



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0079054  
(43) 공개일자 2023년06월05일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 31/167 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)  
A61P 43/00 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 31/167 (2013.01)  
A61P 11/00 (2018.01)  
(21) 출원번호 10-2023-7010037  
(22) 출원일자(국제) 2021년08월19일  
심사청구일자 없음  
(85) 번역문제출일자 2023년03월23일  
(86) 국제출원번호 PCT/CA2021/051148  
(87) 국제공개번호 WO 2022/040782  
국제공개일자 2022년03월03일  
(30) 우선권주장  
63/069,881 2020년08월25일 미국(US)

(71) 출원인  
로랑 파마슈티컬스 인코포레이티드  
캐나다 퀘벡 몬트리얼, 서브룩 스트리트 웨스트  
1010, 스위트 2401 (우: 에이치3에이 2알7)  
(72) 발명자  
피슬라리우, 라두  
캐나다 제이5알 3제트4 퀘벡 캔디악 플레이스 베  
를리오즈 48  
키아닉카, 이레네이  
캐나다 제이7에이 3엔4 퀘벡 로제메르 파라디스  
스트리트 248  
(74) 대리인  
특허법인 남앤남

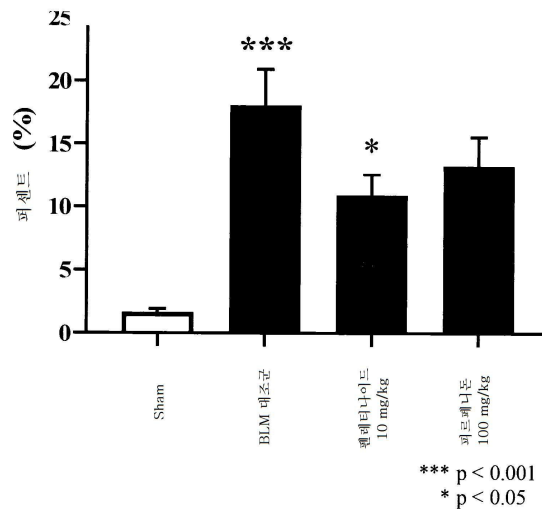
전체 청구항 수 : 총 88 항

(54) 발명의 명칭 폐섬유증을 치료하기 위한 펜레티나이드 또는 이의 유사체의 용도

(57) 요약

본 발명은 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여를 포함하는 폐섬유증을 예방하고/거나 진행을 늦추고/거나 치료하는 방법을 제공한다.

대표도 - 도12



(52) CPC특허분류

*A61P 43/00* (2018.01)

---

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 폐섬유증을 치료하는 방법.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 필요로 하는 대상체가 인간인 방법.

#### 청구항 3

제2항에 있어서, 폐섬유증이 하나 이상의 간질성 폐질환과 관련되는 방법.

#### 청구항 4

제3항에 있어서, 하나 이상의 간질성 폐질환이 만성 진행성-섬유화 간질성 폐질환에서 선택되는 방법.

#### 청구항 5

제3항에 있어서, 하나 이상의 간질성 폐질환이 특발성 폐섬유증, 전신 경화증 간질성 폐질환 및 류마티스 관절염 간질성 폐질환으로 구성된 군으로부터 선택되는 방법.

#### 청구항 6

제3항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 0.1  $\mu\text{M}$  내지 10  $\mu\text{M}$ 의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시키는 방법.

#### 청구항 7

제6항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 1  $\mu\text{M}$  내지 3  $\mu\text{M}$ 의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시키는 방법.

#### 청구항 8

제3항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 1 mg 또는 1000 mg인 방법.

#### 청구항 9

제8항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 10 mg 또는 300 mg인 방법.

#### 청구항 10

제3항에 있어서, 필요로 하는 대상체에 대한 투여가 경구 경로에 의한 전신 투여, 또는 구강 또는 비강 흡입에 의한 폐로의 직접 투여인 방법.

#### 청구항 11

제10항에 있어서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염이 매트릭스 폴리머를 포함하는 고체 분산제형에서 무정형 형태로 존재하는 방법.

#### 청구항 12

제2항에 있어서, 폐섬유증이 기관지확장증인 방법.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 0.1  $\mu\text{M}$  내지 10  $\mu\text{M}$ 의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시키는 방법.

**청구항 14**

제13항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 1  $\mu\text{M}$  내지 3  $\mu\text{M}$ 의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시키는 방법.

**청구항 15**

제12항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 1 mg 또는 1000 mg인 방법.

**청구항 16**

제15항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 10 mg 또는 300 mg인 방법.

**청구항 17**

제12항에 있어서, 필요로 하는 대상체에 대한 투여가 경구 경로에 의한 전신 투여, 또는 구강 또는 비강 흡입에 의한 폐로의 직접 투여인 방법.

**청구항 18**

제17항에 있어서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염이 매트릭스 폴리머를 포함하는 고체 분산 제형에서 무정형 형태로 존재하는 방법.

**청구항 19**

제2항에 있어서, 폐섬유증이 폐섬유증과 관련된 급성 폐 손상 또는 급성 호흡 곤란 증후군과 관련되는 방법.

**청구항 20**

제19항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 0.1  $\mu\text{M}$  내지 10  $\mu\text{M}$ 의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시키는 방법.

**청구항 21**

제20항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 1  $\mu\text{M}$  내지 3  $\mu\text{M}$ 의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시키는 방법.

**청구항 22**

제19항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 1 mg 또는 1000 mg인 방법.

**청구항 23**

제22항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 10 mg 또는 300 mg인 방법.

**청구항 24**

제19항에 있어서, 필요로 하는 대상체에 대한 투여가 경구 경로에 의한 전신 투여, 또는 구강 또는 비강 흡입에 의한 폐로의 직접 투여인 방법.

**청구항 25**

제24항에 있어서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염이 매트릭스 폴리머를 포함하는 고체 분산 제형에서 무정형 형태로 존재하는 방법.

**청구항 26**

제2항에 있어서, 폐섬유증이 기계 인공호흡과 관련되는 방법.

**청구항 27**

제26항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 0.1  $\mu\text{M}$  내지 10  $\mu\text{M}$ 의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시키는 방법.

**청구항 28**

제27항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 1  $\mu\text{M}$  내지 3  $\mu\text{M}$ 의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시키는 방법.

**청구항 29**

제28항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 1 mg 또는 1000 mg인 방법.

**청구항 30**

제29항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 10 mg 또는 300 mg인 방법.

**청구항 31**

제26항에 있어서, 필요로 하는 대상체에 대한 투여가 경구 경로에 의한 전신 투여, 또는 구강 또는 비강 흡입에 의한 폐로의 직접 투여인 방법.

**청구항 32**

제31항에 있어서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염이 매트릭스 폴리머를 포함하는 고체 분산 제형에서 무정형 형태로 존재하는 방법.

**청구항 33**

제1항에 있어서, 대상체가 고양이, 개 또는 말인 방법.

**청구항 34**

이를 필요로 하는 대상체에서 폐섬유증을 예방하고/거나 진행을 늦추고/거나 치료하기 위한 약제의 제조에서의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도.

**청구항 35**

제34항에 있어서, 대상체가 인간인 약제.

**청구항 36**

제35항에 있어서, 폐섬유증이 하나 이상의 간질성 폐질환과 관련되는 약제.

**청구항 37**

제36항에 있어서, 하나 이상의 간질성 폐질환이 만성 진행성-섬유화 간질성 폐질환에서 선택되는 약제.

**청구항 38**

제35항에 있어서, 하나 이상의 간질성 폐질환이 특발성 폐섬유증, 전신 경화증 간질성 폐질환 및 류마티스 관절염 간질성 폐질환으로 구성된 군으로부터 선택되는 약제.

**청구항 39**

제35항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 0.1  $\mu\text{M}$  내지 10  $\mu\text{M}$ 의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시키는 약제.

**청구항 40**

제39항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 1  $\mu\text{M}$  내지 3  $\mu\text{M}$ 의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시키는 약제.

**청구항 41**

제35항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 1 mg 또는 1000 mg인 약제.

**청구항 42**

제41항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 10 mg 또는 300 mg인 약제.

**청구항 43**

제35항에 있어서, 약제의 투여가 경구 경로에 의한 전신 투여, 또는 구강 또는 비강 흡입에 의한 폐로의 직접 투여인 약제.

**청구항 44**

제43항에 있어서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염이 매트릭스 폴리머를 포함하는 고체 분산제형에서 무정형 형태로 존재하는 약제.

**청구항 45**

제35항에 있어서, 폐섬유증이 기관지확장증인 약제.

**청구항 46**

제45항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 0.1  $\mu\text{M}$  내지 10  $\mu\text{M}$ 의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시키는 약제.

**청구항 47**

제46항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 1  $\mu\text{M}$  내지 3  $\mu\text{M}$ 의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시키는 약제.

**청구항 48**

제45항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 1 mg 또는 1000 mg인 약제.

**청구항 49**

제48항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 10 mg 또는 300 mg인 약제.

**청구항 50**

제45항에 있어서, 약제의 투여가 경구 경로에 의한 전신 투여, 또는 구강 또는 비강 흡입에 의한 폐로의 직접 투여인 약제.

**청구항 51**

제50항에 있어서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염이 매트릭스 폴리머를 포함하는 고체 분산제형에서 무정형 형태로 존재하는 약제.

**청구항 52**

제35항에 있어서, 폐섬유증이 폐섬유증과 관련된 급성 폐 손상 또는 급성 호흡 곤란 증후군과 관련되는 약제.

**청구항 53**

제52항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 0.1  $\mu\text{M}$  내지 10  $\mu\text{M}$ 의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시키는 약제.

**청구항 54**

제53항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 1  $\mu\text{M}$  내지 3  $\mu\text{M}$ 의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시키는 약제.

**청구항 55**

제52항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 1 mg 또는 1000 mg인 약제.

**청구항 56**

제55항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 10 mg 또는 300 mg인 약제.

**청구항 57**

제52항에 있어서, 약제의 투여가 경구 경로에 의한 전신 투여, 또는 구강 또는 비강 흡입에 의한 폐로의 직접 투여인 약제.

**청구항 58**

제57항에 있어서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염이 매트릭스 폴리머를 포함하는 고체 분산제형에서 무정형 형태로 존재하는 약제.

**청구항 59**

제35항에 있어서, 폐섬유증이 기계 인공호흡과 관련되는 약제.

**청구항 60**

제59항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되

는 염이 상기 인간 대상체에서 0.1  $\mu\text{M}$  내지 10  $\mu\text{M}$ 의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시키는 약제.

**청구항 61**

제60항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 1  $\mu\text{M}$  내지 3  $\mu\text{M}$ 의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시키는 약제.

**청구항 62**

제59항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 1 mg 또는 1000 mg인 약제.

**청구항 63**

제62항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 10 mg 또는 300 mg인 약제.

**청구항 64**

제59항에 있어서, 약제의 투여가 경구 경로에 의한 전신 투여, 또는 구강 또는 비강 흡입에 의한 폐로의 직접 투여인 약제.

**청구항 65**

제64항에 있어서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염이 매트릭스 폴리머를 포함하는 고체 분산 제형에서 무정형 형태로 존재하는 약제.

**청구항 66**

제34항에 있어서, 대상체가 고양이, 개 또는 말인 약제.

**청구항 67**

폐섬유증을 치료하기 위한 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물.

**청구항 68**

제67항에 있어서, 대상체가 인간인 조성물.

**청구항 69**

제68항에 있어서, 폐섬유증이 하나 이상의 간질성 폐질환과 관련되는 조성물.

**청구항 70**

제69항에 있어서, 하나 이상의 간질성 폐질환이 만성 진행성-섬유화 간질성 폐질환에서 선택되는 조성물.

**청구항 71**

제68항에 있어서, 하나 이상의 간질성 폐질환이 특발성 폐섬유증, 전신 경화증 간질성 폐질환 및 류마티스 관절염 간질성 폐질환으로 구성된 군으로부터 선택되는 조성물.

**청구항 72**

제68항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 0.1  $\mu\text{M}$  내지 10  $\mu\text{M}$ 의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시키는 조성물.

**청구항 73**

제72항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 1  $\mu\text{M}$  내지 3  $\mu\text{M}$ 의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시키는 조성물.

**청구항 74**

제68항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 1 mg 또는 1000 mg인 조성물.

**청구항 75**

제74항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 10 mg 또는 300 mg인 조성물.

**청구항 76**

제68항에 있어서, 약제의 투여가 경구 경로에 의한 전신 투여, 또는 구강 또는 비강 흡입에 의한 폐로의 직접 투여인 조성물.

**청구항 77**

제76항에 있어서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염이 매트릭스 폴리머를 포함하는 고체 분산 제형에서 무정형 형태로 존재하는 조성물.

**청구항 78**

제68항에 있어서, 폐섬유증이 기관지확장증인 조성물.

**청구항 79**

제78항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 0.1  $\mu\text{M}$  내지 10  $\mu\text{M}$ 의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시키는 조성물.

**청구항 80**

제79항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 1  $\mu\text{M}$  내지 3  $\mu\text{M}$ 의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시키는 조성물.

**청구항 81**

제78항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 1 mg 또는 1000 mg인 조성물.

**청구항 82**

제81항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 10 mg 또는 300 mg인 조성물.

**청구항 83**

제78항에 있어서, 약제의 투여가 경구 경로에 의한 전신 투여, 또는 구강 또는 비강 흡입에 의한 폐로의 직접 투여인 조성물.

**청구항 84**

제83항에 있어서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염이 매트릭스 폴리머를 포함하는 고체 분산

제형에서 무정형 형태로 존재하는 조성물.

**청구항 85**

제68항에 있어서, 폐섬유증이 폐섬유증과 관련된 급성 폐 손상 또는 급성 호흡 곤란 증후군과 관련된 조성물.

**청구항 86**

제85항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 0.1 μM 내지 10 μM의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시키는 조성물.

**청구항 87**

제88항에 있어서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염이 상기 인간 대상체에서 1 μM 내지 3 μM의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시키는 조성물.

**청구항 88**

급성 호흡 곤란 증후군이 있거나 기계 인공호흡이 필요하고 폐섬유증이 없는 개체를 선택하고, 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 폐섬유증의 발달로부터 개체를 보호하는 방법으로서, 여기서 상기 투여가 폐섬유증의 발달 전에 수행되어 개체를 폐섬유증 발달로부터 보호하거나 상기 개체가 경험하는 폐섬유증의 정도를 감소시키는, 방법.

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 폐섬유증을 예방하고/거나 진행을 늦추고/거나 치료하기 위한 항섬유화제로서 펜레티나이드(4-하이드록시페닐 레틴아미드) 및 이의 관련 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 조성물 및 사용 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 폐의 섬유증이라고도 하는 폐섬유증은 폐 조직이 손상되고 흉터가 생기고 경직될 때 발생하는 많은 심각한 의학적 상태를 포함한다. 차례로, 폐는 산소를 혈류로 전달하는 능력을 상실하여 숨가쁨 및 중요한 장기에서 산소 부족을 유발한다. 폐 조직의 흉터는 다양한 요인에 의해 유발될 수 있으며, 상이한 병인, 치료 및 예후를 가진 많은 다른 유형의 폐섬유증으로 이어진다.

[0003] 미만성 실질 폐질환과 동의어인 간질성 폐질환(ILD)은 간질, 조직 및 폐의 기낭 주변 공간의 진행성 섬유증을 유발하는 폐 섬유성 질환의 그룹을 설명한다. ILD의 가장 흔한 형태는 예후가 좋지 않은 특발성 폐섬유증이다. 특발성 폐섬유증(IPF)은 간질의 진행성 섬유증을 특징으로 하는 원인 불명의 만성 간질성 폐질환이며, 환자는 폐 기능 악화를 경험하여 폐 기능부전이 발생한다. IPF는 예후가 좋지 않으며 높은 이환율 및 사망률과 관련이 있다.

[0004] 폐 간질 및 진행성 섬유증의 유사한 병리학적 섬유성 변화를 갖는 다른 ILD는 결합 조직 질환-관련 ILD(CTD-ILD), 예를 들어, 전신 경화증-ILD(SSc-ILD) 및 류마티스 관절염-ILD(RA-ILD), 석면증 및 규폐증과 같은 환경/직업적 섬유화 폐질환, 감염성 체제에 의한 폐섬유증, 약물-유발 폐섬유증, 특발성 비특이적 간질성 폐렴(iNSIP), 박리성 간질성 폐렴, 호흡기 세기관지염-ILD, 특발성 기질화 폐렴, 급성 간질성 폐렴, 특발성 흉막실질 탄력섬유증, 특발성 림프구성 간질성 폐렴, 분류할 수 없는 특발성 간질성 폐렴, 사르코이드증, 만성 과민성 폐렴(CHP), 자가면역 특징을 갖는 간질성 폐렴(IPAF), 가족성 폐섬유증, 림프관평활근종증 및 조직구증 X를 포함한다.

[0005] ILD는 희귀하고 주로 중년 및 노인의 질병이다. ILD의 증상인 만성 호흡곤란 및 기침은 보다 일반적인 질병, 특히 만성 폐쇄성 폐질환 및 심부전의 증상과 쉽게 혼동된다. ILD는 1차 진료에서 드물게 나타나며 이러한 장애를 거의 접하지 않는 의사에게는 이러한 장애의 정확한 진단이 어려울 수 있다. (Zibrak J.D. et al., 2014, NPJ Prim Care Respir Med, 24:14054).

- [0006] ILD는 치료법이 없다. 폐섬유증에서 발생하는 폐 흉터는 되돌릴 수 없으며 폐에서 흉터를 제거하거나 질병의 진행을 멈추는데 효과적인 것으로 입증된 현재 절차나 약물은 없다. 일부 치료는 증상을 일시적으로 감소시키거나 질병의 진행을 늦출 수 있다. 현재, 특발성 폐섬유증 치료에 사용되는 닌테다닙(nintedanib) 및 피르페니돈(pirfenidone) 외에, ILD 치료용으로 특별히 승인된 약물은 없다. 다른 진행성 섬유화 ILD의 경우 약물 요법의 핵심은 면역억제이다. 그러나, 일단 섬유화 ILD에서 폐 손상에 대한 반응이 섬유증이 진행성이고 자가-지속되는 단계에 도달하면, 면역억제는 불충분하며 질병 진행을 늦추기 위해 표적화된 항섬유화 요법이 필요할 것이라고 가정된다(Cottin V. et al., 2018, Eur Respir Rev 28(151):180100).
- [0007] ILD 환자의 일부는 임상 거동 및 폐섬유증의 자가-지속 과정을 유도하는 많은 근본적인 병인론적 메커니즘에서 IPF와 유사한 진행성-섬유화 표현형을 발달시킬 수 있다. IPF는 만성 진행성-섬유화 ILD의 모델로 간주될 수 있다. 진행성 표현형을 가진 다른 만성 섬유화 ILD는 자가면역 ILD(예를 들어, 류마티스 관절염-관련 ILD), 과민성 폐렴, 특발성 비특이적 간질성 폐렴, 분류할 수 없는 간질성 폐렴, 전신 경화증-관련 ILD(SSc-ILD), 혼합 결합 조직 질병-관련 ILD, 섬유성 사르코이드증 및 직업적 노출과 관련된 ILD를 포함한다. (Cottin V. et al., 2018, Eur Respir Rev 27:180076). 만성 진행성-섬유화 ILD의 특징은 폐 기능 검사의 악화, 증상 및/또는 영상, 및 높은 사망률을 통해 평가할 때 폐 흉터 및 빠른 질병 진행을 포함한다. 진행성 폐 흉터는 숨가쁨 및 호흡 부전으로 이어진다. 이러한 환자들 중에서 폐 기능은 시간이 지남에 따라 감소하며 쇠약해지고 생명을 위협할 수 있다. (Kolb, M. et al., 2019, Resp Res, 20:57). 승인된 유일한 항섬유화 치료제는 진행성 표현형을 갖는 만성 섬유화(흉터) 간질성 폐질환 환자를 위한 닌테다닙이다.
- [0008] 폐섬유증은 또한 특히 기계 인공호흡을 받는 환자에서 급성 폐 손상(ALI) 또는 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)의 병리학적 반응 및 합병증 요인으로 설명되었다. ALI/ARDS가 있는 많은 환자는 급성 단계에서 생존하지만 이후에 종종 심각한 폐섬유증의 증거와 함께 사망한다. 중증 섬유증은 이미 1990년대에 ALI/ARDS에서 빈번한 합병증으로 입증되었다. 후기 ALI/ARDS 환자에 대한 폐 조직학적 연구는 진행성 섬유증과 함께 진행 중인 염증 손상을 시사하였다. 삼출 부위는 진행된 섬유증에 인접하게 발견되며, 상피 및 내피 손상은 ARDS 후기 단계에서 두드러진다. 중증 ALI 또는 ARDS를 갖는 환자는 종종 장기간의 기계 인공호흡이 필요하며, 이는 차례로 전신 장기 부전의 중증도 증가와 관련이 있었다. 삼관 및 기계 인공호흡을 유지하는 환자에서 급성 염증 단계에 이어 만성 섬유증식 단계가 뒤따른다. 생존한 환자의 경우, 폐 기능 검사는 종종 폐 생검 또는 부검 표본에서 보이는 실질 섬유증과 일치하는 제한을 나타낸다. ALI/ARDS 또는 기계 인공호흡과 관련된 폐섬유증을 해결하기 위해 특별히 승인된 약물은 없다. (Cabrera-Benitez N.E. et al., 2014, Anesthesiology, 121(1):189-198).
- [0009] 또한, 폐섬유증은 인간뿐만 아니라 개과 중(Corcoran, B.M. et al., 1999, Vet Rec 144:611-6), 고양이(Cohn, L.A. et al., 2004, J Vet Intern Med, 18:632-641) 및 말(Wong, D.M. et al., 2008, J Am Vet Med Assoc, 232:898-905)에서도 관찰된다.
- [0010] 기관지확장증은 비가역적이고 비정상적으로 확장된 기도, 지속적인 기침, 과도한 가래 생성 및 재발성 폐 감염을 특징으로 하는 만성 진행성 호흡기 장애이다. 기관지확장증은 특발성 폐섬유증과 같은 다른 호흡기 질환보다 훨씬 더 흔해졌지만(Maseli D.J. et al., 2017, Int J Clin Pract, 71:e12924), 빈약한 발전을 갖고 의사들에게 새로운 도전 과제가 되는 방치된 희귀 질환으로 여전히 남아 있다(Severiche-Bueno D. et al., 2019, Breathe; 15:286-295). 섬유성 폐에서, 기관지확장증은 주변 섬유성 조직이 가하는 견인력으로 인해 작은 기관지 개구가 확장될 때 발생한다. 최근 데이터는 폐포 줄기 세포 고갈에서 시작하여 세기관지 상피의 비정상/이형성 증식으로 끝나는 다양한 병원성 사건의 최종 결과로서, 섬유성 벌집 영역이 세기관지 마커를 발현하는 상피로 덮여 있음을 보여준다(Piciocchi et al., 2016, BMC Pulm Med 16:87).
- [0011] 펜레티나이드는 낭성 섬유증(CF)의 맥락에서 이 환자 집단에서 시간 경과에 따라 악화 및 폐 파괴로 이어지는 과도한 염증 반응을 제어할 수 있는 가능성에 대해 연구되고 있다. CF는 낭성 섬유증 막전도 조절자(CFTR) 이온 채널에 영향을 미치고 폐, 췌장 및 다른 장기에서 탈수된 점액을 유발하는 CFTR 유전자의 돌연변이로 인해 발생하는 유전 질환이다. 가장 큰 영향을 받는 곳은 폐이며, 기도를 막고, 시간이 지나면서, 만성 폐 감염을 위한 환경을 조성하는 점액 마개를 형성한다. CF는 또한 폐에서 비정상적으로 활성화된 염증 반응을 특징으로 하며, 이는 병원체의 존재 하에서 과잉 반응하여 돌이킬 수 없는 폐 손상을 초래한다. CF의 특징은 주요 스펅고지질과 필수 지방산인 아라키돈산(AA) 및 도코사헥사엔산(DHA)의 불균형이며, 이들은 염증 반응의 조절 및 기회성 박테리아에 대한 방어에 중요한 역할을 하는 것으로 여겨진다. 펜레티나이드는 Cftr.KO 마우스 모델의 폐 및 혈장에서 DHA 및 AA 및 스펅고지질 불균형 수준을 교정하여, 폐 염증을 감소시키고 슈도모나스 에어루기노사(*Pseudomonas aeruginosa*)의 폐 부하를 현저하게 감소시키는 것으로 나타났다(Guilbault C. et al., 2008, Am J Respir Cell Mol Biol, 41(1):100-106). 낭성 섬유증은 그 이름에도 불구하고 ILD 또는 폐섬유증 자체의 유

형으로 간주되지 않으며, 역사적으로 두꺼운 점액 형성을 해결하기 위한 CFTR 조절제 및 점액 용해제, 만성 폐 감염을 치료하기 위한 항생제, 및 폐장 기능부전을 치료하기 위한 폐장 효소로 구성된 CF 치료에 대한 항섬유화 치료가 제안되거나 권장되지 않았다.

[0012] 펜레티나이드의 항섬유화 효과는 Qian J. 등(CN101229147A)에 의해 간 섬유증 및 피부 섬유증(Delany A.M. et al., 1993, Arthritis Rheum, 36(7):983-93)과 관련하여 보고되었지만, 이러한 발견은 다른 발병기전 및 병리 생리학을 갖는 폐섬유증으로 추론될 수 없다. 또한, 종래 기술은 세린-팔미토일 트랜스퍼라제를 자극하는 것으로 개시된 역할 때문에 폐섬유증 치료에 펜레티나이드를 사용하는 것을 교시하지 않았고(Yu, H. et al., 2013, J. Lipid Res. 54:189-201) 이는 세린-팔미토일 트랜스퍼라제의 억제로 인해 발생하는 방사선-유발 폐섬유증에서 관찰된 지연과 상반된다(Gorshkova, I. et al., 2012, J Lipid Res, 53:1553-1568). 섬유성 병변의 외관은 유사하지만, 조직 운명은 장기마다 상당히 다르다. 간은 폐, 심장 및 신장과 달리 급성 손상 또는 섬유성 병변 이후에 단연 최고의 재생 능력을 나타낸다. 전신 진행성 폐섬유증은 특히 파괴적이며, 다른 장기의 섬유성 병변과 비교하여 상대적으로 가벼운 섬유성 폐 병변은 치명적이다. 특발성 폐섬유증 및 전신 경화증-관련 간질성 폐질환(SSc-ILD) 둘 모두는 유사한 경로를 따르는 것으로 간주되지만, 항염증 치료는 SSc-ILD에 대해 표준인 반면, 항염증 요법은 특발성 폐섬유증의 예후를 악화시킨다(Zeisberg M. et al., 2013, Am J Physiol Cell Physiol, 304:C216-C225). IPF 병리학에서 중요한 구성요소로서의 염증의 역할은 논란의 여지가 있으며 때때로 섬유증의 부수 현상으로 간주되고, IPF 병리학의 개시 및 영속성에서 선천 및 적응 면역 시스템의 역할을 완전히 이해하려면 더 많은 통찰력이 필요하다(Heukels P. et al, 2019, Respir Med, 147:79-91). 따라서, IPF의 치료를 위해 펜레티나이드와 같은 염증 조절제를 사용하는 것은 알려져 있지도 않고 명백하지도 않았다. 장기 섬유증의 복잡성 및 가변성으로 인해, 다른 장기에 대한 관련 메커니즘의 관련성을 확립하는 것은 어렵다. 같은 이유로, 특정 섬유증 장기(예를 들어, 간 또는 피부)에 대해 수행된 전임상 연구 결과의 추론은 폐섬유증에 대한 연구를 뒷받침하는데 적용할 수 없다. 동일한 장기 내에서도 가장 적절한 시험관 내 및 생체 내 모델을 사용해야 한다(Jenkins R. G. et al., 2017, Am J Respir Cell Mol Biol, 56(5):667-679).

[0013] 또한, 폐섬유증과 관련하여 합동 요법으로서 펜레티나이드의 사용을 언급하는 문헌은 논란의 여지가 있으며 어떠한 뒷받침 증거로도 입증되지 않았다. 펜레티나이드는 US\$ 247,370에서 특발성 폐섬유증을 포함하는 섬유성 질환을 치료하기 위한 합동 요법으로 언급되고 있으며, 펜레티나이드는 VEGF 경로, 특히 세포 표면 VEGF 수용체의 하향-조절의 억제제로 작용한다. 그러나, IPF 치료를 위한 합동 요법의 일부로서 VEGF 수용체 억제제로서 펜레티나이드의 사용을 추측하는 이러한 추론을 뒷받침하는 데이터는 없다. IPF에서 치료적 개입으로서 VEGF 수용체의 억제는 논란의 여지가 있으며, Murray 등(Murray et al., 2017, JCI Insight, 2(16):e92192)은 펜레티나이드를 VEGF 억제제로 사용하는 것을 피하도록 교시하며, 상승된 VEGF가 폐섬유증에 유리하다고 교시한다. 이는 특정 조건 및 투여량에서 시험했을 때 간 및 피부 섬유증과 대조적으로 시험관 내 폐 세포 모델에서 펜레티나이드로 관찰된 일반적인 독성에 의해 더욱 악화된다. 또한, 마우스 모델 LPS-유발 급성 호흡 곤란 증후군(ARDS)은 흡입된 펜레티나이드 투여 후 기관지폐포 세척액(BALF) VEGF의 상당한 증가를 보여주며; 이는 폐 섬유성 질환을 치료하기 위한 인접 치료제로서 펜레티나이드의 유용성을 제안하는 종래 기술의 오류를 입증한다.

**발명의 내용**

[0014] **발명의 개요**

[0015] 본원에 기술된 발명은 폐섬유증을 갖는 대상체에 대한 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 신규하고 예상치 못한 항섬유화 효과로부터 발생한다. 본 발명의 목적은 대상체에서 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 투여에 의한 폐섬유증의 유리한 치료를 제공하는 것이며, 여기서 대상체는 인간, 고양이, 개 또는 말이다.

[0016] 일 양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 대상체에서 폐섬유증을 예방하고/거나 진행을 늦추고/거나 치료하는 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 대상체는 인간이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 고양이, 개 및 말을 포함하는 군으로부터 선택된다. 대안적인 구현예에서, 폐섬유증은 하나 이상의 간질성 폐질환과 관련이 있다. 추가 구현예에서, 하나 이상의 간질성 폐질환은 만성 진행성-섬유화 간질성 폐질환으로부터 선택된다. 대안적인 구현예에서, 인간 대상체에게 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 상기 인간 대상체에서 0.1 μM 내지 약 10 μM, 바람직하게는 1 μM 내지 약 3 μM의 펜레티나이드 또는 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시킨다. 대안적인 구현예에서, 인간 대상체에게 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 1 mg

내지 1000 mg, 바람직하게는 약 10 mg 내지 300 mg이다. 추가 구현예에서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 경구 경로에 의해 인간 대상체에게 전신적으로 투여되거나, 구강 또는 비강 흡입에 의해 폐에 직접 투여된다. 추가 구현예에서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염은 매트릭스 폴리머를 포함하는 고체 분산 제형에서 무정형 형태로 존재한다.

[0017] 또 다른 양태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서 폐섬유증을 예방하고/거나 진행을 늦추고/거나 치료하기 위한 약제의 제조에서의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다. 일 구현예에서, 대상체는 인간이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 고양이, 개 및 말을 포함하는 군으로부터 선택된다. 대안적인 구현예에서, 폐섬유증은 하나 이상의 간질성 폐질환과 관련이 있다. 추가 구현예에서, 하나 이상의 간질성 폐질환은 만성 진행성-섬유화 간질성 폐질환으로부터 선택된다. 대안적인 구현예에서, 인간 대상체에게 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 상기 인간 대상체에서 0.1  $\mu\text{M}$  내지 약 10  $\mu\text{M}$ , 바람직하게는 1  $\mu\text{M}$  내지 약 3  $\mu\text{M}$ 의 펜레티나이드 또는 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시킨다. 대안적인 구현예에서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 1 mg 내지 1000 mg, 바람직하게는 약 10 mg 내지 300 mg이다. 또 다른 구현예에서, 약제는 경구 경로에 의해 인간 대상체에게 전신적으로 투여될 수 있거나, 구강 또는 비강 흡입에 의해 폐에 직접 투여될 수 있다. 추가 구현예에서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염은 매트릭스 폴리머를 포함하는 고체 분산 제형에서 무정형 형태로 존재한다.

[0018] 또 다른 양태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 대상체에서 폐섬유증을 치료하는데 사용하기 위한 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 약학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 제공한다. 일 구현예에서, 대상체는 인간이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 고양이, 개 및 말을 포함하는 군으로부터 선택된다. 대안적인 구현예에서, 폐섬유증은 하나 이상의 간질성 폐질환과 관련이 있다. 추가 구현예에서, 하나 이상의 간질성 폐질환은 만성 진행성-섬유화 간질성 폐질환으로부터 선택된다. 대안적인 구현예에서, 인간 대상체에게 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 상기 인간 대상체에서 0.1  $\mu\text{M}$  내지 약 10  $\mu\text{M}$ , 바람직하게는 1  $\mu\text{M}$  내지 약 3  $\mu\text{M}$ 의 펜레티나이드 또는 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시킨다. 대안적인 구현예에서, 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 1 mg 내지 1000 mg, 바람직하게는 약 10 mg 내지 300 mg이다. 또 다른 구현예에서, 약제는 경구 경로에 의해 인간 대상체에게 전신적으로 투여될 수 있거나, 구강 또는 비강 흡입에 의해 폐에 직접 투여될 수 있다. 추가 구현예에서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염은 매트릭스 폴리머를 포함하는 고체 분산 제형에서 무정형 형태로 존재한다.

[0019] 또 다른 양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 상기 대상체에서 기관지확장증, 급성 폐 손상 관련 폐섬유증, 급성 호흡 곤란 증후군 관련 폐섬유증, 또는 기계 인공호흡-관련 폐섬유증을 예방하고/거나 진행을 늦추고/거나 치료하는 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 대상체는 인간이다. 또 다른 구현예에서, 대상체는 고양이, 개 및 말을 포함하는 다른 종으로부터 선택된다. 대안적인 구현예에서, 인간 대상체에게 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 상기 인간 대상체에서 0.1  $\mu\text{M}$  내지 약 10  $\mu\text{M}$ , 바람직하게는 1  $\mu\text{M}$  내지 약 3  $\mu\text{M}$ 의 펜레티나이드 또는 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시킨다. 대안적인 구현예에서, 인간 대상체에게 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 1 mg 내지 1000 mg, 바람직하게는 약 10 mg 내지 300 mg이다. 추가 구현예에서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 경구 경로에 의해 인간 대상체에게 전신적으로 투여되거나, 구강 또는 비강 흡입에 의해 폐에 직접 투여된다. 추가 구현예에서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염은 매트릭스 폴리머를 포함하는 고체 분산 제형에서 무정형 형태로 존재한다.

[0020] 또 다른 양태에서, 본 발명은 대상체에서 기관지확장증, 급성 폐 손상 관련 폐섬유증, 급성 호흡 곤란 증후군 관련 폐섬유증, 또는 기계 인공호흡-관련 폐섬유증을 예방하고/거나 진행을 늦추고/거나 치료하기 위한 약제의 제조에서의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다. 일 구현예에서, 대상체는 인간, 고양이, 개 및 말을 포함하는 군으로부터 선택된다. 대안적인 구현예에서, 인간 대상체에게 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 상기 인간 대상체에서 0.1  $\mu\text{M}$  내지 약 10  $\mu\text{M}$ , 바람직하게는 1  $\mu\text{M}$  내지 약 3  $\mu\text{M}$ 의 펜레티나이드 또는 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시킨다. 대안적인 구현예에서, 인간 대상체에게 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 1 mg 내지 1000 mg, 바람직하게는 약 10 mg 내지 300 mg이다. 또 다른 구현예에서, 약제는 경구 경로에 의해 인간 대상체에게 전신적으로 투여될 수 있

거나, 구강 또는 비강 흡입에 의해 폐에 직접 투여될 수 있다. 추가 구현예에서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염은 매트릭스 폴리머를 포함하는 고체 분산 제형에서 무정형 형태로 존재한다.

[0021] 또 다른 양태에서, 본 발명은 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 항섬유화제로서 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 이를 필요로 하는 인간 대상체에서 특발성 폐섬유증, 결합 조직 질병-관련 간질성 폐질환, 예를 들어, 전신 경화증 간질성 폐질환 및 류마티스 관절염 간질성 폐질환, 석면증 및 규폐증과 같은 환경/직업적 섬유화 폐질환, 감염성 체제에 의한 폐섬유증, 약물-유발 폐섬유증, 특발성 비특이적 간질성 폐렴, 박리성 간질성 폐렴, 호흡기 세기관지염-ILD, 특발성 기질화 폐렴, 급성 간질성 폐렴, 특발성 흉막실질 탄력섬유증, 특발성 림프구성 간질성 폐렴, 분류할 수 없는 특발성 간질성 폐렴, 사르코이드증, 만성 과민성 폐렴, 자가면역 특징을 갖는 간질성 폐렴, 가족성 폐섬유증, 림프관평활근종증 및 조직구증 X를 예방하고/거나 진행을 늦추고/거나 치료하는 방법을 제공한다. 일 구현예에서, 인간 대상체에게 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 상기 인간 대상체에서 0.1  $\mu\text{M}$  내지 약 10  $\mu\text{M}$ , 바람직하게는 1  $\mu\text{M}$  내지 약 3  $\mu\text{M}$ 의 펜레티나이드 또는 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시킨다. 대안적인 구현예에서, 인간 대상체에게 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 1 mg 내지 1000 mg, 바람직하게는 약 10 mg 내지 300 mg이다. 추가 구현예에서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 경구 경로에 의해 인간 대상체에게 전신적으로 투여되거나, 구강 또는 비강 흡입에 의해 폐에 직접 투여된다. 추가 구현예에서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염은 매트릭스 폴리머를 포함하는 고체 분산 제형에서 무정형 형태로 존재한다.

[0022] 또 다른 양태에서, 본 발명은 이를 필요로 하는 인간 대상체에서 특발성 폐섬유증, 결합 조직 질병-관련 간질성 폐질환, 예를 들어, 전신 경화증 간질성 폐질환 및 류마티스 관절염 간질성 폐질환, 석면증 및 규폐증과 같은 환경/직업적 섬유화 폐질환, 감염성 체제에 의한 폐섬유증, 약물-유발 폐섬유증, 특발성 비특이적 간질성 폐렴, 박리성 간질성 폐렴, 호흡기 세기관지염 간질성 폐질환, 특발성 기질화 폐렴, 급성 간질성 폐렴, 특발성 흉막실질 탄력섬유증, 특발성 림프구성 간질성 폐렴, 분류할 수 없는 특발성 간질성 폐렴, 사르코이드증, 만성 과민성 폐렴, 자가면역 특징을 갖는 간질성 폐렴, 가족성 폐섬유증, 림프관평활근종증 및 조직구증 X를 예방하고/거나 진행을 늦추고/거나 치료하기 위한 약제의 제조에서의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 용도를 제공한다. 대안적인 구현예에서, 폐섬유증은 하나 이상의 간질성 폐질환과 관련이 있다. 추가 구현예에서, 하나 이상의 간질성 폐질환은 만성 진행성-섬유화 간질성 폐질환으로부터 선택된다. 일 구현예에서, 인간 대상체에게 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 상기 인간 대상체에서 0.1  $\mu\text{M}$  내지 약 10  $\mu\text{M}$ , 바람직하게는 1  $\mu\text{M}$  내지 약 3  $\mu\text{M}$ 의 펜레티나이드 또는 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 발생시킨다. 대안적인 구현예에서, 인간 대상체에게 투여되는 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 약 1 mg 내지 1000 mg, 바람직하게는 약 10 mg 내지 300 mg이다. 또 다른 구현예에서, 약제는 경구 경로에 의해 인간 대상체에게 전신적으로 투여될 수 있거나, 구강 또는 비강 흡입에 의해 폐에 직접 투여될 수 있다. 추가 구현예에서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염은 매트릭스 폴리머를 포함하는 고체 분산 제형에서 무정형 형태로 존재한다.

[0023] 또 다른 양태에서, 본 발명은 급성 호흡 곤란 증후군이 있거나 기계 인공호흡이 필요하고 폐섬유증이 없는 개체를 선택하고, 치료적 유효량의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 포함하는 폐섬유증의 발달로부터 개체를 보호하는 방법을 제공하며, 여기서 상기 투여는 폐섬유증의 발달 전에 수행되어 개체를 폐섬유증 발달로부터 보호하거나 상기 개체가 경험하는 폐섬유증의 정도를 감소시킨다.

**도면의 간단한 설명**

[0024] **도 1**은 정상 인간 폐 섬유모세포에서 TGF- $\beta$ 1에 노출된 후 qRT-PCR에 의해 측정된  $\alpha$ -평활근 액틴( $\alpha$ -SMA) mRNA 전사체 정량화의 펜레티나이드 용량-의존적 감쇠를 보여준다, (평균  $\pm$  SD, n=4);

**도 2**는 정상 인간 폐 섬유모세포에서 TGF- $\beta$ 1에 노출된 후 ELISA 검출 키트에 의해 측정된  $\alpha$ SMA 발현의 펜레티나이드 용량-의존적 감쇠를 보여준다, (평균  $\pm$  SD, n=4);

**도 3**은 정상 인간 폐 섬유모세포에서 TGF- $\beta$ 1에 노출된 후 qRT-PCR에 의해 측정된 섬유성 마커 COL1A1 mRNA 전사체 정량화의 펜레티나이드 용량-의존적 감쇠를 보여준다, (평균  $\pm$  SD, n=4);

도 4는 정상 인간 폐 섬유모세포에서 TGF-β1에 노출된 후 ELISA 검출 키트에 의해 측정된 섬유성 마커 프로-콜라겐(Pro-Collagen) 1A1 단백질 수준의 펜레티나이드 용량-의존적 감쇠를 보여준다, (평균 ± SD, n=4);

도 5는 미세조직의 TGF-β1 유발 섬유증에서 αSMA(A) 및 프로-콜라겐 타입 1(B) 섬유성 마커의 형광 강도를 측정하여 펜레티나이드(2 μM 및 4 μM)의 항섬유화 효과를 보여준다, (평균 ± SD, n=8-9);

도 6은 TGF-β1 처리 및 예방적 TGF-β1+펜레티나이드(Fenret) 처리(2 μM 및 4 μM)에 따른 미세조직의 수축력 측정을 보여준다, (평균 ± SD, n=6),

도 7은 TGF-β1 처리 및 치료적 TGF-β1+펜레티나이드 처리에 따른 미세조직의 수축력 측정을 보여준다;

도 8은 섬유증-유발 긴 미세조직(TGF-β1 처리됨)에서 TGF-β1+펜레티나이드 처리(2 μM 및 4 μM)에 따른 α-SMA 및 프로-콜라겐 타입 1의 면역염색을 보여준다;

도 9는 3개의 상이한 시점에 상이한 처리 조건에 대한 긴 조직 개구 면적/총 조직 면적의 비율을 보여준다, (평균 ± SD, n=17);

도 10은 (A) TGF-β1 처리 및 TGF-β1+펜레티나이드 처리(2 μM 및 4 μM)에 따른 긴 미세조직에서 α-SMA의 정규화된 형광 강도; (B) TGF-β1 처리 및 TGF-β1+펜레티나이드 처리(2 μM 및 4 μM)에 따른 긴 미세조직에서 프로-콜라겐의 정규화된 형광 강도를 보여준다, (평균 ± SD, n=18);

도 11은 기관내 블레오마이신 점적에 의한 폐섬유증 유발 및 펜레티나이드의 LAU-7b 분무 건조 중간체 제형의 21일 경구 투여 후 마우스 폐 조직의 Ashcroft 점수의 28일 평가를 보여준다, (평균 막대 및 개별 값);

도 12는 기관내 블레오마이신 점적에 의한 폐섬유증 유발 및 펜레티나이드의 LAU-7b 분무 건조 중간체 제형의 21일 경구 투여 후 마우스 폐 조직의 자동화 Sirius 레드 염색 분석에 의한 섬유성 폐 병소의 28일 평가를 보여준다, (평균 ± SEM), \*\*\* - p<0.001 vs Sham, \* - p<0.05 vs BLM 대조군;

도 13은 블레오마이신에 의한 폐섬유증 유발 및 펜레티나이드의 LAU-7b 분무 건조 중간체 제형의 21일 경구 투여 후 Sirius 레드 염색된 마우스 폐 조직의 전체 엽, 고해상도, 자동화 디지털 이미지 분석에 의한 28일 콜라겐 평가를 보여준다, (평균 ± SEM), \*\*\* - p<0.001 vs Sham, \* - p<0.05 vs BLM 대조군, \*\* - p<0.01 vs BLM 대조군;

도 14는 블레오마이신 점적에 의한 폐섬유증 유발 및 펜레티나이드의 LAU-7b 분무 건조 중간체 제형의 14일 경구 투여 후 H&E 염색된 마우스 폐 조직의 Ashcroft 점수의 21일 평가를 보여준다, (평균 막대 및 개별 값);

도 15는 블레오마이신에 의한 폐섬유증 유발 및 펜레티나이드의 LAU-7b 분무 건조 중간체 제형의 14일 경구 투여 후 마우스 폐 조직의 자동화 Sirius 레드 염색 분석에 의한 섬유성 폐 병소의 21일 평가를 보여준다, (평균 ± SEM), \*\*\* - p<0.001 vs Sham, \* - p<0.05 vs BLM 대조군; 및

도 16은 BLM 점적에 의한 폐섬유증 유발 및 펜레티나이드의 LAU-7b 분무 건조 중간체 제형의 14일 경구 투여 후 Sirius 레드 염색된 마우스 폐 조직의 전체 엽, 고해상도, 자동화 디지털 이미지 분석에 의한 21일 콜라겐 평가를 보여준다, (평균 ± SEM), \*\*\* - p<0.001 vs Sham, \* - p<0.05 vs BLM 대조군.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0025] 본 발명은 폐섬유증의 치료에 유용한 신규한 방법 및 조성물을 제공한다.

[0026] 본원에서 사용되는 용어 "약"은 이것이 사용된 문맥에 의해 어느 정도 변하는 것으로 당업자에 의해 이해될 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 양, 시간 지속시간 등과 같은 측정 가능한 값을 언급할 때; 용어 "약"은 명시된 값에서 +/- 20%, 또는 +/-10%, 보다 바람직하게는 +/- 5%, 보다 더 바람직하게는 +/-1%, 또한 보다 바람직하게는 +/-0.1%의 변동을 포함하며, 이러한 변동은 개시된 방법을 수행하기에 적절하다.

[0027] 본원에서 사용되는 "투여"는 본 발명의 화합물 및/또는 조성물을 임의의 적합한 방법에 의해 대상체에게 제공하는 것을 의미한다.

[0028] 본 발명의 또 다른 양태에서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 본 발명에서 고려되는 임의의 질병 또는 장애를 또한 치료할 수 있는 또 다른 화합물 및/또는 조성물과 함께 공동-투여될 수 있다. 일 구현예에서, 공동-투여되는 화합물 및/또는 조성물은 개별적으로 또는 단일 치료적 접근법의 일 부로서 임의의 종류의 조합으로 투여된다. 공동-투여되는 화합물 및/또는 조성물은 다양한 고체, 겔 및 액체 제

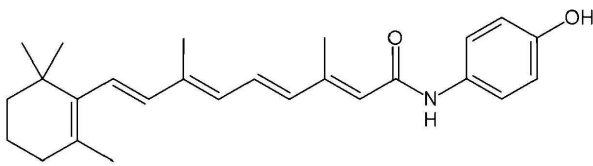
형 하에 고체와 액체의 혼합물로서, 및 용액으로서 임의의 종류의 조합으로 제형화될 수 있다.

- [0029] 본원에서 사용되는 "알킬"은, 그 자체로 또는 또 다른 치환기의 일부로서, 달리 언급되지 않는 한, 지정된 수의 탄소 원자를 갖는 직쇄 또는 분지쇄 탄화수소를 의미하고 직쇄, 분지쇄 또는 사이클릭 치환기를 포함한다. 예는 메틸, 에틸, 프로필, 이소프로필, 부틸, 이소부틸, 3차-부틸, 펜틸, 네오펀틸, 헥실 및 사이클로프로필메틸을 포함한다.
- [0030] 본원에서 사용되는 "진행을 늦추는"이란 질환 또는 장애의 발달 또는 진행을 개선, 감소, 억제, 감쇠, 약화, 저지 또는 안정화하는 것을 의미한다.
- [0031] 본원에서 사용되는 "무정형 고체 분산체"는 분산체에서 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염의 적어도 대부분(즉, 50% 초과)이 무정형 형태인 분산체를 의미한다. "무정형"은 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염이 비결정질 상태에 있음을 의미한다. 구현예에서, 분산체 내 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염의 적어도 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90% 또는 95%(중량 기준)는 무정형 형태이다.
- [0032] 본원에서 사용되는 용어 "조성물" 또는 "약학적 조성물"은 본 발명에서 유용한 적어도 하나의 화합물과 약학적으로 허용되는 담체의 혼합물을 지칭한다. 약학적 조성물은 화합물을 대상체에게 투여하는 것을 용이하게 한다.
- [0033] 본원에서 사용되는 "유효량"은 치료되지 않은 대상체에 비해 질병의 증상을 완화시키는데 필요한 화합물의 양을 의미한다. 질병의 치료적 치료를 위해 본 발명을 실시하는데 사용되는 활성 화합물(들)의 유효량은 투여 방식, 연령, 체중 및 대상체의 일반적인 건강 상태에 따라 다양하다. 궁극적으로, 주치의 또는 수의사는 적절한 양과 투여 요법을 결정할 것이다. 따라서 이러한 양을 "유효량"으로 지칭한다.
- [0034] 본원에서 사용되는 "부형제"는 활성 성분(약물) 자체가 아닌 임의의 성분이다. 부형제는, 예를 들어, 결합제, 윤활제, 희석제, 충전제, 증점제, 봉해제, 가소제, 코팅제, 장벽층 제형, 윤활제, 안정화제, 방출 지연제 및 다른 성분을 포함한다. 본원에서 사용되는 "약학적으로 허용되는 부형제"는 활성 성분의 생물학적 활성의 유효성을 방해하지 않고 대상체에게 독성이 없는, 즉, 대상체에게 독성이 없는 부형제의 유형이고/거나 양으로 사용되는 임의의 부형제를 지칭한다. 부형제는 당업계에 잘 알려져 있으며, 본 발명은 이러한 측면에서 제한되지 않는다. 특정 구현예에서, 본 발명의 조성물은 부형제를 포함하며, 예를 들어 제한 없이, 하나 이상의 결합제(결합화제), 증점제, 계면활성제, 희석제, 방출 지연제, 착색제, 착향제, 충전제, 봉해제/용해 촉진제, 윤활제, 가소제, 실리카 유동 컨디셔너, 활택제, 점결 방지제, 점착 방지제, 안정화제, 정전기 방지제, 팽윤제 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 당업자는 단일 부형제가 한 번에 2개 초과 기능을 수행할 수 있고, 예를 들어, 결합제 및 증점제 둘 모두로 작용할 수 있으며 이러한 용어가 반드시 상호 배타적인 것이 아님을 인식한다.
- [0035] 본원에서 사용되는 "약학적으로 허용되는"은 본 발명 내에서 유용한 화합물의 생물학적 활성 또는 특성을 저해하지 않고 비교적 비독성인 담체 또는 희석제와 같은 물질을 의미한다. "약학적으로 허용되는" 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 유발하거나 이것이 함유된 조성물의 임의의 성분과 해로운 방식으로 상호작용하지 않고 대상체에게 투여될 수 있는 것으로 의도된다.
- [0036] 본원에서 사용되는 "약학적으로 허용되는 염"은 무기산, 유기산, 무기 염기, 유기 염기, 용매화물, 수화물 또는 이의 포접체를 포함하는 약학적으로 허용되는 비독성 산으로부터 제조된 투여되는 화합물의 염을 의미한다. 본원에 기술된 화합물은 산 또는 염기와 염을 형성할 수 있으며, 이러한 염은 본 발명에 포함된다. 일 구현예에서, 염은 약학적으로 허용되는 염이다. 용어 "염"은 본 발명의 방법 내에서 유용한 유리 산 또는 염기의 첨가를 포함한다. "약학적으로 허용되는 염"이라는 용어는 환자 적용의 약학적 및 질병 및 장애 치료에 유용성을 제공하는 범위 내에서 독성 프로파일을 갖는 염을 의미한다. 약학적으로 허용되지 않는 염은 그럼에도 불구하고 본 발명의 실시예에 유용한 특성을 가질 수 있으며, 당업자는 본원에서 고려되는 바와 같이, 또는 본 발명의 화합물 제조의 일부로서, 환자의 질병 또는 장애 치료의 일부로서 약학적으로 허용되지 않는 염을 확인하고 사용할 수 있을 것이다.
- [0037] 본원에서 사용되는 "고체 분산체"는 약물(예를 들어, 펜레티나이드)이 고체 매트릭스 폴리머에 분산되어 있는 고체 물질을 의미한다. 이러한 고체 분산체는 또한 당업계에서 폴리머 중의 약물의 "분자 분산체" 또는 "고체 용액"으로 지칭된다. 고체 분산체는, 예를 들어, 급속 증발, 분무 건조, 침전 또는 용융 압출(예를 들어, 고온 용융 압출, HME)과 같은 다양한 기술에 의해 얻어질 수 있다. 일 구현예에서, 고체 분산체는 분무 건조에 의해 얻어진다(분무 건조된 고체 분산체).
- [0038] 본원에서 사용되는 "간질성 폐질환" 또는 "ILD"는 폐의 기낭 주변 조직 및 공간의 진행성 섬유증을 유발하고 폐 간질에서 유사한 병리학적 섬유성 변화를 갖는 ILD를 포함하는 폐 섬유성 질환을 의미하며 진행성 섬유증은 결

합 조직 질환-관련 ILD(CTD-ILD), 예를 들어, 전신 경화증-ILD(SSc-ILD) 및 류마티스 관절염-ILD(RA-ILD), 석면증 및 규폐증과 같은 환경/직업적 섬유화 폐질환, 감염성 체제에 의한 폐섬유증, 약물-유발 폐섬유증, 특발성 비특이적 간질성 폐렴(iNSIP), 박리성 간질성 폐렴, 호흡기 세기관지염-ILD, 특발성 기질화 폐렴, 급성 간질성 폐렴, 특발성 흉막실질 탄력섬유증, 특발성 림프구성 간질성 폐렴, 분류할 수 없는 특발성 간질성 폐렴, 사르코이드증, 만성 과민성 폐렴(CHP), 자가면역 특징을 갖는 간질성 폐렴(IPAF), 가족성 폐섬유증, 림프관평활근중증 및 조직구증 X를 포함한다. ILD는 만성 진행성 섬유화 ILD를 포함하는 것으로 고려된다.

[0039] 펜레티나이드 및 이의 유사체

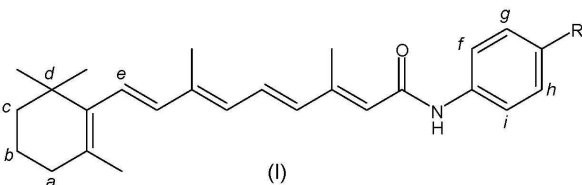
[0040] 펜레티나이드는 소분자 합성 레티노이드 유도체이며 비임상 및 임상 연구에서 안전성에 대한 기록이 잘 문서화된 연구용 약물(신규 화학 물질)이다. 암의 예방 및 치료를 위해 초기에 연구된 펜레티나이드는 노화 관련 황반 변성 및 낭성 섬유증과 같은 비종양 적응증에 대해서도 연구되었다. 4-HPR이라고도 하며, CAS 등록 번호가 65646-68-6인 펜레티나이드(4-하이드록시페닐 레틴아미드)는 소분자 합성 레티노이드 유도체이며 비임상 및 임상 연구에서 안전성에 대한 기록이 잘 문서화된 연구용 약물(신규 화학 물질)이다. 펜레티나이드는 하기 화학식 I로 기술될 수 있다:



[0041]

[0042] **화학식 I**

[0043] 펜레티나이드의 기능적 유사체(및/또는 대사산물)(즉, 펜레티나이드와 동일한 생물학적 활성을 나타냄)도 본 발명에 따라 사용될 수 있다. 본원에서 사용되는 "펜레티나이드 유사체"는 펜레티나이드와 특정 화학 구조적 특징을 공유하지만 동시에 이에 대한 하나 이상의 변형을 포함하고, 펜레티나이드와 유사한 생물학적 활성을 나타내는(그러나 이러한 활성을 상이한 정도로 나타낼 수 있음) 화합물을 지칭한다. 사용될 수 있는 펜레티나이드의 유사체의 예는 문헌[WO 07/136636, U.S. Patent Application No. 2006/0264514, U.S. Patent Nos. 5,516,792, 5,663,377, 5,599,953, 5,574,177, Anding et al. (Anding, A.L. et al., 2007, Cancer Res, 67(13):6270-7) and Bhatnagar et al. (Bhatnagar, R., et al., 1991, Biochem Pharm, 41(10):1471-1477)]에 기술된 4-옥소-N-(4-하이드록시페닐)레틴아미드(4-옥소-4-HPR), N-(4-메톡시페닐)레틴아미드(4-MPR), 4-하이드록시벤질레티논, N-(4-하이드록시페닐)레틴아미드-O-글루쿠로나이드의 C-글리코시드 및 아릴아미드 유사체, 예를 들어, 비제한적으로 4-(레틴아미도)페닐-C-글루쿠로나이드, 4-(레틴아미도)페닐-C-글루코시드, 4-(레틴아미도)벤질-C-자일로시드; 및 레티노일 β-글루쿠로나이드 유사체, 예를 들어, 이를 테면, 1-(β-D-글루코피라노실)레틴아미드, 1-(D-글루코피라노실우로노실)레틴아미드 및 베사로텐을 포함하나 이에 제한되지 않는다. 일 구현예에서, 펜레티나이드/펜레티나이드 유사체는 하기 화학식 II로 표현된다:



[0044]

[0045] **화학식 II**

[0046] R은 OH, COOH, CH<sub>2</sub>OH, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH 또는 CH<sub>2</sub>COOH이고; 탄소 a-d 및 f-i는 CH<sub>3</sub>, OH, COOH, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> 및 CH<sub>2</sub>OH, 또는 이들의 임의의 조합으로부터 선택된 하나 이상의 기로 선택적으로 치환되고, 탄소 e는 CH<sub>3</sub> 및/또는 OH로 선택적으로 치환된 C1-C3 알킬 기로 선택적으로 치환된다.

[0047] 펜레티나이드 또는 펜레티나이드 유사체의 임의의 약학적으로 허용되는 염은 또한 본원에 기재된 방법 또는 용도에 사용될 수 있다.

[0048] 방법 또는 용도는 폐섬유증의 진행을 늦추거나 치료하기 위해 펜레티나이드 또는 펜레티나이드의 유사체 또는

이의 약학적으로 허용되는 염을 인간 대상체에게 투여 또는 사용하는 것을 포함한다.

**[0049] 투여량**

**[0050]** 임의의 적합한 양의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염은 대상체에게 투여될 수 있다. 투여량은 투여 방식을 포함하는 많은 요인에 따라 달라질 것이다. 전형적으로, 단일 용량에 함유된 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 양은 심각한 독성을 유발하지 않으면서 폐섬유증을 효과적으로 예방하거나, 진행을 늦추거나 치료하는 양일 것이다.

**[0051]** 폐섬유증의 예방, 치료 또는 중증도 감소를 위해, 화합물/조성물의 적절한 투여량은 질환의 중증도, 화합물/조성물이 예방 또는 치료 목적으로 투여되는지 여부, 이전 또는 병용 요법, 환자의 임상 병력 및 화합물/조성물에 대한 반응, 및 주치의의 판단에 따라 달라질 수 있다. 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 한 번에, 일련의 치료에 걸쳐, 또는 연속 치료로서 환자에게 적절하게 투여된다.

**[0052]** 본 발명은 화합물 및 이를 포함하는 조성물에 대한 투여량을 제공한다. 예를 들어, 질병의 중증도에 따라, 유효 용량은 0.1 mg/kg, 0.5 mg/kg, 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg, 15 mg/kg, 20 mg/kg, 25 mg/kg, 30 mg/kg, 35 mg/kg, 40 mg/kg, 45 mg/kg, 및 최대 100 mg/kg일 수 있다. 전형적인 일일 투여량은 위에서 언급한 요인에 따라 약 1 mg/kg 내지 20mg/kg 이상의 범위일 수 있다; 투여되는 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 1 mg 내지 약 1000 mg, 바람직하게는 약 10 mg 내지 300 mg의 양으로 환자에게 투여하는 방식으로 제공됨. 수일 이상에 걸쳐 반복 투여하는 경우, 원하는 임상 결과가 나타날 때까지 치료를 지속한다. 본 발명은 환자에서 약 0.1 μM 내지 약 10 μM, 바람직하게는 약 1 μM 내지 약 3 μM의 펜레티나이드 또는 펜레티나이드 유사체의 혈장 농도를 확립하는 것을 고려한다.

**[0053]** 그러나, 다른 투여 요법이 유용할 수 있다. 이 요법의 진행 상황은 통상적인 기술 및 검정에 의해 쉽게 모니터링된다. 실제 용량은 각 환자에게 고유한 임상적 요인에 따라 주치의 또는 약사가 신중하게 선택하고 적정해야 하므로 개시된 투여량은 지침으로 의도된 것이다. 최적의 일일 용량은 당업계에 공지된 방법에 의해 결정될 것이며 환자의 연령 및 다른 임상적으로 관련된 요인과 같은 요인들에 영향을 받을 것이다. 또한, 환자는 다른 질병 또는 질환에 대한 약을 복용하고 있을 수 있다. 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염을 환자에게 투여하는 동안 다른 약물은 지속될 수 있지만, 이러한 경우 부작용이 있는지 확인하기 위해 더 낮은 용량으로 시작하는 것이 특히 바람직하다.

**[0054] 조성물**

**[0055]** 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 화합물(들)을 정제, 캡슐(예를 들어, 경질 젤라틴 캡슐), 캐플릿, 현탁액, 현탁액용 분말 등과 같은 적합한 투여 제형으로 제형화하기 위한 하나 이상의 선택적 담체 또는 부형제와 함께 조합될 수 있다. 이러한 조성물은 원하는 정도의 순도를 갖는 활성 성분 (예를 들어, 펜레티나이드)을 하나 이상의 선택적 약학적으로 허용되는 담체, 부형제 및/또는 안정화제와 약학 분야에 잘 알려진 방식으로 혼합하여 제조될 수 있다. 보충적 활성 화합물도 조성물에 혼입될 수 있다. 담체/부형제는, 예를 들어, 경구, 정맥내, 비경구, 피하, 근육내, 비강내, 또는 구강 또는 비강 흡입(예를 들어, 에어로졸)에 의한 폐 투여에 적합할 수 있다(문헌[Remington: The Science and Practice of Pharmacy, by Loyd V Allen, Jr, 2012, 22nd edition, Pharmaceutical Press; Handbook of Pharmaceutical Excipients, by Rowe et al., 2012, 7th edition, Pharmaceutical Press] 참조). 치료 제형은 당업계에 공지된 표준 방법을 사용하여 제조된다.

**[0056]** 매트릭스 물질, 충전제 또는 희석제의 예는 비제한적으로 락토스, 만니톨, 자일리톨, 미세결정질 셀룰로스, 이염기성 인산칼슘(무수 및 이수화물), 전분, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.

**[0057]** 붕해제의 예는 비제한적으로 소듐 전분 글리콜레이트, 소듐 알기네이트, 카르복시 메틸 셀룰로스 소듐, 메틸 셀룰로스 및 크로스카르멜로스 소듐, 및 상표명 CROSPVIDONE®(BASF Corporation에서 입수 가능함)으로 판매되는 것과 같은 가교된 형태의 폴리비닐 피롤리돈, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.

**[0058]** 결합제의 예는 비제한적으로 메틸 셀룰로스, 미세결정질 셀룰로스, 전분, 및 구아 검, 트라가칸트와 같은 검, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.

**[0059]** 윤활제의 예는 비제한적으로 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 스테아르산, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.

**[0060]** 활택제의 예는 비제한적으로 금속 실리케이트, 이산화규소, 고급 지방산 금속염, 금속 산화물, 알칼리

토금속염, 및 금속 수산화물을 포함한다. 보존제의 예는 비제한적으로 셀파이트(항산화제), 벤즈알코늄 클로라이드, 메틸 파라벤, 프로필 파라벤, 벤질 알코올, 소듐 벤조에이트, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0061] 현탁화제 또는 증점제의 예는 비제한적으로 크산탄 검, 전분, 구아 검, 소듐 알기네이트, 카르복시메틸 셀룰로스, 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스, 폴리아크릴산, 실리카겔, 알루미늄 실리케이트, 마그네슘 실리케이트, 이산화티타늄, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0062] 점결 방지제 또는 충전제의 예는 비제한적으로 산화규소, 락토스, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0063] 용해제의 예는 비제한적으로 에탄올, 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다.

[0064] 항산화제의 예는 비제한적으로 페놀계 항산화제, 예를 들어, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 3차-부틸-하이드로퀴논(TBHQ), 4-하이드록시메틸-2,6-디-3차-부틸페놀(HMBP), 2,4,5-트리하이드록시-부티로페논(TBHP), 프로필 갈레이트(PG), 트리아밀 갈레이트, 갈산(GA), α 토크페롤(비타민 E), 토크페롤 아세테이트, 환원제, 예를 들어, L-아스코르브산(비타민 C), L-아스코르빌 팔미테이트, L-아스코르빌 스테아레이트, 티오글리콜산(TGA), 아스코르빌 팔미테이트(ASP), 셀파이트계 항산화제, 예를 들어, 소듐 셀파이트, 소듐 메타바이설파이트, 소듐 바이설파이트 및 트리글리세롤 및 기타 제제, 예를 들어, 디소듐 에틸렌디아민 테트라아세테이트(EDTA), 소듐 피로포스페이트, 소듐 메타포스페이트, 메티오닌, 에리트로브산 및 레시틴, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일 구현예에서, 제형은 항산화제의 조합을 포함한다. 일 구현예에서, 제형은 BHA 및 BHT의 조합을 포함한다. 일 구현예에서, 제형은 아스코르브산을 포함한다.

[0065] 또 다른 부류의 부형제는 선택적으로 약 0 내지 약 10 wt%로 존재하는 계면활성제이다. 적합한 계면활성제는 비제한적으로 지방산 및 알킬 설포네이트; 상용 계면활성제, 예를 들어, 벤즈알코늄 클로라이드(HYAMINE® 1622, Lonza, Inc., Fairlawn, N.J.에서 입수 가능함); 디옥틸 소듐 설포숙시네이트(Docusate Sodium, Mallinckrodt Spec. Chem., St. Louis, Mo.에서 입수 가능함); 폴리옥시에틸렌 소르비탄 지방산 에스테르(TWEEN®, ICI Americas Inc., Wilmington, Del.에서 입수 가능함); LIPOSORB® 0-20, Lipochem Inc., Patterson N.J.에서 입수 가능함; CAPMUL® POE-0, Abitec Corp., Janesville, Wis.에서 입수 가능함); 및 천연 계면활성제, 예를 들어, 소듐 타우로콜산, 1-팔미토일-2-올레오일-sn-글리세로-3-포스포콜린, 레시틴, 및 기타 인지질 및 모노- 및 디글리세라이드, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 이러한 물질은, 예를 들어, 습윤화를 촉진함으로써 용해 속도를 증가시키거나, 달리 투여 형태로부터 약물 방출 속도를 증가시키기 위해 사용될 수 있다.

[0066] 안료, 윤활제, 향미제, 보습제, 용해 지연제, 흡수 촉진제, 습윤제, 흡수제 및 당업계에 잘 알려진 다른 것들을 포함하는 다른 통상적인 부형제가 본 발명의 조성물에 사용될 수 있다. 예를 들어, 안료, 윤활제, 향미제 등과 같은 부형제는 조성물의 특성에 악영향을 미치지 않으면서 통상적인 목적을 위해 전형적인 양으로 사용될 수 있다.

[0067] 약학적 조성물에 일반적으로 첨가되는 다른 성분은, 예를 들어, 염화나트륨, 염화칼륨, 염화칼슘, 인산나트륨, 인산칼륨, 중탄산나트륨과 같은 무기염; 시트르산나트륨, 시트르산칼륨, 아세트산나트륨 등과 같은 유기염을 포함한다.

[0068] 일 구현예에서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염은 전문이 본원에 참조로 포함되는 US 특허 공개 번호 2017/0189356 A1에 기재된 바와 같이 무정형 고체 분산체로 조성물에 존재한다.

[0069] 본 발명에 사용하기에 적합할 수 있는 "농도-향상 폴리머" 또는 "분산 폴리머"로도 당 분야에서 언급되는 "매트릭스 폴리머"의 예는, 예를 들어, 미국 특허 번호 7,780,988 및 7,887,840에서 상세히 논의된다. 매트릭스 폴리머는 일단 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염과 공동-처리되면, 펜레티나이드/펜레티나이드 유사체를 무정형 형태로 유지하는 기능을 하는 임의의 약학적으로 허용되는 폴리머일 수 있다.

[0070] 본 발명에 사용하기에 적합할 수 있는 폴리머의 예는 비이온화 (중성) 비셀룰로스 폴리머를 포함한다. 예시적인 폴리머는 하이드록실, 알킬 아실옥시 및 사이클릭 아미도로부터 선택되는 적어도 하나의 치환기를 갖는 비닐 폴리머 및 코폴리머; 가수분해되지 않은 (비닐 아세테이트) 형태의 반복 단위의 적어도 일부를 갖는 폴리비닐 알코올; 폴리비닐 알코올 폴리비닐 아세테이트 코폴리머; 폴리비닐 피롤리돈; 및 폴리에틸렌 폴리비닐 알코올 코폴리머; 및 폴리옥시에틸렌-폴리옥시프로필렌 코폴리머를 포함한다.

[0071] 본 발명에 사용하기에 적합할 수 있는 폴리머의 다른 예는 이온화 비셀룰로스 폴리머를 포함한다. 예시적인 폴리머는 카르복실산-작용기화된 비닐 폴리머, 예를 들어, 카르복실산 작용기화된 폴리메타크릴레이트 및 카르복실산 작용기화된 폴리아크릴레이트, 예를 들어, EUDRAGIT® 시리즈, 아민-작용기화된 폴리아크릴레이트 및 폴리

메타크릴레이트; 단백질, 예를 들어, 젤라틴 및 알부민; 및 카르복실산 작용기화된 전분, 예를 들어, 전분 글리콜레이트를 포함한다.

- [0072] 본 발명에 사용하기에 적합할 수 있는 폴리머의 다른 예는 폴리머로서 사용될 수 있는 비이온화 셀룰로스 폴리머를 포함하며 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스 아세테이트, 하이드록시프로필 메틸 셀룰로스(HPMC), 하이드록시프로필 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 메틸 셀룰로스, 하이드록시에틸 셀룰로스 아세테이트, 하이드록시에틸 에틸 셀룰로스 등을 포함한다.
- [0073] 특정 폴리머가 본 발명에 의해 형성될 수 있는 분산체에 사용하기에 적합한 것으로 논의되었지만, 이러한 폴리머의 블렌드도 적합할 수 있다. 따라서, "매트릭스 폴리머"라는 용어는 단일 종의 폴리머 외에 폴리머의 블렌드를 포함하도록 의도된다.
- [0074] 일 구현예에서, 매트릭스 폴리머는 폴리비닐피롤리돈을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 매트릭스 폴리머는 폴리비닐피롤리돈, 예를 들어, 상표명 PLASDONE®(포비돈), 폴리비닐피롤리돈 K12, 폴리비닐피롤리돈 K17, 폴리비닐피롤리돈 K25, 폴리비닐피롤리돈 K30 또는 폴리비닐피롤리돈 K90 하에 판매되는 폴리머이다.
- [0075] 일 구현예에서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염/매트릭스 폴리머의 비는 중량 기준으로 약 1:5 내지 약 5:1, 추가 구현예에서, 약 1:4 내지 약 4:1, 약 1:3 내지 약 3:1, 약 1:2 내지 약 2:1 또는 약 1.5:1 내지 약 1:1.5이다. 일 구현예에서, 고체 분산체는 약 30 내지 약 50%의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염 및 약 50 내지 약 70%의 매트릭스 폴리머를 포함한다. 또 다른 구현예에서, 고체 분산체는 중량 기준으로 약 40%의 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염 및 약 60%의 매트릭스 폴리머를 포함한다.
- [0076] 일 구현예에서, 고체 분산체는 하나 이상의 첨가제를 포함한다. 본 발명에 사용하기에 적합할 수 있는 첨가제는 항산화제를 포함한다. 예시적인 항산화제는 L-아스코르브산(비타민 C), 프로필 갈레이트, 소듐 셀파이트, 소듐 메타바이설파이트, 소듐 바이설파이트, 티오글리세롤, 티오글리콜산, 토코페롤 및 토코트리엔올, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일 구현예에서, 매트릭스 폴리머 또는 고체 분산체는 항산화제(들)로서 BHA 및/또는 BHT를 포함한다. 일 구현예에서, 매트릭스 폴리머 또는 고체 분산체는 항산화제로서 BHA 및 BHT를 포함한다. 일 구현예에서, 매트릭스 폴리머는 항산화제로서 L-아스코르브산을 포함한다. 일 구현예에서, 항산화제(들)는 약 0.01% 내지 약 5%의 양, 추가 구현예에서, 약 0.1% 내지 약 5%, 약 0.2% 내지 약 4%, 0.5% 내지 약 3% 또는 0.5% 내지 약 2%의 양으로 존재한다.
- [0077] 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 약학적으로 허용되는 염의 무정형 고체 분산체는 상기 기재된 바와 같은 하나 이상의 선택적 부형제와 조합될 수 있다.
- [0078] 일 구현예에서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염의 무정형 고체 분산체는 붕해제, 예를 들어, 가교된 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 예를 들어, 크로스카르멜로스(SOLUTAB®)와 조합된다. 붕해제의 다른 예는 옥수수 전분, 감자 전분, 소듐 카르복시메틸셀룰로스, 소듐 전분 글리콜레이트, 소듐 크로스카르멜로스, 크로스포비돈, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일 구현예에서, 붕해제는 중량 기준으로 약 2% 내지 약 10%, 예를 들어, 중량 기준으로 약 3% 내지 약 8% 또는 약 4% 내지 약 6%의 양으로 존재한다.
- [0079] 일 구현예에서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염의 무정형 고체 분산체는 윤활제, 예를 들어, 마그네슘 스테아레이트와 조합된다. 윤활제의 다른 예는 탈크, 이산화규소, 스테아르산 및 소듐 스테아릴 푸마레이트를 포함한다. 일 구현예에서, 윤활제는 중량 기준으로 약 0.5 내지 약 2%, 예를 들어, 중량 기준으로 0.8 내지 약 1.2% 또는 약 1%의 양으로 존재한다.
- [0080] 일 구현예에서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염의 무정형 고체 분산체는 충전제 또는 희석제, 예를 들어, 미세결정질 셀룰로스(AVICEL®, 예를 들어, AVICEL®PH-102) 및/또는 인산수소칼슘 탈수화물(EMCOMPRESS®)과 조합된다. 충전제 또는 희석제의 다른 예는 결정질 셀룰로스, 셀룰로스 유도체, 아카시아, 옥수수 전분, 락토스, 만니톨, 당, 인산칼슘, 탄산칼슘, 젤라틴, 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일 구현예에서, 충전제 또는 희석제는 중량 기준으로 약 20% 내지 약 45%, 예를 들어, 중량 기준으로 약 30% 내지 약 40%, 예를 들어, 약 35%의 양으로 존재한다.
- [0081] 일 구현예에서, 펜레티나이드, 펜레티나이드 유사체 또는 이의 염의 무정형 고체 분산체는 하나 이상의 항산화제, 예를 들어, 부틸화 하이드록시아니솔(BHA), 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT), 시트르산, 소듐 메타바이설파이트, 알파-토코페롤 및/또는 L-아스코르브산과 조합된다.

- [0082] 특정 구현예에서, 본원에 개시된 무정형 고체 분산체는 경구 투여 제형으로 제형화된다. 경구 투여에 적합한 제형은 캡슐, 사체, 알약, 정제, 로젠지(향미 베이스, 일반적으로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트 사용), 분말, 과립, 또는 수성 또는 비수성 액체 중 용액 또는 현탁액, 또는 엘릭서 또는 시럽, 또는 파스틸(젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아와 같은 불활성 매트릭스 사용) 등의 형태일 수 있고, 각각은 소정량의 활성 성분을 함유한다. 조성물은 또한 볼루스, 연질약 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.
- [0083] 일 구현예에서, 경구 투여 제형은 정제이다. 정제는 선택적으로 하나 이상의 보조 성분과 함께, 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축 정제는 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 붕해제, 계면활성제 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 성형 정제는 불활성 액체 희석제로 습윤화된 분말화 억제제(들)의 혼합물을 적합한 기계에서 성형시킴에 의해 제조될 수 있다.
- [0084] 본원에 개시된 바와 같은 경구 투여 제형의 일부 구현예에서, 무정형 고체 분산체는 중량 기준으로 약 10 내지 약 90%, 약 20 내지 약 80%, 약 30 내지 약 60% 또는 약 45 내지 약 55%, 또는 본원에 제공된 값 내의 다른 범위의 양으로 존재한다.
- [0085] **폐섬유증 세포 메커니즘 및 전임상 모델**
- [0086] "폐섬유증"이라는 용어는 폐에 과도한 섬유 결합 조직(섬유증)의 형성 또는 발달로 인해 흉터(섬유성) 조직이 발달하는 것을 의미한다. 보다 정확하게는, 폐섬유증은 폐의 폐포와 간질 조직에 종창 및 흉터가 생기는 질환이다. 폐 조직에 대한 이러한 손상은 폐의 경직을 유발하여 결과적으로 호흡(가스 교환)을 점점 더 어렵게 만든다. 폐섬유증은 전형적으로 수개월 동안 지속되는 면역 반응으로 정의되고 염증, 조직 리모델링 및 복구 과정이 동시에 발생하는 만성 염증에서 비롯된다. 그러나, ARDS와 같은 질환, 기계 인공호흡의 결과, 또는 둘 모두로 인한 폐의 급성 염증 동안 더 짧은 기간(수주)에 걸쳐 폐섬유증이 발생한다는 증거가 있다. ARDS 및/또는 기계 인공호흡이 폐의 섬유증 형성과 관련이 있는 경우, 예후가 좋지 않으며 이러한 환자의 사망률은 급격히 증가한다. 때때로 섬유화 과정은 영구적인 비정상적 확장 및 주요 기관지 및 세기관지 벽의 파괴도 초래하여 기관지확장증을 유발할 수 있다.
- [0087] 섬유모세포는 원시 중간엽에서 유래되며, 신체 전체에 편재하고, 다양한 섬유화 질환에서 주요 이펙터 세포이다. 섬유모세포의 주요 기능은 그 구성요소의 생산 및 유지를 통한 세포외 기질(ECM)의 조절을 통해 조직 항상성을 유지하는 것이다. 또한, 섬유모세포는 지지 기능을 제공하고 혈관신생, 염증, 상처 치유 및 조직 완전성 회복에서 다양한 역할을 한다. (Garret et al., 2017, J Scleroderma Relat Disord, 2(2):69-134; Wynn T.A. 2011, J Exp Med, , 208(7):1339-1350). 섬유모세포는 해부학적 부위, 질병 상태, 및 심지어 같은 조직 내에서도 다르다. 상이한 조직의 다양한 생물물리학적 요구 사항과 일치하여, 별개의 조직의 섬유모세포는 증식, 콜라겐 및 매트릭스 메탈로프로테이나제(MMP) 생산, 수축성 및 면역 조절 기능에 있어서 상이하다. 중요한 것은 별개의 조직으로부터의 섬유모세포 사이의 특징적인 표현형의 이러한 차이가 확장된 시험관 내 배양 후에도 유지된다는 것인데, 이는 섬유모세포가 위치 정체성을 갖는다는 개념을 뒷받침한다. 섬유모세포의 다양성은 이들의 뚜렷한 세포 기원으로 설명될 수 있다. 섬유모세포는 주로 1차 중간엽 세포(예를 들어, 진피 섬유모세포)에서 기원하지만, 상피-중간엽 전이(간 및 신장에서 볼 수 있음) 또는 내피-중간엽 전이(폐, 심장 및 암에서 볼 수 있음)를 통해 발생할 수도 있으며, 중간엽 기질 세포를 포함하는 순환 세포로부터 유래될 수도 있다. (Van Linthout S. et al, 2014, Cardiovas Res, 102:258-269)
- [0088] 폐 섬유모세포는 증식, 이동, ECM 합성 및 섬유원성 사이토카인에 대한 반응과 관련하여 증가된 활성을 갖는다. 활성화된 고수축성 및 콜라겐-생산 섬유모세포로부터 ECM의 증가된 침착은 폐 조직의 경직화 및 폐포 산소 교환 영역의 파괴에 기여하여 진행성 호흡곤란 및 결국 사망을 초래한다. 증거는 폐 실질 섬유증을 유발하는 중심 전 섬유성 성장 인자인 TGF- $\beta$ 의 방출을 촉발하는 초기 사건으로서 폐포 상피 세포 손상을 지지한다. 추가 성장 인자와 협력하여, TGF- $\beta$ 1은 섬유모세포 병소의 형성 및 세포외 기질(ECM)의 과도한 침착을 유도한다. 폐 내의 다른 부위에서 반복되는 손상은 상이한 발달 단계에서 병리학의 다병소 영역을 생성한다. (Roach K.M. et al, 2018, Nature Sci Rep, 8:342)
- [0089] 수축성과 같은 폐 조직의 기계적 특성이 현저하게 증가하는 것은 폐섬유증의 주요 임상 지표이다. 강제 폐활량(FVC)으로 임상적으로 측정되는 폐 조직의 기계적 특성의 증가를 감소 또는 중단하는 것은 임상 시험에서 항섬유증 약물의 효능을 평가하기 위한 종말점으로 사용된다. 따라서 폐 조직의 정교한 생체역학적 상태를 요약하고 약물의 초기 효능을 제공할 수 있는 전임상 모델은 특히 폐섬유증 약물의 항섬유화 가능성을 정확하게 평가하는데 매우 중요하다. 인간 폐 미세조직은 폐포 조직의 진행성 경직화 및 수축, 및 견인력-유발 기관지 확장을 포함하여, 폐 섬유형성 중에 발생하는 주요 생체역학적 사건을 모델링하는 새로운 도구이다. (Asmani M. et al,

2018, Nature Com, 9:2066).

- [0090] 미국 흉부학회와 폐섬유증의 특수성을 복제하는 강력한 전임상 테스트 패키지를 만드는데 어려움을 인식하고 항 섬유화 화합물의 전임상 평가에 대한 일련의 권고 사항을 발표하였다. 일치된 견해는 기관내 블레오마이신 동물 모델이 전임상 테스트에 사용할 수 있는 가장 특징적인 모델이라는 것이다. 블레오마이신 모델은 일반적으로 다양한 기간 동안 해결되는 급성 폐 손상(0-7일), 섬유증식(3-14일) 및 확립된 섬유증(14-28일)의 기간을 특징으로 한다. 블레오마이신 점적 후 최소 7-10일 후에, 모델 동역학에 따라, 급성 염증 반응이 가라앉은 후에 연구용 제품을 투여해야 한다는데 의견이 일치한다. 이 연구는 조직학적 평가와 함께 콜라겐 축적을 1차 종말점으로 측정해야 한다. 헤마톡실린 및 에오신(H&E) 및 Sirius 레드 염색(또는 Masson 트리크롬)은 섬유증을 조직학적으로 평가하는데 사용되며, 일반적으로 폐섬유증의 중증도는 Ashcroft 채점 시스템을 통해 H&E 염색된 조직 섹션에서 반정량화되고, 여기서 섬유증의 등급은 무작위로 선택된 섹션을 조사하여 0(정상 폐)에서 8(필드의 전체 섬유성 폐색)까지 점수가 매겨진다. 보다 최근에는 자동화 이미지 분석을 사용하는 디지털 채점 시스템이 개발되었다. (Jenkins R.G. et al, 2017, Am J Respir Cell Mol Biol, 56(5):667-679)
- [0091] 블레오마이신으로 처리된 마우스의 폐 섹션에 대한 자동화 소프트웨어 조직학적 이미지 분석을 사용한 폐섬유증의 관찰자-독립적 정량화는 블레오마이신 유발 섬유성 폐 변화에 대한 충분히 정확하고 신뢰할 수 있는 정량화를 나타낸다. 낮은 블레오마이신 농도에서 섬유성 폐 변화를 정확하게 정량화하는 민감도는 자동화 분석과 Ashcroft 채점(p<0.0001) 또는 CT 스캔과 같은 표준 평가 방법 사이에 높은 상관 관계를 가지며, 전통적인 방법에 비해 크게 개선된다. 이 상관 관계는 마우스에서 BLM 유발 폐섬유증의 새로운 종말점 측정으로서 자동화 분석을 확립하며, 이는 향후 전임상 약물 탐색에 매우 유용할 것이다. (Gilhodes J-C et al, 2017, PLoS 12(1): e0170561).
- [0092] 본 발명은 인간 폐섬유증과 높은 상관 관계가 있는 다수의 시험관 내 및 생체 내 모델에 대한 항섬유화 효과의 신규하고 예상치 못한 입증으로부터 발생한다; 펜레티나이드 제형인 LAU-7b SDI를 사용한 일일 경구 처리는 용량 관련 방식으로 블레오마이신의 기관내 점적 후 발생하는 폐섬유증을 감소시킨다. 또한, 개시된 폐 세포 모델에 우태아 혈청 포함을 통해, 시험관 내 모델에 더 높은 단백질 함량을 포함시키면 당업계에 알려진 펜레티나이드의 독성이 감소하였고; 폐섬유증에 대한 치료제로서 펜레티나이드의 유용성에 대한 새로운 확신을 가능하게 한다. 메커니즘의 정확한 이해는 본 발명을 실시하는데 필요하지 않지만, 시험관 내 모델에 우태아 혈청을 첨가함으로써 발생하거나 인간 또는 동물에 자연적으로 존재하는 단백질 농도가 높은 경우, 단백질은 펜레티나이드에 결합하여 치료 활성을 담당하는 유리 혈장 농도를 실질적으로 감소시키고 독성을 감소시켜, 폐섬유증의 맥락에서 이의 이점을 새롭게 관찰할 수 있게 하는 것으로 가정된다. 다음은 이러한 효과의 예를 제공하며, 이는 추가적인 제한으로 해석되어서는 안 된다.
- [0093] **실시예 1: TGF-β로 처리된 정상 인간 폐 섬유모세포(NHFL)에 대한 펜레티나이드 항섬유화 효과**
- [0094] TGF-β가 섬유모세포에서 근섬유모세포로의 전이의 주요 활성화제 중 하나이기 때문에, 많은 치료는 TGF-β 유발 신호전달 경로 및 α-平滑근 액틴(α-SMA) 단백질 및 프로-콜라겐 1A1 합성과 같은 특정 섬유증 마커의 효과를 억제하는 것을 목표로 한다. 다음은 정상 인간 폐 섬유모세포(NHFL)에서 처음으로 펜레티나이드가, 용량 의존적 방식으로, α-SMA 단백질 및 프로-콜라겐 1A1 섬유증 마커의 TGF-β1 매개 유도를 감소시키고, 특정 용량에서, 완전히 폐지하는 능력을 입증한다.
- [0095] 정상 인간 폐 섬유모세포(NHFL 세포, ATCC CRL-7000, EMEM 배지; 5% FBS)를 37°C에서 3일 동안 인큐베이션하고 TGF-β1(2 ng/mL) 또는 TGF-β1(2 ng/mL) + 펜레티나이드(1, 2, 3, 4 μM)로 처리하였다. 3일 처리 기간의 끝에, 진공 펌프를 사용하여 배지를 제거하고 TriReagent 프로토콜(BioShop)을 사용하여 총 리보핵산(RNA)을 분리하고 SUPERScript® VILO®를 사용하여 역전사를 통해 cDNA를 획득하였다. αSMA 전사체 수준은 Fast SyBR Master Mix 및 특정 프로브를 사용하여 정량적 실시간 증폭효소 연쇄 반응(qRT-PCR)에 의해 결정되었고, 내부 대조군으로서 PUM-1 발현으로 정규화된 ΔΔCT에 따라 정량화되었다. 실험은 4중(4개 웰/조건)으로 수행되었다. **도 1**은 펜레티나이드 처리가 NHFL 세포에서 TGF-β1(2 ng/mL)에 노출된 후 qRT-PCR에 의해 측정된 α-SMA 섬유성 마커 발현의 유도를 용량 의존적 방식으로 감소시키는 것을 입증한다.
- [0096] 폐 조직 섬유증에 대한 펜레티나이드의 효과를 추가로 입증하기 위해, α-SMA 단백질 발현을 효소 결합 면역흡수 검정(ELISA)을 사용하여 조사하였다. NHFL 세포를 37°C에서 3일 동안 인큐베이션하고 TGF-β1(2 ng/mL) 또는 TGF-β1(2 ng/mL) + 펜레티나이드(1, 2, 3, 4 μM)로 처리하였다. 3일 처리 기간의 끝에, 배지를 확인된 튜브에 수집하고, 2,000 x g에서 20분 동안 원심분리하고, -80°C에서 저장하였다. 트립신을 사용하여 세포를 수집하고, 확인된 튜브에 옮기고, 1,000 x g에서 5분 동안 원심분리하였다. 그런 다음 세포를 ELISA 용해 완충액에 재현탁

하기 전에 인산염 완충 식염수(PBS) 1X에서 2회 세척하였다.  $\alpha$ -SMA 단백질 함량은 Abcam ELISA 검출 키트 (Ab240678)를 사용하여 결정되었다. 실험은 4중으로 수행되었다. **도 2**는 펜레티나이드 처리가 ELISA 검출 키트를 사용하여 정량화된 섬유성 마커  $\alpha$ -SMA 수준의 유도를 용량 의존적 방식으로 감쇠시키는 것을 보여준다.

[0097] 폐 조직 섬유증에 대한 펜레티나이드의 효과를 추가로 입증하기 위해, qRT-PCR로 측정된 섬유성 마커 COL1A1 유전자 발현(프로-콜라겐 1A1 단백질을 인코딩하는 유전자)의 유도를 관찰하였다. NHLF 세포를 37°C에서 3일 동안 인큐베이션하고 TGF- $\beta$ 1(2 ng/mL) 또는 TGF- $\beta$ 1(2 ng/mL) + 펜레티나이드(1, 2, 3, 4  $\mu$ M)로 처리하였다. 3일 처리 기간의 끝에, 진공 펌프를 사용하여 배지를 제거하고 TriReagent 프로토콜(BioShop)을 사용하여 총 RNA를 분리하고 SUPERSRIPT® VILO®를 사용하여 역전사를 통해 cDNA를 획득하였다. COL1A1 전사체 수준은 Fast SyBR Master Mix 및 특정 프로브를 사용하여 qRT-PCR에 의해 결정되었고, 내부 대조군으로서 *PUM-1* 발현으로 정규화된  $\Delta\Delta$ CT에 따라 정량화되었다. 실험은 4중으로 수행되었다. **도 3**은 펜레티나이드 처리가 섬유성 마커 COL1A1 유전자 발현의 유도를 용량 의존적 방식으로 감쇠시키는 것을 보여준다.

[0098] 폐 조직 섬유증에 대한 펜레티나이드의 효과를 추가로 입증하기 위해, ELISA 검출 키트를 사용하여 정량화된 섬유성 마커 프로-콜라겐 1A1 단백질 수준의 유도를 관찰하였다. NHLF 세포를 37°C에서 3일 동안 인큐베이션하고 TGF- $\beta$ 1(2 ng/mL) 또는 TGF- $\beta$ 1(2 ng/mL) + 펜레티나이드(1, 2, 3, 4  $\mu$ M)로 처리하였다. 3일 처리 기간의 끝에, 배지를 확인된 튜브에 수집하고, 2,000g에서 20분 동안 원심분리하고, -80°C에서 저장하였다. 트립신을 사용하여 세포를 수집하고, 확인된 튜브에 옮기고, 1,000g에서 5분 동안 원심분리하였다. 그런 다음 세포를 ELISA 용해 완충액에 재현탁하기 전에 PBS 1X에서 2회 세척하였다. 프로-콜라겐 1A1 단백질 함량은 Abcam ELISA 검출 키트(Ab210966)를 사용하여 결정되었다. 실험은 4중으로 수행되었다. **도 4**는 프로-콜라겐 1A1 섬유성 마커 유도의 용량 의존적 감쇠를 보여준다.

[0099] **실시예 2: 폐섬유증의 3D 섬유성 폐 미세조직 어레이 모델에 대한 펜레티나이드 항섬유화 효과**

[0100] NHLF 세포의 발견을 확인하기 위해, 여러 개의 유연한 미세기둥 위에 매달린 3D 미세조직의 새롭게 개발된 시험관 내 모델 어레이에서 펜레티나이드 투여의 효과를 관찰하였다. 폐섬유증의 진행은 고수축성 및 콜라겐-생산 근섬유모세포의 축적으로 인한, 폐포 기낭을 구성하는 막성 조직의 경직화를 특징으로 한다. 시험관 내에서 폐섬유증의 생리병리학적 특성을 모델링하기 위해, 다양한 실험 시스템이 개발되었다. 평면 2D 배양 기반 검정은 섬유성 세포 마커의 다중 파라미터 관독을 제공하지만, 조직 역학을 측정하거나 재현하는 능력은 매우 제한적이다. 섬유형성 동안 조직 역학의 동적 변화를 요약하기 위해, 폐포 조직의 진행성 경직화 및 수축, 폐포 조직 순응도의 감소 및 견인력 유발 기관지 확장을 포함하여, 폐 섬유형성 동안 발생하는 주요 생체역학적 사건을 모델링하는 새롭게 검증된 막성 인간 폐 미세조직 어레이가 사용되었다. 폐섬유증의 막성 폐 미세조직 모델의 이 새로운 3D 어레이는 FDA 승인 항섬유증 약물인 피르페니돈 및 닌테다닙을 사용하여 검증되었다. 이 모델은 더 큰 폐 조직 어레이로 추가로 확장되어 기관지확장증 모델로서 폐포의 견인력을 모방하였다. (Asmani M. et al, 2018, Nature Com, 9:2066)

[0101] 사용된 폐 미세조직 칩 시스템은 폴리디메틸실록산(PDMS) 마이크로웰 어레이에서 3D 세포-밀집 서브밀리미터 미세조직을 조립할 수 있는 바이오-MEMS 기술을 기반으로 한다. 각 마이크로웰에서, 인간 폐 섬유모세포 또는 상피 세포는 자발적으로 수축하여 콜라겐과 같은 매트릭스 단백질을 미세기둥 어레이 위에 고정하는 미세조직으로 조립된다. 유연한 미세기둥은 조직에 의해 생성된 수축력을 보고할 수 있는 제자리 힘 센서 역할을 한다.

[0102] 섬유증 유발 미세조직에서 섬유성 마커의 면역염색을 사용하여, 예방적 치료 요법으로서 섬유성 바이오마커 발현 억제에 대한 펜레티나이드의 효과를 관찰하였다. **도 5**는 미세조직의 TGF- $\beta$ 1 유발 섬유증에서  $\alpha$ -SMA(A) 및 프로-콜라겐 타입 1(B) 섬유성 마커의 정규화된 형광 강도를 측정하여 펜레티나이드(2  $\mu$ M 및 4  $\mu$ M)의 항섬유화 효과를 보여준다(평균  $\pm$  SD, n=8-9). 2개의 펜레티나이드 용량(2  $\mu$ M 및 4  $\mu$ M)을 미세조직 배양 초기에 TGF- $\beta$ 1(5 ng/ml)과 함께 공동-투여하고 6일 동안 유지하였다. **도 5A**는 TGF- $\beta$ 1(5 ng/ml) 처리 및 TGF- $\beta$ 1(5 ng/ml) + 펜레티나이드 처리(2  $\mu$ M 및 4  $\mu$ M)에 따른 미세조직에서  $\alpha$ -SMA의 정량화된 형광 강도를 보여준다; Hamamatsu ORCA-ER CCD 카메라가 장착된 Nikon Ti-U 현미경을 사용하여 정량화된 형광 강도에 의해 측정되는 바와 같이, 6일의 끝에 조사되었다. **도 5B**는 TGF- $\beta$ 1 처리 및 TGF- $\beta$ 1+펜레티나이드 처리에 따른 프로-콜라겐의 정량화된 형광 강도를 보여준다. 결과는 2  $\mu$ M 및 4  $\mu$ M에서 펜레티나이드 농도를 증가시킴으로써 두 섬유성 마커의 발현이 점점 더 억제되었음을 보여준다.

[0103] 예방적 치료 요법에서 미세조직 수축력 억제에 대한 펜레티나이드의 효과도 측정되었다. 증가된 수축력은 섬유증 진행과 관련된 주요 생체역학적 특징 중 하나이다. 캔틸레버 굽힘 이론을 기반으로 미세기둥의 편향으로부터 개별 미세조직에 의해 발생하는 자발적 수축력을 결정하였다. 미세기둥 편향은 위상차 현미경을 사용하여, 각

기동 상단의 도심의 편향된 위치를 그 베이스의 도심과 비교하여 측정되었다. 미세조직 수축력은 각각의 약리학 적 조건에 대해 동일한 배치의 샘플에 대해 매일 측정되었다. 미세기동 스포링 상수는 미세기동의 실제 형상과 PDMS의 탄성 계수를 기반으로 결정되었다. 시간 경과에 따른 힘 측정 결과, 미세조직 수축력은 TGF-β1(5 ng/ml) 처리 하에 6일 배양 기간 동안 약 130 μN까지 지속적으로 증가하였다. 대조적으로, 처리되지 않은 샘플에 의해 발생된 힘은 1일 후에 약 80 μN에서 정체되었다. 펜레티나이드는 TGF-β1 유발 수축력 증가를 용량 의존적 방식으로 억제할 수 있었다. 도 6은 6일 측정에서, 2 μM 펜레티나이드 용량이 TGF-β1 단독 처리 조건(양성 대조군)과 비교하여 약 28% 감소인 약 80-85 μN까지 수축력의 감소를 나타내었음을 보여준다. 4 μM 펜레티나이드 용량은 6일까지 수축력을 TGF-β1 처리 조건과 비교하여 약 38% 감소인 약 70 μN으로 감소시켰다. 흥미롭게도, 1일부터 6일까지 측정된 수축력은 펜레티나이드 2 μM 용량의 경우 TGF-β1로 처리되지 않은 샘플의 수준에 접근하고 있으며; 이는 인간 폐 조직에 대한 펜레티나이드의 예상치 못한 항섬유화 효과와 일치한다.

[0104] 미세조직 수축력 억제에 대한 펜레티나이드 4 μM 용량의 효과를 치료적 치료 요법에서 테스트하였다. TGF-β1(5 ng/ml)의 유도 하에 먼저 3일 동안 섬유증이 진행되도록 한 후 펜레티나이드를 3일에서 6일까지 첨가하여 치료적 치료를 모델링하였다. 도 7은 지난 3일 동안 TGF-β1을 제거해도(TGF-β1 +3/-3 그룹) TGF-β1 처리, 치료적 TGF-β1+펜레티나이드 처리(2 μM 및 4 μM), 및 TGF-β1+펜레티나이드(Fenret) 처리(2 μM) + 피르페니돈(Pirf, 1.6 mM)에 따른 조직 수축력의 억제를 초래하지 못했음을 보여준다. TGF-β1은 3일 동안 배지에 존재하고 다음 3일 동안 부재한다(평균 ± SD, n=8). 그러나, 3일과 비교하여 6일에, 2 μM의 펜레티나이드는 조직 수축력을 10%, 4 μM 펜레티나이드는 15%, 2 μM 펜레티나이드와 1.6 mM 피르페니돈의 조합은 26%만큼 감소시켰다. 6일에 TGF-β1 +3/-3 그룹과 비교하여, 펜레티나이드, 2 μM 또는 4 μM은 조직 수축력을 34%만큼 감소시켰고 2 μM 펜레티나이드와 1.6 mM 피르페니돈의 조합 처리는 54%만큼 감소시켰는데, 이는 4 μM의 펜레티나이드 용량이 TGF-β1 단독 처리 조건(양성 대조군)과 비교하여 수축력을 57%만큼 억제할 수 있었음을 보여준다.

[0105] 이러한 관찰은 표 1에 추가로 설명되어 있으며, 이는 예방적 및 치료적 치료에서 백분율로 측정된 폐 미세조직에서 TGF-β1에 의해 유도된 알파 평활근 액틴(α-SMA) 및 프로-콜라겐 발현 및 수축력의 펜레티나이드 유도된 감소를 나타낸다. 표 1A는 펜레티나이드(Fenret)를 폐 미세조직 배양 초기에 TGF-β1과 공동-투여하고 6일 동안 지속한 예방적 치료의 결과를 보여준다; 표 1B는 TGF-β1의 유도 하에 섬유증이 3일 동안 진행되도록 했을 때, 섬유증 마커의 발현 및 수축력에 대한 펜레티나이드 단독 또는 피르페니돈(Pirf)과 조합하여 3일부터 6일까지 첨가시의 치료적 효과를 나타낸다.

[0106] 표 1: 예방적 및 치료적 치료에서 폐 미세조직에서 TGF-β1에 의해 유도된 α-SMA 및 프로-콜라겐 발현 및 수축력의 펜레티나이드 유도된 감소(백분율)

A. 예방적 치료 - 백분율 변화		
섬유성 마커	4 μM Fenret	2 μM Fenret
α-SMA	37.0%	45.0%
프로-콜라겐	81.0%	88.0%
수축력	38.0%	28.0%

B. 치료적 치료 - 백분율 변화			
섬유성 마커	4 μM Fenret	2 μM Fenret	2 μM Fenret +1.6 mM Pirf
α-SMA	72.0%	56.0%	76.0%
프로-콜라겐	58.0%	39.0%	68.0%
수축력	34.0%	34.0%	54.0%

[0107]

[0108] 실시예 3: 견인성 기관지확장증의 모델로서, 폐 섬유모세포-밀집 긴 미세조직에 대한 펜레티나이드 항섬유화 효과

[0109] 섬유성 폐에서, 견인성 기관지확장증은 주변 섬유성 조직이 가하는 견인력으로 인해 작은 기관지 개구가 확장될 때 발생한다. 폐의 이러한 독특한 섬유증 특징을 모델링하기 위해, 실시예 2에 기술된 조작된 미세조직에서 조직 개구의 확장을 유도하도록 응력 집중을 패턴화하였다. 국소 응력 수준을 더 높이기 위해, 긴 미세조직을 지지하도록 단단한 미세기동을 설계하였다. 견인성 기관지확장증의 기계적 과정을 실험적으로 모델링하기 위해, TGF-β1 처리(5 ng/ml)를 사용하여 폐 섬유모세포-밀집 긴 미세조직에 섬유증을 유도하였다. 6일 동안의 지속적인 TGF-β1 처리는 미세기동 주위의 확장된 조직 개구 외에도, 전체 미세조직에 걸쳐 α-SMA 및 프로-콜라겐 타

입 1의 발현 증가를 유도하였다. 이러한 효과는 처리되지 않은 조건에서는 나타나지 않았다. 견인성 기관지확장증 억제에 대한 펜레티나이드(2  $\mu$ M 및 4  $\mu$ M 용량)의 효과를 조사하기 위해, 펜레티나이드를 긴 미세조직 미세조직 배양 초기에 TGF- $\beta$ 1와 함께 공동-투여하고 6일 동안 유지하였다. 긴 미세조직의 독특한 형상은 견인성 기관지확장증을 모방하여 분화된 근섬유모세포에 의해 생성된 상승된 수축력 하에서 미세기둥 주위에 조직 개구(구멍) 형성을 허용한다. 도 8에서 볼 수 있는 바와 같이, TGF- $\beta$ 1 처리 조건에서는 확대된 조직 개구가 있지만, 2  $\mu$ M 및 4  $\mu$ M 펜레티나이드 처리 조건 둘 모두에서는 조직 개구가 작게 남아 있어, 이러한 약물 농도가 견인성 기관지확장증의 형성을 억제하는데 효과적임을 시사한다. 도 9는 정량화된 개구 면적/전체 조직 면적 비율을 나타낸다. 도 10은 (A) 긴 미세조직에서  $\alpha$ -SMA의 발현 수준이 4  $\mu$ M 펜레티나이드에 의해 강력하게 억제되고, (B) 프로-콜라겐 발현과 유사한 경향임을 입증한다. 이러한 실시예는 펜레티나이드의 4  $\mu$ M 용량이 2  $\mu$ M 용량과 비교하여 인간 폐섬유증 바이오마커 억제에 더 효과적이었음을 입증한다.

[0110] 실시예 4: 폐섬유증의 기관내 블레오마이신 마우스 모델(28일 모델)에서 펜레티나이드 항섬유화 효과

[0111] 폐섬유증은 폐포 상피 손상, 비정상적인 세포외 기질(ECM) 리모델링 및 폐 실질의 섬유모세포의 비정상적인 증식(폐 병소)을 특징으로 하는 본질적으로 만성인 폐의 복잡한 병리 그룹이다. 이러한 섬유모세포는 과도한 양의 ECM을 분비하여 후속하여 비정상적인 폐 구조 리모델링을 촉진한다. 마우스에서의 블레오마이신 유발 폐 손상은 폐섬유증을 감소시키는 혁신적인 항섬유화 약물 실체의 효능을 조사하는데 사용되는 잘 문서화된 폐섬유증 모델이다. 글리코펩티드 항생제인 블레오마이신(BLM)에 대한 짧은 폐 노출은 상피 세포 아포토시스를 유발하여, 염증성 상처 치유 반응을 활성화하여 영향을 받는 조직에서 ECM 구성요소의 일시적인 과도한 침착을 초래할 수 있다. 블레오마이신은 가장 널리 사용되는 제제이며, 종종 폐섬유증을 모델링하는데 표준으로 간주된다. 가장 일반적인 투여 경로는 기관내 투여이며, 일반적으로 처음 7일 이내에 염증 반응 및 상피 세포 아포토시스 증가를 초래하고, 그 후 염증이 해결되고 섬유증이 검출되는 3일의 과도기(transitional period)가 뒤따른다. 섬유화 단계는 BLM 후 3-4주의 기간 동안 지속되며 세포외 매트릭스의 과도한 침착을 특징으로 하여 섬유증 영역을 유발한다.

[0112] 블레오마이신의 단일 기관내 투여를 통해 유도된 폐섬유증 마우스 모델에서, 펜레티나이드(LAU-7b SDI)의 고체 무정형 분산 제형의 경구 투여가 폐섬유증의 감소를 위한 치료제로서 21일 동안 제공되었다. LAU-7b SDI 제형은 분무 건조에 의해 수득되었고 하기 처방에 기초한 매트릭스 폴리머를 포함하는 고체 분산체에 무정형 형태의 펜레티나이드를 함유한다: 40% 펜레티나이드, 59.6% 포비돈(KOLLIDON® 30), 0.24% 부틸화 하이드록시아니솔(BHA) 및 0.16% 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT).

[0113] 폐섬유증을 유발하기 위해 Charles River Laboratories의 수컷 C57BL/6N 마우스(10-12주령, 등록 당시 체중 약 20-25 g)는 연구 1일차에 단일 기관내 점적을 통해 50  $\mu$ L의 블레오마이신 설페이트(2.0 mg/kg)를 수용하였다. sham 그룹은 같은 부피의 0.9% 식염수를 수용하였다. 블레오마이신 점적 후 7일차에, 동물을 체중 감소 및 향상된 휴지(enhanced pause) 기도 저항 추정치(PenH 값)를 기준으로 10마리의 동물 그룹들로 무작위 배정한 반면, sham 그룹은 6마리의 마우스였다. 비히클(sham 및 BLM 대조군)(10mL/kg), 시험 물질(펜레티나이드 10 mg/kg) 및 참조 화합물(피르페니돈 100 mg/kg)의 위관영양법에 의한 경구 투여를 7일부터 28일까지 1일 1회 실시하였다. 28일에 마지막 투여 2시간 후, 모든 마우스를 희생시키고, 각 마우스의 폐를 수확하고, 0.9% NaCl로 플러싱하고, 10% 중성 완충 포르말린 용액으로 팽창시켰다. 폐 조직(두께 5  $\mu$ m의 횡단 슬라이스)을 묻고 장착한 후, 조직학 슬라이드를 치료 맹검 병리학자에 의한 Ashcroft 점수 평가를 위해 헤마톡실린/에오신으로 염색하고 자동화 섬유증 정량화를 위해 Sirius 레드로 염색하였다(Biocelvia, France).

[0114] 이 연구에서 평가된 주요 종말점은 연구 종료시 폐 조직의 조직학적 평가에 의해 수득된 Ashcroft 점수, 폐 병소 및 콜라겐 함량이었다. Graph Pad Prism Software 버전 8.0(San Diego, CA, USA)을 사용하여 그룹 간의 차이를 평가하기 위해 일원 ANOVA에 이어 다중 비교(Fisher's LSD post hoc test)에 의해 정규 분포된 데이터에 대한 통계 분석을 수행하였다. 차이는 P 값이 p<0.05(\*), 또는 p<0.01(\*\*) 또는 p<0.001(\*\*\*)일 때 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다.

[0115] 블레오마이신 유발 폐섬유증의 평가를 위한 Ashcroft 척도는 육안 평가에 의한 염색된 조직학적 샘플의 분석이다. H&E 염색된 폐 조직 조직학 슬라이드(3개 단면/동물)에서 수정된 Ashcroft 척도를 사용하여 치료 맹검 병리학자는 28일차에 수집한 폐 조직에서 Ashcroft 점수를 평가하였다. 간단히 말해서, 각 폐 섹션을 x100 배율(H&E 염색)로 스캔하고, 맹검 조사자가 판독하고, 0(정상 폐)에서 8(필드의 전체 섬유성 폐색)까지 등급을 매겼다. Ashcroft 척도에서 폐섬유증의 등급을 매기는 기준은 다음과 같다: 등급 0=정상 폐; 등급 1=폐포 또는 세기관지 벽의 최소 섬유성 비대; 등급 3=폐 구조에 명백한 손상 없이 벽의 중간 정도의 비대; 등급 5=폐 구조에 대한 결

정적인 손상 및 섬유 밴드 또는 작은 섬유 덩어리의 형성과 함께 증가된 섬유증; 등급 7=구조의 심한 비틀림 및 넓은 섬유 영역; 등급 8=폐야의 전체 섬유성 폐색. 3개의 섹션 각각에 대해 얻은 등급의 평균 값을 Ashcroft 점수로 사용하였다. 수정된 척도를 사용하는 Ashcroft 점수는 폐포 중격 및 폐 구조의 일반적인 형태에 대한 설명을 기반으로 H&E 염색된 조직학적 폐 섹션에서 블레오마이신 유발 폐섬유증의 시각적 정량화의 신뢰할 수 있고 재현 가능한 방법이다.

[0116] 블레오마이신(BLM) 점적에 의한 폐섬유증 유발 28일 후 및 펜레티나이드, 피르페니돈(참조 약물) 또는 비히클만으로 21일 위관영양법 후에 고해상도 자동화 디지털 이미지 분석(Biocellvia, France)에 의해 Sirius 레드로 염색된 폐 조직 조직학 섹션에서 폐 병소(섬유성 조직) 및 폐 콜라겐 함량을 정량화하였다. 상기 표준 섬유증 평가에 사용된 전체 폐 슬라이스 세트를 x20 배율로 스캔하고 전체 폐 섹션의 디지털 이미지를 특수 소프트웨어를 사용하여 캡처하였다. 그런 다음 디지털 이미지는 폐 조직의 형태학적 구조의 고해상도 시각화 및 소프트웨어 분석을 위한 매우 짧은 처리 시간(전체 폐 섹션 당 <1초) 둘 모두를 허용하는 픽셀 크기로 x20에서 x2.5 배율로 축소되었다. BLM 유발 섬유성 변화의 정량화는 전체 폐 섹션의 선택된 폐 조직을 교차하는 수천 개의 마이크로-타일( $30\text{-}56\ \mu\text{m}^2$ )에서 폐 조직 밀도를 결정할 수 있는 Biocellvia 독점 소프트웨어 프로그램을 사용하여 폐 조직 밀도를 기초로 하여 평가되었다. 폐 조직의 밀도(섬유성 병소 및 콜라겐 백분율 함량)를 평가하고 마이크로-타일 내부의 폐 조직 면적과 마이크로-타일의 총 면적의 비율에 상응하는 모든 개별 마이크로-타일에 대한 빈도를 정량화하였다. 동물 당 3개의 폐 섹션에 대한 전체 필드 분석을 수행하고 결과를 전체 표면의 평균 백분율로 표시하였다. 이 테스트는 섬유증의 정량적 분석에 대한 재현 가능하고 관찰자-독립적 평가를 제공하는 매우 신뢰할 수 있는 것으로 인식된다.

[0117] 연구 종료시 폐의 조직병리학적 평가 결과는 기관내 블레오마이신 점적에 의해 유발된 폐섬유증의 마우스 모델에서 섬유증 발달과 관련된 폐 형태학적 해체를 감소시키기 위한 일일 경구 펜레티나이드 제형(LAU-7b SDI) 치료의 능력을 입증하였다. **도 11**은 sham 그룹(BLM 없음)과 비교할 때, Ashcroft 점수가 비히클 치료만 받은 그룹 BLM 대조군에서 유의하게 증가하였고; BLM 대조군과 비교할 때, 연속 21일 동안 10 mg/kg의 펜레티나이드 일일 경구 용량이 Ashcroft 점수를 유의하게 감소( $p<0.05$ )시킨 반면, 100 mg/kg 용량의 피르페니돈(참조 약물)은 유의한 개선을 유도하지 못했음을 보여준다. 유사하게, **도 12**는 폐 조직의 자동화 조직학 분석 결과가 피르페니돈 그룹에서의 유의하지 않은 효과와 비교하여, 10 mg/kg 용량의 펜레티나이드를 수용한 그룹에서 폐 병소(섬유성 조직)의 백분율의 상당한 감소를 나타내었음을 보여준다. 또한, **도 13**은 자동화 조직학 분석에 의해 정량화된 폐 조직에서 콜라겐 함량의 백분율이 또한 10 mg/kg 펜레티나이드 치료( $p<0.01$ ) 및 피르페니돈( $p<0.05$ )에 의해 상당히 감소되었음을 입증한다.

[0118] **실시예 5: 폐섬유증의 기관내 블레오마이신 마우스 모델(21일 모델)에 대한 펜레티나이드 항섬유화 효과**

[0119] 블레오마이신의 단일 기관내 투여를 통해 폐섬유증을 유발한 후 21일 동안 비히클, 펜레티나이드(LAU-7b SDI) 또는 피르페니돈으로 경구 치료한 마우스 모델에서 폐섬유증을 치료 및/또는 감소시키는데 있어서 펜레티나이드(LAU-7b SDI)의 고체 무정형 분산 제형의 경구 투여를 평가하였다. LAU-7b SDI 제형은 분무 건조에 의해 수득되었고 하기 처방에 기초한 매트릭스 폴리머를 포함하는 고체 분산체에 무정형 형태의 펜레티나이드를 함유한다: 40% 펜레티나이드, 59.6% 포비돈(KOLLIDON® 30), 0.24% 부틸화 하이드록시아니솔(BHA) 및 0.16% 부틸화 하이드록시톨루엔(BHT).

[0120] Charles River Laboratories의 수컷 C57BL/6N 마우스(10-12주령, 등록 당시 체중 약 20-25 g)는 연구 1일차에 단일 기관내 점적을 통해 50  $\mu\text{L}$ 의 블레오마이신 설페이트(2.0 mg/kg)를 수용하였다. sham 그룹은 같은 부피의 0.9% 식염수를 수용하였다. 블레오마이신 점적 후 7일차에 동물을 체중 감소 및 Penh 값을 기준으로 8마리 동물의 그룹들로 무작위 배정하였다. 비히클(sham 및 BLM 대조군)(10mL/kg), LAU-7b SDI(5 mg/kg 및 10 mg/kg 용량의 펜레티나이드) 및 참조 화합물(피르페니돈 100 mg/kg)의 위관영양법에 의한 경구 투여를 7일에서 시작하여 21일까지 1일 1회 개시하였다. 21일에 마지막 투여 2시간 후, 모든 마우스를 희생시키고, 각 마우스의 폐를 수확하고, 0.9% NaCl로 플러싱하고, 10% 중성 완충 포르말린 용액으로 팽창시켰다. 폐 조직(두께 5  $\mu\text{m}$ 의 횡단 슬라이스)을 묻고 장착한 후, 조직학 슬라이드를 치료 맹검 병리학자에 의한 Ashcroft 점수 평가를 위해 헤마톡실린/에오신으로 염색하고 자동화 섬유증 정량화를 위해 Sirius 레드로 염색하였다(Biocellvia, France).

[0121] 실시예 4에서와 같이, 이 연구에서 평가된 주요 종말점은 연구 종료시 폐 조직의 조직학적 평가에 의해 수득된 Ashcroft 점수, 폐 병소 및 콜라겐 함량이었다. Graph Pad Prism Software 버전 8.0(San Diego, CA, USA)을 사용하여 그룹 간의 차이를 평가하기 위해 일원 ANOVA에 이어 다중 비교(Fisher's LSD post hoc test)에 의해 정규 분포된 데이터에 대한 통계 분석을 수행하였다. 차이는 P 값이  $p<0.05$ (\*), 또는  $p<0.01$ (\*\*) 또는

p<0.001(\*\*\*)일 때 통계적으로 유의한 것으로 간주되었다. Ashcroft 점수는 수정된 Ashcroft 척도를 사용하여 H&E 염색된 조직학 슬라이드(2개 단면/동물)에서 치료 맹검 병리학자에 의해 폐 조직에서 평가되었다. 간단히 말해서, 각 폐 섹션을 x100 배율(H&E 염색)로 스캔하고, 0(정상 폐)에서 8(필드의 전체 섬유성 폐색)까지 등급을 매겼다. 2개의 섹션 각각에 대해 얻은 등급의 평균 값을 Ashcroft 점수로 사용하였다.

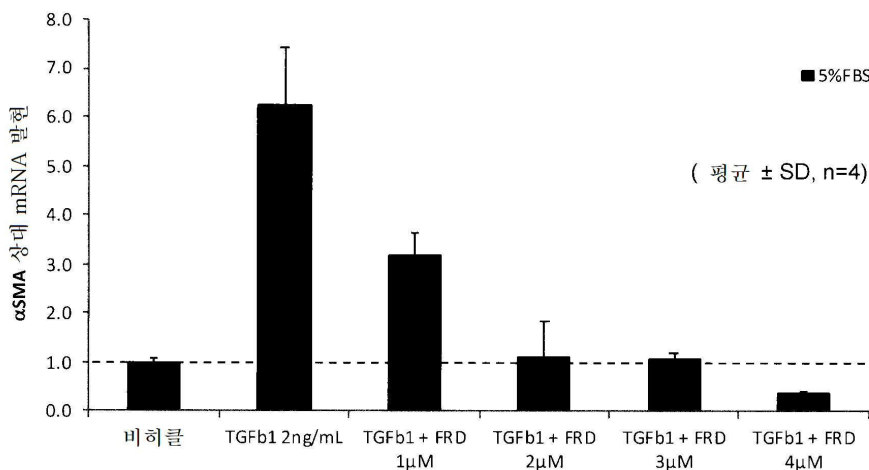
[0122] 블레오마이신(BLM) 점적에 의한 폐섬유증 유발 21일 후 및 LAU-7b SDI(펜레티나이드, 2개 용량), 피르페니돈(참조 약물) 또는 비히클만으로 14일 위관영양 치료 후에 고해상도 자동화 디지털 이미지 분석(Biocellvia, France)에 의해 Sirius 레드로 염색된 폐 조직 조직학 섹션에서 폐 병소(섬유성 조직) 및 폐 콜라겐 함량을 정량화하였다. 동물 당 2개의 폐 섹션에 대한 전체 필드 분석을 수행하고 결과를 전체 표면의 평균 백분율로 표시하였다. 이 테스트는 섬유증의 정량적 분석에 대한 재현 가능하고 관찰자-독립적 평가를 제공하는 매우 신뢰할 수 있는 것으로 고려된다.

[0123] 도 14는 또한 비히클 치료만을 받은 sham 동물(BLM 없음)과 비교하여, 매일 비히클 치료를 받은 BLM 대조군 동물에서 관찰된 Ashcroft 점수의 상당한 증가와 함께(p<0.001) 전체 좌측 폐의 2개의 조직 절단의 평가를 보여준다. 둘 모두의 BLM 대조군과 비교하여, 14일 동안 10 mg/kg의 펜레티나이드 일일 경구 용량, 및 100 mg/kg의 피르페니돈은 Ashcroft 점수를 유의하게 감소시켰다(각각 p<0.001 및 p<0.05). 5 mg/kg의 일일 펜레티나이드 경구 용량도 Ashcroft 점수를 감소시켰다. Sirius 레드로 염색된 폐 조직에서 폐 병소 및 콜라겐 함량의 자동화 조직학적 정량화는 비히클 치료를 받은 BLM 대조군 동물에서, 또한 비히클 치료를 받은 sham 동물(BLM 없음)에 비해 폐 병소(전체 표면의 퍼센트) 및 콜라겐 함량의 유의하게 증가된 백분율을 나타내었다(p<0.001). BLM 대조군과 비교할 때, 14일 동안 10 mg/kg의 펜레티나이드 일일 경구 용량은 폐 병소(도 15)와 콜라겐 함량(도 16) 둘 모두의 백분율을 유의하게 감소시킨 반면(p<0.05), 5 mg/kg의 펜레티나이드 용량 및 100 mg/kg의 피르페니돈은 통계적으로 유의한 감소를 유도하지 않았다.

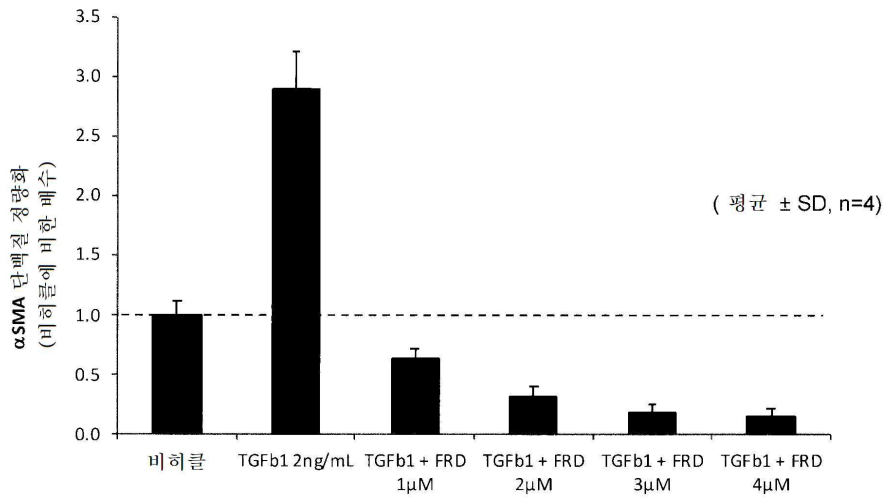
[0124] 본 발명의 특정 구현예가 앞서 기술되었지만, 본 발명의 범위 내에서 다른 구현예가 가능하고 본원에 포함되도록 의도됨을 이해해야 한다. 제시되지 않은 본 발명에 대한 수정 및 조정이 예시적인 구현예를 통해 설명된 바와 같이 본 발명의 정신을 벗어나지 않고 가능하다는 것은 당업자에게 명백할 것이다. 따라서 본 발명은 첨부된 청구 범위에 의해서만 제한되는 것으로 간주되어야 한다.

도면

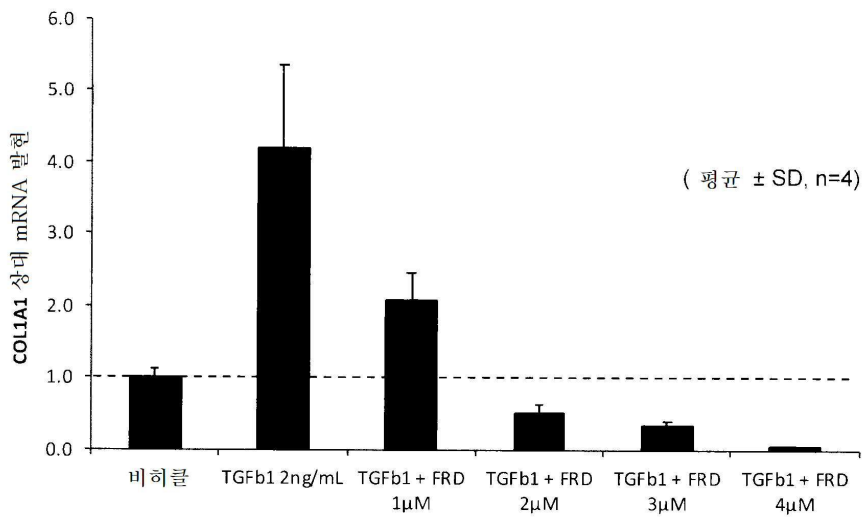
도면1



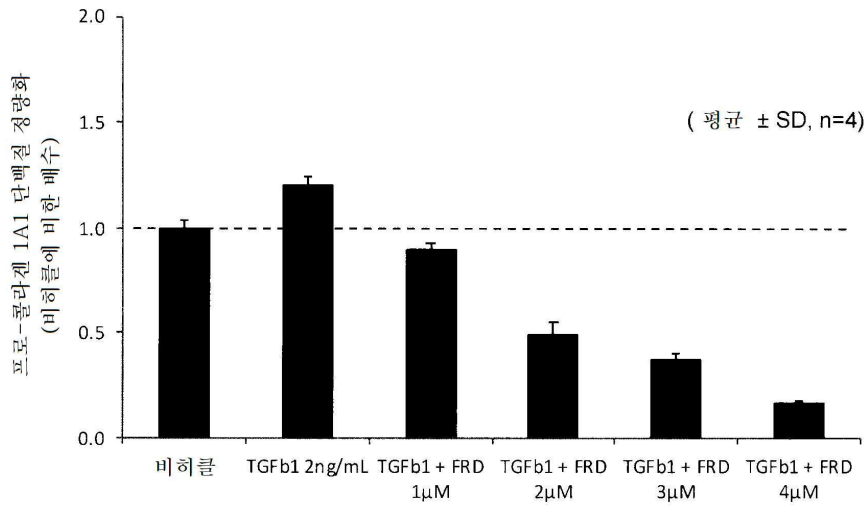
도면2



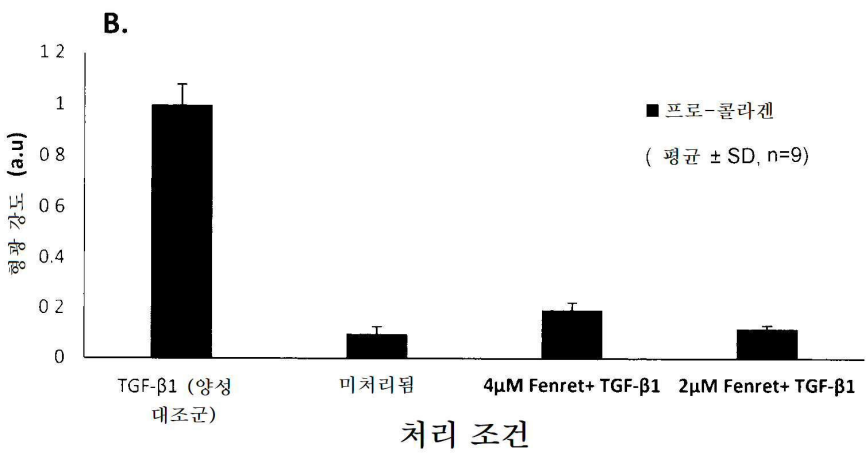
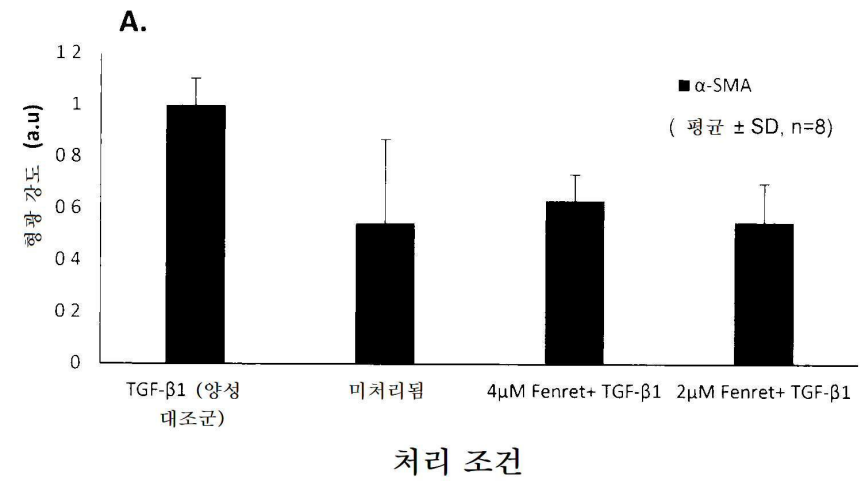
도면3



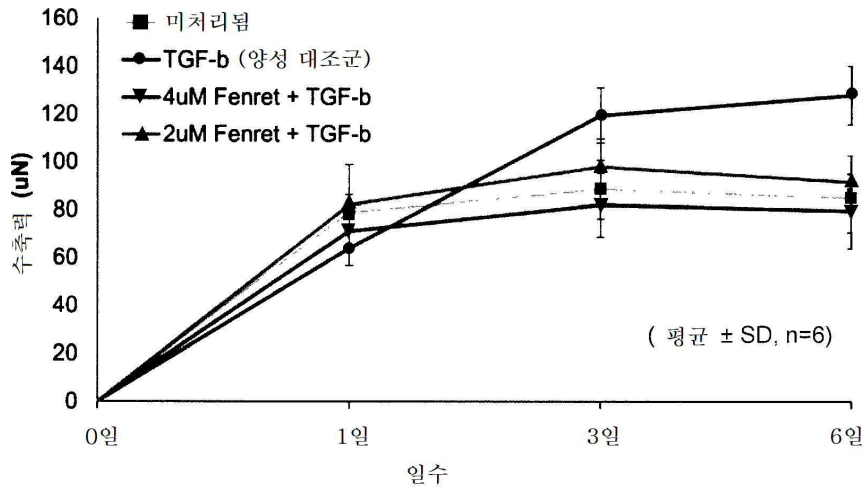
도면4



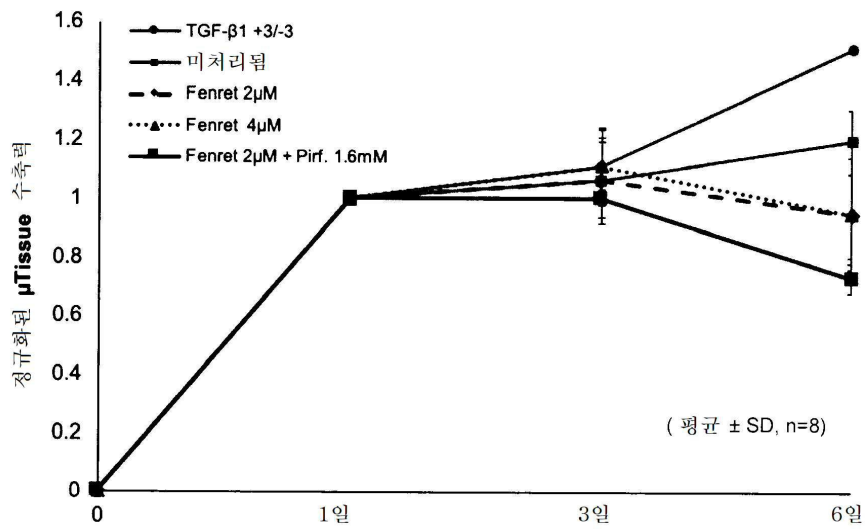
도면5



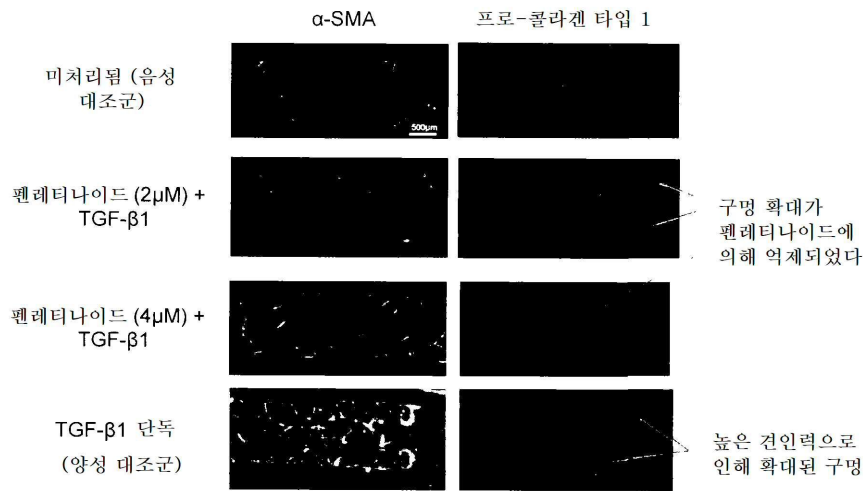
도면6



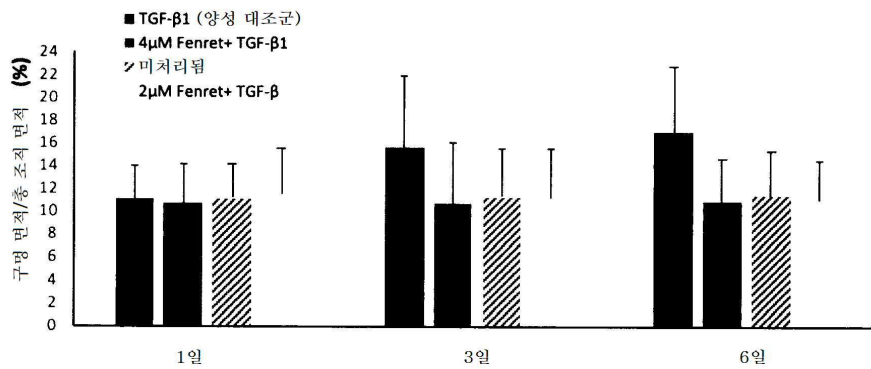
도면7



도면8

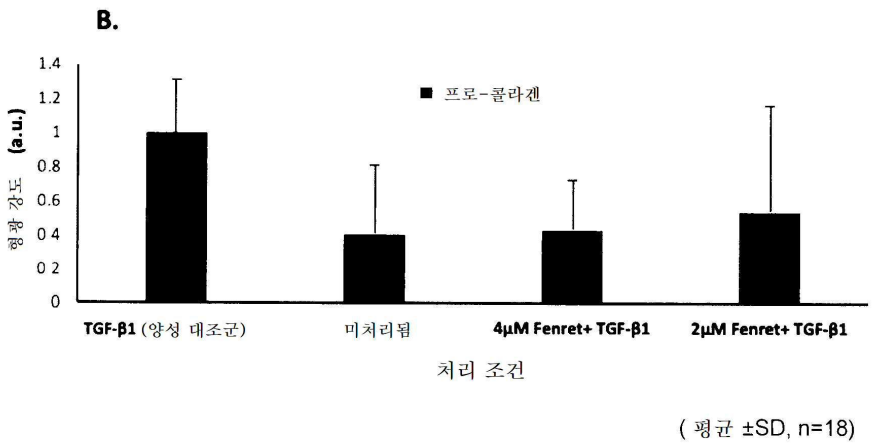
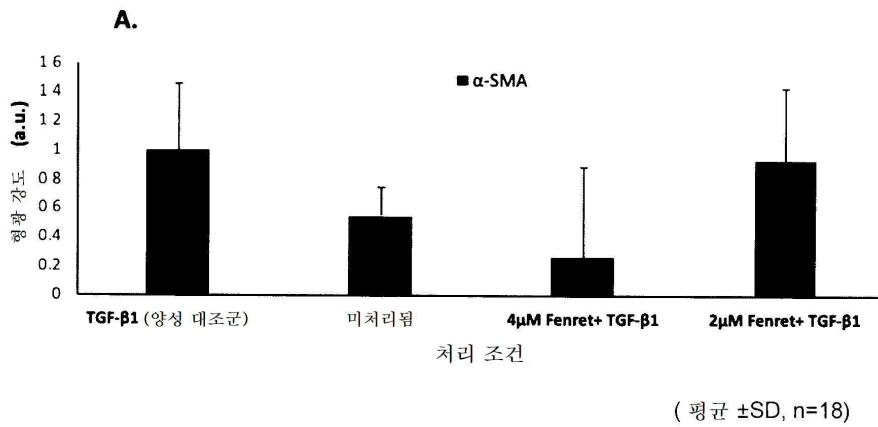


도면9

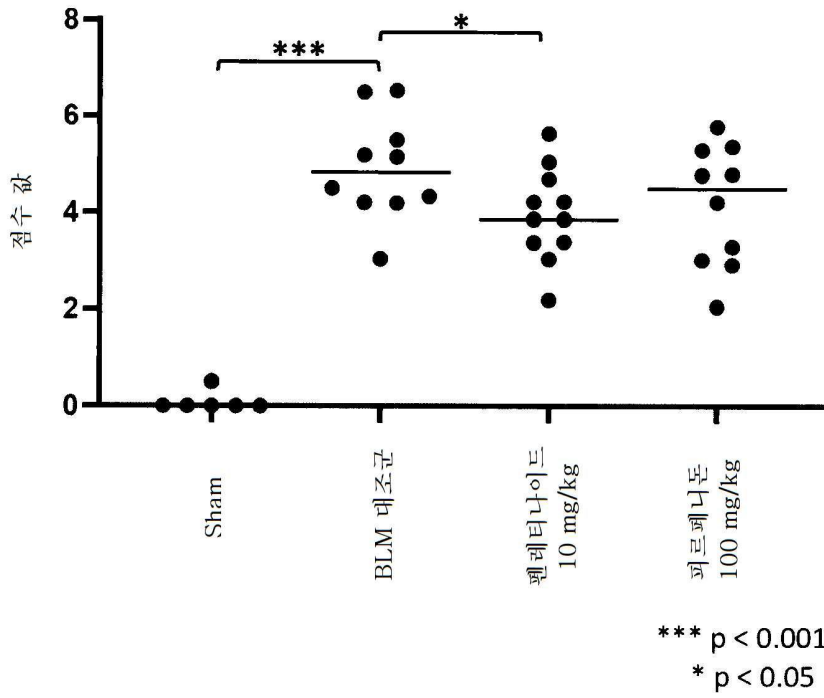


( 평균 ± SD, n=17)

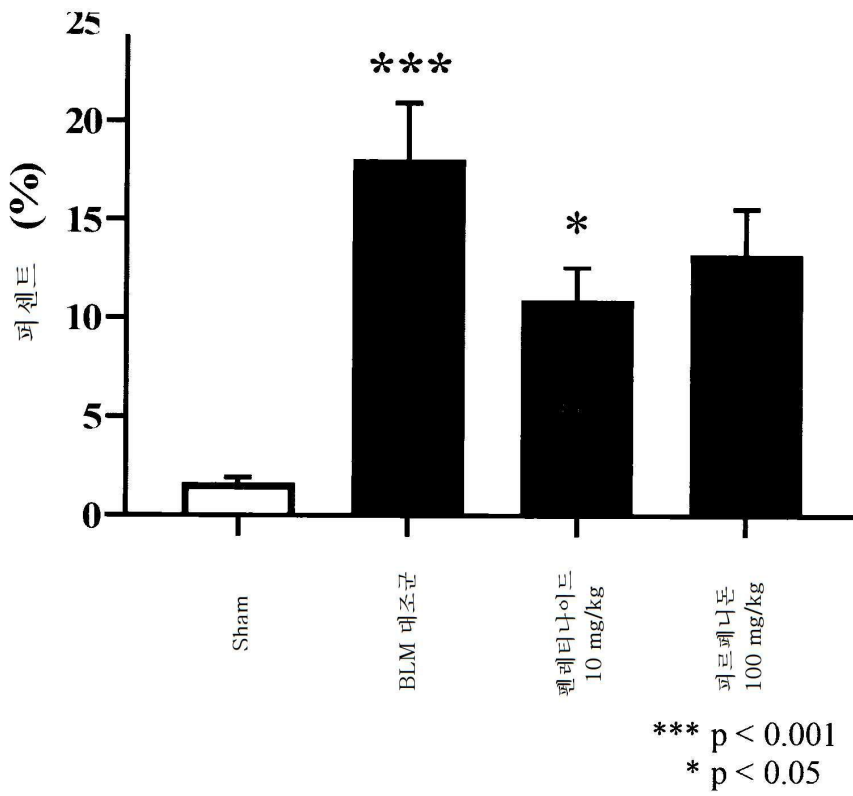
도면10



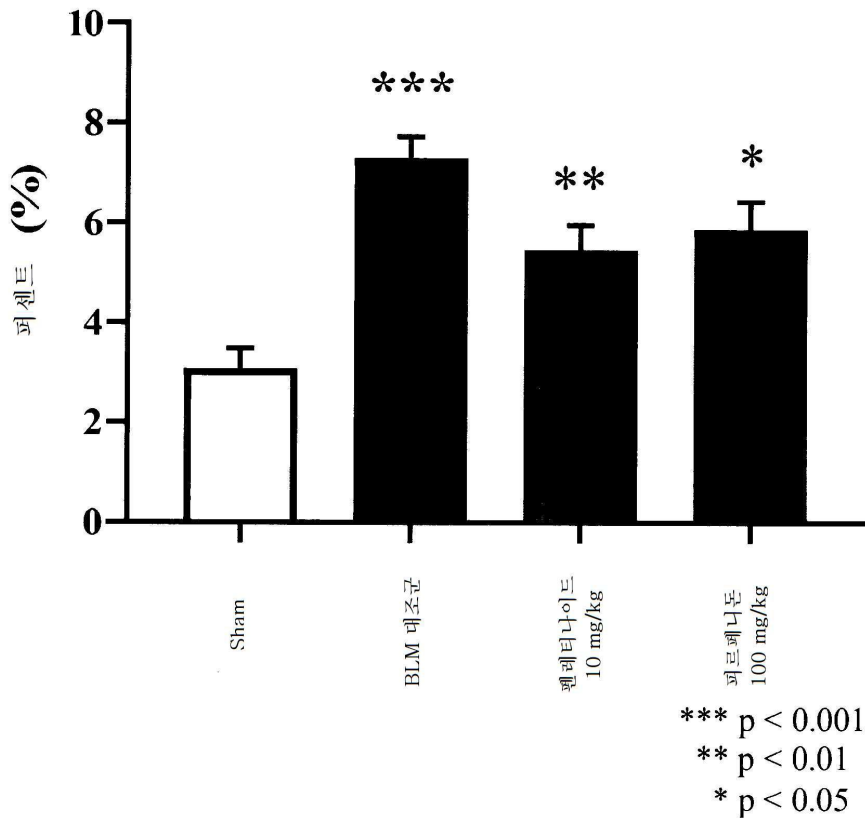
도면11



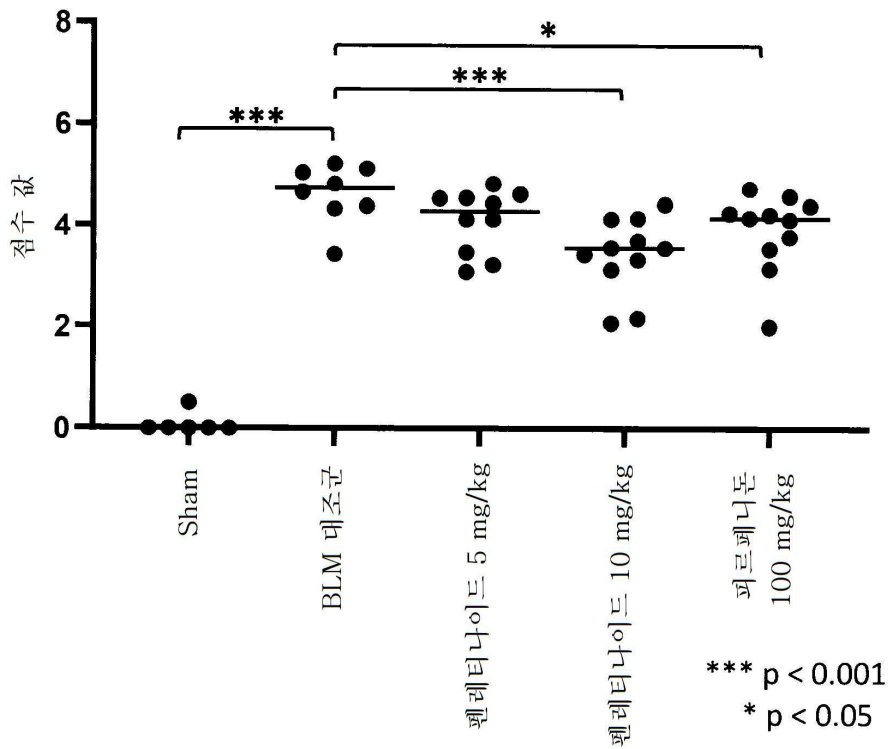
도면12



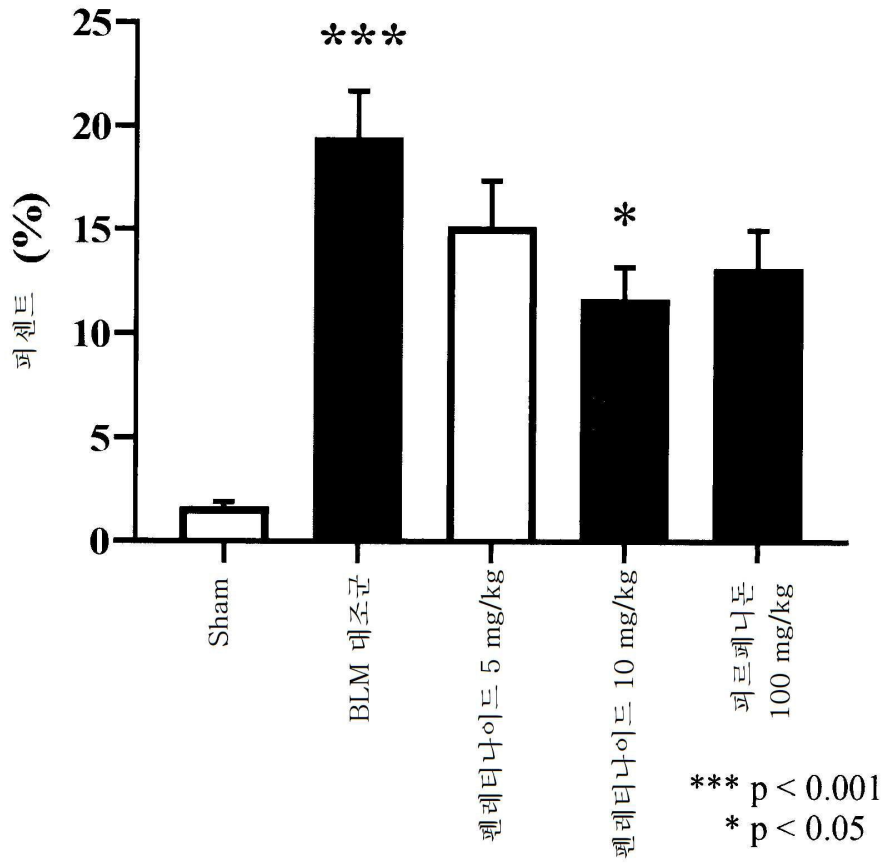
도면13



도면14



도면15



도면16

