



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. A61K 31/517 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년05월02일 10-0713573 2007년04월25일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2002-7001796	(65) 공개번호	10-2002-0016947
(22) 출원일자	2002년02월08일	(43) 공개일자	2002년03월06일
심사청구일자	2005년08월04일		
번역문 제출일자	2002년02월08일		
(86) 국제출원번호	PCT/EP2000/007613	(87) 국제공개번호	WO 2001/10425
국제출원일자	2000년08월05일	국제공개일자	2001년02월15일

(81) 지정국

국내특허 : 아랍에미리트, 안티구와바부다, 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 코스타리카, 체코, 독일, 덴마크, 도미니카, 알제리, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그라나다, 그루지야, 가나, 감비아, 크로아티아, 헝가리, 인도네시아, 이스라엘, 인도, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 모로코, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 슬로베니아, 슬로바키아, 시에라리온, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 탄자니아, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 세르비아 앤 몬테네그로, 남아프리카, 짐바브웨, 쿠바, 북한, 베트남, 벨리제, 모잠비크,

AP ARIPO특허 : 가나, 감비아, 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 시에라리온, 스와질랜드, 탄자니아, 우간다, 짐바브웨, 모잠비크,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 사이프러스, 독일, 덴마크, 스페인, 핀란드, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 기니 비사우, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고,

(30) 우선권주장 19937304.3 1999년08월10일 독일(DE)

(73) 특허권자 베링거 잉겔하임 파르마 게엠베하 운트 코 카게
독일 테-55216 잉겔하임 암 라인 빙거슈트라쎄173

(72) 발명자 두드스앙리
독일테-88447바르트하우젠프라이헤르-폰-뢰니히-슈트라쎄6

 루돌프클라우스
독일테-88447바르트하우젠외슈백11

 에베를라인볼프강
독일테-88400비베라호오베레아우6

- (H) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(2,4-디하이드로-5-페닐-3(3H)-옥소-1,2,4-트리아졸-2-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (I) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(2,4-디하이드로-5-페닐-3(3H)-옥소-1,2,4-트리아졸-2-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (J) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(2,4-디하이드로-5-페닐-3(3H)-옥소-1,2,4-트리아졸-2-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페라진,
- (K) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소티에노[3,2-d]피리미딘-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (L) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-4-[3-(트리-플루오로메틸)페닐]-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-에틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (M) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-헥실-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (N) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-사이클로프로필메틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (O) 1-[N-[[4-[3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일]-1-피페리디닐]카보닐]-3-에테닐-D,L-페닐알라닐]-4-(헥사하이드로-1H-1-아제피닐)-피페리딘,
- (P) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]-2-[(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)메틸]-1,4-디옥소부틸]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (Q) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[N-(아미노카보닐)-N-페닐-아미노]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (R) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(5-메톡시-4-피리미디닐)-피페라진,
- (S) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(1,1-디옥시도-3(4H)-옥소-1,2,4-벤조티아디아진-2-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (T) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[2(1H)-옥소퀴놀린-3-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (U) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-[3-(디메틸아미노)프로필]-피페라진,
- (V) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(4-메틸-1-피페라지닐)-피페리딘,
- (W) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-[(1-메틸-4-피페리디닐)카보닐]-피페라진,
- (X) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-[(1-메틸-4-피페라지닐)카보닐]-피페라진,
- (Y) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-[4-[4-(디메틸아미노)부틸]페닐]-피페라진,

- (Z) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-[4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐]-피페리딘,
- (AA) 1-[N²-[[4-(1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-N'-메틸-D-트립틸]-4-(4-메틸-1-피페라지닐)-피페리딘,
- (AB) 1-[N²-[[4-(1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-N'-(1,1-디메틸에톡시카보닐)-D-트립틸]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (AC) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]-2-[(3,5-디브로모-4-메틸페닐)메틸]-1,4-디옥소부틸]-4-(4-메틸-1-피페라지닐)-피페리딘,
- (AD) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]-2-[(3,5-디브로모-4-메톡시페닐)메틸]-1,4-디옥소부틸]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (AE) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]-2-[(3,4-디브로모페닐)메틸]-1,4-디옥소부틸]-4-(4-메틸-1-피페라지닐)-피페리딘,
- (AF) 1-[N²-[N-[[4-(1,3-디하이드로-2(2H)-옥소벤즈이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-3,5-디브로모-D-티로실]-L-라이실]-4-(4-피리디닐)-피페라진,
- (AG) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-6-하이드록시-2(2H)-옥소벤즈이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (AH) 1-[N²-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-2(2H)-옥소벤즈이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-N⁶,N⁶-디메틸-L-라이실]-4-(4-피리디닐)-피페라진,
- (AI) 1-[N²-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-N⁶,N⁶-디메틸-L-라이실]-4-(4-피리디닐)-피페라진,
- (AJ) (R,S)-1-[2-(4-아미노-3,5-디브로모벤조일)-4-[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]-4-옥소부틸]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (AK) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2,2-디옥시도-2,1,3-벤조티아디아진-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (AL) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-2(2H)-옥소이미다조[4,5-c]퀴놀린-3-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)카보닐]-피페리딘,
- (AM) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (AN) 1-[N²-[3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-N⁶,N⁶-디메틸-L-라이실]-4-(4-피리디닐)-피페라진,
- (AO) 1-[4-아미노-N-[[4-[4-(3-브로모페닐)-1,3-디하이드로-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-3,5-디브로모-D-페닐알라닐]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (AP) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(4-메틸-1-피페라지닐)-피페리딘,

- (AQ) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (AR) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(엑소-8-메틸-8-아자비사이클로[3,2,1]옥트-3-일)-피페라진,
- (AS) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (AT) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-에틸-4-피페리디닐)-피페라진,
- (AU) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(헥사하이드로-4-메틸-1H-1,4-디아제핀-1-일)피페리딘,
- (AV) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-[1-(메틸설포닐)-4-피페리디닐]-피페리딘,
- (AW) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (AX) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-(헥사하이드로-1H-1-아제피닐)-피페리딘,
- (AY) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (AZ) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(엑소-8-메틸-8-아자비사이클로[3,2,1]옥트-3-일)-피페라진,
- (BA) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페라진,
- (BB) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (BC) 1-[N⁶-아세틸-N²-[3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-L-라이실]-4-(4-피리디닐)-피페라진,
- (BD) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-(헥사하이드로-1H-1-아제피닐)-피페리딘,
- (BE) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-(3-티에닐)-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (BF) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (BG) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-[1-(하이드록시카보닐-메틸)-4-피페리디닐]-피페리딘,

- (BH) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-메틸설포닐-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (BI) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-(4-피페리디닐)-피페리딘,
- (BJ) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-에틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (BK) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-(3-하이드록시-페닐)-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (BL) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-(헥사하이드로-1H-1-아제피닐)-피페리딘,
- (BM) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (BN) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[4-(3-브로모페닐)-1,3-디하이드로-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(엑소-8-메틸-8-아자비사이클로[3,2,1]옥트-3-일)-피페라진,
- (BO) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-에틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (BP) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-에틸-4-피페리디닐)-피페라진,
- (BQ) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-4-(3-메톡시페닐)-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(엑소-8-메틸-8-아자비사이클로[3,2,1]옥트-3-일)-피페라진,
- (BR) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-[1-(사이클로프로필-메틸)-4-피페리디닐]-피페리딘,
- (BS) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(헥사하이드로-1H-1-아제피닐)-피페리딘,
- (BT) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(4-피페리디닐)-피페리딘,
- (BU) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-(4-피페리디닐)-피페리딘,
- (BV) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페라진,
- (BW) 1-[N2-[3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-L-라이실]-4-(4-피페리디닐)-피페라진,
- (BX) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-(3-티에닐)-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (BY) 1-[4-아미노-N-[[4-[4-(3-클로로페닐)-1,3-디하이드로-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-3,5-디브로모-D-페닐알라닐]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페리딘,

(BZ) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(헥사하이드로-1H-1-아제피닐)-피페리딘,

(CA) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페라진,

(CB) 1-[4-아미노-N-[[4-[4-(3-클로로페닐)-1,3-디하이드로-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-3,5-디브로모-D-페닐알라닐]-4-(헥사하이드로-1H-1-아제피닐)-피페리딘,

(CC) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(4-피리디닐)-피페라진,

(CD) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페리딘,

(CE) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-[4-(1-옥소에틸)페닐]-피페라진,

(CF) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-[3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페라진,

(CG) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-4-(3-니트로-페닐)-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페리딘,

(CH) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피롤리디닐)-피페리딘,

(CI) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(헥사하이드로-1H-1-아제피닐)-피페리딘,

(CJ) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-(3-티에닐)-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페라진 및 이의 생리적으로 허용되는 염으로 이루어진 그룹에서 선택된 CGRP 길항제와, 아비트립탄, 엘레트립탄, 나라트립탄, 리자트립탄, 수마트립탄 및 졸미트립탄으로 이루어진 그룹에서 선택된 CGRP 방출 억제제로부터 선택된 활성 물질을 함유하고 하나 이상의 불활성 담체, 희석제 또는 이들 둘 다를 함유할 수 있는 폐경기 안면홍조 치료용 약제학적 조성물.

청구항 2.

제1항에 있어서, 단일 활성 물질을 사용하는 단일 요법(monotherapy)으로서 사용됨을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 3.

제1항에 있어서, 호르몬 대체 요법에 추가하여 사용됨을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 4.

제1항에 있어서, 활성 물질이 CGRP 길항제임을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 5.

삭제

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

명세서

안면홍조는 이의 생리가 아직 완전하게는 설명되지 않은 폐경전후기/폐경후 증후군의 통상적인 증상이다. 복잡하게 조정되고 종종 부작용 때문에 장기간 사용할 수 없는 호르몬 대체 요법과는 별도로, 이러한 일반적으로 문제가 되는 상태에 대한 부작용이 거의 없는 간단한 치료법은 이제까지 존재하지 않았다.

안면홍조는 혈관확장 및 증가된 혈류에 의해 유발된다. 다수의 문헌에는 CGRP(칼시토닌 유전자 관련 펩타이드)가 당해 신경 펩타이드의 혈관확장 특성 때문에 에스트로겐 결핍 여성의 폐경기 안면홍조를 발생시키는데 역할을 한다고 언급되어 있다[참조: [1]: J. Endocrinol. (1995), 146(3), 431-437; [2]: Acta Physiol. Scand. (1998), 162(4), 517-522; [3]: Am. J. Obstet. Gynecol. (1996), 175(3, Pt. 1), 638-642]. 폐경기 증후군을 치료하기 위한 CGRP 길항제의 치료학적 용도는 과거에 문헌에 제안된 바 없다.

본원에 이르러, CGRP 작용을 길항하는 물질(CGRP 길항제) 또는 감각 신경 말단으로부터의 CGRP 방출을 억제 또는 감소시키는 물질(CGRP 방출 억제제)에 의해 폐경기 안면홍조 증상이 효과적으로 방지되거나 이들의 고통스런 작용이 실질적으로 완화되며, 이러한 치료학적 접근방법은 특히 부작용이 없기 때문에 호르몬 대체 요법보다 우수한 것으로 밝혀졌다.

따라서, 본 발명은 예방 및 급성병 치료 둘 다를 포함하여, 폐경기 안면홍조를 억제하기 위한 CGRP 길항제 및/또는 CGRP 방출 억제제의 용도에 관한 것이다. 본 발명에 따르는 용도는 바람직하게는 단일 물질을 사용하는 단일 요법(monotherapy)을 포함하지만, 또한 특정 그룹의 활성 물질들로부터 선택된 다수의 물질을 사용하는 복합 요법도 포함한다. 게다가, 본 발명에 따르는 치료를 통상적인 호르몬 대체 요법에 추가하여 수행할 수 있다.

또한, 본 발명은 폐경기 안면홍조 치료용 약제학적 조성물을 제조하기 위한 CGRP 길항제 및/또는 CGRP 방출 억제제의 용도 뿐만 아니라, 하나 이상의 CGRP 길항제 및/또는 CGRP 방출 억제제를 활성 물질로서 함유하는 상응하는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

본 발명의 목적을 위해, CGRP의 공지된 작용을 길항하거나 감각 신경 말단으로부터의 CGRP의 방출을 억제하는 약제학적으로 허용되는 활성 물질을 사용할 수 있다.

CGRP 길항제의 예는 국제 공개공보 WO 제98/11128호 및 독일 특허원 제199 11 039호에 기재된 아미노산 유도체 뿐만 아니라 국제 공개공보 WO 제98/56779호, 국제 공개공보 WO 제98/09630호 및 국제 공개공보 WO 제97/09046호에 기재된 비-펩타이드성 활성 물질을 포함한다.

CGRP 방출 억제제의 예는 세로토닌 5-HT_{1D}-효능제, 예를 들면, 아비트립탄, 엘레트립탄, 나라트립탄, 리자트립탄, 수마트립탄 또는 졸미트립탄 뿐만 아니라 5-HT_{1F}-효능제 또는 NPY-효능제를 포함한다.

국제 공개공보 WO 제98/11128호에 기재된 CGRP 길항제 중에서, 예를 들면, 아래의 화합물들을 폐경기 안면홍조 치료를 위해 상응하는 약제학적 조성물의 활성 성분으로서 상응하는 약제학적 조성물 제조에 사용할 수 있다:

- (A) 1-[N²-[3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-L-라이실]-4-(4-피리디닐)-피페라진,
- (B) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(2,3,4,5-테트라하이드로-2(1H)-옥소-1,3-벤조디아제핀-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (C) 1-[N²-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-L-라이실]-4-(4-피리디닐)-피페라진,
- (D) 1-[N²-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-L-라이실]-4-(4-피리디닐)-피페리딘,
- (E) 1-[N²-[3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-L-라이실]-4-(4-피리디닐)-피페라진,
- (F) 1-[N²-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐-알라닐]-L-라이실]-4-(4-피리디닐)-피페라진,
- (G) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소티에노[3,4-d]-피리미딘-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (H) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(2,4-디하이드로-5-페닐-3(3H)-옥소-1,2,4-트리아졸-2-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐-알라닐]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (I) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(2,4-디하이드로-5-페닐-3(3H)-옥소-1,2,4-트리아졸-2-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐-알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (J) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(2,4-디하이드로-5-페닐-3(3H)-옥소-1,2,4-트리아졸-2-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐-알라닐]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페라진,
- (K) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소티에노[3,2-d]피리미딘-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (L) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-4-[3-(트리-플루오로메틸)페닐]-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-에틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (M) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-헥실-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (N) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-사이클로프로필메틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (O) 1-[N-[[4-[3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일]-1-피페리디닐]카보닐]-3-에테닐-D,L-페닐알라닐]-4-(헥사하이드로-1H-1-아제피닐)-피페리딘,
- (P) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]-2-[(4-하이드록시-3,5-디메틸페닐)메틸]-1,4-디옥소부틸]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,

- (Q) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[N-(아미노카보닐)-N-페닐-아미노]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (R) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(5-메톡시-4-피리미디닐)-피페라진,
- (S) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(1,1-디옥시도-3(4H)-옥소-1,2,4-벤조티아디아진-2-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (T) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[2(1H)-옥소퀴놀린-3-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (U) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-[3-(디메틸아미노)프로필]-피페라진,
- (V) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(4-메틸-1-피페라지닐)-피페리딘,
- (W) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-[(1-메틸-4-피페리디닐)카보닐]-피페라진,
- (X) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-[(1-메틸-4-피페라지닐)카보닐]-피페라진,
- (Y) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-[4-[4-(디메틸아미노)부틸]페닐]-피페라진,
- (Z) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-[4-(디메틸아미노)-1-피페리디닐]-피페리딘,
- (AA) 1-[N²-[[4-(1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-N'-메틸-D-트립틸]-4-(4-메틸-1-피페라지닐)-피페리딘,
- (AB) 1-[N²-[[4-(1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-N'-(1,1-디메틸에톡시카보닐)-D-트립틸]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (AC) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]-2-[(3,5-디브로모-4-메틸페닐)메틸]-1,4-디옥소부틸]-4-(4-메틸-1-피페라지닐)-피페리딘,
- (AD) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]-2-[(3,5-디브로모-4-메톡시페닐)메틸]-1,4-디옥소부틸]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (AE) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]-2-[(3,4-디브로모페닐)메틸]-1,4-디옥소부틸]-4-(4-메틸-1-피페라지닐)-피페리딘,
- (AF) 1-[N²-[N-[[4-(1,3-디하이드로-2(2H)-옥소벤즈이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-3,5-디브로모-D-티로실]-L-라이실]-4-(4-피리디닐)-피페라진,
- (AG) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-6-하이드록시-2(2H)-옥소벤즈이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,

- (AH) 1-[N²-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[4-(1,3-디하이드로-2(2H)-옥소벤즈이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-N⁶,N⁶-디메틸-L-라이실]-4-(4-피리디닐)-피페라진,
- (AI) 1-[N²-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-N⁶,N⁶-디메틸-L-라이실]-4-(4-피리디닐)-피페라진,
- (AJ) (R,S)-1-[2-(4-아미노-3,5-디브로모벤조일)-4-[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]-4-옥소부틸]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (AK) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[4-(3,4-디하이드로-2,2-디옥시도-2,1,3-벤조티아디아진-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (AL) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[4-[1,3-디하이드로-2(2H)-옥소이미다조[4,5-c]퀴놀린-3-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)카보닐]-피페리딘
- (AM) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (AN) 1-[N²-[3,5-디브로모-N-[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-N⁶,N⁶-디메틸-L-라이실]-4-(4-피리디닐)-피페라진,
- (AO) 1-[4-아미노-N-[4-[4-(3-브로모페닐)-1,3-디하이드로-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-3,5-디브로모-D-페닐알라닐]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (AP) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[4-[1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(4-메틸-1-피페라지닐)-피페리딘,
- (AQ) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[4-[1,3-디하이드로-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (AR) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[4-[1,3-디하이드로-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(엑소-8-메틸-8-아자비사이클로[3,2,1]옥트-3-일)-피페라진,
- (AS) 1-[3,5-디브로모-N-[4-(1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (AT) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[4-[1,3-디하이드로-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-에틸-4-피페리디닐)-피페라진,
- (AU) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[4-[1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(헥사하이드로-4-메틸-1H-1,4-디아제핀-1-일)피페리딘,
- (AV) 1-[3,5-디브로모-N-[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-[1-(메틸설포닐)-4-피페리디닐]-피페리딘,
- (AW) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[4-(1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (AX) 1-[3,5-디브로모-N-[4-[1,3-디하이드로-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-(헥사하이드로-1H-1-아제피닐)-피페리딘,

- (AY) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (AZ) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(엑소-8-메틸-8-아자비사이클로[3,2,1]옥트-3-일)-피페라진,
- (BA) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페라진,
- (BB) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (BC) 1-[N⁶-아세틸-N²-[3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-L-라이실]-4-(4-피리디닐)-피페라진,
- (BD) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-(헥사하이드로-1H-1-아제피닐)-피페리딘,
- (BE) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-(3-티에닐)-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (BF) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (BG) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-[1-(하이드록시카보닐-메틸)-4-피페리디닐]-피페리딘,
- (BH) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-메틸설포닐-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (BI) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-(4-피페리디닐)-피페리딘,
- (BJ) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-에틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (BK) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-(3-하이드록시-페닐)-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (BL) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-(헥사하이드로-1H-1-아제피닐)-피페리딘,
- (BM) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (BN) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[4-(3-브로모페닐)-1,3-디하이드로-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(엑소-8-메틸-8-아자비사이클로[3,2,1]옥트-3-일)-피페라진,
- (BO) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-에틸-4-피페리디닐)-피페리딘,

- (BP) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-에틸-4-피페리디닐)-피페라진,
- (BQ) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-4-(3-메톡시페닐)-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(엑소-8-메틸-8-아자비사이클로[3,2,1]옥트-3-일)-피페라진,
- (BR) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-[1-(사이클로프로필-메틸)-4-피페리디닐]-피페리딘,
- (BS) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(헥사하이드로-1H-1-아제피닐)-피페리딘,
- (BT) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(4-피페리디닐)-피페리딘,
- (BU) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-(4-피페리디닐)-피페리딘,
- (BV) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페라진,
- (BW) 1-[N2-[3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-L-라이실]-4-(4-피페리디닐)-피페라진,
- (BX) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-(3-티에닐)-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,
- (BY) 1-[4-아미노-N-[[4-[4-(3-클로로페닐)-1,3-디하이드로-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-3,5-디브로모-D-페닐알라닐]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (BZ) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(헥사하이드로-1H-1-아제피닐)-피페리딘,
- (CA) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-4-[3-(트리플루오로메틸)페닐]-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페라진,
- (CB) 1-[4-아미노-N-[[4-[4-(3-클로로페닐)-1,3-디하이드로-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-3,5-디브로모-D-페닐알라닐]-4-(헥사하이드로-1H-1-아제피닐)-피페리딘,
- (CC) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(4-피페리디닐)-피페라진,
- (CD) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페리딘,
- (CE) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-[4-(1-옥소에틸)페닐]-피페라진,
- (CF) 1-[3,5-디브로모-N-[[4-[3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페라진,
- (CG) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[1,3-디하이드로-4-(3-니트로-페닐)-2(2H)-옥소이미다졸-1-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페리딘,

(CH) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-[3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일]-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피롤리디닐)-피페리딘,

(CI) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-페닐-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(헥사하이드로-1H-1-아제피닐)-피페리딘,

(CJ) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(1,3-디하이드로-4-(3-티에닐)-2(2H)-옥소이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페라진 및 이들의 토토머(tautomer), 이들의 부분입체이성체, 이들의 거울상 이성체, 이들의 혼합물 및 생리학적으로 허용되는 이들의 염.

반면에, 화합물

(A) 1-[N²-[3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-L-라이실]-4-(4-피리디닐)-피페라진,

(B) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(2,3,4,5-테트라하이드로-2(1H)-옥소-1,3-벤조디아제핀-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,

(I) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(2,4-디하이드로-5-페닐-3(3H)-옥소-1,2,4-트리아졸-2-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,

(J) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(2,4-디하이드로-5-페닐-3(3H)-옥소-1,2,4-트리아졸-2-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페라진,

(AC) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]-2-[(3,5-디브로모-4-메틸페닐)메틸]-1,4-디옥소부틸]-4-(4-메틸-1-피페라지닐)-피페리딘,

(AF) 1-[N²-[N-[[4-(1,3-디하이드로-2(2H)-옥소벤즈이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-3,5-디브로모-D-티로실]-L-라이실]-4-(4-피리디닐)-피페라진,

(AM) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘 및 이들의 토토머, 이들의 부분입체이성체, 이들의 거울상 이성체, 이들의 혼합물 및 생리학적으로 허용되는 이들의 염,

특히 화합물

(A) 1-[N²-[3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-L-라이실]-4-(4-피리디닐)-피페라진,

(B) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(2,3,4,5-테트라하이드로-2(1H)-옥소-1,3-벤조디아제핀-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘 및 이들의 토토머, 이들의 부분입체이성체, 이들의 거울상 이성체, 이들의 혼합물 및 생리학적으로 허용되는 이들의 염이 특히 바람직하다.

목적하는 효과를 나타내는 데 필요한 투여량은 정맥내 또는 피하 투여의 경우, 적합하게는 0.0001 내지 3mg/체중 1kg, 바람직하게는 0.01 내지 1mg/체중 1kg, 경구 또는 비강 투여 또는 흡입 투여의 경우, 0.01 내지 10mg/체중 1kg, 바람직하게는 0.1 내지 10mg/체중 1kg이고, 각각의 경우, 1일 1 내지 3회 투여한다.

CGRP 길항제 및/또는 CGRP 방출 억제제에 의한 치료가 통상적인 호르몬 대체 요법에 대한 보완 수단으로서 제공되는 경우, 위에 기재된 투여량을 감소시키는 것이 바람직하고, 이 경우 투여량은 위에 명기된 하한치의 1/5 내지 위에 명기된 상한치의 1/1일 수 있다.

이러한 목적을 위해, CGRP 길항제 및/또는 CGRP 방출 억제제를 하나 이상의 통상적인 불활성 담체 및/또는 희석제, 예를 들면, 옥수수 전분, 락토스, 글루코스, 미세결정성 셀룰로즈, 마그네슘 스테아레이트, 폴리비닐피롤리돈, 시트르산, 타르타르산, 물, 물/에탄올, 물/글리세롤, 물/소르비톨, 물/폴리에틸렌글리콜, 프로필렌 글리콜, 세틸스테아릴 알콜, 카복시메틸셀룰로즈 또는 지방 물질, 예를 들면, 고형 지방 또는 이들의 적합한 혼합물과 함께 통상적인 생약 제제, 예를 들면, 플레인 (plain) 정제 또는 제피정, 캡슐제, 산제, 현탁제, 용액제, 계량 에어로졸 또는 좌제로 제형화할 수 있다.

폐경기 안면홍조 치료에 특히 적합한 제제는 활성 물질,

(A) 1-[N²-[3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-L-라이실]-4-(4-피리디닐)-피페라진,

(B) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(2,3,4,5-테트라하이드로-2(1H)-옥소-1,3-벤조디아제핀-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,

(I) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(2,4-디하이드로-5-페닐-3(3H)-옥소-1,2,4-트리아졸-2-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐-알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,

(J) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(2,4-디하이드로-5-페닐-3(3H)-옥소-1,2,4-트리아졸-2-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐-알라닐]-4-(1-메틸-4-피페리디닐)-피페라진,

(AC) (R,S)-1-[4-[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]-2-[(3,5-디브로모-4-메틸페닐)메틸]-1,4-디옥소부틸]-4-(4-메틸-1-피페라지닐)-피페리딘,

(AF) 1-[N²-[N-[[4-(1,3-디하이드로-2(2H)-옥소벤즈이미다졸-1-일)-1-피페리디닐]카보닐]-3,5-디브로모-D-티로실]-L-라이실]-4-(4-피리디닐)-피페라진 또는

(AM) 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘 중의 하나를 아래의 약제학적 제형 중의 하나에 함유하는 제제이다:

활성 물질, 바람직하게는 활성 물질 (A) 또는 (B)를 1mg 함유하는 산제 흡입용 캡슐,

활성 물질, 바람직하게는 활성 물질 (A) 또는 (B)를 1mg 함유하는 분무기용 흡입 용액,

활성 물질, 바람직하게는 활성 물질 (A) 또는 (B)를 1mg 함유하는 추진 기체-작동되는(propellant-operated) 계량 에어로졸,

활성 물질, 바람직하게는 활성 물질 (A) 또는 (B)를 1mg 함유하는 비강 스프레이,

활성 물질, 바람직하게는 활성 물질 (B)를 20mg 함유하는 정제,

활성 물질, 바람직하게는 활성 물질 (B)를 20mg 함유하는 캡슐,

활성 물질, 바람직하게는 활성 물질 (A) 또는 (B)를 10mg 함유하는 비강용 수용액,

활성 물질, 바람직하게는 활성 물질 (A) 또는 (B)를 5mg 함유하는 비강용 수용액 또는

활성 물질, 바람직하게는 활성 물질 (A) 또는 (B)를 20mg 함유하는 비강용 현탁제.

CGRP는 감각 신경, 예를 들면, 안면 피부 일부를 자극하는 삼차신경에 의해 방출된다. 사람의 삼차 신경절의 자극은 CGRP 혈장 수준을 증가시켜 안면홍조를 유발시키는 것으로 이미 알려져 있다[참조: [4]: P.J. Goadsby et al., Annals of Neurology, Vol. 23, No. 2, 1988, 193-196.].

CGRP 길항제 및 CGRP 방출 억제제를 사용하여 안면홍조를 성공적으로 치료할 수 있음을 입증하기 위해, 명주원숭이(marmoset)에서 삼차 신경절을 자극하여 내인성 CGRP의 방출 증가를 유도하여 피부 혈관을 통한 혈류를 증가시킨다. 내인성 CGRP에 의해 발생하는 안면 피부를 통한 증가된 혈류를 50% 감소시키는 정맥내 투여량을 측정함으로써 아래의 시험 물질의 효능을 특정화한다:

(A) = 1-[N²-[3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-티로실]-L-라이실]-4-(4-피리디닐)-피페라진,

(B) = 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(2,3,4,5-테트라하이드로-2(1H)-옥소-1,3-벤조디아제핀-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,

(AC) = (R,S)-1-[4-[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]-2-[(3,5-디브로모-4-메틸페닐)메틸]-1,4-디옥소부틸]-4-(4-메틸-1-피페라지닐)-피페리딘,

(AM) = 1-[4-아미노-3,5-디브로모-N-[[4-(3,4-디하이드로-2(1H)-옥소퀴나졸린-3-일)-1-피페리디닐]카보닐]-D-페닐알라닐]-4-(1-피페리디닐)-피페리딘,

(DA) = 수마트립탄 및

(DB) = 졸미트립탄.

발명의 상세한 설명

두 가지 성별의 명주원숭이(300 내지 400g)를 펜토바르비탈을 사용하여 마취시킨다(처음에는 30mg/kg, 복강내, 이어서 6mg/kg/h, 근육내 주입시킨다). 체온은 가열판으로 37℃로 유지시킨다. 판커뮴(Pancurmium)을 근육 완화제로서 투여한다(처음에는 1mg/kg, 이후 매시간마다 0.5mg). 이 동물의 두부를 정위장치(stereotactical apparatus)에 고정시킨다. 두피를 길이방향으로 절개하여 개방한 후, 두개골에 작은 구멍을 뚫고 쌍전극(Rhodes SNES 100)을 삼차 신경절 속으로 하강시킨다.

두개골의 골 구조를 완전히 보여주는 X선을 사용하여 신경절의 위치지정을 보다 용이하게 한다. 추체골은 전극을 위치시키는 가이드로서 작용한다(CCX-디지털 X선 장치). 신경절 내의 전극 위치는 각각의 시험 말기에 모니터링한다. 자극 파라미터는 다음과 같다:

10Hz, 2mA, 2msec, 30초.

안면 피부의 미세혈관내 혈류를 페리플럭스 레이저 도플러 시스템(PeriFlux Laser Doppler System)을 사용하여 레이저 도플러 플로우 측정법(laser Doppler flow measurement)으로 측정한다.

동물을 각각의 경우 30분 간격으로 2 내지 3회의 자극 주기에 노출시킨다. 첫번째 자극은 다른 자극에 대한 기준값으로서 사용한다. 시험 물질을 정맥내 투여한 지 5분 후, 제2 및 제3 자극 주기를 개시한다.

[표 1]

"50% 투여량" = 내인성 CGRP에 의해 유발된 안면 피부를 통한 증가된 혈류를 50% 감소시키는 정맥내 투여량

물질	50% 투여량
A	0.003mg/kg
B	0.042mg/kg
AC	0.018mg/kg
AM	0.046mg/kg
DA	0.280mg/kg
DB	0.035mg/kg

아래의 실시예는 본 발명에 따라 사용하기 위한 CGRP 길항제 또는 CGRP 방출 억제제, 바람직하게는 국제 공개공보 WO 제98/11128호 또는 독일 특허원 제199 11 039호에 기재된 아미노산 유도체 중의 하나, 예를 들면, 위에서 언급한 활성 물질 (A) 및 (B) 중의 하나를 활성 물질로서 함유하는 약제학적 조성물을 기재한다.

실시예 I

활성 물질 (A) 또는 (B) 1mg을 포함하는 산제 흡입용 캡슐

조성:

1개의 산제 흡입용 캡슐은 다음을 함유한다:

활성 물질 (A) 또는 (B) 1.0mg

락토스 20.0mg

경질 젤라틴 캡슐 50.0 mg

71.0 mg

제조방법:

활성 물질을 흡입에 필요한 입자 크기로 분쇄한다. 분쇄된 활성 물질을 락토스와 균질하게 혼합한다. 혼합물을 경질 젤라틴 캡슐 속에 충전한다.

실시예 II

활성 물질 (A) 또는 (B) 1mg을 포함하는 레스피맷(Respimat[®])용 흡입 용액

조성:

1개의 스프레이는 다음을 함유한다:

활성 물질 (A) 또는 (B) 1.0mg

염화벤잘코늄 0.002mg

이나트륨 에테데이트 0.0075mg

정제수 총 15.0 μ l가 되게 하는 양

제조방법:

활성 물질과 염화벤잘코늄을 물에 용해시키고 레스피맷[®] 카트리지에 충전시킨다.

실시예 III

활성 물질 (A) 또는 (B) 1mg을 함유하는 분무기용 흡입 용액

조성:

1개의 바이얼은 다음을 함유한다:

활성 물질 (A) 또는 (B) 0.1g

염화나트륨 0.18g

염화벤잘코늄 0.002g

정제수 총 20.0ml가 되게 하는 양

제조방법:

활성 물질, 염화나트륨 및 염화벤잘코늄을 물에 용해시킨다.

실시에 IV

활성 물질 (A) 또는 (B) 1mg을 추진 기체-작동되는 계량 에어로졸

구성:

1개의 스프레이는 다음을 함유한다:

활성 물질 (A) 또는 (B) 1.0mg

레시틴 0.1%

추진 기체 총 50.0 μ l가 되게 하는 양

제조방법:

미분된 활성 물질을 레시틴과 추진 기체의 혼합물에 균질하게 현탁시킨다. 현탁제를 계량밸브가 장착된 가압 용기로 옮긴다.

실시에 V

활성 물질 (A) 또는 (B) 1mg을 포함하는 비강용 스프레이

구성:

1개의 스프레이 제트는 다음을 함유한다:

활성 물질 (A) 또는 (B) 1.0 mg

만니톨 5.0mg

이나트륨 에데테이트 0.05mg

아스코르브산 1.0mg

정제수 총 0.1ml가 되게 하는 양

제조방법:

활성 물질과 부형제를 물에 용해시키고 적합한 용기로 옮긴다.

실시에 VI

5ml당 활성 물질 (A) 또는 (B) 5mg을 함유하는 주사 용액

조성:

염기 형태의 활성 물질 (A) 또는 (B) 5mg

중성 염을 형성시키는 데 필요한 양의 산/염 형성제 적당량

글루코스 250mg

사람 혈청 알부민 10mg

글리코푸롤 250mg

주사용 물 총 5ml가 되게 하는 양

제조:

주사용 물(WFI)에 글리코푸롤과 글루코스를 용해시키고; 사람 혈청 알부민을 가하고; 염 형성제 가하고; 활성 물질을 가열하면서 용해시키고; WFI를 사용하여 규정된 용적을 채우고; 질소 기체하에 앰플에 옮긴다.

실시에 VII

1ml당 활성 물질 (A) 또는 (B) 5mg을 함유하는 피하 투여용 주사 용액

조성:

활성 물질 (A) 또는 (B) 5mg

글루코스 50mg

폴리소르베이트 80 = 트윈 80 2mg

주사용 물 총 1ml가 되게 하는 양

제조:

글루코스와 폴리소르베이트를 주사용 물에 용해시키고; 활성 물질을 가열하거나 초음파를 사용하여 용해시키고; WFI를 사용하여 규정된 용적을 채우고; 질소 기체하에 앰플에 옮긴다.

실시에 VIII

10ml당 활성 물질 (A) 또는 (B) 100mg을 함유하는 주사 용액

조성:

활성 물질 (A) 또는 (B) 100mg

인산이수소일칼륨

= KH_2PO_4 12mg

인산수소이나트륨

= $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 2mg

염화나트륨 180mg

사람 혈청 알부민 50mg

폴리소르베이트 80 20mg

주사용 물 총 10ml가 되게 하는 양

제조:

폴리소르베이트 80, 염화나트륨, 인산이수소일칼륨 및 인산수소이나트륨을 주사용 물(WFI)에 용해시키고; 사람 혈청 알부민을 가하고; 활성 물질을 가열하면서 용해시키고; WFI를 사용하여 규정된 용적을 채우고; 앰플에 옮긴다.

실시예 IX

활성 물질 (A) 또는 (B) 10mg을 함유하는 동결건조체

구성:

염기 형태의 활성 물질 (A) 또는 (B) 10mg

중성 염을 형성시키는 데 필요한 양의 산/염 형성제 적당량

만니톨 300mg

주사용 물 총 2ml가 되게 하는 양

제조:

만니톨을 주사용 물(WFI)에 용해시키고; 염 형성제를 가하고; 활성 물질을 가열하면서 용해시키고; WFI를 사용하여 규정된 용적을 채우고; 바이알에 옮기고; 동결건조시킨다.

동결건조체용 용매:

폴리소르베이트 80 = 트윈 80 20mg

만니톨 200mg

주사용 물 총 10ml가 되게 하는 양

제조:

폴리소르베이트 80과 만니톨을 주사용 물(WFI)에 용해시키고; 앰플에 옮긴다.

실시예 X

활성 물질 (A) 또는 (B) 5mg을 함유하는 동결건조체

구성:

염기 형태의 활성 물질 (A) 또는 (B) 5mg

(동결건조에 의해 제거될 수 있는)

극성 또는 무극성 용매 총 1ml가 되게 하는 양

제조:

활성 물질을 적합한 용매에 용해시키고; 바이얼에 옮기고; 동결건조시킨다.

동결건조용 용매:

폴리소르베이트 80 = 트윈 80 5mg

만니톨 100mg

주사용 물 총 2ml가 되게 하는 양

제조:

폴리소르베이트 80과 만니톨을 주사용 물(WFI)에 용해시키고; 앰플에 옮긴다.

실시예 XI

활성 물질 (A) 또는 (B) 20mg을 함유하는 정제

구성:

활성 물질 (A) 또는 (B) 20mg

락토스 120mg

옥수수 전분 40mg

마그네슘 스테아레이트 2mg

포비돈(Povidone) K 25 18mg

제조:

활성 물질, 락토스 및 옥수수 전분을 균일하게 혼합하고; 포비돈 수용액으로 과립화하고; 마그네슘 스테아레이트와 혼합하고; 타정기로 타정하고; 200mg의 정제를 계량한다.

실시예 XII

활성 물질 (A) 또는 (B) 20mg을 함유하는 캡슐

구성:

활성 물질 (A) 또는 (B) 20mg

옥수수 전분 80mg

고분산성 실리카 5mg

마그네슘 스테아레이트 2.5mg

제조:

활성 물질, 옥수수 전분 및 실리카를 균질하게 혼합하고; 마그네슘 스테아레이트와 혼합하고; 혼합물을 캡슐 충전기 내의 크기 3의 경질 젤라틴 캡슐에 옮긴다.

실시예 XIII

활성 물질 (A) 또는 (B) 50mg을 함유하는 좌제

조성:

활성 물질 (A) 또는 (B) 50mg

고형 지방(Adeps solidus) 총 1700mg이 되게 하는 적당량

제조:

약 38℃에서 고형 지방을 용융시키고; 분쇄된 활성 성분을 용융된 고형 지방에 균질하게 분산시키고; 약 35℃까지 냉각시킨 후, 냉각된 금형에 붓는다.

실시예 XIV

활성 물질 (A) 또는 (B) 10mg을 함유하는 비강 투여용 수용액

조성:

활성 물질 (A) 또는 (B) 10.0mg

염산 중성 염을 형성시키는 데 필요한 양

메틸 파라하이드록시벤조에이트(PHB) 0.01mg

프로필 파라하이드록시벤조에이트(PHB) 0.005mg

정제수 총 1.0ml가 되게 하는 양

제조:

활성 물질을 정제수에 용해시키고; 용액이 투명해질 때까지 염산을 가하고; 메틸 및 프로필 PHB를 가하고; 정제수를 사용하여 용액을 규정된 용적으로 만들고; 용액을 멸균 여과하고 적합한 용기에 옮긴다.

실시예 XV

활성 물질 (A) 또는 (B) 5mg을 함유하는 비강 투여용 수용액

조성:

활성 물질 (A) 또는 (B) 5mg

1,2-프로판디올 300mg

하이드록시에틸셀룰로즈 5mg

소르브산 1mg

정제수 총 1ml가 되게 하는 양

제조:

활성 물질을 1,2-프로판디올에 용해시키고; 소르브산을 함유하는 정제수 속의 하이드록시에틸-셀룰로즈 용액을 제조하여 활성 물질 용액에 가하고; 용액을 멸균 여과하고 적합한 용기에 옮긴다.

실시예 XVI

활성 물질 (A) 또는 (B) 5mg을 함유하는 정맥내 투여용 수용액

조성:

활성 물질 (A) 또는 (B) 5mg

1,2-프로판디올 300mg

만니톨 50mg

주사용 물(WFI) 총 1ml가 되게 하는 양

제조:

활성 물질을 1,2-프로판디올에 용해시키고; WFI를 사용하여 용액을 대략 규정된 용적으로 만들고; 만니톨을 가하고 WFI를 사용하여 대략 규정된 용적으로 만들고; 용액을 멸균 여과하여 각각의 용기에 옮긴 후 오토클레이브 처리한다.

실시예 XVII

활성 물질 (A) 또는 (B) 7.5mg을 함유하는 정맥내 주사용 리포솜 제형

조성:

활성 물질 (A) 또는 (B) 7.5mg

계란 레시틴 [예: 리포이드(Lipoid) E 80] 100.0mg

콜레스테롤 50.0mg

글리세롤 50.0mg

주사용 물 총 1.0ml가 되게 하는 양

제조:

활성 물질을 레시틴과 콜레스테롤의 혼합물에 용해시키고; 용액을 글리세롤과 WFI의 혼합물에 가하고 고압 균질화 또는 미세유동화 장치 기술(Microfluidizer technique)에 의해 균질화하고; 수득된 리포솜 제형을 무균 조건하에 적합한 용기에 옮긴다.

실시에 XVIII

활성 물질 (A) 또는 (B) 20mg을 함유하는 비강 투여용 현탁제

조성:

활성 물질 (A) 또는 (B) 20.0mg

카복시메틸셀룰로즈(CMC) 20.0mg

인산일수소나트륨/

인산이수소나트륨 완충액 pH 6.8 적당량

염화나트륨 8.0mg

메틸 파라하이드록시벤조에이트 0.01mg

프로필 파라하이드록시벤조에이트 0.003mg

정제수 총 1.0ml가 되게 하는 양

제조:

활성 물질을 CMC 수용액에 현탁시키고; 다른 성분들을 현탁제에 연속적으로 가하고; 정제수를 사용하여 현탁제를 규정된 용적으로 만든다.

실시에 XIX

활성 물질 (A) 또는 (B) 10mg을 포함하는 피하 투여용 수용액

조성:

활성 물질 (A) 또는 (B) 10.0mg

인산일수소나트륨/

인산이수소나트륨 완충액 pH 7.0가 되게 하는 적당량

염화나트륨 4.0mg

주사용 물 총 0.5ml가 되게 하는 양

제조:

활성 물질을 인산 완충액에 용해시키고, 통상의 염을 가한 후 물을 사용하여 용액을 규정 용적으로 만든다. 용액을 멸균 여과하고 적합한 용기로 옮긴 후 오토클레이브 처리한다.

실시에 XX

활성 물질 (A) 또는 (B) 5mg을 함유하는 피하 투여용 수성 현탁제

구성:

활성 물질 (A) 또는 (B) 5.0mg

폴리소르베이트 80 0.5mg

주사용 물 0.5ml

제조:

활성 물질을 폴리소르베이트 80 용액에 현탁시키고, 적합한 분산 기술(예를 들면, 습식 분쇄, 고압 균질화, 미세유동화 등)을 사용하여 약 1 μ m의 입자 크기로 분쇄한다. 현탁제를 무균 조건하에 상응하는 용기로 옮긴다.