(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2024년04월02일
(11) 등록번호 10-2653347
(24) 등록일자 2024년03월27일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/277* (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01) *A61K 47/12* (2006.01)
A61K 47/18 (2017.01) *A61K 47/20* (2017.01)
A61K 47/26 (2017.01) *A61K 9/08* (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/0043 (2013.01)
A61K 31/277 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2017-7031183
(22) 출원일자(국제) 2016년04월13일
심사청구일자 2021년03월31일
(85) 번역문제출일자 2017년10월27일
(65) 공개번호 10-2018-0019508
(43) 공개일자 2018년02월26일
(86) 국제출원번호 PCT/CA2016/050425
(87) 국제공개번호 WO 2016/165014
국제공개일자 2016년10월20일
(30) 우선권주장
62/147,427 2015년04월14일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
KR1020100043175 A*
*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자
마일스톤 파마슈티컬즈 인코포레이티드
캐나다 에이치4엠 2엑스6 퀘백주 셍로렌 스위트 420 닥터 프레데릭 필립스 불바드 1111
(72) 발명자
머과이어, 마틴, 피.
캐나다, 에이치3와이 2더블유4 퀘백 웨스트마운트 아를링톤 애비뉴 42
(74) 대리인
양영준, 김영

전체 청구항 수 : 총 66 항 심사관 : 이형준

(54) 발명의 명칭 **단기 작용 페닐알킬아민 칼슘 채널 차단제의 고수용성 염 및 그 용도**

(57) 요 약

본 발명은 L-타입 칼슘 채널의 강력한 길항제인 페닐알킬아민 화합물의 놀라운 수용성 염을 포함한다. 본 발명의 염을 포함하는 수용액은 비강 투여용으로 제형화되며, 안정 협심증, 편두통 및 심장 부정맥, 예를 들어 발작 심실상성 빈맥의 치료를 위한 신규한 치료 플랫폼을 제공한다.

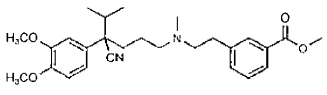
(52) CPC특허분류
A61K 47/10 (2013.01)
A61K 47/12 (2013.01)
A61K 47/183 (2013.01)
A61K 47/20 (2013.01)
A61K 47/26 (2013.01)
A61K 9/08 (2013.01)
A61P 9/00 (2018.01)

명 세 서

청구범위

청구항 1

하기 화합물 I 또는 이들의 라세미체 또는 거울상 이성질체의 약학적으로 허용가능한 아세테이트 염 또는 메탄술포네이트 염을 포함하는 비강 투여용으로 제형화된 수성 조성물이며, 여기서 화합물 I 또는 이들의 라세미체 또는 거울상 이성질체의 아세테이트 염 또는 메탄술포네이트 염은 150 mg/mL 내지 600 mg/mL의 농도로 수성 조성물에 용해되는 것인 수성 조성물:



(I)

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 화합물은 화합물 I의 S-거울상 이성질체인 수성 조성물.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 농도는 350 mg/mL ± 25 mg/mL인 수성 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 농도는 450 mg/mL ± 25 mg/mL인 수성 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 수성 조성물은 40 내지 85 % (w/v)의 물을 포함하는 수성 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 수성 조성물은 4.5 ± 1.5의 pH를 가지는 수성 조성물.

청구항 7

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 수성 조성물은 화합물 I 또는 이들의 라세미체 또는 거울상 이성질체의 아세테이트 염 및 상기 화합물에 대하여 0.5 내지 1.5 몰 당량의 아세트산을 포함하는 조성물.

청구항 8

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 수성 조성물은 화합물 I 또는 이들의 라세미체 또는 거울상 이성질체의 메탄술포네이트 염 및 상기 화합물에 대하여 0.5 내지 1.5 몰 당량의 메탄술폰산을 포함하는 조성물.

청구항 9

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은 킬레이트제를 더 포함하는 수성 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 킬레이트제는 아미노폴리카르복실산인 조성물.

청구항 11

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 수성 조성물은 EDTA를 더 포함하는 조성물.

청구항 12

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은 황산 및 메탄술폰산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 pH 조정제를 더 포함하는 조성물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 pH 조정제는 황산인 조성물.

청구항 14

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은 10 mPa*s 내지 70 mPa*s의 점도를 나타내는 조성물.

청구항 15

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 조성물은 약학적으로 허용가능한 부형제를 더 포함하는 조성물.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 부형제는 폴리소르베이트 또는 프로필렌 글리콜인 조성물.

청구항 17

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물 I 또는 이들의 라세미체 또는 거울상 이성질체의 아세테이트 염 또는 메탄술포네이트 염을 포함하는 수용액은 실온에서 균질하게 남아있는 것인 조성물.

청구항 18

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물 I 또는 이들의 라세미체 또는 거울상 이성질체의 아세테이트 염 또는 메탄술포네이트 염을 포함하는 수용액은 10 ℃에서 4 일 동안 균질하게 남아있는 것인 조성물.

청구항 19

제1항 또는 제2항에 있어서, 화합물 I 또는 이들의 라세미체 또는 거울상 이성질체의 아세테이트 염 또는 메탄술포네이트 염을 포함하는 수용액은 2 내지 5 ℃에서 7 일 동안 균질하게 남아있는 것인 조성물.

청구항 20

4 개 이하의 단일 펌프 분무 투여량을 포함하는 투여량 단위 형태로 제1항의 조성물을 포함하는 비강 전달 시스템.

청구항 21

2 개 이하의 단일 펌프 분무 투여량을 포함하는 투여량 단위 형태로 제1항의 조성물을 포함하는 비강 전달 시스템.

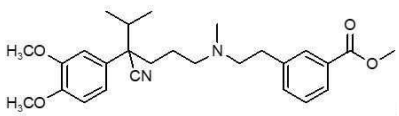
청구항 22

제20항 또는 제21항에 있어서, 상기 투여량 단위 형태는 200 마이크로리터 이하의 조성물이 각 환자의 비공에 투여되도록 구성되는 것인 비강 전달 시스템.

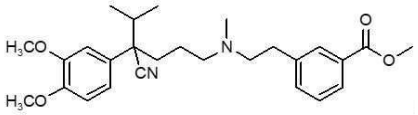
청구항 23

제20항 또는 제21항에 있어서, 상기 투여량 단위 형태는 150 마이크로리터 이하의 조성물이 각 환자의 비공에 투여되도록 구성되는 것인 비강 전달 시스템.

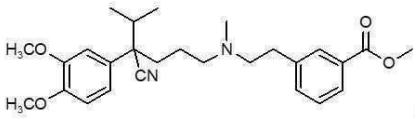
청구항 24

화합물 I  의 아세테이트 염을 150 mg/mL 내지 600 mg/mL의 농도로 포함하는 조성물.

청구항 25

화합물 I  의 메탄술포네이트 염을 150 mg/mL 내지 600 mg/mL의 농도로 포함하는 조성물.

청구항 26

심장 부정맥, 안정 협심증 및 편두통으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환을 치료하기 위한, 화합물 I  의 약학적으로 허용가능한 아세테이트 염 또는 메탄술포네이트 염을 포함하는 수성 조성물이며, 심장 부정맥, 안정 협심증 및 편두통으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환의 치료를 필요로 하는 환자에게 비강으로 투여되며, 상기 화합물은 150 mg/mL 내지 600 mg/mL의 농도로 수성 조성물에 용해되는 것인, 수성 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 질환은 심장 부정맥인 수성 조성물.

청구항 28

제26항에 있어서, 상기 질환은 안정 협심증인 수성 조성물.

청구항 29

제26항에 있어서, 상기 질환은 편두통인 수성 조성물.

청구항 30

제27항에 있어서, 상기 심장 부정맥은 발작 심실상성 빈맥(paroxysmal supraventricular tachycardia, PSVT), 심방 세동, 또는 심실성 빈맥인 수성 조성물.

청구항 31

제26항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물은 환자에게의 투여 3 내지 5 분 이내에 환자의 혈장에서 치료 유효 농도에 도달하는 것인 수성 조성물.

청구항 32

제26항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 150 마이크로리터 내지 200 마이크로리터의 양으로 환자에게 투여되는 수성 조성물.

청구항 33

제26항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 환자는 인간인 수성 조성물.

청구항 34

제1항 또는 제2항에 있어서, 심장 부정맥, 안정 협심증 및 편두통으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환의 치료용 의약의 제조에 사용하기 위한 조성물.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 질환은 심장 부정맥인 조성물.

청구항 36

제34항에 있어서, 상기 질환은 안정 협심증인 조성물.

청구항 37

제34항에 있어서, 상기 질환은 편두통인 조성물.

청구항 38

제35항에 있어서, 상기 심장 부정맥은 발작 심실상성 빈맥(PSVT), 심방 세동 또는 심실성 빈맥인 조성물.

청구항 39

a. 제1 용해된 산을 포함하는 용액을 제1항의 화합물의 유리 염기에 첨가하여 혼합물을 형성시키는 단계이며, 여기서 제1 용해된 산은 아세트산 또는 메탄술폰산인, 단계;

b. 상기 혼합물에 에틸렌디아민테트라아세트산을 포함하는 용액을 첨가하는 단계;

c. 화합물이 혼합물 내에 완전히 분산될 때까지 생성 혼합물을 가열하고 기계적으로 교반시키는 단계;

d. 제2 용해된 산을 포함하는 용액을 상기 혼합물에 첨가하여 혼합물의 pH를 조정하는 단계; 및

e. 용액 중의 화합물의 최종 농도가 적어도 1 밀리리터 당 300 mg이 되도록 혼합물을 희석시키는 단계

를 포함하는, 환자에게 비강 투여용으로 제형화된 용액을 제조하는 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 제2 용해된 산은 아세트산, 황산 및 메탄술폰산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

청구항 41

제39항에 있어서, 용액의 최종 pH는 3.5 내지 5.5인 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 용액의 최종 pH는 4.5 ± 0.1인 방법.

청구항 43

제39항에 있어서, 화합물의 염을 포함하는 용액은 10 ℃에서 4 일 동안 균질하게 남아있는 것인 방법.

청구항 44

제39항에 있어서, 화합물의 염을 포함하는 용액은 2 내지 5 ℃에서 7 일 동안 균질하게 남아있는 것인 방법.

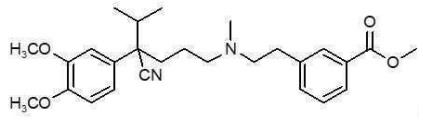
청구항 45

제1항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 I의 S-거울상 이성질체의 아세테이트 염인 수성 조성물.

청구항 46

제1항에 있어서, 약학적으로 허용가능한 염은 화합물 I의 S-거울상 이성질체의 메탄술포네이트 염인 수성 조성물.

청구항 47

화합물 I  또는 이들의 라세미체 또는 거울상 이성질체의 약학적으로 허용가능한 아세테이트 염을 포함하는 비강 투여용으로 제형화된 수성 조성물이며, 여기서 화합물 I 또는 이들의 라세미체 또는 거울상 이성질체의 아세테이트 염은 350 mg/mL ± 25 mg/mL의 농도로 수성 조성물에 용해되는 것인 수성 조성물.

청구항 48

제47항에 있어서, 화합물 I의 약학적으로 허용가능한 아세테이트 염은 화합물 I의 S-거울상 이성질체의 아세테이트 염인 수성 조성물.

청구항 49

제47항에 있어서, 화합물 I의 S-거울상 이성질체의 아세테이트 염은 350 mg/mL의 농도로 수성 조성물에 용해되는 것인 수성 조성물.

청구항 50

제47항에 있어서, 상기 수성 조성물은 4.5 ± 0.1의 pH를 가지는 수성 조성물.

청구항 51

제47항에 있어서, 상기 수성 조성물은 상기 화합물에 대하여 0.5 내지 1.5 몰 당량의 아세트산을 더 포함하는 수성 조성물.

청구항 52

제47항에 있어서, 상기 수성 조성물은 황산을 더 포함하는 수성 조성물.

청구항 53

제47항에 있어서, 상기 수성 조성물은 EDTA를 더 포함하는 수성 조성물.

청구항 54

제20항 또는 제21항에 있어서, 상기 수성 조성물은 화합물 I의 S-거울상 이성질체를 포함하는 것인 비강 전달 시스템.

청구항 55

제21항에 있어서, 2 개 이하의 단일 펌프 분무 투여량 각각은 35 mg의 화합물 I의 S-거울상 이성질체를 포함하는 것인 비강 전달 시스템.

청구항 56

제21항에 있어서, 2 개 이하의 단일 펌프 분무 투여량 각각은 100 마이크로리터의 상기 수성 조성물을 포함하는 것인 비강 전달 시스템.

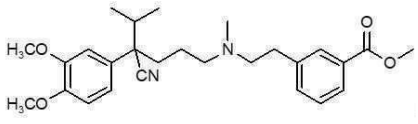
청구항 57

제27항에 있어서, 상기 심장 부정맥은 발작 심실상성 빈맥(PSVT)인 수성 조성물.

청구항 58

제35항에 있어서, 상기 심장 부정맥은 발작 심실상성 빈맥(PSVT)인 수성 조성물.

청구항 59

발작 심실상성 빈맥(PSVT)을 치료하기 위한, 화합물 I 

의 S-거울상 이성질체의 아세테이트 염을 포함하는 수성 조성물이며, PSVT의 치료를 필요로 하는 환자에게 비강으로 투여되며, 상기 화합물 I의 아세테이트 염은 350 mg/mL ± 25 mg/mL의 농도로 수성 조성물에 용해되는 것인, 수성 조성물.

청구항 60

제59항에 있어서, 70 mg의 화합물 I의 S-거울상 이성질체의 아세테이트 염이 환자에게 투여되는 것인 수성 조성물.

청구항 61

제59항에 있어서, 화합물 I의 S-거울상 이성질체는 350 mg/mL의 농도로 수성 조성물에 용해되는 것인 수성 조성물.

청구항 62

제39항에 있어서, 용액 중의 화합물의 최종 농도가 350 mg/mL ± 25 mg/mL인 방법.

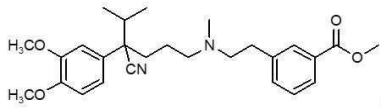
청구항 63

제39항에 있어서, 제1 용해된 산은 아세트산이고 제2 용해된 산은 황산인 방법.

청구항 64

제39항에 있어서, 단계 d에서 PH가 4.5 ± 0.1이 되도록 조정되는 것인 방법.

청구항 65

a) 아세트산을 포함하는 용액을 화합물 I  의 S-거울상 이성질체의 유리 염기에 첨가하여 혼합물을 형성시키는 단계;

b) 상기 혼합물에 에틸렌디아민테트라아세트산을 포함하는 용액을 첨가하는 단계;

c) 화합물 I의 S-거울상 이성질체가 혼합물 내에 완전히 분산될 때까지 생성 혼합물을 가열하고 기계적으로 교반시키는 단계;

d) 황산을 포함하는 용액을 상기 혼합물에 첨가하여 혼합물의 pH를 4.5 ± 0.1로 조정하는 단계; 및

e) 용액 중의 화합물 I의 S-거울상 이성질체의 최종 농도가 350 mg/mL ± 25 mg/mL가 되도록 혼합물을 희석시키는 단계

를 포함하는, 환자에게 비강 투여용으로 제형화된 용액을 제조하는 방법.

청구항 66

제65항에 있어서, 용액 중의 화합물 I의 S-거울상 이성질체의 최종 농도는 350 mg/mL인 방법.

발명의 설명

기 술 분 야

배 경 기 술

[0001] 본 발명은 수용액에서 놀라운 높은 용해도를 나타내는 페닐알킬아민 화합물을 포함하는 염에 관한 것이다. 본 발명의 염은 L-타입 칼슘 채널의 검증된 길항제이며, 심장 부정맥, 예를 들어, 발작 심실상성 빈맥(paroxysmal supraventricular tachycardia), 안정 협심증 및 편두통의 치료를 위한 새로운 치료 플랫폼을 제공한다.

[0002] *심장 부정맥*

[0003] 심장 부정맥 또는 비정상적인 심장 리듬은 심장으로의 비정상적인 흥분 및 전도에 인해 발생한다. 정상 심장박동은 상대정맥(superior vena cava) 근처의 우심방 내에 내재된 세포 집합체인 동방결절(sinoatrial, SA) 노드에 의해 조절된다. 건강한 생리 조건 하에서, SA 노드는 일정한 간격으로 자발적으로 활동 전위를 개시하고 우심방에서 좌심방으로 이 전기화학 신호를 전파한다. 각 조율된 펄스는 전압 의존성 칼슘 채널을 통해 SA 노드

의 심근세포 섬유로 칼슘 이온(Ca^{2+})의 유입을 유도하여 궁극적으로 심근 조직이 수축하여 심방에서 심실로 혈액을 배출하게 한다. 이 신호는 이어서 방실(atrioventricular, AV) 노드로 전달되어 활동 전위를 우 및 좌심실에 전파한다. 이 신호는 세포 외 칼슘의 유입을 유발하여 심실성 심근세포의 수축과 심장으로부터의 혈액 방출 및 순환을 촉진한다.

[0004] 이러한 이벤트의 정확한 조율은 일정한 심장박동 유지에 필수적이며, 이 전기화학 전도 시스템의 이상(aberrant) 활성은 부정맥을 야기시킨다. 급작스런 발병 및 종결을 동반하는 재발성 부정맥은 발작성으로 지정된다. 발작 심실상성 빈맥(PSVT)의 증상은 갑작스런 발병과 종결을 동반한 일정한 발작 심계항진(palpitation)의 에피소드를 포함한다 (문헌[Blomstrom-Lundqvist et al., *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, 42:1493-531]). PSVT를 기초로 하는 신호 메커니즘은 조율된 심방-심실 혈류 흐름을 방해하는 비정상적인 심근세포 수축을 유발하는, 보조 노드를 통한 활동 전위의 개시 및 전파를 포함한다. PSVT의 가장 보편적인 형태는 AV 노드의 재입 빈맥 (AVNRT)이며, 이는 AV 노드에 인접한 전도성 조직의 발달을 특징으로 하는 장애이다. 이 조직은 재입 회로(reentry circuit)로 알려진 닫힌 루프(closed loop)를 형성하며, 이는 활동 전위가 선형 방식이 아닌 심장 전체에 걸쳐 순환적으로 전파될 수 있게 한다. 결과적으로 환자는 빠른 심계항진 및 심하게 상승된 심박수를 경험한다. 빈맥의 에피소드는 종종 어지럼증이나 실신을 유발할 수 있는 혈압 강하를 수반한다. 미국에서 PSVT는 170 만 명 초과의 치료가능한 환자에게 영향을 미치며 매년 89,000 건이 넘는 새로운 사례가 보고된다. 놀랍게도 이 환자들 중 상당수는 심혈관 질환의 다른 증상을 보이지 않는다. PSVT 에피소드는 신체 및 심리적 스트레스, 감염, 빈혈, 월경 및 임신을 포함하는 다양한 요인에 의해 유발될 수 있다 (문헌[Lee, et al., *Curr. Probl. Cardiol.*, 2008, 33:467-546]).

[0005] *치료의 현재 모드*

[0006] 현재 PSVT 환자가 사용할 수 있는 여러 가지 치료 방식이 있다. 그러나 이러한 플랫폼은 일반적으로 몇 가지 결함, 그것들 중 최악인 침습성이나 비효율성으로 인해 어려움을 겪고 있다. 환자는 에피소드 동안 즉각적인 중재를 위해 응급실을 자주 방문할 수 있지만 이 전략은 일시적인 경감만 제공한다. 이러한 환자는 그들의 일생 동안 계속해서 빈맥의 에피소드를 경험할 수 있다. PSVT의 만성 에피소드로 고통받는 환자는 불규칙한 심근세포 수축의 기초가 되는 메커니즘을 영구적으로 중단시키기 위해 기이한(anomalous) 활동 전위를 전파하는 노드 섬유를 가질 수 있다. 이 과정은 일반적으로 심장에 접근하기 위해 카테터 튜브가 환자의 목에 삽입되도록 요구하며, 여기서 저전압 전기 펄스가 이상 신호 조직에 전달된다. 이 과정은 매우 침습적이며, 환자들은 종종 이런 형태의 치료를 받는 것을 두려워한다.

[0007] 대안적으로, 만성 PSVT로 고통받는 환자는 부정맥 에피소드의 심각성을 약화시키거나 빈도를 줄이는 것을 돕기 위해 경구용 약물을 복용할 수 있다. 칼슘 채널 차단제는 빈맥의 증상을 완화시키는데에 기능적으로 적절한 화합물의 한 종류를 대표하는데, 이 화합물은 궁극적으로 근육 수축을 초래하는 심근세포로의 세포 외 칼슘 유입을 감소시킬 수 있기 때문이다. 칼슘 채널 길항제의 보편적인 예시는 베라파밀 및 딜티아젬을 포함하며, 이들 모두는 칼슘 유입의 강력한 억제제이며 PSVT를 치료하는데 널리 사용된다. 그러나 이러한 치료의 광범위한 사용에도 불구하고 이러한 약물을 복용하는 환자는 계속해서 빈맥의 에피소드를 경험할 수 있다.

[0008] 현재 에피소드 중 증상을 완화시키기 위해, PSVT 에피소드 중에 자가 투여될 수 있는 시판되는 치료 제품은 없다. 칼슘 채널 차단제는 그러한 에피소드를 종결시키기 위한 검증된 전략을 제공하지만, 그러한 제품의 개발은 표적-매개화된 독성을 증가시키지 않고 신속하게 증상을 완화시키는데 필요한 정확한 약력학 프로파일로 인해 어려움이 있다. 바람직한 치료는 치료 유효량으로 환자의 혈류 속으로 빠르게 주입할 수 있는 능력을 가져야 하고, 따라서 PSVT의 에피소드를 즉시 종결시켜야한다. 그 약물은 정상적인 휴식 심박수가 확립되도록 곧바로 급속히 대사되고 불활성화되어야 한다. 현재 칼슘 채널 차단제 제형은 경구 투여를 위해 고안되었다. 이러한 화합물이 위장관으로 들어가고 뒤이어서 발생하는 신진대사는 이러한 약물이 혈류로 급속히 유입되는 것을 방해하고 이상적인 약력학 프로파일에 접근할 수 없게 한다. 대신, 이러한 약물은 장 상피를 통한 흡수에 의해 보다 느린 시간 스케일로 방출되는데 이는 불완전한 심근 조직에 대한 그것들의 접근을 지연시킨다.

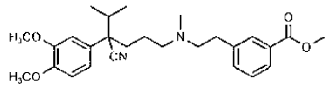
[0009] 본원에 개시된 발명은 PSVT와 같은 심장 부정맥을 치료하기 위한 혁신적인 전략을 제공한다. 본 발명은 투여 후 몇 분 이내에 PSVT 환자의 혈장에서 최대 농도에 도달하도록 활성 화합물의 혈류로의 신속한 전달을 가능하게 하는 칼슘 채널 차단제의 신규한 제형을 포함한다. 이것은 PSVT 에피소드의 신속한 종결을 촉진시킨다. 상기 제형은 활성 칼슘 채널 차단제가 최대 혈장 농도에 도달한 후에 이어서 대사되고 신속하게 불활성화된다는 추가적인 이점을 제공한다. 이 약력학 프로파일은 에피소드 중 즉시 PSVT를 치료할 수 있는 약물에 이상적이다. 따라서, 본 발명의 제형은 결함이 있는 심장 신호 전달을 정확하고 신속한 방식으로 표적화하는

새로운 치료 패러다임을 나타낸다.

발명의 내용

[0010] 본 발명은 안정 협심증, 편두통 및 심장 부정맥, 예를 들어 PSVT의 치료에 사용하기 위한 약학적으로 유효량의 칼슘 채널 길항제의 염을 함유하는 수용액의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 염은 PSVT의 치료용으로 이전에 개발되지 않은 투여 경로를 나타내는 비강 투여용으로 제형화된다. 비강 투여와 관련된 과제 중 하나는 비강 구멍에 의해 부과된 부피 제한이다. 비강 분무 투여는 일반적으로 약 150 내지 200 μL로 제한되는데, 이 지점을 넘어서면 액체 용액이 목으로 유입되기 시작한다. 즉, 이것은, 비강 구멍의 상피를 따라 전달될 수 있는 약학적 활성제의 양에 한계를 부과한다. 본 발명의 염은 수용액에서 놀라운 높은 용해도를 나타내는데, 이는 치료 유효량의 활성제를 비강 상피에 전달할 수 있는 농축 액상 용액의 개발을 가능하게 한다. 활성제의 비강 투여는 비강 점막을 통과하여 신속하게 혈류에 유입되는 치료 화합물의 능력이 약물로 하여금 근육 조직에서 결함 신호를 신속하게 표적화할 수 있게 함으로써 이상적인 약력학 프로파일을 달성하는데 유리하다. 본원에 기술된 신규한 제형은 에피소드 동안 안정 협심증, 편두통 및 심장 부정맥, 예를 들어 PSVT의 증상을 완화시키기 위한 새로운 치료 요법을 나타낸다.

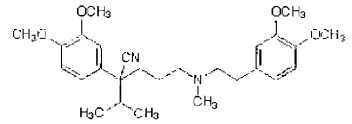
[0011] 본 발명의 실시양태는 다음의 화학식의 화합물



(I)

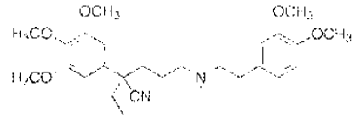
[0012] ,

[0013] 다음의 화학식으로 표시되는 베라파밀 (2-(3,4-디메톡시페닐)-5-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸-메틸아미노]-2-프로판-2-일펜탄니트릴)



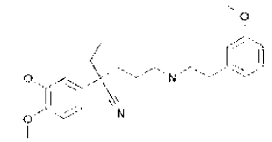
[0014] ,

[0015] 다음의 화학식으로 표시되는 갈로파밀 (5-[2-(3,4-디메톡시페닐)에틸-메틸아미노]-2-프로판-2-일-2-(3,4,5-트리메톡시페닐)펜탄니트릴)



[0016] ,

[0017] 및 다음의 화학식으로 표시되는 데바파밀 (2-(3,4-디메톡시페닐)-2-이소프로필-5-((m-메톡시펜에틸)메틸아미노)발레로니트릴)

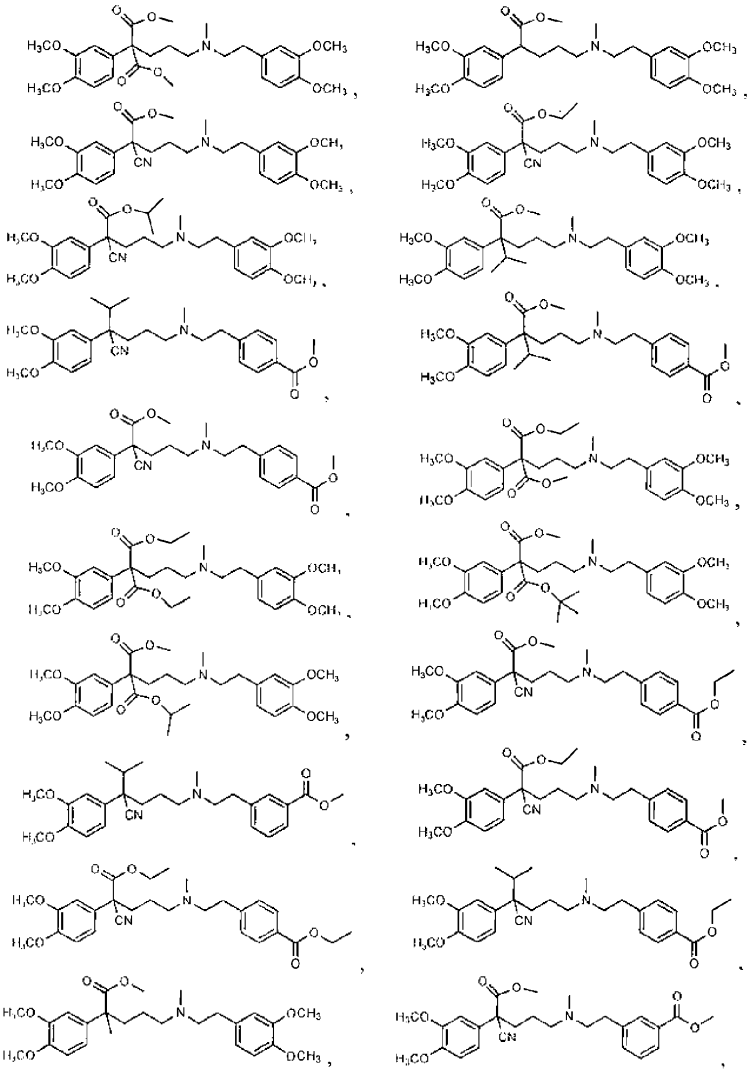


[0018] ,

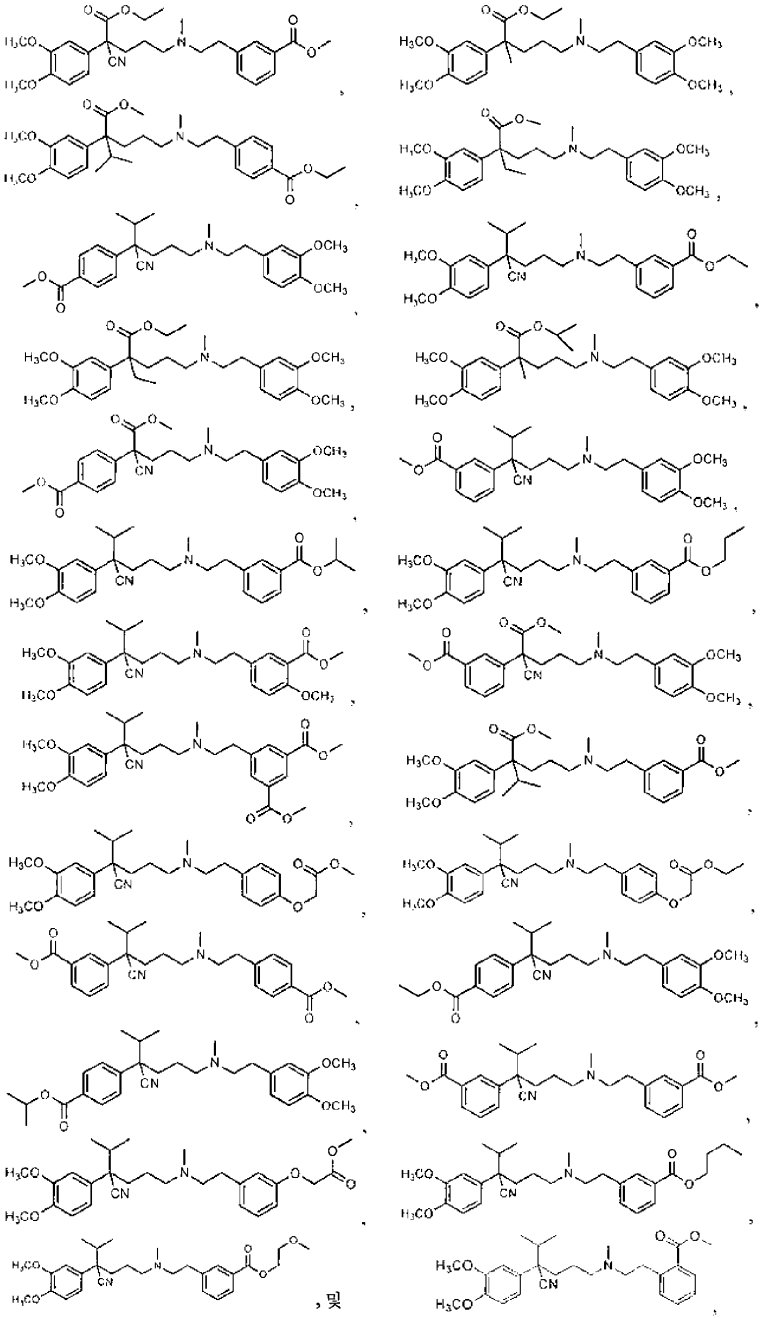
[0019] 또는 이들의 라세미체 또는 거울상 이성질체로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 또는 유리 염기를 함유하는, 비강 투여용으로 제형화된 수성 조성물을 포함하며, 여기서 상기 화합물은 150 mg/mL 내지 600 mg/mL의 농도로 수성 조성물에 용해된다.

[0020] 특정 실시양태에서, 수성 조성물에 용해된 화합물은 화합물 I이다. 바람직한 실시양태에서, 수성 조성물에 용해된 화합물은 화합물 I의 S-거울상 이성질체이다.

[0021] 본 발명의 실시양태는 화학식



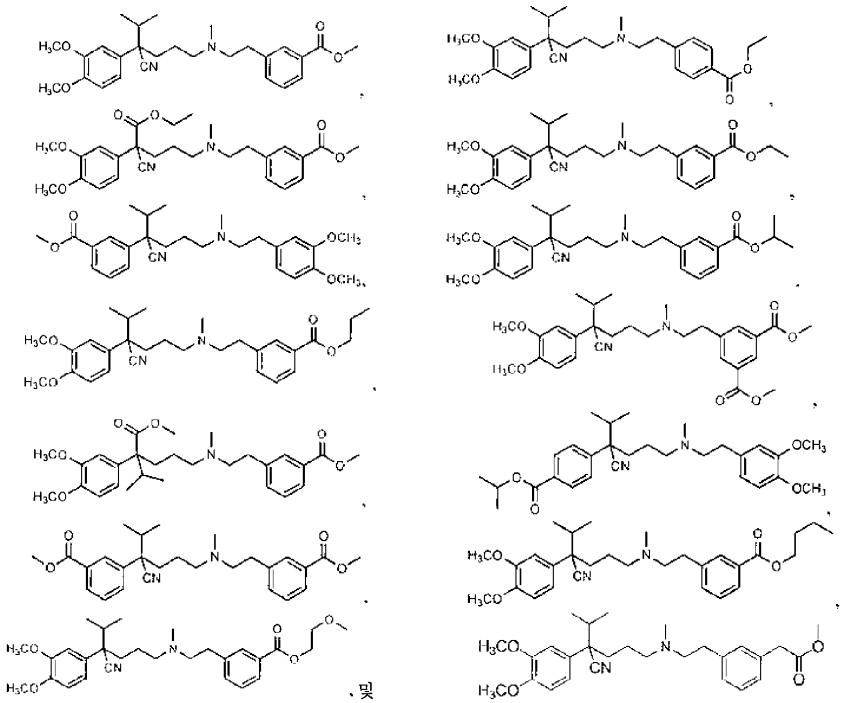
[0022]



[0023]

[0024] 또는 이들의 라세메이트 또는 거울상 이성질체로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 또는 유리 염기를 함유하는, 비강 투여용으로 제형화된 수성 조성물을 포함하며, 여기서 상기 화합물은 150 mg/mL 내지 600 mg/mL의 농도로 수성 조성물에 용해된다.

[0025] 본 발명의 실시양태는 화학식



, 및

[0026]

[0027] 또는 이들의 라세메이트 또는 거울상 이성질체로 이루어진 군으로부터 선택되는 화합물의 약학적으로 허용가능한 염 또는 유리 염기를 함유하는, 비강 투여용으로 제형화된 수성 조성물을 또한 포함하며, 여기서 상기 화합물은 150 mg/mL 내지 600 mg/mL의 농도로 수성 조성물에 용해된다.

[0028] 특정 실시양태에서, 수용액에 용해되는 화합물의 농도는 대략 350 mg/mL이다. 대안적인 실시양태에서, 수용액에 용해되는 화합물의 농도는 대략 450 mg/mL이다. 특정 경우, 본 발명의 수성 조성물은 40 내지 85 % (w/v)의 물을 포함한다. 본 발명의 추가의 실시양태에서, 수성 조성물은 4.5 ± 1.5의 pH를 갖는다.

[0029] 본 발명의 실시양태는 상기 실시양태 중 임의의 수성 조성물을 포함하는데, 여기서 수성 조성물은 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 또는 데바파밀 및 상기 화합물에 대한 0.5 내지 1.5 몰 당량의 아세트산을 함유한다. 본 발명의 대안적인 실시양태는 상기 실시양태 중 임의의 수성 조성물을 포함하는데, 여기서 수성 조성물은 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 또는 데바파밀 및 상기 화합물에 대한 0.5 내지 1.5 몰 당량의 메탄술폰산을 함유한다.

[0030] 특정 경우, 본 발명은 상기 실시양태 중 임의의 조성물을 포함하는데, 여기서 조성물은 킬레이팅제를 포함한다. 특정 실시양태에서, 킬레이팅제는 아미노폴리카르복실산이다.

[0031] 본 발명의 추가의 실시양태는 상기 실시양태 중 임의의 조성물을 포함하는데, 여기서 수성 조성물은 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA)을 함유한다.

[0032] 본 발명의 다른 실시양태에서, 상기 실시양태 중 임의의 조성물은 황산 및 메탄술폰산으로 이루어진 군으로부터 선택되는 pH 조정제를 포함한다. 바람직한 실시양태에서, pH 조정제는 황산이다.

[0033] 본 발명의 추가의 실시양태는 상기 실시양태 중 임의의 조성물을 포함하는데, 여기서 조성물은 10 mPa*s 내지 70 mPa*s의 점도를 나타낸다.

[0034] 본 발명의 추가의 양상은 상기 실시양태 중 어느 하나의 조성물을 포함하는데, 여기서 조성물은 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 부형제는 폴리소르베이트 및 프로필렌 글리콜로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0035] 본 발명의 실시양태는 또한 상기 실시양태 중 임의의 조성물을 포함하는데, 여기서 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 또는 데바파밀의 염을 함유하는 수용액은 실온에서 균질하게 남아있다. 특정 경우에, 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 또는 데바파밀의 염을 함유하는 수용액은 10 ℃에서 4 일 동안 균질하게 남아있다. 다른 경우, 화합물 I의 염을 함유하는 수용액은 2 내지 5 ℃

에서 7 일 동안 균질하게 남아있다.

[0036] 본 발명은 또한 4 개 이하의 단일 펌프 분무 투여량을 함유하는 투여량 단위 형태로, 상기 실시양태 중 어느 하나의 조성물을 함유하는 비강 전달 시스템을 포함한다. 대안적인 실시양태에서, 비강 전달 시스템은 2 개 이하의 단일 펌프 분무 투여량을 함유하는 투여량 단위 형태로, 상기 실시양태 중 임의의 조성물을 함유한다.

[0037] 본 발명의 다른 실시양태에서, 비강 전달 시스템의 투여량 단위 형태는 조성물의 200 마이크로리터 이하가 각 환자의 비공에 투여되도록 구성된다. 본 발명의 다른 형태에서, 비강 전달 시스템의 투여량 단위 형태는 조성물의 150 마이크로리터 이하가 각 환자의 비공에 투여되도록 구성된다.

[0038] 본 발명의 실시양태는 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 또는 데바파밀의 아세테이트 염을 함유하는 조성물을 추가로 포함한다. 대안적인 실시양태에서, 본 발명은 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 또는 데바파밀의 메탄술포네이트 염을 함유하는 조성물을 포함한다.

[0039] 본 발명의 대안적인 실시양태는 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 비강 분무 용액으로 제형화된 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 또는 데바파밀의 아세테이트 염 또는 메탄술포네이트 염을 함유하는 수용액의 비강 상피를 통한 투과성을 개선시키는 방법을 포함하는데, 여기서 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 또는 데바파밀의 염의 농도는 150 내지 600 mg/mL이고 용액의 pH는 4.5 ± 1.5이고, 상기 방법은 비강 분무 용액 내에 약 5 mM EDTA를 포함한다.

[0040] 본 발명의 추가의 실시양태는 심장 부정맥, 안정 협심증 및 편두통으로 이루어진 군으로부터 선택된 질환을 치료하는 방법을 포함하며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 환자에게 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 또는 데바파밀의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 수성 조성물을 비강 투여하는 것을 포함하며, 여기서 상기 화합물은 150 mg/mL 내지 600 mg/mL의 농도로 수성 조성물에 용해된다. 특정 실시양태에서, 상기 질환은 심장 부정맥이다. 다른 실시양태에서, 상기 질환은 안정 협심증이다. 다른 실시양태에서, 상기 질환은 편두통이다. 특정 실시양태에서, 상기 심장 부정맥은 PSVT, 심방 세동 또는 심실성 빈맥이다.

[0041] 본 발명의 실시양태는 상기 실시양태 중 임의의 방법을 포함하는데, 여기서 화합물은 환자에게의 투여 3 내지 5 분 이내에 환자의 혈장에서 치료 유효 농도에 도달한다.

[0042] 본 발명의 실시양태는 150 마이크로리터 내지 200 마이크로리터의 수성 조성물을 환자에게 투여하는 것을 더 포함하는 상기 실시양태 중 임의의 방법을 또한 포함한다.

[0043] 본 발명의 바람직한 실시양태는 상기 실시양태 중 임의의 방법을 포함하는데, 여기서 환자는 인간이다.

[0044] 본 발명의 추가의 실시양태는 심장 부정맥, 안정 협심증 및 편두통으로 이루어진 군으로부터 선택되는 질환의 치료용 약제의 제조에서의 상기 실시양태 중 어느 하나의 조성물의 용도를 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 질환은 심장 부정맥이다. 다른 실시양태에서, 상기 질환은 안정 협심증이다. 다른 실시양태에서, 상기 질환은 편두통이다. 특정 실시양태에서, 상기 심장 부정맥은 PSVT, 심방 세동 또는 심실성 빈맥이다.

[0045] 본 발명은 또한

[0046] a. 제1 용해된 산을 함유하는 용액을 상기 실시양태 중 임의의 화합물의 유리 염기에 첨가하여 혼합물을 형성시키는 단계;

[0047] b. 상기 혼합물에 에틸렌디아민테트라아세트산을 함유하는 용액을 첨가하는 단계;

[0048] c. 화합물이 혼합물 내에 완전히 분산될 때까지 생성 혼합물을 가열하고 기계적으로 교반시키는 단계;

[0049] d. 제2 용해된 산을 함유하는 용액을 혼합물에 첨가하여 혼합물의 pH를 조정하는 단계; 및

[0050] e. 용액 중의 화합물의 최종 농도가 적어도 1 밀리리터 당 300 mg이 되도록 혼합물을 희석시키는 단계

[0051] 를 포함하는, 환자에게 비강 투여용으로 제형화된 용액을 제조하는 방법을 포함한다.

[0052] 본 발명의 특정 실시양태에서, 제1 용해된 산은 아세트산 및 메탄술폰산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0053] 특정 실시양태에서, 제2 용해된 산은 아세트산, 황산 및 메탄술폰산으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0054] 추가의 실시양태에서, 용액의 최종 pH는 약 4.0 내지 약 5.0이다. 바람직한 실시양태에서, 용액의 최종 pH는 약 4.5이다.

[0055] 본 발명의 실시양태는 또한 상기 기재된 방법을 포함하는데, 여기서 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 또는 데바파밀의 염을 함유하는 용액은 10 ℃에서 4 일 동안 균질하게 남아있다. 다른 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 또는 데바파밀의 염을 함유하는 용액은 2 내지 5 ℃에서 7 일 동안 균질하게 남아있다.

[0056] **정의**

[0057] 본원에서 사용되는 용어 "빈맥"은 정상 상태와 비교하여 상승된 휴식 심박수를 의미한다.

[0058] 본원에서 사용되는 "심장 부정맥"은 일정하지 않거나, 너무 빠르거나, 너무 느리거나, 또는 심장을 통한 비정상적인 전기적 경로를 통해 수행되는 비정상적인 심장 리듬을 특징으로 하는 상태를 의미한다. 심장 부정맥은 심방을 매우 빠르게 수축시켜 심실 내로의 혈액의 효율적인 펌핑을 손상시키는, 비정상적으로 빠른 전기 방전 패턴을 특징으로 하는 심방 세동을 포함한다. 심장 부정맥은 또한 상기 심실의 심장 조직에서 발생하는 일정하고 빠른 심박수를 특징으로 하는 PSVT를 포함한다. 심장 부정맥은 또한 심장의 저실에서 발생하는 빠른 심장박동을 특징으로 하는 심실성 빈맥을 포함한다.

[0059] 본원에서 사용되는 용어 "협심증"은 허혈성 심장 질환으로 인해 겪는 흉부 불쾌감을 의미한다. "안정 협심증"은 주로 동맥 경화증으로 인해 발생되는 협심증이다.

[0060] 본원에서 사용되는 용어 "편두통"은 전형적으로 머리의 한쪽 면에 영향을 미치고 종종 메스꺼움, 구토 또는 빛에 대한 민감성을 수반하는 반복적인 두통을 특징으로 하는 질환이다.

[0061] 용어 "부형제"는 본원에서 기재된 활성 화합물(예: 화학식 I을 갖는 것) 이외의 임의의 성분을 기술하기 위해 본원에서 사용된다. 부형제는 예를 들어, 항접착제, 항산화제, 바인더, 코팅제, 압축 보조제, 붕해제, 염료(색소), 연화제, 유화제, 필러(희석제), 필름 형성제 또는 코팅제, 풍미제, 향료, 활택제(유동 개선제), 윤활제, 보존제, 인쇄 잉크, 흡수제, 현탁 또는 분산제, 감미료 또는 수화된 물을 포함할 수 있다. 예시적인 부형제는 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), 탄산 칼슘, 인산 칼슘(이염기성), 스테아르산 칼슘, 크로스카멜로스, 가교결합된 폴리비닐 피롤리돈, 시트르산, 크로스포비돈, 시스테인, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 락토스, 스테아르산 마그네슘, 말티톨, 만니톨, 메티오닌, 메틸셀룰로스, 메틸 파라벤, 미세결정성 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 피롤리돈, 포비돈, 예비젤라틴화된 전분, 프로필 파라벤, 레티닐 팔미테이트, 셀락, 이산화 규소, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 나트륨 시트레이트, 나트륨 전분 글리콜레이트, 소르비톨, 전분(옥수수), 스테아르산, 스테아르산, 수크로스, 탈크, 이산화 티타늄, 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C 및 자일리톨을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 추가의 부형제는 폴리소르베이트, 프로필렌 글리콜, 히드록시프로필 β-시클로덱스트린, 트리에틸시트레이트, 벤즈알코늄 클로라이드 및 *N*-도데실-β-D-말토사이드를 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0062] 본원에 사용되는 "킬레이트제"는 금속 양이온과 적어도 두 개의 화학 결합을 형성하여 착물을 형성할 수 있는 분자이다.

[0063] 본원에서 사용되는 "아미노폴리카르복실산"은 적어도 하나의 아민 및 적어도 두 개의 카르복실산 작용기를 포함하는 분자이다. 아미노폴리카르복실산의 카르복실산은 탈양성자화될 수 있고 카르복실레이트기로서 음이온 형태로 존재할 수 있다. 아미노폴리카르복실산의 예로는 이미노디아세트산(IDA), 니트릴로트리아세트산(NTA), 펜텟산(DTPA), 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 에틸렌 글리콜 테트라아세트산(EGTA), (1,2-비스(o-아미노페녹시)에탄-N,N,N',N'-테트라아세트산)(BAPTA), 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산(DOTA) 및 *N*-(*N*-(3-아미노-3-카르복시프로필)-3-아미노-3-카르복시프로필)아제티딘-2-카르복실산(니코티아나민) 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다.

[0064] 본원에 사용되는 용어 "비강 투여"는 화합물 또는 제형을 비강 상피와 접촉시킴으로써 화합물 또는 화합물의 약학적으로 허용가능한 제형의 흡수를 의미한다. 이것은 화합물 또는 제형을 비강 구멍 내로 분무시킴으로써 달성될 수 있다. 바람직한 화합물은 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 또는 데바파밀이다.

[0065] 본원에 사용되는 염기성 약학적 활성 화합물의 "약학적으로 허용가능한 염"또는 "약학적으로 허용가능한 산 부가염"은 화합물을 유기산 또는 무기산으로 처리함으로써 유도된다. 약학적으로 허용가능한 산 부가염의 예시는 화합물을 아세트산 또는 메탄술폰산으로 처리하여 유도된 것들을 포함한다.

[0066] 본원에서 사용되는 "약학적으로 허용가능한 담체"는 활성 화합물을 현탁 또는 용해시킬 수 있고 환자에게 비독성 및 비-염증성인 특성을 갖는 운반체를 의미한다. 또한, 약학적으로 허용가능한 담체는 약학적으로 허용가능

한 첨가제, 예를 들어 의약 제형 분야에서 공지되거나 사용되는 보존제, 항산화제, 향료, 유화제, 염료, 또는 부형제를 포함할 수 있으며, 활성제의 생물학적 활성의 치료 효과를 현저하게 저해하지 않으며, 이는 환자에게 무독성이다.

[0067] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용가능한 제형"은 약학적으로 허용가능한 담체 및 활성 화합물, 예를 들어 화학식 I의 화합물을 포함하는 조성물을 의미한다.

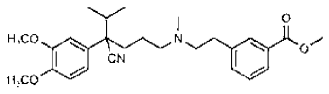
[0068] 본원에서 사용된 용어 "치료 유효량"은 환자에게 투여될 때, 심장 부정맥(PSVT와 같은), 안정 협심증, 또는 편두통의 하나 이상의 증상을 감소, 제거 또는 예방하는 활성 화합물의 양을 의미한다. 바람직하게는, 약학적 제형의 치료 유효량은 약 150 mg/mL 내지 약 600 mg/mL의 농도 범위의 본 발명의 화합물(예: 화학식 I의 화합물)을 함유하는 수용액이다.

[0069] 문헌[The Merck Manual 16th edition 1992 (Chapter 25. pp 461-498; Chapter 25, pp 498-507; and Chapter 24, pp 413-429) 및 Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics" 11th edition 2006 (Chapter 34, pp 899-908; Chapter 31, pp 823-824 and pp 830-832; and Chapter 32, pp 845-846)]에 진술된 이들 정의 및 기타는 본원에 참조로 인용된다.

[0070] 본 발명의 다른 특징 및 이점은 다음의 상세한 설명 및 청구범위로부터 명백해질 것이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0071] 본 발명은 칼슘 채널 차단제가 수용액에서 매우 높은 용해도를 나타내도록 아세트산 또는 메탄술폰산으로부터 유도된 산 부가염으로 제형화될 수 있다는 이전에 특징을 가지는 놀라운 발견으로부터 유래되었다. 본 발명의 화합물은 하기 화학식 I에 도시된 메틸 3-(2-((4-시아노-4-(3,4-디메톡시페닐)-5-메틸헥실)(메틸) 아미노)에틸)벤조에이트를 포함한다.

[0072] 
(I)

[0073] 본 발명의 추가 화합물은 다른 칼슘 채널 차단제, 예를 들어 본원에 기재된 베라파밀, 갈로파밀, 데바파밀 및 특정 화합물을 포함한다.

[0074] 칼슘 채널 차단제, 예를 들어 베라파밀 및 딜티아젬의 이전에 공지된 제형은 심장 부정맥, 안정 협심증 또는 편두통으로부터 즉각적인 경감을 제공하지 않는다. 이것은 제형화된 이들 약물의 약력학 프로파일에 부분적으로 기인한다. 구강 치료로서, 이들 화합물은 위장관을 통해 몸으로 유입되며, 산성-매개화 또는 효소-촉매화 분해 및 불활성화의 영향을 받는다. 이 화합물은 장 상피에 흡수되어 천천히 혈류로 유입된다. 지금까지 이 투여 경로는 PSVT와 같은 심장 부정맥의 기초가 되는, 정상에서 벗어난 심장 신호의 부위에서 전압 의존성 칼슘 채널에 신속하게 길항하는 이러한 약물의 능력을 방해해 왔다. 따라서 이들 약물은 일반적으로 만성 예방 치료 요법으로 간주되며 이러한 질환의 에피소드의 증상의 즉각적인 경감에 사용되지 않았다. 또한 칼슘 신호 전달이 정상 심근 수축을 조절하므로 PSVT와 같은 심장 부정맥 에피소드를 치료하기 위한 이상적인 약물은 목표 외 칼슘 채널 억제를 완화하도록, 빠르게 흡수되고 이어서 대사되고 신속하게 비활성화되어야 한다. 사실 베라파밀과 딜티아젬의 경구 제형의 일반적인 부작용으로는 약화된 심근세포 수축력과 억제된 AV 노드 전도가 있다.

[0075] *수용성 수성 염*

[0076] 화합물 I 및 다른 칼슘 채널 차단제, 예를 들어 베라파밀, 갈로파밀 및 데바파밀 뿐만 아니라 이들 화합물의 거울상 이성질체 및 라세미체는 수용액에 용해될 수 있고 비강 투여용으로 제형화될 수 있다. 비강 투여는 약학적 활성제가 비강 상피를 신속하게 통과하여 즉시 혈류에 유입될 수 있다는 점에서 경구 투여보다 이점을 제공한다. 이러한 방식으로, 일단 치료 유효량의 활성 화합물이 혈류 내에 있으면, 상기 화합물은 기이한 심장 섬유에서 이상 심장 신호 전달을 방해할 수 있고 일단 시작하면, 심장 부정맥, 안정 협심증 또는 편두통의 에피소드로부터의 경감을 환자에게 제공할 수 있다. 적절한 심근세포 활동을 회복시키기에 충분한 시간 동안 혈액에 머무른 후에, 장기간의 심장 노출 및 유해한 부작용을 방지하도록, 화합물은 급속한 방식으로 대사되고 비활성화된다.

[0077] 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 및 데바파밀 활동의 검증된 메커니즘에도 불구하고, 비강 투여는 비강 구멍에 의

해 부과되는 부피 한계 때문에 활성 화합물의 고농도를 요구한다. 비강 분무 투여는 일반적으로 약 150 내지 200 μL로 제한되는데, 이 지점을 넘어서면 액체 용액이 목으로 유입되기 시작한다. 즉, 이것은 비강 구멍의 상피를 따라 전달될 수 있는 약학적 활성제의 양에 한계를 부과한다.

[0078] 이온성 또는 수소 결합-공여성 작용기의 결핍과 결합된 방향족 및 포화 지방족 모이어티의 보급 측면에서, 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 또는 데바파밀은 수용액에 쉽게 용해될 것으로 예상되지 않았다. 또한, 본 발명 이전에 비강 구멍에 의해 부과된 부피 한계 내에서 약물의 치료 유효량의 전달을 가능하게 하기 위해, 이들 화합물 중 하나의 용액은 고도로 농축되어야 한다는 점을 고려하면, 이것이 달성될 수 있을지 여부는 불확실했다.

[0079] 놀랍게도, 화합물 I의 농축된 수용액은 산 부가 염을 생성하기 위해 이 화합물을 특정 유기산으로 처리함으로써 제조될 수 있다. 메탄술폰산 및 아세트산은 비강 투여에 충분한 농도로 화합물 I과 함께 염 용액을 형성할 수 있다. 비강 투여를 위해, 화합물 I의 바람직한 수용액은 대략 150 mg/mL 내지 600 mg/mL (예: 150 ± 25 mg/mL, 175 ± 25 mg/mL, 200 ± 25 mg/mL , 225 ± 25 mg/mL, 250 ± 25 mg/mL, 275 ± 25 mg/mL, 300 ± 25 mg/mL, 325 ± 25 mg/mL, 350 ± 25 mg/mL, 375 ± 25 mg/mL, 400 ± 25 mg/mL, 425 ± 25 mg/mL, 450 ± 25 mg/mL, 475 ± 25 mg/mL, 500 ± 25 mg/mL, 525 ± 25 mg/mL, 550 ± 25 mg/mL, 575 ± 25 mg/mL, 또는 600 ± 25 mg/mL)의 용해도를 나타낼 것이다. 이 농도는 40 % ~ 85 % (w/v)의 물 백분율에 해당한다. 놀랍게도, 아세트산 및 메탄술폰산은 실제로 수용액에서 높은 용해도를 갖는 화합물 I의 염을 개별적으로 만들어낼 수 있다는 것이 밝혀졌다. 화합물 I의 아세테이트 및 메실레이트 염의 높은 용해도는 이들 염 형태로 얻을 수 있는 화합물 I의 고농도가, 비강 구멍의 한계 부피 내에서 화합물의 치료 유효량의 전달을 가능하게 하기 때문에 이들 염을 비강 투여용으로 특이적으로 적합하게 한다. 화합물 I 및 베라파밀, 갈로파밀 및 데바파밀 뿐만 아니라 이들의 거울상 이성질체 및 라세미체 사이의 화학 구조의 유사성을 고려하면, 이들 화합물은 본원에 기재된 조건하에서 유사하게 가용성일 것으로 예상된다.

[0080] PSVT와 같은 심장 부정맥의 에피소드를 종결시키는데 있어서의 치료제의 효과를 측정하는 일반적인 방법은 그러한 에피소드를 경험한 환자로부터 기록된 심전도(ECG)를 분석하는 것이다. ECG의 패턴은 심장 조직 내에서 전기 신호의 크기와 타이밍을 기술하며, PSVT 에피소드로 고통받는 환자는 일반적으로 심장에서의 이상 신호와 일치하는, 정상에서 벗어난 ECG 프로파일을 나타낸다. 건강한 심장 신호의 핵심 특징 중 하나는 심방과 심실성 활동 전위의 개시 사이의 일시적인 지연이다. 효율적인 혈액 펌핑을 위해서는 심방과 심실의 신호 전달 사이의 지연이 필요하다. 심방의 신호가 먼저 진행되어야 심방 챔버의 모든 혈액이 심실이 수축되기 전에 심실로 배출된다. 이 지연은 P 파의 시작 (심방 탈분극의 시작에 해당)과 QRS 복합체 (심실 탈분극의 시작에 해당) 사이의 간격인 PR 세그먼트로서 ECG에서 그래픽으로 캡처된다. PSVT의 에피소드로 고통받는 환자는 일반적으로 불규칙적으로 심근세포 조직을 수축하게끔 하는 이상 심장 신호로 인해 감소된 지연을 경험한다 (문헌[Basta, et al., *Cardiol. Clinics*, 1997, 587-598]). 이와 같이, 이 환자들은 ECG 분석에 의해 모니터링될 때 감소된 PR 세그먼트를 나타낸다.

[0081] 심장 부정맥으로 고통받는 환자로부터 기록된 ECG의 PR 세그먼트에서의 적어도 10 %의 증가는 PSVT 에피소드의 종결과 꽤 상관관계가 있는 것으로 나타났다. 예를 들어, PSVT 에피소드로 고통받는 환자에게 정맥내 투여된 베라파밀의 치료 투여는 적어도 10 %의 PR 연장을 유도하는 것으로 나타났으며, 이는 PSVT 에피소드를 종결시키는데 있어서, 85-90 %의 효능으로 상관관계가 있다 (문헌[Reiter, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1982, 711-720]). 또한 혈관 확장제(tecadenoson)의 정맥내 투여가 대략 86 %의 효능으로, PSVT 종결을 유도할 수 있음이 밝혀졌다 (처치된 37 명의 환자 중 32 명이 PSVT의 에피소드에서의 경감을 경험함). 이 결과는 8.5 %의 평균 PR 연장과 상관관계가 있다. 종합적으로, 이 데이터는 적어도 약 10 %의 PR 연장을 유도할 수 있는 치료제가 환자에서의 PSVT 에피소드를 종결시키는데 효과적일 것으로 예상된다는 것을 나타낸다. 화합물 I의 용해된 아세테이트 염을 함유하는 본 발명의 용액을 PSVT 에피소드로부터 고통받고 있는 환자에게 비강으로 투여한 실험이 수행되었다. 환자에게 투여된 용액은 다양한 농도의 화합물 I의 아세테이트 염을 함유하였다. 연구 동안, 화합물 I의 아세테이트 염의 특정 농도를 함유하는 용액을 PSVT의 에피소드를 경험하는 환자에게 투여하였고, 환자는 실험 기간에 걸쳐 심전도로 모니터링하였다. 60 mg 이상의 화합물 I을 함유하는 화합물 I의 아세테이트 염 용액의 투여는 PSVT 에피소드를 경험하는 환자에서 10 % 초과의 중간 PR 연장을 유도할 수 있었다. 이러한 실험의 결과는 60 mg의 화합물 I을 함유하는 투여량이 PSVT의 에피소드를 종결시키는 것에 있어서의 치료 유효량의 화합물 I을 함유한다는 것을 입증한다. 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 또는 데바파밀의 다른 바람직한 투여량은 활성 화합물 15 mg 내지 140 mg (예: 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg, 125 mg, 130 mg, 135 mg, 140 mg 등)의 범위의 투여량을 포함한다.

[0082] 본원에 기재된 화합물, 예를 들어, 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 또는 데바파밀의 아세테이트 또는 메탄술포네이트 염을 함유하는 수용액은 특정 점도 범위를 나타낸다. 특정 실시양태에서, 이러한 용액의 점도는 10 mPa*s 내지 70 mPa*s (예: 10 mPa*s, 15 mPa*s, 20 mPa*s, 25 mPa*s, 30 mPa*s, 35 mPa*s, 40 mPa*s, 45 mPa*s, 50 mPa*s, 55 mPa*s, 60 mPa*s, 65 mPa*s, 또는 70 mPa*s)의 범위일 수 있다. 예를 들어, 315 mg/mL의 농도로 화합물 I의 염을 함유하는 용액은 약 16.515 mPa*s 내지 약 37.505 mPa*s의 점도를 나타냈다. 다른 예에서, 360 mg/mL의 농도로 화합물 I의 염을 함유하는 용액은 약 25.645 mPa*s 내지 약 63.105 mPa*s의 점도를 나타냈다.

[0083] *투과 개선제*

[0084] 이상적인 약력학 프로파일을 나타내기 위해, 약학적으로 활성 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 활성제의 투과성을 개선시킬 수 있는 물질과 함께 제형화될 수 있다. 본 발명의 제형에서, 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 또는 데바파밀은 이상적으로 신속하게 (예: 환자에게의 투여 3 내지 5 분 내에) 혈류에 유입될 것이다.

[0085] 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 본 제형의 투과 개선제는 킬레이트제이다. 보다 바람직하게는, 킬레이트제는 2가 칼슘 이온(Ca^{2+})과 배위할 수 있다. 점막의 상피 세포는 단단한 접합부의 형성에 의해 밀접한 접촉을 유지하는 것으로 나타났다. 약학적 활성 화합물의 상피를 통한 부세포적(paracellular) 수송은 화합물이 이들 세포 사이의 접합부를 투과할 것을 요구한다. 부세포적 수송의 대안인 세포투과(transcellular) 수송은 수상돌기 첨단과 기저측부막을 통과하여 화합물이 상피로 침투할 것을 요구하는데, 많은 분자가 그의 큰 분자 부피로 인해 잘 맞지 않는 과정이다. 그러나 킬레이트제는 세포 내 칼슘을 결합 및 격리함으로써 부세포적 수송을 가능하게 한다 (문헌[Cassidy, et al., *J. Cell Biol.*, 1967, 32:685-698]). 칼슘은 상피 세포 사이의 단단한 접합부의 생물발생에 필수적이며, 세포 내 칼슘의 감소는 이러한 접합부의 일체성을 손상시키고 특정 분자가 인접한 세포 사이의 세포 간 공간을 투과하게 한다.

[0086] 칼슘 이온을 배위할 수 있는 예시적인 킬레이트제는 아미노폴리카르복실산을 포함한다. 여기에는 이미노디아세트산(IDA), 니트릴로트리아세트산(NTA), 펜텟산(DTPA), 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 에틸렌 글리콜 테트라아세트산(EGTA), (1,2-비스(o-아미노페녹시)에탄-N,N,N',N'-테트라아세트산)(BAPTA), 1,4,7,10-테트라아자시클로도데칸-1,4,7,10-테트라아세트산(DOTA) 및 *N*-(*N*-(3-아미노-3-카르복시프로필)-3-아미노-3-카르복시프로필)아제티딘-2-카르복실산(니코티아나민) 등을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 바람직한 실시양태에서, 킬레이트제는 EDTA이다.

[0087] 상피 조직을 통한 약물의 투과능을 증가시키기 위해 EDTA와 같은 킬레이트제의 사용에도 불구하고, 그렇다고 하더라도 본 제형에서 EDTA의 사용이 비강 상피를 통한 화합물 I의 투과를 증가시켰다는 것은 놀랍다. 비강 구멍 표면적의 대략 3 ~ 4 %를 차지하는 비강 전정은 단단한 접합부가 전혀 없으므로 칼슘 킬레이트제의 영향을 받지 않는다. EDTA는 단단한 접합부 형성을 조절하는 것으로 나타났으나, 접합부가 손상되더라도 비강 상피의 세포간 공극은 특히 작다. 이와 같이, 비강 상피는 EDTA에 의한 투과성 조절에 민감하지 않다고 추정되었다 (문헌[Aungst, et al., Pharma. Res., 1998, 5:305-308]). 또한, 비강 상피를 통한 화합물의 투과를 증가시키는 EDTA의 능력은 화합물의 분자량이 증가함에 따라 약화된다 (문헌[Nakanishi, et al., Chem. Pharm. Bull., 1984, 32:1628-1632]).

[0088] *pH 조정제*

[0089] 본 발명의 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 또는 데바파밀의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 수용액의 pH를 조정하는 것이 바람직하다. 제형의 pH는 이들 화합물 중 하나의 염을 포함하는 수용액을 산성 또는 염기성 시약을 포함하는 용액으로 처리함으로써 조정될 수 있다. 바람직한 실시양태에서, 제형의 pH는 산을 포함하는 용액으로 수용액을 적정하여 조정한다. 제형의 pH는 3.5 내지 5.5 (예: 3.5, 3.6, 3.7, 3.8, 3.9, 4.0, 4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, 4.9, 5.0, 5.1, 5.2, 5.3, 5.4 또는 5.5)인 것이 바람직하며, 가장 바람직한 것은 4.5이다. 제형의 pH는 제형에 산을 함유하는 수용액을 첨가하여 pH를 이상적인 값으로 낮춤으로써 조정될 수 있다. 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 또는 데바파밀의 염을 함유하는 수용액을 적정하는데 사용될 수 있는 예시적인 산은 아세트산, 황산 및 메탄술폰산을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 바람직한 실시양태에서, 제형의 pH를 조정하는데 사용되는 산은 황산 또는 메탄술폰산이다.

[0090] *추가 부형제*

[0091] 본 발명의 제형은 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 또는 데바파밀의 투과, 용해

도, 안정성 또는 효능을 증가시킬 수 있는 다른 작용제를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 부형제는 예를 들어, 항접착제, 항산화제, 바인더, 코팅제, 압축 보조제, 붕해제, 염료(색소), 연화제, 유화제, 필러(희석제), 필름 형성제 또는 코팅제, 풍미제, 향료, 활택제(유동 개선제), 윤활제, 보존제, 인쇄 잉크, 흡수제, 현탁 또는 분산제, 감미료 또는 수화된 물을 포함할 수 있다. 예시적인 부형제는 부틸화 히드록시톨루엔(BHT), 탄산칼슘, 인산 칼슘(이염기성), 스테아르산 칼슘, 크로스카멜로스, 가교결합된 폴리비닐 피롤리돈, 시트르산, 크로스포비돈, 시스테인, 에틸셀룰로스, 젤라틴, 히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 락토스, 스테아르산 마그네슘, 말티톨, 만니톨, 메티오닌, 메틸셀룰로스, 메틸 파라벤, 미세결정성 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 피롤리돈, 포비돈, 예비젤라틴화된 전분, 프로필 파라벤, 레티닐 팔미테이트, 셸락, 이산화 규소, 나트륨 카르복시메틸 셀룰로스, 나트륨 시트레이트, 나트륨 전분 글리콜레이트, 소르비톨, 전분(옥수수), 스테아르산, 스테아르산, 수크로스, 탈크, 이산화 티타늄, 비타민 A, 비타민 E, 비타민 C 및 자일리톨을 포함하나 이에 한정되지 않는다. 추가의 부형제는 폴리소르베이트, 프로필렌 글리콜, 히드록시프로필 β-시클로덱스트린, 트리에틸시트레이트, 벤즈알코늄 클로라이드 및 *N*-도데실-β-D-말토사이드를 포함할 수 있으나 이에 한정되지 않는다.

[0092] 본 발명의 제형은 임의로 약학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 담체의 예시는 약물 제형의 분야에서 공지되거나 사용되는 보존제, 항산화제, 방향제, 유화제, 염료 또는 부형제를 포함하나 이에 한정되지 않고, 활성제의 생물학적 활성의 치료 효과를 현저하게 저해하지는 않으며, 이는 환자에게 독성이 없다는 것을 의미한다.

[0093] *비강 전달 시스템*

[0094] 본 발명은 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 또는 데바파밀의 염의 수용액을 심장 부정맥, 안정 협심증, 또는 편두통으로부터 고통받는 환자의 비강 구멍에 투여하기 위한 비강 전달 시스템을 추가로 제공한다. 본 발명의 비강 전달 시스템은 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 또는 데바파밀의 아세테이트 또는 메탄술포네이트 염의 수용액을 투여량 단위 형태로 포함한다. 이 용액은 투과 개선제, 약학적으로 허용가능한 부형제 및/또는 pH 조정제를 포함하지만 이에 한정되지 않는 다른 물질을 추가로 함유할 수 있다. 비강 전달 시스템은 펌프 분무 투여형으로서의 투여량 단위 형태를 포함한다. 이러한 방식으로, 비강 전달 시스템은 심장 부정맥, 안정 협심증, 또는 편두통 에피소드 동안 환자의 비강 구멍 내로 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 또는 데바파밀의 아세테이트 또는 메탄술포네이트 염을 함유하는 수용액을 투여하는데 사용될 수 있다. 에피소드가 시작되면, 환자는 비강 구멍 내로 비강 전달 시스템의 애플리케이터를 삽입하고 시스템의 펌프에 압축 압력을 가함으로써 이러한 활성 화합물 중 하나를 함유하는 이 제형을 쉽게 자가 투여할 수 있다. 이것은 활성 화합물의 염의 수용액을 포함하는 분무의 비강 구멍 내로 및 비강 상피로의 방출을 촉발할 것이다.

[0095] 비강 전달 시스템은 시판되는 비강 전달 시스템, 예를 들어 글락소스미스클라인(GlaxoSmithKline)(영국, 브렌트포드)이 판매하는 이미트렉스®(Imitrex®)(수마트립탄)과 임팩스 팔마슈티칼즈(Impax Pharmaceuticals)(미국, 캘리포니아주 헤이워드)가 판매하는 조미그®(Zomig®)(졸미트립탄)와 같은 이러한 약물을 전달하기 위해 사용되는 것과 유사하다. 이러한 시스템은 바이알, 피스톤, 소용돌이 챔버 및 액추에이터를 포함한다. 액추에이터에 압력을 가하면 액체는 강제로 소용돌이 챔버를 통하게 되고 분무로 방출된다. 이러한 비강 전달 시스템은 일정 분무량의 방출을 달성하기 위해 재현가능한 압력을 시스템에 가하는 것을 보장하도록 압력 포인트 메커니즘을 종종 포함한다 (문헌[Rapoport, et al., *Headache*, 2006, 46:S192-S201]). 본 발명의 비강 전달 시스템은 4 개 이하 (예: 1, 2, 3 또는 4 개)의 단일 펌프 분무 투여량을 함유하는 투여량 단위 형태를 포함한다. 대안적인 실시양태에서, 투여량 단위 형태는 2 개 이하(예: 1 또는 2 개)의 단일 펌프 분무 투여량을 포함한다. 투여량 단위 형태는 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 또는 데바파밀의 염을 포함하는 200 μL(예 : 200 μL, 190 μL, 180 μL, 170 μL, 160 μL, 150 μL, 140 μL, 130 μL, 120 μL, 110 μL 또는 100 μL) 이하의 수용액의 전달을 위해 구성될 수 있다. 대안적인 실시양태에서, 투여량 단위 형태는 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 또는 데바파밀의 아세테이트 또는 메탄술포네이트 염을 포함하는 150 μL(예 : 150 μL, 140 μL, 130 μL, 120 μL, 110 μL 또는 100 μL) 이하의 수용액의 전달을 위해 구성될 수 있다.

[0096] *제형 방법*

[0097] 본 발명은 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 또는 데바파밀의 염을 포함하는 수용액을 제조하는 방법을 추가로 제공한다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 이들 화합물 중 하나의 유리 염기는

제1 용해된 산을 포함하는 용액으로 처리된다. 생성된 혼합물은 화합물의 양성자화된 아미니움 형태 및 제1 용해된 산의 콘쥬게이트 염기를 포함하는 산 부가 염을 함유한다. 활성 화합물의 염의 형성에 적합한 제1 용해된 산의 예시는 아세트산 및 메탄술폰산을 포함한다. 이 용액에 EDTA를 첨가할 수 있다. 제1 용해된 산은 상기 화합물 및 0.5 내지 1.5 몰 당량의 산을 함유하는 염을 형성하도록 화합물에 첨가될 수 있다. 예를 들어 상기 화합물 및 상기 화합물에 대하여 0.5 내지 1.5 몰 당량의 아세트산을 함유하는 염을 형성하기 위해 상기 화합물을 아세트산으로 처리할 수 있다. 대안으로는, 상기 화합물 및 상기 화합물에 대하여 0.5 내지 1.5 몰 당량의 메탄술폰산을 함유하는 염을 형성하기 위해 상기 화합물을 메탄술폰산으로 처리할 수 있다. 특정 실시양태에서, 염을 함유하는 혼합물은 화합물이 혼합물 내에 완전히 분산될 때까지 가열되고 기계적으로 교반된다. 추가의 실시양태에서, 혼합물의 pH는 이 혼합물에 제2 용해된 산을 포함하는 용액을 첨가함으로써 조정된다. 제형의 pH를 조정하는데 유용한 제2 용해된 산의 예는 아세트산, 황산 및 메탄술폰산을 포함한다. 바람직한 실시양태에서, 제2 용해된 산은 황산이다. 특정 실시양태에서, 혼합물 중의 화합물의 최종 농도가 적어도 1 밀리리터 당 300 mg(예: 300 mg/mL, 310 mg/mL, 320 mg/mL, 330 mg/mL, 340 mg/mL, 350 mg/mL, 360 mg/mL, 370 mg/mL, 380 mg/mL, 390 mg/mL, 400 mg/mL, 410 mg/mL, 420 mg/mL, 430 mg/mL, 440 mg/mL, 450 mg/mL, 460 mg/mL, 470 mg/mL, 480 mg/mL, 490 mg/mL, 500 mg/mL, 510 mg/mL, 520 mg/mL, 530 mg/mL, 540 mg/mL, 550 mg/mL, 560 mg/mL, 570 mg/mL, 580 mg/mL, 590 mg/mL, 600 mg/mL 등)이 되도록 용액을 계속하여 희석한다.

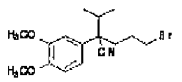
[0098] 본원에 기재된 화합물, 예를 들어 화합물 I, 베라파밀, 갈로파밀 또는 데바파밀의 아세테이트 및 메탄술포네이트 염은 수용액에서 매우 높은 용해도를 나타낼 수 있다. 이들 염 중 하나를 함유하는 수용액은 고농도 및 저온에서도 장시간 동안 균질하게 남아있을 수 있다. 예를 들어, 화합물 I 및 상기 화합물에 대해 0.5 내지 1.5 몰 당량의 아세트산 또는 메탄술폰산을 함유하는 고도로 농축된 용액은 관찰가능한 침전물 없이 실온에서 균질하게 남아있다. 특정 실시양태에서, 이 용액은 10 ℃에서 적어도 4 일 동안 균질하게 남아있고, 대안적인 실시양태에서는 이 용액은 2 내지 5 ℃에서 적어도 7 일 동안 균질하게 남아있다. 예를 들어 화합물 I 300 mg/mL, 1 몰 당량 메탄술폰산, 10 mM 아세트산 나트륨 및 5 mM EDTA 이나트륨을 함유하는, 메탄술폰산으로 pH를 4.5로 조정한 수용액은 실온 및 2 내지 5 ℃에서 관찰가능한 침전물 없이 균질하게 남아있다. 또한, 이 용액은 심지어 0 ℃에서 적어도 7 일 동안 균질하게 남아있다. 추가적으로, 화합물 I 400 mg/mL, 화합물 I에 대한 1 몰 당량의 메탄술폰산, 10 mM 아세트산 나트륨 및 5 mM EDTA 이나트륨을 함유하는, 메탄술폰산으로 pH를 4.5로 조정한 수용액도 실온, 2 내지 5 ℃에서 균질하게 남아있으며, 0 ℃에서 적어도 7 일 동안 균질하게 남아있다. 다른 예시에서, 화합물 I 350 mg/mL 및 화합물 I에 대한 1 몰 당량 아세트산을 함유하는, 3.6 M 황산으로 pH를 4.5로 조정한 용액은 실온에서 균질하게 남아있고 10 ℃에서 적어도 3 일 동안 균질하게 남아있다. 추가로, 500 mg/mL 초과 화합물 I 및 화합물 I에 대하여 1 몰 당량의 아세트산을 함유하는, 3.6 M 황산으로 pH를 4.5로 조정한 용액은 실온에서 균질하게 남아있다.

[0099] 본 발명이 보다 완전하게 이해될 수 있도록, 하기 실시예를 제시한다. 이들 실시예는 단지 설명의 목적을 위한 것이며 본 발명의 범위를 어떤 방식으로든 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0100] **실시예**

[0101] **실시예 1:** 메틸 3-(2-((4-시아노-4-(3,4-디메톡시페닐)-5-메틸헥실)(메틸)아미노)에틸)벤조에이트 합성

[0102] I 부: 5-브로모-2-(3,4-디메톡시페닐)-2-이소프로필펜탄니트릴의 합성:

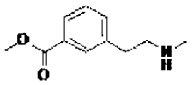
[0103] 
(II)

[0104] *방법 A, 단계 1*: -30 ℃에서 테트라히드로푸란(THF) 141 mL 중의 (3,4-디메톡시페닐)아세토니트릴 9.99 g(56.4 mmol)의 용액에 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(NaHMDS, THF 중 1.0 M) 56.4 mL (56.4 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 -30 ℃에서 10 분 동안 교반시키고, 2-브로모프로판 10.6 mL (113.0 mmol)를 첨가하였다. 혼합물을 2 시간(h) 동안 가열하여 환류시킨 후, 22 ℃에서 약 16 시간 동안 방치하였다. 포화 NH_4Cl 수용액을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 먼저 헥산으로, 이어서 점차적으로 15 % 에틸 아세테이트/헥산까지 증가시켜 용리시킨 실리카 겔의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸부탄니트릴을 오일로서 수득하였다.

[0105] *방법 A, 단계 2* : -30 ℃에서 테트라히드로푸란(THF) 126 mL 중의 2-(3,4-디메톡시페닐)-3-메틸부탄니트릴

11.21 g (51.1 mmol)의 용액에 나트륨 비스(트리메틸실릴)아미드(NaHMDS, THF 중 1.0 M) 46.0 mL (46.0 mmol)를 천천히 첨가하였다. 혼합물을 -30 ℃에서 10 분 동안 교반시키고, 1,3-디브로모프로판 9.40 mL (256 mmol)을 적하 첨가하였다. 혼합물을 22 ℃로 가온시키고 약 16 시간 동안 교반시켰다. 이어서, 포화 NH_4Cl 수용액을 첨가하고 혼합물을 에틸 아세테이트로 추출하였다. 유기층을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고 증발시켰다. 잔류물을 먼저 헥산으로, 이어서 점차적으로 15 % 에틸 아세테이트/헥산까지 증가시켜 용리시킨 실리카 겔의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 5-브로모-2-(3,4-디메톡시페닐)-2-이소프로필펜탄니트릴을 오일로서 수득하였다.

[0106] 2 부: 메틸 3-(2-(메틸아미노)에틸)벤조에이트의 합성:



(III)

[0107]

[0108] 메탄올 36 mL 중의 메틸 3-브로모메틸벤조에이트 5.71 g (24.9 mmol)의 용액에 시안화 칼륨 2.11 g (32.4 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 약 16 시간 동안 환류시키고, 22 ℃로 냉각시키고 여과하였다. 여과액을 증발시키고, 잔류물을 먼저 헥산으로, 이어서 점차적으로 15 % 에틸 아세테이트/헥산까지 증가시켜 용리시킨 실리카 겔의 플래쉬 크로마토그래피에 의해 정제시켜 메틸 3-(시아노메틸)벤조에이트를 수득하였다. -10 ℃에서 교반된, THF 31 mL 중의 메틸 3-(시아노메틸)벤조에이트 1.31 g (7.48 mmol)의 용액에 수소화 붕소 나트륨 710 mg (18.7 mmol)을 천천히 첨가하고, 이어서 트리플루오로아세트산 1.44 mL (18.7 mmol)를 첨가했다. 혼합물을 22 ℃로 가온시키고 약 16 시간 동안 교반시켰다. 약 100 mL의 물을 혼합물에 조심스럽게 첨가하였다(가스 발생). 혼합물을 에틸 아세테이트(5 x 50 mL)로 추출하였다. 유기 상을 염수로 세척하고, 건조시키고(Na_2SO_4), 여과하고, 증발시켜 메틸 3-(2-아미노에틸)벤조에이트를 수득하고, 이를 정제하지 않고 다음 단계에서 사용하였다.

[0109] *방법 B*: 테트라히드로푸란(THF) 71 mL 중의 메틸 3-(2-아미노에틸)벤조에이트 5.12 g (28.6 mmol)에 BOC_2O 7.48 g (34.3 mmol)을 첨가하였다. 혼합물을 22 ℃에서 약 16 시간 동안 교반시키고 100 mL의 물을 첨가하였다. 혼합물을 에틸 아세테이트 (2 x 100 mL)로 추출하고, 유기 상을 염수로 세척하고, 건조시키고 (Na_2SO_4), 증발시켰다. 잔류물을 먼저 헥산으로, 이어서 점차적으로 20 % 에틸 아세테이트/헥산까지 증가시켜 용리시킨 실리카 겔의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 방법 C(이하 기재)에 의해 III으로 더 전환되는 메틸 3-(2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에틸)벤조에이트를 수득하였다.

[0110] *방법 C, 단계 1*: 0 ℃에서 질소 대기하에 건조 THF 중 메틸 3-(2-(tert-부톡시카르보닐아미노)에틸)벤조에이트의 용액에 NaHMDS(THF 중 1.0 M)를 적하 첨가하였다. 10 분 동안 교반시킨 후, 디메틸 술페이트를 첨가하고 이어서 반응물을 22 ℃로 가온시키고 약 16 시간 동안 교반시켰다. 포화 $NaHCO_3$ 25 mL를 첨가하여 반응을 급냉시키고 혼합물을 DCM(2 x 25 mL)으로 추출하였다. 합쳐진 유기 추출물을 건조시키고(Na_2SO_4), 증발시키고, 잔류물을 먼저 헥산으로, 이어서 점차적으로 10 % 에틸 아세테이트/헥산까지 증가시켜 용리시킨 실리카 겔의 플래시 크로마토그래피에 의해 정제시켜, 메틸 3-(2-(tert-부톡시카르보닐)(메틸)아미노)에틸)벤조에이트를 수득하였다.

[0111] *방법 C, 단계 2*: 0 ℃에서 DCM 중 메틸 3-(2-(tert-부톡시카르보닐(메틸)아미노)에틸)벤조에이트 용액에 트리플루오로아세트산(TFA)을 첨가하였다. 반응물을 22 ℃로 가온시키고 3 시간 동안 교반시킨 후 용매를 증발시켰다. 잔류물을 에틸 아세테이트 100 mL와 NaCl로 포화시킨 1 N NaOH 100 mL 사이에 분배시켰다. 수성층을 에틸 아세테이트(6 x 50 mL)로 역추출하고, 합쳐진 유기물을 건조시키고 (Na_2SO_4), 증발시켜 무색 오일로서 2c를 수득하였다.

[0112] III 부: 화합물 II와 화합물 III의 반응으로 화합물 I을 만들어냈다. 질량 분석에 의한 생성물의 분석은 화합물 I의 M+H 분자 이온에 상응하는 453의 질량-대-전하 비 (m/z)를 갖는 피크를 나타내었다.

[0113] **실시예 2** : 화합물 I의 아세테이트 염의 농축 용액

[0114] 화합물 I의 아세테이트 염의 농축 수용액을 하기 프로토콜에 따라 형성하였다:

[0115] 진한 황산을 물에 희석하고 밀폐된 병에서 수동으로 혼합하여 병마개를 풀어서 주기적으로 압력을 배출시킴으로써 7.5 M 황산 수용액을 먼저 제조한다. 별도로 화합물 I 175 ± 1.0 g을 예열된 용기에서 유리병으로 분배하

고 수조에서 50 ± 2 ℃의 온도로 유지시킨다. 다음으로, 4.0 M 아세트산 용액 96.7 ± 0.2 mL를 화합물 I에 첨가하고, 이어서 31.8 mM EDTA 용액 83.3 mL ± 0.2 mL를 첨가한다. 화합물 I의 (-)거울상 이성질체(S-거울상 이성질체)를 함유하는 혼합물을 50 ± 2 ℃로 유지시키고 두 번의 첨가 동안 자기 교반 막대를 사용하여 교반시킨다. 화합물이 혼합물 전체에 걸쳐 완전히 분산된 것처럼 보일 때까지 가열 및 교반을 계속한다.

[0116] 화합물 I의 완전한 분산시, 7.5 M 황산 용액을 5.0 ± 0.1의 pH에 도달할 때까지 화합물 I 혼합물에 적하 첨가한다. 이 시점에서 가열을 중단하고 혼합물을 계속 교반시킨다. 그런 다음 혼합물을 상온의 2 ℃ 이내로 냉각시킨다. 이어서 0.9 M 황산 용액을 4.5 ± 0.1의 pH에 도달할 때까지 혼합물에 적하 첨가한다. 이어서, 혼합물에 물을 첨가함으로써 화합물 I을 함유하는 혼합물을 최종 목표 부피의 90 %로 희석시키고, 이 희석 후에 pH를 모니터링한다. 필요한 경우 0.9 M 황산을 적하 첨가하여 pH를 다시 4.5 ± 0.1로 낮춘다. 그러면 혼합물은 물의 첨가에 의해 최종 목표 부피로 희석된다.

[0117] 이 프로토콜은 화합물 I의 메탄술포네이트 염의 농축된 용액을 제공하도록 용이하게 적용될 수 있다.

[0118] **실시예 3**: 화합물 I의 비강 투여

[0119] PSVT의 에피소드를 경험하는 환자는 화합물 I의 치료 유효량을 비강 자가 투여하고 이 에피소드의 증상을 완화시키기 위해 화합물 I의 아세테이트 또는 메탄술포네이트 염을 함유하는 비강 전달 시스템을 사용할 수 있다. PSVT 에피소드가 시작되면, 환자는 시스템의 애플리케이터가 비강 구멍 내로 삽입될 수 있도록 비강 전달 시스템을 코까지 쥘 수 있다. 비강 전달 시스템은 전형적으로 검지 및 중지 사이에 쥐게 되고, 환자의 엄지손가락은 액추에이터 상에 놓여지게 된다. 이 과정은 시판되는 비강 전달 시스템, 예를 들어 글락소스미스클라인(영국, 브렌트포드)이 판매하는 이미트렉스®(수마트립탄)과 임팩스 팔마슈티칼즈(미국, 캘리포니아주 헤이워드)가 판매하는 조미그®(졸미트립탄)와 같은 이러한 약물을 전달하기 위해 사용되는 것과 유사하다. 그런 다음 환자는 액추에이터에 압력을 가할 수 있고, 용해된 화합물 I의 아세테이트 또는 메탄술포네이트 염을 함유하는 액체 용액은 강제로 소용돌이 챔버를 통하게 되고 애플리케이터의 팁으로부터 분무로서 용액의 방출을 야기한다. 용액은 60 mg 이상의 화합물 I을 비강 상피에 전달하기 위해 1, 2, 3 또는 4 개의 단일 펌프 분무 투여량으로 투여될 수 있다.

[0120] 상기한 바와 같이 투여된 분무는 화합물 I의 아세테이트 또는 메탄술포네이트 염을 함유하는 용액을 비강 상피에 전달하여 화합물 I이 상피를 투과하여 신속하게 혈류에 유입될 수 있게 한다. 이러한 방식으로 투여된 화합물 I의 아세테이트 또는 메탄술포네이트 염은 환자에게 투여한 후 3 내지 5 분 이내에 혈장 내 최대 농도에 도달하고, 투여 50 내지 60 분 이내에 혈장 내 화합물의 최소 농도가 관찰된다. 이러한 방식으로, 환자는 투여 바로 직후 PSVT 에피소드로부터 경감을 경험하고, 화합물 I의 이상적인 약력학 프로파일로 인해, 약물은 부작용을 유발할 만큼 충분히 길게 혈류 내에 머무르지 않는다.

[0121] *다른 실시양태*

[0122] 본 발명은 그것의 특정 실시양태와 관련하여 기재되었지만, 추가의 변형이 가능하며, 본 출원은 일반적으로 본 발명의 원리를 따르는 임의의 변동, 사용 또는 적용을 포함하는 것으로 의도되는 것이 이해될 것이며, 본 개시내용으로부터의 그러한 벗어남을 포함하는 것은 본 발명이 속하는 분야 내에서 공지된 또는 통상적인 관행 내에서 이루어지며, 앞서 제시한 본질적인 특징에 적용될 수 있다.

[0123] 본원에 언급된 모든 참고 문헌, 특허, 특허 출원 공보 및 특허 출원은 참고 문헌, 특허, 특허 출원 공보 및 특허 출원의 각각이 본원에서 개별적으로 참고로 인용되는 것과 동일한 정도로 참고로서 인용된다.