(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년02월05일
(11) 등록번호 10-0801213
(24) 등록일자 2008년01월29일

(51) Int. Cl.
A61K 31/66 (2006.01)
(21) 출원번호 10-2002-7017319
(22) 출원일자 2002년12월18일
심사청구일자 2006년03월30일
번역문제출일자 2002년12월18일
(65) 공개번호 10-2003-0034099
(43) 공개일자 2003년05월01일
(86) 국제출원번호 PCT/IL2001/000629
국제출원일자 2001년07월10일
(87) 국제공개번호 WO 2002/07669
국제공개일자 2002년01월31일
(30) 우선권주장
09/614,271 2000년07월12일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
US 6077837
전체 청구항 수 : 총 15 항

(73) 특허권자
디-팜 리미티드
이스라엘 레호보트 76122 키리아트 웨이즈만 사이언스 파크 피.오.박스 2313
(72) 발명자
코작알렉산더
이스라엘76555레호보트나프탈리벤에프레임스트리트8
(74) 대리인
김정욱, 박종혁, 정삼영

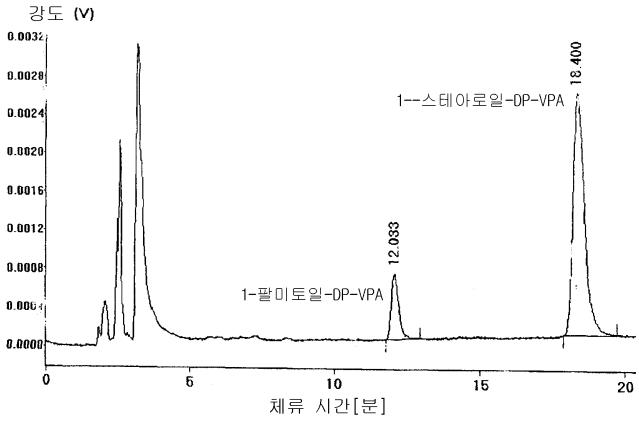
심사관 : 김문경

(54) 발프로산의 인지질 유도체 및 그 혼합물

(57) 요 약

본 발명은 발프로산의 인지질 유도체인 화합물, 상기 화합물을 포함하는 조성물 그리고 간질, 편두통, 이극장애 및 통증의 치료를 위한 그들의 사용에 관한 것이다.

대표도



(81) 지정국

국내특허 : 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬랜드, 일본, 케냐, 키르키즈스탐, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크맨, 터어키, 트리니아드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 남아프리카, 아랍에미리트, 알바니아, 안티구와바부다, 코스타리카, 중국, 폴란드, 포르투칼, 루마니아, 러시아, 도미니카, 알제리, 모로코, 벨리즈, 모잠비크, 에쿠아도르, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 탄자니아, 콜롬비아, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 시에라리온, 짐바브웨, 인도, 세르비아 앤 몬테네그로

AP ARIPO특허 : 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 시에라리온, 짐바브웨, 가나, 감비아, 우간다, 모잠비크, 케냐, 탄자니아

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

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

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

특허청구의 범위

청구항 1

제 1 인지질 부분에 공유결합된 치료학적 유효량의 발프로산과 제 2 인지질 부분에 공유결합된 치료학적 유효량의 발프로산; 및 제약학적으로 허용가능한 담체를 포함하는, 간질, 편두통, 이극장애 및 통증으로 구성된 군으로부터 선택되는 포유동물의 중추신경계 장애를 치료하기 위한 제약학적 조성물로서, 여기서 제 1 및 제 2 인지질 부분은 플라스말로겐, 포스파티드산 및 그것의 포스포에스테르 유도체로 구성되는 군으로부터 선택되는 두 가지 서로 다른 분자인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 제 1 인지질 부분에 공유결합된 상기 발프로산 및 상기 제 2 인지질 부분에 공유결합된 상기 발프로산이 1:20 내지 1:2 중량비인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 제 1 인지질 부분에 공유결합된 상기 발프로산 및 상기 제 2 인지질 부분에 공유결합된 상기 발프로산이 1:5 내지 1:7 중량비인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 제 1 인지질 부분과 상기 제 2 인지질 부분은 리소포스파디딜-에탄올아민, N-모노-(C_{1-4})-알킬, N,N-디-(C_{1-4})-알킬 및 그 아민의 4차 유도체로 구성되는 군으로부터 독립적으로 선택되는 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 상기 제 1 인지질 부분과 상기 제 2 인지질 부분은 각각 리소포스파티딜콜린인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 상기 제 1 인지질 부분에 공유결합된 상기 발프로산이 1-팔미토일-2-발프로일-sn-글리세로-3-포스포콜린인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 상기 제 2 인지질 부분에 공유결합된 상기 발프로산이 1-스테아로일-2-발프로일-sn-글리세로-3-포스포콜린인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 8

제 1 항에 있어서, 상기 제 1 인지질 부분에 공유결합된 상기 발프로산이 1-팔미토일-2-발프로일-sn-글리세로-3-포스포콜린이고, 상기 제 2 인지질 부분에 공유 결합된 상기 발프로산이 1-스테아로일-2-발프로일-sn-글리세로-3-포스포콜린인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 9

제 8 항에 있어서, 1-팔미토일-2-발프로일-sn-글리세로-3-포스포콜린과 1-스테아로일-2-발프로일-sn-글리세로-3-포스포콜린이 1:20 내지 1:2 중량비인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 10

제 8 항에 있어서, 1-팔미토일-2-발프로일-sn-글리세로-3-포스포콜린과 1-스테아로일-2-발프로일-sn-글리세로-3-포스포콜린이 1:5 내지 1:7 중량비인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 경구투여, 정맥내투여 또는 직장투여용인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 12

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 조성물이 용액, 현탁액, 유제, 시럽, 캡슐, 정제 및 좌약으로 구성되는 군으로부터 선택되는 형태인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 13

제 1 항에 있어서, 상기 제 1 인지질 부분에 공유결합된 상기 발프로산 및 상기 제 2 인지질 부분에 공유결합된 상기 발프로산의 총량이 35mg 내지 2500mg인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 14

제 1 항에 있어서, 상기 제 1 인지질 부분에 공유결합된 상기 발프로산 및 상기 제 2 인지질 부분에 공유결합된 상기 발프로산의 총량이 70mg 내지 560mg인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 15

제 1 항에 있어서, 중추신경계 장애는 간질인 것을 특징으로 하는 제약학적 조성물.

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

삭제

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

명 세 서

기 술 분 야

<1> 본 발명은 발프로산의 인지질 유도체인 화합물, 상기 화합물을 포함하는 조성물 그리고 간질, 편두통, 이극 장애 및 통증의 치료를 위한 그들의 사용에 관한 것이다.

배 경 기 술

<2> 간질은 뇌의 전기적 작용의 발작적인 일시 장애가 특징인 신경병학적 질병이다. 간질성 발작은 뇌 안의 일정한 장소에 한정된 국부성 또는 초점성 발작이거나 뇌 전체에 걸쳐 비정상 작용을 가져올 수 있는 일반화된 발작일 수 있다. 간질성 발작동안에 뇌 기능의 장애는 건망증, 환각, 기시상태등과 같은 정신적 또는 감각적인 사건으로서, 발작이나 전신 경련과 같은 비정상적인 운동 현상으로서 또는 의식 불명으로서 나타날수 있다. 극단적인 경우에, 간질은 치명적일 수 있는 경련중첩증로 변성될 수 있다(DeLorenzo et al.-J. Clin. Neurophysiol.(1995)12: 316-325).

<3> 발프로산(VPA) 및 그것의 나트륨 염(발프로산 나트륨, NaVPA)은 가장 많이 처방되는 항간질 약제중의 하나이다. 이러한 약제는 또한 이극 장애의 치료 및 편두통의 예방에 효능이 있다.

<4> 발프로산의 임상치료적 유용성이 잘 확립되었을지라도, 이 화합물은 주요 단점을 경험한다. VPA로의 치료는 위장 자극, 골수 억제(특히 재생불량성 빈혈 및 혈소판 감소증으로 나타남) 및 간기능 장애와 같은 불리한 부작용과 관련된다. VPA는 또한 기형유발 작용을 갖는 것으로 보고되었고 VPA로 치료받은 환자들은 구역질, 구토, 현기증, 정신착란 또는 진정상태를 경험할 수 있다.

<5> 발프로산의 또다른 단점은 약제의 빠른 제거에 기인한 짧은 반감기이다. VPA의 결과적인 혈장내 수준은 장기간에 걸친 치료동안에 수시로 변화하며 약제는 지속적인 방출 제형으로서도 심지어 하루에 수차례 투여되어야 한다. 게다가, 액체인 발프로산은 경구 복용 형태로서의 사용을 위해 덜 바람직하다. 반면에, 발프로산 나트륨은

고체이지만 흡습성이어서 나쁜 안정성이 특징이다.

<6> VPA-유도 부작용 및 약제의 불리한 물리적 및 약동학적 성질을 극복하기 위한 노력들이 이루어졌다. 실행된 많은 접근법은 VPA분자의 변경을 포함한다. 그러나, 변경된 약제의 일부는 불리한 부작용이 없을지라도, 많은 경우에 또한 치료요법적 효과를 잃거나 훨씬 덜 효능이 있다.

<7> Mergen et al(J. Pharm. Pharmacol.(1991), 43: 815-816)은 발프로산의 1,3-디팔미토일글리세롤, 1,2-디팔미토일글리세롤 또는 1,3-디아미노팔미토일-프로판-2-올과의 콘주게이트를 기술한다. Mergen et al.의 간행물에 따르면, 단지 후자의 화합물이 항간질 활성을 갖는 것으로 밝혀졌고, 반면에 VPA의 디글리세리드와의 콘주게이트들은 둘다 비활성이었다.

<8> Hadad et al.(Biopharmaceutics & Drug Disposition(1993), 14: 51-59)은 발프로산과 비교하여 1,4-부탄디올 디발프로에이트, 글리세릴 트리발프로에이트 및 발프로미드의 항경련 활성을 조사하였다. 그들의 연구는 단지 1,4-부탄디올 디발프로에이트가, 시험한 모델 시스템중의 하나에서, VPA보다 양호한 보호지수값을 갖는다는 것을 실증하였다.

<9> Marriott과 Paris의 미국특허번호 4,654,370은 발프로산 1 또는 2 몰과 에스테르화 된 글리세리드를 개시한다. 이러한 화합물들은 위자극을 일으키지 않고 단독의 발프로산과 같은 유용한 치료요법적 효과를 갖는 것으로 밝혀졌다.

<10> Meade의 미국특허번호 4,988,731 및 5,212,326은 둘다 발프로산 또는 발프로산 나트륨의 생리학적 성질과 유사한 생리학적 성질을 갖지만 보다 우수한 안정성 특성을 보여주는 1:1 몰비의 발프로산 나트륨 및 발프로산을 갖는 올리고머를 개시한다.

<11> Bauer 및 Shada의 미국특허번호 4,558,070은 발프로산 4몰이 알칼리 금속이온 1몰과 결합함에 의하여 형성될 수 있는 발프로산과 칼륨, 세슘 또는 루비듐간의 안정한 착체를 개시한다. 발프로산의 알칼리 금속염은 개선된 안정성을 갖는 것으로 보고 되었다.

<12> 업계에서의 끊임없는 노력에도 불구하고, 개선된 약동학적 성질과 전체적으로 우수한 치료요법적 지수를 갖는 항간질 약제를 제공하는 것은 여전히 충족되지 않은 필요이다.

<13> 발명의 개요

<14> 본 발명은 활성 성분으로서 인지질 부분에 공유 결합된 발프로산 또는 그것의 제약학적으로 허용가능한 유도체를 포함하는 화합물을 포함하는 제약학적 조성물을 제공하는 것이다. 본 발명의 바람직한 구체예에서, 인지질 부분은 플라스말로겐, 포스파티드산 및 포스포글리세리드로 부터 선택된다. 보다 바람직한 것은, 상기 인지질 부분이 리소포스파티딜-에탄올아민, N-모노-(C_{1-4})-알킬, N,N-디-(C_{1-4})-알킬 및 그것의 아민의 4차 유도체인 화합물이다.

<15> 본 발명에 따르면, 가장 바람직한 구체예는, 발프로산이 인지질 부분의 sn-2 위치에서 에스테르로서 공유 결합된 발프로산의 인지질 유도체(이하, DP-VPA로 불림)를 포함하는 조성물이다.

<16> 현재 가장 바람직한 DP-VPA 화합물은 1-헥사데카노일-sn-글리세로-3-포스포릴콜린으로도 불리는 1-팔미토일-2-발프로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(이하, C_{16}-DP-VPA로 호칭) 및 1-옥타데카노일-sn-글리세로-3-포스포릴콜린으로도 언급되는 1-스테아로일-2-발프로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(이하, C_{18}-DP-VPA로서 호칭)이다.

<17> 본 발명의 바람직한 구체예에 따르면, 제약학적 조성물은 DP-VPA화합물들의 혼합물, 보다 바람직하게는 C_{16}-DP-VPA 및 C_{18}-DP-VPA의 혼합물(이하, C_{16}/C_{18}-DP-VPA로 호칭)을 포함한다.

<18> 한 바람직한 구체예에서, C_{16}/C_{18}-DP-VPA 혼합물에서 C_{16}-DP-VPA 대 C_{18}-DP-VPA의 비는 중량으로 약 1:20 내지 약 1:2이다. 가장 바람직하게는, C_{16}-DP-VPA 대 C_{18}-DP-VPA의 비가 약 1:5 내지 약 1:7 w/w(15±5% C_{16}-DP-VPA: 85±5% C_{18}-DP-VPA(w/w)에 상당함)인 혼합물이다.

<19> 본 발명의 화합물 및 조성물들은 간질, 편두통, 만성 통증 및 이극 장애를 포함하나 이에 한정되지 않는 중추신경계 장애의 치료에 유용하다.

<20> 따라서, 본 발명의 또다른 구체예에 따르면, 필요한 환자에게 발명에 따른 화합물 또는 제약학적 조성물의 치료

요법적으로 유효한 양을 투여하는 단계를 포함하는, 환자에서 중추신경계 장애의 치료방법이 제공된다.

<21> 본 발명의 더 이상의 목적이 발명의 일정한 구체예의 상세한 설명을 포함하는 하기 명세서의 더이상의 개설로 당업자에게 명백해질 것이다.

발명의 상세한 설명

<24> 본 발명은 발프로산의 인지질 유도체, 이러한 화합물 및 그들의 혼합물을 포함하는 제약학적 조성물 및 신경병학적 장애의 치료에 있어서 그들의 사용에 관한 것이다.

<25> DP-VPA분자들은 미국특허출원번호 08/479,959 및 국제특허공개 WO 94/22483에 개시되어 있고, 그 개시는 여기에 참고로 포함된다.

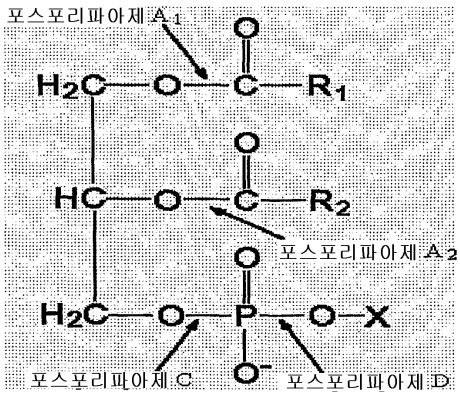
<26> 상기한 출원들에서 구체적으로 개시된 것은 "TVA 16"라고 불리는 분자인데, 그것은 발프로산의 1-헥사데카노일-sn-글리세로-3-포스포릴콜린과의 1:1 에스테르이다. TVA 16은 상당한 항경련 활성을 가지며 발프로산 나트륨보다 더 효과적이라는 것이 보여졌다. 본 발명에서, 발프로산의 1-헥사데카노일-sn-글리세로-3-포스포릴콜린또는 화학명으로 1-팔미토일-2-발프로일-sn-글리세로-3-포스포콜린과의 1:1 에스테르는 이하에서 C_{16}-DP-VPA로 불린다.

<27> 본 출원에서 개시된 또다른 구체예는, 발프로산의 1-옥타데카노일-sn-글리세로-3-포스포릴콜린 또는 그것의 화학명으로 1-스테아로일-2-발프로일-sn-글리세로-3-포스포콜린과의 1:1 에스테르이다. 이 분자는 이하에서 C_{18}-DP-VPA로 불린다.

<28> 본 발명의 DP-VPA 화합물은 발프로산 또는 그것의 제약학적으로 허용가능한 유도체의 어떤 인지질, 바람직하게는 포스포글리세리드와의 콘주게이트를 포함한다. 적당한 인지질은 플라스말로겐, 포스파티드산 및 그것의 포스포-에스테르 유도체를 포함하나 이에 한정되지는 않는다. 본 발명에 따르면, 바람직한 인지질 부분은 리소포스파티딜-에탄올아민, N-모노-(C_{1-4})-알킬, N,N-디-(C_{1-4})-알킬 및 그것의 아민의 4차 유도체를 포함한다. 현재, 본 발명의 화합물중에서 가장 바람직한 인지질은 포스파티딜콜린이다.

<29> 글리세로-인지질 부분의 sn-1 위치에서 지방산 잔기의 선택은 발명에 따른 바람직한 화합물과 관련하여 아래에서 구체적으로 설명된다. 그러나, VPA 또는 그것의 제약학적으로 허용가능한 유도체가 sn-1, sn-2 위치에서 인지질 부분에 공유 결합되거나 sn-3 위치에서 인지질 머리기에 공유 결합될 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 따라서, VPA 또는 그 유도체가 하기 개략도 1에 나타낸 바와 같이 포스포리파아제, PLA_1, PLA_2, PLC 및 PLD 각각에 의한 절단에 의하여 방출되는 것이 가능하다.

<30> 개략도 1

<31> 

<32> X= H 또는 극성 머리기.

<33> 본 발명의 바람직한 구체예에서, VPA 또는 그것의 제약학적으로 허용가능한 유도체가 sn-2 위치에서 에스테르 결합을 통하여 인지질에 결합되고 따라서 포스포리파아제 A_2에 의한 VPA의 방출을 가능하게 한다. 특히 바람직한 구체예에서, VPA는 에스테르 결합에 의하여 포스파티딜콜린의 sn-2 위치에 공유 결합된다.

<34> 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 "VPA의 제약학적으로 허용가능한 유도체"는 유사한 치료요법적 활성을 갖는

제약학적으로 허용가능한 발프로산의 유사체를 말한다. 이는 하나 이상의 이중 및/또는 삼중결합을 갖는 포화 또는 불포화 탄소 사슬을 갖는 VPA 유도체를 포함한다. 분자의 탄소 원자에 제약학적으로 허용가능한 치환기가 또한 허용되고, 예를 들어, 할로겐 원자 또는 탄소수 1 내지 5를 포함하는 저급 알킬기를 포함할 수 있다. 상기한 바와 같이 VPA의 아미드 및 그 유사체가 또한 본 발명의 범위내에 포함된다. 더욱이, 비대칭의 키랄 중심을 갖는 그와 같은 화합물에 대하여, 본 발명의 화합물은 광학적으로 활성인 이성질체, 라세미체 또는 그것의 바람직한 혼합물을 포함한다.

<35> DP-VPA 화합물의 제약학적으로 허용가능한 염이 또한 본 발명의 범위내에 있다라는 것이 이해되어야 한다. 용어 "제약학적으로 허용가능한 염"은 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 암모늄, 알킬 암모늄 또는 아민 유도염을 포함하지만 이에 한정되지 않는 본 발명 화합물의 비독성염을 의미한다.

<36> C_{18}-DP-VPA 및 C_{16}-DP-VPA가 둘다 유사한 효험을 갖는 효능있는 항경련제일지라도, 두 화합물은 그들의 약동학적 프로파일이 상이하다는 것이 이제 예기치 않게 밝혀졌다. 1회 경구 투여후, C_{16}-DP-VPA 화합물은 C_{18}-DP-VPA의 반감기에 비하여 상당히 연장된 혈장내 반감기를 나타낸다. 그러나, C_{18}-DP-VPA의 혈장내 농도는 C_{16}-DP-VPA 분자의 피크 수준에 비하여 더 늦은 시간 시점에서 피크 수준에 도달하는 것으로 밝혀졌다.

<37> C_{16}-DP-VPA 및 C_{18}-DP-VPA의 혼합물(여기에서 C_{16}/C_{18}-DP-VPA로 불림)이 C_{16}-DP-VPA 또는 C_{18}-DP-VPA을 단독으로 포함하는 조성물의 효과에 비하여 보다 높은 신경보호값 및 연장된 치료요법적 효과를 나타냄에 의하여 잇점을 제공하는 것이 이제 처음으로 개시되었다.

<38> 본 발명에 따르면, 바람직한 조성물은 C_{16}/C_{18}-DP-VPA 혼합물에서 C_{16}-DP-VPA 대 C_{18}-DP-VPA의 비가 약 1:20 내지 약 1:2(중량비)인 것들이다. 가장 바람직한 것은 C_{16}-DP-VPA 대 C_{18}-DP-VPA의 비가 약 15±5%: 85±5%(w/w)인 혼합물이다.

<39> 단일 메카니즘이나 이론에 한정되기를 바라지 않지만, 인지질의 sn-1 위치에서 에스테르화된 알킬 부분의 길이가 DP-VPA 분자의 친유성과 따라서 또한 세포 멤브레인을 횡단하는 그것의 수송을 결정할 수 있다는 것이 제안되었다.

<40> 대안으로, 다시 단일 메카니즘이나 이론에 한정되기를 바라지 않지만, sn-1 위치에서 지방산 잔기가 포스포리파아제에 대한 기질로서 DP-VPA 콘주게이트의 성질을 결정할 수 있고, 따라서 예를 들어, 질환 부위에서 포스포리파아제 A_2(PLA_2)의 향상된 활성에 의하여 발프로산의 조절된 방출에 영향을 미칠 수 있다. 포스포리파아제 A_2는 포스포글리세리드 분자에서 sn-2 에스테르 결합을 가수분해하는 에스테라아제 부류이다. 간질과 같은 장애에서, PLA_2 활성화는 간질 발작과 동시에 일어난다(Flynn 및 Wecker(1987)J. Neurochem. 48: 1178-84; Bazan, et al.(1986)Adv. Neurol. 44: 879-902).

<41> 또한 향상된 포스포리파아제 A_2 활성과 관련하여, 이극 장애 및 염증 과정과 관련된 몇가지 형태의 통증 및 편두통이 있다(Horrobin 및 Bennett(1999) Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 60: 141-167).

<42> 성질상 소수성인 본 발명에 따른 화합물은 생체 멤브레인 및 장벽을 침투할 수 있고, 따라서 약제의 세포 또는 기관으로의, 예를 들어 그들의 효과가 요구되는 뇌로의 수송을 용이하게 할 수 있다.

<43> 잠재적인 부작용 및 독성이 감소되는 한편 약제의 효능이 증가할 것으로 기대되기 때문에, 질환 표적 부위에서 발프로산 부분의 조절된 방출이 약제의 치료요법적 지수를 훨씬 더 개선할 수 있을 것으로 상상될 수 있다. 발프로산은 인지질의 sn-2 위치에서 포스포리파아제 A_2 또는 다른 리파아제나 에스테라제에 의한 DP-VPA 화합물의 절단에 의하여 방출될 수 있다. 그러나, 활성 약제가 세포내 수송 보조제로 부터 또는 생리학적 인지질 대사의 결과로서 방출되는 동안 그 구조로 부터 제거되거나 또는 그 구조에 첨가되는 화학기를 갖는 원래의 모약제분자, VPA와 다를 수 있다는 것은 배제될 수 없다.

<44> 본 발명의 콘주게이트, 즉 발프로산 또는 인지질 부분에 공유결합된 그것의 제약학적으로 허용가능한 유도체는 그자체로 활성일 수 있다는 것을 주목하는 것은 중요하다. 대안으로, 지질-약제 콘주게이트의 공유 결합은, 일정한 상황하에서, 절단되어 약리학적으로 활성인 약제를 방출할 수 있다. 후자의 경우에, 본 발명의 화합물은 치료제가 그것의 수송 보조제로 부터 방출된다는 의미에서 프로드러그로 간주될 수 있다.

<45> 정확한 작용 메카니즘과 관계없이, 본 발명의 화합물이 개선된 치료요법적 프로파일을 가지며 적어도 2가지 관

점: (i)증가된 효능, 및 (ii) 감소된 부작용에서 VPA에 비하여 보다 효과적이라는 것은 명백하다.

<46> DP-VPA 화합물이 VPA에 대해 현재 사용되는 용량에 비하여 훨씬 낮은 등몰 용량에서 효과적이라는 것이 밝혀졌다. 감소된 치료요법적 용량은 차례로 부작용을 수반하는 독물학적인 위험을 감소시키고 또한 다른 약제와의 바람직하지 않은 상호작용의 위험을 감소시킨다. 게다가, DP-VPA 분자는 VPA에 비하여 상당히 개선된 약동학적 성질(즉, 혈청 및 뇌조직에서 실질적으로 증가된 반감기)을 나타내는 것으로 밝혀졌다. 따라서, DP-VPA 분자는 우수한 항경련 약제부류를 대표한다.

<47> 더욱이, 본 발명에 따른 바람직한 제약학적 조성물, 즉 C_{16}-DP-VPA 및 C_{18}-DP-VPA 둘다의 혼합물을 포함하는 조성물은 편리하게는 천연공급원으로 부터 제조될 수 있다.

<48> 비교적 간단한 과정에 의하여 천연공급원으로 부터 유도될 수 있는 출발물질로 부터 얻어질 수 있는 DP-VPA 분자를 갖는 것은 매우 유익할 것이다. 쉽게 이용할 수 있는 그와 같은 출발 물질은 달걀 또는 콩 레시틴으로 부터 얻어진 리소 레시틴이다. 비동물성 공급원인 콩은 인간 사용용 약제의 제조에서 바람직한 출발 물질이다. 콩으로 부터 유도된 통상적인 수소첨가 제제에서, 1-팔미토일-리소레시틴의 함량은 약 8-18 중량% 이고 1-스테아로일-리소레시틴의 함량은 약 80-90 중량%이다.

<49> 순수한 C_{16}-DP-VPA 및 C_{18}-DP-VPA 분자는 화학적으로 새로이 합성될 수 있다. 대안으로, 순수한 C_{16}-DP-VPA 및 C_{18}-DP-VPA 화합물은 천연 공급원으로 부터 얻어질 수 있는 출발물질을 사용하여 제조될 수 있다, 즉 C_{16}-리소-레시틴 및 C_{18}-리소-레시틴은 예를 들어, 달걀 또는 콩으로 부터 단리되고 정제되고, 다음에 VPA에 의하여 아실화될 수 있다(=반천연 제제).

<50> C_{16}-DP-VPA 및 C_{18}-DP-VPA는, 특히 본 발명에 따른 바람직한 범위의 비율내에서 혼합물로서 사용될때 상당히 개선된 치료요법적 성질을 나타내는 것으로 보여졌다. 유리한 성질은 혈청에서 DP-VPA의 실질적으로 증가된 반감기 및 약제의 높은 효능에 의하여 실증되었다. 혈청에서 개선된 체류시간은 치료요법적 혈액내 수준 부근에서 감소된 변동을 갖는 정상상태 약제 수준의 달성 및 1일에 1회 또는 2회로 약제 투여 빈도의 감소를 가져올 수 있다.

<51> 본 발명의 조성물은 경구적으로, 비경구적으로(예를 들어 정맥주사 또는 복막내주사, 피하주사 또는 근육내 주사), 국소적으로(예를 들어, 코 이용 또는 흡입에 의함) 또는 직장으로 투여될 수 있다. 경구 투여는 현재 보다 바람직한 투여 경로이다.

<52> 본 발명의 화합물의 투여를 위한 적합한 제형은, 별도로 또는 혼합물로서 사용되든지간에, 정제, 캡슐, 시럽 또는 용액의 용량 형태로 분말, 과립, 유제, 현탁액 또는 물이나 비수성 매체중의 용액을 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다.

<53> 경구 투여를 위하여, 1일에 약 0.5 내지 20mg/kg체중, 바람직하게는 1일에 1 내지 8mg/kg체중의 DP-VPA양이 유용하다. 투약은 증상의 중한 정도 및 DP-VPA 약제에 대한 환자의 반응에 의존한다. 의사 또는 기타 당업자는 용량 섭생 및 투여 수단 뿐만아니라 최적 용량 및 투여형태를 쉽게 결정할 수 있다.

실 시 예

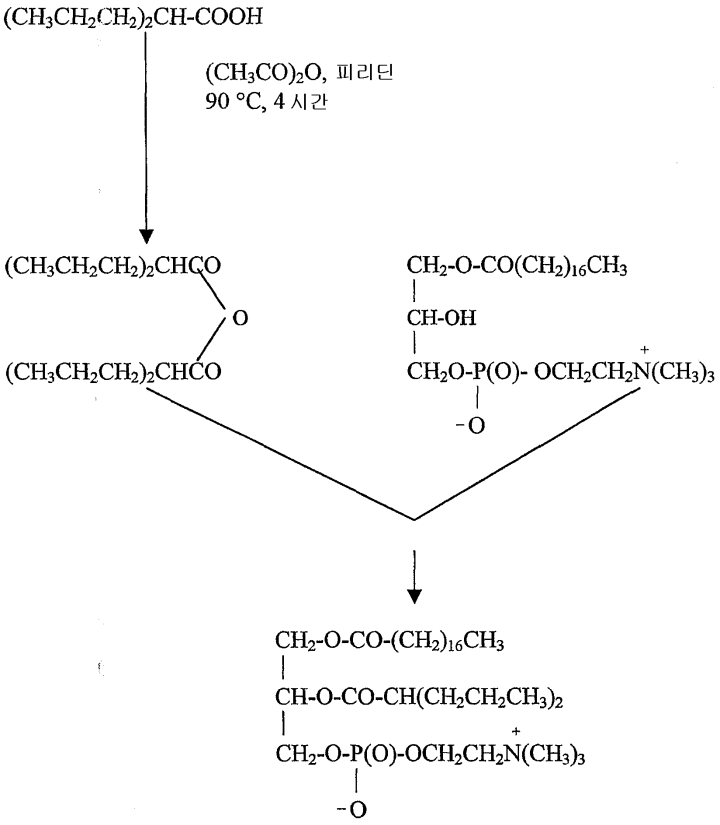
<54> 본 발명은 이제 하기 비한정 실시예에 의하여 설명될 것이다.

<55> 실시예 1: DP-VPA의 합성

<56> DP-VPA의 합성은 2단계 과정이다. 제 1 단계는 피리딘 촉매하 아세트산 무수물 용액에서 발프로산의 가열에 의하여 발프로산 무수물을 얻으려는 것이다. 제 2 단계에서, DP-VPA를 발프로산 무수물의 리소레시틴과의 상호작용에 의하여 제조하였다. 이 반응을 90-100℃에서 4-디메틸아미노피리딘의 촉매작용에 의하여 발프로산 무수물 용액에서 실시한다.

<57> 얻어진 생성물의 추출 및 정제를 4단계로 실행하였다. 정제의 제 1 단계를 아세톤에서 미반응 발프로산 무수물, 발프로산 및 촉매(4-아미노피리딘)의 추출에 의하여 수행하였다. 얻어진 조생성물은 침전되고 제 2 단계에서 용액으로 부터 분리하였다. 얻어진 고체 생성물을 제 3 단계에서 잔류하는 화합물로 부터 세척하였다. 끝으로, 생성물을 아세톤/에탄올 용액으로 부터 수차례 재결정시키고 잔류 용매를 진공하에 제거하였다. 생성물의 수율은 약 80%이었다.

<58> C_{18}-DP-VPA 합성의 개략도



<59> 수율 ≒ 85%

<60> 1-팔미토일-2-발프로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(C_{16}-DP-VPA) 및 1-스테아로일-2-발프로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(C_{18}-DP-VPA)화합물을 각각 리소-스테아릭-포스파티딜콜린 및 리소-팔미틱-포스파티딜콜린을 사용하여 제조하였다.

<61> 리소-스테아릭-포스파티딜콜린 및 리소-팔미틱-포스파티딜콜린을 당업계에서 잘 알려진 수단 및 과정에 의하여 천연공급원(예를 들어, 달걀 또는 콩)으로 부터 정제할 수 있다(F. Gunstone(1999) Fatty Acid and Lipid Chemistry, 87-99 페이지, Aspen Publishers, Inc.).

<62> 대안으로, 이러한 출발물질을 당업계에서 공지된 화학 합성 과정에 의하여 얻을 수 있다.

<63> 실시예 2: C_{16}/C_{18}-DP-VPA의 합성

<64> C_{16}/C_{18}-DP-VPA 혼합물을 DP-VPA의 제조에 대하여 실시예 1에서 설명된 것과 동일한 과정에 의하여 제조하였다. 차이는 조성물의 혼합물의 경우에는 발프로산 무수물의 상호작용이, 콩으로 부터 얻어지고 수소첨가에 의하여 포화된 리소레시틴(독일 루드위크스하펜, 리포이드 게엠베하로 부터의 S VPC-3)과 라는 것이다.

<65> 실시예 3: DP-VPA 화합물의 분석

<66> 실시예 2에서 상기한 바와 같이 합성한 C_{16}/C_{18}-DP-VPA 혼합물을 구조의 특성화 및 증명을 위해 분석하였다. 13 중량% : 87 중량% 비의 1-팔미토일-2-발프로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(C_{16}-DP-VPA) 및 1-스테아로일-2-발프로일-sn-글리세로-3-포스포콜린(C_{18}-DP-VPA)을 함유하는 생성물의 분석 결과를 아래에 제공한다.

<67> 질량 분광학

<68> ESI(+)에 의해 결정된 바와 같이 양성자화된 DP-VPA분자의 질량은 C_{16}-DP-VPA에 대하여 622.4 내지 622.8이고, C_{18}-DP-VPA에 대하여 650.4 내지 650.8이었다. 이는 계산된 분자값과 잘 일치하였다.

<69> 원소 분석

<70> M.H_2O에 대한 계산값: C 60.93%, H 10.25%, N 2.11%, P 4.66%(M을 1-팔미토일-2-발프로일-sn-글리세로-3-포스포콜린의 함량에 대하여 보정하였다). 실측치 평균값은 C 60.72%, H 10.58%, N 2.09%, P 4.56% 이었다. 이러한 값들은 계산값과 잘 일치하였다.

<71> 박막 크로마토그래피(TLC)분석

<72> TLC를 클로로포름:메탄올:물(65:35:5, v/v)용리액을 가지고 알루미늄시트위의 실리카겔 60 F_{254}상에서 수행하였다. 검출용 분무 시약은 4-메톡시벤즈알데하이드(5ml), 황산 95-98%(5ml), 에탄올(100ml) 및 빙초산(1ml)의 혼합물이었다. 시트를 이 시약으로 분무하였고 다음에 120-150℃에서 뜨거운 공기로 가열하였다. TLC분석 결과는 0.58 내지 0.60의 R_f에서 한개의 반점이 있다는 것을 보여주었다.

<73> 분석 NMR 데이타

<74> 아래에 주어진 통상적인 NMR 데이타는 양성자, 탄소-13 및 인-31에 대한 것이다. ^{1}H NMR($CDCl_3$), δ(ppm): 0.84-0.90(m, 9H), 1.24-1.27(넓은 s)+1.31-1.41(m)(둘다 34H), 1.50-1.59(m, 4H), 2.21-2.28(t, 2H), 2.29-2.37(m, 1H), 3.35(s, 9H), 3.77-3.78(넓은 s, 2H), 3.88-3.96(m, 2H), 4.06-4.14(m, 1H), 4.30(넓은 s, 2H), 4.40-4.46(d, 1H), 5.18(m, 1H).

<75> ^{13}C NMR($CDCl_3$), δ(ppm): 8.62(CH_3), 22.65(CH_3), 62.99[$(CH_3)_3N$], 29.17, 30.93, 33.15, 39.92, 43.07, 53.86, 67.97, 71.89, 74.99, 78.91(CH_2 및 CH), 182.21(CO), 184.43(CO).

<76> ^{31}P NMR($CDCl_3$), δ(ppm): -0.29(각각 D_2O중의 H_3PO_4에).

<77> HPLC분석

<78> DP-VPA를 하기 조건을 사용하여 HPLC에 의하여 분석하였다.

<79>

기기 :	적분 장치를 장착한 액체 크로마토그래피
칼럼 :	Zorbax Eclipse XDB C18, 5μ, 4.6 x 250 mm
이동상 :	메탄올-아세토니트릴-물 (85:15:5 v/v)
유속 :	1.0 mL/min
검출 :	UV @ 220 nm
주입 부피 :	20 μL

<80> 통상적인 체류시간은 하기 표에 주어진다.

<81>

화합물의 명칭		통상적인 체류시간, min
1-팔미토일-리소레시틴	(잠재적 불순물)	6
1-스테아로일-리소레시틴	(잠재적 불순물)	8
1-팔미토일-DP-VPA		12
1-스테아로일-DP-VPA		18

<82> 상기한 바와 같이 분석된 15 중량%:85 중량% 비의 C_{16}-DP-VPA/C_{18}-DP-VPA 혼합물의 통상적인 HPLC 크로마토그램을 도 1에 나타내었다.

<83> 실시예 4: 인간에서 독물학 및 안전성 연구

<84> I 단계 안전성 및 내성 임상 시도를 5% 폴록사머 F-127 + 0.5% 트윈-80 용액에서 C_{16}/C_{18}-DP-VPA 혼합물(15%:85%(w/w)비의 C_{16}-DP-VPA/C_{18}-DP-VPA) 및 경구적 투여 경로를 사용하여 실행하였다.

<85> 이 연구의 설계는 이중맹검법이고 위약은 임의로 추출하였다. 그것은 1회 투여 부분 및 연속 7 일동안 매일 투여를 반복하는 부분으로 나누어진다. 각 부분에서 용량을 이전 용량을 잘 견뎠다면 7일의 간격으로 증가시켰다.

<86> DP-VPA 0.3125g 내지 5g에 이르는 5가지 용량을 연구의 첫번째 부분에서 1회 용량으로서 투여하였고 3가지 용량(0.3125g, 0.625g 및 1.25g)을 연구의 두번째 부분에서 반복된 용량으로서 투여하였다. 총 56명의 환자가 이 연구에 등록하였다: 첫번째 부분에 29명 및 두번째 부분에 27명).

<87> 첫번째 부분에서, 구역질 및 구토가 가장 통상적으로 보고되는 부작용이었고, 그것의 발생은 가장 높은 용량군

(DP-VPA 5g)에서 보고하는 6명의 환자중 3명으로 가장 높았다. 두번째 높은 용량군(DP-VPA 2.5g)에서 6명의 환자중 2명이 구역질 및 구토를 보고하였다. 두통, 설사, 복통 및 현기증이 또한 보고되었지만 연구자의 의견으로는 그것들은 아마도 연구 약제와 관련이 없었다. 실험 결과인 생명징후 및 ECG 매개변수들와 관련하여, 경향이 보이지 않았고 모든 결과들은 모든 환자에 대하여 허용가능한 매개변수내에 있었다.

<88> 두번째 부분에서, 부작용이 거의 발생하지 않았고 단지 3가지(속쓰림 및 복통)가 투여후 곧바로 발생하였기 때문에 아마도 약제와 관련된 것으로 간주되었다. 구역질의 발생은 없었고 1 구토 사건이 투여 24시간 이상후에 발생하여 연구 약제와 관련이 없었다.

<89> 생명징후, ECG, 실험실 테스트, 소변검사 및 신체검사의 관점으로 부터, 내성이 매우 양호하였다.

<90> 결론: 이 연구의 1회 및 반복 투여 부분 둘다에서, 임상치료적 내성 및 생물학적 내성이 2.5g 이하의 DP-VPA 용량에서 매우 양호한 것으로 밝혀졌다. DP-VPA의 독물학적 프로파일이 모약제 VPA에 비하여 상당히 개선되었다고 결론지을 수 있다.

<91> 실시예 5: 인간에서 약동학적 연구

<92> C_{16}-DP-VPA 및 C_{18}-DP-VPA 화합물의 약동학적 성질을 평가하기 위하여, 이러한 화합물의 혈장내 수준을 인간환자에서 모니터링하였다.

<93> 18-40세의 건강한 남성 지원자(시험한 각 용량에 대하여 각 7인)들은, 1회 경구 투여에 의하여, C_{16}/C_{18}=13%:87%(w/w)비의 C_{16}/C_{18}-DP-VPA 혼합물 0.3125g, 0.625g 또는 1.25g을 수용하였다. 각 10ml의 혈액 샘플을 나타낸 바와 같이 약제 투여후 시간 시점에서 각 개인으로 부터 채취하였다. 샘플을 채취 직후 10분간 1100g으로 4℃에서 원심분리하였다. C_{16}-DP-VPA 및 C_{18}-DP-VPA의 혈장내 수준을 LC-MS/MS 기법을 사용하여 결정하였다. C_{16}/C_{18}-DP-VPA 0.625g의 1회 경구 투여후 24시간 동안 모니터링한 바, C_{16}-DP-VPA 및 C_{18}-DP-VPA의 혈장내 농도 프로파일을 각각 도 2A 및 2B에 나타낸다.

<94> 인간 연구결과로 부터 알 수 있는 바와 같이, C_{16}-DP-VPA 및 C_{18}-DP-VPA화합물은 다른 동역학적 프로파일을 갖는다. 혈장내 C_{16}-DP-VPA 피크 농도는 약제의 투여 6시간후에 도달되지만, C_{18}-DP-VPA의 피크는 2 시간 늦은 투여 8 시간후에 도달되었다.

<95> C_{16}-DP-VPA 및 C_{18}-DP-VPA화합물에 대한 최종적인 혈장내 반감기($t_{1/2}$)를 그것들의 혈장내 농도-시간 프로파일로부터 계산하였다. 두 화합물에 대한 계산된 $t_{1/2}$ 값들이 상당히 다르다는 것이 밝혀졌다; C_{18}-DP-VPA에 대한 8.3±1.3시간에 비하여 C_{16}-DP-VPA에 대한 $t_{1/2}$는 14.0±0.6시간이었다.

<96> 전체적인 DP-VPA에 대하여 측정된 $t_{1/2}$는 C_{16}-DP-VPA 및 C_{18}-DP-VPA 화합물 둘다의 약동학적 프로파일을 결합한 값인 10.6±1.2시간이었다.

<97> 0.625g C_{16}/C_{18}-DP-VPA의 1회 경구 투여후 여러 시간 시점에서 채취한 샘플에서 측정된 C_{16}-DP-VPA 및 C_{18}-DP-VPA의 혈장내 농도(㎍/ml)를 표 1에 요약하였다.

표 1

C_{16}/C_{18}-DP-VPA의 1회 경구 투여후 인간혈장에서
C_{16}-DP-VPA 및 **C_{18}-DP-VPA**의 농도

시간 (hours)	C_{16}-DP-VPA (μg/ml)	C_{18}-DP-VPA (μg/ml)	C_{18}/C_{16} 비율
1	0.013 ±0.034	0.000 ±0.000	
3	0.167 ±0.094	0.058 ±0.043	0.35
6	0.397 ±0.172	0.818±0.292	2.1
8	0.385 ±0.140	1.175 ±0.137	3.1
10	0.368 ±0.182	0.949 ±0.254	2.6
12	0.318 ±0.150	0.698 ±0.163	2.2

<98>

<99> 표 1의 결과로 부터 보여질 수 있는 바와 같이, C_{18}-DP-VPA/C_{16}-DP-VPA의 관찰된 비율은 예상값 6.7과는 달랐다 (C_{18}-DP-VPA:C_{16}-DP-VPA 비 87중량%:13중량%).

<100> 놀랍게도, 혈장내의 C_{16}-DP-VPA 화합물의 발현은 투여된 혼합물중의 비율보다 더 높은 것으로 밝혀졌다. 이 현상은 보다 짧은 시간 시점, 즉 C_6/C_{18}-DP-VPA 투여후 6시간 미만에서 더 현저하였다.

<101> 가장 높은 C_{18}/C_{16} 비율, 즉 3.1(이는 예상비율 6.7보다 여전히 낮다)가 C_{16}/C_{18}-DP-VPA 투여 8시간후에 도달되었다. 이 시점에서 C_{18}-DP-VPA 수준은 혈장에서 피크 농도에 도달하였다.

<102> 이러한 관찰은 C_{16}-DP-VPA 및 C_{18}-DP-VPA 화합물이 다른 약동학적 프로파일을 실증하는 것을 나타낸다.

<103> 실시예 6: C_{16}-DP-VPA; C_{18}-DP-VPA 및 C_{16} /C_{18}-DP-VPA 혼합물의 항경련 효과(효능 연구)

<104> C_{16}-DP-VPA, C_{18}-DP-VPA 및 C_{16}-DP-VPA와 C_{18}-DP-VPA 둘다를 포함하는 혼합물의 항간질 효능을 마우스에서 평가하였다. 화합물의 보호 효과를 펜틸렌테트라졸(PTZ)에 의한 화학 발작 유도후 여러 시간 시점에서 비교하였다.

<105> 마우스에서의 펜틸렌테트라졸(PTZ) 유도 발작 모델은 간질에 대한 확립된 동물 모델 시스템이다. 대조동물에의 PTZ 피하주사는 하기 순서의 사건을 가져왔다: 1-2분내에 간대근육경련성 발작, 다음에 발작의 심한 정도가 30분까지 시간에 따라 증가하는 각각 대략 5-10초 지속되는 간대성 발작 및 간대성-긴장성 발작. 1차 발작의 80%가 5분내에 관찰되었고 20분내에 100%가 관찰되었다. 2차 발작은 통상적으로 6-10분내에 뒤따랐으며 후속적인 발작(만약 있다면)은 매 6분마다 뒤따랐다.

<106> CD-1 마우스(25-30g)를 C_{16}-DP-VPA나 C_{18}-DP-VPA 또는 그것의 혼합물의 피하(s.c.)주사에 의하여 전처리하였다. 사용한 양은 40mg/kg VPA에 상당하였다. 나타낸 바와 같이 여러 시간, 1, 2 또는 4시간후에, 펜틸렌테트라졸의 경련적 용량(85-100mg/kg)을 마우스에 피하 주사하였다. 동물을 5초 이상 지속되는 간대성 발작 사건의 발생을 위한 PTZ 투여후 1시간동안 모니터링하였다. 보호효과를 제 2 발작을 경험하지 않은 동물의 수를 시험한 동물의 총수로 나눈 것으로서 계산하였다.

<107> 표 2 A-D에 상기한 바와 같은 PTZ 유도 발작 테스트의 결과를 보였는데, 시험한 조성물은 다음과 같다:

<108> 표 A - C_{16}-DP-VPA 100%

<109> 표 B - C_{16}-DP-VPA/C_{18}-DP-VPA 비 50/50(중량에 의함)

<110> 표 C - C_{16}-DP-VPA/C_{18}-DP-VPA 비 10/90(중량에 의함)

<111> 표 D - C_{18}-DP-VPA 100%

<112> n= 발작을 경험한 동물의 수

<113> N= 시험에서 동물의 총수

표 2

마우스에서 PTZ 유도 발작 테스트

A) C_{16}-DP-VPA -100%

시간 (h)	2차 발작 (n//N)	% 보호
1	4/8	50
2	6/8	25
4	5/8	38

B) C_{16}-DP-VPA/C_{18}-DP-VPA :50/50

시간 (h)	2차 발작 (n//N)	% 보호
1	6/7	14
2	6/7	14
4	5/8	38

C) C_{16}-DP-VPA/C_{18}-DP-VPA :10/90

시간 (h)	2차 발작 (n//N)	% 보호
1	5/7	29
2	6/7	14
4	2/8	75

D) C_{18}-DP-VPA -100%

시간 (h)	2차 발작 (n//N)	% 보호
1	5/6	17
2	6/7	14
4	1/7	86

<114>

<115> 표 2에서 보여질 수 있는 바와 같이, C_{18}-DP-VPA 화합물은 제 2 발작의 예방에서 보다 효과적이었는데, 100% C_{16}-DP-VPA에 의해 얻어진 최대 50% 보호에 비하여 86% 보호를 보였다.

<116> C_{16}-DP-VPA/C_{18}-DP-VPA 혼합물은, 10/90 비의 C_{16}-DP-VPA/C_{18}-DP-VPA 효과(표 C)가 순수한 C_{18}-DP-VPA 화합물로 얻어진 것에 더 가까운, 중간의 작용을 실증하였다. 그러나, 예방은 100% C_{18}-DP-VPA로 보다 10/90 혼합물로 1시간에서 더 명백하였다.

<117> 두 DP-VPA 화합물에 의한 보호 효과의 다른 동역학을 주목하는 것이 또한 중요하다. C_{18}-DP-VPA의 피크 활성은 PTZ 투여 4시간후 얻어졌고, 반면에 순수한 C_{16}-DP-VPA는 이미 1시간내에 그 최대 치료요법적 효과에 도달하였다.

<118> 결론: C_{16}-DP-VPA과 C_{18}-DP-VPA가 항경련제와 유사한 효능(즉, 유사한 ED_{50} 값)을 가질지라도, 그들의 치료요법적 프로파일은 다르다. C_{16}-DP-VPA 화합물이 PTZ피하 투여에 의한 발작 유도후 1 시간내에 발작을 예방하는데 있어서 보다 효능이 있다. 반면에, C_{18}-DP-VPA 화합물은 더 늦은 시간에, 즉 PTZ 주사후 4시간에 최대의 항경련 활성을 보여준다(표 D와 비교하여 표 A를 참조). 시험한 C_{16}-DP-VPA/C_{18}-DP-VPA 혼합물, 특히 10:90 비의 C_{16}/C_{18} 혼합물이 100% C_{18}-DP-VPA 화합물과 비슷한 방식으로 작용하는것, 즉, 높은 최대 발작 보호를, 그러나 보다 연장된 시간에 걸쳐 실증하는 것을 주목하는 것이 중요하다.

<119> 실시예 7: DP-VPA 투여에 적합한 제형

<120> 본 발명의 DP-VPA 화합물 및 조성물을 당업계에서 잘알려진 수많은 방법으로 환자에게 투여할 수 있다. 예를 들

어, 투여를 경구적으로, 비경구적으로(예를 들어, 정맥 주사 또는 복막내주사, 피하 주사 또는 근육내 주사), 국소적으로(예를 들어, 코 이용 또는 흡입에 의함) 또는 직장으로 행할 수 있다.

<121> 국소 투여용 제형은 점적제, 액체, 분무액, 분말, 좌약, 크림, 겔 및 연고를 포함할 수 있지만, 이에 한정되지는 않는다. 종래의 제약학적 담체, 수성, 분말 또는 오일상 베이스 및 증점제등이 필요하거나 바람직할 수 있다.

<122> 비경구적 투여용 제형은 완충제, 희석제 및 다른 적당한 첨가제를 또한 함유할 수 있는 멸균 수용액을 포함할 수 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

<123> 경구 투여용 조성물은 정제, 캡슐, 시럽 또는 용액의 복용 형태로 분말 또는 과립, 물 또는 비수성 매체중의 현탁액 또는 용액으로서 조제할 수 있다. 제형을 활성제의 변경 조절된 방출을 가능하게 하도록 고안할 수 있다. 캡슐 및 정제를 위장관의 여러 부분에 부위 특이적 송달을 제공하도록 코팅할 수 있다. 점증제, 희석제, 향미료, 분산 보조제, 유화제 또는 결합제가 바람직할 수 있다.

<124> 제형에 포함될 수 있는 적당한 제약학적 부형제는 인지질, 트리글리세리드, 프로필렌글리콜, 폴리에틸렌글리콜, 폴록사머, 계면 활성제 및 보조 계면활성제를 포함하나, 이에 한정되지는 않는다.

<125> 투여는 증상의 심한 정도 및 DP-VPA 약제에 대한 환자의 반응에 의존한다. 당업자는 용량 섭생 및 투여 수단 뿐만아니라 최적 용량 및 투여형태를 쉽게 결정할 수 있다.

<126> 본 발명이 구체적으로 설명되었지만, 당업자는 많은 변화와 변경이 행해질 수 있다는 것을 이해할 것이다. 따라서, 본 발명은 구체적으로 설명된 구체예에 한정되는것 처럼 해석되어서는 안되며, 오히려 본 발명의 범위, 정신 및 개념은 하기의 특허청구범위를 참조하여 보다 쉽게 이해될 것이다.

도면의 간단한 설명

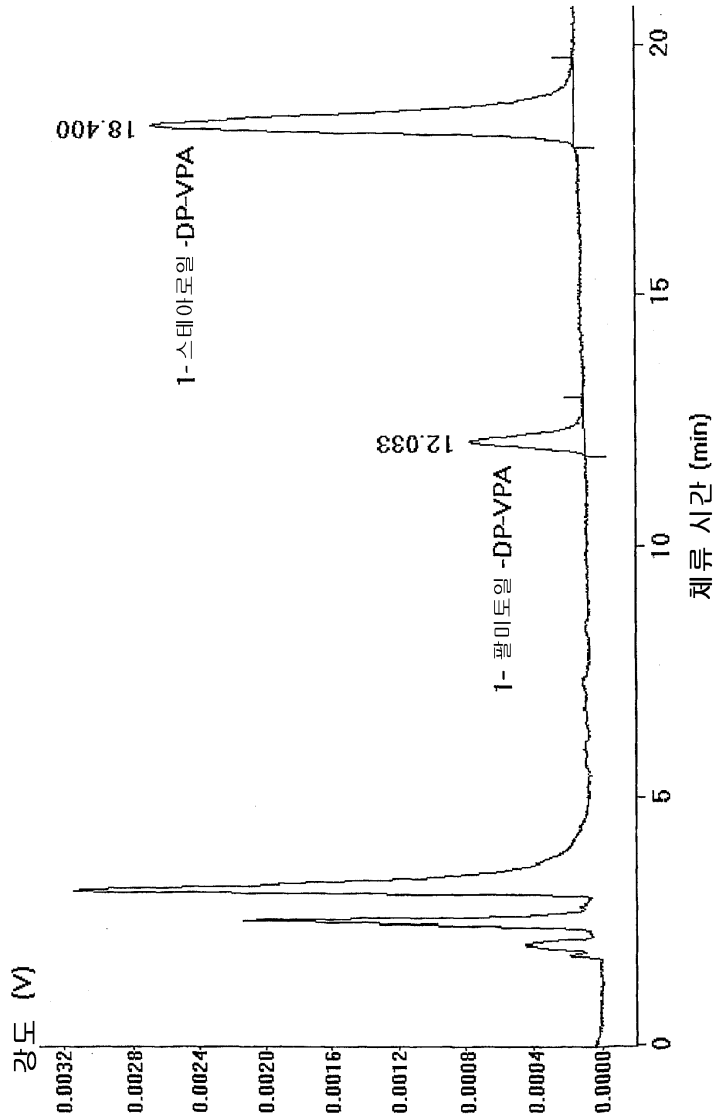
<22> 도 1은 C_{16}-DP-VPA 대 C_{18}-DP-VPA의 비가 중량으로 15%:85%인 C_{16}/C_{18} -DP-VPA 조성물의 통상적인 HPLC 크로마토그

램을 나타낸다.

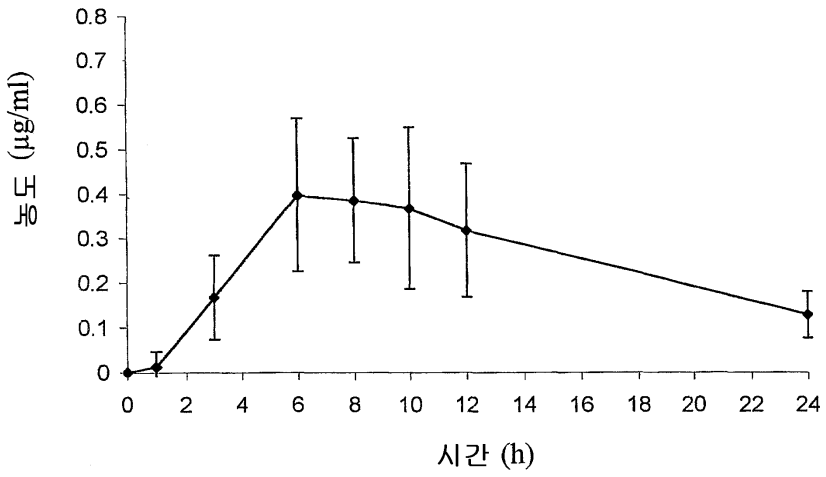
<23> 도 2A-B는 인간 환자에 C_{16}/C_{18}-DP-VPA (C_{16}/C_{18}비=13%:87% w/w)0.625g의 1회 경구 투여후 여러 시간 시점에서 측정된 C_{16}-DP-VPA(2A) 및 C_{18}-DP-VPA(2B)의 혈장내 농도를 나타낸다.

도면

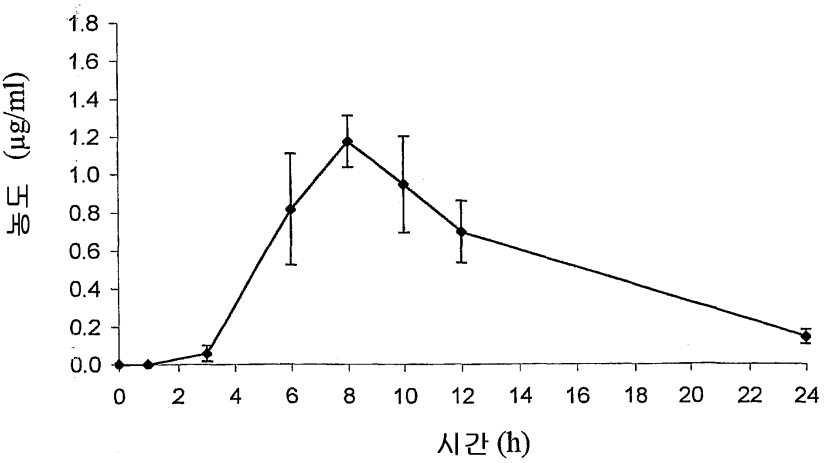
도면1



도면2A


농도 (μg/ml)
0.8
0.7
0.6
0.5
0.4
0.3
0.2
0.1
0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
시간 (h)

도면2B


농도 (μg/ml)
1.8
1.6
1.4
1.2
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24
시간 (h)