



등록특허 10-2061482



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2020년01월03일

(11) 등록번호 10-2061482

(24) 등록일자 2019년12월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/407 (2006.01) A61P 21/02 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2014-7024696

(22) 출원일자(국제) 2013년02월01일

심사청구일자 2018년01월30일

(85) 번역문제출일자 2014년09월02일

(65) 공개번호 10-2014-0130695

(43) 공개일자 2014년11월11일

(86) 국제출원번호 PCT/EP2013/051979

(87) 국제공개번호 WO 2013/113857

국제공개일자 2013년08월08일

(30) 우선권주장

12000743.0 2012년02월03일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

KR1020090129521 A\*

US05900420 A\*

US20080125475 A1

WO2005066183 A1

\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

그뤼넨탈 게엠베하

독일 데-52078 아헨 치글러슈트라쎄 6

(72) 발명자

프로쉬 슈테파니

독일 52078 아헨 베커슈트라쎄 49

린츠 클라우스

독일 53359 라인바흐 나흐티갈렌룬트 5

블룸스-푼케 페트라

독일 52146 뷔르겔렌 게르하르트-하우프트만-슈트라쎄 36

(74) 대리인

장훈

전체 청구항 수 : 총 9 항

심사관 : 민경난

(54) 발명의 명칭 섬유근육통 및 만성 피로 증후군을 치료하기 위한 (1r,4r)-6'-플루오로-(N-메틸- 또는 N,N-디메틸-)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스페로-[사이클로헥산-1,1'-페라노[3,4,b]인돌]-4-아민

### (57) 요 약

본 발명은, 섬유근육통 또는 만성 피로 증후군의 치료에 사용하기 위한, (1r,4r)-6'-플루오로-(N-메틸- 또는 N,N-디메틸-)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스페로-[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]-인돌]-4-아민 또는 생리학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 약제학적 투여형에 관한 것이다.

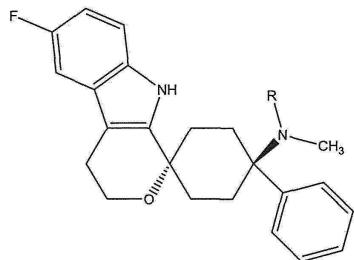
## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

섬유근육통 또는 만성 피로 증후군의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물 또는 생리학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 약제학적 조성물.

#### 화학식 I



상기 화학식 I에서,

R은 -H 또는 -CH<sub>3</sub>이다.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 약리학적 활성 화합물이 (1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 또는 생리학적으로 허용되는 이의 염인, 약제학적 조성물.

#### 청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 섬유근육통이 섬유근염, 섬유조직염, 근섬유막염, 광범위 근막 통증 증후군, 원발성 섬유근육통, 속발성 섬유근육통, 섬유근육통-섬유근염 증후군, 섬유근염-섬유근육통 증후군, 및 근육 류마티즘으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 1일 1회 또는 1일 2회 투여를 위한, 약제학적 조성물.

#### 청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 경구 투여를 위한, 약제학적 조성물.

#### 청구항 6

제5항에 있어서, 정제, 씹어먹을 수 있는 정제, 코팅된 정제, 캡슐제, 과립제, 드롭제, 주스제 또는 시럽제로 이루어진 그룹으로부터 선택되는, 약제학적 조성물.

#### 청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 포유동물 또는 사람에게 투여하기 위한, 약제학적 조성물.

#### 청구항 8

제7항에 있어서, 성인에게 투여하기 위한, 약제학적 조성물.

#### 청구항 9

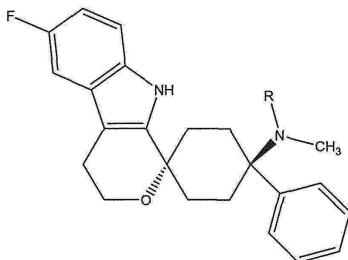
제8항에 있어서, 상기 성인이 노인 환자인, 약제학적 조성물.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001] 본 발명은, 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물 또는 생리학적으로 허용되는 이의 염의 투여에 의한 센유근육통 및 만성 피로 증후군의 치료에 관한 것이다.

[0002] 화학식 I



[0003]

[0004] 상기 화학식 I에서,

[0005] R은 -H 또는 -CH<sub>3</sub>이다.

[0006] 상기 치료는 센유근육통-관련된 통증 및 피로를 치료하는데 효과적이다.

### 배경 기술

[0007] 센유근육통 증후군(FMS)은 만성의, 널리 퍼진 근골격 통증 및 피로 장애이고, 인구의 2 내지 4%에게서 발생할 것으로 추정된다. FMS는 감각 자극의 일반적인 고조된 자각을 특징으로 한다. FMS 환자는 무해자극통증(무해 자극으로 인한 통증) 및 통각파민(통증 자극에 대한 증가된 민감성) 둘 다의 형태로 통증 자각에서 비정상을 나타낸다. 미국 류머티스학 학회 기준에 의해 규정된 상기 증후군은, 척추를 따라서 뿐만 아니라 신체의 모든 사분면에서 3개월 지속 기간 초과 동안 통증의 존재를 포함한다. 또한, 통증은 촉진시 18개의 "압통점" 중 11개에서 유도된다. 근육통 및 피로 이외에, 다수의 환자는 일반적으로 수면 및 기분 장애(예: 불안, 우울증)를 발생한다. 환자는 또한 스트레스-관련된 증상을 더 높은 발생정도(incidence)로 나타낸다.

[0008] 만성 피로 증후군(CFS)은 극심한 피곤 또는 피로를 특징으로 하는 쇠약 장애이다. CFS 환자들은 단지 가벼운 신체 운동으로 기진맥진할 수 있고, 종종, 질병 개시전의 상기 환자들의 능력보다 상당히 더 낮은 활동 수준으로 활동하여야 한다. 주요한 규정된 특성인 피로 이외에, CFS 환자는 일반적으로, 허약, 근육 통통 및 통증, 과도한 수면, 권태감, 열, 인후통, 림프절 압통(tender lymph nodes), 기억손상 및/또는 정신집중, 불면증, 및 우울증을 포함하는 다양한 비특이 증상을 보고한다. FMS 환자들과 마찬가지로, CFS 환자들은 수면 장애, 국소 압통, 및 광범위 통증 및 피로의 호소로 고통받는다.

[0009] 이들의 공통적인 증상 때문에, FMS와 CFS는 관련이 있는 것으로 사료된다. 그러나, 이들은 상이한 주요 증상을 나타낸다. 통증이 FMS 환자에 의해 보고된 주요 증상인 반면, 피로는 CFS 환자에 의해 보고된 주요 증상이다.

### 발명의 내용

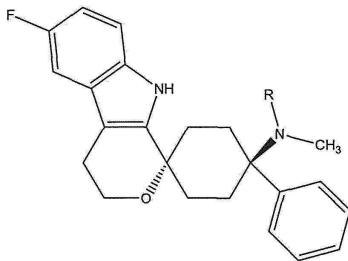
[0010] 본 발명의 목적은, 센유근육통 및 만성 피로 증후군의 치료에서 유용하고 선행 기술을 뛰어넘는 이점들을 갖는 약리학적 활성 화합물을 제공하는 것이다.

[0011] 이러한 목적은 특허청구범위의 주제에 의해 성취되었다.

[0012] 본 발명은, 센유근육통 또는 만성 피로 증후군의 치료에서 사용하기 위한, 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물 또는 생리학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 약제학적 투여형에 관한 것이다.

[0013]

화학식 I



[0014]

[0015]

상기 화학식 I에서,

[0016]

R은 -H 또는 -CH<sub>3</sub>이다.

### 도면의 간단한 설명

[0017]

도 1은 청반 신경세포의 자발적 활성에 대한 (1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트의 비히클의 정맥내 투여의 효과를 나타낸다.

도 2는 청반 신경세포의 자발적 활성에 대한 (1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트의 정맥내 투여의 효과를 나타낸다.

도 3은 청반 신경세포 발화율(firing rate)에 대한 (1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트의 억제 효과를 설명하는 용량-효과곡선을 나타낸다.

도 4는, 근육통 유도 전후, 및 (1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트 또는 비히클로 치료 후 근육의 철회 역치를 나타낸다.

도 5는, 비히클과 비교하였을 때, 근육 철회 역치에 대한 (1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트의 효과에 대한 용량 반응 분석을 나타낸다.

도 6은, 근육통 유도 전후, 및 (1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트 또는 비히클로 치료 후 발의 철회 역치를 나타낸다.

도 7은, 비히클과 비교하였을 때, 발 철회 역치에 대한 (1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트의 효과에 대한 용량 반응 분석을 나타낸다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0018]

본 명세서의 목적을 위해, 섬유근육통 또는 만성 피로 증후군은, 섬유근육통 또는 만성 피로 증후군, 특히 섬유근육통으로 인한 통증 및 만성 피로 증후군으로 인한 통증과 연관된 상태 및 증상을 포함하여야 한다.

[0019]

약제학적 투여형이 섬유근육통 또는 섬유근육통 관련 상태의 치료를 위한 것인 경우, 섬유근육통은 바람직하게는 섬유근염, 섬유조직염, 근섬유막염, 광범위 근막 통증 증후군, 원발성 섬유근육통, 속발성 섬유근육통, 섬유근육통-섬유근염 증후군, 섬유근염-섬유근육통 증후군, 및 근육 류마티즘으로부터 선택된다.

[0020]

약제학적 투여형이 만성 피로 증후군 또는 만성 피로 증후군과 관련된 상태의 치료를 위한 것인 경우, 만성 피로 증후군은 바람직하게는 만성 피로 및 면역 기능이상 증후군, 만성 피로 장애, 만성 피로-섬유근육통 증후군, 근육통 뇌척수염, 바이러스성 후 피로 증후군, 만성 전염성 단핵구증-유사 증후군, 및 로열 프리 질환(royal free disease)으로부터 선택된다.

[0021]

본 발명에 따른 약리학적 활성 화합물은, 선행 기술에 공지되어 있고, 경구(orally), 경구(perorally), 비경구, 정맥내, 복강내, 피내, 근육내, 척수강내, 경막외, 비내, 협측, 직장 또는 국소, 예를 들면, 피부, 점막으로 또는 눈 내로 투여될 수 있다. 상기 화합물은 진통 특성을 나타내고, 특히 급성, 내장, 신경병성 또는 만성 통증

의 치료에 적합하다(참조예: WO 2004/043967 및 WO 2008/040481).

[0022] WO 2008/040481은 무해자극통증을 기재한다. 그러나, 무해자극통증은 다수의 통증 상태, 예를 들면, 신경병증, 복합부위 통증 증후군, 대상포진후신경통, 및 편두통의 임상적 특성이다. 따라서, 무해자극통증의 발생은 섬유근육통 또는 만성 피로 증후군을 나타내지 않는다. 오히려, 섬유근육통은 복합 증후군이기 때문에, 진단이 단지 무해자극통증의 존재에 근거해서만 가능하지는 않다. 섬유근육통 환자의 주요한 증상은 근골격 통증이다. 미국 류마티스학 학회에서 제안한 진단 기준은 11개의 또는 18개 초과의 명시된 압통점의 촉진에 대한 압통과 함께 광범위한 통증을 포함한다. 완전한 진단을 위해, 추가의 증상, 예를 들면, 피로, 기분 장애, 및 증가된 스트레스 거동을 고려하여야 한다.

[0023] 만성 근골격 통증 상태는, 현재 시판되는 진통제를 사용한 치료에 대해 여전히 다소 난치성이다. 섬유근육통 증후군 및 만성 피로 증후군의 치료는, 본 발명의 약리학적 활성 화합물과 같은, 다양한 증상들을 표적으로 하는 요법을 필요로 한다.

[0024] 달리 나타내지 않는 한, 본 발명에 따른 약리학적 활성 화합물에 관련된 모든 용량은, 바람직하게는 유리 염기 를 기준으로 한 중량 등가 용량으로서 표현된다.

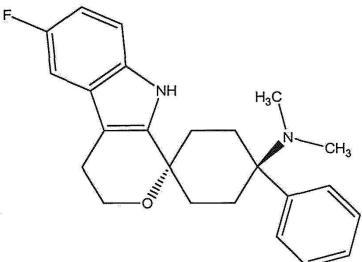
[0025] 화학식 I의 약리학적 활성 화합물은, 유리 염기 또는 생리학적으로 허용되는 염 형태의 하기 화학식들로부터 선택된다:

[0026] 화학식 Ia



[0027]

[0028] 화학식 Ib



[0029]

[0030] 화학식 Ia의 유리 염기는 계통적으로 "1,1-(3-메틸아미노-3-페닐펜타메틸렌)-6-플루오로-1,3,4,9-테트라하이드로피라노[3,4-b]인돌(트랜스)"로서 또는 "(1r,4r)-6'-플루오로-N-메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4,b]-인돌]-4-아민"으로서 각각 언급될 수 있다.

[0031] 화학식 Ib에 따른 유리 염은 계통적으로 "1,1-(3-디메틸아미노-3-페닐펜타메틸렌)-6-플루오로-1,3,4,9-테트라하이드로피라노[3,4-b]인돌(트랜스)"로서 또는 "(1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4,b]인돌]-4-아민"으로서 각각 언급될 수 있다.

[0032] 본원에 사용된 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물의 정의는, (1r,4r)-6'-플루오로-(N-메틸- 또는 N,N-디메틸)-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로-[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4,b]인돌]-4-아민, 이의 유도체 및 이의 임의의 가능한 형태의 입체이성체들(이에 따라, 특히 용매화물 및 다형체, 염, 특히 산 부가 염 및 상응하는 용매화물 및 다형체를 포함함)을 포함한다.

[0033] 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물은 유리 염기의 형태로 또는 산 부가 염의 형태로 존재할 수 있고, 이에 의해, 이러한 부가 염을 형성할 수 있는 임의의 적합한 산을 사용할 수 있다.

[0034] 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물을, 예를 들면, 적합한 산과의 반응을 통해, 상응하는 부가 염으로 전환

시키는 것은, 당해 기술분야의 숙련가에게 잘 공지된 방법으로 일어난다. 적합한 산은, 이에 제한되는 것은 아니지만, 염산, 하이드로브롬산, 황산, 메탄설휠산, 포름산, 아세트산, 옥살산, 석신산, 타르타르산, 만델산, 푸마르산, 락트산, 시트르산, 글루탐산 및/또는 아스파르트산을 포함한다. 염 형성은 바람직하게는 용매, 예를 들면, 디에틸 에테르, 디이소프로필 에테르, 알킬 아세테이트, 아세톤 및/또는 2-부타논 중에서 일어난다. 또한, 수용액 중 트리메틸클로로실란은 또한 하이드로클로라이드의 제조에 적합하다.

[0035] 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물은 약제학적 투여형에 치료학적 유효량, 즉, 섬유근육통 또는 만성 피로 증후군의 치료에서 약제학적 투여형의 1일 투여에 대해 치료학적으로 효과적인 양으로 포함된다. 치료학적 유효량이 되는 양은, 화합물, 치료되는 상태, 상기 상태의 중증도, 치료되는 환자, 및 약제학적 투여형이 즉시 방출로 설계되는지 또는 지연 방출로 설계되는지에 따라 다양하다.

[0036] 바람직한 양태에서, 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물은, 약제학적 투여형의 단일 투여(single administration)가 진통 효과를 야기하지 않는 양으로, 약제학적 투여형에 포함되며, 즉, 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물은, 약제학적 투여형의 단일 투여와 관련하여 치료학적 양 이하(sub-therapeutic)로, 약제학적 투여형에 포함된다. 바람직하게는, 그러나, 약제학적 투여형의 1일 1회 또는 2회 투여는, 늦어도 1일 1회 투여 다섯번째 날, 보다 바람직하게는 늦어도 1일 1회 투여 네번째 날 및 또한 보다 바람직하게는 늦어도 1일 1회 투여 세번째 날에 진통 효과를 야기한다.

[0037] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 약제학적 투여형에서 화학식 I의 약리학적 활성 화합물의 함량은 최대 95 wt.-%, 보다 바람직하게는 최대 50 wt.-%, 더욱 보다 바람직하게는 최대 25 wt.-%, 또한 보다 바람직하게는 최대 10 wt.-%, 훨씬 보다 바람직하게는 최대 5 wt.-%, 가장 바람직하게는 최대 1.0 wt.-%, 및 특히 최대 0.5 wt.-%이다.

[0038] 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 약제학적 투여형에서 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물의 함량은 적어도 0.001 wt.-%, 보다 바람직하게는 적어도 0.005 wt.-%, 더욱 보다 바람직하게는 적어도 0.01 wt.-%, 또한 보다 바람직하게는 적어도 0.05 wt.-%, 훨씬 보다 바람직하게는 적어도 0.1 wt.-%, 가장 바람직하게는 적어도 0.5 wt.-%, 및 특히 적어도 1.0 wt.-%이다.

[0039] 달리 명시적으로 지시하지 않는 경우, 본 발명의 의미에서, "wt.-%"의 표시는 약제학적 투여형의 총중량당 각각의 성분의 중량을 의미한다. 약제학적 투여형이, 필름 코팅되거나, 어떠한 양의 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물도 포함하지 않는 캡슐화 매질에 의해 캡슐화되어, 캡슐화 매질과 달리 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물의 총량을 포함하는 코어를 둘러싸는 경우에, "wt.-%"의 표시는 당해 코어를 형성하는 조성물의 총중량당 각각의 성분의 중량을 의미한다.

[0040] 약제학적 투여형이 캡슐화되거나 필름 코팅되는 경우, 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물은 바람직하게는 약제학적 투여형의 코어 내에 균질하게 분포된다. 바람직하게는, 캡슐화 매질 또는 필름 코팅은 어떠한 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물도 포함하지 않는다.

[0041] 바람직하게는, 본 발명에 따른 약제학적 투여형은 1일 1회 또는 1일 2회 투여를 위한 것이다.

[0042] 본 발명에 따른 약제학적 투여형은, 바람직하게는 1일 1회 투여를 위해 개조되고, 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물을 바람직하게는 10 $\mu\text{g}$  내지 190 $\mu\text{g}$ , 또는 150 $\mu\text{g}$  내지 800 $\mu\text{g}$  또는 1,000 $\mu\text{g}$ , 또는 190 $\mu\text{g}$  초과의 용량으로 포함한다.

[0043] 바람직한 양태에서, 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물의 용량은 바람직하게는 10 $\mu\text{g}$  내지 180 $\mu\text{g}$ 의 범위내, 바람직하게는 12.5 $\mu\text{g}$  내지 150 $\mu\text{g}$ 의 범위내, 보다 바람직하게는 15 $\mu\text{g}$  내지 120 $\mu\text{g}$ 의 범위내, 또한 보다 바람직하게는 17.5 $\mu\text{g}$  내지 100 $\mu\text{g}$ 의 범위내, 더욱 보다 바람직하게는 20 $\mu\text{g}$  내지 90 $\mu\text{g}$ 의 범위내, 가장 바람직하게는 25 $\mu\text{g}$  내지 80 $\mu\text{g}$ 의 범위내, 및 특히 30 $\mu\text{g}$  내지 75 $\mu\text{g}$ 의 범위내이다.

[0044] 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 투여형은, 150 $\mu\text{g}$  내지 800 $\mu\text{g}$ , 바람직하게는 190 $\mu\text{g}$  초과 내지 800 $\mu\text{g}$ , 보다 바람직하게는 190 $\mu\text{g}$  초과 내지 1,000 $\mu\text{g}$  또는 1,100 $\mu\text{g}$  용량의 화학식 I에 따른 약리학적 활성체를 포함한다.

[0045] 바람직한 양태에서, 화학식 I에 따른 약리학적 활성체의 용량은 바람직하게는 200 $\mu\text{g}$  내지 800 $\mu\text{g}$  또는 1,000 $\mu\text{g}$ 의 범위내, 바람직하게는 210 $\mu\text{g}$  내지 750 $\mu\text{g}$ 의 범위내, 보다 바람직하게는 220 $\mu\text{g}$  내지 700 $\mu\text{g}$ 의 범위내, 또한 보다 바람직하게는 230 $\mu\text{g}$  내지 650 $\mu\text{g}$ 의 범위내, 더욱 보다 바람직하게는 240 $\mu\text{g}$  내지 600 $\mu\text{g}$ 의 범위내, 및 가장 바람직하게는 250 $\mu\text{g}$  내지 550 $\mu\text{g}$ 의 범위내이다.

- [0046] 바람직한 양태에서, 화학식 I에 따른 약리학적 활성제의 용량은  $200\mu\text{g}$  내지  $600\mu\text{g}$ 의 범위내이다. 바람직한 양태에서, 화학식 I에 따른 약리학적 활성제의 용량은  $300\mu\text{g}$  내지  $500\mu\text{g}$ 의 범위내이다.
- [0047] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 약제학적 투여형은 경구 투여를 위해 개조된다. 본 발명에 따른 약제학적 투여형의 적합한 대안적인 투여 경로는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 질 및 직장 투여를 포함한다.
- [0048] 바람직하게는, 본 발명에 따른 약제학적 투여형은 1일 1회 투여를 위해 의도된다.
- [0049] 본 명세서의 목적을 위해, "1일 1회 투여"(sid, OD)는 바람직하게는, 약제학적 투여형이 본 발명에 따른 첫번째 약제학적 투여형의 투여 및 본 발명에 따른 두번째 약제학적 투여형의 후속적인 투여를 포함하는 용법에 따라 투여하기 위해 개조되는 것을 의미하고, 여기서, 두 투여형, 즉 첫번째 및 두번째 약제학적 투여형은 약 48시간의 시간 간격 동안 투여되지만, 두번째 약제학적 투여형은 첫번째 약제학적 투여형이 투여된 후, 18시간 이후, 바람직하게는 20시간 이후, 보다 바람직하게는 22시간 이후 및 특히, 약 24시간 이후에 투여된다.
- [0050] 숙련가는, 투여 용법 "1일 1회"가, 특정시점에 투여되는 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물의 완전한 양을 포함하는 단일 약제학적 투여형의 투여에 의해, 또는, 대안적으로, 다수 용량 단위, 즉, 2, 3회 이상의 용량 단위(다수 용량 단위의 합이 상기 특정한 시점에 투여되는 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물의 완전한 양을 포함하고, 여기서, 개별적인 용량 단위들은 동시 투여를 위해 또는 짧은 시간 기간 내에, 예를 들면, 5, 10 또는 15분 내에 투여하기 위해 개조된다)를 투여함에 의해 실현될 수 있음을 충분히 인식한다.
- [0051] 바람직하게는, 본 발명에 따른 약제학적 투여형은 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물의 즉시 방출을 제공한다. 약제학적 투여형은 특히 Ph. Eur에 따른 시험관내 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물의 즉시 방출을 제공하도록 설계된다. 약제학적 투여형이, 예를 들면, 위액에 가용성인 코팅으로 코팅되는 경우, 방출 키네틱은 바람직하게는 이러한 코팅이 용해된 후 모니터링된다.
- [0052] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 약제학적 투여형은 일체식이다.
- [0053] 또 다른 바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 약제학적 투여형은 코팅으로 또는 캡슐화 물질로 둘러싸인 코어를 포함한다. 바람직한 양태에서, 코어는 액체이고, 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물은 분산되고, 바람직하게는 액체에 용해된다.
- [0054] 본 발명에 따른 약제학적 투여형의 제조 방법에서 본 발명에 따른 화합물에 대한 적합한 첨가제 및/또는 보조 물질은 모두, 생약 제형을 성취하기 위해 선행 기술 분야의 숙련가에게 공지된 물질들이다. 이를 보조 물질의 선택 및 사용되는 양은 약제학적 투여형이 경구, 정맥내, 복강내, 피내, 근육내, 비내, 협측 또는 국소로 투여 되는지에 따라 좌우된다. 정제, 썹을 수 있는 정제, 코팅된 정제, 캡슐제, 과립제, 드롭제, 주스제 또는 시럽 제 형태의 약제학적 투여형은 경구 투여에 적합하고, 용액제, 혼탁제, 용이하게 재구성가능한 무수 제형 및 스프레이이는 비경구, 국소 및 흡입 투여에 적합하다. 직장에서 사용하기 위한 좌제가 추가로 가능하다.
- [0055] 경구 투여 형태를 위한 보조 물질 및 첨가제의 예는 봉해제, 윤활제, 결합제, 충전제, 금형 이형제, 임의의 용매, 향미제, 당, 특히 담체 제제, 회석제, 염료, 산화방지제 등이다. 좌제를 위해, 특히, 왁스 및 지방산 에스테르를 사용할 수 있고, 비경구 투여 형태를 위해, 담체 물질, 보존제, 혼탁 보조제 등을 사용할 수 있다.
- [0056] 보조 물질은, 예를 들면, 다음과 같다: 물, 에탄올, 2-프로판올, 글리세롤, 에틸렌 글리콜, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 포도당, 프룩토스, 락토스, 수크로스, 텍스트로스, 당밀, 전분, 개질된 전분, 젤라틴, 소르비톨, 이노시톨, 만니톨, 미세결정성 셀룰로스, 메틸셀룰로스, 카복시메틸셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 셀락, 세틸 알콜, 폴리비닐피롤리돈, 파라핀, 왁스, 천연 발생 및 합성 겸, 아카시아 겸, 알기네이트, 텍스트란, 포화 및 불포화 지방산, 스테아르산, 마그네슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 글리세릴 스테아레이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 식용 오일, 참기름, 코코넛 오일, 땅콩유, 대두유, 레시틴, 나트륨 락테이트, 폴리옥시에틸렌 및 -프로필렌 지방산 에스테르, 소르비탄 지방산 에스테르, 소르브산, 벤조산, 시트르산, 아스코르브산, 탄산(tannin), 나트륨 클로라이드, 칼륨 클로라이드, 마그네슘 클로라이드, 칼슘 클로라이드, 마그네슘 옥사이드, 아연 옥사이드, 규소 디옥사이드, 티타늄 옥사이드, 티타늄 디옥사이드, 마그네슘 설페이트, 아연 설페이트, 칼슘 설페이트, 포타시(potash), 칼슘 포스페이트, 디칼슘 포스페이트, 칼륨 브로마이드, 칼륨 요오다이드, 탈크, 카울린, 께틴, 크로스포비돈, 한천 및 벤토나이트.
- [0057] 약제학적 제형 및 약제학적 조성물은 약제학적 제형의 선행 기술 분야에 공지된 수단, 장치, 방법 및 프로세스의 도움으로 제조되고, 이는, 예를 들면, 문헌[참조: "Remington's Pharmaceutical Sciences", ed. A. R. Gennaro, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa. (1985), 특히 파트 8, 챕터 76 내지 93]에 기술되

어 있다.

[0058] 따라서, 예를 들면, 고체 약제학적 투여형, 예를 들면, 정제를 위해, 약리학적 활성 화합물 또는 이의 생리학적 으로 허용되는 염 중 하나를, 약제학적 담체, 예를 들면, 통상적인 정제 성분, 예를 들면, 옥수수 전분, 락토스, 수크로스, 소르비톨, 탈크, 마그네슘 스테아레이트, 디칼슘 포스페이트 또는 약제학적으로 허용되는 검, 및 약제학적 희석제, 예를 들면, 물과 함께 과립화하여, 본 발명에 따른 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 균질하게 분산되게 포함하는 고체 조성물을 형성할 수 있다. 균질한 분산은 본 명세서에서, 활성 화합물이 전체 조성물에 걸쳐서 균일하게 분포되어서 상기 조성물을 동일한 활성을 갖는 단위 투여형, 예를 들면, 정제, 알약 또는 캡슐제로 용이하게 분할할 수 있다는 의미로서 이해된다. 이후, 상기 고체 조성물은 단위 투여형으로 분할된다. 본 발명에 따른 약제학적 제형 또는 본 발명에 따른 조성물의 정제 또는 알약은 또한 코팅되거나 또다른 방식으로 캠파운딩되어 자연 방출형 투여형을 제공할 수 있다. 적합한 코팅 조성물은, 특히, 중합체성 산, 및 중합체성 산과, 예를 들면, 셀락, 세틸 알콜 및/또는 셀룰로스 아세테이트와 같은 물질과의 혼합물이다.

[0059] 바람직한 양태에서, 본 발명에 따른 약제학적 투여형은 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물을 자가-(미세) 유화 약물 전달 시스템, 고체 용액제, 나노입자, 사이클로텍스트린 착물, 리포좀, 미셀, 미분화(micronized) 및 /또는 무정형 상태의 형태로 제공한다.

[0060] 일반적인 용어에서, 수용성이 약한 약물의 제형을 위한 선택 사항은, 결정성 고체, 무정형 및 지질 제형을 포함 한다.

[0061] 결정성 제형으로부터의 약리학적 활성 화합물의 용출 속도는, 입자 크기 감소에 의해, 예를 들면, 입자 크기 약 2 내지 5  $\mu\text{m}$ 로의 약리학적 활성 화합물의 통상적인 미분화에 의해, 용출되는 입자 면적이 증가되어, 증가될 수 있다. 몇몇의 경우, 이는 충분하지 않고, 나노결정 기술이 적용된다. 나노결정은 100 내지 250nm의 입자 크기를 나타내고, 이는 볼-밀에 의해 또는 조밀 가스(dense gas) 기술에 의해 수득될 수 있다.

[0062] 고체 용액제는 중합체 내에 고정된 무정형 상태인 약리학적 활성 화합물을 제공한다. 무정형 용액제는 계면활성제 및 중합체를 포함할 수 있고, 이에 따라, 물과 접촉시 분산 동안 계면-활성을 제공할 수 있다. 고체 용액제는 다양한 기술, 예를 들면, 분무 건조 및 용융 압출을 사용하여 형성될 수 있다.

[0063] 상이한 특성들을 나타내는 지질 제형은, 단순 용액 및 자가-유화 약물 전달 시스템(SEDDS)을 포함하는 미셀 용액을 분산시키고 형성하는데 사용될 수 있다. 부형제에 따라, 일부는 소화가 필요하고(예를 들면, 단순 오일성 액체), 다른 것은 소화 없이 용이하게 흡수될 수 있다.

[0064] 바람직하게는, 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물은 매트릭스 내에 문자상으로 분산된다.

[0065] 바람직한 양태에서, 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물은 비-결정성 매트릭스 내에 문자상으로 분산된다.

[0066] 또다른 바람직한 양태에서, 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물은 비-무정형 매트릭스 내에 문자상으로 분산 된다.

[0067] 바람직한 양태에서, 약제학적 투여형은 추가로 계면활성제를 포함한다. 바람직하게는, 계면활성제는, 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물이, 바람직하게는 문자상으로, 분산된 매트릭스에 포함된다.

[0068] 바람직한 양태에서, 약제학적 투여형은 계면활성제를 포함한다. 또다른 바람직한 양태에서, 약제학적 투여형은 2개 이상의 계면활성제의 혼합물을 포함한다.

[0069] 바람직한 양태에서, 계면활성제는 O/W 유화제로서 작용한다. 또다른 바람직한 양태에서, 계면활성제는 W/O 유화제로서 작용한다.

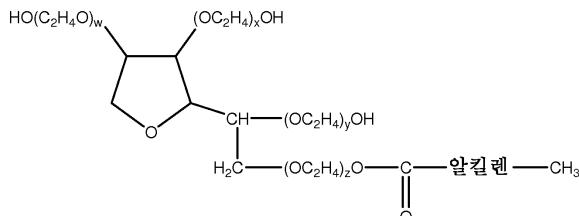
[0070] 바람직하게는, 약제학적 투여형은 친수성-친유성 균형(HLB)이 적어도 10 또는 적어도 11인 계면활성제를 포함한다. 보다 바람직하게는, 친수성-친유성 균형(HLB)은 적어도 12 또는 적어도 13이다. 가장 바람직하게는, 친수성-친유성 균형(HLB)은 14 및 16 내의 범위이다.

[0071] 바람직하게는, 계면활성제의 친수성-친유성 균형(HLB)은 최대 30이고, 보다 바람직하게는 최대 28, 또한 보다 바람직하게는 최대 26, 더욱 보다 바람직하게는 최대 24, 훨씬 보다 바람직하게는 최대 22, 가장 바람직하게는 최대 20이고, 특히 최대 18이다.

- [0072] 또 다른 바람직한 양태에서, 계면활성제의 친수성-친유성 균형(HLB)은 적어도 27, 보다 바람직하게는 적어도 29, 또한 보다 바람직하게는 적어도 31, 더욱 보다 바람직하게는 적어도 33, 훨씬 보다 바람직하게는 적어도 35, 가장 바람직하게는 적어도 37이고, 특히 적어도 39이다.
- [0073] 바람직한 양태에서, 계면활성제의 HLB 값은  $10 \pm 3.5$ , 보다 바람직하게는  $10 \pm 3$ , 또한 보다 바람직하게는  $10 \pm 2.5$ , 더욱 보다 바람직하게는  $10 \pm 2$ , 훨씬 보다 바람직하게는  $10 \pm 1.5$ , 가장 바람직하게는  $10 \pm 1$ , 특히  $10 \pm 0.5$ 의 범위내이다. 또 다른 바람직한 양태에서, 계면활성제의 HLB 값은  $12 \pm 3.5$ , 보다 바람직하게는  $12 \pm 3$ , 또한 보다 바람직하게는  $12 \pm 2.5$ , 더욱 보다 바람직하게는  $12 \pm 2$ , 훨씬 보다 바람직하게는  $12 \pm 1.5$ , 가장 바람직하게는  $12 \pm 1$ 이고, 특히  $12 \pm 0.5$ 의 범위내이다. 또한 또 다른 바람직한 양태에서, 계면활성제의 HLB 값은  $14 \pm 3.5$ , 보다 바람직하게는  $14 \pm 3$ , 또한 보다 바람직하게는  $14 \pm 2.5$ , 더욱 보다 바람직하게는  $14 \pm 2$ , 훨씬 보다 바람직하게는  $14 \pm 1.5$ , 가장 바람직하게는  $14 \pm 1$ , 특히  $14 \pm 0.5$ 의 범위내이다. 또 다른 바람직한 양태에서, 계면활성제의 HLB 값은  $15 \pm 3.5$ , 보다 바람직하게는  $15 \pm 3$ , 또한 보다 바람직하게는  $15 \pm 2.5$ , 더욱 보다 바람직하게는  $15 \pm 2$ , 훨씬 보다 바람직하게는  $15 \pm 1.5$ , 가장 바람직하게는  $15 \pm 1$ , 특히  $15 \pm 0.5$ 의 범위내이다. 또한 또 다른 바람직한 양태에서, 계면활성제의 HLB 값은  $16 \pm 3.5$ , 보다 바람직하게는  $16 \pm 3$ , 또한 보다 바람직하게는  $16 \pm 2.5$ , 더욱 보다 바람직하게는  $16 \pm 2$ , 훨씬 보다 바람직하게는  $16 \pm 1.5$ , 가장 바람직하게는  $16 \pm 1$ , 특히  $16 \pm 0.5$ 의 범위내이다. 또 다른 바람직한 양태에서, 계면활성제의 HLB 값은  $18 \pm 3.5$ , 보다 바람직하게는  $18 \pm 3$ , 또한 보다 바람직하게는  $18 \pm 2.5$ , 더욱 보다 바람직하게는  $18 \pm 2$ , 훨씬 보다 바람직하게는  $18 \pm 1.5$ , 가장 바람직하게는  $18 \pm 1$ , 특히  $18 \pm 0.5$ 의 범위내이다.
- [0074] 계면활성제는 이온성, 양쪽성(amphoteric) 또는 비-이온성일 수 있다.
- [0075] 바람직한 양태에서, 약제학적 투여형은 이온성 계면활성제, 특히 음이온성 계면활성제를 포함한다.
- [0076] 적합한 음이온성 계면활성제는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 황산 에스테르, 예를 들면, 나트륨 라우릴 설페이트(나트륨 도데실 설페이트, 예를 들면, Texapon® K12), 나트륨 세틸 설페이트(예를 들면, Lanette E®), 나트륨 세틸스테아릴 설페이트, 나트륨 스테아릴 설페이트, 나트륨 디옥틸설포석시네이트(도쿠세이트 나트륨); 및 상응하는 칼륨 또는 이의 칼슘 염을 포함한다.
- [0077] 바람직하게는, 음이온성 계면활성제는 화학식 II-a를 갖는다
- [0078] 화학식 II-a
- [0079]  $C_nH_{2n+1}O^-SO_3^{\pm} M^{\pm}$
- [0080] 상기 화학식 II-a에서,
- [0081] n은 8 내지 30, 바람직하게는 10 내지 24, 보다 바람직하게는 12 내지 18의 정수이고; M은  $Li^+$ ,  $Na^+$ ,  $K^+$ ,  $NH_4^+$ ,  $1/2 Mg^{2+}$  및  $1/2 Ca^{2+}$ 로부터 선택된다.
- [0082] 추가로 적합한 음이온성 계면활성제는 나트륨 글리콜레이트(예를 들면, Konakion® MM, Cernevite®), 나트륨 타우로콜레이트 및 상응하는 칼륨 또는 암모늄 염을 포함하는 콜산의 염을 포함한다.
- [0083] 또 다른 바람직한 양태에서, 약제학적 투여형은 비-이온성 계면활성제를 포함한다. 적합한 비-이온성 계면활성제는, 이에 제한되는 것은 아니지만, 다음을 포함한다:
- [0084] - 선형 또는 분지형일 수 있는 지방 알콜, 예를 들면, 세틸알콜, 스테아릴알콜, 세틸스테아릴 알콜, 2-옥틸도데칸-1-올 및 2-헥실데칸-1-올;
- [0085] - 스테롤, 예를 들면, 콜레스테롤;
- [0086] - 소르비탄의 부분 지방산 에스테르, 예를 들면, 소르비탄모노라우레이트, 소르비탄모노팔미테이트, 소르비탄모노스테아레이트, 소르비탄트리스테아레이트, 소르비탄모노올레이트, 소르비탄세스퀴올레이트 및 소르비탄트리올레이트;
- [0087] - 폴리옥시에틸렌 소르비탄의 부분 지방산 에스테르(폴리옥시에틸렌-소르비탄-지방산 에스테르), 바람직하게는 폴리옥시에틸렌 소르비탄의 지방산 모노에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄의 지방산 디에스테르, 또는 폴리옥시에틸렌 소르비탄의 지방산 트리에스테르; 예를 들면, 모노- 및 트리- 라우릴, 팔미토일, 스테아릴 및 올레일 에스테르, 예를 들면, 다음을 포함하는 명칭 "폴리소르바트(polysorbat)"하에 공지되고, 상표명 "Tween"하에 시

판되는 형태: Tween® 20 [폴리옥시에틸렌(20)소르비탄 모노라우레이트], Tween® 21 [폴리옥시에틸렌(4)소르비탄 모노라우레이트], Tween® 40 [폴리옥시에틸렌(20)소르비탄 모노팔미테이트], Tween® 60 [폴리옥시에틸렌(20)소르비탄 모노스테아레이트], Tween® 65 [폴리옥시에틸렌(20)소르비탄 트리스테아레이트], Tween® 80 [폴리옥시에틸렌(20)소르비탄 모노올레이트], Tween 81 [폴리옥시에틸렌(5)소르비탄 모노올레이트], 및 Tween® 85 [폴리옥시에틸렌(20)소르비탄 트리올레이트]; 바람직하게는 화학식 II-b에 따른 폴리옥시에틸렌-소르비탄의 지방산 모노에스테르)

[0088] 화학식 II-b



[0089]

[0090] 상기 화학식 II-b에서,

[0091] ( $w+x+y+z$ )는 15 내지 100, 바람직하게는 16 내지 80, 보다 바람직하게는 17 내지 60, 또한 보다 바람직하게는 18 내지 40 및 가장 바람직하게는 19 내지 21의 범위내이고;

[0092] 알킬렌은 6 내지 30개의 탄소원자, 보다 바람직하게는 8 내지 24개의 탄소원자 및 가장 바람직하게는 10 내지 16개의 탄소원자를 포함하는 임의로 불포화된 알킬렌 그룹이다;

[0093] - 폴리옥시에틸렌글리세롤 지방산 에스테르 예를 들면, 글리세롤의 모노-, 디- 및 트리에스테르 및 200 내지 4000 g/mol의 범위 내의 분자량을 갖는 마크로골의 디- 및 모노에스테르의 혼합물, 예를 들면, 마크로골글리세롤카프릴로카프레이트, 마크로골글리세롤라우레이트, 마크로골글리세롤로코코에이트, 마크로골글리세롤리놀레이트, 마크로골-20-글리세롤모노스테아레이트, 마크로골-6-글리세롤카프릴로카프레이트, 마크로골글리세롤올레이트; 마크로골글리세롤스테아레이트, 마크로골글리세롤하이드록시스테아레이트(예를 들면, Cremophor® RH 40), 및 마크로골글리세롤-리지놀레이트(예를 들면, Cremophor® EL);

[0094] - 폴리옥시에틸렌 지방산 에스테르, 바람직하게는 약 8 내지 약 18개의 탄소원자를 갖는 지방산, 예를 들면, 마크로골올레이트, 마크로골스테아레이트, 마크로골-15-하이드록시스테아레이트, 12-하이드록시스테아르산의 폴리옥시에틸렌 에스테르, 예를 들면, 상표명 "Solutol HS 15"하에 공지되고 시판되는 형태; 바람직하게는 화학식 II-c에 따른 것:

[0095] 화학식 II-c

[0096]  $\text{CH}_3\text{CH}_2-(\text{OCH}_2\text{CH}_3)_n-\text{O}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_m\text{CH}_3$

[0097] 상기 화학식 II-c에서,

[0098]  $n$ 은 6 내지 500, 바람직하게는 7 내지 250, 보다 바람직하게는 8 내지 100, 또한 보다 바람직하게는 9 내지 75, 더욱 보다 바람직하게는 10 내지 50, 훨씬 보다 바람직하게는 11 내지 30, 가장 바람직하게는 12 내지 25, 및 특히 13 내지 20의 정수이고;

[0099]  $m$ 은 6 내지 28; 보다 바람직하게는 6 내지 26, 또한 보다 바람직하게는 8 내지 24, 더욱 보다 바람직하게는 10 내지 22, 훨씬 보다 바람직하게는 12 내지 20, 가장 바람직하게는 14 내지 18 및 특히 16의 정수이다;

[0100] - 폴리옥시에틸렌 지방 알콜 에테르, 예를 들면, 마크로골세틸스테아릴에테르, 마크로골라릴에테르, 마크로골올레일에테르, 마크로골스테아릴에테르;

[0101] - 폴리옥시프로필렌-폴리옥시에틸렌 블록 공중합체(폴록사머);

[0102] - 삭카로스의 지방산 에스테르; 예를 들면, 삭카로스 디스테아레이트, 삭카로스 디올레이트, 삭카로스 디팔미테이트, 삭카로스 모노스테아레이트, 삭카로스 모노올레이트, 삭카로스 모노팔미테이트, 삭카로스 모노미리스테이트 및 삭카로스 모노라우레이트;

[0103] - 폴리글리세롤의 지방산 에스테르, 예를 들면, 폴리글리세롤올레이트;

- [0104] - 알파-토코페릴 석시네이트의 폴리옥시에틸렌 에스테르, 예를 들면, D-알파-토코페릴-PEG-1000-석시네이트 (TPGS);
- [0105] - 폴리글리콜화된 글리세라이드, 예를 들면, 상표명 "Gelucire 44/14", "Gelucire 50/13 및 "Labrasol"하에 공지되고 시판되는 형태;
- [0106] - 천연 및 수소화 피마자유 및 에틸렌 옥사이드의 반응 생성물, 예를 들면, 상표명 "Cremophor"하에 공지되고 시판되는 다양한 액체 계면활성제; 및
- [0107] - 다관능성 알콜의 부분 지방산 에스테르, 예를 들면, 글리세롤 지방산 에스테르, 예를 들면, 모노- 및 트리-라우릴, 팔미토일, 스테아릴 및 올레일 에스테르, 예를 들면, 글리세롤 모노스테아레이트, 글리세롤 모노올레이트, 예를 들면, 상표명 "Peceol"하에 공지되고 시판되는 글리세릴 모노올레이트 40; 글리세롤 디베헤네이트, 글리세롤 디스테아레이트, 글리세롤 모노리놀레이트; 에틸렌글리콜 모노스테아레이트, 에틸렌글리콜 모노팔미토스테아레이트, 펜타-에리트리톨 모노스테아레이트.
- [0108] 바람직한 양태에서, 계면활성제의 함량은, 약제학적 투여형의 총중량을 기준으로 하여. 적어도 0.001 wt.-% 또는 적어도 0.005 wt.-%, 보다 바람직하게는 적어도 0.01 wt.-% 또는 적어도 0.05 wt.-%, 또한 보다 바람직하게는 적어도 0.1 wt.-%, 적어도 0.2 wt.-%, 또는 적어도 0.3 wt.-%, 더욱 보다 바람직하게는 적어도 0.4 wt.-%, 적어도 0.5 wt.-%, 또는 적어도 0.6 wt.-%, 및 특히 적어도 0.7 wt.-%, 적어도 0.8 wt.-%, 적어도 0.9 wt.-%, 또는 적어도 1.0 wt.-%이다.
- [0109] 또 다른 바람직한 양태에서, 특히 약제학적 투여형이 캡슐화된 코어를 포함하는 경우, 계면활성제의 함량은, 코어를 형성하는 조성물의 총중량을 기준으로 하여, 적어도 10 wt.-%, 보다 바람직하게는 적어도 15 wt.-%, 또한 보다 바람직하게는 적어도 20 wt.-%, 더욱 보다 바람직하게는 적어도 25 wt.-% 및 특히 적어도 30 wt.-%이다. 바람직한 양태에서, 계면활성제의 함량은, 코어를 형성하는 조성물의 총중량을 기준으로 하여, 바람직하게는 0.1 wt.-% 내지 95 wt.-%, 보다 바람직하게는 1 wt.-% 내지 95 wt.-%, 또한 보다 바람직하게는 5 wt.-% 내지 90 wt.-%, 더욱 보다 바람직하게는 10 wt.-% 내지 80 wt.-%, 가장 바람직하게는 20 wt.-% 내지 70 wt.-%, 및 특히 30 wt.-% 내지 75 wt.-%의 범위이다.
- [0110] 특히 바람직한 양태에서,
- [0111] - 약제학적 투여형은 포유동물에게, 바람직하게는 사람에게, 보다 바람직하게는 여성에게 투여하기 위한 것이고 /것이거나;
- [0112] - 약제학적 투여형은 성인(즉, 연령 18세 이상의 사람), 바람직하게는 노인 환자(즉, 연령 적어도 65, 또는 적어도 70, 또는 적어도 75 또는 적어도 80세의 사람)에게 투여하기 위한 것이고/것이거나;
- [0113] - 섬유근육통은 섬유근염, 섬유조직염, 근섬유막염, 광범위 근막 통증 증후군, 원발성 섬유근육통, 속발성 섬유근육통, 섬유근육통-섬유근염 증후군, 섬유근염-섬유근육통 증후군, 및 근육 류마티즘으로부터 선택된다.
- [0114] 또 다른 바람직한 양태에서,
- [0115] - 약제학적 투여형은 약리학적 활성 화합물을  $190\mu\text{g}$  초과의 양으로 포함하고/하거나;
- [0116] - 약제학적 투여형은 1일 2회 투여하기 위한 것이다.
- [0117] 본 발명의 추가의 측면은, 섬유근육통 또는 만성 피로 증후군의 치료를 필요로 하는 피험자에게; 약리학적 유효량의 화학식 I에 따른 약리학적 활성 화합물 또는 생리학적으로 허용되는 이의 염의 투여; 바람직하게는 본 발명에 따른 약제학적 투여형의 경구 투여를 포함하는, 섬유근육통 또는 만성 피로 증후군을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- [0118] 다음 실시예는 본 발명을 추가로 설명하지만, 이로써 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 간주해서는 안된다.
- [0119] 실시예 1:
- [0120] 섬유근육통으로 고통받는 환자는 스트레스의 증가된 발생정도를 보고한다. 급성 스트레스 노출이 방전 활동 및 노르아드레날린성 청반(LC) 신경세포로부터 노르에피네프린의 방출을 증가시킬 수 있다는 것이 잘 확립되었다. LC는 포유동물의 뇌에서 노르아드레날린성 신경세포의 가장 큰 응집물을 포함한다. 스트레스에 대한 만성 노출은 후속적인 스트레스 노출에 대한 LC 신경세포의 반응을 변경시킬 수 있다. LC 내에서의 방전 활동을 억제할 수 있는 화합물이 스트레스-관련된 증상을 치료하는데 적합할 수 있다고 예상한다.

[0121] (1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]-인돌]-4-아민 헤미-시트레이트는 급성 치료 후 래트에서 LC 신경세포의 자발적인 활성에 대한 억제 효과를 유도하였다. 억제는 완전하였고, 용량-효과 곡선으로부터 추정된 평균 ED<sub>50</sub> 값은 8.08 ± 0.87 μg/kg i.v이었다. (누적 용량).

[0122] 방법:

[0123] 실험을 모두 265 내지 313g으로 청량된 수컷 알비노 스프라그-돌리 래트에서 수행하였다. 동물을 표준 실험 조건(21°C, 12시간 명/암(light/dark) 주기, 8:00 AM에 불을 켜고, 식품 및 물은 제한하지 않음)하에 유지하였다. 동물의 고통을 최소화하고 가능한 최소의 동물의 수를 사용하도록 모든 노력을 기울였다. 동물 사용 절차를 실험실 동물의 관리 및 사용에 대한 유럽 윤리 규범(European Ethical Standards)(86/609-EEC) 및 스페인 규칙(Spanish law)(RD1201/2005)에 따랐다. 실험 프로토콜은 카디즈 대학에서 동물 실험 학회에 의해 평가되고 승인되었고, 통증 윤리 가이드라인 연구를 위한 국제 협회에 준수하였다.

[0124] 래트를 클로랄 하이드레이트(400 mg/kg i.p.)로 마취하고; 후속적으로, 캐뉼라를 기관으로 삽입하고, 우측 경정 맥에 마취제 및 약물의 전신 정맥내 주사를 위해 캐뉼라를 설치하였다. 마취제의 추가 용량을 뒷 발 꼬집기에 대한 임의의 통각 반응을 예방하기 위해 제공하였다. 체온은 가열 패드를 사용하여 37°C에서 유지하였다. 래트를 머리를 수평면에 대해 15° 각으로 되도록 하여 정위 프레임(stereotaxic frame)에 위치시켰다(머리 내림). 청반에 접근하기 위해, 두개골을 노출시키고, 구멍(약 3mm 직경)을 소뇌 위로 중간선에 대해 1.1mm 가축 및 람다형 숫구멍에 대해 3.7mm 뒤에 기록 전극의 삽입을 위해 뚫었다. 소뇌 위의 경막을 조심스럽게 제거하였다.

[0125] 생체내 청반 신경세포에 대한 (1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트의 영향의 급성 효과를 연구하기 위해, 용량-효과 곡선을 (1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트에 대해 수행하였다. 최대 효과에 도달할 때까지, 용량을 증가시키면서 2분 간격으로 주사하였다. 추가로, 청반 신경세포의 활성에서 (1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트를 용출시키는데 사용되는 비히클의 가능한 역할을 연구하였다. 이러한 목적을 위해, (1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트의 효과를 연구하기 위해 사용되는 동일한 프로토콜을 따랐다.

[0126] 생체내 청반 신경세포의 전기생리학적 기록:

[0127] 기록 전극은 0.5% 나트륨 아세테이트 중 폰타민 스카이 블루의 2% 용액으로 채우고, 첨단 직경 1 내지 2.5 μm로 복귀한 오메가도트(Omegadot) 단일-배럴 유리 마이크로피펫이었다. 전극으로부터 세포의 신호를 증폭시키고, 식별하고, 오실로스코프 상에 및 음향 모니터를 또한 사용하여 모니터링하였다. 식별된 스파이크를 PC로 공급하고, 컴퓨터 소프트웨어(CED micro 1401 interface and Spike2 software, Cambridge Electronic Design, U.K.)를 사용하여 처리하였다. 청반 신경세포는 경막 표면 5.5 내지 6.0mm 아래에서, 상대적 사일런스 영역(제IV 뇌실에 상응함)에 대해 바로 앞면에서, 및 제V 뇌신경(하악골의 함몰에 의해 활성화될 수 있음)의 중간뇌핵의 신경세포에 대해 내측에서 마주친다. 청반 신경세포는 다음을 포함하는 표준 기준에 의해 확인되었다: 장기간 활동 전위(> 2 ms); 규칙적인 리듬으로 자발적 발화; 느린 발화율; 및 장기간-지속되는 양성-음성 과형을 갖는 고유한 스파이크. 기저 발화율을 적어도 임의의 약물 투여 2분 전에 기록하였다. 단지 하나의 노르아드레날린성 청반 세포가 각각의 동물에서 약리학적으로 연구되었다.

## 표 1

(1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트의  
투여 계획:

투여 용적 (ml/kg)	용액	누적 용량 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )*
0.25	용액 1 (8.75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	2.1875 4.3750 8.7500
0.25	용액 2 (35.00 $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	17.5000 26.2500 35.0000
0.25		

\* 용량을 도 2 및 표 2에서 소수점 이하 한자리 숫자로 표현하였다.

[0128]

[0129] 이러한 투여 계획은 또한 (1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트에 대한 비히클의 효과를 연구하기 위해 후속된다.

[0130]

데이터 및 통계학적 분석:

[0131]

주파수는 헤르츠(Hz)로 표현되고, 발화율의 변화는 베이스라인 발화율(0%로서 정의됨)에 대한 백분율로서 표현된다. 용량-농도-효과 곡선은 로그 3-파라미터 방정식으로 최적의 비선형 피팅하여 분석하였다:

[0132]

$$E = E_{\max} [A]^n / (ED_{50}^n + [A]^n)$$

[0133]

상기 식에서, [A]는 (1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트의 정맥내 용량이고, E는 A에 의해 유도된 발화율에 대한 영향이고;  $E_{\max}$ 는 "무한" 용량(100%)에서 최대 백분율 변화이고;  $ED_{50}$ 은  $E_{\max}$ 의 50%를 유도하는 유효 용량이고; n은 용량-반응 곡선의 기울기 인자이다. 실험 데이터는 컴퓨터 프로그램 GraphPad Prism(v. 3.0; GraphPad Software, Inc.)을 사용하여 분석하였다. 통계적 유의도는 자발적 발화율에 대한 화합물의 영향을 연구하는 일원(one-way) 반복 측정 분산 분석(ANOVA)을 통해 평가하였다. 약물 투여 전후에 발화율을 분석하기 위해, 비쌍형(unpaired) 스튜던트 t-테스트를 사용하였다. 유의 수준은  $p < 0.05$ 로서 고려되었다. 데이터를 평균 ± S.E.M.으로서 보고하였다.

[0134]

결과:

[0135]

a) 청반 신경세포의 활성에 대한 비히클의 급성 투여의 효과(단계 1):

[0136]

비히클 투여는 청반 신경세포의 자발적 활성을 변경시키지 않았다( $F_{(4,29)} = 1.24$ ,  $p > 0.05$ , 일원 반복 측정 ANOVA;  $n = 5$ ; 도 1).

[0137]

도 1은 청반 신경세포의 자발적 활성에 대한 (1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트의 비히클의 정맥내 투여의 효과를 나타낸다. 심볼(symbol)들은 평균 ± S.E.M.을 나타낸다. (1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트의 비히클이 자발적 활성을 변경시키지 않았다는 것에 주의한다. 수평 과선은 베이스라인 단위 활성을 나타낸다.

[0138]

b) 청반 신경세포의 발화 활성에 대한 (1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트의 급성 투여의 효과(단계 2):

[0139]

(1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트의 투여는 청반 신경세포의 자발적 활성을 용량-의존 방식으로 감소시켰다( $F_{(4,29)} = 3.75$ ,  $p < 0.0001$ , 일원 반복 측정 ANOVA;  $n = 5$ ; 도 2, 도 3, 표 2). 완전한 억제를 시험된 모든 세포에서 성취하였고, 용량-효과 곡선으로부터 추정된 평균  $ED_{50}$  값은  $8.08 \pm 0.87 \mu\text{g}/\text{kg}$  i.v이었다(누적 용량;  $n = 5$ ).

[0140]

도 2는 청반 신경세포의 자발적 활성에 대한 (1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스

피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트의 정맥내 투여의 영향을 나타낸다. 심볼들은 평균 ± S.E.M.을 나타낸다. 수평 파선은 베이스라인 단위 활성을 나타낸다.

## 표 2

청반 신경세포의 자발적 활성에 대한 (1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트(="약물")의 누적 용량의 영향. 데이터는 평균 ± S.E.M. 주파수(Hz) 및 기저 발화율로부터의 감소의 백분율로서 나타낸다:

용량 약물 ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )	빈도 (Hz)	베이스라인 발화율에 대한 %
0	1.76±0.17	
2.2	1.39±0.10	-13.48±1.82
4.4	1.25±0.13	-28.36±4.62
8.8	0.92±0.14	-49.19±4.91
17.5	0.33±0.14	-82.33±5.70
26.3	0.06±0.06	-97.64±2.36
35.0	0.00±0.00	-100.00±0.00

[0141]

[0142] 도 3은 청반 신경세포 발화율에 대한 (1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트의 억제 효과를 예시하는 용량-효과 곡선을 나타낸다. 심볼들은 기저 발화율로부터의 감소의 백분율의 평균 ± S.E.M.을 나타낸다. 가로 축은 2분 간격으로 정맥 투여된 (1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트의 누적 용량을 나타낸다.

[0143]

결론:

[0144]

상기 실험 결과는, (1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트가 급성 치료에서 청반 신경세포의 자발적 활성에 대한 억제 효과를 유도하였다는 것을 나타낸다. (1r,4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4',9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트에 의해 도달된 억제는 완전했고, 용량-효과 곡선으로부터 추정된 ED<sub>50</sub> 값은 8.08 ± 0.87  $\mu\text{g}/\text{kg}$  i.v.(누적 용량)이었다.

[0145]

실시예 2:

[0146]

근골격 통증은 섬유근육통의 특징이다. 사람에서 근골격 기원의 통증에 대한 더 큰 표면적 타당성을 갖는 모델이 케이. 에이. 슬루카(K. A. Sluka)에 의해 개발되었다.

[0147]

이 모델은 반복된 근육내 산 주사에 의해 유도된 강건한 근육(원발성) 및 피부(속발성) 통각과민을 특성으로 한다.

[0148]

방법:

[0149]

실험 절차:

[0150]

실험을, 식품 및 물에 자유롭게 접근시키고 12시간 명/암 주기로 투명한 플라스틱 케이지에서 사용한 250 내지 350g으로 청량된 성인 스프라그-돌리 래트에서 수행하였다. 모든 실험 절차는 아이오와 대학에서의 동물 관리 및 사용 위원회에 의해 승인되었다.

[0151]

비-염증성 근육통:

[0152]

모든 래트를 2% 내지 3% 이소플루란으로 마취시켰다. 좌 비복근 근육을 100  $\mu\text{L}$ 의 pH 4.0 염수로 5일 간격으로 주사하였다. 산성 염수의 2번째 주사후 24시간에 발 및 근육의 기계적 철회 역치를 측정하였다.

[0153]

거동 시험: 근육의 기계적 철회 역치:

[0154]

래트를 20분 동안 상기 방에 적응시켰다. 래트를 시험 전 2일 동안 15분 동안 2회 원예사의 장갑에 적응시켰다. 근육 철회 역치를 시험하기 위해, 래트를 원예사의 장갑에 놓고, 뒷다리를 철회할 때까지 비복근을 핀셋 장치로 쥐어짰다. 리를 3회 반복하였고, 평균내어 근육 철회 역치를 수득하였다.

[0155] 거동 시험: 발의 기계적 철회 역치:

[0156] 시험 전 2일 동안 래트를 20분 동안 상기 방에 적응시키고, 위로 올라간 철망 바닥 위 시험 투명 플라스틱 케이지에 15분 동안 적응시켰다. 발의 기계적 철회 역치를 시험하기 위해, 1 내지 210mN 범위의 굽힘력을 갖는 칼리브레이션 본 프레이 필라멘트(calibrated von Frey filaments)를 같은쪽 및 반대쪽 발 둘 다에 적용하였다. 각각의 필라멘트를 약 1초 동안 필라멘트를 구부리는데 충분하게 적용하였다. 각각이 필라멘트를 2회 적용하고, 양의 반응은 1회 철회였다. 양의 반응이 발견되면, 상기 필라멘트를 양의 반응을 야기하는 필라멘트 위 아래로 시험하였다. 철회 역치의 확인은, 필라멘트 위부터 양의 철회가 존재하고, 필라멘트 아래부터의 철회 없음이 존재하는 경우, 확립되었다. 철회를 초래하는 가장 낮은 철회 힘을 역치로서 기록하였다. 발의 기계적 철회 역치의 감소를 발의 피부 통각과민으로서 해석한다.

[0157] 비-염증성 근육통의 동물 모델에서 통증 거동에 대한 (1r, 4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4', 9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트의 효과:

[0158] 근육통에 대한 비-염증성 모델에 대한 4회 용량들의 (1r, 4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4', 9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트(1, 3, 10, 30 $\mu$ g/kg) 및 비히클(10% DMSO/ 5% Cremophor EL/ 85% 포도당 용액 5%)의 효과를 측정하였다. 상기 모델 유도 24시간 후, 발 및 근육 철회 역치를 측정하였다. 철회 역치의 감소가 확립되면, 래트에게 화합물 (1r, 4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4', 9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트의 용량들 중 하나 또는 비히클을 복강내로 주사하였다. 이어서, 래트를 철회 역치에 대해 약물 후 15분, 30분, 1시간, 또는 2시간에 시험하였다. 혈액을 실험 후 심장의 직접 천자에 의해 제거하고, 리튬-해파린 튜브에 수집하였다. 혈액을 2375g에서 10분 동안 4°C에서 원심분리하고, 혈장을 수집하고, -20°C에서 보관하였다.

[0159] 통계학적 분석:

[0160] 각각의 용량에 대해 8마리로 이루어진 래트 그룹들을 사용하였으며, 단, 7마리의 래트들을 갖는 그룹들은 3 $\mu$ g/kg 용량의 (1r, 4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4', 9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트를 갖는다.

[0161] 반복된 측정 ANOVA를 시간에 따른 철회 역치 시간간 차이 및 그룹간 차이를 비교하였다. 사후(Post-hoc) 시험은 터키 시험(Tukey's test)으로 그룹간 차이를 비교하였다. 용량-반응 분석을 생성하기 위해 발 또는 근육의 철회 역치의 전체 변화를 곡선하면적(같은쪽)으로서 계산하였다. 1원 ANOVA에 이은 사후검정 터키 시험을 개별적인 시간 기간에서 및 면적에 대한 그룹간 차이를 조사하였다. P<0.05는 통계학적으로 유의한 것으로 고려되었다. 데이터를 SEM을 포함하는 평균으로서 제시하다.

[0162] 결과:

[0163] 근육 철회 역치:

[0164] 산성 염수를 2번째 주사한지 24시간 후, 발의 철회 역치는 모든 그룹에서 양측으로 유의하게 감소하였다(도 4). 같은쪽 및 반대쪽 둘 다로 약물 또는 비히클을 사용한 처리 후, 그룹 간의 유의한 차이가 있었다. 가장 높은 용량의 (1r, 4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4', 9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트는, 같은쪽으로 전달한지 30분, 1시간 및 2시간 후, 및 반대쪽으로 전달한지 30분 및 1시간 후, 비히클 보다 유의하게 높았다.

[0165] 도 4는, 근육통의 유도 전후, 및 (1r, 4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4', 9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트 또는 비히클을 사용하는 치료 후, 근육의 철회 역치를 나타낸다. 그래프의 각각의 지점은 평균 ± 평균의 표준 편차(SEM)를 나타낸다; 그룹 당 동물의 수 = 7 내지 8마리 (\* p<0.05).

[0166] 용량-반응 상관관계를 분석할 때, 30 $\mu$ g/kg (1r, 4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4', 9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트 그룹은, 비히클, 1 $\mu$ g/kg 및 3 $\mu$ g/kg (1r, 4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4', 9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트와 비교하여, 근육의 철회 역치가 증가하였다(도 5).

[0167] 도 5는 비히클과 비교할 때의 (1r, 4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4', 9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-피라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트의 효과에 대한 용량 반응 분석을 나타낸다. 2시간 시험

기간 동안 곡선하면적을 분석을 위해 계산하였다.

[0168] 발 철회 역치:

[0169] 산성 염수를 2번째 주사한지 24시간 후, 발의 철회 역치는 모든 그룹에서 양측으로 유의하게 감소하였다. 그러나, (1r, 4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4', 9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트는, 비히클과 비교하여, 발의 철회 역치가 증가하지 않았다(도 6). 가장 높은 용량의 (1r, 4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4', 9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트 후 발의 철회 역치 증가 경향이 있었다. 가장 높은 용량의 (1r, 4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4', 9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트를 사용하여 5/8 동물들에서 증가가 있었는데, 이는 정상의 부상을 입지 않은 범위내의 같은쪽 철회 역치 증가를 나타낸다.

[0170] 도 6은, 근육통의 유도 전후, 및 (1r, 4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4', 9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트 또는 비히클을 사용하는 치료 후, 발의 철회 역치를 나타낸다. 그래프의 각각의 지점은 평균 ± 표준 편차(SEM)를 나타낸다; 그룹 당 동물의 수 = 7 내지 8마리 (\* p<0.05).

[0171] 용량-반응 분석은 마찬가지로, 비히클 대조군과 비교하여 (1r, 4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4', 9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트에 의한 철회 역치의 유의한 변화를 나타내지 않았다(도 7).

[0172] 도 7은 비히클과 비교할 때의 (1r, 4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4', 9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트의 효과에 대한 용량 반응 분석을 나타낸다. 분석을 위해 2시간 시험 기간 동안 곡선하면적을 계산하였다. 그래프의 각각의 지점은 평균 ± 표준 편차(SEM)를 나타낸다; 그룹 당 동물의 수 = 7 내지 8마리 (\* p<0.05).

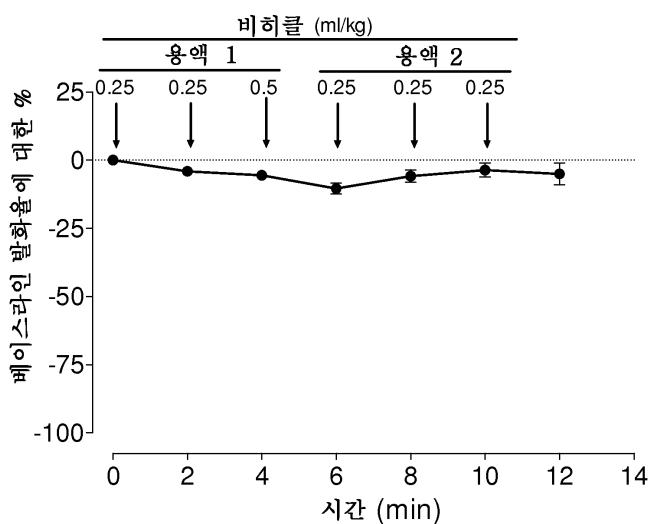
[0173] 결론:

[0174] 이러한 결과는, 만성 근육통의 모델에서 화합물 (1r, 4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4', 9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트가 용량-의존적으로 근육 통각과민을 감소시킴을 나타낸다.

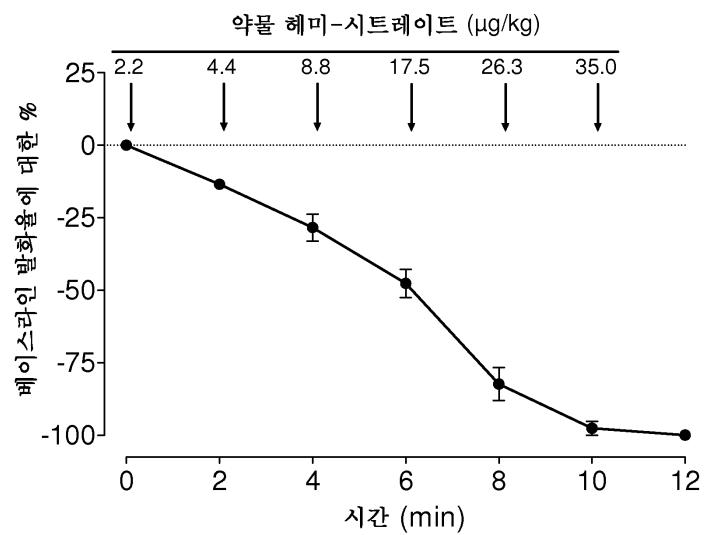
[0175] (1r, 4r)-6'-플루오로-N,N-디메틸-4-페닐-4', 9'-디하이드로-3'H-스피로[사이클로헥산-1,1'-페라노-[3,4,b]인돌]-4-아민 헤미-시트레이트는 만성 근육통에 의해 유도된 속발성 피부 통각과민에 대한 효과의 경향을 나타낸다.

## 도면

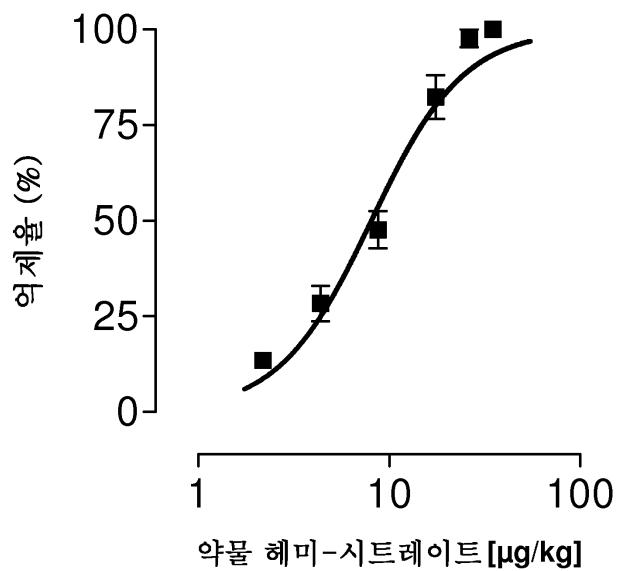
### 도면1



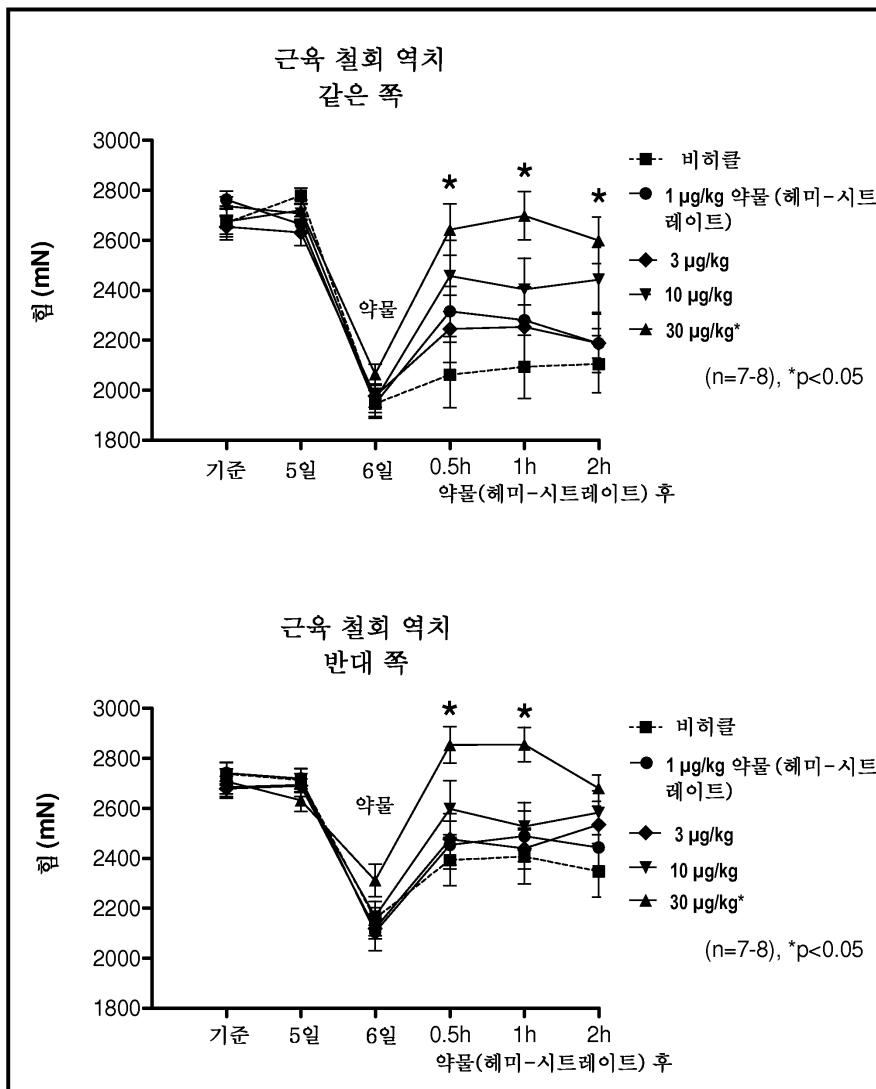
## 도면2



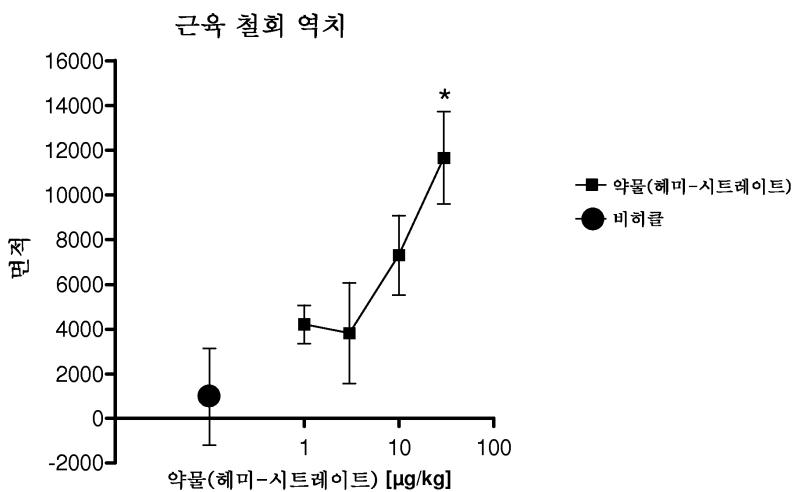
## 도면3



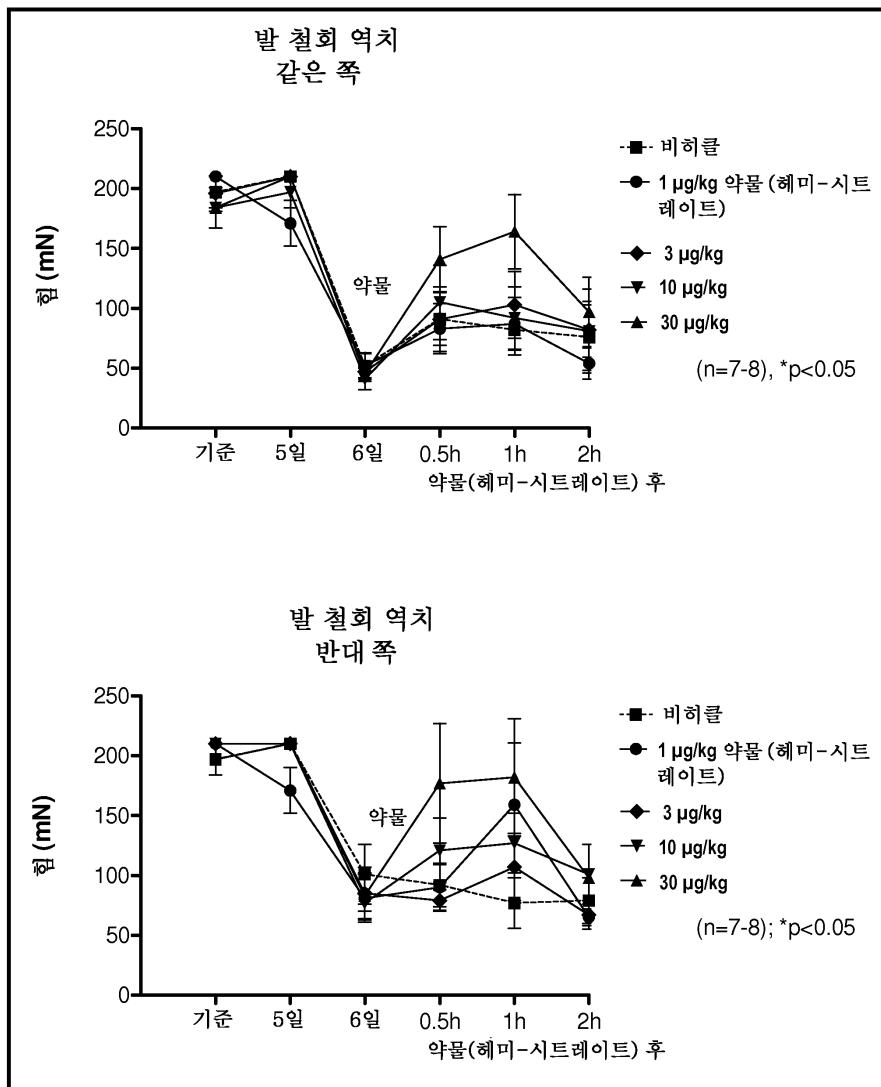
도면4



도면5



도면6



도면7

