



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년12월05일  
(11) 등록번호 10-1208326  
(24) 등록일자 2012년11월29일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/4015 (2006.01) A61P 1/00 (2006.01)  
(21) 출원번호 10-2009-7022558  
(22) 출원일자(국제) 2008년03월07일  
심사청구일자 2010년05월12일  
(85) 번역문제출일자 2009년10월28일  
(65) 공개번호 10-2010-0016004  
(43) 공개일자 2010년02월12일  
(86) 국제출원번호 PCT/US2008/056317  
(87) 국제공개번호 WO 2008/121496  
국제공개일자 2008년10월09일  
(30) 우선권주장  
60/920,841 2007년03월30일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
DE19849650 A1\*  
\*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자  
티오가 파마슈티칼스, 인코포레이티드  
미국 캘리포니아 92121 산디에고 타운 센터 드라이브 9393 스위트 200, 포워드 벤처스 내  
(72) 발명자  
맨겔 앨런  
미국 캘리포니아주 92121 샌디에이고 스위트 200 타운 센터 드라이브 9393  
(74) 대리인  
장훈

전체 청구항 수 : 총 15 항

심사관 : 최원철

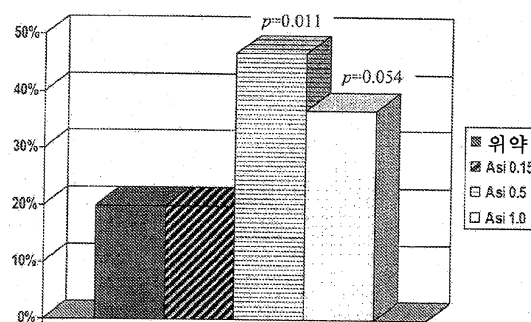
(54) 발명의 명칭 설사-우세형 및 교대형 과민성 장 증후군의 치료를 위한 카파-아편제 작용제

(57) 요약

본 발명은 하나 이상의 아형의 과민성 장 증후군 (IBS) 또는 설사를 치료하는데 유용한 방법에 관한 것이다. 본 발명은 설사-우세형 과민성 장 증후군 (IBS-D) 또는 설사와 변비가 번갈아 나타나는 과민성 장 증후군 (IBS-A)을 갖는 피험자 또는 설사를 갖는 피험자를 치료하기 위한 말초 선택적인 카파-아편제 작용제, 특히 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

대표도 - 도3B

2.0 이상의 기준 통증 스코어를 갖는 IBS-D 피험자



## 특허청구의 범위

### 청구항 1

N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 또는 이의 약리학적 으로 허용되는 염을 주성분으로서 포함하는, 설사-우세형 과민성 장 증후군 (IBS-D) 환자 치료용 약제학적 조성물.

### 청구항 2

삭제

### 청구항 3

제1항에 있어서, N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 하이드로클로라이드를 포함하는 약제학적 조성물.

### 청구항 4

제3항에 있어서, 치료가 통증 및 불편감을 개선하는 약제학적 조성물.

### 청구항 5

제3항에 있어서, 치료가 장운동을 정상화시키는 약제학적 조성물.

### 청구항 6

제3항에 있어서, 치료가 과민성 장 증후군 (IBS)의 하나 이상의 증상을 개선하고, 상기 증상이 이상 긴박감, 이상 대변 횟수, 이상 대변 형태, 이상 대변 배설, 점액 배설 및 더부룩함 또는 복부 팽만감으로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 약제학적 조성물.

### 청구항 7

제6항에 있어서, 치료가 환자의 통증 또는 불편감을 감소시키는 약제학적 조성물.

### 청구항 8

제3항에 있어서, 환자가 포유동물인 약제학적 조성물.

### 청구항 9

제8항에 있어서, 환자가 사람인 약제학적 조성물.

### 청구항 10

삭제

### 청구항 11

삭제

### 청구항 12

삭제

### 청구항 13

삭제

### 청구항 14

삭제

**청구항 15**

제3항에 있어서, N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 하이드로클로라이드가 1일당 0.3 mg 내지 2 mg 투여되는 약제학적 조성물.

**청구항 16**

제3항에 있어서, N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 하이드로클로라이드가 1일당 1.0 mg 투여되는 약제학적 조성물.

**청구항 17**

제3항에 있어서, N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 하이드로클로라이드가 1일당 2.0 mg 투여되는 약제학적 조성물.

**청구항 18**

제3항에 있어서, 1일당 0.5 mg의 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 하이드로클로라이드 2회 용량이 투여되는 약제학적 조성물.

**청구항 19**

제3항에 있어서, 1일당 1.0 mg의 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 하이드로클로라이드 2회 용량이 투여되는 약제학적 조성물.

**청구항 20**

삭제

**청구항 21**

삭제

**청구항 22**

삭제

**청구항 23**

삭제

**청구항 24**

삭제

**청구항 25**

삭제

**청구항 26**

삭제

**청구항 27**

N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 또는 이의 약제학적 으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량 및 IBS-D 환자에 상기 화합물을 투여하기 위한 설명서를 포함하는 키트.

**청구항 28**

제27항에 있어서, 약제학적 조성물이 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디

페닐아세트아미드 하이드로클로라이드를 포함하는 키트.

## 청구항 29

삭제

## 청구항 30

삭제

## 명세서

### [0001] 관련 출원의 상호 참조

[0002] 본 출원은 2007년 3월 30일자로 출원된 임시출원인 미국 특허원 제60/920,841호 (이의 내용이 전부 본원에 참조로 인용됨)를 우선권으로 주장한다.

## 기술분야

[0003] 본 발명은 과민성 장 증후군 (irritable bowel syndrome: IBS), 특히 이의 하나 이상의 아형의 치료 또는 설사를 치료하는데 유용한 방법에 관한 것이다. 보다 특히, 본 발명은 설사 치료, 또는 IBS, 특히 설사-우세형 과민성 장 증후군 (diarrhea-predominant irritable bowel syndrome: IBS-D) 및 설사와 변비가 번갈아 나타나는 과민성 장 증후군 (irritable bowel syndrome with alternating diarrhea and constipation: IBS-A), 및 이와 연관된 통증 (pain) 및/또는 불편감 (discomfort) 치료용 약제의 제조를 위한 말초 선택적인 카파-아편제 작용제, 특히 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.

## 배경기술

[0004] IBS는 일반 인구의 약 10 내지 15% 이상에 영향을 끼친다. IBS는 위장병 전문의에 의해 진단되는 가장 일반적인 질환이며, 일차 진료 의사에 의해 인식되는 가장 일반적인 장애 중의 하나이다. 또한, IBS는 경련성 대장증 (spastic colon), 점액 결장염, 경련성 결장염, 신경성 위 또는 과민성 대장증 (irritable colon)으로도 언급된다.

[0005] 과민성 장 증후군은, 복부 통증 또는 불편감이 장 패턴의 변화, 예를 들어 설사하는 (loose) 또는 보다 빈번한 장운동, 설사 및/또는 변비와 관련된 일군의 증상으로 특징지어진다.

[0006] 과민성 장 증후군은 다면적 장애로 이해된다. IBS를 갖는 사람들에서, 이 증상은 소화관 (gut) 또는 장 (intestine)과 뇌와 장운동 (운동 기능) 또는 감각 기능의 조절을 변화시키는 자율신경계 사이의 상호작용이 교란된 것으로 보이는 것으로부터 발생한다.

[0007] IBS의 병리생리학이 완전히 이해되지는 않지만, 내장 과민성이 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다 [참조: Holtmann *et al.* (1997) *Am. J. Gastroenterol.*, 92, 954-959; Trimble *et al.*, (1995) *Dig. Dis. Sci.*, 40, 1607-1613]. 예를 들어, 환자 및 대조군 피험자는 풍선에 의해 유도된 S자형 결장의 점진적 팽창에 반응하는 통증 역치에 대해 평가되었다. 동일한 용적의 팽창에서, 환자는 대조군 피험자와 비교하여 보다 높은 통증 스코어를 나타내었다. 이러한 발견은 많은 조사에서 재생되었다. 내장 과민성, 통각과민 및 무해자극통증에 대해 2가지 양상이 있다. 통각과민은 정상적인 내장 감각이 보다 낮은 관내 용적에서 경험되는 상황을 언급한다. 무해자극통증은 통증 또는 불편감이 통상적으로 정상적인 내적 감각을 일으키는 용적에서 경험되는 상황을 언급한다 [참조: Mayer & Gebhart, *Basic and Clinical Aspects of Chronic Abdominal Pain*, Vol. 9, 1 ed. Amsterdam: Elsevier, 1993:3-28]. 동물 모델에서, 아시마돌린은 위 및 결장 팽창에 대한 감각 반응을 감소시키는 것으로 나타났으나 [참조: Burton & Gebhart (1998) *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 285, 707-715], 아시마돌린이 하나 이상의 아형의 IBS에 선택적으로 유리하다고 추측할 근거는 없다.

[0008] IBS에 대한 치료 선택은 일반적으로 증상의 중증도 및 IBS의 아형에 따라 각각의 환자에 대해 맞춰진 다수의 접

근법을 포함한다. 약한 IBS 증상을 갖는 것으로 진단된 환자는 스트레스를 관리하고 음식물 및 생활 방식을 변화시키는 것이 충고될 수 있다. 중등도의 IBS로 진단되는 환자는 섬유 보충에 대한 추가의 권장과 함께 유사하게 충고된다. 증상에 따라, 중등도 IBS 환자는 또한 지사제, 설사제 또는 항콜린작용제의 사용이 권유될 수도 있다. 전형적인 지사제는 로페라미드, 아타폴기트 및 디페녹실레이트를 포함한다. 전형적인 설사제는 비사코딜, 센나, 폴리에틸렌 3350 및 팽창성 섬유 설사제, 예를 들어 실플, 칼슘 폴리카보필, 메틸셀룰로즈 및 프룩탄을 포함한다. IBS의 치료에 사용되는 항콜린작용제의 예는 디사이클로민이다.

[0009] 심각한 IBS로 진단된 환자는 또한 항우울제, 예를 들어 트리사이클릭 및 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 사용할 치료를 받을 수 있다. 심각한 IBS는 또한 알로세트론 또는 테가세로드로 치료될 수도 있다.

[0010] 알로세트론은 단지 여성에서만 심각한 IBS-D의 처리를 위해 사용되는 5-HT<sub>3</sub> 길항제이다. 이는 위장관의 장관 신경계의 5-HT<sub>3</sub> 수용체에 대해 작용하며, 결장을 이완시키고 하부 장을 통한 폐기물의 운동을 지연시키는 것으로 생각된다. 특히, 이 약물은 승인을 받은지 단지 9개월 후 (적어도 4명의 사람이 죽고 197명의 사람이 심각한 부작용을 겪었다) 시장에서 추방되었다. 2002년 6월, 식약청 (FDA)는 알로세트론을 제한규정과 함께 다시 시판을 허용하였다. 이 약물은 특정 프로그램에 등록된 의사에 의해서만 처방될 수 있으며, 다른 치료에 반응하지 않았던 여성의 심각한 IBS-D에 대해 사용된다. 이 약물은 남성에게는 사용되지 않는다.

[0011] 테가세로드는 여성의 변비-우세형 IBS (constipation-predominant IBS: IBS-C)의 조절에 대해 사용되는 5-HT<sub>4</sub> 작용제이다. 이는 운동 자극제이다. 치료 효과는 위장관의 장관 신경계의 5-HT<sub>4</sub> 수용체에 대한 활성화를 통해 달성된다. 테가세로드는 위장 운동 및 연동 반사를 자극하고, 또한 가능하게는 복부 통증을 감소시킨다. 허혈성 결장염의 에피소드와 연관되어 있다. 테가세로드는 남성에게는 사용되지 않는다. 2007년, 테가세로드는, 이 약물이 투여된 환자에서 심장마비, 발작 및 불안정 양기나의 위험이 증가하였기 때문에, 시장에서 추방되었다.

[0012] 교대형 장 습관 패턴을 갖는 IBS 환자는 독특한 임상적 챌린지를 나타내며, 조사된 많은 IBS 의약이 설사 또는 변비에 불리하게 작용하여 IBS-A 환자에 대해 적합하지 않을 수 있다. 현재, IBS-A의 조절을 위해 이용가능한 약제학적 치료가 없다.

[0013] 따라서, 현재 남성 및 여성 환자에서 하나 이상의 IBS 아형을 치료하기 위한 안전하고 효과적인 치료제에 대한 미충족된 시장 요구가 있다.

[0014] 놀랍게도, 선택적인 아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 카파-아편제 수용체 조절제 및 말초 선택적인 카파-아편제 수용체 작용제, N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염이 설사 또는 하나 이상의 아형의 IBS를 치료하는데 사용될 수 있으며, 특히 IBS-D 및 IBS-A의 치료에 유용하다는 것이 밝혀졌다.

[0015] 본원에서 인용되는 모든 공개문, 특허 및 특허원은 전부 참조로서 인용된다.

# [0016] 발명의 개요

[0017] 본 발명은 하나 이상의 아형의 IBS를 치료하는데 유용한 신규한 방법을 제공한다. 하나의 양태에서, 아형은 IBS-D이다. 또 다른 양태에서, 아형은 IBS-A이다. 다른 양태에서, 아형은 미분류형 IBS (unsubtyped IBS: IBS-U)이다. 추가의 양태에서, 상기 방법은 IBS-D 및 IBS-A의 치료에 우선적으로 유용하며, IBS-U를 치료하는 데는 보다 덜 유용하다.

[0018] 추가의 양태에서, 상기 방법은 설사, 예를 들어 바이러스성 감염, 기생충, 세균 독소, 약, 인공 감미료, 수술 및 기타 소화 장애에 의해 유발되는 설사를 치료하는데 유용하다.

[0019] 상기 방법은 사람을 치료하는데 유용하며, 특히 여성 및 남성을 치료하는데 유용하다.

[0020] 하나의 양상으로, 본 발명은 선택적 아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 카파-아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 카파-아편제 수용체 작용제 및/또는 이의 약리학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료학적 유효량을 IBS-D, IBS-A 또는 IBS-U를 갖는 피험자에게 투여함을 포함하여 IBS-D, IBS-A 또는 IBS-U를 치료하는 방법을 제공한다.

[0021] 또 다른 양상으로, 본 발명은 선택적 아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 아편제 수용체 조절제, 말초 선택적

인 카파-아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 카파-아편제 수용체 작용제 및/또는 이의 약리학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료학적 유효량을 IBS-D, IBS-A 또는 IBS-U를 갖는 피험자에게 투여함을 포함하여 IBS-D, IBS-A 또는 IBS-U의 하나 이상의 증상을 치료하는 방법을 포함한다. 상기 증상은 이상 대변 횟수, 이상 대변 형태, 이상 대변 배설, 점액 배설, 긴박감, 복부 팽만감, 통증, 불편감, 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다. 상기 투여는 상기한 질환에 의해 야기되는 통증 및/또는 불편감을 개선하는 것이 고려된다. 또 다른 양상으로, 상기 투여는 장운동을 정상화시킨다.

[0022] 하나의 양상으로, 약제학적 조성물은 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드, 이의 약제학적으로 유도체 및/또는 이의 약리학적으로 허용되는 염을 포함한다. 하나의 양태에서, 상기 조성물은 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 하이드로클로라이드 또는 아시마돌린을 포함한다.

[0023] 따라서, 하나의 양태에서, 본 발명은 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료학적 유효량을 IBS-D, IBS-A 또는 IBS-U를 갖는 피험자에게 투여함을 포함하여 IBS-D, IBS-A 또는 IBS-U를 치료하는 방법을 제공한다.

[0024] 또 다른 양태에서, 본 발명은 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료학적 유효량을 IBS-D, IBS-A 또는 IBS-U를 갖는 피험자에게 투여함을 포함하여 IBS-D, IBS-A 또는 IBS-U의 하나 이상의 증상을 치료하는 방법을 포함한다. 상기 증상은 이상 대변 횟수, 이상 대변 형태, 이상 대변 배설, 점액 배설, 긴박감, 복부 팽만감, 통증, 불편감, 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다. 상기 투여는 상기한 질환에 의해 야기되는 통증 및/또는 불편감을 개선하는 것이 고려된다. 또 다른 양상으로, 상기 투여는 장운동을 정상화시킨다.

[0025] 추가의 양태에서, 본 발명은 선택적 아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 카파-아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 카파-아편제 수용체 작용제, N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 및/또는 이의 약리학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료학적 유효량을 설사를 갖는 피험자에게 투여함을 포함하여 설사를 치료하는 방법을 포함한다. 하나의 양태에서, 상기 조성물은 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 하이드로클로라이드 또는 아시마돌린을 포함한다.

[0026] 또한, 본 발명은 선택적 아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 카파-아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 카파-아편제 수용체 작용제, N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 및/또는 이의 약리학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료학적 유효량 및 설사 또는 아형의 IBS를 갖는 환자에게 상기 화합물을 투여하기 위한 설명서(instruction means)를 포함하는 키트를 포함한다. 예를 들어, 아형은 IBS-A, IBS-D 또는 IBS-U일 수 있다. 하나의 양상으로, 약제학적 조성물은 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 하이드로클로라이드를 포함한다.

## 발명의 상세한 설명

[0041] 달리 언급되지 않는 한, 본원에서 사용되는 용어는 관련 기술 분야에서 통상의 기술자에 의해 통상적으로 사용되는 바에 따라 이해되어야 한다.

[0042] 본 발명은 하나 이상의 아형의 IBS를 치료하는데 유용한 조성물 및 방법을 제공한다.

[0043] Rome III는 IBS에 대한 진단 기준을 설명한다. Rome III 기준은 인터넷 [romecriteria.org](http://romecriteria.org) 및 문헌 [참조: Longstreth *et al.*, (2006) *Gastroenterology*, 130(5), 1480-1491]에서 찾을 수 있다. 이러한 기준에 따라, 환자가 앞서 3개월에 걸쳐 매월 3일 이상 반복적 복부 통증 또는 불편감을 갖고 증상이 6개월 이상 이전에 시작된 경우 IBS로 진단된다. 또한, 통증/불편감은 (1) 배변의 개선; (2) 대변 횟수의 변화, 또는 (3) 대변 형태의 변화 중 2개 이상과 연관되어야 한다. 진단을 지지하나 진단 기준의 일부는 아닌 증상은 이상 대변 횟수, 이상 대변 형태, 배변 힘주기, 긴박감, 불완전한 장운동감, 점액 배설 및 더부룩함을 포함한다 [참조: Longstreth *et al.*, (2006) *Gastroenterology*, 130(5), 1480-1491].

[0044] IBS의 아형은 Rome III 기준을 이용하여 정의된다. Rome III는 IBS를 4개의 아형 IBS-D, IBS-C, IBS-A 및



IBS-U를 갖는 것으로 분류하였다. IBS-C는 25% 초과와 시간의 굳고/덩어리진 (hard/lumpy) 대변 (브리스틀 대변 스케일 1-2)를 갖고 25% 미만의 시간에 설사적이고/죽모양이며/물과 같은 (loose/mushy/watery) 대변 (브리스틀 대변 스케일 6-7)을 갖는 것으로 정의된다. IBS-D는 25% 초과와 시간의 설사적이고/죽모양이며/물과 같은 대변 (브리스틀 대변 스케일 6-7)를 갖고 25% 미만의 시간에 굳고/덩어리진 대변 (브리스틀 대변 스케일 1-2)을 갖는 것으로 정의된다. IBS-A (또한 혼합된 IBS (IBS-M)으로도 불림)는 25% 초과와 시간의 굳고/덩어리진 대변 (브리스틀 대변 스케일 1-2)를 갖고 25% 초과와 시간의 설사적이고/죽모양이며/물과 같은 대변 (브리스틀 대변 스케일 6-7)을 갖는 것으로 정의된다. IBS-U는 미분류형 (unsubtyped) IBS이며, 대변의 굳기가 IBS-C, IBS-D 또는 IBS-A에 대한 기준에 부응하기에는 불충분한 이상이 있다. 북아메리카에서는 IBS-C와 IBS-D와 IBS-A 사이에서 대략 동일하게 구분한다 [참조: Olden (2003) *Cleveland Clinic J. Med.*, 70(Supp 2), S3-S7].

- [0045] 본원에 기술되는 화합물 및 방법은 하나 이상의 아형의 IBS를 치료하는데 유용하다. 하나의 양태에서, 아형은 IBS-D이다. 또 다른 양태에서, 아형은 IBS-A이다. 다른 양태에서, 아형은 IBS-U이다. 추가의 양태에서, 본 발명의 방법은 IBS-D 및 IBS-A를 치료하는데 우선적으로 유용하며, IBS-U의 치료에는 보다 낮은 정도로 유용하다. 본 발명의 방법은 사람을 치료하는데 유용하며, 남성 및 여성을 치료하는데 유용하다.
- [0046] 따라서, 본 발명은 하나 이상의 IBS 아형의 치료, 특히 IBS-D 및 IBS-A의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 선택적 아편제 수용체 조절제, 선택적 아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 카파-아편제 수용체 조절제 및 말초 선택적인 카파-아편제 작용제 및/또는 이들의 약리학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.
- [0047] 따라서, 또한 본 발명은 하나 이상의 IBS 아형의 치료, 특히 IBS-D 및 IBS-A의 치료를 위한 약제의 제조를 위한 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 및/또는 이의 약리학적으로 허용되는 염의 용도에 관한 것이다.
- [0048] 활성 성분 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드, 이의 약리학적으로 허용되는 염 및 이의 제조 공정은 문헌 [참조: 미국 특허 5,532,266, 6,344,566, 및 6,060,504, 및 Barber *et al.* (B. J. Pharmacol. (1994), 113, 1317-1327)]에 기술되어 있다. N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 하이드로클로라이드는 통상 아시마돌린으로 언급된다.
- [0049] N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 및 이의 염 (이의 하이드로클로라이드 염을 포함)은 진통, 소염, 항천식, 이뇨, 항경련, 신경보호 및 진해 작용을 가지며, 카파-아편제 작용제로서, 염증에 의해 야기되는 통각과민 치료, 공급부족 상태 (저산소증)에서의 뇌부종의 치료 및 허혈로부터의 이차적 손상을 개선하는데 특히 적합하다.
- [0050] 염증성 장 질환 및 이와 연관된 질환 증상의 치료, 심각한 통증, 특히 등통증 (back complaint), 화상 손상, 일광화상 및 류마티스성 질환에서 발생하는 통증 과민 치료 및 복부 수술 후 빈번히 발생하는 수술 후 통증 및 장폐색증의 치료를 위한 의약의 제조를 위한 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염의 용도가 EP 0 752 246 및 미국 특허 번호 5,776,972에 기술되어 있다.
- [0051] 추가로, N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 및/또는 이의 약리학적으로 허용되는 염은 통증 및/또는 증가되거나 감소된 연동과 연관된 기능성 위장 질환의 치료에 적합할 수 있다 [참조: 미국 특허원 번호 10/514,887, 및 Barber & Gottschlich (1997) *Expert Opin. Invest. Drugs*, 6(10), 1351-1368]. 이러한 질환은 IBS, 비-궤양성 기능성 소화불량, 변비, 특히 아편제-유도된 변비를 포함한다. 또한, 아시마돌린은 관절염, 편두통, 건선 또는 기타 소양성 피부 질환, 월경통 및 섬유근육통의 치료에 유용할 수 있다 [참조: 미국 특허 공개 번호 20040157913].
- [0052] 아시마돌린은 높은 생체이용률 (50%), 신속한 개시, 혈액뇌장벽의 낮은 투과성, 카파-아편제 수용체에 대한 높은 친화성 (IC<sub>50</sub> 1.2 nM) 및 카파-아편제 수용체에 대한 높은 선택성 (카파, 뮤 및 델타 아편제 수용체에 대한 아시마돌린 IC<sub>50</sub> 값의 비는 각각 약 1:501:498이다) 및 약 2 내지 3시간의 반감기를 포함한, 치료제로서 다수의 매력적인 약동학 및 약력학적 특징을 갖는다. 생체이용률이 절식 피험자에서 측정되었으나, 식품 상호작용 조사 결과 식사가 생체이용률에 실질적으로 영향을 주지 않는 것으로 나타났다.
- [0053] 하나의 양상으로, 본 발명은 선택적 아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 카파-아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 카파-아편제 수용체 작용제, N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-

3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 및/또는 이의 약리학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료학적 유효량을 피험자에게 투여함을 포함하여, 아형의 IBS, 예를 들어 IBS-D, IBS-A 또는 IBS-U 중 하나 이상의 증상을 치료하는 방법을 포함한다. 상기 증상은 이상 대변 횟수, 이상 대변 형태, 이상 대변 배설, 점액 배설, 복부 팽만감, 통증, 불편감 및 이들의 조합으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다. 상기 투여가 질환에 의해 야기되는 통증 및/또는 불편감을 개선하는 것이 고려된다. 또 다른 양상으로, 상기 투여는 장운동을 정상화시킨다.

[0054] 추가의 양상으로, 선택적 아편제 수용체 조절제, 선택적 아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 카파-아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 카파-아편제 수용체 작용제, N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 및/또는 이의 약리학적으로 허용되는 염이 설사를 치료하는데 유용하다. 이들은 바이러스 감염 (즉, HIV, 노르워크 (Norwalk) 바이러스, 사이토메갈로바이러스, 간염 바이러스, 단순포진 바이러스 및 로타바이러스), 기생충 (즉, 램블편모충 및 크립토스포리듐), 세균 (즉, 캄필로박터, 살모넬라, 시겔라, 이.콜라이), 의약 (즉, 항생제), 인공 감미제 (즉, 소르비톨 및 만니톨), 수술, 방사선 치료, 암, 당뇨병, 갑상선기능항진증 및 기타 소화성 장애 (즉, 크론 질환, 만성 소화 장애 및 궤양성 대장염)에 의해 유발되는 설사를 치료하는데 유용하다. 이들은 설사의 원인에 대한 비-제한적 예이며, 본원에서 논의되는 화합물은 이들 원인과 무관한 설사를 치료하는데도 유용할 수 있음이 고려된다.

[0055] 추가의 양상으로, 선택적 아편제 수용체 조절제, 선택적 아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 카파-아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 카파-아편제 수용체 작용제, N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 및/또는 이의 약리학적으로 허용되는 염이 설사를 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 용도를 제공한다.

[0056] 화합물이 IC<sub>50</sub> 값으로 측정시 약 0.01 nM 내지 약 100 μM 범위, 약 0.05 nM 내지 약 10 μM 범위, 약 0.1 nM 내지 약 3 μM 범위, 약 0.5 nM 내지 1 μM 범위, 또는 나노몰 (nanomolar) 범위에서 하나 이상의 아편제 수용체, 바람직하게는 μ- 및 카파-아편제 수용체, 보다 바람직하게는 μ- 또는 카파-아편제 수용체, 특히 카파-아편제 수용체에 대해 친화성을 보이는 경우, 본 발명에 따른 사용을 위한 선택적 아편제 수용체 조절제로서 적합한 것으로 간주된다. 특정 양상으로, 카파-아편제 수용체에 대한 친화성은 IC<sub>50</sub> 값으로 측정시 약 0.01 nM, 0.05 nM, 0.1nM, 0.2 nM, 0.3 nM, 0.4 nM, 0.5 nM, 0.6 nM, 0.7 nM, 0.8 nM, 0.9 nM, 1 nM, 1.2 nM, 1.5 nM, 1.7 nM, 2 nM, 3, nM, 4 nM, 5 nM, 10 nM 또는 그 이상이다.

[0057] 이러한 기술을 통해서, 본 발명의 다양한 양상이 범위 형식으로 제시된다. 범위 형식의 기술은 단지 편의상 간결하게 하기 위한 것으로서 본 발명의 범위를 융통성이 없이 제한하고자 하는 것이 아니라는 것을 알아야 한다. 따라서, 범위의 기술은 모든 가능한 아범위 및 이 범위 내의 개개의 수치를 구체적으로 기술하는 것으로 고려되어야 한다. 예를 들어, 1 내지 6과 같은 범위의 기술은 1 내지 3, 1 내지 4, 1 내지 5, 2 내지 4, 2 내지 6, 3 내지 6 등과 같은 아범위 및 1, 2, 3, 4, 5, 6과 같은 범위 내의 개별값을 구체적으로 기술하는 것으로 고려되어야 한다. 이는 범위의 폭과 무관하게 적용된다.

[0058] 화합물이 약 1 내지 10시간, 약 1 내지 8시간, 약 1 내지 6시간, 약 1 내지 4시간 또는 약 2 내지 3시간의 범위에서 약제학적 반감기를 갖는 경우, 본 발명에 따른 사용에 적합하다.

[0059] 화합물이 말초 선택적인 경우, 즉 혈액뇌장벽에 대한 낮은 투과성을 갖는 경우, 본 발명에 따른 사용에 적합한 것으로 고려된다. 본 발명에 따른 말초 선택적인 화합물은 환자에게 투여되는 경우 환자의 말초 신경계에 대해 높은 선택성을 보이는 화합물을 의미한다. 말초 선택적인 화합물은 바람직하게는 말초 신경계에 치료 효과를 보이는 용량 수준으로 환자에게 투여시 환자의 중추 신경계에 대한 영향이 적거나 검출할 수 없다.

[0060] 화합물이 IC<sub>50</sub> 값으로 측정된 카파-아편제 수용체에 대한 친화성 대 IC<sub>50</sub> 값으로 측정된 또 다른 아편제 수용체 아형에 대한 친화성의 비가 약 1:100 내지 1:2000의 범위, 약 1:200 내지 1:1500의 범위, 약 1:300 내지 1:1200의 범위, 약 1:400 내지 1:1000의 범위, 또는 약 1:100, 1:200, 1:300, 1:400, 1:500, 1:600, 1:700, 1:800, 1:900, 1:1000 또는 그 이하인 경우, 본 발명에 따른 사용에 적합한 것으로 간주된다.

[0061] 화합물이 약 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60% 또는 70% 이상으로 사람 피험자에서 생체이용률을 나타내는 경우, 본 발명에 따른 사용에 적합한 것으로 고려된다.

[0062] 하나의 양상으로, 상술된 바와 같이, 본 발명의 방법에서 사용되는 화합물은 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드, 및/또는 이의 약리학적으로 허용되는 염이다. 또한,



이의 약제학적 유도체, 예를 들어 미국 특허 공개 번호 20060122255에 기술된 것과 같은 것의 사용이 고려된다.

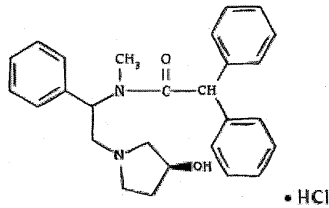
- [0063] 본 발명에 따른 사용을 위한 다른 조절 화합물은 알비모판 [참조: *Am. J. Surg.* 2001 Nov; 182 (5ASuppl): 27S-38S], 로페라미드 [참조: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999 Apr; 289 (1) : 494-502], 스피라돌린 [참조: *Pol. J. Pharmacol.* 1994 Jan-Apr; 46 (1-2): 37-41], 페도토진 [참조: *Expert Opin. Investig. Drugs* 2001 Jan; 10(1): 97-110], 펜타조신 [참조: *Biol. Pharm. Bull.* 1997 Nov; 20(11): 1193-8], 에나돌린 [참조: *Psychopharmacology* 2001 Sep; 157(2): 151-62], IC1204448 [참조: *Br. J. Pharmacol.* 1992 Aug ; 106(4): 783-9], U-50488H [참조: *Life Sci.* 2002 Mar 1; 70(15): 1727-40], FE 200665 및 FE 200666 [참조: Riviere *et al.*, 1999 *Acta. Neurobiol. Exp.* 59:186; Binder *et al.*, 2001 *Anesthesiology* 94: 1034-1044], TRK-820 [참조: *Life Sci.* 1999; 65(16): 1685-94], ADL 10- 0101 [참조: *Pain* 2002 Mar; 96(1-2): 13-22], ADL 10-0116 [참조: *Pain* 2002 Mar; 96 (1-2): 13-22], ADL 1-0398 (Adolor Corp., USA), U 69,593 [참조: *J. Neurosci.*, 2000 Aug; 20(15):5874-5879], EMD 60400 [참조: *Chirality* 6: 685-689, 1994], 살비노린 A [참조: *Life Sciences* 75:2615-2619, 2004], CR665 및 CR666 (둘 다 Cara Therapeutics Inc.)으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.
- [0064] 본 발명의 하나의 양상으로, 조절 화합물은 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드, IC1204448, U-50488H, ADL 10-0101, ADL 10-0116, ADL 1-0398, FE 200665, FE 200666, EMD 60400, U 69,593, CR665, CR666, 이의 유도체, 조합물 및 약제학적으로 허용되는 염으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다.
- [0065] 따라서, 하나의 양태에서, 본 발명은 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 및/또는 이의 약리학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료학적 유효량을 IBS-D를 갖는 피험자에게 투여함을 포함하여 IBS-D를 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 양상으로, 본 발명은 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료학적 유효량을 IBS-A를 갖는 피험자에게 투여함을 포함하여 IBS-A를 치료하는 방법을 제공한다. 또 다른 양상으로, 본 발명은 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료학적 유효량으로 IBS-U를 갖는 환자를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0066] 또 다른 양태로, 본 발명은 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 및/또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 치료학적 유효량을 IBS-D, IBS-A 또는 IBS-U를 갖는 피험자에게 투여함을 포함하여 IBS-D, IBS-A 또는 IBS-U의 하나 이상의 증상을 치료하는 방법을 제공한다. 증상은 이상 대변 횟수, 이상 대변 형태, 이상 대변 배설, 점액 배설, 복부 팽만감, 통증, 불편감 및 이의 조합으로 이루어진 그룹 중에서 선택된다. 상기 투여로 상기 질환에 의해 야기되는 통증 및/또는 불편감을 개선하는 것이 고려된다. 또 다른 양상으로, 상기 투여는 장운동을 정상화시킨다.
- [0067] 하나의 양태에서, 약제학적 조성물은 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 하이드로클로라이드를 포함한다.
- [0068] 또 다른 양상으로, 개체는 약제학적 조성물의 투여 전 IBS 아형으로 진단된다. 예를 들어, 개체는 약제학적 조성물의 투여 전 IBS-D, IBS-A 또는 IBS-U로 진단된다. 하나의 양상으로, 약제학적 조성물은 IBS-C로의 진단 후에는 개체에 투여되지 않는다.
- [0069] 약제학적 조성물은 경구, 비경구 (예: 근육내, 복강내, 정맥내, 수조내 주사 및 주입, 피하 주사 또는 이식), 흡입 분무, 코, 질, 직장, 설하 또는 국소 투여 경로로 투여될 수 있다. 약제학적 조성물은 각각의 투여 경로에 대해 적합한 단위 용량 제형으로 제형화될 수 있다.
- [0070] 본 발명은 특정 제형 또는 특정 투여 방식으로 제한되지 않는다. 하나의 양태에서, 조성물은 경구, 비경구, 비내, 국소 또는 주사 투여를 위해 제형화된다. 주사 투여의 비제한적 예는 음경해면체내 주사, 피하 주사, 정맥내 주사, 근육내 주사 및 피내 주사이다. 약제학적 조성물은 경구 투여를 위해 1일당 약 0.1 mg 내지 25 mg의 용량으로 제형화될 수 있다. 또한, 약제학적 조성물은 주사 투여를 위해 약 0.1 mg 내지 25 mg의 용량으로 제형화될 수 있다. 또 다른 양태에서, 용량은 1일당 약 0.1 mg 내지 약 10 mg의 범위이다. 바람직한 양태에서, 용량은 1일당 약 0.3 mg 내지 약 2.0 mg의 범위이다.
- [0071] 기술된 양태에서 추가의 특징에 따라, 투여는 1일당 약 1 내지 약 4회 수행된다. 하나의 양상으로, 투여는 1일당 2회이다. 추가의 양상으로, 투여는 피험자에서 IBS의 증상의 전개에 따라 수행된다. 예를 들어, 피험자의

증상에 따라 수시로 또는 요구될 때 투여된다.

- [0072] 하나의 양상으로, IBS-D를 갖는 피험자에 1일당 약 1 mg 내지 약 2 mg이 투여된다. 다른 양상으로, IBS-D를 갖는 피험자는 중등도 또는 중증도 통증으로 진단되었다. 하나의 양상으로, 중등도 또는 중증도 통증은 통증 정도의 자가-보고에 기초하여 진단된다.
- [0073] 또 다른 양상으로, IBS-A를 갖는 피험자에 1일당 약 1 mg 내지 약 2 mg이 투여된다. 또 다른 양상으로, IBS-A를 갖는 피험자는 중등도 또는 중증도 통증을 갖는 것으로 진단되었다.
- [0074] 본 발명의 약제학적 조성물은 고체 또는 액체 투여 형태로 제형화될 수 있다. 예를 들어, 약제학적 조성물은 정제, 캡슐제, 파립제, 산제 및 유사한 화합물의 형태의 고체로 제형화될 수 있다. 또한, 약제학적 조성물은 시럽제, 주사 혼합제 등의 형태의 액체로 제형화될 수 있다.
- [0075] 약제학적 조성물은 음식물과 함께 또는 음식물 없이 취해질 수 있다. 음식물 없이 취해지는 경우, 식사 전후에 취해질 수 있다.
- [0076] 또한, 본 발명은 선택적 아편제 수용체 조절제, 바람직하게는 선택적 아편제 수용체 조절제, 보다 바람직하게는 말초 선택적인 카파-아편제 수용체 조절제, 특히 말초 선택적인 카파-아편제 수용체 작용제, 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량 및 아형의 IBS를 갖는 피험자에 상기 화합물을 투여하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 포함한다. 예를 들어, 아형은 IBS-A, IBS-D 또는 IBS-U일 수 있다.
- [0077] 또한, 본 발명은 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약제학적 조성물의 유효량 및 아형의 IBS를 갖는 피험자에 상기 화합물을 투여하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 포함한다. 예를 들어, 아형은 IBS-A, IBS-D 또는 IBS-U일 수 있다. 하나의 양상으로, 약제학적 조성물은 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 하이드로클로라이드를 포함한다.
- [0078] 본 발명은 본 발명의 바람직한 양태에 대한 하기의 상세한 설명 및 본원에 포함된 실시예를 참조하여 보다 쉽게 이해될 수 있다. 본원에 인용된 모든 특허, 특허권, 공개원, 웹사이트 및 기타 공개물 및 이들 공개물에서 인용되는 참조문이 모두 참조로 인용된다. 본원에서 용어에 대해 다수의 정의가 있는 경우, 본 항목에서의 정의들이 우세하다.
- [0079] 그러나, 본 발명의 화합물, 조성물 및 방법을 기술하기에 앞서, 본 발명이 구체적인 염, 구체적인 IBS 아형, 구체적인 증상 또는 구체적인 방법 등에 제한되지 않고, 예를 들어 당연히 변화될 수 있다는 것을 알아야 하며, 다수의 변형 및 변화가 당업자에게 명백할 것이다. 또한, 본원에서 사용되는 전문용어는 단지 구체적인 양태를 설명하기 위한 것으로서 제한하고자 하는 것이 아니라는 것을 알아야 한다.
- [0080] A. 정의
- [0081] 본원에서 사용되는 용어 "하나의"는 달리 지적되지 않는 한 복수의 것을 포함한다. 예를 들어, "하나의 활성제" 또는 "하나의 약리학적 활성제"는 단독의 활성제 및 조합된 2개 이상의 상이한 활성제를 포함하며, "하나의 약리학적으로 허용되는 염"은 단독의 염 및 하나 이상의 상이한 염을 포함하고, "하나의 담체"는 단독의 담체 및 2개 이상의 담체의 혼합물을 포함한다.
- [0082] 본원에서 사용되는 용어 "피험자 (subject)", "개체" 또는 "환자 (patient)"는 상호교환적으로 사용되며, 임의의 동물 (포유동물, 바람직하게는 마우스, 래트, 기타 설치류, 토끼, 개, 고양이, 돼지, 소, 양, 말 또는 영장류, 가장 바람직하게는 사람을 포함)을 언급한다. 또 다른 양태에서, 피험자는 사람 피험자이다. 또 다른 양태에서, 사람 피험자는 여성 또는 남성이다.
- [0083] 본 발명에 따른 "말초 선택적인" 화합물은 바람직하게는 환자에게 투여시 중추 신경계에는 영향이 적거나 중추 신경계에서 검출되지 않는 화합물을 의미한다.
- [0084] 본원에서 사용되는 용어 "활성제"는 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드, 이의 염, 용매화물, 프로드럭 및/또는 유도체를 언급한다.
- [0085] 화합물 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드는 공지되어 있으며, 예를 들어 하기 문헌에 기술되어 있다: EP-A-0 569 802 (미국 특허 5,532,226), EP-A-0 752 246 (미국

특허 번호 5,776,972 및 미국 특허 번호 5,977,161), DE-A-198 49 650, EP-A-0 761 650 (미국 특허 번호 6,060,504) 및 EP-A-1 073 634 (미국 특허 번호 6,344,566).

[0086] 아시마돌린은 디아릴아세트아미드 카파 아편제의 활성 물질이다. 이의 화학명은 N-[(1S)-2-[(3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일]-1-페닐에틸]-N-메틸-2,2-디페닐아세트아미드, 하이드로클로라이드이며, 실험식은  $C_{27}H_{30}N_2O_2 \cdot x HCl$ 이다. 분자량은 451.01이고, 구조식은 하기와 같다:



[0087]

[0088] 아시마돌린은 물에 대한 용해도가 11.6 g/L이고, 에탄올에 대한 용해도가 5.4 g/L인 백색 분말이다. 이 물질은 습기에 약간 민감하나, 열, 공기중 산소 및 빛에는 안정하다. 또한, 흡습성이 아니다.

[0089] 용어 "N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드"는 이 화합물의 염, 용매화물, 프로드럭 및 유도체를 포함한다. 예를 들어, 이는 미국 특허 공개 번호 20060122255에 기술된 유도체를 포함한다. 또한, 본 발명은 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드의 광학 활성 형태 (입체이성체), 바람직하게는 에난티오머, 라세미체 및 부분입체이성체에 관한 것이다. 본 발명에 따른 용어 "용매화물"은 상호 인력에 기인하여 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드로 불활성 용매 분자가 부가 (adduction)된 것을 의미한다. 용매화물은, 예를 들어 일수화물, 이수화물 또는 알콜레이트를 포함한다. "프로드럭"은 추가의 그룹에 의해 변형된 화합물 또는 추가의 그룹을 포함하는 화합물을 언급하며, 추가의 그룹은 예를 들어, 이로 제한됨이 없이, 유기체에서 쉽게 절단되어 활성제를 생성하는 알킬 또는 아실기, 당 또는 올리고펩타이드이다.

[0090] 본원에서 사용되는 용어 "생체이용률"은 체순환에 도달하여 작용 부위에서 이용가능한 치료학적 활성제의 범위에 대한 측정치이다.

[0091] 본원에서 사용되는 용어 본 발명의 화합물의 "약제학적으로 허용되는 염" 또는 "약제학적으로 허용되는 유도체"는 당업자에 의해 용이하게 제조될 수 있는 임의의 염 또는 에스테르를 포함한다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은, 예를 들어 약제학적으로 허용되는 무기 및 유기산 및 염기로부터 유도되는 것을 포함한다. 적합한 염기로부터 유도되는 염은, 이로 제한됨이 없이, 알칼리 금속 (예: 나트륨), 알칼리 토금속 (예: 마그네슘), 암모늄 및  $N(C_{1-4}알킬)_4^+$  염을 포함한다. 적합한 산의 예는, 이로 제한됨이 없이, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산 및 벤젠설폰산을 포함한다. 기타 산, 예를 들어 옥살산 (그 자체로는 약제학적으로 허용가능하지 않다)을 본 발명의 화합물 및 이의 약제학적으로 허용되는 염을 수득하는데 있어서 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용할 수 있다. 본 발명의 하나의 양상으로, 약리학적으로 허용되는 염은 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 하이드로클로라이드 (EMD 61753 및 아시마돌린으로도 공지됨)이다.

[0092] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다" 또는 "치료적" 및 문법적으로 관련된 용어는 질환에 대한 모든 결과의 증진 또는 개선을 언급하며; 질환의 완전한 제거가 요구되는 것은 아니다. 특정 장애에 대한 증상의 개선은 조성물의 투여에 기인하거나 관련될 수 있는, 영구적 또는 일시적인, 완화를 언급한다. 하나의 양상으로, 본 발명의 화합물의 투여는, 기능성 장 장애, 예를 들어 IBS 및 하나 이상의 IBS 아형 및 설사를 포함하여, 본원에 기술되는 바와 같은 임상적으로 진단되는 장애에 대해 하나 이상의 증상 또는 임상적으로 관측되는 후유증을 개선, 방지 또는 경감시킨다.

[0093] 본원에서 사용되는 용어 화합물의 "투여" 또는 "투여하는"은 피험자에게 본 발명의 화합물을 제공하는 모든 적합한 방법을 언급한다.

[0094] 본원에서 사용되는 용어 "장운동을 정상화한다"는 장운동이 처리 전보다 표준 또는 평균 운동과 근접하도록 처리되는 피험자에서 장운동을 변화시키는 화합물의 능력을 언급한다. 예를 들어, 변비를 갖는 피험자에서 장운

동을 정상화시키는 것은 대변 배설의 횟수를 늘리고/늘리거나 대변의 경도 및 덩어리짐을 감소시키는 것을 수반하며, 설사를 갖는 피험자에서 장운동을 정상화시키는 것은 대변 배설의 횟수를 감소시키고/감소시키거나 대변이 덜 물과 같고 덜 죽 모양이게 하는 것을 수반한다.

- [0095] 하나의 양상으로, 본 발명은 장운동을 감소시키기 위한 방법 및 조성물을 특징으로 한다. 장운동은 음식물이 소화 과정 동안 위장관을 통해 이동하도록 위, 장, 결장 및 직장에 대해 자발적인 조화로운 디센션(dissention) 및 수축을 수반한다.
- [0096] 본원에서 사용되는 용어 "불편감"은 통증으로 기술되지 않는 불편한 감각을 언급한다.
- [0097] "변비"는 통상적인 개념으로서 대변의 드물거나 어려운 배설을 의미하도록 사용된다.
- [0098] "설사"는 통상적인 개념으로서 긴장감 없이 장으로부터 설사식이거나 액상인 배설물의 빈번하고 일반적으로 과다한 배설을 의미하도록 사용된다.
- [0099] 약물 또는 약리학적 활성제의 "유효량" 또는 "치료학적 유효량"은 무독성이나 목적하는 효과, 즉 상술된 바와 같이 하나 이상의 IBS 아형과 관련된 증상을 경감시키거나 설사의 증상을 개선하는 효과를 제공하기에는 충분한 약물 또는 제제의 양을 의미한다. 약물 또는 약리학적 활성제의 유효량은 투여 경로, 선택된 화합물 및 약물 또는 약리학적 활성제가 투여되는 중, 및 약물 또는 약리학적 활성제가 투여되는 개체의 연령, 체중 및 성별에 따라 다양할 수 있다. 또한, 당업자가 대사작용, 생체이용률 및 투여 후 약물 또는 약리학적 활성제의 혈장 수준에 영향을 미치는 기타 요소를 고려하여 상이한 투여 경로에 대해 본원에서 더욱 기술되는 단위 용량 범위 내에서 결정할 수 있는 것으로 인식된다.
- [0100] "필요에 따른" 투여 ("prn (pro re nata)"로도 공지됨) 및 "주문식 (on-demand)" 투여는 IBS의 통증 및 무통증 증상의 역제가 요망될 때 또는 설사의 역제가 요망될 때 활성제의 투여를 의미한다.
- [0101] 달리, 활성제는 연속적으로, 예를 들어 매일, 1일당 수회 (즉, 2 내지 4회/일) 또는 다소 빈번한 스케줄로 투여된다. 투여 스케줄의 결정은 당해 기술 분야의 통상의 기술자의 능력 범위 내에 있다.
- [0102] 본원에서 사용되는 "약리학적 반감기"는 살아있는 유기체에 축적된 약물 또는 기타 물질의 양의 절반이 정상적인 생물학적 과정에 의해 혈장으로부터 대사되거나 제거되는데 필요한 시간을 기술한다. 또한, 이러한 구는 본원에서 상호교환적으로 "반감기"로도 언급된다.
- [0103] "약제학적 부형제"는 애주번트, 담체, pH-조절제, 완충제, 장성 조절제, 습윤제, 보존제 등과 같은 물질을 포함한다.
- [0104] "약제학적으로 허용되는"은 사람 또는 기타 포유동물과 생리학적으로 혼화성인 무독성의 불활성 조성물을 언급한다.
- [0105] "약제학적으로 허용되는 제형" 또는 "약제학적 조성물"은 목적하는 활성에 가장 적합한 신체 위치에서 본 발명의 화합물의 효과적인 분포를 가능하게 하는 조성물 또는 제형을 의미한다.
- [0106] "전신 투여"는 생체내에서 화합물이 혈류에 전신 흡수 또는 축적된 후 신체 전체를 통해 분포되는 것을 의미한다.
- [0107] B. 질환 치료
- [0108] 본 발명은 IBS, 특히 하나 이상의 아형의 IBS를 갖는 피험자를 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다. 하나의 양태에서, 아형은 IBS-A이다. 또 다른 양태에서, 아형은 IBS-D이다. 또 다른 양태에서, 아형은 IBS-U이다. 추가의 양태에서, 본 발명의 방법은 IBS-D 및 IBS-A를 치료하는데 특히 적합하고, IBS-U를 치료하는데는 보다 덜 유용하다.
- [0109] 또한, 본 발명은 설사를 갖는 피험자를 치료하기 위한 조성물 및 방법을 제공한다.
- [0110] 본 발명의 방법은 사람, 특히 남성과 여성 모두를 치료하는데 유용하다.
- [0111] 활성제의 단일 또는 다수 투여는, 이로 제한됨이 없이, 경구, 정맥내, 복강내, 피하 및 피내를 포함한 모든 편리한 투여 방식을 이용하여 수행될 수 있다.
- [0112] 예시적인 제형은, 이로 제한됨이 없이, 비경구 투여, 예를 들어 정맥내, 동맥내, 근육내 또는 피하 투여에 적합



한 제형을 포함하며, 마이셀, 리포솜 또는 약물-방출 캡슐 (서방출을 위해 고안된 생물적합성 코팅 내에 삽입된 활성제)에 캡슐화된 제형; 섭취가능한 제형; 국소 이용을 위한 제형, 예를 들어 크림, 연고 및 겔; 및 기타 제형, 예를 들어 흡입제, 에어로졸 및 스프레이를 포함한다. 본 발명의 화합물의 용량은 처리가 필요한 정도, 중증도, 투여 조성물의 활성, 피험자의 일반적 건강 및 당업자에게 널리 공지된 기타 고려사항들에 따라 다양할 것이다.

[0113] C. 약제학적 조성물

[0114] 본원에 기술된 바와 같은 본 발명의 화합물은 투여에 적합한 약제학적 조성물로 혼입될 수 있다. 이러한 조성물은 전형적으로 작용제 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 보충적 활성 화합물도 조성물에 혼입될 수 있다.

[0115] 다양한 약제학적 조성물 및 이들의 제조 및 사용을 위한 기술은 본원의 기술에 비추어 당업자에게 널리 공지되어 있을 것이다. 적합한 약리학적 조성물 및 관련된 투여 기술에 대해서, 본원의 상세한 교시를 참조할 수 있으며, 이는 교재, 예를 들어 문헌 [참조: Remington: The Science and Practice of Pharmacy 20th Ed. (Lippincott, Williams & Wilkins 2003)]에 의해 더욱 보충될 수 있다.

[0116] 적합한 조성물 및 투여 형태는 정제, 캡슐제, 캐플릿제, 환제, 겔 캡, 트로키제, 분산제, 현탁제, 용액제, 시럽제, 경피 패치제, 젤제, 산제, 마그마제, 로젠지제, 크림제, 페이스트제, 플라스틱제, 로션제, 디스크제, 좌제, 코 또는 경구 투여를 위한 액체 스프레이제, 흡입용 건조 산제 또는 에어로졸화 제형, 방광내 투여를 위한 조성물 및 제형 등을 포함한다. 또한, 당업자는 본원의 다른 곳에서 기술된 바와 같은 제형을 포함하여 이들 조성물 및 투여 형태를 수반하는 적합한 제형을 쉽게 유추해낼 수 있다.

[0117] 약제학적으로 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예를 들어 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 용매 또는 캡슐화 물질이 하나의 기관 또는 신체의 일부로부터 또 다른 기관 또는 신체의 또 다른 부분에 운반 또는 수송하는데 수반된다. 각각의 담체는 제형의 다른 성분들과 혼합되고 환자에게 상해를 주지 않는다는 의미에서 "허용적"이어야 한다. 약제학적으로 허용되는 담체로서 작용하는 물질의 일부 예는 당, 예를 들어 락토즈, 글로코즈 및 슈크로즈; 전분, 예를 들어 옥수수 전분 및 감자 전분; 셀룰로즈 및 이의 유도체, 예를 들어 나트륨 카복시메틸 셀룰로즈, 에틸 셀룰로즈 및 셀룰로즈 아세테이트; 분말화된 트라가칸트; 맥아; 젤라틴; 활석; 부형제, 예를 들어 코코아 버터 및 좌제 왁스; 오일, 예를 들어 낙화생유, 면실유, 해바라기유, 호마유, 올리브유, 옥수수유 및 대두유; 글리콜, 예를 들어 프로필렌 글리콜; 폴리올, 예를 들어 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; 에스테르, 예를 들어 에틸 올레레이트 및 에틸 라우레이트; 한천; 완충제, 예를 들어, 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; 알긴산; 발열물-비함유수; 등장성 식염수; 링거 용액; 에틸 알콜; 포스페이트 완충 용액; 및 약제학적 제형에 사용되는 기타 무독성의 적합한 물질을 포함한다. 또한, 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예를 들어 나트륨 라우릴 설페이트 및 마그네슘 스테아레이트, 및 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미 및 방향제, 보존제 및 향산화제가 조성물에 존재할 수 있다.

[0118] 치료 제형은 피험자의 치료 부위에 치료 조성물을 전달할 수 있는 어떠한 경로를 통해서도 가용화되고 투여될 수 있다. 잠재적으로 효과적인 투여 경로는, 이로 제한됨이 없이, 경구, 정맥내, 비경구, 복강내, 근육내, 피내, 기관내, 동소 (orthotopic) 등을 포함한다. 정맥내 주사를 위한 하나의 제형은 보존된 정균수, 멸균 비보존수의 용액 중, 및/또는 주사용 (USP) 0.9% 멸균 염화나트륨 포함 폴리비닐클로라이드 또는 폴리에틸렌 백에 희석된 치료 조성물을 포함한다. 치료 제제는 바람직하게는 진공 하의 멸균 분말로서 동결건조되고 저장된 후 주사 전에 정균수 (예를 들어 벤질 알콜 방부제 포함) 중 또는 멸균수 중에 재구성될 수 있다.

[0119] 본원에 기술된 임상 시험은 0.15, 0.5 또는 1.0 mg의 아시마들린 및 비활성 성분 (락토즈, 셀룰로즈 미세결정, 하이프로멜로즈, 크로스카멜로즈 나트륨, 마그네슘 스테아레이트, 마크로골 400, 디메티콘 100, 이산화티탄 및 산화철 적색)을 포함하는 정제를 사용하였다. 기타 비활성 성분의 사용이 고려된다.

[0120] 하나의 양상으로, 본 발명의 조성물은 서방성 조성물이다.

[0121] 서방 형태는 종종 12시간을 초과하게 치료 약물의 농도를 유지시키기 위해 고안된다. 흡수 속도는 약물 입자를 왁스 또는 기타 수-불용성 물질로 코팅하거나, 약물을 매트릭스에 삽입하거나 (약물은 위장관을 통해 이동하는 동안 매트릭스로부터 서서히 방출된다), 약물을 이온-교환 수지와 함께 복합체화함으로써 조절될 수 있다.

[0122] 따라서, 예를 들어 정제 형태의 서방 제형은 위장액과 접촉시 팽창하여 겔을 형성하여 정제에 막을 만드는 장벽

을 생성하는 친수성 중합체의 사용에 기초할 수 있다. 장벽은 정제 내부와 주변 매질 사이의 물리적 교환을 제한한다. 그 결과, 정제 매트릭스를 향하는 물의 침입 및 약물의 확산을 지연시켜 약물의 조절된 느린 방출을 가능하게 한다.

[0123] 다양한 유형의 중합체가 서방성 약물용 매트릭스로서 사용될 수 있으며, 예를 들어 폴리비닐 클로라이드, 폴리 에틸렌 폴리아미드, 에틸셀룰로즈, 실리콘, 폴리(하이드록시에틸 메타크릴레이트), 기타 아크릴릭 공중합체 및 폴리비닐아세테이트-폴리비닐 클로라이드 공중합체를 포함한다.

[0124] 따라서, 본 발명의 아편제 조절제의 전달을 위한 서방 제형은 약 2시간 내지 약 24시간, 바람직하게는 약 4시간 내지 약 24시간의 기간에 걸친 방출, 따라서 적어도 4시간, 적어도 5시간, 적어도 6시간, 적어도 7시간, 적어도 8시간, 적어도 9시간, 적어도 10시간, 적어도 11시간, 적어도 12시간, 적어도 13시간, 적어도 14시간, 적어도 15시간, 적어도 16시간, 적어도 17시간, 적어도 18시간, 적어도 19시간, 적어도 20시간, 적어도 21시간, 적어도 22시간, 적어도 23시간, 적어도 24시간의 기간에 걸친 방출을 제공한다. 달리, 이러한 서방 제형은 24시간 초과 및 48시간 이하의 기간에 걸친 아편제 조절제의 방출을 제공한다.

[0125] D. 용량 및 투여

[0126] 상술된 투여 형태 및 조성물에서 활성제의 농도는 많이 다를 수 있으며, 조성물 또는 투여 형태의 유형, 상응하는 투여 방식, 구체적인 활성제의 특성 및 활성 및 의도된 약물 방출 프로필을 포함한 다양한 인자에 따를 것이다. 바람직한 투여 형태는 단위 용량의 활성제, 즉 단일의 치료학적 유효 용량을 포함한다. 크림, 연고 등에 대해, "단위 용량"은 적용될 제형에 대해 구체적인 양의 단위 용량을 제공하는 활성제의 농도를 필요로 한다. 물론, 임의의 특정 활성제의 단위 용량은 활성제 및 투여 방식에 의존할 것이다.

[0127] 본 발명의 활성제에 대해, 경구, 경점막, 국소, 경피 및 비경구 투여를 위한 단위 용량은 약 1 ng 내지 약 1000 mg, 약 5 ng 내지 약 950 mg, 약 10 ng 내지 약 900 mg, 약 20 ng 내지 약 800 mg, 약 30 ng 내지 약 750 mg, 약 40 ng 내지 약 700 mg, 약 50 ng 내지 약 650 mg, 약 100 ng 내지 약 600 mg, 약 200 ng 내지 약 550 mg, 약 250 ng 내지 약 500 mg, 약 400 ng 내지 약 450 mg, 약 500 ng 내지 약 400 mg, 약 1  $\mu$ g 내지 약 350 mg, 약 5  $\mu$ g 내지 약 300 mg, 약 10  $\mu$ g 내지 약 250 mg, 약 20  $\mu$ g 내지 약 200 mg, 약 40  $\mu$ g 내지 약 175 mg, 약 50  $\mu$ g 내지 약 150 mg, 약 75  $\mu$ g 내지 약 125 mg, 약 100  $\mu$ g 내지 약 100 mg, 약 200  $\mu$ g 내지 약 75 mg, 약 300  $\mu$ g 내지 약 50 mg, 약 400  $\mu$ g 내지 약 25 mg, 약 0.5 mg 내지 약 20 mg, 약 0.5 mg 내지 약 10 mg, 약 0.5 mg 내지 약 5 mg, 약 0.1 mg 내지 약 10 mg, 약 0.1 mg 내지 약 5 mg 또는 약 0.3 mg 내지 약 2 mg의 범위일 것이다.

[0128] 하나의 양상으로, 약제학적 조성물이 경구 투여되도록 제형화되는 경우, 약 0.3 mg 내지 약 2 mg의 범위로 매일 1회 또는 2회 투여된다.

[0129] 물론, 지정된 개체에 투여되는 특정 활성제의 치료학적 유효량은 특정 활성제의 농도, 조성물 또는 용량 형태, 선택된 투여 방식, 치료되는 개체의 연령 및 일반적 상태, 개체의 성별, 개체 상태의 중증도 및 처방하는 의사에게 공지된 기타 인자들을 포함하여 다수의 인자에 따를 것이다.

[0130] 하나의 양상으로 투여는 단기간일 수 있고, 다른 측면으로 투여는 장기간일 수 있다. "단기간"은 활성제가 통상적으로 일단위 또는 주단위로 측정시 정의된 기간 동안 환자에게 투여되는 것을 의미한다. 예를 들어, 활성제는 설사의 치료를 위해 증상이 나타나는 기간 동안 투여될 수 있다. 다른 예로, 활성제는 1, 2, 3, 4, 5, 6 또는 7일, 또는 1, 2, 3, 4, 5 또는 6주 또는 그 이상의 주 동안 투여될 수 있다. "장기간"은 활성제가 한정되지 않은 시간 동안 환자에게 투여되는 것을 의미한다. 하나의 예에서, 활성제는 질환을 치료하기 위해 IBS-A, IBS-D 또는 IBS-U를 갖는 환자에게 투여되며, 하나 이상의 증상이 개선된 후에도 계속해서 투여된다.

[0131] 본 발명에 따른 치료학적 유효량은 질환과 연관된 하나 이상의 증상의 빈도 또는 세기를 감소시키기에 효과적인 양을 포함할 수 있다. 예를 들어, IBS를 갖는 환자에서, 본 발명의 활성제의 유효량은 복부 통증 및/또는 불편감을 감소시키기에 효과적인 양일 수 있다. 설사를 치료하기 위한 본 발명의 활성제의 유효량에 대한 추가의 예는 설사를 갖는 환자에서, 예를 들어 IBS-A, IBS-D, IBS-U 또는 IBS와 관련되지 않은 설사를 갖는 환자에서 설사성 대변의 발병 또는 횟수를 감소시키기에 효과적인 양, 또는 장운동을 정상화시키기 위한 양이다.

[0132] 상기 치료적 접근은 IBS 또는 설사를 치료하기 위한 매우 다양한 치료 요법 중의 어떠한 것과도 병행될 수 있다. 하나의 양태에서, 예를 들어 아시마돌린은 스트레스 조절 상담, 및/또는 식이 및 생활방식 변화와 병행



하여 투여된다. 다른 양상으로, 아시마돌린은 섬유 보충제, 지사제, 설사제, 항콜린작용제, 항우울제, 알로세 트론, 테가세로드 및/또는 이의 조합물의 투여와 함께 병행 투여된다. 또한, 아시마돌린이 섬유 보충제, 지사 제, 설사제, 항콜린작용제, 항우울제, 알로세트론, 테가세로드 및/또는 이의 조합물과 공동-제형화될 수 있다는 것도 고려된다.

[0133] E. 키트

[0134] 하나의 양태에서, 투여될 약제학적 제형, 즉 선택적 아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 아편제 수용체 조절 제, 말초 선택적인 카파-아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 카파-아편제 수용체 작용제, N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드, 및/또는 이의 약리학적으로 허용되는 염 중의 하나의 치료학적 유효량을 포함하는 약제학적 제형, 저장 동안 사용 전 제형을 수용하기 위한, 바람직 하게는 밀봉된 용기 및 IBS 또는 설사를 치료하는데 효과적인 방식으로 약물 투여를 수행하기 위한 설명서를 포 함하는 포장된 키트가 제공된다. 약물이 설사를 위해 사용되는 경우, 설명서는 하나 이상의 아형의 IBS를 치료 하는데 특별히 효과가 있을 수 있다. 설명서는 통상적으로 포장 삽입물 및/또는 라벨 상에 찍어진 지시일 것이 다. 제형의 유형 및 의도된 투여 방식에 따라, 키트는 제형을 투여하기 위한 장치를 포함할 수도 있다. 제형 은 본원에 기술된 모든 적합한 제형일 수 있다. 예를 들어, 제형은 N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록 시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드의 선택된 염의 단위 용량을 포함하는 경구 투여 형태일 수 있다.

[0135] 키트는 상이하거나 동일한 용량의 동일한 작용제의 다수 제형을 포함할 수 있다. 또한, 키트는 상이한 활성제 의 다수 제형을 포함할 수 있다. 키트는 IBS를 치료하는데 있어 연속, 분리 및/또는 동시 사용에 적합한 제형 들을 포함할 수 있다.

[0136] 키트의 일부는 하나 이상의 용기, 예를 들어 병, 주사기, 평판, 웰, 블리스터 팩 또는 임의 유형의 약제학적 포 장에 독립적으로 보유될 수 있다.

[0137] 또한, 투여될 성분의 양, 투여를 위한 교시 및/또는 성분들을 혼합하기 위한 교시를 나타내는 삽입물로서 또는 라벨로서의 설명서가 키트에 포함될 수 있다. 또한, 설명서는, 특정 부작용을 일으키는 경우 투여를 중단하라는 지시와 함께, 전형적 부작용 및 금기를 나타낼 수 있다. 아시마돌린을 사용하는 치료로 영향을 받는 시스템 은 근골격계, 중추 및 말초 신경계, 정신의학계, 위장계, 비뇨생식계, 호흡계 및 신체 전체를 포함할 수 있다. 부작용은 변비, 설사, 두통, 구역, 동염, 복부 통증 및 현기증을 포함할 수 있다.

[0138] F. 보험 청구

[0139] 일반적으로, 지정된 의약 처리 또는 약물 치료의 보상 범위에 대한 보험 청구 과정은, 청구되고 있는 보험 증권 을 발행했던 보험 회사 또는 임의의 다른 실체에 의약 처리 또는 약물 요법이 수행될 것이라는 통지를 수반한다. 이어, 수행될 의약 처리 또는 약물 요법이 증권기간으로 보호되는지의 여부에 대한 결정이 이루어진 다. 보호된다면, 지불, 배상 또는 공제금의 적용을 포함할 수 있는 청구가 진행된다.

[0140] 본 발명은 IBS의 치료, 보다 특히 IBS 아형의 치료에 사용되는 선택적 아편제 수용체 조절제, 바람직하게는 말 초 선택적인 아편제 수용체 조절제, 보다 바람직하게는 말초 선택적인 카파-아편제 수용체 조절제, 특히 말초 선택적인 카파-아편제 수용체 작용제 또는 이의 약리학적으로 허용되는 염 중의 하나에 대해 보험 증권 하에서 보험 청구를 진행하는 방법을 포함한다. 이 방법은 1) 선택적 아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 아편제 수 용체 조절제, 말초 선택적인 카파-아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 카파-아편제 작용제, N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드, 및/또는 이의 약리학적으로 허용되 는 염을 사용하는 치료가 수행될 것이라는 통지서 또는 처방서를 수령하고; 2) 선택적 아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 카파-아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 카파-아편제 작용제, N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드, 및/또는 이 의 약리학적으로 허용되는 염을 사용하는 치료가 보험 증권 하에 보호되는지의 여부를 결정하며; 3) 지불, 배상 또는 공제 적용을 포함한, 선택적 아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 카파-아편제 수용체 조절제, 말초 선택적인 카파-아편제 작용제, N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록 시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드, 및/또는 이의 약리학적으로 허용되는 염을 사용하는 치료에 대한 청구를 진행하는 것을 포함한다. 이 방법은 IBS-A, IBS-D 및 IBS-U를 치료하기 위해 아시마돌린을 사용하기 위

한 청구 과정을 포함한다.

[0141] 하기 실시예는 본 발명의 특허청구범위의 범위를 제한하려는 것이 아니라 특정 양태를 예시하고자 하는 것이다. 당업자에게 떠오르는 예시된 방법에 대한 어떠한 변화도 본 발명의 범위에 포함시키고자 한다. 분명하게 하기 위해 별도의 양태로 기술된 본 발명의 특정 특징들은 또한 조합하여 단일 양태로 제공될 수 있다. 역으로, 간략하게 하기 위해 단일 양태로 기술된 본 발명의 다양한 특징이 별도로 또는 임의의 적합한 서브조합으로 제공될 수도 있다.

## 실시예

[0142] 실시예 1

[0143] 아시마돌린의 주문식 투여가 IBS-A의 치료에 유용하다

[0144] IBS를 갖는 참가자의 통증 및 위장 증상의 개선에 대한 가변 용량의 아시마돌린 (4주 동안 0.5 mg p.r.n. 내지 1.0 mg q.i.d.) 또는 동일하게 보이는 위약의 효과를 평가하는, 무작위, 평행군, 이중-맹검, 위약 대조 연구를 수행하였다.

[0145] 연구 집단

[0146] IBS를 갖는 총 155명의 환자를 소집하였다. 포함 기준은 18세 내지 65세의 임신하지 않은 비수유 여성; Rome II 기준에 의해 IBS로 진단; 경고 증상의 부재; 피임에 대해 허용가능한 방법; 및 14일의 준비기간 (run-in period) 중 4일 이상 동안 100 mm VAS (visual analog scale)에 대해 적어도 40 mm의 복부 통증 또는 불편감을 가지나 14일의 준비기간 중 10일 초과하는 기간에 VAS에 대해 60 mm 미만의 복부 통증 또는 불편감을 갖는 것을 포함한다. 제외 기준은 아시마돌린 또는 아편제 작용제에 대해 과민; 알콜중독 또는 물질 남용자, 이전 위장 수술 (담낭절제술, 충수절제 또는 자궁절제술은 제외); 위장계에 영향을 끼치는 구조적 또는 대사적 상태; 스크리닝 방문시 임상적으로 유의한 이상 실험값; 위장 통과를 변화시키는, CYP 3A4 및 2D6, 벤조디아제핀 또는 임의의 진통제를 억제하는, 투약을 취소할 수 없는 것을 포함한다.

[0147] 155명의 초기 피험자 중에서, 30명은 스크리닝에 실패했고, 13명은 무작위화되지 못했으며, 9명은 동의를 취소했고, 3명은 수반되는 질환을 가졌으며, 2명은 추적을 놓쳤고, 1명은 무작위화후 취소했다. 97명의 피험자가 연구를 완성하였다.

[0148] 본 프로토콜은 IRB 승인되었으며, 서면 통지되었고, 모든 참가자들로부터 연구에 참여하여 등록을 하기 전 동의를 받았다.

[0149] 연구 프로토콜

[0150] 스크리닝 방문 시, 인터뷰, 신체 검사, EKG, 표준 연구소 시험, 장 질환 설문 [BDQ (Hahn *et al.*, (1998) *Dig. Dis. Sci.* 43, 27145-2718)], 병원 불안 및 우울 스케일 [HADS (Zigmond & Snaith (1983) *Acta Psychiatr Scand.*, 67(6), 361-70)] 및 삶의 질의 설문 [IBS QoL (Patrick *et al.*, (1998) *Dig Dis Sci.*, 43, 400-11)]을 하였으며, 환자들은 매일 통증 및 기타 IBS 증상을 기록하도록 일지를 받았다. 기준의 증상을 확립하기 위해 2주의 준비기간 후, 모든 참가 기준에 부합하는 환자를 무작위화하고, 이중 맹검의 4주 처리 기간 동안 연구 의약 또는 위약을 수령하였다. 치료 할당량은 비공개했다. 참가자들은 처리한 지 2주 후 연구 기관에 돌아와 EKG 및 표준 임상 연구소 시험을 받았다. 환자들은 처리 4주 후 돌아와 EKG, 표준 임상 연구소 시험을 받았으며, BDQ, HADS 및 IBS QoL 설문지를 작성하고, 통증 및 장기능을 기록한 일단위 일지를 수집하였다.

[0151] 이중-맹검 처리 기간 동안, 환자들은 하루 중 적어도 중등도 세기의 통증을 처음 느꼈을 때에는 언제나 해당일에 연구 의약의 제1 용량을 투여하기 전에 일지에 VAS 상의 통증 중증도에 대한 평가를 작성하도록 지시되었다. 의약을 섭취한 지 2시간 후, 통증 중증도에 대한 VAS를 다시 평가하였다. 통증이 해당일의 나머지 동안 적당히 조절되는 경우, 이를 일지에 기록하였다. 통증이 적절히 조절되지 않는 경우, 다시 투약하였으나 (0.5 mg - 1.0 mg), 이전 용량을 투여한 지 4시간은 지나야 했다. 환자들은 1일 당 한번에 2정씩 4회까지 투약되었다.

[0152] 또한, 장운동 횟수, 굳기 [브리스톨 대변 형태 스케일 (Heaton *et al.*, (1991) *Gut*, 32(1), 73-9)], 일단위의 배설의 용이함 [7 포인트의 부수적 스케일: 7 point adjectival scale (Coulie *et al.*, (2000) *Gastroenterology*, 119, 41-50)] 및 IBS 통증 및 불편감 (이원의 총 중점: binary global endpoint)에 대한 일단위의 적당한 경감 [참조: Camilleri *et al.*, (2000) *Lancet*, 355, 1035-40]을 수집하였다.

[0153] 안전성 모니터링

[0154] 부작용을 일단위로 조사 부위에서 모니터링하고, 환자들에게 어떠한 부작용도 보고하도록 연구 조사자들에게 연락할 전화번호를 알려주었다. 이중-맹검 처리기간이 끝난 지 2주 후에 재차 방문하여 이전 방문에서 관측된 모든 이상을 추적 검사하고 신체 검사를 받고 BDQ를 반복하였다.

[0155] 자료 분석

[0156] 분석을 위한 제1 종료점은, 참가자가 적어도 중등도 통증을 경험한 각각의 일에 제1 용량을 투여한 지 2시간 후 통증 중증도에 있어서의 평균 감소였다. 본질적으로, VAS 상 적어도 30 mm를 갖는 각각의 일에 제1 용량의 투여 전 및 투여한 지 2시간 후의 통증 세기의 변화를 기록하였다. 이들 일들 각각에 대해, 제1 용량의 통증 감소를 계산하였다: 통증 세기 차이 (PID) = 통증<sub>2시간</sub> - 통증<sub>0시간</sub>. 이들 일들에서의 평균 통증 감소는 먼저 처리 기간에 걸친 PID를 모두 합하고 이러한 결과를 의약이 사용되었던 통증을 갖는 일수로 나누어 계산하였다. 제2 종료점은 각각의 일 동안 최대 통증 (5 포인트 VAS), 일단위의 장운동의 빈도 (수), 일단위의 장운동의 일관성 (브리스톨 대변 스케일), 일단위의 배설의 용이함 (7 포인트 부수적 스케일), IBS 통증 및 불편감에 대한 일단위의 적합한 경감 (총 종료점, 환자당 연속적인 일의 비율 및 이산 명목형 반응 둘 모두로 분석됨, 적합한 경감을 갖는 50% 초과)이었으며, 또한 BDQ, HADS 및 과민성 장 증후군의 삶의 질 (IBS-QoL)을 연구의 시작시 및 종결시 평가하였다.

[0157] 통계 분석

[0158] 제1 및 제2 종료점에 대한 처리 효과를 관련 공변량 (예: 연령, 기준 통증 중증도 VAS 스코어, 통증을 갖는 일의 비율 및 통증 세기 차이의 분석을 위한 기준 HAD 불안 스코어)을 삽입하는 공분산 분석 (analysis of covariance: ANCOVA)을 이용하여 평가하였다. 또한, ANCOVA 모델에서 아형 상호작용 조건에 의한 처리와 함께 우세형 장기능 IBS 아형을 공변량으로 삽입하는 부차적인 분석을 검토하였다. 1차 분석을 위해, 상응하는 전체 (비-분실 값을 갖는 피험자) 평균값을 이용하여 종료점에 대해 분실값을 전가시키는 종료점 ITT (endpoints an intent to treat) 패러다임을 수행하였다. ANCOVA 모델에 대한 오차 자유도의 후속 조절은 시험 처리 효과에 대한 적합한 잔류 오차 차이를 얻기 위해 투입된 각각의 분실값에 대한 자유도를 차감함으로써 이루어졌다. 요약된 값은 중앙값 (median) (IQR) 또는 평균 ( $\pm$ SE)로 보고된다.

[0159] 결과

[0160] 기준 증상 및 인구 통계

[0161] 표 1A에 나타난 바와 같이, 60명의 피험자를 아시마돌린으로의 주문식 처리로 무작위화하고, 40명의 피험자는 위약으로 무작위화하였다.

표 1A

참가자의 인구 통계

	전체 (n=100)	아시마돌린 (n=60)	위약 (n=40)
연령 (y) (평균 ± SE)	38 ± 1 범위 18-67	39 ± 2 범위 18-67	36 ± 2 범위 18-66
IBS 아형 <sup>†</sup>			
변비-우세형	27(27%)	14(24%)	13(32%)
설사-우세형	33(33%)	22(37%)	11(28%)
교대형 장 패턴	39(39%)	23(39%)	16(40%)

<sup>†</sup> 한 명의 피험자는 분류될 수 없었다.

표 1A 및 1B는 4주의 적극적 시험부에 참가한 피험자의 특징을 요약한다. 처리군 및 위약군은 연령, IBS 아형, 위장 증상, 불안 및 우울증 스코어 및 IBS-관련된 삶의 질의 스코어가 서로 거의 동등하였다. 증상 및 환자의 이력에 대한 기준 BDQ 특징에 기초할 때, 교대형 장 패턴을 갖는 39명의 피험자, 변비 우세를 갖는 27명의 피험자, 설사 우세를 갖는 33명의 피험자 (한 명의 피험자는 분류될 수 없었다)가 있었으며; 위약에 비해 아시마돌린에 대해 다소 더 IBS-D 무작위화되었다는 것을 제외하고는 상이한 처리에 대해 거의 동일하게 무작위화되었다.

표 1B

기준 증상 (중앙값 및 IQR 또는 평균±SEM)

	전체	아시마돌린	위약
장운동 횟수	1.68 ± 0.11	1.66 ± 0.13	1.70 ± 0.20
대변 굳기	3.92 ± 0.12	4.06 ± 0.15	3.71 ± 0.20
HAD 불안	5.1 ± 0.3	4.7 ± 0.3	5.8 ± 0.4
HAD 우울증	2.0 ± 0.2	2.0 ± 0.3	2.0 ± 0.3
IBS QoL 스코어 (평균, SE)	25.8 ± 1.3	25.96 ± 1.8	25.54 ± 1.9
통증 (VAS 100 mm)	37.2 (27.1-49.5)	37.2 (29.6-51.5)	37.7 (23.8-44.6)
더부룩함 (VAS 100 mm)	35.3 (26.1-49.1)	34.8 (27.2-49.7)	40.7 (22.8-47.5)
위고창 (VAS 100 mm)	31.0 (21.7-45.7)	31.8 (25.2-43.4)	28.6 (17.9-47.2)
긴박감 (VAS 100 mm)	25.1 (15.0-38.4)	26.1 (16.2-40.4)	22.2 (14.0-38.2)
(0-4)일의 가장 강한 통증 에피소드의 중증도	1.6 (1.3-2.0)	1.6 (1.4-2.0)	1.6 (1.0-2.0)

4주 시험 동안 처리 섭취량

처리 기간 동안 사용된 아시마돌린 또는 위약 정제의 총 중앙값은 14.5 (IQR = 8.0 내지 24.5): 위약 중앙값은 13.5 (IQR = 9.5 내지 19.5), 아시마돌린 중앙값은 16.5 (IQR = 8.0 내지 25.5)였다. 통증을 갖는 1일당 사용된 정제의 수는 아시마돌린에 대해서는 1.62 (1.18-1.83), 위약군에 대해서는 1.43 (1.08-1.88)이었다.

우세형 장 패턴에 따른 IBS 아형에서 복부 통증에 대한 주문식 연구 투약의 효과

아형 상호작용에 의한 유의한 처리가 델타 통증 세기 스코어에 대해 검출되었다 (p=0.004). 위약 처리에 비해 아시마돌린에 대해 할당된 IBS-A 피험자에 대한 통증 스코어에서 델타가 보다 컸다. 둘씩 짝을 이룬 비교 (pairwise comparison) (조정되지 않음)는 IBS-A에서 유의한 차이를 나타내었으며 (p=0.003), 아시마돌린이 위약보다 상당히 우수하다는 것을 입증한다 (표 2A, 2B 및 2C 및 도 1A 참조). 비록 IBS-C 피험자가 다른 2개의 아형보다 실질적으로 보다 낮은 비율의 적절한 경감을 가졌지만 (즉, 아형의 총체적 주요 효과 (p=0.001)가 검출됨), IBS 아형 상호작용 효과에 의한 어떠한 처리도 적절한 경감을 갖는 일수의 비율에 대해서는 검출되지 못했다 (도 1B 참조). 따라서, 약물은 IBS-A에서의 증상의 경감에 보다 효과적인 것으로 보인다.

기준으로부터 위약 변화를 보정한 후 상이한 아형에서의 장기능을 분석하였으며, 도 2에 나타내었다. 1일당 장운동의 변화를 시간(주(week))에 대해 플로팅한다. IBS-C 및 IBS-A 모두에 대해 1일당 장운동 증가가 있었고 IBS-D에서는 감소가 있었으며, 이는 아시마돌린이 다양한 IBS 아형에서 장기능을 정상화한다는 것을 나타낸다.

표 2A

설문에 의한 우세형 장 기능에 기초한 기준에서의 장 기능

	IBS-C	IBS-D	IBS-A
연령 (평균 ± SE)	36.9 ± 1.9	39.3 ± 2.5	37.2 ± 2.0
일일 평균 대변 수	1.3 ± 0.2	2.1 ± 0.2	1.6 ± 0.2
평균 대변 형태	3.3 ± 0.3	4.6 ± 0.2	3.8 ± 0.2
배변 편안함의 평균	4.1 ± 0.1	4.7 ± 0.1	4.3 ± 0.1
완전 배설 대변의 평균 비율	0.31 ± 0.05	0.60 ± 0.05	0.40 ± 0.05

표 2B

우세한 장 기능에 기초한 기준과 비교한 처리시의 장 기능의 변화

	IBS-C		IBS-D		IBS-A	
	아시마돌린	위약	아시마돌린	위약	아시마돌린	위약
Δ 평균 대변 수	-0.1 ± 0.1	-0.2 ± 0.2	-0.3 ± 0.1	-0.1 ± 0.1	0.0 ± 0.1	-0.3 ± 0.15
Δ 평균 대변 형태	0.0 ± 0.2	0.3 ± 0.2	-0.1 ± 0.2	0.0 ± 0.2	0.2 ± 0.2	0.0 ± 0.2
Δ 배변 편안함의 평균	-0.1 ± 0.1	-0.1 ± 0.1	-0.1 ± 0.1	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.1	0.0 ± 0.1

표 2C

우세한 장 패턴에 의한 IBS 아형에서의 처리 동안의 증상 (평균 ± SE)

	IBS-C		IBS-D		IBS-A	
	아시마돌린	위약	아시마돌린	위약	아시마돌린	위약
횟수	14	13	22	11	23	16
Δ 통증 세기 (mm)	23.8 ± 4.0	20.9 ± 3.9	25.0 ± 2.9	37.5 ± 6.5	37.8 ± 3.7*	22.0 ± 3.0*
적합한 증상 경감을 갖는 일수의 비율	0.11 ± 0.07	0.18 ± 0.07	0.45 ± 0.08	0.50 ± 0.11	0.46 ± 0.08	0.37 ± 0.10

\* 조정되지 않은 p=0.003

불안 및 우울 반응

불안은 아시마돌린 처리에 의해 적당히 영향을 받았으나 (p=0.053), 수치적 차이는 적었다 (표 1B 참조).

유해 사례

심각한 임상적 또는 실험실적 유해 사례는 없었다. 3회 초과로 보고된 유해 사례를 표 3에 나타난 범주로 그룹화하였으며, 보다 많은 수의 위장 사례가 위약군에서 보고된 것을 제외하고는 각각의 그룹에서 유사하였다.

표 3

유해 사례 (%)

	아시마돌린	위약
근골격	6.67	5.00
중추 및 말초 신경계	48.33	50.00
정신의학	15.00	12.50
위장관	16.67	30.00
비뇨생식	1.67	5.00
호흡	33.33	37.50
전신	15.00	5.00

[0177]

[0178]

본 조사에서, 환자가 아형에 따라 분석되는 경우, IBS-A에 대한 효과가 관측되었다. 분석 결과, 교대식 장기능을 갖는 IBS 환자에서 아시마돌린 대 위약으로의 통증 스코어에 커다란 변화가 있었다. 아시마돌린은 주의할 만한 유의한 부작용 없이 잘 허용되었다.

[0179]

실시예 2

[0180]

아시마돌린의 고정-용량의 투여가 IBS-D 및 IBS-A의 치료에 효과적이다.

[0181]

IBS를 갖는 참가자의 통증 및 위장 증상의 개선에 대한 고정 용량의 아시마돌린 (0.15 mg, 0.5 mg 또는 1.0 mg, 1일 2회) 또는 동일하게 보이는 위약의 효과를 평가하는, 12주, 무작위, 이중-맹검, 용량-범위, 위약 대조 연구를 수행하였다.

[0182]

연구 집단 및 프로토콜

[0183]

설사-우세형 (IBS-D), 변비-우세형 (IBS-C), 교대형 IBS (IBS-A) 환자를 미국에 있는 120 곳으로부터 모집하였다. 환자는 적합한 증상을 확보하고 상호작용의 음성 응답 시스템 (IVRS) 자료 수집 시스템에 순응하도록 2주의 스크리닝 기간을 거친 후, 12주의 처리 및 4주의 사후점검 기간을 가졌다. 환자에게 12주의 처리기간 동안 동일하게 보이는 위약, 0.15 mg, 0.5 mg 또는 1.0 mg 아시마돌린 정제를 하루에 2회씩 투여하였다. 스크리닝, 처리 및 사후점검 기간 동안, 환자는 매일 IVRS에 자료를 입력하였다.

[0184]

제1 종료점은, 주요 측정이 질문 "지난 7일 동안 IBS 통증 또는 불편감에 적합한 경감이 있었는가?"인 경우, 환자가 적합한 경감에 대해 반응자인 개월의 수이다. 이러한 측정은 7일마다 질문되었으며, 개월 단위 반응자는 월마다 3주 이상 "예"라고 대답하였다. 다수의 부수적 종료점, 복부 통증 또는 불편감, 대변 횟수, 긴박감, 더부룩함, 대변 굳기, IBS 증상의 적합한 경감 및 힘주기도 수집되었다. 또한, 유해한 임상적 사례, 실험실 시험 자료 및 심전도 (ECG)도 수집되었다.

[0185]

기준 증상 및 인구 통계

[0186]

총 596명의 피험자가 무작위화되었다. 약 33%의 피험자가 IBS-D이고, 37%의 피험자가 IBS-C이며 31%의 피험자가 IBS-A인 것으로 유망하게 정의된 기준에 의해 특징지어졌다. 445명의 피험자는 아시마돌린으로의 용량-범위 처리군으로 무작위화되고, 151명의 피험자는 위약으로 무작위화되었다. 451명의 피험자는 12주의 적극적 시험부 및 4주의 사후점검 기간을 완료하였다. 시험을 완료한 이들 중, 344명의 피험자는 상이한 용량의 아시마돌린으로 무작위화되고, 107명의 피험자는 위약으로 무작위화되었다. 전체 시험을 완료한 피험자의 인구통계 특징을 표 4A에 나타낸다.



표 4A

참가자의 인구 통계

	위약	아시마돌린		
		0.15mg	0.5 mg	1.0 mg
연령	48.3	46.6	47.3	49.8
여성	78.9%	79.5%	85.1%	75.4%
인종				
백인	85.7%	87%	73.6%	90.8%
흑인	8.2%	10.3%	17.6%	7%
IBS 아형				
IBS-D	36.7%	30.8%	27.7%	33.8%
IBS-A	22.4%	33.6%	31.1%	38.0%
IBS-C	40.8%	34.9%	39.9%	30.3%

표 4A 및 4B는 12주의 적극적 시험부를 완료한 피험자의 특성을 요약한다. 3개의 처리군 및 위약군은 일반적으로 연령, 성별, IBS 아형, 통증 스코어, 및 장운동의 빈도, 일관성 및 긴박감이 거의 동등하다. 증상 및 환자 이력의 기준 BDQ 특성화에 기초할 때, 교대형 장 패턴을 갖는 142명, 변비 우세형을 갖는 164명 및 설사 우세형을 갖는 145명의 환자가 있었다. 피험자는 위약에 비해 상이한 용량의 아시마돌린으로 무작위화된 다소 많은 IBS-A가 있다는 것을 제외하고는 상이한 처리에 대해 거의 동일하게 무작위화되었다.

표 4B

기준 증상

증상	위약	아시마돌린		
		0.15mg	0.5 mg	1.0 mg
통증				
D-IBS	2.112	2.061	2.054	2.008
A-IBS	2.077	2.142	2.209	2.161
C-IBS	2.051	2.237	2.118	1.997
횟수				
D-IBS	3.6	3.8	3.9	2.9
A-IBS	2.0	1.8	1.8	2.2
C-IBS	0.9	0.9	1.0	1.1
균기				
D-IBS	5.2	5.1	5.1	5.1
A-IBS	3.8	4.2	3.9	4.3
C-IBS	2.6	2.6	3.1	3.0
긴박감 (일수의 %)				
D-IBS	81.0	81.4	79.8	80.8
A-IBS	63.4	63.7	65.2	67.3
C-IBS	45.0	50.0	49.8	50.0

결과

요약

무작위화된 596명의 피험자 중, 344명이 2.0 이상의 기준 통증 스코어를 보고하였다. 통증 스코어는 0 내지 3의 스케일 (0 = 통증 없음, 1 = 가벼운 통증, 2 = 중등도 통증 및 3 = 중증도 통증)로 자가 보고된 스코어였다. 2.0 이상의 스코어를 갖는 피험자는 중등도 또는 중증도 통증을 갖는 것으로 분류되었다. 344명의 중등도 또는 중증도 통증 피험자 중, 104명은 IBS-D, 114명은 IBS-A 및 126명은 IBS-C를 갖는 것으로 분류되었다.

중등도 또는 중증도 통증을 갖는 피험자에서, 0.5 mg ( $p=0.006$ ) 및 1.0 mg ( $p=0.005$ ) 용량 수준 모두로 적합한 경감을 갖는 개월수의 비율 (%)에 있어서 17% (23% 대 40%) 개선이 관측되었다. IBS 아형에 의한 피험자의 평가는 IBS-D 및 IBS-A 피험자에서 이로운 것으로 밝혀졌다 (도 3A 및 도 3B 비교). IBS-D 피험자에서, 0.5 mg

으로 위약 대비 적합한 경감을 갖는 개월 (%)에 있어서 유의한 증가를 보였으며 (20% 대 47%,  $p=0.011$ ), IBS-A에서는 1.0 mg 투여로 위약 대비 유의한 증가를 보였다 (27% 대 50%,  $p=0.022$ ). IBS-D 피험자에서, 0.5 mg 투여로 긴박감, IBS 증상의 적합한 경감, 대변 횟수, 더부룩함 및 일단위 통증에서의 유의한 개선이 나타났다. 통증의 유의한 개선은 3주에 나타나 12주의 처리 전 기간을 통해 유지되었다. 이러한 이점은 여성 및 남성 모두에서 나타났다. IBS-C 피험자에서의 통증에 대한 이점은 관측되지 않았다.

[0194] *우세한 장 패턴에 따른 IBS 아형에서 복부 통증 또는 불편감에 대한 고정-용량의 아시마돌린 처리의 영향*

[0195] 중등도 또는 중증도 통증을 갖는 IBS-D 피험자에서, 0.5 mg의 아시마돌린은 위약과 대비하여 적합한 경감을 갖는 개월의 비율에 있어 통계학적으로 유의한 증가를 나타냈다 (20% 대 47%,  $p=0.011$ ; 도 3B 참조). 이러한 개선은 LOTRONEX<sup>TM</sup> (알로세트론)의 2개의 제III상 시험으로부터의 결과와 유리하게 비교되었다 (도 4 참조). 로트록스 I은 문헌 [참조: Camilleri, *et al.*, *Lancet* 2000, 355(9209):1035-1040]에 보고된 자료를 언급하며, 로트록스 II는 문헌 [참조: Camilleri, *et al.*, *Arch. Intern. Med.* 2001, 161(14):1733-1740]에 보고된 자료를 언급한다.

[0196] 위약 대비 0.5 mg 아시마돌린 처리의 통계학적으로 유의한 효과는 2주에 시작하여 12주의 시험 대부분을 통해 관측되었다 (도 5A 참조). 또한, 0.5 mg 아시마돌린으로의 처리는, 문헌 [참조: Camilleri, *et al.*, *Arch. Intern. Med.* 2001, 161(14):1733-1740]에서 보고된 바와 같이, LOTRONEX<sup>TM</sup> (알로세트론)을 사용한 유사한 피험자의 처리보다 12주의 시험 동안 IBS-D 피험자에서 IBS 통증 또는 불편감을 보다 신속하고 보다 유의하게 개선하였다 (도 5B 참조).

[0197] 중요하게도, 0.5 mg 아시마돌린으로의 처리는 여성 및 남성 IBS-D 피험자에서 매우 유사한 결과를 낳았다 (도 6A 참조). 현재 남성 환자에서 IBS-D를 치료하기 위해 승인된 약물이 없기 때문에, 이러한 결과는 중요하다.

[0198] 통증이 없는 일의 수에 있어 1주에 개선을 보였으며, 2주 내지 12주에 유의하였다 (도 6B 참조). 초기의 효능은 아시마돌린이 단기 및 장기 치료 모두에 유용할 수 있음을 나타낸다. 통증이 없는 일의 백분율 (%)의 개선은 0.15, 0.5 및 1.0 mg의 아시마돌린에 대해 관측되었다 (도 6C 참조). 0.5 mg에서, 위약을 증가하여 통증이 없는 일의 백분율 (%)에 있어 약 30%의 개선을 보였다. 이는 문헌 [참조: Bardhan *et al.*, *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:23-34]에 보고되는 바와 같은 LOTRONEX<sup>TM</sup>을 사용한 통증이 없는 일의 백분율 (%)의 10% 개선보다 훨씬 높은 것이다.

[0199] 통증 스코어에 있어 통계학적으로 유의한 개선이 0.5 mg 아시마돌린이 투여된 IBS-D 피험자에서 매주 (3주에 시작) 및 매달 관측되었다 (도 8A 및 8B 참조). 마찬가지로, 통증 스코어에서의 통계학적으로 유의한 개선이 1.0 mg 아시마돌린이 투여된 IBS-D 피험자에서 매달 및 12주의 시험 중 6주에 관측되었다 (도 8A 및 8B 참조). 이러한 결과에 따라, 0.5 mg 아시마돌린으로 처리된 IBS-D 개월단위 반응자의 백분율 (%)의 통계학적으로 유의한 증가가 처리 총 3개월에 관측되었다 (1개월에 20% 대 48%,  $p=0.045$ , 2개월에 18% 대 52%,  $p=0.010$ , 3개월에 27% 대 50%,  $p=0.010$ ; 도 9A 참조). IBS-A 피험자에서는 이들 용량에서 통증 스코어에 어떠한 통계학적으로 유의한 개선도 없었다 (도 8C).

[0200] 중등도 또는 중증도 통증을 갖는 IBS-A 피험자에서, 적합한 경감을 갖는 개월의 비율에 있어 통계학적으로 유의한 증가가 위약 대비 1.0 mg으로 나타났다 (27% 대 50%,  $p=0.022$ ; 도 7A 참조). 이러한 결과와 일치하게, 1.0 mg 아시마돌린으로 처리된 IBS-A 개월단위 반응자의 백분율 (%)에 있어서의 통계학적으로 유의한 증가가 처리 1개월에 관측되었다 (19% 대 46%,  $p=0.017$ ; 도 9B 참조). 1.0 mg 아시마돌린으로 처리된 IBS-A 피험자의 통증 스코어에서는 어떠한 통계학적으로 유의한 효과가 나타나지 않았다.

[0201] 중등도 또는 중증도 통증을 갖는 IBS-C 피험자에서, IBS와 연관된 복부 통증 또는 불편감에 어떠한 통계학적으로 유의한 개선이 관측되지 않았다 (도 7B 참조).

[0202] *우세한 장 패턴에 따른 IBS 아형에서 IBS 증상에 대한 고정-용량의 아시마돌린 처리의 영향*

[0203] 중등도 또는 중증도 통증을 갖는 IBS-D 피험자에서, 0.5 mg 용량의 아시마돌린이 IBS 증상, 긴박감, 대변 횟수 및 더부룩함의 적합한 경감에 통계학적으로 유의한 개선이 나타났다. 따라서, 모든 IBS 증상의 통계학적으로 유의한 개선이 0.5 mg (23% 대 47%,  $p=0.038$ ; 도 10A 참조) 또는 1.0 mg 아시마돌린 (23% 대 43%,  $p=0.039$ ; 도

10A 참조)으로 처리된 IBS-D 피험자에서 관측되었다. 마찬가지로, 모든 IBS 증상의 통계학적으로 유의한 개선이 1.0 mg 아시마돌린 (30% 대 57%,  $p=0.032$ ; 도 10B)으로 처리된 IBS-A 피험자에서 관측되었다.

[0204] 추가로, 일단위 대변 횟수의 극적 감소가 0.5 mg 아시마돌린으로 처리된 중등도 또는 중증도 통증을 갖는 IBS-D 피험자에서 관측되었으며, 이는 3주에 시작하여 처리의 마지막까지 지속되었다 (도 11A 및 11B 참조). 이러한 결과와 일치하게, 총 3개월의 처리 동안 0.5 mg 또는 1.0 mg 아시마돌린으로 처리된 중등도 또는 중증도 통증을 갖는 IBS-D 환자에서 긴박감의 통계학적으로 유의한 감소가 보고되었다 (도 12 참조). 또한, 더부룩함의 유의한 감소도 처리의 2개월 및 3개월에 0.5 mg 아시마돌린으로 처리된 중등도 또는 중증도 통증을 갖는 IBS-D 환자에서 나타났다 (도 13 참조).

[0205] 대변 굳기에서 통계학적으로 유의한 변화가 IBS-D 및 IBS-C 피험자에서는 3개의 용량 중 어느 것에서도 관측되지 않았지만, 아시마돌린은 IBS-C 피험자의 대변을 부드럽게 하고 IBS-D 피험자의 대변을 굳어지게 하여 대변 굳기를 정상화시키는 것으로 보였다 (도 14A 및 14B 참조).

[0206] **유해 사례**

[0207] 처리와 관련된 어떠한 심각한 임상적 또는 실험실 유해 사례도 관측되지 않았다. 6개의 유해 사례가 적어도 5%의 빈도로 발생했다. 어떠한 유해 사례도 용량-의존적 증가율을 보이지 않았다. 일반적으로, 유해 사례는 고용량에서 보다는 저용량의 아시마돌린에서 더 빈번하였다. 가장 일반적인 유해 증상이 표 5에 요약되어 있다.

**표 5**

유해 사례 (%)

증상	위약	아시마돌린		
		0.15 mg	0.5 mg	1.0 mg
변비	4.6	12.8	10.5	7.6
설사	7.9	13.4	5.9	11.1
두통	7.3	9.4	4.6	5.6
구역	3.3	5.4	8.6	2.8
부비동염	1.3	4.7	2.6	6.3
복통	4	5.4	4.6	4.2
현기증	3.3	2.7	1.3	2.1

[0208]

[0209] 본 연구에서, 고정 용량의 아시마돌린으로의 처리는 통증, 긴박감 및 장운동의 횟수를 포함하여 다수의 변수에 걸쳐 중등도 또는 중증도 통증을 갖는 IBS-D 환자에서 유의한 증가를 나타냈다. 이들 효과는 처음에 처리 1개월 동안 관측되고 처리 3개월에 걸쳐 지속되었다. 또한, IBS-A 환자에서 통증의 적합한 경감 및 증상의 적당한 경감에 대한 주요 종료점에 대해서도 이로운 것으로 나타났다. 아시마돌린은 용량-의존적 방식으로 발생하는 유해 사례 없이 잘 허용되는 것으로 보였다.

### 도면의 간단한 설명

[0027] 도 1A 및 1B는 IBS-A, IBS-C 및 IBS-D 아형에 대해 (A) VAS (visual analog scale) 및 (B) 적합한 경감을 갖는 일수의 비율에 의한 기준 (baseline)으로부터의 통증의 변화를 나타낸다. 본 도면은 아시마돌린으로 주문식 치료를 받은 IBS-A 환자에서 통증의 감소를 지지한다.

[0028] 도 2는 IBS-A, IBS-C 및 IBS-D 아형에 대해 아시마돌린을 사용한 주문식 치료 기간 (week)에 시간 대비 1일당 장운동의 변화를 나타낸다. 위약 처리군에서의 변화를 차감하여 보정하였다. 본 도면은 아시마돌린이 장기능을 정상화시킨다는 가설을 지지한다.

[0029] 도 3A 및 3B는 2.0 이상의 초기 통증 스코어를 갖는 IBS 피험자에서 IBS와 연관된 통증 또는 불편감의 적합한 경감을 갖는 개월수의 비율을 나타낸다. 도 3A는 모든 IBS 피험자로부터의 결과를 나타내고, 도 3B는 IBS-D를 갖는 피험자로부터의 결과를 나타낸다. 본 도면은 0.5 mg 및 1.0 mg의 아시마돌린으로 처리된 피험자에서 통계학적으로 유의한 개선을 입증한다.

[0030] 도 4는 2.0 이상의 초기 통증 스코어를 갖는 IBS-D 피험자에서 적합한 경감을 갖는 개월수의 비율에 대한 0.5

mg 아시마돌린 처리 (b.i.d.)의 효과를 LOTRONEX™ (알로세트론)을 사용한 2번의 제III상 시험으로부터의 결과와 비교한 것이다. 로트로넥스 I (Lotronex I)은 문헌 [참조: Camilleri, *et al.*, *Lancet* 2000, 355(9209):1035-1040]에 보고된 자료를 나타내며, 로트로넥스 II는 문헌 [참조: Camilleri, *et al.*, *Arch. Intern. Med.* 2001, 161(14):1733-1740]에 보고된 자료를 나타낸다. 본 도면은 1일당 2회의 0.5 mg 아시마돌린으로 처리된 2.0 이상의 초기 통증 스코어를 갖는 IBS-D 환자가, Lotronex™ (알로세트론)으로 처리된 유사한 환자와 비교하여 IBS 증상에 대해 거의 동등하거나 보다 우수한 개선을 보인다는 것을 입증한다. 아시마돌린 시험은 특히 알로세트론 시험보다 엄격한 정의의 반응을 이용하였으며, 아시마돌린 시험은 4주 중 3주에서의 반응을 필요로 했으며, 알로세트론 시험은 4주 중 단지 2주의 반응을 필요로 했다.

[0031] 도 5A 및 5B는 2.0 이상의 초기 통증 스코어를 갖는 IBS-D 피험자에 대한 아시마돌린의 효과의 12주 시간 경과를 도시한다. 본 자료는 임의의 특정 주에서의 시험에서 IBS 통증 또는 불편감에 대해 적합한 경감을 갖는 반응자의 비율 (%)을 반영한다. 도 5A는 위약대비 0.5 mg의 아시마돌린 처리의 통계학적으로 유의한 효과가 2주에 개시하여 12주의 시험 기간 대부분에서 관측되었다는 것을 입증한다. 도 5B는, 문헌 [참조: Camilleri, *et al.*, *Arch. Intern. Med.* 2001, 161(14): 1733-1740]에서 보고되는 바와 같이, 0.5 mg의 아시마돌린을 사용한 처리가 LOTRONEX™ (알로세트론)을 사용한 유사한 피험자의 처리보다 12주 시험 기간에 걸쳐 IBS-D 피험자의 IBS 통증 또는 불편감을 보다 빠르고 보다 유의하게 개선하였다는 것을 나타낸다.

[0032] 도 6A는 2.0 이상의 통증 스코어를 갖는 모든 IBS-D 피험자 및 여성 IBS-D 피험자에서 IBS 통증 또는 불편감의 적합한 경감을 갖는 개월수의 비율 간을 비교하여 나타낸다. 본 그래프는 0.5 mg의 아시마돌린이 여성 및 남성 IBS-D 피험자에서 매우 유사한 결과를 나타내었다는 것을 입증한다. 도 6B는 2.0 이상의 통증 스코어를 갖는 모든 IBS-D 피험자에서 통증 소실 일수의 비율을 도시한다. 본 도면은 임상적으로 의미있는 효과가 2주와 같이 조기에 나타나고 3주에 상당한 효과를 달성하며 처리 기간 동안 유지된다는 것을 입증한다. 도 6C는 2.0 이상의 통증 스코어를 갖는 모든 IBS-D 피험자에 대해 1 내지 12주의 임상 시험 동안 통증 소실 일수의 비율 (%)을 나타낸다. 전체적으로, 0.5 mg의 아시마돌린이 투여된 IBS-D 환자는 위약이 투여된 환자에 비해 3개월의 조사 기간에 걸쳐 21일 초과 통증 소실일을 가졌다.

[0033] 도 7A 및 7B는 2.0 이상의 초기 통증 스코어를 갖는 IBS-A 및 IBS-C 피험자에서 IBS와 연관된 통증 또는 불편감의 적합한 경감을 갖는 개월수의 비율을 나타낸다. 도 7A는 IBS-A 피험자로부터의 결과를 나타내고, 도 7B는 IBS-C를 갖는 피험자로부터의 결과를 나타낸다. 본 도면은 1.0 mg의 아시마돌린으로 처리된 IBS-A 피험자에서는 통계학적으로 유의한 효과가 있으나, IBS-C 피험자에서는 유의한 개선이 없음을 입증한다.

[0034] 도 8A, 8B 및 8C는 2.0 이상의 기준 통증 스코어 (baseline pain score)를 갖는 IBS-D (도 8A, 8B) 및 IBS-A (도 8C) 피험자에서 통증 스코어의 변화를 나타낸다. 도 8A 및 8B는 0.5 mg의 아시마돌린이 투여된 IBS-D 피험자에서 매주 (3주에 시작) 및 매달 통증 스코어가 통계학적으로 유의하게 개선된다는 것을 입증한다. 마찬가지로, 도 8A 및 8B는 1.0 mg의 아시마돌린이 투여된 IBS-D 피험자에서 매달 통증 스코어가 통계학적으로 유의하게 개선된다는 것을 입증한다. 도 8C는 IBS-A 피험자에서는 이들 용량에서 통증 스코어에 어떠한 통계학적으로 유의한 개선이 없음을 나타낸다.

[0035] 도 9A 및 9B는 IBS와 연관된 통증 또는 불편감의 적합한 경감을 보고한 개월 단위의 반응자의 비율 (%)을 도시한다. 도 9A는 처리 총 3개월에 0.5 mg의 아시마돌린으로 처리된 2.0 이상의 기준 통증 스코어를 갖는 IBS-D 피험자에서 개월 단위 반응자의 비율 (%)이 통계학적으로 유의하게 증가한다는 것을 입증한다. 이와는 대조적으로, 도 9B는 처리 1개월에 1.0 mg의 아시마돌린으로 처리된 2.0 이상의 기준 통증 스코어를 갖는 IBS-A 피험자에서 개월 단위 반응자의 비율 (%)이 통계학적으로 유의하게 증가한다는 것을 나타낸다.

[0036] 도 10A 및 10B는 2.0 이상의 기준 통증 스코어를 갖는 IBS-D 및 IBS-A 피험자에서 IBS 증상에 대해 적합한 경감을 갖는 개월수의 비율을 나타낸다. IBS 증상은 복부 통증 또는 불편감, 이상 대변 횟수, 긴박감, 더부룩함, 이상 대변 굳기 (consistency) 및 기타 부수적 증상을 포함한다. 도 10A는 0.5 mg 또는 1.0 mg의 아시마돌린으로 처리된 IBS-D 피험자에서 전체적인 IBS 증상의 통계학적으로 유의한 개선을 나타낸다. 마찬가지로, 도 10B는 1.0 mg의 아시마돌린으로 처리된 IBS-A 피험자에서 전체적인 IBS 증상의 통계학적으로 유의한 개선을 입증한다.

[0037] 도 11A 및 11B는 2.0 이상의 기준 통증 스코어를 갖는 IBS-D 환자에서 대변 횟수에 대한 아시마돌린의 영향을 도시한다. 도 11A는 처리 2개월 및 3개월에 0.5 mg의 아시마돌린으로 처리된 IBS-D 피험자에서 일단위의 대변 횟수에 통계학적으로 유의한 감소가 있음을 도시한다. 도 11B는 0.5 mg의 아시마돌린으로 처리된 IBS-D 피험자

에서 대변 횟수의 개선에 대한 주단위 시간 경과를 입증한다.

[0038] 도 12는 처리 총 3개월에 0.5 mg 또는 1.0 mg의 아시마돌린으로 처리된 2.0 이상의 기준 통증 스코어를 갖는 IBS-D 환자에서 긴박감의 통계학적으로 유의한 감소를 입증한다.

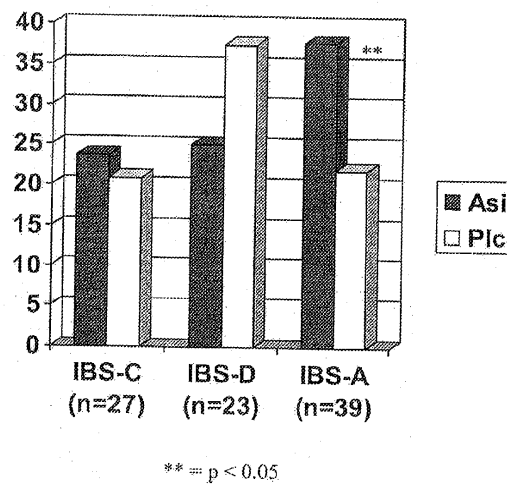
[0039] 도 13은 처리 2개월 및 3개월에 0.5 mg의 아시마돌린으로 처리된 2.0 이상의 기준 통증 스코어를 갖는 IBS-D 환자 및 처리 2개월에 1.0 mg의 아시마돌린으로 처리된 IBS-D 환자에서 더부룩함의 통계학적으로 유의한 감소를 나타낸다.

[0040] 도 14A 및 14B는 2.0 이상의 기준 통증 스코어를 갖는 IBS-D 및 IBS-C 피험자에서 브리스톨 (Bristol) 척도로 측정되는 대변 굳기의 개월 단위 변화를 도시한다. 비록 통계학적으로 유의한 효과가 어떠한 용량에서도 관측되지 않았지만, 아시마돌린은 IBS-C 피험자의 대변을 연화시키고 IBS-D 피험자의 대변을 굳게 함으로써 대변 굳기를 정상화시키는 것으로 보였다.

## 도면

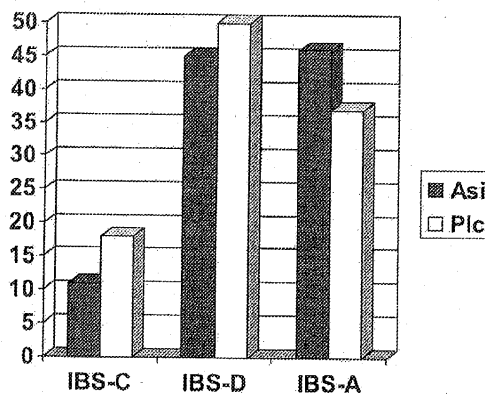
### 도면1A

VAS에 의한 기준으로부터의 통증 변화



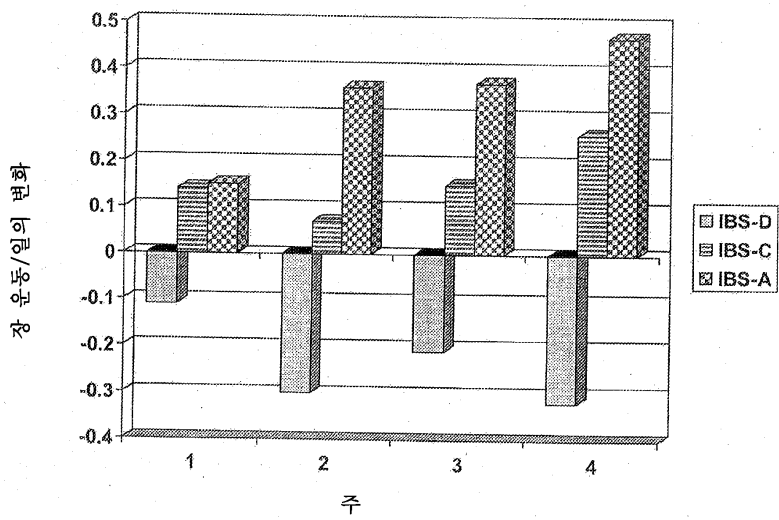
### 도면1B

적합한 경감을 갖는 일수의 비율



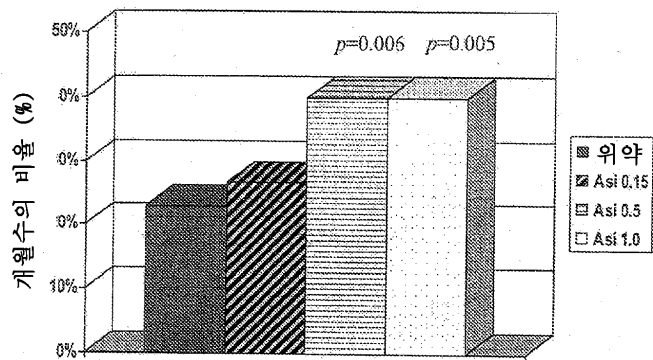


도면2



도면3A

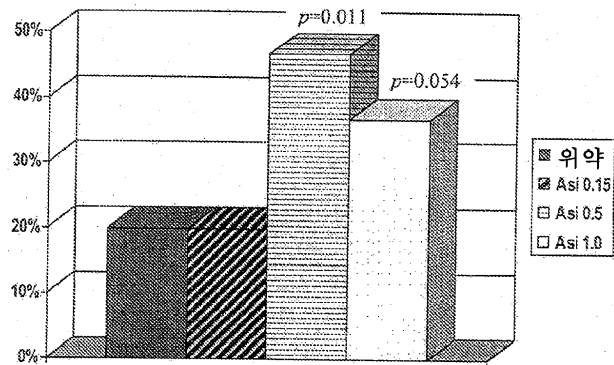
IBS 통증 또는 불편감에 대해 적합한 경감을 갖는 개월수의 비율  
2.0 이상의 기준 통증 스코어를 갖는 모든 IBS 피험자





도면3B

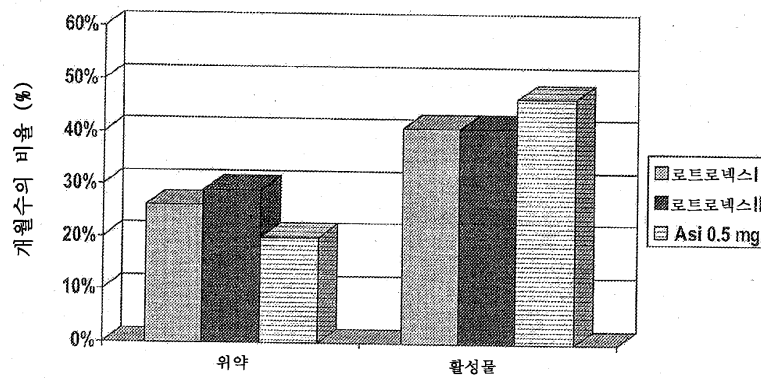
2.0 이상의 기준 통증 스코어를 갖는 IBS-D 피험자



도면4

IBS 통증 또는 불편감에 대해 적합한 경감을 갖는 개월수의 비율

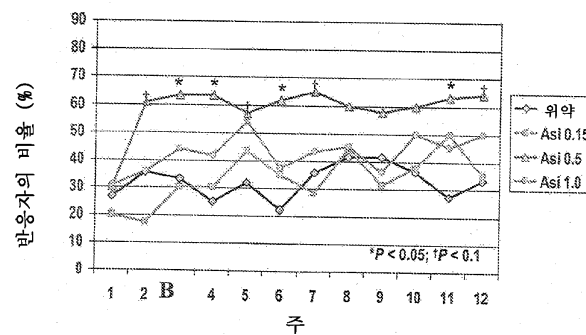
2.0 이상의 기준 통증 스코어를 갖는 IBS-D 피험자



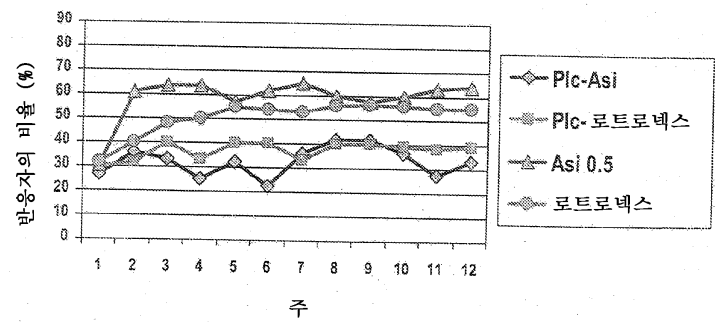
도면5A

IBS 통증 또는 불편감의 적합한 경감에 대한 아시마들린의 주단위 효과

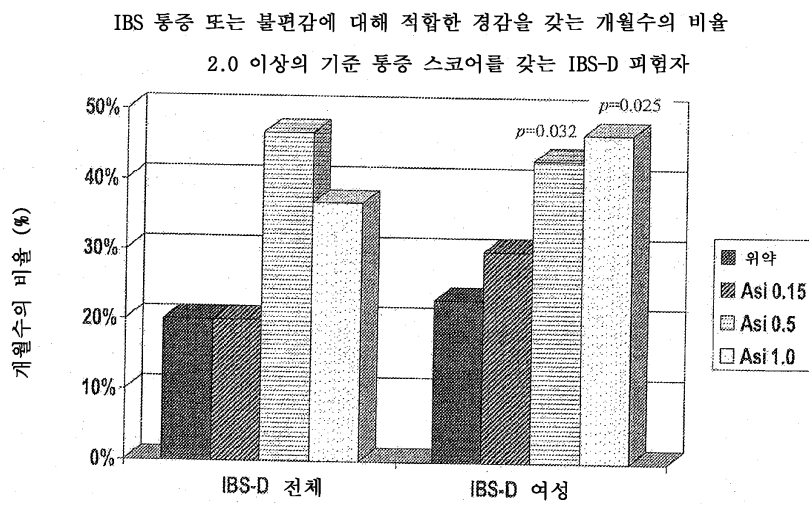
2.0 이상의 기준 통증 스코어를 갖는 IBS-D 피험자



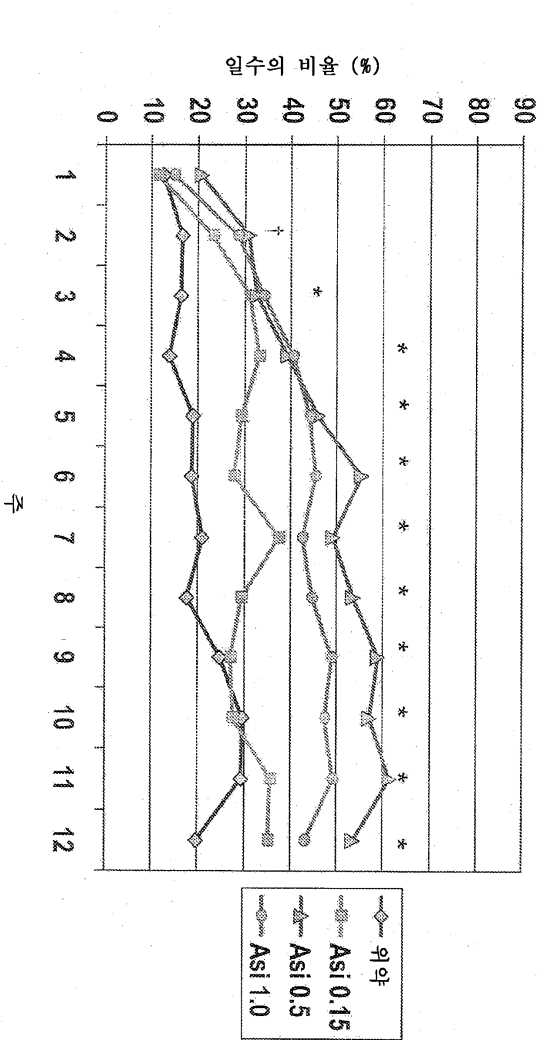
도면5B



도면6A

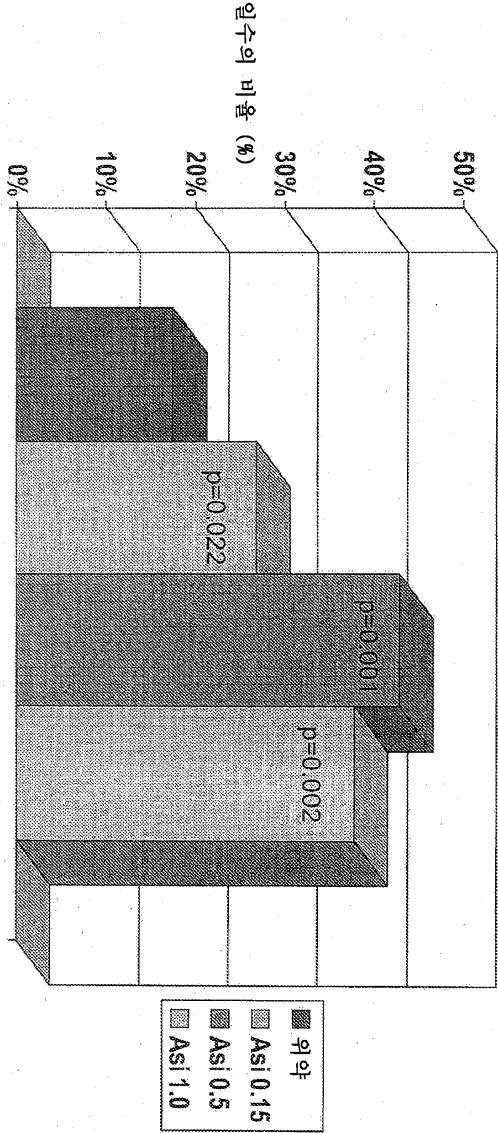


2.0 이상의 기준 통증 스코어를 갖는 IBS-D 피험자에서 통증 소실 일수의 비율



\*P < 0.05; †P < 0.1

2.0 이상의 기준 통증 스코어를 갖는 IRS-D 피험자에서 1 내지 12주 동안 통증 소실 일수의 비율

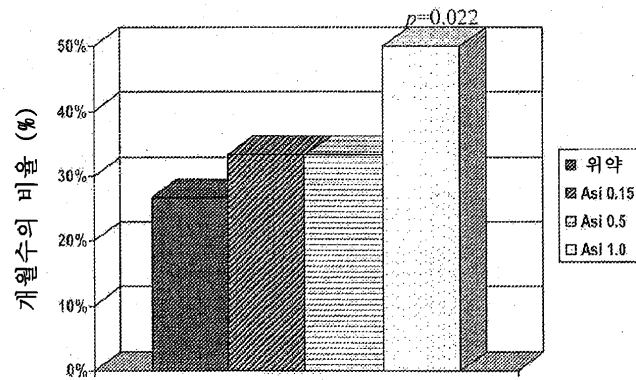


도면6C

도면7A

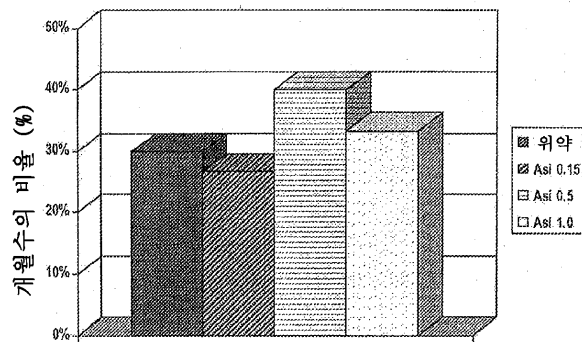
IBS 통증 또는 불편감에 대해 적합한 경감을 갖는 개월수의 비율

2.0 이상의 기준 통증 스코어를 갖는 IBS-A 피험자



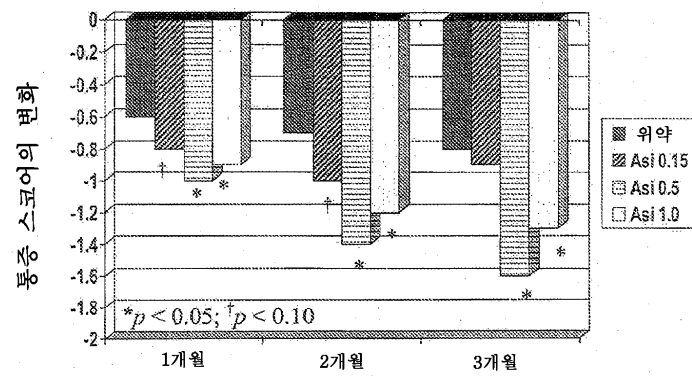
도면7B

2.0 이상의 기준 통증 스코어를 갖는 IBS-C 피험자

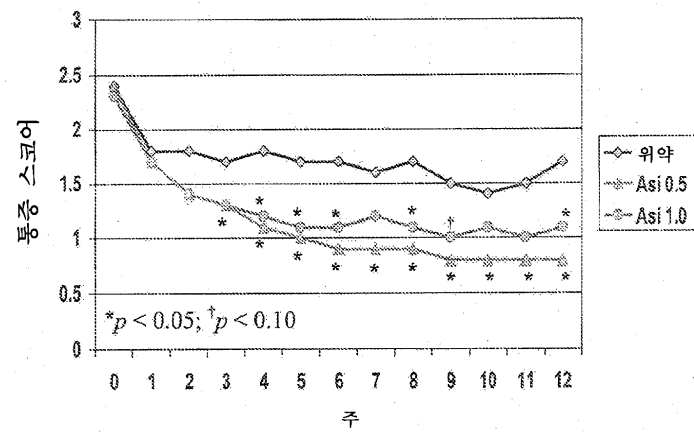


도면8A

IBS 통증 스코어의 개월단위 및 주단위 변화  
2.0 이상의 기준 통증 스코어를 갖는 IBS-D 피험자

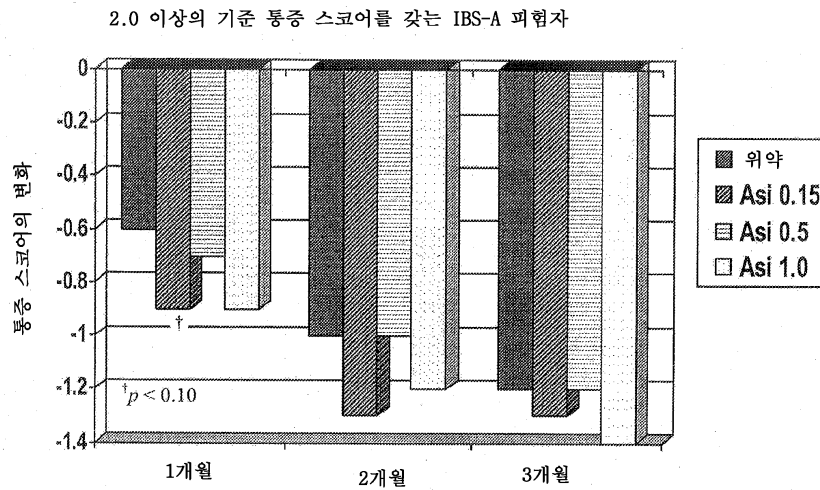


도면8B





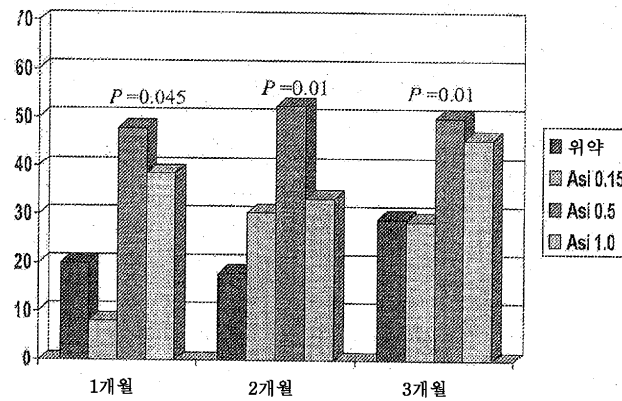
도면8C



도면9A

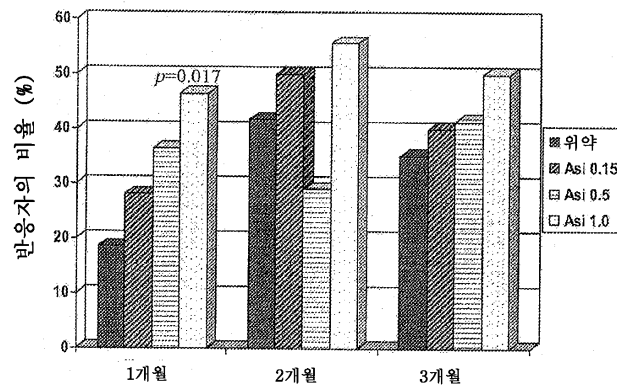
IBS 통증 또는 불편감에 대해 적절한 경감을 보고한 개월단위 반응자

2.0 이상의 기준 통증 스코어를 갖는 IBS-D 피험자



도면9B

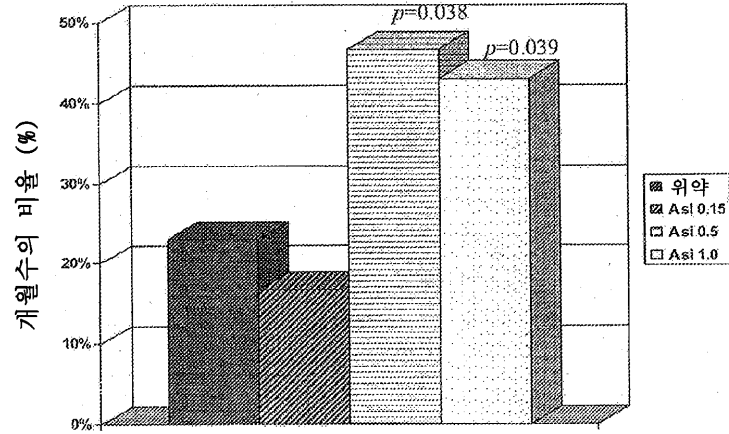
2.0 이상의 기준 통증 스코어를 갖는 IBS-A 피험자



도면10A

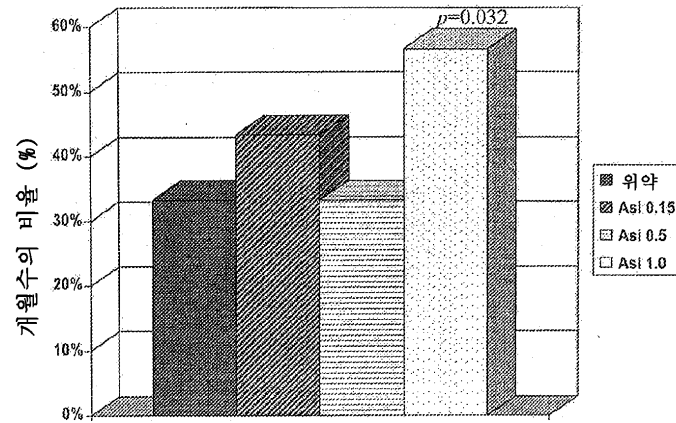
IBS 증상에 대해 적합한 경감을 갖는 개월수의 비율

2.0 이상의 통증 스코어를 갖는 IBS-D 피험자

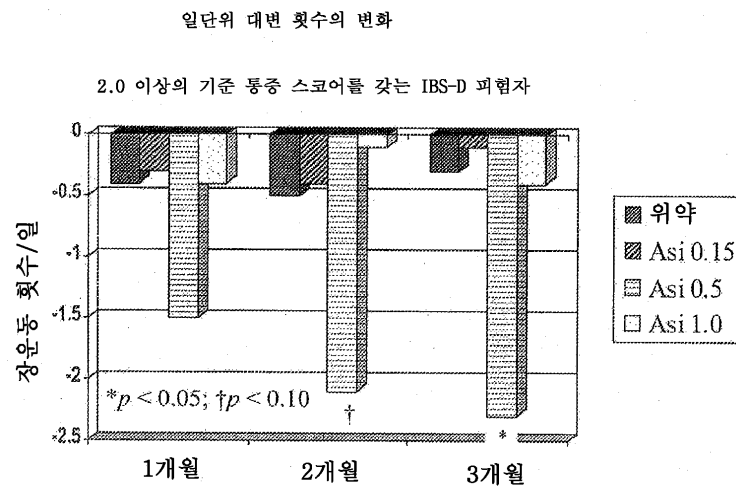


도면10B

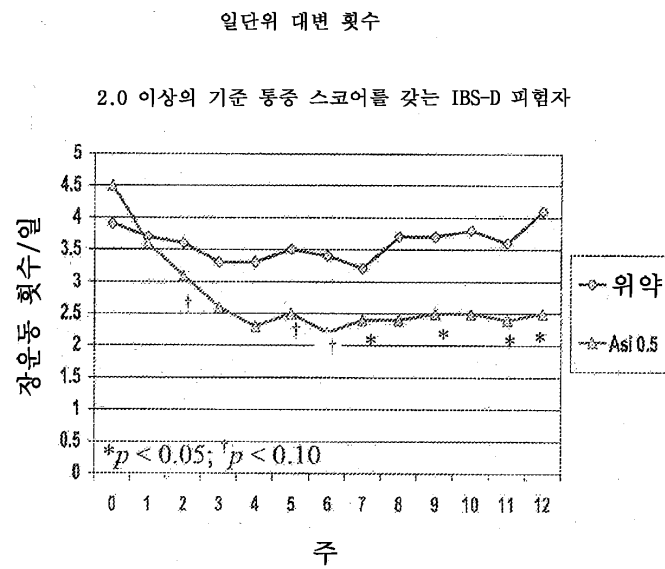
2.0 이상의 통증 스코어를 갖는 IBS-A 피험자



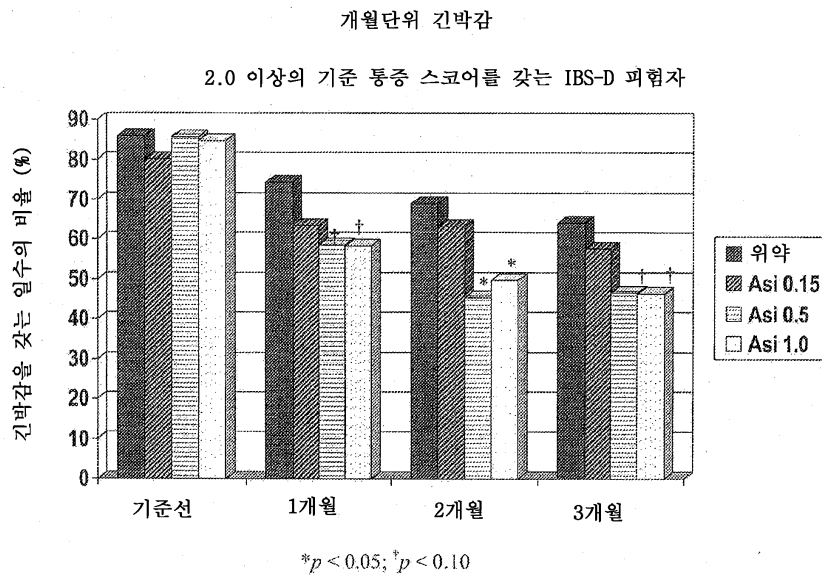
도면11A



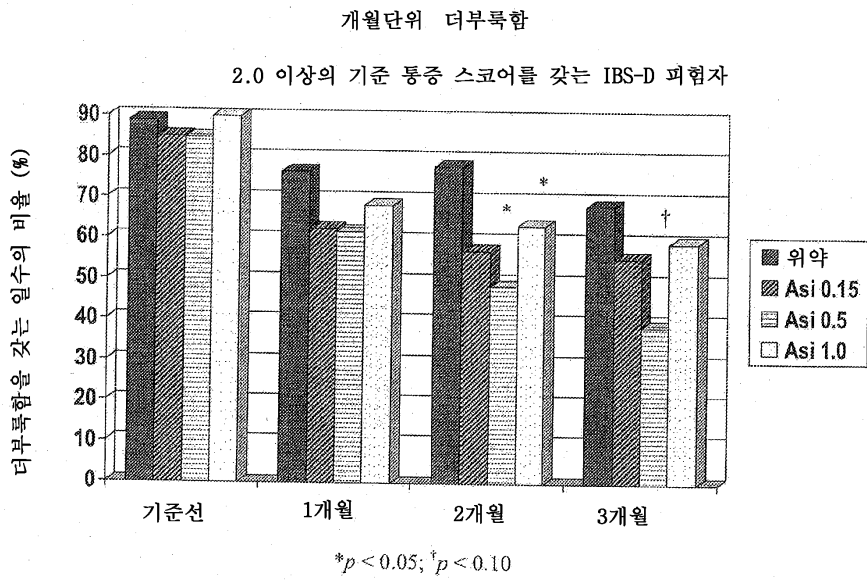
도면11B



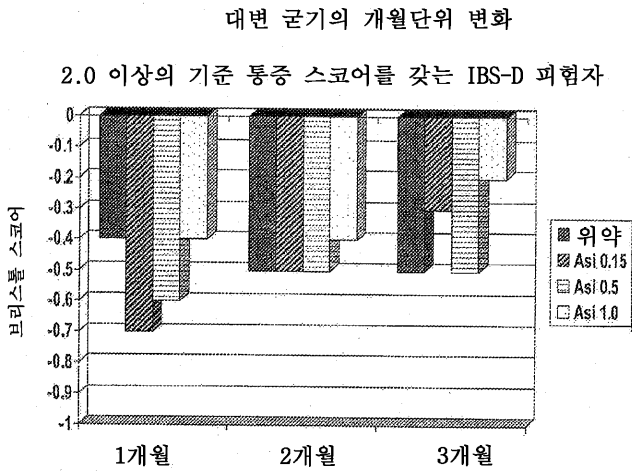
도면12



도면13



도면14A



도면14B

