg 내지 약 100mg, 특히 0.1mg 내지 100mg의 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염을 분무할 수 있는 스프레이이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 장치는 각 스프레이에서 약 0.2mg 내지 약 30mg, 특히 0.2mg 내지 30mg의 상기 HPP를 분무할 수 있는 스프레이이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 장치는 각 스프레이에서 약 0.5mg 내지 약 16mg, 약 1mg 내지 약 14mg, 약 2mg 내지 약 12mg, 약 3mg 내지 약 10mg의 상기 HPP를 분무할 수 있는 스프레이이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 장치는 각 스프레이에서 약 4mg 내지 약 9mg, 약 5mg 내지 약 9mg, 또는 약 6mg 내지 약 9mg의 상기 HPP를 분무할 수 있는 스프레이이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 장치는 각 스프레이에서 약 7mg 내지 약 8mg, 특히 7mg 내지 8mg의 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 및/또는 아스피린 및/또는 기타 NSAID의 관련 고침투 전구약물, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 분무할 수 있는 스프레이이다.

[0207] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 장치는 노즐을 포함하는 스프레이이고, 노즐은 노즐을 누를 때마다 약 0.1mg 내지 약 100mg, 특히 0.1mg 내지 100mg의 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예컨대 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염을 분무한다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 노즐은 노즐을 누를 때마다 약 0.2mg 내지 약 30mg, 약 0.5mg 내지 약 16mg, 약 1mg 내지 약 14mg, 약 2mg 내지 약 12mg, 3mg 내지 약 11mg, 약 4mg 내지 약 10mg, 약 5mg 내지 약 9mg, 또는 약 6mg 내지 약 9mg의 상기 HPP를 분무한다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 장치는 노즐을 포함하는 스프레이이고, 노즐은 노즐을 누를 때마다 약 7mg 내지 약 8mg, 특히 7mg 내지 8mg의 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 및/또는 아스피린 및/또는 기타 NSAID의 관련 고침투 전구약물, 또는 이들의 약학적으로 허용되는 염을 스프레이한다.

[0208] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 장치는 각 액적에서 약 0.01mg 내지 약 20mg, 특히 0.01mg 내지 20mg의 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예를 들어 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염을 점적할 수 있는 액적이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 장치는 각 액적에서 약 0.02mg 내지 약 18mg, 약 0.05mg 내지 약 16mg, 약 0.1mg 내지 약 14mg, 약 0.2mg 내지 약 12mg, 약 0.3mg 내지 약 10mg, 약 0.4mg 내지 약 9mg, 0.5mg 내지 약 8mg, 0.7mg 내지 7mg의 상기 HPP를 점적할 수 있는 액적이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 장치는 각 액적에서 약 1mg 내지 약 6mg, 약 2mg 내지 약 5mg, 약 3mg 내지 약 4mg의 상기 HPP를 점적할 수 있는 액적이다.

[0209] 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 장치는 각 패치에서 약 0.1mg 내지 약 20 g, 특히 0.1mg 내지 20 g의, 아스피린 또는 기타 NSAID의 HPP, 예를 들어 2-(디에틸아미노)에틸 2-아세톡시벤조에이트 또는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염을 투여할 수 있는 패치이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 장치는 각 패치에서 약 0.5mg 내지 약 5 g, 약 1mg 내지 약 1000mg, 약 2mg 내지 약 500mg, 약 5mg 내지 약 400mg, 약 5mg 내지 약 400mg, 10mg 내지 약 350mg, 약 20mg 내지 약 300mg, 약 30mg 내지 약 250mg, 약 40mg 내지 약 200mg의 상기 HPP를 투여할 수 있는 패치이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 장치는 각 패치에서 약 50mg 내지 약 200mg, 60mg 내지 약 200mg, 약 70mg 내지 약 200mg의 상기 HPP를 투여할 수 있는 패치이다. 이전에 언급된 실시양태 중 일부 실시양태에서, 상기 장치는 각 패치에서 약 100mg 내지 약 150mg, 특히 100mg 내지 150mg의 상기 HPP를 투여할 수 있는 패치이다.

[0210] 본 발명의 한 양태는 NSAID의 조직 침투를 증가시키고, 이어서 혈장 약물 탐색을 감소시켜 부작용을 감소시키고, 조직 약물 탐색을 증가시켜 약물 효능을 증가시키는 것이다.

[0211] 하나의 실시양태에서, 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염을 포함하는 조성물이 아래 표에 제시되어 있다.

성분	단위 제형(mg)		기능
	양	백분율	
2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염	1582mg	15% 에탄올 중 7.91%	활성 성분
에탄올(물 중 15%, v/v)	20mL	물 중 15% 에탄올	희석제(부형제)

[0212]

[0213] 하나의 실시양태에서, 2-(디에틸아미노)에틸 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염을 포함하는 조성물이 아래 표에 제시되어 있다.

성분	단위 제형(mg)		기능
	양	백분율	
2-(디에틸아미노)에틸 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염	1530mg	35% 에탄올 중 7.65%	활성 성분
에탄올(물 중 15%, v/v)	20mL	물 중 35% 에탄올	희석제(부형제)

[0214]

[0215] 하나의 실시양태에서, 2-(디에틸아미노)에틸 2',4'-디플루오로-4-하이드록실-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염을 포함하는 조성물이 아래 표에 제시되어 있다.

성분	단위 제형(mg)		기능
	양	백분율	
2-(디에틸아미노)에틸 2',4'-디플루오로-4-하이드록실-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염	1546mg	35% 에탄올 중 7.73%	활성 성분
에탄올(물 중 35%, v/v)	20mL	물 중 35% 에탄올	희석제(부형제)

[0216]

[0217] 하나의 실시양태에서, 2-(디에틸아미노)에틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염을 포함하는 조성물이 아래 표에 제시되어 있다.

성분	단위 제형(mg)		기능
	양	백분율	
2-(디에틸아미노)에틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염	1528mg	35% 에탄올 중 7.64%	활성 성분
에탄올(물 중 35%, v/v)	20mL	물 중 35% 에탄올	희석제(부형제)

[0218]

[0219] 하나의 실시양태에서, 2-(디에틸아미노)에틸 2-(2-하이드록시벤조일)옥시벤조에이트 염산염을 포함하는 조성물이 아래 표에 제시되어 있다.

성분	단위 제형(mg)		기능
	양	백분율	
2-(디에틸아미노)에틸 2-(2-하이드록시벤조일)옥시벤조에이트 염산염	1543mg	35% 에탄올 중 7.71%	활성 성분
에탄올(물 중 35%, v/v)	20mL	물 중 35% 에탄올	희석제(부형제)

[0220]

[0221] 하나의 실시양태에서, (피롤리딘-2-일)메틸 아세톡시벤조에이트를 포함하는 조성물이 아래 표에 제시되어 있다.

성분	단위 제형(mg)		기능
	양	백분율	
(피롤리딘-2-일)메틸 아세톡시벤조에이트 염산염	1594mg	15% 에탄올 중 7.97%	활성 성분
에탄올(물 중 15%, v/v)	20mL	물 중 15% 에탄올	희석제(부형제)

[0222]

[0223] 하나의 실시양태에서, (피롤리딘-2-일)메틸 하이드록시벤조에이트를 포함하는 조성물이 아래 표에 제시되어 있다.

성분	단위 제형(mg)		기능
	양	백분율	
(피롤리딘-2-일)메틸 하이드록시벤조에이트 염산염	1631mg	15% 에탄올 중 8.15%	활성 성분
에탄올(물 중 15%, v/v)	20mL	물 중 15% 에탄올	희석제(부형제)

[0224]

[0225] 하나의 실시양태에서, (피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염을 포함하는 조성물 이 아래 표와 같다.

성분	단위 제형(mg)		기능
	양	백분율	
(피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염	1536mg	35% 에탄올 중 7.68%	활성 성분
에탄올(물 중 35%, v/v)	20mL	물 중 35% 에탄올	희석제(부형제)

[0226]

[0227] 하나의 실시양태에서, (피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4-하이드록실-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염을 포함하는 조성물이 아래 표에 제시되어 있다.

성분	단위 제형(mg)		기능
	양	백분율	
(피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4-하이드록실-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염	1553mg	35% 에탄올 중 7.77%	활성 성분
에탄올(물 중 35%, v/v)	20mL	물 중 35% 에탄올	희석제(부형제)

[0228]

[0229] 하나의 실시양태에서, (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염을 포함하는 조성물 이 아래 표에 제시되어 있다.

성분	단위 제형(mg)		기능
	양	백분율	
(피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염	1533mg	35% 에탄올 중 7.67%	활성 성분
에탄올(물 중 35%, v/v)	20mL	물 중 35% 에탄올	희석제(부형제)

[0230]

[0231] 하나의 실시양태에서, (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-하이드록시벤조일)옥시벤조에이트 염산염을 포함하는 조성물이 아래 표에 제시되어 있다.

성분	단위 제형(mg)		기능
	양	백분율	
(피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-하이드록시벤조일)옥시벤조에이트 염산염	1550mg	35% 에탄올 중 7.75%	활성 성분
에탄올(물 중 35%, v/v)	20mL	물 중 35% 에탄올	희석제(부형제)

[0232]

[0233] 하나의 실시양태에서, 대상체는 약물 용액의 5회 스프레이(예를 들어, 15% 에탄올 중의 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 35mg)를, 뇌졸중 후 완전히 회복될 때까지 목 주위 피부에 매일 1회, 2회, 3회 또는 4회 분무할 것이다.

[0234] 하나의 실시양태에서, 대상체는 약물 용액의 5회 스프레이(예를 들어, 15% 에탄올 중의 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 35mg)를, 죽상동맥경화증이 완전히 회복될 때까지, 목, 가슴, 등, 복부, 머리, 팔, 손, 다리, 발 및 기타 부위의 주변 피부에 매일 1회, 2회, 3회 또는 4회 분무할 것이다.

[0235] 하나의 실시양태에서, 대상체는 약물 용액의 5회 스프레이(예를 들어, 15% 에탄올 중의 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 35mg)를, 심장 마비 후 완전히 회복될 때까지 가슴 주변 피부에 매일 1회, 2회, 3회 또는 4회 분무할 것이다. .

[0236] 하나의 실시양태에서, 대상체는 약물 용액의 5회 스프레이(예를 들어, 15% 에탄올 중의 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 35mg)를, 심부전에서 완전히 회복될 때까지, 가슴 주변 피부에 매일 1회, 2회, 3회 또는 4회 분무할 것이다.

[0237] 하나의 실시양태에서, 대상체는 약물 용액의 5회 스프레이(예를 들어, 15% 에탄올 중의 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 35mg)를, 관상 동맥 질환이 완전히 회복될 때까지 가슴 주위 피부에 매일 1회, 2회, 3회 또는 4회 분무할 것이다.

[0238] 하나의 실시양태에서, 대상체는 약물 용액의 5회 스프레이(예를 들어, 15% 에탄올 중의 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 35mg)를, 협심증이 완전히 회복될 때까지 가슴 주위 피부에 매일 1회, 2회, 3회 또는 4회 분무할 것이다.

[0239] 하나의 실시양태에서, 대상체는 약물 용액의 5회 스프레이(예를 들어, 15% 에탄올 중의 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 35mg)를, 심장 박동 불량에서 완전히 회복될 때까지 가슴 주위 피부에 매일 1회, 2회, 3회 또는 4회 분무할 것이다.

[0240] 하나의 실시양태에서, 대상체는 약물 용액의 5회 스프레이(예를 들어, 15% 에탄올 중의 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 35mg)를, 심혈관 질환이 완전히 회복될 때까지 가슴 주위 피부에 매일 1회, 2회, 3회 또는 4회 분무할 것이다.

[0241] 하나의 실시양태에서, 대상체는 약물 용액 10-30회 스프레이(예를 들어, 15% 에탄올 중 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 70-210mg)를, 뇌졸중 후 완전히 회복될 때까지 목, 등, 가슴, 다리, 팔, 복부, 손, 발, 머리 및 기타 부위의 주변 피부에 매일 1회, 2회, 3회 또는 4회 분무할 것이다.

[0242] 하나의 실시양태에서, 대상체는 약물 용액 10-30회 스프레이(예를 들어, 15% 에탄올 중 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 70-210mg)를, 죽상동맥경화증에서 완전히 회복될 때까지 목, 가슴, 등, 복부, 머리, 팔, 손, 다리, 발 및 기타 부위의 주변 피부에 매일 1회, 2회, 3회 또는 4회 분무할 것이다.

[0243] 하나의 실시양태에서, 대상체는 약물 용액 10-30회 스프레이(예를 들어, 15% 에탄올 중 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 70-210mg)를, 심장 마비 후 완전히 회복될 때까지 가슴, 목, 등, 복부, 및 기타 부위의 주변 피부에 매일 1회, 2회, 3회 또는 4회 분무할 것이다.

[0244] 하나의 실시양태에서, 대상체는 약물 용액 10-30회 스프레이(예를 들어, 15% 에탄올 중 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 70-210mg)를, 심부전이 완전히 회복될 때까지 가슴, 목, 등, 복부, 다리, 팔, 기타 부위의 주변 피부에 매일 1회, 2회, 3회 또는 4회 분무할 것이다.

[0245] 하나의 실시양태에서, 대상체는 약물 용액 10-30회 스프레이(예를 들어, 15% 에탄올 중 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 70-210mg)를, 관상 동맥 질환이 완전히 회복될 때까지 가슴, 목, 등, 복부, 다리, 팔, 기타 부위의 주변 피부에 매일 1회, 2회, 3회 또는 4회 분무할 것이다.

[0246] 하나의 실시양태에서, 대상체는 약물 용액 10-30회 스프레이(예를 들어, 15% 에탄올 중 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 70-210mg)를, 협심증이 완전히 회복될 때까지 가슴, 목, 등, 복부, 다리, 팔, 기타 부위의 주변 피부에 매일 1회, 2회, 3회 또는 4회 분무할 것이다.

[0247] 하나의 실시양태에서, 대상체는 약물 용액 10-30회 스프레이(예를 들어, 15% 에탄올 중 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 70-210mg)를, 심장 박동 불량이 완전히 회복될 때까지 가슴, 목, 등, 복부, 다리, 팔, 기타 부위의 주변 피부에 매일 1회, 2회, 3회 또는 4회 분무할 것이다.

[0248] 하나의 실시양태에서, 대상체는 약물 용액 10-30회 스프레이(예를 들어, 15% 에탄올 중 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 70-210mg)를, 심혈관 질환이 완전히 회복될 때까지 가슴, 목, 등, 복부, 다리, 팔, 기타 부위의 주변 피부에 매일 1회, 2회, 3회 또는 4회 분무할 것이다.

[0249] 실시예

[0250] 다음의 비제한적인 실시예는 본 발명의 특정 양태를 추가로 설명할 것이다.

[0251] ***실시예 1 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염(아스피린의 HPP)의 제조.***

[0252] 아세톡시벤조일 클로라이드(20g)를 에틸 아세테이트(100ml)에 용해시켰다. 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 디에틸아미노에탄올(14g)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반한 후, 물(5 x 30 ml)로 세척하였다. 에탄올 중 3N HCl(30ml)을 첨가하고, 고체를 수집하고 에틸 아세테이트(5 x 50ml)로 세척한 후 40℃ 진공 오븐에서 건조했다(90% 수율).

[0253] ***실시예 2 2-(디에틸아미노)에틸 하이드록시벤조에이트 염산염(살리실산의 HPP)의 제조.***

[0254] 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염(20g)을 물(100ml) 및 3N HCl(10ml)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트(300 ml)를 혼합물에 첨가하고, 고체 $NaHCO_3$를 사용하여 혼합물의 pH를 8로 조정하고, 에틸 아세테이트 층을 수집하고, 물(3회)로 세척하고, 에틸 아세테이트 중 1N HCl(100 ml)를 첨가하고, 고체를 수집하고 에틸 아세테이트(5 x 20 ml)로 세척하고 40℃ 진공 오븐에서 건조시켰다(72% 수율).

[0255] ***실시예 3 2-(디에틸아미노)에틸 5-(2,4-디플루오로페닐) 아세톡시벤조에이트 염산염 및 HPP(아세틸디플루니살)의 제조.***

[0256] 5-(2,4-다이플루오로페닐)아세톡시벤조일 클로라이드(2',4'-다이플루오로-4-하이드록시-[1,1'-비페닐]-3-카보닐 클로라이드)(31g)를 에틸 아세테이트(100ml)에 용해시켰다. 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 디에틸아미노에탄올(14g)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 혼합물을 물(5 x 30 ml)로 세척했다. 에탄올 중 3N HCl(30ml)을 첨가하고, 고체를 수집하고 에틸 아세테이트(5 x 50ml)로 세척한 후 40℃ 진공 오븐에서 건조했다(수율 88%).

[0257] ***실시예 4 2-(디에틸아미노)에틸 2',4'-디플루오로-4-하이드록실-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염(디플루니살의 HPP)의 제조.***

[0258] 2',4'-디플루오로-4-하이드록시-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염(20g)을 물(100ml) 및 3N HCl(10ml)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트(300 ml)를 혼합물에 첨가하고, 고체 $NaHCO_3$를 사용하여 혼합물의 pH를 8로 조정하고, 에틸 아세테이트 층을 수집하고 물(3회)로 세척하고, 에틸 아세테이트 중 1N HCl(100 ml)을 첨가했다. 고체를 수집하고 에틸 아세테이트(5 x 20 ml)로 세척하고 40℃ 진공 오븐에서 건조시켰다(수율 80%).

[0259] ***실시예 5 (피롤리딘-2-일)메틸 아세톡시벤조에이트 염산염(아스피린의 HPP)의 제조.***

[0260] 아세틸 살리실산(18g)과 N-Boc-L-프롤리놀(tert-부톡시카보닐-2-피롤리딘메탄올, 20.1g)을 넣고 혼합물에 아세톤(200ml)을 첨가하였다. 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 염산염(EDCI, 19.2g), 4-디메틸아미노피리딘(DMAP, 5g) 및 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt, 15g)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 거의 건조될 때까지 증발시켰다. 에틸 아세테이트(500ml)를 혼합물에 첨가하였다. 용액을 물(2 x 200ml), 20% 시트르산(250ml 물 중 50g)(2 x 250ml) 및 물(3 x 300ml)로 세척했다. 용액을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 황산나트륨을 여과하여 제거하고, 여액을 에틸 아세테이트(3 x 50 ml)로 세척하고, 에틸 아세테이트 용액을 증발 건조시켰다. 에틸 아세테이트 중 3N HCl(50ml)을 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 고체를 수집하고 에틸 아세테이트(5 x 50ml)로 세척한 다음 40℃ 진공 오븐에서 건조했다(수율 85%).

[0261] ***실시예 6 (피롤리딘-2-일)메틸 하이드 록시벤조에이트 염산염의 제조***

[0262] (피롤리딘-2-일)메틸 아세톡시벤조에이트 염산염(20g)을 물(100ml) 및 3N HCl(10ml)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트(300 ml)를 혼합물에 첨가하고, 고체 $NaHCO_3$를 사용하여 혼합물의 pH를 8로 조정하고, 에틸 아세테이트 층을 수집하고 물(3회)로 세척하고, 에틸 아세테이트 중 1N HCl(100 ml)을 첨가하고, 고체를 수집하고 에틸 아세테이트(5 x 20 ml)로 세척하고 40℃ 진공 오븐에서 건조시켰다(수율 80%).

[0263] ***실시예 7 (피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염의 제조.***

[0264] 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실산(31g) 및 N-Boc-L-프롤리놀(tert-부톡시카보닐-2-피롤리딘메탄올, 20.1g) 1L 환저 플라스크에 넣고 혼합물에 아세톤(200ml)을 첨가하였다. 1-에틸-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 염산염(EDCI, 19.2g), 4-디메틸아미노피리딘(D MAP, 5g) 및 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt, 15g)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 거의 건조될 때까지 증발시켰다. 에틸 아세테이트(500ml)를 혼합물에 첨가하였다. 용액을 물(2 x 200ml), 20% 시트르산(250ml 물 중 50g)(2 x 250ml) 및 물(3 x 300ml)로 세척했다. 용액을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 황산나트륨을 여과하여 제거하고, 여액을 에틸 아세테이트(3 x 50 ml)로 세척하고, 에틸 아세테이트 용액을 증발 건조시켰다. 에틸 아세테이트(50ml) 중 3N HCl을 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 고체를 수집하고 에틸 아세테이트(5 x 50ml)로 세척한 다음 40℃ 진공 오븐에서 건조했다(수율 85%).

[0265] ***실시예 8 (피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4-하이드록실-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염의 제조***

[0266] (피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염(20g)을 물(100ml) 및

3N HCl(10 ml)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트(300 ml)를 혼합물에 첨가하고, 고체 $NaHCO_3$를 사용하여 혼합물의 pH를 8로 조정하고, 에틸 아세테이트 층을 수집하고 물(3 x 100 ml)로 세척하고, 에틸 아세테이트 중 1N HCl(100 ml)을 첨가하고, 고체를 수집하고 에틸 아세테이트(5 x 20 ml)로 세척한 후 40℃ 진공 오븐에서 건조했다(수율 80%).

[0267] ***실시예 9 2-(디에틸아미노)에틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염(아세틸살살레이트의 전구약물)의 제조.***

[0268] 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조일 클로라이드(28g)를 에틸 아세테이트(100ml)에 용해시켰다. 혼합물을 0℃로 냉각시켰다. 디에틸아미노에탄올(14g)을 반응 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 3시간 동안 교반하였다. 에틸 아세테이트 혼합물을 물(5 x 30 ml)로 세척했다. 에탄올에 용해된 3N HCl (30ml)을 첨가하고, 고체를 수집하고 에틸 아세테이트(5 x 50ml)로 세척한 후 40℃ 진공 오븐에서 건조했다(91% 수율).

[0269] ***실시예 10 2-(디에틸아미노)에틸 2-(2-하이드록시벤조일)옥시벤조에이트 염산염(살살레이트의 전구약물)의 제조.***

[0270] 2-(디에틸아미노)에틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염(20g)을 물(100ml) 및 3N HCl(10ml)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트(300 ml)를 혼합물에 첨가하고, 고체 $NaHCO_3$를 사용하여 혼합물의 pH를 8로 조정하고, 에틸 아세테이트 층을 수집하고, 물(3 x 100 ml)로 세척하고, 에틸 아세테이트 중 1N HCl(100 ml)을 첨가하고, 고체를 수집하고 에틸 아세테이트(5 x 20 ml)로 세척한 후 40℃ 진공 오븐에서 건조했다(68% 수율).

[0271] ***실시예 11 (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염의 제조.***

[0272] 1L 환저 플라스크에 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조산(28g)과 N-Boc-L-프롤리놀(tert-부톡시카보닐-2-피롤리딘메탄올, 20.1g)을 넣고, 혼합물에 아세톤(200ml)을 가하였다.1-에틸-(3-디메틸아미노프로필)카보디이미드 염산염(EDCI, 19.2g), 4-디메틸아미노피리딘(D MAP, 5g) 및 1-하이드록시벤조트리아졸(HOBt, 15g)을 용액에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 용액을 거의 건조될 때까지 증발시켰다. 에틸 아세테이트(500ml)를 혼합물에 첨가하였다. 용액을 물(2 x 200ml), 20% 시트르산(R0089, 물 250ml 중 50g)(2 x 250ml) 및 물(3 x 300ml)로 세척했다. 용액을 황산나트륨 상에서 건조시켰다. 황산나트륨을 여과하여 제거하고, 여액을 에틸 아세테이트(3 x 50 ml)로 세척하고, 에틸 아세테이트 용액을 증발 건조시켰다. 에틸 아세테이트 중 3N HCl(50ml)을 첨가하고, 혼합물을 3시간 동안 교반하였다. 고체를 수집하고 에틸 아세테이트(5 x 50ml)로 세척한 다음 40℃ 진공 오븐에서 건조했다(수율 85%).

[0273] ***실시예 12 (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-하이드록시벤조일)옥시벤조 에이트 염산염의 제조***

[0274] (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염(20g)을 물(100ml) 및 3N HCl(10ml)에 용해시켰다. 혼합물을 실온에서 밤새 교반하였다. 에틸 아세테이트(300 ml)를 혼합물에 첨가하고, 고체 $NaHCO_3$를 사용하여 혼합물의 pH를 8로 조정하고, 에틸 아세테이트 층을 수집하고 물(3 x 100 ml)로 세척하고, 에틸 아세테이트 중 1N HCl(100 ml)을 첨가하고, 고체를 수집하고 에틸 아세테이트(5 x 20 ml)로 세척한 후 40℃ 진공 오븐에서 건조했다(수율 80%).

[0275] ***실시예 13 HPP의 피부 침투율***

[0276] 토끼(rabbit) 피부를 통한 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트 염산염(화합물-1), (피롤리딘-2-일)메틸아세톡시벤조에이트 염산염(화합물-2), 아스피린(화합물-3), 2-(디에틸아미노)에틸하이드록시벤조에이트 염산염(화합물-4), 2(피롤리딘-2-일)메틸 하이드록시벤조에이트 염산염(화합물-5), 살리실산(화합물-6), 2-(디에틸아미노)에틸 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실산염 염산염(화합물-7), (피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실산염 염산염(화합물-8), 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실산(화합물-9), 2-(디에틸아미노)에틸 2',4'-디플루오로 -4-하이드록실-[1,1'-비페닐]-3-카복실산염 염산염(화합물-10), (피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4-하이드록실-[1,1'- 비페닐]-3-카복실레이트 염산염(화합물-11), 2',4'-도플루오로-4-하이드록실-[1,1'-비페닐]-3-카복실산(디플루니살, 화합물-12), 2-(디에틸아미노)에틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염(화합물-13), (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염(화합물-14), 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조산(아세틸살살레이트, 화합물-15), 2-(디에틸아미노)에틸 2-(2-하이드록시벤조일)옥시벤조에이트 염산염(화합물-16)(피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-하이드록시벤조일)옥시벤조에이트 염산염(화합물-17) 및 2-(2-하이드록시벤조일)옥시벤조산(살살레이트, 화

합물-18)의 침투 속도를, 토끼 등 부위의 토끼 피부 조직(두께 300-350 μm)에서 분리된 변형된 프란츠(Franz) 세포를 사용하여 시험관 내에서(in vitro) 측정하였다. 10ml의 순수한 물로 구성된 수용 유체(receiving fluid)가 표 1에 나와 있다. 그 결과는 수송 단위가 막 및 피부 장벽을 통과하는 약물의 통과에 매우 중요한 역할을 한다는 것을 시사한다.

[0277] **표 1. 8시간 동안의 항염증제 누적량.**

	시험 화합물의 누적량			
	1시간	2시간	4시간	8시간
화합물-1	0.61mg	1.27mg	2.58mg	5.19mg
화합물-2	0.52mg	1.16mg	2.37mg	4.78mg
화합물-3	0.000mg	0.001mg	0.002mg	0.003mg
화합물-4	0.57mg	1.19mg	2.36mg	4.79mg
화합물-5	0.49mg	1.07mg	2.17mg	4.28mg
화합물-6	0.000mg	0.001mg	0.002mg	0.002mg
화합물-7	0.53mg	1.07mg	2.16mg	4.33mg
화합물-8	0.45mg	0.98mg	2.02mg	4.11mg
화합물-9	0.000mg	0.000mg	0.001mg	0.002mg
화합물-10	0.49mg	1.03mg	2.12mg	4.39mg
화합물-11	0.43mg	0.99mg	2.01mg	4.05mg
화합물-12	0.000mg	0.001mg	0.001mg	0.003mg
화합물-13	0.46mg	0.97mg	1.99mg	3.89mg
화합물-14	0.37mg	0.84mg	1.82mg	3.69mg
화합물-15	0.000mg	0.000mg	0.001mg	0.001mg
화합물-16	0.37mg	0.87mg	1.71mg	3.56mg
화합물-17	0.32mg	0.68mg	1.39mg	2.97mg
화합물-18	0.000mg	0.000mg	0.001mg	0.001mg

[0278]

[0279] ***실시예 14 중대뇌동맥 폐쇄(MCAO)에 의해 유발된 급성 허혈이 있는 쥐에서의 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 효능***

[0280] 이 연구의 목적은, 쥐의 측두엽 MCAO에 의해 유발된 뇌 허혈성 손상 및 관련 신경학적 결함에 대한 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 치료 효능을 조사하는 것이었다.

[0281] 수컷 SD 쥐(258 내지 280g)를 사용했다. 허용가능한 임상 상태 및 체중을 기준으로 쥐를 선택하여 포함시켰다. 동물은 무작위로 7개 군으로 배정되었다(경피 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염, 경구 아스피린, MCI-186/에다라본(Edaravone)(*iv*) 처리 및 비히클 군을 포함하는, MCAO 수술용 25마리/군, 모의(sham) 수술군 용 8마리/군)). 쥐는 임의의 시술을 받기 전에 동물 시설에서 일주일 동안 사육되었다. 꼬리와 케이지 태그에도 동물 식별 번호가 표시되었다. 표 2에 설명된 실험 설계를 참조한다.

[0282] 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염, 아스피린, 에다라본 및 비히클 군은 MCAO 수술 1시간 후(0일), 및 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 및 14일에 투여되었다.

[0283] **표 2. 실험 설계**

군	처리	N	투여 수준	경로	처방	기간 (일)
1	모의 수술	8	0mg/kg	국소	bid	14
2	비히클, 15% 에탄올	25	0mg/kg,	국소	bid	14
3	MCI-186(에다라본)	25	3mg/kg	iv	qd	14
4	아스피린	25	60mg/kg	경구	bid	14
5	저용량	25	15mg/kg,	국소	bid	14
6	중간 용량	25	30mg/kg,	국소	bid	14
7	고용량	25	60mg/kg,	국소	bid	14

[0284]

[0285] MCAO 이전에, 동물들은 밤새 금식했지만 물에는 자유롭게 접근할 수 있었다. 마취 하에 목 정중선 절개를 통해 우측 총경동맥(CCA), 내부 경동맥(ICA), 외부 경동맥(ECA)을 노출시켰다. 상업용 모노필라멘트(실리콘 코팅된 것)를 폐색기로 사용하고 CCA를 통해 삽입했다. 폐색기(occluder)는 경동맥 분기점을 넘어 CCA 18 ± 0.5 mm로

전진되었다. 약한 저항은 폐색기가 전대뇌동맥에 적절하게 박혀 있어 중대뇌동맥(MCA)으로의 혈류를 차단한다는 것을 나타낸다. 1시간 후 모노필라멘트를 완전히 빼내어 재관류를 허용하였다. 수술 과정 중 헤딩패드를 착용하여 체온을 대략 36.5℃로 유지하였다. 신경학적 결함을 확인하기 위해, 처리군을 모르는 관찰자가 폐색 후 2시간에 임상적 징후를 시험했다. 신경학적 결함(표 3 참조)은 이후 14일차까지 매일 평가되었다. MCAO 후 14일 동안 동물을 안락사시키고, 뇌를 5개의 관상 섹션(쥐 뇌 매트릭스를 사용하여 두께 2mm)으로 절단했다. 신선한 뇌 절편을 37℃에서 2% 염화트리페닐테트라졸륨(TTC) 용액으로 염색한 후, 4% 파라포름알데히드로 고정했다. 모든 섹션의 사진은 디지털 카메라로 촬영되었다. 이 디지털 사진은 컴퓨터에 저장되었다. Image-Pro Plus 소프트웨어를 사용하여 각 섹션의 경색 면적(%)을 맹검 측정한 후, 뇌당 경색 부피를 얻었다. 이어서, 경색 면적(%) = (대측(contralateral) 반구 면적 - 동측(ipsilateral) 비경색 면적)/대측 반구 면적이라는 공식을 사용하여 붓기 및 위축(atrophy) 문제를 보정했다.

[0286] **표 3: 신경학적 징후의 점수**

항목	결함 점수
신경학적 결함 없음	0
오른쪽 앞발을 완전히 뻗지 못함	1
일정하지 않게 오른쪽으로 돌음	2
일정하게 오른쪽으로 돌음	3
오른쪽으로 넘어짐	4
우울한 의식 상태를 가지고 자발적으로 걷지 않음	5
죽음	6

[0287]

[0288] 경색 영역 분석을 위해, 일원 분산 분석(One-Way ANOVA)과 Dunnett 다중 비교 시험을 사용하여 처리군과 비히클 군 간의 차이를 비교했다. 양성 대조군과 비히클 군 간의 차이를 비교하기 위해 T-시험을 사용하였다. $P<0.05$는 군 간의 유의미한 차이로 간주되었다. 데이터는 평균 ± SEM으로 표시되었다. 체중 분석을 위해, T-시험을 사용하여 수술 후 날짜 차이에서 군 간 차이를 비교했다.

[0289] 모든 동물은 연구 전에 양호한 전반적인 상태를 나타냈다. 이 실험 동안 사망률은 비히클 군에서 25마리 중 5마리(20%), 에다라본 처리군에서 25마리 중 6마리(24%), 경구 아스피린 군에서 25마리 중 3마리(12%), 경피형 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트 염산염 저용량 군에서 25마리 중 1마리(4%), 경피형 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트 염산염 중간 용량 군 및 고용량 군에서 25마리 중 0마리, 및 모의 수술 군에서는 8마리 중 0마리(0%)였다. 대부분의 동물 사망은 MCAO 수술 후 48시간(쥐 6마리)에서 72시간 사이에 발생했다. 다른 모든 MCAO 동물은 수술 후 1일부터 4일까지 체중이 감소했으며, 그 후 안락사되기 전에 비교적 안정적인 건강 상태를 유지했다. 모의 수술 군의 동물은 모의 수술 후 처음 2일 동안만 체중이 감소한 후 점차 정상 수준으로 회복되었다.

[0290] 수술 중 명백한 출혈이 있는 몇 마리의 동물은 포기했다. 동물들은 수술의 마지막 단계(폐색기 제거) 후 의식이 완전히 회복될 때까지 주의 깊게 모니터링되었다.

[0291] 경피 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염을 처리한 쥐는 적은 경색 부피를 나타내었다: iv 에다라본(38.07% ± 2.031), 경구용 아스피린(36.27% ± 2.123) 및 비히클 군(40.53% ± 2.378)과 비교했을 때, 저용량 군(32.07% ± 2.061, $P < 0.05$), 중간 용량 군(27.11% ± 1.658, $P < 0.01$), 고용량 군(25.15% ± 2.001, $P < 0.01$)(평균 ± SEM으로 표시됨). 모든 저용량, 중간 용량 및 고용량 대 비히클 군의 차이는 통계적으로 유의했다($P < 0.05$ 또는 0.01). 대조적으로, 아스피린과 MCI-186/에다라본으로 처리된 쥐에서는 경색 부피가 거의 감소하지 않는 것으로 나타났다. 모의 군의 쥐는 불가피한 측정 편차(2.85% ± 0.779)를 보였다. 비히클, 아스피린, MCI-186/에다라본 투여군에서 대부분의 경색은, 중대뇌동맥에 의해 일반적으로 공급되는 선조체와 전두두정 피질에 관여하였고, 저용량, 중간 용량 및 고용량 군에서의 경색 크기는 선조체 및 상응 피질과 관련이 더 적었다. 경색 부피의 상세한 분석 결과는 도 1에 나와 있다.

[0292] MACO 쥐의 체중은 수술 후 처음 4일 동안 극적으로 감소했으며 그 이후에는 상대적으로 안정되었다. T-시험에 의하면, 체중의 경우, 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 저용량 군($P < 0.05$), 중간 용량 군($P < 0.01$) 및 고용량 군($P < 0.01$)은 5 내지 14일차에 증가하여, 비히클 군과 유의미한 차이를 보였다. 체중 평가에 대한 자세한 정보는 도 2에 나와 있다.

[0293] 허혈성 손상으로 인해 왼쪽에서 운동 기능 장애의 임상적 징후가 발생했다. 비히클 군에 대한 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 저용량, 중간 용량 및 고용량 군의 신경학적 결함 점수는 유의미한 차이

를 보여준다. 신경학적 결함 점수 평가에 대한 자세한 정보는 도 3에 나와 있다.

[0294] 본 연구에서는 쥐 MCAO 모델에서의 뇌허혈에 대한 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 치료 효능을 조사했다. 비히클 군과 비교하여, 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 저용량, 중간 용량 및 고용량 군은 뇌 허혈성 손상에 대해 우수한 신경 보호 효과를 나타냈다.

[0295] ***실시예 15 중대뇌동맥 폐쇄(MCAO)에 의해 유발된 급성 허혈이 있는 쥐에서의 2-(디에틸아미노)에틸 하이드록시벤조에이트 염산염의 효능***

[0296] 이 연구는 쥐의 측두엽 MCAO에 의해 유발된 뇌 허혈성 손상 및 관련 신경학적 결함에 대한 2-(다이틸아미노)에틸 하이드록시벤조에이트의 치료 효능을 조사하기 위해 수행되었다.

[0297] 수컷 SD 쥐(258 내지 275g)가 사용되었다. 허용가능한 임상 상태 및 체중을 기준으로 쥐를 선택하여 포함시켰다. 동물은 무작위로 7개 군으로 배정되었다 (경피 2-(디에틸아미노)에틸 하이드록시벤조에이트 염산염, 경구 아스피린, MCI-186/에다라본(*iv*) 처리, 및 비히클 군을 포함하는 MCAO 수술의 경우 25마리/군, 모의 수술 군의 경우 8마리/군). 쥐는 임의의 시술을 받기 전에 동물 시설에서 일주일 동안 사육되었다. 꼬리와 케이지 태그에도 동물 식별 번호가 표시되었다. 표 4에 설명된 실험 설계를 참조한다.

[0298] 2-(디에틸아미노)에틸 하이드록시벤조에이트 염산염, 살리실산, 에다라본 및 비히클은 MCAO 수술 후 1시간(0일) 및 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 및 14일에 투여되었다.

[0299] **표 4. 실험 설계**

[0300]

군	처리	N	투여 수준	경로	처방	기간 (일)
1	모의 수술	8	0mg/kg	국소	bid	14
2	비히클, 15% 에탄올	25	0mg/kg,	국소	bid	14
3	MCI-186(에다라본)	25	3mg/kg	iv	qd	14
4	살리실산	25	60mg/kg	경구	bid	14
5	저용량	25	15mg/kg,	국소	bid	14
6	중간 용량	25	30mg/kg,	국소	bid	14
7	고용량	25	60mg/kg,	국소	bid	14

[0301] MCAO 이전에, 동물들은 밤새 금식했지만 물에는 자유롭게 접근할 수 있었다. 마취 하에 목 정중선 절개를 통해 우측 총경동맥(CCA), 내부 경동맥(ICA), 외부 경동맥(ECA)을 노출시켰다. 상업용 모노필라멘트(실리콘 코팅된 것)를 폐색기로 사용하고 CCA를 통해 삽입했다. 폐색기는 경동맥 분기점을 넘어 CCA 18 ± 0.5 mm로 전진되었다. 약한 저항은 폐색기가 전대뇌동맥에 적절하게 박혀 있어 중대뇌동맥(MCA)으로의 혈류를 차단한다는 것을 나타낸다. 1시간 후 모노필라멘트를 완전히 빼내어 재관류를 허용하였다. 수술 과정 중 헤딩패드를 착용하여 체온을 대략 36.5℃로 유지하였다. 신경학적 결함을 확인하기 위해, 처리군을 모르는 관찰자가 폐색 후 2시간에 임상적 징후를 시험했다. 신경학적 결함(표 3 참조)은 이후 14일차까지 매일 평가되었다. MCAO 후 14일 동안 동물을 안락사시키고, 뇌를 5개의 관상 섹션(쥐 뇌 매트릭스를 사용하여 두께 2mm)으로 절단했다. 신선한 뇌 절편을 37℃에서 2% 염화트리페닐테트라졸륨(TTC) 용액으로 염색한 후, 4% 파라포름알데히드로 고정했다. 모든 섹션의 사진은 디지털 카메라로 촬영되었다. 이 디지털 사진은 컴퓨터에 저장되었다. Image-Pro Plus 소프트웨어를 사용하여 각 섹션의 경색 면적(%)을 맹검 측정한 후, 뇌당 경색 부피를 얻었다. 경색 면적(%) =(대측 반구 면적 - 동측 비경색 면적)/대측 반구 면적이라는 공식을 사용하여 붓기 및 위축 문제를 보정했다.

[0302] 경색 영역 분석을 위해, 일원 분산 분석(One-Way ANOVA)과 Dunnett 다중 비교 시험을 사용하여 처리군과 비히클 군 간의 차이를 비교했다. 양성 대조군과 비히클 군 간의 차이를 비교하기 위해 T-시험을 사용하였다. $P<0.05$는 군 간의 유의미한 차이로 간주되었다. 데이터는 평균 ± SEM으로 표시되었다. 체중 분석을 위해, T-시험을 사용하여 수술 후 날짜 차이에서의 군 간 차이를 비교하였다.

[0303] 모든 동물은 연구 전에 양호한 전반적인 상태를 나타냈다. 이 실험 동안 사망률은 비히클 군에서 25마리 중 5마리(20%), 에다라본 처리군에서 25마리 중 5마리(20%), 경구 살리실산 군에서 25마리 중 4마리(16%), 경피형 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트 염산염 저용량 군에서 25마리 중 3마리(12%), 경피형 2-(디에틸아미노)에틸하이드록시벤조에이트 염산염 중간 용량 군에서 25마리 중 2마리(8%), 경피 2-(디에틸아미노)에틸 하이드록시벤조에이트 염산염 고 용량 군에서 25마리 중 1마리(4%), 및 모의 수술 군에서 8마리 중 0마리(0%)였다. 대부분의 동물 사망은 MCAO 수술 후 48시간(쥐 6마리)에서 72시간 사이에 발생했다. 다른 모든 MCAO 동물은 수술 후

1일부터 4일까지 체중이 감소했으며, 안락사되기까지 비교적 안정적인 건강 상태를 유지했다. 모의 수술 군의 동물은 모의 수술 후 처음 2일 동안만 체중이 감소한 후 점차 정상 수준으로 회복되었다.

[0304] 수술 중 명백한 출혈이 있는 몇 마리의 동물은 포기했다. 동물은 수술의 마지막 단계(폐색기 제거) 후 의식이 완전히 회복될 때까지 주의 깊게 모니터링되었다.

[0305] 경피 2-(디에틸아미노)에틸 하이드록시벤조에이트 염산염을 처리한 쥐는 더 적은 경색 부피를 나타내었다: iv 에다라본(39.94% ± 2.256), 경구 살리실산(37.47% ± 2.856) 및 비히클 군(40.95% ± 2.567)과 비교했을 때, 저용량 군(37.01% ± 2.053, $P < 0.08$), 중간 용량 군(35.77% ± 1.875, $P < 0.07$), 고용량 군(34.56% ± 2.563, $P < 0.05$)(평균 ± SEM으로 표시됨). 고용량 대 비히클 군의 차이는 통계적으로 유의했다($P < 0.05$). 대조적으로, 살리실산과 MCI-186/에다라본으로 처리된 쥐는 경색 부피의 감소가 거의 없는 것으로 나타났다. 모의 군의 쥐는 불가피한 측정 편차(2.12% ± 0.853)를 보였다. 비히클, 살리실산, MCI-186/에다라본 처리군에서 대부분의 경색은, 일반적으로 중대뇌동맥에 의해 공급되는 선조체와 전두 두정 피질에서 나타났고, 저용량 군, 중간 용량 군, 및 고용량 군에서의 경색 크기는 더 작았고, 선조체 및 상응 피질과 관련성이 적었다. 경색 부피의 상세한 분석 결과는 도 4에 나와 있다.

[0306] MACO 쥐의 체중은 수술 후 처음 4일 동안 극적으로 감소했으며 그 이후에는 상대적으로 안정되었다. T-시험 결과, 체중의 경우, 2-(디에틸아미노)에틸 하이드록시벤조에이트 염산염(살리실산의 전구약물)의 저용량 군($P < 0.11$), 중간 용량 군($P < 0.08$) 및 고용량 군($P < 0.05$)은 5 내지 14일에 증가했고, 비히클 군과는 유의미한 차이를 보였다. 체중 평가에 대한 자세한 정보는 도 5에 나와 있다.

[0307] 허혈성 손상으로 인해 왼쪽에 운동 기능 장애의 임상적 징후가 발생했다. 비히클 군에 대한 2-(디에틸아미노)에틸 하이드록시벤조에이트 염산염의 고용량 군의 신경학적 결함 점수는 유의미한 차이를 보여준다. 신경학적 결함 점수 평가에 대한 자세한 정보는 도 6에 나와 있다.

[0308] 본 연구에서는 쥐 MCAO 모델의 대뇌 허혈에 대한 2-(디에틸아미노)에틸 하이드록시벤조에이트 염산염의 치료 효능을 조사했다. 비히클 군과 비교하여 고용량 2-(디에틸아미노)에틸 하이드록시벤조에이트 염산염 군은 뇌 허혈성 손상에 대해 우수한 신경 보호 효과를 나타냈다.

[0309] ***실시예 16 중대뇌동맥 폐쇄(MCAO)에 의해 유발된 급성 허혈이 있는 쥐에서의 (피롤리딘-2-일)메틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 효능***

[0310] 이 연구의 목적은 쥐의 측두엽 MCAO에 의해 유발된 뇌 허혈성 손상 및 관련 신경학적 결함에 대한 2-(다이틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트의 치료 효능을 조사하는 것이었다.

[0311] 수컷 SD 쥐(255 - 283g)가 사용되었다. 허용가능한 임상 상태 및 체중을 기준으로 쥐를 선택하여 포함시켰다. 동물은 무작위로 7개 군으로 배정되었다 (경피 (피롤리딘-2-일)메틸 아세톡시벤조에이트 염산염, 경구 아스피린, MCI-186/에다라본(*iv*) 처리 및 비히클 군을 포함하는 MCAO 수술의 경우 25마리/군, 모의 수술 군의 경우 8마리/군). 쥐는 임의의 시술을 받기 전에 동물 시설에서 일주일 동안 사육되었다. 꼬리와 케이지 태그에도 동물 식별 번호가 표시되었다. 표 5에 설명된 실험 설계를 참조한다.

[0312] (피롤리딘-2-일)메틸 아세톡시벤조에이트 염산염, 아스피린, 에다라본 및 비히클은 MCAO 수술 후 1시간(0일) 및 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 및 14일에 투여되었다.

[0313] **표 5. 실험 설계**

[0314]

군	처리	N	투여 수준	경로	처방	기간 (일)
1	모의 수술	8	0mg/kg	국소	bid	14
2	비히클, 15% 에탄올	25	0mg/kg,	국소	bid	14
3	MCI-186(에다라본)	25	3mg/kg	iv	qd	14
4	아스피린	25	60mg/kg	경구	bid	14
5	저용량	25	15mg/kg,	국소	bid	14
6	중간 용량	25	30mg/kg,	국소	bid	14
7	고용량	25	60mg/kg,	국소	bid	14

[0315] MCAO 이전에, 동물들은 밤새 금식했지만 물에는 자유롭게 접근할 수 있었다. 마취 하에 목 정중선 절개를 통해 우측 총경동맥(CCA), 내부 경동맥(ICA), 외부 경동맥(ECA)을 노출시켰다. 상업용 모노필라멘트(실리콘 코팅된

것)를 폐색기로 사용하고 CCA를 통해 삽입했다. 폐색기는 경동맥 분기점을 넘어 CCA 18 ± 0.5 mm로 전진되었다. 약한 저항은 폐색기가 전대뇌동맥에 적절하게 박혀 있어 중대뇌동맥(MCA)으로의 혈류를 차단한다는 것을 나타낸다. 1시간 후 모노필라멘트를 완전히 빼내어 재관류를 허용하였다. 수술 과정 중 헤딩패드를 착용하여 체온을 대략 36.5℃로 유지하였다. 신경학적 결함을 확인하기 위해, 처리군을 모르는 관찰자가 폐색 후 2시간에 임상적 징후를 시험했다. 신경학적 결함(표 3 참조)은 이후 14일차까지 매일 평가되었다. MCAO 후 14일 동안 동물을 안락사시키고, 뇌를 5개의 관상 섹션(쥐 뇌 매트릭스를 사용하여 두께 2mm)으로 절단했다. 신선한 뇌 절편을 37℃에서 2% 염화트리페닐테트라졸륨(TTC) 용액으로 염색한 후, 4% 파라포름알데히드로 고정했다. 모든 섹션의 사진은 디지털 카메라로 촬영되었다. 이 디지털 사진은 컴퓨터에 저장되었다. Image-Pro Plus 소프트웨어를 사용하여 각 섹션의 경색 면적(%)을 맹검 측정한 후, 뇌당 경색 부피를 얻었다. 경색 면적(%) =(대측 반구 면적 - 동측 비경색 면적)/대측 반구 면적이라는 공식을 사용하여 붓기 및 위축 문제를 보정했다.

[0316] 경색 영역 분석을 위해, 일원 분산 분석(One-Way ANOVA)과 Dunnett 다중 비교 시험을 사용하여 처리군과 비히클 군 간의 차이를 비교했다. 양성 대조군과 비히클 군 간의 차이를 비교하기 위해 T-시험을 사용하였다. $P<0.05$는 군 간의 유의미한 차이로 간주되었다. 데이터는 평균 ± SEM으로 표시되었다. 체중 분석을 위해, T-시험을 사용하여 수술 후 날짜 차이에서의 군 간 차이를 비교했다.

[0317] 모든 동물은 연구 전에 양호한 전반적인 상태를 나타냈다. 이 실험 동안 사망률은 비히클 군에서 25마리 중 5마리(20%), 에다라본 처리군에서 25마리 중 5마리(20%), 경구 아스피린 군에서 25마리 중 3마리(12%), 경피형(피롤리딘-2-일)메틸 아세톡시벤조에이트 염산염 저용량 군에서 25마리 중 1마리(4%), 경피형(피롤리딘-2-일)메틸 아세톡시벤조에이트 염산염 중간 용량 군 및 고용량 군에서 25마리 중 0마리, 모의 수술 군에서 8마리 중 0마리(0%)였다. 대부분의 동물 사망은 MCAO 수술 후 48시간(쥐 6마리)에서 72시간 사이에 발생했다. 다른 모든 MCAO 동물은 수술 후 1일부터 4일까지 체중이 감소했으며, 안락사되기 전에 비교적 안정적인 건강 상태를 유지했다. 모의 수술 군의 동물은 모의 수술 후 처음 2일 동안만 체중이 감소한 후 점차 정상 수준으로 회복되었다.

[0318] 수술 중 명백한 출혈이 있는 몇 마리의 동물은 포기했다. 동물은 수술의 마지막 단계(폐색기 제거) 후 의식이 완전히 회복될 때까지 주의 깊게 모니터링되었했다.

[0319] (피롤리딘-2-일)메틸 아세톡시벤조에이트 염산염을 투여한 쥐는 경색 부피가 더 적음을 나타내었다: iv 에다라본(39.27% ± 2.513), 경구용 아스피린(37.99% ± 1.985) 및 비히클 군(41.78% ± 2.179)과 비교했을 때, 저용량 군(33.11% ± 2.212, $P<0.05$), 중간 용량 군(27.03% ± 2.123, $P<0.01$), 고용량 군(24.85% ± 2.376, $P<0.01$)(평균 ± SEM으로 표시됨). 모든 저용량, 중간 용량 및 고용량 대 비히클 군의 차이는 통계적으로 유의미했다 ($P < 0.05$ 또는 0.01). 대조적으로, 아스피린과 MCI-186/에다라본으로 처리된 쥐에서는 경색 부피가 거의 감소하지 않는 것으로 나타났다. 모의 군의 쥐는 불가피한 측정 편차(3.12% ± 1.279)를 보였다. 비히클, 아스피린, MCI-186/에다라본 투여군에서 대부분의 경색은 일반적으로 중대뇌동맥에 의해 공급되는 선조체와 전두 두정 피질에서 나타났고, 반면 저용량, 중간 용량 및 고용량 군에서의 경색 크기는 더 작았으며, 선조체 및 상응 피질과의 관련성이 더 적었다. 경색 부피의 자세한 분석 결과는 도 7에 나와 있다.

[0320] MACO 쥐의 체중은 수술 후 처음 4일 동안 극적으로 감소했으며 그 이후에는 상대적으로 안정되었다. 체중의 경우, T-시험 결과, (피롤리딘-2-일)메틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 저용량($P<0.05$), 중간($P<0.01$) 및 고용량 ($P<0.01$) 군에서는 5 내지 14일차에 증가하여 비히클 군과는 유의미한 차이를 보였다. 체중 평가에 대한 자세한 정보는 도 8에 나와 있다.

[0321] 허혈성 손상으로 인해 왼쪽에 운동 기능 장애의 임상적 징후가 발생했다. 비히클 군에 대한 (피롤리딘-2-일)메틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 저용량, 중간 용량 및 고용량 군의 신경학적 결함 점수는 유의미한 차이를 보여준다. 신경학적 결함 점수 평가에 대한 자세한 정보는 도 9에 나와 있다.

[0322] 본 연구에서는 쥐 MCAO 모델의 뇌허혈에 대한 (피롤리딘-2-일)메틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 치료 효능을 조사했다. 비히클 군과 비교하여, (피롤리딘-2-일)메틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 저용량, 중간 용량 및 고용량 군은 뇌 허혈성 손상에 대해 우수한 신경 보호 효과를 나타냈다.

[0323] ***실시예 17 중대뇌동맥 폐쇄(MCAO)에 의해 유발된 급성 허혈이 있는 쥐에서의 (피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염의 효능***

[0324] 본 연구의 목적은 쥐의 일시적인 MCAO에 의해 유발된 뇌 허혈성 손상 및 관련 신경학적 결함에 대한 (피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염의 치료 효능을 조사하는 것이었다.

[0325] 수컷 SD 쥐(257 - 281g)가 사용되었다. 허용가능한 임상 상태 및 체중을 기준으로 쥐를 선택하여 포함시켰다. 동물을 무작위로 7개 군(경피 (피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염, 아세틸디플루니살, MCI-186/에다라본(*iv*) 처리 및 비히클 군을 포함하는 MCAO 수술의 경우 25마리 쥐/군; 모의 수술 군의 경우 8마리의 쥐/군으로 배정했다. 쥐는 임의의 시술을 받기 전에 동물 시설에서 일주일 동안 사육되었다. 꼬리와 케이지 태그에도 동물 식별 번호가 표시되었다. 표 6에 설명된 실험 설계를 참조한다.

[0326] (피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실 레이트 염산염, 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-카복실산(아세틸디플루니살), 에다라본 및 비히클은 MCAO 수술 후 1시간(0일) 및 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14일에 투여되었다.

[0327] **표 6. 실험 설계**

군	처리	N	투여 수준	경로	처방	기간 (일)
1	모의 수술	8	0mg/kg	국소	bid	14
2	비히클, 15% 에탄올	25	0mg/kg,	국소	bid	14
3	MCI-186(에다라본)	25	3mg/kg	iv	qd	14
4	아세틸디플루니살	25	60mg/kg	경구	bid	14
5	저용량	25	15mg/kg,	국소	bid	14
6	중간 용량	25	30mg/kg,	국소	bid	14
7	고용량	25	60mg/kg,	국소	bid	14

[0328]

[0329] MCAO 이전에, 동물들은 밤새 금식했지만 물에는 자유롭게 접근할 수 있었다. 마취 하에 목 정중선 절개를 통해 우측 총경동맥(CCA), 내부 경동맥(ICA), 외부 경동맥(ECA)을 노출시켰다. 상업용 모노필라멘트(실리콘 코팅된 것)를 폐색기로 사용하고 CCA를 통해 삽입했다. 폐색기는 경동맥 분기점을 넘어 CCA 18 ± 0.5 mm로 전진되었다. 약한 저항은 폐색기가 전대뇌동맥에 적절하게 박혀 있어 중대뇌동맥(MCA)으로의 혈류를 차단한다는 것을 나타낸다. 1시간 후 모노필라멘트를 완전히 빼내어 재관류를 허용하였다. 수술 과정 중 헤딩패드를 착용하여 체온을 대략 36.5℃로 유지하였다. 신경학적 결함을 확인하기 위해, 처리군을 모르는 관찰자가 폐색 후 2시간에 임상적 징후를 시험했다. 신경학적 결함(표 3 참조)은 이후 14일차까지 매일 평가되었다. MCAO 후 14일 동안 동물을 안락사시키고, 뇌를 5개의 관상 섹션(쥐 뇌 매트릭스를 사용하여 두께 2mm)으로 절단했다. 신선한 뇌 절편을 37℃에서 2% 염화트리페닐테트라졸륨(TTC) 용액으로 염색한 후, 4% 파라포름알데히드로 고정했다. 모든 섹션의 사진은 디지털 카메라로 촬영되었다. 이 디지털 사진은 컴퓨터에 저장되었다. Image-Pro Plus 소프트웨어를 사용하여 각 섹션의 경색 면적(%)을 맹검 측정한 후, 뇌당 경색 부피를 얻었다. 경색 면적(%) =(대측 반구 면적 - 동측 비경색 면적)/대측 반구 면적이라는 공식을 사용하여 붓기 및 위축 문제를 보정했다.

[0330] 경색 영역 분석을 위해, 일원 분산 분석(One-Way ANOVA)과 Dunnett 다중 비교 시험을 사용하여 처리군과 비히클 군 간의 차이를 비교했다. T-시험을 사용하여 양성 대조군과 비히클 군 간의 차이를 비교하였다. $P<0.05$는 군 간의 유의미한 차이로 간주되었다. 데이터는 평균 ± SEM으로 표시되었다. 체중 분석을 위해 T-시험을 사용여 수술 후 날짜 차이에서의 군 간 차이를 비교했다.

[0331] 모든 동물은 연구 전에 양호한 전반적인 상태를 나타냈다. 이 실험 동안 사망률은, 비히클 군에서 25마리 중 4마리(16%), 에다라본 처리군에서 25마리 중 5마리(20%), 경구 아세틸디플루니살 군에서 25마리 중 3마리(12%), 경피 (피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염의 저용량 군에서 25마리 중 2마리(8%), 경피 (피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염의 중간 용량 군과 고용량 군에서 25마리 중 1마리(4%) 및 모의 수술 군에서 8마리 중 0마리(0%)였다. 대부분의 동물 사망은 MCAO 수술 후 48시간(쥐 6마리)에서 72시간 사이에 발생했다. 다른 모든 MCAO 동물은 수술 후 1일부터 4일까지 체중이 감소했으며, 안락사되기 전에 비교적 안정적인 건강 상태를 유지했다. 모의 수술 군의 동물은 모의 수술 후 처음 2일 동안만 체중이 감소한 후 점차 정상 수준으로 회복되었다.

[0332] 수술 중 명백한 출혈이 있는 몇 마리의 동물은 포기했다. 동물은 수술의 마지막 단계(폐색기 제거) 후 의식이 완전히 회복될 때까지 주의 깊게 모니터링되었다.

[0333] (피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염으로 처리된 쥐는 경색 부피가 더 적었다: iv 에다라본(40.35%±2.078), 경구용 아세틸디플루니살(38.95% ± 2.176) 및 비히클 군(41.08% ± 1.982)과 비교할 때, 저용량 군(37.52% ±37.52% ± 2.789, P <0.12), 중간 용량 군(35.02%± 2.827, P <0.06), 고용량 군(33.53%±1.986, P <0.05)(평균 ± SEM으로 표시됨). 고용량 대 비히클 군의 차이

는 통계적으로 유의했다($P < 0.05$). 대조적으로, 아세틸디플루니살 및 MCI-186/에다라본 처리 쥐에서는 경색 부피가 거의 감소하지 않는 것으로 나타났다. 모의 군의 쥐는 불가피한 측정 편차(1.98% ± 0.751)를 보였다. 비히클, 아세틸디플루니살, MCI-186/에다라본 처리군에서 대부분의 경색은 일반적으로 중대뇌동맥에 의해 공급되는 선조체 및 전두 두정 피질에 관여한 반면, 저용량, 중간 용량 및 고용량 군에서의 경색 크기는 더 작았고, 선조체 및 상응 피질과 덜 관련되었다. 경색 부피에 대한 자세한 분석 결과는 도 10에 나와 있다.

[0334] MACO 쥐의 체중은 수술 후 처음 4일 동안 극적으로 감소했으며 그 이후에는 상대적으로 안정되었다. 체중의 경우, t-시험에서, (피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염은 5 내지 14일차에 증가했으며, 비히클 군과 유의미한 차이를 보였다. 체중 평가에 대한 자세한 정보는 도 11에 나와 있다.

[0335] 허혈성 손상으로 인해 왼쪽에 운동 기능 장애의 임상적 징후가 발생했다. 고용량 (피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염 그룹과 비히클 군의 신경학적 결함 점수는 유의미한 차이를 보여준다. 신경학적 결함 점수 평가에 대한 자세한 정보는 도 12에 나와 있다.

[0336] 본 연구에서는 쥐 MCAO 모델의 뇌허혈에 대한 (피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실산염 염산염의 치료 효능을 조사했다. 비히클 그룹과 비교하여 고용량 (피롤리딘-2-일)메틸 2',4'-디플루오로-4-아세톡시-[1,1'-비페닐]-3-카복실레이트 염산염 군은 뇌 허혈성 손상에 대해 우수한 신경 보호 효과를 나타냈다.

[0337] ***실시예 18 중대뇌동맥 폐쇄(MCAO)에 의해 유발된 급성 허혈이 있는 쥐에서의 (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염의 효능***

[0338] 이 연구의 목적은 쥐의 일시적인 MCAO에 의해 유발된 뇌 허혈성 손상 및 관련 신경학적 결함에 대한 (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염의 치료 효능을 조사하는 것이었다.

[0339] 수컷 SD 쥐(255 내지 280g)를 사용했다. 허용가능한 임상 상태 및 체중을 기준으로 쥐를 선택하여 포함시켰다. 동물을 무작위로 7개 군(경피 (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염, 아세틸살살레이트, MCI-186/에다라본(*iv*) 처리 및 비히클 군을 포함하는 MCAO 수술의 경우 25마리 쥐/군; 모의 수술 군의 경우 8마리 쥐/군)으로 배정했다. 쥐는 임의의 시술을 받기 전에 동물 시설에서 일주일 동안 사육되었다. 꼬리와 케이지 태그에도 동물 식별 번호가 표시되었다. 표 7에 설명된 실험 설계를 참조한다.

[0340] (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염, 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조산(아세틸살살레이트), 에다라본 및 비히클은 MCAO 수술 후 1시간(0일) 및 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 및 14일에 투여했다.

[0341] **표 7. 실험 설계**

[0342]

그룹	처리	N	투여 수준	경로	처방	기간 (일)
1	모의 수술	8	0mg/kg	국소	bid	14
2	비히클, 15% 에탄올	25	0mg/kg,	국소	bid	14
3	MCI-186(에다라본)	25	3mg/kg	iv	qd	14
4	아세틸살살레이트	25	60mg/kg	경구	bid	14
5	저용량	25	15mg/kg,	국소	bid	14
6	중간 용량	25	30mg/kg,	국소	bid	14
7	고용량	25	60mg/kg,	국소	bid	14

[0343] MCAO 이전에, 동물들은 밤새 금식했지만 물에는 자유롭게 접근할 수 있었다. 마취 하에 목 정중선 절개를 통해 우측 총경동맥(CCA), 내부 경동맥(ICA), 외부 경동맥(ECA)을 노출시켰다. 상업용 모노필라멘트(실리콘 코팅된 것)를 폐색기로 사용하고 CCA를 통해 삽입했다. 폐색기는 경동맥 분기점을 넘어 CCA 18 ± 0.5 mm로 전진되었다. 약한 저항은 폐색기가 전대뇌동맥에 적절하게 박혀 있어 중대뇌동맥(MCA)으로의 혈류를 차단한다는 것을 나타낸다. 1시간 후 모노필라멘트를 완전히 빼내어 재관류를 허용하였다. 수술 과정 중 헤딩패드를 착용하여 체온을 대략 36.5℃로 유지하였다. 신경학적 결함을 확인하기 위해, 처리군을 모르는 관찰자가 폐색 후 2시간에 임상적 징후를 시험했다. 신경학적 결함(표 3 참조)은 이후 14일차까지 매일 평가되었다. MCAO 후 14일 동안 동물을 안락사시키고, 뇌를 5개의 관상 섹션(쥐 뇌 매트릭스를 사용하여 두께 2mm)으로 절단했다. 신선한 뇌 절편을 37℃에서 2% 염화트리페닐테트라졸륨(TTC) 용액으로 염색한 후, 4% 파라포름알데히드로 고정했다. 모든

섹션의 사진은 디지털 카메라로 촬영되었다. 이 디지털 사진은 컴퓨터에 저장되었다. Image-Pro Plus 소프트웨어를 사용하여 각 섹션의 경색 면적(%)을 맹검 측정한 후, 뇌당 경색 부피를 얻었다. 경색 면적(%) =(대측 반구 면적 - 동측 비경색 면적)/대측 반구 면적이라는 공식을 사용하여 붓기 및 위축 문제를 보정했다.

[0344] 경색 영역 분석을 위해, 일원 분산 분석(One-Way ANOVA)과 Dunnett 다중 비교 시험을 사용하여 처리군과 비히클 군 간의 차이를 비교했다. T-시험을 사용하여 양성 대조군과 비히클 군 간의 차이를 비교하였다. P<0.05는 군 간의 유의미한 차이로 간주되었다. 데이터는 평균 ± SEM으로 표시되었다. 체중 분석을 위해, T-시험을 사용하여 수술 후 날짜 차이에서의 군 간 차이를 비교했다.

[0345] 모든 동물은 연구 전에 양호한 전반적인 상태를 나타냈다. 이 실험 동안 사망률은 비히클 군에서 25마리 중 5마리(20%), 에다라본 치료 군에서 25마리 중 5마리(20%), 경구 아세틸살살레이트 군에서 25마리 중 3마리(12%), 경피 (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염의 저용량 군에서 25마리 중 2마리(8%), 경피 (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염의 중간 용량 군에서 25마리 중 1마리(4%) 및 경피 (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염의 고용량 군에서 25마리 중 0마리, 및 모의 수술 군에서 8마리 중 0마리(0%)였다. 대부분의 동물 사망은 MCAO 수술 후 48시간(쥐 6마리)에서 72시간 사이에 발생했다. 다른 모든 MCAO 동물은 수술 후 1일부터 4일까지 체중이 감소했으며, 안락사되기 전에 비교적 안정적인 건강 상태를 유지했다. 모의 수술 군의 동물은 모의 수술 후 처음 2일 동안만 체중이 감소한 후 점차 정상 수준으로 회복되었다.

[0346] 수술 중 명백한 출혈이 있는 몇 마리의 동물은 포기했다. 동물은 수술의 마지막 단계(폐색기 제거) 후 의식이 완전히 회복될 때까지 주의 깊게 모니터링되었다.

[0347] (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염 으로 처리한 쥐는 경색 부피가 더 적었다: iv 에다라본(41.33% ± 2.792), 경구용 아세틸살살레이트(39.25% ± 2.981) 및 비히클 군(43.98% ± 2.256)과 비교했을 때, 저용량 군(36.87% ± 2.265, $P < 0.10$), 중간 용량 군(35.39% ± 2.479, $P < 0.07$), 고용량 군(32.98% ± 2.546, $P < 0.05$)(평균 ± SEM으로 표시됨). 고용량 대 비히클 군의 차이는 통계적으로 유의미했다($P < 0.05$). 대조적으로, 아세틸살살레이트 및 MCI-186/에다라본 처리 쥐는 경색 부피의 감소가 거의 없음을 보여주었다. 모의 군의 쥐는 불가피한 측정 편차(3.56% ± 1.257)를 보였다. 비히클, 아세틸살살레이트, MCI-186/에다라본 처리군에서 대부분의 경색은 일반적으로 중대뇌동맥에 의해 공급되는 선조체 및 전두 두정 피질에 관련되었으며, 반면에 저용량, 중간 용량 및 고용량 군에서의 경색 크기는 더 작았고, 선조체 및 상응 피질과의 관련성이 더 적었다. 경색 부피에 대한 자세한 분석 결과는 도 13에 나와 있다.

[0348] MACO 쥐의 체중은 수술 후 처음 4일 동안 극적으로 감소했으며 그 이후에는 상대적으로 안정되었다. 체중의 경우, T-시험 결과, (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염의 저용량 군($P < 0.10$), 중간 용량 군($P < 0.08$) 및 고용량 군($P < 0.05$)은 5-14일차에 증가했으며, 비히클 군과 유의미한 차이를 보였다. 체중 평가에 대한 자세한 정보는 도 14에 나와 있다.

[0349] 허혈성 손상으로 인해 왼쪽에 운동 기능 장애의 임상적 징후가 발생했다. (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염의 고용량 군과 비히클 군의 신경학적 결함 점수는 유의미한 차이를 보여준다. 신경학적 결함 점수 평가에 대한 자세한 정보는 도 15에 나와 있다.

[0350] 본 연구에서는 쥐 MCAO 모델의 대뇌 허혈에 대한 (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염의 치료 효능을 조사했다. 비히클 군과 비교하여 고용량 (피롤리딘-2-일)메틸 2-(2-아세톡시벤조일)옥시벤조에이트 염산염 군은 뇌 허혈성 손상에 대해 우수한 신경 보호 효과를 나타냈다.

[0351] ***실시예 19 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염이 원숭이의 중대뇌동맥(MCA) 혈전증 모델에서의 신경학적 결함 및 뇌경색에 미치는 영향***

[0352] 이 연구는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염이 원숭이의 중대뇌동맥(MCA) 혈전증 모델에서 신경학적 결함 및 뇌경색을 개선하는지 여부를 조사하기 위해 수행되었다. 실시예 14 내지 21의 연구는 다른 발표된 연구와 매우 다르다. 실시예 14 내지 21의 연구에서, 약물 치료는 혈전증(즉, 혈관 내 혈전 형성), 뇌졸중 및 심장마비 발생 후 1시간부터 60일까지 시작되었으며, 이는 치료가, 뇌졸중, 심장 마비, 심부전 또는 기타 심혈관 질환 후 기능 회복 또는 개선을 위한 것임을 의미한다. 반면, 다른 발표된 연구에서는 약물 치료가 혈전증 이전에 시작되었는데, 이는 약물 치료가 혈전증 손상의 회복이나 개선을 위한 것이 아니라 예방을 위한 것임을 의미한다.

[0353] 제형을 제조하여 사용하지 않을 때에는 호박색 병에 담아 2 내지 8℃에서 보관하였고, 7일 이내에 사용하였다.

농도는 시험 물품의 자유 염기로 표시되었다. 1.13의 보정 계수와 순도를 사용하여 유리 염기를 계산했다.

[0354] 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염(15.82g)을 칭량하고 200ml 용량의 플라스크에 첨가했다. 주사용 멸균수 중의 15%(v/v) 에탄올(비히클)의 최종 부피의 약 80%를 상기 용기에 첨가하고, 투명한 용액이 얻어질 때까지 생성 혼합물을 교반했다. 이어서 최종 부피가 200ml(2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 유리염기 70mg/ml)가 될 때까지 더 많은 15%(v/v) 에탄올을 상기 플라스크에 첨가했다.

[0355] 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염, 아스피린 또는 비히클의 투여는 로즈 벵갈(rose bengal) 주입 개시 후 3시간에 시작되었다. 다음날부터 27일까지, 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염, 아스피린 또는 비히클을 1일 2회 투여했다. 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트 염산염 및 비히클은 일회용 주사기를 사용하여 등에 경피 투여되었다. 아스피린은 일회용 주사기가 있는 비강 카테터를 사용하여 위관 영양법으로 경구 투여되었다. 상기 카테터는 입을 통해 위장에 삽입되었다. 처리는, MCA 혈전증 일 당 1회(0일차), 27일 동안 일 당 2회씩이었다 (표 8에 설명된 실험 설계 참조).

[0356] 원숭이에게 매일 2회 원숭이당 매회 약 50-100g의 세척 살균된 과일이나 야채를 먹였다. 연구 기간 동안 수돗물은 자유롭게 제공되었다. 형광등 조명은 하루에 약 12시간 동안 조명을 제공하였다.

[0357] 인증된 원숭이 식이(Beijing Keaoxieli Feed Co. , Ltd)가 제공되었다. 상기 식이의 각 배취의 영양 성분이 분석되었다. 상기 식이는 중화인민공화국 국가표준 GB14924.3-2010 및 GB14924.2-2001에 따른 사료 표준에 부합해야 한다. 분석 결과의 사본은 연구 파일에 보관되었다.

[0358] 품질이 인정된 수돗물이 사용되었다. 마시는 물의 성상과 미생물을 월별로 분석하였고, (납 및 수은과 같은) 독성 지수는 매년 검출하였다. 상기 물은 중화인민공화국 국가 표준 GB5749-2006에 따른 식수 표준을 충족한다. 분석 결과의 사본은 연구 파일에 보관되었다.

[0359] **표 8: 실험군의 구성**

[0360]

군	투여	n
비히클	0.430mL/kg/회, 1일 2회	6
아스피린	20mg/4.0mL/kg/회, 1일 2회	6
저용량 시험 물품	15mg/0.215mL/kg/회, 1일 2회	6
고용량 시험 물품	30mg/0.430mL/kg/회, 1일 2회	6

[0361] 실험군은, 원숭이 24마리의 수술 전 체중을 기준으로 한 최소화 방법에 따라 배정되었다.

[0362] 배정에 대한 정보는 투여 담당자에게만 공개되었으며, MCA 혈전증 모델 준비, 신경학적 결함 평가 및 경색 병변 측정 담당자에게는 공개되지 않았다.

[0363] MCA 혈전증 모델의 준비는 맹검 방식으로 수행되었다. 수술자들은 그룹화 및 투여를 담당하지 않았다.

[0364] 최소 12시간 동안 금식된 원숭이들을, 케타민 염산염(20mg/kg)을 근육내 투여하여 마취하고, 수술대에 눕혔다. O_2 가스 중의 1.0% 이소플루란으로 30분까지 마취를 계속했다. 흡입 마취는, 수술대에 배치된 마취기(SN 23402, Hallowell Engineering and Manufacturing Corporation, USA)와 인공호흡기(SN 23402, Hallowell Engineering and Manufacturing Corporation, USA)를 사용하여 수행되었다. 마취 중에 동물의 체온(직장 온도)은 가열 매트리스(XMTA-7000, Delixi Electric. , Ltd.)를 사용하여 37.0 ± 0.5℃로 조절되었다.

[0365] 마취 하에 양극성 응고 장치(Valleylab Force 1C, USA)를 이용하여 왼쪽 눈의 안구를 적출하였다. 그 후 시신경의 좌측 상부 측에서 두개골 제거술을 시행했다. 다음날 동물을 케타민 염산염(20mg/kg)로 마취시키고, 경막(dura)과 지주막하막(subarachnoid membrane)을 열었다. 광화학 반응에 의해 주요 MCA 트렁크의 근위 부분에 MCA 혈전증을 유발시켰다. 제논 램프(GL532T3-100FC, Shanghai Laser& Optics Century Col. , Ltd.)를 사용하여 달성된 녹색광 파장 532nm를 조사했다. 조사는 마이크로 조작기에 장착된 3mm 직경의 광섬유를 통해 이루어졌다. 방사선 조사가 시작되었고 로즈벵갈 20mg/kg을 정맥주사하였다. 광조사는 30분 동안 계속하였다. 이어서 경막을 촉촉한 젤라틴 스펀지로 덮었다.

[0366] 수술 후 감염을 예방하기 위해 수술 후 3일간 페니실린 G 칼륨(100,000U/동물)을 매일 근육주사하였다.

[0367] MCA 혈전증 발병(0일차) 후 1, 3, 5, 7, 14 및 28일차에 신경학적 결함(표 3 참조)을 맹검 방식으로 평가하였다. 신경학적 결함은 의식, 감각계, 운동계, 및 골격근 협응에 대해 점수를 매겼고, 의식, 감각계, 운

동계, 및 골격근 협응의 점수를 합산하여 총 신경학적 결함 점수를 계산했다. 신경학적 결함 점수는 문헌[Kito G, et al. *J Neurosci Meth,* 2001, 105: 45-53]에 기술된 방법을 채택함으로써 측정하였다.

[0368] 생존 원숭이를 MCA 혈전증 발병 28일 후 펜토바비탈 나트륨(35mg/kg, iv)으로 깊게 마취시켰다. 심장의 심방을 절개한 후, 헤파린 처리 생리식염수(10 U/mL) 200 mL를 총경동맥을 통해 뇌에 관류시킨 후, 10% 포르말린 중성 완충액 200 mL를 관류시켰다. 뇌 전체를 적출한 후, 10% 포르말린 중성 완충액이 함유된 병리샘플 보존팩에 담았다. 각 뇌 샘플에 대해 부위당 관상 단면(두께: 7 내지 8㎛)을 4mm 간격으로 10개 부위로 준비했다. 부위당 슬라이스는 각각 H&E 시약으로 염색되었다.

[0369] 뇌경색 병변의 측정은 맹검 방식으로 수행되었다. 허혈성 측의 경색 병변은 반대측의 경색 병변과 비교하여 괴사 부분으로 정의된다. 단면에서 왼쪽 대뇌 반구의 경색 부위(A)가 추적되었고, 컴퓨터화된 이미지 분석 시스템(이미지 J)을 사용하여 측정되었다.

[0370] 2개의 일련의 절편의 경색 크기를 D와 D'로 하였을 때, 절편의 두께(4mm)를 이용하여 경색 부피를 다음 식으로 측정한다:

[0371] 경색 부피 = {(D+D')x4} / 2.

[0372] 총 경색 부피는 10개의 일련의 섹션의 경색 부피를 합산하여 계산된다.

[0373] 평가 항목:

[0374] 1) 신경학적 결함 점수(의식, 감각계, 운동계 및 골격근 협응) 및 총 신경학적 결함 점수

[0375] 2) 경색 병변 부피

[0376] 결과:

[0377] 비히클, 아스피린, 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트 염산염 저용량 군, 및 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트 염산염 고용량 군의 사망률은 각각 4/7, 1/5, 0/5, 및 0/7이었다. 따라서, 동물의 사망 후 신경학적 결함은 사망 당시의 점수로 표시되었다. MCA 혈전증 발생 후 3일차에 비히클 군에서 심각한 신경학적 결함이 관찰되었다. 이러한 신경학적 결함은 자발적인 회복을 나타내지 않았다. 아스피린군의 신경학적 결함은, MCA 혈전증 발생 후 28일까지 약간의 회복을 보이는 경향을 보였다. 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트 염산염 저용량 군과 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트 염산염 고용량 군은 용량 의존적으로 신경학적 결함을 호전시켰다(도 16 참조).

[0378] MCA 혈전증 발생 후 28 일차에 측정한 경색 부피는 비히클, 아스피린, 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 저용량 군 및 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 고용량 군에서 각각 2873, 1901, 945 및 988 mm^3을 나타냈다(도 17 참조). 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트 염산염 저용량 군과 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트 염산염 고용량 군이 경색 부피를 유의미하게 감소시켰다.

[0379] 경색 영역에서, 비히클 군에서 심한 액상화(liquefaction)가 관찰되었으나, 아스피린군과 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 저용량 군은 중등도, 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트 염산염 고용량 군에서는 액상화가 경미하였다. 반도자(penumbra) 영역에서는, 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트 염산염 고용량 군에서는 많은 대원성세포성 성상세포(gemistocytic astrocytes)가 관찰되었으나, 비히클 군에서는 소수의 대원성세포성 성상세포만이 관찰되었다. 아스피린 투여군에서는 반도자 영역에 출혈이 나타났다. 원거리 부위에서는, 모든 군에서 지연된 신경세포 사멸이 관찰되었으나, 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트 염산염은 약한 정도를 보였다.

[0380] 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트 염산염은 사망률과 경색 부피를 감소시키고 신경학적 결함을 개선시켰다. 조직병리학적 소견에서, 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트 염산염의 고용량 군에서 많은 대원성세포성 성상세포가 관찰되었다. 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염에서는 액화 및 지연된 신경 세포 사멸이 경미했기 때문에 많은 대원성세포성 성상세포가 남아 있었다. 결론적으로, 본 발명자들은 원숭이의 중대뇌동맥 혈전증 모델에서 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염이 허혈성 뇌 손상을 개선하고 신경세포 사멸을 지연시키는 것을 입증했다.

[0381] ***실시예 20 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염이 미니피그에서의 심근 경색 효능 연구에 미치는 영향***

[0382] **제형의 제조**

[0383] 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염을 경피 투여용의 특정 농도(7.91%)로 15% 에탄올에 용해시키고, 아스피린을 경구 투여용 특정 농도(0.5 %)로0.5% MC에 용해시켰다.

[0384] 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 및 비히클을 일회용 주사기를 이용하여 다음날부터 13일차까지 1일 2회 등에 경피 투여했고, 아스피린은 일회용 주사기가 장착된 비강 카테터를 이용하여 위관 영양법으로 경구 투여하였다. 카테터는 다음날부터 13일차까지 1일 2회 입을 통해 위장에 삽입되었다.

[0385] 약리학적 효과 수준을 기준으로, 용량 수준을 다음과 같이 선택했다:

[0386] 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염: 저용량: 15mg/0.215mL/kg/회(유리 염기에서, 10mg/kg/회 아스피린과 동일), 1일 2회; 고용량: 30mg/0.430mL/kg/회(유리 염기에서, 20mg/kg/회 아스피린과 동일), 1일 2회; 아스피린: 20mg/4mL/kg/회, 1일 2회.

[0387] 용량 제형을 제조하여 사용하지 않을 때에는 호박색 병에 담아 2 내지 8℃에서 보관하고 7일 이내에 사용하였다. 농도는 시험 물품의 자유 염기로서 표시되었다. 1.13의 보정 계수와 순도를 사용하여 유리 염기를 계산했다.

[0388] 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염(15.82g)을 칭량하고 200ml 용량의 플라스크에 첨가했다. 주사용 멸균수(비히클) 중의 15%(v/v) 에탄올의 최종 부피의 약 80%를 용기에 첨가하고, 투명한 용액이 얻어질 때까지 생성된 혼합물을 교반했다. 이어서 최종 부피가 200ml(70mg/ml의 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 유리 염기)가 될 때까지 더 많은 15%(v/v) 에탄올을 플라스크에 첨가했다.

[0389] 총 24 마리의 수컷 미니피그가 본 연구에 사용되었다. 미니피그들은 이 연구가 시작되었을 때 약 2 - 3 주령의 것이었다. 그 미니피그들은 미리 격리되어 적응시켰다. 동물을 보유 우리로부터 옮기기 전에 신체 검사를 수행하고, 연구에 대한 동물의 허용성을 수의사가 평가했다. 표 9에 설명된 실험 설계를 참조한다.

[0390] **표 9 실험군의 구성**

[0391]

군	투여	n
비히클	0.430mL/kg/회, 1일 2회	6
아스피린	20mg/4.0mL/kg/회, 1일 2회	6
저용량 시험 물품	15mg/0.215mL/kg/회, 1일 2회	6
고용량 시험 물품	30mg/0.430mL/kg/회, 1일 2회	6

[0392] 24마리의 미니피그의 수술 전 체중을 기준으로 한 최소화 방법에 따라 실험군을 배정했다.

[0393] 모델에서의 심근 경색 준비는 맹검 방식으로 수행되었다. 수술자는 그룹화 및 투여를 담당하는 사람이 아니었다.

[0394] 최소 12시간 동안 금식시킨 미니피그를 펜토바비탈(2 5-50mg/kg)을 근육 내 투여하여 마취시킨 후 수술대에 눕혔다. O_2 가스 중의 1.0% 이소플루란으로 마취를 계속했다. 흡입 마취는, 수술대에 배치된 마취기(SN 23402, Hallowell Engineering and Manufacturing Corporation, USA) 및 인공호흡기(SN 23402, Hallowell Engineering and Manufacturing Corporation, USA)로 수행되었다. 마취하는 동안 동물의 체온(직장온도)은 가열매트리스(XMTA-7000, Delixi Electric. , Ltd.)를 사용하여 37.0±0.5℃ 사이로 조절되었다.

[0395] 마취 하에 개흉술을 실시하여 심장의 관상동맥을 노출시켰다. 광화학 반응에 의해 회선 관상동맥 혈전증을 유발시켰다. 제논 램프(GL532T3-100FC, Shanghai Laser& Optics Century Co. , Ltd.)를 사용하여 달성된 녹색광 파장 532nm를 동맥에 조사했다. 조사는 마이크로 조작기에 장착된 3mm 직경의 광섬유를 통해 이루어졌다. 방사선 조사가 시작되었고 로즈벵갈 20mg/kg을 정맥주사하였다. 광조사를 30분 동안 계속하였다.

[0396] 수술 후 감염을 예방하기 위해 수술 후 3일간 페니실린 G 칼륨(100,000U/동물)을 매일 근육주사하였다.

[0397] 심근 경색 모델을 준비하기 전에, 원격측정 송신기(TL11M2-D70-PCT, Data Sciences International, MN, USA)을 재킷에 넣고, ECG 리드를 오른쪽 흉부와 왼쪽 복부에 피하 배치했다. 생리학적 신호(ECG)는 로즈벵갈 투여 후 24시간 이내에 기록되었다.

[0398] 생존 미니피그를 회선 관상동맥 혈전증 발병 14일 후 펜토바비탈 나트륨(30mg/kg, iv)으로 깊게 마취시켰다. 대

퇴동맥을 절단한 후 개흉술을 시행하고 심장을 적출하였다. 심장을 5㎜ 폭으로 5개의 블록으로 절단한 후, 이 블록을 37℃ TTC 시약에 5분 동안 담갔다. TTC 시약으로 염색한 후, 심장 5개 블록의 사진을 촬영했다. 모든 블록은 10% 포르말린 중성 완충 용액에 담갔다. 2번째 블록은, 큰 괴사 영역이 절단된 단면으로 나타났다(두께: 7-8 ㎛). 슬라이스를 H&E 시약으로 염색했다.

[0399] 심근 경색 병변의 측정은 맹검 방식으로 수행되었다.

[0400] 경색 병변은 TTC 염색된 블록의 괴사 부분으로 정의되었다. 2개의 일련의 절편의 경색 크기를 D와 D'로 하였을 때, 블록의 두께(5 ㎜)를 이용하여 경색 부피를 다음 식으로 측정하였다:

[0401] 경색 부피 = {(D+D')x 5} / 2.

[0402] 총 경색 부피는 5개의 연속 섹션의 경색 부피를 합산하여 계산되었다.

[0403] H&E 염색된 슬라이드를 사용하여 심근 경색의 조직 병리학적 변화(괴사, 염증, 육아화 등)를 검사했다.

[0404] **평가항목**

[0405] 1) 경색 병변 부피

[0406] 2) 조직 병리학적 변화

[0407] **결과:**

[0408] 혈전증 발생 28일 후 측정한 경색 부피는 비히클, 아스피린, 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 저용량 군, 및 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 고용량 군에서는 각각 379, 431, 177, 및 138 mm^3를 나타냈으며, 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트 염산염 저용량 군은 중간 수준이었고, 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트 염산염 고용량 군은 경색 부피를 감소시켰다(도 18 참조).

[0409] 비히클 군과 아스피린 군에서는 중등도의 심근변성과 심근괴사가 관찰되었다. 그러나, 이러한 조직병리학적 변화는 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트 염산염 저용량 군과 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트 염산염 고용량 군에서는 경미한 것으로 나타났다.

[0410] 본 연구의 목적은 미니피그에서 심근 경색에 대한 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 효과를 평가하는 것이었다. ECG 평가에서는, 모든 군에서 ST의 증가와 비정상적인 Q파가 확인되어, 방사선 조사 후 심근 허혈이 시작되지 않은 것으로 확인되었다. MCA 혈전증 후 28 일차에, 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 군에서 심근 경색 부피가 감소했다. 따라서, 본 실험에서는 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트 염산염을 반복 투여함으로써 심근 경색이 개선되는 것이 입증되었다.

[0411] ***실시예 20 비임상 약리학 및 독성학***

[0412] 초기 임상 시험을 지원하기 위해 일련의 약리학 및 독성학 연구가 수행되었고, 여기에는 쥐에서의 GLP 급성 피부 최대 허용 용량 연구, 미니피그에서의 GLP 급성 피부 최대 허용 용량 연구, 14일 동안 회복한 쥐에서의 28일 GLP 반복 피부 투여 독성 및 독성동태학 연구, 14일 동안 회복한 미니피그에서의 28일 GLP 반복 피부 투여 독성 및 독성동태학 연구, GLP 박테리아 역전 돌연변이 검사(Ames), CHO-WBL 세포에서의 GLP 시험관 내 염색체 이상 검사, 쥐에서의 GLP 생체 내 골수 미세핵 검사, 기능적 관찰 검사를 이용한 쥐의 행동 효과, 쥐 호흡 안전 약리학 연구, 구속되지 않은 의식이 있는 미니피그에서의 심혈관 원격 측정 연구, 토끼에서의 피부 자극 연구, 및 기니피그에서의 감작 검사 등이 포함되었다.

[0413] 연구 결과에 따르면 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염은 안전하고 일반적으로 내약성이 좋은 것으로 보인다.

[0414] ***실시예 21 1상 임상 연구***

[0415] 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 증가되는 단일 및 다중 용량을 국소 분무 적용 방식으로 투여한 후 단일 및 반복 용량의 안전성, 내약성 및 PK를 평가하기 위해 무작위 이중-맹검 위약-대조된 용량-증가 연구가 실시되었다.

[0416] 4개의 용량 증량 코호트 각각에서, 8명의 대상체는 무작위로 활성 연구 약물을 투여받았고 2명은 일치하는 위약이 무작위로 배정되었다. 연구된 용량 수준은 표 10에 나와 있다.

[0417] **표 10. 코호트별 총 용량 및 용량당 스프레이 회수**

[0418]

코호트	총 용량	용량 당 스프레이 회수
1	70mg	10회 스프레이
2	175mg	25회 스프레이
3	350mg	50회 스프레이
4	700mg	100회 스프레이

[0419] 각 코호트는 코호트 연구 일정의 1일차에 연구 약물의 단일 용량 투여로 시작되었다. 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염, 및 3개의 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 대사산물, 구체적으로 2-(디에틸아미노)에틸 2-하이드록시벤조에이트 염산염, 아스피린(아세틸살리실산, ASA) 및 살리실산(SA)의 혈장 PK 분석을 위한 일련의 혈액 샘플을, 투여 후 120시간의 기간 동안에 걸쳐 수집했다.

[0420] 5일 세척 후, 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 다중 용량을 7일 동안 b.i.d. 투여했다(6-12일차, 12일차에는 아침 용량만 투여함). PK 분석을 위한 혈액 샘플은, 12일차 아침에 투여된 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 최종 투여 후, 투여 후 120시간의 기간 동안 수집되었다.

[0421] 코호트 내에서 다중 투여를 시작하기 전에 및 더 높은 단일 투여량으로 용량을 늘리기 전에 안전성 데이터 검토가 수행되었다. 용량 제한 부작용(AE) 및 실험실 독성이 없는 경우, 다음의 더 고용량 코호트가 시작되었다. 용량 증량 및 다중 용량 결정은 안전성 및 내약성 평가를 기반으로 했으며 Techfields Inc.의 의료 모니터 및 주요 조사자(PI)의 동의를 받았다.

[0422] 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 최대 개인 용량은 700mg bid(코호트 4)이었고, 최대 일일 용량은 1400mg이었다.

[0423] 단일 용량 PK 분석의 경우, 1일차 용량 이후 다음 시점에서 일련의 혈액 샘플을 수집했다: 0(투약 전), 투여 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 18, 24, 48, 72, 96 및 120시간. 다중 용량 PK 분석의 경우, 12일차 마지막 아침 용량 이후 단일 용량 PK 분석에 사용된 것과 동일한 일정에 따라 일련의 혈액 샘플을 수집했다. 또한, 매일 최저 PK 샘플을 7일부터 11일까지 아침 투여 전에 수집했다.

[0424] 안전성 평가에는 AE 모니터링, 활력 징후(혈압[BP], 맥박수, 호흡수 및 구강 온도), 임상 실험실 결과, 12-리드 심전도(ECG), 피부 자극 평가 및 신체 검사(PE) 결과가 포함되었다.

[0425] 신체 검사 및 휴지기 12-리드 ECG를 스크리닝 시점과 13일차에 수행했다. 활력 징후는 스크리닝 시점, -1일차 및 5일차 연구 장소에 입원할 때, 및 각 용량 투여 전과 투여 후 1시간에 평가되었다.

[0426] 임상 실험실 시험(화학, 혈액학 및 소변검사)은 스크리닝 시점, 입원 -1일차, 4일차, 13일차 및 17일차에 수행되었다. 대변 잠혈(stool guaiac) 시험은 스크리닝 시점 및 17일차 연구 종료 방문 시에 수행되었다. 피부 자극 평가는 각 용량 투여 전과 투여 후 30분에 수행되었다.

[0427] **결론:**

[0428] 안전성 결론:

[0429] 1. 이 연구에서는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염이 연구된 모든 용량 요법(최대 700mg의 단일 용량 및 최대 700mg bid까지의 다중 용량)에서 안전하고 내약성이 우수하다는 것을 입증했다. TEAE의 용량과 발생률 사이에는 뚜렷한 관계가 없었다.

[0430] 2. 심각한 부작용(SAE) 또는 연구 중단으로 이어지는 TEAE가 발생한 대상체는 없었다.

[0431] 3. 언급된 TEAE 외에 임상 안전성 매개변수 또는 신체 검사 결과에 전반적으로 임상적으로 의미가 있거나 유의미한 변화가 있거나 없었다.

[0432] PK 결론:

[0433] 1. 70mg 내지 700mg의 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염을 단일 투여 또는 다중 투여한 후 TF0039 및 ASA의 혈장 농도는 정량화가능한 한계 미만이었다.

[0434] 2. 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 70mg 내지 700mg을 단일 또는 다중 투여한 후, 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 최대 혈장 농도는 정량화가능한 하한치에 가까웠다.

[0435] 3. 70mg 내지 700mg의 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염을 단일 투여한 후 살리실산이 혈장에서 주된 물질이었고; 살리실산의 AUCt 및 AUCτ 둘 다 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 투여량에 따라 증가했다. 살리실산의 C_{max}는 350mg 내지 700mg의 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 용량에서 증가했다. 70mg 내지 700mg의 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염을 다회 용량 투여한 후, 살리실산의 Tmax는 단일 용량 처리로부터 유도된 값과 유의미하게 달랐다. 용량에 따른 SA의 C_{max} 및 AUCτ의 비례적인 증가가 관찰되었다. 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염을 단일 용량 또는 다중 용량으로 투여한 후 살리실산의 최종 반감기는 23 내지 36시간 범위였다.

[0436] 4. 정상 상태에서 살리실산(R_C_{max} 및 R_AUCτ)의 축적 범위는 C_{max}의 경우 1.5 내지 2.6, AUCτ의 경우 2 내지 8 범위였다.

[0437] 5. 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염과 살리실산 모두에 대한 PK 매개변수의 큰 변동성이 관찰되었다.

[0438] 6. 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염은 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 국소 스프레이 후, 용이하게 거의 완전히(≥99%) 살리실산으로 전환된다.

[0439] ***실시예 22 2상 임상 연구***

[0440] 2상 임상 시험은 다기관, 무작위, 이중-맹검(용량 내), 위약-대조된, 병행-군, 용량-범위 탐색 연구로, 허혈성 뇌졸중 환자의 기능 개선에 있어서, 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 스프레이의 효능과 안전성을 위약과 비교하여 평가하기 위한 것이며, 기능 개선은 무작위로 배정된 모든 환자를 대상으로 16주차에 이분화 mRS 점수(0~2점 대 >2점)로 측정했다. 추가로, 이 연구는 또한, 16주차와 32주차에 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 스프레이의 다중 용량에 대한 안전성과 내약성을 평가하기 위한 것으로, 무작위로 배정된 모든 환자를 대상으로 32주차에 이분화된 mRS 점수(0~2점 대 >2점)로 측정된, 허혈성 뇌졸중 환자의 기능 개선에 있어서의 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 스프레이의 효능을 위약과 비교하였고, 16주차 및 32주차까지 NIHSS(National Institute of Health Stroke Scale) 점수 또는 BI(Barthel Index; 바텔 지수)의 개선으로 측정된, 허혈성 뇌졸중 환자의 기능 개선에 있어서의 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트 염산염 스프레이의 효과를 위약과 비교하였다.

[0441] **방법론/연구 설계**

[0442] 등록된 각 환자에게 뇌졸중 증상 발생 후 3 내지 60일부터 시작하여 16주 동안 이중-맹검 방식으로 시험약을 투여했다(연구 1일차). 환자 및/또는 그 보호자에게 시험약을 정확하게 적용하는 방법을 교육하여 환자 또는 그 보호자가 시험약 또는 위약을 1일 2회(대략 12시간마다) 20회 스프레이/용량, 1일 총 용량 280mg의 연구용 약물로 투여하도록 했다. 시험 약물 20회 스프레이는 목 주위에 4회, 왼쪽 어깨에 2회, 오른쪽 어깨에 2회, 가슴에 6회, 왼쪽 다리에 3회, 오른쪽 다리에 3회 분사되었다. 각 스프레이는 최대 흡수에 도달하도록 피부의 다양한 부위에 분사되었다. 환자는 마지막 스프레이 후 피부가 완전히 건조될 때까지 옷을 입는 데 최소 5분을 기다렸다.

[0443] 효능 및 안전성 평가를 위해 환자들은 4주차, 8주차, 12주차, 16주차에 연구 장소로 돌아올 것을 요청받았다. 16주차 평가가 수행된 후, 환자는 다음 날 연구의 공개-라벨 기간을 시작하고 32주차에 연구 종료(EOS)까지 공개-라벨 방식으로 적극적인 치료를 받았다. 활성(active) 치료를 받고 있던 환자는 계속해서 활성 치료를 받고, 위약을 받은 환자는 연구의 나머지 16주 동안 활성 치료로 전환하였다. 환자는 16주차 방문일에 연구용 약물을 1회만 투여받았다. 환자들은 효능 및 안전성 평가를 위해 24주차와 32주차(EOS)에 연구 장소로 돌아왔다. 환자가 연구를 조기에 중단한 경우 조기 종료 방문이 이루어졌다. 환자는 조기 종료 방문 또는 32주차(EOS) 방문 후 약 14일 후에 후속 방문을 하였다.

[0444] **시험 제품, 용량, 투여 형태 및 투여 방식:**

[0445] 시험 제품은 15% 에탄올 중의 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 7.91% 용액(2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트의 7% 용액) 또는 위약으로 스프레이 형태로 경피 투여되었다. 7.91% 경피 스프레이 용액은, 15% 에탄올(v/v) 20mL 중의 1582mg의 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염(1400mg의 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 유리 염기와 동일)으로 구성된다. 스프레이 병은 스프레이당 100ml의 스프레이 용액과 7mg의 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 유리 염기를 피부에 적용한다. 대상체에게는 배정

된 무작위 용량 수준에 따라 목, 가슴, 다리 및 팔 주변의 서로 다른 피부 부위에 각 스프레이를 적용했다.

[0446] **용량 및 요법(regimen):**

[0447] 환자들은 1:1:1 비율로 그룹 A, 그룹 B 또는 그룹 C로 무작위 배정되었고, 추가로 각 처리군 내에서 2:1 비율로 하여 그룹 A에서는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 140mg/용량(20 스프레이/용량) 또는 위약, 그룹 B에서는 70mg/용량(10 스프레이/용량) 또는 위약, 또는 그룹 C에서는 35mg/용량(5 스프레이/용량) 또는 위약이 투여되었다.

[0448] 치료제는 연구 1일차부터 16주차 방문까지 매일 2회(대략 12시간마다) 투여되었다. 각 스프레이는 최대 흡수에 도달하도록 피부의 다양한 부위에 분사되었다.

[0449] 16주차 방문 시 첫 번째 용량은 임상 부위에 투여되었다. 16주차 방문 다음 날부터 활성 치료제는 공개-라벨 방식으로 연구 종료(32주차)까지 투여되었다. 즉,

[0450] 환자 그룹 A는 임상시험 약물을 하기와 같이 20회의 스프레이로 투여받았다: 목 주위에 4회, 왼쪽 어깨에 2회, 오른쪽 어깨에 2회, 가슴에 6회, 왼쪽 다리에 3회, 및 오른쪽 다리에 3회 스프레이로, 1일 2회 총 40회 스프레이(280mg/일). 각 스프레이는 최대 흡수에 도달하도록 피부의 다양한 부위에 분사되었다.

[0451] 환자 그룹 B는 임상시험 약물을 하기와 같이 투여받았다: 목 앞쪽에 2회, 목 왼쪽에 1회, 목 오른쪽에 1회, 목 근처 가슴에 6회 스프레이로, 1일 2회 총 20회 스프레이(140mg/일). 각 스프레이는 최대 흡수에 도달하도록 피부의 다양한 부위에 분사되었다.

[0452] 환자 그룹 C는 임상시험 약물을 하기와 같이 투여받았다: 목 앞쪽에 1회, 목 왼쪽에 1회, 목 오른쪽에 1회, 가슴에 2회, 1일 2회 총 10회 스프레이(70mg/일). 각 스프레이는 최대 흡수에 도달하도록 피부의 다양한 부위에 분사되었다.

[0453] **효능 평가**

[0454] **1차 효능 종료점**

[0455] 1차 효능 종료점은 16주차의 모든 무작위 배정 환자에 대한 '성공'(0 내지 2) 또는 실패(>2)로 이분화된 16주차의 mRS 점수이다.

[0456] **수정된 순위 척도 점수**

[0457] mRS 점수는 스크리닝; 1일차(기준선); 4주차, 8주차, 12주차, 16주차, 24주차, 및 32주차; 조기 종료 방문(해당하는 경우) 및 후속 방문 시에 평가되었다..

[0458] mRS 점수는 환자의 기능적 활동 수준의 척도이며, 유리한 결과(점수 = 0 - 2)와 불리한 결과(점수 ≥2)로 이분화된다. mRS 점수의 범위는 다음과 같이 0(증상 없음)부터 6(사망)까지의 범위이다.

[0459] 0 = 전혀 증상이 없음

[0460] 1 = 증상은 있지만 심각한 장애는 없음; 모든 일상적인 임무와 활동을 수행할 수 있음.

[0461] 2 = 경미한 장애; 이전의 모든 활동을 수행할 수 없지만 도움 없이 자신의 일을 처리할 수 있음

[0462] 3 = 약간의 도움이 필요하지만 도움 없이 걸을 수 있는 중등도 장애

[0463] 4 = 중등도-중증 장애; 도움 없이는 걸을 수 없고, 도움 없이는 자신의 신체적 필요를 충족할 수 없음.

[0464] 5 = 심각한 장애; 침대에 누워 있고, 실금을 할 수 있으며, 지속적인 간호와 주의가 필요함.

[0465] 6 = 사망.

[0466] **2차 종료점**

[0467] 2차 효능 종료점은 16주차 및 32주차의 모든 무작위 배정 환자에 대한 NIHSS 점수, BI 점수 및 GOS-E 점수의 기준선 대비 변화와 32주차의 mRS 점수를 포함한다. NIHSS 및 BI 점수는 스크리닝; 1일차(기준선); 4주차, 8주차, 12주차, 16주차, 24주차 및 32주차에 평가된다. 또 다른 2차 종료점은 기준선부터 16주차 및 32주차까지 초음파 검사에 의한 목 동맥의 죽상동맥경화증의 개선이다.

[0468] 추가적인 2차 효능 종료점은 16주차와 32주차의 기준선 대비 혈류량 변화와 목 동맥의 죽상동맥경화증을 포함한

다. 이러한 변수는 1일차(기준선)와 16주차 및 32주차에 측정된다.

[0469] **국립보건원 뇌졸중 척도**

[0470] NIHSS(국립보건원 뇌졸중 척도)는 신경학적 결함에 대한 일련의 척도이며 허혈성 뇌졸중의 중증도를 객관적으로 평가하는 데 사용된다. 척도는 의식 수준, LOC 질문, 최고의 시선, 시각, 안면 마비, 운동 팔, 운동 다리, 사지 운동 실조증, 감각, 최고의 언어, 구음 장애, 단절 및 부주의(이전에는 무시) 등 특정 능력을 요약하는 11개 항목으로 구성되며, 점수 범위는 0 내지 4이며, 숫자가 작을수록 환자의 상태가 더 정상적임을 나타낸다.

[0471] **바텔(Barthel) 지수**

[0472] BI는 10가지 개별 일상 생활 활동(ADL)에서 환자의 성과를 측정하는 데 사용되는 순서 척도이다. 각 항목은 5점 단위(0, 5, 10 또는 15)로 점수가 매겨지며 개별 항목을 합산하여 0에서 100 사이의 총점을 얻는다. 이때 0은 낮은 성능, 100은 최적의 성능을 나타낸다. 가능한 가장 낮은 점수 0은 ADL이 다른 사람에게 전적으로 의존함을 나타내고, 가능한 가장 높은 점수 100은 ADL에서의 완전한 독립성을 나타낸다. 점수가 높을수록 집에서 어느 정도 독립하여 생활할 수 있는 가능성이 높아진다. 95점 이상이 우수한 것으로 간주된다.

[0473] **평가: 안전성**

[0474] 안전성 평가에는 연구 흐름도에 표시된 대로 연구 중 다양한 시점의 AE, 활력 징후(혈압, 맥박수 및 구강 온도), 임상 실험실, 신체 검사, 피부 자극 및 ECG가 포함되었다.

[0475] 관심 부작용에는 치료된 무릎 주위의 국소 피부 반응, 상부 위통, 위장관 출혈, 심각한 심혈관 부작용(예를 들어, 혈전증, 심근 경색 또는 뇌졸중), 황달, 간 기능 검사 수치 상승 및 메스꺼움이 포함되었다.

[0476] **임상 결과**

[0477] 임상 결과(1차 및 2차 종료점)는 표 11 내지 표 14에 나와 있다.

[0478] **표 11. 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 대 위약의 수정된 순위 척도 점수(mRS) 변화**

	기준선	4주차	8주차	16주차	24주차	32주차
위약	3.5±0.5	3.3±0.5	3.3±0.5	3.3±0.5	2.8±0.4	2.7±0.4
5회 스프레이	3.5±0.5	3.1±0.5	2.9±0.3	2.7±0.5	2.5±0.5	2.4±0.5
10회 스프레이	3.5±0.5	2.5±0.5	2.0±0.5	1.6±0.5	1.5±0.5	1.4±0.5
20회 스프레이	3.6±0.5	2.1±0.5	1.8±0.4	1.4±0.5	1.3±0.5	1.3±0.4

[0479]

[0480] mRS 결과는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염이 뇌졸중 후 기능 회복을 향상시킬 수 있음을 보여준다.

[0481] **표 12. 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트 염산염 대 위약의 국립보건원 뇌졸중 척도 변화**

	기준선	4주차	8주차	16주차	24주차	32주차
위약	5.8±2.0	5.7±1.9	5.7±1.8	5.5±1.6	4.0±1.4	3.4±0.9
5회 스프레이	6.0±2.2	5.5±1.7	5.3±1.5	4.1±1.0	3.4±0.8	2.9±0.6
10회 스프레이	5.9±2.0	4.9±1.5	3.7±1.1	2.3±0.8	1.6±0.6	1.3±0.4
20회 스프레이	6.1±2.3	4.6±1.6	3.0±1.1	1.9±0.9	1.4±0.6	1.1±0.3

[0482]

[0483] NIHSS의 결과는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염이 뇌졸중 후 기능 회복을 향상시킬 수 있음을 보여준다.

[0484] **표 13. 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염 대 위약의 바텔 지수 변화**

	기준선	4주차	8주차	16주차	24주차	32주차
위약	50.8±13.4	51.4±12.7	52.2±12.4	53.2±11.8	68.2±9.7	70.6±8.2
5회 스프레이	48.4±11.0	52.3±11.4	58.2±11.3	65.2±10.1	75.8±8.8	83.6±6.8
10회 스프레이	49.4±11.8	58.9±10.6	75.3±9.9	92.2±7.3	96.9±3.9	99.0±2.0
20회 스프레이	50.3±12.5	61.5±12.0	81.4±9.7	95.5±5.7	98.5±2.9	99.4±1.6

[0485]

[0486] BI(바텔 지수) 결과는 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염이 뇌졸중 후 기능 회복을 향상시킬 수 있음을 보여준다.

[0487] **표 14. 기준선부터 16주차 및 32주차까지 초음파 검사를 통한 목 동맥의 죽상경화증 개선**

		RCCA (벽 근처) mm 단위	RCCA (먼 벽) mm 단위	LCCA (벽 근처) mm 단위	LCCA (먼 벽) mm 단위	RICA (벽 근처) mm 단위	RICA (먼 벽) mm 단위	LICA (벽 근처) mm 단위	LICA (먼 벽) mm 단위
기준선	위약	6.7±1.5	7.7±1.7	7.1±1.6	5.6±1.3	4.5±1.2	3.7±1.5	6.2±1.7	4.6±1.2
	5회 스프레이	6.9±2.1	7.1±2.2	7.3±2.0	6.2±1.6	4.7±1.5	4.1±1.4	6.3±2.1	5.3±1.3
	10회 스프레이	7.2±1.7	7.9±2.1	7.0±1.5	7.1±1.7	5.1±1.2	4.3±1.5	6.1±1.3	5.8±1.5
	20회 스프레이	7.5±1.8	8.8±2.3	7.6±1.6	6.5±2.0	4.9±1.3	4.7±1.6	5.6±1.7	5.7±1.7
16주차	위약	6.9±1.8	7.5±1.6	7.0±1.8	5.8±1.4	4.7±1.5	4.2±1.7	6.3±1.9	5.1±1.6
	5회 스프레이	2.1±0.9	2.5±1.1	2.3±1.3	2.7±1.4	1.5±1.2	1.6±0.9	1.6±1.3	1.5±1.1
	10회 스프레이	1.6±0.8	1.5±0.6	1.3±0.7	1.8±0.7	0.9±0.5	0.8±0.3	0.9±0.5	0.7±0.3
	20회 스프레이	1.2±0.5	1.4±0.3	1.3±0.5	1.2±0.6	0.8±0.3	0.6±0.2	0.7±0.3	0.6±0.4
32주차	위약	6.5±1.5	7.3±1.3	7.1±1.7	5.6±1.7	4.8±1.4	4.0±1.5	6.0±1.7	4.9±1.7
	5회 스프레이	2.3±0.8	2.6±0.9	2.1±0.7	2.5±0.7	1.2±0.6	1.1±0.7	1.2±1.0	1.3±0.7
	10회 스프레이	1.3±0.7	1.3±0.8	1.2±0.6	1.7±0.8	0.7±0.4	0.8±0.2	0.7±0.4	0.6±0.3
	20회 스프레이	0.9±0.4	1.0±0.5	0.8±0.5	1.1±0.7	0.6±0.5	0.5±0.3	0.6±0.3	0.5±0.3

참고:
RCCA(벽 근처): 오른쪽 총경동맥(벽 근처)의 최대 IMT;
CCA(먼 벽): 오른쪽 총경동맥(먼 벽)의 최대 IMT;
LCCA(벽 근처): 왼쪽 총경동맥(벽 근처)의 최대 IMT;
LCCA(먼 벽): 왼쪽 총경동맥(먼 벽)의 최대 IMT;
RICA(벽 근처): 오른쪽 내경동맥(벽 근처)의 최대 IMT;
RICA(먼 벽): 오른쪽 내경동맥(먼 벽)의 최대 IMT;
LICA(벽 근처): 왼쪽 내경동맥(벽 근처)의 최대 IMT;
LICA(먼 벽): 왼쪽 내경동맥(먼 벽)의 최대 IMT.

[0488]

[0489] 죽상경화증 개선 결과는 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트 염산염이 죽상경화증을 역전시킬 수 있음을 보여준다.

[0490] **안전성 요약**

[0491] 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트의 세 가지 용량 모두 안전한 것으로 나타났으며 일반적으로 내약성이 뛰어났다. 이전에 언급한 바와 같이, 위장 장애는 모든 NSAID의 주요 문제이지만, 이 연구에서는 매우 경미한 발생 사례 15건에 불과했다 (변비 6건, 설사 3건, 위식도 역류 장애 1건, 복부 불쾌감 2건, 복통 1건, 상복부 통증 1건 및 메스꺼움 1건), 그 중 약물과 관련된 것은 없는 것으로 나타났다. 발생률은 일반적으로 세 처리군 모두에서 유사했다. 연구 기간 동안 주목할만한 상부 위장관 궤양 합병증(즉, 출혈 에피소드, 천공 또는 위출구 폐쇄)은 발생하지 않았다. 평균 및 중앙 혈압은 변하지 않았다. 피부 자극(외용제의 일반적인 AE) 발생률도 매우 낮았고(총 6건), 제형이 간단하고 2-(디에틸아미노)에틸아세톡시벤조에이트가 신체 외부에 있을 때는 생물학적 불활성 전구약물이라는 사실로 인해 경미했다.

[0492] 본 개시내용의 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염, 및 아스피린 및 기타 NSAID의 다른 고침투 전구약물은 하나 이상의 생물학적 장벽을 통과할 수 있기 때문에, 국소적으로(예를 들어, 국부적으로 또는 경피적으로) 투여되어, 뇌졸중으로 인해 손상된 뇌 조직, 심장 마비로 인해 손상된 심장 조직, 및 심부전, 류마티스성 심장 질환, 고혈압성 심장 질환, 심방 세동, 선천성 심장 질환, 심내막염, 대동맥류, 말초 동맥 질환, 죽상경화증 및 기타 심혈관 질환에 의한 손상된 심장 조직 및 혈관과 같이, 증상이 발생하고 현행 약물이 유의적으로 도달할 수 없는 위치에 도달될 수 있다.

[0493] 동물 모델 연구 및 인간 임상 시험의 실시예에서의 감소에서 보듯이, 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염은 용량 반응 방식으로 뇌졸중, 심근 경색 및/또는 심혈관 질환의 징후 및 증상을 크게 감소시킬 수 있다.

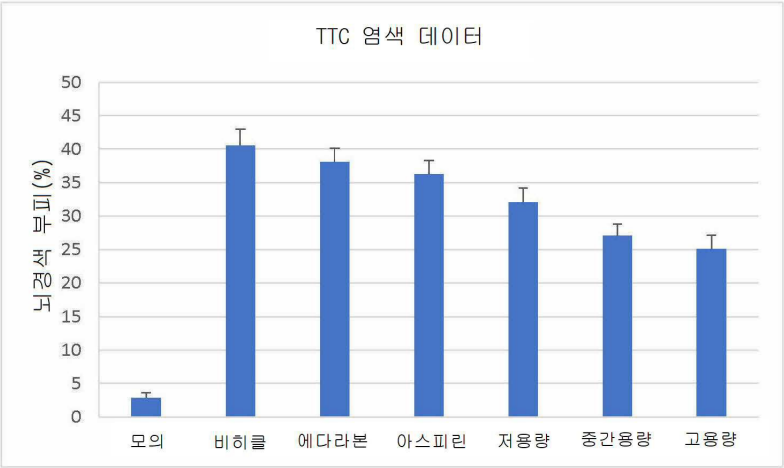
[0494] 2-(디에틸아미노)에틸 아세톡시벤조에이트 염산염의 35mg, 70mg 및 140mg BID 모두 안전한 것으로 나타났으며, 일반적으로 내약성이 우수했다. 위장 장애는 모든 NSAID의 주요 문제이지만, 이 연구에서는 약물과 관련된 위장

장애가 없었다. 이 연구 기간 동안 주목할만한 상부 위장관 궤양 합병증(즉, 출혈 에피소드, 천공 또는 위출구 폐쇄)은 발생하지 않았다. 평균 및 중앙 혈압은 변하지 않았다. 피부자극(외용제의 흔한 이상반응(AE))도 간단한 제형으로 인해 발생률이 매우 낮고 순했다.

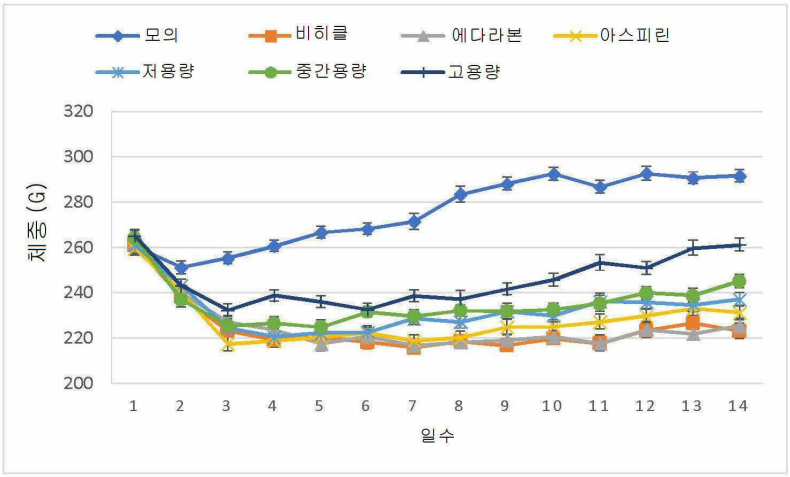
[0495] 특정 실시양태가 위에 상세하게 설명되어 있지만, 이는 예시일 뿐이며 본 발명을 제한하는 것은 아니다. 본 발명의 주요 특징은 본 발명의 범위를 벗어나지 않고 다양한 실시양태에 채용될 수 있다. 당업자는 청구범위의 교시로부터 벗어나지 않으면서 청구범위에 많은 수정이 가능하다는 것을 분명히 이해할 것이다. 이러한 모든 수정 및 등가물은 본 발명의 청구범위 내에 포함되도록 의도되었으며 청구범위에 의해 보호된다. 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 기타 참고문헌은 모든 목적을 위해 전체 내용이 참고로 포함된다.

도면

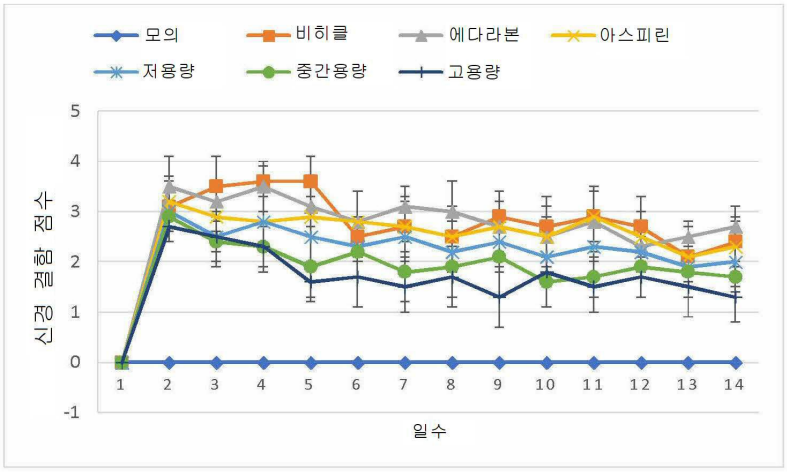
도면1



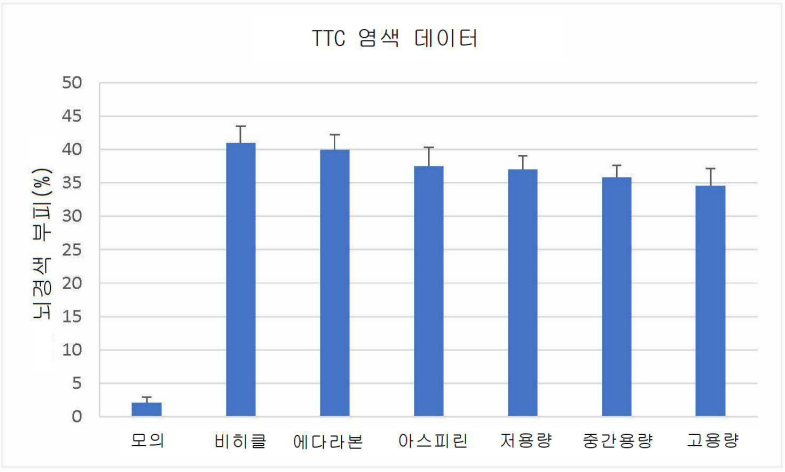
도면2



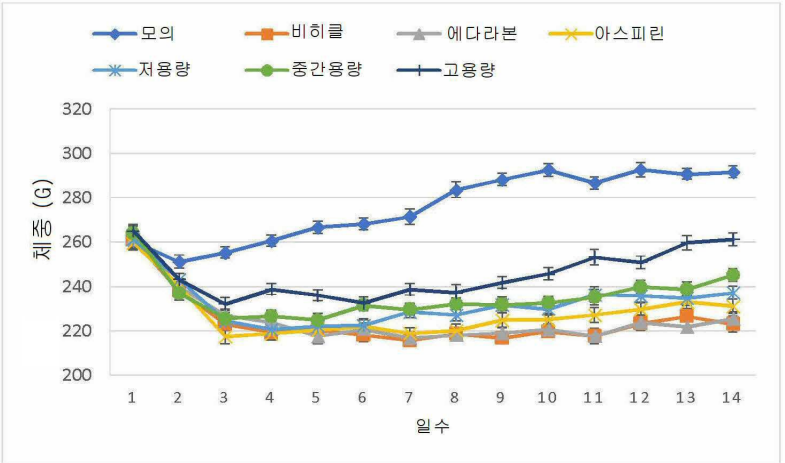
도면3


모의
비히클
에다라본
아스피린
저용량
중간용량
고용량
신경 결함 점수
일수

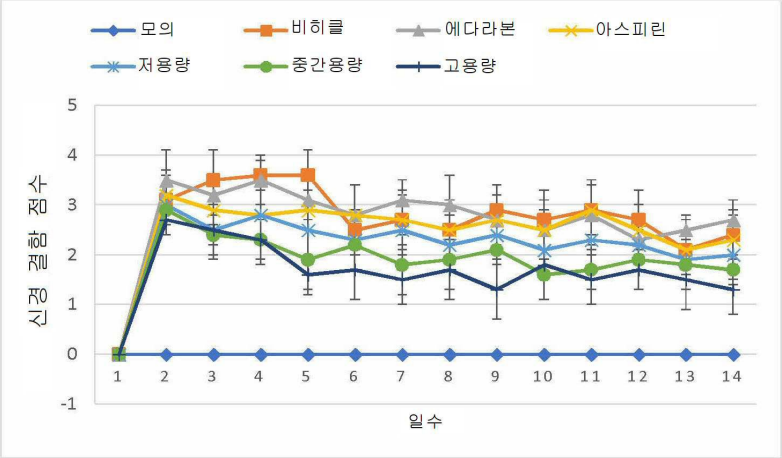
도면4


TTC 염색 데이터
뇌경색 부피(%)
모의
비히클
에다라본
아스피린
저용량
중간용량
고용량

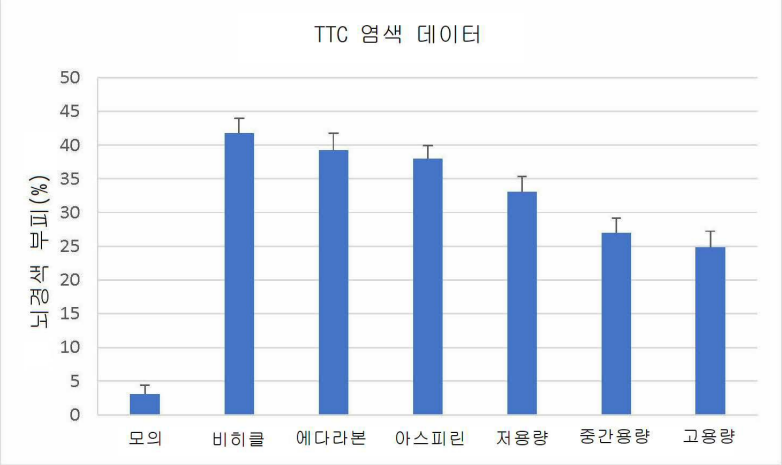
도면5


모의
비히클
에다라본
아스피린
저용량
중간용량
고용량
체중 (G)
일수

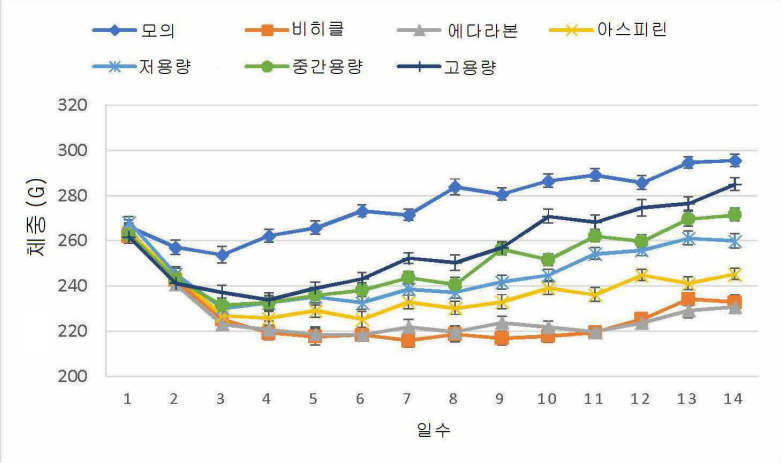
도면6


모의
비히클
에다라본
아스피린
저용량
중간용량
고용량
신경 결함 점수
일수

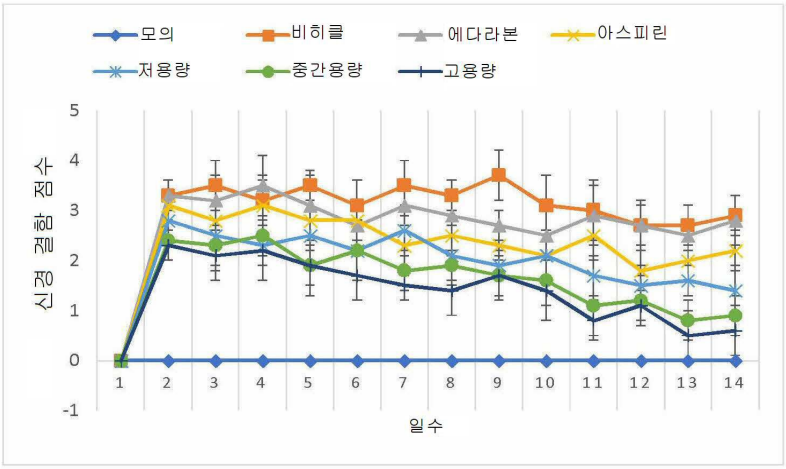
도면7


TTC 염색 데이터
뇌경색 부피(%)
모의
비히클
에다라본
아스피린
저용량
중간용량
고용량

도면8


모의
비히클
에다라본
아스피린
저용량
중간용량
고용량
체중 (G)
일수

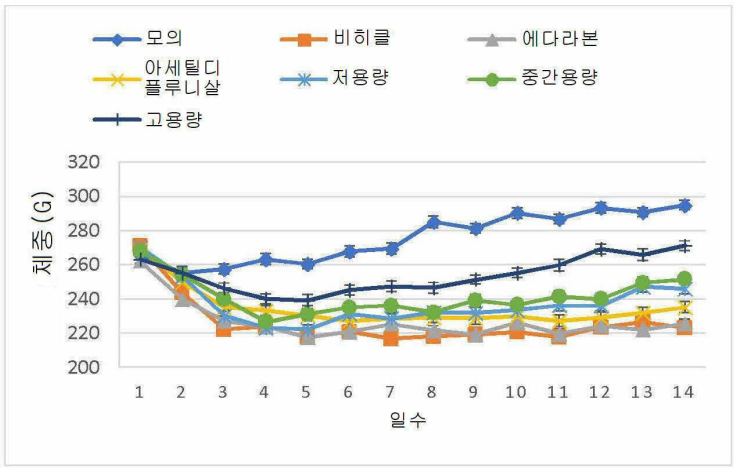
도면9



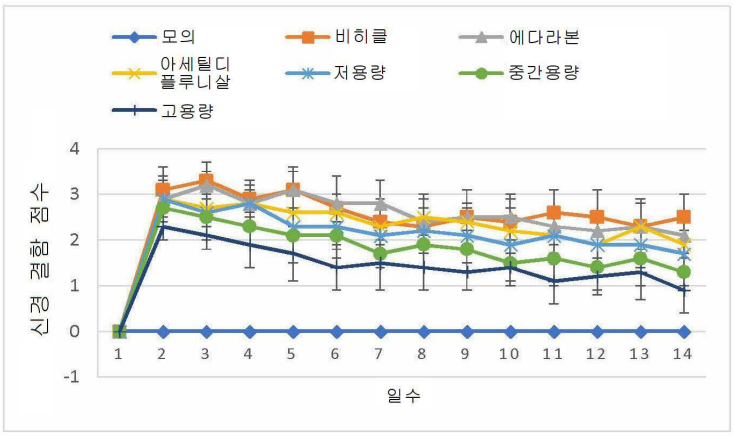
도면10



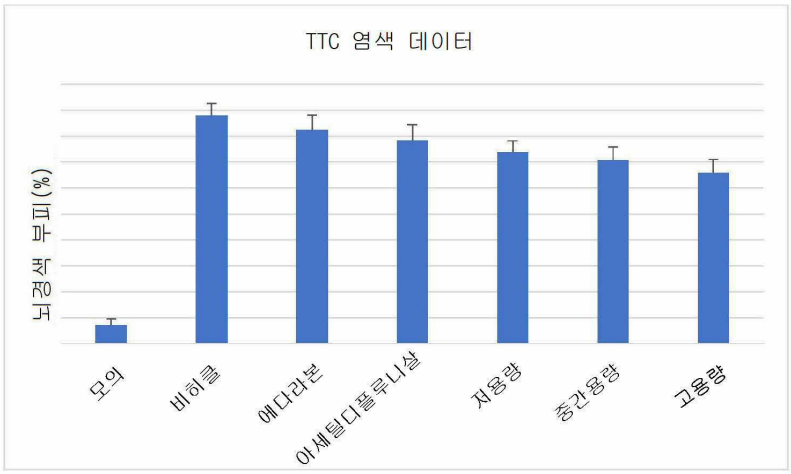
도면11



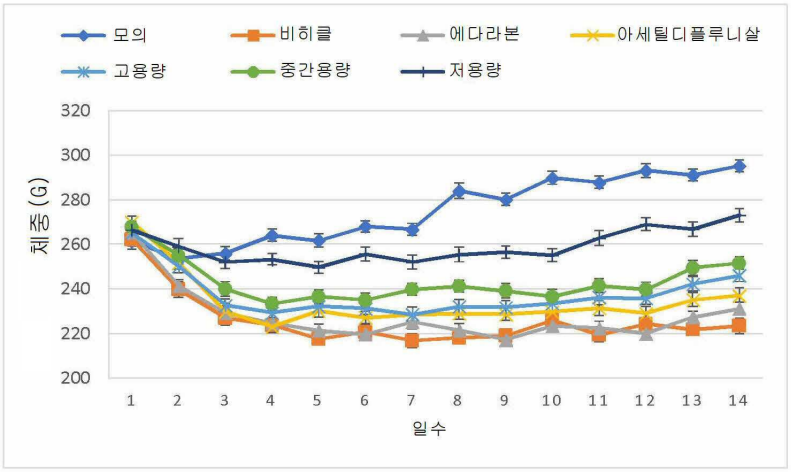
도면12



도면13



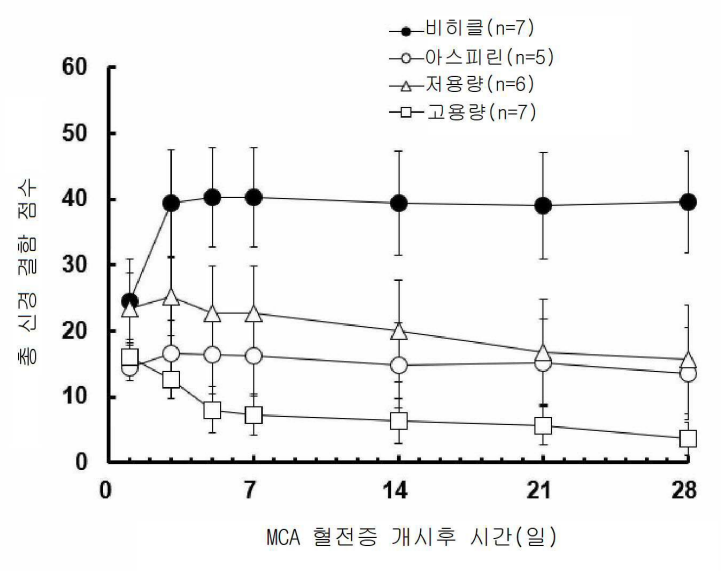
도면14



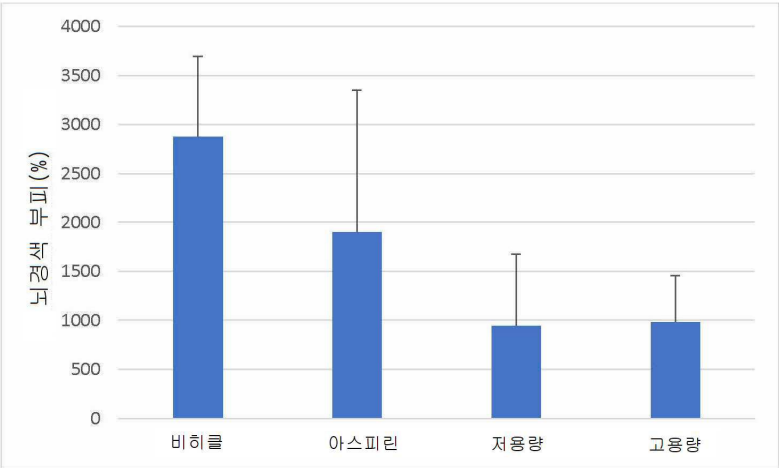
도면15



도면16



도면17



도면18

