



공개특허 10-2025-0040753

(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2025-0040753  
(43) 공개일자 2025년03월24일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
*A61K 31/137* (2006.01) *A61K 31/00* (2006.01)  
*A61K 31/36* (2006.01) *A61K 31/551* (2006.01)  
*A61K 45/06* (2006.01) *A61P 25/08* (2006.01)  
*A61P 3/04* (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
- (52) CPC특허분류  
*A61K 31/137* (2013.01)  
*A61K 31/36* (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2025-7007992(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2017년08월02일  
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2023-7003353  
원출원일자(국제) 2017년08월02일  
심사청구일자 2023년02월21일
- (85) 번역문제출일자 2025년03월11일
- (86) 국제출원번호 PCT/IB2017/054740
- (87) 국제공개번호 WO 2018/037306  
국제공개일자 2018년03월01일
- (30) 우선권주장  
62/379,183 2016년08월24일 미국(US)  
62/515,383 2017년06월05일 미국(US)

- (71) 출원인  
조계니스 인터내셔널 리미티드  
영국 에스엘6 1알엘 베크셔 메이든헤드 웨스트 스트리트 더 퍼어스 빌딩
- (72) 발명자  
파르 스티븐 제이.  
미국 캘리포니아 94563 오린다 로버츠 로드 12  
보이드 브룩스  
미국 캘리포니아 94702 버클리 밸리 스트리트  
2313
- (74) 대리인  
특허법인와이에스장

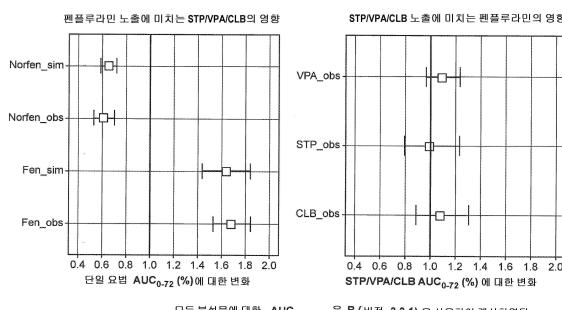
전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 5-HT2B 작용물질의 형성을 억제하기 위한 제제 및 그것의 사용 방법

### (57) 요약

약물 조합 및 그것의 사용이 개시된다. 제 1 약물은 제 2 약물과 조합되어 투여된다. 펜플루라민과 같은 제 1 약물은 공지의 유해한 부작용을 가진 노르펜플루라민과 같은 5-HT2B 작용물질을 포함한 대사물질의 형성을 특징으로 한다. 제 2 약물은 카나비다이올과 같은 CYP 억제제의 형태이며 그것은 대사물질의 형성을 하향 조절하고, 그로써 제 1 약물을 더 안전하게 만들어준다.

### 대 표 도



(52) CPC특허분류

*A61K 31/551* (2013.01)

*A61K 31/658* (2023.05)

*A61K 45/06* (2013.01)

*A61P 25/08* (2018.01)

*A61P 3/04* (2018.01)

*A61P 43/00* (2018.01)

*A61K 2300/00* (2023.05)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

부작용을 가지는 대사물질의 형성을 특징으로 하는 제 1 약물의 대사를 억제하기 위한 제제의 사용으로서, 제제는

제 1 약물 및 CYP450 효소 억제제 형태의 제 2 약물을 포함하며,

그로써 CYP450 효소 억제제는 제 1 약물의 대사물질의 형성을 하향 조절하는, 제제의 사용.

#### 청구항 2

제 1 항에 있어서,

제 1 약물은 5-HT 수용체에 대해 작용하는 것과, 추가로 5-HT2B 수용체에 대해 작용하는 공지의 부작용을 가진 대사물질의 형성을 특징으로 하며; 및

CYP450 효소 억제제는 대사물질의 형성을 하향 조절하는 것을 특징으로 하는 사용.

#### 청구항 3

제 1 항에 있어서, 신경 질환으로 진단된 환자에서의 발작을 예방, 감소 또는 개선시키기 위한 것임을 특징으로 하는 사용.

#### 청구항 4

제 3 항에 있어서, 환자는 난치성 간질의 형태로 진단된 것을 특징으로 하는 사용.

#### 청구항 5

제 4 항에 있어서, 난치성 간질의 형태는 드라베 증후군, 레녹스-가스토 증후군, 두즈 증후군, 및 웨스트 증후군으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 사용.

#### 청구항 6

제 1 항에 있어서, 대상체에서 식욕을 억제하기 위한 것임을 특징으로 하는 사용.

#### 청구항 7

제 1 항 내지 제 6 항 중 어느 한 항에 있어서, 제 1 약물은 펜플루라민이고 유해 대사물질은 노르펜플루라민인 것을 특징으로 하는 사용.

#### 청구항 8

제 1 항 내지 제 7 항 중 어느 한 항에 있어서, CYP450 억제제는 CYP1A2 억제제, CYP2B6 억제제, CYP2C9 억제제, CYP2C19 억제제, CYP2D6 억제제, 및 CYP3A4 억제제로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 사용.

#### 청구항 9

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서, CYP450 억제제는 스티리펜톨, 클로바зам 및 카나비다이올로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 사용.

#### 청구항 10

제 1 항 내지 제 9 항 중 어느 한 항에 있어서, CYP 억제제는 카나비다이올인 것을 특징으로 하는 사용.

## 청구항 11

제 1 항 내지 제 10 항 중 어느 한 항에 있어서, 제제는 아세타졸아미드, 바르벡사클론, 베클라미드, 브리바르아세탐, 부프로프리온, 시나칼렛, 클로바咎, 클로나제팜, 클로르아제페이트, 디아제팜, 다이발로프렉스, 에슬리카르바제핀 아세테이트, 에타다이온, 에토토인, 펠바메이트, 가바펜틴, 라코사미드, 로르아제팜, 메페니토인, 메타졸아미드, 메트석시미드, 메틸페노바르비톨, 미다졸람, 니메타제팜, 니트라제팜, 옥스카르바제핀, 파라메타다이온, 페랄파넬, 페라세탐, 페나세미드, 페네투리드, 펜석시미드, 페니토인, 브롬화 칼륨, 프레가발린, 프리미돈, 레티가빈, 러핀아미드, 셀렉트라세탐, 발프로산 나트륨, 스티리펜톨, 셀티아메, 템아제팜, 티아가빈, 토피라메이트, 트라이메타다이온, 발녹타미드, 발프로미드, 비가바트린, 조니사미드, 및 그것들의 제약학적으로 허용되는 염으로 구성되는 군으로부터 선택된 병용 치료제를 더 포함하는 것을 특징으로 하는 사용.

## 청구항 12

펜플루라민의 치료 용량을 감소시키기 위한 제제의 사용으로서, 제제는

펜플루라민; 및

카나비다이올을 포함하고,

그로써 펜플루라민은 치료되는 적응증에 대해 환자를 치료를 할 때 필요한 치료 용량보다 적어도 20% 적은 양으로 사용되는, 사용.

## 청구항 13

제 12 항에 있어서, 투여되는 펜플루라민의 양은 치료되는 적응증에 대해 환자를 치료를 할 때 필요한 치료 용량보다 적어도 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80% 또는 90% 더 적은 것을 특징으로 하는 사용.

## 청구항 14

제 13 항에 있어서, 치료되는 적응증은 식욕 억제인 것을 특징으로 하는 사용.

## 청구항 15

제 13 항에 있어서, 치료되는 적응증은 드라베 증후군, 레녹스-가스토 증후군, 및 두즈 증후군으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것을 특징으로 하는 사용.

## 발명의 설명

### 기술 분야

[0001]

본 발명은 일반적으로 제약 화학 분야에 관한 것으로, 보다 구체적으로 5-HT<sub>2B</sub> 수용체에 작용하는 대사산물의 형성을 억제하고 그로써 유해한 부작용을 줄이는 약물 조합에 관한 것이며; 보다 더 구체적으로는 노르펜플루라민(norfenfluramine)의 형성을 억제하는 약물과 펜플루라민(fenfluramine)의 조합에 관한 것이다.

### 배경 기술

[0002]

난치성 간질에 대해 효과적인 항간질 약물(antiepileptic drugs)을 확인하기 위한 약물 발견은 만만찮은 과제이다. 기저의 병인학은 다르고 이해도 되지 않는다. 많은 항간질 약물 ("AED")은 비효과적이거나, 심지어 그것들이 증상을 악화시키기 때문에 사용이 금지된다. 종종 그것들의 작용 메커니즘은 복잡할 수 있고 종종 충분히 특성화되지도 않는다. 그러므로 새로운 약물의 효능을 예측하는 것은, 작용이 알려져 있는 약물에 구조적으로 관련된다 하더라도 어려운 일이다. 추가의 어려움은 임상 실험에 등록하는 환자들이 종종 발작을 제거하지 않으면서 상대적으로 환자들을 안정적으로 유지시키는 다중 약물로 치료되고 있다는 것이다. 그것들의 치료를 변형시키는 능력은, 그들의 상태가 악화되고, 중증의, 종종 생명을 위협하는 증상들이 재발할 위험으로 인해, 첨예하게 제한된다.

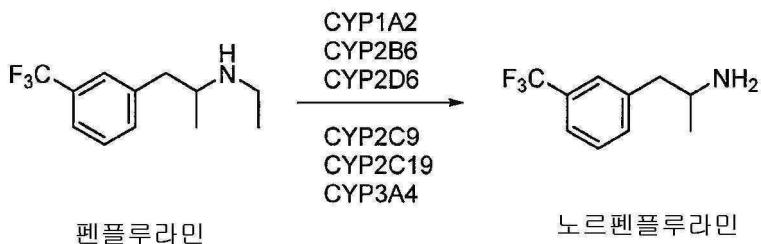
[0003]

그럼에도 불구하고, 돌파구들이 있었다. 중요한 한가지는 펜플루라민으로, 그것은 드라베 증후군(Dravet syndrome), 레녹스-가스토 증후군(Lennox-Gastaut syndrome), 두즈 증후군(Doose syndrome), 및 웨스트 증후군(West syndrome)을 포함한 난치성 간질을 치료하는 데 매우 효과적인 것으로 증명되고 있다. 드라베 증후군, 또

는 영어에서의 중증 근간대성 간질(severe myoclonic epilepsy)은 희귀하고 악성인 간질 증후군이다. 이런 유형의 간질은 이전에 건강한 아동에게서 조기 발병되고, 대부분의 종래 AED로는 치료가 어렵다. 유사하게, 레녹스-가스토 증후군, 두즈 증후군, 및 웨스트 증후군은 모두 유사하게 종래 치료가 어려운 중증의 질환이다. 펜플루라민 전에는, 믿을만하게 효과적인 그런 상태들 중 임의의 것에 대한 치료 선택권이 소수였고, 연장된 기간 동안 완전학 발작을 제거할 수 있는 것도 없었다.

[0004] 3-트라이플루오로메틸-N-에틸암페타민으로도 알려져 있는 펜플루라민은 두 개의 거울상 이성질체, 즉 텍스펜플루라민 및 레보펜플루라민의 라세미 혼합물이다. 그것이 발작을 감소시키는 메커니즘은 완전히 인지되지는 않는다. 펜플루라민은 기분, 식욕 및 다른 기능을 조절하는 신경전달물질인 세로토닌의 수준을 증가시킨다. 그것은 신경전달물질의 소포성 저장을 파괴하고, 세로토닌 수송체 기능을 반전시킴으로써 세로토닌의 방출을 유발한다. 그것은 또한 5HT 수용체, 특히 5HT1D, 5HT2A, 5HT2C 및 5HT7에 직접 작용하는 것으로 알려져 있다. 그것은 5HT2B 수용체에 대해서는 유의미한 작용물질 효과를 나타내지 않는다.

[0005] 펜플루라민은 신장의 배설 및 간에서 시토크롬 P450 효소들, 주로 CYP1A2, CYP2B6 및 CYP2D6에 의한 노르펜플루라민으로의 간 대사를 통해 혈장으로부터 제거되지만, CYP2C9, CYP2C19 및 CYP3A4 또한 펜플루라민 정화(clearance)에 기여한다. 도 7A 참조. 그러한 대사는 CYP450 효소들에 의해 N-에틸기가 절단되어 하기에서 나타내는 것과 같은 노르펜플루라민과 같은 탈-에틸화된 노르펜플루라민 대사물질이 생성되는 것을 포함한다.



[0006]

[0007] 펜플루라민은 원래 식욕억제제로서 폰디민(Pondimin), 폰데락스(Ponderax) 및 아디파스(Adifax)라는 상표명으로 시판되었지만, 미국 시장에서는 심장 섭유증을 포함한 심장 판막 질환 및 폐 고혈압의 보고 후에 1997년 이후 철회되었다. 계속해서 전세계적으로 다른 시장으로부터도 철회되었다. 펜플루라민으로 볼 수 있는 뚜렷한 판막의 이상(abnormality)은 리플렛(leaflet) 및 건삭(chordae tendineae)의 두꺼워짐이다.

[0008] 이런 현상을 설명하기 위해 사용된 한 가지 메커니즘은 성장을 조절하는 것을 돋는 것으로 여겨지는 심장 판막 세로토닌 수용체를 포함한다. 5-HT2B 수용체는 인간의 심장 판막에 많이 있다. 펜플루라민 및 그것의 활성 대사물질인 노르펜플루라민은 세로토닌 수용체를 자극하고, 노르펜플루라민은 특히 강력한 5-HT2B 작용물질이기 때문에, 이것은 펜플루라민을 사용하는 환자들에게서 발견된 판막 이상을 유발할 수 있다. 이런 개념을 지지하는 것은 이런 판막 이상이 또한 5-HT2B 수용체에 작용하는 다른 약물을 사용하는 환자들에게도 발생하였다는 사실이다.

[0009] 보다 일반적으로, 많은 고효율 약물들이, 펜플루라민과 같이, 독성 효과를 가진 활성 대사물질들로 인해 상당한 위험과 관련이 있다. 그런 위험들의 성질 및 중증도는 약물의 치료제로서의 생존력, 뿐만 아니라 그것의 시장성에 매우 크게 영향을 주고, 안전성 문제로 인해 철회된 고효율 약물의 실례가 많이 있다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0010] 그러므로 펜플루라민의 치료적 유효 수준을 유지하는 한편 유해 대사물질에 대한 환자의 노출을 감소시키는, 펜플루라민에 반응하는 질환 및 질병을 치료하기 위하여 펜플루라민을 사용하는 방법에 대한 요구가 당업계에 있다. 또한 당업계에는 안전하고 효과적인 난치성 소아 간질 증후군에 대한 새로운 치료에 대한 요구가 있다.

### 과제의 해결 수단

[0011] 본원에는 환자를 치료하기 위해 사용되는 약물의 유해 대사물질에 대한 환자의 노출을 감소시키기 위한 조성물 및 방법이 제공된다. 예를 들어, 본 개시는 5-HT<sub>2B</sub> 수용체에 의해 매개된 잠재적 유해 활성을 가진 약물 대사물질에 대한 노출을 감소시키기 위한 방법 및 조성물을 제공한다.

- [0012] 한 측면으로, 본 개시는 하나 이상의 유해 대사물질로 대사되는 약물로 치료되고 있는 대상체에서 유해 대사물질의 생성을 억제하는 방법을 제공하며, 여기서 약물은 하나 이상의 대사 억제제와 함께 병용투여 (coadminister)된다.
- [0013] 한 구체예에서, 약물은 펜플루라민이거나 그것의 제약학적으로 허용되는 염이고, 카나비다이올(cannabidiol)과 같은 대사 억제제와 병용투여된다.
- [0014] 대체 구체예에서, 펜플루라민과 같은 약물은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, 및 CYP3A4로 구성되는 군으로부터 선택된 하나 이상의 대사 효소들의 억제제들로부터 선택된 하나 이상의 대사 억제제와 병용투여된다.
- [0015] 이 측면의 대체 구체예에서, 펜플루라민 또는 그것의 제약학적으로 허용되는 염은 스티리펜톨(stiripentol), 클로바зам(clobazam) 및 카나비다이올을 포함하는 군으로부터 선택된 하나 이상의 작용제들과 병용투여된다.
- [0016] 대체되는 예시의 구체예에서, 펜플루라민 또는 그것의 제약학적으로 허용되는 염은 스티리펜톨과, 또는 카나비다이올과, 또는 클로바зам과 병용투여된다.
- [0017] 대체되는 예시의 구체예에서, 펜플루라민 또는 그것의 제약학적으로 허용되는 염은 카나비다이올 및 스티리펜톨과, 또는 카나비다이올 및 클로바зам과, 또는 스티리펜톨 및 클로바зам과 병용투여된다.
- [0018] 한 예시적인 구체예에서, 펜플루라민 활성체는 스티리펜톨, 카나비다이올, 및 클로바зам 전부와 병용투여된다.
- [0019] 다른 측면으로, 본 개시는 대상체에게 유효량의 하나 이상의 대사 억제제와 조합된 펜플루라민 또는 그것의 제약학적으로 허용되는 염을 병용투여함으로써 간질 또는 신경 관련 질환을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0020] 대체 구체예에서, 신경 관련 질환은 드라베 증후군이거나, 또는 레녹스 가스토 증후군이거나, 또는 두즈 증후군 이거나, 또는 웨스트 증후군이다.
- [0021] 또 다른 측면으로, 본 개시는 대상체에게 유효량의 하나 이상의 대사 억제제와 조합된 펜플루라민 또는 그것의 제약학적으로 허용되는 염을 병용투여함으로써 대상체에서 식욕을 억제하는 방법을 제공한다.
- [0022] 본 방법을 실시하는 데 사용하기 위한 제약학적 조성물이 또한 제공된다.
- [0023] 발명의 한 측면은 제 1 약물의 대사를 억제하는 데 사용하기 위한 제제이며, 제 1 약물은 부작용을 가지는 대사물질의 형성을 특징으로 하고, 상기 제제는
- [0024] 제 1 약물 및 CYP450 효소 억제제 형태의 제 2 약물을 포함하며,
- [0025] 그로써 CYP450 효소 억제제는 제 1 약물의 대사물질의 형성을 하향 조절한다.
- [0026] 발명의 또 다른 측면은 환자를 치료하는 데 사용하기 위한 제제이며, 상기 제제는
- [0027] 5-HT 수용체에 작용하는 것을 특징으로 하고, 추가로 5-HT2B 수용체에 작용하는 공지의 유해 효과를 가진 대사물질의 형성을 특징으로 하는 제 1 약물; 및
- [0028] CYP450 효소 억제제 형태의 제 2 약물을 포함하고,
- [0029] 그로써 CYP 억제제는 제 1 약물의 대사물질의 형성을 하향 조절한다.
- [0030] 발명의 또 다른 측면은 신경 질환에 걸린 것으로 진단된 환자에서 발작을 예방, 감소 또는 개선하는 데 사용하기 위한 제제이며, 상기 제제는
- [0031] 5-HT 수용체에 작용하는 것과, 5-HT2B 수용체에 작용하는 공지의 유해 효과를 가진 대사물질의 형성을 특징으로 하는 제 1 약물; 및
- [0032] CYP 억제제 형태의 제 2 약물을 포함하고,
- [0033] 그로써 CYP 억제제는 제 1 약물의 대사물질의 형성을 하향 조절한다.
- [0034] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 환자는 난치성 간질 형태를 가지는 것으로 진단된다.
- [0035] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 난치성 간질의 형태는 드라베 증후군, 레녹스-가스토 증후군, 두즈 증후군, 및 웨스트 증후군으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

- [0036] 발명의 한 측면은 대상체에서 식욕을 억제하는 데 사용하기 위한 제제이며, 상기 제제는
- [0037] 5-HT 수용체에 작용하는 것과, 5-HT2B 수용체에 작용하는 공지의 유해 효과를 가진 대사물질의 형성을 특징으로 하는 제 1 약물; 및
- [0038] CYP 억제제 형태의 제 2 약물을 포함하고,
- [0039] 그로써 CYP 억제제는 제 1 약물의 대사물질의 형성을 하향 조절한다.
- [0040] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 제 1 약물은 펜플루라민이고 유해 대사물질은 노르펜플루라민이다.
- [0041] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 하나 이상의 대사 억제제는 CYP450 억제제이다.
- [0042] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 CYP450 억제제는 CYP1A2 억제제, CYP2B6 억제제, CYP2C9 억제제, CYP2C19 억제제, CYP2D6 억제제, 및 CYP3A4 억제제로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0043] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 하나 이상의 대사 억제제는 스티리펜톨, 클로바잠 및 카나비다이올로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0044] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 CYP 억제제는 카나비다이올이다.
- [0045] 발명의 또 다른 측면은 다음으로 구성되는 군으로부터 선택된 병용 치료제의 유효량을 대상체에게 병용투여하는 것을 더 포함하는, 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이다: 아세타졸아미드(acetazolamide), 바르벡사클론(barbexac lone), 베클라미드(beclamide), 브리바르아세탐(brivaracetam), 부프로프리온(bupropion), 시나칼렛(cinacalet), 클로바잠, 클로나제팜(clonazepam), 클로르아제페이트(clorazepate), 다이아제팜(diazepam), 다이발로프렉스(divaloprex), 에슬리카르바제핀 아세테이트(eslicarbazepine acetate), 에타다이온(ethadione), 에토토인(ethotoin), 펠바메이트(felbamate), 가바펜틴(gabapentin), 라코사미드(lacosamide), 로르아제팜(lorazepam), 메페니토인(mephenytoin), 메타졸아미드(methazolamide), 메트석시미드(methsuximide), 메틸페노바르비톨(methylphenobarbitol), 미다졸람(midazolam), 니메타제팜(nimetazepam), 니트라제팜(nitrazepam), 옥스카르바제핀(oxcarbazepine), 파라메타다이온(paramethadione), 페람파넬(perampanel), 피라세탐(piracetam), 폐나세미드(phenacemide), 폐네투리드(pheneturide), 펜석시미드(phensuximide), 폐니토인(phenytoin), 브롬화 칼륨(potassium bromide), 프레가발린(pregabalin), 프리미돈(primidone), 레티가빈(retigabine), 러핀아미드(rufinamide), 셀렉트라세탐(selectracetam), 발프로산 나트륨(sodium valproate), 스티리펜톨, 셀티아메(sultiame), 템아제팜(trimethadione), 티아가빈(tiagabine), 토피라메이트(topiramate), 트라이메타다이온(trimethadione), 발녹타미드(valnoctamide), 발프로미드(valpromide), 비가바트린(vigabatrin), 조니사미드(zonisamide), 및 그것들의 제약학적으로 허용되는 염.
- [0046] 발명의 한 측면은 노르펜플루라민의 형성을 특징으로 하는 펜플루라민의 대사를 억제하는 데 사용하기 위한 제제로, 상기 제제는
- [0047] 펜플루라민 및 CYP450 효소 억제제를 포함하며,
- [0048] 그로써 CYP450 효소 억제제는 노르펜플루라민의 형성을 하향 조절한다.
- [0049] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 환자는 난치성 간질의 형태를 가지는 것으로 진단된다.
- [0050] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 난치성 간질의 형태는 드라베 증후군, 레녹스-가스토 증후군, 두즈 증후군, 및 웨스트 증후군으로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0051] 발명의 한 측면은 대상체에서 식욕을 억제하는 데 사용하기 위한 제제이며, 상기 제제는
- [0052] 치료적 유효량의 펜플루라민; 및
- [0053] CYP 억제제를 포함하고;
- [0054] 그로서 CYP 억제제는 노르펜플루라민의 형성을 하향 조절한다.

- [0055] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 CYP 억제제는 CYP450 억제제이다.
- [0056] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 CYP450 억제제는 CYP1A2 억제제, CYP2B6 억제제, CYP2C9 억제제, CYP2C19 억제제, CYP2D6 억제제, 및 CYP3A4 억제제로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0057] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 억제제는 스티리펜톨, 클로바잠 및 카나비다이올로 구성되는 군으로부터 선택된다.
- [0058] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 CYP 억제제는 카나비다이올이다.
- [0059] 발명의 또 다른 측면은, 아세타졸아미드, 바르벡사클론, 베클라미드, 브리바르아세탐, 부프로프리온, 시나칼렛, 클로바잠, 클로나제팜, 클로르아제페이트, 디아제팜, 다이발로프렉스, 에슬리카르바제핀 아세테이트, 에타다이온, 에토토인, 펠바메이트, 가바펜틴, 라코사미드, 로르아제팜, 메페니토인, 메타졸아미드, 메트석시미드, 메틸페노바르비톨, 미다졸람, 니메타제팜, 니트라제팜, 옥스카르바제핀, 파라메타다이온, 페람파넬, 피라세탐, 페나세미드, 페네투리드, 펜석시미드, 페니토인, 브롬화 칼륨, 프레가발린, 프리미돈, 레티가빈, 러핀아미드, 셀렉트라세탐, 발프로산 나트륨, 스티리펜톨, 설티아메, 템아제팜, 티아가빈, 토피라메이트, 트라이메타다이온, 발녹타미드, 발프로미드, 비가바트린(vigabatrin), 조니사미드, 및 그것들의 제약학적으로 허용되는 염으로 구성되는 군으로부터 선택된 추가의 작용제의 유효량을 추가로 포함하는, 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이다.
- [0060] 발명의 한 측면은 펜플루라민의 치료 용량을 감소시키는데 사용하기 위한 제제이며, 상기 제제는
- [0061] 펜플루라민; 및
- [0062] 카나비다이올을 포함하고,
- [0063] 그로써 펜플루라민은 치료되는 적응증에 대해 환자를 치료할 때 필요한 치료 용량보다 적어도 20% 적은 양으로 사용된다.
- [0064] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 사용된 펜플루라민의 양은 적어도 30% 더 적다.
- [0065] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 사용된 펜플루라민의 양은 적어도 40% 더 적다.
- [0066] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 사용된 펜플루라민의 양은 적어도 50% 더 적다.
- [0067] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 사용된 펜플루라민의 양은 적어도 60% 더 적다.
- [0068] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 사용된 펜플루라민의 양은 적어도 70% 더 적다.
- [0069] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 사용된 펜플루라민의 양은 적어도 80% 더 적다.
- [0070] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 사용된 펜플루라민의 양은 적어도 90% 더 적다.
- [0071] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 치료되는 적응증은 식욕 억제이다.
- [0072] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 치료되는 적응증은 난치성 간질이다.
- [0073] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 선택된 난치성 간질은 드라베 증후군, 레녹스-가스토 증후군, 및 두즈 증후군으로 구성되는 군으로부터 유래된다.
- [0074] 발명의 한 측면은 제 1 약물의 치료 용량을 감소시키는 데 사용하기 위한 제제이며, 상기 제제는

- [0075] 제 1 약물; 및
- [0076] CYP450 효소 억제제인 제 2 약물을 포함하고;
- [0077] 그로써 제 1 약물은 치료되는 적응증에 대해 사용될 때 필요한 치료 용량보다 적어도 20% 더 적은 양으로 투여된다.
- [0078] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 사용되는 제 1 약물의 양은 적어도 30% 더 적다.
- [0079] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 사용되는 제 1 약물의 양은 적어도 40% 더 적다.
- [0080] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 사용되는 제 1 약물의 양은 적어도 50% 더 적다.
- [0081] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 사용되는 제 1 약물의 양은 적어도 60% 더 적다.
- [0082] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 사용되는 제 1 약물의 양은 적어도 70% 더 적다.
- [0083] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 사용되는 제 1 약물의 양은 적어도 80% 더 적다.
- [0084] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 사용되는 제 1 약물의 양은 적어도 90% 더 적다.
- [0085] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 제 1 약물은 펜플루라민이고 치료되는 적응증은 식욕 억제이다.
- [0086] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 CYP450 효소 억제제는 카나비다이올이고 치료되는 적응증은 난치성 간질이다.
- [0087] 발명의 또 다른 측면은 상기 기술된 것과 같이 사용하기 위한 제제이며, 이때 선택된 난치성 간질은 드라베 증후군, 레녹스-가스토 증후군, 및 두즈 증후군으로 구성되는 군으로부터 유래된다.
- [0088] 발명의 이들 및 기타 목적, 장점, 및 특징들은, 하기에서 더 자세하게 기술되는 바와 같이, 펜플루라민 또는 그 것의 제약학적으로 동등한 염과 하나 이상의 대사 억제제를 병용투여함으로써 간질 또는 신경 질환을 치료하는 것에 대한 상세한 설명을 판독할 때 당업자들에게 분명해질 것이다.

### 도면의 간단한 설명

- [0089] 발명은 첨부되는 도면과 함께 판독될 때 다음의 상세한 설명으로부터 가장 잘 이해된다. 통상적인 실시에 따라, 도면의 다양한 특징들은 축척대로 정확하지는 않다는 것이 강조된다. 반면에, 다양한 특징의 치수들은 명료함을 위해 임의대로 확대되거나 축소된다. 도면에는 다음의 특징들이 포함된다.
- 도 1은 실시예 1에서 상세하게 설명되는 임상 실험 동안 3개의 연구 주기의 각각에 걸친 평가 및 혈장 샘플링을 열거하는 표 형태의 흐름도이다.
- 도 2는 실시예 1에서 기술된 것과 같이 건강한 대상체에서 펜플루라민 및 노르펜플루라민의 혈장 수준에 미치는 펜플루라민과 스티리펜톨, 발프로에이트(valproate) 및 클로바잠과의 병용투여의 영향을 보여주는 2개의 막대 그래프를 도시한다.
- 도 3은 실시예 2에서 기술된 생리학-기반 약물동역학적 약물-약물 상호작용 (PBPK DDI) 모델의 개발을 도표화한 흐름도이다.
- 도 4는 실시예 2에서 기술된 생리학-기반 약물동역학적 약물-약물 상호작용 (PBPK DDI) 모델의 개략도이다.
- 도 5A 내지 5E는 다음의 약물이 단독으로 또는 조합되어 투여된 환자들에서 분석물의 혈장 수준의 변화를 보여주는 시간-경과 그래프들이다: 펜플루라민 (0.8 mg/kg), 스티리펜톨 (2500 mg), 클로바잠 (20 mg), 또는 발프로산 (25 mg/kg 내지 최대 1500 mg까지). 도 5A는 0.8 mg/kg의 펜플루라민으로 치료된 대상체에서 혈장내 펜플루

라민 및 노르펜플루라민의 변화의 시간 경과 그래프이다. 도 5B는 3500 mg의 스티리펜톨, 20 mg의 클로바зам, 및 25 mg/kg의 (최대 1500 mg까지) 밸프로산과 조합된 0.8 mg의 펜플루라민으로 치료된 대상체에서 펜플루라민 및 노르펜플루라민의 혈장 수준의 변화를 보여주는 시간 경과 그래프이다. 도 5A 및 5B에서 모두, 실시예 1의 연구로부터의 관찰된 데이터 점은, 실시예 2에서 기술된 PBPK DDI 모델을 작동시킴으로써 생성된 예상된 펜플루라민 및 노르펜플루라민 노출 수준을 나타내는 곡선 위로 겹쳐진다. 도 5C는 클로바зам이 단독으로 또는 펜플루라민과 조합되어 제공된 대상체에서 클로바зам의 관찰된 혈장 수준의 변화를 보여주는 시간 경과 그래프이다. 도 5D는 스티리펜톨이 단독으로 또는 펜플루라민과 조합되어 제공된 대상체에서 스티리펜톨의 관찰된 혈장 수준의 변화를 보여주는 시간 경과 그래프이다. 도 5E는 밸프로산이 단독으로 또는 펜플루라민과 조합되어 제공된 대상체에서 밸프로산의 관찰된 혈장 수준의 변화를 보여주는 시간 경과 그래프이다. 도 5C, 5D 및 5E에서 모두, 실시예 1의 연구로부터의 관찰된 데이터 점은, 실시예 2에서 기술된 PBPK DDI 모델에 의해 생성된, 예상된 클로바зам, 스티리펜톨 또는 밸프로산 수준을 각각 나타내는 곡선 위로 겹쳐진다.

도 6은 펜플루라민과 스티리펜톨, 밸프로산, 및 클로바зам과의 병용투여가 스티리펜톨, 밸프로산, 및 클로바зам의 혈장 수준에 미치는 관찰된 영향 (STP/VPA/CLB AUC<sub>0-72</sub>에 비교한 % 변화)을 실시예 2에서 기술된 PBPK DDI 모델에 의해 예상된 각각의 약물에 대한 영향과 비교하여 도시한 것이다.

도 7은 각각 신장 배설 및 간 대사를 둘 다 고려한 특정 CYP450 효소들에 대한 정화 값(clearance values)을 보여주고, 문현 보고서 및 인간의 간 마이크로솜을 사용한 인큐베이션 연구를 기반으로 하여, 전체 정화에 대한 상대적인 기여도를 나타내는 도표인 7A, 7B, 7C, 7D, 7E 및 7F로 구성된다. 정화 값은 다음과 같이 조정된다: 빈 칸은 기여 없음을 나타내고, +는 최소 기여를 나타내며, ++는 부분 기여를 나타낸다. 억제 및 유도 값은 문현 보고서 및 본 발명자들에 의해 제공된, FDA 기본 및 기계론적 정적 모델 (FDA Basic and Mechanistic Static Model)뿐만 아니라 시험관내 연구 결과들로부터 얻어진 데이터를 기반으로 한, 작용제의 효소 활성에 대한 상대 강도를 반영한다. 억제 및 유도 값은 다음과 같이 조정된다: 빈 칸은 효과 없음을 나타내고, 1은 약한 효과를 나타내며, 2는 강한 효과를 나타낸다.

## 발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0090]

### 정의

[0091]

본원에서 사용되는 용어 "대상체"는 포유류를 나타낸다. 예시적인 포유류는, 한정하는 것은 아니지만, 인간, 반려 동물 (예컨대 개, 고양이, 등), 가축 (예컨대 소, 양, 말, 등) 또는 실험실 동물 (예컨대 원숭이, 래트, 마우스, 토끼, 기니아 퍼그, 등)을 포함한다. 특정 구체예에서, 대상체는 인간이다.

[0092]

본원에서 사용되는 용어 "치료", "치료하는" 등은 원하는 약리학적 및/또는 생리적 효과를 얻는 것을 나타낸다. 효과는 질병 또는 그것의 증상을 완전히 또는 부분적으로 방지하는 관점에서 예방적일 수 있고 및/또는 질환 및/또는 질환의 원인이 될 수 있는 부작용에 대한 부분적인 또는 완전한 치유의 관점에서 치료적일 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "치료하는", "치료", "치료적", 또는 "치료법"은 반드시 질환 또는 질병의 전체 치유 또는 제거를 의미하지는 않으며, 잠재적으로 유해한 약물 대사물질의 형성을 억제하는 것을 포함한다. 질환 또는 질병의 임의의 바람직하지 않은 신호 또는 증상들의 임의의 완화는, 어느 정도까지는, 치료 및/또는 치료법으로 여겨질 수 있다. 나아가, 치료는 환자의 웰빙 또는 외관의 전체적인 느낌을 악화시킬 수 있는 행위들을 포함할 수 있다. 본원에서 사용되는 "치료"는 포유류, 특히 인간의 질환의 임의의 치료를 포함하며, 다음을 포함한다: (a) 질환의 성향이 있을 수 있지만, 아직은 그 질환에 걸린 것으로 진단되지는 않은 대상체에서 그 질환이 발생하는 것을 방지하는 것; (b) 질환을 억제하는 것, 즉 질환의 발달을 저지하는 것; 및 (c) 질환을 완화시키는 것, 즉 질환의 퇴행을 유발하는 것.

[0093]

본원에서 사용되는 용어 pKa는 산의 산 해리 상수 (Ka)의 마이너스 로그 (p)를 나타내며, 동일한 농도의 산과 그것의 컨쥬레이트인 염기 형태가 용액에 존재할 때의 pH 값과 같다.

[0094]

본원에서 사용되는 용어 "펜플루라민 활성체"는 적어도 부분적으로 펜플루라민의 기능성 동등물인 작용제를 나타낸다. 일부 경우에, 펜플루라민 활성체는 펜플루라민 자체거나, 또는 그것의 제약학적으로 허용되는 염이다. 일부 경우에, 펜플루라민 활성체는 펜플루라민의 구조적 유도체이다. "구조적 유도체"란 화학 반응에 의하여 유사한 화합물로부터 유래된 화합물을 의미한다. 일부 경우에, 펜플루라민 활성체는 펜플루라민의 구조적 유사체, 즉 이론적으로, 그 화합물이 있었거나 또는 기존의 방법을 사용하여 합성될 수 있는지의 여부와 관계없이, 한 개의 원자 또는 원자들의 그룹이 다른 원자 또는 원자들의 그룹으로 교체되는 경우 다른 화합물로부터 발생될 수 있는 화합물이다. 일부 경우에, 펜플루라민 활성체는 하나 이상의 원자들이 중수소, 15N, 및 13C와 같은 동

위원소들로 교체되는 펜플루라민의 구조적 유사체일 수 있다.

[0095] 본원에서 사용되는 용어 "대사 효소"는 화학적 변형, 형태적 변화, 또는 다른 화학 종(chemical species)과의 비공유 회합에 의해 한 분자를 또 다른 분자로 변환시키는 임의의 효소 또는 생화학적 경로를 나타낸다. 대사 효소의 작용으로부터 유발되는 분자는 "대사물질"로 불린다. 한정하는 것은 아니지만, 간에서 발견되는 시토크롬 P450 또는 CYP450 효소 시스템, 및 시토졸에서 발견되는 글루쿠로노실트란스페라제를 포함한, 많은 대사 효소 및 효소 시스템이 당업계에 알려져 있다.

[0096] 본원에서 사용되는 용어 "펜플루라민 대사 효소"는 생체내에서 펜플루라민 또는 펜플루라민 유사체 기질에 작용하여 노르펜플루라민 또는 탈-알킬화 노르펜플루라민-형 대사물질을 생성하는 임의의 내인성 효소를 나타낸다. 그런 대사 효소들 중 임의의 편리한 억제제들이 펜플루라민 활성체의 대사를 차단하기 위한 본 발명의 방법 및 조성물에 이용될 수 있다.

[0097] "원하지 않는 대사물질", "바람직하지 못한 대사물질", 등과 같이, 본원에서 사용되는 용어는 어떠한 이유로든 바람직하지 못한 대사물질을 나타낸다. "유해 대사물질"은 하나 이상의 부작용과 관련된 대사물질이다. 유해 대사물질의 예시적 실례는 노르펜플루라민과 같은 탈알킬화 펜플루라민 대사물질로, 그것은 5HT-2B 수용체를 활성화하고 심장 판막 비대와 관련된다. 일반적으로, 유해 대사물질은 많은 경로를 통해 작용할 수 있고 많은 부작용과 관련될 수 있다.

[0098] 본원에서 사용되는 용어 "정화"는 신체로부터 분자를 제거하는 과정을 나타내며, 한정하는 것은 아니지만, 분자를 그것의 대사물질로 변환시키는 생화학적 경로, 및 신장 정화를 포함한다.

#### 발명의 상세한 설명

[0100] 본 발명의 방법 및 조성물이 기술되기 전에, 본 발명은 기술되는 특정 방법 및 조성물은 당연히 달라질 수 있기 때문에, 그것들에 한정되지 않는 것이 인지되어야 한다. 또한, 본원에서 사용된 기술은 단지 특정 구체예들을 기술할 목적이며, 본 발명의 범주는 첨부된 청구범위에 의해서만 제한될 것이기 때문에, 제한하기 위해 의도된 것이 아니라는 것이 인지되어야 한다.

[0101] 값의 범위가 제공되는 경우에, 그 범위의 상한 및 하한 사이의 각각의 개재된 값은 맥락이 분명하게 다른 것을 표시하지 않는 한, 하한의 단위의 1/10까지 또한 구체적으로 개시되는 것으로 인지된다. 표시된 범위의 임의의 표시된 값 또는 개재된 값과 그 표시된 범위의 임의의 다른 표시된 또는 개재된 값 사이의 각각의 더 작은 범위도 발명에 포함된다. 이들 작은 범위의 상한 및 하한은 독립적으로 범위에 포함되거나 배제될 수 있고, 작은 범위에 상한과 하한 중 어느 하나가 포함되거나, 둘 다 포함되지 않거나 또는 둘 다 포함되는 경우에 각각의 범위는 또한, 표시된 범위의 임의의 특정하게 배제된 한계를 조건으로, 발명 내에 포함된다. 표시된 범위가 상한과 하한 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 경우에, 그렇게 포함된 한계들 중 하나 또는 둘 다를 배제하는 범위가 또한 발명에 포함된다.

[0102] 다르게 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술적이고 과학적인 용어들은 본 발명이 속하는 기술분야의 통상적인 지식을 가진 자에 의해 통상적으로 인지되는 것과 동일한 의미를 가진다. 비록 본원에 기술된 것들과 유사하거나 동등한 임의의 방법 및 물질이 본 발명의 실시 또는 실험에 사용될 수 있긴 하지만, 일부 가능하고 바람직한 방법 및 물질이 이제 기술된다. 본원에서 언급된 모든 간행물은 인용된 그 간행물과 관련된 방법 및/ 또는 물질을 개시 및 기술하기 위하여 참조로 본원에 포함된다. 본 개시는 모순이 있는 정도로까지 포함된 간행물의 임의의 개시내용을 대체하는 것으로 인지된다.

[0103] 본원에서 및 첨부된 청구범위에서 사용되는 것과 같이, 단일한 형태를 나타내는 용어들은 맥락이 분명하게 다른 것을 나타내지 않는 한, 복수의 대상물을 포함하는 것이 주지되어야 한다. 그러므로, 예를 들어, "화합물"에 대한 언급은 복수의 그런 화합물을 포함하고, "방법"에 대한 언급은 당업자들에게 알려져 있는 둘 이상의 방법 및 그것의 동등물을 포함하는 식이다.

[0104] 본원에서 논의된 간행물들은 본 출원의 출원일 전에 공개를 위해서만 제공된다. 본원에는 본 발명이 선행 발명에 의하여 그러한 간행물을 선행하는 것으로 인정되지 않는다는 것을 인정하는 것으로서 해석될 만한 것이 없다. 추가로, 제공된 간행일은 독립적으로 확인될 필요가 있을 수 있는 실제 간행일과 다를 수 있다.

#### 개관

[0106] 발명 뒤에 숨어있는 기본적 개념은 특정 약물들의 조합을 사용하는 치료용 제제 및 치료 방법을 제공하는 것으로, 공지의 장점을 가진 제 1 약물은 부작용을 가진 대사물질로 대사되고, 제 1 약물은 제 1 약물의 부작용을

가진 대사물질로의 대사를 억제하는 제 2 약물과 함께 투여된다.

[0107] 발명은 부작용을 가진 대사물질을 가진 특정 제 1 약물이 특정 제 2 약물과 병용투여될 때, 독성 대사물질에 대한 환자 노출이 감소되는 한편 제 1 약물에 대한 노출은 치료적 수준 내에서 유지되는 놀라운 발견을 기반으로 한다. 한 예시적인 조합으로, 제 1 약물은 펜플루라민 활성체이고, 제 2 약물은 카나비다이올이다. 펜플루라민이 카나비다이올과 조합하여 투여될 때, 노르펜플루라민의 형성을 하향 조절되고, 펜플루라민의 혈장내 농도는 치료 수준 내에서 유지된다. 펜플루라민 및 카나비다이올을 포함하는 다중약물 조합에 더불어, 다른 구체예들이 고려되고 본원에서 개시된다.

[0108] 약물 조합의 전체적인 목적은 제 1 약물을 사용하는 다양한 상이한 질환 및 질병에 대해 환자들을 치료하는 한편 제 1 약물의 대사물질의 유해한 부작용을 피하는 것을 가능하게 만드는 것이다. 추가의 목적은 제 2 약물이 제 1 약물의 치료 효능을 향상시키는 조합 치료법을 제공하는 것이다. 추가의 목적은 제 2 약물이 제 1 약물에 의해 제공된 치료 효과에 더불어 치료 이익을 제공하는 조합 치료법을 제공하는 것이다.

[0109] 본 발명에 의해 제공되고 본원에 개시된 방법 및 다중약물 조합은, 그것들이 제 1 약물만을 사용하는 방법 및 조성물에 비교하여 개선된 환자 안전성이란 장점을 제공한다는 점에서, 선행 기술을 뛰어넘는 개선을 제시한다. 추가로, 본 발명에 의해 제공된 방법 및 조성물의 특정 구체예들은 단일치료법으로서 투여될 때 제 1 약물의 보다 많은 양에 의해 제공된 효능과 동등한 효능을 유지하면서 제 1 약물의 감소된 투약을 허용한다. 추가로, 본 발명에 의해 제공된 방법 및 조합의 특정 구체예들은 단일치료법으로서 투여될 때 제 1 약물의 더 적은 용량과 관련된 안전성 위험을 증가시키지 않으면서 제 1 약물의 증가된 투약을 허용한다. 추가로, 본 발명에 의해 제공된 방법 및 조성물의 특정 구체예들은 제 1 약물만을 사용하는 방법 및 조성물에 비해 개선된 효능을 보여준다. 마지막으로, 본 발명에 의해 제공된 방법 및 조성물의 특정 구체예들은 제 1 약물의 치료 효과 외에도 치료 효과들을 제공한다.

#### 다중약물 조합

[0111] 본 개시에 의해 제공된 발명의 측면들은 공지된 치료 이익을 가지며 부작용을 가지는 대사물질로 대사되는 제 1 약물이 대사물질의 형성을 억제하는 제 2 약물과 함께 투여되는 다중약물 조합을 포함한다.

[0112] 본 발명의 다중약물 조합에 유용한 치료제로는 한정하는 것은 아니지만, 펜플루라민 및 그것의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한, 펜플루라민 활성체를 포함한다. 한정하는 것은 아니지만, 펜플루라민 구조적 유사체를 포함한, 다른 치료제도 고려된다.

[0113] 상기에서 논의된 것과 같이, 및 이론에 의해 구속되지 않으면서, 펜플루라민은 한정하는 것은 아니지만 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, 및 CYP3A4를 포함한, 시토크롬 P450 효소들에 의해, 노르펜플루라민으로 대사된다. 상기에서 논의된 것과 같이, 및 이론에 의해 구속되지 않으면서, 노르펜플루라민은 5HT2B 작용물질이고 약물과 관련된 불리한 심장 및 폐 영향의 원인일 가능성이 있다. 이런 영향은 펜플루라민을, 펜플루라민의 노르펜플루라민으로의 대사를 억제하고, 노르펜플루라민의 생성을 하향 조절하는 선택된 제 2 약물과 조합하여 투여함으로써 감소되거나 제거될 수 있다. 최종 결과는 펜플루라민:노르펜플루라민 AUC<sub>0-72</sub> 값의 비율을, 펜플루라민을 치료 수준 내에서 유지하는 한편 노르펜플루라민에 대한 환자 노출을 유의미하게 감소시키는 방식으로 증가시키는 것이다. 그런 화합물들의 전체 정화에서 특정 효소들의 기여도가 도 7A 및 7B에 제시된다.

[0114] 그러므로, 개시의 한 측면으로 펜플루라민이, 하나 이상의 CYP450 효소에 의해 펜플루라민의 노르펜플루라민으로의 대사를 억제하는 제 2 약물과 병용투여되는 다중약물 조합이 제공된다. 다양한 구체예에서, 제 2 약물은 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, 및 CYP3A4 중 하나 이상의 억제제이다. 다양한 구체예에서, 제 2 약물은 CYP1A2의 억제제이다. 다양한 구체예에서, 제 2 약물은 CYP2B6의 억제제이다. 다양한 구체예에서, 제 2 약물은 CYP2C9의 억제제이다. 다양한 구체예에서, 제 2 약물은 CYP2C19의 억제제이다. 다양한 구체예에서, 제 2 약물은 CYP2D6의 억제제이다. 다양한 구체예에서, 제 2 약물은 CYP3A4의 억제제이다.

[0115] 광범위한 항간질 약물은 대사 경로의 억제제 및 인ду서이다. 선택된 작용제들의 효과는 도 7C 내지 7F에 제시된다. 스티리펜톨 및 클로바잠이 드라베 증후군을 치료하기 위해 가장 흔히 사용되는 항간질 약물 중에 있다. 스티리펜톨은 CYP1A2, 및 CYP3A4를 강력하게 억제하고, 덜 강력하긴 하지만 CYP2C9 및 CYP2C19를 또한 억제한다. European Medicines Agency European public assessment report review of Stiripentol (first published July 1, 2009) Tran et al., Clin Pharmacol Ther. 1997 Nov;62(5):490-504, 및 Moreland et al., Drug Metab Dispos. 1986 Nov-Dec;14(6):654-62를 기반으로, 도 7C 참조. 클로바잠은 CYP3A4의 약한 인ду서이다. 경구 사용을 위한 Onfi (클로바잠) 정제에 대한 FDA 승인 라벨링 텍스트 (2011. 10. 21) 참조. 추가로, 클로바잠이

CYP2D6을 강력하게 억제한다는 증거가 있다. 도 7D 참조.

- [0116] 실시예 1은 펜플루라민과 항-간질 약물인 스티리펜톨, 클로바зам, 및 발프로에이트 사이의 약물-약물 상호작용이 건강한 지원자에서 연구된 임상 실험을 기술한다. 그 결과는 펜플루라민과 이를 3가지 약물과의 병용투여가 노르펜플루라민에 대한 환자 노출을 거의 30% 감소시킨 한편, 펜플루라민 노출을 1.67의 인자만큼 증가시켰음을 보여준다. 도 2 참조. 이러한 결과들은 노르펜플루라민에 대한 환자 노출이 펜플루라민과 대사 억제제와의 병용투여에 의해 유의미하게 감소될 수 있는 한편 펜플루라민은 정상 범위 내에서 유지되는 것을 입증한다.
- [0117] 그러므로, 본 개시는 펜플루라민이 스티리펜톨, 클로바зам 및 발프로에이트와 함께 투여되는 다중약물 조합을 제공한다.
- [0118] 실시예 2는 펜플루라민과 스티리펜톨, 클로바зам과 발프로에이트 사이의 약물-약물 상호작용을 정량화하기 위한 생리학-기반 약물동역학 ("PBPK") 모델의 개발 및 정성화를 기술한다. 도 3 및 4 참조. 모델 시뮬레이션으로부터의 결과는 스티리펜톨 단독과, 클로바зам 단독과, 및 스티리펜톨 및 클로바зам 두 가지와 함께 펜플루라민의 병용투여가 노르펜플루라민에 대한 환자 노출을 상당히 감소시키는 것을 보여준다. 도 6 참조.
- [0119] 그러므로, 본 개시는 펜플루라민이 스티리펜톨, 클로바зам, 및 스티리펜톨과 클로바зам의 조합으로부터 선택된 제 2 약물과 함께 투여되는 다중약물 조합을 제공한다. 한 예시적인 구체예에서, 다중약물 조합은 스티리펜톨과 병용투여된 펜플루라민을 포함한다. 한 예시적인 구체예에서, 다중약물 조합은 클로바зам과 병용투여된 펜플루라민을 포함한다. 한 예시적인 구체예에서, 다중약물 조합은 스티리펜톨 및 클로바зам과 병용투여된 펜플루라민을 포함한다.
- [0120] 최근에, 카나비다이올이 여러 CYP450 효소에 억제 효과를 발휘하는 것으로 밝혀졌다. 그것은 CYP1A2 (시간-의존적 효과), CYP2B6, 및 CYP3A4의 강력한 억제제이고, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, 및 CYP2D6에 대해서도 억제 효과를 나타낸다. 도 7F 참조.
- [0121] 실시예 3은 펜플루라민과 카나비다이올 단독 또는 다른 약물과의 조합과의 병용투여가 이런 약물들이 병용투여된 환자들에서 펜플루라민 및 노르펜플루라민 노출에 미치는 영향을 시뮬레이션하는 용량을 증명하기 위하여 실시예 2에서 기술된 PBPK 모델의 개량을 상세하게 설명한다. 모델은 모델에 의해 예상된 펜플루라민 및 노르펜플루라민 노출의 변화를 건강한 지원자에서 관찰된 변화와 비교함으로써 정성화된다.
- [0122] 그러므로, 본 개시는 펜플루라민인 제 1 약물이, 카나비다이올인 제 2 약물과 병용투여되는 다중약물 조합을 제공한다.
- [0123] 본원에 개시된 다중약물 조합은 추가로 제 1 및 제 2 약물에 더불어 하나 이상의 추가 약물을 포함할 수 있다. 제 3 또는 그 이상의 약물은 제 2 약물과 동일하거나 상이한 대사 효소 또는 경로에 의하여, 또는 예컨대 제 1 약물의 효능을 향상시키거나 또는 추가적인 치료 이익을 제공함으로써 추가로 치료 이익을 제공하는 작용제, 또는 둘 다 대사 억제제이고 추가로 치료 이익을 제공하는 작용제에 의하여, 제 1 약물 (치료제)로부터의 유해 대사물질의 형성을 추가로 억제하는 대사 억제제일 수 있다. 이런 관점에서 관심의 약물은, 한정하는 것은 아니지만, 아세타졸아미드, 바르벡사클론, 베클라미드, 브리바르아세탐, 부프로프리온, 시나칼렛, 클로바зам, 클로나제팜, 클로르아제페이트, 디아제팜, 다이발로프렉스, 에슬리카르바제핀 아세테이트, 에타다이온, 에토토인, 펠바메이트, 가바펜틴, 라코사미드, 로르아제팜, 메페니토인, 메타졸아미드, 메트석시미드, 메틸페노바르비톨, 미다졸람, 니메타제팜, 니트라제팜, 옥스카르바제핀, 파라메타다이온, 페람파넬, 페라세탐, 페나세미드, 페네투리드, 펜석시미드, 폐니토인, 브롬화 칼륨, 프레가발린, 프리미돈, 레티가빈, 러핀아미드, 셀렉트라세탐, 발프로산 나트륨, 스티리펜톨, 설티아메, 템아제팜, 티아가빈, 토피라메이트, 트라이메타다이온, 발녹타미드, 발프로미드, 비가바트린, 조니사미드, 및 그것들의 제약학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0124] **방법**
- [0125] 본 개시는 공지의 이익을 가진 제 1 약물이 부작용을 가진 대사물질로 대사되고, 여기서 제 1 약물은 대사물질의 형성을 억제하는 제 2 약물과 함께 투여되는 방법을 제공한다. 발명을 실시하는 데 유용한 약물들의 예는 상기에서 기술되었다.
- [0126] 한 측면으로, 본 개시는 예컨대 펜플루라민 활성제에 의해 치료될 수 있는 (본원에서 더 상세하게 기술되는 바와 같이) 질환 또는 질병에 걸린 숙주의 치료를 위해, 그것을 필요로 하는 대상체에게 펜플루라민 활성제를 투여하는 방법을 제공한다. 본 방법의 추가의 측면은 펜플루라민 활성제가 노르펜플루라민의 형성을 억제하는 제 2 약물과 조합되어 대상체에게 투여되는 것이다.

- [0127] 한 측면으로, 본원에 제공된 다중약물 조합은 질환 또는 장애에 걸린 또는 질환 또는 장애로 진단받았던 환자, 또는 치료를 필요로 하는 사람들의 증상을 겪는 환자, 예컨대 한정하는 것은 아니지만 드라베 증후군, 레녹스-가스토 증후군, 두즈 증후군, 및 웨스트 증후군을 포함한 소아 간질 뇌병증으로 진단받은 환자, 또는 소아 난치성 간질을 겪고 있는 환자, 또는 간질의 예상치 못한 갑작스러운 사망 (Sudden Unexpected Death in Epilepsy, SUDEP)에 취약한 환자, 또는 알츠하이머병, 및 비만으로 진단받은 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 한 측면으로, 본원에 제공된 다중약물 조합은 그러한 질환 또는 장애와 관련된 증상의 빈도 및/또는 중증도를 치료, 감소, 또는 개선하기 위하여 사용될 수 있다.
- [0128] "~과 조합되어" 또는 "~과 함께"는 소정의 대사 효소 억제제가 펜플루라민 활성제와, 동시에 내지 약 1시간 이상, 예컨대, 약 2시간 이상, 약 3시간 이상, 약 4시간 이상, 약 5시간 이상, 약 6시간 이상, 약 7시간 이상, 약 8시간 이상, 약 9시간 이상, 약 10시간 이상, 약 11시간 이상, or 약 12시간 이상, 약 13시간 이상, 약 14시간 이상, 약 15시간, 약 16시간 이상, 약 17시간 이상, 약 18시간 이상, 약 19시간 이상, 약 20시간 이상, 약 21시간 이상, 약 22시간 이상, 약 23시간 이상, 약 또는 24시간 이상 전에 또는 후에 어느 곳에든지 투여되는 것을 의미한다. 즉, 말하자면, 특정 구체예에서, 펜플루라민 활성제 및 대사 효소 억제제는 순차적으로, 예컨대 펜플루라민 활성제가 대사 효소 억제제 전에 또는 후에 투여된다. 다른 구체예에서, 펜플루라민 활성제 및 대사 효소 억제제는 동시에, 예컨대 펜플루라민 활성제 및 대사 효소 억제제가 동시에 두 개의 별도의 제제로서, 또는 대상체에게 투여되는 단일 조성물로 조합되어 투여된다. 펜플루라민 활성제 및 대사 효소 억제제가 상기에서 예시된 것과 같이, 순차적으로 투여되는지 또는 동시에 투여되는지, 또는 그것들의 임의의 효과적인 변용과 관계 없이, 작용제들은 본 발명의 목적에 대해 함께 또는 조합되어 투여될 수 있는 것으로 여겨진다. 두 작용제의 투여 경로는 다를 수 있는데, 대표적인 투여 경로는 하기에서 보다 상세하게 기술된다.
- [0129] 발명의 구체예들에서, 대사 효소 억제제의 임의의 대사 효소 억제 용량이 사용될 수 있다. 특정 대사 억제제에 대한 투여량은 일반적으로 특정 범위 내에 있지만, 한정되는 것은 아니지만, 환자의 연령, 체중, CYP2C19 대사 활성, 및 간 손상의 존재 및 정도를 포함하는 인자들에 따라 달라질 것이다. 그러한 용량은 바람직하지 못한 부작용을 유발하는 대사 효소 억제제의 일일 용량 미만이다.
- [0130] 그러므로, 카나비다이올의 경우, 약 0.5 mg/kg/일 내지 약 25 mg/kg/일, 예컨대 약 0.5 mg/kg/일, 약 0.6 mg/kg/일, 약 0.7 mg/kg/일, 약 0.75 mg/kg/일, 약 0.8 mg/kg/일, 약 0.9 mg/kg/일, 약 1 mg/kg/일, 약 2 mg/kg/일, 약 3 mg/kg/일, 약 4 mg/kg/일, 약 5 mg/kg/일, 약 6 mg/kg/일, 약 7 mg/kg/일, 약 8 mg/kg/일, 약 9 mg/kg/일, 약 10 mg/kg/일, 약 11 mg/kg/일, 약 12 mg/kg/일, 약 13 mg/kg/일, 약 14 mg/kg/일, 약 15 mg/kg/일, 약 16 mg/kg/일, 약 17 mg/kg/일, 약 18 mg/kg/일, 약 19 mg/kg/일, 약 20 mg/kg/일, 약 21 mg/kg/일, 약 22 mg/kg/일, 약 23 mg/kg/일, 약 24 mg/kg/일, 내지 약 25 mg/kg/일 미만의 용량이 사용될 수 있다.
- [0131] 클로바зам의 경우, 투약은 출발 투여량, 용량 적정, 및 환자의 체중, 내성, 및 반응에 좌우되는 최대 투여량을 포함하여 FDA 가이드라인을 따른다. 그러므로, 클로바зам의 경우, 약 5 mg/일 내지 약 40 mg/일, 예컨대 약 5 mg/일, 약 7.5 mg/일, 약 10 mg/일, 약 12.5 mg/일, 약 15 mg/일, 약 17.5 mg/일, 약 20 mg/일, 약 22.5 mg/일, 약 25 mg/일, 약 27.5 mg/일, 약 30 mg/일, 약 32.5 mg/일, 약 35 mg/일, 약 37.5 mg/일, 내지 약 40 mg/일의 용량이 사용될 수 있다.
- [0132] 스티리펜톨의 경우, 투약은 출발 투여량, 용량 적정, 및 환자의 체중, 내성, 및 반응에 좌우되는 최대 투여량을 포함하여 FDA 가이드라인을 따른다. 그러므로, 스티리펜톨의 경우, 약 20 mg/kg/일 내지 약 50 mg/kg/일, 예컨대 약 20 mg/kg/일, 21 mg/kg/일, 약 22 mg/kg/일, 약 23 mg/kg/일, 약 24 mg/kg/일, 약 25 mg/kg/일, 약 26 mg/kg/일, 약 27 mg/kg/일, 약 28 mg/kg/일, 약 29 mg/kg/일, 약 30 mg/kg/일, 약 31 mg/kg/일, 약 32 mg/kg/일, 약 33 mg/kg/일, 약 34 mg/kg/일, 약 35 mg/kg/일, 약 36 mg/kg/일, 약 37 mg/kg/일, 약 38 mg/kg/일, 약 39 mg/kg/일, 약 40 mg/kg/일, 약 41 mg/kg/일, 약 42 mg/kg/일, 약 43 mg/kg/일, 약 44 mg/kg/일, 약 45 mg/kg/일, 약 46 mg/kg/일, 약 47 mg/kg/일, 약 48 mg/kg/일, 약 49 mg/kg/일, 내지 약 50 mg/kg/일의 용량이 사용될 수 있다.
- [0133] 상기에서 나타낸 것과 같이, 대사 효소 억제제의 투약량은 환자의 체중을 기반으로 하거나 억제제에 따라 달라질 양으로 존재할 수 있는데, 예를 들어  $\mu$ g/일, mg/일 또는 g/일로 표시되거나 또는 보다 빈번하게 또는 덜 빈번하게 투여되는 용량으로서 표시될 수 있다. 일반적으로, 펜플루라민 활성제의 대사를 억제하는 데 있어 효과적인 가장 적은 양이 환자에게 사용되어야 한다.
- [0134] 일반적으로, 공지의 억제제들은 권장 투약량이 있다. 그런 권장 투약량은 의사용 탁상 편람 (Physician's Desk Reference, PDR)의 최신 버전에 또는 <http://emedicine.medscape.com/>에 제공되며, 둘 다 본원에 구체적으로

임의의 억제제와 관련하여 및 보다 구체적으로 그런 억제제 약물에 대해 권장된 투약량과 관련하여 참조로 포함된다.

[0135] 본 발명과 관련하여, 억제제는 권장 투약량으로 사용될 수 있거나 또는 권장 투약량의 약 1/100 내지 약 100배, 또는 약 1/10 내지 약 10배, 또는 약 1/5 내지 약 5배, 또는 약 1/2 내지 약 2배의 범위로, 또는 이런 범위들 사이에서 임의로 1/10 증분의 양으로 사용될 수 있다. 펜플루라민 투여량은 일부 경우에는 그것과 함께 투여되는 병용 치료제의 투여량과 비교하여 결정될 수 있어서, 환자의 펜플루라민에 대한 노출은 치료 범위 내에서 유지되는 한편, 병용 치료제의 투여량은 권장 수준을 초과하지 않거나 및/또는 병용 치료제와 관련된 것으로 알려져 있는 원치 않는 부작용을 최소화하거나 방비할 수 있다. 예를 들어, 펜플루라민 투여량은 펜플루라민 대 병용 치료제의 몰비 또는 중량비를 기반으로 계산될 수 있다. 펜플루라민 투여량은 펜플루라민이 병용 치료제와 함께 투여될 때 치료 수준내에서 환자 노출을 제공하는 최저량에 따라 설정될 수 있다. 펜플루라민 투여량은 FDA에 의해 설정되거나 환자가 하나 이상의 심각한 부작용을 겪게 될 위험의 증가를 초래하는 한계를 초과하지 않는 노르펜플루라민에 대한 환자 노출을 제공하는 최고 투여량에 따라 설정될 수 있다.

[0136] 본 발명과 관련하여, 펜플루라민은 병용 치료제의 부재시에 투여된 펜플루라민에 대해 권장된 투여량으로 사용될 수 있거나, 또는 권장 투약량의 약 1/100 내지 약 100배, 또는 약 10 내지 약 100배, 또는 약 1/10 내지 약 10배, 또는 약 1/5 내지 약 5배, 또는 약 1/2 내지 약 2배의 범위에서, 또는 이런 범위들 사이에 임의로 1/10 증분의 양으로 사용될 수 있다.

[0137] 상이하게 및 보다 구체적으로 진술하자면, 펜플루라민은 환자의 치료에 사용될 수 있다. 예를 들어, 펜플루라민은 드라베 증후군, 레녹스-가스토 증후군, 두즈 증후군 또는 기타 난치성 간질과 같은 간질 형태를 가진 환자의 치료에 사용될 수 있고 또한 식욕 억제에도 사용될 수 있다. 그러나, 펜플루라민이 사용되는 경우의 모든 맥락에서, 그것은 카나비다이올과 같은 효소 억제제와 조합되어 사용될 수 있고, 그로써 치료적으로 유효한 결과를 얻고, 중요하게는 펜플루라민으로부터의 유해한 부작용을 감소시키기 위하여 필요한 펜플루라민의 용량을 감소시킬 수 있다.

[0138] 펜플루라민의 치료적 유효량은 카나비다이올과 조합될 때 감소된다. 원하는 치료 효과를 얻기 위하여 필요한 전체 치료 용량의 양의 감소는 대략 40% ± 5%일 것으로 기대된다. 그러나, 감소율은 펜플루라민이 카나비다이올과 조합될 때 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 그 이상일 수 있다 (각각 ± 5%).

[0139] 펜플루라민 및 카나비다이올의 조합으로 환자들을 치료한다는 이런 발견은 펜플루라민의 용량을 극적으로 감소시키는 것을 가능하게 만들고, 그로써 부작용 없이 보다 광범위한 적응증에 대해 펜플루라민으로 광범위한 환자를 치료하는 것을 가능하게 만든다. 이런 특정 조합으로, 카나비다이올의 포함은 환자가 노출하게 되는 노르펜플루라민 (펜플루라민의 대사물질임)의 양을 감소시키는 것을 가능하게 만들고, 그로써 부작용을 줄인다.

#### 제약학적 조제물

[0141] 또한 제약학적 조제물이 제공된다. 본원에서 사용되는 제약학적 조제물은 제약학적으로 허용되는 비히클에 존재하는 하나 이상의 화합물을 (단독으로 또는 하나 이상의 추가 활성제의 존재하에) 포함하는 조성물을 의미한다. 용어 "제약학적으로 허용되는"은 미연방정부 또는 주정부의 규제 기관에 의해 승인된 것 또는 미국 약전 또는 인간과 같은 포유류에서 사용하기 위한 기타 일반적으로 인지된 약전에 열거된 것을 의미한다. 용어 "비히클"은 발명의 화합물이 포유류에게 투여하기 위해 함께 제제화되는 희석제, 보조제, 부형제, 또는 담체를 나타낸다.

[0142] 부형제의 선택은 부분적으로는 활성 성분에 의해서, 뿐만 아니라 조성물을 투여하기 위해 사용된 특별한 방법에 의해 결정될 것이다. 따라서, 본 발명의 제약학적 조성물의 적합한 제제는 광범위하게 있다.

[0143] 한 측면으로, 본 개시는 활성제가 펜플루라민 활성제, 즉 펜플루라민 또는 그것의 제약학적으로 허용되는 염인 제약학적 조제물을 제공한다. 본 발명의 방법에 사용된 펜플루라민 활성제의 투여 형태는 펜플루라민 활성제를 하나 이상의 제약학적으로 허용되는 희석제, 담체, 보조제, 등과 제약학적 제제의 기술분야의 당업자들에게 알려져 있는 방식으로 조합함으로써 제조될 수 있다. 본 발명의 방법에 사용된 대사 효소 억제제의 투여 형태는 효소 억제제를 하나 이상의 제약학적으로 허용되는 희석제, 담체, 보조제, 등과 제약학적 제제의 기술분야의 당업자들에게 알려져 있는 방식으로 조합함으로써 제조될 수 있다. 일부 경우에, 펜플루라민 활성제의 투여 형태 및 대사 효소 억제제의 투여 형태는 단일 조성물로 조합된다.

[0144] 예를 들면, 펜플루라민 활성제 및/또는 대사 효소 억제제는 종래의 제약학적으로 허용되는 담체 및 부형제 (즉 비히클)와 혼합될 수 있고 수용액, 오일, 오일- 또는 액체-기반 에멀션, 정제, 캡슐, 엘리시르, 혼탁액, 시럽, 웨이퍼, 스프링클, 등의 형태로 사용될 수 있다. 그러한 제약학적 조성물은, 특정 구체예에서, 약 0.1 중량% 내

지 약 90 중량%의 펜플루라민 활성제 및/또는 대사 효소 억제제, 보다 일반적으로는 약 1 중량% 내지 약 30 중량%의 펜플루라민 활성제 및/또는 대사 효소 억제제를 함유한다. 제약학적 조성물은 펜플루라민 활성제 또는 펜플루라민 작용제와 병용투여되는 약물에 적절한 흔한 담체 및 부형제, 이를테면 수용성 약물과 함께 사용하기에 적합한 담체들, 예컨대 옥수수 전분 또는 젤라틴, 락토오스, 텍스트로오스, 수크로오스, 미정질 셀룰로오스, 카올린, 만니톨, 인산 이칼슘, 염화 나트륨, 및 알긴산, 및 물에 잘 섞이지 않거나 혼합될 수 없는 약물과 함께 사용하기에 적합한 담체, 및 부형제, 예컨대 유기 용매, 중합체, 및 기타를 함유할 수 있다. 본 발명의 제제에 흔히 사용되는 붕해제로는 크로스카르멜로오스, 미정질 셀룰로오스, 옥수수 전분, 글리콜산 전분 나트륨 및 알긴산을 포함한다.

[0145] 본원에 개시된 다중약물 조합의 특정 제제는 액체 형태로 있다. 액체는 용액, 에멀션, 콜로이드, 또는 혼탁액, 예컨대 경구용 용액, 에멀션, 또는 시럽일 수 있다. 예시적인 구체예에서, 경구용 용액, 에멀션, 콜로이드, 또는 시럽은 용액의 주어진 부피로 얻어질 밀리그램 양과 관련하여 눈금이 새겨진 피펫이 달린 병(bottle)에 포함된다. 액체 투여 형태는 유아에 대해 용액을 조정하는 것을 가능하게 만들어서 신체 어느 곳이나 0.1 mL 내지 50 mL이 10 밀리리터씩 충분되는 임의의 양으로 투여될 수 있고 따라서 0.1, 0.2, 0.3, 0.4 mL 등으로 투여될 수 있게 한다.

[0146] 액체 조성물은 일반적으로 적합한 액체 담체(들), 예를 들어 에탄올, 글리세린, 소르비톨, 비수성 용매, 예컨대 폴리에틸렌 글리콜, 오일 또는 물 중에, 혼탁제, 보존제, 계면활성제, 습윤제, 풍미 또는 착색제와 함께 펜플루라민 활성제 및/또는 대사 효소 억제제 또는 제약학적으로 허용되는 염의 혼탁액, 혼탁액 또는 용액으로 구성될 것이다. 대안적으로, 액체 제제는 재구성이 가능한 분말로부터 제조될 수 있다.

[0147] 발명의 특정 제제는 고체 형태로 있다.

[0148] 발명의 특정 제제는 경피 패치의 형태로 있다.

#### 실시예

[0150] 다음의 실시예는 본 발명을 제조하고 사용하는 방법의 완전한 개시 및 설명을 당업자들에게 제공하기 위하여 제시되며, 본 발명자들이 그들의 발명으로서 간주하는 발명의 범주를 제한하려고 의도한 것이 아니고, 또한 하기의 실험만이 전부이거나 수행된 유일한 실험인 것을 나타내려는 의도도 아니다. 사용된 숫자 (예컨대 양, 온도, 등)와 관련하여 정확성을 보장하려는 노력이 기울어졌지만, 일부 실험 오차 및 편차가 있을 것이다. 다르게 표시되지 않는 한, 부는 중량부이고, 분자량은 중량 평균 분자량이며, 온도는 섭씨 온도이고, 압력은 대기압이나 거의 대기압이다.

#### 실시예 1

[0152] **약물-약물 상호작용 연구:** 펜플루라민과 스티리펜톨, 클로바зам 및 발프로에이트와의 병용투여가 펜플루라민 및 노르펜플루라민의 혈장 수준에 미치는 영향

[0153] 펜플루라민 대사 및 그 결과로 펜플루라민의 혈장 수준 및 그것의 대사물질인 노르펜플루라민에 미치는 3-약물 처방의 병용투여의 영향을 건강한 지원자를 이용한 임상 실험으로 평가하였다. 임상적인 결과를 하기에 나타낸다.

#### A. 실험 목적 및 설계

[0155] 펜플루라민과 스티리펜톨, 클로바зам, 및 발프로에이트로 구성되는 3-약물 카테일과의 병용투여의 영향을 조사하기 위하여 무작위의, 오픈-라벨, 단일 용량, 3-방향 교차 연구를 설계하였다. 각각의 환자를 순차적으로 3개의 치료 처방으로 치료하였는데, 각각 무작위로 배정된 6개의 상이한 치료 순서에 따라 개별적으로 투여하였다.

작용제	용량	처방 A	처방 B (스티리펜톨 처방)	처방 C
펜플루라민	0.8 mg/kg	X	X	
스티리펜톨	3,500 mg		X	X
클로바зам	20 mg		X	X
발프로에이트	25 mg/kg (≤1,500 mg)		X	X

[0156]

치료 순서	주기 1	주기 2	주기 3
1	A	B	C
2	B	C	A
3	C	A	B
4	C	B	A
5	A	C	B
6	B	A	C

[0157]

## B. 대상체의 선택

[0159]

대상체들은 기존의 지원자 모임으로부터 또는 직접적인 광고를 통해, 충원하였다. 투약 전 3개월 이내에 연구에 참여했던 것으로 예상되는 사람들은 잠재적 참여자 모임으로부터 배제시켰다. 이전 12개월 동안의 전체 병력을 각 대상체의 일차 진료 의사로부터 얻었고 평가하였다. 그런 후 환자들을 아래에 제시한 포함 및 배제 기준에 따라 평가하였다. 연구 참여자로서 선택된 사람들은 그런 기준 준수를 재평가하고 확인하기 위하여 참여 전에 선별 방문을 실시하였다.

[0160]

### 1. 포함 기준

[0161]

1. 건강한 남성.

[0162]

2. 비임신, 비수유의 건강한 여성.

[0163]

3. 18세부터 50세까지의 연령.

[0164]

4. 선별시 19.0 내지 31.0 kg/mg<sup>2</sup>의 범위 내의 (양쪽 핍 포함) 체질량 지수를 갖거나, 또는 상기 범위 밖에 있다면, 조사자에 의해 임상적으로 유의미하지 않은 것으로 간주한다.

[0165]

5. 조사자의 소견에, 연구에 참여하지 못할 수 있을 정도의 임상적으로 유의미한 질병, 예컨대 유의미한 신장내분비, 심장, 정신과적, 위장, 폐 또는 대사상의 장애가 없이, 의학적으로 건강하다. 대상체는 간 기능장애가 없어야 한다.

[0166]

6. 조사자의 소견에, 정상 범위를 벗어난 간 기능 테스트를 포함하여, 연구에 참여하지 못할 수 있을 정도의 임상 실험실 프로파일의 임상적으로 유의미한 이상이 없다.

[0167]

7. 적어도 3개월 동안 흡연하지 않았고 (전자 담배 및 니코틴 대체 제품을 포함함) 선별 및 승인시에 호기증 일산화탄소 테스트에서 테스트 음성 (<10 ppm)이어야 한다.

[0168]

8. 적당한 피임 방법을 사용할 것에 동의하여야 한다.

[0169]

9. 출산 가능성이 없는 여성 대상체는 수술 (예컨대 대상체 병력에 의해 측정된 바, 난관 폐쇄, 자궁 절제술, 양쪽 난관절제술)로 인해 불임이거나 선천적으로 불임이거나, 또는 폐경 후 적어도 2년이 지나야 한다. 출산 가능성이 있는 여성은 적절한 피임을 해야 한다.

[0170]

10. 모든 연구 평가를 완료하는 것을 허용하기 위해 충분히 영어를 말하고, 읽고, 이해할 수 있다.

[0171]

11. 대상체는 자발적으로 사전 동의서를 제공해야 한다.

[0172]

12. 조사자의 소견에, 대상체는 연구 과정을 완수할 수 있어야 한다.

[0173]

13. 연구의 요구조건 및 제한사항에 기꺼이 순응해야 한다.

[0174]

상기 목록으로부터 포함 기준 2 및 7은 승인/투약 전에 재평가된다.

[0175]

### 2. 배제 기준

[0176]

1. 임산부이거나 수유중인 여성.

[0177]

2. 임신한 파트너가 있는 남성 대상체.

[0178]

3. 혈압 (BP)이 제어되지 않은 적이 있는, 즉 선별 또는 승인시에, 심장 수축기 BP가 160 mmHg보다 높거나 90 mmHg 미만인, 및/또는 심장 이완기 BP가 100 mmHg보다 높거나 40 mmHg 미만인 대상체.

[0179]

4. 실내 공기에서 92%보다 큰 산소 포화도를 가진 사람.

[0180] 5. 펜플루라민, 스티리펜톨, 클로바잠 또는 발프로산에 대해 과민성 또는 특이체질 반응을 나타낸 사람.

### C. 평가

[0182] 연구 과정의 개관은 도 1에 나타낸 실험 흐름도 표에 제시한다.

### D. 결과

[0184] 약물-약물 (DDI) 연구의 잠정적 결과는 도 2에 나타낸다. AUC<sub>0-72</sub> 값을 펜플루라민의 혈장 수준 및 노르펜플루라민 수준을 기반으로 계산하였다. 노출 영향을 조합 치료를 받은 환자들에 대해 측정한 AUC<sub>0-72</sub> 값 대 펜플루라민을 단독으로 받은 환자들에 대해 측정한 AUC<sub>0-72</sub> 값의 비율로서 표시한다. 이 결과들은 펜플루라민이 스티리펜톨, 클로바잠, 및 발프로산의 조합과 병용투여될 때 펜플루라민에 대한 환자 노출이 1.66의 인자만큼 증가하고 노르펜플루라민 노출이 0.59의 인자만큼 감소함을 보여준다.

## 실시예 2

### 약물-약물 상호작용을 예상하기 위한 생리학-기반 약물동역학 ("PBPK") 모델의 개발 및 자격취득

[0187] 잠재적인 약물-약물 상호작용 (DDI)을 정량화하고 펜플루라민 (FEN)의 임상 실험을 위한 용량 정당화를 가능하게 할 수 있는 생리학-기반 동물역학 (PBPK) 모델을 개발하고, 자격을 취득한 후, 하나 이상의 항-간질 약물 (AED), 특히 스티리펜톨 (STP), 발프로산 (VPA) 및 클로바잠 (CLB)의 병용투여의 영향을 예상하는 데 사용하였다.

### A. 모델 개발

[0189] 도 3 및 4 참조. 병용 약제에 대한 PBPK 모델을 문헌으로부터 공개된 PBPK 모델을 개량함으로써 개발하였다: 펜플루라민에 대한 모델을 분자의 기본 특성들 (미결합 분율, pKa, 등)을 사용하여 새롭게 개발하였다. 약물 상호작용을 간에서의 병용 약제 농도에 따르는 각 시뮬레이션 시점에서의 시뮬레이션된 대사 효소 효율을 그 시점에서 조정함으로써 설명하였다. PBPK 모델은 혈류량, 조직의 부피, 사구체 여과율, CYP 성숙, 간 고유 정화율, 및 생체내 이용률과 같은 연령-의준성 인자들을 설명해준다. 각각의 모델은 10개의 관류-제한 조직으로 구성되었다.

[0190] FEN 및 그것의 대사물질인 노르펜플루라민 (norFEN)에 대한 조직-대-혈장 계수(Tissue-to-plasma coefficients)를 이화학적 특성 및 LogP, pKa, 및 f<sub>up</sub>와 같은 시험관내 특성을 적분함으로써 계산하였다 (Xenobiotica (2013) 43:839 참조). FEN은 신장 배설 및 간 대사에 의해 제거되었다; 76%의 간 고유 정화율 (CL<sub>int</sub>)을 norFEN으로 전환시켰다. Arch Int Pharmacodyn Ther, (1982) 258:15, 및 J Pharmacy Pharmacol (1967) 19:49S 참조.

[0191] STP PBPK 모델을 공개된 PBPK 모델의 개량에 의해 개발하였는데, 여기서 STP는 간 대사에 의해 단독으로 제거되었다. Pharm Res (2015) 32:144 참조. 개량은 신장 정화의 시스템으로의 이차 제거 경로의 통합을 포함하였다. CLB 및 VPA PBPK 모델은 둘 다 이전에 공개된 모델들의 개량에 의해 개발하였다. Pharm Res (2015) 32:144 및 Eur J Pharm Sci (2014) 63:45 참조.

[0192] 약물-약물 상호작용에 대해, FEN 제거에 미치는 스티리펜톨 및 클로바잠의 억제 효과를, 병용 약제의 간 농도를 기반으로 한, 역으로 억제하는 CYP1A2, CYP3A4, CYP2C9, CYP2C19, 및 CYP2D6-매개 간 대사에 의해 기술하였다. 모델 개발을 Berkeley Madonna (v 8.3.18)에서 수행하였다.

[0193] 조합된 FEN의 간 고유 정화율 (CL<sub>int</sub>, DDI)을 다음과 같이 계산할 수 있다:

$$\frac{CL_{int,DDI}}{CL_{int}} = \frac{f_{m,CYP1A2}}{1 + \frac{C_{STP,lin}}{K_{I,1A2}}} + \frac{f_{m,CYP2D6}}{1 + \frac{C_{CLB,lin}}{K_{I,2D6}}} + \frac{f_{m,other}}{1 + \frac{C_{STP,lin}}{K_{I,other}}} + f_{m,CYP2B6}$$

[0194]

[0195] 여기서, f<sub>m,other</sub>는 f<sub>m,CYP3A4</sub> 및 f<sub>m,CYP2C19</sub>를 포함한다.

### B. 모델 자격취득

[0197] 모델을 상기 실시예 1에서 기술된 연구에서 관찰된 펜플루라민 및 노르펜플루라민 노출의 변화를 모델에 의해

예상된 효과와 비교함으로써 차격을 검사하였다. 도 5A 내지 5E는 펜플루라민, 노르펜플루라민, 스티리펜톨, 클로바잠 및 발프로산의 혈장 수준의 예상 변화가 건강한 지원자들에서 관찰된 변화와 거의 일치한 것을 보여주고, 그로써 모델의 견고성을 증명해준다.

[0198] C. 펜플루라민과 클로바잠 및 스티리펜톨 중 하나 또는 둘 다와의 병용투여가 펜플루라민 및 노르펜플루라민의 혈장 수준에 미치는 예상 효과

[0199] PBPK DDI 모델을 사용하여 펜플루라민과 스티리펜톨 및 클로바잠 중 하나 또는 둘 다와의 병용투여의 영향을 예상하였다. 그 결과를 도 6에 나타낸다.

[0200] 실시예 3

[0201] 펜플루라민 노출에 미치는 카나비다이올 효과를 포함하기 위한 PBPK 모델의 외삽 및 개량

[0202] 실시예 2에서 기술된 것과 같이 개발한 모델을, FEN과 카나비다이올 (CBD) 단독과, 또는 다른 약물과 조합한 병용투여가 펜플루라민 및 노르펜플루라민 노출에 미치는 영향을 시뮬레이션하는 능력을 제공하기 위하여 추가로 개량한다. 특히, 실시예 2에서 기술된 모델을, 펜플루라민을 대사하는 대사 효소들, 즉 CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, 및 CYP3A4에 미치는 카나비다이올의 억제 효과, 및 CYP1A2에 미치는 CBD 억제 효과의 시간-의존성을 설명하기 위해 수정한다.

[0203] 실시예 4

[0204] 펜플루라민 노출에 미치는 카나비다이올 효과를 포함하기 위한 PBPK 모델의 외삽 및 개량

[0205] 펜플루라민 및 카나비다이올을 포함하는 2-약물 처방의 병용투여가 펜플루라민 대사 및 그 결과로 인한 펜플루라민 및 그것의 대사물질인 노르펜플루라민의 혈장 수준에 미치는 효과를 실시예 1에서 기술된 프로토콜에 따라 건강한 지원자들을 활용하여 임상 실험으로 평가하되, 단 스티리펜톨 및 클로바잠을 카나비다이올로 교체하였으며, 각각 10 mg/일 및 25 mg/일의 용량으로 투여하였다. 펜플루라민을 받은 환자들에게 0.2mg/kg/일 또는 0.8mg/kg/일 중 하나로 투약하였다.

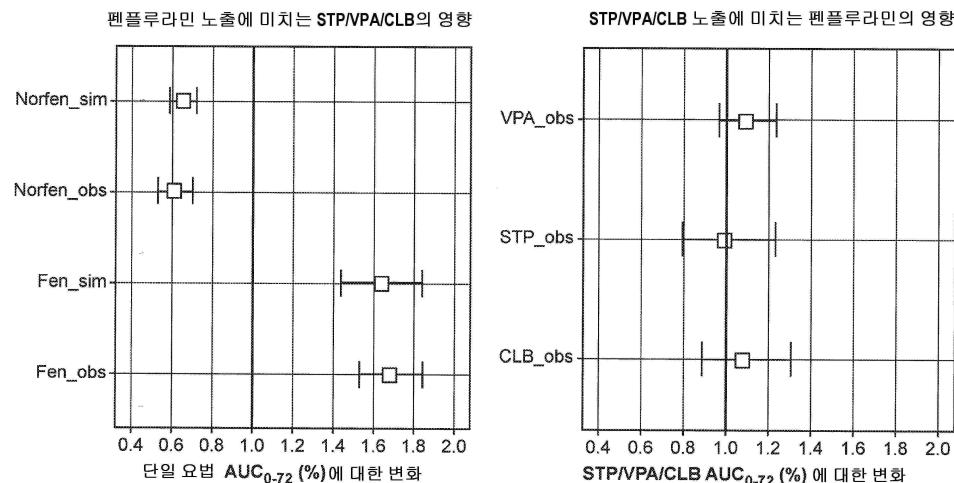
[0206] 전술한 것은 단순히 발명의 원리를 예시한 것이다. 당업자들은, 비록 본원에서 분명하게 기술되거나 제시되지 않을지라도, 발명의 원리들을 구체화하고 발명의 사상 및 범주에 포함되는 다양한 배열을 고안할 수 있을 것이다. 나아가, 본원에서 인용된 모든 실례 및 조건부 언어는 원칙적으로 판독자가 기술을 발전시키기 위하여 발명자들이 이바지한 발명의 원리 및 개념들을 이해하는 것을 돕기 위해 의도되고, 그러한 구체적으로 인용된 실례 및 조건들에 제한되지 않는 것으로서 해석되어야 한다. 더욱이, 발명의 원리, 측면, 및 구체예들뿐만 아니라 발명의 특정 실시예들을 언급하는 본원의 모든 진술들은 발명의 구조적 및 기능적 동등물을 모드 포함하는 것으로 의도된다. 추가적으로, 그러한 동등물은 현재 알려져 있는 동등물 및 미래에 개발된 동등물, 즉 구조와 관계없이 동일한 기능을 수행하도록 개발된 임의의 요소들을 포함하는 것으로 의도된다. 그러므로, 발명의 범주는 본원에서 제시되고 기술된 예시적인 구체예들에 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 오히려, 본 발명의 범주 및 사상은 첨부되는 청구범위에 의해 구체화된다.

## 도면

### 도면1

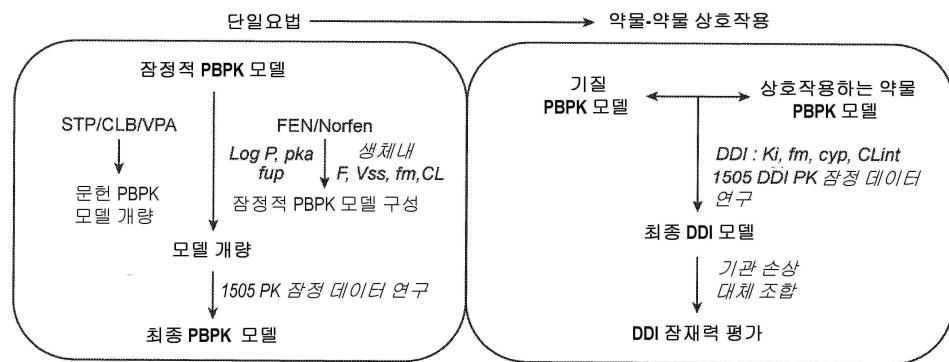
연구일	-28일 내지 -2일	-1	1												2	3	4		
			투약 후 시간(시간)																
선별	승인	0	0.25	0.5	0.75	1	1.5	2	2.5	3	4	6	9	12	24	36	48	72	후속 전화
일반적 평가사항																			
사전 동의	X																		
포함/배제	X	X																	
병력	X	X																	
체중, 신장 및 BMI	X	X																	
정맥 평가	X																		
일산화탄소 호기 테스트	X	X																	
약물 스크리닝	X	X																	
알코올호흡 테스트	X	X																	
FSH 테스트(폐경후 여성)	X																		
CYP2D6 유전형 분석(주기 1 단독)		X																	
IMP 투여			X																
안전성 평가사항																			
소변 임신 테스트	X	X																	
신체 검사	X	X																	
실험실 안전성	X		X														X		
C-SSRS	X																	X	
소변 검사	X	X																	
ECG	X																		
바이탈 신호	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	
부작용																			
병용 약제	X																	X	
PK 평가사항																			
혈장 샘플																			

### 도면2

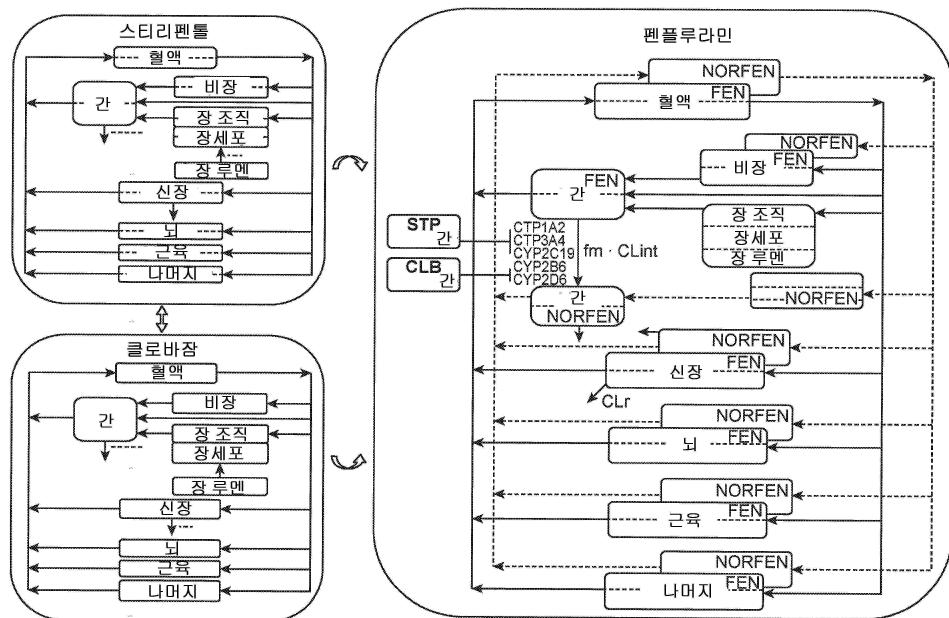


모든 분석물에 대한  $AUC_{0-72, \text{obs}}$ 은 R(버전 3.3.1)을 사용하여 계산하였다.

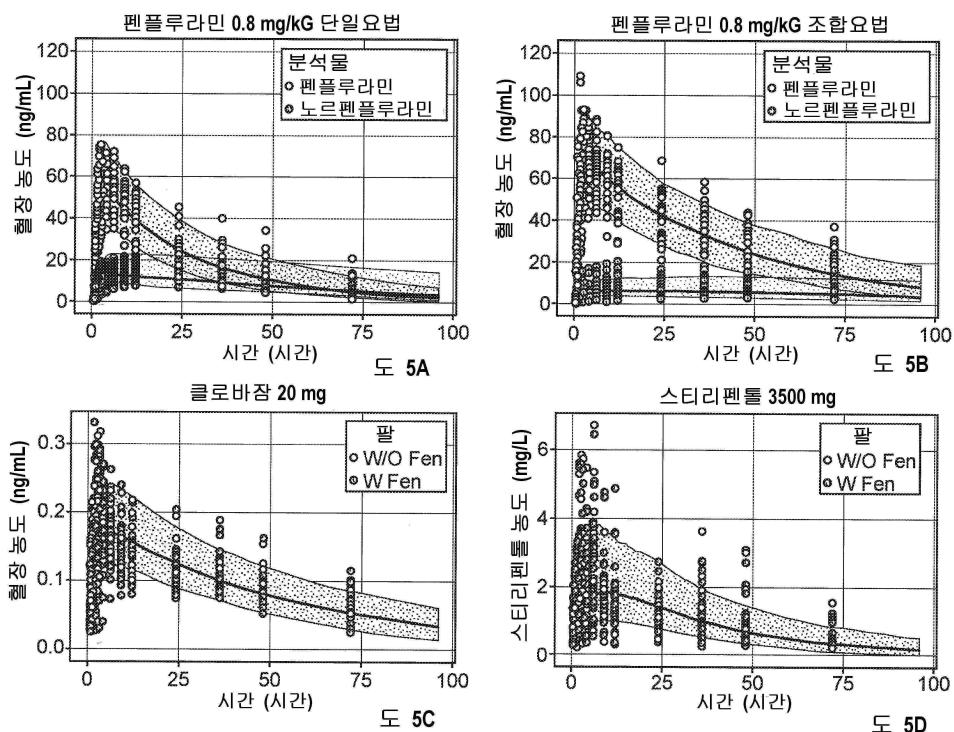
### 도면3



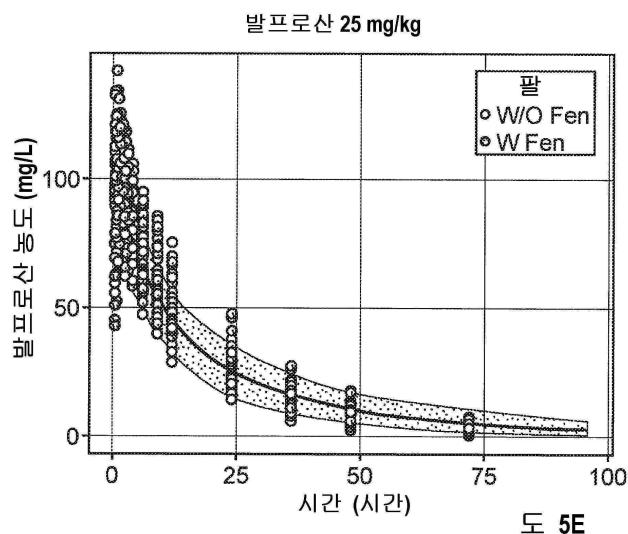
### 도면4



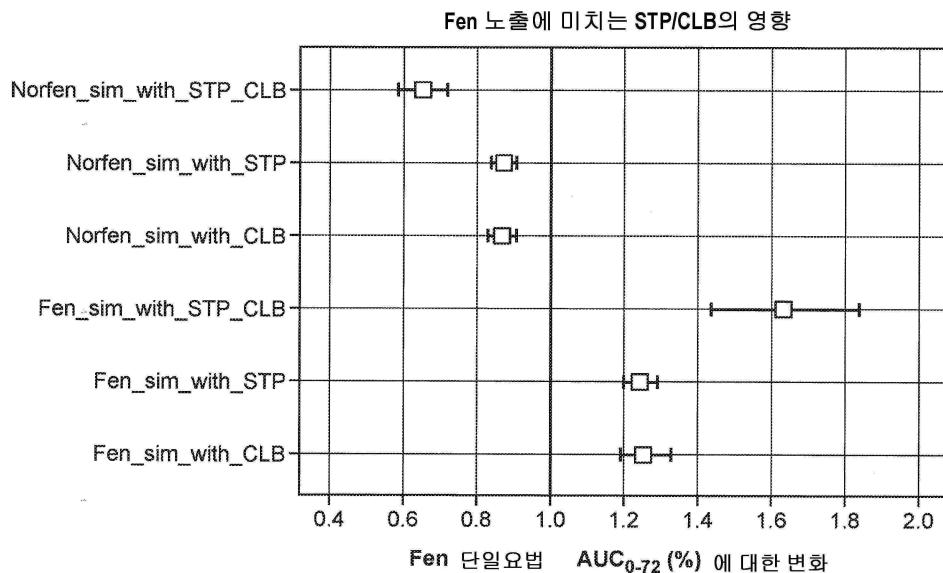
## 도면5ad



## 도면5e



## 도면6



## 도면7

펜플루라민

경로	정화	억제	유도
CYP1A2	++		
CYP2B6	++		1
CYP2C9	+		
CYP2C19	+		
CYP2D6	++	1	
CYP3A4	+		1
신장	++		

도 7A

노르펜플루라민

경로	정화	억제	유도
CYP2B6			1
CYP2D6		1	
CYP3A4			1

도 7B

스티리펜을 정화 경로 프로파일

경로	정화	억제	유도
CYP1A2	+	2	알려져 있지 않음
CYP2B6		2	
CYP2C9		1	
CYP2C19	+ (생체내)	1	
CYP2D6		2	
CYP3A4		2	1
신장 및 글루 쿠로나이드	++ (생체내)		

도 7C

클로바зам

경로	정화	억제	유도
CYP2B6	+		
CYP2C19	+		
CYP2D6		2	
CYP3A4	++		1
신장	++		

도 7D

N-데스메틸클로바зам

경로	정화	억제	유도
CYP2C9		1	
CYP2C19	++		
CYP3A4			1
UGT1A4		1	
UGT1A6		1	
UGT2B4		1	
신장	++		

도 7E

카나비다이올 정화 경로 프로파일

경로	정화	억제	유도
CYP1A2		2	없음 (1 μM 까지)
CYP2B6		2	
CYP2C8		1	
CYP2C9	+	1	
CYP2C19	+	1	
CYP2D6		1	
CYP3A4	++	2	

도 7F