



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2011-0004425  
(43) 공개일자 2011년01월13일

(51) Int. Cl.

A61K 31/485 (2006.01) A61K 31/765 (2006.01)

A61P 1/00 (2006.01) A61P 25/04 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2010-7024868

(22) 출원일자(국제출원일자) 2009년05월07일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2010년11월05일

(86) 국제출원번호 PCT/US2009/002856

(87) 국제공개번호 WO 2009/137086

국제공개일자 2009년11월12일

(30) 우선권주장

61/126,868 2008년05월07일 미국(US)

(71) 출원인

넥타르 테라퓨틱스

미국 94070 캘리포니아주 산 카를로스 인더스트리얼 로드 201

(72) 발명자

브로드벡, 케빈, 제이.

미국 94301 캘리포니아주 팔로 알토 사우쓰 코트 스트리트 2383

쿠글러, 알란, 알.

미국 94037-0961 캘리포니아주 몬타라 선샤인 밸리 로드 1250

(74) 대리인

양영준, 양영환

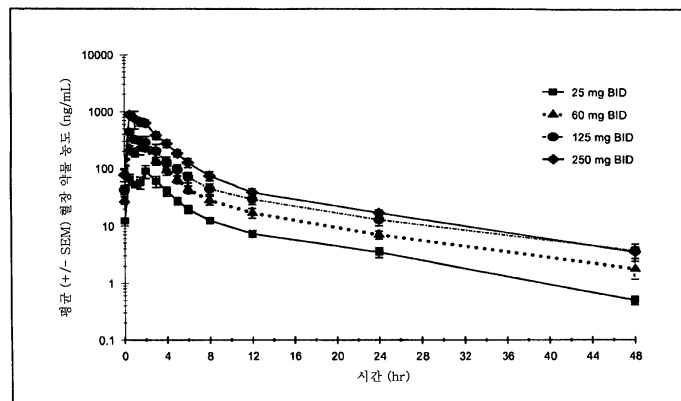
전체 청구항 수 : 총 25 항

(54) 말초적 작용 오피오이드 길항제의 경구 투여

(57) 요약

말초적 작용 오피오이드 길항제는 오피오이드 투여의 부작용을 치료하기 위해 편리한 투여 스케줄로 경구 투여될 수 있다.

대표도 - 도1



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

개체에게 치료적 유효 투여량의 말초적 작용 오피오이드 길항제를 1일 2회 이하로 경구 투여하는 것을 포함하는 방법.

### 청구항 2

제1항에 있어서, 하나 이상의 말초적으로 매개되는 오피오이드-유도된 부작용에 걸린 개체를 치료하는데 사용되는 방법.

### 청구항 3

제1항에 있어서, 오피오이드-유도된 장 기능장애에 걸린 개체를 치료하는데 사용되는 방법.

### 청구항 4

제1항에 있어서, 오피오이드-유도된 변비에 걸린 개체를 치료하는데 사용되는 방법.

### 청구항 5

제1항에 있어서, 하나 이상의 말초적으로 매개되는 오피오이드-유도된 부작용을 예방하는데 사용되는 방법.

### 청구항 6

제5항에 있어서, 치료적 유효 투여량의 오피오이드가 치료적 유효 투여량의 말초적 작용 오피오이드 길항제를 개체에게 투여한지 24시간 이내에 개체에게 투여되는 것인 방법.

### 청구항 7

제1항에 있어서, 말초적 작용 오피오이드 길항제가 1일 1회 투여되는 것인 방법.

### 청구항 8

제1항에 있어서, 말초적 작용 오피오이드 길항제가 1일 2회 투여되는 것인 방법.

### 청구항 9

제1항에 있어서, 말초적 작용 오피오이드 길항제의 1일 총 투여량이 10 mg 내지 100 mg인 방법.

### 청구항 10

제9항에 있어서, 말초적 작용 오피오이드 길항제의 1일 총 투여량이 25 mg 내지 100 mg인 방법.

### 청구항 11

제1항에 있어서, 말초적 작용 오피오이드 길항제의 치료적 유효 투여량이 5 mg 내지 50 mg인 방법.

### 청구항 12

제1항에 있어서, 치료적 유효 투여량이 매일 10시간 이상 동안 치료 이익을 제공하는 것인 방법.

### 청구항 13

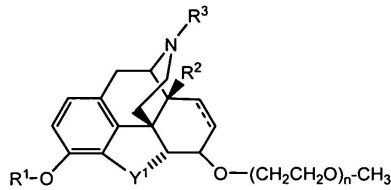
제1항에 있어서, 치료 이익이 개체에서 오피오이드-유도된 부작용의 예방 및 오피오이드-유도된 부작용에 걸린 개체의 치료로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

### 청구항 14

제1항에 있어서, 말초적 작용 오피오이드 길항제가 하기 화학식 I의 화합물 및 이의 모든 입체이성질체 뿐만 아

니라 이들 모두의 제약상 허용되는 염인 방법.

<화학식 I>



상기 식에서,

$R^1$ 은 H 또는 유기 라디칼이고;

$R^2$ 는 H 또는 OH이고;

$R^3$ 은 H 또는 유기 라디칼이고;

점선 ("---")은 임의적 이중 결합을 나타내고;

$Y^1$ 은 O 또는 S이고;

(n)은 3 내지 20의 정수이다.

#### 청구항 15

제1항에 있어서, 오피오이드가 1- $\alpha$ -아세틸메타돌, 알펜타닐, 알파프로딘, 아닐레리딘, 브레마조신, 부프레노르핀, 부토르파놀, 코데인, 시클라조신, 데조신, 디아세틸모르핀, 디히드로코데인, 에틸모르핀, 펜타닐, 히드로코돈, 히드로모르폰, 레보르파놀, 메페리딘, 메타돈, 메토티리메프라진, 모르핀, 날부핀, 네포팜, 노르모핀, 노스카핀, 옥시코돈, 옥시모르폰, 파파베린, 펜타조신, 페티딘, 페나조신, 프로피람, 프로폭시펜, 수펜타닐, 테바인, 트라마돌, 및 이들 각각의 제약상 허용되는 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것인 방법.

#### 청구항 16

(i) 개체에게 치료적 유효량의 오피오이드를 투여하여 중추 진통 효과를 제공하는 단계;

(ii) 단계 (i) 전에, 단계 (i)과 동시에, 또는 단계 (i) 후에 개체에게 치료적 유효량의 말초적 작용 오피오이드 길항제를 경구 투여하는 단계

를 포함하며, 상기 투여량의 말초적 작용 오피오이드 길항제는 (a) 10시간 이상 동안 치료 이익을 제공하고;  
(b) 중추 진통 효과의 유의한 억제를 일으키지 않는 것인 방법.

#### 청구항 17

개체에게 투여시에 10시간 이상 동안 치료 이익을 제공하기에 충분한 투여량의 경구 투여가능한 오피오이드 길항제를 포함하는 단위 투여 형태.

#### 청구항 18

제17항에 있어서, 개체가 중추 진통 효과를 경험하는 것인 단위 투여 형태.

#### 청구항 19

제18항에 있어서, 치료적 유효 투여량의 오피오이드를 추가로 포함하는 단위 투여 형태.

#### 청구항 20

제17항에 있어서, 개체가 중추 진통 효과를 경험하지 않는 것인 단위 투여 형태.

## 청구항 21

제17항에 있어서, 치료 이익이 오피오이드-유도된 부작용이 있는 개체의 치료 또는 예방인 단위 투여 형태.

## 청구항 22

인간에서 10시간 초과인 반감기를 갖는, 경구 투여가능한 말초적 작용 오피오이드 길항제.

## 청구항 23

개체에게 치료적 유효 투여량의 말초적 작용 오피오이드 길항제를 경구 투여하는 것을 포함하는, 오피오이드 요법을 받고 있으며 오피오이드-유도된 변비에 걸린 개체에서 오피오이드의 중추 진통 효과의 유의한 억제 없이 상기 개체에서 장 움직임을 유도하는 방법.

## 청구항 24

개체에게 치료적 유효 투여량의 말초적 작용 오피오이드 길항제를 경구 투여하는 것을 포함하며, 상기 말초적 작용 오피오이드 길항제가 상기 투여 3시간 이내에 상기 개체에서 그의  $C_{max}$ 에 도달하는 것인 방법.

## 청구항 25

개체에게 치료적 유효 투여량의 말초적 작용 오피오이드 길항제를 경구 투여하는 것을 포함하며, 상기 말초적 작용 오피오이드 길항제가 140시간 x ng/mL 내지 1300시간 x ng/mL 범위의 투여 후 0 내지 12시간 곡선하 면적을 제공하는 것인 방법.

## 명세서

### 기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2008년 5월 7일자로 출원된 미국 가특허출원 일련번호 제61/126,868호 (이의 개시내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 대한 35 U.S.C. § 119(e)하의 우선권 이익을 주장한다.

[0003] 발명의 분야

[0004] 본 출원은 치료적 유효 투여량의 말초적 작용 오피오이드 길항제를 투여하여 오피오이드의 말초적 작용을 억제하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 약리학 및 의학 분야에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0005] 외인성 오피오이드는 중추 신경계에서 수용체에 대한 그의 작용을 통해 통증을 효과적으로 완화시킨다; 그러나, 오피오이드는 또한 장 신경계에서 수용체에 대해 작용하여 정상적인 위장 기능을 방해한다 (문헌 [Panchal et al. (2007) Int J Clin Pract. 61(7):1181-1187] 및 [Thomas (2008) J Pain Symptom Manage 35(1):103-113] 참조). 변비는 오피오이드 사용과 관련된, 통상적이며 잠재적으로 약화되는 역효과이다. 연구된 집단 및 사용된 정의에 따라, 변비는 오피오이드를 복용한 환자의 15% 내지 90%에서 발생한다 (문헌 [Panchal et al. (2007)] 참조). 오피오이드-유도된 변비 (OIC)는 환자의 삶의 질에 유의하게 영향을 미치며 건강관리 이용을 증가시킨다; OIC를 갖는 환자는 OIC가 없는 오피오이드-치료된 환자보다 훨씬 더 자주 의사를 방문한다 (문헌 [Bell et al. (2007) J Pain. 8(4):S75, Abstract 897] 및 [Eldon et al. (2007) Poster presented at the Annual Meeting of the American Academy of Pain Management; Las Vegas, Nevada, September 27-30, Poster 28] 참조). 변비가 일반적으로 오피오이드-유도된 장 기능장애 (OBD)의 가장 흔한 증상이지만, 오피오이드를 복용하는 환자는 위식도 역류, 복부 경련, 및 팽만감을 비롯한 다양한 다른 문제성 위장 효과를 경험할 수 있다 (문헌 [Panchal et al. (2007)] 참조).

[0006] 날록손(Naloxone)은 헤로인 또는 모르핀 과용과 같은 오피오이드 과용의 효과를 저지하는데, 구체적으로는 생명을 위협하는 중추 신경계 및 호흡기계 부진을 저지하는데 사용되는 약물이다. 날록손은 나르칸(Narcan), 날론(Nalone), 및 나르칸티(Narcanti)를 비롯한 다양한 상표명 하에 시판되고 있다. 그러나, 날록손은 오피오이드의 진통 효과를 저지하지 않고서는 오피오이드 투여의 부작용을 치료하는데 사용될 수 없다.

[0007] 메틸나트렉손 (RELISTOR<sup>®</sup>, 미국 펜실베이니아주 필라델피아 소재의 와이어쓰 파마슈티컬즈 인크.(Wyeth Pharmaceuticals Inc.)) 및 알비모판은 말초 위 수용체에 제한된 활성을 갖는 오피오이드 길항제이다. 두 약물은 진통을 제거하지 않으면서 오피오이드-유도된 장폐색을 제거하는 능력을 갖는다. 알비모판은 경구 투여될 수 있으며, 위 점막을 통해 흡수되지 않는다. 나트렉손의 4급 유도체인 메틸나트렉손은 혈액-뇌 장벽을 가로지르지 않으며, 선택적 말초 오피오이드 수용체 길항제로서 작용한다.

[0008] 폴리에틸렌 글리콜-접합된 나트렉손 (PEG-나트렉손) 화합물은 장 신경계 내에서 오피오이드 수용체의 말초 오피오이드 길항제로서 또한 작용하는 오피오이드 길항제 나트렉손의 화학적 유도체이다 (미국 특허출원 공보 제 2005/0136031호 및 동 제2006/0105046호 및 PCT 특허출원 공보 제WO 2007/124114호 및 동 제WO 2008/057579호 (이들 각각은 본원에 참조로 포함됨) 참조). 폐길화(PEGylation) (하나 이상의 PEG 잔기의 접합에 의한 화합물의 화학적 유도체화로서 설명됨)는 비유도체화 화합물에 비해, 혈액-뇌 장벽을 가로지르는 유도체화된 화합물의 침투를 방해하며, 이는 동물 모델에서 입증된 바와 같다 (상기 문헌 [Eldon et al. (2007)] 참조). 전임상 연구에서, PEG-나트렉손은 모르핀-유도된 변비의 설치류 모델에서 중추 진통을 유지하면서 위장 전이 시간을 향상시켰다. Id. 실증 단계 1 시험에서, 단일 경구 투여량의 말초적 작용 오피오이드 길항제는 위장 전이 시간의 모르핀-유도된 지연을 길항시켰지만, 동공거리계에 의해 측정된 바와 같이 중추 오피오이드 효과는 보전시켰다 (문헌 [Neumann et al. (2007) Poster presented at the Annual Meeting of the American Academy of Pain Management; Las Vegas, Nevada, September 27-30, Poster 27] 참조).

[0009] 말초적 작용 오피오이드 길항제의 출현은 오피오이드 사용과 관련된 부작용의 치료에 대한 큰 가망성을 제공하지만, 가장 큰 치료 효과에 사용될 수 있도록 하는 상기 유망한 작용제의 신규 투여 형태 및 투여 방법에 대한 필요성이 여전히 존재한다. 본 발명은 이러한 필요성 및 기타 필요성을 충족시킨다.

### 발명의 내용

[0010] 본 발명의 하나 이상의 실시양태에서, 개체에게 치료적 유효 투여량의 말초적 작용 오피오이드 길항제를 1일 2회 이하로 경구 투여하는 것을 포함하는 방법이 제공된다.

[0011] 본 발명의 하나 이상의 실시양태에서, 치료적 유효 투여량의 말초적 작용 오피오이드 길항제를 1일 2회 이하로 경구 투여하는 것을 포함하며, 바람직하게는 상기 투여량이 10시간 이상 동안 치료 이익 (예를 들어, 오피오이드-유도된 장 기능장애의 치료 또는 예방)을 제공하는 것인, 오피오이드로 치료된 환자에서 상기 오피오이드의 중추 진통 효과의 유의한 억제 없이 하나 이상의 오피오이드-유도된 부작용 (예를 들어, 오피오이드-유도된 장 기능장애)를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0012] 본 발명의 하나 이상의 실시양태에서, 개체에게 치료적 유효 투여량의 말초적 작용 오피오이드 길항제를 경구 투여하는 것을 포함하며, 상기 말초적 작용 오피오이드 길항제가 1일에 단지 1회 투여되는 것인 방법이 제공된다.

[0013] 본 발명의 하나 이상의 실시양태에서, 개체에게 치료적 유효 투여량의 말초적 작용 오피오이드 길항제를 경구 투여하는 것을 포함하며, 상기 말초적 작용 오피오이드 길항제가 메틸나트렉손, 알비모판, 및 본원에 기재된 화학식 I에 포함되는 화합물로부터 선택되는 것인 방법이 제공된다.

[0014] 본 발명의 하나 이상의 실시양태에서, 개체에게 치료적 유효 투여량의 말초적 작용 오피오이드 길항제를 경구 투여하는 것을 포함하며, 상기 치료적 유효 투여량이 1일에 5 mg 내지 100 mg; 1일에 10 mg 내지 100 mg; 1일에 25 mg 내지 100 mg; 및 1일에 5 mg 내지 50 mg 중 하나 이상의 범위 내의 투여량인 방법이 제공된다.

[0015] 본 발명의 하나 이상의 실시양태에서, 오피오이드를 복용한 환자에게 10시간 이상 동안 치료 이익을 제공하는 경구 투여가능한 오피오이드 길항제의 제약 제제의 단위 투여 형태가 제공되며, 상기 단위 투여 형태는 상기 오피오이드의 중추 진통 효과의 유의한 억제 없이 오피오이드-유도된 장 기능장애의 치료 또는 예방을 위해 투여된다.

[0016] 본 발명의 하나 이상의 실시양태에서, 치료적 유효 투여량의 오피오이드 및 치료적 유효 투여량의 말초적 작용 오피오이드 길항제를 포함하는 단위 투여 형태가 제공된다. 본 발명의 하나 이상의 실시양태에서, 단위 투여 형태는, 개체에게 단위 투여 형태의 투여시 과량의 상기 단위 투여 형태를 투여받은 개체에서 상기 오피오이드의 중추 진통 효과의 유의한 억제가 일어나도록 하는 양으로 상기 말초적 작용 오피오이드 길항제를 포함한다. 본 발명의 하나 이상의 실시양태에서, 단위 투여 형태는, 단위 투여 형태의 투여시 액화 형태 (예컨대 현탁액 또는 용액)의 상기 단위 투여 형태를 주입받은 개체에서 상기 오피오이드의 중추 진통 효과의 유의한 억제가 일

어나도록 하는 양으로 상기 말초적 작용 오피오이드 길항제를 포함한다.

[0017] 본 발명의 하나 이상의 실시양태에서, 치료적 유효 투여량의 말초적 작용 오피오이드 길항제를 경구 투여하는 것을 포함하며, 상기 오피오이드 길항제는 바람직하게는 상기 투여 단계의 3시간 이내에 오피오이드-유도된 변비에 걸린 오피오이드-치료된 개체에서 그의  $C_{max}$ 에 도달하는 것인, 상기 개체에서 오피오이드의 중추 진통 효과의 유의한 억제 없이, 상기 개체에서 장 움직임을 유도하는 방법이 제공된다.

[0018] 본 발명의 하나 이상의 실시양태에서, 바람직하게는 140시간 x ng/mL 내지 1300시간 x ng/mL 범위로 0 내지 12시간 곡선하 면적을 제공하기에 충분한 치료적 유효 투여량의 말초적 작용 오피오이드 길항제를 경구 투여하는 것을 포함하는, 오피오이드로 치료된 개체에서 상기 오피오이드의 중추 진통 효과의 유의한 억제 없이, 상기 개체에서 오피오이드-유도된 장 기능장애를 치료 또는 예방하는 방법이 제공된다.

[0019] 본 발명의 하나 이상의 실시양태에서, 본 발명은 인간에서 10시간 초과와 반감기를 갖는 경구 투여가능한 말초적 작용 오피오이드 길항제를 제공한다.

### 도면의 간단한 설명

[0020] 도 1은 8일, 모든 치료, 로그-선형 스케일 (n=6)에 대해 평균 ( $\pm$ SEM) 혈장 화합물 I 농도-시간 프로파일을 보여주는 그래프이다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0021] 본 발명을 상세하게 설명하기 전에, 본 발명은 본원에 구체적으로 기재된 활성제가 본 발명에 포함되는 활성제의 예이기 때문에 그러한 활성제에 제한되지 않는다고 해석되어야 한다. 예를 들어, 현재 공지되지 않았지만 본원 특허청구범위에 기재된 동일한 특징을 갖는 다른 활성제도 또한 본 발명에 포함된다.

[0022] 본 명세서 및 특허청구범위에 사용된 단수 형태의 부정관사 ("a," "an") 및 정관사 ("the")는 문맥에서 달리 명확히 기술하지 않는 한 복수 지시물을 포함한다는 것을 주목해야 한다.

[0023] 본 발명을 설명하고 청구하는데 있어서, 하기 용어가 하기 설명된 정의에 따라 사용될 것이다.

[0024] 본원에 사용된 "PEG," "폴리에틸렌 글리콜" 및 "폴리(에틸렌 글리콜)"은 임의의 수용성 폴리(에틸렌 옥사이드)를 포함함을 의미한다. 전형적으로, 제약 분야에서 사용되는 PEG는 하기 구조  $-O(CH_2CH_2O)_m-$  (여기서 (m)은 2 내지 4000임)를 포함한다. 본원에 사용된 PEG는 또한 말단 산소의 치환 여부에 따라  $-CH_2CH_2-O(CH_2CH_2O)_m-CH_2CH_2-$  및  $-(CH_2CH_2O)_m-$ 을 포함한다. PEG가 추가로 스페이서(spacer) 잔기 (하기에서 보다 상세하게 설명될 것임)를 포함하는 경우, 스페이서 잔기를 포함하는 원자는 수용성 중합체 단편에 공유결합시에 산소-산소 결합 (즉,  $-O-O-$  또는 퍼옥시드 연결)를 형성하지 않는다. 명세서 및 특허청구범위 전체에 걸쳐, 용어 "PEG"는 다양한 말단 또는 "말단 캡핑" 기 등을 갖는 구조를 포함하는 것으로 기억되어야 한다. 용어 "PEG"는 또한 대부분, 즉 50% 초과와  $-CH_2CH_2O-$  단량체 서브유닛(subunit)을 함유하는 중합체를 의미한다. 특정 형태에 대하여, PEG는 임의의 수의 다양한 분자량, 및 "분지형", "선형", "분기형(forked)", "다관능성" 등 (하기에서 보다 상세하게 설명될 것임)과 같은 구조 또는 기하구조를 가질 수 있다.

[0025] 본원에 사용된 "유기 라디칼"은 예를 들어, 알킬, 치환된 알킬, 알케닐, 치환된 알케닐, 알키닐, 치환된 알키닐, 아릴 및 치환된 아릴을 포함한다.

[0026] "알킬"은 전형적으로 길이가 약 1 내지 20개 원자의 범위인 탄화수소쇄를 지칭한다. 이러한 탄화수소쇄는 바람직하게는 반드시 포화되는 것은 아니고, 분지쇄 또는 직쇄일 수 있으며, 전형적으로는 직쇄가 바람직하다. 예시적인 알킬기에는 에틸, 프로필, 부틸, 펜틸, 1-메틸부틸, 1-에틸프로필, 3-메틸펜틸 등이 포함된다. 본원에 사용된 "알킬"은 3개 이상의 탄소 원자가 언급되는 경우 시클로알킬 및 저급 알킬을 포함한다.

[0027] "저급 알킬"은 1 내지 6개 탄소 원자를 함유하는 알킬기를 지칭하고, 직쇄 또는 분지쇄일 수 있으며, 예를 들어 메틸, 에틸, n-부틸, 이소-부틸, 및 tert-부틸이 있다.

[0028] "시클로알킬"은 가교결합된, 융합된, 또는 스피로 시클릭 화합물을 포함하는, 바람직하게는 3 내지 약 12개의 탄소 원자, 보다 바람직하게는 3 내지 약 8개의 탄소 원자로 구성된 포화 또는 불포화 시클릭 탄화수소쇄를 지칭한다.

[0029] 예를 들어, "치환된 알킬"에서와 같이 용어 "치환된"은, 하나 이상의 수소 원자에 대해 하나 이상의 비-간접 치환기, 예컨대 C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub> 시클로알킬, 예를 들어, 시클로프로필, 시클로부틸 등; 할로, 예를 들어, 플루오로, 클로로, 브로모, 및 요오도; 시아노; 알콕시, 저급 페닐 (예를 들어, 0 내지 2개의 치환된 페닐); 치환된 페닐 등 (이에 제한되지 않음)으로 치환된 잔기 (예를 들어, 알킬기)를 지칭한다.

[0030] 본원에 사용된 "알케닐"은 1개 이상의 이중 결합을 함유하는, 길이 1 내지 15개 원자의 분지형 또는 비분지형 탄화수소 기를 지칭하며, 에테닐, n-프로페닐, 이소프로페닐, n-부테닐, 이소부테닐, 옥테닐, 데세닐, 테트라데세닐 등이 있다.

[0031] 본원에 사용된 용어 "알킬닐"은 1개 이상의 삼중 결합을 함유하는, 길이 2 내지 15개 원자의 분지형 또는 비분지형 탄화수소 기를 지칭하며, 에티닐, n-부티닐, 이소펜티닐, 옥티닐, 데시닐 등이 있다.

[0032] "제약상 허용되는 부형제" 또는 "제약상 허용되는 담체"는 본 발명의 구성에 포함될 수 있으며 개체 (즉, 환자)에게 유의한 독물학적 역효과를 일으키지 않는 부형제를 지칭한다.

[0033] "치료적 유효량"은 혈류 또는 표적 조직에서 활성제 (예를 들어, 말초적 작용 오피오이드 길항제 및 오피오이드 효능제)의 목적 수준을 제공하는데 필요한 상기 활성제의 양을 지칭한다. 정확한 양은 수많은 인자, 예를 들어, 특정 활성제, 제약 제제의 성분 및 물리적 특성, 의도된 환자 집단, 환자 고려사항 등에 좌우될 것이며, 본원에 제공된 정보에 기초하여 당업자에 의해 용이하게 결정될 수 있다.

[0034] 용어 "환자" 및 "개체"는 상호교환가능하고, 말초적 작용 오피오이드 길항제의 투여에 의해 예방 또는 치료될 수 있는 상태에 걸린 또는 걸리기 쉬운 살아있는 유기체를 지칭하며, 인간 및 동물 둘 다를 포함한다. 본원에 사용된 바와 같이, 중추 진통 효과에 대한 언급은 오피오이드-치료된 개체 (즉, 하나 이상의 오피오이드 진통제의 투여를 통해 오피오이드-기재 진통 효과를 얻은 개체) 내에 관련된 중추 진통 효과를 의미하는 것으로 해석될 것이다.

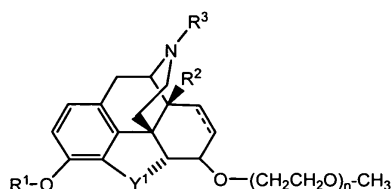
[0035] "임의적" 및 "임의로"는 이후 설명된 상황이 일어나거나 일어나지 않을 수 있음을 의미하여, 그 설명이 상기 상황이 일어난 경우 및 상기 상황이 일어나지 않은 경우를 포함한다.

[0036] 상기 나타난 바와 같이, 본 발명은 특히 환자에게 말초적 작용 오피오이드 길항제를 경구 투여하는 것을 포함하는 다양한 방법을 제공한다. 전형적으로, 환자는 중추 진통 효과를 환자에게 제공하는 하나 이상의 오피오이드 진통제의 투여를 통해 이미 오피오이드-기재 요법을 받았지만, 오피오이드-기재 요법이 말초적 작용 오피오이드 길항제의 경구 투여와 동시에 또는 그 이후에 개시되는 경우도 또한 고려된다.

[0037] 예시적인 말초적 작용 오피오이드 길항제에는, 오피오이드 수용체에서 길항효과를 갖는 잔기에 수용성 올리고머가 공유결합된 화합물이 포함된다. 예를 들어, 미국 특허출원 공보 제2003/0124086호에 개시된 화합물을 참조한다.

[0038] 이러한 또다른 화합물에는 예를 들어 하기 화학식 I에 포함되는 화합물 및 이의 모든 입체이성질체 뿐만 아니라 이들 모두의 제약상 허용되는 염이 포함된다.

[0039] <화학식 I>



[0040]

[0041] 상기 식에서,

[0042] R<sup>1</sup>은 H 또는 유기 라디칼 (바람직하게는 H)이고;

[0043] R<sup>2</sup>는 H 또는 OH (바람직하게는 OH)이고;



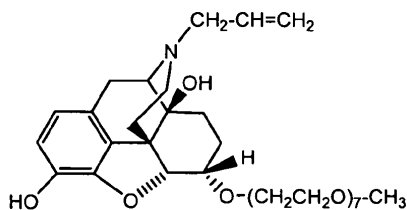
[0044]  $R^3$ 은 H 또는 유기 라디칼이고 (바람직하게는  $R^3$ 은 H 또는 유기 라디칼, 예컨대  $C_{1-6}$  알킬, 치환된  $C_{1-6}$  알킬,  $C_{3-6}$  시클로알킬, 치환된  $C_{3-6}$  시클로알킬,  $C_{2-6}$  알케닐, 치환된  $C_{2-6}$  알케닐,  $C_{2-6}$  알키닐, 치환된  $C_{2-6}$  알키닐, 보다 바람직하게는  $CH_2-CH=CH_2$ 이고);

[0045] 점선 ("---")은 임의적 이중 결합을 나타내고;

[0046]  $Y^1$ 은 O 또는 S (바람직하게는 O)이고;

[0047] (n)은 3 내지 20 (바람직하게는 3 내지 10)의 정수이다.

[0048] 바람직한 말초적 작용 오피오이드 길항제는 하기 화학식을 갖는 화합물인 화합물 I이다.

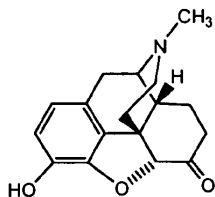


[0049]

[0050] 말초적 작용 오피오이드 길항제의 예시적인 반감기 범위에는 다음이 포함된다: 8시간 초과; 9시간 초과; 10시간 초과; 11시간 초과; 8시간 초과 및 24시간 미만; 10시간 초과 및 24시간 미만; 11시간 초과 및 24시간 미만.

[0051] 중추 진통 효과를 달성하기 위해, 환자는 전형적으로 오피오이드 효능제를 투여받을 것이다. 오피오이드 효능제는 예를 들어 주사 (정맥내, 동맥내, 진피하, 복강내, 근육내, 및 피하 주사 (이에 제한되지 않음)를 포함), 경구, 흡입, 비강, 경점막, 국소, 안과 제제, 및 흡입을 비롯한 임의의 적합한 수단에 의해 환자에게 투여될 수 있다. 오피오이드 효능제의 투여는 개체에 의한 자가 투여 및 또다른 방식으로 달성될 수 있다. 오피오이드 효능제의 치료적 유효 투여량 (투여 빈도 포함)은 전형적으로, 예를 들어 문헌 [Drug Facts and Comparisons (2003) 57<sup>th</sup> Edition, Kenneth Killian, Ed., Facts and Comparison, St. Louis, MO]에서 이용가능하며 특정 오피오이드와 관련된 통상적인 투여 계획에 따를 것이다.

[0052] "오피오이드 효능제"는 하나 이상의 오피오이드 수용체 유형을 활성화시키는 오피움의 임의의 천연 또는 합성 알칼로이드 또는 구조적 유도체이며, 부분 효능제 (즉, 모든 오피오이드 수용체 유형보다 적은 유형에 대해 활성을 나타내는 화합물) 및 효능제-길항제 (즉, 한 수용체 유형에서는 효능제 활성을 나타내고 또다른 수용체 유형에서는 길항제 활성을 나타내는 화합물)을 포함한다. 오피오이드 효능제는 천연 알칼로이드, 예컨대 페난트렌 (예를 들어, 모르핀) 또는 벤질이소퀴놀린 (예를 들어, 파파베린), 반-합성 유도체 (예를 들어, 히드로모르폰), 또는 임의의 다양한 부류의 합성 유도체 (예를 들어, 페닐피페리딘, 벤즈모르판, 프리오피오나닐리드, 및 모르피난)일 수 있다. 예시적인 오피오이드 효능제에는 1- $\alpha$ -아세틸메타돌, 알펜타닐, 알파프로딘, 아닐레리딘, 브레마조신, 부프레노르핀, 부토르파놀, 코데인, 시클라조신, 데조신, 디아세틸모르핀 (즉, 헤로인), 디히드로코데인, 에틸모르핀, 펜타닐, 히드로코돈, 히드로모르폰, 레보르파놀, 메페리딘 (즉, 페티딘), 메타돈, 메토티리페프라진, 모르핀, 날부핀, 네포판, 노르모핀, 노스카핀, 옥시코돈, 옥시모르폰, 파파베린, 펜타조신, 페티딘, 페나조신, 프로피람, 프로폭시펜, 수펜타닐, 테바인 및 트라마돌, 및 이들 각각의 제약 상 허용되는 염이 포함된다. 바람직한 오피오이드 효능제의 구조체로는 하기가 제공된다:

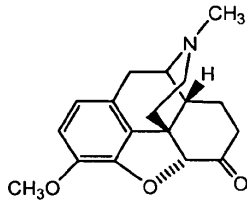


[0053]

[0054] 히드로모르폰



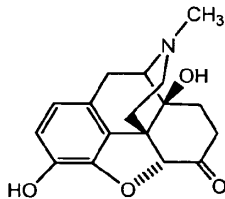
[0055] (7,8-디히드로모르핀-6-온);



[0056]

[0057] 히드로코돈

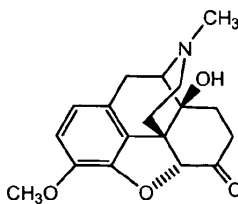
[0058] (3-메틸-7,8-디히드로모르핀-6-온);



[0059]

[0060] 옥시모르폰

[0061] (14-히드록시-7,8-디히드로모르핀-6-온); 및



[0062]

[0063] 옥시코돈

[0064] (14-히드록시-3-메틸-7,8-디히드로모르핀-6-온).

[0065] 상기 기재된 바와 같이, 외인성 오피오이드는 환자에게 진통이라는 이익을 제공하지만, 동시에 매우 자주 말초 부작용을 일으킨다. 말초적 작용 오피오이드 길항제의 경구 투여를 통해, 편리함 (예를 들어, 주사를 투여할 필요가 없음) 뿐만 아니라 하나 이상의 오피오이드-유도된 부작용의 제거라는 둘 다의 이익이 달성될 수 있다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 본 발명의 방법은 오피오이드-유도된 장 기능장애에 걸린 환자에서 사용될 수 있다. 또다른 예시적인 실시양태에서, 본 발명의 방법은 장 움직임의 유도를 지지하는 오피오이드 요법을 받고 있는 환자에서 사용될 수 있다. 모든 경우에서, 바람직한 환자는 인간 환자이다.

[0066] 말초적 작용 오피오이드 길항제의 경구 전달을 위해, 투여 형태는 단위 투여 형태인 것이 바람직하다. 본 발명의 일부 실시양태에서, 단위 투여 형태는 말초적 작용 오피오이드 길항제 및 오피오이드 효능제 둘 다를 포함한다.

[0067] 또다른 실시양태에서, 단위 투여 형태는 말초적 작용 오피오이드 길항제 및 오피오이드 효능제 둘 다를 포함할 것이며, 상기 오피오이드 길항제는 액화 형태의 상기 단위 투여 형태를 주사받은 개체에서 상기 오피오이드의 중추 진통 효과의 유의한 억제에 일어나도록 하는 양으로 존재한다. 이러한 방식으로, 단위 투여 형태의 남용 잠재성이 최소화될 수 있다. 이론에 얽매이기를 바라지는 않지만, 말초적 작용 오피오이드 길항제는, 충분하며 비교적 많은 양으로 존재하는 경우, 혈액-뇌 장벽 여과 메커니즘을 압도한 후 중추 신경계 내로 침투할 수 있다. 중추 신경계 내로 들어간 경우, 오피오이드 길항제는 오피오이드 효능제의 효과를 저지하여 오피오이드 효능제를 남용하고자 하는 중독자의 시도를 좌절시킬 수 있다.

[0068] 말초적 작용 오피오이드 길항제 (및 경구 경로가 사용되는 경우의 오피오이드 효능제)를 비롯한 경구 투여되는 약물의 경우 적합한 경구 단위 투여 형태는 액체, 반-고체 또는 고체 형태일 수 있다. 예시적인 액체류에는 현

탁액, 용액, 에멀전, 및 시럽이 포함된다. 예시적인 반-고체류에는 "그 자체로" 투여되거나 환자에게 투여하기 위해 (예를 들어 겔-캡 내로) 제제화될 수 있는 겔이 포함된다. 예시적인 고체류에는 "그 자체로"로 투여되거나 환자에게 투여하기 위해 정제; 캡슐; 캐플릿; 겔 캡 및 트로키 중 하나 이상으로 제제화될 수 있는 과립, 펠렛, 비드, 분말이 포함된다. 적합한 제약 조성물 및 단위 투여 형태는, 제약 제제 분야의 업자들에게 공지되어 있으며 관련 문서 및 문헌, 예를 들어 [Remington's Pharmaceutical Sciences: 18<sup>th</sup> Edition, Gennaro, A. R., Ed. (Mack Publishing Company; Easton, Pennsylvania; 1990)]에 기재된 통상적인 방법을 사용하여 제조될 수 있다.

[0069] 정제 및 캡슐은 가장 편리한 경구 투여 형태를 대표한다. 정제는 표준 정제 처리 절차 및 장치를 사용하여 제조될 수 있다. 정제를 형성하기 위한 바람직한 기술에는 직접 압축 및 과립화가 포함된다. 정제는 활성제 외에, 일반적으로 불활성의 제약상 허용되는 담체 물질, 예컨대 결합제, 윤활제, 붕해제, 충전제, 안정화제, 계면활성제, 착색제 등을 함유할 것이다. 결합제는 정제에 응집 성질을 부여하기 위해 사용되므로, 정제가 본래대로 유지되도록 한다. 적합한 결합제 물질에는 전분 (옥수수 전분 및 예비젤라틴화 전분 포함), 젤라틴, 당 (수크로스, 글루코스, 텍스트로스 및 락토스 포함), 폴리에틸렌 글리콜, 왁스, 및 천연 및 합성 검, 예를 들어, 아카시아 나트륨 알기네이트, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로스성 중합체 (히드록시프로필 셀룰로스, 히드록시프로필 메틸셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 미결정질 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 히드록시에틸 셀룰로스 등 포함), 및 비검 (Veegum)이 포함되나, 이에 제한되지 않는다. 윤활제는 정제 제조를 용이하게 하는데 사용되어, 분말 흐름을 촉진하고, 압력이 완화된 때 입자 캡핑 (즉, 입자 파손)을 방지한다. 유용한 윤활제는 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 및 스테아르산이다. 붕해제는 정제의 붕해를 용이하게 하는데 사용되며, 일반적으로 전분, 클레이, 셀룰로스, 알긴, 검, 또는 가교결합 중합체이다. 충전제는 예를 들어 이산화규소, 이산화티탄, 알루미늄, 탈크, 카올린, 분말화 셀룰로스, 및 미결정질 셀룰로스와 같은 물질 뿐만 아니라 만니톨, 우레아, 수크로스, 락토스, 텍스트로스, 염화나트륨, 및 소르비톨과 같은 가용성 물질을 포함한다. 안정화제는 당업계에 널리 공지된 바와 같이, 예를 들어 산화 반응을 포함하는 약물 분해 반응을 억제 또는 지연시키는데 사용된다.

[0070] 일부 예에서, 정제는 균일한 정제의 형태일 수 있다. 균일한 정제에서, 정제를 제조하는데 사용된 제제는 활성제 및 하나 이상의 제약 부형제 (예를 들어, 희석제)의 실질적으로 균질한 혼합물이다. 이어서, 상기 제제를 사용하여 적합한 정제화 공정에 의해 정제를 제조함으로써 정제 전체에 걸쳐 실질적으로 균질한 정제를 생성한다.

[0071] 또다른 경우, 정제는 또한 층상 정제 (1층, 2층, 3층 이상의 층상 정제) 형태를 취할 수 있다. 층상 정제를 제조하는 방법은, 2종의 상이한 제제 (예를 들어, 오피오이드 효능제를 함유하는 한 제제 및 중합체-오피오이드 접합체를 함유하는 또다른 제제)를 배합하는 단계 및 이 둘을 서로 압축시켜 정제를 형성하는 단계를 포함할 수 있다. 3층 이상의 다중 층상 정제도 또한 가능하며, 예를 들어 3종 이상의 상이한 제제를 배합한 다음 압축시키는 유사한 방법으로 형성할 수 있다.

[0072] 임의로, 장벽 층이 층상 정제에 포함될 수 있다. 장벽 층을 혼입시키기 위한 하나의 방법은 제1 제제 (예를 들어, 제1 활성제를 함유하는 제제)의 압축된 제1층을 형성하는 단계 (여기서 압축 층은 하나의 노출된 표면을 가짐), 노출된 표면을 물질 (예를 들어, 실질적으로 불투과성이어서 인접 층 사이의 물리적 상호작용을 방지하는 물질)로 코팅하여 코팅된 표면을 형성하는 단계, 코팅된 표면을 제2 제제 (예를 들어, 제2 활성제를 함유하는 제2 제제)와 접촉시키는 단계, 및 제2 제제 및 코팅된 표면을 압축시켜 장벽 층이 내부에 포함된 층상 정제를 형성하는 단계를 포함한다.

[0073] 또한, 캡슐은 조성물이 액체, 반-고체 또는 고체 (미립자, 예컨대 과립, 비드, 분말 또는 펠렛을 포함함)의 형태로 캡슐화될 수 있는 경우 바람직한 경구 투여 형태이다. 적합한 캡슐은 경질 또는 연질일 수 있으며, 일반적으로 젤라틴, 전분, 또는 셀룰로스성 물질로 제조되고, 젤라틴 캡슐이 바람직하다. 2-피스 경질 젤라틴 캡슐은 바람직하게는 예컨대 젤라틴 밴드 등으로 밀봉된다 (예를 들어, 캡슐화 약제의 제조를 위한 물질 및 방법을 기재하고 있는 상기 문헌 [Remington's Pharmaceutical Sciences] 참조).

[0074] 예시적인 부형제에는 탄수화물, 무기 염, 향균제, 항산화제, 계면활성제, 완충제, 산, 염기, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 것이 포함되나, 이에 제한되지 않는다.

[0075] 탄수화물, 예컨대 당, 유도체화 당, 예컨대 알디톨, 알도산, 에스테르화 당, 및/또는 당 중합체가 부형제로서 존재할 수 있다. 특정 탄수화물 부형제에는 예를 들어 단당류, 예컨대 프룩토스, 말토스, 갈락토스, 글루코스, D-만노스, 소르보스 등; 이당류, 예컨대 락토스, 수크로스, 트레할로스, 셀로비오스 등; 다당류, 예컨대 라피노

스, 멜레지토스, 말토텍스트린, 텍스트란, 전분 등; 및 알디톨류, 예컨대 만니톨, 크실리톨, 말티톨, 락티톨, 소르비톨 (글루시톨), 피라노실 소르비톨, 미오이노시톨 등이 포함된다.

[0076] 부형제는 또한 무기 염 또는 완충제, 예컨대 시트르산, 염화나트륨, 염화칼륨, 황산나트륨, 질산칼륨, 제1인산 나트륨, 제2인산나트륨, 및 이들의 조합물을 포함할 수 있다.

[0077] 제제는 또한 미생물 성장을 방지 또는 저지하기 위한 항균제를 포함할 수 있다. 본 발명에 적합한 항균제의 비 제한적인 예에는 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤질 알콜, 세틸피리디늄 클로라이드, 클로로부탄 올, 페놀, 페닐에틸 알콜, 페닐머큐릭 니트레이트, 티메르솔, 및 이들의 조합물이 포함된다.

[0078] 항산화제가 또한 제제 중에 존재할 수 있다. 항산화제는 산화를 방지하는데 사용되어, 접합체 또는 제제의 다른 성분의 악화를 방지한다. 본 발명에서 사용하기에 적합한 항산화제에는 예를 들어, 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔, 부틸화 히드록시톨루엔, 하이포인산, 모노티오글리세롤, 프로필 갈레이트, 나트륨 비술파이트, 나트륨 포름알데히드 술폰실레이트, 나트륨 메타비술파이트, 및 이들의 조합물이 포함된다.

[0079] 계면활성제가 부형제로서 존재할 수 있다. 예시적인 계면활성제에는 폴리소르베이트, 예컨대 "트윈(Tween) 20" 및 "트윈 80", 및 플루로닉, 예컨대 F68 및 F88 (이들 둘 다는 뉴저지주 마운트 올리브 소재의 바스프(BASF)로부터 입수가능함); 소르비탄 에스테르; 지질, 예컨대 포스포리피드, 예컨대 레시틴 및 다른 포스포티딜콜린, 포 스파티딜에탄올아민 (바람직하게는 리포솜 형태가 아님), 지방산 및 지방 에스테르; 스테로이드, 예컨대 콜레스 테롤; 및 킬레이팅제, 예컨대 EDTA, 아연 및 다른 적합한 양이온이 포함된다.

[0080] 산 또는 염기가 제제 중에 부형제로서 존재할 수 있다. 사용될 수 있는 산의 비제한적인 예에는 염산, 아세트 산, 인산, 시트르산, 말산, 락트산, 포름산, 트리클로로아세트산, 질산, 과염소산, 인산, 황산, 푸마르산, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 산이 포함된다. 적합한 염기의 예에는 나트륨 히드록시드, 나트 른 아세테이트, 암모늄 히드록시드, 칼륨 히드록시드, 암모늄 아세테이트, 칼륨 아세테이트, 나트륨 포스페이트, 칼륨 포스페이트, 나트륨 시트레이트, 나트륨 포르메이트, 나트륨 술페이트, 칼륨 술페이트, 칼륨 푸마레이트, 및 이들의 조합물로 이루어진 군으로부터 선택된 염기가 포함되나, 이에 제한되지 않는다.

[0081] 제약 제제는 모든 유형의 제제를 포함한다. 조성물 중 활성제 (즉, 오피오이드 효능제 및 중합체-오피오이드 길항제 접합체)의 양은 다수의 인자에 따라 변할 것이지만, 최적으로는 조성물이 단위 투여 형태로 저장될 때 각 활성제의 치료적 유효 투여량일 것이다. 각 활성제에 대한 치료적 유효 투여량은 임상시험에 의해 결정되는 바와 같이 임상적으로 목적하는 종말점을 생성하는 양이 어느 정도인지 결정하기 위해 증가량의 활성제의 반복 투여에 의해 실험적으로 결정될 수 있다.

[0082] 조성물 중 임의의 개별 부형제의 양은 부형제의 활성 및 조성물의 특정 필요에 따라 변할 것이다. 전형적으로, 임의의 개별 부형제의 최적량은 일상적인 실험을 통해, 즉 다양한 양 (소량에서 다량까지의 범위)의 부형제를 함유하는 조성물을 제조하고, 조성물의 안정성 및 다른 파라미터를 조사한 다음, 유의한 역효과 없이 최적 성능 이 달성되는 범위를 결정함으로써 결정된다.

[0083] 그러나, 일반적으로 부형제는 조성물 중 약 1 중량% 내지 약 99 중량%, 바람직하게는 약 2 중량% 내지 약 98 중량%, 보다 바람직하게는 약 5 중량% 내지 약 95 중량%의 양으로 존재할 것이며, 30 중량% 미만의 농도가 가장 바람직하다.

[0084] 이러한 상기 제약 부형제 및 다른 부형제는 문헌 ["Remington: The Science & Practice of Pharmacy", 19<sup>th</sup> ed., Williams & Williams, (1995), the "Physician's Desk Reference", 52<sup>nd</sup> ed., Medical Economics, Montvale, NJ (1998)] 및 [Kibbe, A.H., Handbook of Pharmaceutical Excipients, 3<sup>rd</sup> Edition, American Pharmaceutical Association, Washington, D.C., 2000]에 기재되어 있다.

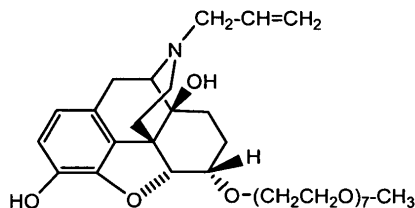
[0085] 본 발명은 그의 바람직한 특정 실시양태와 함께 기재되었지만, 상기 기재 뿐만 아니라 하기 실험은 본 발명을 예시하는 것이지 본 발명의 범위를 제한하고자 함은 아님을 이해하여야 한다.

[0086] 본 발명의 범위 내의 다른 측면, 이점 및 변형은 본 발명이 속하는 당업자에게 분명할 것이다.

[0087] 본원에 참조된 모든 문헌, 도서, 특허, 특허 공보 및 다른 간행물은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.

[0088] **실험**

[0089] 실시예 1에 사용된 바와 같이, 화합물 I은 하기 제공된 구조를 갖는 화합물을 지칭한다.



[0090]

[0091] 화합물 I은 미국 특허 출원 공보 제2005/0136031호, 동 제2006/0105046호 및 PCT 특허 출원 제WO 2007/124114호에 기재된 바와 같이 제조할 수 있다.

[0092] 실시예 1

[0093] 이중-맹검, 무작위, 플라시보-제어, 다중 투여량 연구를 수행하여 경구 투여량의 화합물 I의 안전성, 내성, 및 약역학을 평가하였다.

[0094] 32명의 건강한 남성 및 여성 지원자들을 이러한 무작위, 이중-맹검, 플라시보-제어, 다중-투여량, 투여량-점중 연구에 등록시켰다. 주된 포함 기준은 다음과 같았다: (i) 연령 18세 이상 및 65세 이하; (ii) 체질량 지수 (BMI)  $18 \text{ kg/m}^2$  이상 및  $30 \text{ kg/m}^2$  이하; (iii) 약물 또는 알코올 남용의 이력이 없는 비흡연자; (iv) 과거 수개월 동안 정상적인 장 움직임 빈도; 및 (v) 여성 대상체는 폐경후이거나 수술적으로 불임되어야 함. 16명의 남성 및 16명의 여성 대상체가 연구에 참여하였다. 대상체의 연령은 25세에서 65세까지의 범위였다. BMI (체중 (kg)을 키의 제곱 ( $\text{m}^2$ )으로 나눔)은 19에서 29까지의 범위였다.

[0095] 대상체를 7일 동안 매일 2회 (12시간 마다) 화합물 I 경구 용액 또는 플라시보 경구 용액에 대해 3:1로 무작위 화하였다 (8일에 단일 투여량). 대상체를 네 무리 중 하나에 배정하였다: 1일에 2회 25 mg, 60 mg, 125 mg, 또는 250 mg. 각 무리는 8명의 대상체로 이루어졌다; 6명은 활성 약물로 치료되고 2명은 플라시보를 투여받았다. 각 무리는 4명의 남성 및 4명의 여성 대상체를 포함하였다. 대상체는 연구 동안 오피오이드 요법을 받지 않았다. 안전성은 이상 반응(adverse event), 활력 징후, 심전도 기록, 및 혈액학, 혈청 생화학 및 요분석을 비롯한 임상 실험 파라미터를 모니터링하여 평가하였다.

[0096] 검증된 LC-MS/MS 방법을 통한 혈장 화합물 I 및 화합물 I-글루쿠로나이드 농도의 측정을 위해 혈액 샘플을 수집하였다. 샘플링 시간의 함수로서 개별 및 평균 혈장 화합물 I 및 화합물 I-글루쿠로나이드 농도를 선형 및 로그-선형 스케일로 플롯팅하였다. 개별 약역학 파라미터를 비구획 분석에 의해 유도하고, 치료에 의해 요약하였다. 정상-상태, 투여량-비례, 및 성 비교의 달성을 그래프로 평가하였다.

[0097] 사망, 심각한 이상 반응, 또는 시기상조의 연구 중단은 존재하지 않았다. 일반적으로, 이상 반응 비율은 플라시보 및 치료 군에서 유사하였다: 플라시보 군에서 8명의 대상체 중 6명 (75%) 및 치료 군에서 24명 중 18명 (75%)이 하나 이상의 이상 반응을 경험하였다. 하기 표 1 및 2는 연구에서 관찰된 치료-관련 이상 반응을 요약한 것이다.

[0098] 약물-관련 이상 반응은, 연구자의 의견에 의하면 약물 연구와 "가능하게 관련된" 또는 "확실하게 관련된" 것으로 여겨지는 이상 반응으로서 정의되었다; 약물 연구와 확실하게 관련된 것으로 판단되었던 약물-관련 이상 반응은 존재하지 않았다. 약물-관련 이상 반응의 대부분은 약한 정도이었다: 69건의 약물-관련 이상 반응 중 62건 (90%)은 약한 정도로 평가되고, 7건 (10%)은 중간 정도로 평가되었다. 이상 반응은 가능하게는 현기증을 제외하고, 투여량과 관련된 것으로 보이지 않았다. 25-mg 또는 60-mg 투여량 군에서 어떤 대상체도 현기증을 경험하지 않았다. 125-mg 군에서 6명의 대상체 중 2명 및 250-mg 군에서 6명의 대상체 중 3명이 현기증을 경험하였다. 그러나, 또한 플라시보 군에서 8명의 대상체 중 2명이 현기증을 경험하였다. 임상적으로 유의한 약물-관련 실험 독성 또는 심전도 변화는 관찰되지 않았다.

표 1

치료-관련 이상 반응의 요약

투여량 군	이상 반응을 갖는 대상체, n	이상 반응을 갖는 대상체, %	이상 반응의 총 수
플라시보 (n=8)	6	75	29
25 mg Q12H (n=6)	4	66.7	7
60 mg Q12H (n=6)	5	83.3	13
125 mg Q12H (n=6)	4	66.7	14
250 mg Q12H (n=6)	5	83.3	23

Q12H, 12시간 마다

표 2

1명 초과인 대상체에서 발생하는 치료-관련 이상 반응\*

이상 반응	플라시보		25 mg Q12H		60 mg Q12H		125 mg Q12H		250 mg Q12H	
	(N=8)		(N=6)		(N=6)		(N=6)		(N=6)	
	반응	N	반응	n	반응	n	반응	N	반응	n
복통	1	1	—	—	2	2	—	—	1	1
변비	—	—	—	—	—	—	1	1	1	1
설사	1	1	—	—	—	—	1	1	—	—
변색된 배설물	2	2	1	1	1	1	—	—	—	—
가스파다	1	1	—	—	5	5	2	2	—	—
오심	2	2	—	—	1	1	1	1	2	2
카테터 부위 붓음	—	—	—	—	—	—	—	—	2	2
카테터 부위- 관련 반응	1	1	—	—	—	—	1	1	—	—
요통	1	1	—	—	—	—	1	1	1	1
근육통	—	—	1	1	—	—	2	1	2	2
현기증	4	2	—	—	—	—	2	2	5	3
두통	7	2	1	1	2	2	2	2	1	1

\* 반응, 보고된 반응의 수; n, 반응을 보고하는 대상체의 수.  
Q12H, 12시간 마다

화합물 I은, 모든 투여 수준에서 혈장 화합물 I 농도의 가파른 증가에 의해 입증되듯이, 급속히 흡수되었다. 최초 피크 후 제2의 화합물 I 농도-시간 프로파일 피크 또는 슬더는 특히 낮은 투여량에서 자주 관찰되었다. 최대 화합물 I 혈장 농도 ( $C_{max}$ ) 및 혈장 화합물 I 농도-시간 곡선하 면적 (AUC) 값은 투여 1일 및 8일에 선형 (투여량-비례)이었다 (표 3 및 4). 8일에 혈장 화합물 I 농도-시간 프로파일로부터 다중-상 역학이 입증되었다 (도 1).

표 3

주요 혈장 화합물 I 약역학 파라미터, 1일

투여량 군	평균 (SD)		
	$C_{max}$ (ng/mL)	$t_{max}$ (h)	AUC <sub>0-12</sub> (h × ng/mL)
25 mg Q12H (n=6)	76.9 (37.59)	1.58 (0.97)	248.0 (78.32)
60 mg Q12H (n=6)	242.7 (112.4)	0.75 (0.61)	531.8 (239.8)
125 mg Q12H (n=6)	324.8 (84.73)	0.83 (0.61)	996.0 (292.5)
250 mg Q12H (n=6)	990.7 (492.8)	0.50 (0.00)	1974 (700.9)

AUC<sub>0-12</sub>, 0 내지 12시간에서 혈장 화합물 I 농도-시간 곡선하 면적;  $C_{max}$ , 최대 화합물 I 혈장 농도; Q12H, 12시간 마다; SD, 표준 편차;  $T_{max}$ , 최대 혈장 화합물 I 농도까지의 시간.



표 4

주요 혈장 화합물 I 약역학 파라미터, 8일

투여량 군	평균 (SD)			
	C <sub>max</sub> (ng/mL)	t <sub>max</sub> (h)	AUC <sub>0-12</sub> (h × ng/mL)	t <sub>1/2z</sub> (h)
25 mg Q12H (n=6)	96.87 (55.38)	1.92 (0.80)	363.9 (151.0)	9.389 (2.044)
60 mg Q12H (n=6)	288.2 (102.9)	1.42 (0.74)	961.1 (323.2)	10.96 (4.176)
125 mg Q12H (n=6)	489.7 (112.8)	0.75 (0.61)	1457 (588.6)	11.67 (3.111)
250 mg Q12H (n=6)	1054 (364.1)	0.69 (0.30)	2985 (1057)	10.52 (2.497)

AUC<sub>0-12</sub>, 0 내지 12시간에서 혈장 화합물 I 농도-시간 곡선하 면적; C<sub>max</sub>, 최대 화합물 I 혈장 농도; Q12H, 12시간 마다; SD, 표준 편차; T<sub>max</sub>, 최대 혈장 화합물 I 농도까지의 시간; T<sub>1/2z</sub>, 종말 혈장 화합물 I 반감기.

[0103]

[0104]

관찰된 종말 화합물 I 반감기는 투여량에 관계없이 대략 11시간이었다. 정상 상태는 일반적으로 몇회의 투여 안에 도달하였다. 혈장 화합물 I-글루쿠로나이드 농도는 혈장 화합물 I 농도보다 대략 100배 더 낮았다. 글루쿠로나이드화는 투여 수준 또는 투여 기간에 의해 영향받지 않았다.

[0105]

이들 결과는 경구 화합물 I이 중대하거나 심각한 이상 반응 없이 및 독성에 대한 중단 없이 1일 2회 250 mg의 이하의 투여량에서 일반적으로 양호한 내성이 있으며 안전하다는 것을 입증한다. 화합물 I은 투여량 투여 후에 혈장에 급속히 나타나며, 이는 경구 약물로서 그의 생체이용률을 입증한다; 약역학은 선형 (투여량-비례)이며, 관찰된 종말 혈장 화합물 I 반감기는 투여량에 관계없이 대략 11시간이었다.

[0106]

결과는 또한, 경구 투여된 말초적 작용 오피오이드 길항제가 OIC 및 OBD의 다른 표출의 치료를 위한 치료적 유효 투여량으로 투여될 수 있다는 것을 입증한다. 따라서, 본 발명은 치료적 유효 투여량의 말초적 작용 오피오이드 길항제를 1일 2회 이하로 경구 투여하는 것을 포함하며, 상기 투여량이 매일 10시간 이상 동안 치료 이익을 제공하는 것인, 오피오이드로 치료된 환자에서 상기 오피오이드의 중추 진통 효과의 유의한 억제 없이 오피오이드-유도된 장 기능장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다. 상기 결과가 입증하듯이, 화합물 I은 약 11시간의 혈청 반감기를 가지며, 비교적 높은 투여량에서 안전하게 투여될 수 있다. 따라서, 길항제가 화합물 I 또는 유사 PEG-오피오이드 길항제인 본 발명의 한 실시양태에서, 치료적 유효 투여량은 1일에 25 mg 내지 250 mg의 범위이며 (심지어 보다 적은 투여량, 예를 들어, 1일에 5 mg, 10 mg, 12 mg, 15 mg, 및 20 mg이 또한 유효할 수 있음), 1일 1회로 또는 하루에 걸쳐 (예를 들어, 오피오이드가 환자에게 투여되는 것과 동일한 투여 스케줄에서) 2회 이상의 투여량으로 분할되어 투여될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 1일 투여량은 1일에 5, 10, 12, 15, 20, 25, 50, 및 100 mg이다. 투여량은 화합물 I과 분자량/생체이용률/활성 등에 있어서 유의하게 상이한 PEG-오피오이드 길항제 화합물에 대해 적절하게 조정될 수 있다.

[0107]

본 발명은 또한 오피오이드를 복용한 환자에게 10시간 이상의 치료 이익, 즉 상기 오피오이드의 중추 진통 효과의 유의한 억제 없이 오피오이드-유도된 장 기능장애의 치료 또는 예방을 제공하는 경구 투여가능한 오피오이드 길항제의 제약 제제의 단위 투여 형태를 제공한다. 한 실시양태에서, 길항제는 메틸나트렉손, 알비모판, 및 PEG-오피오이드 길항제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 길항제는 화합물 I 또는 유사 PEG-오피오이드 길항제이고, 치료적 유효 투여량은 1일에 25 mg 내지 250 mg의 범위이며 (심지어 보다 적은 투여량, 예를 들어, 1일에 5 mg, 10 mg, 12 mg, 15 mg, 및 20 mg이 또한 유효할 수 있음), 1일 1회로 또는 하루에 걸쳐 (예를 들어, 오피오이드가 환자에게 투여되는 것과 동일한 투여 스케줄에서) 2회 이상의 투여량으로 분할되어 투여될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 치료적 유효 투여량은 1일에 5, 10, 12, 15, 20, 25, 50, 및 100 mg이다. 투여량은 화합물 I과 분자량/생체이용률/활성 등에 있어서 유의하게 상이한 PEG-오피오이드 길항제 화합물에 대해 적절하게 조정될 수 있다.

[0108]

본 발명의 또다른 실시양태에서, 단위 투여 형태는 추가로 치료적 유효 투여량의 오피오이드를 포함하며, 임의로 상기 오피오이드 길항제는 과투여량의 상기 단위 투여 형태를 투여받은 개체에서 상기 오피오이드의 중추 진통 효과의 유의한 억제가 일어나도록 하는 양으로 존재한다. 한 실시양태에서, 오피오이드 길항제는 액화 형태의 상기 단위 투여 형태를 주사받은 개체에서 상기 오피오이드의 중추 진통 효과의 유의한 억제가 일어나도록 하는 양으로 존재한다. 상기 기재된 연구에서 시험된 높은 투여량에서 일부 환자가 경험한 현기증은, 높은 투여량에서 PEG-오피오이드 길항제에 의한 혈액 뇌 장벽의 일부 침투에 부분적으로 기인할 수 있다. 따라서, 환자가 본 발명의 오피오이드 길항제/오피오이드 조합 단위 투여 형태를 (예를 들어, 액화 및 주사에 의해) 남용하려는 시도를 하는 경우, 흡수된 높은 투여량의 길항제는 혈액 뇌 장벽 침투를 조래하고 오피오이드의 진통 효



과를 차단하는 부수물을 생성하여, 남용자의 목적을 좌절시키고 보다 안전한 투여 형태의 오피오이드를 제공하도록 할 것이다.

[0109] 상기 결과는 또한, 본 발명이 치료적 유효 투여량의 말초적 작용 오피오이드 길항제를 경구 투여하는 것을 포함하며, 상기 오피오이드 길항제는 상기 투여 단계의 3시간 이내에 오피오이드-유도된 변비에 걸린 환자에서 그의  $C_{max}$ 에 도달하는 것인, 상기 환자에서 오피오이드의 중추 진통 효과의 유의한 억제 없이 상기 환자에서 장 움직임을 유도하는 방법을 제공함을 보여준다. 한 실시양태에서, 길항제는 1일 2회 이하로 투여된다. 한 실시양태에서, 길항제는 1일에 단지 1회 투여된다. 한 실시양태에서, 길항제는 메틸나트렉손, 알비모판, 및 PEG-오피오이드 길항제로 이루어진 군으로부터 선택된다. 한 실시양태에서, 길항제는 화합물 I 또는 유사 PEG-오피오이드 길항제이고, 치료적 유효 투여량은 1일에 25 mg 내지 250 mg의 범위이며 (심지어 보다 적은 투여량, 예를 들어, 1일에 5 mg, 10 mg, 12 mg, 15 mg, 및 20 mg이 또한 유효할 수 있음), 1일 1회로 또는 하루에 걸쳐 (예를 들어, 오피오이드가 환자에게 투여되는 것과 동일한 투여 스케줄에서) 2회 이상의 투여량으로 분할되어 투여될 수 있다. 다양한 실시양태에서, 치료적 유효 투여량은 1일에 5, 10, 12, 15, 20, 25, 50, 및 100 mg이다. 투여량은 화합물 I과 분자량/생체이용률/활성 등에 있어서 유의하게 상이한 PEG-오피오이드 길항제 화합물에 대해 적절하게 조정될 수 있다. 한 실시양태에서, 본 발명의 오피오이드 길항제를 복용한 환자는 1주에 7회 이상의 장 움직임을 갖지만, 상기 치료의 부재 하에서는 1주에 단지 3회 이하의 움직임을 갖는다.

[0110] 본 발명은 또한, 25, 60, 125, 및 250 mg 투여량 군에 대해 상기 표 3 및 4에서 나타낸 범위의 0 내지 12시간 곡선하 면적 값을 제공하기에 충분한 치료적 유효 투여량의 화합물 I 또는 화학식 I에 포함되는 화합물을 경구 투여하는 것을 포함하는, 오피오이드로 치료된 환자에서 상기 오피오이드의 중추 진통 효과의 유의한 억제 없이 상기 환자에서 오피오이드-유도된 장 기능장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.

[0111] 본 발명의 상기 및 기타 측면 및 실시양태는 본 개시내용의 고찰시 당업자에게 분명할 것이다.

## 도면

### 도면1

