



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2018-0004263  
(43) 공개일자 2018년01월10일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/496* (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)  
*C07D 403/10* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 31/496* (2013.01)  
*A61K 9/00* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2017-7035499
- (22) 출원일자(국제) 2016년05월10일  
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2017년12월08일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/031668
- (87) 국제공개번호 WO 2016/183097  
국제공개일자 2016년11월17일
- (30) 우선권주장  
62/159,770 2015년05월11일 미국(US)  
62/297,670 2016년02월19일 미국(US)

- (71) 출원인  
어바이드 테라퓨틱스, 인크.  
미국, 캘리포니아 92121, 샌디에이고, 스위트 250, 로드 투 더 큐어, 10835
- (72) 발명자  
블랭크맨 채클린 로레인  
미국 92121 캘리포니아주 샌디에이고 스위트 250  
로드 투 더 큐어 10835  
클래퍼 제이슨 로버트  
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인  
김진희, 김태홍

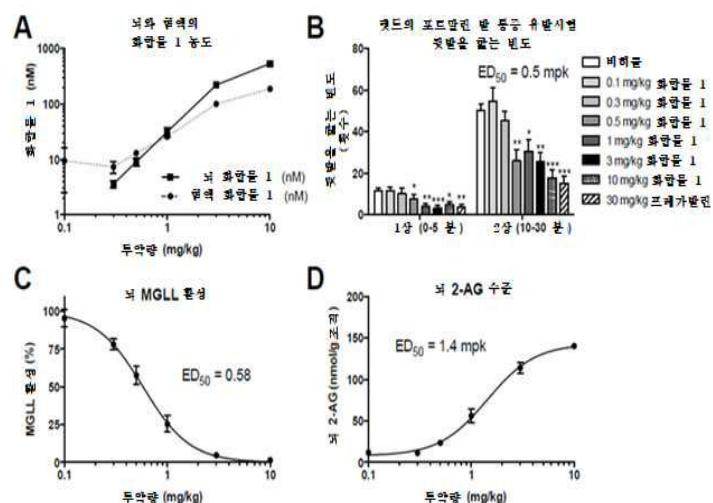
전체 청구항 수 : 총 75 항

(54) 발명의 명칭 염증 또는 신경병성 통증의 치료 방법

**(57) 요약**

유효량의 모노아실글리세롤 리파제 억제제 또는 이의 조성물을 사용하여 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법이 본원에 제공된다.

**대 표 도** - 도3



(52) CPC특허분류

**C07D 403/10** (2013.01)

(72) 발명자

**에체코위츠 알 엘런 비**

미국 08542 뉴저지주 프린스턴 나소 스트리트 230

**프레이저 이언 피터**

미국 07076 뉴저지주 스카치 플레이즈 라마포 웨이  
1672

**그라이스 셰럴 에이**

미국 92024 캘리포니아주 엔시니타스 스프링우드  
레인 924

**존스 토드 케이**

미국 92075 캘리포니아주 솔라나 비치 마르뷰 드라  
이브 546

---

**오닐 그레이 폴**

미국 92130 캘리포니아주 샌디에이고 #5 시그너처  
포인트 13014

**서스던 아치 웨인 주니어**

미국 63368 미주리주 오펠린 브락웰 드라이브 805  
빌스 채닝 로드니

미국 92130 캘리포니아주 샌디에이고 트와일라잇  
리지 4100

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일 4-(2-(파롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카르복실레이트(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 치료 방법.

#### 청구항 2

간질/발작 장애, 다발성 경화증, 시신경 척수염(NMO), 투렛 증후군, 알츠하이머병, 또는 파민성 대장 증후군과 관련된 복통의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일 4-(2-(파롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카르복실레이트(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 상기 질환들을 치료하는 방법으로서, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 100 mg인 치료 방법.

#### 청구항 3

급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 말초신경병증에 의해 유발된 통증, 중추성 통증, 섬유근육통, 편두통, 겸상적혈구병에서의 혈관폐쇄성 통증 위기, 다발성 경화증과 관련된 경직 또는 통증, 기능성 흉통, 류마티스 관절염, 골관절염, 또는 기능성 소화불량의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일 4-(2-(파롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카르복실레이트(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 상기 질환들을 치료하는 방법으로서, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 100 mg인 치료 방법.

#### 청구항 4

염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일 4-(2-(파롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카르복실레이트(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 화합물 1의 단편이 상기 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 30% 이상에 공유결합되는 것인 치료 방법.

#### 청구항 5

염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일 4-(2-(파롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카르복실레이트(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 화합물 1의 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 가, 상기 유효량 투여 후  $0.05 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상인 치료 방법.

#### 청구항 6

염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일 4-(2-(파롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카르복실레이트(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 가, 상기 유효량 투여 후  $0.05 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상인 치료 방법.

#### 청구항 7

제4항에 있어서, 상기 화합물 1의 단편이, 상기 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 40% 이상에 공유결합되는 것인 치료 방법.

#### 청구항 8

제4항에 있어서, 상기 화합물 1의 단편이, 상기 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 50% 이상에 공유결합 되는 것인 치료 방법.

#### 청구항 9

제4항에 있어서, 상기 화합물 1의 단편이, 상기 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 60% 이상에 공유결합 되는 것인 치료 방법.

#### 청구항 10

제4항에 있어서, 상기 화합물 1의 단편이, 상기 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 70% 이상에 공유결합 되는 것인 치료 방법.

#### 청구항 11

제4항에 있어서, 상기 화합물 1의 단편이, 상기 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 80% 이상에 공유결합 되는 것인 치료 방법.

#### 청구항 12

제4항에 있어서, 상기 화합물 1의 단편이, 상기 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 90% 이상에 공유결합 되는 것인 치료 방법.

#### 청구항 13

제4항 및 제7항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 환자의 PBMC 내의 MGLL에 공유결합된 화합물 1의 단편의 측정이 시험관내 분석을 이용하여 수행되는 것인 치료 방법.

#### 청구항 14

제5항에 있어서, 상기 화합물 1의 혈장 AUC<sub>0-inf</sub>가, 상기 유효량 투여 후 0.1  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상인 치료 방법.

#### 청구항 15

제5항에 있어서, 상기 화합물 1의 혈장 AUC<sub>0-inf</sub>가, 상기 유효량 투여 후 0.2  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상인 치료 방법.

#### 청구항 16

제5항에 있어서, 상기 화합물 1의 혈장 AUC<sub>0-inf</sub>가, 상기 유효량 투여 후 0.3  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상인 치료 방법.

#### 청구항 17

제5항에 있어서, 상기 화합물 1의 혈장 AUC<sub>0-inf</sub>가, 상기 유효량 투여 후 0.4  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상인 치료 방법.

#### 청구항 18

제5항에 있어서, 상기 화합물 1의 혈장 AUC<sub>0-inf</sub>가, 상기 유효량 투여 후 0.5  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상인 치료 방법.

#### 청구항 19

제5항에 있어서, 상기 화합물 1의 혈장 AUC<sub>0-inf</sub>가, 상기 유효량 투여 후 0.6  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상인 치료 방법.

#### 청구항 20

제5항에 있어서, 상기 화합물 1의 혈장 AUC<sub>0-inf</sub>가, 상기 유효량 투여 후 0.7  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상인 치료 방법.

#### 청구항 21

제5항에 있어서, 상기 화합물 1의 혈장 AUC<sub>0-inf</sub>가, 상기 유효량 투여 후 0.8  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상인 치료 방법.

**청구항 22**

제6항에 있어서, 상기 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 가, 상기 유효량 투여 후  $0.1 \mu M \cdot hr$  이상인 치료 방법.

**청구항 23**

제6항에 있어서, 상기 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 가, 상기 유효량 투여 후  $0.2 \mu M \cdot hr$  이상인 치료 방법.

**청구항 24**

제6항에 있어서, 상기 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 가, 상기 유효량 투여 후  $0.3 \mu M \cdot hr$  이상인 치료 방법.

**청구항 25**

제6항에 있어서, 상기 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 가, 상기 유효량 투여 후  $0.4 \mu M \cdot hr$  이상인 치료 방법.

**청구항 26**

제6항에 있어서, 상기 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 가, 상기 유효량 투여 후  $0.5 \mu M \cdot hr$  이상인 치료 방법.

**청구항 27**

제6항에 있어서, 상기 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 가, 상기 유효량 투여 후  $0.6 \mu M \cdot hr$  이상인 치료 방법.

**청구항 28**

제6항에 있어서, 상기 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 가, 상기 유효량 투여 후  $0.7 \mu M \cdot hr$  이상인 치료 방법.

**청구항 29**

제6항에 있어서, 상기 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 가, 상기 유효량 투여 후  $0.8 \mu M \cdot hr$  이상인 치료 방법.

**청구항 30**

제4항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량이 약  $1 mg$  내지 약  $500 mg$ 인 치료 방법.

**청구항 31**

제1항 및 제4항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량이 약  $2 mg$  내지 약  $400 mg$ 인 치료 방법.

**청구항 32**

제1항 및 제4항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량이 약  $10 mg$  내지 약  $160 mg$ 인 치료 방법.

**청구항 33**

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량이 약  $2 mg$  내지 약  $100 mg$ 인 치료 방법.

**청구항 34**

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량이 약  $2 mg$  내지 약  $50 mg$ 인 치료 방법.

**청구항 35**

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량이 약 2 mg 내지 약 20 mg인 치료 방법.

**청구항 36**

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 1이 경구 투여되는 것인 치료 방법.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 상기 유효량이 음식과 함께 섭취되는 것인 치료 방법.

**청구항 38**

제36항에 있어서, 상기 유효량이 음식 없이 섭취되는 것인 치료 방법.

**청구항 39**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량이 환자에게 1일 1회 투여되는 것인 치료 방법.

**청구항 40**

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량이 환자에게 1일 2회 투여되는 것인 치료 방법.

**청구항 41**

염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일 4-(2-(파롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤질)파페라진-1-카르복실레이트(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물의 투여가  $0.05 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하는 것인 치료 방법.

**청구항 42**

제41항에 있어서, 상기 조성물의 투여가  $0.1 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하는 것인 치료 방법.

**청구항 43**

제41항에 있어서, 상기 조성물의 투여가  $0.2 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하는 것인 치료 방법.

**청구항 44**

간질/발작 장애, 다발성 경화증, 시신경 척수염(NMO), 투렛 증후군, 알츠하이머병, 또는 파민성 대장 증후군과 관련된 복통의 치료가 필요한 환자에게 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일 4-(2-(파롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤질)파페라진-1-카르복실레이트(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 상기 질환들을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물의 투여가  $0.05 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하는 것인 치료 방법.

**청구항 45**

제44항에 있어서, 상기 조성물의 투여가  $0.1 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하는 것인 치료 방법.

**청구항 46**

제44항에 있어서, 상기 조성물의 투여가  $0.2 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하는 것인 치료 방법.

**청구항 47**

급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 말초신경병증에 의해 유발된 통증, 중추성 통증, 섬유근육통, 편두통, 겸상적혈구병에서의 혈관폐쇄성 통증 위기, 다발성 경화증과 관련된 경직 또는 통증, 기능성 흉통, 류마티스 관절염, 골관절염, 또는 기능성 소화불량의 치료가 필요한 환자에게 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일 4-

(2-(피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤질)페페라진-1-카르복실레이트(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 상기 질환들을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물의 투여가  $0.05 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장 AUC<sub>0-inf</sub>를 제공하는 것인 치료 방법.

#### 청구항 48

염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일 4-(2-(피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤질)페페라진-1-카르복실레이트(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물의 투여가, 환자의 PBMC 내의 MGLL의 30% 이상이 상기 화합물 1의 단편에 공유결합되게 하는 것인 치료 방법.

#### 청구항 49

간질/빌작 장애, 다발성 경화증, 시신경 척수염(NMO), 투렛 증후군, 알츠하이머병, 또는 과민성 대장 증후군과 관련된 복통의 치료가 필요한 환자에게 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일 4-(2-(피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤질)페페라진-1-카르복실레이트(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 상기 질환들을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물의 투여가, 환자의 PBMC 내의 MGLL의 30% 이상이 상기 화합물 1의 단편에 공유결합되게 하는 것인 치료 방법.

#### 청구항 50

제40항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 1이 경구 투여되는 것인 치료 방법.

#### 청구항 51

대상체에게 유효량의 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일 4-(2-(피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤질)페페라진-1-카르복실레이트(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여한 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL과 상기 화합물 1을 결합시키는 방법으로서, 상기 화합물 1의 단편이 PBMC 내의 MGLL의 30% 이상에 공유결합되는 것인 방법.

#### 청구항 52

제51항에 있어서, 상기 화합물 1의 단편이, 상기 유효량 투여 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL의 40% 이상에 공유결합되는 것인 방법.

#### 청구항 53

제51항에 있어서, 상기 화합물 1의 단편이, 상기 유효량 투여 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL의 50% 이상에 공유결합되는 것인 방법.

#### 청구항 54

제51항에 있어서, 상기 화합물 1의 단편이, 상기 유효량 투여 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL의 60% 이상에 공유결합되는 것인 방법.

#### 청구항 55

제51항에 있어서, 상기 화합물 1의 단편이, 상기 유효량 투여 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL의 70% 이상에 공유결합되는 것인 방법.

#### 청구항 56

제51항에 있어서, 상기 화합물 1의 단편이, 상기 유효량 투여 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL의 80% 이상에 공유결합되는 것인 방법.

#### 청구항 57

제51항에 있어서, 상기 화합물 1의 단편이, 상기 유효량 투여 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL의 90% 이상에 공유결합되는 것인 방법.

합되는 것인 방법.

#### 청구항 58

제51항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 방법.

#### 청구항 59

제51항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량이 약 2 mg 내지 약 400 mg인 방법.

#### 청구항 60

제51항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량이 약 10 mg 내지 약 160 mg인 방법.

#### 청구항 61

제51항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량이 약 2 mg 내지 약 100 mg인 방법.

#### 청구항 62

제51항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량이 약 2 mg 내지 약 50 mg인 방법.

#### 청구항 63

제51항 내지 제57항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 유효량이 약 2 mg 내지 약 20 mg인 방법.

#### 청구항 64

제51항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 화합물 1이 경구 투여되는 것인 방법.

#### 청구항 65

염증 또는 신경병성 통증의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물이 유효량의 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일 4-(2-(피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카르복실레이트(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 약학 조성물.

#### 청구항 66

제65항에 있어서, 상기 유효량이 약 2 mg 내지 약 400 mg인 약학 조성물.

#### 청구항 67

제65항에 있어서, 상기 유효량이 약 10 mg 내지 약 160 mg인 약학 조성물.

#### 청구항 68

제65항에 있어서, 상기 유효량이 약 2 mg 내지 약 100 mg인 약학 조성물.

#### 청구항 69

제65항에 있어서, 상기 유효량이 약 2 mg 내지 약 50 mg인 약학 조성물.

#### 청구항 70

제65항에 있어서, 상기 유효량이 약 2 mg 내지 약 20 mg인 약학 조성물.

#### 청구항 71

간질/발작 장애, 다발성 경화증, 시신경 척수염(NMO), 투렛 증후군, 알츠하이머병, 또는 과민성 대장 증후군과 관련된 복통의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물이 유효량의 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일 4-(2-(피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카르복실레이트(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 100 mg인 약학

조성물.

### 청구항 72

급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 말초신경병증에 의해 유발된 통증, 중추성 통증, 섬유근육통, 편두통, 겸상적혈구병에서의 혈관폐쇄성 통증 위기, 다발성 경화증과 관련된 경직 또는 통증, 기능성 흉통, 류마티스 관절염, 골관절염, 또는 기능성 소화불량의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물이 유효량의 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일 4-(2-(페롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤질)페페라진-1-카르복실레이트(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 100 mg인 약학 조성물.

### 청구항 73

제71항 또는 제72항에 있어서, 상기 유효량이 약 2 mg 내지 약 100 mg인 약학 조성물.

### 청구항 74

제71항 또는 제72항에 있어서, 상기 유효량이 약 2 mg 내지 약 50 mg인 약학 조성물.

### 청구항 75

제71항 또는 제72항에 있어서, 상기 유효량이 약 2 mg 내지 약 20 mg인 약학 조성물.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

#### 상호 참조

[0002]

본 출원은 2015년 5월 11일에 출원된 미국 가출원 제62/159,770호 및 2016년 2월 19일에 출원된 미국 가출원 제62/297,670호를 우선권으로 주장하며, 상기 두 가출원은 모두 그 내용 전체가 본원에 참고로 포함된다.

## 배경 기술

[0003]

모노아실글리세롤 리파제(MGLL 또는 MAGL: Monoacylglycerol lipase)는 중추 신경계에서 엔도카나비노이드, 예컨대, 아라키도네이트계 지질인 2-AG(2-아라키도노일글리세롤: 2-arachidonoylglycerol)를 가수분해시키는 것을 담당하는 효소이다.

## 발명의 내용

[0004]

염증 또는 신경병성 통증의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일 4-(2-(페롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤질)페페라진-1-카르복실레이트(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 방법이 본원에 개시된다.

[0005]

염증 또는 신경병성 통증의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 환자의 혈장 2-AG의 농도가, 상기 유효량 투여 후 2배 이상 증가하는 것인 방법이 본원에 추가로 개시된다.

[0006]

염증 또는 신경병성 통증의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 화합물 1의 단편이, 상기 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 30% 이상에 공유결합되는 것인 방법이 본원에 추가로 개시된다.

[0007]

염증 또는 신경병성 통증의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 화합물 1의 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 가, 상기 유효량 투여 후 0.05  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상인 방법이 본원에 추가로 개시된다. 염증 또는 신경병성 통증의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 화합물 1의

혈장 AUC<sub>0-inf</sub>가, 상기 유효량 투여 후 0.1  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상인 방법이 본원에 추가로 개시된다. 염증 또는 신경병성 통증의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 화합물 1의 혈장 AUC<sub>0-inf</sub>가, 상기 유효량 투여 후 0.2  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상인 방법이 본원에 추가로 개시된다.

[0008] 염증 또는 신경병성 통증의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 화합물 1의 정상 상태 혈장 AUC<sub>0-inf</sub>가 상기 유효량 투여 후 0.05  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상인 것인 방법이 본원에 추가로 개시된다. 염증 또는 신경병성 통증의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 화합물 1의 정상 상태 혈장 AUC<sub>0-inf</sub>가 상기 유효량 투여 후 0.1  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상인 것인 방법이 본원에 추가로 개시된다. 염증 또는 신경병성 통증의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 화합물 1의 정상 상태 혈장 AUC<sub>0-inf</sub>가 상기 유효량 투여 후 0.2  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상인 것인 방법이 본원에 추가로 개시된다.

[0009] 염증 또는 신경병성 통증의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 유효량 투여 후: (a) 환자의 혈장 2-AG의 농도가 2배 이상 증가하며; (b) 상기 화합물 1의 단편이 환자의 PBMC 내의 MGLL의 30% 이상에 공유결합되는 것인 방법이 본원에 추가로 개시된다.

[0010] 의약으로 사용하기 위한 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일 4-(2-(페롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤질)페페라진-1-카르복실레이트(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염도 본원에 개시된다. 인체 또는 동물체의 염증, 통증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg이거나; 또는 환자의 혈장 2-AG의 농도가 상기 유효량 투여 후 2배 이상 증가하거나; 또는 상기 화합물 1의 단편이 상기 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 30% 이상에 공유결합되거나; 또는 상기 화합물 1의 혈장 AUC<sub>0-inf</sub>가 상기 유효량 투여 후 0.05  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상이거나; 또는 상기 화합물 1의 혈장 AUC<sub>0-inf</sub>가 상기 유효량 투여 후 0.1  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상이거나; 또는 상기 화합물 1의 혈장 AUC<sub>0-inf</sub>가 상기 유효량 투여 후 0.2  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상이거나; 또는 상기 화합물 1의 정상 상태 혈장 AUC<sub>0-inf</sub>가 상기 유효량 투여 후 0.05  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상이거나; 또는 상기 화합물 1의 정상 상태 혈장 AUC<sub>0-inf</sub>가 상기 유효량 투여 후 0.1  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상이거나; 또는 상기 화합물 1의 정상 상태 혈장 AUC<sub>0-inf</sub>가 상기 유효량 투여 후 0.2  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상이거나; 또는 상기 유효량 투여 후: (a) 환자의 혈장 2-AG의 농도가 2배 이상 증가하며; (b) 상기 화합물 1의 단편이 환자의 PBMC 내의 MGLL의 30% 이상에 공유결합되는 것인 방법에서 사용하기 위한, 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 추가로 개시된다.

[0011] 간질/발작 장애, 다발성 경화증, 시신경 척수염(NMO), 투렛 증후군, 알츠하이머병, 또는 과민성 대장 증후군과 관련된 복통의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일 4-(2-(페롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤질)페페라진-1-카르복실레이트(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 상기 질환들을 치료하는 방법으로서, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 100 mg인 것인 방법이 본원에 추가로 개시된다.

[0012] 급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 말초신경병증에 의해 유발된 통증, 중추성 통증, 섬유근육통, 편두통, 겸상적혈구병에서의 혈관폐쇄성 통증 위기, 다발성 경화증과 관련된 경직 또는 통증, 기능성 흉통, 류마티스 관절염, 골관절염, 또는 기능성 소화불량의 치료를 필요로 하는 환자에게 유효량의 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일 4-(2-(페롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤질)페페라진-1-카르복실레이트(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 상기 질환들을 치료하는 방법으로서, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 100 mg인 것인 방법이 본원에 추가로 개시된다.

[0013] 간질/발작 장애, 다발성 경화증, 시신경 척수염(NMO), 투렛 증후군, 알츠하이머병, 과민성 대장 증후군과 관련된 복통, 급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 말초신경병증에 의해 유발된 통증, 중추성 통증, 섬유근육통, 편두통, 겸상적혈구병에서의 혈관폐쇄성 통증 위기, 다발성 경화증과 관련된 경직 또는 통증, 기능성 흉통, 류마티

스 관절염, 골관절염, 또는 기능성 소화불량을 치료하는 방법으로서, 유효량이 약 1 mg 내지 약 100 mg인 것인 방법에 사용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염도 본원에 추가로 개시된다.

[0014] 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 환자의 혈장 2-AG의 농도는 유효량 투여 후 3배 이상 증가한다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 환자의 혈장 2-AG의 농도는 유효량 투여 후 4배 이상 증가한다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 환자의 혈장 2-AG의 농도는 유효량 투여 후 5배 이상 증가한다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 환자의 혈장 2-AG의 농도는 유효량 투여 후 6배 이상 증가한다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 환자의 혈장 2-AG의 농도는 유효량 투여 후 7배 이상 증가한다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 환자의 혈장 2-AG의 농도는 유효량 투여 후 8배 이상 증가한다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 환자의 혈장 2-AG의 농도는 유효량 투여 후 9배 이상 증가한다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 환자의 혈장 2-AG의 농도는 유효량 투여 후 10배 이상 증가한다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 환자의 혈장 2-AG의 농도는 시험관내 분석에서 측정된다.

[0015] 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 40% 이상에 공유결합된다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 50% 이상에 공유결합된다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 60% 이상에 공유결합된다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 70% 이상에 공유결합된다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 80% 이상에 공유결합된다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 90% 이상에 공유결합된다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 환자의 PBMC 내의 MGLL에 공유결합된 화합물 1의 단편의 측정은 시험관내 분석을 이용하여 수행된다.

[0016] 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 화합물 1의 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 유효량 투여후  $0.3 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상이다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 화합물 1의 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 유효량 투여 후  $0.4 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상이다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 화합물 1의 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 유효량 투여후  $0.5 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상이다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 화합물 1의 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 유효량 투여후  $0.6 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상이다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 화합물 1의 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 유효량 투여후  $0.7 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상이다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 화합물 1의 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 유효량 투여후  $0.8 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상이다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 화합물 1의 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 유효량 투여후  $0.9 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상이다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 화합물 1의 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 유효량 투여후  $1.0 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상이다.

[0017] 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 유효량 투여후  $0.3 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상이다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 유효량 투여후  $0.4 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상이다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 유효량 투여후  $0.5 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상이다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 유효량 투여후  $0.6 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상이다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 유효량 투여후  $0.7 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상이다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 유효량 투여후  $0.8 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상이다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 유효량 투여후  $0.9 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상이다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 유효량 투여후  $1.0 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상이다.

[0018] 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 유효량은 약 1 mg 내지 약 500 mg이다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도

의 일부 실시양태에서, 유효량은 약 2 mg 내지 약 100 mg이다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 유효량은 약 2 mg 내지 약 50 mg이다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 유효량은 약 2 mg 내지 약 20 mg이다.

[0019] 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 화합물 1은 경구 투여된다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 유효량은 음식과 함께 섭취된다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 유효량은 음식 없이 섭취된다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 유효량은 환자에게 1일 1회 투여된다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 유효량은 환자에게 1일 2회 투여된다. 본원에 기술된 방법 및 의학적 용도의 일부 실시양태에서, 유효량은 환자에게 1일 3회 투여된다.

[0020] 염증 또는 신경병성 통증의 치료를 필요로 하는 환자에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물이 0.05  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하는 것인 방법이 본원에 추가로 개시된다. 염증 또는 신경병성 통증의 치료를 필요로 하는 환자에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물이 0.1  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하는 것인 방법이 본원에 추가로 개시된다. 염증 또는 신경병성 통증의 치료를 필요로 하는 환자에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물이 0.2  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하는 것인 방법이 본원에 추가로 개시된다.

[0021] 염증 또는 신경병성 통증의 치료를 필요로 하는 환자에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물의 투여가 환자에 있어서 혈장 2-AG의 농도를 2배 이상 증가시키는 것인 방법이 본원에 추가로 개시된다.

[0022] 염증 또는 신경병성 통증의 치료를 필요로 하는 환자에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물의 투여가 환자의 PBMC 내의 MGLL의 30% 이상이 상기 화합물 1의 단편에 공유결합되게 하는 것인 방법이 본원에 추가로 개시된다.

[0023] 인체 또는 동물체의 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물로서; 상기 조성물의 투여가 0.05  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하거나; 또는 상기 조성물의 투여가 0.1  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하거나; 또는 상기 조성물의 투여가 0.2  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하거나; 또는 상기 조성물의 투여가 환자의 혈장 2-AG의 농도를 2배 이상 증가시키거나; 또는 상기 조성물의 투여가 환자의 PBMC 내의 MGLL의 30% 이상이 상기 화합물 1의 단편에 공유결합되게 하는 것인 조성물도 본원에 추가로 개시된다.

[0024] 간질/발작 장애, 다발성 경화증, 시신경 척수염(NMO), 투렛 증후군, 알츠하이머병, 또는 과민성 대장 증후군과 관련된 복통의 치료를 필요로 하는 환자에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 상기 질환들을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물의 투여가 0.05  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하는 것인 방법이 본원에 추가로 개시된다. 간질/발작 장애, 다발성 경화증, 시신경 척수염(NMO), 투렛 증후군, 알츠하이머병, 또는 과민성 대장 증후군과 관련된 복통의 치료를 필요로 하는 환자에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 상기 질환들을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물의 투여가 0.1  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하는 것인 방법이 본원에 추가로 개시된다. 간질/발작 장애, 다발성 경화증, 시신경 척수염(NMO), 투렛 증후군, 알츠하이머병, 또는 과민성 대장 증후군과 관련된 복통의 치료를 필요로 하는 환자에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 상기 질환들을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물의 투여가 0.2  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하는 것인 방법이 본원에 추가로 개시된다.

[0025] 급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 말초신경병증에 의해 유발된 통증, 중추성 통증, 섬유근육통, 편두통, 겸상

적혈구병에서의 혈관폐쇄성 통증 위기, 다발성 경화증과 관련된 경직 또는 통증, 기능성 흉통, 류마티스 관절염, 골관절염, 또는 기능성 소화불량의 치료를 필요로 하는 환자에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 상기 질환들을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물의 투여가  $0.05 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하는 것인 방법이 본원에 추가로 개시된다. 급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 말초신경병증에 의해 유발된 통증, 중추성 통증, 섬유근육통, 편두통, 겸상적혈구병에서의 혈관폐쇄성 통증 위기, 다발성 경화증과 관련된 경직 또는 통증, 기능성 흉통, 류마티스 관절염, 골관절염, 또는 기능성 소화불량의 치료를 필요로 하는 환자에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 상기 질환들을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물의 투여가  $0.1 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하는 것인 방법이 본원에 추가로 개시된다. 급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 말초신경병증에 의해 유발된 통증, 중추성 통증, 섬유근육통, 편두통, 겸상적혈구병에서의 혈관폐쇄성 통증 위기, 다발성 경화증과 관련된 경직 또는 통증, 기능성 흉통, 류마티스 관절염, 골관절염, 또는 기능성 소화불량의 치료를 필요로 하는 환자에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 상기 질환들을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물의 투여가  $0.2 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하는 것인 방법이 본원에 추가로 개시된다.

[0026] 간질/발작 장애, 다발성 경화증, 시신경 척수염(NMO), 투렛 증후군, 알츠하이머병, 과민성 대장 증후군과 관련된 복통, 급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 말초신경병증에 의해 유발된 통증, 중추성 통증, 섬유근육통, 편두통, 겸상적혈구병에서의 혈관폐쇄성 통증 위기, 다발성 경화증과 관련된 경직 또는 통증, 기능성 흉통, 류마티스 관절염, 골관절염, 또는 기능성 소화불량을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물로서; 상기 조성물의 투여가  $0.05 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하는 것인 조성물도 본원에 추가로 개시된다. 간질/발작 장애, 다발성 경화증, 시신경 척수염(NMO), 투렛 증후군, 알츠하이머병, 과민성 대장 증후군과 관련된 복통, 급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 말초신경병증에 의해 유발된 통증, 중추성 통증, 섬유근육통, 편두통, 겸상적혈구병에서의 혈관폐쇄성 통증 위기, 다발성 경화증과 관련된 경직 또는 통증, 기능성 흉통, 류마티스 관절염, 골관절염, 또는 기능성 소화불량을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물로서; 상기 조성물의 투여가  $0.1 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하는 것인 조성물도 본원에 추가로 개시된다. 간질/발작 장애, 다발성 경화증, 시신경 척수염(NMO), 투렛 증후군, 알츠하이머병, 과민성 대장 증후군과 관련된 복통, 급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 말초신경병증에 의해 유발된 통증, 중추성 통증, 섬유근육통, 편두통, 겸상적혈구병에서의 혈관폐쇄성 통증 위기, 다발성 경화증과 관련된 경직 또는 통증, 기능성 흉통, 류마티스 관절염, 골관절염, 또는 기능성 소화불량을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물로서; 상기 조성물의 투여가  $0.2 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하는 것인 조성물도 본원에 추가로 개시된다.

[0027] 간질/발작 장애, 다발성 경화증, 시신경 척수염(NMO), 투렛 증후군, 알츠하이머병, 또는 과민성 대장 증후군과 관련된 복통의 치료를 필요로 하는 환자에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 상기 질환들을 치료하는 방법으로서; 상기 조성물의 투여가, 환자의 PBMC 내의 MGLL의 30% 이상이 화합물 1의 단편에 공유결합되게 하는 것인 방법이 본원에 추가로 개시된다.

[0028] 급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 말초신경병증에 의해 유발된 통증, 중추성 통증, 섬유근육통, 편두통, 겸상적혈구병에서의 혈관폐쇄성 통증 위기, 다발성 경화증과 관련된 경직 또는 통증, 기능성 흉통, 류마티스 관절염, 골관절염, 또는 기능성 소화불량의 치료를 필요로 하는 환자에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 상기 질환들을 치료하는 방법으로서; 상기 조성물의 투여가, 환자의 PBMC 내의 MGLL의 30% 이상이 화합물 1의 단편에 공유결합되게 하는 것인 방법이 본원에 추가로 개시된다.

[0029] 간질/발작 장애, 다발성 경화증, 시신경 척수염(NMO), 투렛 증후군, 알츠하이머병, 과민성 대장 증후군과 관련된 복통, 급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 말초신경병증에 의해 유발된 통증, 중추성 통증, 섬유근육통, 편두통, 겸상적혈구병에서의 혈관폐쇄성 통증 위기, 다발성 경화증과 관련된 경직 또는 통증, 기능성 흉통, 류마티스 관절염, 골관절염, 또는 기능성 소화불량을 치료하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 조성물로서; 상기 조성물의 투여가, 환자의 PBMC 내의 MGLL의 30% 이상이 화합물 1의 단편에 공유결합되게 하는 것인 조성물도 본원에 추가로 개시된다.

[0030]

유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 사용하여 대상체 내의 혈장 2-AG의 농도를 증가시키는 방법 및 의학적 용도로서, 대상체 내의 혈장 2-AG의 농도가 2배 이상 증가되는 것인 방법 및 의학적 용도가 본원에 추가로 개시된다. 일부 실시양태에서, 대상체 내의 혈장 2-AG의 농도는 3배 이상 증가된다. 일부 실시양태에서, 대상체 내의 혈장 2-AG의 농도는 4배 이상 증가된다. 일부 실시양태에서, 대상체 내의 혈장 2-AG의 농도는 5배 이상 증가된다. 일부 실시양태에서, 대상체 내의 혈장 2-AG의 농도는 6배 이상 증가된다. 일부 실시양태에서, 대상체 내의 혈장 2-AG의 농도는 7배 이상 증가된다. 일부 실시양태에서, 대상체 내의 혈장 2-AG의 농도는 8배 이상 증가된다. 일부 실시양태에서, 대상체 내의 혈장 2-AG의 농도는 9배 이상 증가된다. 일부 실시양태에서, 대상체 내의 혈장 2-AG의 농도는 10배 이상 증가된다.

[0031]

대상체에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여한 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL과 화합물 1을 결합시키는 방법으로서, 상기 화합물 1의 단편이 PBMC 내의 MGLL의 30% 이상에 공유결합되는 것인 방법이 본원에 추가로 개시된다. 본원에 개시된 치료 방법들 중 임의의 한 방법에 사용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 유효량의 화합물 1의 투여 후 상기 화합물 1의 단편이 대상체의 PBMC 내의 MGLL의 30% 이상에 공유결합되는 것인 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이 본원에 추가로 개시된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 유효량 투여 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL의 40% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 유효량 투여 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL의 50% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 유효량 투여 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL의 60% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 유효량 투여 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL의 70% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 유효량 투여 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL의 80% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 유효량 투여 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL의 90% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 1 mg 내지 약 500 mg이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 2 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 2 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 2 mg 내지 약 20 mg이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1은 경구 투여된다.

[0032]

유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학 조성물로서, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 약학 조성물이 본원에 추가로 개시된다. 염증 또는 신경병성 통증의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물이 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 약학 조성물이 본원에 추가로 개시된다. 인체 또는 동물체의 염증 또는 신경병성 통증의 치료 방법에 사용하기 위한 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물이 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 약학 조성물이 본원에 추가로 개시된다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 2 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 2 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 2 mg 내지 약 20 mg이다.

[0033]

간질/발작 장애, 다발성 경화증, 시신경 척수염(NMO), 투렛 증후군, 알츠하이머병, 또는 과민성 대장 증후군과 관련된 복통의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물이 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 약학 조성물이 본원에 추가로 개시된다. 간질/발작 장애, 다발성 경화증, 시신경 척수염(NMO), 투렛 증후군, 알츠하이머병, 또는 과민성 대장 증후군과 관련된 복통의 치료 방법에서 사용하기 위한 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물이 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 약학 조성물이 본원에 추가로 개시된다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 2 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 2 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 2 mg 내지 약 20 mg이다.

[0034]

급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 말초신경병증에 의해 유발된 통증, 중추성 통증, 섬유근육통, 편두통, 경상적혈구병에서의 혈관폐쇄성 통증 위기, 다발성 경화증과 관련된 경직 또는 통증, 기능성 흉통, 류마티스 관절염, 골관절염, 또는 기능성 소화불량의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물이 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 약학 조성물이 본원에 추가로 개시된다. 급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 말초신경병

증에 의해 유발된 통증, 중추성 통증, 섬유근육통, 편두통, 겹상적혈구병에서의 혈관폐쇄성 통증 위기, 다발성 경화증과 관련된 경직 또는 통증, 기능성 흉통, 류마티스 관절염, 골관절염, 또는 기능성 소화불량의 치료 방법에 사용하기 위한 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물이 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 약학 조성물이 본원에 추가로 개시된다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 2 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 2 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 2 mg 내지 약 20 mg이다.

### 도면의 간단한 설명

[0035] 본 발명의 신규한 특징들은 첨부된 청구범위에서 상세히 기술할 것이다. 본 발명은 첨부되는 도면과 함께 살펴본다면 하기의 상세한 설명으로부터 가장 잘 이해될 것이다. 일반적인 관례에 따라, 도면의 다양한 특징들은 일정한 비율로 나타내지 않았음을 강조한다. 오히려 그 반대로, 다양한 특징들의 치수들은 명확하게 하기 위해 임의적으로 확장되거나 축소하였다. 하기의 도면들이 도면 부분에 포함된다:

**도 1은 화합물 1 투약량 (IV 투여)의 함수로서 붉은털원숭이 뇌에서 MGLL 표적 결합을 나타내고 있다.**

**도 2A-D**는 랫트에서 화합물 1의 단회 투약 후 시간 경과에 따른 효과를 나타내고 있다. 단회 용량의 화합물 1 (3 mg/kg, PO, n=3)은 MGLL 활성 (A), 뇌 2-AG 농도 (B) 및 화합물 1 농도 (C)에 대해 시간 의존적 효과를 유도하였다. 화합물 1의 농도가 검출값 미만으로 떨어진 후, MGLL 활성은 대략 2%/h의 평균 속도로 회복하였다 (D). 하나의 대표적인 실험에 대한 결과를 나타내었다. 데이터는 평균 ± 표준오차 (SEM)로 나타내었다.

**도 3A-D**는 랫트의 포르말린 발 통증 유발 시험에서 단회 용량의 화합물 1의 항통각 효과를 나타내고 있다. 단회 용량의 화합물 1의 투여 (0.1-10 mg/kg, PO, 4-4.75시간, n=10) 후, 화합물 1의 농도 (A)는 아픈 발을 핥는 행동 (B), 뇌 MGLL 활성 (C)의 감소 및 뇌 2-AG 농도 (D)의 증가와 관련이 있다. 하나의 대표적인 실험에 대한 결과를 나타내었다. 데이터는 평균 ± 표준오차 (SEM)로 나타내었다. \* p < 0.05, \*\* p < 0.01 및 \*\*\* p < 0.001은 단축 분산 분석 (ANOVA) 후 던넷의 사후 검정(Dunnett's post hoc test)에 의한 비히클과는 매우 다르다.

**도 4A-B**는 화합물 1에 의한 랫트 PBMC에서 MGLL 활성의 억제 및 랫트 혈장 2-AG 농도의 증가를 나타내고 있다. (A) 단회 용량의 화합물 1의 투여 (용량 당 0.03-30 mg/kg, PO, 4 h, n=3 랫트)는 0.07 mg/kg의 ED<sub>50</sub>으로 랫트 PBMC 내의 MGLL 활성을 억제하였다. MGLL 활성은 플루오로포스포네이트-로다민 활성 프로브를 사용하는 ABPP에 의해 랫트 PBMC에서 관찰되었고, ED<sub>50</sub> 값은 로그 변환된 데이터의 비선형 회귀에 의해 산출되었다. (B) 단회 용량의 화합물 1의 투여 (용량 당 0.1-10 mg/kg, PO, 4 h, n=2 랫트)는 혈장 2-AG 농도를 7배까지 상승시켰다. 플롯팅된 데이터는 평균 ± 표준오차(SEM)를 나타낸다.

**도 5A-B**는 화합물 1에 의한 인간 PBMC에서 MGLL 활성의 억제를 나타내고 있다. (A) MGLL 활성은 플루오로포스포네이트-로다민 활성 프로브를 사용하는 활성기반 단백질 프로파일링(ABPP)에 의해 인간 PBMC에서 관찰되었다. 화합물 1 (10 μM, 30분, 37°C)을 사용한 처리는 인간 PBMC에서 MGLL 활성을 억제하였다. 카르복실에스테라제 1(CES1)의 부분적 억제도 관찰되었다. (B) MGLL 활성은 화합물 1(공여자 1인당 농도마다 0.3-1000 nM, 30분, 37°C, n=2 반복실험)로 처리한 두 인간 공여자인 5569 및 5392의 인간 전혈에서 분리한 PBMC 용해물에서 2-AG 가수분해에 의해 측정하였다. MGLL 활성은 1 μM의 화합물 1에 의해 47 ± 5 nM (평균 ± 표준편차)의 평균 IC<sub>50</sub> 값으로 완전히 억제되었다. 플롯팅된 데이터는 평균 ± 표준편차를 나타낸다.

**도 6은 PBMC에서 생체외 MGLL 매개된 가수분해를 분석하기 위해 기질로서 외인성 2-AG를 사용하여 인간 대상체에게 화합물 1을 경구 투여한 후 MGLL 활성의 시간 및 용량 의존적 억제를 나타내고 있다.**

**도 7은 패널 C (10 mg QD x 14일)에서 1일째 및 13일째에 측정한 화합물 1의 평균 혈장 농도를 나타내고 있다.**

**도 8은 패널 D (20 mg QD x 14일)에서 1일째 및 13일째에 측정한 화합물 1의 평균 혈장 농도를 나타내고 있다.**

**도 9는 위약 수취자(패널 C 및 D 조합)에 있어서 투약 후 시간에 대한 2-AG의 1일째 투약 전 기준점의 PBMC 매개된 가수분해의 평균 백분율을 나타내고 있다.**

**도 10은 패널 C (10 mg QD x 14일)에 있어서 투약 후 시간에 대한 2-AG의 1일째 투약 전 기준점의 PBMC 매개된 가수분해의 평균 백분율을 나타내고 있다.**

도 11은 패널 D (20 mg QD x 14일)에 있어서 투약 후 시간에 대한 2-AG의 1일째 투약 전 기준점의 PBMC 매개된 가수분해의 평균 백분율을 나타내고 있다.

### 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0036] MGLL은 칸나비스 사티바(*Cannabis sativa*, 대마)의 향정신성 성분인  $\Delta^9$ -테트라하이드로칸나비놀(THC)에 대한 분자 표적인 칸나비노이드 수용체 CB<sub>1</sub> 및 CB<sub>2</sub>의 내인성 리간드인 엔도칸나비노이드 2-아라키도노일글리세롤(2-AG)의 가수분해를 촉진하는 효소이다. 설치류에서, MGLL은 CNS에서 뿐 아니라 대부분의 말초 조직에서도 주요한 2-AG 가수분해효소이고, CB<sub>1,2</sub>를 통한 신호전달에 이용가능한 2-AG의 수준을 조절하는 주요 효소이다.
- [0037] CB<sub>1</sub>은 신경계 내의 1차 칸나비노이드 수용체로서 뇌 전반에 광범위하게 분포되어 있으며 말초 조직에도 낮은 수준으로 존재한다. CB<sub>1</sub>의 활성화는 설치류 및 인간에 있어서 THC 및 다른 외인성 칸나비노이드(엑소칸나비노이드)의 대부분의 신경행동 효과를 설명한다. CB<sub>2</sub>는 1차적으로 면역 세포 상에 발현하여 엑소칸나비노이드의 면역 억제 효과를 매개한다. 칸나비스 제제 (예컨대, 사티벡스(Sativex<sup>®</sup>)), THC (예컨대, 마리놀(Marinol<sup>®</sup>)) 및 칸나비노이드 작용제 (예컨대, 세사메트(Cesamet<sup>®</sup>))에 의한 칸나비노이드 수용체의 직접적인 활성화는 통증, 경직, 수면, 식욕 및 구토에 대하여 치료적으로 유익한 효과를 유도한다.
- [0038] 2-AG 가수분해의 산물인 AA는 프로스타노이드 부류의 신호전달 지질에 대한 물질대사 전구체이다. MGLL은 설치류 신경계에서 AA 및 프로스타노이드 생성에 기여하여 간과 폐를 비롯한 말초 조직을 선택한다. 마우스 내에서 MGLL의 유전적 또는 약리학적 불활성화는 칸나비노이드 수용체와는 독립적인 기전들을 통해 신경퇴행의 모델에서 신경세포염증을 감소시키는데, 이는 프로스타노이드 억제와 관련이 있음을 시사하는 것이다 (Nomura, Science, 2011; Chen, Cell Reports, 2012; Piro, Cell Reports, 2012).
- [0039] 본 명세서는, 적어도 부분적으로는, 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일 4-(2-(피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카르복실레이트(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원에서는 인체 또는 동물체의 염증 또는 신경병성 통증의 치료 방법에 사용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염도 추가로 개시된다. 또 다른 양태에서, 간질/발작 장애, 다발성 경화증, 시신경 척수염(NMO), 투렛 증후군, 알츠하이머병 또는 과민성 대장 증후군과 관련된 복통의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일 4-(2-(피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤질)피페라진-1-카르복실레이트(화합물 1) 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 상기 질환들을 치료하는 방법도 본원에 개시된다. 간질/발작 장애, 다발성 경화증, 시신경 척수염(NMO), 투렛 증후군, 알츠하이머병 또는 과민성 대장 증후군과 관련된 복통의 치료에 사용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염도 추가로 개시된다. 또 다른 양태에서, 대상체에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여한 후 대상체 내의 혈장 2-아라키도노일글리세롤(2-AG)의 농도를 2배 내지 10배 이상 증가시키기 위한 방법 및 의학적 용도가 본원에 개시된다. 또 다른 양태에서, 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 이용하여 대상체의 PBMC에서 50% 이상의 MGLL과 결합시키기 위한 방법 및 의학적 용도가 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도는 약 1 mg 내지 약 500 mg 범위의 유효량의 화합물 1을 필요로 한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도는 약 1 mg 내지 약 100 mg 범위의 유효량의 화합물 1을 필요로 한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도는 약 2 mg 내지 약 20 mg 범위의 유효량의 화합물 1을 필요로 한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도는 대상체에게 화합물 1을 투여한 후 대상체 내에 약 0.2  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  내지 약 2.5  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 혈장 AUC<sub>0-inf</sub>를 제공하는 화합물 1을 포함하는 조성물을 필요로 한다.
- [0040] 정의
- [0041] 본 명세서 및 첨부된 청구범위에 사용된 바와 같이, 달리 특정되지 않는 한, 하기의 용어들은 아래에 나타낸 의미를 가진다.
- [0042] 단수 형태("a," "an" 및 "the")는 문맥상 명백히 달리 지시하지 않는 한 복수의 대상물도 포함한다. 따라서, 예를 들어, "제제"에 대한 언급은 복수개의 이러한 제제를 포함하고, "세포"에 대한 언급은 하나 이상의 세포 (또는 복수개의 세포) 및 이의 등가물에 대한 언급도 포함한다. 본원에서 범위가 문자량과 같은 물리적 특성, 또는

화학식과 같은 화학적 특성에 대해 사용되는 경우, 해당 범위의 모든 조합 및 하위조합과 이의 특정 실시양태들이 거기에 포함된다. 수 또는 수치 범위를 언급하는 경우 "약"이라는 용어는 언급된 해당 수 또는 수치 범위가 실험상 가변성 내(또는 통계상 실험 오차 내)의 근사치임을 의미하므로, 해당 수 또는 수치 범위는 언급된 수 또는 수치 범위의 1% 내지 15% 사이에서 변화될 수 있다. "포함하는(comprising)"(그리고 관련 용어들, 예컨대 "포함하다(comprise 또는 having 또는 including)")이라는 용어는 다른 특정 실시양태들에서, 예를 들어, 본원에 기술된 물질의 임의의 조성, 조성물, 방법, 용도 또는 공정 등의 실시양태가 상기 기술된 특징들"로 이루어지거나" 또는 이들 특징들"로 본질적으로 이루어지는" 경우를 배제하지 않는다.

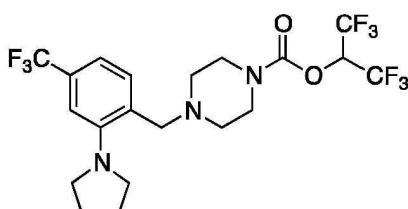
[0043] "임의의" 또는 "임의로"는 후속적으로 기술된 사건 또는 상황이 발생할 수 있거나 발생할 수 없을 수 있음을 의미하고, 해당 기술이 상기 사건 또는 상황이 발생한 경우와 상기 사건 또는 상황이 발생하지 않은 경우를 포함하고 있음을 의미한다. 예를 들어, "임의로 치환된 아릴"은 아릴 라디칼이 치환되거나 또는 치환되지 않음을 의미하고, 상기 기술은 치환된 아릴 라디칼과 치환체를 가지지 않은 아릴 라디칼을 모두 포함하고 있음을 의미한다.

[0044] 본원에서 사용된, "치료" 또는 "치료하는" 또는 "완화시키는" 또는 "개선시키는"이라는 용어들은 본원에서 상호교환되어 사용된다. 이러한 용어들은 예컨대, 이에 제한되지는 않지만 치료적 이익 및/또는 예방적 이익을 비롯한 유익하거나 또는 바람직한 결과를 수득하기 위한 접근 방법을 일컫는다. "치료적 이익" 이란 치료중인 근본 질환의 근절 또는 개선을 의미한다. 또한, 치료적 이익은 환자가 근본 질환을 여전히 앓고 있음에도 불구하고 상기 환자에 있어서 개선이 관찰될 정도로 해당 근본 질환과 관련이 있는 하나 이상의 생리학적 징후들의 근절 또는 개선으로 달성된다. 예방적 이익을 위해, 해당 조성물은 특정 질환을 발전시킬 위험이 있는 환자, 또는 질환에 대한 진단이 내려지지 않았음에도 해당 질환의 하나 이상의 생리학적 징후들을 나타내고 있는 환자에게 투여된다.

[0045] 일부 실시양태에서, "대상체" 및 "환자"라는 용어는 상호교환되어 사용된다. 일부 실시양태에서, "대상체"는 건강한 개체를 지칭한다. 다른 실시양태에서, "대상체"는 치료가 필요한 환자를 일컫는다. 일부 실시양태에서, "대상체"는 인간 또는 동물, 특히 포유동물을 지칭한다. 일부 실시양태에서, "대상체"는 인간을 일컫는다. 일부 실시양태에서, "대상체"는 인간이 아닌 포유동물을 지칭한다.

[0046] "대상체군"은 관련 약동학적 파라미터에 대해 통계학적으로 유의미한 평균 측정치를 제공하기에 충분한 수의 대상체를 가진다.

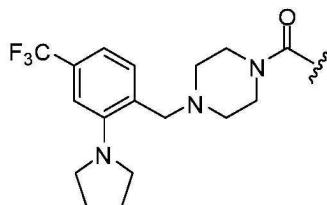
[0047] 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일 4-(2-(피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)벤질)페페라진-1-카르복실레이트(화합물 1)는 MGLL의 비가역적인 억제제이다. 대체 이름으로는, 이에 제한되지는 않지만, 하기를 포함한다: 1-페페라진카르복실산, 4-[2-(1-피롤리디닐)-4-(트리플루오로메틸)페닐]-2,2,2-트리플루오로-1-(트리플루오로메틸)에틸 에스테르; 1,1,1,3,3,3-헥사플루오로프로판-2-일 4-{[2-(피롤리딘-1-일)-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}페페라진-1-카르복실레이트; 및 2,2,2-트리플루오로-1-(트리플루오로메틸)에틸 4-{[2-(1-피롤리디닐)-4-(트리플루오로메틸)페닐]메틸}-1-페페라진카르복실레이트. 화합물 1은 하기로 나타낸 구조를 가진다:



[0048] 화합물 1의 제조에 대해서는 WO 2013/103973호에 개시되어 있으며, 그 내용은 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0049] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 약학적으로 허용가능한 염은 염산염이다. 추가의 실시양태에서, 상기 화합물 1의 약학적으로 허용가능한 염은 일염산염이다.

[0050] 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 MGLL에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 단편은



이다.

## 방법

### 신경병성 통증 및 염증

MGLL 억제제는 신경병성 통증의 모델을 비롯한 통증에 대한 수개의 설치류 모델에서 유효하다 (Kinsey, JPET, 2009). 또한, MGLL 억제제는 다수의 전임상 모델에 있어서 질환 및 염증을 감소시키기도 한다. 다발성 경화증의 자가면역성 뇌척수염 모델의 마우스 실험에서, MGLL 억제는 질환의 중증도를 감소시키고, 탈수초를 방지하며, 염증을 감소시켰다 (Bernal-Chico, Glia, 2015).

[0055] 통증 또는 염증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 통증 또는 염증을 치료하는 방법으로서, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 상기 치료 방법은 통증을 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 치료 방법은 신경병성 통증을 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 치료 방법은 염증을 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 20 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 본원에 기술된 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 경구 투여된다.

[0056] 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 상기 치료 방법은 신경병성 통증을 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 치료 방법은 염증을 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 20 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 본원에 기술된 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 경구 투여된다.

[0057] 또한, 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 환자의 혈장 2-AG의 농도가 상기 유효량 투여 후 2배 이상 증가하는 것인 방법도 개시된다. 일부 실시양태에서, 환자의 혈장 2-AG의 농도는 상기 유효량 투여 후 3배 이상 증가한다. 일부 실시양태에서, 환자의 혈장 2-AG의 농도는 상기 유효량 투여 후 4배 이상 증가한다. 일부 실시양태에서, 환자의 혈장 2-AG의 농도는 상기 유효량 투여 후 5배 이상 증가한다. 일부 실시양태에서, 환자의 혈장 2-AG의 농도는 상기 유효량 투여 후 6배 이상 증가한다. 일부 실시양태에서, 환자의 혈장 2-AG의 농도는 상기 유효량 투여 후 7배 이상 증가한다. 일부 실시양태에서, 환자의 혈장 2-AG의 농도는 상기 유효량 투여 후 8배 이상 증가한다. 일부 실시양태에서, 환자의 혈장 2-AG의 농도는 상기 유효량 투여 후 9배 이상 증가한다. 일부 실시양태에서, 환자의 혈장 2-AG의 농도는 상기 유효량 투여 후 10배 이상 증가한다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 1 mg 내지 약 500 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 20 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 본원에 기술된 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 치료 방법은 신경병성 통증을 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 치료 방법은 염증을 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 경구 투여된다.

[0058] 또한, 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 화합물 1의 단편이 상기 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 30% 이상에 공유결합되는 것인 방법도 개시된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 상기 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 40% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 상기 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 50% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 상기 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 60% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 상기 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 70% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 상기 유효량 투여 후

환자의 PBMC 내의 MGLL의 80% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 상기 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 90% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 상기 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 95% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 1 mg 내지 약 500 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 20 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 본원에 기술된 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 치료 방법은 신경병성 통증을 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 치료 방법은 염증을 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 경구 투여된다.

[0059]

또한, 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 화합물 1의 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 가 상기 유효량 투여 후  $0.05 \mu M \cdot hr$  이상인 것인 방법도 개시된다. 또한, 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 화합물 1의 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 가 상기 유효량 투여 후  $0.01 \mu M \cdot hr$  이상인 것인 방법도 개시된다. 또한, 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 화합물 1의 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 가 상기 유효량 투여 후  $0.1 \mu M \cdot hr$  이상인 것인 방법도 개시된다. 또한, 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 화합물 1의 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 가 상기 유효량 투여 후  $0.2 \mu M \cdot hr$  이상인 것인 방법도 개시된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 상기 유효량 투여 후  $0.3 \mu M \cdot hr$  이상이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 상기 유효량 투여 후  $0.4 \mu M \cdot hr$  이상이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 상기 유효량 투여 후  $0.5 \mu M \cdot hr$  이상이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 상기 유효량 투여 후  $0.6 \mu M \cdot hr$  이상이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 상기 유효량 투여 후  $0.7 \mu M \cdot hr$  이상이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 상기 유효량 투여 후  $0.8 \mu M \cdot hr$  이상이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 상기 유효량 투여 후  $0.9 \mu M \cdot hr$  이상이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 상기 유효량 투여 후  $1.0 \mu M \cdot hr$  이상이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 상기 유효량 투여 후  $1.5 \mu M \cdot hr$  이상이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 상기 유효량 투여 후  $2.0 \mu M \cdot hr$  이상이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 상기 유효량 투여 후  $2.5 \mu M \cdot hr$  이상이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 1 mg 내지 약 500 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 본원에 기술된 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 치료 방법은 신경병성 통증을 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 치료 방법은 염증을 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 경구 투여된다.

[0060]

또한, 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 가 상기 유효량 투여 후  $0.05 \mu M \cdot hr$  이상인 것인 방법도 본원에 개시된다. 또한, 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 가 상기 유효량 투여 후  $0.01 \mu M \cdot hr$  이상인 것인 방법도 본원에 개시된다. 또한, 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 가 상기 유효량 투여 후  $0.1 \mu M \cdot hr$  이상인 것인 방법도 본원에 개시된다. 또

한, 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 가 상기 유효량 투여 후  $0.2 \mu M \cdot hr$  이상인 것인 방법도 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 상기 유효량 투여 후  $0.3 \mu M \cdot hr$  이상이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 상기 유효량 투여 후  $0.4 \mu M \cdot hr$  이상이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 상기 유효량 투여 후  $0.5 \mu M \cdot hr$  이상이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 상기 유효량 투여 후  $0.6 \mu M \cdot hr$  이상이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 상기 유효량 투여 후  $0.7 \mu M \cdot hr$  이상이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 상기 유효량 투여 후  $0.8 \mu M \cdot hr$  이상이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 상기 유효량 투여 후  $0.9 \mu M \cdot hr$  이상이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 상기 유효량 투여 후  $1.0 \mu M \cdot hr$  이상이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 상기 유효량 투여 후  $1.5 \mu M \cdot hr$  이상이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 상기 유효량 투여 후  $2.0 \mu M \cdot hr$  이상이다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 정상 상태 혈장  $AUC_{0-\infty}$ 는 상기 유효량 투여 후  $2.5 \mu M \cdot hr$  이상이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약  $1 mg$  내지 약  $500 mg$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약  $2 mg$  내지 약  $400 mg$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약  $10 mg$  내지 약  $160 mg$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약  $2 mg$  내지 약  $100 mg$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약  $2 mg$  내지 약  $50 mg$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약  $2 mg$  내지 약  $20 mg$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 본원에 기술된 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 치료 방법은 신경병성 통증을 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 치료 방법은 염증을 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 경구 투여된다.

[0061] 또한, 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 유효량 투여 후: (a) 환자의 혈장 2-AG의 농도가 2배 이상 증가하며; (b) 상기 화합물 1의 단편이 환자의 PBMC 내의 MGLL의 30% 이상에 공유결합되는 것인 방법도 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 환자의 혈장 2-AG의 농도는 상기 유효량 투여 후 3배 이상 증가한다. 일부 실시양태에서, 환자의 혈장 2-AG의 농도는 상기 유효량 투여 후 4배 이상 증가한다. 일부 실시양태에서, 환자의 혈장 2-AG의 농도는 상기 유효량 투여 후 5배 이상 증가한다. 일부 실시양태에서, 환자의 혈장 2-AG의 농도는 상기 유효량 투여 후 6배 이상 증가한다. 일부 실시양태에서, 환자의 혈장 2-AG의 농도는 상기 유효량 투여 후 7배 이상 증가한다. 일부 실시양태에서, 환자의 혈장 2-AG의 농도는 상기 유효량 투여 후 8배 이상 증가한다. 일부 실시양태에서, 환자의 혈장 2-AG의 농도는 상기 유효량 투여 후 9배 이상 증가한다. 일부 실시양태에서, 환자의 혈장 2-AG의 농도는 상기 유효량 투여 후 10배 이상 증가한다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 상기 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 40% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 상기 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 50% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 상기 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 60% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 상기 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 70% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 상기 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 80% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 상기 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 90% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 상기 유효량 투여 후 환자의 PBMC 내의 MGLL의 95% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약  $1 mg$  내지 약  $500 mg$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약  $2 mg$  내지 약  $400 mg$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약  $10 mg$  내지 약  $160 mg$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약  $2 mg$  내지 약  $100 mg$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약  $2 mg$  내지 약  $50 mg$ 이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 본원에 기술된 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 치료 방법은 신경병성 통증을 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 치료 방법은 염증을 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 경구 투여된다.

[0062] 또한, 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 유효량이 약  $1 mg$  내지 약  $500 mg$ 인 것인 방법도 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 상기

치료 방법은 신경병성 통증을 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 치료 방법은 염증을 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 20 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 본원에 기술된 군으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 경구 투여된다.

[0063] 또한, 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물의 투여가 0.05  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하는 것인 방법도 본원에 개시된다.

또한, 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물의 투여가 0.01  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하는 것인 방법도 본원에 개시된다.

또한, 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물의 투여가 0.1  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하는 것인 방법도 본원에 개시된다.

또한, 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물의 투여가 0.2  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하는 것인 방법도 본원에 개시된다.

일부 실시양태에서, 상기 조성물의 투여는 0.3  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상, 0.4  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상, 0.5  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상, 0.6  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상, 0.7  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상, 0.8  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상, 0.9  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상, 1.0  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상, 1.1  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상, 1.2  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상, 1.3  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상, 1.4  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상, 1.5  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상, 1.6  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상, 1.7  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상, 1.8  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상, 1.9  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상, 2.0  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상, 2.1  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상, 2.2  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상, 2.3  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상, 2.4  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상, 2.5  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상, 2.6  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상, 2.7  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상, 2.8  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상, 2.9  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상 또는 3.0  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 1 mg 내지 약 500 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 2 mg 내지 약 400 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 10 mg 내지 약 160 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 2 mg 내지 약 20 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 경구 투여된다.

[0064] 또한, 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물의 투여가 환자의 혈장 2-AG의 농도를 2배 이상 증가시키는 것인 방법도 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물의 투여는 환자의 혈장 2-AG의 농도를 3배 이상, 4배 이상, 5배 이상, 6배 이상, 7배 이상, 8배 이상, 9배 이상 또는 10배 이상 증가시킨다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 1 mg 내지 약 500 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 2 mg 내지 약 400 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 10 mg 내지 약 160 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 2 mg 내지 약 20 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 경구 투여된다.

[0065] 또한, 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물의 투여가 환자의 PBMC 내의 MGLL의 30% 이상이 상기 화합물 1의 단편에 공유결합되게 하는 것인 방법도 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물의 투여는, 환자의 PBMC 내의 MGLL의 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상이 상기 화합물 1의 단편에 공유결합되게 한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 1 mg 내지 약 500 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 2 mg 내지 약 400 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 10 mg 내지 약 160 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 약 2 mg 내지 약 20 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 조성물은 경구 투여된다.

[0066] 또한, 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물의 투여가 (a) 환자의 혈장 2-AG의 농도를 2배 이상 증가시키며; (b) 환자의 PBMC 내의 MGLL의 30% 이상이 상기 화합물 1의 단편에 공유결합되게 하는 것인 방법도 본원에 개시된다.

[0067] 또한, 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물의 투여가 (a) 0.05  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하고; (b) 환자의 혈장 2-AG의 농도를 2배 이상 증가시키며; (c) 환자의 PBMC 내의 MGLL의 30% 이상이 상기 화합물 1의 단편에 공유결합되게 하는 것인 방법도 본원에 개시된다. 또한, 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물의 투여가 (a) 0.01  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하고; (b) 환자의 혈장 2-AG의 농도를 2배 이상 증가시키며; (c) 환자의 PBMC 내의 MGLL의 30% 이상이 상기 화합물 1의 단편에 공유결합되게 하는 것인 방법도 본원에 개시된다. 또한, 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물의 투여가 (a) 0.1  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하고; (b) 환자의 혈장 2-AG의 농도를 2배 이상 증가시키며; (c) 환자의 PBMC 내의 MGLL의 30% 이상이 상기 화합물 1의 단편에 공유결합되게 하는 것인 방법도 본원에 개시된다. 또한, 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 조성물의 투여가 (a) 0.2  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공하고; (b) 환자의 혈장 2-AG의 농도를 2배 이상 증가시키며; (c) 환자의 PBMC 내의 MGLL의 30% 이상이 상기 화합물 1의 단편에 공유결합되게 하는 것인 방법도 본원에 개시된다.

#### 급성 통증, 염증성 통증, 암 통증 및 말초신경병증에 의해 유발된 통증

[0069] MGLL 억제제는 급성 통증 (Long, Nature Chemical Biology, 2009), 염증성 통증 (Anderson, Neuropharmacology, 2013), 암 통증 (Khasabova, Pharmacology Research, 2011) 및 화학요법으로 유발된 말초신경병증에 의해 야기된 통증 (Guindon, Pharmacology Research, 2013)의 모델을 비롯한 통증에 대한 수개의 설치류 모델에 있어서 효능을 나타낸바 있다.

[0070] 일부 실시양태에서, 급성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 급성 통증을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 급성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 급성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 100 mg인 것인 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 염증성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증성 통증을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 염증성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 100 mg인 것인 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 암 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 암 통증을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 암 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 암 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 100 mg인 것인 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 말초신경병증에 의해 유발된 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 말초신경병증에 의해 유발된 통증을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 말초신경병증에 의해 유발된 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 말초신경병증에 의해 유발된 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 100 mg인 것인 방법이 본원에 개시된다. 또한, 임의로 약 1 mg 내지 약 100 mg의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 급성 통증의 치료 방법에 사용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염도 본원에 개시된다.

[0071]

중추성 통증

[0072]

중추성 통증은 중추신경계의 병변 또는 기능부전으로 유발된 신경병성 통증으로서, 예를 들어, 뇌졸중후, 다발성 경화증, 시신경 척수염, 특발성 염증성 횡단형 척수염, 척수 손상, 상완 요골 통증 증후군 및 중추 두개안면 통증을 들 수 있다. 엑소칸나비노이드는 다발성 경화증과 관련된 중추성 통증에서의 활성을 입증한 바 있다. CB<sub>1</sub> 작용제인 Δ<sup>9</sup>-테트라하이드로칸나비놀 및 칸나비디올 (또 다른 칸나비스 유래의 알콜)을 함유하는 구강점막 스프레이인 THC/CBD를 사용하는 MS 및 중추성 통증에 대한 4주간의 무작위추출 이중맹검 위약 대조 평행군 시험은, 통증 (NRS-11) 및 수면장애의 평균 강도를 감소시키는데 있어서 활성 제제가 위약보다 월등하였음을 보여주었다 (Rog, Neurology, 2005, 65(6), 812-9). 2단계 설계를 이용하여 동일한 THC/CBD 제제를 중추 신경병성 통증이 있는 대규모 군의 MS 환자에서 연구하였는데; 이 연구의 제2 상에서, 치료 실패까지의 시간 (주요 평가변수)은 통증 NRS-11 및 수면 질에서 개선되었던 것과 같이 통계학적으로 THC/CBD에 유리하였다 (Langford, J Neurol, 2013, 260(4), 984-97). 추가로, THC에 구조적으로 관련된 합성 CB<sub>1</sub> 작용제인 나빌론은 MS 유발된 중추 신경병성 통증에서 효능을 나타내었다 (Turcotte, Pain Med, 2015, 16(1), 149-59). 중추성 통증에서 엑소칸나비노이드에 대한 수개의 연구들은 활성을 나타내었는데, 이는 MGLL 억제제가 중추성 통증의 치료에서 효능을 나타낼 수도 있음을 시사한다.

[0073]

일부 실시양태에서, 중추성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 중추성 통증을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 중추성 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 중추성 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 100 mg인 것인 방법이 본원에 개시된다. 임의로 약 1 mg 내지 약 100 mg의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 중추성 통증의 치료 방법에 사용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염도 본원에 개시된다.

[0074]

섬유근육통

[0075]

섬유근육통(FM)은 신체의 확산성 통증 및 압력 이질통증의 존재를 특징으로 하는 혼한 만성의 특발성 질환이다. 듀록세틴 및 프레가발린은 FM에서 통증의 치료를 위해 특이적으로 표지되며, 아미트립틸린과 같은 삼환계 항우울제는 FM 치료를 위해 특이적으로 표지되지는 않지만 가장 중요한 제제이다. FM에 대한 병리학적 이해는 명확하지 않으며, 이에 대해 입증된 전임상 모델도 없다. 그러나, FM에서의 엑소칸나비노이드에 대한 수개의 연구는 활성을 나타내었는데, 이는 MGLL 억제제가 FM의 치료에서 효능을 나타낼 수도 있음을 시사하는 것이다. 통증의 측정 (예컨대, NRS-11, 통증 VAS) 및 FM에 의해 영향을 받은 일상 생활의 여러 활동에 있어서 제약을 측정하는 섬유근육통 진단설문지(Fibromyalgia Impact Questionnaire, FIQ)는 FM 임상 시험에서 약물의 활성을 입증한 바 있다 (Burckhardt, J Rheumatol, 1991, 18(5), 728-33; Mease, J Rheumatol, 2008, 35(3), 502-14). 칸나비스 사용자 및 비사용자인 스페인 FM 환자들에 대해 설문 조사를 수행하여 통증, 경직, 행복감, 쇠약 및 졸림과 같은 질환의 징후들에 대한 칸나비스의 효과를 확인하였는바; 인지된 안도감은 통증, 수면장애, 경직성 기분장애 및 불안에 있어서 공통적이었다 (Fiz, PLoS One, 2011, 6(4), e18440). 8주간의 40명의 환자에 대한 연구에서는, 위약인 엑소칸나비노이드 나빌론에 비하여 10 cm VAS 상에서 측정된 통증을 개선시켰고, 불안의 FIQ 영역과 FIQ 총 점수를 개선시켰다 (Skrabek, J Pain, 2008, 9(2), 164-73). 31명의 환자에 대한 연구에서는, 아미트립틸린 나빌론에 비하여 수면의 지수 (불면증 심각도 지수, Insomnia Severity Index)를 향상시켰고, 통증의 측정 (맥길 통증 설문지, McGill Pain Questionnaire) 및 FIQ에 대해서 나쁘지 않은 것으로 판단되었다 (Ware, Anesth Analg, 2010, 110(2), 604-10).

[0076]

일부 실시양태에서, 섬유근육통의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 섬유근육통을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 섬유근육통의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 섬유근육통을 치료하는 방법으로서, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 100 mg인 것인 방법이 본원에 개시된다. 임의로 약 1 mg 내지 약 100 mg의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 섬유근육통의 치료 방법에 사용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염도 본원에 개시된다.

[0077]

편두통

[0078]

편두통은 혼한 일시적인 두부 및 안면 통증 질환이다. 편두통의 발병은 NSAID, 아세트아미노펜, 다양한 트립탄

(예컨대, 수마트립탄) 및 제토제로 단시간에 치료될 수 있지만, 일부 편두통 환자들은 기존의 치료 옵션에 반응하지 않는 통증을 가지기도 한다. 데이터는 엔도칸나비노이드 경로가 편두통에 관련이 있을 수 있음을 시사하고 있다. 만성 편두통 및 개연적 진통제 과용으로 인한 두통이 있는 환자에서, CSF 샘플은 건강한 대조군과 비교했을 때 높은 수준의 엔도칸나비노이드 팔미토일에탄올아미드 및 낮은 수준의 아난다미드를 나타내었다 (Sarchielli, Neuropsychopharmacology, 2007, 32(6), 1384-90). 또한, 편두통에 대해 1차적인 진단을 받은 의료용 마리화나 클리닉에 참가한 환자들의 후향적 차트 평가로, 마리화나 요법을 개시한 후 편두통의 빈도가 감소하였음이 밝혀졌는데 (Rhyne, Pharmacotherapy, 2016), 이는 MGLL 억제제가 편두통의 치료에 효능을 나타낼 수도 있음을 시사하는 것이다.

[0079] 일부 실시양태에서, 편두통의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 편두통을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 편두통의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 편두통을 치료하는 방법으로서, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 100 mg인 것인 방법이 본원에 개시된다. 임의로 약 1 mg 내지 약 100 mg의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 편두통의 치료 방법에 사용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염도 본원에 개시된다.

#### 겸상적혈구병에서의 혈관폐쇄성 통증 위기

[0081] 혈관폐쇄성 통증 위기는 성인 혈모글로빈 베타 유전자의 돌연변이로 인한 유전성 질환인 겸상적혈구병(SCD)을 앓고 있는 환자에 있어서 미세모세관의 폐색 및 허혈성 통증과 함께 적혈구 세포 (RBC)의 변형된 유동성의 결과로 생각된다. SCD에서 혈관폐쇄성 통증 위기는 통상적으로 경구 또는 정맥으로 주입하는 오피오이드 진통제로 치료되며; 만성 오피오이드는 성인 환자의 절반에 사용될 수 있다. 통각과민증 및 이질통증으로 나타나는 신경 병성 통증은 나이가 더 들어가면서 발생할 수 있으며; 만성 신경병성 통증을 위한 의약들이 때로 이들 환자에게 사용되기도 한다. 런던에서 SCD를 앓고 있는 환자에 대한 설문 조사를 통해 설문 응답자들 중 36%가 SCD와 관련된 증상들(주로 통증)을 완화시키기 위해 작년에 칸나비스를 사용하였음을 확인하였다 (Howard, Br J Haematol, 2005, 131(1), 123-8). 추가로, 인간 겸상 혈모글로빈을 발현하는 마우스에서 통증 관련 거동 및 신경화학적 변화는 칸나비노이드 수용체 작용제인 CP-55940에 의해 현저하게 개선되었다 (Kohli, Blood, 2010, 116(3), 456-65). 이 데이터는 MGLL 억제제가 SCD에서 혈관폐쇄성 통증 위기를 치료하기 위한 잠재적인 치료제임을 시사하고 있다.

[0082] 일부 실시양태에서, 겸상적혈구병의 혈관폐쇄성 통증 위기의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 겸상적혈구병의 혈관폐쇄성 통증 위기를 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 겸상적혈구병의 혈관폐쇄성 통증 위기의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 겸상적혈구병의 혈관폐쇄성 통증 위기를 치료하는 방법으로서, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 100 mg인 것인 방법이 본원에 개시된다. 임의로 약 1 mg 내지 약 100 mg의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 겸상적혈구병의 혈관폐쇄성 통증 위기의 치료 방법에 사용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염도 본원에 개시된다.

#### 다발성 경화증 대증 요법

[0084] 모든 하위 유형들의 다발성 경화증 (MS) 환자들의 거의 모두가 다 경직, 통증, 수면 방해, 방광 기능장애 및 피로 중 하나 이상의 증상을 가진다. 질환 완화 요법은 증상을 개선시키지 않는다. 경직은 MS 환자의 80%에 영향을 미치며; 34%는 경증, 중증 또는 완전한 경직을 가진다. 중증 경직은 치료의 비용과 수준과 연관되어 있어, MS에 있어서 삶의 질과 독립적으로 관련되어 있다. 최근의 2가지 연구는 MS 경직 및 통증의 치료에 있어서 엑소 칸나비노이드의 사용을 뒷받침하고 있다 (Whiting, JAMA, 2015, 313(24), 2456-2473; Hill, JAMA, 2015, 313(24), 2474-83).

[0085] 엑소칸나비노이드 제제는 다발성 경화증과 관련된 경직을 위해 승인된 치료제이다. CB<sub>1</sub> 작용제인 THC와 또 다른 칸나비스 식물 유래의 알콜인 칸나비디올의 구강점막 스프레이 혼합물인 사티벡스는 자각 경직 관련 증상들을 감소시키는 것으로 나타났다. 무작위 중단 설계를 사용하는 사티벡스의 허가 임상시험에 있어서, 사티벡스를 지속적으로 사용하면서 경련 빈도, 경직에 의한 수면 방해, 대상체의 변화에 대한 전반적인 느낌, 보호자의 변화에 대한 전반적인 느낌 및 의사의 변화에 대한 전반적인 느낌에 있어서 개선됨이 있었다. 다른 임상 시험들은 다발성 경화증으로 인한 경직에 있어서 다양한 엑소칸나비노이드의 활성을 보여주었다 (Zajicek, Lancet, 2003, 362(9395), 1517-26; Collin, Eur J Neurol, 2007, 14(3), 290-6; Collin, Neurol Res, 2010, 32(5); 451-9).

이들 평행군 연구들은 MGLL이 MS의 경직에 있어서 유익함을 나타낼 수 있는 임상 시험 설계 및 평가변수에 대한 예를 보여주고 있다.

[0086] 일부 실시양태에서, 다발성 경화증과 관련된 경직 또는 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 다발성 경화증과 관련된 경직 또는 통증을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 다발성 경화증과 관련된 경직 또는 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 다발성 경화증과 관련된 경직 또는 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 100 mg인 것인 방법이 본원에 개시된다. 임의로 약 1 mg 내지 약 100 mg의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 다발성 경화증과 관련된 경직 또는 통증의 치료 방법에 사용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염도 본원에 개시된다.

#### 기능성 흉통

[0088] GERD와 관계없는 비심인성 흉통으로도 불리는 기능성 흉통은 상부 GI 구조의 불편함이 가슴에서 인지되는 기능성 위장관 질환이다. 의료 자원을 소비하여 치료가능한 다른 질환들을 배제하는 것 이외에도, 기능성 흉통은 환자에게 고통을 초래한다. 이것은 삼환계 항우울제 또는 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제로 치료될 수 있지만, 모든 환자들이 이에 반응하는 것은 아니다. GI 과민성에 기인한 증후군인 기능성 흉통이 있는 환자에 있어서, 엑소칸나비노이드 드로나비놀은 위약 대조군을 사용한 4주간의 연구에서 흉통 증상을 개선시켰고 식도의 풍선 팽창에 대한 감각 역치를 상승시켰는데 (Malik, Dis Esophagus, 2016, online pub. DOI: 10.1111/dote.12455), 이는 MGLL 억제제가 기능성 흉통의 치료에서 효능을 가질 수도 있음을 시사하는 것이다.

[0089] 일부 실시양태에서, 기능성 흉통의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 기능성 흉통을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 기능성 흉통의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 기능성 흉통을 치료하는 방법으로서, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 100 mg인 것인 방법이 본원에 개시된다. 임의로 약 1 mg 내지 약 100 mg의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 기능성 흉통의 치료 방법에 사용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염도 본원에 개시된다.

#### 류마티스 관절염 및 골관절염

[0091] CB<sub>1</sub> 및 CB<sub>2</sub> 수용체는 류마티스 관절염 (RA) 및 골관절염 (OA) 환자의 활액 내에 존재하는 것으로 밝혀졌다. 엔도 칸나비노이드 아난다미드 및 2-AG는 RA 및 OA 환자의 활액에서는 확인되었지만, 정상 상태의 지원자에게서는 발견되지 않았다 (Richardson, Arthritis Res Ther, 2008, 10(2), R43). 또한, 나빅시몰스(THC/CBD 구강점막 스프레이)를 사용한 RA 환자에 대한 작은 시험은 휴지시 움직임에 대한 개선된 통증, 개선된 수면, 및 28개의 관절에서 표준 RA 질병 활성도 점수(DAS28)에서의 개선을 나타내었다 (Blake, Rheumatology (Oxford), 2006, 45(1), 50-2). 이들 데이터는 MGLL이 RA 및 OA의 통증과 염증의 치료를 위한 중요한 치료제일 수 있음을 예견한 것이다.

[0092] 일부 실시양태에서, 류마티스 관절염 또는 골관절염의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 류마티스 관절염 또는 골관절염을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 류마티스 관절염 또는 골관절염의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 류마티스 관절염 또는 골관절염을 치료하는 방법으로서, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 100 mg인 것인 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 류마티스 관절염 또는 골관절염 통증의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 류마티스 관절염 또는 골관절염 통증을 치료하는 방법으로서, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 100 mg인 것인 방법이 본원에 개시된다. 임의로 약 1 mg 내지 약 100 mg의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 류마티스 관절염 또는 골관절염의 치료 방법에 사용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염도 본원에 개시된다.

#### 알츠하이머병

- [0094] 알츠하이머병(AD)은 미국에서 약 530만명에게서 발병하는 치매의 가장 흔한 원인이다. 초조행동과 공격성은 치매를 앓는 환자를 병원에 수용하는데 있어 위험한 요인이다. 엑소칸나비노이드 드로나비놀은 AD 환자에 있어서 식욕부진을 개선하였고 초조행동을 가라앉혔으며 (Volicer, Int J Geriatr Psychiatry, 1997, 12(9), 913-9), AD 환자의 야간에 나타나는 초조행동을 감소시켰다 (Walther, J Clin Psychopharmacol, 2011, 31(2), 256-8). 치매와 초조행동을 보이는 선택된 AD 환자의 평행군 또는 교차 연구에서 MGLL 억제제를 시험할 수 있었다. 예로서, CIT-AD 시험은 9주간의 심리사회적 중재와 위약 또는 시탈로프람에 무작위 추출된 환자에 있어서 초조행동을 측정하였다 (Porsteinsson, JAMA, 2014, 311(7), 682-91).
- [0095] 일부 실시양태에서, 알츠하이머병의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 알츠하이머병을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 알츠하이머병의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 알츠하이머병을 치료하는 방법으로서, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 100 mg인 것인 방법이 본원에 개시된다. 임의로 약 1 mg 내지 약 100 mg의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 알츠하이머병의 치료 방법에 사용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염도 본원에 개시된다.
- [0096] 기능성 소화불량
- [0097] 기능성 소화불량(FD)은 임상 실무에서 마주치게 되는 가장 흔한 위장관 질환 중 하나이다. 수개의 병리생리학적 기전들이 중추 또는 말초 감작화에 기인한 내장 과민성, 저급한 염증성 상태, 위장관 호르몬의 분비 변화, 유전적 소인 및 비정상적인 위내용물 배출 또는 위장 적응을 포함하는 FD에 있어서 증상 발생의 근간을 이루고 있다고 제안된바 있다. 건강한 인간에 있어서 위장 적응은 CB<sub>1</sub> 수용체 길항제 리모나반트의 투여에 의해 억제된다 (Ameloot, Aliment Pharmacol Ther, 2010, 31(10), 1123-31). 또한, 연구는 엔도칸나비노이드 시스템의 기능이 FD 환자에서 변화된다는 가설을 뒷받침하므로, 2-AG 증가에 의한 MGLL 억제, 결과적으로 CB<sub>1</sub> 수용체의 활성화는 위장 적응성을 증대시키고 기능성 소화불량의 증상을 완화시킬 것으로 추론된다 (Ly, Psychother Psychosom, 2015, 84(3), 149-58).
- [0098] 일부 실시양태에서, 기능성 소화불량의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 기능성 소화불량을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 기능성 소화불량의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 기능성 소화불량을 치료하는 방법으로서, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 100 mg인 것인 방법이 본원에 개시된다. 임의로 약 1 mg 내지 약 100 mg의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 기능성 소화불량의 치료 방법에 사용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염도 본원에 개시된다.
- [0099] 염증성 장질환
- [0100] 염증성 장질환(IBD)은 모든 소화기관 또는 일부의 소화기관의 만성 염증을 포함한다. IBD는 주로 궤양성 대장염 및 크론병을 포함한다. 이들은 모두 보통 심한 설사, 통증, 피로 및 체중 감소를 수반한다. IBD는 사람을 쇠약하게 만들 수 있고, 때로는 삶을 위협하는 합병증으로 이어진다. MGLL 억제는 IBD의 마우스 모델에서 보호성이 있다 (Alhouayek, FASEB, 2011, 2711-2721).
- [0101] 일부 실시양태에서, 염증성 장질환의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증성 장질환을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 염증성 장질환의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증성 장질환을 치료하는 방법으로서, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 100 mg인 것인 방법이 본원에 개시된다. 임의로 약 1 mg 내지 약 100 mg의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 염증성 장질환의 치료 방법에 사용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염도 본원에 개시된다.
- [0102] 골격근 타박상
- [0103] 골격근 타박상은 근육에 대한 직접적이고 거친 압축력을 가리킨다. 타박상은 가장 흔한 스포츠 관련 부상 중 하나이다. 타박상의 심각도는 피부 타박상으로부터 근육 및 골 타박상, 내부 장기 타박상에 이르기까지 다양하다. MGLL 억제는 랫트의 골격근 타박상 모델에서 항염증성 효과를 입증하였다 (Jiang, European Journal of

Pharmacology, 2015, online pub. dx.doi.org/10.1016).

[0104] 일부 실시양태에서, 골격근 타박상의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 골격근 타박상을 치료하는 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 골격근 타박상의 치료가 필요한 환자에게 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 골격근 타박상을 치료하는 방법으로서, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 100 mg인 것인 방법이 본원에 개시된다. 임의로 약 1 mg 내지 약 100 mg의 용량을 투여하는 단계를 포함하는, 골격근 타박상의 치료 방법에 사용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염도 본원에 개시된다.

#### 추가의 방법들

[0106] (a) 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계; (b) 환자의 혈장 2-AG의 농도를 측정하는 단계; 및 (c) 혈장 2-AG의 농도로 나타난 화합물 1의 증가되거나 감소된 양을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증의 치료를 위해 치료 효능을 최적화하는 방법이 본원에 개시된다. 또한, (a) 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계; (b) 환자의 혈장 2-AG의 농도를 측정하는 단계; 및 (c) 혈장 2-AG의 농도로 나타난 화합물 1의 증가되거나 감소된 양을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증의 치료에 대한 치료 효능을 최적화하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염도 본원에 개시된다.

[0107] (a) 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계; (b) 환자의 PBMC 내의, 화합물 1의 단편에 공유결합된 MGLL의 백분율을 측정하는 단계; 및 (c) 혈장 중에 화합물 1의 단편에 공유결합된 MGLL의 백분율로 나타난 화합물 1의 증가되거나 감소된 양을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증의 치료를 위해 치료 효능을 최적화하는 방법이 본원에 개시된다. 또한, (a) 염증 또는 신경병성 통증의 치료가 필요한 환자에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는 조성물을 투여하는 단계; (b) 환자의 PBMC 내의, 화합물 1의 단편에 공유결합된 MGLL의 백분율을 측정하는 단계; 및 (c) 혈장 중에 화합물 1의 단편에 공유결합된 MGLL의 백분율로 나타난 화합물 1의 증가되거나 감소된 양을 투여하는 단계를 포함하는, 상기 환자에 있어서 염증 또는 신경병성 통증의 치료에 대한 치료 효능을 최적화하는 방법에 사용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염도 본원에 개시된다.

[0108] 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 사용하여 대상체 내의 혈장 2-AG의 농도를 증가시키는 방법으로서, 상기 대상체 내의 혈장 2-AG의 농도가 2배 이상 증가되는 것인 방법이 본원에 개시된다. 또한, 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여에 의해 대상체 내의 혈장 2-AG의 농도를 증가시키는 치료 방법으로서, 상기 대상체 내의 혈장 2-AG의 농도가 2배 이상 증가되는 것인 방법에 사용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염도 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 대상체 내의 혈장 2-AG의 농도는 3배 이상, 4배 이상, 5배 이상, 6배 이상, 7배 이상, 8배 이상, 9배 이상 또는 10배 이상 증가된다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 1 mg 내지 약 500 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 2 mg 내지 약 20 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 경구 투여된다.

[0109] 또한, 대상체에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여한 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL과 화합물 1을 결합시키는 방법으로서, 상기 화합물 1의 단편이 PBMC 내의 MGLL의 30% 이상에 공유결합되는 것인 방법도 본원에 개시된다. 또한, 본원에 개시된 치료 방법 중 어느 한 방법에 사용하기 위한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염으로서, 대상체에게 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여한 후 화합물 1의 단편이 대상체의 PBMC 내의 MGLL의 30% 이상에 공유결합되는 것인 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염도 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 화합물 1의 단편은 PBMC 내의 MGLL의 40% 이상, 50% 이상, 60% 이상, 70% 이상, 80% 이상, 90% 이상 또는 95% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 1 mg 내지 약 500 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이다. 일부 실시양태에서, 유효량은 약 2 mg 내지 약

20 mg의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 경구 투여된다.

### 용량 및 혈장 AUC

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 17 mg, 약 18 mg, 약 19 mg, 약 20 mg, 약 21 mg, 약 22 mg, 약 23 mg, 약 24 mg, 약 25 mg, 약 26 mg, 약 27 mg, 약 28 mg, 약 29 mg, 약 30 mg, 약 31 mg, 약 32 mg, 약 33 mg, 약 34 mg, 약 35 mg, 약 36 mg, 약 37 mg, 약 38 mg, 약 39 mg, 약 40 mg, 약 41 mg, 약 42 mg, 약 43 mg, 약 44 mg, 약 45 mg, 약 46 mg, 약 47 mg, 약 48 mg, 약 49 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 약 400 mg, 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg 또는 약 500 mg (범위 내의 중분율 포함)이다.

된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 75 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 25 mg이다.

일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 투여된 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 음식과 함께 섭취된다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 음식 없이 섭취된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 투여된 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 투여된 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1일 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 투여된 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1일 3회 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 투여된 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 1일 4회 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 투여된 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 매 2일에 한번 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 투여된 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 매 3일에 한번 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 투여된 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 매 4일에 한번 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 투여된 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 매 5일에 한번 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 투여된 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 매 6일에 한번 투여된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 투여된 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 매주에 한번 투여된다.

일부 실시양태에서, 혈액 샘플은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여 후에 대상체로부터 수집된다. 일부 실시양태에서, 혈액 샘플은 화합물 1의 정량화를 위해 분석된다.

염의 투여는 1.8  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 화합물 1의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 2.0  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 화합물 1의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 2.2  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 화합물 1의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 2.4  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 화합물 1의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 2.6  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 화합물 1의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 2.8  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 화합물 1의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 3.0  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 화합물 1의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공한다.

지 약  $2.0 \text{ } \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 화합물 1의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 약  $0.1 \text{ } \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  내지 약  $2.0 \text{ } \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 화합물 1의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 약  $0.15 \text{ } \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  내지 약  $2.0 \text{ } \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 화합물 1의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 약  $0.2 \text{ } \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  내지 약  $2.0 \text{ } \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 화합물 1의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 약  $0.3 \text{ } \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  내지 약  $2.0 \text{ } \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 화합물 1의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 약  $0.4 \text{ } \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  내지 약  $2.0 \text{ } \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 화합물 1의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 약  $0.5 \text{ } \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  내지 약  $2.0 \text{ } \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 화합물 1의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 약  $0.7 \text{ } \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  내지 약  $2.0 \text{ } \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 화합물 1의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 약  $1.0 \text{ } \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  내지 약  $2.0 \text{ } \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 화합물 1의 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공한다.

제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 2.8  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 화합물 1의 정상 상태 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 3.0  $\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 화합물 1의 정상 상태 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공한다.

$\mu\text{M} \cdot \text{hr}$  내지 약  $2.0 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 화합물 1의 정상 상태 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 약  $0.3 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  내지 약  $2.0 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 화합물 1의 정상 상태 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 약  $0.4 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  내지 약  $2.0 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 화합물 1의 정상 상태 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 약  $0.5 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  내지 약  $2.0 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 화합물 1의 정상 상태 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 약  $0.7 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  내지 약  $2.0 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 화합물 1의 정상 상태 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공한다. 일부 실시양태에서, 대상체에 대한 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 약  $1.0 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  내지 약  $2.0 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 화합물 1의 정상 상태 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 제공한다.

물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 인간 대상체군에서  $2.6 \text{ } \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 화합물 1의 평균 혈장  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 를 유도한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 인간 대상체군에서  $2.8 \text{ } \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 화합물 1의 평균 혈장  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 를 유도한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 인간 대상체군에서  $3.0 \text{ } \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  이상의 화합물 1의 평균 혈장  $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 를 유도한다.

지 약  $2.5 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 화합물 1의 평균 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 유도한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 인간 대상체군에서 약  $0.01 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  내지 약  $2.0 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 화합물 1의 평균 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 유도한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 인간 대상체군에서 약  $0.05 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  내지 약  $2.0 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 화합물 1의 평균 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 유도한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 인간 대상체군에서 약  $0.1 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  내지 약  $2.0 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 화합물 1의 평균 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 유도한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 인간 대상체군에서 약  $0.15 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  내지 약  $2.0 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 화합물 1의 평균 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 유도한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 인간 대상체군에서 약  $0.2 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  내지 약  $2.0 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 화합물 1의 평균 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 유도한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 인간 대상체군에서 약  $0.3 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  내지 약  $2.0 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 화합물 1의 평균 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 유도한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 인간 대상체군에서 약  $0.4 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  내지 약  $2.0 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 화합물 1의 평균 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 유도한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 인간 대상체군에서 약  $0.5 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  내지 약  $2.0 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 화합물 1의 평균 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 유도한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 인간 대상체군에서 약  $0.7 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  내지 약  $2.0 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 화합물 1의 평균 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 유도한다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 인간 대상체군에서 약  $1.0 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  내지 약  $2.0 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 화합물 1의 평균 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 유도한다.

[0121] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 대상체에게 화합물 1을 투여한 후 인간 대상체군에서 약  $0.01 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ ,  $0.05 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ ,  $0.1 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ ,  $0.15 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $0.2 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $0.3 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $0.4 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $0.5 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $0.6 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $0.7 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $0.8 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $0.9 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $1.0 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $1.1 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $1.2 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $1.3 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $1.4 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $1.5 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $1.6 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $1.7 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $1.8 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $1.9 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $2.0 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $2.1 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $2.2 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $2.3 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $2.4 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $2.5 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $2.6 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $2.7 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $2.8 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $2.9 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $3.0 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $3.1 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $3.2 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $3.3 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $3.4 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $3.5 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $3.6 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $3.7 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $3.8 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ , 약  $3.9 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$  또는 약  $4.0 \mu\text{M} \cdot \text{hr}$ 의 평균 혈장  $\text{AUC}_{0-\infty}$ 를 유도한다.

[0122] 일부 실시양태에서, 소변은 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여한 후 대상체로부터 수집한다. 일부 실시양태에서, 소변은 소변의 화합물 1 정량화 및 소변 배출 특성화를 위해 분석된다. 추가의 실시양태에서, 소변은 대사물의 정성적 특성화를 위해 분석된다.

[0123] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 대상체 또는 환자의 기분 상태에 별로 영향을 주지 않는다. 일부 실시양태에서, 투약 전과 후에 있어서 대상체 또는 환자의 기분의 변동은 기분 상태에 대한 검사(Profile of Mood States)의 단축 버전 (30개의 항목)(POMS 간단한 형식)을 사용하여 평가하였다. 일부 실시양태에서, POMS 데이터를 사용하여 기분에 대한 잠재적인 화합물 1의 용량 관련 효과를 평가하였다.

[0124] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 대상체 또는 환자의 인지 기능에 거의 영향을 주지 않는다. 일부 실시양태에서, 인지 기능에 대한 효과는 표준화되고 입증된 전산화 검사의 배터리(Cogstate Battery)를 사용하여 평가된다. 이 배터리는 하기의 검사들을 포함한다: 그로턴 미로 학습 검사(Groton Maze Learning Test, GMLT), 감지(Detection, DET), 확인(Identification, IDN), 원카드 학습(One Card Learning, OCL) 및 ONB (One Back) 임무. 일부 실시양태에서, 대상체 또는 환자는 인지기능, 문제 해결/추론, 처리 속도, 주의/경계 및 시각적 인지 기억에 대한 잠재적인 화합물 1의 용량 관련 효과를 평가하기 위해, 투약 전에 이 배터리를 수행하고, 투약 후에는 프로토콜에서 특정한 간격으로 이 배터리를 수행한다.

- [0125] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법 및 의학적 용도에서 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 투여는 환자 또는 대상체의 피부 온도 역치(Cutaneous Thermal Threshold, CTT)에 가볍게 영향을 주거나 아무런 영향을 주지 않는다.
- [0126] **표적 결합 (Target Engagement)**
- [0127] 일부 실시양태에서, 화합물 1의 혈장 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 투여한 후 대상체의 혈액 샘플로부터 측정한다.
- [0128] 일부 실시양태에서, 대상체의 혈액 샘플은 MGLL 활성에 대해 평가된다. 일부 실시양태에서, MGLL 활성은 혈장 2-AG 농도의 측정에 의해 평가된다. 2-AG는 내인성 MGLL 기질이다. 전임상 종에 있어서 생체내 MGLL의 억제는 (뇌 및 말초 혈액에서) 2-AG 농도의 증가와 관련이 있다. 일부 실시양태에서, 혈장 2-AG 농도는 시험관내 분석을 이용하여 측정된다. 일부 실시양태에서, 혈장 2-AG 농도는 목적에 부합하는 질량 분광 분석법을 사용하여 측정된다. 일부 실시양태에서, 혈장 2-AG 농도는 화합물 1의 혈장 농도의 평가를 위해 수집된 것과 동일한 혈액 샘플로부터 측정된다.
- [0129] 인간에 있어서 혈장 2-AG 농도는 주행성 변동을 겪는 것으로 알려져 있기 때문에 [Hanlon *et al.*, "Circadian rhythm of circulating levels of the endocannabinoid 2-arachidonoylglycerol", *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 100:220-226, (2015)], 화합물 1의 염산염 수취자와 위약 수취자 모두로부터 얻은 혈장 2-AG 데이터를 사용하여 화합물 1의 염산염의 용량 관련 효과를 평가하였다. 일부 실시양태에서, 치료되지 않은 대상체의 평균 혈장 2-AG 농도는 약 ~1.8 ng/mL (~4.8 nM)이다. 일부 실시양태에서, 치료되지 않은 대상체의 혈장 2-AG 농도는 약 0.5 ng/mL 내지 약 5 ng/mL 범위이다.
- [0130] 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 2배 이상 증가한다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 3배 이상 증가한다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 4배 이상 증가한다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 5배 이상 증가한다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 6배 이상 증가한다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 7배 이상 증가한다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 8배 이상 증가한다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 9배 이상 증가한다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 10배 이상 증가한다.
- [0131] 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 약 2배 내지 약 10배 증가한다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 약 2배 내지 약 3배 증가한다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 약 2배 내지 약 4배 증가한다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 약 2배 내지 약 5배 증가한다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 약 2배 내지 약 6배 증가한다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 약 2배 내지 약 7배 증가한다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 약 5배 내지 약 7배 증가한다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 약 5배 내지 약 10배 증가한다.
- [0132] 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 약 1 ng/mL 내지 약 10 ng/mL이다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 약 1.5 ng/mL 내지 약 15 ng/mL이다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 약 2.6 ng/mL 내지 약 15 ng/mL이다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 약 3.0 ng/mL 내지 약 18.0 ng/mL이다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 약 4.0 ng/mL 내지 약 15

ng/mL이다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 약 5.0 ng/mL 내지 약 15 ng/mL이다.

[0133] 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 2.6 ng/mL 이상이다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 약 5.4 ng/mL 이상이다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 약 7.2 ng/mL 이상이다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 약 9.0 ng/mL 이상이다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 약 10.8 ng/mL 이상이다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 약 12.6 ng/mL 이상이다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 약 14.4 ng/mL 이상이다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 약 16.2 ng/mL 이상이다. 일부 실시양태에서, 대상체의 혈장 2-AG 농도는 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 대상체에게 투여한 후 약 18.0 ng/mL 이상이다.

[0134] 일부 실시양태에서, 잔류 혈장 (즉, 연구의 완료 및 맹검 해제 후)은 하나 이상의 다른 내인성 지질 매개체 (예컨대, 다른 모노아실글리세롤 지질 및 아난다미드 (AEA), 다른 주요 내인성 칸나비노이드 및 FAAH의 주요 기질)의 존재에 대해 분석된다.

[0135] 일부 실시양태에서, 대상체의 혈액 샘플은 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC)의 MGLL 활성에 대해 평가된다. 이전의 시험관내 연구들은 건강한 인간 공여자로부터 준비된 PBMC 내에서 측정가능한 MGLL 활성의 존재를 입증하였다. 일부 실시양태에서, 이들 PBMC 체계 내에 외부에서 첨가한 MGLL 억제제의 약리학적 활성은 활성기반 단백질 프로파일링 (ABPP) 전기영동 기법을 사용하거나, 또는 기질 기반 분석에 의해 용이하게 정량화된다. 일부 실시양태에서, PBMC 내의 MGLL 표적 결합은 목적에 부합하는 기질 분석법을 사용하여 연구 약물의 투여 전 및 투여 후 특정한 시간 간격으로 대상체로부터 수집된 PBMC에서 측정된다. 일부 실시양태에서, PBMC MGLL 활성에 대한 화합물 1의 용량 및 노출 관련된 효과가 평가된다. 일부 실시양태에서, 질량 분광법 기반의 기질 분석법을 사용하여 PBMC 내의 MGLL 활성을 측정한다.

[0136] 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 대상체에게 화합물 1을 투여한 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL의 30% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 대상체에게 화합물 1을 투여한 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL의 40% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 대상체에게 화합물 1을 투여한 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL의 50% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 대상체에게 화합물 1을 투여한 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL의 55% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 대상체에게 화합물 1을 투여한 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL의 60% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 대상체에게 화합물 1을 투여한 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL의 65% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 대상체에게 화합물 1을 투여한 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL의 70% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 대상체에게 화합물 1을 투여한 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL의 75% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 대상체에게 화합물 1을 투여한 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL의 80% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 대상체에게 화합물 1을 투여한 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL의 85% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 대상체에게 화합물 1을 투여한 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL의 90% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 상기 화합물 1의 단편은 대상체에게 화합물 1을 투여한 후 대상체의 PBMC 내의 MGLL의 95% 이상에 공유결합된다. 일부 실시양태에서, 대상체의 PBMC 내의 MGLL에 공유결합된 화합물 1의 단편의 측정은 시험관내 분석을 이용하여 수행된다.

[0137] 일부 실시양태에서, 잔류 PBMC 분획물 (즉, 연구의 완료 및 맹검 해제 후)도 ABPP 기법을 사용하여 표적 결합에 대해 분석된다. 건강한 지원자의 PBMC에 대한 용이한 접근성은 건강한 지원자의 말초 혈액에서의 MGLL 표적 결합의 측정을 용이하게 한다.

[0138] 일부 실시양태에서, 대상체의 혈액 샘플도 2-AG와는 다르거나 또는 2-AG 이외의 하나 이상의 내인성 지질에 대해 분석된다. 추가의 실시양태에서, 상기 하나 이상의 내인성 지질로는, 이에 제한되지는 않지만, 아난다미드 및 다른 모노아실글리세롤 종을 포함한다. 일부 실시양태에서, 상기 하나 이상의 내인성 지질은 아난다미드이다.

[0139] **약학 조성물**

[0140] 염증 또는 신경병성 통증의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 각 약학 조성물이 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 약학 조성물이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 20 mg이다.

[0141] 또한, 염증 또는 신경병성 통증의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 각 약학 조성물이 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 17 mg, 약 18 mg, 약 19 mg, 약 20 mg, 약 21 mg, 약 22 mg, 약 23 mg, 약 24 mg, 약 25 mg, 약 26 mg, 약 27 mg, 약 28 mg, 약 29 mg, 약 30 mg, 약 31 mg, 약 32 mg, 약 33 mg, 약 34 mg, 약 35 mg, 약 36 mg, 약 37 mg, 약 38 mg, 약 39 mg, 약 40 mg, 약 41 mg, 약 42 mg, 약 43 mg, 약 44 mg, 약 45 mg, 약 46 mg, 약 47 mg, 약 48 mg, 약 49 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 약 400 mg, 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg 또는 약 500 mg (범위 내의 중분을 포함)인 것인 약학 조성물이 본원에 추가로 개시된다.

[0142] 또한, 염증 또는 신경병성 통증의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 각 약학 조성물이 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 약학 조성물이 본원에 추가로 개시된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 450 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 350 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 300 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 250 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 200 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 150 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 25 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 15 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 300 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 250 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 200 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 150 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 25 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 10 mg이다.

10 mg 내지 약 300 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 250 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 200 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 75 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 25 mg이다.

[0143]

신경병성 통증의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 각 약학 조성물이 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 약학 조성물이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 20 mg이다.

[0144]

신경병성 통증의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 각 약학 조성물이 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 약학 조성물이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 20 mg이다.

[0145]

또한, 신경병성 통증의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물이 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 17 mg, 약 18 mg, 약 19 mg, 약 20 mg, 약 21 mg, 약 22 mg, 약 23 mg, 약 24 mg, 약 25 mg, 약 26 mg, 약 27 mg, 약 28 mg, 약 29 mg, 약 30 mg, 약 31 mg, 약 32 mg, 약 33 mg, 약 34 mg, 약 35 mg, 약 36 mg, 약 37 mg, 약 38 mg, 약 39 mg, 약 40 mg, 약 41 mg, 약 42 mg, 약 43 mg, 약 44 mg, 약 45 mg, 약 46 mg, 약 47 mg, 약 48 mg, 약 49 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 약 400 mg, 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg 또는 약 500 mg (범위 내의 증분을 포함)인 것인 약학 조성물이 추가로 본원에 개시된다.

[0146]

또한, 신경병성 통증의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물이 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 약학 조성물이 추가로 개시된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 450 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 350 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 300 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 250 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 200 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 150 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개

염증의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 각 약학 조성물이 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 약학 조성물이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 20 mg이다.

또한, 염증의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물이 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 17 mg, 약 18 mg, 약 19 mg, 약 20 mg, 약 21 mg, 약 22 mg, 약 23 mg, 약 24 mg, 약 25 mg, 약 26 mg, 약 27 mg, 약 28 mg, 약 29 mg, 약 30 mg, 약 31 mg, 약 32 mg, 약 33 mg, 약 34 mg, 약 35 mg, 약 36 mg, 약 37 mg, 약 38 mg, 약 39 mg, 약 40 mg, 약 41 mg, 약 42 mg, 약 43 mg, 약 44 mg, 약 45 mg, 약 46 mg, 약 47 mg, 약 48 mg, 약 49 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 약 400 mg, 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg 또는 약 500 mg (범위 내의 증분을 포함)인 것인 약학 조성물이 본원에 추가로 개시된다.

또한, 염증의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물이 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 약학 조성물이 본원에 추가로 개시된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 450 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 350 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 300 mg이다.

염증 또는 신경병성 통증의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 각 약학 조성물이 필수적으로 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제로 이루어지고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 약학 조성물이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 20 mg이다.

신경병성 통증의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 각 약학 조성물이 필수적으로 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제로 이루어지고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 약학 조성물이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 20 mg이다.

염증의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 각 약학 조성물이 필수적으로 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적 으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제로 이루어지고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 약학 조성물이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실 시양태에서, 상기 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 20 mg이다.

[0153]

간질/발작 장애, 다발성 경화증, 시신경 척수염(NMO), 투렛 증후군, 알츠하이머병, 또는 과민성 대장 증후군과 관련된 복통의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 각 약학 조성물이 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 약학 조성물이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 20 mg이다.

[0154]

간질/발작 장애, 다발성 경화증, 시신경 척수염(NMO), 투렛 증후군, 알츠하이머병, 또는 과민성 대장 증후군과 관련된 복통의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 각 약학 조성물이 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 약학 조성물이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 20 mg이다.

[0155]

또한, 간질/발작 장애, 다발성 경화증, 시신경 척수염(NMO), 투렛 증후군, 알츠하이머병, 또는 과민성 대장 증후군과 관련된 복통의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물이 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 17 mg, 약 18 mg, 약 19 mg, 약 20 mg, 약 21 mg, 약 22 mg, 약 23 mg, 약 24 mg, 약 25 mg, 약 26 mg, 약 27 mg, 약 28 mg, 약 29 mg, 약 30 mg, 약 31 mg, 약 32 mg, 약 33 mg, 약 34 mg, 약 35 mg, 약 36 mg, 약 37 mg, 약 38 mg, 약 39 mg, 약 40 mg, 약 41 mg, 약 42 mg, 약 43 mg, 약 44 mg, 약 45 mg, 약 46 mg, 약 47 mg, 약 48 mg, 약 49 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 약 400 mg, 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg 또는 약 500 mg (범위 내의 중분을 포함)인 것인 약학 조성물이 본원에 추가로 개시된다.

[0156]

또한, 간질/발작 장애, 다발성 경화증, 시신경 척수염(NMO), 투렛 증후군, 알츠하이머병, 또는 과민성 대장 증후군과 관련된 복통의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물이 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 약학 조성물이 추가로 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 450 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 350 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 300 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 250 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 200 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 150 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 25 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 15 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 350 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 20 mg이다.

약 300 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 250 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 200 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 150 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 25 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 300 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 250 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 200 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 75 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 25 mg이다.

[0157]

간질/발작 장애, 다발성 경화증, 시신경 척수염(NMO), 투렛 증후군, 알츠하이머병, 또는 과민성 대장 증후군과 관련된 복통의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 각 약학 조성물이 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제로 필수적으로 이루어지고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 약학 조성물이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 20 mg이다.

[0158]

급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 말초신경병증에 의해 유발된 통증, 중추성 통증, 섬유근육통, 편두통, 겸상적혈구병에서의 혈관폐쇄성 통증 위기, 다발성 경화증과 관련된 경직 또는 통증, 기능성 흉통, 류마티스 관절염, 골관절염, 또는 기능성 소화불량의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 각 약학 조성물이 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 약학 조성물이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 20 mg이다.

[0159]

급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 말초신경병증에 의해 유발된 통증, 중추성 통증, 섬유근육통, 편두통, 겸상적혈구병에서의 혈관폐쇄성 통증 위기, 다발성 경화증과 관련된 경직 또는 통증, 기능성 흉통, 류마티스 관절염, 골관절염, 또는 기능성 소화불량의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 각 약학 조성물이 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 하나 이상의 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 약학 조성물이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 20 mg이다.

[0160]

또한, 급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 말초신경병증에 의해 유발된 통증, 중추성 통증, 섬유근육통, 편두통, 겸상적혈구병에서의 혈관폐쇄성 통증 위기, 다발성 경화증과 관련된 경직 또는 통증, 기능성 흉통, 류마티스 관절염, 골관절염, 또는 기능성 소화불량의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물이 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 6 mg, 약 7 mg, 약 8 mg, 약 9 mg, 약 10 mg, 약 11 mg, 약 12 mg, 약 13 mg, 약 14 mg, 약 15 mg, 약 16 mg, 약 17 mg, 약 18 mg, 약 19 mg, 약 20 mg, 약 21 mg, 약 22 mg, 약 23 mg, 약 24 mg, 약 25 mg, 약 26 mg, 약 27 mg, 약 28 mg, 약 29 mg, 약 30 mg, 약 31 mg, 약 32 mg, 약 33 mg, 약 34 mg, 약 35 mg, 약 36 mg, 약 37 mg, 약 38 mg, 약 39 mg, 약 40 mg, 약 41 mg, 약 42 mg, 약 43

mg, 약 44 mg, 약 45 mg, 약 46 mg, 약 47 mg, 약 48 mg, 약 49 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 110 mg, 약 120 mg, 약 130 mg, 약 140 mg, 약 150 mg, 약 160 mg, 약 170 mg, 약 180 mg, 약 190 mg, 약 200 mg, 약 210 mg, 약 220 mg, 약 230 mg, 약 240 mg, 약 250 mg, 약 260 mg, 약 270 mg, 약 280 mg, 약 290 mg, 약 300 mg, 약 310 mg, 약 320 mg, 약 330 mg, 약 340 mg, 약 350 mg, 약 360 mg, 약 370 mg, 약 380 mg, 약 390 mg, 약 400 mg, 약 410 mg, 약 420 mg, 약 430 mg, 약 440 mg, 약 450 mg, 약 460 mg, 약 470 mg, 약 480 mg, 약 490 mg 또는 약 500 mg (범위 내의 증분을 포함)인 것인 약학 조성물이 본원에 추가로 개시된다.

[0161] 또한, 급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 말초신경병증에 의해 유발된 통증, 중추성 통증, 섬유근육통, 편두통, 겹상적혈구병에서의 혈관폐쇄성 통증 위기, 다발성 경화증과 관련된 경직 또는 통증, 기능성 흉통, 류마티스 관절염, 골관절염, 또는 기능성 소화불량의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 약학 조성물이 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 약학 조성물이 본원에 추가로 개시된다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 450 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 350 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 300 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 250 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 200 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 150 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 25 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 1 mg 내지 약 15 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 350 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 300 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 250 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 200 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 150 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 2 mg 내지 약 25 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 300 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 250 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 200 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 75 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 투여된 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염의 유효량은 약 10 mg 내지 약 25 mg이다.

[0162] 급성 통증, 염증성 통증, 암 통증, 말초신경병증에 의해 유발된 통증, 중추성 통증, 섬유근육통, 편두통, 겹상적혈구병에서의 혈관폐쇄성 통증 위기, 다발성 경화증과 관련된 경직 또는 통증, 기능성 흉통, 류마티스

관절염, 골관절염, 또는 기능성 소화불량의 치료를 위한 약학 조성물로서, 상기 각 약학 조성물이 유효량의 화합물 1 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염 및 약학적으로 허용가능한 부형제로 필수적으로 이루어지고, 상기 유효량이 약 1 mg 내지 약 500 mg인 것인 약학 조성물이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 400 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 10 mg 내지 약 160 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 100 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 50 mg이다. 일부 실시양태에서, 상기 유효량은 약 2 mg 내지 약 20 mg이다.

[0163] 하기 실시예는 단지 다양한 실시양태에 대한 예시로 제공되는 것이지 어떠한 식으로도 본 발명을 한정하는 것으로 이해되서는 안된다.

#### [0164] 실시예

##### [0165] 실시예 1. 시험관내 약리학

[0166] 화합물 1은 모든 종에서  $IC_{50} < 30 \text{ nM}$ 인 인간, 마우스, 랫트 및 개의 MGLL에 대한 잠재적인 억제제였다. 시험관내 효능은 화학적 프로브를 사용하여 효소 활성 부위를 활성 의존적인 방식 (예컨대, 촉매적으로 활성인 효소만이 ABPP 프로브와 반응하여 표지될 것임)으로 공유결합적으로 변형시키는 기능성 단백질 기법인 활성기반 단백질 프로파일링(ABPP)을 사용하여 측정하였다. 프로브에 의해 표지된 단백질의 확인은 폴리아크릴아미드 겔 전기영동 또는 질량 분광법을 사용하여 이루어진다. 화합물 1을 이용한 조직 또는 세포 균질물의 시험관내 처리 이후 프로브와의 항온배양, 겔 전기영동 및 형광 이미징을 통해 화합물 1의 표적에 대한 직접적인 시각화 및 정량화가 가능하였다.

[0167] 마우스, 랫트, 개 및 인간의 뇌 조직, 및 2개의 인간 세포주(재조합 hMGLL을 발현하는 PC3 전립선암 세포 및 인간 배아 신장 [HEK]293T 세포) 내의 MGLL에 대한 화합물 1의 억제 효능을 30분의 사전 항온배양 후  $IC_{50}$ 으로 계산하였다.  $IC_{50}$  값을 표 1에 개괄하였다. MGLL은 겔 전기영동에 의해 약 34 kDa의 복수의 문자량 종들과 같이 이동한다. 화합물 1은 모든 MGLL 동형들에 대해 동등한 억제 효능을 나타낸다.

**표 1**

ABPP에 의해 측정된 마우스, 랫트, 개 및 인간의 조직과 세포 균질물 내의 MGLL에 대한 화합물 1의 시험관내 효능

종	공급원	MGLL $IC_{50}$ ( $\mu\text{M}$ )
마우스	뇌*	0.027 ± 0.003
랫트	전전두엽 피질†	0.026 ± 0.006
개	전전두엽 피질†	0.012 ± 0.002
인간	PC3 세포†	0.014 ± 0.005
	전전두엽 피질†	0.021 ± 0.004
	재조합체‡	0.008 ± 0.005

[0168]

[0169] 약어: ABPP = 활성기반 단백질 프로파일링은 역학적으로 관련된 효소 부류와 반응하는 화학적 프로브를 사용하는 기능성 단백질 기법임;  $IC_{50}$  = 50% 억제를 나타내는 농도; MGLL = 모노아실글리세롤 리파제.

[0170]

추가 정보: 화합물 1 ( $0\text{--}10 \mu\text{M}$ )은 ABPP 분석 전에  $37^\circ\text{C}$ 에서 30분간 상기 열거한 공급원 물질과 함께 사전 항온 배양시켰다. 데이터는 수개의 독립적인 실험의 평균 ± 평균의 표준오차 (SEM)를 나타낸다: \*  $n=10$ , †  $n=3$ , ‡  $n=2$ .

[0171]

또한, 화합물 1의 활성은 질량 분광법 (MS) 기반의 2-AG 기질 분석법을 사용하여 인간의 뇌 조직 내에서 평가하였다. 인간의 대뇌 피질 샘플로부터 제조된 균질물에서, 화합물 1은 1.7 nM의  $IC_{50}$ 으로 2-AG의 AA로의 전환 중 94%를 억제하였다. 세포의 효능을 온전한 인간의 PC3 전립선암 세포 내에서 겔 기반의 ABPP에 의해 평가하였는

데, 여기서 화합물 1은 2.2 nM의 IC<sub>50</sub>으로 MGLL 활성을 억제하였다.

### [0172] 실시예 2. 생체내 약리학

#### A. MGLL 표적 결합, 2-AG 농도 및 화합물 1 농도 간의 관계

소분자에 의한 단백질 활성 부위의 점유 및 억제를 표적 결합(즉, 약물의 근단 마커 또는 약물이 얼마나 튼튼하게 표적과 상호작용하는지)이라 지칭한다. 화합물 1에 의한 MGLL의 표적 결합은 인간이 아닌 영장류에서는 PET를 사용하고 설치류 및 개에 대해서는 ABPP를 사용하여 측정하였다. MGLL의 표적 결합은 2-AG의 가수분해를 억제하여 조직의 2-AG 농도를 상승시키는데, 이는 MS에 의해 설치류의 조직과 체액 중에서 측정될 수 있다. 2-AG의 증가는 강화된 칸나비노이드 수용체의 신호전달과 생리학적 반응을 유도한다. 이러한 연구들의 목적은 동물에 있어서 화합물 1을 투여한 후 MGLL의 표적 결합, 2-AG 농도 및 화합물 1의 농도를 측정하는 것이다.

[0175] 붉은털원숭이의 뇌에서의 MGLL 표적 결합은 표지된 형태의 MGLL 억제제를 사용하여 평가하였다. 붉은털원숭이에서, 이 표지된 MGLL 억제제는 뇌 침투도 및 국소적 분포가 CB<sub>1</sub> 함유 뉴런에서 알려진 MGLL의 발현과 일치하는 것을 입증하였다. 붉은털원숭이 뇌에서 화합물 1에 의한 MGLL 점유는 기준점 및 다시 화합물 1을 투여한 후에 있어서 상기 표지된 MGLL 억제제 결합을 비교하는 차단 프로토콜을 사용하여 평가하였다. 단회 용량의 화합물 1의 IV 투여 (0.01-1 mg/kg, PET 트레이서 이전에 90분, 2마리의 동물)는 0.047 ± 0.025 mg/kg의 ED<sub>50</sub>으로 붉은털원숭이의 뇌에서 MGLL을 개입시켰다 (도 1 참조).

[0176] (효능을 위한 것이 아닌) 표적 결합을 위한 경구에 상당하는 ED<sub>50</sub> 용량은, 0.2의 분획 흡수 인자(20% 생체이용률)를 사용하는 단회 용량의 정맥내 투여로부터 계산하였다.

[0177] 화합물 1로 처리된 설치류의 조직과 세포에 대한 ABPP 분석으로 생체내 MGLL 억제의 직접적인 시각화 및 정량화가 가능하였다. 랫트에 대한 화합물 1의 단회 용량의 경구 섭식 (PO) 투여 (30 mg/kg 이하, 4시간, n=3-10, 4번의 독립적인 실험)은 0.6 mg/kg의 평균 ED<sub>50</sub>으로 뇌 내에서의 MGLL 활성을 억제하였다. MGLL 활성의 용량 의존적 억제는 랫트의 간 (0.1 mg/kg의 ED<sub>50</sub>), 심장 (0.08 mg/kg의 ED<sub>50</sub>) 및 PBMC (0.1 mg/kg의 ED<sub>50</sub>)에서도 관찰되었다.

[0178] MGLL의 억제는 설치류의 뇌 및 말초부에서 2-AG의 축적을 야기한다. 랫트 전뇌의 2-AG 농도는 화합물 1의 단회 경구 투여 (30 mg/kg 이하, 4시간, n=3-10, 3개의 독립적인 실험) 후에 대조군의 수준에 비해 ≥ 10배 증가하였으며, 이는 뇌의 MGLL 활성과 반비례 관계에 있다. 뇌의 2-AG 농도는 1.3 mg/kg의 평균 ED<sub>50</sub> 값으로 증가하였다. 2-AG 축적 (1.3 mg/kg의 ED<sub>50</sub>) 대 MGLL 억제 (0.6 mg/kg의 ED<sub>50</sub>)에 대한 감소된 효능은 2-AG 축적이 관찰되기 전에 약 50%까지의 MGLL 활성의 억제가 요구된다는 관측을 반영하는 것이다. 엔도칸나비노이드 아난다미드의 랫트 뇌에서의 수준은 화합물 1에 의해 증가되지 않았는데, 이는 이러한 농도들의 화합물 1이 주요 아난다미드 가수분해효소인 FAAH를 억제하지 않는다는 것을 의미하는 것이다. 랫트의 혈장 및 간에서의 2-AG의 농도는 화합물 1의 단회 경구 투여 후 각각 7배 및 대략 3배 내지 5배까지 증가하였다. 뇌, 간 및 혈액에서의 화합물 1의 농도는 화합물 1의 용량의 증가와 함께 증가되었으며, MGLL 억제 및 2-AG 농도와 분명히 관련이 있었다.

[0179] 화합물 1은 마우스에 있어서 MGLL 활성, 2-AG 농도 및 화합물 1 농도에 대해 유사한 용량 의존적 효과를 유도하였다. 단회 용량의 화합물 1의 PO 투여 (2-32 mg/kg, 4시간, n=3)는 마우스의 뇌와 간에서 각각 1.4 mg/kg 및 0.5 mg/kg의 ED<sub>50</sub> 값으로 MGLL 활성을 억제하였다. 마우스 뇌의 2-AG 농도는 화합물 1 처리 후 30배까지 증가하였다.

[0180] 고정 지수 상대적 스케일링(fixed exponent allometric scaling)을 사용하여, 랫트와 원숭이 ED<sub>50</sub> 데이터를 바탕으로 예측된 인간 경구 ED<sub>50</sub>에 상당하는 용량은 4.4 내지 8.6 mg 범위이다.

#### B. 시간의 경과에 따른 화합물 1의 농도, MGLL 억제 및 2-AG 농도, 및 MGLL 활성의 회복

[0182] 단회 용량의 화합물 1의 시간 경과에 따른 효과 (0.5-10 mg/kg, 투약 후 144시간 이하, n=3, 3개의 독립적인 실험)를 랫트에서 평가하였다. 랫트의 뇌에서, 화합물 1은 MGLL 활성에 대해 시간 의존적 효과를 나타내었다. 화합물 1의 화합물 농도는 MGLL 활성의 억제 및 2-AG의 수준과 명백히 상관관계가 있었다 (도 2A-C 참조). 투약 후 4시간째에 최대에 가까운 MGLL 억제 및 2-AG 축적이 관찰되었는데, 이는 행태적 연구를 위한 4시간 시점의 사용을 뒷받침하는 것이다.

- [0183] 랫트의 뇌에서 화합물 1을 제거한 후 (즉, 정량화의 한도 미만[BLQ]의 수준까지 제거), MGLL 활성은 시간당 약 2%의 평균 속도로 회복하였다 (도 2D 참조). 랫트의 뇌에서 MGLL 활성의 회복 속도는 랫트의 다른 조직 및 배양된 인간 세포 내에서의 공유적 MGLL 억제 이후 관찰된 것과 유사하다. 일단 랫트의 뇌에서 MGLL 활성이 처리전 활성의 약 50%까지 회복되면, 뇌의 2-AG 농도는 기준점 수준으로 회복되었다 (도 2B 참조).
- [0184] 마우스에서 단회 용량의 화합물 1 투여 후 뇌의 MGLL 활성, 2-AG 농도 및 화합물 1 농도에 대한 유사한 시간 의존적 효과가 관찰되었다.
- [0185] C. 설치류의 통증 모델에서의 효능
- [0186] 랫트의 포르말린 발 통증 유발 시험을 1차 전임상 모델로 사용하여 화합물 1에 대한 PK/PD 관계를 평가하여 인간 예측 투여량을 제공하였다. 상기 포르말린 발 통증 유발 시험은 뒷발에 포르말린을 국소 주입하여 유발된 통증 모델로서 통각수용기의 직접적 자극으로 인한 초기 반응과 염증 및 중추 감작화에 의해 유도된 지연 반응을 나타낸다. 화합물 1로 수행된 연구에서, 자동화 시스템을 사용하여 발을 훑는 행동의 지속 시간과 빈도를 점수화하여 통각을 관측하였다.
- [0187] 단회 용량의 화합물 1의 투여 (10 mg/kg 이하, PO, 시험전 4시간, n=10, 2개의 독립적인 실험)는 포르말린으로 통증을 유발시킨 랫트에 있어서 용량 의존적 항통각 효과를 유도하였고, 초기 (1상) 및 지연 (2상) 상 모두의 경우에 발을 훑는 행동을 감소시켰다 (도 3B 참조). 0.5 mg/kg의 2상 ED<sub>50</sub>을 사용하여 PK/PD 관계를 평가하였다. 신경병성 통증의 치료에 사용되는 임상적으로 유효한 진통제인, 단회 용량의 알파-2, 델타-1 칼슘 채널 차단제 프레가발린 (30 mg/kg, PO, n=10)으로 유사한 항통각 반응이 관찰되었다. 랫트의 포르말린 모델에 있어서 화합물 1에 대한 PK/PD 관계를 뇌 MGLL 활성 및 2-AG 농도와 함께 도 3A-D에 도시하였다. 이 관계는 화합물 1이 뇌에서 MGLL을 부분적으로 억제하여 뇌의 2-AG 농도를 준최대로 증가시키는 용량으로 랫트의 포르말린 시험에서 효능을 달성하고 있음을 입증한다. 랫트의 포르말린 시험의 2상에서 0.5 mg/kg의 ED<sub>50</sub>은 5 nM의 뇌의 화합물 1 농도, 7 nM의 혈액의 화합물 1 농도, 뇌 MGLL 활성의 약 40% 억제, 및 뇌의 2-AG 농도의 약 3배 증가에 해당하는 것이다.
- [0188] 랫트의 포르말린 모델에서 단회분 용량의 화합물 1의 투여 (0.5-10 mg/kg, 5일 QD, n=10)의 효과를 단일 연구에서 조사하였다. MGLL을 부분적으로 억제하는 용량 (1 mg/kg)에서의 화합물 1의 단회 및 반복 투여는 통증 행동을 유사한 정도까지 수치상으로는 감소시켰으나, 반복 투여군에서의 효과는 비히클파는 통계적으로 상이하였다.
- [0189] 랫트 포르말린 통각성 모델에서의 효능과 관련된 화합물 1 노출에 대한 ED<sub>50</sub>은 0.4 μM · hr이었다. 효능 (발을 훑는 통각적 행동) 및 (생체외 활성기반 단백질 프로파일링에 의한) 표적 결합을 위한 단회 경구 ED<sub>50</sub> 투여량은 유사한 정도였다. 통각적 효능을 위한 ED<sub>50</sub> 용량은 최소 효과 용량이기도 하였다. 랫트에서 ED<sub>50</sub> 용량, 및 20배 많은 경구 투여량 (포르말린 통증 유발 모델에서 평가된 가장 높은 용량의 화합물 1)에서, 관찰된 항통각 행동 이외에 드러난 행태적 또는 전위적 변화는 명백하지 않았다. 랫트 뇌의 2-AG 농도는 MGLL 활성이 약 40-50% 이상으로 억제되는 단 한번만 눈에 띄게 상승하였다.
- [0190] 실시예 3. 화합물 1을 사용한 랫트 PBMC 및 혈장 2-AG 수준에서의 MGLL 억제에 대한 측정
- [0191] 랫트에게 단회 PO 용량의 화합물 1 (30 mg/kg 이하, 4 h, n=2-3)을 투여하였다. 랫트 PBMC 내의 MGLL 활성은 0.07 mg/kg의 중간 유효량 (ED<sub>50</sub>)으로 용량 의존적으로 감소하였고, 혈장 2-AG 수준은 7배까지 증가하였다 (도 4A-B 참조). MGLL 활성을 PBMC 용해물에서 ABPP 분석에 의해 평가하였고, 혈장 2-AG 농도는 액체 크로마토그래피 텐덤 질량 분광기 (LC-MS/MS)에 의해 측정하였다.
- [0192] 실시예 4. 화합물 1을 사용한 인간 PBMC에서의 MGLL 억제에 대한 측정
- [0193] 인간 PBMC에서의 MGLL 활성은 ABPP 분석 (도 4A 참조)에 의하거나 또는 AA 생성물의 형성을 측정하는 질량 분광법 기반의 2-AG 기질 분석법 (도 5B 참조)에 의해 용이하게 평가될 수 있다. 2명의 건강한 인간 공여자로부터 수득한 인간 전혈에서 화합물 1의 항온배양 (0.0003-1000 nM, 30분, 37°C)은 단리된 PBMC 내의 MGLL 활성을 47 nM의 IC<sub>50</sub>으로 억제하였다 (도 5B 참조).
- [0194] 실시예 5. 캡슐 제제
- [0195] 화합물 1의 염산염은 2.14, 10.72 및 53.60 mg의 염산염 (각각 2, 10 및 50 mg의 화합물 1에 상당함)을 함유하는 분말 충전된 젤라틴 캡슐로 제제화된다 (염분요인 = 1.07). 상기 사용된 젤라틴 캡슐 켈은 크기 2이고 캡과

본체 모두의 색상은 스웨덴 오렌지색이다.

[0196] 캡슐 제제에 사용된 부형제는 하기와 같다: 미세결정질 셀룰로오스, 크로스카멜로오스 나트륨, 스테아린산마그네슘 (식물성) 및 젤라틴 캡슐 웰. 캡슐 웰은 젤라틴, 적색 산화철 및 이산화티탄으로 이루어진다. 모든 부형제들은 EP/USP/NF 규격을 충족한다.

[0197] 정합 위약 캡슐 (화합물 1 염산염 캡슐에 대한 위약)은 동일한 부형제를 포함한다. 위약 제제에 있어서, 화합물 1의 염산염은 미세결정질 셀룰로오스로 대체된다.

[0198] 안정성 연구들은 이러한 화합물 1의 염산염 캡슐이 40°C/75% 상대 습도 가속 저장 조건에서 2개월까지 안정하다는 것을 밝혀냈다. 추가의 안정성 연구들도 이러한 화합물 1의 염산염 캡슐이 40°C/75% 상대 습도 가속 저장 조건에서 6개월까지 안정하다는 것을 밝혀냈다. 장시간의 가속 저장 조건에서 대량 용기 (30 cc/45 cc의 병)에서의 안정성 연구는 1상 임상 시험과 동시에 수행한다.

[0199] 장시간의 가속 저장 조건에서 정합 위약 캡슐의 안정성 연구도 1상 임상 시험과 동시에 수행한다.

#### 실시예 6. 화합물 1의 염산염의 안전성, 내성, 약동학 및 약력학을 평가하기 위한 단회 및 다회분 용량 연구

[0201] 일반적 설계 및 방법론: 본 연구의 목적은 건강한 성인에 있어서 (화합물 1의 염산염의 캡슐로서 투여된) 화합물 1의 초기 안전성, 내성, 약동학 및 약력학을 평가하는 것이다. 본 연구의 1부에서, 개별 대상체들은 4번 이하의 치료 기간 내에 단회 경구 용량의 화합물 1의 염산염 (또는 정합 위약)을 투여받게 된다. 본 연구의 2부에서, 개별 대상체들은 14일 이하 동안에 매일 경구 용량의 화합물 1의 염산염 (또는 정합 위약)을 투여받게 된다. 본 연구의 데이터를 사용하여 차후 임상 연구를 위한 용량 투여 요법을 선택한다.

[0202] 본 연구는 건강한 성인 대상체에 있어서 단계적으로 상향되는 단회 경구 투여량 (1부, 패널 A 및 B) 및 단계적으로 상향되는 다회분의 일일 경구 투여량 (2부, 패널 C-G)의 화합물 1의 염산염에 대한 안전성, 내성, 약동학 (PK) 및 약력학 (PD)을 조사하기 위한 무작위 추출, 이중맹검, 위약 대조군 연구이다.

[0203] 1부에서, 패널 A 및 B는 번갈아 교대하는 방식으로 수행된 4번 이하의 치료 기간(1주기 내지 4주기) 내에 각각 8명의 건강한 남성 성인 대상체 (단계적으로 상향되는 단회 용량의 화합물 1의 염산염 또는 정합 위약을 각각 3:1 비율로 무작위로 투여받음)로 이루어진다. 화합물 1의 염산염의 약동학에 대한 고지방 아침식사의 효과는 패널 A에서 평가하였다.

[0204] 2부에서, 패널 C 내지 G는 각각 8명의 건강한 남성 성인 대상체 (화합물 1의 염산염 또는 정합 위약을 각각 3:1 비율로 무작위로 14일 이하 동안 1일 1회 투여받음)로 이루어진다. 2부에서, 패널들은 연속적으로 투약된다.

[0205] 이것은 인간에 있어서 화합물 1의 염산염에 대한 1상 평가이고, 해당 화합물의 약동학적, 약력학적 및 안전성 프로파일이 아직 평가되고 있는 점을 고려하였기 때문에, 이 프로토콜은 1상 임상 시험의 본래의 동적 특성을 설명하기 위해 다소 유통성을 가지고 작성하였다.

[0206] 목적:

[0207] 1부, 1차 목적: 건강한 남성 성인 대상체에게 단계적으로 상향되는 단회 경구 용량의 화합물 1의 염산염을 투여한 후 화합물 1의 안전성과 내성을 평가하기 위해.

[0208] 1부, 2차 목적: (1) 건강한 남성 성인 대상체에게 단계적으로 상향되는 단회 경구 용량을 투여한 후, 화합물 1의 염산염에 대한 예비적인 혈장 약동학 (예컨대,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-inf}$ ,  $t_{1/2}$ )을 수득하기 위해. 가설: 화합물 1의 염산염의 내성이 좋은 하나 이상의 단회 경구 용량에서, 화합물 1의 기하 평균  $AUC_{0-inf}$ 는  $0.4 \mu M \cdot hr$  이상이다. (2) 건강한 남성 성인 대상체에게 단계적으로 상향되는 단회 경구 용량을 투여한 후, 화합물 1의 염산염의 혈장 약동학에 대한 고지방 아침식사의 효과를 절식한 상태의 대상체와 비교하기 위해. 추정: 건강한 남성 성인 대상체에게 단회 용량의 화합물 1의 염산염을 경구 투여한 후, 화합물 1의 염산염의 혈장 약동학 (예컨대,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $AUC_{0-inf}$ )에 대한 표준화된 고지방 아침식사의 효과를 추정한다. (3) 건강한 남성 성인 대상체에게 단계적으로 상향되는 단회 경구 용량의 화합물 1의 염산염을 투여한 후, 원래 약물의 소변 배출에 대한 예비적인 데이터를 수득하기 위해.

[0209] 2부, 1차 목적: 건강한 남성 성인 대상체에게 14일 이하 동안 연속해서 다회분의 일일 경구 용량으로 투여된 화합물 1의 염산염의 안전성과 내성을 평가하기 위해.

[0210] 2부, 2차 목적: (1) 건강한 남성 성인 대상체에게 14일 이하 동안 연속해서 다회분의 일일 경구 용량의 화합물

1의 염산염을 투여한 후, 화합물 1의 염산염의 단회 용량과 정상 상태의 시간-혈장 농도 프로파일 및 약동학적 파라미터 값 (예컨대,  $C_{\max}$ ,  $T_{\max}$ ,  $AUC_{0-24h}$ ,  $AUC_{0-tau}$ ,  $t_{1/2}$ , 축적 비율)을 평가하기 위해. 가설: 화합물 1의 염산염의 내성이 좋은 하나 이상의 일일 경구 용량에서, 화합물 1의 정상 상태의 기하 평균  $AUC_{0-24h}$ 는  $0.4 \mu M \cdot hr$  이 상이다. (2) (측정된다면) 건강한 남성 성인 대상체에게 다회분의 일일 경구 용량의 화합물 1의 염산염을 투여 한 후, 원래 약물의 소변 배출에 대한 예비적인 데이터를 수득하기 위해.

[0211] 대상체의 수 (예정):

[0212] 1부: 18세에서 55세 사이의 16명의 건강한 성인 남성 대상체들이 본 연구의 1부에 등록한다. (화합물 1의 염산 염 또는 정합 위약을 무작위로 투여받은) 8명의 서로 다른 대상체들이 본 연구의 각 패널 (패널 A 및 B)에 참가 한다.

[0213] 2부: 18세에서 55세 사이의 40명 이하의 건강한 성인 대상체 (남성, 또는 비가임기의 여성)들이 본 연구의 2부에 등록한다. (화합물 1의 염산염 또는 정합 위약을 무작위로 투여받은) 8명의 서로 다른 대상체들이 본 연구의 각 패널 (패널 C 내지 G)에 참가한다.

[0214] 선정 기준:

[0215] A) 대상체가 연구 절차를 이해하고 서면 고지된 동의서를 제공함으로써 본 연구에 참가하는 것에 동의하는 경우

[0216] B) 1부: 대상체가 예비 연구/선별심사 방문시 18세에서 55세 사이의 남성인 경우

[0217] C) 2부: 대상체가 예비 연구/선별심사 방문시 18세에서 55세 사이의 남성, 또는 (생식 능력이 없는) 여성이고; 추가로:

[0218] (1) 대상체가 폐경후 여성인 경우: 예비시험(선별검사)시 폐경후 대상체는 1년 이상 월경이 없었고, 서류로 입증된 폐경후 별위 내의 여포 자극 호르몬 (FSH) 수준을 보유하는 경우.

[0219] (2) 대상체가 외과적으로 무균인 여성인 경우: 대상체는 자궁적출, 쌍방 난소적출, 또는 난관 결찰 후의 상태인 경우 (자궁적출은 서류가 준비되지 않은 경우에는 초음파 또는 다른 이미징 기법으로 확인될 수 있음. 난소적출 및 난관 결찰은 서류에 의해 확인되어야 함).

[0220] D) 대상체가 예비 연구/선별심사 방문시  $> 18$  내지  $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ 의 신체 질량 지수 (BMI)를 가지는 경우.  $BMI = \frac{\text{중량 (kg)}}{\text{높이 (m)}^2}$  (BMI는 가장 가까운 정수로 반올림해야 함).

[0221] E) 대상체가 예비 연구/선별검사시 및 연구 약물을 첫번째로 투여하기 전 24시간 이내에 수득된 병력, 건강 검진, 및 바이탈 사인 측정 및 실험실 안전성 시험을 기초로 양호한 건강 상태로 판단되는 경우.

[0222] F) 대상체가 예비 연구/선별검사시 및 연구 약물을 첫번째로 투여하기 전에 수행된 심전도검사 (ECG)에서 임상적으로 유의미한 비정상성이 없는 경우.

[0223] G) 대상체가 비흡연자이고/하거나 약 3개월 이상 동안 니코틴 또는 니코틴함유 제품 (예컨대, 니코틴 패치)을 사용하지 않은 경우.

[0224] H) 대상체가 연구 규정을 준수할 것임.

[0225] I) 1부: 대상체가 프로토콜이 규정한 고지방 아침식사를 섭취할 것임.

[0226] 배제 기준:

[0227] A) 대상체가 법적으로 동의할 수 있는 연령 미만인 경우.

[0228] B) 대상체가 임상적으로 유의미한 정신 질환 (극심한 정동 장애, 정신병적 성향 및 약물 유발성 정신병 포함)의 이력을 보유하고 있는 경우. 과거에 상황성 우울증 또는 불안감을 가지고 있던 대상체는 검사관의 재량으로 등록될 수 있음.

[0229] C) 대상체가 조현병, 주요 정동 장애, 또는 기타 정신병의 1급 가족력을 보유하고 있는 경우.

[0230] D) 대상체가 정신적으로 또는 법적으로 정상적인 생활을 영위하지 못하고, 예비 연구/선별검사 방문 시에 현저한 정서적 문제를 가지거나, 또는 연구의 수행 도중 정신적으로 무력화될 가능성을 가질 것으로 예측되는 경우.

[0231] E) 대상체가, 연구 검사관의 생각에 이들이 연구에 참가함으로써 본 연구의 결과를 혼란시킬 수 있거나 또는 대

상체에게 추가의 위해를 끼칠 수 있는 임의의 질병 이력을 보유하고 있는 경우.

- [0232] F) 대상체가 콕크로프트-골트(Cockcroft-Gault) 방정식을 기초로  $\leq 80 \text{ mL/분}$ 의 예상 크레아티닌 청소율 (CrCl)을 가지는 경우. 콕크로프트-골트 산출 대신에, 또는 이와 함께 24시간 소변 수집을 이용하여 측정된 실제 크레아티닌 청소율이 사용될 수 있음.  $72\text{--}79 \text{ mL/분}$ 의 범위 내 ( $80 \text{ mL/분}$ 의 10% 이내)의 실제 또는 산출된 크레아티닌 청소율을 갖는 대상체는 검사관의 재량으로 본 연구에 등록될 수 있음.
- [0233] 콕크로프트-골트 방정식:
- [0234]  $\text{CrCl} = (140\text{-연령 [yr]}) * (\text{체중 [kg]}) / (72\text{)혈청 크레아티닌 [mg/dL]})$
- [0235] 주: 여성 대상체에서는, 0.85를 곱하여 크레아티닌 청소율을 구한다.
- [0236] G) 대상체가 뇌졸중, 만성 발작, 또는 주요 신경계 질환의 이력을 보유하고 있는 경우.
- [0237] H) 대상체가 임상적으로 유의미한 내분비, 위장관, 심혈관, 말초 혈관, 혈액, 간, 면역, 신장, 호흡기, 또는 비뇨생식기 이상 또는 질환의 이력을 보유하고 있는 경우. 단순 신장 결석 (자연적 통과 및 지난 5년간 재발 없는 것으로 정의됨) 또는 소아 친식의 이력이 있는 대상체는 검사관의 재량으로 시험에 등록될 수 있음.
- [0238] I) 대상체가 적절히 치료된 국소 또는 동일계 비흑색종 피부암 (즉, 기저 세포암) 또는 자궁암을 제외하고, 임상적으로 유의미한 종양 질환의 이력을 보유하고 있는 경우.
- [0239] J) 대상체가 유의미한 다발성 및/또는 극심한 알레르기(예컨대, 음식, 약물, 라텍스 알레르기)의 이력을 보유하거나, 또는 처방 또는 비처방 약물 (마리화나 또는 기타 칸나비스 함유 약물 포함) 또는 음식에 대한 아나필락시스 반응 또는 유의미한 비내성을 보유했던 경우.
- [0240] K) 대상체가 대수술, 1 유닛 (대략 500 mL)의 혈액 손실이 있었거나, 또는 예비 연구/선별검사 방문 전 4주 이내에 또 다른 임상 시험에 참가하였던 경우. 상기 4주의 시간대는 마지막 시험의 투약 및/또는 이전 시험에서의 혈액 수집 및/또는 시험 약물과 관련된 부작용(AE)의 날짜로부터 현재 시험의 예비시험/선별검사 방문시까지임. 어떠한 시험 약물도 투여되지 않고 어떠한 침습적 처치도 수행되지 않은 임상 시험에 참가한 적이 있는 대상체에 있어서, 구간은 어떠한 구간 요건도 포함하지 않도록 수정될 수 있음.
- [0241] L) 대상체가 본 연구 과정 동안 (즉, 연구 후 방문시까지) (예비 연구/선별검사 방문 8주 이내에) 예방 백신을 투여받았거나, 또는 예방 백신 투여를 계획하였던 경우.
- [0242] M) 대상체가 연구 약물의 초기 용량을 투여하기 약 2주 전 (또는 5 반감기)부터 시작하여 (치료 기간들 사이에 휴약(washout) 구간을 포함하는) 연구 기간 전반에 걸쳐서 연구 후 방문시까지, 처방 및 비처방 약물 또는 한방 약제 (예컨대, 고추나물속(St. John's Wort) [하이페리쿰 퍼포라툼(Hypericum perforatum)])를 비롯한 임의의 약제의 사용을 삼가할 수 없었거나 또는 이를 기대하였던 경우. 허용되는 특정 약물은 있을 수 있음.
- [0243] N) 대상체가 하루에 알콜 음료 3잔 초과로 규정되는, 초과량의 알콜을 마시는 경우 (1잔은 대략 맥주 300 mL [10 온스], 와인 125 mL [4 온스], 증류주 25 mL [1 온스]에 상당함). 하루에 4잔 이하의 알콜 음료를 마시는 대상체는 검사관의 재량으로 등록될 수 있음.
- [0244] O) 대상체가 하루에 커피, 차, 콜라 또는 다른 카페인 음료 6잔 초과로 규정되는, 초과량의 카페인을 마시는 경우 (1잔은 대략 120 mg의 카페인에 상당함).
- [0245] P) 대상체가 현재 (예비 연구/선별검사 방문 약 3개월 이내로 규정됨) 임의의 불법 약물 (마리화나 포함)의 정기적인 사용자 ("기분전환용" 포함)이거나, 또는 예비 연구/선별검사 방문 약 6개월 이내에 약물(알콜 포함) 남용의 이력을 가지고 있는 경우.
- [0246] Q) 남성 대상체에 있어서: 대상체가 연구 약물의 첫번째 투여 시점으로부터 연구 약물의 마지막 투여 후 3개월 까지 여성 섹스 파트너와 콘돔 사용을 꺼리거나 사용할 수 없는 경우.
- [0247] R) 남성 대상체에 있어서: 대상체가 연구 약물의 첫번째 투여 시점으로부터 연구 약물의 마지막 투여 후 3개월 까지 정자 기증을 삼가기를 꺼린 경우.
- [0248] S) 대상체가 QT연장 증후군의 가족력이 있는 경우.
- [0249] T) 대상체가 (기준점에서 수득된 3개의 ECG의 평균을 기초로)  $> 450 \text{ msec}$ 의 QT 구간을 가지는 경우.
- [0250] U) 검사관이 해당 대상체가 연구에 안전하게 참가할 수 있는지에 대해 우려가 있거나, 여하의 이유로 검사관이

해당 대상체가 연구에 참가하는 것이 부적절하다고 생각하는 경우.

[0251] 연구 제품, 투여량 및 투여 방식: 연구 약물 제품, 화합물 1의 염산염, 캡슐 및 정합 위약은 제제화된 건조 분말 2-, 10- 및 50-mg (프리 베이스 당량)의 경구 투여용 캡슐로서 임상 연구 유닛으로 제공된다. 연구 약물은 적절히 라벨로 표시된 대량 포장용기로 임상 연구지로 제공한다. 그밖에 연구의 수행과 관련이 있지 않은 임상 연구지의 비맹검 약사 (또는 비맹검 약사의 직접적인 감독 하에 지정된 자)는 제공된 할당 스케줄에 따라 대상체 투여용의 맹검 연구 약물을 조제한다. 2부에서, 전체 투여 지속 기간 (즉, 14일) 동안 개별 대상체의 투여를 지원하기 위한 연구 약물은 비맹검 약사 (또는 비맹검 약사의 직접적인 감독 하에 지정된 자)에 의해 임상 연구지에서 재포장될 수도 있다. 이렇게 재포장된 맹검 임상용 공급 제품들은 임상 연구지에서만 대상체에게 투여된다.

[0252] 치료 기간:

[0253] 1부: 1부에서, 총 연구 참가일은 (28일의 선별검사 기간을 포함하여) 대략 84일이다. 1부의 치료 기간들 사이에는 최소 7일 이상의 휴약 기간이 있다.

[0254] 2부: 2부에서, 총 연구 참가일은 (28일의 선별검사 기간을 포함하여) 대략 56일이다.

[0255] 대조 요법, 투여량 및 투여 방식:

[0256] 1부: 패널 A 및 B에서, 각 대상체는 투약간 최소 1주의 휴약 구간으로 분리된 4번의 치료 기간 내에 단계적으로 상향되는 단회 경구 용량의 화합물 1의 염산염 또는 정합 위약을 투여받는다. 패널 A 및 B에서 연구 약물의 투약 간에는 최소 72시간의 기간을 둔다. 또한, 패널 B의 3주기와 패널 A의 4주기에서 투약을 진행하기 전에 선행 투여량의 안전성과 내성 데이터와 함께 이용 가능한 예비적인 약동학적 데이터를 평가하기 위해, 패널 B의 2주기와 패널 A의 3주기 사이에 최소 2주의 휴약기를 둔다. 모든 용량은 240 mL의 물과 함께 경구 투여된다. 물은 연구 약물을 투여하기 1시간 전 및 투여 후 1시간 동안은 제한된다. 각 치료 기간에서, 패널 A의 4주기 (음식 효과 치료 주기)를 제외하고는; 연구 약물은 (약 8시간 동안) 밤새 절식한 후 투여된다.

[0257] 패널 A: 대상체는 1주기 내지 4주기 내에 (음식과 함께) 2-, 18-, 100- 및 18-mg의 단회 용량의 화합물 1의 염산염 (n=6) 또는 정합 위약 (n=2)을 투여받는다. 2주기 및 4주기 (절식 대 섭식)에 대한 할당 스케줄은 각 치료 기간에서 동일한 대상체가 활성 약물 또는 정합 위약을 투여받도록 하기 위해 동일하다.

[0258] 패널 A의 4주기에서, 연구 약물은 고지방 아침식사를 한 후 투여된다. 상기 고지방 아침식사의 조성은 하기와 같다: 2개의 계란 후라이 또는 스크램블, 2줄의 베이컨, 버터 두 덩어리를 바른 2개의 토스트 조각, 4 oz (113 g)의 해시 브라운 (감자 튀김), 240 mL의 전유 (영양 성분: 지방 약 55.6 g, 탄수화물 55 g, 단백질 31.1 g; 총 칼로리 = 지방 500.4, 탄수화물 220, 단백질 124.4). 이러한 음식-효과 치료 기간에서, 대상체는 연구 약물 투여 전 약 8시간 동안 물을 제외하고 모든 음식과 음료를 끊기도 있다. 그러나, 연구 약물 투여 약 30분 전에 대상체는 상기 기술한 고지방 아침식사를 먹기 시작한다. 이 식사는 20분의 시간에 걸쳐 전부 먹어야 한다. 식사를 한지 약 10분 후, 대상체는 약 240 mL의 물과 함께 그들의 해당 연구 약물 용량을 투여받고, 물은 연구 약물 투여 후 추가로 1시간 동안 제한된다.

[0259] 패널 B: 대상체는 1주기 내지 4주기 내에 6-, 50-, 200- 및 400-mg의 단회 용량의 화합물 1의 염산염 (n=6) 또는 정합 위약 (n=2)을 투여받는다.

[0260] 1부 (패널 A 및 B)에서의 용량 증가에 대한 화합물 1의 염산염의 권고 투여량은 표 2에 제공되어 있다.

## 표 2

패널: a), b), c)	1 주기	2 주기	3 주기	4 주기
패널 A	2 mg	18 mg <sup>d)</sup>	100 mg	18 mg (섭식) <sup>e)</sup>
패널 B	6 mg	50 mg	200 mg	400 mg

[0262] <sup>a)</sup> 대상체는 단회 경구 용량의 화합물 1의 염산염 (n=6) 또는 정합 위약 (n=2)을 무작위로 투여받음.

[0263] <sup>b)</sup> 서로 다른 대상체들이 각 패널에 참가함.

- [0264] <sup>c)</sup> 언급된 투여량 c는 이전 패널 또는 치료 주기의 안전성, 내성 및/또는 약동학적 데이터에 대한 평가를 바탕으로 하향 조정될 수 있음.
- [0265] <sup>d)</sup> 패널 A 대상체에 있어서, 4주기에서 지정된 치료는 2주기에서와 동일하여 동일한 대상체가 이를 두 치료 주기 내에 위약을 투여받는다.
- [0266] <sup>e)</sup> 고지방 아침식사와 함께 투여될 화합물 1의 염산염으로; 화합물 1의 염산염의 용량은 2주기에 투여받은 용량을 기준으로 대상체별로 반복된다.
- [0267] 여기에 제안된 투여량은 선행 패널 또는 주기의 예비적인 약동학적, 안전성 및 내성 데이터를 바탕으로 하향 조정될 수 있다는 점을 유의한다.
- [0268] 본 연구에서 대상체의 예비적인 약동학적 데이터는 더 높은 투여량으로 용량 증가를 안내한다. 약동학적 휴지기는, 패널 A의 3주기에서 추가의 용량 증가 전에 안전성 및 내성 데이터와 함께 이용가능한 약동학적 데이터를 평가하기 위해, 패널 B의 2주기 이후에 발생한다. 예정된 투여량도 선행 패널 또는 치료 주기의 안전성, 내성 및/또는 약동학적 데이터에 대한 평가를 바탕으로 하향 조정될 수 있다.
- [0269] 2부: 패널 C 내지 G에서, 각 대상체는 14일 이하 동안 일일 경구 용량의 화합물 1의 염산염 또는 정합 위약을 투여받는다. 모든 용량은 240 mL의 물과 함께 경구 투여된다. 물은 연구 약물을 투여하기 1시간 전 및 투여 후 1시간 동안은 제한된다. 2부는 단지 일단 예비적인 약동학적, 안전성 및 내성 데이터가 1부의 패널 A 3주기로부터 이용가능하기만 하면 시작된다 (100 mg의 용량). 2부의 첫 패널 (즉, 패널 C)에서의 투약 전에, 용량 선택 메모/중간 보고서를 검사관 및 윤리 심의 위원회(Ethics Review Committee, ERC)/기관 생명윤리 심의 위원회(Institutional Review Board, IRB)에 보고한다. 패널 C에서의 투약은 ERC/IRB로부터 패널 C에 대해 선택된 투여량에 대한 승인을 받을 때까지 진행하지 않는다. 패널들은 연속적으로 수행된다: 후속 패널에서의 투약은 선행 패널의 투약 상의 안전성 및 내성 데이터에 대한 예비 평가가 평가된 후에만 비로소 시작한다 (패널 D, E, F 및 G에서의 첫번째 투여와 패널 C, D, E 및 F에서의 마지막 투여 사이에 각각 1주 이상). 각 치료 주기에서, 연구 약물은 (약 8시간 동안) 밤새 금식한 후 투여된다.
- [0270] 패널 C: 대상체는 14일 이하 동안 일일 경구 10-mg 용량의 화합물 1의 염산염 (n=6) 또는 정합 위약 (n=2)을 투여받는다.
- [0271] 패널 D: 대상체는 14일 이하 동안 일일 경구 20-mg 용량의 화합물 1의 염산염 (n=6) 또는 정합 위약 (n=2)을 투여받는다.
- [0272] 패널 E: 대상체는 14일 이하 동안 일일 경구 40-mg 용량의 화합물 1의 염산염 (n=6) 또는 정합 위약 (n=2)을 투여받는다.
- [0273] 패널 F: 대상체는 14일 이하 동안 일일 경구 80-mg 용량의 화합물 1의 염산염 (n=6) 또는 정합 위약 (n=2)을 투여받는다.
- [0274] 패널 G: 대상체는 14일 이하 동안 일일 경구 160-mg 용량의 화합물 1의 염산염 (n=6) 또는 정합 위약 (n=2)을 투여받는다.
- [0275] 본원에 제안된 투여량은 선행 패널 또는 주기의 예비적인 약동학적, 안전성 및 내성 데이터를 바탕으로 하향 조정될 수 있다는 점에 유의한다.
- [0276] 모든 단회 투여량 (즉, 1부에서의 모든 투여량)에 있어서, 그리고 2부에서 투여된 첫번째 (1일째) 및 마지막 (14일째) 용량에 있어서, 모든 대상체들은 투약후 최소 약 4시간 동안 금식한다 (투약 후 1시간부터 허용되는 물은 제외함). 표준화된 점심식사는 투약 후 약 4시간 후, 표준화된 저녁식사는 투약 후 약 10시간 후에 제공되고, 간식은 투약 후 7시간과 13시간 후 제공될 수 있다. 본 연구의 목적상, "표준화된" 이라는 말은 칼로리 함량과 조성이 치료 주기 및 패널에 걸쳐 유사해야 한다는 것을 의미한다. 투약하지 않는 날 (1부) 및 투약하지 않는 날과 2일 내지 13일째의 투약일 (2부)에 있어서, 식사는 표준화될 필요는 없다.
- [0277] 2부 (패널 C 내지 G)에서의 용량 증가에 대한 화합물 1의 염산염의 권고 투여량은 표 3에 제공되어 있다.

표 3

a), i), ii) 패널:	패널 C	패널 D	패널 E	패널 F	패널 G
화합물 1의 염산염의 투약량	10 mg	20 mg	40 mg	80 mg	160 mg

[0278]

[0279] <sup>a)</sup> 대상체는 단회 경구 용량의 화합물 1의 염산염 (n=6) 또는 정합 위약 (n=2)을 무작위로 투여받음.

[0280]

<sup>i)</sup> 서로 다른 대상체들이 각 패널에 참가함.

[0281]

<sup>ii)</sup> 언급된 투여량은 이전 패널 또는 치료 주기의 안전성, 내성 및/또는 약동학적 데이터에 대한 평가를 바탕으로 하향 조정될 수 있음.

[0282]

평가 기준:

[0283]

약동학/약력학:

[0284]

\* 화합물 1의 혈장 및 소변 농도의 측정을 위한 혈액 및 소변

[0285]

소변은 정량적 대사물 특성화를 위해 분석될 수 있다.

[0286]

1부에서, 소변의 화합물 1의 농도를 측정하기 위한 소변 샘플은 1부의 선택된 치료 주기에서 투약 전, 및 투약 후 48시간까지 적절히 (최고 예상 투약량 (SAD)에서, 그리고 하나의 치료 주기에서만) 수집한다.

[0287]

소변 샘플은 각 치료 패널의 14일째에 연구 약물을 마지막으로 투여한 후 48시간까지 수집하였다 (2개의 수집 분액: 0~24h 및 24~48h). 화합물 1의 정량화와 소변 배출의 특성화, 및 잠재적으로는 정량적 대사물 특성화를 위한 이들 소변 샘플에 대한 분석은 1부의 예비적인 소변 PK 데이터를 기초로 결정한다. 이를 1부의 소변 PK 데이터를 바탕으로, 2부에서 수집한 소변 PK 샘플을 모두 또는 일부 분석하거나, 또는 전혀 분석하지 않는다. 또한, 예비 데이터를 기초로, 차후 패널에서의 소변 수집은 중단될 수 있다. 필요하다면, 그리고 검출의 민감도를 증가시키기 위해, 주어진 패널에서 대상체의 소변 샘플은 분석 전에 대량수집할 수 있다.

[0288]

안전성: 화합물 1의 염산염의 안전성 및 내성은 부작용에 대한 임상적 평가에 의해, 바이탈 사인, 건강 검진, 체중, 신경학적 검사, 12-유도(lead) 심전도 (ECG)의 반복 측정에 의해, 그리고 표준 임상 실험실 안전성 시험 (혈액학, 화학, 및 소변검사)에 의해 모니터링한다.

[0289]

부작용 조사는 0시간 (투약 전), 및 연구하는 동안 각 방문시, 연구 후 방문시까지 (연구 약물의 마지막 투약 후 14일 이상) 수행한다.

[0290]

통계적 방법:

[0291]

샘플 크기/검정력: 초기의 인간 안전성 연구를 위한 샘플 크기는 통상적인 수치를 기초로 제한되어 선택된다. 부작용 발생 비율의 비교를 위한 검정력 계산은 너무 부정확하여 임상적으로 의미가 없는데, 이는 실제 발생 비율이 대략적으로도 알려져 있지 않기 때문이다. 그러나, 부작용이 1% 또는 10%의 비율로 발생한다면, 해당 용량을 투여받은 6명의 대상체 중에서 이러한 부작용을 관찰할 확률은 각각 6% 또는 47%이다. 지정된 용량에서 6명의 대상체 중 어느 한 대상체에서도 주어진 유형의 AE가 관찰되지 않는 경우에는, 80% (90%) 신뢰도에서, 그 용량에서 부작용의 실제 발생률은 기껏해야 24% (32%)이다.

[0292]

무작위 추출: 대상체는 컴퓨터로 생성된 무작위 코드에 따라 한 관찰군 내에서 무작위 추출된다.

[0293]

통계적 방법:

[0294]

PK: 기술적 통계는 치료 (1부) 및 치료와 날짜 (2부)에 의해 제공된다. 최소값, 중앙값, 최대값 및 CV는 모든 PK 파라미터에 대해 제공된다. 원 스케일을 기준으로 한 산술 평균 및 표준편차는 AUC 및 Cmax에 대해 제공된다. 또한, AUC 및 Cmax의 백분율 CV도 제공되어 하기 식에 따라 계산된다:  $100 \times \text{sqrt}(\exp(s2) - 1)$  ( $s2$ 는 자연 로그 스케일에 대해 관찰된 분산임). 조화 평균 및 짹나이프 SD는 반감기를 위해 제공된다. 정상 상태 까지의 시간, 및 PK 선형도의 평가는 탐색적인 방식으로 평가된다.

[0295] 약력학:

[0296] 1부

[0297] 단회 용량의 2-AG 농도와 MGLL TE 백분율을 기술적 통계를 사용하여 시점과 치료에 의해 열거하여 개괄한다. 각 대상체 및 각 기준점 후의 시점에 대해서, 기준점의 백분율을 계산한다. 기준점은 각 주기의 시험 치료 전 마지막 샘플 내에서의 수준으로 정의된다. 기준점의 백분율은 로그 스케일의 요약 통계량의 역변환을 통해 산출한다. 다른 PD 판독도 유사하게 개괄될 수 있다.

[0298] 2부

[0299] 다회분 용량의 2-AG 농도와 MGLL TE 백분율을 기술적 통계를 사용하여 날짜와 치료에 의해 열거하여 개괄한다. 각 대상체 및 각 기준점 후의 시점에 대해서, 기준점의 백분율을 로그 스케일의 요약 통계량의 역변환을 통해 산출한다. 다른 PD 판독도 유사하게 개괄될 수 있다.

[0300] 1부 (단일 용량 상승, 패널 A 및 B) 결과

[0301] 17명의 건강한 남성 대상체가 1부에서 1회 이상의 연구 약물의 용량을 투여받았다. 금식 상태에서 투여된 경우, 200 mg 이하의 단회 경구 용량의 화합물 1 HCl은 어떠한 바이탈 사인, 실험실 안전성, 또는 중요한 심전도 결과와도 관련이 없었다.

[0302] 화합물 1의 혈장 농도는 2-mg 용량 수준에서 검출가능하였고, 용량이 증가하면서 증가하였다. 예비적인 평균 PK 데이터의 개요를 표 4에 나타내었다. 투여된 최고 용량 수준 (200 mg)에서, 평균  $C_{max}$  = 109 ng/mL, 평균  $T_{max}$  = 3.0 hr, 중앙값  $t_{1/2}$  = 3.61 hr 및 평균  $AUC_{inf}$  = 766 ng · hr/mL이었다.

#### 표 4

투약량 (mg)	$C_{max}$ (ng/mL)*	SD $C_{max}$	$T_{max}$ (hr)*	SD $T_{max}$	$AUC_{inf}$ (hr · ng/mL)*	SD $AUC_{inf}$	$T_{1/2}$ (hr) <sup>#</sup>
2	2.90	1.15	1.50	0.54	15.9	5.18	1.51
6	10.2	5.33	1.67	0.51	47.0	7.83	2.23
18	23.5	14.7	2.00	1.1	109	75.2	3.02
50	59.8	19.5	1.80	0.44	296	121	3.44
100 (A3)	45.7	40.0	3.17	2.56	289	185	5.82
100 (B4)	76.0	41.7	1.83	0.40	512	355	3.76
200	109	62.9	3.00	2.45	766	383	3.61

[0303]

\*평균; <sup>#</sup>중앙값; A3 = 패널 A, 3주기; B4 = 패널 B, 4주기; SD = 표준편차

[0305] 표 4에 나타난 것과 같이, 100 mg의 용량이 투여된 두 치료 주기 (패널 A, 3주기; 패널 B, 4주기)에 대한 혈장 PK 파라미터 값의 평균과 SD에서는 차이가 있었다: A3 주기에 대한 값은 B4 주기에 대한 값보다 작았고, 본 연구의 1부에서 금식 상태에서 투여된 모든 다른 용량들에 대해 관찰된 용량과 관련된 증가와도 일치하지 않았다. 하기와 기술된 바와 같이, 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC) MGLL 표적 결합 (TE) 데이터는 A3 및 B4 주기에서 유사한 TE를 나타냈는데, 이는 50 mg의 용량이 투여된 B2 주기에서의 것보다 크고 완전히 다른 것이었다. 이들 데이터는 A3 주기에 대한 혈장 PK 데이터가 예외적인 것이라는 점을 시사하고 있다. 이들 PK 샘플의 생분석과 관련된 실험실 절차에 대한 평가는 이 명백한 변칙성에 대한 이유를 밝혀내지 못했기에, 완벽을 기하도록 양 치료 주기에 대한 값을 모두 여기에 기록하였다.

[0306] MGLL 표적 결합 (TE)으로도 지칭되는, 화합물 1 매개된 MGLL의 억제의 용량 및 시간 의존성을 탐색적 방식으로 평가하기 위해, 말초 혈액 단핵 세포 (PBMC) 분액을 대상체로부터 수집하였다. 선택된 치료 주기의 예비 데이터를 도 6에 나타내었는데, 여기서 MGLL의 활성은 가수분해 분석에 의해 PBMC 분획물 중에서 분석하였고, 상기 분

석에서는 외인성 2-아라키도닐글리세롤(2-AG)을 PBMC 펠렛에 첨가하고 아라키돈산(AA)의 생성을 질량 분광법에 의해 정량화하였다. 기준점 (즉, 투약 전)에서의 가수분해 활성을 100%로 설정한다. MGLL의 억제는 여기에 나타낸 바와 같이 시간 및 용량 의존적인 방식으로 2-AG의 가수분해를 감소시킨다. MGLL은 이러한 조건 하에서의 대부분의 2-AG 가수분해에 대해서는 설명하지만, MGLL 의존성 성분이 존재하여 그 크기는 초과량의 화합물 1과 함께 사전에 항온배양된 PBMC 펠렛 중에서의 2-AG의 가수분해를 나타내는 최대 TE 선에 의해 그래프 상에 나타나 있다.

[0307] 도 6에 나타난 바와 같이, 화합물 1 HCl의 경우 투여는 MGLL의 가수분해 활성에 대한 시간 및 용량 의존적 억제와 관련이 있다. 50 mg 투약 후, MGLL 활성의 평균 최대 억제는 투약 후 약 2시간 후에 나타난 반면, 100 mg 및 200 mg 투약 후에는 평균 최대 억제는 각각 약 4-8시간 및 8시간 후에 나타났다. 200 mg 용량의 화합물 1 HCl은 투약 후 약 8시간 후에 PBMC에서 완전한 MGLL의 억제와 관련이 있었고, 이후 기준 활성으로 점진적으로 회복하였다. 50 mg 용량의 화합물 1 HCl은 총 PBMC 2-AG 가수분해 활성에서 약 46%의 평균 최대 감소와 관련이 있었는데, 이는 상기 용량 투여 후 약 54%의 MGLL의 평균 최대 억제에 상응하는 것이다.

[0308] 2부 (다중 용량 상승, 패널 C-D) 결과

[0309] 패널 C (10 mg QD x 14일) 또는 패널 D (20 mg QD x 14일)에서 임의의 대상체에 대한 중단을 초래하는 부작용은 없었고, 바이탈 사인, 실험실 시험 값, 또는 ECG에서 임상적으로 유의미한 변화도 없었다.

[0310] 패널 C 및 D에 있어서, 투약 1일과 13일째에 측정된 화합물 1의 평균 혈장 PK 프로파일을 도 7과 도 8에 각각 나타내었다. 이들 부분적 패널의 예비적인 PK 데이터는 패널 C와 D에 있어서 각각 ~1.2와 ~1.7의 화합물 1의 혈장  $AUC_{0-24h}$  축적 비율 (13일째/1일째) 및 ~1.2와 ~1.2의 혈장  $C_{max}$  축적 비율 (13일째/1일째)을 나타내었다. 2부에서 모든 일일 용량의 연구 약물은 금식 상태에서 투여하였다.

[0311] 패널 C 및 D (각 두 패널당 7명의 대상체)에서 투약을 완료한 14명의 대상체의 예비적인 바이오마커 (2-AG의 PBMC 매개된 가수분해에 의해 측정된 PBMC MGLL 표적 결합) 데이터를 각각 도 9, 도 10 및 도 11에서 위약 투여자 (패널 C와 D 병합), 화합물 1 HCl 10 mg QD (패널 C) 및 20 mg QD (패널 D)에 대한 관련 예비 PBMC 표적 결합 데이터와 함께 나타내었다. 부분적으로 완료된 패널의 이들 예비 데이터는, 20 mg의 화합물 1 HCl의 일일 용량 투여 후 14일 후에 PBMC 내의 MGLL이 24시간의 투약 구간의 마지막에 실질적으로 억제된 상태였다는 것을 시사하고 있다 (도 11). 10 mg QD 용량에서, 투약 구간의 마지막에서의 MGLL 평균 억제는 투약일 1일째와 14일째에서와 유사한데, 이는 10 mg QD로 화합물 1 HCl을 투약한 후 24시간까지 MGLL 가수분해 활성이 완전히 회복될 수 있음을 시사하는 것이다 (도 10).

[0312] 실시예 7. 위장 적응 및 영양분 용적 허용(Nutrient Volume Tolerance)에 대한 화합물 1 염산염의 효과의 단회 용량, 무작위 추출, 위약 대조군의 2주기 교차 연구

[0313] 본 연구의 1차적 목적은 기능성 소화불량 (FD)이 있는 환자에 있어서 위장 적응에 대한 화합물 1 HCl의 효과를 평가하는 것이다.

[0314] \* 위약과 비교하여 영양분 용적 허용에 대한 화합물 1 HCl의 효과를 평가하고;

[0315] \* FD 대상체에서 화합물 1 HCl의 안전성 및 내성에 대해 평가하며;

[0316] \* 화합물 1 HCl의 혈장 농도 (예컨대,  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-4}$ ,  $AUC_{0-24}$ ) 및 말초 혈액 단핵 세포(PBMC) 내의 모노아실글리세롤 리파제 (MGLL) 효소 활성과 관련된 IGP, 영양분 용적 허용, 포만감 (포만감 척도, 부록 F) 및 상복부 증상 (상복부 증상에 대한 VAS, 부록 G)에서의 변화를 평가한다.

[0317] 환자: 18세 내지 65세의 기능성 소화불량 및 이전에 확인된 위장 적응 이상이 있는 12명의 성인 남성 또는 여성 환자들이 등록될 것이다.

[0318] 기준:

[0319] 선정 기준:

[0320] \* 환자가 로마 기준 III (부록 E)에 정의된 기능성 소화불량이 있는 경우. 환자는 최근 3개월 동안 불편한 식후 포만감의 주증상 또는 조기 포만감을 가져야함과 함께, 선별검사 전 적어도 6개월 전에 증상의 개시가 있어야 하고, 이들 증상을 설명할 수 있는 장기, 대사 또는 전신 질환이 없어야 함.

[0321] \* 환자가 임상 연구시 바로스탯(barostat) 검사, 위내압 측정을 이용하는 영양분 용적 허용 검사를 바탕으로,

또는 기타 유사한 평가들에 의해 위장 적응 이상의 증거를 가지는 경우. 이러한 이상에 대한 증거는 기록될 것임.

- [0322] \* 환자의 로마 설문지 III 결과가 공존하는 상복부 통증 및/또는 상복부 쓰림의 강렬함이 있을 수는 있지만, 식후 포만감 또는 조기 포만감의 평가에서보다 덜하거나 동일한 강도를 가진다고 나타내는 경우 (즉 상복부 통증 및 쓰림은 환자의 기능성 소화불량의 두드러진 증상은 아님).
- [0323] \* 최근 8주간에 걸쳐 위식도 역류 (예컨대 가슴쓰림, 생목오름)의 증상에 대한 환자의 기억에 가벼운 강도의 가슴쓰림 또는 생목오름이 주당 2회 이내로 있었던 경우 (역류 질환 설문지 (RDQ)가 이를 증상을 수집할 것임).
- [0324] \* 환자가 각 치료 주기 전에 적어도 2주 동안 장 운동에 영향을 미치는 특정 약물을 중단할 의지가 있는 경우. 제한된 약물로는 오피오이드 (예컨대 로페라미드), 도파민 길항제 (예컨대, 메토클로프라미드, 돔페리돈, 알리자프리드), 기타 위장운동 촉진제 (예컨대, 시사프리드, 테가세로드), 산 분비제 (예컨대, H<sub>2</sub> 길항제 및 오메프라졸, 에소메프라졸, 란소프라졸, 판토프라졸과 같은 양성자 펌프 억제제) 및 에리트로마이신을 포함함.
- [0325] \* 환자가 연구 절차를 이해하고 서면 고지된 동의서를 제공함으로써 본 연구에 참가하는 것에 동의하는 경우.
- [0326] \* 환자가 예비 연구/선별심사 방문시 18세에서 55세 사이의 남성 또는 여성으로서, 추가로:
- [0327] \* 대상체가 남성인 경우, 그가 연구 약물의 첫번째 투여 시점으로부터 연구 약물의 마지막 투여 후 3개월 동안 여성 섹스 파트너와 콘돔 사용을 하려는 경우.
- [0328] \* 대상체가 연구 약물의 첫번째 투여 시점으로부터 연구 약물의 마지막 투여 후 3개월 동안 정자 기증을 삼가려는 경우.
- [0329] \* 대상체가 폐경후 여성인 경우: 예비 연구/선별검사 방문시 대상체가 1년 이상 월경이 없었고, 서류로 입증된 폐경후 범위 내의 여포 자극 호르몬 (FSH) 수준을 보유하는 경우.
- [0330] \* 대상체가 외과적으로 무균인 여성인 경우: 대상체는 자궁적출, 쌍방 난소적출, 또는 난관 결찰 후의 상태인 경우 (자궁적출은 서류가 준비되지 않은 경우에는 초음파 또는 다른 이미징 기법으로 확인될 수 있음. 난소적출 및 난관 결찰은 서류에 의해 확인되어야 함).
- [0331] \* 대상체가 가임기의 여성 (WOCBP)이고, 그녀가 선별검사 시점으로부터 마지막 연구 방문시까지 살정제와 함께 자궁 캡, 살정제와 함께 다이아프램, 살정제와 함께 콘돔, 또는 자궁내 장치 (IUD)를 포함할 수 있는 장벽 피임법 중 2가지의 방법을 사용할 것에 동의하는 경우. 또한, WOCBP는 선별검사시 및 연구 약물로 투약하기 전에 음성 반응의 소변 임신 검사 결과를 나타낼 것임. 주사용 피임약, 이식용 피임약, 약제처리된 고리 피임기구 또는 경구 피임법을 사용하는 WOCBP도 참가할 수는 있지만, 살정제와 함께 자궁 캡, 살정제와 함께 다이아프램, 살정제와 함께 콘돔과 같은 장벽 피임법 중 하나의 방법을 사용해야만 함.
- [0332] \* 환자가 예비 연구/선별심사 방문시  $> 18$  내지  $\leq 30 \text{ kg/m}^2$ 의 신체 질량 지수 (BMI)를 가지는 경우.
- [0333] \*  $BMI = \frac{\text{체중(kg)}}{\text{키(m)}^2}$  (BMI는 가장 가까운 정수로 반올림해야 함).
- [0334] \* 환자가 예비 연구/선별검사시 및 연구 약물을 첫번째로 투여하기 전 24시간 이내에 수득된 병력, 건강 검진, 바이탈 사인 측정 및 실험실 안전성 시험 (실험실 결과의 해석에 대한 부록 B 참조)을 기초로 관리되지 않은 유의미한 질병 또는 장애를 가지지 않는 것으로 판단되는 경우.
- [0335] \* 환자가 예비 연구/선별검사시 및 연구 약물을 첫번째로 투여하기 전에 수행된 ECG에서 임상적으로 유의미한 비정상성이 없는 경우.
- [0336] \* 환자가 비흡연자이거나 또는 하루에 2개피 이하를 이용하는 사교적 흡연가이고, 연구 절차의 종료시 해산때까지 임상 연구 유닛에게 보고하기 전에 흡연 및 니코틴 함유 제품을 삼가려는 의지가 있는 경우.
- [0337] \* 환자가 연구 규정을 준수할 의지가 있는 경우.
- [0338] \* 환자가 영양분 용적 허용 시험을 받으려는 의지가 있는 경우.
- [0339] 배제 기준:
- [0340] \* 환자가 법적으로 동의할 수 있는 연령 미만인 경우.
- [0341] \* 임신 또는 수유 중인 여성 환자의 경우

- [0342] \* 환자가 임상적으로 유의미한 정신 질환 (극심한 정동 장애, 불안 장애, 외상후 스트레스 장애, 정신 장애 또는 약물 유발성 정신병 포함)의 이력을 보유하고 있는 경우. 과거에 불안성 또는 우울성과 함께 적응 장애를 가지고 있던 대상체는 검사관의 재량으로 등록될 수 있다.
- [0343] \* 환자가 조현병, 극심한 정동 장애, 극심한 불안 장애 또는 기타 정신병의 1급 가족력을 보유하고 있는 경우.
- [0344] \* 환자가 SSRI, SNRI, 삼환계 항우울제, 또는 비전형 항우울제 약물, 예컨대 부프로페온, 미르타자핀, 트라조돈 또는 아고멜라틴을 비롯한 항우울제를 복용하는 경우. 불안을 이유로 이러한 약물 또는 기타 유형의 약물을 복용하는 환자도 배제된다. 6개월 이상 전에 항우울제를 중단한 환자는 검사관의 재량으로 등록될 수 있다. 가바펜틴 또는 프레가발린 또는 부스피론을 복용하는 환자도 배제된다.
- [0345] \* 환자가 정신적으로 또는 법적으로 정상적인 생활을 영위하지 못하고, 예비 연구/선별검사 방문 시에 현저한 정서적 문제를 가지거나, 또는 연구의 수행 도중 정신적으로 무력화될 가능성을 가질 것으로 예측되는 경우.
- [0346] \* 환자가, 연구 검사관의 생각에 이들이 연구에 참가함으로써 본 연구의 결과를 혼란시킬 수 있거나 또는 대상체에게 추가의 위해를 끼칠 수 있는 임의의 질병 이력을 보유하고 있는 경우.
- [0347] \* 환자가 위장관 수술을 받은 경우. 예비 연구/선별검사 방문 전 1년 이상 전에 맹장 수술을 받은 자들은 참가 할 수 있다.
- [0348] \* 환자가 최근 3개월 이내에 임의의 급성 위장관 질병이 있었던 경우.
- [0349] \* 환자가 콕크로프트-골트 방정식을 기초로  $\leq 80 \text{ mL/분}$ 의 예상 크레아티닌 청소율 ( $\text{CrCl}$ )을 가지는 경우. 콕크로프트-골트 산출 대신에, 또는 이와 함께 24시간의 소변 수집을 이용하여 측정된 실제 크레아티닌 청소율이 사용될 수 있다.  $72-79 \text{ mL/분}$ 의 범위 내 (즉,  $80 \text{ mL/분}$ 의 10% 이내)의 실제 또는 산출된 크레아티닌 청소율을 갖는 대상체는 검사관의 재량으로 본 연구에 등록될 수 있다.
- [0350] 콕크로프트-골트 방정식:
- $$\text{CrCl} = (140-\text{연령 [yr]}) * (\text{체중 [kg]}) / (72\text{혈청 크레아티닌 [mg/dL]})$$
- [0351] 여성 대상체에서는, 0.85를 곱하여 크레아티닌 청소율을 구한다.
- [0353] \* 대상체가, 이에 제한되지는 않지만, 발작 장애, 간질, 뇌졸중, 신경 질환, 인지 장애, 장시간의 의식 소실 (>10분)이 있는 두부 외상 또는 편두통을 비롯한 활성 신경계 질환 또는 신경계 질환의 전력을 가지고 있는 경우.
- [0354] \* 환자가 연구 약물의 초기 용량을 투여하기 약 1주 전부터 시작하여 (치료 주기들 사이에 휴약 구간을 포함하는) 연구 기간 전반에 걸쳐서 제2 치료 주기시까지, 처방 및 비처방 약물 또는 한방 약제 (예컨대, 고추나물속 [하이페리쿰 퍼포라툼])을 비롯한 임의의 약제의 사용을 삼가할 수 없었거나 또는 이를 기대한 경우. 허용되는 특정 약물은 있을 수 있다.
- [0355] \* 환자가 적절히 치료된 국소 또는 동일계 비흑색종 피부암 (즉, 기저 세포암) 또는 자궁암을 제외하고, 임상적으로 유의미한 종양 질환의 이력을 보유하고 있는 경우.
- [0356] \* 환자가 유의미한 다발성 및/또는 극심한 알레르기(예컨대, 음식, 약물, 라텍스 알레르기)의 이력을 보유하거나, 또는 처방 또는 비처방 약물 (마리화나 또는 기타 칸나비스 함유 약물 포함) 또는 음식에 대한 아나필락시스 반응 또는 유의미한 비내성을 보유했었던 경우.
- [0357] \* 환자가 대수술, 1 유닛 (대략 500 mL)의 혈액 또는 혈액 손실이 있었거나, 또는 예비 연구/선별검사 방문 전 4주 이내에 또 다른 임상 시험에 참가했던 경우. 상기 4주의 시간대는 마지막 시험의 투약 및/또는 이전 시험에서의 혈액 수집 및/또는 시험 약물과 관련된 부작용(AE)의 날짜로부터 현재 시험의 예비시험/선별검사 방문시까지일 것이다. 어떠한 시험 약물도 투여되지 않고 어떠한 침습적 처치도 수행되지 않은 임상 시험에 참가한 적이 있는 대상체에 있어서, 구간은 어떠한 구간 요건도 포함하지 않도록 수정될 수 있다.
- [0358] \* 환자가 본 연구 과정 동안 (즉, 연구 후 방문시까지) (예비 연구/선별검사 방문 8주 이내에) 예방 백신을 투여받았거나, 또는 예방 백신 투여를 계획한 경우.
- [0359] \* 환자가 하루에 알콜 음료 3잔 초과로 규정되는, 초과량의 알콜을 마시는 경우 (1잔은 대략 맥주 300 mL [10 온스], 와인 125 mL [4 온스], 증류주 25 mL [1 온스]에 상당함). 하루에 4잔 이하의 알콜 음료를 마시는 대상

체는 검사관의 재량으로 등록될 수 있다.

- [0360] \* 환자가 하루에 커피, 차, 콜라 또는 다른 카페인 음료 6잔 초과로 규정되는, 초과량의 카페인을 마시는 경우(1잔은 대략 120 mg의 카페인에相當함).
  - [0361] \* 환자가 현재 (예비 연구/선별검사 방문 약 3개월 이내로 규정됨) 임의의 불법 약물 (마리하나 포함)의 정기적인 사용자 ("기분전환용" 포함)이거나, 또는 예비 연구/선별검사 방문 약 6개월 이내에 약물(알콜 포함) 남용의 이력을 가지고 있는 경우.
  - [0362] \* 대상체가 QT연장 증후군의 가족력이 있는 경우.
  - [0363] \* 대상체가 >450 msec (남성 대상체) 또는 >470 msec (여성 대상체)의 QT 구간을 가지는 경우.
  - [0364] \* 검사관이 해당 대상체가 연구에 안전하게 참가할 수 있는지에 대해 우려가 있거나, 여하의 이유로 검사관이 해당 대상체가 연구에 참가하는 것이 부적절하다고 생각하는 경우.
  - [0365] 대상체/환자들은 대상체는 컴퓨터로 생성된 무작위 코드에 따라 교차 치료 순서 A 또는 B로 무작위 추출될 것이다.

[0366]	주기 1	주기 2
[0367]	순서 A: 위약	화합물 1 HC1
[0368]	순서 B: 화합물 1 HC1	위약

[0369] 맹검: 화합물 1 HCl 또는 정합 위약은 안전성 또는 효능 데이터의 수집을 위해 다른 책무가 없는 비맹검 약사에 의해 무작위 추출 할당 스케줄을 사용하여 준비될 것이다.

[0370] 치료 기간: 총 연구 참가일은 60일의 선별검사 기간을 포함하여 약 83일이 될 것이다. 두 단일 치료 사이에는 적어도 7일의 최소 휴약 기간을 둘 것이다. 4주의 제1 치료 이내에 제2 치료를 완료하도록 노력해야 한다. 호르몬 피임법을 사용하지 않는 WOCBP는 이들의 월경 주기 내 동일한 시점에 각각의 두 치료 주기에서 연구되어야 한다.

[0371] 1차적 평가변수는 화합물 1 대 위약을 비교하는 영양식을 투여 (위장 적응)하는 동안 시간 경과에 따른 IGP에서의 변화이다. 각 대상체에 있어서 이는 영양 음료 투여 시작부터 이를 그만둘 때까지 압력 시간 곡선과 제로선 (제로 이상의 값은 부정적 결과의 원인이 됨) 사이의 면적으로부터 계산된다.

[0372] 다른 평가변수들로는 영양분 용적 허용 검사 동안, 그리고 영양분 용적 허용 검사 이후 압력 변환기가 제거될 때까지의 기간 내에 시간의 경과에 따라 측정된 포만감 점수 및 상복부 증상에 대한 VAS를 포함한다.

[0373] 실시예 8: 알츠하이머병에 걸린 대상체에서 화합물 1에 대한 2상 단일 장소, 무작위 추출, 이중 맹검, 위약 대조군 시험

[0374] 본 연구의 목적은 알츠하이머병의 치료에서 화합물 1 HC1의 안정성 및 효능을 평가하는 것이다.

[0375] 환자: 적합한 대상체는 40세 내지 95세 사이의 남성과 여성일 것이다.

## [0376] 기준:

### [0377] 선정 기준:

- [0378] \* 있을 수 있는 AD에 대한 NINCDS/ADRDA 기준

- [0379] \* 12-27의 MMSE

[0380] \* 적어도 12주 동안 안정한 용량의 콜린에스테라제 억제제 또는 NMDA (N-메틸-D-아스파르테이트) 길항제를 사용한 치료

[0381] \* 투약의 감독이 가능한 홈 모니터링

[0382] \* 모든 방문에 환자를 동행할 수 있고 정보제공자로서 연구에 참가할 의지가 있는 간병인

[0383] \* 유창한 영어 또는 스페인어

[0384] \* 기록 검토, 내과전문의의 건강 검진, 신경학적 검사 및 실험실 시험으로 확인된 본 연구를 위한 의료적 안정

성

[0385] \* 안정한 용량의 배제되지 않은 약물

[0386] \* 간 기능 부전의 증거가 없음

[0387] \* 경구 약물을 삼킬 수 있음

[0388] \* 고지된 동의 절차에 참가할 수 있는 능력

배제 기준:

[0390] \* 배제된 항당뇨병 약물 (하기 참조)로 치료가 요구되는 진성 당뇨병의 이력 (OGTT 기준) 또는 저혈당증의 이력

[0391] \* 활동적인 간 또는 신장 질환

[0392] \* 심장 질환, 예컨대 울혈성 심부전의 이력 또는 CHF에 대해 현재 받고 있는 치료; 최근 심근 경색의 이력

[0393] \* 최근 2개월 이내에 다른 연구 약물의 사용

[0394] \* 임상적으로 유의미한 뇌졸중의 이력

[0395] \* 최근 2년 이내에 발작 또는 의식 장애가 있는 두부 외상의 이력

[0396] \* 최근 2년 이내에 정신 장애, 양극성 장애, 또는 주요 우울 장애를 비롯한 주요 정신질환

약물 배제:

[0398] \* 설포닐우레아 및 메글리티니드를 비롯한 경구 혈당강화제를 현재 사용하는 경우

[0399] \* 2주 이상의 기간 동안 인슐린을 이용한 현재 또는 과거의 치료

[0400] \* 유의미한 항콜린 또는 항히스타민 특성을 갖는 약물을 현재 사용하는 경우

연구 설계:

[0402] \* 할당: 무작위 할당

[0403] \* 중재 모델: 평행 배분

[0404] \* 은폐: 이중 맹검 (대상체, 검사관)

[0405] \* 1차적 목적: 치료

주요 결과 측정:

[0407] \* 알츠하이머병 평가 척도 - 인지 부척도 (ADAS-Cog) 점수에서의 변화 [기간: 6개월 이상, 2회 (2주), 6회 (12주), 8회 (24주) 방문시 측정] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]

[0408] \* 기억력, 주의력, 추리력, 언어력, 방향감각 및 응용력을 평가하는 정신력 측정용 수단

보조 결과 측정

[0410] \* 알츠하이머병 공동 연구 임상의의 변화 (ADCS-CCGIC) 점수에 대한 전반적인 느낌에서의 변화 [기간: 6개월 이상, 2회 (2주), 6회 (12주), 8회 (24주) 방문시 측정] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]. 숙련되고 노련한 독립적인 임상의에 의해 관찰된 임상 시험에서 임상적으로 유의미한 변화를 평가하기 위한 체계적인 방법. ADCS-CCGIC는 시험의 시작부터 대상체의 인지, 기능 및 행동 수행력에서의 변화에 대한 임상의의 관찰에 초점을 맞추고 있다. 이는 대상체에 대한 직접적인 검사와 정보제공자에 대한 인터뷰 모두에 기반하고 있다. 표적화된 중상 척도와는 다르게, 이는 대상체의 인지, 행동 및 기능 활성 영역에서의 전반적인 기능을 고려하고 있다.

[0411] \* 간이 정신상태 판별검사 (MMSE) 점수에서의 변화 [기간: 6개월 이상, 2회 (2주), 6회 (12주), 8회 (24주) 방문시 측정] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]. 알츠하이머병 약물 연구를 위해 흔히 사용되는 선별검사 수단. 이는 방향감각, 기억력, 주의력, 집중력, 명명력, 반복력, 이해력 및 문장을 만들고 두 교차 다각형을 베끼는 능력을 평가한다.

[0412] \* 일일 생활 목록에 대한 알츠하이머병 공동 연구 활동 (ADCS-ADL) 점수에서의 변화 [기간: 6개월 이상, 2회 (2주), 6회 (12주), 8회 (24주) 방문시 측정] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]. ADCS-ADL은 알츠하이머병에 걸

린 대상체에서의 기능 수행을 평가한다. 구조화 인터뷰(structured interview) 형식에서, 정보제공자들은 대상체가 지난 4주 동안 목록 중에서 각 항목을 시도했는지의 여부 및 그들의 수행 수준에 대해 질의를 받는다. ADCS-ADL 척도는 정상 대조군과 가벼운 AD 환자를 잘 구별한다. 이는 검사-재검사 신뢰도가 양호하다. ADCS-ADL은 통상적인 기본 ADL 척도 (예컨대, 봄단장, 옷차림, 걷기, 입욕, 섭식, 배변)의 일부 항목 뿐 아니라 일일 생활의 중요한 활동 척도 (예컨대, 쇼핑, 식사 준비, 가전제품 사용, 약속 지키기, 독서)의 항목들도 포함한다.

[0413] \* 신경정신행동 목록 (NPI) 점수에서의 변화 [기간: 6개월 이상, 2회 (2주), 6회 (12주), 8회 (24주) 방문시 측정] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]. NPI는 정보제공자와의 인터뷰를 바탕으로 AD에서의 정신병 및 행동을 평가하기 위한 잘 입증된 신뢰할 만한 다중 항목 수단이다.

[0414] \* AD 바이오마커에서의 변화 [기간: 2회 (2주), 6회 (12주), 8회 (24주) 방문시 수집된 혈액] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]. 혈장 베타-아밀로이드 단백질은 2회 방문 (2주), 6회 방문 (12주) 및 8회 방문 (24주) 시에 수득된 혈액 샘플로부터 수집될 것이다.

[0415] \* APO-E 유전자형 분석 [기간: 2회 방문 (2주)시 수집함] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음] APOe e4는 AD에 대한 중요한 유전적 위험 인자이다. 이 시험에서는, 노화에서의 AD와 기억력 및 인지에 대한 많은 연구에서와 같이, APOe e4 대립유전자는 시간의 경과에 따른 임상적 변화의 예측변수로서 분석될 것이다.

투여군	지정된 중재
시험군: 화합물 1 HCl  알츠하이머병 중재가 있는 대상체: 약물: 화합물 1 HCl	약물: 화합물 1 HCl  가벼운 인슐린 감작 효과가 있는 많은 음식 및 식물에서 발견되는 천연 생성물
위약 대조군: 위약  알츠하이머병 중재가 있는 대상체: 약물: 위약	약물: 위약  알츠하이머병 위약 대조군을 사용한 대상체

[0416]

#### 실시예 9: 기능성 흉통이 있는 환자에서 화합물 1 HCl에 대한 연구

약 200,000명의 새로운 기능성 흉통 (FCP) 환자들이 매년 미국에서 진단을 받는다. FCP는 좋지 않은 삶의 질과 높은 의료 서비스 비용과 관련이 있다. 위식도 역류 질환 (GERD), 식도 운동 장애 및 심리적 장애가 FCP를 유발 할 수 있다. 그러나, FCP에 대한 기전(들)은 계속 연구가 되고 있어서, 중추 및 말초 과민증 뿐만 아니라 식도 벽의 생체 역학 기능이상도 포함한다. 시냅스 간극에서의 CB1 수용체 활성을 신경세포의 발화를 미세하게 조정 하여, 과민증과 관련된 과홍분 상태를 사실상 진정시킬 수 있다. 본 연구의 목적은 기능성 흉통의 치료에 있어서 화합물 1 HCl의 안전성 및 효능을 평가하는 것이다.

[0419] 환자: 적합한 대상체는 18세 내지 75세의 남성과 여성일 것이다.

[0420] 기준:

[0421] 선정 기준:

[0422] \* 최근 한달 내에 주당 적어도 1회의 흉통이 있는 경우. 이전에 심장에 대한 부정적 평가 (EKG ± 비침습성 스트레스 검사 ± 관상동맥 조영술). 운동 장애에 대한 식도의 부정적 평가 (예: 이완불능증) 및 GERD (정상 내시경 검사법, 정상 24hr pH 연구, 또는 6주의 BID PPI 요법에 미반응)

[0423] 배제 기준:

[0424] \* 마약 또는 다른 통증 약물이 필요한 대상체

[0425] \* 공지된 GERD (PPI 요법 및 안정한 투여량에 대해 반응하지 않는 한), 식도염, 바렛 식도 또는 내시경 상의 웨신 협착이 있는 대상체

[0426] \* 이전에 상부 위장관 수술을 받은 대상체

[0427] \* 임신

- [0428] \* 당뇨병, 신경근 장애, 심장 질환, 또는 다른 극심한 합병증 (심혈관, 호흡기, 신장, 간, 혈액, 내분비, 신경)이 있는 대상체.
- [0429] \* 최근 2년 이내에 발작 또는 의식 장애가 있는 두부 외상의 이력
- [0430] \* 상기도 증상 (예컨대, 쉰목소리, 짹쌕거림 또는 성대문연축)이 있는 대상체
- [0431] \* 바클로펜, 수크랄페이트 및 위장운동 촉진제와 같은 약물, 또는 진정제, 쇠면제 또는 향정신성 약물로 간주되는 임의의 제제
- [0432] \* 알려진 약물 남용 이력
- [0433] \* 동의할 수 없는 대상체
- [0434] \* 환자가 조증 및 조현병을 비롯한 동시이환 정신 질환의 이력이 있는 경우. 현재 우울증 진단을 받았거나 우울증 치료를 진행중인 환자들도 배제될 것이다.

연구 설계:

- [0436] \* 할당: 무작위 할당

- [0437] \* 평가변수 분류: 안전성/효능 연구

- [0438] \* 중재 모델: 평행 배분

- [0439] \* 은폐: 이중 맹검 (대상체, 검사관)

- [0440] \* 1차적 목적: 치료

주요 결과 측정:

- [0442] \* 흉통 [기간: 12주간 매일 평가] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]. 환자들은 그룹간 비교를 위한 수치로 정규화될 흉통 설문지와 일일 증상에 대한 증상 다이어리를 작성하게 될 것이다.

보조 결과 측정:

- [0444] \* 흉통 강도 [기간: 12주간 매일 평가] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]. 환자들은 그룹간 비교를 위한 수치로 정규화될 흉통 설문지와 일일 증상에 대한 증상 다이어리를 작성하게 될 것이다.

- [0445] \* GERD 증상 체크리스트 [기간: 기준점, 2, 4, 8 및 12주] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음] [기간: 6개월 이상, 2회 (2주), 6회 (12주), 8회 (24주) 방문시 측정] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]. 환자들은 그룹간 비교를 위한 수치로 정규화될 GERD 증상과 관련된 설문지를 작성하게 될 것이다.

- [0446] \* 약식 폼 36 [기간: 기준점, 2, 4, 8 및 12주] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]. 8개의 영역을 검사하는 일반적인 건강과 관련된 삶의 질에 대한 설문지: 신체 기능, 신체적 역할 기능 제한, 정서적 역할 기능 제한, 정신 건강, 활동, 육체적 통증, 일반적인 건강 및 사회적 기능.

- [0447] \* 식도 과민증 및 확장 [기간: 기준점, 4, 8 및 12주] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]. 식도에서 첫번째 느낌, 불편함 및 통증에 대한 감각 역치. 반응성 식도 수축에 대한 빈도, 넓이, 곡선 아래의 면적 (AUC).

투여군	지정된 중재
시험군: 화합물 1 HCl 격일 밤마다 화합물 1 HCl을 경구 투여받는 환자	약물: 화합물 1 HCl 화합물 1 HCl, 격일 밤마다, 경구
위약 대조군: 위약 격일 밤마다 화합물 1 HCl을 경구 투여받는 환자	약물: 위약 위약--약물 없음

[0448]

[0449] 실시예 10: 다발성 경화증 통증 및 경직에 대한 화합물 1 HCl의 3상 임상 연구

- [0450] 본 연구의 목적은 다발성 경화증으로 인한 중추 신경병성 통증 및 가벼운 경직 내지 극심한 경직이 있는 참가자에 있어서, 통증 심각도의 감소에 대하여 위약과 비교한 화합물 1 HCl의 효능 및 안정성을 평가하는 것이다.
- [0451] 환자: 적합한 대상체 18세 내지 75세의 남성과 여성일 것이다.
- [0452] 기준:
- [0453] 선정 기준:
- \* 질환 진단 기준을 바탕으로 다발성 경화증 (MS)으로 인한 중추 신경병성 통증을 가지는 경우
  - \* 성인 남성 또는 여성
  - \* 일일 24시간 평균 통증 점수 상에서 4 이상의 점수를 가지는 경우
  - \* 여성은 연구 참가시에 임신에 대해 음성 반응을 보여야 함.
  - \* 연구 일수 중 적어도 70%에 대해 일일 다이어리를 완료함.
  - \* 참가자는 연구 참가 전 1개월 동안 투약량이 안정하고, 이들이 연구하는 내내 그 안정한 투약량을 유지한다고 동의하는 경우에 한하여 다른 처방 및 비처방 진통제를 계속 복용할 수 있음.
- [0460] 질환 진단 기준:
- \* 연구 참가 전 적어도 1년의 MS에 대한 진단
  - \* 연구 참가 전 3개월 동안 질환 치료에서의 MS 플레어(flare) 또는 변화가 없는 경우
  - \* 연구 참가 전 최소 3개월 동안 MS로 인한 일상적 통증
- [0464] 배제 기준:
- \* 현재 MS 질병 완화 요법에 대한 임상 시험에 참가중인 경우
  - \* MS 이외의 원인과 명백히 구별될 수 없는 통증이 있는 경우
  - \* 현재 조증, 양극성 장애, 정신병, 또는 정신분열정동 장애가 있거나 또는 이들에 대한 진단받은 이력이 있는 경우
  - \* 약물 남용 또는 의존의 이력
  - \* 임신 또는 수유중인 경우
- [0470] 연구 설계:
- \* 할당: 무작위 할당
  - \* 평가변수 분류: 안전성/효능 연구
  - \* 중재 모델: 평행 배분
  - \* 응답: 이중 맹검 (대상체, 검사관)
  - \* 1차적 목적: 치료
- [0476] 주요 결과 측정:
- \* 6주 (급성기)에 주간 24시간 평균 통증 점수에 있어서 기준점으로부터의 변화 [기간: 기준점, 6주] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]. 0 (통증 없음) 내지 10 (가능한 최악의 통증) 범위의 주간 평균으로 평가된 11점 리커트(Likert) 척도 상에 24시간 평균 통증 중증도 점수를 매일 기록하였다. 참가자들은 눈을 뜨자마자 매일 전자 다이어리를 작성해야 한다. 24시간 평균 통증의 평가를 위해 11점 리커트 척도를 사용하였고, 주간 평균으로 평가하였다. 점수는 0 (통증 없음) 내지 10 (가능한 최악의 통증) 범위이다. 최소 제곱 평균 (LS 평균) 값은 연구 장소 및 기준점 중증도에 대해 조절하였다.
  - \* 6주에 경직 NRS 점수에 있어서 기준점으로부터의 변화 [기간: 기준점, 6주] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]. 경직 수등급 척도 0 내지 10 (0은 경직 없음, 10은 가능한 최악의 경직)의 경직 중증도에 대한 환자 보고 척도이다.

보조 결과 측정:

\* 6주 (급성기)까지의 주간 24시간 평균 통증 점수에 있어서 기준점으로부터의 변화 [기간: 기준점, 6주] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]. 이것은 임상적으로 중요한 효능 결과 (기준점으로부터  $\geq 30\%$  또는  $\geq 50\%$  통증 감소)가 종료점에서 달성되었는지의 여부를 반영하는 명목상 결과이다. 이는 0 (통증 없음) 내지 10 (가능한 최악의 통증)의 점수를 갖는 순서 척도 상에서 기준점과 종료점 점수 간의 비교를 기초로 한다. 최근 24시간 동안 평균 통증 중증도의 점수에 대한 주간 평균을 사용하였다. 주간 평균은 참가자들의 다이어리에 기록된 일일 평가를 기초로 하였다.

\* 6주에 애쉬워스(Ashworth) 경직 점수에 있어서 기준점으로부터의 변화 [기간: 6주] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]. 애쉬워스 경직 점수는 검사된 각 근육 그룹에 대해 0 내지 4의 5점 점수를 사용하는 경직에 대한 의사 평가 등급이다.

\* 6주에 개선에 대한 환자의 전반적인 느낌의 척도 (PGI-I) [기간: 6주] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]. 치료 시작 때와 비교한 평가의 시점에서의 개선에 대한 참가자의 지각을 측정하는 척도. 점수는 1 (매우 좋음) 내지 7 (매우 나쁨) 범위이다. 최소 제곱 (LS) 평균 값은 연구 장소 및 기준점 중증도에 대해 조절하였다.

\* 6주 (급성기)에 간이 통증 목록 중증도 및 개입도 점수 (BPI-S/BPI-I)에 있어서 기준점으로부터의 변화 [기간: 기준점, 6주] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]. 통증 중증도 및 기능에 대한 개입도를 측정한다. 중증도 점수: 최근 24시간 내에 최악, 최소와 평균 통증, 및 지금의 통증을 평가하는 각 질문에 대하여 0 (통증 없음) 내지 10 (극심한 통증). 개입도 점수: 최근 24시간 내에 통증 개입, 예컨대 일반적인 활동, 기분, 보통의 업무, 다른 사람들과의 관계 및 수면을 평가하는 각 질문에 대하여 0 (개입 없음) 내지 10 (완전한 개입). 평균 개입 = 누락되지 않은 개별 개입 항목들의 점수에 대한 평균. 최소 제곱 (LS) 평균 값은 연구 장소 및 기준점 중증도에 대해 조절하였다.

\* 6주 (급성기)에 약간 통증 점수의 주간 평균에 있어서 기준점으로부터의 변화 [기간: 기준점, 6주] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]. 약간 통증 중증도 점수의 주간 평균을 0 (통증 없음) 내지 10 (가능한 최악의 통증) 범위의 순서 척도인 11점 리커트 척도 상에 매일 기록하였다. 참가자들은 눈을 뜨자마자 매일 전자 다이어리를 작성해야 한다. 최소 제곱 (LS) 평균 값은 연구 장소 및 기준점 중증도에 대해 조절하였다.

투여군	지정된 중재
시험군: 화합물 1 HCl	<p>약물: 화합물 1 HCl</p> <p>참가자는 1주간 30 mg 화합물 1 HCl (po, QD)을 투여받은 후, 급성 위약 대조군 기간에 60 mg로 5주간 투여받는다. 참가자가 본 시험의 이중 맹검 부분을 완료하면, 그 참가자는 라벨 공개 연장 연구 기간에 참가하는 옵션을 제공받게 될 것이다 (12주간 10, 20 또는 40 mg QD 투여).</p>
위약 대조군: 위약	<p>약물: 위약</p> <p>참가자는 6주간 매일 1회 (QD), 위약을 경구 투여 (po) 받는다 (급성기). 참가자가 본 시험의 6주의 이중 맹검 부분을 완료하면, 그 참가자는 라벨 공개 연장 연구 기간에 참가하는 옵션을 제공받게 될 것이다 (12주간 10, 20 또는 40 mg QD 투여).</p>

[0485]

실시예 11: 염증성 장질환 (IBD)의 치료를 위한 화합물 1 HCl의 용도

본 연구의 목적은 IBD가 있는 환자에 있어서 질환의 활성에 대한 화합물 1 HCl의 효과를 이중 맹검 위약 대조군 방식으로 검사하는 것이다.

환자: 적합한 대상체는 20세 내지 80세의 남성과 여성일 것이다.

[0489] 기준:

[0490] 선정 기준:

[0491] \* 모집 전 적어도 3개월 전에 IBD 진단을 받은 환자가 연구에 적합할 것임.

[0492] \* 5 ASA, 스테로이드 또는 면역조절제에 내성이 있는 활동적인 질환이 있는 환자

[0493] \* 크론병에서 200 이상의 CDAI 또는 UC에서 3 초과의 마요(Mayo) 점수의 질환 활동 지수.

[0494] \* 20세 초과의 연령

[0495] 배제 기준:

[0496] \* 공지된 정신 질환이 있는 환자

[0497] \* 임신한 여성

[0498] \* 연구 약물 중 임의의 성분에 민감한 환자

[0499] \* 고지된 동의서를 제공할 수 없는 환자

[0500] \* 가까운 미래에 수술이 필요할 수 있는 환자

[0501] 연구 설계:

[0502] \* 할당: 무작위 할당

[0503] \* 평가변수 분류: 안전성/효능 연구

[0504] \* 중재 모델: 평행 배분

[0505] \* 은폐: 이중 맹검 (대상체, 검사관)

[0506] \* 1차적 목적: 치료

[0507] 주요 결과 측정:

[0508] \* CDAI에서 70점 감소 [기간: 8주] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음].

[0509] 보조 결과 측정:

[0510] \* 연구하는 동안 삶의 질에서의 변화 [기간: 8주] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]

[0511] \* 연구 기간 동안 임의의 부작용 [기간: 8주] [안정성 문제로 지적된 경우: 있음]

투여군	지정된 중재
시험군: 화합물 1 HCl	약물: 화합물 1 HCl 화합물 1 HCl, 1일 2회, 경구
위약 대조군: 위약	약물: 위약 위약, 1일 2회, 경구

[0512]

[0513] 실시예 12: 편두통의 예방에 있어서 화합물 1 HCl의 효능과 안전성을 평가하기 위한 무작위 추출, 이중 맹검, 위약-대조군, 평행군, 용량 반응 연구

[0514]

본 연구의 목적은 편두통의 예방에 있어서 위약과 비교한 세 투여량의 화합물 1 HCl (매일 10 mg, 20 mg 및 40 mg 투여)의 안전성과 효능을 평가하는 것이다.

[0515]

환자: 적합한 대상체는 18세 내지 65세의 남성과 여성일 것이다.

[0516]

기준:

[0517] 선정 기준:

- \* 연구 전 최소 6개월 동안 국제 두통 학회 (IHS)에 따른 전조 증상이 있거나 없는 편두통과 일치하는 병력
- \* 기준점의 상 동안에 3 내지 12의 편두통 주기 및 15일 초파의 두통 (편두통 및 비편두통)
- \* 기준점에서 신경학적 검사, 심전도 (ECG) 또는 임상 실험실 검사 결과에 대한 임상적으로 유의미한 이상성이 없음
- \* 여성 환자는 적어도 1년 동안 외과적으로 임신할 수 없는 폐경후 상태이거나, 금욕을 생활화하거나, 또는 허용가능한 피임법을 시행해야 한다 (음성 임신 검사 필요).

[0522] 배제 기준:

- \* 편두통 이외의 두통이 있는 환자
- \* 일시적인 긴장형 또는 부비강 두통이 있는 환자
- \* 50세 이후에 편두통 발병
- \* 편두통 예방을 위한 2개 이상의 적절한 처방에 실패한 환자
- \* 통증 약물 또는 기타 특정 약물을 과용하는 환자

[0528] 연구 설계:

- \* 할당: 무작위 할당
- \* 평가변수 분류: 안전성/효능 연구
- \* 중재 모델: 평행 배분
- \* 은폐: 이중 맹검 (대상체, 검사관)
- \* 1차적 목적: 치료

[0534] 주요 결과 측정:

- \* 기준점으로부터 괴로운 편두통 증상의 시작과 중단 사이의 시간 (편두통 주기)의 길이에 있어서의 변화. 연구 내내 안전성 평가를 수행하였다.

[0536] 보조 결과 측정:

- \* 치료에 반응하는 환자의 비율. 월간 편두통 발병 수, 월간 편두통 일수, 응급 약물이 필요한 일수/월 및 건강 관련 삶의 질 측정의 수에서 기준점에서 이중 맹검 상에 이르기까지의 변화.

이는 편두통 예방에 있어서 서로 다른 세 용량의 화합물 1 HCl (매일 10 mg, 20 mg 및 40 mg)의 유효성과 안전성을 평가하기 위한 무작위 추출, 이중 맹검, 위약-대조군, 평행군, 다기관 연구이다. 본 연구는 5가지의 상으로 이루어진다: 기준점 (환자가 적격성 기준을 충족하는지의 여부의 결정 및 환자가 이미 복용하고 있는 임의의 편두통 약물의 테이퍼링(tapering, 감소 복용)); 5 mg/일로 시작하여 지정된 양 (10, 20 및 40 mg/일의 화합물 1 HCl)으로 증가하는 초기 적정 및 이중 맹검 상 (8주); 이후 목표 투약량의 유지 기간 (18주); 테이퍼링 전환상 (7주까지); 효과를 최대화하고 부작용을 최소화하기 위해 투약량을 조절함. 주요 연구 가설은 전향적 기준점 주기로부터 이중 맹검 상에 이르기까지의 월간 (28일) 편두통 주기 속도에서의 변화를 바탕으로 세 용량의 화합물 1 HCl (10, 20 및 40 mg/day) 중 하나 이상이 편두통의 예방에 있어서 위약보다 월등할 것이라는 점과, 화합물 1 HCl의 치료가 잘 받아들여진다는 점이다. 적정 주기 (8주) 동안, 투약량은 1일 2회 입으로 섭취하는 일일 화합물 1 HCl (10, 20 및 40 mg) 또는 위약의 목표 용량까지 증가된다. 투약량은 18주 동안 지속되며, 7주간에 걸쳐 조절되고, 라벨 공개 연장 연구(Open-Label Extension) 동안 6개월까지 지속된다.

[0539] 실시예 13: 검막절제술로 급성 통증이 있는 환자의 치료에 있어서 화합물 1 HCl에 대한 연구

본 연구의 목적은 검막절제술에 있어서 통증에 대한 화합물 1 HCl의 효과를 평가하는 것이다.

환자: 적합한 대상체는 20-80세의 남성과 여성일 것이다.

[0542] 기준:

[0543] 선정 기준:

\* 근위지골 절차와만 함께 또는 근위지골 절차 없이 원위 갈매기형 절골술을 포함하는 주요 단축 제1 중족골 검막절제술을 받고 있는 환자

\* 선별검사시 수행된 임상 실험실 검사를 기초로 건강하거나 또는 의학적으로 안정한 경우. 결과가 통상적인 기준 범위를 벗어나는 경우에, 환자는 검사관이 그러한 이상 또는 정상 상태로부터 이탈 정도가 임상적으로 유의미하지 않거나, 또는 연구 중인 집단에 대해 적절하고 합리적인 것으로 판단하는 경우에만 포함될 수 있음.

\* 여성은 연구 참가 전 및 연구 내내 폐경후 상태이거나, 외과적으로 무균 상태이거나, 금욕적이거나, 또는 성욕이 왕성한 경우에는 피임의 효과적인 방법을 시행하거나 이러한 피임법을 시행하는데에 동의하여야 함. 가임기의 여성은 선별검사시 음성 반응의 혈청  $\beta$  인간 융모성 성선자극 호르몬 임신 검사 및 수술 전에 음성 반응의 소변 임신 검사를 받아야 함.

\* 남성으로서 성욕이 왕성한 경우, 첫번째 연구 약물 수취일부터 마지막 연구 약물 수취일 후 3개월까지 그의 여성 파트너의 임신을 방지하기 위해 승인된 피임법을 사용하고, 정자를 기증하지 않겠다고 동의하는 경우. 이 중 맹검 치료 기간에 참가할 자격을 얻으려면, 하기의 기준들이 충족되어야 함:

\* 적격성을 위한 기준점 통증 강도 (PI)는 무작위 추출 전 30분 이내에 기록된 11점 (0 내지 10) PI 수등급 척도 (NRS) 상에서 4 이상으로 평가되어야 함

\* 적격성을 위한 PI는 첫번째 외과 절제 후 10시간은 지나서 발생해야 함

\* 적격성을 위한 기준 PI는 외과 수술 후 기간 동안 전신 마취 종료 후 9시간 이내에 발생해야 함

[0551] 배제 기준:

\* 선별검사 1년 이내에 가볍거나 또는 중간 정도의 외상성 뇌손상, 뇌졸중, 일파성 뇌허혈 발작, 또는 뇌종양, 및/또는 선별검사 15년 이내 극심한 외상성 뇌손상, 24시간 이상 지속되는 간헐적 의식불명, 또는 24시간 이상 지속되는 외상후 기억상실증으로 인해 나타나는 발작 장애 또는 간질의 이력

\* 연구 시작 전 과거 2년 이내에 악성 종양의 이력

\* 신체의 다른 영역으로 확산할 수 있는 활성 감염의 증거 또는 인간 면역결핍 바이러스 1 또는 2의 이력

\* 극심한 신장 기능 부전을 나타내는 임상 실험실 값

\* 중간 정도로 또는 극심하게 손상된 간 기능, 또는 비정상적인 알라닌 아미노트랜스아미나아제 또는 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라아제를 갖는 환자

\* 검사관의 생각에 수술에 대한 허용한계를 넘어서는 임상 실험실 값

\* 검사관의 생각에 효능 또는 안전성 평가에 영향을 미칠 수 있는 임상적으로 유의미한 질환

\* 무작위 추출 전 2주 이내에 항경련제, 모노아민 산화효소 억제제, 삼환계 항우울제, 신경이완제 또는 세로토닌 노르에피네프린 재흡수 억제제로 치료받은 경우

\* 선별검사 전 4주 이내에 전신 스테로이드 요법 (흡입기 또는 국소 스테로이드 제외)

\* 연구를 진행하는 동안 임신할 계획이 있거나, 또는 모유 수유를 하는 여성

[0562] 연구 설계:

\* 할당: 무작위 할당

\* 평가변수 분류: 효능 연구

\* 중재 모델: 평행 배분

\* 응답: 이중 맹검 (대상체, 검사관)

\* 1차적 목적: 치료

[0568] 주요 결과 측정:

\* 48시간 동안의 통증 강도 차이의 총합 (SPID) [기간: 48시간] 강도 (PI)는 0=통증 없음에서부터 10=상상할

수 있을만큼의 나쁜 통증에 이르기까지의 11점 수등급 척도 상에서 평가한다. PID는 기준점 PI (첫 투약 전)와 평가시 현재 PI 간의 차이이다. SPID는 48시간 동안 PID 점수들의 시간 가중 총합으로 계산된다. 총 점수는 SPID48에 있어서 -480 (최악) 내지 480 (최상) 범위이다. 높은 SPID 값은 통증 경감이 크다는 것을 의미한다.

[0570] 보조 결과 측정:

\* 첫번째 응급 약물 사용까지의 시간 [기간: 48시간 이하] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]

\* 12, 24, 48 및 72시간에서 기준점의 통증 강도 감소 [기간: 기준 (1일), 12, 24, 48 및 72시간 ] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]

[0573] 이는 검막절제술 (건막류를 제거하는 수술 절차)을 받고 있는 환자에 있어서 화합물 1 HCl 25 mg 및 50 mg의 효능과 안전성을 평가하기 위한 무작위 추출, 이중 맹검 (의사 또는 환자 누구도 지정된 약물의 이름에 대해서 알지 못함), 위약-대조군, 평행군, 다기관 연구이다. 본 연구는 선별검사 기간, 수술 기간, 적격 선별 기간 및 이 중 맹검 치료 기간으로 나누어질 것이다. 선별검사 기간을 포함하는 연구 기간은 최대 32일까지 지속될 것이다. 적합한 환자는 1:1:1의 비율로 1 내지 3의 치료군 (화합물 1 HCl 25 mg, 화합물 1 HCl 50 mg 또는 위약)으로 무작위 배정될 것이다. 효능과 안전성 평가는 연구 도중 수행될 것이다.

실시예 14: 중간 정도 내지 극심한 암 통증이 있는 환자를 치료함에 있어서 화합물 1 HCl을 사용하거나 사용하지 않는 경우의 오피오이드

[0575] 본 연구의 목적은 중간 정도 내지 극심한 암 통증이 있는 환자를 치료함에 있어 화합물 1 HCl이 함께 제공되거나 또는 함께 제공되지 않는 경우에 오피오이드가 얼마나 효과가 좋은지를 살펴보려는 것이다.

[0576] 환자: 적합한 대상체는 18-70세의 남성과 여성일 것이다.

[0577] 기준:

[0578] \* 중간 정도 내지 극심한 암 통증

[0579] \* 통증 점수  $\geq 7/10$  (0-10 수치 통증 등급 척도)

[0580] \* 통증 제어를 위해 강한 오피오이드 (3단계)가 필요하거나, 또는 이미 안정한 용량의 3단계 오피오이드임

[0581] \* 오피오이드로 유발된 인지 기능장애 또는 인지 장애

[0582] \* 기대 수명  $\geq 3$ 개월

[0583] \* 정상적인 신장 기능

[0584] \* 임신 또는 수유하지 않음

[0585] \* 음성의 임신 검사

[0586] \* 전화기가 있어야 함

[0587] \* 환자 설문지를 혼자서 또는 도움을 받아서 작성할 수 있어야 함

[0588] \* 섬망 상태에 빠지지 않음

[0589] \* 간 기능부전 없음

[0590] \* 양로원 환자 아님

[0591] \* 고치기 어려운 욕지기 또는 구토 없음

[0592] \* 오피오이드에 대한 진짜 알레르기 또는 내성이 없음

[0593] \* 오피오이드의 흡수에 영향을 주는 위장병이 없음

[0594] \* 약물을 찾는 행동 또는 최근 약물 남용 이력이 없음

[0595] \* 주요 우울증 없음

[0596] \* 호흡기 손상 없음

[0597] \* 극심하거나 또는 제어되지 않는 전신성 질환 (예컨대, 불안정하거나 또는 보상받지 못하는 호흡기, 심장, 간,

또는 신장 질환)의 증거 없음

[0598] \* 연구에 참가한 환자에게 바람직하지 않은 임의의 다른 유의미한 임상 질환 또는 실험실 결과의 증거 없음

[0599] \* 이전의 방사선요법, 화학요법 또는 방사성핵종 요법 이후 1개월 이상

[0600] \* 이전의 비스포스포네이트 이후 1개월 이상

[0601] \* 오피오이드의 흡수에 영향을 미치는 이전의 수술 경험 없음

[0602] \* 통증에 영향을 미치는 동시적 치료 절차 또는 치료 없음

[0603] \* 동시적 유효 방사선 또는 항종양 요법 없음

[0604] \* 동시적 레트로바이러스 요법 없음

[0605] \* NCYP34A, CYP1A2 또는 CYP2D6을 방해하는 동시적 약물 없음

[0606] \* 모르핀 대사를 방해하는 동시적 약물 없음

[0607] \* 모르핀 또는 메타돈의 성질에 영향을 미칠 동시적 약물 없음

[0608] \* 기타 동시적 제토제, 항불안제, 또는 신경 이완제 없음

#### 연구 설계:

[0610] \* 할당: 무작위 할당

[0611] \* 은폐: 이중 맹검 (대상체, 검사관)

[0612] \* 1차적 목적: 보조적 치료

#### 주요 결과 측정:

[0614] \* 기준점으로부터 2점의 통증 개선 (0-10 수치 통증 등급 척도) [안정성 문제로 지적된 경우: 없음].

#### 보조 결과 측정:

[0616] \* 적극 치료 대 위약 [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]

[0617] \* 오피오이드 역효과에 대한 화합물 1 HCl의 효과 [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]

[0618] \* 평가변수들 간의 관계 [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]

투여군	지정된 중재
활성 대조군: 투여군 I  환자는 4주 동안 매일 1회 경구용 오피오이드와 경구용 위약을 투여받음	기타: 위약  경구 투여
시험군: 투여군 II  환자는 4주 동안 매일 1회 경구용 오피오이드와 50 mg 경구용 화합물 1 HCl을 투여받음	약물: 화합물 1 HCl  경구 투여
시험군: 투여군 III  환자는 4주 동안 매일 1회 경구용 오피오이드와 100 mg 경구용 화합물 1 HCl을 투여받음	약물: 화합물 1 HCl  경구 투여

[0619] [0620] 실시예 15: 골관절염 통증을 치료하기 위한 화합물 1 HCl에 대한 연구

[0621] 본 연구의 목적은 엉덩이 또는 무릎의 골관절염 통증에 대한 화합물 1 HCl의 효과를 평가하는 것이다.

[0622] 환자: 적합한 대상체는 40세 이상의 남성과 여성일 것이다.

[0623] 기준:

[0624] 선정 기준:

[0625] \* 기준점에서 서류로 입증된 골관절염 플레이어가 있는 엉덩이 또는 무릎의 기능 분류 I-III OA에 대한 1차 진단

[0626] \* OA 통증용 비스테로이드성 항염증성 약물 (NSAID) 및/또는 아세트아미노펜의 만성 사용자

[0627] \* 선별검사시 모든 진통제 요법 중단

[0628] \* 가임기의 여성에 있어서: 임신을 하지 않고 수유를 하지 않으며, 허용 가능한 피임법을 시행하는 여성

[0629] 배제 기준:

[0630] \* 무릎 또는 엉덩이의 OA 통증을 조절하기 위한 오피오이드 또는 오피오이드 배합 제품의 지속적 사용이 요구되는 경우

[0631] \* 임상적으로 유의미한 불안정한 심장, 호흡기, 신경, 면역, 혈액, 또는 신장 질환

[0632] \* 캡슐을 삼키거나 또는 경구 약물을 견딜 수 없는 현저한 어려움이 있는 경우

[0633] \* 선별검사 전 30일 이내에 화합물 1 HCl에 대한 다른 임상 연구에 먼저 참가하거나, 또는 임의 연구 약물 또는 장치 또는 임상 요법을 받은 경우

[0634] 연구 설계:

[0635] \* 할당: 무작위 할당

[0636] \* 평가변수 분류: 안전성/효능 연구

[0637] \* 종재 모델: 평행 배분

[0638] \* 응폐: 이중 맹검 (대상체, 검사관)

[0639] \* 1차적 목적: 치료

[0640] 주요 결과 측정:

[0641] \* 웨스턴 온타리오 및 맥마스터 유니버시티 골관절염 지수 (WOMAC) 통증 부척도 점수에 대해 측정된 골관절염 통증에 있어서 기준점에서부터 시험 참가 후 12주에 이르기까지의 변화. [기간: 기준점에서 12주까지/조기 종료] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]. 골관절염이 있는 대상체의 통증은 웨스턴 온타리오 및 맥마스터 유니버시티 골관절염 지수 (WOMAC) 통증 부척도 점수를 사용하여 측정한다. WOMAC 통증 부척도 점수는 5개의 통증 부척도 질문으로부터 시작 아날로그 척도 (VAS) 점수의 평균으로 계산된다. 대상체는 최근 24시간 동안 그들의 통증 수준을 나타내는 단일 수직선을 갖는 길이 100 mm의 수평선 (0 mm는 "통증 없음"을 나타내고, 100 mm는 "극심한 통증"을 나타냄)인 VAS에 표기한다. WOMAC 통증 부척도 점수 차이는 12주에 평가된 WOMAC 통증 부척도 점수 - 기준점에서 평가된 WOMAC 통증 부척도 점수로 계산된다.

[0642] 보조 결과 측정:

[0643] \* 웨스턴 온타리오 및 맥마스터 유니버시티 골관절염 지수 (WOMAC) 통증 부척도 점수에 대해 측정된 골관절염 통증에 있어서 기준점에서부터 시험 참가 후 2주에 이르기까지의 변화

[0644] \* 웨스턴 온타리오 및 맥마스터 유니버시티 골관절염 지수 (WOMAC) 통증 부척도 점수에 대해 측정된 골관절염 통증에 있어서 기준점에서부터 시험 참가 후 6주에 이르기까지의 변화

[0645] \* 웨스턴 온타리오 및 맥마스터 유니버시티 골관절염 지수 (WOMAC) 통증 부척도 점수에 대해 측정된 골관절염 통증에 있어서 기준점에서부터 시험 참가 후 2, 6 및 12주의 평균에 이르기까지의 변화

투여군	지정된 중재
시험군: 화합물 1 HCl 25 mg bid	약물: 화합물 1 HCl 25 mg bid
시험군: 화합물 1 HCl 25 mg tid	약물: 화합물 1 HCl 25 mg tid
위약 대조군: 위약	약물: 위약

[0646]

**실시예 16: 류마티스 관절염의 치료를 위해 위약에 대해 2 용량의 화합물 1 HCl을 비교하는 3상 연구**

[0648]

본 연구의 목적은 류마티스 관절염 환자에 있어서 징후와 증상 및 신체 기능의 개선에 대한 화합물 1 HCl의 효과를 평가하는 것이다.

[0649]

환자: 적합한 대상체는 40세 이상의 남성과 여성일 것이다.

[0650]

기준:

[0651]

선정 기준:

[0652]

- \* 환자가 미국 류마티스 학회 (ACR)의 1987년에 개정된 기준을 근거로 RA의 진단을 받은 경우

[0653]

- \* 환자가 선별검사 및 기준점 모두에서 아래 모두에 의해 정의된 것과 같은 활발한 질환을 가지는 경우: 움직일 때  $\geq 6$  관절 압통 또는 통증; 및  $\geq 6$  관절 부종; 그리고 선별검사시 하기 2개의 기준을 충족함: 1. 지역 실험실에서 ESR (웨스터그렌법)  $>28 \text{ mm}$ . 2. 중앙 실험실에서 CRP  $>7 \text{ mg/L}$ .

[0654]

- \* 환자가 효능의 결핍 또는 독성으로 인한 하나 이상의 DMARD (통상제제 또는 생물제제)에 부적절한 반응을 나타낸 경우.

[0655]

- \* 활성이거나 또는 잠복해있거나 또는 부적절하게 처리된 결핵균 감염의 증거가 없는 경우

[0656]

- \* 환자가 항말라리아제 이외의 모든 DMARD를 씻어낸 경우

[0657]

배제 기준:

[0658]

- \* 하기의 사실을 포함하는 조혈 장애: 1. 헤모글로빈  $<9 \text{ g/dL}$  또는 적혈구용적률  $<30\%$ ; 2. 백혈구 수  $<3.0 \times 10^9/\text{L}$ ; 3. 절대 호중구 수  $<1.2 \times 10^9/\text{L}$ ; 4. 혈소판 수  $<100 \times 10^9/\text{L}$

[0659]

- \* 쇼그伦 증후군 이외의 임의의 기타 자가면역 류마티스성 질환의 이력

[0660]

- \* 악성 종양 또는 악성 종양의 이력이 없음.

[0661]

- \* 연구 약물의 첫 투약 전 6개월 이내에 입원, 비경구 항균제 요법이 필요하거나, 또는 검사관에 의해 임상적으로 유의미하다고 별도로 판단된 감염의 이력

[0662]

연구 설계:

[0663]

- \* 할당: 무작위 할당

[0664]

- \* 평가변수 분류: 안전성/효능 연구

[0665]

- \* 중재 모델: 평행 배분

[0666]

- \* 응폐: 이중 맹검 (대상체, 검사관)

[0667]

- \* 1차적 목적: 치료

[0668]

주요 결과 측정:

[0669]

- \* 3개월 시점에 미국 류마티스 학회 20% (ACR20) 반응을 달성한 참가자의 백분율 [기간: 3개월] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]. ACR20 반응: 암통 관절 수에서 20 퍼센트(%) 이상( $\geq$ ) 개선; 부종 관절 수에서  $\geq 20\%$  개선; 및 하기 5개 부분의 남아 있는 ACR 핵심 측정 중 적어도 3개 부분에서  $\geq 20\%$  개선: 통증에 대한 참가자의 평가; 질환 활성도에 대한 참가자의 전반적인 평가; 질환 활성도에 대한 의사의 전반적인 평가; 자체 평가 장애

(건강 평가 설문지 [HAQ]의 장애 지수); 및 C-반응성 단백질 (CRP).

[0670]

\* 3개월 시점에 건강 평가 설문지-장애 지수 (HAQ-DI) 점수에 있어서 기준점으로부터의 변화 [기간: 기준점, 3개월] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]. HAQ-DI: 지난 한주간 하기 8개의 기능적 일상 생활 활동의 목록 내의 과제를 수행하는 능력에 대한 참가자 보고식 평가: 웃차림/몸단장; 기상; 식사; 걷기; 손을 뻗어 닿기; 움켜쥐기; 청결; 및 통상적인 활동. 각 항목은 0 내지 3의 4점 척도 상에 점수를 매겼다: 0=어려움 없음; 1=약간 어려움; 2=매우 어려움; 3=할수 없음. 전체적인 점수는 영역 점수로 계산하여 응답한 영역 수로 나눈다. 가능한 점수는 0-3 범위이다 (0=최소한의 기능적 어려움 및 3=극심한 기능적 어려움).

[0671]

\* 3개월 시점에 28-관절수 및 2.6 미만의 적혈구 침강 속도 (4 변수) (DAS28-4 [ESR])를 사용하는 질환 활성 점수를 갖는 참가자의 백분율 [기간: 3개월] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]. 28개의 관절수를 사용하는 부종 관절수 (SJC) 및 압통/통증 관절수 (TJC)로부터 계산된 DAS28-4 (ESR), 적혈구 침강 속도 (ESR) (시간당 밀리미터 [mm/hour]) 및 질환 활성에 대한 환자의 전반적인 평가 (PtGA) (0 내지 10 범위의 변환 점수; 높은 점수는 질환 활성으로 인해 큰 질병임을 의미함). 총 점수 범위: 0 내지 9.4로, 높은 점수는 질환 활성이 크다는 것을 의미함. 3.2 이하(=<)의 DAS28-4 (ESR)는 낮은 질환 활성, 3.2 초과(>) 내지 5.1은 중간 정도 내지 높은 질환 활성 및 2.6 미만(<)은 소강 상태임을 의미한다.

[0672]

보조 결과 측정:

[0673]

\* 2주, 1개월 및 2개월 시점에 미국 류마티스 학회 20% (ACR20) 반응을 달성한 참가자의 백분율 [기간: 2주, 1개월 및 2개월] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음].

[0674]

\* 4개월, 5개월 및 6개월 시점에 미국 류마티스 학회 20% (ACR20) 반응을 달성한 참가자의 백분율 [기간: 4개월, 5개월 및 6개월] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음].

[0675]

\* 2주, 1개월 및 2개월 시점에 미국 류마티스 학회 50% (ACR50) 반응을 달성한 참가자의 백분율 [기간: 2주, 1개월 및 2개월] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음].

[0676]

\* 4개월, 5개월 및 6개월 시점에 미국 류마티스 학회 50% (ACR50) 반응을 달성한 참가자의 백분율 [기간: 4개월, 5개월 및 6개월] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음].

투여군	지정된 중재
시험군: 화합물 1 HCl 10 mg	약물: 화합물 1 HCl 6개월 동안 10 mg 화합물 1 HCl BID PO
시험군: 화합물 1 HCl 25 mg	약물: 화합물 1 HCl 6개월 동안 25 mg 화합물 1 HCl BID PO
위약 대조군: 위약 순서 1	약물: 위약 위약 환자는 3개월 시점 방문시 10 mg 화합물 1 HCl BID로 진행함
위약 대조군: 위약 순서 2	약물: 위약 위약 환자는 3개월 시점 방문시 25 mg 화합물 1 HCl BID로 진행함

[0677]

실시예 17: 화학요법으로 유발된 말초신경병증이 있는 환자의 치료에서 화합물 1 HCl의 효과

[0678]

본 연구의 목적은 6주의 치료 후 말초신경병증 점수에 대한 화합물 1 HCl의 효과를 평가하는 것이며, 이는 통증과 감각장애 점수에 대한 별도의 평가를 바탕으로 한다.

[0680]

환자: 적합한 대상체는 18-80세의 남성과 여성일 것이다.

[0681] 기준:

[0682] 선정 기준:

[0683] \* 연구와 관련된 임의의 절차가 수행되기 전에 시험에 참가하겠다는 고지된 동의서에 서명한 경우

[0684] \* >18세 이고, 가임기의 여성인 경우 적절한 피임법을 사용한 경우

[0685] \* NCI-CTC 버전 2에 의해 신경병증 감각 등급  $>/= 2$ 로 평가된 파클리탁셀 (또는 다른 탁산) 유발된 말초신경병증이 있는 경우

[0686] \* 민감도, 운동 기능 및 깊은 힘줄 반사 평가를 포함하는 신경학적 검사를 진행하는 동안에 임상적으로 진단된 말초신경병증

[0687] \* 선별검사 방문시  $>/= 4$ 점의 리커트 수등급 척도 상에서 측정가능한 통증 인지 (이전의 24시간)에 의해 평가되고 DN4 상에서  $>/= 4$ 의 점수로 확인된 신경병성 통증 및/또는 선별검사 방문시  $>/= 4$ 점의 리커트 수등급 척도 상에서 측정가능한 감각장애 (이전의 24시간)에 의해 평가된 감각장애가 있는 경우

[0688] \* 화학요법의 종료 후 최소 3개월 내지 12개월 이하 동안 지속된 신경병증

[0689] \* 통증 치료에 대한 경험이 없거나, 또는 (지난 한달간 안정한) 그들의 현재 통증 약물로부터 중요한 부작용 또는 부족한 완화 효과를 가지는 경우

[0690] 배제 기준:

[0691] \* 서류로 입증된 신경병증, 또는 통증의 중증도를 평가하는데 방해가 될 수 있는 신경병증의 위험 요인 (예컨대, 이에 제한되지는 않지만, 2형 당뇨병, 말초 혈관 질환, B12 비타민 결핍, 갑상선 기능부전, 수술후 신경병성 통증, 외상후 신경병증, 또는 질환 진행과 관련된 신경병증을 포함함)을 가지는 경우

[0692] \* 허약, 감각 손실, 또는 자율신경 증상, 또는 실험실 검사 비정상성을 유발할 수 있는 다른 신경 질환을 가지는 경우

[0693] \* 현재 PN 증상에 대해 처방된 3회 이상의 치료에 의해서도 검사관에 의해 개선되지 않은 것으로 규정된 치료에 반응하지 않는 경우

[0694] \* HIV 양성 혈청반응.

[0695] \* 심장 부정맥의 이력, 또는 현재 심장 부정맥 및/또는 심근 경색을 비롯한 심혈관 질환의 이력 (잘 조절되는 고혈압만 있는 환자는 제외)

[0696] \* 동시적 신경독성 약물 (예컨대, 이에 제한되지는 않지만, 시스플라틴, 빙크리스틴, 빈블라스틴, 사이타라빈, 탈리도마이드, 보르테조립 또는 프로카르바진, 카페시타빈, 나벨빈)을 이전에 (최근 6개월 이내) 복용했었거나 또는 복용하고 있는 경우

[0697] \* 스타틴 이외의 지질 저하제의 현재 약물을 복용하고 있는 경우

[0698] \* 알콜 또는 약물 남용의 최근 이력 (과거 6개월 이내) 또는 현재 증거가 있는 경우

[0699] \* 임의의 체계를 수반하는 동시적인 불안정한 질환이 있는 경우 (예컨대, 탁산을 사용한 최근 치료법이 타당함을 보여주는 암종 이외의 진행된 암종, 심근 경색, 심근 허혈의 임상 또는 ECG 징후, 심장 기능 부전, 협심증 증상, 현재 CAD의 증상, 신장 손상, 또는 검사관의 생각에 환자를 연구 참가에 부적절하게 할 임의의 기타 질환)

[0700] \* 임신한 여성이거나 또는 수유중인 경우

[0701] \* 혈액 크레아티닌  $> 1.5 \times$  정상 상한치 (ULN)로 정의되는 신장 손상이 있는 경우

[0702] \* 지혈 장애 또는 현재 경구 혈액응고방지제로 치료중인 경우

[0703] \* 간 기능이 하기와 같은 간 손상이 있는 경우: 간 효소 (ALT 및 AST)  $> 2 \times$  ULN 또는 간 전이의 경우  $> 3.5 \times$  ULN

[0704] \* 최근 3개월 이내에 승인되지 않은 약물을 사용하는 임의의 다른 임상 약물 또는 요법 연구에 참가하였던 경우

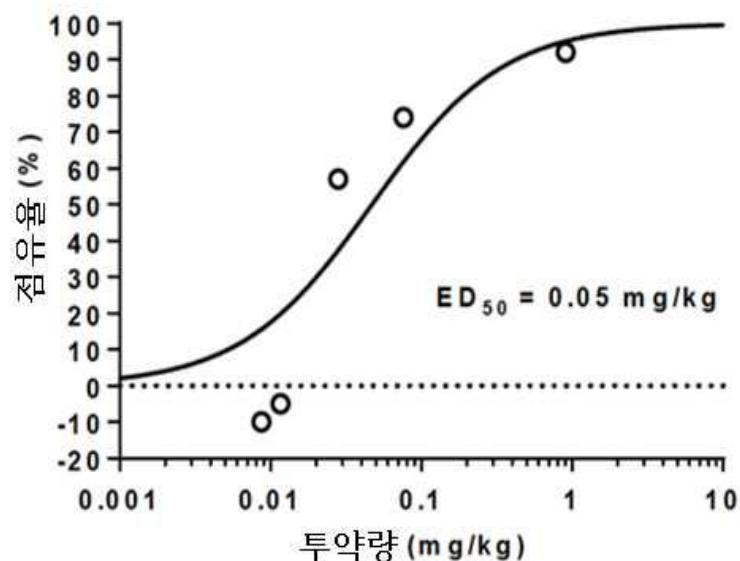
- [0705] \* 검사관의 생각에 연구의 기능 또는 규정을 방해하거나, 또는 연구의 완수를 방해할 수 있는 임의의 기타 질환
- [0706] 연구 설계:
- [0707] \* 할당: 무작위 할당
- [0708] \* 평가변수 분류: 안전성/효능 연구
- [0709] \* 중재 모델: 평행 배분
- [0710] \* 은폐: 이중 맹검 (대상체, 검사관)
- [0711] \* 1차적 목적: 치료
- [0712] 주요 결과 측정:
- [0713] \* 기준점에 존재하는 최대 신경병성 통증 규모 (통증 또는 감각장애) 중 최소 50%의 감소가 있는 환자로 규정된 응답자의 백분율 [기간: 지난 7일의 치료 기간 동안의 평균 통증 점수는 지난 7일의 선별검사 점수 기간의 평균 점수와 비교될 것임] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음].
- [0714] 보조 결과 측정:
- [0715] \* 신경병성 통증 목록 점수 (총합 및 규모에 의함)에 대한 화합물 1 HCl의 효과의 위약 관련 평가 [기간: 선별 검사 방문; V0; V1; V2; V3; V4; V5] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]
- [0716] \* 약식 폼 BPI에 대한 화합물 1 HCl의 효과의 위약 관련 평가 [기간: 선별검사 방문; V0; V1; V2; V3; V4; V5] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]
- [0717] \* 삶의 질 설문지 (CIPN 20)에 대한 화합물 1 HCl의 효과의 위약 관련 평가 [기간: V0; V3; V5] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]
- [0718] \* 미각장애 설문지에 대한 화합물 1 HCl의 효과의 위약 관련 평가 [기간: V0; V3; V5] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]
- [0719] \* 정량적 감각 검사에 대한 화합물 1 HCl의 효과의 위약 관련 평가 [기간: V0; V3; V5] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]
- [0720] \* ENMG에 대한 화합물 1 HCl의 효과의 위약 관련 평가 [기간: V0; V3; V5] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]
- [0721] \* 응급 약물의 사용에 대한 화합물 1 HCl의 효과의 위약 관련 평가 [기간: 선별검사 방문; V0; V1; V2; V3; V4; V5] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]
- [0722] \* 안전성 프로파일에 대한 화합물 1 HCl의 효과의 위약 관련 평가 [기간: 선별검사 방문; V0; V1; V2; V3; V4; V5] [안정성 문제로 지적된 경우: 있음]
- [0723] \* 검사관에 의해 평가된 변화에 대한 전반적인 느낌에 대한 화합물 1 HCl의 효과의 위약 관련 평가 [기간: V1; V2; V3; V4; V5] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]
- [0724] \* 환자에 의해 평가된 변화에 대한 전반적인 느낌에 대한 화합물 1 HCl의 효과의 위약 관련 평가 [기간: V1; V2; V3; V4; V5] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]
- [0725] \* 병원 불안 및 우울 척도에 대한 화합물 1 HCl의 효과의 위약 관련 평가 [기간: V0; V3; V5] [안정성 문제로 지적된 경우: 없음]

투여군	지정된 중재
시험군: 화합물 1 HCl (40 mg) 1일 1회	약물: 화합물 1 HCl 화합물 1 HCl (40 mg) 1일 1회
위약 대조군: 대조군 위약 1일 1회	약물: 위약 대조군 위약 1일 1회

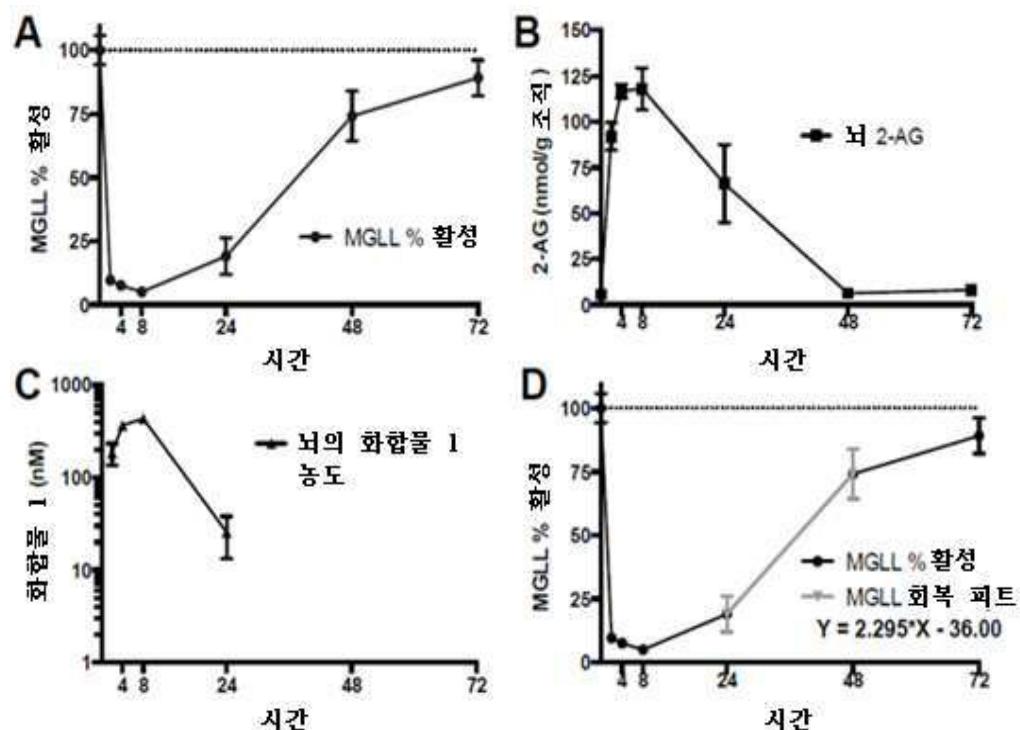
[0726]

**도면****도면1**

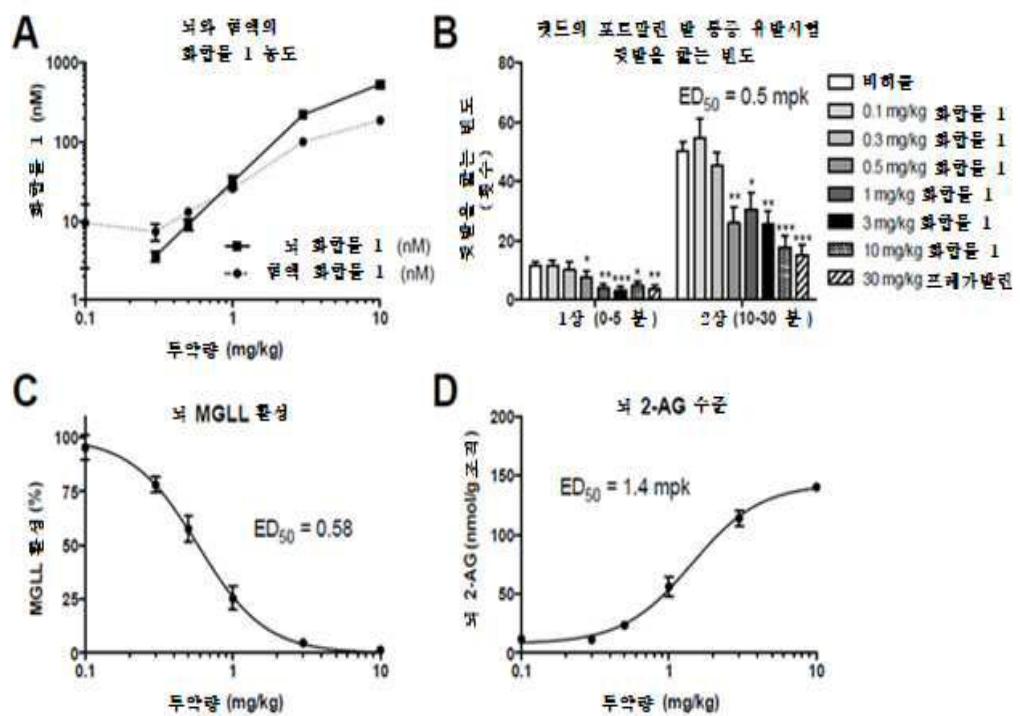
% 점유율 vs. 투약량



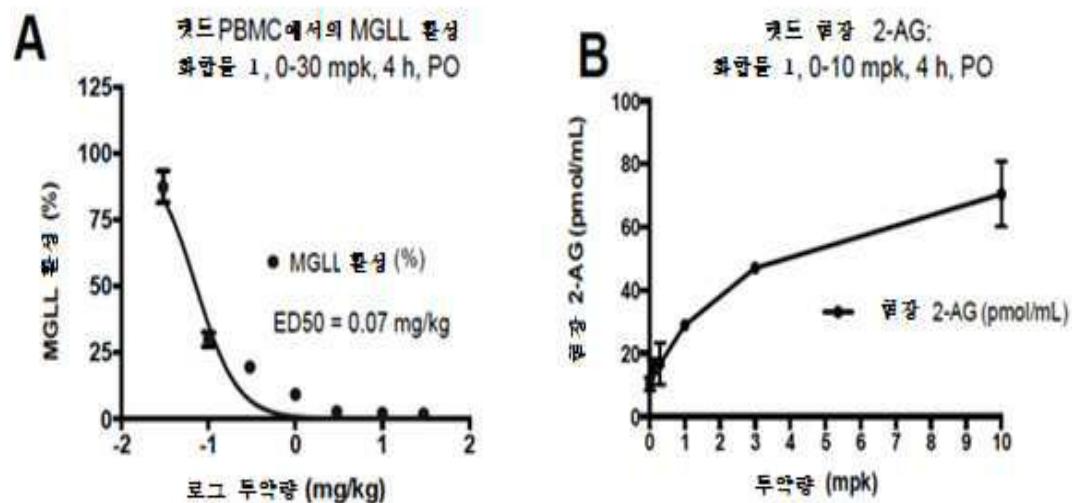
## 도면2



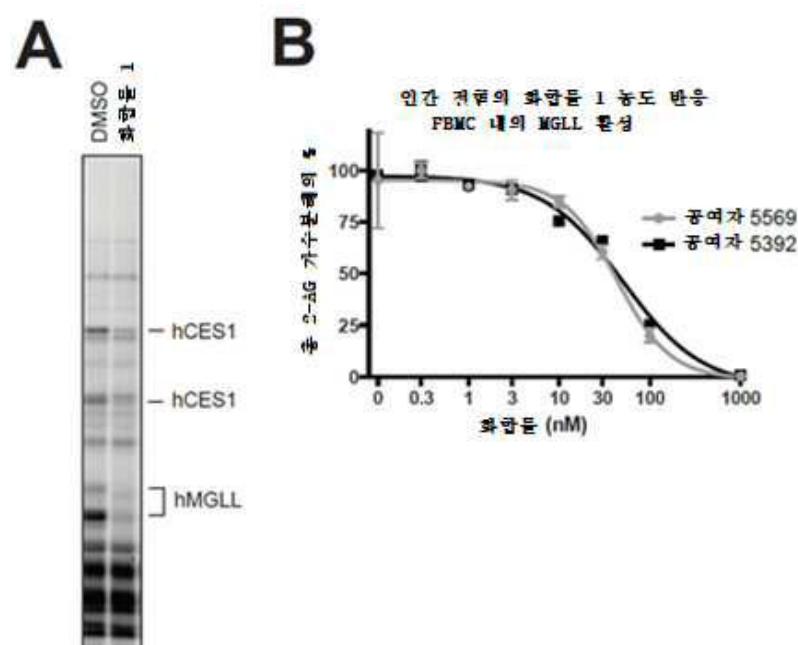
## 도면3



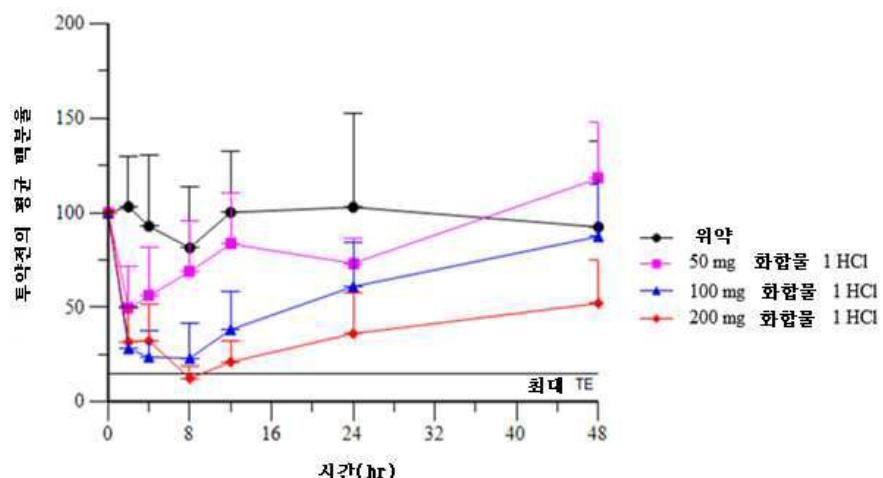
## 도면4



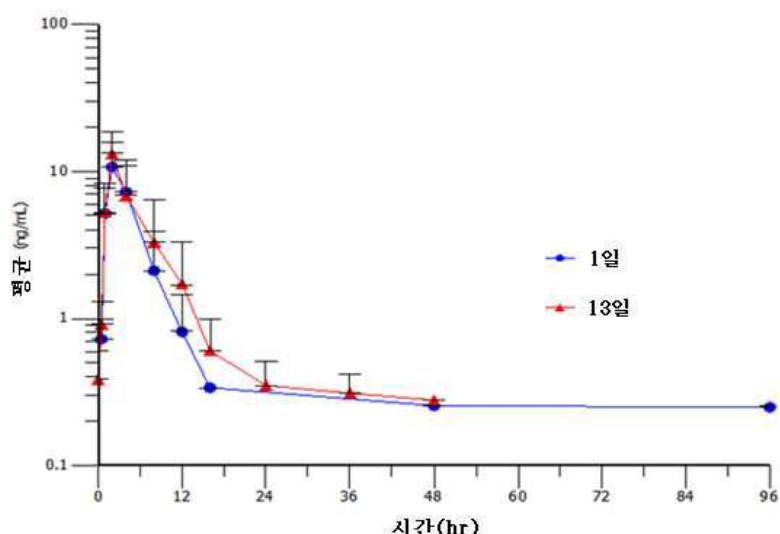
## 도면5



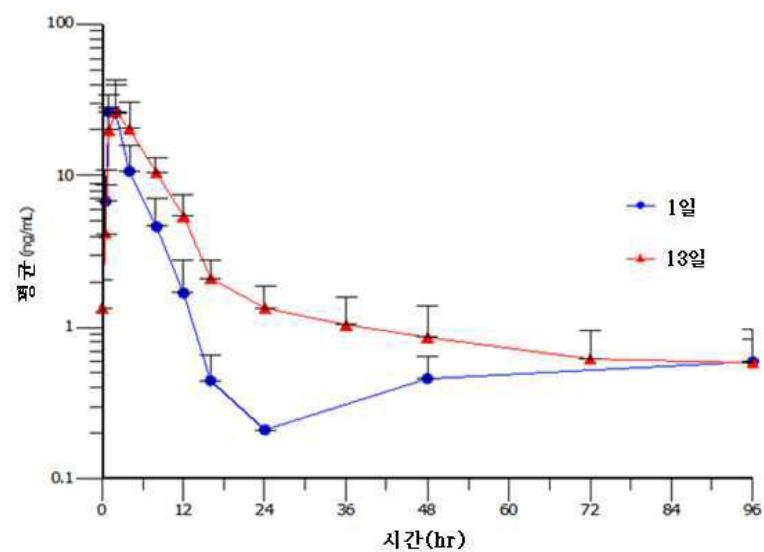
도면6



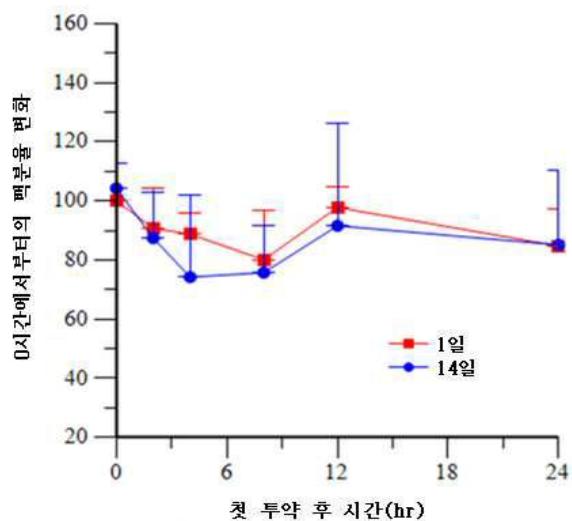
도면7



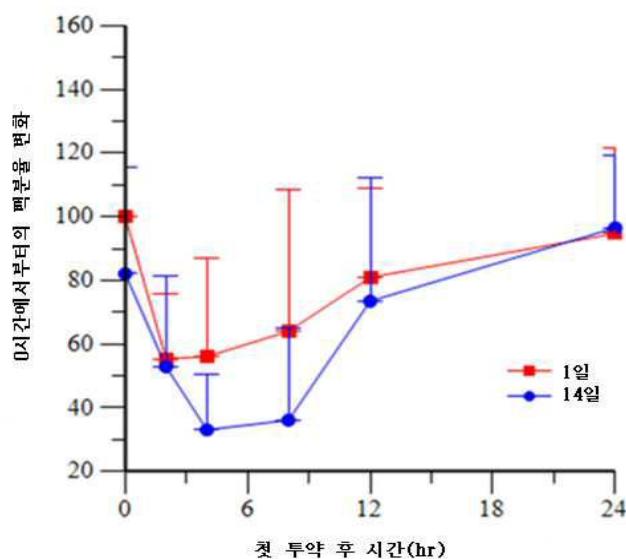
도면8



도면9



도면10



도면11

