



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(51) . Int. Cl.

A61K 31/5517 (2006.01)

(11) 공개번호 10-2007-0029114

A61K 31/55 (2006.01)

(43) 공개일자 2007년03월13일

A61K 31/55 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2006-7007283

(22) 출원일자 2006년04월14일

심사청구일자 없음

번역문 제출일자 2006년04월14일

(86) 국제출원번호 PCT/US2004/034113

(87) 국제공개번호 WO 2005/037287

국제출원일자 2004년10월14일

국제공개일자 2005년04월28일

(30) 우선권주장 10/961,871 2004년10월08일 미국(US)
60/511,560 2003년10월15일 미국(US)

(71) 출원인 와이어쓰
미합중국 뉴저지 매디슨 파이브 지랄다-팜즈 (우편번호 07940-0874)

(72) 발명자 벤자민 에릭 제이
미국 노스 캐롤라이나주 27282 제임스타운 모리스 팜 드라이브3211
클라우드 월리엄 에프
미국 뉴욕주 10923 가너빌 켄싱턴 셔클 3씨
아쉬라프 무하마드
미국 뉴저지주 07407 엘름우드 파크 블러바드 67
이슬람 모하매드
미국 뉴욕주 10926 해리맨 브룩사이드 드라이브 30
브랜트 마이클 알
미국 뉴저지주 08822 플레밍턴 레나페 로드 16
트렘블레이 제랄드 에프
미국 웜설베니아주 19446 랜스데일 벡스 로드 2242

(74) 대리인 이범래

전체 청구항 수 : 총 108 항

(54) [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)엔-2-일)알킬]포스폰산 및 유도체의 경구 투여

(57) 요약

본원에서는 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)알킬]포스폰산 및 이의 유도체의 고형의 약제학적 투여 형태가 기술된다. 추가로, 특히 대뇌 혈관 장애, 불안 장애, 기분 장애, 정신분열증, 정신분열형 장애, 정신분열정동장애, 인지 장애, 만성 신경퇴행 장애, 염증 질병, 섬유근통, 대상포진으로 인한 합병증, 아편성 진통제에 대한 내성 예방, 중독성 약물의 금단 증상 및 통증의 치료를 위한 사용 방법이 기술된다.

대표도

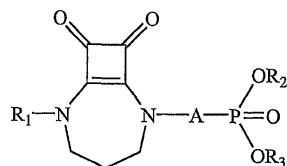
도 1

특허청구의 범위

청구항 1.

하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 흡수 증진제를 포함하는 고형의 약제학적 투여 형태.

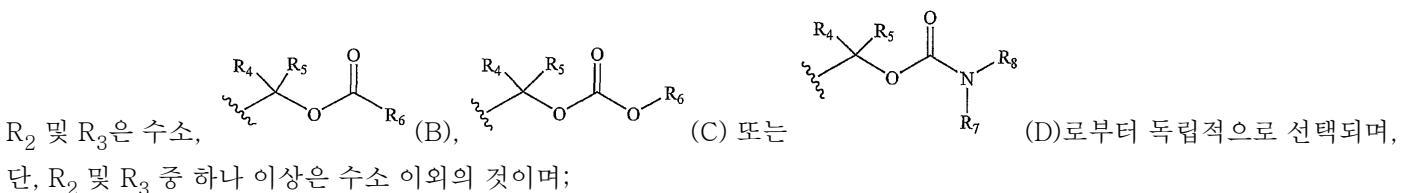
화학식 I



상기 화학식 I에서,

R₁은 수소, C₁ 내지 C₆ 알킬 그룹, C₂ 내지 C₇ 아실 그룹, C₁ 내지 C₆ 알칸설포닐 그룹 또는 C₆ 내지 C₁₄ 아로일 그룹이며;

A는 탄소수 1 내지 4의 알킬레닐 또는 탄소수 2 내지 4의 알케닐레닐이고;



R₆은 C₁ 내지 C₁₂ 직쇄 또는 측쇄 알킬 그룹, C₂ 내지 C₇ 직쇄 또는 측쇄 알케닐 또는 알키닐 그룹, C₅ 내지 C₁₃ 아릴 그룹, 아릴 잔기에 5개 내지 13개의 탄소 원자를 갖는 C₆ 내지 C₂₁ 아르알킬 그룹, 5원 내지 13원 헤테로아릴 그룹, 헤테로아릴 잔기에 5개 내지 13개의 원을 갖는 6원 내지 21원 헤�테로아르알킬 그룹, C₄ 내지 C₈ 사이클로알킬 그룹, 사이클로알킬 환에 4개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 C₅ 내지 C₁₆ 사이클로알킬알킬 그룹이며;

R₇ 및 R₈은 수소, C₁ 내지 C₁₂ 직쇄 또는 측쇄 알킬 그룹, C₂ 내지 C₇ 직쇄 또는 측쇄 알케닐 또는 알키닐 그룹, C₅ 내지 C₁₃ 아릴 그룹, 아릴 잔기에 5개 내지 13개의 탄소 원자를 갖는 C₆ 내지 C₂₁ 아르알킬 그룹, 5원 내지 13원 헤테로아릴 그

Page 2

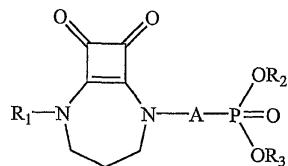
룹, 헤테로아릴 잔기에 5개 내지 13개의 원을 갖는 6원 내지 21원 헤테로아르알킬 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, R_7 및 R_8 은 함께 환에 4개 내지 8개의 탄소 원자 및 임의로 질소, 산소 또는 황 중에서 선택된 1개 내지 2개의 원자를 갖는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성할 수 있으며;

여기서, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 잔기를 갖는 임의의 R_1 내지 R_8 그룹은 할로, 시아노, 니트로 또는 하이드록실 그룹, C_1 내지 C_6 알킬 그룹 또는 C_1 내지 C_6 알콕시 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 약 5개의 치환체에 의해 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 잔기 상에서 임의로 치환될 수 있다.

청구항 2.

하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 흡수 증진제를 포함하는 고형의 약제학적 투여 형태.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R_1 은 수소이고;

A 는 $-(CH_2)_n-$ (여기서, n 은 2이다)이고;

R_2 및 R_3 는 수소이다.

청구항 3.

제1항 또는 제2항에 있어서, 산제, 캡슐제 또는 정제인 투여 형태.

청구항 4.

제1항 또는 제2항에 있어서, 장용-피복된 캡슐제 또는 장용-피복된 정제인 투여 형태.

청구항 5.

제4항에 있어서, 메타크릴산 공중합체, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 헬락, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트 및 카복시-메틸셀룰로스로 이루어진 그룹 중에서 선택된 음이온성 중합체를 포함하는 투여 형태.

청구항 6.

제1항 또는 제2항에 있어서, 즉각 방출형 캡슐제 또는 즉각 방출형 정제인 투여 형태.

청구항 7.

제1항 또는 제2항에 있어서, 투여 형태의 총 중량을 기준으로 하여, 약 25중량% 내지 약 99.5중량%의 화학식 I의 화합물을 포함하는 투여 형태.

청구항 8.

제7항에 있어서, 투여 형태의 총 중량을 기준으로 하여 약 50중량% 내지 약 99.5중량%의 화학식 I의 화합물을 포함하는 투여 형태.

청구항 9.

제8항에 있어서, 투여 형태의 총 중량을 기준으로 하여 약 60중량% 내지 약 99.5중량%의 화학식 I의 화합물을 포함하는 투여 형태.

청구항 10.

제9항에 있어서, 투여 형태의 총 중량을 기준으로 하여, 약 70중량% 내지 약 99.5중량%의 화학식 I의 화합물을 포함하는 투여 형태.

청구항 11.

제1항에 있어서, R_1 이 H 또는 C_1 내지 C_4 알킬 그룹인 투여 형태.

청구항 12.

제1항 또는 제3항 내지 제11항 중의 어느 한 항에 있어서, A가 화학식 $-(CH_2)_n-$ (여기서, n은 1 내지 3이다)의 알킬레닐 그룹인 투여 형태.

청구항 13.

제1항 또는 제3항 내지 제12항 중의 어느 한 항에 있어서, R_2 가 H인 투여 형태.

청구항 14.

제1항 또는 제3항 내지 제13항 중의 어느 한 항에 있어서, R_4 및 R_5 가 독립적으로 H 또는 C_1 내지 C_4 알킬 그룹이며, R_6 이 C_3 내지 C_{10} 직쇄 또는 측쇄 알킬 그룹, C_5 내지 C_7 아릴 그룹, 5원 내지 7원 헤테로아릴 그룹 또는 환에 5개 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬 그룹인 투여 형태.

청구항 15.

제14항에 있어서, R_6 이 C_5 내지 C_7 아릴 그룹인 투여 형태.

청구항 16.

제1항 내지 제15항 중의 어느 한 항에 있어서, R_2 및 R_3 가 둘 다 수소인 투여 형태.

청구항 17.

제1항에 있어서, 하나 이상의 화학식 I의 화합물이

3-{2-[8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일]에틸}-3-옥시도-7-옥소-7-페닐-2,4,6-트리옥사-3-포스파헵트-1-일 벤조에이트;

3-{2-[8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일]에틸}-3-옥시도-7-옥소-8-프로필-2,4,6-트리옥사-3-포스파운데크-1-일 2-프로필펜타노에이트;

2,2-디메틸-프로피온산 (2,2-디메틸-프로피오닐옥시메톡시)-[2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)-에틸]-포스피노일옥시메틸 에스테르;

7-사이클로헥실-3-{2-[8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일]에틸}-1,5-디메틸-3-옥시도-7-옥소-2,4,6-트리옥사-3-포스파헵트-1-일 사이클로헥산카복실레이트;

7-사이클로헥실-3-{2-[8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일]에틸}-3-옥시도-7-옥소-2,4,6-트리옥사-3-포스파헵트-1-일 사이클로헥산카복실레이트;

[2-(8,9-디옥소-2,6-디아자-바이사이클로[5.2.0]논-1-(7)-엔-2-일)-에틸]-포스폰산 디이소프로포시카보닐 옥시메틸 에스테르;

[2-[8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일]에틸]-포스폰산 비스 [1-(벤조일옥시)에틸]에스테르;

벤조산 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자-바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)-에틸]-하이드록시-포스피노일옥시메틸 에스테르; 및

[2-(8,9-디옥소-2,6-디아자-바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)-에틸]-포스폰산 디-디메틸카바모일옥시메틸 에스테르 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염인 투여 형태.

청구항 18.

제1항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 있어서, 투여 형태의 총 중량을 기준으로 하여 약 0.25중량% 내지 약 50중량%의 흡수 증진제를 포함하는 투여 형태.

청구항 19.

제1항 내지 제18항 중의 어느 한 항에 있어서, 약제학적으로 허용되는 흡수 증진제가 계면활성제, 담즙 염, 지방산, 지방산 염, 퀼레이트화제, 아실 카르니틴, 아실 콜린 또는 이의 혼합물인 투여 형태.

청구항 20.

제19항에 있어서, 계면활성제가 이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제 또는 이의 혼합물인 투여 형태.

청구항 21.

제20항에 있어서, 이온성 계면활성제가 나트륨 라우릴 설페이트, 디옥틸 나트륨 설포석시네이트 또는 이의 혼합물인 투여 형태.

청구항 22.

제20항에 있어서, 비이온성 계면활성제가 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 알킬 에스테르, 폴리소르베이트 또는 이의 혼합물인 투여 형태.

청구항 23.

제22항에 있어서, 폴리옥시에틸렌 알킬 에스테르가 폴리에틸렌 글리콜-20 소르비탄 모노올레이트인 투여 형태.

청구항 24.

제19항에 있어서, 담즙 염이 나트륨 콜레이트, 나트륨 데옥시콜레이트 또는 이의 혼합물인 투여 형태.

청구항 25.

제19항에 있어서, 지방산이 올레산인 투여 형태.

청구항 26.

제19항에 있어서, 지방산 염이 카프르산나트륨인 투여 형태.

청구항 27.

제19항에 있어서, 퀼레이트화제가 에틸렌디아민테트라아세트산인 투여 형태.

청구항 28.

제19항에 있어서, 아실 카르니틴이 팔미토일 카르니틴인 투여 형태.

청구항 29.

제19항에 있어서, 아실 콜린이 라우로일 콜린인 투여 형태.

청구항 30.

제1항 내지 제29항 중의 어느 한 항에 있어서, 충전제, 봉해제, 결합제, 윤활제 또는 이의 혼합물을 추가로 포함하는 투여 형태.

청구항 31.

제30항에 있어서, 충전제가 락토스, 미세결정질 셀룰로스, 만니톨, 인산칼슘, 예비젤라틴화 전분, 예비젤라틴화 슈크로스 또는 이의 혼합물인 투여 형태.

청구항 32.

제30항에 있어서, 봉해제가 크로스카멜로스 나트륨, 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 예비젤라틴화 전분, 크로스포비돈 또는 이의 혼합물인 투여 형태.

청구항 33.

제30항에 있어서, 결합제가 포비돈, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 젤라틴, 고무 또는 이의 혼합물인 투여 형태.

청구항 34.

제30항에 있어서, 윤활제가 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 또는 이의 혼합물인 투여 형태.

청구항 35.

제1항 내지 제34항 중의 어느 한 항에 따르는 투여 형태를 포함하는 1회 투여 형태.

청구항 36.

제1항 내지 제34항 중의 어느 한 항에 따르는 투여 형태를 포함하는 다회 투여 형태.

청구항 37.

제1항 내지 제36항 중의 어느 한 항에 따르는 투여 형태의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에 경구 투여하는 단계를 포함하여, 대뇌 허혈, 뇌경색 또는 뇌혈관연축 중에서 선택된 대뇌 혈관 장애; 대뇌 외상; 근육 연축; 및 간질 또는 경련증첩 중 중에서 선택된 경련성 장애; 저혈당; 심정지; 질식성 무산소증; 또는 척수 손상 중에서 선택된 포유동물의 하나 이상의 질환을 치료하는 방법.

청구항 38.

제1항 내지 제36항 중의 어느 한 항에 따르는 투여 형태의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에 경구 투여하는 단계를 포함하여, 뇌내장 또는 당뇨병 말단 기관 합병증 중에서 선택된 포유동물의 하나 이상의 질환을 치료하는 방법.

청구항 39.

제1항 내지 제36항 중의 어느 한 항에 따르는 투여 형태의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에 경구 투여하는 단계를 포함하여, 불안 장애; 기분 장애; 정신분열증; 정신분열형 장애; 또는 정신분열정동 장애 중에서 선택된 포유동물의 하나 이상의 질환을 치료하는 방법.

청구항 40.

제39항에 있어서, 불안 장애가 공황발작, 광장공포증, 공황 장애, 특이성 공포증, 사회 공포증, 강박장애, 외상후 스트레스 장애, 급성 스트레스 장애, 범불안 장애, 분리 불안 장애 또는 물질 유도성 불안 장애 중에서 선택되거나; 기분 장애가, 양극성 장애, 또는 주우울장애, 기분저하장애 또는 물질 유도성 기분 장애 중에서 선택된 우울장애 또는 주기분저하 에피소드, 조증성 에피소드, 혼재성 에피소드 및 경조증 에피소드 중에서 선택된 기분 에피소드 중에서 선택되는 방법.

청구항 41.

제1항 내지 제36항 중의 어느 한 항에 따르는 투여 형태의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에 경구 투여하는 단계를 포함하여, 헌팅던병, 알츠하이머병, 근위축측삭경화증, 만성 치매 또는 인지 장애 중에서 선택된 포유동물의 하나 이상의 신경퇴행 장애를 치료하는 방법.

청구항 42.

제1항 내지 제36항 중의 어느 한 항에 따르는 투여 형태의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에 경구 투여하는 단계를 포함하여, 과킨슨병을 치료하는 방법.

청구항 43.

제1항 내지 제36항 중의 어느 한 항에 따르는 투여 형태의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에 경구 투여하는 단계를 포함하여, 염증성 질환; 섬유근통; 대상포진으로 인한 합병증; 아편성 진통제에 대한 내성 예방; 또는 중독성 약물의 금단 증상 중에서 선택된 포유동물의 하나 이상의 질환을 치료하는 방법.

청구항 44.

제1항 내지 제36항 중의 어느 한 항에 따르는 투여 형태의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에 경구 투여하는 단계를 포함하여, 포유동물의 통증을 치료하는 방법.

청구항 45.

제44항에 있어서, 하나 이상의 통증 완화제의 치료학적 유효량을 투여함을 추가로 포함하는 방법.

청구항 46.

제44항에 있어서, 통증이 하나 이상의 신경병증 통증; 암 통증; 췌장염 또는 복부, 골반 또는 회음부와 관련된 내장성 통증; 하부 또는 상부 등, 척수, 섬유근통, 턱관절 또는 근육근막통증증후군과 관련된 근골격통; 뼈 또는 관절 퇴행 장애와 관련된 골통; 두통; 또는 감염, 겸상적혈구 빈혈증, 자가면역장애, 다발성 경화증, 치과술, 화상 또는 염증과 관련된 통증인 방법.

청구항 47.

제46항에 있어서, 통증이 신경병증 통증을 포함하고, 당뇨병 신경병증, 말초 신경병증, 대상포진후 신경통, 삼차신경통, 허리 또는 경부 신경근증, 섬유근통, 설인두 신경통, 반사교감신경 퇴행위축증, 작열통, 시상 증후군, 신경근 건열 또는 환상지 통증, 반사교감신경 퇴행위축증 또는 흉강절개술후 통증 중에서 선택된 상해로 인한 신경 손상, 암, 화학적 손상, 독소, 영양 결핍 또는 바이러스 또는 세균 감염 중 하나 이상과 관련된 방법.

청구항 48.

제46항에 있어서, 통증이 소섬유 신경병증인 방법.

청구항 49.

제46항에 있어서, 통증이 대섬유 신경병증인 방법.

청구항 50.

제46항에 있어서, 통증이 말초 신경병증인 방법.

청구항 51.

제46항에 있어서, 통증이 중추 신경병증인 방법.

청구항 52.

제46항에 있어서, 통증이 대상포진후 신경통인 방법.

청구항 53.

제46항에 있어서, 통증이 수술후 통증인 방법.

청구항 54.

제1항 또는 제2항 또는 제11항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 따르는 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 약 $0.5\text{g}/\text{cm}^3$ 이상의 별크 밀도를 갖는 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물.

청구항 55.

제54항에 있어서, 약 0.8g/cm³ 이상의 벌크 밀도를 갖는 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물.

청구항 56.

제54항 또는 제55항에 있어서, 과립인 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물.

청구항 57.

제54항 내지 제56항 중의 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 결합제를 추가로 포함하는 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물.

청구항 58.

제57항에 있어서, 결합제가 포비돈인 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물.

청구항 59.

제58항에 있어서, 포비돈이 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 1.5중량% 이상의 수준으로 존재하는 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물.

청구항 60.

제59항에 있어서, 포비돈이 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 2.5중량% 이상의 수준으로 존재하는 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물.

청구항 61.

제54항 내지 제60항 중의 어느 한 항에 있어서, 추가로 하나 이상의 봉해제 또는 충전제를 포함하는 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물.

청구항 62.

제61항에 있어서, 충전제가 미세결정질 셀룰로스인 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물.

청구항 63.

제61항에 있어서, 봉해제가 크로스카멜로스 나트륨인 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물.

청구항 64.

제54항 내지 제63항 중의 어느 한 항에 따르는 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물을 포함하는 고형의 약제학적 투여 형태.

청구항 65.

제64항에 있어서, 캡슐제 또는 정제인 투여 형태.

청구항 66.

제64항 또는 제65항에 따르는 투여 형태를 포함하는 1회 투여 형태.

청구항 67.

제64항 또는 제65항에 따르는 투여 형태를 포함하는 다회 투여 형태.

청구항 68.

제54항 내지 제63항 중의 어느 한 항에 따르는 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물을 포함하는 과립 입자를 포함하는 캡슐제.

청구항 69.

제54항 내지 제63항 중의 어느 한 항에 따르는 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물을 포함하는 과립 입자를 포함하는 정제.

청구항 70.

제54항 내지 제63항 중의 어느 한 항에 따르는 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에 경구 투여하는 단계를 포함하여, 대뇌 허혈, 뇌경색 또는 뇌혈연축 중에서 선택된 대뇌 혈관 장애; 대뇌 외상; 근육 연축; 및 간질 또는 경련증증 중에서 선택된 경련성 장애; 저혈당; 심정지; 질식성 무산소증; 또는 척수 손상 중에서 선택된 포유동물의 하나 이상의 질환을 치료하는 방법.

청구항 71.

제54항 내지 제63항 중의 어느 한 항에 따르는 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에 경구 투여하는 단계를 포함하여, 녹내장 또는 당뇨병 말단 기관 합병증 중에서 선택된 포유동물의 하나 이상의 질환을 치료하는 방법.

청구항 72.

제54항 내지 제63항 중의 어느 한 항에 따르는 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에 경구 투여하는 단계를 포함하여, 불안 장애; 기분 장애; 정신분열증; 정신분열형 장애; 또는 정신분열정동 장애 중에서 선택된 포유동물의 하나 이상의 질환을 치료하는 방법.

청구항 73.

제72항에 있어서, 불안 장애가 공황발작, 광장공포증, 공황 장애, 특이성 공포증, 사회 공포증, 강박장애, 외상후 스트레스 장애, 급성 스트레스 장애, 범불안 장애, 분리 불안 장애 또는 물질 유도성 불안 장애 중에서 선택되거나; 기분 장애가 양극성 장애, 주우울장애, 기분저하장애 또는 물질 유도성 기분 장애 중에서 선택된 우울장애 또는 주기분저하 에피소드, 조증성 에피소드, 혼재성 에피소드 및 경조증 에피소드 중에서 선택된 기분 에피소드 중에서 선택되는 방법.

청구항 74.

제54항 내지 제63항 중의 어느 한 항에 따르는 고령의 즉각 방출형 약제학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에 경구 투여하는 단계를 포함하여, 헌팅던병, 알츠하이머병, 근위축측삭경화증, 만성 치매 또는 인지 장애 중에서 선택된 포유동물의 하나 이상의 신경퇴행 장애를 치료하는 방법.

청구항 75.

제54항 내지 제63항 중의 어느 한 항에 따르는 고령의 즉각 방출형 약제학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에 경구 투여하는 단계를 포함하여 파킨슨병을 치료하는 방법.

청구항 76.

제54항 내지 제63항 중의 어느 한 항에 따르는 고령의 즉각 방출형 약제학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에 경구 투여하는 단계를 포함하여, 염증성 질환; 섬유근통; 대상포진으로 인한 합병증; 아편성 진통제에 대한 내성 예방; 또는 중독성 약물의 금단 증상 중에서 선택된 포유동물의 하나 이상의 질환을 치료하는 방법.

청구항 77.

제54항 내지 제63항 중의 어느 한 항에 따르는 고령의 즉각 방출형 약제학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에 경구 투여하는 단계를 포함하여, 포유동물에서 통증을 치료하는 방법.

청구항 78.

제77항에 있어서, 추가로 하나 이상의 통증 완화제의 치료학적 유효량을 투여함을 포함하는 방법.

청구항 79.

제77항에 있어서, 통증이 하나 이상의 신경병증 통증; 암 통증; 췌장염 또는 복부, 골반 또는 회음부와 관련된 내장성 통증; 하부 또는 상부 등, 척수, 섬유근통, 턱관절 또는 근육근막통증증후군과 관련된 근골격통; 뼈 또는 관절 퇴행 장애와 관련된 골통; 두통; 또는 감염, 겸상적혈구 빈혈증, 자가면역장애, 다발성 경화증, 치과술, 화상 또는 염증과 관련된 통증인 방법.

청구항 80.

제79항에 있어서, 통증이 신경병증 통증을 포함하고, 당뇨병 신경병증, 말초 신경병증, 대상포진후 신경통, 삼차신경통, 허리 또는 경부 신경근증, 섬유근통, 설인두 신경통, 반사교감신경 퇴행위축증, 작열통, 시상 증후군, 신경근 건열 또는 환상지 통증, 반사교감신경 퇴행위축증 또는 흉강절개술후 통증 중에서 선택된 상해로 인한 신경 손상, 암, 화학적 손상, 독소, 영양 결핍 또는 바이러스 또는 세균 감염 중 하나 이상과 관련된 방법.

청구항 81.

제79항에 있어서, 통증이 소섬유 신경병증인 방법.

청구항 82.

제79항에 있어서, 통증이 대섬유 신경병증인 방법.

청구항 83.

제79항에 있어서, 통증이 말초 신경병증인 방법.

청구항 84.

제79항에 있어서, 통증이 중추 신경병증인 방법.

청구항 85.

제79항에 있어서, 통증이 대상포진 후 신경통인 방법.

청구항 86.

제79항에 있어서, 통증이 수술 후 통증인 방법.

청구항 87.

제54항 내지 제63항 중의 어느 한 항에 있어서, 조성물을 필요로 하는 피검체에게 투여시 화학식 I의 화합물에 대해 약 80ng/ml 내지 약 4200ng/ml의 혈장 C_{max} 를 나타내는 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물.

청구항 88.

제54항 내지 제63항 중의 어느 한 항에 있어서, 조성물을 필요로 하는 피검체에게 투여시 화학식 I의 화합물에 대해 약 0.5 시간 내지 약 4.0시간의 혈장 T_{max} 를 나타내는 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물.

청구항 89.

제54항 내지 제63항 중의 어느 한 항에 있어서, 조성물을 필요로 하는 피검체에게 투여시 화학식 I의 화합물에 대해 약 250ng·h/ml 내지 약 6000ng·h/ml의 $AUC_{t=0}^{12시간}$ 을 나타내는 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물.

청구항 90.

제54항 내지 제63항 중의 어느 한 항에 있어서, 캡슐제 또는 정제 형태인 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물.

청구항 91.

제90항에 있어서, 캡슐제 또는 정제가 약 200mg 내지 약 4000mg의 화학식 I의 화합물을 포함하는 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물.

청구항 92.

제90항에 있어서, 1회 투여 단위 또는 다회 투여 단위의 형태인 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물.

청구항 93.

제92항에 있어서, 1회 투여 단위 또는 다회 투여 단위가 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 약 200mg 내지 약 4000mg을 포함하는 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물.

청구항 94.

제93항에 있어서, 1회 투여 단위 또는 다회 투여 단위가 약 400mg 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물.

청구항 95.

제93항에 있어서, 1회 투여 단위 또는 다회 투여 단위가 약 600mg 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물.

청구항 96.

하나 이상의 결합제; 임의로 하나 이상의 충전제; 임의로 하나 이상의 봉해제; 및 제1항 또는 제2항 또는 제11항 내지 제17항 중의 어느 한 항에 따르는 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 습식 과립을 형성하는 단계 및 고형 투여 형태를 형성하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 97.

제96항에 있어서, 습식 과립이, 하나 이상의 충전제 또는 봉해제를 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염과 함께 무수 블렌딩하고; 무수 블렌드를 하나 이상의 습식 과립 형성용 결합제 용액으로 과립화시켜, 습식 과립을 형성하는 방법.

청구항 98.

제96항에 있어서, 결합제가 포비돈인 방법.

청구항 99.

제96항에 있어서, 충전제가 미세결정질 셀룰로스인 방법.

청구항 100.

제96항에 있어서, 봉해제가 크로스카멜로스 나트륨인 방법.

청구항 101.

제96항 내지 제100항 중의 어느 한 항에 있어서, 습식 과립을 건조시키는 단계; 건조된 과립을 분쇄하는 단계; 및 분쇄되고 건조된 과립을 하나 이상의 외과립화 성분(extragranulation component)과 임의로 블렌딩하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 102.

제96항 내지 제101항 중의 어느 한 항에 있어서, 고형 투여 형태가 정제인 방법.

청구항 103.

제96항 내지 제101항 중의 어느 한 항에 있어서, 고형 투여 형태가 캡슐제인 방법.

청구항 104.

제96항 내지 제103항 중의 어느 한 항에 따르는 방법에 의해 제조된 생성물.

청구항 105.

[2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하고, 이를 필요로 하는 피검체에게 투여시 화학식 I의 화합물에 대해 약 80ng/ml 내지 약 4200ng/ml의 혈장 C_{max} 를 나타내는, 1회 투여 단위 또는 다회 투여 단위 형태의 즉각 방출형 고형 약제학적 조성물.

청구항 106.

[2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하고, 이를 필요로 하는 피검체에게 투여시 화학식 I의 화합물에 대해 약 250ng·h/ml 내지 약 6000ng·h/ml의 $AUC_{t=0}^{12시간}$ 을 나타내는, 1회 투여 단위 또는 다회 투여 단위 형태의 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물.

청구항 107.

[2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 이를 필요로 하는 포유동물에게 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산의 약 80ng/ml 내지 약 4200ng/ml의 혈장 C_{max} 를 제공하는 양으로 경구 투여하는 단계를 포함하여, 포유동물의 통증을 치료하는 방법.

청구항 108.

[2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 이를 필요로 하는 포유동물에게 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산의 약 250ng·h/ml 내지 약 6000ng·h/ml의 $AUC_{t=0}$ 내지 12시간을 제공하는 양으로 경구 투여하는 단계를 포함하여, 포유동물의 통증을 치료하는 방법.

명세서

기술분야

본 발명은 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)알킬]포스폰산 및 이의 유도체의 고형의 약제학적 투여 형태, 및 이의 사용 방법에 관한 것이다.

배경기술

실질적 예비임상 및 임상학적 증거가 N-메틸-D-아스파르테이트(NMDA) 수용체의 억제자가 수많은 장애에 대해 치료학적 효능을 가짐을 제시한다. NMDA 수용체의 억제에 반응하는 것으로 사료되는 장애에는 혈전색전성 또는 출혈성 뇌졸증과 같은 범위의 질환을 초래하는 대뇌허혈(예를 들면, 뇌졸증) 또는 뇌경색, 또는 뇌혈관연축과 같은 대뇌 혈관 장애; 대뇌 외상; 근육 연축; 및 간질 또는 경련증증과 같은 경련성 장애가 포함된다. NMDA 수용체 길항제는 또한 아편성 진통제에 대한 내성을 예방하거나 중독성 약물의 금단 증상의 제어를 돋는 데 사용할 수 있다.

최근 수년간의 화합물의 선별은 각종 장애에 대한 치료에 대한 발상의 증거를 입증하기 위한 동물 및 임상 사람 연구에 사용되어 온 다수의 NMDA 수용체 길항제를 동정하였다. NMDA 수용체 길항제의 임상학적 유용성을 입증하는 데 있어서의 난점은 일반적으로 NMDA 수용체 아유형 선택성에 대한 길항제의 결핍 및/또는 경구 투여할 경우의 생물학적 활성이었다.

[2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)알킬]포스폰산 및 이의 유도체는 NMDA 수용체 길항제로서의 유용성을 나타냈다. 예를 들면, 이의 전문이 본원에 참조로서 인용되어 있는 문헌, 미국 특허원 제5,168,103호 및 국제특허공보 제WO 03/031,416호를 참조한다. 당해 화합물은 pH 4 내지 8 범위에서 매우 가용성이다. 겉보기 n-옥탄올/물 분배계수는 낮으며(대수 분배계수는 -1.37이다) Caco-2 세포 투과성은 불량한데, 이는 낮고 불완전한 경구 흡수를 나타낸다. 이의 높은 가용성 및 낮은 투과성을 토대로 하여, [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산은 BCS 부류 3으로 분류된다. 동물 흡수 연구는 당해 화합물이 랫트에서는 경구 생체이용률이 100mg/kg의 용량에서 약 1%, 원숭이에서는 100mg/kg의 용량에서 약 2.5%임을 나타낸다. 이러한 범위의 낮은 생체이용률은 당해 생성물의 용량 및 비용을 증가시킬 가능성을 가진다. 게다가, 식품을 통한 흡수 효과로 인해 추가로 혼합될 수 있는, 사람에서의 피검체내 혈장 수준 가변성의 문제가 존재할 수 있다.

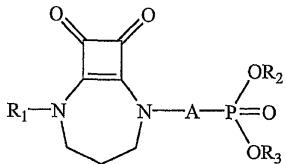
[2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산은 혼합 분리, 불량한 함량 균일성 및 충전 중량 변화를 포함하는, 무수 블렌드 과정에 의한 캡슐제 또는 정제의 제조시 문제를 초래하는 매우 낮은 벌크 밀도, 불량한 유동성 및 불량한 압축성을 갖는 미세결정질 분말이다. 직접 압축가능한 부형제의 포함이 이들 문제를 해결할 수 없더라도, 특히 큰 비율, 예를 들면, 당해 제형의 총 중량을 기준으로 하여 약 70중량% 초과일 경우, 활성 약제학적 성분의 포함이 당해 제형에 바람직하다. 게다가, 당해 화합물의 매우 낮은 벌크 밀도 때문에, 통상적인 무수 혼합 방법으로 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)알킬]포스폰산 또는 이의 유도체 300mg을 함유하는 제형 혼합물을 치밀화 단계 없이 충전하는 것은 어렵다.

발명의 요약

본 발명은 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)알킬]포스포산 또는 이의 유도체를 포함하는 약제학적 조성물 및 투여 형태를 제공한다. 예상치 않게도, 본 발명자들은 당해 조성물이 개선된 경구 생체이용률을 나타냄을 밝혀냈다.

한 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 흡수 증진제를 포함하는 고형의 약제학적 투여 형태에 관한 것이다.

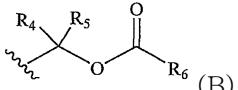
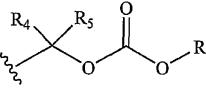
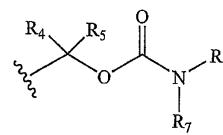
화학식 I



상기 화학식 I에서,

R₁은 수소, C₁ 내지 C₆ 알킬 그룹, C₂ 내지 C₇ 아실 그룹, C₁ 내지 C₆ 알칸설포닐 그룹 또는 C₆ 내지 C₁₄ 아로일 그룹이며;

A는 탄소수 1 내지 4의 알킬레닐 또는 탄소수 2 내지 4의 알케닐레닐이고;

R₂ 및 R₃은 수소,  (B),  (C) 또는  (D)로부터 독립적으로 선택되며, 단, R₂ 및 R₃ 중 하나 이상은 수소 이외의 것이며;

R₄ 및 R₅는 수소, C₁ 내지 C₄ 알킬 그룹, C₅ 내지 C₇ 아릴 그룹, 아릴 환에 5개 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 C₆ 내지 C₁₅ 아르알킬 그룹, C₂ 내지 C₇ 알케닐 그룹 또는 C₂ 내지 C₇ 알키닐 그룹으로부터 독립적으로 선택되거나, R₄ 및 R₅는 함께 스피로 C₃ 내지 C₈ 카보사이클릭 환을 형성할 수 있으며;

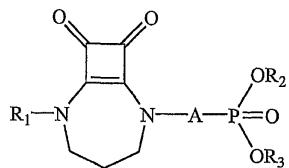
R₆은 C₁ 내지 C₁₂ 칙쇄 또는 측쇄 알킬 그룹, C₂ 내지 C₇ 칙쇄 또는 측쇄 알케닐 또는 알키닐 그룹, C₅ 내지 C₁₃ 아릴 그룹, 아릴 잔기에 5개 내지 13개의 탄소 원자를 갖는 C₆ 내지 C₂₁ 아르알킬 그룹, 5원 내지 13원 헤테로아릴 그룹, 헤테로아릴 잔기에 5개 내지 13개의 원을 갖는 6원 내지 21원 헤테로아르알킬 그룹, C₄ 내지 C₈ 사이클로알킬 그룹, 사이클로알킬 환에 4개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 C₅ 내지 C₁₆ 사이클로알킬알킬 그룹이며;

R₇ 및 R₈은 수소, C₁ 내지 C₁₂ 칙쇄 또는 측쇄 알킬 그룹, C₂ 내지 C₇ 칙쇄 또는 측쇄 알케닐 또는 알키닐 그룹, C₅ 내지 C₁₃ 아릴 그룹, 아릴 잔기에 5개 내지 13개의 탄소 원자를 갖는 C₆ 내지 C₂₁ 아르알킬 그룹, 5원 내지 13원 헤테로아릴 그룹, 헤�테로아릴 잔기에 5개 내지 13개의 원을 갖는 6원 내지 21원 헤테로아르알킬 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, R₇ 및 R₈은 함께 환에 4개 내지 8개의 탄소 원자 및 임의로 질소, 산소 또는 황 중에서 선택된 1개 내지 2개의 원자를 갖는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성할 수 있으며;

여기서, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤�테로사이클로알킬 잔기를 갖는 임의의 R₁ 내지 R₈ 그룹은 할로, 시아노, 니트로 또는 하이드록실 그룹, C₁ 내지 C₆ 알킬 그룹 또는 C₁ 내지 C₆ 알콕시 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 약 5개의 치환체에 의해 아릴, 헤�테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤�테로사이클로알킬 잔기 상에서 임의로 치환될 수 있다.

다른 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 흡수 증진제를 포함하는 고형의 약제학적 투여 형태에 관한 것이다.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R₁은 수소이고;

A는 -(CH₂)_n-(여기서, n은 2이다)이고;

R₂ 및 R₃는 수소이다.

다른 양태에서, 본 발명은 유효량의 상기한 고형의 약제학적 투여 형태를 이를 필요로 하는 포유동물에 경구 투여하는 단계를 포함하는, 대뇌하혈, 뇌경색 또는 뇌혈관연축 중에서 선택된 대뇌 혈관장애; 대뇌 외상; 근육 연축; 간질 또는 경련증 첩증 중에서 선택된 경련성 장애; 저혈당증; 심정지; 질식성 무산소증; 또는 척수 손상 중에서 선택된 포유동물의 하나 이상의 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

다른 양태에서, 본 발명은 유효량의 상기한 고형의 약제학적 투여 형태를 이를 필요로 하는 포유동물에 경구 투여하는 단계를 포함하는, 녹내장 또는 당뇨병 말단 기관 합병증 중에서 선택된 포유동물의 하나 이상의 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

다른 양태에서, 본 발명은 유효량의 상기한 고형의 약제학적 투여 형태를 이를 필요로 하는 포유동물에 구강 투여하는 단계를 포함하는, 불안장애; 기분 장애; 정신분열증; 정신분열형 장애 또는 정신분열정동장애 중에서 선택된 포유동물의 하나 이상의 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

다른 양태에서, 본 발명은 유효량의 상기한 고형의 약제학적 투여 형태를 이를 필요로 하는 포유동물에 경구 투여하는 단계를 포함하는, 헌팅던병, 알츠하이머병, 근위축축삭경화증, 만성 치매 또는 인지 장애 중에서 선택된 포유동물의 하나 이상의 신경퇴행성 장애의 치료 방법에 관한 것이다.

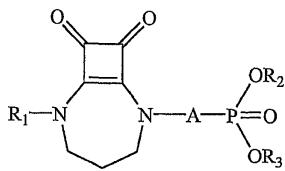
다른 양태에서, 본 발명은 유효량의 상기한 고형의 약제학적 투여 형태를 이를 필요로 하는 포유동물에 경구 투여하는 단계를 포함하는, 파킨슨병의 치료 방법에 관한 것이다.

다른 양태에서, 본 발명은 유효량의 상기한 고형의 약제학적 투여 형태를 이를 필요로 하는 포유동물에 경구 투여하는 단계를 포함하는, 염증성 질환; 섬유근통; 대상포진으로 인한 합병증; 아편성 진통제에 대한 내성 예방; 또는 중독성 약물의 금단 증상 중에서 선택된 포유동물의 하나 이상의 질환의 치료 방법에 관한 것이다.

다른 양태에서, 본 발명은 유효량의 상기한 고형의 약제학적 투여 형태를 이를 필요로 하는 포유동물에 경구 투여하는 단계를 포함하는, 포유동물의 통증의 치료 방법에 관한 것이다.

다른 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 약 0.5g/cm³ 이상의 벌크 밀도를 갖는 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물에 관한 것이다.

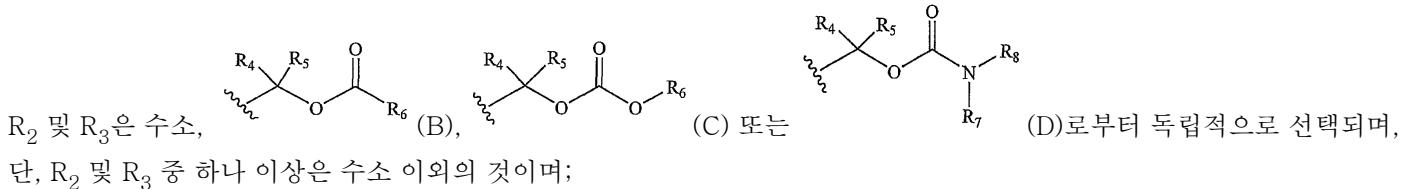
화학식 I



상기 화학식 I에서,

R₁은 수소, C₁ 내지 C₆ 알킬 그룹, C₂ 내지 C₇ 아실 그룹, C₁ 내지 C₆ 알칸설포닐 그룹 또는 C₆ 내지 C₁₄ 아로일 그룹이며;

A는 탄소수 1 내지 4의 알킬레닐 또는 탄소수 2 내지 4의 알케닐레닐이고;



R₄ 및 R₅는 수소, C₁ 내지 C₄ 알킬 그룹, C₅ 내지 C₇ 아릴 그룹, 아릴 환에 5개 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 C₆ 내지 C₁₅ 아르알킬 그룹, C₂ 내지 C₇ 알케닐 그룹 또는 C₂ 내지 C₇ 알키닐 그룹으로부터 독립적으로 선택되거나, R₄ 및 R₅는 함께 스피로 C₃ 내지 C₈ 카보사이클릭 환을 형성할 수 있으며;

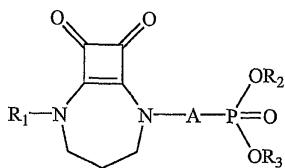
R₆은 C₁ 내지 C₁₂ 칙쇄 또는 측쇄 알킬 그룹, C₂ 내지 C₇ 칙쇄 또는 측쇄 알케닐 또는 알키닐 그룹, C₅ 내지 C₁₃ 아릴 그룹, 아릴 잔기에 5개 내지 13개의 탄소 원자를 갖는 C₆ 내지 C₂₁ 아르알킬 그룹, 5원 내지 13원 헤테로아릴 그룹, 헤테로아릴 잔기에 5개 내지 13개의 원을 갖는 6원 내지 21원 헤테로아르알킬 그룹, C₄ 내지 C₈ 사이클로알킬 그룹, 사이클로알킬 환에 4개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 C₅ 내지 C₁₆ 사이클로알킬알킬 그룹이며;

R₇ 및 R₈은 수소, C₁ 내지 C₁₂ 칙쇄 또는 측쇄 알킬 그룹, C₂ 내지 C₇ 칙쇄 또는 측쇄 알케닐 또는 알키닐 그룹, C₅ 내지 C₁₃ 아릴 그룹, 아릴 잔기에 5개 내지 13개의 탄소 원자를 갖는 C₆ 내지 C₂₁ 아르알킬 그룹, 5원 내지 13원 헤테로아릴 그룹, 헤�테로아릴 잔기에 5개 내지 13개의 원을 갖는 6원 내지 21원 헤테로아르알킬 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, R₇ 및 R₈은 함께 환에 4개 내지 8개의 탄소 원자 및 임의로 질소, 산소 또는 황 중에서 선택된 1개 내지 2개의 원자를 갖는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성할 수 있으며;

여기서, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤�테로사이클로알킬 잔기를 갖는 임의의 R₁ 내지 R₈ 그룹은 할로, 시아노, 니트로 또는 하이드록실 그룹, C₁ 내지 C₆ 알킬 그룹 또는 C₁ 내지 C₆ 알콕시 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 약 5개의 치환체에 의해 아릴, 헤�테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤�테로사이클로알킬 잔기 상에서 임의로 치환될 수 있다.

다른 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 약 0.5g/cm³ 이상의 벌크 밀도를 갖는 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물에 관한 것이다.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R_1 은 수소이고;

A는 $-(CH_2)_n-$ (여기서, n은 2이다)이고;

R_2 및 R_3 는 수소이다.

다른 양태에서, 본 발명은 1회 투여 형태에 관한 것이다. 다른 양태에서, 본 발명은 다회 투여 형태에 관한 것이다.

추가의 양태에서, 본 발명은 캡슐제에 관한 것이다. 추가의 양태에서, 본 발명은 정제에 관한 것이다.

다른 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 결합제; 임의로 하나 이상의 충전제; 임의로 하나 이상의 봉해제; 및 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는 습식 과립을 형성하는 단계 및 고형 투여 형태를 형성하는 단계를 포함하는 방법에 관한 것이다.

다른 양태에서, 본 발명은 상기한 방법에 의해 제조된 생성물에 관한 것이다.

발명의 상세한 설명

위에서 그리고 본원을 통해 사용된 바와 같이, 다음의 용어는 달리 제시되지 않는 한, 다음의 의미를 갖는 것으로 이해될 것이다.

본원에 사용한 바와 같은 "알킬"은 탄소수 1 내지 12의 지방족 탄화수소 라디칼을 지칭하며 메틸, 에틸, n-프로필, 이소프로필, n-부틸, 이소부틸, 2급 부틸, t-부틸, n-펜틸, 이소펜틸, 네오-펜틸, n-헥실 및 이소헥실과 같은 직쇄 또는 측쇄가 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. "저급 알킬"은 탄소수 1 내지 3의 알킬을 지칭한다.

본원에 사용된 바와 같은 "알킬레닐"은 탄소수 1 내지 12의 지방족 탄화수소 디라디칼을 지칭하고, 메틸레닐, 에틸레닐, n-프로필레닐, 이소프로필레닐, n-부틸레닐, 이소부틸레닐, 2급-부틸레닐, t-부틸레닐, n-펜틸레닐, 이소펜틸레닐, 네오-펜틸레닐, n-헥실레닐 및 이소헥실레닐과 같은 직쇄 또는 측쇄가 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. "저급 알킬레닐"은 탄소수 1 내지 3의 알킬레닐을 지칭한다.

본원에 사용된 바와 같은 "알케닐"은 1개 내지 3개의 이중 결합을 포함할 수 있는 탄소수 2 내지 7의 지방족 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 라디칼을 지칭한다. 알케닐의 예는 비닐, 프로프-1-에닐, 알릴, 메트알릴, 부트-1-에닐, 부트-2-에닐 및 부트-3-에닐과 같은 직쇄 또는 측쇄 일불포화, 이불포화 또는 다불포화 그룹이다.

본원에 사용된 바와 같은 "알케닐레닐"은 1개 내지 3개의 이중 결합을 포함할 수 있는 탄소수 2 내지 7의 지방족 직쇄 또는 측쇄 탄화수소 디라디칼을 지칭한다. 알케닐레닐의 예는 비닐레닐, 프로프-1-에닐레닐, 알릴레닐, 메트알릴레닐, 부트-1-에닐레닐, 부트-2-에닐레닐 및 부트-3-에닐레닐과 같은 직쇄 또는 측쇄 일불포화, 이불포화 또는 다불포화 그룹이다.

본원에 사용된 바와 같은 "알키닐"은 1개 내지 3개의 삼중 결합을 포함할 수 있는 탄소수 2 내지 7의 지방족 직쇄 또는 측쇄 탄화수소를 지칭한다.

본원에 사용된 바와 같은 "아실"은 그룹 $R-C(=O)-$ (여기서, R은 탄소수 1 내지 5의 알킬 그룹이다)을 지칭한다. 예를 들면, C_2 내지 C_7 아실 그룹은 그룹 $R-C(=O)-$ (여기서, R은 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹이다)을 지칭한다.

본원에 사용된 바와 같은 "알칸설포닐"은 그룹 $R-S(O)_2-$ (여기서 R은 탄소수 1 내지 6의 알킬 그룹이다)을 지칭한다.

본원에 사용된 바와 같은 "아릴"은 페닐 또는 나프틸과 같은 방향족 5원 내지 13원 모노- 또는 바이-카보사이클릭 환을 지칭한다. 바람직하게는, 아릴 잔기를 포함하는 그룹은 환에 5개 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 모노사이클릭이다. 본원에 사용된 바와 같은 "헤테로아릴"(Het Ar)은 독립적으로 질소, 산소 또는 황일 수 있는 1개 내지 5개의 헤테로원자를 갖는 모노- 또는 바이-사이클릭 환을 포함하는 방향족 5원 내지 13원 탄소를 의미한다. 바람직하게는, 헤테로아릴 잔기를 포함하

는 그룹은 환에 5원 내지 7원을 갖는 모노사이클릭이며, 여기서, 환 구성원 중 1개 또는 2개는 질소, 산소 또는 황 중에서 독립적으로 선택된다. 아릴 또는 헤테로아릴 잔기를 포함하는 그룹은 아래에 정의한 바와 같이 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

본원에 사용된 바와 같은 "아로일"은 그룹 Ar-C(=O)-(여기서, Ar은 아래에 정의한 바와 같이 아릴이다)을 지칭한다. 예를 들면, C₆ 내지 C₁₄ 아로일 잔기는 그룹 Ar-C(=O)-(여기서, Ar은 방향족 5원 내지 13원 카보사이클릭 환이다)을 지칭한다.

본원에 사용된 바와 같은 "아르알킬"은 그룹 -R-Ar(여기서, Ar은 아래에 정의한 바와 같은 아릴이며, R은 탄소수 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 6, 보다 바람직하게는 1 내지 4의 알킬렌 잔기이다)을 지칭한다. 아르알킬 그룹의 예에는 벤질, 펜에틸, 3-페닐프로필 및 4-페닐 부틸이 포함된다.

본원에 사용된 바와 같은 "헤테로알킬"은 그룹 -R-hetAr을 지칭하며, 여기서 hetAr은 위에서 정의한 바와 같이 헤테로아릴이며, R은 탄소수 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 6, 및 보다 바람직하게는 1 내지 4의 알킬렌 잔기이다.

본원에 사용된 바와 같은 "사이클로알킬"은 탄소수 3 내지 8의 모노카보사이클릭 환을 지칭한다. 사이클로알킬을 포함하는 그룹은 아래에 정의한 바와 같이 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

본원에 사용된 바와 같은 "헤테로사이클로알킬"은 3개 내지 8개의 환 구성원을 갖는 모노사이클릭 환을 포함하는 탄소를 지칭하며, 여기서, 1개 내지 2개의 환 원소는 질소, 산소 또는 황 중에서 독립적으로 선택된다. 헤테로사이클로알킬 잔기를 포함하는 그룹은 아래에 정의된 바와 같이 임의로 치환되거나 치환되지 않을 수 있다.

본원에 사용된 바와 같은 "사이클로알킬알킬"은 그룹 -R-사이클로알크(여기서, 사이클로알크는 위에 정의된 바와 같이 사이클로알킬 그룹이며, R은 탄소수 1 내지 8, 바람직하게는 1 내지 6, 보다 바람직하게는 1 내지 4의 알킬렌 잔기이다)를 지칭한다.

본원에 사용된 바와 같은 "할로"는 플루오로, 클로로, 브로모 또는 요오도를 의미한다.

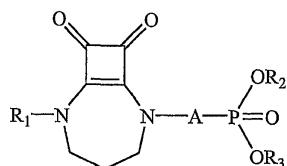
본원에 사용된 바와 같은 "약제학적으로 허용되는"은 독물학적 견지에서 약제학적 적용시 사용이 허용가능하고, 활성 성분과 불리하게 상호작용하지 않는 물질을 의미한다.

본원에 사용된 바와 같은 "치환된"은 할로, 시아노, 니트로 또는 하이드록실 그룹, C₁ 내지 C₆ 알킬 그룹, 또는 C₁ 내지 C₆ 알콕시 그룹 중에서 독립적으로 선택된, 1개 내지 약 5개의 치환체, 및 보다 바람직하게는 1개 내지 약 3개의 치환체를 갖는 아릴, 헤�테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤�테로사이클로알킬 잔기와 같은 잔기를 지칭한다. 바람직한 치환체는 할로, 하이드록실 그룹 또는 C₁ 내지 C₆ 알킬 그룹이다.

본원에 보고된 "C_{max}", "T_{max}" 및 "AUC" 수치는 "평균" 수치로 언급되지 않는 한, 개별 환자에게서 관측된 수치를 지칭한다. 추가로, C_{max}, T_{max} 및 AUC 수치는 달리 언급되지 않는 한, 수일 동안(예를 들면, 다회 용량 투여) 정기적 시간 간격(예를 들면, 12시간마다)으로 투여한 경우의 항정 상태에서 관측한 수치 또는 1회 용량 투여에 대한 수치일 수 있다.

따라서, 한 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 흡수 증진제를 포함하는 고형의 약제학적 투여 형태를 제공한다.

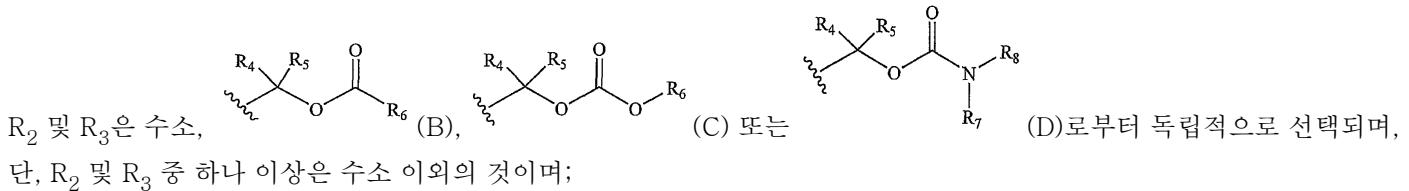
화학식 I



상기 화학식 I에서,

R_1 은 수소, C_1 내지 C_6 알킬 그룹, C_2 내지 C_7 아실 그룹, C_1 내지 C_6 알칸설포닐 그룹 또는 C_6 내지 C_{14} 아로일 그룹이며;

A 는 탄소수 1 내지 4의 알킬레닐 또는 탄소수 2 내지 4의 알케닐레닐이고;



R_4 및 R_5 는 수소, C_1 내지 C_4 알킬 그룹, C_5 내지 C_7 아릴 그룹, 아릴 환에 5개 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 C_6 내지 C_{15} 아르알킬 그룹, C_2 내지 C_7 알케닐 그룹 또는 C_2 내지 C_7 알키닐 그룹으로부터 독립적으로 선택되거나, R_4 및 R_5 는 함께 스페로 C_3 내지 C_8 카보사이클릭 환을 형성할 수 있으며;

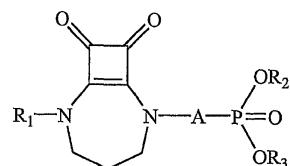
R_6 은 C_1 내지 C_{12} 직쇄 또는 측쇄 알킬 그룹, C_2 내지 C_7 직쇄 또는 측쇄 알케닐 또는 알키닐 그룹, C_5 내지 C_{13} 아릴 그룹, 아릴 잔기에 5개 내지 13개의 탄소 원자를 갖는 C_6 내지 C_{21} 아르알킬 그룹, 5원 내지 13원 헤테로아릴 그룹, 헤테로아릴 잔기에 5개 내지 13개의 원을 갖는 6원 내지 21원 헤테로아르알킬 그룹, C_4 내지 C_8 사이클로알킬 그룹, 사이클로알킬 환에 4개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 C_5 내지 C_{16} 사이클로알킬알킬 그룹이며;

R_7 및 R_8 은 수소, C_1 내지 C_{12} 직쇄 또는 측쇄 알킬 그룹, C_2 내지 C_7 직쇄 또는 측쇄 알케닐 또는 알키닐 그룹, C_5 내지 C_{13} 아릴 그룹, 아릴 잔기에 5개 내지 13개의 탄소 원자를 갖는 C_6 내지 C_{21} 아르알킬 그룹, 5원 내지 13원 헤테로아릴 그룹, 헤�테로아릴 잔기에 5개 내지 13개의 원을 갖는 6원 내지 21원 헤�테로아르알킬 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, R_7 및 R_8 은 함께 환에 4개 내지 8개의 탄소 원자 및 임의로 질소, 산소 또는 황 중에서 선택된 1개 내지 2개의 원자를 갖는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성할 수 있으며;

여기서, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤�테로사이클로알킬 잔기를 갖는 임의의 R_1 내지 R_8 그룹은 할로, 시아노, 니트로 또는 하이드록실 그룹, C_1 내지 C_6 알킬 그룹 또는 C_1 내지 C_6 알콕시 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 약 5개의 치환체에 의해 아릴, 헤�테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤�테로사이클로알킬 잔기 상에서 임의로 치환될 수 있다.

다른 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염 및 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 흡수 증진제를 포함하는 고형의 약제학적 투여 형태에 관한 것이다.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

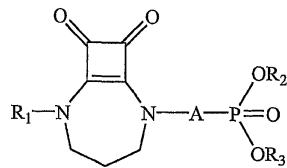
R_1 은 수소이고;

A 는 $-(CH_2)_n-$ (여기서, n 은 2이다)이고;

R_2 및 R_3 는 수소이다.

다른 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 약 0.5g/cm³ 이상, 바람직하게는 약 0.8g/cm³ 이상의 벌크 밀도를 갖는 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물에 관한 것이다.

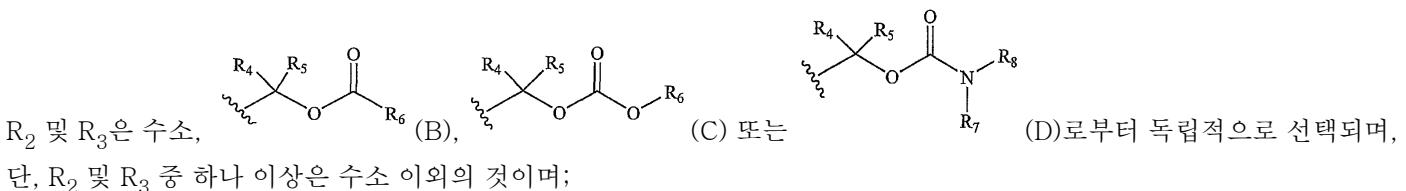
화학식 I



상기 화학식 I에서,

R₁은 수소, C₁ 내지 C₆ 알킬 그룹, C₂ 내지 C₇ 아실 그룹, C₁ 내지 C₆ 알칸설포닐 그룹 또는 C₆ 내지 C₁₄ 아로일 그룹이며;

A는 탄소수 1 내지 4의 알킬레닐 또는 탄소수 2 내지 4의 알케닐레닐이고;



R₄ 및 R₅는 수소, C₁ 내지 C₄ 알킬 그룹, C₅ 내지 C₇ 아릴 그룹, 아릴環에 5개 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 C₆ 내지 C₁₅ 아르알킬 그룹, C₂ 내지 C₇ 알케닐 그룹 또는 C₂ 내지 C₇ 알키닐 그룹으로부터 독립적으로 선택되거나, R₄ 및 R₅는 함께 스피로 C₃ 내지 C₈ 카보사이클릭 환을 형성할 수 있으며;

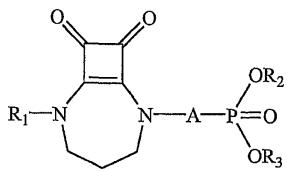
R₆은 C₁ 내지 C₁₂ 칙체 또는 측쇄 알킬 그룹, C₂ 내지 C₇ 칙체 또는 측쇄 알케닐 또는 알키닐 그룹, C₅ 내지 C₁₃ 아릴 그룹, 아릴 잔기에 5개 내지 13개의 탄소 원자를 갖는 C₆ 내지 C₂₁ 아르알킬 그룹, 5원 내지 13원 헤테로아릴 그룹, 헤테로아릴 잔기에 5개 내지 13개의 원을 갖는 6원 내지 21원 헤테로아르알킬 그룹, C₄ 내지 C₈ 사이클로알킬 그룹, 사이클로알킬 환에 4개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 C₅ 내지 C₁₆ 사이클로알킬알킬 그룹이며;

R₇ 및 R₈은 수소, C₁ 내지 C₁₂ 칙체 또는 측쇄 알킬 그룹, C₂ 내지 C₇ 칙체 또는 측쇄 알케닐 또는 알키닐 그룹, C₅ 내지 C₁₃ 아릴 그룹, 아릴 잔기에 5개 내지 13개의 탄소 원자를 갖는 C₆ 내지 C₂₁ 아르알킬 그룹, 5원 내지 13원 헤테로아릴 그룹, 헤�테로아릴 잔기에 5개 내지 13개의 원을 갖는 6원 내지 21원 헤�테로아르알킬 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, R₇ 및 R₈은 함께 환에 4개 내지 8개의 탄소 원자 및 임의로 질소, 산소 또는 황 중에서 선택된 1개 내지 2개의 원자를 갖는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성할 수 있으며;

여기서, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤�테로사이클로알킬 잔기를 갖는 임의의 R₁ 내지 R₈ 그룹은 할로, 시아노, 니트로 또는 하이드록실 그룹, C₁ 내지 C₆ 알킬 그룹 또는 C₁ 내지 C₆ 알콕시 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 약 5개의 치환체에 의해 아릴, 헤�테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤�테로사이클로알킬 잔기 상에서 임의로 치환될 수 있다.

다른 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함하는, 약 0.5g/cm³ 이상, 바람직하게는 약 0.8g/cm³ 이상의 벌크 밀도를 갖는 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물에 관한 것이다.

화학식 I



상기 화학식 I에서,

R₁은 수소이고;

A는 -(CH₂)_n-(여기서, n은 2이다)이고;

R₂ 및 R₃는 수소이다.

다른 양태에서, 본 발명은 1회 투여 형태에 관한 것이다. 다른 양태에서, 본 발명은 다회 투여 형태에 관한 것이다.

추가의 양태에서, 본 발명은 캡슐제에 관한 것이다. 추가의 양태에서, 본 발명은 정제에 관한 것이다.

특정 양태에서, 본 발명은 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물에 관한 것이며, 당해 조성물은 이를 필요로 하는 피검체에게 투여시 화학식 I의 화합물에 대해 약 80ng/ml 내지 약 4200ng/ml, 바람직하게는 약 200ng/ml 이상, 보다 바람직하게는 약 270ng/ml 이상, 보다 더 바람직하게는 약 2940ng/ml 이상의 혈장 C_{max}를 나타낸다.

특정 양태에서, 본 발명은 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물에 관한 것이며, 당해 조성물은 이를 필요로 하는 피검체에게 투여시 화학식 I의 화합물에 대해 약 0.5시간 내지 약 4.0시간의 혈장 T_{max}를 나타낸다.

특정 양태에서, 본 발명은 고형의 즉각 방출형 약제학적 조성물에 관한 것이며, 여기서, 당해 조성물은 이를 필요로 하는 피검체에게 투여시 화학식 I의 화합물에 대해 약 250ng·h/ml 내지 약 6,000ng·h/ml, 바람직하게는 약 510ng·h/ml 이상, 보다 바람직하게는 약 1215ng·h/ml 이상, 보다 더 바람직하게는 약 1280ng·h/ml 이상, 보다 더 바람직하게는 약 2850ng·h/ml 이상의 AUC(t=0 내지 12시간)를 나타낸다. 바람직한 양태에서, 당해 조성물을 하루 이상 정기적인 간격(예를 들면, 12시간마다)으로 투여한 경우, AUC 총 1일 노출(t=0 내지 24시간)은 약 500ng·h/ml 내지 약 12,000ng·h/ml, 바람직하게는 약 1020ng·h/ml 이상, 보다 바람직하게는 약 2430ng·h/ml 이상, 보다 더 바람직하게는 2560ng·h/ml 이상, 및 보다 더 바람직하게는 약 5700ng·h/ml 이상이다.

본 발명의 고형의 약제학적 투여 형태는 경구 투여용의 임의의 적합한 고형 투여 형태일 수 있다. 적합한 고형 투여 형태의 예로는 산제, 캡슐제, 정제, 환제, 트로키, 샤프제 및 펠렛이 포함된다. 바람직하게는, 경구 투여용 고형 투여 형태는 캡슐제 또는 정제이다. 투여 형태는 장용-피복되거나 즉각 방출용으로 제조할 수 있다. 바람직한 양태에서, 캡슐제 또는 정제는 장용-피복된다.

캡슐제 물질은 경질 또는 연질일 수 있으며, 당해 분야의 숙련가에 의해 이해될 것이며, 통상 젤라틴, 전분 또는 셀룰로스 물질과 같은 무미의, 용이하게 투여되고 수용성인 화합물을 포함한다. 당해 캡슐은 바람직하게는 젤라틴 밴드 등으로 밀봉한다. 예를 들면, 캡슐화된 약제의 재료 및 제조 방법을 기술하고 있는 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition(Easton, PA: Mack Publishing Company, 2000)]을 참조한다.

장용 피복제는 통상, 필수적이지는 않지만, 중합체성 물질이다. 바람직한 장용 피복 물질은 생분해성의, 서서히 가수분해되고/거나 서서히 물에 용해되는 중합체를 포함한다. "피복 중량" 또는 캡슐제 당 피복 물질의 상대량은 일반적으로 복용 및 약물 방출 사이의 시간 간격에 영향을 미친다. 임의의 피복 물질은 전체 피복이 약 5 미만의 pH의 위장관액에는 용해되지 않지만, 약 5 이상의 pH에서는 용해되기에 충분한 두께로 도포해야 한다. 임의의 pH-의존적 가용성 프로필을 나타내는 음이온성 중합체를 본 발명의 실행에서 장용 피복제로 사용하여 위장관 저부로의 활성 물질의 전달을 성취할 수 있을 것으로 기대된다. 특이적 장용 피복 물질의 선택은 다음의 특성에 의존할 것이다: 위에서의 용해 및 붕해에 대한 저항; 위에 머무는 동안 위액 및 약물/담체/효소에 대한 비투과성; 표적 장 부위에서의 급속한 용해 또는 분해 능력; 저장 중 물리적 및 화학적 안정성; 무독성; 피복제로서의 적용 용이성(기질 친화성); 및 경제적 실용성.

적합한 장용 피복 물질에는 셀룰로스 중합체(예를 들면, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로스 아세테이트 트리멜리테이트, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스 석시네이트 및 카복시메틸셀룰로스 나트륨); 바람직하게는 아크릴산, 메트 아크릴산, 메틸 아크릴레이트, 암모늄 메틸아크릴레이트, 에틸 아크릴레이트, 메틸 메타크릴레이트 및/또는 에틸 메타크릴레이트로부터 형성된 아크릴산 중합체 및 공중합체(예를 들면, 이들 공중합체는 상표명 EUDRAGIT 하에 시판된다); 비닐 중합체 및 공중합체(예를 들면, 폴리비닐 피롤리돈(PVP), 폴리비닐 아세테이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 비닐 아세테이트 크로톤산 공중합체 및 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체); 및 헬락(정제된 락)이 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 상이한 피복 물질의 배합물도 또한 단일 캡슐을 피복하는 데 사용할 수 있다.

장용 피복제는 일반적으로 장용 피복제가 없을 때에 약물 방출이 발생하는 지점 아래의 하부 장관내 예측가능한 위치에서 약물 방출이 일어날 수 있도록 하는, 활성제의 제어된 방출을 제공한다. 또한 장용 피복제는 친수성 치료제 및 담체가 구강, 인두, 식도 및 위의 표피 및 점막 조직, 및 이들 조직과 관련된 효소에 노출되는 것을 방지한다. 따라서 장용 피복제는 목적하는 전달 위치에서 약물이 방출되기 전에 활성제 및 환자의 내부 조직을 임의의 부작용으로부터 보호하는 데 도움을 줄 수 있다. 추가로, 본 발명의 피복된 캡슐제는 약물 흡수, 활성제 보호 및 안전성을 최적화한다. 하부 위장관의 각종 영역에서 활성제를 방출시키도록 표적화된 다중 장용 피복제는 하부 위장관을 통해 보다 효과적이고 지연되고 개선된 전달을 가능하게 할 것이다.

당해 피복제는 위액의 침투를 허용하는 천공 및 균열의 형성을 예방하는 가소제를 함유할 수 있으며, 바람직하게는 함유해야 한다. 적합한 가소제에는 트리에틸 시트레이트(CITROFLEX 2), 트리아세틴(글리세릴 트리아세테이트), 에틸 트리에틸 시트레이트(CITROFLEC A2), CARBOWAX 400(폴리에틸렌 글리콜 400), 디에틸 프탈레이트, 트리부틸 시트레이트, 아세틸화 모노글리세리드, 글리세롤, 지방산 에스테르, 프로필렌 글리콜 및 디부틸 프탈레이트가 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 특히, 음이온성 카복실산 아크릴산 중합체로 이루어진 피복제는 통상 피복제의 총 중량을 기준으로 하여, 약 50 중량% 미만, 바람직하게는 약 30중량% 미만, 및 보다 바람직하게는 약 10중량% 내지 약 25중량%의 가소제, 특히 디부틸 프탈레이트, 폴리에틸렌 글리콜, 트리에틸 시트레이트 및 트리아세틴을 함유할 것이다. 피복제는 또한 피복 물질을 가용화시키거나 분산시키고, 피복 성능을 개선시키기 위한 탈점증제, 소포제, 유후제(예를 들면, 마그네슘 스테아레이트), 및 안정화제(예를 들면, 하이드록시프로필셀룰로스, 산 및 염기)와 같은 기타 피복 부형제 및 피복 생성물을 함유할 수 있다.

바람직한 양태에서, 장용-피복된 캡슐제 또는 장용-피복된 정제는 메타크릴산 공중합체, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 헬락, 하이드록시프로필메틸셀룰로스 아세테이트 석시네이트 및 카복시-메틸셀룰로스로 이루어진 그룹 중에서 선택된 음이온성 중합체로부터 형성된 피복제를 포함한다. 특히 바람직한 양태에서, 장용 피복제는 메타크릴산 공중합체이다.

당해 피복제는 통상의 피복 방법 및 장치를 사용하여 캡슐제 또는 정제에 도포할 수 있다. 예를 들면, 피복 팬, 무기(airless) 분무 기법, 유동층 피복 장치 등을 사용하여 장용 피복제를 캡슐에 도포할 수 있다. 피복된 투여 형태를 제조하기 위한 재료, 장치 및 방법에 관한 상세 정보는 문헌[참조: Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, eds. Lieberman et al.(New York: Marcel Dekker, Inc., 1989) 및 문헌[참조: Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6th Edition (Media, PA: Williams & Wilkins, 1995)]에서 찾을 수 있다. 상기한 바와 같이, 피복 두께는 하부 장관의 목적하는 국소 전달 위치까지 도달할 때까지 경구 투여 형태가 손상되지 않은 상태로 유지되기에 충분해야 한다.

본 발명의 다른 양태에서, 고형의 약제학적 투여 형태는 1회 투여 또는 다회 투여 형태이다. 이러한 형태에서, 당해 조성물을 적합한 양의 활성 성분을 함유하는 1회 또는 다회 용량으로 세분할 수 있다. 당해 투여 형태는 포장된 조성물일 수 있다. 따라서, 본 발명은 또한 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염; 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 흡수 증진제; 및 임의로, 하나 이상의 고형 투여 형태 형성용 첨가제의 경구 투여용 유효 1회 또는 다회 용량을 함유하는 1회 투여 또는 다회 투여 형태의 고형의 약제학적 투여 형태를 제공한다.

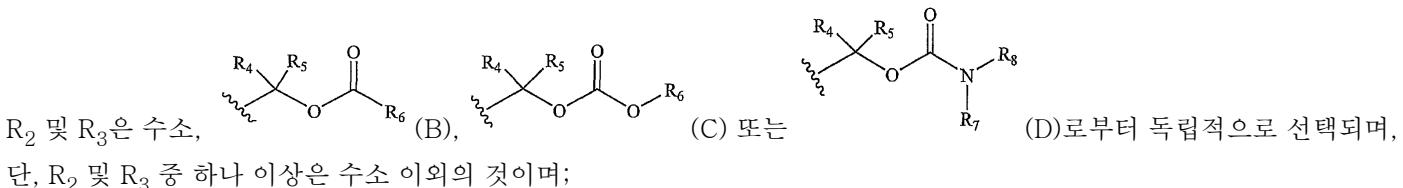
당해 분야의 숙련가들이 인식할 수 있는 바와 같이, 바람직한 유효 단위 또는 다회 용량은 예를 들면, 치료할 질환 및 화학식 I에 대해 선택된 특정 화합물에 의존할 것이다. 예를 들면, R₂ 및/또는 R₃이 잔기 B, C 또는 D인 화학식 I의 화합물이 R₂ 및 R₃가 수소인 화학식 I의 화합물에 비하여 개선된 생체이용률을 가질 수 있고, 따라서 보다 낮은 용량으로 투여할 수 있다고 사료된다. 그러나, 바람직하게는, 1일 경구 투여용 용량(단위 투여 형태이든 다회 투여 형태이든)은 본 발명에 유용한 화학식 I의 화합물 약 400mg(200mg BID) 내지 약 4000mg(2000mg BID), 보다 바람직하게는 약 400mg(200mg BID)

내지 약 3200mg(1600mg BID)의 범위일 것이다. 특정 양태에서, 경구 투여용 1일 용량(1회 투여 형태이든 다회 투여 형태이든)은 본 발명에 유용한 화학식 I의 화합물 약 800mg(400mg BID) 내지 약 3200mg(1600mg BID), 보다 바람직하게는 약 800mg(400mg BID) 내지 약 1200mg(600mg BID)일 것이다.

상기 화학식 I에서,

R_1 은 수소, C_1 내지 C_6 알킬 그룹, C_2 내지 C_7 아실 그룹, C_1 내지 C_6 알칸설포닐 그룹 또는 C_6 내지 C_{14} 아로일 그룹이며;

A는 탄소수 1 내지 4의 알킬레닐 또는 탄소수 2 내지 4의 알케닐레닐이고;



R_4 및 R_5 는 수소, C_1 내지 C_4 알킬 그룹, C_5 내지 C_7 아릴 그룹, 아릴 환에 5개 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 C_6 내지 C_{15} 아르알킬 그룹, C_2 내지 C_7 알케닐 그룹 또는 C_2 내지 C_7 알키닐 그룹으로부터 독립적으로 선택되거나, R_4 및 R_5 는 함께 스피로 C_3 내지 C_8 카보사이클릭 환을 형성할 수 있으며;

R_6 은 C_1 내지 C_{12} 칙쇄 또는 측쇄 알킬 그룹, C_2 내지 C_7 칙쇄 또는 측쇄 알케닐 또는 알키닐 그룹, C_5 내지 C_{13} 아릴 그룹, 아릴 잔기에 5개 내지 13개의 탄소 원자를 갖는 C_6 내지 C_{21} 아르알킬 그룹, 5원 내지 13원 헤테로아릴 그룹, 헤테로아릴 잔기에 5개 내지 13개의 원을 갖는 6원 내지 21원 헤테로아르알킬 그룹, C_4 내지 C_8 사이클로알킬 그룹, 사이클로알킬 환에 4개 내지 8개의 탄소 원자를 갖는 C_5 내지 C_{16} 사이클로알킬알킬 그룹이며;

R_7 및 R_8 은 수소, C_1 내지 C_{12} 칙쇄 또는 측쇄 알킬 그룹, C_2 내지 C_7 칙쇄 또는 측쇄 알케닐 또는 알키닐 그룹, C_5 내지 C_{13} 아릴 그룹, 아릴 잔기에 5개 내지 13개의 탄소 원자를 갖는 C_6 내지 C_{21} 아르알킬 그룹, 5원 내지 13원 헤�테로아릴 그룹, 헤�테로아릴 잔기에 5개 내지 13개의 원을 갖는 6원 내지 21원 헤�테로아르알킬 그룹 중에서 독립적으로 선택되거나, R_7 및 R_8 은 함께 환에 4개 내지 8개의 탄소 원자 및 임의로 질소, 산소 또는 황 중에서 선택된 1개 내지 2개의 원자를 갖는 사이클로알킬 또는 헤테로사이클로알킬 그룹을 형성할 수 있으며;

여기서, 아릴, 헤테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤�테로사이클로알킬 잔기를 갖는 임의의 R_1 내지 R_8 그룹은 할로, 시아노, 니트로 또는 하이드록실 그룹, C_1 내지 C_6 알킬 그룹 또는 C_1 내지 C_6 알콕시 그룹 중에서 독립적으로 선택된 1개 내지 약 5개의 치환체에 의해 아릴, 헤�테로아릴, 사이클로알킬 또는 헤�테로사이클로알킬 잔기 상에서 임의로 치환될 수 있다.

본 발명의 한 양태에서, 화학식 I의 R_1 은 바람직하게는 수소 또는 C_1 내지 C_4 알킬 그룹이고, 보다 바람직하게는 H이다.

본 발명의 다른 양태에서, 화학식 I의 A는 바람직하게는 알킬레닐 그룹, $-(CH_2)_n-$ 이며, 여기서, n은 1 내지 3의 정수이며, 보다 바람직하게는 1 내지 2, 가장 바람직하게는 2이다.

다른 양태에서, [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)알킬]포스폰산의 유도체를 형성하는 것이 요구되는 경우, 바람직하게는 R_2 및 R_3 중 하나 이상은 H가 아니다.

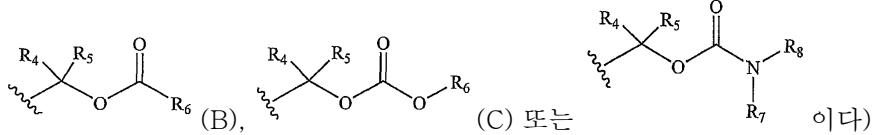
다른 양태에서, 화학식 I의 R_2 및 R_3 은 H 또는 잔기 (B) 또는 (D), 보다 바람직하게는, H 또는 잔기 (B), 및 가장 바람직하게는, 둘다 R_4 , R_5 및 R_6 이 상기한 바와 같은 잔기 (B)이다. R_2 및 R_3 둘 다 수소가 아닌 경우, 이들이 동일한 것이 바람직하다.

본 발명의 다른 바람직한 양태에서는, R_2 및 R_3 은 둘 다 바람직하게는 수소이다.

잔기 (B), (C) 및 (D)에 대하여, R_4 및 R_5 는 바람직하게는 H 또는 C_1 내지 C_4 알킬 그룹, 보다 바람직하게는 H 또는 메틸이다. R_6 은 바람직하게는 C_3 내지 C_{10} 칙쇄 또는 측쇄 알킬 그룹, C_5 내지 C_7 아릴 그룹, 5원 내지 7원 헤테로아릴 그룹 또는 환에 5개 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬 그룹이다. 바람직한 양태에서, R_6 은 C_5 내지 C_7 아릴 그룹이다.

본 발명의 다른 바람직한 양태에서, R_1 은 H 또는 C_1 내지 C_4 알킬 그룹이고; A는 화학식 $-(CH_2)_n-$ (여기서, n은 1 내지 3

의 정수이고; R_2 및 R_3 은 독립적으로 H 또는



을 갖는 알킬레닐 그룹이고;

R_4 및 R_5 는 독립적으로 H 또는 C_1 내지 C_4 알킬 그룹이고; R_6 은 C_3 내지 C_{10} 칙쇄 또는 측쇄 알킬 그룹, C_5 내지 C_7 아릴 그룹, 5원 내지 7원 헤테로아릴 그룹 또는 환에 5개 내지 7개의 탄소 원자를 갖는 사이클로알킬 그룹이다.

본 발명에 유용한 화합물의 구체적 예에는 다음의 화합물들 또는 약제학적으로 허용되는 이들의 염이 포함된다:

[2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산;

3-{2-[8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일]에틸}-3-옥시도-7-옥소-7-페닐-2,4,6-트리옥사-3-포스파헵트-1-일 벤조에이트;

3-{2-[8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일]에틸}-3-옥시도-7-옥소-8-프로필-2,4,6-트리옥사-3-포스파운데크-1-일 2-프로필펜타노에이트;

2,2-디메틸-프로피온산 (2,2-디메틸-프로피오닐옥시메톡시)-[2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)-에틸]-포스피노일옥시메틸 에스테르;

7-사이클로헥실-3-{2-[8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일]에틸}-1,5-디메틸-3-옥시도-7-옥소-2,4,6-트리옥사-3-포스파헵트-1-일 사이클로헥산카복실레이트;

7-사이클로헥실-3-{2-[8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일]에틸}-3-옥시도-7-옥소-2,4,6-트리옥사-3-포스파헵트-1-일 사이클로헥산카복실레이트;

[2-(8,9-디옥소-2,6-디아자-바이사이클로[5.2.0]논-1-(7)-엔-2-일)-에틸]-포스폰산 디이소프로록시카보닐 옥시메틸 에스테르;

[2-[8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일]에틸]-포스폰산 비스 [1-(벤조일옥시)에틸]에스테르;

벤조산 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자-바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)-에틸]-하이드록시-포스피노일옥시메틸 에스테르; 및

[2-(8,9-디옥소-2,6-디아자-바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)-에틸]-포스폰산 디-디메틸 카바모일옥시메틸 에스테르.

본 발명에 유용한 화합물은 비대칭 탄소 원자 및/또는 인 원자를 포함할 수 있으며, 따라서 광학 이성체 및 부분입체이성체를 야기할 수 있다 화학식 I의 입체화학을 고려하지 않고 나타내지만, 본 발명은 이러한 광학 이성체 및 부분입체이성체; 및 라세미 및 분해된, 예난티오머적으로 순수한 R 및 S 입체이성체; 및 R과 S 입체이성체의 기타 혼합물 및 약제학적으로 허용되는 이의 염을 포함한다.

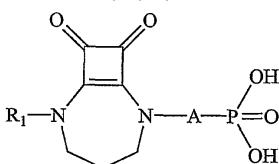
예난티오머가 바람직한 경우, 일부 양태에서는 상응하는 예난티오머가 실질적으로 부재하는 것으로 규정될 수 있다. 따라서, 상응하는 예난티오머가 실질적으로 부재하는 예난티오머는 분리 기법을 통해 단리하거나 분리하거나 상응하는 예난티오머가 없도록 제조한 화합물을 지칭한다. 본원에 사용된 바와 같은 "실질적으로 부재하는"은 각종 형태의 예난티오머의 혼합물이 현저히 많은 비율의 하나의 예난티오머로 구성됨을 의미한다. 바람직한 양태에서, 당해 혼합물은 약 90중량% 이상의 바람직한 예난티오머를 포함한다. 본 발명의 다른 양태에서, 당해 혼합물은 약 99중량% 이상의 바람직한 예난티오머를 포함한다. 바람직한 예난티오머는 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 및 키랄 염의 형성 및 결정화를 포함하는, 당해 분야의 숙련가에게 공지된 임의의 방법으로 라세미 혼합물로부터 단리하거나 본원에 기술된 방법으로 제조할 수 있다. 예를 들면, 문헌 [Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions(Wiley Interscience, New York, 1981); Wilen, S.H., et al., Tetrahedron, 33:2725(1977); Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds, (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions, p.268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972]을 참조한다.

당해 분야의 숙련가는 또한 화학식 I의 호변이성체가 존재할 수 있음을 인지할 것이다. 본 발명은 화학식 I에 나타내지는 않았지만, 이러한 모든 호변이성체의 용도를 포함한다.

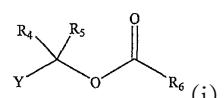
본 발명에 유용한 화합물은 또한 화학식 I의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. "약제학적으로 허용되는 염"이란 상응하는 염을 형성하기 위해 약제학적으로 허용되는 염기 및 화학식 I의 화합물을 첨가하여 형성한 임의의 화합물을 의미한다. 용어 "약제학적으로 허용되는"은 독물학적 견지에서 약제학적 적용시 사용이 허용가능하고 활성 성분과 불리하게 상호작용하지 않는 물질을 의미한다. 바람직하게는, 약제학적으로 허용되는 염은 화학식 I의 화합물의 알칼리 금속(나트륨, 칼륨, 리튬) 또는 알칼리 토금속(칼슘, 마그네슘) 염 또는 암모니아 또는 염기성 아민으로부터 유래한 약제학적으로 허용가능한 양이온을 갖는 화학식 I의 화합물의 염이다. 후자의 예에는 암모늄, 모노-, 디- 또는 트리메틸암모늄, 모노-, 디- 또는 트리에틸암모늄, 모노-, 디 또는 트리프로필암모늄(이소 및 노르말), 에틸디메틸암모늄, 벤질디메틸암모늄, 사이클로헥실암모늄, 벤질암모늄, 디벤질암모늄, 피페리디늄, 모르폴리늄, 피롤리디늄, 피페라지늄, 1-메틸피페리디늄, 1-이소프로필피롤리디늄, 1,4-디메틸피페라지늄, 1-n-부틸피페리디늄, 2-메틸피페리디늄, 1-에틸-2-메틸피페리디늄, 모노-, 디- 또는 트리에탄올암모늄, 트리스-(하이드록시메틸)메틸암모늄 또는 페닐모노에탄올암모늄이 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 바람직하게는, 염은 R₂ 또는 R₃ 중 하나가 수소인 경우 형성될 수 있다.

본 발명에 유용한 화합물은 이의 전문이 본원에 참조로서 인용되어 있는 문헌인 미국 특허원 제US-A-5,168,103호, 제US-A-5,240,946호, 제US-A-5,990,307호 및 제US-A-6,011,168호에 기술된 방법에 따라, A 및 R₁이 화학식 I과 같이 정의된 화학식 II의 화합물을 합성함으로써 제조할 수 있다. 바람직한 합성 경로는 미국 특허원 제US-A-5,990,307호 및 제US-A-6,011,168호의 실시예 5에 기술되어 있다.

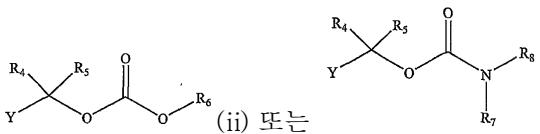
화학식 II



화학식 I에서 R₂ 또는 R₃ 중 하나 이상이 수소가 아닌 화합물을 형성하기 위해, 수득한 화학식 II의 화합물을 이어서 적합한 용매(예를 들면, 디메틸포름아미드)에 용해시킨다. 본원에 사용된 바와 같은 "적합한 용매"는 화학식 II의 화합물이 당해 용매 중에서 가용성이고 이와 함께 반응하지 않는 것을 의미한다. 바람직하게는, 아민과 같은 산 스캐빈저(산성 할로겐 화합물 반응 부산물과 반응함)를 바람직하게는 주위 온도에서 반응 혼합물에 첨가한다. 아민은 바람직하게는 입체적 장애 2급 또는 3급 아민이며, 보다 바람직하게는 디이소프로필에틸아민과 같은 3급 아민이다. 화학식



또는 3급 아민이며, 보다 바람직하게는 디이소프로필에틸아민과 같은 3급 아민이다. 화학식



소이다)의 적합하게 치환된 할로에스테르를 반응 혼합물을 첨가한다. 당해 반응 혼합물을 충분한 반응 시간 동안 약 50°C 내지 약 80°C로, 보다 바람직하게는 약 65°C 내지 약 75°C로 가열하여, 할로에스테르가 화학식 II의 화합물과 반응하여 화학식 I의 화합물을 형성하도록 한다. 통상, 바람직한 수율을 위해 반응 시간은 약 20시간 내지 약 40시간, 보다 바람직하게는 약 25시간 내지 약 35시간이다. 반응이 완결된 후, 반응 혼합물을 바람직하게는 주위 온도로 냉각시키고, 화학식 I의 화합물을 당해 분야의 숙련가에게 공지된 표준 기법을 사용하여 단리시킨다. 바람직한 단리 방법은 수성 중탄산나트륨과 같은 약염기와, 에틸 아세테이트와 같은 유기 용매 사이에 반응 혼합물을 분배시키는 것이다. 수성 층은 바람직하게는 유기 용매로 수차례 재추출하고, 혼합된 유기 층은 약염기로 다시 세척한다. 이어서 유기 층을 예를 들면, 황산마그네슘 상에서 염수를 사용하여 건조시키고, 여과 및 증발시킨다. 이어서 잔사를 바람직하게는 표준 기법을 사용하여 실리카 겔 상에서 섬광 크로마토그래피에 적용하여 당해 화합물을 유리시킨다.

화학식 I의 화합물은 고형의 약제학적 투여 형태에 경구 투여를 위한 유효량으로 존재한다. 본원에 사용된 바와 같은 "유효량"은 포유동물의 해당 질환을 치료하는 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염의 최소량 이상이다. 유효량은 사용된 특정 조성물, 증상의 중증도 및 치료받을 특정 환자와 같은 변수에 의존할 것이다. 투여할 화합물의 유효량을 결정하기 위해, 의사들은 예를 들면, 목적하는 증상 경감 수준이 성취될 때까지 용량을 점진적으로 증가시키면서 환자에서 제공한 화학식 I의 화합물의 효과를 측정할 수 있다. 이어서 연속적 투약 계획을 목적하는 결과를 성취하도록 변형시킬 수 있다. 경구 투여를 위해, 바람직하게는, 본 발명의 화합물을 목적하는 증상 경감 수준이 성취될 때까지 1mg/kg 내지 10mg/kg의 양으로 환자에게서 점진적으로 증가시킨다. 이어서 목적하는 결과를 얻기 위해 연속 투약 계획을 바람직하게는 약 200mg/일 내지 약 4000mg/일, 보다 바람직하게는, 약 400mg/일 내지 약 3200mg/일, 보다 바람직하게는 약 800mg/일 이상, 보다 더 바람직하게는 약 1600mg/일 이상, 보다 더 바람직하게는 약 3200mg/일 이상의 경구 투여용 범위로 변경할 수 있다. 환자에 본 발명의 화합물을 바람직하게는 정제 또는 캡슐의 형태로, 1회 경구 용량(예를 들면, 1회 600mg 정제 또는 캡슐) 또는 수회 경구 용량(예를 들면, 3회 200mg 정제 또는 캡슐; 2회 300mg 정제 또는 캡슐)으로 투여할 수 있다.

바람직한 양태에서, 화학식 I의 화합물은 당해 약제학적 조성물의 총 중량을 기준으로 하여, 약 25중량% 내지 약 99.5중량%의 수준, 보다 바람직하게는 당해 약제학적 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 50중량% 내지 약 99.5중량%의 수준, 보다 바람직하게는 당해 고형의, 약제학적 투여 형태의 총 중량을 기준으로 하여, 약 60중량% 내지 약 99.5중량%의 수준으로, 보다 더 바람직하게는 당해 고형의 약제학적 투여 형태의 총 중량을 기준으로 하여, 약 67중량% 내지 약 99.5중량%의 수준으로 약제학적 투여 형태 중에 존재한다.

본 발명의 고형의 약제학적 투여 형태는 유효량의, 하나 이상의 화학식 I의 화합물을 함유하는 것 외에, 계면활성제, 담즙 염, 지방산, 지방산 염, 퀸레이트화제, 아실 카르니틴, 아실 콜린 또는 이의 혼합물로 이루어진 그룹 중에서 선택된 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 흡수 증진제를 포함한다. 바람직한 양태에서, 흡수 증진제는 고형의 약제학적 투여 형태 중에 당해 고형의 약제학적 투여 형태의 총 중량을 기준으로 하여 약 0.25중량% 내지 약 50중량%의 양으로 존재한다.

적합한 계면활성제에는 예를 들면, 이온성 계면활성제, 비이온성 계면활성제 또는 이의 혼합물이 포함된다. 예시적 이온성 계면활성제의 예에는 나트륨 라우릴 설페이트, 디옥틸 나트륨 설포석시네이트 또는 이의 혼합물이 포함된다. 예시적 비이온성 계면활성제에는 폴리옥시에틸렌 알킬 에테르, 폴리옥시에틸렌 알킬 에스테르, 폴리소르베이트 또는 이의 혼합물이 포함된다.

적합한 폴리옥시에틸렌 알킬 에스테르에는 예를 들면, 상표명 TWEEN 80하에 시판되는 폴리에틸렌 글리콜-20 소르비탄 모노올레이트가 포함된다.

적합한 담즙 염에는 예를 들면, 나트륨 콜레이트, 나트륨 데옥시콜레이트 또는 이의 혼합물이 포함된다.

적합한 지방산에는 예를 들면, 올레산이 포함된다. 적합한 지방산 염에는 예를 들면, 나트륨 카프레이트가 포함된다.

적합한 퀸레이트화제에는 예를 들면, 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA) 및 이의 염(이의 나트륨 염을 포함함)이 포함된다.

적합한 아실 카르니틴에는 예를 들면, 팔미토일 카르니틴이 포함된다. 적합한 아실 콜린에는 예를 들면, 라우로일 콜린이 포함된다.

본 발명의 고형의 약제학적 투여 형태는 임의로 당해 약제학적 조성물의 고형의 투여 형태를 형성하기 위한 하나 이상의 첨가제를 포함할 수 있다. 적합한 임의의 첨가제에는 충전제, 봉해제, 결합제, 윤활제 또는 이의 혼합물이 포함된다. 흡수 증진제 또한 유일한 첨가제 또는 고형의 투여 형태를 형성하기 위한 첨가제 중 하나의 기능을 제공할 수 있다.

예시적 충전제에는 예를 들면, 락토스, 미세결정질 셀룰로스, 만니톨, 인산칼슘, 예비젤라틴화 전분, 예비젤라틴화 슈크로스 또는 이의 혼합물이 포함된다. 미세결정질 셀룰로스가 특히, 내과립화(intrgranulation) 및 외과립화(extragranulation) 성분으로서 바람직하다.

예시적 봉해제에는 예를 들면, 크로스카멜로스 나트륨, 전분, 나트륨 전분 글리콜레이트, 예비젤라틴화 전분, 크로스포비돈 및 이의 혼합물이 포함된다. 크로스카멜로스 나트륨이 특히, 내과립화 및 외과립화 성분으로서 바람직하다.

예시적 결합제에는 예를 들면, 포비돈(폴리비닐 피롤리돈 또는 PVP로도 공지된), 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 폴리비닐 알콜, 젤라틴, 고무 및 이의 혼합물이 포함된다. 포비돈이 바람직하다. 바람직하게는, 결합제가 존재하는 경우, 이를 당해 조성물에 당해 조성물의 총 중량을 기준으로 하여, 바람직하게는 약 0.5중량% 내지 약 10중량%, 보다 바람직하게는 약 1.5중량% 이상, 가장 바람직하게는 약 2.5중량% 이상의 양으로 포함시킨다.

예시적 윤활제에는 예를 들면, 마그네슘 스테아레이트, 나트륨 스테아릴 푸마레이트 및 이의 혼합물이 포함된다.

바람직하게는, 고형의 투여 형태를 형성하기 위한 이들 첨가제는 전체로서 당해 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 0.25중량% 이상, 보다 바람직하게는 약 0.25중량% 내지 약 95중량%, 및 가장 바람직하게는 약 0.25중량% 내지 약 33중량%를 구성할 것이다.

고형의 약제학적 투여 형태는 습식, 건식, 유동층 과립화 및 직접 압착 기법을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는, 경구 고형 투여 형태를 형성하는 통상의 제조 기법으로 제조할 수 있다. 이러한 기법은 이의 전문이 본원에 참조로서 인용되어 있는 문헌[참조: Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition(Easton, PA: Mack Publishing Company, 2000), 858-893쪽]에 기술되어 있다. 실시예 1 및 실시예 2에 사용된 습식 과립화 기법은 산제 혼합물의 밀도를 0.33g/ml 내지 0.59g/ml로 개선시켜, 활성 성분 ([2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산) 300mg을 크기 #0의 HPMC 캡슐제 내로 캡슐화하였다.

본 발명의 고형의 약제학적 투여 형태는 또한 임의로 저장 및 다회 용량 사용 중 미생물의 성장을 방지하기 위한 하나 이상의 항미생물 보존제를 함유할 수 있다. 적합한 보존제의 예는 염화벤즈알코늄, 티머살, 클로로부탄올 또는 파라벤 또는 이의 배합물이다. 당해 조성물 중 보존제의 농도는 사용하는 보존제에 의존하지만, 바람직하게는 당해 조성물 중에 존재하는 보존제의 총 양은 당해 조성물의 총 중량을 기준으로 하여 약 0.1중량% 내지 약 2.0중량%의 범위일 것이다.

본 발명의 다른 양태에서, 고형의 약제학적 투여 형태는 포유동물에 존재하는 임의의 기타 의학적 질환을 치료하는 데 사용되는 제제들과 같은 하나 이상의 기타 약제학적 활성제를 함유할 수 있다. 이러한 약제학적 활성제의 예에는 통증 완화제, 항혈관형성제, 항신생물제, 항당뇨병제, 소염제 또는 위장관 제제 또는 이의 배합물이 포함된다. 약제학적 활성제의 보다 완벽한 목록은 출판사[Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ]에서 출판된 문헌[참조: Physicians' Desk Reference, 55th Edition, 2001]에서 찾을 수 있다. 이를 제제 각각을 출판사[Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ]에서 출판된 문헌[참조: Physicians' Desk Reference, 55th Edition, 2001]에 제품에 대해 기술된 바와 같이, 치료학적 유효 용량 및 당해 분야에 공지된 투약 계획에 따라 투여할 수 있다.

본 발명은 또한 본원에 기술된 투약 계획 및 방법에 사용하도록 설계된 약제학적 제형의 키트 또는 포장을 포함한다. 이들 키트는 바람직하게는 특정한 투여 간격 또는 주기에 걸친 일일 경구 투여용, 바람직하게는 1일당 쳐방된 경구 투여의 횟수에 바람직하게 설계되었으며, 투약 계획 또는 주기의 각각의 날마다 섭취해야 하는 1회 경구 제형 또는 경구 제형의 배합물을 나타내도록 구성되어 있다. 바람직하게는, 각각의 키트는 명시된 각각의 날에 섭취해야 할 경구 정제를 포함할 것이며, 일부 양태에서는, 하나의 경구 정제는 나타낸 배합된 1일 용량 각각을 함유할 것이며, 다른 양태에서는, 개별적 화합물의 투여를 개별적 제형 또는 조성물로 존재할 것이다. 포장 또는 키트가 적합한 날 또는 시간의 적합한 조성물의 투여를 제시하는 달력 또는 요일 계획표를 첨부하도록 하는 것이 가장 바람직하다.

본 발명의 다른 양태에서, 본 발명은 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 치료학적 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에게 경구 투여함을 포함하여, 글루타메이트 이상과 관련된 하나 이상의 질환을 치료하는 방법을 제공한다. 본원에 사용된 바와 같은 "관련된"은 글루타메이트 이상에 의해 직접 또는 간접적으로 유발된 질환을 지칭한다. "글루타메이트 이상"은 글루타메이트 및/또는 이의 수용체가 질병 또는 장애에 대한 기여 인자로서 결부된 질병 또는 장애에 의해 야기된 임의의 질환을 지칭한다. 글루타메이트 이상과 관련된 것으로 사료되는 질환에는 혈전색전성 또는 출혈성 뇌졸증과 같은 범위의 질환을 초래하는 대뇌 혈관(예를 들면, 뇌졸증) 또는 뇌경색, 또는 뇌혈관연축을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는 대뇌 혈관 장애과 같은, 글루타메이트 이상과 관련된 혈관 장애; 대뇌 외상; 근육 연축; 및 간질 또는 경련증증과 같은 경련성 장애; 뇌 내장; 통증; 공황발작, 광장공포증, 공황 장애, 특이성 공포증, 사회 공포증, 강박장애, 외상후 스트레스 장애, 급성 스트레스 장애, 범불안 장애, 분리 불안 장애 또는 물질 유도성 불안 장애와 같은 불안 장애; 양극성 장애(예를 들면, 제I 양극성 장애, 제II 양극성 장애 및 순환성기분장애), 우울장애(예를 들면, 주우울장애, 기분저하장애 또는 물질 유도성 기분 장애), 기분 애피소드(예를 들면, 주기분저하 애피소드, 조증성 애피소드, 혼재성 애피소드 및 경조증 애피소드)와 같은 기분 장애; 정신분열증; 정신분열형 장애; 정신분열정동장애; 기억력 손실과 같은 인지 장애; 및 파킨슨병, 헌팅턴병, 알츠하이머병, 근위축축삭경화증 또는 예를 들면, 루이소체병, 알츠하이머병, 전두측두형 치매 또는 AIDS와 같은 만성 신경퇴행성 장애가 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 정신분열증, 기분 장애 및 불안 장애와 같은 상기한 정신 장애에 관하여, 각각의 정신 장애의 보다 완벽한 설명을 위해 문헌[참조: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Washington, DC, American Psychiatric Association(1994)]을 참조한다. 글루타메이트 이상에 관련되었다고 사료되는 추가 질환에는 염증성 질환; 저혈당증; 당뇨병 말단 기관 합병증; 심정지; 질식성 무산소증(예를 들면, 익수, 폐 수술 및 대뇌 외상으로 의한); 및 척수 손상이 포함된다. 본 발명의 화합물은 또한 섬유근통, 과민성 대장증후군 및 대상포진(띠헤르페스)으로 인한 합병증(예를 들면, 대상포진후 신경통)의 치료에 사용할 수 있다. 본 발명의 약제학적 조성물은 또한 아편성 진통제에 대한 내성을 예방하기 위해 또는 중독성 약물의 금단 증상의 제어를 돋기 위해 사용할 수 있다. 따라서, 본 발명은 하나 이상의 화학식 I의 화합물의 치료학적 유효량을 이를 필요로 하는 포유동물에 경구 투여함을 포함하여 상기한 질환 각각을 치료하는 방법을 제공한다.

한 바람직한 양태에서, 본 발명에 유용한 화합물은 통증을 치료하는 데 사용된다. 통증은 예를 들면, 급성 통증(단기) 또는 만성 통증(재발하거나 지속적인)일 수 있다. 통증은 또한 중추적이거나 말초적일 수 있다.

급성 또는 만성일 수 있고, 본 발명의 방법에 따라 치료할 수 있는 통증의 예는 염증성 통증, 근골격통, 골통, 요천골통, 경부통 또는 상부요통, 내장성 통증, 체성 통증, 신경병증 통증, 암 통증, 상해 또는 수술로 인한 통증(예를 들면, 화상통 또는 치통), 또는 두통(예를 들면, 편두통 또는 긴장성 통증) 또는 이들 통증의 배합일 수 있다. 당해 분야의 숙련가는 이들 통증이 다른 것과 중복될 수 있음을 인지할 것이다. 예를 들면, 염증으로 인한 통증은 또한 사실상 내장성 통증 또는 근골격통일 수 있다.

본 발명의 바람직한 양태에서, 본 발명에 유용한 화합물을 포유동물에 투여하여 예를 들면, 말초 또는 중추신경계의 손상 또는 병리학적 변화와 관련된 신경병증 통증; 암 통증; 예를 들면, 복부, 골반 및/또는 회음부 또는 췌장염과 관련된 내장성 통증; 예를 들면, 하부 또는 상부 등, 척수, 섬유근통, 턱관절 또는 근육근막통증증후군과 관련된 근골격통; 예를 들면, 골관절염, 류마티스 관절염 또는 척수 협착증과 같은 뼈 또는 관절 퇴행 장애와 관련된 골통; 편두통 또는 긴장성 두통과 같은 두통; 또는 HIV, 겸상적혈구 빈혈증, 자가면역장애, 다발성 경화증과 같은 감염 또는 염증(예를 들면, 골관절염 또는 류마티스 관절염)과 관련된 통증과 같은 만성 통증을 치료한다.

보다 바람직한 양태에서, 본 발명에 유용한 화합물은 만성 통증, 즉 신경병증 통증, 내장성 통증, 근골격통, 골통, 암 통증 또는 염증성 통증 또는 이의 조합을 본원에 기술된 방법에 따라 치료하기 위해 사용한다. 염증성 통증은 각종 의학적 질환(예를 들면, 골관절염, 류마티스 관절염, 수술 또는 상해)과 관련될 수 있다. 신경병증 통증에는 말초 신경병증 통증, 중추 신경병증 통증 또는 이의 배합이 포함된다. 신경병증 통증은 예를 들면, 당뇨병 신경병증, 대상포진후 신경통, 삼차신경통, 복합 부위 통증 증후군, 허리 또는 경부 신경근증, 섬유근통, 설인두 신경통, 반사교감신경 퇴행위축증, 작열통, 시상 증후군, 신경근 건열, 의미불명 단클론성 감미병증(MGUS) 신경병증, 사르코이드 다중신경병증, 각종 원인(예를 들면, HIV를 치료하기 위해 사용된 약제)으로 유발된 HIV-관련 신경병증, 말초 신경병증(예를 들면, 연결조직 질병을 갖는 말초 신경병증), 부신생물 감각 신경병증, 가족성 아밀로이드 다중신경병증, 후천성 아밀로이드 다중신경병증, 선천성 신경병증, 신부전을 동반한 신경병증, 유전적 감각 자가 신경병증, 패브리병(Fabry's disease), 말초 및/또는 중추 감각화를 초래하는 손상에 의해 야기된 셀리악병 또는 신경 손상(예를 들면, 환상지 통증, 반사교감신경 퇴행위축증 또는 흉강절개술후 통증), 화학치료요법제 또는 질병, 화학적 손상, 비소와 같은 독소 신경병증, 영양 결핍 또는 대상포진 또는 HIV와 같은 바이러스

또는 세균 감염을 치료하기 위해 사용되는 기타 제제에 의해 유발된 신경병증을 포함하는 암-관련 신경병증 또는 이의 조합과 관련될 수 있다. 본 발명의 화합물의 사용 방법은 추가로 신경병증 통증이 전이성 침윤, 통증지방증, 화상, 또는 시상 질환과 관련된 중추 통증에 대한 2차 질환인 치료를 포함한다.

상기한 신경병증 통증은 또한 임의의 상황에서 "통증성 소섬유 신경병증"(예를 들면, 특발성 소섬유 통증성 감각 신경병증) 또는 "통증성 대섬유 신경병증"(예를 들면, 탈수초성 신경병증 또는 축삭 신경병증) 또는 이의 배합으로 분류될 수 있다. 이러한 신경병증은 예를 들면 이의 전문이 본원에 참조로 인용되어 있는 문헌[참조: J. Mendell et al., N. Engl. J. Med. 2003, 348:1243-1255]에 보다 상세히 기술되어 있다.

상기한 바와 같이, 본 발명의 방법은 물론 신체적 및/또는 내장 통증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 방법에 따라 치료할 수 있는 체성 통증은 수술, 치과술, 화상 또는 외상성 신체 상해에서 겪을 수 있는 구조적 또는 연조직 상해와 관련된 통증을 포함한다. 본 발명의 방법에 따라 치료할 수 있는 내장 통증의 예에는 궤양결장염, 과민성대장증후군, 과민성 방광, 크론병, 류마티스통증(관절통증), 종양, 위염, 췌장염, 기관 감염 또는 담즙관 장애 또는 이의 배합과 같은 내부 기관의 질병과 관련되거나 이로부터 기인한 유형의 통증이 포함된다. 당해 분야의 숙련가는 본 발명의 방법에 따라 치료할 통증이 또한 통각과민, 이질 통증 또는 둘 다의 질환과 관련될 수 있음을 인식할 것이다. 따라서, 만성 통증은 말초 또는 중추 감작화를 동반하거나 동반하지 않을 수 있다.

본 발명에 유용한 화합물은 또한 여성 질환과 관련된 급성 및/또는 만성 통증(또한 여성-특이적 통증으로 지칭될 수 있는)을 치료하는 데 사용할 수 있다. 이러한 통증 그룹에는 월경, 배란, 임신 또는 출산, 유산, 자궁외 임신, 역행 월경, 난포 또는 황체 낭과열, 골반장기 자극, 자궁 섬유화, 샘근육증, 자궁내막증, 감염 및 염증, 골반 기관 허혈, 폐쇄, 내복부 유착, 골반 장기의 해부학적 왜곡, 난소 종기, 골반 지지 손실, 종양, 골반 울혈 또는 비부인과 원인으로 인한 연관통과 관련된 통증을 포함하는, 여성에게만 또는 여성에게 나타나는 통증이 포함된다.

본원에 사용된 바와 같은 용어 "치료" 또는 "치료하는"은 포유동물에서 이미 발생한 통증을 부분적으로 또는 완전히 완화시키는 것 외에, 또한 통증의 발생을 완전히 또는 부분적으로 억제(즉, 예방)함을 포함함을 의미한다. 따라서, 본 발명의 화합물을 통증을 겪기 전에 포유동물에 투여하여 통증의 발생을 부분적으로 또는 완전히 억제할 수 있다.

한 양태에서, 본 발명에 사용된 화합물을 수술 과정과 연관된 통증의 발생을 부분적으로 또는 완전히 억제하기 위해 수술 과정 전 또는 수술 과정 중에 투여할 수 있다. 바람직한 양태에서, 본 발명에 유용한 화합물을 바람직하게는 수술 과정 약 0.25시간 내지 약 4시간 전에 투여한다. 보다 긴 시간의 수술 과정시에는, 바람직하게는 수술 과정 중 당해 화합물의 생체 내 반감기($T_{1/2}$)에 상응하는 매 시간 간격마다 투여를 반복한다. 바람직한 양태에서, 실시예 1에 따르는 제형에 대해서는, 수술 과정 중 약 매 4시간 내지 8시간마다 투여를 반복한다.

본 발명의 다른 양태에서, 수술 과정 전 본 발명에 유용한 화합물의 투여가 수술 과정 후 투여한 아편성 진통제(예를 들면, 물핀)와 같은 기타 통증 완화제의 효능 및/또는 효과를 증가시킬 수 있고/거나 외과수술 후 통증을 치료하는 데 필요한 통증완화제의 양을 감소시킬 수 있음이 밝혀졌다. 따라서, 본 발명은 본 발명에 유용한 화합물을 수술 과정 전 또는 수술 과정 중에 투여하고, 아편성 진통제와 같은 하나 이상의 통증 완화제의 치료학적 유효량을 수술 과정 후 또는 수술 과정 중에 투여함을 포함하여, 수술 과정과 관련된 통증을 치료하는 방법을 제공한다. 바람직한 양태에서, 본 발명의 화합물을 또한 수술 과정 후에, 바람직하게는 하나 이상의 통증 완화제와 배합하여 투여할 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 "수술 과정"은 혈액, 혈관, 지방, 피부, 연결 조직, 근육, 내부 기관, 샘, 뼈, 연골, 신경, 골수, 근막, 수막, 감각 기관, 뇌 또는 척수를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는 임의의 조직, 기관 또는 신체계 내에서의 모든 치료, 진단 및/또는 미용 조작, 파열, 운동, 방사, 절제, 화학적 변경을 포함한다. 수술 과정에는 예를 들면, 보다 전통적인 기법 외의, 레이저, 초음파 및 방사선과 같은 최신의 수술 기법을 사용하여 포유동물에서 수행되는 과정이 포함된다.

다른 양태에서, 본 발명에 유용한 화합물을 투여하여 신경병증 통증 질환의 발생을 완전히 또는 부분적으로 억제할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물을 대상포진에 걸린 포유동물 또는 암 치료중인 포유동물과 같은 신경병증 통증 질환의 발생의 위험이 있는 포유동물에 투여할 수 있다.

본 발명의 다른 양태에서, 본 발명에 유용한 화합물을 포유동물에 존재하는 임의의 기타 의학적 질환을 치료하는 데 사용되는 제제와 같은 기타 약제학적 활성제 하나 이상과 함께 포유동물에 투여할 수 있다. 이러한 약제학적 활성제의 예에는 통증 완화제, 항혈관형성제, 항신생물제, 항당뇨병제, 항감염제 또는 위장관 제제 또는 이의 배합물이 포함된다.

하나 이상의 기타 약제학적 활성제를 하나 이상의 본 발명의 화합물과 함께 동시에(예를 들면, 동시에 개별적으로 또는 약제학적 조성물로 함께), 및/또는 연속적으로 치료학적 유효량으로 투여할 수 있다.

기타 약제학적 활성제의 투여 방법은 본 발명의 화합물에 대해 사용되는 투여 경로와 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들면, 기타 약제학적 활성제를 경구 또는 비경구 투여(예를 들면, 근육내, 복강내, 경막외(epidural), 경막내, 정맥내, 비강내 또는 설하와 같은 점막내, 피하 또는 경피 투여)로 투여할 수 있다. 바람직한 투여 경로는 선택된 특정 약제학적 활성제 및 당해 분야에 공지된 이의 권장 투여 경로(들)에 의존할 것이다.

보다 완전한 약제학적 활성제 목록은 출판사[Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ]에서 출판된 문헌[참조: Physicians' Desk Reference, 55th Edition, 2001]에서 찾을 수 있다. 이들 제제 각각을 출판사[Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ]에서 출판된 문헌[참조: Physicians' Desk Reference, 55th Edition, 2001]에 상품에 대해 기록된 바와 같이, 치료학적 유효 용량 및 당해 분야에 공지된 투약 계획에 따라 투여할 수 있다.

본 발명의 바람직한 양태에서, 본 발명에 유용한 화합물을 하나 이상의 기타 통증 완화제와 함께 포유동물에 투여하여 포유동물의 통증을 치료할 수 있다. "통증 완화제"란 통증 증상을 직접 또는 간접적으로 치료하는 임의의 제제를 의미한다. 직접적 통증 완화제의 예에는 예를 들면, 항-류마티스 제제와 같은 소염제가 포함된다.

하나 이상의 기타 통증 완화제를 본 발명의 화합물과 동시에(예를 들면, 동시에 개별적으로 또는 약제학적 조성물로서 함께), 및/또는 연속적으로 투여할 수 있다. 바람직하게는, 본 발명의 화합물 및 하나 이상의 통증 완화제를 둘 다가 포유동물의 체내에 통증을 치료하는 특정한 기간 동안 존재할 수 있도록 하는 방법으로 투여한다.

기타 통증 완화제의 투여 방법은 본 발명의 화합물에 사용한 투여 경로와 동일하거나 상이할 수 있다. 예를 들면, 아편유사제를 바람직하게는 경구, 정맥내, 비강내 또는 근육내 투여 경로로 투여한다.

당해 분야의 숙련가는 포유동물에 투여한 기타 통증 완화제의 용량이 문제의 특정 통증 완화제 및 목적하는 투여 경로에 따를 것임을 인지할 것이다. 따라서, 기타 투여 완화제를 출판사[Medical Economics Co., Inc., Montvale, NJ]에서 출판된 문헌[참조: Physicians' Desk Reference, 55th Edition, 2001]과 같은 참조문헌에 개시된 바와 같이, 당해 분야의 숙련가에게 공지된 실행 절차에 따라 복용시키고 투여할 수 있다.

본 발명의 화합물과 함께 투여할 수 있는 통증 완화제의 예에는 비마약성 진통제 또는 마약성 진통제와 같은 진통제; 비스테로이드계 소염제(NSAID), 스테로이드 또는 항류마티스 제제와 같은 소염제; 베타 아드레날린성 차단제, 에르고트 유도체 또는 이소메텝텐과 같은 편두통 제제; 아미트립타일린, 데시프라민 또는 이미프라민과 같은 트리사이클릭 항우울제; 가바펜틴, 카바마제핀, 토피라메이트, 나트륨 발프로에이트 또는 페닐토인과 같은 항간질제; α_2 효능제; 또는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제/선택적 노르에피린 흡수 억제제 또는 이의 배합물이 포함된다. 당해 분야의 숙련가는 이후에 기술하는 일부 제제가 통증 및 염증과 같은 다중 질환을 완화시키는 작용을 하는 반면, 다른 제제는 통증과 같은 단 하나의 증상만을 완화시킬 수 있음을 인지할 것이다. 다수의 특성을 갖는 제제의 구체적 예는 아스피린이며, 여기서, 아스피린은 고용량으로 제공하는 경우에는 소염제이지만, 저용량일 경우에는 단지 진통제이다. 통증 완화제는 상기한 제제의 임의의 배합물을 포함할 수 있으며, 예를 들면, 통증 완화제는 마약성 진통제와 배합한 비마약성 진통제일 수 있다.

본 발명의 바람직한 양태에서, 본 발명의 하나 이상의 화합물을 본원에 상기한 방법에 따라 하나 이상의 아편성 진통제와 함께 투여하여 통증을 치료한다. 본 발명의 화합물을 몰핀과 같은 하나 이상의 아편성 진통제와 함께 투여한 경우, 기타 비교측정자인 NMDA 길항제보다 더 큰 정도로 통증 지각 감소, 통증 완화 기간 증가, 및/또는 부작용 감소와 같은 유리한 효과를 갖는 것으로 밝혀졌다.

본 발명은 이제 다음의 구체적인 비제한적 실시예를 참조하여 예시될 것이다. 유기 합성 분야의 숙련가들은 여전히 본 발명의 화합물에 대한 다른 합성 경로를 알고 있을 것이다. 본원에서 사용된 시약 및 중간체는 시판되는 것을 구입하거나 표준 문헌 방법에 따라 제조한다.

다른 양태에서, 본 발명은 화학식 I의 화합물을 함유하는 제형을 형성하는 방법에 관한 것이다. 당해 방법은 습식 과립 형성 단계; 및 고형 투여 형태 형성 단계를 포함한다. 습식 과립은 하나 이상의 결합제, 바람직하게는 포비돈; 임의로 하나 이

상의 충전제, 바람직하게는 미세결정질 셀룰로스; 임의로 하나 이상의 봉해제, 바람직하게는 크로스카멜로스 나트륨; 및 하나 이상의 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염, 바람직하게는, [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염을 함유한다.

특정 바람직한 양태에서, 습식 과립은 하나 이상의 충전제 또는 봉해제를 당해 화학식 I의 화합물 또는 약제학적으로 허용되는 이의 염과 무수 블렌딩한 후, 당해 무수 혼합물을 하나 이상의 습식 과립 형성용 결합제 용액으로 과립화하여 형성한다.

특정한 바람직한 양태에서, 당해 방법은 습식 과립을 건조시키는 단계; 무수 과립을 분쇄하는 단계; 및 이어서, 분쇄되고 건조된 과립을 하나 이상의 외과립화 성분(바람직하게는, 습식 과립 형성을 위해 첨가하는 충전제 및/또는 봉해제를 포함하는)과 임의로 블랜딩하는 단계를 포함한다.

특정 양태에서, 본 발명은 상기 과정에 의해 제조된 생성물에 관한 것이다.

본 발명은 이제 다음의 특이적, 비제한적 실시예를 참조로 하여 예시할 것이다. 유기 합성 분야의 숙련가들은 여전히 본 발명의 화합물에 대한 합성 경로를 인식할 것이다. 본원에 사용된 시약 및 중간체는 시판되는 것을 구입하거나 표준 문현 과정에 따라 제조한다.

실시예

본 발명은 추가로 다음의 실시예에 정의되어 있으며, 달리 언급되지 않는 한, 모든 부 및 퍼센트는 중량 단위이며, 도는 섭씨이다. 이들 실시예는 본 발명의 바람직한 양태를 제시하였기는 하나, 오직 예시의 목적으로 제공된 것임을 이해해야 한다. 상기한 논의 및 이들 실시예로부터, 당해 분야의 숙련가는 본 발명의 필수적 특징을 규명하고, 이의 정신 및 영역을 벗어나지 않으면서, 각종 용도 및 조건에 맞추어 조정하기 위해 본 발명에 각종 변형 및 수정을 가할 수 있다.

실시예 1:

캡슐제 제형 (69.4% [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산)

3가지 강도(100, 200, 300mg 캡슐)을 하나의 통상의 습식 과립으로부터 제조하였다. 과립의 뱃치 크기는 1297.8g이었다. [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 캡슐의 모든 강도의 제형을 표 1에 나타내었다.

미세결정질 셀룰로스, [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산의 내과립 부분 및 크로스카멜로스 나트륨의 혼합물을 제조하였다. 포비돈을 정제수에 용해시켜 정제수 중 포비돈 용액을 제조하였다. 당해 혼합물을 고전단 과립화기에서 포비돈 용액과 함께 과립화시켰다. 필요에 따라, 추가의 정제수를 첨가하여 목적하는 과립 종말점을 달성하였다. 이어서 과립을 적합한 건조기에서 건조시키고, 분쇄하고 혼합기로 옮겼다. 미세결정질 셀룰로스 및 크로스카멜로스 나트륨을 과립에 첨가하고 혼합하였다. 마그네슘 스테아레이트를 첨가하고 혼합하였다. 캡슐-충전기를 #0 캡슐제 충전용 부분으로 설정하였다. 표적을 사용하는 갈색 불투명 하이드록시프로필메틸 셀룰로스(HPMC) 캡슐제 #0으로 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산(제형의 총 중량을 기준으로 하여, 69.35중량%)의 중량을 충전시켰다.

이들 캡슐에 대한 분석 데이터를 표 2에 나타내었다.

[표 1]

성분	100mg mg/캡슐	200mg mg/캡슐	300mg mg/캡슐
내과립			
[2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산	100.0	200.0	300.0

이세결정질 셀룰로스 (AVICEL PH 101)	13.91	27.82	41.73
포비돈 USP, 17 PF	3.61	7.22	10.83
크로스카멜로스 나트륨	5.77	11.54	17.31
외과립			
이세결정질 셀룰로스 (AVICEL PH 101)	14.42	28.84	43.26
크로스카멜로스 나트륨	5.77	11.54	17.31
마그네슘 스테아레이트(식물성 등급)	0.72	1.44	2.16
전체	144.20	288.40	432.60

[표 2]

시험	결과		결과		결과	
	100mg	200mg	300mg	98.3% LC	97.5% LC	98.9% LC
강도(HPLC)	98.3% LC	97.5% LC	98.9% LC			
함량 균일성	평균: 96.8% cv=3.8% 범위: 89.9 내지 101.2%	평균: 98.0% cv=2.7% 범위: 94.5 내지 101.8%	평균: 99.7% cv=1.5% 범위: 98.1 내지 102.6%			
용해	시간	평균 %	범위 %	평균 %	범위 %	평균 %
	15분	97.0	95 내지 99	98.6	97 내지 102	96.2
	30분	98.8	96 내지 102	99.7	98 내지 102	99.1
	45분	99.5	96 내지 102	99.8	98 내지 102	99.6
						95 내지 103

LC= 1회 분량당(Label claim) RL= 방법 보고 한계치

실시예 2:

캡슐제 제형 (86.7% [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산)

실시예 1의 제조 과정을 다음의 성분을 사용하여 반복하였다:

성분	200mg mg/캡슐
내과립	
[2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산	200.0
포비돈 USP, 17 PF	3.53
크로스카멜로스 나트륨	7.05
이세결정질 셀룰로스(AVICEL PH 101)	14.1
외과립	
크로스카멜로스 나트륨	4.7
마그네슘 스테아레이트(식물성 등급)	1.18
전체	230.56

실시예 3:

캡슐제 제형(69.35% [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산)

실시예 1의 제조 과정을 다음의 성분을 사용하여 반복하였다.

성분	300mg
	mg/캡슐
내과립	
[2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산	208.05
포비돈 USP, 17 PF	7.5
크로스카멜로스 나트륨	12.00
미세결정질 셀룰로스(AVICEL PH 101)	28.95
외과립	
미세결정질 셀룰로스(AVICEL PH 101)	30.00
크로스카멜로스 나트륨	12.00
마그네슘 스테아레이트(식물성 등급)	1.5
전체	300

69.35% 활성 성분을 함유하는 통상의 과립을 습식 과립 방법으로 개발하였다. #0 캡슐에 각각 최종 블렌드 144.20mg 및 432.6mg을 충전시켜 100mg 또는 300mg 강도의 캡슐을 제조하였다.

실시예 4:

장용-피복된 정제 제형

정제에 대한 제형 연구를 습식 과립화 방법으로 수행하였다. 결합제로서 포비돈 K17(USP) 및 봉해제로서 크로스카멜로스 나트륨(제조원[FMC Corporation]으로부터 입수 가능한 Ac-Di-SolTM)을 사용하여 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 정제 200mg을 제조하였다. 이어서 당해 정제를 장용 피복제 용액으로 피복시켰다. 당해 정제를 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 200mg 정제의 기본 제형으로 사용하였다.

성분	투입/정제 (mg)	기능
내과립		
[2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산	200.00	활성 성분
크로스카멜로스 나트륨	7.05	봉해제
포비돈 USP, 17PF	3.53	결합제
외과립		
미세결정질 셀룰로스 (AVICEL PH 101)	14.10	희석제 및 봉해제
크로스카멜로스 나트륨	4.70	봉해제
마그네슘 스테아레이트	1.18	윤활제

당해 정제는 0.01N HCl 중에서 2시간 동안 온전한 상태를 유지하였다. 당해 정제는 인산 완충액(pH 6.8)에서 26분 내에 완전히 봉해되었다.

실시예 5:

나트륨 라우릴 설페이트을 함유하는 장용-피복된 정제 제형

나트륨 라우릴 설페이트을 함유하는 장용-피복된 정제 제형을 다음 표에 따라 제조하였다.

성분	투입/정제 (mg)	기능
내과립		
[2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산	200.00	활성 성분
크로스카멜로스 나트륨	7.05	붕해제
포비돈 USP, 17PF	3.53	결합제
외과립		
미세결정질 셀룰로스 (AVICEL PH 101)	14.10	희석제 및 붕해제
크로스카멜로스 나트륨	4.70	붕해제
나트륨 라우릴 스플레이트	5.88	흡수 증진제
마그네슘 스테아레이트	1.18	윤활제

당해 정제의 실용해(visulation)를 0.01N HCl 중에서 2시간 동안 수행한 후, 정제가 완전히 용해될 때까지 인산 완충액(pH 6.8)에서 수행하였고, 완충액 중에서의 실용해 시간은 24분이었다.

실시예 6:

EDTA 사나트륨을 함유하는 장용-피복된 정제 제형

EDTA 사나트륨을 함유하는 장용-피복된 정제 제형을 다음 표에 따라 제조하였다.

성분	투입/정제 (mg)	기능
내과립		
[2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산	200.00	활성 성분
크로스카멜로스 나트륨	7.05	붕해제
포비돈 USP, 17PF	3.53	결합제
외과립		
미세결정질 셀룰로스 (AVICEL PH 101)	14.10	희석제 및 붕해제
크로스카멜로스 나트륨	4.70	붕해제
EDTA 사나트륨	7.05	흡수 증진제
마그네슘 스테아레이트	1.18	윤활제

당해 정제의 실용해를 0.01N HCl에서 2시간 동안 수행한 후, 정제가 완전히 용해될 때까지 인산 완충액(pH 6.8)에서 수행하였고, 완충액 중에서의 실용해 시간은 26분이었다.

실시예 7: TWEEN 80을 함유하는 장용-피복된 정제 제형

TWEEN 80을 함유하는 장용-피복된 정제 제형을 다음 표에 따라 제조하였다.

성분	투입/정제 (mg)	기능
내과립		
[2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산	200.00	활성 성분
미세결정질 셀룰로스 (AVICEL PH 101)	29.00	희석제 및 붕해제
크로스카멜로스 나트륨	9.00	붕해제
폴리에틸렌 글리콜-20 소르비탄 모노올레이트 (TWEEN 80)	15.00	흡수 증진제

포비돈 USP, 17PF	10.50	결합제
외과립		
미세결정질 셀룰로스 (AVICEL PH 101)	29.00	희석제 및 봉해제
크로스카멜로스 나트륨	6.00	봉해제
마그네슘 스테아레이트	1.50	윤활제

당해 정제의 실용해를 0.01N HCl 중에서 2시간 동안 수행한 후, 정제가 완전히 봉해될 때까지 인산 완충액(pH 6.8)에서 수행하였고, 완충액 중에서의 실용해 시간은 15분이었다.

실시예 8: 카프르산나트륨을 함유하는 장용-피복된 정제 제형

라우릴 카프르산나트륨을 함유하는 장용-피복된 정제 제형을 다음 표에 따라 제조하였다:

성분	투입/정제 (mg)	기능
내과립		
[2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산	200.00	활성 성분
미세결정질 셀룰로스 (AVICEL PH 101)	20.00	희석제 및 봉해제
크로스카멜로스 나트륨	20.00	봉해제
카프르산나트륨	50.00	흡수 증진제
포비돈 USP, 17PF	18.00	결합제
성분	투입/정제 (mg)	기능
외과립		
미세결정질 셀룰로스 (AVICEL PH 101)	82.00	희석제 및 봉해제
크로스카멜로스 나트륨	8.00	봉해제
마그네슘 스테아레이트	2.00	윤활제

실시예 9: 장용-피복된 정제 제형 및 팔미토일 카르니틴을 함유하는 캡슐제 제형

장용-피복된 정제 제형 및 팔미토일 카르니틴을 함유하는 캡슐을 다음 표에 따라 제조하였다:

성분	%(WW)	mg/정제
내과립		
[2-(8,9-디옥소-2,6- 디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7) 엔-2-일)에틸]포스폰산	86.75	200.00
크로스카멜로스 나트륨 포비돈 USP, 17PF	3.06 1.53	7.05 3.53
외과립		
크로스카멜로스 나트륨	2.04	4.70
미세결정질 셀룰로스 (AVICEL PH 101)	6.11	14.10
마그네슘 스테아레이트	0.51	1.18
중심 정제 중량	100.00	230.56
장용 피막 중량	8.00	18.44
최종 정제 중량		249.00
팔미토일 카르니틴		

HGC#1

실시예 10:

비클 개에서의 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산의 생체이용률: 경구 투여 제형의 평가

당해 연구는 비클 개에서 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산의 생체이용률을 조사하기 위해 착수하였다. 실험 제형의 비교는 즉각 방출 캡슐제 제형 및 7개의 장용-피복된 제형을 포함하였다.

12마리의 암컷 비클 개를 4개의 그룹(3마리/그룹)으로 나누었다. 연구는 2기 교차 연구를 포함하였다. 1주 세척(washout)으로 각각의 처리를 구분하였다. 각각의 그룹에 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 1회 200mg 또는 400mg 용량을 투여하였다.

모든 제형을 물 10ml과 함께 투여하였다. 경정맥주사를 통해 프로토콜에 명시된 시간에 혈액 샘플을 추출하고; 혈장을 분리, 동결시키고 분석시까지 -70°C에서 저장하였다. 혈장 중 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산의 농도를 승인된 HPLC 검사로 측정하였다.

혈장 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 농도-시간 개요의 비구분 분석을 수행하였다. C_{max} 및 t_{max} 수치를 개별 개의 개요로부터 직접 찾아내었으며, AUC (0-24) 수치는 선형 사다리꼴 법칙을 사용하여 계산하였다. 결과는 표 3에 나타내었다.

당해 결과는 흡수 증진제를 함유하는 장용성 제형이 흡수 증진제를 함유하지 않는 즉각 방출형 캡슐에 비하여 보다 큰 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 노출을 제공함을 나타낸다. 또한 당해 결과는 흡수 증진제를 함유하는 장용성 제형이 등용량에서 흡수 증진제를 함유하지 않는 장용-피복된 캡슐보다 더 큰 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 노출을 제공함을 나타낸다. 장용성 제형 대 즉각 방출형 캡슐의 평균 용량-표준화 비율(AUC₀₋₂₄)은 1.20 내지 2.51의 범위였다.

[표 3]

제형	흡수 증진제	AUC ₀₋₂₄ (μ g · hr / mL)	AUC 비 ^a	C_{max} (μ g/mL)	C_{max} 비 ^a	t_{max} (시간)	t_{lag} (시간)
2x200mg 즉각 방출형 캡슐(상대적) (실시예 2)	없음	18.6(6.17)	-	6.20(4.53)	-	1.33(0.76)	0
1x200mg 장용-피복된 정제 (상대적)	없음	5.24(5.06)	0.56	2.55(2.34)	0.82	2.50(1.50)	0.83(0.58)
2x200mg 장용-피복된 정제 (상대적)	없음	22.3(9.14)	1.20	12.7(6.89)	2.03	2.67(1.15)	1.67(0.76)
2x200mg 장용-피복된 정제(상대적)	폴리에틸렌 글리콜-20 소르비탄 모노올레이트(TWEEN-80)	24.0(14.0)	1.29	14.5(9.30)	2.34	1.67(1.15)	0.67(1.15)
2x200mg 장용-피복된 정제	나트륨 라우릴 설페이트	36.9(31.4)	1.98	17.6(16.2)	2.84	1.00(0.00)	0

2x200mg 장용-피복된 정 제	나트륨 카프레이트	46.7(28.9)	2.51	24.8(20.4)	4.00	1.67(1.26)	0.17(0.29)
2x200mg 장용-피복된 정 제	EDTA	24.6(14.1)	1.32	13.5(9.99)	2.18	2.17(1.61)	1.18(0.75)
2x200mg 장용-피복된 정 제	팔미토일 카르 니틴	29.5(25.9)	1.59	15.5(16.4)	2.51	2.50(1.32)	1.17(2.02)

a: 평균 대 즉각 방출형 캡슐의 용량-표준화 비율

실시예 11:

[2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 1회 용량의 약동학적 연구

당해 연구는 단식시키면서, 500, 1000, 2000 및 4000mg 경구 용량을 투여하여 상승식 1회-용량 내성에 대한 연구를 수행하였다. 각각의 코호트(cohort)에서, 8명의 피검체에 위약(피검체 2명) 또는 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산의 처방 용량(피검체 6명)을 제공하였다. 단식 1000-mg 코호트의 피검체를 연구 2기에 교차하여 1000-mg 식후 용량을 투여하였다. 추가로, 2000-mg 용량 수준을 노년층 피검체 코호트에서 반복하였다.

표 4는 단식 단계에서 경구 투여 후의 연구에서, 모든 코호트로부터의 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 캡슐의 약동학적 특성을 요약한다. [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산은 급속하게 흡수되었고, 투여 후 1시간 내지 2시간 내에 최고 혈장 농도에 이르렀다. 이어서 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 혈장 농도는 6시간 내지 16시간의 평균 $t_{1/2}$ 로 단일- 또는 때로는 이중 지수 소거로 감소하였다. 제1 그룹의 피검체에 대해, 평균 절대 생체이용률은 4.3%로 추산되었다.

제2 그룹의 피검체에 대해, 표준화된 고지방, 고칼로리 식품에 이은 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산의 투여는 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산의 흡수를 지연시켰고, 평균 T_{max} 를 약 2시간(0.88에서 2.92시간으로) 연장시켰으며, 평균 C_{max} 를 67%(1179에서 392ng/ml로) 저하시켰다. 추가로, 식품과 함께 한 투여는 평균 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 AUC를 57%(5132 내지 2210ng·h/ml로) 감소시켰다.

[2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 2000mg(단식, 1회 용량)을 투여한 노년층 피검체에서, 평균 경구-용량 정화치(clearance)(C1/F)는 동일한 용량을 투여한 건강한 성인 피검체에 비해 약 10% 낮았다(3.14 대 3.50L/h/kg). 결론적으로, 평균 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 AUC는 노년층 피검체에서 약간 더 높았다(8891 대 7644ng·h/ml).

[표 4]

건강한 피검체에 1회 투여한 후 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 PK 매개변수의 평균 \pm SD(%CV)(그룹 당 n=6)

용량	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC (ng·h/mL)
500 mg 경구, 단식	320 \pm 63 (20%)	1.9 \pm 0.7 (39%)	6.7 \pm 6.4 (96%)	2140 \pm 542 (25%)
100 mg 1-시간, 주입	4007 \pm 512 (13%)	0.95 \pm 0.11 (12%)	8.3 \pm 8.8 (106%)	10226 \pm 1719 (17%)
1000 mg 경구, 단식	1179 \pm 618 (52%)	0.88 \pm 0.59 (67%)	14.6 \pm 9.3 (64%)	5132 \pm 1420 (28%)
1000 mg 경구, 공급	392 \pm 236 (60%)	2.92 \pm 1.20 (41%)	16.0 \pm 10.0 (63%)	2210 \pm 578 (26%)
2000 mg 경구, 단식	1786 \pm 1364 (76%)	1.42 \pm 0.96 (68%)	6.4 \pm 2.0 (32%)	7644 \pm 1828 (25%)
2000 mg 경구, 단식(노년층)	1606 \pm 628 (39%)	1.25 \pm 0.61 (49%)	14.1 \pm 11.1 (79%)	8891 \pm 1437 (16%)
4000 mg 경구, 단식	1488 \pm 436 (29%)	2.60 \pm 1.08 (42%)	9.1 \pm 4.6 (51%)	8982 \pm 1981 (22%)

* 표 4의 AUC는 t=0 내지 ∞ 동안 기록한 것이다.

실시예 12:

[2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산의 다회 용량의 약동학적 연구

당해 연구는 건강한 피검체에서 14일에 걸쳐 200, 400, 800 및 1600mg 경구 용량을 투여하면서 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산의 상향 다회-용량 내성 연구로서 수행하였다.

표 5는 다회 상향 용량을 투여한 후의 약동학 데이터를 기술한다. 도 1 내지 도 6은 다음을 나타낸다.

도 1은 건강한 피검체에 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 200, 400, 800 또는 1600mg을 투여한 후의 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산의 1회 투여에 대한 시간 함수(시간 단위)로서의 평균 혈장 농도(ng/ml 단위)의 플롯이다.

도 2는 건강한 피검체에 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 200, 400, 800 또는 1600mg을 투여한 후의 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산의 1회 용량에 대한 용량 함수(mg 단위)로서의 C_{max}(ng/ml 단위)의 플롯이다.

도 3은 건강한 피검체에 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 200, 400, 800 또는 1600mg을 투여한 후의 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산의 1회 용량에 대한 용량 함수(mg 단위)로서의 AUC(ng·h/ml 단위, t=0 내지 ∞)의 플롯이다.

도 4는 건강한 피검체에 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 200, 400, 800 또는 1600mg을 투여한 후의 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산에 대한 시간 함수(시간 단위)로서의 평균 항정 상태 혈장 농도(ng/ml 단위)의 플롯이다.

도 5는 건강한 피검체에 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 200, 400, 800 또는 1600mg을 투여한 후의 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산에 대한 용량 함수(mg 단위)로서의 항정 상태 C_{max}(ng/ml 단위)의 플롯이다.

도 6은 건강한 피검체에 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 200, 400, 800 또는 1600mg을 투여한 후의 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산에 대한 용량 함수(mg 단위)로서의 항정 상태 AUC(ng·h/ml 단위)의 플롯이다.

[표 5]

건강한 피검체에서의 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 PK 매개변수의 평균 \pm SD(%CV)

용량	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)	AUC** (ng·h/mL)
1회 용량 투여				
200 mg 경구, 단식	172 \pm 90 (52%)	1.3 \pm 0.5 (40%)	3.5 \pm 0.6 (18%)	699 \pm 201 (29%)
400 mg 경구, 단식	346 \pm 282 (82%)	2.0 \pm 1.6 (79%)	4.5 \pm 1.2 (27%)	1487 \pm 371 (25%)
800 mg 경구, 단식	715 \pm 524 (73%)	1.4 \pm 0.7 (47%)	8.3 \pm 1.3 (16%)	3188 \pm 800 (25%)
1600 mg 경구, 단식	962 \pm 592 (62%)	1.3 \pm 1.3 (98%)	6.9 \pm 1.7 (24%)	4057 \pm 1316 (32%)
다회 용량 투여(14일 채)				
200 mg q12h 경구, 흉금	153 \pm 75 (49%)	1.2 \pm 0.3 (27%)	6.6 \pm 3.9 (60%)	817 \pm 265 (32%)
400 mg q12h 경구, 단식	398 \pm 209 (53%)	1.6 \pm 1.3 (83%)	11.9 \pm 10.4 (87%)	1811 \pm 747 (41%)
800 mg q12h 경구, 단식	436 \pm 151 (35%)	1.4 \pm 0.6 (40%)	16.9 \pm 8.8 (52%)	2175 \pm 644 (30%)
1600 mg q12h 경구, 단식	1509 \pm 842 (56%)	1.4 \pm 1.3 (90%)	10.5 \pm 6.6 (63%)	4909 \pm 1211 (25%)

** 표5의 단일 용량 투여에 대해 기록된 AUC는 t=0 내지 ∞ 동안이다.
다중 용량 투여에 대해 기록된 AUC는 t=0 내지 12시간(τ_{au}) 동안이다.

분자량과 같은 물리적 특성, 또는 화학식과 같은 화학적 특성에 대한 범위가 본원에 사용된 경우, 그 안에 범위 특이적 양태의 모든 조합 및 세부조합을 포함시킬 것을 의도한다.

각각의 특히 명세서, 특히 출원 및 본원에 인용되거나 기술된 문헌의 전문이 본원에 참조로서 인용되어 있다.

당해 분야의 숙련가들은 수많은 변형 및 수정이 본 발명의 바람직한 양태에 가해질 수 있으며, 이러한 변형 및 수정이 본 발명의 정신을 벗어나지 않으면서 가해질 수 있음을 이해할 것이다. 따라서, 첨부한 청구항은 본 발명의 진정한 취지 및 범주에 속하는 모든 이러한 동등한 변형을 포함할 것을 의도한다.

도면의 간단한 설명

도 1은 건강한 피검체에서 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 200, 400, 800 또는 1600mg을 투여한 후의 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산의 평균 1회 용량에 대한 시간 함수(시간 단위)로서의 평균 혈장 농도(ng/ml 단위)의 플롯이다.

도 2는 건강한 피검체에 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 200, 400, 800 또는 1600mg을 투여한 후의 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산의 1회 용량에 대한 용량 함수(mg 단위)로서의 C_{max}(ng/ml 단위)의 플롯이다.

도 3은 건강한 피검체에 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 200, 400, 800 또는 1600mg을 투여한 후의 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산의 1회 용량에 대한 용량 함수(mg 단위)로서의 AUC(ng·h/ml 단위, t=0 내지 ∞)의 플롯이다.

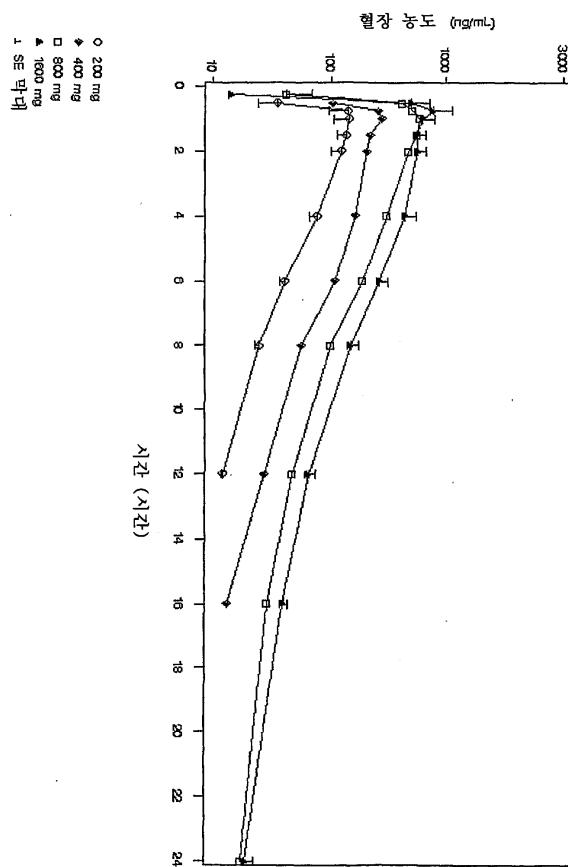
도 4는 건강한 피검체에 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 200, 400, 800 또는 1600mg을 투여한 후의 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산에 대한 시간 함수(시간 단위)로서의 평균 항정 상태 혈장 농도(ng/ml 단위)의 플롯이다.

도 5는 건강한 피검체에 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 200, 400, 800 또는 1600mg을 투여한 후의 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산에 대한 용량 함수(mg 단위)로서의 항정 상태 C_{max}(ng/ml 단위)의 플롯이다.

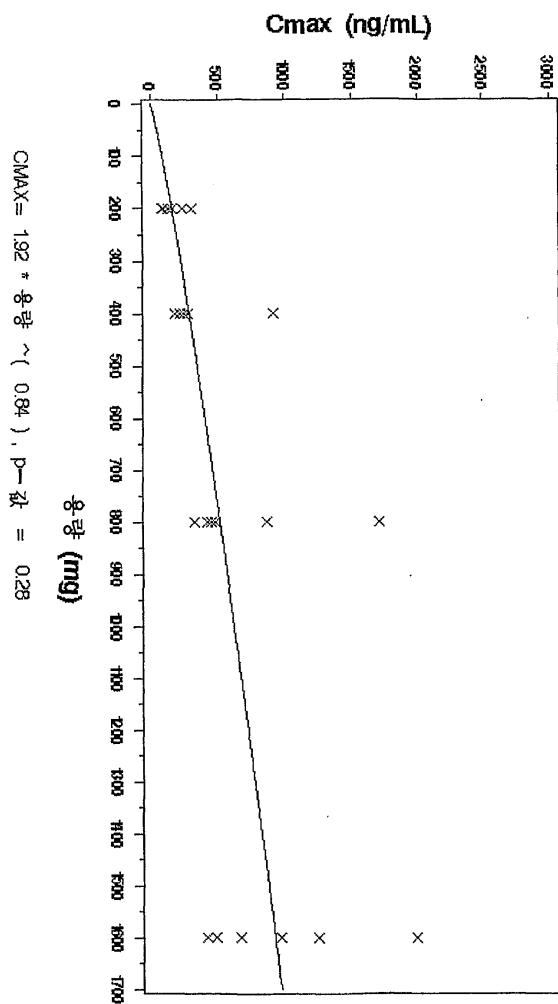
도 6은 건강한 피검체에 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산 200, 400, 800 또는 1600mg을 투여한 후의 [2-(8,9-디옥소-2,6-디아자바이사이클로[5.2.0]논-1(7)-엔-2-일)에틸]포스폰산에 대한 용량 함수(mg 단위)로서의 AUC(ng·h/ml 단위, t=0 내지 tau(12시간))의 플롯이다.

도면

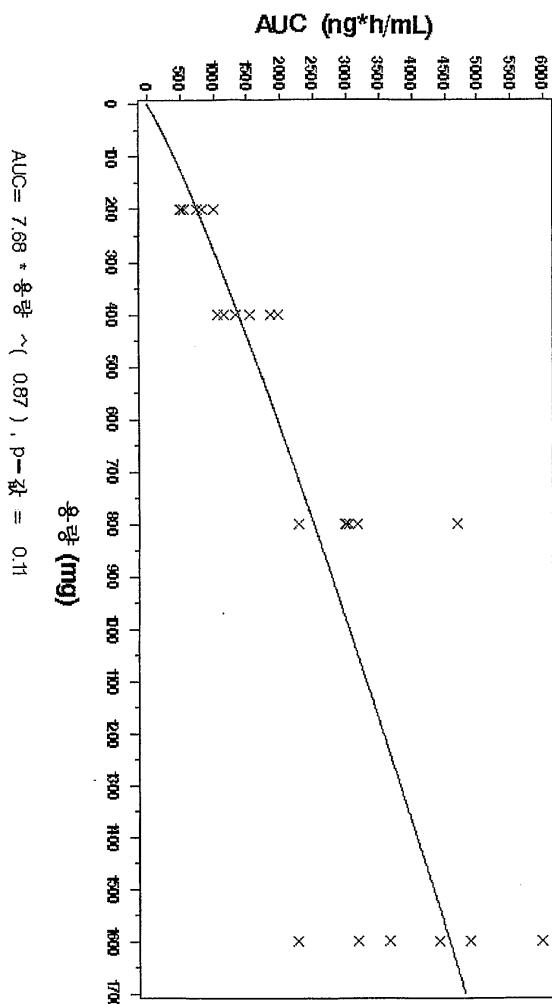
도면1



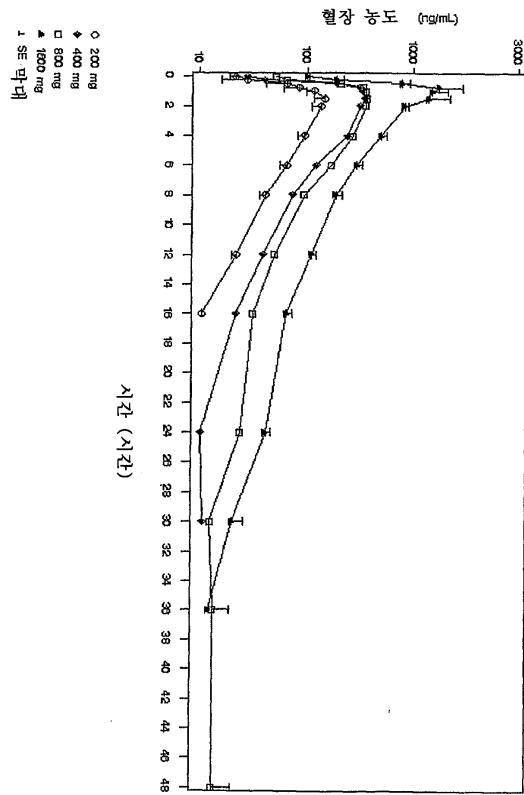
도면2



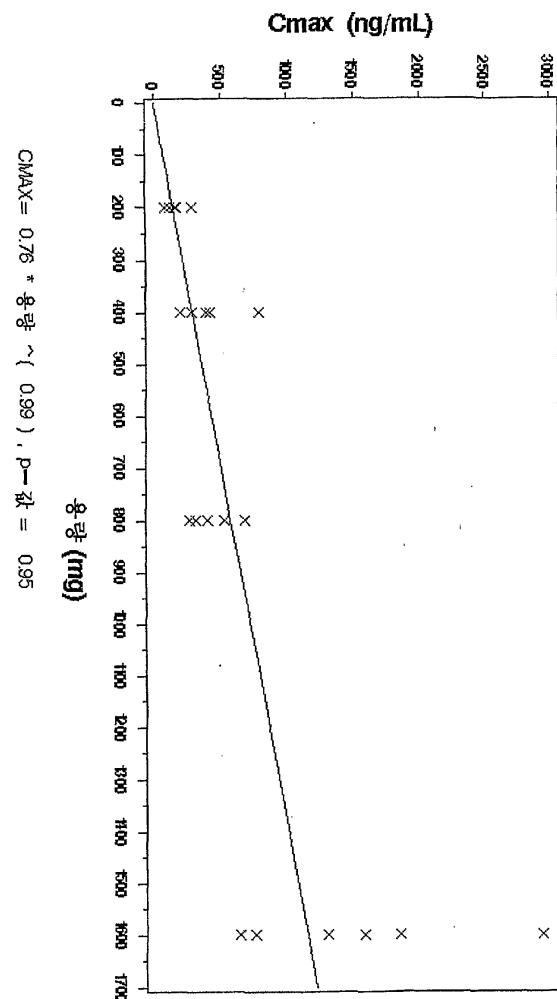
도면3



도면4



도면5



C_{MAX} = 0.76 * 용량 ~ (0.99), p-값 = 0.95

도면6

