(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0119432
(43) 공개일자 2021년10월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4427 (2006.01) *A61K 47/02* (2006.01)
A61K 47/26 (2017.01) *A61K 47/40* (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01) *A61P 7/02* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4427 (2013.01)
A61K 47/02 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7025742
(22) 출원일자(국제) 2020년01월24일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년08월13일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/015002
(87) 국제공개번호 WO 2020/159824
국제공개일자 2020년08월06일
(30) 우선권주장
62/798,012 2019년01월29일 미국(US)

(71) 출원인
엑시테라 파마슈티컬스 인코퍼레이티드
미국 매사추세츠주 01581 웨스트버러 스위트 280 웨스트 파크 드라이브 1900
(72) 발명자
헤이워드 닐 제이.
미국 매사추세츠주 01581 웨스트버러 스위트 280 웨스트 파크 드라이브 1900
체너드 버트랜드 엘.
미국 코네티컷주 06385 워터포드 웨일링 드라이브 7
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
하영욱

전체 청구항 수 : 총 96 항

(54) 발명의 명칭 **치료 화합물 및 조성물**

(57) 요 약

본원은 제 XIa 인자 또는 칼리크레인을 억제하는 화합물을 포함하는 약학 조성물, 및 그 사용 방법을 제공한다.

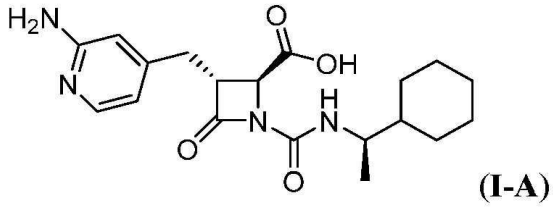
(52) CPC특허분류
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 47/40 (2013.01)
A61K 9/08 (2013.01)
A61K 9/1652 (2013.01)
A61P 7/02 (2018.01)
(72) 발명자
쉬 웨렌
미국 코네티컷주 06513 이스트 헤이븐 하이랜드 애비뉴 48
슈네겐뷔르거 필립 에릭
미국 매사추세츠주 02474 알링턴 챈들러 스트리트 33
플라시디 매테오 플라시도
미국 매사추세츠주 02474 알링턴 비컨 스트리트 45
가일 웬디 머서
미국 매사추세츠주 01742 콩코드 컴포드 로드 60
존 곤토 Ⅲ
미국 일리노이주 60614 시카고 노스 웨인 애비뉴 2537 아파트 2알

명 세 서

청구범위

청구항 1

화학식(I-A)의 화합물



(I-A)

또는 그 약학적으로 허용 가능한 염, 시클로덱스트린, 및 부형제를 포함하는 수성 약학 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서,

상기 시클로덱스트린은 알킬 시클로덱스트린, 히드록시알킬 시클로덱스트린, 카르복시알킬 시클로덱스트린, 및 술포알킬에테르 시클로덱스트린으로 이루어진 군에서 선택되는 약학 조성물.

청구항 3

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 시클로덱스트린은 히드록시프로필 β-시클로덱스트린인 약학 조성물.

청구항 4

제 1 항 또는 제 2 항에 있어서,

상기 시클로덱스트린은 술포부틸에테르 β-시클로덱스트린인 약학 조성물.

청구항 5

제 1 항 내지 제 4 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 부형제는 당(예를 들면 당류(예를 들면 단당류, 이당류 또는 다당류)) 또는 당알코올인 약학 조성물.

청구항 6

제 1 항 내지 제 5 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 부형제는 수크로스, 락토스, 트레할로스, 덱스트란, 에리스리톨, 아라비톨, 자일리톨, 소르비톨, 또는 만니톨, 또는 이들의 조합인 약학 조성물.

청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 부형제는 만니톨인 약학 조성물.

청구항 8

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 부형제는 락토스인 약학 조성물.

청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

완충제를 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 10

제 9 항에 있어서,

상기 완충제는 일양성자산 또는 다양성자산, 또는 이들의 조합인 약학 조성물.

청구항 11

제 9 항 또는 제 10 항에 있어서,

상기 완충제는 하나 이상의 물질의 용액인 약학 조성물.

청구항 12

제 9 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 완충제는 약산 및 약염기의 염의 용액인 약학 조성물.

청구항 13

제 9 항 내지 제 11 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 완충제는 약산과 강염기의 염의 용액인 약학적 조성물.

청구항 14

제 9 항 내지 제 13 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 완충제는 말레에이트 완충제, 시트레이트 완충제 및 포스페이트 완충제로 이루어진 군에서 선택되는 약학 조성물.

청구항 15

제 9 항 내지 제 14 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 완충제는 포스페이트 완충제인 약학 조성물.

청구항 16

제 15 항에 있어서,

상기 포스페이트 완충제는 모노나트륨 포스페이트, 디나트륨 포스페이트, 트리나트륨 포스페이트, 또는 이들의 조합의 용액인 약학 조성물.

청구항 17

제 1 항 내지 제 17 항 중 어느 한 항에 있어서,

가용화제를 추가로 포함하는 약학 조성물.

청구항 18

제 17 항에 있어서,

상기 가용화제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르(예를 들면 TWEEN® 20) 또는 폴리에틸렌 글리콜(예를 들면 PEG400)인 약학 조성물.

청구항 19

제 1 항 내지 제 18 항 중 어느 한 항에 있어서,

조성물의 pH는 약 2~약 8인 약학 조성물.

청구항 20

제 1 항 내지 제 19 항 중 어느 한 항에 있어서,

조성물의 pH는 약 6.8인 약학 조성물.

청구항 21

제 1 항 내지 제 20 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식(I-A)의 화합물의 농도는 약 0.1mg/mL~약 100mg/mL인 약학 조성물.

청구항 22

제 1 항 내지 제 21 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식(I-A)의 화합물의 농도는 약 10mg/mL인 약학 조성물.

청구항 23

제 9 항 내지 제 22 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 완충제의 농도는 약 1mM~약 500mm인 약학 조성물.

청구항 24

제 9 항 내지 제 23 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 완충제의 농도는 약 10mM인 약학 조성물.

청구항 25

제 23 항 또는 제 24 항에 있어서,

상기 완충제는 포스페이트 완충제인 약학 조성물.

청구항 26

제 1 항 내지 제 25 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 시클로덱스트린은 상기 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 0.1중량%~약 10중량%(예를 들면 약 0.5중량%~약 6중량%(예를 들면 약 0.7중량%~약 5.6중량%(예를 들면 약 2.1중량%~약 5중량%)))의 양으로 존재하는 약학 조성물.

청구항 27

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 시클로덱스트린은 상기 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 3.5중량%의 양으로 존재하는 약학 조성물.

청구항 28

제 1 항 내지 제 26 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 시클로덱스트린은 상기 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 5중량%의 양으로 존재하는 약학 조성물.

청구항 29

제 26 항 내지 제 28 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 시클로덱스트린은 히드록시프로필 β-시클로덱스트린인 약학 조성물.

청구항 30

제 1 항 내지 제 29 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 부형제는 상기 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 0.1중량%~약 10중량%의 양으로 존재하는 약학 조성물.

청구항 31

제 1 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 부형제는 상기 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 3중량%의 양으로 존재하는 약학 조성물.

청구항 32

제 1 항 내지 제 30 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 부형제는 상기 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 5중량%의 양으로 존재하는 약학 조성물.

청구항 33

제 30 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 부형제는 만니톨인 약학 조성물.

청구항 34

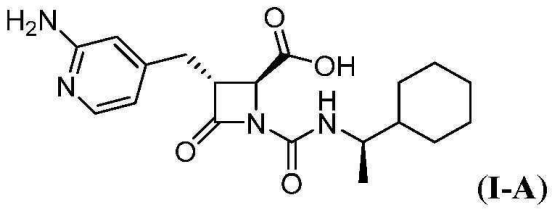
제 30 항 내지 제 32 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 부형제는 락토스인 약학 조성물.

청구항 35

입자를 포함하는 약학 조성물로서,

상기 입자는 화학식(I-A)의 화합물



(I-A)

또는 그 약학적으로 허용 가능한 염, 시클로덱스트린, 및 벌킹제를 포함하는

약학 조성물.

청구항 36

제 35 항에 있어서,

상기 시클로덱스트린은 알킬 시클로덱스트린, 히드록시알킬 시클로덱스트린, 카르복시알킬 시클로덱스트린, 및 술포알킬에테르 시클로덱스트린으로 이루어진 군에서 선택되는 약학 조성물.

청구항 37

제 35 항 또는 제 36 항에 있어서,

상기 시클로덱스트린은 히드록시프로필 β-시클로덱스트린인 약학 조성물.

청구항 38

제 35 항 또는 제 36 항에 있어서,

상기 시클로덱스트린은 술포부틸에테르 β-시클로덱스트린인 약학 조성물.

청구항 39

제 35 항 내지 제 38 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 벌킹제는 당(예를 들면 당류(예를 들면 단당류, 이당류 또는 다당류)) 또는 당알코올인 약학 조성물.

청구항 40

제 35 항 내지 제 39 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 벌킹제는 수크로스, 락토스, 트레할로스, 덱스트란, 에리스리톨, 아라비톨, 자일리톨, 소르비톨, 또는 만니톨, 또는 이들의 조합인 약학 조성물.

청구항 41

제 35 항 내지 제 40 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 벌킹제는 만니톨인 약학 조성물.

청구항 42

제 35 항 내지 제 40 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 벌킹제는 락토스인 약학 조성물.

청구항 43

제 35 항 내지 제 42 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 벌킹제는 동결건조보호제인 약학 조성물.

청구항 44

제 35 항 내지 제 43 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식(I-A)의 화합물의 농도는 조성물의 약 0.1중량%～약 10중량%인 약학 조성물.

청구항 45

제 35 항 내지 제 44 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식(I-A)의 화합물의 농도는 조성물의 약 1중량%인 약학 조성물.

청구항 46

제 35 항 내지 제 44 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 화학식(I-A)의 화합물의 농도는 조성물의 약 0.3중량%인 약학 조성물.

청구항 47

제 35 항 내지 제 46 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 시클로덱스트린은 상기 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 0.1중량%～약 10중량%(예를 들면 약 0.5중량%～약 6중량%(예를 들면 약 0.7중량%～약 5.6중량%(예를 들면 약 2.1중량%～약 5중량%)))의 양으로 존재하는 약학 조성물.

청구항 48

제 35 항 내지 제 47 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 시클로덱스트린은 상기 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 3.5중량%의 양으로 존재하는 약학 조성물.

청구항 49

제 35 항 내지 제 47 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 시클로덱스트린은 상기 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 5중량%의 양으로 존재하는 약학 조성물.

청구항 50

제 47 항 내지 제 49 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 시클로덱스트린은 히드록시프로필 β-시클로덱스트린인 약학 조성물.

청구항 51

제 35 항 내지 제 50 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 벌킹제는 상기 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 0.1중량%~약 10중량%의 양으로 존재하는 약학 조성물.

청구항 52

제 35 항 내지 제 51 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 벌킹제는 상기 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 3중량%의 양으로 존재하는 약학 조성물.

청구항 53

제 35 항 내지 제 51 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 벌킹제는 상기 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 5중량%의 양으로 존재하는 약학 조성물.

청구항 54

제 51 항 내지 제 53 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 벌킹제는 만니톨인 약학 조성물.

청구항 55

제 51 항 내지 제 53 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 벌킹제는 락토스인 약학 조성물.

청구항 56

제 35 항 내지 제 55 항 중 어느 한 항에 기재된 약학 조성물로부터 수성 약학 조성물을 제조하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 약학 조성물을 수성 매질로 재구성함으로써 수성 조성물을 형성하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 57

제 56 항에 있어서,

상기 수성 매질은 탈이온수인 방법.

청구항 58

제 56 항 또는 제 57 항에 있어서,

상기 수성 매질은 염화나트륨을 포함하는 방법.

청구항 59

제 56 항 또는 제 57 항에 있어서,

상기 수성 매질은 약 5% 덱스트로스를 포함하는 방법.

청구항 60

제 56 항 내지 제 59 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물은 이를 필요로 하는 피험체에 대한 비경구 투여에 적합하도록 제조되는 방법.

청구항 61

제 56 항 내지 제 59 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 조성물은 이를 필요로 하는 피험체에 대한 근육내, 피하 또는 정맥내 투여에 적합하도록 제조되는 방법.

청구항 62

혈전색전성 장애를 치료할 필요가 있는 피험체에 있어서 혈전색전성 장애를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제 1 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 기재된 약학 조성물의 유효량을 상기 피험체에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 피험체의 혈액은 인공 표면과 접촉하는 방법.

청구항 63

혈전색전성 장애의 위험을 감소시킬 필요가 있는 피험체에 있어서 혈전색전성 장애의 위험을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은 제 1 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 기재된 약학 조성물의 유효량을 상기 피험체에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 피험체의 혈액은 인공 표면과 접촉하는 방법.

청구항 64

혈전색전성 장애를 예방할 필요가 있는 피험체에 있어서 혈전색전성 장애를 예방하는 방법으로서, 상기 방법은 제 1 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 기재된 약학 조성물의 유효량을 상기 피험체에게 투여하는 단계를 포함하고, 상기 피험체의 혈액은 인공 표면과 접촉하는 방법.

청구항 65

제 62 항 내지 제 64 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 인공 표면은 상기 피험체의 순환계에서 혈액과 접촉하는 방법.

청구항 66

제 62 항 내지 제 65 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 인공 표면은 이식형 장치, 투석 카테터, 심폐바이패스 회로, 인공 심장판막, 심실 보조 장치, 소구경 이식편, 중심 정맥 카테터, 또는 체외막 산소공급(ECMO) 장치인 방법.

청구항 67

제 62 항 내지 제 66 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 인공 표면은 혈전색전성 장애를 유발하거나 또는 이와 관련된 방법.

청구항 68

제 62 항 내지 제 67 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 혈전색전성 장애는 정맥 혈전색전증, 심부정맥혈전증 또는 폐색전증인 방법.

청구항 69

제 62 항 내지 제 67 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 혈전색전성 장애는 혈병인 방법.

청구항 70

제 62 항 내지 제 69 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 인공 표면이 상기 피험체의 순환계에서 혈액과 접촉하기 전에, 별도 용량의 제 1 항 내지 제 34 항 중 어

느 한 항에 기재된 약학 조성물로 상기 인공 표면을 컨디셔닝하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 71

제 62 항 내지 제 69 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 의약 조성물을 상기 피험체에게 투여하기 전 또는 투여하는 도중에, 별도의 용량의 제 1 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 기재된 약학 조성물로 상기 인공 표면을 컨디셔닝하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 72

제 62 항 내지 제 69 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약학 조성물을 상기 피험체에게 투여하기 전 및 투여하는 도중에, 별도의 용량의 제 1 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 기재된 약학 조성물로 상기 인공 표면을 컨디셔닝하는 단계를 추가로 포함하는 방법.

청구항 73

제 62 항 내지 제 72 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 인공 표면은 심폐바이패스 회로인 방법.

청구항 74

제 62 항 내지 제 72 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 인공 표면은 체외막 산소공급(ECMO) 장치인 방법.

청구항 75

제 74 항에 있어서,

상기 ECMO 장치는 정맥 ECMO 장치 또는 정동맥 ECMO 장치인 방법.

청구항 76

의료 처치 도중 또는 후에 피험체에 있어서 혈전색전성 장애의 위험을 예방 또는 감소시키는 방법으로서,

(i) 의료 처치 전, 도중 또는 후에, 제 1 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 기재된 약학 조성물의 유효량을 피험체에게 투여하는 단계; 및

(ii) 상기 피험체의 혈액이 인공 표면과 접촉하는 단계를 포함함으로써, 의료 처치 도중 또는 후에 혈전색전성 장애의 위험을 예방 또는 감소시키는 방법.

청구항 77

제 76 항에 있어서,

상기 인공 표면은 상기 의료 처치 전, 도중 또는 후에, 피험체에게 제 1 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 기재된 약학 조성물을 투여하기 전 상기 약학 조성물로 컨디셔닝되는 방법.

청구항 78

제 77 항에 있어서,

상기 인공 표면을 컨디셔닝하기 위한 약학 조성물은 용액을 추가로 포함하고, 상기 용액은 생리식염수, 링거 용액 및 혈액으로 이루어진 군에서 선택되는 방법.

청구항 79

제 76 항 내지 제 78 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 혈전색전성 장애는 혈병인 방법.

청구항 80

제 76 항 내지 제 79 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 의료 처치는 i) 심폐바이패스, ii) 체외막 산소공급을 통한 혈액의 산소공급 및 펌핑, iii) 혈액의 보조 펌핑(내부 또는 외부), iv) 혈액의 투석, v) 혈액의 체외 여과, vi) 동물 또는 인간 피험체에 추후 사용을 위해 피험체로부터의 혈액을 저장소에의 수집, vii) 정맥 또는 동맥의 관내 카테터(들)의 사용, viii) 진단용 또는 중재적 심장 도관술용 장치(들)의 사용, ix) 혈관내 장치(들)의 사용, x) 인공 심장판막(들)의 사용, 및 xi) 인공 이식편(들)의 사용 중 하나 이상을 포함하는 방법.

청구항 81

제 76 항 내지 제 80 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 의료 처치는 심폐바이패스를 포함하는 방법.

청구항 82

제 76 항 내지 제 80 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 의료 처치는 체외막 산소공급(ECMO)를 통한 혈액의 산소공급 및 펌핑을 포함하는 방법.

청구항 83

제 82 항에 있어서,

상기 ECMO는 정맥 ECMO 또는 정동맥 ECMO인 방법.

청구항 84

제 62 항 내지 제 83 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 피험체는 적어도 1일(예를 들면 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 1주, 약 10일, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 2개월, 약 3개월, 약 6개월, 약 9개월, 약 1년) 동안 인공 표면과 접촉하는 방법.

청구항 85

피험체의 혈액을 치료할 필요가 있는 피험체의 혈액을 치료하는 방법으로서,

제 1 항 내지 제 34 항 중 어느 한 항에 기재된 약학 조성물의 유효량을 상기 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법.

청구항 86

제 62 항 내지 제 85 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약학 조성물은 상기 피험체에게 정맥내로 투여되는 방법.

청구항 87

제 62 항 내지 제 85 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약학 조성물은 상기 피험체에게 피하로 투여되는 방법.

청구항 88

제 62 항 내지 제 85 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약학 조성물은 연속 정맥내 주입으로서 상기 피험체에게 투여되는 방법.

청구항 89

제 62 항 내지 제 85 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 약학 조성물은 볼루스로서 상기 피험체에게 투여되는 방법.

청구항 90

제 62 항 내지 제 89 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 피험체는 인간인 방법.

청구항 91

제 62 항 내지 제 90 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 피험체는 혈전색전성 장애의 위험이 높은 방법.

청구항 92

제 91 항에 있어서,

상기 혈전색전성 장애는 수술 합병증의 결과인 방법.

청구항 93

제 62 항 내지 제 92 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 피험체는 헤파린에 대해 민감성이거나 또는 민감성이 발달된 방법.

청구항 94

제 62 항 내지 제 92 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 피험체는 헤파린에 내성이 있거나 또는 내성이 발달된 방법.

청구항 95

제 62 항 내지 제 94 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 피험체는 소아 피험체인 방법.

청구항 96

제 62 항 내지 제 94 항 중 어느 한 항에 있어서,

상기 피험체는 성인인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] (관련 출원에 대한 상호 참조)

[0002] 본 출원은 2019년 1월 29일에 출원한 U.S.S.N. 62/798,012호에 대한 우선권을 주장하며, 그 전체가 참조로 본원에 원용된다.

배 경 기 술

[0003] 혈액 응고는 부상 후 실혈을 방지하는 제일선이다. 혈액 응고의 "캐스캐이드"는 다수의 순환하는 세린 프로테아제 치모겐, 조절 보조인자 및 억제제를 포함한다. 그 치모겐으로부터 일단 생성된 각 효소는 캐스케이드에서 그 다음의 치모겐을 특정적으로 절단하여 활성 프로테아제를 생성한다. 이 과정은 혈병(blood clot)을 형성하도록 중합하는 피브린을 생성하도록 트롬빈이 최종적으로 피브리노겐으로부터 피브리노펩티드를 절단할 때까지 반복된다. 효율적인 응고는 외상 부위에서의 실혈을 제한하지만, 광범위 혈전증도 야기하는 전신 응고의 위험도 초래한다. 정상적인 상황하에서, 지혈은 혈병 형성(응고)과 혈병 용해(섬유소 용해) 사이의 균형을 유지한다. 그러나, 급성 심근경색증 및 불안정 협심증과 같은 소정의 질환 상태에 있어서, 확립된 죽상경화판의 파열은 관상

동맥 혈관계에서 비정상적인 혈전 형성을 초래하다.

[0004] 심근경색, 불안정 협심증, 심방세동, 뇌졸중, 폐색전증 및 심부정맥혈전증과 같은 혈액 응고에 기인한 질환은 선진국에서의 주요 사망 원인 중 하나이다. 주사 가능한 비분획된 저분자량(LMW)의 헤파린 및 경구 투여되는 와파린(쿠마딘)과 같은 현재의 항응고제 치료법은 출혈 에피소드의 위험을 수반하고 또한 환자간 가변성을 나타내므로, 치료 용량의 면밀한 모니터링 및 적정이 필요하게 된다. 결과적으로, 현재의 이용 가능한 약물의 일부 또는 모든 부작용이 없는 새로운 항응고 약물에 대한 의학적 요구가 지대하다.

[0005] 제 XIa 인자는 이들 질환과 관련된 경로에 관여하는 매력적인 치료 목표가다. 정맥 혈전색전증(Meijers et al., N. Engl. J. Med. 342:696, 2000), 급성 심근경색증(Minnema et al., Arterioscler Thromb Vasc Biol 20:2489, 2000), 급성 관상동맥 증후군(Butenas et al., Thromb Haemost 99:142, 2008), 관상동맥 질환(Butenas et al., Thromb Haemost 99:142, 2008), 만성 폐쇄성 폐질환(Jankowski et al., Thromb Res 127:242, 2011), 대동맥 협착증(Blood Coagul Fibrinolysis, 22:473, 2011), 급성 뇌혈관 허혈(Undas et al., Eur J Clin Invest, 42:123, 2012), 및 허혈성 심근병증으로 인한 수축기 심부전(Zabcyk et al., Pol Arch Med Wewn. 120:334, 2010)을 포함한, 수개의 혈전색전성 장애에서 제 XIa 인자 또는 제 XIa 인자 활성의 수준이 증가된 것이 관찰되었다. 유전적 제 XI 인자 결핍 때문에 제 XI 인자가 부족한 환자는 허혈성 뇌졸중이 있다고 해도 거의 드러나지 않는다(Salomon et al., Blood, 111:4113, 2008). 동시에, 응고를 개시하는 경로 중 하나를 그대로 유지하는 제 XIa 인자의 활성 손실은 지혈을 방해하지 않는다. 인간에 있어서, 제 XI 인자 결핍은 특히 요로, 코, 구강 및 편도선과 같은 국소적 피브린용해 활성의 레벨이 높은 조직에서 경증에서 중등도의 출혈 장애를 일으킬 수 있다. 더욱이, 지혈은 제 XI 인자 결핍 마우스에 있어서 거의 정상적이다(Gailani, Blood Coagul Fibrinolysis, 8:134, 1997). 또한, 제 XI 인자의 억제는 동맥성 고혈압, 및 혈관 염증을 포함한 기타 질환 및 기능장애를 약화시키는 것으로 밝혀졌다(Kossmann et al., Sci. Transl. Med. 9, eaah4923(2017)).

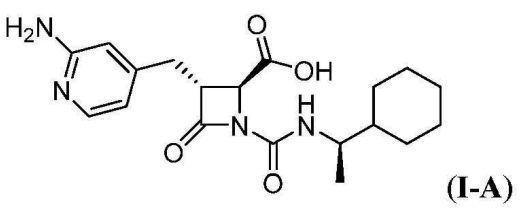
[0006] 결과적으로, 제 XIa 인자를 억제하는 화합물은 응고 경로의 다른 성분을 억제하는 약물을 괴롭히는 부작용 및 치료적 과제를 회피함과 아울러, 광범위한 장애를 예방 또는 치료할 수 있는 잠재력을 갖는다. 더욱이, 바람직하지 않은 혈전증(예를 들면 심부정맥혈전증, 간 정맥 혈전색전증 및 뇌졸중)의 억제를 위한 일부 현재의 치료제의 한정된 효능 및 유해 부작용으로 인하여, 바람직하지 않은 혈전증을 예방 및 치료하기 위해 개선된 화합물 및 방법(예를 들면 제 XIa 인자와 관련된 것)이 필요로 된다.

[0007] 또 다른 치료 목표는 효소 칼리크레인이다. 인간 혈장 칼리크레인은, 예를 들면 혈압, 염증 및 통증의 응고 및 제어에 중요한 수개의 다운스트림 인자(예를 들면 브래디키닌 및 플라스민)의 활성화를 초래할 수 있는 세린 프로테아제이다. 칼리크레인은, 예를 들면 전립선, 표피 및 중추 신경계(CNS)에서 발현되며, 예를 들면 정액 액화 조절, 세포 접착 단백질의 절단, 및 CNS에서의 신경 가소성에 참여할 수 있다. 더욱이, 칼리크레인은 종양형성, 및 암 및 혈관부종, 예를 들면 유전성 혈관부종의 발달에 관여할 수 있다. 칼리크레인-키닌 경로의 과활성화는 혈관부종, 예를 들면 유전성 혈관부종을 포함한 많은 장애를 초래할 수 있다(Schneider et al., J. Allergy Clin. Immunol. 120:2, 416, 2007). 현재까지, HAE에 대한 치료 옵션은 한정되어 있다(예를 들면 WO2003/076458).

[0008] 치료제, 예를 들면 본원에 기재된 제 XIa 인자 또는 칼리크레인을 억제하는 화합물을 포함하는 약학 조성물은 다양한 투여 방식(예를 들면 비경구(예를 들면 정맥내, 근육내, 피하) 전달)에 의해 필요로 하는 인간 피험체에게 투여할 수 있다. 특히 정맥내 또는 피하 투여의 경우, 일반적으로 조성물은 바람직하게는 연장된 기간 동안 pH 안정적이거나 또는 화학적으로 안정적이다.

발명의 내용

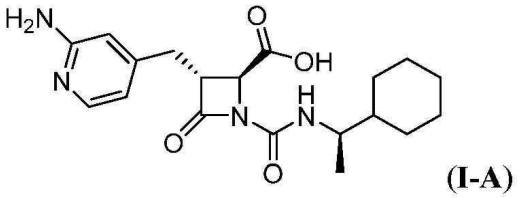
[0009] 본 발명은 부분적으로 본원에서 "화합물 1"이라고도 칭해지는 하기 화학식(I-A)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다:



(I-A)

[0010]

[0011] 따라서, 일 양태에 있어서, 본원에서는 화학식(I-A)의 화합물



(I-A)

[0012]

[0013] 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염, 시클로덱스트린, 및 부형제를 포함하는 수성 약학 조성물이 제공된다.

[0014] 일부 실시형태에 있어서, 약학 조성물은 화학식(I-A)의 화합물, 시클로덱스트린, 및 부형제를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 알킬 시클로덱스트린, 히드록시알킬 시클로덱스트린, 카르복시알킬 시클로덱스트린, 및 술포알킬에테르 시클로덱스트린으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 히드록시프로필 β-시클로덱스트린이다. 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 술포부틸에테르 β-시클로덱스트린이다.

[0015] 일부 실시형태에 있어서, 부형제는 당(예를 들면 당류(예를 들면 단당류, 이당류 또는 다당류)) 또는 당알코올이다. 일부 실시형태에 있어서, 부형제는 수크로스, 락토스, 트레할로스, 덱스트란, 에리스리톨, 아라비톨, 자일리톨, 소르비톨, 또는 만니톨, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시형태에 있어서, 부형제는 만니톨이다. 일부 실시형태에 있어서, 부형제는 락토스이다.

[0016] 일부 실시형태에 있어서, 약학 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 완충제는 일양성자산 또는 다양성자산, 또는 그 조합이다. 일부 실시형태에 있어서, 완충제는 하나 이상의 물질의 용액이다. 일부 실시형태에 있어서, 완충제는 약산 및 약염기의 염의 용액이다. 일부 실시형태에 있어서, 완충제는 약산과 강염기의 염의 용액이다. 일부 실시형태에 있어서, 완충제는 말레에이트 완충제, 시트레이트 완충제 및 포스페이트 완충제로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에 있어서, 완충제는 포스페이트 완충제이다. 일부 실시형태에 있어서, 포스페이트 완충제는 모노나트륨 포스페이트, 디나트륨 포스페이트, 트리나트륨 포스페이트, 또는 이들의 조합의 용액이다.

[0017] 일부 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 약학 조성물은 가용화제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 가용화제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르(예를 들면 TWEEN® 20) 또는 폴리에틸렌 글리콜(예를 들면 PEG400)이다.

[0018] 일부 실시형태에 있어서, pH는 약 2~약 8이다. 일부 실시형태에 있어서, pH는 약 6.8이다.

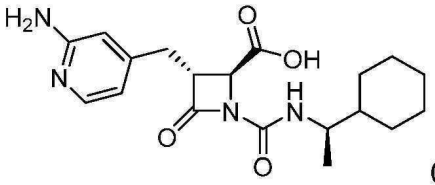
[0019] 일부 실시형태에 있어서, 화학식(I-A)의 화합물의 농도는 약 0.1mg/mL~약 100mg/mL이다. 예를 들면, 화학식(I-A)의 화합물의 농도는 약 10mg/mL일 수 있다.

[0020] 일부 실시형태에 있어서, 완충제의 농도는 약 1mM~약 500mM이다. 예를 들면, 완충제의 농도는 약 10mM일 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 완충제는 포스페이트 완충제이다.

[0021] 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 0.1중량%~약 10중량%(예를 들면, 약 0.5중량%~약 6중량%(예를 들면, 약 0.7중량%~약 5.6중량%(예를 들면, 약 2.1중량%~약 5중량%)))의 양으로 존재한다. 예를 들면, 시클로덱스트린은 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 3.5중량%의 양으로 존재한다. 다른 예로서, 시클로덱스트린은 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 5중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 히드록시프로필 β-시클로덱스트린이다.

[0022] 일부 실시형태에 있어서, 부형제는 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 0.1중량%~약 10중량%의 양으로 존재한다. 예를 들면, 부형제는 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 3중량%의 양으로 존재한다. 다른 예로서, 부형제는 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 5중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에 있어서, 부형제는 만니톨이다. 일부 실시형태에 있어서, 부형제는 락토스이다.

[0023] 또 다른 양태에 있어서, 본원에서는 입자를 포함하는 약학 조성물이 본원에 제공되며, 여기서 입자는 화학식(I-A)의 화합물



(I-A)

[0024]

[0025] 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염, 시클로덱스트린, 및 벌킹제를 포함한다.

[0026] 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 알킬 시클로덱스트린, 히드록시알킬 시클로덱스트린, 카르복시알킬 시클로덱스트린, 및 술포알킬에테르 시클로덱스트린으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 히드록시프로필 β-시클로덱스트린이다. 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 술포부틸에테르 β-시클로덱스트린이다.

[0027] 일부 실시형태에 있어서, 벌킹제는 당(예를 들면, 당류(예를 들면 단당류, 이당류 또는 다당류)) 또는 당알코올이다. 일부 실시형태에 있어서, 벌킹제는 수크로스, 락토스, 트레할로스, 덱스트란, 에리스리톨, 아라비톨, 자일리톨, 소르비톨, 또는 만니톨, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시형태에 있어서, 벌킹제는 만니톨이다. 일부 실시형태에 있어서, 벌킹제는 락토스이다.

[0028] 일부 실시형태에 있어서, 벌킹제는 동결건조보호제(lyoprotectant)이다.

[0029] 일부 실시형태에 있어서, 화학식(I-A)의 화합물의 농도는 조성물의 약 0.1중량%~약 10중량%이다. 예를 들면, 화학식(I-A)의 화합물의 농도는 조성물의 약 1중량%이다. 다른 예로서, 화학식(I-A)의 화합물의 농도는 조성물의 약 0.3중량%이다.

[0030] 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 0.1중량%~약 10중량%(예를 들면 약 0.5중량%~약 6중량%(예를 들면 약 0.7중량%~약 5.6중량%(예를 들면 약 2.1중량%~약 5중량%)))이다. 예를 들면, 시클로덱스트린은 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 3.5중량%의 양으로 존재한다. 다른 예로서, 시클로덱스트린은 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 5중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 히드록시프로필 β-시클로덱스트린이다.

[0031] 일부 실시형태에 있어서, 벌킹제는 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 0.1중량%~약 10중량%의 양으로 존재한다. 예를 들면, 벌킹제는 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 3중량%의 양으로 존재한다. 다른 예로서, 벌킹제는 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 5중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에 있어서, 벌킹제는 만니톨이다. 다른 실시형태에 있어서, 벌킹제는 락토스이다.

[0032] 또 다른 양태에 있어서, 본원에서는 입자를 포함하는 약학 조성물로부터 수성 약학 조성물을 제조하는 방법이 제공되며, 여기서 입자는 화학식(I-A)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염, 시클로덱스트린, 및 벌킹제를 포함하고, 상기 방법은 약학 조성물을 수성 매질로 재구성함으로써, 수성 조성물을 형성하는 단계를 포함한다.

[0033] 일부 실시형태에 있어서, 수성 매질은 탈이온수이다. 일부 실시형태에 있어서, 수성 매질은 염화나트륨을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 수성 매질은 약 5% 덱스트로스를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 조성물은 이를 필요로 하는 피험체에 대한 비경구 투여에 적합하도록 제조된다. 예를 들면, 조성물은 이를 필요로 하는 피험체에 대한 근육내, 피하 또는 정맥내 투여에 적합하도록 제조된다.

[0034] 본원에 기재된 조성물은 본원에 기재된 장애의 치료, 예방 또는 위험 감소에 유용할 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 방법은 피험체의 혈액이 인공 표면과 접촉하는 단계를 포함할 수 있다.

[0035] 따라서, 일 양태에 있어서, 본원에서는 혈전색전성 장애를 치료할 필요가 하는 피험체에 있어서 혈전색전성 장애를 치료하는 방법이 제공되며, 이 방법은 유효량의 본원에 기재된 약학 조성물을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 피험체의 혈액은 인공 표면과 접촉한다.

[0036] 또 다른 양태에 있어서, 본원에서는 혈전색전성 장애의 위험을 감소시킬 필요가 있는 피험체에 있어서 혈전색전성 장애의 위험을 감소시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 유효량의 본원에 기재된 약학 조성물을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 피험체의 혈액은 인공 표면과 접촉한다.

[0037] 또한, 본원에서는 혈전색전성 장애를 예방할 필요가 있는 피험체에 있어서 혈전색전성 장애를 예방하는 방법을

제공하며, 상기 방법은 유효량의 본원에 기재된 약학 조성물을 투여하는 피험체에게 단계를 포함하며, 여기서 피험체의 혈액은 인공 표면과 접촉한다.

[0038] 본원에 기재된 방법의 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 피험체의 순환계에서 혈액과 접촉한다.

[0039] 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 이식형 장치, 투석 카테터, 심폐바이패스 회로, 인공 심장판막, 심실 보조 장치, 소구경 이식편, 중심 정맥 카테터 또는 체외막 산소공급(ECMO) 장치이다.

[0040] 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 혈전색전성 장애를 유발하거나 또는 이와 관련된다.

[0041] 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 장애는 정맥 혈전색전증, 심부정맥혈전증, 또는 폐색전증이다.

[0042] 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 장애는 혈병이다.

[0043] 일부 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 방법은 인공 표면이 피험체의 순환계에서 혈액과 접촉하기 전에, 별도 용량의 본원에 기재된 약학 조성물로 인공 표면을 컨디셔닝하는 단계를 추가로 포함한다.

[0044] 일부 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 방법은 약학 조성물을 피험체에게 투여하기 전 또는 도중에, 별도 용량의 본원에 기재된 약학 조성물로 인공 표면을 컨디셔닝하는 단계를 추가로 포함한다.

[0045] 일부 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 방법은 약학 조성물을 피험체에게 투여하기 전 및 도중에, 별도 용량의 본원에 기재된 약학 조성물로 인공 표면을 컨디셔닝하는 단계를 추가로 포함한다.

[0046] 본원에 기재된 방법의 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 심폐바이패스 회로이다.

[0047] 본원에 기재된 방법의 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 체외막 산소공급(ECMO) 장치이다. 일부 실시형태에 있어서, ECMO 장치는 정맥 ECMO 장치 또는 정동맥 ECMO 장치이다.

[0048] 또 다른 양태에 있어서, 본원에서는 의료 처치 도중 또는 후에 피험체에 있어서서 혈전색전성 장애의 위험을 예방 또는 감소시키는 방법으로서,

[0049] (i) 의료 처치 전, 도중 또는 후에, 유효량의 본원에 기재된 약학 조성물을 피험체에게 투여하는 단계; 및

[0050] (ii) 피험체의 혈액이 인공 표면과 접촉하는 단계를 포함함으로써, 의료 처치 도중 또는 후에 혈전색전성 장애의 위험을 예방 또는 감소시키는 방법이 제공된다.

[0051] 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 의료 처치 전, 도중 또는 후에, 피험체에게 약학 조성물을 투여하기 전에 본원에 기재된 약학 조성물로 컨디셔닝된다.

[0052] 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면을 컨디셔닝하기 위한 약학 조성물은 용액을 추가로 포함하고, 여기서 용액은 생리식염수, 링거 용액 및 혈액으로 이루어진 군에서 선택된다.

[0053] 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 장애는 혈병이다.

[0054] 일부 실시형태에 있어서, 의료 처치는 i) 심폐바이패스, ii) 체외막 산소공급을 통한 혈액의 산소공급 및 펌핑, iii) 혈액의 보조 펌핑(내부 또는 외부), iv) 혈액의 투석, v) 혈액의 체외 여과, vi) 동물 또는 인간 피험체에 추후 사용을 위해 피험체로부터의 혈액을 저장소에의 수집, vii) 정맥 또는 동맥의 관내 카테터(들)의 사용, viii) 진단용 또는 중재적 심장 도관술용 장치(들)의 사용, ix) 혈관내 장치(들)의 사용, x) 인공 심장판막(들)의 사용, xi) 인공 이식편(들)의 사용 중 하나 이상을 포함한다.

[0055] 일부 실시형태에 있어서, 의료 처치는 심폐바이패스를 포함한다.

[0056] 일부 실시형태에 있어서, 의료 처치는 체외막 산소공급(ECMO)을 통한 혈액의 산소공급 및 펌핑을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, ECMO는 정맥 ECMO 또는 정동맥 ECMO이다.

[0057] 본원에 기재된 방법의 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 적어도 1일(예를 들면 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 1주, 약 10일, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 2개월, 약 3개월, 약 6개월, 약 9개월, 약 1년) 동안 인공 표면과 접촉한다.

[0058] 또 다른 양태에 있어서, 본원에서는 혈액을 치료할 필요가 있는 피험체의 혈액을 치료하는 방법이 제공되며, 이 방법은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0059] 본원에 기재된 방법의 일부 실시형태에 있어서, 약학 조성물은 피험체에게 정맥내로 투여된다. 본원에 기재된 방법의 다른 실시형태에 있어서, 약학 조성물은 피험체에게 피하로 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 약학 조

성물은 연속 정맥내 주입으로서 피험체에게 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 약학 조성물은 볼루스로서 피험체에게 투여된다.

[0060] 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 인간이다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 혈전색전성 장애의 위험이 높다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 장애는 수술 합병증의 결과이다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 헤파린에 대해 민감성이거나 또는 민감성이 발달되었다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 헤파린에 대해 내성이 있거나 또는 내성이 발달했다.

[0061] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 본원에 기재된 유효량의 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 허혈성 이벤트(예를 들면 일과성 허혈성 이벤트)를 겪은 피험체에 있어서의 뇌졸증(예를 들면 허혈, 예를 들면 일과성 허혈성 이벤트, 대도관 급성 허혈성 뇌졸중)의 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 투여는 조성물을 투여하지 않은 피험체와 비교하여 피험체에서 뇌졸중(예를 들면 대도관 급성 허혈성 뇌졸중)의 위험을 감소시킨다. 일부 실시형태에 있어서, 투여는 조성물을 투여하지 않은 피험체와 비교하여 피험체에 있어서 심방세동의 위험을 감소시킨다.

[0062] 일 양태에 있어서, 본 발명은 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 허혈성 이벤트(예를 들면 일과성 허혈성 이벤트)를 겪은 피험체에 있어서 비중추신경계 전신 색전증(예를 들면 허혈, 예를 들면 일과성 허혈성 이벤트)을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 투여는 조성물을 투여하지 않은 피험체와 비교하여 피험체에 있어서 비중추신경계 전신 색전증을 감소시킨다.

[0063] 일 양태에 있어서, 본 발명은 허혈성 이벤트(예를 들면 일과성 허혈성 이벤트)을 겪은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는 심부정맥혈전증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0064] 일 양태에 있어서, 본 발명은 심부정맥혈전증을 겪은 피험체(예를 들면 이전에 심부정맥혈전증에 대해 치료를 받은 피험체)에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 심부정맥혈전증을 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0065] 일 양태에 있어서, 본 발명은 심부정맥혈전증을 겪은 피험체(예를 들면 이전에 심부정맥혈전증에 대해 치료를 받은 피험체)에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 심부정맥혈전증의 재발 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 투여는 조성물이 투여되지 않은 피험체와 비교하여 피험체에서 심부정맥혈전증의 재발 위험을 감소시킨다.

[0066] 일 양태에 있어서, 본 발명은 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에 있어서 정맥 혈전색전증, 예를 들면 심부정맥혈전증 또는 폐색전증의 예방 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 수술을 받고 있다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체에게 수술 전, 도중 또는 후에 상기 조성물이 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 무릎관절 또는 고관절 교체 수술을 받고 있다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 정형외과 수술을 받고 있다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 폐 수술을 받고 있다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는, 예를 들면 수술에 의해 암 치료를 받고 있다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 만성 질환을 앓고 있다. 일부 실시형태에 있어서, 정맥 혈전색전증은 암과 관련된다. 일부 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 조성물 중의 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염은 심부정맥혈전증 또는 정맥 혈전색전증의 예방에 있어서 제 1 제이다. 일부 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 조성물 중의 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염은 연장 치료로서 사용된다.

[0067] 일 양태에 있어서, 본 발명은 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에서 정맥 혈전색전증, 예를 들면 심부정맥혈전증 또는 폐색전증의 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 수술을 받고 있다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 수술 후 본원에 기재된 조성물이 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 무릎관절 또는 고관절 교체 수술을 받고 있다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 정형외과 수술을 받고 있다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 폐 수술을 받고 있다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는, 예를 들면 수술에 의해 암 치료를 받고 있다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 만성 질환을 앓고 있다.

일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 장애는 암과 관련된다. 일부 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 조성물 중의 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염은 혈전색전성 장애의 위험을 감소시키는 제 1 제이다. 일부 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 조성물 중의 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염은 연장 치료로서 사용된다.

[0068] 일 양태에 있어서, 본 발명은 유효량의 본원에 기재된 조성물, 예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 뇌졸중(예를 들면 대도관 급성 허혈성 뇌졸중) 또는 전신 색전증의 위험을 감소시킬 필요가 있는 피험체에 있어서 뇌졸중(예를 들면 대도관 급성 허혈성 뇌졸중) 또는 전신 색전증의 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 심방세동(예를 들면 비판막성 심방세동)을 앓고 있다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 신장 장애(예를 들면 말기 신장 질환)를 앓고 있다.

[0069] 일 양태에 있어서, 본 발명은 본원에 기재된 조성물, 예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 뇌졸중(예를 들면 대도관 급성 허혈성 뇌졸중) 또는 전신 색전증을 예방할 필요가 있는 피험체에 있어서 뇌졸중(예를 들면 대도관 급성 허혈성 뇌졸중) 또는 전신 색전증의 예방 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 심방세동(예를 들면 비판막성 심방세동)을 앓고 있다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 신장 장애(예를 들면 말기 신장 질환)를 앓고 있다.

[0070] 일 양태에 있어서, 본 발명은 폐색전증을 겪은 피험체(예를 들면 이전에 폐색전증에 대해 치료받은 적이 있는 피험체)에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 폐색전증(예를 들면 증상성 폐색전증)의 재발의 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 투여는 조성물을 투여하지 않은 피험체와 비교하여 피험체에 있어서 폐색전증의 재발의 위험을 감소시킨다.

[0071] 일 양태에 있어서, 본 발명은 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 폐색전증을 겪은 피험체(예를 들면 이전에 폐색전증을 치료받은 적이 있는 피험체)에 있어서 폐색전증의 예방 방법에 관한 것이다.

[0072] 일 양태에 있어서, 본 발명은 심부정맥혈전증을 겪은 피험체(예를 들면 이전에 심부정맥혈전증을 치료받은 적이 있는 피험체)에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 폐색전증(예를 들면 증상성 폐색전증)의 재발 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 투여는 상기 조성물을 투여하지 않은 피험체와 비교하여 피험체에 있어서 폐색전증의 재발 위험을 감소시킨다.

[0073] 일 양태에 있어서, 본 발명은 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 심부정맥혈전증을 겪은 피험체(예를 들면 이전에 심부정맥혈전증을 치료받은 적이 있는 피험체)에 있어서 폐색전증의 예방 방법에 관한 것이다.

[0074] 일 양태에 있어서, 본 발명은 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이전에 항응고제를 투여받은 적이 있는 피험체에 있어서 심부정맥혈전증을 치료하는 방법을 특징으로 한다. 일부 실시형태에 있어서, 항응고제는 5-10일 동안 비경구로 투여되었다.

[0075] 일 양태에 있어서, 본 발명은 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 이전에 항응고제를 투여받은 적이 있는 피험체에 있어서 폐색전증을 치료하는 방법을 특징으로 한다. 일부 실시형태에 있어서, 항응고제는 5-10일 동안 비경구로 투여되었다.

[0076] 일 양태에 있어서, 본 발명은 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 허혈성 이벤트(예를 들면 일과성 허혈)를 겪은 피험체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 화합물은 피험체에 있어서 허혈성 이벤트의 시작 후 24시간 이하, 예를 들면 12, 10, 9, 8, 7, 6시간 이하 이내에 피험체에게 투여된다.

[0077] 일 양태에 있어서, 본 발명은 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 허혈성 이벤트(예를 들면 일과성 허혈)를 겪은 피험체를 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 조성물은 피험체에 있어서 허혈성 이벤트의 시작 후 2시간 초과~12시간 이내, 예를 들면 2시간 초과~10시간 이하, 2시간 초과~8시간 이하 이내에 피험체

에게 투여된다.

[0078] 일 양태에 있어서, 본 발명은 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에 있어서 고혈압, 예를 들면 동맥성 고혈압을 치료하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 고혈압, 예를 들면 동맥성 고혈압은 죽상동맥경화증을 초래한다. 일부 실시형태에 있어서, 고혈압은 폐동맥성 고혈압이다.

[0079] 일 양태에 있어서, 본 발명은 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에 있어서 고혈압, 예를 들면 동맥성 고혈압의 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 고혈압, 예를 들면 동맥성 고혈압은 죽상동맥경화증을 초래한다. 일부 실시형태에 있어서, 고혈압은 폐동맥성 고혈압이다.

[0080] 일 양태에 있어서, 본 발명은 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에 있어서 고혈압, 예를 들면 동맥성 고혈압의 예방 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 고혈압, 예를 들면 동맥성 고혈압은 죽상동맥경화증을 초래한다. 일부 실시형태에 있어서, 고혈압은 폐동맥성 고혈압이다.

[0081] 일 양태에 있어서, 본 발명은 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에 있어서 염증을 감소시키는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 염증은 혈관 염증이다. 일부 실시형태에 있어서, 혈관 염증은 죽상동맥경화증을 동반한다. 일부 실시형태에 있어서, 혈관 염증은 피험체에 있어서 혈전색전성 질환을 동반한다. 일부 실시형태에 있어서, 혈관 염증은 안지오텐신 II에 의해 유도된 혈관 염증이다.

[0082] 일 양태에 있어서, 본 발명은 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에 있어서 혈관 백혈구 침윤을 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0083] 일 양태에 있어서, 본 발명은 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에 있어서 안지오텐신 II에 의해 유도된 혈관내피기능장애를 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0084] 일 양태에 있어서, 본 발명은 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에 있어서 트롬빈 증식을 예방하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 트롬빈 증식은 혈소판에서 발생한다.

[0085] 일 양태에 있어서, 본 발명은 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에 있어서 고혈압 관련 신장기능장애를 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0086] 일 양태에 있어서, 본 발명은 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에 있어서 고혈압 관련 신장기능장애를 예방하는 방법에 관한 것이다.

[0087] 일 양태에 있어서, 본 발명은 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에 있어서 고혈압 관련 신장기능장애의 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0088] 일 양태에 있어서, 본 발명은 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에 있어서 신장 섬유증을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0089] 일 양태에 있어서, 본 발명은 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에 있어서 신장 섬유증의 예방 방법에 관한 것이다.

[0090] 일 양태에 있어서, 본 발명은 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에 있어서 신장 섬유증의 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0091] 일 양태에 있어서, 본 발명은 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에 있어서 신장 손상을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0092] 일 양태에 있어서, 본 발명은 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에 있어서 신장 손상의 예방 방법에 관한 것이다.

[0093] 일 양태에 있어서, 본 발명은 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에 있어서 신장 손상의 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0094] 일 양태에 있어서, 본 발명은 허혈을 겪은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에 있어서 제 XIa 인자를 억제하는 방법에 관한 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 허혈은 관상동맥 허혈이다.

[0095] 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 포유동물(예를 들면 인간)이다.

[0096] 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 수술(예를 들면 무릎관절 교체 수술 또는 고관절 교체 수술)을 받고 있다. 일부 실시형태에 있어서, 허혈은 관상동맥 허혈이다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 비판막성 심방세동을 가진 피험체이다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 하기의 뇌졸중에 대한 위험 인자 중 하나 이상을 갖는다: 이전 뇌졸중(예를 들면 허혈성, 미지, 출혈성), 일과성 허혈 발작, 또는 비CNS 전신 색전증. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 하기의 뇌졸중에 대한 위험 인자 중 하나 이상을 갖는다: 75세 이상의 연령, 고혈압, 심부전 또는 좌심실 박출률(예를 들면 35% 이하), 또는 진성 당뇨병.

[0097] 일부 실시형태에 있어서, 조성물은 경구 또는 비경구(예를 들면 정맥내) 투여에 의해 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 조성물은 경구 투여에 의해 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 조성물은 비경구(예를 들면 정맥내) 투여에 의해 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 조성물은 피하 투여에 의해 투여된다.

[0098] 일부 실시형태에 있어서, 상기 조성물은 허혈성 이벤트 전에(예를 들면 허혈성 이벤트의 위험이 있는 피험체에게) 투여된다.

[0099] 일부 실시형태에 있어서, 상기 조성물은 허혈성 이벤트(예를 들면 일과성 허혈성 이벤트) 후에 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 조성물은 허혈성 이벤트(예를 들면 일과성 허혈성 이벤트) 후 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 또는 14일 이상 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 조성물은 허혈성 이벤트(예를 들면 일과성 허혈성 이벤트) 후 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 또는 8주 이상 투여된다.

[0100] 일부 실시형태에 있어서, 상기 조성물은 추가 치료제와 조합하여 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 추가 치료제는 조성물의 투여 후 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 추가 치료제는 경구 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 추가 치료제는 조성물의 투여 후 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 14, 16, 18, 20, 또는 24시간 이상 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 추가 치료제는 조성물의 투여 후 적어도 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14, 21 또는 28일 이상 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 추가 치료제는 조성물의 투여 후 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일 이상 투여된다.

[0101] 일부 실시형태에 있어서, 추가 치료제는 조성물의 투여 후 만성적으로(예를 들면 약 1일, 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 7일, 약 8일, 약 9일, 약 10일, 약 11일, 약 12일, 약 13일, 또는 약 14일 이상 동안) 투여된다.

[0102] 일부 실시형태에 있어서, 추가 치료제는 부작용(예를 들면 활성 병리 출혈 또는 중증 과민 반응(예를 들면 아나필락시스 반응), 척추 및 또는 경막외혈종, 위장 장애(예를 들면 상부 복통, 소화 불량, 치통), 일반적인 장애 및 투여 부위 상태(예를 들면 피로), 감염 및 침입(예를 들면 부비동염, 요로 감염), 근골격 및 결합조직 장애(예를 들면 허리 통증, 골관절염), 호흡기, 흉부 및 종격동 장애(예를 들면 구인두 통증), 손상, 중독 및 처치 합병증(예를 들면 상처 분비물), 근골격 및 결합조직 장애(예를 들면 사지 통증, 근육 경련), 신경계 장애(예를 들면 실신), 피부 및 피하조직 장애(예를 들면 가려움증, 물집), 혈액 및 림프계 장애(예를 들면 무과립구증), 위장 장애(예를 들면 후복막 출혈), 간담도 장애(예를 들면 황달, 담즙정체, 세포 용해성 간염), 면역계 장애(예를 들면 과민증, 아나필락시스 반응, 아나필락시스 쇼크, 혈관부종), 신경계 장애(예를 들면 뇌출혈, 경막하혈종, 경막외혈종, 반신불완전마비), 피부 및 피하조직 장애(예를 들면 스티븐스-존슨 증후군)를 치료한다.

[0103] 일부 실시형태에 있어서, 추가 치료제는 NSAID(예를 들면 아스피린 또는 나프록센), 혈소판 응집 억제제(예를 들면 클로피도그렐) 또는 항응고제(예를 들면 와파린 또는 에녹사파린)이다.

[0104] 일부 실시형태에 있어서, 추가 치료제는 추가 치료 효과를 초래한다. 일부 실시형태에 있어서, 추가 치료제는 시너지적 치료 효과를 초래한다.

[0105] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 환자에 있어서 제 XIa 인자를 조절(예를 들면 억제)하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 이를 필요로 하는 환자에게 투여하는 단계를 포함함으로써, 제 XIa 인자를 조절(예를 들면 억제)한다.

[0106] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 혈전색전성 장애를 치료할 필요가 있는 피험체를 치료하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 피험체에게 투여하는 단계를 포함한다. 혈전색전성 장애는 동맥성 심혈관 혈전색전성 장애, 동맥성 혈전증, 정맥성 심혈관 혈전색전성 장애, 및 심장 심실의 혈전색전성 장애일 수 있고; 불안정 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 최초 심근경색, 재발성 심근경색, 허혈(예를 들면 관상동맥 허혈, 허혈성 돌연사 또는 일과성 허혈 발작), 뇌졸중(예를 들면 대도관 급성 허혈성 뇌졸중), 죽상동맥경화증, 말초동맥폐쇄질환, 정맥혈전색전증, 정맥혈전증, 심부정맥혈전증, 혈전정맥염, 동맥색전증, 관상동맥혈전증, 대뇌동맥혈전증, 대뇌색전증, 신장색전증, 폐색전증, 및 (a) 인공판막 또는 다른 임플란트, (b) 유치도뇨관, (c) 스텐트, (d) 심폐바이패스로, (e) 혈액투석, 또는 (f) 혈전증을 촉진하는 인공 표면에 혈액이 노출되는 기타 시술에 기인한 혈전증을 포함한다.

[0107] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피험체에 있어서 혈전색전성 장애를 예방하는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함한다. 혈전색전성 장애는 동맥성 심혈관 혈전색전성 장애, 동맥성 혈전증, 정맥성 심혈관 혈전색전성 장애, 및 심장 심실의 혈전색전성 장애일 수 있고; 불안정 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 최초 심근경색, 재발성 심근경색, 허혈(예를 들면 관상동맥 허혈, 허혈성 돌연사 또는 일과성 허혈 발작), 뇌졸중(예를 들면 대도관 급성 허혈성 뇌졸중), 죽상동맥경화증, 말초동맥폐쇄질환, 정맥혈전색전증, 정맥혈전증, 심부정맥혈전증, 혈전정맥염, 동맥색전증, 관상동맥혈전증, 대뇌동맥혈전증, 대뇌색전증, 신장색전증, 폐색전증, 및 (a) 인공판막 또는 다른 임플란트, (b) 유치도뇨관, (c) 스텐트, (d) 심폐바이패스로, (e) 혈액투석, 또는 (f) 혈전증을 촉진하는 인공 표면에 혈액이 노출되는 기타 시술에 기인한 혈전증을 포함한다.

[0108] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피험체에 있어서 혈전색전성 장애의 위험을 감소시키는 방법을 특징으로 한다. 상기 방법은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함한다. 혈전색전성 장애는 동맥성 심혈관 혈전색전성 장애, 동맥성 혈전증, 정맥성 심혈관 혈전색전성 장애, 및 심장 심실의 혈전색전성 장애일 수 있고; 불안정 협심증, 급성 관상동맥 증후군, 최초 심근경색, 재발성 심근경색, 허혈(예를 들면 관상동맥 허혈, 허혈성 돌연사 또는 일과성 허혈 발작), 뇌졸중(예를 들면 대도관 급성 허혈성 뇌졸중), 죽상동맥경화증, 말초동맥폐쇄질환, 정맥혈전색전증, 정맥혈전증, 심부정맥혈전증, 혈전정맥염, 동맥색전증, 관상동맥혈전증, 대뇌동맥혈전증, 대뇌색전증, 신장색전증, 폐색전증, 및 (a) 인공판막 또는 다른 임플란트, (b) 유치도뇨관, (c) 스텐트, (d) 심폐바이패스로, (e) 혈액투석, 또는 (f) 혈전증을 촉진하는 인공 표면에 혈액이 노출되는 기타 시술에 기인한 혈전증을 포함한다.

[0109] 일 양태에 있어서, 본 발명은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에 있어서 말기 신장 질환을 치료하는 방법에 관한 것이다.

[0110] 일 양태에 있어서, 본 발명은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에 있어서 말기 신장 질환의 예방 방법에 관한 것이다.

[0111] 일 양태에 있어서, 본 발명은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에 있어서 말기 신장 질환의 위험을 감소시키는 방법에 관한 것이다.

[0112] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 혈전색전성 장애를 치료할 필요가 있는 피험체에 있어서 혈전색전성 장애를

치료하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 피험체는 인공 표면에 노출된다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 피험체의 혈액과 접촉한다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 체외 표면이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 이식형 장치, 예를 들면 기계 판막의 표면이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 투석 카테터의 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 심폐바이패스 회로의 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 인공 심장판막의 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 심실 보조 장치의 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 소구경 이식편의 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 중심 정맥 카테터의 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 체외막 산소공급(ECMO) 장치의 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 혈전색전성 장애를 유발하거나 또는 이와 관련된다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 장애는 정맥 혈전색전증이다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 장애는 심부정맥혈전증이다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 장애는 폐색전증이다.

[0113] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 혈전색전성 장애의 위험을 감소시킬 필요가 있는 피험체에 있어서 혈전색전성 장애의 위험을 감소시키는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 피험체는 인공 표면에 노출된다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 피험체의 혈액과 접촉한다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 체외 표면이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 이식형 장치, 예를 들면 기계 판막의 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 투석 카테터의 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 심폐바이패스 회로의 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 인공 심장판막의 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 심실 보조 장치의 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 소구경 이식편의 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 중심 정맥 카테터의 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 체외막 산소공급(ECMO) 장치의 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 혈전색전성 장애를 유발하거나 또는 이와 관련된다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 장애는 정맥 혈전색전증이다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 장애는 심부정맥혈전증이다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 장애는 폐색전증이다.

[0114] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 혈전색전성 장애를 예방할 필요가 있는 피험체에 있어서 혈전색전성 장애를 예방하는 방법을 특징으로 하고, 상기 방법은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 피험체는 인공 표면에 노출된다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 피험체의 혈액과 접촉한다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 체외 표면이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 이식형 장치, 예를 들면 기계 판막의 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 투석 카테터의 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 심폐바이패스 회로의 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 인공 심장판막의 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 심실 보조 장치의 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 소구경 이식편의 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 중심 정맥 카테터의 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 체외막 산소공급(ECMO) 장치의 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 혈전색전성 장애를 유발하거나 또는 이와 관련된다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 장애는 정맥 혈전색전증이다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 장애는 심부정맥혈전증이다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 장애는 폐색전증이다.

[0115] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 심방세동을 치료할 필요가 있는 피험체에 있어서 심방세동을 치료하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 또한 투석, 예를 들면 신장 투석을 필요로 한다. 일부 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 조성물은 피험체가 투석을 받고 있는 도중에 피험체에게 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 조성물은 투석을 받기 전 또는 후에 피험체에게 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 환자는 말기 신장 질환을 갖는다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 투석, 예를 들면 신장 투석을 필요로 하지 않는다. 일부 실시형태에 있어서, 환자는 출혈 위험이 높다. 일부 실시형태에 있어서, 심방세동은 또 다른 혈전색전성 장애, 예를 들면 혈병과 관련된다.

[0116] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 심방세동의 위험을 감소시킬 필요가 있는 피험체에 있어서 심방세동의 위험을 감소시키는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 심박세동이 발생할 위험이 높다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 또한 투석, 예를 들면 신장 투석을 필요로 한다. 일부 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 조성물은 피험체가 투석을 받고 있는 도중에 피험체에게 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 조성물은 투석을 받기 전 또는 후에 피험체에게 투여된다. 일

부 실시형태에 있어서, 환자는 말기 신장 질환을 갖는다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 투석, 예를 들면 신장 투석을 필요로 하지 않는다. 일부 실시형태에 있어서, 환자는 출혈 위험이 높다. 일부 실시형태에 있어서, 심방세동은 또 다른 혈전색전성 장애, 예를 들면 혈병과 관련된다.

[0117] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 심방세동을 예방할 필요가 있는 피험체에 있어서 심방세동의 예방 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 심방세동이 발생할 위험이 높다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 또한 투석, 예를 들면 신장 투석을 필요로 한다. 일부 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 조성물은 피험체가 투석을 받고 있는 도중에 피험체에게 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 조성물은 투석을 받기 전 또는 후에 피험체에게 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 환자는 말기 신장 질환을 갖는다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 투석, 예를 들면 신장 투석을 필요로 하지 않는다. 일부 실시형태에 있어서, 환자는 출혈 위험이 높다. 일부 실시형태에 있어서, 심방세동은 또 다른 혈전색전성 장애, 예를 들면 혈병과 관련된다.

[0118] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 헤파린에 의해 유도된 혈소판 감소증을 치료할 필요가 있는 피험체에 있어서 헤파린에 의해 유도된 혈소판 감소증을 치료하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함한다.

[0119] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 헤파린에 의해 유도된 혈소판 감소증의 위험을 감소시킬 필요가 있는 피험체에 있어서 헤파린에 의해 유도된 혈소판 감소증의 위험을 감소시키는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함한다.

[0120] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 헤파린에 의해 유도된 혈소판 감소증의 예방을 필요로 하는 피험체에 있어서 헤파린에 의해 유도된 혈소판 감소증의 예방 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함한다.

[0121] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 헤파린에 의해 유도된 혈소판감소 혈전증을 치료할 필요가 있는 피험체에 있어서 헤파린에 의해 유도된 혈소판감소 혈전증을 치료하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함한다.

[0122] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 헤파린에 의해 유도된 혈소판감소 혈전증의 위험을 감소시킬 필요가 있는 피험체에 있어서 헤파린에 의해 유도된 혈소판감소 혈전증의 위험을 감소시키는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함한다.

[0123] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 헤파린에 의해 유도된 혈소판감소 혈전증을 예방할 필요가 있는 피험체에 있어서 헤파린에 의해 유도된 혈소판감소 혈전증을 예방하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함한다.

[0124] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 혈전색전성 장애를 예방할 필요가 있는 피험체에 있어서 혈전색전성 장애를 예방하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 피험체는 암에 걸렸거나 또는 화학요법을 받고 있다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 화학요법을 동시에 받고 있다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 상승된 락타아제 탈수소효소 수준을 갖는다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 장애는 정맥 혈전색전증이다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 장애는 심부정맥혈전증이다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 장애는 폐색전증이다.

[0125] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 혈전성 미세혈관병증을 치료할 필요가 있는 피험체에 있어서 혈전성 미세혈관병증을 치료하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전성 미세혈관병증은 용혈성 요독 증후군(HUS)이다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전성 미세혈관병

증은 혈전성 혈소판감소성 자반(TTP)이다.

[0126] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 혈전성 미세혈관병증의 위험을 감소시킬 필요가 있는 피험체에 있어서 혈전성 미세혈관병증의 위험을 감소시키는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전성 미세혈관병증은 용혈성 요독 증후군(HUS)이다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전성 미세혈관병증은 혈전성 혈소판감소성 자반(TTP)이다.

[0127] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 혈전성 미세혈관병증의 예방을 필요로 하는 피험체에 있어서 혈전성 미세혈관병증의 예방 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전성 미세혈관병증은 용혈성 요독 증후군(HUS)이다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전성 미세혈관병증은 혈전성 혈소판감소성 자반(TTP)이다.

[0128] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 재발성 허혈의 예방을 필요로 하는 피험체에 있어서 재발성 허혈의 예방 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 피험체는 급성 관상동맥 증후군을 갖는다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 심방세동을 갖는다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 심방세동을 갖지 않는다. 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 뇌졸중(예를 들면 대도관 급성 허혈성 뇌졸중) 또는 혈전증에 대한 위험, 예를 들면 고위험으로 확인된 피험체를 치료함으로써, 피험체에서 뇌졸중(예를 들면 대도관 급성 허혈성 뇌졸중) 또는 혈전증의 가능성을 감소시키는 방법을 특징으로 한다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 출혈(예를 들면 과다 출혈) 또는 패혈증의 위험이 있는 것으로 추가로 확인된다. 일부 실시형태에 있어서, 치료는 출혈 부담 없이 효과적이다. 일부 실시형태에 있어서, 치료는 주입 포트 및 라인의 개방성을 유지하는데 효과적이다. 또한, 본원에 기재된 조성물은 트롬빈의 생성이 생리학적 역할을 함으로써 관련된 다른 질환의 치료 및 예방에 유용하다. 예를 들면, 세포 표면 트롬빈 수용체, 유사분열촉진 효과, 세포 증식과 같은 다양한 세포 기능, 예를 들면 재협착증 또는 혈관신생을 초래하는 혈관 세포의 비정상적인 증식, PDGF의 방출, 및 DNA 합성의 특이적 절단 및 활성화를 통해 다수의 상이한 세포 유형을 조정하는 그 능력에 의해, 트롬빈은 암, 관절염, 죽상동맥경화증, 혈관성 치매 및 알츠하이머병과 같은 만성 및 퇴행성 질환의 이환율과 사망률에 기여하는데 관련되어 있다. 제 XIa 인자의 억제는 트롬빈 생성을 효과적으로 차단하므로, 다양한 세포 유형에 대한 트롬빈의 임의적 생리적 효과를 중화시킨다. 상기 논의된 대목표인 적응증은 제 XIa 인자 억제제로 치료할 수 있는 잠재적인 임상 상황 중 일부를 포함하지만, 전부는 아니다.

[0129] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 부종(예를 들면 혈관부종, 예를 들면 유전성 혈관부종)을 갖는 피험체를 치료하는 방법을 특징으로 한다.

[0130] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에서 부종(예를 들면 혈관부종, 예를 들면 유전성 혈관부종)의 예방 방법을 특징으로 한다.

[0131] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에서 부종(예를 들면 혈관부종, 예를 들면 유전성 혈관부종)의 위험을 감소시키는 방법을 특징으로 한다.

[0132] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 부종(예를 들면 혈관부종, 예를 들면 유전성 혈관부종)을 가진 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에서 칼리크레인을 억제하는 방법을 특징으로 한다.

[0133] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에서 혈전색전성 결과 또는 합병증을 치료하는 방법을 특징으로 한다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 결과 또는 합병증은 말초 혈관 중재술(예를 들면 사지), 혈액투석, 카테터 절제, 뇌혈관 중재술, 장기 이식(예를 들면 간), 수술(예를 들면 정형외과 수술, 폐 수술, 복부 수술 또는 심장 수술(예를 들면 개심 수술)), 경피적 대동맥판막 삽입술, 동맥류 치료에 사용되는 대구경 중재술, 경피적 관상동맥 중재술 또는 혈우병 치료와 관련된다. 일부 실시형태에 있어서, 수술은 정형외과 수술, 폐 수술, 복부 수술 또는 심장 수술이다. 일부 실시형태에 있어서, 심장 수술은 복합 심장 수술

또는 저위험 심장 수술이다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 결과 또는 합병증은 경피적 관상동맥 중재술과 관련된다.

[0134] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에서 혈전색전성 결과 또는 합병증의 예방 방법을 특징으로 한다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 결과 또는 합병증은 말초혈관 중재술(예를 들면 사지), 혈액투석, 카테터 절제, 예를 들면 심방세동을위한 카테터 절제, 뇌혈관 중재술, 장기(예를 들면 간)의 이식, 수술(예를 들면 정형외과 수술, 폐 수술, 복부 수술 또는 심장 수술(예를 들면 개심 수술)), 경피적 대동맥판막 삽입술, 동맥류 치료에 사용되는 대구경 중재술, 경피적 관상동맥 중재술, 또는 혈우병 치료와 관련이 있다. 일부 실시형태에 있어서, 수술은 정형외과 수술, 폐 수술, 복부 수술 또는 심장 수술이다. 일부 실시형태에 있어서, 심장 수술은 복합 심장 수술 또는 저위험 심장 수술이다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 결과 또는 합병증은 경피적 관상동맥 중재술과 관련된다.

[0135] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에서 혈전색전성 결과 또는 합병증의 위험을 감소시키는 방법을 특징으로 한다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 결과 또는 합병증은 말초혈관 중재술(예를 들면 사지), 혈액투석, 카테터 절제, 예를 들면 심방세동을 위한 카테터 절제, 뇌혈관 중재술, 장기 이식(예를 들면 간), 수술(예를 들면 정형외과 수술, 폐 수술, 복부 수술 또는 심장 수술(예를 들면 개심 수술)), 경피적 대동맥판막 삽입술, 동맥류 치료에 사용되는 대구경 중재술, 경피적 관상동맥 중재술 또는 혈우병 치료와 관련된다. 일부 실시형태에 있어서, 수술은 정형외과 수술, 폐 수술, 복부 수술 또는 심장 수술이다. 일부 실시형태에 있어서, 심장 수술은 복합 심장 수술 또는 저위험 심장 수술이다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 결과 또는 합병증은 경피적 관상동맥 중재술과 관련된다.

[0136] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에서 동맥 손상 후 재협착증을 치료하는 방법을 특징으로 한다. 일부 실시형태에 있어서, 동맥 손상은 두개골 동맥 스텐트 시술 후 발생한다.

[0137] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에서 동맥 손상 후 재협착증을 예방하는 방법을 특징으로 한다. 일부 실시형태에 있어서, 동맥 손상은 두개골 동맥 스텐트 시술 후 발생한다.

[0138] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에서 동맥 손상 후 재협착증의 위험을 감소시키는 방법을 특징으로 한다. 일부 실시형태에 있어서, 동맥 손상은 두개골 동맥 스텐트 시술 후 발생한다.

[0139] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에서 간 혈관 혈전증을 치료하는 방법을 특징으로 한다.

[0140] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에서 간 혈관 혈전증을 예방하는 방법을 특징으로 한다.

[0141] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에서 간 혈관 혈전증의 위험을 감소시키는 방법을 특징으로 한다.

[0142] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는, ST분절 비상승 심근경색 또는 ST분절 상승 심근경색증을 치료하는 방법을 특징으로 한다.

[0143] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에서 ST분절 비상승 심근경색

또는 ST분절 상승 심근경색의 예방 방법을 특징으로 한다.

[0144] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 피험체에서 ST분절 비상승 심근경색 또는 ST분절 상승 심근경색의 위험을 감소시키는 방법을 특징으로 한다.

[0145] 또 다른 양태에 있어서, 본 발명은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물)을 투여하는 단계를 포함하는, 혈관 개방성을 유지하는 방법을 특징으로 한다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 급성 신장 손상을 갖는다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 추가로 연속 신장 대체요법을 받는다.

[0146] 상술한 것 중 임의의 일부 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 조성물은 경구 또는 비경구로 투여된다. 소정 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 조성물은 비경구로 투여된다. 소정 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 조성물은 피험체가 직접 경구 항응고제의 사용을 중단한 후에 투여된다. 소정 실시형태에 있어서, 피험체는 최대 약 2.5년 동안 직접 경구 항응고제를 사용했다. 소정 실시형태에 있어서, 피험체는 포유동물, 예를 들면 인간이다.

[0147] 본원에 기재된 방법의 일부 실시형태에 있어서, 화합물 1의 약학적으로 허용 가능한 염은 히드로클로라이드 염이다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 조성물은 정맥내로 피험체에게 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 조성물은 피하로 피험체에게 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 조성물은 연속 정맥내 주입으로서 피험체에게 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 상기 조성물은 볼러스로서 피험체에게 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 인간이다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 상승된 혈전색전성 장애의 위험을 갖는다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 장애는 수술 합병증의 결과이다.

[0148] 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 헤파린에 대해 민감성이거나 또는 민감성이 발달되었다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 헤파린에 대해 내성이 있거나 또는 내성이 발달되었다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 적어도 1일(예를 들면 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 1주, 약 10일, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 2개월, 약 3개월, 약 6개월, 약 9개월, 약 1년) 동안 인공 표면과 접촉한다.

도면의 간단한 설명

[0149] 도 1은 베이스라인 세부사항을 포함하는 화합물 1의 예시적인 HPLC 크로마토그램을 도시한다.

도 2a는 10일간의 4℃에서의 안정성 실험 동안에 화합물 1의 예시적인 pH-발달 데이터를 도시한다.

도 2b는 10일간의 40℃에서의 안정성 실험 동안에 화합물 1의 예시적인 pH-발달 데이터를 도시한다.

도 3a는 10일간의 4℃에서의 안정성 평가 동안에 화합물 1의 예시적인 회수율 데이터를 도시한다.

도 3b는 10일간의 40℃에서의 안정성 평가 동안에 화합물 1의 예시적인 회수율 데이터를 도시한다.

도 4a는 스케일에 대한 화합물 1·HCl의 예시적인 분말 X선 회절도를 도시한다.

도 4b는 d-스케일에 대한 화합물 1·HCl의 예시적인 분말 X선 회절도를 도시한다.

도 5는 화합물 1에 대해 발달된 동결건조 사이클 파라미터를 도시한다.

도 6은 생성물 온도 및 생성물 건조의 예시적인 모니터링을 도시한다.

도 7은 T=-80℃에서의 화합물 1이 동결건조된 완제의약품(drug product)의 예시적인 장기간 안정성 연구를 도시한다.

도 8은 T=-20℃에서의 화합물 1이 동결건조된 완제의약품의 예시적인 장기간 안정성 연구를 도시한다.

도 9는 T=2-8℃에서의 화합물 1이 동결건조된 완제의약품의 예시적인 장기간 안정성 연구를 도시한다.

도 10은 생리식염수로 희석된 화합물 1 포뮬레이션의 48시간 안정성 샘플의 예시적인 크로마토그래프를 도시한다.

도 11은 하운드 모델에서 수행된 심폐바이패스 실험에 대한 막형 인공폐에 걸친 압력 구배를 도시한다.

도 12는 하운드 모델에서 측정된 혈장 농도 및 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT) 비율의 비교를 도시한다.

도 13은 화합물 1 투여 후 하운드 모델에서 측정된 활성화된 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT)을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0150] 본원에는 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염, 시클로덱스트린, 및 부형제를 포함하는 약학 조성물, 그 사용 방법 및 투여 방법, 그 제조 방법, 및 용액 또는 혼합물을 포함하는 용기가 기재되어 있다.

[0151] ***정의***

[0152] 본원에 사용된 바와 같이, 본원에 기재된 용어 "안정화된" 및 "안정한" 용액(예를 들면 화합물 1을 포함하는 수용액)은 "화학적으로 안정한" 및 "물리적으로 안정한" 용액을 지칭한다. 예를 들면, 화합물 1을 포함하는 용액은 화합물 1이 화학적 변환(예를 들면 가수분해) 또는 분해(예를 들면 라세미화, 에피머화, 산화)가 행해지지 않은 경우에 화학적으로 안정하다.

[0153] 본원에 사용된 바와 같은 "어세이(assay)"는 원료의약품(drug substance)의 함량을 결정하는 특정한 안정성 표시 절차를 지칭한다. 예를 들면, 어세이는 표준 시료의 사용을 포함하는 크로마토그래피 방법(예를 들면 HPLC)일 수 있다.

[0154] 본원에 사용된 바와 같은 "순도"는, 모체에 대한(예를 들면 시간 = 0에서), 예를 들면 용액 또는 조성물 중의 그의 불순물의 부재를 지칭한다.

[0155] 본원에 사용된 바와 같은 "살균"은 무균 충전(예를 들면 무균 살균) 또는 최종 살균을 지칭한다.

[0156] 본원에 사용된 바와 같은, "재구성 용액", "재구성 포뮬레이션" 또는 "재구성 완제의약품"은 완제의약품이 투여(예를 들면 비경구 투여)에 적합한 수용액에 용해되도록, 동결건조된 완제의약품을 희석제에 용해시켜 제조된 용액을 지칭한다.

[0157] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "희석제"는 재구성된 용액의 제조에 유용한 약학적으로 허용 가능한(예를 들면 인간에 투여하기에 안전하고 무독성인) 희석물을 지칭한다. 예시적인 희석제는 주사용 멸균수(WFI), pH 완충 용액(예를 들면 포스페이트 완충 식염수), 멸균 식염수 용액, 또는 덱스트로스 용액(예를 들면 5% 덱스트로스)을 포함한다.

[0158] 본원에 사용된 용어 "오스몰 농도"는 리터당 용해된 성분의 총수를 지칭한다. 오스몰 농도는 몰 농도와 유사하지만, 용액 중에 용해된 종의 총 몰수를 포함한다. 1Osm/L의 오스몰 농도는 용액 L당 1몰의 용해된 성분이 있다는 것을 의미한다. 용액 중에서 해리되는 이온성 용질과 같은 일부 용질은 용액 중의 용질 1몰당 용해된 성분이 1몰을 초과하는 원인이 된다. 예를 들면 NaCl은 용액 중에서 Na^+와 Cl^-로 해리되므로, 용액 중에서 용해된 NaCl 1몰당 2몰의 용해된 성분을 제공한다. 생리학적 오스몰 농도는 일반적으로 약 280mOsm/L~약 310mOsm/L 범위 내이다.

[0159] 본원에 사용된 바와 같이, "슬러리화"는 본원에 기재된 바와 같은 화합물을 용매(예를 들면 극성 비양성자성 용매 또는 비극성 용매)에 현탁하고, 이 현탁액을 교반한 후에 다시 수집하는(예를 들면 여과에 의해) 방법을 지칭한다.

[0160] 본원에 사용된 바와 같이, "결정성"은 매우 규칙적인 화학 구조를 갖는 고체를 지칭한다. 분자는 격자의 3차원 공간에서 규칙적이고 사이클적인 방식으로 배열된다.

[0161] 용어 "실질적으로 결정성"은 적어도 특정 중량%의 결정성일 수 있는 형태를 지칭한다. 특정 중량 백분율은 70%, 75%, 80%, 85%, 87%, 88%, 89%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 99.5%, 99.9%, 또는 70%~100% 사이의 임의의 백분율이다. 소정 실시형태에 있어서, 결정도의 특정 중량%는 적어도 90%이다. 소정 다른 실시형태에 있어서, 결정도의 특정 중량%는 적어도 95%이다. 일부 실시형태에 있어서, 화합물 1은 본원에 기재된 임의의 결정성 고체 형태의 실질적으로 결정성 샘플일 수 있다.

[0162] 용어 "실질적으로 순수한"은 적어도 특정 중량%의 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염의 불순물 및/또는 기타 고체 형태를 함유하지 않을 수 있는 화합물 1의 특정의 결정성 고체 형태의 조성물을 가리킨다. 특정 중량 백분율은 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 99%, 또는 70%~100%의 임의의 백분율이다. 일부 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 바와 같은 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염의 결정성 고체 형태는 95%~100%, 예를 들면 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 약 99%, 또는 약 99.9%의 중량%로 실질적으로 순수하다.

[0163] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 피험체가 특정 질

환, 장애 또는 상태를 앓고 있는 동안 발생하여, 질환, 장애 또는 상태의 중증도를 감소시키거나, 또는 질환, 장애 또는 상태의 진행을 지연 또는 둔화시키는 작용(또한 "치료적 처치")을 고려한다.

[0164] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 조성물의 "치료적 유효량"은 질환, 장애 또는 상태의 치료에서 치료적 이점을 제공하거나, 또는 질환, 장애 또는 상태와 관련된 하나 이상의 증상을 지연 또는 최소화하기에 충분한 양이다. 조성물의 치료적 유효량은 질환, 장애 또는 상태의 치료에서 치료적 이점을 제공하는, 단독으로 또는 다른 치료법과 조합된 치료제의 양을 의미한다. 용어 "치료적 유효량"은 전체 요법을 개선하고, 증상, 또는 질환 또는 상태의 원인을 감소 또는 회피하거나, 또는 다른 치료제의 치료 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.

[0165] 본원에 사용된 바와 같이, 달리 명시되지 않는 한, 조성물의 "예방적 유효량"은 질환, 장애 또는 상태를 예방하거나, 또는 질환, 장애 또는 상태와 관련된 하나 이상의 증상을 예방하거나, 또는 그것의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 조성물의 예방적 유효량은 질환, 장애 또는 상태의 예방에서 예방적 이점을 제공하는, 단독으로 또는 다른 제제와 조합한 치료제의 양을 의미한다. 용어 "예방적 유효량"은 전체적인 예방을 개선하거나 또는 다른 예방제의 예방 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.

[0166] 질환, 장애 및 상태는 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.

[0167] 투여가 고려되는 "피험체"는 인간(즉, 임의의 연령군의 남성 또는 여성, 예를 들면 소아 피험체(예를 들면 유아, 아동, 청소년) 또는 성인 피험체(예를 들면 젊은 성인, 중년 성인 또는 노인)) 및/또는 비인간 동물, 예를 들면 영장류(예를 들면 시노몰구스 원숭이, 붉은털 원숭이), 소, 돼지, 말, 양, 염소와 같은 포유동물, 설치류, 고양이 및/또는 개를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 소정 실시형태에 있어서, 피험체는 인간이다. 소정 실시형태에 있어서, 피험체는 비인간 동물이다. 일부 실시형태에 있어서, 소아 피험체의 연령은 0세~18세이다. 일부 실시형태에 있어서, 성인 피험체는 18세 이상이다.

[0168] 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "인공 표면"은, 예를 들면 의료 처치 도중에 피험체의 혈액과 접촉하는 임의의 비인간 또는 비동물 표면을 지칭한다. 피험체의 신체 외부에서 피험체의 혈액을 수집 또는 순환시키는 용기일 수 있다. 또한, 스텐트, 판막, 관내 카테터 또는 혈액 펌프 시스템일 수도 있다. 비제한적인 예로서, 이러한 인공 표면은 강철, 임의의 유형의 플라스틱, 유리, 실리콘, 고무 등일 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 적어도 피험체 혈액의 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100%로 노출된다.

[0169] 본원에 사용된 바와 같이, 인공 표면에 대해 용어 "컨디셔닝" 또는 "컨디셔닝된"은 의료 시술 전, 도중 또는 후에, 인공 표면에 별도 용량으로서 또는 이미 프라이밍 또는 플러싱 용액(예를 들면 혈액, 식염수, 링거 용액) 중의 본원에 기재된 조성물로 인공 표면(예를 들면 체외 표면)을 프라이밍 또는 플러싱하는 것을 지칭한다.

[0170] ***벌킹제***

[0171] 본원에 사용된 바와 같은, 용어 "벌킹제"는 의약품(예를 들면 완제의약품)과 직접(예를 들면 화학적으로) 상호작용하지 않으면서 조성물의 구조(예를 들면 동결건조된 생성물에서)를 제공하는 제제를 포함한다. 의약적으로 훌륭한 케이크를 제공하는 것에 추가하여, 벌킹제는 붕괴 온도를 변경하고, 냉동-융해 보호를 제공하고, 또한 장기 저장 동안 활성 약학 성분(API) 안정성을 향상시키는 것과 관련하여 유용한 품질을 부여할 수도 있다. 벌킹제의 비제한적 예는 당(예를 들면 당류(예를 들면 단당류, 이당류 또는 다당류)) 또는 당알코올(예를 들면 수크로스, 락토스, 트레할로스, 덱스트란, 에리스리톨, 아라비톨, 자일리톨, 소르비톨, 또는 만니톨, 또는 이들의 조합)을 포함한다. 벌킹제는 결정성(예를 들면 만니톨, 글리신 또는 염화나트륨) 또는 비결정성(예를 들면 덱스트란, 히드록시에틸 전분)일 수 있다.

[0172] 바람직하게는, 의약 포뮬레이션에 적용된 벌킹제는 심미적으로 허용 가능한, 균질한 또는 기계적으로 강한 케이크의 형성을 촉진한다. 또한, 벌킹제는 바람직하게는 재구성의 용이성 및 속도를 촉진시킬 수 있다. 또한, 벌킹제는 바람직하게는 케이크 붕괴, 공융 용융(eutectic melting), 또는 잔류 수분의 체류를 감소시키거나 또는 방지할 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 벌킹제는 동결건조보호제이다.

[0173] ***완충제***

[0174] 일부 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 수성 약학 조성물은 완충제(예를 들면 pH 약 6~약 8(예를 들면 약 6.5~약 7.0, 또는 약 6.8)의 완충제)를 추가로 포함한다.

[0175] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "완충제", "완충제 시스템" 또는 "완충 성분"은 일반적으로 적어도 하나의 다른 화합물과 조합하여 완충 용량, 즉 본래의 pH(예를 들면 강산 또는 강염기에 영향을 받기 전의 pH)의 변화가

비교적 매우 적거나 또는 없이 강산 또는 강염기(알칼리)의 pH를 낮추거나 또는 높이는 영향을 한도 내에서 각각 상쇄시키는 용량을 나타내는 용액 내 화학적 시스템을 제공하는 화합물을 지칭한다. 예를 들면, 본원에 기재된 완충제는 용액의 pH를 소정 pH 범위로 유지 또는 조절한다. 예를 들면, "완충 용량"은 완충액 1리터(표준단위)에 첨가되었을 때 pH를 1유닛 변화시키는 데 필요한 강산 또는 강염기(또는 각각 수소 또는 히드록시드 이온)의 밀리몰(mM)로 표시될 수 있다. 이 정의로부터, 특정 양의 산 또는 알칼리의 첨가로 인한 용액의 pH 변화가 작을수록, 용액의 완충 용량이 크다는 것은 명백하다. 예를 들면 Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania(19th Edition, 1995), 17장, 225-227페이지가 참조된다. 완충 용량은 완충 성분의 종류 및 농도에 따라 달라진다.

[0176] 일부 실시형태에 있어서, 완충제는 일양성자산을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 완충제는 다양성자산(예를 들면 말레에이트, 시트레이트 또는 포스페이트)을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 완충제는 하나 이상의 물질(예를 들면 약산의 염과 약염기; 약산 및 약산의 염과 강염기의 혼합물)의 용액이다.

[0177] 일부 실시형태에 있어서, 완충제는 말레에이트 완충제이다. 일부 실시형태에 있어서, 완충제는 시트레이트 완충제이다. 일부 실시형태에 있어서, 완충제는 포스페이트 완충제이다.

[0178] ***동결건조보호제***

[0179] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "동결건조보호제"는 완제의약품과 조합시 동결건조 및/또는 후속의 저장 시 완제의약품의 화학적 및/또는 물리적 불안정성을 감소시키는 물질을 지칭한다. 예시적인 동결건조보호제는 당 및 이들의 상응하는 당알코올, 예를 들면 수크로스, 락토스, 트레할로스, 덱스트란, 에리스리톨, 아라비톨, 자일리톨, 소르비톨 및 만니톨; 아르기닌 또는 히스티딘과 같은 아미노산; 마그네슘 술페이트와 같은 리오트로픽염(lyotropic salt); 프로필렌글리콜, 글리세롤, 폴리(에틸렌글리콜), 또는 폴리프로필렌글리콜과 같은 폴리올; 및 이들의 조합을 포함한다. 추가의 예시적인 동결건조보호제는 젤라틴, 덱스트린, 변성 전분 및 카르복시메틸 셀룰로오스를 포함한다. 당알코올은 락토스, 트레할로스, 말토스, 락툴로스 및 말툴로스와 같은 단당류 및 이당류를 환원시켜 얻은 화합물이다.

[0180] ***시클로덱스트린***

[0181] 시클로덱스트린은 6개의 (α-시클로덱스트린), 7개의 (β-시클로덱스트린), 8개의 (γ-시클로덱스트린), 또는 그 이상의 α-(1,4)-연결된 글루코스 잔기를 함유 또는 포함하는 환상 올리고당이다. 시클로덱스트린의 히드록시기는 환의 외부로 배향되는 반면, 글루코시드 산소 및 비교환성 수소 원자의 2개의 환은 공동의 내부를 향한다.

[0182] 시클로덱스트린은 거대환의 1차 또는 2차 히드록실기의 일부 또는 전부, 또는 둘 모두가 펜던트기로 관능화되도록 화학적으로 변형될 수 있다. 적합한 펜던트기는 술피닐, 술포닐, 포스페이트, 아실, 및 1개 이상(예를 들면 1, 2, 3, 또는 4개)의 히드록시, 카르복시, 카르보닐, 아실, 옥시, 옥소; 또는 이들의 조합으로 선택적으로 치환된 C1-C12 알킬기를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 이들 알코올 잔기를 변형하는 방법은 당업계에 공지되어 있으며, Ligand Pharmaceuticals(미국 캘리포니아주 라호야)로부터 상표명 CAPTISOL®로 입수 가능한 술포부틸에테르 β-시클로덱스트린을 포함한 다수의 시클로덱스트린 유도체가 상업적으로 입수 가능하다.

[0183] 시클로덱스트린은 알킬 시클로덱스트린, 히드록시알킬 시클로덱스트린, 예를 들면 히드록시프로필 β-시클로덱스트린, 카르복시알킬 시클로덱스트린 및 술포알킬에테르 시클로덱스트린, 예를 들면 술포부틸에테르 β-시클로덱스트린을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다.

[0184] 특정 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 표면 상에 복수의 전하(예를 들면 음 또는 양)를 갖는 베타 시클로덱스트린이다. 보다 특정한 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 생리학적 pH에서 음으로 하전된 복수의 관능기를 함유 또는 포함하는 β-시클로덱스트린이다. 이러한 관능기의 예는 생리학적 pH에서 음으로 하전된 카르복실산(카르복실레이트)기, 술포네이트(RSO3-), 포스포네이트기, 포스피네이트기, 및 아미노산이 포함되지만, 이에 제한되지는 않는다. 하전된 관능기는 시클로덱스트린에 직접 결합되거나 또는 알킬렌쇄와 같은 스페이서에 의해 연결될 수 있다. 알킬렌쇄에서의 탄소원자의 수는 다양할 수 있지만, 일반적으로 약 1~10개의 탄소, 바람직하게는 1~6개의 탄소, 더욱 바람직하게는 1~4개의 탄소이다. 고도로 황산화된 시클로덱스트린은 미국특허 제6,316,613호에 기재되어 있다.

[0185] 한 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 복수의 술포부틸에테르기로 관능화된 β-시클로덱스트린이다. 이러한 시클로덱스트린은 상표명 CAPTISOL®로 시판된다.

[0186] CAPTISOL®은 부틸에테르 스페이서기 또는 술포부틸에테르(SBE)에 의해 친유성 공동으로부터 분리된 나트륨 술포네이트 염을 갖는 다중 음이온성 베타-시클로덱스트린 유도체이다. CAPTISOL®은 단일 화학종이 아니라, 불순물을 제어하기 위해 지속적으로 실행되고 개선된 특허받은 제조 공정에 의해 균일한 패턴으로 지시 및 제어된 다양한 치환도 및 위치/영역 이성질체의 다수의 폴리머 구조로 구성된다.

[0187] CAPTISOL®은 시클로덱스트린 분자당 6~7개의 술포부틸에테르기를 함유한다. 술폰산기의 pKa가 매우 낮기 때문에, CAPTISOL®은 생리학적으로 양립성의 pH 값에서 다수의 음전하를 담지한다. 말단기 음전하의 척력에 의해 결합된 4개의 탄소의 부틸쇄는 시클로덱스트린 공동의 "확장"을 가능하게 한다. 이것은 종종 약물 후보에 대해 다른 변형된 시클로덱스트린을 사용하여 달성될 수 있는 것보다 더욱 강한 결합을 야기한다. 또한, 시클로덱스트린과 양으로 하전된 약물 분자 사이의 이온 전하 상호작용에 대한 잠재력을 제공한다. 또한, 이들 유도체는 분자에 이례적인 용해도 및 비경구 안전성을 부여한다. CAPTISOL®은 베타-시클로덱스트린에 비해 50배 향상된 100g/100ml를 초과하는 더욱 높은 상호작용 특성 및 우수한 물 용해도를 제공한다.

[0188] *가용화제*

[0189] 본원에 사용된 바와 같은 용어 "가용화제"는 이를 함유하는 용액에서 불용성 또는 난용성 성분의 용해를 촉진할 수 있는 물질을 기술한다. 본 발명의 맥락에서 사용할 수 있는 가용화제의 대목표인 예는 TWEENS® 및 스팬, 예를 들면 TWEEN® 80 및 TWEEN® 20을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 본 발명의 실시형태의 맥락에서 사용할 수 있는 다른 가용화제는, 예를 들면 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르, 폴리옥시에틸렌 n-알킬에테르, 폴리에틸렌글리콜(예를 들면 PEG200, PEG300, PEG400, PEG500, PEG600 등), n-알킬아민 n-옥시드, 폴록사머, 유기 용매, 인지질 및 시클로덱스트린을 포함한다.

[0190] *용기*

[0191] 또한, 본원에 기재된 수용액 또는 혼합물을 포함하는 용기가 본원에 기재된다. 용기의 예로는 백(예를 들면 PVC와 같은 플라스틱 또는 폴리머 백), 바이알(예를 들면 유리 바이알), 병 또는 주사기를 포함한다. 실시형태에 있어서, 용기는 용액 또는 혼합물을 비경구(예를 들면 근육내, 피하 또는 정맥내)로 전달하도록 구성된다.

[0192] 일부 실시형태에 있어서, 주사용으로 의도된 생성물은 적절한 크기의 밀폐 유리 용기에 패킹된다. 일부 실시형태에 있어서, 생성물은 주입 전에 희석되도록 의도되고, 의약품 바이알 또는 병(예를 들면 적절한 크기의 적합한 유리 또는 플라스틱 바이알 또는 병)에 패키징된다. 일부 실시형태에 있어서, 생성물은 즉시 주사 가능하도록 준비될 수 있고, 또한 주입에 사용하도록 의도된 사전충전된 주사기 또는 기타 주사기 장치(예를 들면 적절한 크기의 적절한 유리 또는 플라스틱 패키지) 또는 대용량 용기(예를 들면 적절한 크기의 적절한 유리 또는 플라스틱 용기)에 패키징될 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 생성물은 용액에 오염물 또는 불순물을 침출시키지 않는(예를 들면 도입하지 않는(또는 성장을 허용하지 않는)) 용기에 제공된다.

[0193] *동결건조(lyophilization)*

[0194] 용어 "동결건조"는 얼음이 액체상을 통하지 않고 고체상으로부터 기체상으로 직접 변화되게 하는, 생성물을 냉동하고, 진공 하에 방치함으로써 생성물로부터 물을 제거하는 냉동 건조 공정을 지칭한다. 이 공정은 냉동, 1차 건조(승화) 및 2차 건조(탈착)의 3개의 개별적이고 고유하며 상호 의존적인 공정으로 구성된다. 동결건조와 관련된 몇 가지 이점, 예를 들면 (i) 무균 핸들링을 단순화하는 액체 처리의 용이성; (ii) 건조 분말의 향상된 안정성; (iii) 제품을 과도하게 가열하지 않고 물의 제거; (iv) 건조 상태에서 향상된 제품 안정성; (v) 재구성된 제품의 신속하고 용이한 용해가 있다.

[0195] 동결건조 공정은 일반적으로 하기 단계를 포함한다:

[0196] - 적절한 용매, 일반적으로 주사용수(WFI)에 약물 및 부형제를 용해하는 단계.

[0197] - 벌크 용액을 0.22마이크론 세균 비여과성 필터(bacteria retentive filter)에 통과시켜 살균하는 단계.

[0198] - 무균 조건하에서 개별 멸균 용기에 충전하고 용기를 부분적으로 스토퍼링(stoppering)하는 단계.

[0199] - 부분적으로 스토퍼링된 용기를 동결건조기로 반송하고 무균 조건하에서 챔버 내에 로딩하는 단계.

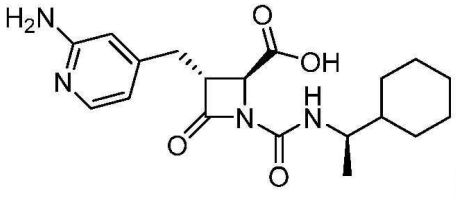
[0200] - 부분적으로 스토퍼링된 용기를 동결건조 챔버 내의 냉각된 선반 상에 배치하거나 또는 다른 챔버 내에서 사전 냉동함으로써 용액을 냉동시키는 단계.

[0201] - 냉동된 상태로부터 물을 증발시키기 위해, 챔버에 진공을 가하고, 선반을 가열하는 단계.

[0202] - 일반적으로 동결건조기에 설치된 유압 또는 나사 막대 스토퍼링 메커니즘에 의해 바이알을 완전히 스토퍼링하는 단계.

[0203] ***화합물***

[0204] 본 발명은 부분적으로 본원에서 "화합물 1"이라고도 칭해지는 화학식(I-A)의 화합물:



(I-A)

[0205]

[0206] 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 약학 조성물에 관한 것이다. 일부 실시형태에 있어서, 화합물 1의 약학적으로 허용되는 염은 히드로클로라이드염이다.

[0207] 일부 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 화합물은 염으로 형성된다. 본원에 기재된 화합물은 유리산, 쯔비터이온 또는 염으로서 투여될 수 있다. 또한, 염은 본원에 기재된 화합물, 예를 들면 화합물 1의 탈프로톤화된 카르복실산 부위 상의 음으로 하전된 치환체와 양이온 사이에 형성될 수 있다. 적합한 양이온성 카운터이온은 나트륨 이온, 칼륨 이온, 마그네슘 이온, 칼슘 이온, 및 암모늄 이온(예를 들면 테트라메틸암모늄 이온과 같은 테트라알킬암모늄 양이온)을 포함한다. 산 부가 염에서, 염은 음이온과, 본원에 기재된 화합물 상의 양으로 하전된 치환기(예를 들면 아미노기) 또는 염기성 치환기(예를 들면 피리딜) 사이에 형성될 수 있다. 적합한 음이온은 클로라이드, 브로마이드, 요오다이드, 술페이트, 니트레이트, 포스페이트, 시트레이트, 메탄술포네이트, 트리플루오로아세테이트 및 아세테이트를 포함한다.

[0208] 또한, 본원에 기재된 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염(예를 들면 화합물 1의 약학적으로 허용 가능한 염)은 약학적으로 허용 가능한 무기산 및 유기산 및 염기로부터 유래된 것을 포함한다. 적합한 산염의 예는 아세테이트, 4-아세트아미도벤조에이트, 아디페이트, 알기네이트, 4-아미노살리실레이트, 아스파르테이트, 아스코르베이트, 벤조에이트, 벤젠술포네이트, 바이술페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포술포네이트, 카르보네이트, 신나메이트, 시클라메이트, 데카노에이트, 데칸디오에이트, 2,2-디클로로아세테이트, 디글루코네이트, 도데실술페이트, 에탄술포네이트, 에탄-1,2-디술포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 갈락타레이트, 글루코헵타노에이트, 글루코네이트, 글루코헵토네이트, 글루코로네이트, 글루타메이트, 글루타레이트, 글리세로포스페이트, 글리콜레이트, 헤미술페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 힙푸레이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로요오다이드, 1-히드록시-2-나프토에이트, 2-히드록시에탄술포네이트, 이소부티레이트, 락테이트, 락토비오네이트, 라우레이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 만델레이트, 메탄술포네이트, 나프탈렌-1,5-디술포네이트, 2-나프탈렌술포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 옥타노에이트, 올레이트, 옥살레이트, 2-옥소글루타레이트, 팔미테이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 포스포네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 피로글루타메이트, 살리실레이트, 세바케이트, 숙시네이트, 스테아레이트, 술페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 톨루엔술포네이트, 토실레이트 및 운데카노에이트를 포함한다.

[0209] 적절한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속(예를 들면 나트륨), 알칼리 토류금속(예를 들면 마그네슘), 암모늄 및 $(\text{알킬})_4N^+$ 염을 포함한다. 또한, 본 발명은 본원에 개시된 화합물의 임의의 염기성 질소 함유기의 4급화를 고려한다. 이러한 4급화에 의해 수용성 또는 유용성 또는 분산성 생성물을 얻을 수 있다.

[0210] 본원에 사용된 바와 같이, 화합물 1을 포함한 본 발명의 화합물은 그 약학적으로 허용 가능한 유도체 또는 프로드러그를 포함하는 것으로 정의된다. "약학적으로 허용 가능한 유도체 또는 프로드러그"는 수용체에게 투여시, 본 발명의 화합물을 제공(직접적으로 또는 간접적으로)할 수 있는 본 발명의 화합물의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염, 에스테르, 에스테르의 염, 또는 기타 유도체를 의미한다. 특히 바람직한 유도체 및 프로드러그는 이러한 화합물이 포유동물에 투여될 때(예를 들면 경구 투여된 화합물이 혈액에 보다 신속히 흡수되도록 함으로써) 본 발명의 화합물의 생체 이용률을 증가시키거나, 또는 모 종(parent species)에 대한 생물학적 구획(예를 들면 뇌 또는 림프계)에 모 화합물의 전달을 향상시키는 것들이다. 바람직한 프로드러그는 소화관 막을 통한 수용성 용해도 또는 활성 반송을 향상시키는 기가 본원에 기재된 화학식의 구조에 부가된 유도체를 포함한

다.

[0211] 또한, 본원에 기재된 임의의 화학식 또는 화합물은 화합물의 동위원소 표지된 형태뿐만 아니라 표지되지 않은 형태를 나타내도록 의도되며, 동위원소 표지된 화합물은 하나 이상의 원자가 선택된 원자 질량 또는 질량수를 갖는 원자로 대체되는 것을 제외하고는, 본원에 제공된 화학식에 의해 도시된 구조를 갖는다. 본 발명의 화합물에 혼입될 수 있는 동위원소의 예는 ^{2}H, ^{3}H, ^{11}C, ^{13}C, ^{14}C, ^{15}N, ^{18}F, ^{51}P, ^{32}P, ^{35}S, ^{36}Cl, ^{125}I와 같은 각각 수소, 탄소, 질소, 산소, 인, 불소 및 염소의 동위원소를 포함한다. 본 발명은 본원에 정의된 바와 같은 다양한 동위원소 표지된 화합물, 예를 들면 ^{3}H, ^{13}C 및 ^{14}C와 같은 방사성 동위원소가 존재하는 것들을 포함한다. 이러한 동위원소 표지된 화합물은 대사 연구(^{14}C 사용), 반응 동역학 연구(예를 들면 ^{1}H 또는 ^{3}H 사용), 검출 또는 이미징 기술, 예를 들면 약물 또는 기질 조직 분포 어세이를 포함하는 양전자 방출 단층 촬영(PET) 또는 단일광자 방출 컴퓨터 단층 촬영(SPECT)에 있어서, 또는 환자의 방사능 치료에 있어서 유용하다. 특히, ^{18}F 또는 표지된 화합물은 PET 또는 SPECT 연구에 특히 바람직할 수 있으며, 본 발명의 동위원소 표지된 화합물 및 그 프로드러그는 일반적으로 비동위원소 표지된 시약을 용이하게 입수할 수 있는 동위원소 표지된 시약으로 치환함으로써, 하기 기재된 스킴 또는 실시형태 및 제조에 있어서 개시된 절차를 수행함으로써 제조될 수 있다.

[0212] 더욱이, 더욱 무거운 동위원소, 특히 중수소(즉, ^{2}H 또는 D)로의 치환은 더욱 큰 대사 안정성, 예를 들면 증가된 생체내 반감기 또는 감소된 투여 용량 요구조건 또는 치료 지수의 개선으로 인한 소정의 치료 이점을 제공할 수 있다. 이러한 맥락에서 중수소는 본원에 기재된 화학식의 화합물의 치환체로 간주된다고 이해된다. 더욱 무거운 동위원소, 특히 중수소의 농도는 동위원소 농축 계수에 의해 정의될 수 있다. 본원에 사용된 바와 같은 용어 "동위원소 농축 계수"는 특정 동위원소의 동위원소 존재비와 자연 존재비 사이의 비율을 의미한다. 본 발명의 화합물 중의 치환기가 중수소로 표시되는 경우, 이러한 화합물은 적어도 3500개(각각의 지정된 중수소 원자에서 52.5% 중수소 혼입), 적어도 4000개(60% 중수소 혼입), 적어도 4500개(67.5% 중수소 혼입), 적어도 5000개(75% 중수소 혼입), 적어도 5500개(82.5% 중수소 혼입), 적어도 6000(90% 중수소 혼입), 적어도 6333.3(95% 중수소 혼입), 적어도 6466.7(97% 중수소 혼입), 적어도 6600(99% 중수소 혼입) 또는 적어도 8633.3(99.5% 중수소 혼입)의 각각의 지정된 중수소 원자에 대한 동위원소 농축 계수를 갖는다.

[0213] 본원에 기재된 동위원소 표지된 화합물은 일반적으로 당업자에게 공지된 종래의 기술에 의해 또는 이전에 사용된 비표지된 시약 대신에 적절한 동위원소 표지된 시약을 사용하는 첨부된 실시형태 및 제조에 기재된 것과 유사한 공정에 의해 제조될 수 있다. 본 발명에 따른 약학적으로 허용 가능한 용매화물은 결정화 용매가 동위원소 치환될 수 있는 것들, 예를 들면 D_2O, D_6-아세톤, D_6-DMSO를 포함한다.

[0214] 본 발명의 화합물(들)의 임의의 비대칭 원자(예를 들면 탄소 등)는 라세미 체로 존재가거나 또는 거울상 이성질체적으로 풍부할 수 있으며, 예를 들면 (R)-(S)- 또는 (RS)- 배열을 들 수 있으며, 소정 실시형태에 있어서, 각각의 비대칭 원자는 (R)- 또는 (S)- 배열에 있어서 적어도 50% 거울상 이성질체 과잉, 적어도 60% 거울상 이성질체 과잉, 적어도 70% 거울상 이성질체 과잉, 적어도 80% 거울상 이성질체 과잉, 적어도 90% 거울상 이성질체 과잉, 적어도 95% 거울상 이성질체 과잉, 또는 적어도 99% 거울상 이성질체 과잉을 갖는다. 불포화 결합을 갖는 원자의 치환체는 가능하면 시스-(Z)- 또는 트랜스-(E)- 형태로 존재할 수 있다. 따라서, 본원에 사용된 바와 같이, 본 발명의 화합물은, 예를 들면 실질적으로 순수한 기하학적(시스 또는 트랜스) 이성질체, 부분 입체 이성질체, 광학 이성질체(거울상체), 라세미체, 또는 이들의 혼합물의 형태로서, 가능한 이성질체, 로타머, 회전장애 이성질체, 호변 이성질체, 또는 이들의 혼합물 중 하나의 형태일 수 있다. 얻어진 이성질체의 혼합물은 구성 성분의 물리화학적 차이에 기초하여, 예를 들면 크로마토그래피 또는 분별 결정화에 의해, 순수한 또는 실질적으로 순수한 기하학적 또는 광학 이성질체, 부분 입체 이성질체, 라세미체로 분리될 수 있다.

[0215] 최종 생성물 또는 중간체의 임의의 얻어진 라세미체는 공지된 방법, 예를 들면 광학활성 산 또는 염기로 얻어진 그 부분 입체 이성질체 염의 분리 및 광학활성의 산성 또는 염기성 화합물을 유리화에 의해 광학 거울상체로 분해될 수 있다. 따라서, 산성 부위는, 예를 들면 광학활성 산, 예를 들면 타르타르산, 디벤조일 타르타르산, 디아세틸 타르타르산, (+)-0,0'-디-p-톨루일-D-타르타르산, 만델산, 말산 또는 캄포르-10-술폰산으로 형성된 염의 분별 결정화에 의해 본 발명의 화합물을 그 광학 거울상체로 분해하기 위해 사용될 수 있다. 또한, 라세미체 생성물은 키랄 흡착제를 사용하는 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)와 같은 키랄 크로마토그래피에 의해 분해될 수 있다.

[0216] 또한, 본원에 기재된 화합물(예를 들면 화합물 1)은 다수의 호변 이성질체 형태로 나타내어질 수 있다. 이러한

경우, 본 발명은 본원에 기재된 화합물의 모든 호변 이성질체 형태를 분명히 포함한다. 본원에 기재된 화합물의 모든 결정 형태는 본 발명에 분명히 포함된다.

[0217] ***화합물 합성 방법***

[0218] 본원에 기재된 화합물은 상업적으로 입수 가능한 출발 물질 및 시약을 사용하여 통상적인 방법에 의해 합성될 수 있다. 예를 들면 화합물은 미국 특허 제 7,501,404호에 기재된 방법을 이용하거나, 또는 본원에 기재된 방법에 기재된 바와 같이 합성될 수 있다.

[0219] 본원에 기재된 화합물은 합성유기 화학 분야의 다양한 기술을 사용하여 정제될 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 크로마토그래피 방법, 예를 들면 컬럼 크로마토그래피 또는 HPLC를 사용하여 정제될 수 있다. 본원에 기재된 화합물은 크로마토그래피가 아닌 정제 방법, 예를 들면 재결정화 또는 슬러리화에 의해 정제될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 화합물은 재결정화를 사용하여 정제될 수 있다. 또한, 또 다른 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 화합물은 슬러리화에 의해 정제될 수 있다.

[0220] 일부 실시형태에 있어서, 크로마토그래피에 의해 정제된 본원에 기재된 화합물은 또한 재결정화에 의해 정제될 수 있다. 또한, 본원에 기재된 화합물은 화합물을 하나 이상의 용매를 사용하여, 예를 들면 본원에 기재된 슬러리로 슬러리화(또는 재슬러리화)함으로써 정제될 수 있다. 또한, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 용매를 사용한 분쇄(trituration), 예를 들면 본원에 기재된 분쇄에 의해 정제될 수 있다. 또한, 예를 들면 크로마토그래피에 의해 정제된 본원에 기재된 화합물은 분쇄에 의해 정제될 수 있다. 화학 반응기에 있어서, 분쇄 공정은 기계적 교반에 의한 용매 또는 용매의 혼합물 중에의 고체 생성물의 현탁 또는 재현탁에 영향을 받을 수 있다. 또한, 일 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 화합물은 하나 이상의 반용매(anti-solvent)를 사용하여 용액으로부터의 석출에 의해 정제될 수 있다. 또한, 예를 들면 크로마토그래피에 의해 정제된 본원에 기재된 화합물은 석출에 의해 정제될 수 있다. 일 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 화합물은 모사 이동층(SMB) 크로마토그래피에 의해 정제된다. 일 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 화합물은 초임계 유체 크로마토그래피, 예를 들면 액체 이산화탄소를 사용한 초임계 유체 크로마토그래피에 의해 정제된다. 일 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 화합물은 키랄 크로마토그래피, 예를 들면 키랄 흡착제를 사용하는 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)에 의해 정제된다.

[0221] ***치료, 예방 또는 위험 감소의 방법***

[0222] 본원에 기재된 화합물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염)은 제 XIa 인자 또는 칼리크레인을 억제할 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 조성물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염)은 제 XIa 인자와 칼리크레인 모두를 억제할 수 있다. 결과적으로, 이들 화합물은 본원에 기재된 장애의 치료, 예방 또는 위험 감소에 유용할 수 있다.

[0223] 예시적인 장애는 관상동맥 및 뇌혈관 질환과 관련된 혈전성 이벤트, 정맥 또는 동맥 혈전증, 응고 증후군, 허혈(예를 들면 관상동맥 허혈) 및 협심증(안정 및 불안정), 심부정맥혈전증(DVT), 간정맥혈전증, 파종성 혈관내 응고, 카사바흐-메리트 증후군, 폐색전증, 심근경색(예를 들면 ST 상승 심근경색 또는 ST 비상승 심근경색(예를 들면 카테터 삽입 전 ST 비상승 심근경색), 뇌경색, 뇌 혈전증, 일과성 허혈 발작, 심방세동(예를 들면 비판막성 심방세동), 뇌색전증, 수술의 혈전색전성 합병증(예를 들면 고관절 또는 무릎관절 치환술, 정형외과 수술, 심장 수술, 폐 수술, 복부 수술, 또는 내막 절제술) 및 말초 동맥 폐색을 포함하고, 또한 심근경색, 뇌졸중(예를 들면 대도관 급성 허혈성 뇌졸증), 협심증 및 다른 죽상경화판 파열의 결과를 치료 또는 예방하는데 유용하다. 또한, 제 XIa 인자 또는 칼리크레인 억제 활성을 갖는 본 발명의 화합물은 화학요법을 받는 환자 및/또는 락타아제 탈수소효소(LDH) 수준이 상승된 환자를 포함한 암 환자에 있어서 혈전색전성 장애, 예를 들면 정맥 혈전색전증을 예방하고 예방하는데 유용할 수 있고, 또한 조직 플라스미노겐 활성화제 기반 또는 혈관 개방의 기계적 복원시 또는 그 후의 혈전색전성 이벤트를 예방하기 위해 유용할 수 있다. 또한, 제 XIa 인자 또는 칼리크레인 억제 활성을 갖는 본 발명의 화합물은, 예를 들면 전혈의 준비, 보관 및 분별 동안에 혈액 응고 억제제로서 유용할 수 있다. 부가적으로, 본원에 기재된 화합물은 환자가 혈전색전성 장애 또는 합병증의 위험이 있는 경우에 급성의 병원 환경에서 또는 수술 전후에(periprocedurally) 사용될 수 있으며, 또한 응고 상태가 높은 환자, 예를 들면 암 환자에게도 사용될 수 있다.

[0224] 본 발명에 따른 제 XIa 인자 억제는 트롬빈과 같은 다른 응고 세린 프로테아제 또는 제 Xa 인자를 억제하는 것에 비해 혈전증을 억제하는 더욱 효과적이고 안전한 방법일 수 있다. 소분자인 제 XIa 인자 억제제의 투여는 출혈 시간에 영향을 주지 않거나 실질적으로 전혀 영향을 주지 않고 또한 지혈 장애가 거의 또는 전혀 없이 트롬

빈 생성 및 혈전 형성을 억제하는 효과를 가져야 한다. 이들 결과는 출혈 시간의 연장, 및 항혈전 효능과 출혈 시간 연장 사이의 더욱 적은 분리를 입증하는 다른 "직접 작용하는" 응고 프로테아제 억제제(예를 들면 트롬빈 및 제 Xa 인자의 활성 부위 억제제)의 결과와는 실질적으로 다르다. 본 발명에 따른 바람직한 방법은 적어도 하나의 본 발명의 화합물을 함유하는 약학 조성물을 포유동물에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0225] 본원에 기재된 화합물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염)은 칼리크레인을 억제할 수 있다. 결과적으로, 이들 화합물은 부종(예를 들면 뇌부종, 황반부종 및 혈관부종(예를 들면 유전성 혈관부종))과 같은 염증과 관련된 질환의 치료, 예방 또는 위험 감소에 유용할 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물은 유전성 혈관부종의 치료 또는 예방에 유용할 수 있다. 또한, 본원에 기재된 화합물(예를 들면 화합물 1), 예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들면 뇌졸중, 허혈(예를 들면 관상동맥 허혈) 및 수술 전후 출혈의 치료, 예방 또는 위험의 감소에 유용할 수 있다. 본 발명의 방법은 제 XIa 인자 또는 칼리크레인의 작용을 포함하는 이들 상태를 치료 또는 예방하는데 유용하다. 따라서, 본 발명의 방법은 혈전성 또는 혈전 유발 상태에서 응고 캐스케이드의 활성화와 관련된 심혈관 질환을 포함하는 죽상경화판 파열의 결과를 치료하는데 유용하다.

[0226] 보다 구체적으로, 본 발명의 방법은 관상동맥 질환, 심근경색, 불안정 협심증(크레센도 협심증 포함), 허혈(예를 들면 혈관 폐색으로 인한 허혈) 및 뇌경색과 같은 급성 관상동맥 증후군의 치료, 예방 또는 위험의 감소에 사용될 수 있다. 또한, 본 발명의 방법은 뇌졸중(예를 들면 대도관 급성 허혈성 뇌졸중) 및 관련 뇌혈관 질환(뇌혈관 발작, 혈관 치매, 및 일과성 허혈 발작 포함); 심부정맥혈전증(DVT) 및 폐색전증과 같은 정맥혈전증 및 혈전 색전증; 심방세동, 심실확장, 확장심근병 또는 심부전과 관련된 혈전증; 말초 동맥 질환 및 간헐적 파행; 죽상경화판 및 이식 죽상동맥경화증의 형성; 내인성(죽상경화판의 파열에 의해) 또는 외인성(혈관 성형술 또는 후두동맥 스텐트로 인한 혈관벽 손상과 같은 침습성 심장 시술에 의해) 유도된 동맥 손상 후 재협착증; 파종성 혈관내 응고, 카사바흐-메리트 증후군, 뇌혈전증, 및 뇌색전증의 치료, 예방 또는 위험의 감소에 유용할 수 있다.

[0227] 추가로, 본 발명의 방법은 암, 혈전 절제술, 수술(예를 들면 고관절 치환술, 정형외과 수술), 내막 절제술, 인공 심장판막의 도입, 말초 혈관 중재술(예를 들면 사지), 뇌 혈관 중재술, 동맥류 치료에 사용되는 대구경 중재술, 혈관 이식편, 기계 장기, 및 장기의 삽입(implantation)(예를 들면 경피적 대동맥판막 삽입술) 또는 장기의 이식(trnasplantation)(예를 들면 간, 조직 또는 세포의 이식); 경피적 관상동맥 중재술; 카테터 절제; 혈우병 치료; 혈액투석; 심근경색, 뇌졸중(예를 들면 대도관 급성 허혈성 뇌졸중), 폐색전증 및 유사 질환을 앓고 있는 환자에서의 약물 치료(예를 들면 조직 플라스미노겐 활성화제 또는 유사한 제제, 및 혈관 개방의 외과적 복원); 약물 치료(예를 들면 경구 피임약, 호르몬 대체제, 및 헤파린, 예를 들면 헤파린 유발 혈소판 감소증 치료용); 패혈증(예를 들면 파종성 혈관내 응고와 관련된 패혈증); 임신 또는 출산; 및 또 다른 만성 질환과 관련된 혈전색전 결과 또는 합병증의 치료, 예방(예를 들면 방지) 또는 위험의 감소에 사용될 수 있다. 본 발명의 방법은 봉쇄(예를 들면 부동화, 입원, 침상 안정 또는 사지 고정, 예를 들면 부동화 캐스트 등)로 인한 혈전증을 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 결과 또는 합병증은 경피적 관상동맥 중재술와 관련이 있다.

[0228] 부가적으로, 본원에 기재된 화합물(예를 들면 화합물 1) 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염 또는 그 조성물은 혈전색전성 장애, 예를 들면 정맥 혈전색전증, 심부정맥혈전증 또는 폐색전증, 또는 피험체에서의 관련 합병증의 치료, 예방 및 감소에 유용할 수 있고, 여기서 피험체는 인공 표면에 노출된다. 인공 표면은, 예를 들면 체외 표면 또는 이식형 장치의 표면으로서 피험체의 혈액과 접촉할 수 있다. 이러한 인공 표면은 투석 카테터, 심폐바이패스 회로, 인공 심장판막, 예를 들면 기계식 심장판막(MHV), 심실 보조 장치, 소구경 이식편, 중심 정맥 카테터, 체외막 산소공급(ECMO) 장치를 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 또한, 혈전색전성 장애 또는 관련 합병증은 인공 표면에 의해 야기되거나 또는 인공 표면과 관련될 수 있다. 예를 들면, 기계식 심장판막(MHV)의 이질면과 다양한 구성 요소는 혈전 생성성이며, 내인성 응고 경로를 통해 트롬빈 생성을 촉진하다. 또한, 트롬빈 및 FXa 억제제는 MHV와 같은 인공 표면으로 인한 혈전색전성 장애 또는 관련 합병증에는 사용이 금지되는데, 이들 억제제는 심한 출혈을 야기하지 않을 혈장 수준으로 내인성 경로를 차단하는 데 효과적이지 않기 때문이다. 따라서, 예를 들면 제 XIa 인자 억제제로서 사용될 수 있는 본 발명의 화합물은 이들 목적을 위한 대체 치료제로서 고려된다.

[0229] 또한, 본원에 기재된 화합물(예를 들면 화합물 1) 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염 또는 그 조성물은 심방세동의 치료, 예방 또는 위험의 감소를 필요로 하는 피험체에 있어서 심방세동을 치료, 예방 또는 위험의 감소에 유용할 수 있다. 예를 들면, 피험체는 심방세동이 발생할 위험이 높을 수 있다. 또한, 피험체는 신장 투석과 같

은 투석이 필요할 수 있다. 본원에 기재된 화합물(예를 들면 화합물 1) 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염 또는 그 조성물은 투석 전, 도중 또는 후에 투여될 수 있다. 소정의 FXa 또는 트롬빈 억제제와 같은 현재 시판중인 직접 경구 항응고제(DOAC)는 이러한 상태 하에 있는 심방세동에 사용되는 것이 금지된다. 따라서, 예를 들면 제 XIa 인자 억제제로서 사용될 수 있는 본 발명의 화합물은 이러한 목적을 위한 대체 치료제로서 고려된다. 부가적으로, 피험체는 출혈 위험이 높을 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 말기 신장 질환을 가질 수 있다. 다른 경우에, 피험체는 신장 투석과 같은 투석이 필요하지 않다. 또한, 심방세동은 혈병과 같은 다른 혈전색전성 장애와 관련될 수 있다.

[0230] 또한, 본원에 기재된 화합물(예를 들면 화합물 1) 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염 또는 그 조성물은 피험체에서 고혈압, 예를 들면 동맥성 고혈압의 치료, 예방 또는 위험의 감소에 사용될 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 고혈압, 예를 들면 동맥성 고혈압은 죽상동맥경화증을 유발할 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 고혈압은 폐동맥성 고혈압일 수 있다.

[0231] 또한, 본원에 기재된 화합물(예를 들면 화합물 1) 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염 또는 그 조성물은 헤파린-유도 혈소판 감소증, 헤파린-유도 혈소판 감소성 혈전증, 또는 혈전성 미세혈관병증, 예를 들면 용혈성 요독증후군(HUS) 또는 혈전성 혈소판감소성 자반(TTP)과 같은 장애의 치료, 예방 또는 위험의 감소에 사용될 수 있다.

[0232] 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 헤파린에 대해 민감성이거나 또는 이에 대한 민감성이 발달되었다. 헤파린 유도 혈소판 감소증(HIT)은 다양한 형태의 헤파린 투여로 인해 발전(낮은 혈소판 수)된다. HIT는 혈소판을 활성화하는 비정상적인 항체의 형성으로 인해 야기된다. HIT는 특정 혈액 검사로 확인할 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 헤파린에 대해 내성이 있거나 또는 내성이 발달되었다. 예를 들면, 활성화 응고 시간(ACT) 테스트는 헤파린에 대한 민감성 또는 내성을 테스트하기 위해 피험체에 대해 수행될 수 있다. ACT 테스트는 피브린 형성의 존재를 검출하는 응고의 내인성 경로를 측정하는 것이다. 표준 투여 용량의 헤파린에 민감하고 및/또는 내성이 있는 피험체는 일반적으로 목표 항응고 시간에 도달하지 않다. 헤파린 내성의 일반적인 상관관계는 이전의 헤파린 및/또는 니트로글리세린 드립 및 감소된 항트롬빈 III 수준을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 이전에 항응고제(예를 들면 비발리루딘/안지오막스)를 투여받은 것이 있다.

[0233] 본원에 기재된 화합물(예를 들면 화합물 1) 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염 또는 그 조성물은 피험체에서 염증을 감소시키기 위해 사용될 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 염증은 혈관 염증일 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 혈관 염증은 죽상동맥경화증을 동반할 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 혈관 염증은 피험체에서 혈전색전성 질환을 동반할 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 혈관 염증은 안지오텐신 II에 의해 유도된 혈관 염증일 수 있다.

[0234] 본원에 기재된 화합물(예를 들면 화합물 1) 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염 또는 그 조성물은 말기 신장 질환, 피험체에서의 고혈압 관련 신장기능장애, 신장 섬유증 및 신장 손상을 포함한 신장장애 또는 신기능장애의 치료, 예방 또는 위험의 감소에 사용될 수 있다.

[0235] 또한, 본 발명의 방법은, 예를 들면 혈전 절제술, 혈관경유 관상동맥 성형술을 받는 환자에서, 또는 바이패스 이식, 동맥 재건, 죽종 절제술, 혈관 이식술, 스텐트 개방, 및 장기, 조직 또는 세포 삽입 및 이식과 같은 혈관 수술과 관련하여 혈관 개방성을 유지하는데 사용될 수 있다. 본 발명의 방법은 전혈의 준비, 보관, 분별 또는 사용과 관련하여 혈액 응고를 억제하는 데 사용될 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 방법은 분석 및 생물학적 테스트, 예를 들면 생체외 혈소판 및 기타 세포 기능 연구, 생물학적 분석 절차 및 혈액 함유 성분의 정량화를 위해, 또는 신장 대체 용액(예를 들면 혈액투석) 또는 수술(예를 들면 개심 수술, 예를 들면 관상동맥 바이패스 수술)에서와 같이 체외 혈액 회로를 유지하기 위해 필요한 것과 같은 유체상으로 전혈 및 분별된 혈액을 유지하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 신장 대체 용액은 급성 신장 손상을 갖는 환자를 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 신장 대체 용액은 연속 신장 대체요법일 수 있다.

[0236] 또한, 본 발명의 방법은 암의 부혈전 합병증을 치료 및 예방하는데 유용할 수 있다. 상기 방법은 화학요법의 부가물로서 종양 성장을 치료하고, 혈관형성을 예방하고, 또한 암, 보다 구체적으로 폐암, 전립선암, 결장암, 유방암, 난소암 및 뼈암을 치료하는데 유용할 수 있다.

[0237] ***체외막 산소공급(ECMO)***

[0238] 본원에 사용된 "체외막 산소공급"(또는 "ECMO")은 순환보조를 제공하거나 또는 혈액 산소공급 및 선택적으로 이

산화탄소 제거를 지원하는데 적합한 혈류 속도를 생성할 수 있는, 혈액 펌프, 인공 폐, 및 혈관 접근 캐뉼라를 구비한 체외생명보조장치를 지칭한다. 정맥 ECMO에서, 체외 가스 교환이 정맥계로부터 추출된 혈액에 제공되고; 그 다음 혈액이 정맥계에 재주입된다. 정동맥 ECMO에서, 가스 교환이 정맥계로부터 추출되는 혈액에 제공된 다음, 부분 또는 전체 순환 또는 심장 보조를 제공하기 위해 동맥계에 직접 주입된다. 정동맥 ECMO는 다양한 정도의 호흡 지원을 가능하게 한다.

[0239] 본원에 사용된 "체외막 산소공급" 또는 "ECMO"는 순환보조를 제공하거나 또는 혈액 산소공급을 지원하기에 적합한 혈류 속도를 생성하는 체외생명보조장치를 지칭한한다. 일부 실시형태에 있어서, ECMO는 피험체의 혈액에서 이산화탄소를 제거하는 것을 포함하다. 일부 실시형태에 있어서, ECMO는 혈액 펌프, 인공 폐 및 혈관 접근 캐뉼라로 구성된 군으로부터 선택된 체외 장치를 사용하여 수행된다.

[0240] 본원에 사용된 "정맥 ECMO"는 혈액을 피험체의 정맥계로부터 ECMO 장치로 추출하고, 가스 교환(혈액 산소공급 포함) 후, 추출한 혈액을 피험체의 정맥계에 재주입하는 ECMO의 유형을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "정동맥 ECMO"는 혈액을 피험체의 정맥계로부터 ECMO 장치로 추출하고, 가스 교환(혈액 산소공급 포함) 후, 추출한 혈액을 피험체의 동맥계에 직접 주입하는 ECMO의 유형을 나타낸다. 일부 실시형태에 있어서, 정동맥 ECMO는 이를 필요로 하는 피험체에게 부분 순환 또는 심장 보조를 제공하기 위해 수행된다. 일부 실시형태에 있어서, 정동맥 ECMO는 이를 필요로 하는 피험체에게 완전한 순환 또는 심장 보조를 제공하기 위해 수행된다.

[0241] 본 발명의 화합물은 혈전색전성 장애의 치료, 예방 또는 위험의 감소를 필요로 하는 피험체에 있어서 혈전색전성 장애의 치료, 예방 또는 위험의 감소에 사용될 수 있으며, 여기서 피험체는 심장 또는 폐 부전에 대응하는 구제 치료로서 사용될 수 있는 체외막 산소공급(ECMO) 장치(상기 참조)와 같은 인공 표면에 노출된다. 피험체와 직접 접촉하는 ECMO 장치의 표면은 정맥 혈전색전증, 예를 들면 심부정맥혈전증 또는 폐색전증과 같은 혈전색전성 장애를 유발할 수 있는 혈전 유발성(pro-thrombotic) 표면일 수 있어서, ECMO를 필요로 하는 환자를 치료하는 데 어려움을 초래한다. 회로에서의 혈전은 가장 흔한 기계적 합병증이다(19%). 주요 혈전은 산소 공급기 고정과 폐 또는 전신 색전을 야기할 수 있다.

[0242] ECMO는 종종 혈전 형성을 막기 위해 항응고제로서 헤파린의 연속 주입과 함께 행해진다. 그러나, 캐뉼라를 배치하면 내부 경정맥이 손상되어 대규모 내부 출혈을 야기할 수 있다. 출혈은 ECMO를 받는 환자의 30~40%에서 발생하며, 생명을 위협할 수 있다. 이러한 심각한 출혈은 필요한 지속적인 헤파린 주입과 혈소판 기능 장애로 인한 것이다. 보고된 사망자의 약 50%는 심각한 출혈 합병증으로 인한 것이다. Aubron et al., Critical Care, 2013, 17:R73은 ECMO 결과와 관련된 요인을 조사했다.

[0243] 따라서, 예를 들면 제 XIa 인자 억제제로서 사용될 수 있는 본 발명의 화합물은 ECMO 요법에서 헤파린에 대한 대안적 대체물로서 고려된다. 본 발명의 화합물은 현저한 출혈 책임없이 효과적인 항응고/항혈전증을 제공할 수 있는 혈장 수준에서 내인성 경로를 차단하는 효과적인 제제로서 고려된다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 헤파린에 대해 민감성이거나 또는 민감성이 발달되었다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 헤파린에 대해 내성이 있거나 또는 내성이 발달되었다.

[0244] ***국소 빈혈***

[0245] "허혈" 또는 "허혈성 이벤트"는 일반적으로 혈관 폐색 또는 조직으로의 혈액 공급 제한을 수반하는 혈관병이다. 허혈은 세포 대사에 필요한 산소와 포도당의 부족을 야기할 수 있다. 허혈은 일반적으로 조직의 손상 또는 기능장애를 초래하는 문제가 있는 혈관에 의해 발생된다. 또한, 허혈은 충혈(예를 들면 혈관 수축, 혈전증 또는 색전증)으로 인해 신체의 특정 부위에서 혈액 또는 산소의 국소 손실을 나타낼 수 있다. 원인으로는 색전증, 죽상동맥경화증 동맥의 혈전증, 외상, 정맥 문제, 동맥류, 심장 상태(예를 들면 심근경색, 승모판막 질환, 만성 심박세동, 심근증 및 인공기관), 외상 또는 외상성 손상(예를 들면 사지 생성 부분 또는 전체 혈관 폐색), 흉곽출구 증후군, 죽상동맥경화증, 저혈당증, 빈맥, 저혈압, 혈관의 외부 압박(예를 들면 종양에 의한), 겸상 적혈구병, 국소적 극심한 감기(예를 들면 동상에 의한), 지혈대 적용, 글루타메이트 수용체 자극, 동정맥 기형, 조직 또는 기관에 공급하는 중요한 혈관의 파열, 및 빈혈을 들 수 있다.

[0246] 일과성 허혈성 이벤트는 일반적으로 급성 경색(예를 들면 조직 사멸)없이 혈류 손실로 인해 야기된 신경 기능장애(예를 들면 소상성 뇌, 척수 또는 망막에서)의 일과성(예를 들면 단기) 에피소드를 지칭한다. 일부 실시형태에 있어서, 일과성 허혈성 이벤트는 72시간, 48시간, 24시간, 12시간, 10시간, 8시간, 4시간, 2시간, 1시간, 45분, 30분, 20분, 15분, 10분, 5분, 4분, 3분, 2분 또는 1분 미만 동안 지속된다.

[0247] ***혈관부종***

[0248] 혈관부종은 진피, 피하조직, 점막 및 점막하 조직의 급속한 팽창이다. 혈관부종은 일반적으로 유전성 또는 후천성으로 분류된다.

[0249] "후천성 혈관부종"은 면역학적, 비면역학적 또는 특발성일 수 있으며; 예를 들면 ACE 억제제 약물과 같은 약물의 부작용으로서 알레르기에 의해 야기된다.

[0250] "유전성 혈관부종" 또는 "HAE"는 얼굴, 사지, 목, 목구멍, 후두, 손발, 위장관 및 생식기를 포함한 신체의 거의 모든 부분에서 발생할 수 있는 급성기의 부종(예를 들면 부종)을 초래하는 유전적 장애를 나타낸다. HAE 발작은 영향을 받는 부위에 따라 심각하게 생명을 위협할 수 있고, 예를 들면 복부 발작은 장폐색을 초래할 수 있는 한편, 후두와 상기도의 부종은 질식으로 이어질 수 있다. 유전성 혈관부종의 병인은 칼리크레인 또는 응혈 인자(예를 들면 제 XII 인자)의 초기 생성에 의한 접촉 경로의 저지되지 않는 활성화와 관련될 수 있다.

[0251] 징후 및 증상은, 예를 들면 얼굴의 스킬, 입 또는 목의 점막 및 혀의 부종을 포함한다. 또한, 가려움, 통증, 감염된 부위의 감각 감소, 두드러기(즉, 담마진) 또는 기도의 천명이 혈관부종의 징후일 수 있다. 그러나, 예를 들면 유전성 혈관부종에서는 가려움증 또는 두드러기가 없을 수 있다. HAE 피험체는 복통(예를 들면 1~5일 지속되는 복통, 피험체의 백혈구 수를 증가시키는 복부 발작), 구토, 쇠약, 장액성 설사 또는 발진을 경험할 수 있다.

[0252] 브래디키닌은 혈관부종, 특히 유전성 혈관부종에서 중요한 역할을 한다. 브래디키닌은 수많은 상이한 자극에 반응하여 다양한 세포 유형에 의해 방출되며, 통증 매개체이다. 브래디키닌 생성 또는 분해를 방해하면 혈관부종이 발생할 수 있다. 유전성 혈관부종에서, 효소 칼리크레인의 지속적인 생성은 브래디키닌 형성을 촉진할 수 있다. 칼리크레인의 억제는 브래디키닌 생성을 방해할 수 있어서; 혈관부종을 치료 또는 예방한다.

[0253] 본원에 기재된 방법은 이를 필요로 하는 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함할 수 있다.

[0254] 일 양태에 있어서, 본원에 기재된 방법은 피험체의 혈액이 인공 표면과 접촉하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들면, 본원에서는 혈전색전성 장애를 치료할 필요가 있는 피험체에 있어서 혈전색전성 장애를 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 피험체의 혈액은 인공 표면과 접촉한다.

[0255] 또 다른 양태에 있어서, 본원에서는 혈전색전성 장애의 위험을 감소시킬 필요가 있는 피험체에 있어서 혈전색전성 장애의 위험을 감소시키는 방법이 제공되며, 상기 방법은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 피험체의 혈액은 인공 표면과 접촉한다.

[0256] 또한, 본원에서는 혈전색전성 장애를 예방할 필요가 있는 피험체에 있어서 혈전색전성 장애를 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 피험체에게 유효량의 본원에 기재된 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 피험체의 혈액은 인공 표면과 접촉한다.

[0257] 본원에 제공된 방법의 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 피험체의 순환계에서 혈액과 접촉한다.

[0258] 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 이식형 장치, 투석 카테터, 심폐바이패스 회로, 인공 심장판막, 심실 보조 장치, 소구경 이식편, 중심 정맥 카테터 또는 체외막 산소공급(ECMO) 장치이다.

[0259] 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 혈전색전성 장애를 유발하거나 또는 이와 관련된다.

[0260] 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 장애는 정맥 혈전색전증, 심부정맥혈전증 또는 폐색전증이다.

[0261] 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 장애는 혈병이다.

[0262] 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 피험체의 순환계에서 혈액과 접촉하기 전에, 별도 용량의 본원에 기재된 약학 조성물로 인공 표면을 컨디셔닝하는 단계를 추가로 포함한다.

[0263] 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 본원에 기재된 약학 조성물을 피험체에게 투여하기 전 또는 도중에, 별도 용량의 본원에 기재된 약학 조성물로 인공 표면을 컨디셔닝하는 단계를 추가로 포함한다.

[0264] 일부 실시형태에 있어서, 상기 방법은 본원에 기재된 약학 조성물을 피험체에게 투여하기 전 및 도중에, 별도 용량의 본원에 기재된 약학 조성물로 인공 표면을 컨디셔닝하는 단계를 추가로 포함한다.

[0265] 본원에 기재된 방법의 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 심폐바이패스 회로이다.

[0266] 본원에 기재된 방법의 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 체외막 산소공급(ECMO) 장치이다.

[0267] 일부 실시형태에 있어서, ECMO 장치는 정정맥 ECMO 장치 또는 정동맥 ECMO 장치이다.

[0268] 또 다른 양태에 있어서, 본원에서는 의료 처치 도중 또는 후에 피험체에 있어서 혈전색전성 장애의 위험을 예방 또는 감소시키는 방법으로서:

[0269] (i) 의료 처치 전, 도중 또는 후에, 유효량의 본원에 기재된 약학 조성물을 피험체에게 투여하는 단계; 및

[0270] (ii) 피험체의 혈액이 인공 표면과 접촉하는 단계를 포함함으로써;

[0271] 의료 처치 도중 또는 후에 혈전색전성 장애의 위험을 예방 또는 감소시키는 방법이 제공된다.

[0272] 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면은 의료 처치 전, 도중 또는 후에, 피험체에게 본원에 기재된 약학 조성물을 투여하기 전 본원에 기재된 약학 조성물로 컨디셔닝된다.

[0273] 일부 실시형태에 있어서, 인공 표면을 컨디셔닝하기 위한 약학 조성물은 용액을 더 포함하고, 상기 용액은 생리식염수, 링거 용액 또는 혈액으로 이루어지는 군에서 선택된다.

[0274] 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 장애는 혈병이다.

[0275] 일부 실시형태에 있어서, 의료 처치는 i) 심폐바이패스, ii) 체외막 산소공급을 통한 혈액의 산소공급 및 펌핑, iii) 혈액의 보조 펌핑(내부 또는 외부), iv) 혈액의 투석, v) 혈액의 체외 여과, vi) 동물 또는 인간 피험체에 추후 사용을 위해 피험체로부터의 혈액을 저장소에의 수집, vii) 정맥 또는 동맥 관내 카테터(들)의 사용, viii) 진단용 또는 중재적 심장 도관술용 장치(들)의 사용, ix) 혈관내 장치(들)의 사용, x) 인공 심장판막(들)의 사용, 및 xi) 인공 이식편(들)의 사용 중 하나 이상을 포함한다.

[0276] 일부 실시형태에 있어서, 의료 처치는 심폐바이패스를 포함한다.

[0277] 일부 실시형태에 있어서, 의료 처치는 체외막 산소공급(ECMO)을 통한 혈액의 산소공급 및 펌핑을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, ECMO는 정맥 ECMO 또는 정동맥 ECMO이다.

[0278] 본원에 기재된 방법의 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 적어도 1일(예를 들면 약 2일, 약 3일, 약 4일, 약 5일, 약 6일, 약 1주, 약 10일, 약 2주, 약 3주, 약 4주, 약 2개월, 약 3개월, 약 6개월, 약 9개월, 약 1년) 동안 인공 표면과 접촉한다.

[0279] 또 다른 양태에 있어서, 본원에서는 혈액을 치료할 필요가 있는 피험체의 혈액을 치료하는 방법이 제공되며, 상기 방법은 유효량의 본원에 기재된 약학 조성물을 피험체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0280] 본원에 기재된 방법의 일부 실시형태에 있어서, 약학 조성물은 피험체에게 정맥내로 투여된다. 본원에 기재된 방법의 다른 실시형태에 있어서, 약학 조성물은 피험체에게 피하로 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 약학 조성물은 연속 정맥내 주입으로서 피험체에게 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 약학 조성물은 볼루스로서 피험체에게 투여된다.

[0281] 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 인간이다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 혈전색전성 장애의 위험이 높다. 일부 실시형태에 있어서, 혈전색전성 장애는 수술 합병증의 결과이다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 헤파린에 대해 민감성이거나 또는 민감성이 발달했다. 일부 실시형태에 있어서, 피험체는 헤파린에 대해 내성이거나 또는 내성이 발달했다.

[0282] ***약학 조성물***

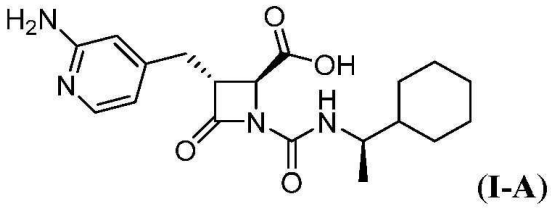
[0283] 본원에 기재된 조성물은 본원에 기재된 화합물(예를 들면 화합물 1 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염)뿐만 아니라 추가 치료제를 존재하는 경우 질환 또는 질환 증상(예를 들면 제 XIa 인자 또는 칼리크레인과 관련된 질환)의 치료를 달성하기 위한 유효량으로 포함한다.

[0284] 본원에 제공된 약학 조성물에 사용될 수 있는 약학적으로 허용 가능한 담체, 아쥬반트 및 비히클은 이온 교환기, 알루미나, 알루미늄 스테아레이트, 레시틴, 자가유화 약물 전달 시스템(SEDDS), 예를 들면 d-α-토코페롤 폴리에틸렌글리콜 1000 숙시네이트, Tweens 또는 기타 유사한 폴리머 전달 매트릭스와 같은 의약제형에 사용되는 계면활성제, 인간 혈청 알부민과 같은 혈청 단백질, 포스페이트, 글리신, 소르브산, 소르브산 칼륨과 같은 완충 물질, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세라이드 혼합물, 물, 프로타민술페이트, 인산수소이나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염, 콜로이드 실리카, 마그네슘 트리실리케이트, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계

물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스와 같은 염 또는 전해질, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 폴리머, 폴리에틸렌 글리콜 및 양모 지방을 포함하지만, 이에 제한되지는 않는다. 또한, α-, β-, γ-시클로덱스트린과 같은 시클로덱스트린, 또는 2- 및 3-히드록시프로필-β-시클로덱스트린을 포함한 히드록시알킬시클로덱스트린과 같은 화학적으로 변형된 유도체, 또는 기타 가용화된 유도체가 본원에 기재된 화학식의 화합물의 전달을 향상시키기 위해 유리하게 사용될 수 있다.

[0285] 약학 조성물은 비경구적 투여 전에 양립성의 재구성 희석제의 첨가에 의해 재구성될 수 있는 고체 조성물(예를 들면 동결건조된 조성물)의 형태, 또는 비경구적 투여 전에 해동되기에 적합화되고 또한 필요에 따라 양립성 희석제로 희석된 냉동 조성물의 형태일 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 약학 조성물은 피험체에 대한 정맥내 투여에 적합한 농도로 단위 용량 IV 백 또는 병에 수성 매체(예를 들면 식염수, 덱스트로스 용액)에 용해된 입자 또는 분말(예를 들면 동결건조된 조성물)을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 정맥내 투여에 적합한 약학 조성물의 성분은 단일 용기 내에서 서로 분리되며, 예를 들면 본원에 기재된 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 분말은 식염수와 같은 수성 매체로부터 분리된다. 이 후자의 예에 있어서, 다양한 성분이 정맥내 투여에 적합한 약학 조성물을 형성하기 위해 성분이 서로 접촉하도록 파손될 수 있는 시일에 의해 분리된다.

[0286] 일 양태에 있어서, 본원에서는 화학식(I-A)의 화합물



(I-A)

[0287]

[0288] 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염, 시클로덱스트린, 및 부형제를 포함하는 수성 약학 조성물이 제공된다.

[0289] 일부 실시형태에 있어서, 약학 조성물은 화학식(I-A)의 화합물, 시클로덱스트린, 및 부형제를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 알킬 시클로덱스트린, 히드록시알킬 시클로덱스트린, 카르복시알킬 시클로덱스트린, 및 술포알킬에테르 시클로덱스트린으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 히드록시프로필 β-시클로덱스트린이다. 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 술포부틸에테르 β-시클로덱스트린이다.

[0290] 일부 실시형태에 있어서, 부형제는 당(예를 들면 당류(예를 들면 단당류, 이당류 또는 다당류)) 또는 당알코올이다. 예를 들면, 부형제는 수크로스, 락토스, 트레할로스, 덱스트란, 에리스리톨, 아라비톨, 자일리톨, 소르비톨 또는 만니톨, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시형태에 있어서, 부형제는 만니톨이다. 일부 실시형태에 있어서, 부형제는 락토스이다.

[0291] 일부 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 약학 조성물은 완충제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 완충제는 일양성자산 또는 다양성자산 또는 이들의 조합이다. 일부 실시형태에 있어서, 완충제는 하나 이상의 물질의 용액이다. 일부 실시형태에 있어서, 완충제는 약산 및 약염기의 염의 용액이다. 일부 실시형태에 있어서, 완충제는 약산의 염과 강염기의 용액이다. 일부 실시형태에 있어서, 완충제는 말레에이트 완충제, 시트레이트 완충제 및 포스페이트 완충제로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에 있어서, 완충제는 포스페이트 완충제이다. 일부 실시형태에 있어서, 포스페이트 완충제는 모노나트륨 포스페이트, 디나트륨 포스페이트, 트리나트륨 포스페이트, 또는 이들의 조합의 용액이다.

[0292] 일부 실시형태에 있어서, 약학 조성물은 가용화제를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 가용화제는 폴리옥시에틸렌 소르비탄 에스테르(예를 들면 TWEEN® 20) 또는 폴리에틸렌 글리콜(예를 들면 PEG400)이다.

[0293] 일부 실시형태에 있어서, 가용화제는 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 0.01중량%~약 1중량%, 약 0.01중량%~약 0.9중량%, 약 0.01중량%~약 0.8중량%, 약 0.01중량%~약 0.7중량%, 약 0.01중량%~약 0.6중량%, 약 0.01중량%~약 0.5중량%, 약 0.01중량%~약 0.4중량%, 약 0.01중량%~약 0.3중량%, 약 0.01중량%~약 0.2중량%, 약 0.01중량%~약 0.1중량%, 또는 약 0.01%~0.05%의 양으로 존재한다.

[0294] 일부 실시형태에 있어서, 조성물의 pH는 약 2~약 8(예를 들면 약 3~약 7, 약 4~약 7, 약 5~약 6, 약 6~약 7, 약 6~약 8, 약 5~약 8, 약 4~약 8, 또는 약 3~약 8)이다. 일부 실시형태에 있어서, pH는 약 6~약

8이다. 일부 실시형태에 있어서, pH는 약 6~약 7이다. 일부 실시형태에 있어서, pH는 약 7이다. 일부 실시형태에 있어서, pH는 약 6.8이다.

[0295] 일부 실시형태에 있어서, 화학식(I-A)의 화합물의 농도는 약 0.1mg/mL~약 100mg/mL, 약 0.1mg/mL~약 80mg/mL, 약 0.1mg/mL~약 60mg/mL, 약 0.1mg/mL~약 40mg/mL, 약 0.1mg/mL~약 20mg/mL, 약 0.1mg/mL~약 10mg/mL, 약 1mg/mL~약 100mg/mL, 약 1mg/mL~약 80mg/mL, 약 1mg/mL~약 60mg/mL, 약 1mg/mL~약 40mg/mL, 약 1mg/mL~약 20mg/mL, 약 1mg/mL~약 10mg/mL, 약 10mg/mL~약 100mg/mL, 약 10mg/mL~약 80mg/mL, 약 10mg/mL~약 60mg/mL, 약 10mg/mL~약 40mg/mL, 약 20mg/mL~약 100mg/mL, 약 20mg/mL~약 80mg/mL, 약 20mg/mL~약 60mg/mL, 약 40mg/mL~약 100mg/mL, 약 40mg/mL~약 80mg/mL, 약 60mg/mL~약 100mg/mL, 약 60mg/mL~약 80mg/mL, 또는 약 80mg/mL~약 100mg/mL이다.

[0296] 일부 실시형태에 있어서, 화학식(I-A)의 화합물의 농도는 약 0.1mg/mL, 약 1mg/mL, 약 2.5mg/mL, 약 5mg/mL, 약 10mg/mL, 약 15mg/mL, 약 20mg/mL, 약 25mg/mL, 약 30mg/mL, 약 35mg/mL, 약 40mg/mL, 약 45mg/mL, 또는 약 50mg/mL이다. 일부 실시형태에 있어서, 화학식(I-A)의 화합물의 농도는 약 10mg/mL이다. 일부 실시형태에 있어서, 화학식(I-A)의 화합물의 농도는 약 3mg/mL이다. 일부 실시형태에 있어서, 화학식(I-A)의 화합물의 농도는 약 1mg/mL이다.

[0297] 일부 실시형태에 있어서, 완충제의 농도는 약 1mM~약 500mM, 약 1mM~약 250mM, 약 1mM~약 100mM, 약 1mM~약 50mM, 약 1mM~약 20mM, 약 1mM~약 10mM, 10mM~약 500mM, 약 10mM~약 250mM, 약 10mM~약 100mM, 약 10mM~약 50mM, 약 10mM~약 20mM, 약 20mM~약 500mM, 약 20mM~약 250mM, 약 20mM~약 100mM, 약 20mM~약 50mM, 약 50mM~약 500mM, 약 50mM~약 250mM, 약 50mM~약 100mM, 약 100mM~약 500mM, 또는 약 100mM~약 250mM이다.

[0298] 일부 실시형태에 있어서, 완충제의 농도는 약 5mM, 약 10mM, 약 15mM, 약 20mM, 약 25mM, 약 30mM, 약 40mM, 약 50mM, 약 60mM, 약 70mM, 약 80mM, 약 90mM, 약 100mM, 약 110mM, 약 120mM, 약 130mM, 약 140mM, 약 150mM, 약 160mM, 약 170mM, 약 180mM, 약 190mM , 약 200mM, 약 210mM, 약 220mM, 약 230mM, 약 240mM, 약 250mM, 약 300mM, 약 350mM, 약 400mM, 약 450mM, 또는 약 500mM이다. 일부 실시형태에 있어서, 완충제의 농도는 약 10mM이다.

[0299] 일부 실시형태에 있어서, 완충제는 포스페이트 완충제이다.

[0300] 일부 실시형태에 있어서, 포스페이트 완충액의 농도는 약 1mM~약 500mM, 약 1mM~약 250mM, 약 1mM~약 100mM, 약 1mM~약 50mM, 약 1mM~약 20mM, 약 1mM~약 10mM, 10mM~약 500mM, 약 10mM~약 250mM, 약 10mM~약 100mM, 약 10mM~약 50mM, 약 10mM~약 20mM, 약 20mM~약 500mM, 약 20mM~약 250mM, 약 20mM~약 100mM, 약 20mM~약 50mM, 약 50mM~약 500mM, 약 50mM~약 250mM, 약 50mM~약 100mM, 약 100mM~약 500mM, 또는 약 100mM~약 250mM이다.

[0301] 일부 실시형태에 있어서, 포스페이트 완충제의 농도는 약 5mM, 약 10mM, 약 15mM, 약 20mM, 약 25mM, 약 30mM, 약 40mM, 약 50mM, 약 60mM, 약 70mM, 약 80mM, 약 90mM, 약 100mM, 약 110mM, 약 120mM, 약 130mM, 약 140mM, 약 150mM, 약 160mM, 약 170mM, 약 180mM, 약 190mM, 약 200mM, 약 210mM, 약 220mM, 약 230mM, 약 240mM, 약 250mM, 약 300mM, 약 350mM, 약 400mM, 약 450mM, 또는 약 500mM이다. 일부 실시형태에 있어서, 포스페이트 완충제의 농도는 약 10mM이다.

[0302] 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 0.1중량%~약 10중량%, 약 0.1중량%~약 7.5중량%, 약 0.1중량%~약 5중량%, 약 0.1중량%~약 3.5중량%, 약 0.1중량%~약 1중량%, 약 1중량~약 10중량%, 약 1중량%~약 7.5중량%, 약 1중량%~약 5중량%, 약 3중량%~약 10중량%, 약 3중량%~약 7.5중량%, 또는 약 3중량%~약 5중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 1중량%, 1.5중량%, 2중량%, 2.5중량%, 3중량%, 3.5중량%, 4중량%, 4.5중량% 또는 5중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 0.1중량%~약 10중량%(예를 들면 약 0.5중량%~약 6중량%(예를 들면 약 0.7중량%~약 5.6중량%(예를 들면 약 2.1중량%~약 5중량%)))의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 3.5중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 5중량%의 양으로 존재한다.

[0303] 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 히드록시프로필 β-시클로덱스트린이다.

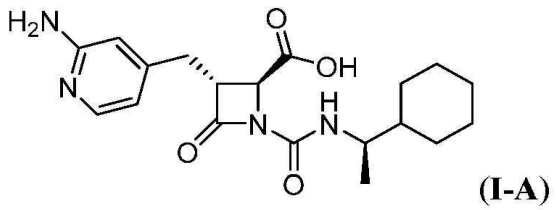
[0304] 일부 실시형태에 있어서, 부형제는 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 0.1중량%~약 10중량%, 약 0.1중량%

~약 7.5중량%, 약 0.1중량%~약 5중량%, 약 0.1중량%~약 3.5중량%, 약 0.1중량%~약 1중량%, 약 1중량%~약 30중량%, 약 1중량%~약 20중량%, 약 1중량%~약 10중량%, 약 1중량%~약 7.5중량%, 약 1중량%~약 5중량%, 약 3중량%~약 10중량%, 약 3중량%~약 7.5중량%, 약 3중량%~약 5중량%, 약 3중량%~약 20중량%, 약 3중량%~약 30중량%, 약 5중량%~약 20중량%, 또는 약 5중량%~약 30중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에 있어서, 부형제는 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 1중량%, 1.5중량%, 2중량%, 2.5중량%, 3중량%, 3.5중량%, 4중량%, 4.5중량%, 5중량%, 10중량%, 20중량%, 또는 30중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에 있어서, 부형제는 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 3중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에 있어서, 부형제는 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 5중량%의 양으로 존재한다.

[0305] 일부 실시형태에 있어서, 부형제는 만니톨이다. 일부 실시형태에 있어서, 부형제는 락토스이다.

[0306] 또 다른 양태에 있어서, 본원에서는 동결건조 전에 본원에 기재된 수성 약학 조성물(예를 들면 화학식(I-A)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염, 시클로덱스트린, 및 부형제를 포함하는 수성 약학 조성물)에 상응하는 조성물을 포함하는 동결건조된 포뮬레이션을 제공한다. 일부 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 동결건조된 포뮬레이션은 수성 매질에서 재구성됨으로써, 이를 필요로 하는 피험체에게 비경구 투여에 적합한 수성 약학적 용액이 제조된다.

[0307] 또 다른 양태에 있어서, 본원에서는 입자를 포함하는 약학 조성물이 제공되며, 여기서 입자는 화학식(I-A)의 화합물



(I-A)

[0308]

[0309] 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염, 시클로덱스트린, 및 벌킹제를 포함한다.

[0310] 일부 실시형태에 있어서, 약학 조성물은 화학식(I-A)의 화합물, 시클로덱스트린, 및 벌킹제를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 알킬 시클로덱스트린, 히드록시알킬 시클로덱스트린, 카르복시알킬 시클로덱스트린, 및 술포알킬에테르 시클로덱스트린으로 이루어진 군에서 선택된다. 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 히드록시프로필 β-시클로덱스트린이다. 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 술포부틸에테르 β-시클로덱스트린이다.

[0311] 일부 실시형태에 있어서, 벌킹제는 당(예를 들면 당류(예를 들면 단당류, 이당류 또는 다당류)) 또는 당알코올이다. 일부 실시형태에 있어서, 벌킹제는 수크로스, 락토스, 트레할로스, 덱스트란, 에리스리톨, 아라비톨, 자일리톨, 소르비톨, 또는 만니톨, 또는 이들의 조합이다. 일부 실시형태에 있어서, 벌킹제는 만니톨이다. 일부 실시형태에 있어서, 벌킹제는 락토스이다.

[0312] 일부 실시형태에 있어서, 벌킹제는 동결건조보호제이다.

[0313] 일부 실시형태에 있어서, 화학식(I-A)의 화합물의 농도는 조성물의 약 0.1중량%~약 10중량%, 약 0.1중량%~약 7.5중량%, 약 0.1중량%~약 5중량%, 약 0.1중량%~약 3.5중량%, 약 0.1중량%~약 1%중량, 약 1중량%~약 10중량%, 약 1중량%~약 7.5중량%, 약 1중량%~약 5중량%, 약 3중량%~약 10중량%, 약 3중량%~약 7.5중량%, 또는 약 3중량%~약 5중량%이다. 일부 실시형태에 있어서, 화학식(I-A)의 화합물의 농도는 조성물의 약 1중량%, 2중량%, 3중량%, 4중량%, 5중량%, 6중량%, 7중량%, 8중량%, 9중량%, 또는 10중량%이다. 일부 실시형태에 있어서, 화학식(I-A)의 화합물의 농도는 조성물의 약 1중량%이다. 일부 실시형태에 있어서, 화학식(I-A)의 화합물의 농도는 조성물의 약 0.3중량%이다.

[0314] 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 0.1중량%~약 10중량%, 약 0.1중량%~약 7.5중량%, 약 0.1중량%~약 5중량%, 약 0.1중량%~약 3.5중량%, 약 0.1중량%~약 1중량%, 약 1중량%~약 10중량%, 약 1중량%~약 7.5중량%, 약 1중량%~약 5중량%, 약 3중량%~약 10중량%, 약 3중량%~약 7.5중량%, 또는 약 3중량%~약 5중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 1중량%, 1.5중량%, 2중량%, 2.5중량%, 3중량%, 3.5중량%, 4중량%, 4.5중량% 또는 5중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해

약 0.1중량%～약 10중량%(예를 들면 약 0.5중량%～약 6중량%(예를 들면 약 0.7중량%～약 5.6중량%(예를 들면 약 2.1중량%～약 5중량%중량)))의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 3.5중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 5중량%의 양으로 존재한다.

[0315] 일부 실시형태에 있어서, 시클로덱스트린은 히드록시프로필 β-시클로덱스트린이다.

[0316] 일부 실시형태에 있어서, 부형제는 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 0.1중량%～약 10중량%, 약 0.1중량%～약 7.5중량%, 약 0.1중량%～약 5중량%, 약 0.1중량%～약 3.5중량%, 약 0.1중량%～약 1중량%, 약 1중량%～약 30중량%, 약 1%～약 20중량%, 약 1중량%～약 10중량%, 약 1중량%～약 7.5중량%, 약 1중량%～약 5중량%, 약 3중량%～약 10중량%, 약 3중량%～약 7.5중량%, 약 3중량%～약 5중량%, 약 3중량%～약 20중량%, 약 3중량%～약 30중량%, 약 5중량%～약 20중량%, 또는 약 5중량%～약 30중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에 있어서, 부형제는 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 1중량%, 1.5중량%, 2중량%, 2.5중량%, 3중량%, 3.5중량%, 4중량%, 4.5중량%, 5중량%, 10중량%, 20중량%, 또는 30중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에 있어서, 부형제는 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 3중량%의 양으로 존재한다. 일부 실시형태에 있어서, 부형제는 화학식(I-A)의 화합물의 중량에 대해 약 5중량%의 양이다.

[0317] 일부 실시형태에 있어서, 부형제는 만니톨이다. 일부 실시형태에 있어서, 부형제는 락토스이다.

[0318] 또 다른 양태에 있어서, 본원에서는 본원에 기재된 약학 조성물로부터 수성 약학 조성물(예를 들면 입자를 포함하는 약학 조성물, 여기서 입자는 화학식(I-A)의 화합물 또는 그 약학적으로 허용 가능한 염, 시클로덱스트린, 및 벌킹제를 포함함)을 제조하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 수성 매질에 약학 조성물을 재구성함으로써, 수성 조성물을 형성하는 단계를 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 수성 매질은 탈이온수이다. 일부 실시형태에 있어서, 수성 매질은 염화나트륨을 포함한다. 일부 실시형태에 있어서, 수성 매질은 약 5% 덱스트로스를 포함한다.

[0319] 일부 실시형태에 있어서, 조성물은 이를 필요로 하는 피험체에 대해 비경구 투여에 적합하도록 제조된다. 일부 실시형태에 있어서, 조성물은 이를 필요로 하는 피험체에의 근육내, 피하 또는 정맥내 투여에 적합하도록 제조된다.

[0320] 일부 실시형태에 있어서, 재구성된 조성물의 pH는 약 2～약 8(예를 들면 약 3～약 7, 약 4～약 7, 약 5～약 6, 약 6～약 7, 약 6～약 8, 약 5～약 8, 약 4～약 8, 또는 약 3～약 8)이다. 일부 실시형태에 있어서, 재구성된 조성물의 pH는 약 6～약 8이다. 일부 실시형태에 있어서, 재구성된 조성물의 pH는 약 6～약 7이다. 일부 실시형태에 있어서, 재구성된 조성물의 pH는 약 7이다. 일부 실시형태에 있어서, 재구성된 조성물의 pH는 약 6.8이다.

[0321] 일부 실시형태에 있어서, 재구성된 조성물에서의 화학식(I-A)의 화합물의 농도는 약 0.01mg/mL～약 100mg/mL, 약 0.01mg/mL～약 50mg/mL, 0.01mg/mL～약 10mg/mL, 약 0.01mg/mL～약 1mg/mL, 약 0.01mg/mL～약 0.1mg/mL, 약 0.1mg/mL～약 100mg/mL, 약 0.1 mg /mL～약 80mg/mL, 약 0.1mg/mL～약 60mg/mL, 약 0.1mg/mL～약 40mg/mL, 약 0.1mg/mL～약 20mg/mL, 약 0.1mg/mL～약 10mg/mL, 약 1mg/mL～약 100mg/mL, 약 1mg/mL～약 80mg/mL, 약 1mg/mL～약 60mg/mL, 약 1mg/mL～약 40mg/mL, 약 1mg/mL～약 20mg/mL, 약 1mg/mL～약 10mg/mL, 약 10mg/mL～약 100mg/mL, 약 10mg/mL～약 80mg/mL, 약 10mg/mL～약 60mg/mL, 약 10mg/mL～약 40mg/mL, 약 20mg/mL～약 100mg/mL, 약 20mg/mL～약 80mg/mL, 약 20mg/mL～약 60mg/mL, 약 40mg/mL～약 100mg/mL, 약 40mg/mL～약 80mg/mL, 약 60mg/mL～약 100mg/mL, 약 60mg/mL～약 80mg/mL, 또는 약 80mg/mL～약 100mg/mL이다.

[0322] 일부 실시형태에 있어서, 재구성된 포뮬레이션에서의 화학식(I-A)의 화합물의 농도는 약 0.01mg/mL, 0.03mg/mL, 0.05mg/mL, 0.1mg/mL, 0.3mg/mL, 0.5mg/mL, 약 1mg/mL, 약 2.5mg/mL, 약 5mg/mL, 약 10mg/mL, 약 15mg/mL, 약 20mg/mL, 약 25mg/mL, 약 30 mg /mL, 약 35mg/mL, 약 40mg/mL, 약 45mg/mL, 또는 약 50mg/mL이다. 일부 실시형태에 있어서, 화학식(I-A)의 화합물의 농도는 약 10mg/mL이다. 일부 실시형태에 있어서, 화학식(I-A)의 화합물의 농도는 약 1mg/mL이다. 일부 실시형태에 있어서, 화학식(I-A)의 화합물의 농도는 약 0.1mg/mL이다. 일부 실시형태에 있어서, 화학식(I-A)의 화합물의 농도는 약 0.3mg/mL이다. 일부 실시형태에 있어서, 화학식(I-A)의 화합물의 농도는 약 0.03mg/mL이다.

[0323] ***투여 경로***

[0324] 본원에 제공된 약학 조성물은 경구로, 직장으로 또는 비경구로(예를 들면 정맥내 주입, 정맥내 볼러스 주사, 흡입, 이식) 투여될 수 있다. 본원에 사용된 용어 비경구는 피하, 피내, 정맥내(예를 들면 정맥내 주입, 정맥내 볼러스 주사), 비강내, 흡입, 폐, 경피, 근육내, 관절내, 동맥내, 활액내(intrasynovial), 흉골내, 척수강내,

병변내 및 두개내 주사 또는 기타 주입 기술을 포함한다. 본원에 제공된 약학 조성물은 임의의 종래의 비독성의 약학적으로 허용 가능한 담체, 아쥬반트 또는 비히클을 함유할 수 있다. 일부 경우에, 포뮬레이션의 pH는 포뮬레이팅된 화합물 또는 그 전달 형태의 안정성을 향상시키기 위해 약학적으로 허용 가능한 산, 염기 또는 완충제로 조정될 수 있다.

[0325] 약학 조성물은, 예를 들면 멸균 주사 가능한 수성 또는 유성 용액 또는 현탁액으로서 멸균 주사제의 형태일 수 있다. 이 현탁액은 적절한 분산제 또는 습윤제(예를 들면 Tween 80) 및 현탁제를 사용하여 당업계에 공지된 기술에 따라 포뮬레이팅될 수 있다. 또한, 멸균 주사제는 비독성의 비경구적으로 허용 가능한 희석제 또는 용매 중의 멸균 주사용액 또는 현탁액, 예를 들면 1,3-부탄디올 중의 용액일 수 있다. 사용될 수 있는 허용 가능한 비히클 및 용매는 만니톨, 물, 링거 용액 및 등장성 염화나트륨 용액이다. 또한, 무균의 지방유는 통상적으로 용매 또는 현탁 매체로서 사용된다. 이를 위해, 합성 모노글리세라이드 또는 디글리세라이드를 포함한 임의의 완하성 지방유를 사용할 수 있다. 올레산 및 그 글리세라이드 유도체와 같은 지방산은 특히 폴리옥시에틸화 버전에서 올리브유 또는 피마자유와 같은 천연의 약학적으로 허용 가능한 오일과 같이 주사 가능한 제제에 있어서 유용하다. 또한, 이러한 오일 용액 또는 현탁액은 장쇄 알콜 희석제 또는 분산제, 또는 에멀젼 및/또는 현탁액과 같은 약학적으로 허용 가능한 제형의 포뮬레이션에 일반적으로 사용되는 카르복시메틸셀룰로스 또는 유사한 분산제를 함유할 수도 있다. 약학적으로 허용 가능한 고체, 액체 또는 다른 제형의 제조에 일반적으로 사용되는 Tween 또는 Span 또는 기타 유사한 유화제 또는 생체 이용률 인핸서(Bioavailability Enhancer)와 같은 다른 일반적으로 사용되는 계면활성제도 포뮬레이션 목적으로 사용될 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 정맥내 약학 조성물은 5% w/w 덱스트로스 워터("5DW") 및 식염수로 이루어진 군에서 선택된 담체를 포함한다.

[0326] 본원에 제공된 약학 조성물은 캡슐, 정제, 에멀젼 및 수성 현탁액, 분산액 및 용액을 포함한 임의의 경구적으로 허용 가능한 제형으로 경구 투여될 수 있지만, 이에 제한되지 않는다. 경구용 정제의 경우, 일반적으로 사용되는 담체로는 락토오스와 옥수수 전분을 들 수 있다. 또한, 마그네슘 스테아레이트와 같은 윤활제도 일반적으로 첨가된다. 캡슐 형태로의 경구 투여를 위해 유용한 희석제는 락토오스 및 건조된 옥수수 전분을 포함하다. 수성 현탁액 또는 에멀젼이 경구 투여될 경우, 활성 성분은 유상 중에 현탁 또는 용해될 수 있고, 유화제 또는 현탁제와 조합된다. 소망하는 경우, 소정 감미료 또는 향미료 또는 착색제 또는 맛 가리움제가 첨가될 수 있다.

[0327] 본원에 기재된 화합물은, 예를 들면 주사, 정맥내(예를 들면 정맥내 주입, 정맥내 볼러스 주사), 동맥내로, 피하로, 복강내로, 근육내로 또는 피하로; 또는 경구로, 협측으로, 비강으로, 경점막으로, 국소적으로 약 0.5~약 100mg/kg 체중 범위의 용량, 대안적으로 1mg~1000mg/용량으로 4~120시간마다, 또는 특정 약물의 요구 사항에 따라 투여될 수 있다. 본원의 방법은 소망한 또는 명시된 효과를 달성하기 위해 유효량의 화합물 또는 화합물 조성물의 투여를 고려한다. 전형적으로, 본원에 제공된 약학 조성물은 1일에 약 1~약 6회(예를 들면 정맥내 볼러스 주사에 의해) 또는 대안적으로 연속 주입으로서 투여될 것이다. 이러한 투여는 만성 또는 급성 치료로서 사용될 수 있다. 단일 제형을 생성하기 위해 담체 재료와 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 숙주 및 특정 투여 방식에 따라 달라질 것이다. 전형적인 제제는 약 5%~약 95% 활성 화합물(w/w)을 함유할 것이다. 대안적으로는, 이러한 제제는 약 20%~약 80% 활성 화합물을 함유한다.

[0328] 일부 실시형태에 있어서, 화합물 또는 약학 조성물은 피험체에게 정맥내 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 화합물 또는 약학 조성물은 피험체에게 피하 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 화합물 또는 약학 조성물은 연속 정맥내 주입으로서 피험체에게 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 화합물 또는 약학 조성물은 볼루스로서 피험체에게 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 화합물 또는 약학 조성물은 볼루스로서 피험체에게 투여된 후 연속 정맥내 주입된다.

[0329] 일부 실시형태에 있어서, 피하 투여 또는 정맥내 투여를 위해 포뮬레이팅된 약학 조성물은 1일 1회~1일 6회(예를 들면 1일 2회 또는 1일 4회) 피험체에게 투여된다.

[0330] ***조합***

[0331] 본 발명의 방법을 수행함에 있어서, 본 발명의 화합물(예를 들면 제 XIa 인자 또는 칼리크레인 억제제)을 서로 및 항혈전제 또는 항응고제, 항고혈압제, 항허혈제, 항부정맥제, 혈소판 기능 억제제 등과 같은 치료적 이점을 달성하기 위한 하나 이상의 다른 제제와 조합하여 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 방법은 소분자 제 XIa 인자 또는 칼리크레인 억제제를 소분자 제 XIa 인자 또는 칼리크레인 억제제와 조합하여 투여함으로써 수행될 수 있다. 보다 구체적으로, 본 발명의 방법은 아스피린, 클로피도그렐, 티클로피딘 또는 CS-747, 와파린, 저 분자량 헤파린(예를 들면 LOVENOX), GPIIb/GPIIIa 차단제, XR-330 및 T-686와 같은 PAI-1 억제제, P2Y1 및 P2Y12 수용체 길항제; 트롬복산 수용체 길항제(예를 들면 이페트로반), 프로스타시클린 모방체,

트롬복산 A 합성효소 억제제(예를 들면 피코타미드), 세로토닌-2-수용체 길항제(예를 들면 케탄세린); FVII, FVIII, FIX, FX, 프로트롬빈, TAFI 및 피브리노겐과 같은 다른 응혈 인자를 억제하는 화합물, 또는 FXI 또는 칼리크레인을 억제하는 다른 화합물; TPA, 스트렙토키나아제, PAI-1 억제제와 같은 섬유소 용해제, 및 항-α-2-안티플라스민 항체 피브리노겐 수용체 길항제와 같은 α-2-안티플라스민의 억제제, α-1-안티트립신의 억제제, HMG-CoA 환원효소 억제제(예를 들면 프라바스타틴, 심바스타틴, 아토르바스타틴, 플루바스타틴, 세리바스타틴, AZ4522 및 이타바스타틴)와 같은 항고지혈증제, 및 마이크로솜 트리글리세라이드 수송 단백질 억제제(예를 들면 미국 특허 번호 5,739,135호, 5,712,279호 및 5,760,246호에 개시됨); 안지오텐신 변환 효소 억제제(예를 들면 캅토프릴, 리시노프릴 또는 포시노프릴)와 같은 항고혈압제; 안지오텐신-II 수용체 길항제(예를 들면 이르베사르탄, 로사르탄 또는 발사르탄); ACE/NEP 억제제(예를 들면 오마파트릴라트(omapatrilat) 및 게모파트릴라트(gemopatrilat)); 또는 β-차단제(예를 들면 프로프라놀올, 나돌올 및 카르베딜올)와 조합하여 소분자 제 XIa 인자 또는 칼리크레인 억제제를 투여함으로써 수행될 수 있다. 본 발명의 방법은, 예를 들면 아미오다론 또는 도페틸라이드와 같은 심방세동을 위한 항부정맥제와 조합하여 소분자 제 XIa 인자 또는 칼리크레인 억제제를 투여함으로써 수행될 수 있다. 또한, 본 발명의 방법은, 예를 들면 급성 신장 손상을 치료하기 위한 연속 신장 대체요법과 조합하여 수행될 수 있다.

[0332] 본 발명의 방법을 수행함에 있어서, 본 발명의 화합물(제 XIa 인자 또는 칼리크레인 억제제)을 치료적 이점을 위해 세포에서 cAMP 또는 cGMP의 수준을 증가시키는 제제와 조합하여 투여하는 것이 바람직할 수 있다. 예를 들면, 본 발명의 화합물은 PDE1 억제제(예를 들면 Journal of Medicinal Chemistry, Vol. 40, pp. 2196-2210 [1997]에 기재된 것들), PDE2 억제제, PDE3 억제제(예를 들면 레비지논, 피모벤단 또는 올프리논), PDE4 억제제(예를 들면 롤리프람, 실로밀라스트 또는 피클라밀라스트), PDE7 억제제, 또는 디피리다몰, 실로스타졸, 실데나필, 덴부틸린, 테오필린(1,2-디메틸크산틴), ARIFLOT™(즉, 시스-4-시아노-4-[3-(시클로펜틸옥시)-4-메톡시페닐]시클로헥산-1-카르복실산), 아로필린, 로플루밀라스트, C-11294A, CDC-801, BAY-19-8004, 시팜필린, SCH351591, YM-976, PD-189659, 메시오프람(mesiopram), 푸마펜트린(pumafentrine), CDC-998, IC-485 및 KW-4490과 같은 기타 PDE 억제제를 포함한, 포스포디에스테라제 억제제와 조합하여 사용한 경우, 유리한 효과를 가질 수 있다.

[0333] 본 발명의 방법은 본 발명의 화합물을 조직 플라스미노겐 활성화제(천연 또는 재조합), 스트렙토키나제, 레테플라제, 액티바제, 라노테플라제, 유로키나제, 프로우로키나제, 아니솔화된 스트렙토키나제 플라스미노겐 활성화제 복합체(ASPAC), 동물 타액선 플라스미노겐 활성화제 등과 같은 혈전용해 유발제(prothrombolytic agent)와 조합하여 투여함으로써 수행될 수 있다.

[0334] 본 발명의 방법은 본 발명의 화합물을 알부테롤, 테르부탈린, 포르모테롤, 살메테롤, 비톨테롤, 필부테롤 또는 페노테롤과 같은 β-아드레날린성 작용제; 이프라트로피움 브로마이드와 같은 항콜린제; 베클로메타손, 트리암시놀론, 부데소나이드, 플루티카손, 플루니솔라이드 또는 덱사메타손과 같은 항염증성 코르티코스테로이드; 및 크로몰린, 네도크로밀, 테오필린, 질루톤, 자피르루카스트, 몬테루카스트 및 프란루카스트와 같은 항염증제와 조합하여 투여함으로써 수행될 수 있다 .

[0335] 소분자 제 XIa 인자 또는 칼리크레인 억제제는 상기 제제 중 하나 이상과 시너지적으로 작용할 수 있다. 따라서, 감소된 용량의 혈전 용해제(들)를 사용할 수 있으며, 따라서 잠재적 출혈 및 다른 부작용을 최소화하면서 이들 화합물을 투여하는 이점을 얻을 수 있다.

[0336] ***치료 과정***

[0337] 본원에 기재된 조성물은 유효량의 본 발명의 화합물(예를 들면 제 XIa 인자 또는 칼리크레인 억제제)을 치료상의 이익을 달성하기 위해 선택적으로 항혈전제 또는 항응고제, 항고혈압제, 항허혈제, 항부정맥제, 혈소판 기능 억제제 등과 같은 하나 이상의 다른 제제(예를 들면 추가 치료제)와 조합하여 포함한다.

[0338] 일부 실시형태에 있어서, 추가 치료제는 본 발명의 화합물의 투여 후에 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 추가 치료제는 본 발명의 조성물의 투여 후 15분, 30분, 1시간, 2시간, 4시간, 6시간, 8시간, 10시간, 12시간, 14시간, 18시간, 24시간, 48시간, 72시간 이상 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 추가 치료제는 의료 시설(예를 들면 병원)에서 퇴원한 후 투여(예를 들면 경구로)된다.

[0339] 일부 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물(예를 들면 제 XIa 인자 또는 칼리크레인 억제제) 및 추가 치료제는 단일 조성물 또는 제제로 코포뮬레이팅된다. 일부 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물(예를 들면 제 XIa 인자 또는 칼리크레인 억제제) 및 추가 치료제는 별도로 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물(예를

들면 제 XIa 인자 또는 칼리크레인 억제제) 및 추가 치료제는 순차적으로 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물(예를 들면 제 XIa 인자 또는 칼리크레인 억제제) 및 추가 치료제는 별도로 및 순차적으로 투여된다. 일반적으로, 본 발명의 화합물(예를 들면 제 XIa 인자 또는 칼리크레인 억제제) 및 추가 치료제 중 적어도 하나는 비경구로(예를 들면 비강내, 근육내 협측, 흡입, 삽입(implantation), 경피적, 정맥내(예를 들면 정맥내 주입, 정맥내 볼러스 주사), 피하, 피내, 비강내, 폐, 경피, 관절내, 동맥내, 활액내, 줄기내, 척수강내, 병변내 및 두개내 주사 또는 기타 주입 기술); 경구로; 또는 직장으로, 예를 들면 근육 내 주사 또는 정맥내로(예를 들면 정맥내 주입, 정맥내 볼러스 주사)) 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 본 발명의 조성물은 비경구로(예를 들면 비강내, 협측, 정맥내(예를 들면 정맥내 주입, 정맥내 볼러스 주사) 또는 근육내) 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 추가 치료제는 경구 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 본 발명의 화합물(예를 들면 제 XIa 인자 또는 칼리크레인 억제제)은 비경구로(예를 들면 비강내, 협측, 정맥내(예를 들면 정맥내 주입, 정맥내 볼러스 주사) 또는 근육내로) 투여되고, 추가 치료제는 경구로 투여된다.

[0340] 일부 실시형태에 있어서, 본 발명의 조성물은 1일 1회 또는 수회 투여될 수 있다. 치료 기간은, 하루에 한 번씩 예를 들면 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7일 이상의 기간 동안 이어질 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 치료는 만성적이다(예를 들면 평생 동안). 일부 실시형태에 있어서, 개별 투여 단위 또는 수개의 작은 투여 단위 형태로 1회량 또는 소정 간격으로 세분화된 투여 용량의 다중 투여에 의해 투여된다. 예를 들면, 투여 단위(dosage unit)는 손상 후 약 0시간~약 1시간, 약 1시간~약 24시간, 약 1~약 72시간, 약 1~약 120시간, 또는 약 24시간~적어도 약 120시간 투여될 수 있다. 대안적으로, 투여 단위는 손상 후 약 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 30, 40, 48, 72, 96, 120시간 이상 투여될 수 있다. 후속 투여 단위는 치료 효과가 달성되도록 초기 투여 후 언제든지 투여될 수 있다. 일부 실시형태에 있어서, 초기 투여 용량은 경구 투여된다. 일부 실시형태에 있어서, 초기 투여 용량 이후의 투여 용량은 비경구로(예를 들면 비강내, 근육내, 협측, 흡입, 삽입, 경피, 정맥내(예를 들면 정맥내 주입, 정맥내 볼러스 주사), 피하, 피내, 비강내, 폐, 경피, 관절내, 동맥내, 활액내, 줄기내, 척추강내, 병변내 및 두개내 주사 또는 기타 주입 기술); 경구로; 또는 직장으로 투여된다.

[0341] 일부 실시형태에 있어서, 본 발명의 조성물은, 예를 들면 약 5분~약 1주; 약 30분~약 24시간, 약 1시간~약 12시간, 약 2시간~약 12시간, 약 4시간~약 12시간, 약 6시간~약 12시간, 약 6시간~약 10시간; 약 5분~약 1시간, 약 5분~약 30분; 약 12시간~약 1주, 약 24시간~약 1주, 약 2일~약 5일, 또는 약 3일~약 5일 동안 섭취를 위한 액체 또는 고체 제형으로서 경구 투여된다. 일 실시형태에 있어서, 조성물은 액체 제형으로 경구 투여된다. 또 다른 실시형태에 있어서, 조성물은 고체 제형으로 경구 투여된다.

[0342] 치료 중인 피험체가 부분 반응, 또는 치료의 제 1 사이클의 완료 후 재발을 나타내는 경우, 후속 치료 과정은 부분적 또는 완전한 치료 반응(예를 들면 만성 치료, 예를 들면 평생 동안)을 달성하는 데 필요하다.

[0343] 일부 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 조성물은 약 5분~약 1주; 약 30분~약 24시간, 약 1시간~약 12시간, 약 2시간~약 12시간, 약 4시간~약 12시간, 약 6시간~약 12시간, 약 6시간~약 10 시간; 약 5분~약 1시간, 약 5분~약 30분; 약 12시간~약 1주, 약 24시간~약 1주, 약 2일~약 5일, 또는 약 3일~약 5일 동안 정맥내로, 예를 들면 정맥내 주입 또는 정맥내 볼러스 주사로서 투여된다. 일 실시형태에 있어서, 본원에 기재된 조성물은 약 5, 10, 15, 30, 45 또는 60분 이상; 약 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 또는 24시간 이상; 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10일 이상 동안 정맥내 주입으로 투여된다.

[0344] 투여 용량 ***및 투여 레지멘***

[0345] 본 발명에 따라 투여되는 조성물의 유효량은 당업자에 의해 결정될 수 있다. 임의의 특정 피험체에 대한 특정 투여 용량 수준 및 투여 빈도는 다양할 수 있으며, 사용된 특정 화합물의 활성, 그 조성물의 대사 안정성 및 작용 기간, 피험체의 인종, 연령, 체중, 일반적인 건강, 성별 및 식이, 투여 방식 및 시간, 배설 속도, 약물 조합, 및 특정 상태의 중증도 등 다양한 인자에 따라 달라질 수 있다.

[0346] 환자의 상태가 개선되면, 필요한 경우 본원에 제공된 조성물 또는 그 조합의 유지 용량이 투여될 수 있다. 이어서, 투여 용량 또는 투여 빈도, 또는 둘 모두는 증상의 함수로서 증상이 원하는 수준으로 완화되었을 때 개선된 상태가 유지되는 수준으로 감소될 수 있다. 그러나, 환자는 질환 증상의 임의의 재발시 장기적으로 간헐적 치료가 필요할 수 있다.

[0347] **실시예**

[0348] 본원에 기재된 발명이 더욱 완전히 이해될 수 있도록, 하기 실시형태가 제시된다. 하기 실시형태에 기재된 출발

물질 및 다양한 중간체는 상업적 공급원으로부터 얻거나, 상업적으로 입수 가능한 유기 화합물로부터 제조하거나, 또는 공지된 합성 방법을 사용하여 제조할 수 있다. 본 출원에 기재된 실시형태는 본원에 제공된 화합물을 설명하기 위해 제공되며, 어떤 방식으로도 그 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0349] **일반 절차**

[0350] 모든 비수성 반응은 무수 분위기를 유지하고 수율을 최대화하기 위해, 질소 분위기 하에서 실행되었다. 모든 반응은 오버헤드 교반 어셈블리를 사용하거나 또는 테플론 코팅된 교반 막대를 사용하여 자기적으로 교반되었다. '건조 완료'라는 기재는 특정 건조제를 통해 반응 생성물 용액을 건조시킨 다음, 적절한 여과지 또는 소결된 유리 깔때기를 통해 용액을 여과하는 것을 지칭한다. "농축된", "감압 농축된" 또는 "증발된"이라는 기재는 회전 증발기를 사용하여 감압 하에서 용매를 제거하는 것을 나타낸다.

[0351] 크로마토그래피 또는 크로마토그래프된은 달리 명시되지 않는 한 실리카겔상의 플래시 컬럼 크로마토그래피를 사용하는 것을 지칭한다. 플래시 크로마토그래피는, 예를 들면 Biotage 또는 기타 공급업체에 의해 공급되는 상용 시스템으로 용매 압력을 가하기 위해 가스 압력(예를 들면 질소) 또는 기계적 펌프 하에서의 컬럼 크로마토그래피를 지칭한다. 달리 명시되지 않는 한, 특정 용매에서 양성자 NMR 스펙트럼(^{1}H)은 400MHz에서 측정되고, 또한 탄소 NMR 스펙트럼(^{13}C)은 100MHz에서 측정된다.

[0352] 실험예에서 사용된 약어는 하기 약어표에 나열되어 있다.

[0353] **약어표**

[0354]

MeCN or ACN	아세토니트릴
EDC	1,2-디클로로에탄
DCM	디클로로메탄

DMAP	4-디메틸아미노피리딘
EA	에틸 아세테이트
Ether	디에틸 에테르
hr or h	시간
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피
IPA	이소프로필 알코올
min	분
TBME	메틸 tert-부틸에테르
TEA	트리에틸아민
NMR	핵자기공명 장치
RT	실온
TFA	트리플루오로아세트산
THF	테트라히드로푸란
TPP	목표 생성물 프로파일
농축된 또는 진공 내에서 농축된	감압하에서 일반적으로 회전증발농축기를 이용한 유기 용액의 농축
PMB	p-메톡시벤질
Boc or BOC	Tert-부틸옥시카르보닐

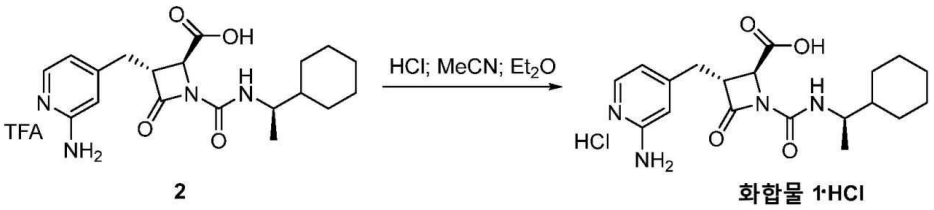
[0355]

[0356] **실시예 1. 화합물 1·HCl의 예시적인 합성**

[0357] (2S,3R)-3-[(2-아미노피리딘-4-일)메틸]-1-{[(1R)-1-시클로헥실에틸]카르바모일}-4-옥소아제티딘-2-카르복실산 트리플루오로아세테이트(하기 구조 2), tert-부틸(4-브로모메틸)피리딘-2-일](4-메톡시벤질)카르바메이트(하기 구조 3), 및 (R)-(1-이소시아네이토에틸)시클로헥산(하기 구조 8)의 합성의 비한정적 예는 미국 특허번호 제

9,499,532호에서 알 수 있으며, 본원에 참고로 포함된다.

[0358] 2로부터 화합물 1·HCl의 합성



[0359]

[0360] 아세토니트릴(12mL; 10vol)을 (2S,3R)-3-[(2-아미노피리딘-4-일)메틸]-1-{[(R)-1-시클로헥실에틸]카르바모일}-4-옥소아제티딘-2-카복실산 트리플루오로아세테이트(1.23g; 2.52mmol)에 첨가하여 탁한 용액을 생성했다. 이 혼합물을 헥산(12mL)으로 2회 추출하고; 그 다음 이것을 여과(5 마이크론)하여 투명한 용액을 얻었다. 이 용액을 현탁액이 형성되기 시작하는 시점에서 6mL(5부피)로 농축하여 했다. 농축된 HCl(0.42mL; 2당량)을 첨가했다. 그 다음 에테르(2 x 12mL)를 두 부분으로 나누어 첨가하여 석출물의 형성을 유도했다. 이 혼합물을 15분 동안 ~1℃로 냉각했다. 고체를 수집하고, 차가운 에테르로 린스하고 풍건하여, (2S,3R)-3-[(2-아미노피리딘-4-일)메틸]-1-{[(1R)-1-시클로헥실에틸]카르바모일}-4-옥소아제티딘-2-카르복실산 히드로클로라이드염 0.82g(79%)을 백색 고체로서 얻었다.

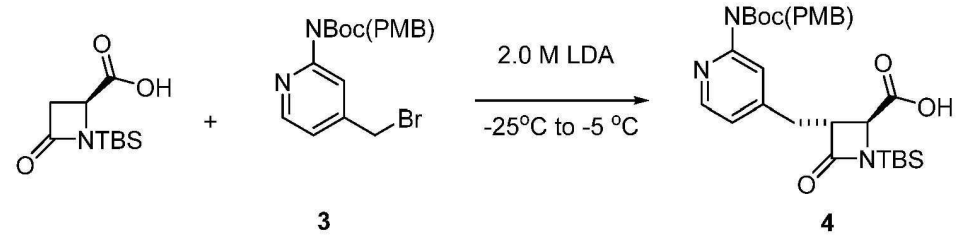
[0361] 에테르(7.5체적) 중에서 고체를 슬러리화하여 고도로 정제된 샘플을 제조했다. 생성물을 수집하고, 에테르로 린스하고, 밤새 진공 하에 50℃에서 건조시켰다.

[0362] ^{1}H NMR(400MHz, CD_3OD) ppm δ 7.79(1H, d, J=6.8Hz), 6.99(1H, s), 6.90(1H, dd, J=1.5, 6.8Hz), 6.61(1H, d J=8.8), 4.28(1H, d, J=2.8), 3.70(2H, m), 3.23(2H, m), 1.75(5H, m), 1.40(1H, m), 1.25(3H, m), 1.15(3H, d, J=6.8Hz), 1.00(2H, m).

[0363] HPLC 체류 시간: 3.21분. HPLC 조건: 컬럼, Zorbax 50mm; 유속=1.5mL/분; 240nm; 온도 = 30℃에서; 용매 A = 1mL TFA/1L 물; 용매 B = 2.8mL TFA/4L MeCN; 구배 용출 순서: 시간 = 0, A:B=95:5; 6분에 걸쳐 2:98 A:B로 선형 구배; 1분에서부터 A:B=95:5로 선형 구배 복귀.

[0364] B. 3으로부터 화합물 1·HCl의 합성

[0365] 단계 1. 4: (2S,3R)-3-{2-[(tert-부톡시카르보닐)(4-메톡시벤질)아미노]피리딘-4-일)메틸)-1-(tert-부틸(디메틸)실릴]-4-옥소아제티딘-2-카복실산의 제조.

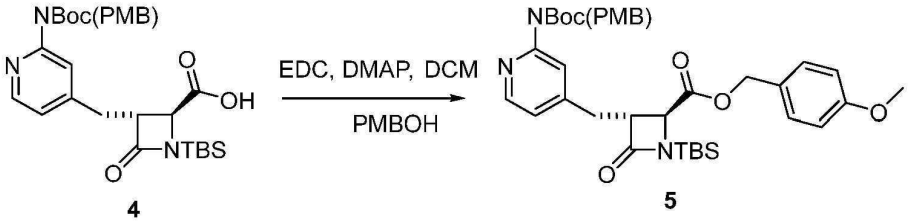


[0366]

[0367] (2S)-1-tert-부틸(디메틸)실릴-4-옥소아제티딘-2-카르복실산(175g, 0.763mol) 및 THF(2L)의 용액을 -25℃(내부 온도)으로 냉각했다. THF(800mL, 2.1당량) 중 2M LDA 용액을 온도를 -10℃ 미만으로 유지하면서 적하했다. 상기 반응을 30분 동안 교반하여 겔-유사 현탁액을 형성했다. THF(600mL) 중 tert-부틸(4-브로모메틸)피리딘-2-일](4-메톡시벤질)카르바메이트(342g, 0.84mol, 1.12당량, 구조 3)의 용액을 -5℃ 미만에서 2시간 동안 반응을 유지하면서 적하한 다음, 30분 더 교반했다. 반응을 1M 수성 $KHSO_4$(2L)로 켄칭했다. 층을 분리하고, 수층을 EA(2L x 2)로 추출했다. 합한 유기상을 염수(1L x 2)로 세척하고, 건조($MgSO_4$)하고, 여과하고, 농축하여, (2S,3R)-3-{2-[(tert-부톡시카르보닐)(4-메톡시벤질)아미노]피리딘-4-일)메틸)-1-(tert-부틸(디메틸)실릴]-4-옥소아제티딘-2-카르복실산을 정제 없이 사용되는 오일상 생성물로서 얻었다(436g, ~70% 순도).

[0368] 단계 2. 화합물 5: 4-메톡시벤질(2S·3R)-3-({2-[(tert-부톡시카르보닐)(4-메톡시벤질)아미노]피리딘-4-일}메틸)-1-[(tert-부틸

(디메틸)실릴]-4-옥소아제티딘-2-카르복실레이트의 제조



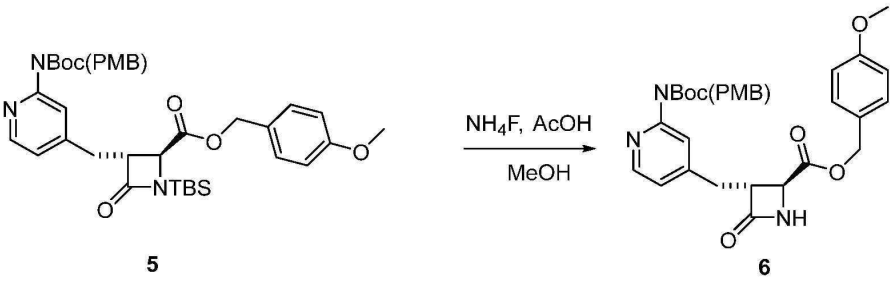
4 5

[0369]

[0370] 미정제 (2S,3R)-3-{2-[(tert-부톡시카르보닐)(4-메톡시벤질)아미노]피리딘-4-일)메틸)-1-(tert-부틸(디메틸)실릴]-4-옥소아제티딘-2-카복실산을 DCM(2.5L) 및 EDC(137g, 0.714mol, 1.3당량), PMBOH(76.2g, 0.55mol, 산 시약의 순도 70%에 기반한 1당량) 및 DMAP(3.4g, 0.05당량)에 용해시켰다. 이 용액을 실온에서 밤새 교반했다. 이 혼합물을 물(500ml) 및 염수(500ml)로 추출하고, 건조($MgSO_4$)하고, 농축했다. 미정제 유성 잔류물을 크로마토그래피(0%~50% EA/헥산으로 구배 용리)하여, 4-메톡시벤질(2S,3R)-3-({2-[(tert-부톡시카르보닐)(4-메톡시벤질)아미노]피리딘-4-일}메틸)-1-[(tert-부틸(디메틸)실릴]-4-옥소아제티딘-2-카복실레이트를 무색 오일(250g, 2단계에 걸쳐 48% 수율)로서 얻었다.

[0371] ^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ppm δ 8.24(1H, d, J=5.5Hz), 7.55(1H, s), 7.22(2H, d, J=8.8Hz), 7.20(2H, d, J=8.8Hz), 6.89(1H, dd, J=1.4, 5.2Hz), 6.87(2H, d, J=8.6Hz), 6.79(2H, d, J=8.6Hz), 5.09(2H, s), 5.06(2H, s), 3.81(3H, s), 3.77(1H, d, J=3.3Hz), 3.76(3H, s), 3.53(1H, m), 3.06(1H, dd, J=0.6, 14.6Hz), 2.99(1H, dd, J=7.6, 14.6Hz), 1.41(9H, s), 0.82(9H, s), 0.19(3H, s), -0.05(3H, s).

[0372] 단계 3. 화합물 6: 4-메톡시벤질(2S,3R)-3-({2-[(tert-부톡시카르보닐)(4-메톡시벤질)아미노]피리딘-4-일}메틸)-4-옥소아제티딘-2-카르복실레이트의 제조



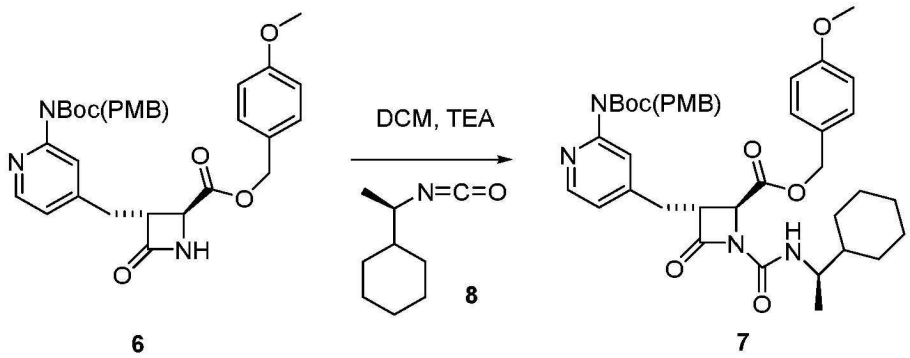
5 6

[0373]

[0374] 4-메톡시벤질(2S,3R)-3-({2-[(tert-부톡시카르보닐)(4-메톡시벤질)아미노]피리딘-4-일}메틸)-1-[(tert-부틸(디메틸)실릴]-4-옥소아제티딘-2-카르복실레이트(314g, 0.465mol) 및 메탄올(1.5L)의 용액에 우선 아세트산(112g, 1.87mol)을 첨가한 다음, NH_4F(20.6g, 0.556mol, 메탄올 1.2L에 미리 용해됨)을 첨가했다. 이 혼합물을 실온에서 2시간 동안 교반했다. 반응을 농축했다. 잔류물을 EA(2L)에 용해하고, 포화 수성 $NaHCO_3$(2L)를 첨가했다. 상을 분리하고, 유기상을 건조($MgSO_4$)하고 농축했다. 유성 잔류물을 크로마토그래피(0%~40% EA/헥산으로 구배 용리)하여 투명한 오일을 얻고, EA/헥산(1:5)으로부터 결정화하여 4-메톡시벤질(2S,3R)-3-({2-[(tert-부톡시카르보닐)(4-메톡시벤질)아미노]피리딘-4-일}메틸)-4-옥소아제티딘-2-카르복실레이트를 백색 고체(200g, 77% 수율)로서 얻었다.

[0375] ^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ppm δ 8.26(1H, d, J=5.0Hz), 7.55(1H, s), 7.21(2H, d, J=8.6Hz), 7.19(2H, d, J=8.6Hz), 6.91(1H, dd, J=1.5, 5.0Hz), 6.88(2H, d, J=8.8Hz), 6.79(2H, d, J=8.8Hz), 5.92(1H, s), 5.10(2H, s), 5.06(2H, s), 3.87(1H, d, J=2.5), 3.81(3H, s), 3.76(3H, s), 3.56(1H, m), 3.14(1H, dd, J=5.8, 14.6Hz), 3.03(1H, dd, J=8.1, 14.6Hz), 1.42(9H, s).

[0376] 단계 4. 7: 4-메톡시벤질(2S,3R)-3-((2-[(tert-부톡시카르보닐)(4-메톡시벤질)아미노]피디리딘-4-일}-메틸)-1-([(1R)-1-시클로헥실에틸)카르바모일}-4-옥소아제티딘-2-카르복실레이트의 제조.

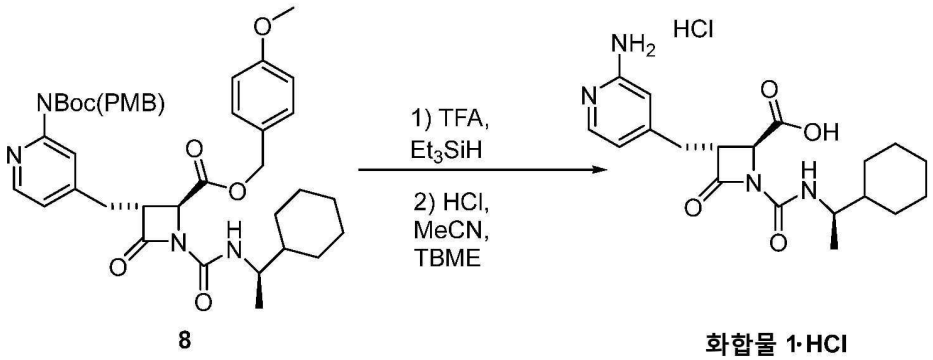


[0377]

[0378] 4-메톡시벤질(2S,3R)-3-({2-[(tert-부톡시카르보닐)(4-메톡시벤질)아미노]피리딘-4-일}메틸)-4-옥소아제티딘-2-카르복실레이트(210g, 0.374mol) 및 DCM(3L)의 용액에 TEA(188g, 1.86mol, 5당량) 및 (R)-(1-이소시아네이토에틸)시클로헥산(143g, 0.933mol, 2.5당량, 구조 8)을 첨가했다. 이 혼합물을 실온에서 밤새 교반했다. 반응을 농축시켰다. 잔류물을 크로마토그래피(0%~40% EA/헥산으로 구배 용리)하여 4-메톡시벤질-(2S,3R)-3-((2-[(tert-부톡시카르보닐)(4-메톡시벤질)아미노]피리딘-4-일}메틸)-1-([(1R)-1-시클로헥실에틸)카르바모일}-4-옥소아제티딘-2-카복실레이트(159g, 60% 수율)를 백색 거품으로서 얻었다.

[0379] ^{1}H NMR(400MHz, $CDCl_3$) ppm δ 8.25(1H, d, J=5.1Hz), 7.61(1H, s), 7.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.15(2H, d, J=8.6Hz), 6.85(2H, d), J=8.8Hz), 6.80(2H, d J=8.6Hz), 6.23(1H, d, J=9.1Hz), 5.12(1H, d, J=15.9), 5.11(2H, s), 5.04(1H, d, J=12.1Hz), 4.23(1H, d, J=2.8Hz), 3.80(3H, s), 3.78(1H, m), 3.76(3H, s), 3.45(1H, m), 3.15(1H, dd, J=6.5, 14.8Hz), 3.01(1H, dd, J=8.9, 14.8Hz), 1.74(4H, m), 1.68(2H, m), 1.41(9H, s), 1.35(1H, m), 1.21(2H, m), 1.14(3H, d, J=6.8Hz), 0.98(2H, m).

[0380] 단계 5. 화합물 1·HCl의 제조



[0381]

[0382] 트리플루오로아세트산(2.1L)을 4-메톡시벤질-(2S,3R)-3-((2-[(tert-부톡시카르보닐)(4-메톡시벤질)아미노]피리딘-4-일}메틸)-1-([(1R)-1-시클로헥실에틸)카르바모일}-4-옥소아제티딘-2-카복실레이트(283g, 0.396mol)에 첨가하여 적색 용액을 얻었다. Et_3SiH(138g, 1.18mol, 3당량)를 첨가하고, 그 용액은 무색이 되었다. 이 반응을 실온에서 4시간 동안 교반했다. TFA를 밤새 진공 하에서 제거하여, (2S,3R)-3-[(2-아미노피리딘-4-일)메틸]-1-([(1R)-1-시클로헥실에틸]카르바모일}-4-옥소아제티딘-2-카르복실산 트리플루오로아세테이트를 백색 거품으로서 얻었다.

[0383] 아세토니트릴(1.8L)을 미정제 TFA 염에 첨가하여 탁한 용액을 얻었다. 이 용액을 여과에 의해 투명하게 하고, 잔류물을 아세토니트릴(100mL)로 세척했다. 합한 아세토니트릴 용액을 헥산(1.8L x 3)으로 추출했다. 아세토니트릴 용액을 감압에서 약 900mL로 농축했다. 농축 HCl(66mL, 0.792mol, 2당량)을 천천히 첨가하여 현탁액을 형성했다. TBME(3L)를 교반하면서 천천히 첨가했다. 얻어진 현탁액을 30분 동안 0℃로 냉각했다. 고체 침전물을 여과에 의해 분리하고 TBME로 린스했다. 고체를 밤새 풍건시킨 다음, 50℃에서 진공 하에 5시간 동안 건조시켜 (2S,3R)-3[(2-아미노피리딘-4-일)메틸]-1-{[(1R)-1-시클로헥실에틸]카르바모일}-4-옥소아제티딘-2-카르복실산 히드로클로라이드염을 백색 분말로서 얻었다(130g, 80% 수율).

[0384] ^{1}H NMR(400MHz, D_2O) ppm δ 7.64(1H, d, J=6.8 Hz), 6.84(1H, s), 6.74(1H, dd, J=1.5, 6.8 Hz), 4.22(1H, d, J=2.8 Hz), 3.75(1H, m), 3.54(1H, m), 3.17(2H, m), 1.58(5H, m), 1.22(1H, m), 1.07(6H, m), 0.89(2H, m).

[0385] **실시예 2. 화합물 1의 분석을 위한 HPLC 방법 파라미터**

[0386] HPLC 방법 파라미터는 표 1에 요약되어 있다. 화합물 1의 대목표인 크로마토그램은 도 1에 도시되어 있다.

표 1

화합물 1의 분석을 위한 방법 파라미터의 요약

컬럼	MAC-Mod Halo C18, 4.6 × 100 mm, 2.7 µm		
이동상 A	99.9 % 물 + 0.1% TFA		
이동상 B	99.9 % ACN + 0.1% TFA		
펌프 구배 프로그램	**시간 (min)**	**% A**	**% B**
	0.0	80	20
	0.1	80	20
	5.1	40	60
	5.2	0	100
	6.2	0	100
	6.3	80	20
	10	80	20
희석제	물		
유속(mL/min)	1		
컬럼 온도	35		
주사용량 (µL)	10		
샘플 온도	실온 또는 5 °C (적용 의존적)		
검출 파장	280		

[0387]

[0388] **실시예 3. 공통 완충제에서 화합물 1의 평형 용해도를 테스트하기 위한 실험 설정**

[0389] 화합물 1의 평형 용해도는 *c*(완충제)=200mM의 완충제 강도에서 공통 완충제(표 2)에서 테스되었다. 이를 위해, c(화합물 1, 목표)=16mg/mL인 화합물 1의 샘플을 다양한 완충 용액(표 3)에서 제조하고, 와류에 의해 혼합하고, 고체 잔류물에 대해 검사했다. 고체 잔류물이 관찰되지 않은 경우에 대해서는, 용액에 추가 고체 화합물 1을 임의로 보충했다. 고체 잔류물이 즉시 관찰될 수 있을 때까지 이 과정을 반복했다(매시간 관찰). 샘플을 실온에서 24시간 동안 회전시켰다.

표 2

완충제 조건 및 평형 용해도 분석이 행해진 샘플

샘플 #	완충제 시스템	c(완충제) [mM]	*pH* (완충제, 실제)	c (화합물 1, FB, 목표) [mg/mL]	c(화합물 1, FB, 실제) [mg/mL]	첨가된 추가 화합물 1 고체
100	인산/나트륨 포스페이트 (일염기)	200	2.00	16.0	16.4	있음
101	시트르산/나트륨	200	3.00	16.0	16.4	있음
102	시트르산/나트륨	200	4.00	16.0	16.6	없음
103	아세트산/나트륨 아세테이트	200	5.00	16.0	17.6	없음
104	나트륨 포스페이트 (일염기/이염기)	200	6.00	16.0	17.9	없음
105	나트륨 포스페이트 (일염기/이염기)	200	7.00	16.0	16.7	없음
106	나트륨 포스페이트 (일염기/이염기)	200	8.00	16.0	16.6	없음

[0390]

[0391] 평형 용해도 샘플은 원심분리(탁상형 원심분리기, rcf = 16,100×g, 10분)에 의해 투명해졌다. 상청액에 대해 HPLC 분석을 행하고, 실시예 2에 기재된 HPLC 방법을 사용하여 화합물 1 농도에 대해 삼중으로 어세이했다. 상청액의 pH를 측정했다(표 3).

표 3

상이한 완충 용액에서의 평형 용해도 데이터

pH (완충제)	*pH* (측정)	희석 인자 (HPLC 샘플)	평균 화합물 1 체류 시간 [min]	평균 화합물 1 피크 영역 [mAU^2]	평균 c (화합물 1, FB) [mg/mL]	표준편차 c (화합물 1)	모 피크 영역의 %로서 주요 분해물 피크 영역
2.00	1.29	100	4.12	7552644	158.74	3.6E-03	1.48
3.00	2.72	100	4.21	302520	5.96	6.3E-04	3.46
4.00	3.74	100	4.22	313683	6.20	2.5E-04	3.10
5.00	4.57	100	4.20	374682	7.48	3.8E-04	4.21
7.00	6.33	100	4.20	588211	11.98	1.1E-03	3.01
8.00	6.67	100	4.20	746250	15.31	2.0E-03	6.55

[0392]

[0393] **실시예 4. 화합물 1의 pH 의존적 안정성 및 pH 속도 프로파일을 테스트하기 위한 실험 설정**

[0394] 안정성 화합물 1은 여러 pH 값(pH=2, 3, 4, 5, 6, 7, 8) 및 2개의 상이한 온도(4℃, 40℃)에서 10일 기간에 걸쳐 평가되었다. c(화합물 1)=0.1mg/mL에서 화합물 1의 샘플을 c(완충제)=100mM의 완충제 강도로 표준 완충제(표 2) 중에서 제조하고, T = 4℃ 또는 T = 40℃에서 인큐베이션했다(인큐베이션 및 분석 동안 차광함). 화합물 1의 농도는 초기 시점(t_0) 및 1, 2, 3, 4, 7 및 10일째(Δt = 일수 x 24h)에서의 HPLC 분석을 통해 이러한 샘플에서 평가되었다. pH는 10일간 동일한 시점에서 모니터링했다.

[0395] 두 온도에 대해 10일간에 걸쳐서 샘플 용액의 pH(도 2a 및 도 2b)를 모니터링하고, 화합물 1의 회수율(R%)(도 3a 및 도 3b)을 하기 식을 통해 계산했고:

[0396]
$$R\% = \left(\frac{c(\text{화합물 1, 이론})}{c(\text{화합물 1, 실제})}\right) \bullet 100 \quad (1)$$

[0397] 반면에 c(화합물 1, 이론)=0.1mg/mL 및 c(화합물 1, 실제)는 화합물 1의 모 피크 영역의 적분을 통한 HPLC 분석에 의해 결정된다.

[0398] 화합물 1은 4℃의 암실 중에 보관시 넓은 pH 범위(pH=2-8)에 걸쳐 완충된 수용액에서 안정하다. 고온(T=40℃, 암실)에서 현저한 분해가 관찰된다. 안정성/pH-상관관계의 경향은 화합물 1이 낮은 pH에 대해 보다 안정하고 높은 pH에 대해 덜 안정한 경향이 있는 것이 명백하다. 연구 용액의 pH 값이 실험 10일 이내에 일정하게 유지되었기 때문에, 안정성에서 관찰된 차이가 pH 변화 때문일 수 있다는 것은 배제할 수 있다. 모든 용액은 실험 과정 동안에 투명했고; 약물 화합물의 석출은 관찰될 수 없었다.

[0399] **실시예 5. 화합물 1·HCl의 고체 상태 특성화**

[0400] 화합물 1·HCl의 고체 상태의 예시적인 샘플은 Rigaku Miniflex X선 회절계(Cu-Kα 소스, NaI-Scintillation Counter, U=30kV, I=15mA)를 사용하여 파워 X선 회절분석(XPRD)에 의해 평가했다.

[0401] 고체 화합물 1·HCl(m=15-20 mg)을 제로 백그라운드 홀더 실리콘(Si)(zero background holer silicon)에서 분석했다. 스캐닝은 2Θ-스캔(2Θ=3° →40° , Δ2Θ = 0.05° , t_{count}=20s)으로 FT 모드에서 수행되었다. 얻어진 회절도(diffractogram)는 도 4a에 2Θ-스케일로 또한 도 4b에 도시된 바와 같이 실제 공간(d-스케일)의 시편 치수로서 표시된다. 추가로, 화합물 1·HCl의 예시적인 XRD 패턴으로부터의 대목표인 피크는, 예를 들면 하기 표 4에 2Θ, d-간격 및 상대 강도의 값으로 표시될 수 있다. 낮은 d에서의 전반사의 안정기의 표시는 적절한 샘플 정렬을 나타냈다.

[0402] 화합물 1·HCl에 대해 얻어진 정의된 피크 패턴은 약물 화합물이 결정성인 것을 나타내며, 이는 동결건조 공정 동안 만니톨과 같은 결정성 부형제와 약물 화합물의 단독 페어링에 의해 결정성 완제의약품을 생성하는 것을 가능하게 한다. 반면에 비결정성 부형제의 사용은 재구성, 용해 및 용해도에 관한 향상된 특성을 잠재적으로 포함하는 비결정성 완제의약품으로 결정화 공정이 이동할 수 있다.

표 4

화합물 1·HCl에 대한 선택된 실험 분말의 XRD 패턴 데이터

[0403]

2θ (도)	d-간격 (Å)	상대 강도 (%)
3.744	23.5791	100
7.539	11.7173	13.7
13.295	6.654	11.7
14.343	6.1703	19
16.256	5.4483	24.8
18.751	4.7284	21.2
19.151	4.6307	12.5
20.157	4.4018	17.2
23.539	3.7764	16.6
26.702	3.3358	19.1

[0404] **실시예 6. 비히클의 테스트를 위한 실험 설정 및 세부 사항**

[0405] 2개의 추가 비히클: 시트르산나트륨(50mM) 및 PBS(시판품)를 상이한 농도로 포뮬레이팅했다(표 5, 표 6). 적절한 최종 수산화나트륨 농도(0.1M NaOH 스톡 용액)를 사용하여 두 비히클을 임의의 농도로 배합했다.

표 5

시트레이트 및 PBS 포뮬레이션에 대한 배합 정보

샘플 #	c(화합물 1, FB) [mg/mL]	조건	V [mL]	완충제 스톡 농도	c(HCl) mM	목표 pH	최종 pH	오스몰 농도[mOsm/kg]
26	0.5	PBS, 배합 후	4	10X	-	7.00	7.00	311
27	0.5	PBS	4	10X	1.69	6.80	6.78	309
샘플 #	**c(화합물 1, FB) [mg/mL]**	**조건**	**V [mL]**	**완충제 스톡 농도**	**c(NaOH) mM**	**목표 pH**	**최종 pH**	**오스몰 농도[mOsm/kg]**
28	1.0	시트레이트	5	10X	3.75	6.80	7.08	154
29	10.0	시트레이트	2	10X	37.5	6.80	6.82	216

[0406]

표 6

시트레이트 및 PBS 포뮬레이션에 대한 농도 및 회수율(HPLC 분석)

샘플 #	조건	c(화합물 1, FB, 이론) [mg/mL]	평균 화합물 1 체류 시간 [min]	평균 화합물 1 피크 영역 [mAU²]	평균 c(화합물 1, FB, 관찰) [mg/mL]	표준편차 c(화합물 1, FB, 관찰)	평균 % 화합물 1 회수율	pH (측정)
26	배합 후	0.5	4.21	483261	0.5	1.6E-03	103	7.00
26	여과 후	0.5	4.21	482115	0.5	2.2E-03	103	n/a
27	배합 후	0.5	4.21	487381	0.5	1.2E-03	104	6.78
27	여과 후	0.5	4.21	483822	0.5	2.2E-03	103	n/a
28	배합 후	1.0	4.19	505228	1.1	0.00	106	7.08
28	여과 후, *t*0	1.0	4.19	502493	1.1	0.02	105	n/a
28	t = 12h	1.0	4.19	506190	1.1	0.01	106	7.08
28	t = 12h, +여과	1.0	4.18	500765	1.1	0.00	105	n/a
28	t = 24h	1.0	4.18	485904	1.0	0.01	101	7.01
28	t = 24h, +여과	1.0	4.19	480614	1.0	0.00	100	n/a
29	배합 후	10.0	4.18	478936	10.0	0.03	100	6.82
29	여과 후, *t*0	10.0	4.19	467520	9.7	0.03	97	n/a
29	t = 12h	10.0	4.18	472523	9.8	0.04	98	6.86
29	t = 12h, +여과	10.0	4.18	464674	9.6	0.02	96	n/a
29	t = 24h	10.0	4.18	484808	10.1	0.39	101	6.79
29	t = 24h, +여과	10.0	4.18	465309	9.7	0.01	97	n/a

[0407]

[0408] PBS 비히클은 2개의 상이한 pH 값으로 배합되는 한편, 시트레이트 비히클은 동일한 목표 pH에서 상이한 농도로 배합되고, 24시간 동안(실온, 차광)에 걸쳐 안정성에 대해 테스트했다. 석출로 인한 입자의 잠재적인 발생을 평가하기 위해, 각 시점에서 여과 단계(0.2㎛ 마이크로 원심 필터)가 포함되었다.

[0409] 샘플 #27의 경우, NaOH-용액 대신에 첨가된 HCl(수용액)(0.1M 스톡)의 양을 10X PBS 완충제와 혼합하고, 단일

단계에서 화합물 1의 수용액에 첨가했다.

[0410] c(화합물 1)=0.5mg/mL의 저농도의 화합물 1의 PBS 포뮬레이션의 경우, HCl(수용액) 또는 NaOH(수용액)의 농도는 반복적 배합 적정(상기 참조)에서 신중히 결정했다. 시트레이트 완충제에서의 화합물 1의 안정성은 □t=24시간 동안 확인했고; 손실은 적용된 조건(주변 온도)하에서 화합물 1에 대해 일반적으로 관찰되는 분해와 비슷한다. 화합물 1의 석출은 이 시간 프레임 내에서는 관찰되지 않았다.

[0411] **실시예 7. 동결건조 공정의 개발**

[0412] 화합물 1 목표 포뮬레이션의 동결건조를 위해 보존적 동결건조 사이클(도 5)을 개발했다. 동결건조 사이클은 어닐링 단계 및 20시간의 1차 건조 시간을 포함한다. 사이클 개발시, 어닐링 온도뿐만 아니라 1차 건조 온도(선반 온도)는 최적의 건조 특성과 경제적인 시간 이용을 달성하기 위해 변경되었다. 도 5는 시차 주사 열량계(DSC)에 의해 측정한 동결건조기의 선반 온도($T_{선반}$)뿐만 아니라 유리 전이 온도로서의 Tg', 용융 개시 온도로서의 $T_{(용융, 개시)}$, 및 포뮬레이션의 냉동 온도로서의 $T_{(냉동)}$를 갖는 화합물 1의 초기 단계 포뮬레이션의 예시적인 파라미터를 나타낸다.

[0413] 건조 공정(100mTorr) 동안 수상의 증발 엔탈피로 인해, 생성물 온도 $T_{생성물}$은 일반적으로 동결건조기의 선반 온도보다 낮고; T= -40℃ 미만에서 빙상의 수증기는 0에 가깝다. 포뮬레이션의 Tg'(비결정성 생성물) 또는 공융 용융 온도(T_{eu}, 결정성 생성물) 미만이지만 $T_{생성물}$ > -40℃를 초과하는 1차 건조 온도의 느린 1차 건조를 달성하기 위해 선반 온도의 변화를 수행했다. 테스트 동결건조 동안에, 생성물 바이알에는 $T_{생성물}$을 기록하기 위해 온도 센서가 장착되었으며, 최종 사이클에서 $T_{생성물}$=-38.5℃가 $T_{선반}$=-35℃에서 관찰되었다(도 6). 1차 건조의 종료는 생성물 챔버와 동결건조기의 진공 회로 사이의 압력차의 함수로서 시간 경과에 따른 수증기 방출을 측정함으로써 결정되었다(도 6). 소정 부형제(예를 들면 만니톨)의 존재시 및 이들 부형제의 소정 농도에서, 1차 건조는 Tg' 또는 T_{eu}를 훨씬 초과하여 달성될 수 있다.

[0414] 최적화된 동결건조 사이클의 파라미터는 표 7에서 찾을 수 있다. 동결건조된 포뮬레이션 비히클의 잔류 함수율은 대략 1.5-1.7중량%(w/w)로 열중량 분석(TGA)에 의해 결정되었다.

표 7

동결건조 사이클 프로그램의 세부사항

단계 #	국면	유형		설정값, ($T_{선반}$) [°C]	램프 속도 [°C/h]	압력 [mTorr]	단계 시간 [min]	총 시간[h]
0	로딩	----		5	----	Atm	----	----
1	냉동	고정		5	0.0	Atm	60	1.00
2	냉동	비율		-50	20.0	Atm	165	3.75
3	냉동	고정		-50	----	Atm	180	6.75
4	냉동/어닐링	비율		-8	20.0	Atm	174	9.65
5	냉동/어닐링	고정		-8	----	Atm	240	13.65
6	냉동/어닐링	비율		-35	20.0	Atm	81	15.00
7	냉동/어닐링	고정		-35	----	Atm	60	16.00
8	1차 건조	고정		-35	----	100	1200	36.00
10	2차 건조	비율		20	2.5	100	1300	57.67
11	2차 건조	고정		20	----	100	360	63.67

[0415]

[0416] 개발된 동결건조 사이클은 화합물 1 포뮬레이션에 성공적으로 적용되었다.

[0417] **실시예 8. 예시적 포뮬레이션**

[0418] 목표 생성물 프로파일(TPP)은 다음과 같이 정의되었다:

[0419] · c(화합물 1)=10mg/mL

[0420] · 나트륨 포스페이트 완충제, pH=6.8, ϕ = 270-320mOsm/kg

[0421] · 동결 건조된 완제의약품의 강한 제조를 용이하게 하는 부형제(벌킹제, 가용화제)의 최소 수 및 최소 농도

[0422] · 동결건조 충전 용액을 제조 동안에 액체 배합시 화합물 1·HCl의 중화

[0423] 108개 포뮬레이션의 제한된 포뮬레이션 매트릭스가 생성되었다. 매트릭스는 벌킹제, 공용매, 시클로덱스트린을 다양한 농도로 포함했고(표 8); 나트륨 포스페이트(10mM) 및 API(10mg/mL)의 농도는 일정하게 유지되었다.

표 8

제한된 포뮬레이션 테스팅 매트릭스에서 평가된 부형제

부형제	카테고리	대략 농도 [%], w/w
만니톨	벌킹제	4.0, 3.5, 3.0, 2.5
락토스	벌킹제	8.0, 7.0, 6.0, 5.0, 1.5
HPβCD	벌킹/가용화 (캡슐화)제	5.0, 2.1, 0.7, 0.0
캡티솔 (술포부틸에테르 β-시클로덱스트린)	벌킹/가용화 (캡슐화)제	5.6, 2.4, 0.8, 0.0
PEG 400	가용화제 (공용매)	0.05, 0.00
TWEEN 20	가용화제 (공용매)	0.01, 0.00

[0424]

[0425] 포뮬레이션은 항상 벌킹제로서 만니톨 또는 락토스, 및 다양한 양의 시클로덱스트린 및 공용매를 함유했다. 일반적으로 벌킹제의 농도는 오스몰 농도를 적절한 범위로 유지하기 위해 변경되었다. 최종 재구성 강도와 비교하여 모든 포뮬레이션 성분의 더 낮은 농도와 합치하는 증가된 총 부피에서의 동결건조를 평가했다.

[0426] 108개의 포뮬레이션을 스톡 용액으로부터 화합물 1·HCl의 중화를 포함하여 배합하고, 5mL 동결건조 바이알을 사용하여 1mL 스케일로 3중으로 및 2중으로 동결건조했다. 퍼센트 w/w로 표시된 부형제의 농도는 화합물 1의 중량에 관한 것이다. 퍼센트(w/w 또는 w/v)로 표시된 부형제의 농도는, 스톡 용액의 중화 배합은 정의된 질량 또는 부피 비율을 차지하지 않는 희석을 포함하기 때문에, 대략적으로만 간주될 수 있으며, 절대적인 w/w 또는 w/v 백분율을 반영하지 않는다.

[0427] 하기 포뮬레이션은 더욱 훌륭한 케이크 구조를 제공하는 만니톨 함유 포뮬레이션 및 더욱 클린하고 거품이 적은 재구성을 달성하는 락토오스 포뮬레이션을 가진 상급의 동등하게 잘 수행되는 후보를 나타낸다.

[0428] · 포뮬레이션 1: 10mg/mL 화합물 1, 10mM 나트륨 포스페이트, pH=6.8, 5% HPβCD, 3% 만니톨

[0429] · 포뮬레이션 2: 10mg/mL 화합물 1, 10mM 나트륨 포스페이트, pH=6.8, 5% HPβCD, 3% 만니톨, 0.05% PEG400

[0430] · 포뮬레이션 3: 10mg/mL 화합물 1, 10mM 나트륨 포스페이트, pH=6.8, 5% HPβCD, 5% 락토스

[0431] · 포뮬레이션 4: 10mg/mL 화합물 1, 10mM 나트륨 포스페이트, pH=6.8, 5% HPβCD, 5% 락토스, 0.05% PEG400

[0432] · 포뮬레이션 5: 10mg/mL 화합물 1, 10mM 나트륨 포스페이트, pH=6.8, 3.5% HPβCD, 3% 만니톨

[0433] ·포뮬레이션 6: 10mg/mL 화합물 1, 10mM 나트륨 포스페이트, pH=6.8, 3.5% HPβCD, 5% 락토스

[0434] **실시예 9. 증가된 벤치 스케일에서의 포뮬레이션 5의 제조**

[0435] 포뮬레이션 5는 210mL 스케일로 c(화합물 1)=10mg/mL의 목표 농도로 제조했다. 우선, 동결건조 용기에 충전하고 동결건조를 수행하기 전에, 액상 충전 용액을 화합물 1·HCl 성분의 중화를 포함하여 배합했다. $V_{용기}$=20mL 및 충전 부피 $V_{충전}$=5mL의 황색의 동결건조 용기에 적용했다.

[0436] 충전 용액을 주어진 다수의 농도에서 하기 스톡 용액으로부터 배합했다:

[0437] i. 수성 화합물 1 스톡 용액, c(화합물 1)=40mg/mL, [4X]

[0438] ii. 10% 수성 만니톨 스톡 용액(w/v), [3.33X]

[0439] iii. 28% 수성 HPβCD 스톡 용액(w/w), [8X]

[0440] iv. 500mM 수성 수산화나트륨 스톡 용액 [12.82X]

[0441] v. 100mM 수성 나트륨 포스페이트 완충제, pH=6.8 [10X]

[0442] 충전 용액의 제조를 위해, 목표 농도에 도달하기 위한 나머지 부피의 물을 일정한 교반 하에 화합물 1 스톡 용액에 첨가했다. 계속해서, 상기 혼합물에 만니톨 및 HPβCD 스톡 용액을 분배한 후, 최종 c(NaOH)=39mM을 얻도록 수산화나트륨 스톡 용액을 첨가했다. 마지막 단계에서, 10X 나트륨 포스페이트 완충제를 첨가하고, 이 용액을 주위 온도로 냉각되게 했다.

[0443] 만니톨, HPβCD 및 완충제 스톡 용액을 어떠한 어려움도 관찰되는 일 없이 배합 전에 여과했다(0.2㎛ PES 멤브레인, 20mm 주사기 필터, Acrodisc Supor EKV). 배합 준비된 동결건조 충전 용액을 마찬가지로 여과(0.2㎛ PES 멤브레인, 20mm 주사기 필터, Acrodisc Supor EKV)한 후, 최상의 클린 조건하에서 동결건조 바이알에 분배했다.

[0444] 40개의 얻어진 동결건조 바이알을 동결건조의 중앙에 조밀하게 패킹하여 배열하고, 동결건조기 생성물 챔버의 중앙 선반에 배치했다. 생성물 바이알은 완충액으로 충전된 바이알로 둘러싸여 있다. 실시예 7로부터 개발된 동결건조 사이클을 생성물 바이알의 동결건조에 적용했고; 바이알은 주변 공기로 진공 해제한 후 수동으로 스토퍼링했다.

[0445] **실시예 10. 동결건조된 화합물 1 완제의약품의 재구성 및 재구성 안정성**

[0446] 동결건조된 화합물 1 완제의약품에 대해 DI물 $V_{DI물}$=5mL로 재구성한 후 6시간 동안 재구성 및 안정성 테스트를 행했다.

[0447] 동결건조 케이크는 10-20초 이내에 쉽게 재구성되었다. 재구성하는 동안 용액은 꽤 거품처럼 보였고 많은 기포를 포함했으며, 이는 재구성 용액을 첨가하는 약 2분 이내에 제거되었다. 용기 벽에 남아 있는 미세 기포는 소용돌이(2초) 또는 초음파 처리(2초)로 제거할 수 있다. 재구성된 용액은 투명하고 무색을 나타낸다. 재구성된 용액의 pH는 pH=6.81로 측정되었고; 오스몰 농도는 ϕ=295mOsm/kg으로 결정되었다. 재구성된 용액은 액체 입자 카운팅(LPC, HIAC: $V_{샘플}$=5mL, $n_{실행}$=4, 제 1 실행 폐기, $V_{명목, 용기}$=2mL)에 의해 결정된 바와 같이 미립자를 실질적으로 함유하지 않았ㄱ고, 10㎛ 크기의 3200개의 입자와 25㎛ 크기의 667개의 입자의 누적 카운트를 가졌다.

[0448] 재구성된 용액의 사용 중 안정성을 테스트하기 위해 재구성 후 24시간 동안 화합물 1의 회수율을 모니터링했다(표 9)

표 9

제한된 포뮬레이션 테스팅 매트릭스에서 평가된 부형제

조건	c(화합물 1, FB, 이론) [mg/mL]	평균 화합물 1 체류 시간 [min]	평균 화합물 1 피크영역 [mAU²]	평균 c(화합물 1, FB, 관찰) [mg/mL]	표준편차 c(화합물 1, FB, 관찰)	평균 % 화합물 1 회수율	pH (측정)
재구성, t_0	9.65*	4.22	464901	9.65	0.78	100*	6.80
재구성, t=1h	9.65	4.22	456448	9.47	0.12	98	6.79
재구성, t=2h	9.65	4.22	444244	9.20	0.09	95	6.80
재구성, t=4h	9.65	4.21	850110#	9.19	0.28	95	6.79
재구성, t=6h	9.65	4.22	448263	9.28	0.06	96	6.79
재구성, t=24h	9.65	4.21	434893	8.99	0.01	93	6.85

[0449]

[0450] * $V_{충전}$ 용액 = $V_{DI물,\ 재구성}$이기 때문에, %회수율(화합물 1) $\frac{\text{정의상}}{=}$ 100%, ; # 상이한 희석액이 HPLC 샘플 제조를 위해 적용되었다.

[0451] HPβCD 및 만니톨을 함유하는 현재의 포스페이트계 포뮬레이션은 24시간 동안에 걸쳐 약 7중량%의 화합물 1 회수율 손실을 나타낸다.

[0452] **실시예 11. 재구성된 화합물 1 포뮬레이션의 보관 사용시 주입 비히클과의 양립성**

[0453] 재구성된 화합물 1 포뮬레이션의 2가지 주입 비히클, 생리식염수(NS) 및 수중 5% 덱스트로스(D5W)와의 양립성은 c(화합물 1, 목표)=0.1mg/mL 및 c(화합물 1, 목표)=1.0mg/mL 및 주변 조건에서(표 10)의 2개의 농도(고/저)에 대해 Δt=4h 후 테스트했다. 회수율(%)의 평균값은 t_0에서 재구성된 완제의약품의 DI 물로의 희석과 관련이 있다.

표 10

주입 비히클과의 양립성 평가

조건	c(화합물 1, FB, 이론) [mg/mL]	평균 화합물 1 체류 시간	평균 화합물 1 피크영역 [mAU²]	평균 c(화합물 1, FB, 관찰) [mg/mL]	표준편차 c(화합물 1, FB, 관찰)	평균 % 화합물 1 회수율
물, t_0	0.09*	4.22	449346	0.09	$6{\cdot}10^{-05}$	100
물, t=4h	0.09	4.22	448417	0.09	$4{\cdot}10^{-05}$	100
NS, t=4h	0.09	4.21	450839	0.09	$5{\cdot}10^{-05}$	100
D5W, t=4h	0.09	4.21	445119	0.09	$2{\cdot}10^{-04}$	100
물, t_0	0.92*	4.22	445348	0.92	$3{\cdot}10^{-03}$	100
물, t=4h	0.92	4.22	444601	0.92	$6{\cdot}10^{-04}$	100
NS, t=4h	0.92	4.21	446396	0.92	$3{\cdot}10^{-03}$	100
D5W, t=4h	0.92	4.21	446458	0.92	$1{\cdot}10^{-03}$	99

[0454]

[0455] * $V_{충전\ 용액} = V_{DI물,\ 재구성}$이기 때문에, %회수율(화합물 1) $\overset{정의상}{=}$ 100%임

[0456] 2가지 주입, NS 및 D5W는 테스트된 농도에서 주위 온도 및 조명 조건에서 4시간의 과정 내에서 재구성된 화합물 1 완제의약품과 양립성이다.

[0457] **실시예 12. 재구성된 화합물 1 포뮬레이션의 바이알 및 스토퍼와의 양립성**

[0458] 재구성된 화합물 1 포뮬레이션과 멸균 제조 바이알 및 스토퍼의 양립성(표 17)을 주위 조건에서 c(화합물 1, 목표)=10mg/mL에서 Δt=1h의 접촉시간 동안 테스트했다. %회수율의 평균값은 테스트된 재료와 접촉하지 않은 재구성된 완제의약품에 관한 것이다.

표 11

제조용 바이알 및 스토퍼와의 양립성 평가

조건	c(화합물 1, FB, 이론) [mg/mL]	평균 화합물 1 체류 시간 [min]	평균 화합물 1 피크영역 [mAU²]	평균 c(화합물 1, FB, 관찰) [mg/mL]	표준편차 c(화합물 1, FB, 관찰)	평균 % 화합물 1 회수율
재구성 용액, t_0	9.32*	4.21	450793	9.32	0.02	100*
바이알, t = 1h	9.32	4.21	449081	9.28	0.02	100
스토퍼, t = 1h	9.32	4.20	449072	9.28	0.01	100

[0459]

[0460] * $V_{충전\ 용액} = V_{DI물,\ 재구성}$이기 때문에, %회수율(화합물 1) $\overset{정의상}{=}$ 100%임

[0461] 표 11은 테스트된 바이알 및 스토퍼 재료가 테스트된 농도에서 주위 온도 및 조명 조건에서 1시간 동안 재구성된 화합물 1 완제의약품과 양립성인 것을 나타낸다.

[0462] **실시예 13. 재구성된 화합물 1 포뮬레이션과 살균 필터의 양립성**

[0463] 무균 공정의 실행 가능성을 평가하고, 3개의 상이한 필터 재료에 대해 재구성된 화합물 1 포뮬레이션과의 양립성에 대해 테스트했다. 무균 공정은, 화합물 1은 고온에서 감소된 안정성을 포함하고, 또한 건식 멸균 사이클(T = 160℃, t = 120분)만이 최종 멸균 옵션으로서 동결건조된 완제의약품에 적용할 수 있기 때문에, 화합물 1의 멸균을 위해 일반적으로 제안되는 방법이다.

[0464] 재구성된 화합물 1 완제의약품의 필터 양립성을 폴리에테르술폰(PES), 나일론 및 폴리비닐리덴 플루오라이드(PVDF)로 구성된 상이한 필터 재료(표 17)로 테스트했다. 이를 위해, $V_{필터\ 통과}$=10mL의 체적을 각각의 필터에 통과시키고, 화합물 1의 회수율에 대해 여과된 부피의 처음 및 마지막 10체적%를 어세이했다(표 12).

표 12

살균 필터와의 양립성 평가

조건	*c*(화합물 1, FB, 이론) [mg/mL]	평균 화합물 1 체류 시간 [min]	평균 화합물 1 피크영역 [mAU²]	평균 *c*(화합물 1, FB, 관찰) [mg/mL]	평균 % 화합물 1 회수율
샘플 용액 (예비여과))	0.95*	4.14	4296856	0.95	100*
PES, 처음 10%	0.95	4.15	4285782	0.94	100
PES, 마지막 10%	0.95	4.14	4296190	0.95	100
나일론, 처음 10%	0.95	4.15	4255708	0.94	99
나일론, 마지막 10%	0.95	4.14	4297770	0.95	100
PVDF, 처음 10%	0.95	4.13	4306693	0.95	100
PVDF, 마지막 10%	0.95	4.13	4305766	0.95	100

[0465]

[0466] * $V_{충전\ 용액}$ = $V_{DI물,\ 재구성}$이기 때문에, %회수율(화합물 1) $\overset{정의상}{=}$ 100%임

[0467] %회수율의 평균값은 테스트된 재료와 접촉하지 않은 재구성된 완제의약품에 관한 것이다. 테스트한 어떤 필터에서도 배압의 증가가 관찰되지 않았다. 연구된 필터 통과 체적 및 농도에서, 화합물 1 회수율의 유의한 손실은 관찰되지 않았다.

[0468] **실시예 14. 재구성된 화합물 1 포뮬레이션과 인퓨전백 및 IV 시스템의 양립성**

[0469] 재구성된 화합물 1 포뮬레이션의 2개의 인퓨전백(상이한 체적 및 재료) 및 2개의 IV 라인과의 양립성을 c(화합물 1)=0.1mg/mL에서 테스트했다(표 13). 재구성된 완제의약품 용액을 NS로 충전된 인퓨전백에 주입한 후, 화합물 1의 회수율은 i) 주입 비히클과의 혼합 직후(t_0, 표 14) 및 ii) Δt=10분의 인퓨전백과의 접촉 시간 후(표 15) 측정했다. 추가로, 주위 온도 및 조명 조건에서 인퓨전백에의 보관을 Δt=6시간 동안 평가했다(표 15). %회수율의 평균값은 테스트된 재료와 접촉하지 않은 재구성된 완제의약품에 관한 것이다.

표 13

테스트된 인퓨전백 및 IV 시스템 재료

재료	사이즈 [mL]	제조사	설명	물품 #/ 카탈로그 #	로트 #
인퓨전백 #1	500	Baxter	0.9% 염화나트륨 주사 USP (500 mL Viaflo Bag)	FE1323	14J15E3D
인퓨전백 #2	50	Baxter	0.9% 염화나트륨 주사 USP (50 mL Viaflex Bag)	2B1301	P326306
IV 시스템 #1	---	Baxter	Clearlink/Interlink, 비 DEHP 수액 세트, Duo-vent spike	EMS3110	R14H27059
IV 시스템 #2	---	Baxter	Clearlink 시스템, continuo-Flo 수액 세트	2C8519S	R14J10060

[0470]

표 14

t_0에서 인퓨전백과의 양립성 평가.

조건	c(화합물 1, FB, 이론) [mg/mL]	평균 화합물 1 체류 시간 [min]	평균 화합물 1 피크영역 [mAU²]	평균 c(화합물 1, FB, 관찰) [mg/mL]	표준편차 c(화합물 1, FB, 관찰)	평균 % 화합물 1 회수율
샘플 용액 (물)	0.09*	4.19	441971	0.09	1.3E-01	100*
인퓨전백 1, t_0	0.09	4.19	423961	0.09	1.8E-04	96
인퓨전백 2, t_0	0.09	4.19	393294	0.08	7.1E-05	88

[0471]

[0472] * $V_{충전\ 용액} = V_{DI물,\ 재구성}$이기 때문에, %회수율(화합물 1) $\overset{정의상}{=}$ 100%임

표 15

인퓨전백에 t=10 분 및 6 시간 보관시 인퓨전백과의 양립성 평가

조건	c(화합물 1, FB, 이론) [mg/mL]	평균 화합물 1 체류 시간 [min]	평균 화합물 1 피크영역 [mAU²]	평균 c(화합물 1, FB, 관찰) [mg/mL]	표준편차 c(화합물 1, FB, 관찰)	평균 % 화합물 1 회수율
인퓨전백 1, t_0	0.09*	4.18	436470	0.09	2.7E-04	100*
인퓨전백 1, t=10min	0.09	4.18	436694	0.09	3.6E-04	100
인퓨전백 1, t=6h	0.09	4.19	436411	0.09	2.0E-04	100
인퓨전백 2, t_0	0.08*	4.18	401640	0.08	1.1E-04	100*
인퓨전백 2, t=10min	0.08	4.18	401638	0.08	5.2E-05	100
인퓨전백 2, t=6h	0.08	4.19	400252	0.08	4.2E-04	100

[0473]

[0474] * $V_{충전\ 용액}$ = $V_{DI물,\ 재구성}$이기 때문에, %회수율(화합물 1) $\overset{정의상}{=}$ 100%임

[0475] 희석된(NS) 완제의약품 용액으로 IV 라인을 충전하고 유속 5mL/분으로 각각의 IV 시스템을 통해 $V_{통과액(FT)}$=101mL를 유동시킴으로써 재구성된 완제의약품 용액과의 양립성에 대해 2개의 IV 시스템을 평가했다. $V_{샘플}$=1mL의 통과액 샘플을 i) 즉시(V_{FT}=0mL), ii) V_{FT}=10mL 후 및 iii) V_{FT}=100mL 후 수집했다. 통과액 샘플에 대해 화합물 1의 회수율을 어세이하고, 또한 t_0에서의 저장소 내의 주입 용액과 비교했다(표 16).

표 16

IV 시스템과의 양립성 평가

조건	*c*(화합물 1, FB, 이론) [mg/mL]	평균 화합물 1 체류 시간 [min]	평균 화합물 1 피크영역 [mAU^2]	평균 *c*(화합물 1, FB, 관찰) [mg/mL]	표준편차 *c*(화합물 1, FB, 관찰)	평균 % 화합물 1 회수율
인퓨전백, t_0 (IV#1)	0.09*	4.18	436470	0.09	2.7E-04	100*
IV#1, VFT = 0 mL	0.09	4.18	436836	0.09	---	100
IV#1, VFT = 10 mL	0.09	4.18	438353	0.09	---	100
IV#1, VFT = 100 mL	0.09	4.18	440111	0.09	---	100
인퓨전백, t0 (IV#2)	0.09*	4.18	436640	0.09	1.1E-04	100*
IV#2, VFT = 0 mL	0.09	4.18	436142	0.09	---	100
IV#2, VFT = 10 mL	0.09	4.18	436115	0.09	---	100
IV#2, VFT = 100 mL	0.09	4.19	436142	0.09	---	100

[0476]

[0477] * %회수율(화합물 1) $\overset{\text{정의상}}{=}$ 100%임

[0478] 테스트된 인퓨전백 및 IV 시스템 재료는 테스트된 농도 및 노출 시간에서 재구성된 화합물 1 완제의약품과 양립성이다. 6시간까지의 인퓨전백에의 보관은 t_0(노출 후 대략 1분)과 비교하여 각 주입 비히클에서의 화합물 1의 농도가 변하지 않지만, 접촉 직후 일부 화합물 1 재료가 인퓨전백의 재료로부터 흡착되는 경우가 보인다. 이것에 의해, 관찰된 화합물 1 회수율의 변화는 테스트된 인퓨전백의 표면적과 상관관계가 없지만, 인퓨전백의 재료에 의존적인 것으로 보인다. 인퓨전백 #1(Viaflo)은 인퓨전백 #2(Viaflex)보다 더 적은 정도의 화합물 1 흡착을 나타낸다.

[0479] 양 IV 시스템은 모두 화합물 1의 결합에 대해 불활성인 것으로 보이며; 화합물 1 회수율의 변화는 IV 테스트 시스템을 통해 재구성된 완제의약품 용액의 희석으로부터 유도된 화합물 1 용액을 유동시킨 후에는 관찰되지 않았다.

[0480] **실시예 15. 재료 및 장치**

표 17

재료

재료	공급자/제조자	부품번호	로트 # / 일련 #
0.9% 염화나트륨 주사 USP (50 mL Viaflex Bag)	Baxter	2B1301	P326306
0.9% 염화나트륨 주사 USP (500 mL Viaflo Bag)	Baxter	FE1323	14J15E3D
아세트산 (빙)	BDH	UN2789	2013042245
아세토니트릴	Fisher Scientific	A998-4	146154/15181 1/
캐뉼라 (Precision Glide Needle D-D20G1))	Becton Dickinson	305175	6145499
캡티솔 (베타 시클로덱스트린 술포부틸에테르, 나트륨염)	CyDex Inc.	-	NC-04A-05023
무수 시트르산	Spectrum	CI131	XC0269
Clearlink system, continuo-Flo 수액 세트	Baxter	2C8519S	R14J10060
Clearlink/Interlink, Non-DEHP 수액 세트, Duo-vent spike	Baxter	EMS3110	R14H27059
크림프 시일 (Afton 즉시 충전 가능한 무균 시일)	Afton Scientific	54202258	1745-15
탈이온수 (초순수)	사내의 Nanopure Infinity (Barnstead) 정수 시스템		
DSC 팬 (팬 + 뚜껑, 기밀 알로딘화)	TA Instruments	T131003/T140603	900796.901/ 900790.901
에탄올 (무수, 200 프루프, 미변성, USP)	Spectrum	ET107	ZT0426
Halo C18 HPLC 컬럼	MAC-MOD	92814-602	AH142237/ USRG003098
HPLC (바이알 투명)	VWR	46610-722	24108033
HPLC 바이알 (황색)	VWR	46610-726	24107863
염산	Fisher Scientific	A144-500	48038830
과산화수소 35%, w/w, 안정제	Alfa Aesar	L14000	W03A029
히드록시프로필-β-시클로덱스트린	Spectrum	H2690	1D60239
락토스 모노히드레이트	Spectrum	LA106	RO0212

[0481]

동결건조 병 (Wheaton, 20 mL, 혈청 병, 붕규산염 유리, (황색)	Wheaton	223762	1550400
동결건조 스토퍼 (Wheaton, 20 mm, STPR, 3-Leg, Lyo, 13×20, GRY, BTYL, SLZD)	Wheaton	W224100-202	1539836
동결건조 바이알 (Wheaton, 5 mL 바이알, 혈청, 유형 I 붕규산염 유리, 투명)	Wheaton	223685	---
동결건조 바이알 (Wheaton, 5 mL 바이알, 혈청, 유형 I 붕규산염 유리, 황색)	Wheaton	223695	1548721
자기 교반 막대(다양한 사이즈)	VWR	---	---
말레산	Spectrum	M1075	VG1288
만니톨 (USP)	Spectrum	MA165	XE1369
제작 스토퍼, 살균 (20 mm Lyo NovaPure RP V10- F597W 4432/50 West ready pack)	West Pharmaceutical Services, Inc.	19700311	D000039730
제작 바이알, 살균 (즉시 충전 가능한 무균 바이알, 5ML 20MM S/L FNT W/BB PF WOS RU/RP)	Afton Scientific (via West Pharmaceutical Services, Inc.)	68000369	1775-15
오스몰 측정 기준 100 mOsm/kg (Precision Systems No. 2101)	Fisher Scientific	12-827-12	606261
오스몰 측정 기준 300 mOsm/kg (Precision Systems No. 2103)	Fisher Scientific	12-827-13	608182
오스몰 측정 기준 500 mOsm/kg (Precision Systems No. 2105)	Fisher Scientific	12-827-14	606262
pH 표준 (pH 10.000)	Ricca Chemical Company	1602-16	250 1A26
pH 표준 (pH 4.000)	Ricca Chemical Company	1502-16	2410B96
pH 표준 (pH 7.000)	Ricca Chemical Company	1552-16	2410761
인산	Sigma Aldrich	438081-500ML	MKBL4262V
폴리에틸렌 글리콜 400, NF (PEG 400)	Spectrum	PO110	ZQ0106
폴리소르베이트 80, NF	Spectrum	PO1138	2DJ0314

[0482]

Prominence 오토샘플러 바이알 폐쇄	Shimadzu	228-45454-91	5454543230
무수 아세트산나트륨	EMD	7510	1775B65
시트르산나트륨•$2H_2O$	Acros Organics	446330010	A0342566
수산화나트륨 용액 10 N	VWR	BDH7247-1	410417
수산화나트륨 용액 N/10	Fisher Scientific	SS276-1	100160
제 2 나트륨 포스페이트 무수물	Spectrum	SO138	WG0695
제 2 나트륨 포스페이트 2 수화물	Spectrum	S1108	VM0472
제 1 나트륨 포스페이트 무수물	Spectrum	SO187	VK1125
수크로스 (NF)	Spectrum	SU103	RB0137
주사기 필터 (0.2 μm, 25 mm, Acrodisc, 나일론)	Pall	4436	11961095
주사기 필터 (0.2 μm, 25 mm, Acrodisc, Supor EKV)	Pall	4405	12491302
주사기 필터(0.22 μm, 25 mm, Milles GV, PVDF)	Millipore	SLGVM33RS	R3SA41564
주사기 Luer-Lock TIP (60 ml, 10 mL, 5 mL)	BD	309653/-04/-46	8107397/ 5026529/ 5023595
TGA 팬 (세라믹)	TA Instruments	T060516	952323.902
트리플루오로아세트산	EMD	TX1276-6	48038830
TWEEN 20	Fisher Scientific	BP337-500	117274
칭량 팬 (알루미늄,12 mm)	Fisher Scientific	NC0184742	n/a

[0483]

표 18

장치

장치	설명
분석저울	Mettler Toledo MX-5, S/N #1126472420
배스형 소니케이터	Fisher Scientific, FS30 (100W, 42 kHz), S/N #RTA12119995B
생물 안전 작업대	NuAire Class II, 유형 A/B3, 모델: Nu-425-600, S/N #12757041800
크림퍼	Wheaton, 20 mm, 224323
디크림퍼	Wheaton, 20 mm, W225353
시차주사열량계	TA Instrument, DSC Q100
디지털 타이머	VWR Laboratory Timer, 제품 #62344-641, S/N # 101445261
환경 챔버	ThermoForma 3911, S/N #40759-101 ThermoForma 3911, S/N #57484-132
HIAC	Pacific Scientific, HIAC Royco Model 9703 액체입자 카운팅 시스템, 센서: HRLD400CE (일련# F06211); Pharm Spec Software
LC-MS/MS System	제어장치: Shimadzu Prominence CBM-20A 펌프 시스템: Shimadzu Prominence LC-20 AD 오토샘플러: CTC HTS PAL 디개서: Shimadzu Prominence DGU-20As MS 검출기: Applied Biosystems API 4000 컬럼 오븐: Shimadzu Prominence CTO-20A 소프트웨어: Applied Biosystems/MSD SCIEX 기구: Analyst Software
동결건조기	VirTis 25L Genesis SQ Super XL 동결건조기, S/N #214950; Encore iFIX Software V. 3.5
자기 교반 플레이트	Barnstead/Thermolyne, Cimarec 2 (S46725)
마이크로 오스몰측정기	Precision Systems, μOsmette, 모델: 5004
마이크로 피펫	Rainin Instrument Co., Pipetmen P-10, P-20, P-100, P-200, P-1000 and P-5000
pH-미터/ pH-전극	Thermo Scientific Orion Star A211, S/N #127 VWR Symphony semi-micro pH-전극 (에폭시) BNC, #89231-576 Thermo Scientific, Part #9810BN, 로트 # SS1
광안정성 챔버	Caron Photostability Chamber 6540-1, S/N #011607-6540-1-8

[0484]

냉동기	GE 냉동기 GTS18FBMFRWW, S/N #FF759776 Jordon Scientific Refrigerator
리피터 피펫	CombiTips Plus 를 포함하는 Eppendorf Repeater Plus (10 mL, 5 mL, 2.5 mL)
로티세리	15 mL 코니칼 튜브용 샘플 홀더를 포함하는 Barnstead 415110, S/N #1105060242886
테이블형 원심분리기 (Tabletop Centrifuge)	Eppendorf 원심분리기 5414D (1.5-2.0 mL 튜브용의 24-플레이스 고정 각도 로터 /F-24-45-11)
열중량 분석	TA Instruments, TGA Q500
UV-HPLC 시스템 12	펌프 시스템: Shimadzu Prominence LC-20 AT 오토샘플러: Shimadzu Prominence SIL-20AC 디개서: Shimadzu Prominence DGU-20As 검출기: Shimadzu Prominence SPD-20A 컬럼 오븐: Shimadzu Prominence CTO-20A 소프트웨어: Shimadzu Class VP Client/Server V7.4 컬럼: MAC-MOD Halo C18, Part #: 92814-602, SN#: AH142237/ USRG003098
와류 믹서	National Labnet Co. Inc, VX100 (S01100)
XRD 장치	회절계: Rigaku MiniFlex, #2005G302, S/N #CD04539 (30 kV/50 mA, Cu-Kα) 냉각기: Haskris WA1 샘플 홀더: 샘플 스피너를 구비한 6-위치 샘플 체인저 마운트 ASC-6, #2455E431 샘플 홀더: 제로 백그라운드 샘플 홀더– 100 미크론 인덴트, 라운드, #SH-LBSI511-RNDB 소프트웨어: MDI Jade 6

[0485]

[0486] **실시예 16. 장기간 안정성 연구**

[0487] 화합물 1 동결건조된 완제의약품의 예시적인 장기간 안정성 연구는 T=-80℃, T=-20℃ 및 T=2-8℃ 각각에 대해도 7~9에 도시된다. 이 연구는 초기 시점(t_0)의 데이터를 수집하고, 필요한 양의 샘플을 각 테스트 조건에 적용함으로써 시작했다. t=1개월, 3개월, 6개월, 9개월 및 12개월 후에 화합물 1 동결건조된 완제의약품의 안정성을 평가했다. 테스트는 외관, 재구성 시간, 재구성 외관, 회수율 및 불순물(HPLC 어세이), pH 및 LPC(HIAC, 미립자)를 포함한다.

[0488] **실시예 17. 화합물 1 액체 주사용 포뮬레이션의 배합 공정**

[0489] 3.0mg/mL의 화합물 1(또는 3.13mg/mL의 화합물 1 유리 염기 등가물), 포스페이트 완충 용액(PBS), 및 pH 6.4-7.2를 사용하여 주입 비히클로 희석하도록 설계된 화합물 1의 액체 포뮬레이션에 대한 배합 공정을 개발했다. 배합 공정은 광범위한 스케일(25-500mL)에 걸쳐 적용되었다.

[0490] 완제의약품의 배합은 0.5N 수산화나트륨 용액을 사용하고 또한 pH를 IV 주입과 양립할 수 있는 값으로 조정하기 위해 PBS로 완충하는 중화 단계를 필요로 했다. 또한, 배합 공정은 무균 공정의 역활을 하는 여과 단계를 필요로 했다. 화합물 1의 최소 손실 또는 비손실이 관찰되었다.

[0491] 배합된 포뮬레이션을 주입 비히클: 생리식염수, 물 중 5% 덱스트로스(D5W), 및 락테이티드 링거 용액(완충 및

비완충)으로 희석했다. 생리식염수로의 희석은 100배 및 600배 희석으로 수행했다.

[0492] 화합물 1 포뮬레이션은 <4%의 명목 분해로 적어도 1주일 동안 2-8℃에서 안정했다. 관찰된 화합물 1은 샘플 제조의 오류 범위 내에 있으므로, 연구 기간 동안 측정 가능한 분해가 발생되지 않는 것은 실현 가능성이 있다. 화합물 1 포뮬레이션을 생리식염수로 희석했을 때, 얻어진 c(화합물 1)=0.03mg/mL의 주입 용액은 적어도 48시간 동안 주위 온도에서 안정했다. pH는 48시간에 걸쳐 일정했고, 화합물 1 회수율에서 유의한 손실은 관찰되지 않았다. 화합물 1의 순도는 48시간 이상 동안 변화하지 않은 것으로 나타났고, 48시간 후에 기록된 크로마토그래피 트레이스는 관찰된 분해물의 추가 피크 또는 성장을 나타내지 않았다(도 10).

[0493] **실시예 18. 하운드 심폐바이패스 모델에서의 화합물 1의 효능 연구**

[0494] 이 연구의 목적은 혼합 품종 사냥개 모델에 있어서 1일째의 연장된 실행 시간 동안 심폐바이패스(CPB) 회로를 사용하면서 혈액 응고 성분의 활성화를 방지하기 위해, 표준 치료(SOC)인 헤파린과 비교한 화합물 1의 효능을 입증하기 위한 것이었다. 연구 설계는 표 19에 나타내어진다:

표 19

실험 설계(화합물 I[b]의 목표 투여용량)

군	동물의 번호	IV 부하 용량 (mg/kg)	IV 볼러스 투여용량 체적 (mL/kg)	IV 볼러스를 위한 투여용량 농도	IV 주입 투여용량 수준 (mg/kg/hr)	투여용량 주입 속도 (mL/kg/hr)	IV 주입을 위한 투여용량 농도	프라임 용액 중의 화합물 1
1	3	NA	NA	NA	3	5	0.6 mg/mL	NA
2	2	3	1	0.6 μg/mL 및 3 mg/mL[a]	3	5	0.6 μg/mL	0.01 mg/mL
3	2	10	1	10 mg/mL	10	5	2.0 mg/mL	0.01 mg/mL
4	2	10	1	10 mg/mL	10	5	2.0 mg/mL	0.01 mg/mL
5	2	10	1	10 mg/mL	10	5	2.0 mg/mL	0.01 mg/mL

NA-적용하지 않음
[a] 동물 번호 1001 은 0.6μg/mL 를 수취했고, 동물 번호 1004 는 3mg/mL 를 수취했다.
[b] 표시된 투여량은 이 연구의 도우징 목표이다. 실제 투여량의 값은 결과 섹션에 나타내어져 있다.

[0495]

[0496] 이 연구에서 하기 파라미터 및 종점(endpoint)을 평가했다: 사망률, 체중, 건강진단, 임상 병리학 파라미터(혈액학 및 응고), 응고 시간 및 생체분석 파라미터.

[0497] 실험적 설계

[0498] *투여*

[0499] 비히클 및 시험물을 1일째에 한 번 135분 동안 정맥내(IV) 주입을 통해 투여했다(심폐바이패스(CPB)를 시작하기 30분 전에 개시하고, CPB 105분 동안 지속함). 군 2 동물은 IV 주입 시작 직전에 0.6μg/mL 또는 3.0mg/mL IV 볼러스 용량을 수취했다. 군 3, 4 및 5 동물은 IV 주입을 개시하기 전에 10μg/mL의 시험물로 프라이밍된 CPB 기계를 이용하여 10mg/kg IV 볼러스 용량을 수취했다.

[0500] *수술 절차*

[0501] 군 1은 개방 시스템/저장소가 있는 주입 펌프 설정을 가졌다. 동물을 CPB 펌프에 배치하기 30분 전에 화합물 1의 주입을 개시했다. CPB 펌프는 0.9% 식염수로 프라이밍했다.

[0502] 군 2, 3, 및 4는 개방 시스템/저장소를 구비한 주입 펌프 설정을 가졌다. 정맥 및 동맥 시스(sheath)는 10μg/mL의 농도의 화합물 1로 플러싱되었다. 시험물의 IV 볼러스 용량을 주입 시작 직전에 투여했다. 동물을 CPB 펌프

에 배치하기 30분 전에 화합물 1의 주입을 개시했다. CPB 펌프를 개시하기 전에 CPB 환자를 10㎍/mL의 화합물 1로 프라이밍했다.

[0503] 군 5는 폐쇄 시스템/"백"을 구비한 주입 펌프 설정을 가졌다. 이어서, 정맥 및 동맥 시스를 10㎍/mL의 화합물 1로 플러싱했다. 화합물 1의 IV 볼러스 용량을 주입 개시 직전에 투여했다. 동물을 CPB 펌프에 배치하기 30분 전에 화합물 1의 주입을 개시했다.

[0504] 결과

[0505] 도 11은 막 산소공급기에 결쳐 평가된 압력 구배를 도시한다. 항응고제를 사용하지 않고 이전에 행해진 연구에 따르면, 펌프 개시 15분 이내에 구축된 막 산소공급기에 걸친 압력이 다음의 30분에 걸쳐 기하 급수적으로 증가하여, 산소공급기가 폐색되고 순환이 중지된 반면, 화합물 1을 다수 투여 용량으로 사용하면 막 산소공급기에 걸친 압력 구배가 전체 실행 동안 일정하게 유지된 바, 시험물이 프로토콜 전체에 대해 펌프 실행을 계속할 수 있도록 항응고를 성공적으로 유지했다는 것을 나타낸다.

[0506] 도 12는 화합물 1 혈장 농도와 aPTT 사이의 상관관계를 도시한다. 모든 동물은 연구 종료까지 살아남았다. 전반적으로, 화합물 1은 심폐바이패스/ECMO 프로토콜 동안 본 연구에 사용된 투여 용량 수준에서 어떠한 이환율 또는 사망률의 증가와 관련이 없었다.

[0507] 화합물 1의 주입 동안 및 CPB 이전에, aPTT는 모든 동물에서 중등도로~현저히 연장되었다(도 13). aPTT의 연장은 화합물 1 주입 및 CPB 전반에 걸쳐서 지속되었다. 부하용량의 화합물 1(군 2~5)을 수취한 군에서는, aPTT의 연장은 CPB 이전(군 3~5) 또는 CPB의 처음 30분 동안(군 2) 가장 두드러졌지만, 정상 상태에 도달하기 전에 약간 향상되었다. 군 1의 동물은 화합물 1 부하용량을 수취하지 않았고, 이 군에 있어서는 aPTT의 연장이 화합물 1의 주입 동안 모든 측정된 시점에서 비교적 일정하게 유지되었다. 화합물 1의 주입 및 CPB의 중단 후 모든 군에서, aPTT는 기준값을 향하는 경향이 있었지만, 연구 종료시 계속 중등도로 연장된 상태를 유지했다.

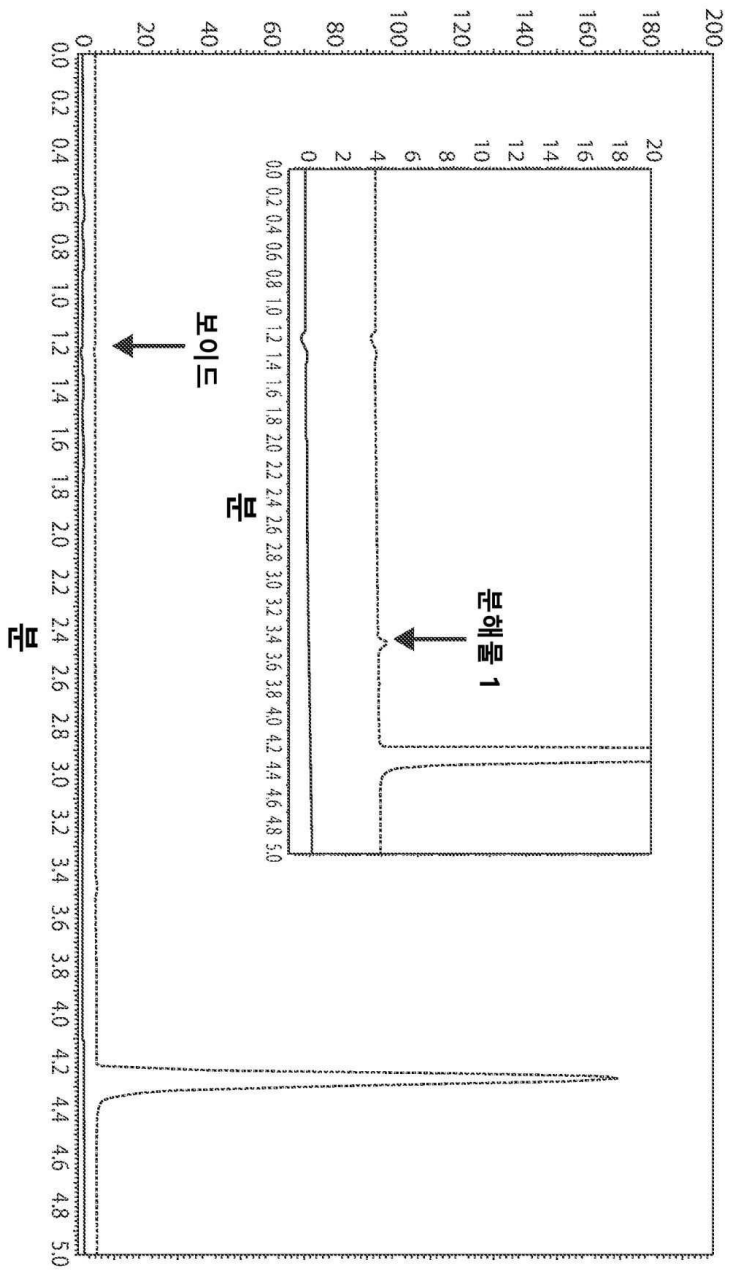
[0508] 결론

[0509] 상기 모델에 대한 화합물 1의 투여는 심폐바이패스의 구성요소에서의 혈액 응고의 활성화를 방지하는데 성공적이었다. 화합물 1의 항응고 효과는 활성 부분 트롬보플라스틴 시간(aPTT)의 억제에 선택적이었다. 부가적으로, 데이터는 주입을 개시하기 직전에 볼러스 용량을 추가하면, 화합물 1의 목표한 혈장 수준을 소망하는 정상 상태 수준과 함께 빠르게 달성할 수 있게 되며, 성공적인 105분 CPB 실행을 달성하고 대부분의 회로 구성요소에서 응고를 방지하기에 충분하다는 것을 입증했다.

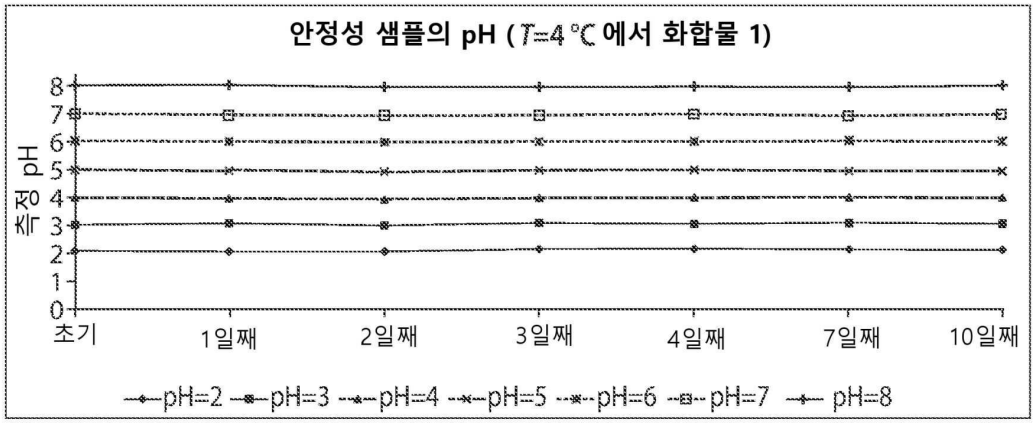
[0510] 전반적으로, 이러한 데이터는 화합물 1이 심폐바이패스의 구성요소에서 혈액 응고를 방지함에 있어서 헤파린에 대한 허용 가능한 대안일 수 있음을 나타낸다.

도면

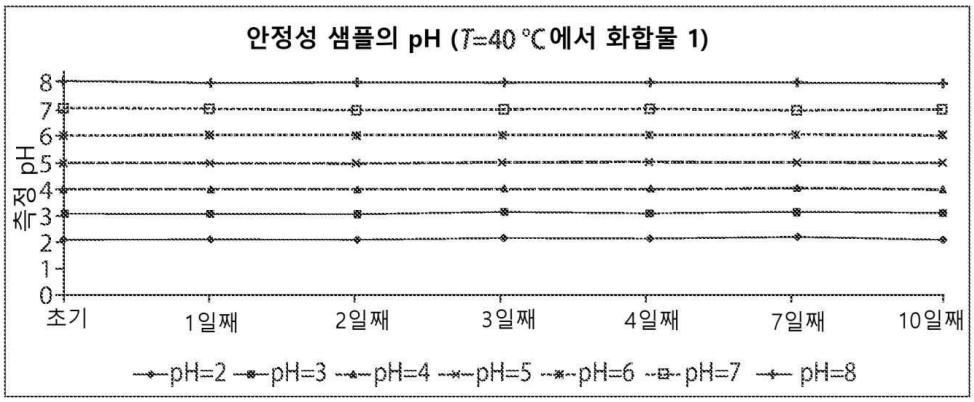
도면1



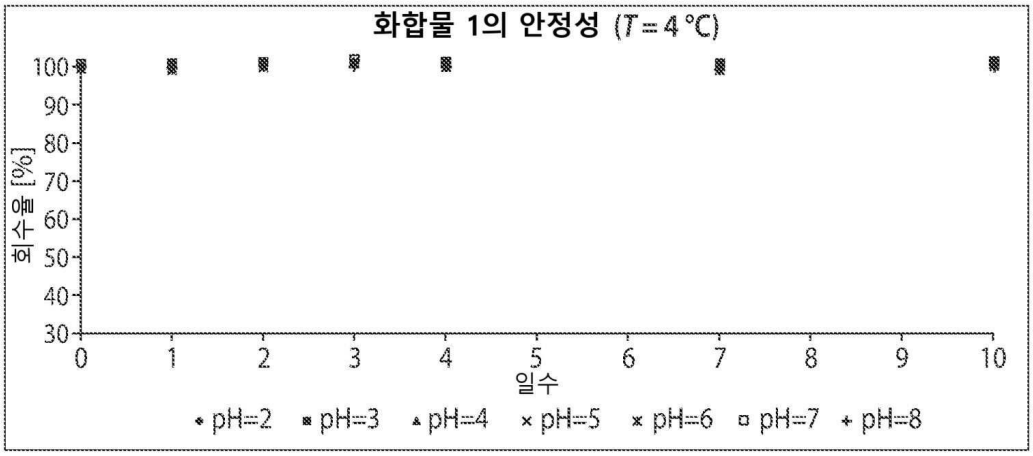
도면2a



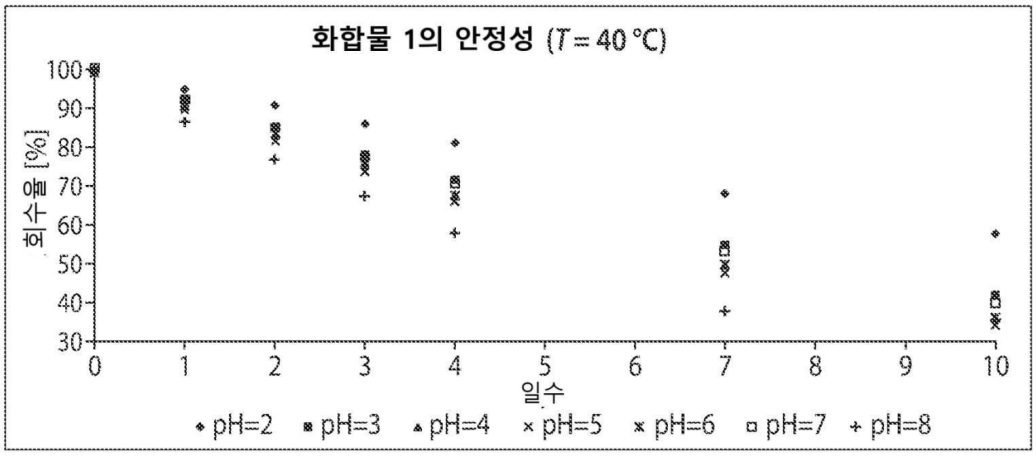
도면2b



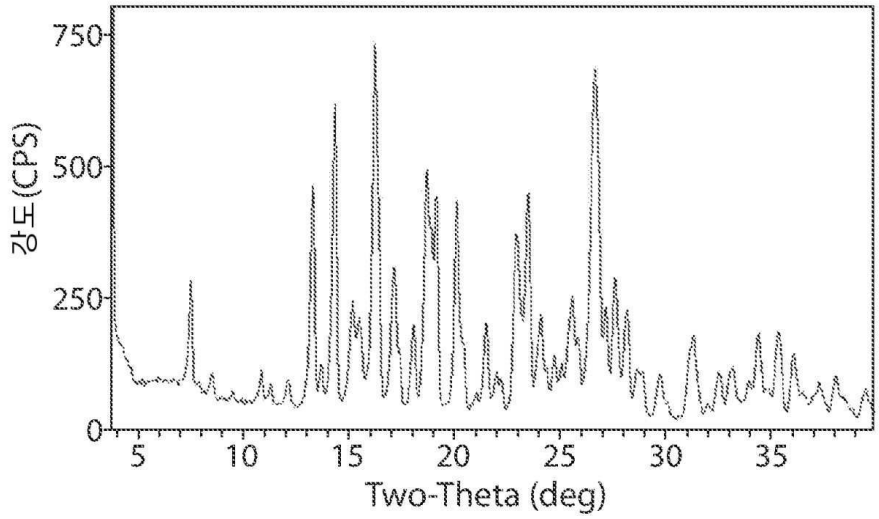
도면3a



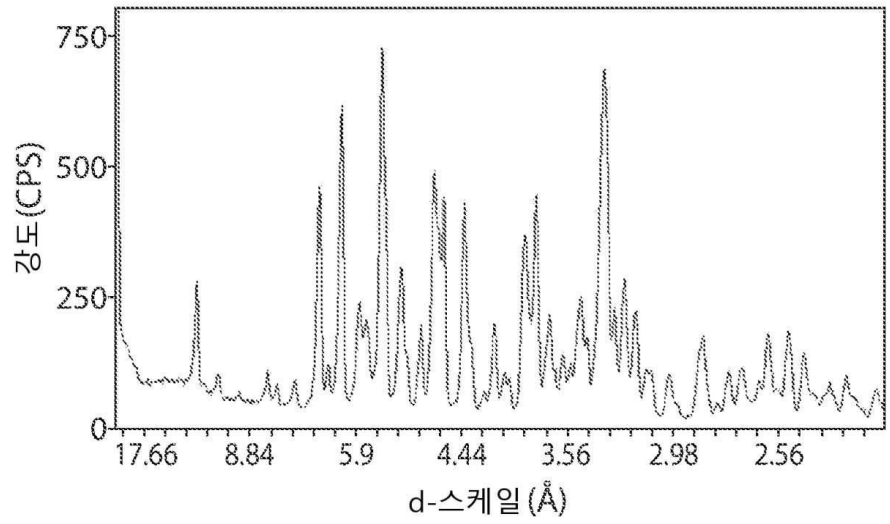
도면3b



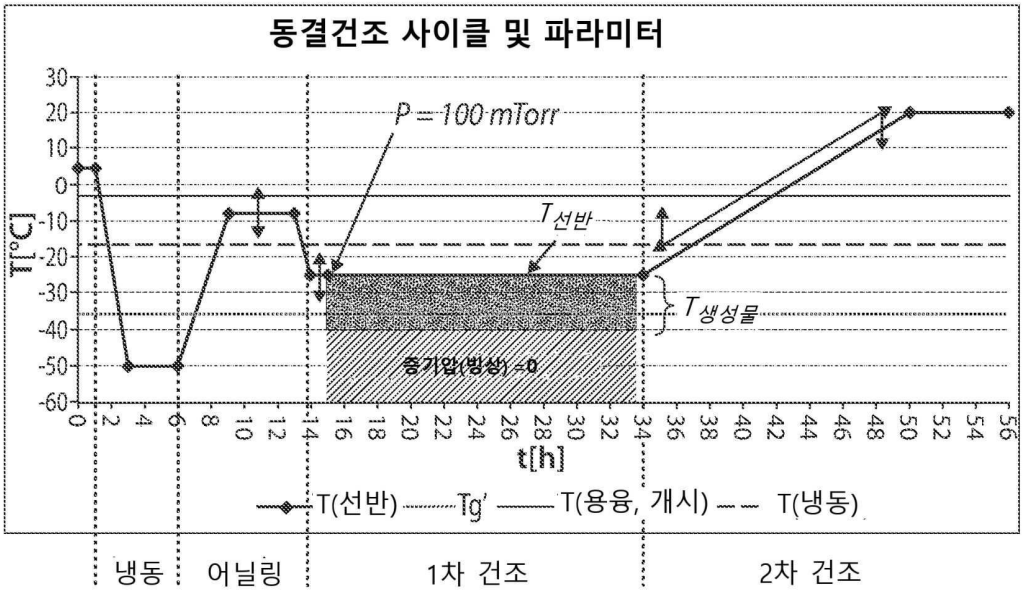
도면4a



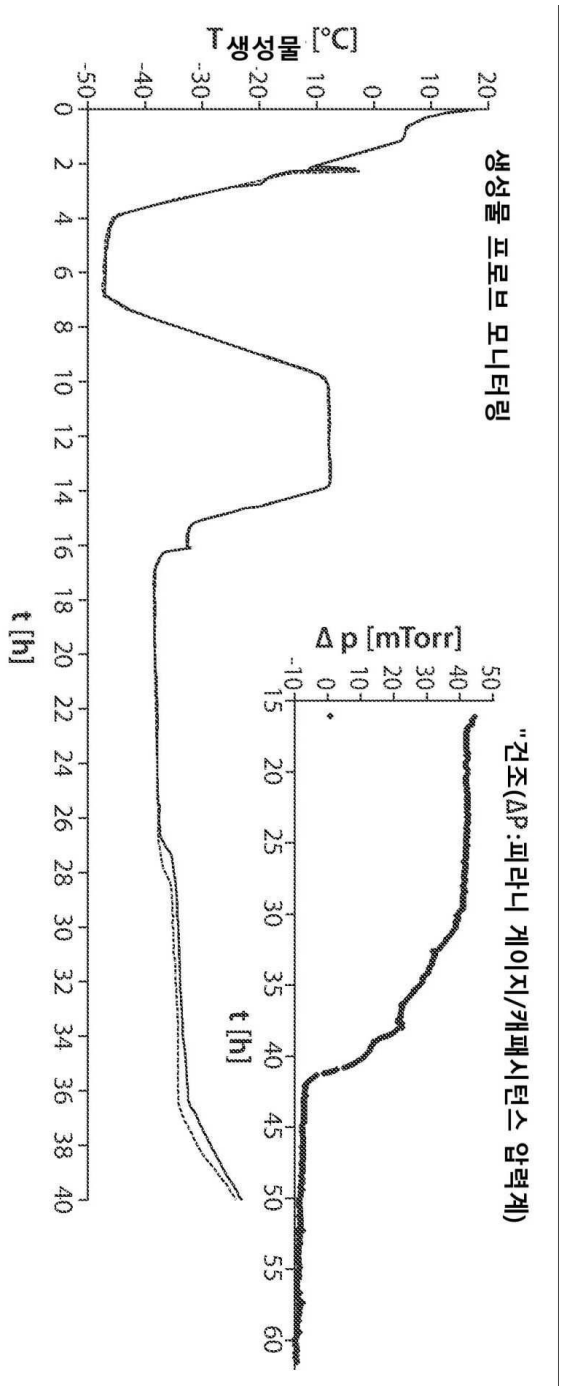
도면4b



도면5


동결건조 사이클 및 파라미터
P = 100 mTorr
T선반
T생성물
승기압(방생) ~0
T [°C]
t [h]
T(선반)
Tg'
T(용융, 개시)
T(냉동)
냉동
어닐링
1차 건조
2차 건조

도면6



도면7

안정성 측정: $T = ___$ ℃ **(수직), 완제의약품, 장기간 안정성**						
포뮬레이션: 나트륨 포스페이트 (10mM), 만니톨(3%), HPβCD(3.5%), pH=6.8					**충전 체적:** 5ml (=재구성 체적)	
DP 농도: 10mg/mL(충전용액)						
용기: Wheaton 20mL 붕규산염 황색 혈청 바이알 -S/N: 223762	**클로저:** Wheaton 20mm, 다리가 3개인 클로로부틸 동결건조 스토퍼-S/N: W224100-202				**시일:** Afton Scientific 즉시 충전 가능한 크림프 시일-S/N 5420238	
시점	**초기** (tp)	**1개월**	**2개월**	**3개월**	**6개월**	**12개월**
테스트/테스트된 바이알 수	6	3	3	3	3	3
동결건조 케이크 외관	가장자리를 따른 작은 크랙; 작은 멜트백; 균질한 견고한 케이크	가장자리를 따른 작은 크랙; 작은 멜트백; 균질한 견고한 케이크	가장자리를 따른 작은 크랙; 작은 멜트백; 균질한 견고한 케이크	가장자리를 따른 작은 크랙; 작은 멜트백; 균질한 견고한 케이크	가장자리를 따른 작은 크랙; 작은 멜트백; 균질한 견고한 케이크	가장자리를 따른 작은 크랙; 작은 멜트백; 균질한 강한 케이크
함수율 (TGA) (단일 바이알, 5repl.) [%]	2.7%	N/S	N/S	N/S	N/S	N/S
재구성 시간 [s]	4.7s	5.7s	5.7s	5.7s	6-10s	8-12s
재구성 외관	무색 및 투명	무색 및 투명	무색 및 투명	무색 및 투명	무색 및 투명	무색 및 투명
pH	6.8	6.8	6.9	6.9	6.9	6.9
오스몰 농도 [mOsm/kg]	283	N/S	N/S	N/S	N/S	282
입자상 물질 (액체 카운팅, HIAC)	10 µm: 892 25 µm: 44	N/S	N/S	N/S	N/S	10 µm: 487 25 µm: 27
어세이 (HPLC) [mg/mL]	9.2	9.1	9.0	9.3	9.1	9.0
순도 (HPLC) [%AUC]	98.8%	99.5%	99.2%	99.2%	98.9%	99.1%
개개의 물질 (>0.05%) [%AUC]	RRT = 0.77	--	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%
	RRT = 0.81	0.6%	0.5%	0.4%	0.6%	0.5%
	RRT = 0.86	--	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%
	RRT = 1.07	--	--	--	--	0.05%
HPLC에 의한 총 관련 물질 [%AUC]:	0.6%	0.5%	0.8%	0.8%	1.0%	1.0%

N/S: 테스트가 예정되지 않음

도면8

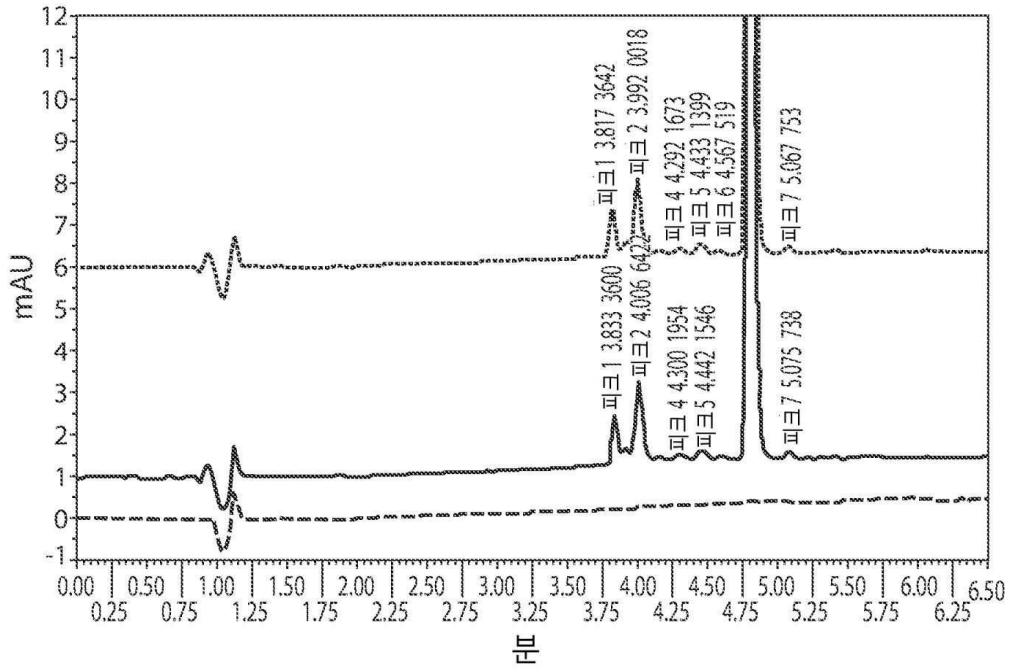
안정성 측정: T = -20℃ (수직), 완제의약품, 장기간 안정성							
포뮬레이션 : 나트륨 포스페이트 (10mM), 만니톨(3%), HPβCD(3.5%), pH=6.8					**충전 체적:** 5ml (=재구성 체적)		
		DP 농도: 10mg/mL(충전용액)					
용기 : Wheaton 20mL 붕규산염 황색 혈청 바이알 -S/N: 223762	**클로저** : Wheaton 20mm, 다리가 3개인 클로로부틸 동결건조 스토퍼-S/N: W224100-202				**시일:** Afton Scientific 즉시 충전 가능한 크림프 시일-S/N 5420258		
시점	**초기 (t_0)**	**1개월**	**2개월**	**3개월**	**6개월**	**12개월**
테스트/테스트된 바이알 수	6	3	3	3	3	3
동결건조 케이크 외관	가장자리를 따른 작은 크랙; 작은 멜트백; 균질한 견고한 케이크	가장자리를 따른 작은 크랙; 작은 멜트백; 균질한 견고한 케이크	가장자리를 따른 작은 크랙; 작은 멜트백; 균질한 견고한 케이크	가장자리를 따른 작은 크랙; 작은 멜트백; 균질한 견고한 케이크	가장자리를 따른 작은 크랙; 작은 멜트백; 균질한 견고한 케이크	가장자리를 따른 작은 크랙; 작은 멜트백; 균질한 견고한 케이크
함수율 (TGA) (단일 바이알, 5rep.) [%]	2.7%	N/S	N/S	N/S	N/S	N/S
재구성 시간 [s]	4-7s	5-7s	5-7s	5-7s	6-10s	8-12s
재구성 외관	무색 및 투명	무색 및 투명	무색 및 투명	무색 및 투명	무색 및 투명	무색 및 투명
pH	6.8	6.8	6.9	6.9	6.8	6.9
오스몰 농도 [mOsm/kg]	283	N/S	N/S	N/S	N/S	283
입자상 물질 (액체 카운팅, HIAC)	10 µm: 892 25 µm: 44	N/S	N/S	N/S	N/S	10 µm: 200 25 µm: 23
어세이 (HPLC) [mg/mL]	9.2	9.1	8.9	9.1	8.9	9.0
순도 (HPLC) [%AUC]	98.8%	99.5%	99.2%	99.2%	98.9%	99.1%
개개의 물질 (>0.05%) [%AUC]	RRT = 0.77	--	--	--	--	--
	RRT = 0.81	--	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%
	RRT = 0.86	0.6%	0.5%	0.4%	0.6%	0.5%
	RRT = 1.07	--	0.4%	0.4%	0.6%	0.5%
HPLC에 의한 총 관련 물질 [%AUC]:	0.6%	--	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%
N/S: 테스트가 예정되지 않음		0.5%	0.8%	0.8%	1.0%	1.0%

도면9

안정성 측점: T_m-2~8 ℃ (수직), 완제의약품, 장기간 안정성							
포뮬레이션: 나트륨 포스페이트 (10mM), 만니톨(3%), HPβCD(3.5%), pH=6.8					**충전 체적:** 5ml (=재구성 체적)		
	DP 농도: 10mg/mL(충전용액)						
용기: Wheaton 20mL 붕규산염 황색 혈청 바이알 -S/N: 233762	**클로저:** Wheaton 20mm, 다리가 3개인 클로로부틸 동결건조 스토퍼-S/N: W224100-202				**시일:** Alton Scientific 즉시 충전 가능한 크림프 시일-S/N 542022.58		
시점	**초기 (t0)**	**1개월**	**2개월**	**3개월**	**6개월**	**12개월**	
테스트/테스트된 바이알 수	6	3	3	3	3	3	
동결건조 케이크 외관	가장자리를 따른 작은 크랙; 작은 멜트백, 균질한 견고한 케이크	가장자리를 따른 작은 크랙; 작은 멜트백, 균질한 견고한 케이크	가장자리를 따른 작은 크랙; 작은 멜트백, 균질한 견고한 케이크	가장자리를 따른 작은 크랙; 작은 멜트백, 균질한 견고한 케이크	가장자리를 따른 작은 크랙; 작은 멜트백, 균질한 견고한 케이크	가장자리를 따른 작은 크랙; 작은 멜트백, 균질한 견고한 케이크	
함수율 (TGA) (단일 바이알, 5repl) [%]	2.7%	N/S	N/S	N/S	N/S	N/S	
재구성 시간 [s]	4-7s	5-7s	5-7s	5-7s	6-10s	8-12s	
재구성 외관	무색 및 투명	무색 및 투명	무색 및 투명	무색 및 투명	무색 및 투명	무색 및 투명	
pH	6.8	6.8	6.9	6.9	6.9	6.9	
오스몰 농도 [mOsm/kg]	283	N/S	N/S	N/S	N/S	284	
입자상 물질 (액체 카운팅, HIAC)	10 µm: 892 25 µm: 44	N/S	N/S	N/S	N/S	10 µm: 297 25 µm: 33	
어세이 (HPLC) [mg/mL]	9.2	9.0	8.8	9.0	8.7	8.6	
순도 (HPLC) [%AUC]	98.8%	99.5%	99.1%	99.1%	98.8%	98.9%	
개개의 물질(>0.05%) [%AUC]	RRT = 0.77	--	--	--	--	--	0.2%
	RRT = 0.81	0.5%	0.5%	0.5%	0.7%	0.6%	
	RRT = 0.86	--	0.2%	0.2%	0.2%	0.2%	
	RRT = 1.07	--	--	--	--	0.05%	
HPLC에 의한 총 관련 물질 [%AUC]:	0.6%	0.5%	0.9%	0.9%	1.1%	1.1%	

N/S: 테스트가 예정되지 않음

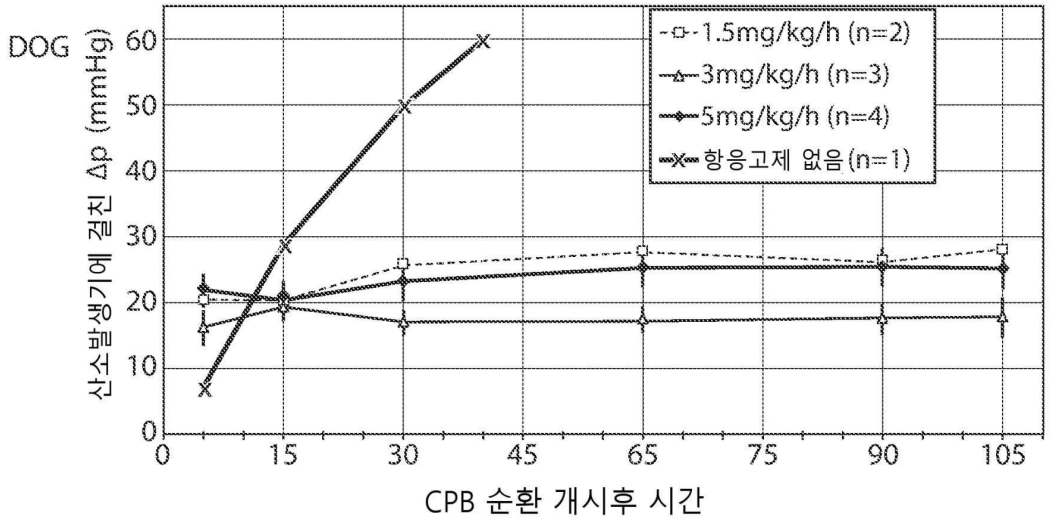
도면10



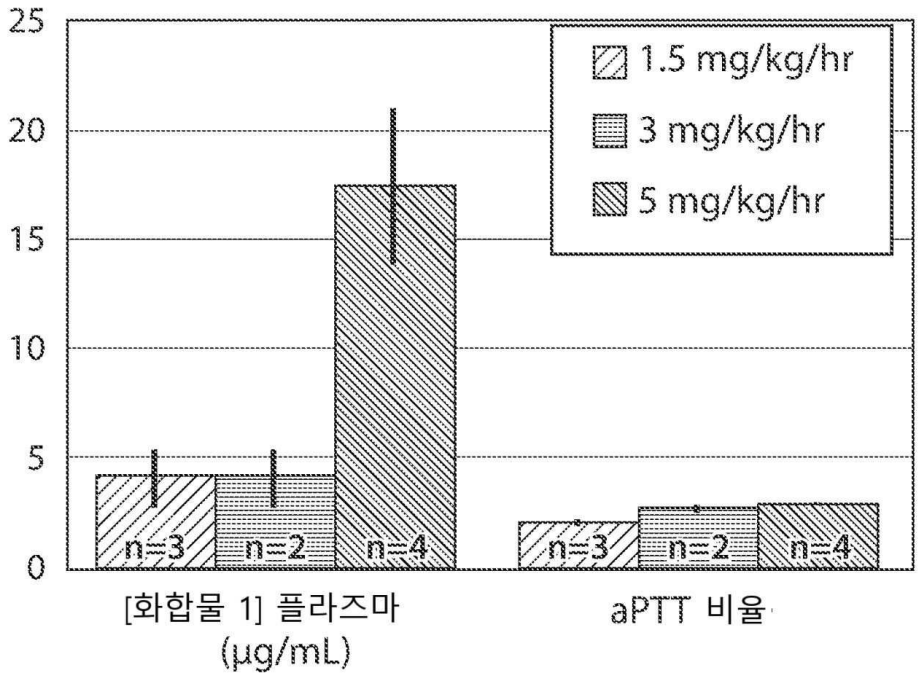
RT 조건에서 보관된 생리 식염수로 100배 희석된
화합물 1의 48시간 안정성

T = 48 시간
T = 초기
희석제

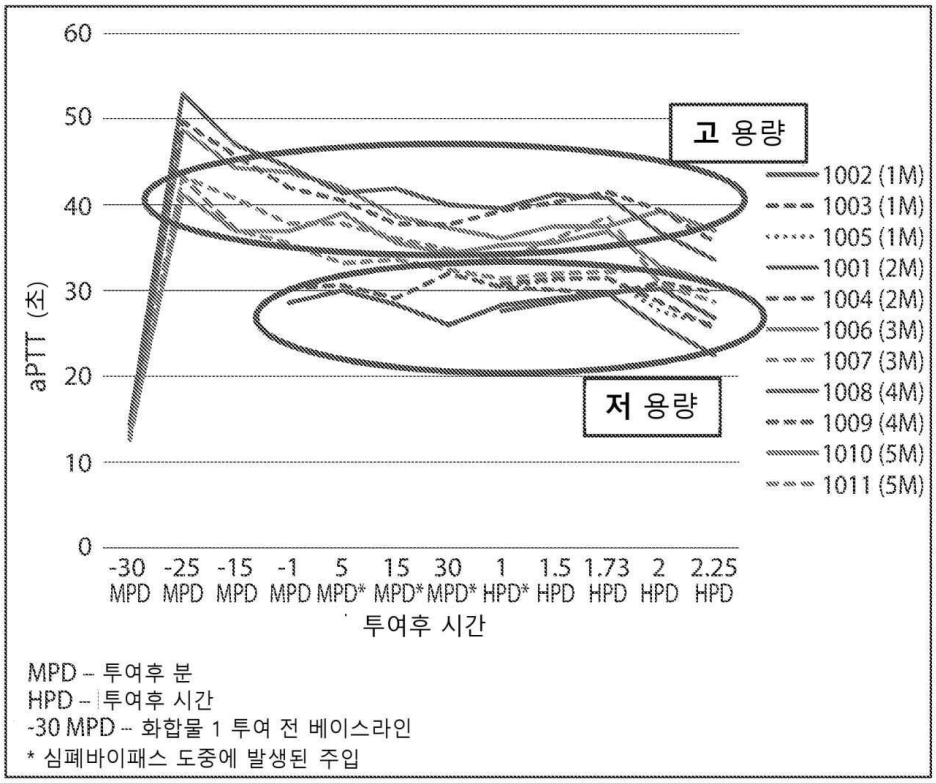
도면11



도면12


25
20
15
10
5
0
1.5 mg/kg/hr
3 mg/kg/hr
5 mg/kg/hr
n=3
n=2
n=4
n=3
n=2
n=4
[화합물 1] 플라즈마 (μg/mL)
aPTT 비율

도면13


60
50
40
30
20
10
0
aPTT (초)
고 용량
저 용량
1002 (1M)
1003 (1M)
1005 (1M)
1001 (2M)
1004 (2M)
1006 (3M)
1007 (3M)
1008 (4M)
1009 (4M)
1010 (5M)
1011 (5M)
-30 MPD
-25 MPD
-15 MPD
-1 MPD
5 MPD*
15 MPD*
30 MPD*
1 HPD*
1.5 HPD
1.73 HPD
2 HPD
2.25 HPD
투여후 시간
MPD – 투여후 분
HPD – 투여후 시간
-30 MPD – 화합물 1 투여 전 베이스라인
* 심폐바이패스 도중에 발생된 주입