



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0079109
(43) 공개일자 2016년07월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/66 (2006.01) A61K 31/167 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/66 (2013.01)
A61K 31/167 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2016-7014998
(22) 출원일자(국제) 2014년11월06일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2016년06월03일
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/064441
(87) 국제공개번호 WO 2015/069956
국제공개일자 2015년05월14일
(30) 우선권주장
61/900,878 2013년11월06일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
에어로믹스, 인코포레이티드
미국, 오하이오 44106-3008, 클리브랜드, 스위트
270, 11000 시더 애비뉴
(72) 발명자
펠레티어 마르크 에프
미국 44106 오하이오주 클리브랜드 스위트 270 시
더 애비뉴 11000 에어로믹스, 인코포레이티드 내
맥거크 폴 로버트
미국 44106 오하이오주 클리브랜드 스위트 270 시
더 애비뉴 11000 에어로믹스, 인코포레이티드 내
파 조지 윌리엄
미국 44106 오하이오주 클리브랜드 스위트 270 시
더 애비뉴 11000 에어로믹스, 인코포레이티드 내
(74) 대리인
김진희, 김태홍

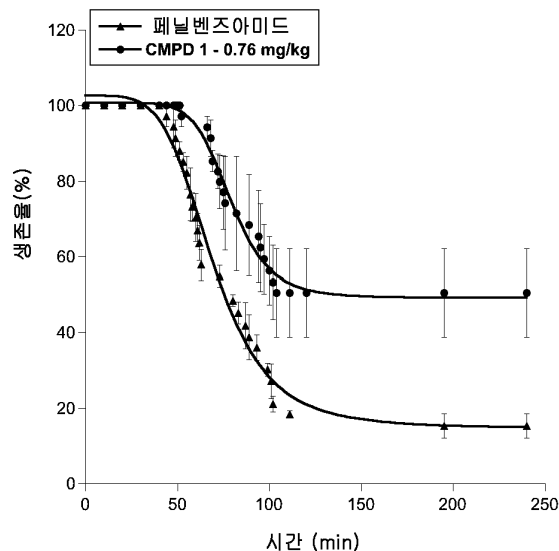
전체 청구항 수 : 총 87 항

(54) 발명의 명칭 새로운 조성물

(57) 요약

본 발명은 아래에 기술된 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 (2-([3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl] carbamoyl)-4-chlorophenyl dihydrogen phosphate)의 새로운 조성물과 이의 사용을 제공한다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/0021 (2013.01)

A61K 9/08 (2013.01)

A61K 9/10 (2013.01)

(30) 우선권주장

61/900,946 2013년11월06일 미국(US)

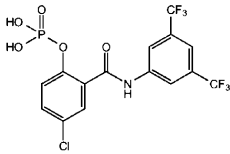
61/900,919 2013년11월06일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(화학식 I) 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.



화학식 I

청구항 2

제1항에 있어서, 10 내지 600 mg의 화학식 I의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 부형제가 하나 이상의 염기를 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서, 수용액 중에 약학적 조성물이 용해될 때, 약학적 조성물이 7, 7.5 또는 8부터 10.5까지의 pH, 예를 들면, 약 7, 7.5 또는 8부터 9.5까지의 pH, 예를 들면, 약 7 또는 7.5부터 8까지의 pH, 예를 들면, 약 7.5부터 8.5까지의 pH, 예를 들면, 약 7.5의 pH, 예를 들면, 약 8.5의 pH, 예를 들면, 약 8부터 8.5까지의 pH, 예를 들면, 약 8.2의 pH를 갖는 것인 약학적 조성물.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 하나 이상의 염기의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지의 pKa, 예를 들면, 약 7부터 9까지의 pKa, 예를 들면, 약 8부터 9까지의 pKa를 갖는 것인 약학적 조성물.

청구항 6

제3항 내지 제5항 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 염기가 하기 a) 내지 g) 중 하나 이상의 것인 약학적 조성물:

a) C₁₋₈-알킬 모노-, 디-, 또는 트리-카르복실산 염, 예를 들면, 시트레이트 염, 예를 들면, 금속 시트레이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 시트레이트 염, 예를 들면, 알칼리 시트레이트 염, 예를 들면, 소듐 시트레이트 및/또는 포타슘 시트레이트), 예를 들면, 타르트레이트 염(예를 들면, 금속 타르트레이트 염, 알칼리 타르트레이트, 예를 들면, 소듐 타르트레이트), 예를 들면, 숙시네이트 염(예를 들면, 금속 숙시네이트 염, 예를 들면, 알칼리 숙시네이트, 예를 들면, 디소듐 숙시네이트), 및/또는 예를 들면, 락테이트 염(예를 들면, 금속 락테이트 염, 예를 들면, 알칼리 락테이트, 예를 들면, 소듐 락테이트),

b) 포스페이트 염, 예를 들면, 금속 포스페이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 포스페이트 염, 예를 들면, 알칼리 포스페이트 염, 예를 들면, 소듐 포스페이트(예를 들면, NaH₂PO₄ 및/또는 Na₂HPO₄) 및/또는 포타슘 포스페이트(예를 들면, KH₂PO₄ 및/또는 K₂HPO₄)),

c) 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 피페라진, 베네타민, 벤자틴, 트리메틸글리신, 하이드라바민, 아미노산(예를 들면, 아르지닌 및/또는 리신), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를

들면, H_2NR^{20} , $HNR^{20, 21}$, $NR^{20, 21}R^{22}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^{20} , R^{21} , 및 R^{22} 는 독립적으로 하나 이상의 -OH로 선택적으로 치환된(예를 들면, 1-8개의 OH, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 OH로 선택적으로 치환된) C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, C_2 -알킬, 예를 들면, $-CH_3$)임), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 디메틸에탄올아민, 디에틸아민, 디에틸에탄올아민, 및/또는 디에탄올아민), 예를 들면, 상기의 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지의 pKa를 갖는 임의의 것들,

d) 아세테이트 염, 예를 들면, 금속 아세테이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 아세테이트 염, 예를 들면, 알칼리 아세테이트 염, 예를 들면, 소듐 아세테이트 및/또는 포타슘 아세테이트),

e) 하이드록시드 및/또는 알콕시드 염, 예를 들면, 금속 하이드록시드 및/또는 금속 알콕시드 염(예를 들면, 콜린 하이드록시드, 리튬 하이드록시드, 알루미늄 하이드록시드, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 하이드록시드 염, 예를 들면, 소듐 하이드록시드, 포타슘 하이드록시드, 칼슘 하이드록시드, 마그네슘 하이드록시드, 및/또는 마그네슘 에톡시드, 예를 들면, 소듐 하이드록시드),

f) 카보네이트 및/또는 비카보네이트 염, 예를 들면, 금속 카보네이트 및/또는 금속 비카보네이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 카보네이트 염, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 비카보네이트 염, 예를 들면, 소듐 비카보네이트), 및/또는

g) 보레이트 염, 예를 들면, 금속 보레이트 염(예를 들면, 알칼리 보레이트 염, 예를 들면, 소듐 보레이트), 예를 들면, 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스 아세테이트) 중 하나 이상, 예를 들면, 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 중 하나 이상, 예를 들면, 소듐 시트레이트 및 Na_2HPO_4 중 하나 이상, 예를 들면, Na_2HPO_4 , 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄.

청구항 7

제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 염기가 하기 a) 내지 g) 중 하나 이상의 것인 약학적 조성물:

a) 금속 시트레이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 시트레이트 염, 예를 들면, 알칼리 시트레이트 염, 예를 들면, 소듐 시트레이트 및/또는 포타슘 시트레이트),

b) 금속 포스페이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 포스페이트 염, 예를 들면, 알칼리 포스페이트 염, 예를 들면, 소듐 포스페이트(예를 들면, NaH_2PO_4 및/또는 Na_2HPO_4) 및/또는 포타슘 포스페이트(예를 들면 KH_2PO_4 및/또는 K_2HPO_4)), 예를 들면, 소듐 포스페이트(예를 들면, Na_2HPO_4)),

c) 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, H_2NR^{20} , $HNR^{20, 21}$, $NR^{20, 21}R^{22}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^{20} , R^{21} , 및 R^{22} 는 독립적으로 하나 이상의 -OH로 선택적으로 치환된(예를 들면, 1-8개의 OH, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 OH로 선택적으로 치환된) C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, C_2 -알킬, 예를 들면, $-CH_3$)임), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민), 예를 들면, 상기의 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지의 pKa를 갖는 임의의 것들,

d) 금속 아세테이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 아세테이트 염, 예를 들면, 알칼리 아세테이트 염, 예를 들면, 소듐 아세테이트 및/또는 포타슘 아세테이트),

e) 금속 하이드록시드 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 하이드록시드 염, 예를 들면, 소듐

하이드록시드, 포타슘 하이드록시드, 칼슘 하이드록시드, 및/또는 마그네슘 하이드록시드, 예를 들면, 소듐 하이드록시드),

f) 금속 카보네이트 및/또는 비카보네이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 카보네이트 염, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 비카보네이트 염, 예를 들면, 소듐 비카보네이트), 및/또는

g) 금속 보레이트 염(예를 들면, 알칼리 보레이트 염, 예를 들면, 소듐 보레이트), 예를 들면, 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스 아세테이트) 중 하나 이상, 예를 들면, 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 중 하나 이상, 예를 들면, 소듐 시트레이트 및 Na_2HPO_4 중 하나 이상, 예를 들면, Na_2HPO_4 , 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄.

청구항 8

제3항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 10 내지 1500 mg의 하나 이상의 염기를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 9

제3항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 염기가 금속 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트), 금속 포스페이트 염(예를 들면, 소듐 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4), 및 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, H_2NR^{20} , $\text{HNR}^{20, 21}\text{R}^{21}$, $\text{NR}^{20, 21, 22}\text{R}^{22}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^{20} , R^{21} , 및 R^{22} 는 독립적으로 하나 이상의 -OH로 선택적으로 치환된(예를 들면, 1-8개의 OH, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 OH로 선택적으로 치환된) C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, C_2 -알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)임), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민 및/또는 디에탄올아민)을 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 10

제3항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 염기가 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, H_2NR^{20} , $\text{HNR}^{20, 21}\text{R}^{21}$, $\text{NR}^{20, 21, 22}\text{R}^{22}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^{20} , R^{21} , 및 R^{22} 는 독립적으로 하나 이상의 -OH로 선택적으로 치환된(예를 들면, 1-8개의 OH, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 OH로 선택적으로 치환된) C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, C_2 -알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)임), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민 및/또는 디에탄올아민)을 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 11

제3항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 염기가 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, H_2NR^{20} , $\text{HNR}^{20, 21}\text{R}^{21}$, $\text{NR}^{20, 21, 22}\text{R}^{22}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^{20} , R^{21} , 및 R^{22} 는 독립적으로 하나 이상의 -OH로 선택적으로 치환된(예를 들면, 1-8개의 OH, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 OH로 선택적으로 치환된) C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, C_2 -알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)임), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민 및/또는 디에탄올아민)을 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 12

제3항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 염기가 H_2NR^{20} , $\text{HNR}^{20, 21}\text{R}^{21}$, $\text{NR}^{20, 21, 22}\text{R}^{22}$, 및/또는 이의 염

(여기서, 각각의 R^{20} , R^{21} , 및 R^{22} 는 독립적으로 하나 이상의 -OH로 선택적으로 치환된(예를 들면, 1-8개의 OH, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 OH로 선택적으로 치환된) C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, C_2 -알킬, 예를 들면, -CH₃)임), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민 및/또는 디에탄올아민)을 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 13

제3항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 염기가 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 메글루민, 및/또는 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트)을 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 14

제3항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 염기가, 그 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지의 pKa를 갖는 염기를 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 15

제3항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 대 하나 이상의 염기의 몰비가 적어도 1:1인 약학적 조성물.

청구항 16

제3항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 대 하나 이상의 염기의 몰비가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8부터 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 약학적 조성물.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물이 고체이고, 예를 들면, 약학적으로 허용 가능한 부형제, 예를 들면, 하나 이상의 염기가 고체인 약학적 조성물.

청구항 18

제3항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 하나 이상의 염기가 함께 제분(milled)되는 것인 약학적 조성물.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 수용액을 사용하여 약학적으로 허용 가능한 액체(예를 들면, 용액 또는 현탁액, 예를 들면, 용액)로 구성하거나, 동결 건조(lyophilized)된 경우, 재구성하기에 적합한 약학적 조성물.

청구항 20

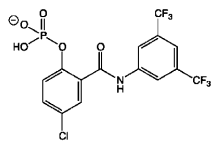
제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 수용액, 예를 들면, 멸균 용액, 예를 들면, 주사용 멸균수, 텍스트로스 함유 멸균 용액(예를 들면, 텍스트로스 주사액 5%), 염화나트륨 함유 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액), 벤질 알코올 함유 멸균 용액(예를 들면, 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균수 또는 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균 염화나트륨) 또는 락테이트 링거액과 혼합되는 약학적 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 0.5 내지 500 ml의 수용액과 혼합되는 약학적 조성물.

청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 하기 화학식 II의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.



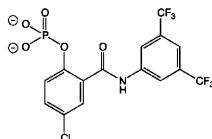
화학식 II

청구항 23

제20항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1:1 몰비의 화학식 II의 화합물과 염기의 양이온을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 24

제20항 또는 제21항에 있어서, 하기 화학식 III의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.



화학식 III

청구항 25

제20항, 제21항 및 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1:2 몰비의 화학식 III의 화합물과 염기의 양이온을, 예를 들면, 적어도 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8부터 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10 몰비의 화학식 III의 화합물과 염기의 양이온을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 26

제20항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 II의 화합물 또는 화학식 III의 화합물의 농도, 예를 들면, 화학식 II의 화합물의 농도, 예를 들면, 화학식 III의 화합물의 농도가 1 내지 250 mM인 약학적 조성물.

청구항 27

제20항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 수용액, 예를 들면, 멸균 용액이 하나 이상의 염기를 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서, 수용액 중에 약학적 조성물이 용해될 때, 약학적 조성물이 7, 7.5 또는 8부터 10.5까지의 pH, 예를 들면, 약 7, 7.5 또는 8부터 9.5까지의 pH, 예를 들면, 약 7 또는 7.5부터 8까지의 pH, 예를 들면, 약 7.5부터 8.5까지의 pH, 예를 들면, 약 7.5의 pH, 예를 들면, 약 8.5의 pH, 예를 들면, 약 8부터 8.5까지의 pH, 예를 들면, 약 8.2의 pH를 갖는 것인 약학적 조성물.

청구항 29

제27항 또는 제28항에 있어서, 염기의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지의 pKa, 예를 들면, 약 7부터 9까지의 pKa, 예를 들면, 약 8부터 9까지의 pKa를 갖는 것인 약학적 조성물.

청구항 30

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 염기가 하기 a) 내지 g) 중 하나 이상의 것인 약학적 조성물:

- a) C_{1-8} -알킬 모노-, 디-, 또는 트리-카르복실산 염, 예를 들면, 시트레이트 염, 예를 들면, 금속 시트레이트 염 (예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 시트레이트 염, 예를 들면, 알칼리 시트레이트 염, 예를 들면, 소듐 시트레이트 및/또는 포타슘 시트레이트), 예를 들면, 타르트레이트 염(예를 들면, 금속 타르트레이트 염, 알칼리 타르트레이트, 예를 들면, 소듐 타르트레이트), 예를 들면, 숙시네이트 염(예를 들면, 금속 숙시네이트 염, 예를 들면, 알칼리 숙시네이트, 예를 들면, 디소듐 숙시네이트), 및/또는 예를 들면, 락테이트 염(예를 들면, 금속 락테이트 염, 예를 들면, 알칼리 락테이트, 예를 들면, 소듐 락테이트),
- b) 포스페이트 염, 예를 들면, 금속 포스페이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 포스페이트 염, 예를 들면, 알칼리 포스페이트 염, 예를 들면, 소듐 포스페이트(예를 들면, NaH_2PO_4 및/또는 Na_2HPO_4) 및/또는 포타슘 포스페이트(예를 들면, KH_2PO_4 및/또는 K_2HPO_4)),
- c) 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 피페라진, 베네타민, 벤자틴, 트리메틸글리신, 하이드라바민, 아미노산(예를 들면, 아르지닌 및/또는 리신), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, H_2NR^{20} , $HNR^{20,21}$, $NR^{20,21,22}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^{20} , R^{21} , 및 R^{22} 는 독립적으로 하나 이상의 -OH로 선택적으로 치환된(예를 들면, 1-8개의 OH, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 OH로 선택적으로 치환된) C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, C_2 -알킬, 예를 들면, $-CH_3$)임), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 디메틸에탄올아민, 디에틸아민, 디에틸에탄올아민, 및/또는 디에탄올아민), 예를 들면, 상기의 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지의 pKa를 갖는 염의 것들,
- d) 아세테이트 염, 예를 들면, 금속 아세테이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 아세테이트 염, 예를 들면, 알칼리 아세테이트 염, 예를 들면, 소듐 아세테이트 및/또는 포타슘 아세테이트),
- e) 하이드록시드 및/또는 알콕시드 염, 예를 들면, 금속 하이드록시드 및/또는 금속 알콕시드 염(예를 들면, 4 급 암모늄 하이드록시드, 예를 들면, 암모늄 하이드록시드 및/또는 콜린 하이드록시드, 리튬 하이드록시드, 알루미늄 하이드록시드, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 하이드록시드 염, 예를 들면, 소듐 하이드록시드, 포타슘 하이드록시드, 칼슘 하이드록시드, 마그네슘 하이드록시드, 및/또는 마그네슘 에톡시드, 예를 들면, 소듐 하이드록시드),
- f) 카보네이트 및/또는 비카보네이트 염, 예를 들면, 금속 카보네이트 및/또는 금속 비카보네이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 카보네이트 염, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 비카보네이트 염, 예를 들면, 소듐 비카보네이트), 및/또는
- g) 보레이트 염, 예를 들면, 금속 보레이트 염(예를 들면, 알칼리 보레이트 염, 예를 들면, 소듐 보레이트), 예를 들면, 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스 아세테이트) 중 하나 이상, 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 중 하나 이상, 예를 들면, 소듐 시트레이트 및 Na_2HPO_4 중 하나 이상, 예를 들면, Na_2HPO_4 , 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄.

청구항 31

제27항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 염기가 하기 a) 내지 g) 중 하나 이상의 것인 약학적 조성물:

- a) 금속 시트레이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 시트레이트 염, 예를 들면, 알칼리 시트레이트 염, 예를 들면, 소듐 시트레이트 및/또는 포타슘 시트레이트),
- b) 금속 포스페이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 포스페이트 염, 예를 들면, 알칼리 포스페이트 염, 예를 들면, 소듐 포스페이트(예를 들면, NaH_2PO_4 및/또는 Na_2HPO_4) 및/또는 포타슘 포스페이트(예를 들면 KH_2PO_4

및/또는 K_2HPO_4), 예를 들면, 소듐 포스페이트(예를 들면, Na_2HPO_4)),

c) 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, H_2NR^{20} , $HNR^{20,21}R^{21}$, $NR^{20,21,22}R^{21,22}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^{20} , R^{21} , 및 R^{22} 는 독립적으로 하나 이상의 -OH로 선택적으로 치환된(예를 들면, 1-8개의 OH, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 OH로 선택적으로 치환된) C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, C_2 -알킬, 예를 들면, -CH₃)임), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민), 예를 들면, 상기의 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지의 pKa를 갖는 염의 것들,

d) 금속 아세테이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 아세테이트 염, 예를 들면, 알칼리 아세테이트 염, 예를 들면, 소듐 아세테이트 및/또는 포타슘 아세테이트),

e) 금속 하이드록시드 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 하이드록시드 염, 예를 들면, 소듐 하이드록시드, 포타슘 하이드록시드, 칼슘 하이드록시드, 및/또는 마그네슘 하이드록시드, 예를 들면, 소듐 하이드록시드),

f) 금속 카보네이트 및/또는 비카보네이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 카보네이트 염, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 비카보네이트 염, 예를 들면, 소듐 비카보네이트), 및/또는

g) 금속 보레이트 염(예를 들면, 알칼리 보레이트 염, 예를 들면, 소듐 보레이트), 예를 들면, 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스 아세테이트) 중 하나 이상, 예를 들면, 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 및 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 중 하나 이상, 예를 들면, 소듐 시트레이트 및 Na_2HPO_4 중 하나 이상, 예를 들면, Na_2HPO_4 , 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄.

청구항 32

제27항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 염기가 금속 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트), 금속 포스페이트 염(예를 들면, 소듐 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4), 및 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, H_2NR^{20} , $HNR^{20,21}R^{21}$, $NR^{20,21,22}R^{21,22}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^{20} , R^{21} , 및 R^{22} 는 독립적으로 하나 이상의 -OH로 선택적으로 치환된(예를 들면, 1-8개의 OH, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 OH로 선택적으로 치환된) C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, C_2 -알킬, 예를 들면, -CH₃)임), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민 및/또는 디에탄올아민)을 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 33

제27항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 염기가 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, H_2NR^{20} , $HNR^{20,21}R^{21}$, $NR^{20,21,22}R^{21,22}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^{20} , R^{21} , 및 R^{22} 는 독립적으로 하나 이상의 -OH로 선택적으로 치환된(예를 들면, 1-8개의 OH, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 OH로 선택적으로 치환된) C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, C_2 -알킬, 예를 들면, -CH₃)임), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민 및/또는 디에탄올아민)을 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 34

제27항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 염기가 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, H_2NR^{20} , $HNR^{20}R^{21}$, $NR^{20}R^{21}R^{22}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^{20} , R^{21} , 및 R^{22} 는 독립적으로 하나 이상의 -OH로 선택적으로 치환된(예를 들면, 1-8개의 OH, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 OH로 선택적으로 치환된) C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, C_2 -알킬, 예를 들면, -CH₃)임), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민 및/또는 디에탄올아민)을 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 35

제27항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 염기가, 예를 들면 H_2NR^{20} , $HNR^{20}R^{21}$, $NR^{20}R^{21}R^{22}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^{20} , R^{21} , 및 R^{22} 는 독립적으로 하나 이상의 -OH로 선택적으로 치환된(예를 들면, 1-8개의 OH, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 OH로 선택적으로 치환된) C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, C_2 -알킬, 예를 들면, -CH₃)임), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민 및/또는 디에탄올아민)을 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 36

제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 염기가 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 메글루민, 및/또는 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트)을 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 37

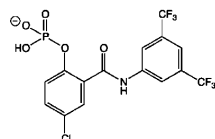
제27항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 염기가, 그 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지의 pKa를 갖는 염기를 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 38

제27항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 수용액과 혼합 후의 pH가 7 내지 pH 10.5, 예를 들면, pH 7 내지 pH 9.5, 예를 들면, pH 7 내지 pH 8, 예를 들면, pH 7.5 내지 pH 8.5, 예를 들면, pH 7.5, 예를 들면, pH 8.5, 예를 들면, pH 8.2인 약학적 조성물.

청구항 39

제27항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화학식 II의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.



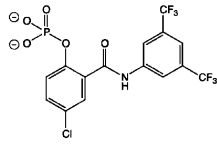
화학식 II

청구항 40

제39항에 있어서, 적어도 1:1 몰비의 화학식 II의 화합물과 염기의 양이온을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 41

제39항에 있어서, 하기 화학식 III의 화합물을 포함하는 약학적 조성물.



화학식 III

청구항 42

제41항에 있어서, 적어도 1:2 몰비의 화학식 III의 화합물과 염기의 양이온을, 예를 들면, 적어도 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8부터 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10 몰비의 화학식 III의 화합물과 염기의 양이온을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 주사, 예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내, 또는 경막내 주사, 예를 들면, 근육내 또는 정맥내 주사, 예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내 또는 경막내 볼루스 주사를 위한 것인 약학적 조성물.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 정맥내 주사, 예를 들면, IV 볼루스(bolus) 및/또는 IV 인퓨전(infusion), 예를 들면, IV 볼루스에 이은 IV 인퓨전, 예를 들면, 로딩 볼루스(loading bolus)(예를 들면, 하루당 10 또는 20부터 30, 50, 70, 75, 100, 140, 150, 200, 300 또는 400 mg까지 로딩 볼루스 용량으로 투여됨, 예를 들면, 하루당 약 50부터 200 또는 250 mg까지 로딩 볼루스 용량으로 투여됨, 예를 들면, 하루당 약 70부터 140 mg까지 로딩 볼루스 용량으로 투여됨, 예를 들면, 로딩 볼루스 용량으로 투여되는 용해된 염의 농도가 하루당 1부터 4, 5, 8, 10, 15, 20, 30 또는 50 mM까지, 예를 들면, 로딩 볼루스 용량으로 투여되는 용해된 염의 농도가 하루당 약 2부터 5, 10, 15 또는 20 mM까지, 예를 들면, 로딩 볼루스 용량으로 투여되는 용해된 염의 농도가 하루당 약 4부터 8 또는 9 mM까지) 및 이에 이은 24시간에 걸친 3일 동안의 IV 인퓨전(예를 들면, 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 15, 20, 25, 30 또는 50 mg/hr의 속도, 예를 들면 3, 6 또는 15 mg/hr의 속도)을 위한 것인 약학적 조성물.

청구항 45

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 근육내 주사, 예를 들면, IM 볼루스(IM bolus) 및/또는 IM 인퓨전(IM infusion), 예를 들면, IM 볼루스에 이은 IM 인퓨전을 위한 것인 약학적 조성물.

청구항 46

제44항 또는 제45항에 있어서, 인퓨전, 예를 들면, IV 인퓨전 또는 IM 인퓨전이 약 10분 또는 30분부터 72시간에 걸쳐, 예를 들면, 약 30분부터 24시간에 걸쳐, 예를 들면, 약 30분부터 12시간에 걸쳐, 예를 들면, 약 30분부터 8시간에 걸쳐, 예를 들면, 약 30분부터 6시간에 걸쳐, 예를 들면, 약 30분부터 4시간에 걸쳐, 예를 들면, 약 30분부터 2시간에 걸쳐, 예를 들면, 약 30분부터 1시간에 걸쳐, 예를 들면 약 72시간에 걸쳐 투여되는 것인 약학적 조성물.

청구항 47

제1항에 있어서, 20 내지 500 mg, 예를 들면, 약 25 내지 450 mg, 예를 들면, 약 30 내지 400 mg, 예를 들면, 약 35 내지 350 mg의 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(화학식 I)와 염기, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, Na_2HPO_4 , 메글루민, 및 소듐 시트레이트 중 하나 이상, 예를 들면, 10 내지 1500 mg의 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, Na_2HPO_4 , 메글루민, 및 소듐 시트레이트 중 하나 이상, 예를 들면, 약 15 내지 1000 mg, 예를 들면, 약 20 내지 600 mg, 예를 들면, 약 50 내지

200 mg, 예를 들면, 약 50 내지 150 mg, 예를 들면, 약 10 내지 1500 mg의 염기, 예를 들면, 약 20 내지 600 mg, 예를 들면, 약 50 내지 200 mg, 예를 들면, 약 50 내지 150 mg의 염기를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 48

제47항에 있어서, 20 내지 500 mg, 예를 들면, 약 25 내지 450 mg, 예를 들면, 약 30 내지 400 mg, 예를 들면, 약 35 내지 350 mg의 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(화학식 I)와 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 예를 들면, 10 내지 600 mg, 예를 들면, 약 20 내지 500 mg, 예를 들면, 약 40 내지 500 mg의 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 49

제47항에 있어서, 20 내지 500 mg, 예를 들면, 약 25 내지 450 mg, 예를 들면, 약 30 내지 400 mg, 예를 들면, 약 35 내지 350 mg의 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(화학식 I)와 Na_2HPO_4 , 예를 들면, 10 내지 600 mg, 예를 들면, 약 20 내지 500 mg, 예를 들면, 약 40 내지 500 mg의 Na_2HPO_4 를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 50

제47항에 있어서, 20 내지 500 mg, 예를 들면, 약 25 내지 450 mg, 예를 들면, 약 30 내지 400 mg, 예를 들면, 약 35 내지 350 mg의 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(화학식 I)와 메글루민, 예를 들면, 20 내지 900 mg, 예를 들면, 약 30 내지 800 mg, 예를 들면, 약 60 내지 500 mg, 예를 들면, 약 70 내지 400 mg의 메글루민을 포함하는 약학적 조성물.

청구항 51

제47항에 있어서, 20 내지 500 mg, 예를 들면, 약 25 내지 450 mg, 예를 들면, 약 30 내지 400 mg, 예를 들면, 약 35 내지 350 mg의 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(화학식 I)와 소듐 시트레이트, 예를 들면, 30 내지 1500 mg, 예를 들면, 약 40 내지 1200 mg, 예를 들면, 약 50 내지 1000 mg, 예를 들면, 약 80 내지 600 mg, 예를 들면, 약 100 내지 500 mg의 소듐 시트레이트를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 52

제47항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물이 수용액, 예를 들면, 주사용 멸균수, 텍스트로스 함유 멸균 용액(예를 들면, 텍스트로스 주사액 5%), 염화나트륨 함유 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액), 벤질 알코올 함유 멸균 용액(예를 들면, 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균수 또는 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균 염화나트륨) 또는 락테이트 링거액과 혼합되고, 예를 들면, 약학적 조성물이 1 ml 내지 100 ml의 수용액, 예를 들면, 약 3 ml 내지 50 ml, 예를 들면, 약 3.5 ml 내지 35 ml의 수용액과 혼합되는 것인 약학적 조성물.

청구항 53

제47항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물이 주사용 멸균수와 혼합되고, 예를 들면, 약학적 조성물이 1 ml 내지 100 ml의 주사용 멸균수, 예를 들면, 약 3 ml 내지 50 ml, 예를 들면, 약 3.5 ml 내지 35 ml의 주사용 멸균수와 혼합되는 것인 약학적 조성물.

청구항 54

제47항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물이 염화나트륨 함유 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액)과 혼합되고, 예를 들면, 약학적 조성물이 1 ml 내지 100 ml, 예를 들면, 약 3 ml 내지 50 ml, 예를 들면, 약 3.5 ml 내지 35 ml의 염화나트륨 함유 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액)과 혼합되는 것인 약학적 조성물.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 조성물이 실온에서 적어도 일주일 동안, 예를 들면, 적어도

1, 2, 4, 6, 8, 또는 12개월 동안 안정하고, 예를 들면, 약학적 조성물이 20% 미만의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시벤즈아미드, 15% 미만의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시벤즈아미드, 10% 미만의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시벤즈아미드, 5% 미만의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시벤즈아미드, 2% 미만의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시벤즈아미드, 1%의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시벤즈아미드, 또는 1% 미만의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시벤즈아미드를 포함하는 것인 약학적 조성물.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 본 명세서에 기술된 방법 중 임의의 방법, 예를 들면, 방법 A, 예를 들면, 방법 A.1-A.58, 방법 B, 예를 들면, 방법 B.1-B.41, 예를 들면, 방법 C, 예를 들면, C.1-C.8, 예를 들면, 방법 D, 예를 들면, D.1-D.19, 예를 들면, 방법 E, 예를 들면, E.1-E.59, 예를 들면, 방법 F, 예를 들면, F.1-F.5, 예를 들면, 방법 G, 예를 들면, G.1-G.58, 예를 들면, 방법 H, 예를 들면, H.1-H.9에 사용하기 위한 것인 약학적 조성물.

청구항 57

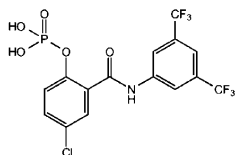
2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 약학적으로 허용 가능한 부형제를 혼합하는 단계를 포함하는, 제1항 내지 제56항 중 어느 한 항의 약학적 조성물의 제조 방법.

청구항 58

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항의 약학적 조성물을 포함하는 키트.

청구항 59

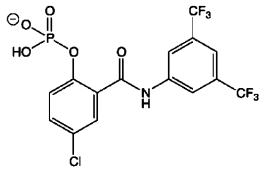
하기 화학식 I의 화합물과 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 피페라진, 베네탌, 벤자틴, 트리메틸글리신, 하이드라바민, 4-(2-하이드록시에틸)모르폴린, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 아미노산(예를 들면, 아르지닌 및/또는 리신), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, H_2NR^{20} , $HNR^{20}R^{21}$, $NR^{20}R^{21}R^{22}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^{20} , R^{21} , 및 R^{22} 는 독립적으로 하나 이상의 -OH로 선택적으로 치환된(예를 들면, 1-8개의 OH, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 OH로 선택적으로 치환된) C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, C_2 -알킬, 예를 들면, -CH₃)임), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 디메틸에탄올아민, 디에틸아민, 디에틸에탄올아민, 및/또는 디에탄올아민), 예를 들면, 상기의 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7 내지 9, 예를 들면, 약 8 내지 9의 pKa를 갖는 임의의 것들로부터 형성된 염과 물을 포함하는 염 용액.



화학식 I

청구항 60

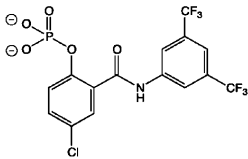
하기 화학식 II의 화합물을 포함하는 염 용액.



화학식 II

청구항 61

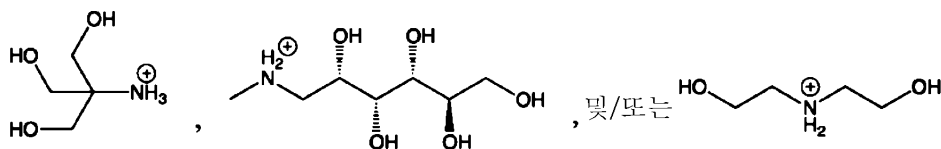
하기 화학식 III의 화합물을 포함하는 염 용액.



화학식 III

청구항 62

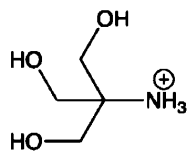
제59항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 양성자화된 및/또는 양성자화되지 않은 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{N}$, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_3^+$, $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_2\text{NH}_2^+$, $[(\text{HO})_n\text{R}^8]_3\text{NH}^+$ (여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$), n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 이고, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6-$ 이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)임), 예를 들면,



를 포함하는 염 용액.

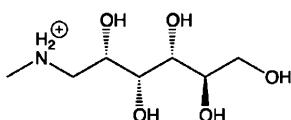
청구항 63

제59항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화합물을 포함하는 염 용액.



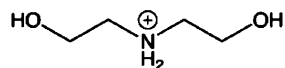
청구항 64

제59항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화합물을 포함하는 염 용액.



청구항 65

제59항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 하기 화합물을 포함하는 염 용액.



청구항 66

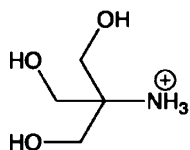
제59항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1:1의 몰비의 화학식 II의 화합물과 양성자화된 아민을 포함하는 염 용액.

청구항 67

제59항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1:2 몰비, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8부터 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10의 화학식 II의 화합물과 양성자화된 아민을 포함하는 염 용액.

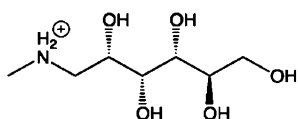
청구항 68

제59항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1:2의 몰비, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8부터 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10의 화학식 II의 화합물과 하기 화합물을 포함하는 염 용액.



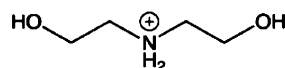
청구항 69

제59항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1:2의 몰비, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8부터 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10의 화학식 II의 화합물과 하기 화합물을 포함하는 염 용액.



청구항 70

제59항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 1:2의 몰비, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8부터 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10의 화학식 II의 화합물과 하기 화합물을 포함하는 염 용액.



청구항 71

제59항 내지 제70항 중 어느 한 항에 있어서, 멸균 용액, 예를 들면, 주사용 멸균수, 텍스트로스 함유 멸균 용액(예를 들면, 텍스트로스 주사액 5%), 염화나트륨 함유 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액), 벤질 알코올 함유 멸균 용액(예를 들면, 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균수 또는 벤질 알코올을 함유하는 주사용

정균 염화나트륨) 또는 락테이트 링거를 포함하는 염 용액.

청구항 72

제59항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 0.5 내지 500 ml의 물을 포함하는 염 용액.

청구항 73

제59항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 주사용 멸균수를 포함하는 염 용액.

청구항 74

제59항 내지 제73항 중 어느 한 항에 있어서, 염화나트륨 함유 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액)을 포함하는 염 용액.

청구항 75

제59항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 화학식 II의 화합물 또는 화학식 III의 화합물의 농도, 예를 들면, 화학식 II의 화합물의 농도, 예를 들면, 화학식 III의 화합물의 농도가 1 내지 250 mM인 염 용액.

청구항 76

제59항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서, 염 용액의 pH가 pH 7 내지 pH 10.5, 예를 들면, pH 7 내지 pH 9.5, 예를 들면, pH 7 내지 pH 8, 예를 들면, pH 7.5 내지 pH 8.5, 예를 들면, pH 7.5, 예를 들면, pH 8.5, 예를 들면, pH 8.2인 염 용액.

청구항 77

제59항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서, 주사, 예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내, 또는 경막내 주사, 예를 들면, 근육내 또는 정맥내 주사, 예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내, 또는 경막내 볼루스 주사를 위한 것인 염 용액.

청구항 78

제77항에 있어서, 정맥내 주사, 예를 들면, IV 볼루스(IV bolus) 및/또는 IV 인퓨전(IV infusion), 예를 들면, IV 볼루스에 이은 IV 인퓨전을 위한 것인 염 용액.

청구항 79

제77항에 있어서, 근육내 주사, 예를 들면, IM 볼루스(IM bolus) 및/또는 IM 인퓨전(IM infusion), 예를 들면, IM 볼루스에 이은 IM 인퓨전을 위한 것인 염 용액.

청구항 80

제59항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 일주일 동안, 예를 들면, 적어도 1, 2, 4, 6, 8, 또는 12개월 동안 안정한 염 용액.

청구항 81

제59항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 염 용액이 실온에서 적어도 일주일 동안, 예를 들면, 적어도 1, 2, 4, 6, 8, 또는 12개월 동안 안정하고, 예를 들면, 조성물이 20% 미만의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시벤즈아미드, 15% 미만의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시벤즈아미드, 10% 미만의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시벤즈아미드, 5% 미만의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시벤즈아미드, 2% 미만의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시벤즈아미드, 1%의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시벤즈아미드, 또는 1% 미만의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시벤즈아미드를 포함하는 것인 염 용액.

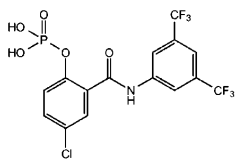
청구항 82

제59항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 본 명세서에 기술된 방법 중 임의의 방법, 예를 들면, 방법 A, 예를 들면, 방법 A.1-A.58, 방법 B, 예를 들면, 방법 B.1-B.41, 예를 들면, 방법 C, 예를 들면, C.1-C.8, 예를 들면, 방법 D, 예를 들면, D.1-D.19, 예를 들면, 방법 E, 예를 들면, E.1-E.59, 예를 들면, 방법 F, 예를 들면, F.1-F.5, 예를 들면, 방법 G, 예를 들면, G.1-G.58, 예를 들면, 방법 H, 예를 들면, H.1-H.9에 사용하기 위한 것인 염 용액.

청구항 83

제59항 내지 제82항 중 어느 한 항의 염 용액의 제조 방법으로서,

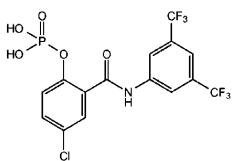
하기 화학식 I의 화합물과 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 피페라진, 베네타민, 벤자틴, 트리메틸글리신, 하이드라바민, 4-(2-하이드록시에틸)모르폴린, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 아미노산(예를 들면, 아르지닌 및/또는 리신), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, H_2NR^{20} , $HNR^{20}R^{21}$, $NR^{20}R^{21}R^{22}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^{20} , R^{21} , 및 R^{22} 는 독립적으로 하나 이상의 -OH로 선택적으로 치환된(예를 들면, 1-8개의 OH, 예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6개의 OH로 선택적으로 치환된) C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, C_2 -알킬, 예를 들면, -CH₃)임), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세트이트(트리스 아세트이트로도 알려짐), 메글루민, 디메틸에탄올아민, 디에틸아민, 디에틸에탄올아민, 및/또는 디에탄올아민), 예를 들면, 상기의 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7 내지 9, 예를 들면, 약 8 내지 9의 pKa를 갖는 임의의 것들을 수용액 중에서 혼합하는 단계를 포함하는 제조 방법.



화학식 I

청구항 84

2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(화학식 I)와 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄을 포함하는 약학적 조성물.



화학식 I

청구항 85

제84항에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 대 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄의 물비가 1:2 내지 1:10인 약학적 조성물.

청구항 86

제84항 또는 제85항에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 대 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄의 물비가 1:25 내지 1:5인 약학적 조성물.

청구항 87

제84항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 수용액, 예를 들면, 멸균 용액, 예를 들면, 주사용 멸균수, 텍스트로스 함유 멸균 용액(예를 들면, 텍스트로스 주사액 5%), 염화나트륨 함유 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나

트륨 주사액), 벤질 알코올 함유 멸균 용액(예를 들면, 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균수 또는 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균 염화나트륨) 또는 락테이트 링거액과 혼합되는 것인 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 2013년 11월 6일에 출원된 US 가출원 번호 61/900,878, 2013년 11월 6일에 출원된 US 가출원 번호 61/900,946, 2013년 11월 6일에 출원된 US 가출원 번호 61/900,919의 우선권을 주장한다.

[0002] 기술분야

[0003] 본 발명은 아래에 기술된 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(2-([3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl] carbamoyl)-4-chlorophenyl dihydrogen phosphate)의 새로운 조성물과 이의 사용을 제공한다.

배경 기술

[0004] 아쿠아포린(aquaporin)은 세포의 안과 밖으로의 물의 흐름을 매개하는 물 채널(water channel)로 작용하는 세포막 단백질이다. 세포막을 통한 물의 수동적 확산과 삼투가 어느 정도 존재하지만, 세포의 안과 밖으로의 빠르고 선택적인 물의 수송에 아쿠아포린이 관여한다. 이러한 물 채널은 이온과 다른 용질의 통과를 막는 반면, 물 분자를 선택적으로 세포의 안과 밖으로 운송하여, 세포의 막전위(membrane potential)를 유지한다. 아쿠아포린은 박테리아로부터 동물에 이르는 거의 모든 생물체에서 발견된다. 인간의 경우, 아쿠아포린은 몸 전체의 세포에서 발견된다.

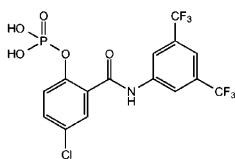
[0005] AQP4 및/또는 AQP2의 억제제 같은 아쿠아포린 억제제는, 물 불균형 질병, 예를 들면, 부종(특히, 뇌와 척수 부종), 저 나트륨 혈증, 과량의 유체 보유 또는 간질, 망막 허혈, 눈의 다른 질환, 심근 허혈/재관류 손상, 심근 경색, 심근 저산소증, 울혈성 심부전, 패혈증, 시신경 척수염, 편두통같은 질병의 치료나 조절에 사용될 수 있다.

[0006] 출원인의 출원 이전에, AQP4 또는 AQP2 같은 아쿠아포린의 검증된 특정한 억제제가 알려진 바 없었다. 어떤 경련제나 설펜아미드 약물들(예를 들면, 아세틸설펜아미드(acetylsulfanilamide), 아세트아조라미드(acetazolamide), 6-에톡시-벤조티아졸-2-설펜아미드(6-ethoxy-benzothiazole-2-sulfonamide), 토피라메이트(topiramate), 조니스아미드(zonisamide), 페니토인(phenytoin), 라모트리진(lamotrigine), 수마트립탄(sumatriptan))이 AQP4의 억제제로서 가능할 것으로 한 때 보고된 바 있으나, 후에 잘못된 것으로 증명되었다(Yang et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry, 2008, 16, 7489-7493). AQP2의 직접적인 억제제는 보고된 바 없다.

[0007] 그러므로, 아쿠아포린을 선택적으로 억제할 수 있는 화합물에 대한 필요성이 있다. 또한, 아쿠아포린을 선택적으로 억제할 수 있는 화합물을 전달하기 위해 사용될 수 있고, 환자에게 쉽게 투여될 수 있는 조성물에 대한 필요성이 있다.

발명의 내용

[0008] 본 발명은 하기 화학식 I로 표시되는 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(2-([3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl] carbamoyl)-4-chlorophenyl dihydrogen phosphate)를 함유하는 약학적 조성물과 그의 사용을 제공한다.



[0009] 화학식 I

[0010] 또한, 본 발명은 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로 페닐 디하이드로젠 포스페이트를 포함하는 키트(kit)를 제공한다.

[0011] 또한, 본 발명은 약학적으로 유효한 양의 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 아쿠아포린에 의해서 매개되는 질병 또는 상태, 예를 들면, 물 불균형 질병 또는 상태 및 다른 질환, 예를 들면, 뇌 또는 척수의 부종, 예를 들면, 뇌 부종, 예를 들면, 머리 외상에 의한 뇌 부종, 허혈성 뇌졸중, 신경 교종, 수막염, 급성 고산병, 간질성 발작, 감염, 대사 장애, 저산소증(일반적인 전신 저산소증과 심장 마비에 의한 저산소증), 물 중독, 간 장애, 간성 혼수, 당뇨병성 케톤산증, 농양, 자간증, 크로이츠 펠트-야콥 병, 루푸스 뇌염, 심장 마비, 미세 중력 또는 방사선 노출, 침략 중추 신경계 절차, 예를 들면, 신경 외과, 혈관 내 혈전 제거, 척추 탭, 동맥류 수리, 또는 깊은 뇌 자극 또는 척수 압축과 같은 척수 외상에 의한 척수 부종; 또는 시신경 부종, 예를 들면, 미세 중력 및/또는 방사선 노출에 의한 시신경 부종; 또는 망막 부종; 또는 폐 부종; 또는, 예를 들면, 심장 마비(HF), 간경변, 콩팥 질환, 부적절한 항 이뇨 호르몬 분비(SIADH) 또는 불임 치료에 기인한 저 나트륨 혈증 또는 과도한 유체 보유; 또는 난소 과자극 증후군; 또는 간질, 망막 허혈 또는 안압 이상 및 조직 수화에 의한 눈의 다른 질병, 심근 허혈, 심근 허혈/재관류 손상, 심근 경색, 심근 저산소증, 울혈성 심부전, 폐혈증, 시신경 척수염, 또는 아교 모세포종; 또는 섬유 근육통; 또는 다발성 경화증; 또는 편두통을 치료하거나 조절하는 방법을 제공한다.

[0012] 본 발명의 적용 가능한 분야는 후술하는 상세한 설명으로부터 명백해질 것이며, 상세한 설명 및 특정 예는 본 발명의 바람직한 실시 예를 나타내는 것으로, 단지 예시의 목적이며, 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 0.76 mg/kg N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드(N-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-5-chloro-2-hydroxybenzamide)(화합물 1)를 사용한 수분 중독 마우스 모델의 생존 곡선을 나타낸다.

도 2는 마우스 수분 중독 모델에서 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드(화합물 1)에 의한 뇌 부종 형성 억제를 MRI 뇌 부피 분석에 의해 보여준다. N = 14 마우스/치료. 부종 형성의 시간 곡선은 약물을 처리하지 않은 경우와 0.76 mg/kg의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드(화합물 1)를 처리한 경우를 비교하여 보여준다. 5.67 분의 처음 시간 포인트는 첫번째 post-injection scan 동안 촬영된 뇌의 중앙 단면에 해당한다. 다른 시간 포인트도 유사한 방식으로 배치되었다. 데이터는 single exponential 방정식에 대입되었다.

$V/V_0 = V_i + dV_{\max}(1 - e^{-kt})$; 이에 있어서, V/V_0 는 상대적 뇌 부피, V_i 는 초기 상대 뇌 부피, dV_{\max} 는 상대 뇌 부피의 최대 변화, K는 일차 속도 상수(min^{-1}), t는 시간(min)을 나타낸다.

도 3은 고 처리량 스크리닝에 사용된 칼세인(calcein)형광 종점 분석법을 나타낸다.

도 4는 세포 파괴 아쿠아포린 분석법(Cell Bursting Aquaporin Assay)를 사용한 히트 검증을 나타낸다; 인셋은 5-클로로-N-(3,5-디클로로 페닐)-2-하이드록시벤즈아미드(5-chloro-N-(3,5-dichlorophenyl)-2-hydroxybenzamide)(화합물 3)의 구조를 나타낸다.

도 5는 마우스 수분 중독 모델에서 0.76 mg/kg의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드(화합물 1)에 의한 두개 내압(intracranial pressure, ICP)의 감소를 나타낸다.

도 6은 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 포스페이트 비스 에탄올아민 염에서 전환된 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드(화합물 1)의 혈장과 혈청내 수치를 나타낸다.

도 7은 허혈성 뇌졸중의 중간 대뇌 동맥 폐쇄(MCAO)마우스 모델을 나타낸다.

도 8은 중간 대뇌 동맥 폐쇄(MCAO)마우스 모델에서 뇌 반구 용적의 상대적인 변화를 나타낸다.

도 9는 약물 없는 식염수(?)나 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 포스페이트 디소듐 염(화합물 5)(o)을 처리한 마우스에서 MCAO후의 신경 결과를 나타낸다.

도 10은 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 트리스-베이스(Tris-Base)의 용액에서 전환된 N-[3,5-비스(트리 플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시벤즈아미드(화합물 1)의 혈장과 혈청내 수치를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0014] 하기의 바람직한 양태의 설명은 단지 예시적인 것으로, 본 발명, 그 응용, 또는 용도를 제한하지 않는다.
- [0015] 본 발명에서, "약학적 유효량"은 증상 경감, 질병 진행의 둔화, 또는 질환의 예방등의 치료 효과를 제공하기 위하여, 인간 또는 인간 이외의 환자에게 투여할 때에 효과적인 양을 의미한다. 물론, 치료 효과를 얻기위해 투여되는 물질의 특정량은 투여되는 물질, 투여 경로, 투여 상황, 환자의 상태 등 특정 상황에 의해 결정된다.
- [0016] 본 발명에서, "소듐 포스페이트(sodium phosphate)"는 소듐 디하이드로젠 포스페이트(NaH_2PO_4), 디소듐 하이드로젠 포스페이트(Na_2HPO_4)와 트리소듐 포스페이트(Na_3PO_4)를 의미한다.
- [0017] 본 발명에서, "포타슘 포스페이트(potassium phosphate)"는 포타슘 디하이드로젠 포스페이트(KH_2PO_4), 디포타슘 하이드로젠 포스페이트(K_2HPO_4)와 트리포타슘 포스페이트(K_3PO_4)를 의미한다.
- [0018] 본 발명에서 "볼루스(bolus)"는 상대적으로 짧은 시간 동안, 예를 들면, 약 60분 이하, 약 30분 이하, 약 20분 이하, 약 10분 이하, 약 5분 이하 또는 약 3분 이하 동안의 한번의 주사로 치료제를 투여하는 것을 의미한다. 볼루스는 약학적으로 유효한 양의 치료제를 혈액에 빠르게 전달할 수 있다.
- [0019] 본 발명에서, "환자"는 인간과 비인간(동물)환자를 포함한다. 어떤 양태에서는, 본 발명은 인간과 동물 모두를 포함한다. 또, 어떤 양태에서는, "환자"는 인간을 포함한다.
- [0020] 본 발명에서, 작동의 개시와 관련하여 "매우 빠른(fairly rapid)"는 화합물의 투여후 반응이 관찰될 때까지의 시간이 30분 이하, 예를 들면, 20분 이하, 예를 들면, 15분 이하, 예를 들면, 10분 이하, 예를 들면, 5분 이하, 예를 들면, 1분 이하인 것을 의미한다.
- [0021] 본 발명에서, "알킬(alkyl)"은 선형 또는 분지형일 수 있는, 바람직하게는, 1개부터 6개의 탄소 원자를 갖는, 더 바람직하게는, 1개부터 4개의 탄소 원자를 갖는 포화 탄화수소 잔기이다. "C1-4 알킬"은 탄소 수 1-4개의 알킬을 의미한다.
- [0022] 본 발명에서, "알킬렌(alkylene)"은 2개의 접착 부위를 갖고, 선형 또는 분지형일 수 있는, 바람직하게는, 1개부터 6개의 탄소 원자를 갖는, 더 바람직하게는, 1개부터 4개의 탄소 원자를 갖는 포화 탄화수소 잔기이다. C1-4 알킬렌은 탄소 수 1-4개의 알킬렌을 의미한다. 예를 들면, C1알킬렌은 메틸렌($-\text{CH}_2-$)을 의미한다.
- [0023] 본 발명에서, "알콕시(alkoxy)"는 알킬 에테르 라디칼(알킬-O-)를 의미한다. 알킬은 상기 정의된 바와 같다. "C1-4 알콕시"는 1-4개의 탄소원자를 갖는 알콕시이다.
- [0024] 본 발명에서, "아릴(aryl)"은 모노 사이클릭 또는 폴리 사이클릭(예를 들면, 바이사이클릭)방향족 탄화수소를 의미하며, 바람직하게는, 페닐일 수 있고, 선택적으로 치환될 수 있다. 예를 들면, C1-6 알킬(예를 들면, 메틸), 할로젠(예를 들면, Cl 또는 F), C1-6 할로알킬(예를 들면, 트리플루오로 메틸), 하이드록시, 카르복시 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환될 수 있다. 어떤 양태에서, 아릴은 상기 개시된 그룹으로의 치환 외에 아릴 또는 헤테로 아릴로 치환되어 바이페닐 또는 피리딜페닐을 형성할 수 있다.
- [0025] 본 발명에서 "헤테로 아릴"은, 예를 들면, 피리딜 또는 티아디아조릴(thiadiazolyl)같이 방향족 고리를 구성하는 원자의 하나 이상이 탄소 이외의 황 또는 질소인 모노 사이클릭 또는 폴리 사이클릭(예를 들면, 바이사이클릭)방향족 탄화수소를 의미하며, 선택적으로 치환될 수 있다. 예를 들면, C1-6 알킬(예를 들면, 메틸), 할로젠(예를 들면, Cl 또는 F)된 C1-6 할로알킬(예를 들면, 트리 플루오로 메틸), 하이드록시, 카르복시 중에서 독립적으로 선택된 하나 이상의 그룹으로 치환될 수 있다.
- [0026] 본 발명에서, "하이드록시"는 $-\text{OH}$ 이다.
- [0027] 본 발명에서, "카르복시"는 $-\text{COOH}$ 이다.
- [0028] 본 발명에서, "할로젠"은 F, Cl, Br 또는 I이다.
- [0029] 본 발명에서, "할로알킬"은 바람직하게는 1-6개의 탄소 원자를 갖는, 더 바람직하게는 1-4개의 탄소 원자를 갖는, 포화 탄화수소 잔기이고, 선형 또는 분지형일 수 있으며, 하나, 둘 혹은 셋의 할로젠으로 치환될 수 있다. 두개 또는 세개가 할로알킬로 치환된 경우, 할로젠은 같을 수 있거나(예를 들면, 디클로로메틸), 다를 수 있다(예를 들면, 클로로플루오로메틸).

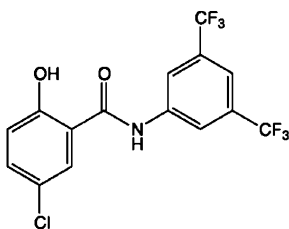
[0030] 아쿠아포린-4(AQP4)의 발현은 외상, 뇌졸중, 물 중독의 동물 모델 및 인간 악성 뇌종양 부위에서 상향 조절된다. 아쿠아포린-4(AQP4)는 뇌와 척수 부종의 형성에 중요한 역할을 하는 것으로 밝혀졌다. AQP4는 혈액과 뇌의 장벽(blood-brain barrier, BBB)과 글리아 리미탄스(glia limitans)를 통한 물 이동의 주요 경로를 제공한다. AQP4 유전자가 없는 AQP4 녹아웃 마우스는 허혈성 뇌졸중, 수분 중독, 박테리아 뇌막염, 척수 압축 모델에서 야생형 마우스에 비해 향상된 생존률을 보인다.

[0031] 뇌 부종(CE)은 일반적으로 혈관성과 세포 독성의 두개의 주요 범주로 나눌 수 있다. BBB의 파괴로 인해 뇌에 물과 용질이 확산될 경우 혈관성 뇌 부종이 발생할 수 있다. 지주막하 출혈 모델에서 AQP4 널 마우스는 뇌 부종의 증가를 보이는 것으로 보고되었다. 이는 AQP4가 세포간 공간에 있는 물의 제거에 필요하다는 것을 시사한다. 대조적으로, 세포 독성 뇌부종은 BBB의 파괴에 기인하지 않고, 혈장 삼투압의 감소를 야기할 수 있는 허혈에 의해 발생할 수 있다. 허혈은 ATP 수치의 저하를 일으킬 수 있는데, 이는 Na-K ATPase 펌프를 느리게 하여 leakage 경로를 통한 Na^+ 및 Cl^- 의 유입을 일으키는 것으로 생각되어진다. 이는 세포의 삼투압 불균형을 야기할 수 있으며, 신경 세포보다는 성상교세포에서 물의 유입을 일으켜 두개 내압(intracranial pressure, ICP)의 증가를 일으킬 수 있다. 허혈성 뇌졸중, 수분 중독, 세균성 수막염 및 척수 압축의 마우스 모델은 이러한 범주에 포함된다. 이러한 모델에서, AQP4 널 마우스의 뇌 부종(CE)이 감소하는 것으로 보고되었다. 이는 세포 독성 뇌 부종의 형성시 뇌로의 물의 유입에 AQP4가 관여하는 것을 시사한다. 그러나, 세포 독성 뇌 부종과 혈관성 뇌 부종은 정확하게 구분되어지지 않는다. 처음에 세포 독성 부종을 일으킨 부상이 후에, 예를 들면, 몇 시간부터 몇 일 후에, 혈관성 부종으로 이어질 수 있다. 이는 뇌 부종의 치료가 치료 시기에 따라 달라져야함을 시사한다.

[0032] AQP4 억제제는 또한 AQP4에 의한 물의 수송의 조절이 신경 자극을 증가시키고, 신경 자극 감소가 치료에 효과적일 수 있는 질병, 예를 들면, 섬유 근육통, 다발성 경화증, 편두통, 발작(특히, 간질과 관련된 발작, 그러나 이에 제한되진 않음)등의 질병에 유용하게 사용될 수 있다.

[0033] 아쿠아포린-2(AQP2)는 신장의 집합관(collecting duct)에서 물 이동의 주요 경로이다. 이 물 채널을 차단하면 전해질 불균형을 초래하거나 바소프레신 수용체(vasopressin receptor)에 의해 매개되는 신호 전달을 방해하지 않고 물의 재 흡수를 낮출 수 있다. AQP2 차단제가 전해질 불균형을 초래하지 않고, 대신 저 나트륨 혈증의 효과적인 치료제가 될 수 있다는 증거는 기능을 가진 AQP2가 부족한 요붕증 환자에게서 얻어졌다. 그들은 만성적인 aquaresis 증상을 보이지만, 정상 수분이 유지될 경우, AQP2 기능의 장기적인 손실에 따른 다른 결과를 보이지 않는다.

[0034] 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 하이드로젠 포스페이트는 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아마이드(하기 화합물 1)의 전구 약물이다.



[0035] 화합물 1

[0036] 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 하이드로젠 포스페이트와 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아마이드의 특정 용도는 국제 특허 출원 번호 PCT/US2013/040194에서 기술되었으며, 본 발명에 참고로 포함된다.

[0037] 뇌졸중 또는 다른 심각한 쇠약 질병 또는 상태, 예를 들면, 환자가 의식이 없거나 음식을 삼킬 수 없는 상태에서는, IV 인퓨전(infusion) 또는 IV 볼루스(bolus)가 바람직할 수 있다. 또한, 환자가 뇌졸중 또는 외상성 뇌 또는 척수 손상을 입은 경우, 약학적으로 유효한 양의 치료제를 신속히 성취하는 것이 성공적인 치료 결과에 중요할 수 있다. 병원에서의 급성 치료시, 특히 뇌졸중, 외상성 뇌 손상, 심근 경색등의 경우, 가장 좋은 방법은 IV를 통해 약물을 투여하는 것이다. 그러나, 물 및/또는 생리학적인 미디어에서 제한된 용해도를 가지거나 제한된 안정성(stability)를 가진 치료제의 경우, 정맥내, 근육내, 복강, 피하, 경막외, 설하 또는 뇌척수액 주사와 같은 비경구 투여를 할 수 있다. N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아마이드는 아쿠아포린 억제제이지만, 물 용해도가 3.8 $\mu\text{g/ml}$ 이다. N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록

시 벤즈아미드의 알라닌 및 디-알라닌 전구 약물은 물과 pH 7.4의 물(예 16)에서 녹지 않는다. N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드의 전구 약물 염 형태는 향상된 용해도를 보인다. 특히, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로 페닐 포스페이트 디소디 염의 용해도는 1 mg/ml이다. 그러나, N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드의 전구 약물 염 형태는 심지어 고체 상태에서도 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드로 전환될 수 있다. 예를 들면, 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 모노 소듐 염("모노 소듐 염"), 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 포스페이트 비스 소듐("비스 소듐 염") 및 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바 모일)-4-클로로페닐 포스페이트 비스 에탄올아민 염("비스 에탄올아민")은 고체 상태에서 하루에 약 1% 정도 가수분해된다. 그러므로, 약학적으로 유효한 양의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드를 빠르게 성취할 수 있는 안정한 약학적 조성물이 필요하다.

[0038] 따라서, 한 양태에서, 본 발명은 약학적으로 유효한 양의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드를 빠르게 성취할 수 있는 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트의 새로운 조성물을 제공한다.

[0039] 한 양태에서, 본 발명은 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드를 빠르게 성취할 수 있는 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(화합식 I)과 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유하는 약학적 조성물(조성물 I)을 제공한다.

[0040] 또한, 본 발명은 다음과 같은 조성물 1을 제공한다.

[0041] 1.1. 조성물 I에 있어서, 조성물이 0.1 또는 0.25 mg부터 2.0 g까지의 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(예를 들면, 약 0.1 또는 0.25 mg부터 75 또는 600 mg까지, 예를 들면, 약 0.1, 0.25, 1, 2, 5, 10, 15, 20 mg부터 50, 75, 100, 125, 150, 200, 300, 350, 400, 500, 600 mg, 1 g, 1.5 g, 또는 2.0 g까지, 예를 들면, 5부터 50, 75, 100, 125, 150, 200, 300, 350, 400, 500, 600 mg, 1 g, 1.5 g 또는 2 g까지, 예를 들면, 약 5부터 500 mg까지, 예를 들면, 약 5부터 300 또는 350 mg까지, 예를 들면, 약 5부터 200 mg까지, 예를 들면, 약 25부터 500 mg까지, 예를 들면, 약 25부터 300 또는 350 mg까지, 예를 들면, 약 25부터 200 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 35, 50 또는 100부터 150, 200, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 또는 600 mg까지, 예를 들면, 0.5 또는 1 mg부터 50 mg까지, 예를 들면, 약 0.5 또는 1 mg부터 20 mg까지, 예를 들면, 약 0.5 또는 1 mg부터 10 mg까지, 예를 들면, 약 1, 2 또는 5 mg부터 10 또는 20 mg까지, 예를 들면, 약 1, 2, 3 또는 4부터 5 mg까지, 예를 들면, 약 35 mg, 예를 들면, 350 mg)를 함유하거나, 또는 조성물이 0.1 또는 0.25 mg부터 2.0 g까지의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드(예를 들면, 약 0.1 또는 0.25 mg부터 75 또는 600 mg까지, 예를 들면, 약 0.1, 0.25, 1, 2, 5, 10, 15, 20 mg부터 50, 75, 100, 125, 150, 200, 300, 350, 400, 500, 600 mg, 1 g, 1.5 g, 또는 2.0 g까지, 예를 들면, 5부터 50, 75, 100, 125, 150, 200, 300, 350, 400, 500, 600 mg, 1 g, 1.5 g 또는 2 g까지, 예를 들면, 약 5부터 500 mg까지, 예를 들면, 약 5부터 300 또는 350 mg까지, 예를 들면, 약 5부터 200 mg까지, 예를 들면, 약 25부터 500 mg까지, 예를 들면, 약 25부터 300 또는 350 mg까지, 예를 들면, 약 25부터 200 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 35, 50 또는 100부터 150, 200, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 또는 600 mg까지, 예를 들면, 0.5 또는 1 mg부터 50 mg까지, 예를 들면, 약 0.5 또는 1 mg부터 20 mg까지, 예를 들면, 약 0.5 또는 1 mg부터 10 mg까지, 예를 들면, 약 1, 2 또는 5 mg부터 10 또는 20 mg까지, 예를 들면, 약 1, 2, 3 또는 4부터 5 mg까지, 예를 들면, 약 35 mg, 예를 들면, 350 mg)를 공급하기에 충분한 양의 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 것인 조성물.

[0042] 1.2. 조성물 I에 있어서, 조성물이 0.01, 0.1 또는 0.5 mg/kg부터 1, 5, 10 또는 15 mg/kg까지 용량(dose)(예를 들면, 약 0.05부터 1 또는 5 mg/kg까지, 예를 들면, 약 0.05부터 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1, 5, 10 또는 20 mg/kg까지, 예를 들면, 약 0.5부터 1, 2, 3, 4, 5, 10 또는 20 mg/kg까지, 예를 들면, 약 1부터 2, 3, 4, 5, 10, 20 또는 50 mg/kg까지)의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드를 공급하기에 충분한 양의 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 것인 조성물.

[0043] 1.3. 조성물 I, 1.1 또는 1.2에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 부형제가 하나 이상의 염기(예를 들면, 용액, 예를 들면, 수용액에서 조성물의 용해 시에 조성물이 7, 7.5 또는 8부터 10.5까지의 pH(예를 들면, 약 7, 7.5 또는 8부터 9.5까지, 예를 들면, 약 7 또는 7.5부터 8까지, 예를 들면, 약 7.5부터 8.5까지, 예를 들면, 약

7.5, 약 8.5, 예를 들면, 약 8부터 8.5까지, 예를 들면, 약 8.2)를 가지는 것인 염기, 예를 들면, 염기의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9)인 염기, 예를 들면, 하나 이상의 염기가 다음 중의 하나 이상인 것,

- [0044] a) C₁₋₈-알킬 모노-, 디-, 또는 트리-카르복실산 염, 예를 들면, 시트레이트 염, 예를 들면, 금속 시트레이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 시트레이트 염, 예를 들면, 알칼리 시트레이트 염, 예를 들면, 소듐 시트레이트 및/또는 포타슘 시트레이트), 예를 들면, 타르트레이트 염(예를 들면, 금속 타르트레이트 염, 알칼리 타르트레이트, 예를 들면, 소듐 타르트레이트), 예를 들면, 숙시네이트 염(예를 들면, 금속 숙시네이트 염, 예를 들면, 알칼리 숙시네이트, 예를 들면, 디소듐 숙시네이트), 및/또는 예를 들면, 락테이트 염(예를 들면, 금속 락테이트 염, 예를 들면, 알칼리 락테이트, 예를 들면, 소듐 락테이트),
- [0045] b) 포스페이트 염, 예를 들면, 금속 포스페이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 포스페이트 염, 예를 들면, 알칼리 포스페이트 염, 예를 들면, 소듐 포스페이트(예를 들면, NaH₂PO₄ 및/또는 Na₂HPO₄) 및/또는 포타슘 포스페이트(예를 들면, KH₂PO₄ 및/또는 K₂HPO₄)),
- [0046] c) 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 피페라진, 베네타민, 벤자틴, 트리메틸글리신, 클로로프로케인, 하이드라바민, 아미노산(예를 들면, 아르지닌 및/또는 리신), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, (HO)_nR⁸NH₂, [(HO)NR⁸]₂NH, [(HO)_nNR⁸]₃N, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R⁸은 독립적으로 C₁₋₈ 알킬(예를 들면, C₁₋₆ 알킬, 예를 들면, C₁₋₄ 알킬, 예를 들면, -CH₂CH₃, 예를 들면, -CH₃)이고 n은 0, 또는 C₁₋₈ 알킬렌(예를 들면, C₁₋₆ 알킬렌, 예를 들면, C₁₋₄ 알킬렌, 예를 들면, -CH₂-CH₂-, 예를 들면, -C(CH₃)₃-은, 예를 들면, 하나의 R₈은 -CH₃이고 다른 R₈은 -(CH₂)₆)이고 각각의 n은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 디메틸에탄올아민, 디에틸아민, 디에틸에탄올아민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것),
- [0047] d) 금속 클로라이드 염(예를 들면, 염화 아연(zinc chloride)).
- [0048] e) 아세테이트 염, 예를 들면, 금속 아세테이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 아세테이트 염, 예를 들면, 알칼리 아세테이트 염, 예를 들면, 소듐 아세테이트 및/또는 포타슘 아세테이트),
- [0049] f) 하이드록시드 및/또는 알콕시드 염, 예를 들면, 금속 하이드록시드 및/또는 금속 알콕시드 염(예를 들면, 4 급 암모늄 하이드록시드, 예를 들면, 암모늄 하이드록시드 및/또는 콜린 하이드록시드, 리튬 하이드록시드, 알루미늄 하이드록시드, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 하이드록시드 염, 예를 들면, 소듐 하이드록시드, 포타슘 하이드록시드, 칼슘 하이드록시드, 마그네슘 하이드록시드, 및/또는 마그네슘 에톡시드, 예를 들면, 소듐 하이드록시드),
- [0050] g) 카보네이트 및/또는 비카보네이트 염, 예를 들면, 금속 카보네이트 및/또는 금속 비카보네이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 카보네이트 염, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 비카보네이트 염, 예를 들면, 소듐 비카보네이트),
- [0051] h) 보레이트 염, 예를 들면, 금속 보레이트 염(예를 들면, 알칼리 보레이트 염, 예를 들면, 소듐 보레이트),
- [0052] 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na₂HPO₄, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스 아세테이트), 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na₂HPO₄, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트와 Na₂HPO₄, 예를 들면, Na₂HPO₄, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄)
- [0053] 을 함유하는 것인 조성물.
- [0054] 1.4. 조성물 I, 1.1 또는 1.2에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 부형제가 하나 이상의 염기(예를 들면, 용액, 예를 들면, 수용액에서 조성물의 용해 시에 조성물이 7, 7.5 또는 8부터 10.5까지의 pH(예를 들면, 약 7, 7.5 또는 8부터 9.5까지, 예를 들면, 약 7 또는 7.5부터 8까지, 예를 들면, 약 7.5부터 8.5까지, 예를 들면, 약

7.5, 약 8.5, 예를 들면, 약 8부터 8.5까지, 예를 들면, 약 8.2)를 가지는 것인 염기, 예를 들면, 염기의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9)인 염기, 예를 들면, 하나 이상의 염기가 다음 중의 하나 이상인 것,

- [0055] a) 금속 시트레이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 시트레이트 염, 예를 들면, 알칼리 시트레이트 염, 예를 들면, 소듐 시트레이트 및/또는 포타슘 시트레이트),
- [0056] b) 금속 포스페이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 포스페이트 염, 예를 들면, 알칼리 포스페이트 염, 예를 들면, 소듐 포스페이트(예를 들면, NaH_2PO_4 및/또는 Na_2HPO_4) 및/또는 포타슘 포스페이트(예를 들면 KH_2PO_4 및/또는 K_2HPO_4), 예를 들면, 소듐 포스페이트(예를 들면, Na_2HPO_4)),
- [0057] c) 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})_n\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것),
- [0058] d) 금속 아세테이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 아세테이트 염, 예를 들면, 알칼리 아세테이트 염, 예를 들면, 소듐 아세테이트 및/또는 포타슘 아세테이트),
- [0059] e) 금속 하이드록시드 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 하이드록시드 염, 예를 들면, 소듐 하이드록시드, 포타슘 하이드록시드, 칼슘 하이드록시드, 및/또는 마그네슘 하이드록시드, 예를 들면, 소듐 하이드록시드),
- [0060] f) 금속 카보네이트 및/또는 금속 비카보네이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 카보네이트 염, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 비카보네이트 염, 예를 들면, 소듐 비카보네이트),
- [0061] g) 금속 보레이트 염(예를 들면, 알칼리 보레이트 염, 예를 들면, 소듐 보레이트),
- [0062] 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스 아세테이트), 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트와 Na_2HPO_4 , 예를 들면, Na_2HPO_4 , 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄)
- [0063] 인 것인 조성물.
- [0064] 1.5.조성물 1.3 또는 1.4에 있어서, 조성물이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 하나 이상의 염기(예를 들면, 1, 5, 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)을 함유하는 것인 조성물.
- [0065] 1.6.조성물 1.3-1.5에 있어서, 하나 이상의 염기가 하나 이상의 메탈 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)와 메탈 포스페이트 염(예를 들면, 소듐 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)를 함유하는 것인 조성물.
- [0066] 1.7.조성물 1.3-1.6에 있어서, 하나 이상의 염기가 메탈 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)를 함유하는 것인 조성물.
- [0067] 1.8.조성물 1.7에 있어서, 조성물이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 메탈 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400,

450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)을 함유하는 것인 조성물.

- [0068] 1.9. 조성물 1.3-1.8에 있어서, 하나 이상의 염기가 메탈 포스페이트 염(예를 들면, 소듐 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)를 함유하는 것인 조성물.
- [0069] 1.10. 조성물 1.9에 있어서, 조성물이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 메탈 포스페이트 염, 예를 들면, 소듐 포스페이트(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 함유하는 것인 조성물.
- [0070] 1.11. 조성물 1.3-1.10에 있어서, 하나 이상의 염기가 소듐 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4 를 함유하는 것인 조성물.
- [0071] 1.12. 조성물 1.11에 있어서, 조성물이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 소듐 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4 (예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 함유하는 것인 조성물.
- [0072] 1.13. 조성물 1.3-1.12에 있어, 하나 이상의 염기가 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa (예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)을 함유하는 것인 조성물.
- [0073] 1.14. 조성물 1.13에 있어서, 조성물이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa (예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 함유하는 것인 조성물.
- [0074] 1.15. 조성물 1.3-1.14에 있어서, 하나 이상의 염기가 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면,

트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)을 함유하는 것인 조성물.

[0075] **1.16.** 조성물 1.15에 있어서, 조성물이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)을 함유하는 것인 조성물.

[0076] **1.17.** 조성물 1.3-1.16에 있어서, 하나 이상의 염기가 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)을 함유하는 것인 조성물.

[0077] **1.18.** 조성물 1.17에 있어서, 조성물이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 함유하는 것인 조성물.

[0078] **1.19.** 조성물 1.3-1.18에 있어서, 하나 이상의 염기가 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 및/또는 메글루민, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 예를 들면, 메글루민을 함유하는 것인 조성물.

[0079] **1.20.** 조성물 1.19에 있어서, 조성물이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의까지의 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 함유하거나, 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 메글루민(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 함유하는 것인 조성물.

[0080] **1.21.** 조성물 1.3-1.20에 있어서, 하나 이상의 염기가 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트를 함유하는 것인 조성물.

[0081] **1.22.** 조성물 1.21에 있어서, 조성물이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15,

20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 또는 50부터 100, 200, 250, 400, 450, 500, 600, 또는 700 mg까지), 예를 들면, 약 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(예를 들면, 약 1, 5, 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 함유하는 것인 조성물.

[0082] **1.23.** 조성물 1.3-22에 있어서, 하나 이상의 염기가 염기, 예를 들면, 아민 또는 이의 염(여기서, 염기의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지의 pKa를 가지는 것)을 함유하는 것인 조성물.

[0083] **1.24.** 조성물 1-23에 있어서, 조성물이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 염기, 예를 들면, 아민 또는 이의 염(여기서, 염기의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지의 pKa를 가지는 것)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 함유하는 것인 조성물.

[0084] **1.25.** 조성물 1.1-1.24에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 하나 이상의 염기의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:1, 예를 들면, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 하나 이상의 염기의 몰비(molar ratio)가 적어도 2:1인 것인 조성물.

[0085] **1.26.** 조성물 1.1-1.25에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 하나 이상의 염기의 몰비가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 조성물.

[0086] **1.27.** 조성물 1.26에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 금속 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 조성물.

[0087] **1.28.** 조성물 1.26에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 금속 포스페이트 염(예를 들면, 소듐 포스페이트, 예를 들면, $\text{Na}_2\text{H}_2\text{O}_4$)의 몰비가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 조성물.

[0088] **1.29.** 조성물 1.26에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염기의 짝이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)의 몰비가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8,

1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 조성물.

[0089]

1.30. 조성물 1.29에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민 및/또는 이의 염(예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민))의 몰비가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 조성물.

[0090]

1.31. 조성물 1.30에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것)(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 디메틸에탄올아민, 디에틸아민, 디에틸에탄올아민, 및/또는 디에탄올아민))의 몰비가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 조성물.

[0091]

1.32. 조성물 1.31에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄의 몰비가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 조성물.

[0092]

1.33. 조성물 1.31에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트)의 몰비가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10 이고, 예를 들면, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트의 몰비가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 조성물.

[0093]

1.34. 조성물 1.26에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 염기, 예를 들면, 아민 또는 이의 염(여기서, 염기의 pK_a 는 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pK_a , 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지의 pK_a 를 가지는 것)의 몰비가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 조성물.

물.

- [0094] 1.35. 조성물 I 또는 1.1-1.34에 있어서, 조성물이 동결 건조 케이크(lyophilized cake)에 충분한 구조를 제공할 수 있는 하나 이상의 증량제, 예를 들면, 하나 이상의 만니톨, 락토스, 수크로스, 트레할로스, 소르비톨, 글루코스, 라피노스, 아르기닌, 글리신, 히스티딘, 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40)를 함유하는 것인 조성물.
- [0095] 1.36. 조성물 I 또는 1.1-1.35에 있어서, 조성물이 5, 10, 50 mg부터 2 또는 5 g까지의 하나 이상의 증량제(예를 들면, 약 50 또는 100 mg부터 200, 300, 500, 또는 800 mg, 또는 1, 1.5, 2, 3, 4, 또는 5 g까지)를 함유하는 것인 조성물.
- [0096] 1.37. 조성물 I 또는 1.1-1.36에 있어서, 조성물이 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40)를 함유하는 것인 조성물.
- [0097] 1.38. 조성물 1.37에 있어서, 조성물이 5, 10, 50 mg부터 2 또는 5 g까지의 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40)(예를 들면, 약 50 또는 100 mg부터 200, 300, 500, 또는 800 mg까지, 또는 1, 1.5, 2, 3, 4, 또는 5 g)을 함유하는 것인 조성물.
- [0098] 1.39. 조성물 I 또는 1.1-1.38에 있어서, 조성물이 하나 이상의 용해 보조제, 예를 들면, 에틸렌 디아민 테트라아세트산(EDTA) 또는 이의 염(예를 들면, 칼슘 디소듐 EDTA, 디소듐 EDTA, 소듐 EDTA), 알파 시클로 텍스트린, 하이드록시 프로필 시클로 텍스트린, 폴리 소르베이트 80, tert-부탄올, 이소프로판올, 디클로로 메탄, 에탄올, 아세톤, 및 글리세롤; 붕괴 온도를 올릴 수 있는 붕괴 온도 조절제(collapse temperature modifiers), 예를 들면, 하나 이상의 텍스트란, Ficoll®, 젤라틴, 하이드록시 에틸 전분; 하나 이상의 삼투압 조절제, 예를 들면, 하나 이상의 염화나트륨, 염화칼륨, 수크로오스, 만니톨, 글루코스, 락토스; 그리고, 하나 이상의 항균제, 예를 들면, 하나 이상의 벤질 알코올, 페놀, 2-페녹시 에탄올, m-크레졸, 클로로 부탄올, 파라벤(예를 들면, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤), 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 미리스틸 감마-피콜리 염(예를 들면, 미리스틸 감마 피콜리늄 클로라이드)와 유기 수는 화합물 및 이의 염(예를 들면, 페닐 수는 아세테이트, 페닐 수는 보레이트, 페닐 수는 니트레이트 및 티메로살)을 함유하는 것인 조성물.
- [0099] 1.40. 조성물 I 또는 1.1-1.39에 있어서, 조성물이 고체, 예를 들면, 약학적으로 허용 가능한 부형제, 예를 들면, 하나 이상의 염기가 고체인 것인 조성물.
- [0100] 1.41. 조성물 I 또는 1.1-1.40에 있어서, 조성물이 동결 건조된 것인 조성물.
- [0101] 1.42. 조성물 I 또는 1.1-1.41에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트가 동결 건조, 예를 들면, 동결, 일차 건조, 이차 건조에 의해서 동결 건조된 것인 조성물.
- [0102] 1.43. 조성물 I 또는 1.42에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트가 약학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합되기 전에 동결 건조, 예를 들면, 동결, 일차 건조, 이차 건조에 의해서 동결 건조된 것인 조성물.
- [0103] 1.44. 조성물 I 또는 1.43에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트가 결정질(crystalline)인 것인 조성물.
- [0104] 1.45. 조성물 I 또는 1.44에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트가 무정형(amorphous)인 것인 조성물.
- [0105] 1.46. 조성물 I 또는 1.1-1.45에 있어서, 조성물이 용매, 예를 들면, 수용액을 사용하여 약학적으로 허용 가능한 액체(예를 들면, 용액 또는 현탁액, 예를 들면, 용액)으로 구성되거나, 동결 건조(lyophilized)된 경우, 재구성되기에 적합한 것인 조성물.
- [0106] 1.47. 조성물 I 또는 1.1-1.46에 있어서, 조성물이 용매, 예를 들면, 멸균 용액, 예를 들면, 주사용 멸균수, 텍스트로스를 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 텍스트로스 주사액 5%), 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액), 벤질 알코올을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균수 또는 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균 염화나트륨) 또는 락테이트 링거액과 혼합된 것인 조성물.
- [0107] 1.48. 조성물 I 또는 1.1-1.47에 있어서, 조성물이 0.5부터 500 ml까지의 용매, 예를 들면, 수용액(예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 30, 35, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 또는 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 50, 75, 100 또는 200 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 5부터 10, 25, 50 또는 100 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 35 ml)과 혼합된 것인 조성물.

[0108] 1.49. 조성물 I 또는 1.1-1.48에 있어서, 조성물이 0.5부터 500 ml까지의 멸균 용액, 예를 들면, 주사용 멸균수, 텍스트로스를 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 텍스트로스 주사액 5%), 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액), 벤질 알코올을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균수 또는 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균 염화나트륨) 또는 락테이트 링거(예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 30, 35, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 또는 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 50, 75, 100 또는 200 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 5부터 10, 25, 50 또는 100 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 35 ml)과 혼합된 것인 조성물.

[0109] 1.50. 조성물 I 또는 1.1-1.49에 있어서, 조성물이 주사용 멸균수 또는 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액)와 혼합된 것인 조성물.

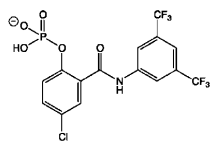
[0110] 1.51. 조성물 I 또는 1.1-1.50에 있어서, 조성물이 주사용 멸균수와 혼합된 것인 조성물.

[0111] 1.52. 조성물 1.51에 있어서, 조성물이 0.5부터 500 ml까지의 주사용 멸균수(예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 30, 35, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 또는 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 50, 75, 100 또는 200 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 5부터 10, 25, 50 또는 100 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 35 ml)와 혼합된 것인 조성물.

[0112] 1.53. 조성물 I 또는 1.1-1.52에 있어서, 조성물이 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액)와 혼합된 것인 조성물.

[0113] 1.54. 조성물 1.53에 있어서, 조성물이 0.5부터 500 ml까지 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액)(예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 30, 35, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 또는 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 50, 75, 100 또는 200 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 5부터 10, 25, 50 또는 100 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 35 ml)과 혼합된 것인 조성물.

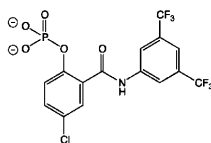
[0114] 1.55. 조성물 1.47-1.54에 있어서, 조성물이 화학식 II의 화합물을 함유하는 것인 조성물.



[0115] 화학식 II

[0116] 1.56. 조성물 1.47-1.55에 있어서, 조성물이 적어도 1:1 몰비의 화학식 II의 화합물과 염기의 양이온을, 예를 들면, 적어도 2:1 몰비의 화학식 II의 화합물과 염기의 양이온을 함유하는 것인 조성물.

[0117] 1.57. 조성물 1.47-1.54에 있어서, 조성물이 화학식 III의 화합물을 함유하는 것인 조성물.



[0118] 화학식 III

[0119] 1.58. 조성물 1.47-1.54 또는 1.57에 있어서, 조성물이 적어도 1:2 몰비의 화학식 III의 화합물과 염기의 양이온을, 예를 들면, 적어도 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10 몰비의 화학식 III의 화합물과 염기의 양이온을 함유하는 것인 조성물.

[0120] 1.59. 조성물 1.47-1.58에 있어서, 화학식 II의 화합물 또는 화학식 III의 화합물의 농도가, 예를 들면, 화학식 II의 화합물의 농도가, 예를 들면, 화학식 III의 화합물의 농도가, 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1 또는 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예

를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM인 것인 조성물.

- [0121] 1.60. 조성물 1.47-1.59에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 약학적으로 허용 가능한 하나 이상의 염기(예를 들면, 용액, 예를 들면, 수용액에서 조성물의 용해 시에 조성물이 7, 7.5 또는 8부터 10.5까지의 pH(예를 들면, 약 7, 7.5 또는 8부터 9.5까지, 예를 들면, 약 7 또는 7.5부터 8까지, 예를 들면, 약 7.5부터 8.5까지, 예를 들면, 약 7.5, 약 8.5, 예를 들면, 약 8부터 8.5까지, 예를 들면, 약 8.2)를 가지는 것인 염기, 예를 들면, 염기의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9)인 염기, 예를 들면, 하나 이상의 염기가 다음 중의 하나 이상인 것,
- [0122] a) C₁₋₈-알킬 모노-, 디-, 또는 트리-카르복실산 염, 예를 들면, 시트레이트 염, 예를 들면, 금속 시트레이트 염 (예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 시트레이트 염, 예를 들면, 알칼리 시트레이트 염, 예를 들면, 소듐 시트레이트 및/또는 포타슘 시트레이트), 예를 들면, 타르트레이트 염(예를 들면, 금속 타르트레이트 염, 알칼리 타르트레이트, 예를 들면, 소듐 타르트레이트), 예를 들면, 숙시네이트 염(예를 들면, 금속 숙시네이트 염, 예를 들면, 알칼리 숙시네이트, 예를 들면, 디소듐 숙시네이트), 및/또는 예를 들면, 락테이트 염(예를 들면, 금속 락테이트 염, 예를 들면, 알칼리 락테이트, 예를 들면, 소듐 락테이트),
- [0123] b) 포스페이트 염, 예를 들면, 금속 포스페이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 포스페이트 염, 예를 들면, 알칼리 포스페이트 염, 예를 들면, 소듐 포스페이트(예를 들면, NaH₂PO₄ 및/또는 Na₂HPO₄) 및/또는 포타슘 포스페이트(예를 들면, KH₂PO₄ 및/또는 K₂HPO₄)),
- [0124] c) 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 피페라진, 베네타민, 벤자틴, 트리메틸글리신, 하이드라바민, 4-(2-하이드록시에틸)모르폴린, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 아미노산(예를 들면, 아르지닌 및/또는 리신), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, (HO)_nR⁸NH₂, [(HO)NR⁸]₂NH, [(HO)_nNR⁸]₃N, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R⁸은 독립적으로 C₁₋₈ 알킬(예를 들면, C₁₋₆ 알킬, 예를 들면, C₁₋₄ 알킬, 예를 들면, -CH₂CH₃, 예를 들면, -CH₃)이고 n은 0, 또는 C₁₋₈ 알킬렌(예를 들면, C₁₋₆ 알킬렌, 예를 들면, C₁₋₄ 알킬렌, 예를 들면, -CH₂-CH₂-, 예를 들면, -C(CH₂)₃-은, 예를 들면, 하나의 R₈은 -CH₃이고 다른 R₈은 -(CH₂)₆)이고 각각의 n은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 디메틸에탄올아민, 디에틸아민, 디에틸에탄올아민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것),
- [0125] d) 금속 클로라이드 염(예를 들면, 염화 아연(zinc chloride)).
- [0126] e) 아세테이트 염, 예를 들면, 금속 아세테이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 아세테이트 염, 예를 들면, 알칼리 아세테이트 염, 예를 들면, 소듐 아세테이트 및/또는 포타슘 아세테이트),
- [0127] f) 하이드록시드 및/또는 알콕시드 염, 예를 들면, 금속 하이드록시드 및/또는 금속 알콕시드 염(예를 들면, 4 급 암모늄 하이드록시드, 예를 들면, 암모늄 하이드록시드 및/또는 콜린 하이드록시드, 리튬 하이드록시드, 알루미늄 하이드록시드, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 하이드록시드 염, 예를 들면, 소듐 하이드록시드, 포타슘 하이드록시드, 칼슘 하이드록시드, 마그네슘 하이드록시드, 및/또는 마그네슘 에톡시드, 예를 들면, 소듐 하이드록시드),
- [0128] g) 카보네이트 및/또는 비카보네이트 염, 예를 들면, 금속 카보네이트 및/또는 금속 비카보네이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 카보네이트 염, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 비카보네이트 염, 예를 들면, 소듐 비카보네이트),
- [0129] h) 금속 보레이트 염(예를 들면, 알칼리 보레이트 염, 예를 들면, 소듐 보레이트),
- [0130] 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na₂HPO₄, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스 아세테이트), 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na₂HPO₄, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트와 Na₂HPO₄, 예를 들면, Na₂HPO₄, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄)

- [0131] 을 함유하는 것인 조성물.
- [0132] **1.61.** 조성물 1.47-1.60에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 약학적으로 허용 가능한 하나 이상의 염기(예를 들면, 수용액에서 조성물의 용해 시에 조성물이 7, 7.5 또는 8부터 10.5까지의 pH, 예를 들면, 약 7, 7.5 또는 8부터 9.5까지, 예를 들면, 약 7 또는 7.5부터 8까지, 예를 들면, 약 7.5부터 8.5까지, 예를 들면, 약 7.5, 약 8.5, 예를 들면, 약 8부터 8.5까지, 예를 들면, 약 8.2의 pH를 가지게하는 염기, 예를 들면, 염기의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지의 pKa인 염기를 가지는 것, 예를 들면, 하나 이상의 염기가 다음 중의 하나 이상인 것,
- [0133] a) 금속 시트레이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 시트레이트 염, 예를 들면, 알칼리 시트레이트 염, 예를 들면, 소듐 시트레이트 및/또는 포타슘 시트레이트),
- [0134] b) 금속 포스페이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 포스페이트 염, 예를 들면, 알칼리 포스페이트 염, 예를 들면, 소듐 포스페이트(예를 들면, NaH_2PO_4 및/또는 Na_2HPO_4) 및/또는 포타슘 포스페이트(예를 들면 KH_2PO_4 및/또는 K_2HPO_4)),
- [0135] c) 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})_n\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것),
- [0136] d) 금속 아세테이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 아세테이트 염, 예를 들면, 알칼리 아세테이트 염, 예를 들면, 소듐 아세테이트 및/또는 포타슘 아세테이트),
- [0137] e) 금속 하이드록시드 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 하이드록시드 염, 예를 들면, 소듐 하이드록시드, 포타슘 하이드록시드, 칼슘 하이드록시드, 및/또는 마그네슘 하이드록시드, 예를 들면, 소듐 하이드록시드),
- [0138] f) 금속 카보네이트 및/또는 금속 비카보네이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 카보네이트 염, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 비카보네이트 염, 예를 들면, 소듐 비카보네이트),
- [0139] g) 금속 보레이트 염(예를 들면, 알칼리 보레이트 염, 예를 들면, 소듐 보레이트),
- [0140] 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스 아세테이트), 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트와 Na_2HPO_4 , 예를 들면, Na_2HPO_4 , 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄)
- [0141] 인 것인 조성물.
- [0142] **1.62.** 조성물 1.61에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 염기가, 예를 들면, 소듐 시트레이트, 소듐 포스페이트(예를 들면, Na_2HPO_4), 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스 아세테이트), 및/또는 메글루민이 염을 형성하는 것인 조성물.
- [0143] **1.63.** 조성물 1.60-1.63에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 하나 이상의 염기(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300,

350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 함유하는 것인 조성물.

[0144] **1.64.** 조성물 1.60-1.63에 있어서, 각각의 하나 이상의 염기의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 또는 2 부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 각각의 하나 이상의 염기의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 각각의 하나 이상의 염기의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 조성물.

[0145] **1.65.** 조성물 1.60-1.64에 있어서, 하나 이상의 염기가 하나 이상의 금속 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트), 금속 포스페이트 염(예를 들면, 소듐 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)를 함유하는 것인 조성물.

[0146] **1.66.** 조성물 1.60-1.65에 있어서, 하나 이상의 염기가 금속 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)를 함유하는 것인 조성물.

[0147] **1.67.** 조성물 1.66에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이, 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 금속 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 함유하는 것인 조성물.

[0148] **1.68.** 조성물 1.66에 있어서, 금속 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 금속 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5 배에 해당, 예를 들면, 금속 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 조성물.

[0149] **1.69.** 조성물 1.60-1.68에 있어서, 하나 이상의 염기가 금속 포스페이트 염(예를 들면, 소듐 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)를 함유하는 것인 조성물.

[0150] **1.70.** 조성물 1.69에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이, 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg의 금속 포스페이트 염(예를 들면, 소듐 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 함유하는 것인 조성물.

[0151] **1.71.** 조성물 1.69에 있어서, 금속 포스페이트 염(예를 들면, 소듐 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 금속 포스페이트 염(예를 들면, 소듐 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 금속 포스페이트 염(예를 들면, 소듐 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 조성물.

[0152] 1.72. 조성물 1.60-1.71에 있어서, 하나 이상의 염기가 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(HO)_nR^8NH_2$, $[(HO)NR^8]_2NH$, $[(HO)_nNR^8]_3N$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-CH_2CH_3$, 예를 들면, $-CH_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-CH_2-CH_2-$, 예를 들면, $-C(CH_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-CH_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(CH_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)을 함유하는 것인 조성물.

[0153] 1.73. 조성물 1.72에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(HO)_nR^8NH_2$, $[(HO)NR^8]_2NH$, $[(HO)_nNR^8]_3N$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-CH_2CH_3$, 예를 들면, $-CH_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-CH_2-CH_2-$, 예를 들면, $-C(CH_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-CH_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(CH_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 함유하는 것인 조성물.

[0154] 1.74. 조성물 1.72에 있어서, 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(HO)_nR^8NH_2$, $[(HO)NR^8]_2NH$, $[(HO)_nNR^8]_3N$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-CH_2CH_3$, 예를 들면, $-CH_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-CH_2-CH_2-$, 예를 들면, $-C(CH_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-CH_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(CH_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(HO)_nR^8NH_2$, $[(HO)NR^8]_2NH$, $[(HO)_nNR^8]_3N$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-CH_2CH_3$, 예를 들면, $-CH_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-CH_2-CH_2-$, 예를 들면, $-C(CH_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-CH_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(CH_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리

스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 착산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})_n\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 착산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 조성물.

[0155] 1.75. 조성물 1.60-1.74에 있어서, 하나 이상의 염기가 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})_n\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염을 함유하며, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0 이거나, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 이거나, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)인 것인 조성물.

[0156] 1.76. 조성물 1.75에 있어서, 용매가, 예를 들면, 평균 용액이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민 및/또는 이의 염(예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})_n\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지의, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 함유하는 것인 조성물.

[0157] 1.77. 조성물 1.75에 있어서, 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민 및/또는 이의 염(예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})_n\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40,

50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민 및/또는 이의 염(예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민 및/또는 이의 염(예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 조성물.

[0158] 1.78. 조성물 1.60-1.77에 있어서, 하나 이상의 염기가 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)을 함유하는 것인 조성물.

[0159] 1.79. 조성물 1.78에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지의, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 함유하는 것인 조성물.

[0160] 1.80. 조성물 1.78에 있어서, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면,

1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5 배에 해당, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 조성물.

[0161] **1.81.** 조성물 1.60-1.80에 있어서, 하나 이상의 염기가 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 및/또는 메글루민, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 예를 들면, 메글루민을 함유하는 것인 조성물.

[0162] **1.82.** 조성물 1.81에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지의, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 함유하고(또는 함유하거나), 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 메글루민(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지의, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)함유하는 것인 조성물.

[0163] **1.83.** 조성물 1.81에 있어서, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄의 농도가 0.01 또는 0.02 또는 0.05 또는 0.1 또는 0.5 또는 1 또는 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01 또는 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배, 예를 들면, 약 2.5 또는 5배부터 10 배, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배, 예를 들면, 약 5배부터 10 배, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배 이고/또는 메글루민의 농도가 0.01 또는 0.02 또는 0.05 또는 0.1 또는 0.5 또는 1 또는 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01 또는 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 메글루민 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20배, 예를 들면, 약 2.5 또는 5배부터 10 배, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당,

예를 들면, 메글루민의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배, 예를 들면, 약 5부터 10 배, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배인 것인 조성물.

- [0164] **1.84.** 조성물 1.60-83에 있어서, 하나 이상의 염기가 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트를 함유하는 것인 조성물.
- [0165] **1.85.** 조성물 1.84에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 함유하는 것인 조성물.
- [0166] **1.86.** 조성물 1.84에 있어서, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트)의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트)의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트)의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 조성물.
- [0167] **1.87.** 조성물 1.60-1.86에 있어서, 하나 이상의 염기가 완충제(buffering agent)를, 예를 들면, 아민 및/또는 이의 염(여기서, 그 염기의 pKa가 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지인 것)을 함유하는 것인 조성물.
- [0168] **1.88.** 조성물 1.87에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이, 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 염기(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 함유하는 것인 조성물.
- [0169] **1.89.** 조성물 1.87에 있어서, 염기의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01 또는 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 염기의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배, 예를 들면, 약 2.5 또는 5부터 10 배, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 염기의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배, 예를 들면, 약 5부터 10 배, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 조성물.
- [0170] **1.90.** 조성물 1.44-1.89에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 하나 이상의 증량제, 예를 들면, 하나 이상의 말토스, 만노스, 리보스, 시클로덱스트린, 만니톨, 락토스, 수크로스, 트레할로스, 소르비톨, 글루코스, 라피노스, 아르기닌, 글리신, 히스티딘, 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40), 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 예를 들면, 하나 이상의 만니톨, 글루코스, 수크로스, 락토스, 트레할로스, 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40)를 함유하는 것인 조성물.
- [0171] **1.91.** 조성물 1.44-1.90에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 5, 10, 50 mg부터 2 또는 5 g까지의 하나 이상의 증량제(예를 들면, 약 50 또는 100 mg부터 200, 300, 500, 또는 800 mg까지, 또는 1, 1.5, 2, 3, 4, 또는 5 g)를 함유하는 것인 조성물.
- [0172] **1.92.** 조성물 1.44-1.91에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40)를 함유하는 것인 조성물.
- [0173] **1.93.** 조성물 1.92에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 5, 10, 50 mg부터 2 또는 5 g까지의 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40)(예를 들면, 약 50 또는 100 mg부터 200, 300, 500, 또는 800 mg, 또는 1, 1.5, 2, 3, 4,

또는 5 g까지)를 함유하는 것인 조성물.

[0174] **1.94.** 조성물 1.44-93에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 하나 이상의 용해 보조제, 예를 들면, 에틸렌디아민 테트라 아세트산(EDTA) 또는 이의 염(예를 들면, 칼슘 디소듐 EDTA, 디소듐 EDTA, 소듐 EDTA), 알파 시클로 텍스트린, 하이드록시 프로필 시클로 텍스트린, 폴리 소르베이트 80, tert-부탄올, 이소프로판올, 디클로로 메탄, 에탄올, 아세톤, 및 글리세롤; 붕괴 온도를 올릴 수 있는 붕괴 온도 조절제(collapse temperature modifiers), 예를 들면, 하나 이상의 텍스트란, Ficoll®, 젤라틴, 하이드록시 에틸 전분; 하나 이상의 삼투압 조절제, 예를 들면, 하나 이상의 염화나트륨, 염화칼륨, 수크로오스, 만니톨, 글루코스, 락토스; 그리고, 하나 이상의 항균제, 예를 들면, 하나 이상의 벤질 알코올, 페놀, 2-페녹시 에탄올, m-크레졸, 클로로 부탄올, 파라벤(예를 들면, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤), 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 미리스틸 감마-피콜리 염(예, 미리스틸 감마 피콜리늄 클로라이드)와 유기 수은 화합물 및 이의 염(예를 들면, 페닐 수은 아세테이트, 페닐 수은 보레이트, 페닐 수은 니트레이트 및 티메로살)을 함유하는 것인 조성물.

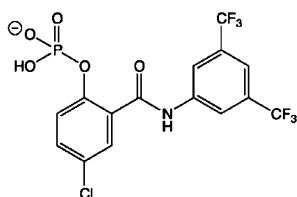
[0175] **1.95.** 조성물 1.44-94에 있어서, 용매, 예를 들면, 수용액과 혼합 후의 pH가 7부터 10.5까지, 예를 들면, 7부터 9.5까지, 예를 들면, 7부터 8까지, 예를 들면, 7.5부터 8.5까지, 예를 들면, 7.5, 예를 들면, 8.5, 예를 들면, 8.2인 것인 조성물.

[0176] **1.96.** 조성물 1.44-95에 있어서, 용매, 예를 들면, 수용액과 혼합 후의 pH가 7부터 10.5까지, 예를 들면, 7부터 9.5까지, 예를 들면, 7부터 8까지, 예를 들면, 7.5부터 8.5까지, 예를 들면, 7.5, 예를 들면, 8.5, 예를 들면, 8.2가 되도록 추가로 조절되는, 예를 들면, pH가 NaOH에 의해서 조절되는 것인 조성물.

[0177] **1.97.** 조성물 1.44-96에 있어서, 조성물이 용매, 예를 들면, 수용액과 혼합된 후, 입자와 미생물을 제거하기 위해서 여과되는, 예를 들면, 주사하기 전에 여과되는 것인 조성물.

[0178] **1.98.** 조성물 1.44-97에 있어서, 조성물이 혼합 후 약 24 시간, 12 시간, 10 시간, 8 시간, 2 시간, 1시간, 30 분, 20분, 15분, 10분, 5분, 3분, 2분 또는 1 분 이내에 투여되는 것인 조성물.

[0179] **1.99.** 조성물 1.44-98에 있어서, 조성물이 화학식 II의 화합물을 함유하는 것인 조성물.

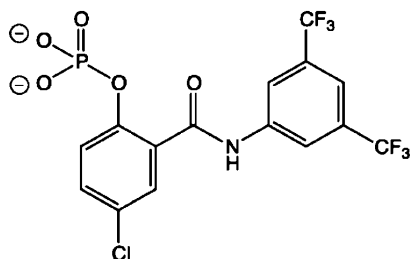


화학식 II

[0180]

[0181] **1.100.** 조성물 1.44-1.99에 있어서, 조성물이 적어도 1:1 몰비의 화학식 II의 화합물과 염기의 양이온을 함유하는 것인 조성물.

[0182] **1.101.** 조성물 1.44-1.98에 있어서, 조성물이 화학식 III의 화합물을 함유하는 것인 조성물.



화학식 III

[0183]

[0184] **1.102.** 조성물 1.44-1.98 또는 1.101에 있어서, 조성물이 적어도 1:2 몰비의 화학식 III의 화합물과 염기의 양이온을, 예를 들면, 적어도 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10 몰비의 화학식 III의 화합물과 염기의 양이온을 함유하는 것인 조성물.

- [0185] 1.103. 조성물 I 또는 1.1-102에 있어서, 조성물이 주사(예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내, 경막내, 예를 들면, 근육내, 정맥내, 예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내, 경막내 볼루스)를 위한 것인 조성물.
- [0186] 1.104. 조성물 1.103에 있어서, 조성물이 정맥내 주사, 예를 들면, IV 볼루스(bolus) 및/또는 IV 인퓨전(infusion), 예를 들면, IV 볼루스에 이은 IV 인퓨전, 예를 들면, 로딩 볼루스(loading bolus)(예를 들면, 10 또는 20부터 30, 50, 70, 75, 100, 140, 150, 200, 300 또는 400 mg까지의 하루당 로딩 볼루스 용량(loading bolus dose)(예를 들면, 약 50부터 200 또는 250 mg까지, 예를 들면, 약 70부터 140 mg까지), 예를 들면, 1부터 4, 5, 8, 10, 15, 20, 30 또는 50 mM까지 농도의 용해된 염(예를 들면, 약 2부터 5, 10, 15 또는 20 mM까지, 예를 들면, 약 4부터 8 또는 9 mM까지))에 이은 3일 동안의 IV 인퓨전(예를 들면, 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 15, 20, 25, 30 또는 50 mg/hr의 속도, 예를 들면 3, 6 또는 15 mg/hr의 속도)를 위한 것인 조성물.
- [0187] 1.105. 조성물 1.103에 있어서, 조성물이 근육내 주사를 위한 것으로, 예를 들면, IM 볼루스(IM bolus) 및/또는 IM 인퓨전(IM infusion), 예를 들면, IM 볼루스에 이은 IM 인퓨전을 위한 것인 조성물.
- [0188] 1.106. 조성물 1.104 또는 1.105에 있어서, 인퓨전(예를 들면, IV 인퓨전 또는 IM 인퓨전)이 약 10 또는 30 분부터 72시간까지, 예를 들면, 약 30분부터 24시간까지, 예를 들면, 약 30분부터 12시간까지, 예를 들면, 약 30분부터 8시간까지, 예를 들면, 약 30분부터 6시간까지, 예를 들면, 약 30분부터 4시간까지, 예를 들면, 약 30분부터 2시간까지, 예를 들면, 약 30분부터 1시간까지, 예를 들면 약 72시간 동안 투여되는 것인 조성물.
- [0189] 1.107. 조성물 1.2-1.106에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 하나 이상의 염기가 함께 제분(milled)된 것인 조성물.
- [0190] 1.108. 조성물 I에 있어서, 조성물이 경구 투여를 위한 것인 조성물.
- [0191] 1.109. 조성물 1.108에 있어서, 조성물이 정제, 캡슐, 용액, 현탁제등인 것인 조성물.
- [0192] 1.110. 조성물 1에 있어서, 조성물이 20부터 500 mg까지의 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(예를 들면, 25부터 450 mg까지, 예를 들면, 30부터 400 mg까지, 예를 들면, 35부터 350 mg까지)와 하나 이상의 염기, 예를 들면, 하나 이상의 트리스(히드로메틸)아미노메탄, Na_2HPO_4 , 메글루민, 소듐 시트레이트, 예를 들면, 10부터 1500 mg의 하나 이상의 트리스(히드로메틸)아미노메탄, 메글루민, 소듐 시트레이트(예를 들면, 약 15부터 1000 mg까지, 예를 들면, 약 20부터 600 mg까지, 예를 들면, 약 50부터 200 mg까지, 예를 들면, 약 50부터 150 mg까지, 예를 들면, 10부터 1500 mg까지)를 함유하는 것인 조성물.
- [0193] 1.111. 조성물 1.110에 있어서, 조성물이 20부터 500 mg까지의 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(예를 들면, 25부터 450 mg까지, 예를 들면, 30부터 400 mg까지, 예를 들면, 35부터 350 mg까지)와 트리스(히드로메틸)아미노메탄(예를 들면, 10부터 600 mg까지, 예를 들면, 20부터 500 mg까지, 40부터 500 mg까지)을 함유하는 것인 조성물.
- [0194] 1.112. 조성물 1.110에 있어서, 조성물이 20부터 500 mg까지의 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(예를 들면, 25부터 450 mg까지, 예를 들면, 30부터 400 mg까지, 예를 들면, 35부터 350 mg까지)와 Na_2HPO_4 (예를 들면, 약 10부터 600 mg까지, 예를 들면, 약 20부터 500 mg까지, 예를 들면, 약 40부터 500 mg까지)를 함유하는 것인 조성물.
- [0195] 1.113. 조성물 1.110에 있어서, 조성물이 20부터 500 mg까지의 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(예를 들면, 25부터 450 mg까지, 예를 들면, 30부터 400 mg까지, 예를 들면, 35부터 350 mg까지)와 메글루민(예를 들면, 약 20부터 900 mg까지 메글루민, 예를 들면, 약 30부터 800 mg까지, 예를 들면, 약 60부터 500 mg까지, 예를 들면, 70부터 400 mg까지)를 함유하는 것인 조성물.
- [0196] 1.114. 조성물 1.110에 있어서, 조성물이 20부터 500 mg까지의 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(예를 들면, 25부터 450 mg까지, 예를 들면, 30부터 400 mg까지, 예를 들면, 35부터 350 mg까지)와 소듐 시트레이트(예를 들면, 약 30부터 1500 mg까지, 예를 들면, 약 40부터 1200 mg까지, 예를 들면, 약 50부터 1000 mg까지, 예를 들면, 80부터 600 mg까지, 예를 들면, 100부터 500 mg까지)를 함유하는 것인 조성물.
- [0197] 1.115. 조성물 1.110-1.115에 있어서, 조성물이 용매, 예를 들면, 멸균 용액, 예를 들면, 주사용 멸균수, 텍스트로스를 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 텍스트로스 주사액 5%), 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액), 벤질 알코올을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균

수 또는 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균 염화나트륨) 또는 락테이트 링거액과 혼합된 것이며, 예를 들면, 조성물이 1 ml부터 100 ml까지(예를 들면, 약 3부터 50 ml까지, 예를 들면, 3.5부터 35 ml까지)와 혼합된 것인 조성물.

- [0198] 1.116. 조성물 1.110-1.115에 있어서, 조성물이 주사용 멸균수(예를 들면, 1 ml부터 100 ml까지, 예를 들면, 약 3부터 50 ml까지, 예를 들면, 3.5부터 35 ml까지)와 혼합된 것인 조성물.
- [0199] 1.117. 조성물 1.110-1.115에 있어서, 조성물이 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액, 예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사(예를 들면, 1 ml부터 100 ml까지, 예를 들면, 약 3부터 50 ml까지, 예를 들면, 3.5부터 35 ml까지)와 혼합된 것인 조성물.
- [0200] 1.118. 조성물 I 또는 1.1-1.117에 있어서, 조성물이 하나 이상의 추가 치료제, 예를 들면, 뇌 부종, 발작, 외상성 뇌 손상, 신경 교종(예를 들면, 아교 모세포종), 수막염, 급성 고산병, 감염, 대사 장애, 저산소증, 물 중독, 간 장애, 간성 혼수, 당뇨병성 케톤산증, 농양, 자간증, 크로이츠펠트-야콥 병, 루푸스 뇌염, 시신경 부종, 저 나트륨 혈증, 유체 보유, 난소 과자극 증후군, 간질, 망막 허혈 또는 안압 이상 및 조직 수화에 의한 눈의 다른 질병, 심근 허혈, 심근 허혈/재관류 손상, 심근 경색, 심근 저산소증, 울혈성 심부전, 폐혈증, 시신경 척수염, 또는 편두통의 하나 이상의 추가 치료제를 함유하는 것인 조성물.
- [0201] 1.119. 조성물 I 또는 1.1-1.118에 있어서, 조성물이 하나 이상의 추가 치료제, 예를 들면, 폐 부종, 섬유 근육통 또는 다발성 경화증의 하나 이상의 추가 치료제를 함유하는 것인 조성물.
- [0202] 1.120. 조성물 I 또는 1.1-1.119에 있어서, 조성물이 실온에서 적어도 일주일 동안(예를 들면, 적어도 1, 2, 4, 6, 8, 또는 12개월 동안) 안정한, 예를 들면, 조성물이 20% 이하(예를 들면, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하, 2% 이하, 1%, 또는 1% 이하)의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드를 함유하는 것인 조성물.
- [0203] 1.121. 조성물 I 또는 1.1-1.120에 있어서, 조성물이 10%, 15%, 또는 20% 이하의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드를 가지며, 예를 들면, 적어도 일주일 동안(예를 들면, 적어도 1, 2, 4, 6, 8, 12 개월 동안) 5%, 4%, 3% 또는 2% 이하의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드를 함유하는 것인 조성물.
- [0204] 1.122. 조성물 I 또는 1.1-1.121에 있어서, 조성물이 하나 이상의 추가 치료제, 예를 들면, 뇌 부종, 발작, 외상성 뇌 손상, 신경 교종(예를 들면, 아교 모세포종), 수막염, 급성 고산병, 감염, 대사 장애, 저산소증, 물 중독, 간 장애, 간성 혼수, 당뇨병성 케톤산증, 농양, 자간증, 크로이츠펠트-야콥 병, 루푸스 뇌염, 시신경 부종, 저 나트륨 혈증, 유체 보유, 난소 과자극 증후군, 간질, 망막 허혈 또는 안압 이상 및 조직 수화에 의한 눈의 다른 질병, 심근 허혈, 심근 허혈/재관류 손상, 심근 경색, 심근 저산소증, 울혈성 심부전, 폐혈증, 시신경 척수염, 또는 편두통의 하나 이상의 추가 치료제와 동시에 또는 순차적으로(어느 순서로도)투여는 것인 조성물.
- [0205] 1.123. 조성물 I 또는 1.1-1.122에 있어서, 조성물이 하나 이상의 추가 치료제, 예를 들면, 폐 부종, 섬유 근육통 또는 다발성 경화증의 하나 이상의 추가 치료제와 동시에 또는 순차적으로(어느 순서로도)투여는 것인 조성물.
- [0206] 1.124. 조성물 I 또는 1.1-1.123에 있어서, 조성물이 본 명세서에 기술된 방법(예를 들면, 방법 A, 예를 들면, 방법 A.1-A.58, 방법 B, 예를 들면, 방법 B.1-B.41, 예를 들면, 방법 C, 예를 들면, C.1-C.8, 예를 들면, 방법 D, 예를 들면, D.1-D.19, 예를 들면, 방법 E, 예를 들면, E.1-E.59, 예를 들면, 방법 F, 예를 들면, F.1-F.5, 예를 들면, 방법 G, 예를 들면, G.1-G.58, 예를 들면, 방법 H, 예를 들면, H.1-H.9)에서의 사용을 위한 것인 조성물.
- [0207] 어떤 양태에서, 약학적으로 허용 가능한 액체를 제공하기 위해 용매, 예를 들면, 멸균 용액과 혼합되어질 고체 형태 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트가 제공될 때, 일반적으로, 파우더 형태로 제공되며, 환자에게 투여되기 직전에 혼합된다. 어떤 양태에서, 파우더 형태의 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트는 용매(예를 들면, 멸균 용액)를 첨가할 수 있는 바이알 같은 용기에 포장될 수 있다. 또는, 용기에 있는 내용물이 또 다른 용기에 있는 용매(예를 들면, 멸균 용액)에 첨가될 수 있다. 어떤 양태에서, 파우더 형태의 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트는 포일 패키지와 같은 향 주머니(sachet)에 포장되어, 그 내용물이 용매(예를 들면, 멸균 용액)에 첨가될 수 있다. 어떤 양태에서, 파우더 형태의 2-([3,5-비스(트리플

루오로메틸)페닐]카바모일}-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트는 용매(예를 들면, 멸균 용액)에 첨가되어 녹을 수 있는 정제(tablet)형태일 수 있다.

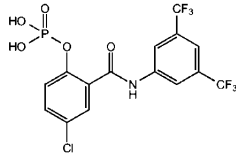
[0208] 또 다른 양태에서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(예를 들면, 조성물 1, 예를 들면, 조성물 1.1-1.124)를 함유하는 약학적 조성물은 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 약학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합함으로써 준비될 수 있다. 어떤 양태에서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 약학적으로 허용 가능한 부형제가 함께 제분된다. 어떤 양태에서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트는 결정질(crystalline)이다. 어떤 양태에서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트는 무정형(amorphous)이다. 어떤 양태에서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트는 동결 건조(lyophilized)된다. 어떤 양태에서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 약학적으로 허용 가능한 부형제(예를 들면, 조성물 1, 예를 들면, 조성물 1.1-1.124)는 동결 건조(lyophilized)된다.

[0209] 또 다른 양태에서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물(예를 들면, 조성물 1, 예를 들면, 조성물 1.1-1.124)은 약학적으로 허용 가능한 액체 형태로 만들기 위해 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 멸균 용액(예를 들면, 주사용 멸균수 또는 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액))와 혼합하여 준비된다. 어떤 양태에서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트는 투여직전에 멸균 용액과 혼합된다. 어떤 양태에서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트는 멸균 용액(예를 들면, 주사용 멸균수 또는 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액))와 혼합하기 이전에 염기(예를 들면, 소듐 시트레이트, 소듐 포스페이트(예를 들면, Na_2HPO_4), 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 및/또는 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스 아세테이트))와 혼합된다. 어떤 양태에서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트는 멸균 용액(예를 들면, 주사용 멸균수 또는 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액))와 혼합하기 이전에 염기(예를 들면, 소듐 시트레이트, 소듐 포스페이트(예를 들면, Na_2HPO_4), 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 및/또는 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스 아세테이트)) 및/또는 증량제(예를 들면, 텍스트란, 예를 들면, 텍스트란 40)와 혼합된다. 어떤 양태에서, 염기 및/또는 증량제와 혼합된 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트는 동결 건조(lyophilized)된다. 어떤 양태에서, 염기 및/또는 증량제와 혼합된 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트는 함께 제분된다. 어떤 양태에서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트는 염기(예를 들면, 소듐 시트레이트, 소듐 포스페이트(예를 들면, Na_2HPO_4), 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 및/또는 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스 아세테이트))를 함유하는 멸균 용액과 혼합된다. 어떤 양태에서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트는 염기(예를 들면, 소듐 시트레이트, 소듐 포스페이트(예를 들면, Na_2HPO_4), 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 및/또는 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스 아세테이트)) 및/또는 증량제(예를 들면, 텍스트란, 예를 들면, 텍스트란 40)를 함유하는 멸균 용액과 혼합된다. 어떤 양태에서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 멸균 용액의 혼합물을 잘 섞어서 투명한 액체가 되게한다. 예를 들면, 기계적 방법, 초음파, 통상적인 혼합, 통상적인 스테어링(stirring) 또는 이들의 조합에 의해서 이루어질 수 있다. 어떤 양태에서, 멸균 용액과 혼합된 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트는 동결 건조(lyophilized)된다. 어떤 양태에서, 멸균 용액과 혼합된 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트는 결정질(crystalline)이다. 어떤 양태에서, 멸균 용액과 혼합된 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트는 무정형(amorphous)이다.

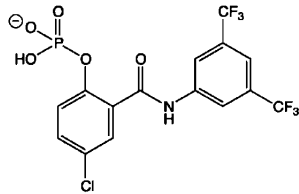
[0210] 한 양태에서, 조성물 1, 예를 들면, 조성물 1.1-1.124는 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 용매(예를 들면, 주사용 멸균수 또는 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액))와 혼합하여 준비된다. 어떤 양태에서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트는 용매(수용액)와 혼합되기 이전에 염기(예를 들면, 소듐 시트

레이트, 소듐 포스페이트(예를 들면, Na_2HPO_4), 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 및/또는 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스 아세테이트)) 및/또는 증량제(예를 들면, 텍스트란, 예를 들면, 텍스트란 40)와 혼합된다. 어떤 양태에서, 용매(수용액)은 염기(예를 들면, 소듐 시트레이트, 소듐 포스페이트(예를 들면, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 및/또는 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스 아세테이트)) 및/또는 증량제(예를 들면, 텍스트란, 예를 들면, 텍스트란 40)를 함유한다. 어떤 양태에서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 용매(수용액)의 혼합물을 잘 섞어서 투명한 액체가 되게한다. 예를 들면, 기계적 방법, 초음파, 통상적인 혼합, 통상적인 스테어링(stirring) 또는 이들의 조합에 의해서 이루어질 수 있다. 어떤 양태에서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트는 동결 건조(lyophilized)된다. 어떤 양태에서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트, 염기와 증량제의 혼합물은 동결 건조(lyophilized)된다. 어떤 양태에서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트, 염기와 증량제의 혼합물은 함께 제분된다. 어떤 양태에서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트는 투여 직전에 용매(수용액)와 혼합된다.

- [0211] 본 발명의 약학적 조성물, 예를 들면, 조성물 I, 예를 들면, 조성물 1.1-1.124는 여러 종류의 시린지(syringe), 다양한 크기와 용량의 바이얼 또는 앰플(ampoules) 같은 멸균된 용기에 함유될 수 있다.
- [0212] 본 발명의 약학적 조성물(예를 들면, 조성물 I, 예를 들면, 조성물 1.1-1.124)의 pH는 금속 하이드록시드 염(예를 들면, NaOH 및/또는 KOH, 예를 들면, NaOH)을 조성물에 첨가함으로써 원하는 pH로 조정될 수 있다.
- [0213] 어떤 양태에서, 염기는 고체이다.
- [0214] 본 발명에서 사용되는 염기는 2-([3,5-비스(트리플루오로 메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 버퍼를 형성 할 수 있다. 염기와 2-([3,5-비스(트리플루오로 메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트의 용액이 너무 염기성일 경우, 인산기가 제거될 수 있다. 반면에, 그 용액이 너무 산성일 경우, 2-([3,5-비스(트리플루오로 메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트의 용해도가 감소할 수 있다.
- [0215] 어떤 양태에서, 염기는 무기 또는 유기 브론스테드(Bronsted)염기일 수 있다.
- [0216] 또한, 본 발명은 2-([3,5-비스(트리플루오로 메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 염기, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄과 함께 제분하는 과정을 포함하는, 후에 주사용 수용액으로 재구성되어질 2-([3,5-비스(트리플루오로 메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 고체 조성물의 안정성을 증가시키는 방법을 제공한다.
- [0217] 또한, 본 발명은 2-([3,5-비스(트리플루오로 메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 염기, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄과 함께 제분하고 주사용 수용액으로 재구성하는 과정을 포함하는, N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드의 침전 가능성을 줄여 IV 투여를 가능하게하는 방법을 제공한다.
- [0218] 또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 자유 염기, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 예를 들면, 메글루민과 반응시켜 화학식 II의 화합물을 준비하는 과정을 포함하는, N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드의 수용액에서의 용해도, 용해(dissolution) 및 생체 이용률(bioavailability)을 증가시키는 방법을 제공한다.



화학식 I

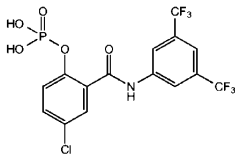


화학식 II

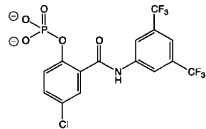
[0219]

[0220]

또한, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 자유 염기, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 예를 들면, 메글루민과 반응시켜 화학식 III의 화합물을 준비하는 과정을 포함하는, N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드 의 수용액에의 용해도, 용해(dissolution) 및 생체 이용률(bioavailability)을 증가시키는 방법을 제공한다.



화학식 I



화학식 III

[0221]

[0222]

또한, 본 발명은 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 약학 적으로 허용 가능한 부형제를 혼합하는 과정을 포함하는, 2-([3,5-비스(트리플루오로 메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학 조성물, 예를 들면, 조성물 1, 예를 들면, 조성물 1.1-1.124를 만드는 방법(방법 I)을 제공한다.

[0223]

본 발명은 다음과 같은 방법 I을 제공한다.

[0224]

1.1. 방법 I 에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 부형제가 하나 이상의 염기인 방법.

[0225]

1.2. 방법 I 또는 1.1에 있어서, 0.1 또는 0.25 mg부터 2.0 g까지의 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(예를 들면, 약 0.1 또는 0.25 mg부터 75 또는 600 mg까지, 예를 들면, 약 0.1, 0.25, 1, 2, 5, 10, 15, 20 mg부터 50, 75, 100, 125, 150, 200, 300, 350, 400, 500, 600 mg, 1 g, 1.5 g, 또는 2.0 g까지, 예를 들면, 5부터 50, 75, 100, 125, 150, 200, 300, 350, 400, 500, 600 mg, 1 g, 1.5 g 또는 2 g까지, 예를 들면, 약 5부터 500 mg까지, 예를 들면, 약 5부터 300 또는 350 mg까지, 예를 들면, 약 5부터 200 mg까지, 예를 들면, 약 25부터 500 mg까지, 예를 들면, 약 25부터 300 또는 350 mg까지, 예를 들면, 약 25부터 200 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 35, 50 또는 100부터 150, 200, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 또는 600 mg까지, 예를 들면, 0.5 또는 1 mg부터 50 mg까지, 예를 들면, 약 0.5 또는 1 mg부터 20 mg까지, 예를 들면, 약 0.5 또는 1 mg부터 10 mg까지, 예를 들면, 약 1, 2 또는 5 mg부터 10 또는 20 mg까지, 예를 들면, 약 1, 2, 3 또는 4부터 5 mg까지, 예를 들면, 약 35 mg, 예를 들면, 350 mg)를 하나 이상의 염기와 혼합하거나, 0.1 또는 0.25 mg부터 2.0 g까지의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록

시벤즈아미드(예를 들면, 약 0.1 또는 0.25 mg부터 75 또는 600 mg까지, 예를 들면, 약 0.1, 0.25, 1, 2, 5, 10, 15, 20 mg부터 50, 75, 100, 125, 150, 200, 300, 350, 400, 500, 600 mg, 1 g, 1.5 g, 또는 2.0 g까지, 예를 들면, 5부터 50, 75, 100, 125, 150, 200, 300, 350, 400, 500, 600 mg, 1 g, 1.5 g 또는 2 g까지, 예를 들면, 약 5부터 500 mg까지, 예를 들면, 약 5부터 300 또는 350 mg까지, 예를 들면, 약 5부터 200 mg까지, 예를 들면, 약 25부터 500 mg까지, 예를 들면, 약 25부터 300 또는 350 mg까지, 예를 들면, 약 25부터 200 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 35, 50 또는 100부터 150, 200, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 또는 600 mg까지, 예를 들면, 0.5 또는 1 mg부터 50 mg까지, 예를 들면, 약 0.5 또는 1 mg부터 20 mg까지, 예를 들면, 약 0.5 또는 1 mg부터 10 mg까지, 예를 들면, 약 1, 2 또는 5 mg부터 10 또는 20 mg까지, 예를 들면, 약 1, 2, 3 또는 4부터 5 mg까지, 예를 들면, 약 35 mg, 예를 들면, 350 mg)를 공급하기에 충분한 양의 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 하나 이상의 염기와 혼합하는 과정을 포함하는 방법.

[0226] 1.3. 방법 I 또는 1.1-1.2에 있어서, 0.01, 0.1 또는 0.5 mg/kg부터 1, 5, 10 또는 15 mg/kg까지 용량(dose)(예를 들면, 약 0.05부터 1 또는 5 mg/kg까지, 예를 들면, 약 0.05부터 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 1, 5, 10 또는 20 mg/kg까지, 예를 들면, 약 0.5부터 1, 2, 3, 4, 5, 10 또는 20 mg/kg까지, 예를 들면, 약 1부터 2, 3, 4, 5, 10, 20 또는 50 mg/kg까지)의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드를 공급하기에 충분한 양의 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 하나 이상의 염기와 혼합하는 과정을 포함하는 방법.

[0227] 1.4. 방법 I 또는 1.1-1.3에 있어서, 수용액에서 조성물의 용해 시에 조성물이 7, 7.5 또는 8부터 10.5까지의 pH, 예를 들면, 약 7, 7.5 또는 8부터 9.5까지의 pH, 예를 들면, 약 7 또는 7.5부터 8까지의 pH, 예를 들면, 약 7.5부터 8.5까지의 pH, 예를 들면, 약 7.5의 pH, 예를 들면, 약 8.5의 pH, 예를 들면, 약 8부터 8.5까지의 pH, 예를 들면, 약 8.2의 pH를 가지는 것, 예를 들면, 조성물이 염기의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9)인 염기를 가지는 것, 예를 들면, 하나 이상의 염기가 다음 중의 하나 이상인 것,

[0228] a) C₁₋₈-알킬 모노-, 디-, 또는 트리-카르복실산 염, 예를 들면, 시트레이트 염, 예를 들면, 금속 시트레이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 시트레이트 염, 예를 들면, 알칼리 시트레이트 염, 예를 들면, 소듐 시트레이트 및/또는 포타슘 시트레이트), 예를 들면, 타르트레이트 염(예를 들면, 금속 타르트레이트 염, 알칼리 타르트레이트, 예를 들면, 소듐 타르트레이트), 예를 들면, 숙시네이트 염(예를 들면, 금속 숙시네이트 염, 예를 들면, 알칼리 숙시네이트, 예를 들면, 디소듐 숙시네이트), 및/또는 예를 들면, 락테이트 염(예를 들면, 금속 락테이트 염, 예를 들면, 알칼리 락테이트, 예를 들면, 소듐 락테이트),

[0229] b) 포스페이트 염, 예를 들면, 금속 포스페이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 포스페이트 염, 예를 들면, 알칼리 포스페이트 염, 예를 들면, 소듐 포스페이트(예를 들면, NaH₂PO₄ 및/또는 Na₂HPO₄) 및/또는 포타슘 포스페이트(예를 들면, KH₂PO₄ 및/또는 K₂HPO₄)),

[0230] c) 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌 및/또는 리신), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, (HO)_nR⁸NH₂, [(HO)NR⁸]₂NH, [(HO)NR⁸]₃N, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R⁸은 독립적으로 C₁₋₈ 알킬(예를 들면, C₁₋₆ 알킬, 예를 들면, C₁₋₄ 알킬, 예를 들면, -CH₂CH₃, 예를 들면, -CH₃)이고 n은 0, 또는 C₁₋₈ 알킬렌(예를 들면, C₁₋₆ 알킬렌, 예를 들면, C₁₋₄ 알킬렌, 예를 들면, -CH₂-CH₂-, 예를 들면, -C(CH₂)₃-은, 예를 들면, 하나의 R₈은 -CH₃이고 다른 R₈은 -(CH₂)₆)이고 각각의 n은 독립적으로 1-8(예를 들, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 디메틸에탄올아민, 디에틸아민, 디에틸에탄올아민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것),

[0231] d) 금속 클로라이드 염(예를 들면, 염화 아연(zinc chloride)).

[0232] e) 아세테이트 염, 예를 들면, 금속 아세테이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 아세테이트 염, 예를 들면, 알칼리 아세테이트 염, 예를 들면, 소듐 아세테이트 및/또는 포타슘 아세테이트),

- [0233] f) 하이드록시드 및/또는 알콕시드 염, 예를 들면, 금속 하이드록시드 및/또는 금속 알콕시드 염(예를 들면, 4급 암모늄 하이드록시드, 예를 들면, 암모늄 하이드록시드 및/또는 콜린 하이드록시드, 리튬 하이드록시드, 알루미늄 하이드록시드, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 하이드록시드 염, 예를 들면, 소듐 하이드록시드, 포타슘 하이드록시드, 칼슘 하이드록시드, 마그네슘 하이드록시드, 및/또는 마그네슘 에톡시드, 예를 들면, 소듐 하이드록시드),
- [0234] g) 카보네이트 및/또는 비카보네이트 염, 예를 들면, 금속 카보네이트 및/또는 금속 비카보네이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 카보네이트 염, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 비카보네이트 염, 예를 들면, 소듐 비카보네이트),
- [0235] h) 금속 보레이트 염(예를 들면, 알칼리 보레이트 염, 예를 들면, 소듐 보레이트),
- [0236] 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스 아세테이트), 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트와 Na_2HPO_4 , 예를 들면, Na_2HPO_4 , 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄)
- [0237] 인 것인 방법.
- [0238] 1.5. 방법 1, 1.1-1.4에 있어서, 수용액에서 조성물의 용해 시에 조성물이 7, 7.5 또는 8부터 10.5까지의 pH, 예를 들면, 약 7, 7.5 또는 8부터 9.5까지의 pH, 예를 들면, 약 7 또는 7.5부터 8까지의 pH, 예를 들면, 약 7.5부터 8.5까지의 pH, 예를 들면, 약 7.5의 pH, 예를 들면, 약 8.5의 pH, 예를 들면, 약 8부터 8.5까지의 pH, 예를 들면, 약 8.2의 pH를 가지는 것, 예를 들면, 조성물이 염기의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa (예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9)인 염기를 가지는 것, 예를 들면, 하나 이상의 염기가 다음 중의 하나 이상인 것,
- [0239] a) 금속 시트레이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 시트레이트 염, 예를 들면, 알칼리 시트레이트 염, 예를 들면, 소듐 시트레이트 및/또는 포타슘 시트레이트),
- [0240] b) 금속 포스페이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 포스페이트 염, 예를 들면, 알칼리 포스페이트 염, 예를 들면, 소듐 포스페이트(예를 들면, NaH_2PO_4 및/또는 Na_2HPO_4) 및/또는 포타슘 포스페이트(예를 들면 KH_2PO_4 및/또는 K_2HPO_4)),
- [0241] c) 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})_n\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것),
- [0242] d) 금속 아세테이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 아세테이트 염, 예를 들면, 알칼리 아세테이트 염, 예를 들면, 소듐 아세테이트 및/또는 포타슘 아세테이트),
- [0243] e) 금속 하이드록시드 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 하이드록시드 염, 예를 들면, 소듐 하이드록시드, 포타슘 하이드록시드, 칼슘 하이드록시드, 및/또는 마그네슘 하이드록시드, 예를 들면, 소듐 하이드록시드),
- [0244] f) 금속 카보네이트 및/또는 금속 비카보네이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 카보네이트 염, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 비카보네이트 염, 예를 들면, 소듐 비카보네이트),

- [0245] g) 금속 보레이트 염(예를 들면, 알칼리 보레이트 염, 예를 들면, 소듐 보레이트),
- [0246] 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스 아세테이트), 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트와 Na_2HPO_4 , 예를 들면, Na_2HPO_4 , 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄)
- [0247] 인 것인 방법.
- [0248] **1.6. 방법** 1.1-1.5에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 하나 이상의 염기(예를 들면, 1, 5, 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)와 혼합하는 과정을 포함하는 방법.
- [0249] **1.7. 방법** 1.1-1.6에 있어서, 하나 이상의 염기가 하나 이상의 메탈 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)와 메탈 포스페이트 염(예를 들면, 소듐 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)를 함유하는 것인 방법.
- [0250] **1.8. 방법** 1.1-1.7에 있어서, 하나 이상의 염기가 메탈 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)를 함유하는 것인 방법.
- [0251] **1.9. 방법** 1.8에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트가 1 또는 5mg부터 200 또는 500 mg의 메탈 시트레이트 염, 예를 들면, 소듐 시트레이트(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)와 혼합되는 것인 방법.
- [0252] **1.10. 방법** 1.1-1.9에 있어서, 하나 이상의 염기가 메탈 포스페이트 염(예를 들면, 소듐 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)를 함유하는 것인 방법.
- [0253] **1.11. 방법** 1.9에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트가 1 또는 5mg부터 200 또는 500 mg의 포스페이트 염, 예를 들면, 소듐 포스페이트(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)와 혼합되는 인 방법.
- [0254] **1.12. 방법** 1.1-1.11에 있어서, 하나 이상의 염기가 Na_2HPO_4 를 함유하는 것인 방법.
- [0255] **1.13. 방법** 1.12에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트가 1 또는 5mg부터 200 또는 500 mg까지의 Na_2HPO_4 (예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)와 혼합되는 것인 방법.
- [0256] **1.14. 방법** 1.1-1.13에 있어서, 하나 이상의 염기가 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})_n\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa (예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터

10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)을 함유하는 것인 방법.

[0257]

1.15. 방법 1.14에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트가 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg의 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(HO)_nR^8NH_2$, $[(HO)NR^8]_2NH$, $[(HO)_nNR^8]_3N$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-CH_2CH_3$, 예를 들면, $-CH_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-CH_2-CH_2-$, 예를 들면, $-C(CH_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-CH_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(CH_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)을 함유하는 것)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)와 혼합되는 것인 방법.

[0258]

1.16. 방법 1.1-1.15에 있어서, 하나 이상의 염기가 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(HO)_nR^8NH_2$, $[(HO)NR^8]_2NH$, $[(HO)_nNR^8]_3N$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-CH_2CH_3$, 예를 들면, $-CH_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-CH_2-CH_2-$, 예를 들면, $-C(CH_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-CH_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(CH_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)인 것인 방법.

[0259]

1.17. 방법 1.16에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트가 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(HO)_nR^8NH_2$, $[(HO)NR^8]_2NH$, $[(HO)_nNR^8]_3N$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-CH_2CH_3$, 예를 들면, $-CH_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-CH_2-CH_2-$, 예를 들면, $-C(CH_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-CH_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(CH_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)와 혼합되는 것인 방법.

[0260]

1.18. 방법 1.1-1.17에 있어서, 하나 이상의 염기가 $(HO)_nR^8NH_2$, $[(HO)NR^8]_2NH$, $[(HO)_nNR^8]_3N$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-CH_2CH_3$, 예를 들면, $-CH_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-CH_2-CH_2-$, 예를 들면, $-C(CH_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-CH_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(CH_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)인 것인 방법.

[0261]

1.19. 방법 1.18에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페

이트가 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염을 함유하며, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0 이거나, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 이거나, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg)과 혼합되는 것인 방법.

[0262] 1.20. 방법 1.1-1.19에 있어서, 하나 이상의 염기가 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 및/또는 메글루민, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 예를 들면, 메글루민을 함유하는 것인 방법.

[0263] 1.21. 방법 1.20에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트가 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지의, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg)과 혼합되고/또는 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트가 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 메글루민(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)와 혼합되는 것인 방법.

[0264] 1.22. 방법 1.1-1.22에 있어서, 하나 이상의 염기가 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트를 함유하는 것인 방법.

[0265] 1.23. 방법 1.22에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트가 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 또는 50부터 100, 200, 250, 400, 450, 500, 600, 또는 700 mg까지, 예를 들면, 약 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염, 예를 들면, 약 1, 5, 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)와 혼합되는 것인 방법.

[0266] 1.24. 방법 1.1-23에 있어서 하나 이상의 염기가 염기(여기서, 염기의 pKa가 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지의 pKa를 가지는 것)를 함유하는 것인 방법.

[0267] 1.25. 방법 1-24에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트가 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 염기(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)와 혼합되는 것인 방법.

[0268] 1.26. 방법 1.1-1.25에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 하나 이상의 염기의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:1인 것인 방법.

[0269] 1.27. 방법 1.1-1.26에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 하나 이상의 염기의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 방법.

[0270] 1.28. 방법 1.27에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 금속 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어

도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 방법.

[0271]

1.29. 방법 1.27에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 금속 포스페이트 염(예를 들면, 소듐 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 방법.

[0272]

1.30. 방법 1.27에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염기의 짝이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa (예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)의 몰비가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 방법.

[0273]

1.31. 방법 1.27에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민 및/또는 이의 염(예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민))의 몰비가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 방법.

[0274]

1.32. 방법 1.27에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 $(\text{HO})\text{NR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 몰비가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 방법.

- [0275] **1.33.** 방법 1.27에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 방법.
- [0276] **1.34.** 방법 1.27에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트)의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 방법.
- [0277] **1.35.** 방법 1.27에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 염기(여기서, 염기의 pKa가 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지의 pKa를 가지는 것)의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 방법.
- [0278] **1.36.** 방법 I 또는 1.1-1.35에 있어서, 동결 건조 케이크(lyophilized cake)에 충분한 구조를 제공 할 수 있는 하나 이상의 증량제, 예를 들면, 하나 이상의 만니톨, 락토스, 수크로스, 트레할로스, 소르비톨, 글루코스, 라피노스, 아르기닌, 글리신, 히스티딘, 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40)와 혼합하는 과정을 포함하는 방법.
- [0279] **1.37.** 방법 I 또는 1.1-1.36에 있어서, 5, 10, 50 mg부터 2 또는 5 g까지의 하나 이상의 증량제(예를 들면, 약 50 또는 100 mg부터 200, 300, 500, 또는 800 mg, 또는 1, 1.5, 2, 3, 4, 또는 5 g까지)와 혼합하는 과정을 포함하는 방법.
- [0280] **1.38.** 방법 I 또는 1.1-1.37에 있어서, 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40)과 혼합하는 과정을 포함하는 방법.
- [0281] **1.39.** 방법 I 또는 1.1-1.38에 있어서, 5, 10, 50 mg부터 2 또는 5 g까지의 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40)(예를 들면, 약 50 또는 100 mg부터 200, 300, 500, 또는 800 mg까지, 또는 1, 1.5, 2, 3, 4, 또는 5 g)과 혼합하는 과정을 포함하는 방법.
- [0282] **1.40.** 방법 I 또는 1.1-1.39에 있어서, 하나 이상의 용해 보조제, 예를 들면, 에틸렌 디아민 테트라 아세트산(EDTA) 또는 이의 염(예를 들면, 칼슘 디소듐 EDTA, 디소듐 EDTA, 소듐 EDTA), 알파 시클로 텍스트린, 하이드록시 프로필 시클로 텍스트린, 폴리 소르베이트 80, tert-부탄올, 이소프로판올, 디클로로 메탄, 에탄올, 아세톤, 및 글리세롤; 붕괴 온도를 올릴 수 있는 붕괴 온도 조절제(collapse temperature modifiers), 예를 들면, 하나 이상의 텍스트란, Ficoll®, 젤라틴, 하이드록시 에틸 전분; 하나 이상의 삼투압 조절제, 예를 들면, 하나 이상의 염화나트륨, 염화칼륨, 수크로오스, 만니톨, 글루코스, 락토스; 그리고, 하나 이상의 항균제, 예를 들면, 하나 이상의 벤질 알코올, 페놀, 2-페녹시 에탄올, m-크레졸, 클로로 부탄올, 파라벤(예를 들면, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤), 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 미리스틸 감마-피콜리 염(예를 들면, 미리스틸 감마 피콜리늄 클로라이드)와 유기 수은 화합물 및 이의 염(예를 들면, 페닐 수은 아세테이트, 페닐 수은 보레이트, 페닐 수은 니트레이트 및 티메로살)과 혼합하는 과정을 포함하는 방법.
- [0283] **1.41.** 방법 I 또는 1.1-1.40에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 하나 이상의 염기를 제분(milling)하는 과정을 포함하는 방법.
- [0284] **1.42.** 방법 I 또는 1.1-1.41에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 하나 이상의 염기를 동결 건조, 예를 들면, 동결, 일차 건조, 이차 건조에 의해서 동결 건조하는 과정을 포함하는 방법.
- [0285] **1.43.** 방법 I 또는 1.1-1.42에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트가 약학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합되기 전에 동결 건조, 예를 들면, 동결, 일차 건조, 이차 건조에 의해서 동결 건조되는 것인 방법.
- [0286] **1.44.** 방법 I 또는 1.1-1.43에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트가 결정질(crystalline)인 것인 방법.

[0287] 1.45. 방법 I 또는 1.44에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트가 무정형(amorphous)인 것인 방법.

[0288] 1.46. 방법 I 또는 1.1-1.45에 있어서, 용매, 예를 들면, 수용액을 사용하여 조성물을 약학적으로 허용 가능한 액체(예를 들면, 용액 또는 현탁액, 예를 들면, 용액)으로 구성하거나, 동결 건조(lyophilized)의 경우, 재구성하는 과정을 포함하는 방법.

[0289] 1.47. 방법 I 또는 1.1-1.46에 있어서, 조성물을 용매, 예를 들면, 멸균 용액, 예를 들면, 주사용 멸균수, 텍스트로스를 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 텍스트로스 주사액 5%), 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액), 벤질 알코올을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균수 또는 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균 염화나트륨) 또는 락테이트 링거액과 혼합하는 과정을 포함하는 방법.

[0290] 1.48. 방법 I 또는 1.1-1.47에 있어서, 조성물을 0.5부터 500 ml까지의 용매, 예를 들면, 수용액(예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 30, 35, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 또는 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 50, 75, 100 또는 200 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 5부터 10, 25, 50 또는 100 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 35 ml)과 혼합하는 과정을 포함하는 방법.

[0291] 1.49. 방법 I 또는 1.1-1.48에 있어서, 조성물을 0.5부터 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 500 ml까지의 멸균 용액, 예를 들면, 주사용 멸균수, 텍스트로스를 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 텍스트로스 주사액 5%), 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액), 벤질 알코올을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균수 또는 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균 염화나트륨) 또는 락테이트 링거(예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 30, 35, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 또는 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 50, 75, 100 또는 200 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 5부터 10, 25, 50 또는 100 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 35 ml)와 혼합하는 과정을 포함하는 방법.

[0292] 1.50. 방법 I 또는 1.1-1.49에 있어서, 조성물을 주사용 멸균수 또는 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액)과 혼합하는 과정을 포함하는 방법.

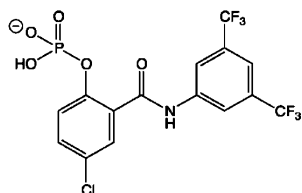
[0293] 1.51. 방법 I 또는 1.1-1.50에 있어서, 조성물을 주사용 멸균수와 혼합하는 과정을 포함하는 방법.

[0294] 1.52. 방법 1.51에 있어서, 조성물을 0.5부터 500 ml까지의 주사용 멸균수(예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 30, 35, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 또는 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 50, 75, 100 또는 200 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 5부터 10, 25, 50 또는 100 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 35 ml)와 혼합하는 과정을 포함하는 방법.

[0295] 1.53. 방법 I 또는 1.1-1.52에 있어서, 조성물을 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액)과 혼합하는 과정을 포함하는 방법.

[0296] 1.54. 방법 1-53에 있어서, 조성물을 0.5부터 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 500 ml까지의 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액(예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 30, 35, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 또는 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 50, 75, 100 또는 200 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 5부터 10, 25, 50 또는 100 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 35 ml)와 혼합하는 과정을 포함하는 방법.

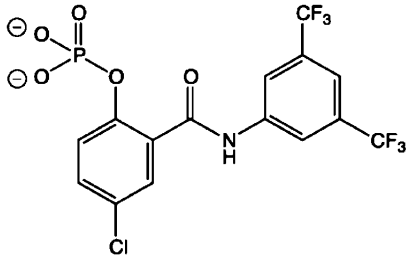
[0297] 1.55. 방법 1.47-1.54에 있어서, 조성물이 화학식 II의 화합물을 함유하는 것인 방법.



[0298] 화학식 II

[0299] 1.56. 방법 1.47-1.55에 있어서, 조성물이 적어도 1:1 몰비의 화학식 II의 화합물과 염기의 양이온을, 예를 들면, 적어도 2:1 몰비의 화학식 II의 화합물과 염기의 양이온을 함유하는 것인 방법.

[0300] 1.57. 방법 1.47-1.54에 있어서, 조성물이 화학식 III의 화합물을 함유하는 것인 방법.



[0301] 화학식 III

[0302] 1.58. 방법 1.47-1.54 또는 1.57에 있어서, 조성물이 적어도 1:2 몰비의 화학식 III의 화합물과 염기의 양이온을, 예를 들면, 적어도 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10 몰비의 화학식 III의 화합물과 염기의 양이온을 함유하는 것인 방법.

[0303] 1.59. 방법 1.47-1.58에 있어서, 화학식 II의 화합물 또는 화학식 III의 화합물의 농도가, 예를 들면, 화학식 II의 화합물의 농도가, 예를 들면, 화학식 III의 화합물의 농도가, 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1 또는 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM인 것인 방법.

[0304] 1.60. 방법 1.47-1.59에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 염기, (예를 들면, 용액, 예를 들면, 수용액에서 조성물의 용해 시에 조성물이 7, 7.5 또는 8부터 10.5까지의 pH(예를 들면, 약 7, 7.5 또는 8부터 9.5까지, 예를 들면, 약 7 또는 7.5부터 8까지, 예를 들면, 약 7.5부터 8.5까지, 예를 들면, 약 7.5, 약 8.5, 예를 들면, 약 8부터 8.5까지, 예를 들면, 약 8.2)를 가지는 것인 염기, 예를 들면, 염기의 착산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9)인 염기, 예를 들면, 하나 이상의 염기가 다음 중의 하나 이상인 것,

[0305] a) C₁₋₈-알킬 모노-, 디-, 또는 트리-카르복실산 염, 예를 들면, 시트레이트 염, 예를 들면, 금속 시트레이트 염 (예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 시트레이트 염, 예를 들면, 알칼리 시트레이트 염, 예를 들면, 소듐 시트레이트 및/또는 포타슘 시트레이트), 예를 들면, 타르트레이트 염(예를 들면, 금속 타르트레이트 염, 알칼리 타르트레이트, 예를 들면, 소듐 타르트레이트), 예를 들면, 숙시네이트 염(예를 들면, 금속 숙시네이트 염, 예를 들면, 알칼리 숙시네이트, 예를 들면, 디소듐 숙시네이트), 및/또는 예를 들면, 락테이트 염(예를 들면, 금속 락테이트 염, 예를 들면, 알칼리 락테이트, 예를 들면, 소듐 락테이트),

[0306] b) 포스페이트 염, 예를 들면, 금속 포스페이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 포스페이트 염, 예를 들면, 알칼리 포스페이트 염, 예를 들면, 소듐 포스페이트(예를 들면, NaH₂PO₄ 및/또는 Na₂HPO₄) 및/또는 포타슘 포스페이트(예를 들면, KH₂PO₄ 및/또는 K₂HPO₄)),

[0307] c) 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 피페라진, 베네타민, 벤자틴, 트리메틸글리신, 하이드라바민, 4-(2-하이드록시에틸)모르폴린, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 아미노산(예를 들면, 아르지닌 및/또는 리신), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, (HO)_nR⁸NH₂, [(HO)NR⁸]₂NH, [(HO)_nNR⁸]₃N, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R⁸은 독립적으로 C₁₋₈ 알킬(예를 들면, C₁₋₆ 알킬, 예를 들면, C₁₋₄ 알킬, 예를 들면, -CH₂CH₃, 예를 들면, -CH₃)이고 n은 0, 또는 C₁₋₈ 알킬렌(예를 들면, C₁₋₆ 알킬렌, 예를 들면, C₁₋₄ 알킬렌, 예를 들면, -CH₂-CH₂-, 예를 들면, -C(CH₂)₃-은, 예를 들면, 하나의 R₈은 -CH₃이고 다른 R₈은 -(CH₂)₆)이고 각각의 n은 독립적으로 1-8(예를 들, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 디메틸에탄올아민, 디에틸아민, 디에틸에탄올아민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면,

임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것),

[0308] d) 금속 클로라이드 염(예를 들면, 염화 아연(zinc chloride)).

[0309] e) 아세테이트 염, 예를 들면, 금속 아세테이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 아세테이트 염, 예를 들면, 알칼리 아세테이트 염, 예를 들면, 소듐 아세테이트 및/또는 포타슘 아세테이트),

[0310] f) 하이드록시드 및/또는 알콕시드 염, 예를 들면, 금속 하이드록시드 및/또는 금속 알콕시드 염(예를 들면, 4 급 암모늄 하이드록시드, 예를 들면, 암모늄 하이드록시드 및/또는 콜린 하이드록시드, 리튬 하이드록시드, 알 루미늄 하이드록시드, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 하이드록시드 염, 예를 들면, 소듐 하이드록시드, 포타슘 하이드록시드, 칼슘 하이드록시드, 마그네슘 하이드록시드, 및/또는 마그네슘 에톡시드, 예를 들면, 소 듬 하이드록시드),

[0311] g) 카보네이트 및/또는 비카보네이트 염, 예를 들면, 금속 카보네이트 및/또는 금속 비카보네이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 카보네이트 염, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 비카보네이트 염, 예를 들 면, 소듐 비카보네이트),

[0312] h) 금속 보레이트 염(예를 들면, 알칼리 보레이트 염, 예를 들면, 소듐 보레이트),

[0313] 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 트리스(하이드록시메 킬)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스 아세테이트), 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스 (하이드록시메틸)아미노메탄, 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트와 Na_2HPO_4 , 예를 들면, Na_2HPO_4 , 예를 들 면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄)

[0314] 을 함유하는 것인 방법.

[0315] 1.61. 방법 1.47-1.60에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 염기,(예를 들면, 용액, 예를 들면, 수용액에서 조성물의 용해 시에 조성물이 7, 7.5 또는 8부터 10.5까지의 pH(예를 들면, 약 7, 7.5 또는 8부터 9.5까지, 예 를 들면, 약 7 또는 7.5부터 8까지, 예를 들면, 약 7.5부터 8.5까지, 예를 들면, 약 7.5, 약 8.5, 예를 들면, 약 8부터 8.5까지, 예를 들면, 약 8.2)를 가지는 것인 염기, 예를 들면, 염기의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9) 인 염기, 예를 들면, 하나 이상의 염기가 다음 중의 하나 이상인 것,

[0316] a) 금속 시트레이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 시트레이트 염, 예를 들면, 알칼리 시트레이트 염, 예를 들면, 소듐 시트레이트 및/또는 포타슘 시트레이트),

[0317] b) 금속 포스페이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 포스페이트 염, 예를 들면, 알칼리 포스페이트 염, 예를 들면, 소듐 포스페이트(예를 들면, NaH_2PO_4 및/또는 Na_2HPO_4) 및/또는 포타슘 포스페이트(예를 들면 KH_2PO_4 및/또는 K_2HPO_4)),

[0318] c) 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록 시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각 각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8 부터 9까지)를 갖는 것),

[0319] d) 금속 아세테이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 아세테이트 염, 예를 들면, 알칼리 아세테이트 염, 예를 들면, 소듐 아세테이트 및/또는 포타슘 아세테이트),

- [0320] e) 금속 하이드록시드 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 하이드록시드 염, 예를 들면, 소듐 하이드록시드, 포타슘 하이드록시드, 칼슘 하이드록시드, 및/또는 마그네슘 하이드록시드, 예를 들면, 소듐 하이드록시드),
- [0321] f) 금속 카보네이트 및/또는 금속 비카보네이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 카보네이트 염, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 비카보네이트 염, 예를 들면, 소듐 비카보네이트),
- [0322] g) 금속 보레이트 염(예를 들면, 알칼리 보레이트 염, 예를 들면, 소듐 보레이트),
- [0323] 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스 아세테이트), 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트와 Na_2HPO_4 , 예를 들면, Na_2HPO_4 , 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄)
- [0324] 을 함유하는 것인 방법.
- [0325] **1.62.** 방법 1.61에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 염기가, 예를 들면, 소듐 시트레이트, 소듐 포스페이트(예를 들면, Na_2HPO_4), 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스 아세테이트), 및/또는 메글루민이 염을 형성하는 것인 방법.
- [0326] **1.63.** 방법 1.60-1.62에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이, 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 하나 이상의 염기(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 함유하는 것인 방법.
- [0327] **1.64.** 방법 1.60-1.63에 있어서, 각각의 하나 이상의 염기의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 각각의 하나 이상의 염기의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 각각의 하나 이상의 염기의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 방법.
- [0328] **1.65.** 방법 1.60-1.64에 있어서, 하나 이상의 염기가 하나 이상의 금속 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트), 금속 포스페이트 염(예를 들면, 소티움 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)를 함유하는 것인 방법.
- [0329] **1.66.** 방법 1.60-1.65에 있어서, 하나 이상의 염기가 금속 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)를 함유하는 것인 방법.
- [0330] **1.67.** 방법 1.66에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이, 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 금속 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 함유하는 것인 방법.
- [0331] **1.68.** 방법 1.67에 있어서, 금속 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 금속 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5 배에 해당, 예를 들면, 금속 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를

들면, 약 10배에 해당하는 것인 방법.

- [0332] **1.69.** 방법 1.60-1.68에 있어서, 하나 이상의 염기가 금속 포스페이트 염(예를 들면, 소티움 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)를 함유하는 것인 방법.
- [0333] **1.70.** 방법 1.69에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이, 1 또는 5 mg부터 200 or 500 mg의 금속 포스페이트 염(예를 들면, 소티움 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, or 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 함유하는 것인 방법.
- [0334] **1.71.** 방법 1.69에 있어서, 금속 포스페이트 염(예를 들면, 소티움 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 금속 포스페이트 염(예를 들면, 소티움 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 금속 포스페이트 염(예를 들면, 소티움 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 방법.
- [0335] **1.72.** 방법 1.60-1.71에 있어서, 하나 이상의 염기가 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})_n\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)을 함유하는 것인 방법.
- [0336] **1.73.** 방법 1.72에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})_n\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지의, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, or 1500 mg까지)를 함유하는 것인 방법.
- [0337] **1.74.** 방법 1.72에 있어서, 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})_n\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또

는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-CH_2CH_3$, 예를 들면, $-CH_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-CH_2-CH_2-$, 예를 들면, $-C(CH_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-CH_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(CH_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pK_a (예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(HO)nR^8NH_2$, $[(HO)NR^8]_2NH$, $[(HO)nNR^8]_3N$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-CH_2CH_3$, 예를 들면, $-CH_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-CH_2-CH_2-$, 예를 들면, $-C(CH_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-CH_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(CH_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민))의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(HO)nR^8NH_2$, $[(HO)NR^8]_2NH$, $[(HO)nNR^8]_3N$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-CH_2CH_3$, 예를 들면, $-CH_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-CH_2-CH_2-$, 예를 들면, $-C(CH_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-CH_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(CH_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민))의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 방법.

[0338] 1.75. 방법 1.60-1.74에 있어서, 하나 이상의 염기가 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(HO)nR^8NH_2$, $[(HO)NR^8]_2NH$, $[(HO)nNR^8]_3N$, 및/또는 이의 염을 함유하며, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-CH_2CH_3$, 예를 들면, $-CH_3$)이고 n 은 0 이거나, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-CH_2-CH_2-$, 예를 들면, $-C(CH_2)_3-$ 이거나, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-CH_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(CH_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)을 함유하는 것인 방법.

[0339] 1.76. 방법 1.75에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민 및/또는 이의 염(예를 들면, $(HO)nR^8NH_2$, $[(HO)NR^8]_2NH$, $[(HO)nNR^8]_3N$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-CH_2CH_3$, 예를 들면, $-CH_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-CH_2-CH_2-$, 예를 들면, $-C(CH_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-CH_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(CH_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로

1-8(예를 들, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지의, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, or 1500 mg까지)를 함유하는 것인 방법.

[0340]

1.77. 방법 1.75에 있어서, 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민 및/또는 이의 염(예를 들면, $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6))), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민 및/또는 이의 염(예를 들면, $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6))), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민 및/또는 이의 염(예를 들면, $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6))), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 방법.

[0341]

1.78. 방법 1.60-1.77에 있어서, 하나 이상의 염기가 $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6))), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)을 함유하는 것인 방법.

[0342]

1.79. 방법 1.78에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$,

$[(HO)NR^8]_2NH$, $[(HO)nNR^8]_3N$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-CH_2CH_3$, 예를 들면, $-CH_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-CH_2-CH_2-$, 예를 들면, $-C(CH_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-CH_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(CH_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지의, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, or 1500 mg까지)를 함유하는 것인 방법.

[0343] **1.80.** 방법 1.78에 있어서, $(HO)nNR^8NH_2$, $[(HO)NR^8]_2NH$, $[(HO)nNR^8]_3N$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-CH_2CH_3$, 예를 들면, $-CH_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-CH_2-CH_2-$, 예를 들면, $-C(CH_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-CH_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(CH_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, $(HO)nNR^8NH_2$, $[(HO)NR^8]_2NH$, $[(HO)nNR^8]_3N$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-CH_2CH_3$, 예를 들면, $-CH_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-CH_2-CH_2-$, 예를 들면, $-C(CH_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-CH_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(CH_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, $(HO)nNR^8NH_2$, $[(HO)NR^8]_2NH$, $[(HO)nNR^8]_3N$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-CH_2CH_3$, 예를 들면, $-CH_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-CH_2-CH_2-$, 예를 들면, $-C(CH_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-CH_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(CH_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 방법.

[0344] **1.81.** 방법 1.60-1.80에 있어서, 하나 이상의 염기가 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 및/또는 메글루민, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 예를 들면, 메글루민을 함유하는 것인 방법.

[0345] **1.82.** 방법 1.81에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지의, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 함유하고(또는 함유하거나), 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 메글루민(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지의, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200,

250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)을 함유하는 것인 방법.

- [0346] **1.83.** 방법 1.81에 있어서, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄의 농도가 0.01 또는 0.02 또는 0.05 또는 0.1 또는 0.5 또는 1 또는 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01 또는 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배, 예를 들면, 약 2.5 또는 5부터 10 배, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배, 예를 들면, 약 5부터 10 배, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배 이고/또는 메글루민의 농도가 0.01 또는 0.02 또는 0.05 또는 0.1 또는 0.5 또는 1 또는 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01 또는 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 메글루민 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배, 예를 들면, 약 2.5 또는 5부터 10 배, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 메글루민의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배, 예를 들면, 약 5부터 10 배, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배인 것인 조성물.
- [0347] **1.84.** 방법 1.60-83에 있어서, 하나 이상의 염기가 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트를 함유하는 것인 조성물.
- [0348] **1.85.** 방법 1.84에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 함유하는 것인 조성물.
- [0349] **1.86.** 방법 1.84에 있어서, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트)의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트)의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트)의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 방법.
- [0350] **1.87.** 방법 1.60-1.86에 있어서, 하나 이상의 염기가 염기(여기서, 그 염기의 pKa가 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)을 함유하는 것인 방법.
- [0351] **1.88.** 방법 1.87에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이, 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 염기(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 함유하는 것인 방법.
- [0352] **1.89.** 방법 1.87에 있어서, 염기의 농도가 0.01 또는 0.02 또는 0.05 또는 0.1 또는 0.5 또는 1 또는 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01 또는 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 염기의 농도가 화학식

II의 화합물의 2 또는 3부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배, 예를 들면, 약 2.5 또는 5부터 10 배, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 염기의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배, 예를 들면, 약 5부터 10 배, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 방법.

[0353] 1.90. 방법 1.44-1.89에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 하나 이상의 증량제, 예를 들면, 하나 이상의 말토스, 만노스, 리보스, 시클로덱스트린, 만니톨, 락토스, 수크로스, 트레할로스, 소르비톨, 글루코스, 라피노스, 아르기닌, 글리신, 히스티딘, 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40), 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 예를 들면, 하나 이상의 만니톨, 글루코스, 수크로스, 락토스, 트레할로스, 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40)를 함유하는 것인 방법.

[0354] 1.91. 방법 1.44-1.90에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 5, 10, 50 mg부터 2 또는 5 g까지의 하나 이상의 증량제, 예를 들면, 약 50 또는 100 mg부터 200, 300, 500, 또는 800 mg까지, 또는 1, 1.5, 2, 3, 4, 또는 5 g의 하나 이상의 증량제를 함유하는 것인 방법.

[0355] 1.92. 방법 1.44-1.91에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40)를 함유하는 것인 방법.

[0356] 1.93. 방법 1.92에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 5, 10, 50 mg부터 2 또는 5 g까지의 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40)(예를 들면, 약 50 또는 100 mg부터 200, 300, 500, 또는 800 mg까지, 또는 1, 1.5, 2, 3, 4, 또는 5 g)을 함유하는 것인 방법.

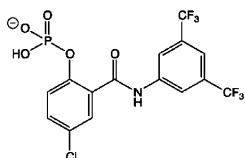
[0357] 1.94. 방법 1.47-93에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 하나 이상의 용해 보조제, 예를 들면, 에틸렌 디아민 테트라 아세트산(EDTA) 또는 이의 염(예를 들면, 칼슘 디소듐 EDTA, 디소듐 EDTA, 소듐 EDTA), 알파 시클로 텍스트린, 하이드록시 프로필 시클로 텍스트린, 폴리 소르베이트 80, tert-부탄올, 이소프로판올, 디클로로 메탄, 에탄올, 아세톤, 및 글리세롤; 붕괴 온도를 올릴 수 있는 붕괴 온도 조절제(collapse temperature modifiers), 예를 들면, 하나 이상의 텍스트란, Ficoll®, 젤라틴, 하이드록시 에틸 전분; 하나 이상의 삼투압 조절제, 예를 들면, 하나 이상의 염화나트륨, 염화칼륨, 수크로오스, 만니톨, 글루코스, 락토스; 그리고, 하나 이상의 항균제, 예를 들면, 하나 이상의 벤질 알코올, 페놀, 2-페녹시 에탄올, m-크레졸, 클로로 부탄올, 파라벤(예를 들, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤), 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 미리스틸 감마 -피콜리 염(예, 미리스틸 감마 피콜리늄 클로라이드)와 유기 수은 화합물 및 이의 염(예를 들면, 페닐 수은 아세테이트, 페닐 수은 보레이트, 페닐 수은 니트레이트 및 티메로살)을 함유하는 것인 방법.

[0358] 1.95. 방법 1.47-94에 있어서, 용매, 예를 들면, 수용액과 혼합 후의 pH가 7부터 10.5까지, 예를 들면, 7부터 9.5까지, 예를 들면, 7부터 8까지, 예를 들면, 7.5부터 8.5까지, 예를 들면, 7.5, 예를 들면, 8.5, 예를 들면, 8.2인 것인 방법.

[0359] 1.96. 방법 1.47-95에 있어서, 용매, 예를 들면, 수용액과 혼합 후의 pH가 7부터 10.5까지, 예를 들면, pH가 7부터 9.5까지, 예를 들면, pH가 7부터 8.5까지, 예를 들면, 7.5, 예를 들면, 8.5, 예를 들면, 8.2가 되도록 추가로 조절되는, 예를 들면, pH가 NaOH에 의해서 조절되는 것인 방법.

[0360] 1.97. 방법 1.47-96에 있어서, 용매, 예를 들면, 수용액과 혼합된 후, 입자와 미생물을 제거하기 위해서 여과하는 과정, 예를 들면, 주사하기 전에 여과하는 과정을 포함하는 방법.

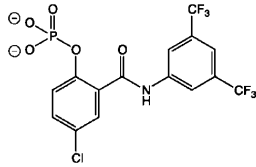
[0361] 1.98. 방법 1.47-97에 있어서, 조성물이 화학식 II의 화합물을 함유하는 것인 방법.



화학식 II

[0363] 1.99. 방법 1.47-1.98에 있어서, 조성물이 적어도 1:1 몰비의 화학식 II의 화합물과 염기의 양이온을 함유하는 것인 방법.

[0364] 1.100. 방법 1.47-1.96에 있어서, 조성물이 화학식 III의 화합물을 함유하는 것인 방법.



[0365] 화학식 III

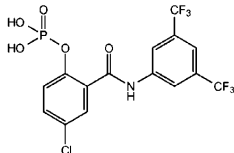
[0366] 1.101. 방법 1.47-1.96 또는 1.101에 있어서, 조성물이 적어도 1:2 몰비의 화학식 III의 화합물과 염기의 양이온을, 예를 들면, 적어도 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10 몰비의 화학식 III의 화합물과 염기의 양이온을 함유하는 것인 방법.

[0367] 1.102. 방법 1.47-1.101에 있어서, 용매, 예를 들면, 수용액에서 조성물의 용해 시, 조성물이 7, 7.5 또는 8부터 10.5까지의 pH(예를 들면, 약 7, 7.5 또는 8부터 9.5까지, 예를 들면, 약 7 또는 7.5부터 8까지, 예를 들면, 약 7.5부터 8.5까지, 예를 들면, 약 7.5, 약 8.5, 예를 들면, 약 8부터 8.5까지, 예를 들면, 약 8.2)를 가지는 것인 방법.

[0368] 1.103. 방법 I 또는 1.1-1.102에 있어서, 조성물을 하나 이상의 추가 치료제, 예를 들면, 뇌 부종, 발작, 외상성 뇌 손상, 신경 교종(예를 들면, 아교 모세포종), 수막염, 급성 고산병, 감염, 대사 장애, 저산소증, 물중독, 간 장애, 간성 혼수, 당뇨병성 케톤산증, 농양, 자간증, 크로이츠펠트-야콥 병, 루푸스 뇌염, 시신경 부종, 저 나트륨 혈증, 유체 보유, 난소 과자극 증후군, 간질, 망막 허혈 또는 안압 이상 및 조직 수화에 의한 눈의 다른 질병, 심근 허혈, 심근 허혈/재관류 손상, 심근 경색, 심근 저산소증, 울혈성 심부전, 패혈증, 시신경 척수염, 또는 편두통의 하나 이상의 추가 치료제와 혼합하는 과정을 포함하는 방법.

[0369] 1.104. 방법 I 또는 1.1-1.103에 있어서, 조성물을 하나 이상의 추가 치료제, 예를 들면, 폐 부종, 섬유 근육통 또는 다발성 경화증의 하나 이상의 추가 치료제와 혼합하는 과정을 포함하는 방법.

[0370] 또 다른 양태로서, 본 발명은 화학식 I의 화합물과

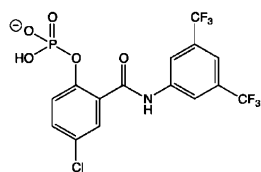


[0371] 화학식 I

[0372] 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 피페라진, 베네타민, 벤자틴, 트리메틸글리신, 하이드라바민, 4-(2-하이드록시에틸)모르폴린, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 아미노산(예를 들면, 아르지닌 및/또는 리신), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(HO)nR^8NH_2$, $[(HO)NR^8]_2NH$, $[(HO)nNR^8]_3N$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-CH_2CH_3$, 예를 들면, $-CH_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-CH_2-CH_2-$, 예를 들면, $-C(CH_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R^8 은 $-CH_3$ 이고 다른 R^8 은 $-(CH_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 디메틸에탄올아민, 디에틸아민, 디에틸에탄올아민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pK_a (예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)에 의해 형성된 염과 용매(예를 들면, 수용액)을 함유하는 염 용액(salt solution)(염 용액 I)을 제공한다.

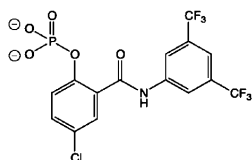
[0373] 또한, 본 발명은 다음과 같은 염 용액 I을 제공한다.

[0374] 1.1. 염 용액 I에 있어서, 염 용액은 화학식 II의 화합물을 함유하는 것인 염 용액.



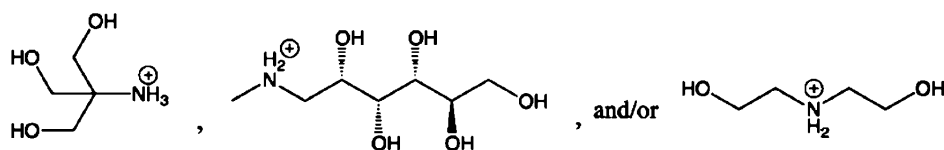
[0375] 화학식 II

[0376] 1.2. 염 용액 I과 1.1에 있어서, 염 용액은 화학식 III의 화합물을 함유하는 것인 염 용액.



[0377] 화학식 III

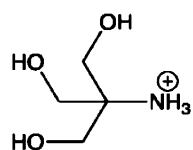
[0378] 1.3. 염 용액 I과 1.1 또는 1.2에 있어서, 염 용액이 양성자화(protonated)되거나 양성자화되지 않은(unprotonated) 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면,



[0379]

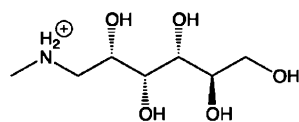
[0380] 을 함유하는 것인 염 용액.

[0381] 1.4. 염 용액 I과 1.1-1.3에 있어서, 염 용액이 하기 화합물을 함유하는 것인 염 용액.



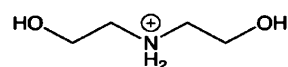
[0382]

[0383] 1.5. 염 용액 I과 1.1-1.4에 있어서, 염 용액이 하기 화합물을 함유하는 것인 염 용액.



[0384]

[0385] 1.6. 염 용액 I과 1.1-1.5에 있어서, 염 용액이 하기 화합물을 함유하는 것인 염 용액.



[0386]

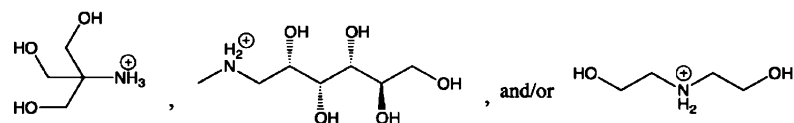
[0387] 1.7. 염 용액 I과 1.1-1.6에 있어서, 염 용액이 적어도 1:1의 몰비의 화학식 II의 화합물과 양성자화된 아민을 함유하는 것인 염 용액.

[0388] 1.8. 염 용액 I과 1.1-1.7에 있어서, 염 용액이 적어도 1:2 몰비(예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7,

1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10)의 화학식 II의 화합물과 양성자화된 아민을 함유하는 것인 염 용액.

[0389]

1.9. 염 용액 1.8에 있어서, 염 용액이 적어도 1:2 몰비(예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10)의 화학식 II의 화합물과 양성자화된 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 예를 들면, $(HO)nR^8NH_2$, $[(HO)NR^8]_2NH$, $[(HO)nNR^8]_3N$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-CH_2CH_3$, 예를 들면, $-CH_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-CH_2-CH_2-$, 예를 들면, $-C(CH_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-CH_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(CH_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면,



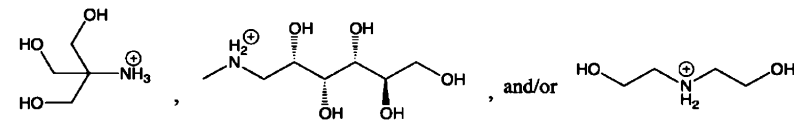
[0390]

을 함유하는 것인 염 용액.

[0391]

[0392]

1.10. 염 용액 1.8-1.10에 있어서, 염 용액이 적어도 1:2의 몰비(예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10)의 화학식 II의 화합물과 $(HO)nR^8NH_2$, $[(HO)NR^8]_2NH$, $[(HO)nNR^8]_3N$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-CH_2CH_3$, 예를 들면, $-CH_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-CH_2-CH_2-$, 예를 들면, $-C(CH_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-CH_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(CH_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면,



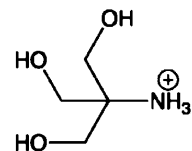
[0393]

을 함유하는 것인 염 용액.

[0394]

[0395]

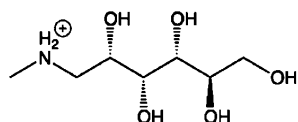
1.11. 염 용액 1.8-1.10에 있어서, 염 용액이 적어도 1:2의 몰비(예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10)의 화학식 II의 화합물과 하기 화합물을 함유하는 것인 염 용액.



[0396]

[0397]

1.12. 염 용액 1.8-1.10에 있어서, 염 용액이 적어도 1:2의 몰비(예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10)의 화학식 II의 화합물과 하기 화합물을 함유하는 것인 염 용액.



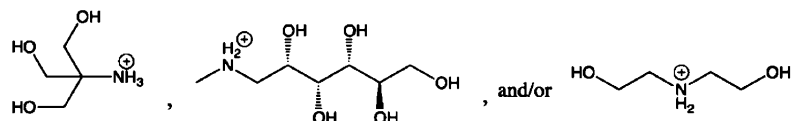
[0398]

[0399]

1.13. 염 용액 I 또는 1.1-1.6에 있어서, 염 용액이 적어도 1:2의 물비(예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10)의 화학식 III의 화합물과 양성자화된 아민을 함유하는 것인 염 용액.

[0400]

1.14. 염 용액 1.14에 있어서, 염 용액이 적어도 1:2의 물비(예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10)의 화학식 III의 화합물과 양성자화된 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면,



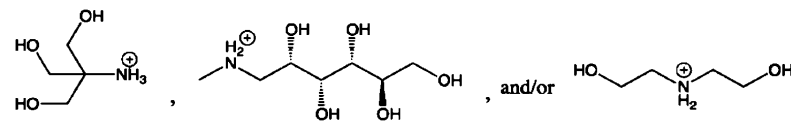
[0401]

[0402]

을 함유하는 것인 염 용액.

[0403]

1.15. 염 용액 1.14-1.15에 있어서, 염 용액이 적어도 1:2의 물비(예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10)의 화학식 II의 화합물과 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면,



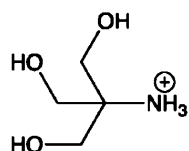
[0404]

[0405]

을 함유하는 것인 염 용액.

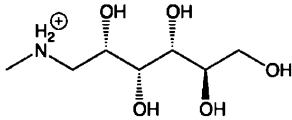
[0406]

1.16. 염 용액 1.14-1.16에 있어서, 염 용액이 적어도 1:2의 물비(예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10)의 화학식 III의 화합물과 하기 화합물을 함유하는 것인 염 용액.



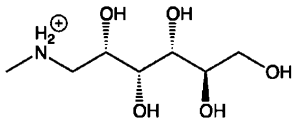
[0407]

- [0408] 1.17. 염 용액 1.14-1.16에 있어서, 염 용액이 적어도 1:2의 몰비(예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10)의 화학식 III의 화합물과 하기 화합물을 함유하는 것인 염 용액.



[0409]

- [0410] 1.18. 염 용액 1.14-1.16에 있어서, 염 용액이 적어도 1:2의 몰비(예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10)의 화학식 III의 화합물과 하기 화합물을 함유하는 것인 염 용액.



[0411]

- [0412] 1.19. 염 용액 I 또는 1.1-1.19에 있어서, 용매가 멸균 용액, 예를 들면, 주사용 멸균수, 텍스트로스를 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 텍스트로스 주사액 5%), 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액), 벤질 알코올을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균수 또는 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균 염화나트륨) 또는 락테이트 링거인 것인 염 용액.

[0413]

- 1.20. 염 용액 I 또는 1.1-1.20에 있어서, 염 용액이 0.5부터 500 ml까지의 용매, 예를 들면, 수용액(예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 30, 35, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 또는 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 50, 75, 100 또는 200 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 5부터 10, 25, 50 또는 100 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 35 ml)을 함유하는 것인 염 용액.

[0414]

- 1.21. 염 용액 I 또는 1.1-1.21에 있어서, 염용액이 0.5부터 500 ml까지의 멸균 용액, 예를 들면, 주사용 멸균수, 텍스트로스를 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 텍스트로스 주사액 5%), 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액), 벤질 알코올을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균수 또는 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균 염화나트륨) 또는 락테이트 링거(예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 30, 35, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 또는 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 50, 75, 100 또는 200 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 5부터 10, 25, 50 또는 100 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 35 ml)을 함유하는 것인 염 용액.

[0415]

- 1.22. 염 용액 I 또는 1.1-1.22에 있어서, 조성물이 주사용 멸균수 또는 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액)를 함유하는 것인 염 용액.

[0416]

- 1.23. 염 용액 I 또는 1.1-1.23에 있어서, 조성물이 주사용 멸균수를 함유하는 것인 염 용액.

[0417]

- 1.24. 염 용액 I 또는 1.1-1.24에 있어서, 조성물이 0.5부터 500 ml까지의 주사용 멸균수(예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 500 ml까지의, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 30, 35, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 또는 500 ml까지의, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 50, 75, 100 또는 200 ml까지의, 예를 들면, 약 3.5 또는 5부터 10, 25, 50 또는 100 ml까지의, 예를 들면, 약 3.5 또는 35 ml)을 함유하는 것인 염 용액.

[0418]

- 1.25. 염 용액 I 또는 1.1-1.25에 있어서, 염 용액이 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액)을 함유하는 것인 염 용액.

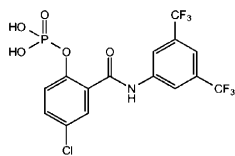
[0419]

- 1.26. 염 용액 I 또는 1.1-1.26에 있어서, 조성물이 0.5부터 500 ml까지의 의 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 500 ml까지의, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 30, 35, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 또는 500 ml까지의, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 50, 75, 100 또는 200 ml까지의, 예를 들면, 약 3.5 또는 5부터 10, 25, 50 또는 100 ml까지의, 예를 들면, 약 3.5 또는 35 ml)을 함유하는 것인 염 용액.

- [0420] 1.27. 염 용액 I 또는 1.1-1.27에 있어서, 화학식 II의 화합물 또는 화학식 III의 화합물의 농도가, 예를 들면, 화학식 II의 화합물의 농도가, 예를 들면, 화학식 III의 화합물의 농도가, 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1 또는 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM인 것인 염 용액.
- [0421] 1.28. 염 용액 I 또는 1.1-1.28에 있어서, 염 용액이 하나 이상의 증량제, 예를 들면, 하나 이상의 말토스, 만노스, 리보스, 시클로덱스트린, 만니톨, 락토스, 수크로스, 트레할로스, 소르비톨, 글루코스, 라피노스, 아르기닌, 글리신, 히스티딘, 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40), 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 예를 들면, 하나 이상의 만니톨, 글루코스, 수크로스, 락토스, 트레할로스, 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40)를 함유하는 것인 염 용액.
- [0422] 1.29. 염 용액 I 또는 1.1-1.29에 있어서, 염 용액이 5, 10, 50 mg부터 2 또는 5 g까지의 하나 이상의 증량제(예를 들면, 약 50 또는 100 mg부터 200, 300, 500, 또는 800 mg까지, 또는 1, 1.5, 2, 3, 4, 또는 5 g)를 함유하는 것인 염 용액.
- [0423] 1.30. 염 용액 I 또는 1.1-1.30에 있어서, 염 용액이 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40)를 함유하는 것인 염 용액.
- [0424] 1.31. 염 용액 I 또는 1.1-1.31에 있어서, 염 용액이 5, 10, 50 mg부터 2 또는 5 g까지의 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40)(예를 들면, 약 50 또는 100 mg부터 200, 300, 500, 또는 800 mg까지, 또는 1, 1.5, 2, 3, 4, 또는 5 g)를 함유하는 것인 염 용액.
- [0425] 1.32. 염 용액 I 또는 1.1-1.32에 있어서, 염 용액이 하나 이상의 용해 보조제, 예를 들면, 에틸렌 디아민 테트라 아세트산(EDTA) 또는 이의 염(예를 들면, 칼슘 디소듐 EDTA, 디소듐 EDTA, 소듐 EDTA), 알과 시클로 텍스트린, 하이드록시 프로필 시클로 텍스트린, 폴리 소르베이트 80, tert-부탄올, 이소프로판올, 디클로로 메탄, 에탄올, 아세톤, 및 글리세롤; 붕괴 온도를 올릴 수 있는 붕괴 온도 조절제(collapse temperature modifiers), 예를 들면, 하나 이상의 텍스트란, Ficoll®, 젤라틴, 하이드록시 에틸 전분; 하나 이상의 삼투압 조절제, 예를 들면, 하나 이상의 염화나트륨, 염화칼륨, 수크로오스, 만니톨, 글루코스, 락토스; 그리고, 하나 이상의 항균제, 예를 들면, 하나 이상의 벤질 알코올, 페놀, 2-페녹시 에탄올, m-크레졸, 클로로 부탄올, 파라벤(예를 들면, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤), 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 미리스틸 감마-피콜리 염(예, 미리스틸 감마 피콜리늄 클로라이드)와 유기 수은 화합물 및 이의 염(예를 들면, 페닐 수은 아세테이트, 페닐 수은 보레이트, 페닐 수은 니트레이트 및 티메로살)을 함유하는 것인 염 용액.
- [0426] 1.33. 염 용액 I 또는 1.1-1.33에 있어서, 염 용액의 pH가 7부터 10.5까지(예를 들면, 7부터 9.5까지, 예를 들면, 7부터 8까지, 예를 들면, 7.5부터 8.5까지, 예를 들면, 7.5, 예를 들면, 8.5, 예를 들면, 8.2)인 것인 염 용액.
- [0427] 1.34. 염 용액 I 또는 1.1-1.34에 있어서, 염 용액이 입자와 미생물을 제거하기 위해서 여과되는, 예를 들면, 주사하기전에 여과되는 것인 염 용액.
- [0428] 1.35. 염 용액 I 또는 1.1-1.35에 있어서, 염 용액이 주사(예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내, 경막내, 예를 들면, 근육내, 정맥내, 예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내, 경막내 볼루스)를 위한 것인 염 용액.
- [0429] 1.36. 염 용액 1.36에 있어서, 염 용액이 정맥내 주사, 예를 들면, IV 볼루스(bolus) 및/또는 IV 인퓨전(infusion), 예를 들면, IV 볼루스에 이은 IV 인퓨전, 예를 들면, 로딩 볼루스(loading bolus)(예를 들면, 10 또는 20부터 30, 50, 70, 75, 100, 140, 150, 200, 300 또는 400 mg까지의 하루당 로딩 볼루스 용량(loading bolus dose)(예를 들면, 약 50부터 200 또는 250 mg까지, 예를 들면, 약 70부터 140 mg까지), 예를 들면, 1부터 4, 5, 8, 10, 15, 20, 30 또는 50 mM까지 농도의 용해된 염기(예를 들면, 약 2부터 5, 10, 15 또는 20 mM까지, 예를 들면, 약 4부터 8 또는 9 mM까지))에 이은 3일 동안의 IV 인퓨전(예를 들면, 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 10, 15, 20, 25, 30 또는 50 mg/hr 의 속도, 예를 들면 3, 6 또는 15 mg/hr의 속도)를 위한 것인 염 용액.
- [0430] 1.37. 염 용액 1.36에 있어서, 염 용액이 근육내 주사를 위한 것으로, 예를 들면, IM 볼루스(IM bolus) 및/또는 IM 인퓨전(IM infusion), 예를 들면, IM 볼루스에 이은 IM 인퓨전을 위한 것인 염 용액.
- [0431] 1.38. 염 용액 1.37-1.38에 있어서, 인퓨전(예를 들면, IV 인퓨전 또는 IM 인퓨전)이 약 10 또는 30분부터 72시

간까지, 예를 들면, 약 30분부터 24시간까지, 예를 들면, 약 30분부터 12시간까지, 예를 들면, 약 30분부터 8시간까지, 예를 들면, 약 30분부터 6시간까지, 예를 들면, 약 30분부터 4시간까지, 예를 들면, 약 30분부터 2시간까지, 예를 들면, 약 30분부터 1시간까지, 예를 들면 약 72시간 동안 투여되는 것인 염 용액.

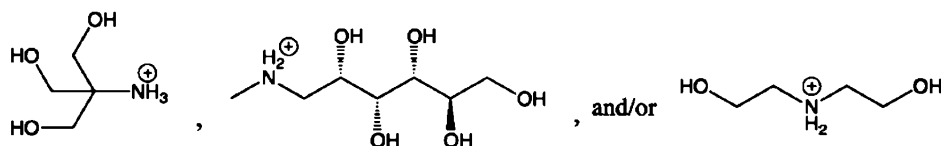
- [0432] 1.39. 염 용액 I 또는 1.1-1.39에 있어서, 염 용액이 하나 이상의 추가 치료제, 예를 들면, 뇌 부종, 발작, 외상성 뇌 손상, 신경 교종(예를 들면, 아교 모세포종), 수막염, 급성 고산병, 감염, 대사 장애, 저산소증, 물 중독, 간 장애, 간성 혼수, 당뇨병성 케톤산증, 농양, 자간증, 크로이츠 펠트-야콥 병, 루푸스 뇌염, 시신경 부종, 저 나트륨 혈증, 유체 보유, 난소 과자극 증후군, 간질, 망막 허혈 또는 안압 이상 및 조직 수화에 의한 눈의 다른 질병, 심근 허혈, 심근 허혈/재관류 손상, 심근 경색, 심근 저산소증, 울혈성 심부전, 패혈증, 시신경 척수염, 또는 편두통의 하나 이상의 추가 치료제를 함유하는 것인 염 용액.
- [0433] 1.40. 염 용액 I 또는 1.1-1.40 에 있어서, 염 용액이 하나 이상의 추가 치료제, 예를 들면, 폐 부종, 섬유 근 육통 또는 다발성 경화증의 하나 이상의 추가 치료제를 함유하는 것인 염 용액.
- [0434] 1.41. 염 용액 I 또는 1.1-1.41에 있어서, 염 용액이 실온에서 적어도 일주일 동안(예를 들면, 적어도 1, 2, 4, 6, 8, 또는 12개월 동안) 안정한, 예를 들면, 조성물이 20% 이하(예를 들면, 15% 이하, 10% 이하, 5% 이하, 2% 이하, 1% 또는 1% 이하)의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드를 함유하는 것인 염 용액.
- [0435] 1.42. 염 용액 I 또는 1.1-1.42 에 있어서, 염 용액이 10%, 15%, 또는 20% 이하의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드를 가지며, 예를 들면, 적어도 일주일 동안(예를 들면, 적어도 1, 2, 4, 6, 8, 12 개월 동안) 5%, 4%, 3% 또는 2% 이하의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드를 함유하는 것인 염 용액.
- [0436] 1.43. 염 용액 I 또는 1.1-1.43 에 있어서, 염 용액이 하나 이상의 추가 치료제, 예를 들면, 뇌 부종, 발작, 외상성 뇌 손상, 신경 교종(예를 들면, 아교 모세포종), 수막염, 급성 고산병, 감염, 대사 장애, 저산소증, 물 중독, 간 장애, 간성 혼수, 당뇨병성 케톤산증, 농양, 자간증, 크로이츠 펠트-야콥 병, 루푸스 뇌염, 시신경 부종, 저 나트륨 혈증, 유체 보유, 난소 과자극 증후군, 간질, 망막 허혈 또는 안압 이상 및 조직 수화에 의한 눈의 다른 질병, 심근 허혈, 심근 허혈/재관류 손상, 심근 경색, 심근 저산소증, 울혈성 심부전, 패혈증, 시신경 척수염, 또는 편두통의 하나 이상의 추가 치료제와 동시에 또는 순차적으로(어느 순서로도)투여되는 것인 염 용액.
- [0437] 1.44. 염 용액 I 또는 1.1-1.44 에 있어서, 염 용액이 하나 이상의 추가 치료제, 예를 들면, 폐 부종, 섬유 근 육통 또는 다발성 경화증의 하나 이상의 추가 치료제와 동시에 또는 순차적으로(어느 순서로도)투여되는 것인 염 용액.
- [0438] 1.45. 염 용액 I 또는 1.1-1.45에 있어서, 본 명세서에 기술된 방법(예를 들면, 방법 A, 예를 들면, 방법 A.1-A.58, 방법 B, 예를 들면, 방법 B.1-B.41, 예를 들면, 방법 C, 예를 들면, C.1-C.8, 예를 들면, 방법 D, 예를 들면, D.1-D.19, 예를 들면, 방법 E, 예를 들면, E.1-E.59, 예를 들면, 방법 F, 예를 들면, F.1-F.5, 예를 들면, 방법 G, 예를 들면, G.1-G.58, 예를 들면, 방법 H, 예를 들면, H.1-H.9)에서의 사용을 위한 것인 염 용액.
- [0439] 또 다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물과 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 피페라진, 베네타민, 벤자민, 트리메틸글리신, 하이드라바민, 4-(2-하이드록시에틸)모르폴린, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 아미노산(예를 들면, 아르지닌 및/또는 리신), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(HO)nR^8NH_2$, $[(HO)NR^8]_2NH$, $[(HO)nNR^8]_3N$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-CH_2CH_3$, 예를 들면, $-CH_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-CH_2-CH_2-$, 예를 들면, $-C(CH_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-CH_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(CH_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 디메틸에탄올아민, 디에틸아민, 디에틸에탄올아민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pK_a (예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)을 용매(예를 들면, 수용액)에서 혼합하는 과정을 포함하는, 염 용액, 예를 들면, 염 용액 I, 예를 들면, 1.1-1.46을 만드는 방법(방법 II)을 제공한다.



화학식 I

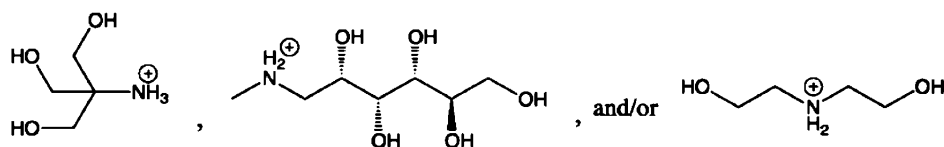
또한, 본 발명은 다음과 같은 방법 II를 제공한다.

2.1. 방법 II에 있어서, 화학식 I의 화합물과 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{NR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면,



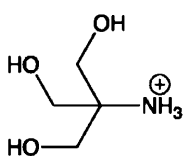
예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pK_a (예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)을 혼합하는 과정을 포함하는 방법.

2.2. 방법 II 또는 2.1에 있어서, 화학식 I의 화합물과 $(\text{HO})_n\text{NR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면,

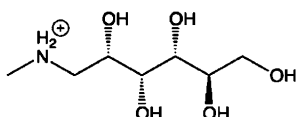


을 혼합하는 과정을 포함하는 방법.

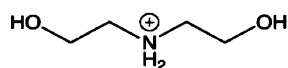
2.3. 방법 II, 2.1 또는 2.2 에 있어서, 화학식 I의 화합물과 하기 화합물 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄)을 혼합하는 과정을 포함하는 방법.



2.4. 방법 II 또는 2.1-2.3에 있어서, 화학식 I의 화합물과 하기 화합물 및/또는 이의 염을 혼합하는 과정을 포함하는 방법.



[0452] 2.5.방법 II 또는 2.1-2.4에 있어서, 화학식 I의 화합물과 하기 화합물 및/또는 이의 염을 혼합하는 과정을 포함하는 방법.

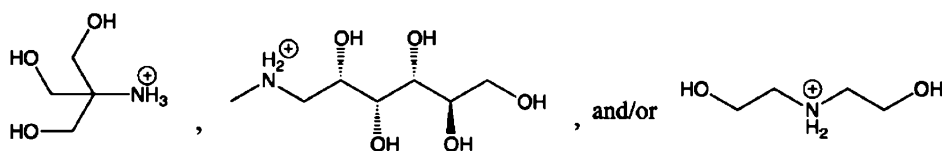


[0453]

[0454] 2.6.방법 II 또는 2.1-2.5에 있어서, 화학식 II의 화합물과 아민 및/또는 이의 염을 적어도 1:1의 몰비로 혼합하는 방법.

[0455] 2.7.방법 II 또는 2.1-2.6에 있어서, 화학식 II의 화합물과 아민 및/또는 이의 염을 적어도 1:2의 몰비(예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10)로 혼합하는 방법.

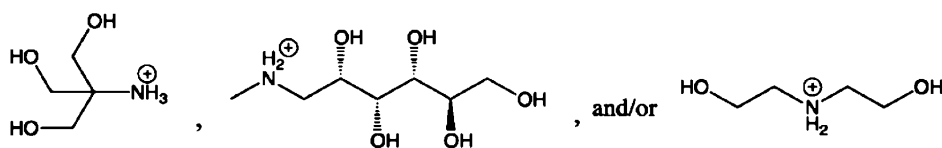
[0456] 2.8.방법 II 또는 2.1-2.7에 있어서, 화학식 II의 화합물과 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(HO)nR^8NH_2$, $[(HO)NR^8]_2NH$, $[(HO)nNR^8]_3N$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-CH_2CH_3$, 예를 들면, $-CH_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-CH_2-CH_2-$, 예를 들면, $-C(CH_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-CH_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(CH_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면,



[0457]

[0458] 예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)을 적어도 1:2의 몰비(예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10)로 혼합하는 방법.

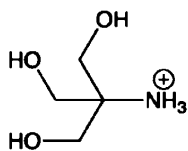
[0459] 2.9.방법 II 또는 2.1-2.7에 있어서, 화학식 II의 화합물과 $(HO)nR^8NH_2$, $[(HO)NR^8]_2NH$, $[(HO)nNR^8]_3N$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-CH_2CH_3$, 예를 들면, $-CH_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-CH_2-CH_2-$, 예를 들면, $-C(CH_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-CH_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(CH_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면,



[0460]

[0461] 을 적어도 1:2의 몰비(예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10)로 혼합하는 방법.

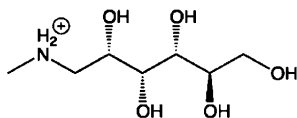
[0462] 2.10.방법 II, 2.1-2.9 에 있어서, 화학식 II의 화합물과 하기 화합물 및/또는 이의 염을 적어도 1:2의 몰비(예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10)로 혼합하는 방법.



[0463]

[0464]

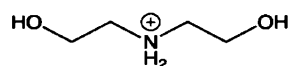
2.11. 방법 II 또는 2.1-2.10에 있어서, 화학식 II의 화합물과 하기 화합물 및/또는 이의 염을 적어도 1:2의 몰비(예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10)로 혼합하는 방법.



[0465]

[0466]

2.12. 방법 II 또는 2.1-2.4에 있어서, 화학식 II의 화합물과 하기 화합물 및/또는 이의 염을 적어도 1:2의 몰비(예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20, 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10)로 혼합하는 방법.



[0467]

[0468]

2.13. 방법 II 또는 2.1-2.12에 있어서, 용매가 멸균 용액, 예를 들면, 주사용 멸균수, 텍스트로스를 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 텍스트로스 주사액 5%), 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액), 벤질 알코올을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균수 또는 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균 염화나트륨) 또는 락테이트 링거인 것인 방법.

[0469]

2.14. 방법 II 또는 2.1-2.13에 있어서, 0.5부터 500 ml까지의 용매(예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 30, 35, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 또는 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 50, 75, 100 또는 200 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 5부터 10, 25, 50 또는 100 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 35 ml)가 있는 것인 방법.

[0470]

2.15. 방법 II 또는 2.1-2.14에 있어서, 0.5부터 500 ml의 멸균 용액, 예를 들면, 주사용 멸균수, 텍스트로스를 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 텍스트로스 주사액 5%), 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액), 벤질 알코올을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균수 또는 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균 염화나트륨) 또는 락테이트 링거(예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 30, 35, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 또는 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 50, 75, 100 또는 200 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 5부터 10, 25, 50 또는 100 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 35 ml)가 있는 것인 방법.

[0471]

2.16. 방법 II 또는 2.1-2.15에 있어서, 용매가 주사용 멸균수 또는 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액)를 함유하는 것인 방법.

[0472]

2.17. 방법 II 또는 2.1-2.16에 있어서, 용매가 주사용 멸균수를 함유하는 것인 방법.

[0473]

2.18. 방법 II 또는 2.1-2.17에 있어서, 용매가 0.5부터 500 ml의 주사용 멸균수(예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 30, 35, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 또는 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 50, 75, 100 또는 200 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 5부터 10, 25, 50 또는 100 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 35 ml)를 함유하는 것인 방법.

[0474]

2.19. 방법 II 또는 2.1-2.18에 있어서, 용매가 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액)를 함유하는 것인 방법.

[0475]

2.20. 방법 II 또는 2.1-2.19에 있어서, 용매가 0.5부터 500 ml의 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액)(예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 30, 35, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 또는 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 50,

75, 100 또는 200 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 5부터 10, 25, 50 또는 100 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 35 ml)을 함유하는 것인 방법.

- [0476] **2.21.** 방법 II 또는 2.1-2.20에 있어서, 화학식 I의 화합물의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1 또는 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM인 것인 방법.
- [0477] **2.22.** 방법 II 또는 2.1-2.21에 있어서, 용매, 예를 들면, 수용액이 하나 이상의 증량제, 예를 들면, 하나 이상의 말토스, 만노스, 리보스, 시클로덱스트린, 만니톨, 락토스, 수크로스, 트레할로스, 소르비톨, 글루코스, 라피노스, 아르기닌, 글리신, 히스티딘, 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40), 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 예를 들면, 하나 이상의 만니톨, 글루코스, 수크로스, 락토스, 트레할로스, 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40)를 함유하는 것인 방법.
- [0478] **2.23.** 방법 II 또는 2.1-2.22에 있어서, 용매, 예를 들면, 수용액이 5, 10, 50 mg부터 2 또는 5 g까지의 하나 이상의 증량제(예를 들면, 약 50 또는 100 mg부터 200, 300, 500, 또는 800 mg까지, 또는 1, 1.5, 2, 3, 4, 또는 5 g)를 함유하는 것인 방법.
- [0479] **2.24.** 방법 II 또는 2.1-2.23에 있어서, 용매, 예를 들면, 수용액이 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40)를 함유하는 것인 방법.
- [0480] **2.25.** 방법 II 또는 2.1-2.24에 있어서, 용매, 예를 들면, 수용액이 5, 10, 50 mg부터 2 또는 5 g까지의 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40), 예를 들면, 약 50 또는 100 mg부터 200, 300, 500, 또는 800 mg까지, 또는 1, 1.5, 2, 3, 4, 또는 5 g의 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40)를 함유하는 것인 방법.
- [0481] **2.26.** 방법 II 또는 2.1-2.25에 있어서, 용매, 예를 들면, 수용액이 하나 이상의 용해 보조제, 예를 들면, 에틸렌 디아민 테트라 아세트산(EDTA) 또는 이의 염(예를 들면, 칼슘 디소듐 EDTA, 디소듐 EDTA, 소듐 EDTA), 알파 시클로 텍스트린, 하이드록시 프로필 시클로 텍스트린, 폴리 소르베이트 80, tert-부탄올, 이소프로판올, 디클로로 메탄, 에탄올, 아세톤, 및 글리세롤; 붕괴 온도를 올릴 수 있는 붕괴 온도 조절제(collapse temperature modifiers), 예를 들면, 하나 이상의 텍스트란, Ficoll®, 젤라틴, 하이드록시 에틸 전분; 하나 이상의 삼투압 조절제, 예를 들면, 하나 이상의 염화나트륨, 염화칼륨, 수크로오스, 만니톨, 글루코스, 락토스; 그리고, 하나 이상의 항균제, 예를 들면, 하나 이상의 벤질 알코올, 페놀, 2-페녹시 에탄올, m-크레졸, 클로로 부탄올, 파라벤(예를 들면, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤), 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 미리스틸 감마 -피콜리 염(예, 미리스틸 감마 피콜리늄 클로라이드)와 유기 수은 화합물 및 이의 염(예를 들면, 페닐 수은 아세테이트, 페닐 수은 보레이트, 페닐 수은 니트레이트 및 티메로살)을 함유하는 것인 방법.
- [0482] **2.27.** 방법 II 또는 2.1-2.26에 있어서, 염 용액의 pH가 7부터 10.5까지, 예를 들면, 7부터 9.5까지, 예를 들면, 7부터 8까지, 예를 들면, 7.5부터 8.5까지, 예를 들면, 7.5, 예를 들면, 8.5, 예를 들면, 8.2인 것인 방법.
- [0483] **2.28.** 방법 II 또는 2.1-2.27에 있어서, 입자와 미생물을 제거하기 위해서 염 용액을 여과하는, 예를 들면, 주사하기 전에 여과하는 과정을 포함하는 방법.
- [0484] **2.29.** 방법 II 또는 2.1-2.28에 있어서, 염 용액을 하나 이상의 추가 치료제, 예를 들면, 뇌 부종, 발작, 외상성 뇌 손상, 신경 교종(예를 들면, 아교 모세포종), 수막염, 급성 고산병, 감염, 대사 장애, 저산소증, 물중독, 간 장애, 간성 혼수, 당뇨병성 케톤산증, 농양, 자간증, 크로이츠 펠트-야콥 병, 루푸스 뇌염, 시신경 부종, 저 나트륨 혈증, 유체 보유, 난소 과자극 증후군, 간질, 망막 허혈 또는 안압 이상 및 조직 수화에 의한 눈의 다른 질병, 심근 허혈, 심근 허혈/재관류 손상, 심근 경색, 심근 저산소증, 울혈성 심부전, 폐혈증, 시신경 척수염, 또는 편두통의 하나 이상의 추가 치료제와 혼합하는 과정을 포함하는 방법.
- [0485] **2.30.** 방법 II 또는 2.1-2.29에 있어서, 염 용액을 하나 이상의 추가 치료제, 예를 들면, 폐 부종, 섬유 근육통 또는 다발성 경화증의 하나 이상의 추가 치료제와 혼합하는 과정을 포함하는 방법.
- [0486] 또 다른 양태에서, 본 발명은 2-{[3,5-비스(트리플로로메틸)페닐]카바모일}-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 포함하는 키트(kit)(키트 I)를 제공한다.
- [0487] 또한, 본 발명은 다음과 같은 키트 I을 제공한다.

- [0488] 1.1. 키트 I에 있어서, 키트가 0.1 또는 0.25 mg부터 2.0 g까지의 2-[[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일]-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(예를 들면, 약 0.1 또는 0.25 mg부터 75 또는 600 mg까지, 예를 들면, 약 0.1, 0.25, 1, 2, 5, 10, 15, 20 mg부터 50, 75, 100, 125, 150, 200, 300, 350, 400, 500, 600 mg, 1 g, 1.5 g, 또는 2.0 g까지, 예를 들면, 5부터 50, 75, 100, 125, 150, 200, 300, 350, 400, 500, 600 mg, 1 g, 1.5 g 또는 2 g까지, 예를 들면, 약 5부터 500 mg까지, 예를 들면, 약 5부터 300 또는 350 mg까지, 예를 들면, 약 5부터 200 mg까지, 예를 들면, 약 25부터 500 mg까지, 예를 들면, 약 25부터 300 또는 350 mg까지, 예를 들면, 약 25부터 200 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 35, 50 또는 100부터 150, 200, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 또는 600 mg까지, 예를 들면, 0.5 또는 1 mg부터 50 mg까지, 예를 들면, 약 0.5 또는 1 mg부터 20 mg까지, 예를 들면, 약 0.5 또는 1 mg부터 10 mg까지, 예를 들면, 약 1, 2 또는 5 mg부터 10 또는 20 mg까지, 예를 들면, 약 1, 2, 3 또는 4부터 5 mg까지, 예를 들면, 약 35 mg, 예를 들면, 350 mg)를 함유하거나, 또는, 키트가 0.1 또는 0.25 mg부터 2.0 g까지의 N-[[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시벤즈아미드(예를 들면, 약 0.1 또는 0.25 mg부터 75 또는 600 mg까지, 예를 들면, 약 0.1, 0.25, 1, 2, 5, 10, 15 또는 20 mg부터 50, 75, 100, 125, 150, 200, 300, 350, 400, 500, 600 mg, 1 g, 1.5 g, 또는 2.0 g까지, 예를 들면, 5부터 50, 75, 100, 125, 150, 200, 300, 350, 400, 500, 600 mg, 1 g, 1.5 g 또는 2 g까지, 예를 들면, 약 5부터 500 mg까지, 예를 들면, 약 5부터 300 또는 350 mg까지, 예를 들면, 약 5부터 200 mg까지, 예를 들면, 약 25부터 500 mg까지, 예를 들면, 약 25부터 300 또는 350 mg까지, 예를 들면, 약 25부터 200 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 35, 50 또는 100부터 150, 200, 300, 350, 400, 450, 500, 550, 또는 600 mg까지, 예를 들면, 0.5 또는 1 mg부터 50 mg까지, 예를 들면, 약 0.5 또는 1 mg부터 20 mg까지, 예를 들면, 약 0.5 또는 1 mg부터 10 mg까지, 예를 들면, 약 1, 2 또는 5 mg부터 10 또는 20 mg까지, 예를 들면, 약 1, 2, 3 또는 4부터 5 mg까지, 예를 들면, 약 35 mg, 예를 들면, 350 mg)를 공급하기에 충분한 양의 2-[[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일]-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 포함하는 것인 키트.
- [0489] 1.2. 키트 I 또는 1.1 에 있어서, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 키트.
- [0490] 1.3. 키트 1.2 에 있어서, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제가 하나 이상의 염기, 용해 보조제, 붕괴 온도 조절제, 증량제, 삼투압 조절제, 향균제를 포함하는 것인 키트.
- [0491] 1.4. 키트 1.2 또는 1.3 에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 부형제가 하나 이상의 염기(예를 들면, 용액, 예를 들면, 수용액에서 조성물의 용해 시에 조성물이 7, 7.5 또는 8부터 10.5까지의 pH(예를 들면, 약 7, 7.5 또는 8부터 9.5까지, 예를 들면, 약 7 또는 7.5부터 8까지, 예를 들면, 약 7.5부터 8.5까지, 예를 들면, 약 7.5, 약 8.5, 예를 들면, 약 8부터 8.5까지, 예를 들면, 약 8.2)를 가지는 것인 염기, 예를 들면, 염기의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9)인 염기, 예를 들면, 하나 이상의 염기가 다음 중의 하나 이상인 것,
- [0492] a) C₁₋₈-알킬 모노-, 디-, 또는 트리-카르복실산 염, 예를 들면, 시트레이트 염, 예를 들면, 금속 시트레이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 시트레이트 염, 예를 들면, 알칼리 시트레이트 염, 예를 들면, 소듐 시트레이트 및/또는 포타슘 시트레이트), 예를 들면, 타르트레이트 염(예를 들면, 금속 타르트레이트 염, 알칼리 타르트레이트, 예를 들면, 소듐 타르트레이트), 예를 들면, 숙시네이트 염(예를 들면, 금속 숙시네이트 염, 예를 들면, 알칼리 숙시네이트, 예를 들면, 디소듐 숙시네이트), 및/또는 예를 들면, 락테이트 염(예를 들면, 금속 락테이트 염, 예를 들면, 알칼리 락테이트, 예를 들면, 소듐 락테이트),
- [0493] b) 포스페이트 염, 예를 들면, 금속 포스페이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 포스페이트 염, 예를 들면, 알칼리 포스페이트 염, 예를 들면, 소듐 포스페이트(예를 들면, NaH₂PO₄ 및/또는 Na₂HPO₄) 및/또는 포타슘 포스페이트(예를 들면, KH₂PO₄ 및/또는 K₂HPO₄)),
- [0494] c) 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 피페라진, 베타타민, 벤자틴, 클로로프로케인, 하이드라바민, 4-(2-하이드록시에틸)모르폴린, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 아미노산(예를 들면, 아르지닌 및/또는 리신), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, (HO)nR⁸NH₂, [(HO)NR⁸]₂NH, [(HO)nNR⁸]₃N, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R⁸은 독립적으로 C₁₋₈ 알킬(예를 들면, C₁₋₆ 알킬, 예를 들면, C₁₋₄ 알킬, 예를 들면, -CH₂CH₃, 예를 들면, -CH₃)이고 n은 0, 또는 C₁₋₈ 알킬렌(예를 들면, C₁₋₆ 알킬렌, 예를 들면, C₁₋₄ 알킬렌, 예를 들면, -CH₂-CH₂-, 예를 들면, -C(CH₂)₃-은, 예를 들면, 하나의 R₈은 -CH₃이고 다른 R₈은 -(CH₂)₆)이고 각각의 n

은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 디메틸에탄올아민, 디에틸아민, 디에틸에탄올아민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것),

[0495] d) 금속 클로라이드 염(예를 들면, 염화 아연(zinc chloride)).

[0496] e) 아세테이트 염, 예를 들면, 금속 아세테이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 아세테이트 염, 예를 들면, 알칼리 아세테이트 염, 예를 들면, 소듐 아세테이트 및/또는 포타슘 아세테이트),

[0497] f) 하이드록시드 및/또는 알콕시드 염, 예를 들면, 금속 하이드록시드 및/또는 금속 알콕시드 염(예를 들면, 4 급 암모늄 하이드록시드, 예를 들면, 암모늄 하이드록시드 및/또는 콜린 하이드록시드, 리튬 하이드록시드, 알루미늄 하이드록시드, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 하이드록시드 염, 예를 들면, 소듐 하이드록시드, 포타슘 하이드록시드, 칼슘 하이드록시드, 마그네슘 하이드록시드, 및/또는 마그네슘 에톡시드, 예를 들면, 소듐 하이드록시드),

[0498] g) 카보네이트 및/또는 비카보네이트 염, 예를 들면, 금속 카보네이트 및/또는 금속 비카보네이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 카보네이트 염, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 비카보네이트 염, 예를 들면, 소듐 비카보네이트),

[0499] h) 금속 보레이트 염(예를 들면, 알칼리 보레이트 염, 예를 들면, 소듐 보레이트),

[0500] 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스 아세테이트), 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트와 Na_2HPO_4 , 예를 들면, Na_2HPO_4 , 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄)

[0501] 을 포함하는 것인 키트.

[0502] 1.5. 키트 1.2-1.4에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 부형제가 하나 이상의 염기(예를 들면, 수용액에서 조성물의 용해 시에 조성물이 7, 7.5 또는 8부터 10.5까지의 pH, 예를 들면, 약 7, 7.5 또는 8부터 9.5까지, 예를 들면, 약 7 또는 7.5부터 8까지, 예를 들면, 약 7.5부터 8.5까지, 예를 들면, 약 7.5, 약 8.5, 예를 들면, 약 8부터 8.5까지, 예를 들면, 약 8.2의 pH를 가지게하는 염기, 예를 들면, 염기의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지의 pKa인 염기를 가지는 것, 예를 들면, 하나 이상의 염기가 다음 중의 하나 이상인 것,

[0503] a) 금속 시트레이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 시트레이트 염, 예를 들면, 알칼리 시트레이트 염, 예를 들면, 소듐 시트레이트 및/또는 포타슘 시트레이트),

[0504] b) 금속 포스페이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 포스페이트 염, 예를 들면, 알칼리 포스페이트 염, 예를 들면, 소듐 포스페이트(예를 들면, NaH_2PO_4 및/또는 Na_2HPO_4) 및/또는 포타슘 포스페이트(예를 들면 KH_2PO_4 및/또는 K_2HPO_4)),

[0505] c) 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것),

- [0506] d) 금속 아세테이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 아세테이트 염, 예를 들면, 알칼리 아세테이트 염, 예를 들면, 소듐 아세테이트 및/또는 포타슘 아세테이트),
- [0507] e) 금속 하이드록시드 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 하이드록시드 염, 예를 들면, 소듐 하이드록시드, 포타슘 하이드록시드, 칼슘 하이드록시드, 및/또는 마그네슘 하이드록시드, 예를 들면, 소듐 하이드록시드),
- [0508] f) 금속 카보네이트 및/또는 금속 비카보네이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 카보네이트 염, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 비카보네이트 염, 예를 들면, 소듐 비카보네이트),
- [0509] g) 금속 보레이트 염(예를 들면, 알칼리 보레이트 염, 예를 들면, 소듐 보레이트),
- [0510] 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스 아세테이트), 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트와 Na_2HPO_4 , 예를 들면, Na_2HPO_4 , 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄)
- [0511] 인 것인 키트.
- [0512] **1.6.** 키트 1.3 또는 1.5에 있어서, 키트가 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 하나 이상의 염기(예를 들면, 1, 5, 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 포함하는 것인 키트.
- [0513] **1.7.** 키트 1.3-1.5에 있어서, 각각의 하나 이상의 염기의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 각각의 하나 이상의 염기의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 각각의 하나 이상의 염기의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 키트.
- [0514] **1.8.** 키트 1.3-1.6에 있어서, 하나 이상의 염기가 하나 이상의 메탈 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)와 메탈 포스페이트 염(예를 들면, 소듐 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)를 포함하는 것인 키트.
- [0515] **1.9.** 키트 1.3-1.8에 있어서, 하나 이상의 염기가 메탈 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)를 포함하는 것인 키트.
- [0516] **1.10.** 키트 1.9에 있어서, 키트가 1 또는 5mg부터 200 또는 500 mg까지의 메탈 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 포함하는 것인 키트.
- [0517] **1.11.** 키트 1.9에 있어서, 메탈 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 메탈 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 메탈 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10 배에 해당하는 것인 키트.
- [0518] **1.12.** 키트 1.3-1.11에 있어서, 키트가 메탈 포스페이트 염(예를 들면, 소듐 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)

를 포함하는 것인 키트.

- [0519] **1.13.** 키트 1.12에 있어서, 키트가 1 또는 5mg부터 200 또는 500 mg까지의 메탈 포스페이트 염(예를 들면, 소듐 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 포함하는 것인 키트.
- [0520] **1.14.** 키트 1.12에 있어서, 메탈 포스페이트 염,(예를 들면, 소듐 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 메탈 포스페이트 염,(예를 들면, 소듐 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 메탈 포스페이트 염,(예를 들면, 소듐 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 키트.
- [0521] **1.15.** 키트 1.3-1.14에 있어서, 키트가 Na_2HPO_4 를 포함하는 것인 키트.
- [0522] **1.16.** 키트 1.15에 있어서, 키트가 1 또는 5mg부터 200 또는 500 mg까지의 Na_2HPO_4 (예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 포함하는 것인 키트.
- [0523] **1.17.** 키트 1.15에 있어서, Na_2HPO_4 의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, Na_2HPO_4 의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, Na_2HPO_4 의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 키트.
- [0524] **1.18.** 키트 1.3-1.17에 있어서, 하나 이상의 염기가 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)을 포함하는 것인 키트.
- [0525] **1.19.** 키트 1.18에 있어서, 1 또는 5mg부터 200 또는 500 mg까지의 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면,

C₁₋₆ 알킬, 예를 들면, C₁₋₄ 알킬, 예를 들면, -CH₂CH₃, 예를 들면, -CH₃)이고 n은 0, 또는 C₁₋₈ 알킬렌(예를 들면, C₁₋₆ 알킬렌, 예를 들면, C₁₋₄ 알킬렌, 예를 들면, -CH₂-CH₂-, 예를 들면, -C(CH₂)₃-은, 예를 들면, 하나의 R₈은 -CH₃이고 다른 R₈은 -(CH₂)₆)이고 각각의 n은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 포함하는 키트.

[0526]

1.20. 키트 1.18에 있어서, 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, (HO)nR⁸NH₂, [(HO)NR⁸]₂NH, [(HO)nNR⁸]₃N, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R⁸은 독립적으로 C₁₋₈ 알킬(예를 들면, C₁₋₆ 알킬, 예를 들면, C₁₋₄ 알킬, 예를 들면, -CH₂CH₃, 예를 들면, -CH₃)이고 n은 0, 또는 C₁₋₈ 알킬렌(예를 들면, C₁₋₆ 알킬렌, 예를 들면, C₁₋₄ 알킬렌, 예를 들면, -CH₂-CH₂-, 예를 들면, -C(CH₂)₃-은, 예를 들면, 하나의 R₈은 -CH₃이고 다른 R₈은 -(CH₂)₆)이고 각각의 n은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, (HO)nR⁸NH₂, [(HO)NR⁸]₂NH, [(HO)nNR⁸]₃N, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R⁸은 독립적으로 C₁₋₈ 알킬(예를 들면, C₁₋₆ 알킬, 예를 들면, C₁₋₄ 알킬, 예를 들면, -CH₂CH₃, 예를 들면, -CH₃)이고 n은 0, 또는 C₁₋₈ 알킬렌(예를 들면, C₁₋₆ 알킬렌, 예를 들면, C₁₋₄ 알킬렌, 예를 들면, -CH₂-CH₂-, 예를 들면, -C(CH₂)₃-은, 예를 들면, 하나의 R₈은 -CH₃이고 다른 R₈은 -(CH₂)₆)이고 각각의 n은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, (HO)nR⁸NH₂, [(HO)NR⁸]₂NH, [(HO)nNR⁸]₃N, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R⁸은 독립적으로 C₁₋₈ 알킬(예를 들면, C₁₋₆ 알킬, 예를 들면, C₁₋₄ 알킬, 예를 들면, -CH₂CH₃, 예를 들면, -CH₃)이고 n은 0, 또는 C₁₋₈ 알킬렌(예를 들면, C₁₋₆ 알킬렌, 예를 들면, C₁₋₄ 알킬렌, 예를 들면, -CH₂-CH₂-, 예를 들면, -C(CH₂)₃-은, 예를 들면, 하나의 R₈은 -CH₃이고 다른 R₈은 -(CH₂)₆)이고 각각의 n은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터

10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 키트.

[0527]

1.21. 키트 1.3-1.20에 있어서, 하나 이상의 염기가 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)인 것인 키트.

[0528]

1.22. 키트 1.21에 있어서, 1 또는 5mg부터 200 또는 500 mg까지의 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 포함하는 키트.

[0529]

1.23. 키트 1.21에 있어서, 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$,

예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 키트.

[0530]

1.24. 키트 1.3-1.23에 있어서, 하나 이상의 염기가 $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)을 포함하는 것인 키트.

[0531]

1.25. 키트 1.24에 있어서, 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염을 함유하며, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0 이거나, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 이거나, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지의, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 포함하는 키트.

[0532]

1.26. 키트 1.24에 있어서, $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염을 함유하며, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0 이거나, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 이거나, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 농도가 0.01 또는 0.1 또는 0.5 또는 1 또는 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01 또는 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염을 함유하며, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0 이거나, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 이거나, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배, 예를 들면, 약 2.5 또는 5부터 10 배, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당,

예를 들면, $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염을 함유하며, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0 이거나, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 이거나, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배, 예를 들면, 약 5부터 10 배, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 키트.

[0533] **1.27.** 키트 1.3-1.26에 있어서, 하나 이상의 염기가 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 및/또는 메글루민, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 예를 들면, 메글루민을 포함하는 것인 키트.

[0534] **1.28.** 키트 1.27에 있어서, 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지의, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 함유하고(또는 함유하거나), 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 메글루민(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지의, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 포함하는 키트.

[0535] **1.29.** 키트 1.27에 있어서, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트의 농도가 0.01, 0.1, 0.5, 1 또는 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM인 것인 키트.

[0536] **1.30.** 키트 1.3-1.29에 있어서, 하나 이상의 염기가 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트를 포함하는 것인 키트.

[0537] **1.31.** 키트 1.30에 있어서, 조성물이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지), 예를 들면, 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 포함하는 것인 키트.

[0538] **1.32.** 키트 1.30에 있어서, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트)의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트)의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트)의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 키트.

[0539] **1.33.** 키트 1.3-1.33에 있어서, 하나 이상의 염기가 염기, 예를 들면, 아민 또는 이의 염(여기서, 염기의 pK_a 이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pK_a , 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지의 pK_a 를 가지는 것)을 포함하는 것인 키트.

- [0540] **1.34.** 키트 1.34에 있어서, 1 또는 5mg부터 200 또는 500 mg까지의 염기(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 포함하는 키트.
- [0541] **1.35.** 키트 1.34에 있어서, 염기의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 염기의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 염기의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 키트.
- [0542] **1.36.** 키트 1.3-1.35에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 하나 이상의 염기의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:1인 것인 키트.
- [0543] **1.37.** 키트 1.3-1.36에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 하나 이상의 염기의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 키트.
- [0544] **1.38.** 키트 1.37에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 금속 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 키트.
- [0545] **1.39.** 키트 1.37에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 금속 포스페이트 염(예를 들면, 소듐 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 키트.
- [0546] **1.40.** 키트 1.37에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 키트.
- [0547] **1.41.** 키트 1.40에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페

이트와 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 키트.

[0548] **1.42.** 키트 1.41에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 키트.

[0549] **1.43.** 키트 1.42에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 키트.

[0550] **1.44.** 키트 1.42에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트)의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 키트.

[0551] **1.45.** 키트 1.37에 있어서, 조성물 1.31에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 염기, 예를 들면, 아민 또는 이의 염(여기서, 염기의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10 부터 11까지의 pKa , 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지의 pKa 를 가지는 것)의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 키트.

[0552] **1.46.** 키트 1.2-1.45에 있어서, 동결 건조 케이크(lyophilized cake)에 충분한 구조를 제공 할 수있는 하나 이상의 증량제, 예를 들면, 하나 이상의 만니톨, 락토스, 수크로스, 트레할로스, 소르비톨, 글루코스, 라피노스, 아르기닌, 글리신, 히스티딘, 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40)를 포함하는 키트.

[0553] **1.47.** 키트 1.46에 있어서, 5, 10, 50 mg부터 2 또는 5 g까지의 하나 이상의 증량제(예를 들면, 약 50 또는 100 mg부터 200, 300, 500, 또는 800 mg, 또는 1, 1.5, 2, 3, 4, 또는 5 g까지)를 포함하는 키트.

[0554] **1.48.** 키트 1.2-1.47에 있어서, 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40)를 포함하는 키트.

[0555] **1.49.** 키트 1.48에 있어서, 5, 10, 50 mg부터 2 또는 5 g까지의 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40)(예를 들면,

약 50 또는 100 mg부터 200, 300, 500, 또는 800 mg, 또는 1, 1.5, 2, 3, 4, 또는 5 g까지)를 포함하는 키트.

- [0556] **1.50.** 키트 1.2-1.49에 있어서, 조성물이 하나 이상의 용해 보조제, 예를 들면, 에틸렌 디아민 테트라 아세트산 (EDTA) 또는 이의 염(예를 들면, 칼슘 디소듐 EDTA, 디소듐 EDTA, 소듐 EDTA), 알파 시클로 텍스트린, 하이드록시 프로필 시클로 텍스트린, 폴리 소르베이트 80, tert-부탄올, 이소프로판올, 디클로로 메탄, 에탄올, 아세톤, 및 글리세롤; 붕괴 온도를 올릴 수 있는 붕괴 온도 조절제(collapse temperature modifiers), 예를 들면, 하나 이상의 텍스트란, Ficoll®, 젤라틴, 하이드록시 에틸 전분; 하나 이상의 삼투압 조절제, 예를 들면, 하나 이상의 염화나트륨, 염화칼륨, 수크로오스, 만니톨, 글루코스, 락토스; 그리고, 하나 이상의 항균제, 예를 들면, 하나 이상의 벤질 알코올, 페놀, 2-페녹시 에탄올, m-크레졸, 클로로 부탄올, 파라벤(예를 들면, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤), 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 미리스틸 감마-피콜리 염(예를 들면, 미리스틸 감마 피콜리늄 클로라이드)와 유기 수은 화합물 및 이의 염(예를 들면, 페닐 수은 아세테이트, 페닐 수은 보레이트, 페닐 수은 니트레이트 및 티메로살)을 포함하는 것인 키트.
- [0557] **1.51.** 키트 1.2-1.50에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 약학적으로 허용 가능한 부형제가 한 용기에 있거나 하나 이상의 다른 용기에 있는 것인 키트.
- [0558] **1.52.** 키트 1.51에 있어서, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제가 하나 이상의 염기(예를 들면, 용액, 예를 들면, 수용액에서 조성물의 용해 시에 조성물이 7, 7.5 또는 8부터 10.5까지의 pH(예를 들면, 약 7, 7.5 또는 8부터 9.5까지, 예를 들면, 약 7 또는 7.5부터 8까지, 예를 들면, 약 7.5부터 8.5까지, 예를 들면, 약 7.5, 약 8.5, 예를 들면, 약 8부터 8.5까지, 예를 들면, 약 8.2)를 가지는 것인 염기, 예를 들면, 염기의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9)인 염기, 예를 들면, 하나 이상의 염기가 다음 중의 하나 이상인 것,
- [0559] a) C₁₋₈-알킬 모노-, 디-, 또는 트리-카르복실산 염, 예를 들면, 시트레이트 염, 예를 들면, 금속 시트레이트 염 (예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 시트레이트 염, 예를 들면, 알칼리 시트레이트 염, 예를 들면, 소듐 시트레이트 및/또는 포타슘 시트레이트), 예를 들면, 타르트레이트 염(예를 들면, 금속 타르트레이트 염, 알칼리 타르트레이트, 예를 들면, 소듐 타르트레이트), 예를 들면, 숙시네이트 염(예를 들면, 금속 숙시네이트 염, 예를 들면, 알칼리 숙시네이트, 예를 들면, 디소듐 숙시네이트), 및/또는 예를 들면, 락테이트 염(예를 들면, 금속 락테이트 염, 예를 들면, 알칼리 락테이트, 예를 들면, 소듐 락테이트),
- [0560] b) 포스페이트 염, 예를 들면, 금속 포스페이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 포스페이트 염, 예를 들면, 알칼리 포스페이트 염, 예를 들면, 소듐 포스페이트(예를 들면, NaH₂PO₄ 및/또는 NaHPO₄) 및/또는 포타슘 포스페이트(예를 들면, KH₂PO₄ 및/또는 K₂HPO₄)),
- [0561] c) 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 피페라진, 베네타민, 벤자틴, 트리메틸글리신, 하이드라바민, 4-(2-하이드록시에틸)모르폴린, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 아미노산(예를 들면, 아르지닌 및/또는 리신), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, (HO)nR⁸NH₂, [(HO)NR⁸]₂NH, [(HO)nNR⁸]₃N, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R⁸은 독립적으로 C₁₋₈ 알킬(예를 들면, C₁₋₆ 알킬, 예를 들면, C₁₋₄ 알킬, 예를 들면, -CH₂CH₃, 예를 들면, -CH₃)이고 n은 0, 또는 C₁₋₈ 알킬렌(예를 들면, C₁₋₆ 알킬렌, 예를 들면, C₁₋₄ 알킬렌, 예를 들면, -CH₂-CH₂-, 예를 들면, -C(CH₂)₃-은, 예를 들면, 하나의 R₈은 -CH₃이고 다른 R₈은 -(CH₂)₆)이고 각각의 n은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 디메틸에탄올아민, 디에틸아민, 디에틸에탄올아민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것),
- [0562] d) 금속 클로라이드 염(예를 들면, 염화 아연(zinc chloride)).
- [0563] e) 아세테이트 염, 예를 들면, 금속 아세테이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 아세테이트 염, 예를 들면, 알칼리 아세테이트 염, 예를 들면, 소듐 아세테이트 및/또는 포타슘 아세테이트),
- [0564] f) 하이드록시드 및/또는 알콕시드 염, 예를 들면, 금속 하이드록시드 및/또는 금속 알콕시드 염(예를 들면, 4 급 암모늄 하이드록시드, 예를 들면, 암모늄 하이드록시드 및/또는 콜린 하이드록시드, 리튬 하이드록시드, 알

루미늄 하이드록시드, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 하이드록시드 염, 예를 들면, 소듐 하이드록시드, 포타슘 하이드록시드, 칼슘 하이드록시드, 마그네슘 하이드록시드, 및/또는 마그네슘 에톡시드, 예를 들면, 소듐 하이드록시드),

[0565] g) 카보네이트 및/또는 비카보네이트 염, 예를 들면, 금속 카보네이트 및/또는 금속 비카보네이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 카보네이트 염, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 비카보네이트 염, 예를 들면, 소듐 비카보네이트),

[0566] h) 금속 보레이트 염(예를 들면, 알칼리 보레이트 염, 예를 들면, 소듐 보레이트),

[0567] 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스 아세테이트), 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트와 Na_2HPO_4 , 예를 들면, Na_2HPO_4 , 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄)

[0568] 을 포함하는 것인 키트.

[0569] 1.53. 키트 1.51 또는 1.52에 있어서, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제가 하나 이상의 염기(예를 들면, 수용액에서 조성물의 용해 시에 조성물이 7, 7.5 또는 8부터 10.5까지의 pH, 예를 들면, 약 7, 7.5 또는 8부터 9.5까지, 예를 들면, 약 7 또는 7.5부터 8까지, 예를 들면, 약 7.5부터 8.5까지, 예를 들면, 약 7.5, 약 8.5, 예를 들면, 약 8부터 8.5까지, 예를 들면, 약 8.2의 pH를 가지게하는 염기, 예를 들면, 염기의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지의 pKa인 염기를 가지는 것, 예를 들면, 하나 이상의 염기가 다음 중의 하나 이상인 것,

[0570] a) 금속 시트레이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 시트레이트 염, 예를 들면, 알칼리 시트레이트 염, 예를 들면, 소듐 시트레이트 및/또는 포타슘 시트레이트),

[0571] b) 금속 포스페이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 포스페이트 염, 예를 들면, 알칼리 포스페이트 염, 예를 들면, 소듐 포스페이트(예를 들면, NaH_2PO_4 및/또는 Na_2HPO_4) 및/또는 포타슘 포스페이트(예를 들면 KH_2PO_4 및/또는 K_2HPO_4)),

[0572] c) 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것),

[0573] d) 금속 아세테이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 아세테이트 염, 예를 들면, 알칼리 아세테이트 염, 예를 들면, 소듐 아세테이트 및/또는 포타슘 아세테이트),

[0574] e) 금속 하이드록시드 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 하이드록시드 염, 예를 들면, 소듐 하이드록시드, 포타슘 하이드록시드, 칼슘 하이드록시드, 및/또는 마그네슘 하이드록시드, 예를 들면, 소듐 하이드록시드),

[0575] f) 금속 카보네이트 및/또는 금속 비카보네이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 카보네이트 염, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 비카보네이트 염, 예를 들면, 소듐 비카보네이트),

[0576] g) 금속 보레이트 염(예를 들면, 알칼리 보레이트 염, 예를 들면, 소듐 보레이트),

- [0577] 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스 아세테이트), 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트와 Na_2HPO_4 , 예를 들면, Na_2HPO_4 , 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄)
- [0578] 을 포함하는 것인 키트.
- [0579] 1.54. 키트 1.52 또는 1.53에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 하나 이상의 금속 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트), 금속 포스페이트 염(예를 들면, 소듐 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)가 같은 용기 또는 다른 용기에 있는 것인 키트.
- [0580] 1.55. 키트 1.54에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 금속 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)가 같은 용기 또는 다른 용기에 있는 것인 키트.
- [0581] 1.56. 키트 1.54에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 금속 포스페이트 염(예를 들면, 소듐 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)가 같은 용기 또는 다른 용기에 있는 것인 키트.
- [0582] 1.57. 키트 1.52-1.53에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pK_a (예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)이 같은 용기 또는 다른 용기에 있는 것인 키트.
- [0583] 1.58. 키트 1.57에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 하나 이상의 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민 및/또는 이의 염(예를 들면, $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민))이 같은 용기 또는 다른 용기에 있는 것인 키트.
- [0584] 1.59. 키트 1.58에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 하나 이상의 $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)이 같은 용기 또는 다른 용기에 있는 것인 키트.

- [0585] 1.60. 키트 1.59에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄이 같은 용기 또는 다른 용기에 있는 것인 키트.
- [0586] 1.61. 키트 1.59에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트가 같은 용기 또는 다른 용기에 있는 것인 키트.
- [0587] 1.62. 키트 1.53에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 염기, 예를 들면, 아민 또는 이의 염(여기서, 그 염기의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지의 pKa인 것)이 같은 용기 또는 다른 용기에 있는 것인 키트.
- [0588] 1.63. 키트 1.51-1.62에 있어서, 키트가 하나 이상의 증량제, 예를 들면, 하나 이상의 말토스, 만노스, 리보스, 시클로덱스트린, 만니톨, 락토스, 수크로스, 트레할로스, 소르비톨, 글루코스, 라피노스, 아르기닌, 글리신, 히스티딘, 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40), 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 예를 들면, 하나 이상의 만니톨, 글루코스, 수크로스, 락토스, 트레할로스, 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40)를 함유하고, 하나 이상의 증량제가 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 또는 키트의 다른 성분과 같은 용기에 있거나, 또는 하나 이상의 다른 용기에 있는 것인 키트.
- [0589] 1.64. 키트 1.63에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40)이 같은 용기에 있거나 다른 용기에 있는 것인 키트.
- [0590] 1.65. 키트 1.51-1.64에 있어서, 키트가 하나 이상의 용해 보조제, 예를 들면, 에틸렌 디아민 테트라 아세트산(EDTA) 또는 이의 염(예를 들면, 칼슘 디소듐 EDTA, 디소듐 EDTA, 소듐 EDTA), 알과 시클로 텍스트린, 하이드록시 프로필 시클로 텍스트린, 폴리 소르베이트 80, tert-부탄올, 이소프로판올, 디클로로 메탄, 에탄올, 아세톤, 및 글리세롤; 붕괴 온도를 올릴 수 있는 붕괴 온도 조절제(collapse temperature modifiers), 예를 들면, 하나 이상의 텍스트란, Ficoll®, 젤라틴, 하이드록시 에틸 전분; 하나 이상의 삼투압 조절제, 예를 들면, 하나 이상의 염화나트륨, 염화칼륨, 수크로오스, 만니톨, 글루코스, 락토스; 그리고, 하나 이상의 항균제, 예를 들면, 하나 이상의 벤질 알코올, 페놀, 2-페녹시 에탄올, m-크레졸, 클로로 부탄올, 파라벤(예를 들면, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤), 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 미리스틸 감마-피콜리 염(예를 들면, 미리스틸 감마 피콜리늄 클로라이드)와 유기 수은 화합물 및 이의 염(예를 들면, 페닐 수은 아세테이트, 페닐 수은 보레이트, 페닐 수은 니트레이트 및 티메로살)를 함유하고, 하나 이상의 용해 보조제, 붕괴 온도 조절제, 삼투압 조절제, 항균제가 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 또는 키트의 다른 성분과 같은 용기에 있거나, 또는 하나 이상의 다른 용기에 있는 것인 키트.
- [0591] 1.66. 키트 I 또는 1.1-1.65에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트가 결정질(crystalline)인 것인 키트.
- [0592] 1.67. 키트 I 또는 1.1-1.65에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트가 무정형(amorphous)인 것인 키트.
- [0593] 1.68. 키트 I 또는 1.1-1.65에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트가 동결 건조, 예를 들면, 동결, 일차 건조, 이차 건조에 의해서, 동결 건조된 것인 키트.
- [0594] 1.69. 키트 1.2-1.68에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제가 동결건조된 것인 키트.
- [0595] 1.70. 키트 1.1-1.69에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트가 용매, 예를 들면, 수용액을 사용하여 약학적으로 허용 가능 액체(예를 들면, 용액 또는 현탁액, 예를 들면, 용액)으로 구성되거나, 동결 건조(lyophilized)된 경우, 재구성되기에 적합한 것인 키트.
- [0596] 1.71. 키트 1.1-1.70에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액, 예를 들면, 주사용 멸균수, 텍스트로스를 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 텍스트로스 주사액 5%), 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액), 벤질 알코올을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균수 또는 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균 염화나트륨) 또는 락테이트 링거를 포함하는 키트.
- [0597] 1.72. 키트 I 또는 1.1-1.71에 있어서, 0.5부터 500 ml까지의 용매, 예를 들면, 수용액(예를 들면, 약 1 또는

2 ml부터 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 30, 35, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 또는 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 50, 75, 100 또는 200 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 5부터 10, 25, 50 또는 100 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 35 ml)을 포함하는 키트.

[0598] 1.73. 키트 I 또는 1.1-1.72에 있어서, 0.5부터 500 ml까지의 멸균 용액, 예를 들면, 주사용 멸균수, 텍스트로스를 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 텍스트로스 주사액 5%), 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액), 벤질 알코올을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균수 또는 벤질 알코올을 함유하는 주사용 정균 염화나트륨) 또는 락테이트 링거(예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 30, 35, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 또는 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 50, 75, 100 또는 200 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 5부터 10, 25, 50 또는 100 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 35 ml)을 포함하는 키트.

[0599] 1.74. 키트 I 또는 1.1-1.73에 있어서, 주사용 멸균수 또는 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액)을 포함하는 키트.

[0600] 1.75. 키트 1.74에 있어서, 0.5부터 500 ml까지의 주사용 멸균수(예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 30, 35, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 또는 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 50, 75, 100 또는 200 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 5부터 10, 25, 50 또는 100 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 35 ml)을 포함하는 키트.

[0601] 1.76. 키트 I 또는 1.1-1.75에 있어서, 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사액)을 포함하는 키트.

[0602] 1.77. 키트 1.76에 있어서, 0.5부터 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 500 ml까지의 염화나트륨을 함유하는 멸균 용액(예를 들면, 0.9% 염화나트륨 주사(예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 30, 35, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 또는 500 ml까지, 예를 들면, 약 1 또는 2 ml부터 5, 10, 25, 50, 75, 100 또는 200 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 5부터 10, 25, 50 또는 100 ml까지, 예를 들면, 약 3.5 또는 35 ml)을 포함하는 키트.

[0603] 1.78. 키트 1.71-1.77에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 하나 이상의 염기(예를 들면, 용액, 예를 들면, 수용액에서 조성물의 용해 시에 조성물이 7, 7.5 또는 8부터 10.5까지의 pH(예를 들면, 약 7, 7.5 또는 8부터 9.5까지, 예를 들면, 약 7 또는 7.5부터 8까지, 예를 들면, 약 7.5부터 8.5까지, 예를 들면, 약 7.5, 약 8.5, 예를 들면, 약 8부터 8.5까지, 예를 들면, 약 8.2)를 가지는 것인 염기, 예를 들면, 염기의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9)인 염기, 예를 들면, 하나 이상의 염기가 다음 중의 하나 이상인 것,

[0604] a) C₁₋₈-알킬 모노-, 디-, 또는 트리-카르복실산 염, 예를 들면, 시트레이트 염, 예를 들면, 금속 시트레이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 시트레이트 염, 예를 들면, 알칼리 시트레이트 염, 예를 들면, 소듐 시트레이트 및/또는 포타슘 시트레이트), 예를 들면, 타르트레이트 염(예를 들면, 금속 타르트레이트 염, 알칼리 타르트레이트, 예를 들면, 소듐 타르트레이트), 예를 들면, 숙시네이트 염(예를 들면, 금속 숙시네이트 염, 예를 들면, 알칼리 숙시네이트, 예를 들면, 디소듐 숙시네이트), 및/또는 예를 들면, 락테이트 염(예를 들면, 금속 락테이트 염, 예를 들면, 알칼리 락테이트, 예를 들면, 소듐 락테이트),

[0605] b) 포스페이트 염, 예를 들면, 금속 포스페이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 포스페이트 염, 예를 들면, 알칼리 포스페이트 염, 예를 들면, 소듐 포스페이트(예를 들면, NaH₂PO₄ 및/또는 Na₂HPO₄) 및/또는 포타슘 포스페이트(예를 들면, KH₂PO₄ 및/또는 K₂HPO₄)),

[0606] c) 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 피페라진, 베타타민, 벤자틴, 트리메틸글리신, 하이드라바민, 4-(2-하이드록시에틸)모르폴린, 1-(2-하이드록시에틸)피롤리딘, 아미노산(예를 들면, 아르지닌 및/또는 리신), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, (HO)nR⁸NH₂, [(HO)NR⁸]₂NH, [(HO)NR⁸]₃N, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R⁸은 독립적으로 C₁₋₈ 알킬(예를 들면, C₁₋₆ 알킬, 예를 들면, C₁₋₄ 알킬, 예를 들면, -CH₂CH₃, 예를 들면, -CH₃)이고 n은 0, 또는 C₁₋₈ 알킬렌(예를 들면, C₁₋₆ 알킬렌, 예를 들면, C₁₋₄ 알킬렌, 예를 들면, -CH₂-CH₂-, 예를 들면, -C(CH₂)₃-은, 예를 들면, 하나의 R₈은 -CH₃이고 다른 R₈은 -(CH₂)₆)이고 각각의 n

은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 디메틸에탄올아민, 디에틸아민, 디에틸에탄올아민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것),

[0607] d) 금속 클로라이드 염(예를 들면, 염화 아연(zinc chloride)).

[0608] e) 아세테이트 염, 예를 들면, 금속 아세테이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 아세테이트 염, 예를 들면, 알칼리 아세테이트 염, 예를 들면, 소듐 아세테이트 및/또는 포타슘 아세테이트),

[0609] f) 하이드록시드 및/또는 알콕시드 염, 예를 들면, 금속 하이드록시드 및/또는 금속 알콕시드 염(예를 들면, 4 급 암모늄 하이드록시드, 예를 들면, 암모늄 하이드록시드 및/또는 콜린 하이드록시드, 리튬 하이드록시드, 알루미늄 하이드록시드, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 하이드록시드 염, 예를 들면, 소듐 하이드록시드, 포타슘 하이드록시드, 칼슘 하이드록시드, 마그네슘 하이드록시드, 및/또는 마그네슘 에톡시드, 예를 들면, 소듐 하이드록시드),

[0610] g) 카보네이트 및/또는 비카보네이트 염, 예를 들면, 금속 카보네이트 및/또는 금속 비카보네이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 카보네이트 염, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 비카보네이트 염, 예를 들면, 소듐 비카보네이트),

[0611] h) 금속 보레이트 염(예를 들면, 알칼리 보레이트 염, 예를 들면, 소듐 보레이트),

[0612] 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스 아세테이트), 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트와 Na_2HPO_4 , 예를 들면, Na_2HPO_4 , 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄)

[0613] 을 포함하는 것인 키트.

[0614] **1.79.** 키트 1.71-1.78에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 하나 이상의 염기(예를 들면, 수용액에서 조성물의 용해 시에 조성물이 7, 7.5 또는 8부터 10.5까지의 pH, 예를 들면, 약 7, 7.5 또는 8부터 9.5까지, 예를 들면, 약 7 또는 7.5부터 8까지, 예를 들면, 약 7.5부터 8.5까지, 예를 들면, 약 7.5, 약 8.5, 예를 들면, 약 8부터 8.5까지, 예를 들면, 약 8.2의 pH를 가지게하는 염기, 예를 들면, 염기의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지의 pKa인 염기를 가지는 것, 예를 들면, 하나 이상의 염기가 다음 중의 하나 이상인 것,

[0615] a) 금속 시트레이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 시트레이트 염, 예를 들면, 알칼리 시트레이트 염, 예를 들면, 소듐 시트레이트 및/또는 포타슘 시트레이트),

[0616] b) 금속 포스페이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 포스페이트 염, 예를 들면, 알칼리 포스페이트 염, 예를 들면, 소듐 포스페이트(예를 들면, NaH_2PO_4 및/또는 Na_2HPO_4) 및/또는 포타슘 포스페이트(예를 들면 KH_2PO_4 및/또는 K_2HPO_4), 예를 들면, 소듐 포스페이트(예를 들면, NaH_2PO_4)),

[0617] c) 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것),

- [0618] d) 금속 아세테이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 아세테이트 염, 예를 들면, 알칼리 아세테이트 염, 예를 들면, 소듐 아세테이트 및/또는 포타슘 아세테이트),
- [0619] e) 금속 하이드록시드 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 하이드록시드 염, 예를 들면, 소듐 하이드록시드, 포타슘 하이드록시드, 칼슘 하이드록시드, 및/또는 마그네슘 하이드록시드, 예를 들면, 소듐 하이드록시드),
- [0620] f) 금속 카보네이트 및/또는 금속 비카보네이트 염(예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 카보네이트 염, 예를 들면, 알칼리 및/또는 알칼라인 비카보네이트 염, 예를 들면, 소듐 비카보네이트),
- [0621] g) 금속 보레이트 염(예를 들면, 알칼리 보레이트 염, 예를 들면, 소듐 보레이트),
- [0622] 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스 아세테이트), 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트, Na_2HPO_4 , 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄, 예를 들면, 하나 이상의 소듐 시트레이트와 Na_2HPO_4 , 예를 들면, Na_2HPO_4 , 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄)
- [0623] 인 것인 키트.
- [0624] **1.80.** 키트 1.78 또는 1.79에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이, 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 하나 이상의 염기(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 포함하는 것인 키트.
- [0625] **1.81.** 키트 1.78 또는 1.79에 있어서, 각각의 하나 이상의 염기의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 각각의 하나 이상의 염기의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 각각의 하나 이상의 염기의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 키트.
- [0626] **1.82.** 키트 1.78-1.81에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 하나 이상의 금속 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트), 금속 포스페이트 염(예를 들면, 소듐 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)을 포함하는 것인 키트.
- [0627] **1.83.** 키트 1.78-1.82에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 금속 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)를 포함하는 것인 키트.
- [0628] **1.84.** 키트 1.83에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 금속 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 포함하는 것인 키트.
- [0629] **1.85.** 키트 1.83에 있어서, 금속 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 금속 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5 배에 해당, 예를 들면, 금속 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 키트.

- [0630] 1.86. 키트 1.78-1.85에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 금속 포스페이트 염(예를 들면, 소티움 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)를 포함하는 것인 키트.
- [0631] 1.87. 키트 1.86에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 금속 포스페이트 염(예를 들면, 소티움 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 포함하는 것인 키트.
- [0632] 1.88. 키트 1.86에 있어서, 금속 포스페이트 염(예를 들면, 소티움 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 금속 포스페이트 염(예를 들면, 소티움 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 금속 포스페이트 염(예를 들면, 소티움 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 키트.
- [0633] 1.89. 키트 1.78-1.88에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 Na_2HPO_4 를 포함하는 것인 키트.
- [0634] 1.90. 키트 1.89에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 Na_2HPO_4 (예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 포함하는 것인 키트.
- [0635] 1.91. 키트 1.89에 있어서, Na_2HPO_4 의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, Na_2HPO_4 의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, Na_2HPO_4 의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 키트.
- [0636] 1.92. 키트 1.78-1.91에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 착산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)을 포함하는 것인 키트.
- [0637] 1.93. 키트 1.92에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및

를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 키트.

[0639]

1.95. 키트 1.78-1.94에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)을 포함하는 것인 키트.

[0640]

1.96. 키트 1.95에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 포함하는 것인 키트.

[0641]

1.97. 키트 1.95에 있어서, 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 모노- 및/또는

폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 키트.

[0642] 1.98. 키트 1.78-1.97에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)을 포함하는 것인 키트.

[0643] 1.99. 키트 1.98에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 1 또는 5mg부터 200 또는 500 mg까지의 $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 포함하는 것인 키트.

[0644] 1.100. 키트 1.98에 있어서, $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스

염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5 배에 해당, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{NR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 키트.

[0645] **1.101.** 키트 1.78-1.100에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄을 포함하는 것인 키트.

[0646] **1.102.** 키트 1.101에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 1 또는 5mg부터 200 또는 500 mg까지의 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 포함하는 것인 키트.

[0647] **1.103.** 키트 1.101에 있어서, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2 부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 키트.

[0648] **1.104.** 키트 1.78-1.103에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트를 포함하는 것인 키트.

[0649] **1.105.** 키트 1.104에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지), 예를 들면, 1 또는 5 mg부터 200 또는 500 mg까지의 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 포함하는 것인 키트.

[0650] **1.106.** 키트 1.104에 있어서, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트)의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트)의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트)의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 키트.

- [0651] 1.107. 키트 1.78-1.106에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 염기, 예를 들면, 아민 또는 이의 염(여기서, 염기의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지의 pKa를 가지는 것)을 포함하는 것인 키트.
- [0652] 1.108. 키트 1.107에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 1 또는 5mg부터 200 또는 500 mg까지의 염기, 예를 들면, 아민 또는 이의 염(여기서, 염기의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지의 pKa를 가지는 것)(예를 들면, 약 1, 5 또는 10 mg부터 15, 20, 25, 30, 40, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 350, 400, 450, 500, 1000, 또는 1500 mg까지, 예를 들면, 약 15, 20, 30, 50, 또는 100부터 200, 250, 400, 450, 500, 600, 700, 800, 1000, 또는 1500 mg까지)를 포함하는 것인 키트.
- [0653] 1.109. 키트 1.107에 있어서, 염기, 예를 들면, 아민 또는 이의 염(여기서, 염기의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지의 pKa를 가지는 것)의 농도가 0.01, 0.02, 0.05, 0.1, 0.5, 1, 2부터 250 mM까지, 예를 들면, 약 0.01, 0.1 또는 0.5부터 1, 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50, 60, 75, 100, 125, 150, 175, 200, 250 mM 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 1부터 2, 5, 10, 15, 20, 25, 40, 50 또는 60 mM까지, 예를 들면, 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 50부터 100, 200, 250, 300, 400, 500, 또는 1000 mM까지, 예를 들면, 약 2, 20, 또는 200 mM, 예를 들면, 약 5, 10, 50, 500, 500, 또는 1000 mM, 예를 들면, 염기, 예를 들면, 아민 또는 이의 염(여기서, 염기의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지의 pKa를 가지는 것)의 농도가 화학식 II의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 2.5 또는 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 2.5 배, 예를 들면, 약 5배에 해당, 예를 들면, 염기, 예를 들면, 아민 또는 이의 염(여기서, 염기의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지의 pKa를 가지는 것)의 농도가 화학식 III의 화합물의 2 또는 3 배부터 5, 6, 8, 10, 15 또는 20 배까지, 예를 들면, 약 5 배부터 10 배까지, 예를 들면, 약 5 배, 예를 들면, 약 10배에 해당하는 것인 키트.
- [0654] 1.110. 키트 1.78-1.109에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 하나 이상의 염기의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:1인 것인 키트.
- [0655] 1.111. 키트 1.78-1.109에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 하나 이상의 염기의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 키트.
- [0656] 1.112. 키트 1.111에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 금속 시트레이트 염(예를 들면, 소듐 시트레이트)의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 키트.
- [0657] 1.113. 키트 1.111에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 금속 포스페이트 염(예를 들면, 소듐 포스페이트, 예를 들면, Na_2HPO_4)의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 키트.
- [0658] 1.114. 키트 1.111에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 아민 및/또는 이의 염(예를 들면, 모르폴린, 아미노산(예를 들면, 아르지닌), 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})_n\text{R}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-

8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)(예를 들면, 임의의 선행하는 것들 중 아민 및/또는 이의 염의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa(예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지)를 갖는 것)의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 키트.

[0659]

1.115. 키트 1.114에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 모노- 및/또는 폴리-하이드록시알킬아민, 및/또는 이의 염, 예를 들면, $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 키트.

[0660]

1.116. 키트 1.115에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 $(\text{HO})\text{nR}^8\text{NH}_2$, $[(\text{HO})\text{NR}^8]_2\text{NH}$, $[(\text{HO})\text{nNR}^8]_3\text{N}$, 및/또는 이의 염(여기서, 각각의 R^8 은 독립적으로 C_{1-8} 알킬(예를 들면, C_{1-6} 알킬, 예를 들면, C_{1-4} 알킬, 예를 들면, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$, 예를 들면, $-\text{CH}_3$)이고 n 은 0, 또는 C_{1-8} 알킬렌(예를 들면, C_{1-6} 알킬렌, 예를 들면, C_{1-4} 알킬렌, 예를 들면, $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$, 예를 들면, $-\text{C}(\text{CH}_2)_3-$ 은, 예를 들면, 하나의 R_8 은 $-\text{CH}_3$ 이고 다른 R_8 은 $-(\text{CH}_2)_6$)이고 각각의 n 은 독립적으로 1-8(예를 들면, 1, 2, 3, 4, 5 또는 6)인 것), 예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄(트리스 염기로도 알려짐) 및/또는 이의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트(트리스 아세테이트로도 알려짐), 메글루민, 및/또는 디에탄올아민)의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 키트.

[0661]

1.117. 키트 1.116에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 키트.

[0662]

1.118. 키트 1.116에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄의 염(예를 들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄 아세테이트)의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 키트.

[0663]

1.119. 키트 1.111에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 염기, 예를 들면, 아민 또는 이의 염(여기서, 염기의 짝산이 6, 7, 8, 9 또는 10부터 11까지의 pKa, 예를 들면, 약 6, 7, 8 또는 9부터 10까지, 예를 들면, 약 7부터 9까지, 예를 들면, 약 8부터 9까지의 pKa를 가지는 것)의 몰비(molar ratio)가 적어도 1:2, 예를 들면, 적어도, 약 1:2, 1:3, 1:4, 또는 1:5부터 1:6, 1:7, 1:8, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5부터 1:5, 1:6, 1:7, 1:8, 1:9, 1:10, 1:15, 1:20 또는 1:30까지, 예를 들면, 적어도 약 1:2.5, 예를 들면, 적어도 약 1:5, 예를 들면, 적어도 약 1:10인 것인 키트.

1:10인 것인 키트.

- [0664] 1.120. 키트 1.71-1.119에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 하나 이상의 증량제, 예를 들면, 하나 이상의 말토스, 만노스, 리보스, 시클로덱스트린, 만니톨, 락토스, 수크로스, 트레할로스, 소르비톨, 글루코스, 라피노스, 아르기닌, 글리신, 히스티딘, 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40), 폴리비닐피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리프로필렌 글리콜, 예를 들면, 하나 이상의 만니톨, 글루코스, 수크로스, 락토스, 트레할로스, 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40)를 포함하는 것인 키트.
- [0665] 1.121. 키트 1.71-1.120에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 5, 10, 50 mg부터 2 또는 5 g까지의 하나 이상의 증량제(예를 들면, 약 50 또는 100 mg부터 200, 300, 500, 또는 800 mg, 또는 1, 1.5, 2, 3, 4, 또는 5 g까지)을 포함하는 것인 키트.
- [0666] 1.122. 키트 1.71-1.121에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40)를 포함하는 것인 키트.
- [0667] 1.123. 키트 1.71-1.122에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 5, 10, 50 mg부터 2 또는 5 g까지의 텍스트란(예를 들면, 텍스트란 40)(예를 들면, 약 50 또는 100 mg부터 200, 300, 500, 또는 800 mg, 또는 1, 1.5, 2, 3, 4, 또는 5 g까지)을 포함하는 것인 키트.
- [0668] 1.124. 키트 1.71-1.123에 있어서, 용매, 예를 들면, 멸균 용액이 하나 이상의 용해 보조제, 예를 들면, 에틸렌 디아민 테트라 아세트산(EDTA) 또는 이의 염(예를 들면, 칼슘 디소듐 EDTA, 디소듐 EDTA, 소듐 EDTA), 알파 시클로 텍스트린, 하이드록시 프로필 시클로 텍스트린, 폴리 소르베이트 80, tert-부탄올, 이소프로판올, 디클로로 메탄, 에탄올, 아세톤, 및 글리세롤; 붕괴 온도를 올릴 수 있는 붕괴 온도 조절제(collapse temperature modifiers), 예를 들면, 하나 이상의 텍스트란, Ficoll®, 젤라틴, 하이드록시 에틸 전분; 하나 이상의 삼투압 조정제, 예를 들면, 하나 이상의 염화나트륨, 염화칼륨, 수크로오스, 만니톨, 글루코스, 락토스; 그리고, 하나 이상의 항균제, 예를 들면, 하나 이상의 벤질 알코올, 페놀, 2-페녹시 에탄올, m-크레졸, 클로로 부탄올, 파라벤(예를 들면, 메틸 파라벤, 에틸 파라벤, 프로필 파라벤), 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 미리스틸 감마-피콜리 염(예를 들면, 미리스틸 감마 피콜리늄 클로라이드)와 유기 수은 화합물 및 이의 염(예를 들면, 페닐 수은 아세테이트, 페닐 수은 보레이트, 페닐 수은 니트레이트 및 티메로살)을 포함하는 것인 키트.
- [0669] 1.125. 키트 1.71-1.124에 있어서, 2-[[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일]-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트가 용매, 예를 들면, 수용액과 혼합하여 용액을 형성하고, 그 pH가 7부터 10.5까지, 예를 들면, 7부터 9.5까지, 예를 들면, 7부터 8까지인 것인 키트.
- [0670] 1.126. 키트 1.71-1.125에 있어서, 용액이 입자와 미생물을 제거하기 위해서 여과되는, 예를 들면, 주사하기 전에 여과되는 것인 키트.
- [0671] 1.127. 키트 1.71-1.126에 있어서, 용액이 혼합된 후 약 24 시간, 12 시간, 10 시간, 8 시간, 2 시간, 1시간, 30 분, 20분, 15분, 10분, 5분, 3분, 2분 또는 1 분 이내에 투여되는 것인 키트.
- [0672] 1.128. 키트 I 또는 1.1-1.127에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제, 예를 들면, 뇌 부종, 발작, 외상성 뇌 손상, 신경 교종(예를 들면, 아교 모세포종), 수막염, 급성 고산병, 감염, 대사 장애, 저산소증, 물 중독, 간 장애, 간성 혼수, 당뇨병성 케톤산증, 농양, 자간증, 크로이츠 펠트-야콥 병, 루푸스 뇌염, 시신경 부종, 저 나트륨 혈증, 유체 보유, 난소 과자극 증후군, 간질, 망막 허혈 또는 안압 이상 및 조직 수화에 의한 눈의 다른 질병, 심근 허혈, 심근 허혈/재관류 손상, 심근 경색, 심근 저산소증, 울혈성 심부전, 패혈증, 시신경 척수염, 또는 편두통의 하나 이상의 추가 치료제를 포함하는 키트. 키트.
- [0673] 1.129. 키트 I 또는 1.1-1.128에 있어서, 하나 이상의 추가 치료제, 예를 들면, 폐 부종, 섬유 근육통 또는 다 발성 경화증의 하나 이상의 추가 치료제를 포함하는 키트.
- [0674] 1.130. 키트 I 또는 1.1-1.129에 있어서, 아쿠아포린에 의해 매개되는 질병 또는 상태, 예를 들면, 물의 불균형에 의한 질병 또는 상태 또는 다른 질병, 예를 들면, 뇌 또는 척수의 부종, 예를 들면, 뇌 부종, 예를 들면, 머리 외상에 의한 뇌 부종, 허혈성 뇌졸중, 신경 교종, 수막염, 급성 고산병, 간질성 발작, 감염, 대사 장애, 저 산소증(일반적인 전신 저산소증과 심장 마비에 의한 저산소증), 물 중독, 간 장애, 간성 혼수, 당뇨병성 케톤산증, 농양, 자간증, 크로이츠 펠트-야콥 병, 루푸스 뇌염, 심장 마비, 미세 중력 또는 방사선 노출, 침략 중추 신경계 절차, 예를 들면, 신경 외과, 혈관 내 혈전 제거, 척추 탭, 동맥류 수리, 또는 깊은 뇌 자극 또는, 척수 압축과 같은 척수 외상에 의한 척수 부종; 또는 시신경 부종, 예를 들면, 미세 중력 및/또는 방사선 노출에 의

한 시신경 부종; 또는 망막 부종; 또는 폐 부종; 또는, 예를 들면, 심장 마비(HF), 간경변, 콩팥 질환, 부적절한 항 이뇨 호르몬 분비(SIADH) 또는 불임 치료; 또는 난소 과자극 증후군; 또는 간질, 망막 허혈 또는 안압 이상 및 조직 수화에 의한 눈의 다른 질병, 심근 허혈, 심근 허혈/재관류 손상, 심근 경색, 심근 저산소증, 울혈성 심부전, 폐혈증, 시신경 척수염, 또는 아교 모세포종; 또는 편두통의 치료와 조절을 위해 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 사용하는 지침(instructions)을 포함하는 키트.

[0675] 1.131. 키트 I 또는 1.1-1.130에 있어서, 아쿠아포린에 의해 매개되는 질병 또는 상태, 예를 들면, 물의 불균형에 의한 질병 또는 상태 또는 다른 질병, 예를 들면, 폐 부종, 섬유 근육통 또는 다발성 경화증의 치료와 조절을 위해 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 사용하는 지침(instructions)을 포함하는 키트.

[0676] 1.132. 키트 I 또는 1.1-1.131에 있어서, 환자에게 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 투여하는 지침(instructions)을 포함하는 키트.

[0677] 1.133. 키트 I 또는 1.1-1.132에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제와 혼합하는 지침(instructions)을 포함하는 키트.

[0678] 1.134. 키트 I에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물, 예를 들면, 조성물 1, 예를 들면, 조성물 1.1-1.73을 포함하는 키트.

[0679] 1.135. 키트 1.134에 있어서, 아쿠아포린에 의해 매개되는 질병 또는 상태, 예를 들면, 물의 불균형에 의한 질병 또는 상태 또는 다른 질병, 예를 들면, 뇌 또는 척수의 부종, 예를 들면, 뇌 부종, 예를 들면, 머리 외상에 의한 뇌 부종, 허혈성 뇌졸중, 신경 교종, 수막염, 급성 고산병, 간질성 발작, 감염, 대사 장애, 저산소증(일반적인 전신 저산소증과 심장 마비에 의한 저산소증), 물 중독, 간 장애, 간성 혼수, 당뇨병성 케톤산증, 농양, 자간증, 크로이츠 펠트-야콥 병, 루푸스 뇌염, 심장 마비, 미세 중력 또는 방사선 노출, 침략 중추 신경계 절차, 예를 들면, 신경 외과, 혈관 내 혈전 제거, 척추 탭, 동맥류 수리, 또는 깊은 뇌 자극 또는, 척수 압축과 같은 척수 외상에 의한 척수 부종; 또는 시신경 부종, 예를 들면, 미세 중력 및/또는 방사선 노출에 의한 시신경 부종; 또는 망막 부종; 또는 폐 부종; 또는, 예를 들면, 심장 마비(HF), 간경변, 콩팥 질환, 부적절한 항 이뇨 호르몬 분비(SIADH) 또는 불임 치료; 또는 난소 과자극 증후군; 또는 간질, 망막 허혈 또는 안압 이상 및 조직 수화에 의한 눈의 다른 질병, 심근 허혈, 심근 허혈/재관류 손상, 심근 경색, 심근 저산소증, 울혈성 심부전, 폐혈증, 시신경 척수염, 또는 아교 모세포종; 또는 편두통의 치료와 조절을 위해 약학적 조성물을 사용하는 지침(instructions)을 포함하는 키트.

[0680] 1.136. 키트 1.134에 있어서, 아쿠아포린에 의해 매개되는 질병 또는 상태, 예를 들면, 물의 불균형에 의한 질병 또는 상태 또는 다른 질병, 예를 들면, 폐 부종, 섬유 근육통 또는 다발성 경화증의 치료와 조절을 위해 약학적 조성물을 사용하는 지침(instructions)을 포함하는 키트.

[0681] 1.137. 키트 1.134에 있어서, 키트가 환자에게 약학적 조성물을 투여하는 지침(instructions)을 포함하는 키트.

[0682] 1.138. 키트 1.134에 있어서, 키트가 약학적 조성물을 준비하는 지침(instructions)을 포함하는 키트.

[0683] 1.139. 키트 I 또는 1.1-1.138에 있어서, 본 명세서에 기술된 방법(예를 들면, 방법 A, 예를 들면, 방법 A.1-A.58, 방법 B, 예를 들면, 방법 B.1-B.41, 예를 들면, 방법 C, 예를 들면, C.1-C.8, 예를 들면, 방법 D, 예를 들면, D.1-D.19, 예를 들면, 방법 E, 예를 들면, E.1-E.59, 예를 들면, 방법 F, 예를 들면, F.1-F.5, 예를 들면, 방법 G, 예를 들면, G.1-G.58, 예를 들면, 방법 H, 예를 들면, H.1-H.9)에서의 사용을 위한 것인 키트.

[0684] 어떤 양태에서, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 액체를 먼저 정해진 부피의 용기, 예를 들면, 바이알에 옮긴 후, 동결 건조하여 키트를 준비한다. 또는, 액체를 큰 부피로 동결 건조한 후, 정해진 양을 용기에 넣을 수 있다.

[0685] 또 다른 양태에서, 본 발명은 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물, 조성물 1, 예를 들면, 조성물 1.1-1.73을 환자에게 투여함으로써, 아쿠아포린에 의해 매개되는 질병 또는 상태를 치료하거나 조절할 수 있는 방법(방법 A)를 제공한다.

[0686] 또한, 본 발명은 다음과 같은 방법 A를 제공한다.

- [0687] A.1. 방법 A에 있어서, 아쿠아포린인 AQP4인 것인 방법.
- [0688] A.2. 방법 A 또는 A.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 뇌 또는 척수의 부종, 예를 들면, 뇌 부종, 예를 들면, 머리 외상에 의한 뇌 부종, 허혈성 뇌졸중, 신경 교종, 수막염, 급성 고산병, 발작, 감염, 대사 장애, 물 중독, 간 장애, 간성 혼수, 당뇨병성 케톤산증, 또는 척수 부종, 예를 들면, 척수 외압과 같은 척수 외상에 의한 척수 부종인 방법.
- [0689] A.3. 방법 A, A.1 또는 A.2에 있어서, 다음의 치료 방법 중에서 하나 이상을 또한 포함하는 방법:정맥 유출(venous outflow)을 용이하게 하기 위한 머리와 목의 위치의 최적화(예를 들면, 머리 높이기(head elevation)30°), 탈수 방지, 전신 저혈압, 정상 체온 또는 저체온의 유지, 적극적인 조치(aggressive measures), 삼투압 요법(예를 들면, 만니톨 또는 고삼투 식염수를 사용하여), 과다호흡(hyperventilation), 내관류를 향상시키기 위한 치료 승압 요법(therapeutic pressor therapy), 뇌의 신진 대사(CMO₂)를 줄이기위한 바비투레이트(barbiturate)의 투여, 반머리절제술(hemicraniectomy), 아스피린(aspirine)투여, 아만타딘(amantadine)투여, 정맥 혈전 용해(예를 들면, rtPA 를 사용하여), 기계적 혈전 제거, 혈관 성형 및/또는 스텐트(stent).
- [0690] A.4. 방법 A.2에 있어서, 환자가 뇌 부종의 증가된 위험(예를 들면, 머리 외상, 허혈성 뇌졸중, 신경 교종, 수막염, 급성 고산병, 발작, 감염, 대사 장애, 물 중독, 간 장애, 간성 혼수, 당뇨병성 케톤산증에 의하여)에 있는 경우의 방법.
- [0691] A.5. 방법 A.2에 있어서, 환자가 뇌졸중, 머리 부상 또는 척수 부상을 겪은 경우의 방법.
- [0692] A.6. 방법 A.5에 있어서, 환자가 치료를 시작하기 12개월 안에, 예를 들면, 6개월안에, 특히, 3시간 안에, 뇌졸중, 머리 부상 또는 척수 부상을 겪은 경우의 방법.
- [0693] A.7. 방법 A.2에 있어서, 환자가 뇌졸중, 머리 부상 또는 척수 부상의 증가된 위험(예를 들면, 전쟁 또는 운동 시합)에 있는 경우의 방법.
- [0694] A.8. 방법 A 또는 A.1-A.7에 있어서, 환자가 이미 뇌 부종을 가지는 경우의 방법.
- [0695] A.9. 방법 A 또는 A.1-A.8에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 뇌졸중 또는 외상성 뇌 부상에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0696] A.10. 방법 A 또는 A.1-A.9에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 중간 대뇌 동맥 뇌졸중(middle cerebral artery stroke)에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0697] A.11. 방법 A 또는 A.1-A.9에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 폐쇄 두부 외상(closed head trauma)에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0698] A.12. 방법 A 또는 A.1-A.4에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 간질성 발작에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0699] A.13. 방법 A 또는 A.1-A.4에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 감염에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0700] A.14. 방법 A 또는 A.1-A.4에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 대사 장애에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0701] A.15. 방법 A 또는 A.1-A.4에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 신경 교종에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0702] A.16. 방법 A 또는 A.1-A.4에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 수막염에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0703] A.17. 방법 A 또는 A.1-A.4에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 급성 고산병에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0704] A.18. 방법 A 또는 A.1-A.4에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 물 중독에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0705] A.19. 방법 A 또는 A.1-A.4에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 간 장애, 간성 혼수 또는 당뇨병성 케톤산증에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0706] A.20. 방법 A 또는 A.1-A.3에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 농양(abscess)에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0707] A.21. 방법 A 또는 A.1-A.3에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 자간증(eclampsia)에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0708] A.22. 방법 A 또는 A.1-A.3에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 크로이츠펠트-야콥 병에 의한 뇌 부종인 방법.

- [0709] A.23. 방법 A 또는 A.1-A.3에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 루푸스 뇌염에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0710] A.24. 방법 A 또는 A.1-A.3에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 저산소증, 예를 들면, 일반적인 전신 저산소증, 예를 들면, 혈류의 중단에 의한 저산소증에 의한 부종(예를 들면, 심장 마비, 뇌졸중 또는 뇌를 향한 혈류의 중단에 의한 뇌 부종 또는 심근 허혈 또는 이외의 심장으로의 혈류의 중단에 의한 심장 부종)인 방법.
- [0711] A.25. 방법 A 또는 A.1-A.3에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 미세 중력 및/또는 방사선 노출, 예를 들면, 우주 비행, 방사선 물질을 다루는 작업, 또는 방사선 구역에서의 작업에 의한 방사선 노출에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0712] A.26. 방법 A 또는 A.1-A.3에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 침략 중추 신경계 절차, 예를 들면, 신경 외과, 혈관 내 혈전 제거, 척추 탭, 동맥류 수리, 또는 깊은 뇌 자극에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0713] A.27. 방법 A.25 또는 A.26에 있어서, 환자가 부종의 증가된 위험(예를 들면, 침략 중추 신경계 절차, 예를 들면, 신경 외과, 혈관 내 혈전 제거, 척추 탭, 동맥류 수리, 또는 깊은 뇌 자극)에 있는 경우의 방법.
- [0714] A.28. 방법 A.25 또는 A.26에 있어서, 환자가 이미 부종을 가지는 경우의 방법.
- [0715] A.29. 방법 A 또는 A.1-A.28에 있어서, 부종이 세포 독성 뇌 부종이거나 주로 세포 독성 뇌 부종인 경우의 방법.
- [0716] A.30. 방법 A 또는 A.1-A.29 또는 A.24에 있어서, 부종이 세포 독성 뇌 부종이거나 주로 세포 독성 뇌 부종인 경우의 방법..
- [0717] A.31. 방법 A, A.1 또는 A.2에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 척수 부종, 예를 들면, 척수 외상, 예를 들면, 척수 외압에 의한 척수 부종인 방법.
- [0718] A.32. 방법 A .31에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 척수 외압에 의한 척수 부종인 방법.
- [0719] A.33 방법 A, A.1 또는 A.2에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 시신경 부종, 예를 들면, 미세 중력 및/또는 방사선 노출, 예를 들면, 우주 비행, 방사선 물질을 다루는 작업, 또는 방사선 구역에서의 작업에 의한 방사선 노출에 의한 시신경 부종인 방법.
- [0720] A.34. 방법 A, A.1 또는 A.2에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 망막 부종인 방법.
- [0721] A.35. 방법 A, A.1 또는 A.2에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 폐 부종인 방법.
- [0722] A.36. 방법 A 또는 A.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 간질인 방법.
- [0723] A.37. 방법 A 또는 A.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 망막 허혈 또는 안압 이상 및/또는 조직 수화에 의한 눈의 다른 질병인 방법.
- [0724] A.38. 방법 A 또는 A.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 심근 허혈인 방법.
- [0725] A.39. 방법 A 또는 A.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 심근 허혈/재관류 손상인 방법.
- [0726] A.40. 방법 A 또는 A.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 심근 경색증인 방법.
- [0727] A.41. 방법 A 또는 A.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 심근 저산소증인 방법.
- [0728] A.42. 방법 A 또는 A.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 울혈성 심부전(congestive heart failure)인 방법.
- [0729] A.43. 방법 A 또는 A.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 폐혈증인 방법.
- [0730] A.44. 방법 A 또는 A.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 편두통인 방법.
- [0731] A.45. 방법 A 또는 A.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 시신경 척수염인 방법.
- [0732] A.46. 방법 A 또는 A.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 아교모세포종(glioblastoma)인 방법.
- [0733] A.47. 방법 A 또는 A.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 섬유 근육통인 방법.
- [0734] A.48. 방법 A 또는 A.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 다발성 경화증인 방법.

- [0735] **A.49.** 방법 A 에 있어서, 아쿠아포린이 AQP2인 것인 방법.
- [0736] **A.50.** 방법 A 또는 A.49에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 저 나트륨 혈증 또는 과도한 유체 보유(예를 들면, 심장 마비(HF), 간경변, 콩팥 질환, 부적절한 항 이뇨 호르몬 분비(SIADH) 또는 불임 치료에 기인한)인 방법.
- [0737] **A.51.** 방법 A, A.49 또는 A.50에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 난소 과자극 증후군인 방법.
- [0738] **A.52.** 방법 A, A.49 또는 A.50에 있어서, 나트륨, 유체(fluid) 및/또는 알코올 중에서 하나 이상의 식이 제한, 및/또는 이뇨제, 바소프레신 수용체 길항제(vasopressin receptor antagonists), 안지오텐신 전환 효소(angiotensin converting enzyme, ACE)억제제, 알도스테론 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제(angiotensin receptor blockers, ARBs), 베타-아드레날린 길항제(베타 차단제) 및/또는 디곡신(digoxin)중 하나 이상을 투여하는 것을 또한 포함하는 방법.
- [0739] **A.53.** 방법 A 또는 A.1-A.42에 있어서, 약학적 조성물이 경구 투여되는 방법.
- [0740] **A.54.** 방법 A 또는 A.1-A.42에 있어서, 약학적 조성물이 비경구 투여되는 방법.
- [0741] **A.55.** 방법 A.54에 있어서, 약학적 조성물이 주사(예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내, 경막내 주사, 예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내, 경막내로 주사되는 볼루스)로 투여되는 방법.
- [0742] **A.56.** 방법 A.55에 있어서, 약학적 조성물이 정맥내 투여되는(예를 들면, IV 볼루스 및/또는 IV 인퓨전, 예를 들면, IV 볼루스 후 IV 인퓨전)것인 방법.
- [0743] **A.57.** 방법 A 또는 A.1-A.56에 있어서, 환자가 인간인 것인 방법.
- [0744] **A.58.** 방법 A 또는 A.1-A.57에 있어서, 약학적 조성물의 투여 후 작용의 시작이 상당히 빨리 나타나는 것인 방법.
- [0745] 또 다른 양태에서, 본 발명은 2-([3,5-비스(트리플로로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물, 조성물 1, 예를 들면, 조성물 1.1-1.124을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 부종(예를 들면, 뇌 또는 척수의 부종, 예를 들면, 뇌 부종, 예를 들면, 머리 외상에 의한 뇌 부종, 허혈성 뇌졸중, 신경 교종, 수막염, 급성 고산병, 간질성 발작, 감염, 대사 장애, 저산소증, 물 중독, 간 장애, 간성 혼수, 당뇨병성 케톤산증, 농양, 자간증, 크로이츠 펠트-야콥 병, 루푸스 뇌염, 심장 마비, 미세 중력 또는 방사선 노출, 침략 중추 신경계 절차, 예를 들면, 신경 외과, 혈관 내 혈전 제거, 척추 탭, 동맥류 수리, 또는 깊은 뇌 자극, 또는 시신경 부종, 예를 들면, 미세 중력 및/또는 방사선 노출에 의한 시신경 부종 또는, 예를 들면, 망막 부종, 또는 예를 들면, 척수 압축과 같은 척수 외상에 의한 척수 부종 또는 폐 부종)을 치료하거나 조절하는 방법(방법 B)를 제공한다.
- [0746] 또한, 본 발명은 다음과 같은 방법 B를 제공한다.
- [0747] **B.1.** 방법 B에 있어서, 다음의 치료 방법 중에서 하나 이상을 또한 포함하는 방법:정맥 유출(venous outflow)을 용이하게 하기 위한 머리와 목의 위치의 최적화(예를 들면, 머리 높이기(head elevation)30°), 탈수 방지, 전신 저혈압, 정상 체온 또는 저체온의 유지, 적극적인 조치(aggressive measures), 삼투압 요법(예를 들면, 만니톨 또는 고삼투 식염수를 사용하여), 과다호흡(hyperventilation), 내 관류를 향상시키기 위한 치료 승압 요법(therapeutic pressor therapy), 뇌의 신진 대사(CMO₂)를 줄이기위한 바비투레이트(barbiturate)의 투여, 반머리절제술(hemicraniectomy), 아스피린(aspirine)투여, 아만타딘(amantadine)투여, 정맥 혈전 용해(예를 들면, rtPA 를 사용하여), 기계적 혈전 제거, 혈관 성형 및/또는 스텐트(stent).
- [0748] **B.2.** 방법 B에 있어서, 환자가 뇌 부종의 증가된 위험(예를 들면, 머리 외상, 허혈성 뇌졸중, 신경 교종, 수막염, 급성 고산병, 발작, 감염, 대사 장애, 물 중독, 간 장애, 간성 혼수, 당뇨병성 케톤산증에 의하여뇌 부종인 증가된 위험에 있는)에 있는 경우의 방법.
- [0749] **B.3.** 방법 B에 있어서, 환자가 뇌졸중, 머리 부상 또는 척수 부상을 겪은 경우의 방법.
- [0750] **B.4.** 방법 B.3에 있어서, 환자가 치료를 시작하기 12개월 안에, 예를 들면, 6개월안에, 특히, 3시간 안에, 뇌졸중, 머리 부상 또는 척수 부상을 겪은 경우의 방법.
- [0751] **B.5.** 방법 B에 있어서, 환자가 뇌졸중, 머리 부상 또는 척수 부상의 증가된 위험(예를 들면, 전쟁 또는 운동 시

합)에 있는 경우 의 방법.

- [0752] B.6. 방법 B 또는B.1-B.5에 있어서, 환자가 이미 뇌 부종을 가지는 경우의 방법.
- [0753] B.7. 방법 B 또는B.1-B.6에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 뇌졸중 또는 외상성 뇌 부상에 의한 뇌 부종인 경우의 방법.
- [0754] B.8. 방법 B 또는B.1-B.7에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 중간 대뇌 동맥 뇌졸중(middle cerebral artery stroke)에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0755] B.9. 방법 B 또는B.1-B.8에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 폐쇄 두부 외상(closed head trauma)에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0756] B.10. 방법 B, B.1 또는 B.2에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 간질성 발작에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0757] B.11. 방법 B, B.1 또는 B.2에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 감염에 의한 뇌 부종인경우의 방법.
- [0758] B.12. 방법 B, B.1 또는 B.2에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 대사 장애에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0759] B.13. 방법 B, B.1 또는 B.2에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 신경 교종에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0760] B.14. 방법 B, B.1 또는 B.2에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 수막염에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0761] B.15. 방법 B, B.1 또는 B.2에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 급성 고산병에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0762] B.16. 방법 B, B.1 또는 B.2에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 물 중독에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0763] B.17. 방법 B, B.1 또는 B.2에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 간 장애, 간성 혼수 또는 당뇨병성 케톤산증에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0764] B.18. 방법 B 또는 B.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 농양(abscess)에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0765] B.19. 방법 B 또는 B.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 자간증(eclampsia)에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0766] B.20. 방법 B 또는 B.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 크로이츠 펠트-야콥 병에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0767] B.21. 방법 B 또는 B.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 루푸스 뇌염에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0768] B.22. 방법 B 또는 B.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 저산소증, 예를 들면, 일반적인 전신 저산소증, 예를 들면, 혈류의 중단에 의한 저산소증에 의한 부종(예를 들면, 부종이 심장 마비, 뇌졸중 또는 이외의 뇌로의 혈류의 중단에 의한 뇌 부종 또는 부종이 심근 허혈 또는 이외의 심장으로의 혈류의 중단에 의한 심장 부종)인 방법.
- [0769] B.23. 방법 B 또는 B.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 미세 중력 및/또는 방사선 노출, 예를 들면, 우주 비행, 방사선 물질을 다루는 작업, 또는 방사선 구역에서의 작업에 의한 방사선 노출에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0770] B.24. 방법 B 또는 B.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 침략 중추 신경계 절차, 예를 들면, 신경 외과, 혈관 내 혈전 제거, 척추 탭, 동맥류 수리, 또는 깊은 뇌 자극에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0771] B.25. 방법 B.23 또는 B.24에 있어서, 환자가 부종의 증가된 위험(예를 들면, 침략 중추 신경계 절차, 예를 들면, 신경 외과, 혈관 내 혈전 제거, 척추 탭, 동맥류 수리, 또는 깊은 뇌 자극)에 있는 경우의 방법.
- [0772] B.26. 방법 B.23 또는 B.24에 있어서, 환자가 이미 부종을 가지는 경우의 방법.
- [0773] B.27. 방법 B 또는B.1-B.26에 있어서, 부종이 세포 독성 뇌 부종이거나 주로 세포 독성 뇌 부종인 경우의 방법.
- [0774] B.28. 방법 B, B.1-B.17 또는 B.22에 있어서, 부종이 세포 독성 뇌 부종이거나 주로 세포 독성 뇌 부종인 것인 방법.
- [0775] B.29. 방법 B에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 척수 부종, 예를 들면, 척수 외상, 예를 들면, 척수 외압에 의한 척수 부종인 방법.
- [0776] B.30. 방법 B.29에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 척수 외압에 의한 척수 부종인 방법.
- [0777] B.31. 방법 B에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 시신경 부종, 예를 들면, 미세 중력 및/또는 방사선 노출,, 예를 들면, 우주 비행, 방사선 물질을 다루는 작업, 또는 방사선 구역에서의 작업에 의한 방사선 노출에 의한

시신경 부종인 방법.

- [0778] B.32. 방법 B에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 망막 부종인 방법.
- [0779] B.33. 방법 B에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 폐 부종인 방법.
- [0780] B.34. 방법 B 또는 B.1-B.33에 있어서, 약학적 조성물로의 치료 기간이 21일 미만, 예를 들면, 2주 미만, 예를 들면, 일주 또는 그 미만인 경우의 방법.
- [0781] B.35. 방법 B 또는 B.1-B.34에 있어서, 약학적 조성물이 경구 투여되는 방법.
- [0782] B.36. 방법 B 또는 B.1-B.34에 있어서, 약학적 조성물이 비경구 투여되는 방법.
- [0783] B.37. 방법 B.36에 있어서, 약학적 조성물이 주사(예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내, 경막내 주사, 예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내, 경막내로 주사되는 볼루스)로 투여되는 방법.
- [0784] B.38. 방법 B.37에 있어서, 약학적 조성물이 정맥내 투여되는(예를 들면, IV 볼루스 및/또는 IV 인퓨전, 예를 들면, IV 볼루스 후 IV 인퓨전)것인 방법.
- [0785] B.39. 방법 B 또는 B.1-B.38에 있어서, 환자가 인간인 것인 방법.
- [0786] B.40. 방법 B 또는 B.1-B.39에 있어서, 약학적 조성물의 투여 후 작용의 시작이 상당히 빨리 나타나는 것인 방법.
- [0787] B.41. 방법 B 또는 B.1-B.40에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트가 AQP4와 결합하는 것인 방법.
- [0788] 또 다른 양태에서, 본 발명은 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물, 조성물 1, 예를 들면, 조성물 1.1-1.124을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 저 나트륨 혈증 또는 과도한 유체 보유(예를 들면, 심장 마비(HF), 간경변, 콩팥 질환, 부적절한 항 이뇨 호르몬 분비(SIADH) 또는 불임 치료에 기인한 것)중에서 선택된 상태를 치료하거나 조절하는 방법(방법 C)를 제공한다.
- [0789] 또한, 본 발명은 다음과 같은 방법 C를 제공한다.
- [0790] C.1. 방법 C에 있어서, 나트륨, 유체(fluid) 및/또는 알코올 중에서 하나 이상의 식이 제한, 및/또는 하나 이상의 이뇨제, 바소프레신 수용체 길항제(vasopressin receptor antagonists), 안지오텐신 전환 효소(angiotensin converting enzyme, ACE)억제제, 알도스테론 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제(angiotensin receptor blockers, ARBs), 베타-아드레날린 길항제(베타 차단제) 및/또는 디곡신(digoxin)의 투여를 또한 포함하는 방법.
- [0791] C.2. 방법 C 또는 C.1에 있어서, 약학적 조성물이 경구 투여되는 방법.
- [0792] C.3. 방법 C 또는 C.1에 있어서, 약학적 조성물이 비경구 투여되는 방법.
- [0793] C.4. 방법 C.3에 있어서, 약학적 조성물이 주사(예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내, 경막내 주사, 예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내, 경막내로 주사되는 볼루스)로 투여되는 방법.
- [0794] C.5. 방법 C.4에 있어서, 약학적 조성물이 정맥내 투여되는(예를 들면, IV 볼루스 및/또는 IV 인퓨전, 예를 들면, IV 볼루스 후 IV 인퓨전)방법.
- [0795] C.6. 방법 C 또는 C.1-C.5에 있어서, 환자가 인간인 것인 방법.
- [0796] C.7. 방법 C 또는 C.1-C.6에 있어서, 약학적 조성물의 투여 후 작용의 시작이 상당히 빨리 나타나는 것인 방법.
- [0797] C.8. 방법 C 또는 C.1-C.7에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트가 AQP2와 결합하는 것인 방법.
- [0798] 또 다른 양태에서, 본 발명은 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물, 조성물 1, 예를 들면, 조성물 1.1-1.124을 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 간질, 망막 허혈 또는 안압 이상 및 조직 수화에 의한 눈의 다른 질병, 심근 허혈, 심근 허혈/재관류 손상, 심근 경색, 심근 저산소증, 울혈성 심부전, 폐혈증, 시신경 척수염, 아교 모세포종, 섬유 근육통, 다발성 경화증과 편두통 중에서 선택된 상태를 치료하거나 통제하는 방법(방법 D)을 제공한다.

- [0799] 또한, 본 발명은 다음과 같은 방법 D를 제공한다.
- [0800] D.1. 방법 D에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 망막 허혈 또는 안압 이상 및/또는 조직 수화에 의한 눈의 다른 질병인 방법.
- [0801] D.2. 방법 D에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 심근 허혈인 방법.
- [0802] D.3. 방법 D에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 심근 허혈/재관류 손상인 방법.
- [0803] D.4. 방법 D에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 심근 경색증인 방법.
- [0804] D.5. 방법 D에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 심근 저산소증인 방법.
- [0805] D.6. 방법 D에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 울혈성 심부전(congestive heart failure)인 방법.
- [0806] D.7. 방법 D에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 패혈증인 방법.
- [0807] D.8. 방법 D에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 시신경 척수염인 방법.
- [0808] D.9. 방법 D에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 아교모세포종(glioblastoma)인 방법.
- [0809] D.10. 방법 D에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 섬유 근육통인 방법.
- [0810] D.11. 방법 D에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 다발성 경화증인 방법.
- [0811] D.12. 방법 D에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 편두통인 방법.
- [0812] D.13. 방법 D 또는 D.1-D.12에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물이 경구 투여되는 방법.
- [0813] D.14. 방법 D 또는 D.1-D.12에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물이 비경구 투여되는 방법.
- [0814] D.15. 방법 D.14 에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물이 주사(예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내, 경막내 주사, 예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내, 경막내로 주사되는 볼루스)로 투여되는 방법.
- [0815] D.16. 방법 D.15에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물이 정맥내 투여되는(예를 들면, IV 볼루스 및/또는 IV 인퓨전, 예를 들면, IV 볼루스 후 IV 인퓨전)방법.
- [0816] D.17. 방법 D 또는 D.1-D.16에 있어서, 환자가 인간인 것인 방법.
- [0817] D.18. 방법 D 또는 D.1-D.17에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물의 투여 후 작용의 시작이 상당히 빨리 나타나는 것인 방법.
- [0818] D.19. 방법 D 또는 D.1-D.18에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트가 AQP4와 결합하는 것인 방법.
- [0819] 또 다른 양태에서, 본 발명은 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물, 조성물 1, 예를 들면, 조성물 1.1-1.124을 환자에게 투여함으로써, 아쿠아포린에 의해 매개되는 질병 또는 상태를 치료하거나 조절할 수 있는 방법(방법 E)를 제공한다.
- [0820] 본 발명은 다음과 같이 방법 E를 제공한다.
- [0821] E.1. 방법 E에 있어서, 아쿠아포린은 AQP4인 것인 방법.
- [0822] E.2. 방법 E 또는 E.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 뇌 또는 척수의 부종, 예를 들면, 뇌 부종, 예를 들면, 머리 외상에 의한 뇌 부종, 허혈성 뇌졸중, 신경 교종, 수막염, 급성 고산병, 발작, 감염, 대사 장애, 물중독, 간 장애, 간성 혼수, 당뇨병성 케톤산증, 또는 척수 부종, 예를 들면, 척수 외압과 같은 척수 외상에 의한 척수 부종인 방법.
- [0823] E.3. 방법 E, E.1 또는 E.2에 있어서, 다음의 치료 방법 중에서 하나 이상을 또한 포함하는 방법: 정맥 유출(venous outflow)을 용이하게 하기 위한 머리와 목의 위치의 최적화(예를 들면, 머리 높이기(head elevation)30°), 탈수 방지, 전신 저혈압, 정상 체온 또는 저체온의 유지, 적극적인 조치(aggressive

measures), 삼투압 요법(예를 들면, 만니톨 또는 고삼투 식염수를 사용하여), 과다호흡(hyperventilation), 내관류를 향상시키기 위한 치료 승압 요법(therapeutic pressor therapy), 뇌의 신진 대사(CMO₂)를 줄이기 위한 바비투레이트(barbiturate)의 투여, 반머리절제술(hemicraniectomy), 아스피린(aspirine)투여, 아만타딘(amantadine)투여, 정맥 혈전 용해(예를 들면, rtPA 를 사용하여), 기계적 혈전 제거, 혈관 성형 및/또는 스텐트(stent).

- [0824] E.4. 방법 E.2에 있어서, 환자가 뇌 부종의 증가된 위험(예를 들면, 머리 외상, 허혈성 뇌졸중, 신경 교종, 수막염, 급성 고산병, 발작, 감염, 대사 장애, 물 중독, 간 장애, 간성 혼수, 당뇨병성 케톤산증에 의하여)에 있는 경우의 방법.
- [0825] E.5. 방법 E.2에 있어서, 환자가 뇌졸중, 머리 부상 또는 척수 부상을 겪은 경우의 방법.
- [0826] E.6. 방법 E.5에 있어서, 환자가 치료를 시작하기 12개월 안에, 예를 들면, 6개월안에, 특히, 3시간 안에, 뇌졸중, 머리 부상 또는 척수 부상을 겪은 경우의 방법.
- [0827] E.7. 방법 E.2에 있어서, 환자가 뇌졸중, 머리 부상 또는 척수 부상의 증가된 위험(예를 들면, 전쟁 또는 운동 시합)에 있는 경우의 방법.
- [0828] E.8. 방법 E 또는 E.1-E.7에 있어서, 환자가 이미 뇌 부종을 가지는 경우의 방법.
- [0829] E.9. 방법 E 또는 E.1-E.8에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 뇌졸중 또는 외상성 뇌 부상에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0830] E.10. 방법 E 또는 E.1-E.9에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 중간 대뇌 동맥 뇌졸중(middle cerebral artery stroke)에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0831] E.11. 방법 E 또는 E.1-E.9에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 폐쇄 두부 외상(closed head trauma)에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0832] E.12. 방법 E 또는 E.1-E.4에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 간질성 발작에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0833] E.13. 방법 E 또는 E.1-E.4에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 감염에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0834] E.14. 방법 E 또는 E.1-E.4에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 대사 장애에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0835] E.15. 방법 E 또는 E.1-E.4에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 신경 교종에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0836] E.16. 방법 E 또는 E.1-E.4에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 수막염에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0837] E.17. 방법 E 또는 E.1-E.4에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 급성 고산병에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0838] E.18. 방법 E 또는 E.1-E.4에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 물 중독에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0839] E.19. 방법 E 또는 E.1-E.4에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 간 장애, 간성 혼수 또는 당뇨병성 케톤산증에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0840] E.20. 방법 E 또는 E.1-E.3에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 농양(abscess)에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0841] E.21. 방법 E 또는 E.1-E.3에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 자간증(eclampsia)에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0842] E.22. 방법 E 또는 E.1-E.3에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 크로이츠 펠트-야콥 병에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0843] E.23. 방법 E 또는 E.1-E.3에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 루푸스 뇌염에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0844] E.24. 방법 E 또는 E.1-E.3에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 저산소증, 예를 들면, 일반적인 전신 저산소증, 예를 들면, 혈류의 중단에 의한 저산소증에 의한 부종(예를 들면, 부종이 심장 마비, 뇌졸중 또는 이외의 뇌로의 혈류의 중단에 의한 뇌 부종 또는 부종이 심근 허혈 또는 이외의 심장으로의 혈류의 중단에 의한 심장 부종)인 방법.
- [0845] E.25. 방법 E 또는 E.1-E.3에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 미세 중력 및/또는 방사선 노출, 예를 들면, 우주 비행, 방사선 물질을 다루는 작업, 또는 방사선 구역에서의 작업에 의한 방사선 노출에 의한 뇌 부종인 방법.

- [0846] E.26. 방법 E 또는 E.1-E.3에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 침략 중추 신경계 절차, 예를 들면, 신경 외과, 혈관 내 혈전 제거, 척추 탭, 동맥류 수리, 또는 깊은 뇌 자극에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0847] E.27. 방법 E.25 또는 E.26에 있어서, 환자가 부종의 증가된 위험(예를 들면, 침략 중추 신경계 절차, 예를 들면, 신경 외과, 혈관 내 혈전 제거, 척추 탭, 동맥류 수리, 또는 깊은 뇌 자극)에 있는 경우의 방법.
- [0848] E.28. 방법 E.25 또는 E.26에 있어서, 환자가 이미 부종을 가지는 경우의 방법.
- [0849] E.29. 방법 E 또는 E.1-E.28에 있어서, 부종이 세포 독성 뇌 부종이거나 주로 세포 독성 뇌 부종인 경우의 방법.
- [0850] E.30. 방법 E 또는 E.1-E.29 또는 E.24에 있어서, 부종이 세포 독성 뇌 부종이거나 주로 세포 독성 뇌 부종인 경우의 방법.
- [0851] E.31. 방법 E, E.1 또는 E.2에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 척수 부종, 예를 들면, 척수 외상, 예를 들면, 척수 외압에 의한 척수 부종인 방법.
- [0852] E.32. 방법 E.31에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 척수 외압에 의한 척수 부종인 방법.
- [0853] E.33. 방법 E, E.1 또는 E.2에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 시신경 부종, 예를 들면, 미세 중력 및/또는 방사선 노출, 예를 들면, 우주 비행, 방사선 물질을 다루는 작업, 또는 방사선 구역에서의 작업에 의한 방사선 노출에 의한 시신경 부종인 방법.
- [0854] E.34. 방법 E, E.1 또는 E.2에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 망막 부종인 방법.
- [0855] E.35. 방법 E, E.1 또는 E.2에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 폐 부종인 방법.
- [0856] E.36. 방법 E 또는 E.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 간질인 방법.
- [0857] E.37. 방법 E 또는 E.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 망막 허혈 또는 안압 이상 및/또는 조직 수화에 의한 눈의 다른 질병인 방법.
- [0858] E.38. 방법 E 또는 E.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 심근 허혈인 방법.
- [0859] E.39. 방법 E 또는 E.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 심근 허혈/재관류 손상인 방법.
- [0860] E.40. 방법 E 또는 E.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 심근 경색증인 방법.
- [0861] E.41. 방법 E 또는 E.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 심근 저산소증인 방법.
- [0862] E.42. 방법 E 또는 E.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 울혈성 심부전(congestive heart failure)인 방법.
- [0863] E.43. 방법 E 또는 E.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 폐혈증인 방법.
- [0864] E.44. 방법 E 또는 E.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 편두통인 방법.
- [0865] E.45. 방법 E 또는 E.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 시신경 척수염인 방법.
- [0866] E.46. 방법 E 또는 E.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 아교모세포종(glioblastoma)인 방법.
- [0867] E.47. 방법 E 또는 E.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 섬유 근육통인 방법.
- [0868] E.48. 방법 E 또는 E.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 다발성 경화증인 방법.
- [0869] E.49. 방법 E에 있어서, 아쿠아포린이 AQP2인 것인 방법.
- [0870] E.50. 방법 E 또는 E.49에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 저 나트륨 혈증 또는 과도한 유체 보유(예를 들면, 심장 마비(HF), 간경변, 콩팥 질환, 부적절한 항 이뇨 호르몬 분비(SIADH) 또는 불임 치료에 기인한)인 방법.
- [0871] E.51. 방법 E, E.49 또는 E.50에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 난소 과자극 증후군인 방법.
- [0872] E.52. 방법 E, E.49 또는 E.50에 있어서, 나트륨, 유체(fluid) 및/또는 알코올 중에서 하나 이상의 식이 제한, 및/또는 하나 이상의 이뇨제, 바소프레신 수용체 길항제(vasopressin receptor antagonists), 안지오텐신 전환 효소(angiotensin converting enzyme, ACE)억제제, 알도스테론 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제(angiotensin

receptor blockers, ARBs), 베타-아드레날린 길항제(베타 차단제) 및/또는 디곡신(digoxin)의 투여를 또한 포함하는 방법.

- [0873] E.53. 방법 E 또는 E.1-E.52에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물로의 치료 기간이 21일 미만, 예를 들면, 2주 미만, 예를 들면, 일주 또는 그 미만인 것인 방법.
- [0874] E.54. 방법 E 또는 E.1-E.53에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물이 경구 투여되는 방법.
- [0875] E.55. 방법 E 또는 E.1-E.53에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물이 비경구 투여되는 방법.
- [0876] E.56. 방법 E.55에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물이 주사(예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내, 경막내 주사, 예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내, 경막내로 주사되는 볼루스)로 투여되는 방법.
- [0877] E.57. 방법 E.56에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물이 정맥내 투여되는(예를 들면, IV 볼루스 및/또는 IV 인퓨전, 예를 들면, IV 볼루스 후 IV 인퓨전)방법.
- [0878] E.58. 방법 E 또는 E.1-E.57에 있어서, 환자가 인간인 것인 방법.
- [0879] E.59. 방법 E 또는 E.1-E.58에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물의 투여 후 작용의 시작이 상당히 빨리 나타나는 것인 방법.
- [0880] 또 다른 양태에서, 본 발명은 아쿠아포린을 억제하기에 유효한 양의 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물, 조성물 1, 예를 들면, 조성물 1.1-1.124을 투여하는 단계를 포함하는, *in vivo* 에서 아쿠아포린을 억제하는 방법(방법 F)를 제공한다.
- [0881] 또한, 본 발명은 다음과 같은 방법 F를 제공한다.
- [0882] F.1.방법 F에 있어서, 아쿠아포린이 AQP4인 것인 방법.
- [0883] F.2.방법 F에 있어서, 아쿠아포린이 AQP2인 것인 방법.
- [0884] F.3.방법F, F.1 또는 F.2에 있어서, 약학적 조성물이 경구 투여되는 방법.
- [0885] F.4.방법 F, F.1 또는 F.2에 있어서, 약학적 조성물이 비경구 투여되는 방법.
- [0886] F.5.방법F.4에 있어서, 약학적 조성물이 정맥내 투여되는(예를 들면, IV 볼루스 및/또는 IV 인퓨전, 예를 들면, IV 볼루스 후 IV 인퓨전)것인 방법.
- [0887] 또 다른 양태에서, 본 발명은 아쿠아포린을 억제하기 위해 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 유효한 양의 약학적 조성물, 조성물 1, 예를 들면, 조성물 1.1-1.124을 투여하는 단계를 포함하는, 아쿠아포린에 의해 매개되는 질병 또는 상태를 겪고 있는 환자에서 아쿠아포린을 억제하는 방법(방법 G)를 제공한다.
- [0888] 또한, 본 발명은 다음과 같이 방법 G를 제공한다.
- [0889] G.1.방법 G에 있어서, 아쿠아포린이 AQP4인 것인 방법.
- [0890] G.2.방법 G 또는 G.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 뇌 또는 척수의 부종, 예를 들면, 뇌 부종, 예를 들면, 머리 외상에 의한 뇌 부종, 허혈성 뇌졸중, 신경 교종, 수막염, 급성 고산병, 발작, 감염, 대사 장애, 물중독, 간 장애, 간성 혼수, 당뇨병성 케톤산증, 또는 척수 부종, 예를 들면, 척수 외압과 같은 척수 외상에 의한 척수 부종인 방법.
- [0891] G.3.방법 G, G.1 또는 G.2에 있어서, 다음의 치료 방법 중에서 하나 이상을 또한 포함하는 방법: 정맥 유출(venous outflow)을 용이하게 하기 위한 머리와 목의 위치의 최적화(예를 들면, 머리 높이기(head elevation)30°), 탈수 방지, 전신 저혈압, 정상 체온 또는 저체온의 유지, 적극적인 조치(aggressive measures), 삼투압 요법(예를 들면, 만니톨 또는 고삼투 식염수를 사용하여), 과다호흡(hyperventilation), 내관류를 향상시키기 위한 치료 승압 요법(therapeutic pressor therapy), 뇌의 신진 대사(CMO₂)를 줄이기위한 바

비투레이트(barbiturate)의 투여, 반머리절제술(hemicraniectomy), 아스피린(aspirine)투여, 아만타딘(amantadine)투여, 정맥 혈전 용해(예를 들면, rtPA 를 사용하여), 기계적 혈전 제거, 혈관 성형 및/또는 스텐트(stent).

- [0892] G.4. 방법 G.2에 있어서, 환자가 뇌 부종의 증가된 위험(예를 들면, 머리 외상, 허혈성 뇌졸중, 신경 교종, 수막염, 급성 고산병, 발작, 감염, 대사 장애, 물 중독, 간 장애, 간성 혼수, 당뇨병성 케톤산증에 의하여)에 있는 경우의 방법.
- [0893] G.5. 방법 G.2에 있어서, 환자가 뇌졸중, 머리 부상 또는 척수 부상을 겪은 경우의 방법.
- [0894] G.6. 방법 G.5에 있어서, 환자가 치료를 시작하기 12개월 안에, 예를 들면, 6개월 안에, 특히, 3시간 안에, 뇌졸중, 머리 부상 또는 척수 부상을 겪은 경우의 방법.
- [0895] G.7. 방법 G.2에 있어서, 환자가 뇌졸중, 머리 부상 또는 척수 부상의 증가된 위험(예를 들면, 전쟁 또는 운동 시합)에 있는 경우의 방법.
- [0896] G.8. 방법 G 또는 G.1-G.7에 있어서, 환자가 이미 뇌 부종을 가지는 경우의 방법.
- [0897] G.9. 방법 G 또는 G.1-G.8에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 뇌졸중 또는 외상성 뇌 부상에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0898] G.10. 방법 G 또는 G.1-G.9에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 중간 대뇌 동맥 뇌졸중(middle cerebral artery stroke)에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0899] G.11. 방법 G 또는 G.1-G.9에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 폐쇄 두부 외상(closed head trauma)에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0900] G.12. 방법 G 또는 G.1-G.4에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 간질성 발작에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0901] G.13. 방법 G 또는 G.1-G.4에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 감염에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0902] G.14. 방법 G 또는 G.1-G.4에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 대사 장애에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0903] G.15. 방법 G 또는 G.1-G.4에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 신경 교종에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0904] G.16. 방법 G 또는 G.1-G.4에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 수막염에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0905] G.17. 방법 G 또는 G.1-G.4에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 급성 고산병에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0906] G.18. 방법 G 또는 G.1-G.4에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 물 중독에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0907] G.19. 방법 G 또는 G.1-G.4에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 간 장애, 간성 혼수 또는 당뇨병성 케톤산증에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0908] G.20. 방법 G 또는 G.1-G.3에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 농양(abscess)에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0909] G.21. 방법 G 또는 G.1-G.3에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 자간증(eclampsia)에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0910] G.22. 방법 G 또는 G.1-G.3에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 크로이츠 펠트-야콥 병에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0911] G.23. 방법 G 또는 G.1-G.3에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 루푸스 뇌염에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0912] G.24. 방법 G 또는 G.1-G.3에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 저산소증, 예를 들면, 일반적인 전신 저산소증, 예를 들면, 혈류의 중단에 의한 저산소증에 의한 부종(예를 들면, 부종이 심장 마비, 뇌졸중 또는 이외의 뇌로의 혈류의 중단에 의한 뇌 부종 또는 부종이 심근 허혈 또는 이외의 심장근로의 혈류의 중단에 의한 심장 부종)인 방법.
- [0913] G.25. 방법 G 또는 G.1-G.3에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 미세 중력 및/또는 방사선 노출, 예를 들면, 우주 비행, 방사선 물질을 다루는 작업, 또는 방사선 구역에서의 작업에 의한 방사선 노출에 의한 뇌 부종인 방법.
- [0914] G.26. 방법 G 또는 G.1-G.3에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 침략 중추 신경계 절차, 예를 들면, 신경 외과, 혈관 내 혈전 제거, 척추 탭, 동맥류 수리, 또는 깊은 뇌 자극에 의한 뇌 부종인 방법.

- [0915] G.27. 방법 G.25 또는 G.26에 있어서, 환자가 부종의 증가된 위험(예를 들면, 침략 중추 신경계 절차, 예를 들면, 신경 외과, 혈관 내 혈전 제거, 척추 탭, 동맥류 수리, 또는 깊은 뇌 자극)에 있는 경우의 방법.
- [0916] G.28. 방법 G.25 또는 G.26에 있어서, 환자가 이미 부종을 가지는 경우의 방법.
- [0917] G.29. 방법 G 또는 G.1-G.28에 있어서, 부종이 세포 독성 뇌 부종이거나 주로 세포 독성 뇌 부종인 경우의 방법.
- [0918] G.30. 방법 G 또는 G.1-G.19 또는 G.24에 있어서, 부종이 세포 독성 뇌 부종이거나 주로 세포 독성 뇌 부종인 경우의 방법.
- [0919] G.31. 방법 G, G.1 또는 G.2에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 척수 부종, 예를 들면, 척수 외상, 예를 들면, 척수 외압에 의한 척수 부종인 방법.
- [0920] G.32. 방법 G.31에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 척수 외압에 의한 척수 부종인 방법.
- [0921] G.33. 방법 G, G.1 또는 G.2에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 시신경 부종, 예를 들면, 미세 중력 및/또는 방사선 노출, 예를 들면, 우주 비행, 방사선 물질을 다루는 작업, 또는 방사선 구역에서의 작업에 의한 방사선 노출에 의한 시신경 부종인 방법.
- [0922] G.34. 방법 G, G.1 또는 G.2에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 망막 부종인 방법.
- [0923] G.35. 방법 G, G.1 또는 G.2에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 폐 부종인 방법.
- [0924] G.36. 방법 G 또는 G.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 간질인 방법.
- [0925] G.37. 방법 G 또는 G.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 망막 허혈 또는 안압 이상 및/또는 조직 수화에 의한 눈의 다른 질병인 방법.
- [0926] G.38. 방법 G 또는 G.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 심근 허혈인 방법.
- [0927] G.39. 방법 G 또는 G.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 심근 허혈/재관류 손상인 방법.
- [0928] G.40. 방법 G 또는 G.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 심근 경색증인 방법.
- [0929] G.41. 방법 G 또는 G.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 심근 저산소증인 방법.
- [0930] G.42. 방법 G 또는 G.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 울혈성 심부전(congestive heart failure)인 방법.
- [0931] G.43. 방법 G 또는 G.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 폐혈증인 방법.
- [0932] G.44. 방법 G 또는 G.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 편두통인 방법.
- [0933] G.45. 방법 G 또는 G.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 시신경 척수염인 방법.
- [0934] G.46. 방법 G 또는 G.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 아교모세포종(glioblastoma)인 방법.
- [0935] G.47. 방법 G 또는 G.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 섬유 근육통인 방법.
- [0936] G.48. 방법 G 또는 G.1에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 다발성 경화증인 방법.
- [0937] G.49. 방법 G에 있어서, 아쿠아포린이 AQP2인 것인 방법.
- [0938] G.50. 방법 G 또는 G.49에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 저 나트륨 혈증 또는 과도한 유체 보유(예를 들면, 심장 마비(HF), 간경변, 콩팥 질환, 부적절한 항 이뇨 호르몬 분비(SIADH) 또는 불임 치료에 기인한)인 방법.
- [0939] G.51. 방법 G, G.49 또는 G.50에 있어서, 치료하거나 조절할 상태가 난소 과자극 증후군인 방법.
- [0940] G.52. 방법 G, G.49 또는 G.50에 있어서, 나트륨, 유체(fluid) 및/또는 알코올 중에서 하나 이상의 식이 제한, 및/또는 이뇨제, 바소프레신 수용체 길항제(vasopressin receptor antagonists), 안지오텐신 전환 효소(angiotensin converting enzyme, ACE)억제제, 알도스테론 억제제, 안지오텐신 수용체 차단제(angiotensin receptor blockers, ARBs), 베타-아드레날린 길항제(베타 차단제) 및/또는 디곡신(digoxin)중 하나 이상을 투여하는 것을 또한 포함하는 방법.

- [0941] **G.53.** 방법 G 또는 G.1-B.52에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물이 경구 투여되는 방법.
- [0942] **G.54.** 방법 G 또는 G.1-B.52에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물이 비경구 투여되는 방법.
- [0943] **G.55.** 방법 G.54에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물이 주사(예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내, 경막내 주사, 예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내, 경막내로 주사되는 볼루스)로 투여되는 방법.
- [0944] **G.56.** 방법 G.55에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물이 정맥내 투여되는(예를 들면, IV 볼루스 및/또는 IV 인퓨전, 예를 들면, IV 볼루스 후 IV 인퓨전)것인 방법.
- [0945] **G.57.** 방법 G 또는 G.1-G.56에 있어서, 환자가 인간인 것인 방법.
- [0946] **G.58.** 방법 G 또는 G.1-G.57에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물의 투여 후 작용의 시작이 상당히 빨리 나타나는 것인 방법.
- [0947] 또 다른 양태에서, 본 발명은 환자에게 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물, 조성물 1, 예를 들면, 조성물 1.1-1.124을 투여하는 단계를 포함하는, 섬유 근육통과 다발성 경화증 중에서 선택된 상태를 치료하거나 조절하는 방법(방법 H)를 제공한다.
- [0948] 또한, 본 발명은 다음과 같은 방법 H를 제공한다.
- [0949] **H.1.** 방법 H에 있어서, 치료되거나 조절될 상태가 섬유 근육통인 방법.
- [0950] **H.2.** 방법 H에 있어서, 치료되거나 조절될 상태가 다발성 경화증인 방법.
- [0951] **H.3.** 방법 H, H.1 또는 H.2에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물이 경구 투여되는 방법.
- [0952] **H.4.** 방법 H, H.1 또는 H.2에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물이 비경구 투여되는 방법.
- [0953] **H.5.** 방법 H.4에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물이 주사(예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내, 경막내 주사, 예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내, 경막내로 주사되는 볼루스)로 투여되는 방법.
- [0954] **H.6.** 방법 H.5에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물이 정맥내 투여되는(예를 들면, IV 볼루스 및/또는 IV 인퓨전, 예를 들면, IV 볼루스 후 IV 인퓨전)것인 방법.
- [0955] **H.7.** 방법 H 또는 H.1-H.6에 있어서, 환자가 인간인 것인 방법.
- [0956] **H.8.** 방법 H 또는 H.1-H.7에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물의 투여 후 작용의 시작이 상당히 빨리 나타나는 것인 방법.
- [0957] **H.9.** 방법 H 또는 H.1-H.8에 있어서, 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트가 AQP4와 결합하는 것인 방법.
- [0958] 또 다른 양태에서, 본 발명은 아쿠아포린에 의해서 매개되는 질병 또는 상태를 치료하거나 조절하기 위해 사용되는 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물, 조성물 1, 예를 들면, 조성물 1.1-1.124을 제공한다.
- [0959] 또 다른 양태에서, 본 발명은 방법 A(예를 들면, 방법 A.1-A.58), 방법 B(예를 들면, 방법 B.1-A.41), 방법 C(예를 들면, 방법 C.1-C.8), 방법 D(방법D.1-D.19), 방법 E(예를 들면, E.1-E.9), 방법 F(예를 들면, F.1-F.5), 방법 G(G.1-G.58), 방법 H(H.1-H.9)에서 사용을 위해 2-([3,5-비스(트리플로오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유하는 약학적 조성물, 조성물 1, 예를 들면, 조성물 1.1-1.124을 제공한다.
- [0960] 본 발명에서, 조성물의 용량과 투여 방법은 특별히 제한되지 않는다. 본 발명을 실행하기 위해 사용되는 투여량

은 치료할 질병 또는 상태, 사용될 화합물, 투여 경로, 치료 방법등에 따라 달라질 수 있다. 약학적 조성물은 경구, 비경구, 피하 또는 흡입등 어떤 적합한 경로로도 투여될 수 있다. 뇌졸중 또는 다른 심각한 쇠약 질환 또는 상태, 예를 들면, 환자가 의식이 없거나 음식을 삼킬 수 없는 상태에서는 IV 인퓨전(infusion) 또는 IV 볼루스(bolus)가 바람직할 수 있다. 일반적으로, 본 명세서에 기술된 질병의 치료와 같은 만족스러운 결과는 약 0.01부터 15.0 mg/kg까지의 양이 경구 투여될 때 얻어진다. 인간같은 큰 포유류의 경우, 경구 투여시 1일 투여량은 0.75부터 1000 mg까지이고, 일일 1회 또는 2, 3회에 걸쳐 나누어 투여할 수 있고, 서방 투여 형태(sustained release form)로 투여할 수 있다. 경구 투여를 위한 단위 투여 형태는, 예를 들면, 약학적으로 허용 가능한 희석제 또는 담체와 함께 약 0.2부터 75 또는 150 mg까지, 예를 들면, 0.2 또는 2.0 mg부터 50, 75, 100, 125, 150 또는 200 mg까지의 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 함유할 수 있다. 약학적 조성물이 주사(피하, 근육내, 정맥내)에 의해 투여될 때, 투여량은 1일 0.1 또는 0.25 mg부터 500 mg까지(예를 들면, 약 0.25 mg부터 75 또는 150 mg까지, 예를 들면, 약, 0.1, 0.25 또는 2.0 mg부터 50, 75, 100, 125, 150, 200, 300, 400 또는 500 mg까지)일 수 있고, IV의 경우, 볼루스나 인퓨전으로 투여될 수 있다.

[0961] 본 발명의 약학적 조성물은 단독 치료제로 사용될 수 있으나, 다른 치료제와 병행하거나 공동으로 투여될 수 있다. 예를 들면, 뇌 부종, 뇌졸중, 외상성 뇌 부상, 신경 교종(아교모세포종), 수막염, 급성 고산병, 감염, 대사 장애, 저산소증, 물 중독, 간 장애, 간성 혼수, 당뇨병성 케톤산증, 농양, 자간증, 크로이츠펠트-야콥 병, 루푸스 뇌염, 시신경 부종, 저 나트륨 혈증, 과도한 유체 보유, 난소 과자극 증후군, 간질, 망막 허혈 또는 안압 이상 및 조직 수화에 의한 눈의 다른 질병, 심근 허혈, 심근 허혈/재관류 손상, 심근 경색, 심근 저산소증, 울혈성 심부전, 패혈증, 시신경 척수염, 편두통의 통상적 치료제와 함께 사용될 수 있다.

[0962] 또한, 본 발명은 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트의 결정형(crystalline)을 제공한다.

[0963] 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트는 이의 다형체(polymorphs), 수화물(hydrates), 용매화물(solvates)과 복합체(complexes)를 포함한다.

[0964] 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트는 본 명세서에 기술되고 예시된 방법, 그와 유사한 방법, 그리고 화학 분야에 공지된 방법에 의해 만들어 질 수 있다. 그러한 방법들은 아래에 기술된 방법들을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 만약 이러한 방법의 시작 물질이 상업적으로 시판되지 않으면, 공지 화합물의 합성과 같거나 유사한 기술을 사용하여 화학 분야에서 선택된 방법에 의해 제조될 수 있다.

[0965] 본 발명에서, 범위는 그 범위 안에 있는 모든 값들을 나타내기 위해 사용된다. 범위 안에 있는 어떠한 값도 범위의 끝값(terminus)으로 사용될 수 있다. 또한, 본 발명에 인용된 모든 참고 문헌은 본 발명에 그 전체로서 참조로 인용된다. 본 발명의 명세서와 참고 문헌의 정의가 상충되는 경우, 본 발명의 명세서가 우선한다.

[0966] 용어 및 약어:

[0967] ala = 알라닌(alanine)

[0968] Boc = tert-부틸옥시카보닐(tert-butyloxycarbonyl)

[0969] DCC = 디시클로헥실카보디이미드(dicyclohexylcarbodiimide)

[0970] DMAP = 4-(디메틸아미노)피리딘(4-(dimethylamino)pyridine)

[0971] DMF = 디메틸포름아미드(dimethylformamide)

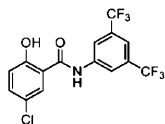
[0972] Hunig's base = N,N-디이소프로필에틸아민(N,N-diisopropylethylamine)

[0973] TFA = 트리플루오로아세트산(trifluoroacetic acid)

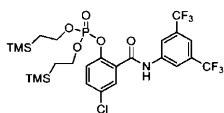
[0974] 실시예

[0975] 실시예 1

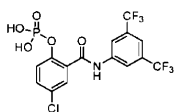
[0976] 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트

[0977] 단계 1: N-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-5-클로로-2-하이드록시벤즈아미드**[0978]**

[0979] 5-클로로 살리실산(8.75 g, 50 mmol, 1 당량)을 질소 환경에서 톨루엔(300 ml)에 녹이고, 삼염화인(phosphorus trichloride)을 한 방울씩 첨가한 후, 3,5-비스(트리플루오로메틸)아닐린(3,5-bis(trifluoromethyl)aniline)(10g, 43.7 mmol, 0.87 당량)을 첨가한다. 반응 혼합물을 환류하에서 12시간 동안 저어준 후, 실온에서 냉각한다. 반응을 NaHCO_3 포화 용액으로 정지시킨 후, 10분 동안 저어준다. 수용액층의 pH 가 5가 될 때까지 용액에 1M HCl(100 ml)을 첨가하고, 수용액층을 에틸 아세테이트(ethyl acetate, 2x 300ml)로 추출한다. 얻어진 유기물을 황산 나트륨으로 건조시키고, 진공에서 농축하여 조생성물(crude product)을 얻고, 플래쉬 크로마토그래피(flash chromatography)(5-20% EtO Ac/hex)로 정제한다. 백색 고체의 순수 생성물의 수율은 16g(수율 85%)이고, 95% 이상의 순도를 가진다(^1H NMR). ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 11.35(bs, 1H), 10.85(bs, 1H), 8.40(s, 2H), 7.80-7.79(m, 2H), 7.50(dd, 1H), 7.00(d, 1H).

[0980] 단계 2: 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 비스(2-(트리메틸시릴)에틸)포스페이트**[0981]**

[0982] N-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-5-클로로-2-하이드록시벤즈아미드(4.0 g, 0.01 mol, 1 당량)을 CH_3CN (104 ml)에 녹이고, DMAP(0.08 g, 0.001 mol, 0.06 당량), Hunig 염기(7.36 ml, 0.021 mol, 2 당량), CCl_4 (8.02 g, 0.052 mol, 5 당량)을 차례로 첨가한다. 용액을 0°C 로 냉각하고, CH_3CN (5 ml)에 녹아있는 비스 [2-(트리메틸시릴)에틸] 포스포네이트($(\text{HP}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3)_2$)(4.66 g, 0.016 mol, 1.5당량)을 한 방울씩 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 저어준 후, 물을 첨가하고, EtOAc로 두 번 추출한다. 얻어진 유기물을 NaCl 포화 용액으로 2번 세척하고, 황산 나트륨으로 건조시키고, 진공에서 농축하여 조생성물(crude product)을 얻는다. 얻어진 조생성물은 그 상태로 다음 단계에 사용된다. ^1NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 10.20(bs, 1H), 8.32(s, 2H), 7.90(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.45-7.40(m, 1H), 7.30-7.28(m, 1H), 4.40-4.30(m, 4H), 1.20-1.00(m, 4H), 0.0(s, 18H).

[0983] 단계 3: 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트**[0984]**

[0985] 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 비스(2-(트리메틸시릴)에틸)포스페이트(6.64 g, 0.01 mol, 1 당량)을 TFA: Water(5:1, 50 ml)혼합물에 녹인다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 저어준 후, 진공 농축한다. 얻어진 백색 고체를 Et_2O (20 ml)에 녹인 후, 진공 농축한다. 이러한 과정을 두 번 또는 혼합물이 Et_2O (20 ml)에 덜 용해될 때까지 반복한다. 생성물을 Et_2O :Hex(6:1, 50 ml)에 현탁한 후, 여과하여, 밝은 적색 고체를 얻는다. 마지막으로, 고체를 물(100 ml)에 녹이고, 여과한 후, 결과로 얻은 수용액을 냉동 건조하여 흰색 고체의 생성물을 얻는다(수율 76%, 순도 97% by HPLC). ^1H NMR(400 MHz, CD_3OD): δ 8.38(s, 2H), 7.78(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.55-7.50(m, 1H), 7.45-7.43(m, 1H).

[0986] 실시예 2

[0987] 95% 순도의 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 다음과 같이 정제한다. 15 g을 120 mM 수산화 나트륨을 함유한 물에 녹이고, 페놀과 비 산 불순물(non acid impurities)을 제거하기 위해 500 ml의 에틸 아세테이트로 추출한다. 수용액층을 농축된 HCl로 pH 1.2가 되도록 산성화하

고, 에틸 아세테이트(1 liter)로 추출하고, 600ml로 한 번 더 추출한다. 에틸 아세테이트 층을 $MgSO_4$ 와 황산 나트륨으로 건조하고, 여과, 증발하여 98% 이상 순도의 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(13 g)을 얻는다. NMR 결과는 고체에 갇힌 1 몰의 에틸 아세테이트를 보여주었다. 100 ml 메탄올을 첨가한 후 증발하여, 에틸아세테이트를 제거한다. 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트는 실온에서 일주일 이상 안정하다. 시료는 실온에서 보관한다. 화합물은 1% Na_2HPO_4 에서 5 mg/ ml 이 녹고, pH는 약 7이다. 2% Na_2HPO_4 에서 5 mg/ ml 이 녹고, pH는 7.4이다.

[0988] 실시예 3

[0989] 마우스 수분 중독 모델 - 생존 곡선: 화합물의 in vivo 효능을 마우스 수분 중독 모델을 사용하여 테스트한다. 마우스 수분 중독 모델에서, 마우스에게 체중의 20% 의 물을 주사한다. Manley, G. T. et al. Aquap 또는 in-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. Nat Med 6, 159-163(2000); Gullans, S. R. & Verbalis, J. G. Control of brain volume during hyperosmolar and hyposmolar conditions. Annual Review of Medicine 44, 289-301(1993). 그 결과의 유볼레믹 저 나트륨 혈증 (euvoletic hyponatremia)은 빠르게 뇌 부종을 유도하기때문에, CNS 아쿠아포린인 AQP4b 억제제를 테스트하기 위한 실용적인 모델이 된다.

[0990] 수분 중독에서 생존할 수 있는 마우스의 능력을 각각 10-12 마리의 마우스(16-19주 암컷/수컷)를 이용한 3번의 실험에 의해 결정한다. 탈이온수를 0.39 mg/kg 페닐벤자미드(phenylbenzamide)(위약) 또는 0.76 mg/kg 시험 화합물과 함께 주사하기 위해 준비한다. 도 1은 실험 결과를 보여준다(n=33 위약, n=34 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드). N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드 군에서 생존률은 3.2배 향상되고, 50% 생존 시간은 약 52분 증가한다.

[0991] 마우스 수분 중독 모델-자기 공명 영상(Magnetic Resonance Imaging, MRI)에 의한 뇌 부피 측정: 수분 중독 모델을 사용하여, 물 충격에 반응한 뇌 부피의 증가를 측정하기 위해, 자기 공명 영상을 사용한다. 위에서 기술된 바와 같이 마우스에게 물 볼루스 또는 0.76 mg/kg 시험 화합물과 물 볼루스를 IP로 주사하고, 뇌 부피의 변화를 MRI로 측정하여 모니터링한다. 마우스 뇌 부피는 9.4T Bruker Biospec MRI scanner(Case Center at Case Western Research University)로 수집된 자기 공명 영상으로 측정된다. 이러한 영상 기술은 뇌 부종의 마우스 수분 중독 모델에서 뇌 부피의 변화를 민감하게 감지하기에 충분한 대조와 해상도를 제공한다. 물 주사 이전, 물 주사후 5.67 분 후, 그 후 동물이 물 로딩후 만료될 때까지 5.2분 마다 마우스 뇌의 고 해상도 T2 -weighted sagittal 스캔(해상도 = 0.1mm x 0.1mm x 0.7mm)을 얻는다. 각각의 스캔은 25개의 연속된 0.7 mm 영상 슬라이스를 포함하며, 그 중 14-15 슬라이스는 뇌의 부분을 포함한다. 각각의 영상 슬라이스의 뇌의 단면적을 image J를 사용하여 메뉴얼로 원하는 부분을 선택하여 측정하고, 각각의 단면적을 합한 후 슬라이드 두께를 곱하여 뇌 부피를 계산한다.

[0992] 0.76 mg/kg 의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드 처리는 뇌 부종 형성 속도를 0.081에서 0.032 min^{-1} 로 감소시킨다(도 2). 또한, 관찰 기간 동안 뇌 부종의 정도가 감소된다(도 2). 또한, 같은 실험에서 플라즈마의 양이 LC-MS/MS(Lerner Center, Cleveland Clinic, Cleveland, OH)로 측정한 결과, 0.03-0.06 μg 인 것으로 나타나는데, 이는 뇌 부종 모델에서의 효능을 보여주기에 충분하다.

표 1

표 1. 마우스 수분 중독 모델에서 뇌 부종 형성에 미치는 화합물의 효능

compound	AQP inhibition cell-based assay (%)	cerebral edema rate by MRI (min^{-1})
대조군 (no drug)	0	0.081
N- [3,5-비스(트리플루오로메틸) 페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드	47.9	0.032

대조군 (no drug) 과 N- [3,5-비스(트리플루오로메틸) 페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드: N=14

[0993]

[0994] **실시예 4: 고 처리량 스크리닝 분석**

[0995] 저장성 충격(hypotonic shock)하에서, untransfected 세포 및 관련이 없는 막형단 단백질(CD81)을 발현하는 세포는 서서히 팽창하지만 온전하게 유지된다. 이러한 발견은 고 처리량 스크리닝 분석(HTS)의 개발에 사용된다.

[0996] 384 well plate에서 저장성 충격 후, 2 μ M의 칼세인 비형광 아세톡시 메틸 유도체(calcein-AM)를 함유한 2X 인산염 완충 식염수를 각각의 well에 첨가하여 삼투압을 정상(300 mOsm)으로 만든다. 온전한 세포는 calcein-AM을 세포내로 받아들여, 형광 염료인 calcein으로 전환한다. 이를 이용하여 온전한 세포를 정량적으로 측정할 수 있다. 반면, 파괴된 세포는 calcein-AM을 형광 염료로 전환하지 않는다. AQP4를 발현하는 세포는 상대적으로 빨리 물을 흡수하여, 대부분의 세포가 저장성 충격 후 4분 안에 파괴된다. 반면, CD81을 발현하는 대부분의 세포는 8분 후에도 생존한다. calcein-AM의 세포내 전환에 의한 발광은 535 nm에서 감지된다.

[0997] 칼세인(calcein) 형광 중점 분석법: 세포가 100% confluence 에 도달할 수 있도록 실험 24시간 전에 세포를 시드(seed)한다. 삼투압 충격을 주기 위해 배양액을 5분 30초 동안 물로 교체한다. 그 후, 2 μ M의 calcein-AM를 함유한 2X 인산염 완충 식염수를 첨가하여 삼투압을 정상으로 만든다. 그 후, 세포를 37° C에서 30분 동안 배양한 후, 발광을 plate-reader로 측정한다. row 1-22는 CHO-AQP4 세포이고, row 23-24는CHO-CD81 세포이다(384 well plate). plate의 가장자리 well은 실험에 사용되지 않는다. 상대적 형광 강도(relative fluorescence intensity)는 각각의 well의 형광 강도(FI)를 DMSO로 처리된 AQP4 세포(대조군)의 형광 강도로 나누어 계산한다. 성공적인 실험의 기준을 coefficients of variation(CVs)가 15% 이하이고, Z-factors 가 0.5 이상으로 한다. 통계 분석 결과, 5분 30초 동안의 삼투압 충격은 최적의 신호 대 노이즈 비(signal-to-noise ratio)를 제공한다.

표 2

표 2. 도 3의 calcein 중점 분석의 통계 (5분 30초 time point에서의 결과)

	Mean	StDev	CV	Z'	S/B
AQP4	581618	66311	11%	0.629	5.0
CD81	2910106	221240	8%		

[0998]

[0999] 결과에서 보이는 것처럼, CD81 세포의 신호는 AQP4 세포에 비해 5배 정도 높다. 이는 5분 30초 동안 대부분의 AQP4 세포가 파괴된 반면, CD81 세포는 온전함을 보여준다. 따라서, AQP4의 억제제는 CD81 세포에서와 같이 더 높은 신호를 제공할 것으로 기대할 수 있다.

[1000] 이러한 분석법을 MicroSource GenPlus 960 과 Maybridge Diversity™ 20k libraries(약21,000 화합물, 농도10-20 μ M)의 파이렛 스크린에 사용한다.

[1001] 이러한 분석에 의해, 일련의 특정한 화합물을 식별하였으며, 페닐벤즈아미드는 상위 234 히트(hit)중 3위에 해당한다.

[1002] 고 처리량 스크린(HTS)에서 얻어진 히트(hit)는 동일한 분석법을 다른 plate 배열하에 반복하여 검증된다. 도 4는 5-클로로-N-(2,5-페닐)-2-하이드록시 벤즈아미드 검증 실험 결과를 보여준다. 96 well multiplate에 plate의 가장자리(lane 1과 24)를 제외하고 세포를 시드한다. 물 충격후 AQP4에 의해 매개되는 세포 파괴를 막는 화합물의 능력을 테스트하기 위해 전체 column(n=16)이 사용된다. CD81을 발현하는 CHO 세포를 대조군으로 사용하기 위해 lane 2-3에 시드하고, AQP4를 발현하는 CHO 세포를 lane 4-23에 시드한다. 짝수 column의 세포를 0.1% DMSO, 10% FBS, DMEM으로 처리하고, 홀수 column의 세포를 10 μ M N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드, 0.1% DMSO, 10% FBS, DMEM으로 30분 동안 처리한다. 세포를 5분 30초 동안 물로 충격을 준 후, 위에서 설명한 것 처럼, 1 μ M의 calcein-AM의 존재하에 삼투압을 정상(300 mOsm)으로 만든다. 세포를 37° C에서 30분 동안 배양한 후, 상대적 형광 강도(ex 495/em 535 nm)을 fluorescence multiplate reader로 측정한다. 도 7은 상대적 형광 강도의 평균(RFU \pm SEM, n=16)을 보여준다.

[1003] **실시예 5 - 뇌 부종의 수분 중독 모델: 두개 내 압력(Intracranial Pressure, ICP)**

- [1004] 두개 내 압력을 Samba 420 센서, 압력 변환기와 Samba 202 제어 유닛(Harvard Apparatus, Holliston, MA)을 사용하여 측정한다. 이러한 ICP monitoring system은 광섬유에 장착된 0.42 mm의 실리콘 센서로 이루어진다. 20 게이지 주사기 바늘을 약 1 cm 깊이로 cisterna magna를 통해 삽입한다. 바늘은 Samba 센서 삽입의 가이드 및 삽입 장소로 사용되며, 바늘의 끝은 100% 실리콘 실란트로 막는다. 두개 내 압력의 기저값을 얻은 후, N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드를 함유하거나 또는 함유하지 않은 물 볼루스(체중의 20%)를 IP 주사한다. 동물이 물 로딩후 만료될 때까지 두개 내 압력을 모니터한다.
- [1005] 물 볼루스를 주사하지 않은 동물에게서 발견되는 두개 내 압력의 약간의 증가(도 5, no water toxicity)를 보였을 때, N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드는 두개 내 압력 증가의 상대 비율을 $3.6 \times 10^3 \text{ min}^{-1}$ 에서 $2.3 \times 10^3 \text{ min}^{-1}$ 로 36% 감소시킨다($n = 6$, mice/treatment, mean \pm SEM).
- [1006] **실시예 5: 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 비스 에탄올아민 염의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드로의 전환**
- [1007] 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트의 혈장 또는 혈청내 수치를 LC-MS/MS(Lerner Research Institute of the Cleveland Clinic Foundation의 the Mass Spectrometry II Core facility)에 의해 측정한다. 이러한 측정은 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 비스 에탄올아민 염 10 mg/kg을 i.p.로 loading dose 후 15분과 26시간에 이루어지며, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 비스 에탄올아민 염(1 mg/ml)은 8 μ l/h maintenance dose(Alzet i.p. osmotic pump, Durect Corp., Cupertino, CA)로 계속해서 투여된다($n = 5$ mice/time point, mean \pm SEM)(도 6). 단백질을 제거하기 위한 일차 처리(75% 아세트 니트릴)후, multiple reaction monitoring(MRM)을 이용한 정량을 향상시키기 위해, 5-클로로-N-(3,5-디크로로페닐)-2-하이드록시벤즈아미드를 첨가한다. 시료는 C18 reversed-phase chromatography를 사용한 tandem LC-MS/MS와 triple-quadrupole mass spectrometer를 사용한 mass analysis에 의해 분석된다. LC 방법은 5-클로로-N-(3,5-디크로로페닐)-2-하이드록시벤즈아미드로부터 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드(화합물 1)를 분리하기에 충분하며, 계속된 MRM은 0.004부터 0.4 ng까지의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드(화합물 1)범위에서 가장 풍부한 딸이온과 선형 곡선을 그리며, 신뢰할만한 정량 결과를 준다. 도 6의 점선은 마우스 수분 중독 모델에서 관찰된 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드(화합물 1)의 유효 혈장 상대 농도(relative effective plasma concentration)이다. 처음의 loading dose 후 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 비스 에탄올아민 염을 함유하는 Alzet osmotic pump(Durect Corp., Cupertino, CA)의 복막 삽입은 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드의 양을 24시간 동안 유효한(efficacious)혈장 농도(20 ng/ml)이상으로 유지하는데 충분하다.
- [1008] N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드의 물에서의 용해도는 3.8 μ g/ml이다. 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 디소듐 염의 물에서의 용해도는 1 mg/ml이다. 초기 실험 결과는 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 비스 에탄올아민 염을 마우스 혈장에 in vitro로 넣었을 때, 빠르게 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드로 전환되는 것을 보여준다. 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 비스 에탄올아민 염이 검출되지 않기 위해 20 $^{\circ}$ C 에서 5분 이하면 충분하다. 또한, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 비스 에탄올아민 염을 IP로 주사한 마우스의 혈장에서 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 비스 에탄올아민 염이 검출되지 않는다. 대신, N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드가 검출되는데, 검출되는 농도는 좋은 생체 이용률과 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드로의 거의 완전한 전환에 의해 기대되는 양과 일치한다. 400 ng/ml 이상의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드 혈장 농도를 얻기 위해, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 비스 에탄올아민 염 10 mg/kg의 dose와 IP 주사 볼륨(0.5 ml / 30 g mouse)이 사용될 수 있다(도 6). 마우스에 중요한 PK 변수는 다음과 같다: 흡수율: 0.12 min^{-1} ; 제거율 0.017 min^{-1} :
- [1009] **실시예 6: 동물 뇌졸중 모델**
- [1010] 대부분의 허혈성 뇌졸중(~80%)은 중간 대뇌 동맥(MCA)지역에서 발생한다. 마우스에서 이러한 부상을 모방하기

위해, 중간 대뇌 동맥 폐쇄(MCAO)를 위한 관내 모노필라멘트 모델(intraluminal monofilament model)이 사용된다. 외과용 필라멘트를 외부 경동맥(ECA)에 삽입한 후, 필라멘트의 끝이 MCA의 시작 부위를 막을 때까지 내 경동맥(ICA)으로 밀어넣어 폐쇄를 만든다. 결과로 발생하는 혈류의 중단은 MCA 지역에서 뇌 경색을 일으킨다 (Longa, E.Z. et al., Reversible Middle Cerebral Artery Occlusion Without Craniectomy in Rats, Stroke, 20, 84-91(1989)). 이러한 기술은 MCA가 한 시간 동안 막히는 일시적인 폐쇄를 연구하기 위해 사용된다. 그 후 필라멘트를 제거하여 재관류가 24시간 동안 일어나게한 후, 동물의 뇌를 T2-weighted scan(9.4T Broker MRI scanner, the Case Center 또는 Imaging Research)를 사용하여 촬영한다(도 7). 도 7은 정상 마우스(왼쪽 패널)과 한 시간 동안 중간 대뇌 동맥 폐쇄(MCAO)후 24시간 동안 재관류가 일어난 마우스(오른쪽 패널)의 대뇌 피질, 해마, 시상, 편도체와 시상하부를 보여주는 뇌의 중간 부분을 찍은 T2-weighted MR 영상의 단면을 보여준다. 점선은 뇌의 정중선을 표시하는데, MCAO 뇌에서 뇌 부종에 의한 큰 이동(shift)를 보여준다. 실선은 MCAO 뇌에서의 경색 부위를 나타낸다.

[1011] 생존 - 마우스를 2 mg/kg i.p. loading dose 와 1 mg/ml(8 μ l/h)maintenance dose(i.p. osmotic pump에 의 해)의 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 디소듐 염(화합물 5)로 처리하거나, 같은 방식으로 식염수로 처리한다(대조군, n=17). 이 모델에서, 우리는 마우스가 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 디소듐 염으로 처리됐을 때, 24시간에서의 생존율이 29.4% 향상되는 것을 발견하였다($X^2(1) = 4.26$; $P < 0.05$).

[1012] 뇌 부종 - 마우스에게 식염수를 주거나 또는 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 디소듐 염(화합물 5) 5 mg/kg을 3시간마다 IP로 투여한다(n=8 per treatment). 이러한 투여법(dosing regimen)은 연구 기간 동안 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드의 혈장 농도를 20 ng/ml 이상으로 유지하는데 충분하다. 동측 및 반대측 반구 용적을 24 시간 후(24 hours post-icus)에 마우스의 T2-weighted MR 영상으로 측정한다. 반구 용적의 상대적 변화는 반대측 반구 용적에 비한 동측 반구 용적과 반대측 반구 용적의 차이의 퍼센티지로서 계산된다(반구 뇌 용적의 변화율(%))= $((V_i - V_c)/V_c) \times 100\%$.

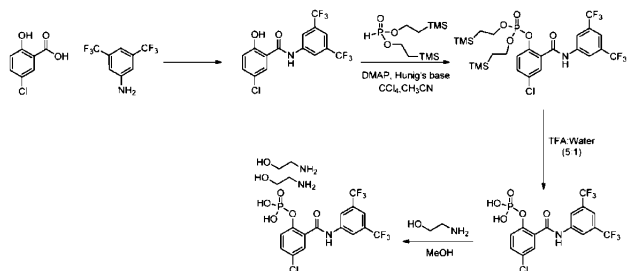
[1013] 대조군 동물은 동측 반구에서 부종(동측 반구의 상대적 변화율 $13.4\% \pm 1.9\%$)을 보인 반면, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 디소듐 염(화합물 5)을 처리한 동물은 $4.2 \pm 1.7\%$ 의 변화를 보였다($P = 0.003$, \pm SEM, 8). 이러한 결과는 MCAO에 의한 뇌 부종의 3.2배 감소를 의미한다.

[1014] 신경학적 결과 - 위와 같은 실험에서, Manley, G.T. et al(Aquaporin-4 Deletion in Mice Reduces Brain Edema After Acute Water Intoxication and Ischemic Stroke, Nature Medicine, 6, 159-163(2000))에 기술된 간단한 5점 채점 방식에 따라 신경학적 결과를 채점한다. 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 디소듐 염(화합물 5)을 처리한 동물에서 신경학적 결과의 향상이 관찰된다. 대조군 동물의 평균 신경학적 점수가 2.77 ± 0.66 인데 반해, 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 디소듐 염(화합물 5)을 처리한 동물의 신경학적 점수는 0.88 ± 0.31 이다(도 9, inset, $P = 0.025$, $n = 9$ per treatment). 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 디소듐 염(화합물 5)을 투여한 동물은 심한 마비나 죽음의 단계로 진행되지 않았다.

[1015] MCAO 뇌졸중 모델과 수분 중독(뇌 부종)모델의 결과는 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 디소듐 염(화합물 5)/ N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드(화합물 1)이 뇌졸중에 향상된 결과를 보임을 보여준다.

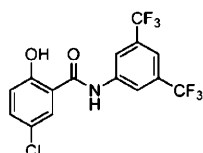
[1016] 실시 예 7

[1017] 2-([3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트



[1018]

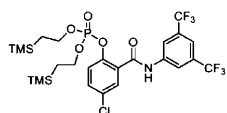
[1019] 단계 1: N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드



[1020]

[1021] 5-클로로 살리실산(8.75 g, 50 mmol, 1 당량)을 질소 환경에서 톨루엔(300 ml)에 녹이고, 삼염화인(phosphorus trichloride)을 한 방울씩 첨가한 후, 3,5-비스(트리플루오로메틸)아닐린(3,5-bis(trifluoromethyl)aniline)(10g, 43.7 mmol, 0.87 당량)을 첨가한다. 반응 혼합물을 환류하에서 12시간 동안 저어준 후, 실온에서 냉각한다. 반응을 NaHCO_3 포화 용액으로 정지시킨 후, 10분 동안 저어준다. 수용액층의 pH 가 5가 될 때까지 용액에 1M HCl(100 ml)을 첨가하고, 수용액층을 에틸 아세테이트(ethyl acetate, 2x 300ml)로 추출한다. 얻어진 유기물을 황산 나트륨으로 건조시키고, 진공에서 농축하여 조생성물(crude product)을 얻고, 플래쉬 크로마토그래피(flash chromatography)(5-20% EtO Ac/hex)로 정제한다. 백색 고체의 순수 생성물의 수율은 16g(수율 85%)이고, 95% 이상의 순도를 가진다(^1H NMR). ^1H NMR(400 MHz, CDCl_3): δ 11.35(bs, 1H), 10.85(bs, 1H), 8.40(s, 2H), 7.80-7.79(m, 2H), 7.50(dd, 1H), 7.00(d, 1H).

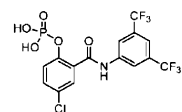
[1022] 2 단계: 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 비스(2-(트리메틸시릴)에틸)포스페이트



[1023]

[1024] N-(3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드(4.0 g, 0.01 mol, 1 당량)을 CH_3CN (104 ml)에 녹이고, DMAP(0.08 g, 0.001 mol, 0.06 당량), Hunig 염기(7.36 ml, 0.021 mol, 2 당량), CCl_4 (8.02 g, 0.052 mol, 5 당량)을 차례로 첨가한다. 용액을 0°C 로 냉각하고, CH_3CN (5 ml)에 녹아있는 비스 [2-(트리메틸시릴)에틸] 포스포네이트($(\text{HP}(\text{O})(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3)_2$)(4.66 g, 0.016 mol, 1.5당량)을 한 방울씩 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 20 시간 동안 저어준 후, 물을 첨가하고, EtOAc로 두 번 추출한다. 얻어진 유기물을 NaCl 포화 용액으로 2번 세척하고, 황산 나트륨으로 건조시키고, 진공에서 농축하여 조생성물(crude product)을 얻는다. 얻어진 조생성물은 그 상태로 다음 단계에 사용된다. ^1NMR (200 MHz, CDCl_3): δ 10.20(bs, 1H), 8.32(s, 2H), 7.90(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.45-7.40(m, 1H), 7.30-7.28(m, 1H), 4.40-4.30(m, 4H), 1.20-1.00(m, 4H), 0.0(s, 18H).

[1025] 단계 3: 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트



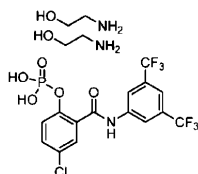
[1026]

[1027] 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 비스(2-(트리메틸시릴)에틸)포스페이트(6.64 g, 0.01 mol, 1 당량)을 TFA: Water(5: 1, 50 ml)혼합물에 녹인다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 저어준 후, 진공 농축한다. 얻어진 백색 고체를 Et_2O (20 ml)에 녹인 후, 진공 농축한다. 이러한 과정을 두 번 또는 화

합물이 Et₂O(20 ml)에 덜 용해될 때까지 반복한다. 생성물을 Et₂O: Hex(6:1, 50 ml)에 현탁한 후, 여과하여, 밝은 적색 고체를 얻는다. 마지막으로, 고체를 물(100 ml)에 녹이고, 여과한 후, 결과로 얻은 수용액을 냉동 건조하여 흰색 고체의 생성물을 얻는다(수율 76%, 순도 97% by HPLC). ¹H NMR(400 MHz, CD₃OD): δ 8.38(s, 2H), 7.78(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.55-7.50(m, 1H), 7.45-7.43(m, 1H).

[1028] 실시예 8

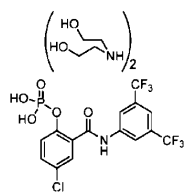
[1029] 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 포스페이트 비스 에탄올아민 염



2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(2.14 g, 0.005 mol, 1당량)를 메탄올(46ml)에 녹이고, 에탄올아민(0.56 ml, 0.009 mol, 2당량)을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 저어준 후, 용매를 진공에서 농축하여 흰색 고체의 원하는 생성물을 얻는다(수율 84%, 순도 97% by HPLC). ¹H NMR(300 MHz, D₂O): δ 8.15(s, 2H), 7.85(d, 2H), 7.37-7.34(m, 2H), 3.62(t, 4H), 2.95(t, 4H).

[1032] 실시예 9

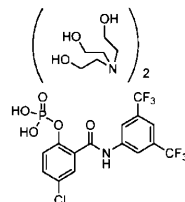
[1033] 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 포스페이트 디에탄올아민 염



2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(300 mg, 0.647 mmol, 1당량)를 메탄올(3.2 ml)에 녹이고, 디에탄올아민(0.124 ml, 1.294 mmol, 2당량)을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 저어준 후, 용매를 진공에서 농축하여 노란 거품의 원하는 생성물을 얻는다(수율 100%, 순도 95% by HPLC). ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.52(s, 2H), 7.76(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.48(d, 1H), 7.37(d, 1H), 3.55(s, 8H), 2.80(s, 8H).

[1036] 실시예 10

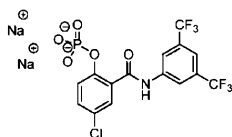
[1037] 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 포스페이트 트리에탄올아민 염



2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(300 mg, 0.647 mmol, 1당량)를 메탄올(3.2 ml)에 녹이고, 트리에탄올아민(0.172 ml, 1.294 mmol, 2당량)을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 저어준 후, 용매를 진공에서 농축하여 노란 오일의 원하는 생성물을 얻는다(수율 100%, 순도 98% by HPLC). ¹H NMR(500 MHz, DMSO-d₆): δ 8.50(s, 2H), 7.76(s, 1H), 7.62(s, 1H), 7.52(d, 1H), 7.29(d, 1H), 3.55(s, 12H), 2.82(s, 12H).

[1040] 실시예 11

[1041] 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 포스페이트 비스 소듐 염(화합물 5)

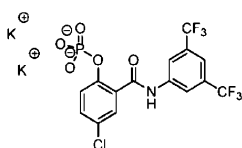


[1042]

[1043] 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(300 mg, 0.647 mmol, 1 당량)을 물(6.4 ml)에 현탁한 후, NaOH(1M)(1.29 ml, 1.294 mmol, 2당량)을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 저어준 후, 용액을 여과하고 동결 건조하여 흰색 고체의 원하는 생성물을 얻는다(수율 100%, 순도 93% by HPLC).

[1044] 실시예 12

[1045] 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 포스페이트 비스 포타슘 염



[1046]

[1047] 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(300 mg, 0.647 mmol, 1 당량)을 물(6.4 ml)에 현탁한 후, KOH(1M)(1.29 ml, 1.294 mmol, 2당량)을 첨가한다. 반응 혼합물을 실온에서 2 시간 동안 저어준 후, 용액을 여과하고 동결 건조하여 흰색 고체의 원하는 생성물을 얻는다(수율 100%, 순도 82% by HPLC).

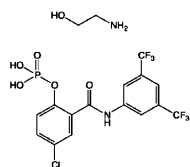
[1048] 실시예 13

[1049] 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 하이드로젠 포스페이트 모노 소듐 염, 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 포스페이트 비스 소듐 염 및 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 포스페이트 비스 에탄올아민 염

[1050] 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 하이드로젠 포스페이트 모노 소듐 염, 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 포스페이트 비스 소듐 염 및 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 포스페이트 비스 에탄올아민 염은 다음과 같이 만들어진다: 2mM 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 50 ml 에탄올에 녹이고, 각각의 염기의 적당한 당량을 첨가한다. 증발하여 염을 얻은 후, 물에 녹이고, 동결 건조한다.

[1051] 실시예 14

[1052] 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 하이드로젠 포스페이트 모노 에탄올아민 염



[1053]

[1054] 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 하이드로젠 포스페이트 모노 에탄올아민 염은 다음과 같이 만들어진다: 1g의 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 이소프로판올에 녹이고, 1 당량의 에탄올 아민을 첨가한다. 증발하여 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 하이드로젠 포스페이트 모노 에탄올아민 염을 얻는다.

[1055] 실시예 15

[1056] 안정성과 용해도

[1057] 새로운 전구 약물 염의 안정성과 용해도를 이해하기 위해서, 95% 순도의 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 다음과 같이 정제한다. 15 g을 120 mM 수산화 나트륨을 함

유한 1.2 L 물에 녹이고, 페놀과 비 산 불순물(non acid impurities)을 제거하기 위해 500 ml의 에틸 아세테이트로 추출한다. 수용액층을 농축된 HCl로 pH 1.2가 되도록 산성화하고, 에틸 아세테이트(1 L)로 추출하고, 600 ml로 한 번 더 추출한다. 에틸 아세테이트 층을 $MgSO_4$ 와 황산 나트륨으로 건조하고, 여과, 증발하여 98% 순도의 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(13 g)을 얻는다. NMR 결과는 고체에 갇힌 1 몰의 에틸 아세테이트를 보여주었다. 100 ml 메탄올을 첨가한 후 증발하여, 에틸아세테이트를 제거한다. 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트는 실온에서 일주일 이상 안정하다. 시료는 실온에서 보관한다. 화합물은 1% Na_2HPO_4 에서 5 mg/ ml 이 녹고, pH는 약 7이다. 2% Na_2HPO_4 에서 5 mg/ ml 이 녹고, pH는 7.4이다.

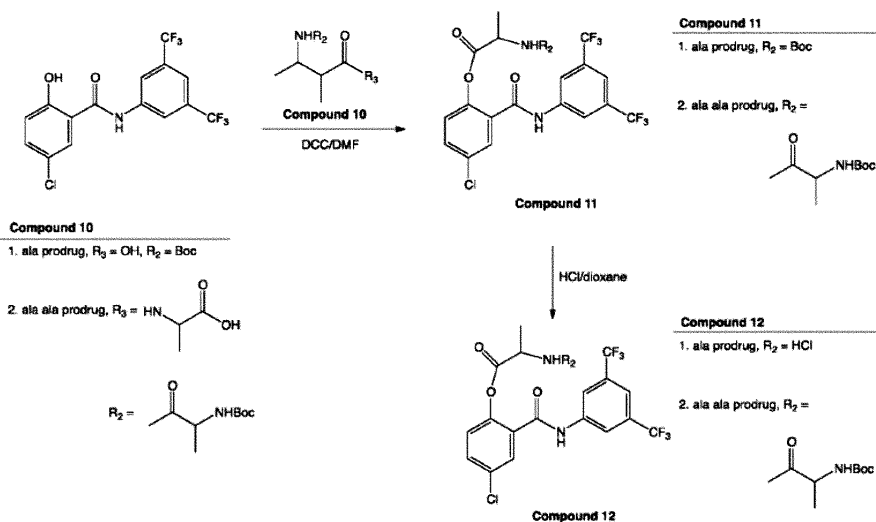
[1058] 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 하이드로젠 포스페이트 모노 소듐 염("모노 소듐 염"), 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 포스페이트 비스 소듐 염("비스 소듐 염") 및 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 포스페이트 비스 에탄올아민 염("비스 에탄올아민 염")은 실시예 7에서와 같이 만든 후 동결 건조된다. 모든 경우에서, 안정성 연구 결과는 고체 상태에서 매일 약 1% 정도씩 가수 분해됨을 보여준다. 모노 소듐 염의 물에서의 용해도는 약 5 mg/ ml이고, 비스 소듐 염과 비스 에탄올아민 염의 물에서의 용해도는 10 mg/ ml이다.

[1059] 물에서 용액의 최종 pH는 비스 에탄올아민 염은 약 7.5이고, 모노 소듐 염은 약 8.5이고, 비스 소듐 염은 약 9.5이다. 모든 경우에서, 이러한 염들의 용액은 12 시간동안 1% 이하의 페놀을 보인다. 용액의 안정성은 고체 시료와 같다(실온에서 매일 약 1%). 가수 분해는 높은 pH에서 더 빨리 진행될 것으로 기대된다.

[1060] 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 모노 에탄올아민 염("모노 에탄올아민 염")은 실시예 9에서와 같이 만들어진다. 놀랍게도, 모노 에탄올아민 염은 실온에서 5일 후에 약 1%의 가수분해만을 보인다. 물에서의 용해도는 약 5 mg/ ml이다. 용해도는 높은 pH에서 더 높을 것으로 기대된다.

[1061] 실시예 16

[1062] N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드의 ala 및 ala ala 전구 약물의 합성



[1063]

[1064] 100 ml DMF에 녹은 750 mg N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드(2mM)에 360 mg(2mM)의 boc ala를 첨가하고, 400 mg DCC(2mM)를 첨가한다. 반응 혼합물을 3시간 동안 저어준 후 여과한다. 200 ml의 물을 첨가하고 에틸 아세테이트로 추출한다. 추출물을 건조하고 증발한다. combi flash chromatography(hexane/50% ethyl acetate)로 정제한다. 화합물 11($R_2 = Boc$)의 수율 800 mg.

[1065] 6 ml THF에 녹은 800 mg의 화합물 11($R_2 = Boc$)에 디옥세인에 녹은 4N HCl 3ml을 첨가하고 밤새 저어준다. 생성물은 침전한다. 300 ml의 에테르를 첨가하고 생성물을 여과하고, 에테르로 세척한 후, 건조하여 흰색 파우더의 HCl 염으로서 500 mg의 화합물 12를 얻는다.

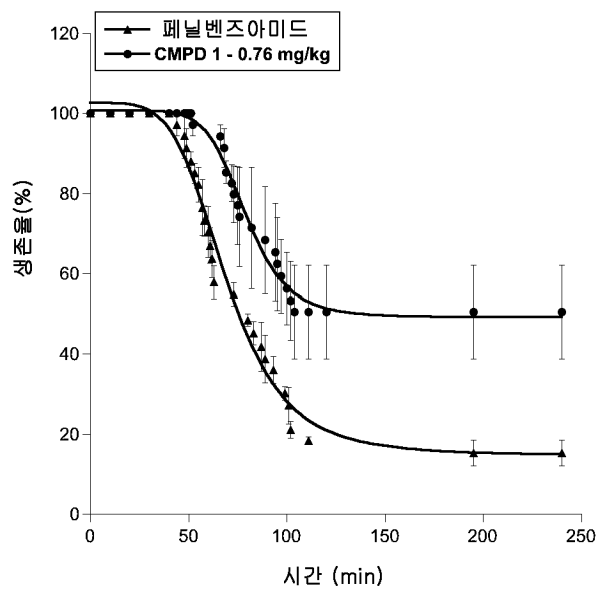
[1066] 화합물 12($R_2 = CH_3C(O)CH(CH_3)NHBoc$)을 같은 방법으로 합성하지만, 여과할 때, 오일 형태가 된다. 에테르를 첨

가하고, 여러 번 옮기면, 화합물이 고체화된다. 고체는 점성이 있고 hygroscopic하다. 수율은 약 100 mg이다.

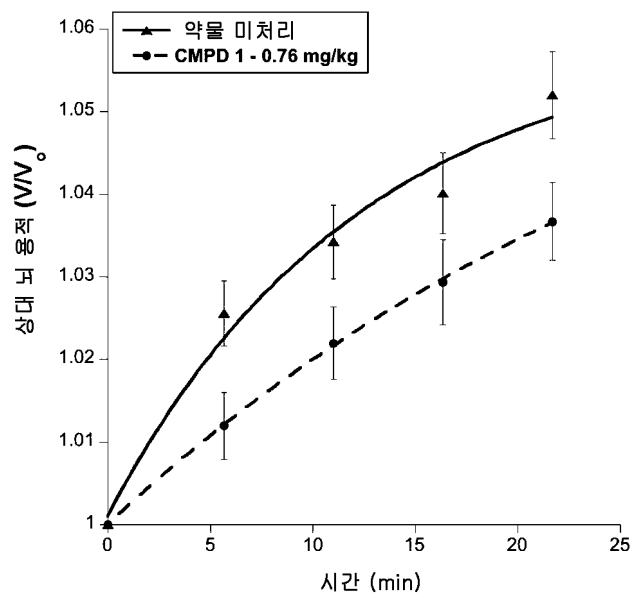
- [1067] 용해도
- [1068] 이러한 전구 약물은 물에서 녹지 않고, 여과물의 HPLC 분석 결과, pH 7.4에서 4-5시간 동안 저어주어도 녹지않는다.
- [1069] **실시예 17 - 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(화학식 1)과 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄**
- [1070] 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트(화학식 1)에 2.5-5 당량의 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄을 첨가한다. 물을 첨가하고, 혼합물을 젓거나 초음파 처리한다. 적어도 24 시간동안 안정한 10 mg/ml - 20 mg/ml의 용액을 얻는다.
- [1071] 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트와 염기(예를들면, 트리스(하이드록시메틸)아미노메탄)에 의해 형성된 조성물의 안정성을 측정하는 HPLC 조건은 다음과 같다.
- [1072] Hplc condition cl8 SB Agilent 4.6 x 125 mm column 3 또는 5u
- [1073] At 1.5 ml per min 10% to 100% acetonitrile with 2g ammonium acetate per 4 L of water
- [1074] Using waters 2695 hplc running millennium 32 software
- [1075] No baseline subtraction
- [1076] 상기 HPLC 조건에서 측정 결과, 조성물 1에 해당하는 본 발명의 고체 조성물은 4 달 동안 약 1%의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드를 보인다.
- [1077] 조성물 1에 해당하는 본 발명의 재구성된 조성물은 24 시간 기간 동안 1-2%의 분해를 보인다.
- [1078] **실시예 18 - 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트 트리스-염기 용액의 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드로의 전환**
- [1079] 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 0.07% 트리스-염기 수용액에 10 mg/ml의 농도로 녹인다. 용액을 물로 5 mg/ml의 농도로 희석한 후, Alzet osmotic pump(DURECT, Corp., model 200 ID, 24 시간 동안 8 ul/hr 속도로 투여)를 채운다. 복강에 펌프를 삽입하기 위해서 멸균 상태에서 수술을 시행한다. 복부 절개를 봉합하자마자, 10 mg/kg의 IP 볼루스를 준다. 10 mg/ml 2-((3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐)카바모일)-4-클로로페닐 디하이드로젠 포스페이트를 물로 1 mg/ml의 농도로 희석한 후, 적당한 볼륨을 투여한다. 투여 후 15분, 6 시간, 18 시간, 24 시간 후, 꼬리를 잘라 혈액을 채취하고, 혈청을 준비한 후 다음 작업을 위해 -20℃에 보관한다. LC-MS/MS 실험을 위해서는, 단백질을 침전시키고, 부모 화합물(parent compound)인 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드로의 가용성 분리(soluble release)를 위해 혈청 시료를 아세토니트릴로 4배 희석한다. 단백질을 원심 분리로 제거하고, 상층액을 37.5% 아세토니트릴이 되도록 물로 희석한다. 5-클로로-N-(3,5-디클로로페닐)-2-히트록시벤즈아미드를 내부 표준으로 사용하기 위해 첨가한 후, 시료를 LC-MS/MS 분석한다. 실험에서, n=3(도 10). 도 10에서 점선은 수분 중독 실험 마우스에서 관찰된 N-[3,5-비스(트리플루오로메틸)페닐]-5-클로로-2-하이드록시 벤즈아미드(화합물 1)의 유효 혈장 상대 농도를 나타낸다.

도면

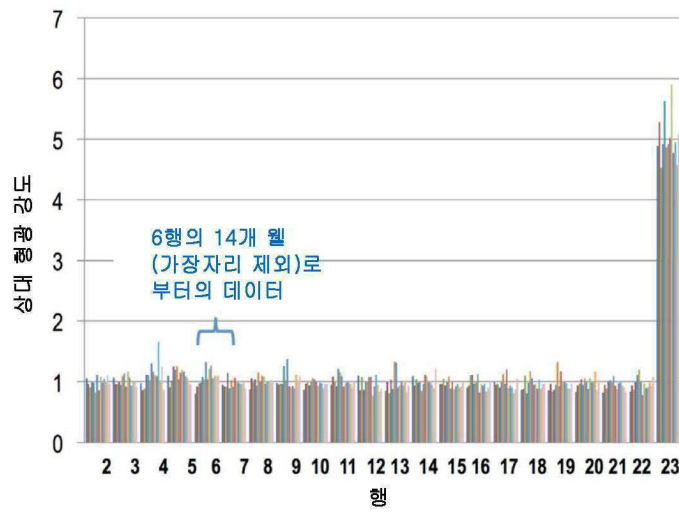
도면1



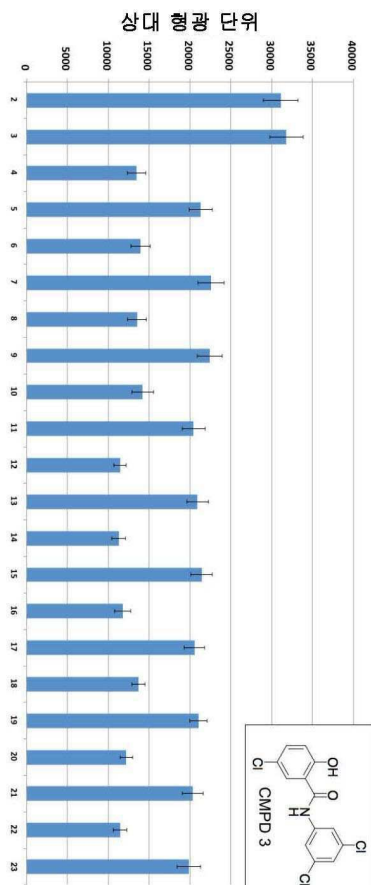
도면2



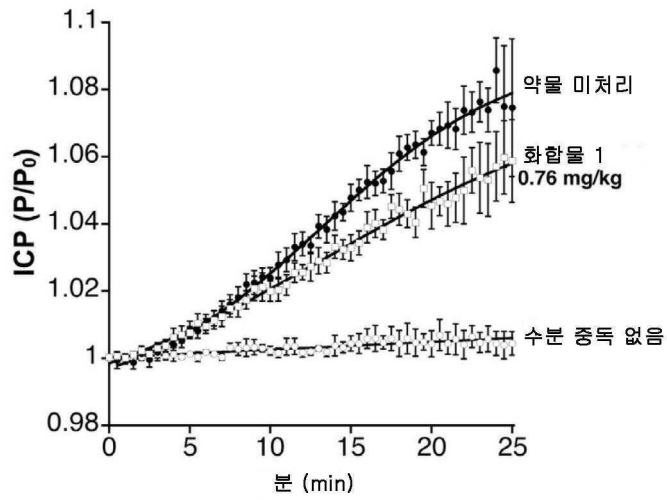
도면3



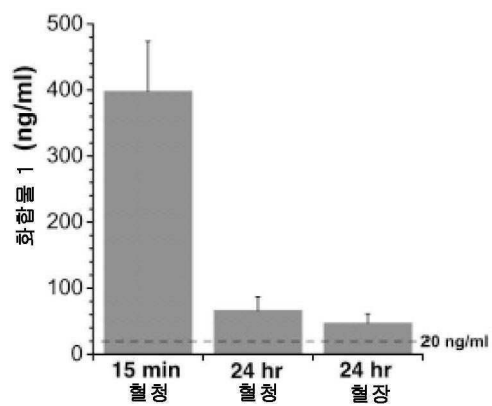
도면4



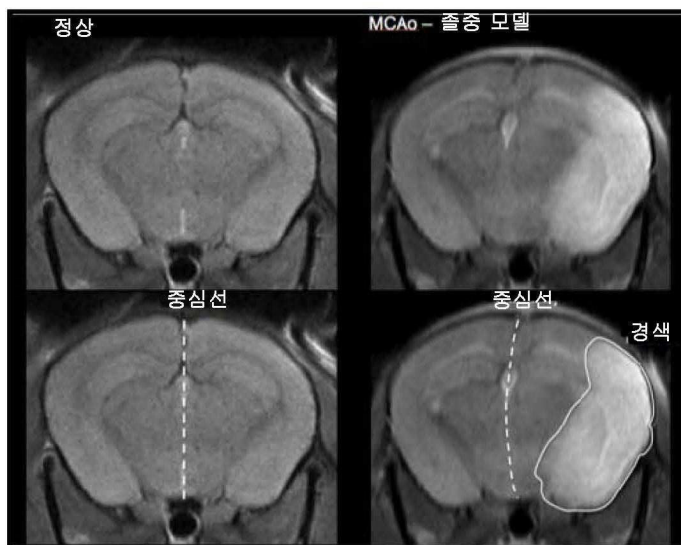
도면5



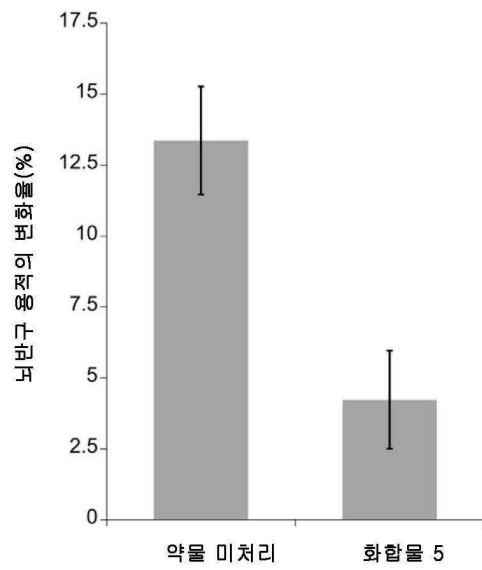
도면6



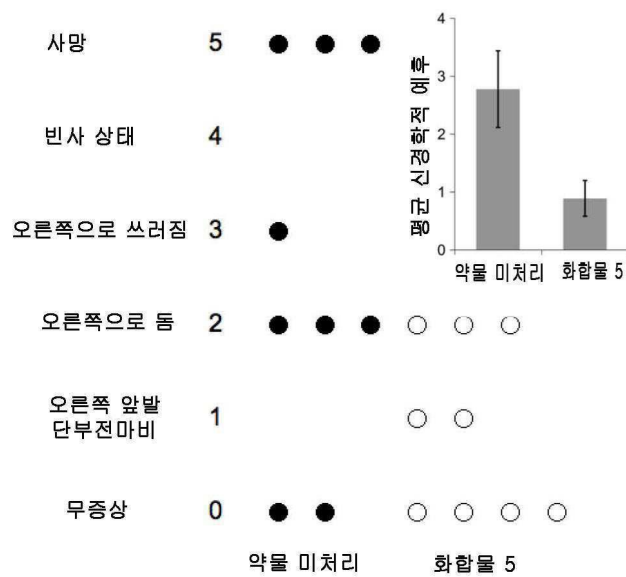
도면7



도면8



도면9



도면10

