(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2012년01월25일
(11) 등록번호 10-1108014
(24) 등록일자 2012년01월13일

(51) Int. Cl.
A61K 31/45 (2006.01) *A61K 31/445* (2006.01)
A61K 31/40 (2006.01) *A61K 31/485* (2006.01)
(21) 출원번호 10-2004-7018468
(22) 출원일자(국제출원일자) 2003년04월28일
심사청구일자 2008년04월25일
(85) 번역문제출일자 2004년11월16일
(65) 공개번호 10-2005-0010807
(43) 공개일자 2005년01월28일
(86) 국제출원번호 PCT/EP2003/004428
(87) 국제공개번호 WO 2003/097051
국제공개일자 2003년11월27일
(30) 우선권주장
02011047.4 2002년05월17일
유럽특허청(EPO)(EP)
(56) 선행기술조사문헌
WO2002013801 A1
WO0200198267 A1
American Journal of Clinical Nutrition, Vol. 42, No. 6, pp. 1175-1178, 1985.
전체 청구항 수 : 총 7 항

(73) 특허권자
티오가 파마슈티칼스, 인코포레이티드
미국 캘리포니아 92121 산디에고 타운 센터 드라이브 9393 스위트 200, 포워드 벤처스 내
(72) 발명자
베버프랑크
독일 63128 디에트첸바호/헥센베르크, 알스펠더 스트라세 2
야콥유타
독일 56323 발데쉬 비르켄베크 15
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인화우

심사관 : 성선영

(54) 선택성 아편제 수용체 조절인자로서 효과적인 화합물의 용도

(57) 요 약

본 발명은, 위장 긴장을 조절하기에 효과적인 약제의 제조를 위하여 식사 장애 및 소화 장애, 특히 심인성 식사 장애로부터 선택되는 장애의 진단 및/또는 치료용 약제를 제조하기 위한 선택성 아편제 수용체 조절인자로서 효과적인 화합물의 용도, 및 하나 이상의 상기 조절인자 화합물 및 하나 이상의 식욕 억제제로서 효과적인 화합물을 포함하여 이루어지는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

(72) 발명자

바버앤드류

독일 64331 바이터슈타트 암 필게르그라벤 7

고트쉴리히루돌프

독일 64354 라인하임 부켄베크 1

특허청구의 범위

청구항 1

삭제

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

삭제

청구항 17

삭제

청구항 18

삭제

청구항 19

삭제

청구항 20

삭제

청구항 21

삭제

청구항 22

선택성 아편제 수용체 작동물질(agonist)을 포함하는,

병리학적 식욕 불균형(pathological appetite imbalance), 악액질(cachexy), 식욕부진(anorexia), 식욕이상(dysorexia), 디스판더로시스(dysponderosis), 지방과다(adiposity), 병적기아(bulimia), 비만(obesity), 위부전마비(gastroparesis), 위이완증(gastroatonia), 위마비(gastroparalysis) 및 위장관의 협착증(stenosis of the gastrointestinal tract)으로 구성된 그룹에서 선택되는 식사 장애 및 소화 장애의 진단, 치료, 또는 예방용 약제학적 조성물에 있어서,

상기 선택성 아편제 수용체 작동물질은 아시마돌린 또는 이의 약제학적으로 허용가능한 염임을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 23

제 22항에 있어서,

상기 소화 장애는 카헥시, 위부전마비, 위이완증, 위마비 및 위장관의 협착증으로 구성되는 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 24

제 22항에 있어서,

포만감을 조절하기에 효과적인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 25

제 22항에 있어서,

하나 이상의 식후 증후를 조절하기에 효과적인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 26

제 25항에 있어서,

상기 식후 증후는 식품 섭취 후의 부품, 포만감, 메스꺼움 및 통증으로 구성되는 그룹에서 선택되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 27

제 25항에 있어서,

상기 식후 증후는 식품 섭취 후의 통증인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 28

제 22항에 있어서,

위장 긴장을 조절하기에 효과적인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

명 세 서

기 술 분 야

[0001] 본 발명은, 위장 긴장(tonus)을 조절하기에 효과적인 약제의 제조를 위하여 식사 장애 및 소화 장애, 특히 심인성 식사 장애로부터 선택되는 장애의 진단, 예방 및/또는 치료용 약제를 제조하기 위한 선택성 아편제 수용체 조절인자(selective opiate receptor modulators)로서 효과적인 화합물의 용도, 및 하나 이상의 상기 조절인자 화합물 및 하나 이상의 식욕 억제제로서 효과적인 화합물을 포함하여 이루어지는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

배 경 기 술

[0002] 문명화된 사회에서는, 작업 및 생활 여건이 많은 경우에 스트레스-관련 장애를 일으키는 모든 종류의 스트레스와 관련이 커지고 있다. 현대의 생활 여건 및 이와 관련된 스트레스에 의해 적어도 일부 유도되거나 영향받는 것으로 생각되는 장애의 주그룹으로는, 식사 장애 및 소화 장애, 특히 심인성 식사- 및 소화 장애로 구성되는 그룹이 있다. 일반적으로, 이러한 장애는 심리요법 및/또는 중추신경계와 상호작용하는 약제학적 제제로 치료한다. 이러한 약제학적 제제를 사용한 치료는 습관화 및 중독과 같은 심각한 부작용에 이를 수 있다.

발명의 상세한 설명

[0003] 따라서, 본 발명의 목적은, 식사 장애 및 소화 장애, 특히 심인성 식사 장애 및 심인성 소화 장애를 성공적으로 치료하기 위해 사용할 수 있는, 이용가능한 약제학적 활성 화합물을 제조하는 것이었다. 이러한 약제학적 활성 화합물은 종래 기술에 비해 유리해야 하며, 특히 이를 사용하여 치료한 환자의 중추신경계와 불리한 상호작용이 거의 없거나 전혀 없어야 한다.

[0004] 놀랍게도, 선택성 아편제 수용체 조절인자로 효과적인 화합물 및 특히 말초 선택성 아편제 수용체 조절인자로서 효과적인 화합물이 식사 장애 및 소화 장애의 치료에 성공적으로 사용될 수 있다는 것이 밝혀졌다. 보다 놀랍게도, 이들 화합물은 이를 사용하여 치료한 환자의 위장(GI) 관의 긴장을 매우 효과적으로, 특히 GI-수술 후에 조절할 수 있다는 것이 밝혀졌다. 보다 더 놀랍게도, 환자의 GI 관의 긴장의 조절이 용량 의존적으로 유리하게 조절될 수 있다는 것, 즉 환자에게 투여되는 각 화합물의 용량에 따라 GI 관의 원하는 이완 또는 활성화가 각각 달성될 수 있다는 것이 밝혀졌다.

[0005] 따라서, 본 발명의 목적은, 식사 장애 및 소화 장애에서 선택되는 장애의 진단 및/또는 치료용 약제를 제조하기 위한 선택성 아편제 수용체 조절인자로서, 바람직하게는 선택성 아편제 수용체 작동물질(agonist)로서 효과적인 화합물의 용도이다. 바람직하게는, 상기 수용체 조절인자는 수용체에 말초 선택성이다. 특히 바람직하게는, 상기 아편제 수용체는 카파-아편제 수용체이다.

[0006] 따라서, 본 발명의 바람직한 한 측면은, 식사 장애 및 소화 장애로부터 선택되는 장애의 진단 및/또는 치료용 약제를 제조하기 위한 말초 선택성 아편제 수용체 조절인자로서 효과적인 화합물의 용도에 관한 것이다. 본 발명의 보다 바람직한 측면은, 상기 화합물이 말초 선택성 아편제 수용체 작동물질로서 효과적인 것을 또한 특징으로 하는, 상기된 바와 같은 용도에 관한 것이다. 본 발명의 보다 더 바람직한 측면은, 상기 화합물이 말초 선택성 카파-아편제 작동물질로서 효과적인 것을 또한 특징으로 하는, 상기된 바와 같은 용도에 관한 것이다.

[0007] 본 발명에 따른 용도의 화합물은, 바람직하게는 다음과 같은 유리한 특성 중 하나 이상을 나타낸다:

[0008] · 본 발명에 따른 용도의 화합물은 GI 관의 긴장을 조절하기에 효과적이다; 특히 이 화합물은 GI 긴장의 이완 또는 활성화를 유도하기 위하여 사용될 수 있다; 일반적으로 GI 관의 긴장의 조절은 용량 의존성이다;

[0009] · 본 발명에 따른 용도의 화합물은 포만(satiety) 및/또는 식후 증후, 즉 예를 들어 부푸는 양(the amount of

bloating), 및 식품의 섭취 후의 포만감, 메스꺼움 및/또는 통증의 감각을 조절하기에 효과적이다;

[0010] · 포만 및/또는 식후 증후에 미치는 효과는 바람직하게는 용량 의존성이다; 일반적으로 저용량은 증후를 감소시키는 반면, 고용량은 증후를 증가시킬 수 있다;

[0011] · 본 발명에 따른 용도의 화합물은 GI 관의 절식 부피 및/또는 컴플라이언스(compliance)를 조절하기에 효과적이다; 예를 들어, 비투여에 비해 중간 용량으로 낮춰 투여함으로써 절식 부피를 크게 증가시킬 수 있다;

[0012] · 일반적으로, GI 통과(transit) 시간, 위 배출(emptying), 장 및 결장 배출과 같은 GI 관의 기능적 한계에 미치는 관련 효과를 관찰할 수 없다; 이 효과는 바람직하게는 용량의 의존성이 전혀 아니거나 거의 아니다; 이와 같이 조절 화합물의 투여는 GI 관의 본래의 기능에 영향을 미치지 않으므로, 원하지 않는 역효과를 유도하는 경향을 거의 보이지 않는다.

[0013] · 바람직하게는, 본 발명에 따른 화합물은 고용량에서 위 포만(fullness)의 증후 강도를 증가시키므로, 비만 환자에 있어서 없음(missing) 신호를 교정할 수 있다, 즉 환자는 적은 부피를 섭취하면서 위가 포만하다는 신호를 받으므로 덜 먹는다.

[0014] 본 발명에 따른 용도의 화합물을 투여시 GI 관에 미치는 효과의 용량 의존성은, 예를 들어 본 명세서에 기재된 방법에 따라, 이 기술분야에서 공지된 방법에 따르거나 이와 유사하게 쉽게 확인할 수 있다. 본 발명에 따르면, 저용량은 많은 경우 일일 약 0.001 내지 약 0.5mg/kg의 범위이며, 바람직하게는 일일 약 0.01 내지 약 1.0mg/kg 및 특히 약 0.1 내지 약 2.0mg/kg, 예를 들어 일일 약 0.3mg/kg, 일일 약 0.75mg/kg 또는 일일 약 1.0mg/kg이며, 고용량은 일반적으로 일일 약 2.0mg/kg 을 초과하고, 바람직하게는 일일 약 2.25 내지 약 5mg/kg의 범위 및 특히 약 2.5mg/kg 내지 약 10mg/kg 범위, 예를 들어 일일 약 3mg/kg, 일일 약 5mg/kg 또는 일일 약 8mg/kg이다.

[0015] 따라서, 본 발명은 위장관 긴장의 조절에 효과적인 약제를 제조하기 위하여 선택성 아편제 수용체 조절인자로서, 특히 말초 선택성 아편제 수용체 조절인자로서 효과적인 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0016] 본 발명은 또한, 식사 장애 및 소화 장애, 특히 심인성 식사 장애 및 소화 장애로부터 선택되는 장애의 진단 및/또는 치료용 약제를 제조하기 위한 선택성 아편제 수용체 조절인자로서, 특히 말초 선택성 아편제 수용체 조절인자로서 효과적인 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0017] 본 발명에 따른 식사 장애 및 소화 장애는, 예를 들어 임신, 암, 인플루엔자 또는 HIV와 같은 질병 감염에 의해, 수술후 역효과로서, 이화작용의 결과로서 유도되는 병리학적으로 불안정한 식욕(pathological appetite imbalance), 식욕 상실 또는 식욕 감소, 카헥시(cachexy), 식욕부진(anorexia), 특히 신경성 식욕부진(anorexia nervosa), 식욕이상(dysorexia), 디스판더로시스(dysponderosis), 지방과다증(adiposity), 병적기아(bulimia), 비만(obesity), 위부전마비(gastroparesis), 특히 신경원성() 위부전마비, 당뇨성 위부전마비, 근원성(myogenic) 위부전마비 또는 약물에 의해 유도된 위부전마비, 위이완증(gastroatonia), 위마비(gastroparalysis) 또는 장부전마비(특히 GI-수술 후), 및 위장관의 협착증(stenosis of the gastrointestinal tract), 특히 유문의 협착증을 포함하여 이루어지며, 이에 제한되지 않는다.

[0018] 따라서, 본 발명의 바람직한 실시형태는, 병리학적으로 불안정한 식욕 제어, 식욕부진, 지방과다증, 병적기아, 비만, 위부전마비 및 위장관의 협착증 및 특히 신경성 식욕부진, 병적기아, 비만, 당뇨성 위부전마비 및 유문의 협착증으로 구성되는 그룹에서 선택되는 장애의 치료용 약제를 제조하기 위하여 선택성 아편제 수용체 조절인자로서, 특히 말초 선택성 아편제 수용체 조절인자로서 효과적인 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0019] 선택성 아편제 수용체 조절인자로서, 특히 말초 선택성 아편제 수용체 조절인자로서 효과적인 화합물, 즉 보다 정확하게는 아편제 수용체, 특히 말초 아편제 수용체에 대한 선택적인 활성을 갖는 화합물은, 당업자에게 공지되어 있으며, 문헌에 자세히 기재되어 있다. 이들 조절인자는 일반적으로 아편제 수용체 작동물질 및 아편제 수용체 길항제로 나뉜다. 수년간, 아편제 수용체의 다른 서브타입이 발견되었고 상세히 연구되었으며, 카파-아편제 수용체(즉 κ-아편제 수용체) 및 뮤-아편제 수용체(즉 μ-아편제 수용체)가 가장 뛰어난 것에 속한다.

[0020] 본 발명에 따른 용도에는, 선택성 아편제 조절인자로서, 바람직하게는 말초 선택성 아편제 조절인자, 보다 바람직하게는 말초 선택성 아편제 작동물질, 보다 더 바람직하게는 말초 선택성 카파- 또는 뮤-아편제 작동물질 및 특히 바람직하게는 말초 선택성 카파-아편제 작동물질로서 효과적인 화합물이 적합하다. 이들 화합물은 이하에서 "본 발명에 따른 용도의 화합물" 또는 "조절 화합물"이라 한다.

[0021] 다양한 이러한 조절 화합물이 이 기술분야, 예를 들어 다음에 인용된 문헌에 공지되어 있다:

[0022] DE-A1-3935371; DE 40 34 785, DE-A-4215231; EP-A-0569 802; EP 0 752 246; J.N. Sengupta et al., Pain 79(1990) 175-185; Laurent Diop et al., European Journal of Pharmacology, 271(1994) 65-71; Gottschlich et al., Chirality 6:685-689(1994); Gottschlich et al., Drugs Exptl. Clin. Res. XXI (5), 171-174(1995); A. Barber et al., Br. J. Pharmacol. (1994), 113, 1317-1327; and J. N. Junien, P.Riviere, Aliment. Pharmacol. Ther 1995,:9:117-126; 및 상기 참조된 공개문헌에 인용된 문헌(이는 모두 본 발명의 개시내용에 참조 병합되어 있다).

[0023] 상기 인용된 참조문헌에 개시된 조절 화합물은 이 출원에 참조 포함된다. 따라서, 본 발명에 따른 약제를 제조하기 위한 이들 조절 화합물의 용도는, 본 발명에서 청구되는 주된 요소이다.

[0024] 본 발명에 따른 용도의 추가적인 화합물은, 예를 들어 이 기술분야에서 공지 및 확립된 방법으로 또는 이러한 확립된 방법과 유사하게, 예를 들어 수용체-결합 어세이, 높은 작업처리량(throughput) 스크리닝, 시험관내 테스팅(testing)-시스템, 생체내-테스팅 시스템, 동물 모델등으로 당업자가 쉽게 결정할 수 있다. 본 발명에 따른 용도의 화합물을 확인하기 위해 사용가능한 방법은 예를 들어 이하에 인용된다:

[0025] Krimmer, E.C. et al., Fed. Proc. 1982(5), 41(7):2319-22; Spetea et al., Life Sciences 69 (2001), 1775-1782 and Lathi et al., European Journal Pharmacology 1985, 109:281-284; 및 상기 참조된 공개문헌에 인용된 문헌(이는 모두 본 명세서의 개시내용에 참조 병합된다).

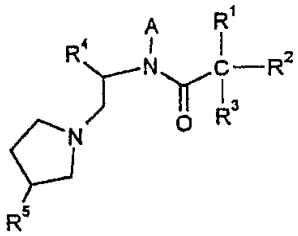
[0026] 일반적으로, 화합물이 IC_{50}-값으로 측정시에 100 μmol 이하, 바람직하게는 10 μmol 이하, 더 바람직하게는 3 μmol 이하, 보다 더 바람직하게는 1 μmol 이하, 및 가장 바람직하게는 나모몰 범위인 하나 이상의 아편제 수용체, 바람직하게는 뮤- 및 카파-아편제 수용체, 더 바람직하게는 뮤- 또는 카파-아편제 수용체 및 특히 카파-아편제 수용체에 대한 친화성을 보인다면, 본 발명에 따른 용도의 선택성 아편제 수용체 조절인자, 즉 조절 화합물로서 적당한 것으로 간주된다. 말초 선택성 작용의 아편제 수용체 조절인자인, 상기/하기 정의된 바와 같은 아편제 수용체 조절인자가 본 발명에 따른 용도에 특히 바람직하다. 많은 경우에 주어진 범위의 하한의 IC_{50}-값이 유리하고, 많은 경우에 IC_{50}-값이 가능한한 작은 것이 매우 바람직하지만, 일반적으로 0.0001 μmol 0.001 μmol, 0.01 μmol 또는 0.1 μmol를 초과하기까지의 하한 및 상기된 상한 사이의 IC_{50}-값이 원하는 약제학적 활성을 나타내기에 충분하다.

[0027] 화합물, 바람직하게는 약제학적으로 활성인 화합물, 또는 이러한 화합물을 함유하는 약제의 말초 선택성 활성의 의미는, 이 기술분야에서 공지되어 있으며, 공지된 방법에 따라 쉽게 확인될 수 있다.

[0028] 본 발명에 따른 말초 선택성 화합물은 바람직하게는, 환자에게 투여되어 환자의 신체 및 바람직하게는 신경계와 상호작용하는 경우에 말초 신경계에 대한 선택성을 보이는 화합물을 의미한다. 따라서, 바람직하게는 말초 선택성 화합물은 환자에게 투여시 환자의 중추신경계에 대해 검출가능한 효과가 거의 없거나, 보다 더 바람직하게는 전혀 없다.

[0029] 본 발명에 따른 용도의 바람직한 화합물은 화학식 I의 화합물:

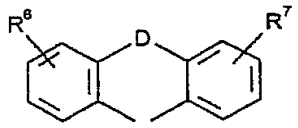
화학식 I

[0030] 

[0031] (단, 상기 식에서,

[0032] R^1은 Ar, 탄소수 3 내지 7의 사이클로알킬 또는 탄소수 4 내지 8의 사이클로알킬알킬이고,

[0033] R^2는 Ar이고,

[0034] R^1 및 R^2는 함께 또한  이고,

[0035] R^3은 H, OH, OA 또는 A이고,

[0036] R^4는 A, 또는 선택적으로 Hal, OH, OA, CF_3, NO_2, NH_2, NHA, NHCOA, $NHSO_2A$ 또는 NA_2로 일- 또는 이치환될 수 있는 페닐이고,

[0037] R^5는 OH, CH_2OH이고,

[0038] R^6 및 R^7은 각각 상호 독립적으로 H, Hal, OH, OA, CF_3, NH_2, NHA, NA_2, NHCOA, $NHCONH_2$, NO_2 또는 메틸렌디옥시이고,

[0039] A는 탄소수 1 내지 7의 알킬이고,

[0040] Ar은 선택적으로 N, O 또는 S 원자를 포함할 수 있고, A, Hal, OH, OA, CF_3, NH_2, NHA, NA_2, NHCOA 및/또는 $NHCONH_2$로 일-, 이- 또는 삼치환될 수 있는 모노- 또는 바이사이클릭 방향족 라디칼이고,

[0041] D는 CH_2, O, S, NH, NA, $-CH_2-CH_2-$, -CH=CH-, $-CH_2NH-$, $-CH_2-NA-$ 또는 결합이고, 및

[0042] Hal은 F, Cl, Br 또는 I이다)

[0043] 및/또는 이의 염 및/또는 약제학적으로 허용가능한 유도체이고,

[0044] 특히 Ar이 페닐이고, R^3이 H이고, A가 메틸인 화학식 I의 화합물 및/또는 이의 염 및/또는 약제학적 유도체가, 본 발명에 따른 용도의 말초 선택성 아편제 수용체 조절인자로서 매우 특히 적합한 약제학적 활성 화합물이다. N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드(EMD 61753) 및/또는 이의 염 및/또는 약제학적 유도체, 바람직하게는 약제학적으로 허용가능한 염, 및 특히 하이드로클로라이드 염이, 화학식 I의 화합물로서 특히 바람직하다. 이 화합물은 아시마돌린(Asimadoline)으로 공지된다.

[0045] 본 발명에 따른 용도의 다른 바람직한 조절 화합물은 알비모판(Alvimopan)[예를 들어 문헌(Am. J. Surg. 2001 Nov;182(5ASuppl):27S-38S)을 참조], 로페라미드(Loperamide)[예를 들어 문헌(J Pharmacol Exp Ther 1999 Apr;289(1):494-502)을 참조], 스피라돌린(Spiradoline)[예를 들어 문헌(Pol.J. Pharmacol. 1994 Jan-Apr;46(1-2):37-41)을 참조], 페도토진(Fedotozine)[예를 들어 문헌(Expert Opin Investig Drugs. 2001 Jan;10(1):97-110)을 참조], 펜타조신(Pentazocine)[예를 들어 문헌(Biol Pharm Bull. 1997 Nov;20(11):1193-8)을 참조], ICI204448[예를 들어 문헌(Br J Pharmacol. 1992 Aug;106(4):783-9)을 참조], U-50488H[예를 들어 문헌(Life Sci. 2002 Mar 1;70(15):1727-40)을 참조], ADL 10-0101[예를 들어 문헌(Pain 2002 Mar;96(1-2):13-22)을 참조], ADL 10-0116[예를 들어 문헌(Pain 2002 Mar;96(1-2):13-22)을 참조] 및 ADL 1-0398[Adolor Corp. USA 제]로 구성되는 그룹에서 선택된다.

[0046] 본 발명의 바람직한 일실시형태에서, 조절 화합물은 알비모판, 로페라미드, 페도타진 및 아시마돌린으로 구성되는 그룹에서 선택된다.

[0047] 본 발명의 다른 바람직한 실시형태에서, 조절 화합물은 ICI204448, U-50488H, ADL 10-0101, ADL 10-0116 및 ADL 1-0398로 구성되는 그룹에서 선택된다.

[0048] 본 발명의 보다 바람직한 실시형태에서, 조절 화합물은 알비모판, 로페라미드, 아시마돌린, ADL 10-0116 및 ADL 1-0398로 구성되는 그룹에서 선택된다.

[0049] 아시마돌린 또는 이의 염 또는 용매화물이 본 발명에 따른 용도에 특히 바람직하다.

[0050] 본 발명에 따르면, "장애의 진단용 약제"라는 용어는, 예를 들어 감도, 특히 압력 및 통증에 대한 감도, 및/또는 위장관의 긴장에 영향을 줌으로써, 진단을 목적으로 직접 사용되는 약제와, 진단 방법의 적용을 가능하게 하거나 용이하게 하는 약제를 포함하여 이루어진다. 많은 경우, 위장관의 긴장에 영향을 주거나 이를 조절하면,

위장 긴장의 이완 또는 활성화, 및 바람직하게는 위장 긴장의 일시적인 이완 또는 활성화가 일어난다. 위장 긴장을 조절하면, 내시경 검사 진단법 및 특히 직장경 검사, 내시경 생검, 엔도소노그라피(endosonography) 및 내시경 x-선법과 같은, GI 관에 대한 가장 일반적인 진단 방법을 적용하기에 유리하다. 많은 경우, 위장관의 긴장에 영향을 주면 또한, 특히 내시경 검사법(endoscopicical methods)이 사용되는 경우에, GI 관의 수술에 유리하다.

[0051] 따라서, 예를 들어 항문의 열구(fissures), 후 직장-항문 수술, 및 특히 치질절제술로부터의 GI 관의 손상, 상처 또는 외과적 외상의 보완적 치료용 약제를 제조하기 위한 (상기된 바와 같은) 선택성 아편제 수용체 조절인자인 화합물의 용도는, 본 발명의 주된 요소이다.

[0052] 본 발명에 따른 용도의 화합물은, 이들이 바람직하게는 혈액-뇌 관문을 통과하지 않거나, 미약한, 관련 없는 정도까지만 통과하므로, 추가적으로 유리하다. 이는 원하지 않는 부작용의 위험을 최소화한다.

[0053] 또한, 본 발명에 따른 용도의 화합물은, 이들이 투여되는 환자의 중추신경계와 상호작용하지 않거나, 미약한, 관련 없는 정도까지만 상호작용한다.

[0054] 본 발명에 따른 용도의 화합물은, 특히 고용량으로 투여되는 경우에, 식후 증후를 증가시키기에 효과적이므로, 식욕 억제제로 사용될 수 있다.

[0055] 본 발명에 따른 용도의 화합물은 바람직하게는 중추신경계와 상호작용하지 않으므로, 식품의 과도한 섭취와 관련있는 장애의 치료 및 특히 비만 또는 지방과다증의 치료시에, 이들을 통상적인 식욕 억제제와 함께, 바람직하게는 중추 신경계에 영향을 줌으로써 효과적인 식욕 억제제와 함께, 및 특히 교감신경흥분제(Sympathomimetica)와 함께 조합하는 것이 매우 유리할 수 있다. 본 발명에 따른 용도의 화합물 및 통상적인 식욕 억제제를 투여하는 것을 포함하는 조합 치료는, 말초 신경계에 영향을 주는 조절 화합물 또는 중추 신경계에 영향을 주는 통상적인 식욕 억제제인 활성 성분을 각각 단지 한 부류 함유하는, 둘 이상의 개별적인 약제학적 제제를 투여함으로써 수행할 수 있다. 한편으로, 조합 치료는, 말초 신경계에 영향을 주는 하나 이상의 조절 화합물 및 하나 이상의 통상적인 식욕 억제제인 두 부류의 활성 성분, 및 필요시 추가적인 활성 성분, 부형제 및 보조제로 구성되는 그룹에서 선택되는 하나 이상의 추가적인 성분을 함유하는 하나의 약제학적 조성물을 투여함으로써 수행할 수 있다.

[0056] 따라서, 본 발명의 다른 측면은, 식욕 억제제, 바람직하게는 중추 신경계에 영향을 주는 식욕 저해제로서 효과적인 하나 이상의 약제와 조합하여 투여되는 약제를 제조하기 위한, 선택성 아편제 수용체 조절인자로서 효과적인, 특히 말초 선택성 아편제 수용체 조절인자로서 효과적인 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0057] 바람직한 통상적인 식욕 억제제는, 페닐프로판올아민, 카틴(Cathin), 시부트라민(Sibutramin), 암페프라몬, 에페드린 및 노르슈도에페드린(Norpseudoephedrin) 및 이의 염, 및 특히 페닐프로판올아민 하이드로클로라이드, 카틴 하이드로클로라이드, 시부트라민 하이드로클로라이드, 암페프라몬 하이드로클로라이드, 에페드린 하이드로클로라이드 및 노르슈도에페드린 하이드로클로라이드로 구성되는 그룹에서 선택된다. 상기된 통상적인 식욕 억제제는 일반적으로 교감신경흥분제로 언급된다.

[0058] 본 발명의 이러한 측면의 바람직한 실시형태는, 바람직하게는 페닐프로판올아민, 카틴, 시부트라민, 암페프라몬, 에페드린 및 노르슈도에페드린으로 구성되는 그룹에서 선택되는 식욕 억제제와 조합하여 사용되는 약제를 제조하기 위한, 알비모판, 로페라미드, 아시마돌린, 페도토진, 펜타조신, ICI204448, U-50488H, ADL 10-0101, ADL 10-0116 및 ADL 1-0398로 구성되는 그룹에서 선택되는 하나 이상의 화합물의 용도에 관한 것이며, 특히 아시마돌린의 용도에 관한 것이다.

[0059] 본 발명의 다른 측면은, 선택성 아편제 수용체 조절인자로서 효과적인, 특히 말초 선택성 아편제 수용체 조절인자로서 효과적인 하나 이상의 화합물, 및 식욕 억제제로서 효과적인 하나 이상의 화합물, 바람직하게는 하나 이상의 통상적인 식욕 억제제, 및 특히 하나 이상의 교감신경 흥분제를 포함하여 이루어지는 약제학적 조성물에 관한 것이다. 선택성 아편제 수용체 조절인자가 알비모판, 로페라미드, 아시마돌린, 페도타진, 펜타조신, ICI204448, U-50488H, ADL 10-0101, ADL 10-0116 및 ADL 1-0398로 구성되는 그룹에서 선택되고, 및/또는 통상적인 식욕 억제제가 페닐프로판올아민, 카틴, 시부트라민, 암페프라몬, 에페드린 및 노르슈도에페드린 또는 이의 염으로 구성되는 그룹에서 선택되는, 상기된 바와 같은 약제학적 조성물이 바람직하다. 선택성 아편제 수용체 조절인자가 알비모판, 로페라미드, 아시마돌린, 페도타진, ADL 10-0116 및 ADL 1-0398로 구성되는 그룹에서 선택되고 특히 아시마돌린이며, 및/또는 통상적인 식욕 억제제가 페닐프로판올아민, 카틴, 시부트라민, 암페프라몬, 에페드린 및 노르슈도에페드린 또는 이의 염으로 구성되는 그룹에서 선택되는, 상기된 바와 같은 약제학

적 조성물이 특히 바람직하다.

[0060] 본 발명의 상세하고 바람직한 한 측면은, 아시마돌린 및 하나 이상의 식욕 억제제, 바람직하게는 통상적인 식욕 억제제, 및 특히 바람직하게는 하나 이상의 교감신경 흥분제를 포함하여 이루어지는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0061] 본 발명의 다른 측면은, 병리학적으로 불안정한 식욕 제어, 카헥시, 식욕부진, 식욕이상, 디스판더로시스, 지방과다증, 병적기아, 비만, 위부전마비, 위이완증, 위마비, 및 위장관의 협착증으로 구성되는 그룹에서 선택되는 질환을 치료하기 위한 상기된 바와 같은 약제학적 조성물의 용도에 관한 것이다. 이 측면에서, 질환은 바람직하게는 병리학적으로 불안정한 식욕 제어, 지방과다증 또는 비만으로 구성되는 그룹에서 선택된다.

[0062] 따라서, 본 발명은 또한, 식욕 억제제로서 효과적인 하나 이상의 약제와 조합하여 사용되는(투여되는) 약제를 제조하기 위한, 특허청구범위 제 1항 내지 5항 중 하나에서 정의된 바와 같은 화합물의 용도에 관한 것이다.

[0063] 본 명세서에 기재된 모든 증후 범위(indication areas)에서, 조절 화합물로서로서, 및 이에 따라 약제로서나 약제 중의 활성성분으로서, N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐-아세트아미드 하이드로클로라이드(아시마돌린)를 사용하는 것이 특히 효과적인 것으로 나타났다. 본 명세서에 기재된 모든 증후에서의 아시마돌린의 이와 같은 특히 높은 효율은, 바람직하게는 모든 종류의 제형에서 유지된다.

[0064] 본 발명에 따른 용도의 화합물은 바람직하게는, 이들의 구조로 인해 혈액-뇌 관문을 통과할 수 없고, 따라서 의존성의 가능성을 보이지 않는 화합물로부터 선택된다. 또한, 청구된 징후에 대한 유리한 효과를 이용하는 것을 어떤 식으로든 제한하는 작용은 현재까지 밝혀지지 않았다.

[0065] 따라서, 본 발명에 따른 용도의 화합물 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 염 및/또는 이의 생리학적으로 허용가능한 유도체는, 약제학적 조성물 또는 제제를 제조하기 위하여, 하나 이상의 부형제 또는 보조제와 함께 및 필요시에 하나 이상의 다른 활성 화합물과 함께 적합한 투여 형태로 만들어 사용할 수 있다. 이와 같이 얻어진 조성물 또는 제제는 인간 또는 동물의 의약에 약제로서 사용할 수 있다. 적합한 부형제는, 장내(예를 들어, 경구 또는 직장) 또는 비경구적 투여에 적합하고, 예를 들어, 물, 식물성 기름, 벤질 알콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 트리아세테이트, 및 다른 지방산 글리세라이드, 젤라틴, 소야 레시틴, 락토오스 또는 녹말과 같은 탄수화물, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 또는 셀룰로스와 같이 본 발명에 따른 용도의 화합물과 반응하지 않는 유기 또는 무기 물질이다.

[0066] 특히, 정제, 제피정, 캅셀제, 시럽제, 주스제 또는 드롭제가 경구 투여에 사용된다. 특히, 장내 코팅 또는 캅셀 쉘을 갖는 제피정 및 캅셀제가 중요하다. 좌약이 직장 투여에 사용되며, 용액, 바람직하게 유성 또는 수성 용액, 또한 현탁액, 에멀젼 또는 임플란트가 비경구 투여에 사용된다.

[0067] 본 발명에 따른 용도의 화합물은 또한 동결건조될 수 있고, 예를 들어 생성된 동결건조물을 사용하여 주사제를 제조할 수 있다.

[0068] 지시된 조성물 또는 제제는 멸균처리되고 및/또는 방부제, 안정화제 및/또는 습윤제, 유화제, 삼투압 조절용 염, 완충 물질, 착색제 및/또는 향미제와 같은 보조제를 포함할 수 있다. 필요시, 이들은 예를 들어 하나 이상의 비타민, 이뇨제, 항-염증제, 또는 선택성 아편제 수용체 조절인자가 아닌 GI 관의 긴장을 조절할 수 있는 다른 화합물과 같은, 하나 이상의 추가적인 활성 화합물을 포함할 수도 있다.

[0069] 본 발명에 따른 용도의 화합물이 염기성의 화합물인 경우, 이를 일반적으로 화합물의 염기 또는 유리 염기라고 한다. 유리 염기를 산을 사용하여, 예를 들어 에탄올과 같은 불활성 용매 중에서 등량의 염기 및 산을 반응시킨 후 증발시킴으로써 관련된 산-부가염으로 전환시키는 것이 유리할 수 있다. 이 반응에 적합한 산은, 특히, 생리학적으로 허용가능한 염을 생성하는 산이다. 그러므로, 예를 들어 황산, 아황산, 디티온산, 질산, 염산 또는 브롬산과 같은 할로겐화수소산, 오르소인산과 같은 인산, 술팜산과 같은 무기산, 또한 유기산, 특히, 지방족, 지환족, 방향성지방족, 방향족 또는 헤테로사이클릭 일염기 또는 다염기 카르복실산, 술폰산 또는 황산, 예를 들어 포름산, 아세트산, 프로피온산, 헥산산, 옥탄산, 데칸산, 헥사데칸산, 옥타데칸산, 피발산, 디에틸아세트산, 말론산, 숙신산, 피멜산, 푸마르산, 말레산, 락트산, 타르타르산, 말산, 시트르산, 글루콘산, 아스코르브산, 니코틴산, 이소니코틴산, 메탄- 또는 에탄술폰산, 벤젠술폰산, 트리메톡시벤조산, 아다만탄카르복실산, p-톨루엔술폰산, 글리콜산, 엠본산, 클로로페녹시아세트산, 아스파르트산, 글루탐산, 프롤린, 글리옥실산, 팔미트산, 파라클로로페녹시이소부티르산, 사이클로헥산카르복실산, 글루코스 1-포스페이트, 나프탈렌모노- 및 -디술폰산, 또는 라우릴황산을 사용할 수 있다. 예를 들면, 피크레이트와 같은 생리학적으로 허용가능하지 않은 산과의 염이 화학식 I의 화합물의 분리 및/또는 정제에 사용될 수 있다. 한편, 화학식 I의 화

합물은, 염기(예를 들어 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨)를 사용하여 대응하는 금속염, 특히 알칼리 금속염 또는 알칼리토금속염으로 또는 대응하는 암모늄염으로 전환시킬 수 있다. 적합한 염은 또한, 예를 들어 디메틸-, 디에틸- 및 디이소프로필암모늄염, 모노에탄올- 디에탄올- 및 디이소프로판올암모늄염, 사이클로헥실- 및 디사이클로헥실암모늄염, 디벤질에틸렌디암모늄염과 같은 치환된 암모늄염, 또한 예를 들어 아르기닌 또는 리신과의 염이다.

[0070] 선택적으로, 산성의 본 발명에 따른 용도의 화합물은 염기를 사용하여, 예를 들어 에탄올과 같은 불활성 용매 중에서 등량의 산성 화합물 및 염기를 반응시킨 후 증발시킴으로써 관련된 염기-부가염으로 전환시킬 수 있다. 적합한 염기의 예로는, 본 발명에 따른 용도의 화합물을 각각의 암모늄염 또는 금속염으로 전환시키는, 에탄올아민, 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨 및 탄산칼륨과 같은 생리학적으로 허용가능한 아민, 수산화물 또는 탄산염을 들 수 있다.

[0071] 한편, 필요하다면, 화학식 I 또는 화학식 II의 유리 염기를 염기(예를 들어 수산화나트륨, 수산화칼륨, 탄산나트륨 또는 탄산칼륨)를 사용하여 이의 염으로부터 유리할 수 있다.

[0072] 본 발명에 따른 용도의 화합물의 약제학적으로 허용가능한 유도체는 프로드러그, 대사산물 등을 포함하여 이루어진다. 이러한 프로드러그 및/또는 대사산물의 예로는, 알킬기, 아실기 및/또는 생물 분해성 중합체와 같이 쉽게 분해/제거되고, 이에 따라 본 발명에 따른 용도의 화합물을 각 유도체로부터 유리시키는 기로 변형된 본 발명에 따른 용도의 화합물이 포함된다. 적합한 생물 중합체의 예는, 예를 들어 문헌(Int. J. Pharm. 115, 61-67(1995))에 기재되어 있다.

[0073] 본 발명은 또한, 상기된 바와 같이 선택성 아편제 수용체 조절인자로서 효과적인 하나 이상의 화합물, 및 상기된 바와 같이 식욕 억제제로서 효과적인 하나 이상의 화합물을 포함하여 이루어지는 약제학적 조성물에 관한 것이다.

[0074] 본 발명에 따른 약제학적 조성물은 이 기술분야에서 주지된 방법에 따르거나 이들 방법과 유사하게 입수하거나 제조할 수 있다. 일반적으로, 본 발명에 따른 약제학적 조성물은, 예를 들어 활성 성분, 즉 하나 이상의 조절 화합물(또는 이의 염) 및/또는 식욕 억제제로서 효과적인 하나 이상의 화합물(또는 이의 염)을 혼합하고, 이 혼합물을 원하는 투여 형태로, 예를 들어 몰딩법을 사용하여 정제로 또는 용매 중에 활성 성분을 용해시켜 용액으로 전환시킴으로써 비-화학적 방법으로 제조한다. 일반적으로, 활성 성분은 하나 이상의 부형제, 예를 들어 고체, 액체 및/또는 반액체 부형제, 또는 하나 이상의 보조제와 함께, 필요시 하나 이상의 추가적인 활성 성분과 조합하여 약제학적 조성물로 전환시킨다.

[0075] 이러한 제제는 인간 또는 동물의 의약에서 약제로 사용될 수 있다. 적합한 부형제는, 장내(예를 들어, 경구적), 비경구적 또는 국소적 투여에 적합하고, 예를 들어, 물, 식물성 기름, 벤질 알콜, 알킬렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 글리세롤 트리아세테이트, 젤라틴, 락토오스 또는 녹말과 같은 탄수화물, 마그네슘 스테아레이트, 탈크 또는 바셀린과 같이 신규 화합물과 반응하지 않는 유기 또는 무기 물질이다. 특히, 정제, 환제, 제피정, 캅셀제, 산제, 과립제, 시럽제, 주스제 또는 드롭제가 경구 투여에 적합하고, 좌약이 직장 투여에 적합하며, 용액, 바람직하게 유성 또는 수성 용액, 또한 현탁액, 에멀젼 또는 임플란트가 비경구 투여에 적합하며, 연고제, 크림제 또는 산제가 국소 투여에 적합하다. 신규 화합물은 또한 동결건조될 수 있고, 예를 들어 생성된 동결건조물을 사용하여 주사제를 제조할 수 있다. 상기 제제는 멸균처리되고 및/또는 윤활제, 방부제, 안정화제 및/또는 습윤제, 유화제, 삼투압 조절용 염, 완충 물질, 염료 및 향미제 및/또는 예를 들어 하나 이상의 비타민과 같은 다수의 추가 활성 물질과 같은 보조제를 포함할 수 있다.

[0076] 흡입 스프레이로 투여하기 위하여, 활성 성분이 추진 가스 또는 추진 가스 혼합물(예를 들어 CO_2 또는 클로로플루오로카본)에 용해되거나 현탁되는 스프레이를 사용하는 것이 가능하다. 여기서 활성 성분은 유리하게는 미분화된 형태로 사용되며, 이 경우에 하나 이상의 추가적인 생리학적으로 허용가능한 용매, 예를 들어 에탄올이 존재할 수 있다. 흡입 용액은 통상적인 흡입기를 사용하여 투여될 수 있다.

[0077] 본 발명에 따른 조절 화합물은 일반적으로, 청구된 증후에 대해 시판되는 다른 공지된 제제와 유사하게, 바람직하게는 투여 단위 당 약 0.001mg 내지 50mg, 특히 0.01 내지 30mg의 용량으로 투여한다. 일일 용량은 체중 1kg 당 바람직하게는 약 0.02 내지 20mg, 보다 바람직하게는 약 0.05 내지 10mg, 보다 더 바람직하게는 약 0.1 내지 5mg, 및 특히 0.2 내지 4.0mg이다. 많은 경우에, 일일 용량 약 0.3mg/kg, 약 1.0mg/kg, 약 2.0mg/kg, 약 3.0mg/kg 또는 약 4.0mg/kg 및 특히 약 0.3mg/kg, 약 1.0mg/kg 또는 약 3.0mg/kg이 유리하다. 많은 경우, 일일 용량을 개별적인 두 부분으로 분할하여 투여하는 경우에는 각각 주어진 일일 용량의 반을 포함하는 것이 유

리하다. 일반적으로, 일반적으로, 조절 화합물의 용량에 대한 mg의 기재는, 약제학적으로 유효한 화합물 자체, 또는 화합물이 예를 들어 하이드로클로라이드와 같은 염으로서 투여되는 경우에는 이의 염으로서의 화합물의 중량을 기준으로 한다. mg/kg으로 주어진 용량은, 화합물이 투여되는 환자의 kg 체중을 기준으로 한다.

[0078] 그러나, 각 개별 환자에 대한 특정 용량은 예를 들어 사용된 특정 화합물의 활성, 나이, 체중, 일반적 건강상태, 성별, 식이, 투여 시간 및 경로, 및 배설 속도, 약제학적 조합 및 치료될 특정 장애의 경중과 같은 다양한 인자에 따라 결정된다. 경구 투여가 바람직하다.

[0079] 아시마돌린의 투여에 대해서는, 하기 용량이 유리한 것으로 판명되었다:

[0080] · 일일 0.1 내지 2.0mg/kg, 바람직하게는 일일 0.3 내지 1.5mg/kg 및 특히 일일 0.75 내지 1.5mg/kg, 예를 들어 일일 약 1.0mg/kg; 이 용량은 본 발명에 따른 "저용량"을 나타낸다;

[0081] · 일일 1.75 내지 6.0mg/kg, 바람직하게는 일일 2.0 내지 4.5mg/kg 및 특히 일일 2.5 내지 3.5mg/kg, 예를 들어 일일 약 3mg/kg; 이 용량은 본 발명에 따른 "고용량"을 나타낸다.

[0082] 본 발명의 측면에 따른 치료 또는 투여의 대상은 이러한 치료 또는 투여가 필요한 모든 환자, 바람직하게는 특히 동물, 및 인간이 아닌 포유동물, 및 특히 바람직하게는 인간이다.

[0083] 내용 중에 사용되는 약자의 목록

[0084] AC 상행 결장

[0085] AE 역효과

[0086] ALT 알라닌 아미노트란스퍼라제

[0087] ANCOVA 공분산의 분석(통계적 방법)

[0088] ANOVA 분산 애플렛(Variance Applet)의 분석(통계적 방법)

[0089] a.m. 오전; 아침

[0090] AST 아스파르테이트 아미노트랜스퍼라제

[0091] AUC_{0-t} 0시로부터 t시까지의 농도시간 곡선 하의 면적

[0092] $AUC_{0-\infty}$ 농도 시간 곡선 하의 총 면적

[0093] AUC_{τ} 정상 상태에서의 농도 시간 곡선 하의 면적

[0094] b.i.d. 비스 인 다이(bis in die): 일일 2회

[0095] BMI 신체 질량 인덱스

[0096] C 섭씨

[0097] C_{av} 평균 플라즈마 농도

[0098] cc 평방 센티미터

[0099] CF 결장 충전

[0100] CL/f 플라즈마로부터의 약물의 뚜렷한 전신 클리어런스

[0101] C_{max} 최대농도

[0102] COX2 사이클로-옥시게나제 2

[0103] CNS 중추신경계

[0104] CPMP 전매의약품 위원회(Committee for Proprietary Medicinal Products)

[0105] C_{pre} 트로프(trough) 플라즈마 농도

[0106] CRDO 임상 연구 & 개발 기구

[0107] CRF 케이스 리포트 형태

[0108] CV 분산 계수

[0109] CYP 시토크롬 P

[0110] DC 하행 결장

[0111] dℓ 데시리터

[0112] ECG 심장 X 선 상(electro cardiogram)

[0113] EMD 머크 사(Merck KGaA, Darmstadt, Germany)의 물질 코드

[0114] EMR 머크 사(Merck KGaA, Darmstadt, Germany)(임상 연구의 스폰서)의 연구 코드

[0115] F 화씨

[0116] FDA 식품의약국

[0117] g 그람

[0118] G 가속력

[0119] GC 기하 중심

[0120] GCP 우수한 임상적 관행(Good Clinical Practice)

[0121] GE 위 배출

[0122] GI 위장

[0123] GMP 우수한 제조 관행

[0124] HADS 병원 불안 및 우울함의 크기(Hospital Anxiety and Depression Scale)

[0125] hrs 시간

[0126] IBS 과민성 장 증후군

[0127] IC_{50} 50% 저해 농도

[0128] ICH 화합(Harmonisation)에 대한 국제 회의

[0129] IND 신규 약물의 조사 면제

[0130] IRB 제도적인 검토 위원회

[0131] κ 카파

[0132] kcal 칼로리

[0133] kg 킬로그람

[0134] KGaA 합자회사

[0135] L 리터

[0136] LC-MS 액체 크로마토그래피 질량 분광분석법

[0137] μmol 마이크로몰

[0138] μmol/ℓ 리터당 마이크로몰

[0139] mCi 마이크로퀴리

[0140] mEq/ℓ 리터당 밀리당량

[0141] mg 밀리그람

[0142] mg/dℓ 데시리터당 밀리그람

[0143] mg/kg 킬로그람당 밀리그람

[0144] mg/mℓ 밀리리터당 밀리그람

[0145] min 분

[0146] mℓ 밀리리터

[0147] mℓ/min 분당 밀리리터

[0148] mm 밀리미터

[0149] mmHg 밀리미터 수은

[0150] mRNA 자기공명

[0151] μ 마이크로

[0152] N 번호

[0153] no. 번호

[0154] NSAID 비-스테로이드 항-염증 약물

[0155] PET 양전자 방사 단층 촬영

[0156] pH 수소의 전위

[0157] p.m. 오후; 오후/저녁

[0158] PMX-CTM 무작위화를 위한 컴퓨터 프로그램

[0159] QTc 보정된 QT 간격

[0160] RS 직장 S상 결장(rectosigmoid colon)

[0161] δ 델타

[0162] SAE 심각한 부작용

[0163] SAS 통계 분석 시스템TM SAS 인스티튜트 사의 등록 상표

[0164] TAT 치료 범위 팀(Therapeutic Area Team)

[0165] TC 횡행 결장

[0166] t_{max} 최대 플라즈마 농도에 도달하는 시간

[0167] $T_{1/2}$ 뚜렷한 제거 반감기

[0168] U/ℓ 리터 당 단위

[0169] UK 영국

[0170] VAS 시각적 아날로그 스케일

[0171] V_z/f 최종상(terminal phase) 동안의 뚜렷한 분배 부피

실 시 예

[0227] 단일 중심(single center)의, 무작위화되고 이중-맹검법에 따르며, 플라시보 대조된, 비교(parallel) 그룹 상 I 연구를 실시하였다. 시험은, 위장 및 결장 통과와 감각운동 기능에 대해, 말초 선택성 아편제 수용체 조절인자 아시마돌린(N-메틸-N-[(1S)-1-페닐-2-((3S)-3-하이드록시피롤리딘-1-일)에틸]-2,2-디페닐아세트아미드 하이드로클로라이드, EMD 61 753)을 두가지 다른 용량으로 7-일간 치료한 효과를, 플라시보에 비교하여 건강한 대상에서 평가한다.

[0228] 연구의 구체적인 목적은, 위장 및 결장 통과 프로파일과, 하기된 것들에 미치는 효과를 비교하는 것이다:

[0229] 1. 팽창에 반응하는 결장의 집합적 감각 점수

[0230] 2. 팽창에 반응하는 결장 일차 감각 및 통증 감각의 역치(thresholds)

[0231] 3. 절식 결장 컴플라이언스 및 긴장(tone), 및

[0232] 4. 표준식 섭취에 반응하는 식후의 긴장 반응

[0233] 이 연구는, 위장 증후군의 내력이 없는, 특히 과민성 장 증후군의 흔적이 없는 60명의 건강한 대상을 다음의 치료 그룹 중 하나로 무작위화하는 것을 포함하였다:

[0234] 1. 아시마돌린 0.15mg b.i.d. 7일간 20명

[0235] 2. 아시마돌린 0.5mg b.i.d. 7일간 20명

[0236] 3. 플라시보 b.i.d. 7일간 20명

[0237] 표준 절차에 따라, 치료 그룹의 연령 및 성별에 대한 균형이 맞도록 무작위화 할당이 이루어졌다. 대상(및 일차 조사자)은 할당된 치료법을 모르게 하였고, 치료 그룹에 대해 연령 및 성별의 균형을 맞췄다.

[0238] 모든 대상에게, 투약 전 및 하에서의 포만 시험, 신티그램 조영(scintigraphic) 위 및 결장 통과 시험, 및 밤새 장을 준비한 후에, 투약 전 및 하에서의 결장 컴플라이언스 및 결장 감각과, 투약 하에서의 표준식에 대한 절식 결장 긴장 및 결장 반응을 평가하는 바로스태트 시험을 실시하였다.

[0239] 연구에서 일차 감각 종점(endpoint)은, 결장의 네가지(무작위적 순서) 상(phasic) 팽창(8, 16, 24 및 32 mmHg)에서의 통증, 가스 및 집합(통증 및 가스의 평균) 감각 점수이다. 연구에서 일차 운동의 종점은 위 배출(2시간에서의 위의 잔류 %), 6시간에서의 결장 충전(%), 24시간에서의 결장 기하 중심(GC), 및 최대 포만 부피이다.

[0240] 이차 분석 변수는, 결장의 가스 및 통증 감각에 대한 역치, 총 가스 점수, 총 통증 점수, 총 집합 점수, 결장 컴플라이언스, 절식 결장 긴장, 표준식 섭취에 대한 결장 긴장 반응, 4 및 48시간에서의 GC에 의해 요약된 결장 통과, 및 4시간에서의 위의 잔류 %를 포함한다. 포만 시험에서, 각 증후 점수(부품, 포만, 메스꺼움, 통증)를 기재한다. 안전성 평가는 역효과(AEs)의 기록을 포함하였다. 대상은 또한 완전한 물리적 검사, ECG 기록을 받았고, 통상의 실험실 안전성 시험용 혈액 및 소변 표본을 제공하였다. 또한, 플라즈마 중 아시마돌린의 정량 검사가 실시되었다.

[0241] 본 연구의 구체적인 목적은, 상기된 바와 같은 아시마돌린의 세 용량 및 플라시보로 7일동안 치료한 경우에 하기된 것에 미치는 효과를 비교하는 것이었다:

[0242] · 영양 음료 섭취 후의 포만

[0243] · 건강한 대상의 팽창에 반응하는 결장 집합적 감각 점수

[0244] · 건강한 대상의 팽창에 반응하는 가스 및 통증의 결장 감각의 역치

[0245] · 절식 결장 컴플라이언스 및 긴장

[0246] · 표준식 섭취에 따른 식후의 긴장 반응

[0247] 연구의 다른 목적은 7일의 치료동안의 위장 및 결장의 통과 프로파일을 비교하는 것이었다. 저용량(0.15mg/kg 및 0.5mg/kg 대 플라시보)에 대한 연구를 따로 **파트 A**로서 실시하였고, 고용량(1.5mg/kg 대 플라시보)에 대한 연구를 따로 **파트 B**의 연구로서 실시하였다(도 1 내지 4 참조).

[0248] 하기와 같은 결과를 얻었다:

[0249] a) 포만 시험(도 1 및 도 2 참조)

[0250] · 0.15mg/kg 아시마돌린은 플라시보에 비해 최대 섭취 부피를 약간 증가시킨다;

[0251] · 0.5mg/kg 아시마돌린은 플라시보에 비해 최대 섭취 부피를 크게 증가시킨다;

[0252] · 용량 범위의 하한(0.15mg/kg)에서 용량 반응 효과가 나타났다;

[0253] · 고농도(1.5mg/kg)에서 최고 한도의 효과가 나타났다;

[0254] · 고도로 섭취된 부피는 0.5mg/kg 범위의 용량에서의 증후의 증가와 관련이 없었다.

[0255] ·1.5mg/kg의 용량에서, 섭취 부피의 증가와 함께 증후가 증가하였다.

[0256] b) 바로스태트 시험(도 3 내지 5 참조)

[0257] ·절식 부피는 플라시보에 비해 0.5mg/kg의 용량에서 훨씬 더 크다;

[0258] ·0.5mg/kg의 용량에서, 포만의 지각은 낮은 압력(8mmHg)에서 크게 감소한다; 이 효과는 압력 증가에 의해 줄어든다;

[0259] ·통증의 지각의 큰 감소는 관찰될 수 없었다;

[0260] ·고용량(1.5mg/kg)에서, 플라시보에 비해 통증 및 감각에 대한 매우 높은 점수가 관찰되었다.

[0261] 이러한 결과는, 아시마돌린이 식욕을 용량 의존적으로 조절하기에 적합하다는 것을 명백히 보여준다. 저용량에서, 아시마돌린은 식품 섭취 증가를 촉진하고, 부정적인 식후 증후에 영향을 주지 않고, 즉 부품, 포만, 메스꺼움 및/또는 통증 증가 없이 섭취된 식품의 부피를 증가시킨다.

[0262] 삽관 결장 절차(바로스태트 시험)

[0263] 장 준비

[0264] 모든 대상은, 경구 결장 세척 용액(2-5L의 폴리에틸렌 글리콜 3350 및 전해질 용액, NuLytely™, Abbott Laboratories, Chicago. IL)으로 밤새 장 준비 및 12 시간 절식 후, 방문 3일에 제네랄 임상 연구 센터(Charlton 7, General Clinical Research Center)로 가도록 한다.

[0265] 튜브 배치

[0266] 가요성 결장 내시경술을 실시하여 결장의 왼쪽을 평가하고 X선 투시검사(fluoroscopic) 조절 하에 테플론 가이드와이어를 근위 결장에 위치시킨다. 내시경을 빼낸다.

[0267] 바로스태트 카테터를 가이드와이어를 따라 결장 내에 삽입하여, 바로스태트 벌룬을 상부 S자 결장 또는 하행 결장에 위치시킨다. 단단한 피스톤을 갖는 전자 바로스태트(Mayo rigid barostat, Mayo Foundation Engineering Department, Rochester, MN)에 연결되어 있는, 최대 부피 600cc이고 극히 유연한(infinitely compliant) 길이 10cm의 벌룬(Hefty Baggies, Mobil Chemical Co., Pittsford, NY)을 사용하여, 카테터를 바로스태트 장치에 연결한다. 마노미터 부분은, 하행 결장에 3개(센서 번호 1-3) 및 S자 결장에 3개(센서 번호 4-6)의 살수(waterperfused)(0.4㎖/min) 폐수압(pneumohydraulic) 센서 6개를 포함하여 이루어진다. 마노미터 센서들은 5cm 떨어져 있으나, 제 1 및 제 2 센서는 각각 벌룬에 대해 구부 및 미부에 5cm이다. 벌룬 부피에 미치는 복부 내장의 작용을 줄이기 위하여, 전체 연구 기간동안 반-굽은 자세의 대상에게 연구를 실시한다.

[0268] 결장 컴플라이언스 및 감각

[0269] 이전의 연구에 따르면, 20mmHg로의 최초의 "조절(conditioning)" 팽창을 통해 보다 재현성 있는 이후의 컴플라이언스 및 지각 평가가 만들어지는 것으로 나타났다[15.47.48]. 조절 팽창 후, 결장 컴플라이언스 및 감각 역치는 4mmHg의 증분, 0으로부터 44mmHg까지 30초 간격으로 o 단계의 램프 팽창(ramp inflation)을 통해 측정된다; 따라서, 제 1 감각 및 통증 감각의 역치는 한계의 상승 방법을 사용하여 결정한다.

[0270] 결장 감각을 평가하기 직전에, 앵커(anchor) 점 "피곤한-정력적인(tired-energetic)", "평온한-강렬한(peaceful-tense)" 및 "근심하는-긴장을 푼(worried-relaxed)" 및 "활기찬-둔한(active-drowsy)"을 사용하는 4가지 100mm 시각적 아날로그 스케일(VAS) 크기를, 대상이 겪는 자극, 근심 또는 스트레스의 수준을 결정하기 위하여 사용한다. 이것은 이전에, 내장 감각 점수의 평가에서 큰 공변량인 것으로 나타났다. 이어서, 가스 또는 통증의 감각을 측정하기 위하여, 작동 압력보다 8, 16, 24 및 32mmHg 높여 무작위화된-순서의 상 팽창을 적용하였다.

[0271] 감각 지각을 평가하기 위하여, 팽창이 시작된 20초 후에, 표준화된 시간에서의 복부의 통증 및 가스의 느낌에 대해 두가지 개별 VAS를 표시하도록 참가자에게 요청한다. VAS는 마침내 "주목할만하지 않음" 및 "참을 수 없음"으로 고정된다. 감각을 평가하는 동안, 대상과 조사자 간의 구두적인 상호작용은 최소화된다.

[0272] 결장 감각의 반복 측정

[0273] 결장 컴플라이언스의 측정 동안 약물 투여 전 및 1시간 후에 결장 감각을 평가한다. 이는, 한계 상승 방법을 사용하여 순차적으로 압력을 증가시키는 동안 역치 압력 또는 최초 지각 및 통증 지각을 찾는 것에 상응한다. 이러한 접근방식은, 무작위 계단 방법(random staircase method)[49]을 사용하거나 사용하지 않고 트래킹(tracking) 만큼 정확한 역치의 평가를 제공하는 것으로 나타났다.

[0274] 표준식에 대한 결장 반응

[0275] 참가자를 15분간 쉬도록 한다. 이어서, 절식 결장 긴장 및 상 활성을 30분동안 기록한다. 결장 긴장은, 벌룬 안의 일정한 작동 압력의 존재 하에 벌룬 부피의 변화를 주목함으로써 평가한다. 바로스태트 백을, 백의 펴짐을 확인하기 위하여 75㎖의 부피로 순간적으로 팽창시킨 후, 1㎜Hg의 압력 증분으로 이를 수축 및 팽창시킨다. 작동 압력은, 호흡 폭(respiratory excursions)이 바로스태트 트레이싱(tracing)으로부터 정확하게 기록되는 최소 팽창 압력, 또는 호흡 편차가 명확하지 않은 경우, 즉 백의 부피가 25㎖인 압력보다 2㎜Hg 높은 것으로 정의한다.

[0276] 절식 결장 긴장의 평가에 이어, 1.000kcal(35% 탄수화물, 53% 지방 및 12% 단백질)을 포함하는 초콜렛 밀크쉐이크를 섭취한 후 결장 긴장을 90분 측정한다. 이 표준 액체 고지방식은, 급식 후의 결장 반응을 유도하기 위하여 투여한다.

[0277] 기록을 끝나면, 튜브를 부드럽게 끌어내어 어셈블리를 제거한다.

[0278] 데이터 분석되는 측정

[0279] · 약물치료 전 및 하에, 매 30초마다 4㎜Hg의 압력 증분으로 램프 팽창을 통해 결장 컴플라이언스를 측정한다.

[0280] · 약물치료 전 및 하에, 일차 감각 및 통증 감각의 역치

[0281] · 네가지 상 팽창 수준에 대한 통증 및 가스 및 집합 증후의 점수

[0282] · 약물치료 전 및 하

[0283] · 약물치료 하에서만의 절식 결장 긴장(㎖)

[0284] · 약물치료 하에서만의 결장 긴장의 식후 변화

[0285] 신티그램 조영 통과 시험[42-45]

[0286] 절차

[0287] 대상을, 방문 5일에 위장병학 연구 단체에 절식상태로 7:00 a.m.에 도착시킨다. 전날에 실시한 프레그넌시(pregnancy) 시험 결과를 검토하고, $^{111}InCl_3$ 캅셀과 연구 약물을 투여한다. 전형적으로 한시간 후에 아침식사 ^{99m}Tc 시험식을 투여하고, 시험식을 섭취한 후 몇시간동안(이하 참조) 감마 카메라 이미지를 얻는다. 대상을 오후가 끝날때까지 연구 센터에 남겨둔다. 대상(남/여)에게, 추가적인 이미지를 위하여 이후 2일간 돌아가고, 6일에 방문, 및 7일에 방문하도록 요청한다.

[0288] 위 배출 통과

[0289] 대상을 밤새 절식의 5일 방문시에 연구한다. 일(1.0) mCi ^{99m}Tc 황 콜로이드를 두개의 날달걀에, 휘저어 조리하는 동안 첨가한다. 우유(1) 8-온스 한 잔과 함께 버터 바른 빵 한 조각 상에 달걀을 공급한다(총 칼로리:296kal, 32% 단백질, 35% 지방, 33% 탄수화물). 방문 5일에 식사 섭취 0, 1, 2, 3, 4 및 6시간 후에 전위 및 후위 감마 카메라 이미지를 얻는다.

[0290] 위 배출에 대한 이미지 계획

[0291]

	^{99m}Tc식	이미지					
간격(h)		0	1	2	3	4	6
시간	8:00	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	14:00

[0292] 결장 통과 시험

[0293] $^{111}InCl_3$(0.10mCi)을 5mg의 활성탄 슬러리와 혼합한다. 슬러리를 핫플레이트 상에서 90℃로 증발시켜 건조하고, 건조된 활성탄을 한 크기의 젤라틴 캅셀(Eli Lilly, Indianapolis, IN)에 넣고, 이전 연구에서와 같이 메타크릴레이트(Eudragit S100)로 코팅한다[43.45, 46]. 캡슐의 위치를 매핑하기 위하여 사용되는 표지는, 환자의 전위 상부 장골 극(anterior superior iliac spine)에 위치시킨다. 이 캡슐을 3 온스 한컵의 물과 함께 투여한다. 일단 이미지화를 통해 캡슐이 위로부터 배출된 것이 확인되면(장골 릉 표지에 대한 캡슐의 위치로 관찰), 방사성표지된 달걀식을 투여한다. 이것은 통상적으로 한시간 내에 일어난다; 드물게는, 캡슐이 배출되지 않는다. 이러한 배경 하에, 연구 약물 투여의 시간조절, 및 연구약물의 위 및 소장 통과에 미치는 효과의 정확한 평가의 필요성 때문에, 어쨌든 한시간 후에 식사를 투여한다. 5, 6 및 7 방문시에, $^{111}InCl_3$ 캡슐을 섭취한 4, 6, 8, 24, 32 및 48시간 후, 전위 및 후위 감마 카메라 이미지를 얻는다.

[0294] 표준식(550kcal, 치킨, 포테이토 및 푸딩)을 방사성표지식을 섭취한 4시간 후에 공급한다. 모든 다른 식사는 임의로 섭취한다.

[0295] 결장 통과에 대한 이미지 계획

[0296]

	$^{111}InCl_3$	이미지					
간격(h)		4	6	8	24	32	48
시간	7:00	11:00	13:00	15:00	7:00	15:00	7:00

[0297] 데이터 분석

[0298] 데이터를 이전 연구[15, 16, 43, 45]에 기재된 바와 같이 분석한다.

[0299] 2 및 3시간(위 배출)에 배출된 ^{99m}Tc의 비율을 평가하기 위해 관심있는 전위 및 후위 장 영역에서의 수의 기하 평균을 사용한다. 6시간에 결장에 도달하는 ^{99m}Tc의 비율도 오로카에칼(orocaecal) 통과(소장 통과 대신)의 척도로서 평가한다.

[0300] 상행, 횡행, 하행 및 직장S상 결장 및 대변(각각 1 내지 5의 인자로 가중치를 줌)에서의 수의 기하 평균을 사용하여 4, 24, 32 및 48 시간에서의 기하 중심을 평가한다. 관심있는 일차 변수는 34 시간에서의 기하 중심이다.

[0301] 기하 중심은 다른 결장 영역[상행(AC), 횡행(TC), 하행(DC), 직장S상 결장(RS)] 및 대변에서 칭량된 수의 평균이다. 어느 시점에서, 다음과 같이 각 결장 영역에서의 결장 수의 비율을 이의 가중 인자와 곱한다.

[0302] (%AC×1+%TC×2+%DC×3+%RS×4+%대변×5)/100=기하 중심

[0303] 따라서, 높은 기하 중심은 보다 빠른 결장 통과를 의미한다; 예를 들어, 1의 기하중심은 모든 동위원소가 상행 결장에 있다는 것을 의미하고, 5의 기하 중심은 모든 동위원소가 대변에 있다는 것을 의미한다.

[0304] 통계적 방법 및 분석

[0305] 일차 및 이차 표적 변수

[0306] 일차 **감각** 종점은, 8, 16, 24 및 32 mmHg의 개별 바로스태트 압력 하에서의 통증, 가스 감각 또는 집합 감각 VAS의 실제값이다.

[0307] 일차 **운동** 종점은, 2시간에서의 위 배출, 6시간에서의 결장 충전, 24시간에서의 통과의 결장 기하 중심, 및 표준화된 식사 섭취에 대한 결장 긴장 반응이다.

[0308] 포만 시험에서의 일차 종점은, 완전 포만 30분 후의 집합 포만 점수의 기본선에 대한 차이다.

[0309] 이차 종점:

[0310] · 결장 컴플라이언스

[0311] · 팽창에 반응하는 가스 및 통증의 결장 감각의 역치

[0312] · 반응하는 가스 및 통증의 결장 감각의 역치의 기본선에 대한 차

[0313] · 팽창까지

[0314] · 8, 16, 24 및 32mmHg의 모든 개별 바로스태트 압력에 대한 평균으로서의 통증, 가스 감각 또는 집합 감각 VAS의 값

[0315] · 절식 결장 긴장

[0316] · 표준식 섭취에 대한 결장 긴장 반응

[0317] · 4 및 48시간에서의 GC에 의해 요약된 결장 통과

[0318] · 4시간에 위로부터 배출 %

[0319] · 완전 포만으로 섭취된 영양 음료 부피의 기본선에 대한 차

[0320] · 완전 포만 30분 후의 개별 증후 점수(부품, 포만, 메스꺼움, 통증)의 기본선에 대한 차.

[0321] 모든 효능 종점은, 기록된 원래 데이터로부터 메이요(Mayo) 임상 연구 통계학자에 의해 컴퓨터처리된다.

[0322] 약물동력학적 평가:

[0323] 아시마돌린의 농도-시간 데이터로부터 결정된 약물동력학적 파라미터는 다음과 같다:

[0324] C_{max}, C_{pre}, t_{max} 및 AUC_{0-t}

[0325] 머크사의 임상 약리학부에서 이들 파라미터에 대해 기술적 통계를 수행한다.

[0326] **평가(evaluability)의 정의**

[0327] 안전성

[0328] 안전성 집단은, 한번 이상 활성 치료 용량을 투여받은 모든 무작위화된 대상을 포함한다.

[0329] 치료 의도(Intention-to-treat)

[0330] 치료 의도 집단은, 한번 이상 활성 치료 용량을 투여받고, 하나 이상의 효능 표적 변수에 대한 어떤 팔로우 업(follow-up) 데이터를 제공하는 모든 무작위화된 대상을 포함한다.

[0331] **프로토콜에 따름(Per protocol)**

[0332] 프로토콜에 따른 집단은, 다음 기준을 충족시키는 프로토콜에 따라 치료된 모든 대상을 포함한다.

[0333] · 몇가지 기준이 포기되지 않았다면, 모든 포함/제외 기준이 만족됨.

[0334] · 치료 효능에 영향을 줄 것으로 보이는 인자에 대하여 관련있는 프로토콜의 위배가 없음.

[0335] · 적절한 연구 투약 컴플라이언스

[0336] · 모든 방문시 대부분(>90%)의 일차 표적 변수의 측정

[0337] **통계적 분석에 대한 설명**

[0338] 이 연구의 일차 목표는 세 치료 그룹(플라시보, 0.15mg 및 0.5mg) 간에 반응(결장 감각, 위 배출(GE) 및 결장 통과)을 비교하는 것이다. 치료 할당은, 모든 반응 데이터가 메이요 클리닉의 생물통계학 섹션에서 개발한 SAS™ 데이터베이스로 편집 및 자료화되기까지 일차 조사자(들)에게 알려주지 않는다.

[0339] 치료 효과의 일차 분석은, 치료 의도 원칙에 기초하여 무작위화된 모든 대상을 포함한다. 데이터가 없는 무작위화된 대상은 이들 분석에 대하여 적당한 "치료 실패"값이 할당된다. 반응 데이터의 추가적인 분석 및 요약은 완전한 데이터 및 적당한 연구 투약 컴플라이언스(프로토콜에 따름)를 갖는 대상에게 촛점을 맞춘다. 기본선에서의 대상 특성(예를 들어, 연령, 성별, 신체 질량 인덱스(BMI), 포만 시험)에 대한 요약 설명은 무작위화된 모든 대상에 대해 치료 그룹에 의해 수집된다.

[0340] 결장 감각(가스, 통증 및 집합[가스 및 통증의 평균] 점수)은 공분산의 반복 측정 분석에 기초하여 평가한다. 화합물-대칭 구조가 보장되지 않는다면 네 반복 값(8, 16, 24 및 32mmHg에서의 점수)에 대한, 비구조 분산-공분

산 행렬을 사용한다. 이 분석은 가스, 통증 및 집합 점수에 대해 개별적으로 실시하며; 여러 종류의 반응 종점(다른 점수)에 대한 알파 수준(0.05)의 조정을 실시하지 않는다. 이 분석에서의 포텐셜 공변량(potential covariates)은 연령, 성별, 신체 질량 인덱스, 프레드러그(predrug) 감각 점수, 대응하는 팽창 부피, 및 평가일에 기록된 근심 및 장력 수준을 포함한다.

[0341] 일차 운동성 종점(2시간에서의 장 잔류%, 6시간에서의 결장 충전(CF)%, 및 24시간에서의 결장 기하 중심) 분석 및 최대 포만 부피(5일 시점)는 분산의 일방분석 또는 공분산법의 분석에 기초한다. 비율(2시간에서의 GE 및 6시간에서의 CF)은, 분석 전의 변환(예를 들어 $\sin^{-1}\sqrt{\ }$)이 처리그룹 간의 편차를 안정화한다는 것을 보증할 수 있다. 포만 부피의 분석은 BMI에 추가하여 공변량으로서 기본선값을 포함한다; 또는, 선택적으로, 상대 변화는 공변량으로서(log[5일 부피/기본선 부피]) BMI를 사용하여 분석한다.

[0342] 2차 반응 변수(결장 컴플라이언스, 절식 결장 긴장[즉, 부피], 표준식 섭취에 반응하는 결장 부피의 상대 변화, 가스 및 통증의 결장 감각에 대한 역치의 상대 변화, 4시간에서의 GE, 및 4 및 48시간에서의 GC 값) 분석도 분산 또는 공분산법의 일방 분석에 기초하되, 필요한 만큼 적절히 변환시켜 사용한다.

[0343] 일차 및 이차 분석에 대하여, 세 그룹간의 간단한 비-파라미터(Kruskal-Wallis test) 비교도 조사하여, 이전에 기재된 분석법을 보완한다. 치료 그룹 간의 평균 반응 값의 차는, 분산의 실질적인 헤테로제네이티(heterogeneity)가 지시되지 않는다면, 분산 또는 공분산 결과 분석으로부터의 편차의 (풀된(pooled)) 예상치를 사용하여 95% 신뢰 간격으로 평가된다. 모든 통계적 시험은 0.05의 양-측(two-sided) 알파 수준을 사용한다. 어떤 한 주어진 종점에 대한 치료 그룹 간의 다중(페어와이즈(pairwise)) 비교가 0.017의 알파 수준(즉, 세 페어와이즈 비교의 본페로니(Bonferroni)조절)에서 실시되더라도, 여러(종류의) 종점에 대한 알파 수준은 조절하지 않는다. 또한, 비조절된 페어와이즈 비교를 제공하기 위하여, 그룹 평균의 차에 대한 95% 신뢰 간격도 계산 및 보고된다.

[0344] 효능 분석은 연구 통계학자(Alan Zinsmeister in the section of Biostatistics Mayo Clinic Rochester)의 책임하에 실시한다.

[0345] 부작용의 발생율, 형태 및 경중, 관련된 실험실값 및 다른 안전성-관련 데이터를 머크사(Merck KGaA, Darmstadt, Department Corporate Biometrics)에서 요약한다.

[0346] **시료 크기**

[0347] 제안된 시료 크기(치료 그룹당 N=20)는, 80%(90%) 파워를 제공하여, 단순한 두-시료 t-시험에 기초한 두 그룹간의 하기 리스트된 크기의 효과를 검출한다. 분산(또는 공분산) 분석은, 이들의 패턴에 따른 다소 적은(전체) 차이에 대해 유사한 파워를 제공한다.

[0348]

반응	CV[+](%)	검출가능한 효과의 크기(%)[*]	
		80% 파워	90% 파워
GE@ 2hrs	43%	38%	44%
GE@ 24hrs	38%	34%	39%
CF@ 6hrs	51%	45%	52%
포만 부피	25%	22%	26%
절식 결장 긴장	41%	36%	42%
결장 식사 반응	43%	38%	44%
GC@ 4hrs	65%	58%	67%

[0349] N=20 대 N=20 및 N=20 대 N=40(예를 들어, 플라시보 대 전체 약물)에 대한 80% 및 90% 파워에 대응하여, 개별 바로스태트 압력 및 총 가스, 통증 및 집합 점수에 대한 이전 연구의 결과로부터의 효과 크기의 예상값이 하기 표에 주어진다.

[0350]

반응	CV(%)[2]	검출가능한 효과 크기(%)[1]			
		80% 파워		90% 파워	
		N=20	N=40[3]	N=20	N=40[3]
가스 8mmHg	103%	91%	79%	106%	91%
가스 16mmHg	80%	71%	61%	82%	71%

가스 24mmHg	80%	71%	61%	82%	71%
가스 32mmHg	75%	66%	58%	77%	67%
통증 8mmHg	92%	82%	71%	94%	82%
통증 16mmHg	90%	80%	69%	92%	80%
통증 24mmHg	78%	69%	60%	80%	69%
총 가스 점수[4]	73%	65%	56%	75%	65%
총 통증 점수[4]	71%	63%	54%	73%	63%
총 집합 점수[4]	61%	54%	47%	63%	54%

[0351] [1] 전체 평균의 퍼센트로서의 그룹간 차이

[0352] [2] 분산의 계수

[0353] [3] N=20(플라시보) 대 N=40(전체 약물)의 분석

[0354] [4] 8, 16, 24 및 32mmHg 상에서의 평균 값

[0355] 이 연구에서 변화성(variability)을 줄이기 위하여, 연구에 포함시키기 전에, 치료 그룹의 연령(50 내지 60세) 및 성별의 균형을 맞춘다.

도면의 간단한 설명

[0172] 도 1은 포만 시험의 결과를 도시한다[연구 파트 A(세 기둥, 왼쪽부터 오른쪽으로: 플라시보→1280㎖; 아시마돌린 0.15mg/kg→1425㎖; 아시마돌린 0.5mg/kg→1470㎖) 및 연구 파트 B(두 기둥, 왼쪽부터 오른쪽으로: 플라시보→1300㎖; 아시마돌린 1.5mg/kg→1390㎖)에 대한, 아시마돌린의 투여 용량에 따른 최대 섭취 부피 ㎖].

[0173] 도 2는, 연구 파트 A(세 기둥, 왼쪽부터 오른쪽으로: 플라시보→VAS-점수=180; 아시마돌린 0.15mg/kg→VAS-점수=187; 아시마돌린 0.5mg/kg→VAS-점수=170) 및 연구 파트 B(두 기둥, 왼쪽부터 오른쪽으로: 플라시보→VAS-점수=162; 아시마돌린 1.5mg/kg→VAS-점수=192)에 대한, 아시마돌린의 투여 용량에 따른 포만 시험에서의 섭취 부피 결과로서의 집합적인 식후 증후 값(VAS 점수)을 도시한다.

[0174] 도 3은 연구 파트 A(세 기둥, 왼쪽부터 오른쪽으로: 플라시보→1㎖; 아시마돌린 0.15mg/kg→8㎖; 아시마돌린 0.5mg/kg→21㎖) 및 연구 파트 B(두 기둥, 왼쪽부터 오른쪽으로: 플라시보→6㎖; 아시마돌린 1.5mg/kg→24㎖)에 대한, 아시마돌린의 투여 용량에 따른 바로스타트(Barostat) 시험의 결과로서의 0mm 압력에서의 결장의 절식 부피(㎖)를 도시한다.

[0175] 도 4는 연구 파트 A 및 연구 파트 B(4그룹, 각각은 다섯 기둥으로 구성된다; 왼쪽부터 오른쪽으로:

[0176] - 8mmHg

[0177] · 플라시보(파트 A)→37;

[0178] · 아시마돌린 0.15mg/kg(파트 A)→38;

[0179] · 아시마돌린 0.5mg/kg(파트 A)→26;

[0180] · 플라시보(파트 B)→20;

[0181] · 아시마돌린 1.5mg/kg(파트 B)→31;

[0182] - 16mmHg

[0183] · 플라시보(파트 A)→43;

[0184] · 아시마돌린 0.15mg/kg(파트 A)→37;

[0185] · 아시마돌린 0.5mg/kg(파트 A)→37;

[0186] · 플라시보(파트 B)→23;

[0187] · 아시마돌린 1.5mg/kg(파트 B)→38;

[0188] - 24mmHg

[0189] · 플라시보(파트 A)→43;

[0190] · 아시마돌린 0.15mg/kg(파트 A)→45;

[0191] · 아시마돌린 0.5mg/kg(파트 A)→41;

[0192] · 플라시보(파트 B)→42;

[0193] · 아시마돌린 1.5mg/kg(파트 B)→41;

[0194] - 32mmHg

[0195] · 플라시보(파트 A)→54;

[0196] · 아시마돌린 0.15mg/kg(파트 A)→53;

[0197] · 아시마돌린 0.5mg/kg(파트 A)→47;

[0198] · 플라시보(파트 B)→51;

[0199] · 아시마돌린 1.5mg/kg(파트 B)→43)

[0200] 에 대한 아시마돌린의 투여 용량 및 팽창(distension)을 일으키는 압력(mmHg)에 따른 바로스타트 시험의 결과로서의 팽창에 대한 지각(sensation) 값(VAS 점수)을 도시한다.

[0201] 도 5는 연구 파트 A 및 연구 파트 B(4그룹, 각각은 다섯 기둥으로 구성된다; 왼쪽부터 오른쪽으로:

[0202] - 8mmHg

[0203] · 플라시보(파트 A)→22;

[0204] · 아시마돌린 0.15mg/kg(파트 A)→25;

[0205] · 아시마돌린 0.5mg/kg(파트 A)→18;

[0206] · 플라시보(파트 B)→14;

[0207] · 아시마돌린 1.5mg/kg(파트 B)→30;

[0208] - 16mmHg

[0209] · 플라시보(파트 A)→33;

[0210] · 아시마돌린 0.15mg/kg(파트 A)→28;

[0211] · 아시마돌린 0.5mg/kg(파트 A)→28;

[0212] · 플라시보(파트 B)→21;

[0213] · 아시마돌린 1.5mg/kg(파트 B)→37;

[0214] - 24mmHg

[0215] · 플라시보(파트 A)→38;

[0216] · 아시마돌린 0.15mg/kg(파트 A)→30;

[0217] · 아시마돌린 0.5mg/kg(파트 A)→32;

[0218] · 플라시보(파트 B)→30;

[0219] · 아시마돌린 1.5mg/kg(파트 B)→40;

[0220] - 32mmHg

[0221] · 플라시보(파트 A)→48;

[0222] · 아시마돌린 0.15mg/kg(파트 A)→42;

[0223] · 아시마돌린 0.5mg/kg(파트 A)→38;

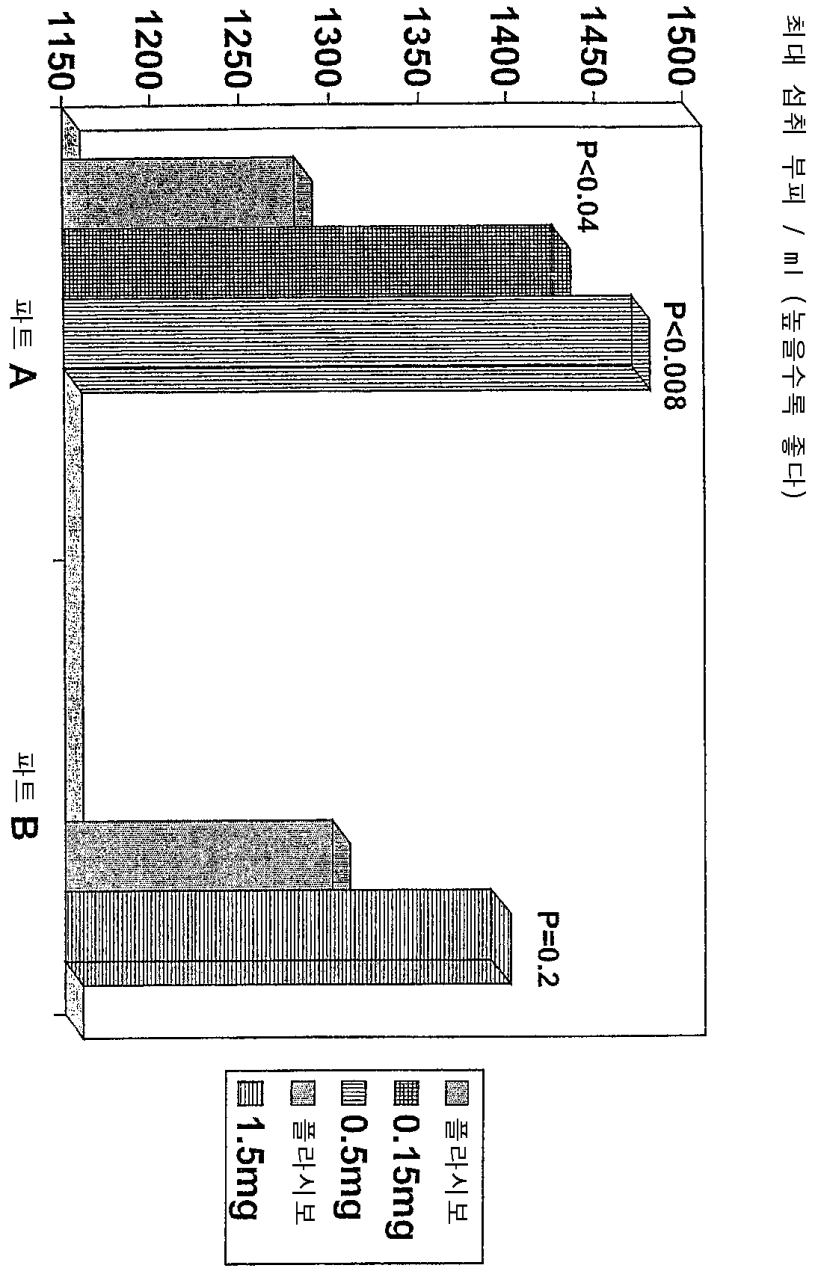
[0224] · 플라시보(파트 B)→43;

[0225] · 아시마돌린 1.5mg/kg(파트 B)→47)

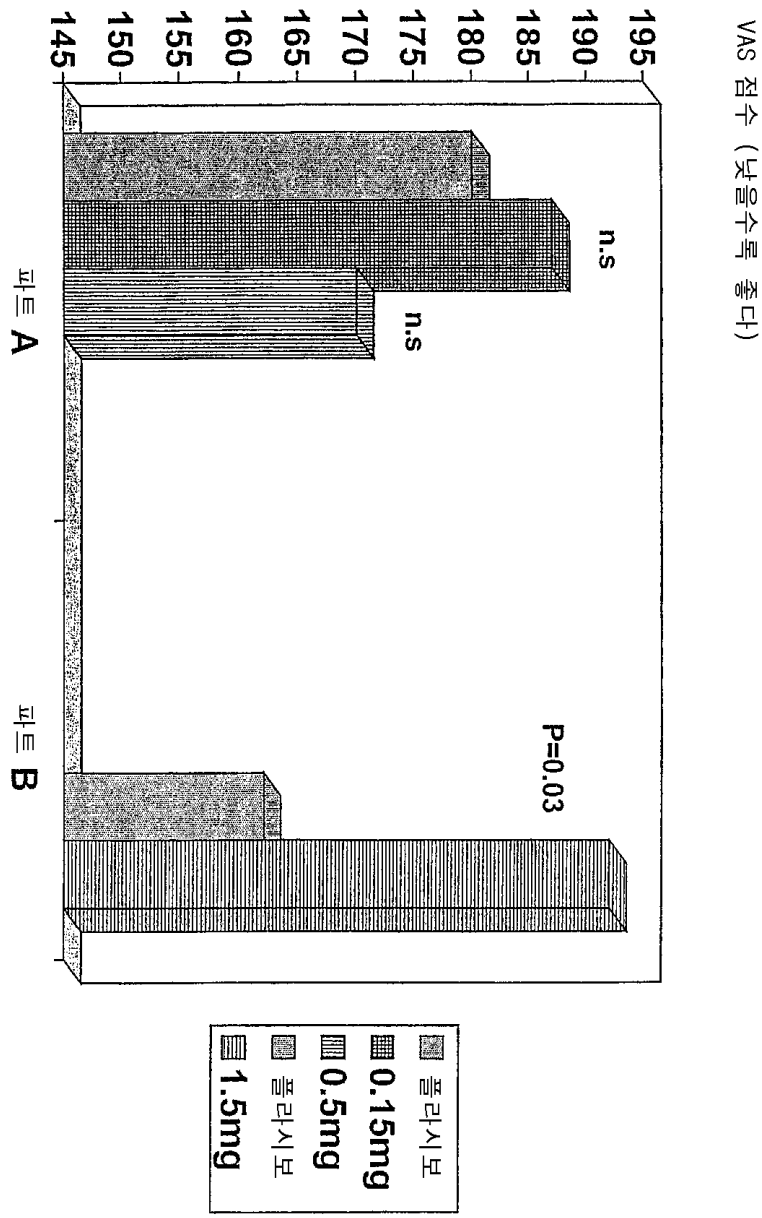
[0226] 에 대한 아시마돌린의 투여 용량 및 팽창을 일으키는 압력(mmHg)에 따른 바로스타트 시험의 결과로서의 팽창에 대한 통증 값(VAS 점수)을 도시한다.

도면

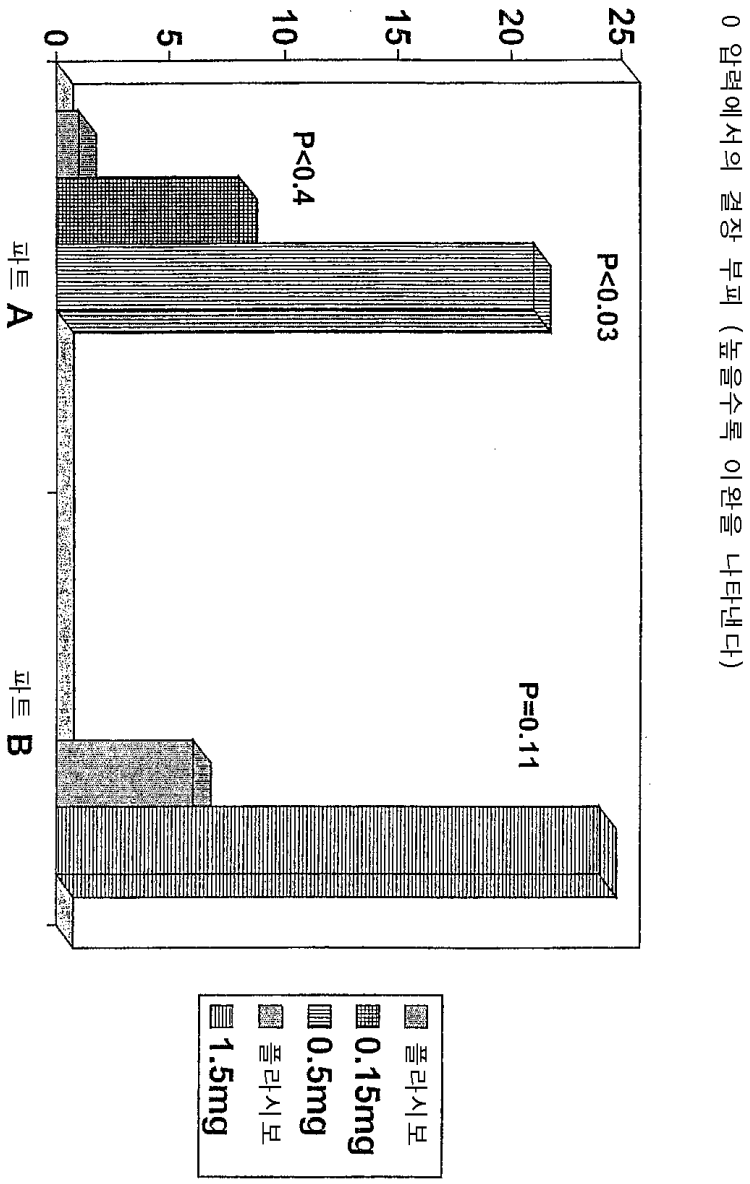
도면1



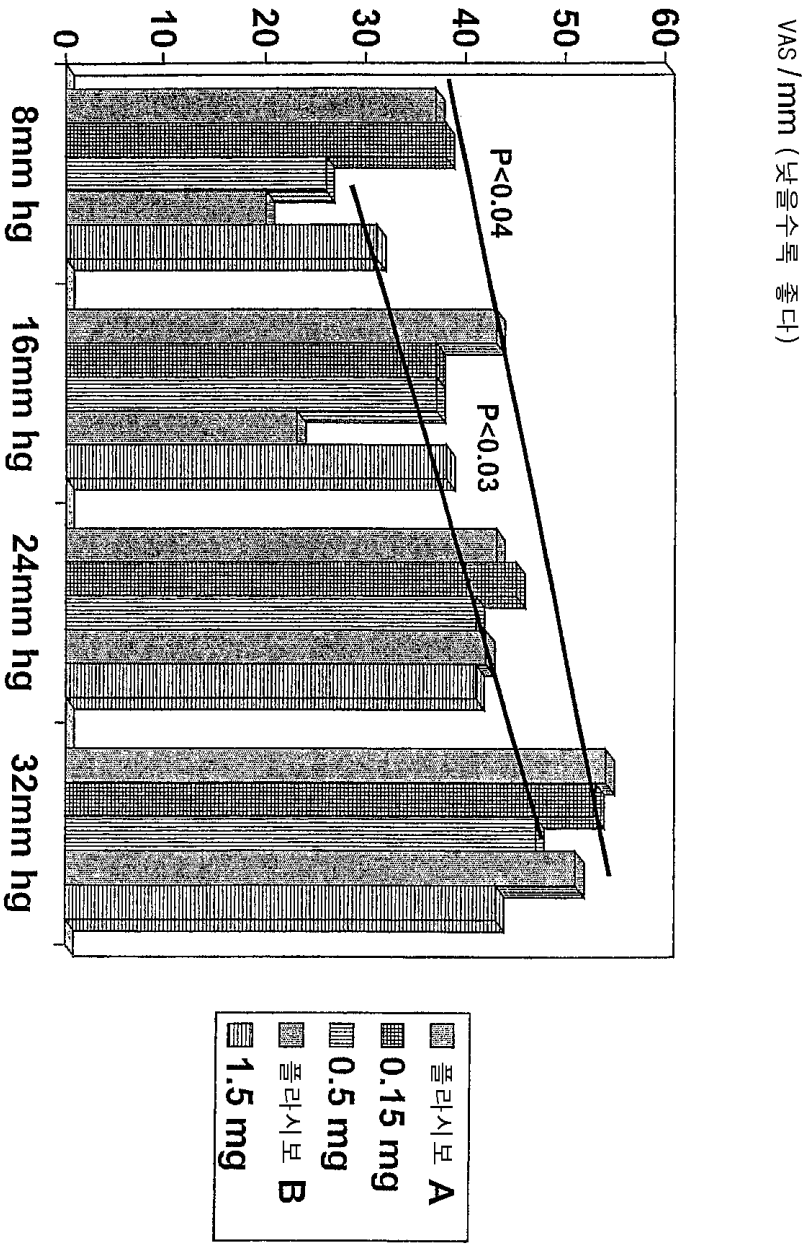
도면2


VAS 점수 (낮을수록 좋다)
195
190
185
180
175
170
165
160
155
150
145
n.s
n.s
P=0.03
파트 A
파트 B
플라시보
0.15mg
0.5mg
플라시보
1.5mg

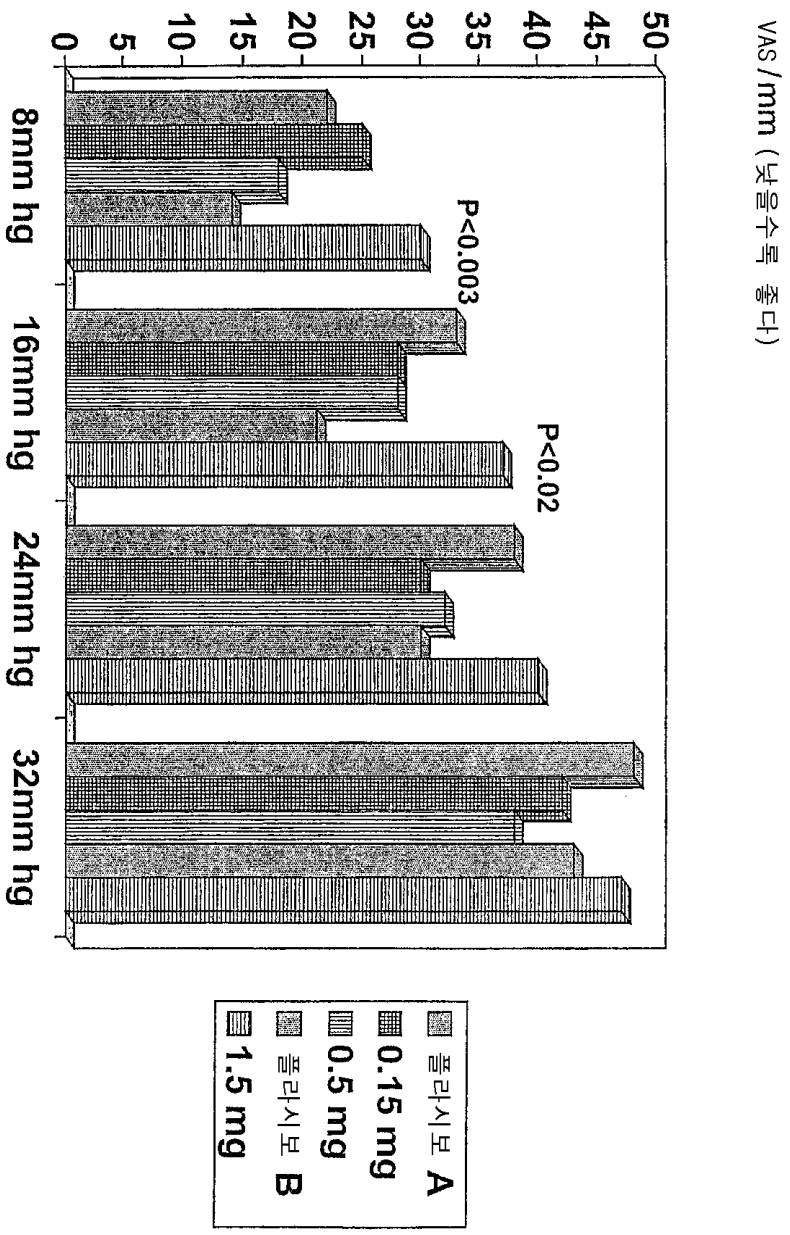
도면3


0 압력에서의 결장 부피 (높을수록 이완을 나타낸다)
25
20
15
10
5
0
P<0.03
P<0.4
P=0.11
파트 A
파트 B
플라시보
0.15mg
0.5mg
플라시보
1.5mg

도면4


VAS / mm (낮을수록 좋다)
0
10
20
30
40
50
60
P<0.04
P<0.03
8mm hg
16mm hg
24mm hg
32mm hg
플라시보 A
0.15 mg
0.5 mg
플라시보 B
1.5 mg

도면5


VAS / mm (낮을수록 좋다)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
P<0.003
P<0.02
8mm hg
16mm hg
24mm hg
32mm hg
플라시보 A
0.15 mg
0.5 mg
플라시보 B
1.5 mg