(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2022-0127245
(43) 공개일자 2022년09월19일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/5377 (2006.01) *A61K 31/427* (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01) *A61K 45/06* (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01) *A61P 25/26* (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/5377 (2013.01)
A61K 31/427 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2022-7023475
(22) 출원일자(국제) 2021년01월07일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년07월07일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/012447
(87) 국제공개번호 WO 2021/142083
국제공개일자 2021년07월15일
(30) 우선권주장
62/959,514 2020년01월10일 미국(US)

(71) 출원인
다케다 야쿠힌 고교 가부시키가이샤
일본 오사까시 쥬오구 도쇼마찌 4-1-1
(72) 발명자
페슬 헬렌
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 랜즈다운 스트리트 40 다케다 파마슈티컬스 인터내셔널 컴퍼니 씨/오
루 홍
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 랜즈다운 스트리트 40 다케다 파마슈티컬스 인터내셔널 컴퍼니 씨/오
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인코리아나

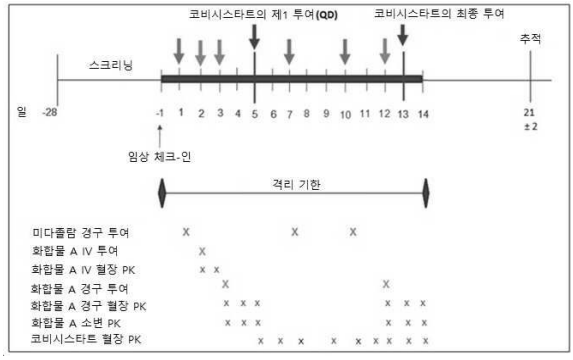
전체 청구항 수 : 총 24 항

(54) 발명의 명칭 **사이토크롬 P450의 억제제를 사용하여 메틸 3-((메틸술포닐)아미노)-2-(((4-페닐시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 또는 그의 염의 약동학을 향상시키거나 혈장 농도를 증가시키기 위한 방법**

(57) 요 약

(a) 메틸 3-((메틸술포닐)아미노)-2-(((4-페닐시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 또는 그의 염; 및 (b) (a)의 대사 감소제를 포함하는 조성물 및 그의 용도가 본원에 기재되어 있다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 31/445 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 25/00 (2018.01)
A61P 25/26 (2018.01)
A61K 2300/00 (2013.01)
(72) 발명자
벤카타크리쉬난 카르틱
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 랜즈다운 스트리트 40 다케다 파마슈티컬스 인터내셔널 컴퍼니 씨/오
장 리밍
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 랜즈다운 스트리트 40 다케다 파마슈티컬스 인터내셔널 컴퍼니 씨/오
와그너 존
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 랜즈다운 스트리트 40 다케다 파마슈티컬스 인터내셔널 컴퍼니 씨/오
랏지 마크
미국 02139 매사추세츠주 캠브리지 랜즈다운 스트리트 40 다케다 파마슈티컬스 인터내셔널 컴퍼니 씨/오

명 세 서

청구범위

청구항 1

대상체에 (a) 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 또는 그의 염; 및 (b) (a)의 대사 감소제를 투여하는 것을 포함하는, 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 또는 그의 염의 약동학을 향상시키기 위한 방법.

청구항 2

(a) 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 또는 그의 염; 및 (b) (a)의 대사 감소제를 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 또는 그의 염의 혈장 농도를 증가시키기 위한 방법.

청구항 3

(a) 메틸 3-((메틸설포닐)아미노)-2-(((4-페닐시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 또는 그의 염; 및 (b) (a)의 대사 감소제를 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 각성을 증가시키거나 또는 과도한 졸음을 감소시키는 방법.

청구항 4

제1-3항 중 어느 한 항에 있어서, (a)의 대사 감소제가 사이토크롬 P450 효소 시스템의 하나 이상의 효소의 억제제인 방법.

청구항 5

제 1-3항 중 어느 한 항에 있어서, (a)의 대사 감소제는 CYP3A4 억제제인 방법.

청구항 6

제 5항에 있어서, CYP3A4 억제제는 리토나비르 및 코비시스타트로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 방법.

청구항 7

제 5항에 있어서, CYP3A4 억제제는 코비시스타트인 방법.

청구항 8

제 1-7항 중 어느 한 항에 있어서, (a)는 경구 투여를 통해 투여되는 방법.

청구항 9

제 1-8 항 중 어느 한 항에 있어서, (a)는 매일 투여되는 방법.

청구항 10

제 9항에 있어서, (a)는 단일 1일 용량 또는 다중 1일 용량으로서 투여되는 방법.

청구항 11

제 1-3항 중 어느 한 항에 있어서, (a)의 대사 감소제는 매일 투여되는 방법.

청구항 12

제11 항에 있어서, (a)의 대사 감소제는 단일 1일 용량 또는 다중 1일 용량으로서 투여되는 방법.

청구항 13

제 1-3항 중 어느 한 항에 있어서, (a)의 대사 감소제는 (a) 투여후 투여되는 방법.

청구항 14

제 1-3항 중 어느 한 항에 있어서, (a)의 대사 감소제는 (a) 투여전 투여되는 방법.

청구항 15

제 1-3항 중 어느 한 항에 있어서, (a)의 대사 감소제는 (a)와 동시에 투여되는 방법.

청구항 16

제 1-15항 중 어느 한 항에 있어서, (a)는 광학 활성 화합물인 방법.

청구항 17

제 16항에 있어서, (a)는 메틸 (2R,3S)-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(((cis-4-페닐시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 또는 그의 염인 방법.

청구항 18

(a) 메틸 3-((메틸술포닐)아미노)-2-(((4-페닐시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 또는 그의 염; 및 (b) (a)의 대사 감소제를 포함하는 조성물.

청구항 19

제 18항에 있어서, (a)의 대사 감소제는 사이토크롬 P450 시스템의 하나 이상의 효소의 억제제인 조성물.

청구항 20

제 18항에 있어서, (a)의 대사 감소제는 CYP3A4 억제제인 조성물.

청구항 21

제 20항에 있어서, CYP3A4 억제제는 리토나비르 및 코비시스타트로 이루어진 그룹으로부터 선택되는 조성물.

청구항 22

제20 항에 있어서, CYP3A4 억제제는 코비시스타트인 조성물.

청구항 23

제18-22항 중 어느 한 항에 있어서, (a)는 광학 활성 화합물인 조성물.

청구항 24

제 23항에 있어서, (a)는 메틸 (2R,3S)-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(((cis-4-페닐시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 또는 그의 염인 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 2020년 1월 10일에 출원된 미국 가출원 제62/959,514호를 우선권으로 주장하며, 그 전체 내용은 참고로서 본원에 포함된다.

배 경 기 술

[0003] 오렉신(OX)은 수면/각성을 조절하고 2개의 G-단백질 결합 수용체인 OX1R 및 OX2R의 활성화를 통해 에너지 항상성, 기분, 스트레스 및 보상에 연루된 신경펩티드이다. OX2R 작용제는 내인성 OX가 결핍된 이들 환자에서 OX2R 수용체 신호전달을 회복함으로써 기면증 제1형(NT1)의 근본적인 질병 병태생리학을 직접 표적으로 한다. 메틸

3-((메틸술포닐)아미노)-2-(((4-페닐시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트는 기면증 설치류 모델에서 각성 개선 및 탈력발작-유사 증상 감소에 대해, 및 건강한 마우스와 인간이 아닌 영장류 모두에서 각성 촉진에 대해 상당한 효과를 보였다.

[0004] 메틸 3-((메틸술포닐)아미노)-2-(((4-페닐시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트는 인간 연구에 들어간 최초의 OX2R 작용제이며, 건강한 지원자와 NT1 환자 모두에서의 단일 용량 연구에서 정맥내(IV) 투여될 때 안전하고 내약성이 양호한 것으로 나타났다.

발명의 내용

[0005] 발명의 요약

[0006] 한 실시양태는 (a) 오렉신 2 수용체(OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제를 포함하는 병용 요법, 병용 요법을 포함하는 조성물 및 키트, 및 병용 요법을 사용하는 방법이다.

[0007] 또다른 실시양태는, 대상체에 (a) 메틸 3-((메틸술포닐)아미노)-2-(((4-페닐시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 또는 그의 염; 및 (b) (a)의 대사 감소제를 투여하는 것을 포함하는, 메틸 3-((메틸술포닐)아미노)-2-(((4-페닐시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 또는 그의 염의 약동학을 향상시키기 위한 방법이다.

[0008] 또다른 실시양태는, (a) 메틸 3-((메틸술포닐)아미노)-2-(((4-페닐시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 또는 그의 염; 및 (b) (a)의 대사 감소제를 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 메틸 3-((메틸술포닐)아미노)-2-(((4-페닐시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 또는 그의 염의 혈장 농도를 증가시키기 위한 방법이다.

[0009] 또다른 실시양태는 (a) 메틸 3-((메틸술포닐)아미노)-2-(((4-페닐시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 또는 그의 염; 및 (b) (a)의 대사 감소제를 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 각성을 증가시키거나 또는 과도한 졸음을 감소시키는 방법이다.

[0010] 또다른 실시양태는 (a) 메틸 3-((메틸술포닐)아미노)-2-(((4-페닐시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 또는 그의 염; 및 (b) (a)의 대사 감소제를 포함하는 약제학적 조성물이다.

도면의 간단한 설명

[0011] **도 1**은 실시예 1의 연구 개략도를 나타낸다.

도 2는 건강한 대상체에서, 2일째에 9 시간에 걸쳐 정맥내 단독 투여된 단일 용량의 14 mg의 화합물 A, 3일째에 단일 경구 용량의 112 mg의 화합물 A 단독, 및 5-13 일째에 다중 1일1회 경구 용량의 150 mg 코비시스타트와 공동 투여된, 12 일째에 단일 경구 용량의 14 mg의 화합물 A 이후의 시간에 대한 산술 평균 용량-정규화된(112 mg 화합물 A 용량까지) 혈장 화합물 A 농도의 그래프를 나타낸다.

도 3는 건강한 대상체에서 2일째에 9 시간에 걸쳐 정맥내 단독 투여된 단일 용량의 14 mg의 화합물 A, 3일째에 단일 경구 용량의 112 mg의 화합물 A 단독, 및 5-13 일째에 다중 1일1회 경구 용량의 150 mg 코비시스타트와 공동 투여된, 12 일째에 단일 경구 용량의 14 mg의 화합물 A 이후의 시간에 대한 산술 평균 혈장 화합물 A 농도의 그래프를 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 본원에 개시된 것은 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제를 포함하는 병용 요법, 병용 요법을 포함하는 조성물 및 키트, 및 병용 요법을 사용하는 방법이다. 적합한 OX2R 작용제는 WO2017/135306에 개시된 것들을 포함하지만 이에 제한되지 않으며, 그 내용은 본원에 참고로 포함된다.

[0013] 본원에 개시된 것은 (a) 메틸 3-((메틸술포닐)아미노)-2-(((4-페닐시클로헥실)옥시) 메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 또는 그의 염 (이하 "화합물 (I)"); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제를 포함하는 병용 요법, 병용 요법을 포함하는 조성물 및 키트, 및 병용 요법을 사용하는 방법이다. 본 발명은 특히 광범위한 1차 통과 대사를 갖는 메틸 3-((메틸술포닐)아미노)-2-(((4-페닐시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트의 생체이용률을 향상시킬 수 있다.

[0014] 본원에 개시된 방법, 조성물 및 용도는 이를 필요로 하는 대상체에서 과도한 졸음과 관련된 질병 또는 장애 또

는 증상을 치료하는 것뿐만 아니라 임의의 질병 또는 장애로 진단되지 않은 과도한 졸음을 앓고 있는 대상체를 치료하는 것을 포함한다. 과도한 졸음에는 여러 가지 원인이 있고, 여기에는 비정상적인 수면 양이나 수면의 질, 신경학적, 심리적, 심장 및 폐 질환이 포함되지만 이에 국한되지는 않는다.

[0015] 한 실시양태에서, 본 개시내용의 방법, 조성물 및 용도는 각성, 각성 및 식욕을 조절하는 신경펩티드 OX의 결핍에 의해 야기되는 과도한 졸음을 치료하는 것에 관한 것일 수 있다. 과도한 졸음은 오렉신이 결핍되지 않은 개인에게도 발생할 수 있다. 본 개시내용은 또한 감소된 오렉신 수준과 관련되지 않은 과도한 졸림의 질병, 장애 및/또는 증상의 치료에 관한 것이다.

[0016] 대상체에 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제를 투여하는 것을 포함하는, 화합물 (I)의 약동학을 향상시키기 위한 방법이 본원에 개시된다.

[0017] 화합물 (I)의 약동학 향상에서의 사용을 위한 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다.

[0018] 화합물 (I)의 약동학을 향상시키기 위한 약제의 제조에서의 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제의 용도가 본원에 추가로 개시된다.

[0019] 화합물 (I)의 약동학 향상에서의 사용을 위한 화합물 (I)의 대사 감소제가 본원에 추가로 개시된다.

[0020] 화합물 (I)의 약동학을 향상시키기 위한 약제의 제조에서의 화합물 (I)의 대사 감소제의 용도가 본원에 추가로 개시된다.

[0021] 대상체에 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제를 투여하는 것을 포함하는, 화합물 (I)의 혈장 농도를 증가시키기 위한 방법이 본원에 개시된다.

[0022] 화합물 (I)의 혈장 농도 증가에서의 사용을 위한 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다.

[0023] 화합물 (I)의 혈장 농도를 증가시키기 위한 약제의 제조에서의 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제의 용도가 본원에 추가로 개시된다.

[0024] 화합물 (I)의 혈장 농도 증가에서의 사용을 위한 화합물 (I)의 대사 감소제가 본원에 추가로 개시된다.

[0025] 화합물 (I)의 혈장 농도를 증가시키기 위한 약제의 제조에서의 화합물 (I)의 대사 감소제의 용도가 본원에 추가로 개시된다.

[0026] 대상체에 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제를 투여하는 것을 포함하는, 화합물 (I)의 약제학적 효과를 유지시키기 위한 방법이 본원에 개시된다.

[0027] 화합물 (I)의 약제학적 효과 유지에서의 사용을 위한 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다.

[0028] 화합물 (I)의 약제학적 효과 유지를 위한 약제의 제조에서의 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제의 용도가 본원에 추가로 개시된다.

[0029] 대상체에 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제를 투여하는 것을 포함하는, 화합물 (I)의 약제학적으로 효과적인 혈장 농도를 유지시키기 위한 방법이 본원에 개시된다.

[0030] 화합물 (I)의 약제학적으로 효과적인 혈장 농도 유지에서의 사용을 위한 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다.

[0031] 화합물 (I)의 약제학적으로 효과적인 혈장 농도 유지를 위한 약제의 제조에서의 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제의 용도가 본원에 추가로 개시된다.

[0032] 대상체에 (a) 화합물 (I); 및 (b) CYP3A 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 화합물 (I)의 대사를 감소시키기 위한 방법이 본원에 개시된다.

[0033] 화합물 (I)의 대사 감소에서의 사용을 위한 (a) 화합물 (I); 및 (b) CYP3A 억제제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다.

[0034] 화합물 (I)의 대사를 감소시키기 위한 약제의 제조에서의 (a) 화합물 (I); 및 (b) CYP3A 억제제의 용도가 본원

에 추가로 개시된다.

[0035] 대상체에 (a) 화합물 (I); 및 (b) CYP3A 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 화합물 (I)의 혈장 농도의 시간-의존적 감소를 감소시키기 위한 방법이 본원에 개시된다.

[0036] 화합물 (I)의 혈장 농도의 시간-의존적 감소의 감소에서의 사용을 위한 (a) 화합물 (I); 및 (b) CYP3A 억제제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다.

[0037] 화합물 (I)의 혈장 농도의 시간-의존적 감소를 감소시키기 위한 약제의 제조에서의 (a) 화합물 (I); 및 (b) CYP3A 억제제의 용도가 본원에 추가로 개시된다.

[0038] 대상체에 (a) 화합물 (I); 및 (b) CYP3A4 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 화합물 (I)의 대사를 감소시키기 위한 방법이 본원에 개시된다.

[0039] 화합물 (I)의 대사 감소에서의 사용을 위한 (a) 화합물 (I); 및 (b) CYP3A4 억제제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다.

[0040] 화합물 (I)의 대사를 감소시키기 위한 약제의 제조에서의 (a) 화합물 (I); 및 (b) CYP3A4 억제제의 용도가 본원에 추가로 개시된다.

[0041] 대상체에 (a) 화합물 (I); 및 (b) CYP3A4 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 화합물 (I)의 혈장 농도의 시간-의존적 감소를 감소시키기 위한 방법이 본원에 개시된다.

[0042] 화합물 (I)의 혈장 농도의 시간-의존적 감소의 감소에서의 사용을 위한 (a) 화합물 (I); 및 (b) CYP3A4 억제제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다.

[0043] 화합물 (I)의 혈장 농도의 시간-의존적 감소를 감소시키기 위한 약제의 제조에서의 (a) 화합물 (I); 및 (b) CYP3A4 억제제의 용도가 본원에 추가로 개시된다.

[0044] 대상체에 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제를 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 각성을 증가시키기 위한 방법이 본원에 개시된다.

[0045] 대상체에서의 각성 증가에서의 사용을 위한 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다.

[0046] 각성을 증가시키기 위한 약제의 제조에서의 (a) 메틸 3-((메틸술포닐)아미노)-2-(((4-페닐시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염; 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제의 용도가 본원에 추가로 개시된다.

[0047] 대상체에 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제를 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 과도한 졸음을 감소시키기 위한 방법이 본원에 개시된다.

[0048] 대상체에서의 과도한 졸음 감소에서의 사용을 위한 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다.

[0049] 대상체에서의 과도한 졸음을 감소시키기 위한 약제의 제조에서의 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제의 용도가 본원에 추가로 개시된다.

[0050] 대상체에 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제를 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 과도한 졸음을 치료하기 위한 방법이 본원에 개시된다.

[0051] 대상체에서의 과도한 졸음 치료에서의 사용을 위한 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다.

[0052] 과도한 졸음을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제의 용도가 본원에 추가로 개시된다.

[0053] 대상체에 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제를 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 제1형 기면증을 치료하기 위한 방법이 본원에 개시된다.

[0054] 이를 필요로 하는 대상체에서 제1형 기면증 치료에서의 사용을 위한 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다.

[0055] 이를 필요로 하는 대상체에서 제1형 기면증을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제의 용도가 본원에 개시된다.

[0056] 대안적으로, 대상체에 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제를 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 탈력발작-유사 사건 (예를 들어, 탈력발작)을 감소시키기 위한 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 제1형 기면증으로 고통받거나 진단된다. 일부 실시양태에서, 탈력발작-유사 사건은 탈력발작이다.

[0057] 이를 필요로 하는 대상체에서 제1형 기면증 치료에서의 사용을 위한 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 제1형 기면증으로 고통받거나 진단된다. 일부 실시양태에서, 탈력발작-유사 사건은 탈력발작이다.

[0058] 이를 필요로 하는 대상체에서 탈력발작-유사 사건 (예를 들어, 탈력발작)을 감소시키기 위한 약제의 제조에서의 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제의 용도가 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 제1형 기면증으로 고통받거나 진단된다. 일부 실시양태에서, 탈력발작-유사 사건은 탈력발작이다.

[0059] 대상체에 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제를 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 교대 근무 장애, 교대 근무 수면 장애 또는 시차로 인한 피로 증후군을 치료하기 위한 방법이 본원에 개시된다.

[0060] 이를 필요로 하는 대상체에서 교대 근무 장애, 교대 근무 수면 장애 또는 시차로 인한 피로 증후군 치료에서의 사용을 위한 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다.

[0061] 이를 필요로 하는 대상체에서 교대 근무 장애, 교대 근무 수면 장애 또는 시차로 인한 피로 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 (a) 화합물 (I); 및 (b) 화합물 (I)의 대사 감소제의 용도가 본원에 개시된다.

[0062] 대상체에 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제를 투여하는 것을 포함하는, 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제의 약동학을 향상시키기 위한 방법이 본원에 개시된다.

[0063] OX2R 작용제의 약동학 향상에서의 사용을 위한 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다.

[0064] OX2R 작용제의 약동학을 향상시키기 위한 약제의 제조에서의 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제의 용도가 본원에 추가로 개시된다.

[0065] OX2R 작용제의 약동학 향상에서의 사용을 위한 OX2R 작용제의 대사 감소제가 본원에 추가로 개시된다.

[0066] OX2R 작용제의 약동학을 향상시키기 위한약제의 제조에서의 OX2R 작용제의 대사 감소제의 용도가 본원에 추가로 개시된다.

[0067] 대상체에 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제를 투여하는 것을 포함하는, 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제의 혈장 농도를 증가시키기 위한 방법이 본원에 개시된다.

[0068] OX2R 작용제의 혈장 농도 증가에서의 사용을 위한 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다.

[0069] OX2R 작용제의 혈장 농도를 증가시키기 위한 약제의 제조에서의 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제의 용도가 본원에 추가로 개시된다.

[0070] OX2R 작용제의 혈장 농도 증가에서의 사용을 위한 OX2R 작용제의 대사 감소제가 본원에 추가로 개시된다.

[0071] OX2R 작용제의 혈장 농도를 증가시키기 위한 약제의 제조에서의 OX2R 작용제의 대사 감소제의 용도가 본원에 추가로 개시된다.

[0072] 대상체에 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제를 투여하는 것을 포함하는, 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제의 약제학적 효과를 유지시키기 위한 방법이 본원에 개시된다.

[0073] OX2R 작용제의 약제학적 효과 유지에서의 사용을 위한 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다.

[0074] OX2R 작용제의 약제학적 효과를 유지시키기 위한 약제의 제조에서의 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및

(b) OX2R 작용제의 대사 감소제의 용도가 본원에 추가로 개시된다.

[0075] 대상체에 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제를 투여하는 것을 포함하는, 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제의 약제학적으로 효과적인 혈장 농도를 유지시키기 위한 방법이 본원에 개시된다

[0076] OX2R 작용제의 약제학적으로 효과적인 혈장 농도 유지에서의 사용을 위한 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다.

[0077] OX2R 작용제의 약제학적으로 효과적인 혈장 농도를 유지시키기 위한 약제의 제조에서의 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제의 용도가 본원에 추가로 개시된다.

[0078] 대상체에 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) CYP3A4 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제의 대사를 감소시키기 위한 방법이 본원에 개시된다.

[0079] OX2R 작용제의 대사 감소에서의 사용을 위한 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) CYP3A4 억제제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다.

[0080] OX2R 작용제의 대사를 감소시키기 위한 약제의 제조에서의 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) CYP3A4 억제제의 용도가 본원에 추가로 개시된다.

[0081] 대상체에 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) CYP3A4 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제의 혈장 농도의 시간-의존적 감소를 감소시키기 위한 방법이 본원에 개시된다.

[0082] OX2R 작용제의 혈장 농도의 시간-의존적 감소의 감소에서의 사용을 위한 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) CYP3A4 억제제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다.

[0083] OX2R 작용제의 혈장 농도의 시간-의존적 감소를 감소시키기 위한 약제의 제조에서의 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) CYP3A4 억제제의 용도가 본원에 추가로 개시된다.

[0084] (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제를 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 각성을 증가시키기 위한 방법이 본원에 개시된다.

[0085] 대상체에서의 각성 증가에서의 사용을 위한 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다.

[0086] 각성을 증가시키기 위한 약제의 제조에서의 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제의 용도가 본원에 추가로 개시된다.

[0087] (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제를 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 과도한 졸음을 감소시키기 위한 방법이 본원에 개시된다.

[0088] 대상체에서의 과도한 졸음 감소에서의 사용을 위한 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다.

[0089] 대상체에서의 과도한 졸음을 감소시키기 위한 약제의 제조에서의 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제의 용도가 본원에 추가로 개시된다.

[0090] (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제를 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 과도한 졸음을 치료하기 위한 방법이 본원에 개시된다.

[0091] 대상체에서의 과도한 졸음 치료에서의 사용을 위한 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다.

[0092] 졸음을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제의 용도가 본원에 추가로 개시된다.

[0093] (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제를 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 제1형 기면증을 치료하기 위한 방법이 본원에 개시된다

[0094] 이를 필요로 하는 대상체에서 제1형 기면증 치료에서의 사용을 위한 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다.

[0095] 이를 필요로 하는 대상체에서 제1형 기면증을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R)

작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제의 용도가 본원에 개시된다.

[0096] 대안적으로, (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제를 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 탈력발작-유사 사건 (예를 들어, 탈력발작)을 감소시키기 위한 방법이 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 제1형 기면증으로 고통받거나 진단된다. 일부 실시양태에서, 탈력발작-유사 사건은 탈력발작이다.

[0097] 이를 필요로 하는 대상체에서 탈력발작-유사 사건 (예를 들어, 탈력발작) 감소에서의 사용을 위한 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 제1형 기면증으로 고통받거나 진단된다. 일부 실시양태에서, 탈력발작-유사 사건은 탈력발작이다.

[0098] 이를 필요로 하는 대상체에서 탈력발작-유사 사건 (예를 들어, 탈력발작)을 감소시키기 위한 약제의 제조에서의 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제의 용도가 본원에 개시된다. 일부 실시양태에서, 대상체는 제1형 기면증으로 고통받거나 진단된다. 일부 실시양태에서, 탈력발작-유사 사건은 탈력발작이다.

[0099] (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제를 대상체에 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 교대 근무 장애, 교대 근무 수면 장애 또는 시차로 인한 피로 증후군을 치료하기 위한 방법이 본원에 개시된다.

[0100] 이를 필요로 하는 대상체에서 교대 근무 장애, 교대 근무 수면 장애 또는 시차로 인한 피로 증후군 치료에서의 사용을 위한 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제를 포함하는 병용 요법이 본원에 추가로 개시된다.

[0101] 이를 필요로 하는 대상체에서 교대 근무 장애, 교대 근무 수면 장애 또는 시차로 인한 피로 증후군을 치료하기 위한 약제의 제조에서의 (a) 오렉신 2 수용체 (OX2R) 작용제; 및 (b) OX2R 작용제의 대사 감소제의 용도가 본원에 개시된다.

[0102] 일부 실시양태에서, OX2R 작용제는 화합물 (I)이다.

[0103] 본원에 개시된 방법 및 용도는 이를 필요로 하는 대상체에서 제1형 기면증을 치료할 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1형 기면증을 치료하는 것은 제1형 기면증의 하나 이상의 증상을 감소 또는 완화시키는 것을 포함할 수 있다. 제1형 기면증의 하나 이상의 증상은 과도한 주간 졸음(EDS) 및 탈력발작으로부터 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 제1형 기면증의 하나 이상의 증상은 과도한 주간 졸음(EDS) 및 탈력발작으로부터 선택된다. 기면증은 해당 분야에서 일반적으로 사용되는 진단 기준, 예를 들어 국제 수면 장애 분류(ICSD-3) 제3판 및 정신 장애 진단 및 통계 매뉴얼(DSM-5) 제5판에 의해 진단될 수 있다.

[0104] 본원에 개시된 방법 및 용도는 이를 필요로 하는 대상체에서 각성을 증가시키고 및/또는 과도한 졸음을 감소 및/또는 치료할 수 있다. 일부 실시양태에서, 각성 및/또는 과도한 졸음의 감소 및/또는 치료는 뇌파도(EEG) 및/또는 근전도(EMG)에 의해 결정된다. 일부 실시양태에서, 각성 및/또는 졸음의 감소는 유지 각성 테스트(MWT)을 사용하여 결정된다. MWT는 EEG에 의해 정량화될 수 있다. EEG는 두피에 부착된 작은 금속 디스크 또는 전극을 사용하여 뇌의 전기적 활동을 검출하는 검사이다. 일부 실시양태에서, 각성 및/또는 졸음의 감소는 다중 수면 잠복기 테스트(MSLT) 또는 옥스포드 수면 저항(OSLER) 테스트를 사용하여 결정된다. 일부 실시양태에서, 테스트은 Karolinska 졸음 척도(KSS), Epworth 졸음 척도(ESS) 또는 Stanford 졸음 척도이다. 일부 실시양태에서, 과도한 졸음이 있는 대상체는 제1형 기면증, 제2형 기면증, 특발성 과수면, 과수면, 과수면, 수면 무호흡 증후군 (예를 들어, 폐쇄성 수면 무호흡증, 연속 양성 기도 압력을 사용한 폐쇄성 수면 무호흡증); 또는 혼수 상태 등과 같은 의식 장애; 또는 기면증 유사 증상을 동반한 기면증 증후군; 주간 과수면을 동반하는 과수면 또는 과수면 증후군 (예를 들어, 파킨슨병, 길랑-바레 증후군 및 클라인 레빈 증후군); 파킨슨병, 알츠하이머병, DLB(루이소체 치매), 프라더-윌리 증후군, 우울증(우울증, 비정형 우울증, 주요우울장애, 치료저항성 우울증), 주의력 결핍 과잉행동장애(ADHD)에서의 과도한 주간 졸음, 수면 무호흡 증후군 (예를 들어, 폐쇄성 수면 무호흡증, 연속 양성 기도 압력을 사용한 폐쇄성 수면 무호흡증) 또는 기타 경계 장애; 또는 수면 무호흡 증후군 (예를 들어, 폐쇄성 수면 무호흡증, 연속 양성 기도 압력을 사용한 폐쇄성 수면 무호흡증)에서의 잔여 과도한 주간 졸음; 등에 걸리거나 이로 진단될 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체의 과도한 졸음은 제1형 기면증, 제2형 기면증, 특발성 과수면, 과수면, 과수면, 수면 무호흡 증후군 (예를 들어, 폐쇄성 수면 무호흡증, 연속 양성 기도 압력을 사용한 폐쇄성 수면 무호흡증), 또는 혼수 상태 등과 같은 의식 장애; 또는 기면증 유사 증상을 동반한

기면증 증후군; 주간 과수면을 동반하는 과수면 또는 과수면 증후군 (예를 들어, 파킨슨병, 길랑-바레 증후군 및 클라인 레빈 증후군), 파킨슨병, 알츠하이머병, DLB(루이소체 치매), 프라더-윌리 증후군, 우울증(우울증, 비정형 우울증, 주요우울장애, 치료저항성 우울증), ADHD, 수면 무호흡 증후군 (예를 들어, 폐쇄성 수면 무호흡증, 연속 양성 기도 압력을 사용한 폐쇄성 수면 무호흡증) 또는 기타 경계 장애; 등으로 유발 또는 이와 관련될 수 있다.

[0105] 본원에 개시된 방법 및 용도는 이를 필요로 하는 대상체에서 각성을 증가시키고 및/또는 과도한 졸음을 감소 및/또는 치료할 수 있다. 일부 실시양태에서, 과도한 졸음은 주간 과도한 졸음이다.

[0106] 본원에 개시된 방법 및 용도는 대상체에서 화합물 (I)의 혈장 농도를 증가시킬 수 있고; 또는 대상체에서 화합물(I)의 약제학적으로 유효한 혈장 농도를 유지할 수 있거나; 또는 대상체에서 화합물 (I)의 혈장 농도의 시간-의존적 감소를 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)의 혈장 농도는 화합물(I) 및 화합물(I)의 대사 감소제 투여 시 적어도 5배, 10배, 25배, 50배, 100배, 200배, 500배, 1000배 또는 그 이상 증가하고, 여기서 증가는 화합물(I) 단독 투여 시 화합물(I)의 혈장 농도와 비교된다. 일부 실시양태에서, 대상체 내 화합물 (I)의 혈장 농도는 대상체에 화합물 (I)을 투여한 후 적어도 4, 6, 9, 12, 24, 36, 또는 48시간 이상에 측정될 수 있다.

[0107] 본원에 개시된 방법 및 용도는 대상체 내 화합물 (I)의 약제학적으로 효과적인 혈장 농도를 유지할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)의 약제학적으로 효과적인 혈장 농도는 적어도 5, 10, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 또는 300 ng/mL 이상일 수 있다. 일부 실시양태에서, 대상체 내 화합물 (I)의 약제학적으로 효과적인 혈장 농도는 대상체에 화합물 (I)을 투여한 후 적어도 4, 6, 9, 12, 24, 36, 또는 48시간 이상에 측정될 수 있다.

[0108] 본원에 개시된 방법 및 용도는 대상체에서 화합물 (I)의 Cmax을 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)의 Cmax는 화합물(I) 및 화합물(I)의 대사 감소제 투여 시 적어도 5배, 10배, 25배, 50배, 100배, 200배, 또는 그 이상 증가하고, 여기서 증가는 화합물(I) 단독 투여 시 화합물(I)의 Cmax와 비교된다.

[0109] 본원에 개시된 방법 및 용도는 대상체에서 화합물 (I)의 AUCinf을 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)의 AUCinf는 화합물(I) 및 화합물(I)의 대사 감소제 투여 시 적어도 5배, 10배, 25배, 50배, 100배, 200배, 500배 또는 그 이상 증가하고, 여기서 증가는 화합물(I) 단독 투여 시 화합물(I)의 AUCinf와 비교된다.

[0110] 본원에 개시된 방법 및 용도는 대상체에서 화합물 (I)의 AUClast을 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)의 AUClast는 화합물(I) 및 화합물(I)의 대사 감소제 투여 시 적어도 5배, 10배, 25배, 50배, 100배, 200배, 500배 또는 그 이상 증가하고, 여기서 증가는 화합물(I) 단독 투여 시 화합물(I)의 AUClast와 비교된다.

[0111] AUClast 및 AUCinf는 다음과 같이 계산될 수 있다; AUClast: 선형-로그 사다리꼴 방법에 의해 계산된 시간 0에서 마지막 정량 가능한 농도까지의 농도-시간 곡선 아래 면적. AUCinf: 시간 0에서 무한대로 외삽된 농도-시간 곡선 아래의 면적. AUC_{∞}는 AUC_{last}에 제거율 상수에 대한 마지막 측정 가능한 혈액 농도의 비율을 더한 값으로 계산된다.

[0112] 본원에 개시된 방법 및 용도는 이를 필요로 하는 대상체에서 탈력발작-유사 사건(예를 들어, 탈력발작)을 감소시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 탈력발작-유사 사건의 수는 1 내지 20, 또는 그 이상 만큼의 탈력발작-유사 사건으로 감소된다. 일부 실시양태에서, 탈력발작-유사 사건의 수는 24시간 기간 동안 1 내지 8, 또는 그 이상 만큼의 사건으로 감소된다. 일부 실시양태에서, 탈력발작-유사 사건의 수는 대상체가 화합물 (I)에 의해 투여되지 않은 경우와 비교하여 50% 내지 95%, 또는 그 이상의 탈력발작-유사 사건만큼 감소된다. 일부 실시양태에서, 탈력발작-유사 사건의 수는 1일 내지 15일 기간 동안 1 내지 20, 또는 그 이상의 사건으로 감소된다. 탈력발작-유사 사건은 탈력발작을 포함한다.

[0113] 본원에 개시된 방법 및 용도는 제1형 기면증, 제2형 기면증, 특발성 과수면, 과수면, 과수면, 수면 무호흡 증후군 (예를 들어, 폐쇄성 수면 무호흡증, 연속 양성 기도 압력을 사용한 폐쇄성 수면 무호흡증), 및 혼수 상태 등과 같은 의식 장애, 및 기면증 유사 증상을 동반한 기면증 증후군, 주간 과수면을 동반하는 과수면 또는 과수면 증후군 (예를 들어, 파킨슨병, 길랑-바레 증후군 및 클라인 레빈 증후군), 파킨슨병, 알츠하이머병, DLB(루이소체 치매), 프라더-윌리 증후군, 우울증(우울증, 비정형 우울증, 주요우울장애, 치료저항성 우울증), ADHD에서의 과도한 주간 졸음, 수면 무호흡 증후군 (예를 들어, 폐쇄성 수면 무호흡증, 연속 양성 기도 압력을 사용한 폐쇄성 수면 무호흡증), 수면 무호흡 증후군 (예를 들어, 폐쇄성 수면 무호흡증, 연속 양성 기도 압력을 사용한 폐쇄성 수면 무호흡증) 에서의 잔여 과도한 주간 졸음 및 기타 경계 장애, 비만, 당뇨병, 등으로부터 선택된 질병

을 치료할 수 있다.

[0114] 본원에 개시된 방법 및 용도는 대상체의 졸음을 정량화하기 위해 하나 이상의 테스트를 수행하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 테스트는 MSLT, MWT 및 OSLER 테스트로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, 테스트는 MWT이다. 일부 실시양태에서, 테스트는 KSS, ESS 또는 스탠포드 졸음 척도이다.

[0115] 본원에 개시된 방법 및 용도는 이를 필요로 하는 대상체에게 화합물 (I)을 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)은 경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)은 비경구 투여된다. 일부 실시양태에서, 비경구 투여는 정맥내 투여, 피하 투여, 경피 투여, 피내 투여 또는 경점막 투여이다.

[0116] 화합물(I)은 각각의 투여 경로에 적합한 약제학적으로 허용가능한 통상적인 비독성 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 적합한 단위 투여 형태로 근육내, 복강내, 정맥내, 동맥내, 뇌실내, 수조내 주사 또는 주입; 피하 주사; 또는 임플란트; 또는 흡입 스프레이, 기관내, 비강, 질, 직장, 피하, 경피, 피내, 경막외, 안구 삽입물 또는 안구 점적 투여와 같은 경구 및 비경구 투여될 수 있다.

[0117] 대안적으로 또는 추가로, 화합물(I)을 투여하는 것은 유효량의 화합물(I)을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)을 투여하는 것은 치료 유효량의 화합물 (I)을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 약 3 mg 내지 약 500 mg일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 약 3 mg 내지 약 400 mg일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 약 3 mg 내지 약 300 mg일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 약 3 mg 내지 약 200 mg일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 약 3 mg 내지 100 mg일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 약 3 mg 내지 50 mg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 유효량 및 치료 유효량은 동일하다. 화합물 (I)의 유효량은 5 내지 300 mg일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 5 내지 250 mg일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 5 내지 200 mg일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 5 내지 150 mg일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 5 내지 100 mg일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 5 내지 50 mg일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 10 내지 300 mg일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 10 내지 250 mg일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 10 내지 200 mg일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 10 내지 150 mg일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 10 내지 100 mg일 수 있다. 화합물 (I)의 유효량은 10 내지 50 mg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 유효량 및 치료 유효량은 동일하다.

[0118] 화합물(I)은 1일 1회 내지 3회, 또는 그 이상 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)은 1일 1회 이상 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)은 1일 2회 이상 투여된다.

[0119] 화합물 (I)은 주당 1 내지 7회, 또는 그 이상 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)은 주당 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)은 주당 2회 이상 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)은 주당 3회 이상 투여된다.

[0120] 본원에 개시된 조성물, 방법, 및 용도는 OX2R 작용제의 대사 감소제를 포함할 수 있다. OX2R 작용제의 대사 감소제는 OX2R 작용제의 생체이용률 또는 OX2R 작용제의 전신 노출을 증가시킬 수 있다. OX2R 작용제의 대사 감소제는 OX2R 작용제의 1차 통과 대사 또는 전신 청소율을 감소시킬 수 있다. OX2R 작용제의 대사 감소제는 OX2R 작용제의 약동학을 향상시킬 수 있다. OX2R 작용제의 대사 감소제는 OX2R 작용제의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, OX2R 작용제는 화합물 (I)이다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)는 메틸 (2R,3S)-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(((cis-4-페닐시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (이하 "화합물 A") 또는 그의 염이다. 일부 실시양태에서, OX2R 작용제의 대사 감소제는 사이토크롬 P450 효소 시스템의 하나 이상의 효소의 억제제이다. 일부 실시양태에서, OX2R 작용제의 대사 감소제는 CYP3A 억제제이다. 일부 실시양태에서, OX2R 작용제의 대사 감소제는 CYP3A4 억제제이다. 일부 실시양태에서, CYP3A4 억제제는 아타자나비르, 보세프레비르, 클래리스로마이신, 코비시스타트, 코니밥탄, 커큐민, 다나졸, 다노프레비르, 다루나비르, 델라비르딘, 딜티아젬, 디티오카르브, 에코나졸, 에파비렌즈, 엘비테그라비르, 에르고타민, 이델라리십, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로페라미드, 로피나비르, 메티마졸, 미도스타우린, 날록손, 네파조돈, 넬피나비르, 닐로티닙, 포사코나졸, 리보시클립, 리토나비르, 사퀴나비르, 스티리펜톨, 텔라프레비르, 텔리트로마이신, 테르페나딘, 티프라나비르, 트롤안도마이신, 및 보리코나졸로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, CYP3A4 억제제는 리토나비르 및 코비시스타트로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, CYP3A4 억제제는 코비시스타트이다.

[0121] OX2R 작용제의 대사 감소제는 화합물 (I)과 동시에 투여될 수 있다. OX2R 작용제의 대사 감소제는 OX2R 작용제의 투여 후에 투여될 수 있다. OX2R 작용제의 대사 감소제는 OX2R 작용제의 투여 전에 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, OX2R 작용제의 대사 감소제는 매일 투여된다(1일 1회 용량 또는 1일 다중 용량). 일부 실시양태에

서, OX2R 작용제의 대사 감소제는 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, OX2R 작용제의 대사 감소제는 하루에 적어도 2회 투여된다.

[0122] OX2R 작용제의 대사 감소제는 각각의 투여 경로에 적합한 약제학적으로 허용가능한 통상적인 비독성 담체, 보조제 및 비히클을 함유하는 적합한 단위 투여 형태로 근육내, 복강내, 정맥내, 동맥내, 뇌실내, 수조내 주사 또는 주입; 피하 주사; 또는 임플란트; 또는 흡입 스프레이, 기관내, 비강, 질, 직장, 피하, 경피, 피내, 경막외, 안구 삽입물 또는 안구 점적 투여와 같은 경구 및 비경구 투여될 수 있다. OX2R 작용제의 대사 감소제는 경구 투여될 수 있다.

[0123] OX2R 작용제의 대사 감소제는 OX2R 작용제와 함께 제제화될 수 있다. OX2R 작용제의 대사 감소제는 OX2R 작용제와 별도로 제형화될 수 있다. 본원에 개시된 조성물 또는 병용 요법은 OX2R 작용제 및 OX2R 작용제의 대사 감소제를 포함하는 단일 용기를 포함할 수 있다. 대안적으로, 본원에 개시된 조성물 또는 병용 요법은 OX2R 작용제를 포함하는 제1 용기 및 OX2R 작용제의 대사 감소제를 포함하는 제2 용기를 포함할 수 있다.

[0124] OX2R 작용제의 대사 감소제는 1일 1회 내지 3회, 또는 그 이상 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, OX2R 작용제의 대사 감소제는 하루에 적어도 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, OX2R 작용제의 대사 감소제는 하루에 적어도 2회 투여된다.

[0125] OX2R 작용제의 대사 감소제는 주당 1 내지 7회, 또는 그 이상 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, OX2R 작용제의 대사 감소제는 주당 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, OX2R 작용제의 대사 감소제는 주당 적어도 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, OX2R 작용제의 대사 감소제는 주당 3회 이상 투여된다.

[0126] OX2R 작용제의 대사 감소제는 코비시스타트일 수 있다. 코비시스타트를 투여하는 것은 유효량의 코비시스타트를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 코비시스타트를 투여하는 것은 치료 유효량의 코비시스타트를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 코비시스타트의 유효량은 5 mg 내지 500 mg, 10 mg 내지 400 mg, 50 mg 내지 300 mg, 75 mg 내지 250 mg, 또는 100 mg 내지 200 mg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 코비시스타트의 유효량은 150 mg일 수 있다.

[0127] OX2R 작용제의 대사 감소제는 리토나비르일 수 있다. 리토나비르를 투여하는 것은 유효량의 리토나비르를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 리토나비르를 투여하는 것은 치료 유효량의 리토나비르를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 리토나비르의 유효량은 5 mg 및 500 mg, 10 mg 및 400 mg, 15 mg 및 300 mg, 20 mg 및 200 mg, 또는 25 mg 및 100 mg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 리토나비르의 유효량은 25 mg, 50 mg 또는 100 mg일 수 있다.

[0128] 본원에 개시된 조성물, 방법, 및 용도는 화합물 (I)의 대사 감소제를 포함할 수 있다. 화합물 (I)의 대사 감소제는 화합물 (I)의 생체이용률 또는 화합물 (I)의 전신 노출을 증가시킬 수 있다. 화합물 (I)의 대사 감소제는 화합물 (I)의 1차 통과 대사 또는 전신 청소율을 감소시킬 수 있다. 화합물 (I)의 대사 감소제는 화합물 (I)의 약동학을 향상시킬 수 있다. 화합물 (I)의 대사 감소제는 화합물 (I)의 혈장 농도를 증가시킬 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)의 대사 감소제는 사이토크롬 P450 효소 시스템의 하나 이상의 효소의 억제제이다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)의 대사 감소제는 CYP3A 억제제이다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)의 대사 감소제는 CYP3A4 억제제이다. 일부 실시양태에서, CYP3A4 억제제는 아타자나비르, 보세프레비르, 클래리스로마이신, 코비시스타트, 코니밥탄, 커큐민, 다나졸, 다노프레비르, 다루나비르, 델라비르딘, 딜티아젬, 디티오카르브, 에코나졸, 에파비렌즈, 엘비테그라비르, 에르고타민, 이델라리십, 인디나비르, 이트라코나졸, 케토코나졸, 로페라미드, 로피나비르, 메티마졸, 미도스타우린, 날록손, 네파조돈, 넬피나비르, 닐로티닙, 포사코나졸, 리보시클립, 리토나비르, 사퀴나비르, 스티리펜톨, 텔라프레비르, 텔리트로마이신, 테르페나딘, 티프라나비르, 트롤안도마이신, 및 보리코나졸로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, CYP3A4 억제제는 리토나비르 및 코비시스타트로 이루어진 그룹으로부터 선택된다. 일부 실시양태에서, CYP3A4 억제제는 코비시스타트이다.

[0129] 화합물 (I)의 대사 감소제는 화합물 (I)과 동시에 투여될 수 있다. 화합물 (I)의 대사 감소제는 화합물 (I)의 투여후 투여될 수 있다. 화합물 (I)의 대사 감소제는 화합물 (I)의 투여전 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)의 대사 감소제는 매일 투여된다(1일 1회 용량 또는 1일 다중 용량). 일부 실시양태에서, 화합물 (I)의 대사 감소제는 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)의 대사 감소제는 적어도 1일 2회 투여된다.

[0130] 화합물 (I)의 대사 감소제는 각각의 투여 경로에 적합한 약제학적으로 허용가능한 통상적인 비독성 담체, 보조

제 및 비히클을 함유하는 적합한 단위 투여 형태로 근육내, 복강내, 정맥내, 동맥내, 뇌실내, 수조내 주사 또는 주입; 피하 주사; 또는 임플란트; 또는 흡입 스프레이, 기관내, 비강, 질, 직장, 피하, 경피, 피내, 경막외, 안구 삽입물 또는 안구 점적 투여와 같은 경구 및 비경구로 투여될 수 있다. 화합물 (I)의 대사 감소제는 경구 투여될 수 있다.

[0131] 화합물 (I)의 대사 감소제는 화합물 (I)과 함께 제제화될 수 있다. 화합물 (I)의 대사 감소제는 화합물 (I)과 별도로 제제화될 수 있다. 본원에 개시된 조성물 또는 병용 요법은 화합물 (I) 및 화합물 (I)의 대사 감소제를 포함하는 단일 용기를 포함할 수 있다. 대안적으로, 본원에 개시된 조성물 또는 병용 요법은 화합물 (I)를 포함하는 제1 용기 및 화합물 (I)의 대사 감소제를 포함하는 제2 용기를 포함할 수 있다.

[0132] 화합물 (I)의 대사 감소제는 1일 1회 내지 3회, 또는 그 이상 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)의 대사 감소제는 적어도 1일 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)의 대사 감소제는 적어도 1일 2회 투여된다.

[0133] 화합물 (I)의 대사 감소제는 주당 1회 내지 7회, 또는 그 이상 투여될 수 있다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)의 대사 감소제는 주당 1회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)의 대사 감소제는 적어도 주당 2회 투여된다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)의 대사 감소제는 적어도 주당 3회 투여된다.

[0134] 화합물 (I)의 대사 감소제는 코비시스타트일 수 있다. 코비시스타트를 투여하는 것은 유효량의 코비시스타트를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 코비시스타트를 투여하는 것은 치료 유효량의 코비시스타트를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 코비시스타트의 유효량은 5 mg 내지 500 mg, 10 mg 내지 400 mg, 50 mg 내지 300 mg, 75 mg 내지 250 mg, 또는 100 mg 내지 200 mg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 코비시스타트의 유효량은 150 mg일 수 있다.

[0135] 화합물 (I)의 대사 감소제는 리토나비르일 수 있다. 리토나비르를 투여하는 것은 유효량의 리토나비르를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 리토나비르를 투여하는 것은 치료 유효량의 리토나비르를 투여하는 것을 포함할 수 있다. 리토나비르의 유효량은 5 mg 및 500 mg, 10 mg 및 400 mg, 15 mg 및 300 mg, 20 mg 및 200 mg, 또는 25 mg 및 100 mg일 수 있다. 일부 실시양태에서, 리토나비르의 유효량은 25 mg, 50 mg 또는 100 mg일 수 있다.

[0136] 본원에 개시된 방법은 하나 이상의 추가 요법의 투여를 추가로 포함할 수 있다. 본원에 개시된 키트 및 조성물은 하나 이상의 추가 요법을 추가로 포함할 수 있다. 하나 이상의 추가 요법은 각성제, 항우울제, 중추신경계 억제제, 히스타민 3(H3) 수용체 길항제, 및 본원에 기재된 임의의 다른 병용 약물로부터 선택될 수 있다. 일부 실시양태에서, 각성제는 모다피닐이다. 일부 실시양태에서, 항우울제는 클로미프라민이다. 일부 실시양태에서, 중추 신경계 억제제는 나트륨 옥시베이트이다. 일부 실시양태에서, H3 수용체 길항제는 혈소판제이다.

[0137] 2종 이상의 상기 언급된 병용 약물은 적절한 비율로 혼합물로 사용될 수 있다.

[0138] 본원에 개시된 방법은 화합물 (I)의 대사를 감소시키기 위한 하나 이상의 추가 물질을 투여하는 것을 추가로 포함하지 않을 수 있다. 본원에 개시된 키트 및 조성물은 화합물 (I)의 대사를 감소시키기 위한 하나 이상의 추가 물질을 추가로 포함하지 않을 수 있다.

[0139] (a) 메틸 3-((메틸술포닐)아미노)-2-(((4-페닐시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (화합물 (I)), 또는 그의 염; (b) 화합물 (I)의 대사 감소제; 및 (c) 이를 위한 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 추가로 개시된다.

[0140] (a) OX2R 작용제; (b) OX2R 작용제의 대사 감소제; 및 (c) 이를 위한 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물이 본원에 추가로 개시된다.

[0141] 약제학적으로 허용가능한 담체는 사이클로덱스트린일 수 있다. 사이클로덱스트린은 베타덱스 설포부틸 에테르 나트륨일 수 있다.

[0142] 일부 실시양태에서, 제제 물질로서 통상적으로 사용되는 다양한 유기 또는 무기 담체 물질이 약제학적으로 허용가능한 담체로서 사용된다. 이들은 고형 제제용 부형제, 윤활제, 결합제 및 붕해제로; 또는 액체 제제용 용매, 가용화제, 현탁화제, 등장화제, 완충제 및 진정제; 등;으로 통합되고 필요에 따라 방부제, 항산화제, 착색제, 감미제 등의 제제 첨가제를 첨가할 수 있다.

[0143] 상기 약제학적 조성물의 제형의 예는 정제(당정, 필름코팅정, 구강내 붕괴정 포함), 캡슐제(연질캡슐, 마이크로

캡슐 포함), 과립제, 산제, 트로키제, 시럽제, 유제, 현탁액, 필름(예: 구강 붕해성 필름), 주사(예: 피하 주사, 정맥 주사, 근육 주사, 복강 주사, 점적 주입), 외용 제제(예: 피부 제제, 연고), 좌약(예: 직장 좌약, 질내 좌약), 펠렛, 비강 제제, 폐 제제(흡입제), 점안제 등을 포함하고, 이들은 경구 또는 비경구(예를 들어, 국소, 직장, 정맥내 투여)로 각각 안전하게 투여될 수 있다. 이러한 제제는 속방성 제제, 서방성 제제 등과 같은 방출 조절 제제(예를 들어, 서방성 마이크로캡슐)일 수 있다.

[0144] 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 경구 투여용으로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 비경구 투여용으로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 정맥내 투여, 피하 투여, 경피 투여, 피내 투여 또는 경점막 투여를 위해 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 정맥내 투여용으로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 피하 투여용으로 제제화된다. 일부 실시양태에서, 약제학적 조성물은 경피 투여용으로 제제화된다.

[0145] 일부 실시양태에서, OX2R 작용제는 화합물 (I)이다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)는 광학 활성 화합물이다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)는 메틸 (2R,3S)-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(((cis-4-페닐시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (화합물 A)이다. 화합물(I)(이의 광학 활성 화합물 포함)은 그 전체가 참고로 포함되는 WO2017/135306에 개시된 바와 같이 제조될 수 있다.

[0146] 화합물 (I)을 포함하는 키트가 본원에 추가로 개시된다. 일부 실시양태에서, 키트는 (a) 화합물 (I)을 포함하는 용기; (b) 화합물 (I)의 대사 감소제를 포함하는 용기; 및 (c) 화합물 (I) 및 화합물 (I)의 대사 감소제를 투여하기 위한 지침서를 포함한다.

[0147] OX2R 작용제를 포함하는 키트가 본원에 추가로 개시된다. 일부 실시양태에서, 키트는 (a) OX2R 작용제; (b) OX2R 작용제의 대사 감소제를 포함하는 용기; 및 (c) (a) 및 (b)를 투여하기 위한 지침서를 포함한다.

[0148] 본원에 개시된 키트는 식염수를 포함하는 추가 용기를 추가로 포함할 수 있다.

[0149] 용기는 유리 바이알일 수 있다. 대안적으로, 용기는 주사기일 수 있다.

[0150] 본 개시내용은 본 개시내용의 개별 양태의 단일 예시로서 의도된 본 출원에 기재된 특정 실시양태의 관점에서 제한되지 않는다. 본 개시의 모든 다양한 실시예가 여기에서 설명되지는 않을 것이다. 본 개시내용의 많은 수정 및 변형이 당업자에게 명백할 것이기에 그 정신 및 범위를 벗어나지 않고 이루어질 수 있다. 여기에 열거된 것에 더하여, 본 개시의 범위 내에서 기능적으로 등가인 방법 및 장치는 전술한 설명으로부터 당업자에게 명백할 것이다. 이러한 수정 및 변형은 첨부된 청구범위에 속하는 것으로 의도된다. 본 개시내용은 첨부된 청구범위의 조건에 의해서만 제한되어야 하며, 그러한 청구범위가 부여되는 등가물의 전체 범위와 함께 제한되어야 한다.

[0151] 본 개시내용은 물론 다양할 수 있는 특정 용도, 방법, 시약, 화합물, 조성물 또는 생물학적 시스템으로 제한되지 않는 것으로 이해되어야 한다. 본 명세서에서 사용된 용어는 단지 특정한 실시예를 설명하기 위한 것이며, 제한하려는 의도가 아님을 이해해야 한다.

[0152] 또한, 본 개시내용의 특징 또는 측면이 마커쉬 그룹의 관점에서 설명되는 경우, 당업자는 본 개시내용이 이에 의해 마커쉬 그룹의 임의의 개별 구성원 또는 구성원의 하위 그룹의 관점에서도 설명된다는 것을 인식할 것이다.

[0153] 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 임의의 모든 목적을 위해, 특히 서면 설명을 제공하는 관점에서, 본원에 개시된 모든 범위는 또한 임의의 및 모든 가능한 하위 범위 및 그의 하위 범위의 조합을 포함한다. 나열된 모든 범위는 동일한 범위를 적어도 동일한 절반, 1/3, 1/4, 1/5, 1/10 등으로 나눌 수 있도록 충분히 설명하고 가능하게 하는 것으로 쉽게 인식될 수 있다. 비제한적인 예로서, 여기에 논의된 각 범위는 하위 1/3, 중간 1/3 및 상위 1/3 등으로 쉽게 분류될 수 있다. 또한 "최대", "적어도", "초과", "미만" 등과 같은 모든 언어는, 언급된 숫자를 포함하고 위에서 논의한 바와 같이 차후에 하위 범위로 나뉠 수 있는 범위를 지칭한다. 마지막으로, 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 범위는 각각의 개별 구성원을 포함한다. 따라서, 예를 들어, 1-3개의 셀을 갖는 그룹은 1, 2 또는 3개의 셀을 갖는 그룹을 의미한다. 유사하게, 1-5개의 세포를 갖는 그룹은 1, 2, 3, 4 또는 5개의 세포를 갖는 그룹 등을 의미한다.

[0154] **정의**

[0155] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 본 개시가 속하는 기술 분야에서 통상의 지식을 가진 자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 갖는다. 다음 참고 문헌은 본 발명에 사용된 많은 용어에 대한 일반적인 정의를 제공한다: Singleton *et al.*, Dictionary of Microbiology and Molecular Biology

(2nd ed. 1994); The Cambridge Dictionary of Science and Technology (Walker ed., 1988); The Glossary of Genetics, 5th Ed., R. Rieger *et al.* (eds.), Springer Verlag (1991); 및 Hale & Marham, The Harper Collins Dictionary of Biology (1991). 본 명세서에 사용된, 다음 용어는 달리 명시되지 않는 한 아래에 부여된 의미를 갖는다. 본 명세서에서 사용된 용어는 단지 특정한 실시예를 설명하기 위해 사용된 것으로, 본 발명을 한정하려는 의도가 아니다.

[0156] 본 명세서에서 사용된, 단수 형태 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 명백하게 달리 나타내지 않는 한 복수 형태도 포함하도록 의도된다.

[0157] 본 명세서에 사용된, 용어 "약" 또는 "대략"은 값이 측정되거나 결정되는 방법에 부분적으로 의존하는, 당해 분야의 숙련가에 의해 결정된 특정 값에 대해 허용 가능한 오차 범위, 즉, 측정 시스템의 한계 내를 의미한다. 예를 들어, "약"은 당업계의 관행에 따라 3 이내 또는 3 이상의 표준 편차를 의미할 수 있다. 대안적으로, "약"은 주어진 값의 20% 이하, 바람직하게는 10% 이하, 더욱 바람직하게는 5% 이하, 더욱 바람직하게는 1% 이하의 범위를 의미할 수 있다. 대안적으로, 특히 생물학적 시스템 또는 과정과 관련하여, 이 용어는 값의 바람직하게는 5배 이내, 더욱 바람직하게는 2배 이내를 의미할 수 있다.

[0158] 본 명세서에서 사용된, 대상체에 대한 물질의 "투여"라는 용어는 그의 의도된 기능을 수행하기 위해 대상체에게 물질을 도입하거나 전달하는 임의의 경로를 포함한다. 투여는 경구 경로 또는 정맥내, 근육내, 복강내, 피하 및 본원에 기재된 기타 적합한 경로를 포함하나 이에 제한되지 않는 임의의 적합한 비경구 경로에 의해 수행될 수 있다. 투여는 자가 투여 관리와 타인에 의한 투여 관리를 포함한다.

[0159] 본 명세서에서 사용된, 용어 "유효량" 또는 "치료 유효량"은 원하는 효과 또는 원하는 치료 효과를 달성하기에 충분한 화합물 (I)(또는 OX2R 작용제)의 양을 지칭한다. 치료적 적용의 맥락에서, 대상체에게 투여되는 화합물 (I)(또는 OX2R 작용제)의 양은 질환의 유형 및 중증도(예를 들어, 기면증, 제1형 기면증) 또는 증상 및 일반적인 건강, 연령, 성별, 체중 및 약물 내성과 같은 개인의 특성에 따라 달라질 수 있다. 숙련된 기술자는 이러한 요인 및 기타 요인에 따라 적절한 투여량을 결정할 수 있을 것이다.

[0160] 본 명세서에서 사용된, 용어 "조절하다"는 긍정적으로 또는 부정적으로 변경을 의미한다. 예시적인 조절은 약 1%, 약 2%, 약 5%, 약 10%, 약 25%, 약 50%, 약 75%, 또는 약 100% 변화를 포함한다.

[0161] 본 명세서에서 사용된, 용어 "증가"는 약 5%, 약 10%, 약 25%, 약 30%, 약 50%, 약 75%, 또는 약 100%만큼 긍정적으로 변경하는 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는 적어도 약 5%만큼 긍정적으로 변경하는 것을 의미한다.

[0162] 본 명세서에서 사용된, "감소"는 약 5%, 약 10%, 약 25%, 약 30%, 약 50%, 약 75%, 또는 약 100%만큼 부정적으로 변경하는 것을 포함하지만 이에 제한되지 않는 적어도 약 5%까지 부정적으로 변경하는 것을 의미한다.

[0163] 본 명세서에서 사용된, 용어 "OX2R 작용제"는 오렉신 2 수용체에 작용하는 오렉신 신경펩티드 작용제를 지칭한다. 일부 실시양태에서, OX2R 작용제는 화합물 (I)이다. 일부 실시양태에서, 화합물 (I)는 메틸 (2R,3S)-3-((메틸술포닐)아미노)-2-(((cis-4-페닐시클로헥실)옥시)메틸)피페리딘-1-카르복실레이트 (이하 "화합물 A") 또는 그의 염이다.

[0164] **실시예**

[0165] 하기 실시예는 본 발명의 조성물, 분석, 스크리닝 및 치료 방법의 제조 및 사용 방법에 대한 완전한 개시 및 설명을 당업자에게 제공하기 위해 제시되며, 발명자가 그들의 발명으로 간주하는 범위로 제한하기 위한 것이 아니다.

[0166] **실시예 1: 건강한 대상체에게 경구 투여된 화합물 A의 단일 용량 약동학에 대한 코비시스타트의 효과를 평가하기 위한 1상, 공개-표지 연구**

[0167] 이 연구의 목적은 화합물 A에 대한 코비시스타트의 효과를 평가하는 것이었다. 1차 목표는 코비시스타트가 인간에서 경구 화합물 A의 혈장 농도를 높일 수 있고 따라서 경구 투여 요법의 일부로서 화합물 A와 조합하여 사용할 수 있는지 여부를 평가하는 것이었다. 이러한 의도적 약물-약물 상호작용(DDI)의 크기도 정량화된다.

[0168] 이 연구의 다른 목적은 CYP3A 억제의 개시 및 억제의 정상 상태 수준의 달성을 특성화하기 위해 코비시스타트에 의한 CYP3A 불활성화의 시간 경과를 평가하는 것이었다. 미다졸람은 CYP3A 효소 경로에 의해 독점적으로 대사되는 벤조디아제핀 유도체이므로 인간 CYP3A 활성에 대한 생체내 프로브로 사용되었다.

[0169] 연구 목적(들)

[0170] 1. 1차 목표:

[0171] · 경구 투여된 화합물 A의 단일 용량 약동학에 대한 정상 상태 코비시스타트의 효과를 평가

[0172] 2. 2차 목표:

[0173] · 코비시스타트가 있거나 없는 화합물 A의 단일 경구 용량의 안전성 및 내약성을 평가.

[0174] 연구 종점

[0175] 1. 1차 종점

[0176] · 코비시스타트가 있거나 없는 경구 투여 후 화합물 A의 혈장 PK 매개변수 (AUC_{∞}, AUC_{last}, C_{max})

[0177] 2. 2차 종점

[0178] · 부작용

[0179] 연구 설계의 간략한 개요

[0180] 이것은 건강한 남성과 여성(임신 가능성이 없는 여성[WONCBP]) 대상체에서 비-무작위, 공개-표지 고정-순서 연구였다.

[0181] 1일째에 대상체는 1 mg 미다졸람을 경구로 제공받았고, 미다졸람(및 이의 대사물 1-하이드록시(1-OH) 미다졸람)에 대한 약동학적(PK) 혈액 샘플을 투여 전 및 투여 후 24시간까지 수집하여 기준선 시토크롬 P450(CYP) 3A 활성을 확립하였다. 2일째에, 대상체는 9시간에 걸쳐 정맥내(IV) 주입 14 mg 화합물 A를 받았고 화합물 A에 대한 PK 혈액 샘플은 투여 전 및 주입 종료 후 15시간까지 수집되었다. 3일째에, 대상체는 112mg의 화합물 A를 경구로 제공받았고 화합물 A에 대한 PK 혈액 및 소변 샘플을 투여 전 및 투여 후 48시간까지 수집하였다.

[0182] 5일 내지 13일째에, 대상체는 150 mg 코비시스타트를 1일 1회 경구로 투여받았고(QD), 코비시스타트에 대한 PK 혈액 샘플을 투여 전 5일째에 및 투여 후 24시간까지 수집하였다. 코비시스타트 PK에 대한 투여 전 혈액 샘플도 7, 9, 10 및 11일째에 수집했다.

[0183] 7일 및 10일째에 0.5 mg 미다졸람을 경구 투여하고(코비시스타트 투여 후 30분) 미다졸람 및 1-OH 미다졸람에 대한 PK 혈액을 미다졸람 투여 전 및 미다졸람 투여 후 24시간까지 각각 수집하였다.

[0184] 12일째에, 14 mg의 화합물 A를 경구 투여하고(코비시스타트 투여 후 30분) 화합물 A에 대한 PK 혈액 및 소변 샘플을 투여 전 및 화합물 A 투여 후 최대 48시간까지 수집하였다; 코비시스타트에 대한 PK 혈액 샘플은 투여 전 12일째에 및 코비시스타트 투여 후 24시간까지 및 13일째 코비시스타트 투여 후 24시간째에 수집되었다.

[0185] 안전성은 부작용(AE), 활력 징후, 안전성 12-리드 심전도(ECG), 안전성 실험실 평가, 맥박 산소 측정기, C-SSRS(Columbia Suicide Severity Rating Scale), 연구 전체에 걸친 신체 검사에 대한 모니터링에 의해 평가되었다.

[0186] 전체 연구 설계의 요약은 도 1에 도시되어 있다.

[0187] 표 1. 1일부터 14일까지의 약동학 및 안전성 평가 타이밍의 요약

일	1		2		3	4	5	6		7	
절차	투여 전	MDZ 투여	투여전	화합물 A IV 주입	투여전	화합물 A 경구 투여	투여전	COBI 투여	투여전	COBI 투여	MDZ 투여
MDZ 및 1-OH MDZ PK 용 혈액 샘플	MDZ 투여 전	투여후 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12 h	MDZ 투여 후 24 h						COBI 및 MDZ 투여전		MDZ 투여 후 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12 h
IV 주입후 화합물 A PK 용 혈액 샘플			화합물 A 투여전	IV 주입시 작 후 1, 2, 4, 9, 9.17, 10, 13 h	24 h IV 주입시 작 후						
경구 투여후 화합물 A PK 용 혈액 샘플					화합물 A 투여전	화합물 A 경구 투여후 0.17, 0.33, 0.5, 1, 2, 4, 6, 9, 12 h	화합물 A 경구 투여후 48 h	화합물 A 경구 투여후 24, 36 h			

[0188]

경구 투여후 화합물 A PK 용 소변 샘플				스팟: 화합물 A 투여전	수집됨: 화합물 A 경구 투여후 0-6, 및 6-12 h	수집됨: 화합물 A 경구 투여후 12-24 h	수집됨: 화합물 A 경구 투여후 24-48 h				
코비시스타트 PK 용 혈액 샘플							COBI 투여전	COBI 투여후 0.5, 1, 2, 4, 6, 9, 12 h	COBI 투여후 24 h	COBI 및 MDZ 투여전	

[0189]

일	8		9		10			11		12			13		14
절차	투여 전	COBI 투여	투여 전	COBI 투여	투여전	COBI 투여	MDZ 투여	투여전	COBI 투여	투여전	COBI 투여	화합물 A 경구 투여	투여전	COBI 투여	DC/ET
MDZ 및 1-OH MDZ PK 용 혈액 샘플	MDZ 투여 후 24 h				COBI 및 MDZ 투여전		MDZ 투여 후 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12 h	MDZ 투여 후 24 h							
경구 투여후 화합물 A PK 용 혈액 샘플										COBI 및 화합물 A 투여 전		화합물 A 경구 투여후 0.17, 0.33, 0.5, 1, 2, 4, 6, 9, 12 h	화합물 A 경구 투여후 24 h	화합물 A 경구 투여후 36 h	화합물 A 경구 투여후 48 h
경구 투여후 화합물 A PK 용 소변 샘플										COBI 및 화합물 A 투여 전 소변		수집됨: 화합물 A 경구 투여후 0-6, 6-12 h	수집됨: 화합물 A 경구 투여후 24 h	수집됨: 화합물 A 경구 투여후 24-48 h	

[0190]

	코비시스타트 PK 용 혈액 샘플		COBI 투여 전		COBI 및 MDZ 투여 전			COBI 투여 전		스팟	COBI 및 화합물 A 투여 전	COBI 투여 후 0.5, 1, 2, 4, 6, 9, 12 h		COBI 투여 후 24 h		COBI 투여 13 일째 후 24 h

약어: 1-OH MDZ= 1-히드록시 미다졸람, BP = 혈압, COBI = 코비시스타트, DC = 방전, ECG = 심전도, ET = 조기 종료, h = 시간, IV = 정맥내, MDZ = 미다졸람, PK = 약동학, Pre = 투여전.

[0191] 연구 대상체 집단

[0192] 스크리닝 시 19세 내지 55세의 건강한 남성 및 여성 대상체. 스크리닝 시 체질량 지수(BMI) 18.0-32.0 kg/m^2, 경계값 포함.

[0193] 주요 포함 기준:

[0194] · 스크리닝 시 19-55세, 경계값 포함, 의 건강한 성인, 남성 또는 여성(임신 가능성 없음).

[0195] · 첫 번째 투여 전 및 연구 전반에 걸쳐 최소 90일 동안 니코틴 함유 제품을 사용하지 않은 지속적인 비흡연자.

[0196] · 스크리닝 시 체질량 지수(BMI) ≥18.0 및 ≤32.0 kg/m^2, 경계값 포함.

[0197] · 조사자 또는 피지명인이 판단한, 임상적으로 유의미한 병력, 신체 검사, 실험실 프로필, 활력 징후 또는 ECG가 없이 의학적으로 건강함.

[0198] 주요 배제 기준:

[0199] · 스크리닝 방문 당시 정신적으로 또는 법적으로 무능력하거나 심각한 정서적 문제가 있거나 연구 수행 중에 예상되는 경우.

[0200] · 조사자 또는 피지명인이 생각하는 임상적으로 중요한 의학적 또는 정신과적 상태 또는 질병의 병력 또는 존재.

[0201] · 조사자 또는 피지명인의 의견에 따라, 연구 참여로 인해 연구 결과를 혼란스럽게 하거나 피험자에게 추가적인 위험을 초래할 수 있는 질병의 병력.

[0202] · 정신 장애 진단 및 통계 매뉴얼-V 기준에 따라 최초 투여 전 지난 2년 이내에 알코올 중독 또는 약물 남용의 병력 또는 존재.

[0203] · 다음의 사용을 자제할 수 없거나 사용할 것으로 예상됨:

[0204] o 첫 번째 투여 전 28일 이내, 연구 전체 및 후속 방문까지, St. John's Wort를 포함하여 CYP3A4 효소 및/또는 P-gp의 유의한 유도제 또는 억제제로 알려진 모든 약물. 연구 약물(들)과 PK/약력학 상호작용이 없음을 확인하기 위해 적절한 출처(예: Flockhart Table™)를 참조했다.

[0205] o 첫 번째 투여 전 28일 이내 및 연구 전반에 걸쳐 그리고 후속 방문까지 처방 및 비처방 약물, 약초 요법, 제산제 또는 비타민 보충제를 포함한 모든 약물. 심각한 약물 상호 작용이 없음을 확인하기 위해 제품 라벨을 참조했다[TYBOST® 2018]. 첫 번째 투여 후, 아세트아미노펜(24시간당 최대 2 g)이 조사자 또는 피지명자의 재량에 따라 투여되었을 수 있다. 갑상선 호르몬 대체 약물은 피험자가 첫 번째 투여 직전 3개월 동안 동일한 안정적인 용량을 유지한 경우 허용되었을 수 있다.

[0206] 평가 및 분석을 위한 주요 기준

[0207] 연구의 1차 종료점:

[0208] 다음과 같이 코비시스타트의 존재 및 부재하에 경구 투여 후 화합물 A의 혈장 약동학적 매개변수

[0209] · 최대 관찰 농도(Cmax).

[0210] · 시간 0에서 무한대까지의 농도-시간 곡선 아래 면적, 마지막 정량화 가능한 농도의 관측값을 사용하여 계산됨(AUCinf).

[0211] · 시간 0에서 마지막으로 정량화 가능한 농도까지의 농도-시간 곡선 아래 면적(AUClast).

[0212] 화합물 A에 대한 혈액 PK 샘플링:

[0213] · 연구 2일째: 투여전 (화합물 A IV 주입 시작 전), 1, 2, 4, 9, 9.17, 10 및 13 시간 시작 후 주입

[0214] · 연구 3일째: 투여 2일째 24 시간 후 (투여전 (화합물 A 경구 투여전)) 및 투여후 0.17, 0.33, 0.5, 1, 2, 4, 6, 9 및 12 시간

[0215] · 연구 4일째: 투여3 일째 후 24 및 36 시간

[0216] · 연구 5일째: 투여 및 전 코비시스타트 투여 3일째 후 48 시간

[0217] · 연구 12-14일째: 투여전 (코비시스타트 및 화합물 A 경구 투여전) 및 화합물 A 경구 투여후 0.17, 0.33, 0.5, 1, 2, 4, 6, 9, 12, 24, 36 및 48 시간

[0218] 코비시스타트에 대한 혈액 PK 샘플링:

[0219] · 연구 5일째: 투여전 (코비시스타트 투여전) 및 투여후 0.5, 1, 2, 4, 6, 9 및 12 시간

[0220] · 연구 6일째: 투여 5 일째 후 24 시간 및 코비시스타트 투여전

[0221] · 연구 7일째: 투여전 (코비시스타트 및 미다졸람 투여전)

[0222] · 연구 9일째: 투여전 (코비시스타트 투여전)

[0223] · 연구 10일째: 투여전 (코비시스타트 및 미다졸람 투여전)

[0224] · 연구 11일째: 투여전 (코비시스타트 투여전)

[0225] · 연구 12일째: 투여전 (코비시스타트 및 화합물 A 경구 투여전) 및 코비시스타트 투여후 0.5, 1, 2, 4, 6, 9 및 12 시간

[0226] · 연구 13일째: 투여 12 일째 후 24 시간 및 코비시스타트 투여전

[0227] · 연구 14일째: 투여 13일째 후 24 시간

[0228] 미다졸람 및 그의 대사물에 대한 혈액 PK 샘플링 (1-히드록시미다졸람):

[0229] · 연구 1일째: 투여전 (미다졸람 투여전), 투여후 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12 시간

[0230] · 연구 2일째: 투여 1 일째 후 24 시간 및 화합물 A IV 주입 시작 전

[0231] · 연구 7일째: 투여전 (코비시스타트 및 미다졸람 투여전), 미다졸람 투여후 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12 시간

[0232] · 연구 8일째: 미다졸람 투여 7 일째 후 24 시간 및 코비시스타트 투여전

[0233] · 연구 10일째: 투여전 (코비시스타트 및 미다졸람 투여전), 미다졸람 투여후 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6, 8, 12 시간

[0234] · 연구 11일째: 미다졸람 투여 10 일째 후 24 시간 및 코비시스타트 투여전

[0235] PK 매개변수 분석:

[0236] 코비시스타트(Cmax, AUCinf 및 AUClast)가 있거나 없는 경구 투여 후 화합물 A의 혈장 약동학적 매개변수를 계산하였다.

[0237] 건강한 대상체에서 3일째에 112mg 화합물 A 단독 경구 투여 후 및 12일째에 14mg 화합물 A 경구 + MD 150mg 코비시스타트 후 용량-정규화된 혈장 화합물 A PK의 통계적 비교 요약이 표 2에 제시되어 있다.

[0238]

표 2. 건강한 대상체에서 5-13 일째에 다중 1 일 1 회 경구 용량의 150 mg 코비시스타트 와 공투여된, 3 일째에 단일 경구 용량의 112 mg 화합물 A 단독 및 12 일째에 단일 경구 용량의 14 mg 화합물 A 이후의 용량-정규화된 혈장 화합물 A 약동학의 통계적 요약

건강한 대상체에서 3 일째에 단일 경구 용량의 112 mg 화합물 A 단독 이후에 대한 5-13 일째에 다중 1 일 1 회 경구 용량의 150 mg 코비시스타트와 공투여된 12 일째에 단일 경구 용량의 14 mg 화합물 A 의 투여 이후의 용량-정규화된 혈장 화합물 A 약동학적 매개변수 처리 비

대상체	DNCmax112 (12 일째) (ng/mL/112 mg 화합물 A)	DNCmax112 (3 일째) (ng/mL/112 mg 화합물 A)	DNCmax 112 비 (12 일째 /3 일째) (%)	DNAUCinf112 (12 일째) (ng*hr/mL /112 mg 화합물 A)	DNAUCinf112 (3 일째) (ng*hr/mL /112 mg 화합물 A)	DNAUCinf 112 비 (12 일째 /3 일째) (%)	DNAUClast 112 (12 일째) (ng*hr/mL /112 mg 화합물 A)	DNAUClast 112 (3 일째) (ng*hr/mL /112 mg 화합물 A)	DNAUClast 112 비 (12 일째 /3 일째) (%)
n	15	15	15	15	15	15	15	15	15
평균	2335	66.35	8290	8448	94.59	14349	8231	94.21	14385
SD	680.74	59.780	11290	4626.8	74.402	11479	4183.3	74.495	11888
CV%	29.1	90.1	136.2	54.8	78.7	80.0	50.8	79.1	82.6
Geom 평균	2253	44.81	5028	7623	69.67	10942	7504	69.02	10871
Geom CV%	27.7	135.8	120.6	46.6	105.3	89.7	44.5	107.0	90.9

3 일째 = 112 mg 화합물 A 경구 단독

공개특허 10-2022-0127245

[0239]

건강한 대상체에서 3 일째에 단일 경구 용량의 112 mg 화합물 A 단독 이후에 대한 5-13 일째에 다중 1 일 1 회 경구 용량의 150 mg 코비시스타트와 공투여된 12 일째에 단일 경구 용량의 14 mg 화합물 A의 투여 이후의 용량-정규화된 혈장 화합물 A 약동학적 매개변수 처리 비

대상체	DNCmax112 (12 일째) (ng/mL/112 mg 화합물 A)	DNCmax112 (3 일째) (ng/mL/112 mg 화합물 A)	DNCmax 112 비 (12 일째 /3 일째) (%)	DNAUCinf112 (12 일째) (ng*hr/mL /112 mg 화합물 A)	DNAUCinf112 (3 일째) (ng*hr/mL /112 mg 화합물 A)	DNAUCinf 112 비 (12 일째 /3 일째) (%)	DNAUClast 112 (12 일째) (ng*hr/mL /112 mg 화합물 A)	DNAUClast 112 (3 일째) (ng*hr/mL /112 mg 화합물 A)	DNAUClast 112 비 (12 일째 /3 일째) (%)

12 일째 = 14 mg 화합물 A 경구 + MD 150 mg 코비시스타트

참고: 약동학적 매개변수 계산에 실제 샘플링 시간을 사용했다.

[0240] 결과는 혈장 화합물 A의 용량-정규화된 Cmax, AUCinf 및 AUClast가 3일째에 112 mg 화합물 A 경구 단독 이후보다 12일째에 14 mg 화합물 A 경구 + MD 150 mg 코비시스타트 이후에 훨씬 더 높았다는 것을 보여주었다.

[0241] 건강한 대상체에서 2일째에 14mg 화합물 A IV 단독, 3일째에 112mg 화합물 A 경구 단독, 및 12일째에 14mg 화합물 A 경구 + MD 150mg 코비시스타트 이후의 화합물 A의 산술 평균 혈장 농도-시간 프로파일은 도 2에서 112 mg의 화합물 A 용량으로 정규화된, 도 3에서 비정규화된 세미-로그 스케일로 각각 제시된다.

[0242] 약동학적 결과

[0243] 혈장 화합물 A

[0244] · 112 mg으로 용량 정규화한 후, 14 mg 화합물 A 경구 + QD 150 mg Cobicistat의 동시 투여는 112 mg 화합물 A 단독 경구 투여 후 상응하는 값의, 화합물 A의 기하 LSM(최소 제곱 평균) Cmax 및 AUC(AUClast 및 AUC∞)를 각각 약 50배 및 109배 증가시켰다.

[0245] · 화합물 A의 기하 평균 용량-정규화 Cmax 및 AUC∞는 각각 14mg 화합물 A IV 단독에 비해 112mg 화합물 A 단

독 투여 후 각각 약 84% 및 97% 낮았다

[0246] · 화합물 A의 기하 평균 용량 정규화 Cmax 및 AUC∞는 14mg 화합물 A IV 단독(9시간 IV 주입)에 비해 14mg 화합물 A 경구 + QD 150mg 코비시스타트, 각각 후 각각 7.9배 및 2.8배 증가했다.

[0247] · 14mg 화합물 A 경구 + QD 150mg 코비시스타트의 공동 투여는 화합물 A의 평균 t1/2z를 112mg 화합물 A 단독 경구 투여 후 4.9시간 및 14mg 화합물 A IV 단독 투여 후 3.7시간에 비해 ~8시간으로 연장했다.

[0248] 혈장 미다졸람

[0249] · 코비시스타트는 7일과 10일째에 미다졸람 Cmax를 동일한 정도로 증가시켰고 5일째에 1mg의 미다졸람 단독 투여 후 얻은 해당 값과 비교하여 약 5배 더 높았다.

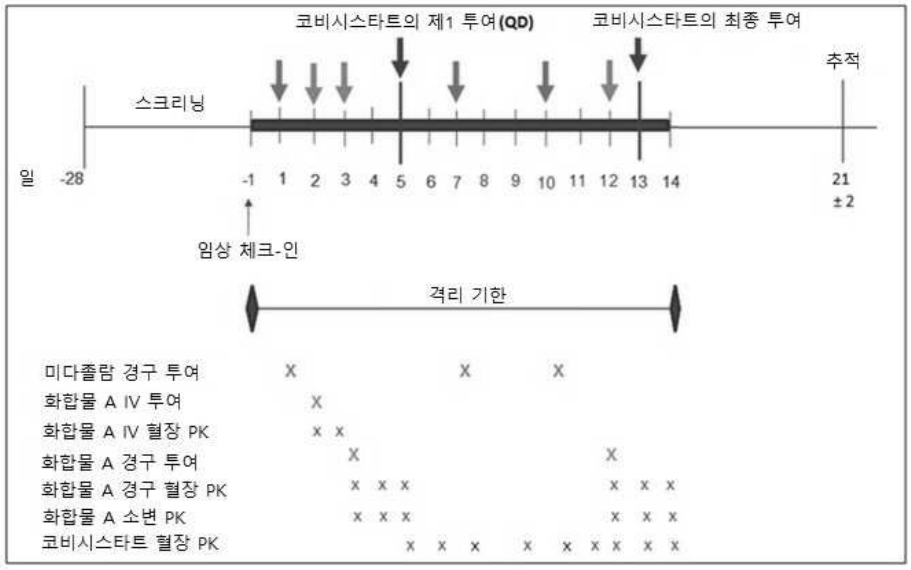
[0250] · 코비시스타트는 7일과 10일째에 미다졸람 AUC∞를 동일한 정도로 증가시켰고 5일째에 1mg의 미다졸람 단독 투여 후 얻은 해당 값과 비교하여 약 25 내지 27배 더 높았다.

[0251] 결론

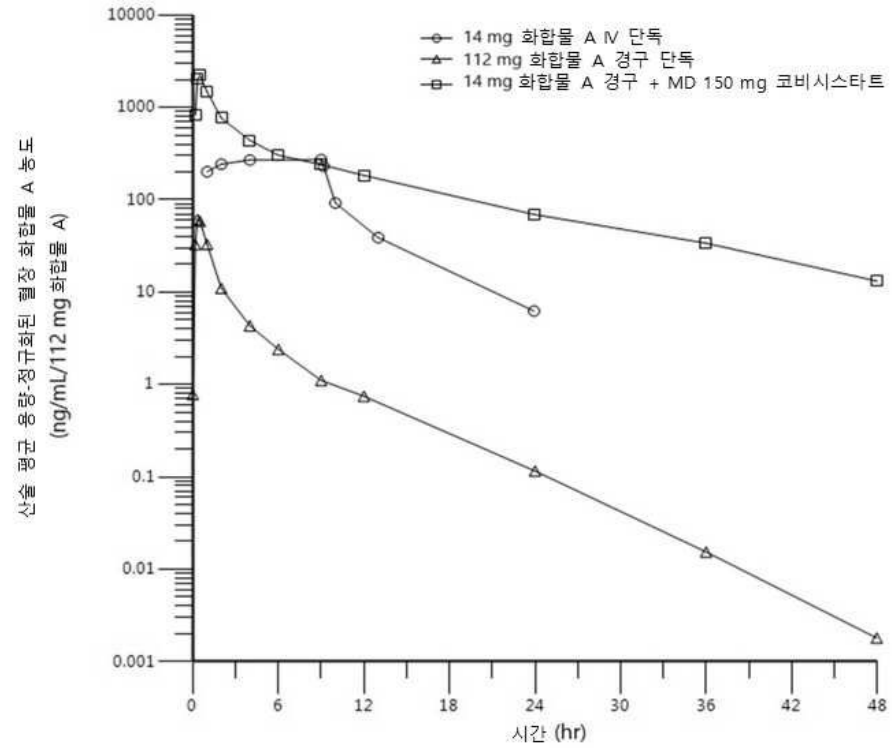
[0252] 코비시스타트는 건강한 성인 대상체에서 강력한 CYP3A 억제를 통해 경구 투여된 화합물 A의 전신 노출을 유의하게 증가시켰다. 정상 상태 코비시스타트와 함께 화합물 A의 단일 경구 용량은 본 연구에서 건강한 성인 대상체에서 일반적으로 안전하고 의해 내약성이 우수한 것으로 나타났다.

도면

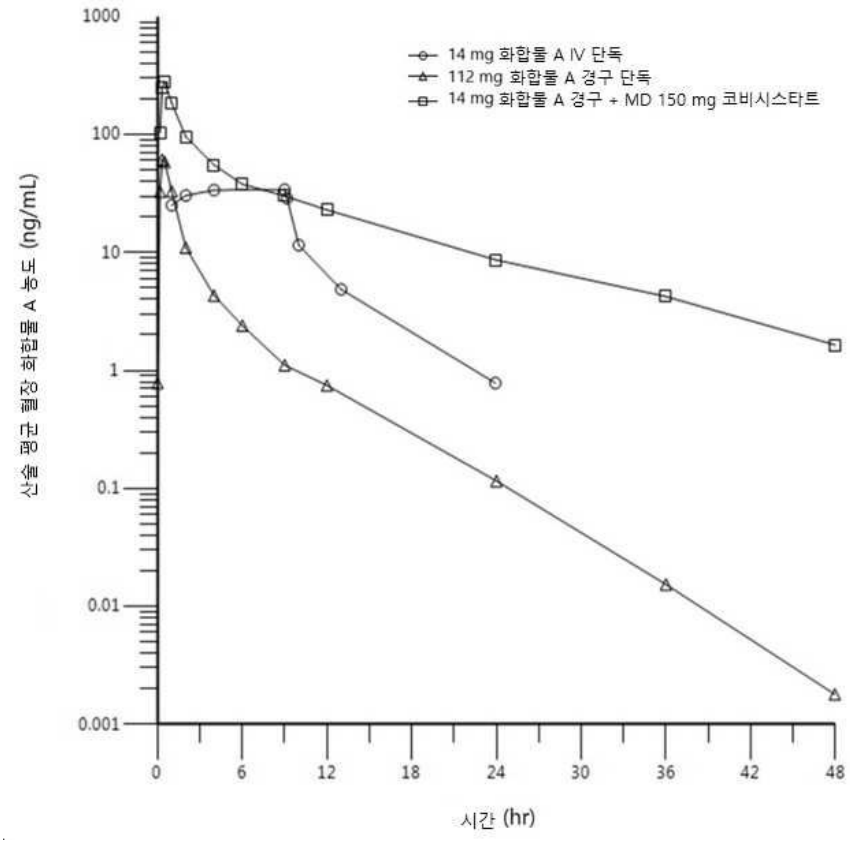
도면1



도면2


14 mg 화합물 A IV 단독
112 mg 화합물 A 경구 단독
14 mg 화합물 A 경구 + MD 150 mg 코비시스타트
산술 평균 용량-정규화된 혈장 화합물 A 농도 (ng/mL/112 mg 화합물 A)
10000
1000
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0
6
12
18
24
30
36
42
48
시간 (hr)

도면3


14 mg 화합물 A IV 단독
112 mg 화합물 A 경구 단독
14 mg 화합물 A 경구 + MD 150 mg 코비시스타트
산술 평균 혈장 화합물 A 농도 (ng/mL)
1000
100
10
1
0.1
0.01
0.001
0
6
12
18
24
30
36
42
48
시간 (hr)