



공개특허 10-2025-0023993



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2025-0023993
(43) 공개일자 2025년02월18일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 31/198* (2024.01)
A61P 1/16 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 9/0053 (2013.01)
A61K 31/198 (2024.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7042587(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2016년11월11일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2018-7016373
원출원일자(국제) 2016년11월11일
심사청구일자 2021년11월10일
- (85) 번역문제출일자 2024년12월23일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2016/061678
- (87) 국제공개번호 WO 2017/083758
국제공개일자 2017년05월18일
- (30) 우선권주장
62/255,300 2015년11월13일 미국(US)
(뒷면에 계속)

- (71) 출원인
오세라 테라퓨틱스, 아이엔씨.
미국, 미주리 63042, 헤이즐우드, 675 맥도널 블러바드, 몰링크로트 파마수티컬즈 내
- (72) 별명자
왕 로렌
미국, 노스캐롤라이나 27516, 채플 힐, 512 부스로드, 인디아파마 엘엘씨 내
그레이스 린다 에스
미국, 미주리 63042, 헤이즐우드, 675 맥도널 블러바드, 몰링크로트 파마수티컬즈 내
버코프저 스텐리
미국, 미주리 63042, 헤이즐우드, 675 맥도널 블러바드, 몰링크로트 파마수티컬즈 내
- (74) 대리인
특허법인한얼

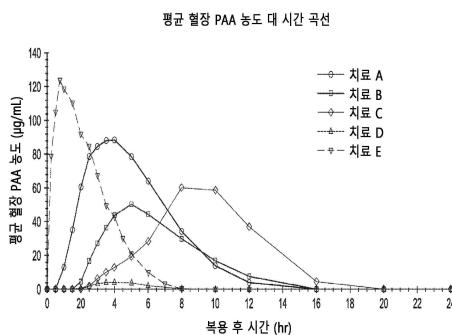
전체 청구항 수 : 총 51 항

(54) 발명의 명칭 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 제제

(57) 요 약

본 발명의 일부 구체예는 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 경구 제제 및 이를 이용하는 방법에 관한 것이다. 이러한 경구 제제는 다양한 급성 및 만성 간 질환 및 장애, 예를 들어, 급성 간 부전, 간 경화, 간 대상부전, 문맥 고혈압, 간성뇌증을 가진 환자, 또는 요소 순환 장애를 가진 환자에서 고암도니아혈증을 치료하기 위한 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 표준 정맥 내 투여에 대해 대안적인 투여 경로를 제공한다.

대 표 도



(52) CPC특허분류

A61K 9/0095 (2013.01)

A61P 1/16 (2018.01)

(30) 우선권주장

62/276,754 2016년01월08일 미국(US)

15/133,087 2016년04월19일 미국(US)

명세서

청구범위

청구항 1

약 0.1 g 내지 약 10 g의 경구 복용량의 L-오르니틴 폐닐아세테이트, 및 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 경구 약학적 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 제제는 경구 투여 시 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 즉각적인 방출 프로파일을 제공하는 것인, 경구 약학적 제제.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 경구 복용량이 약 2.5 g인 것인, 경구 약학적 제제.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 경구 복용량이 약 5 g인 것인, 경구 약학적 제제.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 단일 단위 복용 형태인 것인, 경구 약학적 제제.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 둘 또는 그 이상의 단위 복용 형태인 것인, 경구 약학적 제제.

청구항 7

제6항에 있어서, 상기 단위 복용 형태는 정제, 캡슐, 필, 펠렛(pellet), 자유-유동(free-flowing) 분말, 또는 액체인 것인, 경구 약학적 제제.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 단위 복용 형태는 액체 용액인 것인, 경구 약학적 제제.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 제제는 24시간에 걸쳐 약 30%를 초과하는 폐닐아세테이트의 폐닐아세틸글루타민으로의 전환을 제공하는 것인, 경구 약학적 제제.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 제제는 24시간에 걸쳐 약 50%를 초과하는 페닐아세테이트의 페닐아세틸글루타민으로의 전환을 제공하는 것인, 경구 약학적 제제.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 제제는 24시간에 걸쳐 약 80%를 초과하는 페닐아세테이트의 페닐아세틸글루타민으로의 전환을 제공하는 것인, 경구 약학적 제제.

청구항 12

고암모니아혈증(hyperammonemia)을 치료 또는 개선하기 위한 방법으로서, 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 따른 경구 약학적 제제를 이를 필요로 하는 대상에게 경구 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 경구 약학적 제제는 약 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 120 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 페닐아세트산의 혈장 Cmax를 제공하는 것인, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 페닐아세트산의 혈장 Cmax는 약 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 110 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 인 것인, 방법.

청구항 15

제12항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 경구 약학적 제제는 약 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 의 페닐아세틸글루타민의 혈장 Cmax를 제공하는 것인, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 페닐아세틸글루타민의 혈장 Cmax는 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 45 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 인 것인, 방법.

청구항 17

고암모니아혈증(hyperammonemia)을 치료 또는 개선하기 위한 방법으로서, L-오르니틴 페닐아세테이트를 포함하는 약학적 제제를 이를 필요로 하는 대상에게 경구 투여하는 것을 포함하고, 상기 투여는 약 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 범위의 페닐아세트산의 혈장 Cmax를 제공하는 것인, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 페닐아세트산의 혈장 Cmax 수준이 약 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 140 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 인 것인, 방법.

청구항 19

제18항에 있어서, 상기 폐닐아세트산의 혈장 C_{max} 수준이 약 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 130 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 인 것인, 방법.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 폐닐아세트산의 혈장 C_{max} 수준이 약 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 120 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 인 것인, 방법.

청구항 21

제17항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 약 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 범위의 폐닐아세틸글루타민의 혈장 C_{max}를 제공하는 것인, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 상기 폐닐아세틸글루타민의 혈장 C_{max}는 약 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 인 것인, 방법.

청구항 23

제22항에 있어서, 상기 폐닐아세틸글루타민의 혈장 C_{max}는 약 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 인 것인, 방법.

청구항 24

제23항에 있어서, 상기 폐닐아세틸글루타민의 혈장 C_{max}는 약 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 인 것인, 방법.

청구항 25

고암모니아혈증(hyperammonemia)을 치료 또는 개선하기 위한 방법으로서, L-오르니틴 폐닐아세테이트를 포함하는 약학적 제제를 이를 필요로 하는 대상에게 경구 투여하는 것을 포함하고, 상기 투여는 약 100 $\text{hr} * \mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 1000 $\text{hr} * \mu\text{g}/\text{mL}$ 범위의 폐닐아세트산의 혈장 AUC_{0-t} 또는 AUC_{0-inf}를 제공하는 것인, 방법.

청구항 26

제25항에 있어서, 상기 폐닐아세트산의 혈장 AUC_{0-t} 또는 AUC_{0-inf}는 약 200 $\text{hr} * \mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 800 $\text{hr} * \mu\text{g}/\text{mL}$ 인 것인, 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 폐닐아세트산의 혈장 AUC_{0-t} 또는 AUC_{0-inf}는 약 350 $\text{hr} * \mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 600 $\text{hr} * \mu\text{g}/\text{mL}$ 인 것인, 방법.

청구항 28

제26항에 있어서, 상기 폐닐아세트산의 혈장 AUC_{0-t} 또는 AUC_{0-inf}는 약 400 $\text{hr} * \mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 550 $\text{hr} * \mu\text{g}/\text{mL}$ 인 것인, 방법.

청구항 29

제25항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 폐닐아세틸글루타민의 혈장 AUC_{0-t} 또는 $AUC_{0-\infty}$ 는 약 25 $hr^* \mu g/mL$ 내지 약 500 $hr^* \mu g/mL$ 인 것인, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 폐닐아세틸글루타민의 혈장 AUC_{0-t} 는 약 50 $hr^* \mu g/mL$ 내지 약 300 $hr^* \mu g/mL$ 인 것인, 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 폐닐아세틸글루타민의 혈장 AUC_{0-t} 는 약 100 $hr^* \mu g/mL$ 내지 약 200 $hr^* \mu g/mL$ 인 것인, 방법.

청구항 32

제31항에 있어서, 상기 폐닐아세틸글루타민의 혈장 AUC_{0-t} 는 약 120 $hr^* \mu g/mL$ 내지 약 180 $hr^* \mu g/mL$ 인 것인, 방법.

청구항 33

제29항에 있어서, 상기 폐닐아세틸글루타민의 혈장 $AUC_{0-\infty}$ 는 약 50 $hr^* \mu g/mL$ 내지 약 400 $hr^* \mu g/mL$ 인 것인, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 폐닐아세틸글루타민의 혈장 $AUC_{0-\infty}$ 는 약 75 $hr^* \mu g/mL$ 내지 약 300 $hr^* \mu g/mL$ 인 것인, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 폐닐아세틸글루타민의 혈장 $AUC_{0-\infty}$ 는 약 100 $hr^* \mu g/mL$ 내지 약 250 $hr^* \mu g/mL$ 인 것인, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 폐닐아세틸글루타민의 혈장 $AUC_{0-\infty}$ 는 약 150 $hr^* \mu g/mL$ 내지 약 200 $hr^* \mu g/mL$ 인 것인, 방법.

청구항 37

제25항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 약학적 제제는 제1항 내지 제11항 중 어느 한 항으로부터 선택되는 것인, 방법.

청구항 38

제12항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 급성 간 부전 또는 만성 간 질환을 가지는 것인, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 대상은 간 경화 또는 간 대상부전을 가지는 것인, 방법.

청구항 40

제38항 또는 제39항에 있어서, 상기 만성 간 질환 또는 간 경화는 차일드-퓨(Child-Pugh) 등급 A, B 또는 C의 분류를 가지는 것인, 방법.

청구항 41

제12항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 간성뇌증(hepatic encephalopathy)을 가지는 것인, 방법.

청구항 42

제12항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 문맥고혈압(portal hypertension)을 가지는 것인, 방법.

청구항 43

제12항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 대상은 요소 순환 장애(urea cycle disorder)를 가지는 것인, 방법.

청구항 44

제12항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 경구 약학적 제제는 L-오르니틴 페닐아세테이트의 즉각적인 방출을 제공하는 것인, 방법.

청구항 45

제12항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 경구 약학적 제제는 적어도 하루에 1회 투여되는 것인, 방법.

청구항 46

제12항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 경구 약학적 제제는 하루에 2회 또는 그 이상 투여되는 것인, 방법.

청구항 47

제12항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 투여는 24시간에 걸쳐 약 30%를 초과하는 페닐아세테이트의 페닐아세틸글루타민으로의 전환을 제공하는 것인, 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 투여는 24시간에 걸쳐 약 50%를 초과하는 페닐아세테이트의 페닐아세틸글루타민으로의 전환을 제공하는 것인, 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 투여는 24시간에 걸쳐 약 80%를 초과하는 페닐아세테이트의 페닐아세틸글루타민으로의 전환을 제공하는 것인, 방법.

청구항 50

제12항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 각각 약 0.1 g 내지 2 g의 L-오르니틴 페닐아세테이트를 포함하는 1 내지 5 단위 복용 형태를 경구 투여하는 것을 포함하는 것인, 방법.

청구항 51

제12항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 각각 약 0.5 g 내지 1.25 g의 L-오르니틴 페닐아세테이트를 포함하는 2 내지 4 단위 복용 형태를 경구 투여하는 것을 포함하는 것인, 방법.

발명의 설명**기술 분야**

[0001]

본 출원은 L-오르니틴 페닐아세테이트의 경구 제제를 포함하는 약학적 조성물 및 다양한 급성 및 만성 간 질환 및 장애, 예를 들어, 급성 간 부전(liver failure), 간 경화(liver cirrhosis), 간 대상부전(liver decompensation), 문맥 고혈압(portal hypertension), 간성뇌증(hepatic encephalopathy)을 가지는 환자, 또는 요소 순환 장애(urea cycle disorder) 환자에서 고암모니아혈증(hyperammonemia)을 치료하기 위한 투여 방법 및 용도에 관한 것이다.

배경 기술

[0003]

간 질환은 시간에 걸쳐 간 조직의 점진적인 파괴로 특징지어지며, 건강하고 재생되는 간 조직은 천천히 흉터 및 피사 조직으로 대체된다. 이는 간 경화로 알려져 있다. 정상적인 간 기능이 손상되고 흉터 조직이 점차적으로 간을 통한 혈류를 감소시킨다. 정상적인 재생 간 조직이 손실되면서, 영양분, 호르몬, 약물 및 독소가 더 이상 효과적으로 처리되지 않는다. 이는 암모니아의 축적으로 이어지는, 장관을 통해 흡수된 단백질의 비정상적 제거; 황달(jaundice)을 생성하는, 혈액 내 빌리루빈(bilirubin)의 축적으로 이어지는, 비정상적 배설; 복부 내 액체 축적(복수(ascites))으로 이어지는, 증가된 사인곡선적(sinuoidal) 압력; 및 증가된 문맥 혈압 및 식도 정맥류로 이어지는, 흉터 간 조직이 혈류 장벽으로서 역학을 하는 문맥 고혈압(및 문맥전신선트(portosystemic shunting))을 포함하는 증상을 야기한다.

[0004]

만성 간 질환 환자는 폐 안정한 임상 상태에 있을 수 있으며 증상이 거의 또는 전혀 나타나지 않을 수 있다. 그러나, 이러한 환자들은 급성-만성(acute-on-chronic) 간 부전을 야기할 수 있는, 상태의 급격한 악화의 위험이

있다. 비록 감소된 수준이긴 하나, 간이 기능을 할 수 있는 "대상성(compensated)" 상태로부터 간 기능이 실패하는 "비대상성(decompensated)" 상태로의 이러한 전환은 촉발성 이벤트(precipitating event)의 효과를 포함한다. 만성 간 질환과 관련된 촉발성 이벤트는 위장관 출혈, 감염(폐혈증(sepsis)), 문맥 혈전증(portal vein thrombosis) 및 탈수를 포함한다.

[0005] 간성뇌증(HE)은 비대상성 간경화의 일반적인 합병증이다; 이는 심지어 간 이식 후에도 생존에 상당한 부정적인 영향을 가지고 인지 기능에서 돌이킬 수 없는 손상과 관련 있다. 간경화 환자의 약 60 내지 70%는 적어도 신경 인지 손상의 미묘한 징후를 가지며, HE는 입원 환자에서 주요 진단이다. 현성(overt) HE는 간경화 인구의 대략 30%의 유병률(prevalence)을 가지며, 미국에서 매년 약 150,000건의 입원을 차지한다.

[0006] 간성뇌증(HE)은 급성 또는 만성 간 질환 및 자발적 문맥전신선트(portosystemic venous shunting)와 같은 다양한 임상적 상황에서 발생하는 복잡한 신경정신 장애이다. 간성뇌증의 초기 단계에서, 집중력 저하, 혼란 및 방향감장애와 같은 미묘한 정신적 변화가 발생한다. 심한 경우, 간성뇌증은 혼미(stupor), 혼수(coma), 뇌 부기(뇌 부종(cerebral edema)) 및 사망으로 이어질 수 있다. 만성 간 질환의 결과로서 HE 발생한 환자의 경우, HE의 발명은 종종 위장관 출혈, 감염(폐혈증(sepsis)), 문맥 혈전증(portal vein thrombosis) 또는 탈수와 같은 임상적으로 촉발성 이벤트의 결과이다.

[0007] 위장관 출혈은 및 문맥전신선트는 보통 간에 의해 대사되는 독성 물질이 간을 우회하여 체순환계(systemic circulation)로 들어가 혈액-뇌 장벽을 가로지르게 하여 종종 신경계에 직접 또는 간접적인 신경독소 효과를 발휘한다. 암모니아 축적은 간성뇌증 및 다기관 부전(호흡 부전, 심혈관 부전, 신장 부전)의 진행에 중요한 역할을 하는 것으로 생각된다. 암모니아 외에, 위장관 출혈 직후 발생하는 폐혈증(septicaemia)(또는 세균성 복막염(bacterial peritonitis)) 또한 간성뇌증에 기여하는 요인일 수 있다.

[0008] 간 대상부전은 다기관 부전 및 간성뇌증으로 이어질 수 있다. 간성뇌증의 초기 단계에서, 집중력 저하 또는 간 단한 물체를 만들 수 없는 것과 같은 미묘한 정신적 변화가 발생한다. 심한 경우, 간성뇌증은 혼미, 혼수, 뇌 부기 및 사망으로 이어질 수 있다.

[0009] 요소 순환 장애 또는 요소 순환 결함은 혈류로부터 암모니아를 제거하는 책임이 있는 요소 순환에서의 효소 중 하나가 결핍됨으로써 발생하는 유전적 장애이다. 일반적으로, 요소는 소변으로 끓겨져 체내에서 제거된다. 요소 순환 장애에서, 질소는 독성 물질인 암모니아 형태로 축적되고 체내에서 제거되지 않는다. 소듐 폐닐부티레이트가 이러한 상태의 관리에 사용될 수 있다고 보고되었다. 예를 들어, Batshaw, M.L. et al., "요소 순환 장애를 위한 대안적 경로 치료: 20년 후", J. Pediatr. (2001) 138 (1 Suppl): S46-S55 참고.

[0010] 간성뇌증 환자를 위한 일반적인 치료는 암모니아의 농도를 감소시키는 전략을 포함한다. 이들은 식이 단백질 섭취의 제한; 락툴로스, 네오마이신, L-오르니틴 L-아스파르테이트(LOLA), 또는 소듐 벤조에이트의 투여; 및 청결한 관장(enema)을 포함한다. 요소 순환 장애(UCDs)로 인한 고암모니아혈증의 치료를 위한, 폐닐아세트산(예, AMMONUL®) 또는 예를 들어, 폐닐부티레이트(BUPHENYL®)와 같은 폐닐아세트산의 프로드러그(prodrug) 또는 암모니아 스캐빈저(scavenger)로서 글리세롤 폐닐부티레이트(RAVICTI®)를 포함하는 현재 시판되는 제품이 있다. RAVICTI®는 또한 임상 시험에서 평가되어 간성뇌증의 치료를 위한 예비 효능을 보여주었다. 예를 들어, Rockey D. et al., "간성뇌증에서의 글리세롤 폐닐부티레이트의 무작위, 이중-블라인드, 대조 연구", Hepatology, 2014, 59(3):1073-1083 참고. 또한, L-오르니틴 폐닐아세테이트는 고암모니아혈증 및 간성뇌증의 효과적인 치료제로 보고되었다. Jalan 등은 L-오르니틴 폐닐아세테이트가 암모니아 강하에 유용하다는 것을 데이터가 임상 연구를 보고하였다. Jalan et al., "L-오르니틴 폐닐아세테이트(OP): 고암모니아혈증 및 간성뇌증을 위한 신규한 치료제", Med Hypotheses 2007; 69(5):1064-69 참고. 또한, 미국 출원 Nos. 2008/0119554, 2010/0280119, 및 2013/0211135 참고, 이를 각각은 그 전체가 본원에 참고로 인용된다.

[0011] L-오르니틴 폐닐아세테이트는 미국 식품의약국(FDA)에 의해 희귀 의약품(orphan drug) 지위를 승인 받았고, 고암모니아혈증 및 이로 인한 간성뇌증의 치료를 위해 신속심사권(fast track designation)을 승인 받았다. 현재, L-오르니틴 폐닐아세테이트는 비대상성 간 경화 환자에서 현성 HE의 치료를 위한 임상 연구 중이다. 환자는 간 손상의 기본 심각도에 따라 5일 동안 하루에 10, 15 또는 20 g의 복용량으로 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 지속 정맥주입(continuous intravenous infusion)을 받는다.

[0012] 전형적으로, L-오르니틴 폐닐아세테이트는 물 또는 수용액에서 우수한 용해도를 가진다. 급성 또는 만성 간 질환의 치료를 위한 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 모든 공지된 임상 연구에서, L-오르니틴 폐닐아세테이트는 인간 연구에서 예를 들어, 1일 또는 5일까지의 기간에 걸쳐 정맥주입에 의해 투여된다. 환자 편의를 향상시키기 위한

대안적 투여 경로를 개발할 필요가 존재한다.

발명의 내용

해결하려는 과제

[0014]

본 발명의 일부 구체예는 약 0.1 g 내지 약 10 g의 경구 복용량의 L-오르니틴 폐닐아세테이트, 및 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 경구 약학적 제제에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 상기 제제는 경구 투여 시 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 즉각적인 방출 프로파일을 제공한다. 일부 구체예에서, 상기 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 경구 복용량은 약 2 g 내지 약 8 g이다. 일부 구체예에서, 상기 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 경구 복용량은 약 5 g이다. 또 다른 구체예에서, 상기 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 경구 복용량은 약 2.5 g이다. 일부 다른 구체예에서, 상기 경구 약학적 제제는 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 제어된 방출을 제공한다.

[0015]

본 발명의 일부 구체예는 고암모니아혈증을 치료 또는 개선하기 위한 방법으로서, 본원에 기재된 바와 같은 L-오르니틴 폐닐아세테이트를 포함하는 경구 약학적 제제를 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 상기 대상은 급성 간 부전 또는 만성 간 질환을 가진다. 일부 구체예에서, 상기 대상은 간 경화 또는 간 대상부전을 가진다. 일부 구체예에서, 상기 대상은 간성뇌증을 가진다. 여전히 일부 구체예에서, 상기 대상은 문맥 고혈압을 가진다. 일부 추가 구체예에서, 상기 만성 간 질환 또는 간 경화는 차일드-퓨(Child-Pugh) 등급 A, B 또는 C로 분류된다.

[0016]

본 발명의 일부 구체예는 고암모니아혈증을 치료하기 위한 방법으로서, L-오르니틴 폐닐아세테이트를 포함하는 약학적 제제를 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하고, 상기 약학적 제제는 약 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 범위의 폐닐아세트산의 혈장 C_{max} 를 제공하는 것인 방법에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 상기 약학적 제제는 또한 약 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 범위의 폐닐아세틸글루타민의 혈장 C_{max} 를 제공한다. 일부 구체예에서, 상기 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 경구 약학적 제제는 투여 후 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 제어된 방출을 제공한다. 일부 다른 구체예에서, 상기 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 경구 약학적 제제는 투여 후 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 즉각적인 방출을 제공한다. 일부 구체예에서, 상기 약학적 제제는 약 0.1 g 내지 약 10 g의 경구 복용량으로 L-오르니틴 폐닐아세테이트를 포함한다.

과제의 해결 수단

[0018]

본 발명의 일부 구체예는 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 경구 제제에 관한 것이다. 상기 제제의 일부 구체예는 RAVICTI®과 비교하여 동등한 폐닐아세테이트를 훨씬 적은 복용량으로 사용하여, 저용량 제제를 제공한다. 이러한 일부 구체예는 즉각적인 방출 제제이다. 상기 제제의 다른 구체예는 제어된 방출 또는 연장된 방출 시스템을 제공한다.

[0020]

정의

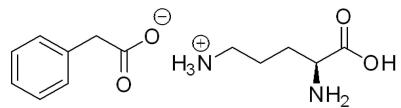
[0021]

본원에서 사용되는 섹션 제목은 단지 조직적인 목적을 위한 것이며, 기재된 내용을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0022]

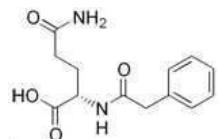
달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 통상의 당업자 중 하나가 일반적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 가진다. 용어 "포함하는(including)"뿐만 아니라 "포함하다(include)", "포함하다(includes)", 및 "포함된(included)"과 같은 다른 형태의 사용은 제한적이지 않다. 용어 "가지는(having)"뿐만 아니라 "가지다(have)", "가지다(has)", 및 "가진(had)"과 같은 다른 형태의 사용은 제한적이지 않다. 즉, 상기 용어들은 문구 "적어도 가지는" 또는 "적어도 포함하는"과 동의어로 해석되어야 한다. 예를 들어, 과정의 맥락에서 사용된 경우, 용어 "포함하는(comprising)"은 과정이 적어도 인용된 단계를 포함하지만, 추가 단계를 포함할 수 있음을 의미한다. 화합물, 조성물, 제제, 또는 장치의 맥락에서 사용된 경우, 용어 "포함하는(comprising)"은 화합물, 조성물, 제제, 또는 장치가 적어도 인용된 특정 또는 성분을 포함하지만, 추가 특징 또는 성분을 포함할 수 있음을 의미한다.

- [0023] 본원에서 사용된, 일반적인 유기 약어는 다음과 같이 정의된다:
- [0024] AUC 곡선 아래 면적
- [0025] AUC_{0-t} 농도 대 시간 곡선 아래 면적, 시간 = 0(영)부터 최종 정량 가능한 농도의 시간까지
- [0026] $AUC_{0-\infty}$ 시간에 따른 혈장 농도 곡선 아래 면적, 무한 시간으로 외삽
- [0027] CL 총 혈장 제거
- [0028] C_{12} 약물 투여 후 12시간에서의 약물 농도
- [0029] C_{max} 최대 혈장 농도
- [0030] F 절대 생체이용률(bioavailability) 값(%)
- [0031] Hr 시간
- [0032] IR 즉각적인 방출
- [0033] ORN 오르니틴
- [0034] PAA 페닐아세트산(또는 페닐아세테이트의 짹염기)
- [0035] PAGN 페닐아세틸글루타민
- [0036] PD 약역학
- [0037] PK 약동학
- [0038] 본원에서 사용된 용어 "즉각적인 방출"은 당업자가 이해하는 통상의 의미를 가지며, 비-제한적 예로서, 투여 후 상대적으로 단기간에 복용 형태로부터 약물의 방출을 포함한다.
- [0039] 본원에서 사용된 용어 "제어된 방출" 및 용어 "연장된 방출"은 당업자가 이해하는 통상의 의미를 가지며, 비-제한적 예로서, 연장된 기간에 걸쳐 복용 형태로부터 약물의 제어된 방출을 포함한다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 제어된 방출 또는 연장된 방출 제제는 비교 가능한 즉각적인 방출 형태의 방출 속도보다 실질적으로 더 긴 방출 속도를 가지는 것들이다. 두 용어는 상호 교환하여 사용할 수 있다.
- [0040] 본원에서 사용된 용어 "약"은 양(quantity), 값, 수, 백분율, 양(amount), 또는 중량의 해당 유형을 위한 통상의 당업자 중 하나가 수용 가능한 것으로 고려되는 편차에 의해 기준 양(quantity), 값, 수, 백분율, 양(amount), 또는 중량으로부터 변화하는 양(quantity), 값, 수, 백분율, 양(amount), 또는 중량을 지칭한다. 다양한 구체예에서, 용어 "약"은 기준 양(quantity), 값, 수, 백분율, 양(amount), 또는 중량에 대해 20, 15, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 또는 1%의 편차를 지칭한다.
- [0041] 본원에서 사용된 용어 "경구 복용 형태"는 당업자가 이해하는 통상의 의미를 가지며, 필, 정제, 코어, 캡슐, 당의정(caplet), 루스 파우더(loose powder), 액체 용액 또는 혼탁액을 포함하는, 인간에게 경구적으로 투여 가능한 형태의 약물 또는 약물들의 제제를 포함한다.
- [0042] 본원에서 사용된 용어 "페닐아세트산"은 또한 벤젠아세트산 또는 2-페닐아세트산으로 공지되어 있다. 이는 다음과 같은 화학 구조를 가진다:
-
- [0043] 본원에서 사용된 용어 "페닐아세테이트"는 다음과 같은 화학 구조를 가지는 페닐아세트산의 음이온 형태를 지칭한다:
-
- [0044] 본원에서 사용된 용어 "L-오르니틴 페닐아세테이트"는 L-오르니틴 양이온 및 페닐아세테이트 음이온으로 이루어



지는 화합물을 지칭한다. 이는 다음과 같은 화학 구조를 가진다:

[0045] 본원에서 사용된 용어 "페닐아세틸글루타민"은 페닐아세트산 및 글루타민의 컨쥬게이션에 의해 형성된 생성물을 지칭한다. 이는 인간 소변에서 발견될 수 있는 통상의 대사산물이다. 이는 다음과 같은 화학 구조를 가진다:



[0046] 본원에서 사용된, 용어 "24시간에 걸쳐 페닐아세테이트의 페닐아세틸글루타민으로의 전환 백분율(%)"은 환자에게 투여된 페닐아세테이트의 질량 백분율(%)를 지칭하며, 이는 소변에서 24시간에 걸쳐 수집된 페닐아세틸글루타민으로 전환된다.

[0047] 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체" 또는 "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 임의의 및 모든 용매, 분산 매질, 코팅, 항균제 및 항진균제, 등장제 및 흡수 지연제 등을 포함한다. 약학적 활성 물질을 위한 이러한 매질 및 제제(agent)의 용도는 당해 업계에 공지되어 있다. 임의의 통상적인 매질 또는 제제가 활성 성분과 양립 불가능한 경우를 제외하고, 치료 조성물 또는 제제에서의 이들의 사용은 고려된다. 보충적 활성 성분 또한 조성물 또는 제제에 포함될 수 있다. 또한, 당해 업계에서 통상적으로 사용되는 것과 같은 다양한 애주번트(adjuvant)가 포함될 수 있다. 이들 및 다른 이러한 화합물은 문헌, 예를 들어, Merck Index(Merck & Company, Rahway, NJ)에 기재되어 있다. 약학적 조성물에 다양한 성분의 포함에 대한 고려사항은, 예를 들어, Gilman et al. (Eds.) (1990); Goodman and Gilman's: 치료법의 약리학 기초, 8판., Pergamon Press에 기재되어 있다.

[0048] 용어 "약학적으로 허용 가능한 염"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은, 바람직한 구체예의 화합물의 생물학적 유효성 및 특성을 보유하는 염을 지칭한다. 많은 경우에서, 바람직한 구체예의 화합물은 아미노기 및/또는 카르복실기 또는 이와 유사한 기의 존재 때문에 산 및/또는 염기 염을 형성할 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 산 침가 염은 무기산 또는 유기산으로 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기산은, 예를 들어, 염산, 브롬화수소 산, 황산, 질산, 인산 등을 포함한다. 염이 유도될 수 있는 유기산은, 예를 들어, 아세트산, 프로피온산, 글리콜산, 피루브산, 옥살산, 말레산, 말론산, 숙신산, 푸마르산, 타르타르산, 시트르산, 벤조산, 신남산, 만델산, 메탄술폰산, 에탄술폰산, p-톨루엔술폰산, 살리실산 등을 포함한다. 약학적으로 허용 가능한 염기 침가 염은 무기 및 유기 염기로 형성될 수 있다. 염이 유도될 수 있는 무기 염기는, 예를 들어, 나트륨, 칼륨, 리튬, 암모늄, 칼슘, 마그네슘, 철, 아연, 구리, 망간, 알루미늄 등을 포함한다; 특히 바람직하게는 암모늄, 칼륨, 나트륨, 칼슘 및 마그네슘 염이다. 염이 유도될 수 있는 유기 염기는, 예를 들어, 1차, 2차, 및 3차 아민, 자연 발생 치환 아민을 포함하는 치환 아민, 고리형 아민, 염기성 이온 교환 수지 등, 구체적으로는 이소프로필아민, 트리메틸아민, 디에틸아민, 트리에틸아민, 트리프로필아민, 및 에탄올아민을 포함한다. 많은 이러한 1987년 9월 11일에 공개된 염은 Johnson 등의 WO 87/05297(그 전체가 본원에 참고로 인용됨)에 기재된 바와 같이 당해 업계에 공지되어 있다.

[0049] 본원에서 사용된 "대상"은 인간 또는 비-인간 포유류, 예를 들어, 개, 고양이, 마우스, 랙트, 소, 양, 돼지, 염소, 비-인간 영장류 또는 조류, 예를 들어, 닭, 뿐만 아니라 임의의 다른 척추동물 또는 무척추동물을 의미한다.

[0050] 본원에서 사용된 "치료하다(treat)", "치료(treatment)", 또는 "치료하는(treating)"은 예방적 및/또는 치료적 목적으로 약학적 조성물/제제를 투여하는 것을 지칭한다. 용어 "예방적 처치"는 아직 질환으로 고통 받고 있는 않지만 특정 간 질환이 의심되거나 위험이 있는 환자를 치치하는 것을 지칭하며, 상기 치치는 환자에게 간 질환이 발생할 가능성을 감소시킨다. 용어 "치료적 처치"는 이미 간 질환으로 고통 받고 있는 환자에게 치료제를 투여하는 것을 지칭한다.

[0051] 본원에 기재된 조성물 또는 제제는 바람직하게는 단위 복용 형태로 제공된다. 본원에 사용된, "단위 복용 형태"는 양호한 의학적 진료에 따라, 단일 투여로, 동물, 바람직하게는 포유류 대상에 투여하기에 적합한 화합물의 양을 포함하는 조성물/제제이다. 그러나, 단일 또는 단위 복용 형태의 제조는 용량 형태가 하루에 1회 또는 치료 과정 당 1회 투여되거나 또는 단위 복용 형태가 한번에 투여될 모든 복용량을 포함하는 것을 의미하지 않는다. 이러한 복용 형태는 하루에 1회, 2회, 3회 또는 그 이상 투여될 것으로 고려되며, 단일 투여가 분명하게

배제되지 않더라도, 치료 과정 동안 1회 보다 많이 주어질 수 있다. 또한, 다수 단위 복용 형태는 의도된 전 복용량을 달성하기 위해 실질적으로 동일한 시간에 투여될 수 있다(예를 들어, 둘 또는 그 이상의 정제가 완전한 복용량을 달성하기 위해 환자에 의해 삼켜질 수 있다). 당업자는 제제가 전체 치료 과정을 구체적으로 고려하지 않고, 이러한 결정은 제제보다는 치료 분야의 당업자에게 남겨진다는 것을 인식할 것이다.

[0052] 본원에서 사용된, "제공하는" 행위는 본원에 기재된 조성물을 공급, 취득, 또는 투여(자가 투여를 포함)하는 것을 포함한다.

[0053] 본원에서 사용된, 용어 약물을 "투여하는"은 스스로 약물을 얻고 복용하는 개인을 포함한다. 예를 들어, 일부 구체예에서, 개인은 약국으로부터 약물을 얻고, 본원에서 제공된 방법에 따라 약물을 자가-투여한다.

[0054] 본원에 기재된 임의의 구체예에서, 치료의 방법은 대안적으로 스위스-형 용도 청구항과 같은 용도 청구항을 수반할 수 있다. 예를 들어, 섬유증을 조성물로 치료하는 방법은 대안적으로 섬유증의 치료를 위한 약제의 제조에서의 조성물의 사용, 또는 섬유증의 치료를 위한 조성물의 사용을 수반할 수 있다.

[0055] 당업자는 약동학적 변수는, 예를 들어, 본원에 제시된 실시예에서 기재한 바와 같이 당업자에 의해 공지되고 받아들여지는 공지된 임상 시험 방법을 사용하여 참고 표준과 비교함으로써 결정될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 약물의 약동학이 환자마다 변화할 수 있으므로, 이러한 임상 시험은 일반적으로 다수 환자 및 결과 데이터의 적절한 통계학적 분석을 포함한다(예를 들어, 90% 신뢰도에서 ANOVA). 약동학 변수의 비교는 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 복용량-조정 기준(dose-adjusted basis)에서 일 수 있다.

저용량 제제

[0058] 본 발명의 일부 구체예는 약 0.1 g 내지 약 10 g의 경구 복용량의 L-오르니틴 폐닐아세테이트, 및 하나 또는 그 이상의 약학적으로 허용 가능한 부형제 또는 담체를 포함하는 경구 약학적 제제에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 상기 제제는 경구 투여 시 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 즉각적인 방출 프로파일을 제공한다(예를 들어, 액체 용액 또는 혼탁액의 형태인 즉각-방출 경구 제제). 다른 구체예는 제어된-방출 또는 연장된 방출 프로파일을 제공한다. 바람직한 구체예에서, 약학적 제제는 경구 약학적 제제이다. 일부 구체예에서, 상기 L-오르니틴 폐닐아세테이트는 약 0.5 g, 약 1 g, 약 1.5 g, 약 2 g, 약 2.5 g, 약 3 g, 약 3.5 g, 약 4 g, 약 4.5 g, 약 5 g, 약 5.5 g, 약 6 g, 약 6.5 g, 약 7 g, 약 7.5 g, 약 8 g, 약 8.5 g, 약 9 g, 약 9.5 g, 또는 약 10 g의 복용량, 또는 이전의 임의의 두 값에 의해 정의된 복용량 범위이다(예를 들어, 약 1 g 내지 약 9 g, 약 2 g 내지 약 8 g, 약 3 g 내지 약 7 g, 약 4 g 내지 약 6 g, 약 1 g 내지 약 6 g, 약 1 g 내지 약 5 g, 약 1 g 내지 약 4 g, 약 1 g 내지 약 3 g, 약 2 g 내지 약 6 g, 약 2 g 내지 약 5 g, 약 2 g 내지 약 4 g). 일부 구체예에서, 상기 경구 복용량은 약 2.5 g이다. 또 다른 구체예에서, 상기 경구 복용량은 약 5 g이다.

[0059] 일부 구체예에서, 약학적 제제는 단일 단위 복용 형태이다. 일부 다른 구체예에서, 약학적 제제는 둘 또는 그 이상의 단위 복용 형태(즉, 분할 복용)이다. 예를 들어, 경구 복용량이 약 5 g인 경우, 각각 약 1.25 g 또는 1 g의 L-오르니틴 폐닐아세테이트를 포함하는 네 개 또는 다섯 개의 정제 형태로 제공될 수 있다. 일부 구체예에서, 단위 복용 형태는 정제, 캡슐, 필, 펠렛(pellet), 자유-유동(free-flowing) 분말, 또는 액체이다. 일부 구체예에서, 단위 복용 형태는 5 g의 L-오르니틴 폐닐아세테이트를 포함하는 액체 용액이다.

[0060] 일부 구체예에서, 약학적 제제는 24시간에 걸쳐 약 30%를 초과하는, 약 40%를 초과하는, 약 50%를 초과하는, 약 60%를 초과하는, 약 70%를 초과하는, 약 80%를 초과하는, 또는 약 90%를 초과하는 폐닐아세테이트의 폐닐아세틸글루타민으로의 전환을 제공한다. 일부 추가 구체예에서, 제제는 24시간에 걸쳐 약 80%를 초과하는 폐닐아세테이트의 폐닐아세틸글루타민으로의 전환을 제공한다. 일부 구체예에서, 전환 효율은 배설된 소변의 폐닐아세틸글루타민에 기초하여 결정된다.

[0061] 일부 구체예에서, 약학적 제제는 12시간에 걸쳐 약 30%를 초과하는, 약 40%를 초과하는, 약 50%를 초과하는, 약 60%를 초과하는, 약 70%를 초과하는, 약 80%를 초과하는, 또는 약 90%를 초과하는 폐닐아세테이트의 폐닐아세틸글루타민으로의 전환을 제공한다. 일부 추가 구체예에서, 제제는 12시간에 걸쳐 약 60%를 초과하는 폐닐아세테이트의 폐닐아세틸글루타민으로의 전환을 제공한다. 일부 구체예에서, 전환 효율은 배설된 소변의 폐닐아세틸글루타민에 기초하여 결정된다.

[0062] 본원에 기재된 저용량 약학적 제제는 임의의 적합한 경로에 의해 투여될 수 있으며, 예를 들어, 경구, 정맥 내, 위 내, 복강 내 또는 혈관 내 경로에 의해 투여될 수 있다. 바람직한 구체예에서, L-오르니틴의 약학적 제제는

경구 복용 형태, 예를 들어, 경구 용액이다. 또 다른 구체예에서, 약학적 제제는 정맥 내 복용 형태이다.

[0064] 치료의 방법

[0065]

본 발명의 일부 구체예는 고암모니아혈증을 치료 또는 개선하기 위한 방법으로서, 본원에 기재된 바와 같은 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 유효량을 포함하는 약학적 제제, 특히 본원에 기재된 경구 약학적 제제를 이를 필요로 하는 대상에게 경구 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이다. 일부 구체예에서, 상기 대상은 급성 간부전 또는 만성 간 질환을 가진다. 일부 구체예에서, 상기 대상은 간 경화 또는 간 대상부전을 가진다. 여전히 일부 구체예에서, 상기 대상은 문맥 고혈압을 가진다. 일부 이러한 구체예에서, 상기 만성 간 질환 또는 간 경화는 차일드-퓨(Child-Pugh) 등급 A, B 또는 C의 분류를 가진다. 일부 구체예는 차일드-퓨 A의 분류로 간 질환을 가지는 것으로 대상을 확인한 다음 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예는 차일드-퓨 B의 분류로 간 질환을 가지는 것으로 대상을 확인한 다음 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예에서, 상기 대상은 간성뇌증을 가진다. 일부 구체예는 차일드-퓨 C의 분류로 간 질환을 가지는 것으로 대상을 확인한 다음 본원에 기재된 조성물을 투여하는 것을 포함한다. 여전히 일부 구체예에서, 상기 대상은 문맥 고혈압을 가진다. 일부 구체예에서, 상기 대상은 요소 순환 장애를 가진다. 일부 다른 구체예에서, 상기 대상은 최근 락툴로스의 치료를 중단하였으며, 예를 들어, 대상은 1일, 2일, 3일, 4일, 5일, 6일, 1주, 2주, 3주, 4주, 또는 그 이상 동안 락툴로스의 치료를 중단하였다.

[0066]

본원에 기재된 방법의 일부 구체예에서, 본원에 기재된 방법은 약 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 범위의 폐닐아세트산의 혈장 C_{max} 를 제공한다. 일부 이러한 구체예에서, 폐닐아세트산의 혈장 C_{max} 는 약 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 140 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이다. 일부 이러한 구체예에서, 폐닐아세트산의 혈장 C_{max} 는 약 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 130 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이다. 일부 이러한 구체예에서, 폐닐아세트산의 혈장 C_{max} 는 약 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 120 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이다. 일부 추가 구체예에서, 폐닐아세트산의 혈장 C_{max} 는 약 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 110 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이다.

[0067]

본원에 기재된 방법의 일부 구체예에서, 대사산물 폐닐아세틸글루타민의 혈장 C_{max} 는 약 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 범위이다. 일부 이러한 구체예에서, 대사산물 폐닐아세틸글루타민의 혈장 C_{max} 는 약 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이다. 일부 이러한 구체예에서, 대사산물 폐닐아세틸글루타민의 혈장 C_{max} 는 약 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이다. 일부 이러한 구체예에서, 대사산물 폐닐아세틸글루타민의 혈장 C_{max} 는 약 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이다. 일부 추가 구체예에서, 대사산물 폐닐아세틸글루타민의 혈장 C_{max} 는 약 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 45 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이다.

[0068]

본 발명의 일부 구체예는 고암모니아혈증을 치료하기 위한 방법으로서, L-오르니틴 폐닐아세테이트를 포함하는 경구 약학적 제제를 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하고, 상기 약학적 제제는 약 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 범위의 폐닐아세트산의 혈장 C_{max} 를 제공하는 것인 방법에 관한 것이다. 특히, L-오르니틴 폐닐아세테이트를 포함하는 경구 약학적 제제는 약 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 35 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 45 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 55 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 65 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 75 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 85 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 90 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 95 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 105 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 110 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 115 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 120 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 125 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 130 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 135 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 140 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 145 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 또는 약 150 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 또는 이전의 두 임의의 값에 의해 정의된 범위의 폐닐아세트산의 혈장 C_{max} 를 제공한다. 일 구체예에서, 폐닐아세트산의 혈장 C_{max} 수준은 약 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 140 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이다. 또 다른 구체예에서, 폐닐아세트산의 혈장 C_{max} 수준은 약 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 130 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이다. 여전히 또 다른 구체예에서, 폐닐아세트산의 혈장 C_{max} 수준은 약 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 120 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이다. 추가 구체예에서, 폐닐아세트산의 혈장 C_{max} 수준은 약 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 110 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이다. 일부 구체예에서, 폐닐아세트산의 혈장 $\text{AUC}_{0-\text{t}}$ 또는 $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ 는 약 100 내지 약 1000 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$, 약 150 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 900 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$, 약 200 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 800 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$, 약 250 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 700 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$, 약 300 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 650 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$, 약 350 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 600 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$, 또는 약 400 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 550 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$ 이다. 일부 구체예에서, 약학적 제제는 또한 약 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 범위의 폐닐아세틸글루타민의 혈장 C_{max} 를 제공한다. 특히, L-오르니틴 폐닐아세테이트를 포함하는 경구 약학적 제제는 약 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 35 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 40 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 45 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 55 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 65 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 75 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 85 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 90 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 약 95 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 또는 약 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$, 또는 이전의 두 임의의 값에 의해 정의된 범위의 폐닐아세틸글루타민의 혈장 C_{max} 를 제공한다. 일 구체예에서, 폐닐아세틸글루타민의 혈장 C_{max} 수준은 약 10 $\mu\text{g}/\text{mL}$

g/mL 내지 약 80 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이다. 또 다른 구체예에서, 페닐아세틸글루타민의 혈장 Cmax 수준은 약 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 60 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이다. 그러나 또 다른 구체예에서, 페닐아세틸글루타민의 혈장 Cmax 수준은 약 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 이다. 일부 구체예에서, 페닐아세틸글루타민의 혈장 AUC_{0-t}는 약 25 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 500 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$, 약 50 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 300 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$, 약 100 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 200 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$, 또는 약 120 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 180 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$ 이다. 일부 구체예에서, 페닐아세틸글루타민의 혈장 AUC_{0-inf}는 약 25 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 500 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$, 약 50 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 400 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$, 약 75 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 300 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$, 약 100 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 250 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$, 또는 약 150 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$ 내지 약 200 $\text{hr}^* \mu\text{g}/\text{mL}$ 이다.

[0069] 본원에 기재된 방법의 일부 구체예에서, 경구 약학적 제제는 공복 상태 하에서 투여된다. 일부 다른 구체예에서, 경구 약학적 제제는 영양 상태 하에서, 예를 들어, 동시에 또는 식사 후 60분 이내에 투여된다.

[0070] 본원에 기재된 방법의 일부 구체예에서, L-오르니틴 페닐아세테이트의 경구 약학적 제제 투여 후 L-오르니틴 페닐아세테이트의 제어된 방출을 제공한다. 일부 다른 구체예에서, L-오르니틴 페닐아세테이트의 경구 약학적 제제는 투여 후 L-오르니틴 페닐아세테이트의 즉각적인 방출을 제공한다.

[0071] 본원에 기재된 방법의 일부 구체예에서, L-오르니틴 페닐아세테이트는 하루에 약 0.1 g 내지 약 50 g, 하루에 약 0.5 g 내지 약 15 g, 하루에 약 1 g 내지 약 40 g, 하루에 약 1.5 g 내지 약 35 g, 하루에 약 2 g 내지 약 30 g, 하루에 약 2.5 g 내지 약 25 g, 하루에 약 3 g 내지 약 20 g, 또는 하루에 약 5 g 내지 약 15 g의 양으로 투여된다. 일부 구체예에서, 약학적 제제는 하루에 적어도 1회 투여를 위한 것이다. 일부 추가 구체예에서, 약학적 제제는 하루에 2회 또는 그 이상 투여를 위한 것이다. 일 구체예에서, 약학적 제제는 1일 3회 경구 투여를 위한 것이다.

[0072] 본원에 기재된 방법의 일부 구체예에서, L-오르니틴 페닐아세테이트는 약 0.1 g 내지 약 10.0 g의 양으로 단일 복용으로서 투여된다. 일부 추가 구체예에서, L-오르니틴 페닐아세테이트는 약 2 g 내지 약 8 g의 양으로 단일 복용으로서 투여된다. 다양한 다른 구체예에서, L-오르니틴 페닐아세테이트는 약 1 g 내지 약 9 g, 약 2 g 내지 약 8 g, 약 3 g 내지 약 7 g, 약 4 g 내지 약 6 g, 약 1 g 내지 약 6 g, 약 1 g 내지 약 5 g, 약 1 g 내지 약 4 g, 약 1 g 내지 약 3 g, 약 2 g 내지 약 6 g, 약 2 g 내지 약 5 g, 또는 약 2 g 내지 약 4 g의 범위로 단일 복용으로서 투여된다. 일부 구체예에서, L-오르니틴 페닐아세테이트는 약 2.5 g의 양으로 단일 복용으로서 투여된다. 또 다른 구체예에서, L-오르니틴 페닐아세테이트는 약 5 g의 양으로 단일 복용으로서 투여된다. 일부 이러한 구체예에서, L-오르니틴 페닐아세테이트의 이러한 양을 포함하는 약학적 제제는 단일 경구 복용 형태이다. 일부 다른 이러한 구체예에서, L-오르니틴 페닐아세테이트의 이러한 양을 포함하는 약학적 제제는 2 또는 그 이상 단위 복용 형태이다. 예를 들어, 일부 구체예는 각각 약 0.1 g 내지 약 2 g의 L-오르니틴 페닐아세테이트를 포함하는 1 내지 5 단위 복용 형태, 또는 각각 약 0.5 g 내지 약 1.25 g의 L-오르니틴 페닐아세테이트를 포함하는 약 2 내지 4 단위 복용 형태를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예는 각각 약 1.25 g의 L-오르니틴 페닐아세테이트를 포함하는 4 단위 복용 형태를 투여하는 것을 포함한다. 일부 구체예는 각각 약 1 g의 L-오르니틴 페닐아세테이트를 포함하는 5 단위 복용 형태를 투여하는 것을 포함한다. 일부 다른 구체예는 약 5 g의 L-오르니틴 페닐아세테이트를 포함하는 1 단위 복용 형태를 투여하는 것을 포함한다. 일 구체예에서, 약학적 제제는 하루에 3회 투여된다. 예를 들어, 한 번에 다수 단위 복용 형태가 투여되는 경우, 다수 단위 복용 투여가 하루에 3회 반복된다. 또 다른 구체예에서, 약학적 제제는 하루에 1회 투여된다.

[0073] 본원에 기재된 방법의 일부 구체예에서, 약학적 제제는 24시간에 걸쳐 약 30%를 초과하는, 약 40%를 초과하는, 약 50%를 초과하는, 약 60%를 초과하는, 약 70%를 초과하는, 약 80%를 초과하는, 또는 약 90%를 초과하는 페닐아세테이트의 페닐아세틸글루타민으로의 전환을 제공한다. 일부 추가 구체예에서, 약학적 제제는 24시간에 걸쳐 약 80%를 초과하는 페닐아세테이트의 페닐아세틸글루타민으로의 전환을 제공한다. 일부 구체예에서, 전환 효율은 배설된 소변의 페닐아세틸글루타민에 기초하여 결정된다.

[0074] 본원에 기재된 방법의 일부 구체예에서, 약학적 제제는 12시간에 걸쳐 약 30%를 초과하는, 약 40%를 초과하는, 약 50%를 초과하는, 약 60%를 초과하는, 약 70%를 초과하는, 약 80%를 초과하는, 또는 약 90%를 초과하는 페닐아세테이트의 페닐아세틸글루타민으로의 전환을 제공한다. 일부 추가 구체예에서, 약학적 제제는 12시간에 걸쳐 약 60%를 초과하는 페닐아세테이트의 페닐아세틸글루타민으로의 전환을 제공한다. 일부 구체예에서, 전환 효율은 배설된 소변의 페닐아세틸글루타민에 기초하여 결정된다.

[0075] 본원에 기재된 혈장 Cmax 또는 AUC 값의 임의의 구체예에서, 이러한 값은 평균 또는 중간 혈장 Cmax 또는 AUC 값으로부터 선택될 수 있다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 혈장 Cmax 및 AUC는 L-오르니틴 페닐아세테이트의

경구 약학적 제제의 단일 복용 투여 후 달성된다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 혈장 Cmax 및 AUC는 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 경구 약학적 제제의 다수 복용 투여 후 달성되는 정상-상태(stead-state) Cmax 및 AUC이다. 일부 구체예에서, 본원에 기재된 혈장 Cmax 및 AUC는 공복 상태에서 측정된다. 일부 다른 구체예에서, 이러한 PK 변수는 영양 상태에서 측정된다.

[0076] 이의 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제로서 작용할 수 있는 물질의 일부 예는, 락토스, 글루코스, 및 수크로스와 같은, 당; 옥수수 전분 및 감자 전분과 같은, 전분; 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 및 메틸 셀룰로스와 같은, 셀룰로스 및 이의 유도체; 분말 트라가칸트(tragacanth); 몰트; 젤라틴; 탈크; 스테아르산 및 마그네슘 스테아레이트와 같은, 고체 윤활제; 칼슘 설페이트; 땅콩 오일, 목화씨 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일, 및 코코아버터(theobroma)의 오일과 같은, 식물성 오일; 프로필렌 글리콜, 글리세린, 소르비톨, 만니톨, 및 폴리에틸렌 글리콜과 같은, 폴리올; 아르간산; TWEENS와 같은, 유화제; 소듐 라우릴 설페이트와 같은, 습윤제; 착색제; 감미제; 정제화제, 안정제; 항산화제; 방부제; 파이로젠-없는 (pyrogen-free) 물; 등장성 염수; 및 포스페이트 버퍼 용액이다.

[0077] 일부 구체예에서, L-오르니틴 폐닐아세테이트의 경구 복용 형태는 액체, 특히 액체 용액의 형태일 수 있다. 경구 복용 제제는 또한 본원에서 논의된 경구 용액 제제에 통상적으로 사용되는 것들을 포함하는 통상적인 약학적으로 양립 가능한 보조제, 부형제 또는 담체를 포함할 수 있다.

[0078] 일부 구체예에서, 본원에 기재된 경구 제제는 이전에 예상했던 것보다 저용량으로 제공한다. 예를 들어, RAVICTI® (글리세롤 폐닐부티레이트, 폐닐아세테이트의 프로드러그)는 간성뇌증 이벤트의 발생을 낮추기 위해 하루에 2회 6 mL의 복용량(약 1.02 g/mL의 폐닐부티레이트를 전달)으로 임상 연구에서 발견되었다. 본원에 기재된 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 즉각적인 방출 및 제어된 방출 경구 약학적 제제 모두는 RAVICTI® 또는 다른 폐닐아세테이트 제제와 비교하여, 실질적으로 낮은 API 복용량의 사용을 허락하면서, PAGN 소변의 배설의 유사한 비율을 제공한다.

0080] 우선권 출원에 대한 참고로의 인용

본 출원은 2015년 11월 13일에 제출된 미국 가 특허 출원 No. 62/225,300; 2016년 1월 8일에 제출된 미국 가 특허 출원 No. 62/276,754; 및 2016년 4월 19일에 제출된 미국 출원 No. 15/133,087에 대한 우선권의 이익을 주장한다; 이들 모두는 그 전체가 본원에 참고로 인용된다.

도면의 간단한 설명

도 1은 제어-방출 제제 A, B, 및 C, RAVICTI®, 및 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 즉각-방출 경구 제제의 투여 후, 인간에서 폐닐아세트산(PAA)의 생체 내(*in vivo*) 혈장 약동학적 프로파일을 나타내는 선 도표이다.

도 2는 제어-방출 제제 A, B, 및 C, RAVICTI®, 및 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 즉각-방출 경구 제제의 투여 후, 인간에서 폐닐아세틸글루타민(PAGN)의 생체 내 대용 혈장 약역학적 프로파일을 나타내는 선 도표이다.

도 3은 4가지 상이한 치료법 하에서, 5 g L-오르니틴 폐닐아세테이트 단일 복용량의 투여 후, 만성 간 질환 분류 차일드-퓨 등급 A인 대상에서 폐닐아세트산(PAA)의 생체 내 혈장 약동학적 프로파일을 나타내는 선 도표이다.

도 4는 4가지 상이한 치료법 하에서, 5 g L-오르니틴 폐닐아세테이트 단일 복용량의 투여 후, 만성 간 질환 분류 차일드-퓨 등급 A인 대상에서 폐닐아세틸글루타민(PAGN)의 생체 내 대용 혈장 약역학적 프로파일을 나타내는 선 도표이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0084] 실험 및 달성된 결과를 포함하는, 다음의 실시예는 설명의 목적으로만 제공되며, 본원을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

0086] 실시예 1 - 건강한 인간에 대한 제 I 상 약동학 연구

[0087] 페닐아세트산의 프로드러그인 RAVICTI®(글리세롤 페닐부티레이트)와 비교하여, L-오르니틴 페닐아세테이트의 3 가지 연장된-방출 경구 복용 형태 후 페닐아세트산 및 페닐아세틸글루타민의 약동학을 평가하기 위해 개방-표지(open-label), 5가지-치료, 5-기간 단일-복용 크로스오버 제1상 인간 임상 연구를 수행하였다. 이 연구는 또한 L-오르니틴 페닐아세테이트의 즉각적인 방출 경구 용액의 단일 복용과 비교하여, L-오르니틴 페닐아세테이트의 3가지 연장된-방출 경구 복용 형태의 단일 복용의 약동학 및 안전성을 비교하였다.

[0088] 5가지 치료는 다음과 같다: 각각 치료 A, B, 및 C는 10 g 제형 A, B 및 C(각각은 약 5 g PAA와 등가물이다)를 지칭하고, 이러한 제제의 성분은 아래 표 1에 요약하였다; 치료 D는 6 mL RAVICTI®(약 5 g PAA의 등가물)의 단일 경구 복용을 지칭한다; 치료 E는 5 g L-오르니틴 페닐아세테이트(약 2.5 g PAA의 등가물)의 즉각적인 방출 제제의 단일 경구 복용을 지칭한다.

표 1

성분	양 (g/복용)		
	제제 A	제제 B	제제 C
약물 층 코어 펠렛 (g)			
L-오르니틴 페닐아세테이트	10.00	10.00	10.00
당 구체(sphere) (500-600 μm)	17.57	17.57	17.57
탈크	0.50	0.50	0.50
하이드록시프로필메틸셀룰로스	0.50	0.50	0.50
총(건조 중량) 코어 펠렛	28.57	28.57	28.57
연장된 방출 코팅 (g)			
에틸 셀룰로스	4.54	11.02	NA
디부틸 세바케이트	0.50	1.22	NA
유드라짓 NM 30D	NA	NA	11.42
탈크	NA	NA	8.57
단위 용량 당 총 건조 중량	33.6	40.8	48.6

[0089]

[0090] 1차적 목적은, 건강한 인간 대상에서 L-오르니틴 페닐아세테이트의 경구 용액 및 페닐아세트산(글리세롤 페닐부티레이트, RAVICTI®)의 프로드러그와 비교하여, L-오르니틴 페닐아세테이트의 3가지 연장된-방출 제제의 단일 경구 복용 후 페닐아세트산(강력한 암모니아 스캐빈저), 오르니틴 및 페닐아세틸글루타민(암모니아 제거에 책임이 있는 최종-생성물)의 혈장 프로파일 및 약동학을 평가하는 것이다. 2차적 목적은 건강한 대상에서 3가지 연장된-방출 제제의 안전성, 내성 및 기호성(palatability)을 결정하는 것이다.

[0091]

적격인 건강한 성인 남성 및 여성 대상은 균형 잡힌 4×4 라틴장방설계(Latin Square design)를 이용하여 치료 사이에 적어도 7-일 휴약 간격(washout interval)을 가지면서, 크로스오버 방식으로 4 복용 기간에 걸쳐 4가지 치료(치료 A-D)를 처음으로 받도록 등록되었고, 이 후, 최소 7-일 휴약 간격 후 다섯 번째(마지막) 복용 기간에 모든 대상은 치료 E를 받는다. 각각 복용 기간에 복용 후, 대상은 PK 평가를 위해 24시간 까지 연속적인 혈액 및 소변 샘플링을 받았다.

[0093]

PK 평가

[0094]

치료 A, B, C, 또는 D가 투여(L-오르니틴의 ER 제제 또는 RAVICTI®)된 복용 기간에, 정맥혈 샘플(각각 5 mL)을 다음과 같은 시점에 수집하였다: 복용 직전(15분 이내), 및 복용 후 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 16, 20 및 24시간. L-오르니틴 페닐아세테이트의 즉각적인 방출 제제가 투여된 복용 기간에, 정맥혈

샘플(각각 5 mL)을 다음과 같은 시점에 수집하였다: 복용 직전(15분 이내), 및 복용 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 6, 7, 8, 10, 및 12시간.

[0095] 또한, 소변 샘플을 다음과 같은 시간 간격으로 수집하였다: 복용 전 1시간 이내(혈장 샘플), 및 복용 후 0 내지 4, 4 내지 8, 8 내지 12, 및 12 내지 24시간의 간격에 걸쳐 누적적으로. 혈장 샘플은 혈액 수집 1시간 이내 원심분리법에 의해 분리하였고, 분석할 때까지 약 -80°C에서 보관하였다. 각각 수집 간격에 대한 총 소변량을 측정하여 기록하였고, 소변의 부분표본은 분석할 때까지 -80°C에서 보관하였다.

생물분석 방법

[0098] 혈장 샘플은 검증된 LC-MS/MS 방법을 이용하여 페닐아세트산(PAA), 페닐아세틸글루타민(PAGN) 및 오르니틴(OR N)의 농도를 위해 분석하였다. 모든 소변 샘플은 검증된 LC-MS/MS 방법을 이용하여 PAGN의 농도를 위해 분석하였다.

종말점

[0100] [0101] 약동학: 각각 연구 약물의 단일 경구 복용 후, 페닐아세테이트, 오르니틴, 및 페닐아세틸글루타민의 혈장 농도 대 시간 프로파일을 비구획(noncompartmental) PK 방법에 의해 분석하였다. 측정된 약동학 변수는 C_{max} , t_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, C_{12} 및 t_{12} 를 포함한다. 각각 수집 간격 및 전체 24시간 간격에 걸쳐, 소변으로 배설된 PAGN의 양 및 PAGN으로서 소변으로 배설된 PAA 복용량의 백분율을 역시 측정되었다.

[0102] **도 1 및 도 2**는 제1상 연구로부터 각각 PAA 및 PAGN의 평균 혈장 프로파일을 도시한다. **도 1**은 즉각-방출 용액 및 글리세롤 페닐부티레이트와 비교하여 제어된 방출 제제의 단일 경구 복용 투여 후 평균 혈장 PAA 농도 대 시간 곡선을 나타낸다. **도 2**는 즉각-방출 용액 및 글리세롤 페닐부티레이트와 비교하여 제어된 방출 제제의 단일 경구 복용 투여 후 평균 혈장 PAGN 농도 대 시간 곡선을 나타낸다.

[0103] 3가지 연장된-방출 제제로부터의 혈장 PAA의 평균 최대 농도(C_{max})는 복용 후 4 내지 9시간에 걸쳐 다양한 시점에서 발생하는 약 50 내지 90 μ g/mL의 범위였다. 비교를 위해, RAVICTI®은 복용 후 4 내지 6시간에 약 10 μ g/mL의 평균 혈장 PAA C_{max} 를 나타냈다. 6 mL RAVICTI®의 단일 경구 복용 후 혈장 PAA 데이터는 건강한 대상에서 발표된 데이터와 일치한다. 또한, L-오르니틴 페닐아세테이트의 연장된-방출 제제를 사용한 PAA 노출은 RAVICTI®보다 대상간(inter-subject) 변동성이 낮았다.

[0104] 암모니아 제거의 최종-생성물인 PAGN의 혈장 프로파일은 또한 PAA 프로파일과 유사한 패턴을 보여주었다. L-오르니틴 페닐아세테이트의 3가지 연장된-방출 제제로부터의 혈장 PAGN의 평균 C_{max} 는 복용 후 4 내지 10시간에 걸쳐 다양한 시점에서 발생하는 약 30 내지 45 μ g/mL의 범위였다. 비교를 위해, RAVICTI®은 복용 후 약 5시간에 약 20 내지 25 μ g/mL의 평균 혈장 PAGN C_{max} 를 나타냈다. 이러한 데이터는 또한 건강한 대상에서 발표된 데이터와 일치한다.

[0105] 24시간에 걸쳐 PAGN의 총 소변의 배설 데이터는 아래 표 2에 요약되어 있다. 평균 PAGN 배설량은 치료 A에서 C 까지 비교되었으며, 각각 24시간에 걸쳐 약 80% PAA가 PAGN으로 전환되었다. 대조적으로, RAVICTI®를 사용한 치료 D는 거의 동일한 몰 PAA 복용량에서 치료 A부터 C까지와 비교하여 단지 약 40% 전환 효율을 나타냈다 (RAVICTI®의 경우, PAA는 글리세롤 페닐부티레이트 프로드러그로부터 제공된다). 놀랍게도, 즉각적인 방출 제제 치료 E는 또한 약 80% 전환 효율을 나타냈으며, RAVICTI® 군에서 투여된 PAA의 몰 복용량의 거의 절반에서 유사한 평균 PAGN 배설량을 나타냈다.

표 2

치료	통계	24시간에 걸쳐 배설된 총 PAGN 양 (G)	24시간에 걸쳐 배설된 PAA 등가물 (G)	24시간에 걸쳐 배설된 백분율 PAA 복용량 (%)
A	N	12	12	12
	평균값	8.26	4.26	83.8
	중간값	8.47	4.37	86.0
	%CV	14.7	14.7	14.7
B	N	12	12	12
	평균값	7.77	4.00	78.9
	중간값	7.77	4.00	78.8
	%CV	10.7	10.7	10.8
C	N	12	12	12
	평균값	8.53	4.39	86.6
	중간값	8.39	4.33	85.3
	%CV	11.3	11.3	11.3
D	N	12	12	12
	평균값	4.11	2.12	42.7
	중간값	4.06	2.09	42.1
	%CV	24.9	24.9	24.9
E	N	12	12	12
	평균값	4.01	2.07	81.5
	중간값	4.14	2.13	84.0
	%CV	15.2	15.1	15.1

[0106]

결론: 제어된-방출 및 즉각적인 방출 제제는 관찰된 독성 또는 심각한 부작용이 없었고, 연구 전반에 걸쳐 내성이 우수했다. 결과는 투여 후 적어도 24시간 동안 모든 시점에서 RAVICTI®(글리세롤 페닐부티레이트)로 얻은 결과를 넘는 평균 혈장 PAA 농도를 가지는 모든 3가지 연장된-방출 제제에 대한 견고하고 연장된-방출 패턴을 나타냈다. 또한, 평균 혈장 PAGN 농도 및 소변의 PAGN 배설은 거의 동일한 몰 PAA 복용량에서 RAVICTI®보다 모든 3가지 연장된-방출 복용에 대해 더 컸다. 또한, L-오르니틴 페닐아세테이트의 즉각적인 방출 제제에 대한 소변의 PAGN 배설은 RAVICTI®에 대해 거의 두 배의 효율을 나타냈다.

[0109] 실시예 2 - 차일드-퓨 등급 A 대상에서 제 I 상 약동학 연구

이 실시예에서, 5명의 간경화(차일드-퓨 등급 A) 대상에서 영양 상태, 공복 상태하에서 또는 락툴로스의 중단 후 공복상태하에서 투여된 5 g L-오르니틴 페닐아세테이트 경구 용액을 평가하기 위한 단일-복용, 부분적 무작위 임상 실험. 목적은 간경화(차일드-퓨 등급 A) 대상에서 공복 조건하에 L-오르니틴 페닐아세테이트의 단일 5 g 정맥 내 복용과 비교하여, 영양 상태, 공복 상태하에서, 또는 락툴로스의 중단 후 공복 상태하에서 투여된 L-오르니틴 페닐아세테이트 경구 용액의 단일 5 g 복용 후 PAA 및 PAGN의 약동학을 결정하는 것이다.

[0111] 치료는 다음과 같이 요약된다: 치료 A는 공복 상태하에서 투여된 L-오르니틴 페닐아세테이트 경구 용액의 단일 5 g 경구 복용이다; 치료 B는 영양 상태하에서 투여된 L-오르니틴 페닐아세테이트 경구 용액의 단일 5 g 경구 복용이다; 치료 C는 공복 상태하에서 1시간에 걸쳐 주입된 L-오르니틴 페닐아세테이트 경구 용액의 단일 5 g 정맥 내 복용이다; 및 치료 D는 락툴로스의 중단 후 공복 상태하에서 투여된 L-오르니틴 페닐아세테이트 경구 용액의 단일 5 g 경구 복용이다.

[0112] 적격인 대상은 1일에 연구 약물의 단일 복용을 받았다. 대상은 약동학 평가를 위한 최종 혈액 샘플이 얻어질 때 까지, -1일에 입원에서 제1상 단위로 제한되었다. 복용 기간 1에서, 모든 대상은 정맥 내 L-오르니틴 페닐아세테이트를 받았고(치료 C), 복용 기간 4에서, 모든 대상은 락툴로스의 중단 후 L-오르니틴 페닐아세테이트 경구

용액의 단일 복용을 받았다(치료 D). 치료 A 및 B는 복용 기간 2 및 3 동안 무작위 방식으로 투여되었다. 복용 기간 1, 2, 및 3의 말기에, 대상은 다음 복용 기간을 위해 병동으로 돌아왔다. 복용 기간 3의 말기에, 모든 대상은 락톨로스를 중단하였다. 연속 복용 기간 사이에 최소 4-일 휴약 간격이 있었다.

[0114] 약동학 평가

[0115] 각각 경구 복용(치료 A, B, 및 D) 후, 정맥혈 샘플(각각 5 mL)을 다음과 같은 시점에 수집하였다: 복용 직전(15분 이내), 및 복용 후 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 및 12시간. 치료 D(복용 기간 4)를 위해, 복용 후 24시간에 추가 혈액 샘플을 얻었다. 정맥 내 복용(치료 C) 후, 정맥혈 샘플(각각 5 mL)을 다음과 같은 시점에 수집하였다: 주입의 시작 직전(15분 이내), 및 주입의 시작 후 0.5시간, 및 주입의 끝 직전, 이어서 주입의 끝 후 10, 20, 30, 45 및 60분, 및 주입의 끝 후 1.5, 2, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 및 24시간.

[0116] 또한, 소변 샘플을 각각 치료에 대해 다음과 같은 시간 간격에서 수집하였다: 복용 전 1시간 이내(현장 샘플), 및 복용 후 0 내지 4, 4 내지 8, 및 8 내지 12시간의 간격에 걸쳐 누적적으로. 치료 C 및 D(복용 기간 1 및 4)를 위해, 소변은 또한 복용 후 12 내지 24시간의 간격에 걸쳐 수집하였다.

[0117] **도 3 및 도 4**는 제1상 연구로부터 각각 PAA 및 PAGN의 평균 혈장 프로파일을 도시한다. **도 3**은 상기 기재된 4가지 치료(치료 A, B, C 및 D)의 투여 후 평균 혈장 PAA 농도 대 시간 곡선을 나타낸다. **도 4**는 상기 기재된 4가지 치료 치료 A, B, C 및 D)의 투여 후 평균 혈장 PAGN 농도 대 시간 곡선을 나타낸다. PAA 및 PAGN의 약동학 변수는 표 3 및 표 4에 요약되어 있다.

표 3

PAA의 약동학 변수 추정치의 요약

치료	통계	C_{max} ($\mu\text{g/mL}$)	t_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{(0-t)}$ (hr * $\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{(0-\infty)}$ (hr * $\mu\text{g/mL}$)	% AUC_{ext} (%)	F (%) [*]	CL (L/hr)
C	N	4	4	4	4	4	4		4
	평균값	113	1.16	1.99	473.4	514.9	8.03		5.97
	중간값	109	1.08	2.05	495.0	550.8	6.79		4.75
	CV%	30.3	22.0	23.9	43.6	42.4	48.5		56.7
A	N	5	5	5	5	5	5	4	
	평균값	105	0.82	1.38	439.6	453.2	3.43	96.0	
	중간값	115	0.80	1.29	431.4	446.5	3.38	96.2	
	CV%	27.6	25.4	14.9	47.6	46.6	39.6	3.64	
B	N	5	5	5	5	5	5	4	
	평균값	66.7	1.55	1.36	360.1	373.7	4.15	80.4	
	중간값	66.2	1.00	1.31	347.7	363.3	4.20	81.8	
	CV%	21.0	71.7	12.9	43.4	42.1	42.5	7.4	
D	N	5	5	5	5	5	5	4	
	평균값	113	0.66	1.53	457.9	483.0	4.90	103.0	
	중간값	113	0.77	1.49	515.0	557.9	4.69	99.2	
	CV%	23.4	59.9	16.8	35.7	36.4	35.7	13.9	

[0118]

표 4

PAGN의 약동학 변수 추정치의 요약

치료	통계	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	t _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _(0-t) (hr ² $\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC _(0-inf) (hr ² $\mu\text{g}/\text{mL}$)	% AUC _{ext} (%)	PAGN/PAA 률 AUC _(0-inf) 비율
C	N	4	4	4	4	4	4	4
	평균값	24.0	3.65	2.58	166.5	198.7	16.83	0.224
	중간값	24.3	3.51	2.49	158.7	185.4	14.92	0.207
	CV%	6.8	30.9	14.3	28.7	24.9	30.1	38.3
A	N	5	5	5	5	5	5	5
	평균값	26.0	4.02	2.85	161.1	199.5	18.76	0.256
	중간값	24.4	4.02	2.81	168.4	208.5	19.31	0.235
	CV%	19.7	25.2	40.0	28.5	30.9	41.4	38.6
B	N	5	5	5	5	5	5	5
	평균값	23.9	4.42	2.78	162.0	203.8	19.87	0.304
	중간값	23.7	4.00	3.01	162.0	210.4	23.01	0.288
	CV%	16.5	19.1	32.8	32.4	34.0	42.2	36.8
D	N	5	5	5	5	5	5	5
	평균값	27.4	3.93	2.60	177.1	205.9	14.00	0.237
	중간값	26.1	4.03	2.70	172.8	214.3	13.76	0.247
	CV%	24.5	19.0	29.0	32.0	31.4	31.6	36.7

[0119]

[0119] 5 g의 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 단일 경구 복용 후 차일드-퓨 A 대상에서 PAA의 혈장 노출 데이터 및 PK 변수 추정치는 건강한 대상에서의 이전 데이터로부터의 예상에 기초하여 기대한 바였다.

[0120] [0120] 소수의 대상을 기초로 한 연구는, 차일드-퓨 A 대상에게 5 g의 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 단일 경구 복용 후 평균 최대 혈장 PAA 농도 (C_{max})는 약간(20%) 낮았고, PAA에 대한 전체 혈장 노출(AUC_{0-inf})는 건강한 대상보다 약 30% 높았다는 것을 나타냈다. 차일드-퓨 A 대상에서 약간 높은 AUC 값은, 차일드-퓨 A 대상의 느린 신진대사 및 건강한 대상의 약 0.9시간에서 차일드-퓨 A 대상의 1.4시간으로 증가한, 긴 PAA의 반감기 가능성이 크다. L-오르니틴 폐닐아세테이트의 정맥 내 또는 경구 투여 후 혈장 PAA 노출에서 큰 대상간 변동성이 있었다.

[0121] [0121] L-오르니틴 폐닐아세테이트의 경구 복용 후, PAA는 PAA에 대해 96%의 절대 생체이용률 (F)으로 나타난 바와 같이, 거의 완전하게 생체이용 가능한데, 이는 정맥 내 복용과 비교하여 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 단일 5 g 경구 복용 후 차일드-퓨 A 대상에서 측정되었다.

[0122] [0122] 락툴로스의 대상은 락툴로스의 휴약 전후 L-오르니틴 폐닐아세테이트의 단일 경구 복용의 투여화 유사한 PAA 및 PAGN 혈장 프로파일 및 약동학을 가지는 것으로 나타났다.

[0123] [0123] PAGN의 혈장 노출 및 약동학 프로파일은 4가지 치료 사이, 즉, 차일드-퓨 A 대상에서 정맥 내 또는 음식물 섭취와 경구 또는 음식물 섭취 없이 경구 또는 락툴로스 없이 5 g L-오르니틴 폐닐아세테이트의 단일 경구 복용 후 비교되었다. PAGN의 평균 AUC_{0-inf}는 차일드-퓨 A 대상에서 건강한 대상보다 약간(~10%) 낮았다. 차일드-퓨 대상에서 PAGN의 평균 혈장 반감기는 2.6시간으로 건강한 대상자의 반감기인 1.4시간보다 길었다.

표 5

PAGN의 소변의 배설 데이터 요약

치료	통계	소변 수집 간격의 지속시간	배설된 총 PAGN 양 (G)	배설된 PAA 등가물 (G)	배설된 백분율 PAA 복용량 (%)
C	N	24 시간	4	4	4
	평균값		3.86	1.99	78.3
	중간값		3.91	2.02	79.4
	CV%		22.9	23.1	23.1
A	N	12 시간	5	5	5
	평균값		3.31	1.70	67.1
	중간값		3.16	1.63	64.2
	CV%		22.3	22.2	22.2
B	N	12 시간	5	5	5
	평균값		3.45	1.78	70.0
	중간값		3.36	1.73	68.2
	CV%		19.0	19.0	19.0
D	N	24 시간	5	5	5
	평균값		4.17	2.15	84.7
	중간값		4.02	2.07	81.6
	CV%		14.9	14.8	14.8

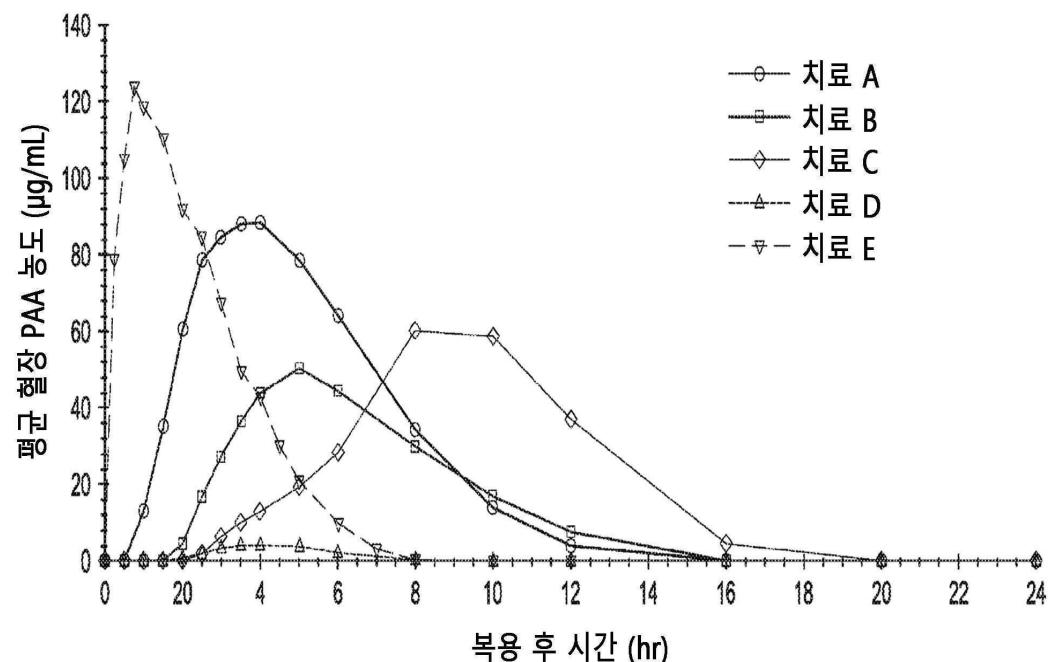
[0125]

[0126] 소변의 배설 데이터는 PAGN으로서 소변에서 회수된 평균 백분율 PAA 복용량은 L-오르니틴 페닐아세테이트의 단일 IV 복용 후 78.3%, 및 L-오르니틴 페닐아세테이트의 단일 경구 복용(치료 D) 후 84.7%임을 보여준다. 치료 A 및 B에서 PAGN으로서 소변에서 회수된 낮은 백분율 PAA 복용량은 짧은 소변 수집 간격, 즉, 12시간 때문일 수 있다.

도면

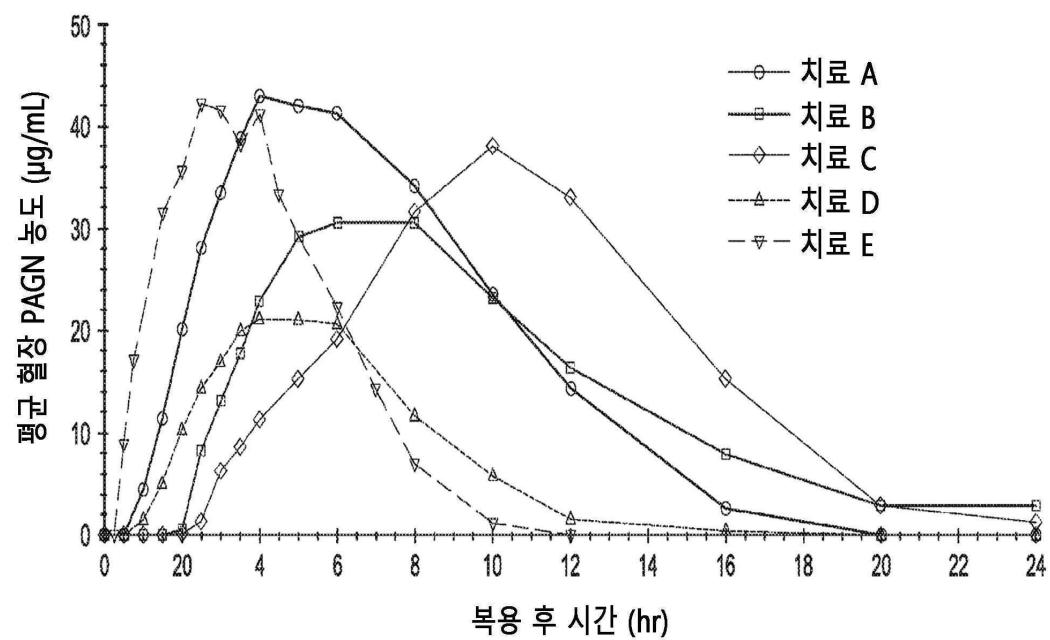
도면1

평균 혈장 PAA 농도 대 시간 곡선

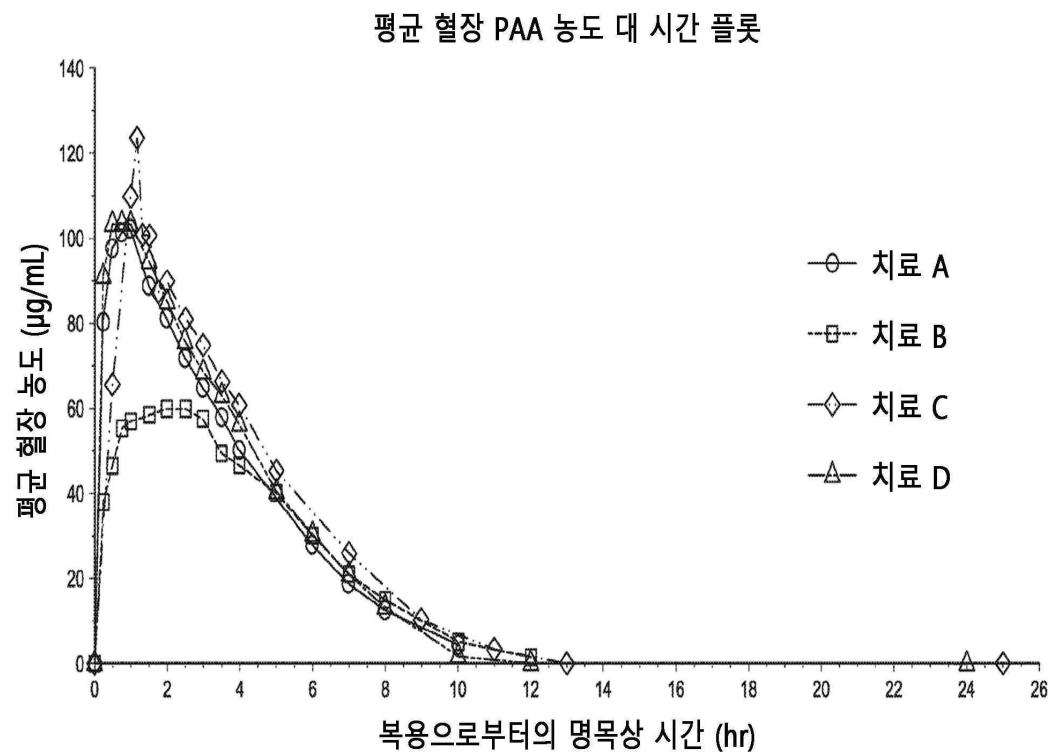


도면2

평균 혈장 PAGN 농도 대 시간 곡선



도면3



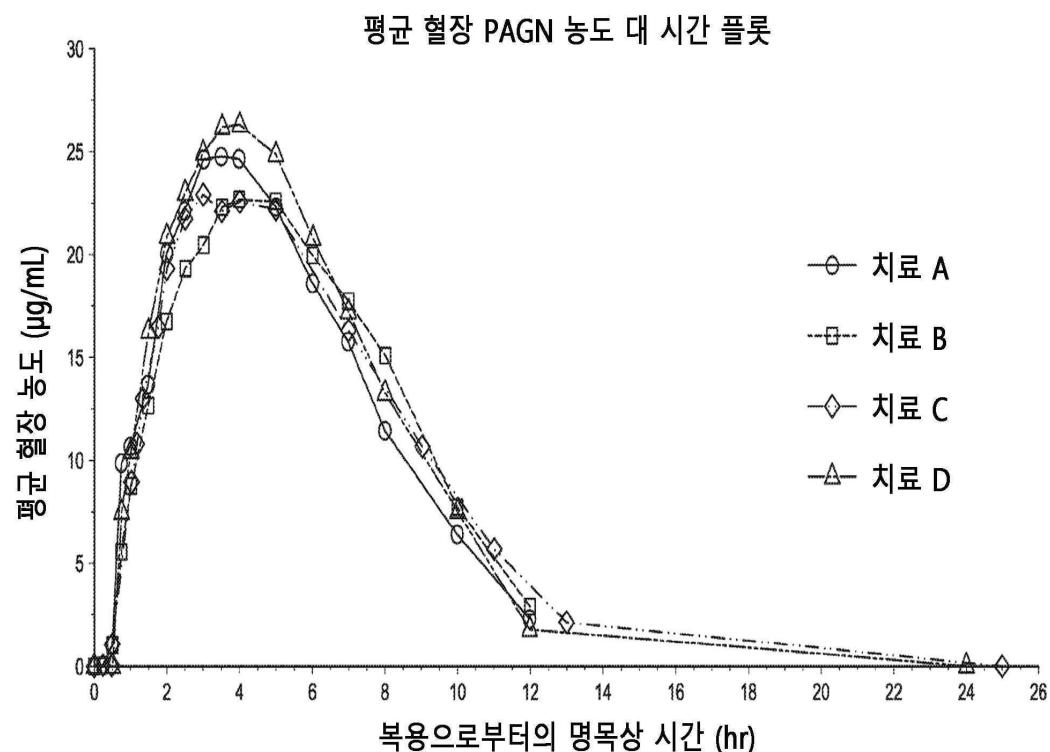
치료 A: 공복 상태 하에서 투여된 OCR-002 경구 용액의 단일 5 g 경구 복용

치료 B: 영양 상태 하에서 투여된 OCR-002 경구 용액의 단일 5 g 경구 복용

치료 C: 공복 상태 하에서 1시간에 걸쳐 주입된 OCR-002 용액의 단일 5 g 정맥 내 복용

치료 D: 락툴로스의 중단 후, 공복 상태 하에서 투여된 OCR-002 경구 용액의 단일 5 g 경구 복용

도면4



치료 A: 공복 상태 하에서 투여된 OCR-002 경구 용액의 단일 5 g 경구 복용

치료 B: 영양 상태 하에서 투여된 OCR-002 경구 용액의 단일 5 g 경구 복용

치료 C: 공복 상태 하에서 1시간에 걸쳐 주입된 OCR-002 용액의 단일 5 g 정맥 내 복용

치료 D: 락툴로스의 중단 후, 공복 상태 하에서 투여된 OCR-002 경구 용액의 단일 5 g 경구 복용