



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0024431
(43) 공개일자 2023년02월20일

- | | |
|--|--|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 271/06 (2006.01) A61K 31/4245 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01) A61P 27/02 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
C07D 271/06 (2013.01)
A61K 31/4245 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2023-7003980(분할)</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2015년03월05일
심사청구일자 2023년02월02일</p> <p>(62) 원출원 특허 10-2016-7027606
원출원일자(국제) 2015년03월05일
심사청구일자 2020년03월02일</p> <p>(85) 번역문제출일자 2023년02월02일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2015/018889</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2015/134711
국제공개일자 2015년09월11일</p> <p>(30) 우선권주장
61/949,052 2014년03월06일 미국(US)
62/009,111 2014년06월06일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
피티씨 테라퓨틱스, 인크.
미국, 뉴저지주 07080, 사우쓰 플레인필드, 코포
레이트 코트 100</p> <p>(72) 발명자
달리 만다르 브이
미국 뉴저지주 08807 브릿지위터 타미 레인 339
타카스기 제임스
미국 뉴저지주 08648 로렌스빌 웹브록 코트 11
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
제일특허법인(유)</p> |
|--|--|

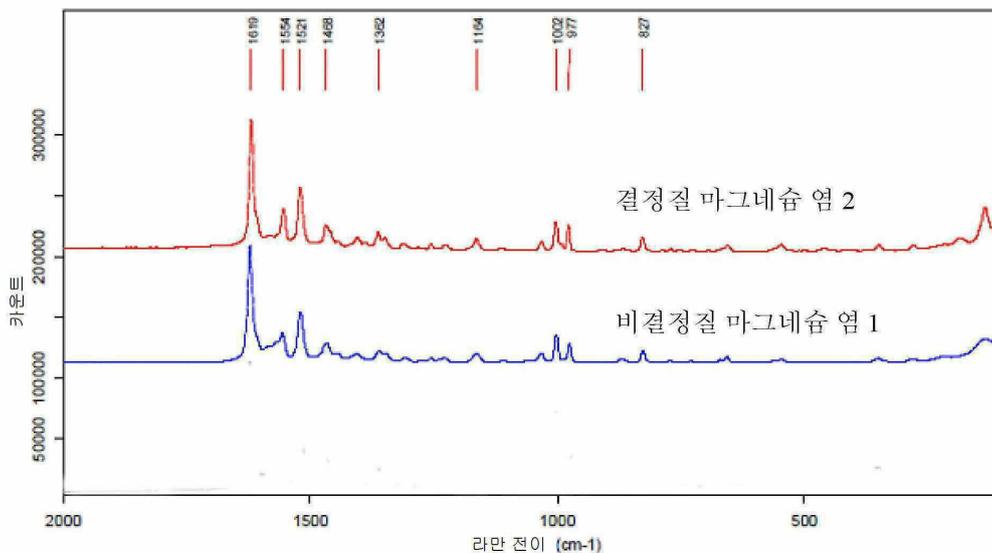
전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 발명의 명칭 1,2,4-옥사디아졸 벤조산의 약학 조성물 및 염

(57) 요약

본원에 1,2,4-옥사디아졸 벤조산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 추가로 본원에 1,2,4-옥사디아졸 벤조산의 특정한 약학적으로 허용가능한 염 및 이의 제조 방법이 제공된다. 추가로 본원에 넌센스 돌연변이 또는 조기 중지 코돈과 연관된 질환을 앓는 환자에게 이러한 약학 조성물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 넌센스 돌연변이 또는 조기 중지 코돈과 연관된 질환을 치료하거나 예방하는 방법이 제공된다.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 9/0048 (2013.01)

A61P 27/02 (2018.01)

C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

위틀 마를라 엘

미국 뉴저지주 07960 모리스타운 번햄 파크웨이 70

웰치 엘렌

미국 뉴저지주 07830 칼리폰 할로우 브룩 로드 33

명세서

청구범위

청구항 1

3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산, 및 마그네슘 염, 칼륨 염, 나트륨 염, 트로메타민 염, L-라이신 염, L-아르기닌 염, N-메틸 글루카민 염 및 L-히스티딘 염으로 구성된 군에서 선택된 염을 포함하는 염 형태.

청구항 2

제1항에 있어서,

염이 트로메타민 염 및 L-라이신 염으로 구성된 군에서 선택되는 염 형태.

청구항 3

효과량의 제1항의 염 형태를 포함하는 약학 조성물.

청구항 4

제3항에 있어서,

안과용 투여에 적합한 약학 조성물.

청구항 5

년센스 돌연변이(nonsense mutation) 또는 조기 중지 코돈(early stop codon)과 연관된 안과 질환을 앓는 환자에게 효과량의 제1항의 염 형태를 투여하는 단계를 포함하는, 년센스 돌연변이 또는 조기 중지 코돈과 연관된 안과 질환을 치료하거나 예방하거나 처치하는 방법.

청구항 6

제5항에 있어서,

안과 질환이 무홍채증, 맥락막 결여, 신장-안구결손 증후군(renal-coloboma syndrome), 레베르(Leber) 선천성 흑암시, 망막 색소변성증, 바데트-비들 증후군(Bardet-Biedl syndrome), 녹내장, 중심와 형성부전, 백내장, 어셔 증후군(Usher syndrome), 중추 청각 정보처리 장애, 맥락망막 변성, 선천성 수정체 혼탁, 안압 상승, 삼출성 혈관 망막증, 홍채 형성부전, 각막병, 각막 변성증, 시신경 형성부전, 망막 박리, 이차적 사시증 및 수정체 혈관막으로 구성된 군에서 선택되는 방법.

청구항 7

년센스 돌연변이 또는 조기 중지 코돈과 연관된 안과 질환을 앓는 환자에게 효과량의 제3항의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 년센스 돌연변이 또는 조기 중지 코돈과 연관된 안과 질환을 치료하거나 예방하거나 처치하는 방법.

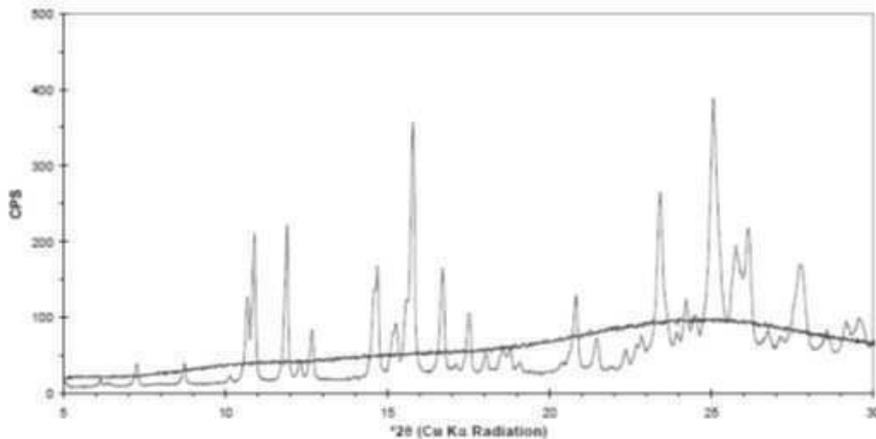
청구항 8

제7항에 있어서,

안과 질환이 무홍채증, 맥락막 결여, 신장-안구결손 증후군, 레베르 선천성 흑암시, 망막 색소변성증, 바데트-비들 증후군, 녹내장, 중심와 형성부전, 백내장, 어셔 증후군, 중추 청각 정보처리 장애, 맥락망막 변성, 선천성 수정체 혼탁, 안압 상승, 삼출성 혈관 망막증, 홍채 형성부전, 각막병, 각막 변성증, 시신경 형성부전, 망막 박리, 이차적 사시증 및 수정체 혈관막으로 구성된 군에서 선택되는 방법.

청구항 9

3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산을 포함하고, 하기의 도에 제시된 X-선 분말 회절 패턴을 갖는 결정질 마그네슘 염:



청구항 10

제9항의 결정질 마그네슘 염의 효과량을 포함하는, 넌센스 돌연변이(nonsense mutation) 또는 조기 중지 코돈(premature stop codon)과 연관된 안과 질환을 앓는 환자에서 넌센스 돌연변이 또는 조기 중지 코돈과 연관된 안과 질환을 치료하거나 예방하거나 처치하기 위한 약학 조성물로서,

안과 질환이 무홍채증, 맥락막 결여, 신장-안구결손 증후군(renal-coloboma syndrome), 레베르(Leber) 선천성 흑암시, 망막 색소변성증, 바데트-비들 증후군(Bardet-Biedl syndrome), 녹내장, 중심와 형성부전, 백내장, 어셔 증후군(Usher syndrome), 중추 청각 정보처리 장애, 맥락막 변성, 선천성 수정체 혼탁, 안압 상승, 삼출성 혈관 망막증, 홍채 형성부전, 각막병, 각막 변성증, 시신경 형성부전, 망막 박리, 이차적 사시증 및 수정체 혈관막으로 구성된 군에서 선택되는, 약학 조성물.

발명의 설명

기술분야

[0001] 본원은 2014년 3월 6일자로 출원된 미국 가출원 제61/949,052호 및 2014년 6월 6일자로 출원된 미국 가출원 제 62/009,111호를 우선권 주장하고, 이들 각각은 모든 목적을 위해 본원에 참고로 그의 전체가 인용된다.

[0002] 본원에 1,2,4-옥사디아졸 벤조산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 추가로 본원에 1,2,4-옥사디아졸 벤조산의 특정 약학 조성물 및 이를 제조하는 방법이 제공된다. 추가로 본원에 1,2,4-옥사디아졸 벤조산의 특정한 약학적으로 허용가능한 염 및 이를 제조하는 방법이 제공된다. 추가로 본원에 1,2,4-옥사디아졸 벤조산 염을 포함하는 특정 약학 조성물 및 이를 제조하는 방법이 제공된다. 추가로 본원에 이러한 약학 조성물 또는 약학적으로 허용가능한 염을 넌센스 돌연변이(nonsense mutation) 또는 조기 중지 코돈(premature stop codon)과 연관된 안과 질환을 앓는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 넌센스 돌연변이 또는 조기 중지 코돈과 연관된 안과 질환을 치료하거나 예방하는 방법이 제공된다. 추가로 본원에 이러한 1,2,4-옥사디아졸 벤조산의 약학 조성물 또는 1,2,4-옥사디아졸 벤조산의 약학적으로 허용가능한 염의 약학 조성물을 넌센스 돌연변이 또는 조기 중지 코돈과 연관된 안과 질환을 앓는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 넌센스 돌연변이 또는 조기 중지 코돈과 연관된 안과 질환을 출생전에 치료하거나 예방하는 방법이 제공된다. 추가로 본원에 이러한 1,2,4-옥사디아졸 벤조산의 약학 조성물 또는 1,2,4-옥사디아졸 벤조산의 약학적으로 허용가능한 염의 약학 조성물을 넌센스 돌연변이 또는 조기 중지 코돈과 연관된 안과 질환을 앓는 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 넌센스 돌연변이 또는 조기 중지 코돈과 연관된 안과 질환을 출생후에 치료하거나 예방하는 방법이 제공된다.

배경기술

[0003] 미국 특허 제6,992,096호는 조기 번역 종결 또는 넌센스-중재된 mRNA 분해의 조절에 의해 호전되는 질환을 치료, 예방 또는 처치하는데 유용한 1,2,4-옥사디아졸 화합물을 기재하고, 이의 개시내용은 본원에 참고로 그의 전체가 인용된다. 이러한 화합물중 하나는 아탈루렌(ataluren)이라는 일반명을 갖는 3-[5-(2-플루오로-페닐)-

[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 본원에서 화합물 1로 지칭된다. 화합물 1의 특정한 물리적 성질은 안과용 투여 형태의 가공, 제조 및 약학적 허용성에 영향을 줄 수 있다. 입자 크기, 용해도 및 유동 특성은 또한 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 안과용 투여 형태를 제조하는 효율성에 영향을 줄 수 있다. 프레스코트(Prescott) 등의 문헌[Pharm. Tech. 2000, October, 60-85]을 참조한다. 당분야에 공지된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 안과용 투여 형태의 특정 제형은 눈에 자극을 줄 수 있다. 따라서, 개선된 물리적 및 약학적 특성을 갖는 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산을 포함하는 신규한 약학 제형이 요구된다. 더욱이, 개선된 물리적 및 약학적 특성을 갖는 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 염 형태를 포함하는 신규한 약학 제형이 요구된다.

발명의 내용

- [0004] 본원에 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산을 완충 시스템에 포함하는 약학 조성물이 제공되고, 여기서 완충 시스템은 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산을 약학적으로 허용가능한 pH에서 가용화시켜 안과 용도에 적합한 개선된 용액을 제공한다. 본원에 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 염 형태가 제공되고, 여기서 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산은 양이온성 조절제와 공액되어 투과성이 증가되고 자극이 감소된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 이온화된 염 형태를 제공하고, 이때 이온화된 염 형태로는 화합물 1의 마그네슘 염, 칼륨 염, 나트륨 염, 트로메타민 염, L-라이신 염, L-아르기닌 염, N-메틸 글루카민 염 및 L-히스티딘 염이 포함된다. 추가로 본원에 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 염 형태를 완충 시스템에 포함하는 약학 조성물이 제공되고, 여기서 완충 시스템은 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 염 형태를 가용화시켜 안과 용도에 적합한 화합물 1의 개선된 용액을 제공한다.
- [0005] 추가로 본원에 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산, 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염; 및 하나 이상의 추가적인 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하여 안과 용도에 적합한 개선된 용액을 제공하는 약학 조성물이 제공된다.
- [0006] 하나의 양태에서, 본 개시내용은 치료 효과량의 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 안과 질환의 예방, 치료 또는 호전이 요구되는 포유동물 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 피험체에서 안과 질환을 예방하거나, 치료하거나 호전시키는 방법을 제공한다. 특정한 실시태양에서, 이 방법은 출생전 또는 출생후 투여를 포함하고, 여기서 출생전 투여는 경구적 또는 비경구적 투여이고 출생후 투여는 안과적 투여이다. 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 추가적인 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 치료 효과량의 약학 조성물을 안과 질환의 예방, 치료 또는 호전이 요구되는 포유동물 피험체에게 투여하는 단계를 포함하는, 상기 피험체에서 안과 질환을 예방하거나, 치료하거나 호전시키는 방법을 제공한다. 특정한 실시태양에서, 이 방법은 출생전 또는 출생후 투여를 포함하고, 여기서 출생전 투여는 경구적 또는 비경구적 투여이고 출생후 투여는 안과적 투여이다.
- [0007] 몇몇 실시태양에서, 치료 효과량의 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 눈의 하나 이상의 영역에 안과적으로 투여된다. 몇몇 실시태양에서, 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 추가적인 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 치료 효과량의 약학 조성물은 눈의 하나 이상의 영역에 안과적으로 투여된다.
- [0008] 몇몇 실시태양에서, 눈의 하나 이상의 영역은 후안방(posterior chamber), 거상연(ora serrata), 모양 체근, 모양 체띠, 슬렘관(canal of Schlemm), 동공, 전안방, 각막, 홍채, 수정체 외피, 수정체 핵, 모양체 돌기, 결막, 하사근(inferior oblique muscle), 하직근(inferior rectus muscle), 내직근(medial rectus muscle), 망막의 동맥 및 정맥, 시신경 원관, 경막, 중심 망막의 동맥, 중심 망막의 정맥, 시신경, 또아리(vorticosae) 정맥, 안구초(bulbar sheath), 황반, 중심와, 공막, 맥락막, 상직근(superior rectus muscle), 및 망막으로 구성된 군에서 선택된다. 몇몇 실시태양에서, 눈의 영역은 각막이다. 몇몇 실시태양에서, 눈의 영역은 중심와이다. 몇몇 실시태양에서, 눈의 영역은 맥락막이다. 몇몇 실시태양에서, 눈의 영역은 망막이다. 몇몇 실시태양에서, 포유동물은 인간이다.
- [0009] 몇몇 실시태양에서, 피험체는 무홍채증, 맥락막 결여, 신장-안구결손 증후군(renal-coloboma syndrome), 레베르(Leber) 선천성 흑암시, 망막 색소변성증, 바데트-비들 증후군(Bardet-Biedl syndrome), 녹내장, 중심와 형성부

전, 백내장, 어서 증후군(Usher syndrome), 중추 청각 정보처리 장애, 맥락망막 변성, 선천성 수정체 혼탁, 안압 상승, 삼출성 혈관 망막증, 홍채 형성부전, 각막병(각막 변성증), 시신경 형성부전, 망막 박리, 이차적 사시 증 및 수정체 혈관막증 하나 이상을 앓을 위험이 있거나, 이를 앓는 것으로 의심되거나, 이를 앓는 것으로 진단된다.

[0010] 몇몇 실시태양에서, 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 적어도 하나의 추가적인 치료제와 조합하여 투여된다. 몇몇 실시태양에서, 추가적인 치료제는 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 이전에, 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 이후에, 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여와 동시에, 또는 이들의 조합된 시점에 투여된다.

[0011] 몇몇 실시태양에서, 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 추가적인 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물은, 적어도 하나의 추가적인 치료제와 조합하여 투여된다. 몇몇 실시태양에서, 추가적인 치료제는 약학 조성물의 투여 이전에, 약학 조성물의 투여 이후에, 약학 조성물의 투여와 동시에, 또는 이들의 조합된 시점에 투여된다.

[0012] 추가로 본원에 조기 번역 종결 또는 넌센스-중재된 mRNA 분해의 조절에 의해 호전되는 안과 질환을 앓는 환자에게 효과량의 본원에 제공된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 약학 조성물 또는 효과량의 본원에 제공된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 염의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 조기 번역 종결 또는 넌센스-중재된 mRNA 분해의 조절에 의해 호전되는 안과 질환을 치료하거나 예방하거나 처치하는 방법이 제공된다.

[0013] 추가로 본원에 넌센스 돌연변이와 연관된 안과 질환을 앓는 환자에게 효과량의 본원에 제공된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 약학 조성물 또는 효과량의 본원에 제공된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 염의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 넌센스 돌연변이와 연관된 안과 질환을 치료하거나 예방하거나 처치하는 방법이 제공된다.

[0014] 추가로 본원에 조기 중지 코돈과 연관된 안과 질환을 앓는 환자에게 효과량의 본원에 제공된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 약학 조성물 또는 효과량의 본원에 제공된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 염의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 조기 중지 코돈과 연관된 안과 질환을 치료하거나 예방하거나 처치하는 방법이 제공된다.

도면의 간단한 설명

[0015] 도 1은, 결정질 마그네슘 염 2의 형성과 비교되는, 비결정질 형태로서의 화합물 1 마그네슘 염 1의 라만(Raman) 스펙트럼을 도시한다.

도 2는 결정질 마그네슘 염 2의 형성과 비교되는, 비결정질 형태로서의 화합물 1 마그네슘 염 1의 분말 X-선 회절(PXRD: Powder X-Ray Diffraction) 패턴을 도시한다.

도 3은 화합물 1 칼륨 염 1의 라만 스펙트럼을 도시한다.

도 4는 화합물 1 칼륨 염 1의 PXRD 패턴을 도시한다.

도 5는 화합물 1 나트륨 염 1의 라만 스펙트럼을 도시한다.

도 6은 화합물 1 나트륨 염 1의 PXRD 패턴을 도시한다.

도 7은 화합물 1 트로메타민 염 1의 라만 스펙트럼을 도시한다.

도 8은 화합물 1 트로메타민 염 1의 PXRD 패턴을 도시한다.

도 9는 화합물 1 트로메타민 염 1의 ¹H-NMR 스펙트럼을 도시한다.

도 10은 수성 용해도 시험으로부터 잔류하는 과량의 고체 상을 포함하여, 제조된 그대로의 화합물 1 트로메타민 염 1, 4 및 5의 겹쳐진 PXRD 패턴을 도시한다.

도 11은 화합물 1 L-라이신 염 1의 라만 스펙트럼을 도시한다.

- 도 12는 화합물 1 L-라이신 염 1의 PXRD 패턴을 도시한다.
- 도 13은 화합물 1 L-아르기닌 염의 라만 스펙트럼을 도시한다.
- 도 14는 화합물 1 L-아르기닌 염의 PXRD 패턴을 도시한다.
- 도 15는 화합물 1 L-히스티딘 염 1의 라만 스펙트럼을 도시한다.
- 도 16은 화합물 1의 형태 A 및 L-히스티딘 상에 겹쳐진 화합물 1 L-히스티딘 염 1의 PXRD 패턴을 도시하고, 이는 화합물 1 피크 및 L-히스티딘 염 1과 L-히스티딘의 중첩 피크를 보여준다.
- 도 17은 이력 현상(hysteresis)에 의한 가역적 물 방출(왼쪽 화살표) 및 소량의 비가역적 물 흡수(오른쪽 화살표)를 보여주는 화합물 1 칼륨 염 1의 동적 증기 수착(DVS: Dynamic Vapor Sorption)을 도시한다.
- 도 18은 단계적인 비가역적 물 흡수를 보여주는 화합물 1 나트륨 염 1의 DVS를 도시한다.
- 도 19는 원래보다 더 낮은 질량에서 도달하는 이력 현상에 의한 다량의 가역적 물 흡수를 보여주는 화합물 1 트로메탄 염 1의 DVS를 도시한다.
- 도 20은 소량의 가역적 물 흡수를 보여주는 화합물 1 L-라이신 염 1의 DVS를 도시한다.
- 도 21은 이력 현상(오른쪽 화살표)에 의한 다량의 물 방출(왼쪽 화살표)을 보여주는 화합물 1 마그네슘 염 2의 DVS를 도시한다.
- 도 22는 제조된 그대로의 화합물 1 칼륨 염 2(하부), DVS 이후(중간) 및 수성 용해도 결정으로부터의 잔기(상부)의 겹쳐진 FT-라만 스펙트럼을 도시한다.
- 도 23은 제조된 그대로의 화합물 1 나트륨 염 1(하부), DVS 이후(중간) 및 수성 용해도 결정으로부터의 잔기(상부)의 겹쳐진 FT-라만 스펙트럼을 도시한다.
- 도 24는 제조된 그대로의 화합물 1 트로메탄 염 1(하부), DVS 이후(중간) 및 수성 용해도 결정으로부터의 잔기(상부)의 겹쳐진 FT-라만 스펙트럼을 도시한다. 스펙트럼에 어떠한 차이도 관찰되지 않는다.
- 도 25는 제조된 그대로의 화합물 1 L-라이신 염 1(하부), DVS 이후(중간) 및 수성 용해도 결정으로부터의 잔기(상부)의 겹쳐진 FT-라만 스펙트럼을 도시한다.
- 도 26은 제조된 그대로의 화합물 1 마그네슘 염 2(하부), DVS 이후(상부) 및 수성 용해도 결정으로부터의 잔기(중간)의 겹쳐진 FT-라만 스펙트럼을 도시한다.
- 도 27은 제조된 그대로의 화합물 1 칼륨 염 1(오른쪽의 높은 피크) 및 수성 용해도 결정 이후(오른쪽의 더 낮은 피크)의 겹쳐진 PXRD 패턴을 도시한다.
- 도 28은 제조된 그대로의 화합물 1 나트륨 염 1 및 수성 용해도 결정 이후의 겹쳐진 PXRD 패턴을 도시한다.
- 도 29는 제조된 그대로의 화합물 1 트로메탄 염 1 및 수성 용해도 결정 이후의 겹쳐진 PXRD 패턴을 도시한다.
- 도 30은 제조된 그대로의 화합물 1 L-라이신 염 1 및 수성 용해도 결정 이후의 겹쳐진 PXRD 패턴을 도시한다.
- 도 31은 제조된 그대로의 화합물 1 마그네슘 염 2(더 높은 피크) 및 수성 용해도 결정 이후(더 낮은 피크)의 겹쳐진 PXRD 패턴을 도시한다.
- 도 32는 0.5% 나트륨 라우릴 설페이트가 함유된 0.1N HCl에서 미분화된 화합물 1 및 미분화되지 않은 화합물 1의 용해도 프로파일을 그래프에 의해 도시한다.
- 도 33은 pH 7.4의 인산염 완충된 염수에서의 미분화된 화합물 1의 용해도 프로파일을 그래프에 의해 도시한다.
- 도 34는 화합물 1의 미분화된 샘플의 편광하에서의 이미지를 도시한다.
- 도 35는 화합물 1의 미분화되지 않은 샘플의 편광하에서의 이미지를 도시한다.
- 도 36a 내지 36d는 PAX6 돌연변이 마우스에서 화합물 1에 의한 치료 효과를 도시한다. 도 36a는 PAX6 표현형을 갖는 마우스에서의 화합물 1에 의한 전신 치료의 효과를 도시한다. 화살-머리는 수정체 자루(lenticular

stalk)를 지시하고; 화살은 각막을 지시하며; 별표는 모양체 주변을 지시한다. WT = 야생형; Mt = 돌연변이체; L = 수정체; R = 망막; P = 출생후 날짜. 도 36b는 PAX6 돌연변이체 눈에 국부적으로 주입된 1% 화합물 1 현탁액 제형의 조직학적 비교를 도시한다. 도 36c는 PAX6 야생형(WT) 및 PAX6 돌연변이체(SEY 및 NEU) 마우스로부터의 망막 및 각막 상피에서의 PAX6 단백질 측정값을 도시한다. 흑색 막대는 야생형 마우스를 나타내고; 백색 막대는 치료되지 않은 마우스를 나타내며; 체크무늬 막대는 현탁액 제형을 투여한 후의 마우스를 나타낸다. * P<0.001(n=6). 도 36d는 물 및 현탁액 제형에서의 국부용 화합물 1의 최대 공간 빈도 역치를 비교하는 박스-앤-휘스커 그림(box-and-whisker plot)을 제공한다. 5% 및 95% 사분위수(휘스커) 및 25% 및 75% 사분위수(박스)를 나타내는 박스-앤-휘스커 그림이 제조되었고 중앙값은 수평선으로 표시되었다.

도 37a 및 37b는 nmPAX6(넌센스 돌연변이 PAX6) 돌연변이 마우스에서의 망막 및 각막 조직을 도시한다. 도 37a는 출생후 60 일에 PAX6 돌연변이체 눈에서 현탁액 제형으로 국부(TOP) 치료한 결과를 도시한다. 치료되지 않은 PAX6 돌연변이체 대조군(CON) 각막 상피는 출생후 60 일째 얇게 유지된다. P는 출생후 날짜를 지칭한다. 도 37b는 야생형의 전신-치료된 PAX6 돌연변이 마우스 및 치료되지 않은 마우스로부터의 망막 구획의 이미지를 제공하고, 이는 광수용기 내절(IS: inner segment) 및 외절(OS: outer segment)이 치료된 마우스(n=6)에서 더 짧음을 제시한다. 외부 핵 층(ONL: outer nuclear layer)은 야생형 마우스에 비해 치료된 마우스에서 더욱 치밀하게 채워진다. 치료되지 않은 마우스에서 모든 망막 층은 정상에 비해 더 얇다. INL은 내부 핵 층을 지칭하고; IPL은 내부 망상 층(plexiform layer)을 지칭하며; GCL은 신경절 세포층을 지칭한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

1. 정의

- [0016] 1. 정의
- [0017] 본원에 사용된 용어 "조기 번역 종결"은 아미노산에 상응하는 코돈을 중지 코돈으로 변화시키는 돌연변이의 결과를 지칭한다.
- [0018] 본원에 사용된 용어 "넌센스-중재된 mRNA 분해"는 조기 번역 종결 코돈이 함유된 mRNA의 분해를 중재하는 임의의 기작을 지칭한다. 하나의 실시태양에서, 넌센스-중재된 mRNA 분해는 DNA의 넌센스 돌연변이로부터 야기된다.
- [0019] 본원에 사용된 용어 "조기 종결 코돈" 또는 "조기 중지 코돈"은 아미노산에 상응하는 코돈이 존재해야 하는 중지 코돈의 출현을 지칭한다.
- [0020] 본원에 사용된 용어 "넌센스 돌연변이"는 아미노산에 상응하는 코돈을 중지 코돈으로 변형시키는 점 돌연변이를 지칭한다. 하나의 실시태양에서, 넌센스 돌연변이는 DNA에서 발생되고 이어서 mRNA로 전사되는 돌연변이이다.
- [0021] 본원에 사용된 용어 "넌센스 억제"는 조기 번역 종결 및/또는 넌센스-중재된 mRNA 분해의 저해 또는 억제를 지칭한다. 하나의 실시태양에서, mRNA 분해는 DNA의 넌센스 돌연변이로부터 초래된다.
- [0022] 본원에 사용된 용어 "조기 번역 종결 및/또는 넌센스-중재된 mRNA 분해의 조절"은 넌센스 억제 제제의 존재하의 유전자 발현의 상향규제를 지칭한다. 예를 들면, 조기 중지 코돈을 갖는 유전자에 의해 인코딩된 결합 단백질의 생산을 증가시키는 것, 즉 mRNA의 번역이 발생하도록 질환 유전자의 조기 중지 코돈의 번역초과(read-through)를 허용하는 것이 요망된다면, 조기 번역 종결 및/또는 넌센스-중재된 mRNA 분해의 조절은 넌센스 억제제의 사용을 필요로 한다.
- [0023] 본원에 사용된 용어 "역 효과(들)" 및 "부작용(들)"으로는, 제한되지 않지만, 메스꺼움, 구토, 설사, 두통, 현기증, 눈의 통증, 눈의 붓기, 눈의 화끈거림이 포함된다.
- [0024] 본원에 사용된 용어 "활성제", "약물" 및 "약물 물질"은 본원에 제공된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-벤조산 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 지칭한다(본원에서 "화합물 1"로서 총괄하여 지칭됨).
- [0025] 본원에 사용된 용어 "투약량(들)"은 한 시점에 투여되는 활성제의 양을 의미한다.
- [0026] 본원에 사용된 용어 "단위 투여 형태(들)"로는 고체 투여 형태, 예컨대 정제, 당의정, 캡슐, 로젠지(lozenge), 분산액, 분말, 과립 또는 겔 등, 또는 액체 투여 형태, 예컨대 용액, 현탁액, 유화액 또는 엘릭시르(elixir) 등 및 이러한 액체 투여 형태를 제공하도록 재구성될 수 있는 고체 형태가 포함되고, 여기서 이러한 단위 투여 형태(들)는 환자들의 국부적(예를 들어, 안과적), 경구적 또는 비경구적 투여에 적합하다.

- [0027] 본원에 사용된 용어 "투약 섭생" 및 "투여량(들)"은 시간 단위 당 및 투여 기간 동안 제공되는 활성체의 양을 의미한다.
- [0028] 본원에 사용된 용어 "피험체" 및 "환자"는 감각 및 자발적으로 움직이는 힘을 갖고, 존재하기 위해 산소 및 유기 식품을 필요로 하는 동물 또는 임의의 살아있는 유기체를 지칭하기 위해 상호교환적으로 사용된다. 비제한적인 예로는 인간, 영장류, 말, 돼지, 소, 토끼, 쥐, 무린, 개 및 고양이 종이 포함된다. 몇몇 실시태양에서, 피험체는 포유동물 또는 항온 척추 동물이다. 특정한 실시태양에서, 피험체는 인간 이외의 동물이다. 구체적인 실시태양에서, 피험체는 인간이다. 특정한 실시태양에서, 피험체는 태아, 배아, 유아, 어린이, 청소년 또는 성인이다. 하나의 실시태양에서, 유전적 예비-스크리닝은 피험체가 넌센스 돌연변이를 소유하는지를 결정한다. 또 다른 실시태양에서, 유전적 예비-스크리닝은 환자가 어떤 조기 중지 코돈을 갖는지를 결정한다(즉, UAA, UGA, 또는 UAG).
- [0029] 본원에 사용되는, 기능성 번역초과 단백질과 관련하여 용어 "효과량"은 피험체에 대한 예방학적 및/또는 치료학적 이점을 갖는 기능성 번역초과 단백질(들)의 양을 지칭한다. 구체적인 실시태양에서, 기능성 번역초과 단백질의 효과량은 하나, 또는 둘 이상의 다음과 같은 효과를 갖는 단백질의 양이다: (1) 넌센스 돌연변이(들)와 연관된 안과적 증상의 개시, 발전 및/또는 진행을 예방하고, (2) 넌센스 돌연변이(들)와 연관된 안과적 증상과 관련된 하나 이상의 증후의 개시, 발전 및/또는 진행을 예방하고, (3) 넌센스 돌연변이(들)와 연관된 안과적 증상의 기간 및/또는 위중성을 감소시키고, (4) 넌센스 돌연변이(들)와 연관된 안과적 증상과 관련된 증후의 수를 감소시키고, (5) 넌센스 돌연변이(들)와 연관된 안과적 증상과 관련된 하나 이상의 증후의 기간을 감소시키고, (6) 넌센스 돌연변이(들)와 연관된 안과적 증상과 관련된 하나 이상의 증후의 위중성을 감소시키고, (7) 피험체의 삶의 품질을 개선시킨다. 특별한 실시태양에서, 효과량의 기능성 번역초과 단백질은 맹증 및 시각 손상을 예방한다.
- [0030] 본원에 사용되는, 본원에 기재된 화합물의 투여와 관련하여 용어 "효과량"은 피험체에 대한 예방학적 및/또는 치료학적 이점을 갖는 화합물의 양을 지칭한다. 구체적인 실시태양에서, 본원에 기재된 화합물의 효과량은 하나, 또는 둘 이상의 다음과 같은 효과를 갖는다: (1) 넌센스 돌연변이(들)와 연관된 안과적 증상의 개시, 발전 및/또는 진행을 예방하고, (2) 넌센스 돌연변이(들)와 연관된 안과적 증상과 관련된 하나 이상의 증후의 개시, 발전 및/또는 진행을 예방하고, (3) 넌센스 돌연변이(들)와 연관된 안과적 증상의 기간 및/또는 위중성을 감소시키고, (4) 넌센스 돌연변이(들)와 연관된 안과적 증상과 관련된 증후의 수를 감소시키고, (5) 넌센스 돌연변이(들)와 연관된 안과적 증상과 관련된 하나 이상의 증후의 기간을 감소시키고, (6) 넌센스 돌연변이(들)와 연관된 안과적 증상과 관련된 하나 이상의 증후의 위중성을 감소시키고, (7) 피험체의 삶의 품질을 개선시킨다. 특별한 실시태양에서, 효과량의 화합물은 맹증 및 시각 손상을 예방한다. 본원에 기재된 화합물의 효과량의 예는 하기 섹션 4에 제공된다.
- [0031] 본원에 사용되는, 기능성 번역초과 단백질과 관련하여 용어 "기능성"은 세포 또는 피험체에서 유리한 효과를 갖는 상응하는 야생형 단백질의 기능을 충분히 갖는 단백질을 지칭하고, 이러한 기능은 단백질을 인코딩하는 핵산 서열(예를 들어, 유전자)에서 돌연변이(예를 들어, 넌센스 돌연변이)의 결과로서 부족한 양의 야생형 단백질을 생산하지 않거나 생산한다. 구체적인 실시태양에서, 기능성 번역초과 단백질(들)은 전장 야생형 단백질(들)의 1개, 2개 또는 3개 이상의 기능을 갖는다. 특정한 실시태양에서, 생산된 기능성 번역초과 단백질(들)은 기능성 비-야생형 단백질(들)이다. 특정한 실시태양에서, 생산된 기능성 번역초과 단백질(들)은 기능성 야생형 단백질(들)이다. 몇몇 실시태양에서, 생산된 기능성 비-야생형 단백질은 전장이다. 몇몇 실시태양에서, 생산된 기능성 야생형 단백질은 전장이다. 다른 실시태양에서, 생산된 기능성 비-야생형 단백질(들)은 전장이 아니다. 다른 실시태양에서, 생산된 기능성 야생형 단백질(들)은 전장이 아니다.
- [0032] 본원에 사용된 용어 "안과 질환" 또는 "유전자(들)에서의 넌센스 돌연변이와 연관된 안과적 증상"은 유전자(들)에서의 넌센스 돌연변이(들)로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성된 질환 또는 증상을 지칭하고, 여기서 넌센스 돌연변이(들)는 발병된 세포에서 야생형 단백질의 생산을 방지한다. 넌센스 돌연변이와 연관된 안과적 증상은, 단일 유전자가 1개, 2개 또는 3개 이상의 넌센스 돌연변이를 함유하는 질환, 뿐만 아니라 2개 또는 3개 이상의(다수의) 유전자가 1개, 2개 또는 3개 이상의 넌센스 돌연변이를 함유하는 안과 질환을 내포한다.
- [0033] 본원에 사용되는, 치료제의 투여와 관련하여 "조합하여"는 하나 보다 많은 치료제를 사용함을 지칭한다. 용어 "조합하여"의 사용은 질환을 앓는 피험체에게 치료제를 투여하는 순서를 제한하지 않는다. 제 1 치료제는 질환을 앓았거나, 앓거나, 앓기 쉬운 피험체에게 제 2 치료제를 투여하기 이전에(예를 들어, 1 분, 5 분, 15 분, 30 분, 45 분, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 12 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 1 주, 2 주, 3

주, 4 주, 5 주, 6 주, 8 주, 또는 12 주 이전에), 동시에, 또는 이후에(예를 들어, 1 분, 5 분, 15 분, 30 분, 45 분, 1 시간, 2 시간, 4 시간, 6 시간, 12 시간, 24 시간, 48 시간, 72 시간, 96 시간, 1 주, 2 주, 3 주, 4 주, 5 주, 6 주, 8 주, 또는 12 주 이후에) 투여된다. 치료제는 본원에 기재된 안과적 투여 형태(들)가 또 다른 치료제와 함께 작용하여 치료제가 단독으로 투여되는 경우에 비해 증가된 이점을 제공하도록 순서대로 및 일정 시간 간격 이내에 피험체에게 투여된다. 특정한 다른 실시태양에서, 또 다른 치료제로는 공동-투여된 경구적 또는 비경구적 투여 형태가 포함될 수 있다.

[0034] 본원에 사용된 용어 "치치하다", "치치하는" 및 "치치"는 본원에 제공된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산 또는 이의 염을 포함하는 본원에 제공된 약학 조성물의 투여로부터 환자에게서 유래되는 유리한 효과를 지칭하고, 이는 질환의 치료 또는 예방을 초래하지는 않는다.

[0035] 본원에 사용된 용어 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은 본원에 제공된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산 또는 이의 염을 포함하는 본원에 제공된 약학 조성물을 질환을 앓는 환자에게 투여함으로써 환자에서의 이러한 질환 또는 이의 증후의 개시, 재발, 전이 또는 악화를 예방함을 지칭한다. 년센스 돌연변이와 연관된 질환이 유전적 기초를 가지므로, 환자는 년센스 돌연변이의 존재에 대해 스크리닝될 수 있다. 환자가 년센스 돌연변이를 갖는 것으로 스크리닝을 통해 결정될 경우, 본원에 제공된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산 또는 이의 염을 포함하는 효과량의 약학 조성물은 질환 또는 이의 증후의 개시, 재발, 전이 또는 악화를 예방하기 위해 환자에게 투여될 수 있다.

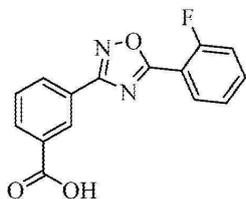
[0036] 본원에 사용된 용어 "치료하다", "치료하는" 및 "치료"는 질환 또는 질환과 연관된 증후를 근절하거나 호전시킴을 지칭한다. 특정한 실시태양에서, 이러한 용어는 본원에 제공된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산 또는 이의 염을 포함하는 본원에 제공된 약학 조성물을 질환을 앓는 환자에게 투여함으로써 환자에서 이러한 질환의 확산 또는 악화를 최소화시킴을 지칭한다. 환자가 년센스 돌연변이와 연관된 질환을 앓는 것으로 결정될 경우, 본원에 제공된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산 또는 이의 염을 포함하는 효과량의 약학 조성물은 질환 또는 이의 증후의 확산 또는 악화를 근절하거나, 호전시키거나, 최소화하기 위해 투여될 수 있다.

[0037] 본원에 사용된 용어 "약" 또는 "대략"은 당분야의 숙련가에 의해 결정될 경우 특정 값에 대한 허용가능한 오차를 의미하고, 이는 값이 측정되거나 결정되는 방식에 부분적으로 의존한다. 특정한 실시태양에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 1, 2, 3, 또는 4의 표준 편차 이내를 의미한다. 특정한 실시태양에서, 용어 "약" 또는 "대략"은 제공된 값 또는 범위의 50%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 또는 0.05% 이내를 의미한다.

[0038] **2. 화합물**

[0039] 본원에 제공된 약학 조성물 및 염의 제조에 사용하기 위한 화합물은 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-벤조산으로서, 아탈루렌이라는 일반명으로도 지칭되고, 하기 화학식 I의 구조를 갖는다:

[0040] [화학식 I]



[0041]

[0042] 화학식 I의 화합물은 미국 특허 제6,992,096호, 미국 특허 제7,678,922호 및 미국 특허 제8,367,841호에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있고, 이들 각각의 개시내용은 참고로 본원에 그의 전체가 인용된다. 다르게는, 화학식 I의 화합물의 염 형태는 또한 본원의 교시에 기초하여 제조될 수 있다. 본원에 제공된 화학식 I의 화합물 및 염은 총괄적으로 "화합물 1"로서 지칭된다.

[0043] 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물, 공정 및 방법에 사용된 화합물 1은 유리산이다. 하나의 실시태양에서, 유리산은 고체이다. 또 다른 실시태양에서, 고체 유리산은 비결정질이다. 역시 또 다른 실시태양에서, 고체 유리산은 미국 특허 제7,863,456호, 미국 특허 제8,394,966호 및 미국 특허 제8,748,625호에 기재된 결정질 형태이고, 이들 각각의 개시내용은 참고로 본원에 그의 전체가 인용된다. 역시 또 다른 실시태양에서, 고체 유리산은 결정질 형태 A이다. 역시 또 다른 실시태양에서, 고체 유리산은 결정질 형태 B이다. 화학식 I

의 화합물의 이러한 고체 형태는 또한 미국 특허 제7,863,456호, 미국 특허 제8,394,966호 및 미국 특허 제 8,748,625호에 기재된 방법에 따라 제조될 수 있고, 이들 각각의 개시내용은 참고로 본원에 그의 전체가 인용된다. 다르게는, 화학식 I의 화합물의 고체 형태는 또한 본원의 교시에 기초하여 당분야의 숙련자에게 명백한 다른 방법에 따라 제조될 수 있다.

[0044] 또 다른 실시태양에서, 화학식 I의 화합물의 유리산은 약학적으로 허용가능한 용매화물이다. 하나의 실시태양에서, 유리산은 수화물이다. 또 다른 실시태양에서, 화학식 I의 화합물은 약학적으로 허용가능한 무수 형태이다. 또 다른 실시태양에서, 화학식 I의 화합물의 유리산은 약학적으로 허용가능한 공결정(cocrystal) 형태, 예컨대 킬레이트, 포접화합물 또는 DEAE-C(디에틸아미노에틸-셀룰로스), DEAE-D(디에틸아미노에틸-텍스트란) 또는 사이클로텍스트린과의 착체이다. 특정한 실시태양에서, 사이클로텍스트린은 α -사이클로텍스트린, β -사이클로텍스트린, γ -사이클로텍스트린, 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린, 하이드록시프로필- γ -사이클로텍스트린, 디메틸- β -사이클로텍스트린 및 디메틸- γ -사이클로텍스트린으로부터 선택된다.

[0045] 역시 또 다른 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물, 공정 및 방법에 사용되는 화합물 1은 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 유리산이다. 또 다른 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물, 공정 및 방법에 사용되는 화합물 1은 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 염이다. 또 다른 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물, 공정 및 방법에 사용되는 화합물 1은 화학식 I의 화합물의 약학적으로 허용가능한 무수 유리산 또는 염이다.

[0046] **3. 염 형태 및 이의 제조**

[0047] 본원에 L-아르기닌, L-히스티딘, L-라이신, 메톡시화 마그네슘, 수산화 칼륨, 수산화 나트륨 또는 트로메타민으로부터 선택된 염을 포함하는 화합물 1의 염 형태가 제공된다. 더욱 특히, 화합물 1의 염 형태는 L-라이신, 나트륨 또는 트로메타민으로부터 선택된 염을 포함한다. 또한 본원에 (1) 염의 용액 및 화합물 1의 용액을 혼합하는 단계; (2) 특정 유속을 갖는 기체 흐름하에 특정한 온도에서 혼합된 용액을 증발시켜 염 형태를 수득하는 단계; 및 (3) 염 형태를 수집하는 단계를 포함하는, 화합물 1의 염 형태를 제자리에서 제조하기 위한 증발 방법이 제공된다.

[0048] 하나의 실시태양에서, 염의 용액을 제조하기 위해 사용되는 용매는 아세톤, 에탄올, THF, 메탄올, 물, 디클로로메탄 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다. 하나의 실시태양에서, 염은 L-아르기닌, L-히스티딘, L-라이신, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 또는 트로메타민 염으로부터 선택된다. 특정한 실시태양에서, 염은 L-라이신, 나트륨 또는 트로메타민 염으로부터 선택된다. 특정한 실시태양에서, 화합물 1 유리산은 자극적인 것으로 밝혀질 수 있다. L-아르기닌, L-히스티딘, L-라이신, 마그네슘, 칼륨, 나트륨 또는 트로메타민으로부터 선택된 양이온성 조절제; 또는 DEAE-C, DEAE-D 또는 사이클로텍스트린으로부터 선택된 착화제와 공액되는 경우, 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 생성된 이온-중성 형태는 눈의 막에 대한 투과성이 증가되고 눈 표면에 대한 자극이 감소된다. 화합물 1의 공액되거나 착화된 카복실산은 눈의 표면 상의 이온성 자리에 결합될 수 없고, 이에 따라 자극은 감소되고 투과성은 증가된다. 다른 실시태양으로는 α -사이클로텍스트린, β -사이클로텍스트린, γ -사이클로텍스트린, 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린, 하이드록시프로필- γ -사이클로텍스트린, 디메틸- β -사이클로텍스트린 및 디메틸- γ -사이클로텍스트린으로부터 선택된 사이클로텍스트린이 포함된다. 특정한 실시태양에서, 양이온성 조절제는 약 0.01% 내지 약 5.0% 중량/부피, 약 0.5% 내지 약 5.0% 중량/부피, 약 0.1% 내지 약 5.0% 중량/부피, 약 0.01% 내지 약 2.0% 중량/부피, 약 0.5% 내지 약 2.0% 중량/부피 또는 약 0.1% 내지 약 2.0% 중량/부피의 범위로 존재한다. 특정한 실시태양에서, 착화제는 약 0.01% 내지 약 10.0% 중량/부피, 약 0.5% 내지 약 10.0% 중량/부피, 약 0.1% 내지 약 10.0% 중량/부피, 약 0.01% 내지 약 2.0% 중량/부피, 약 0.5% 내지 약 2.0% 중량/부피 또는 약 0.1% 내지 약 2.0% 중량/부피의 범위로 존재한다.

[0049] 하나의 실시태양에서, 화합물 1의 용액을 제조하기 위해 사용되는 용매는 아세톤, 에탄올, THF, 메탄올, 물, 디클로로메탄 또는 이들의 혼합물이다. 하나의 실시태양에서, 기체는 질소이다. 하나의 실시태양에서, 증발을 위해 사용되는 기체의 유속은 약 0.4 L/분이다. 하나의 실시태양에서, 특정한 온도는 약 25°C이다. 하나의 실시태양에서, 각각의 혼합된 용액의 부피는 약 200 μ l이다. 하나의 실시태양에서, 염 용액 농도는 약 0.005 몰/l 내지 약 0.250 몰/l; 더욱 특히 약 0.008 몰/l, 약 0.028 몰/l, 약 0.050 몰/l 또는 약 0.230 몰/l의 범위이다.

[0050] 하나의 실시태양에서, 화합물 1과 사용하기 위한 염 용액 농도는 약 0.0025 몰/l 내지 약 0.075 몰/l; 더욱 특히 약 0.004 몰/l, 약 0.011 몰/l, 또는 약 0.050 몰/l의 범위이다. 하나의 실시태양에서, 화합물 1 : 염의 화학량론적 등가량은 약 1 : 1, 약 1 : 1.15, 약 1 : 1.25, 약 1 : 1.5, 약 1 : 1.66, 약 1 : 2, 약 1 :

2.5, 약 1 : 3, 약 1 : 4 또는 약 1 : 5이다.

[0051] 하나의 실시태양에서, 염 및 화합물 1 사이의 질량 비는 약 1.25, 약 1.5, 약 1.66, 약 2, 약 2.5, 약 3, 약 4 또는 약 5이다. 하나의 실시태양에서, 200 μl 의 혼합된 용액에서 염 및 화합물 1의 총 질량은 약 0.001 mg, 약 0.0015 mg, 약 0.002 mg, 약 0.0025 mg, 약 0.003 mg, 약 0.004 mg, 약 0.005 mg, 약 0.006 mg, 약 0.007 mg, 약 0.008 mg, 약 0.009 mg, 약 0.01 mg, 약 0.015 mg, 약 0.02 mg, 약 0.025 mg, 약 0.03 mg, 약 0.04 mg, 약 0.05 mg, 약 0.06 mg, 약 0.07 mg, 약 0.08 mg, 약 0.09 mg, 약 0.1 mg, 약 0.15 mg, 약 0.2 mg, 약 0.25 mg, 약 0.3 mg, 약 0.4 mg, 약 0.5 mg, 약 0.6 mg, 약 0.7 mg, 약 0.8 mg, 약 0.9 mg 또는 약 1.0 mg이다.

[0052] 본원에 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산, 및 마그네슘 염, 칼륨 염, 나트륨 염, 트로메타민 염, L-라이신 염, L-아르기닌 염, N-메틸 글루카민 염 및 L-히스티딘 염으로 구성된 군에서 선택된 염을 포함하는 염 형태가 제공된다. 본원에 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산, 및 트로메타민 염 및 L-라이신 염으로 구성된 군에서 선택된 염을 포함하는 염 형태가 제공된다.

[0053] 추가로 본원에 (1) 염 및 화합물 1을 용매중에서 혼합하는 단계; (2) 특정 유속을 갖는 기체 흐름하에 특정한 온도에서 일정 기간 동안 혼합물을 증발시켜 염 형태를 수득하는 단계; 및 (3) 염 형태를 수집하는 단계를 포함하는, 화합물 1의 염 형태를 제조하기 위한 슬러리 방법이 제공된다. 하나의 실시태양에서, 혼합물을 제조하기 위해 사용되는 용매는 에틸 아세테이트, 2-프로판올, t-부틸 메틸 에테르, 톨루엔 또는 이들의 혼합물로부터 선택된다. 하나의 실시태양에서, 기체는 질소이다. 하나의 실시태양에서, 기체 유속은 약 0.4 ℓ /분이다. 하나의 실시태양에서, 특정한 온도는 약 25°C이다. 하나의 실시태양에서, 시간 기간은 약 2 일이다.

[0054] 추가로 본원에 (1) 염의 용액을 화합물 1의 용액으로 첨가하는 단계; (2) 특정 유속을 갖는 기체 흐름하에 특정한 온도에서 일정 기간 동안 혼합물을 증발시켜 염 형태를 수득하는 단계; 및 (3) 염 형태를 수집하는 단계를 포함하는, 화합물 1의 염 형태를 제조하기 위한 침전 방법이 제공된다. 하나의 실시태양에서, 염의 용액을 제조하기 위해 사용되는 용매는 물이다. 하나의 실시태양에서, 화합물 1의 용액을 수득하기 위해 사용되는 용매는 THF이다. 하나의 실시태양에서, 기체는 질소이다. 하나의 실시태양에서, 기체 유속은 약 80 ml/분이다. 하나의 실시태양에서, 특정한 온도는 약 25°C이다. 하나의 실시태양에서, 시간 기간은 약 2 일이다.

[0055] **3.1. 화합물 1 마그네슘 염**

[0056] 하나의 실시태양에서, 본원에 화합물 1의 마그네슘 염이 제공된다.

[0057] 하나의 실시태양에서, 화합물 1의 마그네슘 염은 화합물 1의 고체 형태이다. 또 다른 실시태양에서, 마그네슘 염은 비결정질이다. 또 다른 실시태양에서, 마그네슘 염은 결정질이다.

[0058] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 마그네슘 염은 증발 방법에 의해 수득된다. 특정한 실시태양에서, 마그네슘 염은 MeOH 및 CH₂Cl₂(예컨대 약 1 : 3 부피/부피)의 혼합물을 포함하는 특정 용매 시스템으로부터 수득된다. 하나의 실시태양에서, MeOH 및 CH₂Cl₂의 혼합물로부터 수득된 마그네슘 염은 비결정질이다.

[0059] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 마그네슘 염은 침전 방법에 의해 수득된다. 하나의 실시태양에서, 염 형성체의 용액의 용매는 물이다. 하나의 실시태양에서, 화합물 1의 용액의 용매는 THF이다. 하나의 실시태양에서, THF 및 물의 혼합물로부터 수득된 마그네슘 염은 결정질이다.

[0060] 하나의 실시태양에서, 마그네슘 염은 4 몰의 물 용매화물이다.

[0061] 하나의 실시태양에서, 화합물 1을 위한 마그네슘 염 : 마그네슘의 화학량론적 비는 약 1 : 0.5이다.

[0062] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 고체 형태, 예를 들어, 마그네슘 염은, 예를 들어, X-선 분말 회절 측정에 의해 지시되는 바와 같이, 실질적으로 결정질이다. 하나의 실시태양에서, 마그네슘 염은 실질적으로 도 2에 제시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0063] 하나의 실시태양에서, 본원에 실질적으로 도 1에 도시된 바와 같은 라만 스펙트럼을 갖는 마그네슘 염이 제공된다.

[0064] **3.2. 화합물 1 칼륨 염**

[0065] 하나의 실시태양에서, 본원에 화합물 1의 칼륨 염이 제공된다.

[0066] 하나의 실시태양에서, 화합물 1의 칼륨 염은 화합물 1의 고체 형태이다. 또 다른 실시태양에서, 칼륨 염은 결

정질이다.

- [0067] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 칼륨 염은 증발 방법에 의해 수득된다. 특정한 실시태양에서, 칼륨 염은 THF 및 물(예컨대 약 5 : 1 부피/부피)의 혼합물을 포함하는 특정 용매 시스템으로부터 수득된다.
- [0068] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 고체 형태, 예를 들어, 칼륨 염은, 예를 들어, X-선 분말 회절 측정에 의해 지시되는 바와 같이, 실질적으로 결정질이다. 하나의 실시태양에서, 칼륨 염은 실질적으로 도 4에 제시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.
- [0069] 하나의 실시태양에서, 본원에 실질적으로 도 3에 도시된 바와 같은 라만 스펙트럼을 갖는 칼륨 염이 제공된다.

[0070] **3.3. 화합물 1 나트륨 염**

- [0071] 하나의 실시태양에서, 본원에 화합물 1의 나트륨 염이 제공된다.
- [0072] 하나의 실시태양에서, 화합물 1의 나트륨 염은 화합물 1의 고체 형태이다. 또 다른 실시태양에서, 나트륨 염은 결정질이다.
- [0073] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 나트륨 염은 증발 방법에 의해 수득된다. 특정한 실시태양에서, 나트륨 염은 에탄올 및 물(예컨대 약 8 : 1 부피/부피)의 혼합물을 포함하는 특정 용매 시스템으로부터 수득된다.
- [0074] 하나의 실시태양에서, 나트륨 염은 1.5 몰의 물 용매화물이다.
- [0075] 하나의 실시태양에서, 화합물 1을 위한 나트륨 염 : 나트륨의 화학량론적 비는 약 1 : 1이다.
- [0076] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 고체 형태, 예를 들어, 나트륨 염은, 예를 들어, X-선 분말 회절 측정에 의해 지시되는 바와 같이, 실질적으로 결정질이다. 하나의 실시태양에서, 나트륨 염은 실질적으로 도 6에 제시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.
- [0077] 하나의 실시태양에서, 본원에 실질적으로 도 5에 도시된 바와 같은 라만 스펙트럼을 갖는 나트륨 염이 제공된다.

[0078] **3.4. 화합물 1 트로메타민 염**

- [0079] 하나의 실시태양에서, 본원에 화합물 1의 트로메타민 염이 제공된다.
- [0080] 하나의 실시태양에서, 화합물 1의 트로메타민 염은 화합물 1의 고체 형태이다. 또 다른 실시태양에서, 트로메타민 염은 결정질이다.
- [0081] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 트로메타민 염은 증발 방법에 의해 수득된다. 특정한 실시태양에서, 트로메타민 염은 아세톤 및 메탄올(예컨대 약 10 : 1 부피/부피)의 혼합물 또는 물 및 메탄올(예컨대 약 1 : 1 부피/부피)의 혼합물을 포함하는 특정 용매 시스템으로부터 수득된다.
- [0082] 하나의 실시태양에서, 화합물 1을 위한 트로메타민 염 : 트로메타민의 화학량론적 비는 0.5 : 0.5의 메탄올 : 물의 혼합물에서 약 1 : 0.5이다
- [0083] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 고체 형태, 예를 들어, 트로메타민 염은, 예를 들어, X-선 분말 회절 측정에 의해 지시되는 바와 같이, 실질적으로 결정질이다. 하나의 실시태양에서, 트로메타민 염은 실질적으로 도 8에 제시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.
- [0084] 하나의 실시태양에서, 본원에 실질적으로 도 7에 도시된 바와 같은 라만 스펙트럼을 갖는 트로메타민 염이 제공된다.
- [0085] 하나의 실시태양에서, 본원에 실질적으로 도 9에 도시된 바와 같은 ¹H NMR을 갖는 트로메타민 염이 제공된다.
- [0086] 하나의 실시태양에서, 본원에 실질적으로 도 19에 도시된 바와 같은 DVS를 갖는 트로메타민 염이 제공된다. 하나의 실시태양에서, DVS 결과는 약 2%의 전체 중량 손실을 제시한다. 하나의 실시태양에서, DVS 결과는 약 3%의 전체 중량 손실을 제시한다. 하나의 실시태양에서, DVS 결과는 약 4%의 전체 중량 손실을 제시한다.

[0087] **3.5. 화합물 1 L-라이신 염**

- [0088] 하나의 실시태양에서, 본원에 화합물 1의 L-라이신 염이 제공된다.

[0089] 하나의 실시태양에서, 화합물 1의 L-라이신 염은 화합물 1의 고체 형태이다. 또 다른 실시태양에서, L-라이신 염은 결정질이다.

[0090] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 L-라이신 염은 증발 방법에 의해 수득된다. 특정한 실시태양에서, L-라이신 염은 THF 및 물(예컨대 약 5 : 1 부피/부피)의 혼합물을 포함하는 특정 용매 시스템으로부터 수득된다.

[0091] 하나의 실시태양에서, 화합물 1을 위한 L-라이신 염 : L-라이신의 화학량론적 비는 약 1 : 1이다.

[0092] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 고체 형태, 예를 들어, L-라이신 염은, 예를 들어, X-선 분말 회절 측정에 의해 지시되는 바와 같이, 실질적으로 결정질이다. 하나의 실시태양에서, L-라이신 염은 실질적으로 도 12에 제시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0093] 하나의 실시태양에서, 본원에 실질적으로 도 11에 도시된 바와 같은 라만 스펙트럼을 갖는 L-라이신 염이 제공된다.

[0094] **3.6. 화합물 1 L-아르기닌 염**

[0095] 하나의 실시태양에서, 본원에 화합물 1의 L-아르기닌 염이 제공된다.

[0096] 하나의 실시태양에서, 화합물 1의 L-아르기닌 염은 화합물 1의 고체 형태이다. 또 다른 실시태양에서, L-아르기닌 염은 결정질이다.

[0097] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 L-아르기닌 염은 증발 방법에 의해 수득된다. 특정한 실시태양에서, L-아르기닌 염은 에탄올 및 물(예컨대 약 10 : 1 부피/부피)의 혼합물을 포함하는 특정 용매 시스템으로부터 수득된다.

[0098] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 고체 형태, 예를 들어, L-아르기닌 염은, 예를 들어, X-선 분말 회절 측정에 의해 지시되는 바와 같이, 실질적으로 결정질이다. 하나의 실시태양에서, L-아르기닌 염은 실질적으로 도 14에 제시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0099] 하나의 실시태양에서, 본원에 실질적으로 도 13에 도시된 바와 같은 라만 스펙트럼을 갖는 L-아르기닌 염이 제공된다.

[0100] **3.7. 화합물 1 L-히스티딘 염**

[0101] 하나의 실시태양에서, 본원에 화합물 1의 L-히스티딘 염이 제공된다.

[0102] 하나의 실시태양에서, 화합물 1의 L-히스티딘 염은 화합물 1의 고체 형태이다. 또 다른 실시태양에서, L-히스티딘 염은 결정질이다.

[0103] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 L-히스티딘 염은 증발 방법에 의해 수득된다. 특정한 실시태양에서, L-히스티딘 염은 THF 및 물(예컨대 약 5 : 1 부피/부피)의 혼합물을 포함하는 특정 용매 시스템으로부터 수득된다.

[0104] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 고체 형태, 예를 들어, L-히스티딘 염은, 예를 들어, X-선 분말 회절 측정에 의해 지시되는 바와 같이, 실질적으로 결정질이다. 하나의 실시태양에서, L-히스티딘 염은 실질적으로 도 16에 제시된 바와 같은 X-선 분말 회절 패턴을 갖는다.

[0105] 하나의 실시태양에서, 본원에 실질적으로 도 15에 도시된 바와 같은 라만 스펙트럼을 갖는 L-히스티딘 염이 제공된다.

[0106] **4. 약학 조성물**

[0107] 효과량의 화합물 1을 포함하는 약학 조성물 및 단일 단위 투여 형태는 본원에 제공된 방법에서 사용될 수 있다. 개별적인 투여 형태는 경구적, 피부적, 점막적(제한없이, 안과적, 설하, 구강, 직장, 비강, 또는 질 포함) 또는 비경구적 투여[제한없이, 피하, 근육내, 동맥내, 복강내, 척추강내, 심실내, 요도내, 흉골내, 두개내 (intracranial), 활액내(intrasynovial), 방광내, 유리체내, 안구내, 각막내 또는 정맥내 및 임의의 또 다른 유사한 주사 또는 주입 기법 포함]에 적합할 수 있다. 바람직한 약학 조성물 및 단일 단위 투여 형태는 경구적 투여에 적합하다. 특정한 실시태양에서, 화합물 1의 출생전 투여는 경구적 또는 비경구적 경로를 경유할 수 있다. 특정한 실시태양에서, 화합물 1은 출생전에 경구적으로, 예컨대 정제 또는 캡슐 투여 형태로 투여될 수 있다. 특정한 다른 실시태양에서, 화합물 1은 출생전에 비경구적으로, 예컨대 정맥내 투여 형태를 통해 투여될 수 있다. 특정한 실시태양에서, 화합물 1은 출생후에 국부적으로, 경구적으로, 또는 비경구적으로 투여될 수

있다. 특정한 실시태양에서, 화합물 1은 출생후에 국부적으로, 투여 형태, 예컨대 국부적인 안과적 투여 형태 (예를 들어, 국부용 겔 또는 점안 용액)를 사용하여 투여될 수 있다.

- [0108] 특정한 실시태양에서, 약학 조성물은 약 0.1% 내지 약 99%, 약 5% 내지 약 90%, 약 5% 내지 약 50%, 약 10% 내지 약 40%, 약 20% 내지 약 30%, 약 0.1% 내지 약 5%, 약 0.1% 내지 약 2.5%, 약 0.1% 내지 약 1% 또는 약 0.25% 내지 약 0.5%(중량/부피)의 화합물 1을 포함한다. 특정한 실시태양에서, 약학 조성물은 약 0.01%, 약 0.02%, 약 0.025%, 약 0.05%, 약 0.1%, 약 0.15%, 약 0.2%, 약 0.25%, 약 0.5%, 약 1%, 약 2%, 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 또는 약 90%(중량)의 화합물 1을 포함한다. 특정한 실시태양에서, 약학 조성물은 약 0.05%, 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.25%, 약 0.5% 또는 약 1%(중량)의 화합물 1을 포함한다. 다른 실시태양에서, 약학 조성물은 약 0.05%, 약 0.1%, 약 0.2% 또는 약 0.5%(중량)의 화합물 1을 포함한다.
- [0109] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 약 1 내지 5,000 mg, 약 10 내지 약 2,000 mg, 약 50 내지 약 1,000 mg, 약 100 내지 약 1,000 mg, 또는 약 100 내지 약 500 mg의 화합물 1을 포함한다. 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 약 125 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 325 mg, 약 400 mg, 약 500 mg, 또는 약 1000 mg의 화합물 1을 포함한다. 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 약 120 mg, 약 130 mg, 약 195 mg, 약 205 mg, 약 245 mg, 약 255 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 395 mg, 약 405 mg, 약 495 mg, 약 505 mg, 약 mg 995, 또는 약 1005 mg의 화합물 1을 포함한다.
- [0110] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물에서 화합물 1은 본원에 제공된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-벤조산의 유리산 또는 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-벤조산의 염이다.
- [0111] 본원에 제공된 약학 조성물은 단위-투여 형태 또는 다중-투여 형태로 제공될 수 있다. 단위-투여 형태는, 본원에 사용되는, 당분야에 공지된 패키징을 사용하여 인간 및 동물 피험체에게 투여하기에 적합한 물리적으로 별개인 단위를 지칭한다. 각각의 단위-용량은 필요한 약학 담체 또는 부형제와 연관되어, 원하는 치료학적 효과를 생산하기에 충분한 활성 구성성분(들)의 예정된 양을 함유한다. 단위-투여 형태의 예로는 앰플, 주사기 및 개별적으로 포장된 패킷(packet), 향낭, 정제, 캡슐, 또는 점안제이다. 예를 들면, 125 mg의 단위 투약량은 포장된 패킷, 향낭, 정제, 캡슐 또는 점안제중 약 125 mg의 활성 구성성분을 함유한다. 단위-투여 형태는 이의 일부분씩 또는 다수회로 투여될 수 있다. 다중-투여 형태는 격리된 단위-투여 형태로 투여되는 단일 용기에 포장된 복수개의 동일한 단위-투여 형태이다. 다중-투여 형태의 예로는 과립이나 분말의 패킷 또는 향낭, 정제나 캡슐의 바이알(vial) 또는 병, 또는 점안기를 통한 투여를 위한 유체 온스, 파인트 또는 갤런 단위의 액체 용액의 병이 포함된다.
- [0112] 본원에 제공된 약학 조성물은 단일 투약량 또는 일정 기간에 걸쳐 분할된 투약량으로서 투여될 수 있다. 정밀한 투여량 및 치료 기간이 치료되는 환자의 연령, 체중 및 증상에 따라 달라질 수 있고, 공지된 시험 프로토콜을 사용하여, 또는 생체내 또는 시험관내 시험 또는 진단 데이터로부터의 외삽에 의해 실험적으로 결정될 수 있음을 알아야 한다. 추가로 임의의 특별한 개별적인 특정 투여 섭생은 개별적 요구 및 제형을 투여하거나 투여를 감독하는 사람의 전문적 판단에 따라 시간에 걸쳐 조정되어야 함을 알아야 한다.
- [0113] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공되는 약학 조성물은 1일 1회, 2회 또는 3회 환자의 눈에 직접적으로 투여된다.
- [0114] **4.1. 국부용 제형 및 출생후 투여**
- [0115] 특정한 실시태양에서, 화합물 1을 포함하는 본원에 제공된 약학 조성물은 출생후 국부용 투여를 위해 제형화된다. 구체적인 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 제형화된 국부용 안과용 용액(점안제)이고, 이는 임의적으로 추가로 보존제를 포함하는 멸균 등장성 용액으로서(즉 약 3 내지 약 8, 약 4 내지 약 8, 또는 약 4.5, 약 7 내지 약 8, 또는 약 7.4의 pH에서) 일반적으로 이용가능하다.
- [0116] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 증진된 투과성과 용해도 및 감소된 자극을 갖는 화합물 1의 미분화된 형태를 포함한다. 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 증진된 투과성과 용해도 및 감소된 자극을 갖는 화합물 1의 나노입자 형태를 포함한다.
- [0117] 구체적인 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 화합물 1의 입자의 >90%가 약 25 μm , 약 20 μm , 약 15 μm , 약 10 μm , 약 9 μm , 약 8 μm , 약 7 μm , 약 6 μm , 약 5 μm , 약 4 μm , 약 3 μm , 약 2 μm 또는 약 1 μm 의 직

경(D_{90} 값)을 갖는 화합물 1의 미분화된 형태를 포함한다. 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 증진된 용해도를 갖는 화합물 1의 나노입자 형태를 포함한다. 구체적인 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 화합물 1의 입자의 >90%가 약 0.3 μm , 약 0.25 μm , 약 0.2 μm , 약 0.15 μm , 약 0.1 μm , 약 0.09 μm , 약 0.08 μm , 약 0.07 μm , 약 0.06 μm , 약 0.05 μm , 약 0.04 μm , 약 0.03 μm , 약 0.02 μm 또는 약 0.01 μm 의 직경(D_{90} 값)을 갖는 화합물 1의 나노입자 형태를 포함한다.

- [0118] 용어 "점안제"는 본원에 사용될 경우 눈의 외부 표면 상에 적가되는 형태로 투여되고 각막, 홍채, 맥락막, 망막의 색소상피, 망막, 황반, 중심와, 시신경 및 유리액을 비롯한 눈의 전방 및 후방 구간에 국소적인 영향을 미치는 약학 액체 제형을 지칭한다.
- [0119] 안과적 적용을 위해, 화합물 1은 눈에서 사용하기 위해 적절한 용액, 현탁액 또는 연고로 제형화된다. 안과용 제형에 대하여 일반적으로, 문헌[Mitra (ed.), Ophthalmic Drug Delivery systems, Marcel Dekker, Inc., New York, N.Y. (1993)] 및 또한 하베너(Havener, W. H.)의 문헌[Ocular Pharmacology, C.V. Mosby Co., St. Louis (1983)]을 참조한다. 안과적 약학 조성물은 용액, 현탁액, 연고, 크림의 형태로 또는 고체 삽입물로서 눈으로의 국부 투여에 적합할 수 있다. 단일 투약량을 위해, 0.1 ng 내지 5000 μg , 1 ng 내지 500 μg , 또는 10 ng 내지 100 μg 의 화합물 1이 눈 표면에 적용될 수 있다.
- [0120] 국부용 제형은 국부용 투여에 적합한 임의의 형태, 제한되지 않지만, 예컨대 안과용 용액(예를 들어 점안제), 안과적 현탁액, 안과적 나노현탁액, 안과적 유화액, 안과적 나노유화액, 안과적 겔 또는 안과적 연고 또는 오일 성 로션으로 존재할 수 있다. 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 국부 투여는 또한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 적합한 약물 함유 층으로 전달하고 눈의 위에 위치되는 안과적 패치, 뿐만 아니라 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 장치이고 하위 또는 상위 결막 낭내로 위치되는 눈의 삽입물의 사용을 포함한다.
- [0121] 점안제는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 양이온성 조절제를 멸균 수성 용액, 예컨대 염수, 완충 용액 등에 용해시키거나, 사용 전에 용해되는 분말 조성물을 함침으로써 제조될 수 있다. 다른 첨가제들이 점안제에 포함될 수 있고, 예컨대 등장화제(예를 들어, 염화 나트륨, 붕산, 만니톨, 소르비톨, 트레할로스, 글리세린 등), 완충제(예를 들어, 붕산, 인산 일수소 나트륨, 인산 이수소 나트륨 등), 보존제(예를 들어, 벤즈알코늄 클로라이드, 벤즈에토늄 클로라이드, 이나트륨 에틸렌디아민테트라아세트산(EDTA), 폴리쿼터늄(polyquaternium)-1[폴리쿼드(PolyQuad)], 폴리헥사메틸렌 비구아나이드(PHMB), 클로로부탄올 등), 당류 증점제(예를 들어, 락토스, 만니톨, 말토스 등), 하이알루론산 또는 이의 염(예를 들어, 하이알루론산 나트륨, 하이알루론산 칼륨 등), 무코다당류(예를 들어, 콘드로이틴 설페이트 등), 습윤 중합체(예를 들어, 폴리아크릴산 나트륨, 카복시비닐 중합체, 가교결합된 폴리아크릴레이트 등)이다.
- [0122] 본원에 기재된 안과용 제형의 실시태양은 0.9% 염화 나트륨 용액(290 mOsm)과 동일한 긴장성(tonicity)을 갖는 등장성 안과용 용액을 함유한다. 안과용 용액의 긴장성은 당분야의 숙련자에게 공지된, 문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy (DB Troy, et al, 2006)]에 기재된 방법을 사용하여 조정될 수 있다.
- [0123] 안연고는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 베이스(base) 내로 혼합함으로써 제조될 수 있다. 안연고를 위한 베이스의 비제한적 예로는 바셀린, 셀렌(selen) 50, 플라스틱베이스(Plastibase), 마크로골(macrogol) 등이 포함된다.
- [0124] 본원에 기재된 안과용 제형의 특정 실시태양은 임의적으로 점도 증진제, 예컨대 카복시메틸 셀룰로스, 카복시메틸 셀룰로스 나트륨, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리에틸렌 글리콜 400, 폴리비닐 알코올, 프로비돈 등을 함유할 수 있다.
- [0125] 본원에 기재된 안과용 제형의 다른 실시태양은 임의적으로 친연 생성물, 예컨대 비검(veegum), 알기네이트, 잔탄 검, 젤라틴, 아카시아, 트라가칸트(tragacanth) 등으로부터 유래된 점도 증진제를 함유할 수 있다.
- [0126] 하나의 실시태양에서, 본원에 기재된 안과적 전달 시스템은, 조기 번역 종결 또는 넌센스-중재된 mRNA 분해의 조절에 의해 호전되는 안과 질환을 앓는 환자에게 본원에 기재된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 효과량의 약학 조성물 또는 본원에 기재된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 염의 효과량의 약학 조성물을 투여함을 포함하여, 조기 번역 종결 또는 넌센스-중재된 mRNA 분해의 조절에 의해 호전되는 안과 질환을 출생후에 치료하거나 예방하거나 처치하기 위해 화합물 1을 사용하는 다중 투약량

안과적 적용을 위한 등장성 용액을 포함한다.

- [0127] 하나의 실시태양에서, 연장된 수명을 갖고 안과적 적용을 위해 1일 다중 또는 단일 투약량 사용을 위한 등장성 용액을 포함하는 안과적 전달 시스템은, 조기 번역 종결 또는 넌센스-중재된 mRNA 분해의 조절에 의해 호전되는 안과 질환을 앓는 환자에게 본원에 기재된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 효과량의 약학 조성물 또는 본원에 기재된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 염의 효과량의 약학 조성물을 투여함을 포함하여, 조기 번역 종결 또는 넌센스-중재된 mRNA 분해의 조절에 의해 호전되는 안과 질환을 출생후에 치료하거나 예방하거나 처치하기 위해 사용된다.
- [0128] 하나의 실시태양에서, 점성 용액 또는 열경화성 겔을 사용하는 안과적 전달 시스템은, 조기 번역 종결 또는 넌센스-중재된 mRNA 분해의 조절에 의해 호전되는 안과 질환을 앓는 환자에게 본원에 기재된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 효과량의 약학 조성물 또는 본원에 기재된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 염의 효과량의 약학 조성물을 투여함을 포함하여, 조기 번역 종결 또는 넌센스-중재된 mRNA 분해의 조절에 의해 호전되는 안과 질환을 출생후에 치료하거나 예방하거나 처치하기 위한 단위 또는 다중 투약량 안과적 적용을 위해 사용된다.
- [0129] 하나의 실시태양에서, 단백질분해로부터 화합물 1을 보호하기 위해 리포솜성 유화액을 사용하는 안과적 전달 시스템은, 조기 번역 종결 또는 넌센스-중재된 mRNA 분해의 조절에 의해 호전되는 안과 질환을 앓는 환자에게 본원에 기재된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 효과량의 약학 조성물 또는 본원에 기재된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 염의 효과량의 약학 조성물을 투여함을 포함하여, 조기 번역 종결 또는 넌센스-중재된 mRNA 분해의 조절에 의해 호전되는 안과 질환을 출생후에 치료하거나 예방하거나 처치하기 위해 사용된다.
- [0130] 하나의 실시태양에서, 알부민 미소구체에 포획된 화합물 1을 포함하는 안과적 전달 시스템은, 조기 번역 종결 또는 넌센스-중재된 mRNA 분해의 조절에 의해 호전되는 안과 질환을 앓는 환자에게 본원에 기재된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 효과량의 약학 조성물 또는 본원에 기재된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 염의 효과량의 약학 조성물을 투여함을 포함하여, 조기 번역 종결 또는 넌센스-중재된 mRNA 분해의 조절에 의해 호전되는 안과 질환을 출생후에 치료하거나 예방하거나 처치하기 위한 화합물 1의 느린 방출을 위해 사용된다.
- [0131] 하나의 실시태양에서, 주사가능한 PLA/PGA 미소구체에 포획된 화합물 1을 포함하는 안과적 전달 시스템은, 조기 번역 종결 또는 넌센스-중재된 mRNA 분해의 조절에 의해 호전되는 안과 질환을 앓는 환자에게 본원에 기재된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 효과량의 약학 조성물 또는 본원에 기재된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 염의 효과량의 약학 조성물을 투여함을 포함하여, 조기 번역 종결 또는 넌센스-중재된 mRNA 분해의 조절에 의해 호전되는 안과 질환을 출생후에 치료하거나 예방하거나 처치하기 위한 눈의 조직중에서의 화합물 1의 저장식(depot) 방출을 위해 사용된다.
- [0132] 하나의 실시태양에서, 화합물 1의 느린 방출을 국부적으로 또는 이식물을 통해 전달하기 위해 느리게 침식되고 생분해가능한 필름에 화합물 1을 포함하는 안과적 전달 시스템은, 조기 번역 종결 또는 넌센스-중재된 mRNA 분해의 조절에 의해 호전되는 안과 질환을 앓는 환자에게 본원에 기재된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 효과량의 약학 조성물 또는 본원에 기재된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 염의 효과량의 약학 조성물을 투여함을 포함하여, 조기 번역 종결 또는 넌센스-중재된 mRNA 분해의 조절에 의해 호전되는 안과 질환을 출생후에 치료하거나 예방하거나 처치하기 위해 사용된다.
- [0133] 조기 번역 종결 또는 넌센스-중재된 mRNA 분해의 조절에 의해 호전되는 안과 질환을 출생후에 치료하거나 예방하거나 처치하기 위한 본원에 기재된 안과용 용액, 현탁액 또는 연고는 무독성 보조 물질, 예컨대 사용시 비-손상성 보존제 성분, 예를 들면, 벤즈알코늄 클로라이드, 이나트륨 EDTA, 폴리쿼터늄-1, 폴리헥사메틸렌 비구아나이드, 메틸 및 프로필 파라벤, 브롬화 벤질도데시늄, 벤질 알코올, 또는 페닐에탄올; 완충 구성성분, 예컨대 염화 나트륨, 붕산 나트륨, 아세트산 나트륨, 시트르산 나트륨, 붕산, 인산 일수소 나트륨, 인산 이수소 나트륨 또는 글루코네이트 완충제; 및 기타 통상의 구성성분, 예컨대 소르비탄 모노라우레이트, 트리에탄올아민, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노팔미틸레이트, 에틸렌디아민 테트라아세트산 등을 함유할 수 있다.
- [0134] 조기 번역 종결 또는 넌센스-중재된 mRNA 분해의 조절에 의해 호전되는 안과 질환을 출생후 치료하거나 예방하거나 처치하기 위한 본원에 기재된 안과용 용액, 현탁액 또는 연고는 눈에서 화합물 1의 허용가능한 수준을 유지하기 위해 필요한 만큼 자주 투여될 수 있다. 포유동물 눈으로의 투여는 1일 1회, 2회 또는 3회일 수 있다.

- [0135] 특정한 실시태양에서, 화합물 1은 정제수와 합쳐지고 완충제를 사용하여 용해도, 생리학적 pH 및 등장성이 조정될 수 있다. pH를 유지하거나 조정하기 위한 완충제의 예로는, 제한되지 않지만, 아세트산염 완충제, 시트르산염 완충제, 인산염 완충제 및 붕산염 완충제가 포함된다. 긴장성을 유지하거나 조정하기 위한 제제의 예로는, 제한되지 않지만, 염화 나트륨, 붕산, 만니톨, 소르비톨, 트레할로스, 글리세린 등이 포함된다. 하나 이상의 실시태양에서, 긴장성 제제의 농도는 약 0.01% 내지 약 10.0% 중량/부피, 약 0.01% 내지 약 5.0% 중량/부피, 약 0.01% 내지 약 2.0% 중량/부피 또는 약 0.01% 내지 약 1.0% 중량/부피의 범위일 수 있다. 특정한 실시태양에서, 긴장성 제제의 농도는 약 0.1% 내지 약 5.0% 중량/부피, 약 0.1% 내지 약 2.0% 중량/부피 또는 약 0.1% 내지 약 1.0% 중량/부피의 범위이다.
- [0136] 안과적 사용을 위한 특정 제형은 복수개의 개별적인 멸균 일회용 카트리지(cartridge)내로 임의적으로 분취되고, 이들 각각은 단위 투약에 적합하거나, 단위 투약용 단일 카트리지이다. 이러한 단일 일회용 카트리지는, 예를 들면, 원추형 또는 원통형의 특정 부피의 디스펜서(dispenser)일 수 있고, 이는 용기의 한쪽 단부에 용기 내용물을 용기로부터 분사하기 위해 중방향 축과 방사상 방향으로 압착가능한 축벽이 있는 용기를 갖는다. 이러한 일회용 용기는 점안제를 단위 투약당 0.3 내지 0.4 ml로 분배하기 위해 현재 사용되고, 점안제의 전달을 위해 이상적으로 채택된다.
- [0137] 안과용 용액은 또한, 예를 들면, 점안기를 갖는 플라스틱 병으로서, 다중투약 형태로 포장될 수 있다. 이러한 제형에서, 용기의 개봉 이후 미생물 오염을 방지하기 위해 보존제가 임의적으로 첨가된다. 적합한 보존제로는, 제한되지 않지만: 벤즈알코늄 클로라이드, 이나트륨 EDTA, 폴리쿼터늄-1, 폴리헥사메틸렌 비구아나이드, 클로로부탄올, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 페닐에틸 알코올, 소르브산, 또는 당분야의 숙련자에게 공지된 기타 제제가 포함되고, 이들 모두는 본 발명에 사용하도록 고려된다. 특정한 실시태양에서, 보존제는 벤즈알코늄 클로라이드, 이나트륨 EDTA, 폴리쿼터늄-1 또는 폴리헥사메틸렌 비구아나이드로부터 선택된다. 보존제-함유 제형은 약 0.001 내지 약 1.0%, 약 0.05 내지 약 0.75%, 약 0.05 내지 약 0.5%, 약 0.05 내지 약 0.25% 또는 약 0.01 내지 약 0.25% 중량/부피의 보존제를 포함할 수 있다.
- [0138] 특정한 실시태양에서, 중합체는 비히클의 점도를 증가시키기 위해 안과용 제형에 첨가되어, 용액과 각막의 접촉을 지속시키고 생물이용성을 향상시킬 수 있다. 특정한 실시태양에서, 이러한 중합체는 셀룰로스 유도체(예를 들어, 메틸셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스, 하이드록시프로필셀룰로스 또는 카복시메틸셀룰로스), 텍스트란 70, 젤라틴, 폴리올, 글리세린, 폴리에틸렌 글리콜 300, 폴리에틸렌 글리콜 400, 폴리소르베이트 80, 프로필렌 글리콜, 폴리비닐 알코올 및 포비돈, 또는 이들의 조합물로부터 선택된다.
- [0139] 특정한 실시태양에서, 본원에 개시된 바와 같은 안과용 제형은 추가로 안정화제/가용화제, 예컨대 사이클로텍스트린을 포함할 수 있다. 특정한 실시태양에서, 사이클로텍스트린은 α -사이클로텍스트린, β -사이클로텍스트린, γ -사이클로텍스트린, 하이드록시프로필- β -사이클로텍스트린, 하이드록시프로필- γ -사이클로텍스트린, 디메틸- β -사이클로텍스트린 및 디메틸- γ -사이클로텍스트린으로부터 선택된다.
- [0140] 특정한 실시태양에서, 본원에 개시된 바와 같은 화합물, 예컨대 화합물 1은 지효성 안과용 용액 제형으로 투여될 수 있다. 구체적인 실시태양에서, 지효성 안과용 용액 제형은 추가로 "삼입물"을 포함하고, 여기서 삼입물은 신체의 치료학적 표적 구역에 안정한 고착을 위해 생물접착 특성을 갖거나; 일정 기간에 걸쳐 방출되기 위해 치료제를 적재하는 이온 교환 또는 투과성 특성을 갖거나; 치료제의 효과적인 투약량이 전달된 후 비-침습성 제거를 위한 생분해 특성을 갖는다.
- [0141] 세포, 기관 또는 조직과 화합물을 접촉시키기 위한 당분야의 숙련자에게 공지된 임의의 방법이 이용될 수 있다. 적합한 방법으로는 생체내, 생체외, 또는 시험관내 방법이 포함된다. 생체내 방법은 전형적으로 화합물 1의 포유동물, 바람직하게는 인간으로의 투여를 포함한다. 치료를 위해 생체내 방법을 사용하는 경우, 화합물 1은 피험체에게 효과량(즉, 원하는 치료학적 효과를 갖는 양)으로 투여된다. 투약량 및 투여 섭생은 피험체에서의 안과적 증상의 정도 및 화합물 1의 특징, 예를 들어, 피험체에 대한 치료학적 지수 및 피험체의 임상적 병력에 따라 달라질 수 있다.
- [0142] 화합물 1의 효과량은 예비-임상적 실험 및 임상적 실험 동안 의사 및 임상가에게 친숙한 방법에 의해 결정될 수 있다. 본 발명의 방법, 바람직하게는 약학 조성물에서 유용한 효과량의 화합물 1은 약학 화합물을 투여하기 위한 다수의 잘 공지된 다수의 방법들중 임의의 방법에 의해 치료가 필요한 포유동물에게 투여될 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 화합물 1은 전신적으로 투여될 수 있다. 몇몇 실시태양에서, 화합물 1은 국소적으로 투여된다. 몇몇 실시태양에서, 화합물 1은 피부 표면으로, 경구적으로, 비강으로, 비경구적으로(정맥내, 근육내, 복강내, 또는 피하), 국부적으로, 직장으로, 강내로(intracavernously), 피내로, 경피적으로, 흡인에 의해, 동맥내로,

대뇌내로, 뼈사이로, 척추강내로, 방광내로, 이온도입적으로, 안과적으로 등에 의해 투여된다. 투여는 자가-투여 및 또 다른 사람에 의한 투여를 포함한다.

[0143] 안과적 적용을 위해, 화합물 1은 후안방, 거상연, 모양 체근, 모양 체띠, 슬렘관, 동공, 전안방, 각막, 홍채, 수정체 외피, 수정체 핵, 모양체 돌기, 결막, 하사근, 하직근, 내직근, 망막의 동맥 및 정맥, 시신경 원관, 경막, 중심 망막의 동맥, 중심 망막의 정맥, 시신경, 또아리 정맥, 안구조, 황반, 중심와, 공막, 맥락막, 상직근, 및 망막을 비롯한 선택된 눈의 부분에 치료학적 효과량으로 전달된다.

[0144] 특정한 실시태양에서, 투여의 빈도는 각각의 피험체의 요구 및 치료될 질환의 위중성에 따라 크게 달라질 수 있고, 이러한 투여는 1 주 당 약 1회 내지 1 일 당 약 10회, 예컨대 1 주 당 약 3회 내지 1 일 당 약 3회, 또는 1 일 1회 또는 2회일 수 있다.

[0145] **4.2. 경구 제형 및 출생전 투여**

[0146] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 경구 투여를 경유하여 자연적 모체 또는 대리모에게 출생전 전달을 위해 제형화된다. 특정한 실시태양에서, 경구 투여를 위한 본원에 제공된 약학 조성물은 경구 투여를 위해 고체, 반고체, 또는 액체 투여 형태로 제공된다. 본원에 사용되는, 경구 투여는 또한 구강, 설측 및 설하 투여를 포함한다. 적합한 경구 투여 형태로는, 제한되지 않지만, 정제, 설하 또는 구강 필름(즉 패스트멜트(fastmelt)), 저작가능한 정제, 캡슐, 환제, 스트립(strip), 트로키(troche), 로젠지, 사탕형 알약, 향낭, 펠릿(pellet), 의약품 추잉검, 벌크 파우더(bulk powder), 발포성 또는 비-발포성 파우더 또는 과립, 경구 미스트(mist), 용액, 유화액, 현탁액, 웨이퍼(wafer), 스프링클(sprinkle), 엘릭시르, 및 시럽이 포함된다. 활성 구성성분에 더하여, 약학 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제를 함유할 수 있고, 제한되지 않지만, 결합제, 충전제, 희석제, 붕해제, 습윤제, 계면활성제, 윤활제, 활택제, pH-조절제, 착색제, 염료-이동 저해제, 감미제, 풍미제, 유화제, 현탁 및 분산제, 보존제, 용매, 비-수성 액체, 유기 산 및 이산화탄소 공급원이 포함된다.

[0147] 결합제 또는 제립기는 정제에 응집성을 부여하여 압축 이후 정제가 온전히 남아있도록 보장한다. 적합한 결합제 또는 제립기로는, 제한되지 않지만, 전분, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 및 예비-젤라틴화 전분(예를 들어, 스타치(STARCH) 1500); 젤라틴; 당분, 예컨대 수크로스, 글루코스, 텍스트로스, 당밀, 및 락토스; 천연 및 합성 검, 예컨대 아카시아, 알긴산, 알기네이트, 아이리쉬 모스(irish moss)의 추출물, 팬워(panwar) 검, 가티(ghatti) 검, 차전자피(isabgol husk)의 점질물, 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 폴리비닐피롤리돈(PVP), 비검, 라치 아라보갈락탄(larch arabogalactan), 분말화된 트라가칸트, 및 구아 검; 셀룰로스, 예컨대 에틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 카복시메틸 셀룰로스(CMC), 카복시메틸 셀룰로스 칼슘, 나트륨 카복시메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸셀룰로스(HEC), 하이드록시프로필셀룰로스(HPC), 하이드록시프로필 메틸셀룰로스(HPMC); 미정질 셀룰로스, 예컨대 아비셀(AVICEL)-PH-101, 아비셀-PH-103, 아비셀 RC-581, 아비셀-PH-105[에프엠씨 코포레이션(FMC Corp.), 펜실바니아주 마르쿠스 후크 소재]; 및 이들의 혼합물이 포함된다. 적합한 충전제로는, 제한되지 않지만, 활석, 탄산 칼슘, 미정질 셀룰로스, 분말화된 셀룰로스, 텍스트레이트(dextrate), 카올린(kaolin), 만니톨, 실리산, 소르비톨, 전분, 예비-젤라틴화된 전분, 및 이들의 혼합물이 포함된다.

[0148] 적합한 희석제로는, 제한되지 않지만, 인산 이칼슘, 황산 칼슘, 락토스, 소르비톨, 수크로스, 이노시톨, 셀룰로스, 카올린, 만니톨, 염화 나트륨, 무수 전분, 및 분말화된 당분이 포함된다. 특정 희석제, 예컨대 만니톨, 락토스, 소르비톨, 수크로스, 및 이노시톨은, 충분한 양으로 존재할 경우, 저작에 의해 입안에서 붕해되는 것을 허용하는 몇몇 압착된 정제에 특성을 부여할 수 있다. 이러한 압착된 정제는 저작가능한 정제로서 사용될 수 있다.

[0149] 적합한 붕해제로는, 제한되지 않지만, 한천; 벤토나이트; 셀룰로스, 예컨대 메틸 셀룰로스 및 카복시메틸 셀룰로스; 목재 제품; 해면 스폰지; 양이온-교환 수지; 알긴산; 검, 예컨대 구아 검 및 비검 HV; 시트러스 펄프; 가교-결합된 셀룰로스, 예컨대 크로스카멜로스(croscarmellose); 가교-결합된 중합체, 예컨대 크로스포비돈(crospovidone); 가교-결합된 전분; 탄산 칼슘; 미정질 셀룰로스, 예컨대 나트륨 전분 글리콜레이트; 폴아크릴린(polacrilin) 칼륨; 전분, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 타피오카 전분, 및 예비-젤라틴화된 전분; 클레이; 알긴(algin); 및 이들의 혼합물이 포함된다. 본원에 제공된 약학 조성물은 약 0.5 내지 약 15% 또는 약 1 내지 약 5%(중량)의 붕해제를 함유할 수 있다.

[0150] 적합한 윤활제로는, 제한되지 않지만, 스테아르산 칼슘; 스테아르산 마그네슘; 광유; 경질 광유; 글리세린; 소

르비톨; 만니톨; 글리콜, 예컨대 글리세롤 베헤네이트 및 폴리에틸렌 글리콜(PEG); 스테아르산; 나트륨 라우릴 설페이트; 활석; 수소화된 식물성 오일, 예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일, 해바라기씨 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일, 및 대두 오일; 스테아르산 아연; 올레산 에틸; 라우르산 에틸; 아가; 전분; 리코포디움(lycopodium); 실리카 또는 실리카 겔, 예컨대 에어로실(AEROSIL: 200)[더블유.알. 그레이스 캄파니(W.R. Grace Co.), 매릴랜드주 발티모어 소재] 및 카브-오-실(CAB-O-SIL: 등록상표)[카봇 캄파니(Cabot Co.), 매사추세츠주 보스턴 소재]; 및 이들의 혼합물이 포함된다. 본원에 제공된 약학 조성물은 약 0.1 내지 약 5%(중량)의 유효제를 함유할 수 있다.

[0151] 적합한 활택제로는, 제한되지 않지만, 콜로이드성 이산화 규소, 카브-오-실(등록상표)(카봇 캄파니, 매사추세츠주 보스턴 소재) 및 석면-부재 활석이 포함된다. 적합한 착색제로는, 제한되지 않지만, 임의의 승인되고 보증된 수용성 FD&C 염료, 및 알루미늄 수화물 상에 현탁된 수불용성 FD&C 염료, 및 레이크 안료(color lake) 및 이들의 혼합물이 포함된다. 레이크 안료는 수용성 염료를 중금속의 가수산화물(hydrous oxide)에 흡착시킴으로써 염료의 불용성 형태를 생성하는 복합물이다. 적합한 풍미제로는, 제한되지 않지만, 식물, 예컨대 과일로부터 추출된 천연 향, 및 기분좋은 미감을 생산하는 화합물의 합성 블렌드, 예컨대 박하 및 메틸 살리실레이트가 포함된다.

[0152] 적합한 감미제로는, 제한되지 않지만, 수크로스, 락토스, 만니톨, 시럽, 글리세린, 및 인공 감미료, 예컨대 사카린 및 아스파탐이 포함된다. 적합한 유화제로는, 제한되지 않지만, 젤라틴, 아카시아, 트라가칸트, 벤토나이트, 및 계면활성제, 예컨대 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트[트윈(TWEEN: 등록상표) 20], 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올리에이트 80(트윈(등록상표) 80), 및 트리에탄올아민 올리에이트가 포함된다. 적합한 현탁 및 분산제로는, 제한되지 않지만, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 펙틴, 트라가칸트, 비검, 아카시아, 나트륨 카보메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 및 폴리비닐피롤리돈이 포함된다. 적합한 보존제로는, 제한되지 않지만, 글리세린, 메틸 및 프로필파라벤, 벤조산, 벤조산 나트륨 및 알코올이 포함된다. 적합한 습윤제로는, 제한되지 않지만, 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 소르비탄 모노올리에이트, 디에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 및 폴리옥시에틸렌 라우릴 에테르가 포함된다. 적합한 용매로는, 제한되지 않지만, 글리세린, 소르비톨, 에틸 알코올, 및 시럽이 포함된다. 유화액에 이용되는 적합한 비-수성 액체로는, 제한되지 않지만, 광유 및 목화씨 오일이 포함된다. 적합한 유기 산으로는, 제한되지 않지만, 시트르산 및 타르타르산이 포함된다. 적합한 이산화탄소 공급원으로는, 제한되지 않지만, 중탄산 나트륨 및 탄산 나트륨이 포함된다.

[0153] 많은 담체 및 부형제는 심지어 동일한 제형내에서도 복수개의 기능을 제공할 수 있음을 알아야 한다.

[0154] 경구 투여를 위한 본원에 제공된 약학 조성물은 압축 정제, 습제 정제(tablet triturate), 저작가능한 로젠지, 신속히 용해되는 정제, 다중 압축 정제, 또는 장용성-제피(enteric-coating) 정제, 당-코팅되거나 필름-코팅된 정제로서 제공될 수 있다. 장용성-제피 정제는 위산의 작용에 저항하지만 소장에서 용해되거나 붕해되어 위의 산성 환경으로부터 활성 구성성분을 보호하는 물질로 코팅된 압축 정제이다. 장용성-제피로는, 제한되지 않지만, 지방산, 지방, 페닐 살리실레이트, 왁스, 셸락(shellac), 암모니아화된 셸락, 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트가 포함된다. 당-코팅된 정제는 불쾌한 맛 또는 냄새를 차폐하고 정제가 산화되지 않도록 보호하는데 유리한 당 코팅물로 둘러싸인 압축 정제이다. 필름-코팅된 정제는 수용성 물질의 얇은 층 또는 필름으로 덮혀진 압축 정제이다. 필름 코팅물로는, 제한되지 않지만, 하이드록시에틸셀룰로스, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 폴리에틸렌 글리콜 4000, 및 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트가 포함된다. 필름 코팅물은 당 코팅물과 동일한 일반적 특징을 부여한다. 다중 압축 정제는 하나 보다 많은 압축 사이클에 의해 제조된 압축 정제이고, 층상화된 정제, 프레스-코팅되거나 건조-코팅된 정제가 포함된다.

[0155] 정제 투여 형태는 분말화, 결정질, 또는 파립 형태의 활성 구성성분 단독으로부터, 또는 본원에 기재된 하나 이상의 담체 또는 부형제, 예컨대 결합제, 붕해제, 제어된-방출 중합체, 유효제, 희석제 및/또는 착색제와 조합되어 제조될 수 있다. 풍미제 및 감미제는 저작가능한 정제 및 로젠지의 형성에 특히 유용하다.

[0156] 경구 투여를 위한 본원에 제공된 약학 조성물은 연질 또는 경질 캡슐로서 제공될 수 있고, 이는 젤라틴, 메틸셀룰로스, 전분 또는 알긴산 갈슘으로 만들어질 수 있다. 건식-충전된 캡슐(DFC: dry-filled capsule)로서도 공지된 경질 젤라틴 캡슐은 하나의 구간이 나머지 구간 위로 슬립 오버(slipping over)하는 두 개의 구간들로 구성되어, 활성 구성성분을 완전히 둘러싼다. 연질 탄성 캡슐(SEC: soft elastic capsule)은 연질, 구형 셸(shell), 예컨대 젤라틴 셸이고, 이는 글리세린, 소르비톨, 또는 유사한 폴리올의 첨가에 의해 가소화된다. 연질 젤라틴 셸은 미생물의 성장을 방지하기 위해 보존제를 함유할 수 있다. 적합한 보존제는 본원에 기재된 바와 같고, 메틸- 및 프로필-파라벤, 및 소르브산이 포함된다. 본원에 제공된 액체, 반고체, 및 고체 투여 형태

는 캡슐에 캡슐화될 수 있다. 적합한 액체 및 반고체 투여 형태로는 프로필렌 카보네이트, 식물성 오일 또는 트리글리세라이드중의 용액 및 현탁액이 포함된다. 캡슐은 또한 활성 구성성분의 용해를 변경하거나 유지하기 위해 당분야의 숙련가에 의해 공지된 바와 같이 코팅될 수 있다.

- [0157] 경구 투여를 위한 본원에 제공된 약학 조성물은 액체 및 반고체 투여 형태로 제공될 수 있고, 유화액, 용액, 현탁액, 엘릭시르 및 시럽이 포함된다. 유화는 2-상 시스템이고, 여기서 한가지 액체는 또 다른 액체를 통해 작은 구 형태로 분산되고, 이는 수중유적형 또는 유중수적형일 수 있다. 유화액은 약학적으로 허용가능한 비-수성 액체 또는 용매, 유화제, 및 보존제를 포함할 수 있다. 현탁액은 약학적으로 허용가능한 현탁제 및 보존제를 포함할 수 있다. 수성 알코올 용액은 약학적으로 허용가능한 아세탈, 예컨대 저급 알킬 알데하이드의 디(저급 알킬) 아세탈, 예를 들어, 아세트알데하이드 디에틸 아세탈; 및 하나 이상의 하이드록시실 기를 갖는 수산화성 용매, 예컨대 프로필렌 글리콜 및 에탄올을 포함할 수 있다. 엘릭시르는 투명하고, 감미된 하이드로알코올성(hydroalcoholic) 용액이다. 시럽은 당, 예를 들면 슈크로스의 농축된 수성 용액이고, 또한 보존제를 함유할 수 있다. 액체 투여 형태를 위해, 예를 들면, 폴리에틸렌 글리콜중의 용액은 투여를 위해 편리하게 측정되도록 충분한 약학적으로 허용가능한 액체 담체, 예를 들어, 물에 의해 희석될 수 있다.
- [0158] 다른 유용한 액체 및 반고체 투여 형태로는, 제한되지 않지만, 본원에 제공된 활성 구성성분(들), 및 디알킬화된 모노- 또는 폴리-알킬렌 글리콜, 예컨대 1,2-디메톡시메탄, 디글림(diglyme), 트리글림(triglyme), 테트라글림(tetraglyme), 폴리에틸렌 글리콜-350-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-550-디메틸 에테르, 폴리에틸렌 글리콜-750-디메틸 에테르가 함유된 형태가 포함되고, 여기서 350, 550, 및 750은 폴리에틸렌 글리콜의 추정적인 평균 분자량을 지칭한다. 이들 제형은 추가로 하나 이상의 항산화제, 예컨대 부틸화된 하이드록시톨루엔(BHT), 부틸화된 하이드록시아니솔(BHA), 프로필 갈레이트, 비타민 E, 하이드로퀴논, 하이드록시쿠마린, 에탄올아민, 레시틴, 세팔린(cephalin), 아스코르브산, 말산, 소르비톨, 인산, 중아황산염, 메타중아황산 나트륨, 티오디프로피온산 및 이의 에스테르, 및 디티오카바메이트를 포함할 수 있다.
- [0159] 경구 투여를 위한 본원에 제공된 약학 조성물은 또한 리포솜, 미셀(micelle), 미소구체, 또는 나노시스템의 형태로 제공될 수 있다.
- [0160] 경구 투여를 위한 본원에 제공된 약학 조성물은 액체 투여 형태로 재구성되는, 비-발포성 또는 발포성 과립 및 파우더로서 제공될 수 있다. 비-발포성 과립 또는 분말에 사용되는 약학적으로 허용가능한 담체 및 부형제로는 희석제, 감미제 및 습윤제를 포함할 수 있다. 발포성 과립 또는 분말로 사용되는 약학적으로 허용가능한 담체 및 부형제로는 유기 산 및 이산화 탄소의 공급원이 포함될 수 있다.
- [0161] 특정한 실시태양에서, 약학 조성물은 고체 경구 투여 형태로서 제형화된다. 특정한 실시태양에서, 약학 조성물은 액체 경구 투여 형태로 제형화된다. 특정한 실시태양에서, 단위 투여 형태는 약학적으로 허용가능한 용매중의 현탁액으로서 제공되고, 이로는, 제한되지 않지만, 물, 우유, 탄산 음료, 주스, 사과 소스, 이유식, 또는 유아용 조제식이 포함된다.
- [0162] 특정한 실시태양에서, 본원에 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 약학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 추가적인 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 하나의 실시태양에서, 약학 조성물은 과립으로서 제형화된다. 또 다른 실시태양에서, 하나 이상의 부형제는 폴리텍스트로즈, 만니톨, 폴록사머, 폴리에틸렌 글리콜, 하이드록시에틸 셀룰로스, 크로스포비돈, 인공 바닐라향, 및 스테아르산 마그네슘으로 구성된 군에서 선택된다.
- [0163] 본원에 추가적으로 25 중량%의 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-벤조산의 약학적으로 허용가능한 염; 약 1 중량%의 콜로이드성 이산화 규소; 하나 이상의 추가적인 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 하나의 실시태양에서, 약학 조성물은 과립으로서 제형화된다. 또 다른 실시태양에서, 하나 이상의 부형제는 폴리텍스트로스, 만니톨, 폴록사머, 폴리에틸렌 글리콜, 하이드록시에틸 셀룰로스, 크로스포비돈, 인공 바닐라향, 및 스테아르산 마그네슘으로 구성된 군에서 선택된다.
- [0164] 추가로 본원에 약 25 중량%의 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-벤조산의 약학적으로 허용가능한 염, 약 25.65 중량%의 폴리텍스트로스, 약 26.4 중량%의 만니톨, 약 3.7 중량%의 폴록사머, 약 10 중량%의 폴리에틸렌 글리콜, 약 1.5 중량%의 하이드록시에틸 셀룰로스, 약 5 중량%의 크로스포비돈, 약 0.75 중량%의 인공 바닐라향, 약 1 중량%의 콜로이드성 이산화 규소, 및 약 1 중량%의 스테아르산 마그네슘을 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 하나의 실시태양에서, 약학 조성물은 과립으로서 제형화된다.
- [0165] 추가로 본원에 약 130 mg의 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-벤조산의 약학적으로 허용가능한

염, 약 133.38 mg의 폴리텍스트로스, 약 137.28 mg의 만니톨, 약 19.24 mg의 폴록사머, 약 52 mg의 폴리에틸렌 글리콜, 약 7.8 mg의 하이드록시에틸 셀룰로스, 약 26 mg의 크로스포비돈, 약 3.9 mg의 인공 바닐라향, 약 5.2 mg의 콜로이드성 이산화 규소, 및 약 5.2 mg의 스테아르산 마그네슘을 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 하나의 실시태양에서, 약학 조성물은 과립으로서 제형화된다.

[0166] 추가로 본원에 약 205 mg의 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-벤조산의 약학적으로 허용가능한 염, 약 210.33 mg의 폴리텍스트로스, 약 216.48 mg의 만니톨, 약 30.34 mg의 폴록사머, 약 82 mg의 폴리에틸렌 글리콜, 약 12.3 mg의 하이드록시에틸 셀룰로스, 약 41 mg의 크로스포비돈, 약 6.15 mg의 인공 바닐라향, 약 8.2 mg의 콜로이드성 이산화 규소, 및 약 8.2 mg의 스테아르산 마그네슘을 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 하나의 실시태양에서, 약학 조성물은 과립으로서 제형화된다.

[0167] 추가로 본원에 약 330 mg의 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-벤조산의 약학적으로 허용가능한 염, 약 338.58 mg의 폴리텍스트로스, 약 348.48 mg의 만니톨, 약 48.84 mg의 폴록사머, 약 132 mg의 폴리에틸렌 글리콜, 약 19.8 mg의 하이드록시에틸 셀룰로스, 약 66 mg의 크로스포비돈, 약 9.9 mg의 인공 바닐라향, 약 13.2 mg의 콜로이드성 이산화 규소, 및 약 13.2 mg의 스테아르산 마그네슘을 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 하나의 실시태양에서, 약학 조성물은 과립으로서 제형화된다.

[0168] 추가로 본원에 약 405 mg의 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-벤조산의 약학적으로 허용가능한 염, 약 415.53 mg의 폴리텍스트로스, 약 427.68 mg의 만니톨, 약 59.94 mg의 폴록사머, 약 162 mg의 폴리에틸렌 글리콜, 약 24.3 mg의 하이드록시에틸 셀룰로스, 약 81 mg의 크로스포비돈, 약 12.15 mg의 인공 바닐라향, 약 16.2 mg의 콜로이드성 이산화 규소, 및 약 16.2 mg의 스테아르산 마그네슘을 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 하나의 실시태양에서, 약학 조성물은 과립으로서 제형화된다.

[0169] 추가로 본원에 약 505 mg의 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]-벤조산의 약학적으로 허용가능한 염, 약 518.13 mg의 폴리텍스트로스, 약 4533.28 mg의 만니톨, 약 74.74 mg의 폴록사머, 약 202 mg의 폴리에틸렌 글리콜, 약 30.3 mg의 하이드록시에틸 셀룰로스, 약 101 mg의 크로스포비돈, 약 15.15 mg의 인공 바닐라향, 약 20.2 mg의 콜로이드성 이산화 규소, 및 약 20.2 mg의 스테아르산 마그네슘을 포함하는 약학 조성물이 제공된다. 하나의 실시태양에서, 약학 조성물은 과립으로서 제형화된다.

[0170] 특정한 실시태양에서, 단위 투여 형태는 약 35 내지 약 1,400, 약 125 내지 약 1,000, 약 250 내지 약 1,000, 또는 약 500 내지 약 1,000 mg의 화합물 1을 포함한다.

[0171] 특정한 실시태양에서, 단위 투여 형태는 약 35, 약 50, 약 70, 약 100, 약 125, 약 140, 약 175, 약 200, 약 250, 약 280, 약 350, 약 500, 약 560, 약 700, 약 750, 약 1,000, 또는 약 1,400 mg의 화합물 1을 포함한다.

[0172] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 과립으로서 제형화된다. 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 패킷에 포장된다. 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 열-밀봉된 층상화 알루미늄 패킷에 포장된다. 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 어린이-안전용 패킷에 포장된다. 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 폴리에틸렌, 알루미늄 호일, 접착제, 및 밀봉 필름의 층을 포함하는 패킷에 포장된다. 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 병, 제한되지 않지만 고 밀도 폴리에틸렌(HDPE) 병에 포장된다.

[0173] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 재구성을 위한 과립으로서 제형화된다. 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 경구 현탁액으로서 재구성을 위한 과립으로서 제형화된다.

[0174] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 약학적으로 허용가능한 용매(제한되지 않지만 물, 우유, 탄산 음료, 주스, 과일 주스, 과일 편치, 사과 소스, 이유식, 또는 유아용 조제식이 포함됨) 또는 반-고체 유체(제한되지 않지만 반-고체 유제품, 요거트, 푸딩, 사과 소스, 대두, 과일, 및 곡식 기체 제품이 포함됨)에 의해 투여 전에 재구성된다.

[0175] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 물에 의해 투여 전에 재구성된다. 하나의 실시태양에서, 250 mg 단위 투여 제형 화합물 1의 재구성은 약 10 mL의 물을 화합물 1이 함유된 병에 직접 첨가하여 현탁액의 총 부피중 약 25 mg/mL의 농도에 도달되도록 함으로써 수행된다.

[0176] 특정한 실시태양에서, 약학적으로 허용가능한 염은 마그네슘 염, 칼륨 염, 나트륨 염, 트로메타민 염, L-라이신 염, L-아르기닌 염, N-메틸 글루카민 염 또는 L-히스티딘 염이다.

[0177] **4.3. 비경구적 제형 및 투여**

[0178] 화합물 1을 포함하는 본원에 제공된 약학 조성물은 주사, 주입, 또는 이식에 의해, 국소 또는 전신 투여를 위해 비경구적으로 투여될 수 있다. 비경구적 투여는, 본원에 사용되는, 정맥내, 동맥내, 복강내, 척추강내, 심실내, 요도내, 흉골내, 두개내, 근육내, 활액내, 방광내, 및 피하 투여를 포함한다.

[0179] 비경구적 투여를 위한 본원에 제공된 약학 조성물은 비경구적 투여에 적합한 임의의 투여 형태로 제형화될 수 있고, 용액, 현탁액, 유화액, 미셀, 리포솜, 미소구체, 나노시스템, 및 주사 전에 액체중의 용액 또는 현탁액에 적합한 고체 형태가 포함된다. 이러한 투여 형태는 조제학 분야의 숙련자에게 공지된 통상의 방법에 따라 제조될 수 있다[상기 문헌 "Remington: The Science and Practice of Pharmacy" 참조].

[0180] 비경구적 투여가 의도되는 약학 조성물은 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 담체 및 부형제를 포함할 수 있고, 제한되지 않지만, 수성 비히클, 수혼화성 비히클, 비-수성 비히클, 항생제 또는 미생물 성장을 방지하는 보존제, 안정화제, 용해도 증진제, 등장성 제제, 완충제, 항산화제, 국소 마취제, 현탁 및 분산제, 습윤 또는 유화제, 착화제, 금속이온 봉쇄제 또는 킬레이트제, 동해방지제, 동결건조보호제, 증점제, pH 조정제, 및 불활성 기체가 포함된다.

[0181] 적합한 수성 비히클로는, 제한되지 않지만, 물, 염수, 생리학적 염수 또는 인산염 완충된 염수(PBS), 염화 나트륨 주사, 링거 용액, 등장성 텍스트로스 주사, 멸균수 주사, 텍스트로스 및 락테이트화 링거 주사가 포함된다. 적합한 비-수성 비히클로는, 제한되지 않지만, 식물성 기원의 고정유, 피마자 오일, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 올리브 오일, 땅콩 오일, 박하 오일, 홍화 오일, 참깨 오일, 대두 오일, 수소화된 식물성 오일, 수소화된 대두 오일, 및 코코넛 오일의 중쇄 트리글리세라이드, 및 야자씨 오일이 포함된다. 적합한 수혼화성 비히클로는, 제한되지 않지만, 에탄올, 1,3-부탄디올, 액체 폴리에틸렌 글리콜(예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 300 및 폴리에틸렌 글리콜 400), 프로필렌 글리콜, 글리세린, N-메틸-2-피롤리돈, N,N-디메틸아세트아미드, 및 디메틸 설폭사이드가 포함된다.

[0182] 적합한 항생제 또는 보조제로는, 제한되지 않지만, 페놀, 크레졸, 벤질 알코올, 클로로부탄올, 메틸 및 프로필 p-하이드록시벤조에이트, 벤즈알코늄 클로라이드(예를 들어, 벤제토늄 클로라이드), 이나트륨 EDTA, 폴리쿼터늄-1, 폴리헥사메틸렌 비구아아이드, 메틸- 및 프로필-과라벤, 및 소르브산이 포함된다. 적합한 등장성 제제로는, 제한되지 않지만, 염화 나트륨, 붕산, 만니톨, 소르비톨, 트레할로스, 글리세린, 및 텍스트로스가 포함된다. 적합한 완충제로는, 제한되지 않지만, 붕산염, 인산염 및 시트르산염이 포함된다. 적합한 항산화제는 본원에 기재된 것으로서, 중아황산염 및 메타중아황산 나트륨이 포함된다. 적합한 현탁 및 분산제는 본원에 기재된 것으로서, 나트륨 카복시메틸셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 및 폴리비닐피롤리돈이 포함된다. 적합한 유화제는 본원에 기재된 것으로서, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노라우레이트, 폴리옥시에틸렌 소르비탄 모노올레이트 80, 및 트리에탄올아민 올리에이트가 포함된다. 적합한 금속이온 봉쇄제 또는 킬레이트제로는, 제한되지 않지만 EDTA가 포함된다. 적합한 pH 조정제로는, 제한되지 않지만, 수산화 나트륨, 염산, 시트르산, 및 락트산이 포함된다. 적합한 착화제로는, 제한되지 않지만, DEAE-C, DEAE-D 또는 사이클로덱스트린, α -사이클로덱스트린, β -사이클로덱스트린, 하이드록시프로필- β -사이클로덱스트린, 설포부틸에테르- β -사이클로덱스트린, 및 설포부틸에테르 7- β -사이클로덱스트린[카프티솔(CAPTISOL: 등록상표), 사이텍스(CyDex), 캔자스주 레넥사]이 포함된다.

[0183] 본원에 제공된 약학 조성물이 다중 투여량 투여를 위해 제형화될 경우, 다중 투여량 비경구적 제형은 항미생물제를 정균(bacteriostatic) 또는 정진균(fungistatic) 농도로 함유해야 한다. 모든 비경구적 제형은 당분야에 공지되고 실행되는 바와 같이 멸균성이어야 한다.

[0184] 하나의 실시태양에서, 비경구적 투여를 위한 약학 조성물은 사용 준비된(ready-to-use) 멸균 용액으로서 제공된다. 또 다른 실시태양에서, 약학 조성물은 사용 전에 비히클에 의해 재구성되는 멸균 건조 가용성 제품으로서 제공되고, 예컨대 동결건조된 분말 및 피하주사용 정제(hypodermic tablet)가 포함된다. 역시 또 다른 실시태양에서, 약학 조성물은 사용 준비된 멸균 현탁액으로서 제공된다. 역시 또 다른 실시태양에서, 약학 조성물은 사용 전에 비히클에 의해 재구성되는 멸균 건조 가용성 제품으로서 제공된다. 여전히 또 다른 실시태양에서, 약학 조성물은 사용 준비된 멸균 유화액으로서 제공된다.

[0185] 비경구적 투여를 위한 본원에 제공된 약학 조성물은 즉시 방출 또는 변형된 방출 투여 형태로 제형화될 수 있고, 예컨대 지연된-, 지속된-, 주기적인-, 제어된-, 표적화된-, 및 프로그래밍화된-방출 형태가 포함된다.

[0186] 비경구적 투여를 위한 본원에 제공된 약학 조성물은 이식된 저장소로서의 투여를 위해 현탁액, 고체, 반-고체,

또는 요변성(thixotropic) 액체로서 제형화될 수 있다. 하나의 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 체액에 불용성이지만 약학 조성물중의 활성 구성성분이 확산되는 것을 허용하는 외부 중합체 막에 의해 둘러싸인 고체 내부 매트릭스에 분산된다.

[0187] 적합한 내부 매트릭스로는, 제한되지 않지만, 폴리메틸메타크릴레이트, 폴리부틸-메타크릴레이트, 가소화되거나 가소화되지 않은 폴리비닐클로라이드, 가소화된 나일론, 가소화된 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 천연 고무, 폴리이소프렌, 폴리이소부틸렌, 폴리부타디엔, 폴리에틸렌, 에틸렌-비닐 아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸실록산, 실리콘 카보네이트 공중합체, 친수성 중합체, 예컨대 아크릴산 및 메타크릴산의 에스테르의 하이드로겔, 콜라겐, 가교결합된 폴리비닐 알코올, 및 가교결합되고 부분적으로 가수분해된 폴리비닐 아세테이트가 포함된다.

[0188] 적합한 외부 중합체 막으로는, 제한되지 않지만, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 에틸렌/프로필렌 공중합체, 에틸렌/에틸 아크릴레이트 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트 공중합체, 실리콘 고무, 폴리디메틸 실록산, 네오프렌 고무, 염소화된 폴리에틸렌, 폴리비닐클로라이드, 비닐 아세테이트, 비닐리덴 클로라이드, 에틸렌 및 프로필렌에 의한 비닐 클로라이드 공중합체, 이오노머 폴리에틸렌 테레프탈레이트, 부틸 고무 에피클로로하이드린 고무, 에틸렌/비닐 알코올 공중합체, 에틸렌/비닐 아세테이트/비닐 알코올 터폴리머(terpolymer), 및 에틸렌/비닐옥시 에탄올 공중합체가 포함된다.

[0189] **4.4. 입자 크기**

[0190] 본원에 약 2 μm 내지 약 12 μm 의 부피 칭량된 평균 직경(volume weighted mean diameter) D(4,3)를 갖는 화합물 1의 형태가 제공된다. 또한 약 1 μm 내지 약 3 μm 의 표면 칭량된 평균 직경 D(3,2)를 갖는 화합물 1의 형태가 제공된다. 추가로 본원에 약 5 μm 내지 약 26 μm 범위의 D₉₀ 입자 크기, 약 1 μm 내지 약 6 μm 범위의 D₅₀ 입자 크기, 약 0.1 μm 내지 약 1.5 μm 범위의 D₁₀ 입자 크기를 갖는 화합물 1의 형태가 제공된다.

[0191] **4.5. 키트**

[0192] 본원에 제공된 약학 조성물은 당분야의 숙련자에게 공지된 포장 물질을 사용하여 제품으로서 제공될 수 있다. 약학적 포장 물질의 예로는, 제한되지 않지만, 블리스터 팩(blister pack), 병, 관, 흡인기, 펌프, 백(bag), 바이알, 용기, 주사기, 점안기, 및 선택된 제형 및 투여와 치료의 의도된 방식에 적합한 임의의 포장 물질이 포함된다.

[0193] 본원에, 의사에 의해 사용될 경우, 적절한 양의 활성 구성성분을 피험체에게 투여함을 간편화시킬 수 있는 키트가 제공된다. 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 키트는 본원에 제공된 약학 제형의 투여 형태 및 용기를 포함한다.

[0194] 특정한 실시태양에서, 키트는 본원에 기재된 하나 이상의 다른 치료제(들)를 포함하는 용기중에, 본원에 제공된 약학 제형의 투여 형태를 포함하는 용기를 포함한다.

[0195] 본원에 제공된 키트는 활성 구성성분을 투여하기 위해 사용되는 장치를 추가로 포함할 수 있다. 이러한 장치의 예로는, 제한되지 않지만, 주사기, 바늘이 없는 주사기 드립 백(drip bag), 패치, 점안기 및 흡인기가 포함된다.

[0196] 본원에 제공된 키트는 활성 구성성분을 투여하기 위해 사용될 수 있는 약학적으로 허용가능한 비히클을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들면, 활성 구성성분이 비경구적 투여를 위해 재구성되어야 하는 고체 형태로 제공된다면, 키트는 활성 구성성분이 비경구적 투여에 적합하거나 경구 투여를 위한 현탁액으로서 재구성될 수 있는 미립자-부재 멸균 용액을 형성하도록 용해될 수 있는 적합한 비히클의 밀봉 용기를 포함할 수 있다. 약학적으로 허용가능한 비히클의 예로는, 제한되지 않지만 수성 비히클, 예컨대 제한되지 않지만, 주사 USP용 물, 염화 나트륨 주사, 링거 주사, 텍스트로스 주사, 텍스트로스 및 염화 나트륨 주사, 및 락테이트화된 링거 주사; 수혼화성 비히클, 예컨대 제한되지 않지만, 에틸 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 및 폴리프로필렌 글리콜; 및 비-수성 비히클, 예컨대 제한되지 않지만, 옥수수 오일, 목화씨 오일, 땅콩 오일, 참깨 오일, 에틸 올리에이트, 이소프로필 미리스테이트, 및 벤질 벤조에이트가 포함된다.

[0197] **5. 사용 방법**

[0198] 본원에 조기 번역 종결 또는 넌센스-중재된 mRNA 분해의 조절에 의해 호전되는 질환을 앓는 환자에게 효과량의 본원에 제공된 약학 조성물 또는 효과량의 본원에 제공된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조

산의 염을 투여하는 단계를 포함하는, 조기 번역 종결 또는 넌센스-중재된 mRNA 분해의 조절에 의해 호전되는 질환을 치료하거나 예방하거나 처치하는 방법이 제공된다.

- [0199] 추가로 본원에 넌센스 돌연변이와 연관된 질환을 앓는 환자에게 효과량의 본원에 제공된 약학 조성물 또는 효과량의 본원에 제공된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 염을 투여하는 단계를 포함하는, 넌센스 돌연변이와 연관된 질환을 치료하거나 예방하거나 처치하는 방법이 제공된다.
- [0200] 추가로 본원에 조기 중지 코돈과 연관된 질환을 앓는 환자에게 효과량의 본원에 제공된 약학 조성물 또는 효과량의 본원에 제공된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 염을 투여하는 단계를 포함하는, 조기 중지 코돈과 연관된 질환을 치료하거나 예방하거나 처치하는 방법이 제공된다.
- [0201] 특정한 실시태양에서, 본원에 조기 번역 종결 및/또는 넌센스-중재된 mRNA 분해를 나타내는 유전자와 연관된 임의의 질환을 치료하거나 예방하거나 처치하는 방법이 제공된다. 하나의 실시태양에서, 이러한 질환은 조기 중지 코돈으로부터 초래된 유전자의 발현 결함에 부분적으로 기인한다. 조기 번역 종결 및/또는 넌센스-중재된 mRNA 분해를 나타낼 수 있는 유전자 및 조기 번역 종결 및/또는 넌센스-중재된 mRNA 분해와 연관된 질환의 예는 미국 특허출원 제60/390,747호에서 찾아볼 수 있고, 이의 개시내용은 본원에 참고로 그의 전체가 인용된다.
- [0202] 특정한 실시태양에서, 본원에 유전자, 예컨대 본원에 기재된 유전자에서 넌센스 돌연변이와 연관된 질환을 갖거나, 가질 경향이 있거나, 갖기 쉬운 배아 또는 태아에서의 유전자에서 넌센스 돌연변이와 연관된 질환을 출생전에 치료하거나 예방하거나 처치하는 방법이 본원에 제공된다. 하나의 실시태양에서, 임신한 암컷에게 본원에 제공된 약학 조성물이 투여되고, 이를 통해 활성 구성성분은 임신한 암컷의 태반을 통해 배아 또는 태아에게 전달된다. 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물은 경구적으로 또는 비경구적으로 임신한 암컷에게 투여된다.
- [0203] 조기 번역 종결 및/또는 넌센스-중재된 mRNA 분해와 연관되거나 이의 억제에 의해 호전되는 안과 질환 또는 장애로는, 제한되지 않지만: 무홍채증, 맥락막 결여, 신장-안구결손 증후군, 레베르 선천성 흑암시(Lebers congenital amaurosis), 망막 색소변성증, 바데트-비들 증후군, 또는 어서 증후군이 포함된다.
- [0204] 추가로 본원에 넌센스 돌연변이를 포함하는 핵산 서열에 의해 인코딩되는 효과량의 기능성 번역초과 단백질(들)을 이것이 요구되는 피험체(예컨대 인간)에서 생산하는 방법이 제공되고, 이 방법은 피험체에게 효과량의 본원에 제공된 약학 조성물 또는 효과량의 본원에 제공된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 염을 투여하는 단계를 포함한다. 구체적인 실시태양에서, 핵산 서열은 안과적 증상과 연관된 유전자이다. 특정한 실시태양에서, 안과적 증상은 무홍채증, 맥락막 결여, 신장-안구결손 증후군, 레베르 선천성 흑암시, 망막 색소변성증, 바데트-비들 증후군, 녹내장, 중심와 형성부전, 백내장, 어서 증후군, 중추 청각 정보처리 장애, 맥락막 변성, 선천성 수정체 혼탁, 안압 상승, 삼출성 혈관 망막증, 홍채 형성부전, 각막병(각막 변성증), 시신경 형성부전, 망막 박리, 이차적 사시증 또는 수정체 혈관막이다. 또 다른 구체적인 실시태양에서, 안과적 증상은 어서 증후군 유형 2A이다. 몇몇 실시태양에서, 핵산 서열은 *PAX6* 유전자, *REPI* 유전자, *CHD7* 유전자, *PAX2* 유전자, 또는 *BBS2* 유전자이다. 기능성 번역초과 단백질(들)의 생산은 시험관내 검정에 의해 및/또는 동물 모델에서 평가될 수 있다. 예를 들면, 조기 번역 종결 및/또는 넌센스-중재된 mRNA 분해를 억제하는 화합물은 당분야의 숙련자에게 공지된 기법을 사용하여 식별될 수 있다. 예를 들어, "조기 번역 종결 및 넌센스 중재된 mRNA 분해를 조절하는 소분자를 식별하기 위한 방법(Methods for Identifying Small Molecules that Modulate Premature Translation Termination and Nonsense Mediated mRNA Decay)"이라는 명칭으로 2005년 10월 20일자로 공개된 미국 공개공보 제 2005/0233327호; "조기 번역 종결 및 넌센스 중재된 RNA 분해를 저해하는 화합물에 대한 검정 방법(Methods of Assaying for Compounds that Inhibit Premature Translation Termination and Nonsense Mediated RNA Decay)"이라는 명칭의 미국 특허 제6,458,538호; "조기 번역 종결 및 넌센스 중재된 RNA 분해를 저해하는 화합물에 대한 검정 방법"이라는 명칭으로 2003년 1월 9일자로 공개된 미국 공개공보 제 2003/0008317호; 및 "조기 번역 종결 및 넌센스 중재된 RNA 분해를 저해하는 화합물에 대한 검정 방법"이라는 명칭의 국제 특허출원 공개공보 제WO 2004/010106호를 참조하고, 이들 각각은 본원에 참고로 그의 전체가 인용된다. 특별히, 세포에 근거한 검정 및 세포-부재 검정이 조기 번역 종결 및/또는 넌센스-중재된 mRNA 분해를 억제하는 화합물의 식별을 위해 사용될 수 있다.
- [0205] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 방법에 의해 치료되거나, 예방되거나 처치되는 질환으로는 유전자(들)에서의 넌센스 돌연변이와 연관된 안과적 증상이 포함되고, 이 방법은 피험체에게 효과량의 본원에 제공된 약학 조성물 또는 효과량의 본원에 제공된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 염을 투여하는 단계를 포함한다. 구체적인 실시태양에서, 유전자(들)에서의 넌센스 돌연변이와 연관된 안과적 증상은 무홍채증,

맥락막 결여, 신장-안구결손 증후군, 레베르 선천성 흑암시, 망막 색소변성증, 바데트-비들 증후군, 녹내장, 중심와 형성부전, 백내장, 어서 증후군, 중추 청각 정보처리 장애, 맥락망막 변성, 선천성 수정체 혼탁, 안압 상승, 삼출성 혈관 망막증, 홍채 형성부전, 각막병(각막 변성증), 시신경 형성부전, 망막 박리, 이차적 사시증 또는 수정체 혈관막이다. 또 다른 구체적인 실시태양에서, 유전자(들)에서의 넌센스 돌연변이와 연관된 안과적 증상은 어서 증후군 유형 2A이다.

[0206] 구체적인 실시태양에서, 본 방법에 따라 예방되고/되거나 치료되는 안과적 증상은 넌센스 돌연변이(들)와 연관된 안과적 증상이다. 본 방법에 따라 예방되고/되거나 치료되는 안과적 증상의 예로는 무홍채증, 맥락막 결여, 신장-안구결손 증후군, 레베르 선천성 흑암시, 망막 색소변성증, 바데트-비들 증후군, 녹내장, 중심와 형성부전, 백내장, 어서 증후군, 중추 청각 정보처리 장애, 맥락망막 변성, 선천성 수정체 혼탁, 안압 상승, 삼출성 혈관 망막증, 홍채 형성부전, 각막병(각막 변성증), 시신경 형성부전, 망막 박리, 이차적 사시증 및 수정체 혈관막이 포함된다. 구체적인 실시태양에서, 어서 증후군은 어서 증후군 유형 2A이다.

[0207] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 방법에 의해 치료되거나, 예방되거나, 처치되는 질환은 무홍채증이다. 특정한 실시태양에서, 본원에 기재된 약학 조성물 또는 활성제는 무홍채증을 치료하기 위해 또 다른 치료법과 조합되어 사용된다. 구체적인 실시태양에서, 본원에 기재된 약학 조성물 또는 활성제에 더하여 사용되는 치료제는 동공축소제, 베타-차단제, 교감 신경 흥분제, 탄산 무수화 효소, 또는 프로스타글란딘(prostaglandin) 유사체이다. 구체적인 실시태양에서, 본원에 기재된 약학 조성물 또는 활성제로 무홍채증을 치료한 결과 1개, 2개 또는 그 이상의 다음과 같은 효과를 생성하였다: (i) 무홍채증의 위중성을 감소 또는 호전시킴; (ii) 무홍채증의 개시를 지연시킴; (iii) 무홍채증의 진행을 저해함; (iv) 피험체의 입원 기간을 단축시킴; (v) 피험체를 위한 입원 기간 길이를 단축시킴; (vi) 피험체의 생활의 질을 향상시킴; (vii) 무홍채증과 연관된 증후의 수를 감소시킴; (viii) 무홍채증과 연관된 증후(들)의 위중성을 감소 또는 호전시킴; (ix) 무홍채증과 연관된 증후의 기간을 단축시킴; (x) 무홍채증과 연관된 증후의 재발을 예방함; (xi) 무홍채증의 증후의 발진 또는 개시를 저해함; 및/또는 (xii) 무홍채증과 연관된 증후의 진행을 저해함. 무홍채증의 증후로는 백색증, 수정체 편위, 자발적 수정체 전위, 각막환, 원추 각막; 백내장, 녹내장, 안구 진탕, 사시, 시신경 형성부전, 맹증, 혼탁 각막, 시각 손상, 및 홍채의 부재 또는 부분적 부재가 포함된다. 넌센스 돌연변이와 연관된 무홍채증의 치료를 위한 제제의 효능을 결정하기에 유용한 동물 모델은 힐(Hill, R.) 등의 문헌[1991, "마우스 소안증은 쌍을 이룬것과 유사한 homeobox-함유 유전자에서의 돌연변이로부터 생성된다(Mouse Small eye results from mutations in a paired-like homeobox-containing gene)", *Nature* 354(6354):522-525] 및 그레고리-에반스(Gregory-Evans, C.) 등의 문헌["Pax6 투여량의 출생후 조작은 선천성 조직 기형 결함을 역전시킨다(Postnatal manipulation of Pax6 dosage reverses congenital tissue malformation defects)", *J. Clin. Invest.* Doi: 10.1172/JCI70462]에 기재된 모델이고, 이들 둘 다 참고로 본원에 그의 전체가 인용된다.

[0208] 하나의 실시태양에서, 무홍채증은 가족력 무홍채증이다. 또 다른 실시태양에서, 무홍채증은 특발성 무홍채증이다.

[0209] 하나의 실시태양에서, 무홍채증은 윌름스 종양-무홍채증-생식기 이상-발달 지연(WAGR: Wilms tumor-aniridia-genital anomalies-retardation) 증후군 또는 길레스피(Gillespie) 증후군과 연관된 증후이다.

[0210] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 방법에 의해 치료되거나, 예방되거나, 처치되는 질환은 맥락막 결여이다. 특정한 실시태양에서, 본원에 기재된 약학 조성물 또는 활성제는 맥락막 결여를 치료하기 위해 또 다른 치료법과 조합되어 사용된다. 구체적인 실시태양에서, 본원에 기재된 약학 조성물 또는 활성제로 맥락막 결여를 치료한 결과 1개, 2개 또는 그 이상의 다음과 같은 효과를 생성하였다: (i) 맥락막 결여의 위중성을 감소 또는 호전시킴; (ii) 맥락막 결여의 개시를 지연시킴; (iii) 맥락막 결여의 진행을 저해함; (iv) 피험체의 입원 기간을 단축시킴; (v) 피험체를 위한 입원 기간 길이를 단축시킴; (vi) 피험체의 생활의 질을 향상시킴; (vii) 맥락막 결여와 연관된 증후의 수를 감소시킴; (viii) 맥락막 결여와 연관된 증후(들)의 위중성을 감소 또는 호전시킴; (ix) 맥락막 결여와 연관된 증후의 기간을 단축시킴; (x) 맥락막 결여와 연관된 증후의 재발을 예방함; (xi) 맥락막 결여의 증후의 발진 또는 개시를 저해함; 및/또는 (xii) 맥락막 결여와 연관된 증후의 진행을 저해함. 맥락막 결여의 증후로는 야맹증, 주변 시각 손상 및 중심 시각 손상이 포함된다.

[0211] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 방법에 의해 치료되거나, 예방되거나, 처치되는 질환은 신장-안구결손 증후군이다. 특정한 실시태양에서, 본원에 기재된 약학 조성물 또는 활성제는 신장-안구결손 증후군을 치료하기 위해 또 다른 치료법과 조합되어 사용된다. 구체적인 실시태양에서, 본원에 기재된 약학 조성물 또는 활성제로 신장-안구결손 증후군을 치료한 결과 1개, 2개 또는 그 이상의 다음과 같은 효과를 생성하였다: (i) 신장-안구

결손 증후군의 위중성을 감소 또는 호전시킴; (ii) 신장-안구결손 증후군의 개시를 지연시킴; (iii) 신장-안구결손 증후군의 진행을 저해함; (iv) 피험체의 입원 기간을 단축시킴; (v) 피험체를 위한 입원 기간 길이를 단축시킴; (vi) 피험체의 생활의 질을 향상시킴; (vii) 신장-안구결손 증후군과 연관된 증후의 수를 감소시킴; (viii) 신장-안구결손 증후군과 연관된 증후(들)의 위중성을 감소 또는 호전시킴; (ix) 맥락막 결여와 연관된 증후의 기간을 단축시킴; (x) 신장-안구결손 증후군과 연관된 증후의 재발을 예방함; (xi) 맥락막 결여의 증후의 발전 또는 개시를 저해함; 및/또는 (xii) 신장-안구결손 증후군과 연관된 증후의 진행을 저해함. 신장-안구결손 증후군과 연관된 증후로는 시신경의 이형성, 공막의 포도종, 망막의 얇아짐, 근시, 및 시신경 낭포가 포함된다.

[0212] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 방법에 의해 치료되거나, 예방되거나, 처치되는 질환은 망막 색소변성증이다. 특정한 실시태양에서, 본원에 기재된 약학 조성물 또는 활성제는 망막 색소변성증을 치료하기 위해 또 다른 치료법과 조합되어 사용된다. 구체적인 실시태양에서, 본원에 기재된 약학 조성물 또는 활성제로 망막 색소변성증을 치료한 결과 1개, 2개 또는 그 이상의 다음과 같은 효과를 생성하였다: (i) 망막 색소변성증의 위중성을 감소 또는 호전시킴; (ii) 망막 색소변성증의 개시를 지연시킴; (iii) 망막 색소변성증의 진행을 저해함; (iv) 피험체의 생활의 질을 향상시킴; (v) 망막 색소변성증과 연관된 증후의 수를 감소시킴; (vi) 망막 색소변성증과 연관된 증후(들)의 위중성을 감소 또는 호전시킴; (vii) 망막 색소변성증과 연관된 증후의 기간을 단축시킴; (viii) 망막 색소변성증과 연관된 증후의 재발을 예방함; (ix) 망막 색소변성증의 증후의 발전 또는 개시를 저해함; 및/또는 (x) 망막 색소변성증과 연관된 증후의 진행을 저해함. 망막 색소변성증과 연관된 증후로는 간상체(rod) 변성, 밤시각 손상, 터널 시각(tunnel vision), 및 맹증이 포함된다.

[0213] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 방법에 의해 치료되거나, 예방되거나, 처치되는 질환은 바데트-비들 증후군이다. 특정한 실시태양에서, 본원에 기재된 약학 조성물 또는 활성제는 바데트-비들 증후군을 치료하기 위해 또 다른 치료법과 조합되어 사용된다. 구체적인 실시태양에서, 본원에 기재된 약학 조성물 또는 활성제로 바데트-비들 증후군을 치료한 결과 1개, 2개 또는 그 이상의 다음과 같은 효과를 생성하였다: (i) 바데트-비들 증후군의 위중성을 감소 또는 호전시킴; (ii) 바데트-비들 증후군의 개시를 지연시킴; (iii) 바데트-비들 증후군의 진행을 저해함; (iv) 피험체의 생활의 질을 향상시킴; (v) 바데트-비들 증후군과 연관된 증후의 수를 감소시킴; (vi) 망막 색소변성증과 연관된 증후(들)의 위중성을 감소 또는 호전시킴; (vii) 바데트-비들 증후군과 연관된 증후의 기간을 단축시킴; (viii) 바데트-비들 증후군과 연관된 증후의 재발을 예방함; (ix) 바데트-비들 증후군의 증후의 발전 또는 개시를 저해함; 및/또는 (x) 바데트-비들 증후군과 연관된 증후의 진행을 저해함. 바데트-비들 증후군과 연관된 증후로는 간상체-추상체 위축, 시각 손상, 및 야맹증이 포함된다.

[0214] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 방법에 의해 치료되거나, 예방되거나, 처치되는 질환은 어서 증후군이다. 특정한 실시태양에서, 본원에 기재된 약학 조성물 또는 활성제는 어서 증후군을 치료하기 위해 또 다른 치료법과 조합되어 사용된다. 구체적인 실시태양에서, 본원에 기재된 약학 조성물 또는 활성제로 어서 증후군을 치료한 결과 1개, 2개 또는 그 이상의 다음과 같은 효과를 생성하였다: (i) 어서 증후군의 위중성을 감소 또는 호전시킴; (ii) 어서 증후군의 개시를 지연시킴; (iii) 어서 증후군의 진행을 저해함; (iv) 피험체의 생활의 질을 향상시킴; (v) 어서 증후군과 연관된 증후의 수를 감소시킴; (vi) 어서 증후군과 연관된 증후(들)의 위중성을 감소 또는 호전시킴; (vii) 어서 증후군과 연관된 증후의 기간을 단축시킴; (viii) 어서 증후군과 연관된 증후의 재발을 예방함; (ix) 어서 증후군의 증후의 발전 또는 개시를 저해함; 및/또는 (x) 어서 증후군과 연관된 증후의 진행을 저해함. 어서 증후군과 연관된 증후로는 감소된 밤시각이 포함된다. 구체적인 실시태양에서, 어서 증후군은 어서 증후군 유형 2A이다.

[0215] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 방법은 본원에 제공된 약학 조성물 또는 본원에 제공된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 염을 식 1X, 1X, 2X에 따라 24 시간의 기간내에 3회의 투약량으로 출생 전에 전신으로 투여함을 포함하고, 여기서 X는 활성제의 특별한 초기 투약량(예를 들어, 4 mg/kg, 7 mg/kg, 10 mg/kg 또는 20 mg/kg)이다. 구체적인 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물 또는 본원에 제공된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 염은 수 일, 수 주, 수 개월, 또는 수 년 동안 활성제 약 2 mg/kg 내지 약 6 mg/kg(예를 들어, 4 mg/kg), 약 2 mg/kg 내지 약 6 mg/kg(예를 들어, 4 mg/kg) 및 약 6 mg/kg 내지 약 10 mg/kg(예를 들어, 8 mg/kg)의 투약량으로 24 시간의 기간 동안 3회 연속적으로 투여된다. 또 다른 구체적인 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물 또는 본원에 제공된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 염은 수 주, 수 개월, 또는 수 년 동안 활성제 약 5 mg/kg 내지 약 9 mg/kg(예를 들어, 7 mg/kg), 약 5 mg/kg 내지 약 9 mg/kg(예를 들어, 7 mg/kg) 및 12 mg/kg 내지 약 16 mg/kg(예를 들어, 14 mg/kg)의 투약량으로 24 시간의 기간 동안 3회 연속적으로 투여된다. 구체적인 실시태양에서, 본원에

제공된 약학 조성물 또는 본원에 제공된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 염은 수 일, 수 주, 수 개월, 또는 수 년 동안 활성제 약 8 mg/kg 내지 약 12 mg/kg(예를 들어, 10 mg/kg), 약 8 mg/kg 내지 약 12 mg/kg(예를 들어, 10 mg/kg) 및 약 18 mg/kg 내지 약 22 mg/kg(예를 들어, 20 mg/kg)의 투약량으로 24 시간의 기간 동안 3회 연속적으로 투여된다. 구체적인 실시태양에서, 본원에 제공된 약학 조성물 또는 본원에 제공된 3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 염은 수 일, 수 주, 수 개월, 또는 수 년 동안 활성제 약 18 mg/kg 내지 약 22 mg/kg(예를 들어, 20 mg/kg), 약 18 mg/kg 내지 약 22 mg/kg(예를 들어, 20 mg/kg) 및 약 38 mg/kg 내지 약 42 mg/kg(예를 들어, 40 mg/kg)의 투약량으로 24 시간의 기간 동안 3회 연속적으로 투여된다. 활성제가 투여되는 각각의 24 시간 기간에서, 이는 대략 6-, 6, 및 12-시간 간격으로 3회 투여된다(예를 들어, 아침 식사 후 7:00 AM, 점심 식사 후 1:00 PM, 및 저녁 식사 후 7:00 PM). 연속적인 출생 전 치료법은 바람직하게는 안과 질환의 치료, 예방 또는 처치를 위해 사용된다.

[0216] 특정한 실시태양에서, 본원에 제공된 방법은 적어도 약 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 12 또는 24 시간 또는 그 이상 동안 환자에서 약 0.1 µg/ml, 약 0.5 µg/ml, 약 2 µg/ml, 약 5 µg/ml, 약 10 µg/ml, 약 20 µg/ml, 약 25 µg/ml, 약 40 µg/ml, 약 50 µg/ml, 약 100 µg/ml, 약 150 µg/ml, 약 200 µg/ml, 약 250 µg/ml 또는 약 500 µg/ml를 초과하는 화합물 1의 혈장 농도를 유지함을 포함한다. 혈장중 화합물 1의 수준은, 예를 들면, 고성능 액체 크로마토그래피(HPLC: high performance liquid chromatography)에 의해 측정될 수 있다.

[0217] 또 다른 실시태양에서, 본원에 제공된 방법은 약 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 8, 12 또는 24 시간 또는 그 이상 동안 환자에서 약 0.1 µg/ml 내지 약 500 µg/ml, 약 2 µg/ml 내지 약 40 µg/ml, 약 2 µg/ml 내지 약 20 µg/ml, 약 2 µg/ml 내지 약 10 µg/ml 또는 약 10 µg/ml 내지 약 20 µg/ml의 화합물 1의 혈장 농도를 유지함을 포함한다.

[0218] 필요한 환자에게 투여되는 약학 조성물 또는 활성제의 양은 해당 환자의 실제 체중 또는 해당 환자 집단(예를 들어, 성인 및 어린이를 포함하여, 백인 남성, 백인 여성, 아프리카계 미국 남성, 아프리카계 미국 여성, 아시아계 남성 또는 아시아계 여성)의 평균 체중에 기초하거나, 이에 기초하여 계산될 수 있음을 알아야 한다.

[0219] **6. 실시예**

[0220] 하기 실시예는 예시로서 제공되고 제한되지 않는다. 하기 약어는 상세한 설명 및 실시예에서 사용된다:

[0221]	약어	의미
[0222]	2-PrOH	2-프로판올
[0223]	ACN	아세토니트릴
[0224]	DCM	디클로로메탄
[0225]	DVS	동적 증기 수착
[0226]	EMA	원소 분석
[0227]	EtOAc	에틸 아세테이트
[0228]	EtOH	에탄올
[0229]	FaSSIF	공복-상태의 자극된 장액
[0230]	FeSSIF	공급-상태의 자극된 장액
[0231]	FT-라만	푸리에(Fourier)-변환 라만 분광분석
[0232]	HCl	염산염
[0233]	HPLC	고 성능 액체 크로마토그래피
[0234]	NaOH	수산화 나트륨
[0235]	SIF	자극된 장액
[0236]	TBME	3급-부틸 메틸 에테르

- [0237] NMR 핵 자기 공명
- [0238] RH/r.h. 상대 습도
- [0239] THF 테트라하이드로푸란
- [0240] PXRD 분말 X-선 회절

[0241] **6.1. 염/공-결정 형성제**

[0242] 화합물 1의 용해도, pKa 및 화학적 구조에 기초하여, 염 제조를 위해 하기 표 1에 열거된 염/공-결정 형성제를 공동으로 선택하였다.

[0243] [표 1]

[0244] 염/공-결정 형성제

염/공-결정 형성제	약어	공급원	화학식	Mw (g/몰)
L-아르기닌	ARG	플루카 (Fluka)	C ₆ H ₁₄ N ₄ O ₂	174.2
히스티딘	HIS	플루카	C ₆ H ₉ N ₃ O ₂	155.16
L-라이신	LYS	플루카	C ₆ H ₁₄ N ₂ O ₂	146.19
메톡시화 마그네슘	Mg	플루카	C ₂ H ₆ MgO ₂	86.38
수산화 칼륨	K	플루카	KOH	56.11
트로메타민	TRO	ABCR	NaOH	40

[0245]

[0246] **6.2. 선택된 염/공-결정의 특징화에 대한 개요**

[0247] [표 2]

[0248] 선택된 염/공-결정의 특징화(용어 염#은 지시된 유형의 제 1 또는 제 2 염의 형성을 지칭함)

염#	수성 용해도 ¹⁾	흡습도 ²⁾	결정화도 ³⁾	수화물 형성	비고
칼륨 1	57	+7.81 (흡습성)	+	경향있음 (EMA, DVS)	모노(mono)-염
나트륨 1	22	+19.52 (매우 흡습성)	++	경향있음 (EMA, DVS ⁴⁾)	모노-염
트로메탄 1	18	+3.59 (흡습성)	+++	결론내지 못함	결론내지 못함
L-라이신 1	15	+1.15 (약간 흡습성)	+++	발견되지 않음	모노-염
마그네슘 2	0.44	+13.10 (흡습성)	++	경향있음 (EMA, DVS)	헤미(hemi)-염

1) mg/ml로 제공되는 값
 2) 0→85% r.h. 범위에서의 질량 변화(중량%)
 3) PXRD로부터 추정되는 결정화도: +++ = 높음, ++ = 양호함, + 낮음
 4) 몇몇 수화물에 대한 강한 지시

[0249]

[0250] **6.3. 증발 실험**

[0251] 유리산 및 각각의 염/공-결정 형성제의 스톱 용액을 선택된 용매에서 제조하였다(표 3 참조, 여기서 농도는 몰/ℓ 로 제시되고 용어 "N/A"는 특정 스톱 용액이 제조되지 않았음을 지시함). 표 3에 열거된 용매에 더하여, 물에서 용매화된 L-아르기닌, L-히스티딘, L-라이신, 수산화 칼륨 및 수산화 나트륨의 스톱 용액을 각각 또한 0.050 몰/ℓ 의 농도로 제조하였다.

[0252] N₂ 흐름(약 0.4 ℓ/분)하에 실온에서 용매의 증발에 의해 결정화를 수행하였다. 생성된 고체를 외관 검사 및 라만 현미경에 의해 검사하였다.

[0253] [표 3]

형태	아세톤	EtOH	THF	MeOH	MeOH/CH ₂ Cl ₂
화합물 1 유리산	0.050	0.004	0.050	N/A	0.011
메톡시화 마그네슘	0.050	0.050	0.050	0.050	N/A
트로메타민	0.050	0.050	0.050	0.050	N/A

[0254]

[0255] **6.4. 슬러리 실험**

[0256] 용매의 제 2 세트를 상 평형(슬러리) 실험을 위해 선택하였다. 0.05 ml의 용매를 증발 실험의 나머지에 첨가하였다. MTP를 실온에서 에펜도르프 써모-믹서(Eppendorf Thermo-Mixer) 상에서 수 일 동안 진탕시켰다. 용매를 N₂ 흐름하에(약 0.4 l/분; 2 일) 실온에서 제거하였다. 생성된 고체를 외관 검사 및 라만 현미경으로 검사하였다.

[0257] **6.5. 결정화 실험**

[0258] 달리 구체화되지 않는 한, 표 4에 제시된 모든 실험을 주변 실험실 조건하에 실행하였다. 플루카, 알드리치(Aldrich) 또는 ABCR 분석용 등급 용매를 사용하였다. 모든 용매(물 제외)를 사용 전에 3 또는 4 Å의 기공 크기를 갖는 분자체 상에서 건조시켰다.

[0259] 시험 방법:

방법	수행된 분석 시험
1	라만; FT-라만; PXRD; ¹ H-NMR(DMSO- <i>d</i> ₆)
2	FT-라만; PXRD; ¹ H-NMR(DMSO- <i>d</i> ₆)
3	FT-라만; PXRD; ¹ H-NMR(DMSO- <i>d</i> ₆);DVS; 수성 용해도
4	FT-라만; PXRD; ¹ H-NMR(D ₂ O/CD ₃ CN)
5	FT-라만; PXRD; ¹ H-NMR(D ₂ O);DVS; 수성 용해도
6	FT-라만; PXRD
7	FT-라만

[0260]

[0261] [표 4a]

[0262] 결정화 실험 세부사항

형태	방법	설명 및 시험 결과
화합물 1 (형태 A)	1	화합물 1(2 g) 결과: 라만: 유리산에 상응함; FT-라만: 유리산에 상응함; PXRD: 화합물 1(형태 A)에 상응함; ¹ H-NMR: 유리산에 상응함
화합물 1 (형태 A) 마그네슘 염 1	6	화합물 1(154.6 mg)을 1:3(부피/부피) MeOH/DCM(16 ml)에 용해시키고; 메톡시화 마그네슘(MgMo)(754 μl, 0.7 몰/l)을 첨가하고; 이어서 용매를 질소 흐름(80 ml/분)하에 증발시켰다. 결과: FT-라만: 마그네슘 염 1에 상응함; PXRD: 비결정질 형태에 상응함
화합물 1 (형태 A) 칼륨 염 1	3	화합물 1(152.1 mg)을 THF(5 ml)에 용해시키고; 수성 수산화 칼륨(1.06 ml, 0.5 몰/l)을 첨가하고; 이어서 용매를 질소 흐름(80 ml/분)하에 증발시켰다. 결과: FT-라만: 칼륨 염 1에 상응함; PXRD: 부분적으로 결정질인 형태; ¹ H-NMR: 형태 A에 상응함, 산성 H는 검출되지 않음; DVS: 흡습성 샘플, 수화물 형성; 수성 용해도: 57.00 mg/ml, pH 9.2
화합물 1 (형태 A) 칼륨 염 2	6	칼륨 염 1(28.5 mg)을 물(0.2 ml)에 현탁시키고 5 분 동안 초음파처리하고; 이어서 25°C에서 진탕시키고 500 rpm에서 20 시간 동안 원심분리하고; 수득된 농후한 현탁액에 물(0.05 ml)을 첨가하고; 혼합물을 25°C에서 진탕시키고 500 rpm에서 4 시간 동안 원심분리하고; 이어서 0.1 μm PVDF 원심분리 필터 장치를 통해 여과하였다(25°C, 15000 rpm, 5 분). 결과: FT-라만: 칼륨 염 1에 상응함; PXRD: 칼륨 염 1의 패턴에 상응함
화합물 1 (형태 A) 나트륨 염 1	3	화합물 1(153.1 mg)을 EtOH(40 ml)에 용해시키고; 수성 수산화 나트륨의 용액(5.3 ml, 0.1 몰/l)을 첨가하고; 이어서 용매를 질소 흐름(80 ml/분)하에 증발시켰다. 결과: FT-라만: 나트륨 염 1에 상응함; 수성 용해도 결정은 후-DVS 나트륨 염 1에 상응하는 스펙트럼을 나타내고, 둘 다의 신규 형태 또는 혼합물에 상응하고; PXRD: 결정질 샘플; ¹ H-NMR: 형태 A에 상응함, 산성 H는 검출되지 않음; DVS: 흡습성 샘플, 수화물 형성; 수성 용해도: 22.22 mg/ml, pH 8.3
화합물 1 (형태 A) 나트륨 염 2	6	나트륨 염 1(20.2 mg)을 물(0.2 ml)에 현탁시키고; 혼합물을 5 분 동안 초음파처리하고; 이어서 25°C에서 진탕시키고 500 rpm에서 1 일 동안 원심분리하고; 생성물을 0.1 μm PVDF 원심분리 필터 장치를 통해 여과하였다(25°C, 15000 rpm, 5 분). 결과: FT-라만: 신규한 형태 또는 형태들의 혼합물을 보여줌; PXRD: 결정질 샘플

[0263]

[0264] [표 4b]

형태	방법	설명 및 시험 결과
화합물 1 (형태 A) 트로메타민 염 1	3	화합물 1(154.5 mg)을 아세톤(40 ml)에 용해시키고; 트로메타민(67.5 mg)을 첨가하고 혼합물을 MeOH(4 ml)에 용해시키고; 이어서 용매를 질소 흐름(80 ml/분)하에 증발시켰다. 결과: FT-라만: 트로메타민 염 4에 상응함; 수성 용해도 스펙트럼은 불순물을 보여줌; 후-DVS 스펙트럼은 추가적인 불순물을 보여줌; PXRD: 결정질 샘플; ¹ H-NMR: 형태 A 및 불순물을 갖는 TRO에 상응함; DVS: 흡습성 샘플; 수성 용해도
화합물 1 (형태 A) 트로메타민 염 2	6	트로메타민 염 1(20.3 mg)을 물(0.2 ml)에 현탁시키고; 혼합물을 5 분 동안 초음파처리하고; 이어서 25°C에서 진탕시키고, 500 rpm에서 1 일 동안 원심분리하고; 생성물을 0.1 μm PVDF 원심분리 필터 장치를 통해 여과하였다(25°C, 15000 rpm, 5 분). 결과: FT-라만: 불순물이 더 적은 트로메타민 염 1에 상응함; PXRD: 상이한 배향을 갖는 트로메타민 염 1에 상응함
화합물 1 (형태 A) L-라이신 염 1	5	화합물 1(143.4 mg)을 THF(5 ml)에 용해시키고; 물(1 ml)에 용해된 L-라이신(LYS)(71.3 mg)을 첨가하고; 용매를 질소 흐름(80 ml/분)하에 증발시켰다.
화합물 1 (형태 A) L-라이신 염 2	6	L-라이신 염 1(8.8 mg)을 물(0.1 ml)에 현탁시키고; 혼합물을 5 분 동안 초음파처리하고; 이어서 25°C에서 진탕시키고, 500 rpm에서 1 일 동안 원심분리하고; 생성물을 0.1 μm PVDF 원심분리 필터 장치를 통해 여과하였다(25°C, 15000 rpm, 5 분).
화합물 1 (형태 A) 마그네슘 염 2	3	화합물 1(150.7 mg)을 THF (5 ml)에 용해시키고; 수성 수산화 마그네슘(32.1 mg, 0.7 ml/l)의 용액을 첨가하고; 용매를 부분적으로 질소 흐름(80 ml/분)하에 증발시키고; 생성된 침전물을 진공하에 건조시켰다. 결과: FT-라만: 스펙트럼은 마그네슘 염 1에 상응함; PXRD: 결정질 형태; ¹ H-NMR: 흡습성을 갖는 화합물 1 형태 A에 상응함, 수화물 형태
화합물 1 (형태 A) 마그네슘 염 3	6	마그네슘 염 2(33.1 mg)을 물(0.1 ml)에 현탁시키고; 혼합물을 5 분 동안 초음파처리하고; 이어서 25°C에서 진탕시키고, 500 rpm에서 20 시간 동안 원심분리하고; 생성된 생성물을 농후한 현탁액으로 수득하고; 물(0.05 ml)을 첨가하고; 혼합물을 25°C에서 진탕시키고, 500 rpm에서 4 시간 동안 원심분리하고; 이어서 0.1 μm PVDF 원심분리 필터 장치를 통해 여과하였다(25°C, 15000 rpm, 5 분). 결과: FT-라만: 스펙트럼은 마그네슘 염 2에 상응함; PXRD: 마그네슘 염 2에 상응함
화합물 1 (형태 A) 트로메타민 염 3	7	화합물 1(150.6 mg)을 아세톤(30 ml)에 용해시키고; 물(2 ml)에 용해된 트로메타민(62.7 mg)을 첨가하고; 용매를 질소 흐름(80 ml/분)하에 증발시켰다. 결과: FT-라만: 트로메타민, 화합물 1, 및 화합물 1의 트로메타민 염의 비화합량론적 혼합물에 상응함

[0265]

[0266] [표 4c]

형태	방법	설명 및 시험 결과
화합물 1 (형태 A) 마그네슘 염 4	6	화합물 1(148.1 mg)을 THF(5 mL)에 용해시키고; 물(3 mL)에 용해된 수산화 마그네슘(31.1 mg)의 수성 용액을 첨가하여 혼합시 백색 침전물을 형성하였고; 용매를 질소 흐름(80 mL/분)하에 증발시켰다. 결과: PXRD: 결정질 형태; 마그네슘 염 2와 유사하고, 추가적인 반사를 가짐; FT-라만: 스펙트럼은 마그네슘 염 2에 유사하고, 추가적인 밴드를 가짐
화합물 1 (형태 A) 트로메타딘 염 4	6	화합물 1(151.6 mg)을 THF(5 mL)에 용해시키고; MeOH(5 mL)에 용해된 트로메타딘(63.0 mg)을 첨가하고; 용매를 질소 흐름(80 mL/분)하에 증발시켰다. 결과: PXRD: 트로메타딘, 화합물 1 및 화합물 1의 트로메타딘 염의 비화학량론적 혼합물과 유사하고, 일부 반사가 소실됨; FT-라만: 트로메타딘, 화합물 1 및 화합물 1의 트로메타딘 염의 비화학량론적 혼합물에 상응함
화합물 1 (형태 A) 트로메타딘 염 5	6	화합물 1(155.2 mg)을 아세톤(40 mL)에 용해시키고; MeOH(5 mL)에 용해된 트로메타딘(63.1 mg)을 첨가하고; 용매를 질소 흐름(80 mL/분)하에 증발시켰다. 결과: PXRD: 트로메타딘, 화합물 1 및 화합물 1의 트로메타딘 염의 비화학량론적 혼합물에 상응함; FT-라만: 트로메타딘, 화합물 1 및 화합물 1의 트로메타딘 염의 비화학량론적 혼합물에 상응함
화합물 1 (형태 A) L-아르기닌 염	4	화합물 1(149.1 mg)을 EtOH(20 mL)에 현탁시키고; 혼합물을 5 분 동안 초음파처리하고; 이어서 물(2 mL)에 용해된 L-아르기닌(ARG)(93.5 mg)을 첨가하여 투명한 용액을 제공하고; 용매를 질소 흐름(80 mL/분)하에 절반의 부피로 증발시키고; 생성된 고체 잔사를 남은 용매로부터 분리하였다. 결과: FT -라만: L-아르기닌 염 1에 상응함; PXRD: 결정질 형태; ¹ H-NMR: 화합물 1 및 L-아르기닌 염에 상응함
화합물 1 (형태 A) L-히스티딘 염 1	6	화합물 1(150.0 mg)을 EtOH(20 mL)에 현탁시키고; 혼합물을 5 분 동안 초음파처리하고; 이어서 물(4 mL)에 용해된 L-히스티딘(HIS)(82.0 mg)을 첨가하여 현탁액을 제공하고; 용매 부피를 질소 흐름(80 mL/분)하에 감소시키고; 생성된 생성물을 0.45 μm PVDF 원심분리 필터 장치를 통해 여과시켰다. 결과: FT-라만: 샘플을 2-PrOH (1 mL)에 현탁시키고, 혼합물을 5 분 동안 초음파처리하고; 이어서 5 일 동안 교반하고; 70°C로 1 시간 동안 가열하고, 실온으로 천천히 냉각시킨 결과, 스펙트럼이 L-히스티딘 염 1에 상응함; PXRD: 화합물 1 및 L-히스티딘의 혼합물에 상응하는 스펙트럼을 갖는 결정질 형태
화합물 1 (형태 A) L-히스티딘 염 2	7	화합물 1(156.3 mg)을 THF(5 mL)에 용해시키고; 물(4 mL)에 용해된 L-히스티딘(HIS)(86.7 mg)을 첨가하여 혼탁한 용액을 제공하고; 혼합물을 5 분 동안 초음파처리하고; 5 일 동안 교반하고; 이어서 0.2 μm PTFE 원심분리 필터 장치를 통해 여과하였다. 결과: FT-라만: 스펙트럼은 L-히스티딘에 상응하고, 흔적량의 화합물 1을 가짐

[0267]

[0268] [표 4d]

형태	방법	설명 및 시험 결과
화합물 1 (형태 A) L-히스티딘 염 3	7	화합물 1(155.4 mg)을 MeOH(1 ml)에 현탁시키고; 물(2 ml)에 현탁된 L-히스티딘(86.7 mg)을 첨가하여 혼탁한 용액을 제공하고; 용액을 5 분 동안 초음파처리하고; 5 일 동안 교반하고; 이어서 0.2 μm PTFE 원심분리 필터 장치를 통해 여과하고; 현탁액을 70 °C로 1 시간 동안 가열한 다음, 실온으로 천천히 냉각시켰다. 결과: FT-라만: 스펙트럼은 화합물 1 및 L-히스티딘에 상응함
화합물 1 (형태 A) L-히스티딘 염 4	7	화합물 1(151.6 mg)을 EtOH(4 ml)에 현탁시키고; 물(2 ml)에 현탁된 L-히스티딘(81.3 mg)을 첨가하여 혼탁한 용액을 제공하고; 용액을 5 분 동안 초음파처리하고; 5 일 동안 교반하고; 이어서 0.2 μm PTFE 원심분리 필터 장치를 통해 여과하고; 현탁액을 70 °C로 1 시간 동안 가열한 다음, 실온으로 천천히 냉각시켰다. 결과: FT-라만: 스펙트럼은 화합물 1 및 L-히스티딘에 상응함
화합물 1 (형태 A) L-히스티딘 염 5	7	화합물 1(151.8 mg)을 MeCN(3 ml)에 현탁시키고; 물(2 ml)에 현탁된 L-히스티딘(84.5 mg)을 첨가하여 혼탁한 용액을 제공하고; 용액을 5 분 동안 초음파처리하고; 5 일 동안 교반하고; 이어서 0.2 μm PTFE 원심분리 필터 장치를 통해 여과하고; 현탁액을 70 °C로 1 시간 동안 가열한 다음, 실온으로 천천히 냉각시켰다. 결과: FT-라만: 스펙트럼은 화합물 1 및 L-히스티딘에 상응함

[0269]

[0270] **6.6. 스케일-업(Scale-Up) 실험**

[0271] **6.6.1. 마그네슘 염 1 및 2(Mg)**

[0272] 규모 확대된 실험에서, 결정질 및 비결정질 형태가 발견되었다

[0273] 마그네슘 염 1을 MeOH/CH₂Cl₂로부터의 증발에 의해 제조하였다. 라만 스펙트럼은 도 1에 제시되고: PXRD는 비결정질 형태를 보여준다(도 2 참조).

[0274] 마그네슘 염 2를 THF/H₂O로부터의 침전에 의해 제조하였다. 라만 스펙트럼은 비결정질 형태 마그네슘 염 1과 유사한 밴드 패턴을 보여준다(도 1 참조). 도 2에서 PXRD 패턴은 결정질 형태를 나타낸다. ¹H-NMR 분석은 샘플의 화학적 무결성을 확인시켰다.

[0275] **6.6.2. 칼륨 염 1(K)**

[0276] 칼륨 염 1을 THF/H₂O로부터의 증발에 의해 제조하였다. 라만 스펙트럼은 도 3에 제시된다. 도 4에서 PXRD 패턴은 부분적으로 결정질인 샘플을 나타낸다. ¹H-NMR 분석은 샘플의 화학적 무결성을 확인시켰다.

[0277] **6.6.3. 나트륨 염 1(Na)**

[0278] 나트륨 염 1을 EtOH/H₂O로부터의 증발에 의해 제조하였다. 나트륨 염 1의 라만 스펙트럼을 재생하였다(도 5 참조). 도 6에서 PXRD 패턴은 결정질 염을 나타낸다. ¹H-NMR 분석은 샘플의 화학적 무결성을 확인시켰다.

[0279] **6.6.4. 트로메타민 염 1(TRO)**

[0280] 트로메타민 염 1을 아세톤/MeOH로부터의 증발에 의해 제조하였다. 라만 스펙트럼은 도 7에 제시된다. 도 8에서 PXRD 패턴은 결정질 형태를 나타낸다. ¹H-NMR 분석은 트로메타민, 메탄올 및 흔적량의 공지되지 않은 불순물, 예를 들어, 분해 생성물의 존재하에서의 화합물 1 유리산의 화학적 무결성을 확인시켰다(도 9). 샘플이 화합물 1을 함유하는 반면(¹H-NMR), 트로메타민은 추가적인 성분들의 존재하에 화학량론적 1:1 비로 존재하지 않았다(화합물 1/0.5 TRO/0.5 MeOH/0.5 H₂O). DVS 결과로부터 시험된 샘플에서 3%의 전체 중량 손실이 있음을 알 수 있었고(도 19), 이는 높은 상대 습도에서 메탄올의 손실 또는 수화물의 형성을 나타내며, 따라서 각각 4%(메탄올의 손실) 또는 2%(메탄올의 손실 및 물에 의한 대체)의 전체 중량 손실을 유도한다.

[0281] 라만 분광분석 및 ¹H-NMR에 의한 트로메타민 염에 대한 피크의 상관관계는 모호하였고, 화합물 1과의 강력한 상호작용은 순수한 기준물과 비교하여 작은 밴드/피크 전이를 보여주었다. 트로메타민 및 메탄올의 기준 라만 및 ¹H-NMR 스펙트럼은 동일한 범위에 밴드/피크를 보여준다. 이와 같이, 관찰된 밴드/피크 위치는 염/공-결정 형

성과 함께 트로메타민 또는 메탄올에 의한 용매화물 형성을 나타낼 수 있다. 1종 또는 나머지 종으로의 전이된 밴드/피크의 할당은 불가능하였다.

[0282] 밴드 전이는 라만 스펙트럼에서 관찰되었다. 트로메타민의 몇몇 특징적인 밴드가 동일한 파장 범위에서 나타났지만; 염 또는 용매화물에서 이들 밴드는 전이되었다.

[0283] 유사하게, ¹H-NMR 스펙트럼에서, 피크 전이는 메탄올과 동일한 범위에 위치한 트로메타민의 특징적 피크에 의해 관찰되었다.

[0284] 도 10은 유리산 및 트로메타민으로부터 제조된 모든 샘플의 PXRD 패턴을 도시한다. 모든 패턴은 공동으로 많은 반사를 갖고, 1종 또는 나머지 종은 하나 이상의 패턴에서 소실된다. 동일한 2θ 위치에서 강한 강도 변화는 상이한 패턴 사이에서 관찰된다. 모든 샘플이 동일한 상-순수 물질인 경우, 이는 강한 바람직한 배향 효과를 지시한다. 더욱 그럴듯 하게는, 이는 상이한 혼합 비의 둘 이상의 형태에 기인한다. 여전히, 바람직한 배향 효과는 상황을 복잡하게 할 수 있다.

[0285] **6.6.5. L-라이신 염 1(LYS)**

[0286] L-라이신 염 1을 THF/H₂O로부터의 증발에 의해 성공적으로 제조하였다. 라만 스펙트럼은 도 11에 제시된다. 도 12에서 PXRD 패턴은 결정질 염을 나타낸다. ¹H-NMR 분석은 샘플의 화학적 무결성을 확인시켰다.

[0287] **6.6.6. L-아르기닌 염(ARG)**

[0288] L-아르기닌 염 1을 EtOH/H₂O로부터의 증발에 의해 성공적으로 제조하였다. 라만 스펙트럼은 도 13에 제시된다. 도 14에서 PXRD 패턴은 결정질 염을 나타낸다. ¹H-NMR 분석은 샘플의 화학적 무결성을 확인시켰다.

[0289] **6.6.7. L-히스티딘 염 1(HIS)**

[0290] L-히스티딘 염 1을 THF/H₂O로부터의 증발에 의해 제조하였다. 라만 스펙트럼은 퀵-스크린(Quick-Screen)에서 취득된 기준 스펙트럼과 유사하다(도 15 참조). 도 16에 제공된 PXRD 패턴은 화합물 1의 형태 A 및 L-히스티딘의 혼합물을 구성한다.

[0291] **6.7. 칼륨, 나트륨, 마그네슘, L-라이신 및 트로메타민 염의 특징화**

[0292] **6.7.1. FT-라만, PXRD 및 ¹H-NMR**

[0293] 칼륨, 나트륨, 마그네슘, L-라이신 및 트로메타민 염을 FT-라만, PXRD 및 ¹H-NMR에 의해 특징짓는다(섹션 6.10 참조). 염 형성, 결정화도 및 화학적 무결성을 확인하였다. 염의 FT-라만 스펙트럼을 섹션 6.9에서 DVS 및 수성 용해도 결정 이후 측정된 스펙트럼과 비교하였다. "제조된 그대로의" 샘플 및 물에서의 평형화 이후의 잔여 물의 PXRD 패턴을 또한 비교하였다.

[0294] **6.7.2. 원소 분석**

[0295] 일반적으로, 선택된 샘플의 원소 분석은 샘플의 분자식을 따른다. L-라이신 염 1의 경우, EMA는 모노-염의 존재를 확인시켰다(화학량론 1 : 1, 염/공-결정 형성제 : 유리산). 칼륨 염의 경우, 모노-염의 탈수물이 EMA에 의해 관찰되었다. 이는 DVS 측정과 일치한다. 나트륨 염 1의 경우, EMA는 모노-염 당 1.5 물의 수화물 형성을 보여주었다. 이는 DVS 측정에 의해 제시된 것에 비해 더 높고, 이는 출발 물질중 물이 존재하지 않음을 나타내었다. 마그네슘 염 2의 경우, EMA는 헤미-염의 사수화물(0.5 : 1, 염 형성제 : 유리산)이 모노-염 대신에 제조됨을 보여주었다.

[0296] 트로메타민 염 1의 경우, 정확한 화학량론은 결정될 수 없었다. 명백히, 샘플은 화합물 1을 포함하고(¹H-NMR), 트로메타민은 화학량론 1 : 1로 존재하지 않으며, 추가의 성분들이 존재하기 쉽다: 화합물 1/0.5 TRO/0.5 MeOH/0.5 H₂O. 3%의 전체 중량 손실이 관찰된 DVS 결과는 계산된 샘플과 일치한다.

[0297] [표 5]

[0298] 칼륨 염 1의 원소 분석

	C	H	N	O	F	K
실측치	50.20	3.40	7.81	22.41	5.17	11.0
계산치	50.42	3.10	7.84	22.39	5.32	10.94

[0299]

[0300] 화학식: $C_{15}H_9FN_2O_2 \cdot K \cdot 2 H_2O$

[0301] [표 6]

[0302] 나트륨 염 1의 원소 분석

	C	H	N	O	F	K
실측치	54.69	3.26	8.48	20.83	5.69	6.60
계산치	54.14	3.18	8.42	21.64	5.71	6.91

[0303]

[0304] 화학식: $C_{15}H_9FN_2O_2 \cdot Na \cdot 1.5 H_2O$

[0305] [표 7]

[0306] 트로메타민 염 1의 원소 분석

	C	H	N	O	F
실측치	58.15	4.82	9.46	21.40	5.16
계산된 $C_{15}H_9FN_2O_2 \cdot MeOH \cdot H_2O$	57.66	4.23	8.41	24.00	5.70
계산된 $C_{15}H_9FN_2O_2 \cdot C_4H_{11}NO_3$	56.29	4.97	10.37	23.68	4.69
계산된 $C_{15}H_9FN_2O_2 \cdot 0.5 TRO \cdot 0.5 MeOH \cdot 0.5 H_2O$	56.91	4.64	9.48	23.82	5.14

[0307]

[0308] 화합물 1: $C_{15}H_9FN_2O_2$

[0309] 트로메타민: $C_4H_{11}NO_3$

[0310] [표 8]

[0311] L-라이신 염 1의 원소 분석

	C	H	N	O	F
실측치	57.28	4.95	11.9	19.75	4.62
계산치	58.60	5.39	13.02	18.58	4.41

[0312]

[0313] 화학식: 화합물 1: $C_{15}H_9FN_2O_2$ L-라이신: $C_6H_{14}N_2O_2$

[0314] [표 9]

[0315] 마그네슘 염 2의 원소 분석

	C	H	N	O	F	Mg
실측치	48.18	4.03	7.25	29.13	5.04	3.85
계산된 염	49.44	3.60	7.69	30.73	5.21	3.33

[0316]

[0317] 화학식: $C_{15}H_9FN_2O_2 \cdot 0.5 Mg \cdot 4 H_2O$

[0318] **6.8. DVS**

[0319] DVS 측정(50%→ 0%→ 95%→ 50% r.h.)을 칼륨 염 1, 나트륨 염 1, 트로메타민 염 1, L-라이신 염 및 마그네슘 염 2의 샘플 상에서 수행하였다.

[0320] 도 17에서, 칼륨 염의 DVS는 습도가 0% r.h.로 감소될 경우 약 6 중량%의 질량이 손실되고(평형에 도달되지 않음), 이후 0%에서 35% r.h.로의 연속적인 물 흡수에 의해 고유 질량으로 회복됨을 보여준다. 약 5 중량%의 물 방출은 화학량론적 물의 손실에 상응한다. 습도가 추가로 80% r.h.로 증가될 경우 더 많은 물이 천천히 섭취되었고(약 1.5 중량% 질량 변화), 80%에서 95% r.h.로 증가될 경우 대략 3 중량%의 신속한 물 흡수가 관찰되었다(평형에 도달됨). 다시 상대 습도가 낮아질 때, 물 함량은 감소되고 고유 질량에 비해 약간 더 높은 값(약 1 중량%)으로 유지되었다. 0% r.h. 부근의 행동은 비용매화물(ansolvate) 또는 용매제거된 수화물 형태의 존재를 강하게 제안한다.

[0321] 도 18에서, 나트륨 염의 DVS는 대략 계단 양식의 물 흡수를 보여주고, 이는 다양한 수화물의 형성을 제안한다. 습도가 50%에서 0% r.h.로 감소되고 다시 50% r.h.로 증가될 경우, 샘플은 2 중량%의 가역적 중량 손실 및 중량 증가를 보여준다. 1 단계(탈수물 형성)에서 대략 10 중량%의 물 섭취가 50%에서 62% r.h.로의 증가시 관찰되었다. 제 2 단계에서, 추가의 물(약 6 중량%가 삼수화물 형성에 상응함)이, 습도가 80% r.h.로 증가됨에 따라 섭취되었다(평형에 도달되지 않음). 추가의 물이 총 20 중량%(사수화물 형성에 상응함)까지 95% r.h.에서 섭취되었다. 상대 습도가 50% r.h.로 낮아질 경우, 물 함량이 감소되고 고유 질량에 비해 약 16 중량% 더 높게 유지되었지만(14 중량%가 삼수화물에 상응함), 이 실험 동안 평형에 도달되지 않았다. FT-라만 스펙트럼을 DVS 측정 전 후에 기록하였다. 이러한 스펙트럼은 나트륨 염 샘플이 신규 형태로 전환되었음을 보여준다.

[0322] DVS 측정 이후의 염의 FT-라만 조사로부터, 샘플이 신규 형태로 전환되었음이 확인되었다.

[0323] 도 19에서, 트로메타민 염의 DVS는 습도가 0% r.h.로 감소되고 이어서 80% r.h.로 상승될 경우 유의적인 질량 변화를 나타내지 않는다. 80%에서 95% r.h.로 증가될 때, 샘플은 약 25 중량%(평형에 도달됨)를 가역적으로 섭취하였다. 70% r.h. 미만에서, 고유의 질량에 비해 3 중량% 더 낮은 값으로 추가의 중량 손실이 관찰되었다.

[0324] 도 20에서, L-라이신 염의 DVS는 거의 가역적인 물 흡수 및 방출을 보여준다. 물은 습도가 95% r.h.로 증가될 때 섭취되었다(약 2 중량% 질량 변화, 평형에 도달됨). 다시 상대 습도가 낮아질 경우, 물 함량이 감소하고 거의 고유 질량으로 되돌아 간다.

[0325] 도 21에서, 마그네슘 염의 DVS는 거의 가역적인 물 흡수 및 방출을 보여준다. 습도가 50%에서 0% r.h.로 감소하고 다시 50% r.h.로 증가할 때, 샘플은 약 13 중량%의 가역적 질량 변화를 보여준다(평형은 도달되지 않음). 더 높은 습도에서, 유의적인 질량 변화는 검출되지 않았다. 관찰된 질량 변화는 헤미-염 Mg_{0.5}/화합물 1/4 H₂O의 사수화물에 상응하는 EMA 결과와 일치한다.

[0326] **6.9. 수성 용해도 결정**

[0327] 각각의 염을 물에 현탁시키고 24 시간 동안 25°C 및 500 rpm에서 진탕시켰다. 생성된 현탁액을 여과하였다(0.1 μm 필터). 수득된 고체 잔여물을 FT-라만에 의해 분석하였다. 여액의 pH를 측정하고, 유리산의 농도를 HPLC에 의해 결정하였다. 그 값은 표 10에 제공된다. 마그네슘 염 2의 용해도는 현저히 낮다. 마그네슘 : 유리산의 화학량론 1 : 1로 용액으로부터 염이 침전되었다. EMA 결과는 0.5 : 1(마그네슘 : 유리산)의 화학량론을 갖는 헤미-염에 상응한다.

[0328] 제조된 그대로의 샘플 및 수성 용해도 결정 이후의 샘플에 대해 측정된 FT-라만 스펙트럼은 도 22 내지 도 26에 도시된다. L-라이신 및 트로메타민의 염에 대해 측정된 FT-라만 스펙트럼에서, 신규한 형태는 관찰되지 않는다. 칼륨 염에 대해 측정된 FT-라만 스펙트럼은 약간의 밴드 전이를 보여주고, 이는 물의 섭취를 제시한다. 약간의 밴드 전이 및 흔적량의 수산화 마그네슘이 마그네슘 염의 스펙트럼에서 관찰된다. 나트륨 염에 대해 측정된 스펙트럼은 상이한 형태들을 보여준다.

[0329] 제조된 그대로의 샘플 및 수성 용해도 결정 이후의 샘플에 대해 측정된 PXRD 패턴은 도 27 내지 도 31에 도시된다. 칼륨 및 마그네슘 염에 대해 측정된 PXRD 패턴은 신규한 형태를 나타내지 않는다. L-라이신 염의 PXRD 패턴은 동일한 형태를 보여주지만, 물에서 처리된 후, 반사는 더욱 강하고 날카로우며 패턴은 상이한 샘플 배향을 보여준다. 나트륨 염의 PXRD 패턴은 라만 스펙트럼과 일치하는 상이한 형태를 보여준다.

[0330] [표 10]

[0331] 칼륨, 나트륨, 트로메타민, L-라이신 및 마그네슘 염의 수성 용해도

샘플	용해도 (mg/ml)	pH	FT-라만	PXRD
칼륨 염 1	57	9.2	동일한 형태	약간의 밴드 전이
나트륨 염 1	22	8.3	상이한 형태	상이한 형태
트로메타민 염 1	18	8.1	불확실한 상태	불확실한 상태
L-라이신 염 1	15	7.7	동일한 형태	동일한 형태
마그네슘 염 2	0.44	9.1	동일한 형태	동일한 형태

[0332]

[0333] 6.10. 기계적 및 전형적 측정 조건

라만 현미경	라인스하우(Reinshaw) RM 1000. 안정화된 다이오드 레이저 785 nm 여기, NIR-증진된 펠티어(Peltier)-냉각된 CCD 카메라(검출기로서). 측정을 긴 작용 거리 20x 대물렌즈로 실행하였다. 측정 범위 2000-100cm ⁻¹
FT-라만 분광분석	브루커(Bruker) RFS 100. Nd:YAG 1064 nm 여기, 300 mW 레이저 파워, Ge 검출기, 64 스캔, 범위 25-3500 cm ⁻¹ , 2 cm ⁻¹ 해상도
PXRD	브루커 D8; 구리 Ka 방사선, 40 kV/40 mA; 라인스아이(LynxEye) 검출기, 0.025 2θ, 단계 크기, 37 초 단계 시간. 샘플 제조: 샘플을 일반적으로 약간의 압력을 적용하는 것 이외의 임의의 특정한 처리 없이 측정하여 편평한 표면을 얻었다. 규소 단일 결정 샘플 홀더 유형: a) 동질이상(polymorphism) 스크리닝을 위한 표준 홀더, 0.1 mm 깊이, 20 mg 미만의 필요한 샘플; b) 0.5 mm 깊이, 약 40 mg에 대한 12 mm의 강 직경; c) 1.0 mm 깊이, 약 80 mg에 대한 12 mm의 강 직경. 브루커 D8 상에서 측정된 모든 샘플을 측정 동안 회전시킨다.
DVS	프로젝트 메스테크니크(Project Messtechnik) SPS 11-100n 멀티-샘플 수증기 수확 분석기. 예정된 습도 프로그램의 시작 전에 50% r.h.에서 샘플이 평형화되도록 하였다. 프로그램: 50% r.h. → 0% r.h. → 96% r.h. → 50% r.h., Δr.h. = 5%/h 흡습성을 유럽 약전에 따라 분류하였다: 매우 흡습성: 15% 이상의 질량 증가 흡습성: 15% 미만 내지 2% 이상의 질량 증가 약간 흡습성: 2% 미만 내지 0.2% 이상의 질량 증가 흡습성이 아님: 0.2% 미만의 질량 증가 조해성(deliquescent): 중분량의 물이 흡수되어 액체를 형성함
NMR	¹ H-NMR 스펙트럼을 브루커 DPX300 기기 상에서 300.13 MHz에서 기록하였다.
EMA	F의 원소 분석을, 수성 용액에서 이전의 우르츠슈미트(Wurzschnitt) 소화 및 흡착 이후에 플루오라이드-민감성 전극에 의해 수행하였다. C, H 및 N에 대해 레코(Leco) CHN 800 또는 레코 CHNS 932 기기를 사용하여 건식 연소에 의해 원소 분석을 수행하였다. 열분해에 의해 레코 RO-478 기기를 사용하여 O의 원소 분석을 수행하였다. K, Na 및 Mg의 원소 분석을 원자 흡수 분광분석에 의해 수행하였다.
용해도 결정	현탁액을 에펜도르프로부터 온도 제어된 "써모믹서 컴포트(Thermomixer comfort)"에 의해 500 rpm으로 교반하였다(24 시간, 25°C). 밀리포어(Millipore) 원심분리 필터 장치 UFC30VNB(0.1 μm) 및 원심분리기 헤티치(Hettich) EBA 12 R(10,000g)로 여과하였다.
HPLC	장비 TSP HPLC(UV3000, AS3000, P4000, SCM1000 소프트웨어, 버전 4.1) 칼럼 워터스(Waters), 엑스테라(Xterra) MS C18 4.6 x 100 mm, 5 μm (CC01) 이동상 A 증류된 H ₂ O + 0.1% TFA 이동상 B ACN + 0.1% TFA 기준 농도 약 0.04 mg/mL 보유 시간 5.8 분 구배 0.0 분 55% A / 45% B 10.0 분 55% A / 45% B 유속 1.0 mL/분 주입 부피 10 μL 파장 241 nm

[0334]

[0335] 6.11. 미분화된 화합물 1 및 미분화되지 않은 화합물 1의 비교 평형 용해도 연구

[0336] 목적: 본 연구의 목적은 미분화된 화합물 1 및 미분화되지 않은 화합물 1의 용해도를 평가하는 것이다. 용해도 연구를 pH 1(0.5% 나트륨 라우릴 설페이트를 갖는 0.1N HCl) 및 pH 7.4(0.1M 인산염 완충된 염수)의 2개의 대표적 매질 중에서 수행하였다. 실험은 추가로 일정 기간에 걸쳐 미분화된 화합물 1 및 미분화되지 않은 화합물 1의 용해 초기 속도 및 평형 용해도를 비교하였다.

[0337] 실험:

[0338] 실험 물질은 다음을 포함한다: 1) 미분화된 화합물 1; 2) 미분화되지 않은 화합물 1; 3) 아세트산(빙초산); 4) 트리에틸 아민; 5) 아세토니트릴, HPLC 등급; 6) 10 mL 주사기; 및 7) 0.45 μm PTFE 주사기 필터.

[0339] 용해도 연구를 위해 사용된 매질은 다음을 포함한다: 1) 0.5% 나트륨 라우릴 설페이트(SLS)를 갖는 0.1N 염산(HCl)을 포함하는 pH 1.0 매질; 2) 0.1M 인산염 완충된 염수(PBS)를 포함하는 pH 7.4 매질.

[0340] 용해도 연구를 위한 장비는 다음을 포함한다: 1) 워터스 2795 분리 모듈(Separations Module); 2) 악시오버트(Axiovert) 200 현미경; 및 3) 분석용 등급의 저울.

[0341] 용해도 연구를 위해 사용되는 HPLC 조건은 표 11 및 표 12에 제공된다.

[0342] [표 11]

[0343] 용해도 연구를 위해 사용되는 HPLC 조건

칼럼	선파이어(Sunfire) C184.6 x 50 mm
칼럼 온도	40°C
이동상 A	0.1% 트리에틸 아민을 갖는 0.3% 아세트산; 10% (부피/부피) NH ₄ OH에 의해 pH 4.5로 조정됨
이동상 B	아세트오니트릴
유동 속도	1.5 ml/분
주입 부피	10 µL
검출	UV 254 nm
운행 시간	15 분
구배	약 3.22 분

[0344]

[0345] [표 12]

[0346] 용해도 연구를 위해 사용되는 HPLC 구배

시간(분)	% 이동상 A	% 이동상 B
0	70	30
10	30	70
15	70	30

[0347]

[0348] 용해도 측정 절차는 다음의 단계들로 구성된다: 1) 대략 100 mg의 미분화된 화합물 1 및 0.5% SLS가 함유된 100 ml의 0.1N HCl을 칭량하고 호박색 병 1내로 혼합하는 단계; 2) 대략 100 mg의 미분화된 화합물 1 및 100 ml의 PBS를 칭량하고 호박색 병 2내로 혼합하는 단계; 3) 대략 100 mg의 미분화되지 않은 화합물 1 및 0.5% SLS가 함유된 100 ml의 0.1N HCl을 칭량하고 호박색 병 3내로 혼합하는 단계; 4) 대략 100 mg의 미분화되지 않은 화합물 1 및 100 ml의 PBS를 칭량하고 호박색 병 4내로 혼합하는 단계; 5) 다목적 회전기를 사용하여 개개의 호박색 병중의 모든 샘플을 2 시간 동안 혼합하는 단계; 4) 5 분, 10 분, 30 분, 60 분, 90 분, 120 분에 샘플링하는 단계; 5) 샘플을 여과하는 단계 및 6) HPLC를 사용하여 여액을 분석하는 단계. 각각의 시점의 경우, 바늘 부착-필터를 갖는 10 ml 주사기 및 주사기-탑 0.45 µm PTFE 주사기 필터를 사용하여 10 ml의 샘플을 채취하였다. 수집된 샘플의 처음 9 ml를 고유의 호박색 병에 다시 넣고, 이어서 남은 1 ml를 분석을 위해 HPLC 바이알로 옮겼다.

[0349] 미분화된 화합물 1 및 미분화되지 않은 화합물 1에 대한 용해도 연구 결과는 표 13에 제공된다. 도 32 및 도 33은 각각 0.5% SLS가 함유된 0.1N HCl 및 PBS에서의 미분화된 화합물 1 및 미분화되지 않은 화합물 1의 용해도 프로파일을 그래프로 표시하여 제공한다.

[0350] [표 13]

[0351] 미분화된 화합물 1 및 미분화되지 않은 화합물 1의 시간 대 농도 용해도 데이터

시간(분)	0.1N HCl + 0.5% SLS중의 화합물 1의 농도(µg/ml)		PBS중의 화합물 1의 농도(µg/ml)	
	미분화된	미분화되지 않음	미분화된	미분화되지 않음
5	6.85	6.24	189.13	141.89
10	6.81	6.38	191.45	152.59
30	6.83	6.87	197.59	176.92
60	7.04	6.99	199.95	185.18
90	6.88	6.97	200.29	194.06
120	7.18	7.04	203.08	196.54

[0352]

[0353] 화합물 1의 미분화되고 미분화되지 않은 배치를 현미경하에 관찰하고 분석하여 입자의 평균 길이 및 평균 폭의 추정값을 획득하였다. 공정의 일부로서, 화합물 1의 각각의 유형으로부터의 5개의 상이한 샘플을, 약시오버트 200 현미경하에, IPLab 3.7로 지칭되는 프로그램을 사용하여 분석하였고, 입자 크기 측정값을 추정하였다. 분

석 결과는 표 14에 제공된다. 도 34 및 도 35는 화합물 1의 미분화되지 않은 샘플 및 미분화된 샘플의 편광하에서의 이미지를 제공한다.

[0354] [표 14]

[0355] 미분화된 화합물 1 및 미분화되지 않은 화합물 1에 대한 추정된 평균 입자 크기

샘플	미분화된 화합물 1		미분화되지 않은 화합물 1	
	길이(μM)	폭(μM)	길이(μM)	폭(μM)
1	6.7	4.0	34.3	3.6
2	5.2	3.3	28.5	3.7
3	5.3	3.3	34.3	4.4
4	7.1	4.1	37.4	3.8
5	5.6	3.7	30.7	4.2
평균	5.9	3.6	33.0	4.4

[0356]

[0357] 요약: 동력학적 현상을 양쪽 pH 매질 중에서 초기 시점에 관찰하였다. pH 1 매질에서, 미분화된 화합물 1 및 미분화되지 않은 화합물 1에 대한 동력학적 용해도에 있어서 작은 차이가 있었던 반면; pH 7.4에서는, 이러한 차이는 상당히 증가하였다.

[0358] 양쪽 매질에서, 화합물 1 용해도는 동일한 값에 도달된 것으로 보였다. pH 1 매질에서, 평형은 대략 30 분에 도달되었다. pH 7.4 매질에서, 평형 용해도는 대략 2 시간에 도달되었다.

[0359] pH 7.4 매질에서, 동력학적 용해도의 차이는 상당하였고, 이로써 작은 입자가 화합물 1 약물 물질 용해도를 증진시키는데 유의적인 영향을 주는 것을 알 수 있다.

[0360] **6.12. 안과용 제형**

[0361] 표 15는 양이온성 조절제로서 사용되는 트로메타민과 조합하여 화합물 1을 포함하는 용액으로서 안과용 제형을 제공한다.

[0362] [표 15]

구성성분	농도
화합물 1	0.2 %
트로메타민 HCl	1.0 %
만니톨	2.0 %
붕산	1.0 %
이나트륨 에테데이트	0.025 %
벤즈알코늄 클로라이드	0.01 %
NaOH/HCl(pH 조정)	pH 7.2
물(일정 부피로 희석)	필요에 따라

[0363]

[0364] 표 16은 양이온성 조절제로서 사용되는 히스티딘과 조합하여 화합물 1을 포함하는 용액으로서 안과용 제형을 제공한다.

[0365] [표 16]

구성성분	농도
화합물 1	0.1 %
히스티딘 HCl	0.5 %
소르비톨	3.0 %
이나트륨 에테데이트	0.025 %
벤즈알코늄 클로라이드	0.01 %
NaOH/HCl (pH 조정)	pH 6.5
물(일정 부피로 희석)	필요에 따라

[0366]

[0367] 표 17은 양이온성 조절제로서 사용되는 라이신과 조합하여 화합물 1을 포함하는 용액으로서 안과용 제형을 제공한다.

[0368] [표 17]

구성성분	농도
화합물 1	0.05 %
라이신 HCl	0.5 %
만니톨	4.0 %
이나트륨 에테데이트	0.025 %
벤즈알코늄 클로라이드	0.01 %
NaOH/HCl (pH 조정)	pH 7.5
물(일정 부피로 희석)	필요에 따라

[0369]

[0370] 표 18은 양이온성 조절제로서 사용되는 DEAE-텍스트란과 조합하여 화합물 1을 포함하는 용액으로서 안과용 제형을 제공한다.

[0371] [표 18]

구성성분	농도
화합물 1	0.5 %
DEAE-텍스트란	0.5 %
트레할로스	2.0 %
붕산	1.0 %
이나트륨 에테데이트	0.025 %
벤즈알코늄 클로라이드	0.01 %
NaOH/HCl (pH 조정)	pH 7.2
물(일정 부피로 희석)	필요에 따라

[0372]

[0373] 표 19는 양이온성 조절제로서 사용되는 하이드록시프로필 β-사이클로텍스트린과 조합하여 화합물 1을 포함하는 용액으로서 안과용 제형을 제공한다.

[0374] [표 19]

구성성분	농도
하이드록시프로필-β-사이클로텍스트린	10 %
화합물 1	0.5 %
트로메타민 HCl	0.5 %
만니톨	2.0 %
텍스트란	1.0 %
붕산	1.0 %
이나트륨 에테데이트	0.025 %
벤즈알코늄 클로라이드	0.01 %
NaOH/HCl (pH 조정)	pH 7.2
물(일정 부피로 희석)	필요에 따라

[0375]

[0376] **6.13. 생체내 검정**

[0377] 눈을 비롯하여, 다양한 조직중의 화합물 1/대사산물의 농도를 평가하기 위해 2가지 연구를 수행하였고, 방사성 동위원소 표지된 화합물 1(¹⁴C-3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산)을 스프라그 돌리 (Sprague Dawley) 및 롱 에반스(Long Evans) 래트에게 단일 투약량으로 투여하였다.

[0378] 스프라그 돌리 래트: 정량적 전신 자동 방사선 사진법(QWBA: quantitative whole body autoradiography) 연구의 일부로서, 찰스 리버(Charles River)로부터 취득된 4 마리의 수컷 및 4 마리의 암컷 스프라그 돌리 래트(알비노)에게 ¹⁴C-3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산을 50 mg/kg의 단일 경구 위관 투약량으로 투여하였다.

[0379] 동물을 개별적으로 사육하고 품질보증된 식이 및 물을 자유롭게 이용하도록 제공하였다. 투약량을 투여하기 이전에 동물을 8 일 동안 순응시켰다. 동물 사육장을 위한 환경 조절은 18 내지 26℃의 온도, 50±20%의 상대 습도, 및 12-시간의 명/12-시간의 암 주기를 유지하도록 설정되었다. 연구 절차를 수용하기 위해 12-시간의 암 주기를 방해하였다. 동물을 투약 당일에 투약 후 4 시간을 통해 하룻밤 단식시켰다. 투약시, 동물은 204 내지 260 g의 체중을 갖고, 대략 9 내지 11 주령이었다. 1 마리의 동물/성별/시점을 투약후 1, 4, 24, 및 72 시간째

할로탄(halothane)의 과다복용에 의해 희생시키고, 시체를 수거하여 전신 자동 방사선 사진법(WBA)에 의해 분석하였다. 눈 및 관련 조직에서의 ¹⁴C-3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산의 농도는 하기 표에 제시된다.

[0380] [표 20]

[0381] ¹⁴C-3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산(50 mg/kg)을 스프라그 돌리 래트에게 단일 경구 투여한 후 특정 시점에서의 전신 자동 방사선 사진법에 의해 결정된 눈 및 관련 조직에서의 방사성 화합물의 농도(μg/g 투약량)

성별	기질	1 시간	2 시간	3 시간	4 시간
수컷	눈	3.39	2.59	NS	NS
	안와의 눈물샘	21.1	27.5	NS	NS
	하르더샘(Hard erian gland)	21.6	22.3	NS	NS
	안와내 눈물샘	21.8	26.0	NS	NS
암컷		1.41	BLQ	NS	NS
	안와의 눈물샘	10.3	3.89	NS	NS
	하르더샘	18.7	8.26	NS	NS
	안와내 눈물샘	10.2	4.72	NS	NS

BLQ = 정량의 한계 미만(< 0.768 μg 등가량의 ¹⁴C-3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산).
NS = 샘플이 채취되지 않음(배경으로부터 구별되지 않는 샘플).

[0382]

[0383] 롱 에반스 래트: 정량적 전신 자동 방사선 사진법(QWBA) 연구에서, 하란(Harlan)으로부터 취득된 8 마리의 수컷 롱 에반스 래트(부분적으로 유색임)에게 ¹⁴C-화합물 1을 50 mg/kg의 단일 경구 위관 투약량으로 투여하였다.

[0384] 동물을 개별적으로 사육하고 품질보증된 식이 및 물을 자유롭게 이용하도록 제공하였다. 투약량을 투여하기 이전에 동물을 3 일 동안 순응시켰다. 동물 사육장을 위한 환경 조절은 18 내지 26°C의 온도, 50±20%의 상대 습도, 및 12-시간의 명/12-시간의 암 주기를 유지하도록 설정되었다. 필요할 경우, 연구 절차를 수용하기 위해 12-시간의 암 주기를 방해하였다. 동물을 투약 당일에 투약 후 4 시간을 통해 하룻밤 단식시켰다. 투약시, 동물은 160 내지 178 g의 체중을 갖고, 대략 7 주령이었다. 1 마리의 동물/시점을 투약후 0.5, 1, 2, 4, 8, 24, 72, 및 168 시간째 이소플루란 마취하에 방혈(심장 천자)을 통해 희생시켰다. 눈 및 관련 조직에서의 ¹⁴C-화합물 1의 농도는 표 21에 제시된다.

[0385] [표 21]

[0386] ¹⁴C-3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산(50 mg/kg)을 롱 에반스 래트에게 단일 경구 투여한 후 특정 시점에서의 전신 자동 방사선 사진법에 의해 결정된 눈 및 관련 조직에서의 방사성 화합물의 농도(μg/g 투약량)

기질	0.5 시간	1 시간	2 시간	4 시간	8 시간	24 시간	72 시간	168 시간
눈	4.59	1.78	3.62	2.69	2.08	BLQ	ND	ND
눈 (수정체)	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	ND	ND
안와의 눈물샘	28.0	7.59	22.4	10.2	8.09	BLQ	BLQ	ND
하르더샘	46.8	16.0	38.2	18.1	13.0	1.59	ND	ND
안와내 눈물샘	28.8	10.3	25.2	11.7	10.3	BLQ	ND	ND
포도막	20.6	10.4	18.1	6.09	11.6	BLQ	ND	ND

BLQ = 정량의 한계 미만(< 0.457 μg 등가량의 ¹⁴C-3-[5-(2-플루오로-페닐)-[1,2,4]옥사디아졸-3-일]벤조산).
NS = 샘플이 채취되지 않음(배경으로부터 구별되지 않는 샘플).

[0387]

[0388] **6.14. 무홍채증의 년센스 돌연변이 마우스 모델**

[0389] 화합물 1은, 그레고리-에반스(Gregory-Evans)에 의해 개발되고 마우스 PAX6 유전자에서 천연 발생 년센스 돌연변이를 함유하는 무홍채증의 마우스 모델(반-우성의 소안증 모델(PAX6^{Sey+/-}))에서 각막, 수정체 및 망막에 있어

서의 질환 진행을 저해하고 기형을 역전시켰다.

[0390] 화합물 1을 PAX6 돌연변이체 및 야생형 마우스에게 10 일 동안(출생후 4 내지 14 일) 피하로 투여하거나, 국부적으로 안과적 현탁액 제형(0.9% 염화 나트륨, 1% 트윈 80, 1% 분말화된 화합물 1, 1% 카복시메틸셀룰로스)으로서 1 일 2회 46 일 동안(출생후 14 내지 60 일) 투여하였다. 치료 이전에, 돌연변이체 눈은 각막의 두꺼워짐, 수정체 자루의 출현(여기서 미발달 수정체가 각막에 부착됨), 및 모양체 여백에서 비정상적 접힘을 수반한 망막의 두꺼워짐을 나타내었다(도 36a). 치료되지 않은 돌연변이체 마우스 군에서, 망막의 진행성 접힘 및 비정상적으로 작은 수정체가 관찰되었다. 화합물 1의 피하 치료는 망막의 접힘을 교정하고 수정체의 크기를 70% 증가시켰다(도 36a, 및 도 37a 및 b).

[0391] 추가적인 성공적 결과가 화합물 1을 눈에 안과적 현탁액 제형(0.9% 염화 나트륨, 1% 트윈 80, 1% 분말화된 화합물 1, 1% 카복시메틸셀룰로스)으로서 국부적으로 직접 투여한 후 달성되었다. 치료되지 않은 눈에서 관찰된 수정체 및 망막의 결함은 화합물 1-치료된 돌연변이 마우스에서 역전되었고, 야생형 마우스와 매우 유사해졌다(도 36b). 각막의 조직학적 검사 결과, 각막의 두꺼워짐이 감소하였다. 망막은 가벼운 자극에 대한 반응이 증가됨을 나타내었다. 화합물 1로 치료한 결과, 효소-연결된 면역흡착 검정(ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay)에 의해 측정된 경우, PAX6 단백질을 각막 및 망막의 상피 단백질 용해물에서 야생형 마우스에 비해 90% 증가시켰다(도 36c). PAX6에서 스플라이스-자리(splice-site) 돌연변이를 함유하는 마우스 모델(PAX6^{Sey-1^{Neu}})은 화합물 1 치료법에 대한 반응을 나타내지 않았고, 이는 화합물 1이 넌센스 돌연변이에 특이적임을 입증한다.

[0392] 마우스에서 시각적 예리함에 미치는 영향에 대한 시험으로서, 시운동 트래킹 반응(optokinetic tracking response)을 측정하였고, 이는 망막-뇌 회로망을 통해 증대되는 행동성 반응이다. 치료되지 않은 돌연변이 마우스는 제한된 트래킹 반응을 나타내었다. 화합물 1로 치료된 마우스는 공간 빈도 역치에 있어서 상당한 개선을 나타내었고, 이는 야생형 마우스와 유사하였다(도 36d).

[0393] 화합물 1은 PAX6에서 넌센스 코돈을 억제함으로써, 전장 PAX6 단백질이 합성되도록 하고 질환과 연관된 선천성 눈 기형을 역전시키는 것으로 보였다. 이로써 화합물 1이 무홍채증을 위한 촉망되는 치료로서의 잠재력을 갖는 것을 알 수 있다.

[0394] **6.15. 무홍채증의 진단**

[0395] 슬릿(slit) 램프 검사, 안저검사, 홍채 형광 안저조형술, 광 간섭 단층촬영, 및 고주파 초음파 생체 현미경 검사가 수반되는 임상적 검사를 통해 무홍채증을 진단한다. 진단 기법에 대한 개요는 표 22에 제공된다.

[0396] [표 22]

[0397] 무홍채증의 안과적 비정상성을 식별하기 위해 사용되는 진단 기법

진단 기법	식별된 안과적 비정상성
슬릿 램프 검사	홍채의 부분적 또는 완전한 부재 홍채의 반투명성 또는 비정상적 구조 동공 비정상성 각막 혼탁 및 혈관신생 백내장 및 녹내장
안저 검사(슬릿 램프 또는 양안의 간접적 검안경 검사)	정상 중심와 구조의 부재 또는 감소(빈번함) 시신경 비정상성(덜 통상적임) 다른 망막의 문제(흔하지 않음)
홍채 형광 안저조형술	감지하기 힘든 홍채 형성부전
광 간섭 단층촬영(OCT)	중심와 형성부전(안구진탕의 존재하에 수행하기 어려움)
전안방 구간 OCT	전안방 구간 구조의 상세한 해부학적 구조를 묘사함
고주파 초음파 생체 현미경 검사	유아의 각막 혼탁 또는 심각한 각막 부종
고주파 전안방 구간 초음파	홍채 형성부전 및/또는 부재

[0398]

[0399] 서열화 분석을 수행하여 질환-초래 돌연변이를 식별하였다. PAX6 코딩 영역을 분석하여 결실/중복을 결정하고 PAX6 엑손 또는 전체 유전자 결실을 검출하였다. 수행된 유전자 시험은 표 23에 제공된다.

[0400] [표 23]

[0401] 표현형 및 가족력에 의한 무홍채증에 대한 유전자 시험

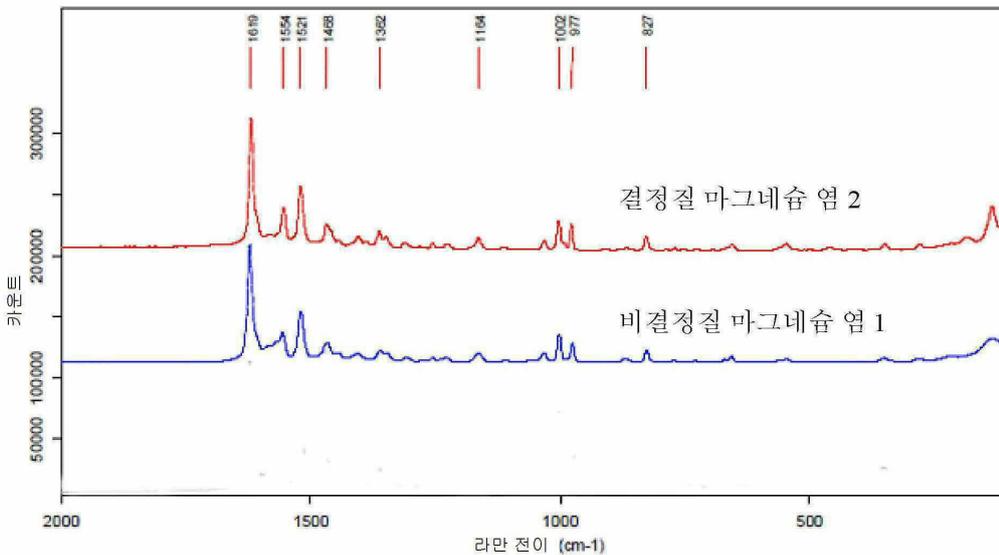
표현형	유전자	시험	검출된 돌연변이	표현형 및 시험 방법에 의한 돌연변이 검출 빈도	
				가족력	
				양성	음성
단리된 무홍채증	PAX6	코딩 영역의 서열 분석	서열 변경	55%	62.5%
		결실 시험	엑손 결실 및 제어 영역의 결실	22%	17%
WAGR 증후군	PAX6 및 인접한 유전자	고-해상 세포 유전학 시험	세포유전학적 결실 11p13	57%	NA
	PAX6 및 WT1	FISH	초현미경적 결실	14%	NA
		결실 시험	전체 유전자 결실	비공지됨	NA

[0402]

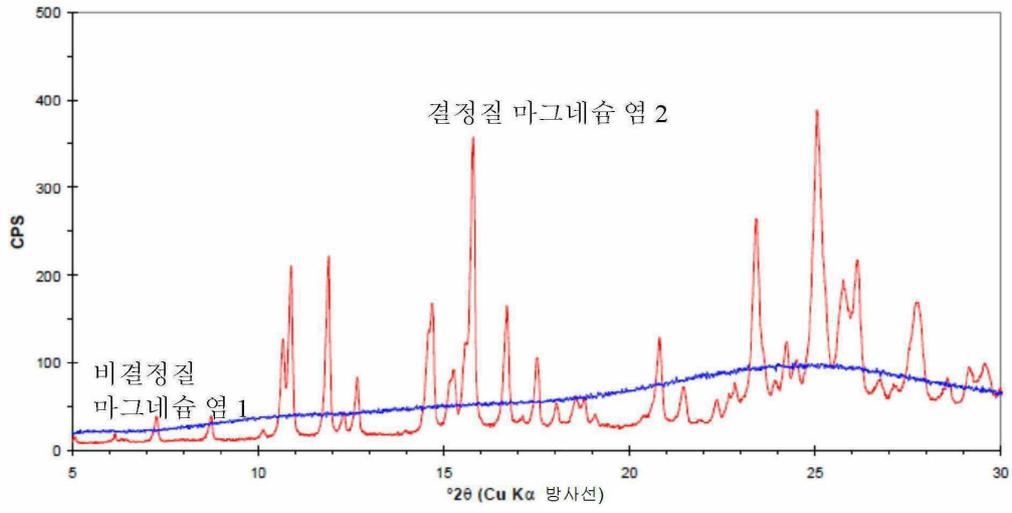
[0403] 본 발명의 구체적인 실시태양이 예시 목적으로 본원에 기재되었지만, 본원에 기재된 발명은 본원에 개시된 구체적인 실시태양에 의해 범주가 제한되지 않는 것으로 인식될 것이다. 이들 실시태양은 본 발명의 몇몇 양태를 예시하고자 한다. 임의의 동등한 실시태양을 본 발명의 범주내에 포함시키고자 한다. 사실, 본원에 제시되고 기재된 것에 추가로 본 발명의 다양한 변형은 전술된 기재내용으로부터 당분야의 숙련가에게 명백할 것이고, 이러한 변형을 또한 본 발명의 범주내에 포함시키고자 한다.

도면

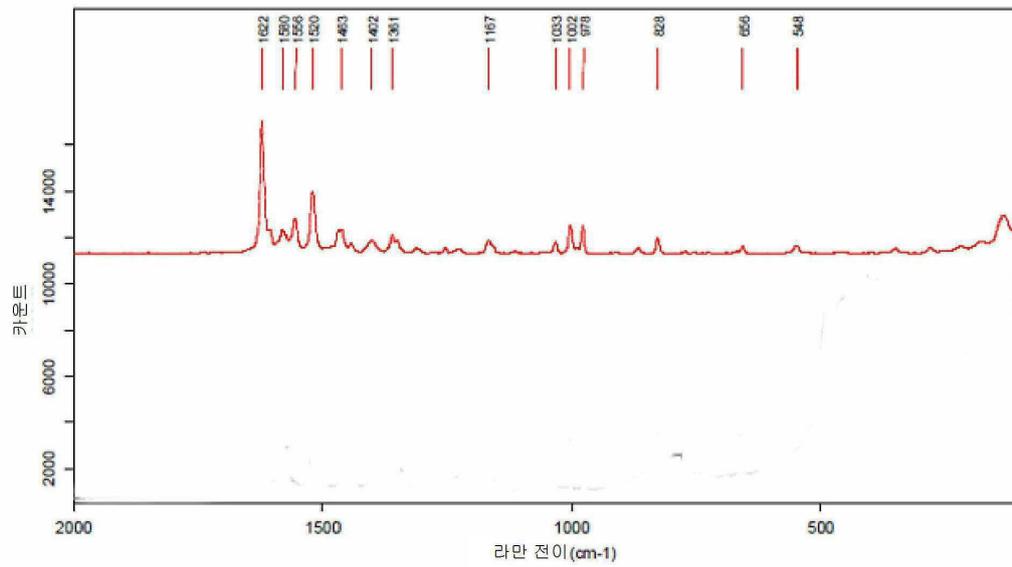
도면1



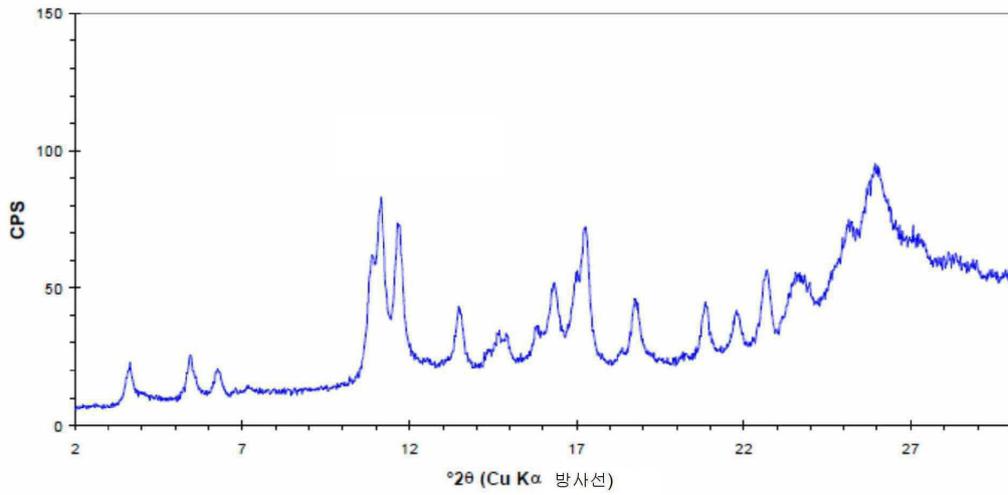
도면2



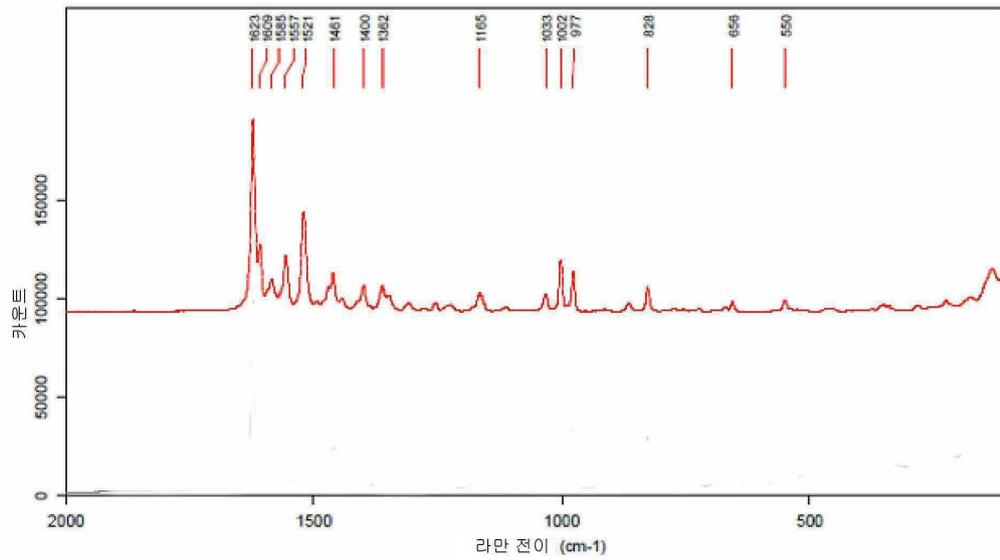
도면3



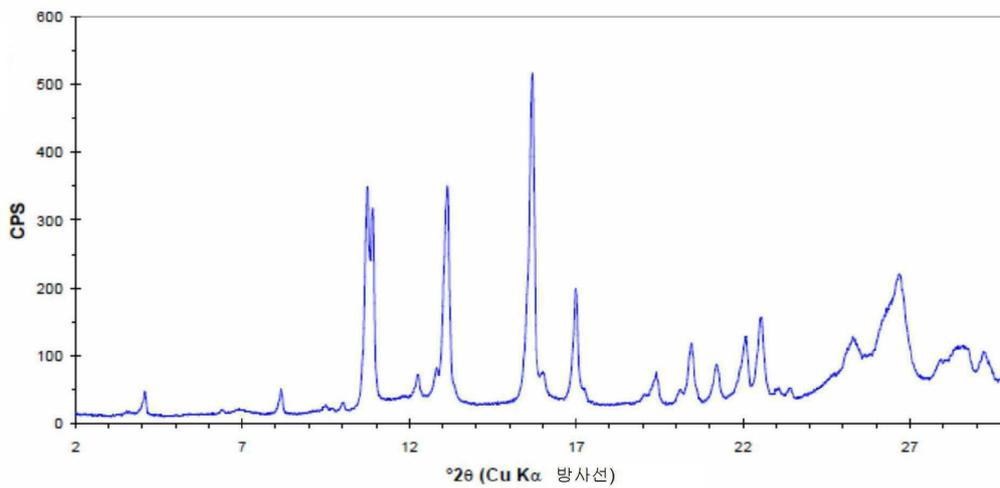
도면4



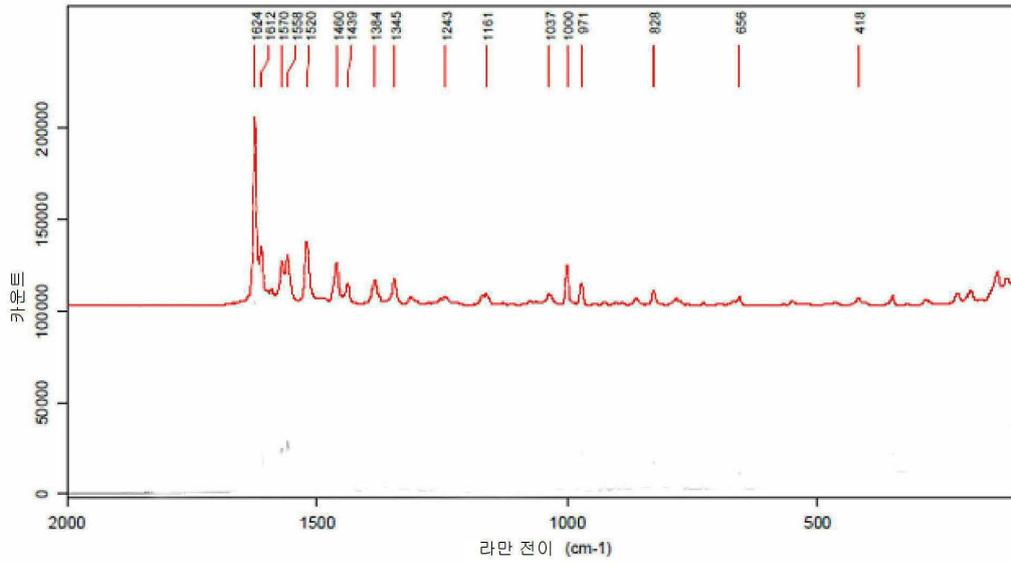
도면5



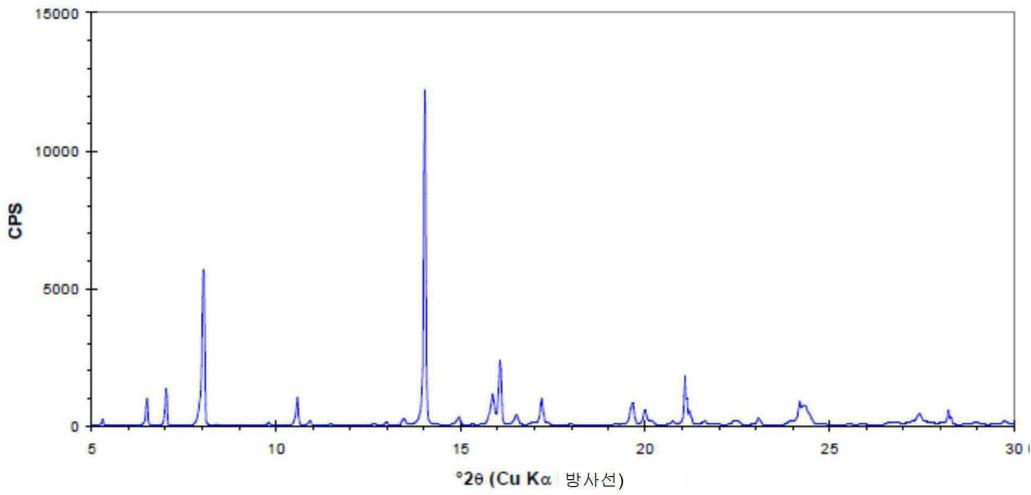
도면6



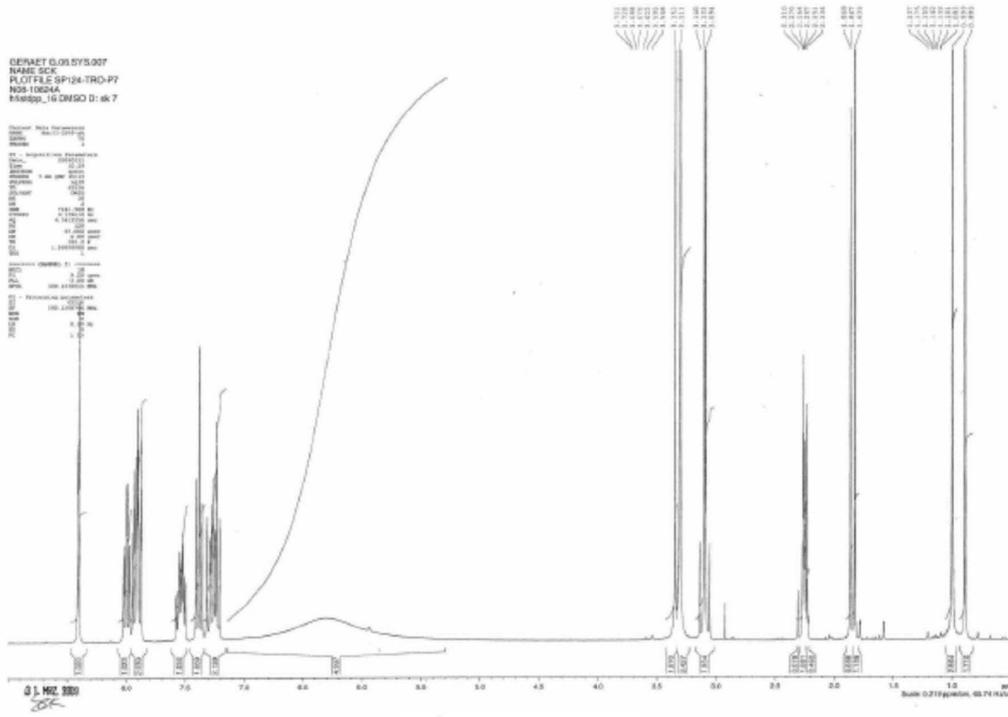
도면7



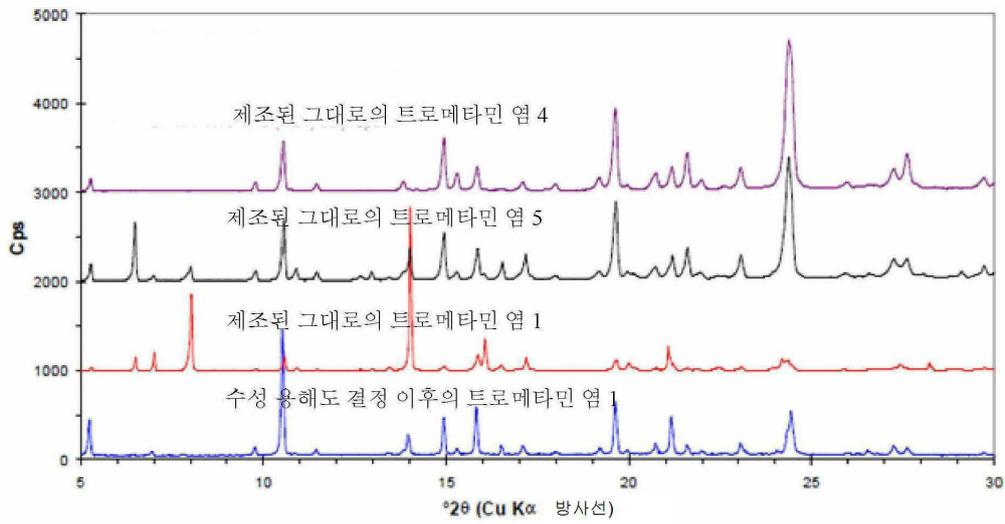
도면8



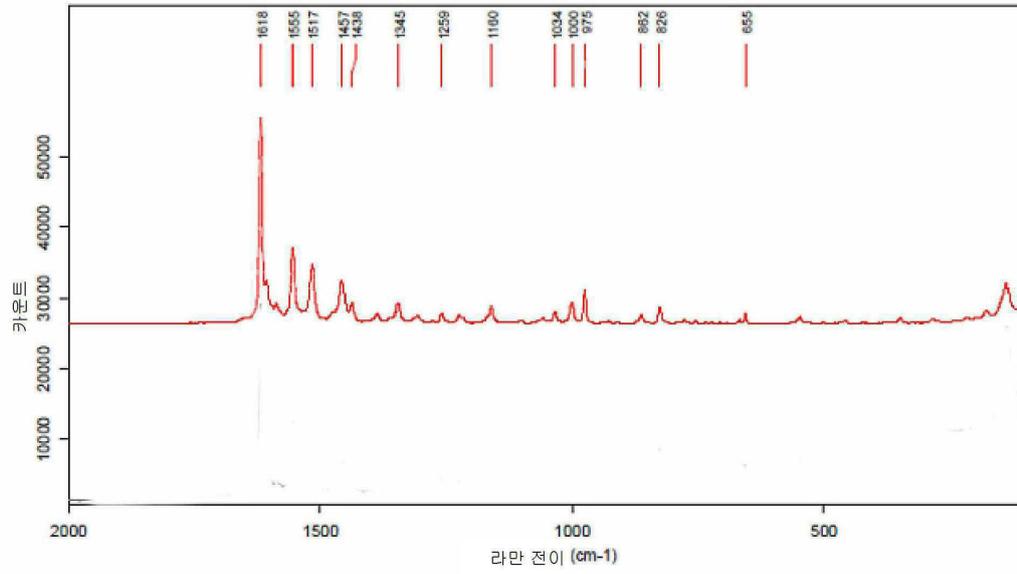
도면9



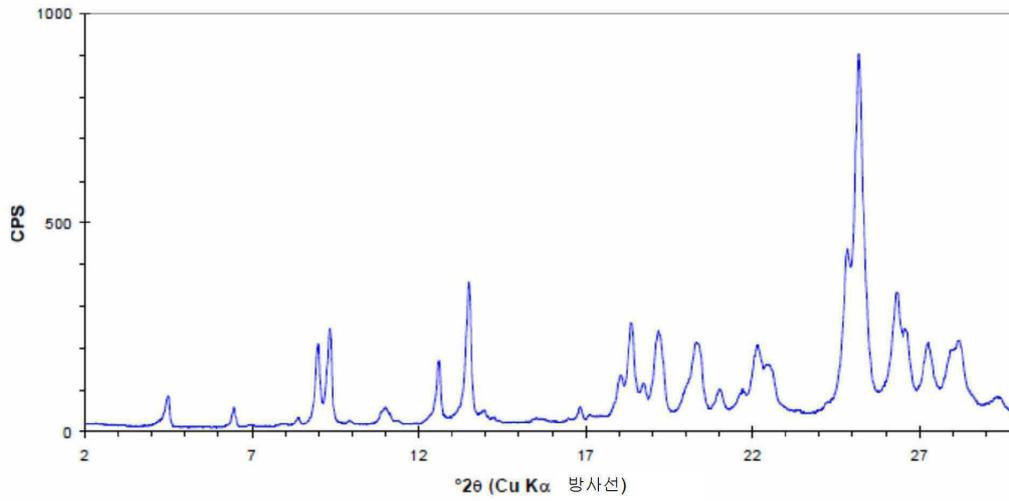
도면10



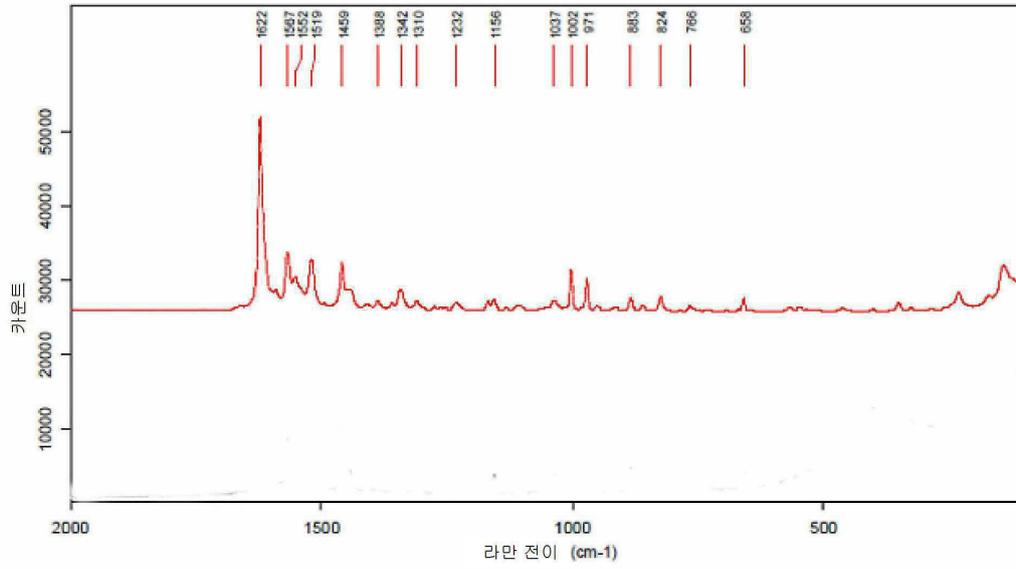
도면11



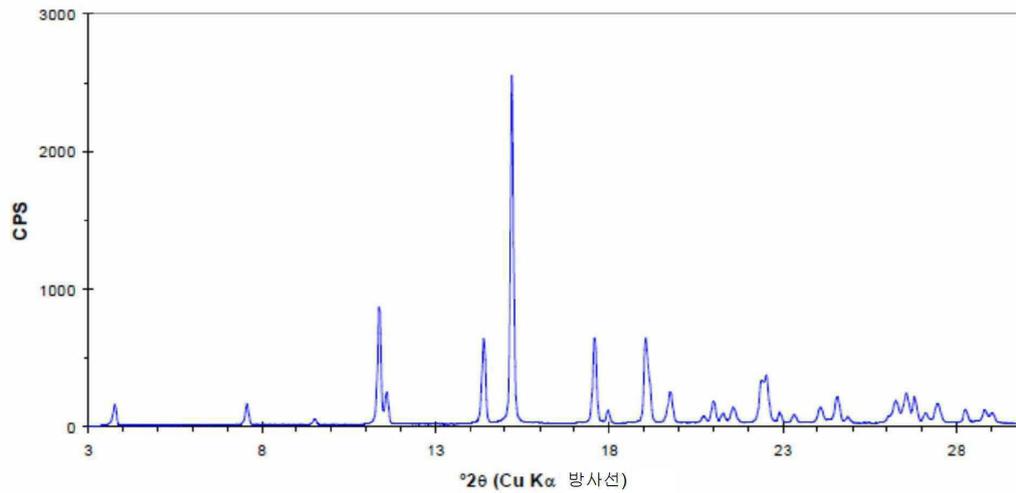
도면12



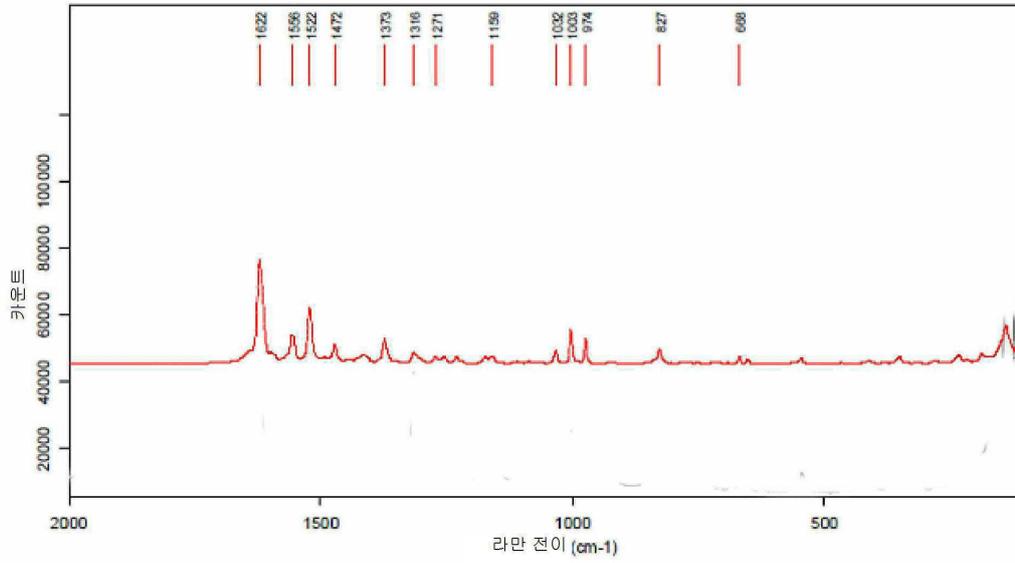
도면13



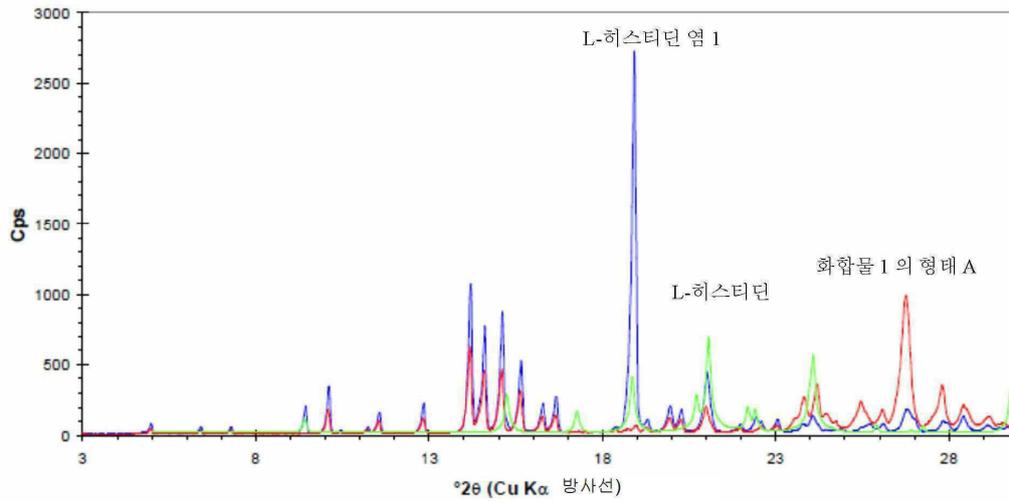
도면14



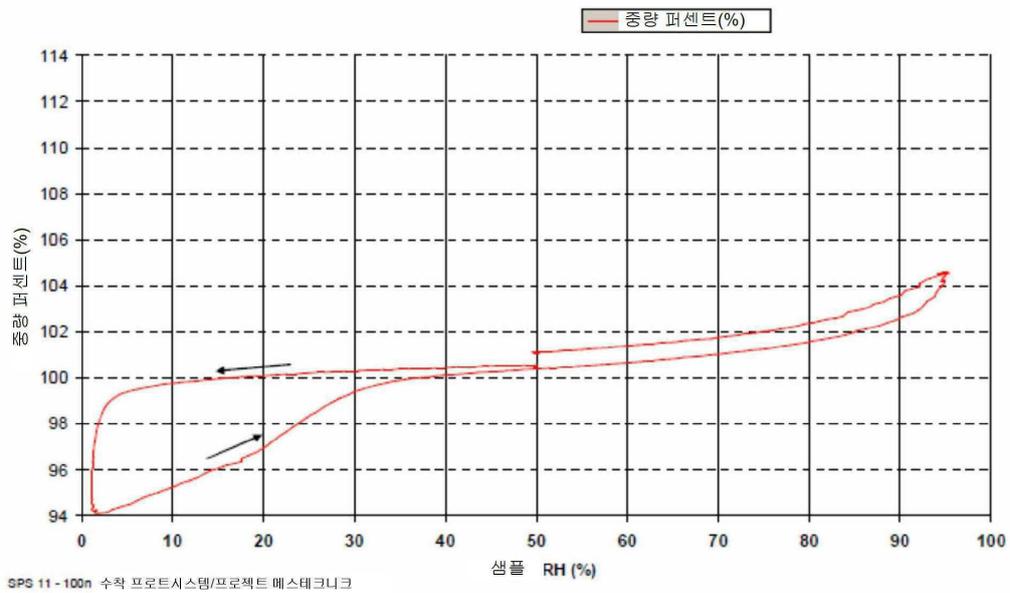
도면15



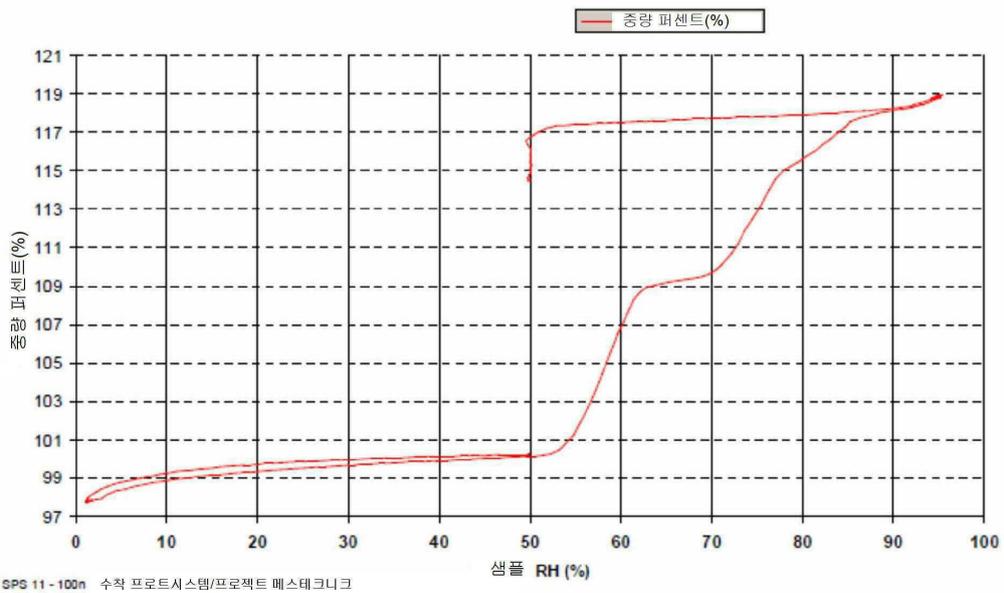
도면16



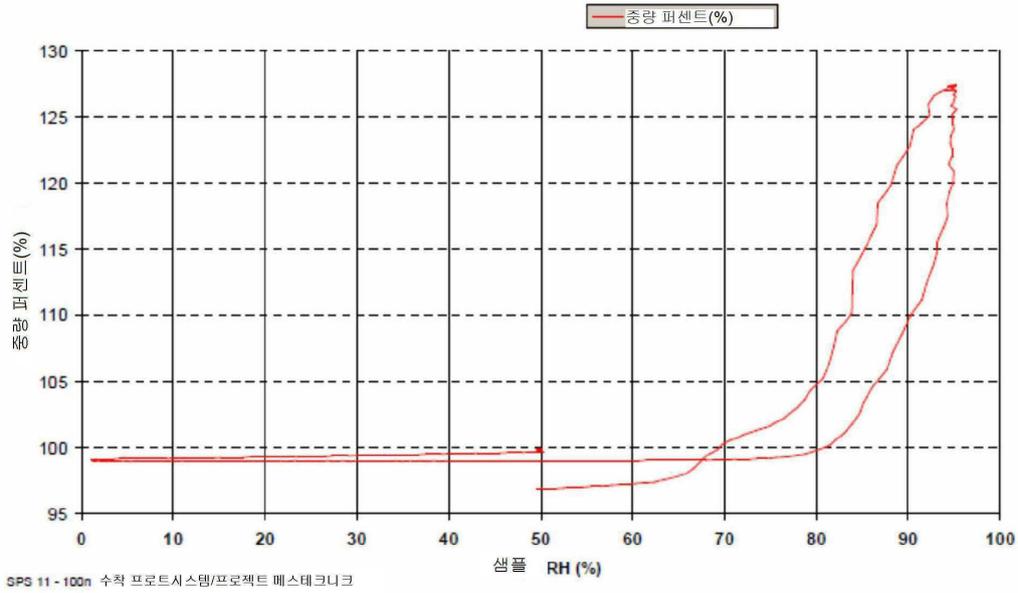
도면17



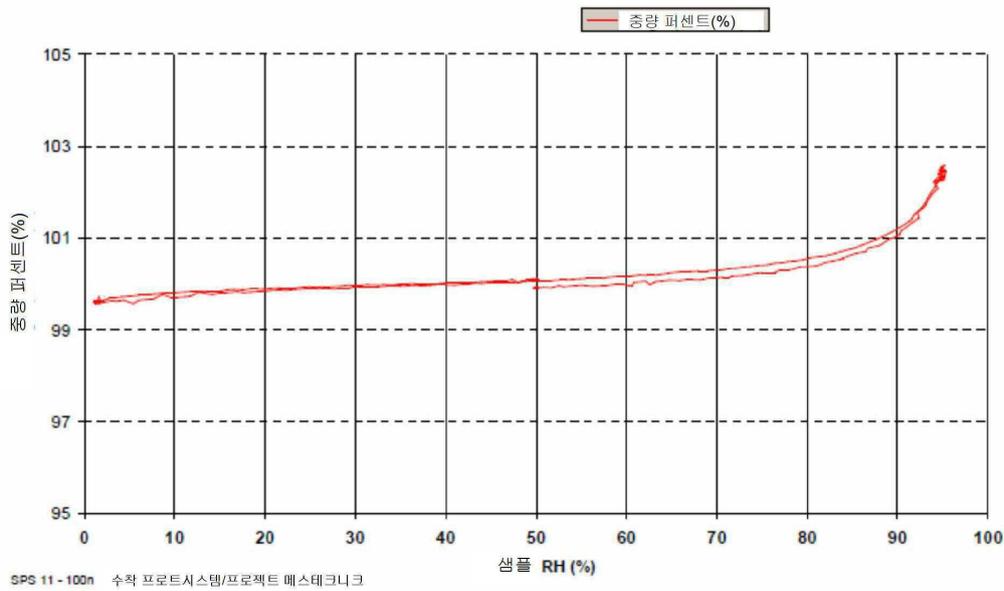
도면18



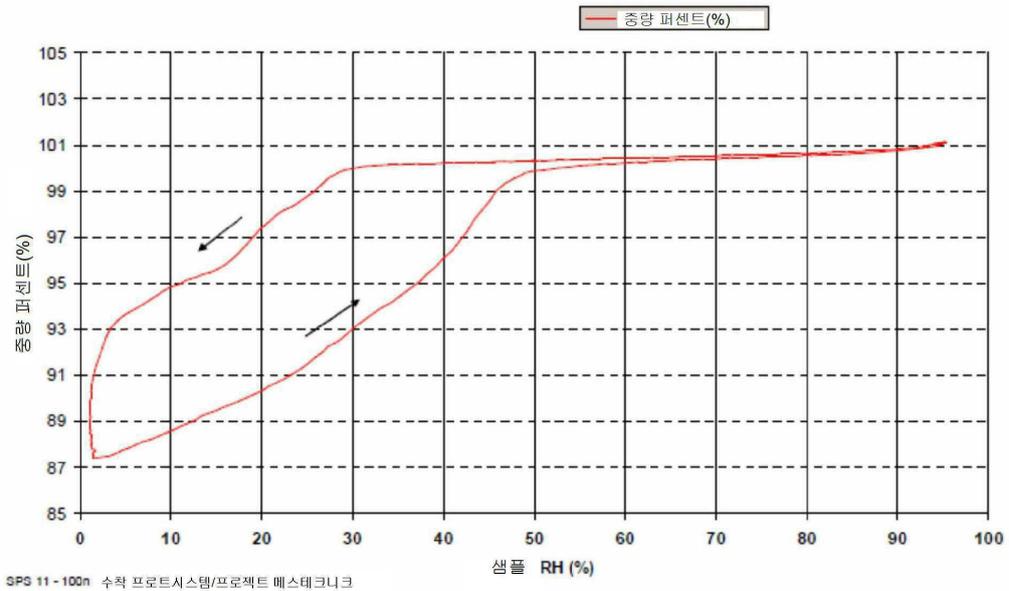
도면19



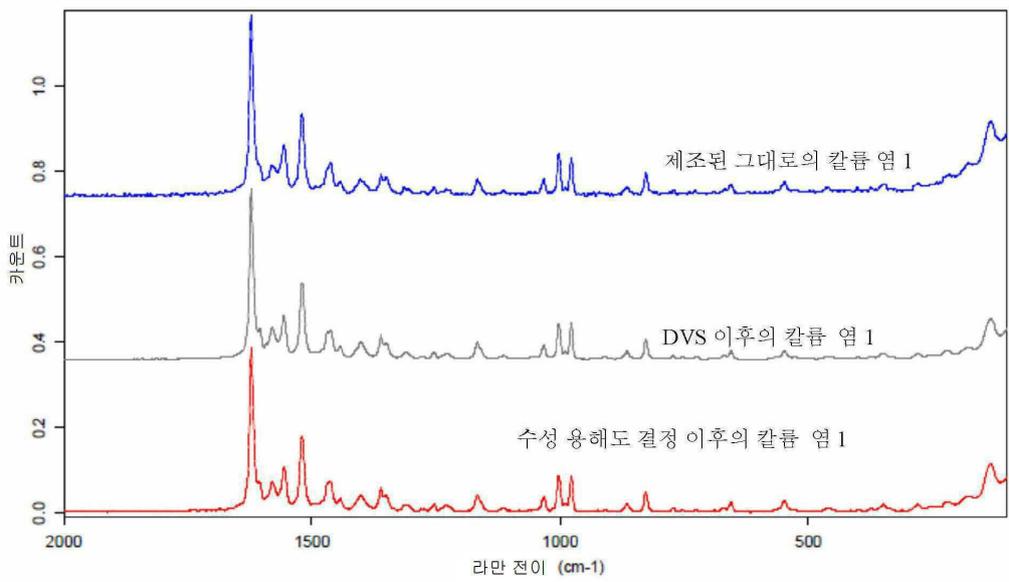
도면20



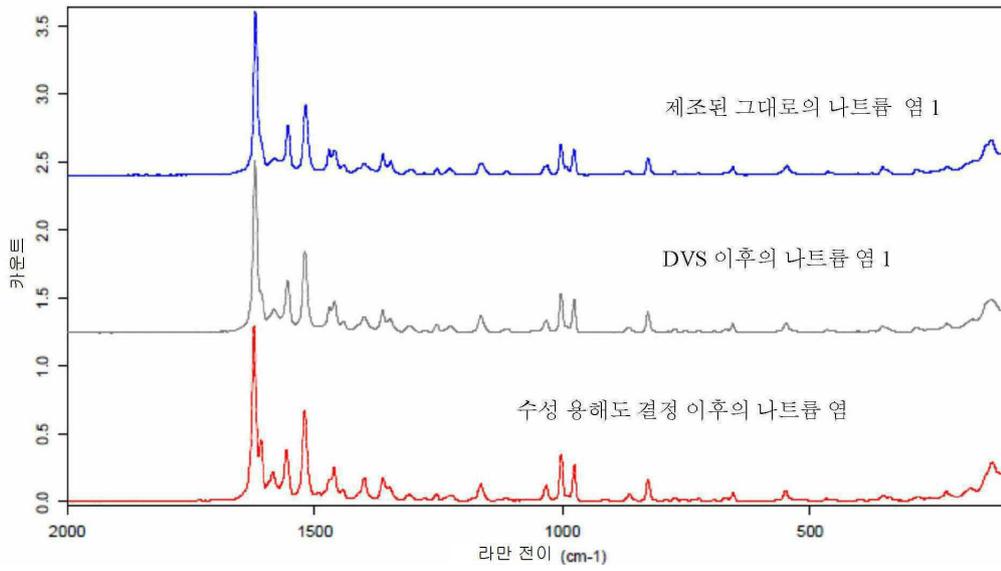
도면21



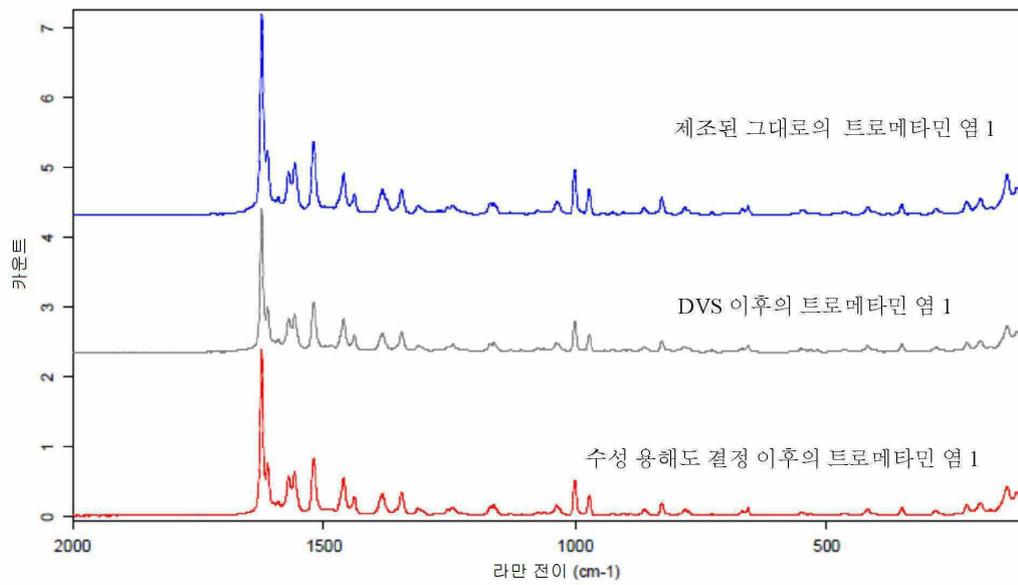
도면22



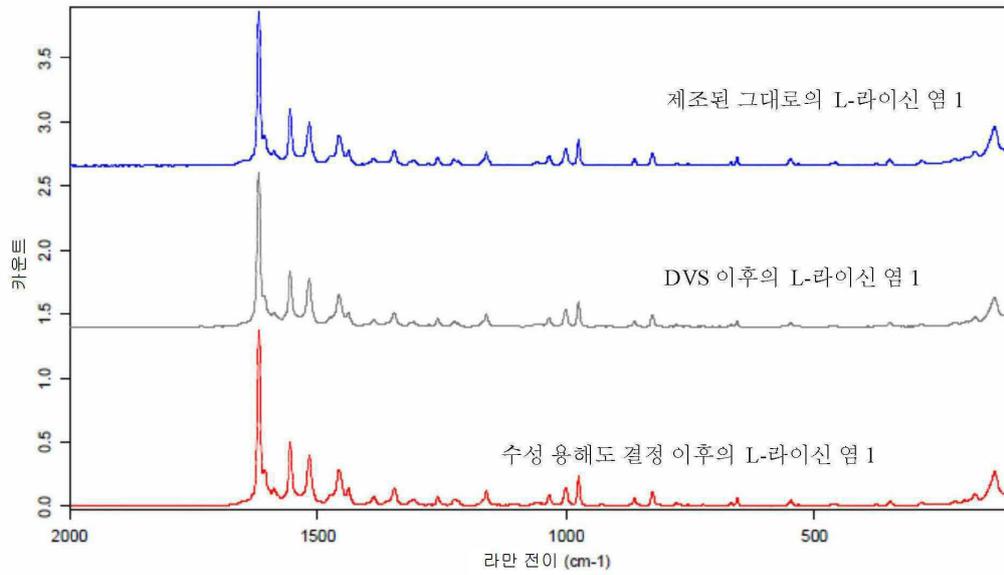
도면23



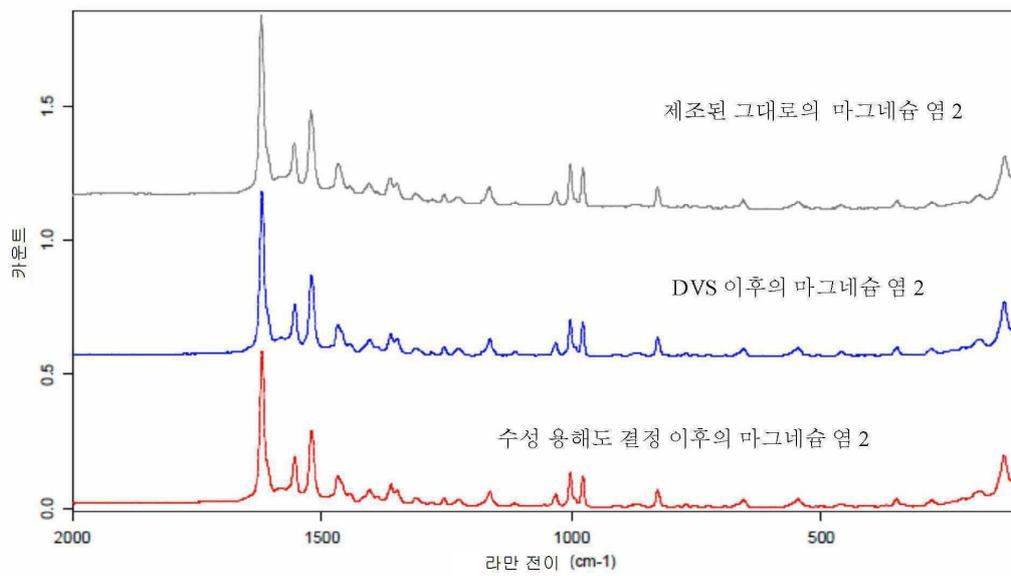
도면24



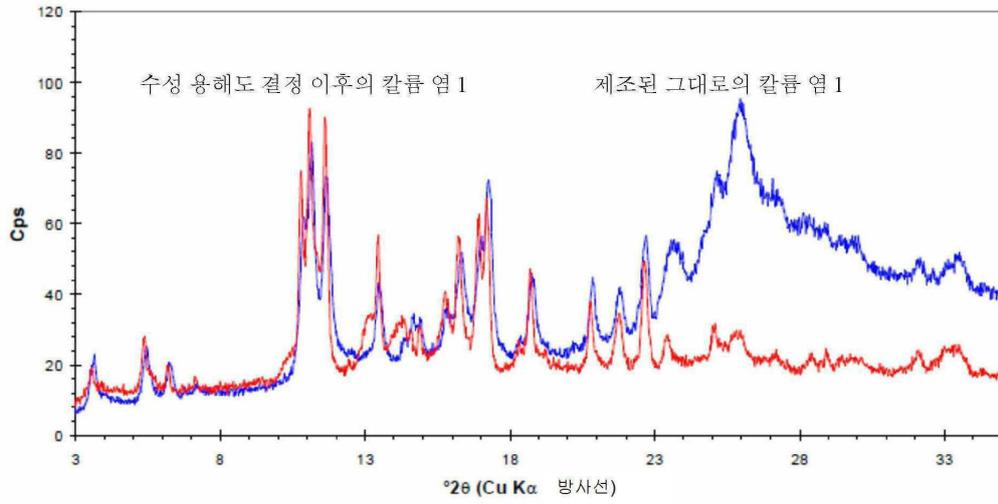
도면25



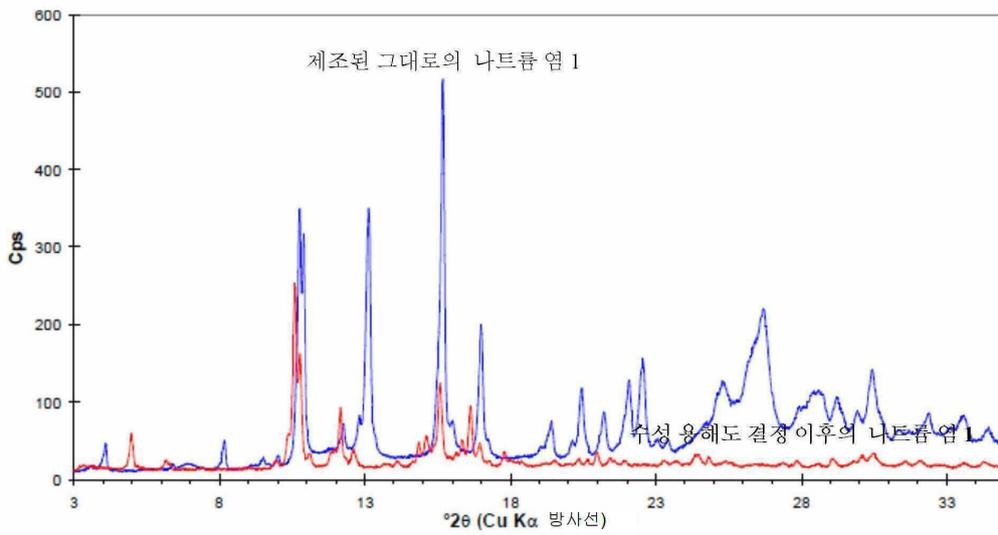
도면26



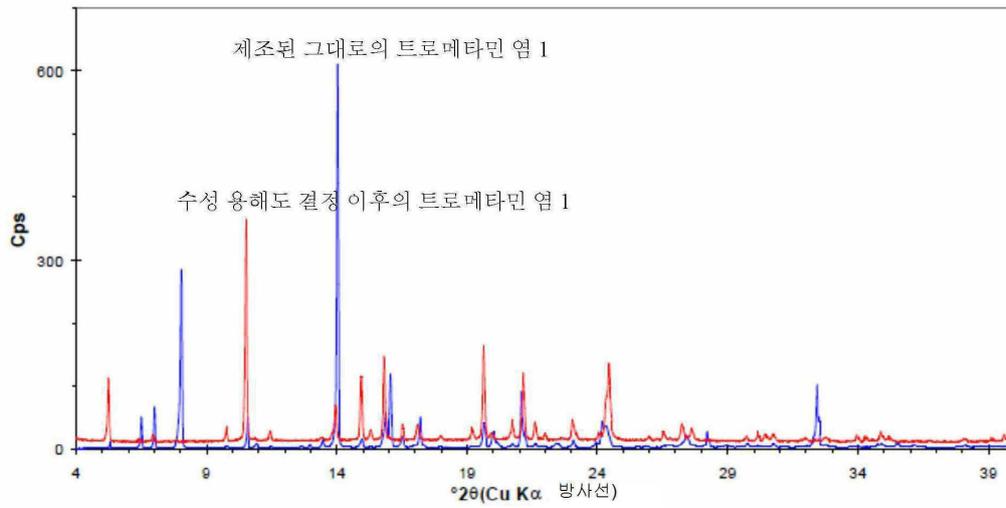
도면27



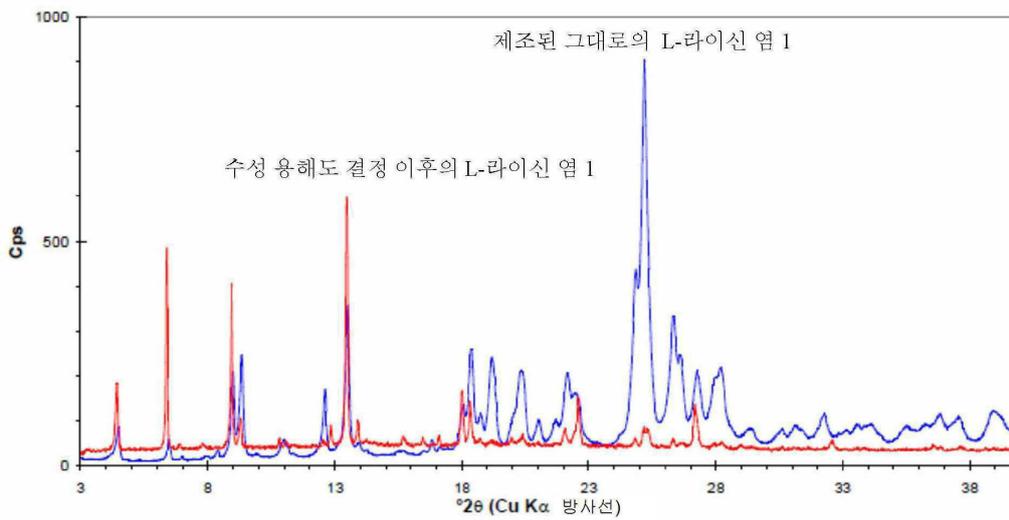
도면28



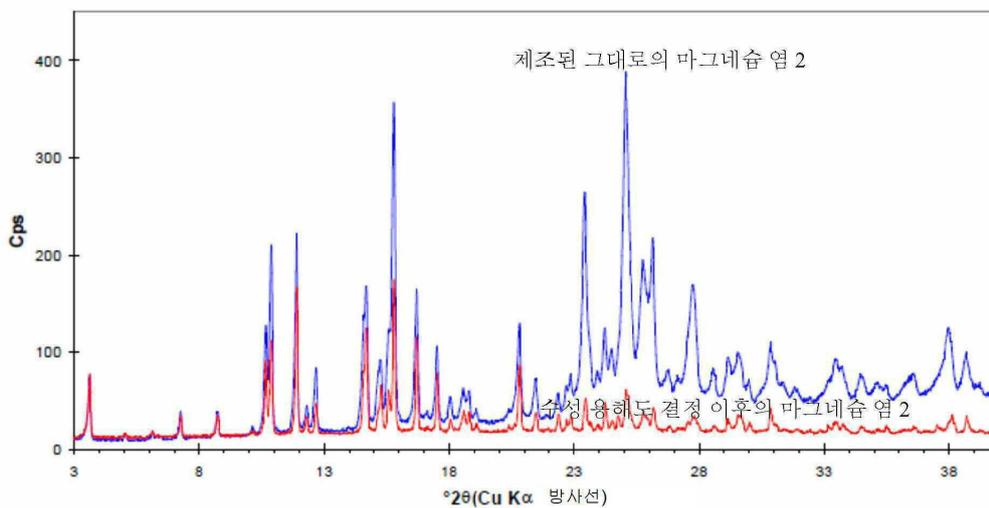
도면29



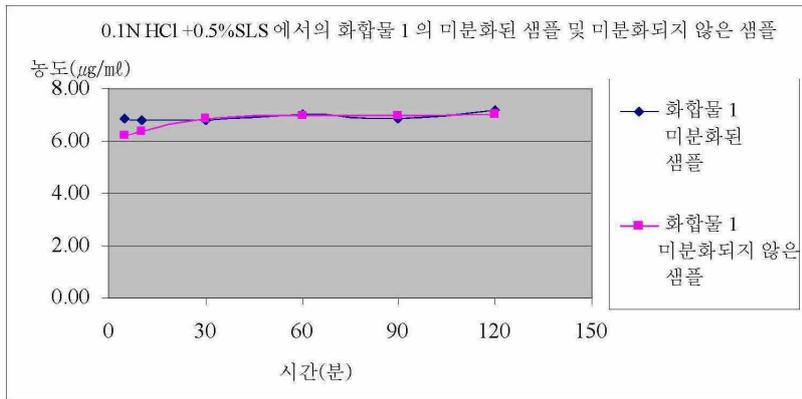
도면30



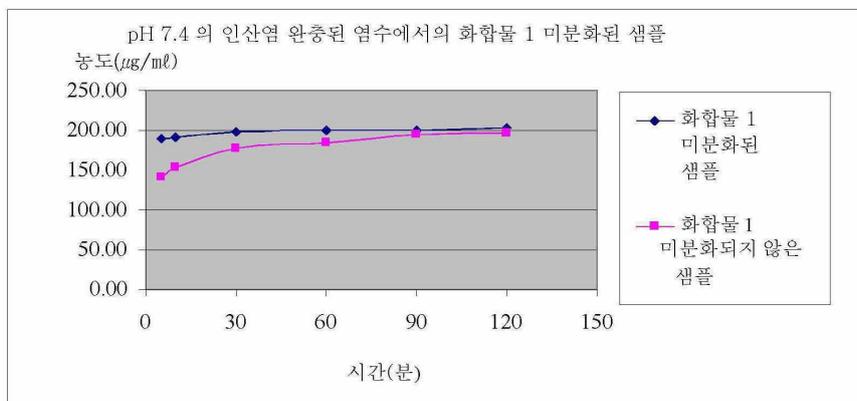
도면31



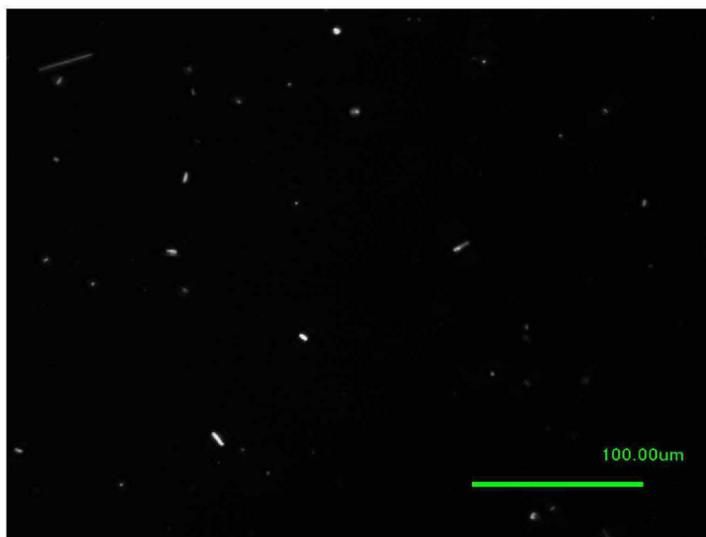
도면32



도면33



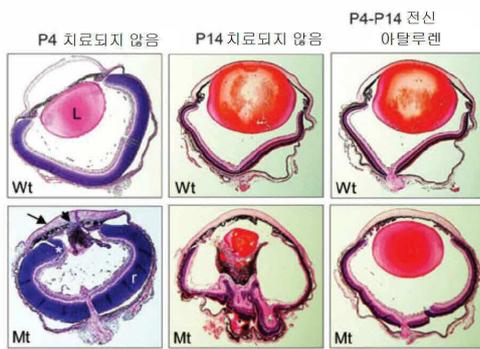
도면34



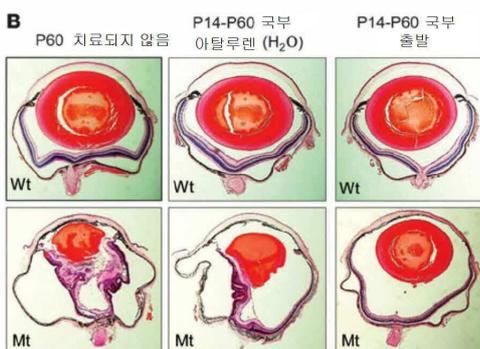
도면35



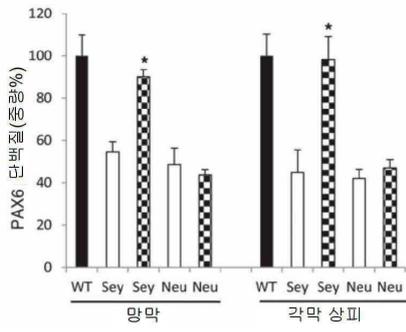
도면36a



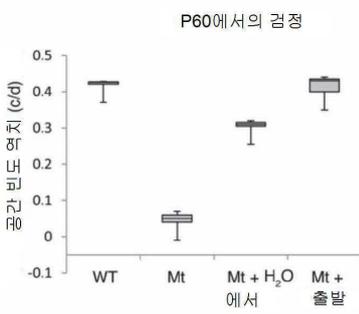
도면36b



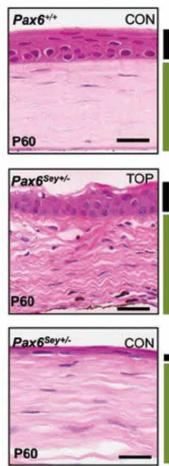
도면36c



도면36d



도면37a



도면37b

