

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0157354

(43) 공개일자 2023년11월16일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/519 (2006.01) A61K 31/235 (2006.01)

A61K 31/4365 (2006.01) A61K 31/727 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01) A61P 7/02 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 31/519 (2013.01)

A61K 31/235 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7031649

(22) 출원일자(국제) 2022년02월16일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2023년09월15일

(86) 국제출원번호 PCT/US2022/016571

(87) 국제공개번호 WO 2022/177968

국제공개일자 2022년08월25일

(30) 우선권주장

63/150,301 2021년02월17일 미국(US)

(71) 출원인

셀레코어 테라퓨틱스, 인크.

미국 92014 캘리포니아 텔 마르 스위트 481 카미노 텔 마르 1155

(72) 발명자

콜러, 배리 에스.

미국 10122 뉴욕 뉴욕 유닛 6에이 파크 예비뉴 1160

집슨, 씨. 마이클

미국 매사추세츠 01760 나티크 엘리엇 스트리트 116

반'트 호프, 아노우드 더블유.제이.

네덜란드 에이피 하툼 8051 반 텔텐스베흐

(74) 대리인

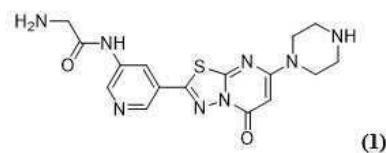
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 42 항

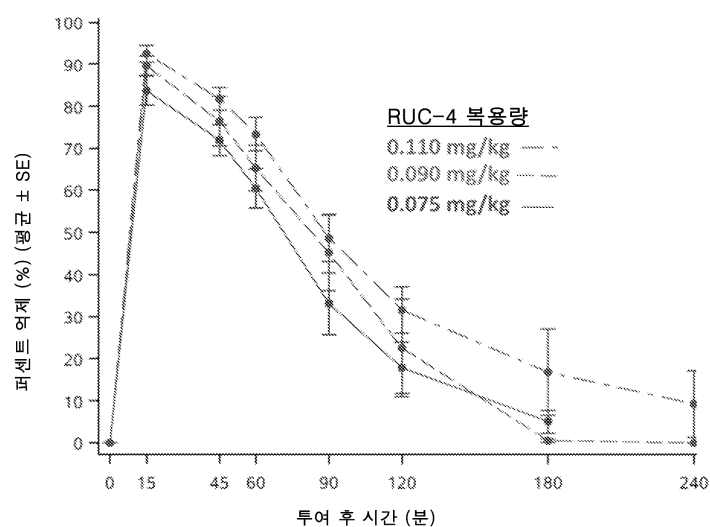
(54) 발명의 명칭 치료 방법

(57) 요약

본 발명은 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 0.01 내지 0.3 mg/kg 범위의 투여량으로 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 혈전성 장애를 치료 하거나 예방하는 방법에 관한 것이다. 본 발명은 추가로 이와 같은 방법에 사용하기 위한 조성물에 관한 것이다.



대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 31/4365 (2013.01)

A61K 31/727 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

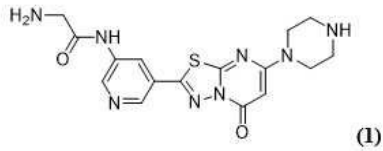
A61P 7/02 (2018.01)

명세서

청구범위

청구항 1

화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 0.01 내지 0.3 mg/kg 범위의 투여량으로 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 혈전성 장애를 치료하거나 예방하는, 방법



청구항 2

제1항에 있어서, 상기 투여량은 0.05 내지 0.25 mg/kg인, 방법.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 투여량은 0.075 내지 0.15 mg/kg인, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 상기 투여량은 0.09 내지 0.15 mg/kg인, 방법.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 투여량은 0.1 내지 0.15 mg/kg인, 방법.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 혈전성 장애는 심근경색인, 방법.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 혈전성 장애는 ST-상승 심근 경색(STEMI)인, 방법.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 주사에 의해 투여되는, 방법.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 주사는 근육 주사인, 방법.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 주사는 피하 주사인, 방법.

청구항 11

제8항에 있어서, 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 용액, 현탁액 또는 에멀전의 형태로 투여되는, 방법.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 용액 형태로 투여되는, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 용액 중 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 농도는 0.01 내지 100 mg/mL인, 방법.

청구항 14

제13항에 있어서, 상기 농도는 약 10 mg/mL, 약 11 mg/mL, 약 12 mg/mL, 약 13 mg/mL, 약 14 mg/mL, 약 15 mg/mL, 약 16 mg/mL, 약 17 mg/mL, 약 18 mg/mL, 약 19 mg/mL, 약 20 mg/mL, 약 21 mg/mL, 약 22 mg/mL, 약 23 mg/mL, 약 24 mg/mL 또는 약 25 mg/mL인, 방법.

청구항 15

제12항에 있어서, 상기 용액은 아세트산, 염산, 시트르산, 글리세린, 및 물 중 하나 이상을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 16

제8항에 있어서, 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여는 주사 후 $t=0$, $t=1$ 시간, $t=1$ 일, $t=3$ 일, 또는 $t=1$ 개월에 대상에서 최소 주사 부위 반응을 초래하는, 방법.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 대상은 혈전성 장애의 하나 이상의 증상을 경험하고, 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 증상의 발병 30분 내지 6시간 이내에 투여되는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 혈전성 장애는 STEMI이고, 상기 증상은 흉통 또는 불편감, 숨가쁨, 현기증 또는 약간 어지럼증, 오심 또는 구토, 발한, 심계항진, 및 불안 또는 졸음으로부터 선택되는, 방법.

청구항 19

제1항에 있어서, 상기 치료는 관상 동맥 혈류를 적어도 부분적으로 회복시키거나 또는 유지하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 20

제1항에 있어서, 상기 치료는 바람직하게는 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여 후 1 내지 5시간 내에 심근경색 (TIMI) 프레임 카운트 또는 TIMI 유동에서 혈전용해의 개선을 달성하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 상기 치료는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여 후 바람직하게는 1 내지 5시간 내에 적어도 5의 TIMI 프레임 수 또는 TIMI 흐름의 개선을 달성하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 22

제1항에 있어서, 상기 치료는 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여 후 바람직하게는 1 내지 5시간 내에 안정한 혈소판 계수를 유지하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 23

제1항에 있어서, 상기 치료는 바람직하게는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여 후 5 내지 90분 (예를 들어, 15분) 내에 80% 이상 혈소판 응집 억제를 달성하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 24

제1항에 있어서, 상기 치료는 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여 후 바람직하게는 1 내지

5시간 내에 개선된 ST 편차 분해능(기준선에 비해 70% 이상)을 달성하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 25

제1항에 있어서, 상기 치료는 단일 피하 주사 후 잔류 ST 편차의 감소를 달성하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 26

제1항에 있어서, 상기 치료는 단일 피하 주사 후 모든 원인 사망, 재발성 심근경색(MI), 긴급 표적 혈관 재생술(TVR) 또는 정맥내(IV) α IIb β 3길항제 또는 IV P2Y12 길항제의 맹검 베일아웃(bail-out) 용도의 복합 개선을 달성하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 27

제1항에 있어서, 상기 치료는 단일 피하 주사 후 감소된 급성 스텐트 혈전증을 달성하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여 후 30일 이내에 상기 대상에서 사망의 발생이 없음을 달성하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 29

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여 후 30일 이내에 상기 대상에서 뇌졸중의 발생이 없음을 달성하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 30

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여 후 30일 이내에 대상에서 심근경색(MI)의 재발이 없음을 달성하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 31

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여 후 24시간까지 상기 대상에서 급성 스텐트 혈전증이 없음을 달성하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여 후 30일 이내에 대상에서 심부전에 대한 새로운 발병 또는 재입원이 없음을 달성하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 33

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 치료는 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여 후 24시간에 정상 상한치의 10배 미만의 고감도 심장 트로포닌 T(hs-cTnT)를 달성하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 34

제1항에 있어서, 제2 투여량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 35

제1항에 있어서, 상기 대상에게 P2Y12 억제제, 예를 들어 티카젤러, 프라수그렐 또는 클로피도그렐을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 36

제34항에 있어서, 상기 대상에게 아스피린을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 37

제35항에 있어서, 상기 대상에게 아스피린 및 P2Y12 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 38

제35항에 있어서, 상기 대상에게 P2Y12 억제제 및 헤파린을 투여하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 39

제1항에 있어서, 상기 대상은 예를 들어, 증상의 발병 전에, 또는 증상 발병 후지만 상기 투여 전에, 아스피린을 투여 받는, 방법.

청구항 40

제34항에 있어서, 상기 대상에게 헤파린을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.

청구항 41

제1항에 있어서, 상기 대상은 관상 동맥 질환의 병력을 갖는, 방법.

청구항 42

제 1 항에 있어서, 상기 대상은 안정한 관상 동맥 질환을 갖는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 상호 참조

[0002] 본 출원은 35 U.S.C. § 119(e) 하에 2021년2월 17일에 출원된 미국 가출원 제63/150,301호의 우선권을 주장하며, 이의 개시내용은 그 전체가 참조로 본원에 포함된다.

배경 기술

[0003] 흔히 심장마비라 불리는 심근경색(MI, Myocardial Infarction)은 심장 일부까지 혈류가 감소하거나 멈추면서 발생하는 질환으로, 심장 근육이 손상되는 현상을 말한다. 전 세계적으로 2015년도에 약 1,590만 번의 심근경색이 발생했으며, 300만 명 이상이 ST 상승 심근경색(STEMI)을 보였다. 심근경색으로 사망한 사람 중 약 절반은 첫 증상 후 1시간 이내에 사망하여 병원에 도착하기 전에 사망한다. 심장 동맥이 폐쇄되는 시간의 양과 심장 발작의 중증도 및 생존 가능성 사이에는 직접적인 관계가 있다. 따라서 병원 전 치료가 중요하다. 지난 40년 동안, 병원 내 STEMI 사망률은 극적으로 감소했지만, 병원 전 사망률은 변하지 않았다.

[0004] 예를 들어, 구급차에서 의료 관리의 제1 시점에서 아스피린과 함께 투여되는 P2Y12 길항제의 경구 투여는 STEMI에서 최대 효과를 달성하는데 몇 시간이 필요하기 때문에 효과적이지 않다. α IIbβ 3(GPIIb/IIIa) 길항제의 초기 정맥 투여는 임상 결과를 개선하지만, 초기 정맥 투여 후 지속적인 주입이 필요하다.

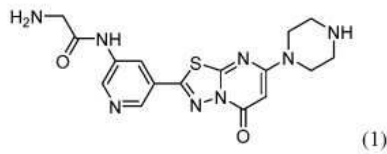
[0005] 병원과 같은 요양시설로의 이송은 한 시간 이상 걸릴 수 있기 때문에, 심근경색 환자들이 요양시설에 도달하기 전에 높은 수준의 혈소판 기능 억제를 달성하기 위해 심근경색 환자에게 투여될 수 있는 속효성 요법이 절실하다. 또한, 출혈의 위험을 감소시키기 위해서는 현재의 표준 치료 요법과 같이, 통상적으로 병용 투여되는 경구용 P2Y12 길항제의 효과가 이들의 최대 효과에 도달함에 따라 속효성 요법의 항혈소판 효과가 감소하는 것이 바람직하다.

발명의 내용

[0006] 요약

[0007] 한 실시양태에서, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 0.01 내지 0.3 mg/kg 범위의 투여량으로 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 혈전성 장애를 치료하거나 예방하는 방법을 제공

한다.



특정 실시양태에서, 혈전성 장애는 ST-상승 심근경색 (STEMI)이다. 특정 실시양태에서, 화합물 (1)은 아세트산, 염산, 글리세린 및 물을 포함하는 용액의 형태로 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 (1)은 동결건조된 고체 제형의 형태로 투여된다.

도면의 간단한 설명

도 1은 화합물 (1)로 치료된 STEMI 환자에서 VerifyNow로 측정된 PAR1/PAR4-유도된 혈소판 응집 (BASE 채널)의 억제율 화합물 (I) (RUC-4)로 도시한다.

도 2는 94.3kg 개인에 대한 투여량 수준별 화합물 (I)에 대한 평균 모의 반응 시간 관계를 도시한다.

도 3은 화합물 (1) (RUC-4)을 측정하기 위한 VerifyNow 및 광투과율 집계법의 동등성을 도시한다.

도 4는 관련 수용체-리간드 상호작용을 포함하는 혈소판 응집의 개략도이다.

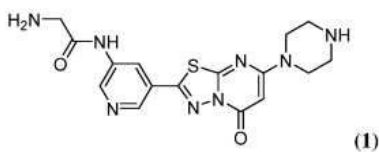
도 5A 및 5B는 건강한 대상 (5A) 및 아스피린 상의 안정한 관상동맥 질환을 갖는 대상 (5B)에서 광 투과 응집법에 의해 측정된 바와 같은 화합물 (1) (RUC-4)에 의한 ADP-유도된 혈소판 응집의 억제율을 도시한다.

도 6은 화합물 (1) (RUC-4) 및 티카겔러 (P2Y12 억제제)의 약역학을 도시하며, STEMI를 치료하는데 있어서 이들의 상보적 효과를 입증한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

RUC-4는 혈소판 α IIb β 3수용체의 억제제이고, 본원에 참고로 포함되는 미국 특허 번호 9,303,044에 기재되어 있다. 본 명세서에서 RUC-4는 화합물 (1)로 지칭된다. 기계적으로, RUC-4는 α IIb 및 β 서브유닛 모두에 결합하고 리간드 결합에 필요한 이온 의존성 부착 부위(MIDAS)로부터 Mg²⁺ 금속을 치환함으로써 α IIb β 3에 대한 리간드 결합을 억제한다. 이는 수용체의 β 서브유닛을 불활성 형태로 고정시킨다. 이는 현재의 α IIb β 3길항제에 의해 야기되는 혈소판 감소증의 대부분이 약물의 결합에 의해 유도된 수용체의 입체 형태에 대한 항체의 존재로 인한 것임을 데이터가 나타내기 때문에 혈소판 감소증의 가능성을 감소시킬 수 있다. 혈소판감소증은 현재 모든 약물의 잠재적으로 위험한 부작용 중 하나이다(~0.5~2%). 또한 RUC-4는 약물 수준이 감소함에 따라 리간드 결합 및 혈소판 응집을 초래할 수 있는 고친화성 결합 형태를 유도하는 애틀피바티드 및 티로피반과 같은 혈액 희석제에 비해 향상된 효능을 나타낼 수 있다.

한 측면에서, 본 발명은 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 0.01 내지 0.3 mg/kg 범위의 투여량으로 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는 혈전성 장애를 치료 또는 예방하는 방법을 제공한다.



혈전성 장애

특정 실시양태에서, 혈전성 장애는 심근경색 (MI)이다. 특정 실시양태에서, 혈전성 장애는 ST-세그먼트 상승 심근경색 (STEMI)이고, 이는 또한 ST-상승 심근경색으로도 지칭된다. 특정 실시양태에서, 혈전성 장애는 비-ST-세그먼트 상승 심근 경색 (NSTEMI)이다. 특정 실시양태에서, 혈전성 장애는 급성 관상동맥 증후군(acute coronary syndrome, ACS)이다. 특정 실시양태에서, 혈전성 장애는 뇌졸중이다. 특정 실시양태에서, 혈전성 장애는 불안정 협심증이다. 특정 실시양태에서, 혈전성 장애는 다양한 그룹의 유발 사건에 의해 유발되고 하나 이상의 기관 또

는 이식된 또는 체외 인공 물질, 예를 들어, 망막, 신장, 심장 판막, 혈관 셉트 또는 누공, 좌심실 보조 장치, 또는 동맥류 치료에 사용되는 혈관 내 뇌 코일 와이어에 영향을 미치는 혈관 또는 미세혈관 혈전증이다.

[0016] 투여량

[0017] 특정 실시양태에서, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여량은 유리 (즉, 염이 아닌) 형태의 화합물 (1)의 양으로 정의된다. 소정의 실시양태에서, 투여량은 0.01 내지 0.3 mg/kg의 범위이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.05 내지 0.3 mg/kg의 범위이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.1 내지 0.3 mg/kg의 범위이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.15 내지 0.3 mg/kg의 범위이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.2 내지 0.3 mg/kg의 범위이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.25 내지 0.3 mg/kg의 범위이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.01 내지 0.2 mg/kg의 범위이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.05 내지 0.2 mg/kg의 범위이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.1 내지 0.2 mg/kg의 범위이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.15 내지 0.2 mg/kg의 범위이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.01 내지 0.15 mg/kg의 범위이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.05 내지 0.15 mg/kg의 범위이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.1 내지 0.15 mg/kg의 범위이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.07 내지 0.075 mg/kg의 범위이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.08 내지 0.085 mg/kg의 범위이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.09 내지 0.095 mg/kg의 범위이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.07 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.075 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.08 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.085 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.09 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.095 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.10 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.11 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.12 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.13 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.14 mg/kg이다. 특정 실시양태에서, 투여량은 0.15 mg/kg이다.

[0018] 특정 실시양태에서, 상기 방법은 대상에게 화합물 (1a)로 지정된 화합물 (1)의 아세테이트 염을 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 아세테이트 염은 모노-아세테이트 염이다. 특정 실시양태에서, 아세테이트 염은 디-아세테이트 염이다.

[0019] 투여량 선택

[0020] 투여량 선택과 관련하여 몇 가지 요인이 고려된다. 투여 15분 이내에 혈소판 응집(예를 들어, 적어도 80%)의 높은 수준의 억제력을 일관되게 달성하는 것이 필요하다. 특히 출혈 위험이 가장 높은 체중이 낮은 사람(예를 들면, 고령의 여성)에서 출혈 위험을 최소화할 필요가 있다. 또한, 화합물 (1)은 예를 들어 혈소판 기능의 적어도 50% 억제를 유지와 같이 최대 120분 까지 지속하는 것이 바람직하다.

[0021] 그러나, 화합물 (1)에 기인하는 항혈소판 효과의 측정은 화합물 (1) 이외 아스피린, 티카그렐러, 및 α IIb β 3길항제와 같은 다른 항혈소판제의 존재에 의해 혼동될 수 있다. 따라서, 화합물 (1)의 효과를 다른 항혈소판제의 효과와 구별할 수 있는 분석법이 필요하다.

[0022] 광 투과 응집측정법(light transmission aggregometry, LTA)은 화합물 (1)과 같은 항혈소판제의 효능을 평가하기 위한 금 표준 분석으로 간주되는데, 이는 임상 결과와의 연관성 때문이다. 도 4에 나타난 바와 같이, ADP, iso-TRAP, 아라키돈산(AA) 등의 활성화제를 사용하여 다양한 혈소판 억제제의 차별적 효과를 평가할 수 있다. 화합물 (1)은 ADP 및 AA를 극적으로 억제하는 반면, 아스피린은 ADP 또는 iso-TRAP 유도된 LTA를 유의적으로 억제하지 않으며, 티카그렐러 (및 다른 P2Y₁₂ 억제제)는 ADP 유도된 LTA를 다양한 정도로 억제하고, iso-TRAP 유도된 LTA를 약간 억제한다 (투여된 용량에 따라). ADP + PAR-4 활성화 펩티드의 첨가는 P2Y₁₂ 억제제에 의한 혈소판 응집 억제를 완전히 억제한다.

[0023] LTA는 환자가 구급차로 이송되거나 임상 실험실에서 멀리 떨어진 심장 카테터 삽입 실험실에서 경피적 관상동맥 중재술(PCI)로 치료되고 있기 때문에 STEMI 동안 수행하기가 어려울 수 있다. LTA는 혈액 샘플의 상당한 조작 및 시약의 첨가를 요구한다. 대안으로서, VerifyNow와 같은 신속 혈소판 기능 분석이 임의의 조작 없이 혈액 샘플을 사용하여 직접 사용될 수 있다. 예를 들어, Joseph A. Jakubowski 등, *Platelets*, December 2011; 22(8): 619-625를 참조한다.

[0024] VerifyNow(VN) 분석(Instrumentation Laboratories, Bedford, MA)은 전혈, 카트리지 기반 및 자동화이며, 혈액 채취 15분 이내에 결과를 생성한다. 이들은 상이한 효능제에 의해 활성화된 혈소판에 의한 피브리노겐이 코팅된 비드의 응집을 기반으로 한다. 상업적으로 입수가능한 VN 분석은 아스피린 (VN 아스피린 카트리지; 아라키돈산 활성화제) 또는 P2Y₁₂ 길항제 (VN PRUtest 카트리지 및 VN P2Y₁₂ 카트리지; ADP + PGE₁ 활성화제/억제제 조합물)의 항혈소판 효과를 연구하기 위해 고안되었다. 변형된 트롬빈 수용체 활성화 펩티드(iso-TRAP)는 PRUtest

및 P2Y12 카트리지 둘 모두에서 별도의 반응 챔버(ADP+PGE1 반응 챔버 이외에)에 포함되고, P2Y12 카트리지는 P2Y12 길항제의 효과를 극복할 수 있는 강력한 활성화를 달성하기 위해 더 높은 농도의 PAR-1 활성화 펩티드(iso-TRAP)가 PAR-4 활성화 펩티드(PAR-4 AP)와 조합되는 'BASE 채널' 반응 챔버를 추가로 포함한다.

[0025] VerifyNow ADP+PGE₁, iso-TRAP, 및 베이스 채널 분석을 사용하여 거의 실시간으로 화합물 (1)이 매개된 억제력을 보고할 수 있다. VN 분석을 사용하여 α IIb β 3길항제 대 P2Y12 길항제의 항혈소판 효과를 분해하는 것을 도울 수 있다. 화합물 (1)은 모든 3가지 VN 분석을 극적으로 억제하는 반면, 아스피린은 분석을 억제하지 않으며, 티카그렐러는 ADP+PGE₁ 분석을 극적으로 억제하고, iso-TRAP 분석을 약간 억제하며, 베이스 채널 분석을 억제하지 않는다. BASE 채널 분석을 사용하여 임의의 P2Y12 억제제와 무관하게 화합물 (1)의 약역학적 효과를 모니터링하였다.

[0026] 조성물 및 투여

[0027] 방법의 특정 실시양태에서, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 하나 이상의 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함하는 약학적 조성물의 형태로 투여된다. 특정 실시양태에서, 약학적 조성물은 용액이다. 특정 실시양태에서, 약학적 조성물은 마이크로에멀전이다. 특정 실시양태에서, 약학적 조성물은 현탁액이다. 특정 실시양태에서, 약학적 조성물은 에멀전이다. 특정 실시양태에서, 약학적 조성물은 젤이다. 특정 실시양태에서, 약학적 조성물은 슬러리이다.

[0028] 특정 실시양태에서, 약학적 조성물은 화합물 (1)의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다. 특정 실시양태에서, 약제학적으로 허용되는 염은 아세테이트 염, 예를 들어, 모노-아세테이트 염 또는 디-아세테이트 염이다.

[0029] 특정 실시양태에서, 화합물 (1), 이의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 약학적 조성물은 용액이다. 특정 실시양태에서, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염 (용액 중)의 농도는 0.01 내지 100 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 농도는 0.05 내지 100 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 농도는 0.1 내지 100 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 농도는 1 내지 100 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 농도는 10 내지 100 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 농도는 15 내지 100 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 농도는 20 내지 100 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 농도는 30 내지 100 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 농도는 40 내지 100 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 농도는 50 내지 100 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 농도는 0.05 내지 50 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 농도는 0.1 내지 50 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 농도는 1 내지 50 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 농도는 10 내지 50 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 농도는 15 내지 50 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 농도는 20 내지 50 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 농도는 30 내지 50 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 농도는 40 내지 50 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 농도는 0.05 내지 25 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 농도는 0.1 내지 25 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 농도는 1 내지 25 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 농도는 10 내지 25 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 농도는 15 내지 25 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 농도는 20 내지 25 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 농도는 0.05 내지 10 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 농도는 0.1 내지 10 mg/mL이다. 특정 실시양태에서, 농도는 1 내지 10 mg/mL이다.

[0030] 특정 실시양태에서, 용액 중 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 농도는 약 10 mg/mL, 약 11 mg/mL, 약 12 mg/mL, 약 13 mg/mL, 약 14 mg/mL, 약 15 mg/mL, 약 16 mg/mL, 약 17 mg/mL, 약 18 mg/mL, 약 19 mg/mL, 약 20 mg/mL, 약 21 mg/mL, 약 22 mg/mL, 약 23 mg/mL, 약 24 mg/mL, 또는 약 25 mg/mL이다.

[0031] 특정 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물은 주사에 의해 대상에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 주사는 피하 주사이다. 다른 특정 실시양태에서, 주사 부위는 팔, 다리, 허벅지, 등, 엉덩이 및 복부를 포함한다. 특정 실시양태에서, 주사에 의한 투여는 미리 충전된 주사기, 펜 또는 자동 주사기를 사용하여 수행된다. 특정 실시양태에서, 투여는 자동주사기에 의한 자가-투여이다.

[0032] 특정 실시양태에서, 주사의 부피는 2 mL 이하이다. 특정 실시양태에서, 주사의 부피는 1 mL 이하, 예를 들어 약 0.9 mL, 약 0.8 mL, 약 0.7 mL, 약 0.6 mL, 약 0.5 mL, 약 0.4 mL, 약 0.3 mL, 약 0.2 mL, 또는 약 0.1 mL이다.

[0033] 특정 실시양태에서, 화합물 (1), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물의 투여는 주사 후 t = 0, t = 1시간, t = 1일, t = 3일, 또는 t = 1개월에 대상에서 최소 주사 부위 반응 (예를 들어, 타박상, 출혈, 부종, 및 불편함)을 초래한다. 특정 실시양태에서, 투여는 30일 또는 그 미만,

예를 들어, 25, 20, 15, 10, 또는 5일 내에 해소되는 주사 부위 반응을 초래한다.

- [0034] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 단일 투여 (예를 들어, 주사투여)를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 방법은 다중 투여 (예를 들어, 주사투여들)를 포함한다. 예를 들어, 특정 실시양태는 제1 투여량의 화합물 (1), 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 그의 조성물, 및 임의로 제2 투여량을 투여하는 것을 포함한다. 바람직하거나, 유리하거나, 또는 필요한 경우, 제2 투여량이 투여된다.
- [0035] 특정 실시양태에서, 후속 (예를 들어, 제2) 투여의 투여량은 제1 투여량의 투여량과 동일한 투여량이다. 특정 실시양태에서, 후속 (예를 들어, 제2) 투여의 투여량은 제1 투여의 투여량과 상이하다. 대표적인 투여량, 제형, 및 농도는 본원에 기재된다.
- [0036] 조합
- [0037] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 대상에게 추가의 치료 화합물 (예를 들어, 하나 이상의 추가의 치료 화합물)을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 추가의 치료 화합물은 혈액 희석제(blood thinner)이다. 특정 실시양태에서, 추가의 치료 화합물은 헤파린이다. 특정 실시양태에서, 추가의 치료 화합물은 P2Y12 억제제, 예를 들어 티카겔러, 프라수그렐 또는 클로피도그렐이다. 특정 실시양태에서, 추가의 치료 화합물은 아스피린이다. 특정 실시양태에서, 추가의 치료 화합물은 칸그렐러, 와파린, 에녹사파린, 폰다파리녹스, 달테파린, 비발리루딘, 히루딘, 리바록사반, 다비가트란, 아픽사반 및 에독사반으로부터 선택된다.
- [0038] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 대상에게 P2Y12 억제제 및 헤파린을 투여하는 것을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 방법은 대상에게 아스피린 및 헤파린을 투여하는 것을 추가로 포함한다.
- [0039] 특정 실시양태에서, 추가 치료제는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 약학적 조성물의 투여 전에 대상에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 약학적 조성물의 투여 후에 대상에게 투여된다. 특정 실시양태에서, 추가의 치료제는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 약학적 조성물의 투여와 동시에 대상에게 투여된다.
- [0040] 본원에 기재된 방법의 특정 실시양태에서, 대상에게 증상의 발병 전에, 또는 증상의 발병 후지만 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물의 투여 전에 아스피린을 투여하였다.
- [0041] 본원에 기재된 방법의 특정 실시양태에서, 대상에게 증상의 발병 전에, 또는 증상의 발병 후지만 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여 전에 P2Y12 억제제 또는 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물을 투여하였다. 본원에 기재된 방법의 특정 실시양태에서, 대상에게 증상의 발병 전에 또는 증상의 발병 후지만 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여 전에 아스피린 및 P2Y12 억제제, 또는 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물을 투여하였다. 본원에 기재된 방법의 특정 실시양태에서, 대상은 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물의 투여와 동시에 P2Y12 억제제가 투여된다. 본원에 기재된 방법의 특정 실시양태에서, 대상은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 약학적 조성물의 투여 후 P2Y12 억제제가 투여된다.
- [0042] 투여
- [0043] 본 방법의 특정 실시양태에서, 대상은 혈전성 장애의 하나 이상의 증상을 경험하고, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 증상의 개시 또는 MI의 ECG 소견 진단의 입증의 6시간 이내에 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 증상 개시 후 5시간 이내에 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 증상 개시 후 4시간 이내에 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 증상 개시 후 3시간 이내에 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 증상 개시 후 2시간 이내에 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 증상 개시 후 1시간 이내에 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 증상 개시 후 30분 이내에 투여된다. 특정 실시양태에서, 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 증상 개시 15분 이내에 투여된다.
- [0044] 특정 실시양태에서, 증상은 흉통 또는 불편감, 숨가쁨, 현기증 또는 약간의 어지럼증, 오심 또는 구토, 발한, 심계항진, 및 불안 또는 걱정으로부터 선택된다. 특정 실시양태에서, ST-세그먼트 상승의 진단은 특징적인 ECG 소견에 의해 확립된다.

- [0045] 임상 목표
- [0046] 본원에 기재된 방법의 특정 실시양태에서, 치료는 관상 동맥 혈류를 회복시키는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 치료는 관상 동맥 혈류를 적어도 부분적으로 회복시키는 것을 포함한다. 예를 들어, 관상 동맥 혈류는 약 10%, 약 20%, 약 30%, 약 40%, 약 50%, 약 60%, 약 70%, 약 80%, 약 90%, 또는 약 100% 회복될 수 있다.
- [0047] 본원에 기재된 방법의 특정 실시양태에서, 치료는 관상 동맥 혈류를 회복시키거나, 적어도 부분적으로 회복시키거나, 또는 유지하는 것을 포함한다.
- [0048] 본원에 기재된 방법의 특정 실시양태에서, 치료는 대상에서 심근 경색 (TIMI) 프레임 카운트, TIMI 유동 등급 또는 TIMI 심근 관류 등급에서 혈전용해 개선을 달성하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 개선은 플라시보에 대한 것이다. 플라시보는 치료제의 부재 또는 생물학적 효과가 없는 치료제와 비교하는 것을 말한다. 특정 실시양태에서, 개선은 본원에 기재된 바와 같은 화합물 (1), 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 약학적 조성물의 투여 후 1 내지 5시간 이내에 달성된다.
- [0049] 특정 실시양태에서, 적어도 5의 TIMI 프레임 카운트 감소는 화합물 (1), 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물의 투여 후 1 내지 5시간 이내에 달성된다.
- [0050] 본원에 기재된 방법의 특정 실시양태에서, 치료는 대상에서 안정한 혈소판 계수를 달성 및/또는 유지하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 혈소판 카운트는 10%, 20%, 또는 30% 초과로 변하지 않는다.
- [0051] 본원에 기재된 방법의 특정 실시양태에서, 치료는 대상에서 혈소판 응집의 80% 이상 억제를 달성하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 대상에서 혈소판 응집의 80% 이상 억제를 달성하는 것은 화합물 (1), 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물의 투여 후 5 내지 90, 5 내지 60, 또는 10 내지 30분 내에 달성된다. 특정 실시양태에서, 대상에서 혈소판 응집의 80% 이상 억제를 달성하는 것은 화합물 (1), 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물의 투여 후 약 15분 이내에 달성된다.
- [0052] 본원에 기재된 방법의 특정 실시양태에서, 치료는 대상에서 ST 편차 분해능을 달성하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 대상에서의 ST 편차 해상도는 기준선과 비교하여 70% 이상이다. 특정 실시양태에서, ST 편차 해상도는 플라시보에 대비해 측정된다. 특정 실시양태에서, 대상에서의 ST 편차 해상도는 기준선과 비교하여 80% 이상이다. 특정 실시양태에서, 대상에서의 ST 편차 해상도는 기준선과 비교하여 90% 이상이다. 특정 실시양태에서, 대상에서의 ST 편차 해결은 화합물 (1), 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물의 투여 후 약 1 내지 5시간 이내에 달성된다.
- [0053] 본원에 기재된 방법의 특정 실시양태에서, 치료는 대상에서 잔류 ST 편차의 감소를 달성하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 감소는 플라시보에 대비해 측정된다. 특정 실시양태에서, 대상에서 잔류 ST 편차의 감소는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 (1), 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 약학적 조성물의 단일 투여 (예를 들어, 단일 피하 주사) 후에 달성된다. 특정 실시양태에서, 대상에서 잔류 ST 편차의 감소는 화합물 (1), 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물의 투여 후 약 1 내지 5시간 이내에 달성된다.
- [0054] 본원에 기재된 방법의 특정 실시양태에서, 치료는 12개월에 플라시보에 대비 모든 원인 사망률 및/또는 심혈관 사망률의 감소를 달성하는 것을 포함한다.
- [0055] 본원에 기재된 방법의 특정 실시양태에서, 치료는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 (1), 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 약학적 조성물의 투여 (예를 들어, 단일 피하 주사) 후 한 달까지 대상에서 모든 원인 사망, 재발성 심근경색 (MI), 긴급 표적 혈관 재개통술 (TVR), 또는 정맥내 (IV) α IIb β 3길항제 또는 IV P2Y₁₂ 길항제의 맹검 베일아웃(bail-out) 용도의 복합 개선을 달성하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 결정은 플라시보에 대비해 최대 1개월 후 PCI/혈관조영술 후 플라시보 대비하여 이루어진다.
- [0056] 본원에 기재된 방법의 특정 실시양태에서, 치료는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 (1), 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 약학적 조성물의 투여 (예를 들어, 단일 피하 주사) 후 24시간까지 대상에서 감소된 급성 스텐트 혈전증을 달성하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 감소된 스텐트 혈전증이 플라시보에 대비해 측정된다.
- [0057] 본원에 기재된 방법의 특정 실시양태에서, 치료는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 (1), 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약학적 조성물의 투여 (예를 들어, 단일 피하 주사) 후 수년 동안 직접 또는 간접적으로 감소된

심부전을 달성하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 감소가 플라시보에 대비해 측정된다. 이러한 효과는 B-형-나트륨 이노 단백질(BNP)의 측정, 구체적으로 화합물 (1), 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 약학적 조성물의 투여 후 약 1일 이내에 측정된 N-말단 프로-B-형 나트륨 이노 단백질을 측정함으로써 예측될 수 있다.

[0058] 본원에 기재된 방법의 특정 실시양태에서, 치료는 화합물 (1), 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물의 투여 (예를 들어, 단일 피하 주사) 후 30일 이내에 대상에서 사망의 발생이 없음을 달성하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 사망이 발생하지 않음이 플라시보에 대비해 측정된다.

[0059] 본원에 기재된 방법의 특정 실시양태에서, 치료는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 (1), 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 약학적 조성물의 투여 (예를 들어, 단일 피하 주사) 후 30일 이내에 대상에서 뇌졸중의 발생하지 않음을 달성하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 뇌졸중의 생이 없음이 플라시보에 대비해 측정된다.

[0060] 본원에 기재된 방법의 특정 실시양태에서, 치료는 화합물 (1), 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 본원에 기재된 바와 같은 약학적 조성물의 투여 (예를 들어, 단일 피하 주사) 후 30일 이내에 대상에서 심근 경색 (MI)의 재발이 없음을 달성하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 심근경색의 재발이 없음이 플라시보에 대비해 측정된다.

[0061] 본원에 기재된 방법의 특정 실시양태에서, 치료는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 (1), 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 약학적 조성물의 투여 (예를 들어, 단일 피하 주사) 후 24시간까지 대상에서 급성 스텐트 혈전증의 발생이 없음을 달성하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 급성 스텐트 혈전증의 발생이 없음이 플라시보에 대비해 측정된다.

[0062] 본원에 기재된 방법의 특정 실시양태에서, 치료는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 (1), 이의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 약학적 조성물의 투여 (예를 들어, 단일 피하 주사) 후 30일 이내에 심부전의 새로운 발병 또는 심부전에 대한 재입원을 하지 않음을 달성하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 심부전의 새로운 발병 또는 심부전에 대한 재입원이 없음이 플라시보에 대비해 측정된다.

[0063] 본원에 기재된 방법의 특정 실시양태에서, 치료는 본원에 기재된 바와 같은 화합물 (1), 이의 약제학적으로 허용되는 염 또는 약학적 조성물의 투여 (예를 들어, 단일 피하 주사) 후 24시간에 정상의 상한치의 10배 미만의 피크 고민감성 심장 트로포닌 T (hs-cTnT)를 달성하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 피크 hs-cTnT는 플라시보에 대비해 측정된다.

[0064] 환자 모집단

[0065] 특정 실시양태에서, 대상은 관상 동맥 질환의 병력을 갖는다. 특정 실시양태에서, 대상은 안정한 관상 동맥 질환을 갖는다. 특정 실시양태에서, 대상은 관상 동맥 질환의 병력을 갖지 않는다.

[0066] 특정 실시양태에서, 대상은 혈전성 장애의 증상의 개시 시에 다른 약리학적 요법을 투여받고 있다(또는 자가-투여한다). 일부 실시양태에서, 다른 약리학적 요법은 아스피린, 와파린, 스타틴, 및 P2Y12 억제제 중 하나 이상을 포함한다.

[0067] 특정 실시양태

[0068] 특정 측면에서, 본 발명은 0.075 mg/kg의 화합물 (1)을 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 피하 주사에 의해 투여하는 것을 포함하는, STEMI를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 아세트산, 염산, 글리세린 및 물을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 아세트산, 염산, 시트르산, 글리세린 및 물을 추가로 포함한다.

[0069] 또 다른 특정 측면에서, 본 발명은 화합물 (1)을 0.09 mg/kg 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 피하 주사에 의해 투여하는 것을 포함하는, STEMI를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 아세트산, 염산, 글리세린 및 물을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 아세트산, 염산, 시트르산, 글리세린 및 물을 추가로 포함한다.

[0070] 특정 측면에서, 본원은 화합물 (1)을 0.11 mg/kg으로 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 피하 주사에 의해 투여하는 것을 포함하는, STEMI를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 아세트산, 염산, 글리세린 및 물을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 아세트산, 염산, 시트르산, 글리세린 및 물을 추가로 포함한다.

- [0071] 특정 측면에서, 본 발명은 화합물 (1)을 0.13 mg/kg으로 포함하는 조성물을 이를 필요로 하는 대상에게 피하 주사에 의해 투여하는 것을 포함하는, STEMI를 치료하는 방법을 제공한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 아세트산, 염산, 글리세린 및 물을 추가로 포함한다. 특정 실시양태에서, 조성물은 아세트산, 염산, 시트르산, 글리세린 및 물을 추가로 포함한다.
- [0072] 정의
- [0073] 달리 명시되지 않는 한, 용어 "투여하다", "투여중" 또는 "투여"은 대상 내에 또는 대상에 본 명세서에 기재된 화합물 또는 그의 조성물을 이식, 흡수, 섭취, 주입, 흡입, 또는 달리 도입하는 것을 지칭한다.
- [0074] 용어 "상태", "질환" 및 "장애"는 상호교환적으로 사용될 수 있다.
- [0075] 본원에 기재된 화합물 또는 그의 약제학적으로 허용되는 염의 "유효량"은 원하는 생물학적 반응을 유도하기에 충분한 양을 지칭한다. 본원에 기재된 화합물의 유효량은 원하는 생물학적 지표, 부작용의 중증도, 질환 또는 장애, 특정 화합물의 정제, 약동학 및 약역학, 치료되는 상태, 방식, 경로, 및 원하는 또는 요구되는 투여 빈도, 중, 연령 및 건강 또는 일반적인 상태와 같은 인자에 따라 달라질 수 있다. 특정 실시양태에서, 유효량은 치료적 유효량이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 예방적 치료이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 단일 투여량으로 본원에 기재된 화합물의 양이다. 특정 실시양태에서, 유효량은 본원에 기재된 화합물의 조합된 양이다. 특정 실시양태에서, 원하는 투여량은 하루에 3회, 하루에 2회, 하루에 1회, 격일, 3일마다, 매주, 2주마다, 3주마다, 또는 4주마다 전달된다. 특정 실시양태에서, 원하는 투여량은 다중 투여(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 또는 그 이상의 투여)를 사용하여 전달된다.
- [0076] 용어 "약제학적으로 허용되는 염"은 합리적인 의학적 판단의 범위 내에서 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응 등이 없이 인간 및 비인간 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합하고 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 염을 의미한다. 예를 들어, Berge 등은 본원에 참고로 포함된 J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1-19에서 약제학적으로 허용되는 염을 상세히 기술한다. 본 발명의 화합물의 약제학적으로 허용되는 염은 적합한 무기 및 유기 산 및 염기로부터 유도된 것들을 포함한다. 약제학적으로 허용되는, 무독성 산 부가 염의 예는 염산, 브롬화수소산, 인산, 황산, 및 과염소산과 같은 무기산 또는 아세트산, 옥살산, 말레산, 타르타르산, 시트르산, 숙신산, 또는 말론산과 같은 유기산과 함께 또는 이온 교환과 같은 당업계에 공지된 다른 방법을 사용하여 형성된 아미노기의 염이다. 다른 약제학적으로 허용되는 염은 아디페이트, 알기네이트, 아스코르베이트, 아스파르테이트, 벤젠설포네이트, 벤조에이트, 비설페이트, 보레이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 시트레이트, 사이클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 포르메이트, 푸마레이트, 글루코헵토네이트, 글리세로포스페이트, 글루코네이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시-에탄설포네이트, 락토비오네이트, 락테이트, 라우레이트, 라우릴 설페이트, 말레이트, 말레에이트, 말로네이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 니트레이트, 올레에이트, 옥살레이트, 팔미테이트, 파모에이트, 펙티네이트, 퍼설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 포스페이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 스테아레이트, 숙시네이트, 설페이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, p-톨루엔설포네이트, 운데카노에이트, 발레레이트 염 등을 포함한다. 적절한 염기로부터 유도된 염은 알칼리 금속, 알칼리 토금속, 암모늄, 및 $N^+(C_{1-4} \text{ 알킬})_4^-$ 염을 포함한다. 대표적인 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속 염은 나트륨, 리튬, 칼륨, 칼슘, 마그네슘 등을 포함한다. 추가의 약제학적으로 허용되는 염은, 적절한 경우, 할라이드, 하이드록사이드, 카복실레이트, 설페이트, 포스페이트, 니트레이트, 저급 알킬 설포네이트, 및 아릴 설포네이트와 같은 반대이온을 사용하여 형성된 무독성 암모늄, 사차 암모늄, 및 아민 양이온을 포함한다.
- [0077] 투여가 고려되는 "대상"은 인간(즉, 임의의 연령군의 남성 또는 여성, 예를 들어, 소아 대상(예를 들어 유아, 어린이 또는 청소년) 또는 성인 대상(예를 들어, 젊은 성인, 중년 성인 또는 노인 성인)) 또는 비인간 동물을 지칭한다. 특정 실시양태에서, 비-인간 동물은 포유동물 (예를 들어, 영장류 (예를 들어, 시노물구스 원숭이 또는 붉은털 원숭이), 상업적으로 관련된 포유동물 (예를 들어, 소, 돼지, 말, 양, 염소, 고양이, 또는 개), 또는 조류 (예를 들어, 상업적으로 관련된 조류, 예컨대 닭, 오리, 거위, 또는 칠면조))이다. 특정 실시양태에서, 비-인간 동물은 어류, 파충류 또는 양서류이다. 비인간 동물은 발달의 임의의 단계에서 수컷 또는 암컷일 수 있다. 상기 비-인간 동물은 형질전환 동물 또는 유전적으로 조작된 동물일 수 있다. 용어 "환자"는 질병의 치료에 필요한 인간 대상을 지칭한다.
- [0078] 용어 "치료", "치료하다" 및 "치료 중"은 본 명세서에 기재된 질환 또는 상태의 진행을 반전, 완화 또는 억제하는 것을 지칭한다. 일부 실시양태에서, 치료는 질환의 하나 이상의 징후 또는 증상이 발생하거나 관찰된 후에

투여될 수 있다. 다른 실시양태에서, 치료는 질환의 징후 또는 증상의 부재 하에 투여될 수 있다. 예를 들어, 치료는 증상의 개시 전에 (예를 들어, 증상 이력의 관점에서 및/또는 병원체에 대한 노출의 관점에서) 민감한 대상에게 투여될 수 있다. 치료는 예를 들어 재발을 지연시키거나 방지하기 위해 증상이 해결된 후에도 계속될 수 있다.

[0079] 용어 "예방하다", "예방 중", 또는 "예방"은 질환이 없거나 질환에 있지 않았지만 질환의 발병 위험에 있거나, 질환이 있거나, 질환에 있지 않지만 질환의 퇴행 위험에 있는 대상의 예방적 치료를 의미한다. 특정 실시양태에서, 대상은 집단의 평균 건강한 구성원보다 질환에 걸릴 위험이 더 높거나 질환의 퇴행 위험이 더 높다.

[0080] 본 명세서에 기재된 화합물의 "예방적 유효량"은 병태, 또는 병태와 연관된 하나 이상의 증상을 예방하거나 그 의 재발을 예방하기에 충분한 양이다. 예방적으로 유효한 양의 화합물은 단독으로 또는 다른 제제와 조합된 치료제의 양을 의미하며, 이는 병태의 예방에 예방적 이점을 제공한다. 용어 "예방적 유효량"은 전체 예방을 개선하거나 다른 예방제의 예방 효능을 향상시키는 양을 포함할 수 있다.

[0081] 조성물

[0082] 또 다른 측면에서, 본원에 기재된 바와 같은 양 및/또는 농도의 화합물 (I) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염, 및 하나 이상의 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다.

[0083] 실시예

[0084] 실시예 1: 임상 연구 목적 및 지표

목표	지표
1차 효능	
구급차에서 STEMI 대상에서 플라시보 대비 RUC-4 의 단일 피하 주사 후 PCI (또는 PCI가 수행되지 않는 경우에 관상동맥 혈관조영술) 전에 관상동맥 혈류의 회복 (보정된 TIMI 프레임 카운트)을 평가하기 위함 (병원 전 설정).	독립적인 Core Laboratory에서 평가한 바와 같이, PCI/혈관조영술 전 수정된 TIMI 프레임 수.
구급차에서 STEMI 대상에서 플라시보 대비 RUC-4의 단일 피하 주사 후 PCI/혈관조영술 후 ST 세그먼트 편차의 해상도를 평가하기 위함 (병원 전 설정).	독립적인 Core Laboratory에 의해 평가된 바와 같이, PCI/혈관조영술 1시간 후 ST 세그먼트 편차 해상도.
1차 안전	
PCI/혈관조영술 후 1개월까지 플라시보 대비 RUC-4의 단일 피하 주사 후 출혈 사건을 평가하기 위함 (안전성 평가를 위한 BARC 3C 및 5 기준에 따라 및 안전성 평가를 위한 GUSTO 폐색된 관상동맥 개방 전략의 세계적인 사용에 따름).	기준선 및 PCI/혈관조영술 후 최대 1개월까지의 출혈 사건의 대상 발생률 (안전성 평가를 위한 GUSTO 중증 기준에 따름 및 정보만을 위한 BARC 3C 및 5 기준에 따름).
2차	
안전	
PCI/혈관조영술 전, PCI/CAG 종료 시, PCI/혈관조영술 6시간 후, PCI/혈관조영술 24시간 후 및 병원 퇴원 /PCI/혈관조영술 72시간 후 (어느 것이든 먼저 발생)에서 플라시보 대비 RUC-4의 단일 피하 주사 후 혈소판 계수를 평가하기 위함.	PCI/혈관조영술 전, PCI/혈관조영술 종료 시, PCI/혈관조영술 6시간 후, PCI/혈관조영술 24시간 후 및 병원 퇴원 시/PCI/혈관조영술 72시간 후 혈소판 계수 (어느 것이든 먼저 발생).
PCI/혈관조영술 후 1개월까지 RUC-4의 단일 피하 주사 후 출혈 사건을 평가하기 위함 (단지 정보에 대해서는 혈전증 및 지혈에 관한 국제 학회에 따라 ISTH 메이저 및 TIMI 메이저에	PCI/혈관조영술 후에 기준선 및 최대 1개월의 출혈 사건의 대상 발생률(참고정보용으로 ISTH 주요 및 TIMI 주요에 따름).

[0085]

따라).	
기준선, PCI/혈관조영술 1시간 후, 병원 퇴원/ PCI/혈관조영술 72시간 후, 및 1개월 추적 조사에서 플라시보 대비 RUC-4 단일 피하 주사에 대한 주사 부위 반응을 평가하기 위함.	기준선, PCI/혈관조영술 1시간 후, 병원 퇴원/PCI/혈관조영술 72시간 후, 및 1개월 추적에서 주사 부위 반응의 대상 발병률.
효능	
PCI/혈관조영술 후 최대 1개월까지의 플라시보 대비 RUC-4의 단일 피하 주사 후 모든 원인 사망, 재발성 심근경색(MI), 긴급 표적 혈관 재생술(TVR) 또는 정맥내(IV) αIIbβ3 길항제 또는 IV P2Y12 길항제의 베일아웃*(bail-out) 용도의 복합체를 평가하기 위함	PCI-혈관조영술 후 1개월까지 모든 원인 사망, 재발성 심근경색(MI), 긴급 표적 혈관 재생술(TVR) 또는 정맥내(IV) αIIbβ3 길항제 또는 IV P2Y12 길항제의 베일아웃*(bail-out) 용도까지의 시간(일)
PCI 최대 24시간 후까지 플라시보 대비 RUC-4의 단일 피하 주사 후 급성 스텐트 혈전증을 평가하기 위함.	PCI 후 24시간까지의 급성 스텐트 혈전증의 대상 발병률(Academic Research Consortium [ARC] 정의에 따름).
탐구	
시술(혈관조영술)	
제1 혈관조영술에서 RUC-4의 단일 피하 주사 후 TIMI 혈전 등급을 평가하기 위함.	제1 혈관 조영술에서 TIMI 혈전 등급의 대상 발병률.
플라시보 대비RUC-4 의 단일 피하 주사 후 시술 내 혈전증을 평가하기 위함.	시술 내 혈전증의 대상 발생.
1차 PCI/혈관조영술 전후에 플라시보 대비 RUC-4의 단일 피하 주사 후 주된 원인의 동맥에서 TIMI 등급 2 또는 3 심외막 유동 및 TIMI 등급 3 심근 관류의 발생률을 평가하기 위함.	1차 PCI/혈관조영술 전후에 주된 원인의 동맥에서 TIMI 등급 2 또는 3의 심외막 유동 및 TIMI 등급 3의 심근 관류의 대상 발병률.
ECG	
PCI/혈관조영술 1시간 후에 플라시보 대비 RUC-4의 단일 피하 주사 후 완전한 ST 편차 분해능 (맹검 심전도 코어	PCI/혈관조영술 1시간 후에 완전한 ST 편차 분해능(기준선과 비교하여 70%

[0086]

실험실에서 평가된 바와 같이 기준선과 비교하여 70% 이상)의 발생률을 평가하기 위함.	이상)의 대상 발병률.
PCI/혈관조영술 1시간 후에 단일 ECG에서 플라시보 대비 RUC-4 의 단일 피하 주사 후 잔여 ST 편차를 평가하기 위함.	PCI/혈관조영술 1시간 후에 단일 ECG에 대한 잔류 ST 편차.
병원 퇴원/PCI/혈관조영술 후 72시간에 (어느 것이든 먼저 발생)에서 12-리드 ECG에 대한 플라시보 대비 RUC-4의 단일 피하 주사 후 Q파의 발생률을 평가하기 위함.	병원 퇴원/PCI 72시간 후/혈관조영술(어느 것이든 먼저 발생)에서 12-리드 ECG에 대한 Q파의 대상 발생.
RUC-4의 단일 피하 주사 후 플라시보 대비 전-PCI/혈관조영술 후 ST 세그먼트 편차의 해상도를 평가하기 위함.	PCI/혈관조영술 전의 ST 세그먼트 편차 해상도.
바이오마커	
PCI/혈관조영술 24시간 후 및 병원 퇴원/PCI/혈관조영술 72시간 후(어느 것이든 먼저 발생)에서 플라시보 대비 RUC-4의 단일 피하 주사 후 고감도 심장 트로포닌 T(hs-cTnT)를 평가하기 위함.	24시간 및 병원 퇴원/PCI/혈관조영술 72시간 후 (어느 것이든 먼저 발생)에서 hs-cTnT.
PCI/혈관조영술 24시간 후에 플라시보 대비 RUC-4의 단일 피하 주사 후 N-말단 pro-B-유형 나트륨 이뇨 단백질(NT-proBNP) 수준을 평가하기 위함.	PCI/혈관 조영술 24시간 후 NT-proBNP 수치.
효능	
PCI/혈관조영술 후 최대 1개월까지의 플라시보 대비 RUC-4의 단일 피하 주사 후 모든 원인 사망, 재발성 심근경색(MI), 모든 원인 뇌졸중(허혈성 및 출혈성 출혈)을 평가하기 위함.	PCI/혈관조영술 1개월 후에 모든 원인 사망, 재발성 심근경색(MI) 및 모든 원인에 의한 뇌졸중(허혈성 및 출혈성 출혈)의 복합체까지의 단위 시간(일).
플라시보 대비 RUC-4 의 단일 피하 주사 후 1개월 및 12개월 사망률을 평가하기 위함. • 모든 원인 사망률 • 심혈관 사망률	대상 발생률 및 1개월 및 12개월 사망률까지의 시간. • 모든 원인 사망률 • 심혈관 사망률

[0087]

PCI/혈관조영술 후 1개월째에 플라시보 대비 RUC-4의 단일 피하 주사 후 재발성 심근경색(MI)를 평가하기 위함.	PCI/혈관조영술 1개월 후에 재발성 심근경색(MI)의 대상 발생.
PCI/혈관조영술 후 최대 1개월까지 플라시보 대비 RUC-4의 단일 피하 주사 후 긴급한 표적 병변 혈관재형성(TLR)을 평가하기 위함.	PCI 1개월 후까지의 긴급 TLR의 대상 발생/혈관조영술.
PCI/혈관조영술 24시간 후까지 플라시보 대비 RUC-4의 단일 피하 주사 후 정맥내(IV) α IIbβ3 길항제 또는 IV P2Y12 길항제의 멍검 베일아웃(bail-out) 용도를 평가하기 위함.	PCI/혈관조영술 24시간 정맥내(IV) α IIbβ3 길항제 또는 IV P2Y12 길항제의 멍검 베일아웃(bail-out) 용도의 대상 발생률.
PCI/혈관조영술 1개월 후에 플라시보 대비 RUC-4의 단일 피하 주사 후 허혈성 뇌졸중을 평가하기 위함.	PCI/혈관 조영술 1개월 후에 허혈성 뇌졸중의 대상 발생률.
PCI/혈관조영술 1개월 후에 플라시보 대비 RUC-4의 단일 피하 주사 후 심부전에 대한 입원을 평가하기 위함.	PCI/혈관 조영술 1개월 후의 심부전에 대한 입원의 대상 발생률.
PCI/혈관조영술 1개월 후에 플라시보 대비 RUC-4의 단일 피하 주사 후 심방 세동에 대한 입원을 평가하기 위함.	PCI/혈관 조영술 1개월 후의 심방 세동에 대한 입원의 대상 발생.
안전	
연구 전반에 걸쳐 플라시보 대비 RUC-4의 단일 피하 주사 후 안전성을 평가하기 위함.	PCI/혈관조영술 24시간 후 및 PCI/혈관조영술 72시간 후 또는 병원 퇴원에서의 안전 지표는 α IIbβ3 수용체의 길항작용과 관련된 효과로서 정의됨. • 중진 적혈구 수혈의 대상 발생(2 이상) • 혈소판 수혈의 대상 발생 • 항혈소판 요법의 계획되지 않은 중단 대상 발생 • 항응고 요법의 계획되지 않은 중단 대상 발생 • 혈소판 감소증의 대상 발생

[0088]

	• 1개월에 출혈성 뇌졸중의 대상 발생 기타 안전 매개변수: • PCI/혈관 조영술 후 최대 1개월의 AE, SAE AE 기록 • 기준선 및 PCI/혈관조영술 후 24시간 및 PCI/혈관조영술 또는 병원 퇴원 후 72시간에서의 실험실 파라미터
--	---

[0089]

[0090]

* α IIbβ3길항제는 다음 적응증을 치료하기 위해 제공된 α IIbβ3 길항제의 베일아웃(bail-out) 용도로서 고려될 것이다: TIMI 유동 등급의 감소 (0 내지 2의 TIMI 유동 등급 또는 느린 재유동), 감소된 유동을 갖는 절개, 원위 색전술, 측쇄 폐쇄, 주된 원인 혈관의 갑작스런 폐쇄, 임상적 불안정성 또는 장기간 허혈.

[0091] 실시예 2. 수정된 임상 연구 목표 및 지표

목표	지표
1차	
플라시보 대비 RUC-4의 단일 피하 주사 후 30일간의 모든 원인 사망률을 평가하기 위함.	대상 발병률 및 30일 모든 원인 사망률까지의 기간.
PCI/혈관조영술 후 30일에 플라시보 대비 RUC-4의 단일 피하 주사 후 허혈성 뇌졸중을 평가하기 위함.	PCI/혈관조영술 후 30일째에 허혈성 뇌졸중의 대상 발병률.
PCI/혈관조영술 후 30일에 플라시보 대비 RUC-4의 단일 피하 주사 후 재발성 심근경색(MI)를 평가하기 위함.	PCI/혈관조영술 후 30일째에 재발성 심근경색(MI)의 대상 발생.
PCI 후 24시간까지 플라시보 대비 RUC-4의 단일 피하 주사 후 급성 스텐트 혈전증을 평가하기 위함.	PCI 후 24시간까지의 급성 스텐트 혈전증의 대상 발병률 (Academic Research Consortium [ARC] 정의에 따름).
30일째에 플라시보 대비 심부전에 대한 새로운 심부전 발병 또는 재입원을 평가하기 위함.	PCI/혈관조영술 후 30일째에 새로운 심부전 또는 심부전에 대한 재입원의 대상 발병률.
PCI/혈관조영술 후 24시간 플라시보 대비 RUC-4의 단일 피하 주사 후 고감수성 심장 트로포닌 T (hs-cTnT)를 평가하기 위함.	PCI-혈관조영술 후 24시간째에 정상 상한치의 10배 초과 hs-cTnT의 대상 발병률.
지정된 시간에 상기 목표의 부재를 평가하기 위함.	지정된 시간에 위 지표 중 어느 것도 발생하지 않은 대상 발생률.
2차	

[0092]

[0093] 실시예 3. 시험관내 연구

[0094] 매일 아스피린을 복용하거나 복용하지 않는 건강한 지원자로부터의 시트르산나트륨(0.32%) 또는 PPACK(100 μ M로 항응고된 전혈을 시험관 내에서 화합물(I)(RUC-4)로 처리하여 30 내지 900 nM의 최종 전혈 농도를 달성하였다. 혈액을 실온에서 10분 동안 배양한 다음, IIb/IIIa 또는 PRU 카트리지로 시험하였다.

[0095] 실시예 4. 연구 결과

[0096] 시험관 내 연구 결과

[0097] 화합물 (I) (RUC-4)은 PRU 카트리지 내의 ADP+PGE₁ 채널뿐만 아니라 IIb/IIIa 및 PRU 카트리지 둘 모두에서 VN isoTRAP 채널의 투여량 의존적 억제 생성한다. 두 채널 모두 20 μ MADP-유도된 광 투과 응집(LTA)의 억제에 필적하는 결과를 제공한다. P2Y₁₂ 길항제는 ADP+PGE₁ 채널을 억제하지만 isoTRAP 채널은 억제하지 않기 때문에, P2Y₁₂ 길항제로 치료되지 않은 환자에 대한 RUC-4의 효과는 PRU 또는 IIb/IIIa 카트리지에서 PRU ADP+PGE₁ 채널 또는 isoTRAP 채널로 모니터링될 수 있다. P2Y₁₂ 길항제로 치료된 환자에서의 RUC-4 효과는 어느 한 카트리지에서 isoTRAP 채널로 모니터링할 수 있다. 그 결과를 도 3에 나타내었다.

[0098] 실시예 5. 아스피린을 복용하는 건강한 지원자 및 안정한 CAD 환자에서의 생체내 연구

[0099] 순차적으로, 건강한 지원자 (HV) 및 이어서 아스피린을 투여받은 안정한 관상동맥 질환 (CAD)의 환자는 RUC-4 또는 플라시보의 단계적으로 증가하는 투여량을 센티넬 투여량, 무작위, 맹검 방식으로 받았다. 아데노신 디포스페이트(ADP; 20 μ M에 대한 혈소판 응집(IPA)의 억제, RUC-4 혈액 수준, 실험실 평가, 및 임상 평가를 24시간 및 7일에 걸쳐 수행하였다. 투여량은 15분 내에 80% 이상의 IPA를 생성하고, 4시간 내에 기준선을 향한 회귀

가 달성될 때까지 증가하였다. 또한, VerifyNow(VN)는 안정한 CAD를 갖는 환자의 하위세트에서 측정되었다.

[0100] 실시예 6. 연구 결과

[0101] 생체내 연구 결과

[0102] SC 주사 15분 후, 플라시보 후 평균 $\pm$ SD IPA는 $6.9 \pm 7.1\%$, RUC-4 후 0.05 mg/kg ($n=6$)에서 $71.8 \pm 15.0\%$ 및 0.075 mg/kg ($n=6$)에서 $84.7 \pm 16.7\%$ 였다. 모든 경우에, IPA는 90 내지 120분에 걸쳐 감소하였다. CAD: 플라시보 또는 0.04 mg/kg ($n=2$), 0.05 mg/kg ($n=6$) 및 0.075 mg/kg ($n=18$)의 RUC-4를 SC 주사한 후 15분에, IPA는 각각 $14.6 \pm 11.7\%$, $53.6 \pm 17.0\%$, $76.9 \pm 10.6\%$ 및 $88.9 \pm 12.7\%$ 였다. RUC-4 혈액 수준은 IPA와 밀접한 상관관계가 있다. 아스피린은 IPA 또는 RUC-4 혈액 수준에 영향을 미치지 않았다. 그 결과를 도 5에 나타내었다.

[0103] 실시예 7. ST-상승 심근 경색(STEMI) 환자의 생체내 연구

[0104] 오픈 레이블, 투여량 증가, 제2상, CEL-02 임상시험은 1차 경피적 관상 동맥 중재술 (pPCI)을 구급차에서 받으며 아스피린과 티카그렐로 치료받는 STEMI 환자들을 대상으로 RUC-4의 약력학 (PD), 약동학 (PK), 안전성 및 내약성을 평가하기 위해 시작되었다. 네덜란드 세인트 앤토니우스 병원 니유웨긴에서 pPCI를 위해 제시하는 STEMI 환자는 관상동맥 조영술 전에 RUC-4의 단일 체중 조정 피하 주사를 받았다. 매 8명의 평가 가능한 환자를 평가한 후, 투여량을 증가시켜서 혈소판 억제에 대한 최적 투여량에 도달하였다. 모든 환자는 아스피린, 티카그렐라 및 분류되지 않은 헤파린(UFH)(5000IU)을 구급차에서 동시에 처치하였다. PCI 동안 추가 UFH는 ACT가 200 초(2500-5000IU) 이하일 때만 투여되었다. RUC-4 투여 전 그리고 15, 45, 60, 90, 120, 180, 및 240분 이후에 PD 및 PK에 대한 혈액 샘플을 채취하였다. 혈소판 억제는 프로테아제 활성화 수용체-1(PAR-1) 펩티드(iso-TRAP) 및 PAR-4 활성화 펩티드를 효능제로서 사용하고, 경구 P2Y₁₂ 억제제에 의한 혈소판 억제를 능가하는 VerifyNow P2Y₁₂ 분석 BASE 채널에 의해 측정하였다.

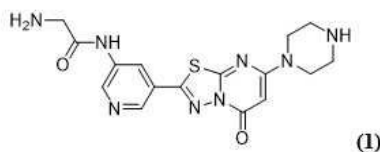
[0105] 실시예 8. 연구 결과

[0106] 생체내 연구 결과

[0107] 27명의 환자는 0.075 mg/kg ($n=8$), 0.090 mg/kg ($n=9$) 또는 0.11 mg/kg ($n=10$)의 투여량으로 RUC-4를 투여 받았다. RUC-4는 투여 후 15분에서 투여량-반응성 최대 혈소판 억제를 나타내었다(각각 평균 [SD] 83.7% [9.9%], 89.6% [6.6%], 및 92.5% [5.8%]). 투여 후 120분에서 혈소판 억제는 각각 17.9% (17%), 22.6% (32.9%) 및 31.6% (15.7%)였다. 그 결과는 도 1에도 나와있다. STEMI 환자를 대상으로 한 이 연구에서, 1회 투여량 피하 RUC-4는 15분 이내에 최대 혈소판 기능 억제의 투여량 의존적 반응을 유도하고, 120분 이내에 혈소판 기능의 투여량 의존적 복귀를 유도하였다.

[0108] 실시양태

[0109] 1. 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 유효량을 0.01 내지 0.3 mg/kg 범위의 투여량으로 이를 필요로 하는 대상에게 투여하는 것을 포함하는, 혈전성 장애를 치료 또는 예방하는, 방법



[0110]

[0111] 2. 제1 실시양태에 있어서, 상기 투여량은 0.05 내지 0.25 mg/kg 인, 방법.

[0112] 3. 상기 전 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여량은 0.075 mg/kg 내지 0.15 mg/kg 의 범위인, 방법.

[0113] 4. 상기 전 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여량은 0.09 mg/kg 내지 0.15 mg/kg 의 범위인, 방법.

[0114] 5. 상기 전 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 투여량은 0.1 mg/kg 내지 0.15 mg/kg 의 범위인, 방법.

[0115] 6. 상기 전 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 혈전성 장애는 심근경색인, 방법.

[0116] 7. 상기 전 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 혈전성 장애는 ST-상승 심근경색 (STEMI)인, 방법.

[0117] 8. 상기 전 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 주사에 의해 투여되는, 방법.

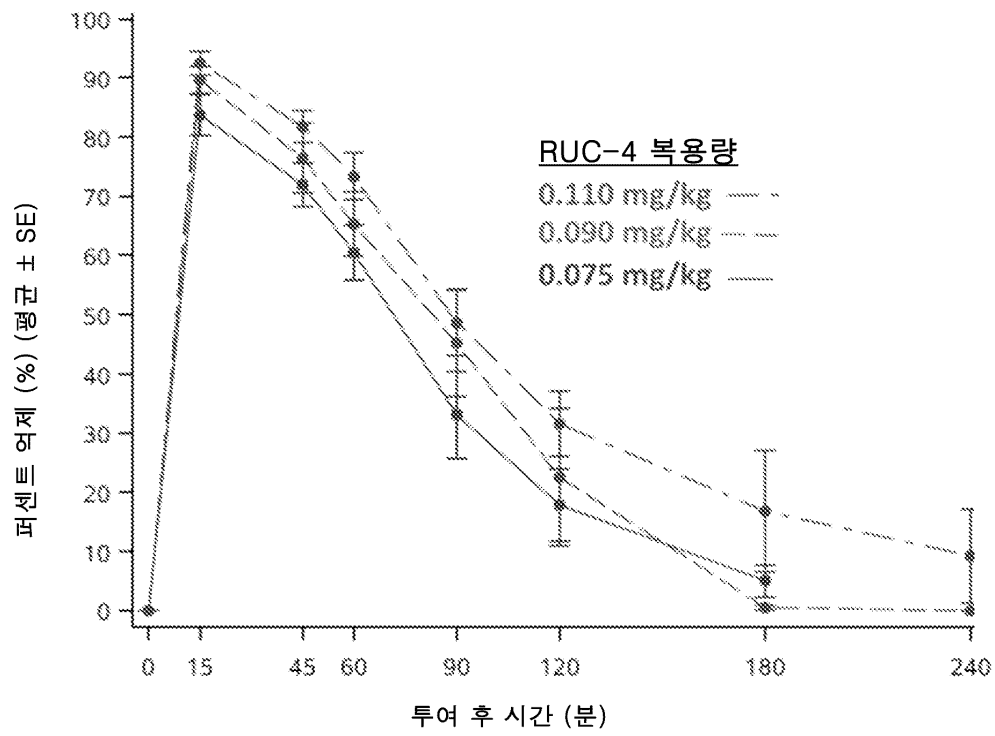
- [0118] 9. 제8 실시양태에 있어서, 상기 주사는 근육 주사인, 방법.
- [0119] 10. 제8 실시양태에 있어서, 상기 주사는 피하 주사인, 방법.
- [0120] 11. 제 8 내지 제 10 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 용액, 현탁액 또는 에멀전의 형태로 투여되는, 방법.
- [0121] 12. 제11 실시양태에 있어서, 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 용액의 형태로 투여되는, 방법.
- [0122] 13. 제12 실시양태에 있어서, 상기 용액 중 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 농도는 0.01 내지 100 mg/mL인, 방법.
- [0123] 14. 제13 실시양태에 있어서, 상기 농도는 약 10 mg/mL, 약 11 mg/mL, 약 12 mg/mL, 약 13 mg/mL, 약 14 mg/mL, 약 15 mg/mL, 약 16 mg/mL, 약 17 mg/mL, 약 18 mg/mL, 약 19 mg/mL, 약 20 mg/mL, 약 21 mg/mL, 약 22 mg/mL, 약 23 mg/mL, 약 24 mg/mL, 또는 약 25 mg/mL인, 방법.
- [0124] 15. 제11 및 제 12 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 용액은 아세트산, 염산, 시트르산, 글리세린 및 물 중 하나 이상을 추가로 포함하는, 방법.
- [0125] 16. 제8 내지 제 15 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여는 주사 후 $t = 0$, $t = 1$ 시간, $t = 1$ 일, $t = 3$ 일, 또는 $t = 1$ 개월에 대상에서 최소 주사 부위 반응을 초래하는, 방법.
- [0126] 17. 상기 전 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상은 혈전성 장애의 하나 이상의 증상을 경험하고, 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염은 상기 증상 발병 후 30분 내지 6시간 이내에 투여되는, 방법.
- [0127] 18. 제17 실시양태에 있어서, 상기 혈전성 장애는 STEMI이고, 증상이 흉통 또는 불편감, 숨가쁨, 현기증 또는 약간의 어지럼증, 오심 또는 구토, 발한, 심계항진, 및 불안 또는 졸음으로부터 선택되는, 방법.
- [0128] 19. 상기 전 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 관상 동맥 혈류를 적어도 부분적으로 회복시키거나 또는 유지하는 것을 포함하는, 방법.
- [0129] 20. 상기 전 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 바람직하게는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여 후 1 내지 5시간 이내에 심근경색 (TIMI) 프레임 카운트 또는 TIMI 유량에서 혈전용해의 개선을 달성하는 것을 포함하는, 방법.
- [0130] 21. 제20 실시양태에 있어서, 상기 치료는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여 후 바람직하게는 1 내지 5 시간 이내에 적어도 5의 TIMI 프레임 카운트 또는 TIMI 흐름의 개선을 달성하는 것을 포함하는, 방법.
- [0131] 22. 상기 전 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 바람직하게는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여 후 1 내지 5시간 이내에 안정한 혈소판 계수를 유지하는 것을 포함하는, 방법.
- [0132] 23. 상기 전 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여 후 바람직하게는 5 내지 90분 (예를 들어, 15분) 내에 80% 이상 혈소판 응집 억제를 달성하는 것을 포함하는, 방법.
- [0133] 24. 상기 전 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 바람직하게는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여 후 1 내지 5시간 내에 개선된 ST 편차 분해능 (기준선에 비해 70% 이상)을 달성하는 것을 포함하는, 방법.
- [0134] 25. 상기 전 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 단일 피하 주사 후 잔류 ST 편차의 감소를 달성하는 것을 포함하는, 방법.
- [0135] 26. 상기 전 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 단일 피하 주사 후 모든 원인 사망, 재발성 심근경색 (MI), 긴급 표적 혈관 재생술(TVR) 또는 정맥내(IV) α IIb β 3길항제 또는 IV P2Y12 길항제의 맹검 베일아웃 (bail-out) 용도의 복합 개선을 달성하는 것을 포함하는, 방법.
- [0136] 27. 상기 전 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 단일 피하 주사 후 감소된 급성 스텐트 혈전증을 달성하는 것을 포함하는, 방법.
- [0137] 28. 상기 전 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의

투여 후 30일 이내에 대상에서 사망의 발생이 없음을 달성하는 것을 포함하는, 방법.

- [0138] 29. 상기 전 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여 후 30일 이내에 대상에서 뇌졸중의 발생이 없음을 달성하는 것을 포함하는, 방법.
- [0139] 30. 상기 전 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여 후 30일 이내에 대상에서 심근 경색 (MI)의 재발이 없음을 달성하는 것을 포함하는, 방법.
- [0140] 31. 상기 전 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여 후 24시간까지 대상에서 급성 스텐트 혈전증이 없음을 달성하는 것을 포함하는, 방법.
- [0141] 32. 상기 전 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여 후 30일 이내에 대상에서 심부전의 새로운 발병 또는 심부전에 대한 재입원이 없음을 달성하는 것을 포함하는, 방법.
- [0142] 33. 상기 전 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 치료는 상기 화합물 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여 후 24시간에 정상 상한치의 10배 미만의 고감도 심장 트로포닌 T (hs-cTnT)를 달성하는 것을 포함하는, 방법.
- [0143] 34. 상기 전 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 제2 투여량의 화합물 (1) 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0144] 35. 상기 전 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상에게 P2Y12 억제제, 예를 들어 티카젤리, 프라수그렐 또는 클로피도그렐을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0145] 36. 제34 실시양태에 있어서, 상기 대상에게 아스피린을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0146] 37. 제35 실시양태에 있어서, 상기 대상에게 아스피린 및 P2Y12 억제제를 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0147] 38. 제35 실시양태에 있어서, 상기 대상에게 아스피린, P2Y12 억제제 및 헤파린을 투여하는 것을 포함하는, 방법.
- [0148] 39. 상기 전 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상은 예를 들어, 증상의 발병 전에, 또는 증상의 발병 후지만 상기 투여 전에, 아스피린을 투여 받는, 방법.
- [0149] 40. 제34 실시양태에 있어서, 상기 대상에게 헤파린을 투여하는 것을 추가로 포함하는, 방법.
- [0150] 41. 상기 전 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상은 관상 동맥 질환의 병력을 갖는, 방법.
- [0151] 42. 상기 전 실시양태 중 어느 하나에 있어서, 상기 대상은 안정한 관상 동맥 질환을 갖는, 방법.

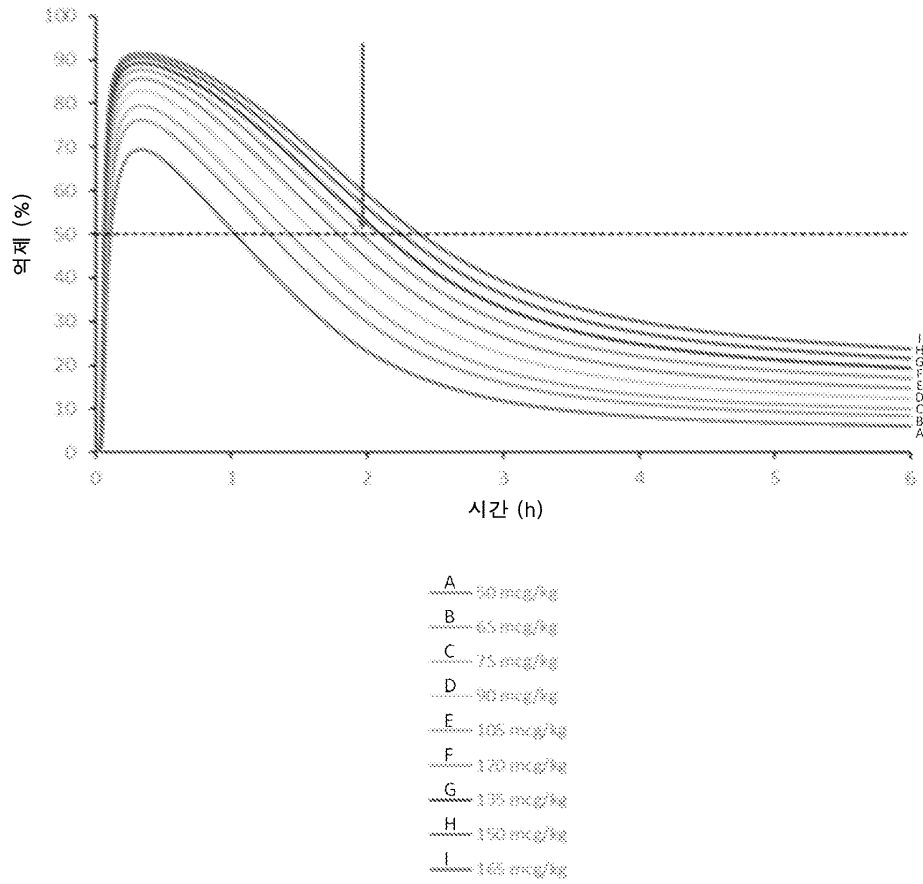
도면

도면1

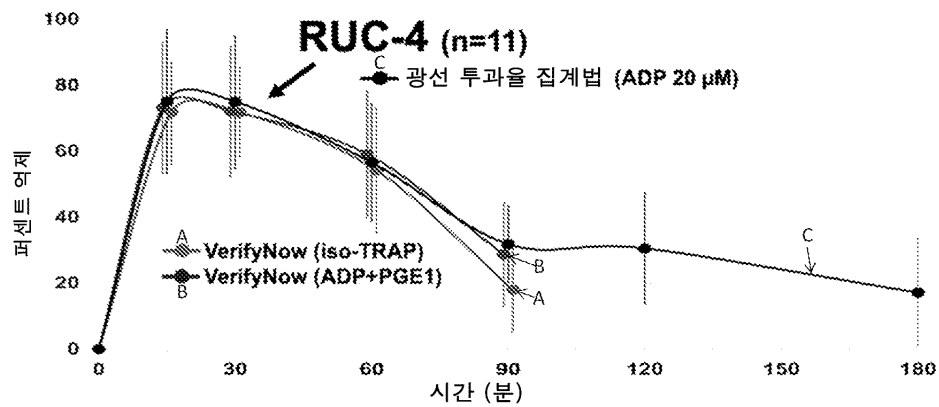


도면2

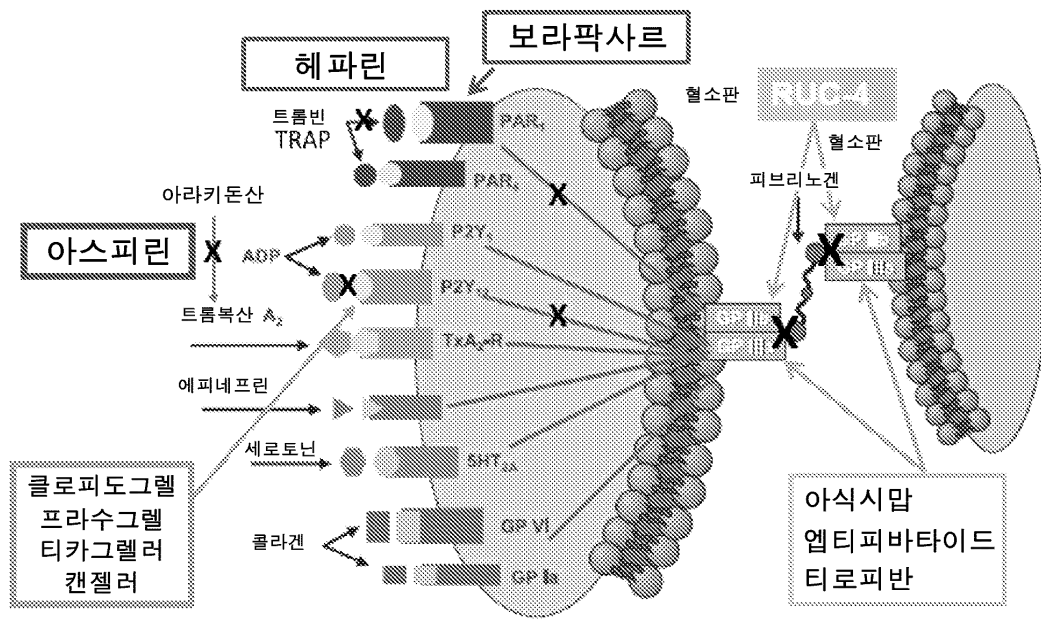
복용량 수준에 따른 RUC-4에 대한 평균 모의 응답-시간 관계
(체중 94.3kg의 피험자에 대해)



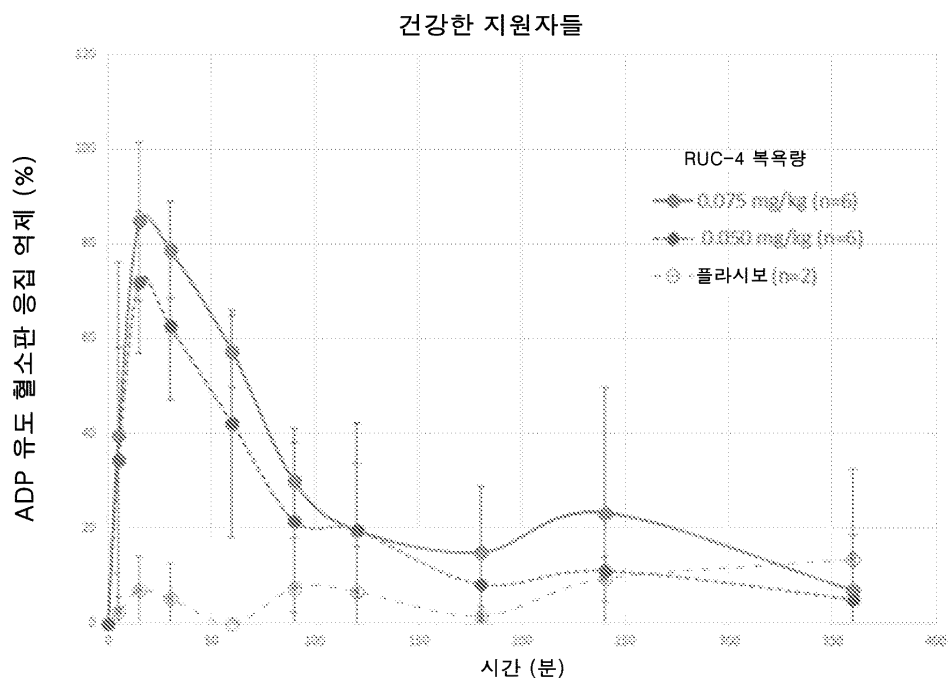
도면3



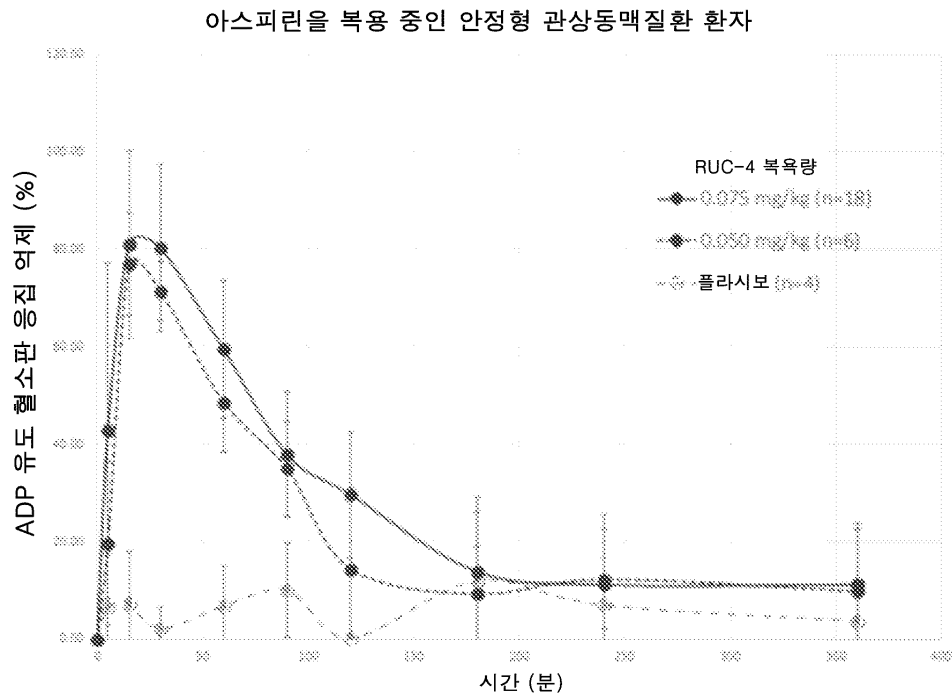
도면4



도면5a



도면5b



도면6

