



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2014-0034729
(43) 공개일자 2014년03월20일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/24 (2006.01) **A61P 9/06** (2006.01)
- (21) 출원번호 10-2013-7018030
- (22) 출원일자(국제) 2012년01월26일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2013년07월10일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2012/022696
- (87) 국제공개번호 WO 2012/103314
국제공개일자 2012년08월02일
- (30) 우선권주장
61/436,992 2011년01월27일 미국(US)

- (71) 출원인
백스터 인터내셔널 인코포레이티드
미국 일리노이주 60015 디어필드 원 백스터 파크
웨이
백스터 헬쓰케어 에스에이
스위스 8152 글라트파르크 (오프피콘) 투르가우
에르슈트라쎄 130
- (72) 발명자
래비노 배렛
미국 60076 일리노이주 스코키 트립 애비뉴 9119
맥키 제프
미국 60050 일리노이주 맥헨리 프레리 애비뉴
4401
- (74) 대리인
김영, 장수길

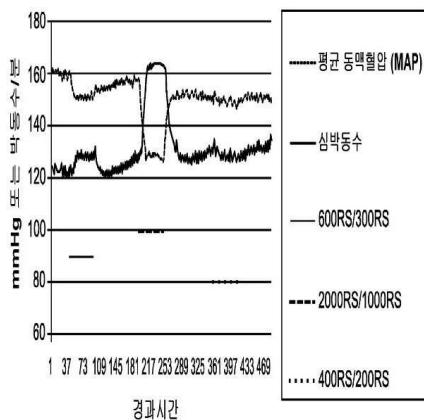
전체 청구항 수 : 총 92 항

(54) 발명의 명칭 저혈압을 최소화 및/또는 제어하면서 심계항진을 치료 및/또는 심박동수를 제어하는 방법

(57) 요약

심계항진의 치료와 관련되는 저혈압을 최소화 및/또는 제어하면서 심계항진을 치료하는 방법은 에스몰롤의 S-O 성체를 포함하는 약제학적 조성물의 치료적으로 유효한 양을 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함한다.

대 표 도



특허청구의 범위

청구항 1

대상에 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로포시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 심계항진을 치료하는 방법에 있어서,

약제학적 조성물은 실질적으로 (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로포시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 없고, 대상은 관련된 저혈압의 제어와 함께 심계항진의 치료가 필요한 대상인 방법.

청구항 2

대상에 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로포시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상에서 심계항진을 치료하는 방법에 있어서,

약제학적 조성물은 실질적으로 (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로포시]페닐프로피오네이트 또는 약제학적으로 허용되는 염이 없고, 치료적으로 유효한 양은 $0.3 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 많은 저혈압 제어량으로 투여되는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서,

치료적으로 유효한 양은 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로포시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 저혈압 제어량을 포함하는 방법.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서,

(S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로포시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 저혈압 제어량은 $37.5 \text{ nmol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $75 \text{ nmol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $0.15 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $0.3 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $0.45 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $0.6 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $0.75 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $0.90 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $1.05 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $1.125 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $1.20 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $1.35 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $1.5 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $1.8 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $2.1 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $2.4 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $2.7 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, 그리고/또는 $3.0 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서,

(R,S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로포시]페닐프로피오네이트 염산염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적으로 동등한 농도는 대상에서 저혈압을 발생시키는 원인이 될 가능성이 있는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

$25 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, $50 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, $100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, $200 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, $300 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, $400 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, $500 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염

염, 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 1200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 1400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 1600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염 및/또는 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염에 상응하는 용량이 지시되는 방법.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서,

환자는 저혈압이 되기 쉬운 것을 특징으로 하는 상태를 갖는 방법

청구항 8

제7항에 있어서,

저혈압이 되기 쉬운 것을 특징으로 하는 상태는 알도스테론 결핍, Ulick 증후군, Visser 증후군, Algrove 증후군, 테트라하이드로바이오프테린 결핍, 방향족 L-아미노산 테카복실라제 결핍, 모노아민 옥시다제 결핍, 도파민- β -하이드록실라제 결핍, Biaggioni 증후군, Menkes 증후군, 가족성 자율신경실조증, 유전적 감각 및 운동 신경병증, 가족성 아밀로이드증, 가족성 올리브교소뇌위축, 승모판 탈출 증후군, 유전적 비만세포 활성화 장애, Bartter 증후군, 기립성 저혈압, 가족성 기립성 저혈압 장애, 타입 I 당뇨병, 타입 II 당뇨병 및 저혈량증으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서,

환자는 ADRB2 유전자에서 다형을 갖는 방법.

청구항 10

제9항에 있어서,

다형은 Gly16Arg(rs1042713; SEQ ID NO: 1)인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서,

환자는 65세 이상인 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서,

환자는 아시아계 혈통인 방법.

청구항 13

제12항에 있어서,

환자는 중국 혈통인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서,

환자는 척수 마취 하에서의 처치를 받거나 지난 36시간 내에 척수 마취를 받았던 환자인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서,

환자는 전신 마취 하에서의 처치를 받거나 지난 36시간 내에 전신 마취를 받았던 환자인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서,

약제학적 조성물은, 조성물 중에 메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 총량에 대하여 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 3 중량% 미만, 2 중량% 미만, 1 중량% 미만 및/또는 0.5 중량% 미만의 (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 방법.

청구항 17

관련된 저혈압의 제어와 함께 심계항진의 치료를 필요로 하는 대상에서 심계항진을 치료하기 위한 조성물에 있어서,

조성물은 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적으로 유효한 양을 포함하고, (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 실질적으로 없는 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서,

(S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 저혈압 제어량을 포함하는 조성물.

청구항 19

제17항 또는 제18항에 있어서,

(S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 37.5 nmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 75 nmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 0.15 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 0.3 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 0.45 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 0.6 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 0.75 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 0.90 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 1.05 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 1.125 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 1.20 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 1.35 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 1.5 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 1.8 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 2.1 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 2.4 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 속도로 투여하기 위한 조성물.

청구항 20

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서,

(R,S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 염산염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적으로 동등한 농도는 대상에서 저혈압을 발생시키는 원인이 될 가능성이 있는 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서,

25 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 50 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 100 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 200 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 300 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 400 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 500 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 600 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 700 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 750 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 800 μg/kg/분과 동등하거나

나 이보다 큰 라세미 에스몰를 염산염, 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰을 염산염, 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰를 염산염, 1200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰을 염산염, 1400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰를 염산염, 1600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰을 염산염, 1800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰을 염산염 및/또는 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰을 염산염에 상응하는 용량을 투여하기 위한 조성물.

청구항 22

제17항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서,
저혈압이 되기 쉬운 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서,

알도스테론 결핍, Ulick 증후군, Visser 증후군, Algrove 증후군, 테트라하이드로바이오프테린 결핍, 방향족 L-아미노산 테카복실라제 결핍, 모노아민 옥시다제 결핍, 도파민- β -하이드록실라제 결핍, Biaggioni 증후군, Menkes 증후군, 가족성 자율신경실조증, 유전적 감각 및 운동 신경병증, 가족성 아밀로이드증, 가족성 올리브교소뇌위축, 승모관 탈출 증후군, 유전적 비만세포 활성화 장애, Bartter 증후군, 기립성 저혈압, 가족성 기립성 저혈압 장애, 타입 I 당뇨병, 타입 II 당뇨병 및 저혈량증 중 하나 이상을 갖는 환자에서 심계항진을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 24

제17항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서,
ADRB2 유전자에서 다형을 갖는 환자에서 심계항진을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서,

다형은 Gly16Arg(rs1042713; SEQ ID NO: 1)인 조성물.

청구항 26

제17항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서,
65세 이상의 환자에서 심계항진을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 27

제17항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서,
아시아계 혈통의 환자에서 심계항진을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서,

중국 혈통의 환자에서 심계항진을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 29

제17항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서,
척수 마취 하에서의 처치를 받거나 지난 36시간 내에 척수 마취를 받았던 환자에서 심계항진을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 30

제17항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서,

전신 마취 하에서의 처치를 받거나 지난 36시간 내에 전신 마취를 받았던 환자에서 심계항진을 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 31

제17항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서,

조성물 중에 메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 총량에 대하여 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 3 중량% 미만, 2 중량% 미만, 1 중량% 미만 및/ 또는 0.5 중량% 미만의 (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물.

청구항 32

실질적으로 (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 없고, 심계항진의 치료를 위한 것으로, 또한 관련된 저혈압의 제어를 제공하는 약제의 제조에 있어서의, (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도.

청구항 33

제32항에 있어서,

약제는 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 저혈압 제어량을 포함하는 것인 용도.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서,

약제는 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 37.5 nmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 75 nmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 0.15 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 0.3 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 0.45 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 0.6 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 0.75 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 0.90 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 1.05 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 1.125 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 1.20 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 1.35 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 1.5 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 1.8 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 2.1 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 2.4 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 2.7 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 그리고/또는 3.0 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 속도로 투여하기 위한 것인 용도.

청구항 35

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서,

(R,S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 염산염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적으로 동등한 농도는 대상에서 저혈압을 발생시키는 원인이 될 가능성이 있는 용도.

청구항 36

제35항에 있어서,

약제는 25 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 50 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 100 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 200 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 300 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 400 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 500 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 600 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 700 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 750 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 800 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 900 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 1000 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 1200 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미

에스몰롤 염산염, 1400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 1600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 1800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염 및/또는 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염에 상응하는 용량을 투여하기 위한 것인 용도.

청구항 37

제32항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서,
약제는 저혈압이 되기 쉬운 환자를 치료하기 위한 것인 용도.

청구항 38

제37항에 있어서,

약제는 알도스테론 결핍, Ulick 증후군, Visser 증후군, Algrove 증후군, 테트라하이드로바이오프테린 결핍, 방향족 L-아미노산 데카복실라제 결핍, 모노아민 옥시다제 결핍, 도파민- β -하이드록실라제 결핍, Biaggioni 증후군, Menkes 증후군, 가족성 자율신경실조증, 유전적 갑각 및 운동 신경병증, 가족성 아밀로이드증, 가족성 올리브교소뇌위축, 승모관 탈출 증후군, 유전적 비만세포 활성화 장애, Bartter 증후군, 기립성 저혈압, 가족성 기립성 저혈압 장애, 타입 I 당뇨병, 타입 II 당뇨병 및 저혈량증 중 하나 이상을 갖는 환자에서 심계항진을 치료하기 위한 것인 용도.

청구항 39

제32항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서,
약제는 ADRB2 유전자에서 다형을 갖는 환자에서 심계항진을 치료하기 위한 것인 용도.

청구항 40

제39항에 있어서,
다형은 Gly16Arg(rs1042713; SEQ ID NO: 1)인 것인 용도.

청구항 41

제32항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서,
약제는 65세 이상의 환자에서 심계항진을 치료하기 위한 것인 용도.

청구항 42

제32항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서,
약제는 아시아계 혈통의 환자에서 심계항진을 치료하기 위한 것인 용도.

청구항 43

제42항에 있어서,
약제는 중국 혈통의 환자에서 심계항진을 치료하기 위한 것인 용도.

청구항 44

제32항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서,
약제는 척수 마취 하에서의 쳐치를 받거나 지난 36시간 내에 척수 마취를 받았던 환자에서 심계항진을 치료하기 위한 것인 용도.

청구항 45

제32항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서,
약제는 전신 마취 하에서의 쳐치를 받거나 지난 36시간 내에 전신 마취를 받았던 환자에서 심계항진을 치료하기 위한 것인 용도.

청구항 46

제32항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서,

약제는 조성물 중에 메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 총량에 대하여 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 3 중량% 미만, 2 중량% 미만, 1 중량% 미만 및/또는 0.5 중량% 미만의 (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 것인 용도.

청구항 47

대상에 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 심박동수를 제어하는 방법에 있어서,

약제학적 조성물은 실질적으로 (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 없고, 대상은 관련된 저혈압의 제어와 함께 심박동수 제어가 필요한 대상인 방법.

청구항 48

대상에 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상에서 심박동수를 제어하는 방법에 있어서,

약제학적 조성물은 실질적으로 (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 약제학적으로 허용되는 염이 없고, 치료적으로 유효한 양은 $0.3 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 많은 저혈압 제어량으로 투여되는 방법.

청구항 49

제47항에 있어서,

치료적으로 유효한 양은 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 저혈압 제어량을 포함하는 방법.

청구항 50

제48항 또는 제49항에 있어서,

(S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 저혈압 제어량은 $37.5 \text{ nmol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $75 \text{ nmol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $0.15 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $0.3 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $0.45 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $0.6 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $0.75 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $0.90 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $1.05 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $1.125 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $1.20 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $1.35 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $1.5 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $1.8 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $2.1 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $2.4 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, $2.7 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰, 그리고/또는 $3.0 \mu\text{mol}/\text{kg}/\text{분}$ 과 동등하거나 이보다 큰 방법.

청구항 51

제47항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서,

(R,S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 염산염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적으로 동등한 농도는 대상에서 저혈압을 발생시키는 원인이 될 가능성이 있는 방법.

청구항 52

제51항에 있어서,

25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 1200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 1400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 1600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 1800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염 및/또는 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염에 상응하는 용량이 지시되는 방법.

청구항 53

제47항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서,

환자는 저혈압이 되기 쉬운 것을 특징으로 하는 상태를 갖는 방법

청구항 54

제53항에 있어서,

저혈압이 되기 쉬운 것을 특징으로 하는 상태는 알도스테론 결핍, Ulick 증후군, Visser 증후군, Algrove 증후군, 테트라하이드로바이오프테린 결핍, 방향족 L-아미노산 테카복실라제 결핍, 모노아민 옥시다제 결핍, 도파민- β -하이드록실라제 결핍, Biaggioni 증후군, Menkes 증후군, 가족성 자율신경실조증, 유전적 감각 및 운동 신경병증, 가족성 아밀로이드증, 가족성 올리브교소뇌위축, 승모판 탈출 증후군, 유전적 비만세포 활성화 장애, Bartter 증후군, 기립성 저혈압, 가족성 기립성 저혈압 장애, 타입 I 당뇨병, 타입 II 당뇨병 및 저혈량증으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 55

제47항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서,

환자는 ADRB2 유전자에서 다형을 갖는 방법.

청구항 56

제55항에 있어서,

다형은 Gly16Arg(rs1042713; SEQ ID NO: 1)인 방법.

청구항 57

제47항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서,

환자는 65세 이상인 방법.

청구항 58

제47항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서,

환자는 아시아계 혈통인 방법.

청구항 59

제58항에 있어서,

환자는 중국 혈통인 방법.

청구항 60

제47항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서,

환자는 척수 마취 하에서의 처치를 받거나 지난 36시간 내에 척수 마취를 받았던 환자인 방법.

청구항 61

제47항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서,

환자는 전신 마취 하에서의 처치를 받거나 지난 36시간 내에 전신 마취를 받았던 환자인 방법.

청구항 62

제47항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서,

약제학적 조성물은, 조성물 중에 메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 총량에 대하여 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 3 중량% 미만, 2 중량% 미만, 1 중량% 미만 및/또는 0.5 중량% 미만의 (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 방법.

청구항 63

관련된 저혈압의 제어와 함께 심박동수 제어를 필요로 하는 대상에서 심박동수를 제어하기 위한 조성물에 있어서,

조성물은 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 치료적으로 유효한 양을 포함하고, (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 실질적으로 없는 조성물.

청구항 64

제63항에 있어서,

(S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 저혈압 제어량을 포함하는 조성물.

청구항 65

제63항 또는 제64항에 있어서,

(S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 37.5 nmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 75 nmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 0.15 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 0.3 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 0.45 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 0.6 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 0.75 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 0.90 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 1.05 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 1.125 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 1.20 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 1.35 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 1.5 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 1.8 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 2.1 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 2.4 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 2.7 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 그리고/또는 3.0 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 속도로 투여하기 위한 조성물.

청구항 66

제63항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서,

(R,S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 염산염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적으로 동등한 농도는 대상에서 저혈압을 발생시키는 원인이 될 가능성이 있는 조성물.

청구항 67

제66항에 있어서,

25 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 50 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 100 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 200 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 300 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 400 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 500 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 600 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 700 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 750 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 800 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 900 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 1000 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 1200 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 1400 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 1600 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 1800 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염 및/또는 2000 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염에 상응하는 용량을 투여하기 위한 조성물.

청구항 68

제63항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서,
저혈압이 되기 쉬운 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 69

제68항에 있어서,

알도스테론 결핍, Ulick 증후군, Visser 증후군, Algrove 증후군, 테트라하이드로바이오프테린 결핍, 방향족 L-아미노산 데카복실라제 결핍, 모노아민 옥시다제 결핍, 도파민-β-하이드록실라제 결핍, Biaggioni 증후군, Menkes 증후군, 가족성 자율신경실조증, 유전적 감각 및 운동 신경병증, 가족성 아밀로이드증, 가족성 올리브교소뇌위축, 승모관 탈출 증후군, 유전적 비만세포 활성화 장애, Bartter 증후군, 기립성 저혈압, 가족성 기립성 저혈압 장애, 타입 I 당뇨병, 타입 II 당뇨병 및 저혈량증 중 하나 이상을 갖는 환자에서 심박동수를 제어하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 70

제63항 내지 제69항 중 어느 한 항에 있어서,
ADRB2 유전자에서 다형을 갖는 환자에서 심박동수를 제어하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 71

제70항에 있어서,

다형은 Gly16Arg(rs1042713; SEQ ID NO: 1)인 조성물.

청구항 72

제63항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서,
65세 이상의 환자에서 심박동수를 제어하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 73

제63항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서,
아시아계 혈통의 환자에서 심박동수를 제어하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 74

제73항에 있어서,
중국 혈통의 환자에서 심박동수를 제어하기 위한 조성물.

청구항 75

제63항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서,

척수 마취 하에서의 쳐치를 받거나 지난 36시간 내에 척수 마취를 받았던 환자에서 심박동수를 제어하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 76

제63항 내지 제75항 중 어느 한 항에 있어서,

전신 마취 하에서의 쳐치를 받거나 지난 36시간 내에 전신 마취를 받았던 환자에서 심박동수를 제어하는 데 사용하기 위한 조성물.

청구항 77

제63항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서,

조성물 중에 메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 총량에 대하여 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 3 중량% 미만, 2 중량% 미만, 1 중량% 미만 및/ 또는 0.5 중량% 미만의 (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물.

청구항 78

실질적으로 (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 없고, 심박동수의 제어를 위한 것으로, 또한 관련된 저혈압의 제어를 제공하는 약제의 제조에 있어서의, (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도.

청구항 79

제78항에 있어서,

약제는 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 저혈압 제어량을 포함하는 것인 용도.

청구항 80

제78항 또는 제79항에 있어서,

약제는 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 37.5 nmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 75 nmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 0.15 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 0.3 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 0.45 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 0.6 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 0.75 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 0.90 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 1.05 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 1.125 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 1.20 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 1.35 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 1.5 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 1.8 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 2.1 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 2.4 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 2.7 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰, 그리고/또는 3.0 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 속도로 투여하기 위한 것인 용도.

청구항 81

제78항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서,

(R,S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 염산염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적으로 동등한 농도는 대상에서 저혈압을 발생시키는 원인이 될 가능성이 있는 용도.

청구항 82

제81항에 있어서,

약제는 25 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 50 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 큰 라

세미 에스몰롤 염산염, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 1200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 1400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 1600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염, 1800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염 및/또는 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분과 동등하거나 이보다 큰 라세미 에스몰롤 염산염에 상응하는 용량을 투여하기 위한 것인 용도.

청구항 83

제78항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서,

약제는 저혈압이 되기 쉬운 환자를 치료하기 위한 것인 용도.

청구항 84

제83항에 있어서,

약제는 알도스테론 결핍, Ulick 증후군, Visser 증후군, Algrove 증후군, 테트라하이드로바이오프테린 결핍, 방향족 L-아미노산 대카복실라제 결핍, 모노아민 옥시다제 결핍, 도파민- β -하이드록실라제 결핍, Biaggioni 증후군, Menkes 증후군, 가족성 자율신경실조증, 유전적 감각 및 운동 신경병증, 가족성 아밀로이드증, 가족성 올리브교소뇌위축, 승모관 탈출 증후군, 유전적 비만세포 활성화 장애, Bartter 증후군, 기립성 저혈압, 가족성 기립성 저혈압 장애, 타입 I 당뇨병, 타입 II 당뇨병 및 저혈량증 중 하나 이상을 갖는 환자에서 심박동수를 제어하기 위한 것인 용도.

청구항 85

제78항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서,

약제는 ADRB2 유전자에서 다형을 갖는 환자에서 심계항진을 치료하기 위한 것인 용도.

청구항 86

제85항에 있어서,

다형은 Gly16Arg(rs1042713; SEQ ID NO: 1)인 것인 용도.

청구항 87

제78항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서,

약제는 65세 이상의 환자에서 심박동수를 제어하기 위한 것인 용도.

청구항 88

제78항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서,

약제는 아시아계 혈통의 환자에서 심박동수를 제어하기 위한 것인 용도.

청구항 89

제88항에 있어서,

약제는 중국 혈통의 환자에서 심박동수를 제어하기 위한 것인 용도.

청구항 90

제78항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서,

약제는 척수 마취 하에서의 쳐치를 받거나 지난 36시간 내에 척수 마취를 받았던 환자에서 심박동수를 제어하기 위한 것인 용도.

청구항 91

제78항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서,

약제는 전신 마취 하에서의 쳐치를 받거나 지난 36시간 내에 전신 마취를 받았던 환자에서 심박동수를 제어하기 위한 것인 용도.

청구항 92

제78항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서,

약제는 조성물 중에 메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로포시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 총량에 대하여 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 3 중량% 미만, 2 중량% 미만, 1 중량% 미만 및/또는 0.5 중량% 미만의 (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로포시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 것인 용도.

명세서

기술 분야

[0001]

그 전체 개시가 본원에 도입되는 2011. 01. 27.자 출원된 미국 특허 가출원번호 제61/436,992호의 35 U.S.C. § 119(e) 하의 이익을 주장한다.

[0002]

본 발명은, 이에 관련되는 저혈압을 최소화 및/또는 제어하면서 심계항진을 치료 및/또는 심박동수를 제어하는 방법으로서, 에스몰롤의 S-이성체를 포함하는 약제학적 조성물의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0003]

에스몰롤 염산염(메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로포시]페닐프로피오네이트 염산염)은 S- 및 R-이성체의 50:50 라세미 혼합물이다. 에스몰롤 염산염은 상심실성 심계항진, 수술중 심계항진 및 수술후 심계항진을 포함하는 심계항진 및 고혈압과 같은 심장 질환의 치료에 사용되는 신속-작용의 베타-차단제이다. 현재 사용되는 대부분의 베타-차단제는 비교적 긴 개시 시간을 갖는다. 그러나, 심장 위기 중, 예를 들어 심근 경색 도중 또는 직후에는 신속하게 박동수를 저하시키고/저하시키거나 박동주기를 개선하는 것이 중환자 세팅에서 종종 요망된다. 통상의 베타-차단제가 이러한 치료에 사용될 수 있지만, 이들의 비교적 긴 개시 시간은, 예를 들어 환자가 위기에 있을 때 임상의가 신속하게 용량을 효과적으로 계량하는 것을 방해할 수 있다. 에스몰롤 염산염은 비교적 신속한 개시 시간으로 인해, 피드백이 즉각적이고, 따라서 환자의 반응에 따라 신속하게 용량이 조정되어 유리할 수 있다.

[0004]

에스몰롤 염산염은 신속하게 가수분해될 수 있는 에스테르 관능기를 포함한다는 점에서 통상의 베타-차단 화합물과 다르다. 에스몰롤 염산염은 에스테르 그룹의 존재로 인해 생체 내에서 짧은 지속시간을 갖고, 수술전후, 수술후 또는 단시간-작용 약제로 심실성 박동수의 단시간 제어가 요망되는 다른 응급 상황에서 상심실성 심계항진(즉, 심방세동 또는 심방조동) 환자의 심실성 박동수의 신속한 제어를 위해 지시된다. 에스몰롤 염산염은 또한 유도분만 및 기관 삽관 중, 수술 중, 마취에서 깨어날 때, 그리고 수술후 시기에 일어나는 심계항진 및 고혈압의 치료에도 지시된다. 에스몰롤 염산염은 보통 주입에 의해 투여된다.

[0005]

에스몰롤 염산염의 단점은 투여된 환자의 상당수에서의 저혈압 발생을 포함한다. 저혈압은 에스몰롤 치료와 관련되는 흔히 일어나는 부작용으로서 사용설명서에 수록된다. 에스몰롤 염산염 즉석-사용 주사 10 mL 바이알 사용설명서 참조(Baxter Healthcare Corporation); 또한 Byrd et al., JACC, 3:394-9 (1984) 참조. 사실, 에스몰롤 염산염으로 치료받은 환자의 20-50%는 임상 시험에서 저혈압을 경험하였다. 에스몰롤 염산염 즉석-사용 주사 10 mL 바이알 사용설명서 참조. 저혈압은 어떤 용량에서도 일어날 수 있지만 용량-관련성이어서 200 µg/kg/분보다 큰 에스몰롤 염산염 용량은 보통 권장되지 않는다. Id. 저혈압은 뇌 및 중요 기관에서 산소 결핍을 야기할 수 있어, 궁극적으로 쇼크를 야기한다. 저혈압은 또한 혼기증과 기절을 야기할 수 있다. 현재, 저혈압은 보통 에스몰롤이 투여되는 환자에서 약물의 주입 속도를 주의 깊게 계량하는 것에 의해 제어된다. 치료전 혈압이 낮

은 환자는 밀착 모니터링하는 것이 특히 중요하다. 저혈압이 발생할 수 있다는 우려 및/또는 저혈압의 실제 발생 때문에, 요망되는 더 높은 주입 속도는 종종 스트레스 상태의 환자의 심박동수를 저하시키는 데 사용될 수 없다. 결과적으로, 에스몰롤 염산염 투여로 요망되는 치료 효과를 달성하기 위해서는, 요망되는 더 높은 주입 속도를 사용하는 것에 의한 것보다 종종 더 오래 걸린다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0006]

이러한 점에 비추어, 에스몰롤 염산염 투여에서 상당한 빈도로 발생하는 성가신 저혈압을 최소화하면서 에스몰롤 염산염의 효과적인 베타-차단 효과를 유지하는 것이 유리할 것이다.

과제의 해결 수단

[0007]

본 개시는 에스몰롤 염산염의 라세미 혼합물의 투여와 종종 관련되는 저혈압을 최소화하기 위해 에스몰롤의 S-이성체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것에 의해 심장 상태(예를 들어, 심계항진 및 고혈압)를 치료 및/또는 심박동수를 제어하는 방법을 제공한다.

[0008]

하나의 태양에서, 본 발명은 대상에 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 심계항진을 치료하는 방법을 제공하는데, 여기에서 약제학적 조성물은 실질적으로 (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 없고, 대상은 관련된 저혈압의 제어와 함께 심계항진의 치료가 필요한 대상이다.

[0009]

다른 태양에서, 본 발명은 대상에 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상에서 심계항진을 치료하는 방법을 제공하는데, 여기에서 약제학적 조성물은 실질적으로 (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 없고, 치료적으로 유효한 양은 저혈압 제어량으로 투여된다.

[0010]

또 다른 태양에서, 본 발명은 대상에 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 심박동수를 제어하는 방법을 제공하는데, 여기에서 약제학적 조성물은 실질적으로 (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 없고, 대상은 관련된 저혈압의 제어와 함께 심박동수 제어가 필요한 대상이다.

[0011]

또 다른 태양에서, 본 발명은 대상에 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상에서 심박동수를 제어하는 방법을 제공하는데, 여기에서 약제학적 조성물은 실질적으로 (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 없고, 치료적으로 유효한 양은 저혈압 제어량으로 투여된다.

[0012]

본 발명의 다른 특징 및 장점은 다음의 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백하게 될 것이다.

도면의 간단한 설명

[0013]

도 1은 인간 환자에서 에스몰롤 염산염 주사와 관련된 잠재적 저혈압 반응을 예측하기 위한 동물 모델을 나타낸 것이다.

도 2a-2c는 에스몰롤의 S-이성체를 포함하는 약제학적 조성물과 비교하여, 에스몰롤의 라세미 혼합물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여한 효과를 평가하기 위한 실험의 결과를 나타낸 것이다. "RS"는 에스몰롤의 라세미 혼합물을 나타내고 "S"는 에스몰롤의 S-이성체를 나타낸다.

도 3a-3c는 에스몰롤의 S-이성체를 포함하는 약제학적 조성물과 비교하여, 에스몰롤의 라세미 혼합물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여한 효과를 평가하기 위한 실험의 결과를 나타낸 것이다.

도 4a-4c는 에스몰롤의 S-이성체를 포함하는 약제학적 조성물과 비교하여, 에스몰롤의 라세미 혼합물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여한 효과를 평가하기 위한 실험의 결과를 나타낸 것이다.

도 5a-5c는 에스몰롤의 S-이성체를 포함하는 약제학적 조성물과 비교하여, 에스몰롤의 라세미 혼합물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여한 효과를 평가하기 위한 실험의 결과를 나타낸 것이다.

도 6a-6c는 라세미 제형과 비교하여, 도 2-5의 S-이성체 제형에서 관찰되는 약화된 저혈압이 S-이성체의 효력(즉, 이소프로테레놀-유도된 심계항진을 제어하는 능력)을 감소시키는지 여부를 평가하기 위한 실험의 결과를 나타낸 것이다.

도 7a 및 7b는 에스몰롤의 R-이성체를 포함하는 약제학적 조성물 및 에스몰롤의 S-이성체를 포함하는 약제학적 조성물과 비교하여, 에스몰롤의 라세미 혼합물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여한 효과를 평가하기 위한 실험의 결과를 나타낸 것이다.

도 8a 및 8b는 에스몰롤의 R-이성체를 포함하는 약제학적 조성물 및 에스몰롤의 S-이성체를 포함하는 약제학적 조성물과 비교하여, 에스몰롤의 라세미 혼합물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여한 효과를 평가하기 위한 실험의 결과를 나타낸 것이다.

도 9a 및 9b는 에스몰롤의 R-이성체를 포함하는 약제학적 조성물 및 에스몰롤의 S-이성체를 포함하는 약제학적 조성물과 비교하여, 에스몰롤의 라세미 혼합물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여한 효과를 평가하기 위한 실험의 결과를 나타낸 것이다.

도 10은 에스몰롤의 R-이성체를 포함하는 약제학적 조성물 및 에스몰롤의 S-이성체를 포함하는 약제학적 조성물과 비교하여, 에스몰롤의 라세미 혼합물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여한 후의 저혈압 반응을 비교하는 실험의 결과를 나타낸 것이다. 나타낸 결과는 특정 주입을 개시하기 직전부터 특정 주입의 종결까지 비활동 기저 상태로부터 평균 동맥압에 있어서의 변화 백분율의 평균이다.

도 11은 하나의 약제학적 조성물의 투여로부터 다른 것으로 즉각적으로 전환시킬 때 평균 동맥압의 변화를 비교한 실험의 결과를 나타낸 것이다. 나타낸 결과는 제 1 주입의 종결로부터 제 2 주입의 종결까지 평균 동맥압에 있어서의 변화 백분율의 평균이다.

도 12a 및 12b는 이소프로테레놀 시도 후의 에스몰롤의 S-이성체를 포함하는 약제학적 조성물과 비교하여, 이소프로테레놀 시도 후의 에스몰롤의 라세미 혼합물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여한 효과를 평가하기 위한 실험의 결과를 나타낸 것이다.

도 13은 인간과 비교하여 개에서, 위에 언급된 실험으로부터 수축기 혈압에 대한 에스몰롤의 라세미 혼합물을 포함하는 약제학적 조성물을 투여한 효과를 나타낸 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0014]

본원에서 개시되는 발명은 에스몰롤의 S-이성체를 포함하는 약제학적 조성물을 투여하는 것에 의해, 에스몰롤의 라세미 혼합물을 포함하는 약제학적 조성물의 투여와 종종 관련되는 저혈압을 동시에 최소화 및/또는 제어하면서 심장 상태(예를 들어, 심계항진 및 고혈압)를 치료 및/또는 심박동수를 제어하는 개선된 방법을 제공한다. 본 발명자들은 예상치 못하고도 놀랍게도, 에스몰롤의 S-이성체, 그리고 바람직하게는 에스몰롤 염산염의 S-이성체를 포함하는 약제학적 조성물의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것이 실질적으로 유사한 심박동수 제어를 보여주고, 라세미 혼합물의 투여 보다, 특히 에스몰롤의 S-이성체와 동등 치료량에 상응하는 라세미 혼합물의 양을 투여한 것과 비교하여, 유의적으로 낮은 저혈압을 야기하는 것을 발견하였다. 저혈압 유도 경향이 감소된 결과로, 에스몰롤의 S-이성체의 치료적 약물 농도 또는 주입 속도는 라세미 혼합물 보다 더 안전하게 투여될 수 있다. 더욱이, 에스몰롤 라세미 혼합물에 의해 저혈압이 되기 쉬운 환자는 에스몰롤의 S-이성체로 저혈압을 최소화 및/또는 제어하면서 치료될 수 있다. 따라서, 본 발명은 라세미 혼합물을 포함하는 조성물을 투여하는 종래기술의 방법 보다 더 높은 치료 용량의 에스몰롤의 S-이성체가 사용되는 것을 유리하게 허용하면서, 에스몰롤의 S-이성체를 포함하는 조성물을 투여 받는 환자에서 저혈압의 발생을 유리하게 최소화 및/또는 제어하는 것에 의해 유의적으로 더 높은 정도의 안전성을 허용한다. 따라서, 본 발명은 임상의로 하여금 치료전 혈압이 낮은 환자를 밀착 모니터링하고 약물을 주의 깊게 계량하는 필요성을 최소화하면서, 환자가 경험하는 심계항진 및/또는 고혈압을 유리하게 치료하거나 환자의 심박동수를 보다 용이하게 제어하도록 허용한다.

[0015]

하나의 태양에서, 본 발명은 대상에 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 심계항진을 치료하는 방법을 제공하는데, 여기에서 약제학적 조성물은 실질적으로 (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는

염이 없고, 대상은 관련된 저혈압의 제어와 함께 심계항진의 치료가 필요한 대상이다.

[0016] 다른 태양에서, 본 발명은 대상에 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상에서 심계항진을 치료하는 방법을 제공하는데, 여기에서 약제학적 조성물은 실질적으로 (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 없고, 치료적으로 유효한 양은 저혈압 제어량으로 투여된다.

[0017] 추가의 태양에서, 본 발명은 대상에 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적으로 유효한 양을 투여하는 것을 포함하는, 대상에서 심박동수를 제어하는 방법을 제공하는데, 여기에서 약제학적 조성물은 실질적으로 (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 없고, 대상은 관련된 저혈압의 제어와 함께 심박동수 제어가 필요한 대상이다.

[0018] 또 다른 태양에서, 본 발명은 대상에 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료적으로 유효량을 투여하는 것을 포함하는, 필요로 하는 대상에서 심박동수를 제어하는 방법을 제공하는데, 여기에서 약제학적 조성물은 실질적으로 (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 없고, 치료적으로 유효한 양은 저혈압 제어량으로 투여된다.

[0019] 본 발명의 방법에 의해 치료될 수 있는 심장 상태 및/또는 질환은 에스몰를 치료가 유익한 것으로 알려진 임의의 심장 상태를 포함한다. 이러한 심장 상태에는 심계항진(예를 들어 상심실성 심계항진, 수술중 및 수술후 심계항진) 및 고혈압(예를 들어 수술중 및 수술후 고혈압)을 포함하지만 이들만으로 한정되는 것은 아니다. 또한, 본 발명의 방법은 임상적으로 요망될 때, 대상이 위에 언급된 심장 상태를 갖거나 갖지 않은 환자에서 심박동수를 제어하기 위해 사용될 수도 있다.

[0020] 본원에서 사용되는 용어 "(S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물" 및 "에스몰롤의 S-이성체를 포함하는 약제학적 조성물"은 실질적으로 (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 없는 약제학적 조성물을 의미한다. "실질적으로 (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트가 없는"이라는 용어는 조성물 중에 메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 총량에 대하여 10 중량% 미만, 5 중량% 미만, 3 중량% 미만, 2 중량% 미만, 1 중량% 미만 및/또는 0.5 중량% 미만의 (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 의미한다. 바람직하게는, "실질적으로 (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트가 없는" 조성물은, 조성물 중에 메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 총량에 대하여 5 중량% 이하, 예를 들어 3 중량% 미만, 2 중량% 미만, 1 중량% 미만 및/또는 0.5 중량% 미만의 (R)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 총 에스몰롤 함량은 표준 HPLC 컬럼 또는 본 분야에서 알려진 유사한 분석 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 주어진 조성물에서 에스몰롤의 S-이성체 및 에스몰롤의 R-이성체 각각의 상대적 함량은 키랄 HPLC 방법 또는 본 분야에서 알려진 유사한 분석 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 예를 들어 Tang et al., *J. Biochem. Biophys. Methods*, 59:159-166 (2004) 참조.

[0021] 하나의 태양에서, "치료적으로 유효한 양"은 심계항진 및/또는 고혈압을 제어하는 데 충분한 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 양을 의미한다. 따라서, 심계항진을 제어하는 데 충분한 양은 심계항진 및/또는 고혈압을 완화 및/또는 개선하는 데 충분한 양을 포함하지만 이로서 제한되는 것은 아니다.

[0022] 다른 태양에서, "치료적으로 유효한 양"은 심박동수를 제어하는 데 충분한 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 양을 의미한다. 따라서, 심박동수를 제어하는 데 충분한 양은 증가된 심박동수를 제어 및/또는 감소시키는 데 충분한 양을 포함하지만 이로서 제한되는 것은 아니다.

[0023] 본 개시의 모든 태양에서, 치료적으로 유효한 양은 이하에서 정의되는 저혈압 제어량일 수 있다.

[0024] "저혈압 제어량"이라는 용어는 에스몰롤의 라세미 혼합물의 투여와 종종관련되는 저혈압을 최소화하면서 에스몰

률의 라세미 혼합물을 포함하는 조성물의 치료적 혜택(예를 들어, 심계항진 및/또는 고혈압의 제어 및/또는 심박동수의 제어)을 제공하는, (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로포시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 양을 의미한다. 따라서, 저혈압 제어량은 특히 인간의 20-50%에서 저혈압을 유도하는 것으로 나타난 라세미 혼합물의 투여와 관련하여, 대상에서 저혈압을 야기하지 않는 임의의 치료적으로 유효한 양일 수 있다. 에스몰를 염산염 즉석-사용 주사 10 mL 바이알 사용설명서 참조. 따라서, 다양한 태양에서, 저혈압 제어량은 에스몰를 염산염의 라세미 혼합물 약 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분에 상응하는 에스몰롤의 S-이성체 37.5 nmol/kg/분(예를 들어, 에스몰롤 염산염의 S-이성체 약 12.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분)과 동등하거나 이보다 크고, 에스몰롤 염산염의 라세미 혼합물 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분에 상응하는 에스몰롤의 S-이성체 75 nmol/kg/분(예를 들어, 에스몰롤 염산염의 S-이성체 약 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분)과 동등하거나 이보다 크고, 그리고/또는 에스몰롤 염산염의 라세미 혼합물 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분에 상응하는 에스몰롤의 S-이성체 0.15 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분(예를 들어, 에스몰롤 염산염의 S-이성체 약 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분)과 동등하거나 이보다 크다. 더욱이, 에스몰롤 염산염의 라세미 혼합물 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분의 용량은 일반적으로 권고되지 않기 때문에(에스몰롤 염산염 사용설명서 참조), 하나의 태양에서 에스몰롤의 S-이성체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 저혈압 제어량은 에스몰롤 염산염의 라세미 혼합물 약 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분에 상응하는 0.3 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분(예를 들어, 에스몰롤 염산염의 S-이성체 약 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분)과 동등하거나 이보다 큰 에스몰롤의 S-이성체의 용량을 의미할 수 있다. 이 태양에 따른 에스몰롤의 S-이성체를 포함하는 약제학적 조성물의 다른 예시적인 저혈압 제어량은 에스몰롤 염산염의 라세미 혼합물 약 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분에 상응하는 에스몰롤의 S-이성체 0.45 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분(예를 들어, 에스몰롤 염산염의 S-이성체 약 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분)과 동등하거나 이보다 크고, 에스몰롤 염산염의 라세미 혼합물 약 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분에 상응하는 에스몰롤의 S-이성체 0.6 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분(예를 들어, 에스몰롤 염산염의 S-이성체 약 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분)과 동등하거나 이보다 크고, 에스몰롤 염산염의 라세미 혼합물 약 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분에 상응하는 에스몰롤의 S-이성체 0.75 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분(예를 들어, 에스몰롤 염산염의 S-이성체 약 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분)과 동등하거나 이보다 크고, 에스몰롤 염산염의 라세미 혼합물 약 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분에 상응하는 에스몰롤의 S-이성체 0.90 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분(예를 들어, 에스몰롤 염산염의 S-이성체 약 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분)과 동등하거나 이보다 크고, 에스몰롤 염산염의 라세미 혼합물 약 700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분에 상응하는 에스몰롤의 S-이성체 1.05 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분(예를 들어, 에스몰롤 염산염의 S-이성체 약 350 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분)과 동등하거나 이보다 크고, 에스몰롤 염산염의 라세미 혼합물 약 750 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분에 상응하는 에스몰롤의 S-이성체 1.125 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분(예를 들어, 에스몰롤 염산염의 S-이성체 약 375 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분)과 동등하거나 이보다 크고, 에스몰롤 염산염의 라세미 혼합물 약 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분에 상응하는 에스몰롤의 S-이성체 1.20 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분(예를 들어, 에스몰롤 염산염의 S-이성체 약 400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분)과 동등하거나 이보다 크고, 에스몰롤 염산염의 라세미 혼합물 약 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분에 상응하는 에스몰롤의 S-이성체 1.35 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분(예를 들어, 에스몰롤 염산염의 S-이성체 약 450 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분)과 동등하거나 이보다 크고, 에스몰롤 염산염의 라세미 혼합물 약 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분에 상응하는 에스몰롤의 S-이성체 1.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분(예를 들어, 에스몰롤 염산염의 S-이성체 약 500 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분)과 동등하거나 이보다 크고, 에스몰롤 염산염의 라세미 혼합물 약 1200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분에 상응하는 에스몰롤의 S-이성체 1.8 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분(예를 들어, 에스몰롤 염산염의 S-이성체 약 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분)과 동등하거나 이보다 크고, 에스몰롤 염산염의 라세미 혼합물 약 1400 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분에 상응하는 에스몰롤의 S-이성체 2.1 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분(예를 들어, 에스몰롤 염산염의 S-이성체 약 700 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분)과 동등하거나 이보다 크고, 에스몰롤 염산염의 라세미 혼합물 약 1600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분에 상응하는 에스몰롤의 S-이성체 2.4 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분(예를 들어, 에스몰롤 염산염의 S-이성체 약 800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분)과 동등하거나 이보다 크고, 에스몰롤 염산염의 라세미 혼합물 약 1800 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분에 상응하는 에스몰롤의 S-이성체 2.7 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분(예를 들어, 에스몰롤 염산염의 S-이성체 약 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분)과 동등하거나 이보다 크고, 그리고/또는 에스몰롤 염산염의 라세미 혼합물 약 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분에 상응하는 에스몰롤의 S-이성체 3.0 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분(예를 들어, 에스몰롤 염산염의 S-이성체 약 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분)과 동등하거나 이보다 큰 것을 포함하지만 이로서 한정되는 것은 아니다. 예를 들어, S-이성체 또는 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 저혈압 제어량은 37.5 nmol/kg/분과 3.0 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분 사이, 37.5 nmol/kg/분과 1.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분 사이, 37.5 nmol/kg/분과 0.75 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분 사이, 75 nmol/kg/분과 3.0 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분 사이, 75 nmol/kg/분과 1.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분 사이, 75 nmol/kg/분과 0.75 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분 사이, 0.15 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분과 3.0 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분 사이, 0.15 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분과 1.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분 사이, 0.15 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분과 0.75 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분 사이, 0.3 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분과 1.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분 사이, 0.45 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분과 1.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분 사이, 0.6 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분과 1.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분 사이, 0.75 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분과 1.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분 사이, 0.90 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분과 1.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분 사이, 1.05 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분과 1.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분 사이, 1.20 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분과 1.5 $\mu\text{mol}/\text{kg}$ /분 사이의 양으로 투여될 수 있다.

"약제학적으로 허용되는 염"이라는 용어는 에스몰롤의 생물학적 효능과 특성을 유지하고 생물학적으로나 달리 요망되지 않는 것이 아닌 염을 의미한다. 이러한 염은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 인산 등과 같은

무기산, 바람직하게는 염산, 그리고 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥실산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, p-톨루엔설폰산, 살리실산, N-아세틸시스테인 등과 같은 유기산으로 형성될 수 있다. 모든 개시된 실시예에서, (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트의 약제학적으로 허용되는 염은 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 염산염일 수 있다.

- [0026] 하나의 태양에서, "필요로 하는 대상"(즉, 심계항진 및/또는 고혈압 치료를 필요로 하는)이라는 용어는 심계항진 및/또는 고혈압을 제어하기 위한 베타 차단제의 투여로 혜택을 입을 개인으로서 정의된다.
- [0027] 다른 태양에서, "필요로 하는 대상"(즉, 심박동수 제어를 필요로 하는)이라는 용어는 증가된 심박동수를 제어하기 위한 베타 차단제의 투여로 혜택을 입을 개인으로 정의된다.
- [0028] "관련된 저혈압의 제어와 함께 심계항진의 치료를 필요로 하는"이라는 용어는 심계항진 및/또는 고혈압을 제어하기 위한 베타 차단제의 투여로 혜택을 받고 투여된 용량에서 관련된 저혈압이 발생하기 쉬운 개인을 의미한다.
- [0029] "관련된 저혈압의 제어와 함께 심박동수 제어를 필요로 하는"이라는 용어는 베타 차단제의 투여로 혜택을 받고 투여된 용량에서 관련된 저혈압이 발생하기 쉬운 증가된 심박동수를 갖는 개인을 의미한다.
- [0030] 본원에서 사용되는 "심계항진"이라는 용어는 보통 인간 나이 15세 이상에서 비활동시 분당 100 회 보다 많은 심박동수의, 비정상적으로 빠른 심박동수를 의미한다. "상심실성 심계항진"은 심방에 기원을 갖는 비정상적으로 빠른 심박동수를 의미한다.
- [0031] 본원에서 사용되는 "저혈압"이라는 용어는 비정상적으로 낮은 혈압을 의미한다. 본 분야의 당업자에 의해 이해되듯이, "저혈압"으로 특징지어지는 혈압은 개인마다 달라질 수 있다. 그러나, 저혈압은 일반적으로 90 mmHg 미만의 수축기 혈압 및/또는 50 mmHg 미만의 확장기 혈압으로 정의된다.
- [0032] 본원에서 사용되는 "고혈압"이라는 용어는 비정상적으로 높은 혈압을 의미한다. 본 분야의 당업자에 의해 이해되듯이, "고혈압"으로 특징지어지는 혈압은 개인마다 달라질 수 있다. 그러나, 고혈압은 일반적으로 140 mmHg 보다 높은 수축기 혈압 및/또는 90 mmHg 보다 높은 확장기 혈압으로 정의된다.
- [0033] 본원에서 사용되는 "증가된 심박동수"라는 용어는 개인의 정상적인 비활동 맥박 보다 분당 20 회 보다 많이 높은, 더욱 통상적으로는 개인의 정상적인 비활동 맥박 보다 분당 25 회 보다 많이 높은, 그리고/또는 개인의 정상적인 비활동 맥박 보다 분당 30 회 보다 많이 높은 심박동수를 의미한다. 이러한 증가된 심박동수는 본원에서 정의되는 심계항진이 아닐 수 있지만, 심계항진은 앞서 언급한 증가된 심박동수의 정의에 포함된다.
- [0034] 베타 차단제는 종종 RS 라세미 혼합물로 제조되고 시판되는 한편, S-이성체는 일반적으로 모든 베타 차단 활성을 담당한다. Mehvar and Brocks, *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 4(2):185-200 (2001) 참조. 앞서 언급한 것과 일관되게, 에스몰롤의 S-이성체는 동등량의 라세미 혼합물 보다 베타-아드레날린효능-차단제로서 2배 강력한 것으로 나타났다. 국제특허 공개번호 No. WO 88/01614 참조. 따라서, 본원에서 사용되는 바와 같이 "동등 치료량" 또는 "치료적으로 동등한 양"이라는 용어는 주어진 양의 메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 염산염의 라세미 혼합물과 동일한 치료적 베타-차단 혜택을 제공하는 양의 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 의미한다. 일반적으로, (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 동등 치료량은 메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 염산염의 라세미 혼합물의 1/2 양이다. 달리 말하면, 라세미 혼합물이 300 µg/kg/분의 속도로 투여된다면 에스몰롤의 S-이성체의 동등 치료량은 150 µg/kg/분이다.
- [0035] 본 발명의 약제학적 조성물은 환자에게 비경구 투여가 적절하다. 비경구 투여의 적절한 경로는 정맥내, 피하, 피부내, 근육내, 관절내, 그리고 척추강내를 포함한다. 예를 들어, (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물은 볼루스 주사(bolus injection), 정맥내 주입, 또는 볼루스 주사/정맥내 주입 조합의 형태로 투여될 수 있다. 본 발명의 즉석-사용 제형은 바람직하게는 정맥내 주입으로 투여된다.
- [0036] (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로폭시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물은 보통 주입에 적합한 멸균된 즉석-사용 조성물의 형태를 갖는다. 즉석-사용

프레젠테이션은 주입 전에 농축된 소량의 비경구 제형을 주입 희석제로 희석하는 불편을 피하고, 조작 및 희석 중 미생물 오염의 위험과 잠재적 계산 또는 희석 오류를 제거한다. 본원에서 사용되는 "즉석-사용(ready-to-use)" 제형 또는 조성물은 환자에 투여하기 전 희석을 필요로 하지 않는 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로포시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물로 정의된다. 유사하게, "비경구 주입에 적합한"은 pH 및 오스몰 농도가 주입에 의해 환자에 투여하기 적절한 거의 생리적 또는 생리적 농도로 조정된 제형 또는 조성물을 의미한다. 이러한 제형 또는 조성물은 본질적으로 프로필렌글리콜 및 에탄올이 없을 수 있다. 다른 실시예에서는, 에스몰롤의 S-이성체를 포함하는 약제학적 조성물이 투여 전에 희석되어야 하는 농축된 제형의 형태를 가질 수 있다.

[0037] 심계항진 치료시, 에스몰롤 염산염의 S-이성체를 포함하는 약제학적 조성물의 투여 용량은 보통 심실 박동수를 가이드로 사용하여 계량된다. 일반적으로, 에스몰롤 염산염의 S-이성체의 투여 용량은 12.5 µg/kg/분과 1000 µg/kg/분 사이, 12.5 µg/kg/분과 500 µg/kg/분 사이, 12.5 µg/kg/분과 400 µg/kg/분 사이, 12.5 µg/kg/분과 300 µg/kg/분 사이, 12.5 µg/kg/분과 200 µg/kg/분 사이, 및/또는 12.5 µg/kg/분과 100 µg/kg/분 사이에 있다. 예를 들어, 상심실성 심계항진을 치료하기 위한 대표적인 용량 프로토콜은 심실 박동수의 반응성에 대한 가이드를 얻기 위해, 초기 부하 용량 250 µg의 S-이성체 에스몰롤 염산염/체중 kg(µg/kg)을 1 분 기간에 걸쳐 주입하고, 이어서 4 분 동안 에스몰롤 염산염의 S-이성체 25 µg/kg/분의 유지 주입을 포함할 수 있다. 예를 들어 12.5 µg/kg/분과 같은 에스몰롤 염산염의 S-이성체의 낮은 초기 유지 용량, 또는 예를 들어 37.5 µg/kg/분, 50 µg/kg/분, 62.5 µg/kg/분, 75 µg/kg/분, 87.5 µg/kg/분, 또는 100 µg/kg/분과 같은 에스몰롤 염산염의 S-이성체의 높은 초기 유지 용량도 사용될 수 있다. 본 발명에 따른 에스몰롤의 S-이성체를 포함하는 조성물을 위한 용량 계산에서, 투여되는 에스몰롤은 100% S-이성체를 포함하는 것으로 추정된다. 어떤 예에서는, 4분의 초기 유지 주입 후, 그리고 요망되는 심실성 반응이 달성되는지 여부에 따라, 1분 기간에 걸쳐 주입되는 에스몰롤 염산염의 S-이성체 250 µg/kg/분의 부하 용량이 반복되고, 이어서 4분 동안 25 µg/kg/분으로 계속되거나 단계적으로 50 µg/kg/분까지 증가시킬 수 있는 추가의 유지 주입이 뒤따른다. 이 시점에서 적절한 치료적 효과가 관찰되지 않으면, 에스몰롤 염산염의 S-이성체 250 µg/kg의 제 3 부하 용량이 1분에 걸쳐 반복되고, 이어서 4분 동안 원래의 25 µg/kg/분으로 계속되거나 50 µg/kg/분 또는 75 µg/kg/분 중 하나로 증가시킬 수 있는 에스몰롤 염산염의 S-이성체의 추가 유지 주입이 뒤따른다. 유지 주입은 다음에 요망되는 치료적 효과를 달성하기 위해 100 µg/kg/분까지 48시간 동안까지 계속될 수 있다. 상심실성 심계항진 환자에서 심박동수의 적절한 제어와 안정적인 임상적 상태가 달성된 후, 프로프라놀롤, 디곡신 또는 베라파밀과 같은 대체 항부정맥 약제로의 전환이 이루어 질 수 있다. 본 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 이해되듯이, 에스몰롤의 S-이성체는 에스몰롤의 라세미 혼합물의 투여와 종종 관련되는 저혈압을 최소화하기 때문에, 심한 심계항진을 신속하게 제어하기 위한 필요로 인해 더 높은 용량이 지시된다면 부하 용량은 S-이성체 에스몰롤 염산염 250 µg/kg 보다 높게 될 수 있다. 따라서, 에스몰롤 염산염의 S-이성체의 부하 용량은 300 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 높게, 350 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 높게, 400 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 높게, 450 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 높게, 500 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 높게, 550 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 높게, 600 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 높게, 650 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 높게, 700 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 높게, 750 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 높게, 800 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 높게, 850 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 높게, 900 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 높게, 950 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 높게, 그리고/또는 1000 µg/kg/분과 동등하거나 이보다 높을 수 있다. S-에스몰롤의 염산염 이외의 약제학적으로 허용되는 염이 투여되면, 위의 범위와 동등한 몰량이 투여될 수 있다.

[0038] 임상적 상황에서 즉각적인 반응/제어가 요망될 때, 예를 들어 급성 수술중 심계항진 및/또는 급성 수술중 저혈압 치료시, 대표적인 용량 프로토콜은 30초에 걸쳐 에스몰롤 염산염의 S-이성체 약 500 µg/kg/분의 볼루스 용량 투여에 이어서, 필요에 따라 에스몰롤 염산염의 S-이성체 75 µg/kg/분의 주입이 뒤따르는 것을 포함한다. 주입 속도는 요망되는 심박동수 및/또는, 필요에 따라, 혈압에 도달하도록 유지(또는 달성)하기 위해 에스몰롤 염산염의 S-이성체 150 µg/kg/분까지 조정될 수 있다. 다시, 염산염 이외의 S-에스몰롤의 약제학적으로 허용되는 염이 투여되면, 위의 범위와 동등한 몰량이 투여될 수 있다.

[0039] 한편, 점진적인 반응/제어가 허용될 때, 예를 들어 수술후 심계항진 및/또는 수술후 저혈압을 치료할 때에는 상심실성 심계항진을 치료하기 위한 대표적인 용량 프로토콜이 사용될 수 있다. 추가적으로, 상심실성 심계항진을 치료하기 위한 대표적인 용량 프로토콜도 증가된 심박동수(즉, 앞서 기술한 바와 같이, 환자의 정상적인 비활동 맥박과 비교하여 증가된)를 갖는 환자의 심박동수를 성공적으로 제어하기 위하여 임상의에 의해 사용될 수 있다.

- [0040] 본 발명의 치료 방법은 인간 의료 및 수의 분야에서 유용한 것이 이해될 것이다. 따라서, 치료될 대상 또는 개체는 동물, 예를 들어 포유류, 바람직하게는 인간일 수 있다.
- [0041] 본 발명에 따른 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로포시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 포장에 적합한 용기는, 바이알, 시린지, 백, 병 및 앰플 프레젠테이션을 포함하지만 이들만으로 한정되지 않는 본 분야에 알려진 다양한 밀봉 용기를 포함한다. 용기는 유리 또는 폴리머 재료로 제작될 수 있다. 농축 제형은 보통 앰플에 포장되는 한편, 즉석-사용 제형은 보통 바이알, 시린지, 백 및 병에 포장된다.
- [0042] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 소용량 비경구(SVP, small volume parenteral) 및 대용량 비경구(LVP, large volume parenteral) 제형으로 제조될 수 있다. 제형은 임의의 적절한 용기에 포장될 수 있다. 적절한 용기는, 예를 들어 1 mL 내지 500 mL 범위의 크기를 갖는 유리 바이알, 폴리머 바이알, 앰플, 시린지 및 백을 포함한다. SVP 용액은 보통 1-100 mL 프레젠테이션의 앰플 및 바이알에 충전된다. 또한, 시린지가 SVP 용 용기로서 사용될 수 있는데, 이는 "미리-충전된 시린지(pre-filled syringes)"로서 판매된다. LVP 프레젠테이션은 백 또는 병에 담길 수 있다. 즉석-사용 LVP를 위한 바람직한 프레젠테이션은 폴리머 백이다.
- [0043] 폴리머 백과 같은 폴리머 용기는 바람직하게는 신축성이 있고 폴리염화비닐(PVC)을 포함하거나 포함하지 않을 수 있다. 바람직한 용기는 미국특허 제5,849,843호 및 제5,998,019호에 개시된 것과 같이 PVC가 없는 것이다. 폴리머 용기는 또한 저장 중에 수분의 손실을 방지하고 제형의 안정성을 더욱 보장하기 위해 제 2 포장 시스템으로서 수분 장벽(moisture barrier)과 함께 제공될 수 있다. 바람직한 수분 장벽은 알루미늄 오버파우치(overpouch)이다.
- [0044] 본 약제학적 조성물의 pH는 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로포시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 안정성에 영향을 줄 수 있다. pH는 3.5와 6.5 사이, 바람직하게는 4.5와 5.5 사이, 더욱 바람직하게는 약 5.0이어야 한다. pH는 본 분야에서 알려진 방법, 예를 들어 수산화나트륨이나 염산의 첨가에 의해 조정될 수 있다.
- [0045] 에스몰롤의 S-이성체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 보통 0.3 mM-3.0 M 범위의 농도(즉, 약 0.1-1000 mg/mL S-이성체 에스몰롤 염산염에 상응하는)로 본 발명에 따른 약제학적 조성물에 존재한다. 즉석-사용 제형은 일반적으로 S-이성체 에스몰롤 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 0.3 mM-300 mM(즉, 약 0.1-100 mg/mL S-이성체 에스몰롤 염산염에 상응하는), 3-150 mM(즉, 약 1-50 mg/mL S-이성체 에스몰롤 염산염에 상응하는), 및/또는 3-75 mM(즉, 약 1-25 mg/mL S-이성체 에스몰롤 염산염에 상응하는)을 포함한다. 농축 제형은 S-이성체 에스몰롤 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 300-1500 mM(즉, 약 100-500 mg/mL S-이성체 에스몰롤 염산염에 상응하는), 예를 들어 300-750 mM(즉, 약 100-250 mg/mL S-이성체 에스몰롤 염산염에 상응하는)을 포함할 수 있다.
- [0046] 적절한 완충제는 본 분야에 알려져 있으며, 보통 본 발명에 따른 약제학적 조성물에 0.01-2 M 범위의 농도로 존재한다. 즉석-사용 제형은 보통 0.01-0.5 M, 예를 들어 0.02-0.1 M의 완충제 농도를 갖는다. 농축 제형은 보통 0.5-2 M의 완충제 농도를 갖는다. 예시적인 완충제는 아세테이트, 글루타메이트, 시트레이트, 타트레이트, 벤조에이트, 락테이트, 글루코네이트, 포스페이트 및 글리신을 포함하지만 이들만으로 제한되는 것은 아니다. 바람직한 완충제는 초산나트륨과 빙초산의 조합을 포함한다.
- [0047] 본 발명의 약제학적 조성물은 보통 수성이다. 이러한 수성 약제학적 조성물은 에스몰롤의 S-이성체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 가용화를 보조하기 위해 약제학적으로 허용되는 보조-용매를 추가로 포함할 수 있다. 또는, 본 발명의 약제학적 조성물은 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 용매를 포함하는 용매-베이스일 수 있다. 약제학적으로 허용되는 용매(및 보조-용매)의 예에는 에탄올, 이소프로판올, 에틸아세테이트, 아세트산 및 에탄올아민을 포함하지만 이들만으로 제한되는 것은 아니다.
- [0048] 적절한 삼투압-조정제는 본 분야에 알려져 있고, 보통 본 발명에 따른 약제학적 조성물에 1-500 mg/mL 범위의 양으로 존재한다. 예시적인 삼투압-조정제는 염화나트륨, 텍스트로스, 중탄산나트륨, 염화칼슘, 염화칼륨, 젖산나트륨, 링거액 및 락테이티드 링거액을 포함하지만 이들만으로 제한되는 것은 아니다. 바람직한 삼투압 조정제는 염화나트륨 및/또는 텍스트로스를 포함한다. 즉석-사용 제형은 1-100 mg/mL 삼투압 조정제, 예를 들어 3-60 mg/mL 염화나트륨 또는 3-10 mg/mL 염화나트륨을 포함할 수 있다. 희석 예정의 농축 제형은 1-500 mg/mL 또는 50-500 mg/mL 삼투압-조정제를 포함할 수 있다.
- [0049] 본 발명의 약제학적 조성물을 용기에 충전하기 위한 과정 및 후속 공정은 본 분야에 알려져 있다. 이를 과정은 종종 의료용으로 요구되는 멸균된 약제학적 약물 제품을 생산하기 위해 통상적으로 사용된다. 이러한 공정 기술

은 바람직하게는 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로포시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 제조후 및/또는 약제학적 조성물의 포장에 존재할 수 있는 임의의 미생물을 제거 또는 박멸하기 위한 멸균 공정을 사용한다. 예를 들어 말기 멸균은 본 약제학적 조성물을 포함하는 최종 밀봉된 포장 내의 모든 생존하는 미생물을 제거하기 위해 사용될 수 있다. 이들 최종 포장에서 약물 제품의 말기 열-멸균을 달성하기 위해 가압멸균(autoclave)이 보통 사용된다.

[0050] 최종 제품의 말기 멸균을 달성하기 위한 제약 산업에서 보통의 가압멸균 사이클은 121°C에서 15분이다. 본 발명의 에스몰롤의 S-이성체를 포함하는 조성물은 (S)-메틸-3-[4-(2-하이드록시-3-이소프로필아미노)프로포시]페닐프로피오네이트 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 실질적인 분해를 야기하지 않고 115°C 내지 130°C 범위의 온도에서 5 내지 40분 범위의 시간 동안 가압멸균 될 수 있다. 가압멸균은 바람직하게는 119°C 내지 122°C의 온도 범위에서 10 내지 36분 범위의 시간 동안 실시된다.

[0051] 대안으로서, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 무균 공정 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 무균 충전은 보통 가열 멸균을 견디지 못하는 약물 제품을 제조하기 위해 사용되지만, 내부의 모든 성분이 무균이다. 무균성은 멸균 재료 및 제어된 작업 환경을 사용하는 것에 의해 유지된다. 모든 용기와 장치는, 바람직하게는 충전 전에 가열 멸균에 의해 멸균된다. 용기(예를 들어, 바이알, 앰플, 백, 병 또는 시린지)에는 다음에 무균 조건 하에서 충전된다.

[0052] 위에서 설명된 바와 같이, 본 발명의 방법은 특히 베타 차단이 필요하고 저혈압이 되기 쉬운 환자의 치료와 관련된다. 따라서, 저혈압이 되기 쉬운 환자는 특히 개시된 방법에 의한 치료에 적합하다. 본 발명에 따른 S-에스몰롤을 포함하는 조성물을 저혈압이 되기 쉬운 환자에 투여하는 것에 의해, 환자는 에스몰롤의 라세미 혼합물의 투여 이후에 종종 일어나는 저혈압을 최소화하면서 에스몰롤의 베타-차단 혜택을 받는다. 베타 차단제 치료로부터 혜택을 받는 심장 상태에는 심계항진(예를 들어, 상심실성 심계항진, 수술중 및 수술후 심계항진) 및 고혈압(예를 들어 수술중 및 수술후 고혈압)을 포함하지만 이들만으로 한정되는 것은 아니다. 더욱이, 본 발명의 방법은 또한 환자가 위에 언급된 심장 상태의 하나를 갖거나 갖지 않고 임상적으로 요망될 때, 환자에서 증가된 심박동수를 제어하기 위해 사용될 수도 있다. 베타-차단제가 필요한 대상을 저혈압이 되기 쉽게 만드는 상태가 본 발명의 방법과 특히 관련되며 이하에 설명된다.

[0053] 다양한 실시예에서, 본 발명의 방법에 따라 치료되는 대상은 베타 차단이 필요하고 저혈압이 되기 쉬운 대상이다. 다양한 이유로 저혈압이 되기 쉬운 대상은, 비교적 높은 치료 용량의 라세미 에스몰롤 염산염의 투여가 지시될 때의 상황(예를 들어, 200 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 많은 라세미 에스몰롤 염산염, 250 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 많은 라세미 혼합물, 300 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 많은 라세미 혼합물, 400 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 많은 라세미 혼합물, 500 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 많은 라세미 혼합물, 750 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 많은, 및/또는 1000 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 많은, 예를 들어 200 μg/kg/분과 1000 μg/kg/분 사이의 양의 라세미 에스몰롤 염산염을 포함하는 약제학적 조성물의 주입 속도), 고령, 유전적 이상, 저혈량증, 및 당뇨병 및 당뇨병-전증 상태를 포함하지만 이들만으로 한정되는 것은 아니다. 심계항진을 치료하기 위한 라세미 에스몰롤의 바람직한 용량은 본 분야에 알려져 있기 때문에, 에스몰롤의 S-이성체를 포함하는 조성물의 적절한 용량은 표준 방법에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0054] 예를 들어, 비교적 높은 주입 속도의 에스몰롤의 라세미 혼합물이 지시되고 인간에게 투여될 때(예를 들어, 200 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 많은 라세미 혼합물, 250 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 많은 라세미 혼합물, 300 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 많은 라세미 혼합물, 400 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 많은 라세미 혼합물, 500 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 많은 라세미 혼합물, 750 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 많은 라세미 혼합물, 및/또는 1000 μg/kg/분과 동등하거나 이보다 많은 라세미 혼합물의 양), 이러한 대상은 특히 저혈압이 되기 쉽다. 따라서, 다양한 실시예에서, 본 발명의 방법에 따라 치료되는 대상은, S-이성체 에스몰롤 염산염의 동등 치료량과 비교하여 에스몰롤 염산염의 라세미 혼합물의 상응하는 용량(본원에서, 상응하는 주입 속도)과 종종 관련되는 저혈압 효과를 최소화하면서 더 크고 더 즉각적인 치료 효과를 달성하기 위해, 비교적 높은 치료 용량의 에스몰롤 염산염의 S-이성체, 예를 들어 0.3 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 많은 에스몰롤의 S-이성체 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염(예를 들어, 100 μg/kg/분 S-이성체 에스몰롤 염산염), 0.45 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 많은(예를 들어, 150 μg/kg/분 S-이성체 에스몰롤 염산염), 0.75 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 많은(예를 들어, 250 μg/kg/분 S-이성체 에스몰롤 염산염), 1.125 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 많은(예를 들어, 375 μg/kg/분 S-이성체 에스몰롤 염산염), 및/또는 1.5 μmol/kg/분과 동등하거나 이보다 많은(예를 들어, 500 μg/kg/분 S-이성체 에스몰롤 염산염), 예를 들어 0.3 μmol/kg/분과 1.5 μmol/kg/분

사이의 양의 주입 속도를 수용할 수 있다.

[0055] 추가로, 고령의 환자는 저혈압이 되기 쉬운 것으로 알려져 있다. 따라서, 다양한 실시예에서 치료가 필요한 환자는 베타 차단이 필요하고 65 세 이상의 나이이다.

[0056] 기립성 저혈압으로 고통 받는 환자는 또한 에스몰롤을 수용 결과로서 저혈압을 발생시키기 쉽다. 기립성 저혈압은 환자가 일반적으로 바로 누운 자세에서 일반적으로 똑바로 선 자세로 이동하고 수반되는 혈압 저하를 경험하는 상태로서 정의된다. 따라서, 다른 실시예에서 본 발명의 방법에 의한 치료가 필요한 환자는 베타 차단이 필요하고 기립성 저혈압 에피소드로 고통 받거나 되기 쉽다. 또한, 기립성 저혈압 에피소드는 65세 이상의 성인에서 보다 빈번하게 일어난다. Benvenuto and Krakoff, *Am J Hypertens* (2010) 참조. 따라서, 어떤 실시예에서, 본 발명의 방법에 의한 치료가 필요한 환자는 65세 이상의 나이이고 기립성 저혈압 에피소드의 전력을 갖는다.

[0057] 당뇨병 환자는 기립성 저혈압의 위험이 더 높고, 따라서 저혈압이 발생하기 쉽다. Wu et al., *Diabetes Care*, 32:1, 69-74 (2009) 참조. 어떤 실시예에서, 본 발명의 방법에 의한 치료가 필요한 환자는 타입 I 당뇨병, 타입 II 당뇨병이 있거나, 또는 개인의 혈당치는 높지만 당뇨병을 갖는 개인만큼은 아닌 상태인 "당뇨병-전증(pre-diabetes)"을 갖는 것으로 고려된다. 혈당치는 일반적으로 공복시 혈장 글루코스 시험(FPG, Fasting Plasma Glucose Test) 또는 경구 글루코스 내성 시험(OGTT, Oral Glucose Tolerance Test)을 사용하여 측정되지만, 다른 시험도 사용될 수 있다. FPG 시험으로, 데시리터 당 100과 125 밀리그램(mg/dL) 사이의 공복시 혈중 글루코스 농도는 당뇨병-전증의 표시이고, 126 mg/dL 이상의 공복시 혈중 글루코스 농도는 당뇨병의 표시이다. OGTT 시험에서, 개인의 혈중 글루코스 농도는 글루코스-풍부 음료를 마시고 2시간 후 측정된다. 140과 199 mg/dL 사이의 2시간 혈중 글루코스 농도는 당뇨병-전증의 표시이고, 200 mg/dL 이상의 2시간 혈중 글루코스 농도는 당뇨병의 표시이다.

[0058] 가족성 기립성 저혈압 장애가 있는 환자는 또한 에스몰롤을 수용의 결과로서 저혈압이 발생하기 쉽다. 가족성 기립성 저혈압 장애는 기립시 어지러움을 특징으로 하는데, 이것은 실신, 심계항진 및 청자색 발목 변색으로 악화될 수 있고, 수축기 혈압의 현저한 저하, 확장기 혈압의 증가, 및 심계항진이 수반되고, 이 모든 것은 누웠을 때 해소된다. DeStefano et al., *AJHG*, 63:5, 1425-1430 (1998) 참조. 어떤 실시예에서, 본 발명의 방법에 의한 치료가 필요한 환자는 가족성 기립성 저혈압 장애가 있다.

[0059] 알도스테론 결핍(예를 들어 Ulick 증후군 또는 Visser 증후군), Algrove 증후군, 테트라하이드로바이오프테린 결핍, 방향족 L-아미노산 데카복실라제 결핍, 모노아민 옥시다제 결핍, 도파민- β -하이드록실라제 결핍, Biaggioni 증후군, Menkes 증후군(trichopolydystrophy), 가족성 자율신경실조증(Riley-Day 증후군), 유전적 감각 및 운동 신경병증, 가족성 아밀로이드증(Andrade 증후군), 가족성 올리브교소뇌위축, 승모판 탈출 증후군, 유전적 비만세포 활성화 장애, 및 Bartter 증후군을 포함하지만 이들만으로 한정되지 않는 몇 가지 유전적 이상은 저혈압을 발생시키기 쉬운 것과 관련되는 것으로 보인다. Robertson, *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 3(1):13-24 (1994) 참조. 따라서, 다양한 실시예에서, 본 발명의 방법에 의한 치료가 필요한 환자는 알도스테론 결핍(예를 들어 Ulick 증후군 또는 Visser 증후군), Algrove 증후군, 테트라하이드로바이오프테린 결핍, 방향족 L-아미노산 데카복실라제 결핍, 모노아민 옥시다제 결핍, 도파민- β -하이드록실라제 결핍, Biaggioni 증후군, Menkes 증후군(trichopolydystrophy), 가족성 자율신경실조증(Riley-Day 증후군), 유전적 감각 및 운동 신경병증, 가족성 아밀로이드증(Andrade 증후군), 가족성 올리브교소뇌위축, 승모판 탈출 증후군, 유전적 비만세포 활성화 장애, 및 Bartter 증후군으로 구성되는 그룹으로부터 선택되는 하나 이상의 장애가 있다.

[0060] 더욱이, 저혈압은 전신 마취의 유도 후에 보통 발생한다. Reich et al., *Anesth Analg*, 101:3, 622-628 (2005) 참조. 따라서, 어떤 실시예에서, 본 발명의 방법에 의한 치료가 필요한 환자는 베타 차단이 필요하고 전신 마취 하에서의 처치를 받거나 지난 36시간 내에 전신 마취를 받았던 환자이다. 유사하게, 저혈압은 척수 마취의 가장 흔한 부작용의 하나이다. Hartmann et al., *Anesthesia & Analgesia*, 94:6, 1521-1529 (2002) 참조. 어떤 실시예에서, 본 발명의 방법에 의한 치료가 필요한 환자는 베타 차단이 필요하고 척수 마취 하에서의 처치를 받거나 지난 36시간 내에 척수 마취를 받았던 환자이다.

[0061] 척수 마취로 수술 중 심장혈관 부작용의 위험에서 환자를 보호하기 위한 약제로서 비소프롤롤(베타 차단제)의 가능성을 분석하는 연구에서, 연구자들은 저혈압의 예측변수로서 ADRB2 유전자에서 다형을 확인하였다. Zaugg, *Anesthesiology*, 107:33-44 (2007) 참조. Zaugg 등은 Gly16Arg 다형(refSNP ID: rs1042713; SEQ ID NO: 1)을 갖는 개인은 비소프롤롤의 투여로 저혈압을 경험하기 더 쉽다는 것을 발견하였다. 따라서, 어떤 실시예에서, 본 발명의 방법에 의한 치료가 필요한 환자는 베타 차단이 필요하고 ADRB2 Gly16Arg 다형을 갖는 환자이다.

[0062] 추가적으로, 아시아계 혈통을 갖는 환자는 에스몰롤-유도 저혈압이 더 쉽게 온다는 것이 알려져 있다. Ko et al., *JACC* 23:302-6 (1994) 참조. 분 당 500 μg /체중 kg의 제조자-권장 부하 주입을 사용하여, Ko 등은 이 용량을 투여 받은 모든 환자가 급성 저혈압을 경험한 것을 발견하였다. *Id.* at 303. 부하 용량과 유지 용량을 저하시키는 것에 의해서만 연구자들은 저혈압을 야기하지 않으면서 상심실성 심계항진을 제어할 수 있었다. *Id.* at 302. 따라서, 어떤 실시예에서, 본 발명의 방법에 의한 치료가 필요한 환자는 베타 차단이 필요하고 아시아계 혈통으로, 예를 들어 환자는 중국 혈통일 수 있다.

[0063] 실시예

[0064] 다음 실시예는 예시를 위해 제공되고 어떠한 경우에도 본 발명의 범위를 제한하지 않는다.

[0065] 표 1은 다음 연구에서 사용되는 에스몰롤 조성물의 특성을 열거한다. "배치 번호(batch number)"는 에스몰롤 염산염의 의도된 농도를 나타낸다. "실제 에스몰롤 농도(actual esmolol concentration)"는 아래 나타낸 바와 같이, 제형이 제조된 시기("동물 시험 전(pre-animal testing)") 또는 동물 시험 후("post-animal testing")에 비-키랄 HPLC 방법에 의해 측정된 각각의 특정 제형에서의 에스몰롤 염산염의 실제 농도를 의미한다. 키랄 HPLC 방법은 조성물에서 S-이성체와 R-이성체의 비율을 측정하는 데 사용되었다. 동물 시험 전 측정된 실제 에스몰롤 농도는 동물 용량을 측정하기 위해 사용되었다. 동물 시험 전과 동물 시험 후 값 사이의 작은 농도 변화는 조성물의 안정성을 나타낸다. 각 제형의 pH는 동물 시험 전과 동물 시험 후 측정되었다. 삼투압은 동물 시험 후 측정되었다.

표 1

		조성물						시험		
배치 번호	이성체	실제 에스몰롤 농도 (동물 시험 전)	실제 에스몰롤 농도 (동물 시험 후)	비율 S-이성체: R-이성체	염화나트륨	아세트산나트륨	아세트산	pH (동물 시험 전)	pH (동물 시험 후)	삼투압 (mOsm/kg)
10 mg/mL	S-이성체	8.98 mg/mL	8.97 mg/mL	99.4:0.6	5.9 mg/mL	2.8 mg/mL	0.546 mg/mL	4.91	4.87	304
20 mg/mL	라세미체	20.48 mg/mL	20.52 mg/mL	50:50	4.1 mg/mL	2.8 mg/mL	0.546 mg/mL	4.88	4.83	299
25 mg/mL	S-이성체	21.72 mg/mL	21.86 mg/mL	98.5:1.5	3.2 mg/mL	2.8 mg/mL	0.546 mg/mL	4.88	4.81	322
25 mg/mL	R-이성체	24.88 mg/mL	25.19 mg/mL	1.6:98.4	3.2 mg/mL	2.8 mg/mL	0.546 mg/mL	4.98	4.91	299

[0067] 실시예 1

[0068] 저혈압에 대한 에스몰롤 이성질체의 기여도를 분석하기 위한 모델 시스템의 설정.

[0069] 마취된 잡종 개를 사용한 모델 시스템이 인간 환자에서 에스몰롤 염산염 주사의 저혈압 가능성을 예측하기 위해 설정되었다. 한 마리의 개에 라세미 에스몰롤 염산염을 포함하는 제형을 600 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 부하 용량으로 3 분 동안 투여하고 이어서 10 분 동안 300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 유지 주입(600RS/300RS로 나타냄)과 세척 시기가 뒤따랐다(*도 1*). 이 도면과 다음의 도면에서, 다양한 약물의 주입 지속기간은 시간 축과 평행인 부호화된 수평선으로 나타낸다. 이 프로토콜은 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 3 분 동안 투여에 이어서 10 분 동안 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 유지 주입(2000RS/1000RS로 나타냄) 및 400 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 3 분 동안 투여에 이어서 10 분 동안 200 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 의 유지 주입(400RS/200RS로 나타냄)으로 반복되었다. 평균 동맥 혈압과 심박동수를 실험 내내 모니터링하였다. 에스몰롤 염산염의 라세미 제형의 투여에 반응하여 평균 동맥 혈압에서 명백한 용량-의존성 감소가 있었는데, 이는 용량-의존성 반사적 심계항진을 수반하였다. 에스몰롤 투여는 정상적으로 심박동수 감소가 예상되는 반면, 유사한 반사적 심계항진이 인간에서 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 및 이보다 높은 에스몰롤 용량에서 저혈압에 이어 보고되었다. Reilly et al., *Clin Pharmacol Ther.* 38:579-85 (1985) 참조.

[0070] 인간은 라세미 에스몰롤 투여에 반응하여 저혈압(또는 저혈압 반응)을 유사하게 나타내는 것으로 알려져 있기 때문에, 이들 데이터는 잡종 개가 부분적으로 에스몰롤 염산염의 다른 제형의 저혈압 가능성을 평가하기 위한 관련 종임을 나타낸다. 본원에 기술되는 실험에서 개에 투여되는 용량은 보통의 임상 용량 보다 많은 반면, 이 용량들은 배경 노이즈 위로 효과 수준을 충분히 증가시키는 것에 의해 개의 100%에 가깝게 급성 저혈압을 유도하고 반복도를 증가시키기 위해 투여되었다. 더욱이, 인간에서의 에스몰롤 투여와 비교하여 개 모델은 실험 오

차 내에서 평균 동맥 혈압 대 주입 속도의 동일한 의존성을 모사하였다. 따라서, 개에서 이들 비교적 높은 용량 수준에서 도달한 결론은 인간에서는 더 낮은 용량에서의 부작용의 최소화와 관련된다.

[0071] 실시예 2

에스몰롤의 S-이성체를 포함하는 조성물은 라세미 제형과 비교하여 저혈압 가능성을 저하시켰다

실시예 1의 동물 모델은 복잡한 생물학적 시스템에서 에스몰롤의 S-이성체를 포함하는 조성물과 에스몰롤의 라세미 혼합물을 포함하는 조성물의 비교를 허용하였다. 베타 차단제는 종종 RS 라세미 혼합물로서 제조되고 시판되는 반면, S-이성체가 모든 베타 차단 활성을 전담한다. Mehvar and Brocks, *J. Pharm Pharmaceut Sci*, 482:185-200 (2001) 참조. 따라서, 에스몰롤의 S-이성체는 동등한 양의 라세미 혼합물 보다 베타-아드레날린효능-차단제로서 약 2배 강력하다. 국제특허 공개번호 제WO 88/01614 참조. 전술한 바에 비추어, 본원에 기술된 실험은 에스몰롤의 S-이성체를 포함하는 조성물과 비교하여 에스몰롤의 라세미 혼합물을 포함하는 조성물의 투여를 설명하는데, 여기에서 S-이성체의 투여량은 라세미 혼합물 양의 절반이었다. S-이성체는 라세미 혼합물에 존재하는 치료 가능성의 전부를 실질적으로 소유하기 때문에, S-이성체 양의 절반을 포함하는 조성물은 에스몰롤의 라세미 혼합물의 주어진 양을 포함하는 조성물과 동등 치료적일 것으로 고려되었다. 달리 말하면, 라세미 에스몰롤을 포함하는 조성물 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분을 투여하였을 때, 직접 비교를 위해 투여되는 S-이성체를 포함하는 조성물의 동등 치료 용량/주입 속도는 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분이었다.

[0074] 초기 실험에서, 에스몰롤 염산염의 S-이성체를 포함하는 조성물의 저혈압 가능성을 라세미 제형을 포함하는 조성물과 비교하였다. 평균 동맥 혈압, 심박출량 및 전신적 혈관 저항이 실험 내내 모니터링되었다. 심박출량과 전신적 혈관 저항은 저혈압의 원인을 이해하기 위해 평가되었다(즉, 심박출량의 저하 및/또는 전신적 혈관 저항의 감소).

[0075] 4 마리의 잡종 개 각각에 증가하는 용량의 에스몰롤 염산염이 투여되었다(도 2-5). 2 마리의 개(D00028 및 DG0029)는 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분의 S-이성체 제형을 평균 동맥 혈압이 정상 상태에 도달할 때까지 투여 받고, 이 때 동물은 즉시 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분의 라세미 제형으로 전환되었다(이 프로토콜은 도 3a 및 4a에서 150S/300RS로 나타낸다). 일단 정상 상태에 도달하면 주입은 중단되고 세척 시기가 뒤따랐다. 유사한 프로토콜이 2 마리 개에서 에스몰롤의 S-이성체 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분에 이어서 에스몰롤의 라세미 혼합물 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분의 투여를 사용하여 반복되었다(이 프로토콜은 도 3b 및 4b에서 300S/600RS이다). 최종 프로토콜은 에스몰롤의 S-이성체 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분의 투여에 이어서 에스몰롤의 라세미 혼합물 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분의 투여와 에스몰롤의 S-이성체 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분의 투여를 포함하였다(이 프로토콜은 도 3c 및 4c에서 1000S/2000RS/1000S로 나타낸다).

[0076] 에스몰롤의 라세미 혼합물이 S-이성체에 앞서 투여된 것을 제외하고는 유사한 시리즈의 프로토콜을 다른 2 마리의 개(DG0027 및 DG0030)에서 반복하였다. 달리 말하면, 에스몰롤의 라세미 혼합물 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분이 투여되고, 이어서 에스몰롤의 S-이성체 150 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분의 투여가 뒤따르고(이 프로토콜은 도 2a 및 5a에서 300RS/150S로 나타낸다), 에스몰롤의 라세미 혼합물 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분이 투여되고, 이어서 에스몰롤의 S-이성체 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분의 투여가 뒤따르고(이 프로토콜은 도 2b 및 5b에서 600RS/300S로 나타낸다), 그리고 에스몰롤의 라세미 혼합물 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분이 투여되고, 이어서 에스몰롤의 S-이성체 1000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분의 투여와 에스몰롤의 라세미 혼합물 2000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분이 뒤따랐다(이 프로토콜은 도 2c 및 5c에서 2000RS/1000S/2000RS로 나타낸다).

[0077] 실시예 1과 유사하게, 라세미 제형은 S-이성체의 투여 전 또는 후에 투여되는지 여부와 무관하게 4 마리 개 모두에서 평균 동맥압의 용량-의존성 감소를 야기하였다. 높은 용량 주입 프로토콜에서는, 두 제형 사이에 평균 동맥 혈압에서 명백한 차이가 있었다. 특히, S-이성체는 라세미 제형과 비교하여 유의적으로 낮은 저혈압을 생산하였다. 일반적으로, S-이성체와 라세미 제형 사이에서 평균 동맥 혈압의 차이는 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분의 S-이성체와 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분의 라세미 혼합물이 투여된 중간 주입 프로토콜에서 명백하였다(도 2b 및 5b; 도 3b 및 4b 참조). 따라서, 인간에서 가장 임상적으로 관련된 주입 속도(즉, 라세미 혼합물 200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ /분) 보다 단지 약 2- 내지 3-배 높은 라세미 혼합물의 용량에서 차이가 명백하다. 2000RS/1000S/2000RS 투여 프로토콜 동안, 평균 동맥 혈압은 1000S 시기 동안 증가하였다(도 2c 참조). 이를 데이터는 R-이성체가 라세미 제형의 저혈압 가능성에 기여하는 것을 나타낸다.

[0078] 실시예 3

에스몰롤의 S-이성체를 포함하는 조성물은 라세미 제형과 비교하여 더 낮은 저혈압과 유사한 효력을 나타낸다

[0080] 본 실험의 목적은 S-이성체의 투여에 따른 실시예 2에서 관찰되는 약화된 저혈압(평균 동맥 혈압 종결점에 의해 평가되듯이)이 라세미 제형과 비교하여 감소된 효력(즉, 이소프로테레놀-유도된 심계항진을 제어하는 능력)과

관련되는지를 측정하기 위한 것이다.

[0081] 한 마리의 개에 기저 심박동수 반응을 설정하기 위해 이소프로테레놀의 볼루스 용량($0.25 \mu\text{g}/\text{kg}$)을 투여하였다(도 6a). 이소프로테레놀은 심계항진을 유도할 수 있는 비-선택적 $\beta 1$ 아드레날린 효능제이다. 세척 시기 이후, 라세미 제형(RS)을 $90 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 10 분 동안 투여하고 즉시 이소프로테레놀 시도를 속행하였다. 세척 시기 이후, S-이성체 제형(S)을 $45 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 10 분 동안 투여하고 즉시 다른 이소프로테레놀 시도를 속행하였다. 이 프로토콜을 $150 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ S- 이성체에 뒤따르는 $300 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 라세미 제형(도 6b)과 $2000 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 라세미 제형에 뒤따르는 $1000 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ S-이성체(도 6c)를 사용하여 반복하였다. 실시예 2와 유사하게, 라세미 제형은 S-이성체와 비교하여 평균 동맥 혈압에서 보다 큰 용량-의존성 저하를 야기하였다.

[0082] 높은 주입 속도에서는, 두 제형 사이에 평균 동맥 혈압 반응에 있어서 유의적인 차이가 있었다. 특히, S-이성체는 라세미 제형과 비교하여 유의적으로 낮은 저혈압을 생산하였다. 에스몰롤의 주입 속도가 증가함에 따라, 이소프로테레놀 시도에 따른 심박동수에 있어서 용량-의존성 감소가 관찰되었다. 심박동수에서 관찰된 용량-의존성 감소는 예상된 것으로, 에스몰롤의 용량이 증가함에 따라 이소프로테레놀의 상호작용 가능한 수용체 수가 감소하기 때문이다. 더욱 중요하게는, S-이성체의 동등 치료량은 라세미 제형과 비교하여 이소프로테레놀-유도된 심계항진을 감소시키는 데 있어서 동일한 정도의 효력을 일관되게 나타내었다. 전체로서, 이 데이터는 S-이성체가 매우 광범위한 주입 속도에 걸쳐 라세미 제형과 비교하여 더 적은 저혈압(평균 동맥 혈압 종결점)과 유사한 효력(심박동수 종결점)을 나타내는 것을 보여준다.

실시예 4

[0083] 에스몰롤의 S-이성체 제품은 라세미 및 R-이성체 제형과 비교하여 유의적으로 적은 저혈압을 생산한다

[0084] [0085] 에스몰롤 염산염의 R-이성체 단일 제형의 저혈압 가능성을 S-이성체 및 라세미 제형과 비교하였다. 3 마리의 잡종 개 각각에 2 가지 주입 속도 각각으로 라틴-스퀘어 디자인을 사용하여 3 개 모든 제형을 투여하였다(도 7-9). 예를 들어, 동물 DG0024는 라세미 제형 $300 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 을 10 분 동안 투여 받고, 이 시점에서 동물은 즉시 10 분 동안 S-이성체 제형 $150 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 전환하고, 이 시점에서 동물은 즉시 10 분 동안 R-이성체 제형 $150 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 으로 전환하고(이 프로토콜은 도 7a에서 300RS/150S/150R로 나타낸다), 세척 시기가 뒤따랐다. 이 프로토콜은 높은 주입 속도 프로토콜(즉, 10 분 동안 라세미 제형 $2000 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 10 분 동안 S-이성체 $1000 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$, 10 분 동안 라세미 제형 $2000 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$; 이 프로토콜은 도 7b에서 2000RS/1000S/1000R로 나타낸다)을 사용하여 동물 DG0024에서 반복되었다. 동물 DG0032 및 DG0033에서의 치료 순서와 모니터링된 변수는 각각 도 8a 및 8b와 도 9a 및 9b에 나타낸다).

[0086] 낮은 주입 속도에서는, 세 가지 제형 사이에 평균 동맥 혈압에서 차이가 관찰되지 않았다. 이러한 발견은 주입 속도가 에스몰롤의 S-이성체에서 약 $300 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 및 라세미 혼합물에서 $600 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ 에 도달할 때까지 S-이성체와 라세미 제형 사이의 차이가 개에서 나타나지 않은 것을 보여주는 실시예 2에서의 발견과 일치하는 것이다.

[0087] 높은 주입 속도에서는, 라세미 제형과 비교하여 S-이성체 제형 다음에 평균 동맥 혈압에서의 현저한 차이가 있었다. 특히, 평균 동맥 혈압은 라세미 제형에 비하여 S-이성체 제형의 주입 이후에 개선(또는 증가)하였다. 이러한 발견은 위의 실시예 2에서 관찰된 것과도 일치한다.

[0088] 도 2-5 및 7-9의 높은 용량 주입 프로토콜로부터의 개별 동물 데이터를 조합하여 도 10에 나타낸다. 주입-전(즉, 특정 주입 개시 직전 비활동 기저 상태) 값으로부터의 평균 동맥압(MAP, mean arterial pressure)에서의 변화는 다음과 같이 계산된 변화 백분율로서 표시된다: $(((\text{주입 종결시 값}-\text{주입 개시에서의 값})/\text{주입 개시에서의 값})*100)$. 기저선으로부터 시작한 이들 데이터에 기초하여, RS 라세미 혼합물의 투여는 MAP를 40% 저하시키는 한편, S-이성체 제형의 투여는 이것을 단지 13% 저하시킨다. 흥미롭게도, R-이성체 제형의 투여 효과는 이들 값의 사이에 있어서, 19% 감소를 야기한다. R-이성체 및 S-이성체 제형 투여의 효과의 합은 RS 투여의 효과와 실질적으로 동등한데, 이는 이들 실험에서 약물의 상대적 주입 속도와 일치한다: $1000 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ R 및 $1000 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ S, 그리고 $2000 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$ RS.

[0089] MAP에 대한 다른 개시 상태로부터 시작의 효과는 도 11에 나타낸다. 따라서, RS 라세미 혼합물이 투여되는 개시 상태로부터 시작하여, MAP는 실제로 S-이성체의 투여로 34% 증가하며, 이에 의해 S-이성체 제형의 투여는 라세미 혼합물의 투여에 의해 유도되는 저혈압 효과로부터 회복을 야기하는 것을 나타낸다. 반면, 동물이 S-이성체 제형을 투여 받는 개시 상태로부터 시작하여, RS 라세미 혼합물 제형의 후속 투여는 MAP를 RS에서 S 실험의 역방향으로 거의 동등한 양인 32% 감소시킨다.

[0090] R-이성체 제형의 투여에 따른 심장혈관계 변화는 라세미 제형의 투여에 따른 것과 질적으로 동일하다. 이를 데

이터는 R-이성체가 평균 동맥 혈압에서의 저하(즉, 저혈압)를 포함하여, 라세미 제형에 따라 관찰되는 심장혈관계 변화에 기여하는 것을 표시한다. 종합하면, 실시예 1-4로부터의 데이터는 R-이성체가 실험적으로 증가된 심박동수를 저하시키는 명백한 본래의 능력 없이 라세미 혼합물의 투여로 관찰되는 저혈압에 상당히 기여하는 것으로 보임을 표시한다.

[0091] 실시예 5

에스몰롤의 S-이성체를 포함하는 조성물은 라세미 혼합물을 포함하는 조성물과 비교하여 저혈압을 유의적으로 덜 생산하고 유사한 효력을 나타낸다

본 실험의 목적은 실시예 3에서 보다 증가된 수의 시험 대상을 사용하고 더 넓은 범위의 용량을 시험하는 것에 의해, S-이성체의 투여에 따른 약화된 저혈압(평균 동맥 혈압 종결점으로 보여지는)이 라세미 제형과 비교하여 실질적으로 동등한 효력(즉, 이소프로테레놀-유도된 심계항진을 제어하는 능력)과 관련되는 것을 보여주는 실시예 3의 결과를 확인하기 위한 것이다.

본 실험 프로토콜은 본질적으로 실시예 3에 기술된 대로 시행되었다. 간단히 말해, 각각의 개는 10 분 동안 지시된 용량으로 라세미 에스몰롤(RS)을 투여 받은 직후 이소프로테레놀 시도(이소프로테레놀의 볼루스 용량 0.25 µg/kg)가 뒤따랐다. 세척 시기 이후, S-이성체 제형(S)을 10 분 동안 동등 치료 용량으로 투여 받은 직후 다른 이소프로테레놀 시도가 뒤따랐다. 이 프로토콜은 90 µg/kg/분 RS/45 µg/kg/분 S(5 마리 개), 300 µg/kg/분 RS/150 µg/kg/분 S(1 마리 개), 600 µg/kg/분 RS/300 µg/kg/분 S(3 마리 개), 1000 µg/kg/분 RS/500 µg/kg/분 S(4 마리 개), 그리고 2000 µg/kg/분 RS/1000 µg/kg/분 S(3 마리 개)에서 수행되었다.

도 12a는 언급된 주입 속도로 라세미 에스몰롤 또는 S-이성체의 주입을 받는 개에서 이소프로테레놀 시도에 따른 평균 동맥 혈압 및 심박동수에 대한 효과를 비교한다. 심박동수에서의 감소 백분율은 모든 용량에서 라세미 에스몰롤의 주어진 용량을 S-이성체의 동등 치료 용량(즉, 라세미 혼합물의 양의 절반을 포함하는 S-이성체의 용량, 예를 들어, 45 µg/kg/분 S-이성체 제형과 비교하여 90 µg/kg/분 라세미 에스몰롤)과 비교할 때와 본질적으로 일치하였다. 따라서, 라세미 제형의 용량의 절반으로 투여된 S-이성체 에스몰롤 제형은 동등한 치료 효력(즉, 심박동수 감소)를 생산할 수 있다. 그러나, 평균 동맥압에서의 감소에 의해 측정되는 저혈압 효과는 600 µg/kg/분 라세미 에스몰롤/300 µg/kg/분 S-이성체 제형 보다 큰 용량에서는 유의적으로 달랐다. 예를 들어, 1000 µg/kg/분 라세미 에스몰롤의 주입 속도에서 평균 동맥압의 감소는 약 20 mmHg인 반면, S-이성체의 동등 치료 용량인 500 µg/kg/분에서는 약 10 mmHg였다. 따라서, 라세미 혼합물에서 R 이성체의 존재는 라세미 에스몰롤과 관련된 저혈압에 상당히 기여한다. 특히, S-이성체의 동등 치료 용량은 라세미 제형과 비교하여 이소프로테레놀-유도된 심계항진을 저하시키는 데 동일한 정도의 효력을 일관성 있게 보여주었다(모든 용량에 걸쳐).

더 낮은 용량 범위에서 라세미 에스몰롤과 에스몰롤의 S-이성체 사이의 저혈압 가능성에 있어서의 진정한 차별 효과를 보다 양호하게 평가하기 위해, 이소프로테레놀 시도 실험의 일부는 아니지만 달리 동일하게 취급된 다른 개로부터의 데이터를 도 12a로부터 나온 데이터와 조합하여 도 12b에 제시하였다. 추가의 데이터 포인트는 언급된 용량이 1차 투여되거나, 임의의 혼란 변수를 피하기 위해 충분한 세척 시기가 언급된 용량에 우선한 개로부터의 것뿐이었다. 샘플 크기의 증가는 600 µg/kg/분 라세미 에스몰롤(7 마리 개)/300 µg/kg/분 S-이성체(5 마리 개) 용량 비교에서 평균 동맥압에서의 통계적으로 유의적인 차이를 밝혔다. 따라서, 도 12a에서 더 낮은 용량에서 보이는 평균 동맥압의 유의적인 차이의 결여는 비교적 더 작은 샘플 크기 및 생물학적 다양성에 의한 것으로 보였다.

이들 데이터는, 에스몰롤의 S-이성체의 동등 치료 용량이, 매우 광범위한 주입 속도에 걸쳐 각각의 평균 동맥 혈압 변화에 의해 보여지듯이, 유의적으로 덜한 저혈압과 함께 상응하는 용량의 라세미 에스몰롤의 모든 치료 효력(즉, 심박동수 감소)을 달성할 수 있음을 보여준다.

[0098] 실시예 6

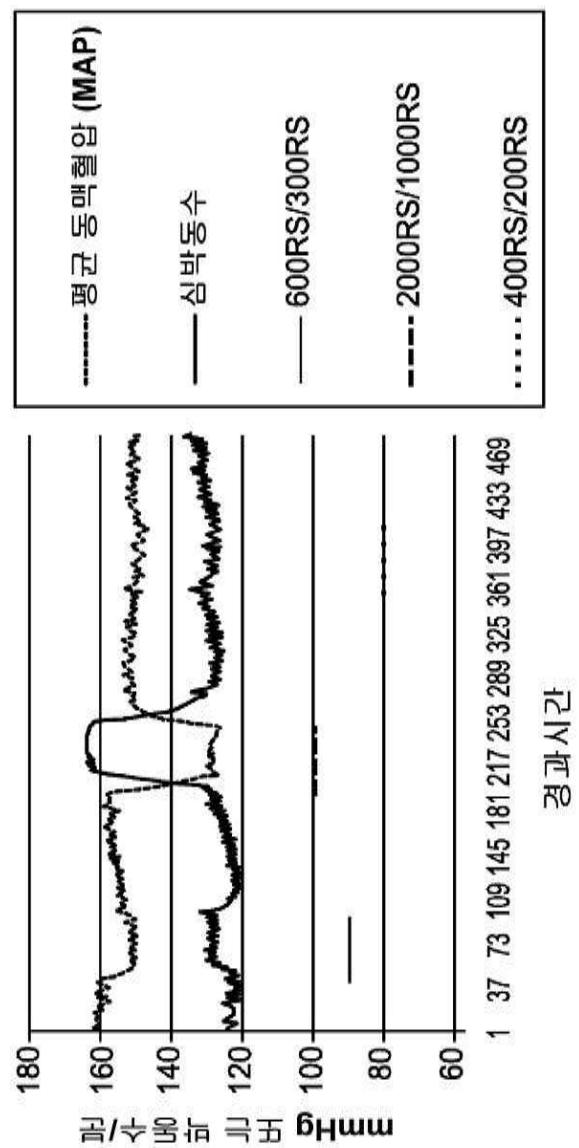
[0099] 개 모델과 인간의 관련성

본원에 기술된 실험에서 개에게 투여된 에스몰롤 용량은, 배경 노이즈 위에 효과 수준을 충분히 증가시킴으로써 개의 거의 100%까지 급성 저혈압을 유도하고 반복도를 증가시키기 위해, 인간에게 사용되는 통상의 임상적 용량 보다 더 를 필요가 있다. 본원에서 잡종 개로부터 얻어진 결과가 임상적으로 관련되는 것을 확인하기 위해, 본원에서 얻어진 실험 결과로부터의 데이터를, 에스몰롤 염산염으로 무작위 제어된 임상적 시도의 메타-분석에서 Yu 등에 의해 얻어진 수축기 혈압 결과에서의 최대 편중된 평균 차이와 중첩시켰다(Yu et al., *Anesth Analg*. 2011 Feb;112(2):267-81). 도 13에서 보여지는 바와 같이, 이들 데이터는 인간 환자가 에스몰롤의 라세미 혼합

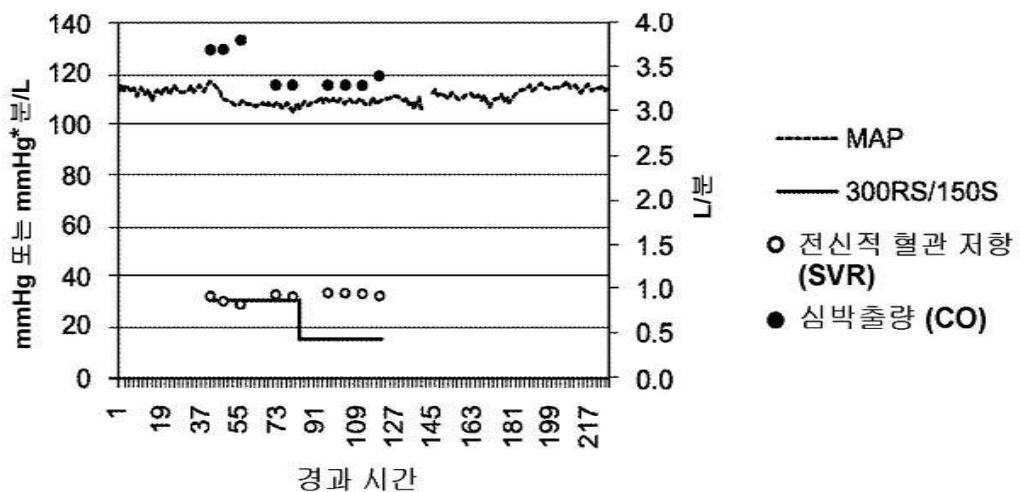
물의 주어진 용량에서 개 모델 보다 2배 더 심하게 임상적 저혈압을 경험한 것을 보여준다. 또한, 도 12a 및 12b는 인간에서 임상적으로 관련된 라세미 혼합물의 용량(즉, 라세미 혼합물 300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{분}$)에서 유의적인 차이가 개에서 관찰되었음을 보여준다. 에스몰롤의 라세미 혼합물의 주어진 용량에서 인간에 의해 경험된 저혈압 효과의 2배 보다 큰 증가에 비추어(S-이성체 제형의 동등 치료 용량과 비교하여), 이를 데이터는 개에서 도달한 결론이 인간에서 훨씬 더 낮은 임상적으로 관련된 용량에서 부작용의 최소화와 관련되는 것을 확인해준다.

도면

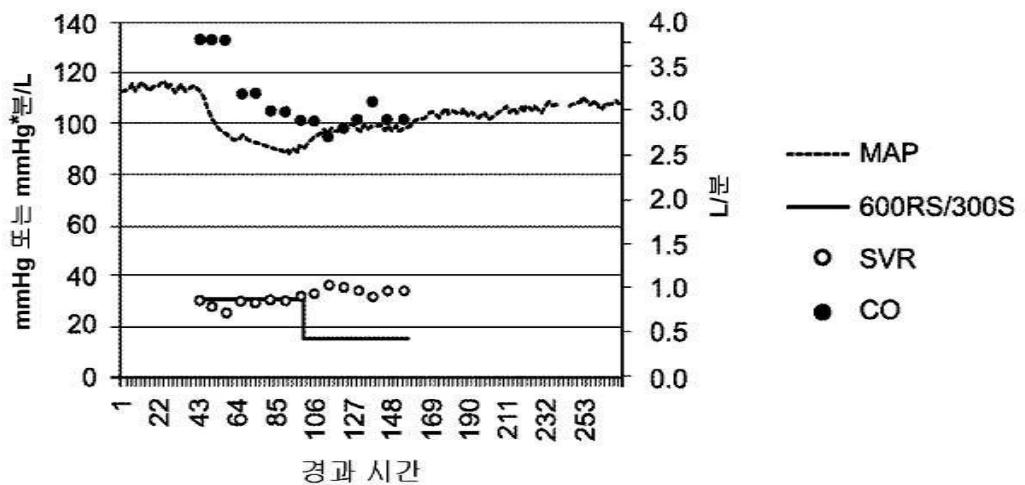
도면1



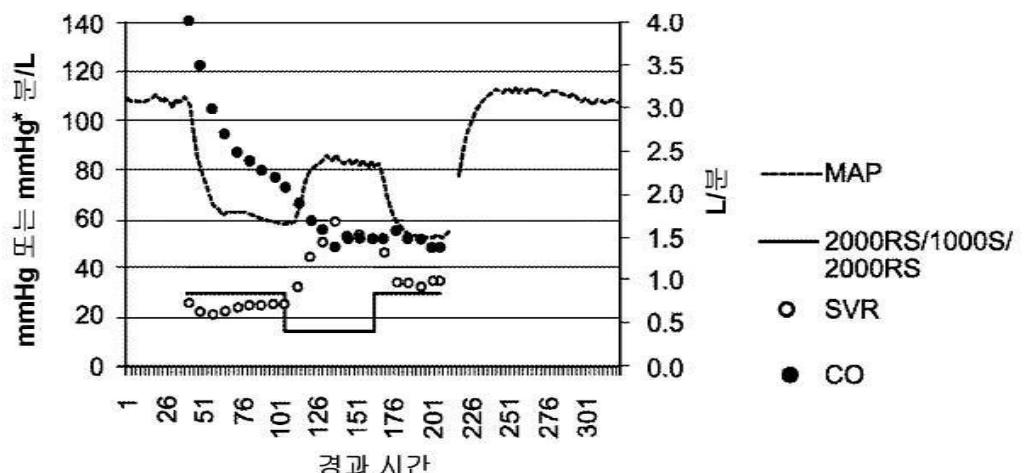
도면2a



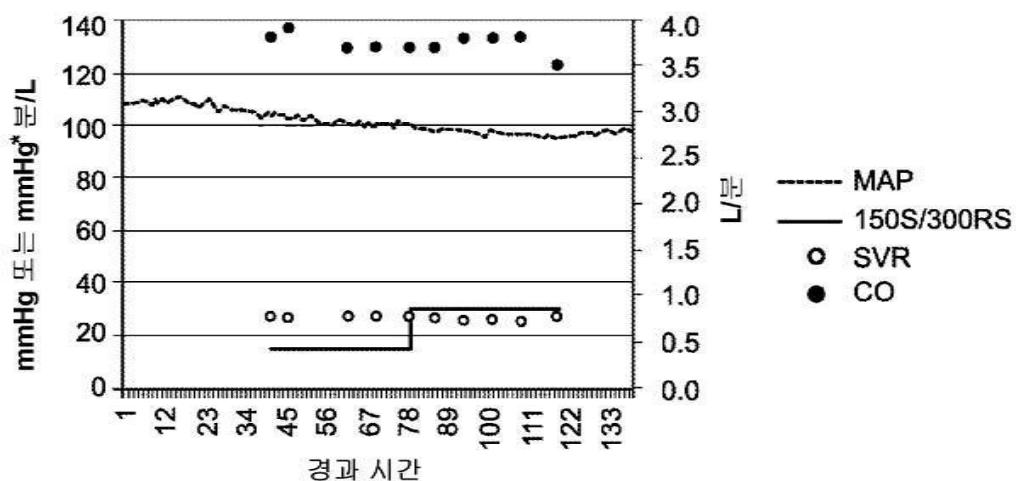
도면2b



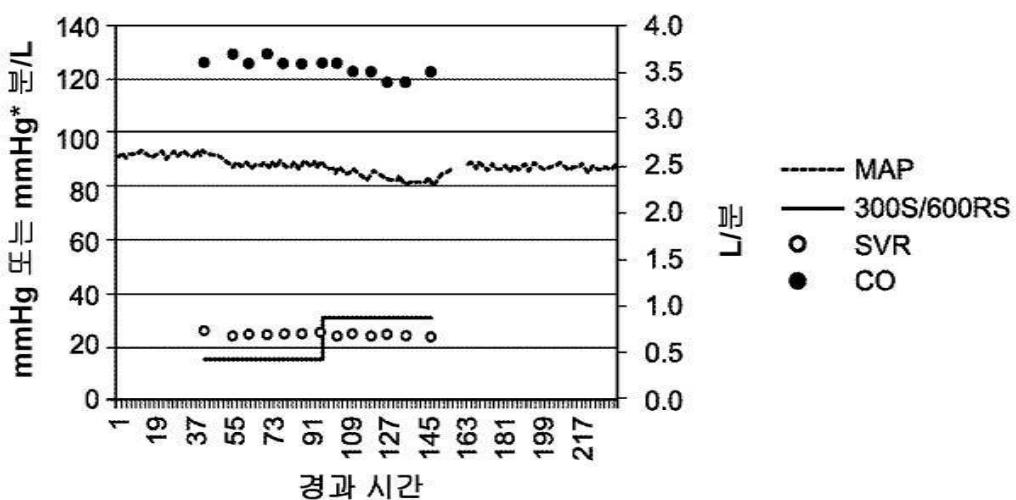
도면2c



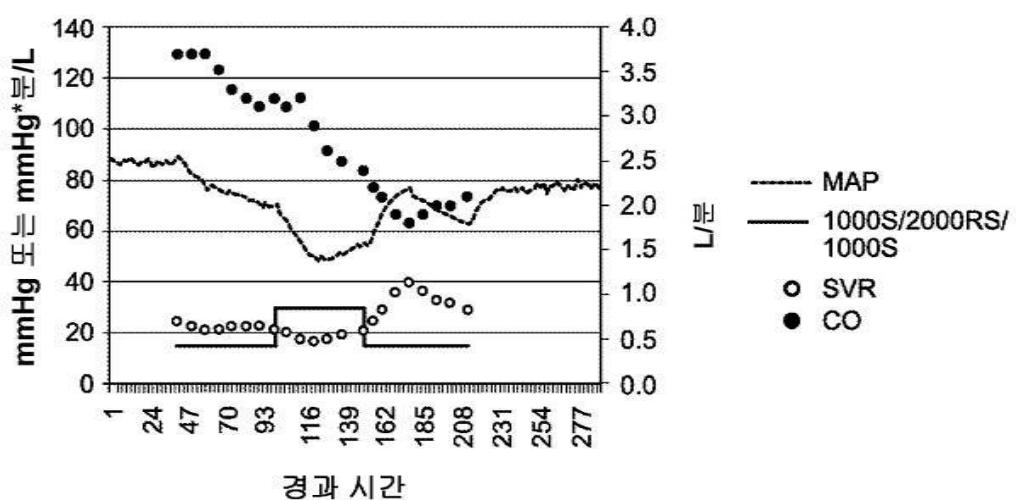
도면3a



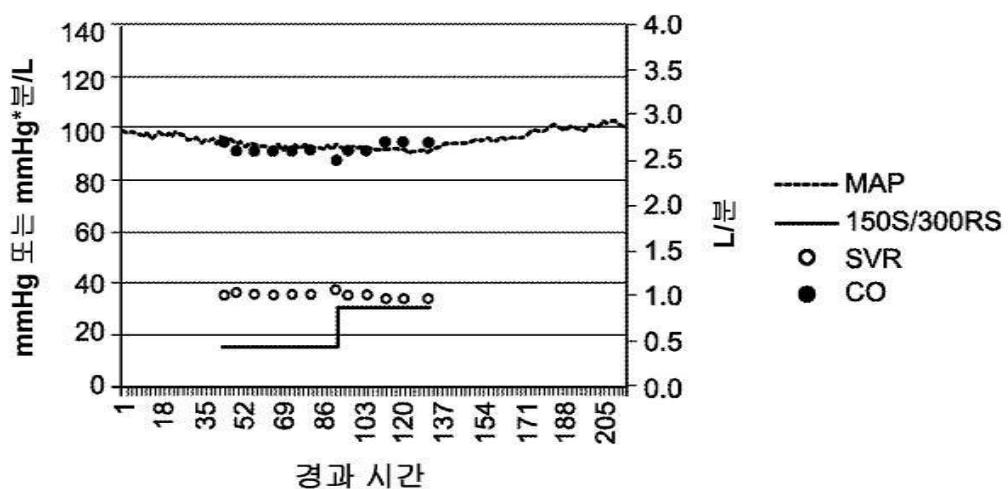
도면3b



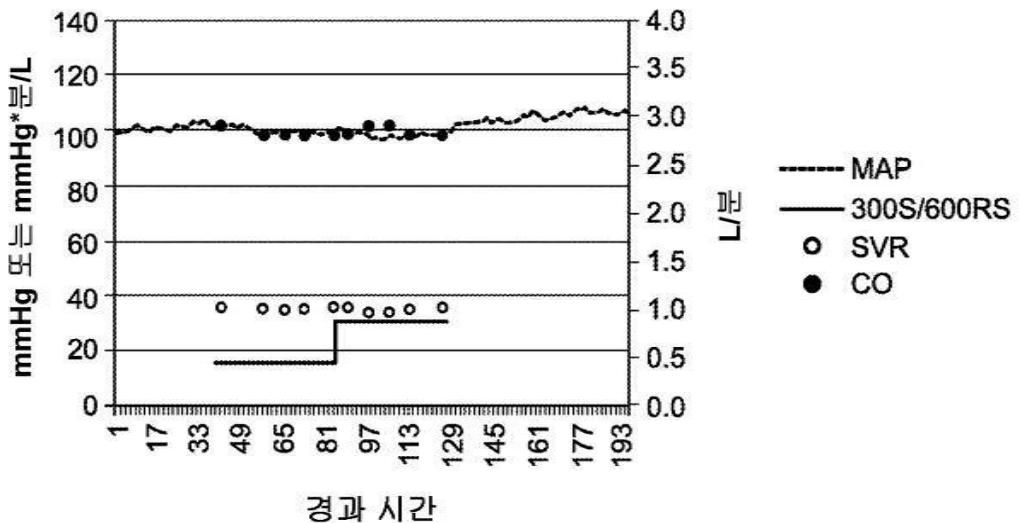
도면3c



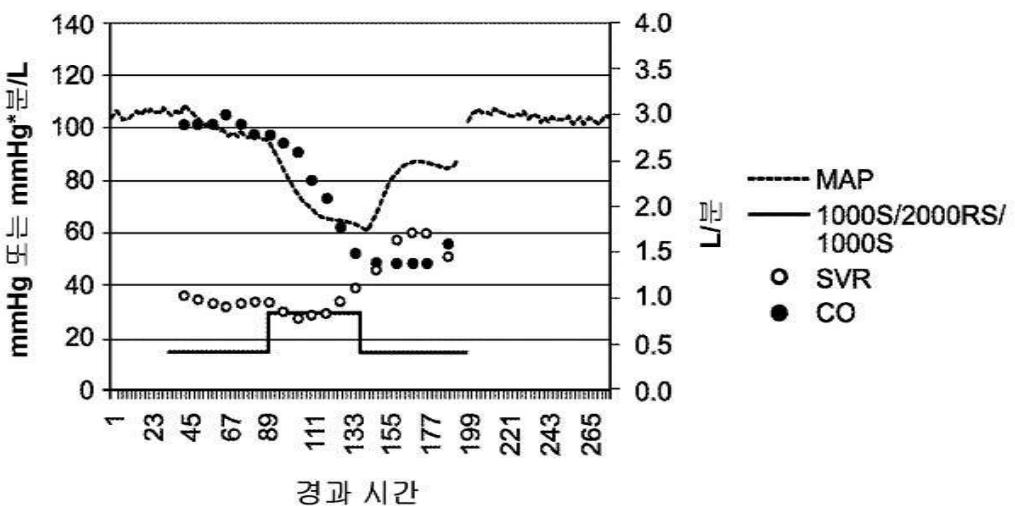
도면4a



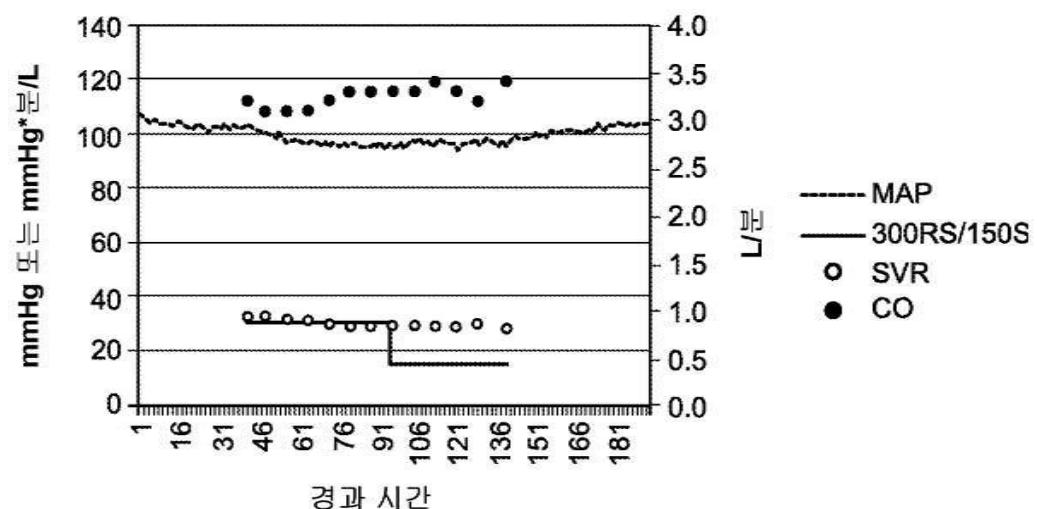
도면4b



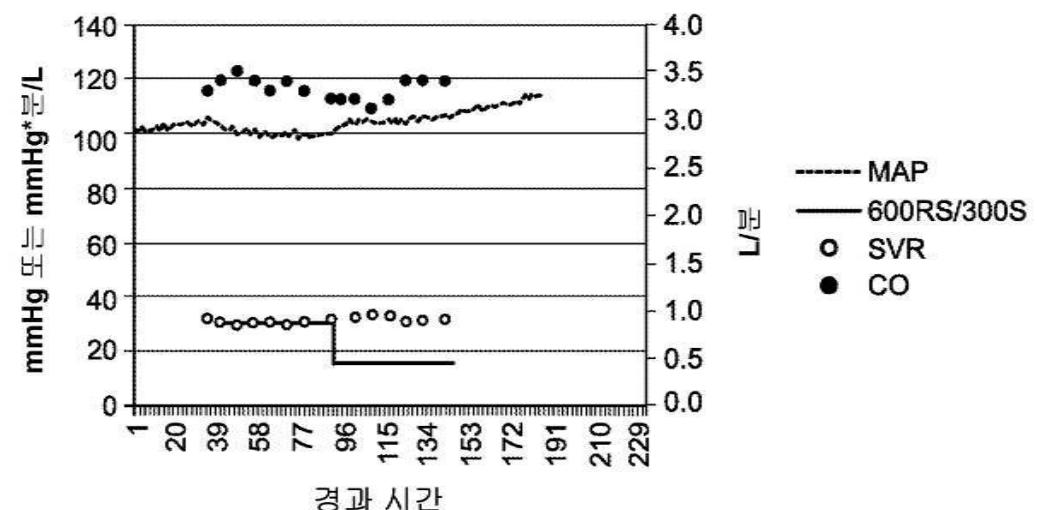
도면4c



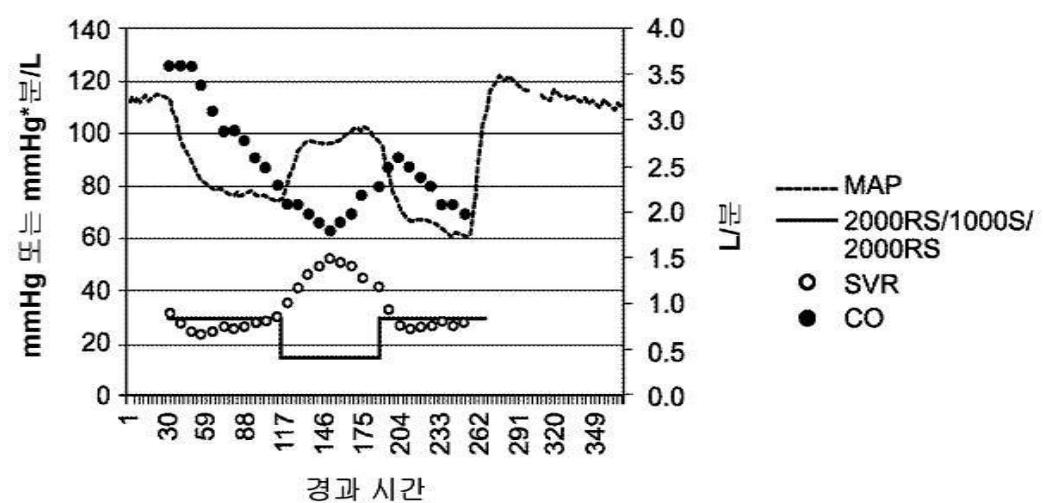
도면5a



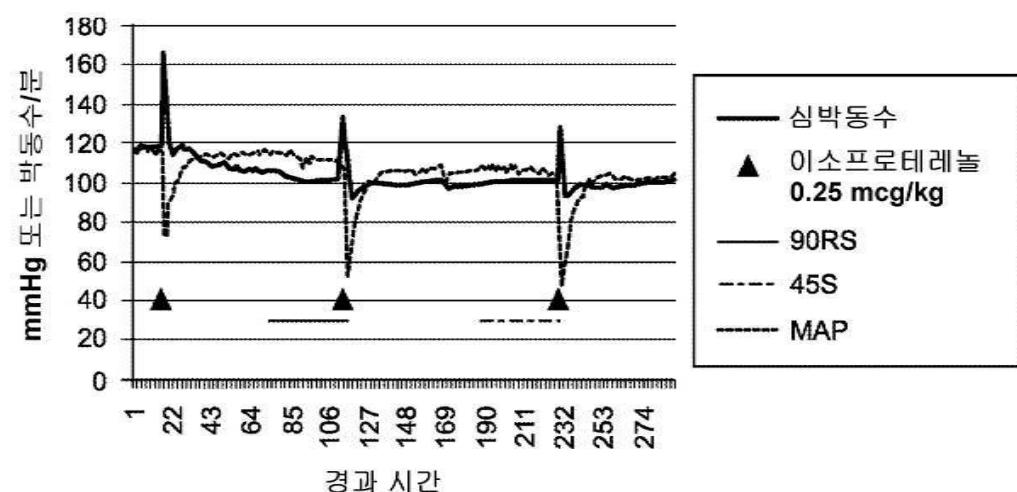
도면5b



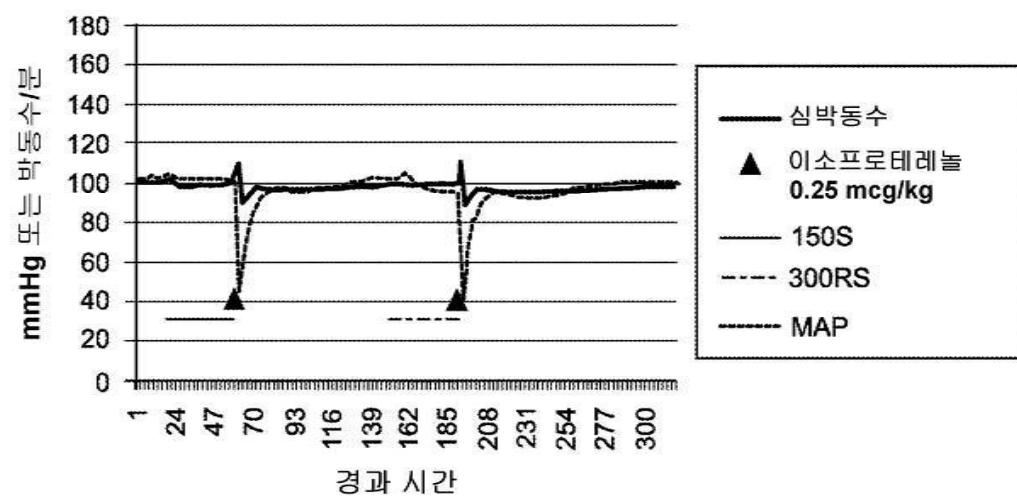
도면5c



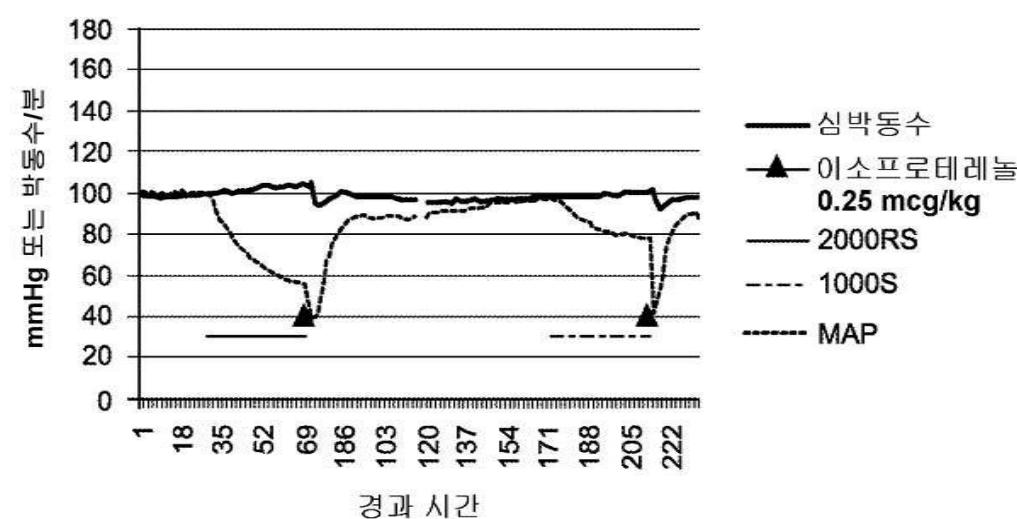
도면6a



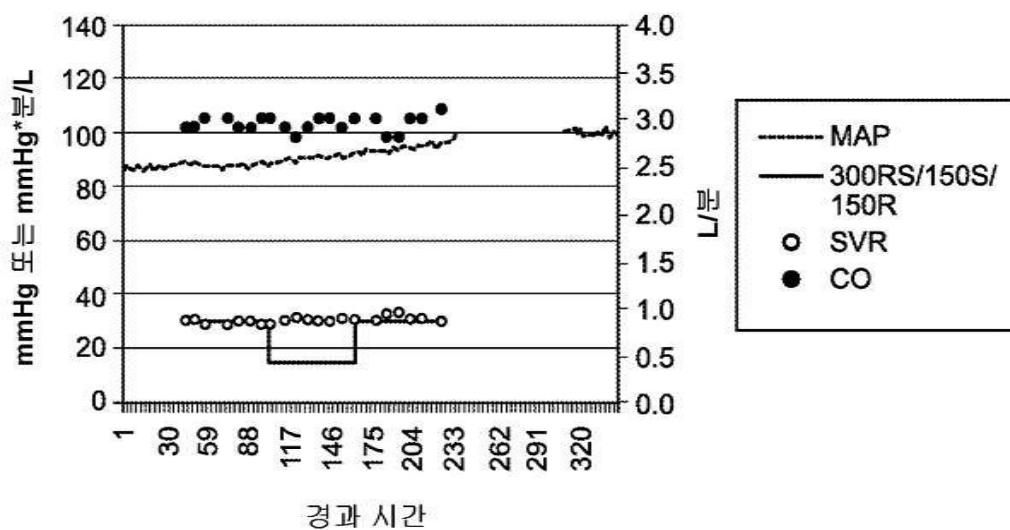
도면6b



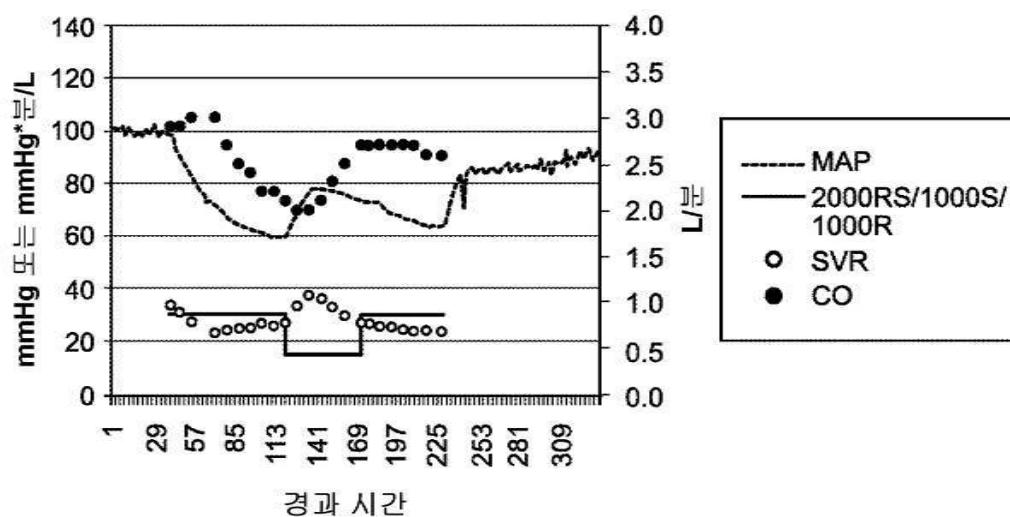
도면6c



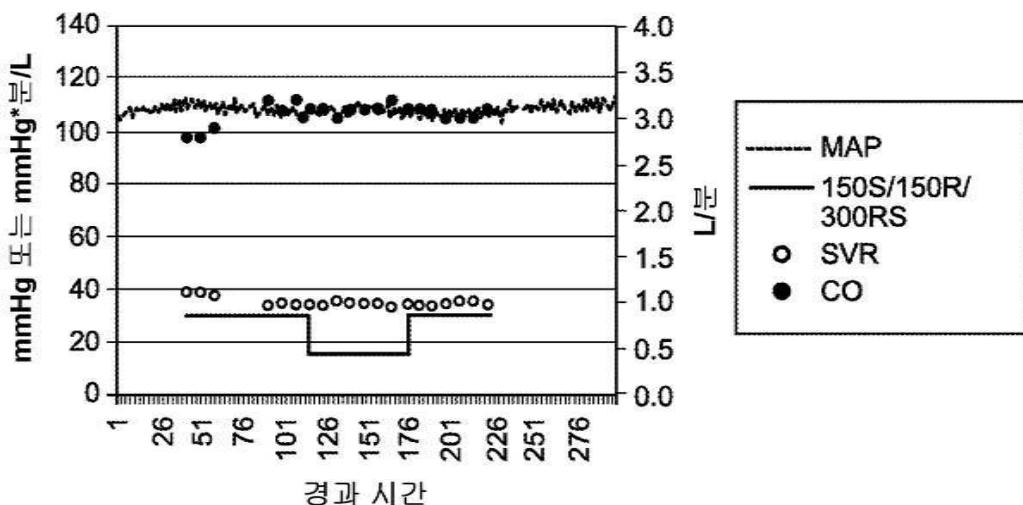
도면7a



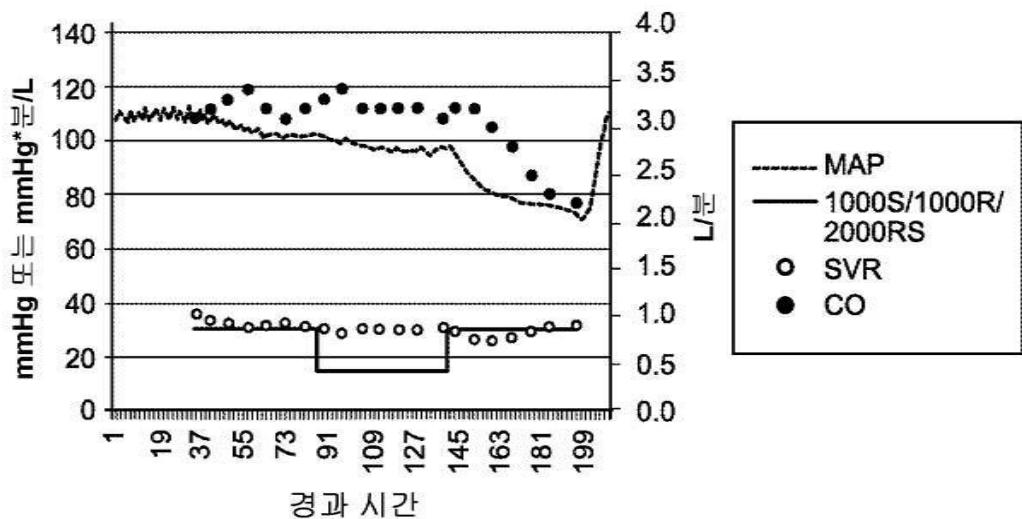
도면7b



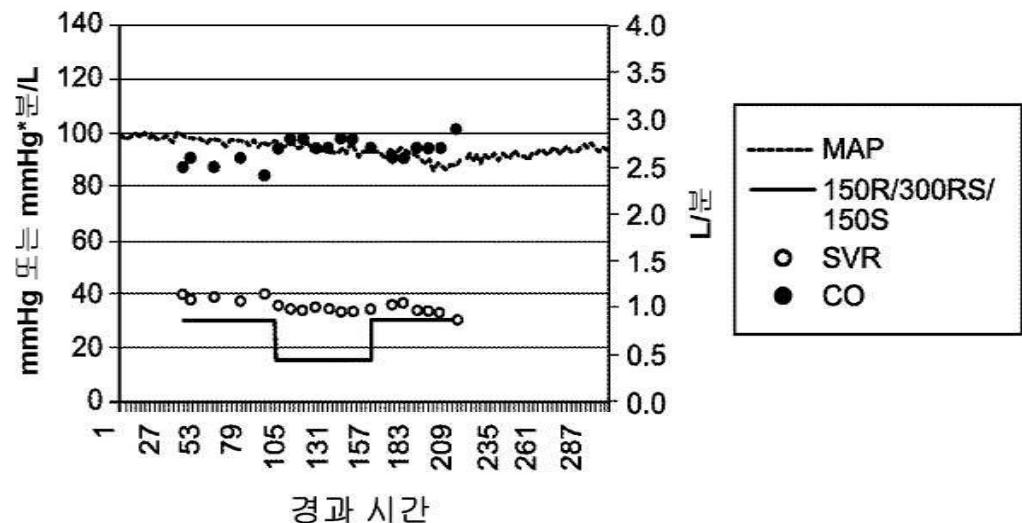
도면8a



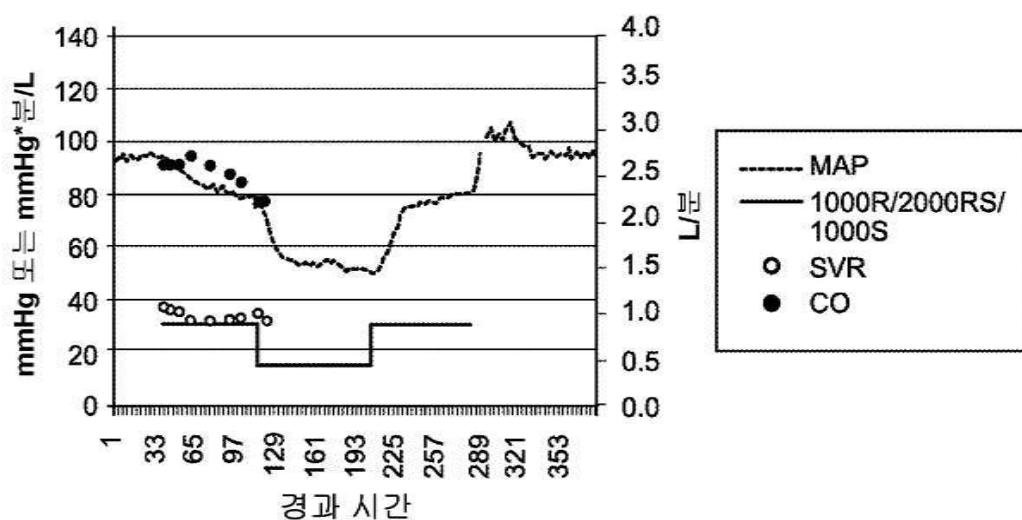
도면8b



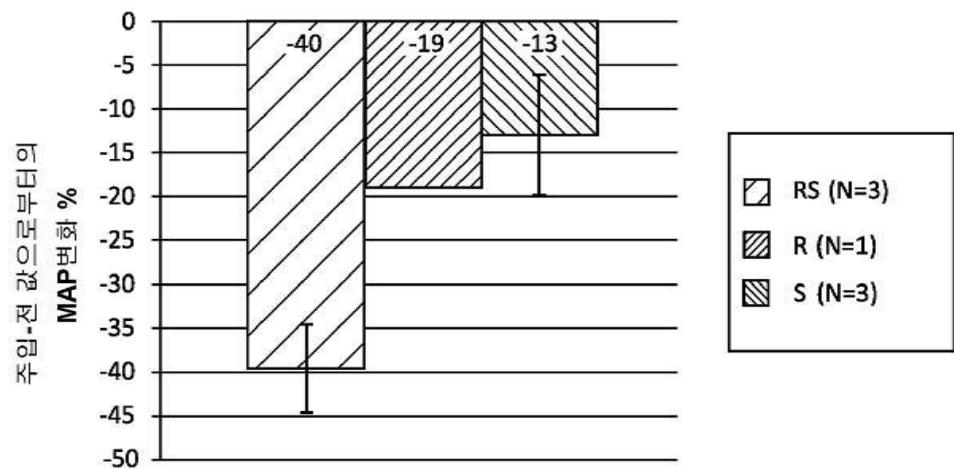
도면9a



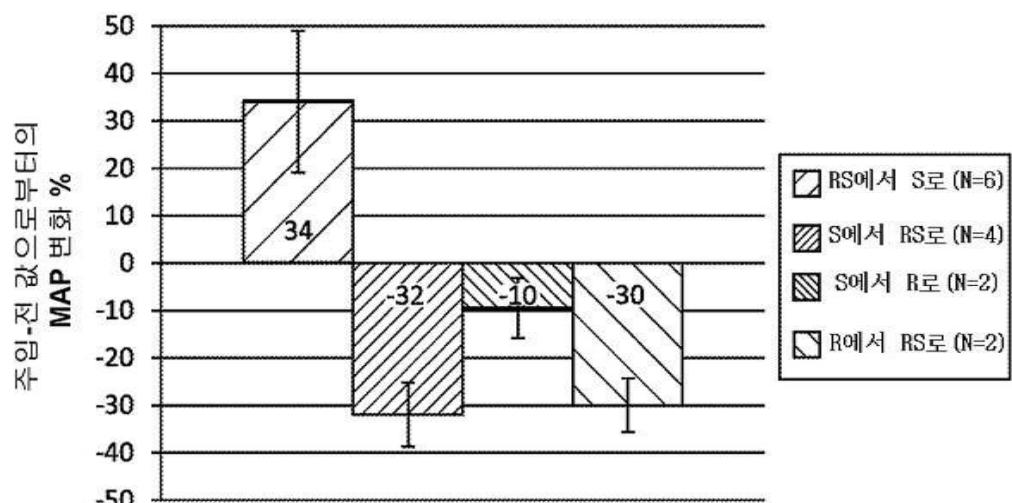
도면9b



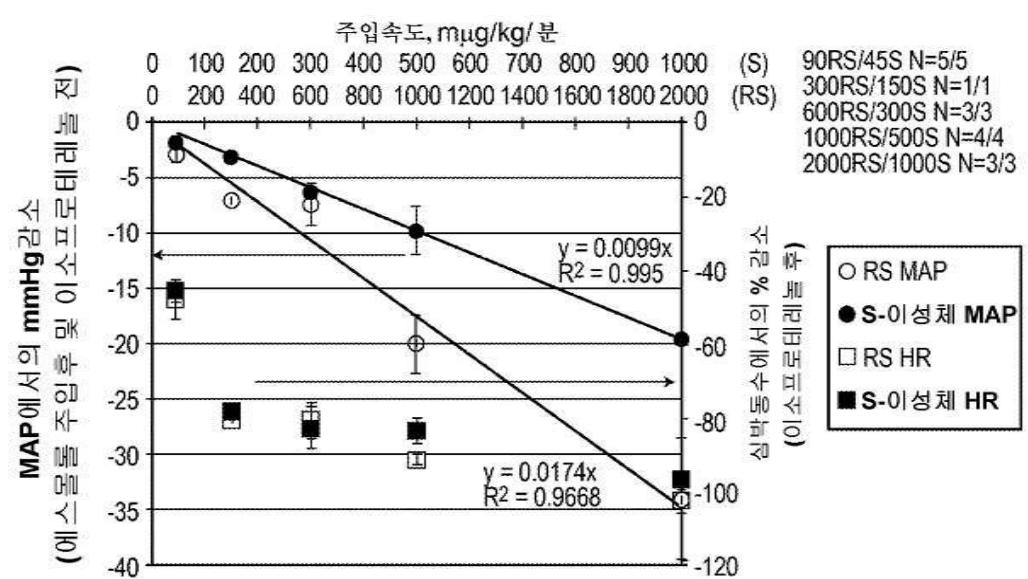
도면10



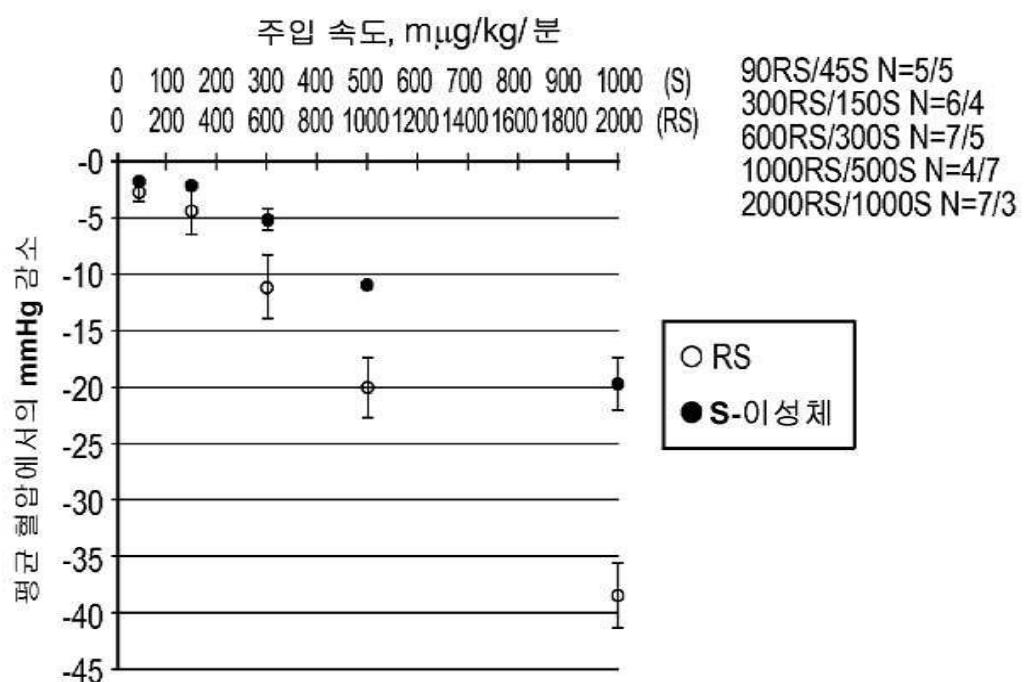
도면11



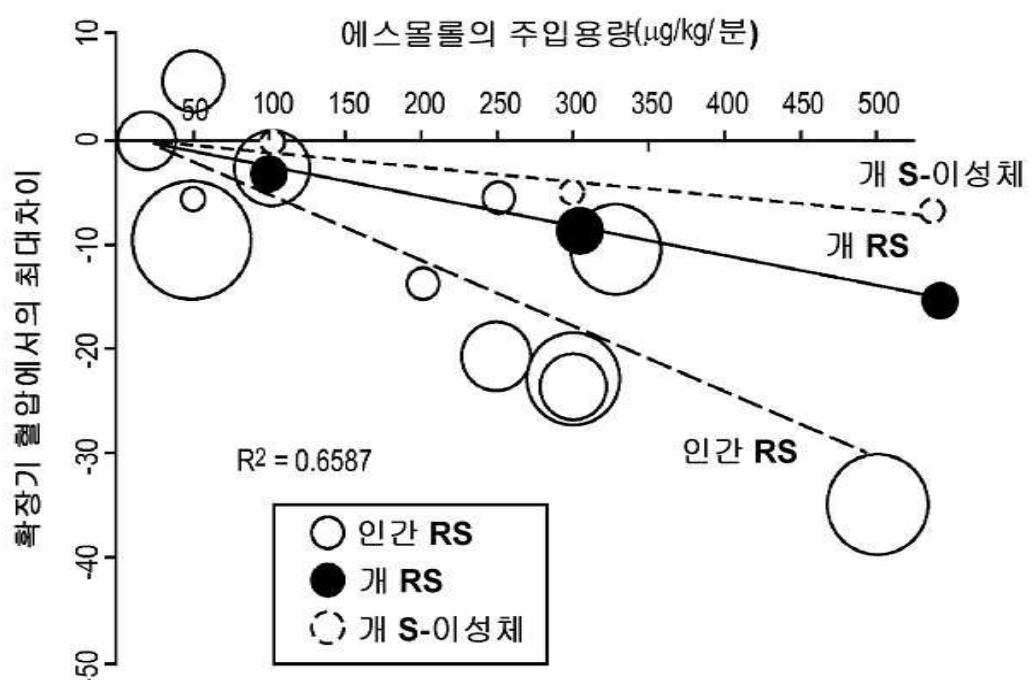
도면12a



도면12b



도면13



서 열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Rabinow, et al.

<120> METHODS OF TREATING TACHYCARDIA AND/OR CONTROLLING HEART RATE

WHILE MINIMIZING AND/OR CONTROLLING HYPOTENSION

<130> 31203/45868A

<150> US-61/436,992

<151> 2011-01-27

<160> 1

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 52

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<400> 1

gcagcgccctt cttgctggca cccaatrgaa gccatgcgcc ggaccacgac gt 52