(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0167020
(43) 공개일자 2023년12월07일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4188 (2006.01) *A61K 31/135* (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01) *A61K 31/485* (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01) *A61K 31/724* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61P 25/30* (2006.01)
A61P 25/36 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4188 (2013.01)
A61K 31/135 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7029974
(22) 출원일자(국제) 2022년02월01일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년09월01일
(86) 국제출원번호 PCT/US2022/014695
(87) 국제공개번호 WO 2022/165407
국제공개일자 2022년08월04일
(30) 우선권주장
63/144,441 2021년02월01일 미국(US)

(71) 출원인
클리어 싸이언티픽, 인크.
미국 02138 매사추세츠 캠브리지 콩코드 애비뉴 737
(72) 발명자
리 신후아
미국 02138 매사추세츠 캠브리지 콩코드 애비뉴 737
자킨 미셸
미국 02138 매사추세츠 캠브리지 콩코드 애비뉴 737
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

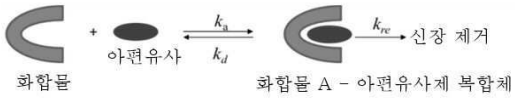
전체 청구항 수 : 총 135 항

(54) 발명의 명칭 **물질 사용 장애의 치료를 위한 격리 화합물 및 이의 용도**

(57) 요 약

남용 약물과 같은 독성 제제로 인한 중독 및 관련 증상의 치료를 위한 i) 격리제 및 ii) 중추 신경계(CNS) 활성제가 본원에 기술된다. 또한, 관심 결합 분자의 격리 및 소변을 통한 배출을 통해 아편유사제 과다복용의 치료에 사용하기 위한 쿠쿠르비투릴 및 날록손이 본원에 개시된다. 또한, 본 개시의 키트 및 치료 방법이 본원에 제공된다.

대 표 도 - 도1



(52) CPC특허분류
A61K 31/46 (2013.01)
A61K 31/485 (2013.01)
A61K 31/5513 (2013.01)
A61K 31/724 (2013.01)
A61K 45/06 (2013.01)
A61P 25/30 (2018.01)
A61P 25/36 (2018.01)
A61K 2300/00 (2023.05)
(72) 발명자
쉐티 찬드라쉐카
미국 02138 매사추세츠 캠브리지 콩코드 애비뉴 737
올리버 피어슨
미국 02138 매사추세츠 캠브리지 콩코드 애비뉴 737
월라치 댄
미국 02138 매사추세츠 캠브리지 콩코드 애비뉴 737

명 세 서

청구범위

청구항 1

인간에서 적어도 하나의 독성 제제로 인한 중독, 과다복용, 또는 이의 증상을 치료하는 데 사용하기 위한 조합으로서,

i) 상기 적어도 하나의 독성 제제를 격리시키기에 충분한 양으로 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및

ii) 중추 신경계(CNS) 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하되;

상기 격리제는 쿠쿠르비투릴, 필라라렌, 시클로덱스트린 또는 칼릭사렌이고;

상기 격리제 및 상기 CNS 활성제는 동시에, 또는 약 5분 미만의 간격으로 순차적으로 투여되는, 조합.

청구항 2

인간에서 자극제, 신경 작용제, 알레르기원, 및 대사 또는 소화 유래 독성 물질로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 독성 제제로 인한 중독, 과다복용 또는 이의 증상을 치료하는 데 사용하기 위한 조합으로서,

i) 상기 적어도 하나의 독성 제제를 격리시키기에 충분한 양으로 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및

ii) 중추 신경계(CNS) 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하되;

상기 격리제는 쿠쿠르비투릴, 필라라렌, 시클로덱스트린 또는 칼릭사렌인, 조합.

청구항 3

대상체에서 의심되는 과다복용 또는 이의 증상을 치료하는 데 사용하기 위한 조합으로서,

i) 상기 적어도 하나의 독성 제제를 격리시키기에 충분한 양으로 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및

ii) 중추 신경계(CNS) 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하되;

상기 격리제는 쿠쿠르비투릴, 필라라렌, 시클로덱스트린 또는 칼릭사렌이고;

상기 대상체는 복수의 독성 제제의 과다복용이 의심되는, 조합.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 복수의 독성 제제는 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 또는 적어도 4개의 독성 제제를 포함하는, 조합.

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제 및 상기 CNS 활성제는 동시에, 또는 순차적으로 약 5분 미만 간격으로 투여되는, 조합.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제 및 CNS 활성제는 동일한 약학적 조성물 내에 있는, 조합.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제 및 CNS 활성제는 상이한 약학적 조성물 내에 있는, 조

합.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제 및 CNS 활성제가 동시에 투여되는, 조합.

청구항 9

제1항 내지 제5항 또는 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제 및 CNS 활성제는 순차적으로 투여되는, 조합.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 CNS 활성제가 먼저 투여되는, 조합.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 격리제는 상기 CNS 활성제 후 약 4분, 약 3분, 약 2분, 또는 약 1분 미만에 투여되는, 조합.

청구항 12

제9항에 있어서, 상기 격리제가 먼저 투여되는, 조합.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 상기 격리제 후 약 4분, 약 3분, 약 2분, 또는 약 1분 미만에 투여되는, 조합.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 아편유사제 수용체 길항제인, 조합.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 뮤 아편유사제 수용체 길항제인, 조합.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 날록손, 펜타조신, 날부핀, 디프레노르핀, 메틸날트렉손, 날록세골, 알비모판, 날트렉손, 날메펜 및 부프레노르핀, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조합.

청구항 17

제16항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 날록손인, 조합.

청구항 18

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 벤조디아제핀인, 조합.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 벤조디아제핀은 로라제팜, 클로노핀, 클로노자팜, 디아제팜, 알프라졸람, 클로르디아제폭시드, 클로라제페이트, 할라제팜, 옥사제팜, 프라제팜 및 콰제팜, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조합.

청구항 20

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 항히스타민제인, 조합.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 항히스타민제는 세티리진, 디펜히드라민, 펙소페나딘, 로라타딘, 데스로라타딘, 클레마스틴, 클로르페니라민, 레보세티리진, 시프로헵타딘, 카르비녹사민, 에메다스틴, 및 레보카바스틴 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로부터 선택되는, 조합.

청구항 22

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 케타민, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 조합.

청구항 23

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 아트로핀 또는 스코폴라민, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 조합.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제는 비고리형 쿠쿠르비투릴인, 조합.

청구항 25

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제는 고리형 쿠쿠르비투릴인, 조합.

청구항 26

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제는 필라라렌인, 조합.

청구항 27

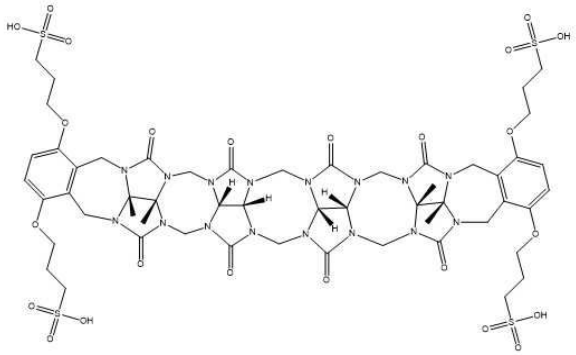
제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제는 시클로덱스트린인, 조합.

청구항 28

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제는 칼릭사렌인, 조합.

청구항 29

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제는 화합물 A 또는 이의 임의의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 화합물 A는 다음 구조를 포함하는, 조합:



[화합물 A]

.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 독성 제제는 남용 약물인, 조합.

청구항 31

제1항 및 제3항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 독성 제제는 아편유사제인, 조합.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 격리제는 적어도 약 1 x 10^3 M^{-1}, 1 x 10^4 M^{-1}, 1 x 10^5 M^{-1}, x 10^6 M^{-1}, 1 x 10^7 M^{-1}, 1 x 10^8 M^{-1}, 또는 1 x 10^9 M^{-1}의 K_a로 상기 아편유사제에 결합하는, 조합.

청구항 33

제31항 또는 제32항에 있어서, 상기 아편유사제는 펜타닐, 펜타닐 유사체, 카르펜타닐, 수펜타닐, 아세틸펜타닐, 알펜타닐, 헤로인, 모르핀, 옥시코돈, 코데인, 하이드로코돈, 옥시모르폰, 및 임의의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조합.

청구항 34

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 독성 제제는 자극제, 신경 작용제, 알레르기원, 및 대사 또는 소화 유래 독성 물질로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조합.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 독성 제제는 자극제인, 조합.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 격리제는 적어도 약 1 x 10^3 M^{-1}, 1 x 10^4 M^{-1}, 1 x 10^5 M^{-1}, 1 x 10^6 M^{-1}, 1 x 10^7 M^{-1}, 1 x 10^8 M^{-1}, 또는 1 x 10^9 M^{-1}의 K_a로 상기 자극제에 결합하는, 조합.

청구항 37

제35항 또는 제36항에 있어서, 상기 자극제는 암페타민, 메타암페타민, 리탈린, 펜시클리딘, 코카인, 카페인, 3,4-메틸렌디옥시-메타암페타민(MDMA), 및 이들의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 조합.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 적어도 약 1 x 10^3 M^{-1}, 1 x 10^4 M^{-1}, 1 x 10^5 M^{-1}, 1 x 10^6 M^{-1}, 1 x 10^7 M^{-1}, 1 x 10^8 M^{-1}, 또는 1 x 10^9 M^{-1}의 K_a로 상기 독성 제제에 결합하는, 조합.

청구항 39

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제는 적어도 약 1 x 10^3 M^{-1}, 1 x 10^4 M^{-1}, 1 x 10^5 M^{-1}, 1 x 10^6 M^{-1}, 1 x 10^7 M^{-1}, 1 x 10^8 M^{-1}, 또는 1 x 10^9 M^{-1}의 K_a로 상기 CNS 활성제에 결합하는, 조합.

청구항 40

제1항 내지 제39항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염이고, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약 1 mg/kg 내지 약 2,000 mg/kg으로 투여되는, 조합.

청구항 41

제1항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 날록손 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 상기 날록손 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 0.1 내지 약 1,000 μg/kg으로 투여되는, 조합.

청구항 42

약학적 조성물로서,

i) 적어도 하나의 독성 제제를 격리하기에 충분한 양으로 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;

ii) 중추 신경계(CNS) 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및

iii) 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하되;

상기 격리제는 쿠쿠르비투릴, 필라라렌, 시클로덱스트린 또는 칼릭사렌인, 약학적 조성물.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 아편유사제 수용체 길항제인, 약학적 조성물.

청구항 44

제42항 또는 제43항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 뮤 아편유사제 수용체 길항제인, 약학적 조성물.

청구항 45

제42항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 날록손, 펜타조신, 날부핀, 디프레노르핀, 메틸날트렉손, 날록세골, 알비모판, 날트렉손, 날메펜, 부프레노르핀, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 46

제42항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 날록손인, 약학적 조성물.

청구항 47

제42항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 벤조디아제핀인, 약학적 조성물.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 벤조디아제핀은 로라제팜, 클로노핀, 클로노자팜, 디아제팜, 알프라졸람, 클로르디아제폭시드, 클로라제페이트, 할라제팜, 옥사제팜, 프라제팜 및 쿠아제팜, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 49

제42항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 항히스타민제인, 약학적 조성물.

청구항 50

제49항에 있어서, 상기 항히스타민제는 세티리진, 디펜히드라민, 펙소페나딘, 로라타딘, 데스로라타딘, 클레마스틴, 클로르페니라민, 레보세티리진, 시프로헵타딘, 카르비녹사민, 에메다스틴, 및 레보카바스틴 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 51

제42항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 약학적 조성물.

청구항 52

제42항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 아트로핀 또는 스코폴라민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 약학적 조성물.

청구항 53

제42항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제는 비고리형 쿠쿠르비투릴인, 약학적 조성물.

청구항 54

제42항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제는 고리형 쿠쿠르비투릴인, 약학적 조성물.

청구항 55

제42항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제는 필라라렌인, 약학적 조성물.

청구항 56

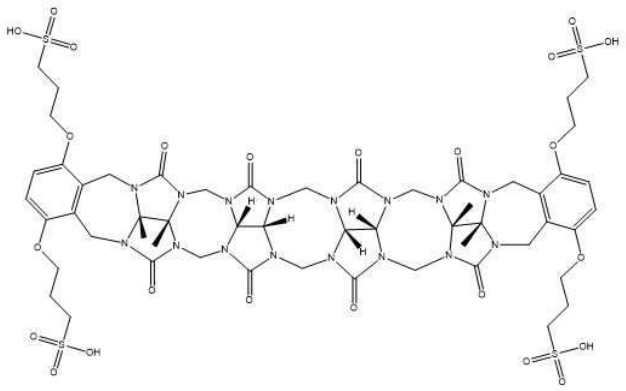
제42항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제는 시클로덱스트린인, 약학적 조성물.

청구항 57

제42항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제는 칼릭사렌인, 약학적 조성물.

청구항 58

제42항 내지 제52항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제는 화합물 A 또는 이의 임의의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 화합물 A는 다음 구조를 포함하는, 약학적 조성물:



[화합물 A]

.

청구항 59

제42항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제는 적어도 약 $1 \times 10^{3}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{4}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{5}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{6}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{7}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{8}\ M^{-1}$, 또는 $1 \times 10^{9}\ M^{-1}$의 K_a로 상기 CNS 활성제에 결합하는, 약학적 조성물.

청구항 60

제42항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 날록손 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 여기서 상기 날록손 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 0.01 중량% 내지 약 20 중량%로 존재하는, 약학적 조성물.

청구항 61

제42항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 경구, 정맥 내, 근육 내, 피하, 골수 내, 경막 내, 복강 내, 비강 내, 안구, 폐, 경점막, 경피, 또는 국소 투여에 적합한 형태인 약학적 조성물.

청구항 62

제42항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 액체 투여 형태인, 약학적 조성물.

청구항 63

제42항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 조성물은 고체 투여 형태인 약학적 조성물.

청구항 64

제42항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 독성 제제로 인한 중독, 과다복용, 또는 이의 증상을 치료하는 데 사용하기 위한, 약학적 조성물.

청구항 65

제64항에 있어서, 상기 독성 제제는 남용 약물인, 약학적 조성물.

청구항 66

제64항 또는 제65항에 있어서, 상기 독성 제제는 아편유사제인, 약학적 조성물.

청구항 67

제66항에 있어서, 상기 격리제는 적어도 약 $1 \times 10^{3} M^{-1}$, $1 \times 10^{4} M^{-1}$, $1 \times 10^{5} M^{-1}$, $\times 10^{6} M^{-1}$, $1 \times 10^{7} M^{-1}$, $1 \times 10^{8} M^{-1}$, $1 \times 10^{9} M^{-1}$의 K_a로 상기 아편유사제에 결합하는, 약학적 조성물.

청구항 68

제66항 또는 제67항에 있어서, 상기 아편유사제는 펜타닐, 펜타닐 유사체, 카르펜타닐, 수펜타닐, 아세틸펜타닐, 알펜타닐, 헤로인, 모르핀, 옥시코돈, 코데인, 하이드로코돈, 옥시모르폰, 및 이들의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 69

제64항 또는 제65항에 있어서, 상기 독성 제제는 자극제, 신경 작용제, 알레르기원, 및 대사 또는 소화 유래 독성 제제로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 70

제69항에 있어서, 상기 독성 제제는 자극제인, 약학적 조성물.

청구항 71

제70항에 있어서, 상기 격리제는 적어도 약 $1 \times 10^{3} M^{-1}$, $1 \times 10^{4} M^{-1}$, $1 \times 10^{5} M^{-1}$, $1 \times 10^{6} M^{-1}$, $1 \times 10^{7} M^{-1}$, $1 \times 10^{8} M^{-1}$, 또는 $1 \times 10^{9} M^{-1}$의 K_a로 상기 자극제에 결합하는, 약학적 조성물.

청구항 72

제70항 또는 제71항에 있어서, 상기 자극제는 암페타민, 메타암페타민, 리탈린, 펜시클리딘, 코카인, 카페인, 3,4-메틸렌디옥시-메타암페타민(MDMA), 및 이들의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

청구항 73

제64항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 적어도 약 $1 \times 10^{3} M^{-1}$, $1 \times 10^{4} M^{-1}$, $1 \times 10^{5} M^{-1}$, $1 \times 10^{6} M^{-1}$, $1 \times 10^{7} M^{-1}$, $1 \times 10^{8} M^{-1}$, 또는 $1 \times 10^{9} M^{-1}$의 K_a로 상기 독성 제제에 결합하는, 약학적 조성물.

청구항 74

인간에서 적어도 하나의 독성 제제로 인한 중독, 과다복용, 또는 이의 증상을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은

i) 상기 적어도 하나의 독성 제제를 격리시키기에 충분한 양으로 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및

ii) 중추 신경계(CNS) 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하되;

상기 격리제는 쿠쿠르비투릴, 필라라렌, 시클로덱스트린 또는 칼릭사렌이고;

상기 격리제 및 상기 CNS 활성제는 동시에, 또는 약 5분 미만의 간격으로 순차적으로 투여되는, 방법.

청구항 75

인간에서 자극제, 신경 작용제, 알레르기원, 및 대사 또는 소화 유래 독성 물질로 인한 중독, 과다복용 또는 이

의 증상을 치료하는 방법으로서, 상기 방법은:

치료적 유효량의 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 치료적 유효량의 중추 신경계(CNS) 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 공동 투여하는 단계를 포함하되, 상기 공동 투여는 이를 필요로 하는 인간에서 상기 자극제, 신경 작용제, 알레르기원 또는 대사 및 소화 유래 독성 물질의 과다복용 또는 이의 증상을 치료하는 데 효과적인, 방법.

청구항 76

대상체에서 의심되는 과다복용 또는 이의 증상을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 격리제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 치료적 유효량의 중추 신경계(CNS) 활성제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 공동 투여하는 단계를 포함하되, 상기 대상체는 복수의 독성 제제의 과다복용이 의심되는, 방법.

청구항 77

제76항에 있어서, 상기 복수의 독성 제제는 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개의 독성 제제를 포함하는, 방법.

청구항 78

제75항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제 및 상기 CNS 활성제는 동시에, 또는 약 5분 미만의 간격으로 순차적으로 투여되는, 방법.

청구항 79

제74항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제 및 CNS 활성제는 동일한 약학적 조성물로 투여되는, 방법.

청구항 80

제74항 내지 제78항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제 및 CNS 활성제는 상이한 약학적 조성물 내에 있는, 방법.

청구항 81

제74항 내지 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제 및 CNS 활성제는 동시에 투여되는, 방법.

청구항 82

제74항 내지 제78항 또는 제80항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제 및 CNS 활성제는 순차적으로 투여되는, 방법.

청구항 83

제82항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 먼저 투여되는, 방법.

청구항 84

제83항에 있어서, 상기 격리제는 상기 CNS 활성제 후 약 4분, 약 3분, 약 2분, 또는 약 1분 미만에 투여되는, 방법.

청구항 85

제82항에 있어서, 상기 격리제가 먼저 투여되는, 방법.

청구항 86

제85항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 상기 격리제 후 약 4분, 약 3분, 약 2분, 또는 약 1분 미만에 투여되는, 방법.

청구항 87

제74항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 아편유사제 수용체 길항제인, 방법.

청구항 88

제74항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 뮤 아편유사제 수용체 길항제인, 방법.

청구항 89

제74항 내지 제88항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 날록손, 펜타조신, 날부핀, 디프레노르핀, 메틸날트렉손, 날록세골, 알비모판, 날트렉손, 날메펜, 및 부프레노르핀, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 날록손인, 방법.

청구항 91

제74항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 벤조디아제핀인, 방법.

청구항 92

제91항에 있어서, 상기 벤조디아제핀은 로라제팜, 클로노핀, 클로노자팜, 디아제팜, 알프라졸람, 클로르디아제폭시드, 클로라제페이트, 할라제팜, 옥사제팜, 프라제팜 및 쿠아제팜, 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 93

제74항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 항히스타민제인, 방법.

청구항 94

제93항에 있어서, 상기 항히스타민제는 세티리진, 디펜히드라민, 펙소페나딘, 로라타딘, 데스로라타딘, 클레마스틴, 클로르페니라민, 레보세티리진, 시프로헵타딘, 카르비녹사민, 에메다스틴, 및 레보카바스틴 및 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 95

제74항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 방법.

청구항 96

제74항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 아트로핀 또는 스코폴라민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염인, 방법.

청구항 97

제74항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제는 비고리형 쿠쿠르비투릴인, 방법.

청구항 98

제74항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제는 고리형 쿠쿠르비투릴인, 방법.

청구항 99

제74항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제는 필라라렌인, 방법.

청구항 100

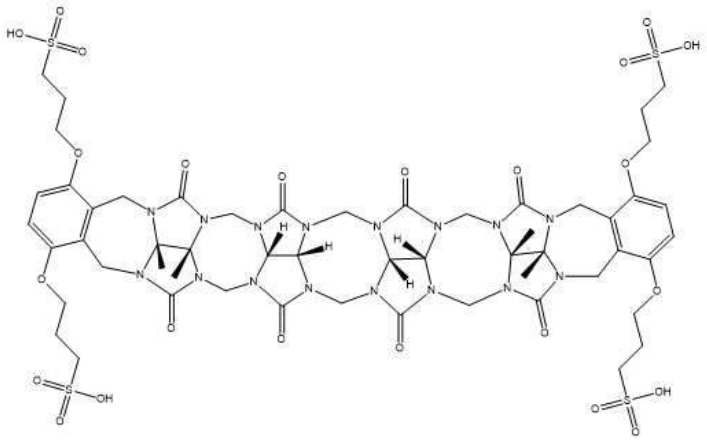
제74항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제는 시클로덱스트린인, 방법.

청구항 101

제74항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제는 칼릭사렌인, 방법.

청구항 102

제74항 내지 제96항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제는 화합물 A 또는 이의 임의의 유도체, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 화합물 A는 다음 구조를 포함하는, 방법:



[화합물 A]

.

청구항 103

제74항 내지 제102항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 독성 제제는 남용 약물인, 방법.

청구항 104

제74항 및 제76항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 독성 제제는 아편유사제인, 방법.

청구항 105

제104항에 있어서, 상기 격리제는 적어도 약 $1 \times 10^{3}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{4}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{5}\ M^{-1}$, $\times 10^{6}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{7}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{8}\ M^{-1}$, 또는 $1 \times 10^{9}\ M^{-1}$의 K_a로 상기 아편유사제에 결합하는, 방법.

청구항 106

제104항 또는 제105항에 있어서, 상기 아편유사제는 펜타닐, 펜타닐 유사체, 카르펜타닐, 수펜타닐, 아세틸펜타닐, 알펜타닐, 헤로인, 모르핀, 옥시코돈, 코데인, 하이드로코돈, 옥시모르폰, 및 이들의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 107

제74항 내지 제103항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 독성 제제는 자극제, 신경 작용제, 알레르기원, 및 대사 또는 소화 유래 독성 물질로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 108

제107항에 있어서, 상기 독성 제제는 자극제인, 방법.

청구항 109

제108항에 있어서, 상기 격리제는 적어도 약 $1 \times 10^{3}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{4}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{5}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{6}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{7}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{8}\ M^{-1}$, 또는 $1 \times 10^{9}\ M^{-1}$의 K_a로 상기 자극제에 결합하는, 방법.

청구항 110

제107항 또는 제108항에 있어서, 상기 자극제는 암페타민, 메타암페타민, 리탈린, 펜시클리딘, 코카인, 카페인, 3,4-메틸렌디옥시-메타암페타민(MDMA), 및 이들의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

청구항 111

제74항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 적어도 약 $1 \times 10^{3}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{4}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{5}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{6}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{7}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{8}\ M^{-1}$, 또는 $1 \times 10^{9}\ M^{-1}$의 K_a로 상기 독성 제제에 결합하는, 방법.

청구항 112

제74항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제는 적어도 약 $1 \times 10^{3}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{4}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{5}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{6}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{7}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{8}\ M^{-1}$, 또는 $1 \times 10^{9}\ M^{-1}$의 K_a로 상기 CNS 활성제에 결합하는, 방법.

청구항 113

제74항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 여기서 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 1 mg/kg 내지 약 2,000 mg/kg으로 투여되는, 방법.

청구항 114

제74항 내지 제110항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 날록손 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이고, 상기 날록손 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 0.1 내지 약 1,000 μg/kg으로 투여되는, 방법.

청구항 115

제74항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 경구, 정맥 내, 근육 내, 피하, 골수 내, 경막 내, 복강 내, 비강 내, 안구, 폐, 경점막, 경피, 또는 국소적인 것인, 방법.

청구항 116

제74항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상체는 인간인, 방법.

청구항 117

제74항 내지 제116항에 있어서, CNS 활성제의 후속 투여가 필요한지 여부를 결정하기 위해 상기 대상체를 모니터링하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 118

제117항에 있어서, 상기 모니터링은 비정상적인 심박수, 호흡 속도, 식욕, 인지 능력, 또는 이들의 임의의 조합에 대해 대상체를 측정하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 119

제118항에 있어서, 모니터링 후에 CNS 활성제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 120

제74항 내지 제119항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 방법은 마약 중독의 완화를 제공하는, 방법.

청구항 121

제120항에 있어서, 상기 마약 중독은 아편유사제 과다복용, 자극제 과다복용, 또는 이의 증상을 포함하는, 방법.

청구항 122

제120항 또는 제121항에 있어서, 상기 완화는 정상 호흡 속도의 회복을 포함하는, 방법.

청구항 123

제122항에 있어서, 상기 정상 호흡 속도는 분당 적어도 약 12 내지 16회의 호흡을 포함하는, 방법.

청구항 124

제120항 또는 제121항에 있어서, 상기 완화는 식욕 회복을 포함하는, 방법.

청구항 125

제120항에 있어서, 마약 중독의 완화는 재중독을 방지하는, 방법.

청구항 126

제74항 내지 제125항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CNS 활성제의 적어도 제2 투여를 추가로 포함하는, 방법.

청구항 127

제126항에 있어서, 상기 CNS 활성제의 적어도 제2 투여는 8시간에 걸쳐 적어도 약 1, 2, 3, 또는 4회 용량을 포함하는, 방법.

청구항 128

제74항 내지 제127항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CNS 활성제의 투여는 8시간에 걸쳐 적어도 약 0.4 mg, 2 mg, 4 mg, 8 mg, 10 mg, 12 mg, 또는 16 mg을 포함하는, 방법.

청구항 129

조성물을 포함하는 키트로서, 상기 조성물은,

i) 치료적 유효량의 중추 신경계(CNS) 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및

ii) 치료적 유효량의 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하되, 상기 치료적 유효량은 적어도 하나의 독성 제제를 격리시키기에 효과적인 양이고;

상기 키트는 상기 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 지침을 제공하는, 키트.

청구항 130

제129항에 있어서, 상기 격리제 및 상기 CNS 활성제는 동일한 제형 내에 있는, 키트.

청구항 131

제129항에 있어서, 상기 격리제 및 상기 CNS 활성제는 상이한 제형 내에 있는, 키트.

청구항 132

제129항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 격리제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염은 약 1 mg/kg 내지 약 2,000 mg/kg으로 필요로 하는 대상체에게 투여되는, 키트.

청구항 133

제132항에 있어서, 상기 격리제는 화합물 A 또는 이의 임의의 유도체인, 키트.

청구항 134

제129항 내지 제131항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 CNS 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 0.1~1,000 μg/kg으로 필요로 하는 대상체에게 투여되는, 키트.

청구항 135

제134항에 있어서, 상기 CNS 활성제는 날록손인, 키트.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **상호 참조**

[0002] 본 출원은 2021년 2월 1일에 출원된 미국 가출원 제63/144,441호의 이익을 주장하며, 이 출원은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

[0003] **연방 후원 연구에 관한 진술**

[0004] 본 개시는 국립알레르기감염병연구소(NIAID/NIH)의 생물방어 연구국(OBRS) 내 화학 대응조치 연구 프로그램(CCRP)의 감독 하에 NIH 국무국(OD)과 미 육군 화학방위연구원 간의 연구 협력을 통해 정부 지원을 통해 이루어졌다. 정부는 본 개시에 대한 특정 권리를 갖는다.

배 경 기 술

[0005] 약물 과다복용 또는 중독은 사회의 모든 측면에 영향을 미치는 주요 사회적 문제이다. 약물 과다복용은 아편유사제(예를 들어, 펜타닐 및 그 유도체), 자극제(예를 들어, 메타암페타민) 및 기타 물질과 같은 불법 물질에 대한 처방에 기인한 것일 수 있다. 메타암페타민과 같은 자극제, 및 자극제 및 아편유사제)의 약물 과다복용 또는 중독 또한 문제이다. 자극제 및 자극제/아편유사제 과다복용은 처방되거나 우회되거나 불법 물질로 인한 것일 수도 있다.

[0006] 우발적 약물 과다복용인지 다른 수단에 의한 것인지 관계 없이, 약물 과다복용 또는 약물 중독을 겪는 환자의 치료, 아편유사제 과다복용을 겪는 환자의 치료, 자극제 과다복용을 겪는 환자의 치료, 자극제 및 아편유사제의 조합의 과다복용을 겪는 환자의 치료를 위한 방법 및 조성물에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

[0007] 본 개시는 이들 및 다른 상황을 해결하기 위한 조성물 및 방법을 제공하되, 반드시 이에 제한되는 것은 아니나 독성 약물, 예컨대, 남용되는 약물을 포함하는 하나 이상의 약물의 효과를 역전시키는 것이 바람직하다.

[0008] 일부 구현예에서, 본 개시는 i) 적어도 하나의 독성 제제를 격리시키기에 충분한 양으로 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 ii) 중추 신경계(CNS) 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;을 포함하는, 인간에서 적어도 하나의 독성 제제로 인한 중독, 과다복용, 또는 이의 증상을 치료하는 데 사용하기 위한 약학적 조합을 제공하며, 여기서, 격리제는 쿠쿠르비투릴, 필라라렌, 시클로덱스트린 또는 칼릭사렌이고; 격리제 및 CNS 활성제는 동시에 투여되거나 동시에 투여하기에 적합하거나, 약 5분 미만 간격으로 순차적으로 투여된다.

[0009] 일부 구현예에서, 본 개시는 i) 적어도 하나의 독성 제제를 격리시키기에 충분한 양으로 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 ii) 중추 신경계(CNS) 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;을 포함하는, 인간에서 자극제, 신경작용제, 알레르기원 및 대사 또는 소화 유래 독성 물질로 이루어진 군으로부터 선택된 적어도 하나의 독성 제제로 인한 중독, 과다복용, 또는 이의 증상을 치료하는 데 사용하기 위한 약학적 조합을 제공하며, 여기서, 격리제는 쿠쿠르비투릴, 필라라렌, 시클로덱스트린 또는 칼릭사렌이다.

[0010] 일부 구현예에서, 본 개시는 대상체에서 의심되는 중독, 과다복용, 또는 이의 증상을 치료하는 데 사용하기 위한 약학적 조합을 제공하며, 다음을 포함한다: i) 적어도 하나의 독성 제제를 격리시키기에 충분한 양으로 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 ii) 중추 신경계(CNS) 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 여기서, 격리제는 쿠쿠르비투릴, 필라라렌, 시클로덱스트린 또는 칼릭사렌이고 대상체는 복수의 독성 제제의 과다복용이 의심된다. 일부 구현예에서, 복수의 독성 제제는 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개의 독성 제제를 포함한다.

[0011] 일부 구현예에서, 본 개시는 i) 적어도 하나의 독성 제제를 격리시키기에 충분한 양으로 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; ii) 중추 신경계(CNS) 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 iii) 약학적으로 허용가능한 부형제;를 포함하는 약학적 조성물을 제공하되, 여기서, 격리제는 쿠쿠르비투릴, 필라라렌, 시

클로덱스트린 또는 칼릭사렌이다.

[0012] 일부 구현예에서, 본 개시는 i) 적어도 하나의 독성 제제를 격리시키기에 충분한 양으로 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 ii) 중추 신경계(CNS) 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;의 치료적 유효량을 투여하는 단계를 포함하는, 인간에서 적어도 하나의 독성 제제로 인한 중독, 과다복용, 또는 이의 증상을 치료하는 방법을 제공하되, 격리제는 쿠쿠르비투릴, 필라라렌, 시클로덱스트린 또는 칼릭사렌이고; 격리제 및 CNS 활성제는 동시에 투여되거나 약 5분 미만의 간격을 두고 순차적으로 투여된다.

[0013] 일부 구현예에서, 본 개시는 인간에서 자극제, 신경 작용제, 알레르기원, 및 대사 또는 소화 유래 독성 물질로 인한 중독, 과다복용, 또는 이의 증상을 치료하는 방법을 제공하며, 이러한 방법은 치료적 유효량의 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 치료적 유효량의 중추신경계(CNS) 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 함께 공동 투여하는 단계를 포함하되, 공동 투여는 필요로 하는 인간에서 자극제, 신경 작용제, 알레르기원, 및 대사 및 소화 유래 독성 물질 과다복용 또는 이의 증상을 치료하는 데 유효하다.

[0014] 일부 구현예에서, 본 개시는 대상체에서 의심되는 과다복용 또는 이의 증상을 치료하는 방법을 제공하되, 치료적 유효량의 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 치료적 유효량의 중추신경계(CNS) 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 공동 투여하는 단계를 포함하며, 대상체는 복수의 독성 제제의 과다복용이 의심된다. 일부 구현예에서, 복수의 독성 제제는 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개의 독성 제제를 포함한다.

[0015] 일부 구현예에서, 격리제 및 CNS 활성제는 동일한 제형이다. 일부 구현예에서, 격리제 및 CNS 활성제는 상이한 제형이다. 제형은 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함할 수 있다.

[0016] 일부 구현예에서, 격리제 및 CNS 활성제는 동시에 투여된다. 본 구현예에 따르면, 격리제 및 CNS 활성제는 동일한 제형으로 존재할 수 있다(즉, 격리제 및 CNS 활성제는 공동 제형화된다). 대안적으로, 격리제 및 CNS 활성제는 동시에 또는 가까운 시간에 공동 투여되는 상이한 제형으로 존재할 수 있다.

[0017] 일부 구현예에서, 격리제 및 CNS 활성제는, 바람직하게는 약 5분 미만의 간격으로, 예를 들어 약 4분 미만의 간격, 3분 미만의 간격, 2분 미만의 간격, 1분 미만의 간격 등으로 순차적으로 투여된다. 예를 들어, 일 구현예에서, CNS 활성제가 먼저 투여되고, 격리제는 CNS 활성제의 투여 후 약 4분, 약 3분, 약 2분, 또는 약 1분 미만에 투여된다. 또 다른 구현예에서, 격리제가 먼저 투여되고, CNS 활성제가 격리제 후 약 4분, 약 3분, 약 2분, 또는 약 1분 미만에 투여된다.

[0018] 일부 구현예에서, CNS 활성제는 아편유사제 수용체 길항제이다. 일부 구현예에서, CNS 활성제는 뮤 아편유사제 수용체 길항제이다. 일부 구현예에서, CNS 활성제는 날록손, 펜타조신, 날부핀, 디프레노르핀, 메틸날트렉손, 날록세골, 알비모판, 날트렉손, 날메펜, 부프레노르핀, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, CNS 활성제는 날록손이다.

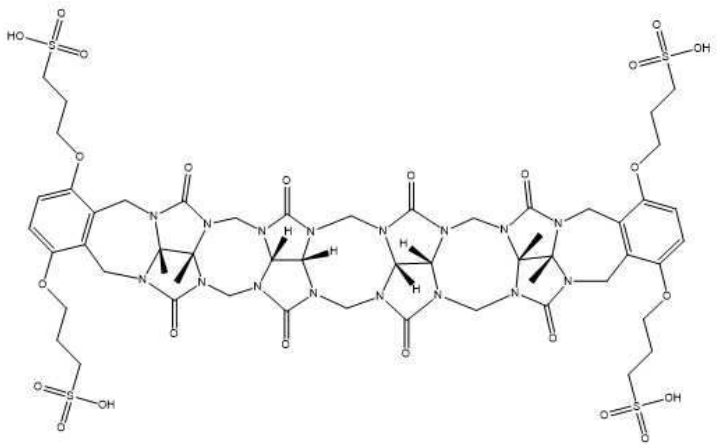
[0019] 일부 구현예에서, CNS 활성제는 벤조디아제핀이다. 일부 구현예에서, CNS 활성제는 로라제팜, 클로노핀, 클로노자팜, 디아제팜, 알프라졸람, 클로르디아제폭시드, 클로라제페이트, 할라제팜, 옥사제팜, 프라제팜 및 쿠아제팜, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 벤조디아제핀이다.

[0020] 일부 구현예에서, CNS 활성제는 항히스타민제이다. 일부 구현예에서, CNS 활성제는 세티리진, 디펜히드라민, 펙소페나딘, 로라타딘, 데스로라타딘, 클레마스틴, 클로르페니라민, 레보세티리진, 시프로헵타딘, 카르비녹사민, 에메다스틴, 레보카바스틴, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 항히스타민제이다.

[0021] 일부 구현예에서, CNS 활성제는 케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0022] 일부 구현예에서, CNS 활성제는 아트로핀 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구현예에서, CNS 활성제는 스코폴라민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0023] 일부 구현예에서, 격리제는 쿠쿠르비투릴이다. 일부 구현예에서, 격리제는 비고리형 쿠쿠르비투릴이다. 일부 구현예에서, 격리제는 고리형 쿠쿠르비투릴이다. 일부 구현예에서, 격리제는 필라라렌이다. 일부 구현예에서, 격리제는 시클로덱스트린이다. 일부 구현예에서, 격리제는 칼릭사렌이다. 일부 구현예에서, 격리제는 화합물 A 또는 이의 임의의 유도체이며, 여기서 화합물 A는 다음 구조를 포함한다:



[화합물 A]

[0024]

[0025] 일부 구현예에서, 독성 제제는 남용 약물이다.

[0026] 일부 구현예에서, 독성 제제는 아편유사제이다. 일부 구현예에서, 격리제는 적어도 약 1 x 10^3 M^{-1}, 1 x 10^4 M^{-1}, 1 x 10^5 M^{-1}, x 10^6 M^{-1}, 1 x 10^7 M^{-1}, 1 x 10^8 M^{-1}, 또는 1 x 10^9 M^{-1}의 K_a로 아편유사제에 결합한다. 일부 구현예에서, 아편유사제는 펜타닐, 펜타닐 유사체, 카르펜타닐, 수펜타닐, 아세틸펜타닐, 알펜타닐, 헤로인, 모르핀, 옥시코돈, 코데인, 히드로코돈, 옥시모르폰, 및 이들의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0027] 일부 구현예에서, 독성 제제는 자극제, 신경 작용제, 알레르기원, 및 대사 또는 소화 유래 독성 물질로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0028] 일부 구현예에서, 독성 제제는 자극제이다. 일부 구현예에서, 격리제는 적어도 약 1 x 10^3 M^{-1}, 1 x 10^4 M^{-1}, 1 x 10^5 M^{-1}, 1 x 10^6 M^{-1}, 1 x 10^7 M^{-1}, 1 x 10^8 M^{-1}, 또는 1 x 10^9 M^{-1}의 K_a로 자극제에 결합한다. 일부 구현예에서, 자극제는 암페타민, 메타암페타민, 리탈린, 펜시클리딘, 코카인, 카페인, 3,4-메틸렌디옥시-메타암페타민(MDMA), 및 이들의 임의의 약학적으로 허용 가능한 염, 및 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0029] 일부 구현예에서, CNS 활성제는 적어도 약 1 x 10^3 M^{-1}, 1 x 10^4 M^{-1}, 1 x 10^5 M^{-1}, 1 x 10^6 M^{-1}, 1 x 10^7 M^{-1}, 1 x 10^8 M^{-1}, 또는 1 x 10^9 M^{-1}의 K_a로 독성 제제에 결합한다.

[0030] 일부 구현예에서, 격리제는 적어도 약 1 x 10^3 M^{-1}, 1 x 10^4 M^{-1}, 1 x 10^5 M^{-1}, 1 x 10^6 M^{-1}, 1 x 10^7 M^{-1}, 1 x 10^8 M^{-1}, 또는 1 x 10^9 M^{-1}의 K_a로 CNS 활성제에 결합한다.

[0031] 일부 구현예에서, 격리제(예를 들어, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)는 약 1 mg/kg 내지 약 2,000 mg/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, 격리제(예를 들어, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염)는 약 1 mg/kg 내지 약 1,000 mg/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, 격리제(예를 들어, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)는 약 1 mg/kg 내지 약 500 mg/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, 격리제(예를 들어, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)는 약 10 mg/kg 내지 약 300 mg/kg으로 투여된다.

[0032] 일부 구현예에서, CNS 활성제(예를 들어, 날록손)는 약 0.1 ㎍/kg 내지 약 1,000 ㎍/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, CNS 활성제는 약 1 ㎍/kg 내지 약 500 ㎍/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, CNS 활성제는 약 100 ㎍/kg 내지 약 500 ㎍/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, CNS 활성제는 약 100 ㎍/kg 내지 약 400 ㎍/kg으로 투여된다.

[0033] 일부 구현예에서, 격리제는 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이며, 여기서 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 1 mg/kg 내지 약 2,000 mg/kg으로 투여된다.

[0034] 일부 구현예에서, CNS 활성제는 날록손 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이며, 여기서 날록손 또는 이의 약

학적으로 허용 가능한 염은 약 0.1~1,000 μg/kg으로 투여된다.

[0035] 일부 구현예에서, 격리제(예를 들어, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염)는 약 10 mg/kg 내지 500 mg/kg으로 존재한다. 일부 구현예에서, CNS 활성제(예를 들어, 날록손 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염)는 약 100~600 μg /kg으로 존재한다. 일부 구현예에서, 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 10 mg/kg 내지 300 mg/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, CNS 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 100~400 μg/kg으로 투여된다.

[0036] 일부 구현예에서, CNS 활성제는 약학적 조성물에 제공되며, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 격리제는 약학적 조성물에 제공되며, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, CNS 활성제 및 격리제는 약학적 조성물로 공동 제형화되고, 적어도 하나의 약학적으로 허용 가능한 부형제를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하되, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 0.01 중량% 내지 약 20 중량%로 존재한다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 날록손 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하되, 날록손 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 0.01 중량% 내지 약 20 중량%로 존재한다.

[0037] 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 경구, 정맥 내, 근육 내, 피하, 골수 내, 경막 내, 복강 내, 비강 내, 안구, 폐 내, 경점막, 경피 또는 국소 투여에 적합한 형태이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 액체 투여 형태이다. 일부 구현예에서, 약학적 조성물은 고체 투여 형태이다.

[0038] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 방법은 다수의 투여 방법, 예를 들어, 경구, 정맥 내, 근육 내, 피하, 골수 내, 경막 내, 복강 내, 비강 내, 안구, 폐 내, 경점막, 경피, 국소, 설하 또는 구강 내로 약학적 조성물의 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0039] 일부 구현예에서, 방법은 CNS 활성제의 후속 투여가 필요한지 여부를 결정하기 위해 대상체를 모니터링하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 모니터링은 대상체에서 비정상적인 심박수, 호흡 속도, 식욕, 인지 능력, 또는 이들의 임의의 조합에 대해 측정하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 모니터링 후 CNS 활성제(예를 들어, 날록손)를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 마약 중독의 완화를 제공한다. 일부 구현예에서, 방법은 아편유사제 과다복용, 자극제 과다복용, 또는 이의 증상의 완화를 제공한다. 일부 구현예에서, 아편유사제 과다복용, 자극제 과다복용의 완화는 정상 호흡 속도의 회복을 포함한다. 일부 구현예에서, 정상 호흡 속도는 분당 적어도 약 15 내지 20회 호흡을 포함한다. 일부 구현예에서, 정상 호흡 속도는 분당 적어도 약 12 내지 16회의 호흡을 포함한다. 일부 구현예에서, 마약 중독의 완화는 식욕 회복을 포함한다. 일부 구현예에서, 마약 중독의 완화는 재중독을 방지한다. 일부 구현예에서, 방법은 CNS 활성제의 적어도 제2 투여를 추가로 포함한다.

[0040] 일부 구현예에서, 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 1 mg/kg 내지 2,000 mg/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 10 mg/kg 내지 500 mg/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, CNS 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 1~1,000 ㎍/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, CNS 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 100~600 ㎍/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, 격리제는 화합물 A, 또는 이의 임의의 유도체를 포함한다. 일부 구현예에서, CNS 활성제는 날록손 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 CNS 활성제를 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, CNS 활성제의 투여는 8시간에 걸쳐 적어도 약 1, 2, 3 또는 4회 투여를 포함한다. 일부 구현예에서, CNS 활성제의 투여는 8시간에 걸쳐 적어도 약 0.4 mg, 2 mg, 4 mg, 8 mg, 12 mg, 또는 16 mg을 포함한다.

[0041] 본원에 제공된 본 개시는 i) 치료적 유효량의 CNS 활성제; ii) 치료적 유효량의 격리제를 포함하는 조성물을 포함하는 키트를 제공하되, 치료적 유효량은 적어도 하나의 독성 제제를 격리시키기에 효과적인 양이고, 키트는 조성물을 필요로 하는 대상체에게 투여하기 위한 지침을 제공한다. 일부 구현예에서, 격리제 및 CNS 활성제는 동일한 제형이다. 일부 구현예에서, 격리제 및 CNS 활성제는 상이한 제형이다. 일부 구현예에서, 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 1 mg/kg 내지 2,000 mg/kg으로 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 10 mg/kg 내지 500 mg/kg으로 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 격리제는 화합물 A, 또는 이의 임의의 유도체를 포함한다. 일부 구현예에서, CNS 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 0.11~1,000 ㎍/kg으로 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 격리제는 화합물 A, 또는 이의 임의의 유도체이다. 일부 구현예에서, CNS 활

성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 100~600 μg/kg으로 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, CNS 활성제는 날록손이다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0042] **참조로 통합**

[0043] 본 명세서에 언급된 모든 간행물, 특허 및 특허 출원은 각각의 개별 간행물, 특허 또는 특허 출원이 구체적으로 그리고 개별적으로 참조로서 통합되도록 표시된 것과 동일한 정도로 본원에 참조로서 통합된다.

도면의 간단한 설명

[0044] 본 개시의 신규한 특징은 첨부된 청구범위에 구체적으로 제시된다. 본 개시의 특징 및 장점에 대한 더 나은 이해는 본 개시의 원리가 활용되는 예시적인 구현예 및 그 첨부 도면을 설명하는 다음의 상세한 설명을 참조하여 획득될 것이다:

도 1은 관심 화합물에 결합하는 화합물 A의 개략도를 제공한다. 예를 들어, 화합물 A는 합성 아편유사제(예를 들어, 펜타닐)에 1 x 107 M-1의 결합 상수 Ka로 결합하여, 복합체를 형성하고 합성 아편유사제를 효과적으로 격리시키며, 이어서 신장에 의해 혈액으로부터 제거한다.

도 2는 용량-의존적 치료 요법으로 화합물 A를 사용하는 펜타닐-유도 호흡 억제의 치료를 보여준다. 펜타닐을 투여하고 화합물 A를 약 12~15분 후에 투여한다. 화합물 A는 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 10 mg/kg, 및 50 mg/kg의 다양한 농도로 제공된다. (T. Thevathasnan 등, British Journal of Anasthesia, 2020).

도 3은 카르펜타닐(IV, 20 μg/kg) 후 식염수 대조군 또는 제형(IM, 400 mg/kg 화합물 A 및 0.5 mg/kg 날록손)을 즉시 후속 투여한 후 120분에 카르펜타닐의 소변 농도를 나타낸다.

도 4는 각각 1:0, 0:1, 0.5:1 및 1:1의 몰비로 D_2O에 제조된 화합물 A 및 날록손의 ^1H NMR 스펙트럼의 분석을 나타낸다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0045] **정의**

[0046] "길항제"는 수용체에 결합할 때 생물학적 반응을 야기하지 않지만, 작용제 매개 반응을 차단하거나 약화시키는(감소, 경감 등) 수용체 리간드를 의미하도록 의도된다. ("작용제"는 수용체에 결합하여 반응을 유발하는 리간드, 즉 작용제가 종종 자연적으로 발생하는 물질의 작용을 모방하는 작용을 생성하는 작용제이다.) 따라서, 길항제는 동족 수용체에 대한 친화도를 갖지만 효능은 거의 없거나 전혀 갖지 않으며, 길항제의 수용체에 대한 결합은 상호작용을 방해하고 수용체에서 작용제의 기능을 억제하거나 작용제의 기능을 역전시킬 것이다. 길항제 활성은 길항제-수용체 복합체의 수명에 따라 가역적이거나 비가역적일 수 있으며, 이는 결국 길항제 수용체 결합의 성질에 따라 달라진다.

[0047] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약" 또는 "대략"은 당업자에 의해 결정되는 특정 값에 대한 허용 가능한 오차 범위 내를 의미할 수 있으며, 이는 값이 측정되거나 결정되는 방법, 예를 들어 측정 시스템의 한계에 부분적으로 의존할 것이다. 예를 들어, "약"은 당 기술분야의 실시에 따라 ±10%를 의미할 수 있다. 대안적으로, "약"은 주어진 값의 ±20%, ±10%, ±5%, 또는 ±1%의 범위를 의미할 수 있다. 대안적으로, 특히 생물학적 시스템 또는 과정과 관련하여, 이러한 용어는 값의 크기 이내, 5배 이내, 또는 2배 이내를 의미할 수 있다. 특정 값이 출원 및 청구범위에 기술되는 경우, 달리 언급되지 않는 한, 특정 값에 대한 허용 가능한 오차 범위 내를 의미하는 용어 "약"이 가정되어야 한다. 또한, 값의 범위 및/또는 하위범위가 제공되는 경우, 범위 및/또는 하위범위는 범위 및/또는 하위범위의 종점들을 포함할 수 있다.

[0048] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "포함하는"은 조성물 및 방법이 인용된 요소를 포함하지만 다른 것을 배제하지 않는 것을 의미하도록 의도된다. 조성물 및 방법을 정의하는 데 사용될 때, "본질적으로 이루어지는"은 의도된 용도를 위해 조합에 대한 임의의 본질적인 유의한 다른 요소를 배제하는 것을 의미한다. 따라서, 본원에서 정의된 바와 같은 요소로 본질적으로 이루어지는 조성물은, 인산염 완충 식염수, 보존제 등과 같은, 분리 및 정제 방법 및 약학적으로 허용 가능한 담체로부터의 미량 오염물을 배제하지 않을 것이다. "이루어지는"은 본 개시의 조성물을 투여하기 위한 것 이상의 다른 성분의 미량 요소 및 실질적인 방법 단계를 배제하는 것을 의미한다. 이들 전이 용어 각각에 의해 정의된 구현예는 본 개시의 범위 내에 있다.

[0049] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "남용 약물"은 과도한 소비 또는 투여가 본원에서 정의된 바와 같은 또는

미국 정신과 협회에 의해 공포된 현재의 DSM 기준 또는 동등한 기준에 정의된 바와 같은 물질 의존성 또는 물질 남용(예를 들어, 물질 사용 장애)의 진단 또는 중독을 초래할 수 있는 임의의 물질을 의미하도록 의도된다. 남용 약물에는 코카인, 암페타민, 메타암페타민, 메틸페니데이트, 헤로인, 코데인, 하이드로코돈, 니코틴, 알코올, 처방약(예를 들어, Percodan®, Percoset®), 마리화나, 담배, 메타돈이 포함되지만, 이에 한정되지 않는다. 명확성을 위해, 남용 약물은 헤로인, 코카인, 메타암페타민, 아편유사제, 펜타닐, 펜타닐 유사체, 펜타닐 유도체, 펜타닐 대사물, 카르펜테닐, 또는 이들의 임의의 조합을 포함하나 이에 한정되지 않는 것으로 이해된다. 또한, 남용 약물에는 미국 국립보건원(NIH) 및 미국 국립 약물 남용 연구소(NIDA)가 열거한 약물이 포함될 수 있지만, 반드시 이에 제한되지는 않는다. NIDA에 의해 주지된 예시적인 남용 약물은, 이에 제한되지는 않지만, 알코올, 아야와스카, CNS 억제제, 코카인, N, N-디메틸트립타민(DMT), 감마-하이드록시부티레이트(GHB), 환각제, 헤로인, 흡입제, 케타민, 카트, 크라톰, 리세르그산 디에틸아미드(LSD), 마리화나(카나비스), MDMA (몰리/엑스타시), 메스칼린(페이오트), 메타암페타민, 덱스트로메토르판, 로페라미드, PCP, 실로시빈, 로히프놀, 살비아, 스테로이드, 합성 대마초제제, 합성 카티논(염욕), 니코틴, 담배, 엑스트로암페타민, 메틸페니데이트, 또는 덱스메틸페니데이트를 포함할 수 있다.

[0050] 용어 "대상체" 또는 "환자"는 포유류를 포함한다. 포유류의 예는 포유류 부류의 임의의 구성원: 인간, 침팬지와 같은 비인간 영장류, 및 다른 유인종 및 원숭이 종; 소, 말, 양, 염소, 돼지와 같은 가축; 토끼, 개, 및 고양이와 같은 가축; 랫트, 마우스 및 기니피그와 같은 설치류를 포함하는 실험 동물 등을 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다. 일 양태에서, 포유류는 인간이다. 본원에서 사용되는 용어 "동물"은 인간 및 비인간 동물을 포함한다. 일 구현예에서, "비인간 동물"은 포유류, 예를 들어 랫트 또는 마우스와 같은 설치류이다. 일 구현예에서, 비인간 동물은 마우스이다.

[0051] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "치료하다", "치료하는" 또는 "치료"는 예방적으로 및/또는 치료적으로 질환 또는 병태의 적어도 하나의 증상의 완화, 경감, 또는 개선, 추가 증상 예방, 질환 또는 병태의 억제, 예를 들어, 질환 또는 병태의 발생을 저지, 질환 또는 병태를 완화, 질환 또는 병태의 퇴행을 유발, 질환 또는 병태에 의해 야기된 병태를 완화, 또는 질환 또는 병태의 증상의 중단을 포함한다.

[0052] 용어 "약학적으로 허용 가능한 부형제", "약학적으로 허용 가능한 담체" 및 "치료적으로 불활성 부형제"는 상호 교환적으로 사용될 수 있고, 치료 활성이 없고 투여되는 대상체에게 비독성인 약학적 조성물 중 임의의 약학적으로 허용 가능한 성분, 예컨대, 약학적 제품의 제형화에 사용되는 붕해제, 결합제, 충진제, 용매, 완충제, 등장성 제제, 안정제, 항산화제, 계면활성제, 담체, 희석제, 부형제, 보존제 또는 윤활제를 나타낼 수 있다.

[0053] 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않지 않은 염을 나타낸다. 약학적으로 허용 가능한 염은 산 및 염기 첨가 염 둘 다를 포함한다. "약학적으로 허용 가능한 염"은, 투여되는 유기체에 유의한 자극을 일으키지 않고/않거나 화합물의 생물학적 활성 및 특성을 제거하지 않는 화합물의 제형을 지칭할 수 있다.

[0054] 본원에서 제공된 범위는 범위 내의 모든 값에 대한 요약인 것으로 이해된다. 예를 들어, 1 내지 50의 범위는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 또는 50으로 이루어진 군으로부터의 임의의 숫자, 숫자의 조합 또는 하위 범위를 포함하는 것으로 이해된다.

[0055] **중추 신경계(CNS) 활성제 및 격리제를 포함하는 조합**

[0056] 본 개시는 격리제(예를 들어, 고리형형 쿠쿠르비투릴, 비고리형 쿠쿠르비투릴, 필라라렌, 시클로덱스트린, 칼릭사렌 등) 및 CNS 활성제의 조합을 포함하는 사용 방법, 조성물, 및 키트에 관한 것이다.

[0057] 독성 제제의 효과를 없애기 위한 CNS 활성제 또는 격리제의 단일제 사용은 충분하지 않을 수 있다. 예를 들어, 날록손은 짧은 반감기(약 60분)를 가지며, 더 긴 반감기를 갖는 새로운 합성 아편유사제, 예컨대 10~12시간의 반감기를 갖는 펜타닐에 대해 덜 효과적이다. 이는 종종 재중독으로 알려진 이차 과다복용 현상을 초래한다. 재중독을 피하기 위한 표준 치료는 더 높고 더 빈번한 용량의 날록손을 투여하는 것이다. 그러나, 이는 심각하고 때로는 생명을 위협하는 병태인, 침전된 아편유사제 금단(POW)이라는 이차 합병증으로 이어질 수 있다. 또한, 일부 CNS 활성제의 수용체에 대한 상대 결합 친화도는 독성 제제를 완전히 대체하기에 충분하지 않을 수 있다.

[0058] 본 개시는 격리제 및 CNS 활성제의 조합을 사용하여 독성 제제를 대체하고 제거한다. 임의의 작용 기전에 구속되고자 함이 없이, CNS 활성제가 독성 제제를 그의 수용체(예를 들어, 아편 수용체)로부터 대체하고, 격리제는, 예를 들어, 대상체의 신체로부터 독성 제제를 포획하여 제거하는 것으로 고려된다. 일부 구현예에서, 격리제 및

CNS 활성제는 공동 제형화되고/되거나 공동-투여되거나, 서로에 매우 근접하게(예를 들어, 5분 미만 간격으로) 투여된다. 일부 구현예에서, CNS 활성제가 먼저 투여되어 독성 제제가 수용체로부터 유리되고, 이어서 격리제가 (바람직하게는 그 후 약 5분 미만에) 투여되며, 이러한 독성 제제를 포획하여 대상체의 순환으로부터 제거한다. 일부 구현예에서, CNS 활성제에 시간적으로 근접하게 격리제를 투여하는 것은 재중독을 방지하고 치료를 받는 대상체로부터 독성 제제의 제거를 용이하게 한다.

[0059] 일부 구현예에서, 본 개시는 (펜타닐 중독을 치료하는 데 필요한 것보다) 실질적으로 더 많은 양의 날록손의 투여를 필요로 하지 않고 재중독을 방지하기 위해 날록손의 반복 투여를 필요로 하지 않는 카르펜타닐 중독의 치료적으로 효과적인 치료를 제공한다. 따라서, 결과는 (1) 본원에 기술된 격리제(예를 들어, 화합물 A)가 독성 제제(예를 들어, 카르펜타닐과 같은 아편유사제)를 신속하게 격리시키고 제거할 수 있고; (2) CNS 활성제(예를 들어, 날록손)가 다회 투여를 필요로 하지 않으면서 아편유사제 수용체에 결합하고 독성 제제를 대체하는데 데 효과적이었음을 입증한다.

[0060] 본 개시는, 중독제의 효과의 역전뿐만 아니라 본원에서 더욱 완전하게 설명되는 다른 제제의 효과의 역전을 위해 이하에서 추가로 설명되는 조성물의 용도에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시는 약물 유도 신경근 차단의 역전에 사용되거나, 마취의 역전에 사용되거나, 남용 약물, 또는 항우울제 또는 다른 제제에 의한 중독의 효과의 역전에 적합한 구현예를 제공한다. 일부 구현예에서, 본 개시는 아편유사제, 코카인, 헤로인, 암페타민, 메타암페타민, 펜시클리딘[PCP]), 국소 마취제, 베타-차단제, 신경 이완제를 포함하나 이에 한정될 필요는 없는 수술 전후 의학에 사용되는 약물, 또는 임의의 상기 제제의 조합을 포함하되 이에 한정되지 않는 하나 이상의 제제의 효과를 역전시키는 단계를 포함한다. 비제한적이고 예시적인 구현예에서, 역전은 이하에서 추가로 설명되는 격리제를 포함하는 조성물을 개체에게 투여함으로써 달성된다. 일 구현예에서, 방법은 코카인, 펜타닐, 펜타닐 유사체, 펜타닐 유도체, 또는 메타암페타민, 또는 이들의 임의의 조합에 의한 중독의 역전을 포함한다. 따라서, 구현예에서, 본원에 기술된 화합물 중 하나 또는 이들의 조합을 포함하는 조성물은 남용 약물의 중독으로 인해 치료를 필요로 하는 개체에게 투여된다.

[0061] 격리제 및 CNS 활성제의 조합에 의해, 본 개시에 따른 제제는 약물 중독 관련 증상의 효율적인 감소를 제공하며, 동시에, CNS 활성제(예를 들어, 날록손)의 반복 투여에 대한 필요성이 적어도 유의하게 감소된다는 것이 보장된다.

[0062] 본원에 제공된, 본 개시는 i) 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; ii) 중추 신경계(CNS) 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 iii) 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하는, 인간에서 적어도 하나의 남용 약물의 사용으로 인한 중독, 과다복용 또는 이의 증상을 치료하기 위한 약학적 조성물을 제공하되, 여기서 격리제는 고리형 또는 비고리형 쿠쿠르비투릴 필라라렌, 시클로덱스트린, 또는 칼릭사렌으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 격리제는 고리형 또는 비고리형 쿠쿠르비투릴 또는 필라라렌으로부터 선택된다.

[0063] 본원에서 제공된, 본 개시는, i) 적어도 하나의 독성 제제를 격리시키기에 충분한 양으로 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 ii) CNS 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 적어도 하나의 남용 약물의 사용으로 인한 중독 또는 이의 증상을 치료하기 위한 약학적 조성물을 제공하며, 여기서 격리제는 바람직하게는 쿠쿠르비투릴, 필라라렌, 시클로덱스트린, 또는 칼릭사렌으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 격리제는 고리형 또는 비고리형 쿠쿠르비투릴 또는 필라라렌으로부터 선택된다.

[0064] 본원에 제공된, 본 개시는, i) 적어도 하나의 독성 제제를 격리시키기에 충분한 양으로 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 ii) CNS 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 적어도 하나의 남용 약물의 사용으로 인한 중독 또는 이의 증상을 치료하기 위한 약학적 조성물을 제공한다.

[0065] 본원에 제공된, 본 개시는 인간에서 의심되는 아편유사제 과다복용 또는 이의 증상을 치료하는 방법을 제공하며, 이러한 방법은 치료적 유효량의 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 공동 투여되는 치료적 유효량의 CNS 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 함께 투여하는 단계를 포함하되, 투여는 이를 필요로 하는 인간에서 의심되는 아편유사제 과다복용을 치료하는 데 효과적이다. 일부 구현예에서, 아편유사제는 펜타닐, 펜타닐 유사체, 카르펜타닐, 헤로인, 모르핀 수펜타닐, 아세틸펜타닐, 알펜타닐, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0066] 본원에 제공된, 본 개시는 인간에서 남용 약물의 중독 또는 이의 증상을 치료하는 방법을 제공하며, 이러한 방법은 치료적 유효량의 격리제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염을 치료적 유효량의 CNS 활성제 또는 이의 약학적으로 허용가능한 염과 공동 투여하는 단계를 포함하되, 투여는 필요로 하는 인간에서 자극제 과다복용 또는

이의 증상을 치료하는 데 효과적이다. 일부 구현예에서, 자극제는 암페타민, 메타암페타민, 리탈린, 코카인, 카페인, 펜시클리딘, MDMA, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0067] 본원에 제공된, 본 개시는 치료적 유효량의 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 치료적 유효량의 CNS 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 함께 공동 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 의심되는 과다복용 또는 이의 증상을 치료하는 방법을 제공하며, 대상체는 복수의 남용 약물 과다복용이 의심된다. 일부 구현예에서, 복수의 약물은 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개의 남용 약물을 포함한다.

[0068] 본원에 제공된, 본 개시는 대상체에서 의심되는 아편유사제 과다복용을 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 CNS 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 함께 공동 투여하는 단계를 포함하되, CNS 활성제는 격리제 후 5분 미만에 투여된다.

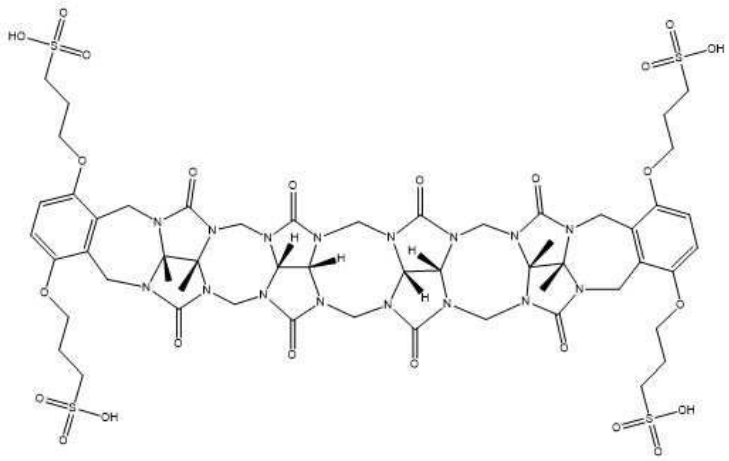
[0069] *격리제*

[0070] 본 개시의 격리제들이 본원에 제공된다. 격리제(본원에서 격리 제제로도 상호 교환적으로 지칭됨)는 과도한 수준의 독성 물질에 의해 야기되는 질환의 치료에 사용되는 분자이다. 격리제는 약물 남용, 남용 약물에 의한 중독, 남용 약물의 사용, 약물 과다복용, 섭취, 또는 기타 남용 약물의 섭취 또는 이의 노출의 치료에 사용된다. 또한, 종종 신장 제거를 통해 신체로부터 관심 분자를 제거하는 수단을 제공하기 위해, 관심 분자에 결합하는 격리제를 사용할 수 있다. 격리제는 $K_a(M^{-1})$로 표시되는 결합 상수로 관심 분자에 결합할 수 있으며, 식에서 $K_a = k_{온} / K_{오프}$이다.

[0071] 생물수용체-약물 길항작용 또는 약동학(PK) 접근법을 이용하는 것에 대한 대안으로서, 격리제를 사용하여 독성 물질을 제거하고 약물 중독을 치료할 수 있다. 임의의 정의, 권리 포기, 부인 및 불일치를 제외하고 그 전체 개시가 참조로서 본원에 통합된 문헌["Supramolecular hosts as in vivo sequestration agents for pharmaceuticals and toxins" (Chem. Soc. Rev. 2020, 49, 7516)]은 예시적인 격리제를 제공한다. 또한, 문헌[Thevathasan, T.; Grabitz, S. D.; Santer, P.; Rostin, P.; Akeju, O.; Boghosian, J. D.; Gill, M.; Isaacs, L.; Cotton, J. F.; Eikermann, M. "Calabadion 1 selectively reverses respiratory and central nervous system effects of fentanyl in a rat model," *British Journal of Anaesthesia* **2020**, S0007-0912(20)30134-3]도 참조한다.

[0072] 일부 구현예에서, 격리제는 시클로덱스트린, 비고리형 쿠쿠르비투릴, 고리형 쿠쿠르비투릴, 필라라렌, 칼릭사렌, 또는 시클로덱스트린일 수 있다. 일부 구현예에서, 격리제는 쿠쿠르비투릴이다. 일부 구현예에서, 격리제는 비고리형 쿠쿠르비투릴이다. 일부 구현예에서, 격리제는 고리형 쿠쿠르비투릴이다. 일부 구현예에서, 격리제는 아필라렌이다. 일부 구현예에서, 격리제는 칼릭사렌이다. 일부 구현예에서, 격리제는 시클로덱스트린이다.

[0073] 일부 구현예에서, 격리제는 다음의 구조를 포함할 수 있다:



[화합물 A]

[0074]

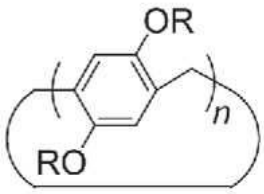
[0075] 쿠쿠르비투릴 분자 용기는, 강력한 산성 조건 하에서 글리콜루릴 및 포름알데하이드의 축합에 의해 제조될 수

있는 *2n* 메틸렌기에 의해 연결된 *n* 글리콜루릴 단량체를 포함하는 매크로사이클이다. 쿠쿠르비투릴의 분자 구조는 고도로 음의 정전위인 2개의 대칭 등가물의 우레이딜 카르보닐 포털에 의해 보호되는 중심 소수성 공동을 특징으로 한다. 따라서, 쿠쿠르비투릴은 양이온성(예를 들어, 암모늄)기가 측면에 위치하는 중심 소수성 도메인을 특징으로 하는 분자에 결합하는 것을 선호한다. 분자의 결합은 소수성 효과 및 이온-쌍극자 상호작용에 의해 매개된다. 일부 경우에, 아다만탄, 디아만틴 및 페로센에 결합하도록 설계된 일부 쿠쿠르비투릴에서 초강력 결합($K_a > 10^{12}\ M^{-1}$)이 관찰되었다.

[0076] 비고리형 쿠쿠르비투릴 분자 용기는 유사하지만 더 높은 수용성을 나타내며 더 큰 분자를 수용할 수 있는 더 가요성인 결합 공동을 제공할 수 있다. 비고리형 쿠쿠르비투릴은 소수성 양이온의 상호작용을 통해 단단한 결합을 매개하지만, 또한 합성적으로 변형될 수도 있다. 이들 분자는 중앙의 글리코우릴 사량체를 특징으로 하여 C-형상 및 소수성 양이온 결합 특성을 부여하고, 2개의 말단 방향족 측벽에 의해 제공되어 양이온π, CH-π 및 분자와의 π-π 상호작용에 관여한다. 4개의 술폰산 나트륨 아암은 수용성을 향상시키고, 쿠쿠르비투릴과 결합된 분자 사이의 이차적인 정전기 상호작용을 촉진하는데 도움을 준다.

[0077] 필라렌은 파라 위치에서 *n*개의 메틸렌 브릿지에 의해 연결된 *n*개의 방향족 고리로 구성된 거대고리 분자이다. 작은 필라라렌은 좁은 n-알칸 분자에 결합하는 반면, 더 큰 필라라렌은 방향족, 비올로겐 및 지환 분자에 결합할 수 있다. 그 전체가 참조로서 통합된, 예시적인 필라라렌이 본원에 제공된다(Xue 등 Al, Angewandte Chemie, 2020).

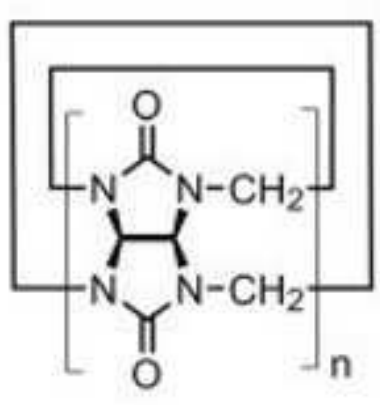
[0078] 일부 구현예에서, 격리제는 다음 구조의 필라라렌이다:

[0079] 

[0080] 식에서, n은 5 내지 8의 정수이고, R = SO_3H 또는 그 염(예를 들어, SO_3Na), 또는 $-CH_2COOH$ 또는 이의 염(예를 들어, CH_2COONa)이다.

[0081] 일부 구현예에서, n=5이다. 일부 구현예에서, n=6이다. 일부 구현예에서, n=7이다. 일부 구현예에서, n=8이다. 일부 구현예에서, n=6 이고, R = SO_3H 또는 SO_3Na이며, 화합물은 본원에서 **화합물 B**로 지칭된다.

[0082] 일부 구현예에서, 격리제는 다음의 화학식의 환형 쿠쿠르비투릴이다:

[0083] 

[0084] 식에서, n은 5 내지 8의 정수이다.

[0085] 일부 구현예에서, n=5이다. 일부 구현예에서, n=6이다. 일부 구현예에서, n=7이다. 일부 구현예에서, n=8이다. 일부 구현예에서, n=7이고, 화합물은 본원에서 **화합물 C**로 지칭된다.

[0086] 일부 구현예에서, 격리제는 적어도 약 $1 \times 10^3\ M^{-1}$, $1 \times 10^4\ M^{-1}$, $1 \times 10^5\ M^{-1}$, $1 \times 10^6\ M^{-1}$, $1 \times 10^7\ M^{-1}$, 1×10^8

M^{-1} 또는 1 x 10^{9} M^{-1}의 Ka로 독성 제제(예를 들어, 남용 약물)에 결합한다. 일부 구현예에서, 격리제는 약 1 x 10^{3} M^{-1} -1 x 10^{4} M^{-1}, 1 x 10^{3} M^{-1} -1 x 10^{5} M^{-1}, 1 x 10^{3} M^{-1} -1 x 10^{6} M^{-1}, 1 x 10^{3} M^{-1} -1 x 10^{7} M^{-1}, 1 x 10^{3} M^{-1} -1 x 10^{8} M^{-1}, 1 x 10^{4} M^{-1} -1 x 10^{5} M^{-1}, 1 x 10^{4} M^{-1} -1 x 10^{6} M^{-1}, 1 x 10^{4} M^{-1} -1 x 10^{7} M^{-1}, 1 x 10^{4} M^{-1} -1 x 10^{8} M^{-}, 1 x 10^{5} M^{-1} -1 x 10^{6} M^{-1}, 1 x 10^{5} M^{-1} -1 x 10^{7} M^{-1}, 1 x 10^{5} M^{-1} -1 x 10^{8} M^{-1}, 1 x 10^{6} M^{-1}- 1 x 10^{7} M^{-1}, 1 x 10^{6} M^{-1} - 1 x 10^{8} M^{-1} 또는 1 x 10^{7} M^{-1} - 1 x 10^{8} M^{-1} 또는 1 x 10^{7} M^{-1} - 1 x $10^{9}M^{-1}$의 Ka로 독성 제제(예를 들어, 남용 약물)에 결합한다.

[0087] *중추신경계(CNS) 활성제*

[0088] CNS 활성제는 중추 신경계에 영향을 미치는 화합물, 분자 또는 약물을 포함할 수 있다. 예시적인 CNS 활성제는, 이에 한정되지는 않으나, 마취제, 항경련제, 항구토제, CNS 자극제, 근이완제, 마약성 진통제(통증 완화제), 비마약성 진통제(예를 들어, 아세트아미노펜 및 NSAID), 아편유사제 수용체 길항제, 및 진정제를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, CNS 활성제는 아편유사제 수용체 길항제일 수 있다.

[0089] 아편유사제 수용체 길항제는 아편유사제 독성을 갖는 개체에서 생명을 위협하는 아편유사제 독성을 역전시키는 데 사용되는 분자이다. 예시적인 아편유사제 수용체 길항제는, 이에 한정되지는 않으나, 날록손(Narcan® 또는 Evzio®), 날트렉손 및 Suboxone®일 수 있다.

[0090] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 조성물은 아편유사제 수용체 길항제를 포함한다.

[0091] 개시된 조성물은 아편유사제 수용체 길항제, 예컨대 날록손, 날트렉손, 날메펜, 날로르핀, 날부핀, 날록소나진, 메틸날트렉손, 케틸시클라조신, 노르비날토르피민, 날트린돌, 6-13-날록솔, 6-13-날트렉솔, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 아편유사제 수용체 길항제는 날록손 또는 날트렉손과 같은 뮤 아편유사제 수용체 길항제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일 구현예에서, 아편유사제 수용체 길항제는 날록손, 날록손 HCl, 날록손 HCl 이수화물, 또는 이들의 조합을 포함하는 날록손 염기, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 날록손 염산염은 옥시모르폰의 합성 협동작용물이다. 구조에서, 질소 원자 상의 메틸기가 알릴기로 대체되었다는 점에서 옥시모르폰과 상이하다. 이는 화학적으로 17-알릴-4,5α-에폭시, 3-14-디하이드록시모르피난-6-온 하이드로클로라이드로 알려져 있다. 분자량이 363.84이며, 4개의 키랄 중심과 다음의 구조식을 포함한다: $C_{19}H_{22}ClNO_4$.

[0092] 날록손 염산염은 백색 내지 약간의 황백색의 분말로 발생하며, 물, 묽은 산, 및 강한 알칼리에서 용해성이고; 알코올에서 약간 용해성이고; 에테르 및 클로로포름에서 실질적으로 불용성이다. 날록손은 호흡 억제, 진정 및 저혈압을 포함하는 아편유사제의 효과를 예방하거나 역전시킨다. 또한, 이는 펜타조신과 같은 작용제-길항제의 향전신성 및 불쾌감 효과를 역전시킬 수 있다. 날록손은 본질적으로 순수한 아편유사제 수용체 길항제이며, 즉, 다른 아편유사제 수용체 길항제의 "작용적" 또는 모르핀-유사 특성을 갖지 않는다. 아편유사제 또는 다른 아편유사제 수용체 길항제의 작용 효과가 없는 상태에서 통상적인 용량으로 투여될 때, 이는 본질적으로 약리학적 활성을 나타내지 않는다. 날록손은 내성을 유발하거나 신체적 또는 정신적 의존성을 유발하는 것으로 나타나지 않았다. 아편유사제에 대한 물리적 의존성이 있는 경우, 날록손은 금단 증상을 생성할 것이다. 그러나, 아편유사제 의존성이 있는 경우, 금단 증상은 날록손 투여 후 몇 분 이내에 나타날 것이며 약 2시간 내에 진정될 것이다. 금단 증후군의 중증도 및 기간은 날록손의 용량 및 투여 경로와 의존성의 정도 및 유형과 관련이 있다. 날록손의 작용 기전은 완전히 이해되지 않았지만, 시험관 내 증거는 뮤 수용체에 대한 가장 큰 친화도로 CNS에서 뮤, 카파 및 시그마 아편 수용체 부위에 대해 경쟁함으로써 날록손이 아편유사제 효과에 길항한다는 것을 시사한다. 질소 상에서 사이클로프로필메틸 치환을 갖는, 다른 아편유사제 수용체 길항제, 예를 들어 시클라조신 및 날트렉손 둘 다는 그 효능의 대부분을 유지하며, 이들의 작용 지속 시간은 훨씬 더 길어서 시연 후 24시간에 가깝다.

[0093] 날록손은 반감기가 짧으며(약 60분), 반감기가 10~12시간인 펜타닐과 같이 반감기가 더 긴 새로운 합성 아편유사제에 대해서는 덜 효과적이 되고 있다. 이는 종종 재중독으로 알려진 이차 과다복용 현상을 초래한다.

[0094] 재중독을 피하기 위한 표준 치료는 더 높고 더 빈번한 용량의 날록손을 투여하는 것이다. 그러나, 이는 심각하고 때로는 생명을 위협하는 병태인, 침전된 아편유사제 금단(POW)이라는 이차 합병증으로 이어질 수 있다. 따라서, 펜타닐 중독 또는 과다복용을 효과적으로 치료하기 위해 남용 약물을 제거할 수 있는 다른 치료제를 찾아야

할 필요가 있다.

[0095] 날록손을 이용한 메타암페타민 중독 또는 과다복용의 치료는 충분히 효과적이지 않다. 따라서, 날록손을 이용한 다제 약물 중독 또는 과다복용의 치료는 충분하지 않을 수 있다. 따라서, 다제 약물 중독 또는 과다복용을 효과적으로 치료하기 위해 남용 약물을 제거할 수 있는 다른 치료제를 찾아야 할 필요가 있다.

[0096] 날트렉손은 또 다른 아편유사제 수용체 길항제이다. 그러나, 날록손, 날메펜, 시클라조신, 및 레발로르판을 포함하지만 이에 한정되지 않는 다른 아편유사제 수용체 길항제의 등작용성 용량이 본 개시에 따라 사용될 수 있다. 이러한 다른 길항제 대 특정 아편유사제 작용제의 비율은, 날트렉손과는 다른 아편유사제 수용체 길항제를 사용하고자 하는 당업자에 의해 과도한 실험 없이 쉽게 결정될 수 있고, 아편유사제 길항제 대 아편유사제 작용제의 비율은 본원에 예시되고 상세히 논의된다. 당업자는, 예를 들어, 본원에 첨부된 실시예에 제시된 바와 동일하거나 유사한 임상 연구를 수행함으로써, 아편유사제 작용제에 대한 다른 길항제의 비율을 결정할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 본원에 기재된 하이드로코돈에 대한 날트렉손의 비율과 등가인 비율로 경구, 정맥 내, 설하, 근육 내 또는 피하 투여되는 아편유사제 수용체 길항제/아편유사제 작용제의 조합은 본 개시의 범주 내 및 첨부된 청구범위의 범주 내에 있는 것으로 간주된다. 예를 들어, 본 개시의 특정 구현예에서, 날록손은 아편유사제 수용체 길항제로서 활용되며, 투여 형태에 포함된 날록손의 양은 날트렉손이 조합에 포함되었기 때문에 등길항적 효과를 제공하기에 충분히 크다.

[0097] 일부 구현예에서, 날록손(예를 들어, Narcan ®)은 주사식 또는 흡입제로서 경구 투여된다. 일부 구현예에서, 아편유사제 수용체 길항제는 서브옥손 ®, 날트렉손, 또는 메틸날트렉손일 수 있다.

[0098] 일부 구현예에서, CNS 활성제는 벤조디아제핀이다. 일부 구현예에서, CNS 활성제는 로라제팜, 클로노핀, 클로노자팜, 디아제팜, 알프라졸람, 클로르디아제폭시드, 클로라제페이트, 할라제팜, 옥사제팜, 프라제팜 및 쿠아제팜, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 벤조디아제핀이다.

[0099] 일부 구현예에서, CNS 활성제는 항히스타민제이다. 일부 구현예에서, CNS 활성제는 세티리진, 디펜히드라민, 펙소페나딘, 로라타딘, 데스로라타딘, 클레마스틴, 클로르페니라민, 레보세티리진, 시프로헵타딘, 카르비녹사민, 에메다스틴, 레보카바스틴, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루어진 군으로부터 선택된 항히스타민제이다.

[0100] 일부 구현예에서, CNS 활성제는 케타민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0101] 일부 구현예에서, CNS 활성제는 아트로핀 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다. 일부 구현예에서, CNS 활성제는 스코폴라민 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염이다.

[0102] **치료 방법**

[0103] 남용 약물에 의한 중독을 가진 대상체를 치료하기 위한 방법이 본 개시에 제공된다. 일 구현예에서, 본 개시는 대상체에서 약물 남용에 의한 중독을 치료하는 방법을 제공하며, 방법은 치료적 유효량의 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 치료적 유효량의 CNS 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염과 조합하여 투여하는 단계를 포함하고, 여기서 투여는 필요로 하는 대상체에서 독성 제제, 예를 들어, 남용 약물에 의한 중독 또는 과다복용을 치료하기 위해 시행된다. 일부 구현예에서, CNS 활성제 및 격리제는 0분, 1분, 2분, 3분, 4분, 5분, 10분, 15분, 20분, 25분, 30분, 35분, 40분, 45분, 50분, 55분, 또는 60분 이내에 투여된다. 일부 구현예에서, 격리제가 먼저 투여된다. 일부 구현예에서, CNS 활성제가 먼저 투여된다. 일부 구현예에서, 격리제 및 CNS 활성제는 동시에 투여된다. 일부 구현예에서, CNS 활성제가 먼저 투여된 다음, 바람직하게는 CNS 활성제의 투여 후 5분 미만(예를 들어, 동시에, 30초, 1분, 1.5분, 2분, 2.5분, 3분, 3.5분, 4분 또는 4.5분)에 투여되는 격리제가 투여된다.

[0104] 독성 제제, 예를 들어, 남용 약물에 의한 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 여기서 방법은 i) CNS 활성제; 및 ii) 격리제를 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, CNS 활성제 및 격리제는 0분, 1분, 2분, 3분, 4분, 5분, 10분, 15분, 20분, 25분, 30분, 35분, 40분, 45분, 50분, 55분, 또는 60분 이내에 투여된다. 일부 구현예에서, 격리제가 먼저 투여된다. 일부 구현예에서, CNS 활성제가 먼저 투여된다. 일부 구현예에서, 격리제 및 CNS 활성제는 동시에 투여된다.

[0105] 남용 약물에 의한 중독의 급성 효과를 치료하기 위한 치료적 유효량의 CNS 활성제 및 약물에 결합하여 이를 혈액으로부터 제거하기 위한 치료적 유효량의 격리제를 투여하는 단계를 포함하는, 독성 제제, 예를 들어, 남용 약물에 의한 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, CNS 활성제 및 격리제는 0분, 1분, 2

분, 3분, 4분, 5분, 10분, 15분, 20분, 25분, 30분, 35분, 40분, 45분, 50분, 55분, 또는 60분 이내에 투여된다. 일부 구현예에서, 격리제가 먼저 투여된다. 일부 구현예에서, CNS 활성제가 먼저 투여된다. 일부 구현예에서, 격리제 및 CNS 활성제는 동시에 투여된다.

[0106] 일부 구현예에서, 남용 약물에 의한 중독을 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 이러한 방법은 CNS 활성제 및 격리제를 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하되, 조성물은 중독을 방지한다. 일부 구현예에서, 조성물은 CNS 활성제 단독의 투여보다 더 효과적으로 재중독을 방지한다.

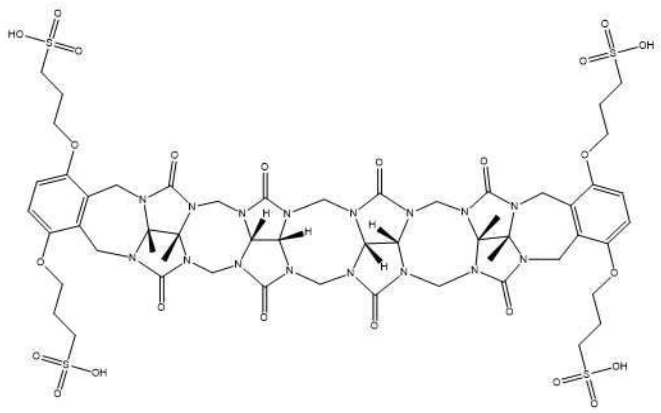
[0107] 일부 구현예에서, 약물 과다복용의 증상을 완화시키기 위해 CNS 활성제의 추가 투여가 제공될 수 있다. 아편유사제의 경우, 우울 심박수 및 우울 호흡 속도는 아편유사제 과다복용의 지표일 수 있다. 이러한 경우, 임상의는 이러한 증상을 인식하고 증상이 안정화될 때까지 날록손의 추가 용량을 처방한다. 메타암페타민과 같은 자극제 약물의 경우, 관련 증상은 심박수 상승, 호흡 상승, 및 흥분성 섬망을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0108] 일부 구현예에서, 약물 과다복용, 약물 중독, 또는 이의 증상의 증상을 완화시키기 위해 격리제의 추가 투여가 제공될 수 있다. 아편유사제의 경우, 우울 심박수 및 우울 호흡 속도는 아편유사제 과다복용의 지표일 수 있다. 이러한 경우, 임상의는 이러한 증상을 인식하고 증상이 안정화될 때까지 날록손의 추가 용량을 처방한다. 메타암페타민과 같은 자극제 약물의 경우, 관련 증상은 심박수 상승, 호흡 상승, 및 흥분성 섬망을 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0109] 일부 구현예에서, 격리제 및 CNS 활성제의 투여 후, 임상의는 과다복용과 관련된 증상을 완화하기 위해 날록손 또는 CNS 활성제의 추가 용량이 필요한지 여부를 결정하기 위해 대상체를 모니터링한다.

[0110] 일부 구현예에서, 본 개시의 방법 및 약학적 조성물은 임의의 적절한 경로에 의해, 예를 들어 정맥 내(i.v.) 주입에 의해 비경구, 볼루스 주사, 근육 내, 피하, 복강 내, 경구, 흡입, 설하, 또는 구강 내로 대상체에게 투여될 수 있다.

[0111] 임의의 정의, 권리 포기, 부인 및 불일치를 제외한 전체 개시 내용이 참조로서 본원에 통합된 미국 특허 출원 제15/417,785호(US 2017/0137431)는 예시적인 쿠쿠르비투릴 및 격리제를 제공한다. 일부 구현예에서, 격리제는 쿠쿠르비투릴, 필라라렌, 시클로덱스트린, 또는 칼릭사렌일 수 있다. 일부 구현예에서, 격리제는 고리형 또는



[화합물 A]

[0112]

[0113] 비고리형 쿠쿠르비투릴일 수 있다. 일부 구현예에서, 격리제는 다음의 구조를 포함한다:

[0114] 일부 구현예에서, 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 0.05 mg/kg 내지 500 mg/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, 격리제는 약 0.05 mg/kg~50 mg/kg, 50~60 mg/kg, 50~70 mg/kg, 50~80 mg/kg, 50~90 mg/kg, 50~100 mg/kg, 50~120 mg/kg, 50~140 mg/kg, 50~160 mg/kg, 50~180 mg/kg, 50~200 mg/kg, 50~220 mg/kg, 50~240 mg/kg, 50~260 mg/kg, 50~280 mg/kg, 50~300 mg/kg, 50~350 mg/kg, 50~400 mg/kg, 50~450 mg/kg, 50~500 mg/kg, 60~70 mg/kg, 60~80 mg/kg, 60~90 mg/kg, 60~100 mg/kg, 60~120 mg/kg, 60~140 mg/kg, 60~160 mg/kg, 60~180 mg/kg, 60~200 mg/kg, 60~220 mg/kg, 60~240 mg/kg, 60~260 mg/kg, 60~280 mg/kg, 60~300 mg/kg, 60~350 mg/kg, 60~400 mg/kg, 60~450 mg/kg, 60~500 mg/kg, 80~90 mg/kg, 80~100 mg/kg, 80~120 mg/kg, 80~140 mg/kg, 80~160 mg/kg, 80~180 mg/kg, 80~200 mg/kg, 80~220 mg/kg, 80~240 mg/kg, 80~260 mg/kg, 80 ~280 mg/kg, 80~300 mg/kg, 80~350 mg/kg, 80~400 mg/kg, 80~450 mg/kg, 80~500 mg/kg, 100~120 mg/kg, 100~130 mg/kg, 100~140 mg/kg, 100~150 mg/kg, 100~160 mg/kg, 100~180 mg/kg, 100~200 mg/kg,

100~220 mg/kg, 100~240 mg/kg, 100~260 mg/kg, 100~280 mg/kg, 100~300 mg/kg, 100~350 mg/kg, 100~400 mg/kg, 100~450 mg/kg, 100~500 mg/kg, 140~160 mg/kg, 140~180 mg/kg, 140~200 mg/kg, 140~220 mg/kg, 140~240 mg/kg, 140~260 mg/kg, 140~280 mg/kg, 140~300 mg/kg, 140~350 mg/kg, 140~400 mg/kg, 140~450 mg/kg, 140~500 mg/kg, 160~200 mg/kg, 160~220 mg/kg, 160~240 mg/kg, 160~260 mg/kg, 160~280 mg/kg, 160~300 mg/kg, 160~350 mg/kg, 160~400 mg/kg, 160~450 mg/kg, 160~500 mg/kg, 180~200 mg/kg, 180~220 mg/kg, 180~240 mg/kg, 180~260 mg/kg, 180~280 mg/kg, 180~300 mg/kg, 180~350 mg/kg, 180~400 mg/kg, 180~450 mg/kg, 180~500 mg/kg, 200~220 mg/kg, 200~240 mg/kg, 200~260 mg/kg, 200~280 mg/kg, 200~300 mg/kg, 200~350 mg/kg, 200~400 mg/kg, 200~450 mg/kg, 200~500 mg/kg, 220~240 mg/kg, 220- 260 mg/kg, 220~280 mg/kg, 220~300 mg/kg, 240~260 mg/kg, 240~280 mg/kg, 240~300 mg/kg, 240~350 mg/kg, 240~400 mg/kg, 240~450 mg/kg, 240~500 mg/kg, 260~280 mg/kg, 260~300 mg/kg, 280~300 mg/kg, 260~350 mg/kg, 260~400 mg/kg, 260~450 mg/kg, 260~500 mg/kg, 280~350 mg/kg, 280~400 mg/kg, 280~450 mg/kg, 또는 280~500 mg/kg으로 투여된다.

[0115] 일부 구현예에서, 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 적어도 약 0.05 mg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 20 mg/kg, 30 mg/kg, 40 mg/kg, 50 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, 100 mg/kg, 110 mg/kg, 120 mg/kg, 130 mg/kg, 140 mg/kg, 150 mg/kg, 160 mg/kg, 170 mg/kg, 180 mg/kg, 190 mg/kg, 200 mg/kg, 210 mg/kg, 220 mg/kg, 230 mg/kg, 240 mg/kg, 250 mg/kg, 260 mg/kg, 270 mg/kg, 280 mg/kg, 290 mg/kg, 300 mg/kg, 350 mg/kg, 400 mg/kg, 450 mg/kg, 또는 500 mg/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 50 mg/kg, 60 mg/kg, 70 mg/kg, 80 mg/kg, 90 mg/kg, 100 mg/kg, 110 mg/kg, 120 mg/kg, 130 mg/kg, 140 mg/kg, 150 mg/kg, 160 mg/kg, 170 mg/kg, 180 mg/kg, 190 mg/kg, 200 mg/kg,210 mg/kg, 220 mg/kg, 230 mg/kg, 240 mg/kg, 250 mg/kg, 260 mg/kg, 270 mg/kg, 280 mg/kg, 290 mg/kg, 300 mg/kg, 350 mg/kg, 400 mg/kg, 450 mg/kg, 또는 500 mg/kg 미만으로 투여된다.

[0116] 일부 구현예에서, 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 1 mg, 약 2 mg, 약 3 mg, 약 4 mg, 약 5 mg, 약 10 mg, 약 15 mg, 약 20 mg, 약 25 mg, 약 30 mg, 약 35 mg, 약 40 mg, 약 45 mg, 약 50 mg, 약 55 mg, 약 60 mg, 약 65 mg, 약 70 mg, 약 75 mg, 약 80 mg, 약 85 mg, 약 90 mg, 약 95 mg, 약 100 mg, 약 100 mg, 약 125 mg, 약 150 mg, 약 175 mg, 약 200 mg, 약 250 mg, 약 300 mg, 약 350 mg, 약 400 mg, 약 450 mg, 약 500 mg, 약 550 mg, 약 600 mg, 약 650 mg, 약 700 mg, 약 750 mg, 약 800 mg, 약 850 mg, 약 900 mg, 약 950 mg, 약 1000 mg, 약 1050 mg, 약 1100 mg, 약 1150 mg, 약 1200 mg, 약 1250 mg, 약 1300 mg, 약 1350 mg, 약 1400 mg, 약 1450 mg, 약 1500 mg, 약 1550 mg, 약 1600 mg, 약 1650 mg, 약 1700 mg, 약 1750 mg, 약 1800 mg, 약 1850 mg, 약 1900 mg, 약 1950 mg, 또는 약 2000 mg으로 투여될 수 있다.

[0117] 일부 구현예에서, CNS 활성제는 약 0.1~1,000 μg/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, CNS 활성제는 약 1~1,000 μg/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, CNS 활성제는 약 1~500 μg/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, 아편유사제 길항제는 약 100~500 μg/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, 아편유사제 길항제는 약 100~150 μg/kg, 100~200 μg/kg, 100~250 μg/kg, 100~250 μg/kg, 100~300 μg/kg, 100~350 μg/kg, 100~400 μg/kg, 100~450 μg/kg, 100~500 μg/kg 또는 100~600 μg/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, CNS 활성제는 적어도 약 100 μg/kg, 150 μg/kg, 200 μg/kg, 250 μg/kg, 300 μg/kg, 350 μg/kg, 또는 400 μg/kg, 450 μg/kg, 500 μg/kg, 550 μg/kg, 600 μg/kg, 700 μg/kg, 800 μg/kg, 900 μg/kg, 또는 1,000 μg/kg으로 투여된다. 일부 구현예에서, CNS 활성제는 약 100 μg/kg, 150 μg/kg, 200 μg/kg, 250 μg/kg, 300 μg/kg, 350 μg/kg, 400 μg/kg, 450 μg/kg, 500 μg/kg, 550 μg/kg, 600 μg/kg, 700 μg/kg, 800 μg/kg, 900 μg/kg, 또는 1,000 μg/kg 미만으로 투여된다.

[0118] 일부 구현예에서, CNS 활성제는 날록손, 케타민, 펜타조신, 날부핀, 부프레노르핀, 디프레노핀, 메틸날트렉손, 날트렉손, 날메펜, 날록세골, 알비모판, 날데메딘, 케타민, 벤조디아제핀, 항히스타민제, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염일 수 있다. 일부 구현예에서, CNS 활성제는 아편유사제 수용체 길항제일 수 있다. 일부 구현예에서, 아편유사제 수용체 길항제는 날록손이다. 일부 구현예에서, CNS 활성제는 아트로핀 또는 스코폴라민이다.

[0119] 개시된 구현예는 특정 담체 및 사용된 다른 성분에 따라 다양한 투여 경로를 위해 제형화될 수 있다. 예를 들어, 약학적 조성물은 근육 내, 피하, 피 내, 또는 정맥 내 주사될 수 있다. 이들은 또한 점막을 통해, 예컨대, 비강 내, 질 내, 직장 내 또는 경구 투여될 수 있다. 화합물 또는 조성물은 또한 경피 패치, 스폿-온, 푸어-온 또는 마이크로니들을 통해 피부에 국소 투여될 수 있다. 현탁액, 용액, 분말, 정제, 겔 캡 등이 본원에서 고려된다.

[0120] 약물 중독 또는 과다복용의 치료는 CNS 활성제의 반복 투여를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, CNS 활성제의

투여는 8시간에 걸쳐 적어도 0, 1, 2, 3, 4 또는 5회 용량을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, CNS 활성제의 투여는 8시간에 걸쳐 약 0~5회 투여, 0~4회 투여, 0~3회 투여, 0~2회 투여, 0~1회 투여, 1~5회 투여, 1~4회 투여, 1~3회 투여, 1~2회 투여, 2~3회 투여, 2~4회 투여, 2~5회 투여, 3~4회 투여, 3~5회 투여, 또는 4~5회 투여를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, CNS 활성제의 투여는 8시간에 걸쳐 적어도 4 mg, 8 mg, 12 mg, 또는 16 mg을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, CNS 활성제의 투여는 8시간에 걸쳐 4~8 mg, 4~12, 4~16 mg, 8~12 mg, 8~16 mg, 12~16 mg을 포함할 수 있다.

[0121] 일부 구현예에서, 대상체는 포유류이다. 일부 구현예에서, 대상체는 비인간 영장류이다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.

[0122] **독성 제제 및 남용 약물**

[0123] 일부 구현예에서, 본 개시는 독성 제제로부터 기인하는 과다복용의 중독 또는 이의 증상을 치료하거나 예방하는 방법을 제공한다. 일부 구현예에서, 독성 제제는 남용 약물이다. 일부 구현예에서, 독성 제제는 아편유사제, 자극제, 신경 작용제, 알레르기원, 및 대사 또는 소화 유래 독성 물질로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0124] 본 출원에서 사용되는 바와 같이 용어 "물질 사용 장애"는 남용 물질의 투여, 중독 및 이로부터의 금단과 관련된 임의의 단계를 지칭한다. 여기에는 물질을 갈망하고, 물질을 투여하고, 이상행복감(높은 수치), 충만감 또는 이완감을 경험하는 것이 포함된다. 대상체가 물질을 자제하는 경우, 자극, 불안, 발한, 메스꺼움, 구토, 설사, 피로, 떨림, 두통, 불면증, 집중력 상실, 환각, 발작 및 갈망 증가를 경험할 수 있다. 이는 금단 증상으로도 알려져 있다.

[0125] 일부 구현예에서, 독성 제제는 아편유사제이다. 일부 구현예에서, 아편유사제는 아편, 펜타닐, 카르펜타닐, 하이드로코돈, 코데인, 모르핀, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다. 아편유사제의 과다복용은 점상동공의 출현, 의식 상실, 심박수 저하, 및 호흡 곤란을 통해 인식될 수 있다. 호흡 곤란은 산소 수준을 낮춘다. 또한, 이는 아편유사제 과다복용이 없는 개체와 비교하여, 대상체에서 더 낮은 호흡 속도를 나타날 수 있다.

[0126] 일부 구현예에서, 독성 제제는 자극제이다. 자극제는 신체에서 생리적 또는 신경 활동의 수준을 높이는 물질로서, 고용량에서, 이는 위험할 정도로 높은 체온, 불규칙적인 심박동, 심부전, 발작 및 사망으로 이어질 수 있다. 일부 구현예에서, 자극제는 카페인, 리탈린, 코카인, 암페타민, 결정체, 메타암페타민, 펜시클리딘, 코카인, 3,4-메틸렌디옥시-메타암페타민(MDMA) 등일 수 있다. 자극제의 과다복용은 흥분된 섬망의 출현, 흥분 증가, 편집증, 정신병, 및 혈압 상승을 통해 인식될 수 있다. 일부 구현예에서, 격리제는 적어도 약 $1 \times 10^{3}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{4}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{5}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{6}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{7}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{8}\ M^{-1}$, 또는 $1 \times 10^{9}\ M^{-1}$의 K_a로 자극제에 결합한다.

[0127] 일부 구현예에서, 독성 제제는 신경 작용제이다. 신경 작용제는 콜린에스테라아제를 억제하고 신경계에 영향을 미치는 물질이다. 예는 VX, 사린, 소만, 타분, 및 유기인산염 살충제를 포함하지만 이에 한정되지 않는다.

[0128] 일부 구현예에서, 독성 제제는 대사 및 소화 유래 독성 물질이다. 대사 및/또는 소화 유래 독성 물질은 인간 대사 및 소화 활성의 과정에서 과도하게 생성된 CNS 활성 물질이다. 예는 다음을 포함하지만 이에 한정되지는 않는다: 희귀 유전자 대사 질환 페닐케톤뇨증 및 간성 뇌병증, 간 기능 장애에서 생성된 과량의 페닐알라닌, 및 니만-피크 질환에서 생성된 과잉의 콜레스테롤 및 지방 물질.

[0129] 약물 중독 또는 과다복용의 치료는 남용 약물로 인한 재발 증상을 완화시키거나 개선하기 위한 CNS 활성제(예를 들어, 아편유사제 수용체 길항제)의 투여를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 재발하는 증상은 재중독과 연관될 수 있다.

[0130] *남용 약물에 의한 다제 약물 관련 중독*

[0131] 일부 구현예에서, 약물 남용에 의한 중독은 다제 약물로도 알려진 하나를 초과하는 약물의 사용을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 다제 약물 관련 중독은 아편유사제 및 적어도 하나의 다른 약물을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 다제 약물 관련 중독은 복수의 남용 약물을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 복수의 남용 약물은 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개의 남용 약물을 포함한다.

[0132] 남용 약물은, 이에 한정되지는 않으나, 카페인, 알코올, 코카인, 아편유사제, 자극제, 펜타닐, 케타민, 헤로인, 암페타민, 결정 메타암페타민, CNS 작용 분자, 벤조디아제핀, 아데랄, 리탈린, 수면제, MDMA, 또는 이들의 임의의 조합일 수 있다.

[0133] *결합 상수*

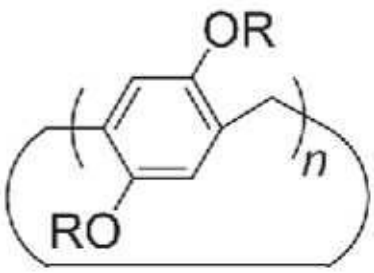
[0134] 일부 구현예에서, 격리제는 화합물 A와 같은 비고리형 쿠쿠르비투릴이다. **표 1**은 **화합물 A**와 임상 시험에 사용된 다양한 화합물 간의 ^{1}H NMR 적정에 의해 결정했을 때, 독성 제제에 대한 화합물 A의 예시적인 결합 상수를 표로 나타낸다. **표 1,** 본 도면 및 설명에서의 값으로부터 명백해질 것인 바와 같이, 역전을 위해 표적화된 화합물에 대한 결합 친화도가 높다.

표 1

[0135]

화합물 A에 대한 결합 상수(K_a)	
화합물	**화합물 A K_a (x10^{6} M^{-1})**
카르펜타닐	2
수펜타닐**	7.1
펜타닐	5
푸라닐 펜타닐***	3
아세틸 펜타닐	5.7
레미펜타닐	0.03
메타암페타민	1.9
암페타민	2
부프레노핀**	5.2
날록손**	0.23
브라디키닌	0.001
히스타민	0.001
디펜히드라민	0.004
프로메타진	0.003
도파민	0.25
페닐알라닌	0.009
에피네프린	0.004
아트로핀	0.05
스코폴라민	0.02
미다졸람*	0.4
디아제팜*	<.001

[0136] 일부 구현예에서, 격리제는 **화합물 B**의 구조로 표시되는 필라라렌 또는 이의 임의의 유도체이며, 여기서 화합물 B는 다음 구조를 포함한다:



[0137]

[0138] 식에서, n은 5~8이고, R = SO_3H, 또는 SO_3Na이다. 일부 구현예에서, n=6이다.

[0139] **표 2**는 **화합물 B**와 임상 시험에 사용된 다양한 화합물 사이의 ^{1}H NMR 적정에 의해 결정되는, 독성 제제에 대한 **화합물 B**의 예시적인 결합 상수를 표로 나타낸 것이다. **표 2,** 본 도면 및 설명에서의 값으로부터 명백해질 것인 바와 같이, 역전을 위해 표적화된 화합물에 대한 결합 친화도가 높다.

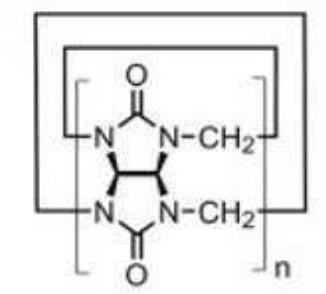
표 2

[0140]

식 B를 갖는 화합물에 대한 결합 상수(K_a)	
화합물	**화합물 B K_a($x10^6$ M^{-1})**
메타암페타민	8
펜타닐 시트르산염	60
레미펜타닐	0.8
수펜타닐 시트르산염**	40
부프레노핀**	0.6
암페타민	4

[0141] **pH 6.15

[0142] 일부 구현예에서, 격리제는 **화합물 C**와 같은 고리형 쿠쿠르비투릴 또는 이의 임의의 유도체이며, 여기서 화합물 C는 다음 구조를 포함한다:

[0143] 

[0144] 여기서 n은 5, 6, 7 또는 8이고, 예를 들어 n=7이다.

[0145] **표 3**은 화합물 C와 임상 시험에 사용된 다양한 화합물 사이의 ^{1}H NMR 적정에 의해 결정되는 바와 같이, 독성 제제에 대한 **화합물 C**의 예시적인 결합 상수를 표로 나타낸 것이다. **표 3,** 본 도면 및 설명에서의 값으로부터 명백해질 것인 바와 같이, 역전을 위해 표적화된 화합물에 대한 결합 친화도가 높다.

표 3

[0146]

식 C를 갖는 화합물에 대한 결합 상수(K_a)	
화합물	**화합물 C K_a ($x10^6$ M^{-1})**
메타암페타민	6
펜타닐 시트르산염	10
암페타민	5

[0147] **키트**

[0148] 일부 구현예에서, 본 개시는 본 개시의 조성물(예를 들어, 약학적 조성물)(예를 들어, 격리제 및 CNS 활성제를 포함하는 조성물)을 포함하는 키트를 제공한다. 키트는 마약 중독 및 관련 증상을 치료하기 위해 임상의(예를 들어, 의사 또는 간호사)가 그 안에 함유된 조성물을 대상체에게 투여할 수 있게 하는 지침을 포함할 수 있다.

[0149] 특정 구현예에서, 키트는 본 개시의 격리제 및 CNS 활성제를 포함하는 조성물의 치료적 유효량을 함유하는 단일 용량의 약학적 조성물(들)의 패키지를 포함한다. 선택적으로, 약학적 조성물(들)을 투여하는 데 필요한 기기 또는 장치가 키트에 포함될 수 있다. 예를 들어, 본 개시의 키트는 본 개시의 조성물의 치료적 유효량을 함유하는 하나 이상의 사전 충전된 주사기를 제공할 수 있다. 또한, 키트는 마약 중독 및 관련 증상을 갖는 대상체에 대한 투여 일정에 관한 지침과 같은 추가 구성요소를 포함할 수도 있다.

[0150] 일부 구현예에서, 화합물 또는 조성물은 적절한 용기에 단위 투여 형태로 제공될 수 있다. 용어 "단위 투여 형

태"는 인간 또는 동물 사용을 위한 단일 투여량으로 적합한 물리적으로 분리된 단위를 지칭한다. 각각의 단위 투여 형태는 원하는 효과를 생성하도록 계산된 담체 내에 미리 결정된 양의 본 발명의 화합물(및/또는 다른 활성제)을 함유할 수 있다. 다른 구현예에서, 화합물은 대상체에게 투여하기 전 현장 혼합을 위해 담체와 별도로 (예를 들어, 그 자체 바이알, 앰플, 사셰, 또는 다른 적절한 용기로) 제공될 수 있다. 화합물(들)을 포함하는 키트가 또한 본원에 개시된다. 키트는 화합물을 대상체에게 투여하기 위한 지침을 추가로 포함한다. 화합물(들)은 약학적으로 허용 가능한 담체에 이미 분산된 투여량 단위의 일부로서 제공될 수 있거나, 담체와 별도로 제공될 수 있다. 키트는, 예를 들어, 적절한 담체 내에 화합물을 분산시키기 위한 지침을 포함하여, 대상체에게 투여하기 위한 화합물을 제조하기 위한 지침을 추가로 포함할 수 있다.

[0151] 일부 구현예에서, 격리제 및 CNS 활성제는 동일한 제형일 수 있다. 일부 구현예에서, 격리제 및 CNS 활성제는 상이한 제형일 수 있다.

[0152] 본원에 기술된 치료적 및 예방적 방법은, 설치류, 영장류, 말, 소, 돼지 등 뿐만 아니라, 개, 고양이, 및 다른 애완 동물을 포함하되 이들로 한정되지 않는 임의의 적절한 동물 뿐만 아니라 인간에게도 적용 가능하다는 것을 이해할 것이다. 본 방법은 또한 임상 조사 및/또는 연구에 적용될 수 있다.

[0153] **약학적 조성물**

[0154] 본 개시의 조성물은, 일부 구현예에서, 조성물(예를 들어, 약학적 조성물)에 포함될 수 있다. 본 개시의 약학적 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제 또는 희석제를 추가로 포함할 수 있다.

[0155] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적 조성물"은 약학적으로 허용 가능한 담체와 함께 제형화되고, 포유류에서 장애의 치료를 위한 치료 요법의 일부로서 정부 규제 기관의 승인을 받아 제조되거나 판매되는, 본원에 기술된 격리제 및 CNS 활성제를 함유하는 조성물을 지칭한다. 약학적 조성물은, 예를 들어, 단위 투여 형태인 경구 투여(예를 들어, 정제, 캡슐, 당의정, 겔 캡, 또는 시럽); 국소 투여(예를 들어, 크림, 겔, 로션 또는 연고로서); 정맥내 투여(예를 들어, 미립자 색전이 없는 멸균 용액으로서, 그리고 정맥 내 사용에 적합한 용매 시스템으로); 또는 본원에 기술된 임의의 다른 제형으로 제형화될 수 있다.

[0156] 본원에서 사용된 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체"는 투여된 단백질의 치료 특성을 유지하면서 치료된 포유류(예를 들어, 인간)에게 생리학적으로 허용 가능한 담체를 지칭한다. 하나의 예시적인 약학적으로 허용 가능한 담체는 생리식염수이다. 다른 생리학적으로 허용 가능한 담체 및 이들의 제형은 당업자에게 공지되어 있고, 예를 들어, 본원에 참조로서 통합된 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences (18th edition, A. Gennaro, 1990, Mack Publishing Company, Easton, PA)]에 기술되어 있다.

[0157] 격리제 및 CNS 활성제를 함유하는 약학적 조성물은, 일부 구현예에서, 용액으로서, 글리세롤, 액체 폴리에틸렌 글리콜 및 오일 중 이들의 임의의 조합 내 분산액으로서, 고체 투여 형태로, 흡입 가능한 투여 형태로, 비강 내 투여 형태로, 리포좀 형태로, 나노 입자를 포함하는 투여 형태로, 미세입자를 포함하는 투여 형태로, 중합체 투여 형태로 또는 이들의 임의의 조합으로 제조된다.

[0158] 약학적으로 허용 가능한 부형제는, 일부 예에서, 문헌[Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (1986)]에 기술된 부형제이다. 적절한 부형제의 비제한적인 예는 완충제, 보존제, 안정화제, 결합제, 압축제, 윤활제, 킬레이트제, 분산 증진제, 붕해제, 향미제, 감미제, 착색제를 포함한다.

[0159] 일부 구현예에서, 부형제는 완충제이다. 적절한 완충제의 비제한적인 예는 시트르산나트륨, 탄산마그네슘, 중탄산마그네슘, 탄산칼슘, 및 중탄산칼슘을 포함한다. 완충제로서, 중탄산나트륨, 중탄산칼륨, 수산화 마그네슘, 락트산 마그네슘, 글루코산 마그네슘 , 수산화알루미늄, 시트르산나트륨, 타르타르산나트륨, 아세트산나트륨, 탄산나트륨, 폴리인산 나트륨, 폴리인산 칼륨, 피로인산나트륨, 피로인산칼륨, 인산수소이나트륨, 인산수소이칼륨, 인산삼나트륨, 인산삼칼륨, 칼륨 메타포스페이트, 산화 마그네슘, 수산화 마그네슘, 탄산마그네슘, 규산 마그네슘, 아세트산칼슘, 글리세로인산 칼슘, 염화칼슘, 수산화 칼슘 및 다른 칼슘 염 또는 이들의 조합이, 일부 구현예에서, 본 개시의 약학적 조성물에 사용된다.

[0160] 일부 구현예에서, 부형제는 보존제를 포함한다. 적절한 보존제의 비제한적인 예는 항산화제, 예컨대 알파-토코페롤 및 아스코르브산염, 및 항균제, 예컨대 파라벤, 클로로부탄올 및 페놀을 포함한다. 일부 예에서, 항산화제는 EDTA, 시트르산, 아스코르브산, 부틸 하이드록시톨루엔(BHT), 부틸 하이드록시 아니솔(BHA), 아황산나트륨, p-아미노 벤조산, 글루타티온, 프로필 갈레이트, 시스테인, 메티오닌, 에탄올 및 N-아세틸 시스테인을 추가로 포함하지만, 이들로 한정되지는 않는다. 일부 경우에, 보존제는 발리다마이신 A, TL-3, 오르토바나데이트 나트

륨, 불화 나트륨, N-a-토실-Phe- 클로로메틸케톤, N-a-토실-Lys-클로로메틸케톤, 아프로티닌, 페닐메틸설포닐 플루오라이드, 디이소프로필플루오로포스페이트, 키나아제 억제제, 포스파타아제 억제제, 카스파제 억제제, 그랜자임 억제제, 세포 부착 억제제, 세포 분열 억제제, 세포 주기 억제제, 지질 신호 전달 억제제, 프로테아제 억제제, 환원제, 알킬화제, 항균제, 산화효소 억제제, 또는 다른 억제제를 포함한다.

[0161] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 약학적 조성물은 부형제로서 결합제를 포함한다. 적절한 결합제의 비제한적인 예는 전분, 전호화 전분, 젤라틴, 폴리비닐피롤리돈, 셀룰로오스, 메틸셀룰로오스, 카르복시메틸셀룰로오스 나트륨, 에틸셀룰로오스, 폴리아크릴아미드, 폴리비닐옥소아졸리돈, 폴리비닐알코올, C12-C18 지방산 알코올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리올, 당류, 올리고당, 및 이들의 조합을 포함한다. 약학적 제형에 사용되는 결합제는, 일부 예에서, 전분, 예컨대, 감자 전분, 옥수수 전분, 밀 전분; 당류, 예컨대 수크로스, 글루코스, 덱스트로스, 락토스, 말토덱스트린; 천연 및 합성 검; 젤라틴; 셀룰로오스 유도체, 예컨대, 미정질 셀룰로오스, 하이드록시프로필 셀룰로오스, 하이드록시에틸 셀룰로오스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로오스, 카르복시메틸 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스; 폴리비닐피롤리돈(포비돈); 폴리에틸렌 글리콜(PEG); 왁스; 탄산 칼슘; 인산칼슘; 알코올, 예컨대, 소르비톨, 자일리톨, 만니톨 및 물 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다.

[0162] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 약학적 조성물은 부형제로서 윤활제를 포함한다. 적절한 윤활제의 비제한적인 예는 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 스테아린산 아연, 수소화 식물성 오일, 스테로텍스, 폴리옥시에틸렌 모노스테아레이트, 탈크, 폴리에틸렌글리콜, 벤조산나트륨, 라우릴 황산 나트륨, 라우릴 황산 마그네슘, 및 백색 무기질 오일을 포함한다. 약학적 제형에 사용되는 윤활제는, 일부 구현예에서, 금속 스테아레이트(예컨대, 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 스테아린산 알루미늄), 지방산 에스테르(예컨대, 스테아릴푸마르산나트륨), 지방산(예를 들어, 스테아린산), 지방 알코올, 글리세릴 베헤네이트, 광유, 파라핀, 수소화 식물성 오일, 류신, 폴리에틸렌 글리콜(PEG), 금속 라우릴 황산염(예를 들어, 라우릴 황산 나트륨, 라우릴 황산 마그네슘), 염화나트륨, 벤조산나트륨, 아세트산나트륨 및 탈크 또는 이들의 조합으로부터 선택된다.

[0163] 일부 구현예에서, 약학적 제형은 부형제로서 분산 증진제를 포함한다. 적절한 분산제의 비제한적인 예는, 일부 예에서, 고 HLB 유화제 계면활성제로서 전분, 알긴산, 폴리비닐피롤리돈, 구아 검, 카올린, 벤토나이트, 정제된 목재 셀룰로오스, 전분 글리콜산 나트륨, 이소비정질 실리케이트, 및 미결정 셀룰로오스를 포함한다.

[0164] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 약학적 조성물은 부형제로서 붕해제를 포함한다. 일부 구현예에서, 붕해제는 비-발포성 붕해제이다. 적절한 비-발포성 붕해제의 비제한적인 예는 전분, 예컨대 옥수수 전분, 감자 전분, 전호화 및 이의 변형된 전분, 감미료, 점토, 예컨대 벤토나이트, 미결정 셀룰로오스, 알긴산염, 전분 글리콜산나트륨, 검, 예컨대, 한천, 구아, 로커스트 빈, 카라야, 펙틴 및 트라가칸트를 포함한다. 일부 구현예에서, 붕해제는 발포성 붕해제이다. 적절한 발포성 붕해제의 비제한적인 예는 시트르산과 조합된 중탄산나트륨, 및 타르타르산과 조합된 중탄산나트륨을 포함한다.

[0165] 일부 구현예에서, 부형제는 향미제를 포함한다. 외부층에 혼입된 향미제는, 일부 예에서, 합성 향미제 오일 및 향미제 방향족; 천연 오일; 식물, 잎, 꽃, 및 과일로부터의 추출물; 및 이들의 조합으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 향미제는 계피 오일; 윈터그린 오일; 페퍼민트 오일; 클로버 오일; 건초유; 아니스 오일; 유칼립투스; 바닐라; 레몬 오일, 오렌지 오일, 포도 및 자몽 오일과 같은 시트러스 오일; 및 사과, 복숭아, 배, 딸기, 라즈베리, 체리, 자두, 파인애플 및 아프리콧을 포함하는 과일 에센스로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다.

[0166] 일부 구현예에서, 부형제는 감미료를 포함한다. 적절한 감미료의 비제한적인 예는 글루코스(옥수수 시럽), 덱스트로오스, 전화당, 프룩토오스, 및 이들의 혼합물(담체로 사용되지 않을 때); 사카린 및 이의 다양한 염, 예컨대 나트륨 염; 디펩티드 감미료, 예컨대 아스파탐; 디히드로칼콘 화합물, 글리시루리진; 스테비아 레바오디아나(Steviocride) 및 수크로오스의 염 유도체, 예컨대, 수크랄로오스; 및 당 알코올, 예컨대, 소르비톨, 만니톨, 실리톨 등을 포함한다.

[0167] 일부 경우에, 본원에 기술된 바와 같은 약학적 조성물은 착색제를 포함한다. 적절한 착색제의 비제한적인 예는 음식, 약물 및 미용 색상(FD&C), 약물 및 미용 색상(D&C), 및 외부 약물 및 미용 색상(Ext. D&C)을 포함한다. 착색제는 염료 또는 이들의 상응하는 레이크로서 사용될 수 있다.

[0168] 일부 경우에, 본원에 기술된 바와 같은 약학적 조성물은 킬레이트제를 포함한다. 일부 경우에, 킬레이터는 살진균성 킬레이트제이다. 예시는, 이에 제한되지는 않으나, 에틸렌디아민-N,N,N',N'-테트라아세트산(EDTA); EDTA의

이나트륨, 삼나트륨, 사나트륨, 이칼륨, 삼칼륨, 디리튬 및 디암모늄 염; EDTA의 바륨, 칼슘, 코발트, 구리, 디스프로슘, 유로퓸, 철, 인듐, 란타늄, 마그네슘, 망간, 니켈, 사마륨, 스트론튬, 또는 아연 킬레이트; 트랜스-1,2-디아미노사이클로헥산-N,N,N',N'-테트라아세트산 일수화물; N,N-비스(2-하이드록시에틸)글리신; 1,3-디아미노-2-하이드록시프로판-N,N,N',N'-테트라아세트산; 1,3-디아미노프로판-N,N,N',N'-테트라아세트산; 에틸렌디아민-N,N'-디아세트산; 에틸렌디아민-N,N'-디프로피온산 디하이드로클로라이드; 에틸렌디아민-N,N'-비스(메틸렌포스폰산) 반수화물; N-(2-하이드록시에틸)에틸렌디아민-N,N',N'-트리아세트산; 에틸렌디아민-N,N,N',N'-테트라키스(메틸렌포스폰산); O,O'-비스(2-아미노에틸)에틸렌글리콜-N,N,N',N'-테트라아세트산; N,N-비스(2-하이드록시벤질)에틸렌디아민-N,N-디아세트산; 1,6-헥사메틸렌디아민-N,N,N',N'-테트라아세트산; N-(2-하이드록시에틸)이미노디아세트산; 이미노디아세트산; 1,2-디아미노프로판-N,N,N',N'-테트라아세트산; 니트릴로트리아세트산; 니트릴로트리프로피온산; 니트릴로트리스(메틸렌포스포르산)의 삼나트륨염; 7,19,30-트리옥사-1,4,10,13,16,22,27,33-옥타아자비시클로[11,11,11] 펜타트리아콘탄 헥사하이드로브롬화물; 또는 트리에틸렌테트라민-N,N,N',N",N'",N'"-헥사아세트산을 포함한다.

[0169] 또한, 본원에 개시된 바와 같은 격리제 및 아편유사제 길항제 및 하나 이상의 다른 항균제 또는 항진균제, 예를 들어, 폴리엔, 예컨대 암포테리신 B, 암포테리신 B 지질 복합체(ABCD), 리포좀 암포테리신 B(L-AMB), 및 리포좀 니스타틴, 아졸 및 트리아졸, 예컨대, 보리코나졸, 플루코나졸, 케토코나졸, 이트라코나졸, 포자코나졸 등; 글루칸 합성효소 억제제, 예컨대 카스포펀진, 미카펀진(FK463), 및 V-에키노칸딘(LY303366); 그리세오풀빈; 알릴아민, 예컨대, 테르비나핀; 플루시토신 또는 본원에 기술된 것을 포함하는 기타 항진균제를 포함하는 조합 생성물이 고려된다. 또한, 펩티드는 국소 항진균제, 예컨대, 시클로피록스 올라민, 할로프로진, 톨나프테이트, 운데실레네이트, 국소 니사틴, 아모롤파인, 부테나핀, 나프티핀, 테르비나핀 및 기타 국소 제제와 조합될 수 있는 것으로 고려된다. 일부 경우에, 약학적 조성물은 추가 제제를 포함한다. 일부 경우에, 부가적인 제제는 치료적 유효량으로 약학적 조성물에 존재한다.

[0170] 일반적인 보관 및 사용 조건 하에서, 본원에 기술된 바와 같은 약학적 조성물은 미생물의 성장을 방지하기 위한 보존제를 포함한다. 소정의 예에서, 본원에 기술된 바와 같은 약학적 조성물은 보존제를 포함하지 않는다. 주사 가능한 용도에 적합한 약학적 형태는 멸균 수용액 또는 분산액 및 멸균 주사 가능 용액 또는 분산액의 즉석 제조를 위한 멸균 분말을 포함한다. 약학적 조성물은, 예를 들어, 물, 에탄올, 폴리올(예를 들어, 글리세롤, 프로필렌 글리콜, 및 액체 폴리에틸렌 글리콜 등), 및/또는 식물성 오일, 또는 이들의 임의의 조합을 함유하는 용매 또는 분산액 매질인 담체를 포함한다. 적절한 유동성은, 예를 들어, 레시틴과 같은 코팅의 사용에 의해, 분산액의 경우는 요구되는 입자 크기의 유지에 의해, 그리고 계면활성제의 사용에 의해 유지된다. 미생물의 작용을 예방하는 것은 다양한 항균제 및 항진균제, 예를 들어 파라벤, 클로로부탄올, 페놀, 소르브산, 티메로살 등에 의해 이루어진다. 많은 경우에, 등장성 제제, 예를 들어 당류 또는 염화나트륨이 포함된다. 주사 가능한 조성물의 장시간 흡수는 흡수를 지연시키는 제제, 예를 들어, 알루미늄 모노스테아레이트 및 젤라틴의 조성물에의 사용에 의해 이루어질 수 있다.

[0171] 수성 용액에서의 비경구 투여의 경우, 예를 들어, 액체 투여 형태는 필요한 경우 적절히 완충되고, 액체 희석제는 충분한 식염수 또는 포도당으로 등장성을 부여한다. 액체 투여 형태는 정맥 내, 근육 내, 피하 및 복강 내 투여에 특히 적합하다. 이와 관련하여, 본 개시의 관점에서 사용될 수 있는 멸균 수성 매질은 당업자에게 공지되어 있을 것이다. 예를 들어, 하나의 투여량이, 특정 경우에, 1 mL 내지 20 mL의 등장성 NaCl 용액에 용해되고, 100 mL 내지 1000 mL의 유체, 예를 들어, 중탄산 나트륨 완충 식염수에 첨가되거나, 제안된 주입 부위에 주입된다.

[0172] 특정 구현예에서, 주사 가능한 멸균 용액은, 필요에 따라, 위에서 열거된 다양한 다른 성분을 갖는 적절한 용매에 필요한 양으로 면역억제제를 혼입하고 이어서 여과 멸균함으로써 제조된다. 일반적으로, 분산액은 다양한 멸균된 활성 성분을, 염기성 분산액 매질 및 위에서 열거된 것 중 요구되는 다른 성분을 함유하는 멸균 비히클에 혼입함으로써 제조된다. 본원에 개시된 조성물은, 일부 경우에, 중성 또는 염 형태로 제형화된다. 약학적으로 허용 가능한 염은, 예를 들어, (단백질의 유리 아미노기로 형성된) 산 부가염을 포함하며, 예를 들어, 염산 또는 인산과 같은 무기산, 또는 아세트산, 옥살산, 타르타르산, 만델산 등과 같은 유기산으로 형성된다. 유리 카르복실기로 형성된 염은, 일부 경우에, 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 암모늄, 칼슘, 또는 수산화철과 같은 무기 염기, 및 이소프로필아민, 트리메틸아민, 히스티딘, 프로카인 등과 같은 유기 염기로부터 유래된다. 제형화 시, 약학적 조성물은, 일부 구현예에서, 투여량 제형과 양립 가능한 방식으로, 그리고 치료적으로 유효한 양으로 투여된다.

[0173] 특정 구현예에서, 본 개시의 약학적 조성물은, 본원에 개시된 바와 같은, 약학적으로 허용 가능한 담체와 조합

된 유효량의 격리제 및 CNS 활성제를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "약학적으로 허용 가능한"은 활성 성분의 생물학적 활성의 효과를 방해하지 않고/않거나 투여되는 환자에게 독성이 없는 임의의 담체를 포함한다. 적절한 약학적 담체의 비제한적인 예는 인산염 완충 식염수 용액, 물, 유화액, 예컨대 오일/물 유화액, 다양한 유형의 습윤제 및 멸균 용액을 포함한다. 약학적으로 호환 가능한 담체의 추가적인 비제한적인 예는 겔, 생체흡수성 매트릭스 물질, 면역치료제를 함유하는 이식 요소 또는 임의의 다른 적절한 비히클, 전달 또는 분배 수단 또는 물질을 포함할 수 있다. 이러한 담체는, 예를 들어, 종래의 방법에 의해 제형화되고 유효량으로 대상체에게 투여된다.

[0174] **실시예:**

[0175] **실시예 1: 마약 중독의 해결 및 재중독의 경감을 위한 날록손과 격리제의 조합의 평가**

[0176] 아프리카 녹색 원숭이(AGM; n=8)를 15 μg/kg(sc) 카르펜타닐에 노출시켰다. 날록손(355.12 μg/kg, im)을 자세 상실 시 또는 분 당 10회 미만 호흡(bpm) 시 투여한 후, 화합물 A(100 또는 200 mg/kg, im)를 즉시 투여하였다. 호흡 속도가 ≤10 bpm이거나 호흡의 질이 저하된 경우, 약 3분 이내에 날록손의 제2 용량(355.12 μg/kg, im)을 투여하였다.

[0177] 날록손 투여에 대한 평균 대기 시간은 아래 표에 제시되어 있다. 화합물 A(100 mg/kg) 및 날록손으로의 초기 치료는 실험 기간 동안 카르펜타닐-유도 호흡 억제를 약화시키는 데 3/8(반응 수/총 수)에서 충분하였다. 시험 종료 시의 호흡 속도는 시험 종료 시 추가 날록손이 필요하지 않은 3마리 AGM의 경우 분당 15 내지 20회 호흡(bpm)이었다. 나머지 5마리 AGM은 제2 날록손 용량을 필요로 하였다). 1마리 AGM은 날록손의 초기 용량 후 무호흡 상태로 남아 있었고, 초기 치료 후 3분 이내에 투여되는 제2 날록손 용량을 필요로 하였다. 두 번째 투여 이후 추가적인 날록손은 필요하지 않았다. 나머지 4마리는 약 12 bpm 미만의 얕은 불규칙 호흡을 갖는 실조증이었다. 대조적으로, 200 mg/kg의 화합물 A를 투여한 AGM 중 어느 것도 하루가 끝날 때 추가의 날록손 용량을 필요로 하지 않았으며, 하루가 끝날 때의 호흡 속도는 대부분 정상(16~24 bpm)이었으나, 예외로 한 마리의 AGM은 14 bpm의 일정한 속도를 가졌다. 200 mg/kg 군에서, 한 마리의 AGM만이 날록손의 초기 용량에 반응하지 못하였고, 3분 후에 또 다른 용량을 투여하였다.

표 4

[0178]

치료 대기 시간(분)				
군	**날록손 #1**	**날록손 #2**	**날록손 #3**	**날록손 #4**
0 mg/kg화합물 A	12 ± 6(6/6)	155 ± 50(6/6)	278 ± 104(4/6)	339(1/6)
100 mg/kg화합물 A	11 ± 4(8/8)	250 ± 4(5/8) *	해당 없음(0/0)	해당 없음(0/0)
200 mg/kg화합물 A	13 ± 4(8/8)	14(1/8)*	해당 없음(0/0)	해당 없음(0/0)

[0179] *100 mg/kg 및 200 mg/kg 군의 각 1마리 연구 대상체는 초기 치료에 반응하는데 실패하여 3분 이내에 날록손의 추가 용량을 필요로 하였다. 두 경우 모두에서, 실험 기간 동안 추가의 날록손 치료는 필요하지 않았다.

[0180] 노출 후 100 mg/kg의 화합물 A를 투여한 AGM의 대부분(6/8)은 하루가 끝날 무렵에 일일 강화물 및/또는 비스킷의 일부 또는 전부를 소모하였다. 나머지 AGM은 각각 일일 비스킷 할당의 39%를 폐기하였다. 비스킷 폐기물(22%)은 200 mg/kg의 화합물 A로 치료했을 때 8마리 AGM 중 단 한 마리에서만 명백하였다. 대조적으로, 카르펜타닐에 노출되고 날록손으로 치료한 대부분의 AGM은 음식에 대한 관심이 있는 경우 거의 나타나지 않는다. 이전 연구에서, 5마리의 수컷 AGM 중 4마리가 15 μg/kg의 카르펜타닐에 노출되었고, 날록손으로 치료되었고, 할당된 비스킷의 ≥ 50%가 폐기되었다.

[0181] 안전성 평가에서, 화합물 A 및 화합물 A와 날록손의 조합 둘 다는 모든 연구 대상체에서 내약성이 양호하였다.

[0182] **실시예 2: 펜타닐-유도 호흡 억제에 대해 화합물 A를 사용하는 용량 의존적 치료**

[0183] 본 연구에서, 30마리의 랫트에게 펜타닐을 투여하고, 펜타닐 주입 개시 후 약 12 내지 15분 시점에 화합물 A를 근육내 투여하였다. 12~15분 시점에, 분간 환기(펜타닐 전 베이스라인 대비 백분율)는 베이스라인보다 유의하게 더 낮았다(*: p <0.001). 화합물 A 치료 투여 계획에서, 각각의 투여 계획은 이전의 낮은 용량의 화합물 A와 비교하여 분당 환기에서 유의한 개선을 제공하였다(#: p<0.001)(**도 2**)

[0184] **실시예 3: 카르펜타닐 및 메타암페타민 중독의 화합물 A 치료의 평가**

[0185] 아프리카 녹색 원숭이(AGM)를 15 μg/kg(sc)의 카르펜타닐 및 메타암페타민에 노출시키고, 날록손 및 화합물 A를 투여한다. 예를 들어, 날록손(355.12 μg/kg, im)을 자세 상실 시 또는 분당 10회 미만의 호흡 시(bpm) 투여한 후, 화합물 A(100 또는 200 mg/kg, im)를 즉시 투여 한다. 호흡 속도가 10 bpm 이하이거나 호흡의 질이 저하된 경우, 약 3분 이내에 제2 용량의 날록손(355.12 μg/kg, im)을 투여하였다.

[0186] 예를 들어, 화합물 A(100 mg/kg 또는 200 mg/kg) 및 날록손으로의 초기 치료는 카르펜타닐/메타암페타민 유도 호흡 억제를 약화시키기에 충분할 수 있다. 자세 상실 또는 호흡 속도 저하가 관찰되면, 또 다른 용량의 날록손이 투여된다. 자세 상실 또는 호흡 속도 저하가 관찰되지 않는 경우, AGM에 날록손을 투여하지 않는다. 또한, 식욕 상실을 모니터링하여 치료 후 식욕이 회복될 수 있는지 여부를 결정한다.

[0187] **실시예 4: 화합물 A 격리된 화합물의 신장 제거의 결정**

[0188] 화합물 A의 효능을 결정하기 위해, 시험된 화합물의 격리는 혈류에서 화합물의 감소를 초래한다.

[0189] 예를 들어, 아프리카 녹색 원숭이(AGM)는 상이한 아편유사제, 자극제 및 마약에 노출된다. 날록손(355.12 μg/kg, im)을 자세 상실 시 또는 분 당 10회 미만 호흡(bpm) 시 투여한 후, 화합물 A(100 또는 200 mg/kg, im)를 즉시 투여한다. 호흡 속도가 10 bpm 이하이거나 호흡의 질이 저하된 경우, 약 3분 이내에 제2 용량의 날록손(355.12 μg/kg, im)을 투여한다. 치료 과정 중과 치료 후, 화합물 A-결합 화합물의 배설이 증가되는지 여부를 결정하기 위해 소변을 수집하고 분석한다.

[0190] **실시예 5: 화합물 A 및 날록손의 공동제형을 사용한 용량 의존적 치료**

[0191] 스프래그-다우리 랫트에게 20 μg/kg의 카르펜타닐 vi IV 투여한 직후, IM 주사를 통해 화합물 A(400 mg/kg)와 날록손(0.5 mg/kg)의 공동제형을 투여하였다.

[0192] 적절한 양의 날록손 및 화합물 A를 칭량하고, 원하는 양의 90%의 주사용수(WFI)에 용해시킴으로써 화합물 A 및 날록손의 공동제형을 제조하였다. 1분 동안 또는 투명한 용액이 달성될 때까지 볼텍스한다. 필요한 경우 pH를 pH 7~8로 조정한다. WFI를 사용해 최종 부피로 만든다.

[0193] 화합물 A와 날록손의 공동제형은 혈장에서 카르펜타닐을 신속하게 격리시켜, 식염수 대조군이 투여된 랫트에서의 카르펜타닐의 수준과 비교하여 공동제형을 투여받은 랫트에서 혈장 내 카르펜타닐의 수준을 유의하게 감소시켰다.

[0194] **도 3**은 카르펜타닐(IV, 20 μg/kg)의 투여 후 즉시 식염수 대조군 또는 제형(IM, 400 mg/kg 화합물 A 및 0.5 mg/kg 날록손)의 투여 120분 후에 카르펜타닐의 소변 농도를 보여준다. 제형으로 치료한 동물은 식염수 대조군에 비해 카르펜타닐의 소변 청소율이 약 5배 증가함이 입증된다. 오류 막대는 각군에 대한 최대값과 최소값을 나타낸다.

[0195] 또한, 식염수의 경우 60분에 비해 공동제형은 14분 후에 바로서기 반사 상실(LORR)을 역전시킨다. 또한, 공동제형은 5분 내에 호흡을 회복시킨다. 아래 표 5는 카르펜타닐 20 ug/kg 후 즉시 400 mg/kg 화합물 A 및 0.5 mg/kg 날록손의 제형 후 분당 호흡을 보여준다.

표 5

[0196]

공동제형 후 시간(분)	분당 호흡	회복 백분율
1	37	31%
3	77	65%
4	88	75%
5	118	100%

[0197] 분당 호흡은 제형 투여 후 랫트의 고품질 비디오로부터의 흉부 수축의 수동 계수에 기초하여 계산하였다.

[0198] 인간 등가 용량(HED)으로 변환된 0.5 mg/kg 날록손은 0.081 mg/kg 또는 70 kg 인간에 대해 5.6 mg임을 주지해야 한다.

[0199] 카르펜타닐은 합성 아편유사제로서 모르핀보다 약 10,000배 더 강력하며 펜타닐보다 100배 더 강력하다. 인간에서 펜타닐의 추정 치사량은 2 mg이다. 아편유사제 수용체 길항제의 단점은 초기 치료 후 재중독되어, 반복 투여를 필요로 한다는 것이다. CDC 및 기타 연방 및 주 당국의 오랜 권고는 다른 아편유사제에 비해 펜타닐의 증

가된 효능으로 인해, 과다복용 사례마다 날록손의 다회 용량을 투여해야 할 수 있다는 점을 경고하고 있다.

[0200] 본 개시의 조합 및 방법은 (펜타닐 중독을 치료하는 데 필요한 것보다) 실질적으로 더 많은 양의 날록손의 투여를 필요로 하지 않고 재중독을 방지하기 위해 날록손의 반복 투여를 필요로 하지 않는 카르펜타닐 중독의 치료적으로 효과적인 치료를 제공한다. 따라서, 결과는 (1) 본원에 기술된 격리제(예를 들어, 화합물 A)가 독성 제제(예를 들어, 카르펜타닐과 같은 아편유사제)를 신속하게 격리시키고 제거할 수 있고; (2) CNS 활성제(예를 들어, 날록손)가 다회 투여를 필요로 하지 않으면서 아편유사제 수용체에 결합하여 독성 제제를 대체하는 데 효과적이었음을 입증한다.

[0201] 본원에 기술된 데이터는, 실시예 1에서와 같이 투여되거나 실시예 5에서와 같이 공동제형으로 투여될 때, 화합물 A 및 날록손을 투여하는 기술된 방법이 호흡을 신속하게 회복시키고, LORR을 역전시키고, 혈장 내 아편유사제의 수준을 감소시키고, 아편유사제의 소변으로의 배출을 증가시키고, 재중독을 감소시킨다는 것을 입증한다. 이는 광범위한 CNS 활성제 및 광범위한 공동제형 비율에 걸쳐 효과적이다.

[0202] **실시예 6: 날록손 및 화합물 A의 공동제형**

[0203] 화합물 A 및 날록손의 샘플을, 각각, 1:0, 0:1, 0.5:1, 0.75:1,1:1, 1:1.05, 1:1.10, 1:1.2, 및 1:1.35의 몰비를 갖는 D_2O에 제조하였다. 이들 샘플의 ^1H NMR 스펙트럼의 분석(**도 4**)은 화합물 A가 날록손에 결합함을 보여준다. 첫번째로, 화합물 A의 방향족 양성자에 상응하는 단일항은 날록손이 첨가될 때 비대칭이 된다(스펙트럼 C, D). 또한, 여러 가지 중요한 화학적 이동 변화가 발생한다. 화합물 A가 첨가될 때(스펙트럼 C 및 D) δ 5.09(스펙트럼 B)에서의 날록손 단일항은 보이지 않으며, 물 신호에 의해 모호해질 수 있는 상부로 이동했을 가능성이 있다. 마찬가지로, 날록손의 비닐 양성자(δ 5.96, 5.68)로부터의 신호는 화합물 A의 첨가 후에 이동하여 결합이 발생하였음을 나타낸다. 화합물 A의 추가 첨가는, 날록손에 대한 화합물 A가 1:1 비율에 도달한 후, 수득된 NMR 스펙트럼을 유의하게 변화시키지 않으며, 이는 ^1H NMR을 사용하여 이 지점을 지나서도 유의한 결합 변화가 관찰될 수 없음을 나타낸다.

[0204] **구현예**

[0205] 구현예 1. 인간에서 적어도 하나의 남용 약물의 사용으로 인한 중독, 과다복용, 또는 이의 증상을 치료하기 위한 약학적 조성물로서,

[0206] i) 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염;

[0207] ii) 중추 신경계(CNS) 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및

[0208] iii) 약학적으로 허용 가능한 부형제를 포함하되;

[0209] 격리제는 고리형 또는 비고리형 쿠쿠르비투릴 또는 필라라렌으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

[0210] 구현예 2. 적어도 하나의 남용 약물의 사용으로 인한 중독 또는 이의 증상을 치료하기 위한 약학적 조성물로서,

[0211] i) 적어도 하나의 독성 제제를 격리시키기에 충분한 양으로 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및

[0212] ii) 중추 신경계(CNS) 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하되;

[0213] 여기서 격리제는 쿠쿠르비투릴, 필라라렌, 시클로덱스트린 또는 칼릭사렌으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

[0214] 구현예 3. 적어도 하나의 남용 약물의 사용으로 인한 중독 또는 이의 증상을 치료하기 위한 약학적 조성물로서,

[0215] i) 적어도 하나의 독성 제제를 격리시키기에 충분한 양으로 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염; 및

[0216] ii) 중추 신경계(CNS) 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 약학적 조성물.

[0217] 구현예 4. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 격리제 및 CNS 활성제는 동일한 제형인, 약학적 조성물.

[0218] 구현예 5. 구현예 1 내지 3 중 어느 하나에 있어서, 격리제 및 CNS 활성제는 상이한 제형인, 약학적 조성물.

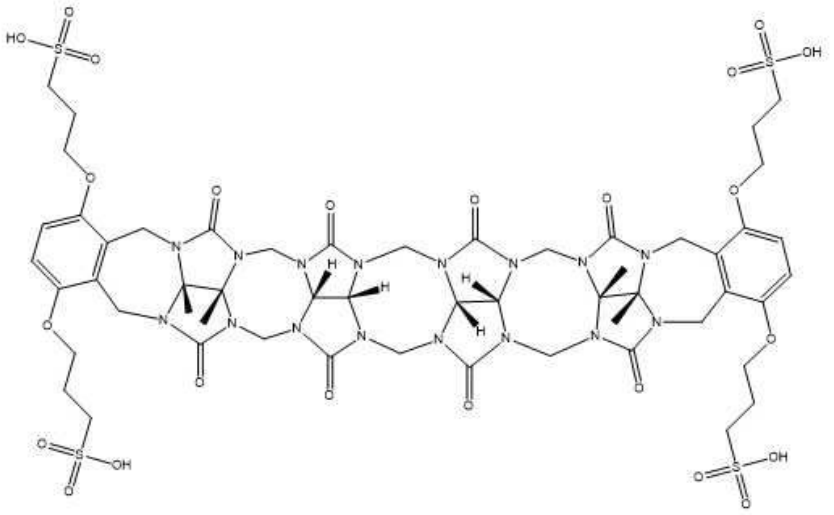
[0219] 구현예 6. 구현예 1 내지 5 중 어느 하나에 있어서, CNS 활성제는 날록손, 펜타조신, 날부핀, 디프레노핀, 메틸날트렉손, 날록세골, 알비모판, 날트렉손, 날메펜, 부프레노핀, 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염으로 이루

어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

[0220] 구현예 7. 구현예 6에 있어서, CNS 활성제는 날록손인, 약학적 조성물.

[0221] 구현예 8. 구현예 1 내지 7에 있어서, 격리제는 고리형 또는 비고리형 쿠쿠르비투릴인, 약학적 조성물.

[0222] 구현예 9. 구현예 8에 있어서, 쿠쿠르비투릴은 화합물 A 또는 이의 임의의 유도체이고, 화합물 A는 다음 구조를 포함하는, 약학적 조성물:



[화합물 A]

[0223]

[0224] 구현예 10. 구현예 9에 있어서, 화합물 A 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 10 mg/kg 내지 300 mg/kg으로 존재하는, 약학적 조성물.

[0225] 구현예 11. 구현예 7 또는 8에 있어서, 날록손 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 100~400 μg/kg으로 존재하는, 약학적 조성물.

[0226] 구현예 12. 구현예 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 격리제는 적어도 약 $1 \times 10^{5}\ M^{-1}$, $\times 10^{6}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{7}\ M^{-1}$, 또는 $1 \times 10^{8}\ M^{-1}$의 K_a로 아편유사제에 결합하는, 약학적 조성물.

[0227] 구현예 13. 구현예 1 내지 9 중 어느 하나에 있어서, 격리제는 적어도 약 $1 \times 10^{5}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{6}\ M^{-1}$, $1 \times 10^{7}\ M^{-1}$, 또는 $1 \times 10^{8}\ M^{-1}$의 K_a로 자극제에 결합하는, 조성물.

[0228] 구현예 14. 구현예 12에 있어서, 아편유사제는 펜타닐, 펜타닐 유사체, 카르펜타닐, 아세틸펜타닐, 알펜타닐, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

[0229] 구현예 15. 구현예 13에 있어서, 자극제는 암페타민, 메타암페타민, 리탈린, 펜시클리딘, 코카인, MDMA, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 약학적 조성물.

[0230] 구현예 16. 인간에서 의심되는 아편유사제 과다복용 또는 이의 증상을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 중추신경계(CNS) 활성제와 공동 투여되는

[0231] 치료적 유효량의 격리제를 투여하는 단계를 포함하되, 이러한 투여가 이를 필요로 하는 인간에서 의심되는 아편유사제 과다복용을 치료하는 데 효과적인, 방법.

[0232] 구현예 17. 구현예 16에 있어서, 아편유사제는 펜타닐, 펜타닐 유사체, 카르펜타닐, 헤로인, 모르핀 아세틸펜타닐, 알펜타닐, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[0233] 구현예 18. 인간에서 남용 약물의 중독 또는 이의 증상을 치료하는 방법으로서, 이러한 방법은 치료적 유효량의 격리제를 치료적 유효량의 중추 신경계(CNS) 활성제와

[0234] 공동 투여하는 단계를 포함하되, 투여는 이를 필요로 하는 인간에서 자극제 과다복용 또는 이의 증상을 치료하

는 데 효과적인, 방법.

[0235] 구현예 19. 구현예 18에 있어서, 자극제는 암페타민, 메타암페타민, 리탈린, 코카인, 카페인, 펜시클리딘, MDMA, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[0236] 구현예 20. 대상체에서 의심되는 과다복용 또는 이의 증상을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 격리제를 치료적 유효량의 중추신경계(CNS) 활성제와 공동 투여하는 단계를 포함하되, 대상체는 복수의 남용 약물의 과다복용이 의심되는, 방법.

[0237] 구현예 21. 구현예 20에 있어서, 복수의 약물은 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개의 남용 약물을 포함하는, 방법.

[0238] 구현예 22. 구현예 20 또는 21에 있어서, 남용 약물은 아편유사제 또는 자극제를 포함하는, 방법.

[0239] 구현예 23. 구현예 22에 있어서, 아편유사제는 펜타닐, 카르펜타닐, 펜타닐 유사체, 펜타닐 유도체, 헤로인, 모르핀, 아세틸펜타닐, 알펜타닐, 및 이들의 임의의 조합으로 이루어진 군으로부터 선택되고; 자극제는 암페타민, 메타암페타민, 리탈린, 펜시클리딘, 코카인 및 MDMA로 이루어진 군으로부터 선택되는, 방법.

[0240] 구현예 24. 구현예 16 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 격리제는 CNS 활성제 전에 투여되는, 방법.

[0241] 구현예 25. 구현예 16 내지 23 중 어느 하나에 있어서, 격리제는 CNS 활성제 후에 투여되는, 방법.

[0242] 구현예 26. 구현예 16 내지 25에 있어서, CNS 활성제는 격리제 후 5분, 4분, 3분, 2분, 또는 1분 미만에 투여되는, 방법.

[0243] 구현예 27. 구현예 16 내지 25에 있어서, 격리제는 CNS 활성제 후 5분, 4분, 3분, 2분, 또는 1분 미만에 투여되는, 방법.

[0244] 구현예 28. 구현예 16 내지 27 중 어느 하나에 있어서, CNS 활성제를 투여하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0245] 구현예 29. 구현예 16 내지 28 중 어느 하나에 있어서, 방법은 근육 내, 비강 내, 설하, 구강 내, 또는 정맥 내 투여되는, 방법.

[0246] 구현예 30. 구현예 16 내지 29 중 어느 하나에 있어서, 대상체는 인간인, 방법.

[0247] 구현예 31. 구현예 30에 있어서, CNS 활성제의 후속 투여가 필요한지 여부를 결정하기 위해 대상체를 모니터링하는 단계를 추가로 포함하는, 방법.

[0248] 구현예 32. 구현예 31에 있어서, 모니터링은 비정상적인 심박수, 호흡 속도, 식욕, 인지 능력, 또는 이들의 임의의 조합에 대해 대상체를 측정하는 단계를 포함하는, 방법.

[0249] 구현예 33. 구현예 32에 있어서, 모니터링 후에 날록손을 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

[0250] 구현예 34. 구현예 1 내지 33 중 어느 하나에 있어서, 방법은 아편유사제 과다복용, 자극제 과다복용, 또는 이의 증상의 완화를 제공하는, 방법.

[0251] 구현예 35. 구현예 34에 있어서, 아편유사제 과다복용, 자극제 과다복용의 완화는 정상 호흡 속도의 회복을 포함하는, 방법.

[0252] 구현예 36. 구현예 35에 있어서, 정상 호흡 속도는 분당 적어도 약 15 내지 20회 호흡을 포함하는, 방법.

[0253] 구현예 37. 구현예 34에 있어서, 마약 중독의 완화는 식욕 회복을 포함하는, 방법.

[0254] 구현예 38. 구현예 34에 있어서, 마약 중독의 완화는 재중독을 방지하는, 방법.

[0255] 구현예 39. 구현예 16 내지 38 중 어느 하나에 있어서, 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 10 mg/kg 내지 300 mg/kg으로 투여되는, 방법.

[0256] 구현예 40. 구현예 16 내지 39 중 어느 하나에 있어서, CNS 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 100~400 μg/kg으로 투여되는, 방법.

[0257] 구현예 41. 구현예 16 내지 40 중 어느 하나에 있어서, 격리제는 화합물 A, 또는 이의 임의의 유도체를 포함하는, 방법.

[0258] 구현예 42. 구현예 16 내지 41 중 어느 하나에 있어서, CNS 활성제는 날록손 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 방법.

[0259] 구현예 43. 구현예 16 내지 42 중 어느 하나에 있어서, CNS 활성제의 투여를 추가로 포함하는, 방법.

[0260] 구현예 44. 구현예 43에 있어서, CNS 활성제의 투여는 8시간에 걸쳐 적어도 약 1, 2, 3 또는 4회 용량을 포함하는, 방법.

[0261] 구현예 45. 구현예 43에 있어서, CNS 활성제의 투여는 8시간에 걸쳐 적어도 약 4 mg, 8 mg, 12 mg, 또는 16 mg을 포함하는, 방법.

[0262] 구현예 46. 조성물을 포함하는 키트로서, 조성물은,

[0263] i) 치료적 유효량의 중추 신경계(CNS) 활성제; 및

[0264] ii) 치료적 유효량의 격리제를 포함하되;

[0265] 키트는 조성물을 필요로 하는 대상체에게 투여하는 지침을 제공하는, 키트.

[0266] 구현예 47. 구현예 46에 있어서, 격리제 및 CNS 활성제는 동일한 제형인, 키트.

[0267] 구현예 48. 구현예 [0217]에 있어서, 격리제 및 CNS 활성제는 상이한 제형인, 키트.

[0268] 구현예 49. 구현예 46 내지 48 중 어느 하나에 있어서, 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 10 mg/kg 내지 300 mg/kg으로 필요로 하는 대상체에게 투여되는, 키트.

[0269] 구현예 50. 구현예 49에 있어서, 격리제는 화합물 A 또는 이의 임의의 유도체인, 키트.

[0270] 구현예 51. 구현예 46 내지 48 중 어느 하나에 있어서, CNS 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 100~400 ㎍/kg으로 필요로 하는 대상체에게 투여되는, 키트.

[0271] 구현예 52. 구현예 51에 있어서, CNS 활성제는 날록손인, 키트.

[0272] 구현예 53. 구현예 46에 있어서, 대상체는 인간인, 키트.

[0273] 구현예 54. 대상체에서 의심되는 아편유사제 과다복용을 치료하는 방법으로서, 방법은 격리제를 중추 신경계(CNS) 활성제와 함께 공동 투여하는 단계를 포함하되, CNS 활성제는 상기 격리제 투여 후 5분 미만 내에 투여되는, 방법.

[0274] 구현예 55. 구현예 54에 있어서, CNS 활성제를 투여하는 단계를 더 포함하는, 방법.

[0275] 구현예 56. 구현예 54 내지 55 중 어느 하나에 있어서, 격리제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 10 mg/kg 내지 300 mg/kg으로 투여되는, 방법.

[0276] 구현예 57. 구현예 54 내지 56 중 어느 하나에 있어서, CNS 활성제 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염은 약 100~400 ㎍/kg으로 투여되는, 방법.

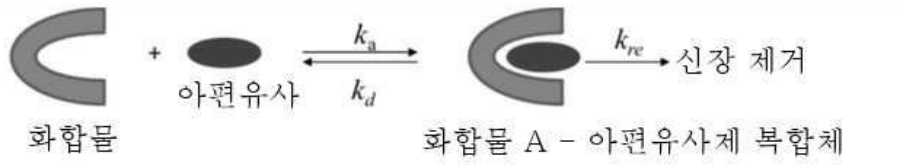
[0277] 구현예 58. 구현예 54 내지 57 중 어느 하나에 있어서, 격리제는 화합물 A, 또는 이의 임의의 유도체를 포함하는, 방법.

[0278] 구현예 59. 구현예 54 내지 58 중 어느 하나에 있어서, CNS 활성제는 날록손 또는 이의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는, 방법.

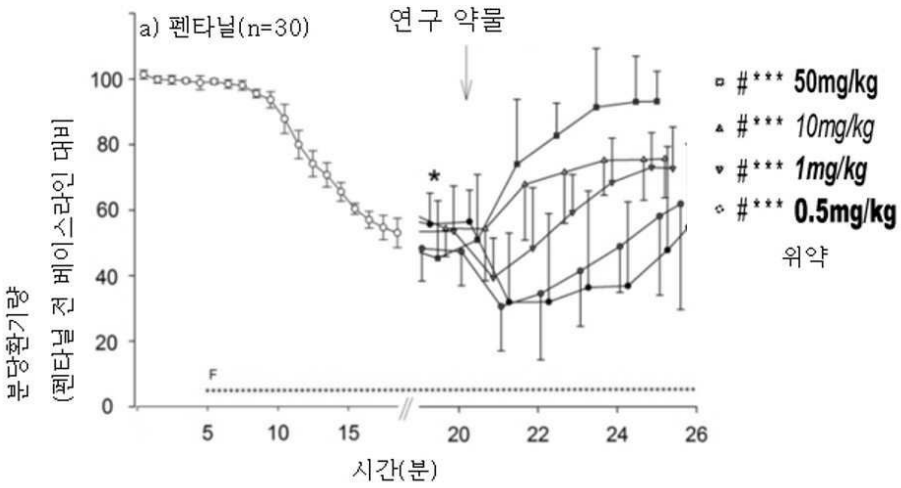
[0279] 본 개시의 바람직한 구현예가 본원에 도시되고 설명되었지만, 이러한 구현예는 단지 예시로서 제공된다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 이제 본 개시를 벗어나지 않고 당업자에게 수많은 변형, 변화 및 치환이 발생할 것이다. 본원에 기술된 본 개시의 구현예에 대한 다양한 대안이 본 개시를 실시하는 데 사용될 수 있음을 이해해야 한다. 다음의 청구범위는 본 개시의 범위를 정의하고, 이들 청구범위의 범위 내의 방법 및 구조 및 이들의 등가물이 이에 의해 커버되도록 의도된다.

도면

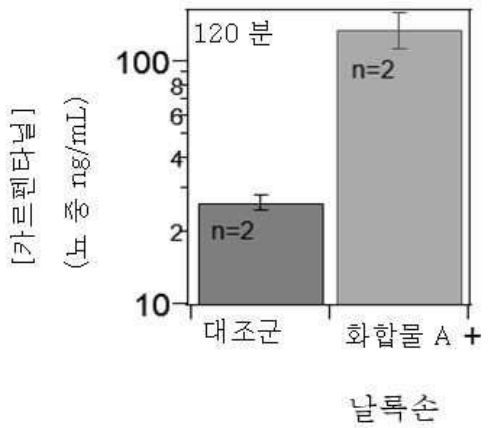
도면1



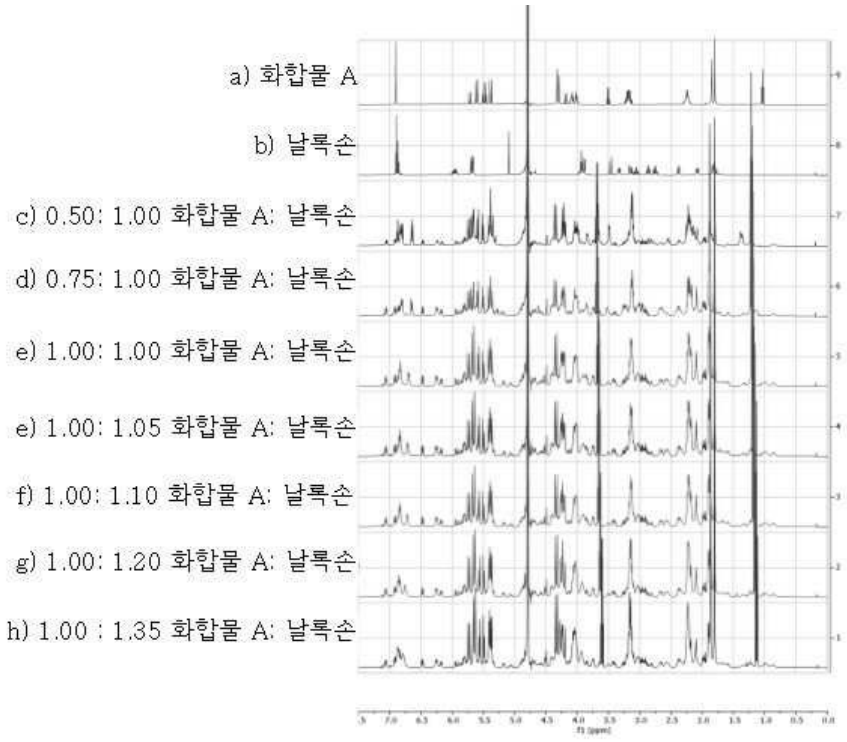
도면2



도면3



도면4


a) 화합물 A
b) 날록손
c) 0.50: 1.00 화합물 A: 날록손
d) 0.75: 1.00 화합물 A: 날록손
e) 1.00: 1.00 화합물 A: 날록손
e) 1.00: 1.05 화합물 A: 날록손
f) 1.00: 1.10 화합물 A: 날록손
g) 1.00: 1.20 화합물 A: 날록손
h) 1.00 : 1.35 화합물 A: 날록손