



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0035522
(43) 공개일자 2023년03월14일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 31/4439 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61P 31/14 (2006.01)
(52) CPC특허분류
A61K 31/4439 (2013.01)
A61P 11/00 (2018.01)
(21) 출원번호 10-2022-7042096
(22) 출원일자(국제) 2021년04월30일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2022년11월30일
(86) 국제출원번호 PCT/IB2021/053651
(87) 국제공개번호 WO 2021/220250
국제공개일자 2021년11월04일
(30) 우선권주장
20382356.2 2020년04월30일
유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인
미노릭스 테라퓨틱스 에스.엘.
스페인 이-08302 바르셀로나 마타로 아베니다 어
니스트 유호 32
(72) 발명자
마르티넬 페데몬테 마크
스페인 이-08302 바르셀로나 마타로 아베니다 어
니스트 유호 32 미노릭스 테라퓨틱스 에스. 엘.
내
피즈쿠에타 랄란자 마리아 필라
스페인 이-08302 바르셀로나 마타로 아베니다 어
니스트 유호 32 미노릭스 테라퓨틱스 에스. 엘.
내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

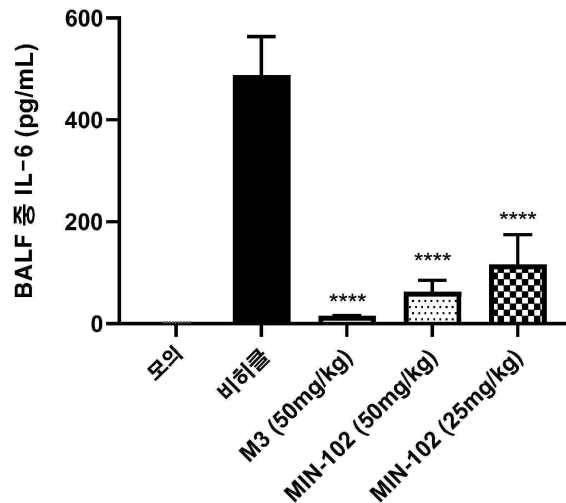
전체 청구항 수 : 총 78 항

(54) 발명의 명칭 폐 염증 및 간질성 폐 질병을 치료하기 위한 레티글리타존

(57) 요약

본 개시내용은 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 사용하여 바이러스 유도된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

대표도 - 도15



(52) CPC특허분류

A61P 31/14 (2018.01)

(72) 발명자

빌랄타 사우라 안나

스페인 이-08302 바르셀로나 마타로 아베니다 어니
스트 유희 32 미노릭스 테라퓨틱스 에스. 엘. 내

트래버 로페즈 에스테파니아

스페인 이-08302 바르셀로나 마타로 아베니다 어니
스트 유희 32 미노릭스 테라퓨틱스 에스. 엘. 내

마리아 폴리 소니아

스위스 1213 제네바 오넥스 씨에이치. 에이. 피.
드 몽테스키우 6비

이즈퀴에르도 유제로스 누리아

스페인 08916 바달로나 에스/엔 카레테라 데 카니
에트 트리아스 아이 푸을 호스피탈 유니버시타리
게르만스 인스티튜트 데 레세르카 데 라 시다-카
이샤 내

명세서

청구범위

청구항 1

바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질환의 치료를 필요로 하는 대상체에서 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질환을 치료하는 방법으로서, 대상체에게 치료적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병을 치료하기 위한 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 바이러스 감염이 인간 코로나바이러스 감염, 인플루엔자 바이러스 감염, 또는 HIV 바이러스 감염인 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 인간 코로나바이러스가 HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, 또는 SARS-CoV-2, 또는 이의 돌연변이된 균주인 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 인간 코로나바이러스가 SARS-CoV-2인 방법.

청구항 6

제5항에 있어서, 인간 코로나바이러스가 SARS-CoV-2의 돌연변이된 균주인 방법.

청구항 7

제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병이 고사이토카인혈증, 혈구포식성 림프조직구증, 폐렴, 급성 호흡 곤란 증후군, 또는 전신 염증 반응 증후군인 방법.

청구항 8

제7항에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병이 급성 호흡 곤란 증후군인 방법.

청구항 9

제1항에 있어서, 폐의 급성 염증을 치료할 필요로 하는 대상체에서 폐의 급성 염증을 치료하기 위한 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 폐의 급성 염증이 박테리아 감염에 의해 유발되는 것인 방법.

청구항 11

제9항에 있어서, 폐의 급성 염증이 폐렴 또는 급성 호흡 곤란 증후군인 방법.

청구항 12

제1항에 있어서, 간질성 폐 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 간질성 폐 질병을 치료하기 위한 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 간질성 폐 질병이 특발성 폐 섬유증인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체에게 하나 이상의 선택적 치료제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 라세미 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 라세미 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염이 경구 현탁액으로서 대상체에게 투여되는 것인 방법.

청구항 17

제16항에 있어서, mL당 약 15 mg의 라세미 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염을 포함하는 경구 현탁액 약 5 mL 내지 약 25 mL가 대상체에게 1일 1회 투여되는 것인 방법.

청구항 18

바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병을 치료하는 데 사용하기 위한, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물.

청구항 19

제18항에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병을 치료하기 위한 조성물.

청구항 20

제19항에 있어서, 바이러스 감염이 인간 코로나바이러스 감염, 인플루엔자 바이러스 감염, 또는 HIV 바이러스 감염인 조성물.

청구항 21

제20항에 있어서, 인간 코로나바이러스가 HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, 또는 SARS-CoV-2, 또는 이의 돌연변이된 균주인 조성물.

청구항 22

제21항에 있어서, 인간 코로나바이러스가 SARS-CoV-2인 조성물.

청구항 23

제22항에 있어서, 인간 코로나바이러스가 SARS-CoV-2의 돌연변이된 균주인 조성물.

청구항 24

제18항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병이 고사이토카인혈증, 혈구포식성 림프조직구성, 폐렴, 급성 호흡 곤란 증후군, 또는 전신 염증 반응 증후군인 조성물.

청구항 25

제24항에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병이 급성 호흡 곤란 증후군인 조성물.

청구항 26

제18항에 있어서, 폐의 급성 염증을 치료할 필요로 하는 대상체에서 폐의 급성 염증을 치료하기 위한 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 폐의 급성 염증이 박테리아 감염에 의해 유발되는 것인 조성물.

청구항 28

제26항에 있어서, 폐의 급성 염증이 폐렴 또는 급성 호흡 곤란 증후군인 조성물.

청구항 29

제18항에 있어서, 간질성 폐 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 간질성 폐 질병을 치료하기 위한 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 간질성 폐 질병이 특발성 폐 섬유증인 조성물.

청구항 31

제18항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 라세미 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염을 포함하는 조성물.

청구항 32

바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병을 치료하는 데 사용하기 위한, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 33

제32항에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병을 치료하는 데 사용하기 위한, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 34

제33항에 있어서, 바이러스 감염이 인간 코로나바이러스 감염, 인플루엔자 바이러스 감염, 또는 HIV 바이러스 감염인, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 35

제34항에 있어서, 인간 코로나바이러스가 HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, 또는 SARS-CoV-2, 또는 이의 돌연변이된 균주인, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 36

제35항에 있어서, 인간 코로나바이러스가 SARS-CoV-2인, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페

닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 37

제36항에 있어서, 인간 코로나바이러스가 SARS-CoV-2의 돌연변이된 균주인, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 38

제32항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병이 고사이토카인혈증, 혈구포식성 림프조직구증, 폐렴, 급성 호흡 곤란 증후군, 또는 전신 염증 반응 증후군인, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 39

제38항에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병이 급성 호흡 곤란 증후군인, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 40

제32항에 있어서, 폐의 급성 염증을 치료할 필요로 하는 대상체에서 폐의 급성 염증을 치료하기 위한, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 41

제40항에 있어서, 폐의 급성 염증이 박테리아 감염에 의해 유발되는 것인, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 42

제40항에 있어서, 폐의 급성 염증이 폐렴 또는 급성 호흡 곤란 증후군인, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 43

제32항에 있어서, 간질성 폐 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 간질성 폐 질병을 치료하기 위한, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 44

제43항에 있어서, 간질성 폐 질병이 특발성 폐 섬유증인, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 45

제32항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 라세미 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페

닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염을 포함하는, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 46

바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병을 치료하기 위한 의약의 제조에서의, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도.

청구항 47

제46항에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병을 치료하기 위한 용도.

청구항 48

제47항에 있어서, 바이러스 감염이 인간 코로나바이러스 감염, 인플루엔자 바이러스 감염, 또는 HIV 바이러스 감염인 용도.

청구항 49

제48항에 있어서, 인간 코로나바이러스가 HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, 또는 SARS-CoV-2, 또는 이의 돌연변이된 균주인 용도.

청구항 50

제49항에 있어서, 인간 코로나바이러스가 SARS-CoV-2인 용도.

청구항 51

제50항에 있어서, 인간 코로나바이러스가 SARS-CoV-2의 돌연변이된 균주인 용도.

청구항 52

제47항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병이 고사이토키닌혈증, 혈구포식성 림프조직구증, 폐렴, 급성 호흡 곤란 증후군, 또는 전신 염증 반응 증후군인 용도.

청구항 53

제52항에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병이 급성 호흡 곤란 증후군인 용도.

청구항 54

제46항에 있어서, 폐의 급성 염증을 치료할 필요로 하는 대상체에서 폐의 급성 염증을 치료하기 위한 용도.

청구항 55

제54항에 있어서, 폐의 급성 염증이 박테리아 감염에 의해 유발되는 것인 용도.

청구항 56

제54항에 있어서, 폐의 급성 염증이 폐렴 또는 급성 호흡 곤란 증후군인 용도.

청구항 57

제46항에 있어서, 간질성 폐 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 간질성 폐 질병을 치료하기 위한 용도.

청구항 58

제57항에 있어서, 간질성 폐 질병이 특발성 폐 섬유증인 용도.

청구항 59

제46항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 라세미 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염을 포함하는 용도.

청구항 60

용기내 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 바이러스 감염에 의해 유발된 염증 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 특발성 폐 섬유증을 갖는 대상체에게 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하기 위한 설명서를 포함하는 키트.

청구항 61

제60항에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병을 치료하기 위한 키트.

청구항 62

제61항에 있어서, 바이러스 감염이 인간 코로나바이러스 감염, 인플루엔자 바이러스 감염, 또는 HIV 바이러스 감염인 키트.

청구항 63

제62항에 있어서, 인간 코로나바이러스가 HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, 또는 SARS-CoV-2, 또는 이의 돌연변이된 균주인 키트.

청구항 64

제63항에 있어서, 인간 코로나바이러스가 SARS-CoV-2인 키트.

청구항 65

제64항에 있어서, 인간 코로나바이러스가 SARS-CoV-2의 돌연변이된 균주인 키트.

청구항 66

제60항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병이 고사이토키닌혈증, 혈구포식성 림프조직구증, 폐렴, 급성 호흡 곤란 증후군, 또는 전신 염증 반응 증후군인 키트.

청구항 67

제66항에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병이 급성 호흡 곤란 증후군인 키트.

청구항 68

제67항에 있어서, 폐의 급성 염증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 폐의 급성 염증을 치료하기 위한 키트.

청구항 69

제68항에 있어서, 폐의 급성 염증이 박테리아 감염에 의해 유발되는 것인 키트.

청구항 70

제68항에 있어서, 폐의 급성 염증이 폐렴 또는 급성 호흡 곤란 증후군인 키트.

청구항 71

제60항에 있어서, 간질성 폐 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 간질성 폐 질병을 치료하기 위한 키트.

청구항 72

제71항에 있어서, 간질성 폐 질병이 특발성 폐 섬유증인 키트.

청구항 73

제60항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 라세미 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염을 포함하는 키트.

청구항 74

IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, MIP1- α , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45⁺ 세포, T 세포, 또는 호중구, 또는 이들의 조합의 수준 감소를 필요로 하는 대상체에서 IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, MIP1- α , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45⁺ 세포, T 세포, 또는 호중구, 또는 이들의 조합의 수준을 감소시키는 방법으로서, 대상체에게 치료적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하고, 대상체가 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병을 갖는 것인 방법.

청구항 75

대상체에서 IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, MIP1- α , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45⁺ 세포, T 세포 또는 호중구, 또는 이들의 조합의 수준을 감소시키는 데 사용하기 위한 조성물로서, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하고, 대상체가 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병을 갖는 것인 조성물.

청구항 76

바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병을 갖는 대상체에서 IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, MIP1- α , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45⁺ 세포, T 세포 또는 호중구, 또는 이들의 조합의 수준을 감소시키기 위한 데 사용하기 위한, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염.

청구항 77

바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병을 갖는 대상체에서 IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, MIP1- α , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45⁺ 세포, T 세포 또는 호중구, 또는 이들의 조합의 수준을 감소시키기 위한 의약의 제조에서의, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도.

청구항 78

치료적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하고,

(a) 대상체가 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병을 가지며,

(b) 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병이 IP-10,

IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, MIP1- α , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45⁺ 세포, T 세포, 또는 호중구, 또는 이들의 조합의 증가된 수준을 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 개시내용은 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 사용하여 바이러스 유도된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병을 치료하는 방법을 제공한다.

배경 기술

[0002] 폐 질환은 심각한 건강 문제이다. 예를 들어, 간질성 폐 질병(ILD: interstitial lung disease)은 폐의 기낭(폐포) 주변의 조직 및 공간(간질성)에 영향을 미치는 질병의 큰 그룹이다. 특발성 폐 섬유증(IPF)은 ILD의 가장 흔한 형태이다. IPF는 미국에서 60세 이상의 성인 200명 중 1명에게 영향을 미치는 것으로 추정된다. ILD로 인한 폐 손상은 비가역적일 수 있다. IPF 및 다른 ILD를 치료하기 위한 약물이 필요하다.

[0003] 많은 폐 질환은 급성 폐 염증과 관련이 있다. 급성 폐 손상은 저산소증, 염증, 폐 부종, 호흡 순응도 감소를 특징으로 하고, 보다 경증인 형태로서 또는 보다 공격적인 염증 과정 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)에 대한 전구체로서 간주될 수 있다. 백혈구 동원(recruitment)은 염증 및 혈장 누출로 이어지는 급성 폐 손상에서의 중요 사건이다.

[0004] 예를 들어, 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)은 폐의 진행성 기능부전의 급속한 발병을 수반하고, 일반적으로 산소를 흡수할 수 없기 때문에 다른 기관의 기능부전과 관련이 있다. 이러한 질환은 영향을 받는 모든 기관에서 광범위한 폐 염증 및 작은 혈관 손상과 관련이 있다. 원인은 박테리아 또는 바이러스 감염, 외상, 패혈증 또는 흡인을 포함할 수 있지만, 이로 제한되지 않는다.

[0005] 코로나바이러스는 동물 및 인간에서 질병을 유발하는 것으로 알려진 큰 게놈 크기를 갖는 양성-가닥 RNA 바이러스이다. 인간에서, 코로나바이러스는 감기와 같이 일반적으로 경증인 기도 감염을 유발한다. 그러나, 코로나바이러스는 또한 코로나바이러스-유발 중증 급성 호흡기 증후군(SARS)과 같은 훨씬 더 심각한 감염을 유발할 수 있다(Woo *et al.*, *Microbiol. Immunol.* 49:899-908 (2005)). 인간 코로나바이러스의 7가지 균주가 알려져 있다: 인간 코로나바이러스 229E(HCoV-229E); 인간 코로나바이러스 OC43(HCoV-OC43); 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스(SARS-CoV); 인간 코로나바이러스 NL63(HCoV-NL63, New Haven 코로나바이러스); 인간 코로나바이러스 HKU1; 중등 호흡기 증후군-관련 코로나바이러스(MERS-CoV, 신규 코로나바이러스 2012 및 HCoV-EMC로도 공지됨); 및 중증 급성 호흡기 증후군 코로나바이러스 2(SARS-CoV-2)(2019-nCoV 또는 신규 코로나바이러스 2019).

[0006] 2020년 3월에, 세계보건기구(WHO)는 코로나바이러스 질병 2019(COVID-19)의 발병을 팬데믹(pandemic)으로 선언하였다. 2003년의 중증 급성 호흡기 증후군(SARS) 발병 및 2012년, 2015년 및 2018년의 중등 호흡기 증후군(MERS) 발병과 마찬가지로, COVID-19는 전 세계적으로 심각한 질병 및 사망을 야기하였다. 코로나바이러스 및 다른 바이러스 감염에 의해 촉발되는 염증성 폐 질환 또는 질병을 치료하기 위한 약물이 필요하다(Li *et al.*, *J Med Virol* 92:424-432 (2020)).

[0007] 인간 코로나바이러스, 예를 들어, COVID-19, HIV, 및 인플루엔자에 의해 유발된 것들을 포함한 많은 바이러스 감염은 ARDS 및 다른 염증성 질환 또는 질병의 발병과 관련이 있다(Mehta *et al.*, *Lancet* 395:1033-1034 (2020); Huang *et al.*, *The Lancet.* 395(10223):497-506 (2020)). ARDS는 폐포-모세혈관 장벽의 손상에 의해 유발되고, 이는 결과적으로 체액 축적 및 급성 호흡 부전을 초래한다. 바이러스 감염에서 촉발된 ARDS는 폐 손상을 초래할 수 있는 사이토카인 발현뿐만 아니라 폐로의 숙주 면역 반응 및 면역 세포 침윤을 극적으로 증가시킨 것과 관련이 있다(Rockx *et al.*, *Journal of Virology* 83: 7062-7074 (2009)). 축적되는 증거들은 중증 COVID-19를 갖는 환자의 하위그룹이 바이러스 감염에 의해 일반적으로 유발되는 이차 혈구포식성 림프조직구성(sHLH)과 유사한 사이토카인 폭풍 증후군을 갖는다는 것을 시사한다. 이것은 다기관 부전을 동반한 전격적이고 치명적인 고사이토카인혈증을 특징으로 하는 과염증 증후군이다. 사이토카인 프로파일은 IL-2, IP-10, TNF- α 와, 및 IL-6을 포함한다. 중국내 최근 연구에서 COVID에 의해 감염된 환자에서 매우 높은 수준의 IL-6이 관찰되었다(Ruan *et al.*, *Intensive Care Med* 2020; 3월 3일 온라인 공개. DOI:10.1007/s00134-020-05991-x).

[0008] 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온은 만성 폐쇄성 폐 질환과 같은 염증성 호흡기 질환 및 수막염과 같은 중추 신경계의 바이러스 질환을 치료하는 데 사용될 수 있는 선택적 PPAR 감마 길항제이다(US 2020/0093812호; US 2016/0235729호).

발명의 내용

[0009] 일 양태에서, 본 개시내용은 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질환(ILD)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질환(ILD)을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 치료적 유효량의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0010] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 바이러스 염증, 예를 들어, 코로나바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 인플루엔자 바이러스, 아데노바이러스 또는 HIV(인간 면역결핍) 바이러스에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 예를 들어, 과염증 증후군, 고사이토카인혈증, ARDS, 또는 혈구포식성 림프조직구증(sHLH)의 치료를 필요로 하는 대상체에서 바이러스 염증, 예를 들어, 코로나바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 인플루엔자 바이러스, 아데노바이러스 또는 HIV(인간 면역결핍) 바이러스에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 예를 들어, 과염증 증후군, 고사이토카인혈증, ARDS, 또는 혈구포식성 림프조직구증(sHLH)을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 치료적 유효량의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0011] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병의 치료를 필요로 하는 대상체에서 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병을 치료하는 데 사용하기 위한, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0012] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 치료적 유효량의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0013] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 폐의 급성 염증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 폐의 급성 염증을 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 치료적 유효량의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0014] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 폐의 급성 염증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 폐의 급성 염증을 치료하는 데 사용하기 위한, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 치료적 유효량의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0015] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 폐의 급성 염증을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 치료적 유효량의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0016] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 ILD의 치료를 필요로 하는 대상체에서 ILD를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 치료적 유효량의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.

[0017] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 ILD의 치료를 필요로 하는 대상체에서 ILD를 치료하는 데 사용하기 위한, 5-

[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 치료적 유효량의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공한다.

[0018] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 ILD를 치료하기 위한 약제의 제조를 위한, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 치료적 유효량의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다.

[0019] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 하나 이상의 사이토카인, 예를 들어, IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, 또는 MIP1- α , 또는 이들의 조합의 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서, 하나 이상의 사이토카인, 예를 들어, IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, 또는 MIP1- α , 또는 이들의 조합의 수준을 감소시키는 방법으로서, 치료적 유효량의 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 치료적 유효량의 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하며, 대상체가 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질환을 갖는 것인 방법을 제공한다.

[0020] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 하나 이상의 사이토카인, 예를 들어, IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, 또는 MIP1- α , 또는 이들의 조합의 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서, 하나 이상의 사이토카인, 예를 들어, IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, 또는 MIP1- α , 또는 이들의 조합의 수준을 감소시키기 위해 사용하기 위한, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 제공하며, 여기서 대상체는 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질환을 갖는다.

[0021] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 대상체에서 하나 이상의 사이토카인, 예를 들어, IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, 또는 MIP1- α , 또는 이들의 조합의 수준을 감소시키기 위한 의약의 제조를 위한, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도로서, 대상체가 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질환을 갖는 것인 용도를 제공한다.

[0022] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 박테리아 또는 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 ILD를 갖는 대상체를 치료하기 위한, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 및 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염, 또는 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 사용하기 위한 설명서를 포함하는 키트를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1은 감염 24시간 후에 Luminex 기법에 의해 측정된 상청액으로 방출된 IP-10을 나타내는 그래프이다. SARS-CoV-2에 노출되거나 노출되지 않고 치료 조건에서 지시된 농도의 레리글리타존("Leri")과 함께 배양된 대식세포는 3개의 상이한 공여자의 중복 측정을 포함한다. 통계적 차이는 대응표본 t 테스트(paired t test)로 검정되었고, p 값 < 0.005에 대해 유의한 것으로 간주되었다. * P < 0.05; ** P < 0.01; ***: P < 0.001 및 ****P < 0.0001.

도 2는 감염 24시간 후에 Luminex 기법에 의해 측정된 상청액으로 방출된 IL-4를 나타내는 그래프이다. SARS-CoV-2에 노출되거나 노출되지 않고 치료 조건에서 지시된 농도의 레리글리타존("Leri")과 함께 배양된 대식세포는 3개의 상이한 공여자의 중복 측정을 포함한다. 통계적 차이는 대응표본 t 테스트로 검정되었고, p 값 < 0.005에 대해 유의한 것으로 간주되었다. * P < 0.05; ** P < 0.01; ***: P < 0.001 및 ****P < 0.0001.

도 3은 감염 24시간 후에 Luminex 기법에 의해 측정된 상청액으로 방출된 IFN2 α 를 나타내는 그래프이다. SARS-CoV-2에 노출되거나 노출되지 않고 치료 조건에서 지시된 농도의 레리글리타존("Leri")과 함께 배양된 대식세포

는 3개의 상이한 공여자의 중복 측정을 포함한다. 통계적 차이는 대응표본 t 테스트로 검정되었고, p 값 <0.005에 대해 유의한 것으로 간주되었다. * P < 0.05; ** P < 0.01; ***: P < 0.001 및 ****P < 0.0001.

도 4는 감염 24시간 후에 Luminex 기법에 의해 측정된 상청액으로 방출된 IFN γ 를 나타내는 그래프이다. SARS-CoV-2에 노출되거나 노출되지 않고 치료 조건에서 지시된 농도의 레리글리타존("Leri")과 함께 배양된 대식세포는 3개의 상이한 공여자의 중복 측정을 포함한다. 통계적 차이는 대응표본 t 테스트로 검정되었고, p 값 <0.005에 대해 유의한 것으로 간주되었다. * P < 0.05; ** P < 0.01; ***: P < 0.001 및 ****P < 0.0001.

도 5는 감염 24시간 후에 Luminex 기법에 의해 측정된 상청액으로 방출된 TNF α 를 나타내는 그래프이다. SARS-CoV-2에 노출되거나 노출되지 않고 치료 조건에서 지시된 농도의 레리글리타존("Leri")과 함께 배양된 대식세포는 3개의 상이한 공여자의 중복 측정을 포함한다. 통계적 차이는 대응표본 t 테스트로 검정되었고, p 값 <0.005에 대해 유의한 것으로 간주되었다. * P < 0.05; ** P < 0.01; ***: P < 0.001 및 ****P < 0.0001.

도 6은 감염 24시간 후에 Luminex 기법에 의해 측정된 상청액으로 방출된 MCP1을 나타내는 그래프이다. SARS-CoV-2에 노출되거나 노출되지 않고 치료 조건에서 지시된 농도의 레리글리타존("Leri")과 함께 배양된 대식세포는 3개의 상이한 공여자의 중복 측정을 포함한다. 통계적 차이는 대응표본 t 테스트로 검정되었고, p 값 <0.005에 대해 유의한 것으로 간주되었다. * P < 0.05; ** P < 0.01; ***: P < 0.001 및 ****P < 0.0001.

도 7은 감염 24시간 후에 Luminex 기법에 의해 측정된 상청액으로 방출된 IL-6을 나타내는 그래프이다. SARS-CoV-2에 노출되거나 노출되지 않고 치료 조건에서 지시된 농도의 레리글리타존("Leri")과 함께 배양된 대식세포는 3개의 상이한 공여자의 중복 측정을 포함한다. 통계적 차이는 대응표본 t 테스트로 검정되었고, p 값 <0.005에 대해 유의한 것으로 간주되었다. * P < 0.05; ** P < 0.01; ***: P < 0.001 및 ****P < 0.0001.

도 8은 감염 24시간 후에 Luminex 기법에 의해 측정된 상청액으로 방출된 MIP1- α 를 나타내는 그래프이다. SARS-CoV-2에 노출되거나 노출되지 않고 치료 조건에서 지시된 농도의 레리글리타존("Leri")과 함께 배양된 대식세포는 3개의 상이한 공여자의 중복 측정을 포함한다. 통계적 차이는 대응표본 t 테스트로 검정되었고, p 값 <0.005에 대해 유의한 것으로 간주되었다. * P < 0.05; ** P < 0.01; ***: P < 0.001 및 ****P < 0.0001.

도 9는 감염 24시간 후에 Luminex 기법에 의해 측정된 상청액으로 방출된 IL-2를 나타내는 그래프이다. SARS-CoV-2에 노출되거나 노출되지 않고 치료 조건에서 지시된 농도의 레리글리타존("Leri")과 함께 배양된 대식세포는 3개의 상이한 공여자의 중복 측정을 포함한다. 통계적 차이는 대응표본 t 테스트로 검정되었고, p 값 <0.005에 대해 유의한 것으로 간주되었다. * P < 0.05; ** P < 0.01; ***: P < 0.001 및 ****P < 0.0001.

도 10은 마우스에서 LPS 유도된 급성 폐 손상 모델에 사용된 연구 개략도의 예시이다.

도 11은 지시된 용량으로 MIN-102 또는 M3의 투여 후 LPS 유도된 급성 폐 손상(ALI) 모델로부터의 기관지폐포 세척액(BALF)에서 CD45⁺ 세포의 양을 나타내는 막대 그래프이다.

도 12는 지시된 용량으로 MIN-102 또는 M3의 투여 후 LPS 유도된 ALI 모델로부터의 BALF에서 호중구의 양을 나타내는 막대 그래프이다.

도 13은 지시된 용량으로 MIN-102 또는 M3의 투여 후 LPS 유도된 ALI 모델로부터의 BALF에서 T-세포의 양을 나타내는 막대 그래프이다.

도 14는 지시된 용량으로 MIN-102 또는 M3의 투여 후 LPS 유도된 ALI 모델로부터의 BALF에서 총 단백질의 양을 나타내는 막대 그래프이다.

도 15는 지시된 용량으로 MIN-102 또는 M3의 투여 후 LPS 유도된 ALI 모델로부터의 BALF에서 IL-6의 양을 나타내는 막대 그래프이다.

도 16은 지시된 용량으로 MIN-102 또는 M3의 투여 후 LPS 유도된 ALI 모델로부터의 BALF에서 IL-12p40의 양을 나타내는 막대 그래프이다.

도 17은 지시된 용량으로 MIN-102 또는 M3의 투여 후 LPS 유도된 ALI 모델로부터의 CXCL10/IP-10 BALF의 양을 나타내는 막대 그래프이다.

도 18은 지시된 용량으로 MIN-102 또는 M3의 투여 후 LPS 유도된 ALI 모델로부터의 BALF에서 CXCL 9의 양을 나타내는 막대 그래프이다.

도 19는 지시된 용량으로 MIN-102 또는 M3의 투여 후 LPS 유도된 ALI 모델로부터의 RANTES BALF의 양을 나타내

는 막대 그래프이다.

도 20은 지시된 용량으로 MIN-102 또는 M3의 투여 후 LPS 유도된 ALI 모델로부터의 BALF에서 TNF α의 양을 나타내는 막대 그래프이다.

도 21은 혈관주위/세기관지 주위 공간에서의 단핵 세포 침윤 및 간질 및 폐포에서의 호중구 동원과 관련하여 지시된 용량으로 MIN-102 또는 M3의 투여 후 LPS 유도된 ALI 모델의 평균 조직병리학 스코어를 나타내는 막대 그래프이다.

도 22는 폐포에서 격벽 비대와 관련하여 지시된 용량으로 MIN-102 또는 M3의 투여 후 LPS 유도된 ALI 모델의 평균 조직병리학 스코어를 나타내는 막대 그래프이다. 비히클 그룹에 대한 통계적 차이는 Dunnet 사후-시험을 갖는 일원 ANOVA로 검정되었고, p 값 <0.005에 대해 유의한 것으로 간주되었다. * P < 0.05; ** P < 0.01; ***: P < 0.001 및 ****P < 0.0001.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024] 항염증제는 인간 대상체에서 ARDS에서의 어떠한 사망률 이점도 나타내지 못하였다(문헌[Han and Mallampalli, *J. Immunol.* 194:855-860 (2015)] 참조). 또한, 피옥시좀 증식제-활성화된 수용체-γ (PPAR-γ) 작용제인 피오글리타존은 건강한 인간 지원자에서 내독소-유도된 폐 염증에 대한 효과를 전혀 갖지 못하였다(Chen *et al.*, *PLoS ONE* 13(2):e0191783. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191783> (2018)). 출원인은 예기치 않게 레리글리타존이 대상체에서 코로나바이러스 유도된 염증성 폐 질환 또는 ARDS 또는 고사이토카인혈증과 같은 질병을 치료하는 데 사용될 수 있다는 것을 발견하였다. 임의의 특정 이론에 구속되지자 하는 것은 아니지만, 이러한 발견은 림프구 수 및 기능에 영향을 미치는 일 없이, 예를 들어, IL-6, IP-10, IL-4, IFNα2, IFNγ, MCP1, 및 TNF-알파 사이토카인 수준에서의 감소를 일으키는, 대상체의 폐 조직으로의 레리글리타존의 예상치 못한 분포 및 혈장 중 결합되지 않은 약물의 양에 적어도 부분적으로 기반한다(표 1 참조). 레리글리타존은 또한 급성 폐 손상에 의해 생성된 백혈구 침윤 및 중격 폐포 변경을 억제한다.

[0025] [표 1]

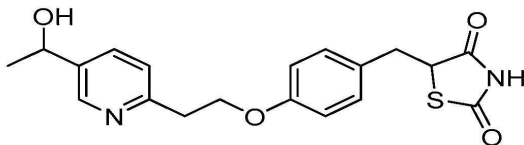
약물	폐/혈액 분포 비율 (랫트)	혈장 중 결합되지 않은 % (인간)
레리글리타존	0.83	3.5%
피오글리타존	0.3	0.2%

[0026]

[0027] I. 본 개시내용의 화합물

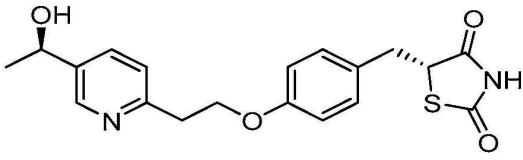
[0028] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "화합물 1"은 총괄적으로 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온, 이의 모든 가능한 입체이성질체, 예를 들어, 거울상이성질체 및 부분 입체이성질체, 및 이들의 혼합물, 예를 들어, 라세미 혼합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 지칭한다. 일 구현예에서, 화합물 1은 대상체에게 투여된다. 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 구조는 하기와 같다:

[0029]

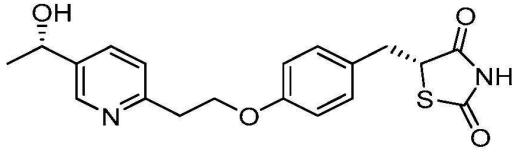


[0030]

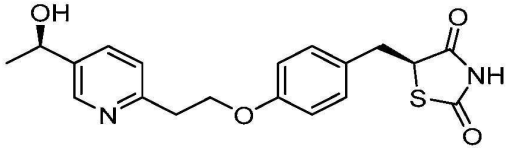
본 개시내용은 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 입체이성질체의 용도를 포함한다. 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온은 2개의 비대칭 중심을 가지며, 따라서 4개의 입체이성질체가 다음과 같이 가능하다.



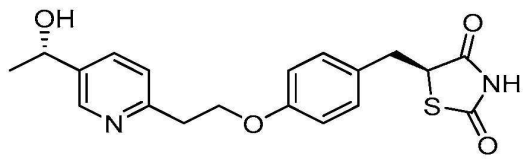
R,R-이성질체;



R,S-이성질체;



S,R-이성질체; 및



S,S-이성질체

[0031]

[0032]

일 구현예에서, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 4개의 입체이성질체 중 하나가 대상체에게 투여된다.

[0033]

또 다른 구현예에서, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 4개의 입체이성질체 중 2개를 포함하는 혼합물이 대상체에게 투여된다. 혼합물의 2개의 입체이성질체는 등몰량으로 존재할 수 있거나, 혼합물의 하나의 입체이성질체는 소량, 예를 들어, 다른 입체이성질체와 비교하여 10 중량% 미만, 3 중량% 미만, 1 중량% 미만, 또는 0.1 중량% 미만으로 존재한다.

[0034]

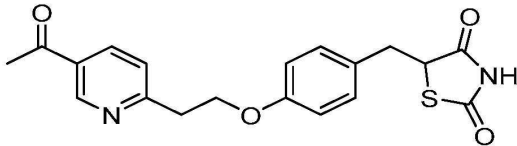
또 다른 구현예에서, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 4개의 입체이성질체 중 3개를 포함하는 혼합물은 대상체에게 투여된다. 혼합물의 3개의 입체이성질체는 등몰량으로 존재할 수 있거나, 혼합물의 하나의 입체이성질체가 소량, 예를 들어, 다른 2개의 입체이성질체와 비교하여 10 중량% 미만, 3 중량% 미만, 1 중량% 미만, 또는 0.1 중량% 미만으로 존재하거나, 혼합물의 2개의 입체이성질체가 소량, 예를 들어, 다른 입체이성질체와 비교하여 10 중량% 미만, 3 중량% 미만, 1 중량% 미만, 또는 0.1 중량% 미만으로 존재한다.

[0035]

또 다른 구현예에서, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 4개의 입체이성질체 모두를 포함하는 혼합물이 대상체에게 투여된다. 또 다른 구현예에서, 혼합물이 각각의 입체이성질체를 20% ± 10% w/w의 양으로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 혼합물이 각각의 입체이성질체를 25% ± 5% w/w의 양으로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 혼합물이 각각의 입체이성질체를 25% w/w의 양으로 포함한다. 또 다른 구현예에서, 혼합물의 하나의 입체이성질체가 소량, 예를 들어, 다른 3개의 입체이성질체와 비교하여 10 중량% 미만, 3 중량% 미만, 1 중량% 미만, 또는 0.1 중량% 미만으로 존재한다. 또 다른 구현예에서, 혼합물의 2개의 입체이성질체가 소량, 예를 들어, 다른 2개의 입체이성질체와 비교하여 10 중량% 미만, 3 중량% 미만, 1 중량% 미만, 또는 0.1 중량% 미만으로 존재한다. 또 다른 구현예에서, 혼합물의 3개의 입체이성질체가 소량, 예를 들어, 다른 입체이성질체와 비교하여 10 중량% 미만, 3 중량% 미만, 1 중량% 미만, 또는 0.1 중량% 미만으로 존재한다.

[0036]

본원에서 사용되는 용어 "화합물 2"는 총괄적으로 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온, 모든 가능한 입체이성질체, 예를 들어, R- 및 S-거울상이성질체, 및 이들의 혼합물, 예를 들어, 라세미 혼합물, 및 이의 약학적으로 허용되는 염을 지칭한다. 일 구현예에서, 화합물 2는 대상체에게 투여된다. 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 구조는 하기와 같다:



- [0037]
- [0038] 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온은 대사되어, 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온을 제공한다(WO 2019/234690호). 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온은 또한 M3으로도 공지되어 있다.
- [0039] 본원에 개시된 치료 방법 및 용도에서, 화합물 1, 화합물 2, 또는 화합물 1과 화합물 2의 혼합물은 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질환을 갖는 대상체에게 투여될 수 있다.
- [0040] 본 개시내용은 하이드로클로라이드 염을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 화합물 1 및 화합물 2의 염의 용도를 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "약학적으로 허용되는 염"은, 예를 들어, 대상체, 예를 들어, 인간에서 생리학적으로 허용되는 산과 화합물 1 또는 화합물 2와의 반응에 의해 수득되는 임의의 염을 지칭한다. 화합물 1 또는 화합물 2의 염은 무기산 또는 유기산으로부터 유도될 수 있다. 산의 예는 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 툴루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 설폰산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0041] 일 구현예에서, 화합물 1은 라세미 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염이다. 라세미 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염은 또한 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 하이드로클로라이드, MIN102, 또는 레리글리타존으로도 공지된다.
- [0042] 일 구현예에서, 화합물 2는 라세미 5-[[4-[2-[5-아세틸피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염이다.
- [0043] 본 개시내용은 화합물 1 또는 화합물 2의 용매화물의 용도를 포함한다. 용매화물은 통상적으로 화합물의 생리학적 활성 또는 독성을 유의하게 변화시키지 않고, 그 자체로 약리학적 증가물로서 기능할 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "용매화물"은 용매 분자와 화합물 1 또는 화합물 2와의 조합, 물리적 회합 및/또는 용매화, 예를 들어, 디용매화물, 모노용매화물 또는 반(semi)용매화물이며, 여기서 용매 분자 대 화합물 1 또는 화합물 2의 비율은 각각 약 2:1, 약 1:1 또는 약 1:2이다. 이러한 물리적 회합은 수소 결합을 포함한 다양한 정도의 이온 및 공유 결합을 포함한다. 특정 예에서, 용매화물은, 예를 들어, 하나 이상의 용매 분자가 결정질 고체의 결정 격자에 도입될 때 분리될 수 있다. 따라서, "용매화물"은 용액-상 및 분리 가능한 용매화물 둘 모두를 포함한다. 화합물 1 또는 화합물 2는 약학적으로 허용되는 용매, 예컨대, 물, 메탄올, 에탄올 등과 함께 용매화된 형태로 존재할 수 있고, 본 개시내용은 화합물 1 또는 화합물 2의 용매화된 형태 및 비용매화된 형태 둘 모두를 포함하는 것으로 의도된다. 용매화물의 한 유형은 수화물이다. "수화물"은 용매 분자가 물인 용매화물의 특정 서브그룹에 관한 것이다. 용매화물은 통상적으로 약리학적 증가물로서 기능할 수 있다. 용매화물의 제조는 해당 분야에 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[M. Caira *et al.*, *J. Pharmaceut. Sci.*, 93(3):601-611 (2004)] 참조, 이는 에틸 아세테이트 및 물로 플루코나졸의 용매화물의 제조를 기술하고 있다). 용매화물, 반응용매화물, 수화물 등의 유사한 제조는 문헌[EC van Tonder *et al.*, *AAPS Pharm. Sci. Tech.*, 5(1):Article 12 (2004), 및 AL Bingham *et al.*, *Chem. Commun* 603-604 (2001)]에 기술되어 있다. 용매화물을 제조하는 통상적인 비제한적인 공정은 화합물 1 또는 화합물 2를 20°C 초과 내지 약 25°C의 온도에서 요망되는 용매(유기, 물, 또는 이들의 혼합물)에 용해시킨 후, 결정을 형성하기에 충분한 속도로 용액을 냉각시키고, 공지된 방법, 예를 들어, 여과에 의해 결정을 분리하는 단계를 포함한다. 적외선 분광법과 같은 분석 기법은 용매화물의 결정에서 용매의 존재를 확인하기 위해 사용될 수 있다.
- [0044] II. 본 개시내용의 방법
- [0045] 화합물 1 또는 이의 약학적 조성물, 또는 화합물 2 또는 이의 약학적 조성물은 이를 필요로 하는 임의의 대상체, 예를 들어, 이미 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병을 앓고 있는 대상체, 바이러스

스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병을 갖는 것으로 의심되는 대상체, 또는 바이러스 감염에 의해 유발된 폐에 영향을 미치는 염증성 폐 질환 또는 질병이 발병할 위험이 있는 대상체에게 투여될 수 있다.

- [0046] 일 구현예에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 화합물 1 또는 화합물 2를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0047] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 화합물 1과 화합물 2의 혼합물을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병을 치료하는 방법을 제공한다.
- [0048] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병을 치료하는 데 사용하기 위한, 화합물 1 또는 이의 약학적 조성물 또는 화합물 2 또는 이의 약학적 조성물을 제공한다.
- [0049] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병을 치료하기 위한 의약의 제조에서의 화합물 1 또는 화합물 2의 용도를 제공한다.
- [0050] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 화합물 1 또는 화합물 2를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 폐의 급성 염증, 예를 들어, 폐렴, ARDS를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0051] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 만성 병리, 예를 들어, 만성 폐쇄성 폐 질환(COPD)에서 급성 염증성 에피소드(AIE)를 치료하는 방법으로서, 치료적 유효량의 화합물 1 또는 화합물 2를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다.
- [0052] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 폐의 급성 염증의 치료를 필요로 하는 대상체에서 폐의 급성 염증을 치료하는 데 사용하기 위한, 화합물 1 또는 화합물 2 또는 이의 약학적 조성물을 제공한다.
- [0053] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 만성 병리, 예를 들어, COPD에서 AIE를 치료하는 데 사용하기 위한, 화합물 1 또는 화합물 2 또는 이의 약학적 조성물을 제공한다.
- [0054] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 폐의 급성 염증을 치료하기 위한 의약의 제조를 위한, 화합물 1 또는 화합물 2의 용도를 제공한다.
- [0055] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 만성 병리, 예를 들어, COPD에서 AIE를 치료하기 위한 의약의 제조를 위한, 화합물 1 또는 화합물 2 또는 이의 약학적 조성물의 용도를 제공한다.
- [0056] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 치료적 유효량의 화합물 1 또는 화합물 2를 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 ILD, 예를 들어, IPF를 치료하는 방법을 제공한다.
- [0057] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 ILD의 치료를 필요로 하는 대상체에서 ILD를 치료하는 데 사용하기 위한, 화합물 1 또는 화합물 2, 또는 이의 약학적 조성물을 제공한다.
- [0058] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 ILD를 치료하기 위한 의약의 제조를 위한 화합물 1 또는 화합물 2의 용도를 제공한다.
- [0059] 일부 구현예에서, 본 개시내용의 방법은 대상체에서 또는 대상체로부터 취득된 샘플에서 사이토카인 발현 수준을 검출하는 것을 포함한다.
- [0060] 일 구현예에서, 하나 이상의 사이토카인, 예를 들어, IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, 또는 MIP1- α , 또는 이들의 조합의 수준은, 다른 표현형 상태의 대상체, 예를 들어, 건강한 대상체와 비교하여, 하나의 표현형 상태의 대상체에서, 예를 들어, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병을 갖는 대상체에서 더 높다.
- [0061] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 염증 세포, 사이토카인, 또는 케모카인, 또는 이들의 조합의 감소를 필요로 하는 대상체에서 염증 세포, 사이토카인, 또는 케모카인, 또는 이들의 조합을 감소시키는 방법으로서, 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 또는 화합물 2를 투여하는 것을 포함하는 방법을 제공한다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 박테리아 감염에 의해 유발된 폐의 급성 염증을 갖는다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 ARDS를 갖는다.
- [0062] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, 또는 MIP1- α , 또는 이

들의 조합의 수준 감소를 필요로 하는 대상체에서 IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, 또는 MIP1- α , 또는 이들의 조합의 수준을 감소시키는 방법으로서, 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 또는 화합물 2를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체가 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병을 갖는 것인 방법을 제공한다.

[0063] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 백혈구, 예를 들어, CD45⁺ 세포(범 백혈구 마커), 호중구, 또는 T 세포, 또는 이들의 조합의 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 백혈구, 예를 들어, CD45⁺ 세포(범 백혈구 마커), 호중구, 또는 T 세포, 또는 이들의 조합의 수준을 감소시키는 방법으로서, 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 또는 화합물 2를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체가 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병을 갖는 것인 방법을 제공한다.

[0064] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 IL-12p40, CXCL10/IP-10, CXCL 9, 또는 RANTES, 또는 이들의 조합의 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 IL-12p40, CXCL10/IP-10, CXCL 9, 또는 RANTES, 또는 이들의 조합의 수준을 감소시키는 방법으로서, 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 또는 화합물 2를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체가 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병을 갖는 것인 방법을 제공한다.

[0065] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, MIP1- α , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45⁺ 세포, T 세포, 또는 호중구 또는 이의 조합의 수준 감소를 필요로 하는 대상체에서 IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, MIP1- α , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45⁺ 세포, T 세포, 또는 호중구 또는 이의 조합의 수준을 감소시키는 방법으로서, 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 또는 화합물 2를 투여하는 것을 포함하며, 대상체가 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증 또는 간질성 폐 질병을 갖는 것인 방법을 제공한다.

[0066] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 하나 이상의 사이토카인, 예를 들어, IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, 또는 MIP1- α 의 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 하나 이상의 사이토카인, 예를 들어, IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, 또는 MIP1- α 의 수준을 감소시키기 위해 사용하기 위한 화합물 1 또는 화합물 2로서, 대상체가 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병을 갖는 것인 화합물 1 또는 화합물 2를 제공한다.

[0067] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 백혈구, 예를 들어, CD45⁺ 세포(범백혈구 마커), 호중구, 또는 T 세포, 또는 이들의 조합의 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 백혈구, 예를 들어, CD45⁺ 세포(범백혈구 마커), 호중구, 또는 T 세포, 또는 이들의 조합의 수준을 감소시키기 위해 사용하기 위한 화합물 1 또는 화합물 2를 제공하며, 상기 방법은 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 또는 화합물 2를 투여하는 것을 포함하며, 여기서 대상체는 바이러스 감염에 의해 야기된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병을 갖는다.

[0068] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 IL-12p40, CXCL10/IP-10, CXCL 9, 또는 RANTES, 또는 이들의 조합의 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 IL-12p40, CXCL10/IP-10, CXCL 9, 또는 RANTES, 또는 이들의 조합의 수준을 감소시키기 위해 사용하기 위한 화합물 1 또는 화합물 2를 제공하며, 상기 방법은 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 또는 화합물 2를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 대상체는 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병을 갖는다.

[0069] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, MIP1- α , IL-12p40, CXCL10/IP-10, CXCL 9, RANTES, CD45⁺ 세포, 호중구, 또는 T 세포, 또는 이들의 조합의 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, MIP1- α , IL-12p40, CXCL10/IP-10, CXCL 9, RANTES, CD45⁺ 세포, 호중구, 또는 T 세포, 또는 이들의 조합의 수준을 감소시키기 위해 사용하기 위한 화합물 1 또는 화합물 2를 제공하며, 상기 방법은 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 또는 화합물 2를 투여하는 것을 포함하고, 여기서 대상체는 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병을 갖는다.

[0070] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 대상체에서 하나 이상의 사이토카인, 예를 들어, IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6 또는 MIP1- α , 또는 이들의 조합의 수준을 감소시키기 위한 의약의 제조를 위한 화합물

1 또는 화합물 2의 용도로서, 대상체가 바이러스 감염에 의해 야기된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병을 갖는 것인 용도를 제공한다.

[0071] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 백혈구, 예를 들어, CD45⁺ 세포, 호중구, 또는 T 세포, 또는 이들의 조합의 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 백혈구, 예를 들어, CD45⁺ 세포, 호중구, 또는 T 세포, 또는 이들의 조합의 수준을 감소시키기 위한 의약의 제조를 위한 화합물 1 또는 화합물 2의 용도를 제공하며, 상기 방법은 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 또는 화합물 2를 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병을 갖는다.

[0072] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 IL-12p40, CXCL10/IP-10, CXCL 9, 또는 RANTES, 또는 이들의 조합의 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 IL-12p40, CXCL10/IP-10, CXCL 9, 또는 RANTES, 또는 이들의 조합의 수준을 감소시키기 위한 의약의 제조를 위한 화합물 1 또는 화합물 2의 용도를 제공하며, 상기 방법은 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 또는 화합물 2를 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병을 갖는다.

[0073] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 IP-10, IL-4, IFN α2, IFN γ, TNF α, MCP1, IL-6, MIP1-α, IL-12p40, CXCL10/IP-10, CXCL 9, RANTES, CD45⁺ 세포, T 세포, 또는 호중구, 또는 이들의 조합의 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 IP-10, IL-4, IFN α2, IFN γ, TNF α, MCP1, IL-6, MIP1-α, IL-12p40, CXCL10/IP-10, CXCL 9, RANTES, CD45⁺ 세포, T 세포, 또는 호중구, 또는 이들의 조합의 수준을 감소시키기 위한 의약의 제조를 위한 화합물 1 또는 화합물 2의 용도를 제공하며, 상기 방법은 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 또는 화합물 2를 투여하는 것을 포함하며, 대상체는 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병을 갖는다.

[0074] 또 다른 구현예에서, 화합물 1은 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온(즉, 레리글리타존)의 하이드로클로라이드 염이다.

[0075] 또 다른 구현예에서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병은 과염증이다.

[0076] 또 다른 구현예에서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병은 전신 염증 반응 증후군(SIRS)이다.

[0077] 또 다른 구현예에서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병은 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS) 또는 급성 폐 손상(ALI)이다.

[0078] 또 다른 구현예에서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병은 폐렴이다.

[0079] 또 다른 구현예에서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병은 과염증 증후군이다. 또 다른 구현예에서, 과염증 증후군은 고사이토카인혈증 또는 "사이토카인 폭풍"이다. 또 다른 구현예에서, 고사이토카인혈증은 다기관 부전과 관련이 있다. 또 다른 구현예에서, 과염증 증후군은 혈구포식성 림프조직구성(haemophagocytic lymphohistiocytosis)이다.

[0080] 또 다른 구현예에서, 바이러스 감염은 이중 및 단일 가닥 DNA 바이러스에 의해 유발된다. 예시적인 DNA 바이러스는 수두, 인간 사이토메갈로바이러스, 단순 헤르페스 바이러스 타입 1, 아데노바이러스, 파필로바이러스, 바리셀-대상포진, 사이토메갈로바이러스, 엡스타인-바르(Epstein-Barr), 천연두, 우두, 백시니아 바이러스 및 파보바이러스를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

[0081] 또 다른 구현예에서, 바이러스 감염은 RNA 바이러스에 의해 유발된다. 예시적인 RNA 바이러스는 코로나바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 파라인플루엔자-3 바이러스, 소 바이러스 설사 바이러스, 베네수엘라 말 뇌척수염 바이러스, 땡기열 바이러스, 황열 바이러스, 콕사키 B3 바이러스, 뇌심근염 바이러스, 인플루엔자 A 바이러스, 지카 바이러스, 에볼라 바이러스, 후닌 바이러스, 라사 발열 바이러스, 치쿤구니야 바이러스 레오바이러스, 로타바이러스, 엔테로바이러스, 리노바이러스, 헤파토바이러스, 카디오바이러스, 아프토바이러스, 폴리오바이러스, 파레코바이러스, 에르보바이러스, 코부바이러스, 테스코바이러스, 콕사키 바이러스, 풍진 바이러스, C형 간염 바이러스, 인플루엔자 바이러스 A, 인플루엔자 바이러스 B, 인플루엔자 바이러스 C, 이사바이러스, 토고토바이러스 홍역 바이러스, 볼거리 바이러스, 호흡기 세포융합 바이러스, 린더페스트(Rinderpest) 바이러스, 개 홍역 바이러스, 광견병 바이러스, 수포성 구내염, 마르부르크(Marburg) 바이러스, E형 간염 바이러스,

렌티바이러스(HIV), 및 한타바이러스를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.

- [0082] 또 다른 구현예에서, 바이러스 감염은 역전사 바이러스, 예컨대, HIV, 콜리모바이러스, 카카오 팽윤-슈트 바이러스(CSSV) 및 B형 간염 바이러스에 의해 유발된다.
- [0083] 또 다른 구현예에서, 바이러스 감염은 코로나바이러스에 의해 유발된다.
- [0084] 또 다른 구현예에서, 코로나바이러스는 동물 코로나바이러스이다.
- [0085] 또 다른 구현예에서, 코로나바이러스는 인간 코로나바이러스이다.
- [0086] 또 다른 구현예에서, 인간 코로나바이러스는 HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, 또는 SARS-CoV-2, 또는 HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MARSCoV 또는 SARS-Cov-2의 돌연변이된 균주이다.
- [0087] 또 다른 구현예에서, 인간 코로나바이러스는 HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, 또는 SARS-CoV-2이다.
- [0088] 또 다른 구현예에서, 인간 코로나바이러스는 HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, 또는 SARS-CoV-2의 돌연변이된 균주이다.
- [0089] 또 다른 구현예에서, 인간 코로나바이러스는 HCoV-229E이다.
- [0090] 또 다른 구현예에서, 인간 코로나바이러스는 HCoV-229E의 돌연변이된 균주이다.
- [0091] 또 다른 구현예에서, 인간 코로나바이러스는 HCoV-OC43이다.
- [0092] 또 다른 구현예에서, 인간 코로나바이러스는 HCoV-OC43의 돌연변이된 균주이다.
- [0093] 또 다른 구현예에서, 인간 코로나바이러스는 HCoV-NL63이다.
- [0094] 또 다른 구현예에서, 인간 코로나바이러스는 HCoV-NL63의 돌연변이된 균주이다.
- [0095] 또 다른 구현예에서, 인간 코로나바이러스는 HCoV-HKU1이다.
- [0096] 또 다른 구현예에서, 인간 코로나바이러스는 HCoV-HKU1의 돌연변이된 균주이다.
- [0097] 또 다른 구현예에서, 인간 코로나바이러스는 SARS-CoV이다.
- [0098] 또 다른 구현예에서, 인간 코로나바이러스는 SARS-CoV의 돌연변이된 균주이다.
- [0099] 또 다른 구현예에서, 인간 코로나바이러스는 MERS-CoV이다.
- [0100] 또 다른 구현예에서, 인간 코로나바이러스는 MERS-CoV의 돌연변이된 균주이다.
- [0101] 또 다른 구현예에서, 인간 코로나바이러스는 SARS-CoV-2이다.
- [0102] 또 다른 구현예에서, 인간 코로나바이러스는 SARS-CoV-2의 돌연변이된 균주이다.
- [0103] 또 다른 구현예에서, 폐의 급성 염증은 박테리아 감염, 기생충 감염, 임의의 상기 언급된 바이러스 감염, 문헌 [Moldoveanu *et al.*, *J Inflamm Res* 2:1-11 (2009)], 또는 임의의 다른 원인에 의해 유발된다(Rezoagli *et al.*, *Ann Transl Med* 5(14):282 doi: 10.21037/atm.2017.06.62 (2017)).
- [0104] 또 다른 구현예에서, 폐의 급성 염증은 폐렴이다.
- [0105] 또 다른 구현예에서, 폐의 급성 염증은 ARDS이다. 또 다른 구현예에서, ARDS는 바이러스 감염에 의해 유발되지 않는다.
- [0106] 또 다른 구현예에서, ILD는 약물/화학물질, 예를 들어, 화학요법, 환경 노출; 자가면역 질환; 또는 임의의 다른 원인, 예를 들어, 특발성 원인에 의해 유발된다.
- [0107] 또 다른 구현예에서, ILD는 급성 간질성 폐렴, 알레르기성 기관지폐 아스페르길루스증, 석면증, 베릴륨 질환, 자가면역 폐포 단백증, 블라우 증후군, 폐쇄성 세기관지염, 폐쇄성 세기관지 조직성 폐렴, 만성 육아종 질환, 석탄 노동자의 진폐증, CREST 증후군, 특발성 기질화 폐렴, 낭성 섬유증, 미만성 특발성 폐 신경내분비 세포 증식, 미만성 범세기관지염, 섬유화 충격동염, 프로스터-허치(Froster-Huch) 증후군, 특발성 급성 호산구성 폐렴, 특발성 폐 섬유증(IPF), 특발성 폐 혈구증가증, 카부키코니 증후군, 카울린 진폐증, 카르타게너 증후군, 폐 무

형성, 마누브리에 증후군, 태변 흡인 증후군, 비결핵성 마이코박테리아 폐 질환, 흉막실질 섬유탄성증, 폐포 미세결석증, 재발성 호흡기 유두종증, 호흡 곤란 증후군, 규폐증, 기관기관지연화증, 윌프-허쉬호른 증후군, 또는 영 증후군이다.

- [0108] 또 다른 구현예에서, ILD는 특발성 폐 섬유증(IPF)이다.
- [0109] 일 구현예에서, 화합물 1 또는 화합물 2는 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 ILD를 갖는 대상체에게 단일 제제로서 투여된다. 또 다른 구현예에서, 화합물 1 또는 화합물 2는 하나 이상의 선택적 치료제와 함께 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 ILD를 갖는 대상체에게 투여된다. 선택적 치료제는 하이드록시클로로퀸, 콜로퀸, 램테시버 및 파비피라버와 같은 항레트로 바이러스제, 케브자라 및 악템라(Roche)와 같은 IL-6 억제제, 코르티코이드, 및 아나킨라 및 인터페론 억제제를 포함한 항사이토카인 억제제를 포함한다.
- [0110] 또 다른 구현예에서, 화합물 1 또는 화합물 2는 하나의 선택적 치료제와 함께 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 ILD를 갖는 대상체에게 투여된다.
- [0111] 또 다른 구현예에서, 화합물 1 또는 화합물 2는 2개의 선택적 치료제와 함께 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 ILD를 갖는 대상체에게 투여된다.
- [0112] 또 다른 구현예에서, 화합물 1 또는 화합물 2는 3개의 선택적 치료제와 함께 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 ILD를 갖는 대상체에게 투여된다.
- [0113] 선택적 치료제는 항바이러스제, 항생제, 및 항진균제를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다.
- [0114] 비제한적인 예시적인 항바이러스제는 오셀타미버, 간시클로버, 로피나비/리토나비(Kaletra[®]), 및 램테시버를 포함한다. 항바이러스제는 또한 역전사효소 억제제(RTI)를 포함한다. 일 구현예에서, RTI는 뉴클레오사이드 역전사효소 억제제(NRTI)이다. 비제한적인 예시적인 NRTI는 아바카버(ZIAGEN[™]), 아바카버/라미부딘(Epzi^{com}), 아바카버/라미부딘/지도부딘(TRIZIVIR[™]), 아테포버, 알로부딘, 암독소버, 아프리카시타빈, ATRIPLA[®], BARACLUDE[®], BIKTARVY[®], 센사부딘, COVIRACIL[™], DAPD/DXG, D-D4FC, 텍셀부시타빈, 디다노신(VIDEX[™]), 디다노신 연장-방출(Videx EC), dOTC, EFdA, 엠트리시타빈(EMTRIVA[™]), 엠트리시타빈/테노포버 알라페나미드(DESCOVY[®]), 엠트리시타빈/프로테노필 디소프록실 푸마레이트(TRUVADA[®]), 엘부시타빈, 포살부딘, 라미부딘/지도부딘(COMBIVIR[™]), EVIPLERA[™], GENVOYA[®], HIVID[™], KIVEXA[™], 라미부딘(EPIVIR[™]), LODENOSINE[™], ODEFSEY[®], PREVEON[®], 라시버, 스텝퍼딘, 스타부딘(ZERIT[™]), STRIBILD[®], TENOFOVIR[™], 테노포버 디소프록실 푸마레이트(VIREAD[™]), TRIUMEQ[®], 트리지버, VEMLIDY[®], 및 지도부딘(RETROVIR[™])을 포함한다. 또 다른 구현예에서, RTI는 비-뉴클레오사이드 역전사효소 억제제(NNRTI)이다. 비제한적인 예시적인 NNRTI는 델라버딘, 에파비렌즈, 에트라비린, 네비라핀, 및 릴비피린을 포함한다. 항바이러스제는 또한 프로테아제 억제제를 포함한다. 비제한적인 예시적인 프로테아제 억제제는 암프레나버, 포삼프레나버, 인디나버, 벨피나버, 사퀴나버, 아타자나버, 다루나버, 및 티프라나버를 포함한다.
- [0115] 일 구현예에서, 하나 이상의 선택적 치료제는 메리메포딤, 토실리주맙(Actemra[®]), 파비피라버(Avigan[®]), 토실리주맙/파비피라버, 레논리맙(PRO 140), 램테시버, 록소리티닙(Kevzara[®]), 사틸루맙, 클로로퀸 포스페이트(Aralene[®], Resochin[®]), 클로로퀸 하이드로클로라이드, 아지트로마이신(Zithromax[®]), 하이드록시클로로퀸 설페이트/아지트로마이신, 로피나비/리토나비(Kaletra[®]), 에쿨리주맙(Soliris[®]), SARS-CoV-2를 표적화하는 인간 모노클로날 항체, APN01, 다노프레버(Ganovo[®]), TJM2(TJ003234), 셀리넥소르(XPOVIO[®]), Remestemcel-L(RYONCIL[™]), LAM-002(아필리모드), 린타톨리모드(Ampligen[®]), DAS181, CM4620-IE, CAP-1002, SAB-185, ENU200, 카모스타트 메실레이트, IFX-1, 나밀루맙(IZN-101), GIAPREZA[™](안지오텐신 II), MN-166(이부딜라스트), Rebif[®](인터페론 베타-1a), 이버멕틴(Stromectol[®], Mectizan[®]), NVX-CoV2373, Thiolanox[®], 플리티딤신(Aplidin[®]), 오파가닙(Yeliva[®]), RHB-107, 오파가닙/RHB-107, EIDD-2801, 김실루맙, TAK-888, ARMS-1, GENOSYL[®](산화질소) 가스, INOpulse[®], BPI-002, rhu-pGSN, 갈리테시버(BCX4430), BXT-10,

L-글루타민 경구 분말(Endari[®]), Sylvant(실톡시맵), 리네박커, 에퀴버, HTCC(N-(2-하이드록시프로필)-3-트리메틸암모늄 47 키토산 클로라이드), 다루나버(Prezista[®]), 다루나버/코비시스타트(Prezcobix[™]), INOmax[®](산화질소), WP1122, OYA1, 아르비돌(우미페노버), Remescor[®], MAN-01, STI-4920(CMAB020), TZLS-501, IFN-알파2b, 니클로사미드, KL4, 또는 WP1122를 포함한다.

- [0116] 화합물 1 또는 화합물 2 및 하나 이상의 선택적 치료제는 하기 조건들 중 하나 이상의 조건 하에 조합하여 투여될 수 있다: 상이한 주기, 상이한 기간, 상이한 농도, 상이한 투여 경로 등.
- [0117] 일 구현예에서, 화합물 1 또는 화합물 2는 치료 사이클의 지속 기간 동안 매일 연속 투여 스케줄에 따라, 예를 들어, 1일 1회 또는 2회 대상체에게 투여된다.
- [0118] 일 구현예에서, 화합물 1 또는 화합물 2는 치료 사이클의 지속 기간 동안 간헐적 투여 스케줄, 예를 들어, 월요일, 수요일, 또는 금요일에 1일 1회 또는 2회, 또는 임의의 비-연속적 투약 스케줄에 따라 대상체에게 투여된다.
- [0119] 일 구현예에서, 화합물 1 또는 화합물 2는 대상체에게 경구 투여된다. 또 다른 구현예에서, 경구 투여 형태는 경구 용액 또는 경구 현탁액이다.
- [0120] 본원에 제공된 치료 방법은 화합물 1 또는 화합물 2를 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 ILD을 갖는 대상체에게 이의 의도된 목적을 달성하기에 효과적인 양으로 투여하는 것을 포함한다. 개별적인 요구들이 다양하지만, 각 성분의 유효량의 최적 범위의 결정은 해당 분야의 기술 내에 있다. 통상적으로, 화합물 1 또는 화합물 2는 약 0.05 mg/kg 내지 약 500 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 100 mg/kg, 약 0.05 mg/kg 내지 약 50 mg/kg, 또는 약 0.05 mg/kg 내지 약 10 mg/kg의 양으로 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1 또는 화합물 2는 1일 1회 투여된다. 일 구현예에서, 화합물 1 또는 화합물 2는 1일 2회 투여된다. 이러한 투여량은 예시적이지만, 더 높거나 더 낮은 투여량이 필요한 개별적인 경우가 있을 수 있으며, 이는 본 개시내용의 범위 내에 있다. 실제로, 의사는 개별 대상체에 가장 적합한 실제 투여 요법을 결정하며, 이는 특정 대상체의 연령, 체중, 및 반응에 따라 달라질 수 있다.
- [0121] 단위 용량은 약 0.01 내지 약 1000 mg, 예를 들어, 약 10 내지 약 300 mg, 예를 들어, 약 50 내지 약 200 mg의 화합물 1 또는 화합물 2를 포함할 수 있다. 일 구현예에서, 화합물 1 또는 화합물 2의 단위 경구 용량은 0.05 mg, 1 mg, 3 mg, 5 mg, 7 mg, 9 mg, 10 mg, 12 mg, 14 mg, 15 mg, 17 mg, 20 mg, 22 mg, 25 mg, 27 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 또는 약 200 mg이다. 단위 용량은 1일 1회 이상 투여될 수 있다. 단위 용량은 임의의 적합한 경로에 의해, 예를 들어, 경구로, 대상체에게 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 단위 용량은 경구 현탁액으로서 대상체에게 투여된다.
- [0122] 화합물 1 또는 화합물 2의 통상적인 1일 경구 투여량은 성인의 경우 0.1 내지 1000 mg, 예를 들어, 50 내지 600 mg, 예를 들어, 80 내지 300 mg, 예를 들어, 150 내지 200 mg이다. 일 구현예에서, 성인에 대한 1일 용량은 약 50 mg 내지 약 300 mg이다. 일 구현예에서, 성인에 대한 1일 용량은 약 90 mg, 120 mg, 150 mg, 180 mg, 또는 약 210 mg이다. 일 구현예에서, 성인에 대한 1일 용량은 경구 현탁액으로서 투여되는 180 mg이다. 어린이에 대한 1일 용량은 약 0.1 mg 내지 약 180 mg이다. 또 다른 구현예에서, 어린이에 대한 1일 경구 용량은 약 10 mg 내지 약 100 mg이다.
- [0123] 화합물 1 또는 화합물 2는 미가공 화학물질의 형태로 대상체에게 투여될 수 있다. 화합물 1 또는 화합물 2는 또한 적합한 약학적으로 허용되는 담체와 조합된 화합물을 함유하는 약학적 조성물의 일부로서 대상체에게 투여될 수 있다. 이러한 담체는 약학적으로 허용되는 부형제, 비히클, 및 보조제로부터 선택될 수 있다. 용어 "약학적으로 허용되는 담체", "약학적으로 허용되는 비히클" 또는 "약학적으로 허용되는 비히클"은 임의의 표준 약학적 담체, 용매, 계면활성제, 또는 비히클을 포함한다. 적합한 약학적으로 허용되는 비히클은 수성 비히클 및 비수성 비히클을 포함한다. 표준 약학적 담체 및 이들의 제형은 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19th ed. 1995]에 기술되어 있다.
- [0124] 화합물 1 또는 화합물 2를 포함하는 약학적 조성물은 약 0.01 내지 99 중량%, 예를 들어, 약 0.25 내지 75 중량%의 화합물 1 또는 화합물 2, 예를 들어, 약 1 중량%, 약 5 중량%, 약 10 중량%, 약 15 중량%, 약 20 중량%, 약 25 중량%, 약 30 중량%, 약 35 중량%, 약 40 중량%, 약 45 중량%, 약 50 중량%, 약 55 중량%, 약 60 중량%, 약 65 중량%, 약 70 중량%, 또는 약 75 중량%의 화합물 1 또는 화합물 2를 함유할 수 있다.

- [0125] 일 구현예에서, mL당 약 15 mg의 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온 하이드로클로라이드를 함유하는 경구 현탁액 약 1 내지 30 밀리리터, 예를 들어, 약 5 mL, 약 10 mL, 약 15 mL, 약 20 mL, 또는 약 25 mL가 대상체에게 1일 1회 투여된다.
- [0126] 화합물 1 또는 화합물 2, 또는 화합물 1 또는 화합물 2를 포함하는 약학적 조성물은 임의의 적합한 경로, 예를 들어, 경구, 흡입, 흡입, 설하, 직장, 질, 요추 천자를 통한 수조내 또는 척수강내, 경요도, 비강, 피부 경유, 즉, 경피, 또는 비경구(정맥내, 근육내, 피하, 관상동맥내, 피내, 유방내, 복강내, 관절내, 척추강내, 안구후, 폐내 주사 및/또는 특정 부위에 외과적 이식 포함) 투여에 의해 대상체에게 투여될 수 있다. 투여 형태는 경로 투여에 의존한다. 투여 형태는 정제, 당의정, 서방형 로젠지, 캡슐, 구강 린스 및 구강 세정제, 겔, 헤어 린스, 헤어 겔, 및 샴푸, 및 좌제뿐만 아니라 정맥내 주입에 의한 투여에 적합한 용액 및 피하 주사 투여를 위한 적합한 현탁액, 및 재구성을 위한 적합한 분말을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 비경구 투여는 바늘 및 주사기를 사용하거나 해당 분야에 공지된 다른 기술을 사용하여 달성될 수 있다.
- [0127] 본원에 제공된 약학적 조성물은 화합물 1 또는 화합물 2의 유의한 효과를 경험할 수 있는 임의의 대상체에게 투여될 수 있다. 이러한 대상체 중에서 가장 중요한 것은 포유동물, 예를 들어, 인간이지만, 본원에 제공된 방법 및 조성물은 이로 제한되지 않는다. 다른 대상체는 수의학적 동물, 예를 들어, 소, 양, 돼지, 말, 개, 고양이 등을 포함한다. 일 구현예에서, 대상체는 인간이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 인간 코로나바이러스에 감염된 인간이다.
- [0128] 본원에서 제공되는 약학적 제제는 통상적인 혼합, 과립화, 당의정-제조, 용해 또는 동결건조 공정에 의해 제조된다. 따라서, 경구용 약학적 제제는 활성 화합물을 고체 부형제와 조합하고, 선택적으로 생성된 혼합물을 분쇄하고, 과립의 혼합물을 원하는 경우 또는 필요한 경우, 적합한 보조제를 첨가한 후 가공하여 정제 또는 당의정 코어를 수득함으로써 얻어질 수 있다.
- [0129] 적합한 부형제는 특히, 충전제, 예를 들어, 사카라이드, 예를 들어, 락토스 또는 수크로스, 만니톨 또는 소르비톨, 셀룰로스 제제 및/또는 칼슘 포스페이트, 예를 들어, 트리칼슘 포스페이트 또는 칼슘 하이드로젠 포스페이트뿐만 아니라 결합제, 예를 들어, 전분 페이스트, 예를 들어, 옥수수 전분, 밀 전분, 쌀 전분, 감자 전분을 사용한 전분 페이스트, 젤라틴, 트래거캔스, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 소듐 카복시메틸셀룰로스, 및/또는 폴리비닐 피롤리돈이다. 원하는 경우, 붕해제, 예컨대, 상기 언급된 전분 및 또한 카르복시메틸-전분, 가교된 폴리비닐 피롤리돈, 한천, 또는 알긴산 또는 이의 염, 예컨대, 소듐 알기네이트가 첨가될 수 있다. 보조제는 적합한 유동-조절제 및 활택제일 수 있다. 적합한 보조제는, 예를 들어, 실리카, 탈크, 스테아르산 또는 이의 염, 예컨대, 마그네슘 스테아레이트 또는 칼슘 스테아레이트, 및/또는 폴리에틸렌 글리콜을 포함한다. 당의정 코어에는, 요망되는 경우, 위액에 내성인 적합한 코팅이 제공된다. 이러한 목적을 위해, 농축된 사카라이드 용액이 사용될 수 있으며, 이는 아라비아 검, 탈크, 폴리비닐 피롤리돈, 폴리에틸렌 글리콜 및/또는 이산화티탄, 래커 용액 및 적합한 유기 용매 또는 용매 혼합물을 선택적으로 함유할 수 있다. 위액에 내성인 코팅을 제조하기 위해, 아세틸셀룰로스 프탈레이트 또는 하이드록시프로필메틸-셀룰로스 프탈레이트와 같은 적합한 셀룰로스 제제의 용액이 사용된다. 염료 물질 또는 안료는, 예를 들어, 확인을 위해 또는 활성 화합물 용량의 조합을 특성화하기 위해 정제 또는 당의정 코팅에 첨가될 수 있다.
- [0130] 경구로 사용될 수 있는 다른 약학적 제제는 젤라틴으로 제조된 푸시-핏(push-fit) 캡슐뿐만 아니라 젤라틴 및 글리세롤 또는 소르비톨과 같은 가소제로 제조된 연질의 밀봉된 캡슐을 포함한다. 푸시-핏 캡슐은 락토스와 같은 충전제, 전분과 같은 결합제, 및/또는 활석 또는 마그네슘 스테아레이트와 같은 활택제 및 선택적으로 안정화제와 혼합될 수 있는 과립 형태의 활성 화합물을 함유할 수 있다. 연질 캡슐에서, 활성 화합물은 일 구현예에서 지방 오일, 또는 액체 파라핀과 같은 적합한 액체에 용해되거나 현탁된다. 또한, 안정화제가 첨가될 수 있다.
- [0131] 직장으로 사용될 수 있는 가능한 약학적 제제는, 예를 들어, 좌약 베이스와 하나 이상의 활성 화합물의 조합물로 구성된 좌제를 포함한다. 적합한 좌약 베이스는, 예를 들어, 천연 또는 합성 트리글리세라이드, 또는 파라핀 탄화수소이다. 또한, 활성 화합물과 염기의 조합으로 구성된 젤라틴 직장 캡슐을 사용하는 것이 또한 가능하다. 가능한 베이스 물질은, 예를 들어, 액체 트리글리세라이드, 폴리에틸렌 글리콜, 또는 파라핀 탄화수소를 포함한다.
- [0132] 비경구 투여에 적합한 제형은 수용성 형태의 활성 화합물의 수용액, 예를 들어, 수용성 염 및 알칼리성 용액을 포함한다. 또한, 화합물 1 또는 화합물 2의 현탁액은 대상체에게 투여될 수 있다. 적합한 친지성 용매 또는 비히클은 지방 오일, 예를 들어, 세삼 오일, 또는 합성 지방산 에스테르, 예를 들어, 에틸 올레에이트 또는 트리

글리세라이드 또는 폴리에틸렌 글리콜-400을 포함한다. 수성 주사 현탁액은, 예를 들어, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 소르비톨, 및/또는 텍스트란을 포함하는 현탁액의 점도를 증가시키는 물질을 함유할 수 있다. 선택적으로, 현탁액은 또한 안정화제 및 다른 첨가제를 함유할 수 있다.

[0133] 표준 약학적 실무에 따라 제형화된 화합물 1 또는 화합물 2의 치료적 유효량은 이를 필요로 하는 대상체에게 투여된다. 이러한 치료가 지시되는 지의 여부는 개별 사례에 따라 달라지고, 존재하는 징후, 증상 및/또는 기능장애, 특정 징후, 증상 및/또는 기능장애가 발생할 위험, 및 다른 요인을 고려하는 의학적 평가(진단)로 처리된다.

[0134] 약학적 조성물은 화합물 1 또는 화합물 2가 이의 의도된 목적을 달성하기에 효과적인 양으로 투여되는 것들을 포함한다. 정확한 제형, 투여 경로, 및 투여량은 진단된 질환 또는 질병을 고려하여 개별 의사에 의해 결정된다. 투여량 및 간격은 치료 효과를 유지하기에 충분한 화합물 1 또는 화합물 2의 수준을 제공하기 위해 개별적으로 조정될 수 있다.

[0135] 화합물 1 또는 화합물 2의 독성 및 치료 효능은, 예를 들어, 화합물의 최대 허용 용량(MTD)을 결정하기 위해, 세포 배양물 또는 실험 동물에서 표준 약학적 절차에 의해 결정될 수 있으며, 이는 대상체에서 독성을 일으키지 않는 최고 용량으로 정의된다. 최대 허용 용량과 치료 효과(예를 들어, 염증 반응의 감소, 예를 들어, 사이토카인의 감소) 사이의 용량 비율은 치료 지수이다. 투여량은 사용되는 투여 형태 및 이용되는 투여 경로에 따라 이러한 범위 내에서 다양할 수 있다. 치료적 유효량의 결정은 특히 본원에 제공된 상세한 개시 내용에 비추어 당업자의 능력 내에 있다.

[0136] 요법에 사용하기 위해 필요한 화합물 1 또는 화합물 2의 치료적 유효량은 치료되는 질병의 특성, 활성이 요망되는 시간의 길이, 및 대상체의 연령 및 상태에 따라 달라지고, 궁극적으로 담당 의사에 의해 결정된다. 예를 들어, 투여량 및 간격은 원하는 치료 효과를 유지하기에 충분한 화합물 1의 혈장 수준을 제공하기 위해 개별적으로 조정될 수 있다. 원하는 용량은 편리하게는 단일 용량으로, 또는 적절한 간격으로, 예를 들어, 하루에 1, 2, 3, 4 또는 그 초과와 하위용량으로 투여되는 다중 용량으로 투여될 수 있다.

[0137] III. 키트

[0138] 또 다른 구현예에서, 본 개시내용은 본 개시의 방법을 실시하기 위한 이의 사용을 용이하게 하는 방식으로 패키징된 화합물 1 또는 화합물 2(또는 화합물 1 또는 화합물 2를 포함하는 조성물)를 포함하는 키트를 제공한다. 화합물 1 또는 화합물 2는, 예를 들어, 경구 현탁액으로서 대상체에게 투여하기 위한 임의의 적합한 투여량으로 제공될 수 있다.

[0139] 일 구현예에서, 키트는 용기, 예를 들어, 밀봉된 병 또는 용기에 패키징된 화합물 1 또는 화합물 2, 또는 이의 조성물을 포함하며, 라벨은 본 개시내용의 방법을 실시하기 위한 화합물 또는 조성물의 용도를 기술하고 있는 것으로 용기에 부착되거나 키트 내에 포함된다. 일 구현예에서, 화합물 1 또는 화합물 2, 또는 이의 조성물은 단위 투여 형태로 패키징된다. 키트는 단일 용량 또는 다중 용량의 화합물 1 또는 화합물 2, 또는 이의 약학적 조성물을 포함할 수 있다.

[0140] 또 다른 구현예에서, 키트는 화합물 1 또는 화합물 2, 또는 이의 약학적 조성물을 희석 또는 현탁하기 위한 약학적 부형제를 포함하는 제2 용기를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 제1 용기에 제공된 화합물 1 또는 화합물 2, 또는 이의 약학적 조성물 및 제2 용기에 제공된 희석 또는 현탁을 위한 약학적 부형제가 조합되어 하나의 단위 투여 형태를 형성한다.

[0141] 또 다른 구현예에서, 키트는 대상체에 대한 의도된 투여 경로에 따라 화합물 1 또는 화합물 2의 투여를 보조하기 위한 디바이스 또는 기구를 추가로 포함한다. 이러한 디바이스는 주사기, 카테터, 또는 임의의 이러한 의학적으로 승인된 전달 수단일 수 있다.

[0142] IV. 정의

[0143] 본 개시내용을 기술하는 맥락에서(특히, 청구범위의 맥락에서) 단수 용어("a", "an", "the"), 및 유사한 지시 대상은 달리 지시되지 않는 한 단수 및 복수 둘 모두를 포함하는 것으로 해석되어야 한다. 본원에서 값의 범위의 언급은 단지 본원에서 달리 지시되지 않는 한 범위 내에 속하는 각각의 개별 값을 개별적으로 언급하는 약칭 방법으로서 역할을 하도록 의도되며, 각각의 개별 값은 본원에서 개별적으로 인용된 것처럼 명세서에 포함된다. 본원에 제공된 임의의 및 모든 예, 또는 예시적인 언어, 예를 들어, "~와 같은"의 사용은 본 개시내용을 더 잘 예시하기 위한 것이며, 달리 특허 청구되지 않는 한 본 개시내용의 범위에 대한 제한이 아니다. 명세서의 어떠

한 언어도 본 개시내용의 실시예 필수적인 것으로 특허 청구되지 않은 임의의 요소를 나타내는 것으로 해석되어서는 안 된다.

- [0144] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "약"은 인용된 수 ± 10%를 포함한다. 따라서, "약 10"은 9 내지 11을 의미한다.
- [0145] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "치료하다", "치료하는", "치료" 등은 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 및/또는 이와 관련된 증상을 제거, 감소 또는 개선시키는 것을 지칭한다. 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병의 증상은 열, 기침, 및 숨가쁨을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 배제되지는 않지만, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병을 치료하는 것은 질환, 질병 또는 이와 관련된 증상이 완전 제거된다는 것을 요구하는 것은 아니다. 그러나, 일 구현예에서, 화합물 1 또는 화합물 2의 투여는 염증성 폐 질환 또는 질병, 및 관련 증상의 완전한 제거를 유도한다.
- [0146] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "치료적 유효량"은 염증성 폐 질환 또는 질병의 하나 이상의 증상의 개선을 유도하거나, 염증성 폐 질환 또는 질병의 진행을 예방하거나, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병의 퇴행을 유도하기에 충분한 화합물 1 또는 화합물 2 및/또는 하나 이상의 선택적 치료제의 양을 지칭한다. 예를 들어, 바이러스 감염, 예를 들어, 인간 코로나바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병의 치료와 관련하여, 일 구현예에서, 치료적 유효량은 치료적 반응, 예를 들어, 대상체에서 염증 및/또는 염증성 반응을 적어도 약 2%, 적어도 약 5%, 적어도 약 10%, 적어도 약 15%, 적어도 약 20%, 적어도 약 25%, 적어도 약 30%, 적어도 약 35%, 적어도 약 40%, 적어도 약 45%, 적어도 약 50%, 적어도 약 55%, 적어도 약 60%, 적어도 약 65%, 적어도 약 70%, 적어도 약 75%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%, 또는 적어도 약 100%, 또는 그 초과만큼 감소시키는 화합물 1 또는 화합물 2의 양을 지칭할 것이다. 대상체에서 하나 이상의 사이토카인의 수준을 감소시키는 것과 관련하여, 일 구현예에서, 치료적 유효량은 대상체 또는 대상체로부터 채취된 생물학적 샘플에서 사이토카인(들)의 수준의 약 1% 내지 약 300%의 전반적인 감소를 야기하는 화합물 1 또는 화합물 2의 양을 지칭할 것이다. 대상체에서 사이토카인 발현 수준은 해당 분야에 공지된 검정 기술을 사용하여 결정될 수 있다(예를 들어, 문헌[Amsen *et al.*, *Methods Mol Biol.* 511: 107-142 (2009)] 참조). 예시적인 비제한적인 검정은 PCR 기반 검정, 동일 반응계 혼성화 검정, 유세포 검정, 및 면역학적 또는 면역조직화학적 검정을 포함한다.
- [0147] 용어 "용기"는 화합물 1 또는 화합물 2를 저장, 선적, 분배, 및/또는 취급하기에 적합한 임의의 리셉터클 및 마개를 의미한다. 비제한적인 예시적인 용기는 바이알, 앰플, 병, 및 주사기를 포함한다.
- [0148] 용어 "삽입물(insert)"은 의사, 약사, 및 대상체가 제품의 사용에 관한 정보에 입각한 결정을 내리도록 하는 데 필요한 안전성 및 효능 데이터와 함께, 제품을 투여하는 방법에 대한 설명을 제공하는 약학적 제품에 수반되는 정보를 의미한다. 패키지 삽입물은 일반적으로 약학적 제품에 대한 "라벨"로 간주된다.
- [0149] 일부 구현예에서, 조합하여 투여될 때, 2개 이상의 치료제는 상승적인 효과를 가질 수 있다. 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "상승적인 효과" 또는 "상승적인 조합" 또는 "상승적인 조성물"에서와 같은 "상승작용", "상승적인", "상승적으로" 및 이들의 파생어는 제제 및 적어도 하나의 추가 치료제의 조합은 제제 및 적어도 하나의 추가적인 치료제의 조합의 생물학적 활성이 개별적으로 투여될 때 각각의 제제의 생물학적 활성의 합보다 큰 환경을 지칭한다. 예를 들어, 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "상승적으로 효과적인"은 약물의 총 효과가 각 약물의 개별 효과의 합보다 크도록 하는 화합물 1 또는 화합물 2와 또 다른 치료제(들) 사이의 상호작용을 지칭한다(Berenbaum, *Pharmacological Reviews* 41:93-141 (1989)).
- [0150] 상승작용은 "상승작용 지수(Synergy Index: SI)"로 표현될 수 있으며, 이는 일반적으로 하기 수학적식에 의해 결정된 비율로부터, 문헌[F. C. Kull *et al.* *Applied Microbiology* 9, 538 (1961)]에 기술된 방법에 의해 결정될 수 있다:
- [0151] [수학적식]
- [0152] $Q_a Q_A + Q_b Q_B = \text{상승작용 지수(SI)}$
- [0153] 상기 식에서,
- [0154] Q_A 는 성분 A와 관련하여 종점을 생성한, 단독으로 작용하는 성분 A의 농도이며;
- [0155] Q_a 는 종점을 생성한 혼합물 중 성분 A의 농도이며;

- [0156] Q_B 는 성분 B와 관련하여 중점을 생성한, 단독으로 작용하는 성분 B의 농도이며;
- [0157] Q_b 는 중점을 생성한 혼합물 중 성분 B의 농도이다.
- [0158] 일반적으로, Q_a/Q_A 및 Q_b/Q_B 의 합이 1보다 클 때, 길항작용이 지시된다. 합이 1일 때, 가산성이 표시된다. 합이 1 미만인 경우, 상승작용이 입증된다. SI가 낮을수록, 특정 혼합물에 의해 나타나는 상승효과는 더 크다. 따라서, "상승적인 조합"은 단독으로 사용될 때 개별 성분의 관찰된 활성에 기초하여 예상될 수 있는 것보다 높은 활성을 갖는다. 또한, 성분의 "상승적 유효량"은, 예를 들어, 조성물에 존재하는 또 다른 치료제에서 상승적 효과를 유도하는 데 필요한 성분의 양을 지칭한다.
- [0159] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "간헐적 용량 투여", "간헐적 투여 스케줄" 및 유사한 용어는 대상체에 대한 화합물 1 또는 화합물 2의 비연속 투여를 지칭한다. 예를 들어, 월요일, 수요일, 및 금요일에 대상체에게 화합물 1 또는 화합물 2를 투여하고 화요일, 목요일, 토요일 및 일요일에 투여하지 않는 것은 비제한적인 예시적인 간헐적 투여 스케줄이다.
- [0160] 화합물 1 또는 화합물 2의 간헐적 용량 투여는 연속 투여로 달성된 효능을 유지하거나 개선할 수 있지만, 부작용이 적고, 예를 들어, 체중 감소가 적다. 본 개시에서 유용한 간헐적 용량 투여 요법은 치료적 유효량의 화합물 1 또는 화합물 2를 이를 필요로 하는 대상체에게 제공하는 임의의 불연속 투여 요법을 포함한다. 간헐적 투여 요법은 연속 투여 요법에서 사용되는 것과 동등하거나, 더 낮거나, 더 높은 용량의 화합물 1 또는 화합물 2를 사용할 수 있다. 화합물 1 또는 화합물 2의 간헐적 용량 투여의 이점은 개선된 안전성, 감소된 독성, 예를 들어, 감소된 체중 감소, 증가된 노출, 증가된 효능, 및/또는 증가된 대상체 순응도를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 이러한 이점은 화합물 1 또는 화합물 2가 단일 제제로서 투여될 때 또는 하나 이상의 선택적 치료제와 함께 투여될 때 실현될 수 있다. 화합물 1 또는 화합물 2가 대상체에게 투여될 예정인 날에, 투여는 단일 또는 분할 용량, 예를 들어, 1일 1회, 1일 2회, 1일 3회, 1일 4회 이상 일어날 수 있다. 투여는 또한 임의의 적합한 경로, 예를 들어, 경구, 정맥내, 또는 피하를 통해 발생할 수 있다. 일 구현예에서, 화합물 1 또는 화합물 2는 대상체에게 경구 투여된다. 또 다른 구현예에서, 화합물 1 또는 화합물 2는 화합물이 투여될 예정인 날에 대상체에게 1회(QD) 또는 2회(BID) 투여된다.
- [0161] 대상체에 대한 화합물 1 또는 화합물 2 및 하나 이상의 선택적 치료제의 투여와 관련하여 사용되는 바와 같이 어구 "조합하여"는 화합물 1 또는 화합물 2 및 하나 이상의 선택적 치료제가 대상체에게 함께, 예를 들어, 단일 약학적 조성물 또는 제형의 일부로서, 또는 별도로, 예를 들어, 2개 이상의 별개의 약학적 조성물 또는 제형의 일부로서 투여될 수 있음을 의미한다. 따라서, 대상체에 대한 화합물 1 또는 화합물 2 및 하나 이상의 선택적 치료제의 투여와 관련하여 사용되는 바와 같이 어구 "조합하여"는 화합물 1 또는 화합물 2 및 하나 이상의 선택적 치료제가 상이한 시간에 대상체에게 투여되는 순차적 방식으로 화합물 1 또는 화합물 2 및 하나 이상의 선택적 치료제의 투여뿐만 아니라, 동시에 또는 실질적으로 동시 방식으로 투여를 포함하는 것을 의미한다. 화합물 1 또는 화합물 2 및 하나 이상의 선택적 치료제의 순차적 또는 실질적으로 동시 투여는 경구 경로, 정맥내 경로, 피하 경로, 근육내 경로 등을 포함하지만, 이로 제한되지 않는 임의의 적절한 경로에 의해 달성될 수 있다. 화합물 1 또는 화합물 2 및 하나 이상의 선택적 치료제는 동일한 경로 또는 상이한 경로에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 조합물의 하나 이상의 선택적 치료제는 정맥내 주사에 의해 투여될 수 있는 반면, 조합물의 화합물 1은 경구 투여될 수 있다. 화합물 1 또는 화합물 2 및 하나 이상의 선택적 치료제는 또한 교대로 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 화합물 1 또는 화합물 2 및 하나 이상의 선택적 치료제는 개별적으로, 예를 들어, 2개 이상의 별도의 약학적 조성물 또는 제형의 일부로서 대상체에게 투여된다.
- [0162] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "인간 코로나바이러스"는 인간을 감염시키는 클럽-형상 돌출부가 박힌 지질 외피를 갖는 양성-가닥 RNA 바이러스, 및 이의 돌연변이된 균주를 지칭한다(Sexton *et al.*, *Journal of Virology* 90:7415-7428 (2016)).
- [0163] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "HCoV-229E", "HCoV-OC43", "HCoV-NL63", "HCoV-HKU1", "SARS-CoV", "MERS-CoV", 및 "SARS-CoV-2"는 인간을 감염시키는 것으로 알려진 코로나바이러스 병원체를 지칭한다(Lim *et al.*, *Diseases* 2016, 4, 26; doi:10.3390/disease4030026; Lai *et al.*, *International Journal of Antimicrobial Agent* 55:1-9 (2020)).
- [0164] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "급성 호흡 곤란 증후군" 또는 "ARDS"는 특히 혈액에서 낮은 산소 수준을 초래하는 폐 질환을 지칭한다(Raniei *et al.*, *JAMA* 307:2526-2533 (2012)).

- [0165] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "진신 염증 반응 증후군" 또는 "SIRS"는 진신에 영향을 미치는 염증 상태를 지칭한다(Jaffer *et al.*, *HSR Proc Intensive Care Cardiovasc Anesth.* 2: 161-175 (2010)). SIRS의 합병증은 급성 신장 손상, 쇼크, 및 다발성 장기 기능장애 증후군을 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. SIRS의 징후는 36°C(96.8°F) 미만 또는 38°C(100.4°F) 초과; 분당 90회 초과; 심박수; 분당 20회 초과; 호흡을 갖는 빈호흡(높은 호흡수); 또는 4.3 kPa(32 mm Hg) 미만의 이산화탄소의 동맥 분압; 및 4000개 세포/mm³(4×10⁹개 세포/L) 미만 또는 12,000개 세포/mm³(12×10⁹개 세포/L) 초과; 백혈구 수를 포함하지만, 이로 제한되지 않는다. 감염의 증거가 있거나 없이 이러한 기준 중 둘 이상이 충족될 때, 환자는 SIRS로 진단될 수 있다(Bone *et al.*, *Chest* 101:1644-1655 (1992)).
- [0166] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "코로나바이러스 질병(Coronavirus Disease) 2019" 또는 "COVID-19"는 SARS-CoV-2에 의해 유발된 바이러스 호흡기 질환을 지칭한다.
- [0167] 용어 "수준", "발현의 수준", "발현 수준" 등은 상호교환적으로 사용되고, 대상체 또는 대상체로부터 채취된 생물학적 샘플에 존재하는 사이토카인의 양을 지칭한다.
- [0168] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "감소된 수준" 등은 기준 값 또는 대상체로부터의 또 다른 생물학적 샘플과 비교하여 대상체 또는 대상체로부터 채취된 생물학적 샘플에서 사이토카인의 수준의 약 1% 내지 약 100%, 예를 들어, 약 1% 내지 약 300%, 약 1% 내지 약 100%, 약 5% 내지 약 75%, 또는 약 30% 내지 약 70%의 전체 감소를 지칭한다. 일 구현예에서, 감소된 수준은 기준 값 또는 대상체로부터의 또 다른 생물학적 샘플과 비교하여 대상체 또는 대상체로부터 채취된 생물학적 샘플에서 사이토카인의 수준의 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 100%, 약 125%, 약 150%, 약 175%, 약 200%, 약 225%, 약 250%, 약 275%, 약 300%, 또는 약 500%의 전체 감소를 지칭한다.
- [0169] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "증가된 수준" 등은 기준 값 또는 대상체로부터의 또 다른 생물학적 샘플과 비교하여 대상체 또는 대상체로부터 채취된 생물학적 샘플에서 사이토카인의 수준의 약 1% 내지 약 100%, 예를 들어, 약 1% 내지 약 300%, 약 1% 내지 약 100%, 약 5% 내지 약 50%, 또는 약 30% 내지 약 70%의 전체 증가를 지칭한다. 일 구현예에서, 증가된 수준은 기준 값 또는 대상체로부터의 또 다른 생물학적 샘플과 비교하여 대상체 또는 대상체로부터 채취된 생물학적 샘플에서 사이토카인의 수준의 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 약 95%, 약 100%, 약 125%, 약 150%, 약 175%, 약 200%, 약 225%, 약 250%, 약 275%, 약 300%, 또는 약 500%의 전체 증가를 지칭한다.
- [0170] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "기준 값"은 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질환을 가지지 않는 대상체, 또는 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질환을 가지지 않는 대상체로부터 채취된 생물학적 샘플에 존재하는 사이토카인의 양의 미리 결정된 값을 지칭한다. 당업자가 이해하는 바와 같이, 기준 값은 미리 결정되고, 예를 들어, 사이토카인을 정량화하는 데 사용되는 특정 사이토카인 검출 검정의 특이성 및/또는 민감도의 관점에서 요건을 충족시키도록 설정된다. 예를 들어, 검정 민감성 또는 특이성은 각각 특정 한계, 예를 들어, 80%, 90%, 또는 95%로 설정되어야 할 수 있다. 이러한 요건은 또한 양성 또는 음성 예측 값의 관점에서 정의될 수 있다. 그럼에도 불구하고, 본 개시의 교시에 기초하여, 이러한 요건을 충족시키는 기준 값에 도달하는 것이 항상 가능할 것이다. 일 구현예에서, 기준 값은 건강한 개체에서 결정된다. 일 구현예에서, 기준 값은 대상체에 속해 있는 질병 개체, 예를 들어, 염증성 폐 병태 또는 바이러스 감염에 의해 유발된 질병에서 미리 결정되었다. 특정 구현예에서, 기준 값은, 예를 들어, 조사되는 질병 개체에서 값의 전체 분포의 25% 내지 75% 사이의 임의의 백분율로 설정될 수 있다. 다른 구현예에서, 기준 수준은, 예를 들어, 조사되는 질병 개체 또는 주어진 집단에서 값의 전체 분포로부터 결정되는 중앙값, 삼분위수, 사분위수, 또는 오분위수로 설정될 수 있다. 일 구현예에서, 기준 값은 조사된 질병 개체에서 값의 전체 분포로부터 결정되는 중앙값으로 설정된다. 일 구현예에서, 기준 값은 환자의 성별에 의존할 수 있으며, 예를 들어, 남성 및 여성은 상이한 기준 수준, 및/또는 대상체의 질환 또는 질병의 중증도를 가질 수 있다.
- [0171] 사이토카인 발현 수준은 다수의 공지된 시험관내 검정 기술, 예컨대, PCR 기반 검정, 동일 반응계 혼성화 검정, 유세포 검정, 면역학적 또는 면역조직화학적 검정 중 하나에 의해 결정될 수 있다. 일 구현예에서, 사이토카인 발현 수준은 정량적 PCR, 프로테오믹스, 면역학적 방법, 프로테오믹스, 예를 들어, ELISA, 효소-결합 면역흡착

스팟(ELISpot), 항체 어레이 검정 및 비드-기반 검정, 유세포 분석, 또는 미세유체 플랫폼에 의해 결정된다. 또 다른 구현예에서, 사이토카인 발현 수준은 면역학적 검정, 예를 들어, ELISA에 의해 결정된다.

- [0172] 비제한적인, 예시적인 사이토카인으로서 IL-4를 사용하는 예로서, 적합한 기법은 생물학적 샘플을 IL-4 또는 IL-4에 대한 수용체에 결합할 수 있는 작용제와 접촉시키고 작용제와 IL-4 또는 IL-4에 대한 수용체의 복합체의 형성을 검출함으로써 샘플에서 IL-4 또는 IL-4에 대한 수용체를 검출하는 방법을 포함한다. 작용제는 임의의 적합한 결합 분자, 예를 들어, 항체, 폴리펩타이드, 펩타이드, 올리고뉴클레오타이드, 앵타머 또는 소분자일 수 있고, 선택적으로 형성된 복합체의 검출, 예를 들어, 시각화를 가능하게 하도록 표지될 수 있다. 적합한 표지 및 이들의 검출 수단은 당업자에게 잘 알려져 있으며, 형광 표지(예를 들어, 플루오레세인, 로다민, 에오신 및 NDB, 녹색 형광 단백질(GFP), 희토류, 예컨대, 유로퓸(Eu), 테르븀(Tb) 및 사마륨(Sm)의 킬레이트, 테트라메틸 로다민, 텍사스 레드, 4-메틸 움벨리페론, 7-아미노-4-메틸 쿠마린, Cy3, Cy5), 동위원소 마커, 방사성동위원소(예를 들어, 32P, 33P, 35S), 화학발광 표지(예를 들어, 아크리디늄 에스테르, 루미놀, 이소루미놀), 효소(예를 들어, 퍼옥시다제, 알칼리성 포스파타제, 글루코스 옥시다제, 베타-갈락토시다제, 루시페라제), 항체, 리간드 및 수용체를 포함한다. 검출 기법은 당업자에게 잘 알려져 있고, 표지화제에 상응하도록 선택될 수 있다. 적합한 기법은 올리고뉴클레오타이드 태그의 PCR 증폭, 질량 분광법, 예를 들어, 리포터 단백질에 의한 기질의 효소적 전환시 형광 또는 색의 검출, 또는 방사능의 검출을 포함한다. 검정은 샘플에서 IL-4 또는 IL-4에 대한 수용체의 양을 정량화하도록 구성될 수 있다. 대상체로부터의 시험 샘플로부터의 정량된 양의 IL-4 또는 IL-4에 대한 수용체는 기준 값 또는 대상체로부터의 또 다른 샘플과 비교될 수 있으며, 비교는 시험 샘플이 기준 값 또는 선택된 정도의 통계적 유의성에 대한 다른 샘플보다 높거나 낮은 소정량의 IL-4 또는 IL-4에 대한 수용체를 함유하는지의 여부를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 일 구현예에서, 예를 들어, 화합물 1 또는 화합물 2의 투여 전에 대상체로부터 채취된 생물학적 샘플에서 IL-4의 양은 화합물 1 또는 화합물 2의 투여 후, 예를 들어, 투여 1일 후, 2일 후, 3일 후, 4일 후, 5일 후, 6일 후, 1주 후, 2주 후, 3주 후, 또는 4주 후 대상체로부터 채취된 생물학적 샘플에서 IL-4의 양과 비교될 수 있다.
- [0173] 대상체로부터 수득된 생물학적 샘플은 임의의 종류일 수 있다. 샘플은 임의의 조직 또는 체액, 예를 들어, 혈액 샘플, 혈액-유래 샘플, 혈청 샘플, 림프 샘플, 정액 샘플, 타액 샘플, 활액 샘플로부터 취해질 수 있다. 혈액-유래 샘플은 대상체의 혈액의 선택된 분획, 예를 들어, 선택된 세포-함유 분획 또는 혈장 또는 혈청 분획일 수 있다. 샘플은 조직 샘플 또는 생검; 또는 대상체로부터 분리된 세포를 포함할 수 있다. 샘플은 생검 또는 니들 흡인과 같은 공지된 기법에 의해 수집될 수 있다. 생물학적 샘플은 사이토카인 발현 수준의 후속 결정을 위해 저장 및/또는 처리될 수 있다.
- [0174] 일부 구현예에서, 생물학적 샘플은 폐 조직 샘플이다. 다른 구현예에서, 생물학적 샘플은 기관지폐포 세척액이다.
- [0175] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "IP-10"은 *CXCL10* 유전자에 의해 인코딩되는 사이토카인을 지칭한다. IP-10은 C-X-C 모티프 케모카인 리간드 10(CXCL10) 또는 소형-유도성 사이토카인 B10으로도 알려져 있다.
- [0176] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "IL-4"는 인터루킨 4로 알려진 사이토카인을 지칭한다.
- [0177] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "IFN α 2"는 *IFNA2* 유전자에 의해 인코딩되는 사이토카인을 지칭한다. IFN α 2는 인터페론 알파-2로도 알려져 있다.
- [0178] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "IFN γ "는 *IFNG* 유전자에 의해 인코딩되는 사이토카인을 지칭한다. IFN γ 는 II형 인터페론 또는 인터페론 감마로도 알려져 있다.
- [0179] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "TNF α "는 종양 괴사 인자 알파 또는 TNF-알파로 알려진 사이토카인을 지칭한다.
- [0180] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "MCP1"은 단핵구 화학유인 단백질 1, 케모카인(C-C 모티프) 리간드 2(CCL2), 또는 소형 유도성 사이토카인 A2로도 공지된 사이토카인을 지칭한다.
- [0181] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "IL-6"은 *IL6* 유전자에 의해 인코딩되는 사이토카인을 지칭한다. IL-6은 또한 인터루킨 6으로 알려져 있다.
- [0182] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "MIP1- α "는 *CCL* 유전자에 의해 인코딩되는 사이토카인을 지칭한다. MIP1- α 는 또한 대식세포 염증성 단백질 1-알파 또는 케모카인(C-C 모티프) 리간드 3(CCL3)으로 알려져 있다.
- [0183] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "IL-12p40"은 *IL12B* 유전자에 의해 인코딩되는 사이토카인을 지칭한다. IL-

12p40은 IL-12B, 자연 살해 세포 자극 인자 2, 세포독성 림프구 성숙 인자 p40, 또는 인터루킨-12 서브유닛 p40으로도 알려져 있다.

- [0184] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "CXCL 9"는 감마 인터페론(MIG)에 의해 유도된 모노카인으로서 공지된 바와 같은 사이토카인을 지칭한다.
- [0185] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "RANTES"는 *CCL5* 유전자에 의해 인코딩되는 사이토카인을 지칭한다.
- [0186] 본원에서 사용되는 바와 같이 용어 "CD45"는 범백혈구 마커인 백혈구 공통 항원으로도 알려진 막횡단 단백질 티로신 포스파타제를 지칭한다.
- [0187] V. 특정 구현예
- [0188] 본 개시내용은 IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, MIP1- α , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45⁺ 세포, T 세포, 또는 호중구 또는 이들의 조합의 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, MIP1- α , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45⁺ 세포, T 세포, 또는 호중구 또는 이들의 조합의 수준을 감소시키는 것과 관련하여 하기 특정 구현예들을 제공한다.
- [0189] 구현예 1. IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, 또는 MIP1- α , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45⁺ 세포, T 세포, 또는 호중구, 또는 이들의 조합의 수준의 감소를 필요로 하는 대상체에서 IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, 또는 MIP1- α , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45⁺ 세포, T 세포, 또는 호중구, 또는 이들의 조합의 수준을 감소시키는 방법으로서, 대상체에게 치료적 유효량의 화합물 1 또는 화합물 2를 투여하는 것을 포함하고, 대상체가 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질환을 갖는 것인 방법.
- [0190] 구현예 2. 구현예 1에 있어서, 대상체가 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병을 갖는 것인 방법.
- [0191] 구현예 3. 구현예 2에 있어서, 바이러스 감염이 인간 코로나바이러스 감염, 인플루엔자 바이러스 감염, 또는 HIV 바이러스 감염인 방법.
- [0192] 구현예 4. 구현예 3에 있어서, 인간 코로나바이러스가 HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, 또는 SARS-CoV-2, 또는 이의 돌연변이된 균주인 방법.
- [0193] 구현예 5. 구현예 4에 있어서, 인간 코로나바이러스가 SARS-CoV-2인 방법.
- [0194] 구현예 6. 구현예 5에 있어서, 인간 코로나바이러스가 SARS-CoV-2의 돌연변이된 균주인 방법.
- [0195] 구현예 7. 구현예 2 내지 6 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병이 고사이토카인혈증, 혈구포식성 림프조직구성, 폐렴, 급성 호흡 곤란 증후군, 또는 전신 염증 반응 증후군인 방법.
- [0196] 구현예 8. 구현예 7에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병이 급성 호흡 곤란 증후군인 방법.
- [0197] 구현예 9. 구현예 1에 있어서, 대상체가 폐의 급성 염증을 갖는 것인 방법.
- [0198] 구현예 10. 구현예 9에 있어서, 폐의 급성 염증이 폐렴 또는 급성 호흡 곤란 증후군인 방법.
- [0199] 구현예 11. 구현예 1에 있어서, 대상체가 간질성 폐 질환을 갖는 것인 방법.
- [0200] 구현예 12. 구현예 11에 있어서, 간질성 폐 질환이 특발성 폐 섬유증인 방법.
- [0201] 구현예 13. 구현예 1 내지 12 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 선택적 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0202] 구현예 14. 구현예 1 내지 13 중 어느 하나에 있어서, 라세미 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0203] 구현예 15. 구현예 14에 있어서, 라세미 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염이 경구 현탁액으로서 대상체에게 투여되는 것인 방법.

- [0204] 구현예 16. 구현예 15에 있어서, mL당 약 15 mg의 라세미 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염을 포함하는 경구 현탁액 약 5 mL 내지 약 25 mL 가 대상체에게 1일 1회 투여되는 것인 방법.
- [0205] 구현예 17. 구현예 1 내지 16 중 어느 하나에 있어서, IP-10의 수준이 감소되는 것인 방법.
- [0206] 구현예 18. 구현예 1 내지 17 중 어느 하나에 있어서, IL-4의 수준이 감소되는 것인 방법.
- [0207] 구현예 19. 구현예 1 내지 18 중 어느 하나에 있어서, IFN α 2의 수준이 감소되는 것인 방법.
- [0208] 구현예 20. 구현예 1 내지 19 중 어느 하나에 있어서, IFN γ 의 수준이 감소되는 것인 방법.
- [0209] 구현예 21. 구현예 1 내지 20 중 어느 하나에 있어서, TNF α 의 수준이 감소되는 것인 방법.
- [0210] 구현예 22. 구현예 1 내지 21 중 어느 하나에 있어서, MCP1의 수준이 감소되는 것인 방법.
- [0211] 구현예 23. 구현예 1 내지 22 중 어느 하나에 있어서, IL-6의 수준이 감소되는 것인 방법.
- [0212] 구현예 24. 구현예 1 내지 23 중 어느 하나에 있어서, MIP1- α 의 수준이 감소되는 것인 방법.
- [0213] 구현예 25. 구현예 1 내지 24 중 어느 하나에 있어서, IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, 또는 MIP1- α , 또는 이들의 조합의 수준이 면역학적 방법, 예를 들어 ELISA에 의해 측정되는 것인 방법.
- [0214] 구현예 26. 구현예 1 내지 25 중 어느 하나에 있어서, IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, 또는 MIP1- α , 또는 이들의 조합의 수준이 약 1% 내지 약 100%, 예를 들어 약 5% 내지 약 95%, 예를 들어 약 10% 내지 약 90%, 예를 들어 약 20% 내지 약 85%, 예를 들어 약 30% 내지 약 70%, 예를 들어 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 또는 약 95%만큼 감소되는 것인 방법.
- [0215] 구현예 27. 구현예 26에 있어서, IP-10의 수준이 약 20% 내지 약 85%만큼 감소되는 것인 방법.
- [0216] 구현예 28. 구현예 26 또는 27에 있어서, IL-4의 수준이 약 20% 내지 약 85%만큼 감소되는 것인 방법.
- [0217] 구현예 29. 구현예 26 내지 28 중 어느 하나에 있어서, IFN α 2의 수준이 약 20% 내지 약 85%만큼 감소되는 것인 방법.
- [0218] 구현예 30. 구현예 26 내지 29 중 어느 하나에 있어서, IFN γ 의 수준이 약 20% 내지 약 85%만큼 감소되는 것인 방법.
- [0219] 구현예 31. 대상체에서 IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, MIP1- α , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45⁺ 세포, 호중구 또는 T 세포, 또는 이들의 조합의 수준을 감소시키는 데 사용하기 위한 조성물로서, (i) 화합물 1 및 약학적으로 허용되는 담체; 또는 (ii) 화합물 2 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하고, 대상체가 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질환을 갖는 것인 조성물.
- [0220] 구현예 32. 구현예 31에 있어서, 대상체가 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병을 갖는 것인 조성물.
- [0221] 구현예 33. 구현예 32에 있어서, 바이러스 감염이 인간 코로나바이러스 감염, 인플루엔자 바이러스 감염, 또는 HIV 바이러스 감염인 조성물.
- [0222] 구현예 34. 구현예 33에 있어서, 인간 코로나바이러스가 HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, 또는 SARS-CoV-2, 또는 이의 돌연변이된 균주인 조성물.
- [0223] 구현예 35. 구현예 34에 있어서, 인간 코로나바이러스가 SARS-CoV-2인 조성물.
- [0224] 구현예 36. 구현예 35에 있어서, 인간 코로나바이러스가 SARS-CoV-2의 돌연변이된 균주인 조성물.
- [0225] 구현예 37. 구현예 32 내지 36 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병이 고사이토카인혈증, 혈구포식성 림프조직구성, 폐렴, 급성 호흡 곤란 증후군, 또는 전신 염증 반응 증후군인 조성물.
- [0226] 구현예 38. 구현예 37에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병이 급성 호흡 곤란 증

후군인 조성물.

- [0227] 구현예 39. 구현예 31에 있어서, 대상체가 폐의 급성 염증을 갖는 것인 조성물.
- [0228] 구현예 40. 구현예 39에 있어서, 폐의 급성 염증이 폐렴 또는 급성 호흡 곤란 증후군인 조성물.
- [0229] 구현예 41. 구현예 31에 있어서, 대상체가 간질성 폐 질병을 갖는 것인 조성물.
- [0230] 구현예 42. 구현예 41에 있어서, 간질성 폐 질병이 특발성 폐 섬유증인 조성물.
- [0231] 구현예 43. 구현예 31 내지 42 중 어느 하나에 있어서, 조성물이 하나 이상의 선택적 치료제와 함께 대상체에게 투여되는 것인 조성물.
- [0232] 구현예 44. 구현예 31 내지 43 중 어느 하나에 있어서, 라세미 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 조성물.
- [0233] 구현예 45. 구현예 44에 있어서, 라세미 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염이 경구 현탁액으로서 대상체에게 투여되는 것인 조성물.
- [0234] 구현예 46. 구현예 45에 있어서, mL당 약 15 mg의 라세미 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염을 포함하는 경구 현탁액 약 5 mL 내지 약 25 mL 가 1일 1회 대상체에게 투여되는 것인 조성물.
- [0235] 구현예 47. 구현예 31 내지 46 중 어느 하나에 있어서, IP-10의 수준이 감소되는 것인 조성물.
- [0236] 구현예 48. 구현예 31 내지 47 중 어느 하나에 있어서, IL-4의 수준이 감소되는 것인 조성물.
- [0237] 구현예 49. 구현예 31 내지 48 중 어느 하나에 있어서, IFN α 2의 수준이 감소되는 것인 조성물.
- [0238] 구현예 50. 구현예 31 내지 49 중 어느 하나에 있어서, IFN γ 의 수준이 감소되는 것인 조성물.
- [0239] 구현예 51. 구현예 31 내지 50 중 어느 하나에 있어서, TNF α 의 수준이 감소되는 것인 조성물.
- [0240] 구현예 52. 구현예 31 내지 51 중 어느 하나에 있어서, MCP1의 수준이 감소되는 것인 조성물.
- [0241] 구현예 53. 구현예 31 내지 52 중 어느 하나에 있어서, IL-6의 수준이 감소되는 것인 조성물.
- [0242] 구현예 54. 구현예 31 내지 53 중 어느 하나에 있어서, MIP1- α 의 수준이 감소되는 것인 조성물.
- [0243] 구현예 55. 구현예 31 내지 44 중 어느 하나에 있어서, IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, 또는 MIP1- α , 또는 이들의 조합의 수준이 정량적 PCR, 프로테오믹스, 면역학적 방법, 프로테오믹스, 예를 들어 ELISA, 효소-결합 면역흡착 스폿(ELISpot), 항체 어레이 검정 및 비드-기반 검정, 유세포 분석, 또는 미세유체 플랫폼에 의해 측정되는 것인 조성물.
- [0244] 구현예 56. 구현예 31 내지 55 중 어느 하나에 있어서, IP-10, IL4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, 또는 MIP1- α , 또는 이들의 조합의 수준이 약 1% 내지 약 100% 감소되는 것인 조성물.
- [0245] 구현예 57. 구현예 56에 있어서, IP-10의 수준이 약 20% 내지 약 85%만큼 감소되는 것인 조성물.
- [0246] 구현예 58. 구현예 56 또는 57에 있어서, IL-4의 수준이 약 20% 내지 약 85%만큼 감소되는 것인 조성물.
- [0247] 구현예 59. 구현예 56 내지 58 중 어느 하나에 있어서, IFN α 2의 수준이 약 20% 내지 약 85%만큼 감소되는 것인 조성물.
- [0248] 구현예 60. 구현예 56 내지 59 중 어느 하나에 있어서, IFN γ 의 수준이 약 20% 내지 약 85%만큼 감소하는 것인 조성물.
- [0249] 구현예 61. 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병을 갖는 대상체에서 IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, MIP1- α , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45⁺ 세포, 호중구, 또는 T 세포, 또는 이들의 조합의 수준을 감소시키는 데 사용하기 위한 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0250] 구현예 62. 구현예 61에 있어서, 대상체가 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병을 갖는 것인 화합물 1 또는 화합물 2.

- [0251] 구현예 63. 구현예 62에 있어서, 바이러스 감염이 인간 코로나바이러스 감염, 인플루엔자 바이러스 감염, 또는 HIV 바이러스 감염인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0252] 구현예 64. 구현예 63에 있어서, 인간 코로나바이러스가 HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, 또는 SARS-CoV-2, 또는 이의 돌연변이된 균주인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0253] 구현예 65. 구현예 64에 있어서, 인간 코로나바이러스가 SARS-CoV-2인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0254] 구현예 66. 구현예 65에 있어서, 인간 코로나바이러스가 SARS-CoV-2의 돌연변이된 균주인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0255] 구현예 67. 구현예 62 내지 66 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병이 고사이토카인혈증, 혈구포식성 림프조직구성, 폐렴, 급성 호흡 곤란 증후군, 또는 전신 염증 반응 증후군인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0256] 구현예 68. 구현예 67에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병이 급성 호흡 곤란 증후군인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0257] 구현예 69. 구현예 61에 있어서, 대상체가 폐의 급성 염증을 갖는 것인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0258] 구현예 70. 구현예 69에 있어서, 폐의 급성 염증이 폐렴 또는 급성 호흡 곤란 증후군인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0259] 구현예 71. 구현예 61에 있어서, 대상체가 간질성 폐 질병을 갖는 것인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0260] 구현예 72. 구현예 71에 있어서, 간질성 폐 질병이 특발성 폐 섬유증인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0261] 구현예 73. 구현예 61 내지 72 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 선택적 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0262] 구현예 74. 구현예 61 내지 73 중 어느 하나에 있어서, 라세미 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0263] 구현예 75. 구현예 74에 있어서, 라세미 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염이 경구 현탁액으로서 대상체에게 투여되는 것인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0264] 구현예 76. 구현예 75에 있어서, mL당 약 15 mg의 라세미 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염을 포함하는 경구 현탁액 약 5 mL 내지 약 25 mL 가 대상체에게 1일 1회 투여되는 것인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0265] 구현예 77. 구현예 61 내지 76 중 어느 하나에 있어서, IP-10의 수준이 감소되는 것인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0266] 구현예 78. 구현예 61 내지 77 중 어느 하나에 있어서, IL-4의 수준이 감소되는 것인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0267] 구현예 79. 구현예 61 내지 78 중 어느 하나에 있어서, IFN α 2의 수준이 감소되는 것인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0268] 구현예 80. 구현예 61 내지 79 중 어느 하나에 있어서, IFN γ 의 수준이 감소되는 것인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0269] 구현예 81. 구현예 61 내지 80 중 어느 하나에 있어서, TNF α 의 수준이 감소되는 것인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0270] 구현예 82. 구현예 61 내지 81 중 어느 하나에 있어서, MCP1의 수준이 감소되는 것인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0271] 구현예 83. 구현예 61 내지 82 중 어느 하나에 있어서, IL-6의 수준이 감소되는 것인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0272] 구현예 84. 구현예 61 내지 83 중 어느 하나에 있어서, MIP1- α 의 수준이 감소되는 것인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0273] 구현예 85. 구현예 61 내지 84 중 어느 하나에 있어서, IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, 또는 MIP1- α , 또는 이들의 조합의 수준이 면역학적 방법, 예를 들어 ELISA에 의해 측정되는 것인 화합물 1 또는 화합물 2.

- [0274] 구현예 86. 구현예 61 내지 85 중 어느 하나에 있어서, IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, 또는 MIP1- α , 또는 이들의 조합의 수준이 약 1% 내지 약 100%, 예를 들어 약 5% 내지 약 95%, 예를 들어 약 10% 내지 약 90%, 예를 들어 약 20% 내지 약 85%, 예를 들어 약 30% 내지 약 70%, 예를 들어 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 또는 약 95%만큼 감소되는 것인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0275] 구현예 87. 구현예 86에 있어서, IP-10의 수준이 약 20% 내지 약 85%만큼 감소되는 것인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0276] 구현예 88. 구현예 86 또는 87에 있어서, IL-4의 수준이 약 20% 내지 약 85%만큼 감소되는 것인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0277] 구현예 89. 구현예 86 내지 88 중 어느 하나에 있어서, IFN α 2의 수준이 약 20% 내지 약 85%만큼 감소되는 것인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0278] 구현예 90. 구현예 86 내지 89 중 어느 하나에 있어서, IFN γ 의 수준이 약 20% 내지 약 85%만큼 감소되는 것인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0279] 구현예 91. 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병을 갖는 대상체에서 IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, MIP1- α , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45⁺ 세포, T 세포 또는 호중구, 또는 이들의 조합의 수준을 감소시키기 위한 의약의 제조에서의 화합물 1 또는 화합물 2의 용도.
- [0280] 구현예 92. 구현예 91에 있어서, 대상체가 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병을 갖는 것인 용도.
- [0281] 구현예 93. 구현예 92에 있어서, 바이러스 감염이 인간 코로나바이러스 감염, 인플루엔자 바이러스 감염, 또는 HIV 바이러스 감염인 용도.
- [0282] 구현예 94. 구현예 93에 있어서, 인간 코로나바이러스가 HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, 또는 SARS-CoV-2, 또는 이의 돌연변이된 균주인 용도.
- [0283] 구현예 95. 구현예 94에 있어서, 인간 코로나바이러스가 SARS-CoV-2인 용도.
- [0284] 구현예 96. 구현예 95에 있어서, 인간 코로나바이러스가 SARS-CoV-2의 돌연변이된 균주인 용도.
- [0285] 구현예 97. 구현예 92 내지 96 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병이 고사이토카인혈증, 혈구포식성 림프조직구성, 폐렴, 급성 호흡 곤란 증후군, 또는 전신 염증 반응 증후군인 용도.
- [0286] 구현예 98. 구현예 97에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병이 급성 호흡 곤란 증후군인 용도.
- [0287] 구현예 99. 구현예 91에 있어서, 대상체가 폐의 급성 염증을 갖는 것인 용도.
- [0288] 구현예 100. 구현예 99에 있어서, 폐의 급성 염증이 폐렴 또는 급성 호흡 곤란 증후군인 용도.
- [0289] 구현예 101. 구현예 91에 있어서, 대상체가 간질성 폐 질병을 갖는 것인 용도.
- [0290] 구현예 102. 구현예 101에 있어서, 간질성 폐 질병이 특발성 폐 섬유증인 용도.
- [0291] 구현예 103. 구현예 91 내지 102 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 선택적 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 용도.
- [0292] 구현예 104. 구현예 91 내지 103 중 어느 하나에 있어서, 라세미 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 용도.
- [0293] 구현예 105. 구현예 104에 있어서, 라세미 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염이 경구 현탁액으로서 대상체에게 투여되는 것인 용도.
- [0294] 구현예 106. 구현예 105에 있어서, mL당 약 15 mg의 라세미

5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염을 포함하는 경구 현탁액 약 5 mL 내지 약 25 mL가 대상체에게 1일 1회 투여되는 것인 용도.

- [0295] 구현예 107. 구현예 91 내지 106 중 어느 하나에 있어서, IP-10의 수준이 감소되는 것인 용도.
- [0296] 구현예 108. 구현예 91 내지 107 중 어느 하나에 있어서, IL-4의 수준이 감소되는 것인 용도.
- [0297] 구현예 109. 구현예 91 내지 108 중 어느 하나에 있어서, IFN α 2의 수준이 감소되는 것인 용도.
- [0298] 구현예 110. 구현예 91 내지 109 중 어느 하나에 있어서, IFN γ 의 수준이 감소되는 것인 용도.
- [0299] 구현예 111. 구현예 91 내지 110 중 어느 하나에 있어서, TNF α 의 수준이 감소되는 것인 용도.
- [0300] 구현예 112. 구현예 91 내지 111 중 어느 하나에 있어서, MCP1의 수준이 감소되는 것인 용도.
- [0301] 구현예 113. 구현예 91 내지 112 중 어느 하나에 있어서, IL-6의 수준이 감소되는 것인 용도.
- [0302] 구현예 114. 구현예 91 내지 113 중 어느 하나에 있어서, MIP1- α 의 수준이 감소되는 것인 용도.
- [0303] 구현예 115. 구현예 91 내지 114 중 어느 하나에 있어서, IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, 또는 MIP1- α , 또는 이들의 조합의 수준이 면역학적 방법, 예를 들어 ELISA에 의해 측정되는 것인 용도.
- [0304] 구현예 116. 구현예 91 내지 115 중 어느 하나에 있어서, IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, 또는 MIP1- α , 또는 이들의 조합의 수준이 약 1% 내지 약 100%, 예를 들어 약 5% 내지 약 95%, 예를 들어 약 10% 내지 약 90%, 예를 들어 약 20% 내지 약 85%, 예를 들어 약 30% 내지 약 70%, 예를 들어 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 또는 약 95%만큼 감소되는 것인 용도.
- [0305] 구현예 117. 구현예 116에 있어서, IP-10의 수준이 약 20% 내지 약 85%만큼 감소되는 것인 용도.
- [0306] 구현예 118. 구현예 116 또는 117에 있어서, IL-4의 수준이 약 20% 내지 약 85%만큼 감소되는 것인 용도.
- [0307] 구현예 119. 구현예 116 내지 118 중 어느 하나에 있어서, IFN α 2의 수준이 약 20% 내지 약 85%만큼 감소되는 것인 용도.
- [0308] 구현예 120. 구현예 116 내지 119 중 어느 하나에 있어서, IFN γ 의 수준이 약 20% 내지 약 85%만큼 감소되는 것인 용도.
- [0309] 구현예 121. 용기내 화합물 1 또는 화합물 2, 및 증가된 수준의 IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, MIP1- α , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45⁺ 세포, 호중구, 또는 T 세포, 또는 이들의 조합을 갖는 대상체에게 화합물 1 또는 화합물 2를 투여하기 위한 설명서를 포함하는 키트로서, 대상체가 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 특발성 폐 섬유증을 갖는 것인 키트.
- [0310] 구현예 122. 구현예 121에 있어서, 대상체가 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병을 갖는 것인 키트.
- [0311] 구현예 123. 구현예 122에 있어서, 바이러스 감염이 인간 코로나바이러스 감염, 인플루엔자 바이러스 감염, 또는 HIV 바이러스 감염인 키트.
- [0312] 구현예 124. 구현예 123에 있어서, 인간 코로나바이러스가 HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, 또는 SARS-CoV-2, 또는 이의 돌연변이된 균주인 키트.
- [0313] 구현예 125. 구현예 124에 있어서, 인간 코로나바이러스가 SARS-CoV-2인 키트.
- [0314] 구현예 126. 구현예 125에 있어서, 인간 코로나바이러스가 SARS-CoV-2의 돌연변이된 균주인 키트.
- [0315] 구현예 127. 구현예 122 내지 126 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병이 고사이토카인혈증, 혈구포식성 림프조직구증, 폐렴, 급성 호흡 곤란 증후군, 또는 전신 염증 반응 증후군인 키트.
- [0316] 구현예 128. 구현예 127에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병이 급성 호흡 곤란 증후군인 키트.

- [0317] 구현예 129. 구현예 121에 있어서, 대상체가 폐의 급성 염증을 갖는 것인 키트.
- [0318] 구현예 130. 구현예 129에 있어서, 폐의 급성 염증이 폐렴 또는 급성 호흡 곤란 증후군인 키트.
- [0319] 구현예 131. 구현예 121에 있어서, 대상체가 간질성 폐 질병을 갖는 것인 키트.
- [0320] 구현예 132. 구현예 131에 있어서, 간질성 폐 질병이 특발성 폐 섬유증인 키트.
- [0321] 구현예 133. 구현예 121 내지 132 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 선택적 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 키트.
- [0322] 구현예 134. 구현예 121 내지 133 중 어느 하나에 있어서, 라세미 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 키트.
- [0323] 구현예 135. 구현예 134에 있어서, 라세미 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염이 경구 현탁액으로서 대상체에게 투여되는 것인 키트.
- [0324] 구현예 136. 구현예 135에 있어서, mL당 약 15 mg의 라세미 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염을 포함하는 경구 현탁액 약 5 mL 내지 약 25 mL가 대상체에게 1일 1회 투여되는 것인 키트.
- [0325] 구현예 137. 구현예 121 내지 136 중 어느 하나에 있어서, IP-10의 수준이 감소되는 것인 키트.
- [0326] 구현예 138. 구현예 121 내지 137 중 어느 하나에 있어서, IL-4의 수준이 감소되는 것인 키트.
- [0327] 구현예 139. 구현예 121 내지 138 중 어느 하나에 있어서, IFN α 2의 수준이 감소되는 것인 키트.
- [0328] 구현예 140. 구현예 121 내지 139 중 어느 하나에 있어서, IFN γ 의 수준이 감소되는 것인 키트.
- [0329] 구현예 141. 구현예 121 내지 140 중 어느 하나에 있어서, TNF α 의 수준이 감소되는 것인 키트.
- [0330] 구현예 142. 구현예 121 내지 141 중 어느 하나에 있어서, MCP1의 수준이 감소되는 것인 키트.
- [0331] 구현예 143. 구현예 121 내지 142 중 어느 하나에 있어서, IL-6의 수준이 감소되는 것인 키트.
- [0332] 구현예 144. 구현예 121 내지 143 중 어느 하나에 있어서, MIP1- α 의 수준이 감소되는 것인 키트.
- [0333] 구현예 145. 구현예 121 내지 144 중 어느 하나에 있어서, IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, 또는 MIP1- α , 또는 이들의 조합의 수준이 면역학적 방법, 예를 들어 ELISA에 의해 측정되는 것인 키트.
- [0334] 구현예 146. 구현예 121 내지 145 중 어느 하나에 있어서, IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, 또는 MIP1- α , 또는 이들의 조합의 수준이 약 1% 내지 약 100%, 예를 들어 약 5% 내지 약 95%, 예를 들어 약 10% 내지 약 90%, 예를 들어 약 20% 내지 약 85%, 예를 들어 약 30% 내지 약 70%, 예를 들어 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 또는 약 95%만큼 감소되는 것인 키트.
- [0335] 구현예 147. 구현예 146에 있어서, IP-10의 수준이 약 20% 내지 약 85%만큼 감소되는 것인 키트.
- [0336] 구현예 148. 구현예 146 또는 147에 있어서, IL-4의 수준이 약 20% 내지 약 85%만큼 감소되는 것인 키트.
- [0337] 구현예 149. 구현예 146 내지 148 중 어느 하나에 있어서, IFN α 2의 수준이 약 20% 내지 약 85%만큼 감소되는 것인 키트.
- [0338] 구현예 150. 구현예 146 내지 149 중 어느 하나에 있어서, IFN γ 의 수준이 약 20% 내지 약 85%만큼 감소되는 것인 키트.
- [0339] 구현예 151. 치료적 유효량의 화합물 1 또는 화합물 2를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법으로서,
- [0340] (a) 대상체가 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병을 가지며,
- [0341] (b) 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병, 폐의 급성 염증, 또는 간질성 폐 질병이 증가된

수준의 IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, MIP1- α , IL-12p40, CXCL 9, RANTES, CD45⁺ 세포, 호중구, 또는 T 세포, 또는 이들의 조합을 갖는 것을 특징으로 하는 방법.

- [0342] 구현예 152. 구현예 151에 있어서, 대상체가 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병을 갖는 것인 방법.
- [0343] 구현예 153. 구현예 152에 있어서, 바이러스 감염이 인간 코로나바이러스 감염, 인플루엔자 바이러스 감염, 또는 HIV 바이러스 감염인 방법.
- [0344] 구현예 154. 구현예 153에 있어서, 인간 코로나바이러스가 HCoV-229E, HCoV-OC43, HCoV-NL63, HCoV-HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV, 또는 SARS-CoV-2, 또는 이의 돌연변이된 균주인 방법.
- [0345] 구현예 155. 구현예 154에 있어서, 인간 코로나바이러스가 SARS-CoV-2인 방법.
- [0346] 구현예 156. 구현예 155에 있어서, 인간 코로나바이러스가 SARS-CoV-2의 돌연변이된 균주인 방법.
- [0347] 구현예 157. 구현예 152 내지 156 중 어느 하나에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병이 고사이토카인혈증, 혈구포식성 림프조직구성, 폐렴, 급성 호흡 곤란 증후군, 또는 전신 염증 반응 증후군인 방법.
- [0348] 구현예 158. 구현예 157에 있어서, 바이러스 감염에 의해 유발된 염증성 폐 질환 또는 질병이 급성 호흡 곤란 증후군인 방법.
- [0349] 구현예 159. 구현예 151에 있어서, 대상체가 폐의 급성 염증을 갖는 것인 방법.
- [0350] 구현예 160. 구현예 159에 있어서, 폐의 급성 염증이 폐렴 또는 급성 호흡 곤란 증후군인 방법.
- [0351] 구현예 161. 구현예 151에 있어서, 대상체가 간질성 폐 질병을 갖는 것인 방법.
- [0352] 구현예 162. 구현예 161에 있어서, 간질성 폐 질병이 특발성 폐 섬유증인 방법.
- [0353] 구현예 163. 구현예 151 내지 162 중 어느 하나에 있어서, 하나 이상의 선택적 치료제를 대상체에게 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.
- [0354] 구현예 164. 구현예 151 내지 163 중 어느 하나에 있어서, 라세미 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 방법.
- [0355] 구현예 165. 구현예 164에 있어서, 라세미 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염이 경구 현탁액으로서 대상체에게 투여되는 것인 방법.
- [0356] 구현예 166. 구현예 165에 있어서, mL당 약 15 mg의 라세미 5-[[4-[2-[5-(1-하이드록시에틸)피리딘-2-일]에톡시]페닐]메틸]-1,3-티아졸리딘-2,4-디온의 하이드로클로라이드 염을 포함하는 경구 조성물 약 5 mL 내지 약 25 mL가 대상체에게 1일 1회 투여되는 것인 방법.
- [0357] 구현예 167. 구현예 151 내지 166 중 어느 하나에 있어서, IP-10의 수준이 증가되는 것인 방법.
- [0358] 구현예 168. 구현예 151 내지 167 중 어느 하나에 있어서, IL-4의 수준이 증가되는 것인 방법.
- [0359] 구현예 169. 구현예 151 내지 168 중 어느 하나에 있어서, IFN α 2의 수준이 증가되는 것인 방법.
- [0360] 구현예 170. 구현예 151 내지 169 중 어느 하나에 있어서, IFN γ 의 수준이 증가되는 것인 방법.
- [0361] 구현예 171. 구현예 151 내지 170 중 어느 하나에 있어서, TNF α 의 수준이 증가되는 것인 방법.
- [0362] 구현예 172. 구현예 151 내지 171 중 어느 하나에 있어서, MCP1의 수준이 증가되는 것인 방법.
- [0363] 구현예 173. 구현예 151 내지 172 중 어느 하나에 있어서, IL-6의 수준이 증가되는 것인 방법.
- [0364] 구현예 174. 구현예 151 내지 173 중 어느 하나에 있어서, MIP1- α 의 수준이 증가되는 것인 방법.
- [0365] 구현예 175. 구현예 151 내지 174 중 어느 하나에 있어서, IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6, 또는 MIP1- α , 또는 이들의 조합의 수준이 면역학적 방법, 예를 들어 ELISA에 의해 측정되는 것인 방법.
- [0366] 구현예 176. 구현예 151 내지 175 중 어느 하나에 있어서, IP-10, IL-4, IFN α 2, IFN γ , TNF α , MCP1, IL-6,

또는 MIP1- α , 또는 이들의 조합의 수준이 약 1% 내지 약 100%, 예를 들어 약 5% 내지 약 95%, 예를 들어 약 10% 내지 약 90%, 예를 들어 약 20% 내지 약 85%, 예를 들어 약 30% 내지 약 70%, 예를 들어 약 5%, 약 10%, 약 15%, 약 20%, 약 25%, 약 30%, 약 35%, 약 40%, 약 45%, 약 50%, 약 55%, 약 60%, 약 65%, 약 70%, 약 75%, 약 80%, 약 85%, 약 90%, 또는 약 95%만큼 감소것인 되는 것인 방법.

- [0367] 구현예 177. 구현예 176에 있어서, IP-10의 수준이 약 20% 내지 약 85%만큼 증가되는 것인 방법.
- [0368] 구현예 178. 구현예 176 또는 177에 있어서, IL-4의 수준이 약 20% 내지 약 85%만큼 증가되는 것인 방법.
- [0369] 구현예 179. 구현예 176 내지 178 중 어느 하나에 있어서, IFN α 2의 수준이 약 20% 내지 약 85%만큼 증가되는 것인 방법.
- [0370] 구현예 180. 구현예 176 내지 179 중 어느 하나에 있어서, IFN γ 의 수준이 약 20% 내지 약 85%만큼 증가되는 것인 방법.
- [0371] 구현예 181. 구현예 1 내지 30 중 어느 하나에 있어서, IL-12p40의 수준이, 예를 들어 약 30% 내지 약 90%만큼 감소되는 것인 방법.
- [0372] 구현예 182. 구현예 1 내지 30 또는 181 중 어느 하나에 있어서, CXCL 9의 수준이, 예를 들어 약 30% 내지 약 90%만큼 감소되는 것인 방법.
- [0373] 구현예 183. 구현예 1 내지 30, 181, 또는 182 중 어느 하나에 있어서, RANTES의 수준이, 예를 들어 약 30% 내지 약 90%만큼 감소되는 것인 방법.
- [0374] 구현예 184. 구현예 1 내지 30 또는 181 내지 183 중 어느 하나에 있어서, CD45⁺ 세포의 수준이, 예를 들어 약 30% 내지 약 60%만큼 감소되는 것인 방법.
- [0375] 구현예 185. 구현예 1 내지 30 또는 181 내지 184 중 어느 하나에 있어서, 호중구의 수준이, 예를 들어 약 40% 내지 약 80%만큼 감소되는 것인 방법.
- [0376] 구현예 186. 구현예 31 내지 60 중 어느 하나에 있어서, IL-12p40의 수준이, 예를 들어 약 30% 내지 약 90%만큼 감소되는 것인 조성물.
- [0377] 구현예 187. 구현예 31 내지 60 또는 186 중 어느 하나에 있어서, CXCL 9의 수준이, 예를 들어 약 30% 내지 약 90%만큼 감소되는 것인 조성물.
- [0378] 구현예 188. 구현예 31 내지 60, 186, 또는 187 중 어느 하나에 있어서, RANTES의 수준이, 예를 들어 약 30% 내지 약 90%만큼 감소되는 것인 조성물.
- [0379] 구현예 189. 구현예 31 내지 60 또는 186 내지 188 중 어느 하나에 있어서, CD45⁺ 세포의 수준이, 예를 들어 약 30% 내지 약 60%만큼 감소되는 것인 조성물.
- [0380] 구현예 190. 구현예 31 내지 60 또는 186 내지 189 중 어느 하나에 있어서, 호중구의 수준이, 예를 들어 약 40% 내지 약 80%만큼 감소되는 것인 조성물.
- [0381] 구현예 191. 구현예 61 내지 90 중 어느 하나에 있어서, IL-12p40의 수준이, 예를 들어 약 30% 내지 약 90%만큼 감소되는 것인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0382] 구현예 192. 구현예 61 내지 90 또는 191 중 어느 하나에 있어서, CXCL 9의 수준이, 예를 들어 약 30% 내지 약 90% 감소되는 것인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0383] 구현예 193. 구현예 61 내지 90, 191, 또는 192 중 어느 하나에 있어서, RANTES의 수준이, 예를 들어 약 30% 내지 약 90%만큼 감소되는 것인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0384] 구현예 194. 구현예 61 내지 90 또는 191 내지 193 중 어느 하나에 있어서, CD45⁺ 세포의 수준이, 예를 들어 약 30% 내지 약 60%만큼 감소되는 것인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0385] 구현예 195. 구현예 61 내지 90 또는 191 내지 194 중 어느 하나에 있어서, 호중구의 수준이, 예를 들어 약 40% 내지 약 80%만큼 감소되는 것인 화합물 1 또는 화합물 2.
- [0386] 구현예 196. 구현예 91 내지 120 중 어느 하나에 있어서, IL-12p40의 수준이, 예를 들어 약 30% 내지 약 90%만

کم 감소되는 것인 용도.

[0387] 구현예 197. 구현예 91 내지 120 또는 196 중 어느 하나에 있어서, CXCL 9의 수준이, 예를 들어 약 30% 내지 약 90%만큼 감소되는 것인 용도.

[0388] 구현예 198. 구현예 91 내지 120, 196, 또는 197 중 어느 하나에 있어서, RANTES의 수준이, 예를 들어 약 30% 내지 약 90%만큼 감소되는 것인 용도.

[0389] 구현예 199. 구현예 91 내지 120 또는 196 내지 198 중 어느 하나에 있어서, CD45⁺ 세포의 수준이, 예를 들어 약 30% 내지 약 60%만큼 감소되는 것인 용도.

[0390] 구현예 200. 구현예 91 내지 120 또는 196 내지 199 중 어느 하나에 있어서, 호중구의 수준이, 예를 들어 약 40% 내지 약 80%만큼 감소되는 것인 용도.

[0391] **실시예**

[0392] **실시예 1**

[0393] COVID-19 대상체의 치료

[0394] MIN-102는 SARS-CoV-2 감염에 의해 유발된 폐렴의 증상을 나타낼 때 하기도 감염(LRTI) 환자에게 최대 28일의 기간 동안 1일 1회 용량으로 제공될 것이다. MIN-102의 1일 용량은 경구 현탁액으로서 180 mg일 것이다. 이러한 연구는 중합효소-연쇄 반응(PCR)에 의한 SARS-CoV-2 감염 및 폐 침윤의 방사선학적 증거가 있는 LRTI가 확인된 18세 이상의 남성 및 여성 입원 환자를 모집할 것이다. 환자는 하기 기준에 기초하여 사망률, 중환자실 배치 필요성, 및 LRTI 증상으로부터 회복까지의 시간에 대해 정기적인 간격으로 조사될 것이다: 발열, 호흡수, 말초 혈액에서의 산소 포화도, 보충 산소의 필요성, 및 기침의 증정도. 증상이 개선되면 퇴원 시간도 결정될 것이다.

[0395] **실시예 2**

[0396] SARS-CoV-2의 스파이크 당단백질을 함유하는 바이러스 유사 입자의 존재 하에 대식세포, 단핵구 및 DC에서의 사이토카인 생산

[0397] 프로토콜: SARS-CoV-2 스파이크 당단백질 VLP는 SARS-CoV-2 스파이크 당단백질을 인코딩하는 플라스미드 및 비-감염성이지만 용해성 슈도타입화된 VLP(에볼라 VP40-eGFP, 에볼라-VP40-나노-루시페라제, 및 에볼라-VP40-베타 락타마제)를 제조하기 위해 사용되는 상이한 작제물의 공동-트랜스펙션에 의해 제조될 것이다. HEK-293T 세포는 트랜스펙션될 것이며, 48시간 후에 바이러스를 함유한 상청액은 수집되고, 사용할 때까지 -80°C에서 동결될 것이다. 이러한 바이러스 스톱은 Vero E6을 사용하여 삼중수소화되고, VP40 ELISA 면역검정으로 정량화될 것이다. 대식세포, 단핵구, 및 DC(APC; n=3개의 상이한 세포 공여자)는 레리글리타존의 부재 또는 존재 하에 24시간 동안 VLP_{CoV2-스파이크/VP40-eGFP} 및 VLP_{CoV2-스파이크/VP40-베타 락타마제}에 노출될 것이다. 조건 당, 0.8×10⁶개 세포가 12웰 플레이트의 VF=1 ml에 사용될 것이다. 3개의 APC가 평가될 것이다. 바이러스 노출 24시간 후에, 상청액이 수집되고, Luminex 평가까지 -80°C에서 저장될 것이다. 동시에, 세포가 또한 수집되고, FACS에 의해 평가되어 하기를 측정할 것이다:

[0398] 1) eGFP에 의한 바이러스 흡수

[0399] 2) 베타-락타마제에 의한 바이러스 용합

[0400] 3) 활성화 마커(HLA-DR, CD83, CD86, Siglec-1, DC-SIGN)의 상향조절.

[0401] 상청액은 사이토카인 방출에 대해 평가되고, Luminex 기법을 사용하여 모의-처리된 세포와 비교될 것이다.

[0402] **실시예 3**

[0403] SARS-CoV-2의 존재 하에 대식세포에서 사이토카인 생산에 대한 MIN-102의 면역조절 효과

[0404] 재료 및 방법

[0405] Vero E6 세포에서 성장하고 이미 시퀀싱된 SARS-CoV-2 임상 단리물을 Vero E6 세포에서 적정하여 "세포의 50%를 사멸시키는 조직 배양 감염 용량"(TCID₅₀)을 확립하고 SARS-CoV-2 핵단백질 ELISA 면역검정(Sino Biologicals)로 정량화하였다.

- [0406] 3명의 공여자로부터의 단핵구(음성 선택)로부터 유래된 대식세포를 문헌[Pino *et al.*, *Retrovirology* 12:37 (2015)]에 기술된 바와 같이 배양하고, 24h 동안 1 내지 2의 MOI/TCID₅₀에서 SARS-CoV-2 임상 단리물에 노출시키거나, MIN-102의 부재 또는 존재 하에 치료되지 않은 채로 남아 있다.
- [0407] MIN-102(레티글리타존)을 2개의 상이한 시점에서 첨가하였다: 1) 전처리(감염 48시간 전 및 감염시), 및 2) 치료적(감염시). 3개의 상이한 농도를 검정하였다: 재현탁 후 0.5 μM, 2 μM, 및 5 μM. 대조군 세포는 5 μM에서 재현탁에 사용된 DMSO 비히클을 포함하였다. 웰 당 330 μl의 Vf의 0.3×10⁶개의 세포를 24웰 플레이트에 이 중으로 플레이팅하였다. 공여자 당 하기 조건을 검정하였다:
- [0408] 바이러스 없음
- [0409] DMSO 10%를 갖는 5 μM의 비히클;
- [0410] 치료 및 전처리를 위해 500 nM(0.1 mM DMSO 10%)의 MIN-102; 및
- [0411] 치료 및 전처리를 위해 5 μM(0.1 mM DMSO 10%)의 MIN-102.
- [0412] SARS-CoV-2 바이러스
- [0413] DMSO 10%를 갖는 5 μM의 비히클;
- [0414] 치료 및 전처리를 위해 500 nM(0.1 mM DMSO 10%)의 MIN-102;
- [0415] 치료 및 전처리를 위해 2 μM(0.1 mM DMSO 10%)의 MIN-102; 및
- [0416] 치료 및 전처리를 위해 5 μM(0.1 mM DMSO 10%)의 MIN-102.
- [0417] 세포 및 상청액(600 μl)을 감염 24시간 후에 수집하였다. 세포를 ELISA를 위한 용해 완충제로 용해시키고, ELISA를 위한 상청액을 수집하기 위해 300 g에서 5분 동안 원심분리에 의해 수확하였다. 세포를 또한 Cell titter Glo 발광 검정을 사용하여 생존력에 대해 검정하였다. 상청액 및 용해된 세포를 처리할 때까지 -80°C에서 저장하였다.
- [0418] 바이러스를 불활성화시키기 위해 포름알데히드로 고정된 수집된 상청액(Dowall *et al.*, *J. Immunol. Methods* 348(1-2):30-35 (2009))을 사이토카인 방출에 대해 평가하고, Luminex 기법을 사용하여 모의-처리된 세포와 비교하였다. 사이토카인 패널은 하기 사이토카인을 포함하였다: IL-2, IL-7, IL-6, IL-4, 인터페론-γ, 유도성 단백질 10(IP-10), 단핵구 화학유인 단백질 1(MCP1), 대식세포 염증성 단백질 1-α(MIP1-α), 종양 괴사 인자-α(TNF α), 및 인터페론 알파-2(IFN α2).
- [0419] 결과
- [0420] 모의-처리된 대식세포의 상청액에서 여러 사이토카인을 측정하고, Luminex 기법을 사용하여 감염 24시간 후에 SARS-CoV-2 노출된 배양물과 비교하였다. SARS-CoV-2 노출 시, 대식세포는 더 높은 수준의 IP-10, IL-4, IFN α2, IFN γ 및 IL-6을 방출하였다(도 1 내지 도 10). 증가 경향은 또한 TNF α 및 MIP1-α와 같은 다른 사이토카인에 대해 관찰되었다.
- [0421] MIN-102의 존재 하에 SARS-CoV-2에 의해 상향-조절되는 사이토카인의 감소가 있었고, 그 효과는 치료 조건에 대해 대부분 관찰되었다. IP-10, IL4, IFN α2, IFN γ, TNF α, MCP1 및 IL-6에 대해 사이토카인의 유의한 감소(사이토카인 분비의 평균 67% 내지 36% 감소 범위)가 관찰되었다. MIP1-α의 경우, 감소는 90%에 도달하였다. IL2 및 IL7 분비에 대한 영향은 검출되지 않았다.
- [0422] 이러한 실험의 결과는 MIN-102가 SARS-CoV-2의 존재 하에 대식세포에 대한 효과를 발휘하여 ARDS 합병증과 관련된 여러 사이토카인을 감소시키는 것을 보조한다는 것을 나타낸다(Del Valle *et al.*, *Nat. Med.* 26:17 (2020)). 이러한 효과는 치료 조건 및 2 μM의 농도에서 특히 유의하였다.
- [0423] MIN-102의 투여에 의해 COVID-19 환자에서 IP-10, IFN α2, IFN γ, TNF α, IL-6, MCP1 및 MIP1-α를 하향조절하는 치료적 이점은 하기와 같이 요약될 수 있다:
- [0424] IP-10: 악화된 질병으로 발전한 환자에서 증가(Takahashi *et al.*, *Nature* 588:315-320 (2020)).
- [0425] IFN α2 및 IFN γ: 인터페론은 SARS-COV-2 감염된 개체에서 바이러스 복제를 제어하는 데 도움이 될 수 있는 강력한 항바이러스제이다. 그러나, 바이러스 복제는 시간이 지남에 따라 감소하고, 질병 진행의 후기 단계에서,

이러한 IFN은 면역 활성화에 기여할 수 있다. 또한, 바이러스 수용체 ACE2는 인터페론 자극된 유전자이기 때문에(Ziegler *et al.*, *Cell* 181(5):1016-1035.e19 (2020)), 인터페론을 제어하는 것은 이러한 수용체의 발현을 감소시키는 데 도움이 될 수 있다. 중요한 COVID-19 환자는 IFN 반응을 손상시키지만(Hadjadj *et al.*, *Science* 369(6504):718-724 (2020)), IFN γ 로의 치료는 WHO의 대규모 임상 시험에서 어떠한 이점도 입증하지 못하였다(Pan *et al.*, *N Engl J Med*, 2020 Dec 2: NEJMoa2023184). 또한, 호흡 지원을 필요로 하는 환자에서 사망률을 감소시키는 유일한 치료법인 텍사메타손(Horby *et al.*, *N Engl J Med*, 2020 July 17: NEJMoa2021436)은 또한 타입 I 인터페론(Flammer *et al.*, *Mol. Cell. Biol.* 30(19):4564-4574 (2010)) 및 타입 III 인터페론(Hu *et al.*, *J. Immunol.* 170(9):4833-4839 (2003))을 억제한다.

[0426] TNF α 및 IL-6: 이러한 사이토카인의 혈청 수준은 질병 중증도 및 사망의 독립적이고 유의한 예측인자이다(DeI Valle *et al.*, *Nat. Med.* 26:17 (2020)).

[0427] MCP1 및 MIP1- α : 비-ICU 환자와 비교하여, ICU 환자는 이들 2개의 사이토카인의 혈장 수준이 더 높았다(Huang *et al.*, *The Lancet.* 395(10223):497-506 (2020)).

[0428] 실시예 4

[0429] 마우스에서 LPS 유도된 급성 폐 손상 모델에서 MIN-102 및 M3의 평가

[0430] 표 2는 마우스에서 LPS 유도된 급성 폐 손상(ALI) 모델 연구에서 시험된 그룹을 요약한다. 연구 개략도는 도 11에 도시되어 있다.

[0431] [표 2]

그룹 번호	그룹 크기	그룹 설명	질량 유도	경로	용량 (mg/kg)	투약 부피 (mL/kg)	요법
1	N=5	모의 (염수)	0 일에 50 μ L의 염수 OA	N/A	N/A	N/A	N/A
4	N=10	비히클	0 일에 50 μ L의 LPS OA	PO	N/A	10	-1 일 내지 2 일에 6 내지 8 시간 간격으로 BID 및 3 일에 안락사 전 1 시간에 QD
5	N=10	M3		PO	50	10	
6	N=10	MIN-102		PO	50	10	
7	N=10	MIN-102		PO	25	10	

[0432]

[0433] 간략하게, C57B1/6 7 내지 8주령 마우스는 리포다당류(LPS) 경구 흡인(5 mg/Kg)에 노출시켰다. 그 동물은 -1일 내지 2일에 6 내지 8h 간격으로 비히클, M3(50 mg/Kg, 또는 MIN-102, 상이한 용량 25 및 50 mg/Kg) bid, 및 3일에 안락사 1시간 전에 QD로 경구 치료하였다. 3일에 FACS 분석에 의한 단백질 함량, 사이토카인 평가 및 백혈구 계수를 기관지폐포 세척액(BALF)에서 수행하였다. 결과는 도 11 내지 도 20, 및 표 3 및 표 4에 제시되어 있다. 폐를 수집하고, 임베딩하고, H&E 조직학을 위해 처리하였다. 결과는 도 21 및 도 22에 도시되어 있다.

[0434]

[표 3]

치료	CD45+		호중구		T 세포		BALF 중 총 단백질	
	평균 (세포/ml BALF)	% 감소 vs 비허클	평균 (세포/ml BALF)	% 감소 vs 비허클	평균 (세포/ml BALF)	% 감소 vs 비허클	평균 (ug/ml)	% 감소 vs 비허클
비허클	971703		643501		36941		454.3	
M3 50 mg/kg	317269	67,35	179793	72,06	9554	74,14	167	63,24
MIN-102 50 mg/kg	487506	49,83	271223	57,85	21245	42,49	229,4	49,50
MIN-102 25 mg/kg	462941	52,36	280504	56,41	20898	43,43	245.3	46,00

[0435]

[0436]

[표 4]

치료	IL-6		IL-12p40		IP-10		MIG		RANTES		TNF	
	평균 (pg/ml)	% 감소 vs 비히클	평균 (pg/ml)	% 감소 vs 비히클	평균 (pg/ml)	% 감소 vs 비히클	평균 (pg/ml)	% 감소 vs 비히클	평균 (pg/ml)	% 감소 vs 비히클	평균 (pg/ml)	% 감소 vs 비히클
비히클	487.7		34.51		1320		2767		56.41		31.51	
M3	15.29	96.86	4.586	86.71	1045	79.17	256.2	90.75	3.838	93.19	10	68.26
MIN-102 50 mg/kg	62.78	87.13	9.868	71.41	731.5	55.42	741.7	73.18	11.71	79.24	10	68.26
MIN-102 25 mg/kg	116.2	76.17	15.48	55.14	627.6	47.55	1369	50.52	21.68	61.57	12.85	59.19

[0437]

[0438]

MIN-102는 모든 용량 및 호중구에서 비히클 그룹에 비해 백혈구(CD45 양성 세포)의 총 수를 50%만큼 감소시켰다 (대략 58%의 최대 감소). T 세포(약 47%의 최대 감소). BALF에서 총 단백질 함량은 또한 용량 의존적 방식으로 30%에서 50%로 감소하였다. 마찬가지로, M3는 백혈구의 총 수를 67%, 호중구를 72%, B 세포를 52%, T 세포를 74%, 및 단백질 함량을 63%만큼 감소시켰다.

[0439]

사이토카인 분석은 BALF(IL-6, IL-12p40; IP-10, MIG, RANTES 및 TNF-알파)에서 사이토카인 및 케모카인 분비의 감소에서 MIN-102 및 M3 둘 모두의 효과를 용량 의존적 방식으로 거의 50 내지 90%로 나타내었다.

[0440]

MIN-102 및 M3은 호중구 및 T 세포의 동원 및 활성화를 감소시켜 LPS-유도된 ALI를 예방한다.

[0441]

조직학 연구는 M3 또는 MIN-102의 치료로부터의 개선을 보여준다. 예를 들어, 혈관 주위/세기관지 주위 공간(40 및 31%)에서 단핵 세포 침윤이 감소하고 간질(62 및 48%) 및 폐포(64 및 53%)에서 호중구 동원이 감소한다(도 21 참조). 또한, 폐포에서 중격 비대는 M3 및 MIN102에 대해 각각 감소하였다(79 및 43%)(도 22 참조).

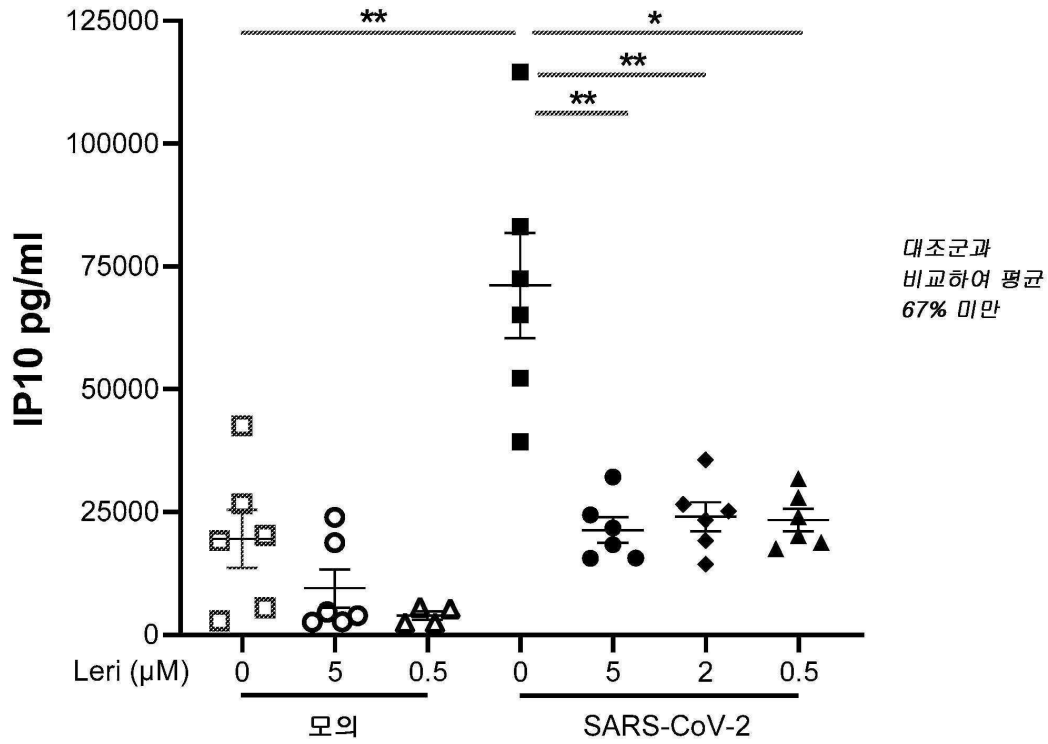
[0442]

지금까지 본원에서 화합물, 방법, 키트, 및 조성물을 충분히 설명하였지만, 당업자라면, 본원에 제공된 방법,

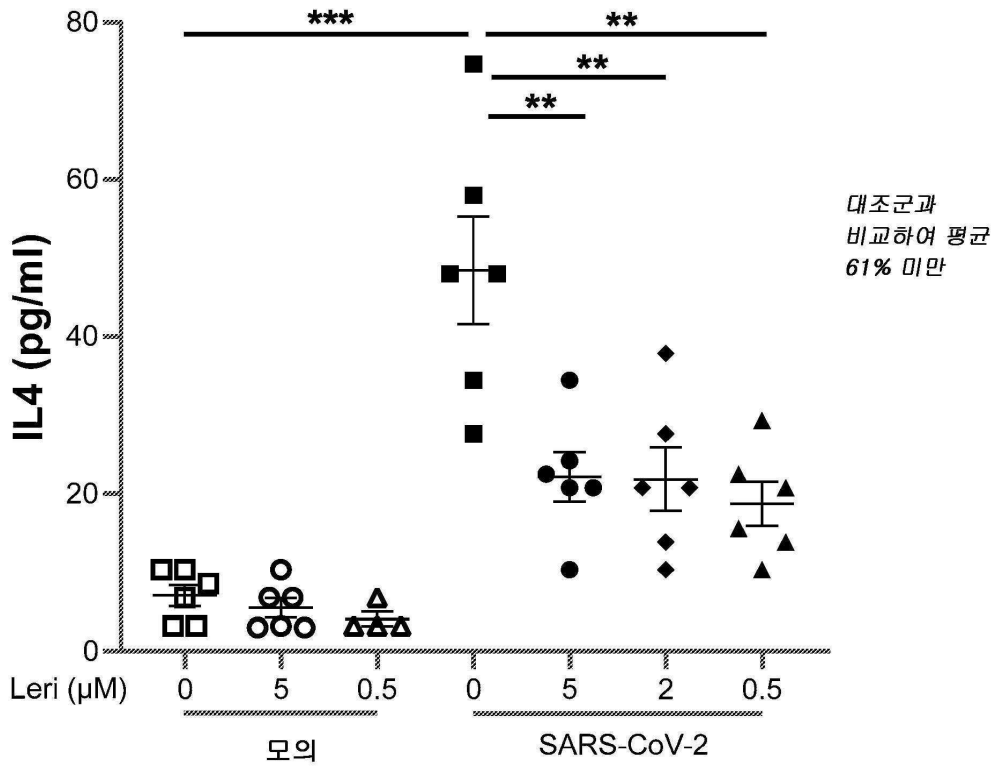
화합물, 및 조성물 또는 이의 임의의 구현예의 영역에 영향을 미치는 일 없이 광범위하고 동등한 범위의 조건, 제형, 및 다른 파라미터 내에서 동일하게 수행될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 본원에 인용된 모든 특허, 특허 출원 및 간행물은 그 전체가 본원에 참고 인용된다.

도면

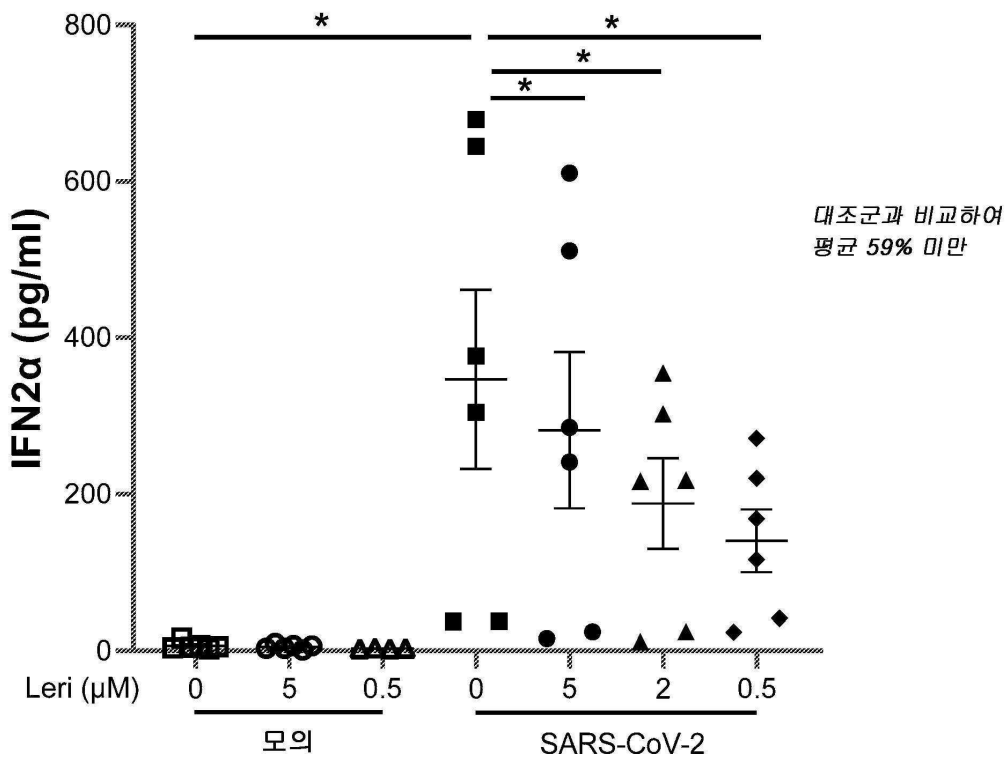
도면1



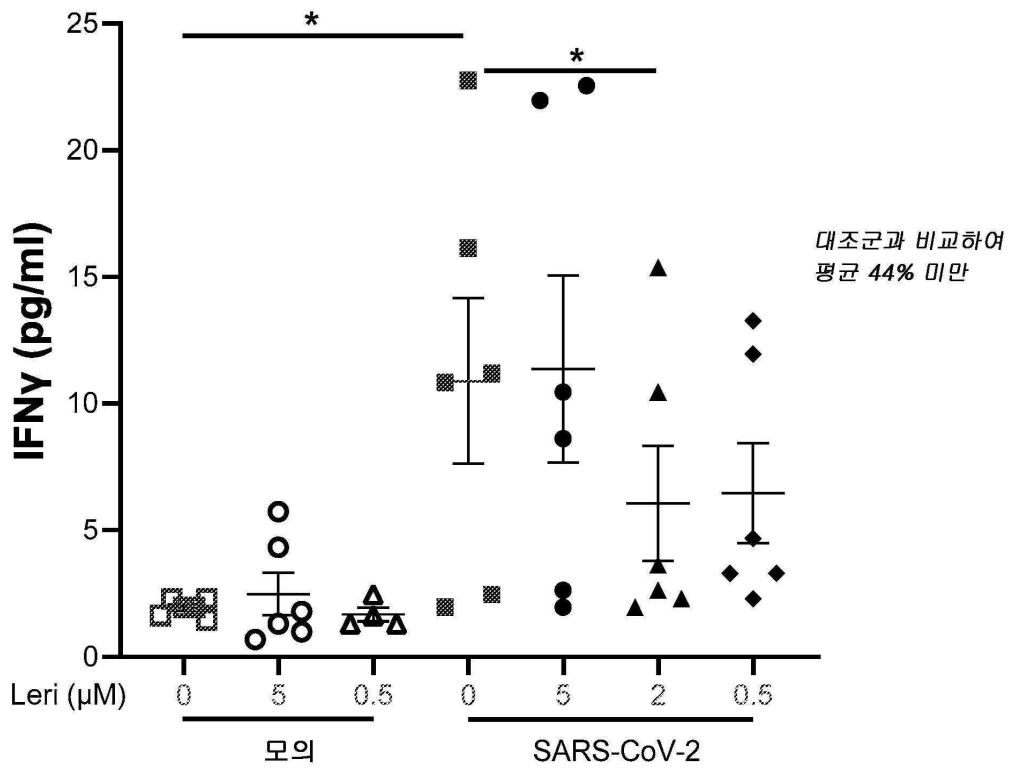
도면2



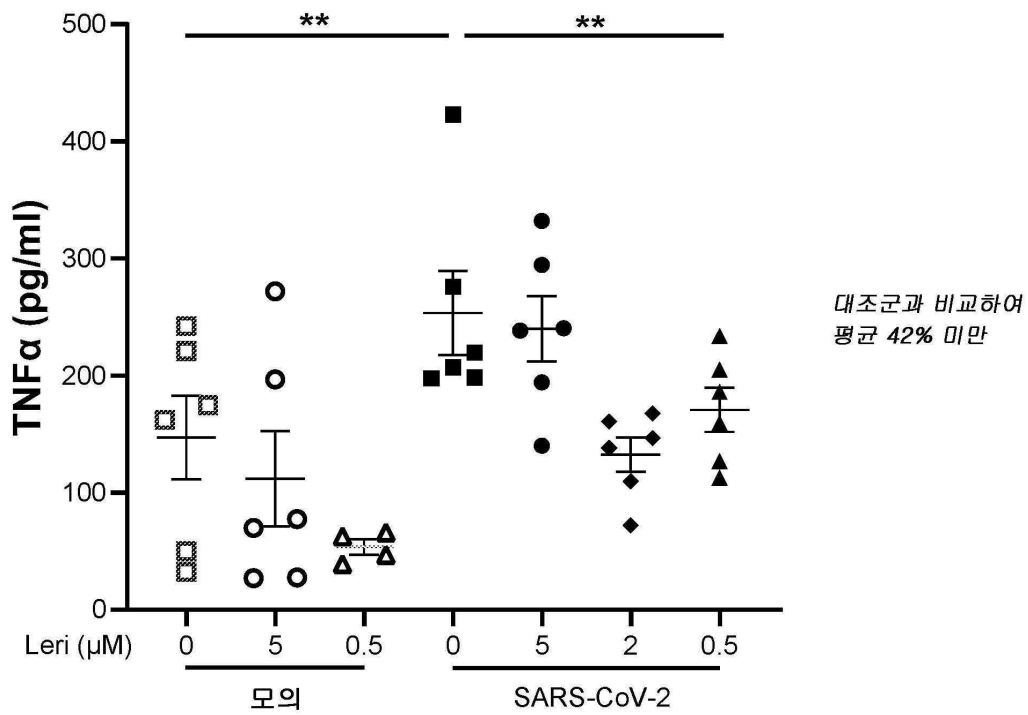
도면3



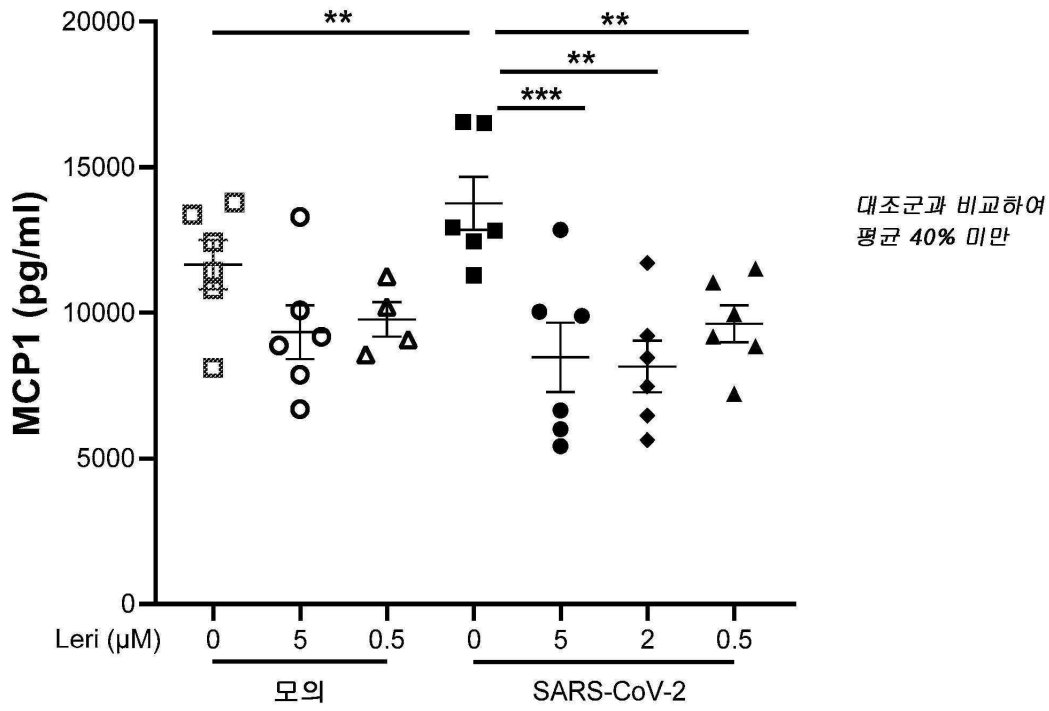
도면4



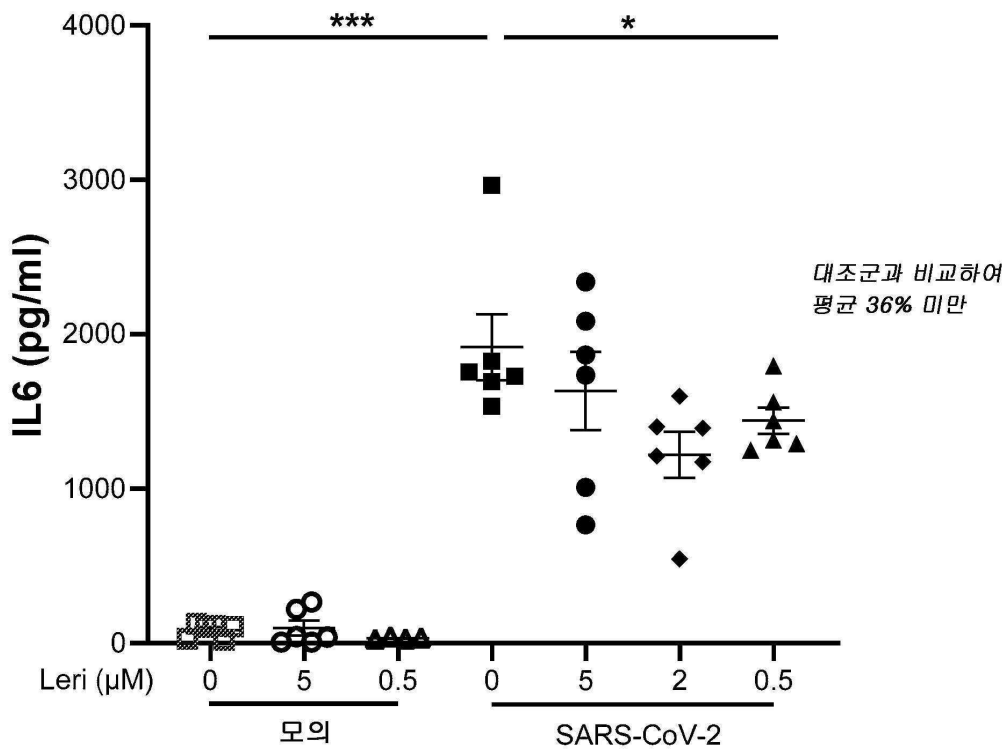
도면5



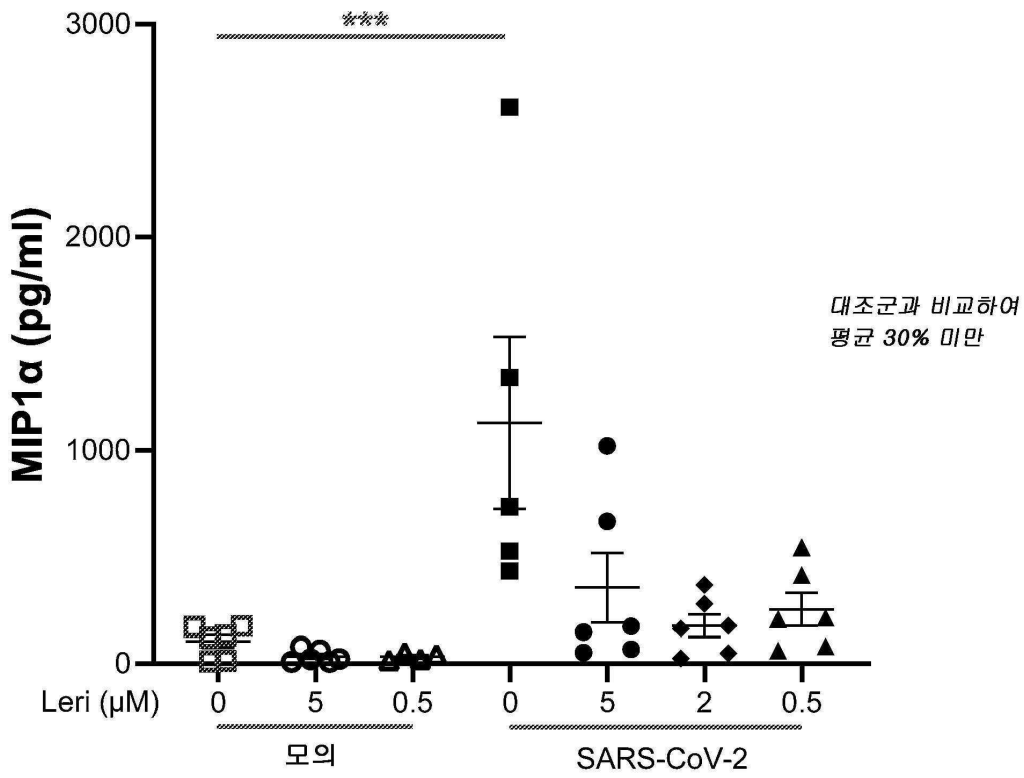
도면6



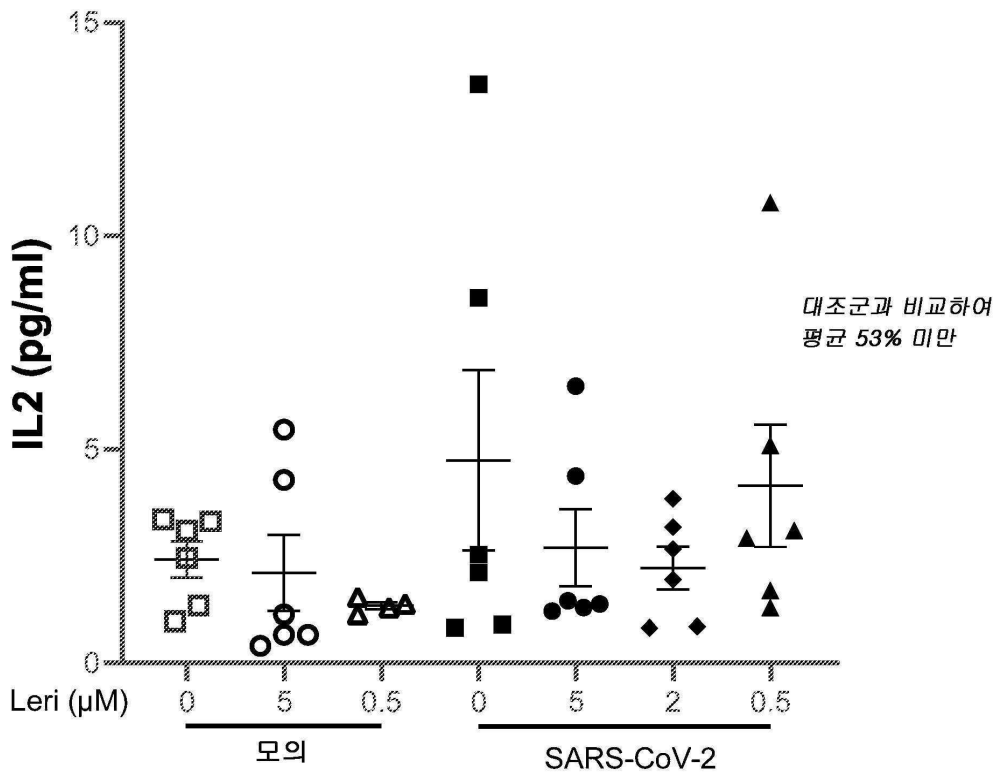
도면7



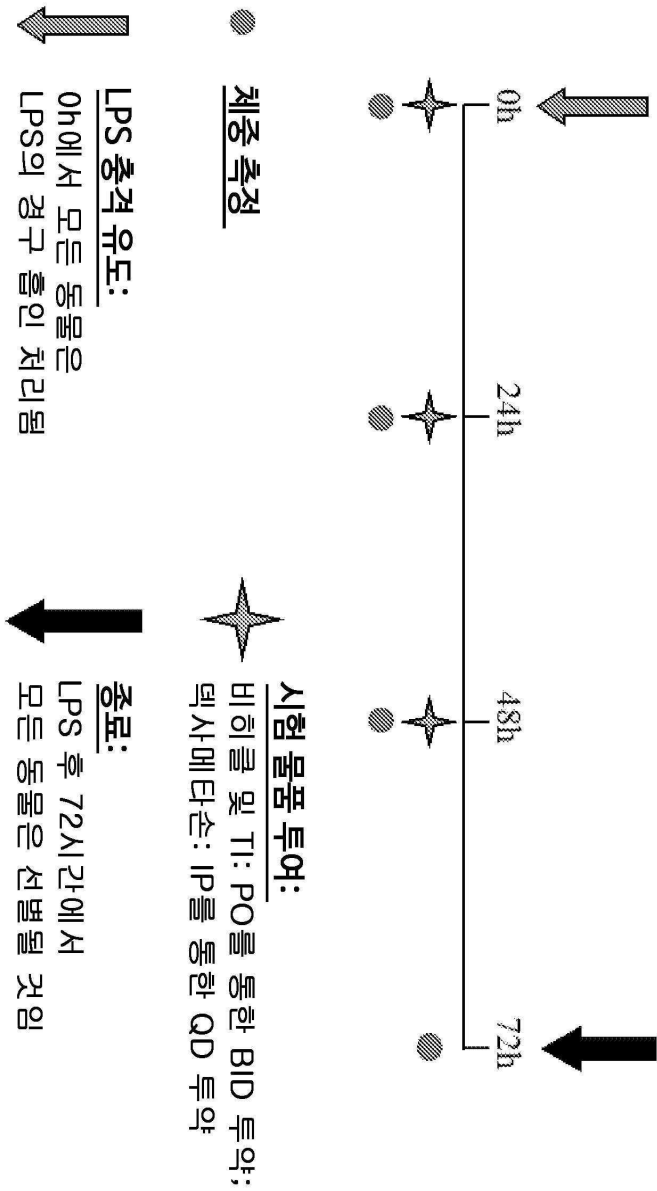
도면8



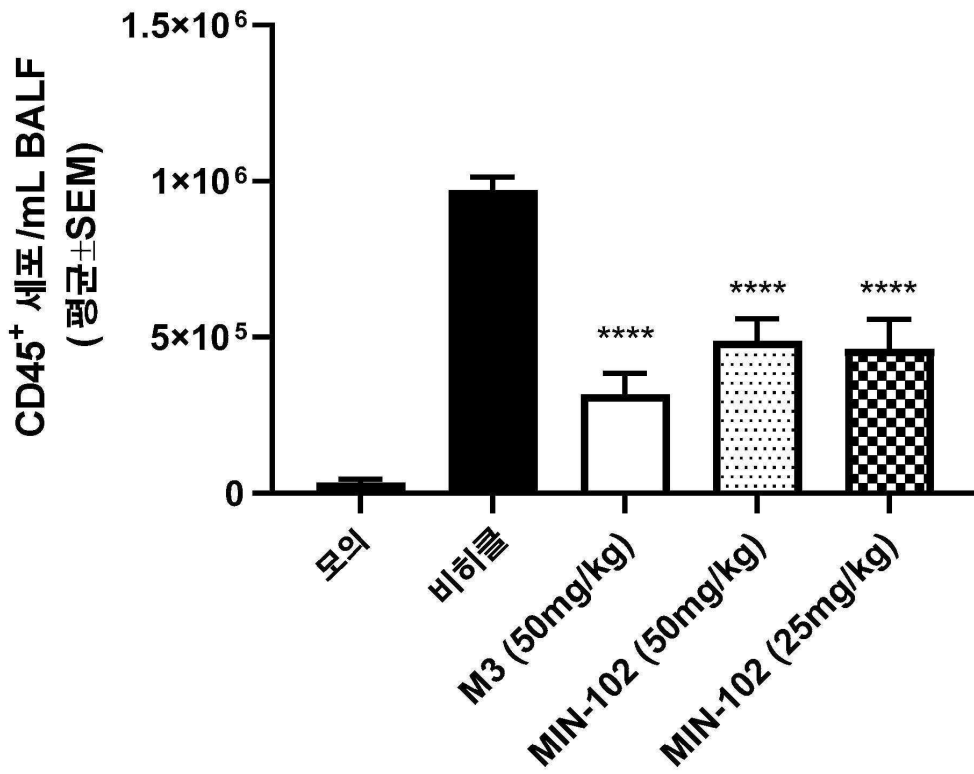
도면9



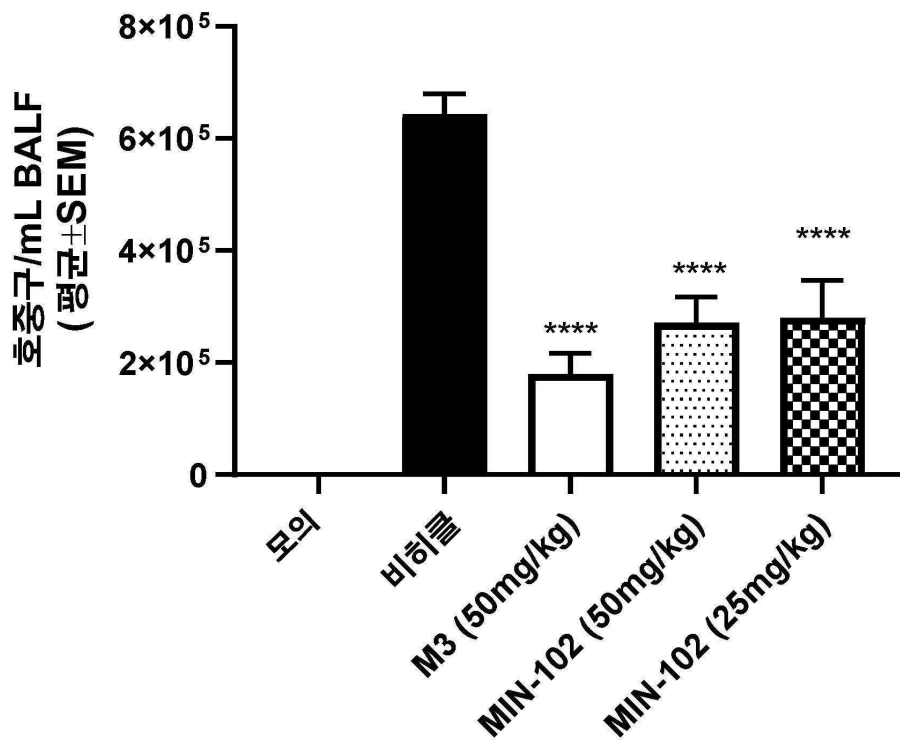
도면10



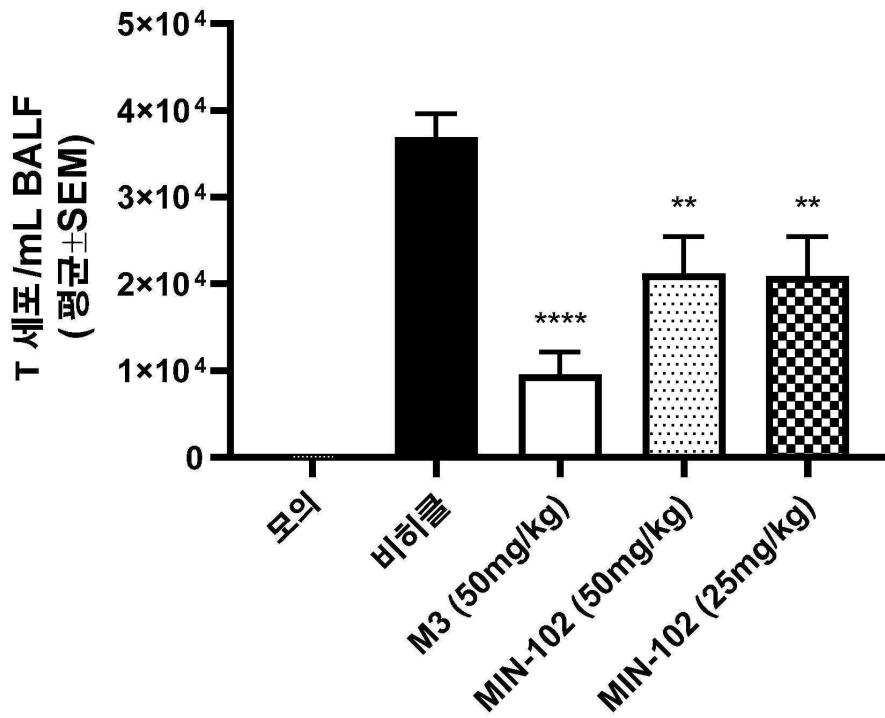
도면11



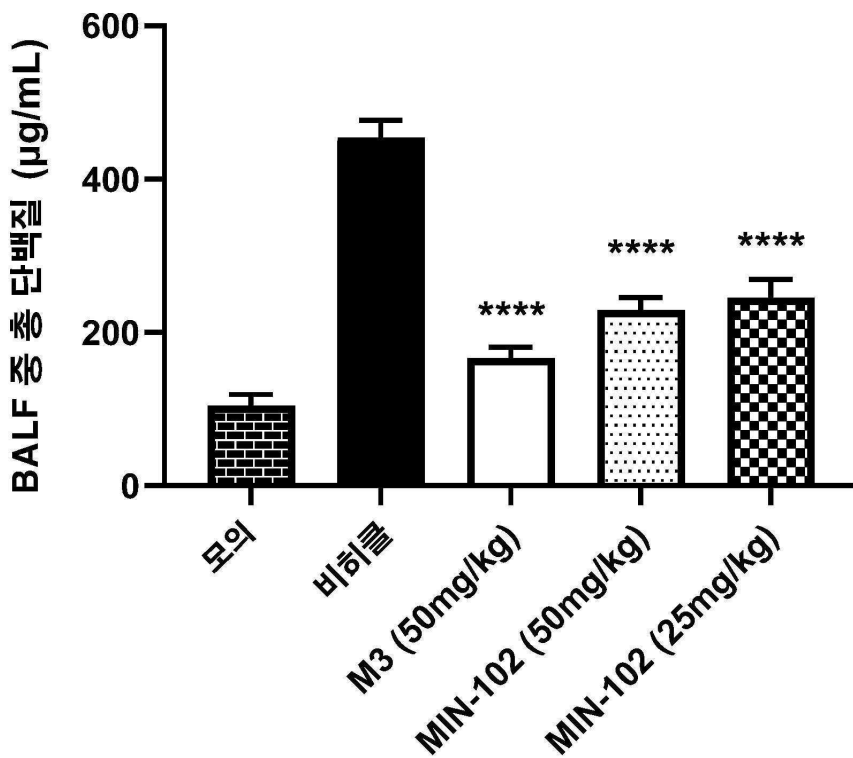
도면12



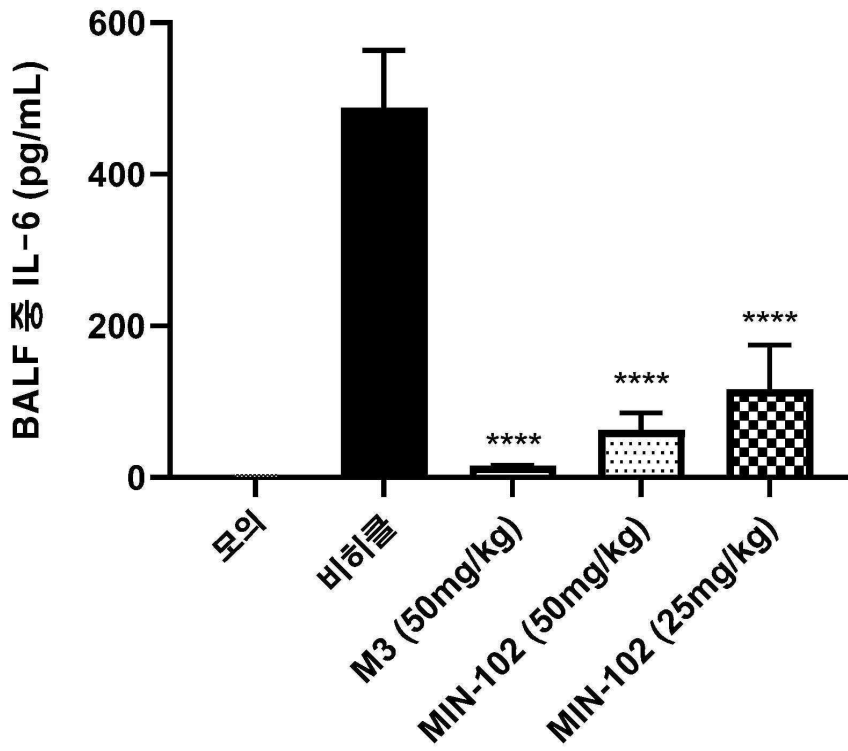
도면13



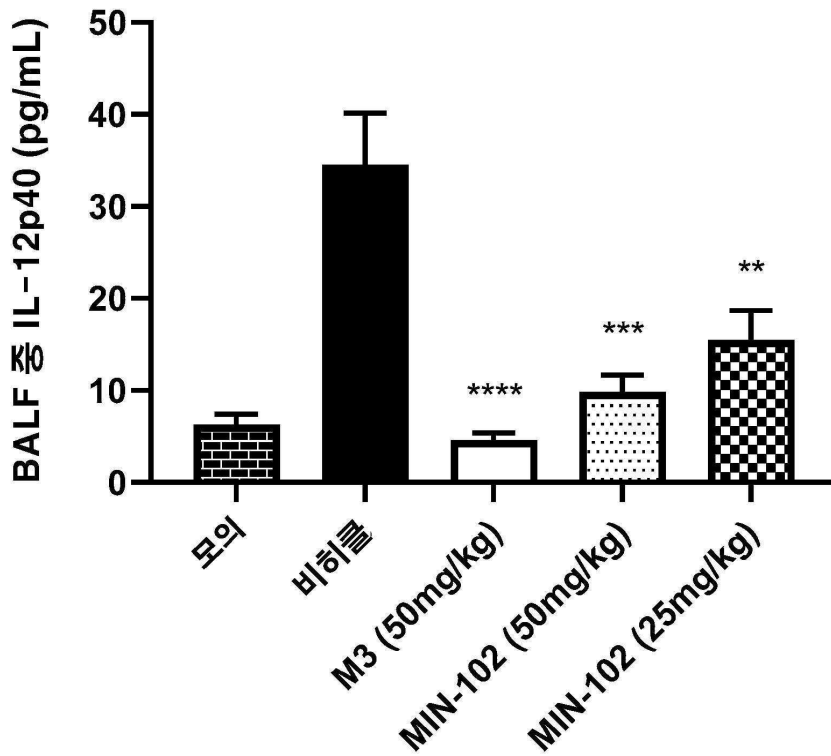
도면14



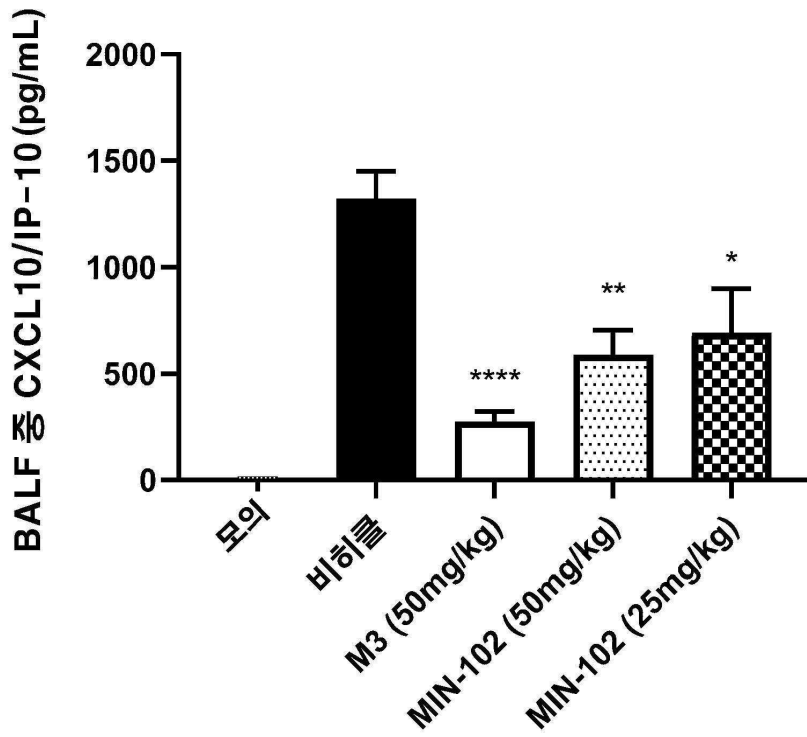
도면15



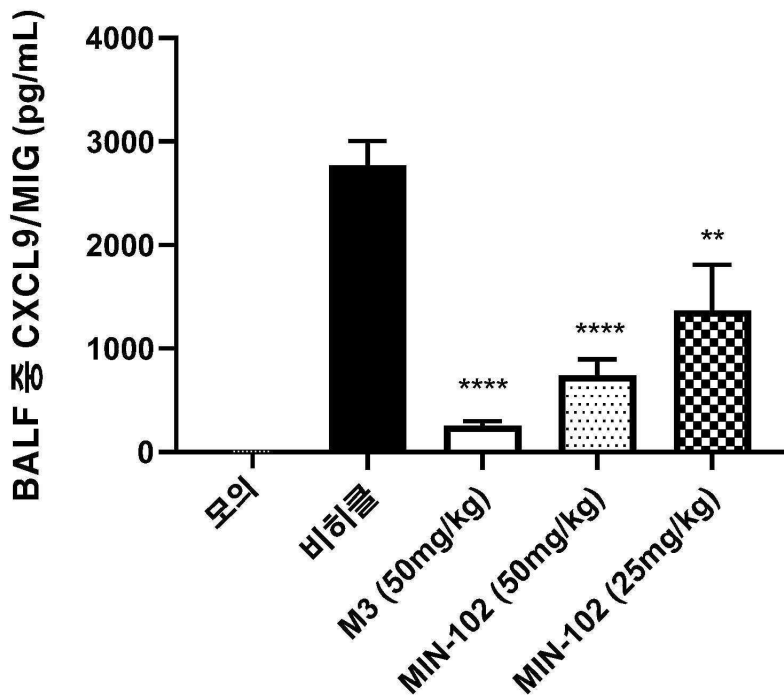
도면16



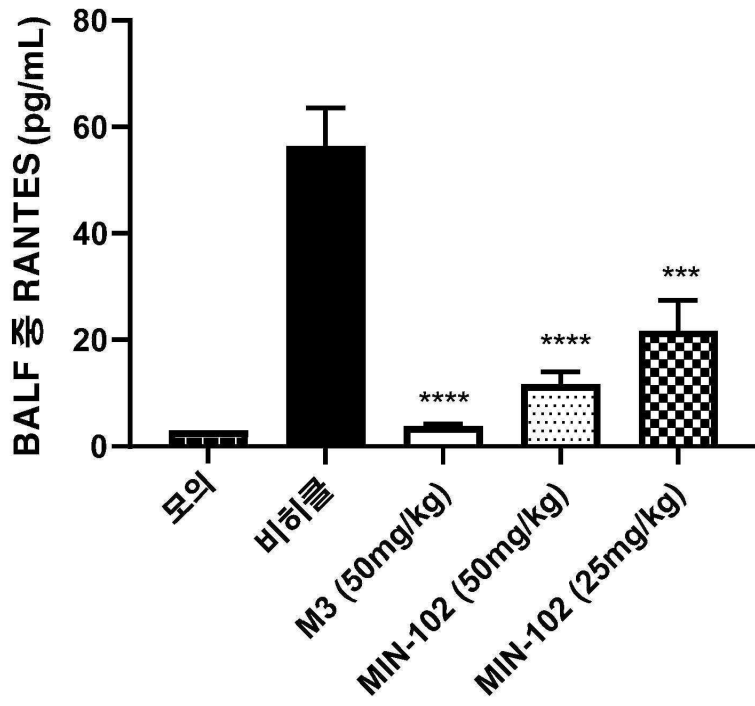
도면17



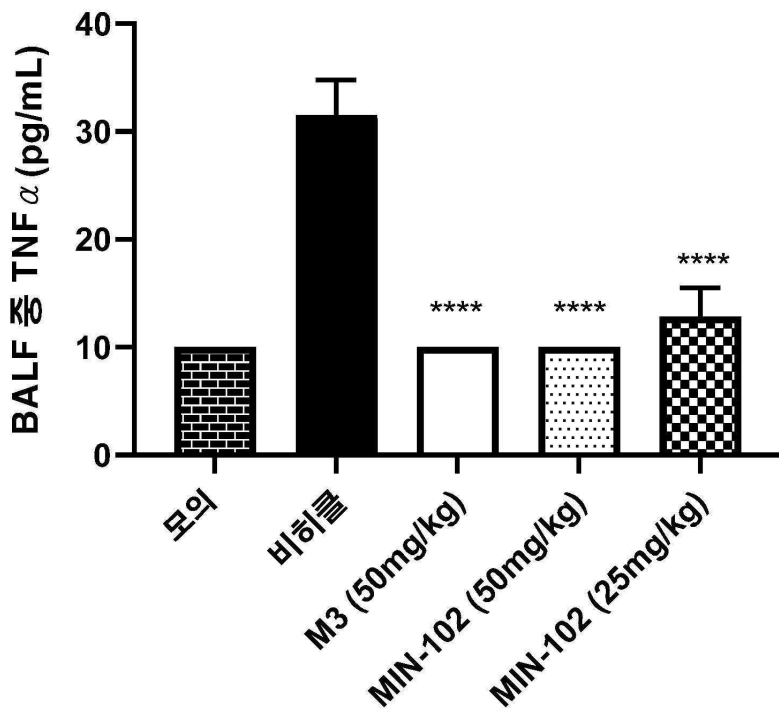
도면18



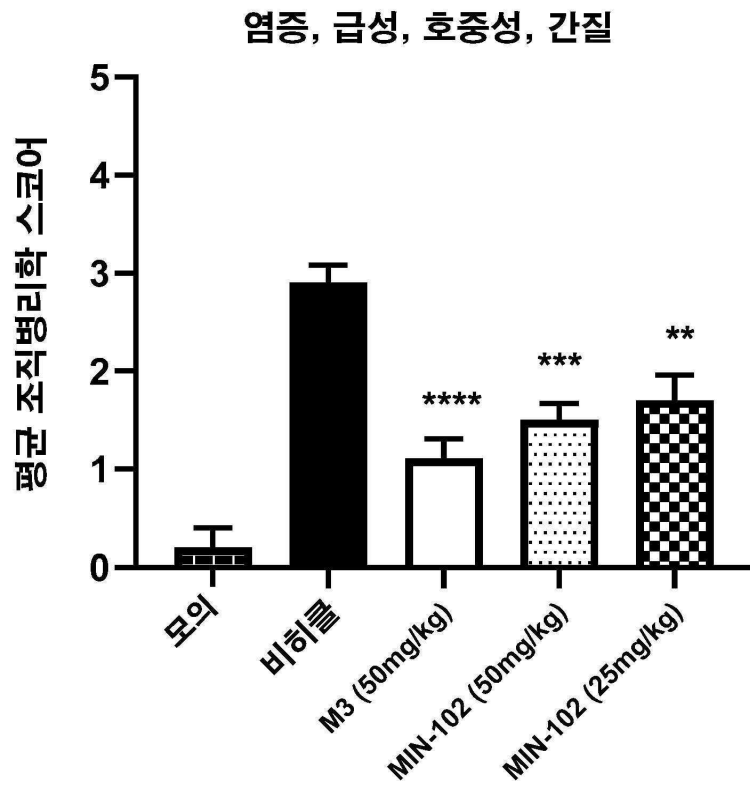
도면19



도면20



도면21



도면22

