



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0121238
(43) 공개일자 2022년08월31일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/48 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01) A61K 9/10 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01) A61P 25/08 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07D 487/04 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 9/48 (2013.01)
A61K 31/4985 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7021534
(22) 출원일자(국제) 2020년11월25일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년06월23일
(86) 국제출원번호 PCT/US2020/062317
(87) 국제공개번호 WO 2021/108625
국제공개일자 2021년06월03일
(30) 우선권주장
62/941,319 2019년11월27일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
프락시스 프리시전 메디신즈, 인크.
미국 02110 매사추세츠주 보스턴 하이 스트리트
99 30티에이치 플로어
(72) 발명자
마티네즈 보텔라 가브리엘
미국, 매사추세츠 01778, 웨이랜드, 17 파멘터 로
드
룬스만 월터 제이.
미국, 매사추세츠 01451, 하버드, 49 타한토 트레
일
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 138 항

(54) 발명의 명칭 이온 채널 조절제의 제형 및 이온 채널 조절제의 제조 및 사용 방법

(57) 요약

본 발명은, 부분적으로, 전압 개폐식 나트륨 이온 채널의 비정상적인 기능, 예를 들어 비정상적인 후기/지속성 나트륨 전류와 관련된 질환 또는 병태를 예방 및/또는 치료하는 데 유용한 융합된 헤테로아일 화합물을 포함하는 조성물 또는 투여 형태에 관한 것이다. 신경 장애(예: 드라베 증후군, 간질), 통증, 신경근 장애, 삼차성 자율 뇌통(TAC), 편두통, 뇌신경병증, 또는 다발성 뇌신경병증, 및 피질 확산 우울증(CSD)을 포함하는 나트륨 이온 채널의 비정상적인 기능과 관련된 질환 또는 병태를 치료하는 방법이 또한 본원에 제공된다. 또 다른 양태에서, 본 발명은 이온 채널 조절제를 제조하는 방법을 제공한다.

(52) CPC특허분류

A61K 9/08 (2013.01)
A61K 9/10 (2013.01)
A61K 9/14 (2013.01)
A61K 9/4866 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 25/06 (2018.01)
A61P 25/08 (2018.01)
A61P 35/00 (2018.01)
C07D 487/04 (2022.08)

(72) 발명자

가라드 삼나 마키자

미국, 메사추세츠 02148, 몰든, 36 조나단 레인

리드 데이비드

미국, 뉴 햄프셔 03076, 펠햄, 47 조나단 로드

그리핀 앤드류 마크

캐나다, 퀘벡 에이치9씨2와이, 릴 비자드, 232 뤼
 마레트

카호릭 마이클 크리스토퍼 마티유

미국, 캘리포니아 94062, 레드우드 시티, 1130 제
 임스 애비뉴

마론 브라이언 에드워드

미국, 미시간 49301, 아다, 1955 어거스타 밸리 레
 인 에스이

로야 카를로스

미국, 메사추세츠 02138, 캠브리지, 유닛 2, 37 호
 머 애비뉴

(30) 우선권주장

62/941,322	2019년11월27일	미국(US)
63/001,801	2020년03월30일	미국(US)
63/001,906	2020년03월30일	미국(US)
63/028,229	2020년05월21일	미국(US)
63/082,857	2020년09월24일	미국(US)
63/082,864	2020년09월24일	미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

투여 형태로서,

약 0.1 mg 내지 약 500 mg(예를 들어 약 0.5 mg 내지 약 200 mg, 약 1 mg 내지 약 150 mg, 약 10 mg 내지 약 120 mg)의 화합물 1; 및

약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 투여 형태는 약 2.5 mg 내지 약 150 mg의 (예를 들어 약 10 mg 내지 약 150 mg, 약 20 mg 내지 약 150 mg, 약 70 mg 내지 약 120 mg, 약 30 mg 내지 약 60 mg, 약 100 mg, 약 50 mg의) 화합물 1을 포함하는, 투여 형태.

청구항 3

투여 형태로서,

화합물 1의 복수의 입자; 및

약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하되,

투여 형태 중 화합물 1의 복수의 입자의 양은 약 0.1 mg 내지 약 500 mg(예를 들어 약 0.5 mg 내지 약 200 mg, 약 1 mg 내지 약 150 mg, 약 10 mg 내지 약 120 mg)인, 투여 형태.

청구항 4

제3항에 있어서, 투여 형태 중 화합물 1의 복수의 입자는 약 2.5 mg 내지 약 150 mg(예를 들어 약 10 mg 내지 약 150 mg, 약 20 mg 내지 약 150 mg, 약 70 mg 내지 약 120 mg, 약 30 mg 내지 약 60 mg, 약 100 mg, 약 50 mg)인, 투여 형태.

청구항 5

제3항 또는 제4항에 있어서, 화합물 1의 복수의 입자 중 10%는 약 1 μm 미만의 입자 크기를 갖는, 투여 형태.

청구항 6

제3항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1의 복수의 입자 중 50%는 약 4 μm 미만의 입자 크기를 갖는, 투여 형태.

청구항 7

제6항에 있어서, 화합물 1의 복수의 입자 중 50%는 약 2 μm 미만의 입자 크기를 갖는, 투여 형태.

청구항 8

제3항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1의 복수의 입자 중 90%는 약 30 μm 미만의 (예를 들어 약 15 μm 미만의) 입자 크기를 갖는, 투여 형태.

청구항 9

제8항에 있어서, 화합물 1의 복수의 입자 중 90%는 약 5 μm 미만의 입자 크기를 갖는, 투여 형태.

청구항 10

제9항에 있어서, 화합물 1의 복수의 입자 중 10%는 약 1 μm 미만의 입자 크기를 갖고, 화합물 1의 복수의 입자 중 50%는 약 4 μm 미만의 입자 크기를 가지며, 화합물 1의 복수의 입자 중 90%는 약 30 μm 미만의 입자 크기

를 갖는, 투여 형태.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 경구 투여용인, 투여 형태.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 고형분 형태인, 투여 형태.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1은 결정질인, 투여 형태.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태는 다음의 회절 각도(2θ)에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는, 투여 형태: 12.6 ± 0.2 , 15.8 ± 0.2 , 및 18.6 ± 0.2 .

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태는 다음의 회절 각도(2θ)에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는, 투여 형태: 10.7 ± 0.2 , 12.3 ± 0.2 , 12.6 ± 0.2 , 15.8 ± 0.2 , 18.6 ± 0.2 , 및 22.6 ± 0.2 .

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태는 다음의 회절 각도(2θ)에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는, 투여 형태: 10.7 ± 0.2 , 12.3 ± 0.2 , 12.6 ± 0.2 , 14.9 ± 0.2 , 15.8 ± 0.2 , 16.6 ± 0.2 , 16.8 ± 0.2 , 18.6 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 및 22.6 ± 0.2 .

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태는 도 1에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는, 투여 형태.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 캡슐의 형태인, 투여 형태.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 배합물의 형태인, 투여 형태.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 약학적 부형제는 필러(예를 들어 미정질 셀룰로오스 또는 전분)인, 투여 형태.

청구항 21

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 대 필러의 비율은 약 1:1인, 투여 형태.

청구항 22

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 대 필러의 비율은 약 1:10인, 투여 형태.

청구항 23

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 부형제는 필러 또는 윤활제인, 투여 형태.

청구항 24

제18항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 다음을 포함하는, 투여 형태:

약 50중량% 내지 90중량%의 필러 및
0중량% 내지 약 5중량%의 윤활제.

청구항 25

제18항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 다음을 포함하는, 투여 형태:

약 1중량% 내지 약 50중량%의 화합물 1;
약 50중량% 내지 약 90중량%의 필러; 및
0중량% 내지 약 4중량%의 윤활제.

청구항 26

제1항, 제2항, 및 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 액체 형태인, 투여 형태.

청구항 27

제26항에 있어서, 투여 형태는 용액의 형태인, 투여 형태.

청구항 28

제27항에 있어서, 약학적 부형제는 공-가용화제/공-용매(예를 들어 중합체(예: PEG 400)), 유화제(예를 들어 피마자유 유도체(예: Kolliphor RH40)), 계면활성제(예를 들어 글리세리드(예: Labrafil M2125 CS)), 비타민 유도체(예: Vitamin ETPGS)), 용매(예를 들어 프로필렌 글리콜, 에탄올, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(또는 Transcutol HP))로 이루어진 군으로부터 선택되는, 투여 형태.

청구항 29

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1의 농도는 약 0.1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL인, 투여 형태.

청구항 30

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 다음을 포함하되:

약 35중량% 내지 약 45중량%의 필러(예를 들어 중합체(예: PEG 400));
약 5중량% 내지 약 15중량%의 유화제(예를 들어 피마자유 유도체(예: Kolliphor RH40)); 및
약 40중량% 내지 약 60중량%의 물;
화합물 1의 농도는 약 0.5 mg/mL 또는 약 0.25 mg/mL인, 투여 형태.

청구항 31

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 다음을 포함하되:

약 55중량% 내지 약 60중량%의 유화제(예를 들어 피마자유 유도체(예를 들어, Kolliphor RH40));
약 15중량% 내지 약 20중량%의 계면활성제(예를 들어 글리세리드(예: Labrafil M2125 CS));
약 5중량% 내지 약 10중량%의 프로필렌 글리콜; 및
약 15중량% 내지 약 20중량%의 에탄올;
화합물 1의 농도는 약 5 mg/mL 내지 약 10 mg/mL 또는 약 2.5 mg 내지 약 5 mg/mL인, 투여 형태.

청구항 32

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 다음을 포함하되:

약 65 중량% 내지 약 70 중량%의 유화제(예를 들어, 피마자유 유도체(예를 들어, Kolliphor RH40));
약 18중량% 내지 약 23중량%의 계면활성제(예를 들어 글리세리드(예: Labrafil M2125 CS)); 및

약 7중량% 내지 약 12중량%의 프로필렌 글리콜;

화합물 1의 농도는 약 1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL 또는 약 0.5 mg/mL 내지 약 5 mg/mL인, 투여 형태.

청구항 33

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 다음을 포함하되:

약 35중량% 내지 약 45중량%의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(Transcutol HP);

약 5중량% 내지 약 15중량%의 계면활성제(예를 들어 글리세리드(예를 들어 비타민 유도체(예: Vitamin ETPGS)); 및

약 40중량% 내지 약 60중량%의 물;

화합물 1의 농도는 약 1 mg/mL 내지 약 5 mg/mL 또는 약 0.5 mg/mL 내지 약 2.5 mg/mL인, 투여 형태.

청구항 34

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 다음을 포함하는, 투여 형태:

약 30중량% 내지 약 40중량%의 유화제(예를 들어 피마자유 유도체(예를 들어, Kolliphor RH40));

약 40중량% 내지 약 50중량%의 계면활성제(예를 들어 글리세리드(예: Capmul MCM C8));

약 5중량% 내지 15중량%의 가소제(예를 들어 트리에틸 시트레이트); 및

약 5중량% 내지 약 15중량%의 용매(예를 들어 에탄올).

청구항 35

제26항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 다음을 포함하는, 투여 형태:

약 35중량% 내지 약 45중량%의 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트(예: Capryol 90);

약 15중량% 내지 약 25중량%의 글리세리드(예를 들어 카프틸로카프로일 마크로콜글리세리이드(예: Labrasol)); 및

약 35중량% 내지 45중량%의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(예: Transcutol HP).34제26항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 용액은 용매(예: 물)로 추가로 희석될 수 있으며, 여기서 희석된 용액의 농도는 희석 전 용액의 약 50% 내지 약 90%인, 투여 형태.

청구항 36

제1항, 제2항, 제11항, 및 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 현탁액의 형태인, 투여 형태.

청구항 37

제35항에 있어서, 화합물 1의 농도는 약 0.1 mg/mL, 약 0.5 mg, 약 1 mg/mL, 약 5 mg/mL, 약 10 mg/mL, 또는 약 15 mg/mL의 화합물 1인, 투여 형태.

청구항 38

제36항 또는 제37항에 있어서, 약학적 부형제는 다음을 포함하는, 투여 형태:

약 0.5중량%의 필러(예를 들어 메틸셀룰로오스, 예를 들어 400cP MC); 및

약 0.2중량%의 유화제(예를 들어 Tween 80, 예를 들어 Poloxamer 188).

청구항 39

제38항에 있어서, 약학적 부형제는 약 1중량%의 보존 용액(예: 파라벤 용액)을 추가로 포함하는, 투여 형태.

청구항 40

제1항, 제2항, 및 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1은 비정질인, 투여 형태.

청구항 41

제1항, 제2항, 제11항, 및 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 비정질 고형 분산제의 형태인, 투여 형태.

청구항 42

제41항에 있어서, 약학적 부형제는 중합체(예: soluplus, Eudragit, 및 HPMC ASMF)인, 투여 형태.

청구항 43

제1항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 25℃ 및 60% RH에서 7일, 14일, 21일, 28일, 1개월, 3개월, 또는 6개월 동안 안정한(예를 들어 화학적으로 안정한), 투여 형태.

청구항 44

투여 형태의 조성물로서,

약 0.1 mg 내지 약 500 mg(예를 들어 약 0.5 mg 내지 약 200 mg, 약 1 mg 내지 약 150 mg, 약 10 mg 내지 약 120 mg)의 화합물 1; 및

약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 조성물.

청구항 45

제44항에 있어서, 조성물은 약 2.5 mg 내지 약 150 mg의 (예를 들어 약 10 mg 내지 약 150 mg, 약 20 mg 내지 약 150 mg, 약 70 mg 내지 약 120 mg, 약 30 mg 내지 약 60 mg, 약 100 mg, 약 50 mg)의 화합물 1을 포함하는, 조성물.

청구항 46

투여 형태의 조성물로서,

화합물 1의 복수의 입자; 및

약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하되,

조성물 중 화합물 1의 복수의 입자의 양은 약 0.1 mg 내지 약 500 mg(예를 들어 약 0.5 mg 내지 약 200 mg, 약 1 mg 내지 약 150 mg, 약 10 mg 내지 약 120 mg)인, 조성물.

청구항 47

제46항에 있어서, 조성물 중 화합물 1의 복수의 입자는 약 2.5 mg 내지 약 150 mg(예를 들어 약 10 mg 내지 약 150 mg, 약 20 mg 내지 약 150 mg, 약 70 mg 내지 약 120 mg, 약 30 mg 내지 약 60 mg, 약 100 mg, 약 50 mg)인, 조성물.

청구항 48

제46항 또는 제47항에 있어서, 화합물 1의 복수의 입자 중 10%는 약 1 μm 미만의 입자 크기를 갖는, 조성물.

청구항 49

제46항 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1의 복수의 입자 중 50%는 약 4 μm 미만의 입자 크기를 갖는, 조성물.

청구항 50

제49항에 있어서, 화합물 1의 복수의 입자 중 50%는 약 2 μm 미만의 입자 크기를 갖는, 조성물.

청구항 51

제46항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1의 복수의 입자 중 90%는 약 30 μm 미만의 (예를 들어 약 15 μm 미만의) 입자 크기를 갖는, 조성물.

청구항 52

제51항에 있어서, 화합물 1의 복수의 입자 중 90%는 약 5 μm 미만의 입자 크기를 갖는, 조성물.

청구항 53

제52항에 있어서, 화합물 1의 복수의 입자 중 10%는 약 1 μm 미만의 입자 크기를 갖고, 화합물 1의 복수의 입자 중 50%는 약 4 μm 미만의 입자 크기를 가지며, 화합물 1의 복수의 입자 중 90%는 약 30 μm 미만의 입자 크기를 갖는, 조성물.

청구항 54

제44항 내지 제53항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 경구 투여용인, 조성물.

청구항 55

제44항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 고형분 형태인, 조성물.

청구항 56

제44항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1은 결정질인, 조성물.

청구항 57

제44항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태는 다음의 회절 각도(2θ)에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는, 조성물: 12.6 ± 0.2 , 15.8 ± 0.2 , 및 18.6 ± 0.2 .

청구항 58

제44항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태는 다음의 회절 각도(2θ)에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는, 조성물: 10.7 ± 0.2 , 12.3 ± 0.2 , 12.6 ± 0.2 , 15.8 ± 0.2 , 18.6 ± 0.2 , 및 22.6 ± 0.2 .

청구항 59

제44항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태는 다음의 회절 각도(2θ)에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는, 조성물: 10.7 ± 0.2 , 12.3 ± 0.2 , 12.6 ± 0.2 , 14.9 ± 0.2 , 15.8 ± 0.2 , 16.6 ± 0.2 , 16.8 ± 0.2 , 18.6 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 및 22.6 ± 0.2 .

청구항 60

제44항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태는 도 1에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 패턴을 나타내는, 조성물.

청구항 61

제44항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 캡슐의 형태인, 조성물.

청구항 62

제44항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 배합물의 형태인, 조성물.

청구항 63

제61항 또는 제62항에 있어서, 약학적 부형제는 필러(예를 들어 미정질 셀룰로오스 또는 전분)인, 조성물.

청구항 64

제61항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 대 필러의 비율은 약 1:1인, 조성물.

청구항 65

제61항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1 대 필러의 비율은 약 1:10인, 조성물.

청구항 66

제61항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 약학적 부형제는 필러 또는 윤활제인, 조성물.

청구항 67

제61항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물 형태는 다음을 포함하는, 조성물:

약 50중량% 내지 90중량%의 필러 및

0중량% 내지 약 5중량%의 윤활제.

청구항 68

제61항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 다음을 포함하는, 조성물:

약 1중량% 내지 약 50중량%의 화합물 1;

약 50중량% 내지 약 90중량%의 필러; 및

0중량% 내지 약 4중량%의 윤활제.

청구항 69

제44항, 제45항, 또는 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 액체 형태인, 조성물.

청구항 70

제69항에 있어서, 투여 형태는 용액의 형태인, 조성물.

청구항 71

제70항에 있어서, 약학적 부형제는 공-가용화제/공-용매(예를 들어 중합체(예: PEG 400)), 유화제(예를 들어 피마자유 유도체(예: Kolliphor RH40)), 계면활성제(예를 들어 글리세리드(예: Labrafil M2125 CS)), 비타민 유도체(예: Vitamin ETPGS)), 용매(예를 들어 프로필렌 글리콜, 에탄올, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(또는 Transcutol HP))로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조성물.

청구항 72

제69항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1의 농도는 약 0.1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL인, 조성물.

청구항 73

제69항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 다음을 포함하되:

약 35중량% 내지 약 45중량%의 필러(예를 들어 중합체(예: PEG 400));

약 5중량% 내지 약 15중량%의 유화제(예를 들어 피마자유 유도체(예: Kolliphor RH40)); 및

약 40중량% 내지 약 60중량%의 물;

화합물 1의 농도는 약 0.5 mg/mL 또는 약 0.25 mg/mL인, 조성물.

청구항 74

제69항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 다음을 포함하되:

약 55중량% 내지 약 60중량%의 유화제(예를 들어 피마자유 유도체(예를 들어, Kolliphor RH40));

약 15중량% 내지 약 20중량%의 계면활성제(예를 들어 글리세리드(예: Labrafil M2125 CS));

약 5중량% 내지 약 10중량%의 프로필렌 글리콜; 및

약 15중량% 내지 약 20중량%의 에탄올;

화합물 1의 농도는 약 5 mg/mL 내지 약 10 mg/mL, 또는 약 2.5 mg/mL 내지 약 5 mg/mL인, 조성물.

청구항 75

제69항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 다음을 포함하되:

약 65 중량% 내지 약 70 중량%의 유화제(예를 들어, 피마자유 유도체(예를 들어, Kolliphor RH40));

약 18중량% 내지 약 23중량%의 계면활성제(예를 들어 글리세리드(예: Labrafil M2125 CS)); 및

약 7중량% 내지 약 12중량%의 프로필렌 글리콜;

화합물 1의 농도는 약 1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL 또는 약 0.5 mg/mL 내지 약 5 mg/mL인, 조성물.

청구항 76

제69항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 다음을 포함하되:

약 35중량% 내지 약 45중량%의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(Transcutol HP);

약 5중량% 내지 약 15중량%의 계면활성제(예를 들어 글리세리드(예를 들어 비타민 유도체(예: Vitamin ETPGS)); 및

약 40중량% 내지 약 60중량%의 물;

화합물 1의 농도는 약 1 mg/mL 내지 약 5 mg/mL 또는 약 0.5 mg/mL 내지 약 2.5 mg/mL인, 조성물.

청구항 77

제69항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 다음을 포함하는, 조성물:

약 30중량% 내지 약 40중량%의 유화제(예를 들어 피마자유 유도체(예를 들어, Kolliphor RH40));

약 40중량% 내지 약 50중량%의 계면활성제(예를 들어 글리세리드(예: Capmul MCM C8));

약 5중량% 내지 15중량%의 가소제(예를 들어 트리에틸 시트레이트); 및

약 5중량% 내지 약 15중량%의 용매(예를 들어 에탄올).

청구항 78

제69항 내지 제71항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 다음을 포함하는, 조성물:

약 35중량% 내지 약 45중량%의 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트(예: Capryol 90);

약 15중량% 내지 약 25중량%의 글리세리드(예를 들어 카프틸로카프로일 마크로콜글리세리이드(예: Labrasol)); 및

약 35중량% 내지 45중량%의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(예: Transcutol HP).

청구항 79

제44항, 제45항, 제54항, 및 제69항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 현탁액의 형태인, 조성물.

청구항 80

제79항에 있어서, 화합물 1의 농도는 약 0.1 mg/mL, 약 0.5 mg, 약 1 mg/mL, 약 5 mg/mL, 약 10 mg/mL, 또는 약 15 mg/mL의 화합물 1인, 조성물.

청구항 81

제79항 또는 제80항에 있어서, 약학적 부형제는 다음을 포함하는, 조성물: 약 0.5중량%의 필러(예를 들어 메틸

셀룰로오스, 예를 들어 400cP MC); 및

약 0.2중량%의 유화제(예를 들어 Tween 80, 예를 들어 Poloxamer 188).

청구항 82

제81항에 있어서, 약학적 부형제는 약 1중량%의 보존 용액(예: 파라벤 용액)을 추가로 포함하는, 조성물.

청구항 83

제44항, 제45항, 및 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 화합물 1은 비정질인, 조성물.

청구항 84

제44항, 제45항, 제54항, 및 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 비정질 고형 분산제의 형태인, 조성물.

청구항 85

제84항에 있어서, 약학적 부형제는 중합체(예: soluplus, Eudragit, 및 HPMC ASMF)인, 조성물.

청구항 86

제44항 내지 제85항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물은 25℃ 및 60% RH에서 7일, 14일, 21일, 28일, 1개월, 3개월, 또는 6개월 동안 안정한(예를 들어 화학적으로 안정한), 조성물.

청구항 87

나트륨 이온 채널의 비정상적인 기능과 관련된 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 투여 형태 또는 조성물을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 88

나트륨 이온 채널의 비정상적인 기능과 관련된 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 약 2.5 mg 내지 약 90 mg의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 89

제87항 또는 제88항에 있어서, 병태는 신경 장애 또는 정신 장애인, 방법.

청구항 90

제87항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 병태는 간질 또는 간질 증후군인, 방법.

청구항 91

제87항 내지 제90항 중 어느 한 항에 있어서, 병태는 유전적 간질 또는 유전적 간질 증후군인, 방법.

청구항 92

제87항 내지 제91항 중 어느 한 항에 있어서, 병태는 소아과 간질 또는 소아과 간질 증후군인, 방법.

청구항 93

제87항 내지 제92항 중 어느 한 항에 있어서, 병태는 발달성 또는 간질성 뇌병증인, 방법.

청구항 94

제93항에 있어서, 발달성 또는 간질성 뇌병증은 드라베 증후군, 영아 경련, 또는 레녹스-가스토 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 95

제87항 내지 제94항 중 어느 한 항에 있어서, 병태는 간질 뇌병증, 발달성 및 간질성 뇌병증, SCN1A, SCN2A,

SCN8A 돌연변이로 인한 간질성 뇌병증, 조기 영아 간질 뇌병증, 드라베 증후군, SCN1A 돌연변이로 인한 드라베 증후군, 열성 발작을 수반하는 전신성 간질, 전신 긴장성-간대성 발작을 수반하는 난치성 아동 간질, 영아 경련, 양성 가족성 신생아-영아 발작, SCN2A 간질 뇌병증, SCN3A 돌연변이로 인한 국소 간질, SCN3A 돌연변이로 인한 잠복 소아 부분 간질, SCN8A 간질 뇌병증, 간질 환자의 돌연사, 라스무센 뇌염(Rasmussen encephalitis), 영아 악성 이동성 부분 발작, 상염색체 우성 야간 전두엽 간질, 간질 환자의 돌연사(SUDEP), KCNQ2 간질 뇌병증, 및 KCNT1 간질 뇌병증으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 96

제87항 내지 제89항 중 어느 한 항에 있어서, 병태는 암인, 방법.

청구항 97

신경 장애 또는 정신 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 투여 형태를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 98

통증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 투여 형태 또는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 99

암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 투여 형태 또는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 100

삼차 자율신경성 두통(TAC)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 투여 형태 또는 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 101

삼차 자율신경성 두통(TAC)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 화합물 1의 치료적 유효량, 예를 들어 2.5 mg 내지 90 mg의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 102

제100항 또는 제101항에 있어서, TAC는 발작성 반두통, 지속성 반두통, 결막 충혈과 눈물을 동반하는 단기 지속성 일측성 신경통 유사 두통 발작(SUNCT), 뇌 자율신경 증상을 동반하는 단기 지속성 일측성 신경통 유사 두통 발작(SUNA), 및 반두통을 동반하는 장기 지속성 자율신경 증상으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 103

제102항에 있어서, TAC는 단기 지속성 일측성 신경통 유사 두통 발작인, 방법.

청구항 104

제102항에 있어서, TAC는 SUNCT인, 방법.

청구항 105

제102항에 있어서, TAC는 SUNA인, 방법.

청구항 106

제100항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 TAC의 치료에 사용되는 적어도 하나의 약물에 대해 부적절한 반응을 갖는, 방법.

청구항 107

편두통의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 투여 형태 또는 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 108

편두통의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 화합물 1의 치료적 유효량, 예를 들어 약 2.5 mg 내지 약 90 mg의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 109

제107항 또는 제108항에 있어서, 편두통은 편두통은 무조짐 편두통, 조짐 편두통, 가족성 반신마비 편두통 1형(FHM1), 가족성 반신마비 편두통 2형(FHM2), 가족성 반신마비 편두통 4형(FHM4), 및 산발성 반신마비 편두통(SHM)으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 110

제109항에 있어서, 편두통은 무조짐 편두통인, 방법.

청구항 111

제109항에 있어서, 편두통은 조짐 편두통인, 방법.

청구항 112

제109항에 있어서, 편두통은 FHM1인, 방법.

청구항 113

제109항에 있어서, 편두통은 FHM2인, 방법.

청구항 114

제109항에 있어서, 편두통은 FHM4인, 방법.

청구항 115

제109항에 있어서, 편두통은 SHM인, 방법.

청구항 116

제107항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 편두통의 치료에 사용되는 적어도 하나의 약물에 대해 부적절한 반응을 갖는, 방법.

청구항 117

확산성 피질 억제(CSD)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 투여 형태 또는 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 118

확산성 피질 억제(CSD)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 화합물 1의 치료적 유효량, 예를 들어 약 2.5 mg 내지 약 90 mg의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 119

뇌 신경병증 또는 다발성 뇌 신경병증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 제1항 내지 제86항 중 어느 한 항의 투여 형태 또는 조성물의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하

는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 120

뇌 신경병증 또는 다발성 뇌 신경병증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 화합물 1의 치료적 유효량, 예를 들어 약 2.5 mg 내지 약 90 mg의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 121

제119항 또는 제120항에 있어서, 뇌 신경병증은 벨 마비, 미세혈관 뇌 신경 마비, 제3 신경 마비, 제4 신경 마비, 및 제6 신경 마비로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 122

제87항 내지 제121항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 경구 투여되는, 방법.

청구항 123

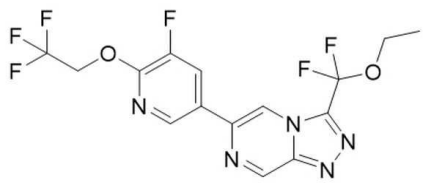
제87항 내지 제122항 중 어느 한 항에 있어서, 투여 형태는 캡슐인, 방법.

청구항 124

제87항 내지 제123항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체는 18세 내지 65세인, 방법.

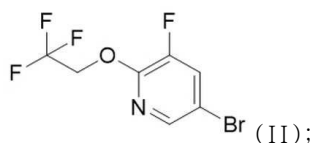
청구항 125

화합물 1:

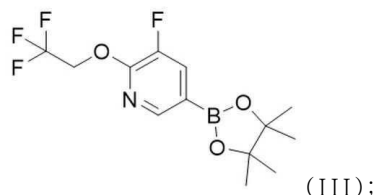


또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법으로서, 상기 방법은:

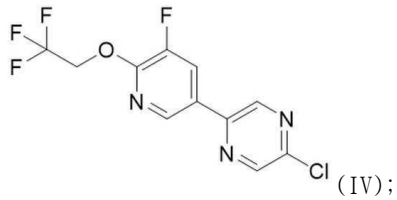
(i) 2,2,2-트리플루오로에탄올의 용액을 5-브로모-2,3-디플루오로-피리딘과 접촉시켜 식 (II)의 화합물을 수득하는 단계:



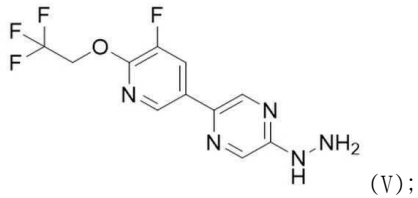
(ii) 식 (II)의 화합물을 팔라듐 촉매 및 비스(피나콜라토)디보론과 접촉시켜 식 (III)의 화합물을 수득하는 단계:



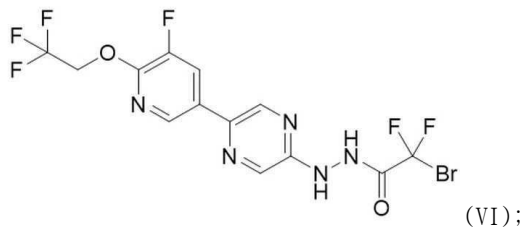
(iii) 식 (III)의 화합물을 팔라듐 촉매 및 2-브로모-5-클로로-피라진과 접촉시켜 식 (IV)의 화합물을 수득하는 단계:



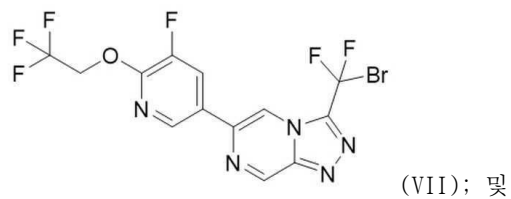
(iv) 식 (IV)의 화합물을 하이드라진과 접촉시켜 식 (V)의 화합물을 수득하는 단계:



(v) 식 (V)의 화합물을 2-브로모-2,2-디플루오로-아세트 클로라이드와 접촉시켜 식 (VI)의 화합물을 수득하는 단계:



(vi) 식 (VI)의 화합물을 산과 접촉시켜 식 (VII)의 화합물을 수득하는 단계:



(vii) 식 (VII)의 화합물을 은 촉매 및 에탄올과 접촉시켜 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 126

제125항에 있어서, 단계 (ii) 또는 (iii)에서의 팔라듐 촉매는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드인, 방법.

청구항 127

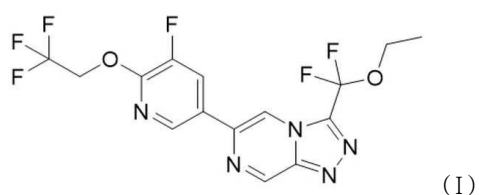
제125항 또는 제126항에 있어서, 단계(vii)에서의 은 촉매는 은 테트라플루오로보레이트인, 방법.

청구항 128

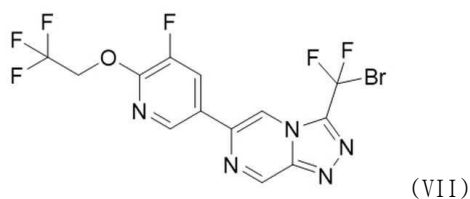
제125항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (vi)에서의 산은 *p*-톨루엔설폰산인, 방법.

청구항 129

화합물 1:



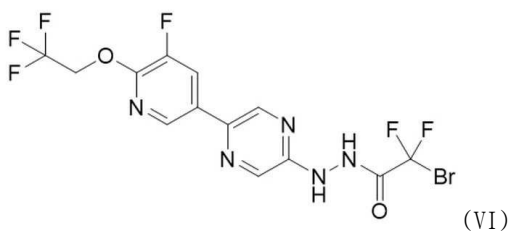
또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법으로서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 식 (VII)의 화합물을:



은 촉매 및 에탄올과 접촉시킴으로써 수득되는, 방법.

청구항 130

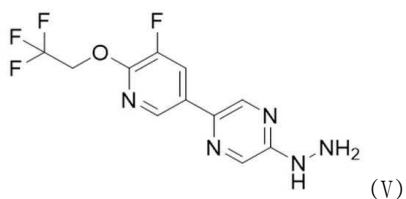
제129항에 있어서, 식 (VII)의 화합물은 식 (VI)의 화합물을:



산과 접촉시킴으로써 수득되는, 방법.

청구항 131

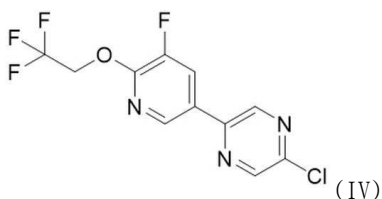
제130항에 있어서, 식 (VI)의 화합물은 식 (V)의 화합물을:



2-브로모-2,2-디플루오로-아세트 클로라이드와 접촉시킴으로써 수득되는, 방법.

청구항 132

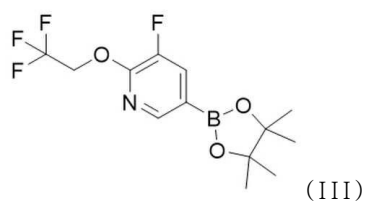
제131항에 있어서, 식 (V)의 화합물은 식 (IV)의 화합물을:



하이드라진과 접촉시킴으로써 수득되는, 방법.

청구항 133

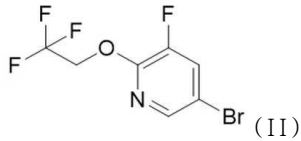
제132항에 있어서, 식 (IV)의 화합물은 식 (III)의 화합물을:



팔라듐 촉매 및 2-브로모-5-클로로-피라진과 접촉시킴으로써 수득되는, 방법.

청구항 134

제133항에 있어서, 식 (III)의 화합물은 식 (II)의 화합물을:



팔라듐 촉매 및 비스(피나콜라토)디보론과 접촉시킴으로써 수득되는, 방법.

청구항 135

제134항에 있어서, 식 (II)의 화합물은 2,2,2-트리플루오로에탄올의 용액을 5-브로모-2,3-디플루오로-피리딘과 접촉시킴으로써 수득되는, 방법.

청구항 136

제125항 내지 제135항 중 어느 한 항에 있어서, 은 촉매는 은 테트라플루오로보레이트인, 방법.

청구항 137

제125항 내지 제136항 중 어느 한 항에 있어서, 산은 *p*-톨루엔설폰산인, 방법.

청구항 138

제125항 내지 제137항 중 어느 한 항에 있어서, 팔라듐 촉매는 [1,1'-비스(디페닐포스포노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드인, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2019년 11월 27일에 출원된 미국 특허 가출원 제62/941,322호; 2019년 11월 27일에 출원된 미국 특허 가출원 제62/941,319호; 2020년 3월 30일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/001,906호; 2020년 3월 30일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/001,801호; 2020년 5월 21일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/028,229호; 2020년 9월 24일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/082,864호; 및 2020년 9월 24일에 출원된 미국 특허 가출원 제63/082,857호의 이익을 주장하며, 이들 각각의 전체 내용은 참조로서 본원에 통합된다.

배경 기술

[0003] 나트륨 이온(Na⁺) 채널은 주로 일시적인 방식으로 개방되고 신속하게 불활성화됨으로써, 신속하게 Na⁺ 전류를 생성하여 활성 전위를 개시한다. 후기 또는 지속성 나트륨 전류(INaL)는 심장 근세포 및 뉴런의 신속한 Na⁺ 전류의 지속적인 성분이다. 많은 흔한 신경학적 병태 및 심장 병태는 비정상적인 INaL 향상과 관련이 있는데, 이는 포유동물에서 전기적 기능장애 및 수축성 기능장애 모두의 발병기전에 기여한다(예를 들어 [Pharmacol Ther (2008) 119:326-339] 참조). 따라서, 나트륨 채널 활성(예: 비정상적인 INaL)을 선택적으로 조절하는 화합물을 포함하는 약학적 조성물 또는 투여 형태는 이러한 질환 상태를 치료하는 데 유용하다.

발명의 내용

[0004] 질환, 장애, 또는 병태, 예를 들어 나트륨 이온 채널의 비정상적인 기능(예를 들어 비정상적인 후기 나트륨 전류(INaL))과 관련된 질환, 장애 또는 병태를 예방 및/또는 치료하는 데 유용한 조성물 또는 투여 형태가 본원에 기술된다. 본 개시는 또한 본원에 기술된 화합물, 조성물, 또는 투여 형태를 사용하여 나트륨 채널 활성을 조절하는 방법을 포함한다. 또한, 이온 채널 조절제를 제조하는 방법이 본원에서 제공된다.

- [0005] 일 양태에서, 본 개시는 약 0.1 mg 내지 약 500 mg(예를 들어, 약 0.5 mg 내지 약 200 mg, 약 1 mg 내지 약 150 mg, 약 10 mg 내지 약 120 mg)의 화합물 1; 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 투여 형태를 제공한다.
- [0006] 또 다른 양태에서, 본 개시는 화합물 1의 복수의 입자; 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 투여 형태를 제공하며, 여기서 투여 형태 중 화합물 1의 복수의 입자의 양은 약 0.1 mg 내지 약 500 mg(예를 들어, 약 0.5 mg 내지 약 200 mg, 약 1 mg 내지 약 150 mg, 약 10 mg 내지 약 120 mg)이다.
- [0007] 일 양태에서, 본 개시는 약 0.1 mg 내지 약 500 mg(예를 들어, 약 0.5 mg 내지 약 200 mg, 약 1 mg 내지 약 150 mg, 약 10 mg 내지 약 120 mg)의 화합물 1; 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 투여 형태의 조성물을 제공한다.
- [0008] 또 다른 양태에서, 본 개시는 화합물 1의 복수의 입자; 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 투여 형태의 조성물을 제공하며, 여기서 조성물 중 화합물 1의 복수의 입자의 양은 약 0.1 mg 내지 약 500 mg(예를 들어 약 0.5 mg 내지 약 200 mg, 약 1 mg 내지 약 150 mg, 약 10 mg 내지 약 120 mg)이다. 또 다른 양태에서, 나트륨 이온 채널의 비정상적인 기능과 관련된 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 개시된 투여 형태를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 또한, 나트륨 이온 채널의 비정상적인 기능과 관련된 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 약 2.5 mg 내지 약 90 mg의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 병태는 신경 장애 또는 정신 장애이다. 일부 구현예에서, 병태는 간질 또는 간질 증후군이다. 일부 구현예에서, 병태는 유전적 간질 또는 유전적 간질 증후군이다. 일부 구현예에서, 병태는 소아과 간질 또는 소아과 간질 증후군이다. 일부 구현예에서, 병태는 간질 뇌병증이다. 일부 구현예에서, 병태는 발달성이다. 일부 구현예에서, 간질 뇌병증은 드라베 증후군(Dravet syndrome), 영아 경련, 또는 레녹스-가스토 증후군으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 병태는 간질 뇌병증, SCN1A, SCN2A, SCN8A 돌연변이로 인한 간질성 뇌병증, 조기 영아 간질 뇌병증, 드라베 증후군, SCN1A 돌연변이로 인한 드라베 증후군, 열성 발작을 수반하는 전신성 간질, 전신 긴장성-간대성 발작을 수반하는 난치성 아동 간질, 영아 경련, 양성 가족성 신생아-영아 발작, SCN2A 간질 뇌병증, SCN3A 돌연변이로 인한 국소 간질, SCN3A 돌연변이로 인한 잠복 소아 부분 간질, SCN8A 간질 뇌병변, 간질 환자의 돌연사, 라스무센 뇌염(Rasmussen encephalitis), 영아 악성 이동성 부분 발작, 상염색체 우성 야간 전두엽 간질, 간질 환자의 돌연사(SUDEP), KCNQ2 간질 뇌병증, 및 KCNT1 간질 뇌병증으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 병태는 암이다.
- [0009] 또한, 신경 장애 또는 정신 장애의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 본원에 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 투여 형태를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0010] 본 개시는, 통증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 부분적으로 제공하며, 상기 방법은 본원에 개시된 투여 형태를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0011] 고려된 방법들에는, 암의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법이 포함되며, 상기 방법은 본원에 개시된 투여 형태를 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0012] 또 다른 양태에서, 삼차 자율신경성 두통(TAC)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 개시된 투여 형태의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0013] 또한, 삼차 자율신경성 두통(TAC)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 화합물 1의 치료적 유효량, 예를 들어 약 2.5 mg 내지 약 90 mg의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0014] 또 다른 양태에서, 편두통의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 개시된 투여 형태의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0015] 편두통의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 부분적으로 제공되며, 상기 방법은 화합물 1의 치료적 유효량, 예를 들어 약 2.5 mg 내지 약 90 mg의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0016] 또 다른 양태에서, 확산성 피질 억제(CSD)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 본원에 개시된 투여 형태의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공

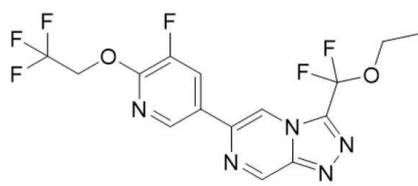
된다.

[0017] 확산성 피질 억제(CSD)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 화합물 1의 치료적 유효량, 예를 들어 약 2.5 mg 내지 약 90 mg을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 또한 제공된다.

[0018] 또한, 뇌 신경병증 또는 다발성 뇌 신경병증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 기술된 투여 형태의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0019] 또 다른 양태에서, 뇌 신경병증 또는 다발성 뇌 신경병증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하거나 예방하는 방법은 화합물 1의 치료적 유효량, 예를 들어 약 2.5 mg 내지 약 90 mg의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

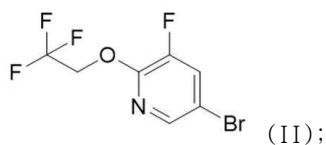
[0020] 또 다른 양태에서, 본 개시는 화합물 1:



(I),

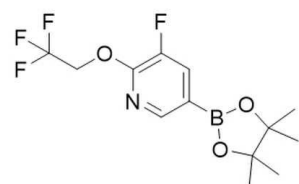
[0022] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법으로서, 상기 방법은:

[0023] (i) 2,2,2-트리플루오로에탄올 용액을 5-브로모-2,3-디플루오로-피리딘과 접촉시켜 식 (II)의 화합물을 수득하는 단계:



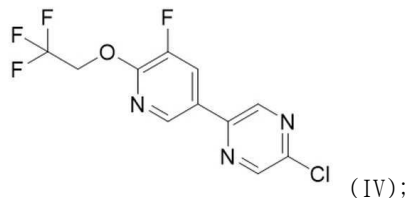
(II);

[0025] (ii) 식 (II)의 화합물을 팔라듐 촉매 및 비스(피나콜라토)디보론과 접촉시켜 식 (III)의 화합물을 수득하는 단계:



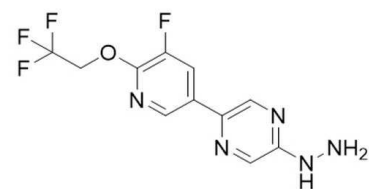
(III);

[0027] (iii) 식 (III)의 화합물을 팔라듐 촉매 및 2-브로모-5-클로로-피라진과 접촉시켜 식 (IV)의 화합물을 수득하는 단계:



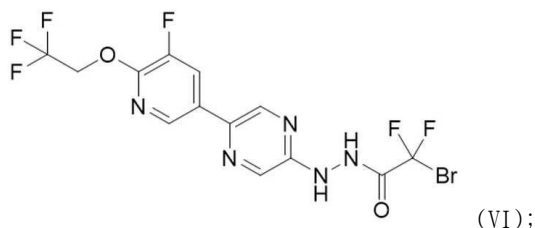
(IV);

[0029] (iv) 식 (IV)의 화합물을 하이드라진과 접촉시켜 식 (V)의 화합물을 수득하는 단계:

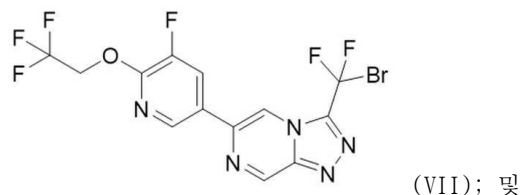


(V);

[0031] (v) 식 (V)의 화합물을 2-브로모-2,2-디플루오로-아세틸 클로라이드와 접촉시켜 식 (VI)의 화합물을 수득하는 단계:

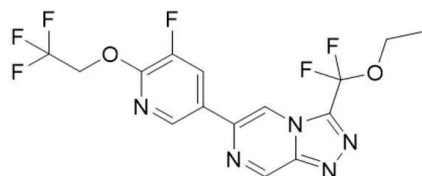


[0032] (iv) 식 (VI)의 화합물을 산과 접촉시켜 식 (VII)의 화합물을 수득하는 단계:

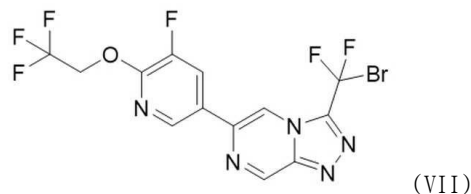


[0033] (vii) 식 (VII)의 화합물을 은 촉매 및 에탄올과 접촉시켜 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 단계를 포함한다.

[0036] 또 다른 양태에서, 본 개시는 화합물 1:



[0037] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법으로서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 식 (VII)의 화합물을:



[0039] 은 촉매 및 에탄올과 접촉시킴으로써 수득된다.

[0041] 다른 목적 및 이점은 후속하는 도면의 간단한 설명, 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용, 실시예, 및 청구범위를 고려함으로써 당업자에게 자명해질 것이다.

도면의 간단한 설명

[0042] 도 1은 화합물 1 원료 및 제트-밀링 후 화합물 1의 XRPD 패턴을 보여준다.

도 2는 캡슐 중 ASD(2.5 mg 및 10 mg 활성)의 용해 결과를 보여준다.

도 3은 캡슐 중 MCC와의 1:10 배합물(1 및 10 mg 활성)의 용해 결과를 보여준다.

도 4는 캡슐 중 MCC와의 1:10 배합물(2% 계면활성제가 포함된 2.5 mg 활성)의 용해 결과를 보여준다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0043] 본원에 일반적으로 기술된 바와 같이, 본 개시는 본원에 기술된 질환, 장애, 또는 병태, 예를 들어 나트륨 이온 채널의 비정상적인 기능(예를 들어 비정상적인 후기 나트륨 전류(INaL))과 관련된 질환, 장애, 또는 병태를 치료 및/또는 예방하는 데 유용한 화합물, 조성물, 및 투여량 또는 투여 형태를 부분적으로 제공한다. 예시적인

질환, 장애, 또는 병태는 신경 장애(예를 들어 간질 또는 간질 증후군, 신경발달 장애 또는 신경근 장애), 정신 장애, 통증, 위장 장애, 삼차 자율신경성 두통(TAC), 편두통, 뇌 신경병증 또는 다발성 뇌 신경병증, 및 확산성 피질 억제(CSD)를 포함한다. 또한, 이온 채널 조절제를 제조하는 방법이 본원에서 제공된다.

[0044] 정의

본원에서 사용되는 바와 같이, “약학적으로 허용 가능한 담체”는 함께 제형화되는 화합물의 약리학적 활성을 파괴하지 않는 비독성 담체, 보조제, 또는 비히클을 지칭한다. 본원에 기술된 조성물에 사용될 수 있는 약학적으로 허용 가능한 담체, 보조제, 또는 비히클은 이온 교환기, 알루미늄, 스테아린산 알루미늄, 레시틴, 혈청 단백질, 예컨대 인간 혈청 알부민, 완충 물질, 예컨대 인산염, 글리신, 소르브산, 소르브산 칼륨, 포화 식물성 지방산의 부분 글리세리드 혼합물, 물, 염 또는 전해질, 예컨대 황산프로타민, 인산수소이소나트륨, 인산수소칼륨, 염화나트륨, 아연 염류, 콜로이드 규산, 삼규산 마그네슘, 폴리비닐 피롤리돈, 셀룰로오스계 물질, 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 폴리아크릴레이트, 왁스, 폴리에틸렌-폴리옥시프로필렌-블록 중합체, 폴리에틸렌 글리콜과 양모지를 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다.

본원에서 사용되는 바와 같이, “약학적으로 허용 가능한 염”은, 올바른 의학적 판단의 범주 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등 없이 인간 및 하등 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고, 합리적인 이익/위험 비율로 상응하는 염을 지칭한다. 약학적으로 허용 가능한 염은 당 기술분야에 주지되어 있다. 예를 들어, Berge 등은 문헌[J. Pharmaceutical Sciences (1977) 66:1-19]에서 약학적으로 허용 가능한 염을 상세히 기술한다. 본 발명의 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염은 적절한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유래된 것들을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한, 비독성 산 부가 염의 예는, 염산, 브롬산, 인산, 황산 및 과염소산과 같은 무기 산으로 형성되거나 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 구연산, 숙신산 또는 말론산과 같은 유기산으로 형성되거나 당 기술분야에 사용되는 다른 방법, 예컨대 이온 교환에 의해 형성된 아미노기의 염이다. 다른 약학적으로 허용 가능한 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 바이설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포설포네이트, 시트레이트, 시클로헥탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오드화물, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레레이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유래된 약학적으로 허용 가능한 염은 알칼리 금속, 알칼리토 금속, 암모늄 및 $N^+(C_{1-4}\text{알킬})_4$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 또는 알칼리토 금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가적인 약학적으로 허용 가능한 염은, 적절한 경우, 할로겐화물, 수산화물, 카르복실레이트, 황산염, 인산염, 질산염, 저급 알킬 설포네이트, 및 아릴 설포네이트와 같은 반대 이온을 사용하여 형성된 비독성 암모늄, 4급 암모늄, 및 아민 양이온을 포함한다.

본원에서 사용되는 바와 같이, 투여가 고려되는 “대상체(subject)”는 인간(즉, 임의의 연령 그룹의 남성 또는 여성, 예를 들어, 소아 대상체(예를 들어, 영유아, 아동, 청소년) 또는 성인 대상체(예를 들어, 젊은 성인, 중년 성인 또는 노인)) 및/또는 비인간 동물, 예를 들어, 포유동물, 예컨대 영장류(예를 들어, 시노몰구스 원숭이, 붉은털 원숭이), 소, 돼지, 말, 양, 염소, 설치류, 고양이 및/또는 개를 포함하지만, 이에 한정되지는 않는다. 소정의 실시예에서, 대상체는 인간이다. 소정의 실시예에서, 대상체는 비인간 동물이다. 용어 “인간”, “환자” 및 “대상체”는 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.

[0048] 질환, 장애, 및 병태는 본원에서 상호 교환적으로 사용된다.

[0049] 본원에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 용어 “치료(“treat, treating, 및 treatment)”는 대상체가 특정 질환, 장애 또는 병태를 앓고 있는 동안 발생하는 조치로서, 질환, 장애, 또는 병태의 증상을 감소시키거나, 질환, 장애, 또는 병태의 진행을 지연시키거나 늦추는 활동(“치료적 치료”)를 고려한다.

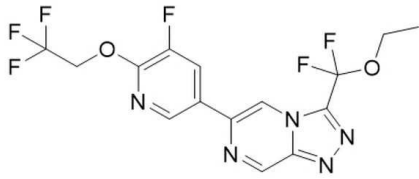
[0050] 본원에서 사용되는 바와 같이, 화합물의 “유효량”은 원하는 생물학적 반응을 유도하기에 충분한 양을 지칭한다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 본 발명의 화합물의 유효량은 원하는 생물학적 평가변수, 화합물의 약동학, 치료 중인 질환, 투여 방식, 및 대상체의 연령, 건강, 및 병태와 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 유효

량은 치료적 치료 및 예방적 치료를 포함한다.

- [0051] 본원에서 사용되는 바와 같이, 그리고 달리 명시되지 않는 한, 화합물의 “치료적 유효량”은 질환, 장애 또는 병태의 치료에 치료적 이익을 제공하거나 질환, 장애 또는 병태와 연관된 하나 이상의 증상을 지연시키거나 최소화하기에 충분한 양이다. 치료적 유효량의 화합물은, 질환, 장애 또는 병태의 치료에 치료적 이익을 제공하는, 단독으로 또는 다른 요법과 조합한, 치료제의 양을 의미한다. 용어 “치료적 유효량”은 전체 요법을 개선하거나, 질환 또는 병태의 증상 또는 원인을 감소시키거나 피하거나, 다른 치료제의 치료 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.
- [0052] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “비정질(amorphous)”은 비결정질 상태인 고형분을 지칭한다. 비정질 고형분은 일반적으로 결정형 단거리 분자 배열을 갖지만, 결정질 고형분에서 발견되는 것과 같은 긴 범위의 분자 패킹 순서를 갖지 않는다. 고체의 고상 형태는 편광 현미경, X-선 분말 회절(“XRPD”), 시차주사 열량측정(“DSC”), 또는 당업자에게 알려진 다른 표준 기술에 의해 결정될 수 있다.
- [0053] 본원에서 사용되는 바와 같이, “결정질(crystalline)”은 고도로 규칙적인 화학 구조를 갖는, 즉 결정 격자에서 긴 범위의 구조적 순서를 갖는 고형분을 지칭한다. 분자는 격자의 3차원 공간에서 규칙적이고 주기적인 방식으로 배열된다. 특히, 결정질 형태는 하나 이상의 단일 결정질 형태로서 생성될 수 있다.
- [0054] 화합물 1의 결정질 형태의 XRPD 패턴에서 피크를 지칭할 때의 용어 “피크”는 0° 내지 40°의 범위에 걸쳐 2θ의 값이 전체적으로 화합물 1의 결정질 형태 중 하나에 고유하게 할당된 소정의 피크의 집합을 지칭한다.
- [0055] 본원에서 사용되는 바와 같이, 문구 “비정질 고형 분산제(amorphous solid dispersion)”는 원료의약품(예: 화합물 1) 및 분산성 중합체를 포함하는 고형분을 지칭한다.
- [0056] 문구 “분산성 중합체(dispersion polymer)”는 고형 분산제가 형성되도록 원료 의약품(예: 화합물 1)을 전체적으로 분산시킬 수 있는 중합체를 의미한다. 분산성 중합체는 2개 이상의 중합체의 혼합물을 함유할 수 있다. 분산성 중합체의 예는 비닐 중합체 및 공중합체, 비닐피롤리딘 비닐아세테이트 공중합체(“PVP-VA”), 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 알코올 폴리비닐 아세테이트 공중합체, 폴리비닐 피롤리딘(“PVP”), 아크릴레이트 및 메타크릴레이트 공중합체, 메틸아크릴산 메틸 메타크릴레이트 공중합체(예: Eudragit®), 폴리에틸렌 폴리비닐 알코올 공중합체, 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 블록 공중합체(폴록사머로도 지칭됨), 폴리에틸렌 글리콜, 폴리비닐 카프로락탐, 및 폴리비닐 아세테이트로 이루어진 그래프트 공중합체(예: Soluplus®), 셀룰로오스 중합체, 예컨대 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트(“HPMCA”), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스(“HPMC”), 하이드록시프로필 셀룰로오스(“HPC”), 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 메틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스 아세테이트, 및 하이드록시에틸 에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(“HPMCAS”), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 프탈레이트(“HPMCP”), 카복시메틸에틸 셀룰로오스(“CMEC”), 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(“CAP”), 셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트(“CAS”), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트(“HPMCAP”), 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트(“CAT”), 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 트리멜리테이트(“HPMCAT”), 및 카복시메틸셀룰로오스 아세테이트 부티레이트(“CMCAB”), 등을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다.
- [0057] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “안정한(stable)” 및 “안정성(stability)”은 시간 경과에 따른 및/또는 특정 환경 조건(예: 온도, 습도 등) 하에서의 원료 의약품(예: 화합물 1)의 변화(evolution)가 주어진 기간 동안 그의 품질, 안전성, 및/또는 효능에 유의한 영향을 미치지 않음을 의미한다. 이는 실험 섹션에서 예시된 바와 같이 분해 산물(불순물)의 형성, pH의 변화, 색상, 미생물 성장, 및/또는 색상을 통해 측정될 수 있다. 통상적으로, 본 발명에 따른 조성물은 25℃에서 4주 후에 원료 의약품 각각의 초기 농도의 적어도 95%가 발견되는 경우, 및/또는 이러한 기간 동안 및 이러한 온도 조건 하에서 용액의 성상에 실질적인 변화가 관찰되지 않는 경우, 안정한 것으로 간주된다. 안정성은 다양한 상대 습도(RH) 조건 하에서, 일반적으로 60 내지 75% RH에서 평가될 수 있다.
- [0058] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 “입자 크기(particle size)”는 Sympatec 입자 크기 분석기에 의해 결정했을 때의 입자의 직경으로서 정의된다.
- [0059] **화합물**
- [0060] 질환, 장애, 또는 병태, 예를 들어 나트륨 이온 채널의 비정상적인 기능, 예를 들어, 비정상적인 후기 나트륨 전류(INaL)와 관련된 질환, 장애, 또는 병태를 예방 및/또는 치료하는 데 유용한 화합물을 포함하는 약학적 조

성물 또는 투여 형태가 본원에 기술된다.

[0061] 일 양태에서, 본 개시는 다음으로 표시되는 화합물 1:



[0062] ,

[0063] 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 투여 형태에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 화합물 1은 결정질이다. 일부 구현예에서, 결정질 형태는 다음 회절 각도(2θ)에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다: 12.6 ± 0.2 , 15.8 ± 0.2 , 및 18.6 ± 0.2 . 일부 구현예에서, 결정질 형태는 다음 회절 각도(2θ)에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다: 10.7 ± 0.2 , 12.3 ± 0.2 , 12.6 ± 0.2 , 15.8 ± 0.2 , 18.6 ± 0.2 , 및 22.6 ± 0.2 . 일부 구현예에서, 결정질 형태는 다음 회절 각도(2θ)에서 피크를 포함하는 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다: 10.7 ± 0.2 , 12.3 ± 0.2 , 12.6 ± 0.2 , 14.9 ± 0.2 , 15.8 ± 0.2 , 16.6 ± 0.2 , 16.8 ± 0.2 , 18.6 ± 0.2 , 21.0 ± 0.2 , 및 22.6 ± 0.2 . 일부 구현예에서, 결정질 형태는 도 1에 도시된 것과 실질적으로 동일한 X-선 분말 회절 패턴을 나타낸다.

[0064] 일부 구현예에서, 화합물 1은 비정질이다.

[0065] 투여 형태 및 조성물

[0066] 일 양태에서, 본 개시는 질환, 장애, 또는 병태, 예를 들어 나트륨 이온 채널의 비정상적인 기능, 예컨대 비정상적인 후기 나트륨 전류(INaL)와 관련된 질환, 장애, 또는 병태를 예방 및/또는 치료하는 데 유용한 투여 형태 또는 조성물을 특징으로 한다.

[0067] 본 발명은 본원에 기술된 화합물(예: 화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 활성 성분으로서 함유하고, 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제, 담체(불활성 고형 희석제 및 필러 포함), 희석제(멸균 수용액 및 다양한 유기 용매 포함), 침투 강화제, 가용화제, 및 보조제를 함유하는 약학적 조성물을 제공한다. 약학적 조성물은 단독으로 투여되거나 다른 치료제와 병용 투여될 수 있다. 이러한 조성물은 약학적 분야에 주지된 방식으로 제조된다(예를 들어, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mace Publishing Co., Philadelphia, Pa. 17th Ed. (1985); 및 Modern Pharmaceutics, Marcel Dekker, Inc. 3rd Ed. (G. S. Banker & C. T. Rhodes, Eds.) 참조).

[0068] 약학적 조성물은, 예를 들어, 참조로서 통합된 특허 및 특허 출원에 기술된 바와 같이, 유사한 유용성을 갖는 제제의 임의의 허용된 투여 방식에 의해 단일 또는 다중 투여량으로 투여될 수 있으며, 직장, 구강, 비강내 및 경피 경로, 동맥내 주사에 의해, 정맥내, 복강내, 비경구, 근육내, 피하, 경구, 국소적으로, 흡입제로서, 또는 스텐트와 같은 함침되거나 코팅된 장치를 통해, 예를 들어, 또는 동맥 삽입 원통형 고분자를 포함한다.

[0069] 한 가지 투여 방식은 비경구, 특히 주사에 의한 비경구 투여이다. 본 발명의 신규한 조성물이 주사에 의해 투여 되도록 혼입될 수 있는 형태는, 참기름, 옥수수유, 면실유, 또는 땅콩유를 갖는 수성 또는 오일 현탁액, 또는 유화액 뿐만 아니라 엘릭서, 만니톨, 텍스트로스, 또는 멸균 수용액, 및 유사한 약학적 비히클을 포함한다. 식염수 중의 수용액 또한 통상적으로 주사에 사용되지만, 본 발명의 맥락에서는 덜 바람직하다. 에탄올, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 액체 폴리에틸렌 글리콜 등 (및 이들의 적절한 혼합물), 시클로헥트린 유도체, 및 식물성 오일이 또한 사용될 수 있다. 적절한 호르몬성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산액의 경우에 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 및 계면활성제의 사용에 의해, 유지될 수 있다. 미생물의 작용을 예방하는 것은 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등에 의해 이루어질 수 있다.

[0070] 멸균 주사가 가능 용액은, 필요에 따라, 위에서 열거된 바와 같은 다양한 다른 성분과 함께 적정 용매에 필요한 양으로 본 발명에 따른 화합물을 혼입한 다음, 여과 멸균함으로써 제조된다. 일반적으로, 분산액은 다양한 멸균된 활성 성분을 염기성 분산액 매질 및 상기 열거된 것들로부터 요구되는 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 혼입함으로써 제조된다. 멸균 주사가 가능 용액의 제조를 위한 멸균 분말의 경우, 바람직한 제조 방법은 활성 성분의 분말 + 이전에 멸균-여과된 용액으로부터 임의의 원하는 추가 성분을 생성하는 진공 건조 및 동결 건조 기술이다.

- [0071] 경구 투여는 본 발명에 따른 화합물의 투여를 위한 또 다른 경로이다. 투여는 캡슐 또는 정제 등을 통해 이루어질 수 있다. 본원에 기술된 적어도 하나의 화합물을 포함하는 약학적 조성물을 제조함에 있어서, 활성 성분은 일반적으로 부형제에 의해 희석되고/되거나 캡슐, 봉지, 종이 또는 다른 용기 형태일 수 있는 이러한 담체 내에 동봉된다. 부형제가 희석제로서 작용할 때, 이는 활성 성분에 대한 비히클, 담체 또는 매질로서 작용하는, 고체, 반고체 또는 액체 물질(상기와 같음)의 형태일 수 있다. 따라서, 조성물은 정제, 알약, 분말, 캔디, 봉지, 교감, 엘릭서, 현탁액, 유화액, 용액, 시럽, 에어로졸(고체로서 또는 액체 매질 중), 예를 들어, 최대 10 중량%의 활성 화합물을 함유하는 연고, 연질 및 경질 젤라틴 캡슐, 멸균 주사가능 용액, 및 멸균 포장 분말의 형태일 수 있다.
- [0072] 적절한 부형제의 일부 예는 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 소르비톨, 만니톨, 전분, 검 아카시아, 인산 칼슘, 알긴산염, 트라가칸트, 젤라틴, 규산칼슘, 미정질 셀룰로오스, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스, 멸균수, 시럽, 및 메틸 셀룰로오스를 포함한다. 상기 제형은 추가적으로 다음을 포함할 수 있다: 윤활제, 예컨대 활석, 스테아린산 마그네슘, 및 광유; 습윤제; 유화제 및 현탁제; 보존제, 예컨대 메틸 및 프로필하이드록시-벤조에이트; 감미제; 및 향미제.
- [0073] 본 발명의 조성물은 당 기술분야에 공지된 절차를 사용함으로써 환자에게 투여 후 활성 성분의 신속한 지속 방출 또는 지연 방출을 제공하도록 제형화될 수 있다. 경구 투여용 서방형 약물 전달 시스템은 삼투압 펌프 시스템 및 고분자-코팅된 저장소 또는 약물-고분자 매트릭스 제형을 함유하는 용해 시스템을 포함한다. 서방형 시스템의 예는 미국 특허 제3,845,770호; 제4,326,525호; 제4,902,514호; 및 제5,616,345호에 기술되어 있다. 본 발명의 방법에 사용하기 위한 다른 제형은 경피 전달 장치(“패치”)를 사용한다. 이러한 경피 패치는 본 발명의 화합물을 제어된 양으로 연속적 또는 불연속적으로 주입하는 데 사용될 수 있다. 약학적 제제의 전달을 위한 경피 패치의 구성 및 사용은 당 기술분야에 주지되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 제5,023,252호, 제4,992,445호 및 제5,001,139호를 참조한다. 이러한 패치는 약학적 제제의 연속적, 맥동성, 또는 주문형 전달을 위해 구성될 수 있다.
- [0074] 조성물은 바람직하게는 단위 투여 형태로 제형화된다. 용어 “단위 투여 형태(unit dosage form)”는 인간 대상체 및 다른 포유동물을 위한 단일 투여량으로 적합한 물리적 개별 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 적절한 약학적 부형제와 연계하여, 원하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 물질을 함유한다(예: 정제, 캡슐, 앰플). 화합물은 일반적으로 약학적으로 유효한 양으로 투여된다. 바람직하게는, 경구 투여의 경우, 각각의 투여 단위는 1 mg 내지 2 g의 본원에 기술된 화합물을 함유하고, 비경구 투여의 경우, 바람직하게는 0.1 내지 700 mg의 본원에 기술된 화합물을 함유한다. 그러나, 실제로 투여되는 화합물의 양은 보통 치료 대상 병태, 선택된 투여 경로, 투여된 실제 화합물 및 이의 상대 활성, 개별 환자의 연령, 체중 및 반응, 환자의 증상의 중증도 등을 포함하여, 관련 상황에 비추어, 의사가 결정할 것임을 이해할 것이다.
- [0075] 정제와 같은 고형 조성물을 제조하기 위해, 주요 활성 성분은 약학적 부형제와 혼합되어 본 발명의 화합물의 균질한 혼합물을 함유하는 고형 예비제형 조성물을 형성한다. 이들 예비제형 조성물을 균질한 것으로 지칭할 때, 활성 성분은 조성물 전체에 균일하게 분산되어서 조성물이 정제, 알약 및 캡슐과 같은 동일하게 효과적인 단위 투여 형태로 쉽게 세분될 수 있음을 의미한다.
- [0076] 본 발명의 정제 또는 알약은 장기간 작용의 이점을 제공하는 투여 형태를 제공하거나, 위의 산 상태에서부터 보호하기 위해 코팅되거나 그렇지 않으면 화합될 수 있다. 예를 들어, 정제 또는 알약은 내부 투여 및 외부 투여 성분을 포함할 수 있으며, 후자는 전자에 비해 봉투의 형태이다. 두 성분은 위장 내 봉해에 내성이 있고 내부 성분이 십이지장 내로 온전하게 통과하거나 방출이 지연될 수 있도록 작용하는 장용 층에 의해 분리될 수 있다. 다양한 재료가 이러한 장용 층 또는 코팅에 사용될 수 있으며, 이러한 재료로는 다수의 고분자 산 및 셀락, 세틸 알코올, 및 셀룰로오스 아세테이트와 같은 재료와 고분자 산의 혼합물을 포함한다.
- [0077] 흡입 또는 취입용 조성물은 약학적으로 허용 가능한, 수성 또는 유기 용매, 또는 이들의 혼합물 중의 용액 및 현탁액, 및 분말을 포함한다. 액체 또는 고체 조성물은 전술한 바와 같이 적절한 약학적으로 허용 가능한 부형제를 함유할 수 있다. 바람직하게는, 조성물은 국소 또는 전신 효과를 위해 경구 또는 비강 호흡기 경로에 의해 투여된다. 바람직하게는 약학적으로 허용 가능한 용매 중의 조성물은 불활성 기체를 사용하여 분무될 수 있다. 분무된 용액은 분무 장치로부터 직접 흡입될 수 있거나, 분무 장치는 안면마스크 텐트, 또는 간헐적 양압 호흡기에 부착될 수 있다. 용액, 현탁액, 또는 분말 조성물은 적절한 방식으로 제형을 전달하는 장치로부터, 바람직하게는 경구 또는 비강으로 투여될 수 있다.
- [0078] 일 양태에서, 약 0.1 mg 내지 약 500 mg(예를 들어, 약 0.5 mg 내지 약 200 mg, 약 1 mg 내지 약 150 mg, 약

10 mg 내지 약 120 mg)의 화합물 1; 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 투여 형태 또는 투여 형태의 조성물이 본원에 제공된다.

- [0079] 일부 구현예에서, 투여 형태 또는 투여 형태의 조성물은 약 2.5 mg 내지 약 150 mg(예를 들어 약 10 mg 내지 약 150 mg, 약 20 mg 내지 약 150 mg, 약 40 mg 내지 약 150 mg, 약 60 mg 내지 약 150 mg, 약 80 mg 내지 약 150 mg, 약 100 mg 내지 약 150 mg, 약 10 mg 내지 약 120 mg, 약 20 mg 내지 약 120 mg, 약 40 mg 내지 약 120 mg, 약 60 mg 내지 약 120 mg, 약 80 mg 내지 약 120 mg, 약 100 mg 내지 약 120 mg, 약 10 mg 내지 약 100 mg, 약 20 mg 내지 약 100 mg, 약 40 mg 내지 약 100 mg, 약 60 mg 내지 약 100 mg, 약 80 mg 내지 약 100 mg, 약 10 mg 내지 약 80 mg, 약 20 mg 내지 약 80 mg, 약 40 mg 내지 약 80 mg, 약 60 mg 내지 약 80 mg, 약 10 mg 내지 약 60 mg, 약 20 mg 내지 약 60 mg, 약 40 mg 내지 약 60 mg, 약 70 mg 내지 약 120 mg, 약 70 mg 내지 약 100 mg, 약 50 mg 내지 약 120 mg, 약 50 mg to 90 mg, 약 30 mg 내지 약 120 mg, 약 30 mg 내지 약 60 mg, 약 30 mg 내지 약 80 mg, 약 30 mg 내지 약 100 mg)의 화합물 1을 포함한다.
- [0080] 일부 구현예에서, 투여 형태 또는 투여 형태의 조성물은 약 1 mg 내지 약 100 mg(예를 들어 약 1 mg 내지 약 80 mg, 약 1 mg 내지 약 50 mg, 약 1 mg 내지 약 20 mg, 약 1 mg 내지 약 10 mg, 약 1 mg 내지 약 mg, 약 5 mg 내지 약 100 mg, 약 5 mg 내지 약 80 mg, 약 5 mg 내지 약 50 mg, 약 5 mg 내지 약 20 mg)의 화합물 1을 포함한다.
- [0081] 일부 구현예에서, 투여 형태 또는 투여 형태의 조성물은 약 200 mg, 190 mg, 180 mg, 170 mg, 160 mg, 150 mg, 140 mg, 130 mg, 120 mg, 110 mg, 100 mg, 약 99 mg, 약 98 mg, 약 97 mg, 약 96 mg, 약 95 mg, 약 94 mg, 약 93 mg, 약 92 mg, 약 91 mg, 약 90 mg, 약 85 mg, 약 80 mg, 약 75 mg, 약 70 mg, 약 69 mg, 약 68 mg, 약 67 mg, 약 66 mg, 약 65 mg, 약 64 mg, 약 63 mg, 약 62 mg, 약 61 mg, 약 60 mg, 약 59 mg, 약 58 mg, 약 57 mg, 약 56 mg, 약 55 mg, 약 54 mg, 약 53 mg, 약 52 mg, 약 51 mg, 약 50 mg, 약 45 mg, 약 40 mg, 약 35 mg, 약 30 mg, 약 25 mg, 약 20 mg, 약 15 mg, 약 10 mg, 약 7 mg, 약 5 mg, 약 2.5 mg, 약 2 mg, 약 1.5 mg, 또는 약 1 mg의 화합물 1을 포함한다.
- [0082] 또 다른 양태에서, 본 개시는 화합물 1의 복수의 입자; 및 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는 투여 형태 또는 투여 형태의 조성물을 제공하며, 여기서 투여 형태 중 화합물 1의 복수의 입자의 양은 약 0.1 mg 내지 약 500 mg(예를 들어, 약 0.5 mg 내지 약 200 mg, 약 1 mg 내지 약 150 mg, 약 10 mg 내지 약 120 mg)이다.
- [0083] 일부 구현예에서, 투여 형태 또는 투여 형태의 조성물 중 화합물 1의 복수의 입자는 약 2.5 mg 내지 약 150 mg(예를 들어 약 10 mg 내지 약 150 mg, 약 20 mg 내지 약 150 mg, 약 70 mg 내지 약 120 mg, 약 30 mg 내지 약 60 mg, 약 100 mg, 약 50 mg)이다.
- [0084] 소정의 구현예에서, 화합물 1의 복수의 입자 중 10%는 약 1 μm 미만의 입자 크기를 갖는다. 다른 구현예에서, 화합물 1의 복수의 입자 중 50%는 약 4 μm 미만의 입자 크기를 갖는다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 복수의 입자 중 50%는 약 2 μm 미만의 입자 크기를 갖는다. 소정의 구현예에서, 화합물 1의 복수의 입자 중 90%는 약 30 μm 미만의 (예를 들어 약 15 μM 미만의) 입자 크기를 갖는다. 다른 구현예에서, 화합물 1의 복수의 입자 중 90%는 약 5 μm 미만의 입자 크기를 갖는다. 일부 구현예에서, 화합물 1의 복수의 입자 중 90%는 약 4 μm 내지 15 μM 의 입자 크기를 갖는다.
- [0085] 일부 구현예에서, 화합물 1의 복수의 입자 중 10%는 약 1 μm 미만의 입자 크기를 갖고, 화합물 1의 복수의 입자 중 50%는 약 4 μm 미만의 입자 크기를 가지며, 화합물 1의 복수의 입자 중 90%는 약 30 μm 미만의 입자 크기를 갖는다.
- [0086] 일부 구현예에서, 투여 형태 또는 조성물은 경구 투여용으로 구성된다.
- [0087] 일부 구현예에서, 투여 형태는 고형분 형태이다.
- [0088] 일부 구현예에서, 투여 형태는 캡슐 형태이다.
- [0089] 일부 구현예에서, 캡슐 중의 약학적 부형제는 필러(예를 들어 셀룰로오스 유도체(예를 들어 미정질 셀룰로오스), 전분(예를 들어 가수분해된 전분, 및 부분적으로 사전 젤라틴화된 전분), 무수 락토오스, 락토오스 일수화물, 당 알코올(예를 들어 소르비톨, 크실리톨, 및 만니톨))이다.
- [0090] 일부 구현예에서, 화합물 1 대 필러의 비는 약 1:10이다. 일부 구현예에서, 화합물 1 대 필러의 비는 약 1:10이다. 일부 구현예에서, 화합물 1 대 필러의 비는 약 1:5이다. 일부 구현예에서, 화합물 1 대 필러의 비는 약 1:4이다. 일부 구현예에서, 화합물 1 대 필러의 비는 약 1:3이다. 일부 구현예에서, 화합물 1 대 필러의 비는 약

1:2이다.

- [0091] 일부 구현예에서, 캡슐은 윤활제(예: 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 스테아르산, 탈크, 실리카, 및 지방)를 추가로 포함한다.
- [0092] 일부 구현예에서, 투여 형태는 배합물 형태이다.
- [0093] 일부 구현예에서, 배합물 중의 약학적 부형제는 필러(예: 미정질 셀룰로오스 또는 전분)이다. 일부 구현예에서, 화합물 1 대 필러의 비는 약 1:1이다. 일부 구현예에서, 화합물 1 대 필러의 비는 약 1:10이다. 일부 구현예에서, 화합물 1 대 필러의 비는 약 1:5이다. 일부 구현예에서, 화합물 1 대 필러의 비는 약 1:4이다. 일부 구현예에서, 화합물 1 대 필러의 비는 약 1:3이다. 일부 구현예에서, 화합물 1 대 필러의 비는 약 1:2이다.
- [0094] 일부 구현예에서, 투여 형태는 액체 형태이다.
- [0095] 일부 구현예에서, 투여 형태는 용액의 형태이다.
- [0096] 일부 구현예에서, 용액 중의 약학적 부형제는 필러(예: 중합체(예: PEG 400)), 유화제(예: 피마자유 유도체(예: Kolliphor RH40)), 계면활성제(예: 글리세리드(예: Labrafil M2125 CS)), 비타민 유도체(예: Vitamin ETPGS)), 용매(예: 프로필렌 글리콜, 에탄올, 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(또는 Transcutol HP))로 이루어진 군으로부터 선택된다.
- [0097] 일부 구현예에서, 용액 중 화합물 1의 농도는 약 0.1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL(예를 들어 약 0.5 mg/mL 내지 약 10 mg/mL, 약 1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL, 약 2 mg/mL 내지 약 10 mg/mL, 약 3 mg/mL 내지 약 10 mg/mL, 약 4 mg/mL 내지 약 10 mg/mL, 약 5 mg/mL 내지 약 10 mg/mL, 약 6 mg/mL 내지 약 10 mg/mL, 약 0.1 mg/mL 내지 약 8 mg/mL, 약 0.5 mg/mL 내지 약 8 mg/mL, 약 1 mg/mL 내지 약 8 mg/mL, 약 2 mg/mL 내지 약 8 mg/mL, 약 3 mg/mL 내지 약 8 mg/mL, 약 4 mg/mL 내지 약 8 mg/mL, 약 5 mg/mL 내지 약 8 mg/mL, 약 6 mg/mL 내지 약 8 mg/mL, 약 0.5 mg/mL 내지 약 6 mg/mL, 약 1 mg/mL 내지 약 6 mg/mL, 약 2 mg/mL 내지 약 6 mg/mL, 약 3 mg/mL 내지 약 6 mg/mL, 약 4 mg/mL 내지 약 6 mg/mL, 약 0.5 mg/mL 내지 약 4 mg/mL, 약 1 mg/mL 내지 약 4 mg/mL, 또는 약 2 mg/mL 내지 약 4 mg/mL)이다.
- [0098] 일부 구현예에서, 용액 중 화합물 1의 농도는 약 0.1 mg/mL, 약 0.5 mg/mL, 약 1 mg/mL, 약 2 mg/mL, 약 3 mg/mL, 약 4 mg/mL, 약 5 mg/mL, 약 6 mg/mL, 약 7 mg/mL, 약 8 mg/mL, 약 9 mg/mL, 또는 약 10 mg/mL이다.
- [0099] 일부 구현예에서, 투여 형태 또는 조성물은 다음을 포함하며:
- [0100] 약 20% 내지 약 60중량%의 (예를 들어 약 25중량% 내지 약 55중량%, 약 30중량% 내지 약 50중량%, 약 35중량% 내지 약 45중량%, 약 37중량% 내지 약 42중량%, 또는 약 40중량%의) 필러(예를 들어 중합체(예: PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 600, PEG 1000, PEG 2000, PEG 3000, PEG 4000, PEG 6000, 또는 PEG 8000));
- [0101] 약 3중량% 내지 약 25중량%의 (예를 들어 약 3중량% 내지 약 20중량%, 약 5중량% 내지 약 13중량%, 약 8중량% 내지 약 13중량%, 약 5중량% 내지 약 15중량%, 또는 약 10중량%의) 유화제(예를 들어 피마자유 유도체(예: Kolliphor RH40, macrogol 25 세토스테아릴 에테르(예: Cremophor® A25), macrogol 6 세토스테아릴 에테르(예: Cremophor® A6), macrogol 글리세롤 리시놀리에이트 35 (예: Cremophor® EL), macrogol-글리세롤 하이드록시스테아레이트 40 (예: Cremophor® RH 40)); 및
- [0102] 약 30중량% 내지 약 70중량%의 (예를 들어 약 35% 내지 약 65%, 약 40% 내지 약 60%, 약 45% 내지 약 55%, 또는 약 50중량%의) 물;
- [0103] 여기서 화합물 1의 농도는 약 0.5 mg/mL 또는 약 0.25 mg/mL이다.
- [0104] 소정의 구현예에서, 투여 형태 또는 조성물은 다음을 포함하며: 약 35중량% 내지 약 45중량%의 필러(예를 들어 중합체(예: PEG 400)); 약 5중량% 내지 약 15중량%의 유화제(예를 들어 피마자유 유도체(예: Kolliphor RH40)); 및 약 40중량% 내지 약 60중량%의 물; 여기서 화합물 1의 농도는 약 0.5 mg/mL 또는 약 0.25 mg/mL이다.
- [0105] 일부 구현예에서, 투여 형태 또는 조성물은 다음을 포함하며:
- [0106] 약 40중량% 내지 약 75중량%의 (예를 들어 약 45중량% 내지 약 70중량%, 약 50중량% 내지 약 65중량%, 약 55중량% 내지 약 60중량%, 또는 약 58중량%의) 유화제(예를 들어 피마자유 유도체(예: Kolliphor RH40), macrogol 25 세토스테아릴 에테르(예: Cremophor® A25), macrogol 6 세토스테아릴 에테르(예: Cremophor® A6),

macrogol 글리세롤 리시놀리에이트 35 (예: Cremophor® EL), macrogol-글리세롤 하이드록시스테아레이트 40 (예: Cremophor® RH 40));

- [0107] 약 10중량% 내지 약 35중량%의 (예를 들어 약 10중량% 내지 약 30중량%, 약 10중량% 내지 약 25중량%, 약 15중량% 내지 약 25중량%, 또는 약 15중량% 내지 약 20중량%의) 계면활성제(예를 들어 글리세리드(예: Labrafil M2125 CS), 카프틸로카프로일 마크로폴글리세리드(예: Labrasol), 천연 트리글리세리드계 오일(예를 들어 올리브유, 참기름, 코코넛유, 야자핵 오일));
- [0108] 약 3중량% 내지 약 20중량%의 (예를 들어 약 3중량% 내지 약 15중량%, 약 5중량% 내지 약 15중량%, 또는 약 5중량% 내지 약 10중량%의) 프로필렌 글리콜; 및
- [0109] 10중량% 내지 약 35중량%의 (예를 들어 약 10중량% 내지 약 30중량%, 약 10중량% 내지 약 25중량%, 약 15중량% 내지 약 25중량%, 또는 약 15중량% 내지 약 20중량%의) 에탄올;
- [0110] 여기서 화합물 1의 농도는 약 5 mg/mL 내지 약 10 mg/mL(예를 들어 약 5 mg/mL, 약 7.5 mg/mL, 또는 약 10 mg/mL) 또는 약 2.5 mg 내지 약 5 mg/mL이다.
- [0111] 소정의 구현예에서, 투여 형태 또는 조성물은 다음을 포함하며: 약 55중량% 내지 약 60중량%의 유화제(예를 들어 피마자유 유도체(예: Kolliphor RH40); 약 15중량% 내지 약 20중량%의 계면활성제(예를 들어 글리세리드(예: Labrafil M2125 CS); 약 5중량% 내지 약 10중량%의 프로필렌 글리콜; 및 약 15중량% 내지 약 20중량%의 에탄올; 여기서 화합물 1의 농도는 약 5 mg/mL 내지 약 10 mg/mL 또는 약 2.5 mg 내지 약 5 mg/mL이다.
- [0112] 일부 구현예에서, 투여 형태는 다음을 포함하며:
- [0113] 약 50중량% 내지 약 85중량%의 (예를 들어 약 55중량% 내지 약 80중량%, 약 60중량% 내지 약 75중량%, 또는 약 65중량% 내지 약 70중량%의) 유화제(예를 들어 피마자유 유도체(예: Kolliphor RH40), macrogol 25 세토스테아릴 에테르(예: Cremophor® A25), macrogol 6 세토스테아릴 에테르(예: Cremophor® A6), macrogol 글리세롤 리시놀리에이트 35 (예: Cremophor® EL), macrogol-글리세롤 하이드록시스테아레이트 40 (예: Cremophor® RH 40));
- [0114] 약 10중량% 내지 약 30중량%의 (예를 들어 약 10중량% 내지 약 25중량%, 약 15중량% 내지 약 25중량%, 또는 약 18중량% 내지 약 23중량%의) 계면활성제(예를 들어 글리세리드(예: Labrafil M2125 CS), 카프틸로카프로일 마크로폴글리세리드(예: Labrasol), 천연 트리글리세리드계 오일(예를 들어 올리브유, 참기름, 코코넛유, 야자핵 오일)); 및
- [0115] 약 3중량% 내지 약 20중량%의 (예를 들어 약 3중량% 내지 약 15중량%, 약 5중량% 내지 약 15중량%, 약 5중량% 내지 약 12중량%, 또는 약 7중량% 내지 약 12중량%의) 프로필렌 글리콜;
- [0116] 여기서 화합물 1의 농도는 약 1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL(예를 들어 약 2 mg/mL 내지 약 8 mg/mL, 약 2 mg/mL, 약 5 mg/mL, 약 7 mg/mL, 또는 약 10 mg/mL) 또는 약 0.5 mg/mL 내지 약 5 mg/mL이다.
- [0117] 소정의 구현예에서, 투여 형태 또는 조성물은 다음을 포함하며: 약 65중량% 내지 약 70중량%의 유화제(예를 들어 피마자유 유도체(예: Kolliphor RH40); 약 18중량% 내지 약 23중량%의 계면활성제(예를 들어 글리세리드(예: Labrafil M2125 CS); 및 약 7중량% 내지 약 12중량%의 프로필렌 글리콜; 여기서 화합물 1의 농도는 약 1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL 또는 0.5 mg/mL 내지 약 5 mg/mL이다.
- [0118] 일부 구현예에서, 투여 형태 또는 조성물은 다음을 포함하며:
- [0119] 약 20중량% 내지 약 60중량%의 (예를 들어 약 25중량% 내지 약 55중량%, 약 30중량% 내지 약 50중량%, 35중량% 내지 약 45중량%, 약 35중량%, 약 40중량%, 또는 약 45중량%의) 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(예: Transcutol HP);
- [0120] 약 1중량% 내지 약 20중량%의 (예를 들어 약 3중량% 내지 약 18중량%, 약 5중량% 내지 약 18중량%, 약 5중량% 내지 약 15중량%, 약 8중량% 내지 약 12중량%, 또는 약 10중량%의) 계면활성제(예를 들어 비타민 유도체(예: Vitamin ETPGS)); 및
- [0121] 약 20중량% 내지 약 80중량%의 (예를 들어 약 25중량% 내지 약 75중량%, 약 30중량% 내지 약 70중량%, 약 35중량% 내지 약 55중량%, 약 40중량% 내지 약 60중량%, 또는 약 45중량% 내지 약 55중량%의) 물;
- [0122] 여기서 화합물 1의 농도는 약 1 mg/mL 내지 약 5 mg/mL(예를 들어 약 1 mg/mL, 약 2 mg/mL, 약 3 mg/mL, 약 4

mg, 또는 약 5 mg/mL) 또는 약 0.5 mg/mL 내지 약 2.5 mg/mL이다.

- [0123] 소정의 구현예에서, 투여 형태 또는 조성물은 다음을 포함하며: 약 35중량% 내지 약 45중량%의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(Transcutol HP); 약 5중량% 내지 약 15중량%의 계면활성제(예를 들어 글리세리드(예를 들어 비타민 유도체(예: Vitamin ETPGS)); 및 약 40중량% 내지 약 60중량%의 물; 여기서 화합물 1의 농도는 약 1 mg/mL 내지 약 5 mg/mL 또는 약 0.5 mg/mL 내지 약 2.5 mg/mL이다.
- [0124] 소정의 구현예에서, 투여 형태 또는 조성물은 다음을 포함한다: 약 30중량% 내지 약 40중량%의 유화제(예를 들어 피마자유 유도체(예: Kolliphor RH40); 약 40중량% 내지 약 50중량%의 계면활성제(예를 들어 글리세리드(예: Capmul MCM C8); 약 5중량% 내지 15중량%의 가소제(예를 들어 트리에틸 시트레이트); 및 약 5중량% 내지 약 15중량%의 용매(예: 에탄올).
- [0125] 다른 구현예에서, 투여 형태 또는 조성물은 다음을 포함한다: 약 35중량% 내지 약 45중량%의 프로필렌 글리콜 모노카프릴레이트(예를 들어 Capryol 90); 약 15중량% 내지 약 25중량%의 글리세리드(예를 들어 카프틸로카프틸 마크로글리세리드(예: Labrasol)) 및 약 35중량% 내지 45중량%의 디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르(예: Transcutol HP).
- [0126] 일부 구현예에서, 투여 형태는 현탁액의 형태이다.
- [0127] 일부 구현예에서, 현탁액 중 화합물 1의 농도는 약 0.1 mg/mL, 약 0.5 mg/mL, 약 1 mg/mL, 약 1.5 mg/mL, 약 2 mg/mL, 약 2.5 mg/mL, 약 3 mg/mL, 약 3.5 mg/mL, 약 4 mg/mL, 약 4.5 mg/mL, 약 5 mg/mL, 약 6 mg/mL, 약 7 mg/mL, 약 8 mg/mL, 약 9 mg/mL, 약 10 mg/mL, 약 11 mg/mL, 약 12 mg/mL, 약 13 mg/mL, 약 14 mg/mL, 약 15 mg/mL, 약 20 mg/mL, 약 25mg/mL이다.
- [0128] 일부 구현예에서, 개시된 현탁액은 용매(예: 물)로 추가로 희석될 수 있으며, 여기서 희석된 용액의 농도는 희석 전 용액의 약 50% 내지 약 90%이다.
- [0129] 일부 구현예에서, 현탁액 중 화합물 1의 농도는 약 0.1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL(예를 들어 약 0.5 mg/mL 내지 약 10 mg/mL, 약 1 mg/mL 내지 약 10 mg/mL, 약 2 mg/mL 내지 약 10 mg/mL, 약 3 mg/mL 내지 약 10 mg/mL, 약 4 mg/mL 내지 약 10 mg/mL, 약 5 mg/mL 내지 약 10 mg/mL, 약 6 mg/mL 내지 약 10 mg/mL, 약 0.1 mg/mL 내지 약 8 mg/mL, 약 0.5 mg/mL 내지 약 8 mg/mL, 약 1 mg/mL 내지 약 8 mg/mL, 약 2 mg/mL 내지 약 8 mg/mL, 약 3 mg/mL 내지 약 8 mg/mL, 약 4 mg/mL 내지 약 8 mg/mL, 약 5 mg/mL 내지 약 8 mg/mL, 약 6 mg/mL 내지 약 8 mg/mL, 약 0.5 mg/mL 내지 약 6 mg/mL, 약 1 mg/mL 내지 약 6 mg/mL, 약 2 mg/mL 내지 약 6 mg/mL, 약 3 mg/mL 내지 약 6 mg/mL, 약 4 mg/mL 내지 약 6 mg/mL, 약 0.5 mg/mL 내지 약 4 mg/mL, 약 1 mg/mL 내지 약 4 mg/mL, 또는 약 2 mg/mL 내지 약 4 mg/mL)이다.
- [0130] 일부 구현예에서, 현탁액 중의 약학적 부형제는 다음을 포함한다:
- [0131] 약 0.1중량% 내지 약 5중량%의 (예를 들어 약 0.1중량% 내지 약 3중량%, 약 0.1중량% 내지 약 2중량%, 약 0.1중량% 내지 약 1중량%, 약 0.5중량% 내지 약 3중량%, 약 0.5중량% 내지 약 2중량%, 약 0.5중량% 내지 약 1중량%, 약 0.1중량%, 약 0.3중량%, 약 0.5중량%, 약 1중량%, 약 2중량%, 또는 약 3중량%의) 필러(예를 들어 에틸셀룰로오스, 하이드록시에틸셀룰로오스, 하이드록시프로필셀룰로오스, 카복시메틸셀룰로오스, 나트륨 하이드록시프로필메틸셀룰로오스, 메틸셀룰로오스(예: 400 cP MC), 메틸셀룰로오스, 나트륨 카복시메틸셀룰로오스, 에어로실(이산화규소), 세토스테아릴 알코올, 세틸 알코올, 스테아릴 알코올, Gelucire 33/01, 39/01 및 43/01, 글리세릴 베헤네이트(Compritol 888 A TO), 글리세릴 팔미토스테아레이트(Precirol AT05), Softisan 100, 142, 378 및 649, 스테아릴 알코올 카보머, 잔탄 검, 말토덱스트린, 아카시아, 트라가칸트, 포비돈, 또는 폴리비닐 알코올); 및
- [0132] 약 0.1중량% 내지 약 3중량%의 (예를 들어 약 0.1중량% 내지 약 2중량%, 약 0.1중량% 내지 약 1중량%, 약 0.1중량% 내지 약 0.5중량%, 약 0.2중량% 내지 약 2중량%, 약 0.2중량% 내지 약 1중량%, 약 0.2중량% 내지 약 0.5중량%, 약 0.1중량% 내지 약 0.3중량%, 약 0.1중량%, 약 0.2중량%, 약 0.3중량%, 약 0.4중량%, 약 0.5중량%, 또는 약 1중량%의) 유화제(예를 들어 폴리옥시에틸렌 소르베이트(예: Tween®), 소르비탄 장쇄 카복시산 에스테르(예: Span®), 에틸렌 또는 프로필렌 옥사이드 블록 공중합체(Pluronic®), 폴리글리코실화 글리세리드 Labrasol®, Labrafil® 및 Labrafac®), 올레산염, 스테아르산염, 라우린산염, 또는 기타 장쇄 카복시산의 소르비탄 에스테르, 폴리에틸렌-폴리프로필렌 글리콜 블록 공중합체(예: Poloxamer 188), 기타 소르비탄 또는 수크로오스 장쇄 카복시산 에스테르, 모노 및 디글리세리드, 카프릴산/카프르산 트리글리세리드의 PEG 유도체).

- [0133] 소정의 구현예에서, 약학적 부형제는 다음을 포함한다: 약 0.5중량%의 필러(예: 메틸셀룰로오스, 예를 들어 400 cP MC); 및 약 0.2중량%의 유화제(예를 들어 Tween, 예를 들어 Tween 80, 예를 들어 Poloxamer 188).
- [0134] 일부 구현예에서, 약학적 부형제는 약 1중량%의 보존 용액(예: 파라벤 용액)을 추가로 포함한다.
- [0135] 일부 구현예에서, 투여 형태는 비정질 고형 분산제의 형태이다.
- [0136] 일부 구현예에서, 비정질 고형 분산제 중 약학적 부형제는 중합체(예: Soluplus, Eudragit, HPMCASMF, PVP-VA, 메틸아크릴산 메틸 메타크릴레이트 공중합체, HPMCP, CAP, HPMCAS, HPMCP H-55)이다.
- [0137] 일부 구현예에서, 투여 형태 또는 조성물은 25℃ 및 60% RH에서 7일, 14일, 21일, 28일, 1개월, 3개월, 5개월, 6개월, 12개월, 24개월, 또는 36개월 동안 안정하다(예를 들어, 화학적으로 안정하다).
- [0138] 일부 구현예에서, 투여 형태 또는 조성물은 25℃ 및 60% RH에서 적어도 7일 동안(예를 들어, 적어도 14일, 21일, 적어도 28일, 적어도 1개월, 적어도 2개월, 적어도 3개월, 적어도 5개월, 적어도 6개월, 적어도 12개월, 적어도 24개월, 또는 적어도 36개월 동안) 안정하다(예를 들어, 화학적으로 안정하다).
- [0139] **투여 형태의 제조 방법**
- [0140] 또 다른 양태에서, 본 개시는 본원에 개시된 것과 같은 투여 형태를 제조하는 방법을 제공한다. 이러한 방법은, 예를 들어, 실시예 섹션에서 기술된다. 일부 구현예에서, 고려된 투여 형태는 캡슐, 배합물, 용액, 현탁액, 또는 ASD의 형태일 수 있다.
- [0141] **사용 방법**
- [0142] 본원에 기술된 제형은 나트륨 채널의 활성을 조절하는 데 일반적으로 유용하며, 나트륨 채널 이온 채널의 비정상적인 기능, 예를 들어, 비정상적인 후기 나트륨(INaL) 전류와 관련된 병태를 치료하는 데 유용하다. 일부 구현예에서, 본 개시에 의해 제공된 화합물 1을 포함하는 제형은 간질 또는 간질 증후군, 신경발달 장애, 통증, 또는 신경근 장애를 치료하는 데 효과적이다. 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 제공된 제형은 모든 나트륨 이온 채널을 조절할 수도 있거나, 하나의 나트륨 이온 채널에만 특이적이거나 복수의 나트륨 이온 채널, 예를 들어 Na_v 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 및/또는 1.9에 특이적일 수 있다.
- [0143] 일 양태에서, 본 발명은 나트륨 이온 채널의 비정상적인 기능과 관련된 병태의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화합물 1의 치료적 유효량, 예를 들어 약 2.5 mg 내지 약 90 mg의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0144] **간질 및 간질 증후군**
- [0145] 본원에 기술된 제형(예: 화합물 1을 포함하는 투여 형태, 투여 형태의 조성물)은 간질 및 간질 증후군을 치료하는 데 유용하다. 간질은 뇌의 신경 세포 활동이 파괴되는 CNS 장애로서, 발작 또는 비정상적인 거동, 감각 상실, 및 때로는 의식 상실의 기간을 야기한다. 발작 증상은 단순히 잠깐 멍하게 바라보는 것에서부터 발작 중 팔이나 다리의 반복적인 경련에 이르기까지 매우 다양할 것이다.
- [0146] 간질은 전신 발작 또는 부분 또는 국소 발작을 포함할 수 있다. 뇌의 모든 영역은 전신 발작에 관여한다. 전신 발작을 경험하는 사람은 비명을 지르거나 어떤 소리를 내고, 수초 내지 1분 동안 경직된 다음, 팔과 다리가 울동하듯이 움직일 수 있다. 일반적으로 눈은 뜬 상태이고, 숨쉬지 않는 것처럼 보일 수 있고 실제로 파랗게 질릴 수도 있다. 의식은 서서히 돌아오며, 수 분에서 몇 시간까지 혼란스러울 수 있다. 전신 발작에는 다음 6가지 주요 유형이 있다: 긴장성-간대성 발작, 긴장성 발작, 간대성 발작, 근간대성 발작, 소발작, 무긴장성 발작. 부분 발작 또는 국소 발작에는 뇌의 일부만 관여하므로, 신체의 일부만 영향을 받는다. 비정상적인 전기적 활동이 있는 뇌의 부분에 따라, 증상은 다양할 수 있다.
- [0147] 본원에 기술된 것과 같은 간질은 전신성 간질, 부분적 간질, 복합 부분적 간질, 긴장성 간대성 간질, 간대성 간질, 긴장성 간질, 불응성 발작, 간질 지속 상태, 소발작 발작, 열성 발작, 또는 측두엽 간질을 포함한다.
- [0148] 본원에 기술된 제형(예: 화합물 1을 포함하는 투여 형태, 투여 형태의 조성물)은 간질 증후군의 치료에도 유용할 수 있다. 적어도 부분적으로, 간질의 일부 양태에 의해 야기된 미만성 뇌 기능장애를 동반하는 중증 증후군은 간질성 뇌질환(epileptic encephalopathies)으로도 지칭된다. 이는 치료에 내성이 있는 빈번한 발작 및 웨스트 증후군(West syndrome)과 같은 중증 인지 기능 장애와 관련이 있다.
- [0149] 일부 구현예에서, 간질 증후군은 간질 뇌병증(예: 발달성 및 간질 뇌병증), 드라베 증후군(Dravet syndrome),

엔젤만 증후군(Angelman syndrome), CDKL5 장애, 전두엽 간질, 유아성 경련, 웨스트 증후군, 청소년 근간대성 간질, 랜도-클레프너 증후군(Landau-Kleffner syndrome), 레녹스-가스토 증후군(Lennox-Gastaut syndrome), 오타하라 증후군(Ohtahara syndrome), PCDH19 간질, 또는 Glut1 결핍증을 포함한다.

[0150] 일부 구현예에서, 간질 또는 간질 증후군은 유전적 간질 또는 유전적 간질 증후군이다. 일부 구현예에서, 간질 또는 간질 증후군은 간질 뇌병증, 발달성 및 간질성 뇌병증, SCN1A, SCN2A, SCN8A 돌연변이를 갖는 간질성 뇌질환, 조기 영아 간질성 뇌질환, 드라베 증후군(Dravet syndrome), SCN1A 돌연변이로 인한 드라베 증후군, 열성 발작을 수반하는 전신성 간질, 전신 긴장성-간대성 발작을 수반하는 난치성 아동 간질, 영아 경련, 양성 가족성 신생아-영아 발작, SCN2A 간질 뇌병증, SCN3A 돌연변이로 인한 국소 간질, SCN3A 돌연변이로 인한 잠재성 소아 부분 간질, SCN8A 간질 뇌병증, 간질 환자의 돌연사, 라스무센 뇌염(Rasmussen encephalitis), 영아 악성 이동성 부분 발작, 상염색체 우성 야간 전두엽 간질, 간질환자의 돌연사(SUDEP), KCNQ2 간질 뇌병증, 및 KCNT1 간질 뇌병증을 포함한다.

[0151] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 본원에 기술된 제형을 투여하기 전에 간질 또는 간질 증후군(예를 들어 간질 뇌병증, 발달성 및 간질성 뇌병증, SCN1A, SCN2A, SCN8A 돌연변이를 갖는 간질성 뇌질환, 조기 영아 간질성 뇌질환, 드라베 증후군(Dravet syndrome), SCN1A 돌연변이로 인한 드라베 증후군, 열성 발작을 수반하는 전신성 간질, 전신 긴장성-간대성 발작을 수반하는 난치성 아동 간질, 영아 경련, 양성 가족성 신생아-영아 발작, SCN2A 간질 뇌병증, SCN3A 돌연변이로 인한 국소 간질, SCN3A 돌연변이로 인한 잠재성 소아 부분 간질, SCN8A 간질 뇌병증, 간질 환자의 돌연사, 라스무센 뇌염, 영아 악성 이동성 부분 발작, 상염색체 우성 야간 전두엽 간질, 간질환자의 돌연사(SUDEP), KCNQ2 간질 뇌병증, 및 KCNT1 간질 뇌병증)을 가진 대상체를 식별하는 단계를 추가로 포함한다.

[0152] 일 양태에서, 본 발명은 간질 또는 간질 증후군(예를 들어, 간질 뇌병증, 발달성 및 간질성 뇌병증, SCN1A, SCN2A, SCN8A 돌연변이를 갖는 간질 뇌병증, 조기 영아 간질 뇌병증, 드라베 증후군, SCN1A 돌연변이로 인한 드라베 증후군, 열성 발작을 동반하는 전신성 간질, 전신 긴장성-간대성 발작을 동반하는 난치성 아동 간질, 영아 경련, 양성 가족성 신생아-영아 발작, SCN2A 간질성 뇌병증, SCN3A 돌연변이로 인한 국소 간질, SCN3A 돌연변이로 인한 잠복 소아 부분 간질, SCN8A 간질 뇌병증, 간질 환자의 돌연사, 라스무센 뇌염, 영아 악성 이동성 부분 발작, 상염색체 우성 야간 전두엽 간질, 간질 환자의 돌연사(SUDEP), KCNQ2 간질 뇌병증, 또는 KCNT1 간질 뇌병증)을 치료하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 본원에 기술된 제형을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0153] 본 발명의 제형(예: 화합물 1을 포함하는 투여 형태, 투여 형태의 조성물)은 간질 또는 간질 뇌병증을 치료하는 데 사용될 수도 있으며, 여기서 대상체는 다음 중 하나 이상에서 돌연변이를 갖는다: ALDH7A1, ALG13, ARHGEF9, ARX, ASAH1, CDKL5, CHD2, CHRNA2, CHRNA4, CHRN2, CLN8, CNTNAP2, CPA6, CSTB, DEPDC5, DNM1, EEF1A2, EPM2A, EPM2B, GABRA1, GABRB3, GABRG2, GNAO1, GOSR2, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, HCN1, IER3IP1, KCNA2, KCNB1, KCNC1, KCNMA1, KCNQ2, KCNQ3, KCNT1, KCTD7, LGI1, MEF2C, NHLRC1, PCDH19, PLCB1, PNKP, PNPO, PRICKLE1, PRICKLE2, PRRT2, RELN, SCARB2, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN8A, SCN9A, SIAT9, SIK1, SLC13A5, SLC25A22, SLC2A1, SLC35A2, SLC6A1, SNIP1, SPTAN1, SRPX2, ST3GAL3, STRADA, STX1B, STXBP1, SYN1, SYNGAP1, SZT2, TBC1D24, 및 WWOX.

[0154] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 본원에 기술된 제형을 투여하기 전에, 다음 중 하나 이상에서 돌연변이를 갖는 대상체를 식별하는 단계를 추가로 포함한다: ALDH7A1, ALG13, ARHGEF9, ARX, ASAH1, CDKL5, CHD2, CHRNA2, CHRNA4, CHRN2, CLN8, CNTNAP2, CPA6, CSTB, DEPDC5, DNM1, EEF1A2, EPM2A, EPM2B, GABRA1, GABRB3, GABRG2, GNAO1, GOSR2, GRIN1, GRIN2A, GRIN2B, HCN1, IER3IP1, KCNA2, KCNB1, KCNC1, KCNMA1, KCNQ2, KCNQ3, KCNT1, KCTD7, LGI1, MEF2C, NHLRC1, PCDH19, PLCB1, PNKP, PNPO, PRICKLE1, PRICKLE2, PRRT2, RELN, SCARB2, SCN1A, SCN1B, SCN2A, SCN8A, SCN9A, SIAT9, SIK1, SLC13A5, SLC25A22, SLC2A1, SLC35A2, SLC6A1, SNIP1, SPTAN1, SRPX2, ST3GAL3, STRADA, STX1B, STXBP1, SYN1, SYNGAP1, SZT2, TBC1D24, 및 WWOX.

[0155] 본 발명의 제형은 간질 또는 간질 증후군(예: 간질 뇌병증)을 치료하는 데 사용될 수도 있으며, 여기서 대상체는 다음 중 하나 이상에서 돌연변이를 갖는다: HNRNPU, CACNA1A, CASK, FOXG1, GNB1, GPHN, IQSEC2, MBD5, MECP2, PIGA, PURA, SLC6A8, SLC9A6, TSC1, TSC2, UBE3A, WDR45, ZEB2, SLC1A2, GRIN2D, DYRK1A, PURA, WDR45, HNRNPU, SMC1A, FOXG1, ARID1B, ASXL3, KCNH1, GABRB2, NEXMIF, MECP2, SNAP25, COL4A3BP, GABRA1, GABRA2, GABRA3, GABRA4, GABRA5, GABRA6, GABRB1, GABRB2, GABRD, GABRE, GABRG1, GABRG3, GABRP, GABRQ, GABRR1, GABRR2, GABRR3, ABAT, ADCY1, ADCY2, ADCY3, ADCY4, ADCY5, ADCY6, ADCY7, ADCY8, ADCY9, ANK2,

ANK3, DISC1, DLC1, DLC2, DNAI1, FGF13, GABARAP, GABARAPL1, GABARAPL2, GABBR1, GAD1, GAD2, GLS, GLS2, GLUL, GNAI1, GNAI2, GNAI3, GNB1, GNB2, GNB3, GNB4, GNB5, GNG10, GNG11, GNG12, GNG13, GNG2, GNG3, GNG4, GNG5, GNG7, GNG8, GNGT1, GNGT2, GPHN, HAP1, KCNB2, KCNC2, KCNC3, KCNJ6, KIF5A, KIF5B, KIF5C, MAGI, MKLN1, MYO5A, NLGN2, NRXN1, NSF, PFN1, PLCL1, PRKACA, PRKACB, PRKACG, PRKCA, PRKCB, PRKCG, RAFT1, RDX, SCN2B, SCN3A, SEMA4D, SLC12A2, SLC12A5, SLC32A1, SLC38A1, SLC38A2, SLC38A3, SLC38A5, SLC6A11, SLC6A13, SRC, TRAK1, TRAK2, CHRNA1, CHRNA10, CHRNA3, CHRNA5, CHRNA6, CHRNA7, CHRNA9, CHRNB1, CHRNB3, CHRNB4, CHRND, CHRNE, CHRNG, GRIA1, GRIA2, GRIA3, GRIA4, GRIK1, GRIK2, GRIK3, GRIK4, GRIK5, GRIN2C, GRIN2D, GRIN3A, GRIN3B, GRID1, GRID2, SCN10A, SCN11A, SCN2B, SCN3B, SCN4A, SCN4B, SCN5A, SCN7A, CACNA1A, CACNA1B, CACNA1C, CACNA1D, CACNA1E, CACNA1F, CACNA1G, CACNA1H, CACNA1I, CACNA1S, CACNA2D1, CACNA2D2, CACNA2D3, CACNA2D4, CACNB1, CACNB2, CACNB3, CACNB4, KCNA1, KCNA10, KCNA3, KCNA4, KCNA5, KCNA6, KCNA7, KCNAB1, KCNAB2, KCNAB3, KCNB2, KCNC2, KCNC3, KCNC4, KCND1, KCND2, KCND3, KCNE1, KCNE1L, KCNE2, KCNE3, KCNE4, KCNF1, KCNG1, KCNG2, KCNG3, KCNG4, KCNH1, KCNH2, KCNH3, KCNH4, KCNH5, KCNH6, KCNH7, KCNH8, KCNQ1, KCNQ5, KCNQ4, KCNRG, KCNS1, KCNS2, KCNS3, KCNV1, KCNV2, HCN2, HCN3, 및 HCN4.

[illegible]

[0157] 신경발달 장애

[0158] 본원에 기술된 제형(예: 화합물 1을 포함하는 투여 형태, 투여 형태의 조성물)은 신경발달 장애의 치료에 유용할 수 있다. 일부 구현예에서, 신경발달 장애는 자폐증, 간질을 동반하는 자폐증, 결절성 경화증, 취약 X 증후군, 레트 증후군, 안젤만 증후군, Dup15q 증후군, 22q13.3 결실 증후군, 프라더-윌리 증후군, 구개심장안면 증후군, 스미스-렘리-오피츠 증후군, 또는 간질을 동반하는 신경발달 장애를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 본원에 기술된 제형을 투여하기 전에 신경발달 장애(예: 자폐증, 간질을 동반하는 자폐증, 결절성 경화증, 취약 X 증후군, 레트 증후군, 안젤만 증후군, Dup15q 증후군, 22q13.3 결실 증후군, 프래더-윌리 증후군, 구개심장안면 증후군, 스미스-렘리-오피츠 증후군, 또는 간질을 동반하는 신경발달 장애)를 가진 대상체를 식별하는 단계를 추가로 포함한다.

[0159] 일 양태에서, 본원에 기술된 방법은 신경발달 장애(예: 자폐증, 간질을 동반하는 자폐증, 결절성 경화증, 취약 X 증후군, 레트 증후군, 안젤만 증후군, Dup15q 증후군, 22q13.3 결실 증후군, 프레더-윌리 증후군, 구개심장안면 증후군, 스미스-렘리-오피츠 증후군, 또는 간질을 동반하는 신경발달 장애)를 치료하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 본원에 기술된 제형(예를 들어 화합물 1을 포함하는 투여 형태 또는 투여 형태의 조성물)을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0160] 통종

[0161] 본원에 기술된 제형(예: 화합물 1을 포함하는 투여 형태, 투여 형태의 조성물)은 통증의 치료에 유용할 수

있다. 일부 구현예에서, 통증은 신경병성 통증, 삼차 신경통, 편두통, 반신마비 편두통, 가족성 반신마비 편두통, 가족성 반신마비 편두통 3형, 군발성 두통, 삼차 신경통, 또는 관련 두통 장애를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 본원에 기술된 제형(예를 들어, 화합물 1을 포함하는 투여 형태 또는 투여 형태의 조성물)을 투여하기 전에 통증(예를 들어, 신경병성 통증, 삼차 신경통, 편두통, 반신마비 편두통, 가족성 반신마비 편두통, 가족성 반신마비 편두통 3형, 군발성 두통, 삼차 신경통, 또는 관련 두통 장애)을 갖는 대상체를 식별하는 단계를 추가로 포함한다.

[0162] 일 양태에서, 본 발명은 통증(예를 들어, 신경병성 통증, 삼차 신경통, 편두통, 반신마비 편두통, 가족성 반신마비 편두통, 가족성 반신마비 편두통 3형, 군발성 두통, 삼차 신경통, 또는 관련 두통 장애)을 치료하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 본원에 기술된 제형(예를 들어 화합물 1을 포함하는 투여 형태 또는 투여 형태의 조성물)을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0163] *신경근 장애*

[0164] 본원에 기술된 제형(예: 화합물 1을 포함하는 투여 형태, 투여 형태의 조성물)은 신경근 장애의 치료에 유용할 수 있다. 일부 구현예에서, 신경근 장애는 근위축성 측색 경화증, 다발성 경화증, 근긴장증, 선천성 근긴장 이상증, 칼륨-악화 근긴장증, 주기성 마비, 고칼륨혈증 주기성 마비, 저칼륨혈증 주기성 마비, 또는 SCN4A 돌연변이로 인한 후두경련을 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 본원에 기술된 제형을 투여하기 전에 신경근 장애(예: 근위축성 측색 경화증, 다발성 경화증, 근긴장증, 선천성 근긴장 이상증, 칼륨-악화 근긴장증, 주기성 마비, 고칼륨혈증 주기성 마비, 저칼륨혈증 주기성 마비, 또는 SCN4A 돌연변이로 인한 후두경련)를 갖는 대상체를 식별하는 단계를 추가로 포함한다.

[0165] 일 양태에서, 본 발명은 신경근 장애(예: 근위축성 측색 경화증, 다발성 경화증, 근긴장증, 선천성 근긴장 이상증, 칼륨-악화 근긴장증, 주기성 마비, 고칼륨혈증 주기성 마비, 저칼륨혈증 주기성 마비, 또는 SCN4A 돌연변이로 인한 후두경련)를 치료하는 방법을 특징으로 하며, 상기 방법은 본원에 기술된 제형(예를 들어 화합물 1을 포함하는 투여 형태 또는 투여 형태의 조성물)을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0166] *기타 장애*

[0167] 일부 구현예에서, 본 발명의 제형(예를 들어 화합물 1을 포함하는 투여 형태 또는 투여 형태의 조성물)은 이들이 중추 및/또는 말초 신경계에 대해 활성일 수 있도록 적절한 약동학적 특성을 가질 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 제공된 제형(예를 들어 화합물 1을 포함하는 투여 형태, 투여 형태의 제형)은 심방세동, 프리즈메탈의 (이형) 협심증, 안정형 협심증, 불안정형 협심증, (심장, 신장, 간, 및 뇌의) 허혈 및 재관류 손상, 운동 유발 협심증, 폐 고혈압, 울혈성 심장 질환(확장기 및 수축기 심부전 포함), 재발성 허혈, 대뇌 허혈, 뇌졸중, 신장 허혈, 장기 이식과 관련된 허혈, 급성 관상동맥 증후군, 말초 동맥 질환, 간혈성 파행, 및 심근 경색을 포함하여, 심방 및 심실 부정맥과 같은 심혈관 질환을 치료하는 데 사용된다.

[0168] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 제형(예를 들어 화합물 1을 포함하는 투여 형태, 투여 형태의 조성물)은 신경근 계통에 영향을 미쳐 가려움증, 발작, 또는 마비를 초래하는 질환을 치료하거나, 당뇨병 또는 인슐린 감수성 감소, 및 당뇨병과 관련된 병태(예: 당뇨병 말초 신경병증)를 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 개시된 방법은 약학적 조성물을 투여하는 단계를 포함한다.

[0169] 일부 구현예에서, 신경 장애 또는 정신 장애를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 개시된 제형(예를 들어 화합물 1을 포함하는 투여 형태, 투여 형태의 조성물)을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0170] *종양학*

[0171] 또 다른 양태에서, 본 개시는 암을 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본 개시에 개시된 투여 형태 또는 투여 형태의 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0172] *삼차 자율신경성 두통*

[0173] 본원에 기술된 화합물, 투여 형태, 및 조성물(예를 들어, 화합물 1, 화합물 1을 포함하는 투여 형태 또는 조성물)은 삼차 자율신경성 두통(TAC)의 치료에 유용하다. TAC는 통증의 편측성(unilaterality), 비교적 짧은 증상 지속 시간, 및 관련 동측 뇌 자율신경 징후를 특징으로 하는 일군의 원발성 두통이다. TAC는 군발성 두통(CH), 발작성 반두통(PH), 지속성 반두통(HC), 결막 충혈 및 열상을 동반하는 단기 지속성 일측성 신경통 유사 두통 발작(SUNCT), 뇌 자율신경 증상을 동반하는 단기 지속성 일측성 신경통 유사 두통 발작(SUNA), 및 반두통을 동

반하는 장기 지속성 자율신경 증상(LASH)을 포함할 수 있다. 이들의 공통적인 요소에도 불구하고, 삼차 자율신경성 두통은, 예를 들어 발작 지속시간과 빈도 및 요법에 대한 반응에 있어서 상이하다.

[0174] 일부 구현예에서, 본 발명은 본원에 기술된 투여 형태를 사용하여 PH, HC, SUNCT, SUNA, 및/또는 LASH를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 본원에 기술된 화합물, 투여 형태, 또는 조성물(예: 화합물 1, 화합물 1을 포함하는 투여 형태 또는 조성물)을 사용하여 SUNCT를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 본원에 기술된 제공된 화합물, 투여 형태, 또는 조성물(예: 화합물 1, 화합물 1을 포함하는 투여 형태 또는 조성물)을 사용하여 SUNA를 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 양태에서, 삼차 자율신경성 두통(TAC)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물, 투여 형태, 또는 조성물(예: 화합물 1, 투여 형태 또는 화합물 1을 포함하는 조성물)의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0175] 또 다른 양태에서, 본 발명은 삼차 자율신경성 두통(TAC)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하거나 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화합물 1의 치료적 유효량, 예를 들어 2.5 mg 내지 90 mg의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0176] 일부 구현예에서, TAC는 발작성 반두통, 지속성 반두통, 결막 충혈과 눈물을 동반하는 단기 지속성 일측성 신경통 유사 두통 발작(SUNCT), 뇌 자율신경 증상을 동반하는 단기 지속성 일측성 신경통 유사 두통 발작(SUNA), 및 반두통을 동반하는 장기 지속성 자율신경 증상으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0177] 다른 구현예에서, TAC는 단기 지속성 일측성 신경통 유사 두통 발작이다.

[0178] 소정의 구현예에서, TAC는 SUNCT이다. 일부 구현예에서, TAC는 SUNA이다.

[0179] 다른 구현예에서, 대상체는 TAC의 치료에 사용되는 적어도 하나의 약물에 대해 부적절한 반응을 갖는다.

[0180] 편두통

[0181] 본원에 기술된 화합물, 투여 형태, 및 조성물(예를 들어 화합물 1, 화합물 1을 포함하는 투여 형태 또는 조성물)은 편두통의 치료에 유용하다. 편두통은 중등도 내지 중증인 재발성 두통을 특징으로 하는 원발성 두통 장애이다. 본원에 기술된 바와 같이, 편두통은 무조짐 편두통, 조짐 편두통, 반신마비 편두통(FHM), 가족성 반신마비 편두통 1형(FHM1), 가족성 반신마비 편두통 2형(FHM2), 가족성 반신마비 편두통 3형(FHM3), 가족성 반신마비 편두통 4형(FHM4), 및 산발성 반신마비 편두통(HMS)일 수 있다.

[0182] 일부 구현예에서, 본 발명은 제공된 화합물을 사용하여 무조짐 편두통, 조짐 편두통, 반신마비 편두통, FHM, FHM1, FHM2, FHM3, FHM4, 및/또는 SHM을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 제공된 화합물, 투여 형태, 또는 조성물(예: 화합물 1, 화합물 1을 포함하는 투여 형태 또는 조성물)을 사용하여 무조짐 편두통, 조짐 편두통, FHM1, FHM2, FHM4, 및/또는 SHM을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 제공된 화합물을 사용하여 무조짐 편두통을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 제공된 화합물, 투여 형태, 또는 조성물(예: 화합물 1, 화합물 1을 포함하는 투여 형태 또는 조성물)을 사용하여 조짐 편두통을 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 제공된 화합물을 사용하여 FHM1, FHM2, 및/또는 FHM4를 치료하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 본 발명은 제공된 화합물, 투여 형태, 또는 조성물(예: 화합물 1, 화합물 1을 포함하는 투여 형태 또는 조성물)을 사용하여 SHM을 치료하는 방법을 제공한다.

[0183] 또 다른 양태에서, 편두통의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 개시된 화합물, 투여 형태, 또는 조성물(예: 화합물 1, 화합물 1을 포함하는 투여 형태 또는 조성물)의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0184] 또 다른 양태에서, 본 발명은 편두통의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하거나 예방하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 화합물 1의 치료적 유효량, 예를 들어 약 2.5 mg 내지 약 90 mg의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0185] 일부 구현예에서, 편두통은 편두통은 무조짐 편두통, 조짐 편두통, 가족성 반신마비 편두통 1형(FHM1), 가족성 반신마비 편두통 2형(FHM2), 가족성 반신마비 편두통 4형(FHM4), 및 산발성 반신마비 편두통(SHM)으로 이루어진 군으로부터 선택되고, 다른 구현예에서, 편두통은 무조짐 편두통이다. 소정의 구현예에서, 편두통은 조짐 편두통이다. 일부 구현예에서, 편두통은 FHM1이다. 일부 구현예에서, 편두통은 FHM2이다. 다른 구현예에서, 편두통은 FHM4이다. 소정의 구현예에서, 편두통은 SHM이다. 일부 구현예에서, 대상체는 편두통의 치료에 사용되는 적

어도 하나의 약물에 대해 부적절한 반응을 갖는다.

[0186] **확산성 피질 억제**

[0187] 본원에 기술된 화합물, 투여 형태, 및 조성물(예를 들어 화합물 1, 화합물 1을 포함하는 투여 형태 또는 조성물)은 확산성 피질 억제(CSD)의 치료에 유용하다. CSD는 온전한 뇌 조직을 통해 이동하는 지속적인 탈분극(신경 불활성화) 파(wave)이며, 예를 들어 뇌 허혈, 편두통 조짐, 및 발작에 관여한다.

[0188] 또 다른 양태에서, 확산성 피질 억제(CSD)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 본원에 개시된 화합물, 투여 형태, 또는 조성물(예: 화합물 1, 화합물 1을 포함하는 투여 형태 또는 조성물)의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 제공된다.

[0189] 또 다른 양태에서, 확산성 피질 억제(CSD)의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 화합물 1의 치료적 유효량, 예를 들어 약 2.5 mg 내지 약 90 mg의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0190] **뇌 신경병증**

[0191] 본원에 기술된 화합물, 투여 형태, 및 조성물(예를 들어 화합물 1, 화합물 1을 포함하는 투여 형태 또는 조성물)은 뇌 신경병증의 치료에 유용하다. 신경병증은 신경 손상의 장애이며 감각 능력과 운동 능력에 영향을 미친다. 뇌 신경 또는 뇌간 신경이 영향을 받는 경우, 이를 뇌 신경병증이라고 한다. 뇌 신경은 뇌 또는 뇌간에서 직접 발생하며 얼굴 및 눈과 같은 부위에 종종 영향을 미치는 신경이다. 뇌 신경병증은 벨 마비, 미세혈관 뇌신경 마비, 제3 신경 마비, 제4 신경 마비, 및 제6 신경 마비를 포함한다. 여러 개의 다른 뇌 신경이 영향을 받는 경우, 이를 다발성 뇌 신경병증(MCN)이라고 한다.

[0192] 또한, 뇌 신경병증 또는 다발성 뇌 신경병증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하거나 예방하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 기술된 화합물, 투여 형태, 또는 조성물(예: 화합물 1, 화합물 1을 포함하는 투여 형태 또는 조성물)의 치료적 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0193] 또 다른 양태에서, 뇌 신경병증 또는 다발성 뇌 신경병증의 치료 또는 예방을 필요로 하는 대상체에서 이를 치료하거나 예방하는 방법으로서, 화합물 1의 치료적 유효량, 예를 들어 약 2.5 mg 내지 약 90 mg의 화합물 1을 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는 방법이 본원에 제공된다.

[0194] 일부 구현예에서, 뇌 신경병증은 벨 마비, 미세혈관 뇌 신경 마비, 제3 신경 마비, 제4 신경 마비, 및 제6 신경 마비로 이루어진 군으로부터 선택된다. 다른 구현예에서, 투여 형태는 경구 투여된다. 소정의 구현예에서, 투여 형태는 캡슐이다. 일부 구현예에서, 환자는 18 내지 65세이다.

[0195] **병용 요법**

[0196] (예를 들어, 나트륨 이온 채널, 예를 들어, 후기 나트륨(INaL) 전류를 조절하는 데 사용하기 위한) 본원에 기술된 제형(예를 들어 화합물 1을 포함하는 투여 형태 또는 조성물)은 다른 제제 또는 요법과 병용 투여될 수 있다. 본원에 개시된 제형이 투여될 대상체는 다른 제제 또는 요법으로 치료함으로써 이익을 얻을 수 있는 질환, 장애, 또는 병태, 또는 이의 증상을 가질 수 있다. 이들 질환 또는 병태는 간질 또는 간질 증후군, 신경 발달 장애, 통증, 또는 신경근 장애에 관한 것일 수 있다.

[0197] **항간질제**

[0198] 항간질제는 브리바라세탐(brivaracetam), 카바마제핀(carbamazepine), 클로바잠(clobazam), 클로나제팜(clonazepam), 디아제팜(diazepam), 디발프로엑스(divalproex), 에슬리카르바제핀(eslicarbazepine), 에토숙시미드(ethosuximide), 에조가빈(ezogabine), 펠바메이트(felbamate), 가바펜틴(gabapentin), 라코사미드(lacosamide), 라모트리진(lamotrigine), 레벤티라세탐(levetiracetam), 로라제팜(lorazepam), 옥스카바제핀(oxcarbazepine), 펄파넬(permpanel), 페노바비탈(phenobarbital), 페니토인(phenytoin), 프레가발린(pregabalin), 프리미돈(primidone), 루핀아미드(rufinamide), 티아가빈(tiagabine), 토피라메이트(topiramate), 발프로산(valproic acid), 비가바트린(vigabatrin), 조니사미드(zonisamide), 및 칸나비디올(cannabidiol)을 포함한다.

[0199] **심혈관계 병용 요법**

[0200] 본 발명의 나트륨 채널 차단제와 다른 치료제의 병용 치료로부터 이익을 얻을 수 있는 심혈관 관련 질환 또는

병태는 안정형 협심증, 불안정형 협심증(UA), 운동 유발 협심증, 이형 협심증, 부정맥, 간헐성 파행, 비-STE 심근경색(NSTEMI)을 포함하는 심근 경색, 폐동맥 고혈압을 포함하는 폐 고혈압, 울혈성 (또는 만성) 심부전 및 이완기 심부전 및 박출률 보존 심부전(이완기 기능 장애)을 포함하는 심부전, 급성 심부전, 또는 재발성 허혈을 포함하지만 이들로 한정되지는 않는다.

[0201] 심혈관 관련 질환 또는 병태를 치료하기에 적합한 치료제는 항협심증제, 심부전제, 항혈전제, 항부정맥제, 항고혈압제, 및 지질 저하제를 포함한다.

[0202] 심혈관 관련 병태를 치료하기에 적합한 치료제와 본 발명의 나트륨 채널 차단제의 공동 투여는 환자가 현재 받고 있는 표준 치료 요법을 강화시킨다.

[0203] 항협심증제

[0204] 항협심증제는 베타-차단제, 칼슘 채널 차단제, 및 질산염을 포함한다. 베타 차단제는 심장의 부담을 감소시켜 심박수를 감소시키고 심장 수축을 덜 활발하게 하여 심장의 산소 요구량을 감소시킨다. 베타-차단제의 예는 아세부톨롤(Sectral), 아테놀롤(Tenormin), 베타솔롤(Kerlone), 비소프롤롤/하이드로클로로티아지드(Ziac), 비소프롤롤(Zebeta), 카테올롤(Cartrol), 에스몰롤(Brevibloc), 라베탈롤(Normodyne, Trandate), 메토프롤롤(Lopressor, Toprol XL), 나돌롤(Corgard), 프로프라놀롤(Inderal), 소탈롤(Betapace), 및 티몰롤(Blocadren)을 포함한다.

[0205] 질산염은 동맥과 정맥을 팽창시켜 관상 동맥 혈류를 증가시키고 혈압을 감소시킨다. 질산염의 예는 니트로글리세린, 질산염 패치, 이소소르비드 이질산염, 및 이소소르비드-5-모노니트레이트를 포함한다.

[0206] 칼슘 채널 차단제는 심장 세포 및 혈관으로의 정상적인 칼슘 흐름을 방해하여 혈관을 이완시켜 심장으로의 혈액 및 산소 공급을 증가시킨다. 칼슘 채널 차단제의 예는 암로디핀(Norvasc, Lotrel), 베프리딜(Vascor), 딜티아젠펜(Cardizem, Tiazac), 펠로디핀(Plendil), 니페디핀(Adalat, Procardia), 니모디핀(Nimotop), 니솔디핀(Sular), 베라파밀(Calan, Isoptin, Verelan), 및 니카디핀을 포함한다.

[0207] 심부전 치료제

[0208] 심부전 치료에 사용되는 제제는 이뇨제, ACE 억제제, 혈관 확장제, 및 강심 배당체(cardiac glycoside)를 포함한다. 이뇨제는 조직 및 순환에서 과도한 체액을 제거하여 심부전의 많은 증상을 완화시킨다. 이뇨제의 예는 하이드로클로로티아지드, 메톨라존(Zaroxolyn), 푸로세미드(Lasix), 부메타니드(Bumex), 스피로놀락톤(Aldactone), 및 에플레레논(Inspra)을 포함한다.

[0209] 안지오텐신 전환 효소(ACE) 억제제는 혈관을 확장시키고 혈류에 대한 저항을 감소시킴으로써 심장의 부담을 감소시킨다. ACE 억제제의 예는 베나제프릴(Lotensin), 캅토프릴(Capoten), 에날라프릴(Vasotec), 포시노프릴(Monopril), 리시노프릴(Prinivil, Zestril), 모엑시프릴(Univasc), 페린도프릴(Aceon), 퀴나프릴(Accupril), 라미프릴(Altace), 및 트란돌라프릴(Mavik)을 포함한다.

[0210] 혈관 확장제는 혈관을 이완시키고 확장함으로써 혈관에 가해지는 압력을 감소시킨다. 혈관 확장제의 예는 하이드릴라진, 디아족시드, 프라조신, 클로니딘, 및 메틸도파를 포함한다. ACE 억제제, 질산염, 칼슘 채널 활성화제, 및 칼슘 채널 차단제는 혈관 확장제로서도 작용한다.

[0211] 강심 배당체는 심장 수축력을 증가시키는 화합물이다. 이들 화합물은 심장의 펌핑 능력을 강화하고 불규칙적인 심박동 활동을 개선한다. 강심 배당체의 예는 디기탈리스, 디곡신, 및 디기톡신을 포함한다.

[0212] 항혈전제

[0213] 항혈전제는 혈액의 응고 능력을 억제한다. 3가지 주요 유형의 항혈전제 - 혈소판 억제제, 항응혈제, 및 혈전 용해제가 있다.

[0214] 혈소판 억제제는 혈소판의 응고 활성을 억제하여 동맥 내 응고를 감소시킨다. 혈소판 억제제의 예는 아세틸살리실산(아스피린), 티클로피딘, 클로피도그렐(plavix), 디피리다몰, 실로스타졸, 페르산틴 설핀피라존, 디피리다몰, 인도메타신, 및 당단백질 IIb/IIIa 억제제, 예컨대 압식시맙(abciximab), 티르피반(tirofiban), 및 엠티피바티드(eptifibatide, Integrelin)를 포함한다. 베타 차단제 및 칼슘 채널 차단제는 혈소판 억제 효과도 갖는다. 항응혈제는 혈전이 더 커지는 것을 방지하고 새로운 혈전의 형성을 방지한다. 항응혈제의 예는 비발리루딘(Angiomax), 와파린(Coumadin), 분획화되지 않은 헤파린, 저 분자량 헤파린, 다나파로이드, 레피루딘, 및 아르가트로반을 포함한다.

- [0215] 혈전 용해제는 기존 혈전을 분해하는 작용을 한다. 혈전 용해제의 예는 스트렙토키나아제, 우로키나아제, 및 테넥테플라제(TNK), 및 조직 플라스미노겐 활성화제(t-PA)를 포함한다.
- [0216] 항부정맥제
- [0217] 항부정맥제는 심박수 및 심장 리듬의 장애를 치료하는 데 사용된다. 항부정맥제의 예는 아미오다론, 드로네다론, 퀴니딘, 프로카인아미드, 리도카인 및 프로파페논을 포함한다. 강심 배당체 및 베타 차단제도 항부정맥제로서 사용된다.
- [0218] 나트륨 채널 차단제 라놀라진과 아미오아론 및 드로네다론의 최근 발견된 상승 효과를 감안할 때, 아미오다론 및 드로네다론과의 병용은 특히 흥미롭다.
- [0219] 항고혈압제
- [0220] 항고혈압제는 혈압이 정상보다 지속적으로 높은 병태인 고혈압을 치료하는 데 사용된다. 추론컨대, 고혈압은 울혈성 심부전, 죽상동맥경화증, 및 질병용 혈전을 포함하는 심혈관 질환의 많은 양태와 연관이 있다. 항고혈압제의 예는 프라조신(Minipress), 독사조신 메실레이트(Cardura), 프라조신 염산염(Minipress), 프라조신, 폴리티아지드(Minizide), 및 테라조신 염산염(Hytrin)과 같은 알파-1-아드레날린성 길항제; 프로프라놀롤(Inderal), 나돌롤(Corgard), 티몰롤(Blocadren), 메토프롤롤(Lopressor), 및 핀돌롤(Visken)과 같은 베타-아드레날린성 길항제; 클로니딘 하이드로클로라이드(Catapres), 클로니딘 하이드로클로라이드 및 클로르탈리돈(Clorpres, Combipres), 과나벤즈 아세테이트(Wytensin), 구안파신 하이드로클로라이드(Tenex), 메틸도파(Aldomet), 메틸도파 및 클로로티아지드(Aldoclor), 메틸도파 및 하이드로클로로티아지드(Aldoril)와 같은 중추 알파-아드레날린 수용체 작용제; 라베탈롤(Normodyne, Trandate), 카베딜롤(Coreg)과 같은 조합된 알파/베타-아드레날린성 길항제; 구아네티딘(ismelin), 레세르핀(Serpasil)과 같은 아드레날린성 뉴런 차단제; 클로니딘(Catapres), 메틸도파(Aldomet), 구아나벤즈(Wytensin)와 같은 중추 신경계 작용성 항고혈압제; 항-안지오텐신 II 제제; 페린도프릴(Aceon) 캡토프릴(Capoten), 에날라프릴(Vasotec), 리시노프릴(Prinivil, Zestril)과 같은 ACE 억제제; 칸데사르탄(Atacand), 에프로사르탄(Teveten), 이르베사르탄(Avapro), 로사르탄(Cozaar), 텔미사르탄(Micardis), 발사르탄(Diovan)과 같은 안지오텐신-II 수용체 길항제; 베라파밀(Calan, Isoptin), 딜티아젠펜(Cardizem), 니페디핀(Adalat, Procardia)과 같은 칼슘 채널 차단제; 이노제; 니트로프루시드(Nipride), 디아족시드(Hyperstat IV), 하이드랄라진(Apresoline), 미녹시딜(Loniten), 베라파밀과 같은 직접 혈관확장제; 및 아프리칼림, 비마칼림, 크로마칼림, 에마칼림, 니코란딜, 및 핀아시딜과 같은 칼륨 채널 활성화제를 포함한다.
- [0221] 지질 저하제
- [0222] 지질 저하제는 혈액 내에 존재하는 콜레스테롤 또는 지방당의 양을 낮추는 데 사용된다. 지질 저하제의 예는 베자피브레이트(Bezalip), 시프로피브레이트(Modalim), 및 스타틴, 예컨대 아토르바스타틴(Lipitor), 플루바스타틴(Lescol), 로바스타틴(Mevacor, Altacor), 메바스타틴, 피타바스타틴(Livalo, Pitava) 프라바스타틴(Lipostat), 로수바스타틴(Crestor), 및 심바스타틴(Zocor)을 포함한다.
- [0223] 본 발명에서, 급성 관상 동맥 질환 사건을 나타내는 환자는 종종 대사 장애, 폐 장애, 말초 혈관 장애, 또는 위장 장애 중 하나 이상과 같은 이차 의학적 병태를 겪는다. 이러한 환자들은 라놀라진을 적어도 하나의 치료제와 병용 투여하는 것을 포함하는 병용 요법의 치료로부터 이익을 얻을 수 있다.
- [0224] 폐 장애 병용 요법
- [0225] 폐 장애는 폐와 관련된 임의의 질환 또는 병태를 지칭한다. 폐 장애의 예는 천식, 만성 폐쇄성 폐질환(COPD), 기관지염, 및 폐기종을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.
- [0226] 폐 장애를 치료하는 데 사용되는 치료제의 예는 베타2 작용제 및 항콜린제, 코르티코스테로이드, 및 전해질 보충제를 포함하는 기관지 확장제를 포함한다. 폐 장애를 치료하는 데 사용되는 치료제의 특정 예는 에피네프린, 테르부탈린(Brethaire, Bricanyl), 알부테롤(Proventil), 살메테롤(Serevent, Serevent Diskus), 테오필린, 이프라트로피움 브로마이드(Atrovent), 티오토로피움(Spiriva), 메틸프로프니솔론(Solu-Medrol, Medrol), 마그네슘, 및 칼륨을 포함한다.
- [0227] 대사 장애 병용 요법
- [0228] 대사 장애의 예는 당뇨병(I형 및 II형 당뇨병 포함), 대사 증후군, 이상지질혈증, 비만증, 포도당 불내성, 고혈압, 혈청 콜레스테롤 상승, 및 중성지방 상승을 포함하되 이들로 한정되지 않는다.

- [0229] 대사 장애를 치료하는 데 사용되는 치료제의 예는 위의 “심혈관 제제 병용 요법” 섹션에서 기술된 것과 같은 항고혈압제 및 지질 저하제를 포함한다. 대사 장애를 치료하는 데 사용되는 추가 치료제는 인슐린, 설포닐우레아, 바이구아니드, 알파-글루코시다아제 억제제, 및 인크레틴 모방체를 포함한다.
- [0230] 말초 혈관 장애 병용 요법
- [0231] 말초 혈관 장애는 심장 및 뇌 외부에 위치한 혈관(동맥 및 정맥)과 관련된 장애로서, 예를 들어 내부 기관, 팔, 및 다리에 혈액을 공급하는 동맥이 동맥경화증으로 인해 완전히 또는 부분적으로 차단될 때 발생하는 병태인 말초 동맥 질환(PAD)을 포함한다.
- [0232] 위장 장애 병용 요법
- [0233] 위장 장애는 위장관과 연관된 질환 및 병태를 지칭한다. 위장 장애의 예는 위식도역류질환(GERD), 염증성 장 질환(IBD), 위장염, 위염 및 소화성 궤양 질환, 및 궤장염을 포함한다.
- [0234] 위장 장애를 치료하는 데 사용되는 치료제의 예는, 판토프라졸(Protonix), 란소프라졸(Prevacid), 에소메프라졸(Nexium), 오메프라졸(PriLOSEC), 라베프라졸과 같은 양성자 펌프 억제제; 시메티딘(Tagamet), 라니티딘(Zantac), 파모티딘(Pepcid), 니자티딘(Axid)과 같은 H₂ 차단제; 미소프로스톨(Cytotec)과 같은 프로스타글란딘; 수크랄페이트; 및 제산제를 포함한다.
- [0235] 항생제, 진통제, 항우울제, 및 항불안제 병용 요법
- [0236] 급성 관상동맥 질환 사건을 나타내는 환자는 라놀라진과 치료제(들), 즉 항생제, 진통제, 항우울제, 및 항불안제의 병용 투여로부터 이익을 얻는 병태를 나타낼 수 있다.
- [0237] 항생제
- [0238] 항생제는 세균과 진균 모두를 포함하는 미생물을 사멸시키거나 이의 성장을 정지시키는 치료제이다. 항생제의 예는 페니실린(amoxicillin), 세팔로스포린을 포함하는 .베타.-락탐 항생제, 예컨대 세포졸린, 세푸록심, 세파드록실(Duricef), 세팔렉신(Keflex), 세프라딘(Velosef), 세파클러(Ceclor), 세푸록심 악스텔(Ceftin), 세프로질(Cefzil), 로라카르베프(Lorabid), 세픽심(Suprax), 세포독심 프록세틸(Vantin), 셉티부텐(Cedax), 세프디니르(Omnicef), 세프트리악손(Rocephin), 카바페넴, 및 모노박탐; 테트라시클린과 같은 테트라시클린류; 에리트로마이신과 같은 마크롤라이드 항생제; 겐타마이신, 토브라마이신, 아미카신과 같은 아미노글리코사이드; 시프로플록사신과 같은 퀴놀론; 반코마이신, 스트렙토그램, 폴리믹신과 같은 환형 펩티드; 클린다마이신과 같은 린코사미드; 리네졸리드와 같은 옥사졸리논; 및 설피속사졸과 같은 설파 항생제를 포함한다.
- [0239] 진통제
- [0240] 진통제는 통증을 완화하는 데 사용되는 치료제이다. 진통제의 예는 펜타닐(fentanyl) 및 모르핀(morphine)과 같은 아편제(opiates) 및 모르핀 유사 작용제(morphinomimetics); 파라세타몰(paracetamol); NSAID 및 COX-2 억제제를 포함한다. Na_v 1.7 및 1.8 나트륨 채널의 억제제를 통해 신경병성 통증을 치료하는 본 발명의 나트륨 채널 차단제의 능력을 고려할 때, 진통제와의 병용이 특히 고려된다. 미국 특허 출원 공개 제20090203707호를 참조한다.
- [0241] 항우울제 및 항불안제
- [0242] 항우울제 및 항불안제는 불안 장애, 우울증을 치료하는 데 사용되는 제제들, 및 진정제 및 신경 안정제로서 사용되는 제제들을 포함한다. 항우울제 및 항불안제의 예는 디아제팜, 로라제팜, 및 미다졸람과 같은 벤조디아제핀; 벤조디아제핀; 바르비투르산염; 글루테티미드; 클로랄 수화물; 메프로바메이트; 세르트랄린(Zoloft, Lustral, Apo-Sertral, Asentra, Gladem, Serrlift, Stimuloton); 에스시탈로프람(Lexapro, Cipralex); 플루옥세틴(Prozac, Sarafem, Fluctin, Fondex, Prodep, Fludep, Lovan); 벤라팍신(Effexor XR, Efexor); 시탈로프람(Celexa, Cipramil, Talohexane); 파록세틴(Paxil, Seroxat, Aropax); 트라조돈(Desyrel); 아미트립틸린(Elavil); 및 부프로피온(Wellbutrin, Zyban)을 포함한다. 항우울제 및 항불안제는 신경활성 스테로이드와 케타민 및 관련 NMDA 수용체 길항제를 포함할 수 있다.
- [0243] 따라서, 본 발명의 일 양태는 본 발명의 나트륨 채널 차단제 및 적어도 하나의 치료제를 포함하는 조성물을 제공한다. 대안적인 구현예에서, 조성물은 본 발명의 나트륨 채널 차단제 및 적어도 2개의 치료제를 포함한다. 추가의 대안적인 구현예에서, 조성물은 본 발명의 나트륨 채널 차단제 및 적어도 3개의 치료제, 본 발명의 나트륨

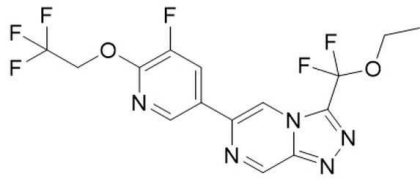
채널 차단제 및 적어도 4개의 치료제, 또는 본 발명의 나트륨 채널 차단제 및 적어도 5개의 치료제를 포함한다.

[0244] 병용 요법의 방법은 본 발명의 나트륨 채널 차단제를 함유하는 단일 제형 및 치료제 또는 치료제들을 공동 투여하는 것, 본 발명의 나트륨 채널 차단제 및 치료제 또는 치료제들을 포함하는 둘 이상의 제형을 본질적으로 동시에 투여하는 것, 및 본 발명의 나트륨 채널 차단제 및 치료제 또는 치료제들을 임의의 순서로 연속 투여하는 것을 포함하되, 바람직하게는 본 발명의 나트륨 채널 차단제 및 치료제 또는 치료제들이 이들의 치료 효과를 동시에 발휘하는 기간이 있다.

[0245] **제조 방법**

[0246] 질환, 장애, 또는 병태, 예를 들어 나트륨 이온 채널의 비정상적인 기능, 예컨대 비정상적인 후기 나트륨 전류 (INaL)와 관련된 질환, 장애, 또는 병태를 예방 및/또는 치료하는 데 유용한 화합물을 제조하는 방법이 본원에 제공된다.

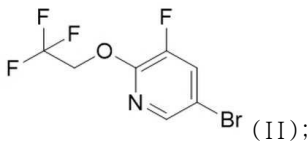
[0247] 일 양태에서, 본 개시는 화합물 1:



[0248]

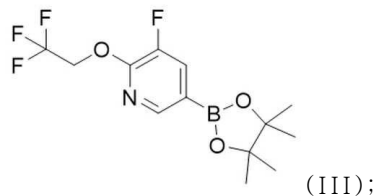
[0249] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법으로서, 상기 방법은:

[0250] (i) 2,2,2-트리플루오로에탄올 용액을 5-브로모-2,3-디플루오로-피리딘과 접촉시켜 식 (II)의 화합물을 수득하는 단계:



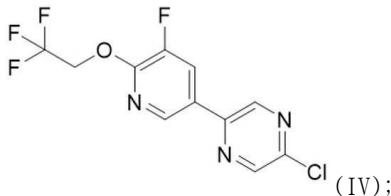
[0251]

[0252] (ii) 식 (II)의 화합물을 팔라듐 촉매 및 비스(피나콜라토)디보론과 접촉시켜 식 (III)의 화합물을 수득하는 단계:



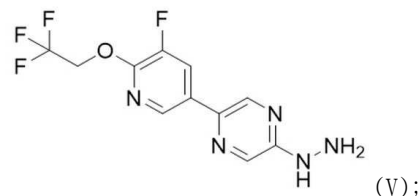
[0253]

[0254] (iii) 식 (III)의 화합물을 팔라듐 촉매 및 2-브로모-5-클로로-피라진과 접촉시켜 식 (IV)의 화합물을 수득하는 단계:



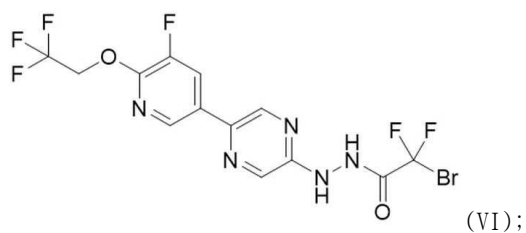
[0255]

[0256] (iv) 식 (IV)의 화합물을 하이드라진과 접촉시켜 식 (V)의 화합물을 수득하는 단계:



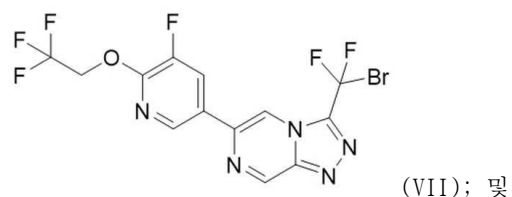
[0257]

[0258] (v) 식 (V)의 화합물을 2-브로모-2,2-디플루오로-아세틸 클로라이드와 접촉시켜 식 (VI)의 화합물을 수득하는 단계:



[0259]

[0260] (vi) 식 (VI)의 화합물을 산과 접촉시켜 식 (VII)의 화합물을 수득하는 단계:

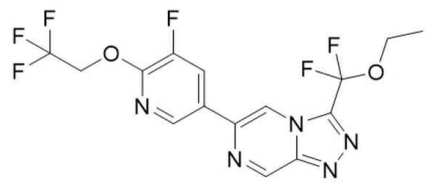


[0261]

[0262] (vii) 식 (VII)의 화합물을 은 촉매 및 에탄올과 접촉시켜 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 제공하는 단계를 포함한다.

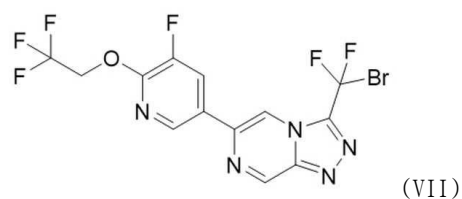
[0263] 일부 구현예에서, 단계 (ii) 또는 (iii)에서의 팔라듐 촉매는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드이다. 소정의 구현예에서, 단계 (vii)에서의 은 촉매는 은 테트라플루오로보레이트이다. 다른 구현예에서, 단계 (vi)에서의 산은 *p*-톨루엔설폰산이다.

[0264] 또 다른 양태에서, 본 개시는 화합물 1:



[0265]

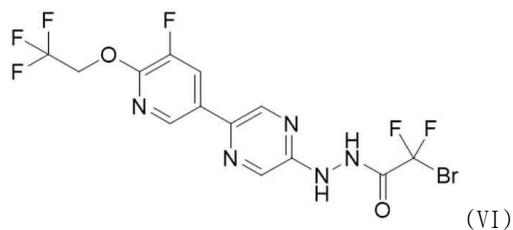
[0266] 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 제조 방법으로서, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 식 (VII)의 화합물:



[0267]

[0268] 은 촉매 및 에탄올과 접촉시킴으로써 수득된다.

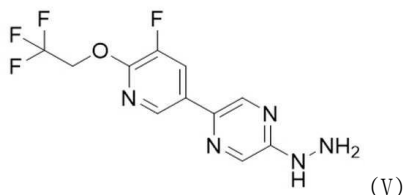
[0269] 일부 구현예에서, 식 (VII)의 화합물은 식 (VI)의 화합물:



[0270]

[0271] 산과 접촉시킴으로써 수득된다.

[0272] 다른 구현예에서, 식 (VI)의 화합물은 식 (V)의 화합물:



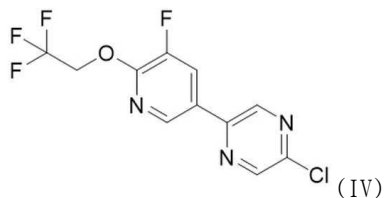
[0273]

[0274]

2-브로모-2,2-디플루오로-아세틸 클로라이드와 접촉시킴으로써 수득된다.

[0275]

소정의 구현예에서, 식 (V)의 화합물은 식 (IV)의 화합물을:



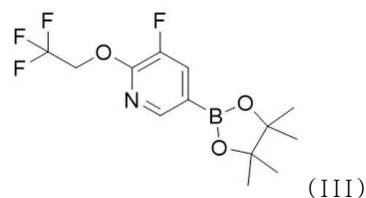
[0276]

[0277]

하이드라진과 접촉시킴으로써 수득된다.

[0278]

일부 구현예에서, 식 (IV)의 화합물은 식 (III)의 화합물을:



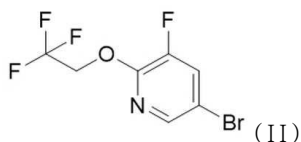
[0279]

[0280]

팔라듐 촉매 및 2-브로모-5-클로로-피라진과 접촉시킴으로써 수득된다.

[0281]

다른 구현예에서, 식 (III)의 화합물은 식 (II)의 화합물을:



[0282]

[0283]

팔라듐 촉매 및 비스(피나콜라토)디보론과 접촉시킴으로써 수득된다.

[0284]

소정의 구현예에서, 식 (II)의 화합물은 2,2,2-트리플루오로에탄올의 용액을 5-브로모-2,3-디플루오로-피리딘과 접촉시킴으로써 수득된다. 다른 구현예에서, 은 촉매는 은 테트라플루오로보레이트이다. 일부 구현예에서, 산은 p-톨루엔설폰산이다. 다른 구현예에서, 팔라듐 촉매는 [1,1'-비스(디페닐포스피노)페로센]팔라듐(II) 디클로라이드이다.

[0285]

예시

[0286]

이어지는 대표적인 실시예는 본 발명을 설명하는 것을 돕고자 하는 것으로서, 본 발명의 범위를 제한하려는 것이 아니며 그렇게 해석되어서도 안된다.

[0287]

PSD 입자 크기 분포

[0288]

XRPD X-선 분말 회절

[0289]

NMR 핵 자기 공명

[0290]

LC-MS 액체 크로마토그래피-질량 분광분석

[0291]

PEG 폴리에틸렌 글리콜

[0292]

HPLC 고성능 액체 크로마토그래피

[0293]

MC 메틸셀룰로오스

[0294]	RH 상대 습도
[0295]	ASD 비정질 고형 분산제
[0296]	PLM 편광 현미경
[0297]	mDSC 변조 시차주사 열량측정
[0298]	FaSSiF 공복 상태 시뮬레이션 장액
[0299]	UPLC 초고성능 액체 크로마토그래피
[0300]	API 활성 약학적 성분
[0301]	PVP 폴리비닐피롤리돈
[0302]	HPMC 하이드록시프로필 메틸셀룰로오스
[0303]	SDS 황산 도데실 나트륨
[0304]	USP 미국 약전
[0305]	TFA 트리플루오로아세트산
[0306]	ACN 아세토니트릴
[0307]	PK 약동학
[0308]	MCC 미결정 셀룰로오스
[0309]	MgSt 스테아린산 마그네슘
[0310]	rpm 분당 회전수
[0311]	RSD 상대 표준 편차
[0312]	HG 경질 젤라틴 캡슐
[0313]	SLS 나트륨 라우레스 설페이트
[0314]	AUC 곡선 아래 면적
[0315]	$C_{\max}$ 최대 관찰 농도
[0316]	HPMCAS 하이드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트
[0317]	PG 프로필렌 글리콜
[0318]	AE 이상반응
[0319]	ECG 심전도
[0320]	C-SSRS 컬럼비아 자살 심각성 평가 척도
[0321]	$T_{\max}$ 최대 관찰 농도까지 걸린 시간
[0322]	$t_{1/2}$ 결보기 말단 제거 반감기
[0323]	$AUC_{0-\text{last}}$ 0시간부터 마지막 측정 가능한 농도까지 농도-시간 곡선 아래 면적
[0324]	$AUC_{0-\text{inf}}$ 0시간부터 무한대까지 약물 농도-시간 곡선 아래 면적
[0325]	CL/F 제거율
[0326]	V_d/F 분포 부피
[0327]	Cl _r 실제 제거율

- [0328] fe 소변에서 미변화 상태로 배설된 투여량의 분획
- [0329] Ae_{0-72} 72시간에 걸쳐 미변화 상태로 배설된 양
- [0330] EEG 뇌파검사
- [0331] PD 약력학
- [0332] Rac (AUC) AUC에 기초한 정태 축적비까지 걸린 시간
- [0333] Rac (C_{max}) C_{max} 에 기초한 축적비
- [0334] SAD 단일 증량 투여량
- [0335] QTcF Fridericia 보정 방법에 의한 QT 간격
- [0336] OTC 일반의약품
- [0337] BLQ 정량화 수준 미만
- [0338] CV% 변동 계수

[0339] 실시예 1. 밀링된 화합물 1의 제조 및 특성분석

- [0340] 화합물 1을 수동 밀링 또는 제트 밀링에 의해 밀링하여 입자 크기를 감소시켰다. 수동 밀링의 경우, 화합물 1을 세라믹 모터 내로 칭량하고 약 5분 동안 부드럽게 밀링하였다. 화합물 1의 입자 크기 분포(PSD)는 화합물 1의 수동 밀링 전에 $D_{90} = 77.82 \mu m$ 및 후에 $D_{90} = 28.27 \mu m$ 를 나타냈다. 건조 방법을 통한 PSD를 Sympatec HELOS 입자 크기 분석기에 의해 수행하였고, 분산 시스템 및 압력은 각각 RODOS 및 0.5 bar였다.

표 1

[0341]

수동 밀링 후 입자 크기의 변화		
화합물 1	이전	수동 밀링 이후
D10	$1.8 \mu m$	$0.8 \mu m$
D50	$22.2 \mu m$	$3.6 \mu m$
D90	$77.8 \mu m$	$28.3 \mu m$

- [0342] 제트 밀링의 경우, 화합물 1을 수율이 약 90%인 제트 밀링에 의해 미분화하였다. 제트 밀링된 물질의 입자 크기는 4.7 내지 $13.5 \mu m$ 의 D_{90} 범위로 감소되었다.

표 2

[0343]

제트 밀링 후 입자 크기의 변화		
화합물 1, 배치 1	이전	제트 밀링 이후 (51 g 스케일)
D10	$1.8 \mu m$	$0.7 \mu m$
D50	$15.4 \mu m$	$1.8 \mu m$
D90	$80.9 \mu m$	$4.7 \mu m$
화합물 1, 배치 2	이전	제트 밀링 이후 (95 g 스케일)
D10	$13.2 \mu m$	$1.1 \mu m$
D50	$67.3 \mu m$	$3.7 \mu m$
D90	$162.1 \mu m$	$8.3 \mu m$
화합물 1, 배치 3	이전	제트 밀링 이후 (104 g 스케일)
D10	$14.6 \mu m$	$0.87 \mu m$
D50	$56.8 \mu m$	$5.58 \mu m$
D90	$104 \mu m$	$13.5 \mu m$

- [0344] X-선 분말 회절(XRPD) 데이터는 Bruker D8 Advance 분말 회절계를 사용하여 수집하였다. 40kV/40 mA로 작동하는 생성기를 사용해 구리 K-알파 X-선($\lambda = 1.54179 \text{ \AA}$)을 샘플에 조사하였다. 샘플을 3° 에서 $40^\circ (2\theta)$ 까지 연속 모드로 스캐닝하였고, 이 때의 샘플 회전 속도는 15 rpm, 스캐닝 속도는 $10^\circ/\text{분}$ 이었다. 도 1은 원료 및 제

트 밀링된 물질의 XRPD 패턴을 보여주는데, 이는 제트 밀링 이후 화합물 1의 물리적 형태 변화가 없음을 나타낸다.

[0345] 화합물 1을 대상으로 제트 밀링 전과 제트 밀링 후의 양자 NMR ($^1\text{H-NMR}$), 플로린 NMR ($^{19}\text{F-NMR}$), 및 LC-MS 분석도 수행하였다. NMR 결과 및 LC-MS 결과 모두는 제트 밀링으로 인해 화합물 1에 대한 화학적 변화 또는 구조적 변화가 관찰되지 않았음을 나타낸다.

[0346] **실시예 2. 화합물 1을 포함하는 제형의 제조 및 안정성**

[0347] 용액 제형

[0348] **1) 프로토타입 1:** 40% PEG 400 /10% Cremophor RH40/50% 물

[0349] 2400 μL 의 PEG 400을 3 mg의 화합물 1과 함께 8 mL 유리 바이알에 첨가하고, 와동에 의해 함께 혼합하고 5분 동안 초음파 처리하였다. 그런 다음, 600 μL Cremophor RH40을 용기에 첨가하고, 와동에 의해 함께 혼합하고, 5분 동안 초음파 처리하였다. 그런 다음, 3000 μL 의 물을 용기에 첨가하고, 와동에 의해 함께 혼합하고, 5분 동안 초음파 처리하였다. 화합물을 완전히 용해시켰다(0.5 mg/mL).

[0350] **2) 프로토타입 2a:** 58.1% Cremophor RH40 + 16.9% Labrafil M2125 CS + 8.3% 프로필렌 글리콜 + 16.7% 에탄올

[0351] 비히클 제조: 11.62 mL Cremophor RH40, 3.38 mL Labrafil M2125 CS, 1.66 mL 프로필렌 글리콜, 및 3.34 mL 에탄올을 함께 혼합하여 프로토타입 2a의 비히클을 수득하였다.

[0352] 약 15 mg의 화합물을 8 mL의 유리 용기에 칭량한 다음, 2 mL의 프로토타입 2a를 유리 용기에 첨가하였다. 내용물을 와동에 의해 함께 혼합하고 5분 동안 초음파 처리하였다. 7.5 mg/mL의 프로토타입 2a 중 화합물 1의 투명 용액이었다.

[0353] **3) 프로토타입 2b:** 69.74% Cremophor RH40+20.28% Labrafil M2125 CS+9.98% 프로필렌 글리콜.

[0354] 제조: 11.62 mL Cremophor RH40, 3.38 mL Labrafil M2125 CS, 및 1.66 mL 프로필렌 글리콜을 함께 혼합하여 프로토타입 2b의 비히클을 수득하였다.

[0355] 약 15 mg의 화합물을 8 mL의 유리 용기에 칭량한 다음, 2 mL의 프로토타입 2b를 용기에 첨가하고, 와동에 의해 함께 혼합하고, 5분 동안 초음파 처리하였다. 7.5 mg/mL의 프로토타입 2b 중 화합물 2는 투명하지 않았다. 그런 다음, 또 다른 140 μL 의 프로토타입 2b 비히클을 용기에 첨가하고, 와동에 의해 함께 혼합하고 5분 동안 초음파 처리하였다. 7 mg/mL의 프로토타입 2b는 투명 용액이었다.

[0356] **4) 프로토타입 3:** 40%Transcutol HP /10% Vitamin ETPGS/50% 물

[0357] 600 μL 의 PEG 400을 3 mg의 화합물 1과 함께 4 mL 유리 바이알에 첨가하고, 와동에 의해 함께 혼합하고 5분 동안 초음파 처리하였다. 그런 다음, 150 μL Cremophor RH40을 용기에 첨가하고, 와동에 의해 함께 혼합하고, 5분 동안 초음파 처리하였다. 그런 다음, 750 μL 의 물을 용기에 첨가하고, 와동에 의해 함께 혼합하고, 5분 동안 초음파 처리하였다. 화합물을 완전히 용해시켰다(2 mg/mL).

[0358] **5) 프로토타입 4:** 36% Cremophor RH40 + 45% Capmul MCM C8 + 9% 트리에틸시트레이트 + 10% 에탄올

[0359] Cremophor RH40, Capmul MCM C8, 트리에틸시트레이트, 및 에탄올을 중량 기준으로 유리 용기에 함께 첨가하고 함께 혼합하여 용액 혼합물을 형성하였다. 그런 다음, 화합물 1의 양을 증가시키면서 혼합물에 첨가하고, 와동시키고 초음파 처리하여 투명한 용액을 형성하였다. 화합물 1이 더 이상 용해되지 않을 때까지, 화합물 1을 와동시키고 및 초음파 처리하면서 첨가하였다. 생성된 최대 용해도는 25 내지 50 mg/mL인 것으로 시각적으로 결정되었다.

[0360] **6) 프로토타입 5:** 40% Capryol 90 + 20% Labrasol + 40% Transcutol HP

[0361] Capryol 90, Labrasol, 및 Transcutol HP를 부피 기준으로 함께 유리 용기에 첨가하고 함께 혼합하여 용액 혼합물을 형성하였다. 그런 다음, 화합물 1의 양을 증가시키면서 혼합물에 첨가하고, 와동시키고 초음파 처리하여 투명한 용액을 형성하였다. 화합물 1이 더 이상 용해되지 않을 때까지, 화합물 1을 와동시키고 및 초음파 처리하면서 첨가하였다. 생성된 최대 용해도는 60 내지 80 mg/mL인 것으로 시각적으로 결정되었다.

[0362] 표 3은 화합물 1의 용액 제형을 제조하는 데 사용된 프로토타입을 이들 각각의 안정성과 함께 요약한 것이다. 표 4는 상세한 안정성 결과를 보여준다.

표 3

[0363]

화합물 1을 포함하는 용액 제형		
용액 제형	화합물 1의 목표 농도(mg/mL)	관찰된 안정성 (실온 보관)
프로토타입 1 (40% PEG 400/10% Kolliphor RH40/50% 물)	0.5	7일 동안 안정함
프로토타입 2a (58.1% KolliphorRH40 + 16.9% Labrafil M2125 CS + 8.3% 프로필 렌 글리콜 + 16.7% 에탄올)	7.5	7일 동안 안정함
프로토타입 2b (69.74% KolliphorRH40 + 20.28% Labrafil M2125 CS + 9.98% 프로필 렌 글리콜)	7	7일 동안 안정함
프로토타입 3 (40% Transcutol HP/10% Vitamin ETPGS/50% 물)	2.3 (물에 3배 희석함) 2	7일 동안 안정함 7일 동안 안정함

[0364]

화합물 1의 안정성 및 순도 시험을 위해, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC) 방법을 개발하였다. 화학적 안정성 및 순도 시험에 사용된 HPLC 방법은 다음과 같았다:

컬럼	Agilent Pursuit XRs C18 컬럼 (150 mm* 4.6 mm* 3 µm)
파장	245 nm
컬럼 오븐 온도	45°C
유속	1.0 mL/분
주입 부피	2 µL
이동상	A: 물 중 0.1% TFA (v/v)
	B: MeOH:ACN (80:20; v/v)

[0365]

구배 프로그램	시간 (분)	A%	B%
	0.00	50	50
	30.0	20	80
	35.0	20	80
	35.1	50	50
	40.0	50	50
재평형화 시간	5 분		
영동 시간	40 분		
바늘 세척 용매	ACN:물 (50:50; v/v)		
희석제	ACN:물 (90:10; v/v)		

[0366]

표 4

[0367]

프로토타입 1, 2a, 및 3에 대한 상세한 안정성 시험 데이터(보관 온도는 실온, 15~25℃임)				
목표 농도 (mg/mL)	샘플	프로토타입 1		
	시간	성상	농도 (mg/mL)	순도 (%)
0.5	1시간	투명	0.53	98.58
	4시간	투명	0.52	98.58
	7일	투명	0.43	97.78

목표 농도 (mg/mL)	샘플	프로토타입 2a		
	시간	성상	농도 (mg/mL)	순도 (%)
7.5	1시간	투명	7.36	96.64
	4시간	투명	7.31	96.45
	7일	투명	7.17	97.28
목표 농도 (mg/mL)	샘플	프로토타입 3		
	시간	성상	농도 (mg/mL)	순도 (%)
1.0	1시간	투명	1.11	96.87
	4시간	투명	1.11	97.01
	7일	투명	1.06	97.59

[0368] 약 24 mg 화합물 1을 8 mL 유리 병에 첨가하고 프로토타입 2b에 의해 용해시킨 다음, 10분 동안 초음파 처리하여 7 mg/mL 농도의 투명한 용액을 수득하였다. 그 후, 안정성 시험을 위해 용액을 물로 3회 희석하였다. 결과는 아래 표 5에 보이는 바와 같다.

표 5

[0369]

프로토타입 2b에 대한 상세한 안정성 시험 데이터					
샘플	시간	성상	목표 농도 (mg/mL)	농도 (mg/mL)	순도 (%)
물에서 3배 희석한 프로토타입 2b	초기	투명	2.33	-	-
	24시간	투명		2.19	99.56
	72시간	투명		2.23	99.83
	7일	투명		2.45	99.65

[0370] HPLC 결과 및 성상에 기초하여, 화합물 1을 포함하는 프로토타입 1, 2a, 2b, 및 3의 제형은 주변 조건에서 적어도 7일 동안 안정하였다.

[0371] 현탁액 제형

[0372] 화합물 1의 현탁액 제형을 제조하기 위해, 약 0.5 mg, 5 mg, 및 10 mg의 화합물 1을 별도의 바이알 내로 칭량하고, 1 mL 0.5% MC 400 cP/0.2% Tween 80을 각각의 바이알에 첨가하였다. 물질을 와동에 의해 함께 혼합하고 실온에서 밤새(24시간) 교반하였다. 현탁액 제형의 안정성은 고압 액체 크로마토그래피(HPLC)를 사용하여 화합물 1의 순도를 정량화함으로써 측정하였다. 현탁액은 균질한 현탁액으로서 유지되었다. 표 6은 안정성 결과를 요약한 것이다.

[0373] 제트-밀링된 화합물 1을 포함하는 현탁액 제형을 제조하기 위해, 15 mg의 제트-밀링된 화합물 1을 유리 바이알 내로 칭량한 다음, 10 mL의 비히클(0.5% MC 400 cP/0.2% Tween 80)을 첨가하여 화합물 1의 농도가 1.5 mg/mL에 도달하도록 분산시켰다. 현탁액을 약 30초 동안 균질화하여 완전히 분산시켰다. 현탁액의 안정성은 HPLC 및 입자 크기 분포(PSD)에 의해 평가하였고, 그 결과를 표 7에 요약하였다. HPLC 및 PSD에 기초하여, 제트-밀링된 화합물 1을 포함하는 현탁액 제형은 주변 조건에서 28일 동안 안정하였다.

표 6

[0374]

0.5% MC 400 cP/0.2% Tween 80 중 화합물 1 현탁액 제형의 안정성.			
목표 농도 (mg/mL)	시점	농도 (mg/mL)	순도 (%)
10	1시간	9.69	96.86
	4시간	9.79	97.12
	7일	9.72	96.71
5	1시간	이용 불가	97.60
	4시간	4.72	97.84
	7일	5.06	96.95
0.5	1시간	0.58	97.46
	4시간	0.45	96.65
	7일	0.49	97.85
1.5*	1일	1.44	99.4

6일	1.43	99.5
달리 명시되지 않는 한, 밀링하지 않은 화합물 1임. * 제트 밀링된 물질을 나타냄		

표 7

제트 밀링된 화합물 1을 포함하는 0.5% MC 400 cP/0.2% Tween 80 중 현탁액 제형의 안정성.					
목표 농도 (mg/mL)	RT인 시점 (일)	성상	농도 (mg/mL)	순도 (%)	PSD (D90, μ m)
1.5	초기	균질한 현탁액	1.61	99.43	-
	1	균질한 현탁액	1.44	99.44	-
	2	균질한 현탁액	1.38	99.52	-
	3	균질한 현탁액	1.58	99.49	-
	6	균질한 현탁액	1.43	99.51	-
	7	균질한 현탁액	1.61	99.55	-
	14	균질한 현탁액	1.61	99.36	-
	21	균질한 현탁액	1.56	99.58	6.97
	28	균질한 현탁액	1.64	98.96	6.80

표 8 내지 11에 나타난 바와 같이, 다양한 현탁액 제형을 상이한 조건 하에 안정성에 대해 시험하였다.

현탁액을 제조하기 위해, 필요한 양의 밀링된 화합물 1을 유리 용기 내로 칭량하고, 상응하는 부피의 비히클을 첨가한다. 최종 농도 목표에서, 오버헤드 믹서를 사용하여 화합물을 균질한 현탁액에 완전히 분산시킨다. 농도는 0.1 mg/mL 및 10 mg/mL로 제조하였다. 현탁액 생성물을 시각적 성상, 농도, 순도, 및 PSD에 대해 물리적으로 평가하였다.

비히클은 0.5중량%의 400 cP 메틸셀룰로오스 또는 4000 cP 메틸셀룰로오스 및 0.2% Poloxamer 188을 용해시켜 제조한다. 보존된 현탁액의 경우, 오버헤드 믹서를 사용해 추가로 1.0부피%의 파라벤 보존 용액을 비히클에 용해시켰다. 파라벤 보존 용액은 용해된 9.875 g 프로필렌 글리콜에 0.10 g 메틸 파라벤, 0.025 g 프로필파라벤을 교반 막대로 실온에서 1시간 동안 혼합함으로써 용해시켜 제조하였다.

표 8

실온에서 1, 4, 및 24시간 경과 후 화합물 1을 포함하는 현탁액 제형의 시각적 안정성 평가			
비히클	목표 농도 (mg/mL)	RT에서의 경과 시간	시각적 성상 (참조 키 참조)
0.5% 400 cP MC, 0.2% Poloxamer 188, 및 1.0%의 파라벤 보존 용액	0.1	1	*
		4	*
		24	*
	10	1	*
		4	*
		24	*
0.5% 4000 cP MC, 0.2% Poloxamer 188, 및 1.0%의 파라벤 보존 용액	0.1	1	#
		4	#
		24	#
	10	1	#
		4	#
		24	#
0.5% 400 cP MC, 0.2% Poloxamer 188	0.1	1	*
		4	*
		24	*
	10	1	*
		4	*
		24	*
0.5% 4000 cP MC, 0.2% Poloxamer 188	0.1	1	#

10	4	#
	24	#
	1	#
	4	#
	24	#

* 초기에 균질한 현탁액이다가, 시간이 지남에 따라 침강이 발생하였고, 부드럽게 교반한 후 균질한 상태로 복귀함

초기에 점성이 있는 균질한 현탁액이다가, 시간이 지남에 따라 침강이 발생하였고, 부드럽게 교반한 후 균질한 상태로 복귀함

표 9

[0380]

실온에서 96시간 경과 후 화합물 1을 포함하는 현탁액 제형의 안정성			
비히클	목표 농도 (mg/mL)	RT에서의 경과 시간	시각적 성상
0.5% 400 cP MC, 0.2% Poloxamer 188, 및 1.0%의 파라벤 보존 용액	0.1	96	*
	10	96	*
0.5% 4000 cP MC, 0.2% Poloxamer 188, 및 1.0%의 파라벤 보존 용액	0.1	96	#
	10	96	#
0.5% 400 cP MC, 0.2% Poloxamer 188	0.1	96	*
	10	96	*
0.5% 4000 cP MC, 0.2% Poloxamer 188	0.1	96	#
	10	96	#

* 초기에 균질한 현탁액이다가, 시간이 지남에 따라 침강이 발생하였고, 약 1분 동안 부드럽게 교반한 후 균질한 상태로 복귀함

초기에 점성이 있는 균질한 현탁액이다가, 시간이 지남에 따라 침강이 발생하였고, 약 2분 동안 부드럽게 교반한 후 균질한 상태로 복귀함

표 10

[0381]

2~8℃에서 화합물 1을 포함하는 현탁액 제형의 안정성						
비히클	목표 농도 (mg/mL)	2~8℃인 시점	성상	농도 (mg/mL)	순도 (%)	PSD (D90, μm)
0.5% 400 cP MC, 0.2% Poloxamer 188	0.1	0	*	0.11	100	19.9
		7D	*	0.12	100	18.2
		14D	*	0.11	100	14.2
		28D	*	0.11	100	15.4
		2M	*	0.11	95.87	9.1
		3M	*	0.11	93.20	12.7
	10	0	*	10.04	99.83	5.6
		7D	*	10.18	99.83	6.4
		14D	*	10.66	99.83	5.4
		28D	*	10.56	99.83	3.8
		2M	*	10.99	99.83	4.0
		3M	*	10.13	99.83	3.6

* 초기에 균질한 현탁액이다가, 시간이 지남에 따라 침강이 발생하였고, 약 1분 동안 부드럽게 교반한 후 균질한 상태로 복귀함

표 11

[0382]

25℃/60% RH에서 화합물 1을 포함하는 현탁액 제형의 안정성						
비히클	목표 농도 (mg/mL)	25℃/60%RH인 시점	성상	농도 (mg/mL)	순도 (%)	PSD (D90, μm)

0.5% 400 cP MC, 0.2% Poloxamer 188	0.1	0	*	0.11	100.0	19.9
		7D	*	0.11	100.0	19.9
		14D	*	0.11	100	12.9
		28D	*	0.10	100	8.7
		2M	*	0.11	95.87	8.6
		3M	*	0.11	93.20	11.1
	10	0	*	10.04	99.83	5.6
		7D	*	10.48	99.83	6.3
		14D	*	9.85	99.83	5.2
		28D	*	10.00	99.83	4.6
		2M	*	10.47	99.83	4.3
		3M	*	10.16	99.83	3.5
* 초기에 균질한 현탁액이다가, 시간이 지남에 따라 침강이 발생하였고, 약 1분 동안 부드럽게 교반한 후 균질한 상태로 복귀함						

[0383] 비정질 고형 분산제 (ASD)

[0384] 화합물 1을 포함하는 비정질 고형 분산제는 화합물 1과 중합체의 혼합물로 제조하였다. 9개의 상이한 중합체 (PVPK30, PVPVA64, Soluplus, HPMC E5, HPMC ASMG, HPMC ASMF, HPMC ASHG, Eudragit EPO, Eudragit L100)를 스크리닝용 고형 분산제로서 사용해 9개의 ASD 제형을 제조하였다. 약 10 mg의 화합물 1 및 40 mg의 상응하는 중합체를 40 mL의 유리 바이알 내로 칭량하고, 1 mL의 MeOH/DCM(1:1, v/v)에 용해시켜 모액을 제조하였다. 수득된 투명한 용액을 70℃에서 보관하여 이를 빠르게 증발시켜 고형 분산제를 수득하였다. 증발 후 생성물을 30℃에서 진공 하에 밤새 건조시키고, 성상, PLM, XRPD, 및 mDSC별로 추가로 특성화하였다.

[0385] 9개의 ASD 제형을 2 mg/mL 농도의 FaSSIF에서의 동역학적 용해도에 대해 시험하였다. 실험은 450 rpm의 속도로 37℃에서 수행하였다. 각 시점에 0.5 mL의 혼합물을 덜어내 원심분리한 후 UPLC를 실행하였다(기술된 HPLC 방법의 단축된 영동시간 버전을 사용해 화합물 1 수준을 결정함). 결과는 표 12에 열거되어 있다. 대부분의 중합체, 특히 Eudragit EPO에 대해 용해도 향상이 관찰되었다.

표 12

[0386]

ASD의 동역학적 용해도 요약						
번호	SD 제형	FaSSIF에서의 동역학적 용해도 (μg/mL)				최종 pH
		15분	30분	60분	120분	
0	결정질 API (API = 화합물 1)	5.7	8.1	7.1	11.6	6.54
1	API+ PVP K30	4.9	6.0	5.8	6.7	6.55
2	API+ PVP VA64	4.8	5.7	5.2	5.2	6.54
3	API+ Soluplus	12.9	19.1	17.5	18.7	6.56
4	API+ HPMC E5	8.8	8.2	7.9	7.6	6.57
5	API+ HPMC ASMG	21.7	24.7	26.9	22.1	5.92
6	API+ HPMC ASMF	20.3	26.2	24.4	31.4	5.96
7	API+ HPMC ASHG	28.4	24.2	21.9	20.9	6.49
8	API+ Eudragit EPO	111.0	207.0	273.3	327.2	7.21
9	API+ Eudragit L100	19.2	16.2	19.6	26.6	5.59

[0387] 프로토타입 ASD 제형의 동역학적 용해도 평가에 기초함. 그런 다음, Soluplus, Eudragit L100, 또는 HPMC ASMF를 사용하여 추가 평가를 위한 3개의 예시적인 프로토타입 ASD 제형을 제조하였으며, 이는 표 13에 요약되어 있다. 선택된 ASD 제형의 안정성 시험 결과는 표 14 및 15에 나타나 있다.

표 13

[0388]

선택된 ASD 제형의 요약			
화합물 1	ASD + Soluplus	ASD + Eudragit L100	ASD + HPMC ASMF
성상	백색 분말	백색 분말	백색 분말
PLM	복굴절 및 구 형상 없음		
XRPD	비정질	비정질	비정질

mDSC에 의한 Tg (℃)	91.65	90.83	91.34
HPLC 시험	약물 부하 (w %)	18.9	19.3
	순도 (A %)	99.01	98.71
120분에 FASSIF(ug/mL)에 서의 동역학적 용해도	19	21	31

표 14

[0389]

선택된 ASD 제형의 1주 후 안정성 결과						
SD 제형	초기 약물 부하 (%)	초기 순도 (%)	보관 조건	1주 후	HPLC 결과	
				XRPD	약물 부하 (%)	순도 (%)
ASD_Soluplus	18.9	98.68	25℃/60% RH, 개방	부분적으로 결정질	20.80	96.40
			40℃/75% RH, 개방	부분적으로 결정질	19.82	95.81
	18.86	97.81	25℃/60% RH, 폐쇄	부분적으로 결정질	18.69	97.49
			60℃, 폐쇄	부분적으로 결정질	18.65	96.86
ASD_Eudragit L100	19.1	97.58	25℃/60% RH, 개방	비정질	19.86	96.79
			40℃/75% RH, 개방	비정질	20.00	96.35
	19.12	97.31	25℃/60% RH, 폐쇄	비정질	18.62	96.86
			60℃, 폐쇄	비정질	18.63	96.48
ASD_HPMC ASMF	18.1	96.42	25℃/60% RH, 개방	비정질	17.44	94.40
			40℃/75% RH, 개방	부분적으로 결정질	17.33	94.74
	17.81	95.17	25℃/60% RH, 폐쇄	비정질	17.32	95.44
			60℃, 폐쇄	비정질	17.38	94.93

표 15

[0390]

2주 후 안정성 결과						
SD 제형	초기 약물 부하 (%)	초기 순도 (%)	보관 조건	2주 후	HPLC 결과	
				XRPD	약물 부하 (%)	순도 (%)
ASD_Soluplus	18.9	98.68	25℃/60% RH, 개방	부분적으로 결정질	21.29	97.24
			40℃/75% RH, 개방	부분적으로 결정질	20.43	95.23
	18.86	97.81	25℃/60% RH, 폐쇄	부분적으로 결정질	17.92	94.01
			60℃, 폐쇄	부분적으로 결정질	18.69	93.41
ASD_Eudragit L100	19.1	97.58	25℃/60% RH, 개방	비정질	19.57	97.21
			40℃/75% RH, 개방	비정질	19.99	95.84
	19.12	97.31	25℃/60% RH, 폐쇄	비정질	18.89	96.53
			60℃, 폐쇄	부분적으로 결정질	18.54	96.09

ASD_HPMC ASMF	18.1	96.42	25℃/60% RH, 개봉	비정질	17.69	94.32
			40℃/75% RH, 개봉	부분적으로 결정질	17.77	95.70
	17.81	95.17	25℃/60% RH, 폐쇄	비정질	17.93	94.01
			60℃, 폐쇄	부분적으로 결정질	17.33	94.54

[0391] 분무 건조기를 이용한 3개의 ASD의 스케일 업

[0392] ASD-1 제조: 약 300 mg의 화합물 1 및 약 1200 mg의 Solluplus를 250 mL의 유리 용기 내로 칭량한 다음, 150 mL의 아세톤을 첨가하여 분무 건조 전의 투명한 용액을 제조하였다. 분무 건조 후, 분말을 수집하고 30℃에서 진공 조건 하에 12시간 동안 건조시켰다(80.2% 수율).

[0393] ASD-2 제조: 약 300 mg의 화합물 1 및 약 1200 mg의 Eudragit L100을 250 mL의 유리 용기 내로 칭량한 다음, 150 mL의 아세톤을 첨가하여 분무 건조 전의 투명한 용액을 제조하였다. 분무 건조 후, 분말을 수집하고 30℃에서 진공 조건 하에 12시간 동안 건조시켰다(74.5% 수율).

[0394] ASD-3 제조: 약 300 mg의 화합물 1 및 약 1200 mg의 HPMC ASMF를 250 mL의 유리 용기 내로 칭량한 다음, 150 mL의 아세톤을 첨가하여 분무 건조 전의 투명한 용액을 제조하였다. 분무 건조 후, 분말을 수집하고 30℃에서 진공 조건 하에 12시간 동안 건조시켰다(70.0% 수율).

[0395] ASD-3 프로토타입도 시험관 내 용해 연구에서 평가하였다. 수집된 ASD-3 분무 건조 분말을 분석 저울 상에서 다음 2가지 투여량 강도의 #4 크기의 경질 젤라틴 캡슐 내로 손으로 직접 칭량하였다: 2.5 및 10 mg의 활성(13.7 및 54.8 mg의 ASD).

[0396] 용해 방법에는 다음 조건을 사용하였다:

파라미터	설정
기기	Agilent 708-DS
배지	2% SDS 가 포함된 0.1 N HCl
장치	USP 장치 2 (패들)
회전 속도	75 rpm (무한 회전의 경우 200 rpm)
배지 부피	900 mL
온도	37.0 ±0.5℃
샘플링 시점	15, 30, 45, 60 분, 및 무한 회전 시 120 분

[0397]

[0398] 용해 분석을 위해, HPLC 방법을 사용하여 용해 배지에서 화합물 1 수준을 정량화하였다. 용해 시험과 함량 균일성 시험 모두에 동일한 HPLC 방법을 사용하였다. 사용된 HPLC 방법은 다음과 같다:

컬럼	Agilent Pursuit XRs C18 컬럼 (150 mm* 4.6 mm* 3 μm)
파장	245 nm
컬럼 오븐 온도	45℃
유속	1.0 mL/분
주입 부피	2 μL

[0399]

이동상	A: 물 중 0.1% TFA (v/v)		
	B: MeOH:ACN (80:20; v/v)		
구배 프로그램	시간 (분)	A%	B%
	0.00	70	30
	10.00	0	100
재평형화 시간	2 분		
영동 시간	10 분		
바늘 세척 용매	ACN:물 (50:50; v/v)		
희석제	ACN:물 (90:10; v/v)		

[0400]

[0401]

용해 결과는 도 2에 도시되어 있으며, 여기서 2가지 투여량 강도의 방출은 2.5 mg 및 10 mg 투여량 강도에 대해 각각 29.76% 및 17.64%였다.

[0402]

ASD-3 프로토타입을, 교차 연구 설계를 사용하여 시노몰구스 원숭이를 대상으로 한 약동학(PK) 연구에서도 평가하였다. 수집된 ASD-3 분무 건조 분말을 분석 저울 상에서 #4 크기의 경질 젤라틴 캡슐 내로 손으로 직접 칭량하였다. 3마리의 수컷 원숭이에게 0.5 mg/kg(체중)을 공복 상태에서 경구 투여하고, 혈장 샘플을 화합물 1 수준에 대해 분석하였다.

[0403]

캡슐 제형

[0404]

예시적인 캡슐 제형은 캡슐당 2.5 mg, 10 mg, 또는 100 mg의 화합물 1을 포함한다. 2.5 mg 투여량 캡슐의 경우, 제형은 화합물 1 대 2% 스테아린산 마그네슘(MgSt)이 포함된 미정질 셀룰로오스(MCC)의 1:10 배합물을 젤라틴 캡슐에 포함하고, 또 다른 제형은 2.5 mg 순수 화합물 1을 젤라틴 캡슐에 포함한다(추가 부형제 없음).

[0405]

밀링된 화합물 1 및 필러(MCC 또는 전분)를 별도로 칭량하고 15분 동안 배합하여 균질한 혼합물을 수득하였다. 필요한 양의 스테아린산 마그네슘을 첨가하고 함께 배합하였다. 배합물을 적절한 크기의 경질 젤라틴 캡슐에 손으로 충전하였다. 그런 다음, 샘플을 상이한 조건에서 안정성 시험을 수행하고, 상이한 시점에서 성상, 검정에 대해 분석하였다.

[0406]

배합물 제형

[0407]

배합물 1 및 2 (1:10 배합)

[0408]

1 g의 밀링된 화합물 1 및 9 g의 MCC 또는 전분을 용기 내로 칭량하였다. 2개의 성분을 36 rpm의 속도로 약 15분 동안 Turbula로 배합하여 균질상을 수득하였다. 0.2 g의 MgSt를 첨가하고 추가로 3분 동안 혼합하여 균질한 배합물 1을 수득하였다(표 16). 투여량 균일성은 10개의 캡슐 검정을 측정하여 평가하였다(표 18 및 19).

표 16

[0409]

배합물 1 및 2의 조성		
배합물 1		
성분	기능	백분율 (w/w %)
화합물 1	활성	10
MCC	필러	90
MgSt	윤활제	2
배합물 2		
성분	기능	백분율 (w/w %)
화합물 1	활성	10
전분	필러	90
MgSt	윤활제	2

[0410]

배합물 3 및 4 (1:1 배합)

[0411]

5 g의 밀링된 화합물 1 및 5 g의 MCC 또는 전분을 용기 내로 칭량하였다. 2개의 성분을 36 rpm의 속도로 약 15

분 동안 Turbula로 배합하여 균질상을 수득하였다. 0.2 g의 MgSt를 첨가하고 추가로 3분 동안 혼합하여 균질한 배합물 1을 수득하였다(표 17). 투여량 균일성은 10개의 캡슐 검정을 측정하여 평가하였다(표 20 및 21).

표 17

배합물 3 및 4의 조성		
배합물 3		
성분	기능	백분율 (w/w %)
화합물 1	활성	50
MCC	필러	50
MgSt	윤활제	2
배합물 4		
성분	기능	백분율 (w/w %)
화합물 1	활성	50
전분	필러	50
MgSt	윤활제	2

표 18 내지 21은 화합물 1을 포함하는 4개의 예시적인 배합물(전술한 것과 같은 배합물 1~4)에 대한 배합 균일도 결과를 요약한 것이다.

표 18

배합물 1의 1:10 배합 균일성 결과				
샘플링 위치	샘플 중량 (mg)	라벨 표시량 (%)	평균 (%)	RSD (%)
상위 1	7.79	97.95	94.18	3.97
상위 2	7.36	92.36		
상위 3	9.16	95.09		
중간 1	7.89	86.96		
중간 2	10.69	88.58		
중간 3	7.58	96.55		
중간 4	6.79	94.81		
하위 1	7.86	96.96		
하위 2	7.62	95.47		
하위 3	6.62	97.1		

표 19

배합물 2의 1:10 배합 균일성 결과				
샘플링 위치	샘플 중량 (mg)	라벨 표시량 (%)	평균 (%)	RSD (%)
상위 1	11.83	88.66	93.21	4.34
상위 2	11.47	96.28		
상위 3	6.91	93.45		
중간 1	8.51	94.50		
중간 2	7.66	96.34		
중간 3	11.95	91.53		
중간 4	8.54	87.87		
하위 1	10.45	99.85		
하위 2	8.49	88.20		
하위 3	11.13	95.44		

표 20

[0416]

배합물 3의 1:1 배합 균일성 결과				
샘플링 위치	샘플 중량 (mg)	라벨 표시량 (%)	평균 (%)	RSD (%)
상위 1	15.15	93.46	93.88	3.13
상위 2	15.05	94.84		
상위 3	16.92	99.64		
중간 1	12.89	89.67		
중간 2	14.96	94.61		
중간 3	16.38	91.61		
중간 4	17.46	92.68		
하위 1	18.32	95.81		
하위 2	16.61	90.56		
하위 3	16.63	95.89		

표 21

[0417]

배합물 4의 1:1 배합 균일성 결과				
샘플링 위치	샘플 중량 (mg)	라벨 표시량 (%)	평균 (%)	RSD (%)
상위 1	20.62	95.48	94.26	3.83
상위 2	18.01	95.94		
상위 3	22.95	87.41		
중간 1	14.98	88.62		
중간 2	21.74	95.24		
중간 3	17.47	92.89		
중간 4	14.34	94.80		
하위 1	17.35	96.73		
하위 2	15.16	98.25		
하위 3	22.29	97.25		

[0418]

표 21.1, 21.2, 21.3, 및 21.4는 캡슐당 1 mg(1:10 배합비), 캡슐당 10 mg(1:10 및 50:50 배합비), 및 캡슐당 100 mg(50:50 배합비)의 투여량 강도에서 배합물 1 캡슐 및 배합물 2 캡슐의 안정성 결과를 보여준다.

[표 21.1] 25°C/60%RH 에서 캡슐 내 1 mg 의 활성 배합물의 안정성

25°C/60%RH 에서 1:10 배합물 1(MCC) 중 1 mg 투여량				
캡슐	시간	성상	검정 (%)	순도 (%)
#0 크기의 HG	0	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	100.00	99.83
	7D	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	98.50	99.83
	14D	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	99.00	99.83
	28D	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	102.76	99.83
	2M	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	100.69	99.83
	3M	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	100.58	99.83
25°C/60% RH 에서 1:10 배합물 2(전분)의 1 mg 투여량				
캡슐	시간	성상	검정 (%)	순도 (%)
#0 크기의 HG	0	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	100.00	99.83
	7D	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	99.78	99.83
	14D	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	97.60	99.83
	28D	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	98.56	99.83
	2M	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	98.50	99.83
	3M	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	97.97	99.83

[0419]

[표 21.2] 25°C/60%RH 에서 캡슐 내 10 mg 의 활성 1:10 배합물의 안정성

25°C/60% RH 에서 1:10 배합물 1(MCC)의 10 mg 투여량				
캡슐	시간	성상	검정 (%)	순도 (%)
#0 크기의 HG	0	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	100.00	99.83
	7D	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	99.70	99.83
	14D	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	96.58	99.83
	28D	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	101.47	99.83
	2M	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	99.14	99.83
	3M	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	102.19	99.83
25°C/60% RH 에서 1:10 배합물 2(전분)의 10 mg 투여량				
캡슐	시간	성상	검정 (%)	순도 (%)
#0 크기의 HG	0	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	100.00	99.83
	7D	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	99.23	99.83
	14D	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	98.70	99.83
	28D	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	99.45	99.83
	2M	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	100.29	99.83
	3M	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	99.99	99.83

[0420]

[표 21.3] 25°C/60%RH 에서 캡슐 내 10 mg 의 활성 50:50 배합물의 안정성

25°C/60% RH 에서 50:50 배합물 1(MCC)의 10 mg 투여량				
캡슐	시간	성상	검정 (%)	순도 (%)
#0 크기의 HG	0	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	100.00	99.83
	7D	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	98.90	99.83
	14D	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	101.36	99.83
	28D	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	100.42	99.83
	2M	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	101.94	99.83
	3M	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	100.97	99.83
25°C/60% RH 에서 50:50 배합물 2(전분)의 10 mg 투여량				
캡슐	시간	성상	검정 (%)	순도 (%)
#0 크기의 HG	0	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	100.00	99.83
	7D	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	99.78	99.83
	14D	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	98.42	99.83
	28D	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	98.98	99.83
	2M	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	101.14	99.83
	3M	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	102.01	99.83

[0421]

[표 21.4] 25°C/60% RH 에서 캡슐 내 100 mg 의 활성 50:50 배합물의 안정성

25°C/60% RH 에서 50:50 배합물 1(MCC)의 100 mg 투여량				
캡슐	시간	성상	검정 (%)	순도 (%)
#0 크기의 HG	0	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	100.00	99.83
	7D	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	102.11	99.83
	14D	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	101.52	99.83
	28D	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	99.93	99.83
	2M	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	101.54	99.83
	3M	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	101.33	99.83
25°C/60% RH 에서 50:50 배합물 2(전분)의 100 mg 투여량				
캡슐	시간	성상	검정 (%)	순도 (%)
#0 크기의 HG	0	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	100.00	99.83
	7D	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	100.70	99.83
	14D	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	102.06	99.83
	28D	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	98.13	99.83
	2M	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	100.85	99.83
	3M	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	103.63	99.83

[0422]

[0423]

#0 크기의 HG 캡슐 내 화합물 1 대 MCC 비율이 1:10인 배합물 1의 용해를 1 및 10 mg의 활성(각각 MCC가 포함된 10 및 100 mg의 혼합물) 모두에서 평가하였다.

[0424] 용해 방법에는 다음 조건을 사용하였다:

파라미터	설정
기기	Agilent 708-DS
배지	2% SDS 가 포함된 0.1 N HCl
장치	USP 장치 2 (패들)
회전 속도	75 rpm (무한 회전의 경우 200 rpm)
배지 부피	900 mL
온도	37.0 ±0.5°C
샘플링 시점	15, 30, 45, 60 분, 및 무한 회전 시 120 분

[0425]

[0426] 결과는 도 3에 나타나 있는데, 여기서 1 mg 투여량 강도 캡슐의 50.3%가 120분 후에 방출되었고, 10 mg 투여량 강도 캡슐의 20.5%가 120분 후에 방출되었다.

[0427] 추가의 프로토타입 배합물 캡슐 제형을 제조하여 계면활성제의 첨가가 1:10 MCC 캡슐 배합물(배합물 1)에 미치는 효과를 평가하였다. 안정성 연구(표 21.3), 교차 원숭이 PK 연구, 및 용해도 시험을 위해, 화합물 1 대 2% SLS가 포함된 MCC의 1:10 배합물(25 mg의 배합물 및 0.5 mg의 SLS)을 #4 크기의 경질 젤라틴 캡슐에 손으로 충전하였다(투여량 수준은 캡슐 당 2.5 mg의 활성이었음).

[표 21.5] 2% 계면활성제가 포함된 2.5 mg의 활성 1:10 배합물의 안정성

원숭이 PK 연구를 위해 RT 에서 2% SLS 가 포함된 배합물 MCC 중 2.5 mg 투여량				
캡슐	시간 (일)	성상	검정 (%)	순도 (%)
#4 크기의 HG	0	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	100.00	99.83
	7	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	101.98	99.83
원숭이 PK 연구를 위해 RT 에서 2% Poloxamer 188 이 포함된 배합물 MCC 중 2.5 mg 투여량				
캡슐	시간	성상	검정 (%)	순도 (%)
#4 크기의 HG	0	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	100.00	99.83
	7	불투명한 백색 캡슐 내의 배합물	97.39	99.83

[0428]

[0429] 3마리의 수컷 원숭이에게 0.5 mg/kg(체중)을 공복 상태에서 경구 투여하고, 혈장 샘플을 화합물 1 수준에 대해 분석하였다. 혈장에서의 화합물 1의 수준은 계면활성제가 없는 경우(0에서 무한대까지 곡선 아래 면적, AUC[0-inf] = 994 ng-시간/mL)에 비해, 계면활성제가 포함된 MCC 배합물 캡슐에 대한 노출(AUC[0-inf] = 1,004 ng-시간/mL)에 있어서 유의한 증가를 나타내지 않았다.

[0430] 계면활성제를 첨가하거나 첨가하지 않은 배합물 1 MCC 캡슐을 2.5 mg의 화합물 1의 투여량일 때의 시험관 내 용해 연구에서도 평가하였다.

[0431] 용해 방법에는 다음 조건을 사용하였다:

파라미터	설정
기기	Agilent 708-DS
배지	2% SDS 가 포함된 0.1 N HCl
장치	USP 장치 2 (폐들)
회전 속도	75 rpm (무한 회전의 경우 200 rpm)
배지 부피	900 mL
온도	37.0 ±0.5°C
샘플링 시점	15, 30, 45, 60 분, 및 무한 회전 시 120 분

[0432]

[0433] 용해 결과는 도 4에 도시되어 있으며, 여기서 제형에 2% SDS가 첨가된 경우 시험관 내 용해 방출이 상당히 증가하였으며, Poloxamer 188이 첨가된 경우 120분 후 38% 방출에서 SLS가 첨가된 경우 120분 후 54% 방출로 증가하였다.

[0434] 표 22는 배합물 캡슐(프로토타입 1~12)에 대한 다른 예시된 제형을 제공한다.

표 22

[0435]

예시된 제형														
성분	상표 예시 (공급업체)	기능	캡슐 내 양(단위: 그램)											
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
			1:10 배합물	1:10 배합물	1:10 배합물	1:10 배합물	1:1 배합물	1:1 배합물	1:1 배합물	1:1 배합물				
화합물 1	약학적 활성	약학적 활성	1.0	1.0	10.0	10.0	10.0	10.0	100.0	100.0	1.0	1.0	10.0	100.0
전분	전분 1500 (Colorcon)	필러, 분산제	10.0		100.0		10.0		100.0		5.0	2.5	2.5	25.0
미결정 셀룰로오스 (MCC)	Avicel (FMC)	필러, 분산제		10.0		100.0		10.0		100.0	5.0	2.5	2.5	25.0
락토오스	락토오스 (FMC)	필러, 분산제										2.5	2.5	25.0
만니톨	만니톨 (FMC)	필러, 분산제										2.5	2.5	25.0
스테아린산 마그네슘	스테아린산 마그네슘 (FMC)	윤활제, 유동 보조제	0.22	0.22	2.2	2.2	0.40	2.2	2.2	2.2	0.1	0.1	0.2	1.0
흙드 실리카	활택제 (Specialty Minerals)	윤활제, 유동 보조제									0.1	0.1	0.2	1.0
총			11.22	11.22	112.2	112.2	20.4	22.2	202.2	202.2	11.2	11.2	20.4	202.0

[0436] 본 출원에 개시된 것과 같은 제형의 제조에 사용될 수 있는 부형제의 예는 표 23에 나타나 있다.

표 23

[0437]

예시된 부형제			
약물 생성물	부형제	예시적인 상표명 (공급업체)	기능

캡슐 또는 정제	셀룰로오스, 미결정	셀룰로오스, 미결정, Compendial PH101 (DuPont)	필러, 분산제
	크로스카멜로오스 나트륨	크로스카멜로오스 나트륨 SD-711 (DuPont)	분산제, 봉해제
	크로스포비돈	크로스포비돈 XL-10 (Ashland)	분산제, 봉해제
	만니톨	만니톨 100SD (Roquette)	필러, 분산제
	스테아린산 마그네슘	스테아린산 마그네슘 LIGAMED MF-2-V	윤활제
	Poloxamer 188	Poloxamer 188 (FMC)	계면활성제, 분산제
	Tween 80	Tween 80 (Spectrum Chemical)	계면활성제, 분산제
	소듐 라우릴 설페이트	소듐 라우릴 설페이트 SLS Fine (BASF)	계면활성제, 분산제
	콜로이드성 이산화규소	콜로이드성 이산화규소 Aerosil 200 Pharm (Evonik)	윤활제
	전분	Starch 1500 부분적으로 사전 젤라틴화된 메이즈 전분 2001-NEC (Colorcon)	필러, 분산제
현탁액	Polysorbate 80	Tween 80 (Spectrum Chemical)	계면활성제, 습윤제
	Poloxamer 188	Pluronic F-68 (FMC)	계면활성제, 습윤제
	메틸 셀룰로오스 (MC)	메틸 셀룰로오스, 400 cP, USP (Alpha Chemical)	현탁 보조제, 증점제
	메틸 셀룰로오스 (MC)	메틸 셀룰로오스, 4000 cP, USP (Alpha Chemical)	현탁 보조제, 증점제
	하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스 (HPMC)	Hypermellose HPMC E-464 (Orison Chemicals)	현탁 보조제, 증점제
	메틸 파라벤	메틸 파라벤 (Sigma Chemical)	항균 보존제
	프로필 파라벤	프로필 파라벤 (Sigma Chemical)	항균 보존제
	프로필렌 글리콜 (PG)	프로필렌 글리콜 (Sigma Chemical)	가용화제, 공-용매
ASD	하이드록시프로필메틸셀룰로오스 아세테이트 숙시네이트 (HPMCAS)	AquaSolve HPMC-AS (Ashland)	중합체 매트릭스, 비정질 분산제
	폴리비닐 카프로락탐-폴리비닐 아세테이트-폴리에틸렌 글리콜 이식편 공중합체	Soluplus (BASF)	중합체 매트릭스, 비정질 분산제
	폴리(데옥시아데닐산-티미딜산) 나트륨염	Eudragit L100	중합체 매트릭스, 비정질 분산제
용액	폴리에틸렌 글리콜 400 (PEG 400)	Kollisolv PEG 400 (BASF)	가용화제, 공-용매
	폴리에틸렌 글리콜 300 (PEG 300)	Kollisolv PEG 300 (BASF)	가용화제, 공-용매
	수소화된 피마자유	Kolliphor RH40 (BASF)	가용화제, 공-용매
	리놀레오일 폴리옥시-6 글리세리드	Labrafil M2125 CS (Gattefosse)	가용화제, 공-용매
	디에틸렌 글리콜 모노에틸 에테르	Transcutol HP (Gattefosse)	가용화제, 공-용매
	d-α-토코페릴 폴리에틸렌 글리콜 1000 숙시네이트	Vitamin E TPGS (Parchem)	가용화제, 공-용매
	에탄올	에탄올 (Cargill)	가용화제, 공-용매
	프로필렌 글리콜 (PG)	프로필렌 글리콜 (Sigma Chemical)	가용화제, 공-용매

[0438] 실시예 3. 화합물 1을 포함하는 제형의 약동학 연구

[0439] 실시예 2에 기술된 것과 같은 제형을 사용해 동물을 대상으로 약동학(PK) 연구를 수행하였다. 화합물 1을 제형화하여 원하는 투여량을 달성하고(표 24), 이를 3마리의 공복 동물군에 단일 경구 섭식에 의해 투여하였다. 최소 7개의 시점을 사용해 혈액 샘플을 채취한 다음, 생체 분석을 위한 혈장 샘플을 제조하였다. 그런 다음, Phoenix WinNonlin 소프트웨어(버전 6.3, Pharsight, Mountain View, CA)를 사용하여 비구획성 약동학 분석 후 PK 파라미터를 획득하였다. PK 파라미터를 획득하는 데 선형/로그 사다리꼴 규칙을 적용하였다. 명목 투여량 수준 및 명목 샘플링 시간을 모든 약동학적 파라미터의 계산에 사용하였다. 표 24는 PK 데이터를 요약한 것이다. 결과는 아래 표에 요약되어 있다. 임상연구 14~17은 교차 설계 하에 수행하였다. 표에서, 프로토타입 2a 용액은 58.1% KolliphorRH40 + 16.9% LabrafilM2125 CS + 8.3% 프로필렌 글리콜 + 16.7% 에탄올이다. MC는 메틸 셀룰로오스 400 cP이고, Tween 80은 폴리옥시에틸렌 (80) 소르비탄 모노올레에이트이고, HPMC-ASMF, solluplus, 및 Eudragit는 중합체이고, Poloxamer는 공중합체이다.

표 24

[0440]

동물에서 시험한 제형의 선택된 PK 데이터					
연구	투여량 (mg/kg)	제형	종	Auc _{0-inf} (ng/ml*시간)	(ng/mL)
1	5	(0.5%MC 400 cP, 0.2% Tween 80) 현탁액	랫트	1094	A
2	5	(0.5%MC 400 cP, 0.2% Tween 80) 현탁액	랫트	3015	B
3	5	프로토타입 2a 용액	랫트	3024*	B
4	5	(HPMC-ASMF) - ASD	랫트	5534	C
5	5	(Soluplus) - ASD	랫트	6728	D
6	5	(Eudragit L100) - ASD	랫트	6936	D
7	15	(0.5%MC 400 cP, 0.2% Tween 80) 현탁액	랫트	5172*	C
8	15	(0.5%MC 400 cP, 0.2% Tween 80) 현탁액 - 밀링 후	랫트	13436	D
9	1	(프로토타입 2a) 용액	개	406	A
10	1	(0.5%MC 400 cP, 0.2% Tween 80) 현탁액	개	174	A
11	1	(0.5%MC 400 cP, 0.2% Tween 80) 현탁액 - 밀링 후	개	303	A
12	0.5	(0.5% 400 cP MC, 0.2% Poloxamer 188) 현탁액 - 밀링 후	C. 원숭이	997	B
13	0.5	(0.5%MC 400 cP, 0.2% Tween 80) 현탁액	C. 원숭이	762	A
14	0.5	#4 크기의 경질 젤라틴 캡슐 (MCC와의 1:10 배합물)	C. 원숭이	994	A
15	0.5	#4 크기의 경질 젤라틴 캡슐 (ASD-3 HPMCASMF, 약물 부하 (w%)= 18.22%)	C. 원숭이	1358	B
16	0.5	#4 크기의 경질 젤라틴 캡슐 (MCC와의 1:10 배합물로서 2%SLS 포함)	C. 원숭이	1004	A
17	1.0	#4 크기의 경질 젤라틴 캡슐 (MCC와의 1:10 배합물)	C. 원숭이	1749	B
*Auc(0-Last)					

[0441]

표 24의 C_{max} 값의 경우, A는 50 ng/mL 초과 및 최대 150 ng/mL를 나타내고, B는 150 ng/mL 초과 및 최대 300 ng/mL를 나타내고, C는 300 mg/mL 초과 및 최대 600 mg/mL를 나타내며, D는 600 ng/mL 초과 및 최대 900 ng/mL를 나타낸다.

[0442]

추가로, 인간 PK 및 유효 투여량을 추정한다. 계산에 기초하여, 신경 장애(예: 간질)에 대한 인간 유효 투여량은 약 2.5 내지 100 mg(예: 60 mg), 1일 1회이다.

[0443]

실시예 4. 건강한 자원자를 대상으로 화합물 1의 1회 및 다회 상승 투여량 및 음식 효과의 안전성, 내약성, 및 약동학을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험

[0444]

본 임상시험은 18~55세의 건강한 자원자를 대상으로 화합물 1의 안전성, 내약성, PK, 및 음식 효과를 평가하기 위한 3-파트 임상시험이다. 임상시험은 다음 3개 파트로 구성된다:

[0445]

- 파트 A는 무작위 배정, 이중 맹검, 및 위약 대조이다. 파트 A는 화합물 1의 단일 상승 투여량의 안전성 및 PK를 조사하도록 설계된다.

[0446]

- 파트 B는 무작위 배정, 이중 맹검, 및 위약 대조이다. 파트 B는 (파트 A의 결과에 기초하여 선택된) 화합물 1의 다회 상승 투여량의 안전성 및 PK를 조사하도록 설계된다.

[0447]

- 파트 C는 공복 및 급식 상태에서 화합물 1의 단일 투여량의 PK를 조사하기 위한 무작위 배정, 공개 표지형, 교차 설계이다.

[0448]

목표 및 평가변수:

파트 A

목표	평가변수
일차	
화합물 1의 단일 경구 투여량의 안전성 및 내약성을 평가함	- 이상반응(AE)의 발생률 및 중증도 - 활력 징후 측정의 변화 - 임상 실험실 결과의 변화 - 심전도(ECG) 파라미터의 변화 - 자살 관념 또는 행동을 측정할 컬럼비아 자살 심각성 평가 척도(C-SSRS)의 발생률
이차	
화합물 1의 단일 경구 투여량의 약동학(PK)을 평가함	다음 PK 파라미터를 계산하게 된다: - 최대 관찰 농도 (C_{max}) - 최대 관찰 농도까지 걸린 시간(t_{max}) - 결보기 말단 제거 반감기 ($t_{1/2}$) 0 시간부터 마지막 측정 가능한 농도까지 농도-시간 곡선 아래 면적 (AUC_{0-last}) 0 시간부터 무한대까지 약물 농도-시간 곡선 아래 면적 (AUC_{0-inf}) - 제거율 (CL/F) - 분포 부피 (V_d/F) - 신장 제거율 (Cl_r) - 소변에서 미변화 상태로 배설된 투여량의 분획 (f_e) 72 시간에 걸쳐 미변화 상태로 배설된 양 (Ae_{0-72})
삼차	
청각 자극을 사용하여 자극된 뇌파검사(EEG) 평가변수에 대한 화합물 1의 약리학(PD) 효과 평가하기	청각 유발 반응의 뇌파검사(EEG) 측정(예를 들어 청각 정태 반응 (ASSR))

파트 B

목표	평가변수
일차	
화합물 1의 7일 반복 경구 투여량의 안전성 및 내약성 평가	- AE의 발생률 및 중증도 - 활력 징후 측정의 변화 - 임상 실험실 결과의 변화 - 심전도(ECG) 파라미터의 변화 - 자살 관념 또는 행동을 측정할 C-SSRS의 발생률

[0449]

이차	
화합물 1의 7일 반복 경구 투여량의 약동학(PK) 평가	1일차 및 7일차에 다음 PK 파라미터를 계산한다: C_{max} t_{max} AUC_{0-last} - 투여 간격 동안 0 시간 대비 농도-시간 곡선 아래 면적(AUC_{tau}) - AUC에 기초한 정태 축적비까지 걸린 시간($Rac(AUC)$), C_{max}에 기초한 축적비까지 걸린 시간($Rac(C_{max})$)
탐구	
청각 자극을 사용하여 자극된 EEG 평가변수에 대한 화합물 1의 PD 효과 평가하기	- 청각 유발 반응의 EEG 측정(예를 들어 청각 정태 반응 (ASSR)) - 순환 대사물 프로파일링

파트 C

목표	평가변수
일차	
화합물 1의 단일 경구 투여량의 약동학(PK)에 미치는 음식의 영향 평가	공복 상태 및 급식 상태에서 다음 PK 파라미터를 계산한다: C_{max} t_{max} AUC_{0-last} AUC_{0-inf}
이차	
공복 상태 및 급식 상태에서 화합물 1의 경구 투여량의 안전성 및 내약성 평가	- AE의 발생률 및 중증도 - 활력 징후 측정의 변화 - 임상 실험실 결과의 변화 - 심전도(ECG) 파라미터의 변화 - 자살 관념 또는 행동을 측정하는 C-SSRS의 발생률

[0450]

[0451]

파트 A의 새로운 안전성 및 PK 데이터에 기초하여, SRC는 파트 A의 모든 투여량 수준 코호트의 완료 전에 파트 B에 대한 시작 용량을 선택할 수 있다. 파트 C는 마지막 SAD 코호트 이후에 시작될 수 있다. 파트 A 및 B는 참여자 및 시험자를 포함하여 이중 맹검되고; 의뢰자는 안전성 검토를 용이하게 하기 위해 맹검에서 제외된다. 각 파트는 3개의 기간, 즉 스크리닝, 중재, 안전성 추적관찰로 구성된다.

[0452]

스크리닝/베이스라인 기간

[0453]

3개의 파트 모두에 대한 스크리닝 기간은 최대 27일(-28일차 내지 -2일차)이다.

[0454]

중재 기간

[0455]

지속적인 자격요건 확인 후, 참여자들은 -1일차(시험약 투여 전날)에 임상시험에 체크인하고 평가가 실시된다. 참여자들은 베이스라인(-1일차)부터 퇴원(파트 A의 경우 6일차, 파트 B의 경우 12일차, 파트 C의 경우 13일차)까지 병동에 잔류한다.

[0456]

파트 A

[0457]

건강한 자원자는 1일차에 화합물 1 또는 위약의 단일 상승 투여량을 투여 받도록 등록된다. 파트 A의 투여량 증량은 총 6개의 계획된 코호트(코호트 A1~A6)에서 수행된다. 계획된 또는 중간 투여량 수준에서 최대 3개의 추가 코호트를 연구할 수 있다. 8명의 참여자가 각 코호트에 등록되고, 화합물 1 또는 위약을 투여 받도록 무작위 배정될 것이다(비율 3:1). 화합물 1은 2.5 mg의 시작 투여량으로 코호트 A1 참가자에게 투여된다. 모든 코호트에서의 투여는 공복 상태에서 이루어진다.

[0458]

각 투여량 수준 코호트에서의 투여는 2명의 전초 참여자로 시작되며, 2명의 참가자 중 1명은 화합물 1을, 다른 1명은 위약을 투여받도록 무작위 배정된다. 각 전초 참여자의 안전성 및 내약성은 6일차까지 모니터링되고, 각

코호트의 나머지 참여자에 대한 투여 이전에 검토된다.

[0459] 코호트에게는 증량 순서로 투여가 이루어진다. 파트 A의 각 투여량 코호트의 투여가 완료된 후, 6일차까지 수집된 맹검 누적 안전성 데이터 및 이용 가능한 맹검 PK 데이터를 안전성 검토 위원회(SRC)에서 검토하여 시험약의 안전성과 내약성을 결정한다.

[0460] 현재 투여량 수준이 안전하고 내약성이 있는 것으로 결정되면, 다음 투여량 코호트가 등록되어 활성 화합물 1 또는 위약의 선택된 투여량을 투여 받도록 무작위배정된다. 청각 유발 반응에 화합물 1이 미치는 효과를 평가하기 위한 EEG는 안전성 및 PK 프로파일에 기초하여 결정된 바와 같이, 하나 이상의 코호트에서 수행될 수 있다.

[0461] 파트 A 투여 요법

코호트	임상시험 약물	투여량 및 투여 경로
A1	화합물 1	2.5 mg, 경구, 공복
A2	화합물 1	최대 10 mg, 경구, 공복
A3	화합물 1	최대 30 mg, 경구, 공복
A4	화합물 1	최대 60 mg, 경구, 공복
A5	화합물 1	최대 90 mg, 경구, 공복
A6	화합물 1	최대 120 mg, 경구, 공복

[0462]

[0463] 파트 B

[0464] 파트 B의 시작 투여량 수준은 파트 A에서 수득한 안전성, 내약성, 및 PK 데이터에 기초하여 SRC에 의해 결정된다. SRC는 파트 A의 모든 투여량 수준 코호트의 완료 전에 파트 B에 대한 시작 투여량을 선택할 수 있다.

[0465] 파트 A에서 안전하고 내약성이 있는 것으로 결정되는 경우, 파트 B에서 투여량 수준이 평가된다. 파트 B에서 총 3개의 코호트(코호트 B1~B3)에서 3개의 투여량 수준이 평가될 것으로 예상된다. 하나의 추가 코호트가 추가되어 투여량 수준을 반복하거나 중간 투여량을 연구할 수 있다. 8명의 참여자가 각 코호트에 등록되고, 화합물 1 또는 위약을 투여 받도록 무작위 배정된다(비율 3:1).

[0466] 파트 B에서 평가될 화합물 1 투여량 수준은 파트 A에서 연구된 투여량을 초과하지 않는다. 투여는 1일차에 시작되고 7일차까지 계속된다. 마지막 투여량은 7일차 아침에 투여된다. 파트 B의 모든 코호트에서의 투여는 공복 상태에서 이루어진다. 파트 B의 각 투여량 코호트에 대해 2명의 전조 참여자가 계획된다.

[0467] 파트 B 투여 요법

코호트	임상시험 약물	일일 투여량 및 투여 경로
B1	화합물 1	최대 60 mg, 경구, 공복
B2	화합물 1	최대 90 mg, 경구, 공복
B3	화합물 1	최대 120 mg, 경구, 공복

[0468]

[0469] 파트 B의 각 투여량 코호트가 임상시험 약물 투여를 완료한 후, SRC는 파트 A의 동일한 절차에 따라, 맹검된 안전성 데이터(9일차에 수행된 안전성 평가 포함) 및 이용 가능한 PK 데이터를 검토하여 임상시험 약물의 안전성과 내약성을 결정한다.

[0470] 청각 유발 반응에 화합물 1이 미치는 효과를 평가하기 위한 EEG는 안전성 및 PK 프로파일에 기초하여 의뢰자가 결정된 바와 같이, 하나 이상의 코호트에서 수행될 수 있다.

[0471] 파트 C

[0472] 파트 C는 파트 A의 마지막 코호트에서 안전성 및 PK가 적절히 평가되었으면 시작할 수 있다. 최대 16명의 참여자가 화합물 1의 2회 투여량을 투여받는데, 1회 투여량은 최소 10시간의 공복 후에 투여받고, 1회 투여량은 무

작위 교차 설계에서의 고지방 고칼로리 식사를 섭취한 후 투여받으며, 기간 사이에 7일의 휴약기를 둔다. 파트 A에서 관찰된 반감기에 기초하여 공복 투여와 급식 투여 사이에 추가로 최대 3일의 휴약기를 추가할 수 있다.

[0473] 파트 C에서 사용될 투여량은 파트 A에서 사용된 투여량을 초과하지 않으며, 누적된 안전성 및 PK 데이터에 기초하여 SRC에 의해 승인된다. SRC가 적절하다고 간주하는 경우, 파트 C에서 전초 투여를 사용할 수 있다. 파트 C는 맹검되지 않는다.

[0474] 안전성 평가 및 모니터링

[0475] 안전성 및 내약성 평가에는 활력 징후, 12-리드 ECG, 신체검사, 임상 실험실 검사, 및 SoA에 개략된 C-SSRS가 포함된다.

[0476] 참여자의 수:

[0477] - 파트 A: 최대 72명에게 화합물 1 또는 위약이 투여될 예정이다.

[0478] - 파트 B: 최대 32명에게 화합물 1 또는 위약이 투여될 예정이다.

[0479] - 파트 C: 최대 16명에게 화합물 1이 투여될 예정이다.

[0480] 제외 기준

[0481] 무엇보다도 스크리닝 시 다음 기준 중 어느 하나에 해당하는 참여자는 본 임상시험에서 제외된다:

[0482] - 스크리닝 또는 1일차에 Fridericia 보정법을 적용한 QT 간격(QTcF)이 450 msec를 초과하는 것을 포함하여, 시험자에 의해 임상적으로 유의한 것으로 평가된 모든 ECG 이상 소견(필요시 1회 반복 검사로 확인함).

[0483] - 임상 연구 기간 동안, 전신 처방약 또는 종합비타민을 포함하는 일반 의약품(OTC) 및식이 보충제 및 한방 보충제를 임상시험 약물의 첫 번째 투여 전 2주 이내에 또는 이 약물의 말단 반감기의 5배에 상응하는 기간 이내에 사용한 경우(이 중 더 긴 기간 적용).

[0484] **시험 의약품, 참조 요법, 투여:**

[0485] - 파트 A: 화합물 1의 캡슐 또는 상응하는 위약을 경구 투여한다.

[0486] - 파트 B: 화합물 1의 캡슐 또는 상응하는 위약을 경구 투여한다.

[0487] - 파트 C: 화합물 1의 캡슐을 경구 투여한다.

[0488] **통계적 방법:**

[0489] PK 분석: 화합물 1의 혈장 및 소변 농도를 결정하기 위해 검증된 생체분석 방법이 사용된다. 혈장 및 소변 농도는 기술 통계(descriptive statistics)를 사용하여 투여량군/조건 및 시점별로 요약된다. 위의 일반 조건에 명시된 기술 통계에 추가하여, 혈장 농도는 정량화 수준 미만의 농도(BLQ)의 회수와 백분율 및 변동 계수(CV%)를 사용하여 또한 요약된다.

[0490] 약동학 파라미터는 표준 비구획 방법을 사용하여 농도-시간 데이터로부터 추정된다. 소변 PK 파라미터는 소변 농도 및 소변량 데이터로부터 추정된다. PK 파라미터는 기술 통계를 사용하여 투여량군/조건별로 요약된다. 상기 일반 조건에 명시된 기술 통계에 추가하여, PK 파라미터는 CV%, 기하 평균, 및 기하 변동 계수를 사용하여 요약된다. PK 파라미터는 가능한 경우 검정력 모델을 사용하여 선형성 및 용량 비례성에 대해 평가된다. 파트 C에서 음식 효과를 시험하기 위해, 기준 치료(즉, 공복 상태) 대비 시험 치료(즉, 급식 상태)의 기하 평균 비율($\ln$ 변환)을 C_{max} 및 AUC_{0-inf} 에 대해 계산된 90% CI로 추정한다. C_{max} 및 AUC_{0-inf} 둘 다의 비율에 대한 90% CI가 0.80 내지 1.25의 구간 내에 완전히 포함되는 경우, 음식 효과는 없는 것으로 결론 짓는다. 말단 반감기를 결정하는 데 예상치 못한 어려움이 있는 경우, AUC_{0-inf} 대신에 AUC_{0-last} 를 사용할 수 있다.

[0491] **실시예 5.** 건강한 자원자를 대상으로 화합물 1의 1회 및 다회 상승 투여량 및 음식 효과의 안전성, 내약성, 및 약동학을 평가하기 위한 무작위 배정, 이중 맹검, 위약 대조 임상시험

[0492] 본 임상시험은 18~55세의 건강한 자원자를 대상으로 화합물 1의 안전성, 내약성, PK, 및 음식 효과를 평가하기 위한 3-파트 임상시험이다. 임상시험은 다음 3개 파트로 구성된다:

[0493] - 파트 A는 무작위 배정, 이중 맹검, 및 위약 대조이다. 파트 A는 2.5 mg에서 90 mg까지의 화합물 1의 단일 상

승 투여량의 안전성, 내약성, 및 PK를 조사하도록 설계된다.

[0494] - 파트 B는 무작위 배정, 이중 맹검, 및 위약 대조이다. 파트 B는 화합물 1의 다회 상승 투여량(파트 A의 결과에 기초하여 선택된 투여량)의 안전성, 내약성, 및 PK를 조사하도록 설계된다.

[0495] - 파트 C는 공복 상태 및 급식 상태에서 화합물 1의 단일 투여량(파트 A의 결과에 기초하여 선택된 투여량)의 PK, 안전성, 및 내약성을 조사하기 위한 무작위 배정, 공개 표지형, 교차 설계이다.

[0496] **목표 및 평가변수:**

파트 A

목표	평가변수
일차	
화합물 1의 단일 경구 투여량의 안전성 및 내약성을 평가함	- 이상반응(AE)의 발생률 및 중증도 - 활력 징후 측정의 변화 - 임상 실험실 결과의 변화 - 심전도(ECG) 파라미터의 변화 - 자살 관념 또는 행동을 측정할 컬럼비아 자살 심각성 평가 척도(C-SSRS)의 발생률
이차	
화합물 1의 단일 경구 투여량의 약동학(PK)을 평가함	다음 PK 파라미터를 계산하게 된다: - 최대 관찰 농도 (C_{max}) - 최대 관찰 농도까지 걸린 시간(t_{max}) - 결보기 말단 제거 반감기 ($t_{1/2}$) 0 시간 시점부터 마지막 측정 가능한 농도까지의 혈장 농도-시간 곡선 아래 면적 (AUC_{last}) 0 시간 시점부터 무한대까지의 약물 농도-시간 곡선 아래 면적 (AUC_{inf}) - 제거율 (CL/F) - 분포 부피 (V_d/F) - 신장 제거율 (CL_r) - 소변에서 미변화 상태로 배설된 투여량의 분획 (fe) - 시간 경과에 걸쳐 미변화 상태로 배설된 양(Ae_{0-72})
탐구	

[0497]

• 청각 자극을 사용하여 자극된 뇌파검사(EEG) 평가변수에 대한 화합물 1의 약력학(PD) 효과 평가하기	• 청각 유발 반응의 뇌파검사(EEG) 측정(예를 들어 청각 정태 반응(ASSR))
---	--

파트 B

목표	평가변수
일차	
• 화합물 1의 7일 반복 경구 투여량의 안전성 및 내약성 평가	• AE의 발생률 및 중증도 • 활력 징후 측정의 변화 • 임상 실험실 결과의 변화 • 심전도(ECG) 파라미터의 변화 • 자살 판념 또는 행동을 측정하는 C-SSRS의 발생률
이차	
• 화합물 1의 7일 반복 경구 투여량의 약동학(PK) 평가	다음 PK 파라미터를 계산하게 된다: • C_{max} • t_{max} • AUC_{last} • 투여 간격 동안 0 시간 대비 농도-시간 곡선 아래 면적(AUC_{tau}) • 정태까지 걸린 시간 • AUC에 기초한 축적비 (Rac (AUC)) • C_{max}에 기초한 축적비 (Rac (C_{max}))
삼구	
• 청각 자극을 사용하여 자극된 EEG 평가변수에 대한 화합물 1의 PD 효과 평가하기	• 청각 유발 반응의 EEG 측정(예를 들어 청각 정태 반응(ASSR))

파트 C

목표	평가변수
일차	
• 화합물 1의 단일 경구 투여량의 약동학(PK)에 미치는 음식의 영향 평가	공복 상태 및 급식 상태에서 다음 PK 파라미터를 계산한다: • C_{max} • t_{max} • AUC_{last} • AUC_{inf}
이차	
• 공복 상태 및 급식 상태에서 화합물 1의 경구 투여량의 안전성 및 내약성 평가	• AE의 발생률 및 중증도 • 활력 징후 측정의 변화 • 임상 실험실 결과의 변화
	• 심전도(ECG) 파라미터의 변화 • 자살 판념 또는 행동을 측정하는 C-SSRS의 발생률

[0498]

[0499]

[0500]

파트 A의 새로운 안전성 및 PK 데이터에 기초하여, SRC는 파트 A의 모든 투여량 수준 코호트의 완료 전에 파트 B에 대한 시작 용량을 선택할 수 있다. 파트 C는 마지막 SAD 코호트 이후에 시작될 수 있다. 파트 A 및 B는 참여자 및 시험자를 포함하여 이중 맹검되고; 의뢰자는 안전성 검토를 용이하게 하기 위해 맹검에서 제외된다. 각 파트는 3개의 기간, 즉 스크리닝, 중재, 안전성 추적관찰로 구성된다.

[0501]

지속적인 자격요건 확인 후, 참여자들은 -1일차(시험약 투여 전날)에 임상시험에 체크인하고 평가가 실시된다. 참여자들은 베이스라인(-1일차)부터 퇴원(파트 A의 경우 6일차, 파트 B의 경우 12일차, 파트 C의 경우 13일차)까지 병동에 잔류한다.

[0502] 파트 A

[0503] 건강한 자원자는 1일차에 화합물 1 또는 위약의 단일 상승 투여량을 투여 받도록 등록된다. 파트 A의 투여량 증량은 총 6개의 계획된 코호트(코호트 A1~A6)에서 수행된다. 계획된 또는 중간 투여량 수준에서 최대 3개의 추가 코호트를 연구할 수 있다. 8명의 참여자가 각 코호트에 등록되고, 화합물 1 또는 위약을 투여 받도록 무작위 배정될 것이다(비율 3:1). 화합물 1은 2.5 mg의 시작 투여량으로 코호트 A1 참가자에게 투여된다. 모든 코호트에서의 투여는 공복 상태에서 이루어진다.

[0504] 각 투여량 수준 코호트에서의 투여는 2명의 전초 참여자로 시작되며, 2명의 참가자 중 1명은 화합물 1을, 다른 1명은 위약을 투여받도록 무작위 배정된다. 각 전초 참여자의 안전성 및 내약성은 6일차까지 모니터링되고, 각 코호트의 나머지 참여자에 대한 투여 이전에 검토된다.

[0505] 코호트에게는 증량 순서로 투여가 이루어진다. 파트 A의 각 투여량 코호트의 투여가 완료된 후, 6일차까지 수집된 맹검 누적 안전성 데이터 및 이용 가능한 맹검 PK 데이터를 안전성 검토 위원회(SRC)에서 검토하여 시험약의 안전성과 내약성을 결정한다.

[0506] 현재 투여량 수준이 안전하고 내약성이 있는 것으로 결정되면, 다음 투여량 코호트가 등록되어 활성 화합물 1 또는 위약의 선택된 투여량을 투여 받도록 무작위배정된다. 청각 유발 반응에 화합물 1이 미치는 효과를 평가하기 위한 EEG는 안전성 및 PK 프로파일에 기초하여 결정된 바와 같이, 하나 이상의 코호트에서 수행될 수 있다.

[0507] 파트 A 투여 요법

코호트	임상시험 약물	투여량 및 투여 경로
A1	화합물 1	2.5 mg, 경구, 공복
A2	화합물 1	최대 7.5 mg, 경구, 공복
A3	화합물 1	최대 15 mg, 경구, 공복
A4	화합물 1	최대 30 mg, 경구, 공복
A5	화합물 1	최대 60 mg, 경구, 공복
A6	화합물 1	최대 90 mg, 경구, 공복

[0508]

[0509] 파트 B

[0510] 파트 B의 시작 투여량 수준은 파트 A에서 획득한 안전성, 내약성, 및 PK 데이터에 기초하여 SRC에 의해 결정된다. SRC는 파트 A의 모든 투여량 수준 코호트의 완료 전에 파트 B에 대한 시작 투여량을 선택할 수 있다.

[0511] 파트 A에서 안전하고 내약성이 있는 것으로 결정되는 경우, 파트 B에서 투여량 수준이 평가된다. 파트 B에서 총 3개의 코호트(코호트 B1~B3)에서 3개의 투여량 수준이 평가될 것으로 예상된다. 하나의 추가 코호트가 추가되어 투여량 수준을 반복하거나 중간 투여량을 연구할 수 있다. 참여자들은 각 코호트에 등록되고, 화합물 1 또는 위약을 투여 받도록 무작위 배정된다(비율 3:1).

[0512] 파트 B에서 평가될 화합물 1 투여량 수준은 파트 A에서 연구된 투여량을 초과하지 않는다. 투여는 1일차에 시작되고 7일차까지 계속된다. 마지막 투여량은 7일차 아침에 투여된다. 파트 B의 모든 코호트에서의 투여는 공복 상태에서 이루어진다. 파트 B의 각 투여량 코호트에 대해 2명의 전초 참여자가 계획된다.

[0513] 파트 B 투여 요법

코호트	임상시험 약물	일일 투여량 및 투여 경로
B1	화합물 1	최대 30 mg, 경구, 공복
B2	화합물 1	최대 60 mg, 경구, 공복
B3	화합물 1	최대 90 mg, 경구, 공복

[0514]

[0515] 파트 B의 각 투여량 코호트가 임상시험 약물 투여를 완료한 후, SRC는 파트 A의 동일한 절차에 따라, 맹검된 안

전성 데이터(9일차에 수행된 안전성 평가 포함) 및 이용 가능한 PK 데이터를 검토하여 임상시험 약물의 안전성과 내약성을 결정한다.

[0516] 청각 유발 반응에 화합물 1이 미치는 효과를 평가하기 위한 EEG는 안전성 및 PK 프로파일에 기초하여 의뢰자가 결정된 바와 같이, 하나 이상의 코호트에서 수행될 수 있다.

[0517] 파트 C

[0518] 파트 C는 파트 A의 마지막 코호트에서 안전성 및 PK가 적절히 평가되었으면 시작할 수 있다. 참여자들은 화합물 1의 2회 투여량을 투여받는데, 1회 투여량은 최소 10시간의 공복 후에 투여받고, 1회 투여량은 무작위 교차 설계에서의 고지방 고칼로리 식사를 섭취한 후 투여받으며, 기간 사이에 7일의 휴약기를 둔다. 파트 A에서 관찰된 반감기에 기초하여 공복 투여와 급식 투여 사이에 추가로 최대 3일의 휴약기를 추가할 수 있다.

[0519] 파트 C에서 사용될 투여량은 파트 A에서 사용된 투여량을 초과하지 않으며, 누적된 안전성 및 PK 데이터에 기초하여 SRC에 의해 승인된다. SRC가 적절하다고 간주하는 경우, 파트 C에서 전초 투여를 사용할 수 있다. 파트 C는 맹검되지 않는다.

[0520] 안전성 평가 및 모니터링

[0521] 안전성 및 내약성 평가에는 활력 징후, 12-리드 ECG, 신체검사, 임상 실험실 검사, 및 C-SSRS가 포함된다.

[0522] 제외 기준

[0523] 무엇보다도 스크리닝 시 다음 기준 중 어느 하나에 해당하는 참여자는 본 임상시험에서 제외된다:

[0524] - 스크리닝 또는 1일차에 Fridericia 보정법을 적용한 QT 간격(QTcF)이 450 msec를 초과하는 것을 포함하여, 시험자에 의해 임상적으로 유의한 것으로 평가된 모든 ECG 이상 소견(필요시 1회 반복 검사로 확인함).

[0525] - 임상 연구 기간 동안, 전신 처방약 또는 중합비타민을 포함하는 일반 의약품(OTC) 및식이 보충제 및 한방 보충제를 임상시험 약물의 첫 번째 투여 전 2주 이내에 또는 이 약물의 말단 반감기의 5배에 상응하는 기간 이내에 사용한 경우(이 중 더 긴 기간 적용).

[0526] **시험 의약품, 참조 요법, 투여:**

[0527] - 파트 A: 화합물 1의 캡슐 또는 상응하는 위약을 경구 투여한다.

[0528] - 파트 B: 화합물 1의 캡슐 또는 상응하는 위약을 경구 투여한다.

[0529] - 파트 C: 화합물 1의 캡슐을 경구 투여한다.

[0530] **통계적 방법:**

[0531] PK 분석: 화합물 1의 혈장 및 소변 농도를 결정하기 위해 검증된 생체분석 방법(예: 액체 크로마토그래피-질량 분광분석(LC-MS))이 사용된다. 혈장 및 소변 농도는 기술 통계(descriptive statistics)를 사용하여 투여량군/조건 및 시점별로 요약된다. 위의 일반 조건에 명시된 기술 통계에 추가하여, 혈장 농도는 정량화 수준 미만의 농도(BLQ)의 회수와 백분율 및 변동 계수(CV%)를 사용하여 또한 요약된다.

[0532] 약동학 파라미터는 표준 비구획 방법을 사용하여 농도-시간 데이터로부터 추정된다. 소변 PK 파라미터는 소변 농도 및 소변량 데이터로부터 추정된다. PK 파라미터는 기술 통계를 사용하여 투여량군/조건별로 요약된다. 상기 일반 조건에 명시된 기술 통계에 추가하여, PK 파라미터는 CV%, 기하 평균, 및 기하 변동 계수를 사용하여 요약된다. PK 파라미터는 가능한 경우 검정력 모델을 사용하여 선형성 및 용량 비례성에 대해 평가된다. 파트 C에서 음식 효과를 시험하기 위해, 기준 치료(즉, 공복 상태) 대비 시험 치료(즉, 급식 상태)의 기하 평균 비율(ln 변환)을 C_{max} 및 AUC_{inf} 에 대해 계산된 90% CI로 추정한다. C_{max} 및 AUC_{inf} 둘 다의 비율에 대한 90% CI가 0.80 내지 1.25의 구간 내에 완전히 포함되는 경우, 음식 효과는 없는 것으로 결론 짓는다. 말단 반감기를 결정하는데 예상치 못한 어려움이 있는 경우, AUC_{inf} 대신에 AUC_{last} 를 사용할 수 있다.

[0533] 결과

[0534] 파트 A에서, 계획된 6개의 연구 코호트 중 첫 4개의 코호트에 대한 예비 분석은 화합물 1이 시험된 투여량에서 내약성이 양호한 것으로 보임을 나타낸다. 검토된 안전성 데이터에는 이상반응, 활력 징후, ECG, C-SSRS, 신체 검사, 및 안전성 실험실 데이터가 포함되었다. 시험한 첫 3개의 코호트에서, 중대한 이상반응, 중증 이상반응,

또는 시험 참여 철회 또는 중단을 초래한 이상반응은 보고되지 않았다.

[0535] 예비 데이터에 기초하여, 노출은 투여량 수준에 비례하여 증가하는 것으로 보이며, 최대 농도는 2~3시간 후에 달성된다. 말단 제거 반감기는 군 전체에 걸쳐 평균 114시간(약 4~5일)이다. 정태의 90%는 1일 1회 투여 시 약 2주 후에 달성되어야 한다.

[0536] **실시예 5.** 만성 SUNCT 및 SUNA의 급성 및 예방적 치료를 위한 화합물 1 대 위약의 효능 및 안전성에 대한 무작위 배정 이중 맹검 비교

[0537] 본 다기관 임상 시험은, 예를 들어 만성 SUNCT 또는 만성 SUNA가 있는 18세 내지 65세의 참여자를 대상으로 화합물 1의 효능, 안전성, 내약성, 및 약동학을 평가하게 된다. 본 연구는 이중 맹검, 위약 대조 연구이다. 참여자들은 3가지 맹검화된 치료[화합물 1의 고투여량 mg의 매일 경구 투여, 화합물 1의 저 투여량 mg의 매일 경구 투여, 또는 위약의 매일 투여] 중 하나를 1:1:1 비율로 투여받도록 무작위배정된다. 참여자는 1일 1회 임상시험 약물을 자가 투여하고, 병원을 매주 방문한다. 또한 참여자들은 전자 일지(eDiary)의 질문에 대해, 예를 들어 매일 3회(투여 전 또는 이전 투여로부터 약 24시간 후, 투여로부터 약 4시간 후, 투여로부터 약 10시간 후) 응답하도록 요청받게 될 것이다.

목표	평가변수
일차	
SUNCT 및 SUNA 두통의 치료에 대한 화합물 1의 효과 평가	- eDiary에 기록된 베이스라인부터 21일차까지의 SUNCT 및 SUNA 두통 발작의 평균 일일 빈도의 변화 - 스탠포드 통증 척도(Stanford Pain Scale)에 의해 측정했을 때, 베이스라인부터 21일차까지의 SUNCT 및 SUNA 두통 증증도의 평균 피크 강도 변화
이차	

[0538]

SUNCT 및 SUNA 두통의 치료에 대한 화합물 1이 미치는 효과 평가	- eDiary에 기록된, 베이스라인의 평균 일일 발작 빈도 대비 임상시험 치료 기간 전체의 평균 일일 빈도에 있어서의 변화 - 스탠포드 통증 척도에 의해 측정했을 때, 베이스라인부터 임상시험 기간 전체의 SUNCT 및 SUNA 두통 중증도의 평균 피크 강도 변화
SUNCT 및 SUNA 참여자를 대상으로 화합물 1의 안전성 및 내약성 평가	- 이상반응의 발생률 및 중증도 - 활력 징후 측정의 변화 - 임상 실험실 결과의 변화 - ECG 파라미터의 변화 - 자살 관념 또는 행동을 측정한 컬럼비아 자살 심각성 평가 척도(C-SSRS)의 발생률
SUNCT 및 SUNA 참여자를 대상으로 화합물 1의 PK 프로파일 특성화	- 화합물 1 및 이의 잠재적 대사물의 혈장 농도 - 일차 PK 파라미터: C_{max}, t_{max}, 및 $AUC_{0-\tau}$
탐구	
SUNCT 및 SUNA와 연관된 다른 척도에 화합물 1이 미치는 효과 평가	- eDiary에 의해 기록된 일당 통증 시간(분)으로 계산된 SUNCT 및 SUNA 두통 지속 시간의 변화 - 참여자가 평가했을 때, 자율신경 증상의 평균 일일 빈도의 변화 - 안면 촬영으로 평가했을 때, 자율신경 증상의 변화 - 유발 인자에 대한 반응의 변화 - 일상적인 활동을 수행할 수 있는 참여자의 비율 - SF-36 총 점수 및 인자 점수의 변화 - 시각적 상사 척도(visual analog scale, VAS)로 측정했을 때, 치료에 대한 환자 만족도 - 베이스라인에서 21일차까지 장애 수준의 변화 - 관해 상태인 환자의 비율(관찰 간격 동안 두통이 없는 것으로 정의됨) - 관해의 지속 기간

[0539]

[0540] 임상시험은 3개의 기간으로 구성된다: 스크리닝/베이스라인, 중재, 및 안전성 추적관찰. 예방적 의약을 복용하는 참여자를 대상으로 임의 휴약 기간을 둘 수도 있다.

[0541]

스크리닝/베이스라인 기간

[0542]

스크리닝 기간은, 예를 들어 최대 28일(-28일차 내지 -1일차)이다. SUNCT 또는 SUNA 예방 의약(예: 카바마제핀, 라모트리진)을 중단하는 참여자를 대상으로 스크리닝 전에 예를 들어 최대 14일의 임의 휴약 기간이 허용된다.

[0543]

스크리닝 동안, 참여자는 SUNCT 및 SUNA 두통의 안정성, 중증도, 및 빈도를 평가하기 위해, 예를 들어 14일의 관찰 기간 동안 매일 eDiary 입력을 완료한다.

[0544]

중재 기간

[0545]

스크리닝 동안 적격성이 확인된 후, 참여자는 베이스라인 평가를 완료한다(1일차).

[0546]

1일차에, 참여자들은 병원에 내원해 3개의 치료군 중 하나에 무작위 배정되어 임상연구 약물의 첫 번째 투여량을 투여받는다. 참여자는 적어도 예를 들어, 6시간 동안 의학적 관찰 하에 임상 환경에 잔류하게 된다. 두통 일지는 투여 전(예: 이전 투여로부터 약 24시간 이후), 및 예를 들어 투여 후 약 4시간 및 10시간 시점에 eDiary를 통해 매일 작성된다. 첫 번째 투여 후, 참여자들은 21일차까지 가정에서 매일 투여를 계속하게 된다. 참여자는 예를 들어, 7일차(± 1 일), 14일차(± 1 일), 및 평가를 완료하기 위한 21일차(± 1 일)에 병원에 내원한다. 선별

된 시험기관에서, 집중적 PK 샘플링이 예를 들어, 1일차, 7일차(± 1 일), 14일차(± 1 일), 및 21일차(± 1 일)에 병원에서 이루어지게 된다.

- [0547] 주요 안전성 척도에는 임상 실험실 평가, 12-리드 ECG, C-SSRS, 및 활력 징후가 포함된다. 주요 효능 평가에는 eDiary를 통한 두통 일지가 포함된다(자세한 내용은 평가 일정 참조). 혈액 샘플은 화합물 1의 혈장 농도 결정을 위해 검증된 생체분석 방법을 사용하여 채취되며, 이는 탐구 방법 개발 및/또는 대사물 특성화에 사용될 수도 있다.
- [0548] 안전성 추적관찰 기간
- [0549] 안전성 추적관찰 기간은 예를 들어, 22일차부터 예를 들어, 36일차까지 이루어진다. 안전성 추적관찰 기간 종료 시, 참여자는 임상시험 평가를 종료하기 위해 57일차(± 1 일)에 병원에 내원한다. 이 내원 동안, 다음 평가가 수행된다: 활력 징후, 신체검사, 임상 실험실 검사, ECG, C-SSRS 평가, 및 효능 평가.
- [0550] 이상반응, 및 병용 약물의 사용 및 절차는 동의 시점부터 36일차(± 1 일)까지 모니터링될 것이다. 해당 시점에, 참여자들은 임상시험을 완료하게 된다.
- [0551] 선정/제외 기준
- [0552] 참여자는 스크리닝 시점에 예를 들어 18세 내지 65세(18세 및 65세 포함)의 여성 또는 남성이고; 예를 들어 50세 이전에 발병한 만성 SUNCT 및 SUNA 두통의 병력이 1년을 초과하며; 임상시험 관찰 기간 동안 14일에 걸쳐 최소 예를 들어 100회의 SUNCT 및 SUNA 두통을 나타낸다.
- [0553] 시험 의약품, 참조 요법, 투여
- [0554] 고투여량 mg 화합물 1의 캡슐, 저용량 mg 화합물 1의 캡슐, 또는 위약이 경구로 투여되며, 미리 포장된 용기로 참여자들에게 제공된다.
- [0555] 투여량/경로/요법
- [0556] PK 데이터로 결정될 투여량. 경로는 경구이다.
- [0557] 통계적 방법
- [0558] 안전성, 내약성, PK, 및 효능 변수는 기술적 통계를 사용하여 요약될 것이다. 범주형 변수에 대한 기술적 요약은 계수 및 백분율을 포함한다. 연속 변수에 대한 기술적 요약은 참여자 수(n), 평균, 표준 편차(SD), 중앙값, 최소값, 및 최대값을 포함한다. 적절한 경우, 95% 신뢰 구간(CI)을 보고할 수 있다. 적절한 경우, 시점별로 요약이 제시된다.
- [0559] 표준 PK 파라미터는 농도-시간 데이터에 기초하여 비구획 방법을 사용하여 추정된다. 이들 파라미터는, 가능한 경우, C_{max} , t_{max} , 및 $AUC_{0-\tau}$ 를 포함한다. PK 파라미터와 유효성 파라미터 사이의 관계를 조사하는 탐구 분석이 PK 분석 세트에 대해 수행될 수 있다.
- [0560] 일차 및 이차 효능 척도
- [0561] eDiary를 통해 작성된 두통 일지
- [0562] 투여 전(또는 이전 투여로부터 약 24시간 후) 및 투여 후 약 4시간 및 10시간 시점에 참여자의 두통 활성화에 관한 정보를 수집하기 위한 전자 태블릿 애플리케이션. 모든 시점에 수집되는 정보에는 다음이 포함된다: 두통 빈도, 두통 지속 기간, 및 (스탠포드 통증 척도에 의해 측정된) 두통의 중증도. 투여 후 10시간 시점에 수집된 정보에는 다음만이 포함된다: 발작 유형, 연관 증상, 유발 인자, 및 자율신경 증상. 투여 후 10시간 시점에 eDiary를 통해 수집되는 기타 정보에는 다음이 포함된다: 시각 사상 척도(VAS), 일상 생활 활동, 및 장애 수준.
- [0563] 스탠포드 통증 척도(Stanford Pain Scale)
- [0564] 스탠포드 통증 척도는 척도 값 각각에 할당된 설명이 포함된 비교 통증 척도이며, 그 범위는 0(통증 없음)에서 10(상상할 수도 없고 형언할 수도 없음)까지이다. 0에서 3까지 평가된 통증은 "경증"으로 간주되고, 4에서 6까지 평가된 통증은 "중등도"로 간주되며, 7에서 10까지 평가된 통증은 "중증"으로 간주된다. 스탠포드 통증 척도는 참여자가 작성한다.
- [0565] 유발 인자(Triggering Factors)

[0566] 참여자는 유발 인자(예: 머리 빗기, 얼굴 만지기, 씹기 등)에 대한 본인의 반응이 변화했는지 여부를 5점 척도(0=변화 없음 1=경미한 개선 2=중간 정도 개선 3=유의한 개선 4=유도 인자 해결됨)를 사용해 평가하도록 요청받게 된다.

[0567] 시각 사상 척도(Visual Analog Scale)

[0568] 시각 사상 척도는 참여자들이 리커트 척도를 사용해 치료에 대한 본인의 만족도를 평가하도록 요청하며, 그 범주는 0=매우 불량한 효과 내지 10=매우 양호한 효과까지의 범위이다.

[0569] 장애 수준

[0570] 참여자들의 장애 수준은 다음 범주의 목표 달성 척도(Goal Attainment Scale)를 사용해 참여자가 측정한다: 0=장애 없음, 1=경미함, 2=중등도, 3=중증, 4=참을 수 없음.

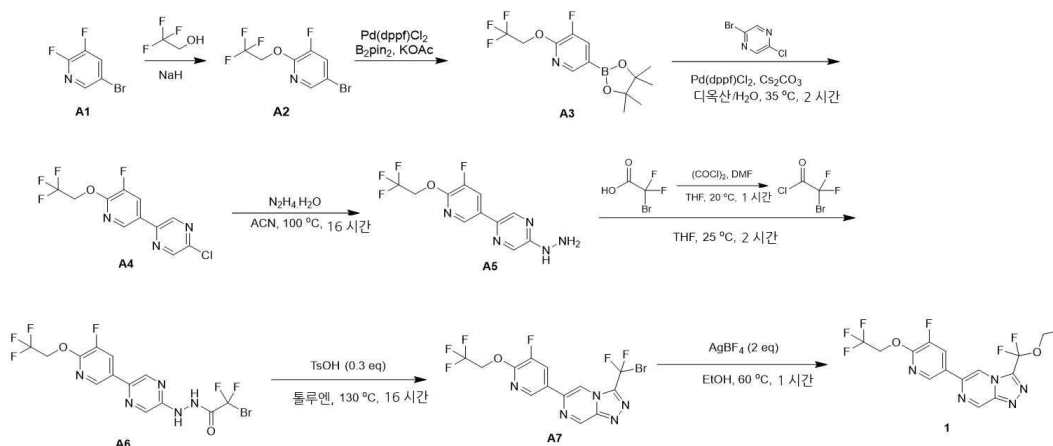
[0571] 36개 문항 약식 건강 설문조사(v2 급성)

[0572] SF-36은 참여자의 전반적인 건강 상태를 측정하는 36개 문항 설문조사이다(McHorney 등의 1994 문헌 참조). SF-36은 8가지 건강 개념을 평가한다. 점수는 각 섹션의 질문의 가중치 합계이다. 점수는 0에서 100까지의 범위이며, 점수가 낮을수록 장애가 더 크다는 것을 나타낸다. SF-36의 급성 버전은 SoA에 표시된 경우 참여자가 작성한다. 급성 버전은 참여자에게 이들의 지난 주 건강 상태에 관해 질문한다.

[0573] 일상 생활 활동

[0574] 참여자는 일상 생활 활동을 완료하는 본인의 능력 변화를 평가하도록 요청받게 된다.

[0575] 실시예 6. (3-[시클로프로필메톡시(디플루오로)메틸]-6-[5-플루오로-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3-피리딜]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진)(화합물 1)의 합성



[0576]

[0577] **A2의 합성:** 0℃에서 THF (200 mL) 중 2,2,2-트리플루오로에탄올(5.67 g, 56.71 mmol)의 교반 용액에 NaH(광유 중 60%, 2.26 g, 56.71 mmol)를 조금씩 첨가하였다. 반응 혼합물을 15분 동안 교반하고, 5-브로모-2,3-디플루오로-피리딘(10.0 g, 51.55 mmol)을 적가하였다. 반응 혼합물을 실온으로 서서히 가온시키고 2시간 동안 교반하였다. 반응 혼합물을 10℃로 냉각시키고 얼음물(100 mL)로 처리하였다. 반응 혼합물을 아세트산에틸(2 x 100 mL)로 추출하였다. 유기층을 염수(80 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 농축시켰다. 미정제 생성물을 2% 아세트산에틸/PE가 포함된 실리카 겔을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다(10.5 g, 38.1 mmol, 73% 수율). **LCMS:** 273.9 (M+H) 및 276.0 (M+2H), Rt 2.53분 컬럼: ZORBAX XDB C-18 (50 X 4.6 mm), 3.5 μm 이동상: A: 물 중 0.1% HCOOH:ACN (95:5), B: ACN; 유속: 1.5 mL/분.

[0578] **A3의 합성:** 1,4-디옥산 (30.0 mL) 중 5-브로모-3-플루오로-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘(3.0 g, 10.95 mmol) 및 비스(피나콜라토)디보론(3.61 g, 14.23 mmol)의 교반 용액에 아세트산갈륨(2.15 g, 21.9 mmol)을 첨가하였다. Pd(dppf)Cl₂·DCM(0.89 g, 1.09 mmol)을 질소 분위기 하에 반응 혼합물에 첨가하고 80℃에서 12시간 동안 가열하였다. 반응 혼합물을 실온으로 냉각시키고, 셀라이트를 통해 여과하고, 감압 하에 농축시켰다. 미정제 생성물을 15% 아세트산에틸/PE가 포함된 실리카 겔을 이용한 컬럼 크로마토그래피로 정제하여 생성물을 수득하였다(2.0 g, 6.2 mmol, 56% 수율). **LCMS:** 322.1 (M+H), Rt 2.97분 컬럼: Atlantis dC18(50 X 4.6 mm), 5 μ

m 이동상: A: 물 중 0.1% HCOOH:ACN (95:5), B: ACN; 유속: 1.5 mL/분.

[0579] **A4의 합성:** N₂ 하에 1,4-디옥산 (1 L) 및 물 (150 mL) 중 Pd(dppf)Cl₂(15.13 g, 20.68 mmol), Cs₂CO₃(269.49 g, 827.17 mmol), 3-플루오로-5-(4,4,5,5-테트라메틸-1,3,2-디옥사보롤란-2-일)-2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)피리딘(141.18 g, 439.69 mmol), 및 2-브로모-5-클로로-피라진(80 g, 413.59 mmol)의 혼합물을 35℃에서 2시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물에 물(300 mL)을 첨가하고, 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 분리 후, 유기상을 염수(300 mL)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 EA/PE = 1/3(500 mL)에 재용해시킨 다음 실리카 겔 매트를 통해 여과하였다. 케이크를 EA/PE = 1/3(500 mL)로 세척하였다. 합쳐진 유기상을 농축시켜 잔류물을 오일로서 수득하였다. 오일에 PE(500 mL)를 서서히 첨가하고 일부 고형분을 수득하였다. 고형분을 수집하고 오븐에서 건조시켜 생성물을 고형분으로서 수득하였다(100 g, 242.4 mmol, 58% 수율). LCMS R_t = 2.0분 크로마토그래피 중 1.28분, 10-80AB, MS ESI C₁₁H₇ClF₄N₃O [M+H]⁺에 대해 계산된 값 308.0, 확인된 값 307.9.

[0580] **A5의 합성:** MeCN (1.4 L) 중 2-클로로-5-[5-플루오로-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3-피리딜]피라진(140 g, 339.36 mmol) 및 하이드라진 수화물(169.88 g, 3393.6 mmol)의 혼합물을 100℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물(4.5 L)에 부었다. 일부 고형분을 관찰하고, 여과에 의해 고형분을 수집하였다. 케이크를 물(500 mL x 2)로 세척하였다. 고형분을 EtOAc(3 mL)에 재용해시키고, 염수(500 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 미정제 생성물을 고형분으로서 수득하였다(100 g, 329.8 mmol, 97% 수율). LCMS R_t = 1.5분 크로마토그래피 중 0.74분, 5-95AB, MS ESI C₁₁H₁₀F₄N₅O [M+H]⁺에 대해 계산된 값 304.1, 확인된 값 303.9.

[0581] **A6의 합성:** THF (1 L) 중 2-브로모-2,2-디플루오로-아세트산(87 g, 497.34 mmol)의 용액에 한 방울의 DMF와 (COCl)₂(50.5 mL, 596.81 mmol)를 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 1시간 동안 교반하였다. 생성된 용액을 다음 단계에 직접 사용하였다. THF (1 L) 중 2-브로모-2,2-디플루오로-아세틸 클로라이드(95.66 g, 494.69 mmol)의 용액에 [5-[5-플루오로-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3-피리딜]피라진-2-일]하이드라진(100 g, 329.79 mmol)을 첨가하였다. 생성된 혼합물을 20℃에서 2시간 동안 교반하였다. 용액에 물(1 L)을 첨가하고, EtOAc(1 L x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(500 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 미정제 생성물을 고형분으로서 수득하였다(150 g, 326.0 mmol, 98% 수율, 모노- 및 비스-알킬화된 생성물의 혼합물). LCMS R_t = 1.5분 크로마토그래피 중 0.92분, 5-95AB, MS ESI C₁₃H₉BrF₆N₅O₂ [M+H]⁺에 대해 계산된 값 460.1, 확인된 값 459.8.

[0582] **A7의 합성:** 톨루엔 (1.5 L) 중 2-브로모-2,2-디플루오로-N'-[5-[5-플루오로-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3-피리딜]피라진-2-일]아세트하이드라지드(150 g, 325.99 mmol) 및 TsOH(16.84 g, 97.8 mmol)의 용액을 130℃에서 16시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 물(2 L)에 붓고, EtOAc(2 L x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(1 L x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔(PE 중 EtOAc = 0%~15% 내지 30%)을 이용한 크로마토그래피 플래시로 정제하여 생성물을 오일로서 수득하였다(80 g, 181.0 mmol, 55% 수율). ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ_H = 9.60 (d, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.09 (dd, 1H), 4.93 (q, 2H).

[0583] **화합물 1의 합성:** 에탄올 (760 mL) 중 3-[브로모(디플루오로)메틸]-6-[5-플루오로-6-(2,2,2-트리플루오로에톡시)-3-피리딜]-[1,2,4]트리아졸로[4,3-a]피라진(76 g, 171.9 mmol) 및 AgBF₄(66.93 g, 343.81 mmol)의 혼합물을 60℃에서 1시간 동안 교반하였다. 실온으로 냉각시킨 후, 혼합물을 포화 수성 NaCl(1 L) 및 EtOAc(2 L)에 부었다. 혼합물을 셀라이트를 통해 여과하였다. 분리 후, 수성층을 EtOAc(500 mL x 2)로 추출하였다. 합쳐진 유기상을 염수(500 mL x 2)로 세척하고, 무수 Na₂SO₄로 건조시키고, 여과하고 농축시켜 미정제 생성물을 수득하였다. 미정제 생성물을 실리카 겔 상(PE 중 EtOAc = 0%~30% 내지 50%)을 이용한 크로마토그래피 플래시 컬럼으로 정제한 다음 EtOH(50 mL)로부터 분쇄하여 생성물을 고형분으로서 수득하였다(44.45 g, 109.01 mmol, 63% 수율). ¹H NMR (CDCl₃, 400MHz) δ_H = 9.52 (d, 1H), 8.49 (dd, 2H), 8.07 (dd, 1H), 4.93 (q, 2H), 4.37 (q, 2H), 1.51 (t, 3H). LCMS R_t = 2.0분 크로마토그

래피 중 1.25분, 10~80AB, MS ESI $C_{15}H_{12}F_6N_5O_2$ $[M+H]^+$ 에 대해 계산된 값 408.1, 확인된 값 408.0.

[0584] **균등물 및 범주**

[0585] 청구범위에서, “a”, “an” 및 “the”와 같은 관사는 문맥으로부터 반대로 또는 달리 명백하게 표시되지 않는 한 하나 이상을 의미할 수 있다. 그룹의 하나 이상의 구성원 간에 “또는”을 포함하는 청구범위 또는 설명은, 문맥으로부터 반대로 또는 달리 명백하게 표시되지 않는 한, 그룹 구성원 중 하나, 하나 초과, 또는 모든 그룹 구성원이 주어진 제품 또는 공정에 존재하거나, 채택되거나, 달리 연관된 경우, 충족된 것으로 간주된다. 본 발명은 그룹의 정확히 하나의 구성원이 주어진 제품 또는 공정에 존재하거나, 채택되거나, 달리 연관된 실시예를 포함한다. 본 발명은 그룹 구성원 중 하나 초과, 또는 모든 그룹 구성원이 주어진 제품 또는 공정에 존재하거나, 채택되거나, 달리 연관된 실시예를 포함한다.

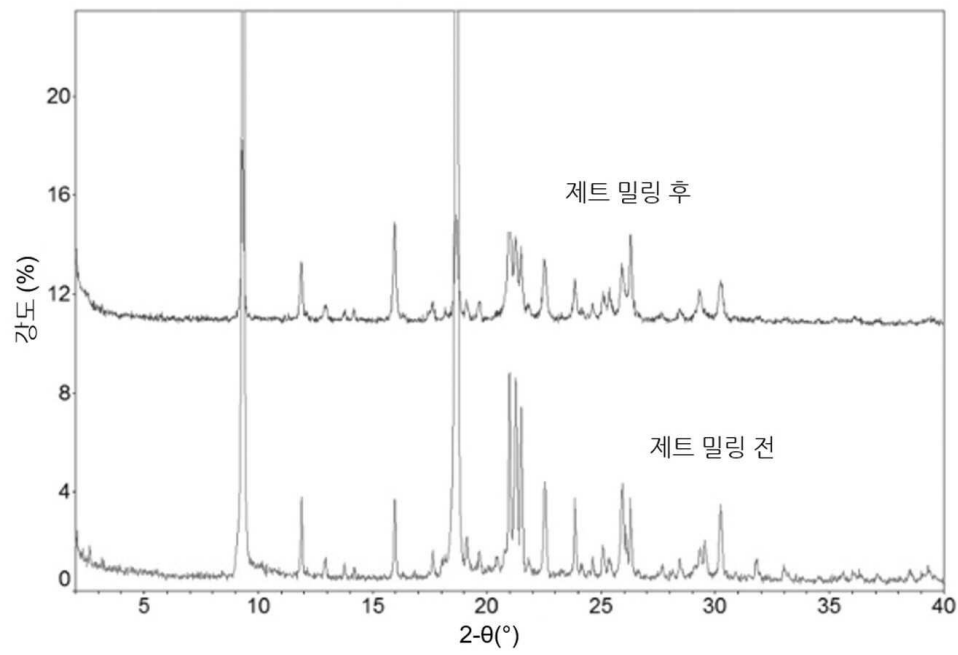
[0586] 또한, 본 발명은 열거된 청구범위 중 하나 이상으로부터의 하나 이상의 제한, 요소, 절 및 설명 용어가 다른 청구범위에 도입되는 모든 변형, 조합 및 순열을 포함한다. 예를 들어, 다른 청구항에 종속된 임의의 청구항은 동일한 기본 청구항 종속된 임의의 다른 청구항에서 발견되는 하나 이상의 제한을 포함하도록 수정될 수 있다. 요소가 목록으로서, 예를 들어, 마쿠쉬 그룹 포맷으로 제시되는 경우, 요소의 각각의 하위그룹이 또한 개시되고, 임의의 요소(들)가 그룹으로부터 제거될 수 있다. 일반적으로, 본 발명 또는 본 발명의 측면이 특정 요소 및/또는 특징부를 포함하는 것으로 지칭되는 경우, 본 발명의 소정의 실시예 또는 본 발명의 측면은 이러한 요소 및/또는 특징부를 구성하거나 필수적으로 구성되는 것으로 이해되어야 한다. 간략화를 위해, 이들 실시예는 본원에 *haec verba*로 구체적으로 기술되지 않았다. 또한, 용어 “포함하는” 및 “함유하는”은 개방적인 것으로 의도되고 추가 요소 또는 단계들을 포함할 수 있게 한다는 것을 주목한다. 범위가 주어진 경우, 종점이 포함된다. 또한, 당 기술분야의 숙련자의 문맥 및 이해로부터 달리 표시되거나 달리 명백하지 않는 한, 범위로서 표현되는 값은 본 발명의 상이한 실시예에서 언급된 범위 내의 임의의 특정 값 또는 하위 범위를, 문맥이 달리 명시하지 않는 한, 범위의 하한 단위의 10분의 1까지 가정할 수 있다.

[0587] 본 출원은 다양한 발행된 특허, 공개된 특허 출원, 학술지 논문, 및 기타 간행물을 지칭하며, 이들 모두는 본원에 참조로서 통합된다. 통합된 참조들 중 어느 하나와 본 명세서 간에 충돌이 있는 경우, 본 명세서가 우선한다. 또한, 선행기술 내에 속하는 본 발명의 임의의 소정의 실시예는 청구항 중 어느 하나 이상으로부터 명시적으로 배제될 수 있다. 이러한 실시예는 당 기술분야의 숙련자에게 알려진 것으로 간주되기 때문에, 배제가 본원에 명시적으로 명시되지 않더라도 배제될 수 있다. 본 발명의 임의의 소정의 실시예는 선행기술의 존재와 관련이 있는지 여부와 상관없이, 임의의 이유로 임의의 청구항으로부터 배제될 수 있다.

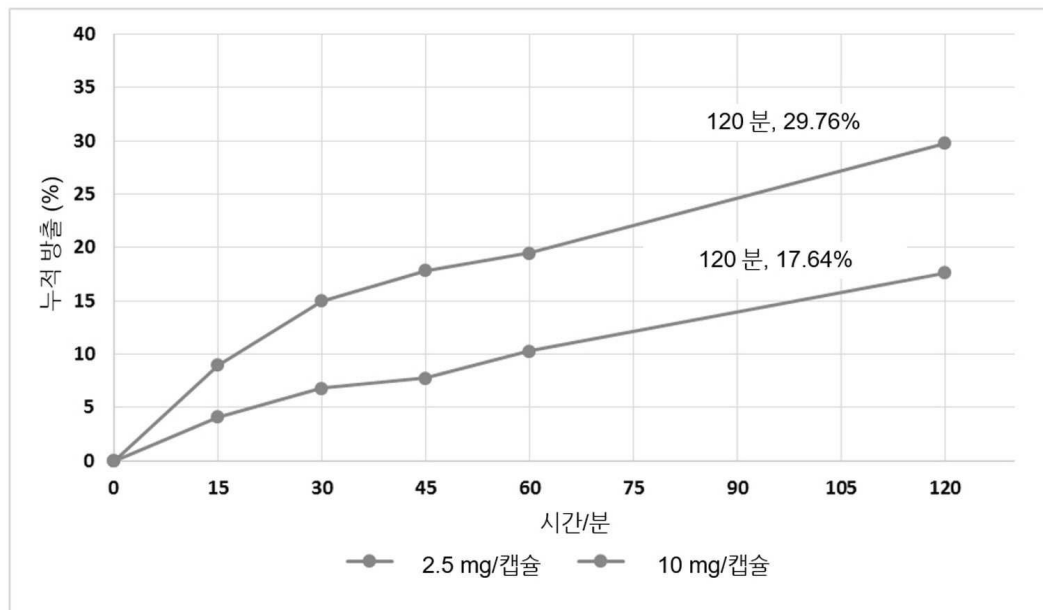
[0588] 당 기술분야의 숙련자는 본원에 기술된 소정의 실시예와 많은 균등물을 통상적인 실험 정도를 이용하여 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 본원에 기술된 본 실시예의 범주는 상기 설명에 한정되는 것으로 의도되지 않고, 오히려 첨부된 청구범위에 기재된 바와 같다. 당업자는, 다음의 청구범위에 정의된 바와 같이, 본 발명의 사상 또는 범주를 벗어나지 않고도 본 설명에 대한 다양한 변경 및 수정이 이루어질 수 있음을 이해할 것이다.

도면

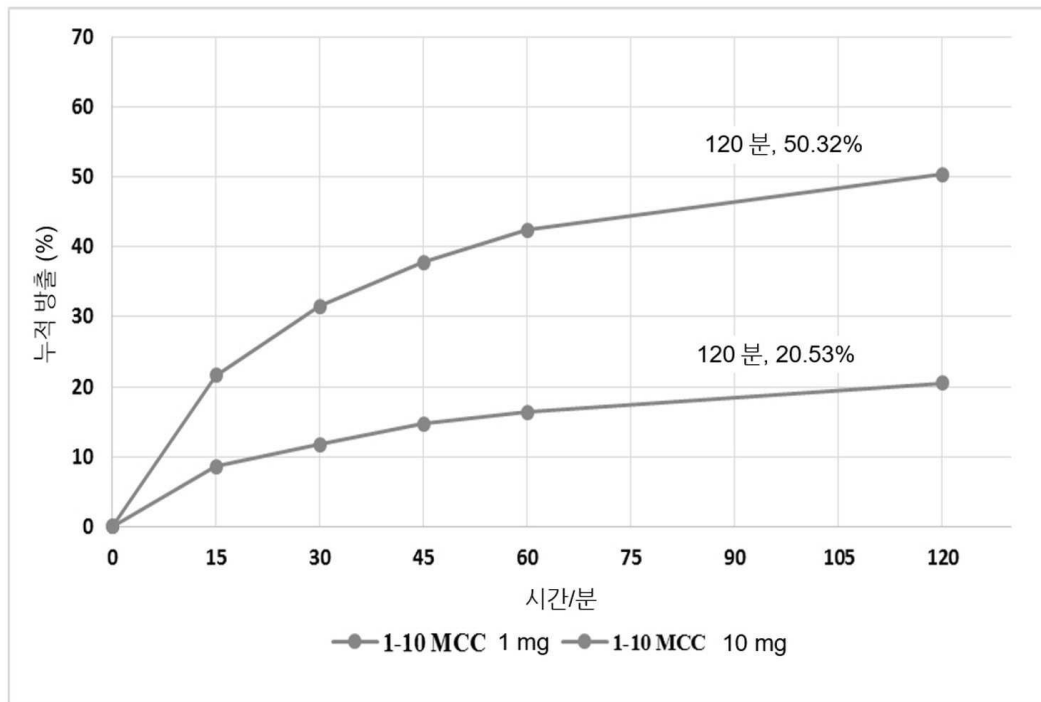
도면1



도면2



도면3



도면4

